



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105920476 B

(45)授权公告日 2020.02.21

(21)申请号 201610227537.0

A61P 25/28(2006.01)

(22)申请日 2016.04.13

A61K 31/685(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105920476 A

(56)对比文件

CN 102085282 A, 2011.06.08, 说明书全文.

李映红, 吴正治等. 天然脑活素定向诱导大鼠骨髓间充质干细胞向. 《中国病理生理杂志》. 2009, 第25卷(第8期), 1548-1553.

(43)申请公布日 2016.09.07

(73)专利权人 深圳市老年医学研究所

地址 518000 广东省深圳市罗湖区东门北路1017号, 2栋2楼

专利权人 吴正治 梁少瑜 曾永长

马晶. 柚皮素通过影响氧化应激改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库》. 2014, (第3期), 34.

(72)发明人 梁少瑜 曾永长 吴正治 李仲秋

审查员 王瑞军

(74)专利代理机构 深圳中一联合知识产权代理有限公司 44414

代理人 李艳丽

(51) Int. Cl.

A61K 36/9062(2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

(54)发明名称

防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明公开一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。本发明组合物含有磷脂酰丝氨酸1~12重量份,还含有如下重量份的中药组分:人参10~180份、天麻10~200份、银杏叶30~240份、远志10~200份、高良姜10~120份;或人参10~180份和如下中药材提取物:天麻提取物10~200份提取物、银杏叶提取物30~240份、远志提取物10~200份和高良姜提取物10~120份;或人参10~180份、天麻10~200份、银杏叶30~240份、远志10~200份和高良姜10~120份的中药材提取物。该防治阿尔茨海默病中药组合物具有补肝养髓,通络化痰,益智健脑等功效,临床可显著改善记忆和轻度认知功能障碍,长期服用无毒副作用。

1. 一种防治阿尔茨海默病中药组合物,其特征由如下组分组成:磷脂酰丝氨酸6重量份和如下重量份的中药组分:

人参20份、天麻60份、银杏叶60份、远志40份、高良姜30份;或

人参20份和如下中药材提取物:天麻60份的提取物、银杏叶的60份提取物、远志的40份提取物和高良姜的30份提取物;或

人参20份、天麻60份、银杏叶60份、远志40份和高良姜30份的中药材提取物;

其中,所述天麻为君药,所述人参和所述银杏叶为臣药,所述远志和所述高良姜为佐使药,所述磷脂酰丝氨酸为配合药;

所述防治阿尔茨海默病中药组合物的制备方法,包括如下步骤:

按照所述的防治阿尔茨海默病中药组合物所含的磷脂酰丝氨酸和所述中药组分称取各组分中药材;

将称取的天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材采用药物可接受的溶媒浸泡处理后进行提取处理,收集提取液;将所述提取液浓缩、干燥处理后与磷脂酰丝氨酸和被粉碎处理的人参进行混料处理;

所述溶媒为水或乙醇水溶液。

2. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征由在于:所述提取处理是将经溶媒浸提处理后的混合物进行沸腾计时0.5-2.0h。

3. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征由在于:在所述浸泡处理过程中,所述中药材的总重量与所述溶媒的重量比为1:(6-15);和/或

所述浸泡处理的时间为大于0h小于等于1h。

4. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征由在于:所述提取处理的步骤至少重复一次。

5. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征由在于:

所述浓缩处理的温度为50-90℃;和/或

所述干燥处理为喷雾干燥处理;其中,所述喷雾干燥处理的喷雾温度为:150-210℃,出口温度为60-99℃;

所述被粉碎处理后过60~200目筛。

6. 一种防治阿尔茨海默病的药物或保健品,其特征由在于:包括药物可接受的辅料和有效剂量的权利要求1-5任一所述的中药组合物。

7. 根据权利要求6所述的药物或保健品,其特征由在于:剂型为合剂、胶囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂中的任一剂型。

防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于中药药物制剂技术领域,具体涉及一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法和含有所述组合物的药物或保健品。

背景技术

[0002] 中国已进入人口老龄化社会,统计数据显示,截至2014年底,中国60岁以上老年人口已达2.12亿,占总人口的15.5%,我国成为全球老龄大国。据报道,全球65岁以上的老年人中,10%患有老年性痴呆,80岁以上的患病率高达20%。老年性痴呆(阿尔茨海默病 Alzheimer's disease,简称AD)已成为人类继心脏病、癌症、中风后的第四大杀手。流行病学调查显示,我国至少有600万以上老年性痴呆患者,每年的医药费用至少在300亿元以上。

[0003] 现代医学研究表明,阿尔茨海默病的发病机制极为复杂,涉及多基因缺陷、环境影响、神经毒素、细胞凋亡、氧化应激、 β -AP(β 淀粉蛋白)聚集、炎症反应、 Ca^{2+} 超载、胆碱能等多系统退行性变等多个环节和方面。针对阿尔茨海默病的发病机制,现在市场上治疗药物主要有胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂、钙离子拮抗剂、自由基清除剂及抗氧化剂、雌激素等等。上述药物主要以化学药为主,毒副作用较大。2010年欧洲《关于AD治疗指南》中指出,AD药物治疗时首选胆碱酯酶抑制剂。但由于AD需要长期服药,而胆碱酯酶抑制剂长期服用后耐药现象。鉴于目前西药对AD治疗效果的局限性、不良反应以及AD病因的复杂性,充分发挥中医药的特色和优势,整体综合调治,多环节、多靶点发挥作用,故开发安全、有效的预防和治疗阿尔茨海默病的中药新药/保健品,势在必行,也迫在眉睫。

