



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103070948 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201210441481. 0

(22) 申请日 2012. 11. 07

(73) 专利权人 山东施尔明眼科医院
地址 250004 山东省济南市英雄山路 48 号

(72) 发明人 毕宏生 解孝锋 郭俊国

(74) 专利代理机构 北京联瑞联丰知识产权代理
事务所 (普通合伙) 11411
代理人 郑自群

CN 101716244 A, 2010. 06. 02, 权利要求
1-5.

JP 平 3-251538 A, 1991. 11. 11, 全文.

CN 1899315 A, 2007. 01. 24, 全文.

KR 10-2011-0060154 A, 2011. 06. 08, 全文.

CN 102106914 A, 2011. 06. 29, 全文.

刘少章等. 雷公藤制剂在眼科的应用. 《中成药》. 2003, 第 25 卷 (第 5 期), 第 410-412 页, 尤其第 411 页右栏第 1-2 段, 第 412 页左栏的 2 段.

审查员 刘明

(51) Int. Cl.

A61K 36/744 (2006. 01)

A61P 27/02 (2006. 01)

A61K 31/575 (2006. 01)

A61K 31/7048 (2006. 01)

A61K 35/32 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101716243 A, 2010. 06. 02, 说明书第
0004、0007-0022 段, 第 0048 段, 第 3 页的 0050
段.

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

一种治疗眼部疾病的药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗眼部疾病的药物组合物及其制备方法。它由以下重量份的药效原料制成:胆酸 1-4 份、黄芩苷 1-4 份、雷公藤多苷 0. 5-2 份、栀子 2-7 份、水牛角 0. 5-5 份, 所述的药效原料可与其他辅料配合制备成药剂。本发明的优点是本发明的治疗眼部疾病的药物组合物在防治葡萄膜炎、眼内炎症、免疫性眼病时具有与清开灵相当的疗效, 而且本发明的组合药物以传统中医的整体观念为基础, 通过调节机体的阴阳平衡, 达到抗炎、提高免疫力的作用, 降低复发率, 提高治愈率, 改善患者视功能的作用。

1. 一种治疗眼部疾病的药物组合物,其特征在于:它由以下重量份的药效原料制成:胆酸 1-4 份、黄芩苷 1-4 份、雷公藤多苷 0.5-2 份、栀子 2-7 份、水牛角 0.5-5 份,所述的药效原料与其他辅料配合制备成药剂;

其中对栀子采用以下方法提取:栀子加溶剂提取 2 次,第一次 1.5 小时,第二次 1 小时,合并煎液,滤过,在 50℃时,浓缩至 1.15-1.20 的清膏,加入乙醇溶解清膏,使其含醇量达到 60%,静置,滤过,减压回收乙醇,得栀子提取物;

其中对水牛角采用以下方法提取:首先将水牛角粉碎成粗粉,将水牛角粗粉加水煎煮 3 次,每次 3 小时,合并滤液,滤过,减压浓缩;或者将粉碎的水牛角粗粉加入氢氧化钡溶液煎煮水解,滤过,滤液调节 pH 值呈弱酸性后,减压浓缩;然后在 50℃时,浓缩至相对密度为 1.1-1.3 后加入乙醇,使其含醇量达到 70%,静置,过滤,回收乙醇,即得水牛角提取物。

2. 根据权利要求 1 所述的一种治疗眼部疾病的药物组合物,其特征在于:它由以下重量份的药效原料制成:胆酸 1-2 份、黄芩苷 1-3 份、雷公藤多苷 0.5-1.5 份、栀子 3-4 份、水牛角 1-3 份。

3. 根据权利要求 2 所述的一种治疗眼部疾病的药物组合物,其特征在于:它由以下重量份的药效原料制成:胆酸 1.5 份、黄芩苷 2 份、雷公藤多苷 1 份、栀子 3.5 份、水牛角 2 份。

4. 根据权利要求 1 到 3 中任意一项所述的一种治疗眼部疾病的药物组合物,其特征在于:所述辅料为渗透压调节剂、pH 调节剂、促渗透剂、抑菌剂、凝胶基质、药膏基质、乳膏基质、成膜基质或溶剂。

5. 根据权利要求 1 到 3 中任意一项所述的一种治疗眼部疾病的药物组合物,其特征在于:所述药剂的形式为滴眼液、眼用凝胶、洗眼液、眼用脂质体、眼用散剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼膜剂、注射液、冻干粉针剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液或眼内插入剂。

6. 根据权利要求 4 所述的一种治疗眼部疾病的药物组合物,其特征在于:所述药剂的形式为滴眼液、眼用凝胶、洗眼液、眼用脂质体、眼用散剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼膜剂、注射液、冻干粉针剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液或眼内插入剂。

7. 一种制备权利要求 1 到 3 中任意一项所述的一种治疗眼部疾病的药物组合物的方法,其特征在于:从栀子中提取栀子苷,从水牛角中提取水牛角提取物,然后将这些提取物按比例与胆酸、黄芩苷、雷公藤多苷混合均匀,得药物组合物。

