



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102283989 A

(43) 申请公布日 2011.12.21

(21) 申请号 201110213133.3

(22) 申请日 2011.07.28

(71) 申请人 辽宁中医药大学

地址 110032 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路
79号辽宁中医药大学科研处

(72) 发明人 王雪峰

(74) 专利代理机构 沈阳利泰专利商标代理有限
公司 21209

代理人 王东煜

(51) Int. Cl.

A61K 36/8962(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

A61K 33/04(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂及其制备方法

(57) 摘要

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂,是由中药膏料、基质和膏药覆盖物三部分构成,中药膏料的活性组分由大黄膏粉 90-110g、玄明粉 80-110g、黄芩膏粉 30-50g、桑白皮膏粉 30-50g 和大蒜油 0.3-0.5g 组成。本发明制作工艺简单,对湿啰者不易吸收或肺部阴影不易消除的小儿肺炎具有良好的疗效,且对皮肤的生物相容性、亲和性、透气性和耐评性能好。

1. 一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂,是由中药膏料、基质和膏药覆盖物三部分构成,其特征在于:

中药膏料的活性组分由大黄膏粉 90-110g、玄明粉 80-110g、黄芩膏粉 30-50g、桑白皮膏粉 30-50g 和大蒜油 0.3-0.5g 组成。

2. 根据权利要求 1 所述的一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂,其特征在于所述基质选自羧甲基纤维素钠、丙三醇、卡波树脂、明胶、三乙醇胺、聚丙烯酸钠、尼泊金甲酯、高岭土或碳酸钙、聚乙二醇或聚氧乙烯单油酸脂中的至少一种。

3. 根据权利要求 1 所述的一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂,其特征在于所述大黄膏粉、黄芩膏粉和桑白皮膏粉的制备工艺为:将大黄 1kg、黄芩 1kg、桑白皮 1kg 分别采用 95% 乙醇回流提取,提取 2-3 次,每次提取 2-3 小时;将获得的大黄、黄芩和桑白皮的中药醇提液分别减压蒸馏回收乙醇,浓缩至在 50℃ 下相对密度为 1.15-1.20,真空干燥,分别制成大黄膏粉、黄芩膏粉和桑白皮膏粉即得。

4. 根据权利要求 1 所述的一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂的制备方法,其特征在于包括下述步骤:

一、制备中药膏料

1、取大黄膏粉 900-1100g、玄明粉 800-1100g、黄芩膏粉 300-500g、桑白皮膏粉 300-500g 和大蒜油 3-5g 混合均匀,制得中药膏料备用;

二、取月桂氮卓酮加入到步骤 1 制得的中药膏料中,加入量为中药膏料的 1-3%,制得中药膏剂备用;

三、基质制备:

1、将卡波树脂 35g、羧甲基纤维素钠 220g,加入丙三醇 180g 搅拌合格后,加入明胶 35g 搅拌至完全混合得 I 相;

2、加入蒸馏水后采用搅拌器与 I 相混合均匀后加入聚丙烯酸钠 10g,搅拌时间 10-15 分钟,制得 II 相;

3、将三乙醇胺 25g 加入蒸馏水中,溶解后加入 II 相,反应完全后得 III 相;

4、将尼泊金甲酯 5g 加入适量丙三醇、蒸馏水完全溶解后加入 III 相即得本巴布剂专用辅料基质;

四、将准备好的基质水浴升温至 70-80℃,搅拌 1-2 小时,将称量好的中药膏剂缓慢加入到基质中,加入量以重量比计为中药膏料比:基质=1:4-5,搅拌 40-50 分钟使其充分混合,将混合完的药膏加入成型机料斗,下料速率 1-2 米/分钟,定标尺测量值 0.8-1.2mm,成型药贴送入无菌烘晾房,控制温度 45-50 度,烘晾 4-5 小时即得。

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种外用中药,特别涉及一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂。

背景技术

[0002] 巴布贴制剂是将药物溶解或混合于高分子水溶性材料的基质中制成供皮肤贴敷的外用贴膏剂。成型巴布剂容易保存、应用方便,是药物与高分子材料为主的基质混融,涂布于无纺布做成的背衬上,药膏表面覆盖一层防粘薄膜,按使用要求裁成不同大小规格,装入塑料薄膜、铝箔或纸质袋内制得。《中华人民共和国药典》2000 版一部“附录”中正式收录了巴布膏剂,并对其粘着力实验、赋形性试验、含膏量等都有了明确的规定,为巴布剂的质量控制提供了法定依据。与传统的外用贴膏相比,巴布剂具有以下优点:载药量大,尤其适于中药浸膏用药量大;对皮肤的生物相容性、亲和性、透气性、耐汗性好,而且不容易过敏;药物释放性能好,由于保湿性能好,能提高皮肤的水化作用,有利于药物透皮吸收;使用方便,不污染衣物,经反复贴敷,仍能保持原有粘性,不影响疗效;生产中无有机溶剂污染,符合绿色环保要求。

