



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111643606 A

(43)申请公布日 2020.09.11

(21)申请号 202010446545.0

A61K 35/618(2015.01)

(22)申请日 2020.05.25

A61K 33/26(2006.01)

(71)申请人 中国中医科学院针灸研究所

地址 100010 北京市东城区东直门内南小
街16号

(72)发明人 焦玥 杜茂波 刘兵

(74)专利代理机构 重庆市信立达专利代理事务
所(普通合伙) 50230

代理人 陈炳萍

(51)Int.Cl.

A61K 36/899(2006.01)

A61K 36/758(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

A61K 35/02(2015.01)

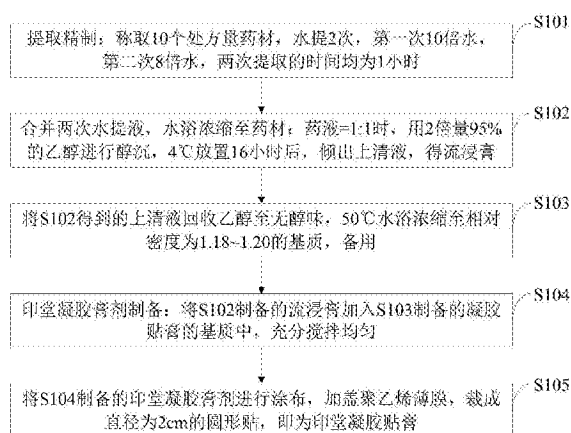
权利要求书1页 说明书11页 附图3页

(54)发明名称

一种用以治疗失眠的凝胶贴膏及其制备方法

(57)摘要

本发明属于中医药技术领域,公开了一种用以治疗失眠的凝胶贴膏及其制备方法,用以治疗失眠的凝胶贴膏包括印堂凝胶贴膏、涌泉凝胶贴膏;所述印堂凝胶贴膏由生半夏、秫米、生龙骨、生牡蛎、生铁络、白芍和生枣仁制备而成;所述涌泉凝胶贴膏由生吴茱萸、生艾叶、生川椒制备而成。本发明提供的用以治疗失眠的凝胶贴膏是由亲水性高分子材料组成的外用贴剂,与口服剂型相比,无肝脏首过作用,无损伤脾胃之弊,也无肝肾毒副作用,不受胃肠道降解的影响,生物利用度高;与注射剂相比,使用方便,无创伤,无疼痛;与软膏剂比,给药剂量准确,吸收面积固定;与橡胶膏比,无松香等增粘剂可能引起的致敏作用,对皮肤刺激性小。



1. 一种用以治疗失眠的凝胶贴膏, 其特征在于, 所述用以治疗失眠的凝胶贴膏由印堂凝胶贴膏、涌泉凝胶贴膏组成; 所述印堂凝胶贴膏与涌泉凝胶贴膏的用量为1:2。

2. 如权利要求1所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏, 其特征在于, 所述印堂凝胶贴膏由生半夏、秫米、生龙骨、生牡蛎、生铁络、白芍和生枣仁制备而成。

3. 如权利要求2所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏, 其特征在于, 按照质量比生半夏:秫米:生龙骨:生牡蛎:生铁络:白芍:生枣仁=2:4:2:2:1:2:1。

4. 如权利要求1所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏, 其特征在于, 所述涌泉凝胶贴膏由生吴茱萸、生艾叶、生川椒制备而成。

5. 如权利要求4所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏, 其特征在于, 按照质量比吴茱萸:生艾叶:生川椒=1:1:1。

6. 一种如权利要求1所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法, 其特征在于, 所述用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法包括印堂凝胶贴膏的制备方法、涌泉凝胶贴膏的制备方法。

7. 如权利要求6所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法, 其特征在于, 所述印堂凝胶贴膏的制备方法包括以下步骤:

步骤一, 提取精制: 称取10个处方量药材, 水提2次, 第一次10倍水, 第二次8倍水, 两次提取的时间均为1小时;

步骤二, 合并两次水提液, 水浴浓缩至药材:药液=1:1时, 用2倍量95%的乙醇进行醇沉, 4℃放置16小时后, 倾出上清液, 得流浸膏;

步骤三, 将步骤二得到的上清液回收乙醇至无醇味, 50℃水浴浓缩至相对密度为1.18~1.20的基质, 备用;

步骤四, 印堂凝胶膏剂制备: 将步骤二制备的流浸膏加入步骤三制备的凝胶贴膏的基质中, 充分搅拌均匀;

步骤五, 将步骤四制备的印堂凝胶膏剂进行涂布, 加盖聚乙烯薄膜, 裁成直径为2cm的圆形贴, 即为印堂凝胶贴膏。

8. 如权利要求6所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法, 其特征在于, 所述涌泉凝胶贴膏的制备方法包括以下步骤:

第一步, 提取精制: 称取10个处方量药材, 乙醇提取; 合并醇提液, 回收乙醇至无醇味, 水浴浓缩, 备用;

第二步, 涌泉凝胶贴膏制备: 将制备的流浸膏加入已经制备好的凝胶贴膏的基质中, 充分搅拌均匀后, 进行涂布, 加盖聚乙烯薄膜, 裁成直径为3cm的圆形贴, 即为涌泉凝胶贴膏。

9. 如权利要求8所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法, 其特征在于, 所述第一步称取10个处方量药材, 用7倍量80%的乙醇提取2次, 每次1.5小时。

10. 如权利要求8所述的用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法, 其特征在于, 所述第一步合并醇提液, 回收乙醇至无醇味, 50℃水浴浓缩至相对密度1.18~1.20。

一种用以治疗失眠的凝胶贴膏及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于中医药技术领域,尤其涉及一种用以治疗失眠的凝胶贴膏及其制备方法。

背景技术

[0002] 失眠障碍是一种临床常见病症。据统计,全球约30~35%的人群有睡眠困难的状况,约10%以上存在慢性失眠。我国最近统计显示,失眠障碍发病率高达40%以上,并有年轻化的趋势。除了容易引起多脏器功能紊乱和免疫功能下降,也是精神障碍的高危因素。长期失眠对人体身心健康有害,严重影响生活质量。

