

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610135439.0

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 18 日

[11] 公开号 CN 100998576A

[22] 申请日 2006.12.31

[21] 申请号 200610135439.0

[30] 优先权

[32] 2006.1.9 [33] CN [31] 200610010618.1

[71] 申请人 蔡传英

地址 660051 云南省昆明市人民东路东栗巷 4 号

[72] 发明人 蔡传英

[74] 专利代理机构 昆明正原专利代理有限责任公司
代理人 赵 云

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

黄芩甙锌药物制剂

[57] 摘要

黄芩甙锌药物制剂。本发明属于抑制及杀灭黏膜、皮肤上的细菌，抗炎症，修复黏膜组织的药物剂型，特别是黄芩甙锌药物的制剂。本发明的药物制剂是在黄芩甙锌药物中添加进粘性成膜材料，制备而成的膜剂型，制剂中各组分所占的重量份数为：粘性成膜材料 9~20 份、甘油 1.2~4.5 份、吐温-80 1.5~4.0 份、黄芩甙锌 1.0~3.0 份。本发明疗效显著，使用安全，与黏膜的粘附力强，可充分发挥对黏膜出血、炎症、溃疡的治疗作用。

1、一种黄芩甙锌药物的制剂，其特征在于，添加有粘性成膜材料的黄芩甙锌药物为膜剂型。

2、一种黄芩甙锌药物的制剂，其特征在于，各组分所占的重量份数为：

粘性成膜材料	9~20 份
甘油	1.2~4.5 份
吐温—80	1.5~4.0 份
黄芩甙锌	1.0~3.0 份

3、按权利要求 2 所述的黄芩甙锌药物的制剂，其特征在于，采用的天然粘性成膜材料为，明胶、阿拉伯胶、虫胶、琼脂、海藻酸钠、淀粉、玉米朊的任一种；合成高分子化合物粘性成膜材料有，聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠的任一种。

4、按权利要求 3 所述的黄芩甙锌药物的制剂，其特征在于，药物膜制剂的厚度为 0.3~1.0mm。

黄芩甙锌药物制剂

技术领域

本发明属于抑制及杀灭黏膜、皮肤上的细菌，抗炎症，修复黏膜组织的药物剂型，特别是黄芩甙锌药物的膜制剂。

背景技术

口腔黏膜溃疡、鼻黏膜溃疡、溃疡性结肠炎、直肠炎及慢性咽炎是常见多发病。据调查，现中国有育龄妇女3亿多，其中有60~70%的人（农村）患阴道炎、子宫颈炎，城市也有45~50%之多，患病人数达约2亿，这是一个庞大的群体。妇女生殖道的健康很重要，它牵涉到一个民族的兴旺与否。但上述黏膜疾病的治疗目前主要采用一些抗菌消炎药物如华素片、聚维酮碘、克霉唑等，治愈率低。究其原因，除与药物本身仅有抗菌作用，生物利用度不高有关外，药物剂型也是一个很重要的原因。传统黏膜给药的剂型不能使药物专门作用于病变部位，药物在病变部位滞留时间很短，仅几分钟，药物非常容易流失，大部分药物未发挥作用，因而药物疗效不理想。本发明人曾采用自己取得的新药黄芩甙锌（专利号：ZL99114810.X），以传统给药的剂型对上述发生在黏膜部位的炎症也进行过治疗及观察，虽然效果比常规的药物明显，但也还不理想，经观察发现，仍然与药物剂型有关。

发明内容

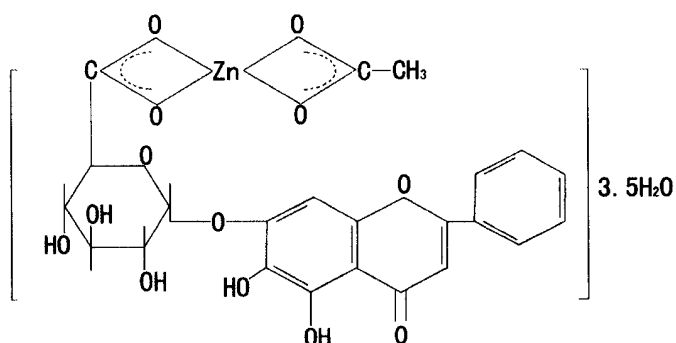
本发明所要解决的技术问题是提供一种黄芩甙锌药物的膜制剂，其疗效显著，使用安全，与黏膜的粘附力强，可充分发挥对多种黏膜疾病的治疗作用。

