

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610014788.7

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 23 日

[11] 公开号 CN 101108172A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

[22] 申请日 2006.7.17

[21] 申请号 200610014788.7

[71] 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 王亚静 李章才

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司
代理人 赵 敬

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种口腔粘贴片及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种口腔粘贴片，它含有有效量的药物活性组分，1% - 40% 生物粘着组分，0% 至 85% (w/w) 的稀释填充组分和 0% 至 5% (w/w) 润滑助流剂，还含有 0.5% 至 89% (w/w) 的水吸收载体组分。其中的药物活性组分包括氟康唑、伊曲康唑、咪康唑、克霉唑或制菌霉素。本发明的口腔粘贴片既能有效粘附在给药部位，又能在长时间内(9 小时以上)平稳持续释放药物，维持安全有效的药物治疗浓度，同时能避免进食、饮水及口腔吞咽等动作对给药的影响。

1、一种口腔粘贴片，其特征在于它含有药物有效量的活性组分，1%至40% (w/w) 生物粘着组分，0%至85% (w/w) 的稀释填充组分，和0%至5% (w/w) 润滑助流剂，其特征还在于该组合物还含有0.5%至89% (w/w) 的水吸收载体组分。

2、按照权利要求1所述粘贴片，其中，药物活性组分包括氟康唑、伊曲康唑、咪康唑、克霉唑、酮康唑或制菌霉素等。

3、按照权利要求1所述粘贴片，其中，生物粘着组分选自聚丙烯酸、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、海藻酸钠、壳聚糖及其它一些药学可接受的粘附性材料中的一种或几种的组合。

4、按照权利要求1所述粘贴片，其中，水吸收载体组分是低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素(钠)、羧甲基淀粉钠、交聚维酮的一种或几种的组合。

5、按照权利要求1所述粘贴片，其中，稀释填充组分是乳糖、淀粉、微晶纤维素、预交化淀粉、糊精中的一种或几种的组合。

6、按照权利要求1所述粘贴片，其中，润滑助流剂选自聚乙二醇、十二烷基硫酸镁或钠、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种。

7、权利要求1所述粘贴片的制备方法，其特征在于采用湿颗粒法、干颗粒法或粉末直接压制法制备：

(1) 湿颗粒法：将权利要求1所述的组分用量在干燥状态混合直至均匀；用药学可接受的非水溶剂或醇水混合溶剂润湿；将湿混合物过14至40目筛制颗粒，干燥；将干燥的颗粒与润滑助流剂一起混匀，压制成片。

(2) 干颗粒法：将权利要求1所述的组分用量在干燥状态混合直至均匀，压成薄片；将该薄片破碎成颗粒，过筛；将该颗粒与润滑助流剂一起混匀；压制成片。

(3) 粉末直接压制：将权利要求1所述的组分一起混匀，压制成片。

8、按照权利要求1所述，口腔粘贴片可直接施用双面释药，或制备保护层单面单向释药。

一种口腔粘贴片及其制备方法

技术领域

本发明属于药物制剂技术领域，涉及一种口腔粘贴片及其制备方法，该口腔粘贴片用于局部治疗口咽念珠菌病，或通过粘膜吸收治疗全身性真菌感染。

背景技术

口咽及食道念珠菌病（oral candidiasis）是真菌——念珠菌属感染所引起的疾病，高发于菌群失调或免疫力降低人群，这其中包括 HIV 感染者，肿瘤患者，应用免疫抑制剂的器官移植患者，内分泌功能低下患者，糖尿病患者，营养不良以及先天性免疫功能低下者。另外，一些药物如广谱抗生素和皮质类固醇激素（SH）的滥用也使口咽念珠菌病的发生率相应增高。口咽念珠菌病患者主要表现为溃疡、灼痛感，味觉改变等。临床上该病常常导致白斑、鹅口疮、红斑以及口角炎等，且上述症状长期不愈或反复发作，患者生活质量受到严重影响，如不进行治疗该病会发展至食道甚至成为全身性疾病。目前对于口咽及食道念珠菌病的预防或治疗主要采用口服氟康唑、伊曲康唑、咪康唑等抗真菌药物，口服给药全身吸收，口咽部药物浓度较小，需较大剂量，才能满足药物浓度的要求，因而副作用较大，尤其对于肝肾功能受损的肿瘤患者，大剂量抗真菌药更会加重其肝肾受损程度；而现有口腔局部给药剂型如气雾剂，虽在每次用药剂量上得以减少，但由于口咽部位存在特异性的吞咽动作，因而药物在口咽部停留时间较短，即使频繁用药，药物浓度也难以在长时间内都能维持在有效血药浓度之内，治疗效果难以保障。因而研制一种患者一日只需用药一次，并且一天内口咽部及食道的药物始终能达到治疗所需的浓度的治疗方法或药物剂型就显得尤为重要。

