



发明专利证书

Certificate of Invention Patent

中华人民共和国国家知识产权局

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书号第2741880号



发明专利证书

发明名称：用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶及其制备方法

发明人：刘淑芝；梁日欣；易红；冯伟红；杜茂波；王岚；杨华；梅莹；成龙；胡楠；杨菲

专利号：ZL 2014 1 0005030.1

专利申请日：2014年01月06日

专利权人：中国中医科学院中药研究所

授权公告日：2017年12月15日

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年01月06日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长
申长雨

申长雨





(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104758241 B

(45)授权公告日 2017.12.15

(21)申请号 201410005030.1

A61P 1/04(2006.01)

(22)申请日 2014.01.06

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 1951443 A,2007.04.25,

申请公布号 CN 104758241 A

CN 102670466 A,2012.09.19,

(43)申请公布日 2015.07.08

秦剑等.左金微乳凝胶与水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究.《中国实验方剂学杂志》.2009,第15卷(第12期),第40-44页.

(73)专利权人 中国中医科学院中药研究所

地址 100700 北京市东城区东直门内南小街16号

成龙等.左金丸微乳凝胶与水凝胶中6种主要生物碱的药代动力学比较研究.《中国中药杂志》.2011,第36卷(第23期),第3327-3331.

(72)发明人 刘淑芝 梁日欣 易红 冯伟红

杜茂波 王岚 杨华 梅莹 成龙 胡楠 杨菲

Huabing Chen等.Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery.《International Journal of Pharmaceutics》.2006,第315卷第52-68页.

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

易红等.O/W型微乳凝胶粒度分布特性的研究.《中国实验方剂学杂志》.2011,第17卷(第17期),第1-4页.

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 36/754(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

审查员 李双双

权利要求书3页 说明书7页

(54)发明名称

用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶及其制备方法

性,具有更快的经皮渗透速率,也更加稳定,适合于外部施用,达到内病外治的效果。

(57)摘要

本发明涉及用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶及其制备方法。具体而言,本发明的中药复方微乳凝胶由下述重量份的组分组成:左金提取物0.1-1.0份,微乳基质100份,凝胶基质100份;其中所述左金提取物是由黄连药材和吴茱萸药材按照6:1的重量比经提取制备而成;所述微乳基质由下述重量比的组分组成:油相(MCT)2.5-7.5%,表面活性剂(RH-40)5-25%,助表面活性剂(PEG-400)5-15%,余量为水;所述凝胶基质由下述重量比的组分组成:卡波姆0.3-2.0%,羟丙基甲基纤维素0.5-2.0%,聚维酮0.6-1.8%,聚乙二醇-4005-25%,三乙醇胺0.3-1.2%,亚硫酸氢钠0.03-0.08%,乙二胺四乙酸二钠0.02-0.05%,余量为水。本发明的微乳凝胶剂无刺激性和过敏

1. 一种用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在于,所述微乳凝胶由下述重量份的组分组成:

左金提取物 0.1-1.0份

微乳基质 100份

凝胶基质 100份;

其中:

所述左金提取物是由黄连药材和吴茱萸药材按照6:1的重量比经提取制备而成;

所述微乳基质由下述重量比的组分组成:

油相 2.5-7.5%

表面活性剂 5-25%

助表面活性剂 5-15%

水 余量;

所述凝胶基质由下述重量比的组分组成:

卡波姆 0.3-2.0%

羟丙基甲基纤维素 0.5-2.0%

聚维酮 0.6-1.8%

聚乙二醇-400 5-25%

三乙醇胺 0.3-1.2%

亚硫酸氢钠 0.03-0.08%

乙二胺四乙酸二钠 0.02-0.05%

水 余量;

所述油相选自辛癸酸三甘酯;

所述表面活性剂选自聚氧乙烯氢化蓖麻油;

所述助表面活性剂选自聚乙二醇-400。

2. 根据权利要求1所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在于,所述微乳凝胶由下述重量份的组分组成:

左金提取物 0.3-0.7份

微乳基质 100份

凝胶基质 100份。

3. 根据权利要求1所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在于,所述微乳凝胶由下述重量份的组分组成:

