



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101190177 B

(45) 授权公告日 2010.09.01

(21) 申请号 200610118765.0

(22) 申请日 2006.11.24

(73) 专利权人 上海医药工业研究院  
地址 200040 上海市北京西路 1320 号

(72) 发明人 马晋隆 陈志明

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司  
31002

代理人 薛琦

(56) 对比文件

CN 1266369 A, 2000.09.13, 全文.

CN 1389200 A, 2003.01.08, 全文.

US 5081158 A, 1992.01.14, 全文.

US 5906814 A, 1999.05.25, 全文.

审查员 姚张欢

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物,其包括如下重量百分比的组分:羟烷基纤维素 0.5~7%,酯化剂 1~10%,交联剂 0.5~5%,溶媒 75~90%和醋酸地塞米松 0.01~3%;其中,该交联剂为饱和脂肪多元醇或醇酸,其化学通式为  $C_nH_{2n+2-m-1}(OH)_m(COOH)_1$ ,该 n、m、1 为整数,  $n \geq m \geq 2, 1 \geq 0, m+1$  为 4~8,  $n+1$  为 4~8。本发明的地塞米松局部成膜凝胶组合物用于治疗口腔/皮肤溃疡,其涂敷在溃疡表面时会形成一层光滑、坚韧、耐磨、持久的疏水保护膜,醋酸地塞米松能透过膜释放到溃疡表面,促进溃疡痊愈;所形成的膜可在口腔粘膜表面有效保留 5 个小时左右,能屏蔽外界对溃疡的刺激,且在口腔内无异物感;在皮肤表面有效保留 7 个小时以上,且黏附持久的特点。

CN 101190177 B

1. 一种醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物,其特征在于包括如下重量百分比的组分:羟烷基纤维素 0.5%~7%,酯化剂 1%~10%,交联剂 0.5%~5%,溶媒 75%~90%和醋酸地塞米松 0.01%~3%;其中,该酯化剂为有机羧酸,该溶媒为可挥发掉的醇溶剂,该交联剂为饱和脂肪多元醇或醇酸,该饱和脂肪多元醇或醇酸的化学通式为  $C_nH_{2n+2-m-1}(OH)_m(COOH)_l$ ,该 n、m、l 为整数,  $n \geq m \geq 2$ ,  $l \geq 0$ , m+1 为 4~8, n+1 为 4~8。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于该有机羧酸为水杨酸、单宁酸或它们的混合物,该可挥发掉的醇溶剂为乙醇或乙醇与水的混合物,该羟烷基纤维素是羟丙基纤维素。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于该羟烷基纤维素 2%~5%,酯化剂 3%~8%,交联剂 1%~3%,溶媒 85%~90%,醋酸地塞米松 0.05%~0.5%。

4. 根据权利要求 1~3 任一项所述的组合物,其特征在于还包括 0.5%~5%的增强剂,该增强剂为乙基纤维素和 / 或醋酸纤维素。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物,其特征在于还包括 2%~3%的增强剂。

6. 根据权利要求 1~3 任一项所述的组合物,其特征在于该上式中 n+1 不超过 6。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物,其特征在于该  $n = m = l = 2$ 。

8. 根据权利要求 7 所述的组合物,其特征在于该饱和脂肪多元醇或醇酸为酒石酸。

9. 根据权利要求 6 所述的组合物,其特征在于该  $n = m$  为 5~6。

10. 根据权利要求 9 所述的组合物,其特征在于该饱和脂肪多元醇或醇酸为木糖醇、甘露醇或山梨醇。

11. 根据权利要求 1~3 任一项所述的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物在制备用于治疗口腔或皮肤溃疡的药物中的应用。

## 醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物及其在治疗口腔、皮肤溃疡或皮肤湿疹等疾病中的应用。

### 背景技术

[0002] 口腔粘膜 / 皮肤溃疡, 或皮肤湿疹等是人们日常生活中经常遇见的常见病。临床上用于治疗口腔粘膜 / 皮肤溃疡或皮肤湿疹的局部用药物制剂通常为糊剂、含漱液、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂等, 当以上这些制剂在口腔粘膜或皮肤进行局部治疗时, 由于治疗部位和周围组织的正常活动, 如摩擦, 体液、唾液的分泌和冲洗会使这些药剂溶解和 / 或溶蚀, 移位、脱落, 药剂与治疗部位保持时间较短, 在口腔粘膜的滞留时间一般不会超过 15 分钟, 在皮肤表面不会超过 30 分钟, 使得疗效明显降低。

