

组合物类发明技术交底书提纲

本提纲适用于中药组合物与西药组合物领域。

技术交底书是代理人撰写专利申请文件的依据，其要针对某一发明创造（以下简称发明）主题，说清楚别人是怎么做的？别人做的有什么缺陷？我要做什么？我是怎么做的？我做的关键点在哪里？我做的有哪些优点？

- 1、本发明的名称
- 2、背景技术的方案
- 3、背景技术的缺陷
- 4、本发明的目的
- 5、本发明的方案
- 6、本发明的关键点
- 7、本发明的效果
- 8、本发明的实施例
- 9、背景技术和本发明的附图

一、本发明的名称

此部分简要揭示发明主题，需清楚说明本发明的产品名称和/或方法名称，不能含有人名、单位名、商标、代号和产品型号等非技术术语。

【示例1】一种治疗肝炎的中药组合物

【示例2】一种治疗肝病的药物组合物及其制备方法和应用

二、背景技术的方案

此部分简要说明别人是怎么做的？需先简要介绍本发明涉及的技术和/或产品的性质和用途等；接下来简要介绍1到2项与本发明最接近的背景技术，即与本发明有相同的目的或相同的技术手段或相同的用途的产品或方法，最好不要写成综述。

背景技术既可以是文献中的技术，也可以是常识或现有产品，是文献时需详细说明背景技术的文献出处，如专利文献号，或期刊名称、卷号、期号和页码，或书籍名称、作者、出版者、版次和页码。介绍背景技术时需简要说明背景技术的技术措施和/或产品构成，以及各步骤和构成的相互关系。

【示例1】肝炎是我国当前流行最为广泛、危害性最严重的一种传染病。用于肝炎治疗的药

物品种甚多，如干扰素、阿糖腺苷等。同时，利用中药治疗各类型急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化疾病也取得了一定的效果，在改善病症、恢复肝功能、抑制病毒复制及抗肝纤维化等方面具有自身优势，而且毒副作用小、不易复发（生物病理学报，24：401—402，1986）。中国专利CN 1100642A公开了一种治疗乙型病毒性肝炎的中药制剂，由羚羊角、珍珠母、黄芩、焦栀子、泽泻、龙胆草等29味中药组成；中国专利1179953是一种配套服用的中药乙肝病毒转阴剂，通过配套服用甲、乙、丙三种配方组成的中药而治愈各种急、慢性肝炎，都公开了不同的治疗乙型肝炎的中药配方、制备方法和服用方法。

【示例2】肝炎是一种常见病和多发病，据不完全统计，我国肝炎患者和病毒携带者占总人口的10%。其中以病毒性肝炎为主，病毒性肝炎从类型上可分为：急性肝炎、慢性肝炎、重症肝炎和胆型肝炎。慢性肝炎又可分为迁延性肝炎和活动性肝炎两类。目前虽然治疗肝病的药物有许多，但由于肝病的发病机制未完全阐明，多为改善肝脏功能，促进肝细胞再生，增强肝脏的解毒能力等功能的药物。国内市场上有一种名为强力宁注射液的护肝药品，其于1950年在日本首次组方，该成分为：甘草酸单铵、L-盐酸半胱氨酸、甘氨酸，具有保护肝细胞、恢复肝功能的作用。

三、背景技术的缺陷

此部分简要说明别人做的有什么缺陷？需要客观说明各背景技术的方法或产品在工艺或性能上的不足。

【示例1】目前这些治疗肝炎的中成药，患者长期服用后会出现脾虚、寒冷等诸多不适症状，导致营养障碍、水液失于布散而生湿酿痰。由于这些原因，患者不能全疗程用药，导致疗效欠佳。另外，上述复方中药只是诸多单味药简单的拼凑堆积，没有一定数量的临床验证，也没有中医理论的支持，其临床疗效尚待评价。