[0004] 现有专利对AD病因病机进行了阐述,但尚未形成系统认识。如在中国专利CN 105056151 A中公开了一种治疗阿尔茨海默病的药丸,其是按下面各中药质量份比组合制作成药丸:水牛角15份、熟地15份、牛膝20份、石菖蒲15份、鳖甲20份、煅牡蛎30份、栀子15份、郁金15份、陈皮15份、藿香15份、竹叶10份、板兰根15份、金银花15份。在中国专利CN 104997943 A中公开了一种用于治疗阿尔茨海默病的中药,其是由以下重量配比的原料药材制备而成:吹云草10份、陈壶卢瓢10份、升麻10份、盾翅藤18份、茜草18份、夜交藤20份、伽喃香10份。在中国专利CN 104069424 A中公开了一种具有治疗阿尔茨海默病的中药,其由以下重量份的原料药制成:巴戟天5-20,石菖蒲5-20份,郁金5-30份,黄芪5-30份,远志1-20份。

[0005] 鉴于现代医学对AD的深入研究与认识的提高,我们根据多年的临床积累和科研验证,提供本发明。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的上述不足,提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法,以解决现有防治阿尔茨海默病治疗疗效不太理想的技术问题。

[0007] 本发明另一目的在于提供一种防治阿尔茨海默病的药物或保健品,以提供一种防治阿尔茨海默病疗效确切的产品。

[0008] 为了实现上述发明目的,本发明实施例一方面,提供了一种防治阿尔茨海默病中药组合物。所述防治阿尔茨海默病中药组合物含有磷脂酰丝氨酸1~12重量份,还含有如下重量份的中药组分:

[0009] 人参10~180份、天麻10~200份、银杏叶30~240份、远志10~200份、高良姜10~120份;或

[0010] 人参10~180份和如下中药材提取物:天麻提取物10~200份提取物、银杏叶提取物30~240份、远志提取物10~200份和高良姜提取物10~120份;或

[0011] 人参10~180份、天麻10~200份、银杏叶30~240份、远志10~200份和高良姜10~120份的中药材提取物。

[0012] 本发明实施例另一方面,提供了一种防治阿尔茨海默病中药组合物的制备方法。所述方法包括如下步骤:

[0013] 按照本发明防治阿尔茨海默病中药组合物所含的磷脂酰丝氨酸和所述中药组分称取各组分中药材;

[0014] 将称取的所述中药材进行粉碎处理后与所述磷脂酰丝氨酸组分进行混料处理;或

[0015] 将称取的天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材采用药物可接受的溶媒浸泡处理后进行提取处理,收集提取液;将所述提取液浓缩处理、干燥处理后与磷脂酰丝氨酸和被粉碎处理的人参进行混料处理;或

[0016] 将称取的所述中药材进行采用药物可接受的溶媒浸泡处理后进行提取处理,收集提取液;将所述提取液浓缩处理、干燥处理后与磷脂酰丝氨酸进行混料处理。

[0017] 本发明实施例再一方面,提供了一种防治阿尔茨海默病的药物或保健品,包括药物可接受的辅料,还包括有效剂量的本发明防治阿尔茨海默病中药组合物或由本发明的组合物制备方法制备的防治阿尔茨海默病中药组合物中中药组合物。

[0018] 与现有技术相比,本发明防治阿尔茨海默病中药组合物以天麻为君药,人参、银杏叶为臣药,远志和高良姜为佐使药(各药材均为药食同源的中药材,安全无毒,保健食品和食品常用),配合磷脂酰丝氨酸,使各组分按照君臣佐使作用,对阿尔茨海默病具有良好的防治作用,经过临床试验证明,本发明组合物可以改善阿尔茨海默病昆明小鼠的空间学习能力和空间探索能力,增高大脑皮质和海马锥体细胞的RNA和Nissl体含量,而且其作用呈现出一定的量效关系,改善脑核酸代谢和蛋白质合成代谢,促进调节大脑皮质和海马的RNA代谢,改善并调控整个神经元的新陈代谢和学习记忆关键脑区的神经元结构,发挥预防和治疗阿尔茨海默病的作用,因此,防治阿尔茨海默病中药组合物具有补肝养髓,通络化痰,益智健脑等功效,临床可显著改善记忆和轻度认知功能障碍。

[0019] 本发明防治阿尔茨海默病中药组合物的制备方法将各组分按照固定的步骤进行处理,从而保证了组合物的质量,使得到的防治阿尔茨海默病中药组合物具有补肝养髓,通络化痰,益智健脑等功效,临床可显著改善记忆和轻度认知功能障碍,且药效稳定,安全无毒,质量可控,成本低,产业化可行性好。

[0020] 本发明防治阿尔茨海默病的药物或保健食品由于含有有效剂量的本发明的中药组合物,因此,具有明显的补肝养髓,通络化痰,益智健脑等功效,临床可显著改善记忆和轻度认知功能障碍,防治阿尔茨海默病的药效,且安全无毒副作用。

具体实施方式

[0021] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0022] 本发明实施例说明书中所提到的各组分的重量不仅仅可以指代各组分的含量,也可以表示各组分间重量的比例关系,因此,只要是按照本发明实施例说明书组合物各组分的含量按比例放大或缩小均在本发明实施例说明书公开的范围之内。具体地,本发明实施例说明书中所述的重量份可以是 μg 、 mg 、 g 、 kg 等医药领域公知的重量单位,当然可以看作是重量百分比。

