



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108295221 B

(45) 授权公告日 2020.11.20

(21) 申请号 201810344488.8

审查员 萧金仪

(22) 申请日 2018.04.17

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108295221 A

(43) 申请公布日 2018.07.20

(73) 专利权人 北京中医药大学东方医院

地址 100078 北京市丰台区方庄芳星园一
区6号

(72) 发明人 陈志刚 陈路

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限

公司 11002

代理人 王文君 陈征

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种治疗帕金森病的中药组合物及其制备
方法与应用

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗帕金森病的中药组合物及其制备方法与应用。该治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括枸杞子5-30份,五味子5-30份,沙苑子5-30份,楮实子5-30份,肉苁蓉10-30份,天麻5-20份,山萸肉10-30份,黄精10-20份,灵芝10-20份,片姜黄10-20份。本发明基于祖国医学对帕金森病发病机理的认识及治疗原则,参考现代药理研究成就根据补肾益髓配以活血熄风的组方原则而成。本发明药物组合物是纯中药制剂,可改善帕金森病患者的运动症状及非运动症状,尤其针对抗帕金森病西药对非运动症状治疗的局限性,该药物组合物可明显改善患者疲乏、便秘等非运动症状,无毒性药物,适合长期服用。

1. 一种治疗帕金森病的中药组合物,其特征在于,以重量份计组成为:枸杞子5-30份,五味子5-30份,沙苑子5-30份,楮实子5-30份,肉苁蓉10-30份,天麻5-20份,山萸肉10-30份,黄精10-20份,灵芝10-20份,片姜黄10-20份。

2. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于,以重量份计组成为:枸杞子10-25份,五味子15-25份,沙苑子10-25份,楮实子15-25份,肉苁蓉20-25份,天麻10-15份,山萸肉12-20份,黄精12-18份,灵芝12-18份,片姜黄10-15份。

3. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于,以重量份计组成为:枸杞子12份,五味子15份,沙苑子12份,楮实子20份,肉苁蓉20份,天麻12份,山萸肉15份,黄精15份,灵芝15份,片姜黄10份。

4. 一种中药制剂,由权利要求1-3任一项所述中药组合物单独制成,或由所述中药组合物与药学上可用的载体或辅料制成。

5. 根据权利要求4所述的中药制剂,其特征在于,所述制剂包括汤剂、片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、冲剂、口服液。

6. 根据权利要求4所述的中药制剂,其特征在于,所述制剂为丸剂,制备方法包括按照配比称取所述组合物各成分,然后干燥、粉碎成细粉,过筛,混匀,制得药物组合物;向所述药物组合物中加入适量的炼蜜,充分混匀,使其软硬适宜,制丸即得。

7. 根据权利要求6所述的中药制剂,其特征在于,所述制剂为丸剂,其中使用的炼蜜为荆花蜜。

8. 权利要求1-3任一项所述中药组合物或权利要求4-7任一项所述中药制剂在制备用于治疗帕金森病的药物中的应用。

一种治疗帕金森病的中药组合物及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域,具体涉及一种治疗帕金森病的中药组合物及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,在我国65岁以上人群的患病率为1700/10万,并随年龄增长而升高,给家庭和社会带来沉重的负担。目前帕金森病主要集中于药物治疗和手术治疗,手术治疗有一定的适应症,且费用较高,药物治疗为帕金森病的主要治疗方法。多巴丝肼片、卡左双多巴控释片、盐酸普拉克索片、吡贝地尔缓释片、恩他卡朋片、盐酸司来吉兰片等帕金森病药物治疗普遍用于临床,目前的药物治疗存在疗效不甚满意、运动波动、左旋多巴蜜月期短、副反应较大,手术治疗有一定的局限性,现行方法对非运动症状疗效差,中药治疗具有自身优势,从多层面入手,缓解运动及非运动症状。