[0003] 人们已研究了一些可在皮肤或潮湿的粘膜表面, 如口腔粘膜表面形成一层黏附性膜的局部成膜凝胶组合物 (成膜凝胶剂), 通常又可称这类凝胶组合物为生物黏附性成膜凝胶组合物。这类载药的局部成膜凝胶组合物形成膜黏附于机体局部, 可提供一种持续释放药物的载体, 从而提高疗效。有关这些成膜凝胶组合物的例子已被 Rencher (USP5192802、5314915)、Tinnell (USP4381296 和 4285934)、Promerantz (USP5081158)、Epstein (USP5906814)、Tapolsky (USP6103266) 公开。

[0004] 醋酸地塞米松 (Dexamethasone Acetate) 属于肾上腺皮质激素类药, 又名氟美松、德萨美松等, 具有较强的抗炎和抗过敏作用。其局部制剂尤其适用于口腔 / 皮肤溃疡、皮肤湿疹、接触性皮炎、神经性皮炎等由于过敏等免疫因素引起的机体局部非菌性炎症或病症。目前市场上, 局部用醋酸地塞米松的剂型软膏剂、糊剂等。

[0005] 人们已研究了一些含有地塞米松的生物黏附性局部成膜凝胶组合物, 特别适用于治疗粘膜或皮肤组织的疾病或损伤。其中一类局部成膜凝胶组合物通常是用羟烷基纤维素与酯化剂反应形成羟烷基纤维素酯, 再通过交联剂交联, 形成可生物黏附的成膜凝胶。由于所采用交联剂的结构和性质的不同, 这类成膜凝胶组合物所形成黏附膜的物理性能如柔韧性、黏附性、抗磨损以及膜在患处的维持时间差异很大。USP 5081158 公开的局部成膜凝胶组合物由以下组分组成: 1) 羟丙基纤维素; 2) 无毒易挥发溶剂, 如乙醇; 3) 酯化剂, 如水杨酸和单宁酸 (又称丹宁酸、鞣酸); 4) 交联剂, 如硼酸; 5) 药物, 如地塞米松等。水杨酸和单宁酸作为酯化剂可与羟丙基纤维素上的羟基发生酯化反应形成羟丙基纤维素酯, 羟丙基纤维素酯与硼酸交联后可产生以下效果: ①若不加交联剂会形成二层膜, 加了交联剂后可将这二层膜结合在一起; ②交联后可形成较为坚韧、结实的膜。据 USP 5906814 的报道以及我们对 USP 5081158 实施例的研究, 发现用硼酸作交联剂所形成的膜比较厚而且脆弱, 当应用到患处后会被体液或唾液溶蚀而引起膜破裂、脱落, 其在口腔粘膜上的滞留时间只有 4 ~ 5 个小时。USP 5906814 认为造成这种现象的原因可能与硼酸的结构性质有关, 硼酸上的三个羟基可与羟丙基纤维素酯上的三个位点交联, 由于硼酸上的三个羟基间距很近, 所交联的三个位点只是被硼原子的空隙所分开, 结果导致交联后的产物被紧紧地束缚在一

起,形成了刚性、脆弱的不透明膜。而且,硼酸对很多个体的皮肤和粘膜有刺激性。

[0006] USP 5906814 公开了另一种局部成膜凝胶组合物,与 USP 5081158 的不同之处在于将月桂酸单甘酯取代硼酸作为交联剂,其他的组分基本保持不变。当羟丙基纤维素与酯化剂反应形成羟丙基纤维素酯后,用月桂酸单甘油酯交联后能形成较为柔韧的膜,可改善 USP5081158 膜的脆性。但我们发现用月桂酸单甘酯作交联剂制成的局部成膜凝胶组合物,其膜的柔韧性虽有所增强,但黏附在机体组织或粘膜上的时间则比较短,如在口腔粘膜上形成的膜易被体液或唾液溶蚀/溶解,使得膜过早地破裂、脱落,以致消失,其在口腔粘膜上的有效滞留时间只有 3~4 个小时。

[0007] 因此,如采用上述现有成膜凝胶组组合物的技术制备醋酸地塞米松局部成膜凝胶,会使药剂与患处的保持时间较短,治疗效果较低,故现尚未见醋酸地塞米松局部成膜凝胶剂商品上市销售。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的旨在解决上述现有技术中的问题,提供一种柔韧性、黏附性、抗磨损性更好以及作用时间更长的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物。

