

[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 200810079709.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 8 日

[11] 公开号 CN 101401814A

[22] 申请日 2008.11.6

[21] 申请号 200810079709.X

[71] 申请人 张宏宇

地址 050000 河北省石家庄市裕华西路苑东街小谈新村 2-2-502

[72] 发明人 张宏宇 杜 军

[74] 专利代理机构 石家庄国为知识产权事务所
代理人 米文智

权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其主要由下述重量配比的原料制成：(1) 口含片：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1-100 份、崩解剂 0-100 份、填充剂 5-500 份；(2) 膜剂：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1-100 份、成膜材料 5-500 份；(3) 口腔贴片：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1-100 份、填充剂 5-500 份、粘附材料 1-100 份；本制剂直接在感染局部使用，局部药物浓度高，起效快；服用剂量低，不良反应少。

1、一种克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其可制成口含片、膜剂或口腔贴片，其特征在于它主要由下述重量配比的原料制成：

(1)、口含片：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1—100 份、崩解剂 0—100 份、填充剂 5—500 份；

其中所述的崩解剂是羟丙纤维素、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、交联羧甲淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、预胶化淀粉中的一种或几种；

所述的填充剂是微晶纤维素、淀粉、可溶性淀粉、甘露醇、糊精、乳糖、山梨醇、蔗糖、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、葡萄糖、木糖醇、磷酸氢钙、硫酸钙中的一种或几种；

(2)、膜剂：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1—100 份、成膜材料 5—500 份；

其中所述的成膜材料是聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、虫胶、琼脂、海藻酸及其盐、淀粉、预胶化淀粉、糊精、玉米朊、聚乙烯醇缩醛、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸树脂、羟丙甲纤维素、聚乙烯乙醛二乙胺乙酯、壳聚糖、脱乙酰壳聚糖、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、卡波姆中的一种或几种；

(3)、口腔贴片：

克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1—100 份、填充剂 5—500 份、粘附材料 1—100 份；

其中所述的填充剂是微晶纤维素、淀粉、可溶性淀粉、甘露醇、糊精、乳糖、山梨醇、蔗糖、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、葡萄糖、木糖醇、磷酸氢钙、硫酸钙中的一种或几种；

所述的粘附材料是卡波姆、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或几种。

2、根据权利要求 1 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在于它

主要由下述重量配比的原料制成：

(1)、口含片：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1-100 份、羧甲淀粉钠 5-30 份、甘露醇 25-250 份；

(2)、膜剂：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1-100 份、聚乙烯醇 5-500 份；

(3)、口腔贴片：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1-100 份、葡萄糖 25-250 份、卡波姆 5-50 份。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在于重量配比的原料中还含有：矫味剂 0.2-20 份、矫嗅剂 0-40 份；所述的矫味剂是安赛蜜、甜菊苷、糖精钠、阿司帕坦、环拉酸钠、甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖、葡萄糖、木糖醇、蛋白糖中的一种或几种；所述的矫嗅剂为清凉醇、薄荷醇、橙汁香精、可可香精、苦杏仁香精或柚子香精中的一种或几种。

4、根据权利要求 3 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在于所述重量配比的原料中含有：矫嗅剂 0-2 份、阿司帕坦 2-10 份。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在于所述重量配比的原料中还含有：(1) 口含片：助流剂 0-40 份、润滑剂 0.2-40 份；所述的助流剂是微粉硅胶，所述的润滑剂是硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇或滑石粉中的一种或几种；(2) 膜剂：增塑剂 0-100 份；所述的增塑剂是甘油；(3) 口腔贴片：助流剂 0-40 份、润滑剂 0.2-40 份；所述的助流剂是微粉硅胶，所述的润滑剂是硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇或滑石粉中的一种或几种。

6、根据权利要求 5 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在于所述重量配比的原料中含有：(1) 口含片：微粉硅胶 2-20 份、硬脂酸镁 1-10 份；(2) 膜剂：甘油 3-80 份；(3) 口腔贴片：微粉硅胶 2-20 份、硬脂酸镁 1-10 份。