[0003] 失眠干预主要以西药治疗为主。而西药主要分为:苯二氮卓类受体激动剂、褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂和具有催眠效应的抗抑郁药物等。虽然目前可用于失眠障碍的药物种类丰富,但药物治疗主要适合于急性失眠的患者,对于慢性失眠障碍的患者,药物治疗应作为认知行为疗法的辅助疗法。所有失眠管理的药物证据效力均较弱,几乎所有的研究均为低质量的证据,如因药企赞助、样本量过小、随访时长过短,临床意义有限等因此,寻找更安全有效、方便使用的补充替代疗法是失眠临床工作现实迫切的需要。

[0004] 失眠中医认为根本病机在于“营卫失度、阴阳失和”,涉及人体精、气、神三个层次,也就是与脏腑与精神心理密切相关。三个层次互相联系,相互影响,其中之一出现紊乱,都会引发失眠。比如:脏腑功能失调;营衰卫扰,经气运行失常;或者神志功能紊乱等。

[0005] 中医药治疗失眠障碍历史悠久且方法多样。其中,穴位贴敷疗法是中医内病外治的独特方法,也是穴位和中药的有机结合,是融经络、穴位、药物为一体的复合性疗法,有疗效快捷、节省药源、毒副作用少等优点。穴位贴敷法治疗失眠,既可以刺激相关穴位,激发经络之气,通过经络的传导和调节作用,调节经络气血运行,起到类针灸的作用,促使夜则阳入于阴,昼则阴尽阳出的循环往复,交通阴阳、调和营卫。又可发挥药物作用:既可直接作用于体表穴位,使局部血管扩张或收缩,血液循环加速或抑制,以行气活血,或清热凉血;又可使药性透过皮毛腠理由表入里,循经络传至脏腑,或镇静安神、或养阴清热、或疏肝解郁,平衡阴阳、改善气血运行、协调脏腑功能,纠正脏腑阴阳的偏盛偏衰,使五脏安而神自安;再加之穴位对药物功能的放大作用,发挥多重叠加效应。本疗法不经胃肠给药,无损伤脾胃之弊,也无肝肾毒副作用;又无创伤,对惧怕针刺、或老幼虚弱的失眠患者,以及补泻难施之时,或不便服药的患者尤为适宜。

[0006] 综上所述,现有技术存在的问题是:现有技术中以印堂、涌泉为穴位组合且配以不同中药处方治疗失眠的凝胶贴膏尚未见报道。

[0007] 中国针灸学会发布的行业标准《循证针灸临床实践指南:失眠》将穴位贴敷治疗失眠的方法纳入了指南。既往文献报道中也指出穴位贴敷疗法可以单独或者综合使用干预失眠,或者治疗其他疾病引起或伴发的失眠。穴位贴敷治疗失眠,常选用传统治疗失眠的方药配伍,在注重药物的养心安神解郁功能的同时,选用药物多归心、肺、肝、肾经,所取腧穴多以涌泉、神阙较常见。其中涌泉穴居足底,是人体气机升降的要穴,可激发肾水,并使肾水上

济心火,达到交通阴阳的效果,水火相济,清心泻火、宁心安神助眠。另外,涌泉是肾经的井穴,是阴阳经气相交之处,是根结之所在,《灵枢》记载:“病在脏者取之井”,又可调治脏腑神志疾病,改善因五脏藏神功能紊乱引起失眠的症状。

[0008] 临床观察发现,失眠患者体征来看,其印堂穴或色红有热感、或有凹陷甚至皱纹,其表明患者往往心火较旺、思虑较重肌肉皱缩不放松。在印堂穴施针,有很好地即刻镇静安神功效。印堂穴于督脉循行路线上,督脉入脑,其别络入心,因此本穴可兼镇静脑神、滋养心神,印堂又位于人体“阙位”,对应心,其深部为人体大脑松果体,可调节人体褪黑素的分泌合成,有利于入眠。

[0009] 在诸多传统治疗失眠方剂中,《黄帝内经》半夏秫米汤被誉为治疗“失眠第一方”,因取半夏能通阴阳,秫米能和脾胃,阴阳通,脾胃和,其人即安睡。半夏性温味甘能通阳,降逆而通泄卫气。现代药理研究也证明法半夏有良好的镇静神经中枢的作用;秫米性味甘凉能养营,益阴而通利大肠,《本草纲目》记载“秫,治阳盛阴虚,夜不得眠,半夏汤(即半夏秫米汤)中用之,取其益阴气而利大肠也,大肠利则阳不盛矣。”有通泻有补益,补虚泄实、沟通阴阳、调节营卫,“通其道而去其邪”,则“其卧立至”。各类失眠,皆可以此方为基本方治疗。除此以外,还可根据患者具体情况,做适当加减。

[0010] 解决上述技术问题的难度:本发明首先根据针灸理论确定了失眠障碍凝胶贴膏治疗失眠所选用的穴位:印堂与涌泉;并同时印对印堂、涌泉两个穴位进行刺激,使其产生协同作用,以便沟通心神,使心火下潜、肾水上升,形成气机循环,使得治疗的效果大大增强;本发明采用凝胶贴膏制剂对穴位进行刺激,可以持续给药,对皮肤无刺激性,患者依从性好。本发明的难点主要有两个:(1)治疗失眠穴位及中药处方的选取:依据中医理论及临床观察得到;(2)凝胶贴膏制剂:印堂贴药物中活性成分以亲水性性为主,偏极性,涌泉贴药物中活性成分以脂溶性为主,偏非极性;两种药物性质的不同凝结贴膏的制备对本发明来说是一个挑战。

[0011] 解决上述技术问题的意义:本发明实现了中医临床与现代制剂技术的完美结合,将现代制剂技术用以服务临床,使临床效果得以最大化的实现,具有重要的临床价值;本发明实现了针-药结合模式,将针灸刺激穴位的方式由针变成凝胶贴膏,由简短的针刺刺激变成持续的药物刺激,是一种新的针灸刺激模式;本发明实现了两个穴位的同时刺激,一个在上(印堂穴),一个在下(涌泉穴),可以发挥两个穴位的协同作用,增强临床疗效。