[0009] 本发明的上述目的通过下列技术方案来实现:本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物包括羟烷基纤维素、酯化剂、交联剂、溶媒和醋酸地塞米松,其中,该交联剂为饱和脂肪多元醇或醇酸,该饱和脂肪多元醇或醇酸的化学通式为  $C_nH_{2n+2-m-1}(OH)_m(COOH)_1$ , 该  $n$ 、 $m$ 、 $1$  为整数,  $n \geq m \geq 2$ ,  $1 \geq 0$ ,  $m+1$  为 4~8,  $n+1$  为 4~8。

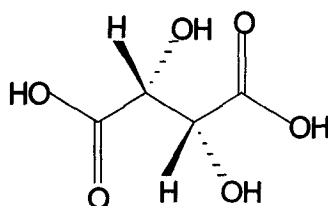
[0010] 本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物中各组分的含量均可参照现有局部成膜凝胶组合物技术,如上述美国专利 USP5081158 和 USP5906814 公开的组分含量,但是本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物可较佳地选用如下重量百分比的含量:羟烷基纤维素优选 0.5%~7%,更优选 2%~5%;酯化剂优选 1%~10%,更优选 3%~8%;交联剂优选 0.5%~5%,更优选 1%~3%;醋酸地塞米松则取治疗有效量,应根据具体的待治病情、接受治疗的病人的年龄和生理状况、病情严重程度、疗程长短及药用部位等因素而确定,优选 0.01%~3%,更优选 0.05%~0.5%;而溶媒可为 75%~90%,实际操作时溶媒补足至 100%即可,通常为 85%~90%。

[0011] 其中,本发明的醋酸地塞米松成膜凝胶组合物还可以包括 0.5%~5% 的增强剂,更佳地为 2%~3% 的增强剂。

[0012] 在本发明的一较佳实施例的化学式中,  $n+1$  较佳地不超过 6,相应地  $m+1$  通常也不超过 6,即可为  $C_4 \sim C_6$  饱和脂肪多元醇,如日常所用的一些糖醇;或含有二个以上羟基,且羟基和羧基数为 4~6 的  $C_4 \sim C_6$  饱和脂肪醇酸。

[0013] 如上式中  $n = 2$ 、 $m = 2$ 、 $1 = 2$ ,如酒石酸,其结构式如下:

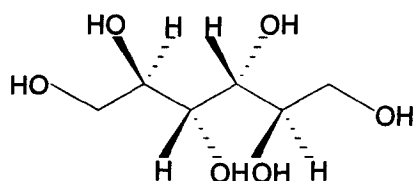
[0014]



[0015] 酒石酸  $C_4H_6O_6$  分子量为 150.09

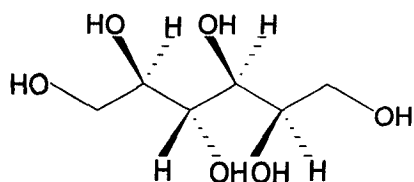
[0016] 本发明另一较佳实施例的分子式中  $n = m$  为 5 ~ 6, 如木糖醇、甘露醇或山梨醇, 其结构式如下:

[0017]



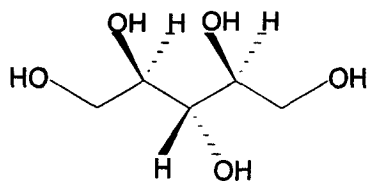
甘露醇

$C_6H_{14}O_6$  分子量为 182.17



山梨醇

$C_6H_{14}O_6$  分子量为 182.17



木糖醇

$C_5H_{12}O_5$  分子量为 152.15

[0018] 本发明饱和脂肪多元醇或醇酸的分子量优选在 122 ~ 250, 更优选 150 ~ 183 之间。

[0019] 本发明所述的羟烷基纤维素是指纤维素主干的支链上至少含有 1 个以上羟基的纤维素, 如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等, 本发明优选羟丙基纤维素。

[0020] 所述的酯化剂为能与羟烷基纤维素支链上的羟基发生酯化反应生成酯的物质, 如有机羧酸, 优选水杨酸、单宁酸或它们的混合物, 最佳地为水杨酸和单宁酸的混合物。水杨酸和单宁酸都能单独地与羟丙基纤维素发生酯化反应, 其中水杨酸除了可与羟烷基纤维素发生酯化反应外, 水杨酸上的羟基还可与交联剂上的羟基以氢键的形式交联。

