



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109288892 A

(43)申请公布日 2019.02.01

(21)申请号 201811482135.0

A61K 35/618(2015.01)

(22)申请日 2018.12.05

(71)申请人 广东药科大学

地址 510006 广东省广州市番禺区大学城
外环东路280号

(72)发明人 时军

(74)专利代理机构 广州市天河区倪律专利代理
事务所(普通合伙) 44348

代理人 倪小敏

(51)Int.Cl.

A61K 36/56(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61K 31/045(2006.01)

A61K 35/413(2015.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

一种用于缓解视疲劳的中药组合物

(57)摘要

本发明提供一种用于缓解视疲劳的中药组合物,其中所述中药组合物包括菊花、金银花、密蒙花、珍珠、冰片和熊胆粉;其中基于重量份,菊花:金银花:密蒙花:珍珠:冰片:熊胆粉的比率为10~35:10~35:10~35:5~15:2.5~7.5:0.5~1.5。本发明的中药组合物能够明显缓解视疲劳的作用。

1. 一种用于缓解视疲劳的中药组合物,其中所述中药组合物包括菊花、金银花、密蒙花、珍珠、冰片和熊胆粉;

其中基于重量份,菊花:金银花:密蒙花:珍珠:冰片:熊胆粉的比率为10~35:10~35:10~35:5~15:2.5~7.5:0.5~1.5。

2. 根据权利要求1所述的中药组合物,其中所述菊花:金银花:密蒙花:珍珠:冰片:熊胆粉的比率为:20: 20: 20: 10: 5: 1。

3. 一种局部外用制剂,其包括权利要求1或2所述中药组合物。

4. 根据权利要求3所述的局部外用制剂,其是凝胶剂、乳膏剂或乳剂。

5. 根据权利要求4所述的局部外用制剂,其中制备所述凝胶剂的辅料为卡波姆、甘油、三乙醇胺、尼泊金乙酯、氮酮和EDTA-2Na。

6. 一种眼贴,其包括权利要求3-5中任一项所述的局部外用制剂。

一种用于缓解视疲劳的中药组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及缓解眼科疾病的中药组合物,具体涉及一种缓解视疲劳的中药组合物。

背景技术

[0002] 菊花能使血中GSH-Px(谷胱甘肽过氧化物酶)的活力增强,具有抗氧化的作用,且能增强晶状体的抗氧化能力,防护晶状体的氧化损伤。金银花有祛暑明目的作用,《温病条辨》在含金银花的清络饮方,可用于视物不清,双花眼药水(金银花、七叶一枝花、板蓝根)治疗红眼病有确切疗效。密蒙花有清热养肝、明目退翳之功,用于目赤肿痛、眼生翳膜、肝虚目昏、视物昏花等,现代应用主要表现在治疗干眼症等眼部疾病。研究发现,密蒙花滴眼剂(主要成分为黄酮类物质)或密蒙花总黄酮对于去势所致干眼症雄兔和大鼠动物模型都有较好的实验疗效,能够显著改善泪腺组织超微结构,维持泪腺基础分泌量和泪膜的稳定性。珍珠的传统功效为明目清翳,现代药理研究表明,珍珠水解液能疏通微循环,增加兔眼球结膜的毛细血管交点数,增加血流速度,改善实验所致的兔眼球结膜微循环障碍和阻止微循环障碍的形成,因此,珍珠水解液有疏通微循环功能。冰片有清热止痛之功,是五官科常用药,目赤肿痛,单用点眼即效。研究表明,冰片能够明显抑制大鼠足跖肿胀度,减少小鼠扭体次数;且同剂量条件下,冰片的镇痛效果比抗炎效果更为明显。熊胆粉是熊科动物黑熊经胆囊手术引流胆汁而得的干燥品,性寒,味苦,具有清热、平肝、明目之功。姬晓敏等研究发现,复方熊胆滴眼液联合复方硫酸新霉素滴眼液对急性细菌性结膜炎有确切疗效。研究发现,熊胆粉对眼睑带状疱疹有确切的治疗效果。