8. 根据权利要求 7 所述的制备治疗眼部疾病的药物组合物的方法,其特征在于:所述栀子采用以下方法提取:栀子加溶剂提取 2 次,第一次 1.5 小时,第二次 1 小时,合并煎液,滤过,在 50℃时,浓缩至 1.15-1.20 的清膏,加入乙醇溶解清膏,使其含醇量达到 60%,静置,滤过,减压回收乙醇,得栀子提取物。

9. 根据权利要求 7 所述的制备治疗眼部疾病的药物组合物的方法,其特征在于:所述水牛角采用以下方法提取:首先将水牛角粉碎成粗粉,将水牛角粗粉加水煎煮 3 次,每次 3 小时,合并滤液,滤过,减压浓缩;或者将粉碎的水牛角粗粉加入氢氧化钡溶液煎煮水解,滤过,滤液调节 pH 值呈弱酸性后,减压浓缩;然后在 50℃时,浓缩至相对密度为 1.1-1.3 后加入乙醇,使其含醇量达到 70%,静置,过滤,回收乙醇,即得水牛角提取物。

一种治疗眼部疾病的药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗眼部疾病的药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 清开灵注射液是在古代名方“安宫牛黄丸”的基础上开发出的中药复方制剂,目前“清开灵”已有多种剂型,如注射液、冻干粉针、颗粒剂、片剂、口服液等,主要成份为胆酸、珍珠母粉、猪去氧胆酸、栀子、水牛角粉、板蓝根、黄芩苷、金银花。其功能主治为清热解毒,化痰通络,醒神开窍。用于热病,神昏,中风偏瘫,神志不清患者,如急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血见上述证候者。现代药理学研究证明,清开灵注射液主要有效成分为栀子苷、黄芩苷、猪胆酸、珍珠母等,具有改善微循环、解热、镇静、抗病毒、抗菌作用,能抑制病毒复制和多种致病菌生长。我们在长期的临床应用中,发现清开灵注射液对葡萄膜炎、结膜炎、角膜炎、虹膜炎、眼内炎等炎症性眼病等亦具有较好治疗作用。

[0003] 但是,随着临床的广泛应用,其不良反应或毒副作用亦因起人民的广泛关注。2001年11月,国家药品不良反应监测中心首次通报了清开灵注射剂引起的过敏反应。近年来,国家中心仍陆续收到有关清开灵注射剂的严重不良反应和事件报告,以全身性损害、呼吸系统损害为主。如何在保证清开灵临床疗效的同时尽可能避免其不良反应成为一个亟待解决的问题。

发明内容

[0004] 本发明提出了一种治疗眼部疾病的药物组合物,它能够有效地克服现有技术中的不足,其疗效不亚于清开灵,但是在治疗眼部疾病时疗效较清开灵要好,但不良反应少,安全性更高。

[0005] 本发明的技术方案是这样实现的:一种治疗眼部疾病的药物组合物,它由以下重量份的药效原料制成:胆酸1-4份、黄芩苷1-4份、雷公藤多苷0.5-2份、栀子2-7份、水牛角0.5-5份,所述的药效原料可与其他辅料配合制备成药剂;

[0006] 其中对栀子采用以下方法提取:栀子加溶剂提取2次,第一次1.5小时,第二次1小时,合并煎液,滤过,在50℃时,浓缩至1.15-1.20的清膏,加入乙醇溶解清膏,使其含醇量达到60%,静置,滤过,减压回收乙醇,得栀子提取物;

[0007] 其中对水牛角采用以下方法提取:首先将水牛角粉碎成粗粉,将水牛角粗粉加水煎煮3次,每次3小时,合并滤液,滤过,减压浓缩;或者将粉碎的水牛角粗粉加入氢氧化钡溶液煎煮水解,滤过,滤液调节pH值呈弱酸性后,减压浓缩;然后在50℃时,浓缩至相对密度为1.1-1.3后加入乙醇,使其含醇量达到70%,静置,过滤,回收乙醇,即得水牛角提取物。

[0008] 进一步的,它由以下重量份的药效原料制成的药剂:它由以下重量份的原料制成:胆酸1-2份、黄芩苷1-3份、雷公藤多苷0.5-1.5份、栀子3-4份、水牛角1-3份。

[0009] 进一步的,它由以下重量份的药效原料制成:胆酸1.5份、黄芩苷2份、雷公藤多苷

1 份、栀子 3.5 份、水牛角 2 份。

[0010] 进一步的,所述辅料为渗透压调节剂、pH 调节剂、促渗透剂、抑菌剂、凝胶基质、药膏基质、乳膏基质、成膜基质或溶剂。

[0011] 更进一步的,所述的渗透压调节剂包括氯化钠、氯化钾、葡萄糖、硼砂、硼酸、甘露醇、甘油等其中一种或一种以上的混合物。

[0012] 更进一步的,pH 调节剂包括磷酸盐缓冲液、硼酸缓冲液、硼酸盐缓冲液、硼砂、硼酸、磷酸二氢钠、氢氧化钠、三乙胺、磷酸氢二钠、醋酸、醋酸钠、盐酸、枸橼酸、枸橼酸钠等的其中一种或一种以上的混合物。

