



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109195586 A

(43)申请公布日 2019.01.11

(21)申请号 201780025027.8

(22)申请日 2017.04.21

(30)优先权数据

102016107563.9 2016.04.22 DE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/059496 2017.04.21

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/182619 DE 2017.10.26

(71)申请人 丹托尔生物科技股份有限公司

地址 瑞士休伦堡

(72)发明人 S·雷申瓦格

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

代理人 康健 王思琪

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 31/714(2006.01)

A61K 31/164(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

维生素制剂

(57)摘要

本发明内容涉及应用于皮肤的维生素制剂,特别是凝胶形式的维生素制剂,所述制剂含有:-生理上和/或治疗上有效量的维生素B12,-泊洛沙姆,以及-用于形成载体基质的常规载体物质。

1. 应用于皮肤的透皮维生素制剂、特别是凝胶形式的透皮维生素制剂,其含有-生理上有效量的维生素B12,
-作为夹带剂的泊洛沙姆,以及
-用于形成载体基质的常规载体物质。
2. 根据权利要求1所述的维生素制剂,其特征在于所述泊洛沙姆是泊洛沙姆188或407。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的维生素制剂,其特征在于每100g所述制剂含有40-100mg维生素B12。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的维生素制剂,其特征在于每100g所述制剂含有50-500mg泊洛沙姆。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的维生素制剂,其特征在于所述制剂含有聚己缩胍。
6. 根据权利要求5所述的维生素制剂,其特征在于每100g所述制剂含有50-500mg 20%聚己缩胍溶液。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的维生素制剂,其特征在于所述制剂含有尿素。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的维生素制剂,其特征在于所述制剂含有聚山梨醇酯。
9. 根据权利要求8所述的维生素制剂,其特征在于每100g所述制剂含有20-100mg聚山梨醇酯。
10. 根据权利要求8或9所述的维生素制剂,其特征在于所述制剂含有聚山梨醇酯20 (Tween®)。
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的凝胶形式的维生素制剂,其特征在于所述制剂含有:
40-100mg维生素B12或辅酶B12的另一种前体
50-500mg聚己缩胍的20%水溶液
20-500mg泊洛沙姆
1000-5000mg甘油
500-5000mg羟乙基纤维素400
2500-7000mg尿素
柠檬酸,用于缓冲至pH 5.4
NaOH,用于缓冲至pH 5.4,以及
脱矿质水,添加至100g。
12. 根据权利要求11所述的维生素制剂,其特征在于其另外含有1000mg至4000mg的PEG400。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的维生素制剂,其包含在应用于皮肤的药垫上/药垫中,作为应用于粘膜的喷鼻剂或酞剂。
14. 泊洛沙姆作为通过皮肤施用生理上和/或治疗上有活性和有效的物质的夹带剂的用途。

维生素制剂

[0001] 本发明涉及应用于皮肤的维生素制剂,特别是凝胶形式的维生素制剂,所述制剂含有生理上和/或治疗上有效量的维生素B12。

[0002] 维生素B12属于钴胺素组,是人体无法合成的必需维生素。因此,必须通过食物满足人类在这方面的需要。尤其在动物源性食品中发现了足量的钴胺素。然而,它们的来源始终是细菌性质的。

[0003] 通常,维生素B12被理解是指氰钴胺素。另外的形式是例如水钴胺素、羟基钴胺素和甲基钴胺素,其通常在体细胞中发现。B12是5'-脱氧腺苷钴胺素,其作为辅酶发挥功能并且是有效的。活性形式甲钴胺和腺苷钴胺素在体内由其他形式形成。

[0004] 在本发明的含义内,特别是通常称为维生素B12的氰钴胺素应理解为“维生素B12”,但也应理解为如上所述的辅酶B12的其他前体形式。

[0005] 已证明,维生素B12对于许多皮肤病的治疗非常有效。它以软膏形式应用于许多皮肤病,并还用于治疗特应性湿疹。合成油或植物油或脂肪,特别是鳄梨油(avocado oil)用作软膏的基质。

