(19) 中华人民共和国国家知识产权局





(12) 发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102641371 A (43)申请公布日 2012.08.22

(21)申请号 201210139050.9

A61K 33/06 (2006. 01)

- (22)申请日 2012.05.08
- (71) 申请人 辽宁中医药大学附属医院 地址 110032 辽宁省沈阳市皇姑区北陵大街 33号
- (72)发明人 吕晓东
- (74) 专利代理机构 沈阳世纪蓝海专利事务所 21232

代理人 谭琦

(51) Int. CI.

A61K 36/756 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种治疗体表感染性疾病的巴布剂

(57) 摘要

一种应用于医药技术领域中的治疗体表感染性疾病的巴布剂,产品配方有,关黄柏、煅石膏、聚丙烯酸钠、桃胶、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、高岭土、甘油、甘羟铝、酒石酸、氮酮、二乙胺四乙酸二钠、水。制备方法是,将聚乙烯吡咯烷酮充分溶于水中,再加入羧甲基纤维素钠和桃胶,混合均匀,继续加入酒石酸,得混合液1即水相;将聚丙烯酸钠、二乙胺四乙酸二钠、甘羟铝、氮酮、高岭土置于甘油中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏和煅石膏,搅拌均匀,得混合液2即油相;将水相加入油相中,充分搅拌至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联,即得巴布剂。该发明使用方法简单、没有不舒适感、适宜夏季贴敷、无副作用、对皮肤无刺激和过敏反应、透气性好、不污染衣物、无残留。

- 1. 一种治疗体表感染性疾病的巴布剂,其特征在于:它的产品配方的重量比是,关黄柏 100-500g、煅石膏 100-400g、聚丙烯酸钠 200-1000g、桃胶 50-300g、聚乙烯吡咯烷酮 (K-30) 100-600g、羧甲基纤维素钠 10-100g、高岭土 100-500g、甘油 1000-600g、甘羟铝 5-50g、酒石酸 5-50g、氮酮 100-800g、二乙胺四乙酸二钠 (EDTA) 2-20g,与水 2000-8000g。
- 2. 根据权利要求 1 所述的一种治疗体表皮肤溃疡的巴布剂, 其特征在于:制备方法是,首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30) 充分溶于 50℃水中, 再加入羧甲基纤维素钠和桃胶, 混合均匀,继续加入酒石酸, 得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸钠、二乙胺四乙酸二钠、甘羟铝、氮酮、高岭土置于甘油中, 搅拌使其充分溶胀, 再加入关黄柏和煅石膏, 搅拌均匀, 得混合液 2 即油相;最后, 将水相加入油相中, 在温度 50℃状态下, 充分搅拌 3-5 分钟至均匀后, 采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上, 贴膜、切片, 放置充分交联 3 天后, 即得本发明的巴布剂。

一种治疗体表感染性疾病的巴布剂

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域中的一种治疗体表感染性疾病的巴布剂。

背景技术

[0002] 现今在医学技术领域中对于治疗体表皮肤溃疡的药物有种,但是都存在不同的各式各样的不足。如辽宁中医药大学附属医院院内制剂水调散(辽药制字 Z05010335)系该院外科老中医"疮王"王品三的经验方,是由黄柏和煅石膏两味药组成。方中黄柏味苦性寒,有很强的清热解毒作用;煅石膏辛甘、性大寒,外用有清热收敛之力;二者合用,以寒治热,具有清热解毒、消肿散瘀、凉血止痛作用,局部外敷可达到红肿消散、化瘀止痛的目的。现代药理研究表明:黄柏中主含小檗碱,有抗菌、抗炎、解热等作用,能够抑制磷酸酯酶活性、调节免疫功能(王晓光主编《常用中药药理研究与临床新用》人民军医出版社,2006年,第1版:68)。石膏主要成分为含水硫酸钙和 A1、Mg、Fe、Mn、Zn、Cu 等微量元素,煅石膏能够生肌、止血、收湿、敛疮、镇痛,增强免疫功能(孔增科主编《常用中药药理与临床应用》内蒙古科学技术出版社,2005年,第1版:67)。