[0003] 中国专利CN2007100547916公开了一种治疗帕金森病的中药制剂,由熟地20~30g、枸杞15~20g、人参8~10g、丹参20~30g、血竭10~15g、水蛭8~12g、天麻15~20g、钩藤20~30g、胆南星10~12g、泽泻12~15g、青木香10~15g、沉香8~10g、苏合香8~10g组成;中国专利CN2007100763667公开了治疗帕金森的中药制剂以红参、银杏叶、枸杞子、刺五加、五味子、制首乌、钩藤、生牡蛎、丹参、夏天无为原料制成的药剂;中国专利2008101116349由熟地10~20克,白芍15~25克,赤芍10~20克,当归20~30克,鸡血藤10~15克,桃仁5~15克,党参10~15克,天麻10~20克,黄芪10~15克,珍珠母5~10克,钩藤15~25克,丹参20~25克,红花15~20克,生地10~20克,苏木15~20克,竹沥10~15克组成,是一种治疗帕金森病的中药组合物;中国专利2013105844204公开了一种治疗帕金森病的中药组合物,由天麻1~10份、钩藤10~15份、全蝎2~5份、地龙5~15份、蝉蜕3~10份、僵蚕1~10份、人参5~10份、黄芪10~60份、鸡血藤10~30份、龟甲15~30份、鹿角胶5~10份、补骨脂6~15份、三七1~10份、川芎3~10份、丹参5~15份组成,该组合物对因脑髓与肝、脾、肾等脏器受损而引发的帕金森病应用临床有效。

[0004] 目前临床上治疗帕金森病的中药组合物,多基于传统中医颤证的病机认识,以柔肝熄风、重镇熄风、活血熄风、益气养肝等方法以止颤,治疗以治标为主,未注意到帕金森病除震颤外,还有运动迟缓、肌强直、二便障碍、疲乏、疼痛、泌汗障碍、情绪情感及认知下降等临床症状。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种治疗帕金森病的中药组合物及其制备方法与应用。本发明基于祖国医学对帕金森病发病机理的认识及治疗原则,参考现代药理研究成就,根据补肾益髓配以活血熄风的组方原则而成。帕金森病患者伎巧不能,神机失用,二便失司,多与肾相关,且肾为先天之本,与衰老、遗传疾病等密切相关,故帕金森患者多肾虚髓减为其核

心病机,本发明以补肾益髓为法,配以活血熄风,标本同治,改善症状。

[0006] 本发明技术方案如下:

[0007] 一种治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括:枸杞子5-30份,五味子5-30份,沙苑子5-30份,楮实子5-30份,肉苁蓉10-30份,天麻5-20份,山萸肉10-30份,黄精10-20份,灵芝10-20份,片姜黄10-20份。

[0008] 优选地,所述治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括:枸杞子10-25份,五味子15-25份,沙苑子10-25份,楮实子15-25份,肉苁蓉20-25份,天麻10-15份,山萸肉12-20份,黄精12-18份,灵芝12-18份,片姜黄10-15份。

[0009] 进一步优选地,所述治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括:枸杞子12份,五味子15份,沙苑子12份,楮实子20份,肉苁蓉20份,天麻12份,山萸肉15份,黄精15份,灵芝15份,片姜黄10份。

[0010] 上述中药组合物可按本领域常规方法制备。例如按照配比称取各成分,然后干燥、粉碎成细粉,过筛,混匀,即得。

[0011] 进一步地,本发明还提供一种中药制剂,由上述治疗帕金森病的中药组合物单独制成,或由上述治疗帕金森病的中药组合物与药学上可用的载体或辅料制成。

[0012] 所述制剂包括汤剂、片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、冲剂、口服液等。

[0013] 所述药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体,选自填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助悬剂、润湿剂、色素、香精、溶剂、表面活性剂或矫味剂中的一种或几种。

[0014] 所述填充剂选自淀粉、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、微晶纤维素或葡萄糖等;