[0021] 本发明所说的增强剂是指能增加膜的疏水性、耐磨性和 / 或黏附持久性的物质。本发明优选水不溶性的烷基纤维素, 如乙基纤维素、醋酸纤维素、或它们的混合物等。

[0022] 所述的溶媒是指可溶解成膜凝胶组合物中各种组分及其酯化产物和交联产物的溶剂。本发明所用的溶媒可为可挥发掉的醇溶剂, 如乙醇, 或乙醇与水的混合物; 其不但能溶解和承载上述组分并有助于凝胶组合物在使用部位形成膜。

[0023] 当然, 根据需要, 还可在凝胶组合物中加入各种添加剂, 如渗透促进剂: 月桂氮卓酮 (Azone)、薄荷醇、肉豆蔻酸异丙酯等; 如抗氧化剂: 维生素 E、维生素 C、亚硫酸氢钠、硫代硫

酸钠、叔丁基对羟基茴香醚等；螯合剂：乙二胺四乙酸二钠盐、乙二胺四乙酸钙钠盐等；抑菌剂：山梨酸及其盐、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、三氯叔丁醇等；色素： $\beta$ -胡萝卜素、柠檬黄、亮蓝、日落黄、甜菜红等，以及药剂上其它常用的添加剂。

[0024] 总之，除交联剂由本发明的饱和脂肪多元醇或醇酸或其混合物替代外，本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物其余的各组分：如羟烷基纤维素、酯化剂及溶媒等的具体成分或含量均可参照现有技术。

[0025] 本发明采用饱和脂肪多元醇或醇酸或其混合物在成膜凝胶组合物中作为交联剂，具有以下独特的优点：(1) 本发明所用的交联剂分子量较小，较佳地如：木糖醇、甘露醇、山梨醇、酒石酸的分子量在 150 ~ 183 之间，为含有羟基、或含有羟基和羧基总数为 4 ~ 8 个的  $C_4 \sim C_8$  碳烷，由于交联剂可交联的羟基或羧基之间基本无空间位阻，其与羟烷基纤维素酯交联后形成的氢键保持着合适的间距，使形成的膜具有较好的柔韧性。(2) 本发明所用的交联剂为含有至少 4 个羟基的饱和脂肪多元醇，或含有至少 2 个羟基、且羟基与羧基总数至少为 4 的饱和脂肪醇酸，如酒石酸含二个羟基和二羧基，山梨醇、甘露醇及木糖醇均含 5 ~ 6 个羟基，由于这些交联剂具有较多的可交联基团可将多个羟烷基纤维素酯分子有效地交联在一起，形成内部结合力更强、质量更大的网络状复合物，使得整个交联后的产物保持稳定，从而有效地避免了用硼酸或月桂酸单甘酯作为交联剂所产生的上述缺陷。(3) 本发明选用作为交联剂的饱和脂肪多元醇或醇酸，如酒石酸、山梨醇、甘露醇及木糖醇等均为药用辅料或食品添加剂，生物相容性好，原料易得。

[0026] 本发明局部成膜凝胶组合物的制备方法是：将醋酸地塞米松和酯化剂搅拌溶解在适量（能溶解其中溶质）的溶媒中，搅拌下慢慢加入羟烷基纤维素，使之完全溶解 / 溶胀，继续搅拌使形成均匀的凝胶状；然后加入交联剂（需要时可加入增强剂、添加剂），继续搅拌至完全均匀，补充剩余量的溶媒，搅拌均匀，脱气，即得。

[0027] 由于本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物采用了含有羟基、或羟基和羧基总数为 4 ~ 8 个的  $C_4 \sim C_8$  碳烷作为交联剂，还可用水不溶性的烷基纤维素作为增强剂，使得其形成的膜比其它已知局部成膜组合物有更好的坚韧性、耐磨性、持久性和疏水性，其在患处的有效滞留时间更长。醋酸地塞米松成膜凝胶组合物在患处表面形成膜后，醋酸地塞米松由膜内向患处面释放，使患处局部在较长时间内一直维持较高的浓度，从而获得更好的疗效；另外，在溃疡表面形成的膜起到了屏障保护作用，不但能有效地避免或减轻因交谈、喝水、吃饭、磨擦等外界因素刺激溃疡而引起的剧烈疼痛，而且可避免外界对其的感染，从而促进和加快溃疡的痊愈。