发明内容

[0012] 针对现有技术存在的问题,本发明提供了一种用以治疗失眠的凝胶贴膏及其制备方法。

[0013] 本发明是这样实现的,一种用以治疗失眠的凝胶贴膏,所述用以治疗失眠的凝胶贴膏包括印堂凝胶贴膏、涌泉凝胶贴膏。所述印堂凝胶贴膏与涌泉凝胶贴膏的用量为1:2。

[0014] 进一步,所述印堂凝胶贴膏由生半夏、秫米(高粱米)、生龙骨、生牡蛎、生铁络、白芍和生枣仁制备而成,比例2:4:2:2:1:2:1。半夏性质温燥,秫米凉润,两者相辅相行,祛湿化痰,和胃降逆;生龙骨、生牡蛎、生铁络三者重镇潜降、摄纳阳气;白芍枣仁滋养肝血;诸药合用,共奏养血安神、和胃降逆、潜阳入阴之功效。

[0015] 进一步,所述涌泉凝胶贴膏由生吴茱萸、生艾叶、生川椒制备而成,1:1:1。生吴茱萸

萸、生艾叶、生川椒性质温热,均入肾经,可以温通经脉,作用于涌泉穴,可以激发肾水,滋阴且引火归元。

[0016] 本发明的另一目的在于提供一种用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法,所述用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法包括印堂凝胶贴膏的制备方法、涌泉凝胶贴膏的制备方法。

[0017] 进一步,所述印堂凝胶贴膏的制备方法包括以下步骤:

[0018] 步骤一,提取精制:称取10个处方量药材,水提2次,第一次10倍水,第二次8倍水,两次提取的时间均为1小时。

[0019] 步骤二,合并两次水提液,水浴浓缩至药材:药液=1:1时,用2倍量95%的乙醇进行醇沉,4℃放置16小时后,倾出上清液,得流浸膏。

[0020] 步骤三,将步骤二得到的上清液回收乙醇至无醇味,50℃水浴浓缩至相对密度为1.18~1.20的基质,备用。

[0021] 步骤四,印堂凝胶膏剂制备:将步骤二制备的流浸膏加入步骤三制备的凝胶贴膏的基质中,充分搅拌均匀。

[0022] 步骤五,将步骤四制备的印堂凝胶膏剂进行涂布,加盖聚乙烯薄膜,裁成直径为2cm的圆形贴,即为印堂凝胶贴膏。

[0023] 进一步,所述涌泉凝胶贴膏的制备方法包括以下步骤:

[0024] 第一步,提取精制:称取10个处方量药材,用7倍量80%的乙醇提取2次,每次1.5小时。合并醇提液,回收乙醇至无醇味,50℃水浴浓缩至相对密度1.18~1.20,备用。

[0025] 第二步,涌泉凝胶贴膏制备:将制备的流浸膏加入已经制备好的凝胶贴膏的基质中,充分搅拌均匀后,进行涂布,加盖聚乙烯薄膜,裁成直径为3cm的圆形贴,即为涌泉凝胶贴膏。

[0026] 综上所述,本发明的优点及积极效果为:本发明提供的用以治疗失眠的凝胶贴膏是由亲水性高分子材料组成的外用贴剂,印堂凝胶贴膏、涌泉凝胶贴膏均是用以穴位治疗的凝胶贴膏,组合在一起可有效治疗失眠障碍。与口服剂型相比,无肝脏首过作用,无损伤脾胃之弊,也无肝肾毒副作用,不受胃肠道降解的影响,生物利用度高;与注射剂相比,使用方便,无创伤,无疼痛;与软膏剂比,给药剂量准确,吸收面积固定;与橡胶膏比,无松香等增粘剂可能引起的致敏作用,对皮肤刺激性小。

附图说明

[0027] 图1是本发明实施例提供的印堂凝胶贴膏的制备方法流程图。

[0028] 图2是本发明实施例提供的涌泉凝胶贴膏的制备方法流程图。

[0029] 图3是本发明实施例提供的2组PSQI评分各治疗时点分数下降趋势图。

[0030] 图4是本发明实施例提供的2组睡眠质量评分各治疗时点分数下降趋势图。

[0031] 图5是本发明实施例提供的2组入睡时间评分各治疗时点分数下降趋势图。

具体实施方式

[0032] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于

限定本发明。

[0033] 针对现有技术存在的问题,本发明提供了一种用以治疗失眠的凝胶贴膏及其制备方法,下面结合附图对本发明作详细的描述。

[0034] 本发明实施例提供的用以治疗失眠的凝胶贴膏包括印堂凝胶贴膏、涌泉凝胶贴膏。所述印堂凝胶贴膏与涌泉凝胶贴膏的用量为1:2。

[0035] 本发明实施例提供的印堂凝胶贴膏按照质量比2:4:2:2:1:2:1由生半夏、秫米(高粱米)、生龙骨、生牡蛎、生铁络、白芍和生枣仁制备而成。

[0036] 本发明实施例提供的涌泉凝胶贴膏按照质量比1:1:1由生吴茱萸、生艾叶、生川椒制备而成。

[0037] 本发明实施例提供的用以治疗失眠的凝胶贴膏的制备方法包括印堂凝胶贴膏的制备方法、涌泉凝胶贴膏的制备方法。

[0038] 如附图1所示,本发明实施例提供的印堂凝胶贴膏的制备方法包括以下步骤:

[0039] S101,提取精制:称取10个处方量药材,水提2次,第一次10倍水,第二次8倍水,两次提取的时间均为1小时。

[0040] S102,合并两次水提液,水浴浓缩至药材:药液=1:1时,用2倍量95%的乙醇进行醇沉,4℃放置16小时后,倾出上清液,得流浸膏。

[0041] S103,将S102得到的上清液回收乙醇至无醇味,50℃水浴浓缩至相对密度为1.18~1.20的基质,备用。

[0042] S104,印堂凝胶膏剂制备:将S102制备的流浸膏加入S103制备的凝胶贴膏的基质中,充分搅拌均匀。

[0043] S105,将S104制备的印堂凝胶膏剂进行涂布,加盖聚乙烯薄膜,裁成直径为2cm的圆形贴,即为印堂凝胶贴膏。

[0044] 如附图2所示,本发明实施例提供的涌泉凝胶贴膏的制备方法包括以下步骤:

[0045] S201,提取精制:称取10个处方量药材,用7倍量80%的乙醇提取2次,每次1.5小时。合并醇提液,回收乙醇至无醇味,50℃水浴浓缩至相对密度1.18~1.20,备用。

[0046] S202,涌泉凝胶贴膏制备:将制备的流浸膏加入已经制备好的凝胶贴膏的基质中,充分搅拌均匀后,进行涂布,加盖聚乙烯薄膜,裁成直径为2cm的圆形贴,即为涌泉凝胶贴膏。

[0047] 下面结合具体实施例对本发明作进一步描述。

[0048] 实施例1:印堂凝胶贴膏

[0049] 1.印堂凝胶贴膏基质配方

[0050] 羟丙基甲基纤维素1~8g,骨制明胶B1~18g,精制桃胶1~20g,羧甲基纤维素钠1~15g,卡波姆9402~20g,聚丙烯酸钠NP-7002~20g,甘油20~150g,铁粉0.1~0.4g,酒石酸0.01~0.1g,水30~270g,丙二醇5~15g。

[0051] 2.印堂凝胶贴膏制备工艺

[0052] 2.1药物提取

[0053] 称取生半夏、秫米(高粱米)、生龙骨、生牡蛎、生铁络、白芍和生枣仁(2:4:2:2:1:2:1)200g,水提2次,第一次10倍水,第二次8倍水,两次提取的时间均为1小时;合并两次水提液,水浴浓缩至药材:药液=1:1时,用2倍量(重量比)95%的乙醇进行醇沉,4℃放置16小

时后,倾出上清液,上清液回收乙醇至无醇味,50℃水浴浓缩至相对密度为1.18~1.20时,冷冻干燥后,备用。

[0054] 2.2基质制备

[0055] (1) 卡波姆9403g、骨制明胶B1g、精制桃胶3g、羟丙基甲基纤维素3g、羧甲基纤维素钠3g,用50g甘油和水100g,室温搅拌,溶胀,混合均匀;

[0056] (2) 聚丙烯酸钠NP7003g用6g丙二醇分散;

[0057] (3) 铁粉0.1g加酒石酸0.05g,水5g,混合均匀;

[0058] (4) 将(2)加入(1)中搅拌10~30分钟,混合均匀;

[0059] (5) 将(3)少量多次的加入到(4)中,搅拌10~60分钟,混匀,即得基质部分。

[0060] 3.印堂凝胶贴膏

[0061] (1) 将印堂贴冻干粉用2倍的水进行分散

[0062] (2) 将(1)少量多次的加入到上述制备好的基质中,搅拌10~60分钟,混合均匀,涂布,干燥后,裁切成直径2cm的贴,即得。

[0063] 实施例2:涌泉凝胶贴膏

[0064] 1.涌泉凝胶贴膏基质配方

[0065] 羟丙基甲基纤维素1~8g,硬脂酸2~8g,骨制明胶B1~18g,精制桃胶1~20g,羧甲基纤维素钠1~15g,卡波姆9402~20g,吐温802~5g,聚丙烯酸钠NP-8002~20g,甘油50~200g,硫酸铝钾0.1~0.4g,柠檬酸0.01~0.1g,水30~270g,聚乙二醇4005~15g

[0066] 2.涌泉凝胶贴膏制备工艺

[0067] 2.1药物提取

[0068] 称取生吴茱萸、生艾叶、生川椒1:1:1200g,用7倍量80%的乙醇提取2次,每次1.5小时。合并醇提液,回收乙醇至无醇味,50℃水浴浓缩至相对密度1.18~1.20,备用。

[0069] 2.2基质制备

[0070] (1) 卡波姆9402.5g、骨制明胶B1.5g、精制桃胶3.5g、羟丙基甲基纤维素3.5g、羧甲基纤维素钠3.5g、硬脂酸3g,用100g甘油和水150g,室温搅拌,溶胀,混合均匀;

[0071] (2) 聚丙烯酸钠NP7004g用2g吐温80、8g聚乙二醇400分散;

[0072] (3) 硫酸铝钾0.12g加柠檬酸0.05g,水6g,混合均匀;

[0073] (4) 将(2)加入(1)中搅拌10~30分钟,混合均匀;

[0074] (5) 将(3)少量多次的加入到(4)中,搅拌10~60分钟,混匀,即得基质部分

[0075] 3.涌泉凝胶贴膏

[0076] 将制备好的涌泉流浸膏少量多次的加入到上述制备好的基质中,搅拌10~60分钟,混合均匀,涂布,干燥后,裁切成直径3cm的贴,即得涌泉凝胶贴膏。

[0077] 实施例3:印堂贴经皮渗透性研究

[0078] 1.材料与仪器

[0079] Waters1515-717自动进样器,2487检测器,Empower2数据处理系统。TK-12B透皮扩散试验仪(上海凯科技贸易有限公司);Z92-BD多功能搅拌器(天津利华仪器厂);天平AEL-200(日本岛津)

