



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102781426 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201080056120. 3

A61K 31/19 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 10

A61K 31/21 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2009/0780 2009. 12. 11 BE

(56) 对比文件

EP 0 870 507 A1, 1998. 10. 14, 说明书表
7 — 8.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 11

US 6099866 A, 2000. 08. 08, 说明书第 12, 21
以及权利要求 1, 12.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/069412 2010. 12. 10

NL 9 101 053 A, 1993. 01. 18, 说明书第 8 页
第 3 — 18 行, 实施例 7.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/070168 FR 2011. 06. 16

US 2008/0031905 A1, 2008. 02. 07, 权利要求
1, 3.

(73) 专利权人 45 赛克有限公司

地址 美国纽约州

审查员 康鹏程

(72) 发明人 简 - 雅克 · 德贝顿科特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 申基成 武晶晶

(51) Int. Cl.

A61K 9/107 (2006. 01)

A61K 36/00 (2006. 01)

A61P 17/02 (2006. 01)

A61K 35/64 (2006. 01)

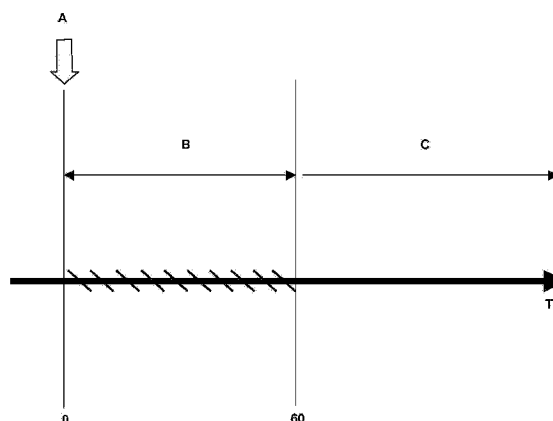
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗皮肤烧伤的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物, 其特征在于, 相对于组合物的总重量, 所述组合物含有至少 4wt% 的、选自鲸蜡硬脂醇辛酸酯和或己酸的活性成分、蜂蜡以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂, 连同它们用于治疗皮肤前烧伤或烧伤以及用于减轻热冲击之后的疼痛的用途。



1. 一种药物组合物,其特征在于,相对于该组合物的总重量,它包括按重量计至少 4% 的活性成分,这些活性成分选自鲸蜡硬脂醇辛酸酯,结合蜂蜡,水,选自右泛醇和 / 或聚二甲基硅氧烷(二甲基硅油)的一种或多种另外的添加剂,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

2. 如权利要求 1 中要求的药物组合物,其特征在于,相对于该组合物的总重量,它包括按重量计 4% 与 15% 之间的活性成分。

3. 如权利要求 1 或 2 中要求的药物组合物,其特征在于,相对于该组合物的总重量,它包括按重量计 2% 至 5% 的蜂蜡。

4. 如权利要求 1 中要求的组合物,其特征在于该活性成分与该蜂蜡的比率是在 0.8 与 7.5 之间。

5. 如权利要求 1 中要求的药物组合物,其特征在于它是一种油包水乳液或水包油乳液。

6. 如权利要求 1 中要求的药物组合物,其特征在于它包括一种或多种选自以下项的局部麻醉剂:利多卡因、丙胺卡因、甲比卡因、依替卡因、布比卡因、罗哌卡因、左布比卡因、阿替卡因和甲哌卡因。

7. 如权利要求 1 中要求的药物组合物,其特征在于它还包括一种或多种选自下组的香精油,该组由以下各项组成:茶树香精油、墨西哥皮树香精油、桉树香精油、百里香香精油、迷迭香香精油、柠檬香精油、三叶草香精油、肉桂香精油、松树香精油、薰衣草香精油、岩蔷薇香精油、圣约翰草香精油以及麝香玫瑰香精油。

8. 如权利要求 1 要求的药物组合物,其特征在于它还包括一种或多种选自下组的香精油,该组由以下各项组成:茶树香精油、墨西哥皮树香精油、圣约翰草香精油以及麝香玫瑰香精油。

9. 如权利要求 1 要求的药物组合物,其特征在于它是局部地或通过注射给药的。

10. 一种药物组合物用于治疗皮肤前烧伤或烧伤的用途,其中所述药物组合物包括,相对于该组合物的总重量,按重量计至少 4% 的活性成分,这些活性成分选自鲸蜡硬脂醇辛酸酯,结合蜂蜡,水,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