7、根据权利要求 1 或 2 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在

于所述重量配比的原料中还含有：稳定剂 0—50 份、促渗剂 0—40 份，所述的稳定剂是亚硫酸盐、酒石酸及其盐、富马酸及其盐、枸橼酸及其盐、依地酸及其盐、二氧化钛中的一种或几种，所述的促渗剂是十二烷基硫酸钠、吐温类、司盘类、月桂氮卓酮中的一种或几种。

8、根据权利要求 7 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂，其特征在于所述重量配比的原料中含有：亚硫酸氢钠 0—10 份、依地酸二钠 0—5 份、十二烷基硫酸钠 0—5 份。

9、一种权利要求 1 或 2 所述的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂的制备方法，其特征在于该方法采用下述工艺步骤：

(1)、口含片制备方法：

a、取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与填充剂、矫味剂等混匀，加湿润剂制软材；

b、将上述软材过 20 目筛制粒，干燥，用 20 目筛整粒，加入矫嗅剂、助流剂、润滑剂，混合均匀；

c、测定上述混合均匀的药物含量，计算片重，压片，即可；

(2)、膜剂制备方法：

取克林霉素磷酸酯，加入高分子溶液中溶解，制成膜剂，即可；

(3)、口腔贴片制备方法：

取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与填充剂、粘附剂、矫味剂、矫嗅剂、助流剂、润滑剂，混合均匀，测定上述混合均匀的药物含量，计算片重，压片，即可。

克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种药物制剂，尤其是一种克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂及其制备方法。

背景技术

克林霉素磷酸酯，即 6-（1-甲基-反-4-丙基-L-2-吡咯烷甲酰氨基）-1-硫甲基-7（S）-氯-6，7，8-三脱氧-L-苏式- α -D-半乳辛吡喃糖甙-2-二氢磷酸酯，是抗菌素。克林霉素磷酸酯是克林霉素衍生物，作用机制与克林霉素、林可霉素相同，主要抑制蛋白质合成过程中肽链的延长，从而影响了细菌细胞蛋白质的合成，其作用部位在核糖体的 50S 亚基。临床前药理学研究显示，作为化学半合成的克林霉素衍生物，克林霉素磷酸酯在体外无抗菌活性，进入机体后迅速水解为克林霉素而显示其药理活性，故抗菌谱、抗菌活性及治疗效果与克林霉素相同，但它的脂溶性及渗透性比克林霉素好。与林可霉素相比本品抗菌作用强 4~8 倍，吸收好、骨浓度高、且对厌氧菌感染具有良好的疗效。本品主要对革兰阳性球菌及厌氧菌有很强的抗菌活性，包括革兰阳性球菌：金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、链球菌（磷链球菌除外）、肺炎链球菌、微球菌属等；厌氧菌：梭状芽孢杆菌属、拟杆菌属、梭状杆菌属、丙酸杆菌属、真杆菌、厌氧球菌等。克林霉素磷酸酯主要适应证为敏感菌引起的各种感染，包括口腔感染。

现克林霉素磷酸酯的剂型有针剂、片剂、胶囊等，规格为 150mg、300mg 等，可用于口腔感染治疗，但存在以下缺点：

1、全身用药：药物分布到全身各组织，不但引起不良反应多，而且对全身菌群造成影响，可能造成菌群失调，引发二次感染，如伪膜性肠炎。

2、起效慢：药物经过消化道崩解吸收或经注射进入血液，经血液循环进入口腔，在口腔中达到有效浓度的时间长，起效缓慢。

3、节约药物：局部有病全身用药，为了保证有效治疗浓度，剂量必然加大，造成不必要的浪费，而局部用药则可降低药量，充分发挥药物的作用。

4、对某些口腔感染效果差：尤其是对牙髓炎的治疗，药物要通过细小的根尖孔才能到达炎症部位，难以达到有效治疗浓度，造成牙疼反复发作。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种能在患者口腔局部发生作用的克林霉素磷酸酯口腔用药物制剂及其制备方法，以更有效的治疗口腔疾病。