[0080] 芍药苷对照品(110736-201943)购自中国药品生物制品检定所;乙腈为色谱纯,其余均为分析纯。

- [0081] 巴布剂基质均为食用或药用规格。
- [0082] 动物皮肤:小鼠皮由中国药品检定研究院实验动物中心提供。
- [0083] 2.实验方法与结果
- [0084] 2.1色谱条件
- [0085] 色谱柱:Kromasil C18 5 μ (4.6mm $\times$ 250mm)
- [0086] 流动相:乙腈-0.1%磷酸溶液(14:86);
- [0087] 检测波长:230nm;柱温:25 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min。
- [0088] 2.2印堂膏的制备
- [0089] 精密称取处方量的浸膏和凝胶贴膏基质,混合均匀,制备成膏体后均匀涂布于衬布上,加盖聚乙烯薄膜,即得巴布剂样品。莨菪巴布剂中莨菪苷的含量为3.59mg $\cdot$ g $^{-1}$ 。
- [0090] 2.3离体鼠皮的制备
- [0091] 将年龄适宜的健康小鼠处死后,用脱毛剂将小鼠毛小心脱去,冲洗干净,剪下皮肤,小心剥离脂肪,选取完整的皮肤,用生理盐水冲洗干净,备用。
- [0092] 2.4实验方法与装置
- [0093] 实验使用垂式Franz扩散池,接收液为PEG400-95%乙醇-水(1:3:6)。实验过程:将印堂贴紧密贴与处理好的小鼠皮上,排净气泡,然后固定于扩散装置的扩散室和接收室之间,印堂膏的背衬层朝向扩散室,在接收室中注满接收液,排尽气泡。磁力搅拌器转速设定为:400rpm,水浴温度32 $^{\circ}$ C,扩散池容积18mL,有效扩散面积为2.834cm 2 。分别在1,2,4,8,14,24h取样,取样时将接收室中的液体全部倒出,同时补加同样体积的新鲜接收液;将倒出液体过微孔滤膜后,测定其中莨菪苷的含量,计算透过量。
- [0094] 2.5透皮实验及结果
- [0095] 按上述方法,进行莨菪巴布剂的体外透皮实验,6份样品莨菪苷的平均透过率为11.2%。
- [0096] 印堂膏中莨菪苷的平均累积透过率为11.2%。
- [0097] 实施例4:涌泉贴经皮渗透性研究
- [0098] 1.材料与仪器
- [0099] Waters 1515-717自动进样器,2487检测器,Empower2数据处理系统;色谱柱Kromasil-C18 (4.6mm $\times$ 250mm,5 μ m),检测波长:290nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1mL/min $^{-1}$;流动相:甲醇-乙腈-15mmol/L十二烷基磺酸钠水溶液(20:36:44)
- [0100] TK-12B透皮扩散试验仪(上海凯科技贸易有限公司);Z92-BD多功能搅拌器(天津利华仪器厂);天平AEL-200(日本岛津)
- [0101] 吴茱萸碱(中国食品药品检定研究院,批号110802-200504)、吴茱萸次碱(中国食品药品检定研究院,批号0801-9702)乙腈为色谱纯,其余均为分析纯。巴布剂基质均为食用或药用规格。
- [0102] 动物皮肤:小鼠皮由食品药品检定研究院实验动物中心提供。
- [0103] 2.实验方法与结果
- [0104] 2.1色谱条件
- [0105] 色谱仪:Waters15152487检测器,Empower2数据处理系统色谱柱:RainBow 5 μ Kromisal-C18 (250 $\times$ 4.6mm) 检测波长:225nm,流动相:甲醇-乙腈-15mmol/L十二烷基磺酸钠

水溶液(20:36:44),柱温:25℃,流速:1ml/min

[0106] 2.2莼连巴布膏的制备

[0107] 精密称取处方量的浸膏和巴布剂基质,混合均匀,制备成膏体后均匀涂布于衬布上,加盖聚乙烯薄膜,即得巴布剂样品。莼连巴布剂中吴茱萸碱、吴茱萸次碱的含量分别为1.61mg,0.67mg。

[0108] 2.3离体鼠皮的制备

[0109] 将年龄适宜的健康小鼠处死后,用脱毛剂将小鼠毛小心脱去,冲洗干净,剪下皮肤,小心剥离脂肪,选取完整的皮肤,用生理盐水冲洗干净,备用。

[0110] 2.4实验方法与装置

[0111] 实验使用垂式Franz扩散池,接收液为PEG400-95%乙醇-水(1:3:6)。实验过程:将莼连巴布膏紧密贴与处理好的小鼠皮上,排净气泡,然后固定于扩散装置的扩散室和接收室之间,巴布膏的背衬层朝向扩散室,在接收室中注满接收液,排尽气泡。磁力搅拌器转速设定为:400rpm,水浴温度32℃,扩散池容积18mL,有效扩散面积为2.834cm²。分别在0.5,1,2,4,8,14,24h取样,取样时将接收室中的液体全部倒出,同时补加同样体积的新鲜接收液;将倒出液体过微孔滤膜后,测定其中吴茱萸碱、吴茱萸次碱,计算透过量。

[0112] 2.5透皮实验及结果

[0113] 按上述方法,进行莼连巴布剂的体外透皮实验,6份样品的2种指标成分的平均透过率为:吴茱萸碱10.9%,吴茱萸次碱21.3%。

[0114] 涌泉贴体外透皮是评价其是否有效的前提,药物从基质中释放出来,能否透过皮肤能否满足其经皮渗透需要就显得非常重要。涌泉贴中吴茱萸碱、吴茱萸次碱的累积透过率吴茱萸次碱为吴茱萸碱10.9%,吴茱萸次碱21.3%。

[0115] 实施例5:凝胶贴膏治疗失眠障碍的临床有效性及安全性研究

[0116] 考察失眠障碍穴位外治凝胶贴膏治疗失眠障碍的临床有效性及安全性。采用随机对照试验设计,2019年9月~2019年12月期间,在中国中医科学院针灸医院及丰体时代社区卫生服务站2个研究中心实际招募63例患者,患者入组后随机分为凝胶贴膏治疗组和安慰剂贴膏对照组,治疗组32例,对照组31例。实际完成治疗62例,治疗组脱落1例。共治疗4周,每周治疗5日,休息2日。基线信息如表1,两组间无统计学差异(见表1)(P>0.05)。

[0117] 1.基线资料

[0118] 表1 2组基线资料比较

[0119]