11. 如权利要求 10 中要求的用途,其特征在于,相对于该组合物的总重量,它包括按重量计 4% 与 15% 之间的活性成分。

12. 如权利要求 10 或 11 中要求的用途,其特征在于,相对于该组合物的总重量,它包括按重量计 2% 至 5% 的蜂蜡。

13. 如权利要求 10 要求的用途,其特征在于该活性成分与该蜂蜡的比率是在 0.8 与 7.5 之间。

14. 如权利要求 10 要求的用途,其特征在于它是一种油包水乳液或水包油乳液。

15. 如权利要求 10 要求的用途,其特征在于它包括选自右泛醇和 / 或聚二甲基硅氧烷(二甲基硅油)的一种或多种另外的添加剂。

16. 如权利要求 10 要求的用途,其特征在于它包括一种或多种选自以下项的局部麻醉剂:利多卡因、丙胺卡因、甲比卡因、依替卡因、布比卡因、罗哌卡因、左布比卡因、阿替卡因和甲哌卡因。

17. 如权利要求 10 要求的用途,其特征在于它还包括一种或多种选自下组的香精油,

该组由以下各项组成：茶树香精油、墨西哥皮树香精油、桉树香精油、百里香香精油、迷迭香香精油、柠檬香精油、三叶草香精油、肉桂香精油、松树香精油、薰衣草香精油、岩蔷薇香精油、圣约翰草香精油以及麝香玫瑰香精油。

18. 如权利要求 10 要求的用途，其特征在于它还包括一种或多种选自下组的香精油，该组由以下各项组成：茶树香精油、墨西哥皮树香精油、圣约翰草香精油以及麝香玫瑰香精油。

19. 如权利要求 10 要求的用途，其特征在于它是局部地或通过注射给药的。

20. 如权利要求 10 要求的用途，其特征在于，在局部给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 60 秒的时段内，或者在通过注射给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 30 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

21. 如权利要求 10 和 20 的任一项中要求的用途，其特征在于，在局部给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 45 秒的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

22. 如权利要求 10 和 20 的任一项中要求的用途，其特征在于，在通过注射给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 25 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

23. 如权利要求 10 要求的用途，其特征在于随后在 60 分钟内，给予该药物组合物 30 次。

24. 如权利要求 10 和 20 之一中要求的用途，其特征在于，使所述药物组合物与皮肤损伤接触以特别降低疼痛。

用于治疗皮肤烧伤的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗由热烧伤引起的皮肤的损害和收缩的药物组合物的领域，并且还涉及它的用途和相关的治疗性处理方法。

现有技术

[0002] 除了在化学烧伤以外的皮肤烧伤，可以被定义为在皮肤上的热攻击(thermal attack)。皮肤烧伤会导致皮肤的、软组织的、耳和眼的、头发和体毛的、指甲的和甚至骨骼的部分或全部破坏。多数烧伤只影响皮肤，即：表皮和真皮。为了评估烧伤的严重性，考虑若干因素，即：受影响的表面积、深度、定位以及还有烧伤的原因。

[0003] 通常根据它们的严重程度列出皮肤烧伤。一度烧伤通常限制于红斑，并且只影响表皮的表层。二度烧伤“A”影响表皮以及还有部分真皮。这些烧伤通过红斑的出现以及还有在它的表面的水疱而显示自身。取决于神经受影响的程度，这种类型的烧伤会造成或多或少的急性疼痛的原因。毛细血管的破裂可能已经与此相关。深二度烧伤“B”可以延伸到真皮外并且达到皮下软组织。三度烧伤引起表皮和真皮的总体破坏或透明化。这种类型的烧伤通常损害皮下组织，例如脉管组织、肌肉和神经。为了治疗这一类型的烧伤，常规的实践是进行皮肤移植，因为没有表皮瘢痕在理论上是可能的。四度烧伤影响肌肉并且甚至可以扩展至骨骼。在这种情况下，皮肤的外观被称为“碳化的”，并且推荐的治疗可以是截肢。在这种情况下，然后通常涉及患者的重要预后，这取决于患者的年龄和所影响的表面积。

[0004] 可以由不同的原因引起烧伤，例如：

[0005] - 与固体、液体、或气体热源(热烧伤)的接触，

[0006] - 来自热源的辐射(热烧伤)，

[0007] - 某些医学治疗，例如放射疗法，

[0008] 与冷(冻伤)的接触，

[0009] - 触电(电烧伤)，

[0010] - 与化学产品(化学烧伤)的接触，

[0011] - 摩擦(摩擦烧伤，通常喻为热烧伤)。

[0012] 根据世界卫生组织，每年在全世界，烧伤造成 300000 以上的人死亡(除了战争以外的情况)。在法国，在 2005 年，the Direction Générale de l'Offre de Soins(DGOS) [法国卫生部医疗服务总局] 列出了接受必需的医疗护理的 400000 个烧伤病例，其中 70% 显得是与家庭事故有联系。需要舒适治疗的烧伤会涉及 10% 的人口。因此，对于提出用于治疗皮肤烧伤的药物组合物存在着实际需要。

[0013] 旨在用于治疗烧伤的药物组合物是已知的。例如，文件 NL9101053 描述了形成几乎不可溶并不可渗透的连续膜的一种水包油乳液。该水包油乳液还含有鲸蜡硬脂醇硬脂酸酯，并且具有用于治疗刺激皮肤和愈后烧伤的用途。