[0003] 水调散在临床中具有广泛的应用范围。闫氏应用水调散治疗下肢丹毒 23 例,结果全部治愈,治愈时间最短者 5 天,最长者 15 天,平均 10 天,表明该药具有良好的清热解毒、凉血止痛、抗炎功效[闫伟《水调散外敷治疗丹毒 23 例》中医外治杂志,2010,20 (6):62]。赫氏应用水调散治疗急性附睾睾丸炎 42 例,结果治愈 36 例,基本治愈 6 例,总有效率为100%,治愈疗程最短者 4 天,最长者 15 天,平均 9 天,外用水调散 1 ~ 3 天后,局部肿痛均有不同程度缓解,表明本方消炎止痛消肿的效果确切[赫锋《水调散外用治疗急性附睾睾丸炎 42 例》辽宁中医杂志,2007,34(2):190]。鲁氏用水调散外敷治疗少儿乳房异常发育症,能够化有形于无形之中,畅通瘀闭,促进结块消散,进而达到消除异常发育腺体,改善乳腺腺体结构,促进乳房腺体组织恢复健康发育的作用[鲁立宪《中药水调散治疗少儿乳房异常发育症的临床体会》中国中西医结合儿科学,2011,3(3):261-262]。关氏应用水调散配合中药内服治疗 40 例有头疽,结果痊愈 23 例,好转 16 例,无效 1 例,表明本药能够作用于患处,使药物有效成份直达病所、作用持久,具有清热消肿,敛疮生肌的功效 [关力《中医药内外合用治疗有头疽临床观察》新中医,2011,43,(5):80-82]。

[0004] 总之,水调散配伍关系明确、疗效确切显著。但原方为散剂,使用时须用水调和,操作繁琐;用水调和之后,易染衣物;且局部换药时,药粉往往干结黏附于创面,清除困难,增加了病人换药的痛苦和医生换药的时间;中药散剂及调和液体不易灭菌,限制了该药的使用。因此,研制开发一种治疗体表感染性疾病的巴布剂一直是亟待解决的新课题。

发明内容

[0005] 本发明目的在于针对上述问题,弥补现有技术的不足,提供一种以水调散为中药有效成分的巴布剂;其将传统的散剂改变为巴布剂,能够治疗体表感染性疾病,且疗效好,具有良好的生物相容性、亲和性、透气性、保湿性和重复揭扯性。

[0006] 本发明的目的是这样实现的:一种治疗体表感染性疾病的巴布剂,它的产品配方的重量比是,关黄柏100-500g、煅石膏100-400g、聚丙烯酸钠200-1000g、桃胶50-300g、聚乙烯吡咯烷酮(K-30)100-600g、羧甲基纤维素钠10-100g、高岭土100-500g、甘油1000-6000g、甘羟铝5-50g、酒石酸5-50g、氮酮100-800g、二乙胺四乙酸二钠(EDTA)2-20g,与水2000-8000g;制备方法是,首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)充分溶于50℃水中,再加入羧甲基纤维素钠和桃胶,混合均匀,继续加入酒石酸,得混合液1即水相;然后,将聚丙烯酸钠、二乙胺四乙酸二钠、甘羟铝、氮酮、高岭土置于甘油中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏和煅石膏,搅拌均匀,得混合液2即油相;最后,将水相加入油相中,在温度50℃状态下,充分搅拌3-5分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联3天后,即得本发明的巴布剂。

[0007] 本发明的要点在于它的产品配方及巴布剂的制备方法。本发明组成药味的药效学研究。巴布剂常用的基质原料一般为聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠、山梨糖醇、聚乙烯醇、甘油。但对于不同的药物,巴布剂的组分和配比是有选择的,即药物与基质不能发生理化反应,而且又能达到药物原有的活性和治疗效果。将水调散改为合适的剂型具有重意义,本发明将水调散制成巴布剂,可避免上述问题,同时还具有以下优势:①无毒、无刺激、不过敏。由于本品采用了高分子材料,无毒、无刺激,对人体皮肤无过敏现象,该产品制成药贴后,在人体使用,不会出现皮肤泛白、刺痒或红斑等现象,不污染皮肤。②粘度适中,可反复揭贴。不同于一般的橡皮膏,对皮肤粘贴力过大,剥离困难,且为一次性使用。水调巴布剂粘贴力适中,剥离容易,在皮肤上无残留,而且可以反复揭贴。③低温加工、有效组分不易破坏。与一般的橡皮膏对比,水调巴布剂基质调配过程中,温度在50℃以下,无需高温,有利于有效成分的保护。④绿色环保,适合市场。水调巴布剂剂型由于采用亲水性绿色材料,稀释剂采用医药级纯化水,无需有机溶媒,对环境无污染。