[0028] 本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物可采用棉拭或直接用干净的手指将凝胶剂涂敷于皮肤或口腔粘膜的患处上，通过自然干燥或让患者张口正常呼吸 1 分钟，待溶媒挥发后可在患处形成一层光滑、坚韧、耐磨、持久的疏水膜，通常情况下膜可在皮肤表面有效保留 7 个小时以上，不易被汗水或水溶解和 / 或溶蚀，在口腔粘膜表面有效保留 5 个小时以上，所形成的膜能屏蔽外界对溃疡的刺激，减轻疼痛，大大提高患者的生活质量。且本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物对其施用局部无刺激，安全性好。

### 具体实施方式

[0029] 以下实施例用于描述本发明,但不作为对本发明的限制。

[0030] 下列实施例中的各种组分原料均为常规市售产品。其中未特殊说明的百分比均为重量百分比。

[0031] 实施例 1 ~ 14 及对照实施例

[0032] 分别将表 1 中实施例 1 ~ 14 及对照实施例中各用量的醋酸地塞米松(对照实施例中不加醋酸地塞米松)和酯化剂搅拌溶解在可溶解量的溶媒中,搅拌下慢慢加入羟丙基纤维素,使完全溶解/溶胀后,继续搅拌使形成均匀的凝胶状;然后加入交联剂(需要时可加入增强剂),继续搅拌使完全均匀;补充剩余量的溶媒,使达到处方量,搅拌均匀,脱气,分别制得醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物和不含地塞米松的对照成膜凝胶组合物 100 克。

[0033] 实验结果表明醋酸地塞米松成膜凝胶组合物外观呈透亮的黄棕色,能在皮肤/粘膜表面形成一层光滑、坚韧、耐磨、持久的疏水性黏附膜。

[0034] 表 1

[0035]

实 施 例	醋酸 地塞 米松 %	羟丙基 纤维素 %	酯化剂%		交联剂%	增强剂%		溶媒%	
			水杨酸	单宁酸		乙基纤 维素	醋酸纤 维素	纯 水	乙醇
对照		2.5	2.5	5.0	木糖醇 2.0	2.0		7.0	79
1	0.05	2.5	2.5	5.0	木糖醇 2.0	2.0		7.0	78.95
2	0.05	2.5	2.5	5.0	木糖醇 1.5	2.0		5.0	81.45
3	0.05	2.5	4.0	6.0	甘露醇 1.0 酒石酸 1.0	1.5	1.0	3.0	79.95
4	0.5	2.5	2.5	2.5	山梨醇 2.5 酒石酸 0.5	2.0		10	77
5	0.075	2.5	3.0	3.0	木糖醇 3.0 酒石酸 2.0	4.0		12	70.425
6	0.01	2.5	2.5	5.0	甘露醇 1.0 山梨醇 1.0		2.0	8.0	77.99
7	2.0	3.5	5.0	3.0	甘露醇 1.0 木糖醇 1.5	2.5		10	71.5
8	1.5	1.5	2.0	4.0	木糖醇 1.0 山梨醇 0.5	1.5		7.0	81.0
9	0.1	5.0		3.0	木糖醇 3.0	3.0		10	75.9
10	1.0	2.0	3.0	5.0	甘露醇 1.0	2.0		5.0	81.0
11	0.05	7.0	3.0	7.0	山梨醇 5.0	0.5		15	62.45
12	3.0	0.5	1.0		酒石酸 0.5	5.0			90.0
13	0.1	2.5	2.5	5.0	木糖醇 2.0			7.0	80.9
14	1.0	7.0	3.0	7.0	山梨醇 1.0 酒石酸 2.0 木糖醇 1.0			8.0	70

[0036] 效果实施例 1

[0037] 对实施例 1 的醋酸地塞米松成膜凝胶剂进行影响因素和稳定性考察。将样品分别置于光照 (4500Lux)、高温 (40℃) 条件下各 10 天, 加速试验 (30℃、RH 75%) 6 个月和室



温留样 (25℃、RH 60%) 6 个月, 考察其稳定性。结果表明: 其性状、均匀性、药物含量、有关物质等与原始数据比较均无明显变化, 见表 2。

[0038] 表 2

[0039]