[0014] 然而，通常观察到，一度或二度皮肤烧伤的总体愈合时间会长达两周。

[0015] 因此显得有必要提出用于治疗皮肤烧伤的替代药物组合物以及还有治疗性处理

方法。

[0016] 发明综述

[0017] 本发明涉及一种药物组合物,相对于该组合物的总重量,包括按重量计至少 4% 的活性成分,选自鲸蜡硬脂醇辛酸酯和或己酸,结合蜂蜡,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0018] 在本发明的上下文中进行的研究已经使得可能证明,在烧伤形成过程中,可以鉴定为若干阶段:

[0019] -1) 与烧伤的原因(还称为热冲击)接触,

[0020] -2) 表皮的并且然后是真皮的、皮下软组织的、以及可能脉管组织的或甚至器官的变形(或改性)的开始;该变形可以喻为组织的紧缩或收缩,

[0021] -3) 与这些组织所含有的水分的蒸发同时,不同的局部或邻近组织的连续热辐射和连续变形,

[0022] -4) 组织坏死和变形的稳定化(对于严重的病例,稳定的皮肤烧伤会持续若干个月)。

[0023] 由这一点看来,显得令人惊讶的是,已知的药物组合物显得只治疗由烧伤引起的在组织坏死和变形的稳定化(阶段 4)以后的皮肤损害。原因之一当然是在稳定化阶段(阶段 4)期间看医生,而不是在组织的内部转换的动力学(阶段 2 和 3)期间看医生。

[0024] 尽管如此,因此设想在烧伤形成过程的不同阶段(例如阶段 2、3 和 / 或 4)进行干预显得是可能的。本发明的优点之一是使得鉴定皮肤烧伤形成过程中的特定状态(即前烧伤状态,对应以上说明的阶段 2 和 3)是可能的。为了本发明的目的,术语“前烧伤”表示对应于表皮的、真皮的和与其中含有水分的蒸发相关的组织的变形的皮肤损害,并且它发生在从与烧伤的原因接触开始的通常小于或等于 60 秒的时段之内,并且特别是在小于或等于 45 秒的时段之内。

[0025] 因此,根据本发明的药物组合物提出,当仍然处于前烧伤(以上定义的阶段 2 和 2)的问题时治疗皮肤损伤和变形。本发明的另一优点是,已经证明,在前烧伤阶段治疗皮肤损伤和变形使得能够更快地完全愈合,因为它发生在稳定化以前。人们认为,这种愈合比多数情况快了 300% 至 500%。

[0026] 此外,已经证明,通过内部提供某些液体组分,根据跟发明的药物组合物不仅对于治疗稳定的皮肤烧伤(阶段 4)有效,而且还特别对治疗前烧伤(阶段 2 和 3)有效。

[0027] 令人惊讶地,已经注意到的是,使用根据本发明的药物组合物使可能大大减少皮肤烧伤或前烧伤的总愈合时间。

[0028] 不希望被任何理论限制,将会显出通过施用根据本发明的药物组合物立即补偿了由热源的冲击引起的脱水。根据本发明的组合物允许立即水合受累区域,以恢复细胞中蒸发的水分,并且因此限制受累区域中的血液或生理流体的流入。这样,红斑或水疱形成受到相当大的限制。此外,组织的迅速再水合会因此使得可能减少它的坏死或它的恶化。还将会显出的是,与正常体温相比,前烧伤阶段观察到的皮肤损伤所表现出的较高温度允许药物组合物的更佳渗透。因此,烧伤的总愈合时间显著减少了。此外,取决于局部血流的状态,这种总体的和迅速的愈合使得可能避免通常出现在 7 天之后的、与微生物感染风险相关的问题。此外,因为更少地压迫神经末梢,所以痛感也减轻了。在不严重的情况下,由于没有

被收缩组织压迫神经,它在 10 分钟以后就消失了。因此,使用本发明的药物组合物使可能减少皮肤的后遗效应,这些效应妨碍了烧伤肢体的使用,并且需要治疗来预防感染。此外,使用根据本发明的组合物还使得可能减少通常保持若干个月可见的疤痕。

[0029] 令人惊讶地,已经观察到根据本发明的药物组合物显示出快速皮肤渗透。

[0030] 本发明的一个主题还涉及根据本发明的药物组合物用于治疗皮肤烧伤并且特别是用于治疗皮肤前烧伤的用途。

[0031] 本发明的另一个主题涉及一种治疗方法,其特征在于使所述药物组合物与皮肤烧伤接触,并且特别是针对皮肤前烧伤。

附图说明

[0032] -图 1:图解说明了根据本发明的药物组合物的作用模式。(T) 代表按秒计的时间的轴。(A) 代表与热成因(或热冲击)接触。(B) 对应于皮肤前烧伤时段,在此期间,根据本发明的组合物优先起作用,并且它在 0 和 60 秒之间。(C) 对应于组织坏死和变形的稳定化的时段(稳定的烧伤)。

