



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107441087 B

(45)授权公告日 2020.06.05

(21)申请号 201710590387.4

(22)申请日 2017.07.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107441087 A

(43)申请公布日 2017.12.08

(73)专利权人 佛山市第五人民医院
地址 528000 广东省佛山市南海区西樵镇
江浦东路63号

专利权人 佛山科学技术学院
佛山市康复医学会

(72)发明人 黄文柱 王志军 刘连 刘腾
彭咏波 严文

(74)专利代理机构 广东广信君达律师事务所
44329

代理人 张燕玲

(51)Int.Cl.

A61K 31/4412(2006.01)

A61K 31/01(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件

孟宪珂. 萆薢酰胺类化合物的设计合成及神经保护研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库》.2016,

审查员 姜晖

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明属于天然药物领域,公开了一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物及其用途。该复方药物组合物的活性成分是由质量比为1:10~1:500的萆薢酰胺和番茄红素组成。两者在一定剂量下治疗老年性痴呆中具有协同作用。

1. 一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物,其特征在于:该复方药物组合物的活性成分是由萆薢酰胺和番茄红素组成;所述萆薢酰胺和番茄红素的质量比为1:10~1:500。

2. 根据权利要求1所述的一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物,其特征在于:所述萆薢酰胺和番茄红素的质量比为1:10~1:200。

3. 根据权利要求1所述的一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物,其特征在于:该复方药物组合物还含有药物上可接受的载体。

4. 根据权利要求1~3任一项所述的一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物在制备治疗老年性痴呆的药物中的用途。

一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于天然药物领域,特别涉及一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 药物组合物的中各成分的药理活性、活性关系(相加或协同)、药理活性强度、量效关系/时效关系、吸收与生物利用度、量毒关系等,药物组合物一般具有多种药理活性,通常优选具有突出优势与最强的药理活性作为适应症开发方向,药理活性与药理活性强度是药物剂量拟定的基石;组合比例的确定是成药研究开发的核心与关键。配伍比例与疗效关系极为密切,药物组合物的配伍系数是决定疗效的核心,疗效是检验治疗成败的标准,剂量科学与否对治疗效果有着决定性意义。药物组合物的量效关系表现为,当活性化合物达到一定配伍时才能发挥药理效应,叫作“最小有效配伍量”;随着系数增加,药理作用继续增强;但增加到一定配伍时药理作用达到平台期,称为“最大配伍效应”;继续增加则药理作用反而降低。量效关系研究是药物安全性和有效性评价的科学基础,理想的剂量应具有最佳的疗效以及较小的不良反应。配伍量效关系研究的重要意义在于以下几个方面:是药物安全性和有效性评价的科学基础,是注册管理部门作出科学判断的重要依据;为临床试验提供合理的给药配伍和给药方案,节约资源;是药物注册撰写说明书的重要内容等。中药天然有效成分的药物组合物由于历史原因,已有的研究主要属于药理活性探索研究的科学发现,缺乏科学系统的量效关系/时效关系研究、药物代谢动力学研究与量毒关系研究等成药研究的必须基础。

[0003] 番茄红素(Lycopene, LOP), 又称 ψ -胡萝卜素, 属于异戊二烯类化合物, 是一种不含氧的类胡萝卜素。由于最早从番茄中分离制得, 故称番茄红素。LOP是植物中所含的一种天然色素。主要存在于茄科植物西红柿的成熟果实中。它是目前在自然界的植物中被发现的最强抗氧化剂之一。科学证明, 人体内的单线态氧和氧自由基是侵害人体自身免疫系统的罪魁祸首。番茄红素清除自由基的功效远胜于其他类胡萝卜素和维生素E, 其淬灭单线态氧速率常数是维生素E的100倍。番茄红素具有优越的生理功能, 它不仅具有抗癌抑癌的功效, 而且对于预防心血管疾病、动脉硬化等各种成人病、增强人体免疫系统以及延缓衰老等都具有重要意义, 是一种很有发展前途的新型功能性天然色素。因此, 它受到世界各国专家的关注(J Control Release.2017;248:117-124.; J Cancer Prev.2015;20(2):92-6.; J Natl Cancer Inst.2014;106(2):djt430.)。茛菪酰胺(piperlongumine, PLM) 又称茛菪明碱(piplOMAine), 属生物碱类化合物。最初分离自胡椒科植物茛菪Piper longum Linn.的根, 在长柄胡椒P.sylvaticum Roxb.及瘤突胡椒P.tuberculatumJacq.等的根中也有分得。随着对茛菪酰胺研究的深入, 发现茛菪酰胺具有多种药理学作用, 可调节高脂血症大鼠的血脂代谢, 并表现出抗血小板凝集、镇痛、抗真菌等诸多药理活性。最近, 本申请人发现番茄红素和茛菪酰胺配伍可协同增效治疗老年性痴呆作用。

