



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106102732 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201580005232.9

(74)专利代理机构 北京华睿卓成知识产权代理
事务所(普通合伙) 11436

(22)申请日 2015.01.19

代理人 程淼

(30)优先权数据

14168228.6 2014.05.14 EP

14003947.0 2014.11.24 EP

2014/00655 2014.01.20 TR

(51)Int.Cl.

A61K 31/155(2006.01)

A61K 31/205(2006.01)

A61K 47/34(2006.01)

A61K 36/30(2006.01)

A61K 36/328(2006.01)

A61P 17/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.07.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/050857 2015.01.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/107183 EN 2015.07.23

(71)申请人 艾哈迈德·基里奇

地址 德国布伦瑞克

(72)发明人 艾哈迈德·基里奇 哈桑·奇切克

权利要求书1页 说明书29页

(54)发明名称

用于局部伤口治疗的制剂

(57)摘要

本发明涉及新的制剂,特别适用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗。制剂可以是溶液或凝胶形式,由下列成分组成:作为抗微生物剂的聚亚己基双胍、纯水和三嵌段共聚物,特别是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物,更特别是泊洛沙姆。

1. 用于伤口的局部和口腔粘膜治疗的制剂, 包含聚亚己基双胍、纯水和至少一种三嵌段共聚物。

2. 根据权利要求1的制剂, 其中所述三嵌段共聚物是两亲性的、非离子的和无毒的。

3. 根据权利要求1-2的制剂, 其中所述三嵌段共聚物是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物。

4. 根据权利要求3的制剂, 其中所述三嵌段共聚物是泊洛沙姆。

5. 根据权利要求4的制剂, 其中所述泊洛沙姆选自泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338和泊洛沙姆407。

6. 根据权利要求5的制剂, 其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆188。

7. 根据权利要求1-6任一项的制剂, 其中所述制剂是溶液, 且包含按重量计0.05-10.0%的聚亚己基双胍、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物, 并加入纯水至100%, 以获得最终的伤口治疗溶液。

8. 根据权利要求1-6任一项的制剂, 其中所述制剂是凝胶, 且包含按重量计0.05-2.0%的聚亚己基双胍、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物、按重量计1.0-10.0%的湿润剂、按重量计0.5-5.0%的胶凝剂, 并加入纯水至100%, 以获得最终的伤口治疗凝胶。

9. 根据权利要求1-8任一项的制剂, 进一步包含至少一种辅助表面活性剂。

10. 根据权利要求9的制剂, 其中所述辅助表面活性剂选自无支链脂肪酸的甘氨酸、磺基琥珀酸酯和酰胺衍生物、烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺、烷基咪唑衍生物、氧化胺的无支链脂肪酸衍生物、咪唑的无支链脂肪酸衍生物和泛醇衍生物。

11. 根据权利要求1-10的制剂, 进一步包含从草药获得的一种或多种物质。

12. 根据权利要求1-7任一项的制剂, 由聚亚己基双胍、纯水和权利要求1-6中定义的至少一种三嵌段共聚物组成。

13. 根据权利要求12的制剂, 由按重量计0.1%的聚亚己基双胍、按重量计1.0%的三嵌段共聚物和按重量计98.9%的纯水组成。

14. 根据权利要求1-6和8的制剂, 由聚亚己基双胍、纯水、湿润剂、胶凝剂和权利要求1-6中定义的至少一种三嵌段共聚物组成。

15. 根据权利要求14的制剂, 由按重量计0.1%的聚亚己基双胍(PHMB)、按重量计1.0%的三嵌段共聚物、8.6%的湿润剂、按重量计1.8%的羟乙基纤维素和按重量计88.5%的纯水组成。

用于局部伤口治疗的制剂

技术领域

[0001] 本发明具体涉及含有聚亚己基双胍(polyhexamethylene biguanide, PHMB)、纯水和三嵌段共聚物的凝胶和溶液制剂,其用于伤口治疗,其中所述三嵌段共聚物为聚环氧乙烷与聚环氧丙烷的三嵌段共聚物。

现有技术

[0002] 伤口治疗

[0003] 形成皮肤和粘膜的结构,它们的完整性因各种原因而变差。伤口是由于外部创伤导致的身体组织完整性的破坏而造成的损伤。软组织缺损或开放性伤口可能由各种事件导致,包括但不限于创伤、烧伤、糖尿病溃疡、严重感染,例如坏死性筋膜炎、静脉瘀血症和压迫性溃疡。在所有类型的伤口中都存在微生物,虽然数量、毒力、种类和混合情况有所不同。

[0004] 目前,各种局部应用的溶液和凝胶被用于通过清洗伤口和身体表面而进行消毒。现有技术中使用的制剂含有聚亚己基双胍(PHMB)和赋形剂例如表面活性剂和/或胶凝剂。但是,这些抗菌成分仅仅是通过清洗和保护伤口免受致病性微生物侵染来帮助伤口愈合。

[0005] 下文中,聚亚己基双胍被称为PHMB。

[0006] 现有产品的效果是清洗伤口表面层,特别是在慢性伤口上,以及确保伤口消毒。伤口表面含有多个层,例如伤口渗出液、切除和增厚的纤维蛋白层、坏死组织和细胞碎片等。这些层为致病性微生物提供了合适的介质以感染伤口。甚至是在缺乏感染性微生物的情况下,伤口表面上的这些层的去除以及伤口的清洗和消毒对于加速恢复过程也是极其重要的因素。

[0007] 在现有技术中用于治疗伤口的混合物中,PHMB是一种适合作为杀微生物物质(microbicide substance)的化合物,它具有良好的组织耐受性。目前存在液体或凝胶制剂形式的含有PHMB和表面活性剂的伤口治疗产品[1,2]。但是,那些产品可能发生这样的情况,例如不能确保令人满意的保护,不能清洗伤口的有害物质,不能缓解疼痛,不能促进细胞繁殖和细胞再生,与支持性治疗不相容,以及不能提供足够的湿度[3]。

[0008] 可以看到,完全合成来源的活性成分或赋形剂被用于伤口治疗中。考虑到急性或慢性伤口可能是系统性疾病,因此,摄取另一种合成物质可能给患者带来额外的风险。聚维酮碘(povidone-iodine)可能是这种物质的一个很好的例子。聚维酮碘在药理学上被用作抗微生物剂和抗病毒剂,以对抗受碘影响的微生物。它容易被组织吸收,并且它的碘含量可以干扰甲状腺功能测试。这种物质的另一个例子是葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate)。葡萄糖酸氯己定也容易被组织吸收,并且无差别地影响所有细胞。而且,它在肝脏内积聚,可能影响肝功能。这些具有合成成分的制剂影响身体机能,并可能导致对人体健康具有负面影响的问题。

[0009] 含有PHMB的制剂

[0010] 在涉及这种物质的文献中,有一篇专利是专利EP1404311 B1[1]。该申请题为“伤口治疗剂”,其被制备用作外洗或沐浴凝胶,用作保湿凝胶或用作湿润创面覆盖物,用作从

身体表面或伤口上溶解痂或疤或者除去敷料和更换湿润敷料的溶解凝胶。所述制剂含有PHMB、最小量的无支链脂肪酸衍生物表面活性剂和羟乙基纤维素。但是,该申请不含有任何促进细胞繁殖、细胞再生,提供抗炎性效果,或增加伤口处胶原蛋白形成的化合物。这种成分对于伤口的愈合过程没有直接贡献,但是可能通过保护和清洗伤口而具有间接的贡献。此外,EP1404311 B1教导了Polyhexanid和甜菜碱类型的两性表面活性剂在伤口治疗中的协同效果[1]。但是,最近的出版物表明这种制剂的使用对于伤口的进一步治疗可能具有负面效果[3]。

[0011] DE 100 12 026 B4公开了含有PHMB、甘油和羟乙基纤维素的凝胶。已经认识到PHMB具有杀微生物活性和特有的保护活性。没有观察到细胞毒性活性,例如已知的氯己定(chlorhexidine)所具有的细胞毒性活性。但是,这种制剂不包括表面活性剂,表面活性剂对于制剂来说很重要,所述制剂被宣称用作外洗或沐浴凝胶,用作保湿凝胶或用作湿润创面覆盖物,用作从身体表面或伤口上除去痂或疤或者除去敷料和更换湿润敷料的溶解凝胶。

[0012] 含有表面活性剂的制剂

[0013] 如上文所提及的,EP1404311 B1[1]公开了含有PHMB和最小量的一种表面活性剂的制剂,所述表面活性剂被指明为无支链脂肪酸的衍生物,其克服了DE 100 12 026 B4的问题。

[0014] 表面活性剂通常被加入到清洗和愈合制剂中是考虑到它们的表面活性。表面活性剂是降低两种液体之间或液体和固体之间的表面张力(或界面张力)的化合物。表面活性剂可以作为去垢剂、湿润剂、乳化剂、发泡剂和分散剂。

[0015] 需要强调的是优选与PHMB组合使用的表面活性剂是两亲性的或非离子的表面活性剂,因为PHMB的结构特性导致它会被阴离子表面活性剂中和。因此,当使用阴离子表面活性剂时,PHMB的抗菌活性受到影响,这是不可取的。

[0016] EP1404311B1中的表面活性剂优选选自基于无支链脂肪酸的甘氨酸衍生物和/或磺基琥珀酸酯(sulfosuccinate)和/或酰胺。而且,其中说明该制剂的优选表面活性剂是甜菜碱(betaine),并且,特别是脂肪酸的氨基烷基甜菜碱。

[0017] 脂肪酸的磺基琥珀酸酯衍生物在特定的pH(等电点)以非离子形式存在,它们以这种方式用于专利EP1404311 B1中,虽然它们在结构上是阴离子分子。但是,该非离子结构并不是结构形式,而是物理状态,这种物理状态随着环境条件而改变,可以被描述为假非离子状态。因此,它与在任何情况下都不携带任何负(-)或正(+)电荷的真正的非离子表面活性剂不具有可比性。

[0018] 甜菜碱是两性离子化合物,其具有带正电荷的阳离子官能团例如季铵或磷阳离子(通常是:鏍离子),其不带有氢原子;并且具有带负电荷的官能团例如羧酸基团,其可以与阳离子位置邻近。

[0019] 已公开了脂肪酸磺基琥珀酸酯和脂肪酸酰胺也可以用在制剂中,其与脂肪酸的甘氨酸衍生物一起使用,或者作为它们的替代物。脂肪酸酰胺是非离子分子。它们通过脂肪酸与胺的酰胺化反应被合成。

[0020] 因此,上述的通常与PHMB组合使用的表面活性剂在不依赖于环境pH的条件下都不是非离子的。因此,这些表面活性剂可能与PHMB相互作用并改变它的功效。其它含有PHMB和