[0033] 发明详细说明

[0034] 本发明涉及一种药物组合物,其特征在于相对于该组合物的总重量,它包括按重量计至少 4% 的活性成分,选自鲸蜡硬脂醇辛酸酯和或己酸或这二者的组合,结合蜂蜡,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0035] 根据本发明,术语“鲸蜡硬脂醇辛酸酯”表示具有经验式 $C_{24}H_{48}O_2$ 的鲸蜡醇的和硬脂醇的辛酸酯。

[0036] 根据本发明,术语“己酸”表示具有通式 $C_6H_{12}O_2$ 的化合物。

[0037] 根据本发明,术语“蜂蜡”表示天然来源的蜂蜡或合成的蜂蜡(CAS71243-51-1)或白蜂蜡。

[0038] 在本发明中,术语“药学上可接受的”旨在表示它具有在药物组合物的制剂中的用途,它通常是安全的、无毒的,并且它既不是生物学上所不希望的,也不是另外所不希望的,并且对于治疗用途,特别是通过局部施用是可接受的。

[0039] 有利地,根据本发明的药物组合物包括相对于该组合物的总重量按重量计在 4% 与 15% 之间的活性成分。根据本发明的一个实施方案,相对于该组合物的总重量,该药物组合物含有按重量计至少 4%、优选至少 5%、优选至少 6.5%、优选至少 8%、优选至少 10%、优选至少 12% 并且甚至更优选至少 14.5% 的活性成分。根据本发明的另一实施方案,相对于该组合物的总重量,该药物组合物含有按重量计至多 15%、优选至多 12%、优选至多 10%、优选至多 8%、优选至多 6.5%、并且优选至多 5% 的活性成分。优先地,相对于该组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计 4% 与 12% 之间、优选 5% 与 10% 之间并且优选 6.5% 和 8% 之间的活性成分。

[0040] 优选地,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计 2% 与 5% 之间的蜂蜡。根据本发明的一个实施方案,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至少 2%、优选至少 2.2%、优选至少 2.5%、优选至少 3%、优选至少 3.5%,并且根据一个实施方案至少 4% 的蜂蜡。根据本发明的另一实施方案,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至多 5%、优选至多 4%、优选至多 3%、优选至多 2.5% 并且优选至多

2.2%的蜂蜡。有利地,相对于本发明的总重量,该药物组合物包括按重量计2%与5%之间的并且优选2%与4%之间的蜂蜡。

[0041] 有利地,活性成分与蜂蜡的比率在0.8与7.5之间。根据一个实施方案,所述比率在1.5与5之间并且优选在2与4之间。

[0042] 根据本发明的一个实施方案,该药物组合物的活性成分是鲸蜡硬脂醇辛酸酯。

[0043] 此外,该药物组合物还可以含有选自右泛醇(维生素B5)和/或聚二甲基硅氧烷(二甲硅油)的一种或多种另外的添加剂,其目的尤其是增加该药物组合物的保湿特性。

[0044] 根据本发明的一个实施方案,该药物组合物还可以包括右泛醇。优选地,相对于该组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计0.1%与5%之间的右泛醇。根据本发明的一个实施方案,相对于该组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至少0.1%、优选至少0.2%、优选至少0.3%、优选至少0.4%、优选至少1%、优选至少2%、优选至少3%、优选至少4%并且优选至少4.5%的右泛醇。根据本发明的另一个实施方案,相对于该组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至多5%、优选至多4%、优选至多3%、优选至多2%、优选至多0.4%、优选至多0.3%并且优选至多0.2%的右泛醇。有利地,相对于该组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计0.2%与3%之间的右泛醇。

[0045] 根据本发明的一个实施方案,该药物组合物还可以包括聚二甲基硅氧烷(二甲硅油)。优选地,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计2%与5%之间的聚二甲基硅氧烷。根据本发明的一个实施方案,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至少2%、优选至少2.2%、优选至少2.5%、优选至少3%、优选至少4%,并且根据一个实施方案至少4.5%的聚二甲基硅氧烷。根据本发明的另一实施方案,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至多5%、优选至多4%、优选至多3%、优选至多2.5%并且优选至多2.2%的聚二甲基硅氧烷。有利地,相对于本发明的总重量,该药物组合物包括按重量计2%与4%之间的并且优选2%与3%之间的聚二甲基硅氧烷。

