



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105748507 B

(45)授权公告日 2018.04.17

(21)申请号 201610108724.7

A61K 31/14(2006.01)

(22)申请日 2016.02.26

A61K 9/06(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105748507 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2016.07.13

CN 1419441 A,2003.05.21,全文.

CN 1909875 A,2007.02.07,全文.

(73)专利权人 陕西恒远生物科技有限公司

CN 101524363 A,2009.09.09,全文.

地址 710032 陕西省西安市新城区长乐西路145号

CN 101784303 A,2010.07.21,说明书第1-3页.

(72)发明人 赵伟斌 王鹏远 张桃莉

CN 101795686 A,2010.08.04,全文.

CN 103260600 A,2013.08.21,全文.

(74)专利代理机构 西安恒泰知识产权代理事务所 61216

CN 103386076 A,2013.11.13,全文.

代理人 李郑建 孙雅静

审查员 童欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/77(2006.01)

A61K 31/717(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种缓解口腔干燥的凝胶剂

(57)摘要

本发明公开了一种缓解口腔干燥的凝胶剂,包括度米芬、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、甜味剂及水;按质量百分比计,度米芬0.003%~0.005%、羧甲基纤维素钠2.2%~3.0%、聚乙烯醇0.3%~0.5%、甜味剂0.045%~0.055%,其余为纯化水,上述成分的百分比之和为100%。本发明的凝胶剂对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌诱发的口腔不适具有改善作用,对各种原因导致的口腔干燥有缓解作用,有效抑制口腔中金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的过度生长。

1. 一种缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,包括度米芬、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、甜味剂和水。

2. 如权利要求1所述的缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,按质量百分比计,度米芬0.003%~0.005%、羧甲基纤维素钠2.2%~3.0%、聚乙烯醇0.3%~0.5%、甜味剂0.045%~0.055%,其余为水,上述成分的百分比之和为100%。

3. 如权利要求1或2所述的缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,所述的甜味剂为阿斯巴甜。

4. 如权利要求1所述的缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,按质量百分比计,度米芬0.003%、羧甲基纤维素钠2.2%、聚乙烯醇0.3%、甜味剂0.045%,其余为水,上述成分的百分比之和为100%。

5. 如权利要求1所述的缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,按质量百分比计,度米芬0.004%、羧甲基纤维素钠2.6%、聚乙烯醇0.4%、甜味剂0.045%,其余为水,上述成分的百分比之和为100%。

6. 如权利要求1所述的缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,按质量百分比计,度米芬0.005%、羧甲基纤维素钠3.0%、聚乙烯醇0.5%、甜味剂0.055%,其余为水,上述成分的百分比之和为100%。

7. 如权利要求1、2、4、5或6所述的缓解口腔干燥的凝胶剂,其特征在于,所述的聚乙烯醇为聚乙烯醇-1788。

一种缓解口腔干燥的凝胶剂

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体来说涉及一种缓解口腔干燥的凝胶剂。

背景技术

[0002] 口腔干燥症(简称口干症)为一种由多因素影响的口腔症状,一般表现为唾液黏稠、口唇干裂、黏膜烧灼感、味觉异常,甚至影响患者的语言、吞咽、咀嚼等口腔功能。成人口腔干燥症的发生率高达30%,在女性及老年人群中发生率更高。有研究调查发现,引起口腔干燥症的致病因素主要包括唾液腺功能障碍、服用药物、头面部放疗、全身性系统疾病及创伤和精神心理因素、口腔内感染性疾病等,而最主要最直接的因素是唾液分泌减少。因口腔干燥症患者的唾液分泌减少,其冲洗和清洁口腔内食物残渣的能力降低,同时又容易导致口腔感染。

[0003] 目前临床上治疗口腔干燥症主要以环磷酰胺和糖皮质激素口服为主,其副作用大,停药后复发率高,而中药治疗本病具有无毒副作用、标本兼治的优势,能减少复发。如在申请号为“201510741446.4”的专利中给出了一种中药组合物来治疗口腔干燥症,配制简便,药源广,成本低,其遵循中医的处方用药原则,采用水煎服用,经临床应用验证,其疗效显著,作用可靠,药性平和,未出现毒副作用,治愈率23.1%,总有效率达88.4%以上。但是中药的疗程长,起效慢,对于大多数病人来说,治疗过程较痛苦。

发明内容

[0004] 针对现有技术中的缺陷和不足,本发明的目的是提供一种缓解口腔干燥的凝胶剂,该凝胶剂的主要成分为度米芬、羧甲基纤维素钠和聚乙烯醇,上述成分相互之间可起到协同作用,通过实验表明,不仅治疗时间快速,仅需要3天左右的时间就能起到缓解的作用,且所用的药物成分不会对人体产生副作用。

