

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61K 9/12 A61K 9/00

A61P 11/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410022490.1

[43] 公开日 2005年1月26日

[11] 公开号 CN 1569153A

[22] 申请日 2004.5.8

[21] 申请号 200410022490.1

[71] 申请人 徐 涓

地址 400030 重庆市沙坪坝区重庆药剂学校 1
栋 2 单元 5 楼 1 号

[72] 发明人 徐 涓

[74] 专利代理机构 重庆市恒信专利代理有限公司

代理人 刘小红

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 一种治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂

[57] 摘要

阻塞性呼吸暂停低通气综合症发病的根本原因是睡眠时肌肉张力的降低，结果导致上气道反复狭窄或塌陷。本发明采用薄荷油制剂，其药物制剂中由薄荷油 0.1 ~ 10%、甘油 90 ~ 99.9%；或薄荷油 0.1 ~ 5%、甘油 30 ~ 35%、蒸馏水 60 ~ 69.9%。在就寝前 15 - 30 分钟内从口腔滴入或喷入，不要吞咽，让薄荷油制剂缓慢地渗入咽部附着于咽部黏膜的表面，以改变咽部黏膜表面张力，起到表面润滑的作用，减轻这类患者咽部塌陷的程度及消炎止痛、抗感染，进而减轻低氧血症的程度，起到保持呼吸道通畅、治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的作用。本发明疗效确切，无明显毒副作用。

ISSN 1008-4274

1、一种治疗阻塞性呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂，其特征在于药物制剂由下列组分按重量百分比制成：

薄荷油 0.1~10 %、甘油 90~99.9 % ； 或薄荷油 0.1~5 %、甘油 30~35 %、蒸馏水 60~69.9 % 。

2、根据权利要求 1 所述的治疗阻塞性呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂，其特征在于制剂各组分的优选重量百分比是：

薄荷油成分 0.5~1.5 %、甘油 32-34 %、蒸馏水 64.5~67.5 % 。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的治疗阻塞性呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂，其特征在于制剂各组分的最佳重量百分比是：

薄荷油 1 %、甘油 33 %、蒸馏水 66 % 。

4、根据权利要求 1 所述的治疗阻塞性呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂，其特征在于所述薄荷油制剂为滴剂或喷雾剂。

一种治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂

技术领域

本发明为一种通过口腔用药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症（OSAHS）患者咽部狭窄或塌陷的薄荷油滴剂或喷雾剂。

背景技术

睡眠呼吸暂停低通气综合症（SAHS）是一种状态依赖（state-dependent）综合症，由于其易患因素如肥胖和上气道解剖结构的狭窄会产生状态依赖的肌张力降低，结果导致上气道反复塌陷，其疾病谱描述为：开始是单纯打鼾（咽部振动），进而出现气流受限（低通气），最后出现完全呼吸停止（呼吸暂停）。其主要症状是打鼾、能观察到的呼吸暂停及过度的日间嗜睡。即刻的生理结果是发生低氧血症、反复发出的交感冲动、心脏负担加重、反复出现大脑微觉醒；需要微觉醒来恢复气道开放，结果导致严重的睡眠片段及睡眠的剥夺。反复发作的呼吸暂停和低通气，导致反复发作的低氧、高碳酸及酸血症，引起组织器官缺血、缺氧，进而逐渐引起多器官多系统功能不全或障碍，会加速老化的进程，具有相当大的潜在危险，是其它许多疾病的共同的病理基础。睡眠时打鼾会造成咽部软组织的充血、水肿和炎症反应，加重阻塞性呼吸暂停。该病男性多发，且病情较重，以呼吸暂停为主；女性患者特别是绝经后易患该病，但较男性为轻，更易出现醒后头痛、焦虑、抑郁等症状。

对 SAHS 的治疗原则是：病因治疗、保持呼吸道通畅、防治并发症。经鼻持续正压通气治疗(nCPAP)至今仍是最可靠的保持呼吸道通畅的治疗方法。

但是，大多数中度及中度以下的阻塞性 SAHS (OSAHS) 患者均不接受 nCPAP 的治疗；还有其它的一些治疗方法：如阻鼾器、口器（压舌板样作用，不让舌根后倒）、外科手术（手术复杂、有并发症、且费用高、难以推广）；而且这类中度及中度以下的患者占 OSAHS 患者的绝大多数，至今尚无有效的药物。因此，薄荷油制剂治疗 OSAHS 就具有非常广阔的市场前景。