[0013] 更进一步的,所述的促渗透剂包括冰片、薄荷醇、薄荷脑、樟脑、桉油、氮酮、天然冰片、艾片、丙二醇等的一种或多种。

[0014] 更进一步的,抑菌剂包括对羟基甲酸乙酯、氯化苯甲烃胺、硝酸苯汞、硫柳汞、苯乙醇、苯氧乙醇、羟苯酯类、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯扎氯铵、苯扎溴铵、氯代丁醇、苜醇、山梨酸、三氯叔丁醇等其中一种或一种以上混合物。

[0015] 更进一步的,所述的凝胶基质包括泊洛沙姆、卡泊姆、聚乙烯醇、聚维酮、羧甲基纤维素钠、壳聚糖、甲基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、透明质酸钠、玻璃酸钠、聚乙二醇、羟丙甲纤维素等的一种或一种以上的混合物。

[0016] 更进一步的,所述的眼膏基质包括黄凡士林、液状石蜡、羊毛脂的一种或多种。

[0017] 更进一步的,所述的乳膏基质包括硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液状石蜡、白凡士林、羊毛脂、蜂蜡、虫白蜡、动物油、植物油、固体石蜡、硅油、硬脂醇、十二烷基硫酸钠、据山梨醇、聚乙二醇、甘油等的一种或多种。

[0018] 更进一步的,所述的成膜基质包括聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、乙烯-醋酸乙烯共聚物、甲基聚丙烯、丙烯酸-甲基丙烯酸共聚物、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、白及胶、玉米胶、海藻酸钠等的一种或多种。

[0019] 更进一步的,所用的溶剂包括纯水、乙醇、甲醇、丙二醇、乙二醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、丙酮、聚乙二醇、甲酸、乙酸、乙腈等的一种或多种。

[0020] 进一步的,所述药剂的形式为滴眼液、眼用凝胶、洗眼液、眼内注射液、眼用脂质体、眼用散剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼膜剂、眼丸剂、注射液、冻干粉针剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液或眼内插入剂。

[0021] 制备该治疗眼部疾病的药物组合物的方法包括,从栀子中提取栀子苷,从水牛角中提取水牛角提取物,然后将这些提取物按比例与胆酸、黄芩苷、雷公藤多苷混合均匀,得药物组合物。

[0022] 进一步的,所述栀子采用以下方法提取:栀子加溶剂提取 2 次,第一次 1.5 小时,第二次 1 小时,合并煎液,滤过,在 50℃ 时,浓缩至 1.15-1.20 的清膏,加入适量乙醇,静置,滤过,减压回收乙醇,得栀子提取物,然后分离纯化,即得栀子苷。

[0023] 进一步的,所述水牛角采用以下方法提取:水牛角粉加水煎煮 3 次,每次 3 小时,合并滤液,滤过,减压浓缩;水牛角粉加入氢氧化钡溶液煎煮水解,滤过,滤液用硫酸调节 pH 值后,减压浓缩。在 50℃ 时,浓缩至相对密度为 1.1-1.3 后加入乙醇,静置,过滤,回收乙醇,即得水牛角提取物。

[0024] 本发明的有益效果在于:本发明是在清开灵和“安宫牛黄丸”的基础上,为了增加

药物在前房及眼局部的药物浓度,提高了临床疗效,减少不良反应,提出的一种新的中药复方药物组合物及其制剂;本发明的治疗眼部疾病的药物组合物在防治葡萄膜炎、眼内炎症、免疫性眼病时具有与清开灵相当的疗效,而且本发明的组合药物以传统中医的整体观念为基础,通过调节机体的阴阳平衡,达到抗炎、提高免疫力的作用,降低复发率,提高治愈率,改善患者视功能的作用。本发明中的治疗眼部疾病的药物组合物属于中药组合物,不会有激素和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用是安全有效的。

具体实施方式

[0025] 下面将结合本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明其中一个实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0026] 实施例 1

[0027] 1、提取:

[0028] (1) 对栀子的提取:栀子 100g 加 8 倍量 50%乙醇提取 2 次,第一次 1.5 小时,第二次 1 小时,合并煎液,滤过,浓缩至 1.15-1.20(50℃)的清膏,减压干燥,得到 26g 干膏,即栀子提取物。

[0029] 取 10g 栀子干膏,加入 20ml 水超声溶解,依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取,分别减压浓缩回收溶剂,最后减压干燥后得到 3.2g 正丁醇萃取物。

[0030] 通过高效液相色谱法测定样品在不同溶剂体系中的分配系数,所用溶剂系统为正己烷-乙酸乙酯-甲醇-水(1:1:1:1.5 : 5 : 7 : 3,9:4:5:5,3:7:5:5,10:20:10:10,10:25:10:5),氯仿-甲醇-水(1:1:1,:4:2:1),乙酸乙酯-甲醇-水(5:2:6),环己烷-正丁醇-乙酸乙酯-甲醇-水(1:1:1:1),乙酸乙酯-正丁醇-水(1:4:5,2:3:1)等不同的溶剂和比例筛选两相溶剂。称取栀子正丁醇萃取物约 5mg 置具塞试管中,用预先达到分配平衡的两相溶剂体系的下相将其完全溶解,然后加入等体积的上相,剧烈振荡使其充分混合,待达到分配平衡后,HPLC 法进行检测上下相的峰面积,上相记为 A_1 。下相峰面积记为 A_2 ,分配系数 K 则按照公式 $K = A_1/A_2$ 进行计算。