为解决上述技术问题，本发明可制成口含片、膜剂或口腔贴片，其主要由下述重量配比的原料制成：(1)、口含片：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1—100 份、崩解剂 0—100 份、填充剂 5—500 份；

其中所述的崩解剂是羟丙纤维素、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、交联羧甲淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、预胶化淀粉中的一种或几种；

所述的填充剂是微晶纤维素、淀粉、可溶性淀粉、甘露醇、糊精、乳糖、山梨醇、蔗糖、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、葡萄糖、木糖醇、磷酸氢钙、硫酸钙中的一种或几种；

(2)、膜剂：克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1—100 份、成膜材料 5—500 份；

其中所述的成膜材料是聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、虫胶、琼脂、海藻酸及其盐、淀粉、预胶化淀粉、糊精、玉米朊、聚乙烯醇缩醛、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、丙烯酸树脂、羟丙甲纤维素、聚乙烯乙醛二乙胺乙酯、壳聚糖、脱乙酰壳聚糖、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、卡波姆中的一种或几种；

(3)、口腔贴片：

克林霉素磷酸酯，以克林霉素计 1—100 份、填充剂 5—500 份、粘附材料 1—100 份；

其中所述的填充剂是微晶纤维素、淀粉、可溶性淀粉、甘露醇、糊精、乳

糖、山梨醇、蔗糖、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、葡萄糖、木糖醇、磷酸氢钙、硫酸钙中的一种或几种。

所述的粘附材料是卡波姆、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或几种。

本发明的制备方法采用下述的工艺步骤：(1)、口含片制备方法采用下述工艺步骤：a、取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与填充剂、矫味剂等混匀，加湿润剂制软材；b、将上述软材过 20 目筛制粒，干燥，用 20 目筛整粒，加入矫嗅剂、助流剂、润滑剂，混合均匀；c、测定上述混合均匀的药物含量，计算片重，压片，即可。(2)、膜剂制备方法采用下述工艺步骤：取克林霉素磷酸酯，加入高分子溶液中溶解，制成膜剂，即可。(3)、口腔贴片制备方法采用下述工艺步骤：取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与填充剂、粘附剂、矫味剂、矫嗅剂、助流剂、润滑剂，混合均匀，测定上述混合均匀的药物含量，计算片重，压片，即可。

本发明的发明构思是生产可用于口腔局部用药的药物制剂。本发明的制剂当放在局部感染部位时，可以逐渐释放药物，渗入到病变部位，并在局部形成药物高浓度，起到抗菌消炎作用。本发明为局部给药治疗口腔感染，与原全身用药制剂比较，起效快，局部浓度高，能有效消除感染，减少不良反应的发生，避免了全身用药既浪费药物同时口腔感染部位浓度低的问题。本发明制剂与普通制剂二者的比较见下表。