[0003] 而肺炎是小儿急性热病中最常见的疾病之一,高居儿科门诊数、住院数首位。随着病原谱的变迁,病毒及肺炎支原体等多种病原混合感染的增加、耐药菌株的产生、免疫功能失调等诸多因素的影响,导致肺炎迁延不愈,肺部啰音不易吸收,临床表现以发热,咳嗽,咯痰,喘憋,呼吸困难,听诊双肺呼吸音粗,可闻及细小水泡音,胸部 X 线检查斑片状阴影。对于湿啰音不易吸收或肺部阴影不易消除的小儿肺炎,现代医学尚无理想的治疗药物,长时间大量应用抗生素不但增加治疗费用,更增加了患儿的痛苦。

[0004] 经大量临床实践,申请人发现中医外用药在防治小儿肺炎方面取得了很好疗效。中药穴位贴敷治疗咳喘疾病,使药物经皮透入,经穴位由表入里,循经络内达脏腑,以调节气血阴阳,达到治疗疾病的目的。大量临床研究发现,小儿背部皮下脂肪少,胸壁薄,药物易于穿透,中药穴位敷贴疗法正是中医药防治小儿肺炎的优势所在。

发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题,是提供一种针对湿啰音不易吸收或肺部阴影不易消除的小儿肺炎具有明显疗效的中药巴布贴剂及其制备工艺。

[0006] 本发明是申请人在原有发明——敷胸散基础上进行长期摸索和大量试验而得到的新的巴布贴制剂,原敷胸散由大黄、玄明粉为主药,大蒜为介质配伍而成,本发明在原方的基础上加入黄芩和桑白皮,并结合现代外用巴布贴剂制备工艺,通过开展对敷胸巴布剂的质量标准、膏料的稳定性、规范药学、药理学及毒理学的研究,形成了敷巴布剂的成熟方法技术。

[0007] 采用的技术方案是:

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂,由中药膏料、基质和膏面覆盖物三部分构成,其特征在于:中药膏料的活性组份为大黄膏粉 90-110g、玄明粉 80-110g、黄芩膏粉 30-50g、桑

白皮膏粉 30-50g 及大蒜油 0.3-0.5g。

[0008] 大黄膏粉、黄芩膏粉和桑白皮膏粉的制备工艺相同,即:

1、取大黄、黄芩、桑白皮各 1kg,分别用浓度为 95% 的乙醇回流提取 2-3 次,每次提取 2-3 小时,分别获得大黄提取液、黄芩提取液和桑白皮提取液备用;

2、将上述大黄提取液、黄芩提取液和桑白皮提取液分别减压蒸馏回收乙醇,提取液浓缩至相对密度为 1.15-1.20(50℃下),真空干燥,分别得大黄膏粉、黄芩膏粉和桑白皮膏粉。干燥机型号:WK-3BC,干燥条件:(45-55℃,40pa)。

[0009] 所述基质为医学上可接受的基质,基质选自羧甲基纤维素钠、丙三醇、卡波树脂、明胶、三乙醇胺、聚丙烯酸钠、尼泊金甲酯、填充剂高岭土或碳酸钙、助剂聚乙二醇或聚氧乙烯单油酸脂中的至少一种。

[0010] 一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂的制备方法,包括下述工艺步骤:

一、中药膏料的制备:

取大黄膏粉 900-1100g、玄明粉 800-1100g、黄芩膏粉 300-500g、桑白皮膏粉 300-500g 和大蒜油 3-5g 混合均匀,制得中药膏料备用;

二、取月桂氮卓酮(Azone,是经皮吸收促进剂)加适量丙三醇溶解后加入到中药膏料中,加入量为中药膏料的 1-3%,制得中药膏剂备用;

三、基质制备:

1、将卡波树脂 35g、羧甲基纤维素钠 220g,加入丙三醇 180g 搅拌(搅拌机型号:WB-4,搅拌条件:500 转/分钟)合格后,加入明胶 35g 搅拌至完全混合得 I 相;

2、加入蒸馏水后采用搅拌器与 I 相混合均匀后加入聚丙烯酸钠 10g,搅拌时间 10-15 分钟,制得 II 相;

