

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61P 29/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00134668.7

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1184981C

[22] 申请日 2000.11.24 [21] 申请号 00134668.7

[71] 专利权人 孙其斌

地址 730050 甘肃省兰州市七里河区安西路
523 号

共同专利权人 唐致霞

[72] 发明人 孙其斌 唐致霞

审查员 田洪暘

[74] 专利代理机构 甘肃省专利服务中心

代理人 陶 涛

权利要求书 1 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 一种止痛擦剂

[57] 摘要

本发明公开了一种止痛擦剂，它以细辛、洋金花、薄荷、花椒为原料，将上述各组分按常规生产工艺制成擦剂，本发明具有止痛活血、化瘀消肿、解痉缓急、温经散寒、祛瘀镇痛的功效。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种止痛擦剂，其特征在于：它是由下列重量份配比的原料制成的：
细辛 48-52，洋金花 48-52，薄荷 23-27，花椒 13-17。

2、根据权利要求1所述的止痛擦剂，其中各原料的重量份配比是：
细辛 50，洋金花 50，薄荷 25，花椒 15。

一种止痛擦剂

本发明涉及一种外用止痛擦剂，具体地说是以中草药为原料制备的中成药。

疼痛是临床最常见的症状之一，可由许多伤害性或非伤害性刺激引起，疼痛的种类很多，如头痛、肌肉痛、胸及腹腔内脏器痛，尤其是肢体疼痛更为常见，疼痛发生的原因较为复杂，治疗起来有一定的困难；给人们的健康和正常生活带来很大的影响。

近年来国内外对疼痛的外治方法和外用药物很多，就治疗疼痛的外用药物亦不计其数，但大多数药品经使用后，对皮肤、粘膜具有一定刺激作用，出现皮疹、过敏等，特别药品的刺激性气味使患者出现鼻腔粘膜刺激症状，继发喷嚏、头晕、恶心症状。且这类药物价格昂贵，使部分患者在经济上难以承受，又易使多数患者对此类药品产生懒药性。

本发明的目的就是提供了一种具有止痛活血、化瘀消肿、舒筋通脉作用的止痛擦剂。

本发明的解决方案是基于祖国医学对疼痛机理的认识及治疗原则，以中医整体观念和辩证施治为指导原则，从祖国医学宝库中，筛选出镇痉缓急、疏风散热、化瘀消肿的天然纯中药，按中医理论组方，提取精华，从而达到瘀血自祛，脉络通畅，止痛消肿之功效。

本发明药物 由下列组分制成的（用量为重量份）

细辛：48—52	洋金花：48—52
薄荷：23—27	花 椒：13—17

本发明药物的最佳重量配比：

细辛：50	洋金花：50
薄荷：25	花 椒：15

将上述各组份按常规生产工艺制成本发明药物；

①药材前处理：先将上述各组份除去杂质、洗净、干燥备用。

②提取：将上述各组份按所给比例称取，置提取罐中，加水浸泡1小时左右，后用武火烧开，文火慢煎半小时，清出提取液。

③浓缩：将提取液浓缩备用。

本发明配伍中：细辛性辛温，祛风散寒、解痉止痛；洋金花性辛温，止痛活血、镇痉缓急；薄荷性辛凉、疏风散热、解毒凉血；花椒性辛、散寒止痛、化瘀消肿。以上诸药合用，使瘀血自祛、脉络通畅，起止痛镇痛之效，故可用于跌打损伤、络损血溢、血瘀气滞、阻塞不通等症。

本发明具有止痛活血、化瘀消肿、解痉缓急、温经散寒、祛瘀镇痛的功效；本发明的配制科学，组方合理。

一、该止痛擦剂的药理药效试验

为了研究该止痛擦剂的镇痛作用机理，为临床应用提供药理学根据，对本品进行了对实验疼痛模型的镇痛作用。模型选用物理和化学两种致痛模型（小

鼠热板法和小鼠醋酸扭体法), 观察了镇痛作用强度和特点, 结果表明该止痛擦剂对小鼠热板法模型在 30 分钟、60 分钟镇痛作用非常明显, 镇痛作用持续在 3 小时以上, 用 10 ml/kg、20 ml/kg、30 ml/kg 药品均能显著抑制醋酸所致扭体作用, 经统计学分析, 均有显著性差异 ($P < 0.05 - 0.01$)。本实验表明, 该止痛擦剂对物理性和化学性疼痛实验模型均有明显的缓解和抑制作用。

二. 该止痛擦剂皮肤刺激实验

为了观察本药物对皮肤的刺激反应。保证对皮肤的安全性, 进行了对家兔的皮肤刺激实验研究, 实验选用日本大耳兔, 采用完整皮肤和破损皮肤自身对照, 按《中药新药研究指南》中有关技术要求对本品进行刺激强度评价, 实验结果表明, 该止痛擦剂对家兔完整皮肤无任何刺激反应, 对破损皮肤组织刺激反应非常轻微, 表明本制剂无皮肤刺激性, 可供临床安全使用。