[0046] 根据本发明的一个实施方案,该药物组合物还可以包括鲸蜡硬脂醇辛酸酯、蜂蜡、右泛醇和聚二甲基硅氧烷。

[0047] 该药物组合物还可以包括一种或多种香精油或其衍生物,例如具有消毒特性以预防任何可能的细菌或真菌源的感染,或具有皮肤舒缓和保湿特性。可任选地精炼这些香精油。这一种或多种香精油的衍生物,例如是香精油的乙醇酸提取物、酞剂或浸渍产物。这一种或这些香精油或其提取物可以选自下组,该组由以下各项组成:茶树香精油或其衍生物、墨西哥皮树香精油或其衍生物、桉树香精油或其衍生物、百里香香精油或其衍生物、迷迭香香精油或其衍生物、柠檬香精油或其衍生物、三叶草香精油或其衍生物、肉桂香精油或其衍生物、松树香精油或其衍生物、薰衣草香精油或其衍生物、岩蔷薇香精油或其衍生物、圣约翰草香精油或其衍生物以及麝香玫瑰香精油或其衍生物。

[0048] 优选地,这一种或多种香精油或其衍生物将选自下组,该组由以下各项组成:茶树香精油或其衍生物、墨西哥皮树香精油或其衍生物、圣约翰草或其衍生物以及麝香玫瑰香精油或其衍生物。

[0049] 关于这一种或多种香精油的衍生物,可以特别提到的是墨西哥皮树的乙醇酸提取物、酞剂或浸渍产物。还可以特别提到的是圣约翰草的乙醇酸提取物或酞剂或浸渍产物。

[0050] 根据本发明的一个实施方案,相对于该组合物的总重量,该药物组合物包括按重

量计在 0.01% 与 10% 之间的一种或多种香精油或其衍生物,并且相对于该组合物的总重量,包括优选按重量计 0.1% 与 5% 之间的一种或多种香精油或其衍生物。

[0051] 该药物组合物可以含有选自下组的一种或多种局部麻醉剂:利多卡因、丙胺卡因、甲比卡因、依替卡因、布比卡因、罗哌卡因、左布比卡因、阿替卡因和甲哌卡因。根据本发明的一个实施方案,它将是利多卡因。优选地,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计 10% 与 20% 之间的一种或多种局部麻醉剂。根据一个实施方案,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至少 10% 并且优选至少 15% 并且优选至少 18% 的一种或多种局部麻醉剂。根据一个实施方案,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计至多 20%、优选至多 15% 并且优选至多 12% 的一种或多种局部麻醉剂。有利地,相对于该药物组合物的总重量,该药物组合物包括按重量计 10% 与 15% 之间的一种或多种局部麻醉剂。

[0052] 根据一个实施方案,该药物组合物还可以包括尿囊素。

[0053] 该药物组合物还可以是通常已知的、用于局部给药的形式,即特别是洗剂、泡沫、凝胶、分散体、油包水或水包油或多重乳状液、喷雾剂、浆液、面膜、体乳或膏,具有多种赋形剂,这些赋形剂特别是允许皮肤渗透来改进活性成分的特性和可接近性。该药物组合物可以是通常已知的、用于通过注射给药的形式。术语“注射”旨在表示皮下或皮内给药。在这种情况下,该药物组合物是一种处于包含在例如消毒的注射器中的可注射的形式。可以通过用 β 或 γ 射线处理来消毒该注射器。

[0054] 有利的,该药物组合物是油包水乳液或水包油乳液。

[0055] 该药物组合物还可以包括在旨在局部(例如皮肤病用组合物)或通过注射施用的药物组合物的领域所通常使用的赋形剂。

[0056] 本药物组合物的脂肪相还可以包括亲脂性化合物,例如油、胶、糊剂和蜡。

[0057] 这些油优选地选自植物油、动物油、矿物油、合成油、硅油、液体脂肪酸酯、液体脂肪酸以及液体脂肪酰胺。

[0058] 作为植物油,可以特别提到甜杏仁(*Prunus amygdalus dulcis*)油、鳄梨油、蓖麻油、橄榄油、霍霍巴液体蜡、向日葵油、麦芽油、芝麻油、花生油、葡萄籽油、大豆油、菜籽油、红花油、椰子油、玉米油、榛子油、杏仁油和横经席叶油(*beauty-leaf oil*)。

[0059] 作为动物油,特别可以提到全氢化角鲨烯。

[0060] 作为合成油,可以提到角鲨烷、多种聚(α -烯烃)(例如异十二烷或异十六烷)、酯转移的植物油和氟代油。

[0061] 作为硅油,可以提到环聚二甲基硅氧烷(例如:环甲基硅酮或二甲硅油),例如十甲基戊硅氧烷和低粘性直链聚甲基硅氧烷(150 to 500 cst)。

[0062] 除了在可以任选地含有蜡的药物组合物中使用的蜂蜡以外,可以使用的是例如动物、植物、矿物或合成来源的蜡,例如氟代或全氟代蜡、羊毛脂蜡、小烛树蜡、可可豆油和牛油果油蜡、毛皮树蜡(*fur tree wax*)、棉蜡、微晶蜡、石蜡、凡士林、石油膏、地蜡;具有大于 40° C 的熔点的氢化油,例如氢化霍霍巴油、以及聚乙烯蜡。

