



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107438429 A

(43)申请公布日 2017.12.05

(21)申请号 201580055149.2

(22)申请日 2015.10.02

(30)优先权数据

MI2014A001819 2014.10.22 IT

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.04.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/072796 2015.10.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/062522 EN 2016.04.28

(71)申请人 拜洛嘉有限责任公司

地址 意大利特雷维索科内利亚诺

(72)发明人 吉奥尔吉奥·帕尼恩

多梅尼克·泰斯塔

格尔马诺·格拉

(74)专利代理机构 北京商专永信知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11400

代理人 葛强 黄谦

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61K 31/355(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

用于增加鼻粘膜的营养作用的药物组合物

(57)摘要

一种局部应用的组合物,用于增加鼻粘膜的营养作用,其包含具有式R-COOH的羧酸的维生素E的酯,其中R是具有1至19个碳原子的烷基,或具有2至19个碳原子的烯基或炔基;以及油性赋形剂,该组合物用于治疗慢性萎缩性鼻炎并用于获得鼻腔和鼻窦手术后鼻粘膜的组织修复。

1. 一种局部应用的组合物,用于增加鼻粘膜的营养作用,其包含:  
具有式R-COOH的羧酸的维生素E的酯,其中R是具有1至19个碳原子的烷基,或具有2至19个碳原子的烯基或炔基;以及  
油性赋形剂。
2. 根据权利要求1所述用途的组合物,其中,所述组合物是用于获得鼻腔和鼻窦手术后鼻粘膜的组织修复。
3. 根据权利要求1所述用途的组合物,其中,所述组合物是用于治疗慢性萎缩性鼻炎。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述用途的组合物,其中,所述维生素E的酯是维生素E乙酸酯、正丙酸酯或亚油酸酯,优选为 $\alpha$ -生育酚乙酸酯。
5. 根据权利要求1至4中的任一项所述用途的组合物,其中,所述组合物包括占组合物总重量3%至80%的所述维生素E的酯。
6. 根据权利要求5所述用途的组合物,其中,所述组合物包括占组合物总重量5%至40%的所述维生素E的酯,优选为10%至30%的维生素E的酯。
7. 根据前述权利要求任一项所述用途的组合物,其中,所述油性赋形剂选自以下物质组成的组:氢化聚异丁烯、氢化聚癸烯、氢化聚异丁烯和/或氢化聚癸烯与氢化聚烯烃的混合物,特别是氢化6至14个碳的氢化聚烯烃、辛酸/癸酸甘油三酯、植物油、猴面包树油、猴面包树籽油、鲸蜡醇辛酸酯/癸酸酯、橄榄角鲨烷、橄榄角鲨烯、向日葵 (*Heliantus Annus*) 籽油、荷荷巴油、鲸蜡醇辛酸酯、异壬酸异壬酯、环戊硅氧烷、及其混合物。
8. 根据权利要求7所述用途的组合物,其中,所述赋形剂由氢化聚癸烯组成。
9. 根据权利要求8所述用途的组合物,其中,所述维生素E的酯是 $\alpha$ -生育酚乙酸酯。
10. 根据权利要求7所述用途的组合物,由 $\alpha$ -生育酚乙酸酯和氢化聚癸烯组成。
11. 根据权利要求10所述用途的组合物,由10-30%的 $\alpha$ -生育酚乙酸酯和70-90%的氢化聚癸烯组成。
12. 一种具有式R-COOH的羧酸的维生素E的酯,其中R是具有1至19个碳原子的烷基,或具有2至19个碳原子的烯基或炔基,用于鼻腔和鼻窦手术后鼻粘膜的组织修复。
13. 根据权利要求12所述用途的维生素E的酯,其中,所述维生素E的酯是维生素E乙酸酯,优选为 $\alpha$ -生育酚乙酸酯。

## 用于增加鼻粘膜的营养作用的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及制药工业领域。本发明尤其涉及用于增加鼻粘膜(例如在慢性萎缩性鼻炎或鼻腔和鼻窦手术后的情况下)的营养作用的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 慢性萎缩性鼻炎分为原发性慢性萎缩性鼻炎和继发性慢性萎缩性鼻炎,由于鼻粘膜的慢性修饰和由恶化和化生性粘膜引起的感染所引起的可能的并发症,慢性萎缩性鼻炎代表了耳科学主要感兴趣的疾病。

[0003] 萎缩性鼻炎的症状包括由于神经末梢萎缩、灼伤、咳嗽和嗅觉紊乱引起的鼻中隔阻塞的感觉。

[0004] 目前用于萎缩性鼻炎的治疗虽然仅显示差的功效,但主要在于通过使用等渗和高渗盐溶液进行洗涤来清洁鼻腔,以防止或限制结皮的形成。还使用基于泛醇类的鼻用软膏、诸如芝麻油或维生素A基油的油性溶液、以及基于透明质酸或泛醇类的水性喷雾剂。

