

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610012620.2

[51] Int. Cl.

*A61K 31/137 (2006.01)*

*A61K 9/02 (2006.01)*

*A61P 31/10 (2006.01)*

*A61P 15/02 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 9 月 13 日

[11] 公开号 CN 1830424A

[22] 申请日 2006.4.24

[21] 申请号 200610012620.2

[71] 申请人 魏 锐

地址 050000 河北省石家庄市裕华西路 396  
号 307 室

共同申请人 程 琪

[72] 发明人 魏 锐 程 琪

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

盐酸特比萘芬栓剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗妇女生殖道真菌感染的盐酸特比萘芬栓剂及其制备方法。本发明公开的栓剂含有盐酸特比萘芬、基质和溶出促进剂。本发明公开的制剂具有局部药物浓度高，可以在局部发挥缓慢和持久的治疗作用，同时又能避免快速集中释放引起对粘膜的刺激的优点。

1. 一种用于治疗妇女生殖道真菌感染的盐酸特比萘芬栓剂，该制剂含有盐酸特比萘芬、基质和溶出促进剂，其中基质为半合成脂肪酸脂或半合成椰油脂，溶出促进剂为吐温类或司盘类。
2. 权利要求 1 的栓剂，其中基质为半合成脂肪酸脂 34 型、半合成脂肪酸脂 36 型、半合成脂肪酸脂 38 型之一。
3. 权利要求 2 的栓剂，其中基质为半合成脂肪酸脂 36 型。
4. 权利要求 1 的栓剂，其中溶出促进剂为吐温-20、吐温-40、吐温-60、吐温-80 之一。
5. 权利要求 4 的栓剂，其中溶出促进剂为吐温-80。
6. 权利要求 1-5 任一所述的栓剂，其中盐酸特比萘芬、基质、溶出促进剂按重量比为 1：20~50：0.2~0.6。
7. 权利要求 1 的栓剂，还含有清凉剂，清凉剂为薄荷脑、薄荷醇之一。
8. 权利要求 7 的栓剂，其中清凉剂为薄荷醇。
9. 权利要求 7-8 任一所述的栓剂，其中盐酸特比萘芬、基质、溶出促进剂、清凉剂按重量比为 1：20~50：0.2~0.6：0.005~0.3。
10. 权利要求 9 所述的栓剂，其中盐酸特比萘芬、基质、溶出促进剂、清凉剂按重量比为 1：33：0.36：0.18。

## 盐酸特比萘芬栓剂及其制备方法

### 技术领域:

本发明涉及一种栓剂其制备方法,更确切地,本发明涉及用于治疗妇女生殖道真菌感染的盐酸特比萘芬栓剂及其制备方法。

### 背景技术:

妇女生殖道真菌感染是一种常见的黏膜感染,多发于妊娠妇女和糖尿病患者。近年来,该病有逐渐增多的态势。目前治疗该病的药物主要有局部用药和口服给药两种方式。

盐酸特比萘芬,其化学名称为(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔)-N-甲基-1-萘甲胺盐酸盐,是一种烯丙胺类抗真菌药,其作用机制为能特异性地干扰真菌固醇的早期生物合成,选择性地抑制真菌角鲨烯环氧化酶的活性,使真菌细胞膜形成过程中的角鲨烯环氧化反应受阻,从而达到杀灭或抑制真菌的作用。盐酸特比萘芬为白色或类白色结晶性粉末,微有特臭,在乙醇中易溶,在水中微溶,在乙醚中几乎不溶。盐酸特比萘芬由英国 Sandoz 制药公司首先研制成功,1991年在英国上市,1996年在美国上市,我国也于1994年用于临床。盐酸特比萘芬是既可以口服又可以外用的丙烯胺类抗真菌药物,药物敏感性研究表明,特比萘芬对多种致病真菌具有较强的体外抗菌活性。制剂有片剂、搽剂、霜剂、软膏、溶液、凝胶、阴道泡腾片等。

虽然盐酸特比萘芬早已经用于治疗妇女生殖道真菌感染,但由于服用盐酸特比萘芬片剂等口服制剂,药物很难大量汇集于生殖道黏膜,必须大剂量使用才能产生疗效,从而产生较大的毒副作用;而搽剂、霜剂、凝胶等剂型使用不