[0031] 用输液泵将优选的上相(固定相)泵入高速逆流色谱的螺旋管,当螺旋管完全充满后,启动高速逆流色谱主机,同时调节螺旋管的转速为 800r/min,以 1.5mL/min 的流量泵入流动相。大约 30min 后达到动力学平衡,通过进样阀将样品溶液注入到螺旋管中。分离过程中温度控制在 35℃,柱后流出物经紫外检测器检测,得到栀子的化合物的溶液,减压回收溶剂可得到栀子苷单体化合物。

[0032] (2) 对水牛角的提取

[0033] 水牛角粉 100g 加入 8 倍量的 2mol/L 氢氧化钡溶液 60℃水解 12 小时,滤过,滤渣加入 6 倍量的 2mol/L 氢氧化钡溶液 60℃水解 12 小时,滤过,合并滤液,滤液用硫酸调节 pH 值呈弱酸性后,减压浓缩干燥,浓缩至相对密度为 1.1-1.3(50℃)后加入适量乙醇使含醇量达到 70%,静置,过滤,回收乙醇,减压浓缩干燥,即得水牛角提取物。

[0034] 2、眼用凝胶的制备

[0035] 制备例 1

[0036] 胆酸 1.0g, 黄芩苷 3.0g, 雷公藤多苷 1.5g, 卡波姆 10.0g, 栀子提取物 2.5g, 水牛角提取物 2.0g。

[0037] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值至 7.2, 静置, 回收乙醇, 得备用液。称取卡波姆 10.0g 先加少量纯水或注射用水润胀 (至少 12 小时), 调节 pH 至中性, 使基质形成黏稠、均匀的凝胶基质。将上述备用液加入到凝胶基质中, 搅拌, 加入氯化钠或氯化钾、对羟基苯甲酸乙酯, 补加纯净水或注射用水至 1000g, 混合均匀, 灭菌, 分装即得眼用凝胶。

[0038] 所得凝胶为黄色半透明状, pH 值为 :7.1, 渗透压为 :308mosmol, 黏度为 :55mPa. s。

[0039] 制备例 2

[0040] 胆酸 1.0g, 黄芩苷 2.0g, 雷公藤多苷 0.5g, 栀子提取物 4.5g, 水牛角提取物 2.0g, 卡波姆 4.0g, 羟丙甲纤维素 10.0g。

[0041] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值, 静置, 回收乙醇, 得备用液。在无菌操作条件下, 称取羟丙甲纤维素 5.0g、卡波姆 4.0g, 先以溶剂润胀, 基质润胀完毕, 搅匀, 形成凝胶基质 1。在无菌操作条件下, 称取羟丙甲纤维素 5.0g, 加入 10%~20% 的甘油, 研磨均匀, 放置 30 分钟, 加入溶剂润胀, 基质润胀完毕, 搅匀, 形成凝胶基质 2。将上述备用液加入到凝胶基质 1 和凝胶基质 2 的混合液中, 搅拌, 加入少量抑菌剂, 补加纯净水或注射用水至 1000g, 混合均匀, 灭菌, 分装即得眼用凝胶。

[0042] 所得眼用凝胶为黄色半透明状, PH 值为 :7.5, 渗透压为 :320mosmol, 黏度范围为 :58mPa. s。

[0043] 制备例 3

[0044] 胆酸 1.0g, 黄芩苷 2.0g, 雷公藤多苷 0.5g, 栀子提取物 4.5g, 水牛角提取物 2.0g, 壳聚糖 20.0g, 透明质酸 5.0g。

[0045] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值, 静置, 回收乙醇, 得备用液。称取 90% 脱乙酰度的壳聚糖 20.0g, 分别加入适量纯净水或注射用水和冰醋酸, 室温搅拌使溶解, 溶胀过夜, 形成透明凝胶基质。将上述步骤备用液加入到凝胶基质中, 搅拌, 依次加入丙二醇 5.0mg 和甘油 5.0mg 混匀后, 滴加三乙醇胺 1.0mg, 补加纯净水或注射用水至 1000g, 混合均匀, 灭菌, 分装, 即得眼用凝胶。

[0046] 所得眼用凝胶为黄色半透明状, PH 值为 :7.0, 渗透压为 :318mosmol, 黏度范围为 :60mPa。

[0047] 制备例 4

[0048] 胆酸 1.0g, 黄芩苷 2.0g, 雷公藤多苷 0.5g, 栀子提取物 4.5g, 水牛角提取物 2.0g, 泊洛沙姆 407250g, 泊洛沙姆 18850g。

[0049] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值, 静置, 回收乙醇, 得备用液。称取泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 至 800mL 水中, 低温搅拌使溶解, 溶胀过夜, 形成透明凝胶基质。将上述步骤备用液加入到凝胶基质中, 搅拌, 补加纯净水或注射用水至 1000g, 混合均匀, 灭菌, 分装, 即得眼用凝胶。