解决本发明的技术问题所采用的方案是，在黄芩甙锌药物中添加进粘性成膜材料，制备而成的膜剂型。

制剂中各组分所占的重量份数为：

粘性成膜材料	9~20 份
甘油	1.2~4.5 份
吐温—80	1.5~4.0 份
黄芩甙锌	1.0~3.0 份

本发明的黄芩甙锌分子结构式如下：



本膜制剂的粘性成膜材料有天然成膜材料和合成高分子化合物成膜材料两种。天然粘性成膜材料为，明胶、阿拉伯胶、虫胶、琼脂、海藻酸钠、淀粉、玉米朊的任一种；合成高分子化合物粘性成膜材料有，聚乙烯醇（PVA）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟乙基纤维素（HEC）、羧甲基纤维素钠（CMC—Na）的任一种。

为了达到良好的治疗作用，同时药膜又可在患处有较长的滞留时间，药物膜制剂的厚度为 0.3~1.0mm。

本发明的药物由于采用了黄芩贰锌，因此具有很好的抑菌、抗炎、修复创面的作用，且无毒副作用，其试验结果如下：

1、黄芩贰锌的体外抑菌试验

选择妇科及口腔内常见致病菌进行抑菌试验。以聚维酮碘为对照，其试验结果如下：

抑菌最小浓度（MIC: mg/ml）

	金葡菌	变形杆菌	绿脓杆菌	大肠杆菌	白色念珠菌	乙型链球菌
黄芩贰锌	0.63	5.0	2.5	5.0	1.25	1.25
聚维酮碘	3.1	12.5	12.5	12.5	3.1	6.3
比 值	5	2.5	5	2.5	2.5	5

所以，黄芩贰锌的抑菌作用比碘强 2.5~5 倍。

2、黄芩贰锌的抗炎试验

采用小鼠耳肿试验法，以乙酰水杨酸为对照。

结果：抗炎抑制率（%）

黄芩贰锌 63.0

对照 16.2

由此提示黄芩贰锌的抗炎作用很强。

3、急性毒性试验

结果：30 只小鼠以黄芩贰锌 600mg/kg bw 剂量一次灌胃无任何异常。此剂量相当于人一次用量的 3 万倍。说明黄芩贰锌在临床应用剂量范围内无毒副作用。

4、外伤创面的治疗作用

36 只小鼠随机分成 6 组，将小鼠背上的皮剪去一小块，造成外伤创面，用无菌棉签蘸取适量大肠杆菌、绿脓杆菌等均匀涂布在创面上，用聚维酮碘液治疗的为对照组，黄芩贰锌治疗的为治疗组，记录创面痊愈的天数结果：治疗组优于对照组，治疗组比对照组提前 4 天痊愈，提示了黄芩贰锌有很好的修复黏膜组织的作用。

本发明选择粘性成膜材料作为药物的载体，可以与黏膜或皮肤紧密接触，

黏膜上的粘液层使膜表面产生润湿、膨胀，结果增大了药膜与黏膜间的生物粘附力，增加药膜在黏膜上的滞留时间，可保持3天不移位，这便可较长时间定位释放药物，有效延长药物的作用时间，提高病变部位表面浓度，从而产生最佳治疗效果，也就完全克服了传统黏膜给药的缺点。

具体实施方式

实施例1

按重量份数准备以下制剂原料：

海藻酸钠	18 份
甘油	2.4 份
吐温—80	1.5 份
黄芩甙锌	2.0 份

手工操作，在12.6g的海藻酸钠中加入H₂O 100ml~150ml，加热至85℃使海藻酸钠膨胀、分散成胶体溶液，加入甘油，吐温—80及黄芩甙锌，研磨均匀，消泡后转移到平板玻璃板上，用推杆涂成厚度为1.0mm的均匀薄膜，在70℃下干燥，切片，包装，即得黄芩甙锌膜制剂。若用涂膜机制备，照手工操作的制备，在研磨均匀后用机器涂膜。

实施例2

按重量份数准备以下制剂原料：

琼脂	10 份
甘油	1.5 份
吐温—80	3.0 份
黄芩甙锌	1.5 份

手工操作，在14.5g的琼脂中加入H₂O 120ml~150ml，加热至85℃使琼脂膨胀、分散成胶体溶液，加入甘油，吐温—80及黄芩甙锌，研磨均匀，消泡后转移到平板玻璃板上，用推杆涂成厚度为0.7mm的均匀薄膜，在80℃下干燥，切片，包装，即得黄芩甙锌膜制剂。若用涂膜机制备，照手工操作的制备，在研磨均匀后用机器涂膜。