基线信息	治疗组 (n=32例)	对照组 (n=31例)
------	-------------	-------------

[0120]	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	50.75 $\pm$ 14.10	50.84 $\pm$ 14.21
	性别		
	男性	13	11
	女性	19	20
	民族		
	汉族	31	31
	其他	1	0
	职业		
	教师	0	1
	医务人员	3	1
	自由职业	1	0
	工人	1	0
	职员	9	5
	其他	17	25
	婚姻		
	已婚	27	27
	未婚	5	4
	学历		
	本科以下	13	15
	本科或大专	18	13
	硕士及以上	1	3
[0121]	病程 (月) ($\bar{x} \pm s$)	44.81 $\pm$ 54.74	44.61 $\pm$ 50.92
	家族史		
	有	3	2
	无	29	29
	PSQI评分 ($\bar{x} \pm s$)		
	睡眠质量	2.03 $\pm$ 0.84	2.19 $\pm$ 0.54
	入睡时间	2.39 $\pm$ 0.72	2.42 $\pm$ 0.62
	睡眠时间	2.29 $\pm$ 0.82	2.10 $\pm$ 0.79
	睡眠效率	1.87 $\pm$ 1.06	1.84 $\pm$ 1.16
	睡眠障碍	2.0 $\pm$ 0.68	2.13 $\pm$ 0.67
	催眠药物	1.06 $\pm$ 1.12	1.55 $\pm$ 1.06
	日间功能障碍	1.87 $\pm$ 0.92	1.42 $\pm$ 0.62
	总分	13.52 $\pm$ 3.49	13.65 $\pm$ 2.97
	ESS评分 ($\bar{x} \pm s$)	7.81 $\pm$ 4.15	7.19 $\pm$ 3.08
	FFS评分 ($\bar{x} \pm s$)	11.84 $\pm$ 4.30	11.90 $\pm$ 4.25
	SF-36评分 ($\bar{x} \pm s$)		
	生理机能	84.84 $\pm$ 13.59	77.9 $\pm$ 18.15
	生理职能	53.91 $\pm$ 38.68	52.42 $\pm$ 38.92
	躯体疼痛	71.94 $\pm$ 32.78	69.98 $\pm$ 32.91
	一般健康状况	60.66 $\pm$ 15.07	62.70 $\pm$ 16.30
	精力	71.41 $\pm$ 15.89	67.90 $\pm$ 17.10
	社会功能	80.05 $\pm$ 28.12	85.42 $\pm$ 25.15
	情感职能	70.08 $\pm$ 29.86	71.32 $\pm$ 25.70
	精神健康	57.63 $\pm$ 17.10	54.29 $\pm$ 21.96
	中医证候评分 ($\bar{x} \pm s$)	27.37 $\pm$ 9.08	26.77 $\pm$ 11.35

[0121] 1、基线信息以例数表示,除非额外标注

[0122] 2.主要疗效指标

[0123] 2.1匹兹堡睡眠指数量表(PSQI)总分评分

[0124] 第4周治疗结束后与基线相比,2组均可显著降低PSQI评分($P<0.01$),凝胶贴膏治疗组在治疗第4周末(治疗后)与安慰贴膏组相比,对PSQI评分改善有显著性差异($P<0.05$) (表2、图3)。其余各时点两者相比,无显著性差异($P>0.05$)。

[0125] 表2 2组PSQI评分各治疗时点分数($\bar{x}\pm s$)

	凝胶贴膏组 (n=31例)	安慰贴膏组 (n=31例)	P
[0126] 第一周	12.61	13.13	0.54
第二周	11.68	12.9	0.14
第三周	10.42	12.03	0.06
第四周	9.68	11.45	0.03
第六周	8.87	10.52	0.06

[0127] 图3 2组PSQI评分各治疗时点分数下降趋势。

[0128] 2.2PSQI7项因子评分

[0129] (1)睡眠质量评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对睡眠质量评分改善有显著性差异($P<0.05$) (表3、图4)。治疗第1周末两者相比,无显著性差异($P>0.05$)。

[0130] 表3 2组睡眠质量评分各治疗时点分数($\bar{x}\pm s$)

	凝胶贴膏组 (n=31例)	安慰贴膏组 (n=31例)	P
[0131] 第一周	1.97	2.16	0.57
第二周	1.61	2.1	0.007
第三周	1.45	1.9	0.03
第四周	1.29	1.74	0.03
第六周	1.1	1.58	0.03

[0132] 图4 2组睡眠质量评分各治疗时点分数下降趋势。

[0133] (2)入睡时间评分

[0134] 凝胶贴膏治疗组在治疗第3、4周末与安慰贴膏组相比,对入睡时间评分改善有显著性差异($P<0.05$) (表4、图5)。治疗第1周末两者相比,无显著性差异($P>0.05$)。

	凝胶贴膏组 (n=31例)	安慰贴膏组 (n=31例)	P
[0135] 第一周	2.1	2.42	0.57
第二周	2.06	2.35	0.22
第三周	1.77	2.23	0.02
第四周	1.65	2.1	0.04
[0136] 第六周	1.52	1.87	0.14

[0137] 图5 2组入睡时间评分各治疗时点分数下降趋势

[0138] (3)睡眠时间评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对睡眠时间评分改善无显著性差异($P>0.05$)。

[0139] (4)睡眠效率评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对睡眠效率评分改善无显著性差异($P>0.05$)。

[0140] (5)睡眠障碍评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,

对睡眠障碍评分改善无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0141] (6) 催眠药物评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对催眠药物评分改善无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0142] (7) 日间功能障碍:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对日间功能障碍评分改善无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0143] 3. 次要疗效指标

[0144] (1) Epworth嗜睡量表 (ESS) 评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对ESS评分改善无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0145] (2) Flinders疲劳量表 (FFS) 评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对FFS评分改善无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0146] (3) 中医症状评分:凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,对中医症状评分改善无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0147] (4) SF-36评分:在改善生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感障碍、精神健康8方面,凝胶贴膏治疗组在治疗第1、2、3、4、6周末与安慰贴膏组相比,无显著性差异 ($P>0.05$)。

[0148] (5) 中医辨证分型:

[0149] 中医辨证分型占比:治疗组:肝郁化火6例 (19%), 痰热内扰2例 (7%), 心脾两虚14例 (45%), 阴虚火旺9例 (29%)。对照组:肝郁化火7例 (23%), 痰热内扰8例 (26%), 心脾两虚12例 (39%), 阴虚火旺4例 (13%)。心脾两虚证型两组人数占比最多。

