



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112334128 A

(43) 申请公布日 2021.02.05

-
- (21) 申请号 201980025396.6
(22) 申请日 2019.04.01
(30) 优先权数据
18166795.7 2018.04.11 EP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.12
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/058199 2019.04.01
(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/197199 DE 2019.10.17
(71) 申请人 巴伐利亚专利联盟有限责任公司
地址 德国慕尼黑
(72) 发明人 卡尔·博登查茨
- (74) 专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372
代理人 吴大建 金淼
- (51) Int.Cl.
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

含有右泛醇和聚己缩胍的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及含有右泛醇和聚己缩胍的药物组合物,用于局部治疗人或动物的皮肤损伤,所述药物组合物被配制成具有亲脂相和亲水相的乳液,所述亲水相包含右泛醇和聚己缩胍,所述亲脂相包含至少一种皮质类固醇或皮质类固醇的盐或皮质类固醇的酯。

1. 含有右泛醇和聚己缩胍的药物组合物,用于在局部治疗人或动物的皮肤损伤时使用,其特征在于,所述药物组合物被配制成为具有亲脂相和亲水相的乳液,所述亲水相包含右泛醇和聚己缩胍,所述亲脂相包含至少一种皮质类固醇或皮质类固醇的盐或皮质类固醇的酯。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述皮质类固醇是可的松、皮质酮、皮质醇、醛甾酮、去氧皮质酮、泼尼松、甲泼尼龙、曲安西龙、倍他米松、帕拉米松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松-17-丁酸酯、曲安西龙丙酮、泼尼甲酸盐、糠酸莫米他松、倍他米松-17-戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、泼尼松龙、泼尼松龙-21-乙酸酯、地塞米松、地塞米松-21-醋酸酯、氟轻松、甲泼尼龙醋丙酯、地奈德、布地奈德、类胡萝卜素、地彤米松、氯可酮、氟替卡松、氟西诺酮、类胡萝卜素、烟酰胺、双乙酸双氟拉松、氟兰地内酯或氯丙米松二丙酸酯。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,其中所述皮质类固醇或所述皮质类固醇的盐或所述皮质类固醇的酯的浓度为0.001至2.5重量%,特别是0.005至2重量%。或以相应的皮质类固醇规定的以下浓度包含相应的皮质类固醇:氢化可的松0.1至2重量%,乙酸氢化可的松0.1至2重量%,氢化可的松17-丁酸酯0.02至0.2重量%,曲安奈德0.01到0.2重量%,泼尼甲酸盐0.05到0.5重量%,糠酸莫米他松0.02到0.2重量%,倍他米松17-戊酸酯0.02至0.2重量%,倍他米松二丙酸酯0.01至0.1重量%,氯倍他索17-丙酸酯0.01至0.1重量%,泼尼松龙0.05至1重量%,醋酸泼尼松龙醋酸酯0.05至1重量%,地塞米松0.005至0.1重量%,地塞米松21醋酸酯0.005至0.1重量%,氟轻松氟丙酮0.01至0.1重量%,甲泼尼龙0.02至0.2重量%,地奈德0.01至0.1重量%,布地奈德0.005至0.05重量%,类胡萝卜素0.01至0.1重量%,地彤美松0.01至0.25重量%,氯考酮0.01至0.2重量%,氟替卡松0.01至0.2重量%,类胡萝卜素0.01至0.1重量%,类胡萝卜素的0.01至0.1重量%,杀虫剂0.01至0.1重量%,双乙酸二氟松酮0.01至0.1重量%,氟兰瑞洛特0.01至0.1重量%和甲氯米松二丙酸酯0.01至0.2重量%。

4. 根据前述权利要求之一所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述亲脂相包含癸酸、辛酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、石蜡、甘油单硬脂酸酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、杏仁油、葵花籽油、蓖麻油、花生油、橄榄油、矿物油、月桂酸2-乙基己酯、油酸癸酯、十六烷基硬脂醇和凡士林中的至少一种。

5. 根据前述权利要求之一所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述亲水相包含选自水,醇,甘油,聚乙二醇和丙二醇中的至少一种组分。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,其中所述右泛醇的浓度为1至10重量%,特别是1.5至5.5重量%,和/或其中所述聚己缩胍的浓度为0.005至0.3重量%,特别是0.01至0.2重量%。

7. 根据前述权利要求之一所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物组合物配制为乳膏或乳液。

8. 根据前述权利要求之一所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物组合物配制为包含单硬脂酸甘油酯60、鲸蜡醇、至少一种甘油三酸酯、凡士林、聚乙二醇-1000-单硬脂酸甘油酯、丙二醇和水的乳膏。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,

