



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104136010 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201380010108. 2 *A61K 47/36* (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 02. 18 *A61K 47/02* (2006. 01)

(30) 优先权数据
61/600, 659 2012. 02. 19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 08. 19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/026609 2013. 02. 18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/123487 EN 2013. 08. 22

(71) 申请人 奥拉克黑尔斯公司
地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 杰弗里·T·哈雷

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 杨青 穆德骏

(51) Int. Cl.
A61K 9/24 (2006. 01)
A61K 9/20 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

用于口腔粘附圆片的碱化金合欢树胶粘合剂

(57) 摘要

本发明涉及一种用于口腔粘附圆片或含片的出色的粘合剂。所述粘合剂是由至少80%的金合欢树胶与碱化剂混合而成,因此,当金合欢树胶与水合并时,其并不产生低于5.5的pH。优选的碱化剂是碳酸钙,其比率范围在15:1至50:1之间。

金合欢树胶与CaCO ₃ 的比率	pH
19:1	6.4
20:1	6.3
26:1	6.2
33:1	6.1
41:1	6.1

1. 一种具有两面的粘附含片,当保持在人口腔中时,所述粘附含片作为单个物件粘附并保留在口中而不涂抹或破碎,所述粘附含片通过以下方法制备:

(a) 形成第一层,其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面,所述层含有待释放至唾液中的成分;

(b) 形成第二粘附层,其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面,所述层含有至少 80%的、混合有足够量的碱化剂的金合欢树胶,当溶解在 10 份水中时,混合物的 pH 值为 5.5 或更高;以及

(c) 将所述层面对面相互粘结,以使得这样得到的含片的第一整面都具有粘性,并且所得到的含片的第二整面都没有粘性。

2. 权利要求 1 的粘附含片,其中通过湿法制粒将碱化剂粒子粘附至金合欢树胶粒子,之后将得到的组合粒子用双层压片机压制为双层含片。

3. 权利要求 1 的粘附含片,其中将碱化剂粒子与金合欢树胶粒子干燥混合,之后将得到的混合物用双层压片机压制为双层含片。

4. 权利要求 1 的粘附含片,其中将碱化剂粒子与金合欢树胶粒子湿法混合,之后将得到的混合物干燥为颗粒,然后将所述颗粒用双层压片机压制为双层含片。

5. 权利要求 1 的粘附含片,其中将碱化剂粒子与金合欢树胶粒子湿法混合,之后将得到的混合物铺展成在片状物上的层,然后将所述片状物切割为双层含片。

6. 权利要求 1 的粘附含片,其中将碱化剂粒子与金合欢树胶粒子混合,之后将得到的混合物加压挤出以制备可被切割成含片的双层片状物。

7. 权利要求 6 的粘附含片,其制备是使用热挤压片状物的模具对所述片状物进行热压制,以将其分隔为单个含片,之后进行冷却。

8. 权利要求 1 的粘附含片,其中所述粘附层粘附至人的口腔顶的强度,足够保持住三倍含片重量的重力。

9. 权利要求 1 的粘附含片,其中粘附层粘附至人的口腔顶的强度,足够保持住含片重量外加 680 毫克的重力。

10. 权利要求 1 的粘附含片,其中碱化剂包含碳酸钙。

11. 一种具有两面的粘附含片,当保持在人口腔中时,所述粘附含片作为单个物件粘附并保留在口中而不涂抹或破碎,所述粘附含片含有:

(a) 第一层,其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面,所述层含有待释放至唾液中的成分;

(b) 第二粘附层,其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面,所述层含有至少 80%的、混合有足够量的碱化剂的金合欢树胶,当溶解在 10 份水中时,混合物的 pH 值为 5.5 或更高;以及

(c) 所述层面对面相互粘结,以使得这样得到的含片的一个整面都具有粘性,并且所得到的含片的另一个整面都没有粘性。

12. 权利要求 11 的粘附含片,其中碱化剂包含碳酸钙。

13. 一种粘附含片,其在两个维度上至少 5mm,当保持在人口腔中时,所述粘附含片作为单个物件粘附并保留在口中而不涂抹或破碎,所述粘附含片含有:

(a) 第一层,其含有待释放至唾液中的成分;以及

(b) 第二粘附层,其含有至少 80%的、混合有足够量的碱化剂的金合欢树胶,当溶解在 10 份水中时,混合物的 pH 值为 5.5 或更高。

14. 权利要求 13 的粘附含片,其中碱化剂包含碳酸钙。

用于口腔粘附圆片的碱化金合欢树胶粘合剂

[0001] 发明背景

[0002] 已知口腔粘附圆片 (adhering disc), 也称为粘附含片 (adhering troche) 可用于将成分延时释放至口腔中的唾液中, 或圆片所粘附于的粘膜中, 或当圆片粘附在牙齿或牙龈上时, 与所述圆片接触的粘膜中。某些口腔粘附圆片有两个层, 薄的粘附层和较厚的缓慢溶解的成分释放层。已知有许多合成的亲水性化合物可用作粘附层, 例如聚丙烯酸、卡波姆、卡波普和聚维酮。在浓度足够时一种有效的天然化合物为金合欢树胶, 同样以阿拉伯树胶而熟知。当其溶解于唾液时, 金合欢树胶粘合剂是酸性, 产生的局部 pH 值低于 5.5, 该 pH 远酸于适合与牙齿接触的 pH。