发明内容

[0004] 为了克服现有技术中存在的缺点和不足,本发明的首要目的在于提供一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物;该复方药物组合物由萆薢酰胺和番茄红素组成。

[0005] 本发明的另一目的在于提供一种上述具有治疗老年性痴呆作用的复方复合肥物的制备方法。

[0006] 本发明的再一目的在于提供一种上述具有治疗老年性痴呆作用的复方复合肥物的应用。

[0007] 本发明的目的通过下述技术方案实现:

[0008] 一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物,该复方复合肥物的活性成分是由萆薢酰胺和番茄红素组成。

[0009] 优选的,所述萆薢酰胺和番茄红素的质量比为1:10~1:500。

[0010] 更加优选的,述萆薢酰胺和番茄红素的质量比为1:10~1:200。

[0011] 该复方药物组合物还含有药物上可接受的载体。

[0012] 该复方药物组合物由常规制备工艺制备得到。

[0013] 该复方药物组合物可以作为下述制剂的原料使用:包括但不限于注射液、输液、粉针剂、冻干粉针剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸、微丸等。

[0014] 上述的一种具有治疗老年性痴呆作用的复方药物组合物在制备治疗老年性痴呆的药物中的用途。

[0015] 上述治疗老年性痴呆的药物可应用于包括人在内的哺乳动物的老年痴呆。

[0016] 本发明与现有技术相比具有如下突出的优点及有益效果:

[0017] 本发明发明了一种新的药物组合物,即药物组合物中含有萆薢酰胺和番茄红素,质量比为1:10~1:500,在治疗老年性痴呆方面具有很好的协同作用。

具体实施方式

[0018] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0019] 实施例1:复方药物组合物1

[0020] 将萆薢酰胺和番茄红素以重量比例1:10混合。为了均匀混合,向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩。然后,向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮,将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方药物组合物1。

[0021] 实施例2:复方药物组合物2

[0022] 将萆薢酰胺和番茄红素以重量比例1:50混合。为了均匀混合,向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩。然后,向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮,将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方药物组合物2。

[0023] 实施例3:复方药物组合物3

[0024] 将萆薢酰胺和番茄红素以重量比例1:100混合。为了均匀混合,向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩。然后,向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮,将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方药物组合物3。

[0025] 实施例4:复方药物组合物4

[0026] 将萆薢酰胺和番茄红素以重量比例1:200混合。为了均匀混合,向合并的提取物中

加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩。然后,向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮,将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方药物组合物4。

[0027] 实施例5:复方药物组合物5

[0028] 将萆薢酰胺和番茄红素以重量比例1:500混合。为了均匀混合,向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩。然后,向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮,将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方药物组合物5。

[0029] 实施例6:神经再生实验

[0030] 将雄性3×Tg-AD纯合子动物模型。该动物为hybrd 129和C57BL6杂交种系,转入瑞典APP突变基因[APP695 (K595N/M596L)]和P301L突变基因TAU (Thy1.2),并导入(knoek in) PSL_{M146v}。动物分成年轻组(3月)和成年组(12月)。

[0031] 实将小鼠随机分空白对照组、单药对照、本发明药物组合物组(实施例1-5分别制备的复方药物组合物1-5),动物分别于处死前7天腹腔注射,2次/天,连续3天以标记新生的细胞。动物处死生理盐水灌注取出脑,液氮冷冻切取含侧脑室前角和海马齿状回的冠状面切片,片厚50μm,每隔200μm取1张切片,共5张行BrdU染色。切片在2M HCl中37℃水浴30min变性DNA;用封闭液(3%horse serum/0.3%TritonX-100/1%BSA于PBS)室温孵育1.5h;用鼠BrdU抗体(RocheMolecula:Bioehemieals;2μg/mL)4℃孵育过夜;羊抗鼠二抗(VeetorLaboratories,1:100)室温孵育1h,DAB染色试剂盒染色封片,计数SVZ和DG部位BrdU染色阳性细胞;实验表明,本发明药物组合物的配伍有效比例为1:10-1:500,其中1:10-1:200较优。

[0032] 表1实验组/对照组SVZ和DG部位BrdU(+)细胞数

	组别	PLM/LOP 配伍比例	3月	12月
[0033]	空白对照	-	229.9 ± 21.86	108.4 ± 17.76
	PLM	-	254.9 ± 23.75**	145.9 ± 20.48**
	LOP	-	249.8 ± 21.86**	138.7 ± 18.92**
	复方药物组合物 1	1:10	305.5 ± 21.77**#	168.4 ± 27.82**#
	复方药物组合物 2	1:50	312.9 ± 29.84**#	178.4 ± 33.78**#
[0034]	复方药物组合物 3	1:100	299.5 ± 22.88**#	175.3 ± 27.99**#
	复方药物组合物 4	1:200	288.1 ± 26.32**#	161.7 ± 29.51**#
	复方药物组合物 5	1:500	258.6 ± 31.65**#	154.1 ± 20.54**#