三. 该止痛擦剂生产工艺、质量稳定性试验。

为了充分保证本品质量, 确保临床疗效的稳定, 进行了制剂药学研究, 包括生产工艺、质量稳定性试验。该止痛擦剂的生产工艺包括药材前处理、提取、浓缩、分装等步骤, 生产工艺流程科学合理, 完全保证了本品的有效成份和剂型特色。初步稳定性实验按照卫生部新药审批办法关于初步稳定性实验的要求及本品质量标准进行, 采用室温留样观察法对本制剂进行了 1、2、3 个月初步稳定性试验, 实验结果表明本品在三个月室温贮存期内, 初步稳定性良好。

四. 该止痛擦剂的临床疗效观察

为了全面观察本品的临床疗效，从1998年5月至2000年1月对160例急慢性肢体疼痛病例进行了疗效观察研究。本研究以卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》为诊断标准，采用自身对照法比较患者治疗前后的症状、体征和结果变化，并以“正红花油”为对照组观察病例40例。研究结果表明，治疗组总有效率为95.6%，显效率为46.3%；对照组总有效率为77.5%，显效率为32.5%，两组总有效率差异显著（ $P < 0.01$ ）。因此表明该止痛擦剂对急慢性肢体疼痛具有良好的临床疗效。

该止痛擦剂治疗急慢性肢体疼痛160例疗效观察

疼痛是临床常见症状之一，它可单独出现亦可并发或继发于多种疾病过程中，主要分为内脏性疼痛及各种原因引起的急、慢性肢体疼痛。根据急、慢性肢体疼痛、骨与关节病变性疼痛，肌肉软组织损伤性疼痛的特征，我们经数年的研究设计试制了华佗止痛擦剂，本品具有止痛消肿、活血化瘀、解痉舒筋等功能，适用于各种原因引起的急、慢性外伤性肢体性无创面疼痛、关节炎、筋骨挫伤、肌肉肿胀等疾病。自1998年5月至2000年1月，我们对160例各种原因引起的急、慢性肢体疼痛进行疗效观察，现总结分析如下。

1 临床资料

1.1 病例选择：

病例包括160例各种急、慢性外伤性肢体性无创面疼痛患者，其中男86例，女74例，年龄16—80岁，其中31至50岁77例，病程最短2天，最长1年，其中半月至2年82例。

诊断标准：疼痛均符合《中药新药临床研究指导原则》（中华人民共和国卫

生部) 诊断标准。采用自身对照法, 比较患者治疗前后的症状、体征和结果变化, 做为疗效判定的依据。

纳入病例标准: 经 X 线摄片等检查手段确诊为骨折或有创口患者不列入研究对象。

中医分型:

外伤型(气滞血瘀): 肢体某一部位刺痛、肿胀、拒按、活动受限、舌质紫暗或有瘀斑, 苔薄白、脉弦涩。

风寒湿痹型: 肢体某一部位疼痛和困痛红肿、转侧不利、舌淡或红、苔薄白、脉沉紧或浮数。

1.2 治疗方法

治疗组: 患者暴露痛处, 医者将华佗止痛擦剂 2 ml 倒入器皿中, 放入消毒棉球三个涂擦于痛处, (当) 等药液被皮肤充分吸收渗透后, 再依次使用其他两个棉球, 使用程序同第一个每日一次, 治疗五次为一个疗程。

对照组: 选武汉百信药业有限公司“正红花油”, 治疗方法与疗程同治疗组。两组均为两个疗程。

1.3 疗效判断标准

痊愈: 疼痛、压痛首次治疗在 5-10 min 消失, 肢体功能在一个疗程内恢复正常。

显效: 疼痛首次治疗在 5-10 min 消失, 压痛范围缩小, 肢体功能在一个疗程内基本恢复。

有效: 疼痛、压痛首次治疗在 5-10 min 明显减轻, 肢体功能在治疗一个

疗程内有所改善。

无效：疼痛、压痛首次治疗在5-10 min 无改变，肢体功能在一个疗程后无变化。

1.4 治疗结果：

治疗组中痊愈12例（占7.5%），显效74例（占46.3%），有效67例（占41.9%），无效7例（占4.4%），总有效率95.6%，对照组中痊愈2例（占5.0%），显效13例（占32.5%），有效16例（占40.0%），无效9例（占22.5%），总有效率为77.5%。两组总有效率差异显著（ $P < 0.01$ ）。

表1 各组病人用药后综合疗效分析

组别	例数	综合疗效判断 (%)				总有效率
		痊愈	显效	有效	无效	
治疗组	160	7.5	46.3	41.9	4.4	95.6
对照组	40	5.0	32.5	40.0	22.5	77.5