[0015] 所述粘合剂选自纤维素衍生物、藻酸盐、淀粉、水、糊精、明胶或聚乙烯吡咯烷酮等;

[0016] 所述崩解剂选自微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素或交联羧甲基纤维素钠;

[0017] 所述润滑剂选自硬脂酸、聚乙二醇、碳酸钙、碳酸氢钠、微粉硅胶、滑石粉或硬脂酸镁;

[0018] 所述助悬剂选自微粉硅胶、蜂蜡、纤维素、固态聚乙二醇;

[0019] 所述润湿剂选自甘油、吐温-80、乙氧基氢化蓖麻油或卵磷脂;

[0020] 所述溶剂选自乙醇、液态聚乙二醇、异丙醇、吐温-80、甘油、丙二醇或植物油,所述植物油选自大豆油、蓖麻油、花生油、调和油等;

[0021] 所述表面活性剂选自十二烷基苯磺酸钠、硬脂酸、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、脂肪山梨坦或聚山梨酯(吐温)等;

[0022] 所述矫味剂选自阿斯巴甜、蔗糖素、香精、甜菊素、安赛蜜、柠檬酸或糖精钠。

[0023] 上述中药制剂可按本领域常规方法制备。例如按照配比称取所述组合物各成分,然后干燥、粉碎成细粉,过筛,混匀,制得药物组合物;向所述药物组合物中加入药学上可接受的载体和/或辅料(赋形剂),采用现有技术方法可制成临床可接受的任何剂型。

[0024] 在本发明一种具体实施方式中,所述制剂为蜜丸剂,制备方法包括向所述药物组合物中加入适量的炼蜜,充分混匀,使其软硬适宜,制丸即得。

[0025] 其中使用的炼蜜优选为荆花蜜。

- [0026] 本发明所用原料均可市售购得,或按本领域常规方法制备。
- [0027] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可以相互组合,即得本发明各较佳实例。
- [0028] 本发明还包括所述中药组合物或中药制剂在制备用于治疗帕金森病的药物中的应用。
- [0029] 本发明中药组合物,方中楮实子善补肝肾之阴,《本草新编》曰楮实子为“补阴妙品,益髓神药”,肉苁蓉可补肾助阳,润肠通便,其味甘能补,甘温助阳,质润滋养,咸以入肾,为补肾阳,益精血之良药。两药合用以治下元虚衰之本,有益精生髓、阴阳双补之功,可助肾作强,于精细动作方面强化了肾官之职,共为君药。方中枸杞子为平补肾精肝血之品,善补肝阴,以之为引,助肾阴化肝阴,以濡养周身经脉,筋骨同养;五味子收敛固涩,益气生津,补肾宁心,兼止遗泄;沙苑子甘温补益,兼具涩性,可补肾固精,并以收涩见长;三味种子类药物相配可温补肝肾,固精,缩尿,助腰膝,益气力。山萸肉可补益肝肾,收敛固涩,于补益之中又具封藏之功,又为固精止遗之要药,其味酸微温质润,其性温而不燥,补而不峻,为平补阴阳之要药;黄精滋阴益气,由阴引阳,气阴双补,与山萸肉合用,以赞育先天之法助内源气血生化,以肾水充养脾土。上药合用,共奏填精髓、益气血、和阴阳、内补肝肾、外壮四体筋骨之效,助君药滋阴温阳补肾之力,同属臣药。天麻可息风止痉,平抑肝阳,祛风通络,兼治筋骨疼痛,风湿痹痛,关节屈伸不利,以使补中寓泻,补而不腻,此二者行气走窜,理气通痹,兼除肢体屈伸不利之标;片姜黄既入血分又入气分,能活血行气止痛,尤长于行肢臂而除痹痛;灵芝归心肺肝肾经,具有补心血,益心气,安心神,平肝纳气,平喘纳肾之功,补中调和,三药合用,活血熄风,共为佐使药。以上诸药相配成方,共奏补肾益髓、活血熄风之功。
- [0030] 本发明药物组合物是纯中药制剂,可改善帕金森病患者的运动症状及非运动症状,尤其针对抗帕金森病西药对非运动症状治疗的局限性,该药物组合物可明显改善患者疲乏、便秘等非运动症状,无毒性药物,适合长期服用。

