



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109865000 A

(43)申请公布日 2019.06.11

(21)申请号 201910159524.8

A61K 31/716(2006.01)

(22)申请日 2012.01.30

(62)分案原申请数据

201280068454.1 2012.01.30

(71)申请人 THD股份公司

地址 意大利雷焦艾米利亚

(72)发明人 F·巴斯蒂亚 M·萨克曼诺

(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 谭玮

(51)Int.Cl.

A61K 36/185(2006.01)

A61P 17/02(2006.01)

A61K 131/00(2006.01)

A61K 38/01(2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

(54)发明名称

一种组合物及其在肛裂治疗中的用途

(57)摘要

本发明涉及一种组合物,其包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物和/或至少一种 β 葡聚糖或其盐。此外,本发明涉及所述组合物用于治疗肛裂的用途。

1. 包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物的组合物制备用于治疗肛裂的药物的用途。

2. 根据权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含至少一种 β 葡聚糖或其盐。

3. 根据权利要求1或2的用途,其中肛裂是急性和/或慢性类型的。

4. 根据权利要求3的用途,其中所述肛裂是急性类型。

5. 根据权利要求1的用途,结合用于治疗肛裂的方法和/或方案。

6. 根据权利要求5的用途,结合使用肛门扩张剂的方法和/或方案。

7. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述芙蓉属植物是瓜秋葵(*Hybiscus esculentus*)。

8. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述蛋白质提取物源自所述芙蓉属植物的种子。

9. 根据权利要求8的用途,其中所述种子是脱脂的。

10. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述蛋白质提取物是至少一种蛋白质级分。

11. 根据权利要求10的用途,其中所述蛋白质提取物是可溶性蛋白质级分。

12. 根据权利要求11的用途,其中所述蛋白质提取物或所述蛋白质级分是蛋白质水解产物。

13. 根据权利要求12的用途,其中所述水解产物是寡肽与粘合剂的混合物。

14. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述芙蓉属植物的蛋白质提取物以0.1至10%范围的浓度存在。

15. 根据权利要求14的用途,其中所述芙蓉属植物的蛋白质提取物以0.4至5%范围的浓度存在。

16. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述至少一种 β 葡聚糖是羧甲基- β 葡聚糖或其盐。

17. 根据权利要求16的用途,其中所述至少一种 β 葡聚糖是羧甲基- β 葡聚糖钠。

18. 根据权利要求16的用途,其中所述 β 葡聚糖以0.004至0.4%范围的浓度存在。

19. 根据权利要求18的用途,其中所述 β 葡聚糖以0.02至0.08%范围的浓度存在。

20. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述至少一种蛋白质提取物与所述至少一种 β 葡聚糖之间的比例为50-10:1。

21. 根据权利要求20的用途,其中所述至少一种蛋白质提取物与所述至少一种 β 葡聚糖之间的比例为35-20:1。

22. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述组合物进一步包括选自如下的调节剂:二甲硅油或二甲基聚硅氧烷,甘油,杏仁油,苯基三甲硅油,琉璃苣油,锦葵提取物和/或粘液,泛酰醇,金盏花的提取物,乙基己基甘油,辛酰基甘醇,天冬氨酸,麦芽糖糊精和硬脂酸甘油酯。

23. 根据权利要求22的用途,其中所述二甲硅油或二甲基聚硅氧烷是线性的,所述杏仁油是甜杏仁油,所述琉璃苣油是来自*Borago officinalis*的种子的油,所述粘液是*Malva sylvestris*的粘液,所述金盏花提取物是*Calendula officinalis*的提取物。

24. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述组合物进一步包括选自如下的表面活性剂:鲸蜡醇、鲸蜡基(20)OE或ceteth-20、硬脂酰(20)OE或Steareth-20和PEG-75硬脂酸酯。

25. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述组合物进一步包括防腐剂、抗氧化剂、粘合剂、稳定剂或螯合剂。

26. 根据权利要求25的用途,其中所述防腐剂是苯氧乙醇;所述抗氧化剂是生育酚和/或甘草干提取物;所述粘合剂是糊精;所述稳定剂是乳化稳定剂;所述螯合剂是乙二胺二琥珀酸三钠。

27. 根据权利要求26的用途,其中所述稳定剂是交联丙烯酸共聚物。

28. 根据权利要求1-6任一项的用途,其中所述药物被配制成霜剂、凝胶霜剂、凝胶、油、乳液、凝胶乳液、膏剂、喷雾、栓剂或药卷。

29. 一种用于生产根据权利要求1-28任一项所定义的组合物的方法,其包括以下步骤:

- (i) 在70至90°C范围的温度下,熔化调节剂和/或表面活性剂;
- (ii) 将溶剂、调节剂、螯合剂和/或稳定乳化剂与根据步骤(i)熔化的原料混合;
- (iii) 将芙蓉属植物的至少一种提取物加入根据步骤(ii)的混合物中;
- (iv) 将至少一种 β 葡聚糖加入根据步骤(iii)的混合物中。

30. 根据权利要求29的方法,其中在步骤(i)中的温度为75至80°C范围,所述调节剂为闭塞和/或软化调节剂,所述表面活性剂为乳化和/或清洁表面活性剂;在步骤(ii)中的调节剂为保湿调节剂。