[0006] 尽管通过常规的油基或脂肪基软膏,各活性剂可以令人满意地涂抹在待治疗的皮肤部分上,但是它们的分布仅仅是表面的。不能产生可感知的透皮效果。

[0007] 根据W02014/016277A2,已知一种维生素制剂,借助于所述维生素制剂,可以在作为夹带剂的聚山梨醇酯的帮助下透皮施用维生素B12。

[0008] 因此,本发明的目的是提出一种维生素制剂,其也能够有效地将维生素B12引入上皮层中,从而可带来可持续的效果。

[0009] 该目的通过上文首先提到的一类维生素制剂来实现,所述维生素制剂含有生理上和/或治疗上有效量的维生素B12、泊洛沙姆(poloxamer)以及构建载体基质所需的常用载体物质。

[0010] 泊洛沙姆是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物,其中环氧乙烷嵌段位于环氧丙烷嵌段的两侧。泊洛沙姆具有表面活性,因为聚环氧丙烷部分是疏水的,而两个聚环氧乙烷部分是亲水的。因此,它们可归类为在化学技术行业中经常用于分散和乳化用途的非离子表面活性剂。它们由于两亲性而被广泛用作化妆品和药品中的载体材料。取决于乙氧基化程度,泊洛沙姆以液体或固体形式存在。

[0011] 具有不同分子量和环氧烷分布的泊洛沙姆是已知的。环氧乙烷单元的比例是亲水性的原因。制药工业和化妆品工业中使用的常见类型是泊洛沙姆188、237、338和407。数字编码的最后数字乘以10表示环氧乙烷含量百分比。泊洛沙姆407的环氧乙烷含量为按重量计70%。

[0012] 现已令人惊讶地发现,泊洛沙姆由于其两亲性不仅适合用作多种物质的载体,而且还能够透皮施用活性剂。它们充当通过皮肤或粘膜运输相应活性物质,特别是维生素B12或其相关前体的夹带剂。

[0013] 与在上文引用的出版物W0 2014/016277中提到的聚山梨醇酯20相比,夹带效应(entrainment effect)提高约20%。

[0014] 除维生素B12外,其他活性物质也可经由泊洛沙姆通过皮肤或粘膜运输。这尤其适用于植物次生物质,例如尼古丁、咖啡因、简单的酚类和多酚(例如表没食子儿茶素没食子酸酯)和类黄酮。众所周知,简单的酚类和多酚因其抗炎作用而著称。

[0015] 如果除了泊洛沙姆之外,还存在聚山梨醇酯,特别是聚山梨醇酯20(Tween®),则可总体上进一步提高含有维生素B12的透皮制剂的夹带效应。

[0016] 根据本发明优选的泊洛沙姆是乙二醇含量分别为按重量计80%和70%的泊洛沙姆188和407。

[0017] 可以使用常规的市售产品作为聚山梨醇酯。它们是各种脂肪酸的多种乙氧基化山梨糖醇脂肪酸酯,所述脂肪酸例如月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸或异硬脂酸。优选的聚山梨醇酯是聚山梨醇酯20,其可以以商品名Tween®商购获得。制剂中符合本发明的聚山梨醇酯的量可以是每100g所述制剂20-100mg,特别是每100g所述制剂约40mg。

[0018] 除了维生素B12或辅酶B12的另一种前体之外,本发明提出的维生素制剂还含有能够使载体基质,特别是凝胶基质形成的常规载体物质。这类物质是例如甘油、羟乙基纤维素、尿素和脱矿质水。对于pH调节,优选调节至pH 5.4,可以使用已经被证明高度生物相容的柠檬酸和/或苛性钠溶液。但是,也可以使用其他酸和碱。制剂也可以以洗剂、霜剂、软膏、喷雾剂、酊剂或洗发剂的形式提供。

[0019] 本发明的维生素制剂含有的维生素B12或另一种形式的钴胺素的量的范围为每100g所述制剂40-100mg,特别是70mg。在每100g所述制剂中存在的泊洛沙姆的量的范围为20-500mg,特别是100mg。

[0020] 特别是,每100g所述制剂1000mg至5000mg的量的羟乙基纤维素400用于凝胶形成。另外的组分可以是甘油(其量为每100g 1000mg至5000mg)以及尿素(其量为每100g 2000mg至7000mg)。

[0021] 除了上述成分之外,所述制剂还可含有防腐剂,例如聚己缩胍(polyhexanide)。其应以商售溶液浓缩物(20%*m/v*)的形式添加,并且优选以每100g 100-500mg浓缩物的量存在。聚己缩胍的添加尤其有助于遭遇微生物攻击的发炎皮肤病和炎性皮肤病事件。聚己缩胍是基于聚亚己基双胍(PHMB)的防腐剂。