[0050] 所得眼用凝胶为黄色半透明状, PH 值为 :7.6, 渗透压为 :310mosmol, 黏度范围为 :53mPa。

[0051] 3、滴眼液的制备

[0052] 制备例 1

[0053] 胆酸 1.5g, 黄芩苷 2.0g, 雷公藤多苷 1.0g, 栀子提取物 3.5g, 水牛角提取物 2.0g。

[0054] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值至 7.2, 静置, 回收乙醇, 得备用液。在备用液中加入氯化钠、羟苯乙酯、透明质酸钠, 并使其完全溶解, 调节 PH 值至 6.5, 并加纯净水或注射用水至 1000ml, 溶液用 0.22um 的微孔滤膜反复过滤直至澄明为止, 溶液在无菌条件下分装。

[0055] 制备例 2

[0056] 胆酸 1.0g, 黄芩苷 2.0g, 雷公藤多苷 0.5g, 栀子提取物 4.5g, 水牛角提取物 2.0g。

[0057] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值, 静置, 回收乙醇, 得备用液。将氯化钠、羟苯乙酯、透明质酸钠加入到上述储备液中, 并使其完全溶解, 调节 PH 值至 7.0, 并加纯净水或注射用水至 1000ml, 溶液在 4℃ 冰箱中放置 24 小时, 溶液先用 G3 垂熔玻璃漏斗过滤, 再用 G4 垂融玻璃漏斗过滤一次, 溶液在无菌条件下分装。

[0058] 4、眼用膜剂的制备

[0059] 制备例 1

[0060] 胆酸 0.1g, 黄芩苷 0.2g, 雷公藤多苷 0.1g, 栀子提取物 0.35g, 水牛角提取物 0.25g, 聚乙烯醇 7g, 甘油 0.5g。

[0061] 量取聚乙烯醇、甘油, 加适量水浸泡 24h, 使聚乙烯醇完全湿润膨胀后, 于水浴上加热溶解, 制成成膜材料浆液 50mL, 待用。将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中, 混匀, 加乙醇使含醇量达到 70%, 调节 pH 值, 静置, 回收乙醇, 将其加入已溶解成膜材料浆液中搅匀, 置 60℃ ±5℃ 水浴保温脱泡 30min, 将膜料倾倒入预先涂有少量液状石蜡的玻璃板上, 70℃ ~ 80℃ 鼓风干燥 8min 后立即脱膜, 取出于紫外灯下灭菌 30min, 切成直径为 0.9cm 的圆形, 包封即得。

[0062] 5、眼膏的制备

[0063] 制备例 1

[0064] 胆酸 2.5g, 黄芩苷 3.0g, 雷公藤多苷 2.0g, 栀子提取物 1.5g, 水牛角提取物 1.0g, 羊毛脂 100g, 液体石蜡 100g, 白凡士林 790g。

[0065] 将羊毛脂和白凡士林加热溶化后趁热迅速过滤后, 与液体石蜡 150℃ 干热灭菌 1.5 小时, 在无菌条件下降处方量的治疗眼部疾病的药物组合物加入到已灭菌的乳体中, 研细后缓缓加入到液体石蜡中, 研磨混合均匀, 即得眼用膏剂。

[0066] 6、眼用注射液的制备

[0067] 制备例 1

[0068] 胆酸 1.5g, 黄芩苷 2.0g, 雷公藤多苷 1.0g, 栀子提取物 3.5g, 水牛角提取物 2.0g, 丙二醇 20ml。

[0069] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的

乙醇溶液中,混匀,加乙醇使含醇量达到 70%,调节 pH 值,静置,回收乙醇,加入丙二醇,调节 pH 值,再经活性炭处理后,冷藏,灌封,灭菌,即得。

[0070] 7、眼用脂质体的制备

[0071] 制备例 1

[0072] 胆酸 1.5g,黄芩苷 2.0g,雷公藤多苷 1.0g,栀子提取物 3.5g,水牛角提取物 2.0g,磷脂 8.5g,胆固醇 2.0g。

[0073] 称取处方量的胆酸、黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物和适量胆固醇和磷脂于圆底烧瓶中,加入氯仿或乙醚溶解,于旋转蒸发仪上减压蒸发除去有机溶剂,在瓶壁上形成均匀类脂薄膜。加入用磷酸盐缓冲溶液 pH7.4 洗膜,得到乳状脂质体混悬液,将脂质体混悬液于冰水浴中用探针式细胞粉碎机超声分散至半透明,再用已灭菌的 0.22 μm 的微孔滤膜过滤除菌及杂质,分装,备用。

[0074] 制备例 2

[0075] 胆酸 1.5g,黄芩苷 2.0g,雷公藤多苷 1.0g,栀子提取物 3.5g,水牛角提取物 2.0g,卡波姆 10.0g,磷脂 8.5g,胆固醇 1.7g。