[0005] 为达到上述目的,本发明采取的技术方案为:

[0006] 一种缓解口腔干燥的凝胶剂,包括度米芬、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、甜味剂及水。

[0007] 具体的,按质量百分比计,度米芬0.003%~0.005%、羧甲基纤维素钠2.2%~3.0%、聚乙烯醇0.3%~0.5%、甜味剂0.045%~0.055%,其余为纯化水,上述成分的百分比之和为100%。

[0008] 具体的,所述的甜味剂为阿斯巴甜。

[0009] 优选的,按质量百分比计,度米芬0.003%、羧甲基纤维素钠2.2%、聚乙烯醇0.3%、甜味剂0.045%,其余为纯化水,上述成分的百分比之和为100%。

[0010] 优选的,按质量百分比计,度米芬0.004%、羧甲基纤维素钠2.6%、聚乙烯醇0.4%、甜味剂0.045%,其余为纯化水,上述成分的百分比之和为100%。

[0011] 优选的,按质量百分比计,度米芬0.005%、羧甲基纤维素钠3.0%、聚乙烯醇0.5%、甜味剂0.055%,其余为纯化水,上述成分的百分比之和为100%。

[0012] 另外,所述的聚乙烯醇为聚乙烯醇-1788。

[0013] 本发明的优点为:

[0014] (1) 本发明的缓解口腔干燥的凝胶剂的主要成分为度米芬、羧甲基纤维素钠和聚乙烯醇,通过实验研究表明度米芬与羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇对口腔干燥的缓解具有协同作用,可起到缓解口腔干燥的作用,能有效改善口腔干燥患者的生活质量,使用安全,且治疗起效快速,患者在使用后1~3天开始出现明显的症状改变;

[0015] (2) 不同成分作用机理不同,通过发明人的研究发现:羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇因具有亲水基团羟基,二者均有良好的吸水性以及保水性;度米芬因其抑菌作用,可改善因口腔干燥易导致的口腔感染,三者混用后能明显改善口腔干燥症的症状,减轻患者的痛苦,且该凝胶剂的制备工艺简单;患者自行治疗,使用方便。

具体实施方式

[0016] 本发明使用的聚乙烯醇(简称PVA)外观为白色粉末,是一种用途相当广泛的水溶性高分子聚合物,性能介于塑料和橡胶之间,它的用途可分为纤维和非纤维两大用途;本发明具体选用了粉末聚乙烯醇-1788进行试验,聚乙烯醇-1788的粒径为50%(质量百分比)通过80目、50%(质量百分比)通过120目。

[0017] 以下结合具体实例对本发明做具体说明:

[0018] 实施例一:

[0019] 本实施例的缓解口腔干燥的凝胶剂,按质量百分比计,包括:度米芬0.003%、羧甲基纤维素钠2.2%、聚乙烯醇-1788 0.3%、阿斯巴甜0.045%,其余为纯化水,上述组分的百分比总和为100%。

[0020] 实施例二:

[0021] 本实施例的缓解口腔干燥的凝胶剂,按质量百分比计,包括:度米芬0.004%、羧甲基纤维素钠2.6%、聚乙烯醇-1788 0.4%、阿斯巴甜0.045%,其余为纯化水,上述组分的百分比总和为100%。

[0022] 实施例三:

[0023] 本实施例的缓解口腔干燥的凝胶剂,按质量百分比计,包括:度米芬0.005%、羧甲基纤维素钠3.0%、聚乙烯醇-1788 0.5%、阿斯巴甜0.055%,其余为纯化水,上述组分的百分比总和为100%。

[0024] 对比例一:

[0025] 本实施例的缓解口腔干燥的凝胶剂,按质量百分比计,包括:度米芬0.004%、阿斯巴甜0.05%,其余为纯化水,上述组分的百分比总和为100%。

[0026] 对比例二:

[0027] 本实施例的缓解口腔干燥的凝胶剂,按质量百分比计,包括:羧甲基纤维素钠2.6%、聚乙烯醇-1788 0.4%、阿斯巴甜0.05%,其余为纯化水,上述组分的百分比总和为100%。

[0028] 对比例三:

[0029] 本实施例的缓解口腔干燥的凝胶剂,按质量百分比计,包括:氯己定0.004%、羧甲基纤维素钠2.6%、聚乙烯醇-1788 0.4%、阿斯巴甜0.05%,其余为纯化水,上述组分的百