附图说明

- [0031] 图1和图2分别表示实验例1中海马免疫组化染色($\times 400$ 倍)和黑质免疫组化染色。

具体实施方式

- [0032] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件者,按照本领域内的文献所描述的技术或条件,或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可通过正规渠道商购买得到的常规产品。
- [0033] 实施例1
- [0034] 一种治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括:枸杞子12份,五味子15份,沙苑子12份,楮实子20份,肉苁蓉20份,天麻12份,山萸肉15份,黄精15份,灵芝15份,片姜黄10份。
- [0035] 取上述中药组合物适量,按常规方法加水煎煮,浓缩成汤剂,每mL汤剂相当于含生药4g。
- [0036] 实施例2
- [0037] 取实施例1中药组合物适量,按常规方法加水煎煮,浓缩后加适量药用辅料制成颗

粒剂,每1g颗粒剂相当于含生药6g。

[0038] 实施例3

[0039] 一种治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括:枸杞子5份,五味子5份,沙苑子5份,楮实子5份,肉苁蓉10份,天麻5-20份,山萸肉10份,黄精10份,灵芝10份,片姜黄10份。

[0040] 按照上述配比称取所述组合物各成分,然后干燥、粉碎成细粉,过筛,混匀,制得药物组合物;加入适量的荆花蜜,充分混匀,使其软硬适宜,制丸即得。

[0041] 实施例4

[0042] 一种治疗帕金森病的中药组合物,以重量份计包括:枸杞子30份,五味子30份,沙苑子30份,楮实子30份,肉苁蓉30份,天麻20份,山萸肉30份,黄精20份,灵芝20份,片姜黄20份。

[0043] 按照上述配比称取所述组合物各成分,然后干燥、粉碎成细粉,过筛,混匀,制得药物组合物;加入药学上可接受的载体和/或辅料(赋形剂),采用现有技术方法制成临床可接受的任何剂型。

[0044] 实验例1

[0045] 1.材料

[0046] 1.1药品

[0047] 实施例1制备的汤剂。

[0048] 美多芭:由左旋多巴200mg/苄丝肼50mg组成,国药准字H10930198,上海罗氏制药有限公司。

[0049] 1.2动物

[0050] C57BL/6小鼠,♂,8周龄,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号:SCXK(京)2012-0001。

[0051] 2.方法与结果

[0052] 2.1体重及外观行为表现

[0053] 按随机数字表分为模型组、空白组、中药组、西药组。模型组、中药组、西药组分别以1.25%氯仿及4%羧甲基纤维素溶解鱼藤酮(rotenone,RT)配制鱼藤酮终浓度为0.625mg/ml,以5mg/kg/d小剂量灌胃给药模拟PD,每周灌胃7天,连续造模6周后评估爬杆试验、悬挂试验、游泳试验。行为学测试验证模型有行为学改变者,继续给予鱼藤酮灌胃10周。空白组给予氯仿及羧甲基纤维素的溶解剂,终浓度为0.625mg/ml,模拟PD的同等剂量5mg/kg/d灌胃给药。

[0054] PD造模成功后,中药组给予实施例1制备的汤剂,灌胃10周。西药组给予美多芭,灌胃10周。药物干预按照人与小鼠体表面积换算:

[0055]
$$d_B = d_A \times \frac{R_B}{R_A} \times \left(\frac{W_A}{W_B}\right)^{\frac{1}{3}}$$