一种组合物及其在肛裂治疗中的用途

[0001] 本发明是申请日为2012年1月30日的中国专利申请201280068454.1的分案申请，原申请的发明名称为“一种组合物及其在肛裂治疗中的用途”。

发明领域

[0002] 本发明涉及一种组合物，其包含芙蓉属植物(hibiscus)的至少一种蛋白质提取物和/或至少一种 β 葡聚糖。此外，本发明涉及所述组合物用于治疗肛裂的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 肛裂是下肛管上皮的溃疡，通常位于管后连合水平处并且伴随内括约肌的挛缩。

[0005] 皲裂部位的肛门粘膜的裂口引起轻微出血，这在排便过程中发生。内括约肌挛缩的状况导致肛管高张，这是疼痛(主要症状)的原因。疼痛非常强烈和急促，尤其是在排便过程中和排便之后(直至3-4小时)，以致导致患者避免排便，结果可能是粪便硬化，并且因此问题加重。

[0006] 肛裂可以发生在各种年龄的个体，并且在性别之间没有差异；然而，已经通过实验证明了20-40岁的个体风险最大。肛裂是痔病理学后导致直肠检查的第二大常见原因；实际上，直肠病学门诊病人诊所中的肛裂频率为9-12%。根据2009 Annual Report of the SICCR(Italian Society of Colorectal Surgery)的数据，观察到总共5199例肛裂病例，并且37%的病人(1924)经受了外科手术。

[0007] 即使皲裂的临床表现是公知的，但它们的发病机理仍然不清楚。

[0008] 根据机械理论，引发因素常常表现为由于硬粪便的通过引起的排便困难和外伤。这引起了强烈的、持久的疼痛，其导致个体抑制刺激和排出粪便，引起更多的粪便硬化和加重病症。

[0009] 因此，无论如何，如果其他因素没有干预，治愈外伤因素引起的皲裂是可能的。这些其他因素中的第一个是肛门内括约肌持久性的高张，第二个是肛管水平的局部缺血的状况。实际上，皲裂所在的肛管由直肠下动脉来提供血液。然而，在患有皲裂的85%的个体中，可以观察到(通过血管造影术)肛管后连合水平处相对缺少动脉。此外，随着肛门压力的提高，血液流动变小，反之亦然。因此，高张和缺血是密切相关的现象。

[0010] 肛裂可以分成急性和慢性形式。

[0011] 急性形式是肛膜(即，肛管的上皮层)的表面放射状损伤，其特征在于平滑的边缘和玫瑰色的背景。其通常与非常严重的疼痛相关。急性形式易于疤痕形成，但频繁复发并发展成慢性形式。

[0012] 当存在短于6周时，认为皲裂是急性的。在70%的病例中，发生了急性肛裂的自发性愈合。

[0013] 用于急性肛裂的治疗性处理是保守类型的；实际上，只在治疗失败的情况中才进行外科手术。

[0014] 慢性肛裂是肛膜深处的放射状损伤，其特征在于凸起的发白边缘以及背景中平滑括约肌的纤维。其通常伴随肥大的肛乳突的存在，也就是说，小而软的肛管上皮的突出。当

存在超过6周时,认为皲裂是慢性的。慢性皲裂通常至多仅在20%的病例中自发愈合。

[0015] 根据慢性肛裂具有非常低百分比愈合的事实,已经进行了大量研究,目的在于鉴定新的愈加好的治疗方法,保守或外科手术类型的。

[0016] 急性肛裂还可以通过消除引起高张的内括约肌的痉挛,以保守性方式愈合。

[0017] 保守疗法建议富含粗粮的饮食并且大量摄入液体以及非常彻底、精细的局部卫生。当皲裂与便秘相关时,推荐使用润滑剂和/或纤维,以使得粪便变软。

[0018] 医学治疗方法追求降低肛门内括约肌的高张,使得促进皲裂的愈合。

[0019] 最近关于肛门括约肌的病理生理学研究已经证明了一氧化氮是肛门内括约肌正常高张(tone)的抑制剂。因此,可以通过局部施用基于三硝基甘油(TNG)的膏剂来进行所谓的“可逆性化学括约肌切开术”,所述膏剂能够引起肛门内括约肌的松弛。

[0020] 已经证明了治疗两个月内58%病例的平均愈合,11至46.2%的病例发生了复发。

[0021] 这种治疗最常见的并发症是头疼,这发生在平均57%的病例中,并且有时候需要中断治疗。

[0022] 或者,用于皲裂的医学治疗建议将肉毒杆菌毒素注入平滑的内括约肌中,以通过引起肛门内括约肌正常高张的降低来使其愈合。通常,给予毒素后几个小时,产生松弛性瘫痪,这将持续3-4个月。

[0023] 2-96%的病例在治疗后的两个月内发生了皲裂的疤痕形成,30%的病例会发生复发。

[0024] 然而,在18%的病例中,这种治疗呈现出高度的失能性(disabling)副作用,即,临时性的排便失禁。

[0025] 再一种治疗性替换方案提供了给予钙通道阻断剂。这些导致休息时最大括约肌压的降低,在心脏病和糖尿病病人中具有严重的过量用药副作用。

[0026] 当使用保守或药物治疗性处理没有获得满意的应答时或如果皲裂随着时间复发和恶化,就需要外科手术治疗了;这可以涉及或多或少程度的侵入性的各种技术。可以进行肛门扯裂术的“现代”形式(现在认为是过时了),其定义为“机械性肛门括约肌破坏术(sphincteroclasia)”。这种技术提供了使用橡皮气囊,将其插入肛管并且在控制的压力下充气。内括约肌由此扩张几分钟(大约5分钟),并且克服了括约肌高张。负面事件可以是在相当大百分比的病例中(8-35%)不同程度的排便失禁的发作,也是持久性的。