[0003] 视疲劳是一种以眼部自觉症状为基础,眼或全身因素与精神(心理)因素相互交织而成的错综复杂的综合症状。视疲劳又称眼疲劳,其主要表现包括眼局部和全身不适。2014年中华医学会眼视光学组根据专家诊疗经验达成共识,认为在明确视疲劳病因的前提下,用眼后出现以下症状即可诊断为视疲劳:(1)不耐久视、短暂性视物模糊;(2)眼部干涩、灼烧感、发痒、胀痛、流泪;(3)头痛、头晕、记忆力衰退、失眠。随着科技不断进步,视频终端产品普及程度不断提高,以视疲劳为主诉就诊和被诊断为视疲劳的患者日益增多。

[0004] 目前,对于视疲劳所致眼部干、痒、涩、痛等症状虽有许多药物,并获得了一些疗效,但多为化学药品,常有一些副作用、不良反应,尚缺效果卓著而不良反应小的药物。所以,人们仍在寻找一种能缓解视疲劳并且副作用少、安全性高、疗效确切的中药制剂。

发明内容

[0005] 本发明的发明人意外的发现,本发明的中药组合物能够有效地缓解视疲劳的作用,具有广阔开发前景。

[0006] 本发明一方面提供一种用于缓解视疲劳的中药组合物,其中所述中药组合物包括菊花、金银花、密蒙花、珍珠、冰片和熊胆粉;其中基于重量份,菊花:金银花:密蒙花:珍珠:冰片:熊胆粉的比率为10~35:10~35:10~35:5~15:2.5~7.5:0.5~1.5。优选地,所述菊花:金

银花:密蒙花:珍珠:冰片:熊胆粉的比率为:20: 20: 20: 10: 5: 1。

[0007] 本发明另一方面提供一种局部外用制剂,其包括上述的中药组合物。

[0008] 在一些实施方式中,上述的局部外用制剂是凝胶剂、乳膏剂或乳剂。在一些实施方式中,其中制备所述凝胶剂的辅料为卡波姆、甘油、三乙醇胺、尼泊金乙酯、氮酮和EDTA-2Na。

[0009] 本发明再一方面提供一种眼贴,其包括上述的局部外用制剂。

附图说明

[0010] 图1药物的透皮吸收曲线。

具体实施方式

[0011] 局部外用制剂,主要经皮吸收,药物发挥作用的程度主要取决于其透皮速率,因此透皮效率高则药物效果更好。本文中使用的“局部外用制剂”是外用到小于或等于哺乳动物总表面积的10%的流体制剂。所述“局部外用制剂”在本文中可以指“本发明的制剂”。局部外用制剂可以是流体(包括水混悬剂),例如浇泼(pour-on)制剂和喷滴(spot-on)制剂、喷雾(spray-on)制剂、乳剂、油剂、乳膏剂和软膏剂。本文所用的“本发明的制剂”是包含一定量本发明的中药组合和医学上可接受的载体的流体制剂,当其被施用到小于或等于10%的哺乳动物的总表面积时,所述用量能够有效缓解视疲劳。在一些优选的实施方案中,局部外用制剂可包含结晶抑制剂。“流体制剂”包括例如流体制剂如浇泼制剂、喷滴制剂或喷雾制剂,其可以为溶液剂、乳剂(水包油或油包水)、微乳剂、混悬剂(水混悬剂或非水混悬剂)、乳膏剂和软膏剂的形式。“流体制剂”也可包括散剂、水分散性颗粒、可润湿性粉末和气溶胶。“流体制剂”可以是即用型或需要进行制备,例如在使用前用水稀释。

[0012] 实施例1. 本发明的制剂的制备

仪器:TU-1901双光束紫外可见分光光度计,北京普析通用仪器有限责任公司;旋转蒸发器,上海亚荣生化仪器厂;电子天平,岛津AY120托盘电子分析天平;TP-6智能透皮扩散仪,天津市精拓仪器科技有限公司。材料或试剂:菊花,金银花,密蒙花,冰片,熊胆粉,珍珠,熊去氧胆酸对照品,上海源叶生物科技有限公司,HPLC \geq 98%;卡波姆940,美国路博润;甘油(AR),天津市百世化工有限公司;氮酮(AR),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;三乙醇胺(AR),天津市富宇精细化工有限公司;尼泊金乙酯(AR),天津市科密欧化学试剂有限公司;乙二胺四乙酸二钠(AR),天津市致远化学试剂有限公司;去离子水,75%乙醇,生理盐水。处方:菊花2份,金银花2份,密蒙花2份,珍珠粉1份,冰片0.5份,熊胆粉0.1份(1份=10g)。卡波姆940用量为4g,甘油10g,三乙醇胺适量,尼泊金乙酯0.2g,氮酮1g,EDTA-2Na 2g,去离子水适量。