【示例2】强力宁注射液一般为小容量注射剂，加葡萄糖进行滴注，由于无法解决大容量注射剂(大输液)不稳定的问题，其自问世以来，一直没有关于大容量注射剂生产的报道。

四、本发明的目的

此部分简要说明我要做什么？需要简要说明本发明要克服的缺陷，或要解决的问题，或要达到的目的。

【示例1】本发明的目的是提供一种治疗肝炎的中药组合物。

【示例2】本发明的目的在于提供一种治肝病的药物组合物；本发明的另一目的在于提供一种治肝病的药物组合物的制备方法；本发明的再一目的在于提供一种治肝病的药物组合物

在制备治疗慢性迁延性肝炎，慢性活动性肝炎等疾病药物方面的应用。

五、本发明的方案

此部分详细说明我是怎么做的？需要详细说明本发明的总体技术方案，即从若干次研发试验结果总结出来的技术方案。方案中的数据一般不是一个具体的点，而是一个范围，所涉及物质常常有替代物。此部分是交底书的核心，需要对原料试剂、原料组成、方法步骤、条件参数等进行十分详细地说明。

涉及西药组合物的产品发明，需要提供组分的名称、组分的含量（或配比）和组分之间的结构关系和选择关系。

西药组合物的制备方法发明，需要提供原料及其用量、具体工艺、专有设备描述。其中原料必须是可获得的（包括制得或购得），所述的用量可以是方法中原料的含量，也可以是方法中原料的使用量，对这些用量的描述应当是清楚的；具体工艺包括工艺步骤和工艺条件，如加热、反应、混合、蒸馏、涂敷、浸泡等步骤和温度、压力、时间等条件。

中药组合物的产品发明，应当描述活性成分和附加剂。如果发明以活性成分为特征，要清楚地描述活性成分为必要组分或选择性必要组分，组分的用量范围，优选范围，组合物可以使用的剂型，优选剂型，最佳剂型，组合物的制备方法，组合物的活性、有效量、使用方法。此外还需要介绍使用的中药的来源、功效、可治疗的疾病、所含的化学物质等。

中药组合物的制备方法发明，需提供使用的原料及其用量、步骤和条件。步骤包括必要步骤、选择性必要步骤、选择性步骤及步骤的次序，条件包括温度、时间、次数，条件可以是范围，优选条件、最佳条件。如果以原料为特征，应当写明原料的来源、组成、必要组分、选择性必要组分和选择组分，原料的用量范围，优选范围和最佳范围。

【示例1】本发明的技术方案是基于祖国医学对肝炎发病机理的认识及治疗原则，参考现代药理研究成就，根据清热解毒、渗湿利水配以滋阴、理气、消食的组方原则而成。

本发明是由下述重量配比的原料药制成的药剂：吴茱萸5-15份、茵陈15-45份、枝子5-15份、黄芩10-15份、车前子5-15份、木通5-15份、猪苓5-15份、云苓5-15份、灯心草1-2份、郁金10-15份、甘草3-10份、香附5-15份、蒲公英5-15份、焦术3-10份、厚朴5-15份、柴胡5-15份、鸡内金10-15份、青皮5-15份、木香10-15份、麦芽10-20份、板兰根5-15份、焦渣15-30份、鳖甲5-15份、三棱5-15份、桑寄生5-15份、滑石5-15份、枳壳5-15份、莪术5-15份、何首乌5-15份、杭芍5-15份、神曲15-25份、金归10-15份、大黄5-15份。

其中优选的重量配比为：吴茱萸10份、茵陈30份、枝子10份、黄芩12份、车前子10份、

木通10份、猪苓10份、云苓10份、灯心草1.5份、郁金12份、甘草6份、香附10份、蒲公英10份、焦术6份、厚朴8份、柴胡10份、鸡内金12份、青皮10份、木香12份、麦芽15份、板兰根10份、焦渣20份、鳖甲10份、三棱10份、桑寄生10份、滑石10份、枳壳10份、莪术10份、何首乌10份、杭芍10份、神曲20份、金归12份、大黄10份。

将上述各组分制成本发明药物的制备方法如下：

- ① 按照上述用量称取原料中药材；
- ② 将上述原料中药材干燥、粉碎成细粉，过筛，备用；
- ③ 在步骤②的细粉中加入适量的炼蜜，充分混匀，使成软硬适宜，制丸即得。

其中使用的炼蜜为荆花蜜。

其中在步骤②的细粉中加入药学上可接受的载体和/或赋形剂，采用传统制备工艺可制成临床可接受的任何剂型，如片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、冲剂、口服液等。