左金提取物 0.5份

微乳基质 100份

凝胶基质 100份。

4. 根据权利要求1所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在于,所述微乳基质

由下述重量比的组分组成：

油相	3.0-6.5%
表面活性剂	10-20%
助表面活性剂	5-10%
水	余量。

5. 根据权利要求1所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在於,所述微乳基质由下述重量比的组分组成：

油相	3.5%
表面活性剂	20%
助表面活性剂	10%
水	余量。

6. 根据权利要求1所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在於,所述凝胶基质由下述重量比的组分组成：

卡波姆	0.3-1.0%
羟丙基甲基纤维素	0.8-1.5%
聚维酮	0.8-1.5%
聚乙二醇-400	10-20%
三乙醇胺	0.5-1.0%
亚硫酸氢钠	0.04-0.06%
乙二胺四乙酸二钠	0.04-0.05%
水	余量。

7. 根据权利要求1所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶,其特征在於,所述凝胶基质由下述重量比的组分组成：

卡波姆	0.3%
羟丙基甲基纤维素	1.0%
聚维酮	1.2%
聚乙二醇-400	15%
三乙醇胺	0.5%
亚硫酸氢钠	0.05%
乙二胺四乙酸二钠	0.05%
水	余量。

8. 一种制备根据权利要求的1-7中任一项所述的用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶的方法,其包括如下具体步骤：

1) 称取吴茱萸药材,用水蒸气蒸馏法提取挥发油,将所得的挥发油另器保存;将提油后的水溶液浓缩至50℃下的相对密度在1.06-1.10的范围内,用1.5-3倍量95%乙醇醇沉,滤过,滤液留用;提取挥发油后的吴茱萸药渣用4-7倍量70%-95%乙醇回流2-4次;合并滤液,回收乙醇至相对密度在1.15-1.40的范围内;

2) 称取黄连药材,用5-8倍量50-80%乙醇回流2-4次,每次1.0-2.5小时;过滤,合并滤液,回收乙醇至50℃下的相对密度在1.15-1.40的范围内,加入和药材等量的沸水,搅拌,趁热过滤,滤液加10%盐酸调pH至1.8,置于4℃冰箱中12小时,抽滤,提取物用少许冷蒸馏水洗涤至中性;

3) 将黄连提取物与吴茱萸醇提液,吴茱萸水提醇沉液合并,水浴浓缩至稠膏状,相对密度在1.20-1.40的范围内,混匀得左金提取物;

4) 左金微乳凝胶的制备:称取左金提取物,加入油相、表面活性剂和助表面活性剂,混合均匀,再加入水,制成左金微乳;称取聚乙二醇-400、亚硫酸氢钠和乙二胺四乙酸二钠,加水搅拌均匀,加热至85-90℃,称取羟丙基甲基纤维素分次加入,搅拌均匀,使其充分溶胀,冷却;称取卡波姆,加水搅拌均匀,使其充分溶胀,再将溶胀好的卡波姆凝胶加入到制备好的羟丙基甲基纤维素凝胶中,搅拌均匀,再加入三乙醇胺,搅拌均匀;称取聚维酮,溶于水中;最后将聚维酮溶液加入凝胶中,搅拌均匀,再加入左金微乳,足量水,搅匀,即得左金微乳凝胶。

用于治疗胃脘痛的左金微乳凝胶及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域。具体而言,本发明涉及一种能提高透皮吸收速率的用于治疗胃脘痛的中药复方微乳凝胶制剂(即左金微乳凝胶)及其制备方法。

背景技术

[0002] 本发明的中药处方来源于中国药典第一部中记载的左金丸,原剂型为丸剂,由黄连、吴茱萸两味药组成。左金丸在临床上主要用于泻火、疏肝、和胃、止痛。本发明依据中医“内病外治”理论,将其改为微乳凝胶,经皮给药治疗中医“胃脘痛”疾病。其技术的关键点就是提高经皮吸收速率。