甜菜碱类型的两性表面活性剂的制剂对于伤口的进一步治疗可能具有负面效果[3]。

[0021] 含有聚合物的制剂

[0022] 专利申请DE 10 2010 013 075 A1公开了抗菌伤口敷料,其包含聚合物基质和含有抗菌活性剂(特别是PHMB)和细胞毒性降低试剂的组合物,所述细胞毒性降低试剂选自甜菜碱衍生物等。优选的聚合物基质是聚氨酯,因为它们具有高的液体吸收能力。因此,该申请使用众所周知的含有PHMB和甜菜碱衍生物的制剂来生产伤口敷料。该申请中公开的聚合物是用于生产聚合物基质,活性成分和表面活性剂被结合到该聚合物基质中,因此,该制剂包含伤口敷料,但是不包含伤口治疗剂。此外,专利EP1404311B1中所保护的应用领域,即,作为外洗或沐浴凝胶,作为保湿凝胶或用作湿润创面覆盖物,作为从身体表面或伤口上溶解痂或疤或者除去敷料和更换湿润敷料的溶解凝胶,在申请号为DE 10 2010 013 075 A1的专利申请中没有被提及或者要求保护。因此,所述专利仅仅涉及伤口敷料制剂,而没有涉及伤口治疗制剂。

[0023] 草药成分

[0024] 许多植物的药用特性已被鉴别,特定的化合物已被分离、纯化,并且在许多情况中已重复合成。许多众所周知的药物最初是来源于植物。水杨酸,阿司匹林的前体,最初分离自白柳(White Willow)树皮和绣线菊(Meadowsweet)植物。奎宁,用于治疗疟疾,来自于金鸡纳(Cinchona)树皮。长春新碱,用于癌症治疗,来自于长春花(Periwinkle)。可能最著名的是吗啡和可待因,它们来自于罂粟(Opium Poppy)。

[0025] 现代的医生,特别是在美国,常常依赖于使用合成的或化学制造的药物进行治疗。药理学家倾向于从植物中鉴别、分离、提取并合成活性化合物,以用于治疗,而不是使用整个植物或植物提取物进行治疗。但是,这种方法有缺陷。除了植物中存在的单独的生理学活性化合物,还存在矿物质、维生素、糖苷、油类、生物碱、生物黄酮素和其它物质,它们对于支持特定植物的药用特性也是很重要的。这些其它物质可以提供协同效果,当单独使用纯化的或合成的生理学活性化合物时则缺乏这种协同效果。此外,纯化的生理学活性化合物的毒性通常比该生理学活性化合物与其它植物物质共同存在时更高。各种草药疗法、提取物、药剂和治疗的功效是众所周知的,治疗性草药产品越来越多地被认为是能满足需要的替代方案。美国专利No.4,886,665教导了燕麦和荨麻提取物的药物制剂的应用。美国专利No.4,671,959公开了天然油脂混合物在压力减轻上的应用。美国专利No.5,064,675涉及草药提取物组合物,其提供了镇定效果。美国专利No.5,407,675公开了用于头皮治疗的草药提取物。美国专利No.5,178,865公开了草药提取物混合物,其在体外抑制人免疫缺陷病毒或HIV的感染。

[0026] 美国专利No.5,500,340和美国专利No.5,294,443公开了草药提取物在免疫抑制和自身免疫性病的治疗中的应用。

[0027] 涉及这个主题的文献中有一篇专利是专利申请No.WO 2009106963 A2,题为用于预防和治疗口腔炎和口腔溃疡的牙科用组合物。所述组合物包含液体提取物形式的没药(Myrrh)树脂,以及氯化物或其它可溶性锌盐;其中甘草次酸被加入到没药树脂中,被加入到消毒物质中,并且被加入到可溶性锌盐中。但是,所述制剂包括没药液体提取物,其没有通过苹果醋制备成酊。

[0028] 本发明解决了现有技术中的缺陷,即,主要是,i)常用的表面活性剂,特别是甜菜

碱衍生物的相对高的毒性;ii)经常观察到的由常用表面活性剂导致的杀微生物剂如PHMB的失活,iii)常用表面活性剂的pH-依赖性的表面活性,iv)两性表面活性剂对进一步治疗的负面效果。

[0029] 总之,上述提及的现有技术的技术无法为现有的问题提供解决方案,因此在相关技术领域需要进行改进。

[0030] 发明目的

[0031] 本发明涉及用于伤口治疗的制剂,它符合前述要求,消除了所有缺点,并带来一些额外的优点。

[0032] 本发明的优选目的是开发用于伤口治疗的局部使用的制剂,由此与现有技术的制剂相比,能够预防可能影响人体健康的任何负面结果,其原因是该制剂含有本文的三嵌段共聚物,所述三嵌段共聚物是两亲性的、无毒的,并且具有非离子特性,由此对于伤口治疗具有有益效果,如下文将要描述的。这些三嵌段共聚物(tri-blockcopolymers)优选是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物,更特别是泊洛沙姆(poloxamers)。

[0033] 本发明的另一个目的是通过使用所述三嵌段共聚物支持在酸性pH介质或碱性pH介质下的愈合过程。慢性伤口具有碱性环境,而伤口愈合在酸性环境下开始[4]。因此所述化合物通过提供表面活性剂来促进愈合过程,所述表面活性剂不依赖于周围环境pH发挥作用。

[0034] 本发明的另一个目的是使用制剂通过局部应用治疗急性或慢性口腔粘膜伤口,所述制剂被制备为液体和凝胶形式。

[0035] 本发明的另一个目的是利用对身体没有任何毒性作用的三嵌段共聚物治疗患有另一种系统性疾病的患者。以这种方式防止了对健康的任何风险。

[0036] 本发明的一个类似的目的是它的通过局部应用治疗伤口的应用,其中制剂被制备为溶液和凝胶形式。

[0037] 本发明的另一个目的是它作为沐浴或淋浴凝胶(bath or shower gel)的应用,用于通过杀微生物作用清洗身体表面的有害物质。除此之外,还有它以凝胶和溶液形式在伤口敷料中的应用,其有助于去除和更换绷带。

[0038] 为了实现前述目的,本发明包含溶液制剂,所述溶液制剂含有PHMB、纯水(purified water,例如蒸馏水或去离子水)和三嵌段共聚物,用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗。

[0039] 为了实现前述目的,本发明提供液体制剂的生产方法,所述液体制剂用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗,该方法包括以下工艺步骤:加入并混合聚亚己基双胍(PHMB)和纯水(溶液A),以及将溶液A加入到三嵌段共聚物中并混合,以得到最终产品。

[0040] 为了实现前述目的,本发明提供凝胶制剂,所述凝胶制剂含有PHMB、纯水、三嵌段共聚物和胶凝剂,用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗。

[0041] 为了实现前述目的,本发明提供凝胶制剂的生产方法,所述凝胶制剂用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗,该方法包括以下工艺步骤:向纯水中加入胶凝剂并通过加热混合,然后加入PHMB,将获得的混合物冷却至室温(溶液B),以及最终将溶液B加入三嵌段共聚物中并混合,以得到最终产品。

[0042] 通过下面给出的详细描述将更清楚地理解本发明的结构和特性特征和所带来的

所有优点,因此应当在考虑该详细描述的情况下进行评价。

[0043] 发明详述

[0044] 在该详细描述中,对本发明的用于伤口治疗的制剂的优选实施方案的描述是为了更好地理解本发明,而没有任何限制。

[0045] 本发明涉及伤口愈合制剂,其包含至少一种抗微生物活性物质和至少一种三嵌段共聚物,所述三嵌段共聚物是两亲性的、无毒的,并且具有非离子特性。

[0046] 本发明涉及具有两亲性特性并且是非离子的三嵌段共聚物与PHMB组合用于治疗有急性或慢性伤口的人和动物的应用,例如在伤口抗菌剂、伤口冲洗液、软膏、乳膏、凝胶、溶液和伤口敷料中的应用,所述三嵌段共聚物特别是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的两亲性三嵌段共聚物,更特别是泊洛沙姆,甚至更特别是泊洛沙姆188。

[0047] 含有这些活性物质的产品对人体组织没有有害作用。如果这些产品不仅仅是与健康皮肤接触,这一点就变得更为重要,特别是对于用在伤口治疗中的产品而言更是如此。

[0048] 本发明具有两个不同的应用领域,凝胶和液体制剂。在所述凝胶和液体形式中常用的主要成分如下:

[0049] 主要成分

[0050] 聚亚己基双胍(PHMB)(Cas No:32289-58-0)

[0051] 聚亚己基双胍是源自于双胍的强阳离子抗菌剂,具有宽谱聚合结构,表现出高的组织相容性。由于它与细菌细胞膜上的酸性脂选择性结合的特性,它具有强的抗微生物效果。PHMB对于革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、真菌、酵母、病毒和生物膜具有广谱活性。它广泛用于局部感染的治疗。PHMB的组织相容性是基于它对细菌细胞膜内含有的酸性脂的活性,以及对人细胞膜的中性脂的微弱效果。这有助于防止对周围健康组织的损伤。因此,由于它毒性低,它可以长时间使用。此外,PHMB较不容易引起变态反应、致敏或耐药性。

[0052] EP 1404311 B1教导了聚己缩胍和甜菜碱类型的两性表面活性剂在伤口治疗中的协同效果[1]。但是,最近的出版物表明这种制剂的使用对于伤口的进一步治疗可能具有负面效果[3]。

[0053] 在另一种制剂中,聚己缩胍、不同表面活性剂和一些赋形剂的混合物被用作伤口敷料制剂,所述赋形剂例如是可能存在于紫草(comfrey)提取物中的尿囊素。事实上,所述研究涉及伤口敷料制剂,没有考虑紫草提取物中存在的其它生物分子例如迷迭香酸、黏液、单宁酸和菊粉与尿囊素的协同效果[5]。

[0054] 乳化剂(表面活性剂)

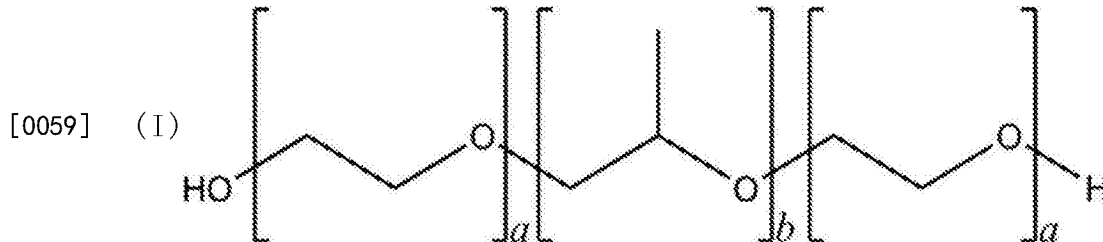
[0055] 作为表面活性剂,三嵌段共聚物在制剂中被用作乳化剂/湿润剂/表面活性剂。所述三嵌段共聚物优选是两亲性的并且具有非离子特性。

[0056] 在优选的实施方案中,三嵌段共聚物是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物。聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物是两亲性的、非离子的并且相对无毒的表面活性剂。由于具有这些特性,它们在本发明中是特别优选的。由于具有两亲性特性,它们对于待治疗的伤口具有优越的清洗效率。由于它们的表面活性性质,它们降低了皮肤上的表面张力,因此使微生物在伤口上的粘附减至最少,由此防止感染的发生。由于它们具有非离子特性,与其它阴离子表面活性剂或根据周围pH改变其电荷的表面活性剂相比,它们不与PHMB相互作用和改变其功效。由于它们无毒性,它们与PHMB组合用在伤口治疗制剂中是有

益的。

[0057] 聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物的特别优选的种类是下文所述的泊洛沙姆。

[0058] 泊洛沙姆(poloxamers)是两亲性的、非离子的并且相对无毒性的表面活性剂。泊洛沙姆是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的合成的三嵌段共聚物,具有下述化学结构(I)和通式(II)(图1)。



[0060] (II) $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{-H}$.