[0076] 称取处方量的胆酸、黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物和卡波姆和适量胆固醇和磷脂于圆底烧瓶中,加入氯仿或乙醚溶解,于旋转蒸发仪上减压蒸发除去有机溶剂,在瓶壁上形成均匀类脂薄膜。加入水洗膜,得到乳状脂质体混悬液,调节 pH 值至 5.0,将脂质体混悬液于冰水浴中用探针式细胞粉碎机超声分散至半透明,再用已灭菌的 0.22 μm 的微孔滤膜过滤除菌及杂质,分装,备用。

[0077] 8、眼用乳剂的制备

[0078] 制备例 1

[0079] 胆酸,1.5g,黄芩苷 2.0g,雷公藤多苷 1.0g,栀子提取物 3.5g,水牛角提取物 2.0g,氢化蓖麻油 2.0g,吐温-80 0.5g,甘油 0.5g。

[0080] 将黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物的水溶液加入到胆酸的 70% 的乙醇溶液中,混匀,加乙醇使含醇量达到 70%,调节 pH 值,静置,回收乙醇,得备用液。将油相:氢化蓖麻油、吐温-80 和甘油搅拌均匀。在等温下将备用液缓缓倒入油相中,并于水浴上不断搅拌至呈乳白色半固体状,再在室温下搅拌至近冷凝,然后得眼用乳剂。

[0081] 9、眼用散剂的制备

[0082] 制备例 1

[0083] 胆酸 1.5g,黄芩苷 2.0g,雷公藤多苷 1.0g,栀子提取物 3.5g,水牛角提取物 2.0g

[0084] 称取处方量的胆酸、黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物粉碎成细粉,过 9 号筛,分装,即得。

[0085] 10、颗粒剂的制备

[0086] 制备例 1

[0087] 胆酸 25g,黄芩苷 10g,雷公藤多苷 15g,栀子提取物 25g,水牛角提取物 30g,赋形剂 900g。

[0088] 将处方量的黄芩苷、雷公藤多苷、栀子提取物、水牛角提取物与糖粉、糊精、纤维素等混合均匀,用含胆酸的 70% 乙醇制粒,干燥,整粒,即得。

[0089] 实验实施例:

[0090] 实验例 1：

[0091] 对大鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎的疗效观察

[0092] 雌性 Lewis 大鼠 36 只,5-8 周龄,体重为 (150±20),常规眼科检查,排除眼部疾患。随机分为 A 组(模型对照),B 组(眼用凝胶点眼),C 组(0.1%的地塞米松滴眼液点眼) 每组 12 只。通过在大鼠腹腔内注射 10%水合氯醛注射液 (0.5ml/100g) 进行全身麻醉,皮下注射 300 μ l 含有 100 μ g IRBP1177-1191,150 μ l 完全弗氏佐剂,100 μ g TB 及 150 μ l PBS 的乳化液,在两足垫处、尾根部两侧及脊背正中均匀注射 5 点建立动物模型。

[0093] 免疫后第 1 天、3 天、5 天、7 天、9 天、11 天、13 天、15 天、17 天对实验动物应用裂隙灯观察眼前节炎症反应,记录发病程度并于免疫后第 11 天进行炎症评分,如下表 1。炎症标准分级为:0 分:无炎症;1 分:轻度虹膜和结膜血管扩张;2 分:中度虹膜和结膜充血及中度前房闪辉;3 分:重度虹膜充血并前房闪辉;4 分:除严重虹膜充血前房闪辉外出现瞳孔区纤维素渗出。并对各组大鼠进行病理评分,如下表 2,病理评分分级为:0 级:无炎症细胞浸润和视网膜破坏;1 级:视网膜脉络膜最少量的细胞浸润但无破坏;2 级:外层视网膜的部分和轻度破坏;3 级:外层视网膜的中度破坏;4 级:外层视网膜广泛而重度的破坏,伴内层视网膜的部分破坏;5 级:全视网膜破坏。

[0094] A 组对照组免疫后第 9 天开始出现角膜混浊,虹膜血管扩张充血,前房闪辉并渗出,瞳孔周围新生血管,第 11 天炎症达到高峰期,角膜混浊,虹膜重度充血,前房有出血渗出积脓,瞳孔膜闭。15 天炎症表现开始下降,角膜混浊减轻,虹膜轻度充血,前房出血、积脓渐消,瞳孔未见膜闭。17 天观察角膜透明,虹膜血管正常,前房无渗出,无积脓,瞳孔正常。

[0095] B 组免疫后第 9 天未见炎症反应,11 天出现轻度的虹膜充血,未见积脓,瞳孔正常。15 天即见炎症消失,角膜透明,虹膜血管正常,前房无渗出,无积脓,瞳孔正常。

[0096] C 组地塞米松组免疫后第 11 天开始出现轻度炎症表现,前房轻度闪辉,渗出,积脓。15 天即见炎症消失,角膜透明,虹膜血管正常,前房无渗出,无积脓,瞳孔正常。

[0097] 免疫后第 11 天处死每组 6 只大鼠,摘除右眼球立即将其置于 AF 固定液中固定 48 小时。标本进行脱水、包埋、切片和 HE 染色。

[0098] 显微镜下观察发现 B 组大鼠视网膜脉络膜仅出现少量的细胞浸润但无破坏,C 组可见外层视网膜的部分和轻度破坏,A 组大鼠眼球外层视网膜广泛而重度的破坏,伴内层视网膜的部分破坏,并可见大量炎性细胞浸润。第 11 天各组大鼠眼部病理评分均有显著性差异 ($F = 30.700, P = 0.000$)。