分比总和为100%。

[0030] 对以上实施例中的缓解口腔干燥的凝胶剂进行了一系列的实验：

[0031] 一、毒性试验

[0032] 应用ICR小鼠20只，雌雄各半，体重18~22g，进行急性毒性试验。试验前小鼠禁食16h，不限制饮水。试验时称重，将实施例二中的凝胶剂以5000mg/kg.bw的剂量给小鼠灌胃。给予剂量为0.2mL/10g.bw，密切观察动物反应，连续7天。小鼠全身状况、饮食、饮水等均正常，无死亡小鼠。表明本发明对雌、雄小鼠经口LD₅₀均大于5000mg/kg.bw，属实际无毒。

[0033] 二、眼刺激试验

[0034] 应用日本大耳白家兔4只，雌雄各半，体重2.0~2.5kg，进行眼刺激试验。取实施例二中的凝胶剂0.1g滴入家兔一侧眼结膜囊内，并使兔眼被动闭合4s,30s，之后用生理盐水冲洗。在另一侧兔眼滴入相应的生理盐水作为对照。于滴眼后1h、24h、48h、72h、第7天肉眼观察家兔眼结膜、角膜、虹膜的局部反应。按照《消毒技术规范》2002中眼刺激试验的评分标准进行评分。本发明对家兔眼结膜、虹膜损害和结膜充血、水肿损害的评分均为0分，表明本发明对家兔的结膜、虹膜无损害，未出现结膜充血及水肿症状。

[0035] 三、抑菌稳定性试验

[0036] 器材：

[0037] (1) 试验菌株：金黄色葡萄球菌(ATCC6538)，培养9代、大肠杆菌(8099)，培养9代。

[0038] (2) 试剂与设备：0.03mol/L磷酸盐缓冲液(PBS,pH=7.2)，培养基、无菌刻度吸管、无菌平皿、试管、恒温培养箱等。

[0039] (3) 样本处理：取实施例二中的凝胶剂5g，加入15mL灭菌的生理盐水，搅拌均匀，放30~32℃水浴中，30min后取出，取上清液。

[0040] (4) 方法：依据GB15979-2002《一次性使用卫生用品卫生标准》附录C4进行。抑菌试验为悬液试验，试验温度为20℃±1℃，试验重复三次。

[0041] 实施例二中的凝胶剂经54℃保存14天后，再进行一次抑菌试验。

[0042] 抑菌试验结果见下表1和表2：

[0043] 表1实施例二对金黄色葡萄球菌的抑菌效果

[0044]

作用时间	作用不同时间(min)的平均抑菌率(%)			
	2	5	10	20
直接试验	40.86	63.44	74.84	83.87
保存14天后试验	37.68	58.26	68.70	77.25

[0045] 注：发明阳性对照组平均生长菌落数为 3.1×10^4 cfu/mL，发明保存14天阳性对照组平均生长菌落数为 2.3×10^4 cfu/mL，二者阴性对照组均无细菌生长。

[0046] 表2实施例二对大肠杆菌的抑菌效果

[0047]

作用时间	作用不同时间 (min) 的平均抑菌率 (%)			
	2	5	10	20
直接试验	41.67	55.95	67.86	80.00
保存 14 天后试验	37.33	52.00	61.33	75.60

[0048] 注:发明阳性对照组平均生长菌落数为 2.8×10^4 cfu/mL,发明保存14天阳性对照组平均生长菌落数为 2.5×10^4 cfu/mL,二者阴性对照组均无细菌生长。

[0049] 四、临床典型病例

[0050] 张某,47岁,女。患者自诉口咽、嘴唇、舌部干燥、眼痒眼干,声音嘶哑,吞咽困难,厌食干硬食物等。使用该发明用于牙龈、舌部、嘴唇上治疗,每日3次。治疗一天后感觉口内有湿润感,治疗第三天感觉口干症完全缓解,口内感觉湿润,平滑,舒适。

[0051] 临床验证

[0052] 临床试验方案:选择口干症状较重的患者,其唾液流率测定阳性(≤ 1.5 mL/15min为阳性)。纳入符合试验要求的患者120例,每组30例,分别使用实施例二、对比例一、对比例二、对比例三。采取可视分析标尺法(VAS法)。患者按照主观感觉在可视分析标尺上记录对“口干”、“口腔舒服”、“咀嚼和吞咽能力”、“睡眠”等问题的评分,标尺最左端表示消极症状,标记号-50,如“很干,很不舒服或很困难”,标尺最右端表示积极症状,标记号+50,如“不干,舒服,没有困难”等。

[0053] 使用前进行VAS评分;每日使用3次,治疗1天、3天后分别进行VAS评测。根据使用前后进行VAS评分的改变评价其有效性;根据患者在治疗过程中以及治疗结束后使用部位黏膜的情况(有无黏膜红肿、疼痛感等)评价其安全性。计量资料采用均数 \pm 标准差表示。所有的统计检验均采用t检验,P值小于0.05将被认为所检验的差别有统计意义。