[0061] 图1:泊洛沙姆的分子结构和通式

[0062] PhEur 6.0和USP32-NF27中包括不同等级的泊洛沙姆。PhEur 6.0记载可以加入合适的抗氧化剂。不同泊洛沙姆类型的区别在于环氧乙烷(a)和环氧丙烷单元(b)的数量。通常,“a”在2-130之间,“b”在15-67之间,虽然应当理解,“a”和“b”还可以是其它值。几种泊洛沙姆类型中(a)和(b)的值列在表1中。

[0063] 表1.不同泊洛沙姆类型中(a)和(b)的值:

泊洛沙姆	a	b
124	12	20
188	80	27
237	64	37
338	141	44
407	101	56

[0065] 泊洛沙姆通常是白色、蜡状、自由流动的球状颗粒,或浇注固体。它们几乎是无臭无味的。泊洛沙姆是稳定的物质。在存在酸、碱和金属离子的条件下水溶液是稳定的。它们是非离子的聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物,主要用在药物制剂中,作为分散剂、乳化剂、增溶剂、片剂润滑剂、湿润剂、胶凝剂和增稠剂。聚环氧乙烷段是亲水的,而聚环氧丙烷段是疏水的。

[0066] 泊洛沙姆的化学名称是 α -氢- ω -羟基聚(氧乙烯)聚(氧丙烯)聚-(氧乙烯)嵌段共聚物。

[0067] 所有的泊洛沙姆的组成在化学上都是相似的,不同之处仅在于制备过程中加入的环氧丙烷和环氧乙烷的相对量。它们的物理特性和表面活性特性有较大变化,并且市场上可以买到多种不同类型。泊洛沙姆在静脉用脂肪乳剂中用作乳化剂,并且用作增溶剂和稳定剂以维持酞剂和糖浆剂的澄清度。泊洛沙姆(Cas No:9003-11-6)还可以用作湿润剂;用在软膏剂、栓剂基体和凝胶中;并且作为片剂粘合剂和包衣。

[0068] PhEur 6.0和USP32-NF27中包括的泊洛沙姆类型的化学性质如表2所示。

[0069] 表2最有名的泊洛沙姆的化学性质如下所示:

[0070]

泊洛沙姆	物理形态	分子量	流动点/熔点	pH, 2.5% 水溶液	浊点, 1% 溶液	浊点, 1% 溶液
124	液体	2090 - 2360	16 °C	5.0 - 7.5	65 °C	71-75 °C
188	固体	7680 - 9510	52 °C	5.0 - 7.5	>100 °C	>100 °C
237	固体	6840 - 8830	49 °C	5.0 - 7.5	>100 °C	>100 °C
338	固体	12700 17400	- 57 °C	5.0 - 7.5	>100 °C	>100 °C
407	固体	9840 - 14600	56 °C	5.0 - 7.5	>100 °C	>100 °C

[0071] 泊洛沙姆是两亲性分子。聚环氧丙烷中心由疏水核组成，而聚环氧乙烷链由该分子的亲水部分组成。由于它们的表面活性特性，它们降低皮肤上的表面张力，由此使微生物在伤口上的粘附减至最少，从而预防感染的发生。

[0072] 在治疗方面，泊洛沙姆还可以在滴眼液制剂中用作湿润剂，用于肾结石的治疗，以及用作皮肤伤口清洁剂。

[0073] 用于本发明的特别优选的泊洛沙姆可以选自泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338和泊洛沙姆407，它们的性质总结在上述表2中。在这些泊洛沙姆中，泊洛沙姆188是特别优选的。

[0074] 泊洛沙姆188已被用作作为人工血液代用品的氟碳化合物的乳化剂，并用于固体分散系的制备中。最近，泊洛沙姆被用于药物递送系统中。

[0075] 在治疗方面，泊洛沙姆188被口服施用，在便秘的治疗中作为湿润剂和粪便润滑剂；它通常与泻药组合使用。

[0076] 将无毒的表面活性剂泊洛沙姆188加入到细孔径海绵中，可使组织损伤减至最小，同时还保持物理清洁的细菌去除效率。它的无害特性防止了对患者结膜的刺激。这种伤口清洁剂不会改变伤口对感染的抵抗力和愈合，也不会改变血液的细胞组分。虽然它未显示出抗菌活性，但它将微生物在伤口上的粘附减至最少并因此而预防感染的发生。

[0077] 本发明中可以使用的其它泊洛沙姆是泊洛沙姆338和407。泊洛沙姆338和407以溶液形式用于隐形眼镜护理。泊洛沙姆407表现出热可逆性质、用于优化药物制剂温度，对泊洛沙姆407的研究已证明其具有免疫调节和细胞毒性升高的特性。

[0078] 泊洛沙姆以BASF公司旗下的两个类别进行推广，即Pluronic和Kolliphor。Pluronic品牌用于化妆品工业中，用作水包油乳化剂、温和面部产品的清洁剂和分散剂，而Kolliphor品牌用作医疗器具或药物赋形剂。

[0079] 泊洛沙姆用于多种口服、肠胃外和局部药物制剂中，且通常被认为是无毒和无刺激性的物质。泊洛沙姆在体内不被代谢。用狗和兔进行的动物毒性研究表明当以5%w/v和10%w/v的浓度应用于眼、牙龈和皮肤时，泊洛沙姆是无刺激性且不致敏的。在一项14天的研究中，以达0.5g/kg/天的浓度给兔静脉施用，没有观察到有明显的不良反应。一项用狗进行的类似研究也表明达0.5g/kg/天的的剂量水平无不良反应。在更长期的研究中，在食物中饲喂3%w/w或5%w/w泊洛沙姆且饲喂达2年的大鼠没有显示出任何显著的毒性症状。但是，在饮食中接受7.5%w/w泊洛沙姆的大鼠在生长速度上表现出某些下降。用0.001-10%

w/v的泊洛沙姆溶液,在258QC超过18个小时,没有观察到人血细胞的溶血。

[0080] 它被包括在FDA的非活性成分数据库(Inactive Ingredients Database)中(IV注射;吸入剂,眼用制剂;口服粉末,溶液,悬液和糖浆;局部制剂)。

[0081] 它被包括在英国批准的肠胃外药物中。它被包括在加拿大的可接受非药用成分列表(Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients)中。

[0082] 其它赋形剂

[0083] 纯水

[0084] 在本发明中,在制剂中优选使用纯水。纯水特别可以由蒸馏水或去离子水获得。因此,在本申请中,纯水涉及被物理过滤或加工以使其清洁的水。蒸馏水和去离子(DI)水是纯水的最常见形式,但水还可以通过其它工艺纯化,包括反渗透、碳过滤、微滤、超滤、紫外氧化或电透析。

[0085] 在本发明中,优选使用蒸馏水。

[0086] 辅助表面活性剂

[0087] 制剂还可以另外含有其它辅助表面活性剂,以提高任何可能加入的草药成分(参见下文描述)的溶解性,或者进一步降低制剂的细胞毒性。

[0088] 专利EP1404311B1教导了PHMB和一些两性表面活性剂的协同效果,所述两性表面活性剂是无支链脂肪酸的甘氨酸、磺基琥珀酸酯和酰胺衍生物。所述专利的权利要求保护包括PHMB和无支链脂肪酸衍生物表面活性剂的制剂。此外,该专利的权利要求限定无支链脂肪酸衍生物必须是甘氨酸、磺基琥珀酸酯或酰胺衍生物。EP 1404311 B1中描述的表面活性剂也可以用在本发明中,作为辅助表面活性剂与三嵌段共聚物组合使用。但是,对于伤口治疗制剂来说,EP 1404311 B1中所述的表面活性剂可能不总是优选的。

[0089] 目前已发现除EP 1404311 B1中所述的无支链脂肪酸衍生物之外的其它两性表面活性剂,表现出至少相同的协同效果。

[0090] 这些表面活性剂在下文描述,它们特别可用于本发明的制剂中。

[0091] 当表面活性剂同时显示出阴离子基团和阳离子基团时,它被称为两亲性的或两性离子的。在它们的等电点在水溶液中,虽然它们在不同的原子上携带正电荷和负电荷,但它们是电中性的。取决于成分和pH值条件,表面活性剂可以具有阴离子特性或阳离子特性。但是,一些两性表面活性剂对pH有抵抗力,它们的净电荷不受pH变化的影响。两性表面活性剂主要可以分为3类,甜菜碱、氧化胺和咪唑衍生物(imidazolium derivatives)。另一方面,甜菜碱可以被分成三个亚类,即甘氨酸甜菜碱(glycine betaine)、磺基甜菜碱(sultaine)和磷基甜菜碱(phostaine)。甘氨酸甜菜碱是甜菜碱的天然形式,带有一个羧基基团(图2a),而磺基甜菜碱带有磺丙基基团(图2b)。



[0093] 图2: 烷基甜菜碱(a)和烷基磺基甜菜碱(b)的通用结构。R: 无支链烷基(饱和)或烯基(不饱和)基团的长链分枝。

[0094] 根据本发明的辅助表面活性剂(co-surfactants)优选选自无支链脂肪酸的甘氨

酸、磺基琥珀酸酯和酰胺衍生物、烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺、烷基咪唑衍生物和泛醇衍生物。在它们之中,根据本发明的辅助表面活性剂更优选选自烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺、烷基咪唑衍生物和泛醇衍生物。氧化胺和咪唑表面活性剂也可以是无支链脂肪酸衍生物。另一方面,甜菜碱类型的表面活性剂可以选自脂肪醇或脂肪胺衍生物。所述表面活性剂的抗微生物活性是众所周知的[6-8]。

[0095] 在所述的表面活性剂中,烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺、烷基咪唑衍生物和泛醇衍生物优选作为本发明制剂的辅助表面活性剂。无论在何种情况下,烷基基团可以是有支链的或无支链的,具有8-18个碳原子,优选10-16个碳原子,更优选10-14个碳原子。而且,烷基基团可以是饱和的或不饱和的碳链。优选的烷基甜菜碱包括月桂基二甲基甜菜碱(Cas No:683-10-3)、椰油甜菜碱(Cas No:68424-94-2)、肉豆蔻基甜菜碱(Cas No:2601-33-4)、癸基甜菜碱(Cas No:2644-45-3)、月桂基磺基甜菜碱(Cas No:14933-08-5)、油烯基二甲基甜菜碱(Cas No:871-37-4)、十二烷基甜菜碱(Cas No:55142-08-0)、辛酰基甜菜碱(Cas No:27593-14-2)、和山嵛基甜菜碱(Cas No:26920-62-7)。优选的氧化胺包括月桂基氧化胺(Cas No:1643-20-5)、月桂酰胺丙基氧化胺(Cas No:61792-31-2)、椰油氧化胺(Cas No:61788-90-7)、椰油酰胺丙基氧化胺(Cas No:68155-09-9)、肉豆蔻基氧化胺(Cas No:3332-27-2)、大豆油酰胺丙基氧化胺(Cas No:223707-70-8)。优选的咪唑啉表面活性剂包括椰油酰两性基二乙酸二钠(Cas No:68650-39-5)、月桂酰两性基二乙酸二钠(Cas No:14350-97-1)、月桂酰两性基乙酸钠(Cas No:26837-33-2)、椰油酰两性基二丙酸二钠(Cas No:68604-71-7)、椰油酰两性基乙酸钠(Cas No:68334-21-4)。