[0023] 从中药的角度看,阿尔茨海默病基本病机是精亏髓减,气血亏虚,痰瘀痹阻脑络,致元神受损,神机失用。究其原因一方面由于脏腑虚衰,肝肾亏虚,脑髓失养,导致神机失用;另一方面,年老脏腑功能失常,痰浊瘀血阻滞,清窍失养。其病性不外虚实两种,虚证与五脏相关,主要责之于脾、肾两脏,包括肾精亏损和脾虚不运,但以肾精亏虚为主;实证则划归于体内的气血、津液运行不畅,久则化痰、成痰,痹阻脑络、蒙闭清窍。同时二者又可互相影响,因虚致实,因实伤正,继则相兼为病,成虚实夹杂之证。就本病而言,临床常以补肾化痰等为主,本发明在深入研究发病机制的基础上,提出从肝论治,补肝养髓,辅以活血化瘀、祛痰开窍、益智健脑等方药,多年临床观察效果显著。

[0024] 基于对阿尔茨海默病基本病机的认知,一方面,本发明实施例提供了一种防治阿尔茨海默病中药组合物。在一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物含有磷脂酰丝氨酸1~12重量份,还含有如下重量份的中药组分:人参10~180份、天麻10~200份、银杏叶30~240份、远志10~200份、高良姜10~120份。

[0025] 在另一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物含有磷脂酰丝氨酸1~12重量份,还含有如下重量份的中药组分:人参10~180份和如下中药材提取物:天麻提取物10~200份提取物、银杏叶提取物30~240份、远志提取物10~200份和高良姜提取物10~120份。

[0026] 在又一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物含有磷脂酰丝氨酸1~12重量份,还含有如下重量份的中药组分:人参10~180份、天麻10~200份、银杏叶30~240份、远志10~200份和高良姜10~120份的中药材提取物。

[0027] 因此,该防治阿尔茨海默病中药组合物以天麻为君药,人参、银杏叶为臣药,远志和高良姜为佐使药,配合磷脂酰丝氨酸,对阿尔茨海默病具有良好的防治作用。

[0028] 其中,君药天麻性味甘平,入肝经。具有息风定惊、抗风湿、抗癫痫、抗惊厥、镇静和镇痉等作用,临床上主要用于治疗头痛眩晕、肢体麻木、小儿惊风、癫痫抽搐和破伤风等。其主要有效成分为天麻素、香荚兰醇、香荚兰醛、对羟基苯甲醛和对羟基苄醇等。研究表明,天麻具有扩张血管,增强血管弹性,改善基底动脉供血的作用;可通过修复脑细胞损伤、保护脑血管、改善海马区突触可塑性损伤、抑制海马神经细胞凋亡等药理作用,防治老年期痴呆;增加脑组织血液灌注,减轻脑缺血再灌注损伤,调节神经递质的水平,调节部分衰老相关基因的表达水平和减弱凋亡通路,发挥脑保护作用;天麻素和天麻多糖,促进细胞免疫和体液免疫,全面发挥抗氧化作用,有效清除血清、脑及其他组织的脂质过氧化物,提高多种抗氧化酶的活性。随着对其研究的不断深入,近年来发现天麻素可以透过血脑屏障进入脑

内,并在脑、血液及肝中迅速分解为天麻甙元,以天麻甙元的形式存留在组织中,具有清除自由基、抗氧化、抑制中枢神经细胞凋亡等作用,对AD有一定的疗效。

[0029] 人参,味甘、微苦,性平,归肺、脾、心经。《神农本草经》把人参列为上品,言其“主补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、明目、开心益智,久服有轻身延年之功效。”现代研究进一步拓展了人参的功效,作为补益药代表的人参,大量实验和临床研究发现,它具有防治老年痴呆的功效。医家多认为,人参及其复方制剂能防治老年痴呆,主要通过益气养血、补肾填精等方法,使得老年痴呆病人记忆力、定向力、理解力得以明显改善。研究表明,人参防治老年痴呆主要通过以下机制实现:提高脑内乙酰胆碱的含量、促进脑蛋白质和核酸的合成、改善海马区神经元功能、拮抗钙超载、增进脑神经细胞发育等。

[0030] 银杏叶,性甘、苦、涩、平,归心、肺经,具有活血化瘀,通络止痛,敛肺平喘,涩肠止泻,化浊降脂的作用。其主要成分银杏黄酮,具有扩张冠状动脉、改善冠脉血流量、缓解心绞痛、降血脂、抗脂质氧化、促进脑血流和改善脑代谢等作用。现代广泛用于治疗高血脂、高血压、冠心病、心绞痛、脑血管痉挛、老年性脑功能障碍、脑损伤后遗症及中风后遗症等。20世纪80年代末期,德、法等国相继研制出银杏叶提取物各种制剂,并用现代药理学方法研究其药理作用,发现多种活性物质,如:银杏黄酮苷、银杏内酯和白果内酯等。其中银杏黄酮苷具有扩张脑血管、降低脑血管阻力、减少毛细血管通透性、增加脑血管流量、清除自由基作用。银杏内酯是血小板活化因子拮抗剂,能降低血黏度、改善血液流动特性。银杏叶提取物明显改善老年痴呆的症状,延缓衰老的进程,清除自由基,抑制 β -淀粉样蛋白的细胞毒性,改善神经细胞退行病变,治疗延缓老年痴呆、认知障碍、记忆障碍、语言障碍、定向障碍、情感障碍等症具有明显的作用。

