



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102665723 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201080053092. X

(22) 申请日 2010. 11. 24

(30) 优先权数据

102009047092. 1 2009. 11. 24 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 05. 24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/068157 2010. 11. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/064271 DE 2011. 06. 03

(73) 专利权人 比肯股份公司

地址 德国尼费恩 - 奥舍布恩

(72) 发明人 A · 舍夫勒

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 31/56(2006. 01)

A61K 47/44(2006. 01)

A61K 9/06(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1972668 A, 2007. 05. 30,

CN 1972668 A, 2007. 05. 30,

WO 200172315 A1, 2001. 10. 04,

US 6022890 A, 2000. 02. 08,

审查员 陈红霞

权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

含三萜的油凝胶用于伤口愈合的用途

(57) 摘要

本发明涉及油凝胶用于伤口愈合的用途,所述油凝胶包含非极性液体和作为油凝胶形成剂的含三萜的粉末。

1. 油凝胶用于制备药物的用途,所述药物用于伤口愈合,其中所述油凝胶包含非极性液体和作为油凝胶形成剂的含三萜的粉末,其中所述含三萜的粉末具有桦木脑、羽扇醇,并且其中在含三萜的粉末中桦木脑和羽扇醇的总含量大于 80 重量%。

2. 根据权利要求 1 的用途,其用于表皮细胞再生阶段中伤口愈合的情况下。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途,其中所述油凝胶具有:

- 非极性液体,其具有相对于凝胶的总重量而言 80 重量%至 99 重量%的含量,
- 作为油凝胶形成剂的含三萜的粉末,其具有相对于凝胶的总重量而言 1 重量%至 20 重量%的含量。

4. 根据权利要求 3 的用途,其中所述非极性液体的含量为 88 重量%至 94 重量%,而所述油凝胶形成剂的含量为 6 重量%至 12 重量%。

5. 根据权利要求 1 的用途,其中所述非极性液体为植物油、动物油、矿物油或合成油。

6. 根据权利要求 5 的用途,其中所述油为植物油,其选自葵花油、橄榄油、鳄梨油、杏仁油。

7. 根据权利要求 1 的用途,其中所述含三萜的粉末具有大于 80 重量%的三萜含量。

8. 根据权利要求 7 的用途,其中所述含三萜的粉末具有大于 90 重量%的三萜含量。

9. 根据权利要求 8 的用途,其中桦木脑含量占三萜含量的大于 50 重量%或大于 60 重量%。

10. 根据权利要求 1 的用途,其中含三萜的粉末的平均颗粒尺度为 20nm 至 50 μm 。

11. 根据权利要求 10 的用途,其中含三萜的粉末的平均颗粒尺度小于 10 μm 。

12. 根据权利要求 1 的用途,其中所述伤口为在大疱性表皮松解症情况下的伤口。

13. 根据权利要求 1 的用途,其中所述伤口由于分层皮片取皮而产生。

14. 根据权利要求 1 的用途,其中所述伤口由于皮肤的激光处理而产生。

15. 根据权利要求 1 的用途,其中所述油凝胶包含额外的伤口愈合性物质。

16. 根据权利要求 1 的用途,其中在含三萜的粉末中桦木脑和羽扇醇的总含量大于 85 重量%。

17. 根据权利要求 1 的用途,其中所述含三萜的粉末进一步具有桦木酸、齐墩果酸、高根二醇。

含三萜的油凝胶用于伤口愈合的用途

[0001] 说明书

[0002] 本发明涉及含三萜的油凝胶的用途。

[0003] 凝胶是由液相和固相构成的精细分散的体系，其中固相形成相连的三维支架，并且这两相完全互相渗透。基本上将凝胶分成亲水性凝胶和疏水性凝胶。后者也称为油凝胶。油凝胶基于非极性液体例如油、蜡或石蜡，在其中添加了用于获得所希望的物理特性的凝胶形成剂 (Gelbildner)。

[0004] 根据其组成，这样的油凝胶可以用于各种不同的目的。

[0005] 特别是在药物领域中，油凝胶可用于局部应用。在药用油凝胶中，除了药物活性物质之外，在凝胶中还存在凝胶形成剂。一种通常用于药用油凝胶的凝胶形成剂是高分散二氧化硅，其可以以商品名 **Aerosil®** 而获得。油凝胶具有显著的触变性，即其在机械作用下液化并随后再次凝固。其他凝胶，例如含有果胶作为凝胶形成剂的凝胶，在酸作用下固化，还有另外一些凝胶根据温度发生胶凝作用，例如明胶。

