



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104147394 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201410427449. 6

(22) 申请日 2014. 08. 27

(71) 申请人 中国科学院昆明植物研究所
地址 650201 云南省昆明市蓝黑路 132 号

(72) 发明人 胡江苗 杨柳 徐顶巧 高巍
董发武 周俊 刘玉清

(74) 专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务
所(普通合伙) 53108
代理人 马晓青

(51) Int. Cl.

A61K 36/8988(2006. 01)

A23L 1/29(2006. 01)

A61P 25/20(2006. 01)

A61P 37/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种铁皮石斛复方制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种铁皮石斛复方制剂,其制备方法,以及其在制备促进睡眠的药品或保健品中的应用。本发明公开的复方制剂是由铁皮石斛、天麻为主成分,配以柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子等药材组成,制成粉剂、浸膏剂或者配以药学上可以接受的辅料或辅助性成分制备而成的制剂。本发明铁皮石斛复方制剂能有效促进睡眠、改善睡眠状态,增强免疫力,疗效确切,无成瘾性、无依赖性、无毒副作用。

1. 一种铁皮石斛复方制剂,按重量百分比该复方制剂由以下组分组成,且各组分的总和等于 100%,

铁皮石斛	10 % ~ 50 %
天麻	10 % ~ 50 %
柏子仁	5 % ~ 30 %
酸枣仁	5 % ~ 30 %
首乌藤	5 % ~ 30 %
枸杞子	5 % ~ 30 %。

2. 如权利要求 1 所述的一种铁皮石斛复方制剂,其特征在于该复方制剂是由所述各组分直接粉碎而成的粉剂,或所述各组分经由水或有机溶剂提取得到的浸膏剂,或由重量百分比为 10%~90%的所述各组分的提取物与 90%~10%的药物辅料或辅助性成分制备而成的药物制剂。

3. 如权利要求 1 所述的一种铁皮石斛复方制剂,其特征在于:所述的铁皮石斛各组分提取物的干燥浸膏每 100 克含多糖大于 10 克,每 100 克含天麻素大于 0.05 克。

4. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的复方制剂在制备促进睡眠或 / 和治疗睡眠障碍的药物中的应用。

5. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的复方制剂在制备促进睡眠或 / 和治疗睡眠障碍的保健品中的应用。

6. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的复方制剂在制备增强免疫力的保健品中的应用。

7. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的复方制剂的制备方法,其特征在于该方法包括下述步骤:

a、将铁皮石斛、天麻、柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子直接打粉得粉末;或将上述药材粉碎后用热水浸泡提取,所得水提液回收水后得复方提取物浸膏;或将上述药材粉碎后用 20%~95%乙醇回流提取,所得提取液回收溶剂后得复方提取物浸膏;

b、将 a 所得复方药材粉末或提取物浸膏加入药学上可接受的辅料或辅助性成分制备成药学上的常用制剂。

8. 如权利要求 2 所述的一种铁皮石斛复方制剂,其特征在于:所述的粉剂是指药物经粉碎至 300 目以上的超细粉。

9. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的复方制剂的制备方法,其特征在于该方法包括下述步骤:

铁皮石斛、天麻、柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子打 100 目粉,用水或有机溶剂提取得到药物组合物浸膏,再加入药学上可接受的载体制成颗粒剂,将颗粒剂装入空胶囊中即得胶囊剂,将颗粒剂压成片即得片剂,片剂外进行薄膜包衣即得包衣片;药物组合物提取物浸膏加入稀释剂并定容即得酏剂及口服液;药物组合物用 70%乙醇灭菌,进行超微粉碎即得粉剂。

一种铁皮石斛复方制剂及其制备方法

技术领域：

[0001] 本发明属于药物制备技术领域。具体的说本发明涉及铁皮石斛复方制剂及其制备方法。

背景技术：

[0002] 睡眠障碍乃至失眠是现代人群常见的一种疾病，是对睡眠时间或睡眠质量不满足而影响日常工作生活的一种主观体验。睡眠障碍有短暂性的，也有长期的，随着社会节奏加快，精神压力增大，睡眠障碍的发病率呈急剧上升趋势。长期的睡眠障碍会影响人们的脑功能以及血压，需要药物调理与保健干预。同时，睡眠对于人体的免疫力也有着非常重要的作用，研究表明，剥夺睡眠者，其体内 NK 细胞值显著降低，免疫力下降；长期睡眠障碍人群，其免疫力普遍偏低。目前常用的治疗睡眠障碍的药物主要为合成化学药物，如苯二氮卓类镇静安眠药，这类药物具有一定的成瘾性和副作用，对于长期应用尚有一些限制。而中药治疗睡眠障碍由于其成分多样，作用靶点多重，相对毒副作用低的特点近来日益被人们所重视。