[0013] 制备方法:取处方量的菊花、金银花和密蒙花,水提醇沉,即用水提取两次,合并滤液后适当浓缩,用95%乙醇进行醇沉(醇沉浓度60%),再用旋转蒸发器挥去乙醇,得到三种花类药材的提取液。取处方量的珍珠粉,用水提取两次后合并滤液,适当浓缩后得珍珠粉水提液。取处方量的冰片,于研钵中研细备用。取处方量的熊胆粉和尼泊金乙酯于少量去离子水中加热(B相),将两种提取液混合(A相)。取处方量的卡波姆940于A相有限溶胀30min后,置80℃水浴锅进行无限溶胀,并适当搅拌。加入B相及处方量的甘油、氮酮、EDTA-2Na,再加入

适量三乙醇胺调节pH值至5~6,最后加去离子水至含药凝胶至适宜状态,再将其均匀涂布于月牙形的无纺布背衬材料上,并盖上防黏层,适当加压,即得眼贴。依法制作三批平行样品。

[0014] 实施例2. 本发明的制剂的透皮性能

SD大鼠两只(200g±10g),SPF级,由中山大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(粤)2016-0029。将2只健康SD大鼠(200g±10g)用乙醚处死后,用电推除去大鼠腹部大部分鼠毛,立即剪下其腹部皮肤,用动物手术专用刀片清除剩余的鼠毛,再将鼠皮角质层朝下,仔细剔除皮下脂肪、筋膜、血管及黏液组织,选择没有任何损伤的皮肤,用生理盐水清洗后,每块鼠皮大致均分为6份,再用生理盐水浸润,平铺于洁净的玻璃板上,于冰箱(-4℃)冷冻保存,备用,于24小时内使用。取同一只大鼠的腹部皮肤6份,将接收液加入提前放置了磁力搅拌子的接收池中,取出备用的鼠皮,待其恢复室温后,用滤纸吸去鼠皮表面的水分,将鼠皮置于接收池与扩散池之间且真皮层朝向接收池,并用弹簧夹将其固定,同时往接收池内加满生理盐水并排出气泡。经测量,接收池的容积为15 ml,有效释药面积为1.766 cm²。另外,6个接收池分别记为1~6号。所用接收液为生理盐水,即0.9%的氯化钠溶液。然后,将三批平行含药凝胶样品各取样0.5克,用玻璃棒涂布于皮肤上,其中每批样品取两份,第一批对应1,2号,第二批样品对应3,4号,第三批样品对应5,6号。提前开机预热,设定相关实验参数,待水浴温度达到预设参数(33℃)后,按照1至6号的次序,每隔2分钟依次将剩余的接收池放进智能透皮仪内,开始实验。与此同时,将接收液(生理盐水)置于33℃水浴锅恒温加热。此后,分别在试验开始后的第0.5h,1h,2h,4h,6h,8h,10h,12h从吸收池精密吸取5 mL的释放液,并及时补充等温等量的生理盐水。另一只大鼠皮肤用法同上。以生理盐水作为空白对照,用紫外分光光度计在205 nm波长下,测定上述实验所得的各个样品中的熊去氧胆酸的吸光度值(A),平行操作3次,记录实验数据,若吸光度值超过0.8,则用生理盐水做一定的稀释后再测量。根据标准曲线方程,计算得到各个样品中熊去氧胆酸的浓度C,并根据公式

$Q_n = (C_n \times V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$ 计算单位面积累积渗透量。其中,C_n为第n个取样点所测定的接收液中药物浓度(mg/ml),V为接收池的容积(V= 15ml),V_i为取样的体积(V_i=5ml),C_i为第i个取样点的接收液药物浓度(mg/ml),i=n-1,A=1.766cm²。根据透皮吸收曲线,确定最佳拟合方程为Higuchi方程 $Q=95.718t^{1/2}-54.77$ (R²为0.989 8),求出透皮速率常数J(mg/(cm²·h))。