总之，OSAHS 发病的根本原因是睡眠时肌肉张力的降低，结果导致上气道反复狭窄或塌陷。挥发油对打鼾疗效不佳，但表面活性剂能减轻咽部的塌陷和中度地降低呼吸紊乱指数，起到减轻或治疗 OSAHS 的作用。

背景技术中虽然有文献报到用薄荷油来减轻 nCPAP 所致黏膜干燥和鼻炎，但其效果没有加温湿化好。至今没有文献和专利涉及薄荷油制剂用于治疗 OSAHS 的相关报道。

发明内容

本发明的目的是提供一种既具有表面活性物质的性质，能改变咽部黏膜表面张力，起到表面润滑的作用外，还能保护黏膜作用，利于上皮修复，减轻或对抗 OSAHS 患者的咽部细菌感染，从而减轻 OSAHS 患者的咽部狭窄或塌陷，治疗 OSAHS 的薄荷油制剂。它不仅治疗有效，而且安全，无毒副作用，使用舒适方便。

本发明的解决方案基于对 OSAHS 发病机制和治疗原则的认识，采用含有薄荷油制剂活性成分的油性滴剂或喷雾剂，即利用表面活性物质（油）的性质，从口腔滴入或喷入（不要吞咽），让薄荷油制剂缓慢地渗入咽部附着于咽部黏膜的表面，能改变咽部黏膜表面张力，起到表面润滑的作用外，还利用了薄荷油制剂活性成分的渗透作用，渗透入黏膜下组织，局部应用有清凉、舒适感，消炎止痛，祛痰止咳等作用，提高了薄荷油制剂减轻 OSAHS 患者的

咽部充血、水肿等炎症反应，降低了 OSAHS 患者的咽部狭窄或塌陷的程度，起到治疗 OSAHS 的作用。

本发明采用的技术方案是这样的，即一种治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症的薄荷油制剂，其特征是：药物制剂由下列组分按重量百分比制成：

薄荷油 0.1~10 %、甘油 90~99.9 % ；或薄荷油 0.1~5 %、甘油 30~35 %、蒸馏水 60~69.9 % 。

上述组分按比例混合后，即成为稳定的透明溶液。

临床观察结果证明，本发明采用含有药薄荷油制剂活性成分的油性滴剂或喷雾剂治疗 OSAHS，起到了减轻 OSAHS 患者的咽部充血、水肿，降低了 OSAHS 患者的咽部狭窄或塌陷的程度的作用；它不仅治疗有效，而且安全，无毒副作用，使用舒适方便。

本发明的一个重要特点是利用了甘油成分的油性和水性溶解作用，在不影响疗效的情况下能有效地降低薄荷油成分的用量，降低可能在用药过程中可能发生的对黏膜的刺激；对黏膜表面磷脂层具有明显地保护作用，使用药更方便、更舒适；其粘滞性可使薄荷油成分在局部较长时间停留，从而维持有效的薄荷油成分的药物浓度。利用蒸馏水成分的特性，可以补充咽部黏膜表面的水分丢失，对保持黏膜表面适度水分，减轻 OSAHS 患者咽干口苦，起到了保护咽部黏膜正常生理屏障的作用。

本发明的另外一个重要特点是用药途径：在就寝前 15-30 分钟内，从口腔直接滴在舌面上或喷到咽部（不要吞咽），让薄荷油制剂缓慢地渗入咽部附着于咽部黏膜的表面，起到治疗阻塞性睡眠呼吸暂停、减轻低氧血症的作用。

具体实施方式

实施例 1 本发明在治疗 OSAHS 患者前后多导睡眠图的临床实验：

实验以随机、对照原则设计临床实验方案,为了考察本发明的降低 OSAHS 患者的咽部狭窄或塌陷的程度,减轻低氧血症的临床效果,60 位轻、中度 OSAHS 患者(多导睡眠图的呼吸暂停低通气指数(AHI)为 5~30 次/h;平均年龄为(55.9±13.6)岁,从 32~79 岁;体重指数(BMI)为(25.8±2.6) kg/m²)参与本次为期 2 周的随机、对照临床治疗实验。对照组(因为现在尚无有效的治疗 OSAHS 的药物)采用薄荷油制剂中甘油成分和蒸馏水成分的组分比例,薄荷油成分的组分比例由蒸馏水代替制成对照油性溶液。