	性状	均匀性	含量 (%)	有关物质 (%)
原始	黄棕色半固体凝胶, 具乙醇气味	均匀, 无悬浊物	103.52	0.41
光照	黄棕色半固体凝胶, 具乙醇气味	均匀, 无悬浊物	103.24	0.53
高温	黄棕色半固体凝胶, 具乙醇气味	均匀, 无悬浊物	102.63	0.61
加速试验	黄棕色半固体凝胶, 具乙醇气味	均匀, 无悬浊物	100.15	0.85
室温留样	黄棕色半固体凝胶, 具乙醇气味	均匀, 无悬浊物	102.07	0.64

[0040] 效果实施例 2

[0041] 取实施例 2 ~ 14 制得的醋酸地塞米松成膜凝胶剂; 按美国专利 USP5081158 的实施例 1 方法制备的样品, 简称 USP Gel-A, 配方中加入醋酸地塞米松 (配方 w/w: 醋酸地塞米松 0.05%、羟丙基纤维素 2.5%、水杨酸 2.5%、单宁酸 7%、硼酸 1%、乙醇 86.95%); 按美国专利 USP5906814 的实施例 Gel D 方法制备的样品, 简称 USP Gel-B, 用醋酸地塞米松取代苯佐卡因 (配方 w/w: 地塞米松 0.05%、羟丙基纤维素 1.5%、水杨酸 2.0%、月桂酸单甘酯 5.0%、乙二胺四乙酸二钠盐 0.05%、维生素 E 0.1%、乙醇 91.3% 等) 样品进行体外口腔黏膜黏附性能、溶蚀状况和滞留时间的比较, 以上凝胶剂中均含有醋酸地塞米松, 后两样品作为对照。

[0042] 取 3×4cm 大小、新鲜的 beagle 犬口腔粘膜, 修剪去粘膜内侧的血管和结缔组织, 用生理盐水浸泡、洗涤, 晾干; 将内径 16mm、厚 0.6mm 的模圈置粘膜上, 分别将以上样品涂布到模圈内, 用平板刮平, 于室温下自然干燥成膜后, 取出模圈, 将该粘膜固定在载玻片上。将以上载玻片以 45° 角固定在溶出仪容器的底部, 按中国药典溶出度测定法 (第二法) 操作, 900mL 蒸馏水、转速 200rpm。观察载玻片上膜的情况, 结果见表 3。

[0043] 表 3. 体外黏附性能、溶蚀时间和滞留时间的比较

[0044]

	黏附性能	溶蚀状况	滞留时间
USP Gel-A	光滑、平整、黏附性好	4hr 后膜开始部分溶蚀; 5hr 后逐渐破损; 6hr 膜部分脱落, 8hr 膜以碎片状从粘膜上脱落	6 ~ 8hr

	黏附性能	溶蚀状况	滞留时间
USP Gel-B	光滑、平整、黏附性好	1hr 后膜开始溶蚀 ;3hr 后膜变薄并部分破损 ;4hr 后膜部分脱落、5 小时膜基本消失	4 ~ 5hr
实施例 2	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 3	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 4	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 5	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 6	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 7	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 8	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 9	表面略糙、黏附性好	1hr 后表面有部分固体脱落 ;5hr 后膜变薄,溶液中有少量不溶性的固体,略混,10hr 后,膜仍紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 10	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整 ;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 11	表面粗糙、黏附性好	10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 12	光滑平整、黏附性好	1hr 后表面有部分固体脱落 ;5hr 后膜变薄,溶液中有少量不溶性的固体,略混,10hr 后,膜仍紧紧黏附在粘膜上	> 10hr

	黏附性能	溶蚀状况	滞留时间
实施例 13	光滑平整、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr
实施例 14	表面粗糙、黏附性好	5hr 后略有变薄,但仍保持完整;10hr 后膜仍保持完整,紧紧黏附在粘膜上	> 10hr

[0045] 以上的结果表明:USP Gel-A、USP Gel-B 和本发明的醋酸地塞米松成膜凝胶组合物均能在粘膜上形成一层黏附膜,但 USP Gel-A、USP Gel-B 的膜在水中会被溶蚀、破损。本发明的醋酸地塞米松成膜凝胶组合物形成的膜具有极强的生物黏附性和疏水性,即使在水中放置 10 个小时以上,膜基本保持完整并且仍紧紧黏附在粘膜上。

[0046] 效果实施例 3

[0047] 取实施例 1 制备的醋酸地塞米松成膜凝胶组合物、上述 USP Gel-A、USP Gel-B 的样品进行口腔粘膜黏附性能、溶蚀状况和滞留时间的比较。