[0003] 铁皮石斛药用历史悠久，《中国药典》2010 年版一部记录铁皮石斛益胃生津，滋阴清热。天麻也是一种名贵的中药材，具有保护神经细胞，抗惊厥，镇静，催眠等作用。此二味中药皆为兰科常见药用植物，二者合用，配以柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子等药材，功能滋阴清热，宁心安神，具有促进睡眠作用，用于睡眠障碍治疗及辅助保健。同时，铁皮石斛、天麻、枸杞等富含多糖，已被证明能够增强人体免疫力，复方使用，能够达到促进改善睡眠以增强人体免疫力的作用。

[0004] 目前，关于铁皮石斛复方制剂的研究与开发主要在利用铁皮石斛多糖的免疫力增强作用上，多与西洋参等配伍使用，用于增强人体免疫力，未见利用铁皮石斛组方从改善睡眠角度进一步激发人体免疫力增强的复方制剂报道。

发明内容：

[0005] 本发明要解决的技术问题是提供一种铁皮石斛与天麻为主的复方组合物，本发明从睡眠改善角度出发，利用铁皮石斛滋阴的功效，配合使用天麻这一传统平肝熄风中药，再加上柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子等养阴安神药物，改善睡眠以激发人体免疫力的提升，同时借助铁皮石斛、天麻、枸杞多糖的功效，达到内外兼修，增强人体免疫力的目的。本发明首次以铁皮石斛组方进行促进睡眠产品开发，得到有效促进睡眠、提高免疫力的保健药用产品。

[0006] 为了实现本发明的上述目的，本发明提供了如下技术方案：

[0007] 一种铁皮石斛复方制剂，按重量百分比该复方制剂由以下组分组成，且各组分的总和等于 100%，

[0008]

铁皮石斛	10 % ~ 50 %
天麻	10 % ~ 50 %
柏子仁	5 % ~ 30 %
酸枣仁	5 % ~ 30 %
首乌藤	5 % ~ 30 %
枸杞子	5 % ~ 30 %。

[0009] 如所述的一种铁皮石斛复方制剂,该复方制剂是由所述各组分直接粉碎而成的粉剂,或所述各组分经由水或有机溶剂提取得到的浸膏剂,或由重量百分比为 10%~90%的所述各组分的提取物与 90%~10%的药物辅料或辅助性成分制备而成的药物制剂。

[0010] 如所述的一种铁皮石斛复方制剂,所述的铁皮石斛各组分提取物的干燥浸膏每 100 克含多糖大于 10 克,每 100 克含天麻素大于 0.05 克。

[0011] 所述的复方制剂在制备促进睡眠或 / 和治疗睡眠障碍的药物中的应用。

[0012] 所述的复方制剂在制备促进睡眠或 / 和治疗睡眠障碍的保健品中的应用。

[0013] 所述的复方制剂在制备增强免疫力的保健品中的应用。

[0014] 所述的复方制剂的制备方法,该方法包括下述步骤:

[0015] a、将铁皮石斛、天麻、柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子直接打粉得粉末;或将上述药材粉碎后用热水浸泡提取,所得水提液回收水后得复方提取物浸膏;或将上述药材粉碎后用 20%~95%乙醇回流提取,所得提取液回收溶剂后得复方提取物浸膏;

[0016] b、将 a 所得复方药材粉末或提取物浸膏加入药学上可接受的辅料或辅助性成分制备成药学上的常用制剂。

[0017] 如所述的一种铁皮石斛复方制剂,所述的粉剂是指药物经粉碎至 300 目以上的超细粉。

[0018] 所述的复方制剂的制备方法,该方法包括下述步骤:

[0019] 铁皮石斛、天麻、柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子等药材打 100 目粉,用水或有机溶剂提取得到药物组合物浸膏,再加入药学上可接受的载体制成颗粒剂,将颗粒剂装入空胶囊中即得胶囊剂,将颗粒剂压成片即得片剂,片剂外进行薄膜包衣即得包衣片;药物组合物提取物浸膏加入稀释剂并定容即得酏剂及口服液;药物组合物用 70%乙醇灭菌,进行超微粉碎即得粉剂。

[0020] 本发明公开的铁皮石斛复方制剂是由铁皮石斛、天麻、柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子组成,由这些药材采用微粉技术直接粉碎成的粉剂;或经由水或有机溶剂提取得到的浸膏剂;或由重量百分比为 10%~90%的复方提取物与 90%~10%辅料或辅助性成分制备而成的药物制剂。其中复方构成为铁皮石斛 10%~50%,天麻 10%~50%,柏子仁 5%~30%、酸枣仁 5%~30%、首乌藤 5%~30%、枸杞子 5%~30%。复方药材提取物干燥浸膏多糖含量大于 10%,含天麻素含量大于 0.05%。

[0021] 本发明所述药物制剂为口服的粉剂、浸膏剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、酏剂、口服液。本发明所述药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体,例如:稀释剂、赋形剂如水等,填充剂如淀粉、蔗糖等;黏合剂如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮;湿

润剂如甘油；崩解剂如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；吸收促进剂如季铵化合物；表面活性剂如十六烷醇；吸附载体如高岭土和皂黏土；润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙和镁、以及和聚乙二醇等。另外还可以在组合物中加入其他辅剂如香味剂、甜味剂等。

[0022] 本发明剂量为相当于多糖 100 ~ 500mg/次,天麻素苷元 2 ~ 30mg/次。

[0023] 与现有技术或产品相比,本发明具有如下优点:

[0024] 1. 本发明所涉及的产品所用主料铁皮石斛滋阴清热,能有效改善人体身体机能,增强免疫力,配以天麻、柏子仁、酸枣仁、首乌藤、枸杞子等镇静安神药材,且产品有效成分含量高,能有效改善人体精神状态,缓解精神紧张与压力,使人体更易于进入睡眠状态,得到更好的睡眠质量,恢复身体状态。

[0025] 2. 本发明所涉及的产品制备方法,不需要添加任何非营养或功能性添加物,生产过程使用水为提取溶剂时,属于纯天然产品,卫生安全,无因外来物质产生的副作用。

[0026] 3. 本发明所涉及的产品制备方法,简便易行,生产成本低,复方制剂所用药材利用率高、经济效益好。

[0027] 4. 本发明所涉及的技术过程无污水、废气排放,药材渣还可以再做它用(如功能食品、饲料等)。

[0028] 5. 本发明所涉及的产品用途广泛,既可作为中间体用于铁皮石斛系列药品的开发,也可以直接作为保健品供人食用。

[0029] 本发明铁皮石斛复方制剂由常见中药组成,相关文献及前人研究基础表明这些中药毒副作用低,无致畸、致突变。

具体实施方式:

[0030] 下面用本发明的实施例来进一步说明本发明的实质性内容,但并不以任何方式来限制本发明。

[0031] 实施例 1:

[0032] 铁皮石斛:150 克;天麻:80 克;柏子仁:60 克;酸枣仁:100 克;首乌藤:60 克;枸杞子:100 克。以上 6 味,加水煎煮二次,第一次 2 小时,第二次 1.5 小时,煎液滤过,合并,浓缩,得浸膏 204.1 克,提取率:38.51%。

[0033] 所得浸膏取 10 克,用 50 毫升 40%乙醇溶解,加入乳糖 5 克,甘露糖 2.5 克,可溶性淀粉 80 克,用 20 目筛孔湿法制粒,干燥整形,过 20 目筛孔得颗粒 90 克。

[0034] 实施例 2:

[0035] 铁皮石斛:600 克;天麻:300 克;柏子仁:180 克;酸枣仁:100 克;首乌藤:180 克;枸杞子:100 克。

[0036] 取以上 6 味中药粉末,加水煎煮二次。第一次加 12 倍量的水,煎煮 3h;第 2 次 10 倍量的水,煎煮 2h,合并 2 次煎煮液,沉淀 24h,过滤,取滤液,减压浓缩成相对密度至 1.20 ~ 1.28(60℃),搅拌下缓加入乙醇使含醇量为 50%,冷沉 24h,过滤,取滤液减压浓缩相对密度至 1.35(80℃)以上的稠膏,减压烘干,粉碎成细粉(过 100 目筛),取细粉加入处方量丙二醇与 PEG 400,混匀、装入胶囊,即得胶囊 1000 粒,密封包装。