将实验对象随机分为两组:甲组 30 位,使用本发明的薄荷油制剂;乙组 30 位,使用对照油性溶液。进行临床观察的 OSAHS 患者进入本次治疗 1 月前,均无系统和局部用药史。甲组患者遵医嘱,于每日洗漱后睡觉前进行咽部细菌培养,然后滴 2 滴薄荷油制剂于舌上(不要吞咽),让其缓慢地渗入咽部附着于咽部黏膜的表面,自然睡眠,如睡眠中醒来可再用 1 次薄荷油制剂,用法同前;次日晨再行咽部细菌培养,连续 3 日。乙组患者用药方法同甲组方法,但是使用对照油性溶液代替薄荷油制剂。两组患者于用药后的第 14 日分别复查多导睡眠图。同时在使用过程中观察患者对两种制剂的不良反应,如刺激性进行对照实验评估。甲组用薄荷油制剂后平均葡萄球菌抑制率为 86.6%,乙组患者用对照油性溶液后平均葡萄球菌抑制率为 63.3%(P<0.05)。甲组和乙组患者治疗前后疗效结果对比见下表:

表 1 治疗前后 OSAHS 患者多导睡眠图结果统计表(两组各 n=30)

组别	AHI(次/h)	SO ₂ nadir(%)	Tso ₂ <90%(m)	Tso ₂ <90%/TST(%)
甲组治疗前	14.2±7.6	82.9±5.6	20.6±23.6	4.6±5.4
后	5.6±4.0**#	86.8±4.8**	9.4±16.8*	2.0±3.5*
乙组治疗前	16.1±6.4	82.7±8.6	19.8±25.2	4.6±5.8
后	8.7±6.8**	86.4±5.0*	13.8±21.8	2.6±4.6

注：* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 治疗前后比较；# $P < 0.05$ 治疗后甲组与乙组比较。

SO₂nadir---动脉血最低氧饱和度

Tso₂<90%---动脉血氧饱和度小于 90 %的时间

Tso₂<90%/TST---动脉血氧饱和度小于 90 %的时间占总睡眠时间的%数

该临床观察资料证明本发明的薄荷油制剂在治疗 OSAHS 患者时疗效优于对照油性溶液；而且安全性高，无毒副作用。

实施例 2 本发明薄荷油制剂的组分、配比及制备：

(1)、制备本发明的药物的配方的优选的重量百分比是：

薄荷油 0.5~1.5 %

甘油 32-34 %

蒸馏水 64.5~67.5 %。

(2)、本发明的药物的最佳重量百分比是：

薄荷油 1 %

甘油 33 %

蒸馏水 66 % 。

将上述各组分制成本发明药物的生产方法是：

(1)、取薄荷，盛花期，经室温干燥后样本 100g 粉碎，用水蒸汽蒸馏法提得挥发油，得到薄荷油成分并测定挥发油含量。

(2)、将薄荷油、甘油、蒸馏水按照最佳重量百分比配制成透明的溶液即可。

上述方法中所采用的薄荷油成分包括药用 1-薄荷脑（即薄荷醇）、薄荷酮等。

本发明的薄荷油制剂，制作工艺简单，成本较低。通过熟知的操作技术，可以制备成多种常见的剂型，如滴剂和喷雾剂。

本发明所用的薄荷油、甘油成分和蒸馏水，均为《中华人民共和国药典》和国外药典所收的常用药，其毒副作用十分罕见；根据临床实验未见明显毒副作用，但是一次使用过多可引起上腹部和食道不适感。

上述制剂在就寝前 15-30 分钟内从口腔滴入或喷入（不要吞咽），让薄荷油制剂缓慢地渗入咽部附着于咽部黏膜的表面，能改变咽部黏膜表面张力，起到表面润滑的作用外，还利用了薄荷油制剂活性成分的渗透作用，渗透入黏膜下组织，局部应用有清凉、舒适感，消炎止痛，祛痰止咳等作用，提高了薄荷油制剂减轻 OSAHS 患者的咽部充血、水肿等炎症反应，降低了 OSAHS 患者的咽部狭窄或塌陷的程度，起到治疗或减轻阻塞性呼吸暂停、改善低氧血症的作用。