[0056] 其中,d_B是欲求算的小鼠公斤体重剂量,d_A是已知人的公斤体重剂量,W_A、W_B是已知人和小鼠的体重,R_A、R_B是体型系数(R_A=0.1,R_B=0.09)。

[0057] 中药成人每日剂量为日一剂,西药成人每日剂量为250mg Tid,成人体重按60kg计算。

[0058] 鱼藤酮造模,帕金森模型组小鼠体重增长较空白组增长缓慢,2组体重比较无统计学差异($P>0.05$)。造模6周模型组小鼠可见活动减少,逃避反应慢,毛色枯槁,掺杂白色毛发,空白组毛色润泽,未见白色毛发;给予药物治疗后,部分小鼠活动较前增多,毛色仍枯槁,无改变。结果见表1-1。

[0059] 表1-1空白组及模型组小鼠各时点体重变化单位:g

		造模前1天	造模1个月	造模2个月	造模3个月	取材前
[0060]	空白组	20.52±0.99	22.47±1.08	25.22±0.94	27.44±1.02	29.65±1.61
	模型组	20.63±1.18	22.19±0.93	24.00±1.05	25.64±0.87	27.75±1.01

[0061] 2.2自主活动测试

[0062] 采用程控自主活动箱计数小鼠黑暗环境下自主活动次数,计数5分钟,测试3次,取平均值,模型组小鼠自主活动计数与空白组比较有统计学差异,实施例1组、美多芭组自主活动次数与模型组比较有统计学差异($P<0.05$) (见表1-2)。

[0063] 表1-2各组小鼠自主活动计数比较单位:次

		空白组	模型组	中药组	西药组
[0064]	自主活动计数	160.15±45.60	102.44±46.88	161.12±58.69	140.21±52.36
	Z 值	7.7601		7.7975	4.8371
[0065]	P 值	0.0053 $\Delta\Delta$		0.0052 $\Delta\Delta$	0.0421 Δ

[0066] 2.3脑组织 α -synuclein阳性细胞表达

[0067] 如图1(海马免疫组化染色, $\times 400$ 倍)和图2(黑质免疫组化染色, $\times 400$ 倍)所示,

[0068] 模型组小鼠脑片中 α -synuclein蛋白表达强度有不同程度增加,尤其是原先分布较少的黑质等大脑深部核团,呈现明显增加趋势。模型组小鼠海马(图1)、黑质(图2) α -syn阳性细胞和纤维的光密度与空白组相比有统计学差异($P<0.05$);西药组(美多芭)及中药组(实施例1)小鼠海马、黑质 α -syn阳性细胞和纤维的光密度与模型组相比有统计学差异($P<0.05$)。

[0069] 3.结论

[0070] 本发明可改善帕金森模型小鼠的肢体灵活程度,可能是通过下调脑组织神经元中 α -syn的表达改善临床症状。

[0071] 实验例2

[0072] 方法

[0073] 纳入帕金森病患者60例,随机分为治疗组和对照组,每组各30例患者。60例患者均给予抗PD西药治疗,治疗组在原有抗PD西药治疗基础上加用实施例2颗粒剂治疗(早晚各1袋冲服,每袋24.3g,每1g含生药6g)。分别于入组时、治疗1个月、治疗3个月不同时点进行观察。

[0074] 结果

[0075] 1) 帕金森病运动功能评定量表(见表2-1)

[0076] 表2-1治疗前后MDRSPD分值(分; $\bar{x} \pm s$)

组别	入组时	1 个月	3 个月	Z 值	P 值
治疗组	21.83±6.63	19.67±5.94	17.67±5.68	6.0004	0.0498*
[0077] 对照组	21.57±6.03	20.40±5.59	19.23±5.30	2.4226	0.2978
Z 值	0.0265	0.1601	1.0458		
P 值	0.8706	0.6891	0.3065		

[0078] 注:*P<0.05,**P<0.01

[0079] 2) 统一帕金森病评定量表(见表2-2)