[0031] 磷脂酰丝氨酸被誉为继胆碱和“脑黄金”DHA之后的一大新兴的“智能营养素”,是细胞膜的活性物质,尤其存在于大脑细胞中。具有改善神经细胞功能,调节神经脉冲的传导,增进大脑记忆功能,由于其具有良好的亲脂性,吸收后能迅速通过血脑屏障进入大脑,起到舒缓血管平滑肌细胞,增加脑部供血的作用。人随着年龄的增长,脑部磷脂酰丝氨酸和其他重要的化学物质会逐渐减少,从而导致记忆力、认知力减弱。适量补充磷脂酰丝氨酸能增加脑突刺数目、脑细胞膜的流动性及促进脑细胞中葡萄糖代谢,从而使脑细胞更活跃,促进注意力集中,提高警觉性和记忆力。

[0032] 天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜均为经国家卫生部批准可用作保健食品的原料。磷脂酰丝氨酸为国家卫生部2010年批准的新资源食品。该组合物从中医调理和西医营养角度,多层次多环节多途径调理治疗阿尔茨海默病,作用明确,有效安全无毒副作用。

[0033] 作为一优选实施例,上述防治阿尔茨海默病中药组合物所含的所述人参30~90份、天麻30~100份、银杏叶60~120份、远志30~100份、高良姜30~60份、磷脂酰丝氨酸2~8份。

[0034] 在具体实施例中,上述防治阿尔茨海默病中药组合物所含的所述人参20份、天麻60份、银杏叶60份、远志40份、高良姜30份、磷脂酰丝氨酸6份。

[0035] 上述方剂通过优化各药材组分的配伍含量,使得各组分起到君臣佐使作用,进一步方剂的配伍平衡,使得本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物具有补肝养髓,通络化痰,益智健脑等功效,临床可显著改善记忆和轻度认知功能障碍,从而提高本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物药效。另外,各药材均为药食同源的中药材,安全无毒,保健

食品和食品常用,因此无毒副作用。

[0036] 另外,上述各实施例中的提取物可以是将方剂中的相应中药材采用药物可接受的溶媒进行提取处理获得。在优选实施例中,该提取处理是将所述溶媒煮沸或者热沸腾条件下的提取处理,当然还可以采用别的可以接受的提取方法。在具体实施例中,在溶媒煮沸或者热沸腾条件下提取处理的时间为0.5-2.0h。在另一具体实施例中,所述中药材的总重量与所述溶媒的重量比为1:(6-15);进一步地,所述浸泡处理的时间为0-1.0h。通过对工艺条件的控制,以实现提取药物药效成分和含量的控制,以赋予本发明实施例提供的防治阿尔茨海默病中药组合物良好的临床药效。

[0037] 再一方面,在上述本发明实施例的基础上,本发明实施例提供上文所述防治阿尔茨海默病中药组合物的以下几种制备方法。

[0038] 一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法包括如下步骤:

[0039] 步骤S01:按照上文所述的本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物所含的人参、磷脂酰丝氨酸和所述中药组分称取各组分中药材;

[0040] 步骤S02:将步骤S01中称取的所述中药材进行粉碎处理后与所述磷脂酰丝氨酸组分进行混料处理。

[0041] 其中,上述步骤S01中所述防治阿尔茨海默病中药组合物所含组分和各组分含量如上文所述,为了节约篇幅,在此不再赘述。

[0042] 上述步骤S02中的粉碎处理可以按照中药领域常规方法粉碎处理,如按照散剂的要求进行粉碎处理,在具体实施例中,粉碎后的混合物过60~100目筛。

[0043] 另一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法包括如下步骤:

[0044] 步骤S03:按照上文所述的本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物所含的人参、磷脂酰丝氨酸和所述中药组分称取各组分中药材;

[0045] 步骤S04:将称取的天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材采用药物可接受的溶媒浸泡处理后进行提取处理,收集提取液;将所述提取液浓缩处理、干燥处理后与磷脂酰丝氨酸和被粉碎处理的人参进行混料处理。

[0046] 其中,上述步骤S03如同上述步骤S01中所述,为了节约篇幅,在此不再赘述。

[0047] 上述步骤S04中,将天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材采用药物可接受的溶媒浸泡处理使中药原料浸润以便将其中的有效功能成分的蒸出,并缩短蒸馏处理的时间,从而提高效率。经过浸泡处理后直接进行蒸馏处理。

[0048] 在一实施例中,在该步骤S04的将称取的天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材采用药物可接受的溶媒浸泡处理的步骤中,所述天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材总重量与所述溶媒的重量比为1:(6-15);或在进一步实施例中,所述浸泡处理的时间为0-1.0h。通过方剂组分与溶媒的用量和浸泡时间的控制,以提高提取量以及提取速率。在具体实施例中,该浸泡处理是在封闭环境下浸泡处理。

[0049] 在一实施例中,该步骤S04的提取处理是对溶媒混合物进行热处理,如加热使得溶媒沸腾进行提取处理。在进一步实施例中,溶媒沸腾提取处理的时间控制为0.5-2.0h。其中,该提取处理可以至少进行一次。

[0050] 因此,在具体实施例中,该步骤S04中的将称取的天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材采用药物可接受的溶媒浸泡处理后进行提取处理是将天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材加入所述溶媒中,封闭环境下浸泡处理后加热沸腾提取0.5-2.0h,过滤;滤渣加入所述溶媒中进行加热沸腾二次提取0.5-2.0h。其中,所述天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材总重量与所述溶媒的重量比为但不仅仅为1:(6-15);所述浸泡处理的时间为但不仅仅为0-1.0h;滤渣加入所述溶媒中是但不仅仅以所述天麻、银杏叶、远志、高良姜中药材总重量与所述溶媒的重量比为1:(5-10)的比例将所述滤渣加入所述溶媒中。