3、将三乙醇胺 25g 加入蒸馏水中,溶解后加入 II 相,反应完全(约 20-45 分钟)后得 III 相;

4、将尼泊金甲酯 5g 加入适量丙三醇、蒸馏水完全溶解(溶解条件)后加入 III 相即得本巴布剂专用辅料基质;

四、将准备好的基质水浴升温至 70-80℃,搅拌 1-2 小时。将称量好的中药膏剂缓慢加入到基质中,加入量以重量比计为中药膏料:基质=1:4-5,开搅拌 40-50 分钟使其充分混合,将混合完的药膏加入成型机料斗(GST-I),下料速率 1-2 米/分钟,定标尺测量值 0.8-1.2mm,成型药贴送入无菌烘晾房,控制温度 45-50 度,烘晾 4-5 小时即得。

[0011] 每批量 5kg 可出 400 张 6.5cm*9cm 药贴,每片药贴含药量约 1.5 克。

[0012] 方解:

大黄苦寒,泄热去实,推陈致新;芒硝咸寒,润燥软坚,通利大便,二药配伍秉《伤寒论》承气汤之意,可荡涤阳明腑实,清除胃肠污垢。肺与大肠相表里,“肺咳不已,往往大肠受之”,“用膏逼之,则在上者自移于下,如陷胸,承气皆可分用”,“外治之理,即内治之理,外治之药即内治之药,所异者法也。”肺系属背,从背部给药,入肺尤速。“皮肤隔而毛窍通,不见脏腑恰直达脏腑也。”此外,大黄尚具有活血化瘀通络的作用,可改善肺部血液流变性,改善肺循环,可以促进肺部炎性物质的吸收。黄芩归肺经,经试验可以改善原敷胸散药物对皮肤的刺激,具有保护皮肤的作用,桑白皮归肺经,清热解毒、泻肺利水,可以减少炎性渗出,加速炎症的吸收。大蒜油辛香走窜,可通经走络,开窍通骨,拔病外出,是为引药。

[0013] 功效：清热肃肺，化痰祛瘀。

[0014] 本发明主治：小儿肺炎。

[0015] 用法：将巴布贴盖药薄层撕下后，贴在患者水泡音密集处或胸片片影明显处。每日一次，每次 10 ~ 20 分钟，以皮肤潮红为度，3 ~ 5 天为一疗程。

[0016] 本发明临床观察 40 例患儿，对巴布贴有效性及依从性进行评价，总结情况如下：

1. 临床资料

1.1 一般资料 本研究共入选病例 40 例，均为 2009-10/12 在辽宁中医药大学附属医院儿科住院的肺炎患儿，其中男 23 例，女 17 例；年龄 6 个月-14 岁，平均年龄 4 ± 0.65 岁，其中 -3 岁 18 例，-7 岁 17 例，-14 岁 5 例；病程为 7-10 天。采用随机数字表将患儿随机分为敷胸巴布剂组（治疗组）20 例，其中男 11 例，女 9 例；院内制剂敷胸散组（对照组）20 例，其中男 12 例，女 8 例。两组患儿性别、年龄、病程等经统计学处理，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，两组间具有可比性。

[0017] 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童社区获得性肺炎管理指南》制定的标准^[2]。

[0018] 1.2.2 中医辨证标准 依据 1994 年国家中医药管理局制定的《中医病症诊断疗效标准》^[3]

1.3 纳入标准 (1)符合小儿肺炎西医诊断标准；(2)年龄 6 个月-14 岁；(3)轻症肺炎，重度肺炎（仅合并低氧血症，尚为累及其他系统）；(4)家长或监护人签署知情同意书者。

[0019] 1.4 排除标准 (1)极重度肺炎（累及各系统如呼吸衰竭、心肌炎、心力衰竭、先心病、中毒性脑病、中毒性肠麻痹，水、电解质和酸碱平衡失调及微循环障碍、DIC 等）；(2)肺炎并发脓胸、脓气胸、肺大泡、肺脓肿及败血症等；(3)伴有心、肝、肾、内分泌及血液等系统严重原发性疾病及精神病患者；(4)重症感染病例；(5)对外用药物或大蒜过敏者；

1.5 治疗方法 两组均采用基础治疗，并辅以相应外治法。治疗组应用本发明敷胸巴布剂外敷；对照组用原敷胸散外敷。

[0020] 1.5.1 基础治疗 根据肺炎患儿不同病原予以抗生素治疗，同时口服院内制剂。支原体肺炎：静点红霉素注射剂（大连美罗大药厂生产，批号：H21021679，每支 30 万单位）；细菌性肺炎：静点头孢替唑钠注射剂（韩国新丰制药生产，批号：J20050081，每支 1.0g）；病毒性肺炎：静点穿心莲内酯注射剂（江西青峰药业生产，批号 Z20026249，剂量 2ml:50mg）。疗程皆为 7 天。