[0003] 微乳凝胶是由凝胶和微乳两部分基质载体组成的外用凝胶剂。微乳(microemulsion, ME)是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例自发形成的一种透明或半透明的,低粘度,各向同性且热力学稳定的胶体分散体系。其粒径小于100nm,易于制备,稳定透明,是近年来在药学上的应用越来越广泛的一项新技术,利用此技术制备成的微乳凝胶在经皮转运系统中的研究已成为热点之一。凝胶剂则是由水溶性高分子材料为主要基质的水凝胶剂。将微乳加至凝胶基质中制成的凝胶即可成为微乳凝胶(microemulsion-based gel, MBG)。微乳凝胶一方面利用微乳对水溶性及脂溶性药物均具有良好的溶解性,其粒径小,有利于药物进入角质层;另一方面结合水性凝胶剂在使用、储存和运输中的方便性,使微乳凝胶具有可使活性物质的透皮通过量增加,提高药物的生物利用度,使用方便舒适的特点。

[0004] 目前的中药微乳凝胶基本限于起局部治疗作用的外用制剂,内病外治的经皮给药系统还未见有产品上市。与此同时,中药微粒凝胶还普遍存在着稳定性差的缺点,因此,研究局部给药起全身作用的经皮给药系统并开发内病外治品种具有重要的临床意义。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种安全、有效、无刺激性和过敏性的中药复方微乳凝胶药物(即左金微乳凝胶)。通过将上述药物经皮给药来治疗胃脘痛、胃酸多、胃部不适等消化系统疾病,避免了长期口服给药带来的胃肠道的不适和对药物的破坏。另外,本发明的目的还在于提供一种制备上述左金微乳凝胶的方法。

[0006] 本发明的左金微乳凝胶取法于古方——左金丸,其功能主治为泻火、疏肝、和胃、止痛。用于治疗肝火犯胃、脘肋疼痛、口苦嘈杂、呕吐酸水、不喜热饮等症。黄连为毛茛科植物黄连、三角叶黄连或云南黄连的干燥根茎、根须及叶。其味苦,性寒,有清热燥湿、泻火解毒的功效,为方中君药。黄连的主要有效成份为异喹啉类生物碱,包括小檗碱(berberine)、黄连碱(coptisine)、药根碱(jatrorrhizine)、巴马汀(palmatine)等。吴茱萸为芸香科植物吴茱萸或疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实。其味辛、苦,性热,有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效,为方中臣药,主要含脂溶性生物碱类吴茱萸碱(evodiamine)、吴茱萸次碱(rutaecarpine)、吴茱萸内酯(evodin)、有机酸类以及挥发油类成分等。

[0007] 由于黄连为苦寒药,吴茱萸含大量挥发油,因此,为了降低口服给药对胃肠道产生的刺激,本发明将处方中各味药的提取物与适宜的基质辅料制成经皮给药的微乳凝胶剂。

[0008] 本发明是通过以下方案实施的:将处方中的黄连、吴茱萸药材经提取、精制,制成浸膏,再与适宜的基质混合,制成微乳凝胶制剂。

[0009] 一方面,本发明提供了一种用于治疗胃脘痛的中药复方微乳凝胶(即左金微乳凝胶),其由下述重量份的组分组成:

[0010] 左金提取物 0.1-1.0份

[0011] 微乳基质 100份

[0012] 凝胶基质 100份;

[0013] 其中:

[0014] 所述左金提取物是由黄连药材和吴茱萸药材按照6:1的重量比经提取制备而成;

[0015] 所述微乳基质由下述重量比的组分组成:

油相 2.5-7.5%

[0016] 表面活性剂 5-25%

助表面活性剂 5-15%

水 余量;

[0017] 所述凝胶基质由下述重量比的组分组成:

卡波姆 0.3-2.0%

羟丙基甲基纤维素 0.5-2.0%

聚维酮 0.6-1.8%

[0018] 聚乙二醇-400 5-25%

三乙醇胺 0.3-1.2%

亚硫酸氢钠 0.03-0.08%

乙二胺四乙酸二钠 0.02-0.05%

水 余量。

[0019] 在本发明的一个优选实施方案中,所述微乳凝胶由下述重量份的组分组成:

[0020] 左金提取物 0.3-0.7份

[0021] 微乳基质 100份

[0022] 凝胶基质 100份。

[0023] 在本发明的另一个优选实施方案中,所述微乳凝胶由下述重量份的组分组成:

[0024] 左金提取物 0.5份

[0025] 微乳基质 100份

[0026] 凝胶基质 100份。

[0027] 优选的,本发明的左金微乳凝胶中的微乳基质由下述重量比的组分组成:

- | | | |
|--------|--|------------|
| | 油相 | 3.0-6.5% |
| [0028] | 表面活性剂 | 10-20% |
| | 助表面活性剂 | 5-10% |
| | 水 | 余量; |
| [0029] | 更优选的,所述微乳基质由下述重量比的组分组成: | |
| | 油相 | 3.5% |
| [0030] | 表面活性剂 | 20% |
| | 助表面活性剂 | 10% |
| | 水 | 余量。 |
| [0031] | 其中: | |
| [0032] | 所述油相选自下列物质中的任意一种或多种:辛癸酸三甘酯(MCT)、油酸甘油酯、亚油酸甘油酯、亚麻酸甘油酯,优选辛癸酸三甘酯; | |
| [0033] | 所述表面活性剂选自下列物质中的任意一种或多种:聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH-40)、吐温80、维生素E-TPGS、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯,优选聚氧乙烯氢化蓖麻油; | |
| [0034] | 所述助表面活性剂选自下列物质中的任意一种或多种:聚乙二醇-400(PEG-400)、甘油、1,3-丙二醇、二乙二醇单乙醚、N-甲基-2-吡咯烷酮,优选聚乙二醇-400。 | |
| [0035] | 优选的,本发明的左金微乳凝胶中的凝胶基质由下述重量比的组分组成: | |
| | 卡波姆 | 0.3-1.0% |
| | 羟丙基甲基纤维素(HPMC) | 0.8-1.5% |
| | 聚维酮(PVP) | 0.8-1.5% |
| [0036] | 聚乙二醇-400 | 10-20% |
| | 三乙醇胺 | 0.5-1.0% |
| | 亚硫酸氢钠 | 0.04-0.06% |
| | 乙二胺四乙酸二钠 | 0.04-0.05% |
| | 水 | 余量; |
| [0037] | 更优选的,所述凝胶基质由下述重量比的组分组成: | |
| | 卡波姆 | 0.3% |
| | 羟丙基甲基纤维素 | 1.0% |
| | 聚维酮 | 1.2% |
| [0038] | 聚乙二醇-400 | 15% |
| | 三乙醇胺 | 0.5% |
| | 亚硫酸氢钠 | 0.05% |

[0039] 乙二胺四乙酸二钠 0.05%
水 余量。

[0040] 另一方面,本发明提供了一种制备上述左金微乳凝胶的方法,其包括如下具体步骤:

[0041] 1)称取吴茱萸药材,用水蒸气蒸馏法提取挥发油,将所得的挥发油另器保存;将提油后的水溶液浓缩至50℃下的相对密度在1.06-1.10的范围内,用1.5-3倍量95%乙醇醇沉,滤过,滤液留用;提取挥发油后的吴茱萸药渣用4-7倍量70%-95%乙醇回流2-4次;合并滤液,回收乙醇至相对密度在1.15-1.40的范围内;

[0042] 2)称取黄连药材,用5-8倍量50-80%乙醇回流2-4次,每次1.0-2.5小时;过滤,合并滤液,回收乙醇至50℃下的相对密度在1.15-1.40的范围内,加入和药材等量的沸水,搅拌,趁热过滤,滤液加10%盐酸调pH至1.8,置于4℃冰箱中冷却12小时,抽滤,提取物用少许冷蒸馏水洗涤至中性;

[0043] 3)将黄连提取物与吴茱萸醇提液,吴茱萸水提醇沉液合并,水浴浓缩至稠膏状,相对密度在1.20-1.40的范围内,混匀得左金提取物;