[0051] 上述各实施例中,该步骤S04中的所述溶媒为水或乙醇水。选用该类溶媒不仅能有效提取出药物功效的有效成分,还能使得提取的提取物安全,成本低。

[0052] 上述步骤S04中,浓缩处理是为了除去部分或者全部的提取溶媒。在一实施例中,所述浓缩处理的温度控制为50-99℃。该温度的浓缩处理,不仅可以避免药物有效成分被破坏或者挥发而导致药效降低,还能有效除去部分或全部的溶媒。浓缩处理优选是采用减压浓缩一方面能够避免高温而导致部分功能成分被分解而失效,另一方面能够有效加速水分的挥发,缩短浓缩处理的时间。

[0053] 该步骤S04中,上述干燥处理可以是在不破坏提取的有效成分被破坏或者挥发的前提下本领域常规的干燥方式。在一所述中,该干燥处理为喷雾干燥处理;其中,所述喷雾干燥处理的喷雾温度为:150-210℃,出口温度为60-99℃。

[0054] 该步骤S04中,被粉碎处理的人参是将经粉碎处理后的人参过60~200目筛。

[0055] 该步骤S04中的混料处理是使得各组分混合均匀,因此,其混料处理可以是能够实现该目的的本领域常规的混料处理方式。

[0056] 又一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法包括如下步骤:

[0057] 步骤S05:按照上文所述的本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物所含的人参、磷脂酰丝氨酸和所述中药组分称取各组分中药材;

[0058] 步骤S06:将称取的所述中药材进行采用药物可接受的溶媒浸泡处理后进行提取处理,收集提取液;将所述提取液浓缩处理、干燥处理后与磷脂酰丝氨酸进行混料处理。

[0059] 其中,上述步骤S05如同上述步骤S01中所述,为了节约篇幅,在此不再赘述。

[0060] 上述步骤S06中的浸泡处理、提取处理和提取液浓缩处理以及干燥处理均如同上文步骤S06中所述的浸泡处理、提取处理和提取液浓缩处理以及干燥处理,为了节约篇幅,在此不再赘述。

[0061] 因此,本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物的制备方法将各组分按照固定的步骤进行处理,从而保证了组合物的质量,使得提取有效成分含量稳定,使得到的防治阿尔茨海默病中药组合物药效稳定,安全无毒,质量可控。成本低,产业化可行性好。

[0062] 再一方面,本发明实施例在上文防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法的基础上,还提供了一种防治阿尔茨海默病的药物或保健食品。在一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病的药物或保健食品包括药物可接受的辅料,还包括有效剂量的上文所述的本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物或由上文所述的本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法制备的防治阿尔茨海默病中药组合物。

[0063] 其中,该防治阿尔茨海默病中药组合物的有效剂量是指治疗有效量,是指足以对

个体显示益处或临床意义的本发明的化合物的量。本领域技术人员将会理解,给药的实际量或剂量以及给药时程将取决于被治疗的疾病的性质和严重性、被治疗的受试者的年龄和一般状况以及给药方式等。

[0064] 在一实施例中,本发明实施例防治阿尔茨海默病的药物或保健食品所含的药物可接受的辅料是指本领域技术人员已知的适合于特定的给药模式的任何辅料。如在具体实施例中,该药物可接受的辅料可以包括可与本发明实施例防治阿尔茨海默病中药组合物配伍的一种或多种药学上可接受的载体、溶剂、赋形剂、缓冲剂、稳定剂、佐剂、前药和治疗能够受益于防治阿尔茨海默病或增强上述防治阿尔茨海默病中药组合物活性的其他治疗剂。

[0065] 应当理解的是,上述各辅料应当是无毒的、不干扰或不损害本发明实施例上述防治阿尔茨海默病中药组合物的效力。另外,该辅料所选用可以根据上述实施例防治阿尔茨海默病的药物或保健食品的存在剂型而灵活选用。

[0066] 另外,上述防治阿尔茨海默病的药物或保健食品可以单独给药,也可以与如果必要的其他组合物联合给药。

[0067] 在一实施例中,根据上述本发明实施例防治阿尔茨海默病的药物或保健食品的给药模式,可以灵活选用药物可接受的辅料与有效剂量防治阿尔茨海默病中药组合物制备成不同剂型,诸如合剂、口服液、胶囊剂、片剂、丸剂、散剂、粉剂或颗粒剂中的任一剂型。

[0068] 因此,本发明实施例防治阿尔茨海默病的药物或保健品由于含有有效剂量的上文所述的防治阿尔茨海默病中药组合物,因此,本发明实施例防治阿尔茨海默病的药物或保健品具有明显的防治阿尔茨海默病药效,长期服用无毒副作用,临床顺应性良好。

[0069] 以下通过防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法具体实施例对本发明做进一步说明。

[0070] 实施例1

[0071] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻50份,人参170份,银杏叶120份,远志60份,高良姜30份,磷脂酰丝氨酸6份。

[0072] 本实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法:

[0073] S11:按计量比取天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜、磷脂酰丝氨酸;

[0074] S12:人参单独粉碎过60目筛,人参粉末备用;其余中药混合,加水提取二次,第一次加12倍量水,煮沸提取1.5小时,第二次加8倍量水,煮沸提取1小时,合并两次提取液;

