



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102078343 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201010605687. 3

(22) 申请日 2010. 12. 21

(73) 专利权人 上海信谊百路达药业有限公司

地址 200023 上海市打浦路 1 号金玉兰广场
1708 号

(72) 发明人 胡林森

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司
31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

A61K 36/16 (2006. 01)

A61P 27/16 (2006. 01)

A61K 127/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1546091 A, 2004. 11. 17, 全文.

谢卫红, 等. “银杏叶提取物的临床新用”. 《现

代中西医结合杂志》. 2004, 第 13 卷 (第 15 期),
第 2076-2077 页.

谢卫红, 等. “银杏叶提取物的临床新用”. 《现
代中西医结合杂志》. 2004, 第 13 卷 (第 15 期),
第 2076-2077 页.

李新岗, 等. “银杏内酯的柱色谱制备”. 《中
国医药工业杂志》. 2001, 第 32 卷 (第 1 期), 第
4 和 8 页.

审查员 张铮

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

银杏叶总内酯在制备预防或治疗耳聋耳鸣药
物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种银杏叶总内酯在制备治疗
耳聋耳鸣药物中的应用。银杏总内酯从银杏叶中
提取, 经 HPLC 检测内酯类成分含量为 50-99%, 主
要包括银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、白果
内酯四个化学成分。本发明人进行了银杏叶总内
酯对大鼠听力作用实验, 结果表明, 银杏叶总内
酯对大鼠听力有一定的保护作用, 并且银杏叶总内
酯的作用明显好于银杏叶提取物, 且呈一定量效
关系。因此, 银杏叶总内酯可用于制备预防或治疗
耳聋耳鸣药物。本发明所述药物由银杏叶总内酯
作为活性成分与药用辅料按常规方法制成的药物
组合物。可以制成片剂、胶囊剂等口服制剂, 也可
以制成针剂、冻干粉针等注射制剂, 还可以制成贴
剂等。

1. 银杏叶总内酯作为唯一活性成分在制备预防或治疗耳聋耳鸣药物中的应用；

所述银杏叶总内酯从银杏叶中提取得到，经 HPLC 法检测内酯类成分含量为 50-99%，主要包括银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C 和白果内酯。

2. 根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述药物是由银杏叶总内酯作为唯一活性成分与药用辅料按常规方法制成的药物组合物。

3. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述药物组合物为片剂、胶囊剂、针剂或贴剂。

银杏叶总内酯在制备预防或治疗耳聋耳鸣药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及中药,具体涉及银杏叶总内酯在制备预防或治疗耳聋耳鸣药物中的应用。

背景技术

[0002] 耳聋在临床上大致分为:以外耳和中耳病变引起的传音性耳聋;以内耳和听神经病变引起的感音神经性耳聋;以及外中耳病变和中耳听神经共同病变引起的混合性耳聋。造成耳聋的原因很多,如遗传、产伤、感染、药物应用不当、免疫性疾病、生理机能退化、某些化学物质中毒等都能导致耳聋。

[0003] 感音神经性聋(sensorineural deafness, neurosensory deafness)是指耳蜗螺旋器病变不能将音波变为神经兴奋或神经及其中枢途径发生障碍不能将神经兴奋传入;或大脑皮质中枢病变不能分辨语言。如梅尼埃病、耳药物中毒、迷路为、噪声损伤、听神经瘤等。由于内耳耳蜗螺旋器发生病变引起的听力障碍称感音性耳聋(临床上还将内、外淋巴及基底膜病变引起的内耳导音性聋亦概括在感音性耳聋中),神经传导通路发生病变引起的耳聋称神经性耳聋。

[0004] 老年性耳聋是人体老化过程在听觉器官中的表现,临床表现的共同特点是由高频向语频缓慢进行的双侧对称性耳聋,伴高调持续耳鸣,常为高频声。开始时为间歇性,在夜深人静时出现,以后渐变为持续性,白天也可听见。耳鸣常始于30~40岁,其出现率随年龄而渐增,60~70岁时达到顶点。通常情况下65~75岁的老年人中,耳聋发病率可高达60%左右。