实施例3

按重量份数准备以下制剂原料：

羟乙基纤维素	14 份
甘油	3.0 份
吐温—80	4.0 份
黄芩甙锌	3.0 份

手工操作，在16.0g的羟乙基纤维素（HEC）中加入H₂O 150ml~180ml，

加热至 85℃使羟乙基纤维素（HEC）膨胀、分散成胶体溶液，加入甘油，吐温—80 及黄芩甙锌，研磨均匀，消泡后转移到平板玻璃板上，用推杆涂成厚度为 0.3mm 的均匀薄膜，在 90℃下干燥，切片，包装，即得黄芩甙锌膜制剂。若用涂膜机制备，照手工操作的制备，在研磨均匀后用机器涂膜。

实施例 4

按重量份数准备以下制剂原料：

羟丙基甲基纤维素	18 份
甘油	4.0 份
吐温—80	2.4 份
黄芩甙锌	1.2 份

手工操作，在 13.5g 的羟丙基甲基纤维素（HPMC）中加入 H₂O 120ml~140ml，加热至 85℃使羟丙基甲基纤维素（HPMC）膨胀、分散成胶体溶液，加入甘油，吐温—80 及黄芩甙锌，研磨均匀，消泡后转移到平板玻璃板上，用推杆涂成厚度为 0.5mm 的均匀薄膜，在 90℃下干燥，切片，包装，即得黄芩甙锌膜制剂。若用涂膜机制备，照手工操作的制备，在研磨均匀后用机器涂膜。

黄芩甙锌膜剂用于临床的试验效果

为了证明用上述方法制得的黄芩甙锌制剂（黄芩甙锌的药膜）的疗效，将其用于临床，结果如下：

1、治疗子宫颈糜烂 28 例

病例选择、患者临床表现、疗效评定标准均按全国统一的标准进行。

治疗方法：用药时间选择在两次月经间期进行，由医师每日或隔日用阴道窥器暴露子宫颈糜烂面，棉签擦除白带后，用消毒钳将药膜直接覆盖于糜烂面，药膜随即变软，紧贴宫颈。连续 10 次为一疗程，每次用药均可直接观察宫颈糜烂面的变化情况及药膜在宫颈上的状况。

观察结果：①药膜在宫颈上与黏膜的粘附力很强，经 48 小时后，药膜呈糊状，未移位。说明药膜在治疗部位可长时间停留，充分发挥药物的治疗作用。

②药膜治疗子宫颈糜烂疗效评定（见下表）

糜烂面积	病例数	临床疗效				总有效率（%）
		痊愈（%）	显效（%）	有效（%）	无效（%）	
轻度	10	10（35.7）	0	0	0	
中度	14	6（21.4）	4（14.3）	4（14.3）	0	
重度	4	0	1（3.57）	2（7.1）	1（3.57）	
总计	28	16（57.1）	5（17.85）	6（21.4）	1（3.57）	96.43

由表可知：黄芩甙锌药膜治疗宫颈糜烂疗效较好，其中 1 例无效可能与病

人症状较重，治疗仅一个疗程有关。

③用药后反应：全部病例用药后无特殊不适，用药后白带明显减少，自觉舒适，轻松，无刺激，病人乐意接受。

2、治疗口腔黏膜溃疡 100 例

病例选择：大多数病例为昆明市人民医院职工及部分门诊就诊者，其中男 24 例，女 76 例，共 100 例，年龄在 6~69 岁之间，诊断时排除感染性口炎、白斑、扁平苔藓及心、肝、肾等全身疾病。

治疗方法：将药膜直接贴于患处表面，药膜立即软化成糊状，与黏膜粘附力很强，2~3 小时未移位。一日可贴 4~6 次。以洗必泰膜为对照。

疗效评定标准：①痊愈：用药后疼痛明显减轻，1~2 天内溃疡愈合。

②显效：用药后疼痛减轻，3~4 天内溃疡愈合。

③有效：用药后疼痛减轻，5 天内溃疡愈合。

④无效：用药后溃疡愈合时间为 6~7 天。

观察结果：（见下表）

病名	病例数	临床疗效			总有效率 (%)
		痊愈、显效(%)	有效(%)	无效(%)	
复发性口疮	68	54 (54%)	8 (8%)	6 (6%)	
创伤性溃疡	24	20 (20%)	4 (4%)		
黏膜血泡	8	6 (6%)	2 (2%)		
总计	100	80 (80%)	14 (14%)	6 (6%)	(94%)