[0048] 将 12 名健康的志愿者随机分成 3 组,每组 4 人,用干净纱布擦干口腔颊窝粘膜表面的水分,分别将样品以涂薄层的方式涂在已处理过的口腔粘膜上,张口正常呼吸 1 分钟,3 个样品均能形成一层黏附膜,考察期间志愿者可自由饮水、交谈,滞留时间超过 4 小时者可进餐 1 次。观察膜的黏附性能、溶蚀状况和在粘膜上的滞留时间(以膜面积消失 1/2 以上计),并要求志愿者描述膜在口腔粘膜上的感觉,结果见表 4。

[0049] 表 4. 体内黏附性能、溶蚀现象和滞留时间的比较

[0050]

样品	USP Gel-A	USP Gel-B	醋酸地塞米松成膜凝胶
黏附性能	光滑、平整、黏附性好	光滑、平整、黏附性好	光滑、平整、黏附性好
感觉	无异物感,略感紧绷	无异物感	无异物感
溶蚀状况	2hr 后膜开始溶蚀、破裂;3hr 后膜以碎片状脱落,膜不完整;4hr 时已消失 1/2 左右	1 小时后膜开始溶蚀;2hr 后膜破裂,面积逐渐缩小;3hr 时已消失 1/2 左右	4hr 后开始慢慢溶蚀、变薄,但膜仍完整;5hr 膜的边缘逐渐破损;6hr 时余 1/2 以上
滞留时间	约 4hr	约 3hr	> 6hr

[0051] 试验结果显示,3个样品均能在口腔粘膜表面形成一层黏附膜,USP Ge1-A所形成的膜略感紧绷,可能与该膜柔软性较差有关;USP Ge1-B和醋酸地塞米松成膜凝胶形成的膜均无明显异物感。但USP Ge1-B的膜易被溶解,3小时后已有1/2以上的膜消失;USP Ge1-A好于USP Ge1-B,滞留时间约4hr左右,实施例1的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物无论在溶蚀状况和滞留时间上明显优于其他2个样品。滞留时间的延长使得膜内的药物能持续地释放到患处,提高治疗效果,降低给药次数。

[0052] 效果实施例4

[0053] 用实施例1、13的醋酸地塞米松成膜凝胶剂、上述USP Ge1-A、USP Ge1-B的样品进行大鼠皮肤黏附性能、破损状况和滞留时间的比较。

[0054] 将16只实验大鼠,随机分成4组,每组4只,剪掉大鼠背部的毛并用剃胡刀刮尽表面的细毛,用酒精消毒,干燥后,分别将4个样品以涂薄层的方式涂在已处理过的皮肤上,面积均为9cm<sup>2</sup>,在每个区域内涂以约150mg的样品,4个样品均能在皮肤表面形成一层固体黏附膜。每隔1小时用潮湿的羊毛刷在膜的表面轻轻地来回刷5次,观察膜的黏附性能、破损状况和在皮肤上的滞留时间,结果见表5。

[0055] 表5.

[0056]

样品	黏附性能	溶蚀状况	滞留时间
USP Ge1-A	光滑、平整、黏附性好	5hr后开始破裂、脱落;6hr后膜不规则破碎,不完整;7hr后已基本消失。	约7hr
USP Ge1-B	光滑、平整、黏附性好	3hr后膜破裂、脱落;4hr后膜不规则破碎,不完整;5hr时已基本消失。	约5hr
实施例1	光滑、平整、黏附性好	6hr后开始慢慢变薄,但膜仍完整;约10hr后膜逐渐破损、脱落,12hr已基本消失。	约12hr
实施例13	光滑、平整、黏附性好	6hr后开始慢慢变薄,但膜仍完整;约8hr后膜逐渐破损、脱落,10hr已基本消失	约10hr

[0057] 试验结果显示,4个样品均能在皮肤上形成一层黏附膜。但USP Ge1-B的膜易被溶解,5hr时膜基本消失,USP Ge1-A在7hr时膜基本消失。实施例1的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物所形成的膜比实施例13的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物(不含增强剂)所形成的膜在皮肤表面的滞留时间长,说明实施例1的处方中加入乙基纤维素作为增强剂能延长膜的滞留时间;本发明实施例1、13的醋酸地塞米松局部成膜凝胶组合物形成的膜无论在破损状况和滞留时间上明显优于USP Ge1-A及USP Ge1-B两个对照样品。