[0005] 噪声性耳聋是由于长期遭受噪声刺激所引起的一种缓慢性、进行性的感音神经性耳聋。早期表现为听觉疲劳,离开噪声环境后可以逐渐恢复,久之则难以恢复,终致感音神经性聋,主要症状为进行性听力减退及耳鸣。早期听力损失在4,000Hz处,因此,对普通说话声无明显影响,仅在听力计检查中发现,以后听力损害逐渐向高低频发展,终于普遍下降,此时感到听力障碍,严重者可全聋。耳鸣与耳聋可同时发生,亦可单独发生,常为高音性耳鸣,日夜烦扰不宁。目前无真正有效的疗法常用耳蜗血管扩张药、ATP、维生素B1等。

[0006] 银杏叶提取物主要含有银杏叶总黄酮和银杏叶总内酯两大类有效成分,按药典规定总黄酮含量不得低于24%,总内酯含量不得低于6%。银杏叶提取物具有抑制血小板聚集、扩张脑血管、保护神经等作用,临床上主要用于脑血管疾病、脑血栓等。另外,据报道,银杏叶提取物还有其它功能。如:常傲霜等研究了银杏叶提取物对噪声致大鼠螺旋神经节损伤的保护作用,发现银杏叶提取物对大鼠听功能有一定的保护作用,但同时也发现该药对耳蜗的保护作用不完全,有一定局限性(银杏叶提取物对噪声致大鼠螺旋神经节损伤的保护作用,听力学及言语疾病杂志,2010年18卷第1期)。林海观察了甲钴胺与银杏叶片联合治疗神经性耳鸣的作用,总有效率为84.1%(甲钴胺与银杏叶联合治疗神经性耳鸣疗效观察,中医误诊学杂志,2008年第8卷第24期)。但也有报道银杏叶片治疗耳鸣没有效果(健康伴侣杂志)。

[0007] 银杏叶总内酯是从银杏叶中提取出来的以银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、白果内酯四个化学成分为主要成分的银杏叶提取物,另外含有少量黄酮类、多酚类等成分,研究银杏叶总内酯对于耳聋耳鸣的作用有较大的意义。

发明内容

[0008] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,研究银杏叶总内酯对于耳聋耳鸣的作用,设计制备防治耳聋耳鸣的药物。

[0009] 本发明提供了银杏叶总内酯在制备预防或治疗耳聋耳鸣药物中的应用。

[0010] 本发明所述银杏总内酯从银杏叶中提取得到,经 HPLC 检测内酯类成分含量为 50-99%。主要含有银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、白果内酯等化学成分。

[0011] 本发明所述银杏总内酯从银杏叶中提取,通过银杏叶经醇提、水沉、大孔树脂柱吸附、醋酸乙酯萃取等步骤制成,采用 HPLC 方法检测,所用制备和检测方法均为中药常规方法。(本发明实施例 1 提供了制备和检测方法)

[0012] 本发明人进行了银杏叶总内酯对大鼠听力作用实验,结果表明,银杏叶总内酯对大鼠听力有一定的保护作用,并且银杏叶总内酯的作用明显好于银杏叶提取物,且呈一定量效关系。因此,银杏叶总内酯可用于制备预防或治疗耳聋耳鸣药物。

[0013] 本发明所述药物是由银杏叶总内酯作为活性成分与药用辅料按常规方法制成的药物组合物。可以制成片剂、胶囊剂等口服制剂,也可以制成针剂、冻干粉针等注射制剂,还可以制成贴剂等。

具体实施方式

[0014] 实施例 1 (所用原料银杏叶通过市售得到)

[0015] 步骤 1 提取浓缩

[0016] 取银杏叶 100kg,90%酒精 400kg,浸泡过夜;70℃回流提取 3 小时,过滤,残渣加入 400kg 纯水,70℃搅拌回流提取 2 小时,合并两次提取液,减压浓缩至无醇味,真空度为 -0.085Mpa,温度为 50-55℃;

[0017] 步骤 2 第一次上柱

[0018] 步骤 1 浓缩液中加入 80kg35-40℃的热水稀释,然后加入 300kg 冷水稀释,静置 12 小时;取上清液稀释至密度为 1-1.1g/ml,上大孔树脂柱(D101),先用 100kg 纯水冲洗,再用 pH 值为 7.0 的 15%乙醇冲洗,然后用 60%乙醇洗脱,待色带下移至出口,流出液颜色变深,收集流出洗脱液;