[0075] S13:将提取液过滤,减压浓缩至相对密度约1.10;喷雾干燥,喷干粉加入磷脂酰丝氨酸、人参粉末,得到防治阿尔茨海默病中药组合物。

[0076] 实施例2

[0077] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻150份,人参60份,银杏叶40份,远志20份,高良姜60份,磷脂酰丝氨酸10份。

[0078] 本实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法:

[0079] S21:按计量比取天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜、磷脂酰丝氨酸;

[0080] S22:中药材混合置70%乙醇回流提取,第一次加12倍量70%乙醇,提取1.5小时,第二次加8倍量70%乙醇,提取1小时,合并两次提取液;

[0081] S23:减压浓缩提取液,减压干燥,干浸膏粉碎;加入磷脂酰丝氨酸。

[0082] 实施例3

[0083] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻10份,人参180份,银杏叶240份,远志100份,高良姜20份,磷脂酰丝氨酸1份。

[0084] 本实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法:

[0085] S31:按计量比取天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜、磷脂酰丝氨酸;

[0086] S31:人参单独粉碎过200目筛,人参粉末备用;将剩余中药材混合,加水提取二次,第一次加15倍量水,煮沸提取2.0小时,第二次加10倍量水,煮沸提取1.5小时,合并两次提取液;

[0087] S33:浓缩提取液,减压干燥,干浸膏粉碎,加入人参细粉、磷脂酰丝氨酸进行混料处理。

[0088] 实施例4

[0089] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻60份,人参20份,银杏叶60份,远志40份,高良姜30份,磷脂酰丝氨酸6份。

[0090] 本实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法:

[0091] S41:按计量比取天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜、磷脂酰丝氨酸;

[0092] S42:人参单独粉碎过80目筛,人参粉末备用;其余中药材混合,加水提取二次,第一次加10倍量水,煮沸提取1.5小时,第二次加8倍量水,煮沸提取1.0小时,合并两次提取液;

[0093] S43:提取液浓缩,喷雾干燥;喷干粉加入磷脂酰丝氨酸、人参粉末进行混料处理。

[0094] 实施例5

[0095] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻140份,人参10份,银杏叶30份,远志80份,高良姜60份,磷脂酰丝氨酸7份。

[0096] 本实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法:

[0097] S51:按计量比取天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜、磷脂酰丝氨酸;

[0098] S51:中药材混合加水提取二次,第一次加12倍量水,煮沸提取2.0小时,第二次加8倍量水,煮沸提取1.0小时,合并两次提取液;

[0099] S53:提取液浓缩,喷雾干燥;加入磷脂酰丝氨酸混匀。

[0100] 实施例6

[0101] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻30份,人参10份,银杏叶40份,远志40份,高良姜40份,磷脂酰丝氨酸12份。

[0102] 本实施例防治阿尔茨海默病中药组合物制备方法:

[0103] S61:按计量比取天麻、人参、银杏叶、远志、高良姜、磷脂酰丝氨酸;

[0104] S62:中药材粉碎过80目筛;加入磷脂酰丝氨酸,混匀,得散剂成品。

[0105] 实施例7

[0106] 本实施例提供一种防治阿尔茨海默病中药组合物及其制备方法。该防治阿尔茨海默病中药组合物的方剂含有天麻180份,人参70份,银杏叶70份,远志200份,高良姜60份,磷脂酰丝氨酸3份。

[0107] 临床试验

[0108] 1. 试验单位

[0109] 深圳市老年医学研究所。

[0110] 2. 实验目的

[0111] 研究本发明组合物预防和治疗阿尔茨海默病、改善记忆的功能。

[0112] 3. 实验材料

[0113] 样品1由深圳市老年医学研究所提供(按实施例4制备所得中药组合物,加辅料制备成片剂),外观为棕色片,人体口服推荐量为0.8g/片,每次3片,每日3次,以每人60kg体重计算,折合剂量0.12g/kg.bw。

[0114] 中药组合物由深圳市老年医学研究所提供(按实施例4中配方,扣除磷脂酰丝氨酸,其余按实施例4制备所得),外观为棕色片,人体口服推荐量为0.75g/片,每次3片,每日3次,以每人60kg体重计算,折合剂量0.11g/kg.bw。

[0115] 磷脂酰丝氨酸由陕西冠捷生物科技有限公司提供,人体口服推荐量为600mg/天,以人60kg体重计算,折合剂量10mg/kg.bw。

[0116] 石杉碱甲片由先声药业有限公司提供,0.05mg/片,一次4片,一日2次,以每人60kg体重计算,折合剂量0.007mg/kg.bw。

[0117] 4. 实验方法

[0118] 4.1 剂量设置

[0119] 各样品剂量设置见表1。各剂量组样品经溶解稀释并定容至适宜灌胃体积。

[0120] 表1按体重换算给药剂量

	组别	小鼠剂量	相当于成人剂量倍数
[0121] 样品1	低剂量	0.72 g/kg	0.5 倍
	中剂量	1.44 g/kg	1 倍
	高剂量	2.88 g/kg	2 倍
中药组合物	中剂量	1.32 g/kg	1 倍
磷脂酰丝氨酸	中剂量	0.1 mg/kg	1 倍
石杉碱甲	中剂量	0.08 mg/kg	1 倍