[0027] 用于肛裂的“黄金标准”是“侧内括约肌切开术”。当提供皮肤切口暴露括约肌时,将其限定为“开放的”,而经皮进行没有暴露括约肌时,将其限定为“闭合的”。

[0028] 两种技术都能够保证高比例的病人愈合(在治疗后2个月内超过90%的病例愈合)。

[0029] 最严重的并发症是排便失禁,大部分的病例是短时间的(8.9%-13.0%的病例),但在一些病例中,变成持久性的(0.6-6.9%)。

[0030] 外科手术也可以用“调节的侧内括约肌切开术”来调整,其允许基于皲裂的程度、括约肌的长度和测量的高张程度来调节待切开的截面的实体。这用来减少由于皲裂的持久性和复发以及与失禁相关的并发症引起的失败病例。

[0031] 鉴于这种病理状况广泛分布的性质,大部分的时间与非常严重的、失能的疼痛相关,因此对于能够愈合肛裂或至少缓解其疼痛的新治疗方法仍然存在强烈的需求。特别地,

该领域中的临床研究总是将很大的注意力集中在鉴定新的保守型疗法上,例如,药理学实验方案,以减少对外科手术的需求,如之前所述的,外科手术能够愈合肛裂,但常常引起失禁,这对于个体而言是等于失能的非生理状况,尤其是从心理-社会观点来看。

发明内容

[0032] 本发明适合这一内容并且涉及一种组合物,其包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物和至少一种 β 葡聚糖或其盐,如所述权利要求中所述的。

[0033] 此外,本发明涉及组合物用于治疗肛裂的用途,所述组合物包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物和/或至少一种 β 葡聚糖或其盐,如所述权利要求中所述的。

[0034] 实际上,申请人已经出人意料地发现了将包含一种芙蓉属植物的蛋白质提取物和/或一种 β 葡聚糖的组合物施用于肛裂能够从第一次施用就改善由肛裂引起的症状或非症状状况。

[0035] 特别地,申请人已经发现了这种组合物能够通过局部上皮发挥修复作用而减轻与排便相关的疼痛,并且同样减轻了内括约肌的高张,因此有助于肛管的平滑肌的松弛。

[0036] 本发明的第一个方面涉及芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物,其优选是瓜秋葵 (*Hybiscus esculentus*) (也称为秋葵) 或咖啡黄葵 (*Abelmoschus esculentus*) 的蛋白质提取物,即,属于锦葵科的植物,其通常生长于热带地区。

[0037] 所述芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物优选是至少一种蛋白质级分,更优选至少一种可溶性蛋白质级分,优选源自芙蓉属植物种子。特别地,蛋白质提取物源自芙蓉属植物种子,优选芙蓉属植物种子粉,更优选脱脂的种子和/或粉。

[0038] 所述蛋白质提取物或所述蛋白质级分优选是优选从天然蛋白质可获得的蛋白质水解产物。可以通过酶水解和/或化学水解来获得水解产物。或者,可以通过生物转化来获得水解产物。

[0039] 在本发明的内容中,生物转化意思是能够使得物质水溶性更高的方法,例如,通过水解、氧化、还原或耦合,使得引入或暴露亲水性基团来使其功能化,从而提高水溶性。

[0040] 在一些实施方案中,所述水解产物是寡肽的混合物。优选,所述水解产物处于与粘合剂,优选与糊精的混合物中。在优选的实施方案中,所述水解产物和所述粘合剂的比例优选为1:1。

[0041] 对于本发明的目的优选的寡肽混合物是具有MyoxinolTM商标的商业产品。

[0042] 所述芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物的浓度范围为0.1至10%;优选范围为0.4至5%。

[0043] 本发明的第二个方面涉及 β 葡聚糖,其优选是羧甲基 β 葡聚糖和/或其盐,更优选羧甲基 β 葡聚糖钠。

[0044] 所述 β 葡聚糖的浓度范围为0.004至0.4%;优选范围为0.02至0.08%。

[0045] 所述芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物与所述至少一种 β 葡聚糖之间的比例优选为50-10:1,更优选35-20:1。

[0046] 本发明的组合物的特征在于优选范围为5至8的pH;更优选范围为5.5至6.5。对于调节本发明的组合物的pH的目的,可以使用pH调节剂(regulating agent) (我们将其限定为pH调节剂(adjuster)),优选是碱性物质,例如三乙醇胺。

[0047] 所述调节剂的浓度范围为0.03至1%；优选范围为0.1至0.6%。

[0048] 在优选的实施方案中，本发明的组合物优选配制为凝胶霜剂（即，凝胶乳液），其特征在于优选范围为5000至30000；更优选范围为7000至25000 (mPas) 的粘度。

[0049] 本发明的组合物可以进一步包含至少一种药物学上可接受的赋形剂，或经由药物使用或化妆品使用可接受的化合物，其在制备组合物中 useful 并且通常在生物学上是安全且无毒的。

[0050] 所述赋形剂可以是至少一种调节剂，优选是用于皮肤或毛发的保湿、闭塞或软化调节剂。

[0051] 特别地，所述调节剂选自：二甲硅油或二甲基聚硅氧烷，优选线性的，甘油，杏仁油（优选甜杏仁 (*Prunus amygdalus dulcis*) 油），苯基三甲硅油，琉璃苣油（优选来自 *Borago officinalis* 的种子的油），锦葵提取物和/或粘液，优选 *Malva sylvestris* 的粘液，泛酰醇，金盏花，优选 *Calendula officinalis* 的提取物，乙基己基甘油，辛酰基甘醇，天冬氨酸，麦芽糖糊精和硬脂酸甘油酯。