[0150] 凝胶贴膏对各证型疗效分析:治疗后,凝胶贴膏治疗组对于肝郁化火、心脾两虚、阴虚内热三种证型均可以显著改善PSQI总分,对于痰热内热改善不明显,但可能由于例数过少所致。

	PSQI 总分 ($\bar{x}\pm s$)	例数	治疗前	治疗后	P
[0151]	肝郁化火	6	13.50 $\pm$ 2.43	10.17 $\pm$ 2.93	0.03
	痰热内扰	2	15.50 $\pm$ 0.71	10.50 $\pm$ 0.71	0.06
	心脾两虚	14	14.14 $\pm$ 2.85	10.50 $\pm$ 3.08	0.002
	阴虚内热	9	14.22 $\pm$ 4.32	10.67 $\pm$ 4.18	0.003

[0152] 4. 安全性指标评价

[0153] 4.1 生理生化指标

[0154] 治疗组及对照组患者治疗前后各项生理指标 (血压、心电、呼吸、脉搏)、安全性检查 (血常规、血生化、尿液分析) 无显著性差异。

[0155] 4.2 不良事件发生率

[0156] 有1例患者因印堂穴皮肤过敏退出研究,另外有7例患者诉印堂穴皮肤有轻度过敏现象 (发红) 出现,均未经特殊处理,患者皮肤逐步适应。

[0157] 综合以上结果: (1) 4周治疗结束后凝胶贴膏治疗组和安慰剂对照组均可以显著改善失眠障碍患者的睡眠质量 ($P<0.01$), 且治疗组较对照组改善更显著 ($P<0.05$)。 (2) 从治疗第2周至第6周随访结束,治疗组对于睡眠质量的患者主观评价的改善较对照组更优,差异有显著性 ($P<0.05$) (3) 从第3周到第4周治疗结束,治疗组对于入睡时间的改善较对照组更

优,差异有显著性 ($P<0.05$)。(4)凝胶贴膏治疗组可以显著改善肝郁化火、心脾两虚、阴虚内热三种证型患者睡眠质量 ($P<0.05$),其中对于心脾两虚证型改善最显著 ($P<0.002$)。