[0122] 4.2 试验方法

[0123] 4.2.1 学习记忆行为学动物试验

[0124] 动物适应性饲养3d后开始实验分组观察。实验分记忆获得障碍模型和记忆再现障碍模型两批,每批实验用动物80只,将小鼠随机分为正常对照组、模型对照组、样品1高、中、低剂量组,中药组合物组,磷脂酰丝氨酸组、石杉碱甲组,每组10只,按照分组情况给予相应制剂灌胃,每日1次,连续7d。

[0125] 4.2.1.1 记忆获得障碍模型的制备及试验东莨菪碱(3mg/kg, ip) 制备记忆获得障碍模型。实验动物按分组情况连续给予相应受试物30d,第30d给予受试物30min后,模型对照组、样品1高、中、低剂量组,中药组合物组,磷脂酰丝氨酸组、石杉碱甲组均用东莨菪碱

(3mg/kg) 进行腹腔注射, 10min后开始跳台法训练。第31d给受试物30min后, 用跳台法测试记忆成绩。

[0126] 4.2.1.2记忆再现障碍模型制备及分组试验40%乙醇(0.1mL/10g, ig)制备记忆再现障碍模型。实验动物按分组情况连续给予相应受试物30d, 第30d给予受试药30min后, 进行避暗法训练。第31d给受试物30min后, 模型对照组、样品1高、中、低剂量组, 中药组合物组, 磷脂酰丝氨酸组、石杉碱甲组均用40%乙醇0.1mL/10g体重的量灌胃, 30min后测试记忆成绩。

[0127] 4.2.1.3跳台试验将小鼠置于跳台仪中, 适应环境5min后, 轻放于平台上, 当动物从跳台上跳下四肢接触铜栅时, 即给予40V交流电压刺激。小鼠正常反应是跳回平台以躲避伤害性刺激。动物可能再次或多次跳下平台, 受到电击后又跳回平台。以小鼠跳下平台双足接触铜栅记为错误次数, 如此训练5min。24h后进行记忆成绩的测试。将小鼠置平台上, 记录其停留在安全平台上的潜伏期(SL)及其3min内受电击的次数(错误次数), 若小鼠停留在平台上超过3min, 其潜伏期以180s计。

[0128] 4.2.1.4避暗试验末次给药后30min训练小鼠, 将小鼠面部背向洞口放入明室, 启动记时器。动物穿过洞口进入暗室受到电击, 记时自动停止。取出小鼠, 记录小鼠从放入明室进入暗室遇到电击所需的时间, 此即为潜伏期。24h后重作测验, 记录每只动物进入暗室的潜伏期和5min的电击次数(5min内未进入暗室者, 潜伏期以300s计)。

[0129] 4.2.2相关脑区RNA及Nissl体定量检测

[0130] 4.2.2.1取材切片给药观察及学习记忆检测结束后, 避暗实验中每组随机取小鼠8只, 1%戊巴比妥钠(40mg/Kg体重, 腹腔注射)麻醉开胸, 左心室主动脉插管结扎, 生理盐水50mL冲洗, 续以冷的多聚甲醛戊二醛灌注固定液灌注固定, 取大脑于灌注液中固定2h(4℃), 然后入20%蔗糖缓冲(0.1M, pH7.4)中24h(4℃), A0冰冻切片机冠连续切片, 片厚30μm, 切片收集于0.1MPBS中待用。

[0131] 4.2.2.2孵育制片

[0132] 4.2.2.2.1RNA组化染色用Elias法: 切片下行到水; 入染液(0.5%甲基绿10mL加呱诺宁Y 20mg) 37℃恒温培养箱1h; 0℃-2℃蒸馏水洗2min; 叔丁醇洗; 叔丁醇脱水2次, 3min/次; 二甲苯透明中性树胶封片(对照片用Rnase液(8mg Rnase溶于10mL蒸馏水) 37℃消化1h再入染液)。

[0133] 4.2.2.2.2Nissl体染色切片入二甲苯脱脂2次, 每次3min, 下行至水; 1%焦油紫染液37℃10min; 70%乙醇3次, 1min/次; 95%乙醇3次, 1min/次; 无水乙醇3次, 1min/次; 二甲苯透明2次, 5min/次; 中性树胶封片。

[0134] 4.2.2.2.3定量检测定量分析采用LM ZEISS Axiotron研究型显微镜, JVC KY-F30B3-CCD Variocam冷冻摄录仪及Kontron IBAS 2.0全自动图像分析仪。大脑皮质测量区域选择颞叶皮质的第III层即外锥体细胞层, 海马测量CA1区锥体细胞, 分别检测单位面积内RNA及Nissl体细胞化学反应物的光密度, 以阳性反应物的OD值减去背景OD值得到校正的OD值(COD), 即反应产物的实际光密度每例各指标随机抽取切片3张, 每张切片于测定区域随机测量3个视野, 所有测量在同一光学条件下完成。

[0135] 4.3试验数据统计

[0136] 数据用均值±标准差(mean±SD)表示, 运用SPSS17.0软件统计, 各组间比对用成

组t检验,当 $P < 0.05$,则说明组间具有显著性差异。

[0137] 5.实验结果

[0138] 5.1组合物对模型小鼠学习记忆行为学的影响

[0139] 5.1.1组合物对小鼠跳台试验潜伏期、错误次数的影响

[0140] 由表2可见,与模型组比较,各给药组的小鼠跳台潜伏期均有一定程度的延长,错误次数减少,其中,样品1高、中剂量组、中药组合物组以及石杉碱甲组的潜伏期和错误次数与模型组比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,组合物、中药组合物以及石杉碱甲对记忆的获得有显著的促进作用。