[0054] 表1实施例二治疗前后VAS法评分结果($n=30, \bar{x} \pm s$)

[0055]

评分项目	治疗前	治疗 1 天	治疗 3 天
口干	-32 \pm 6	-16 \pm 4*	27 \pm 4*
口腔舒服	-27 \pm 5	-15 \pm 3*	32 \pm 4*
咀嚼和吞咽能力	-25 \pm 5	-10 \pm 4*	41 \pm 4*
睡眠	-13 \pm 4	-6 \pm 5*	40 \pm 3*

[0056] *与治疗前相比 $P < 0.05$

[0057] 此试验结果表明患者使用实施例二1天后,主观症状均有所改善,随着用药时间的延长疗效越显著。

[0058] 表2对比例一治疗前后VAS法评分结果($n=30, \bar{x} \pm s$)

[0059]

评分项目	治疗前	治疗 1 天	治疗 3 天
口干	-31±5	-32±5	-30±3
口腔舒服	-28±4	-27±5	-29±4
咀嚼和吞咽能力	-25±4	-26±5	-24±4
睡眠	-14±4	-13±4	-15±4

[0060] 此试验结果表明患者使用对比例一1天、3天后,主观症状基本未改善,未体现出明显的缓解口腔干燥作用。

[0061] 表3对比例二治疗前后VAS法评分结果 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

[0062]

评分项目	治疗前	治疗 1 天	治疗 3 天
口干	-34±6	-20±5*	21±5*
口腔舒服	-27±4	-18±4*	28±4*
咀嚼和吞咽能力	-23±5	-14±3*	36±4*
睡眠	-14±5	-8±3*	35±3*

[0063] *与治疗前相比 $P < 0.05$

[0064] 此试验结果表明患者使用对比例二1天后,主观症状均有所改善,随着用药时间的延长疗效越显著。

[0065] 表4对比例三治疗前后VAS法评分结果 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

[0066]

评分项目	治疗前	治疗 1 天	治疗 3 天
口干	-35±5	-19±4*	20±4*
口腔舒服	-28±3	-17±4*	29±4*
咀嚼和吞咽能力	-22±6	-12±4*	37±3*
睡眠	-14±4	-7±2*	35±4*

[0067] *与治疗前相比 $P < 0.05$

[0068] 此试验结果表明患者使用对比例三1天后,主观症状有所改善,随着用药时间的延长疗效越显著。

[0069] 表5对比例二与实施例二治疗3天VAS法评分结果 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

[0070]

评分项目	对比例二	实施例二
口干	21±5	27±4 Δ
口腔舒服	28±4	32±4 Δ
咀嚼和吞咽能力	36±4	41±4 Δ

[0071]

睡眠	35±3	40±3 Δ
----	------	---------------

[0072] Δ 与对比例二相比 $P < 0.05$

[0073] 此试验结果表明患者使用实施例二3天后与对比例二比较,其疗效有显著性差异。

[0074] 表6对比例三与实施例二治疗3天VAS法评分结果 ($n = 30, \bar{X} \pm s$)

[0075]

评分项目	对比例三	实施例二
口干	20±4	27±4 Δ
口腔舒服	29±4	32±4 Δ
咀嚼和吞咽能力	37±3	41±4 Δ
睡眠	35±4	40±3 Δ

[0076] Δ 与对比例三相比 $P < 0.05$

[0077] 此试验结果表明患者使用实施例二3天后与对比例三比较,其疗效有显著性差异。

[0078] 在试验期间,所有四组试验患者均未出现不适感,如唇部、舌部黏膜红肿及疼痛感。仅有1例患者在使用对比例三第三天时出现了轻微的口腔表面着色现象,未使用后着色逐渐减轻并最终消失。

[0079] 上述试验结果证明:对比例二羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇可缓解口腔干燥。在上述二者成分中加入氯己定,口腔干燥缓解作用较不增加此成分差异不明显;在上述二者成分中加入度米芬,可明显增强缓解口腔干燥的作用,说明度米芬与羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇对口腔干燥的缓解具有协同作用。

[0080] 在干燥的口腔中,由于缺乏唾液的保护,细菌以生物膜的形式集聚。生物膜外层是需氧菌,里层是厌氧菌,易导致感染和发炎。该组合物因其良好的吸水性以及保水性,加上可快速抑制口腔细菌的度米芬,可起到缓解口腔干燥的作用,能有效改善口腔干燥患者的生活质量,使用安全。