[0158] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

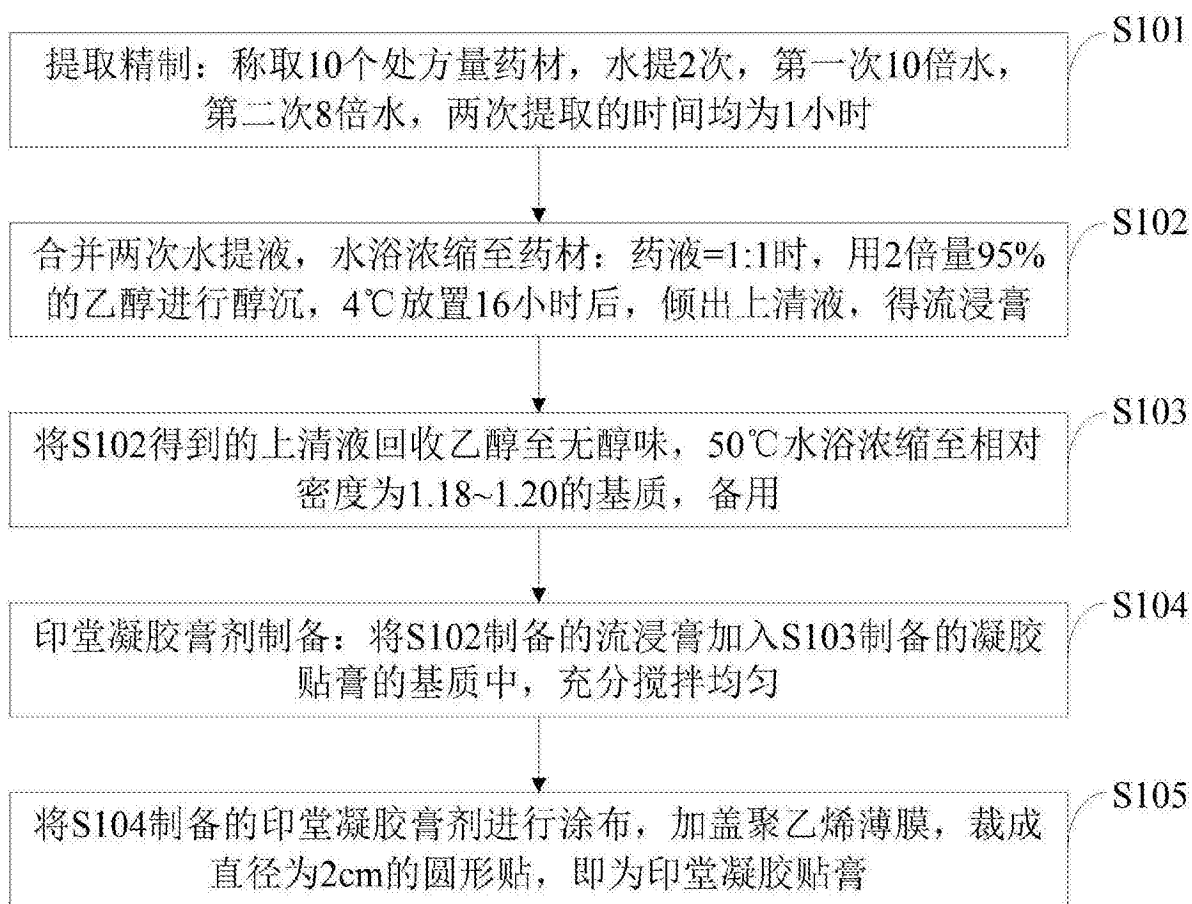


图1

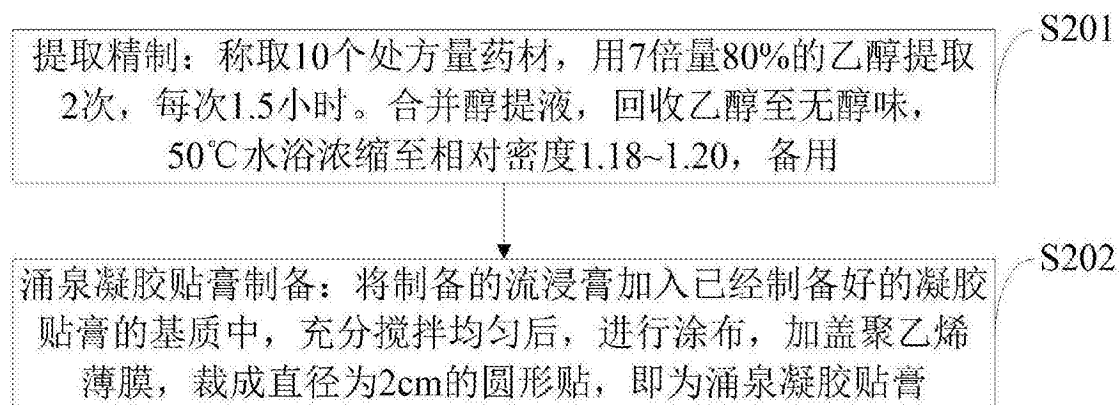


图2

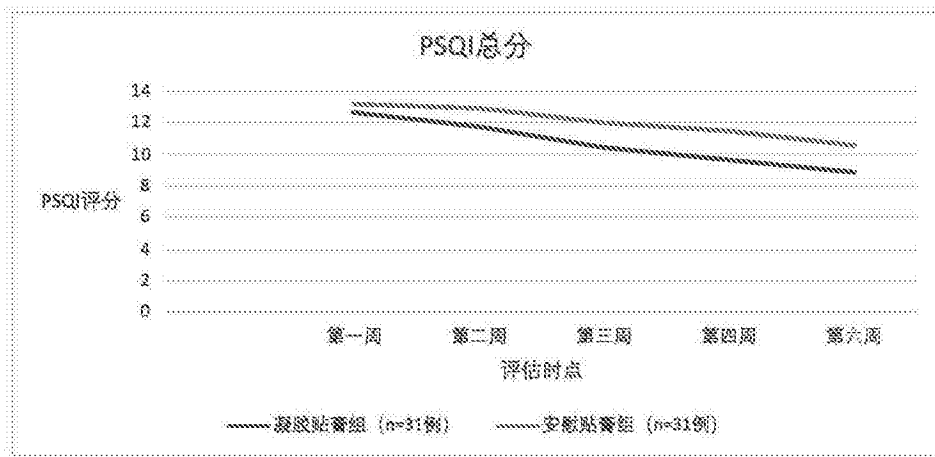


图3

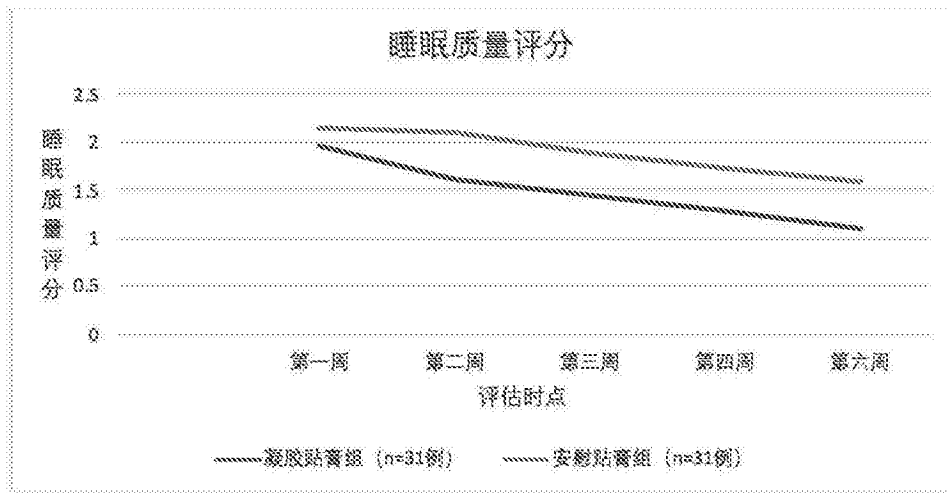


图4

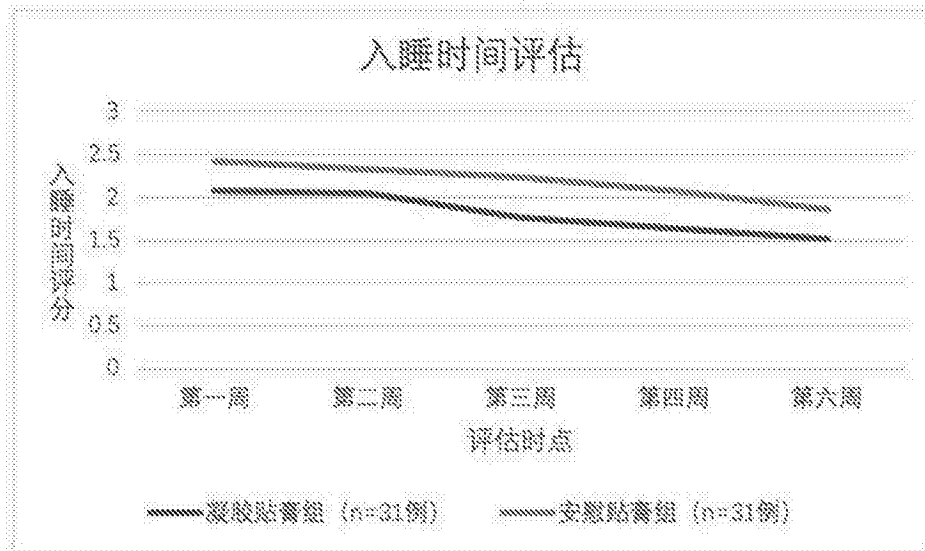


图5