其特征在于,皮肤的损伤是烧伤。

10.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述烧伤为二级或三级烧伤。

11.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述治疗每周至少一次、两次或三次,特别是每天至少一次。

12.根据前述权利要求之一所述的药物组合物,其用于根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述治疗每周最多进行一次、两次或三次。

含有右泛醇和聚己缩胍的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有右泛醇和聚己缩胍的药物组合物。

背景技术

[0002] 专利文献EP 1 992 340 B1公开了一种眼科溶液,其包含右泛醇,磷酸盐缓冲剂和聚六亚甲基双胍(=聚己二酰)。眼科溶液应理解为是指用于处理隐形眼镜的溶液,也指润湿溶液和要施用于眼睛的用于治疗眼疾的溶液。

[0003] 专利文献DE 20 2011 108 802 U1公开了一种用于治疗性质的伤口护理的伤口垫,该伤口垫包括至少一层伤口覆盖层和至少一种基于活性炭的吸附剂。活性炭具有杀菌作用和/或抑菌作用和/或整理效果。为此,活性炭可以配备有至少一种杀菌物和/或生物抑菌活性成分。活性成分可以选自聚六亚甲基双胍、牛磺洛定、苯扎氯铵、氯己定、奥丁啉及其生理上可接受的盐和衍生物及其混合物。活性炭还可以配备和/或浸渍有至少一种其他活性成分。其他活性成分可以是具有伤口愈合作用的活性成分。它可以选自藻酸盐、壳聚糖、透明质酸及其盐、尿囊素、 β -谷甾醇、菠萝蛋白酶、右旋黄苯酚、泛酸、尿素、类黄酮、核黄素、皂角苷、桉树脑、生育酚及其混合物。

[0004] 专利文献EP 2 196 225 A2公开了一种制剂,特别是伤口护理制剂,其包含一种或多种成膜的疏水性丙烯酸酯基聚合物、水、水溶性活性成分和一种或多种选自异丙醇、丙醇和/或2-苯氧基乙醇的增溶剂。活性成分可以选自防腐剂,特别是苯扎氯铵、辛烯定(辛烯二盐酸盐)、氯己定、二葡萄糖氯己定、二乙酸氯己定一水合物和/或多己酸,或选自右芬太酚、多多酚、金缕梅提取物和厚朴提取物。

发明内容

[0005] 本发明的任务是提供一种替代性的药物组合物,其特别适合用于局部治疗人或动物,特别是哺乳动物的皮肤损伤。该损伤可以是烧伤,特别是较大面积的烧伤。

[0006] 该任务通过权利要求1的特征解决。从权利要求2至12的特征中得出适当的配置。

[0007] 根据本发明,提供了含有右泛醇(Dexpanthenol)和聚己缩胍(Polihexanid)的药物组合物,用于局部治疗人或动物,特别是哺乳动物的皮肤损伤。所述药物组合物被配制成具有亲脂相和亲水相的乳液,其中,所述亲水相包含右泛醇和聚己缩胍。所述亲脂相包含至少一种皮质类固醇或皮质类固醇的盐,特别是皮质类固醇的生理上可接受的盐或皮质类固醇的酯,特别是皮质类固醇的生理上可接受的酯。所述亲脂相还可以包含至少一种选自癸酸、辛酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、石蜡、甘油单硬脂酸酯、蜡,尤其是漂白蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、杏仁油、葵花籽油、蓖麻油、花生油、橄榄油、矿物油、月桂酸2-乙基己酯、油酸癸酯、十六烷基硬脂醇,尤其是A型十六烷基硬脂醇和凡士林,尤其是白凡士林的组分。所述亲水相可包含至少一种选自水、醇、甘油、聚乙二醇和/或丙二醇的组分。此外,还包含乳化剂,如单硬脂酸甘油酯60、鲸蜡醇和/或聚乙二醇-1000-单硬脂酸甘油酯。乳液的pH值可以在4至7的范围内,尤其是4.5至6.5。

[0008] 非常合适的乳液是例如根据德国药典 (DAC) 的所谓的DAC基础乳膏,其中混合了右泛醇和聚己缩脲以及皮质类固醇或皮质类固醇的盐或酯。100克DAC基础乳膏的组成如下: 4.0克单硬脂酸甘油酯60、6.0克鲸蜡醇、7.5克中链甘油三酸酯(中性油,Miglyol 812)、25.5克白色凡士林、7.0克聚乙二醇-1000-单硬脂酸甘油酯、10.0克丙二醇和40.0克纯净水。