[0096] 而且,泛醇衍生物阳离子表面活性剂也可以用在制剂中。这种类型的阳离子表面活性剂的一个实例是泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵(Cas No:132467-76-6),如图3所示。



[0098] 图3:泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵的结构。R是 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}$

[0099] 泛醇(Cas No:81-13-0)是泛酸(维生素B5)的醇衍生物,因此是B5的维生素原。泛醇提高含水量,减少皮肤的瘙痒和炎症,并加速表皮伤口的恢复。除了是泛醇的衍生物之外,泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵(panthenyl hydroxypropyl steardimonium chloride)带有季铵基团,可能给制剂带来额外的抗微生物活性。

[0100] 应当注意,泛醇衍生物表面活性剂特别优选作为本发明制剂的辅助表面活性剂。

[0101] 但是,辅助表面活性剂的选择没有限制,只要它适合于与皮肤和伤口接触,并且只要不会引起细胞毒性的任何增加和引起对伤口的任何损伤。

[0102] 胶凝剂

[0103] 胶凝剂,通常是聚合物,用于凝胶制剂中,以降低产品的流动性并增加产品的粘性。它们在制剂中构建起三维网络,分子间作用力使得溶剂分子结合到聚合物网络上,由此这些分子的流动性降低,形成具有增加的粘度的结构体系[9]。

[0104] 所述制剂的凝胶形式中使用的胶凝剂可以是纤维素衍生物或另一种可商购的胶凝剂。优选的胶凝剂是纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、

羟乙基纤维素)和/或改性的丙烯酸聚合物(例如卡波姆),单独使用或者组合使用。

[0105] 纤维素,是 β -葡萄糖聚合物,是植物细胞壁的主要组成成分。它是线性缩合均聚物,由 β -1,4连接的D-脱水吡喃葡萄糖单元(AGU)组成。通过化学或酶学过程向纤维素聚合物加入功能基团,获得纤维素衍生物。有许多纤维素衍生物可以商购获得,它们在制剂中用于多种用途(即胶凝剂、增稠剂、粘合剂、成膜剂)。优选的纤维素衍生物和CAS编号列在表3中。但也可以使用任何其它纤维素衍生物,以获得本发明的凝胶形式,单独使用它们或与其它胶凝剂组合使用。

[0106] 表3.可商购获得的纤维素衍生物的实例

[0107]

纤维素衍生物	CAS NO
甲基纤维素	9004-67-5
羟丙基甲基纤维素	9004-65-3
羟乙基甲基纤维素	9032-42-2
羟乙基纤维素	9004-62-0
羧甲基纤维素	9000-11-7
羧甲基纤维素钠	9004-32-4

[0108] 其它优选的胶凝剂为已知的商品名POLYOX™,它们是非离子聚(环氧乙烯)聚合物,形成水凝胶,引发和调节活性成分的释放。由于它们的非离子结构,预期在制剂的活性成分和POLYOX之间没有相互作用。

[0109] 另一种优选的胶凝剂是聚羧乙烯(CAS No:9007-20-9),也被称为卡波姆(Carbopol),它是改性的丙烯酸聚合物。在卡波姆的分子结构中,存在许多羧基基团,其特性使得存在的水的体积增加。当溶于水时,卡波姆分子改变其构型,增加液体粘度,导致形成凝胶。虽然所述卡波姆存在数种亚型,它们可以以商品名Carbopol®获得。一些卡波姆类型可用在本发明的制剂中,它们的CAS编号在表4中给出。

[0110] 表4.一些卡波姆类型和它们的CAS编号

[0111]

卡波姆类型	CAS No
卡波姆940	9003-01-4
卡波姆934[USAN:NF]	9007-16-3
卡波姆907	82642-95-3
卡波姆941	9062-04-8
卡波姆Ultrez 10	195739-91-4
卡波姆5984	139637-85-7

[0112] 虽然优选的胶凝剂是非离子形式的,但在存在阳离子赋形剂条件下,阴离子分子(即羧甲基纤维素和卡波姆)也可以用在制剂中,所述阳离子赋形剂可以是辅助表面活性剂(例如泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵,Cas No:132467-76-6)。事实上,研究表明带有负电荷的多糖如羧甲基纤维素结合生长因子,这在伤口恢复中非常重要[10,11]。

[0113] 湿润剂

[0114] 皮肤干燥是伤口愈合中的另一个限制因素。湿润剂(也被称为增湿剂或保湿剂)是

在制剂中使用的用于增加皮肤水分含量的分子。在下文中,这种组分被称为湿润剂。湿润剂通过与水分结合防止皮肤变干。湿润剂可以选自可商购的湿润剂。优选的湿润剂是β-谷甾醇、肌醇、甘油、尿素、硬脂酸甘油酯、泛醇、丙二醇、聚乙二醇和它的衍生物(即甲基葡糖醇聚醚10和甲基葡糖醇聚醚20)和木糖醇。

[0115] 另一种优选的湿润剂是羟乙基脲(脲,NN-(羟基乙基)-;Cas No:1320-51-0),其例如可以以商品名Hydrovance®获得。

[0116] 草药赋形剂

[0117] 世界卫生组织估计世界人口的大约80%依赖草药药物满足他们的初级保健护理需要。由于植物药是这些治疗剂中最常使用的,因此可以肯定地说,世界上的大部分人依赖植物作为药物。在过去25年间,美国大约25%的处方药含有从植物获得的活性组分。

[0118] 在制剂中使用从下述植物获得的提取物和酞,作为草药成分:

[0119] 紫草(Symphytum officinale L.)草药提取物(Cas No:84696-05-9):

[0120] 紫草草药是多年生草本植物,可以生长到30-120cm,其主体结构被有硬毛,从六月中期开花至9月末期,花为白色、紫色,少见粉色。所述植物的根含有吡咯里西啶生物碱。吡咯里西啶生物碱(Pyrrolizidine alkaloids,PAs)能够对人体健康产生某些副作用[12]。因此,所述制剂用从该植物的地上部分获得的提取物生产。

[0121] 紫草作为药用植物具有几百年的悠久传统。现今,多个随机对照试验证明在成人以及3或4岁或更大的儿童中,紫草制备物对于疼痛、炎症和退行性关节炎中的肌肉和关节肿胀、背部急性肌肉痛、运动损伤和意外事故之后的扭伤、挫伤和拉伤的局部治疗具有疗效和安全性[13]。

[0122] 提取物在制剂中是用作降低抗微生物活性成分的细胞毒性作用的试剂。而且,紫草植物的治疗特性是基于抗炎性和镇痛效果,它引起肉芽发生,并且由于它支持组织再生而被用于伤口治疗[14]。德国E委员会(German Commission E)对含有紫草(Symphytum officinale L.)草药的化合物在伤口治疗中的作用给出了肯定的评价。欧洲药品管理局(European Medicines Agency)批准这种植物在皮肤上的应用。欧洲科研机构(European Scientific Establishment)在植物疗法专著(Phytotherapy Monographs)中发布了紫草草药的有效性报告[15]。此外,紫草在Hager Monographs中也有描述[16]。

[0123] 紫草的治疗特性是基于它的抗炎性和镇痛效果[17]。紫草还刺激肉芽发生(granulation)和组织再生,并支持痂的形成。但是紫草提取物的关键活性决定组分和它作用的分子机理还没有完全阐明。尿囊素和迷迭香酸可能对于它的药代动力学效果是至关重要的[18]。

[0124] 下文中,紫草(Symphytum officinale L.)草药提取物被称为草药提取物或草药物质或草药赋形剂。

[0125] 没药(Commiphora molmol)酞(Cas No:84929-26-0):

[0126] 没药(Commiphora molmol)是没药属(Commiphora)的多种小而多刺的树种的芳香树脂,它是一种精油,被称为油性树脂。在制剂中使用酞作为天然杀细菌剂和杀真菌剂,其生物利用度有限[19]。

[0127] 在药剂学中,没药(myrrh)在漱口水、含漱剂和牙膏中被用作抗菌剂,用以预防和治疗牙龈疾病。在临床研究中已证明没药可以酞的形式用于口腔粘膜伤口治疗中。没药目

前被用于某些擦剂和治疗药膏中,所述擦剂和治疗药膏可被用于擦伤和其它微小的皮肤疾病中。没药还被推荐作为牙疼的止痛剂,并且可以用在擦伤、疼痛和扭伤的擦剂中。许多其它没药属物种的油性树脂也可用作香水、药物(例如伤口敷料)和香味成分。其它应用领域包括伤口、脓肿和皮肤炎症治疗。

[0128] 按照欧洲药典(European Pharmacopoeia)专著(01/2008:1349),没药(Commiphora molmol)/Engler和/或没药属的其它物种的树脂被用于酊的生产。没药中存在的倍半萜烯(Sesquiterpenes)是呋喃桉-1.3-二烯、莪术烯、呋喃二烯、呋喃二烯-6-酮和甲氧基呋喃愈创木-9-烯-8-酮。据报道它们具有抗细菌、抗真菌、镇痛和局部麻醉的效果。

[0129] 最近的手册中很好地记录了没药以酊的形式在口腔的小溃疡和炎症(口腔炎和牙龈炎)的口腔粘膜治疗中的应用现状[20]。

[0130] 没药酊目前的另一种应用是对微小伤口、擦伤、疖和皮肤炎症的局部应用[20]。尽管根据欧洲药典专著(Ph.Eur.Monograph)(01/2008:1877),没药酊的提取溶剂是90%(v/v)的乙醇,在本发明制剂中,溶剂优选是苹果醋(apple cider vinegar)。

[0131] 乙醇有可能使某些有机化合物变性,使它们失去效力。这是乙醇成为抗微生物剂的一个原因。这种可能性在提取植物成分,例如多糖时可能也会具有不良效果。某些其它组分,其中常见的是蛋白质,可能会不可逆地变性,提取的高度复杂的芳香组分会由于醇固有的将芳香类的复杂结构切割成较为简单的惰性化合物的切割作用而变性。有机化学的基本原则教导了有生物学活性的组分的变性将会降低或消除它之前的生物学活性。临床医生和/或消费者在选择基于乙醇的植物酊时必须从功效和剂量方面考虑这个事实。

[0132] 基于乙醚和丙二醇的酊不适合于内用,虽然它们被用在外用制剂中,例如个人护理乳霜和软膏剂[21]。

[0133] 在过去50年间,在培养和提取技术上取得了极大的进步,导致植物物质的质量的改进。研究证明粗的提取物通常比分离出来的“活性”组分具有更大的治疗益处。提取物是将天然草药与合适的溶剂混合,然后除去溶剂获得的草药的浓缩形式。

[0134] 草药制剂的含量以两种方式表示。用浓度表示时,4:1浓度表示一份草药提取物等同于或来自于四份天然草药。

[0135] 酊通常具有1:10v/v(草药/溶剂)或1:5v/v(草药/溶剂)的浓度;而液体提取物通常是1:1v/v(草药/溶剂)。但是,在本发明的制剂中,酊的浓度是1:3v/v(草药/溶剂)。

[0136] 对于提取物的功效浓度,不同批次的草药的质量之间以及不同提取工艺之间存在着很大的变化,其中不同提取工艺可能会导致进一步偏离标准。如果最重要的植物组分是已知的,可以通过该组分的标准量来测定提取物。这种方法在欧洲通常是被接受的,在欧洲多年来通过这种方式使用植物粗提取物和对它们进行标准化。用这种方法时,剂量以活性组分为基础。