由表可知：黄芩甙锌药膜治疗口腔溃疡总有效率 94%，痊愈、显效率为 80%，治疗效果很好。用市售洗必泰膜作对照，共计 30 例，无 1 例在 3 天内溃疡面完全愈合，平均需 5~6 天。黄芩甙锌药膜疗效优于对照。

自 1995 年开始将黄芩甙锌药膜用于口腔黏膜溃疡的治疗已 10 年，治疗病例已千余人，无一例发生过敏及其它毒副作用。证明了黄芩甙锌药膜不仅疗效好，而非常安全，且无味无刺激性，病人容易接受。

3、治疗阴道炎 30 例，总有效率 100%，其中老年性阴道炎 15 例，12 例痊愈，3 例显效，念珠菌感染的阴道炎 15 例全部痊愈。以聚维酮碘栓为对照，其总有效率 80%，且在用药过程中刺激性大，致使部分病人不能坚持用药。而黄芩甙锌药膜无刺激性，且有清凉感，病人乐意使用。

4、治疗鼻黏膜出血，溃疡 50 例，总的疗效率 92%。

5、治疗慢性咽炎 40 例，以口含黄芩甙锌药膜给药，4~5 小时药膜不移位，不消失，疗效好，全部病例慢性咽炎的症状均有很大改善，因药膜可修复咽部被损伤的黏膜。

总之，从以上临床观察证明：对于黄芩甙锌药膜只要是关于黏膜组织的炎

症，出血和溃疡方面的疾病均有显效且未见不良反应，这提示了黄芩甙锌药膜不仅有抗菌、消炎作用，且有修复黏膜、组织的作用。

黄芩甙锌膜剂的特点

1、克服了传统黏膜给药剂型的缺点（其他都是栓剂或片剂）

传统黏膜给药的剂型如含片、溶液虽能快速起效，但由于人的不自觉吞咽动作使药物迅速从口腔消失，药物不能充分发挥作用，又如泡腾片，乳剂及栓剂用于阴道黏膜，使用后易于泄露，药物在作用部位滞留时间短，不能较长时间定位释放药物。故传统黏膜给药剂型疗效不理想。

本发明的黄芩甙锌膜剂是利用辅料可成膜的性质做成膜的形式黏膜给药的剂型，由临床试验结果可知，其制剂可用于治疗溃疡性结肠炎、直肠炎、口腔黏膜、阴道黏膜、鼻黏膜及咽部黏膜的炎症、溃疡、出血。通过将药膜特定地粘附于黏膜病变部位使膜与黏膜间紧密接触，由于膜表面的润湿、膨胀作用增大了药膜与黏膜间的生物粘附力，增加药膜在黏膜上的滞留时间。与阴道黏膜粘附3天没有移位，与口腔黏膜粘附3~4小时不移位，这便可较长时间定位释放药物，有效延长药物的作用时间，提高病变部位表面浓度，从而产生最佳治疗效果。这就完全克服了传统黏膜给药的缺点。

2、黄芩甙锌的膜制剂具有很高的安全性

评价一个制剂的标准：安全性、有效性及稳定性。

①黄芩甙锌的毒性试验及临床观察均说明了：黄芩甙锌在现用剂量范围内无毒。

②黄芩甙锌制剂所用辅料：

各种成膜材料都经过数年的长期毒性试验证明：使用剂量范围内无毒，符合国家食品法规规定的每日可摄入量，本黄芩甙锌膜制剂1日仅用40~100mg，所以是极其安全的。

甘油：国家食品法规允许在食品加工中做溶剂使用。小鼠经口 LD_{50} 为3.1g/kg。

吐温—80：国家食品法规允许在雪糕、冰淇淋中使用，最大使用量1g/kg，牛乳中最大使用量1.5g/kg。

所以，本发明黄芩甙锌制剂，由临床观察试验可知，其治疗有效率高达90%以上。制剂所用辅料均是国家食品法规中允许使用的添加剂。临床应用该制剂已十年，从未发现过敏等副作用。黄芩甙锌制剂不仅疗效好，安全性也很高。

黄芩甙锌制剂的稳定性极好，将制得的膜剂室温放置5~6年，其外观颜色、膜的强度、韧性及疗效均未改变。