[0006] 在 DE 10 2004 030 044 A1 中，描述了高度分散的三萜作为油凝胶形成剂的用途以及含有高度分散的三萜作为油凝胶形成剂的油凝胶。

[0007] 用于伤口愈合，即用于治愈在人中或哺乳动物中皮肤伤口的已知物质，是例如泛醇和春黄菊提取物。当然，为了将这些物质加工成可用的药物，需要辅料例如乳化剂、溶剂或防腐剂。然而，这些辅料可能起干扰伤口愈合的作用并且此外可能在有些患者中引起过敏反应。

[0008] 本发明的任务是提供用于皮肤的伤口愈合，特别是用于慢性伤口的愈合的有效和易于制备的制备物，其此外从过敏反应角度而言是良好相容的。

[0009] 该任务通过根据权利要求 1 的用途得以解决。实施方案和变化形式 (Weiterbildungen) 则是从属权项的对象。

[0010] 根据本发明，为了皮肤的伤口愈合，使用油凝胶，其包含非极性液体和至少一种作为油凝胶形成剂的含三萜的粉末；或者使用这样的油凝胶以制备用于伤口愈合的药剂。

[0011] 这样的油凝胶原则上适合于所有类型的伤口的愈合，例如适合于由于外部影响，例如事故引起的伤口的愈合，也适合于伤口，特别是由于皮肤疾病引起的慢性伤口的愈合。这样的皮肤疾病是例如遗传决定的皮肤疾病大疱性表皮松解症 (Epidermolysis bullosa) (EB)。在患有该疾病的人中，不同皮肤层之间的机械连接不充分，以致于由于轻微的负荷 (Belastungen)，就已经可以产生水疱和创伤。

[0012] 三萜，例如桦木脑、羽扇醇、桦木酸、齐墩果酸和类似的化合物，是正在发展中的原料，其以相对而言较高的浓度存在于例如桦树皮中，然而其也存在于其他植物或植物部分中，例如存在于迷迭香叶、槲寄生或苹果皮中。桦木脑、桦木酸、羽扇醇和齐墩果酸是五环三萜，其中首先提及的三个具有羽扇烷骨架而其中的齐墩果酸具有齐墩果烯骨架。羽扇烷基团的特有的特征是在五环系统内的具有五个碳原子的环，其在位置 C-19 处具有 α -异戊烯基基团。

[0013] 以粉末形式存在和充分地精细雾化以作为油凝胶形成剂起作用的任何三萜或任

何三萜组合物,都适合于作为油凝胶中的油凝胶形成剂。三萜组合物包含两种或多种不同的三萜。根据一个实施例,油凝胶形成剂中的至少一种三萜的平均颗粒尺度优选地在 20nm 至 50 μm 之间,特别优选地小于 10 μm 。

[0014] 此外,优选存在均匀的颗粒尺度分布,对此在后面理解为,在高度分散的含三萜的粉末中,二次附聚体的含量小于 20 重量 %。

[0015] 除了三萜例如桦木脑、桦木酸、羽扇醇或别桦木脑之外,以含三萜的微细化粉末形式存在的油凝胶形成剂还可以包含一定含量的其他物质,例如在能够从中提取出三萜的含三萜的植物组成部分如桦树皮中同样也以一定含量天然存在的物质。在本发明的油凝胶形成剂中的三萜含量优选地大于 80 重量 %,特别优选大于 90 重量 %,相对于油凝胶形成剂的重量。有利地,相对于三萜含量的桦木脑含量在此大于 60 重量 %,和特别地大于 80 重量 %。

[0016] 作为油凝胶形成剂使用的至少一种三萜可以用常规的非连续提取方法(分批方法)或用常规的连续方法从植物或植物组成部分,例如桦树皮、迷迭香叶、槲寄生或苹果皮提取,从而对此可以免去进一步的阐述。用于从植物组成部分获得三萜,特别是从桦树皮获得桦木脑的连续方法,例如描述于 WO 2001/72315A1 或 WO 2004/016336A1。