[0019] 步骤 3 第二次上柱

[0020] 步骤 2 洗脱液进行减压浓缩至含乙醇量 37%,再次上大孔树脂柱(D101),用 60%乙醇继续洗脱,收集洗脱液至流出液颜色变淡,乙醇含量为 60%时停止收集,洗脱液进行减压浓缩,温度 55-55℃,真空度 -0.085Mpa,呈糊状时停止浓缩;

[0021] 步骤 4 乙醇沉降

[0022] 步骤 3 浓缩液加 50kg 的 95%乙醇稀释,搅拌均匀,静置 4 小时,过滤,滤液减压浓缩至无醇味,温度 55-55℃,真空度 -0.085Mpa;

[0023] 步骤 5 萃取

- [0024] 步骤4之浓缩液加100kg纯水稀释,以醋酸乙酯萃取3次,每次100kg,合并醋酸乙酯液,浓缩至稠膏,温度55-55℃,真空度-0.085Mpa;真空干燥(温度80℃),得银杏叶总内酯0.17kg;
- [0025] 上述制得的银杏叶总内酯经HPLC检测,总内酯含量为65%。
- [0026] 检测方法采用《2010年版药典》方法,具体色谱条件为:
- [0027] 色谱柱:Hypersil ODS柱;
- [0028] 流动相:正丙醇-四氢呋喃-水(1:33:66);
- [0029] 柱温:30℃;
- [0030] 流速:1.0ml/min;
- [0031] 检测器:蒸发光散射检测器;
- [0032] 计算方法:采用外标法,以银杏内酯A、银杏内酯B、银杏内酯C、白果内酯四个成分的含量之和为总内酯含量。
- [0033] 实施例2银杏叶提取物和银杏叶总内酯对大鼠听力的保护作用
- [0034] 药品:银杏叶片(市售,每片含银杏叶提取物80mg)
- [0035] 银杏叶总内酯(自制实施例1,含量65%)
- [0036] 动物:SD大鼠(第二军医大学实验动物中心提供);
- [0037] 银杏叶片组(每片含银杏叶提取物80mg);
- [0038] 银杏叶总内酯组(含量65%,大剂量:9.2mg/kg/天;中剂量4.6mg/kg/天;小剂量2.3mg/kg/天)
- [0039] 取SD大鼠72只,体重250-280g,随机分为六组:正常对照组、噪声组、银杏叶片(每片含银杏叶提取物80mg)组、银杏叶总内酯(自制实施例1)大剂量组、银杏叶总内酯中剂量组、银杏叶总内酯小剂量组,正常组置于常规环境中,每日灌胃纯水代替药物,其余五组每天8小时置于频率为4kHz、强度为100DB SPL噪声环境中,噪声组每日灌胃纯水,银杏叶片组灌胃银杏叶(片)(以银杏叶提取物计42.8mg/kg/天),银杏叶总内酯组灌胃银杏叶总内酯(含量65%,大剂量:9.2mg/kg/天;中剂量4.6mg/kg/天;小剂量2.3mg/kg/天),连续三周。分别于实验前后测定听性脑干反应(ABR)。结果见表1。
- [0040] 表1大鼠ABR反应阈
- [0041]

组别	实验前	试验后
正常组	23.58	24.33
噪声组	22.49	89.74
银杏叶片组	24.17	60.76
银杏叶总内酯小剂量组	22.95	54.62

[0042]

银杏叶总内酯中剂量组	24.63	43.82
银杏叶总内酯大剂量组	23.06	38.56

[0043] 实验结果表明,银杏叶片和银杏叶总内酯对大鼠听力均有一定的保护作用,但银杏叶总内酯的作用明显好于银杏叶提取物,且呈一定量效关系。

[0044] 实施例 3

[0045] 自制实施例 1 银杏叶总内酯 25g,粉碎成 150 目细粉,加入乳糖 150g,混合均匀,沸腾制粒,颗粒中加入微粉硅胶 3g、硬脂酸镁 2g,混合均匀,装 2# 胶囊,制成 1000 粒,用于治疗耳聋耳鸣,使用方法:口服,每次 1 粒,每日 2 次。

[0046] 实施例 4

[0047] 自制实施例 1 银杏叶总内酯 5g,加入注射用水 800ml,吐温-805g,搅拌使溶解,边搅拌边加入乳糖 100g,过滤除菌,加入注射用水 200ml,分装成 1ml/瓶,冷冻干燥。用于治疗耳聋耳鸣,使用方法:用注射用生理盐水 250ml 稀释,静脉滴注,1-2 支/天。