[0015] 表1药物各个时间点样品中熊去氧胆酸的单位面积累计透过量

	0.5h	1h	2h	4h	6h	8h	10h	12h
①	27.015	44.252	82.231	154.310	256.842	308.636	385.947	369.173
②	31.506	56.101	84.223	163.298	297.403	357.133	418.777	453.296
③	33.077	63.859	108.611	178.423	259.278	321.050	411.738	460.632
④	22.787	48.530	85.879	127.070	210.972	260.869	310.634	351.026

注:编号①②所用鼠皮为同一份,编号③④所用鼠皮为另一份。下同。

[0016] 表2 药物在不同大鼠之间的透皮吸收速率比较

编号	透皮方程	R ²	透皮速率/mg·cm ⁻² ·h ⁻¹
①	Q=140.95t ^{1/2} -96.396	0.973 5	140.95
②	Q=164.49t ^{1/2} -117.31	0.975 6	164.49
③	Q=155.5t ^{1/2} -101.32	0.980 6	155.50
④	Q=120.55t ^{1/2} -79.312	0.982 9	120.55

申请人对根据实施例1制备的药剂进行了透皮吸收效果进行考察,透皮率越高治疗视疲劳效果越好。根据图1及表1-2所示,根据实施例1所制备的药剂透皮性能良好,透皮速率较高,并且产品性能稳定不同组别之间透皮速率差异不大。由此可知,本发明的中药组合能够有效缓解视疲劳。

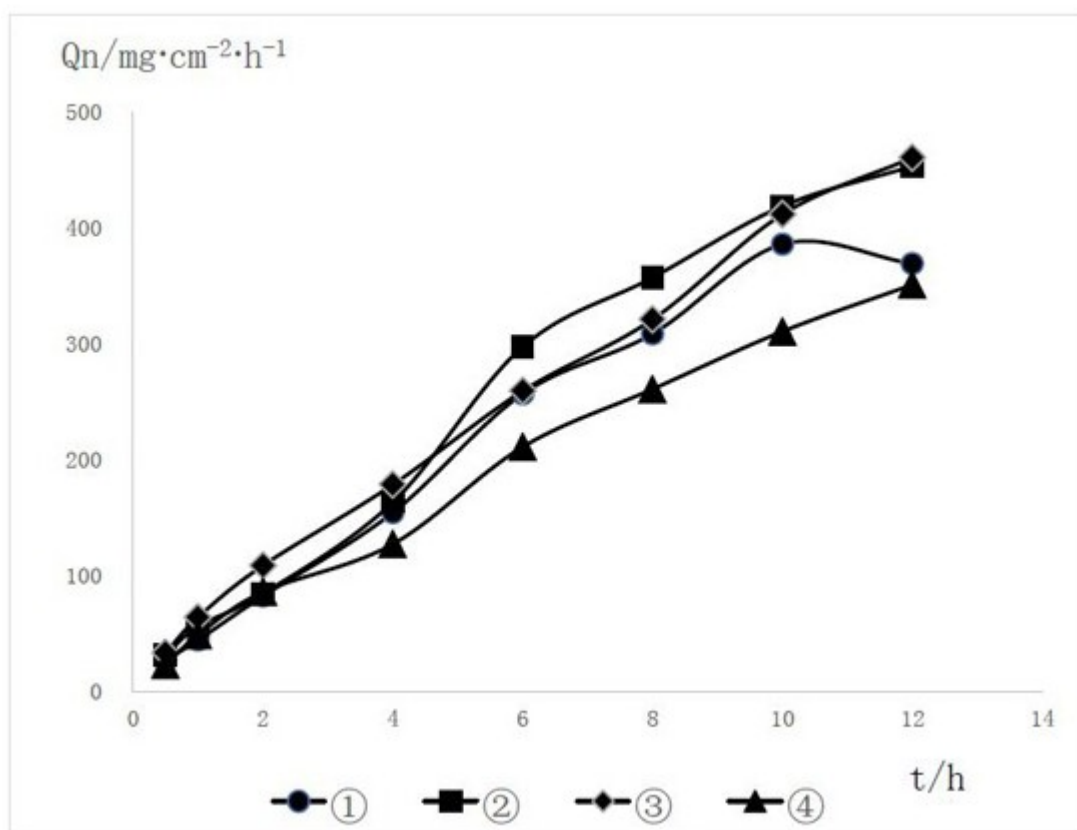


图1