[0058] 效果实施例5

[0059] 采用实施例1的成膜凝胶组合物对患有口腔溃疡患者的治疗效果。

[0060] 1. 病例选择:选择8位患有单纯性口腔溃疡的患者,年龄在16~52岁,男女各4位。

[0061] 2. 溃疡面积 :用药前先用圆规测量溃疡直径,并折算成面积,结果见表 6。

[0062] 表 6

[0063]

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	平均
直径 (mm)	9.5	10.2	11.3	8.8	12.4	9.4	12.9	9.8	10.5
面积 (mm <sup>2</sup> )	70.8	81.7	100.2	60.8	120.7	69.4	130.6	75.4	88.7

[0064] 3. 用法用量 :给药前先用干净的纱布吸干溃疡表面的水分,然后用干净的手指蘸取少许实施例 1 凝胶涂敷到溃疡表面,正常呼吸 1 分钟后就形成一层白色的固体粘附膜。每天给药 3 次,每次间隔 6 个小时以上,连续用药 7 天。

[0065] 4. 检测指标及方法 :

[0066] 溃疡愈合时间和溃疡愈合率 :以在溃疡表面被新鲜粘膜完全覆盖作为溃疡愈合时间的确定依据,分别于给药后 3、5、7、10 天,用圆规测量溃疡面积并观察溃疡愈合情况,按下列公式计算 :

[0067] 溃疡愈合面积% = (原始溃疡面积 - 未愈合溃疡面积) / 原始溃疡面积 × 100%

[0068] 5. 结果 :溃疡愈合时间和溃疡愈合面积百分比的结果见表 7。

[0069] 表 7.

[0070]

样品	溃疡愈合时间	不同时间溃疡愈合面积 (%)			
		第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天
实施例 1	10 天	51.5	74.6	94.8*	100**

[0071] \* 治疗 7 天后 5 位患者的溃疡已完全愈合。

[0072] \*\* 编号 3、5、7 的患者在第 7 天分别有 8.5%、13%、15% 的溃疡面未愈合,

[0073] 继续用药至第 10 天后,溃疡全部愈合。

[0074] 效果实施例 6

[0075] 1、观察实施例 1 的醋酸地塞米松局部成膜凝胶剂 (试验样品) 和对照实施例中的成膜凝胶剂 (对样品) 对豚鼠皮肤单次和多次给药后的局部刺激反应。

[0076] 方法 :取豚鼠 12 只,平均分成两组,分别为单次给药组和多次给药组。预先将豚鼠背部的毛修剪干净,用酒精消毒后,在豚鼠预先已标记出的两个区域内分别涂以试验样品和对样品。单次给药组为 0.3g/ 豚鼠 / 天;多次给药组为 0.3g/ 豚鼠 / 天,连续 7 天,分别于末次给药后 24hr 观察涂药部位是否有红肿、充血、渗出、变性或坏死等局部刺激反应。

[0077] 试验结果显示 :施用实施例 1 的醋酸地塞米松局部成膜凝胶剂后,单次和多次给药组的豚鼠的涂药部位均未见有红肿、充血、渗出、变性或坏死等局部刺激反应,且试验组与对照组之间无显著性差异。

[0078] 2、观察实施例 1 的醋酸地塞米松局部成膜凝胶剂 (试验样品) 和对照实施例中的成膜凝胶剂 (对样品) 对家兔口腔粘膜单次和多次给药后的局部刺激反应

[0079] 方法 :取家兔 12 只,平均分成两组,分别为单次给药组和多次给药组。在家兔口腔粘膜两侧分别涂以试验样品和对照样品,单次给药组为 1.2mL/ 家兔 / 天,多次给药组为 1.2mL/ 家兔 / 天,连续 7 天,分别于末次给药后 24hr 观察大体及病理变化。

[0080] 试验结果显示 :单次和多次给药组的全身状况、口腔及口腔粘膜、呼吸道均未见明显的异常,且试验组与对照组之间无显著性差异 ;病理报告显示家兔口腔粘膜上皮均清晰,上皮内及上皮下均无特殊病变可见。试验结果表明实施例 1 的醋酸地塞米松局部成膜凝胶剂和其对照样品对单次或多次给药的家兔口腔粘膜的大体及病理均未见明显的刺激反应。

[0081] 以上试验表明本发明的醋酸地塞米松局部成膜凝胶剂局部应用时的安全性佳。