	普通制剂	本发明制剂
给药方式	全身给药，注射给药需借助专业人员	局部自行给药
剂量	大	小
起效	慢	快
局部浓度	低	高
治疗效果	差	好
不良反应	多	少

口腔感染包括牙龈炎、牙周炎和冠周炎等牙周病是常见疾患，而厌氧菌感

染是其发病的主要原因之一。该病影响患者的咀嚼及消化功能，且有碍于美观，严重者可伴有全身其它疾病。甲硝唑曾被广泛应用于各种口腔厌氧菌感染性疾病，并取得较好的效果，然而随着时间推移，一些厌氧菌对甲硝唑的耐药性在增加。克林霉素磷酸酯用于口腔感染有良好效果。但这些药口服剂量大，不仅有肝脏的首过效应，还可引起恶心、反酸和食欲下降等消化道不适等副作用。注射剂则使用不便且剂量大。临床上普遍认为局部给药较为合理。目前已上市的治疗口腔炎症的局部用药主要有甲硝唑含漱液等，远远不能满足需要。经分析比较，认为将克林霉素磷酸酯制成口腔局部用药，使药物缓慢释放并直接作用于病变区域，既保证了局部药物浓度，又大大减少了用药量和副作用。口腔感染中的牙髓炎受冷热刺激可引起疼痛，甚至无缘无故地痛，牙髓炎的炎症部位在牙齿中央的牙髓腔，药物要通过细小的根尖孔才能到达。虽然甲硝唑、替硝唑等均具有抗厌氧菌作用，但克林霉素磷酸酯具有一定的脂溶性及渗透性，较易渗入髓腔中，在治疗骨髓炎中具有良好的疗效，对于牙髓炎也具有良好的治疗效果。口含片是常用局部治疗剂型，可以用于治疗溃疡等口腔感染。膜剂携带与使用方便、含量准确；口腔贴片属于比较新的剂型，具有速效和延效作用，可以粘附在感染局部，持续不断的释放药物，保持稳定的药物浓度。

采用上述技术方案所产生的有益效果在于：

- 1、本发明直接在感染局部使用，局部药物浓度高，起效快；
- 2、剂量低，不良反应少；
- 3、本发明最好加有矫味剂，以掩蔽药物不良味道，具有良好口感。

具体实施方式

实施例 1：原料配比：克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) 50kg、羧甲淀粉钠 20kg、甘露醇 200kg、阿司帕坦 10kg、微粉硅胶 5kg、硬脂酸镁 2kg、香精 1kg。

制备方法：取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与甘露醇、阿司帕坦、羧甲淀粉钠混匀，以 5%聚维酮溶液为湿润剂制软材；过 20 目筛制粒，干燥，用 20 目筛整粒，加入微粉硅胶、硬脂酸镁、香精，混匀，测定药物含量，计算片重，

压片，即得。

本口含片具有下列特征：

- 1、口感甜，气芳香。
- 2、溶出度检查：45 分钟溶出度大于 80%。

实施例 2：原料配比：克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) 25kg、微晶纤维素 30kg、山梨醇 50kg、磷酸氢钙 20kg、甜菊素 4kg、微粉硅胶 10kg、硬脂富马酸钠 5kg、滑石粉 2kg。

以上克林霉素磷酸酯口含片的制备方法：取克林霉素磷酸酯、磷酸氢钙分别粉碎，过筛；取原辅料混匀，测定药物含量，计算片重，直接压片，即得。

得到的口含片具有下列特征：

- 1、口感甜，气芳香。
- 2、溶出度检查：45 分钟溶出度大于 80%。

实施例 3—10：

	3	4	5	6	7	8	9	10
克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) (kg)	10	60	5	40	100	80	75	30
羟丙纤维素 (kg)	2	/	/	/	/	/	/	/
羧甲淀粉钠 (kg)	/	/	/	/	/	/	100	/
交联羧甲淀粉钠 (kg)	/	/	/	5	/	/	/	/
羧甲基纤维素钠 (kg)	/	10	/	/	/	/	/	/
交联羧甲基纤维素钠 (kg)	/	/	/	/	/	3	/	/
交联聚维酮 (kg)	/	/	2	/	/	/	/	5
预胶化淀粉 (kg)	/	/	/	/	18	/	/	/
微晶纤维素 (kg)	5	/	/	/	/	/	/	/
淀粉 (kg)	/	/	/	/	400	/	/	/
可溶性淀粉 (kg)	/	25	/	/	/	/	/	/