[0052] 所述调节剂的浓度范围优选为15至35%，优选20至25%。

[0053] 优选，所述二甲硅油或二甲基聚硅氧烷的浓度范围为2.5至10%；更优选范围为3.5至7%。

[0054] 优选，所述甘油的浓度范围为2.5至10%；更优选范围为3.5至7%。

[0055] 优选，所述杏仁油的浓度范围为2至8%；更优选范围为3至6%。

[0056] 优选，所述苯基三甲硅油的浓度范围为1至4%；更优选范围为1.5至3%。

[0057] 优选，所述琉璃苣油的浓度范围为1至4%；更优选范围为1.5至3%。

[0058] 优选，所述锦葵提取物的浓度范围为1至4%；更优选范围为1.5至3%。

[0059] 优选，所述泛酰醇的浓度范围为0.5至2%；更优选范围为0.75至1.5%。

[0060] 优选，所述金盏花提取物的浓度范围为0.1至0.4%；更优选范围为0.15至0.3%。

[0061] 优选，所述辛酰基甘醇的浓度范围为0.1至0.4%；更优选范围为0.15至0.3%。

[0062] 优选，所述麦芽糖糊精的浓度范围为0.1至0.4%；更优选范围为0.15至0.3%。

[0063] 优选，所述硬脂酸甘油酯的浓度范围为0.4至1.8%；更优选范围为0.5至1.2%。

[0064] 优选，所述乙基己基甘油的浓度范围为0.05至0.2%；更优选范围为0.75至0.15%。

[0065] 优选，所述天冬氨酸的浓度范围为0.0002至0.001%；更优选范围为0.0003至0.0008%。

[0066] 所述赋形剂另外可以是表面活性剂，优选乳化或清洁表面活性剂。更优选，所述表面活性剂选自：鲸蜡醇、鲸蜡基 (20) OE 或 ceteth-20、硬脂酰 (20) OE 或 Steareth-20 和 PEG-75 硬脂酸酯。

[0067] 所述表面活性剂的浓度范围优选为1至3%；更优选范围为1.2至2%。

[0068] 所述鲸蜡醇的浓度范围优选为0.5至1%；或所述 PEG-75 硬脂酸酯的浓度范围优选为0.2至1%；或所述 ceteth-20 或所述 steareth-20 的浓度范围优选为0.05至0.25%。

[0069] 此外，所述赋形剂可以是防腐剂，优选苯氧乙醇；或所述赋形剂可以是抗氧化剂，优选生育酚和甘草 (*glycyrrhiza glabra*) 干提取物。

[0070] 所述防腐剂的浓度优选范围为0.3至1%，更优选0.5至1%；所述抗氧化剂的浓度

优选范围为0.1至1%，更优选0.2至0.6%。

[0071] 所述赋形剂另外可以是粘合剂，优选选自糊精；或所述赋形剂可以是稳定剂，优选是乳化稳定剂，更优选是交联丙烯酸共聚物；或所述赋形剂可以是螯合剂，优选是乙二胺二琥珀酸三钠。

[0072] 优选，所述粘合剂的浓度范围为0.5至2.0%，更优选0.75至1.5%；所述螯合剂的浓度范围优选为0.01至0.08%，更优选0.02至0.06%；并且所述稳定剂的浓度范围优选为0.15至0.6%，更优选0.2%至0.4%。

[0073] 以上针对本发明组合物的各种组分给出的百分比认为是重量/重量百分比，并且因此是指100克的产品。

[0074] 在溶剂中生产本发明的组合物，所述溶剂为水和/或1,2-己二醇。

[0075] 使用所述溶剂，使组合物到达其最终重量的100%。

[0076] 本发明的再一个方面涉及为局部使用配制的本发明的组合物，特别地，配制为霜剂、凝胶霜剂、凝胶、油、乳液、凝胶乳液（乳胶剂）膏剂、喷雾或栓剂或药卷（如，可可脂药卷）。

[0077] 或者，本发明的组合物可以配制为用于口服使用，优选作为锭剂、片剂或颗粒，或用于注射使用。

[0078] 可以配制组合物，以在给药后快速或以延迟和/或受控方式来释放其中所含的活性成分。

[0079] 本发明的再一个方面涉及组合物作为药物的用途，所述组合物包含芙蓉属植物的至少一种提取物和至少一种β葡聚糖或其盐。

[0080] 本发明的再一个方面涉及组合物用于治疗肛裂，优选急性肛裂的用途，所述组合物包含芙蓉属植物的至少一种提取物和/或至少一种β葡聚糖或其盐。

[0081] 在优选的实施方案中，局部施用本发明的组合物，优选一天至少一次，更优选一天至少两次。

[0082] 给药优选进行至少一周的时间段，更优选至少两周。使用至少二十天的治疗获得了最佳结果。

[0083] 本发明的组合物可以自身给药或结合在皲裂治疗中有效或辅助的其他药剂一起给药。

[0084] 或者，组合物可以结合用于治疗肛裂的其他方法和/或方案一起使用。所述方法和/或方案的优选实例关注肛门扩张剂的使用。

[0085] 本发明的再一个方面涉及一种用于生产根据本发明的组合物的方法，所述组合物包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物和/或至少一种β葡聚糖或其盐。