关于口颊部生物粘附剂型，国内已有一些类似品种上市，如意可贴、甲硝唑口腔粘附片等，用药时将药片贴于患病部位如溃疡面，药物可在患处局部释药，一般可在口内留存 0.5—4 个小时。对于口内用药粘附剂型味道的改进，比利时 JANSSEN 公司于 1996 年申请了该项技术的国际专利，在中国申请了组合物专利（CN1200667A）。该组合物专利公开了其组成为：含

有效量的活性组分,和 80%至 98.8%(w/w)的预胶化淀粉,1%至 10%(w/w)的亲水基质聚合物,该专利强调了其特征在于该组合物含 0.2%至 5%(w/w)的 C16-22 烷基富马酸盐作润滑剂,该润滑剂的使用不会影响制剂的粘着性和释放特性,并且解决了水难溶润滑剂类似肥皂的味道和口感问题。由于口腔部位具有咀嚼和吞咽功能的特殊性,研制口内能留存更长时间的药物制剂,在制剂学上仍是一种挑战,按照上述已有技术制备的粘附剂型还存在一些未能解决的问题,这些问题包括:粘附时间较短以及不良的异物感。

发明内容:

本发明提供了一种口腔粘贴片,该粘贴片可以发挥局部作用与全身作用,用于治疗真菌感染,尤其适用于治疗口腔念珠菌病。

本发明涉及的口腔粘贴片,它含有药物有效量的活性组分,1%至 40%(w/w)生物粘着组分,0%至 85%(w/w)的稀释填充组分,和 0%至 5%(w/w)润滑助流剂,还含有 0.5%至 89%(w/w)的水吸收载体组分。

本发明优选的口腔粘贴片是由下述组分组成(w/w):

药物活性组分	5%-25%,
生物粘着组分	1%-40%,
水吸收载体组分	5%-80%,
稀释填充组分	0%-70%
润滑助流剂	0%-4%。

本发明更加优选的组成(w/w):

药物活性组分	10%-20%
生物粘着组分	5%-20%
水吸收载体组分	5%-55%
稀释填充组分	20%-55%
润滑助流剂	1%-3%

本发明所述的药物活性组分主要指的是用于治疗真菌感染的药物,尤其是治疗口咽念珠菌病的药物,这些药物包括氟康唑、伊曲康唑、咪康唑、酮康唑克霉唑或制菌霉素等,优选氟康唑、伊曲康唑,实例为氟康唑、伊曲康唑。它们可以发挥局部生理作用,也可透过粘膜或随唾液进入胃肠道发挥作用。其用量为贴片的 5%至 25%(w/w),优选 10%-20%。其临床上主要用于预防和治疗因念珠菌感染的白斑、鹅口疮、红斑以及口角炎及真菌性全身疾病等。

本发明所述的口腔粘贴片生物粘着组分，能够产生足够的粘着力，维持贴片的牢固粘贴，并长时间维持，同时可以调解药物活性组分的释放速度。选自聚丙烯酸 (Carbopol)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、海藻酸钠、壳聚糖及其他一些药学可接受的粘附性材料中的一种或几种的组合。优选聚丙烯酸类，特别是 Carbopol 934P、Carbopol 974P，实例采用 Carbopol 974P。其用量为贴片的 1%至 40% (w/w)，优选 5%至 20% (w/w)。

本发明所述的口腔粘贴片水吸收载体组分，具有调解生物黏附性、改善药物释放速度、调解粘贴维持时间、改善粘贴片柔韧性降低口腔异物感的作用。可以是低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、羧甲基纤维素钙 (CMC-Ca)、交联羧甲基纤维素钠 (CCNa)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、交聚维酮 (cPVP) 等其中之一或几种的组合。低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素 (CCNa) 被认为较优。粘贴片中 0.5%至 89% (w/w) 的水吸收载体组分用量是可以接受的，优选 5%至 80%，更加优选 5%至 55% (w/w)。目前国内外口腔粘贴片大多初粘力较大，即足以使粘贴片牢固粘贴，但维持时间不长，基本维持在 3 小时左右，而且因片面粗硬或口味造成较强异物感。加入适当用量的上述水吸收载体组分，可以有效克服这些缺点，从而长时间维持良好的粘贴性能 (能比一般贴片多维持 0.5~3 小时)，且粗硬感得到很大改善，提高了患者顺应性。