[0080] 表2-2治疗前后UPDRS分值(分; $\bar{x} \pm s$)

组别	入组时	1 个月	3 个月	Z 值	P 值
治疗组	30.57±13.73	28.43±13.34	23.10±11.94	4.5513	0.1027
[0081] 对照组	31.07±13.35	30.17±13.09	29.63±13.13	0.3285	0.8485
Z 值	0.0526	0.2995	3.8729		
P 值	0.8186	0.5842	0.0491*		

[0082] 注:*P<0.05,**P<0.01

[0083] 3) 非运动症状30题(见表2-3)

[0084] 表2-3治疗前后非运动症状30题分值(分; $\bar{x} \pm s$)

组别	入组时	1 个月	3 个月	Z 值	P 值
治疗组	10.00±3.88	8.93±3.56	7.37±3.07	8.2705	0.0160*
[0085] 对照组	9.70±3.72	9.60±3.54	9.33±3.31	0.0802	0.9607
Z 值	0.0601	0.5743	5.7748		
P 值	0.8064	0.4485	0.0163*		

[0086] 注:*P<0.05,**P<0.01

[0087] 4) 患者治疗药物加减情况(见表2-4)

[0088] 表2-4 2组治疗期间抗PD西药加减情况

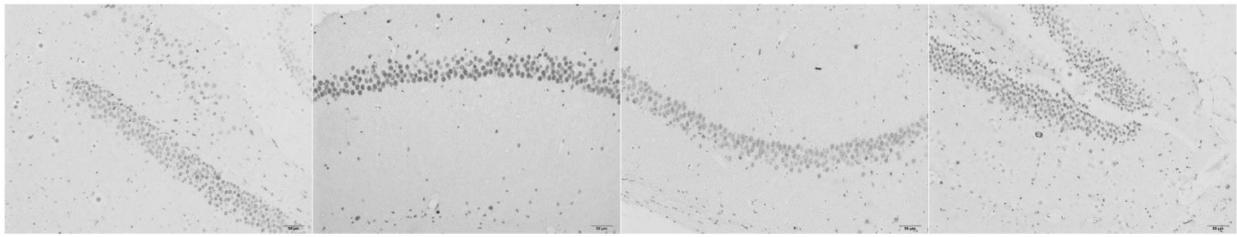
组别	药量无变化	减少药量	增加药量	χ^2 值	P 值
[0089] 治疗组	20 (66.7%)	8 (26.7%)	2 (6.6%)	5.5529	0.0184*
对照组	16 (53.3%)	0	14(46.7%)		

[0090] 注:*P<0.05,**P<0.01

[0091] 结论

[0092] 本发明可改善患者的运动症状及非运动症状,合并用药可延缓西药加量的时间,具有一定临床疗效。

[0093] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。



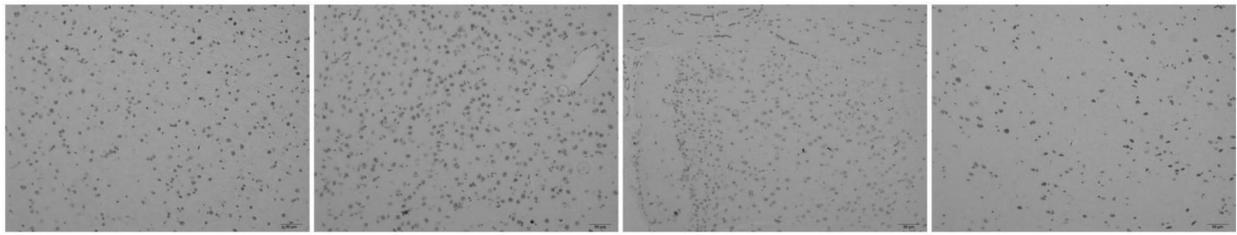
空白组

模型组

西药组

中药组

图1



空白组

模型组

西药组

中药组

图2