[0086] 所述方法包括以下步骤：

[0087] (i) 在70至90℃范围的温度下，更优选在75至80℃范围的温度下，熔化调节剂，优选闭塞和/或软化调节剂，和/或表面活性剂，优选乳化和/或清洁表面活性剂；

[0088] (ii) 将溶剂、调节剂（优选保湿调节剂）、螯合剂和/或稳定乳化剂与根据步骤(i)熔化的原料混合；

[0089] (iii) 将芙蓉属植物的至少一种提取物加入根据步骤(ii)的混合物中；

[0090] (iv) 将至少一种β葡聚糖加入根据步骤(iii)的混合物中。

[0091] 将根据步骤(iii)的芙蓉属植物提取物溶解,优选溶解于水中,并且更优选溶解于纯水中。优选在40至60℃范围,更优选在50至55℃范围的温度下实现溶解。

[0092] 优选作为1-5%水溶液(百分比是重量/重量百分比),更优选1.5-2.5%,来加入根据步骤(iv)的所述至少一种β葡聚糖。加入所述至少一种β葡聚糖的混合物的温度优选范围在35至45℃,更优选32至37℃。

[0093] 本发明组合物组分的混合优选持续进行,直至获得半加工的产品。所述半加工的产品可以立即使用或包装备用。

[0094] 本发明的再一个方面涉及一种包含组合物的药盒,所述组合物包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物和/或至少一种β葡聚糖或其盐。

[0095] 优选,将药盒的组合物配制成霜剂、凝胶或乳液凝胶。更优选,药盒包含至少一个,优选至少二十个含有本发明组合物的分配器(例如,挤压管),优选以预先给定的含量。分配器优选是单次使用的,并且更优选,配备有涂药器,其优选结合在所述分配器中,用于促进组合物施用有待治疗皲裂上的目的。

[0096] 优选,分配器的尺寸使得在施用传送预先定量的、足够的、所需量的组合物。

实施例

[0097] 生产根据本发明的凝胶霜剂形式的组合物的方法

[0098] 根据程序和配方中提供的含量,将原料引入混合机中。在熔化装置中的75-80℃温度范围下,将与配方的其他成分混合之前需要熔化处理的原料进行熔化。

[0099] 随后,将混合物的温度降至50-55℃,并且加入溶解于热的纯水(50-55℃)中的Myoxinol,并且随后将β葡聚糖(2%溶液)和不需要熔化或溶解的其他组分一起加入。在低于35℃的温度下,将这些成分加入混合物中,并且继续混合,直至获得即可使用/包装的半加工产品。

[0100] 配制实施例

[0101] 以下表1中给出了配制为凝胶/霜剂并且为了所述用途目的功能化的本发明组合物的实例。

[0102] 表1

[0103]

INCI EU	%
纯水	q.s.至 100
甘油	5.0000%
二甲基聚硅氧烷	5.0000%
甜杏仁油 (<i>Prunus dolcis</i>)	4.0000%
锦葵粘液 (<i>Malva sylvestris</i>)	2.0000%
琉璃苣油 (<i>Borago officinalis</i>)	2.0000%
苯基三甲硅油	2.0000%
d-泛酰醇	1.0000%
糊精	0.8625%
水解芙蓉属植物提取物	0.8625%
鲸蜡醇	0.8625%
硬脂酸甘油酯	0.8625%
苯氧乙醇	0.5000%
Stearate (75) OE	0.4250%
交联丙烯酸共聚物	0.3000%

[0104]

三乙醇胺	0.3000%
金盏花干提取物	0.2000%
甘草干提取物	0.2000%
鲸蜡基 (20) OE	0.1750%
硬脂酰 (20) OE	0.1750%
生育酚	0.1000%
乙基己基甘油	0.0800%
羧甲基 β 葡聚糖钠盐	0.0300%

[0105] 使用本发明组合物的直肠粘膜刺激测试

[0106] 将凝胶霜剂形式的本发明的组合物接受直肠粘膜刺激测试。对6只雄性白化体兔子进行了测试。

[0107] 特别地,3只兔子用1ml凝胶/霜剂组合物处理,3只兔子用1ml盐溶液(对照)处理。所述处理是使用软导液管将凝胶/霜剂(治疗样品)或盐溶液(对照样品)直接引入每只动物的直肠中。这种处理重复连续5天。

[0108] 为了检测任何刺激现象(例如,红斑和/或存在疤)的目的,每日观察每只动物的直肠粘膜。

[0109] 为了进行组织学检查的目的,最后一天处理后二十四小时,将动物处死并且获取动物直肠粘膜的样品。

[0110] 基于表3中显示的数据评价了检测的显微镜反应。

[0111] 表3

[0112]

反应	计数分类
1. 上皮	
正常, 完整	0
细胞退化或变平	1
化生	2
病灶性侵蚀	3
整体性侵蚀	4

[0113]

2. 白细胞的浸润（对于高倍视野）	
不存在	0
最小（小于 25）	1
轻微（26 至 50）	2
中度（51 至 100）	3
明显（高于 100）	4
3. 脉管充血	
不存在	0
最小	1
轻微	2
中度	3
明显，具有脉管破裂	4
4. 水肿	
不存在	0
最小	1
轻微	2
中度	3
明显	4