[0137] 下文中,没药(Commiphora molmol)酊被称为草药提取物(herbal extract)或草药物质或草药赋形剂(herbal excipient)。

[0138] 根据本发明的制剂

[0139] 根据本发明的制剂,其包含PHMB和三嵌段共聚物

[0140] 所提供的制剂优选以两种形式提供,凝胶和溶液:

[0141] 根据本发明的用于伤口的局部和口腔粘膜治疗的制剂包含作为活性试剂的聚亚

己基双胍(PHMB),作为溶剂的纯水,以及至少一种根据本发明的三嵌段共聚物。

[0142] 根据本发明的三嵌段共聚物是两亲性的。它们进一步是无毒的,因此可以被加入到用于伤口治疗的制剂中。三嵌段共聚物进一步是非离子的,这样它们与阴离子表面活性剂相比,不会干扰活性试剂PHMB,所述阴离子表面活性剂因与PHMB发生反应所以会降低PHMB的杀细菌活性。而且,三嵌段共聚物是非离子的,并且不依赖于环境pH。因此三嵌段共聚物可以用于治疗通常具有碱性环境的开放性伤口,或者可与酸性组分组合使用,所述酸性组分用于在伤口上产生酸性环境,以使伤口能开始愈合。

[0143] 特别优选的三嵌段共聚物是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物。所述聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物是两亲性的、无毒的和非离子的。

[0144] 一种聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物是泊洛沙姆,它在本发明中是特别优选的。用于本发明的特别优选的泊洛沙姆可以选自泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338和泊洛沙姆407,它们的性质总结在上述表2中。在这些泊洛沙姆中,泊洛沙姆188是特别优选的。但是,聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的几种不同的三嵌段共聚物或者上述的一些其它辅助表面活性剂(即泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵,Cas No:132467-76-6)可以组合使用。

[0145] 在优选的方面,制剂是溶液,其包含按重量计0.05-10.0%的聚亚己基双胍(PHMB)、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物,并加入纯水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。

[0146] 在另一个优选的方面,制剂是凝胶,包含按重量计0.05-2.0%的聚亚己基双胍(PHMB)、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物、按重量计1.0-10.0%的湿润剂、按重量计0.5-5.0%的胶凝剂,并加入纯水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。

[0147] 在另一个优选的方面,湿润剂选自甘油和羟乙基脲。

[0148] 在另一个优选的方法,制剂包含至少一种辅助表面活性剂。这种辅助表面活性剂可以提高任何可被加入的草药成分的溶解性或者进一步降低制剂的细胞毒性。

[0149] 在任何制剂中,辅助表面活性剂的优选浓度是按重量计0-2%,更优选是按重量计0.01-2%,更优选是按重量计0.05-1%,最优选是按重量计0.1%。

[0150] 根据本发明的辅助表面活性剂可以自由选择,只要它们适合于与皮肤和伤口接触,不会引起细胞毒性的增加或引起对伤口的任何损伤。

[0151] 根据本发明的辅助表面活性剂优选选自无支链脂肪酸的甘氨酸、磺基琥珀酸酯和酰胺衍生物、烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺、烷基咪唑衍生物、氧化胺的无支链脂肪酸衍生物和咪唑的无支链脂肪酸衍生物。其中,根据本发明的辅助表面活性剂更优选选自烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺和烷基咪唑衍生物。另一方面,甜菜碱类型的表面活性剂可以选自脂肪醇或脂肪胺衍生物。所述化合物中的烷基基团可以是有支链的或无支链的,具有8-18个碳原子,优选10-16个碳原子,更优选10-14个碳原子。而且烷基基团可以是饱和的或不饱和的碳链。

[0152] 在所述辅助表面活性剂中,烷基甜菜碱、烷基磺基甜菜碱、烷基氧化胺、烷基咪唑衍生物和泛醇衍生物优选作为本发明制剂的辅助表面活性剂。泛醇衍生物表面活性剂特别优选作为本发明的辅助表面活性剂。

[0153] 烷基甜菜碱优选选自月桂基二甲基甜菜碱、椰油甜菜碱、肉豆蔻基甜菜碱、癸基甜

菜碱、月桂基磺基甜菜碱、油烯基二甲基甜菜碱、十二烷基甜菜碱、辛酰基甜菜碱和山嵛基甜菜碱。烷基氧化胺优选选自月桂基氧化胺、月桂酰胺丙基氧化胺、椰油氧化胺、椰油酰胺丙基氧化胺、肉豆蔻基氧化胺和大豆油酰胺丙基氧化胺。咪唑啉衍生物优选选自椰油酰两性基二乙酸二钠、月桂酰两性基二乙酸二钠、月桂酰两性基乙酸钠、椰油酰两性基二丙酸二钠和椰油酰两性基乙酸钠。泛醇衍生物优选选自泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵。

[0154] 在优选的方面,制剂可以进一步包含从草药获得的一种或多种物质,如上所述。这些从草药获得的物质可能具有在上述相应章节描述的有益性质。

[0155] 因此,在优选的方面,溶液或凝胶形式的制剂进一步包含从草药获得的一种或多种物质,如上文所述。从所述草药获得的一种或多种物质优选是紫草(*Symphytum officinale* L)草药提取物和/或没药(*Commiphora molmol*)酊。应当注意,与那些不使用此类从所述草药获得的一种或多种物质的常用制剂相比,根据本发明的制剂也具有有益效果。但是,加入从所述草药获得的一种或多种物质可以进一步提高根据本发明的制剂的效果。

[0156] 从草药获得的一种或多种物质优选是紫草草药提取物和/或没药酊。紫草草药提取物优选从紫草草药的叶获得。

[0157] 但是,根据本发明的制剂不要求存在从草药中获得的物质。上述的溶液或凝胶形式的制剂,不含有从草药中获得的任何物质,也能够具有所期望的伤口治疗的效果。在这个方面,应当再次注意,根据本发明的三嵌段共聚物,特别是泊洛沙姆,是两亲性的,无毒的和非离子的表面活性剂,因此可以与PHMB组合使用,用于治疗伤口,并具有所希望的有益效果。

[0158] 因此,从草药获得的额外物质的使用,可以仅仅是进一步增加了通过使用PHMB和根据本发明的三嵌段共聚物已获得的有益效果。

[0159] 相应地,在一个方面,溶液或凝胶形式的制剂因此而不含有从草药获得的任何一种或多种物质。如上所述,从草药获得的一种或多种物质可能对伤口治疗具有有益效果。但是,已经认识到,PHMB和泊洛沙姆单独(即不含有从草药获得的任何一种或多种物质)也能对伤口具有所希望的效果。因此,可以使用包含PHMB和泊洛沙姆,再加上其它赋形剂例如纯水、辅助表面活性剂、湿润剂和胶凝剂的制剂,不加入从草药获得的任何一种或多种物质。

[0160] 因此,在优选的方面,溶液形式的制剂仅由作为活性试剂的聚亚己基双胍(PHMB),作为溶剂的纯水,至少一种三嵌段共聚物和至少一种选自上述那些的辅助表面活性剂组成。

[0161] 在另一个优选的方面,溶液形式的制剂仅由作为活性试剂的聚亚己基双胍(PHMB),作为溶剂的纯水和至少一种三嵌段共聚物组成。

[0162] 因此,制剂可以由以下成分组成:按重量计0.05-10.0%的PHMB、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物,加入纯水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。因此,溶液形式的制剂可以由按重量计0.1%的PHMB、按重量计1.0%的三嵌段共聚物(例如泊洛沙姆188)和按重量计98.9%的纯水组成。

[0163] 因此,在优选的方面,凝胶形式的制剂仅由作为活性试剂的聚亚己基双胍(PHMB),作为溶剂的纯水、湿润剂、胶凝剂、至少一种三嵌段共聚物和至少一种选自上述那些的辅助表面活性剂组成。

[0164] 因此,制剂可以由以下成分组成:按重量计0.05-10.0%的PHMB、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物,按重量计0.01-2%的辅助表面活性剂,加入纯水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。因此,溶液形式的制剂可以由按重量计0.1%的PHMB、按重量计1.0%的三嵌段共聚物、按重量计0.1%的辅助表面活性剂和按重量计98.8%的纯水组成。

[0165] 在另一个优选的方面,凝胶形式的制剂仅由作为活性试剂的聚亚己基双胍(PHMB),作为溶剂的纯水、湿润剂、胶凝剂和至少一种三嵌段共聚物组成。

[0166] 胶凝剂优选选自聚合物,所述聚合物通常用于凝胶制剂中以降低产品的流动性和增加产品的粘性。胶凝剂优选是纤维素衍生物或另一种可商购获得的胶凝剂。优选的胶凝剂是纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素)和/或改性的丙烯酸聚合物(例如卡波姆),单独使用或组合使用。特别优选的胶凝剂是甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。其它优选的胶凝剂是非离子的聚(环氧乙烷)聚合物。另一种优选的胶凝剂是聚羧乙烯,也被称为卡波姆,它是改性的丙烯酸聚合物,优选选自卡波姆940、卡波姆934[USAN: NF]、卡波姆907、卡波姆941、卡波姆Ultrez 10和卡波姆5984。

[0167] 虽然优选的胶凝剂是非离子形式的,在存在阳离子赋形剂的情况下,制剂中也可以使用阴离子分子(即羧甲基纤维素和卡波姆),所述阳离子赋形剂可以是辅助表面活性剂(例如泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵)。

[0168] 湿润剂优选选自β-谷甾醇、肌醇、甘油、尿素、羟乙基脲、硬脂酸甘油酯、泛醇、丙二醇、聚乙二醇和它的衍生物(即甲基葡糖醇聚醚10和甲基葡糖醇聚醚20)和木糖醇。湿润剂甚至更优选选自甘油和羟乙基脲。

[0169] 在优选的方面,制剂由下列成分组成:按重量计0.05-2.0%的PHMB、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物、按重量计1.0-10.0%的湿润剂、按重量计0.5-5.0%的胶凝剂,加入纯水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。凝胶形式的制剂可以由按重量计0.1%的PHMB、按重量计1.0%的三嵌段共聚物(例如泊洛沙姆188)、按重量计8.6%的甘油、按重量计1.8%的羟乙基纤维素和按重量计88.5%的纯水组成。

[0170] 在另一个优选的方面,制剂由下列成分组成:按重量计0.05-2.0%的PHMB、按重量计0.1-40%的三嵌段共聚物、按重量计0.01-2%的辅助表面活性剂、按重量计1.0-10.0%的湿润剂、按重量计0.5-5.0%的胶凝剂,加入纯水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。凝胶形式的制剂可以由按重量计0.1%的PHMB、按重量计1.0%的三嵌段共聚物(例如泊洛沙姆188)、按重量计0.1%的辅助表面活性剂、按重量计8.6%的甘油、按重量计1.8%的羟乙基纤维素和按重量计88.4%的纯水组成。

[0171] 本发明的另一个方面是生产用于治疗伤口的局部和口腔粘膜治疗制剂的方法,所述方法包括以下工艺步骤:向混合器中加入水,加入并混合聚亚己基双胍(PHMB)和纯水(溶液A),以及将所述溶液A加入三嵌段共聚物中并混合,得到最终产品。