本发明所述的口腔粘贴片稀释填充组分，具有对药物活性组分的稀释分散作用，同时还具有吸收多余唾液的功能，可以是乳糖、淀粉、微晶纤维素、预胶化淀粉、糊精等中的一种或几种的组合，优选预胶化淀粉、糊精。其用量为贴片的 0%-85% (w/w)，优选 0%至 70% (w/w)，更加优选 20%至 55% (w/w)。

本发明的口腔粘贴片的润滑助流剂，根据以上组分组合物或组合物颗粒的流动与可压性适当添加。选自片剂中作为润滑助流剂的药用辅料，包括聚乙二醇 (PEG)、十二烷基硫酸镁 (钠)、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、微粉硅胶、滑石粉、Compritol 888 AT0 等中的一种或几种。优选硬脂酸镁与微粉硅胶。其用量为贴片的 0%至 5% (w/w)，优选 0%-4%，更加优选 1%至 3% (w/w)。

本发明的口腔粘贴片的制备方法，可以采用湿颗粒法、干颗粒法或粉末直接压制法制备包括下述步骤：

(1) 湿颗粒法：将活性组分，稀释填充组分、水吸收载体组分和生物

粘着组分在干燥状态混合直至均匀；用药学可接受的非水溶剂或醇水混合溶剂润湿；将湿混合物过 14 至 40 目筛制颗粒，干燥；将干燥的颗粒与润滑助流剂一起混匀，压制成片。

(2) 干颗粒法：将活性组分，稀释填充组分、水吸收载体组分和生物粘着组分在干燥状态混合直至均匀，压成薄片；将该薄片破碎成颗粒，过筛；将该颗粒与润滑助流剂一起混匀；压制成片。

(3) 粉末直接压制：将活性组分，稀释填充组分、水吸收载体组分、生物粘着组分和润滑助流剂一起混匀，压制成片。

上述方法中，片剂压制需要足够压力保证成型，选自 1.5 至 8 千克力，优选 3 至 6 千克力。

本发明的口腔粘贴片施用部位与方法，可以是面颊上，也可以是上牙龈或下牙龈，上牙龈活动少，物理影响小，被认为是最好的位置或施用点。将粘贴片轻压于上述部位，粘贴牢固并长时间维持口腔的抗菌浓度。

本发明的口腔粘贴片可直接施用双面释药，或制备保护层单面单向释药。其制备方法，可以是直接制备单层药片法；为防止粘贴片双面粘贴，也可以采用压制防粘保护层的双层片法或采用半包衣的方式制备半包衣片。

本发明的口腔粘贴片防粘保护层，采用压制双层片的方法制备。防粘保护层的组成由含药层相同的稀释填充组分、吸水膨胀组分、润滑助流剂材料，以及适量色素组成。色素加入的作用是使保护层着色便于患者识别含药层与保护层，从而保证正确给药。防粘保护层的用量为双层片总重的 15 % 至 30 %，采用双层或多层压片机压制成双成片，与含药层具备相近的膨胀速率与溶散速率。

本发明的口腔粘贴片防粘半包衣保护层，采用聚丙烯酸树脂类 (Eudragit®L100、Eudragit®L100 - 55、Eudragit®S100 等) 的一种或几种，加入适当增塑剂 (柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、癸酸二丁酯等) 及钛白粉与色淀作为包衣液，单面包衣，色淀的作用同上述色素的作用。实例优选 Eudragit®L100 与 Eudragit®S100 组合物、柠檬酸三乙酯、钛白粉、柠檬黄的乙醇溶液作为包衣液。

本发明采用了新的材料和技术，特别引入水吸收载体组分，例如低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素 (CCNa)，能有效增加粘贴片的粘贴时间 (9 小时以上)，调解药物释放速率，改善贴片柔韧性降低口腔异物感，使得粘贴后的感觉更为舒适。形成了与以往粘附剂型成分不同的

组合物，并使上述问题得以解决，这也是本发明的主要特征及意义之所在。同时，该发明制备方法简单，易于产业化实施，广泛用于因免疫低下（如接受放、化疗的肿瘤患者，器官移植患者，HIV感染者等）导致的念珠菌感染的预防和治疗，具有较高的经济效益和社会效益。

对本发明的产品通过光照 ($45001x \pm 5001x$)、高温 (60°C)、高湿 ($\text{RH}92.5\%, 25^{\circ}\text{C}$) 等条件下各放置5天、10天的影响因素试验,加速试验 ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%$) 1个月、2个月、3个月、6个月和室温留样 ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}60\% \pm 10\%$) 0个月、3个月、6个月、9个月、12个月的稳定性考察，其产品性状、有关物质量、含量、粘贴性能、释药特性等均无明显变化。