[0044] 4)左金微乳凝胶的制备:称取左金提取物,加入油相、表面活性剂和助表面活性剂,混合均匀,再加入水,制成左金微乳;称取聚乙二醇-400、亚硫酸氢钠和乙二胺四乙酸二钠,加水搅拌均匀,加热至85-90℃,称取羟丙基甲基纤维素分次加入,搅拌均匀,使其充分溶胀,冷却;称取卡波姆,加水搅拌均匀,使其充分溶胀,再将溶胀好的卡波姆凝胶加入到制备好的羟丙基甲基纤维素凝胶中,搅拌均匀,再加入三乙醇胺,搅拌均匀;称取聚维酮,溶于水中;最后将聚维酮溶液加入凝胶中,搅拌均匀,再加入左金微乳、足量水,搅匀,即得左金微乳凝胶。

[0045] 其中:

[0046] 所述油相选自下列物质中的任意一种或多种:辛癸酸三甘酯、油酸甘油酯、亚油酸甘油酯、亚麻酸甘油酯,优选辛癸酸三甘酯;

[0047] 所述表面活性剂选自下列物质中的任意一种或多种:聚氧乙烯氢化蓖麻油、吐温80、维生素E-TPGS、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯,优选聚氧乙烯氢化蓖麻油;

[0048] 所述助表面活性剂选自下列物质中的任意一种或多种:聚乙二醇-400、甘油、1,3-丙二醇、二乙二醇单乙醚、N-甲基-2-吡咯烷酮,优选聚乙二醇-400。

[0049] 可以理解的是,本领域技术人员可以依据本发明中所使用的重量成比例地增加或减少各成分的用量,以便最终获得符合需要的微乳凝胶制剂,这些制剂均包括在本发明的保护范围之内。

[0050] 相比于普通水凝胶制剂,本发明具有如下优点:作为一种中药复方微乳凝胶,本发明的左金微乳凝胶具有更加稳定的热力学与动力学性质;左金提取物能够制成澄清、透明的微乳溶液,而不是制成一般的混悬溶液,因此也就有更快的经皮渗透速率,也更加稳定。

具体实施方式

[0051] 本发明所使用的仪器及试剂如下所示:

[0052] 仪器:

- [0053] 欧洲之星P4搅拌器(德国IKA公司);
- [0054] 十万分之一天平(德国赛多利斯公司);
- [0055] 高速分散器XHF(宁波新芝生物科技股份有限公司);
- [0056] Waters Alliance高效液相色谱仪(美国Waters公司):2695溶剂管理系统,2996二极管阵列检测器,Empower2色谱工作站;
- [0057] TK-12B型透皮扩散实验仪(上海锆凯科技贸易有限公司)。
- [0058] 试剂:
- [0059] 黄连、吴茱萸药材饮片(购自安徽亳州芳草堂);
- [0060] 卡波姆(The BF Goodrich CO.公司);
- [0061] 羟丙基甲基纤维素(美国陶氏公司);
- [0062] 聚维酮(德国BASF公司);
- [0063] 聚乙二醇-400(PEG-400)(分析纯,北京化学试剂公司);
- [0064] 95%乙醇(分析纯,北京化学试剂公司);
- [0065] 乙腈(色谱纯,Fisher公司);
- [0066] 磷酸(分析纯,北京化学试剂公司);
- [0067] 十二烷基磺酸钠(化学纯,国药集团化学试剂有限公司)。
- [0068] 实施例1:左金微乳凝胶的制备
- [0069] 按下面的工艺制备左金微乳凝胶:
- [0070] A.称取吴茱萸饮片0.7g,用水蒸气蒸馏法提取挥发油,将所得的挥发油另器保存;将提油后的水溶液浓缩至50℃下的相对密度在1.06-1.10的范围内,用1.5倍95%乙醇沉淀,滤过,滤液留用;提取挥发油后的吴茱萸药渣用7倍量70%乙醇回流3次;合并滤液,回收乙醇至相对密度在1.15-1.40的范围内;
- [0071] B.称取黄连饮片4.2g,用5倍量80%乙醇回流3次,每次1.5小时;过滤,合并滤液,回收乙醇至50℃下的相对密度在1.15-1.40的范围内,加入和药材等量的沸水,搅拌,趁热过滤,滤液加10%盐酸调pH至1.8,置于4℃冰箱中12小时,抽滤,提取物用少许冷蒸馏水洗涤至中性;
- [0072] C.将黄连提取物与吴茱萸醇提液,吴茱萸水提醇沉液合并,水浴浓缩至稠膏状,相对密度在1.20-1.40的范围内,混匀得左金提取物1.2g;
- [0073] D.左金微乳凝胶的制备:称取左金提取物0.1g,加入MCT2.5g、RH-405.0g、PEG-4005.0g,混合均匀,再加入足量水,制成微乳;称取PEG-4005g、亚硫酸氢钠0.03g、乙二胺四乙酸二钠0.02g,加水至约50g,搅拌均匀,加热至85-90℃,取HPMC0.5g分次加入,搅拌均匀,使其充分溶胀,冷却备用;取卡波姆0.3g,加水约30g,搅拌均匀,使其充分溶胀,再将溶胀好的卡波姆凝胶加入到制备好的HPMC凝胶中,搅拌均匀,再加入三乙醇胺0.3g,搅拌均匀;取PVP0.6g溶于适量水中;最后将PVP溶液加入混合凝胶中,搅拌均匀,再加入左金微乳、足量水,搅匀,即得左金微乳凝胶。
- [0074] 实施例2:左金微乳凝胶的制备
- [0075] 按下面的工艺制备左金微乳凝胶:
- [0076] A.称取吴茱萸饮片7g,用水蒸气蒸馏法提取挥发油,将所得的挥发油另器保存;将提油后的水溶液浓缩至50℃下的相对密度在1.06-1.10的范围内,用3倍95%乙醇沉淀,滤