[0172] 本发明的另一个方面是生产用于治疗伤口的局部和口腔粘膜治疗制剂的方法,所述方法包括以下工艺步骤:将胶凝剂加入蒸馏水中,加热混合,然后加入PHMB(溶液B),冷却所述溶液B,以及将所述冷却的溶液B加入三嵌段共聚物中并混合,得到最终产品。

[0173] 根据本发明的制剂可以只含有上述PHMB和三嵌段共聚物、纯水、湿润剂(例如甘油、肌醇、泛醇、木糖醇...等)、胶凝剂(例如卡波姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤

维生素...等),也就是说,不含有任何其它的化合物,例如从草药获得的一种或多种物质。

[0174] 示例性制剂

[0175] 含有PHMB和三嵌段共聚物的制剂A、B和C

[0176] 在下文中,描述根据本发明的两种示例性制剂,一种是溶液形式,一种是凝胶形式。这些制剂稍后在实验部分也会与常见的制剂进行比较。

[0177] 根据本发明的溶液形式的示例性制剂A:

[0178]

组分	含量(g)	功能
PHMB*	0.1g(=0.1w.-%)	活性物质
泊洛沙姆188	1.0g(=1.0w.-%)	助剂
蒸馏水	加至100	溶剂

[0179] *使用20%PHMB(0.5g); $0.5 \times 20/100 = 0.1g$

[0180] 根据本发明的凝胶形式的示例性制剂B:

[0181]

组分	含量(g)	功能
PHMB*	0.1 g (= 0.1 w.-%)	活性物质
泊洛沙姆 188	1.0 g (= 1.0 w.-%)	助剂

[0182]

甘油	8.6 g (= 8.6 w.-%)	助剂
羟乙基纤维素	1.8 g (= 1.8 w.-%)	助剂
蒸馏水	加至 100	溶剂

[0183] *使用20%PHMB(0.5g); $0.5 \times 20/100 = 0.1g$

[0184] 根据本发明的凝胶形式的示例性制剂C:

[0185]

组分	含量(g)	功能
PHMB*	0.1g(=0.1w.-%)	活性物质
泊洛沙姆188	1.0g(=1.0w.-%)	助剂
羟乙基脲	8.6g(=8.6w.-%)	助剂
羟乙基纤维素	1.8g(=1.8w.-%)	助剂
蒸馏水	加至100	溶剂

[0186] *使用20%PHMB(0.5g); $0.5 \times 20/100 = 0.1g$

[0187] 包含PHMB、三嵌段共聚物和辅助表面活性剂的制剂

[0188] 根据本发明的制剂还可以包括辅助表面活性剂作为另外的赋形剂,以提高任何加入的草药物质的溶解性或者给制剂增加额外的协同效果。下述实施例,一种是溶液形式,一种是凝胶形式,描述了具有辅助表面活性剂的基本制剂。

[0189] 实施例1:

[0190] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。

	组分	量(wt.%)
	PHMB	0.1
[0191]	泊洛沙姆	1.0
	椰油甜菜碱(Cocobetaine)	0.1
	纯水	98.8
[0192]	<u>实施例2:</u>	
[0193]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。	
	组分	量(wt.%)
	PHMB	0.1
[0194]	泊洛沙姆	1.0
	月桂基氧化胺(Lauramine oxide)	0.1
	纯水	98.8
[0195]	<u>实施例3:</u>	
[0196]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。	
	组分	量(wt.%)
	PHMB	0.1
[0197]	泊洛沙姆	1.0
	椰油两性基乙酸钠(Sodium cocoamphoacetate)	0.1
	纯水	98.8
[0198]	<u>实施例4:</u>	
[0199]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。	
	组分	量(wt.%)
	PHMB	0.1
	泊洛沙姆	1.0
[0200]	椰油甜菜碱	0.1
	PHSC*	0.1
	纯水	98.7
	* 泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵	
[0201]	<u>实施例5a:</u>	
[0202]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	
	组分	量(wt.%)
	PHMB	0.1
	泊洛沙姆	1.0
[0203]	椰油甜菜碱	0.1
	甘油	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	88.4

[0204] 实施例5b:

[0205] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

组分	量 (wt.%)
PHMB	0.1
泊洛沙姆	1.0

[0206] 椰油甜菜碱

羟乙基脲	8.6
羟乙基纤维素	1.8
纯水	88.4

[0207] 实施例6a:

[0208] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

组分	量 (wt.%)
PHMB	0.1
泊洛沙姆	1.0

[0209] 月桂基氧化胺

甘油	8.6
羟乙基纤维素	1.8
纯水	88.4

[0210] 实施例6b:

[0211] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

组分	量 (wt.%)
PHMB	0.1
泊洛沙姆	1.0

[0212] 月桂基氧化胺

羟乙基脲	8.6
羟乙基纤维素	1.8
纯水	88.4

[0213] 实施例7a:

[0214] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

组分	量 (wt.%)
PHMB	0.1
泊洛沙姆	1.0

[0215] 椰油两性基乙酸钠

甘油	8.6
羟乙基纤维素	1.8
纯水	88.4

[0216] 实施例7b:

[0217] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

	组分	量 (wt.%)
	PHMB	0.1
	泊洛沙姆	1.0
[0218]	椰油两性基乙酸钠	0.1
	羟乙基脲	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	88.4
[0219]	<u>实施例8a:</u>	
[0220]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	

	组分	量 (wt.%)
	PHMB	0.1
	泊洛沙姆	1.0
	椰油甜菜碱	0.1
[0221]	PHSC*	0.1
	甘油	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	88.3

* 泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵

[0222]	<u>实施例8b:</u>	
[0223]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	

	组分	量 (wt.%)
	PHMB	0.1
	泊洛沙姆	1.0
	椰油甜菜碱	0.1
[0224]	PHSC*	0.1
	羟乙基脲	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	88.3

*泛醇基羟丙基硬脂二甲基氯化铵

[0225] 包含PHMB、三嵌段共聚物和从草药获得的其它物质的制剂

[0226] 除上述化合物之外,制剂可以含有从草药获得的一种或多种物质,如上所述。从草药获得的这些物质可以具有上述相应章节所述的有益性质。

[0227] 但是,根据本发明的制剂不要求存在从草药获得的物质。上述的溶液或凝胶形式的制剂,不含有从草药获得的任何物质,也可以具有所希望的伤口治疗的效果。在这个方面,应当再次注意,根据本发明的三嵌段共聚物,特别是泊洛沙姆,是两亲性的、无毒的以及非离子的表面活性剂,因此可以与PHMB组合使用,用于治疗伤口并具有所希望的有益效果。

[0228] 因此,额外的从草药获得的物质的使用,仅仅是进一步增强了通过使用PHMB和根据本发明的三嵌段共聚物已获得的有益效果。

[0229] 包含PHMB、三嵌段共聚物和从草药获得的其它物质的溶液形式的制剂

[0230] 本发明进一步包含溶液制剂,所述溶液制剂含有一种或多种草药物质、PHMB、乳化剂(三嵌段共聚物)和纯水,以用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗。

[0231] 该溶液制剂是要用于混合物制剂,所述混合物制剂由PHMB、纯水、乳化剂和/或紫草(*Symphytum officinale* L.)提取物和/或没药(*Commiphora molmol*)酞、以及任选的辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物组成。

[0232] 在任何溶液制剂中,紫草(*Symphytum officinale* L.)提取物的优选浓度是1.0-15.0%(w/w),更优选3.0-12.0%(w/w),最优选10.0%(w/w)。

[0233] 在任何溶液制剂中,没药(*Commiphora molmol*)酞的优选浓度是1.0-20.0%(w/w),更优选3.0-12.0%(w/w),最优选5.0%(w/w)。

[0234] 在任何溶液制剂中,聚亚己基双胍(PHMB)的优选浓度是0.05-2.0%(w/w),更优选0.08-0.3%(w/w),最优选0.1%(w/w)。

[0235] 在任何溶液制剂中,乳化剂的优选浓度是0.1-40.0%(w/w),更优选0.5-20%(w/w),最优选1.0%(w/w)。在任何溶液制剂中,辅助表面活性剂的优选浓度是0-2%(w/w),更优选0.01-2%(w/w),更优选0.05-1%(w/w),最优选0.1%(w/w)。将上述所列成分混合制备混合物,加入蒸馏水至100%,以获得最终的伤口治疗溶液。

[0236] 表3. 溶液制剂中成分的可用的和优选的量。

[0237]

物质	功能	按重量计可用量(%)	按重量计优选量(%)
草物质1 紫草(<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	抗炎性和镇痛效果, 它诱导肉芽发生并用于伤口治疗, 因为它支持组织再生	1.0 - 15.0	10.0
草物质2 没药(<i>Commiphora molmol</i>)酞	抗细菌和抗真菌以及局部麻醉效果	1.0 - 20.0	5.0
泊洛沙姆	乳化剂; 分散剂; 湿润剂; 增溶剂; 润滑剂; 去垢剂	0.1 - 40.0	1.0
聚亚己基双胍 (PHMB)	保护剂; 除藻剂, 杀细菌剂/抑制细菌剂, 杀真菌剂/抑制真菌剂, 杀微生物剂/抑制微生物剂, 消毒剂(disinfectants), 调节剂和消毒杀菌剂(sanitizers)	0.05 - 2.0	0.1
纯水	稀释剂/补充剂	23.0 - 98.0	73.5
辅助表面活性剂	提高草药成分的溶解性, 降低制剂的细胞毒性	0.01 - 2.0	0.1

[0238] 为了实现前述目的,溶液制剂的生产步骤如下:加入并混合一种或多种草药物质、泊洛沙姆和任选的辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物,以提供溶液X;单独加入并混

合聚亚己基双胍(PHMB)和蒸馏水,以提供溶液Y;最后将溶液X加入溶液Y中并混合,获得最终产品。然后将通过该过程获得的最终溶液进行过滤。

[0239] 根据本发明的进一步包括从草药获得的物质的不同溶液制剂的生产在下述实施例中详细描述:

[0240] 实施例1:

[0241] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。

紫草(<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	10.0
没药(<i>Commiphora molmol</i>) 酊	5.0
[0242] 泊洛沙姆	1.0
聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
纯水	83.9

[0243] 实施例2:

[0244] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。

紫草(<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	10.0
泊洛沙姆	1.0
[0245] 聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
纯水	88.9

[0246] 实施例3:

[0247] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口溶液。

没药(<i>Commiphora molmol</i>) 酊	5.0
泊洛沙姆	1.0
[0248] 聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
纯水	93.9

[0249] 包含PHMB、三嵌段共聚物和从草药获得的其它物质的凝胶形式的制剂:

[0250] 本发明进一步包含凝胶制剂,所述凝胶制剂含有一种或多种草药物质、PHMB、乳化剂(三嵌段共聚物)、胶凝剂、湿润剂和纯水,以用于皮肤和口腔粘膜伤口的局部治疗。

[0251] 该凝胶制剂是要用于混合物制剂,所述混合物制剂由PHMB、纯水、乳化剂、胶凝剂、湿润剂和/或紫草(*Symphytum officinale* L.)提取物和/或没药(*Commiphora molmol*)酊、以及任选的辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物组成。

[0252] 在任何凝胶制剂中,紫草(*Symphytum officinale* L.)提取物的优选浓度是1.0-15.0%(w/w),更优选3.0-12.0%(w/w),最优选10.0%(w/w)。