[0008] 一种治疗体表感染性疾病的巴布剂与现有技术相比,具有使用方法简单、患者可感觉清凉宜人、没有不舒适感、尤其适宜夏季贴敷、中药组分与基质相容性好、对主药稳定性无影响、无副作用、对皮肤无刺激和过敏反应、不在皮肤上残存、透气性好、对皮肤粘着性好、保温性好、使用舒适、可以反复揭扯和贴敷、不污染衣物、无残留、使用后揭扯无痛感等优点,将广泛的应用于医药技术领域中。

[0009] 下面结合实施例对本发明进行详细说明。

[0010] 本发明具体实施方式如下。

[0011] 实施例一

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)510g 充分溶于 50℃水 6270g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 51g 和桃胶 102g,混合均匀,继续加入酒石酸 27g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸 钠 876g、二乙胺四乙酸二钠 12.6g、甘羟铝 27g、氮酮 600g、高岭土 375g 置于甘油 4500g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 420g 和煅石膏 333g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0012] 实施例二

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)510g 充分溶于 50℃水 6270g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 51g 和桃胶 51g,混合均匀,继续加入酒石酸 27g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸钠

876g、二乙胺四乙酸二钠 12.6g、甘羟铝 27g、氮酮 600g、高岭土 375g 置于甘油 4500g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 420g 和煅石膏 333g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0013] 实施例三

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)255g 充分溶于 50℃水 6270g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 51g 和桃胶 51g,混合均匀,继续加入酒石酸 27g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸钠 876g、二乙胺四乙酸二钠 25. 2g、甘羟铝 27g、氮酮 300g、高岭土 375g 置于甘油 3000g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 420g 和煅石膏 666g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0014] 实施例四

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)255g 充分溶于 50℃水 6270g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 51g 和桃胶 51g,混合均匀,继续加入酒石酸 27g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸钠 438g、二乙胺四乙酸二钠 25.2g、甘羟铝 27g、氮酮 300g、高岭土 375g 置于<u>甘油 3000g</u> 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 840g 和煅石膏 167g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0015] 实施例五

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)340g 充分溶于 50℃水 4180g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 34g 和桃胶 50g,混合均匀,继续加入酒石酸 18g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸钠 584g、二乙胺四乙酸二钠 8. 4g、甘羟铝 18g、氮酮 400g、高岭土 250g 置于甘油 3000g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 280g 和煅石膏 222g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0016] 实施例六

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)170g 充分溶于 50 ℃水 2090g 中,再加入羧甲基纤维素钠 17g 和桃胶 50g,混合均匀,继续加入酒石酸 9g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸钠 292g、二乙胺四乙酸二钠 4.2g、甘羟铝 9g、氮酮 200g、高岭土 125g 置于甘油 1500g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 140g 和煅石膏 111g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50 ℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0017] 实施例七

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)350g 充分溶于 50℃水 5000g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 60g 和桃胶 250g,混合均匀,继续加入酒石酸 25g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸 钠 1000g、二乙胺四乙酸二钠 11g、甘羟铝 25g、氮酮 450g、高岭土 300g 置于甘油 3500g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 100g 和煅石膏 111g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0018] 实施例八

首先,将聚乙烯吡咯烷酮(k-30)600g 充分溶于 50℃水 8000g 中,再加入羧甲基纤维素 钠 10g 和桃胶 300g,混合均匀,继续加入酒石酸 50g,得混合液 1 即水相;然后,将聚丙烯酸 钠 292g、二乙胺四乙酸二钠 20g、甘羟铝 50g、氮酮 800g、高岭土 100g 置于甘油 1000g 中,搅拌使其充分溶胀,再加入关黄柏 500g 和煅石膏 100g,搅拌均匀,得混合液 2 即油相;最后,将水相加入油相中,在温度 50℃状态下,充分搅拌 3-5 分钟至均匀后,采用热压法将膏体涂布于医用无纺布上,贴膜、切片,放置充分交联 3 天后,即得本发明的巴布剂。