[0063] 该药物组合物还可以含有通常使用的乳化剂。该乳化系统可以包括特别是选自乙氧基化的脂肪醇、脂肪酸的和 PEG 的酯、乙氧基化的脂肪酸偏甘油酯、聚甘油化的脂肪酸甘油三酯和它们的乙氧基化的衍生物的一种或多种化合物。可以提到的适合的乙氧基化的脂

肪醇是环氧乙烷与山嵛醇的加成产物,特别是包括 6 至 12 个氧乙烯基团的那些(例如山嵛醇聚醚-9 或山嵛醇聚醚-10);环氧乙烷与硬脂醇的加成产物,特别是包括 6 至 12 个氧乙烯基团的那些(例如硬脂醇聚醚-9);环氧乙烷与异硬脂醇的加成产物,例如包括 6 至 12 个氧乙烯基团的那些(异硬脂醇聚醚-9),以及它们的混合物。

[0064] 该药物组合物可以包括非离子型表面活性剂、不同于以上说明的那些的氧乙烯化的脂肪醇,即环氧乙烷与月桂醇的加成产物(月桂醇聚醚-9 至月桂醇聚醚-50);环氧乙烷与鲸蜡硬脂醇或十八十六醇的加成产物(鲸蜡硬脂醇聚醚-9 至鲸蜡硬脂醇聚醚-30),环氧乙烷与鲸蜡醇的加成产物(鲸蜡醇聚醚-9 至鲸蜡醇聚醚-30);以及它们的混合物。

[0065] 可以在该组合物中任选地包括另外的表面活性剂。这些另外的表面活性剂可以是具有 8 至 30 个碳原子的脂肪酸的盐类,例如棕榈酸、硬脂酸或山嵛酸的盐类,甘油的脂肪酸酯,例如硬脂酸甘油酯;包括 2 至 8 个环氧乙烷基团的脂肪酸盐类的和甘油的脂肪酸酯的氧乙烯化的衍生物,以及它们的混合物。

[0066] 该药物组合物还可以包括在药物组合物领域所通常施用的防腐剂。它们可以特别地是抗微生物剂,例如防腐剂或选自以下物质的抗真菌剂:醇类(这些醇可以含有一个或多个芳香族取代基,例如苯氧乙醇(例如 2-苯氧乙醇或 1-苯氧基-2-丙醇)、苯甲醇),2-羟基联苯基对羟基苯甲酸酯(例如羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸异丁酯、羟苯甲酯钠、羟苯乙酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸丁酯钠、对羟基苯甲酸异丁酯钠)、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸甲酯、咪唑烷基脲、重氮烷基脲、羟甲基氨基乙酸钠、卤化的衍生物(例如丁基氨基甲酸碘代丙炔脂、2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚(三氯生)、3,4,4'-三氯-N-碳酰苯胺(三氯卡班)、三氯叔丁醇(chlorbutanulum)、2,4-二氯苯甲醇、N-(4-氯苯基)-N'-(3,4-二氯苯基)脲、1,2-二溴-2,4-二氰基丁烷、氯二甲酚、酮康唑、奥昔康唑、布康唑、克霉唑、益康唑、恩康唑、芬替康唑、咪康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、特康唑),含有一个或多个阳离子氮的活化剂(例如十六烷基三甲基氯化铵、西吡氯铵、苄索氯铵或苯扎氯铵,任选地结合过硼酸盐稳定化的过氧化氢、二异丁基乙氧基乙基二甲基苄基氯化铵,二异丁基苯氧基乙氧基二甲基苄基氯化铵、N-烷基-N,N-二甲基苄基氯化铵、溴化物或糖精酸盐、三甲基氯化铵、乙酸氯羟化铝钠,三鲸蜡基甲基氯化铵)、二氨基烷基酰胺(diaminoalkylamide)、有机酸和它们的盐类(例如柠檬酸)、不饱和抗微生物剂(例如法呢醇、特比萘芬或萘替芬)、杂环芳香剂(例如联苯苄唑、氯康唑或异康唑),本领域的那些技术人员已知的任何抗微生物或抗真菌剂;以及它们的混合物。

[0067] 此外,该药物组合物还可以包括用于调整所述药物组合物的 pH 范围的酸和碱。这些碱可以是无机的(氢氧化钠、氢氧化钾、氨水)或有机的(例如单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、氨甲基丙醇、N-葡甲胺,碱性氨基酸(例如精氨酸和赖氨酸));以及它们的混合物。

[0068] 本发明还涉及如以上定义的的药物组合物的用途,用于治疗皮肤烧伤并且特别是用于治疗皮肤前烧伤。

[0069] 根据本发明的药物组合物具有用于治疗不同来源的皮肤前烧伤或烧伤的用途,即:由接触热源或来自热源的辐射引起的皮肤前烧伤或烧伤,由医学治疗(例如放射疗法)引起的皮肤前烧伤或烧伤,由接触寒冷引起的皮肤前烧伤或烧伤,由摩擦引起的皮肤前烧伤或烧伤,以及还有由短暂暴露于阳光引起的皮肤烧伤或前烧伤。有利地,根据本发明的药