[0005] 专利申请W0 97/45098公开了使用生育酚乙酸酯作为治疗萎缩性鼻炎的药物的唯一成分。然而,由于生育酚的高粘度,其不易于在鼻粘膜上应用。

[0006] 专利申请W0 00/02554公开了使用生育酚乙酸酯作为用于治疗例如由腺样体切除术(这不是鼻腔和鼻窦手术后的干预)导致的结膜炎(encrusted rhinitis)的药物的唯一成分。

[0007] FR 2981273公开了用于治疗粘膜的局部制剂,其包括:40-85%的生育酚乙酸酯,10-60%的金盏花或麝香玫瑰植物油、视黄醇棕榈酸酯(retinol palmitate)、抗坏血酸棕榈酸酯(ascorbyl palmitate)、泛醌和乳酸杆菌中的浸渍液。其中仅描述了该制剂在口腔和阴道粘膜的治疗中的应用。

[0008] 鼻粘膜的营养作用恶化也发生在另一种情况下,即鼻腔和鼻窦手术后。鼻呼吸缺陷主要是由于两个因素:粘液的因素,表现为下鼻甲和附属中鼻甲肥大;以及结构的因素,由鼻中隔和椎体(nasal septum and pyramid)的形态/结构改变构成。鼻阻塞的手术矫正应考虑上述两个因素在阻塞病因中的频繁共存,这导致对“鼻中隔/鼻甲”手术的频繁需求。

[0009] 鼻腔和鼻窦手术后组织的平均愈合时间约为20天,在此期间,用高渗盐溶液不断清洁鼻腔并局部滴注药用油是必要的,以促进正确的组织修复,其目的是避免血块和粘液停滞,这可能导致手术后的并发症(鼻中隔和鼻甲粘连、纤维组织影响鼻甲或鼻底等)。

### 发明内容

[0010] 本发明的目的是提供一种用于增加鼻粘膜营养作用的药物。

[0011] 在第一方面,目的是获得增加鼻腔和鼻窦手术后鼻粘膜的营养作用。

[0012] 在第二方面,目的是在慢性萎缩性鼻炎的情况下获得增加鼻粘膜的营养作用。

[0013] 上述目的是通过提供一种用于增加鼻粘膜的营养作用的局部应用的组合物而获得,其包含具有式R-COOH的羧酸的维生素E的酯,其中R是具有1至19个碳原子的烷基或具有

2至19个碳原子的烯基或炔基;以及油性赋形剂(oily vehicle)。

[0014] 根据本发明的一个方面,该组合物旨在用于鼻腔和鼻窦手术后鼻粘膜的组织修复。

[0015] 根据本发明的另一方面,该组合物旨在用于治疗慢性萎缩性鼻炎。

[0016] 优选地,除了上述维生素E的酯和上述油性赋形剂之外,上述组合物不包含任何其他成分。

[0017] 术语“维生素E”是指:d- $\alpha$ -生育酚、 $\alpha$ -生育酚的d和l两种对映异构体的混合物、其他生育酚( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ )的混合物或三烯生育酚。

[0018] 优选地,上述酯是维生素E乙酸酯、正丙酸酯或亚油酸酯。

[0019] 特别优选的是使用维生素E乙酸酯,尤其是 $\alpha$ -生育酚乙酸酯。

[0020] 优选地,所述组合物包括占组合物总重量3%至80%的上述维生素E的酯,适当地5%至40%的维生素E的酯,有利地10%至30%的维生素E的酯。

[0021] 优选地,油性赋形剂选自以下物质组成的组(INCI命名在括号中显示):氢化聚异丁烯(Hydrogenated Polyisobutene)、氢化聚癸烯(Hydrogenated Polydecene)、氢化聚异丁烯和/或氢化聚癸烯与氢化聚烯烃的混合物,特别是氢化6至14个碳的氢化聚烯烃(Hydrogenated C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>Polyolefins)、辛酸/癸酸甘油三酯(Caprylic/Capric Triglyceride)、植物油(Olive Oil)、猴面包树油(Adansonia Digitata Oil)、猴面包树籽油(Adansonia Digitata Seed Oil)、鲸蜡醇辛酸酯/癸酸酯(Coco-Caprylate/Caprates)、橄榄角鲨烷(Olive Squalane)、橄榄角鲨烯(Olive Squalene)、向日葵籽油(Sunflower (Helianthus Annus) Seed Oil)、荷荷巴油(Simmondsia Chinensis Oil)、鲸蜡醇辛酸酯(Coco-Caprylate)、异壬酸异壬酯(Isononyl Isononanoate)、环戊硅氧烷(Cyclopentasiloxane)、及其混合物。