对本发明的产品进行了粘膜刺激试验，采用氟康唑或伊曲康唑粘附片粘贴于比格狗口腔牙龈，观察给药后比格狗口腔牙龈粘膜反应。结果：氟康唑或伊曲康唑粘附片对比格狗口腔牙龈未发现局部水肿及明显红斑反应，与自身对照一侧的牙龈相比，无明显差异，说明本品对粘膜没有刺激性。

对本发明的产品进行了在体口腔药物释放试验，为减小个体差异以一只比格狗为受试实验动物，将同批氟康唑或伊曲康唑口腔粘贴片 1 片贴于比格狗口腔上牙龈处，同时计时。分别于贴后 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 小时等各时间点定量取比格狗口腔唾液，测定唾液中药物的浓度。结果：在体口腔药物释放试验，说明本发明产品能持续有效地维持口腔药物治疗浓度，而且维持时间更长，详见附表。

附表：

给药后比格狗唾液中氟康唑浓度 ($\mu\text{g/ml}$) ($N=3$)

时间 (h)	唾液平均浓度 ($\mu\text{g/ml}$)
0	0
1	9.3
2	20.8
3	25.6
4	16.4
5	23.5
6	25.3
7	18.1
8	19.8
9	22.6

10	18.4
11	24.9
12	17.6
13	16.8
14	16.1
15	12.3

(给药粘贴片含氟康唑 15mg)

具体实施方式:

实施例 1:

氟康唑口腔粘贴片(1片组分用量)

氟康唑	5mg
预胶化淀粉	20mg
Carbopol 974P	5mg
交联羧甲基纤维素钠	29mg
微粉硅胶	0.5mg
硬脂酸镁	0.5mg

将粉末在多维混合器中混合均匀,并过 80 目尼龙筛,6 至 8 千克力下,采用直径为 6mm 平冲,采用粉末直接压片法,直接压成总重量为 60mg 的片,作为单层双面释药的药物组合物。

实施例 2:

伊曲康唑口腔粘贴片(1片组分用量)

伊曲康唑	15 mg
预胶化淀粉	30 mg
糊精	15 mg
Carbopol 974P	10 mg
交联羧甲基纤维素钠	30 mg

将粉末在多维混合器中混合均匀,并过 80 目尼龙筛,6 至 8 千克力下,采用直径为 8mm 平冲,采用粉末直接压片法,直接压成总重量为 100mg 的片,作为单层双面释药的药物组合物。

实施例 3:

氟康唑口腔粘贴片(1片组分用量)

氟康唑	15mg
预胶化淀粉	25mg
Carbopol 974P	5mg
低取代羟丙基纤维素	14.5mg
乙醇	适量
微粉硅胶	0.25mg
硬脂酸镁	0.25mg

采用湿颗粒压片法，将氟康唑、预胶化淀粉、Carbopol 974P、低取代羟丙基纤维素用适量乙醇润湿，挤压过 24 目尼龙筛，60℃下干燥除去乙醇，经 24 目筛整粒后，加入微粉硅胶、硬脂酸镁混合均匀，6 至 8 千克力下，采用直径为 6mm 平冲，直接压成总重量为 60mg 的片，作为单层双面释药的药物组合物。

实施例 4:

氟康唑口腔粘贴片（1 片组分用量）

含药层:

氟康唑	10mg
Carbopol 974P	20mg
交联羧甲基纤维素钠	24mg
微粉硅胶	0.5mg
硬脂酸镁	0.5mg

保护层:

预胶化淀粉	5mg
交联羧甲基纤维素钠	5mg
羟丙甲基纤维素	4mg
柠檬黄	5 μg
微粉硅胶	0.1mg
硬脂酸镁	0.1mg

采用粉末直接压片法，将两部分粉末分别混合均匀，6 至 8 千克力下，采用直径为 6mm 平冲，于多层压片机直接压成双层片。

伊曲康唑口腔粘贴片（1 片组分用量）

含药层:

伊曲康唑	10mg
预胶化淀粉	19mg

糊精	10mg
Carbopol 974P	10mg
交联羧甲基纤维素钠	15mg
微粉硅胶	0.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
保护层:	
Eudragit®L100	1g
Eudragit®S100	1g
钛白粉	0.5g
柠檬黄	0.5g
PEG6000	0.2g
乙醇	30ml

将含药层粉末混合均匀，采用粉末直接压片法，6至8千克力下，采用直径为6mm平冲，直接压成片。单面以适量保护层包衣液包衣。

本发明通过以上描述和实施例予以说明，以上描述为非限制性的，并不限制本发明的权利要求范围。