[0114] 在肉眼检查中，在用测试组合物治疗的动物施用区域中检测的炎性反应与对照动物中检测的那些进行比较。

[0115] 将用测试组合物治疗的所有动物的显微镜评价的评分加在一起并且除以动物数量，以获得针对治疗组的平均刺激潜能。对对照组进行了相同的计算。

[0116] 对照组织的显微镜评价中的9的评分可以表示基础病理学，或在对照动物中，可以表示由于给药引起的创伤。如果测试或对照组中的其他动物呈现出相同的高评分，两种情况都需要重新测试。从测试组平均减去对照组平均，以获得刺激指数。

[0117] 刺激指数显示于表4中。

[0118] 表4

[0119]

刺激指数	
平均评分	描述
0	无
1-4	最小
5-8	轻微
9-11	中度
12-16	严重

[0120] 肉眼评价的结果显示于表5中。

[0121] 表5

[0122]

治疗的兔子 No			平均 (x)
<u>1199</u>	<u>1200</u>	<u>1201</u>	
0	0	0	0.00
0	0	0	0.00
0	0	0	0.00
对照兔子 No			平均 (x)
<u>1202</u>	<u>1203</u>	<u>1204</u>	
0	0	0	0.00
0	0	0	0.00
0	0	0	0.00

[0123] 在动物中没有检测到由于使用测试组合物或盐溶液处理引起的异常。

[0124] 显微镜结果总结于表6中。

[0125] 表6

[0126]

参数	治疗的兔子 No		
	<u>1199</u>	<u>1200</u>	<u>1201</u>
表皮	0	0	0
白细胞浸润	0	0	0
脉管充血	0	0	0
水肿	0	0	0
参数	对照兔子 No		
	<u>1202</u>	<u>1203</u>	<u>1204</u>
表皮	0	0	0
白细胞浸润	0	0	0
脉管充血	0	0	0
水肿	0	0	0

[0127] 基于表6中显示的结果,根据本发明的组合物呈现出等于零的刺激潜能。直肠刺激指数真正为零。

[0128] 总之,可以认为本发明的组合物对直肠粘膜是无刺激的。

[0129] 延迟的超敏性测试-使用本发明组合物的豚鼠最大化测试 (GPMT)

[0130] 对白色雌性豚鼠进行测试;特别地,用本发明的组合物治疗10只动物的组(组1),而5只动物形成对照组(组2)。

[0131] 用凝胶/霜剂形式的组合物治疗组1,而组2用盐溶液处理。

[0132] 用1-50:50 (v:v) Freund' s完全佐剂(FCA)和盐溶液的稳定乳液以及用FCA和盐溶液(50%)的稳定乳液50:50 (v:v)稀释的待测试产品的皮内注射(样品1)治疗组1。

[0133] 用1-50:50 (v:v) Freund' s完全佐剂(FCA)和盐溶液的稳定乳液皮内注射(样品2)处理组2的动物。用FCA和盐溶液(50%)的稳定乳液50:50 (v:v)稀释盐溶液。

[0134] 研究中使用的动物在研究时可用的合适动物中随机选择。将动物分成几组,每个笼子最多5只动物。

[0135] 在处理前二十四小时,将动物后背约50cm²的区域剃除毛发。

[0136] 测试由诱导期和激发期组成。

[0137] 在第零天(0)的诱导期过程中,对所有动物在中线任一侧的肩胛下区域进行了三对皮内注射,每个含有0.1ml的上述样品。

[0138] 在诱导期的第六天,在皮内注射后,通过温和的按摩,对所有动物局部施用了1ml 10%十二烷基硫酸钠。

[0139] 在诱导期的第7天,在皮内注射后,在封闭敷裹下,对所有动物局部施用了1ml样品。相对于注射部位随机进行所述施用。

[0140] 敷料保持48小时。使用盐溶液替代本发明的组合物,对对照组进行了相同处理。

[0141] 关于激发期,在第二十一天,在封闭敷裹下,用1ml如上测试并稀释的组合物在右侧局部处理所有豚鼠。敷料保持24小时。

[0142] 在第二十三天(除去敷料后24小时)和第二十四天(除去敷料后48小时),评价所有动物的皮肤反应。根据如表7中所示的Magnusson和Kligman等级来评价红斑和水肿的强度。

[0143] 表7

[0144]

反应	数值等级
没有明显变化	0
离散或小片的红斑	1
中度和汇合红斑	2
强烈的红斑和肿胀	3

[0145] 如果在对照动物中已经观察到低于1的值,则测试组中高于或等于1的Magnusson和Kligman等级值通常表示敏化。

[0146] 如果在对照动物中观察到高于或等于1的值,可以假定超过对照动物最严重反应的测试动物的反应是由于敏化引起的。

[0147] 如果应答是不明确的,需要进行重新激发来证实第一次激发的结果。将测试结果表示为测试和对照组中对激发的阳性应答的频率。

[0148] 结果概述于表8中。

[0149] 表8

[0150]

用组合物治疗的动物	从除去敷料开始的时间	
	24 小时	48 小时
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
对照动物	从除去敷料开始的时间	
	24 小时	48 小时
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0

[0151] 结果证明在用本发明组合物治疗的动物中或在对照动物中没有检测到异常,并且因此敏化豚鼠的百分比等于零(0)。

[0152] 对受肛裂影响并且用本发明组合物治疗的患者的第一个研究

[0153] 患有急性肛裂的十名患者,年龄21至72岁(平均年龄38.7岁),接受使用本发明组合物的治疗。治疗持续一个月,并且通过用凝胶霜剂形式的组合物局部处理皲裂来进行,每天三次。