[0017] 如果在提取后,包含至少一种三萜的粉末不存在具有对于成凝胶特性所必需的可分散性、平均颗粒尺度和均匀的颗粒尺度分布,那么可以对该粉末进行各种不同的方法以获得所希望的颗粒尺度、均匀度和可分散性。对此,已知各种不同的方法:当粉末中的颗粒尺度过大时,撞击或重力方法适合于将颗粒变小。此外,存在这样的可能性,即将粉末溶解在合适的溶剂例如四氢呋喃(THF)中,然后重新进行结晶。该结晶过程例如可以通过饱和的溶剂的喷雾干燥和冷却来进行。在此,颗粒尺度可以通过结晶条件进行调节。在喷雾干燥的情况下,结晶条件例如取决于通过其而喷射出三萜-溶剂混合物的喷嘴的直径,以及混合物所喷射入的腔室中的温度和压力。在通过冷却饱和溶液进行结晶的情况下,结晶条件取决于在冷却期间的时间温度梯度,以及溶液中的三萜浓度。最后,还存在这样的可能性,即将现有的粉末进行分级,以便获得具有所希望的颗粒尺度的粉末。

[0018] 在该油凝胶中,非极性液体的含量优选地为 88 重量 % 至 94 重量 %,而含三萜的粉末的含量优选地为 6 重量 % 至 12 重量 %。

[0019] 任何非极性液体,例如植物油、动物油或合成油,蜡和石蜡,都适合作为用于油凝胶的非极性液体。所述非极性液体例如为植物油,其选自葵花油、橄榄油、鳄梨油、杏仁油。

[0020] 以油凝胶形式存在的这种半固体制备物的优点在于其配方的简单性,其中三萜同时作为药学上有效的伤口愈合性物质和凝胶形成剂而起作用,从而可以免去额外的凝胶形成剂。因此,该油凝胶作为伤口愈合剂特别适合于具有过敏风险的皮肤。

[0021] 然而,不言而喻,也存在这样的可能性,即除了在凝胶形成剂中存在的三萜之外,还以药理学上有效的浓度向油凝胶添加了其他药学上有活性的物质,例如泛醇和春黄菊提取物。具有非极性液体和含三萜的粉末作为油凝胶形成剂的油凝胶是此类物质的理想基础,这是因为它可以容纳亲脂物质。因此也存在这样的可能性,即还在通过加入含三萜的粉末来制备油凝胶之前,就已经向非极性液体添加了亲脂的药学上有活性的物质。

[0022] 此外,可以借助于油凝胶将水性提取物加工成稳定的乳液。

[0023] 下面根据实施例,特别是参考附图,来说明本发明。

[0024] 图 1 图示地说明了在用于伤口愈合的油凝胶中高度分散的油凝胶形成剂的一个

实施例的颗粒尺度分布。

[0025] 图 2 图示地说明了在根据“猪活体伤口模型”的伤口愈合的情况下,在含三萜的油凝胶影响下伤口愈合的进展。

[0026] 图 1 图示地说明了在适合于伤口愈合的油凝胶中高度分散的油凝胶形成剂的一个实施例的颗粒尺度分布。在该实施例中,颗粒尺度在 $0.5\ \mu\text{m}$ 至 $40\ \mu\text{m}$,颗粒尺度分布的最大值在 $8\ \mu\text{m}$ 至 $10\ \mu\text{m}$ 。根据气相色谱分析,这些粉末包含 85 重量 % 的桦木脑、5 重量 % 的桦木酸、3% 的齐墩果酸、0.7 重量 % 羽扇醇和 6.3 重量 % 的其余三萜衍生物。

[0027] 将该粉末用作凝胶形成剂来制备油凝胶的方法是将具有相对于油凝胶的总重量而言 10 重量 % 的粉末与葵花油相混合。结果是一种具有非常突出的触变性的稳定的半固体凝胶(油凝胶-S10)。该凝胶在后面称为油凝胶-S10,其中“S10”指示在油凝胶中含三萜粉末的含量为 10%。在油凝胶-S10 中不存在额外的伤口愈合性物质。

[0028] 具有高度分散的含三萜的粉末的油凝胶适合于作为用于治疗人体的任何皮肤伤口的伤口愈合剂。这样的伤口可以是由于事故引起的伤口,例如割伤伤口或擦伤伤口或者烧伤伤口。然而,这样的伤口也可以是针对治疗目的所必需的,例如,分层皮片取皮(Spalthautentnahme)后的伤口或激光治疗,例如用于除去纹身或皮肤瘤的激光治疗后的伤口。具有高度分散的含三萜的粉末作为油凝胶形成剂的油凝胶也适合于作为用于治疗由于皮肤疾病例如大疱性表皮松解症所引起的伤口的伤口愈合剂。