过,滤液留用;提取挥发油后的吴茱萸药渣用4倍量95%乙醇回流3次;合并滤液,回收乙醇至相对密度在1.15-1.40的范围内;

[0077] B.称取黄连饮片42g,用8倍量50%乙醇回流3次,每次2小时;过滤,合并滤液,回收乙醇至50℃下的相对密度在1.15-1.40的范围内,加入和药材等量的沸水,搅拌,趁热过滤,滤液加10%盐酸调pH至1.8,置于4℃冰箱中12小时,抽滤,提取物用少许冷蒸馏水洗涤至中性;

[0078] C.将黄连提取物与吴茱萸醇提液,吴茱萸水提醇沉液合并,水浴浓缩至稠膏状,相对密度在1.20-1.40的范围内,混匀得左金提取物10.6g;

[0079] D.左金微乳凝胶的制备:称取左金提取物1.0g,加入MCT7.5g、RH-4025g、PEG-40015g,混合均匀,再加入足量水,制成微乳;称取PEG-40025g、亚硫酸氢钠0.08g、乙二胺四乙酸二钠0.05g,加水至约50g,搅拌均匀,加热至85-90℃,取HPMC2.0g分次加入,搅拌均匀,使其充分溶胀,冷却备用;取卡波姆0.3g,加水约30g,搅拌均匀,使其充分溶胀,再将溶胀好的卡波姆凝胶加入到制备好的HPMC凝胶中,搅拌均匀,再加入三乙醇胺1.2g,搅拌均匀;取PVP1.8g溶于适量水中;最后将PVP溶液加入混合凝胶中,搅拌均匀,再加入左金微乳、足量水,搅匀,即得左金微乳凝胶。

[0080] 实施例3:左金微乳凝胶的制备

[0081] 按下面的工艺制备左金微乳凝胶:

[0082] A.称取吴茱萸饮片3.5g,用水蒸气蒸馏法提取挥发油,将所得的挥发油另器保存;将提油后的水溶液浓缩至50℃下的相对密度在1.06-1.10的范围内,用2倍80%乙醇沉淀,滤过,滤液留用;提取挥发油后的吴茱萸药渣用5倍量80%乙醇回流3次;合并滤液,回收乙醇至相对密度在1.15-1.40的范围内;

[0083] B.称取黄连饮片21g,用7倍量60%乙醇回流3次,每次2小时;过滤,合并滤液,回收乙醇至50℃下的相对密度在1.15-1.40的范围内,加入和药材等量的沸水,搅拌,趁热过滤,滤液加10%的盐酸调pH至1.8,置于4℃冰箱中12小时,抽滤,提取物用少许冷蒸馏水洗涤至中性;