物组合物特别具有以下用途：治疗由接触热源或来自热源的辐射引起的、由医学治疗（例如放射疗法）引起的或由摩擦引起的皮肤前烧伤或烧伤。根据本发明的另一方面，该药物组合物可以具有用于治疗粘膜（例如消化系统的壁（例如食道或嘴唇）、泌尿生殖区等）的前烧伤或烧伤的用途。根据本发明的药物组合物具有用于治疗一度、二度、或三度前烧伤或烧伤的用途。

[0070] 根据本发明的一个方面，该用途的特征在于，在局部给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 60 秒的时段内，或者在通过注射给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 30 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0071] 优选地，该用途特征在于，在局部给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 45 秒的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0072] 根据本发明的一个实施方案，该用途特征在于，在通过注射给药的情况下，在从接触前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 25 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0073] 根据本发明的一个实施方案，该药物组合物的用途的特征在于，随后在 60 分钟内，给予该药物组合物 30 次，或者在 60 分钟内给予 20 次，或者在 30 分钟内给予 10 次，或者在 15 分钟内给予 5 次。

[0074] 本发明还涉及一种治疗性处理方法，其特征在于，使根据本发明的药物组合物接触皮肤烧伤并且特别是接触皮肤前烧伤。

[0075] 有利地，该治疗性处理方法的特征在于，在局部给药的情况下，在从接触皮肤前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 60 秒的时段内，或者在通过注射给药的情况下，在小于或等于 30 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0076] 优选地，根据本发明的治疗性处理方法的特征在于，在局部给药的情况下，在从接触皮肤前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 45 秒的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0077] 根据本发明的一个实施方案，该治疗性处理方法的特征在于，在通过注射给药的情况下，在从接触皮肤前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 25 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0078] 本发明涉及用于减轻由热冲击引起的疼痛的强度的一种治疗性处理方法，其特征在于，在局部给药的情况下，在从接触皮肤前烧伤或烧伤的原因开始的小于或等于 60 秒的时段内，或者在通过注射给药的情况下，在小于或等于 30 分钟的时段内，使该药物组合物与皮肤损伤接触。

[0079] - 实例 1：临床试验

[0080] -a) 临床试验方案

[0081] 在患有不同来源的和不同严重性的前烧伤的若干患者上测试根据本发明的药物组合物。对于每一个以下实例，在从接触烧伤原因开始的 45 秒的时段内，将该药物组合物直接施用到皮肤前烧伤上，并且然后在一个定义的时段内有规则地给药。

[0082] -b) 临床试验结果

[0083] - 患者 1：该患者表现出二度烧伤，其原因来自臂直接接触了加热至 350° C 的烘

箱加热元件。在从接触加热至 350° C 的烘箱加热元件开始的 45 秒的时段内,施用了根据本发明的药物组合物,并且然后在 15 分钟内每 3 分钟施用一次,并且然后在两天内有规则地施用。在该时段末尾,任何可见的皮肤损伤痕迹已经消失:该受累皮肤区域并未显示任何红斑或水疱,并且并未脱皮。疼痛在 3 小时以后消失。

[0084] - 患者 2:该患者表现出二度前烧伤,由于手掌接触了在 400° C 的赤热钻头尖而引起。在从接触赤热钻头尖开始的 45 秒的时段内,施用根据本发明的药物组合物,并且然后在两天内将其有规则地施用。在该时段末尾,任何可见的皮肤损伤痕迹已经消失:该受累皮肤区域并未示出红斑或水疱,并且并未脱皮。疼痛在 2 小时以后消失。

[0085] - 患者 3:该患者表现出一度前烧伤,由于手接触了蒸汽而引起。在从接触蒸汽开始的 45 秒的时段内,施用根据本发明的药物组合物,并且然后在 3 个小时内将其有规则地施用。在该时段末尾,任何可见的皮肤损伤痕迹已经消失:该受累皮肤区域并未示出红斑或水疱,并且并未脱皮。在 5 个其他患者身上重复这一情况。疼痛在 10 分钟以后消失。

[0086] - 患者 4:该患者表现出二度“A”前烧伤,由于他的热链锯的链子在他的大腿上的摩擦而引起。在从接触链锯的链子开始的 45 秒的时段内,施用根据本发明的药物组合物,并且然后在 3 天内将其有规则地施用。在该时段末尾,任何可见的皮肤损伤痕迹已经消失:该受累皮肤区域并未示出红斑或水疱,并且并未脱皮。疼痛在 10 小时以后消失。