[0154] 患者没有报告任何类型的副作用。

[0155] 治疗一个月后,10名患者中5名的疼痛症状完全消除,而在另4名患者中观察到疼痛症状的明显减轻。使用直观模拟评分表(Visual Analogue Scale) (VAS) 来测量疼痛,并且平均VAS范围为9至3.25。

[0156] 在10名患者的6名中,在治疗一个月后,皲裂完全疤痕形成。

- [0157] 在局部治疗结束时,7名患者需要进一步的扩张治疗,通过他们,公认的事实是治疗过的患者已经看到了明显的症状改善。
- [0158] 在60天后进行的第二次检查中,观察到10名患者中的9名完全疤痕形成。
- [0159] 唯一一名没有完全愈合的患者继续使用另外二十天的扩张治疗并且在下一次检查时(即,治疗开始后90天)显示出已经完全愈合。
- [0160] 对受肛裂影响并且用本发明组合物治疗的患者的第二个研究
- [0161] 用凝胶霜剂形式的本发明组合物治疗10名急性肛裂患者。
- [0162] 用3克/天的剂量进行了治疗,持续30天,或用3克/天,持续50天。
- [0163] 患者在门诊病人基础上进行了肛门镜检查,以实现肛裂的诊断。
- [0164] 指导患者怎样施用凝胶霜剂,并且在伴随便秘的情况中,给予基于粪便软化剂的治疗(FIBRAID,一天一小袋两次),分别持续30或50天。
- [0165] 在第10天和第30天进行了临床追踪,由检查和肛门镜检查组成。
- [0166] 主要终点是第一次检查过程中报告的症状消退。
- [0167] 第二个终点是皸裂的肉眼观察的消退。
- [0168] 患者的特征和追踪中评价的结果概述于表9中。
- [0169] 便秘是大约70%的患者中存在的状况。
- [0170] 58%的治疗患者观察到了即时的益处,治疗后早如10天就有症状的消退或明显改善;在30天时,百分比提高至75%。
- [0171] 10天后,在两名患者中发生了皸裂的肉眼观察的消退-在症状发作一个月内治疗的患者中。
- [0172] 在30天时,在超过50%的患者中观察到了皸裂的消退。
- [0173] 需要进一步治疗的总比例为27%,在50天时,失去一名追踪的患者。
- [0174] 在各种追踪期间,没有患者报道不良事件或并发症。
- [0175] 表9

[0176]

患者 N.	诊断时症状 的持续时间	相 关 便 秘	相 关 腹 泻	10d 症状 的消退	10d 皴裂 的消退	30d 症状 的消退	30d 皴裂 的消退	其 他 治 疗 的 需 要
1	1 个月	+	-	+	-	+	+	-
2	15 天	+	-	+	-	+	+	-
3	3 个月	+	-	-	-	+	-	-
4	1 个月	-	-	+	-	+	+	-
5	20 天	+	-	+	-	+	+	-
6	3 个月	+	-	-	-	-	-	+
7	4 个月	-	+	-	-	-	-	+
8	15 天	+	-	+	-	+	+	-
9	1 个月	-	-	+	+	+	+	-
10	7 天	+	-	+	+	+	+	-

[0177] 本发明包括下述具体实施方案：

[0178] 1. 一种组合物，其包含芙蓉属植物的至少一种蛋白质提取物和至少一种β葡聚糖或其盐。

[0179] 2. 根据具体实施方案1的组合物，其中所述芙蓉属植物是瓜秋葵 (*Hybiscus esculentus*)。

[0180] 3. 根据具体实施方案1或2的组合物，其中所述蛋白质提取物源自所述芙蓉属植物的种子。

[0181] 4. 根据具体实施方案3的组合物，其中所述种子是脱脂的。

[0182] 5. 根据具体实施方案1-4任一项的组合物，其中所述蛋白质提取物是至少一种蛋白质级分，优选可溶性蛋白质级分。

[0183] 6. 根据具体实施方案1-5任一项的组合物，其中所述蛋白质提取物或所述蛋白质级分是蛋白质水解产物。

[0184] 7. 根据具体实施方案6的组合物，其中可以通过所述蛋白质提取物或所述蛋白质级分的酶水解、化学水解或生物转化，获得所述水解产物。

[0185] 8. 根据具体实施方案6或7的组合物，其中所述水解产物是寡肽的混合物。

[0186] 9. 根据具体实施方案6至8任一项的组合物，其中所述水解产物在与粘合剂，优选与糊精的混合物中。

[0187] 10. 根据具体实施方案9的组合物，其中所述水解产物是Myoxinol™。

[0188] 11. 根据具体实施方案1-10任一项的组合物，其中所述芙蓉属植物的蛋白质提取

物以0.1至10%范围的浓度存在;优选范围为0.4至5%。

[0189] 12.根据具体实施方案1-11任一项的组合物,其中所述至少一种 β 葡聚糖是羧甲基- β 葡聚糖或其盐;优选是羧甲基- β 葡聚糖钠。

[0190] 13.根据具体实施方案12的组合物,其中所述 β 葡聚糖以0.004至0.4%范围的浓度存在;优选范围为0.02至0.08%。

[0191] 14.根据具体实施方案1-13任一项的组合物,其中所述至少一种蛋白质提取物与所述至少一种 β 葡聚糖之间的比例为50-10:1,优选35-20:1。