[0253] 在任何凝胶制剂中,没药(*Commiphora molmol*)酊的优选浓度是1.0-20.0%(w/w),更优选3.0-12.0%(w/w),最优选5.0%(w/w)。

[0254] 在任何凝胶制剂中,聚亚己基双胍(PHMB)的优选浓度是0.05-2.0%(w/w),更优选0.08-0.3%(w/w),最优选0.1%(w/w)。

[0255] 在任何凝胶制剂中,乳化剂的优选浓度是0.1-40.0%(w/w),更优选0.5-20%(w/w),最优选1.0%(w/w)。

[0256] 在任何凝胶制剂中,胶凝剂的优选浓度是0.5-5.0%(w/w),更优选1.0-3.0%(w/w),最优选1.8%(w/w)。

[0257] 在任何凝胶制剂中,湿润剂的优选浓度是1.0-10.0%(w/w),更优选5.0-9.0%(w/w),最优选8.6%(w/w)。在任何凝胶制剂中,辅助表面活性剂的优选浓度是0-2%(w/w),更优选0.01-2%(w/w),更优选0.05-1%(w/w),最优选0.1%(w/w)。将上述所列成分混合制备混合物,加入蒸馏水至100%,以获得最终的伤口治疗凝胶。

[0258] 表4.凝胶成分和按重量计的优选/可用的量

[0259]

物质	功能	按重量计可用量(%)	按重量计优选量(%)
草物质1 紫草(<i>Symphytum officinale L</i>) 提取物	抗炎性和镇痛效果,它诱导肉芽发生并用于伤口治疗,因为它支持组织再生	1.0 - 15.0	10.0
草物质2 没药(<i>Commiphora molmol</i>)酊	抗细菌和抗真菌以及局部麻醉效果	1.0 - 20.0	5.0
泊洛沙姆	乳化剂;分散剂;湿润剂;增溶剂;润滑剂;去垢剂	0.1 - 40.0	1.0
聚亚己基双胍 (PHMB)	保护剂;除藻剂,杀细菌剂/抑制细菌剂,杀真菌剂/抑制真菌剂,杀微生物剂/抑制微生物剂,消毒剂(disinfectants),调节剂和消毒杀菌剂(sanitizers)	0.05 - 2.0	0.1
甘油或羟乙基脲	湿润剂	1.0 - 10.0	8.6
羟乙基纤维素	胶凝剂	0.5 - 5.0	1.8
纯水	稀释剂/补充剂	8.0 - 96.3	73.5
辅助表面活性剂	提高草药成分的溶解性,降低制剂的细胞毒性	0.01 - 2.0	0.1

[0260] 为了实现前述目的,凝胶制剂的生产步骤如下:加入并混合一种或多种草物质、泊洛沙姆和任选的辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物,以提供溶液X;单独将胶凝剂加入纯水中,并通过加热混合,然后加入PHMB,以提供溶液Z,冷却溶液Z;最后将溶液X加入溶液Z中并混合,获得最终产品。然后将通过该过程获得的最终溶液进行过滤。

[0261] 根据本发明的进一步包括从草药获得的物质的不同凝胶制剂的生产在下述实施例中详细描述:

[0262] 实施例4a:

[0263] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

	紫草 (<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	10.0
	没药(<i>Commiphora molmol</i>) 酊	5.0
	泊洛沙姆	1.0
[0264]	聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
	甘油	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	73.5
[0265]	<u>实施例4b:</u>	
[0266]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	
	紫草 (<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	10.0
	没药(<i>Commiphora molmol</i>) 酊	5.0
	泊洛沙姆	1.0
[0267]	聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
	羟乙基脲	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	73.5
[0268]	<u>实施例5a:</u>	
[0269]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	
	紫草 (<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	10.0
	泊洛沙姆	1.0
[0270]	聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
	甘油	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	78.5
[0271]	<u>实施例5b:</u>	
[0272]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	
	紫草 (<i>Symphytum officinale</i> L) 提取物	10.0
	泊洛沙姆	1.0
[0273]	聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
	羟乙基脲	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	78.5
[0274]	<u>实施例6a:</u>	
[0275]	按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。	

	没药(<i>Commiphora molmol</i>) 酊	5.0
	泊洛沙姆	1.0
[0276]	聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
	甘油	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	83.5

[0277] 实施例6b:

[0278] 按通常的方式混合下述成分,制备用于清洁和/或治疗伤口的伤口凝胶。

	没药(<i>Commiphora molmol</i>) 酊	5.0
	泊洛沙姆	1.0
[0279]	聚亚己基双胍 (PHMB)	0.1
	羟乙基脲	8.6
	羟乙基纤维素	1.8
	纯水	83.5

[0280] 应用领域

[0281] 本发明的制剂可用于对感染的、干燥的和破损的(慢性和急性)皮肤和粘膜进行清洗、消毒、冲洗和湿润;它还可以在使用绷带、纱布、压布、伤口填料和其它吸收性材料之前使用。

[0282] 实验结果

[0283] 使用根据制剂A和B的含有PHMB和泊洛沙姆188的制剂的一般结果

[0284] 已表明根据本发明的溶液(示例性制剂A)对于耐受甲氧西林的金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *S.aureus*,MRSA)具有良好的去定植(decolonization)特性。耐受甲氧西林的金黄色葡萄球菌是革兰氏阳性细菌菌株,它引起肺炎、伤口和医院内感染。它们对几种抗生素有耐药性。根据本发明的溶液对于MRSA具有强的杀菌效果,可容易地用在感染区域上。

[0285] 对于耐受万古霉素的肠球菌(Vancomycin-resistant Enterococci,VRE)获得了相同的结果,耐受万古霉素的肠球菌是另一种革兰氏阳性细菌菌株,它主要在慢性血液透析患者中引起严重的医院内感染。根据本发明的溶液对于VRE也具有强的杀菌效果,可容易地用在感染区域上。

[0286] 对于鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)也取得了良好的效果,鲍氏不动杆菌是革兰氏阴性多形性细菌,它可以在极端环境条件下长时间保持存活,在人中是条件致病菌,容易定植和影响医院中有免疫系统缺陷的人。已证明PHMB可有效用在定植有多种药物耐受性不动杆菌的有生命的表面和无生命的表面上,进行消毒和杀菌。

[0287] 制剂A和B的杀细菌和杀酵母效力

[0288] 杀细菌效力的测试方法的一般性描述

[0289] 根据欧洲标准EN 13727(2012/FprA1:2013)评价根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆188的溶液的杀细菌活性。

[0290] 将干扰物质溶液中的测试微生物悬液加入到根据本发明的溶液样品(用硬水稀释)中。将混合物在 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 保持所需的接触时间。在接触时间结束时,取1ml试样;立即中和

这部分中的杀微生物活性。将该悬液的两个1ml样品(经稀释步骤,含有中和剂的稀释液)的每一个涂布在至少2块平板上。对每个样品计算测试混合物中存活的测试微生物的数量,并确定相应测试悬液编号中的减少量。实验条件(对照A)、中和剂的无毒性(对照B)以及稀释-中和方法(对照C)经过验证。

[0291] 所使用的溶液形式的制剂每100g中含有0.1g PHMB、1.0g泊洛沙姆188和98.9g蒸馏水。

[0292] 所使用的凝胶形式的制剂每100g中含有0.1g PHMB、1.0g泊洛沙姆188、8.6g甘油、1.8g羟乙基纤维素和88.5g蒸馏水。

[0293] 在污染条件(0.3%白蛋白+0.3%绵羊红细胞)下用根据本发明的溶液进行测试,使用铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)(ATCC 15442)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)(NCTC 10538)、海氏肠球菌(*Enterococcus hirae*)(ATCC 10541)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(ATCC 6538)作为测试微生物。使用制剂的80%、50%和25%测试溶液,所述制剂含有0.1%PHMB(CAS Nr.:32289-58-0)和1%泊洛沙姆(CAS Nr.:9003-11-6)。pH值是6.21(100%)、7.36(80%)、7.35(50%)和6.88(WSH)。使用中和剂4%Tween80+3%皂苷+0.4%卵磷脂+0.5%SDS(中和剂XXIII)。结果如下所示。

[0294] 还针对MRSA(ATCC 33592)、VRE(DSM 17050)和鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)(ATCC 19606)测试了溶液。在如前所述的污染条件下(MRSA和VRE)和洁净条件下(0.3g/l牛白蛋白)进行测试。结果如下所示。

[0295] 在污染条件下(0.3%白蛋白+0.3%绵羊红细胞)用根据本发明的凝胶进行测试,使用铜绿假单胞菌(ATCC 15442)、大肠杆菌(NCTC 10538)、海氏肠球菌(ATCC 10541)和金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)作为测试微生物。使用制剂的80%、50%、25%和5%测试溶液,所述制剂含有0.1%PHMB(CAS Nr.:32289-58-0)和1%泊洛沙姆(CAS Nr.:9003-11-6)。pH值是6.20(80%)、7.19(50%)、7.22(25%)、7.68(5%)和7.05(WSH)。使用中和剂4%Tween80+3%皂苷+0.4%卵磷脂+0.5%SDS(中和剂XXIII)。结果如下所示。

[0296] 杀细菌活性的结果

[0297] 在20℃在污染条件下,根据本发明的溶液,以80%的产品浓度在1min的接触时间内,以及以25%的产品浓度在5min的接触时间内,对于参考菌株铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和海氏肠球菌具有杀细菌活性($\log_{10}RF \geq 5$)。而且,所述溶液在20℃在污染条件下,在蒸馏水中稀释为80%和50%(v/v)时在5分钟和10分钟内对于参考菌株金黄色葡萄球菌(MRSA),以及在蒸馏水中稀释为80%和50%(v/v)时在1、5和10分钟内对于参考菌株屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)(VRE)具有杀细菌活性($\log_{10}RF \geq 5$)。在20℃在洁净条件下对于鲍氏不动杆菌的测试结果表明该溶液当在蒸馏水中稀释为80%和50%(v/v)时在5分钟和10分钟内具有杀细菌活性($\log_{10}RF \geq 5$)。

[0298] 在20℃在污染条件下,根据本发明的凝胶,以50%的产品浓度在1min的接触时间内,对参考菌株铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和海氏肠球菌具有杀细菌活性($\log_{10}RF \geq 5$)。

[0299] 杀酵母效力的测试方法的一般性描述

[0300] 根据欧洲标准EN 13624(2013)评价根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆188的溶液的杀酵母活性。

[0301] 将干扰物质溶液中的测试微生物悬液加入到根据本发明的溶液样品(用硬水稀释)中。将混合物在 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 保持所需的接触时间。在接触时间结束时,取1ml试样;立即中和这部分中的杀微生物活性。将该悬液的两个1ml样品(经稀释步骤,含有中和剂的稀释液)的每一个涂布在至少2块板上。对每个样品计算测试混合物中存活的测试微生物的数量,并确定相应测试悬液编号中的减少量。实验条件(对照A)、中和剂的无毒性(对照B)以及稀释-中和方法(对照C)经过验证。