[0003] 当然, 粘附物并不必须是圆片形状。它们可以是近似方形或卵形或椭圆形或者至少一个侧面基本平的其它任何形状。包含所有这些形状的统一术语是“粘附含片”(该术语用于描述保留在口中以达到效果的物体)。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明提供一种天然的粘膜粘附组合物, 其可有效地用于粘附含片, 并且与纯的金合欢树胶相比酸性降低, 所述组合物通过将碱化剂 (碱) 与金合欢树胶混合来制备。

[0006] 在一方面, 本发明为具有两个侧面的粘附含片, 当保持在人口中时, 所述粘附含片作为单个物件粘附并保留在口中而不会涂抹或破碎, 所述粘附含片通过以下方法制备: (a) 形成第一层, 其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面, 以及含有待释放至唾液和 / 或粘膜的成分; (b) 形成第二粘附层, 其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面, 以及含有至少 80% 的、混合有足够量的碱化剂的金合欢树胶, 当溶解在 10 份水中时, 混合物的 pH 值为 5.5 或更高; (c) 将所述层面对面相互粘结, 以使得这样得到的含片的一个整面都具有粘性, 并且所得到的含片的另一个整面都没有粘性。

[0007] 可通过湿法制粒将碱化剂粒子粘附至金合欢树胶粒子, 之后将所得到的组合粒子用双层压片机压制为双层含片。

[0008] 碱化剂粒子可以与金合欢树胶粒子干燥混合, 之后将所得的混合物用双层压片机压制为双层含片。

[0009] 碱化剂粒子可以与金合欢树胶粒子湿法混合, 之后将所得的混合物之后干燥为颗粒, 然后将所述颗粒用双层压片机压制为双层含片。

[0010] 碱化剂粒子可以与金合欢树胶粒子湿法混合, 之后将所得到的混合物铺展成在片状物上的层, 然后将所述片状物切割为双层含片。

[0011] 碱化剂粒子可以与金合欢树胶粒子混合, 之后将所得到的混合物加压挤出以制备可被切割成含片的双层片状物。这些粘附含片的制备可以通过使用热挤压片状物的模具对所述片状物进行热压制, 以将其分隔为单个含片, 之后进行冷却。

[0012] 粘附层粘附至人的口腔顶的强度, 足够保持住三倍含片重量的重力, 并且足够保持住含片重量外加 680 毫克的重力。

[0013] 优选的碱化剂是碳酸钙。

[0014] 在另一方面,本发明是一种具有两面的粘附含片,当保持在人口腔中时,所述粘附含片作为单个物件粘附并保留在口中而不涂抹或破碎,所述粘附含片含有 (a) 第一层,其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面,所述层含有待释放至唾液和 / 或粘膜的成分; (b) 第二粘附层,其为大致圆片形状并且具有在两个维度上至少 5mm 的大致平坦的面,所述层含有至少 80% 的、混合有足够量的碱化剂的金合欢树胶,当溶解在 10 份水中时,混合物的 pH 值为 5.5 或更高;以及 (c) 所述层面对面相互粘结,以使得这样得到的含片的一个整面都具有粘性的,并且所得到的含片的另一个整面都没有粘性。

[0015] 在另一方面,本发明为粘附含片,其在两个维度上至少 5mm,当保持在人口腔中时,所述粘附含片作为单个物件粘附并保留在口中而不涂抹或破碎,所述粘附含片含有 (a) 第一层,其含有待释放至唾液中的成分;以及 (b) 第二粘附层,其含有至少 80% 的、混合有足够量的碱化剂的金合欢树胶,当溶解在 10 份水中时,混合物的 pH 值为 5.5 或更高。

附图说明

[0016] 图 1 给出由金合欢树胶和碳酸钙的混合物制备的本发明的实验性实施方式的表格。

[0017] 发明详述

[0018] 在优选的实施方案中,金合欢树胶使用双层片压片机由干粉压制成双层圆片中的一层,就如相同发明人提交于 2007 年 5 月 4 日的美国专利申请第 #11/800381 中所述,将该文献引入作为参考。碱化剂(碱)可以采用干粉与金合欢树胶粉末混合,或者其可以在湿法制粒过程或干法制粒过程中与金合欢树胶粉末制粒。

[0019] 在可选实施方案中,金合欢树胶可以与液体例如水或者醇混合,形成粘稠的糊状物,该糊状物之后被铺展在片状物上,例如含有待递送的成分的组合物的片状物。该片状物可被干燥然后切割为圆片,或先被切割为圆片之后进行干燥。在铺展到片状物上之前,将碱化剂混合至糊状物中。