[0029] 实施例 1:

[0030] 含三萜的油凝胶(油凝胶-S10)的伤口愈合效应借助“猪活体伤口模型”(其是 DE 103 17 400 B4 的内容)进行测试。在此,从具有 6mm 直径的猪耳朵皮肤样品,以小的圆形区域除去表皮和真皮的上面部分。在 10 个样品的第一组中,将 $10\ \mu\text{l}$ 油凝胶一次性引入借此产生的伤口 48 小时,在 6 个样品的第二组中,应用 $10\ \mu\text{l}$ 凡士林(其用作比较制备物),而 10 个样品的第三组作为对照组不做处理。48 小时后,固定皮肤并随后进行组织学研究。

[0031] 根据表皮细胞再生进展,研究指示相比于其他样品而言用油凝胶处理的样品中改善的伤口愈合。伤口愈合进展在图 2 中以柱状图的形式图解地进行了显示。在此,左边柱指示凡士林的伤口愈合进展,右边柱指示对照样品的伤口愈合进展,而中间柱指示油凝胶的伤口愈合进展。如清楚显示的,用油凝胶的处理导致相比于未处理以及用凡士林的处理而言更快的伤口愈合进展。

[0032] 此外,油凝胶指示如在未处理样品中那样类似良好的伤口边缘形态的维持。相比于未处理的样品,在再生表皮中的增殖细胞的数目在油凝胶的影响下趋向于减少,然而在伤口边缘是相同的,而在此凡士林具有统计学上显著地少的增殖细胞。

[0033] 实施例 2:

[0034] 患者(女),3 岁

[0035] 诊断:非赫利茨交界性大疱性表皮松解症(Epidermolysis bullosa junctionalis non-Herlitz)

[0036] ●治疗前伤口状况:

[0037] - 平坦的、纤维状包覆的慢性伤口,右胸

[0038] - 超过四周多无愈合倾向

[0039] - 大小: 13.63cm^2

[0040] ●迄今的治疗：

[0041] - 每日更换绷带,用 Mepitel 和 Mepilex transfer 护理伤口 ;经常的 Oktenisept 皮肤消毒。

[0042] ●二次诊断：

[0043] - 在 6 个部位中的 MRSA 克隆化,未进行来自处理部位的涂片测试

[0044] - 缺铁性贫血

[0045] - 营养不良

[0046] - 慢性疼痛

[0047] ●治疗开始 :7 月 15 日

[0048] - 每日应用油凝胶 -S10, Mepilex transfer 伤口绷带

[0049] - 伴随治疗 :抗菌浴

[0050] - 药物 : 布洛芬 3x80mg, Tavigil (2x5ml)

[0051] ● 7 月 17 日的伤口检查结果：

[0052] - 大小 :9.58cm² (大约 30% 的伤口面积减小)

[0053] - 平坦的、非包覆的伤口,

[0054] - 伤口边缘处的表皮形成和表皮连接的形成

[0055] 实施例 3:

[0056] 患者(男),4 岁

[0057] 诊断 : 单纯型大疱性表皮松解症

[0058] ●开始检查结果：

[0059] - 环状伸展的水疱和结痂

[0060] - 背侧和两肋

[0061] - 自 5 周前出现

[0062] - 极度的瘙痒

[0063] ●迄今的治疗：

[0064] - 泛醇、夫西地酸钠和 Mepilex, 无持续改善

[0065] ●治疗开始,2008 年 12 月 12 日：

[0066] - 用 Octisept 溶液处理

[0067] - 油凝胶 -S10, 每日 2 次 ; 用 Mepilex transfer 覆盖伤口 ;

[0068] - 药物 :Fenistil 滴剂 ;Aerius 糖浆 ;Excipial 和 Lipolotio, 每日 2 次 ; 在白天期间,在需要的情况下,5% 的清凉软膏 (Unguentum leniens) 中的 Thesit。

[0069] ● 2008 年 12 月 18 日的检查结果：

[0070] - 更少的水疱和结痂

[0071] - 瘙痒缓解

[0072] ●在继续油凝胶治疗下,2009 年 5 月 2 日的跟踪观察：

[0073] - 瘙痒的痊愈和消失

[0074] 实施例 4:

[0075] 患者(女),12 岁

[0076] 诊断 : 退行性营养不良性大疱性表皮松解症

[0077] ●治疗前伤口状况：

[0078] •- 左内踝：平坦的、轻微发炎的、疼痛的（可见的类似物标度 0-100:VAS 50）、渗出液体的（VAS 50）伤口；从 09 年 4 月 10 日出现。