两组疗效经统计学分析 $P < 0.01$ 。

2 讨论

该止痛擦剂是一种纯中药外用止痛剂，主要用于各种急、慢性外伤性肢体无创面疼痛，本品止痛作用肯定，疗效确切，对患者无任何毒副反应。疼痛是伤科疾病的突出局部症状之一，《内经》说：“气伤痛，形伤肿”，表示疼痛是气血凝滞的病理过程和反应。因此，中医疼痛临床辨证分为气滞血瘀。风寒湿痹

等类型，该止痛擦剂根据上述中医传统理论，结合数十年临床经验，选用洋金花为主药，配合细辛、薄荷、花椒等药制成外用止痛药物，洋金花性辛温归肝脾经，为止痛止痉之常用药物，《本草纲目》、《华佗神医秘传》等医籍均有记载，具有活血止痛，祛风除湿等功效，现代医学研究表明洋金花含有天仙子胺（莨菪碱）、天仙子碱（东莨菪碱）和去甲天仙子胺等物质，具有中枢镇静作用及与阿托品作用性质相拟的解除平滑肌痉挛、抑制腺体分泌等作用；细辛、薄荷、花椒配伍具有祛风散寒解痉止痛作用，因而非常适合临床外伤疼痛、关节炎、肌肉肿胀、筋骨挫伤的病机，因而取得良好疗效。本品通过临床观察，治疗上述疼痛及相关病症具有显著效果，且无毒副作用。

五、“该止痛擦剂”镇痛作用试验

实验材料

1 药品

该止痛擦剂，由甘肃省中医院提供，批号990918，含原生药0.28g/ml。

2 动物

昆明种小鼠，体重 20.0 ± 1.0 g，由兰州医学院动物室购进，动物合格证：甘肃省实验动物管委会GSAL-普002号。

3 动物实验室合格证：甘肃省医学实验动物管委会GSAL-普005。

实验方法与结果

1 小鼠热板法：

经挑选热板法筛选合格昆明种小鼠40只，♀体重 20.0 ± 1.0 g，随机分为4组，每组10只。其中3组为给药组，分别将给药组小鼠置盛药液平皿中站15，30，60min，30min后置GJ-8402热板仪中，热板温度 55 ± 0.5 ℃，观察小鼠舔后足为潜伏期，另设蒸馏水对照组，分别记录30，60，90，120，180min痛反应潜伏期，详见表2。

表2 该止痛擦剂在小鼠热板法的镇痛作用

组别	给药时间 (min)	舔后足反映时间 ($\bar{x} \pm SD, S$)					
		给药前	30	60	90	120	180
给药组	1.5	10.1±1.8	14.78 ± 5.78	17.18 ± 4.96	18.24 ± 2.34*	14.15±1.44	14.15±2.4
给药组	3.0	10.6±2.0	21.22 ± 8.18	24.22 ± 6.18	26.22 ± 3.23**	22.34±4.01*	16.23±3.24
给药组	6.0	10.4±1.0	42.11 ± 18.58**	42.34 ± 12.14**	41.55 ± 13.12**	38.42±1.14**	29.14±4.25*
对照组		11.3±2.0	10.70 ± 2.88	13.10±3.0	13.60±3.6	13.10±3.2	14.60±3.4

与对照组比较* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表1结果表明：“该止痛擦剂”给药30，60min后，其镇痛作用明显，镇痛作用持续在180min以上。提示该药对物理刺激所致疼痛有明显抑制作用。

2、扭体法：

小鼠40只，♀♂各半，体重 19.5 ± 1.2 g，分组同热板法，给药剂量为0.2ml, 0.4ml, 0.6ml/20g内小鼠扭体次数。结果见表3。

表3 该止痛擦剂对醋酸所致小鼠扭体反应的影响

组别	给药剂量 mI/kg	15min 内扭体次数 x±SD	抑制率 %
给药组	10	29.60±7.68*	27.02
给药组	20	21.22±8.45**	47.68
给药组	30	15.90±6.31**	60.48
对照组		40.56±7.57	

与对照组比较*P < 0.05, **P < 0.01

表3结果表明：“该止痛擦剂”给药组能明显抑制醋酸所致扭体作用，提示该药对化学所致疼痛有明显抑制作用。

实验结果表明：“该止痛擦剂”对物理，化学所致疼痛有明显缓解作用，与其具有止痛活血等作用基本一致，分析其处方，含洋金花原生药为0.1g/mL，细辛原生药0.1g/ml，其具有通窍、止痛、解痉的功能。