【示例2】本发明所述的一种治肝病的药物组合物，包括如下组分及配比原料制成的药剂：甘草酸单铵1-200份、L-盐酸半胱氨酸1-200份，及氯化钠、无水亚硫酸钠和乙二胺四醋酸二钠中的一种或两种以上的混合，其中氯化钠1-1000份，无水亚硫酸钠1-200份，乙二胺四醋酸二钠1-100份。

进一步，本发明所述的治肝病的药物组合物，包括如下组分及配比：甘草酸单铵1-100份、L-盐酸半胱氨酸1-50份，及氯化钠、无水亚硫酸钠和乙二胺四醋酸二钠中的一种或两种以上的混合，其中氯化钠400-1000份，无水亚硫酸钠1-50份，乙二胺四醋酸二钠1-20份。

本发明所述的治肝病的药物组合物，优选的为：甘草酸单铵10-80份、L-盐酸半胱氨酸20-40份、氯化钠600-900份，和无水亚硫酸钠20-40份和乙二胺四醋酸二钠1-10份。最优选的为：甘草酸单铵60份、L-盐酸半胱氨酸30份、氯化钠850份、无水亚硫酸钠30份和乙二胺四醋酸二钠3份。

本发明所述的重量份可以是 μg 、 mg 、 g 、 kg 等医药领域公知的含量单位。

本发明所述治肝病的药物组合物成品制剂的剂型为药剂学上常规技术方法制备的可接受的剂型，如大容量注射剂、小容量注射剂、冻干粉针剂等，优选的为大容量注射剂、小容量注射剂、冻干粉针剂，最优选的为大容量注射剂。

本发明所述的治肝病的药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规生产方法制备。比如使用该组合物与一种或多种载体混合，然后将其制成所需的剂型。

本发明所述的治肝病的药物组合物制成大容量注射剂的制备方法为：在浓配罐中加总

配制量30%–60%的80℃–90℃注射用水，向浓配罐中按配比加入乙二胺四醋酸二钠、L-盐酸半胱氨酸、氯化钠、无水亚硫酸钠、甘草酸单铵，充分搅拌使完全溶解，按配制总体积的0.02%–0.04%加入活性炭，加热80℃–90℃，保温20–30分钟，降温至40℃–50℃，将药液脱炭过滤至稀配罐中，在稀配罐中补加注射用水至配液量，调PH为6.3–6.6，药液再经终端过滤，灌封于输液瓶中，灭菌，即得输液产品。

本发明所述治肝病的药物组合物作为在制备治疗慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎等疾病药物中的应用。

本发明最优的治肝病的药物组合物大容量注射剂规格为250ml/瓶，每瓶含有甘草酸单铵($C_{42}H_{65}NO_{16} \cdot 2H_2O$)0.15g、L-盐酸半胱氨酸($C_3H_7NO_2S \cdot HCl \cdot H_2O$)0.075g、氯化钠2.125g，和无水亚硫酸钠0.075g，和乙二胺四醋酸二钠0.0075g，静脉滴注，缓缓滴注，一次1瓶，一日1次。

六、本发明的关键点

此部分详细说明我做的关键点在哪里？需要逐条列出本发明的技术关键点。

【示例1】本发明的技术关键点在于：

- 1、本发明中药组合物的原料组成；
- 2、本发明中药组合物的原料配比。

【示例2】本发明的技术关键点在于：

- 1、本发明药物组合物的原料组成；
- 2、本发明药物组合物的原料配比；
- 3、本发明药物组合物的制备方法；
- 4、本发明药物组合物在制备治疗慢性迁延性肝炎、活动性肝炎等疾病药物中的应用。

七、本发明的效果

此部分详细说明我做的有哪些优点？需要详细阐述本发明所达到的效果和优点，可以用组合物的效果数据或出现有用性能等的数据来说明。最好与背景技术比较，用实验数据来说明发明效果；也可以从理论推导或特点分析来说明发明效果。当采用实验数据时，应给出必要的试验条件和方法。