[0079] - 右膝腹：平坦的、轻微发炎的、轻微疼痛的（VAS 15）、渗出液体的（VAS 40）伤口；自 09 年 4 月 13 日出现

[0080] ●迄今的治疗

[0081] -Urgotül；低盐 Mepilex

[0082] ●从 2009 年 4 月 16 日的治疗：

[0083] - 左内踝和右膝腹这两个伤口：Urgotül；低盐 Mepilex，每日更换绷带

[0084] - 左内踝此外还用油凝胶 -S10

[0085] ●2009 年 5 月 22 日的伤口检查：

[0086] - 两个伤口痊愈

[0087] - 左踝（油凝胶 -S10）：表皮化（VAS 100）、轻微发红（VAS 8）、不疼痛或瘙痒（VAS 0）

[0088] - 右膝（对照）：表皮化，具有残留的结痂（VAS 90）；轻微发红（VAS8）、轻微疼痛（VAS 10）和瘙痒（VAS 5）

[0089] 实施例 5：

[0090] 患者（男），57 岁

[0091] 诊断：退行性营养不良性大疱性表皮松解症（Epidermolysis bullosa dystrophica inversa）

[0092] ●2008 年 11 月 18 日的治疗前伤口状况：

[0093] - 平坦的、纤维包覆的伤口

[0094] - 大小：9.48cm²

[0095] - 左和右阴囊，

[0096] - 超过 3 个多月未痊愈

[0097] ●迄今的治疗：

[0098] - 各种不同的软膏和霜剂，无改善

[0099] ●辅助检查结果：

[0100] - 伤口被金黄色葡萄球菌（Staph. aureus）、变形菌（Proteus）定殖

[0101] - 糖尿病（Diabetes mellitus），需用胰岛素

[0102] ●治疗开始，2008 年 11 月 18 日：

[0103] - 油凝胶 -S10：每日 2 次

[0104] - 伤口敷药 Mepilex transfer

[0105] ●2008 年 11 月 24 日的伤口状况：

[0106] - 几乎完全的痊愈，平坦的、纤维包覆的伤口

[0107] - 大小：0.65cm²

[0108] ●跟踪观察：

[0109] - 中断油凝胶 -S10 后恶化

[0110] - 用 Mirfulan 霜剂进行治疗尝试，无明显改善

[0111] - 用 Imlan 纯霜剂进行治疗尝试,仅有些许改善

[0112] - 在用油凝胶 -S10 重新治疗后,痊愈

[0113] 用包含含三萜的粉末作为油凝胶形成剂的油凝胶进行伤口处理,在几天后已经导致有用的愈合过程和伤口的缩小,和因此明显的缓解。在持续不断处理的情况下,该油凝胶导致伤口的完全痊愈,特别是还有慢性伤口的痊愈,在慢性伤口的情况下,以前愈合过程未曾自发地开始。在伤口愈合中,该油凝胶特别地促进表皮细胞再生,因此可以特别地在表皮细胞再生阶段期间在伤口愈合的情况下使用。

[0114] 该油凝胶除了适合于实施例中提及的外表皮,也适合于内表皮(粘膜)的治疗,例如在鼻子、胃或生殖器区中。毫无疑问,该油凝胶可以口服施用。

[0115] 关于图 1 所说明的三萜组合物(组合物 I),只是示例性地代表作为组成成分或作为油凝胶的油凝胶形成剂具有伤口愈合效应的三萜组合物。尽管如此,不言而喻,含三萜的油凝胶的伤口愈合效应不限于具有这样的特殊三萜组成的油凝胶。下面示例性地说明三个进一步的三萜组合物,通过应用其来制备油凝胶,其伤口愈合效应借助“猪活体伤口模型”进行验证。下面对于这些组合物(命名为组合物 II-IV)而言,其主要成分及其各自含量以重量 % 来指示。

[0116] 组合物 II:

[0117] 桦木脑 :86.85 重量 %

[0118] 羽扇醇 :3.94 重量 %

[0119] 桦木酸 :3.52 重量 %

[0120] 高根二醇 :0.77 重量 %

[0121] 齐墩果酸 :0.62 重量 %

[0122] 组合物 III:

[0123] 桦木脑 :78.32 重量 %

[0124] 羽扇醇 :7.18 重量 %

[0125] 桦木酸 :3.46 重量 %

[0126] 高根二醇 :0.77 重量 %

[0127] 齐墩果酸 :0.63 重量 %

[0128] 组合物 IV:

[0129] 桦木脑 :60.50 重量 %

[0130] 羽扇醇 :25.43 重量 %

[0131] 桦木酸 :1.68 重量 %

[0132] 高根二醇 :1.47 重量 %

[0133] 齐墩果酸 :0.48 重量 %

[0134] 如具有相对而言较低桦木脑含量的组合物 III 特别指示的那样,对于好的伤口愈合不是必须存在高桦木脑含量。

[0135] 在组合物 I-IV 中桦木脑和羽扇醇的总含量总是超过 80 重量 %,特别是超过 85 重量 %。单个的三萜以怎样的含量存在,特别地取决于该含三萜的粉末自何种植物或植物部分而获得。然而良好的伤口愈合并不取决于含三萜的粉末的具体组成。相反地,具有任何三萜作为油凝胶形成剂的油凝胶看来都具有良好的伤口愈合特性。

[0136] 不言而喻,除了葵花油外,对人或哺乳动物没有毒性的或医学上可用的任何其他脂肪或油也适合于制备油凝胶。

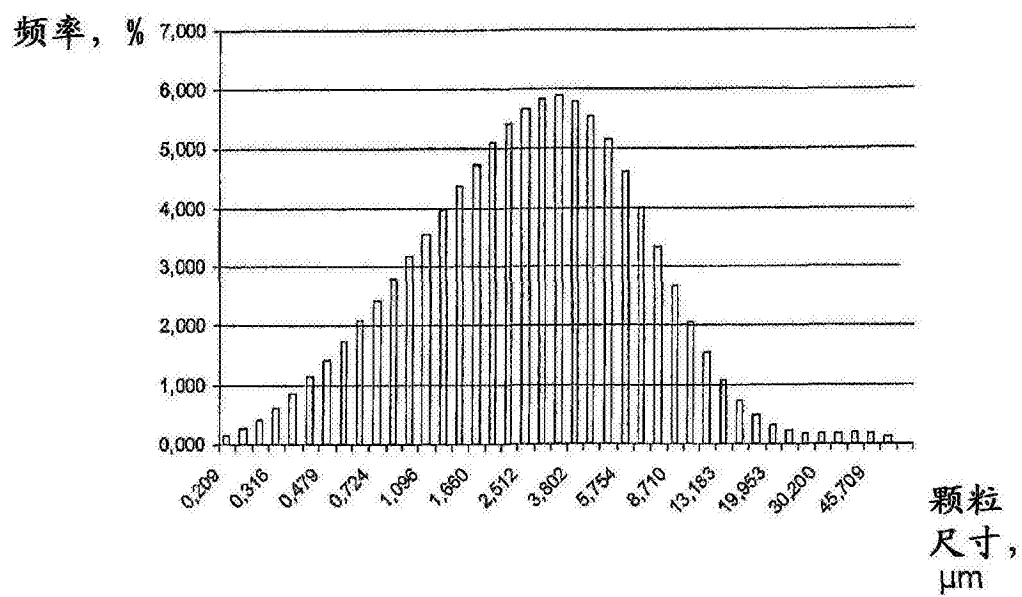


图 1

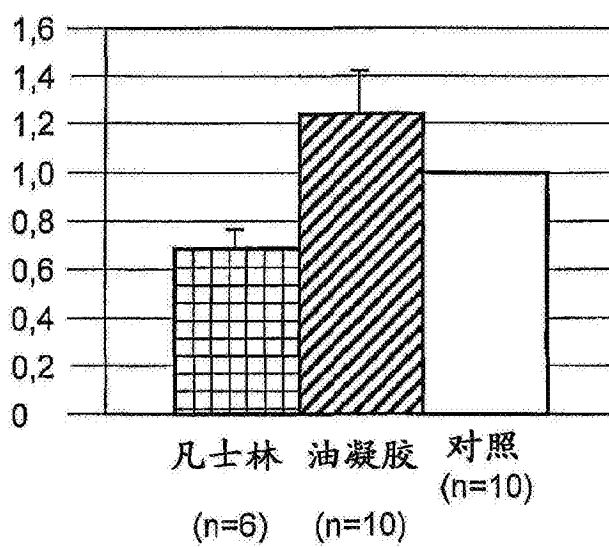


图 2