方便，而且也不容易达到较好的效果。目前虽然有阴道泡腾片上市，但阴道泡腾片因刺激性大，患者的耐受性差，也同样难以达到理想的效果。

#### 发明内容：

本发明的发明人为了解决盐酸特比萘芬上述制剂的缺点，经过大量的实验，制备了用于治疗妇女生殖道真菌感染的盐酸特比萘芬栓剂。本发明公开的盐酸特比萘芬栓剂含有盐酸特比萘芬、基质和溶出促进剂；其中基质可以为半合成脂肪酸酯或半合成椰油脂之一，半合成脂肪酸酯可以为半合成脂肪酸酯 34 型、半合成脂肪酸酯 36 型、半合成脂肪酸酯 38 型，优选半合成脂肪酸酯 36 型；溶出促进剂可以为吐温类或司盘类，吐温类可以为吐温-20、吐温-40、吐温-60、吐温-80 之一，司盘类可以为司盘-20、司盘-40、司盘-60、司盘-80 之一，优选吐温-80。本发明中各组分的比例（按重量比）盐酸特比萘芬：基质：溶出促进剂 1：20~50：0.2~0.6，优选 1：30~40：0.3~0.5。本发明公开的盐酸特比萘芬栓剂，还含有清凉剂，可以为薄荷醇或薄荷脑之一，其中盐酸特比萘芬、基质、溶出促进剂、清凉剂按重量比为 1：20~50：0.2~0.6：0.005~0.3，最优为 1：33：0.36：0.18。

阴道栓一般采用水溶性基质或与水能混溶的基质制备，常用基质有半合成脂肪酸甘油酯、聚乙二醇、甘油明胶、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等。本发明的发明人通过一系列实验，最后选用基质为半合成脂肪酸酯或半合成椰油脂之一，半合成脂肪酸酯可以为半合成脂肪酸酯 34 型、半合成脂肪酸酯 36 型、半合成脂肪酸酯 38 型，优选半合成脂肪酸酯 36 型。

盐酸特比萘芬亲脂性强，为了增加药物自基质中的溶出，本发明的发明人在制剂中加入溶出促进剂，溶出促进剂可以为吐温类或司盘类，吐温类可以为

吐温-20、吐温-40、吐温-60、吐温-80 之一，司盘类可以为司盘-20、司盘-40、司盘-60、司盘-80 之一，优选吐温-80。

盐酸特比萘芬本身有一定的刺激性，可引起烧灼感等。因此本发明的发明人在制剂中加入了清凉剂，清凉剂可以为薄荷脑或薄荷醇之一，用以减轻盐酸特比萘芬引起的烧灼感，经试验，0.5%的清凉剂有清凉作用，可抵消盐酸特比萘芬引起的烧灼感。用量增加，效果不再增加。

通过一系列实验，最终选定盐酸特比萘芬：基质：溶出促进剂按重量比为 1：20~50：0.2~0.6，优选 1：30~40：0.3~0.5，盐酸特比萘芬、基质、溶出促进剂、清凉剂按重量比为 1：20~50：0.2~0.6：0.005~0.3，最优为 1：33：0.36：0.18。

本发明还公开了一种生产上述制剂的方法，包括：

- 1.基质熔化：取基质，加热熔化，温度降至 40-50℃；
- 2.药物处理：盐酸特比萘芬 100 目细粉，加溶出促进剂、清凉剂（如需要）研匀；
- 3.混合：将基质快速加入药粉中并快速搅拌，搅拌均匀；
- 4.成型：将药物注入栓模中，测装量，冷却，包装即得。

本发明公开的制剂按《中华人民共和国药典》对栓剂的要求进行了融变时限实验、影响因素试验、稳定性实验等一系列实验，符合药典标准。由于盐酸特比萘芬本身水溶性差，局部吸收困难，而本发明公开的制剂经过溶出实验，得到的结果为在一个小时内盐酸特比萘芬可以缓慢地溶出，一个小时后溶出率为 80%以上。因而更进一步说明了本发明公开的制剂具有局部药物浓度高，可以在局部发挥缓慢和持久的治疗作用，同时又能避免快速集中释放引起对粘膜的刺激的优点。

## 具体实施方式

以下结合实施例和实验例对本发明进行更进一步的说明，以下实施例和实验例不应理解为对本发明的限制。

盐酸特比萘芬：湖北制药有限公司；

半合成脂肪酸甘油酯：上海昌为医药技术有限公司；

薄荷醇：安徽巨邦集团；

吐温：新乡高金药业公司。

其它如未言明，均为市售药用辅料级别。

实施例：盐酸特比萘芬栓的制备

实施例 1：

组方：

盐酸特比萘芬	50g
吐温-80	18g
薄荷醇	9g
半合成脂肪酸甘油酯 36 型	1655g

-----  
1000 粒

制备过程：

- 1.取半合成脂肪酸甘油酯 36 型，加热熔化，温度降至 40-50℃；
- 2.药物处理：盐酸特比萘芬 100 目细粉加吐温-80、薄荷醇研匀；
- 3.混合：将半合成脂肪酸甘油酯快速加入药粉中并快速搅拌，搅拌均匀；
- 4.成型：将药物注入栓模中，测装量，冷却；