甘露醇 (kg)	/	/	150	/	/	/	/	/
糊精 (kg)	/	/	/	300	/	/	/	/
乳糖 (kg)	/	/	/	/	/	/	80	/
山梨醇 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	50
蔗糖 (kg)	/	/	/	/	100	/	/	/
麦芽糖糊精 (kg)	/	20	/	/	/	/	/	150
麦芽糖醇 (kg)	40	/	/	/	/	/	/	/
木糖醇 (kg)	/	/	/	30	/	/	/	/
葡萄糖 (kg)	/	/	/	/	/	100	/	/
磷酸氢钙 (kg)	/	/	/	10	/	20	/	/
硫酸钙 (kg)	/	/	30	/	/	/	/	/
阿司帕坦 (kg)	/	/	/	/	/	/	2	/
甜菊苷 (kg)	20	/	/	/	/	/	/	/
蛋白糖 (kg)	/	/	/	/	1	/	/	/
安赛蜜 (kg)	/	/	/	/	/	10	/	6
环拉酸钠 (kg)	/	5	/	/	/	/	/	/
糖精钠 (kg)	/	/	3	/	/	/	/	/
薄荷醇 (kg)	/	40	/		/	/	4	/
清凉醇 (kg)	/	/	5	/	/	10	/	3
橙汁香精 (kg)	2	/	10	/	/	/	/	/
柚子香精 (kg)	/	/	/	5	/	/	/	6
苦杏仁香精 (kg)	/	/	3	/	10	/	/	/
巧克力香精 (kg)	/	/	/	2	/	6	/	/
微粉硅胶 (kg)	40	/	2	7	20	30	15	/
硬脂酸镁 (kg)	0.2	/	/	20	10	/	/	/

聚乙二醇 (kg)	/	1	/	/	/	6	40	/
硬脂富马酸钠 (kg)	/	3	2	/	/	/	/	10
滑石粉 (kg)	1	/	/	/	/	/	/	2

上述实施例 3—10 的制备方法为：(1)、取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与填充剂、矫味剂、崩解剂混匀，以水、乙醇或聚维酮水或乙醇溶液或羟丙甲纤维素溶液制软材；

(2)、将上述软材过 16—40 目筛制粒，干燥，用 16 目筛整粒，加入矫味剂、助流剂、润滑剂，混合均匀；

(3)、测定上述混合均匀的药物含量，计算片重，压片，即可。

实施例 11：原料配比：克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) 10kg、聚乙烯醇 82kg、甘油 5kg、二氧化钛 3kg、糖精钠 3kg、依地酸钠 0.2kg、香精 1kg、乙醇 10kg、水 50kg。

制备方法：取聚乙烯醇加水溶解，加入亚硫酸氢钠、依地酸钠、糖精钠、克林霉素磷酸酯溶解，加入甘油、乙醇、二氧化钛、香精混匀，制膜，干燥、测定药物含量，分膜，即得。

本膜剂具有下列特征：

- 1、口感甜，气芳香。
- 2、重量差异或含量均匀度：合格。

实施例 12—19：

	12	13	14	15	16	17	18	19
克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) (kg)	5	20	15	40	25	60	50	70
聚乙烯醇 (kg)	30	/	/	/	/	/	/	/
聚乙烯醇缩醛 (kg)	/	/	/	/	/	/	100	/
聚乙烯吡咯烷酮 (kg)	/	/	/	40	/	/	/	/
羧甲基纤维素钠 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	30

乙烯-醋酸乙烯酯共聚物 (kg)	/	90	/	/	/	/	/	/
聚乙烯乙醛二乙胺乙酯 (kg)	/	/	75	/	/	/	/	/
丙烯酸树脂 (kg)	/	/	/	/	60	/	/	/
羟丙甲纤维素 (kg)	/	/	/	/	/	250	/	/
明胶 (kg)	/	/	/	/	/	/	400	/
阿拉伯胶 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
预胶化淀粉 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
虫胶 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
卡波姆 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
淀粉 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
虫胶 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
琼脂 (kg)								
海藻酸及其盐 (kg)								
玉米朊 (kg)								
壳聚糖 (kg)								
脱乙酰壳聚糖 (kg)								
聚乙二醇 (kg)								
羧甲基纤维素钠 (kg)								
甘露醇 (kg)	/	/	150	/	/	250	/	/
乳糖 (kg)	/	/	/	/	/	/	80	/
山梨醇 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
蔗糖 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
葡萄糖 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
阿司帕坦 (kg)	/	/	/	4	/	/	0.2	/
甜菊苷 (kg)	20	/	/	/	/	/	/	/