六、“该止痛擦剂”皮肤刺激试验

“该止痛擦剂”具有止痛活血、化瘀消肿等功效，按照《新药审批中有关规定》，本实验观察动物皮肤触药物后刺激反应情况。

材料与方

1 动物：日本大耳家兔，体重 2.5 ± 0.1 kg，由卫生部兰州生物制品研究所动物室购进，动物合格证号、甘肃省实验动物管委会G S A L——普00

2. 药物：该止痛擦剂由甘肃省中医院推拿科研制批号：990918

3. 动物实验室合格证：甘肃省实验动物管委会G S A L-普005

4. 方法：

选取健康家兔10只，♀♂兼用，于实验前24小时将家兔脊椎两侧毛剪净，面积两侧各为150CM²，其中一组用7号消毒针头轻轻做井字划破，以渗血为度。为破损皮肤组，另一组为完整皮肤组，去毛后24小时检查去毛皮肤应未受伤。

试验采用同体左右两侧皮肤自身对比，完整皮肤组，破损皮肤左侧去毛区均匀涂抹药物10ml，右侧涂抹生理盐水10ml，每天一次，连续保持7天，第8天观察涂药部位有红肿和水肿情况，按表4进行刺激反应评分、计算平均分，按表5进行刺激强度评价。

表4 皮肤刺激反应评分：

	刺激反应	分值
红斑	无红斑	0
	勉强可见	1
	中度红斑	2
	严重红斑	3
	紫红色红斑并有焦痂形成	4
水肿	无水肿	0
	勉强可见	1
	水肿隆起约1mm并范围扩大	4

表5 皮肤刺激强度评分

	强度	分值
	无刺激性	<0.5
	轻度刺激性	<2.0
	中度刺激性	<6.0
	强度刺激性	>6.0

5 结果

“该止痛擦剂”对家兔完整及破损皮肤刺激反应评分情况分别见表6、7。

表6 对家兔完整皮肤刺激反应评分

家兔	1	2	3	4	5	均值
红斑	0	0	0	0	0	
水肿	0	0	0	0	0	0.0

表7 对家兔破损皮肤刺激反应评分

家兔	1	2	3	4	5	均值
红斑	1	0	0	1	0	0.40
水肿	0	0	0	0	0	0.00

该药参照中药新药研究指南中有关毒理部分有关技术要求，观察给药后皮肤刺激反应及强度评价，完整皮肤组无任何刺激反应（分值为0），破损皮肤组平均分0.4 < 0.5，故认为“该止痛擦剂”无皮肤刺激性，供临床使用安全。

初步稳定性试验

按照卫生部新药审批办法关于初步稳定性实验的要求及本品质量标准，采用室温留样观察法对本制剂进行了0、1、2、3三个月初步稳定性试验，同

时还做了如下考察。

温度，除去外包装，将本品置日光下放置24小时，溶液颜色变浅，气味减弱。故本品需在阴凉、干燥处密闭保存。

性状：本品为棕色的液体，具特异香气。

鉴别：（1）取本品2.5ml，加浓氨试液1ml，混匀，再加入氯仿提取3次（2.5、2.5、2.0ml），合并氯仿提取液，蒸干，残渣加氯仿2ml溶解，作为供试品溶液，另取硫酸阿托品与氢溴酸东莨菪碱对照品、加甲醇制成每1ml各含4mg的混合溶液，作为对照品溶液，照薄层色谱法（《中国药典》1995年版附录VIB）试验，吸取上述两种溶液各10 μ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以醋酸乙酯—甲醇—浓氨试液（17：2：1）为色谱展开剂，展开、取出、晾干、喷以稀碘化铋钾试液，供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点。

（2）取本品2.0ml，加乙醚提取3次（2.0、2.0、1.0ml），合并乙醚提取液，低温浓缩至约2ml，作为供试品溶液，另取薄荷对照药材1g，加乙醚1.0ml振摇提取30分钟，滤过，滤液低温浓缩到约2ml，作为对照药材溶液，照薄层色谱法《中国药典》1995年版附录VIB）试验，吸取上述溶液各5 μ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以苯—乙酸乙酯（19：1）为展开剂，展开、取出、晾干、喷以2%香草醛硫酸溶液—乙配醇（2：8）的混合溶液，在100℃烘约5分钟，供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显象同颜色的斑点。

检查：应符合《中国药典》九八增补本附录IV擦剂项下的有关各项规定。

用法与用量:将药液 2 ml 倒入器皿中, 放入经高温消毒的棉球 3 个, 依次涂擦于患处, 为治疗一次。

贮藏:密封, 置阴凉干燥处保存。

实施例

按下述配比称取原料:

细辛 5 0 g 洋金花 5 0 g 薄荷 2 5 g 花椒 1 5 g

将以上四味, 加水 1 7 5 0 ml 浸泡 1 小时, 先用武火烧开, 后文火慢煎 0. 5 小时, 煎液滤过, 滤液浓缩至 5 0 0 ml, 分装即得。