[0021] 1.5.2 外治法治疗 (1)治疗组应用本发明巴布贴制剂——敷胸巴布贴（天津海奥斯厂家提供）大小为 8×10 cm，敷于听诊闻及湿啰音明显处及胸片显示片影处，敷胸时间为 -3 岁 6-8h；-7 岁 8-10h；7 岁以上 10-12h。敷药结束后，轻轻取下敷贴，去掉后局部用温水擦拭，保持皮肤清洁，协助整理衣着用物。7 天为 1 个疗程。(2)对照组应用原敷胸散：由大黄、玄明粉、大蒜泥按 4 : 1 : 1 比例配成，用水调成糊状，将调好的敷胸散均匀地平摊在敷料上（8-10cm），薄厚适中（0.3 ~ 0.5cm），患儿取卧位或侧卧位，将听诊闻及湿啰音明显处或胸片显示有片影处暴露在外，把调好的敷胸散外敷在病变部位上，敷胸时间：-3 岁 10min；-7 岁 15 min；7 岁以上 20min，每日 1 次，以皮肤潮红为度；敷药结束后，局部用温水擦拭，保持皮肤清洁，协助整理衣着用物。7 天为 1 疗程。

[0022] 1.6 观察指标

1.6.1 临床观察项目 (1) 主症 :咳嗽、痰证、气促等 (入组第 1 天到治疗结束每天定时观察 1 次); (2) 听诊肺部呼吸音 :包括湿啰音、痰鸣音、喘鸣音等 (入组第 1 天到治疗结束每天定时观察 1 次)。

[0023] 1.6.2 皮肤耐受性 观察两组患儿用药后皮肤反应,主要分为以下几种程度:正常 / 微红、潮红、皮疹、红肿、破溃 / 结痂。

[0024] 1.6.3 家长满意度 根据制作的家长调查问卷,在治疗结束后请治疗组患儿家长填写,由治疗医生统一收回,对其满意度进行统计分析。

[0025] 1.7 疗效判定标准 (1) 临床痊愈 :咳嗽、咯痰及肺部体征消失,体温恢复正常,其他临床症状消失,累计分值下降 $\geq 95\%$; (2) 显效 :咳嗽、咯痰及肺部体征明显好转,体温恢复正常,其他临床症状消失或明显好转,及累计分值下降 $\geq 70\% \sim 95\%$; (3) 有效 :咳嗽、咯痰及肺部体征好转,其他临床症状消失或好转,及累计分值下降 $\geq 30\% \sim 70\%$; (4) 无效 :咳嗽、咯痰及肺部体征无明显变化或加重,其他临床症状也多无改善或加重,及累计分值下降不足 30%。

[0026] 计算公式 (尼莫地平法) = [(疗前积分 - 疗后积分) / 疗前积分] $\times 100\%$ 。

[0027] 1.8. 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计学分析软件进行统计分析和处理,率的检验采用 χ^2 检验 ; 计量资料如符合正态性、方差齐性,采用两独立样本 t 检验,否则采用秩和检验 ; $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0028] 2 结果

2.1 两组患儿皮肤反应情况比较

表 1 两组患儿皮肤反应情况比较 [n (%)]

组别	n	皮肤反应				
		正常 / 微红	潮红	皮疹	红肿	破溃 / 结痂
治疗组	20	17 (85)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
对照组	20	12 (60)	5 (25)	2 (10)	1 (5)	0 (0)

表 1 结果说明,治疗组患儿皮肤反应例数 (潮红、皮疹、红肿) 明显较对照组少,表明本发明敷胸巴布贴剂对皮肤的生物相容性、亲和性、透气性、耐汗性好,不容易导致皮肤过敏。

[0029] 2.2 两组患儿皮肤反应出现时间比较

治疗组潮红 2 例,分别出现在治疗的第 5、6 天,皮疹 1 例出现在治疗的第 4 天 ; 对照组潮红 5 例分别出现在治疗的第 2、3 天,皮疹 2 例,分别出现在治疗的第 2、4 天,红肿 1 例出现在治疗的第 4 天。可见治疗组患儿皮肤反应较对照组出现时间晚。

[0030] 1.3 家长满意度调查结果

治疗结束后,治疗组 20 份家长满意度调查问卷全部收回,回收率 100%。治疗组患儿家长对应用敷胸巴布剂辅助治疗满意度较高,总体满意度 78.5%。

[0031] 2.3 两组患儿疾病总疗效比较

表 3 两组患儿疾病总疗效比较 [n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	20	15 (75)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	90
对照组	20	10 (50)	2 (10)	2 (10)	6 (30)	70