中西药组合物的发明需要提供生物利用度、毒性、稳定性、活性成分的释放方式等表征效果的优点。

【示例1】本发明药物组合物是纯中药制剂，具有调节免疫功能，诱生干扰素，抑制和清除

肝炎病毒，促进肝细胞修复，改善肝功能，改善肝脏微循环，对清除症状促进肝炎抗原转阴疗效可靠，且无副作用。对于黄疸甲型肝炎的患者效果尤佳。

【示例2】本发明药物组合物的原料甘草酸单铵，在体内被葡萄糖醛酸酶水解为葡萄糖醛酸和甘草次酸，甘草次酸与类肝脏类固醇代谢酶($\Delta 4-5-\beta$ 还原酶)的亲合力大于类固醇，从而阻碍醛固酮和皮质醇的灭活，故有明显的皮质激素样和醛固酮样效应，使用后显示明显的皮质激素样效应，如抗炎作用、抗过敏及保护膜结构等作用。

盐酸半胱氨酸在体内可转换为蛋氨酸，是一种必需氨基酸，在人体可合成胆碱和肌酸；胆碱是一种抗脂肪肝物质，对由砷剂巴比妥类药物、四氯化碳等有机物质引起的中毒性肝炎蛋氨酸有治疗和保护肝功能作用；此外盐酸半胱氨酸可减少甘草酸单铵潜在醛固酮样作用及激素样副作用。

氯化钠为等渗调节剂，用于保证本药物使用时机体渗透压平衡。

无水亚硫酸钠和乙二胺四醋酸二钠作为抗氧化剂和稳定剂，保持本治肝病的药物组合物成品制剂在使用期限内具有稳定性。

本发明治疗肝病的药物组合物，具有如下优点：

1、在充分发挥甘草酸单铵、L-盐酸半胱氨酸的药效基础上，辅以氯化钠、无水亚硫酸钠和乙二胺四醋酸二钠，解决了注射液不稳定、保存期短的缺点，并减少了药物溶液中不溶性颗粒的数量。

2、生产方法简便，可制成药剂学上可接受的剂型，如大容量注射剂、小容量注射剂、冻干粉针剂等，大容量注射剂临床使用方便，质量高，减少污染，副作用小的；冻干粉针剂保质期长，运输携带方便。

3、药物组合物为复方制剂，可用于抗肝中毒，降低丙谷转氨酶、恢复肝细胞功能，可促进胆色素代谢，减少ALT、AST释放；诱生 γ -IFN及白细胞介素II，提高NK细胞活性和OKT4/OKT8比值和激活网状皮内系统；抑制肥大细胞释放组织胺；抑制细胞膜磷脂酶A2(PL-A2)和前列腺素E2(PGE2)的形成和肉芽肿性反应；抑制自由基和过氧化脂的产生和形成，降低脯氨酸羟化酶的活性；调节钙离子通道，保护溶酶体膜及线粒体，减轻细胞的损伤和坏死；促进上皮细胞产生黏多糖，无明显皮质激素样副作用；可应用于制备治疗慢性迁延性肝炎，慢性活动性肝炎等疾病药物中，疗效明显，副作用小，适应症广泛。

八、本发明的实施例

此部分举例说明我是怎么做的？我做的有哪些优点？需要具体说明本发明某一次研发

试验的方案和效果，具体程度类似学生实验教材。方案中的数据一般是一个具体的点，而不是一个范围，所涉及物质常常是一种具体物质，比如，工艺参数是一个具体值，原料也是具体的物质。如果使用了新物质或自制材料，还应说明其制备方法。实施例一般要求三个以上。可以将一个实施例理解为一次试验的详细记录，改变一种或多种原料，或者改变一个或多个参数再做一次试验，就是另一个实施例。

产品发明的实施例部分应当包括的组分用量的上限例、下限例、优选例、最佳例，组合物的剂型例、制备例，活性实验例、效果实验例。方法发明的实施例部分应当包括优选条件的方法，最佳条件的方法，方法有益效果的实验例；以原料为特征的方法发明的实施例部分也应当相应地有原料组分用量的上限例、下限例、优选例、最佳例。

【示例1】

实施例1

1、称取下述重量的原料药：吴茱萸10g、茵陈30g、枝子10g、黄芩12g、车前子10g、木通10g、猪苓10g、云苓10g、灯心草1.5g、郁金12g、甘草6g、香附10g、蒲公英10g、焦术6g、厚朴8g、柴胡10g、鸡内金12g、青皮10g、木香12g、麦芽15g、板兰根10g、焦渣20g、鳖甲10g、三棱10g、桑寄生10g、滑石10g、枳壳10g、莪术10g、何首乌10g、杭芍10g、神曲20g、金归12g、大黄10g。