[0035] 与空白对照组比较,*P<0.05,**P<0.01;与单药比较,#P<0.01;各组给药总剂量为0.5mg/kg(鼠)。

[0036] 实施例7:对慢性脑缺血致血管性痴呆大鼠脑血流量和海马神经元凋亡作用

[0037] 将雌雄各半的清洁级Wistar大鼠随机分为模型对照组,复方药物组合物组,单药组。称重大鼠,按300mg/kg腹腔注射10%水合氯醛麻醉,采用2V0法复制慢性前脑缺血致血管性痴呆的动物模型。术后次日各实验组注射给药(实施例1-5分别制备的复方药物组合物1-5),模型对照组给予生理盐水。4%多聚甲醛灌流固定,取脑,常规石蜡包埋,连续3μm厚连续切片,取相同层面切片行HE染色和免疫组化染色。免疫组化染色采用SP法,DAB染色。高倍

视野显微镜下观察海马CA1区神经细胞形态和Caspase-3、Bax阳性细胞表达,每张阳性切片中随机选取5个视野,应用图像分析系统测定阳性细胞的平均灰度值,取5个视野平均灰度值均数为该切片的最终数据。大鼠麻醉后固定于立体定位仪,剪开颅顶皮肤,参照《大鼠脑立体定位图谱》,用牙科钻钻透颅骨。将光纤探头PF411用微型支架固定,选定前囟后5mm,矢状缝右3mm,进针2.5mm,测定海马rCBF。应用Peri Flux System 5000型激光多普勒血流仪(LDP,瑞典Permied AB),PF5010检测单元,PF411不锈钢探头,测定每只大鼠海马脑血流量变化3~5min,记录LDP输出信号,经PERISOFT程序处理,计算平均值。上述药效学实验表明,本发明药物组合物组比单药物组比较具有更好的药理作用。

[0038] 表2对大鼠海马免疫组化染色及海马脑血流的比较

组别	PLM/LOP 配伍比例	Caspase-3	BAX	rCBF
空白对照	-	139.5 ± 16.5	138.5 ± 11.9	23.5 ± 6.8
PLM	-	169.1 ± 17.7**	167.5 ± 14.5**	38.7 ± 9.5**
LOP	-	153.6 ± 13.8**	158.5 ± 12.7**	33.8 ± 11.2**
[0039] 复方药物组合物 1	1:10	206.3 ± 21.8**#	219.1 ± 23.3**#	89.7 ± 16.8**#
复方药物组合物 2	1:50	223.5 ± 22.7**#	231.4 ± 30.6**#	92.3 ± 14.4**#
复方药物组合物 3	1:100	229.1 ± 26.8**#	238.6 ± 21.7**#	99.1 ± 18.9**#
复方药物组合物 4	1:200	198.7 ± 20.7**#	217.5 ± 20.9**#	88.5 ± 21.7**#
复方药物组合物 5	1:500	189.3 ± 21.8**#	208.1 ± 18.6**#	78.7 ± 12.5**#

[0040] 与空白对照组比较,*P<0.05,**P<0.01;与单药比较,#P<0.01。

[0041] 实施例8:急毒实验研究

[0042] 将本发明药物组合物进行小鼠单次口服给药急性毒性实验,结果表明,最大给药量为500mg/kg,无法测出LD 50,充分说明本发明药物组合物具有很好的安全性。

[0043] 实施例9:

[0044] 处方如下:

	番茄红素	372 克
	萆薢酰胺	3 克
	微晶纤维素	72 克
[0045]	淀粉	15 克
	羧甲基淀粉钠	20 克
	硬脂酸镁	2.5 克
	10%淀粉浆	5.5 克

[0046] 压制 1000 片

[0047] 制备工艺如下:

[0048] 将原料分别过80目筛,将萆薢酰胺与48克微晶纤维素和12克羧甲基淀粉钠充分混

合,10%淀粉浆制软材,18目筛制粒,60℃下干燥,得颗粒1。将番茄红素与24克微晶纤维素、15克淀粉和8克羧甲基淀粉钠充分混合,10%淀粉浆制软材,18目筛制粒,60℃下干燥,得颗粒2。按等量递增原则,将颗粒1和颗粒2充分混合,16目筛整粒,加入硬脂酸镁,混匀,压片,片重500mg。

[0049] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。