[0192] 15.根据具体实施方案1-14任一项的组合物,其特征在于pH范围为5至8,优选5.5至6.5。

[0193] 16.根据具体实施方案1-15任一项的组合物,其特征在于粘度为5000至30000mPas范围,优选7000至25000mPas。

[0194] 17.根据具体实施方案1-16任一项的组合物,进一步包含至少一种适用于药物使用或化妆品使用的赋形剂。

[0195] 18.根据具体实施方案17的组合物,其中所述赋形剂是至少一种调节剂,优选是用于皮肤或毛发的保湿、闭塞或软化调节剂。

[0196] 19.根据具体实施方案17或18的组合物,其中所述赋形剂或所述调节剂选自:二甲硅油或二甲基聚硅氧烷,优选线性的,甘油,杏仁油(优选甜杏仁(*Prunus amygdalus dulcis*)油),苯基三甲硅油,琉璃苣油(优选来自*Borago officinalis*的种子的油),锦葵提取物和/或粘液,优选*Malva sylvestris*的粘液,泛酰醇,金盏花,优选*Calendula officinalis*的提取物,乙基己基甘油,辛酰基甘醇,天冬氨酸,麦芽糖糊精和硬脂酸甘油酯。

[0197] 20.根据具体实施方案18或19的组合物,其中所述调节剂的浓度范围为15至35%,优选20至25%。

[0198] 21.根据具体实施方案17的组合物,其中所述赋形剂另外是表面活性剂,优选乳化和/或清洁表面活性剂。

[0199] 22.根据具体实施方案21的组合物,其中所述表面活性剂的浓度范围为1至3%;更优选范围为1.2至2%。

[0200] 23.根据具体实施方案21或22的组合物,其中所述表面活性剂选自:鲸蜡醇、鲸蜡基(20)OE或ceteth-20、硬脂酰(20)OE或Steareth-20和PEG-75硬脂酸酯。

[0201] 24.根据具体实施方案17的组合物,其中所述赋形剂另外是防腐剂,优选苯氧乙醇;或所述赋形剂另外是抗氧化剂,优选生育酚和/或甘草(*glycyrrhiza glabra*)干提取物;或所述赋形剂另外是粘合剂,优选糊精;或所述赋形剂另外是稳定剂,优选乳化稳定剂,更优选交联丙烯酸共聚物;或所述赋形剂可以是螯合剂,优选乙二胺二琥珀酸三钠。

[0202] 25.根据具体实施方案24的组合物,其中所述防腐剂的浓度范围为0.3至1.5%,优选0.5至1%;所述抗氧化剂的浓度范围为0.1至1%,优选0.2至0.6%;所述粘合剂的浓度范围为0.5至2%,优选0.75至1.5%;所述螯合剂的浓度范围为0.01至0.08%,优选0.02至0.06%;并且所述稳定剂的浓度范围为0.15至0.6%,优选0.2至0.4%。

[0203] 26.根据具体实施方案1-25任一项的组合物,其中溶剂是水或1,2-己二醇。

[0204] 27.根据具体实施方案1-26任一项的组合物,配制成霜剂、凝胶霜剂、凝胶、油、乳

液、凝胶乳液(乳胶剂)、膏剂、喷雾、栓剂或药卷。

[0205] 28. 一种组合物,其包含根据具体实施方案1-27任一项的芙蓉属植物的至少一种提取物和至少一种β葡聚糖或其盐的组合物,用作药物。

[0206] 29. 根据具体实施方案1-28任一项的包含芙蓉属植物的至少一种提取物和/或至少一种β葡聚糖或其盐的组合物,用于肛裂的治疗中。

[0207] 30. 根据具体实施方案29的组合物,其中肛裂是急性和/或慢性类型的,优选急性类型。

[0208] 31. 根据具体实施方案29或30的组合物,通过局部施用,用于肛裂的治疗中,一天至少一次,更优选一天至少两次,持续至少一周的时间段,更优选持续至少二十天。

[0209] 32. 根据具体实施方案29-31任一项的组合物,结合用于治疗肛裂的方法和/或方案,优选结合使用肛门扩张剂的方法和/或方案。

[0210] 33. 一种用于生产根据具体实施方案1-28任一项的组合物的方法,其包括以下步骤:

[0211] (i) 在70至90℃范围的温度下,更优选在75至80℃范围的温度下,熔化调节剂,优选闭塞和/或软化调节剂,和/或表面活性剂,优选乳化和/或清洁表面活性剂;

[0212] (ii) 将溶剂、调节剂(优选保湿调节剂)、螯合剂和/或稳定乳化剂与根据步骤(i)熔化的原料混合;

[0213] (iii) 将芙蓉属植物的至少一种提取物加入根据步骤(ii)的混合物中;

[0214] (iv) 将至少一种β葡聚糖加入根据步骤(iii)的混合物中。

[0215] 34. 根据具体实施方案33的方法,其中在40至60℃范围的温度下,更优选在50至55℃范围的温度下,将所述根据步骤(iii)的芙蓉属植物的提取物溶解于水中,优选纯水中。

[0216] 35. 根据具体实施方案33或34的方法,其中在35至45℃范围的温度下,更优选在32至37℃范围的温度下,将所述根据步骤(iv)的至少一种β葡聚糖作为1-5%溶液,优选1.5-2.5%溶液加入。

[0217] 36. 一种包含根据具体实施方案1-28任一项的组合物的药盒,其包含至少一个分配器,优选单次使用的,其优选含有预定含量的所述组合物。

[0218] 37. 根据具体实施方案36的药盒,其包含至少20个分配器。

[0219] 38. 根据具体实施方案36或37的药盒,其中所述至少一个分配器配备有涂药器,其结合至所述分配器中。