[0022] 维生素制剂可含有有益于皮肤治疗的其他活性剂。本文中的一个例子是右泛醇,它也是维生素前体。在体内,该试剂被转化为泛酸,其是一种源自B族维生素的维生素(维生素B5)。

[0023] 例如,每100g所述制剂中所含的右泛醇的量为1000mg至10000mg。如果认为有利,其他成分可以是聚乙二醇400以及作为抗氧化剂的抗坏血酸钠。

[0024] 所述制剂可含有已被证明在治疗皮肤病方面有价值的其他物质。本文中的实例是牛磺酸、咖啡因、赖氨酸、肌酸,而且还有锌盐例如硫酸锌。特别是,硫酸锌是早就知道的用于治疗湿疹的药剂,其可以例如以每100g所述制剂50-1000mg的量存在于所述制剂中。

[0025] 本发明提出的维生素制剂优选具有以下组成:

[0026] 50-500mg聚己缩胍的20%水溶液

[0027] 20-500mg泊洛沙姆

[0028] 1000-5000mg甘油

[0029] 500-5000mg羟乙基纤维素400

[0030] 2500-7000mg尿素

[0031] 柠檬酸,用于缓冲至pH 5.4

[0032] NaOH,用于缓冲至pH 5.4以及

[0033] 去矿物质水,添加至(ad) 100克。

[0034] 本发明的维生素制剂可以作为凝胶应用于皮肤,但也可以以凝胶形式包含在随后应用于皮肤的膏药/创可贴或药垫(pad)中。所述制剂还可以通过喷雾或作为酞剂,例如以喷鼻剂或滴眼剂的形式,被施用或应用。除了有效治疗皮肤病和湿疹外,还发现所述制剂对其他类型的皮肤和粘膜刺激,特别是对过敏相关的刺激,具有良好的作用,所述过敏如花粉过敏、室内尘埃过敏和由昆虫刺伤/咬伤引起的过敏反应。

[0035] 通过以下实施例更详细地解释本发明:

[0036] 实施例1:

[0037] 凝胶形式的维生素制剂由以下成分产生:

- | | | |
|--------|-----------------------------|-------------|
| | 1. 维生素 B12 (氰钴胺素) | 70 mg |
| | 2. 聚己缩脲溶液浓缩物 20 % (m/V) | 200 mg |
| | 3. 泊洛沙姆 407 | 110 mg |
| | 4. 甘油 | 2500 mg |
| [0038] | 5. 羟乙基纤维素 400 | 高达 5000 mg, |
| | 取决于所需的稠度 | |
| | 6. 尿素 | 5000 mg |
| | 7. 柠檬酸 | 300 mg |
| | 用于缓冲至 pH 5.4 | |
| [0039] | 8. 如果有利, NaOH, 用于缓冲至 pH 5.4 | |
| | 9. 脱矿质水 | 添加至 100 g |

[0040] 将组分适度加热并混合,然后搅拌以产生凝胶。

[0041] 实施例2:

[0042] 实施例1所列的制剂补充有5000mg的右泛醇和2000mg PEG400。

[0043] 可以混合其他成分,例如300mg牛磺酸、25mg咖啡因、1000mg赖氨酸、500mg硫酸锌和/或500mg肌酸。如果需要氧化抑制剂,则加入抗坏血酸钠。

[0044] 测试

[0045] 将清洁过的猪皮分离并涂上具有28mg Co/l的维生素B12溶液。1小时后,将皮肤冲洗、干燥、切碎并在超声浴中用盐酸水溶液提取。

[0046] 使用的夹带剂是40mg Tween®、100mg泊洛沙姆180、和100mg泊洛沙姆加40mg Tween®的组合,各自用于100ml测试溶液。关于皮肤中的钴吸收,获得以下值:

[0047]

| | | |
|---------------|---------------|---------------------------|
| 40 mg Tween® | 100 mg 泊洛沙姆 | 100 mg 泊洛沙姆加 40 mg Tween® |
| 4.50 mg Co/kg | 5.40 mg Co/kg | 6.20 mg Co/kg |
| 100 % | 120 % | 138 % |

[0048] 使用纯维生素B12溶液 (不含夹带剂), 仅获得3.0mg Co/kg的Co吸收。