[0037] 实施例 3:

[0038] 铁皮石斛:600 克;天麻:300 克;柏子仁:180 克;酸枣仁:100 克;首乌藤:180 克;

枸杞子 :100 克。

[0039] 取以上 6 味中药粉末,70%乙醇回流提取 2 次,每次 2h,过滤,滤液回收乙醇后浓缩至相对密度 1.20 的浸膏后备用;残渣加水煎煮两次,第 1 次 2h,第 2 次 1.5h,合并煎液,浓缩至相对密度 1.2 的浸膏后备用。将适量淀粉、糊精,置于合适器皿内,加入热浸膏,迅速搅拌均匀,制成软材,于摇摆颗粒机内制得湿颗粒,颗粒摊开于合适器皿(待干燥用),干燥温度为 60℃,干燥过程中要及时翻动颗粒,干燥后的颗粒往进行过筛整粒,整粒后加入硬脂酸镁,混匀,计算片重后压片,即得片剂 2000 片,密封包装。

[0040] 实施例 4:

[0041] 用本发明上述实施例 1 的铁皮石斛复方提取浸膏进行促进睡眠动物实验:

[0042] 1、目的

[0043] 采用戊巴比妥钠的阈下剂量法,以小鼠翻正反射消失达 1min 以上为入睡指标评价评价安睡片、中药复方的镇静催眠作用。

[0044] 2、实验材料

[0045] 2.1 实验样品:

[0046] 安睡片(片剂,粉碎,过 100 目筛)

[0047] 中药复方,提取率:38.5%

[0048] 2.2 药品与试剂

[0049] 安定片(安定含量 2.5mg/ 每片)

[0050] 戊巴比妥钠:BIOSHARP,批号:821028

[0051] 生理盐水:SIGMA ALDRICH,批号:050M0135V。

[0052] 吐温-20(优级纯试剂 RG):北京索莱宝科技有限公司,批号:T8220。

[0053] 2.3 实验仪器

[0054] 电子分析天平:PrecisaXS125A。

[0055] 电子天平:余姚市金诺天平仪器有限公司。

[0056] ZZ-6 小鼠自主活动测试仪:成都泰盟科技有限公司

[0057] 2.4 实验动物

[0058] 昆明种小鼠,清洁级,体重 18g-24g,雌雄各半,由昆明医科大学提供。合格证号:SCXK(川)2008-24 批号:Dossy2012-4。

[0059] 2.5 备用药物的配制

[0060] 1. 戊巴比妥钠 60mg/kg 母液的配置:每只小鼠按 0.2ml/10g 体积给药,则所需戊巴比妥钠溶液浓度为:60mg/20ml = 3mg/ml,根据所用小鼠 96 只,每只体重大约 25g,估计要用戊巴比妥钠溶液体积为:0.2ml/10g × 25g × 96 = 48ml,则所需戊巴比妥钠为质量 3mg/ml × 48ml = 144mg。

[0061] 配法:精密称取戊巴比妥钠 144mg,生理盐水定溶至 48ml。

[0062] 2. 安睡片的配置:剂量:高剂量为 1.2g/kg,中剂量为 900mg/kg,低剂量为 600mg/kg,每只小鼠按 0.2ml/10g 体积给药,则给药浓度为高剂量 60mg/ml,中剂量 45mg/ml,低剂量 30mg/ml,共需不同浓度药液的体积为 25g/只 × 12 只 × 1 天 × 0.2ml/10g = 6ml,则所需安睡片质量为高剂量 60mg/ml × 6ml = 360mg,中剂量 45mg/ml × 6ml = 270mg,30mg/ml × 6ml = 180mg。

[0063] 配法:精密称取已恒重物 360mg 于烧杯中,用移液枪取吐温-20 与蒸馏水少量慢慢(防止乳化)等体积加入烧杯中,当加入吐温-203ml 时充分溶解,将此液转移至量筒中,用蒸馏水定溶至 6ml。