[0099] 表 1 第 11 天各组大鼠炎症评分 ($\bar{x} \pm S$)

[0100]

组别	样本量 (n)	每个大鼠的炎症评分(分)	炎症评分 ($\bar{x} \pm S$)
对照组(A)	6	3 4 4 3 3 3	3.6±0.51640
眼用凝胶组(B)	6	1 2 0 1 1 2	1.2±0.63246
地米组(C)	6	1 0 1 1 1 2	1.0±0.66667

[0101] 表 2 各组大鼠病理评分 ($\bar{x} \pm S$)

[0102]

组别	样本量(n)	每个大鼠的病理评分(分)	病理评分 ($\bar{x} \pm S$)
对照组(A)	6	4 4 3 3 3 4	3.3±0.6749
眼用凝胶组(B)	6	1 1 2 2 2 1	1.6±0.5270
地米组(C)	6	1 1 1 2 2 1	1.5±0.5160

[0103] 上述表1和表2中可以看出眼用凝胶组(B)和地米组(C)的都有很好的药用效果,且差异不大,但是地米组(C)里的用药属于西药,西药里应用有激素和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用时,容易出现病发性青光眼和白内障;而本发明中的治疗眼部疾病的药物组合物属于中药组合物,不会有激素和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用是安全有效的。

[0104] 实验例2:

[0105] 对实验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠 Th17、Treg 细胞的影响

[0106] 对大鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎培养T细胞中 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺IL-17⁺ 细胞的影响见下表3到表10。P<0.05,认为差异有统计学意义。通过数据可以看出眼用凝胶有明显的抑制自身免疫性葡萄膜炎大鼠的 CD4⁺、CD4⁺IL-17⁺ 细胞的增殖分化的作用,同时能够降低 CD4⁺/CD8⁺ 的比值。并且经过眼用凝胶干预后自身免疫性葡萄膜炎大鼠的 CD8⁺ 的比例增加。

[0107] 应用酶联免疫吸附测定法测定各组大鼠T细胞培养上清及房水中 IL-17, IL-10 的浓度。应用电泳仪分析各组免疫后第3,5,7,9天外周血中 IL-17, IL-10 的 mRNA 的表达。应用实时荧光定量 PCR 分析各组免疫后第3,5,7,9天淋巴结中 IL-17, IL-10 的 mRNA 的表达。

[0108] 表3 各组培养T细胞中 CD4⁺ 的百分比($\bar{x} \pm S$)

[0109]

	CD4 ⁺ (%)	$\bar{x} \pm S$	F	P
对照组 A	95.7 90.6 94.3	93.5±2.635		P _{AB} =0.001
眼用凝胶组 B	82.9 79.3 75.8	79.3±3.550	20.448	P _{AC} =0.004
地米组 C	73.6 70.1 71.5	71.7±5.129		P _{BC} =0.030

[0110] 注:PAB、PAC 与 PBC 均小于 0.05,即各组之间相比差异均有统计学意义。

[0111] 表4 各组培养T细胞中 CD8⁺ 的百分比($\bar{x} \pm S$)

[0112]

分组	CD8 ⁺ (%)	$\bar{x} \pm S$	F	P
对照组 A	8.8 9.0 9.1	8.97±0.15		P _{AB} =0.000
眼用凝胶组 B	21.7 22.1 20.3	21.37±0.95	145.17	P _{AC} =0.000

[0113]

地米组 C	30.1 28.2 25.7	28.0±2.21		$P_{BC}=0.001$
-------	----------------	-----------	--	----------------

[0114] 注:PAB、PAC、PBC 都小于 0.05,各组之间差异均有统计学意义。

[0115] 表 5 各组培养 T 细胞中 CD4+/CD8+ 的比值($\bar{x} \pm S$)

[0116]

分组	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)	$\bar{x} \pm S$	F	P
对照组 A	10.88 10.07 10.36	10.43±0.41		$P_{AB}=0.000$
眼用凝胶 B	3.67 3.17 3.52	3.45±2.56	658.363	$P_{AC}=0.000$
地米组 C	2.75 2.81 2.94	2.83±0.97		$P_{BC}=0.035$

[0117] 注:PAB、PAC、PBC 均小于 0.05,各组之间差异均有统计学意义。眼用凝胶组、地米组及对照组之间分别相比,差异均有统计学意义。

[0118] 表 6 各组培养 T 细胞中 CD4+IL-17+ 细胞的百分比($\bar{x} \pm S$)

[0119]

分组	CD4 ⁺ IL-17 ⁺ (%)	$\bar{x} \pm S$	F	P
对照组 A	55.7 56.2 55.1	55.67±0.55		$P_{AB}=0.000$
眼用凝胶组 B	8.3 9.1 8.7	8.7±0.40	8542.07	$P_{AC}=0.000$
地米组 C	1.0 2.3 1.9	1.73±0.67		$P_{BC}=0.000$