5.包装：包装，检验，即得成品。

## 实施例 2

组方：

盐酸特比萘芬	50g
司盘-60	10g
薄荷脑	2.5g
半合成椰油脂	1000g

-----  
1000 粒

制备方法同实施例 1

## 实施例 3

组方：

盐酸特比萘芬	50g
吐温-60	10g
薄荷醇	15g
半合成椰油脂	2500g

-----  
1000 粒

制备方法同实施例 1

## 实施例 4

组方

盐酸特比萘芬	50g
--------	-----

吐温-80	18g
-------	-----

半合成脂肪酸甘油酯 34 型	1655g
----------------	-------

---

1000 粒

制备方法同实施例 1

#### 实施例 5

组方：

盐酸特比萘芬	50g
--------	-----

吐温-60	30g
-------	-----

薄荷醇	5g
-----	----

半合成脂肪酸甘油酯 38 型	2000g
----------------	-------

---

1000 粒

制备方法同实施例 1

#### 实验例

##### 实验例 1. 盐酸特比萘芬栓的溶出试验

将实施例 1-5 制备的样品装在滤纸筒中，按溶出度测定法第一法转蓝法进行溶出测定，溶出介质为 500ml 水。测定方法采用紫外分光光度法，即精密量取溶出液 5ml，过滤，精密量取续滤液 1ml，置 5ml 量瓶中，加无水乙醇稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取盐酸特比萘芬对照品适量，加 80%乙醇溶液制成每 1ml 中含 20 $\mu$ g 的溶液，作为对照品溶液。照分光光度法，在 283nm 波长



处测定吸收度，计算即得。

### (1) 仪器

ZRS-8G 型智能溶出试验仪：天津大学无线电厂

DU640 型紫外分光光度计：BECKMAN 公司

### (2) 试验样品

A 按实施例 1 制备

B 按实施例 2 制备

C 按实施例 3 制备

D 按实施例 4 制备

E 按实施例 5 制备

### (3) 试验结果见下表

实验样品		A	B	C	D	E
溶出量 (%)	10 分钟	36.5	24.1	32.6	36.3	35.6
	20 分钟	71.2	43.5	64.7	71.0	72.3
	30 分钟	87.4	60.5	82.7	87.2	88.6
	45 分钟	96.2	77.7	86.6	96.4	97.5
	60 分钟	94.9	82.7	85.9	94.7	96.7

### 实验例 2 人群实验

利用本发明实施例 1 得到的制剂（50mg 1 次/天，连用一周）与特比萘芬口服（250mg 1 次/天连用 2 周）对照治疗阴道念珠菌病，对照组 2、4、8、16 周治愈率分别为 93%、81%、63%、42%。实验组治愈率 2 周、4 周、8 周、16 周分别为 95%、92.5%、90%、87.5%。实验组优于对照组的疗效。与对照组比较，

在 2、4 周时的治愈率无显著差异。而 8、16 周时的治愈率则有显著差异( $P < 0.01$ )。由此可见特比萘芬治疗阴道念珠菌病,阴道内放置疗效优于口服的效果,且疗程短。

采用多中心随机法对照观察了盐酸特比萘芬阴道栓(本发明实施例 1 得到的制剂)治疗外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)的有效性和安全性。140 例患者,试验组 70 例用盐酸特比萘芬阴道栓 50mg/天,对照组 70 例用达克宁(硝酸咪康唑)栓,两组疗程均为 7 天。停药后 7 天,进行组间和组内对比症状、体征、假丝酵母菌涂片和培养及生化指标的变化。结果显示,全部无生化指标异常改变和不良反应。ITT 分析治疗后试验组和对照组两组假丝酵母菌涂片转阴率分别为 98.77%和 95.57%( $P > 0.05$ )。两组总体疗效有效率分别为 95.37%和 90.00%。

另外,利用本发明实施例 1 得到的制剂与已经上市的盐酸特比萘芬泡腾片对照进行了药物对患者的舒适度实验,40 例患者,实验组 20 例用盐酸特比萘芬阴道栓 50mg/d,对照组 20 例用盐酸特比萘芬泡腾片,两组疗程均为 7 天。对照组有 14 例患者均表示局部刺激感很重,有烧灼感,使用后不舒适,而实验组只有 2 例表明有轻微的局部刺激感。