[0020] 在另一个可选实施方案中,金合欢树胶可与碱化剂混合,然后加压挤出形成片状物,由此片状物可切割出圆片。

[0021] 碱化剂(碱)的加入量为达到所需中和的最小量,以保持金合欢树胶尽可能的浓缩,以维持最大粘附效果。

[0022] 要作为重量低于 340 毫克的薄型口腔粘附圆片使用的有效粘附层,该粘附层应该以足以保持住三倍圆片重量的重力的强度粘附于人的口腔顶。

[0023] 要作为重量高于 340 毫克的厚型口腔粘附圆片使用的有效粘附层,该粘附层应该以足以保持住圆片外加 680 毫克的重量的重力的强度粘附于人的口腔顶。

[0024] 在金合欢树胶的情况下,为了提供足够的粘附强度,金合欢树胶应该为至少 80%,允许至多 20% 的碱化剂或其它添加剂。

[0025] 允许终产品保持足够的储存稳定性的任何已知的碱化剂均可使用。

[0026] 碱化剂可与湿的金合欢树胶混合,在金合欢树胶被制粒、干燥和压片或作为糊状物被铺展之前对其进行中和。在这一方法中,可以使用强碱化剂,例如 KOH(氢氧化钾)或氢氧化钠,并对其进行滴定至 pH 在 5.5 至 8.0 之间,优选 6.0-7.0。

[0027] 为便于使用双层压片机制备最终圆片,优选获取粉末状金合欢树胶,之后混合至

粉末化碱化剂中,以及然后将混合物直接用于压片机中。可以使用任何可作为粉末获取并且当与粉末化金合欢树胶混合时保持储存稳定的碱化剂。实例包括碳酸钙、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、氢氧化镁、氢氧化铝和 $C_7H_5BiO_4$ 。

[0028] 碳酸钙与金合欢树胶的有效比率低至 1 : 50。优选制剂使用精细粉末碳酸钙,其与金合欢树胶钙的比率在 1 : 15 至 1 : 50 之间。目前最优选的比率是 1 比 40。实验表明,当该混合物溶解在蒸馏水中时,这种混合物保持 pH 值高于 5.5。测量的 pH 值范围是 6.0 至 6.4。如果增加碳酸钙的量,pH 值能够高达 7.0,但是由于金合欢树胶的粘附性有所降低,这并不是最佳选择,

[0029] 粉末可以被挤压成圆片形片剂。这种片剂优选为直径 9-16mm,并且重量为 70-800 毫克。上冲头应该被成型为与口腔表面良好接触的形状,通常基本上是平的,有时在中间具有凸起以便在圆片表面制造浅凹坑,有时是杯状的以便提供半球形表面例如适合粘附在口腔顶。下冲头可以是杯状的以在厚型圆片上提供半球形外表面,或者可以是基本平坦的,用于产生薄型圆片。

实施例

[0030] 以下实施例在此仅作为举例说明,并不用于限制本发明的范围。为确定适当的比率,将干燥的金合欢树胶与 10 份水混合,得到的 pH 值测定为 4.4。以下混合物的 pH 值也进行了测定:

[0031] 实施例 1

[0032]

水	金合欢树胶	CaCO ₃	AG/CaCO ₃ 比率	pH
40	4.4	0.6	7.3 : 1	> 7.0
108.2	4.8	0.6	8 : 1	> 7.0
108.2	5.6	0.6	9.3 : 1	6.7
108.2	8.4	0.6	14 : 1	6.5
6.6	3.3	.22	15 : 1	6.45
7.0	3.0	.16	19 : 1	6.4
12.3	4.0	.20	20 : 1	6.35
9.46	5.5	.27	20 : 1	6.25
7.0	3.0	.12	25 : 1	6.1
15.8	7.32	.28	26 : 1	6.2

15.8	7.32	.22	33 : 1	6.1
13.5	6.59	.18	37 : 1	6.3
13.5	6.59	.16	41 : 1	6.1

[0033] 实施例 2

[0034]

水	金合欢树胶	NaHCO ₃	AG/ 碱比率	pH
6.3	1.8	.28	6.4 : 1	8.04

[0035] 实施例 3

[0036]

水	金合欢树胶	K ₂ HPO ₄	AG/ 碱比率	pH
6.3	1.8	.28	6.4 : 1	8.04
4.2	3.2	.16	20 : 1	5.8

[0037] 本发明将不限制于此处描述的具体实施方案的范围。事实上,在那些此处描述的方式之外,本发明的各种修改从前述说明对本领域技术人员而言将变得显而易见。这些修改旨在落入权利要求书的范围内。

金合欢树脂与CaCO ₃ 的比率	pH
19:1	6.4
20:1	6.3
26:1	6.2
33:1	6.1
41:1	6.1

图 1