[0087] - 患者 5:该患者表现出二度“B”前烧伤,由于在腿上接触摩托车排气管而引起。在从接触摩托车排气管开始的 45 秒的时段内,施用根据本发明的药物组合物,并且然后在 3 天内将其有规则地施用。在第 5 天末尾,任何可见的皮肤损伤的痕迹已经消失:该受累皮肤区域并未示出红斑或水疱,并且并未脱皮。疼痛在 24 小时以后消失。

[0088] 这些结果证明,对于治疗皮肤前烧伤,根据本发明的药物组合物是特别有效的,并且显著减少了它们引起的皮肤损伤。虽然通常观察到由二度烧伤引起的皮肤损伤至消失的必需时间是大约两周,但是在使用根据本发明的药物组合物的情况下,这一时间降低至 2 或 3 天。这种在愈合时间方面的显著减少使的可能降低由微生物(细菌源或真菌源的)引起的感染的风险,在由烧伤引起皮肤损伤的情况下,通常是在 7 天以后观察到这种感染。此外,应当注意到的是,通过使用根据本发明的药物组合物,由皮肤损伤引起的疼痛显著减轻了。

[0089] - 实例 2:根据本发明的药物组合物

[0090]

% 量	名称	功能
q. s. 100%	水	保湿
5-9%	脂肪相和表面活性剂	乳化剂
2-5%	聚二甲基硅氧烷	保湿
2-5%	蜂蜡	滋养和舒缓剂
4-15%	鲸蜡硬脂醇乙基己酸酯	活性成分

3-5%	山梨醇	水相剂
0.1-5%	右泛醇	保湿
1-1.5%	鲸蜡醇	乳化剂
0.15-0.35%	卡波姆	粘度改性剂
0.4-3%	茶树香精油	消毒剂
0.1-0.9%	香精油和浸渍产物	舒缓剂
0.15%	对羟基苯甲酸酯或类似物	防腐剂

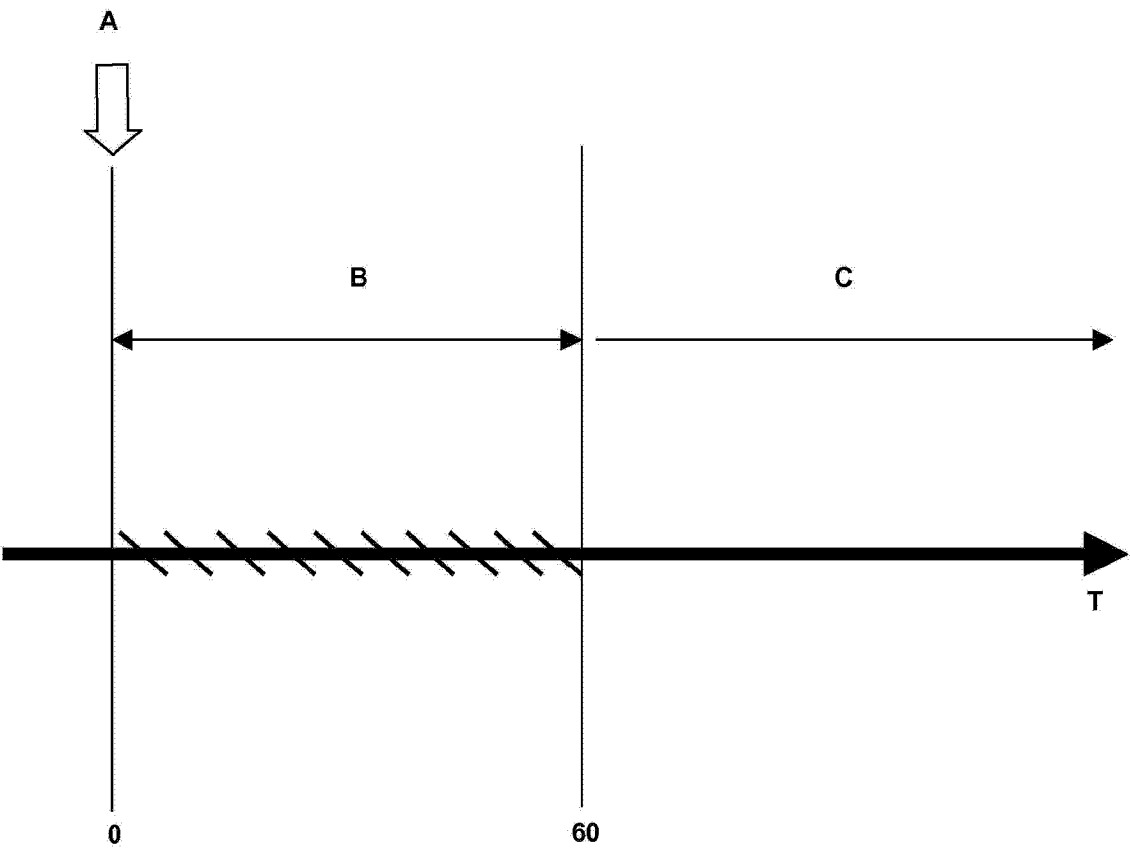


图 1