[0009] 发明人已经认识到,根据本发明的药物组合物特别适合于治疗皮肤的损伤,其中特别是在相对较大的区域上需要形成新的皮肤,以避免例如自体皮肤移植的皮肤置换手术或减少其所需的范围。根据本发明的药物组合物可以例如在绷带下在皮肤的受伤处保持几天,而无需重新进行伤口治疗。因此,与以前的通常间隔相比,可以大大延长敷料更换间隔时间。聚己缩脲防止本发明药物组合物的污染以及受伤皮肤的感染和相关的炎症反应。使用根据本发明的药物组合物,甚至可以对被多药耐药菌污染的皮肤伤口进行消毒和修复。右泛醇与乳剂和聚己缩脲结合可引起皮肤快速再生。同时,右泛醇抑制新生皮肤下方结缔组织中成纤维细胞的增殖,从而抑制多余肉芽组织的形成和疤痕形成。亲脂相具有伤口护理和舒缓作用。

[0010] 发明人还认识到,用本发明的药物组合物治疗人或动物的皮肤损伤比用聚己缩脲和右泛醇的交替治疗会导致明显更快的愈合。由此敷料的更换频率比以前要少得多。特别是在皮肤非常痛苦的损伤(例如烧伤)的情况下,这也可以减少换药时经常需要的镇静剂数量。由此也可以减少与频繁镇静有关的副作用。

[0011] 特别是在较长的愈合过程的情况下,尤其是在皮肤的损伤较大的情况下,亲脂相中包含的至少一种皮质类固醇对愈合过程具有有益的作用。皮质类固醇可以抑制或至少减轻炎症反应。炎症反应会破坏现有和新形成的皮肤组织,并阻止新皮肤的形成。通过提供具有亲脂相和亲水相的乳剂,可以同时用右泛醇、聚己缩脲和至少一种皮质类固醇或其盐或酯治疗皮肤损伤。

[0012] 在皮肤损伤影响超过10%的体表的情况下,通常首先用亲脂相中不含皮质类固醇、盐或酯的药物组合物进行局部治疗。几天后,然后可以转向使用根据本发明的药物组合物进行治疗,该药物组合物的亲脂相包含至少一种皮质类固醇或皮质类固醇的盐或皮质类固醇的酯。通常也用不含皮质类固醇、皮质类固醇的盐和皮质类固醇的酯的药物组合物治疗被感染的皮肤损伤。在皮肤损伤影响多达10%的体表且未被感染的情况下,通常以本发明的药物组合物开始治疗,该药物组合物的亲脂相包含至少一种皮质类固醇或皮质类固醇的盐或皮质类固醇的酯。

[0013] 由于通常在大约3至4周后,应通过移植来封闭未被新皮肤形成覆盖的损伤区域,以防止感染,因此使用根据本发明的药物组合物可以实现的加速和改善愈合过程可以完全防止皮肤移植或至少在小范围内实行皮肤移植。

[0014] 皮质类固醇可以是可的松、皮质酮、皮质醇、醛甾酮、去氧皮质酮、泼尼松、甲泼尼龙、曲安西龙、倍他米松、帕拉米松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松-17-丁酸酯、曲安西龙丙酮、泼尼甲酸盐、糠酸莫米他松、倍他米松-17-戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、泼尼松龙、泼尼松龙-21-乙酸酯、地塞米松、地塞米松-21-醋酸酯、氟轻松、甲泼尼龙醋丙酯、地奈德、布地奈德、类胡萝卜素、地肤米松、氯可酮、氟替卡松、氟西诺酮、类胡萝卜素、烟酰胺、双乙酸双氟拉松、氟兰地内酯或氯丙米松二丙酸酯。

[0015] 在根据本发明的药物组合物的一个实施方案中,皮质类固醇或皮质类固醇的盐或皮质类固醇的酯以0.001至2.5重量%,特别是0.005至2重量%的浓度包含在其中。可选地,相应的皮质类固醇可以以对于相应的皮质类固醇规定的以下浓度包含在药物组合物中:氢化可的松0.1至2重量%,乙酸氢化可的松0.1至2重量%,氢化可的松-17-丁酸酯0.02至0.2重量%,曲安西龙丙酮0.01至0.2重量%,泼尼甲酸盐0.05至0.5重量%,糠酸莫米他松0.02至0.2重量%,倍他米松-17-戊酸酯0.02至0.2重量%,倍他米松二丙酸酯0.01至0.1重量%,氯倍他索-17-丙酸酯0.01至0.1重量%,泼尼松龙0.05至1重量%,泼尼松龙-21-乙酸酯0.05至1重量%,地塞米松0.005至0.1重量%,地塞米松-21-醋酸酯0.005至0.1重量%,氟轻松0.01至0.1重量%,甲泼尼龙醋丙酯0.02至0.2重量%,地奈德0.01至0.1重量%,布地奈德0.005至0.05重量%,类胡萝卜素0.01至0.1重量%,地肤米松0.01至0.25重量%,氯可酮0.01至0.2重量%,氟替卡松0.01至0.2重量%,氟西诺酮0.01至0.1重量%,类胡萝卜素0.01至0.1重量%,烟酰胺0.01至0.1重量%,双乙酸双氟拉松0.01至0.1重量%,氟兰地内酯0.01至0.1重量%和氯丙米松二丙酸酯0.01至0.2重量%,特别是0.04至0.06重量%。全文中的“重量%”总是基于本发明药物组合物的总重量。