蛋白糖 (kg)	/	/	/	/	1	/	/	/
安赛蜜 (kg)	/	/	/	/	/	10	/	6
环拉酸钠 (kg)	/	5	/	/	/	/	/	/
糖精钠 (kg)	/	/	3	/	/	/	/	/
薄荷醇 (kg)	/	40	/		/	/	20	/
清凉醇 (kg)	/	/	5	/	/	10	/	3
橙汁香精 (kg)	2	/	10	/	/	/	/	/
柚子香精 (kg)	/	/	/	5	/	/	/	6
苦杏仁香精 (kg)	/	/	3	/	10	/	/	/
巧克力香精 (kg)	/	/	/	2	/	6	/	/
二氧化钛 (kg)	/	3	/	5	/	/	/	/
富马酸及其盐 (kg)	4	/	/	/	6	/	/	/
酒石酸及其盐 (kg)	/	/	/	/	/	/	15	/
枸橼酸及其盐 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	20
依地酸及其盐 (kg)	/	0.5	/	/	/	1	/	/
甘油 (kg)	4	10	8	50	25	18	33	80
吐温 (kg)	/	/	5	/	/	/	/	/
司盘 (kg)	/	10	/	/	/	/	/	/
月桂氮卓酮 (kg)	/	/	/	5	/	/	/	/
十二烷基硫酸钠 (kg)	/	/	/	/	/	/	1	/

实施例 20—27:

	20	21	22	23	24	25	26	27
克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) (kg)	100	32	65	8	16	42	90	37

聚乙烯醇 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
聚乙烯醇缩醛 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
聚乙烯吡咯烷酮 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
羧甲基纤维素钠 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
乙烯-醋酸乙烯酯共聚物 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
聚乙烯乙醛二乙胺乙酯 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
丙烯酸树脂 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
羟丙甲纤维素 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
明胶 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
阿拉伯胶 (kg)	88	/	/	/	/	/	/	/
预胶化淀粉 (kg)	/	64	/	/	/	/	/	/
虫胶 (kg)	/	/	330	/	/	/	/	/
卡波姆 (kg)	/	/	/	50	/	/	/	/
淀粉 (kg)	/	/	/	/	140	/	/	/
琼脂 (kg)	/	/	/	/	/	58	/	/
海藻酸及其盐钠 (kg)	/	/	/	/	/	/	50	/
玉米朊 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	350
壳聚糖 (kg)	12	/	/	/	/	/	/	/
脱乙酰壳聚糖 (kg)	/	/	/	/	/	300	/	/
聚乙二醇 (kg)	/	100	/	/	/	/	/	/
羧甲基纤维素钠 (kg)	/	/	/	/	80	/	/	/
甘露醇 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
乳糖 (kg)	/	/	/	/	/	/		/
山梨醇 (kg)	/	/	40	/	/	/	/	/
蔗糖 (kg)	/	/	/	35	/	/	/	/

葡萄糖 (kg)	/	/	/	/	20	/	/	/
阿司帕坦 (kg)	/	/	/	5	/	15	/	/
甜菊苷 (kg)	15	/	/	/	/	/	12	/
蛋白糖 (kg)	/	8	/	/	1	/	/	/
安赛蜜 (kg)	/	/	15	/	/	/	/	7
环拉酸钠 (kg)	/	/	/	/	1	/	/	/
糖精钠 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	/
薄荷醇 (kg)	/	3	/		/	/	6	/
清凉醇 (kg)	/	/	/	/	/	1	/	/
橙汁香精 (kg)	5	3	/	/	/	/	/	/
柚子香精 (kg)	/	/	/	5	/	/	2	/
苦杏仁香精 (kg)	/	/	/	/	3	/	/	/
巧克力香精 (kg)	/	/	7	/	/	5	/	/
二氧化钛 (kg)	6	/	/	/	/	/	10	/
富马酸及其盐 (kg)	4	/	/	/	6	/	/	/
酒石酸及其盐 (kg)	/	10	/	/	/	/	15	/
枸橼酸及其盐 (kg)	/	/	/	/	/	3	/	5
依地酸及其盐 (kg)	/	/	/	0.3	/	/	/	/
甘油 (kg)	/	5	/	/	12	/	/	16
吐温 (kg)	8	/	/	/	/	/	/	/
司盘 (kg)	/	/	14	/	/	/	/	/
月桂氮卓酮 (kg)	/	/	/	5	/	/	2	/
十二烷基硫酸钠 (kg)	/	/	/	/	/	3	/	/