[0084] C.将黄连提取物与吴茱萸醇提液,吴茱萸水提醇沉液合并,水浴浓缩至稠膏状,相对密度在1.20-1.40的范围内,混匀得左金提取物6.1g;

[0085] D.左金微乳凝胶的制备:称取左金提取物0.5g,加入MCT3.5g、RH-4020g、PEG-40010g,混合均匀,再加入足量水,制成微乳;称取PEG-40015g、亚硫酸氢钠0.05g、乙二胺四乙酸二钠0.05g,加水至约50g,搅拌均匀,加热至85-90℃,取HPMC1.0g分次加入,搅拌均匀,使其充分溶胀,冷却备用;取卡波姆0.3g,加水约30g,搅拌均匀,使其充分溶胀,再将溶胀好的卡波姆凝胶加入到制备好的HPMC凝胶中,搅拌均匀,再加入三乙醇胺0.5g,搅拌均匀;取PVP1.2g溶于适量水中;最后将PVP溶液加入混合凝胶中,搅拌均匀,再加入左金微乳、足量水,搅匀,即得左金微乳凝胶。

[0086] 实施例4:药效实验例

[0087] 刺激性试验:采用实施例1-3中制备的左金微乳凝胶给家兔完整皮肤和破损皮肤单次和多次给药,4g/侧/只(7×9cm),含0.53g生药/kg;结果显示:单次给药后,完整皮肤和破损皮肤组均未出现红斑、水肿等刺激反应,平均积分值为0;连续给药后,完整皮肤及破损皮肤组均未见红斑或水肿,平均积分值均为0。

[0088] 实验证明:左金微乳凝胶对家兔完整皮肤、破损皮肤均无刺激性。

[0089] 过敏性试验:将30只豚鼠左侧背部脱毛,脱毛面积为 $4 \times 6\text{cm}^2$,随机分为三组,每组10只:对照组、左金微乳凝胶组和阳性对照(1%的2,4-二硝基氯苯)组。脱毛24h后,左金微乳凝胶按 $3 \times 6\text{cm}^2$ /只敷药,对照组给等面积赋形剂,敷药后随即用胶带环绕固定,防止被舔咬;阳性对照组给1%的2,4-二硝基氯代苯0.2ml。给药6小时后,去除药物。其后的第7和14天分别给予同样的药物刺激。在末次刺激后第13天,于动物右侧背部脱毛 $4 \times 6\text{cm}^2$,次日豚鼠右侧脱毛区给予赋形剂、左金微乳凝胶,阳性对照组用0.1%的2,4-二硝基氯代苯激发,各组给药后固定6小时,去除药物并观察皮肤反应情况。记录0h、24h、48h和72h的皮肤反应情况。给药后,豚鼠的体重增长与对照组比较无明显差异。一般观察指标无明显异常,皮肤未出现过敏反应。而阳性对照药2,4-二硝基氯代苯明显引起豚鼠皮肤过敏反应。

[0090] 实验证明:左金微乳凝胶不会引起豚鼠皮肤的过敏反应。

[0091] 实施例5:药代动力学试验

[0092] 建立HPLC-MS方法同时测定血浆中六种生物碱的浓度以评价普通水凝胶和微乳凝胶两种给药载体中左金微乳凝胶的主要成分的药物动力学过程。

[0093] 方法:家兔经皮给予相同剂量的普通水凝胶和微乳凝胶两种制剂后在不同时间点采血,LC-MS法测定血浆中六种生物碱的浓度,用软件WinNonLin拟合,并计算药动学参数。结果:以小檗碱、巴马汀、黄连碱、药根碱、吴茱萸碱和吴茱萸次碱为指标成份,微乳凝胶与水凝胶的相对生物利用度分别为131%、127%、108%、121%、92%和109%,吸收速率常数之比分别为10.5、5.1、3.7、0.8、1.8和1.5。

[0094] 结论:从药代动力学参数可以看出,微乳凝胶给药系统相对应普通的水凝胶而言,能显著加速药物的经皮吸收速度。