2、将上述原料中药材干燥、粉碎成细粉，过筛，备用；

3、在步骤2的细粉中加入适量的炼蜜，充分混匀，使成软硬适宜，制丸即得。

实验例1

1. 材料

1.1 药品 联苯双酯(由江苏吴江县制药厂提供)

1.2 动物 昆明种小白鼠、SD大鼠，均由中科院动物所提供

2. 方法与结果

2.1 对四氯化碳(CCl_4)致小鼠及大鼠急性肝损伤的影响

取小鼠50只，♀♂各半，体重20-22g，平均分为5组：正常(ig 生理盐水20ml/kg)组； CCl_4 (0.1ml/kg)模型组； CCl_4 加联苯双酯 (100mg/kg)组； CCl_4 加本发明三个剂量组 (10g/kg、20g/kg、40g/kg)。每天灌胃给药一次，连续10d，末次给药后1h腹腔注射 CCl_4 ，然后禁食12h，断头处死动物，取血清，测定AST和ALT值。

取大鼠50只，♀♂各半，体重140-160g，均分为5组，给药与检测方法同小鼠 CCl_4 急

性肝损伤试验，剂量为7.5g/kg、15g/kg、30g/kg，结果见表1、表2。

表1对四氯化碳 (CCl₄) 致小鼠急性肝损伤的影响 (x ± s)

组别	剂量 (g/kg)	动物数	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
正常对照组	-- -- 0.1 10 20	10	40.24 ± 6.78	57.81 ± 10.25
模型组	40	10	149.29 ±	182.76 ±
联苯双酯组		10	38.76##	36.57##
本发明组 (三个剂量组)		10	79.54 ± 22.31**	69.54 ± 29.87**
		10	82.66 ± 22.39**	91.98 ± 34.26**
		10	86.92 ± 31.38**	85.79 ± 22.37**
			76.39 ± 20.48**	80.51 ± 20.08**

与正常对照组比较，##P < 0.01；与模型组比较，**P < 0.01

由上表可见，模型组与正常对照组比较，ALT、AST值均有显著升高 (P < 0.01)；联苯双酯组与模型组比较，ALT、AST值均有显著下降 (P < 0.01)；本发明三个剂量组与模型组比较，ALT、AST值均有显著下降 (P < 0.01)。

表2对四氯化碳 (CCl₄) 致大鼠急性肝损伤的影响 (x ± s)

组别	剂量 (g/kg)	动物数	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
正常对照组	-- -- 0.1 7.5	10	36.54 ± 9.87	48.31 ± 15.3
模型组	15 30	10	122.51 ±	4 141.37 ±
联苯双酯组		10	44.36##	33.21##
本发明组 (三个剂量组)		10	62.37 ± 23.54*	77.38 ± 32.3
		10	*	2**
		10	77.32 ± 20.84*	88.56 ± 30.2
			*	7**
			79.81 ± 29.42*	79.58 ± 19.2
			*	4**
			69.54 ± 22.12*	76.35 ± 31.3
		*	1**	

与正常对照组比较，##P < 0.01；与模型组比较，**P < 0.01

由上表可见，模型组与正常对照组比较，ALT、AST值均有显著升高($P < 0.01$)；联苯双酯组与模型组比较，ALT、AST值均有显著下降($P < 0.01$)；本发明三个剂量组与模型组比较，ALT、AST值均有显著下降($P < 0.01$)。

3. 结论

本发明对大、小鼠化学性肝损伤具有明显的治疗作用。

【示例2】

实施例1

取甘草酸单铵($C_{42}H_{65}NO_{16} \cdot 2H_2O$)150g、L-盐酸半胱氨酸($C_3H_7NO_2S \cdot HCl \cdot H_2O$)75g、氯化钠2125g，和无水亚硫酸钠75g，和乙二胺四醋酸二钠7.5g(用以配制1000瓶250ml规格大容量注射剂)备用。在浓配罐中加125升90℃注射用水，向浓配罐中加入乙二胺四醋酸二钠、L-盐酸半胱氨酸、氯化钠、无水亚硫酸钠、甘草酸单铵，充分搅拌使完全溶解，按配制总体积的0.02%加入活性炭，加热90℃，保温20分钟，降温至40℃，将药液脱炭过滤至稀配罐中，在稀配罐中补加注射用水至配液量，调pH为 6.5 ± 0.1 ，药液再经终端过滤，灌封于输液瓶中，灭菌，即得大容量注射剂。