上述实施例 12—27 的制备方法为：取成膜材料加水溶解，加入稳定剂、矫味剂、克林霉素磷酸酯溶解或混匀，加入增塑剂、香精等混匀，制膜，干燥、

测定药物含量，分膜，即得。

本膜剂具有下列特征：

- 1、口感甜，气芳香。
- 2、重量差异或含量均匀度：合格。

实施例 28：原料配比：克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) 30kg、羟丙甲纤维素 43kg、十二烷基硫酸钠 1kg、木糖醇 80kg、安赛蜜 8kg、硬脂酸镁 1kg。

以上克林霉素磷酸酯口腔贴片的制备方法：取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，加木糖醇、羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、安赛蜜混匀，加羟丙甲纤维素溶液制软材，过 18 目筛制粒，干燥，整粒，加硬脂酸镁混匀，测定药物含量，计算片重，压片，即得。

得到的口腔贴片具有下列特征：

- 1、口感甜，气芳香。
- 2、溶出度检查：60 分钟溶出度大于 60%。

实施例 29：原料配比：克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) 100kg、羟丙甲纤维素 100kg、十二烷基硫酸钠 2kg、乳糖 50kg、阿斯帕坦 15kg、硬脂酸镁 3kg。

以上克林霉素磷酸酯口腔贴片的制备方法：取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，加乳糖、羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、阿斯帕坦混匀，加羟丙甲纤维素溶液制软材，过 18 目筛制粒，干燥，整粒，加硬脂酸镁混匀，测定药物含量，计算片重，压片，即得。

得到的口腔贴片具有下列特征：

- 1、口感甜，气芳香。
- 2、释放度检查：1 小时释放 20—40%，2 小时 35—60%，4 小时 50—80%，8 小时大于 80%。

实施例 30：原料配比：片芯：克林霉素磷酸酯(以克林霉素计) 40kg、淀粉 30kg、微晶纤维素 20kg、乳糖 20kg、交联聚维酮 5kg、吐温 80 3kg、阿斯帕坦 10kg、硬脂酸镁 3kg；衣层：乙基纤维素 8kg、羟丙甲纤维素 4kg、二氧化钛 1kg、

滑石粉 0.1kg

以上克林霉素磷酸酯口腔贴片的制备方法：取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，加乳糖、淀粉、微晶纤维素、交联聚维酮、阿斯帕坦硬脂酸镁混匀，测定药物含量，计算片重，压片，作为片芯。衣层混匀，二次压片，留下一面不覆盖衣层，或采用包衣方式形成同样的覆盖层。

1、口感甜，气芳香。

2、溶出度检查：45 分钟溶出 80%以上。

本口腔贴片衣层可粘附在患处，并形成膜层，阻止药物外渗；片芯迅速崩解，快速形成局部高浓度，并不断渗入患处。

实施例 31—32：

	31	32	33	34	35	36	37	38
克林霉素磷酸酯 (以克林霉素计) (kg)	15	50	6	95	36	48	22	65
预胶化淀粉 (kg)	/	/	/	/	100	/	/	/
微晶纤维素 (kg)	/	/	40	/	/	/	/	/
淀粉 (kg)	/	/	/	/	/	60	/	/
可溶性淀粉 (kg)	/	/	/	120	/	/	/	/
甘露醇 (kg)	/	150	/	/	/	/	/	/
糊精 (kg)	/	/	/	/	/	20	/	40
乳糖 (kg)	/	/	55	/	/	/	/	/
山梨醇 (kg)	/	/	/	/	/	/	120	/
蔗糖 (kg)	90	/	/	/	/	/	/	/
麦芽糖糊精 (kg)	60	/	/	/	/	/	/	/
麦芽糖醇 (kg)	/	/	/	/	40	/	/	/
木糖醇 (kg)	/	/	/	50	/	/	/	/