[0019] 一种治疗体表感染性疾病的巴布剂的工艺参数评价报告:

以综合感官评价指标,均匀性、涂展性、皮肤追随性、膜残留量和初黏力作为考察指标,分别对实施例一至八进行检查。

[0020] 1. 均匀性的检查:所制备的膏体色泽均匀、胶体细腻、无颗粒胶团、薄厚一致者均匀性最佳。实验结果,上述八种制备工艺均匀性均较好。

[0021] 2. 涂展性的测定:实验结果,上述八种制备工艺,涂布时膏体抛锚性好,易涂布,不断条。

[0022] 3. 皮肤追随性的测定:该项指标借鉴日本评价巴布剂的方法,将成型巴布剂贴于手腕背部,用力甩八下不脱落者为满分。上述八种制备工艺制备样品均为满分。

[0023] 4. 膜残留量:巴布剂聚乙烯薄膜做 180°剥离后,考察残留在膜上的膏体量。上述八种制备工艺制备样品均无残留。

[0024] 5. 初黏力测定:按《中国药典》附录XIIE第一法初黏力测定方法测定,以可以粘住的最大球号为指标,球号大者佳,结果如下:

实施例	1	2	3	4	5	6	7	8
球号	16	14	13	14	13	12	9	10

实验结果表明:桃胶对巴布剂的初黏力有重要作用。

[0025] 一种治疗体表感染性疾病的巴布剂的动物实验报告:

本发明通过动物实验进行了一种治疗体表感染性疾病的巴布剂临床疗效的研究。

[0026] 药效学实验如下。

[0027] 实施例一的药效学实验。

[0028] 1. 采用小鼠棉球肉芽肿增生法:雄性小鼠 20 只随机分为实验组与对照组,乙醚麻醉下腹部去毛消毒,腹部切口,将两个灭菌棉球分别植入小鼠两侧腋窝皮下,术后分别给药,连续7 天,末次给药后脱颈椎处死,取出棉球,在60℃烤箱放置12 小时后称重,减去原棉球质量即为肉芽肿净重。实验结果采用 SPSS 13.0 for windows One-Way ANOVA 进行统计处理:结果如下表。

组别	动物数(n)	肿胀度 (mg・100 g-1)	抑制率(%)
対照组	10	22.20±6.12	37724
实验组	10	12.50±3.15**	42.1**

[0029] 可见与对照组比较,实验组可显著小鼠棉球肉芽肿的增生(P<0.01),说明该药具有较优良的抗炎作用。

[0030] 2. 采用小鼠醋酸扭体法:取健康小鼠 20 只,雌雄各半,随机分为实验组和对照组。用药前 1 天,小鼠腹部去毛。实验当天,在各小鼠腹部分别涂药,连续给药 7 天,于末次给药 30 分钟后,每鼠腹腔注射 0.3%醋酸 0.2 mL/只,详细记录 20 分钟内小鼠的扭体次数。实验结果采用 SPSS 13.0 for windows One-Way ANOVA 进行统计处理;结果如下表。

组别	动物数(n)	扭体次数(* ±s)
对照组		33.7±8.5
实验组	10	12.0±4.7*

[0031] 从表中可见与对照组比较,实验组可显著降低醋酸致小鼠疼痛的扭体次数 (P<0.01),说明该药具有较优良的镇痛作用。

[0032] 实施例五的药效学实验。

[0033] 1. 采用小鼠棉球肉芽肿增生法:雄性小鼠 20 只随机分为实验组与对照组,乙醚麻醉下腹部去毛消毒,腹部切口,将两个灭菌棉球分别植入小鼠两侧腋窝皮下,术后分别给药,连续7 天,末次给药后脱颈椎处死,取出棉球,在60℃烤箱放置12 小时后称重,减去原棉球质量即为肉芽肿净重。实验结果采用 SPSS 13.0 for windows One-Way ANOVA 进行统计处理;结果如下表。