[0302] 所使用的溶液形式的制剂每100g中含有0.1g PHMB、1.0g泊洛沙姆188和98.9g蒸馏水。

[0303] 所使用的凝胶形式的制剂每100g中含有0.1g PHMB、1.0g泊洛沙姆188、8.6g甘油、1.8g羟乙基纤维素和88.5g蒸馏水。

[0304] 在污染条件下(0.3%白蛋白+0.3%绵羊红细胞)用根据本发明的溶液进行测试,使用白色念珠菌(*C. albicans*)(ATCC 10231)作为测试微生物。使用制剂的80%、50%和25%测试溶液,所述制剂含有0.1%PHMB(CAS Nr.:32289-58-0)和1%泊洛沙姆(CAS Nr.:9003-11-6)。pH值是6.21(100%)、7.36(80%)、7.35(50%)和6.88(WSH)。使用中和剂4% Tween80+3%皂苷+0.4%卵磷脂+0.5%SDS(中和剂XXIII)。结果如下所示。

[0305] 在污染条件下(0.3%白蛋白+0.3%绵羊红细胞)用根据本发明的凝胶进行测试,使用白色念珠菌(ATCC 10231)作为测试微生物。使用制剂的80%、50%、25%和5%测试溶液,所述制剂含有0.1%PHMB(CAS Nr.:32289-58-0)和1%泊洛沙姆(CAS Nr.:9003-11-6)。pH值是6.20(80%)、7.19(50%)、7.22(25%)、7.68(5%)和7.05(WSH)。使用中和剂4% Tween80+3%皂苷+0.4%卵磷脂+0.5%SDS(中和剂XXIII)。结果如下所示。

[0306] 杀酵母活性的结果

[0307] 在 20°C 在污染条件下,根据本发明的溶液,以50%起的产品浓度在15min的接触时间内,对于参考菌株白色念珠菌具有杀菌活性($\log_{10}\text{RF} \geq 4$)。

[0308] 在 20°C 在污染条件下,根据本发明的凝胶,以25%起的产品浓度在15min的接触时间内,对于参考菌株白色念珠菌具有杀菌活性($\log_{10}\text{RF} \geq 4$)。

[0309] 与其它制剂的比较

[0310] 杀细菌和杀酵母活性

[0311] 与常用制剂相比,本发明的制剂具有相同的或更好的杀细菌和/或杀酵母活性。

[0312] 例如,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)的溶液与单独使用PHMB相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0313] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)的溶液与PHMB和十一碳烯酰胺丙基甜菜碱(undecylenamidopropyl betaine)的组合相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0314] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)和辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物的溶液与PHMB和十一碳烯酰胺丙基甜菜碱或泊洛沙姆的组合相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0315] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)、甘油和羟乙基纤维素的凝胶与单独使用PHMB和甘油和羟乙基纤维素相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0316] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)、甘油和羟乙基纤维素的凝胶与单独使用PHMB和甘油和羟乙基纤维素和十一碳烯酰胺丙基甜菜碱相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0317] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)、甘油、羟乙基纤维素和辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物的凝胶与使用PHMB和十一碳烯酰胺丙基甜菜碱或泊洛沙姆和甘油和羟乙基纤维素相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0318] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)、从草药获得的一种或多种物质和任选的辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物的溶液与不含有所述从草药获得的一种或多种物质的溶液相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0319] 而且,根据本发明的含有PHMB和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)、甘油、羟乙基纤维素、从草药获得的一种或多种物质和任选的辅助表面活性剂或辅助表面活性剂混合物的凝胶与不含有所述从草药获得的一种或多种物质的溶液相比,具有相同的或更好的杀细菌和杀酵母活性。

[0320] 毒性

[0321] 具有PHMB和泊洛沙姆的组合物与其它表面活性剂例如甜菜碱衍生物相比,具有改进的性质。结果证明泊洛沙姆,特别是泊洛沙姆188的毒性远远低于大部分常用的表面活性剂例如甜菜碱衍生物。一些市售表面活性剂的根据EU规定的分类信息和LD50值在表5中给出。

[0322] 表5. Kolliphor[®] P 188(泊洛沙姆)与各种市售的无支链脂肪酸衍生物表面活性剂的危险信息比较

[0323]

化学名称	Cas 编号	GHS 分类 ^a	LD50 急性口服 (大鼠)
Kolliphor [®] P 188 (泊洛沙姆 188)	9003-11-6	无需危险警告标 记	>5.000 mg/kg
CRODATERIC [™] CAB 30-LQ- (RB) (椰油酰胺丙基甜菜碱)	61789-40-0	眼刺激 2; H319	无可用数据
CRODATERIC [™] CAB 30-LQ- (TH) (月桂酰胺丙基甜菜碱)	4292-10-8	皮肤刺激 2; H315 眼刺激 2; H319	>4.900mg/kg
Rewotric [®] AMBU 185 (十一碳烯酰胺丙基甜菜碱)	98510-75-9	眼损伤 1; H318	>2.000 mg/kg

[0324] ^a CLP-法规(EC)No 1272/2008

[0325] 如上所述,细胞毒性在伤口恢复中是重要因素。进一步,成分的细胞毒性降低效果是合乎需要的。已表明泊洛沙姆188对神经元、心肌细胞、成纤维细胞和骨骼肌细胞具有膜封闭和修复效果[22-25]。因此泊洛沙姆188防止细胞凋亡并降低细胞毒性。此外,据报道泊洛沙姆188在肺泡细胞中促进质膜修复[26]。

[0326] 因此,在杀细菌或杀酵母制剂中用泊洛沙姆代替常用的表面活性剂是有益的。

[0327] 表面张力

[0328] 此外,本发明的三嵌段共聚物,特别是泊洛沙姆,由于它们的非离子特性,与表面

活性剂例如甜菜碱衍生物相比具有改进的表面张力。例如,在伤口上的pH变化时,甜菜碱的电荷可能改变,因此具有与之前不同的表面张力。因此,使用甜菜碱衍生物时,所希望的杀细菌或杀酵母效果可能并不总是能确保重现。另一方面,本发明的三嵌段共聚物具有相同的表面张力,其不依赖于环境pH,确保不变的和可靠的杀细菌或杀酵母效果。

[0329] 同时,通过所述三嵌段共聚物将伤口上的微生物的粘附减至最少。

[0330] REFERENCES

[0331] 1.Dahlen,N.and A.P.Kramer.2008,Wound treatment agent.Prontomed GmbH, 32120Hiddenhausen(DE).EP1404311(B1).

[0332] 2.Dahlen,N.2001,Stable aqueous gel containing polyhexamethylene biguanide,glycerol and hydroxyethyl cellulose,useful e.g.as washing or shower gel having decontaminant action or for covering wounds.Prontomed GmbH.DE10012026 A1.DE2000112026.

[0333] 3.Jovanovic,A.,et al.,The Influence of Metal Salts,Surfactants,and Wound Care Products on Enzymatic Activity of Collagenase,the Wound Debriding Enzyme.Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice,2012.24(9): p.242-253.

[0334] 4.Gethin,G.,The significance of surface pH in chronic wounds.Wounds uk,2007.3(3):p.52.

[0335] 5.Arndt,A.,et al.2013,Antimicrobial wound dressing.B.Braun Melsungen Ag.US20130231394 A1.US 13/637,111.

[0336] 6.Birnie,C.R.,D.Malamud,and R.L.Schnaare,Antimicrobial Evaluation of N-Alkyl Betaines and N-Alkyl-N,N-Dimethylamine Oxides with Variations in Chain Length.Antimicrobial agents and chemotherapy,2000.44(9):p.2514-2517.

[0337] 7.Fraud,S.,et al.,Activity of amine oxide against biofilms of Streptococcus mutans:a potential biocide for oral care formulations.Journal of Antimicrobial Chemotherapy,2005.56(4):p.672-677.

[0338] 8.Kanjilal,S.,et al.,Synthesis and evaluation of micellar properties and antimicrobial activities of imidazole-based surfactants.European Journal of Lipid Science and Technology,2009.111(9):p.941-948.

[0339] 9.Barel,A.O.,M.Paye,and H.I.Maibach,Handbook of Cosmetic Science and Technology.2001,New York,Marcel Dekker.ISBN:0-8247-0292-1

[0340] 10.Logan,A.and D.Hill,Bioavailability:Is this a key event in regulating the actions of peptide growth factors?Journal of endocrinology, 1992.134(2):p.157-161.

[0341] 11.Agren,M.,An amorphous hydrogel enhances epithelialisation of wounds.ACTA DERMATOVENEREOLÓGICA-STOCKHOLM-,1998.78:p.119-122.

[0342] 12.Muetterlein,R.and C.-G.Arnold,Investigations Concerning the Content and the Pattern of Pyrrolizidine Alkaloids in Symphytum officinale L.PZ WISSENSCHAFT,1993.138:p.119-119.

- [0343] 13.EMA/HMPC/572844/2009,Assessment report on *Symphytum officinale* L., radix,12July 2011,Committee on Herbal Medicinal Products(HMPC).
- [0344] 14.Comfrey herb and leaf(*Symphyti herba/-folium*),List of German Commission E Monographs(Phytotherapy),Phytotherapeutic Monographs(BGA, Commission E,Germany).July 27,1990.
- [0345] 15.*Symphyti radix*,2009;E/S/C/O/P Monographs:The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products.Supplement 2009,European Scientific Cooperative on Phytotherapy,Thieme.p.249-254.ISBN:1901964086
- [0346] 16.Staiger,C.,*Symphytum*,2009;HagerROM 2009:Hagers *Enzyklopädie* der Arzneistoffe und Drogen,W.Blaschek,S.Ebel,and E.Hackenthal,Editors.,Springer-Verlag:Berlin.ISBN:978-3-642-16227-5
- [0347] 17.Staiger,C.,Comfrey:a clinical overview.*Phytotherapy Research*, 2012.26(10):p.1441-1448.
- [0348] 18.Andres,R.,R.Brenneisen,and J.Clerc,Relating antiphlogistic efficacy of dermatics containing extracts of *Symphytum officinale* to chemical profiles *Pl.Med*,1989.55:p.643-644.
- [0349] 19.EMA/HMPC/96910/2010,Assessment report on *Commiphora molmol* Engler, gummi-resina,15 September 2010,Committee on Herbal Medicinal Products(HMPC)
- [0350] 20.*Myrrha*,2003;E/S/C/O/P Monographs:The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products.Supplement 2003,European Scientific Cooperative on Phytotherapy,Thieme.p.340-344.ISBN:1588902331
- [0351] 21.Verhelst,G.,Groot handboek geneeskrachtige planten.2004,Welvergem: BVBA Mannavita.ISBN:9080778427
- [0352] 22.Marks,J.D.,et al.,Amphiphilic,tri-block copolymers provide potent membrane-targeted neuroprotection.*The FASEB Journal*,2001.15(6):p.1107-1109.
- [0353] 23.Yasuda,S.,et al.,Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer.*Nature*,2005.436(7053):p.1025-1029.
- [0354] 24.Merchant,F.,et al.,Poloxamer 188 enhances functional recovery of lethally heat-shocked fibroblasts.*Journal of Surgical Research*,1998.74(2): p.131-140.
- [0355] 25.Collins,J.M.,F.Despa,and R.C.Lee,Structural and functional recovery of electroporabilized skeletal muscle in-vivo after treatment with surfactant poloxamer 188.*Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Biomembranes*, 2007.1768(5):p.1238-1246.
- [0356] 26.Plataki,M.,et al.,Poloxamer 188 facilitates the repair of alveolus resident cells in ventilator-injured lungs.*American journal of respiratory and critical care medicine*,2011.184(8):p.939-947.