葡萄糖 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	80
磷酸氢钙 (kg)	/	30	/	/	/	/	15	/
硫酸钙 (kg)	/	/	20	/	/	/	/	/
卡波姆 (kg)	20	/	/	/	10	/	/	/
羧甲纤维素钠 (kg)	/	15	/	/	/	37	/	50
羟丙甲纤维素 (kg)	/	/	33	/	5	/	90	/
阿司帕坦 (kg)	/	/	/	/	10	/	/	/
甜菊苷 (kg)	/	8	/	20	/	/	/	/
蛋白糖 (kg)	/	/	/	/	2	/	13	15
安赛蜜 (kg)	6	/	/	/	/	10	/	/
环拉酸钠 (kg)	/	/	/	/	2	/	/	/
糖精钠 (kg)	/	/	3	/	/	/	/	/
薄荷醇 (kg)	/	5	/		/	/	20	/
清凉醇 (kg)	1	/	5	/	7	/	/	/
橙汁香精 (kg)	/	/	/	8	/	/	/	/
柚子香精 (kg)	/	/	5	/	/	10	/	/
苦杏仁香精 (kg)	/	/	/	/	/	/	/	4
巧克力香精 (kg)	/	/	/	5	/	/	/	/
微粉硅胶 (kg)	10	/	2	7	20	30	15	/
硬脂酸镁 (kg)	5	4	/	/	3	/	5	6
聚乙二醇 (kg)	/	4	3	/	/	6	5	/
硬脂富马酸钠 (kg)	/	4	/	5	/	/	/	/
滑石粉 (kg)	/	/	1	/	1.5	/	/	2

上述实施例 31—38 的制备方法为：取克林霉素磷酸酯粉碎，过筛，与其他辅料混匀，测定上述混合均匀的药物含量，计算片重，压片，即可。

本发明药物制剂根据剂型的不同分别按不同的质量标准检查。(1) 口含片：

要求口感好；外观光洁；溶出度按 2005 年版《中国药典》二部附录检查，45 分钟溶出不得低于 75%。（2）膜剂：完整光洁、厚度一致，重量差异、含量均匀度合格。（3）口腔贴片：按压于患处数秒，即可粘附于患处。溶出度或释放度按 2005 年版《中国药典》二部附录检查，速释型根据需要 45 分钟溶出不得低于 80%或 60 分钟溶出不得低于 60%，缓释型则在 12 小时内释药完全。经检测本发明达到上述要求的比例为 100%。

克林霉素磷酸酯对高温、光照不稳定。对本发明进行了光照、高温、高湿的影响因素试验，即将样品分别置于光照 4500Lx、高温 60℃、相对湿度分别为 92.5%、75%的环境中 10 天，对 0 天、5 天、10 天样品进行检测，对其性状、有关物质、溶出度活释放度、含量等测定数据进行比较。结果在光照和高温条件下，样品放置 5 天、10 天检测结果与 0 天比较，性状、溶出度活释放度、含量没有明显变化，光照下有关物质明显增加，高温下也有增加；相对湿度 92.5%、75%的环境中放置 5 天，均不能保持原有性状。本发明的制剂需要在干燥、阴凉处密封保存。

本制剂还可制成口含片、咀嚼片、口腔崩解片等常用药物制剂形式。本制剂可在口腔中缓慢崩解和溶解，可在局部形成高的药物浓度，有效治疗口腔感染，对牙髓感染效果尤佳。