[0016] 在临床试验中,已经证明如果本发明的药物组合物中的右泛醇的含量为1至10重量%,特别是1.5至5.5重量%,和/或本发明的药物组合物中的聚己缩胍的含量为0.005至0.3重量%,特别是0.01至0.2重量%。

[0017] 本发明的药物组合物可以配制成乳膏或乳液。为了治疗受伤,可以将乳膏或乳液直接涂在皮肤的受伤部位。也可以将乳膏涂抹或将乳液浸在伤口垫上,然后将其涂在皮肤的受伤部位,并在必要时用绷带将其固定。

[0018] 如果将药物组合物配制成乳膏剂,则其可以包含单硬脂酸甘油酯60、鲸蜡醇、至少一种甘油三酸酯,特别是中链甘油三酸酯、凡士林,尤其是白凡士林、聚乙二醇1000-单硬脂酸甘油酯、丙二醇和水。中链甘油三酸酯是其脂肪酸具有6至12个碳原子的脂族链的甘油三酸酯,例如己酸(C₆H₁₂O₂),辛酸(C₈H₁₆O₂),癸酸(C₁₀H₂₀O₂)或月桂酸(C₁₂H₂₄O₂)。这里适合用作中链甘油三酸酯的混合物可以由癸酸和辛酸组成。这样的混合物被称为中性油,并且例如以名称Miglyol1812出售。甘油单硬脂酸酯60、鲸蜡醇和聚乙二醇-1000-单硬脂酸甘油酯用作乳化剂。上述乳膏的基础可以是上述DAC基础乳膏。

[0019] 皮肤的损伤可以是烧伤。已经证明根据本发明的药物组合物特别适合于在烧伤,特别是在儿童烧伤的情况下引起皮肤的相对快速的再生。烧伤可以是二度或三度烧伤。

[0020] 根据需要,治疗可以每周至少进行一次、两次或三次,特别是每天至少一次,特别是每天两次。然而,利用根据本发明的药物组合物可获得的长治疗间隔也允许每周最多进行一次、两次或三次治疗。

具体实施方式

[0021] 下面借助实施例详细解释本发明。

[0022] 根据以下配方生产根据本发明的药物组合物:

[0023] 醋酸氢化可的松:2.0克

[0024] 聚己缩胍溶液20%:0.8克

[0025] 右泛醇:20克

[0026] 基础乳膏DAC:ad 400.0克

[0027] 为了生产,将50g DAC基础乳膏置于研钵中,并根据上表称重活性成分。然后将混合物在室温下用研棒搅拌3分钟,直到形成均匀的基底为止。然后用基础乳膏DAC注满到400g,并用研棒搅拌3分钟直至形成均匀乳膏。如此获得的乳膏含有5mg/g乙酸氢化可的松,0.4mg/g聚己缩胍和50mg/g右泛醇。

[0028] 根据以下配方制备另一种药物组合物:

[0029] 聚己缩胍溶液20%:0.8克

[0030] 右泛醇:20克

[0031] 基础乳膏DAC:ad 400.0克

[0032] 为了生产,将50g DAC基础乳膏置于研钵中,并根据上表称重活性成分。然后将混合物在室温下用研棒搅拌3分钟,直到形成均匀的基底为止。然后用基础乳膏DAC注满到400g,并用研棒搅拌3分钟直至形成均匀乳膏。如此获得的乳膏含有0.4mg/g的聚己缩胍和50mg/g的右泛醇。

[0033] 用上述药物组合物治疗的患者是一个两岁的孩子,其胸、腹部、肩膀、上臂和前臂以及手腕的周围和右手的背部和右中指都被水造成二度和三度烫伤。总共约有7%的身体表面受到了影响。烫伤三天后,将大量的烫伤用合成的皮肤替代材料(Suprathel[®]购自PolyMedics Innovations GmbH,Denkendorf 77070,德国)覆盖。两天后,去除皮肤替代材料,并通过每天两次将本发明的药物组合物施用到患处来治疗烫伤。7天后,通过每天两次将另外的药物组合物施用于患处,将治疗转向另外的药物组合物。三天后,仅用含有右泛醇的药物组合物治疗患处,直到完全治愈。用根据本发明的药物组合物进行的治疗使得有可能实现相对短的愈合时间、相对少的疤痕形成以及受影响区域的良好愈合。