[0141] 交互作用性质分析,对样品1中剂量组、中药组合物组和磷脂酰丝氨酸组进行分析,中药组合物与磷脂酰丝氨酸配伍使用,效果优于两者单独使用,且两者存在协同增效的作用($E_{\text{样品1中剂量组}} > E_{\text{中药组合物}} + E_{\text{磷脂酰丝氨酸}}$)。

[0142] 表2组合物对小鼠跳台试验潜伏期和错误次数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

[0143] (记忆获得障碍模型)

组别	数量(只)	潜伏期(s)	错误次数
正常对照组	10	126.8±32.6	1.3±0.3
模型组	10	59.1±14.6*	4.7±1.1*
样品1高剂量组	10	100.3±28.4 [#]	2.4±0.6 [#]
[0144] 样品1中剂量组	10	95.4±25.3 [#]	2.6±0.5 [#]
样品1低剂量组	10	62.7±18.2	4.2±1.0
中药组合物	10	83.1±20.8 [#]	3.4±0.9 [#]
磷脂酰丝氨酸	10	63.6±16.7	4.1±1.3
石杉碱甲	10	108.7±29.5 [#]	2.1±1.0 [#]

[0145] 注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

[0146] 5.1.2组合物对小鼠避暗试验潜伏期、错误次数的影响

[0147] 由表3可见,与模型组比较,各给药组的小鼠避暗潜伏期均有一定程度的延长,错误次数减少。其中,样品1高、中、低剂量组、中药组合物组、磷脂酰丝氨酸组以及石杉碱甲组的潜伏期与模型组比,差异具有统计学意义($P < 0.05$);样品高、中剂量组、中药组合物组以及石杉碱甲组的错误次数与模型组比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,组合物、中药组合物、磷脂酰丝氨酸以及石杉碱甲对记忆再现过程有显著的促进作用。

[0148] 交互作用性质分析,对样品1中剂量组、中药组合物组和磷脂酰丝氨酸组进行分析,中药组合物与磷脂酰丝氨酸配伍使用,延长避暗潜伏期效果优于两者单独使用,且两者存在协同增效的作用($E_{\text{样品1中剂量组}} > E_{\text{中药组合物}} + E_{\text{磷脂酰丝氨酸}}$)。

[0149] 表3组合物对小鼠避暗试验潜伏期和错误次数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

[0150] (记忆再现障碍模型)

	组别	数量 (只)	潜伏期 (s)	错误次数 (次)
[0151]	正常对照组	10	153.1±30.5	1.5±0.5
	模型组	10	48.5±14.3*	4.8±0.8*
	样品 1 高剂量组	10	128.7±20.5#	2.7±0.5#
	样品 1 中剂量组	10	113.3±27.9#	3.1±0.6#
[0152]	样品 1 低剂量组	10	77.7±16.6#	3.6±0.7#
	中药组合物	10	82.3±22.5#	3.2±0.6#
	磷脂酰丝氨酸	10	70.4±16.7#	4.2±0.6
	石杉碱甲	10	135.5±23.9#	2.3±0.5#

[0153] 注:与正常组比较,*P<0.05;与模型组比较,#P<0.05

[0154] 5.2组合物对模型小鼠相关脑区RNA及Nissl体定性定量

[0155] 由表4结果可见,正常鼠神经元尤其是皮质和海马锥体神经元内RNA和Nissl体含量非常丰富,表明其相关神经元细胞代谢旺盛,模型组RNA和Nissl体含量显著降低,表明其细胞代谢存在障碍,样品1各剂量组均能不同程度地提高模型鼠颞叶皮质及海马锥体细胞RNA及Nissl体的含量,表明该组合物能显著改善老年痴呆鼠核酸代谢和蛋白质合成代谢,并以此改善和调控整个神经元的新陈代谢,发挥预防和治疗阿尔茨海默病的作用。

[0156] 表4组合物对模型鼠颞叶皮质外和海马CA1区锥体细胞RNA、Nissl体含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	测量切片数	测量微区数	RNA 阳性纤维面密度		Nissl 体阳性纤维面密度	
			颞叶皮质外	海马 CA1 区	颞叶皮质外	海马 CA1 区
正常对照组	24	72	0.376±0.033	0.355±0.041	0.418±0.052	0.357±0.041
[0157] 模型组	24	72	0.211±0.024*	0.204±0.022*	0.225±0.031*	0.212±0.028*
样品 1 高剂量组	24	72	0.305±0.029##	0.301±0.027##	0.391±0.052##	0.339±0.036##
样品 1 中剂量组	24	72	0.298±0.032#	0.286±0.030#	0.373±0.038##	0.312±0.027##
样品 1 低剂量组	24	72	0.279±0.033#	0.255±0.019	0.300±0.034	0.269±0.035#

[0158] 注:与正常组比较,*P<0.05;与模型组比较,##P<0.01,#P<0.05

[0159] 由上述实验结果可知,研究发现本发明实施例提供的防治阿尔茨海默病中药组合物可以改善阿尔茨海默病昆明小鼠的空间学习能力和空间探索能力,增高大脑皮质和海马锥体细胞的RNA和Nissl体含量,而且其作用呈现出一定的量效关系,改善脑核酸代谢和蛋白质合成代谢,促进调节大脑皮质和海马的RNA代谢,改善并调控整个神经元的新陈代谢和学习记忆关键脑区的神经元结构,发挥预防和治疗阿尔茨海默病的作用。

[0160] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精

神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。