表 3 结果说明, 治疗组患儿总有效率明显较对照组高, 表明本发明敷胸巴布贴剂药物释放性能好, 总体治疗效果佳。

[0032] 2.4 两组患儿中医四大主症疗效比较

症状	治疗组					对照组				
	n	痊愈	好转	无效	总有效率	n	痊愈	好转	无效	总有效率
发热	16	14 (87.50)	2 (12.50)	0 (0)	100	17	13 (76.47)	4 (23.53)	0 (0)	100
咳嗽	20	19 (95.00)	1 (5.00)	0 (0)	100	19	10 (52.63)	2 (10.53)	7 (36.84)	63.16 ^a
痰壅	17	14 (82.35)	3 (17.65)	0 (0)	100	16	8 (50.00)	1 (6.25)	7 (43.75)	56.25 ^a
气促	13	10 (76.92)	1 (6.67)	2 (16.41)	83.39	15	11 (73.33)	2 (13.33)	2 (13.34)	86.66

注: ^a $\chi^2=10.107, p=0.006 (< 0.05)$; ^b $\chi^2=9.615, p=0.008 (< 0.05)$ 。

[0033] 表 4 结果说明, 与对照组相比, 治疗组患儿咳嗽、痰壅症状改善明显, 差异有统计学意义; 同时患儿发热、气促等症状均有改善。

[0034] 2.5 两组患儿肺部湿啰音消失时间与治疗天数比较

表 5 两组患儿肺部湿啰音消失时间与治疗天数比较 [n, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	啰音消失时间					平均啰音消失时间 ($\bar{x} \pm s$)
		3天	4天	5天	6天	7天以上	
治疗组	20	10	4	2	2	2	4.10±1.41
对照组	20	4	3	2	3	8	5.40±1.64

表 5 结果说明, 治疗组患儿肺部啰音消失时间较对照组短。

具体实施方式

[0035] 实施例一

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制料, 是由中药膏料、基质和膏面覆盖物三部分构成, 其中中药膏料由大黄膏粉 90g、玄明粉 80g、黄芩膏粉 30g、桑白皮膏粉 30 g 和大蒜油 0.3 g 混合制备成。

[0036] 实施例二

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制料, 是由中药膏料、基质和膏面覆盖物三部分构成, 其中中药膏料由大黄膏粉 110g、玄明粉 110g、黄芩膏粉 50g、桑白皮膏粉 50 g 和大蒜油 0.5 g 混合制备成。

[0037] 实施例三

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂,是由中药膏料、基质和膏面覆盖物三部分构成,其中中药膏料由大黄膏粉 100g、玄明粉 100g、黄芩膏粉 40g、桑白皮膏粉 35 g 和大蒜油 0.4g 混合制备成。

[0038] 实施例四

一种治疗小儿肺炎的中药巴布贴制剂的制备方法,包括下述工艺步骤:

一、中药膏料的制备

取大黄膏粉 900g、玄明粉 800g、黄芩膏粉 300g、桑白皮膏粉 300g 和大蒜油 3g 混合制成中药膏料备用;

二、取月桂氮卓酮加入适量丙三醇溶液溶解后加入到步骤 1 制备的中药膏料中,加入量为中药膏料的 1% (重量百分比),混匀后制得中药膏剂备用;

三、基质制备:

1、将卡波树脂 35g、羧甲基纤维素钠 220g,加入丙三醇 180g 搅拌合格后,加入明胶 35g 搅拌至完全混合得 I 相;

2、加入蒸馏水后采用搅拌器与 I 相混合均匀后加入聚丙烯酸钠 10g,搅拌时间 10-15 分钟,制得 II 相;

3、将三乙醇胺 25g 加入蒸馏水中,溶解后加入 II 相,反应完全后得 III 相;

4、将尼泊金甲酯 5g 加入适量丙三醇、蒸馏水完全溶解后加入 III 相即得本巴布剂专用辅料基质;

四、将准备好的基质水浴升温至 70-80℃,搅拌 2 小时。将称量好的中药膏剂缓慢加入到基质中,加入量以重量比计为中药膏料:基质——1:4-5;搅拌 40 分钟使其充分混合,将混合完的药膏加入成型机料斗,下料速率 1 米/分钟,定标尺测量值 0.8mm,成型药贴送入无菌烘晾房,控制温度 45-50 度,烘晾 4-5 小时即得。