实验例1

本实验例为本发明最优选的治肝病的药物组合物大容量注射剂(每瓶250ml 含有甘草酸单铵($C_{42}H_{65}NO_{16} \cdot 2H_2O$)0.15g、L-盐酸半胱氨酸($C_3H_7NO_2S \cdot HCl \cdot H_2O$)0.075g、氯化钠2.125g，和无水亚硫酸钠0.075g，和乙二胺四醋酸二钠0.0075g)外观性状、pH值及注射剂检查项目的检测均符合中国药典2000版中相关部分的规定。

九、背景技术和本发明的附图

此部分是上述各部分的辅助部分，需要清晰给出背景技术和本发明的工艺流程图等及其说明。此部分可有可无，可以是一幅，也可以是多幅。工艺流程图可以在框图内说明各工艺步骤名称。附图说明需要简略说明各附图的名称以及各标记的含义。

在组合物领域中，工艺流程图、效果实验表征图等都应按以上要求制成附图

【示例1】

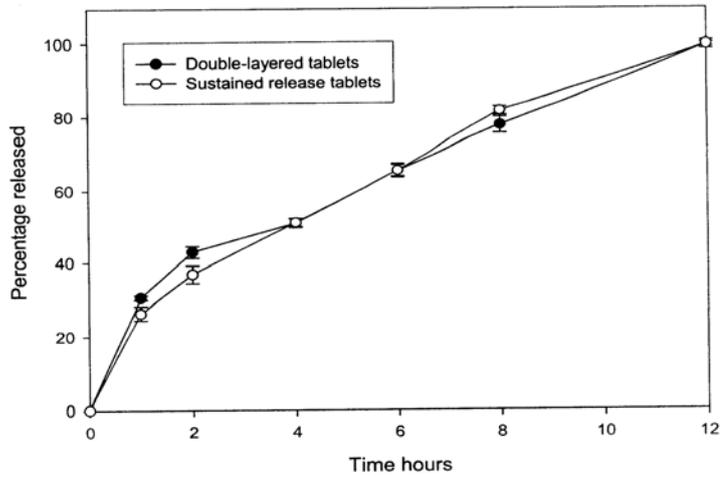


图 1

图 1 马来酸曲美布汀双层片和缓释片释放度比较

【示例 2】

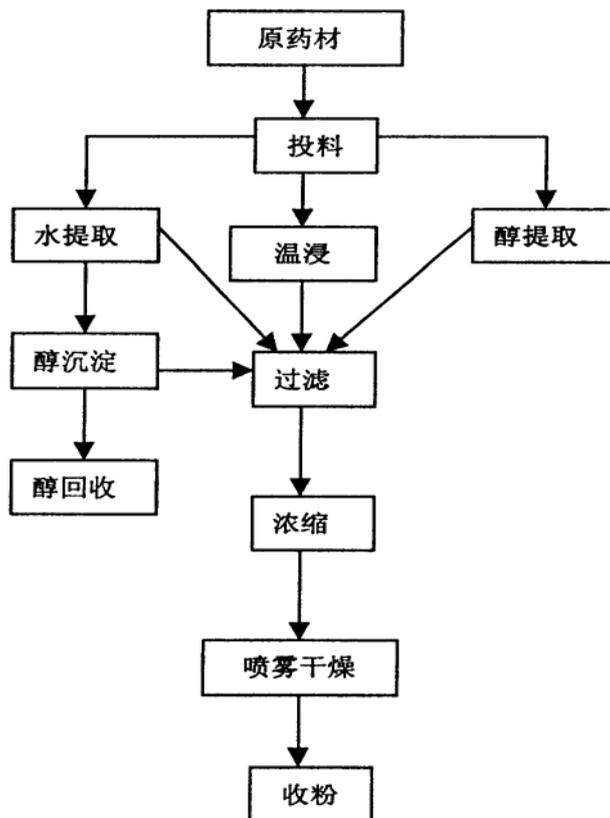


图2中药提取的过程控制流程图