[0120] 注:PAB、PAC、PBC 均小于 0.05,各组之间差异都有统计学意义。眼用凝胶组、地米组及对照组之间分别相比,差异均有统计学意义。

[0121] 表 7 各组大鼠 T 细胞培养上清中 IL-17 浓度($\bar{x} \pm S$)

[0122]

分组	IL-17(μ g/l)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	325.3±4.65			0.000		
凝胶组 B	197.7±2.58	1778.4	0.000		0.000	
地米组 C	172.7±2.2					0.115

[0123] 表 8 各组大鼠 T 细胞培养上清中 IL-10 浓度($\bar{x} \pm S$)

[0124]

分组	IL-10(μ g/l)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	11.5 \pm 1.2			0.000		
凝胶组 B	92.7 \pm 2.2	2700.60	0.000		0.000	
地米组 C	114.5 \pm 1.1					0.220

[0125] 表 9 各组大鼠房水中 IL-17 浓度 ($\bar{x} \pm S$)

[0126]

分组	IL-17(μ g/l)	F	P	$P_{A/B}$	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	180.3 \pm 0.95			0.000		
凝胶组 B	94.23 \pm 1.15	8075.0	0.000		0.000	
地米组 C	80.5 \pm 1.2					0.448

[0127] 表 10 各组大鼠房水中 IL-10 浓度 ($\bar{x} \pm S$)

[0128]

分组	IL-10(μ g/l)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	5.3 \pm 0.36			0.000		
凝胶组 B	44.6 \pm 0.7	3695.5	0.000		0.000	
地米组 C	65.0 \pm 0.8					0.553

[0129] 同理,上述表 3 和表 10 中可以看出眼用凝胶组 (B) 和地米组 (C) 的参数差异不大,其应用的药效也应该差异不大,但是地米组 (C) 里的用药属于西药,西药里应用有激素和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用时,容易出现病发性青光眼和白内障;而本发明中的治疗眼部疾病的药物组合物属于中药组合物,不会有激素和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用是安全有效的。

[0130] 实验例 3:

[0131] 对大鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎 Th1、Th2 细胞的影响,实验结果见下表 11-表 14:

[0132] 脾脏和淋巴结中 CD4⁺、CD8⁺、IFN- γ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 的比值对比结果如下: B、C 组 CD4⁺、IFN- γ 的百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 的比值与 A 组相比明显降低 ($P < 0.05$); CD8⁺ 的百分比明显升高 ($P < 0.05$)。B、C 组之间差别不明显 ($P > 0.05$)。

[0133] 外周血及淋巴结中 IFN- γ 、IL-4 的基因表达量对比结果如下: B、C 组的 IFN- γ 的表达量明显低于 A 组中的表达量,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IL-4 的表达量明显增加 ($P < 0.05$); B、C 组之间差别不明显 ($P > 0.05$)。

[0134] 脾脏和淋巴结细胞培养上清液及房水中的细胞因子浓度对比结果如下: B、C 组

IFN- γ 的浓度与 A 组相比明显降低 ($P < 0.05$) ;IL-4 的浓度明显升高 ($P < 0.05$) ;B、C 组之间差别不明显 ($P > 0.05$)。

[0135] 表 11 各组大鼠脾脏和淋巴结细胞培养上清中 IFN- γ 浓度 ($\bar{x} \pm S$)

[0136]

分组	IFN- γ (pg/ml)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	593.1 \pm 3.4			0.000		
凝胶组 B	200.2 \pm 3.8	17669.4	0.000		0.000	
地米组 C	196.5 \pm 2.2					0.175

[0137] 表 12 各组大鼠脾脏和淋巴结细胞培养上清中 IL-4 浓度 ($\bar{x} \pm S$)

[0138]

分组	IL-4(pg/ml)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	22.50 \pm 0.96			0.000		
凝胶组 B	57.3 \pm 2.67	2771.48	0.000		0.000	
地米组 C	61.28 \pm 0.3					0.000

[0139] 表 13 各组大鼠房水中 IFN- γ 浓度 ($\bar{x} \pm S$)

[0140]

分组	IL-4(pg/ml)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	22.50 \pm 0.96			0.000		
凝胶组 B	57.3 \pm 2.67	2771.48	0.000		0.000	
地米组 C	61.28 \pm 0.3					0.064

[0141] 表 14 各组大鼠房水中 IL-4 浓度 ($\bar{x} \pm S$)

[0142]

分组	IL-4(pg/ml)	F	P	P_{AB}	P_{AC}	P_{BC}
对照组 A	11.53 \pm 0.89			0.000		
凝胶组 B	44.06 \pm 2.23	683.404	0.000		0.000	
地米组 C	49.2 \pm 7.7					0.003

[0143] 同理,上述表 11 和表 14 中可以看出眼用凝胶组 (B) 和地米组 (C) 的参数差异不大,其应用的药效也应该差异不大,但是地米组 (C) 里的用药属于西药,西药里应用有激素

和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用时,容易出现病发性青光眼和白内障;而本发明中的治疗眼部疾病的药物组合物属于中药组合物,不会有激素和免疫抑制剂副作用大的问题出现,在临床上长期使用是安全有效的。

[0144] 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、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。