组别	动物数(n)	肿胀度 (mg・100 g-1)	抑制率(%)
対照组	10	22.20±6.12	17.4
实验组	10	14.10±3.72₩	36. 1 * ≠*

[0034] 可见与对照组比较,实验组可显著小鼠棉球肉芽肿的增生(P<0.01),说明该药具有较优良的抗炎作用。

[0035] 2. 采用小鼠醋酸扭体法:取健康小鼠 20 只,雌雄各半,随机分为实验组和对照组。用药前 1 天,小鼠腹部去毛。实验当天,在各小鼠腹部分别涂药,连续给药 7 天,于末次给药 30 分钟后,每鼠腹腔注射 0.3% 醋酸 0.2 mL/只,详细记录 20 分钟内小鼠的扭体次数。实验结果采用 SPSS 13.0 for windows One-Way ANOVA 进行统计处理;结果如下表。

水调	巴布剂对醋酸致 <i>/</i>	小鼠疼痛的影响
组别	动物数 (n)	扭体次数(*±s)
对照组	10	33.7±8.5
实验组	10	17.0±5.4* *
注:与对照	组比较: *** P<0.	01

[0036] 从表中可见与对照组比较,实验组可显著降低醋酸致小鼠疼痛的扭体次数

(P<0.01),说明该药具有较优良的镇痛作用。

[0037] 实施例六的药效学实验。

[0038] 1. 采用小鼠棉球肉芽肿增生法:雄性小鼠 20 只随机分为实验组与对照组,乙醚麻醉下腹部去毛消毒,腹部切口,将两个灭菌棉球分别植入小鼠两侧腋窝皮下,术后分别给药,连续7 天,末次给药后脱颈椎处死,取出棉球,在60℃烤箱放置12 小时后称重,减去原棉球质量即为肉芽肿净重。实验结果采用 SPSS 13.0 for windows One-Way ANOVA 进行统计处理;结果如下表。

组别	动物数(n)	肿胀度 (mg * 100 g-1)	抑制率(%)
对照组	10	22. 20±6. 12	17.4
实验组	10	17. 20±5. 13**	29, 1++

可见与对照组比较,实验组可显著小鼠棉球肉芽肿的增生(P<0.01),说明该药具有较优良的抗炎作用。

[0039] 2. 采用小鼠醋酸扭体法:取健康小鼠 20 只,雌雄各半,随机分为实验组和对照组。用药前 1 天,小鼠腹部去毛。实验当天,在各小鼠腹部分别涂药,连续给药 7 天,于末次给药 30 分钟后,每鼠腹腔注射 0.3% 醋酸 0.2 mL/只,详细记录 20 分钟内小鼠的扭体次数。实验结果采用 SPSS 13.0 for windows One-Way ANOVA 进行统计处理;结果如下表。

水调巴布剂对醋酸致小鼠疼痛的影响			
组别	动物数(n)	扭体次数(x±s)	
对照组	10	33.7±8.5	
实验组	10	25.0±6,8≠	
注: 与对照组	比较: ** P<0.	<u> </u>	

[0040] 从表中可见与对照组比较,实验组可显著降低醋酸致小鼠疼痛的扭体次数 (P<0.01),说明该药具有较优良的镇痛作用。

[0041] 一种治疗体表感染性疾病的巴布剂的临床实验报告:

下面为本发明实施例一的临床试验。

[0042] 体表感染性患者 7 例 (皮肤疖肿 3 例, 疗疮 2 例, 足部丹毒 2 例), 男性 3 例, 女性 4 例, 年龄 $35 \sim 70$ 岁, 病程 $3 \sim 10$ 天, 无发热、恶心呕吐等全身不适症状。均单独应用水调巴布剂局部外敷, 隔日换药一次。疗程 $5 \sim 20$ 天。结果所有病例均临床治愈, 皮肤红肿疼痛消失, 无发热及其它不适症状。治疗过程中患者未出现皮肤过敏现象及其它不适反应。

[0043] 动物实验和临床试验的研究结果表明,治疗体表感染性疾病的巴布剂具有良好的消肿、抗炎镇痛功效。