[0064] 3. 安定片配置:剂量为 50mg/kg, 每只小鼠按 0.2ml/10g 体积给药,则给药浓度为 2.5mg/ml。每天所需药液的体积为 25g/只 × 12 只 × 0.2ml/10g = 6ml, 则所需安定质量为 15mg(即需 6 片安定片)。

[0065] 配法:取已安定 6 片于烧杯中,研碎,用移液枪取吐温-20 与蒸馏水少量慢慢(防止乳化)等体积加入烧杯中,当加入吐温-203ml 时充分溶解,将此液转移至量筒中,用蒸馏水定溶至 6ml。

[0066] 4. 同 2 中药复方配置:取浸膏 360mg, 加入同体积热水, 定容至 6ml。

[0067] 5. 含吐温-20 的蒸馏水的配置:用量筒取生理盐水 3ml, 加入吐温-203ml, 充分溶解, 蒸馏水定容至 15ml。

[0068] 注:以上药液配好之后均 4℃ 保存

[0069] 3、实验方法

[0070] 3.1 动物分组(于实验前一天)

[0071] 取健康昆明种小鼠 96 只, 雌雄各半, 随机分成 8 个组如下(表 1 所示):

[0072] 表 1 昆明种小鼠分组

[0073]

昆明种小鼠总数合计	昆明种小鼠分组数
小鼠 96 只(雌雄各半)	空白组 12 只(雌雄各半)
	阳性组 12 只(雌雄各半)
	安睡片低剂量 12 只(雌雄各半)

[0074]

	安睡片中剂量 12 只(雌雄各半)
	安睡片高剂量 12 只(雌雄各半)
	复方低剂量 12 只(雌雄各半)
	复方中剂量 12 只(雌雄各半)
	复方高剂量 12 只(雌雄各半)

[0075] 3.2 动物给药

[0076] 做正式实验前用 12 只小鼠先进行预实验, 确定戊巴比妥钠阈下催眠剂量(戊巴比妥钠 40mg/kg 体重), 用此剂量进行正式实验。给药前禁食不禁水 6h, 每只小鼠按 0.2ml/10g 体积灌胃给药, 分别按高中低剂量给药, 给药 7 天, 于每次给药后半小时测试小鼠自主活动次数, 将小鼠分别放进自主活动测试仪内 5 分钟后, 开始记录小鼠 2 分钟内活动次数, 于末

次给药 1 小时后腹腔注射阈下剂量的戊巴比妥钠,以翻正反射消失达 1min 以上为入睡指标,观察各组小鼠的入睡只数。

[0077] 4、实验结果

[0078] 实验结果见表 2、表 3。

[0079] 表 2 小鼠自主活动测试结果

[0080]

组别	小鼠总数	活动次数	站立次数
空白组	12	3.33±2.348	25.25±6.797
阳性对照组	12	1.20±2.251	3.30±5.229
安睡片低剂量组	11	3.36±2.501	18.55±13.859
安睡片中剂量组	12	4.45±4.132	11.45±8.847
安睡片高剂量组	12	3.50±2.576	11.83±10.786
中药复方低剂量组	12	2.00±1.348	15.67±7.947
中药复方中剂量组	12	2.50±3.503	11.83±8.657
中药复方高剂量组	12	2.08±2.251	10.33±7.303

[0081] 表 3 小鼠入睡率测试结果

[0082]

组别	小鼠总数	入睡只数	入睡率%
空白组	12	2	16.7
阳性对照组	12	12	100
安睡片低剂量组	11	4	36.4
安睡片中剂量组	12	5	41.6
安睡片高剂量组	12	7	58.3
中药复方低剂量组	12	6	50
中药复方中剂量组	12	6	50
中药复方高剂量组	12	7	58.3

[0083]

[0084] 从实验结果可以看出,按实施例 1 制备的铁皮石斛复方提取物能够明显减少小鼠活动次数、站立次数,与空白对照差异显著。按实施例 1 制备的铁皮石斛复方提取物开展促进戊巴比妥钠阈下催眠剂量小鼠的入睡实验表明:1,铁皮石斛复方组促进睡眠效果与现用准字号药品安睡片比较, $p = 0.05$ 时差异不显著,2,铁皮石斛复方组与对照组相比较,在 $p = 0.05$ 及 0.01 时,差异都是极显著。表明本发明的铁皮石斛复方能够有效促进睡眠,其促进睡眠作用与准字号药品安睡片相当。