[0022] 特别优选的赋形剂由氢化聚癸烯构成。

[0023] 特别优选的组合物由 $\alpha$ -生育酚乙酸酯和氢化聚癸烯组成。

[0024] 有利地,该组合物由10-30%的 $\alpha$ -生育酚乙酸酯和70-90%的氢化聚癸烯组成。

[0025] 本发明还涉及具有式R-COOH的羧酸的维生素E的酯,其中R是具有1至19个碳原子的烷基或具有2至19个碳原子的烯基或炔基,用于鼻腔和鼻窦手术后鼻粘膜组织修复。

[0026] 优选地,用于使用的维生素E的酯是维生素E乙酸酯,适当地是 $\alpha$ -生育酚乙酸酯。

[0027] 除非另有说明,在本申请中给出的所有百分比均为按组合物的总重量计的百分比。

## 附图说明

[0028] 图1a是在用产品VEA<sup>®</sup>Oris治疗之前患有原发性萎缩性鼻炎的患者的右下鼻甲的鼻纤维内镜图像(rhino-fiberscopic image)。

[0029] 图1b是在用产品VEA<sup>®</sup>Oris治疗的三个月之后图1a的同一患者的右下鼻甲的鼻纤维内镜图像。

[0030] 图2a是如下所述的对经受鼻中隔成形术、下鼻甲切除术以及前鼻甲和后鼻甲筛窦切除术干预的患者进行临床试验的A组的患者的鼻粘膜的鼻纤维内镜图像。

[0031] 图2b是如下所述的对经受鼻中隔成形术、下鼻甲切除术以及前鼻甲和后鼻甲筛窦

切除术干预的患者进行临床试验的B组的患者的鼻粘膜的鼻纤维内镜图像。

### 具体实施方式

[0032] 多年来,申请人一直在生产基于 $\alpha$ -生育酚乙酸酯的喷雾制剂,以名称VEA<sup>®</sup>Oris (14%的 $\alpha$ -生育酚乙酸酯和86%的氢化聚癸烯)出售,用于口咽腔的粘膜,具有润肤剂和保护作用。考虑到在预防和治疗咽炎方面观察到的有利效果,其超过了对粘膜的润肤剂作用的合理期望,并且考虑到这种喷雾制剂的易用性,申请人考虑验证这种产品对患有慢性萎缩性鼻炎的患者的鼻粘膜是否具有有良好的疗效。

[0033] 如以下所述的试验结果所示,实际上观察到,VEA<sup>®</sup>Oris对慢性萎缩性鼻炎,特别是原发性萎缩性鼻炎发挥治疗作用。

#### [0034] 临床试验1

[0035] 在2013年9月至2014年3月期间招募了年龄介于34至70岁(平均年龄50.23岁)之间的患者(9名女性和4名男性)13名,他们患有鼻干和嗅觉减退,并且几乎总是伴有鼻呼吸困难。

[0036] 对患者进行准确的记录,排除可能患有继发性萎缩性鼻炎(SAR)的患者。以前进行过鼻腔-鼻窦手术的患者、使用血管收缩剂和/或用于治疗目的的吸入器的患者、以及对变应性皮肤和血清检测呈阳性的患者也被排除在试验之外。

[0037] 所采用的治疗方案根据以下剂量对鼻子施用VEA<sup>®</sup>ORIS喷雾剂:每个鼻孔2次,每天3次,施用3个月。

[0038] 用VEA<sup>®</sup>ORIS治疗后的观察阶段通过鼻腔测压和粘液纤毛清除测试提供内窥镜临床观察、临床和功能评估。

[0039] 从症状学的角度来看,所有患者显示出鼻干的感觉和鼻气流感觉(反常的鼻阻塞感觉缓解)的显著改善。

[0040] 内窥镜观察允许观察到鼻粘膜的增加的含水量和血液供应,从图1a和1b的rhino-纤维内镜图像可以看出:图1a显示了萎缩性粘膜具有黄白色,而图1b显示了对粘膜的营养作用的显著改善,其在治疗结束时呈现粉红色并充分散布。

[0041] 由于鼻气流的增加和抵抗力的降低,基础鼻腔测压评估显示显著改善鼻呼吸功能。

[0042] 用VEA<sup>®</sup>ORIS治疗后,粘液纤毛清除测试显示平均通过时间减少了17分钟。

#### [0043] 临床试验2

[0044] 在鼻腔和鼻窦手术治疗鼻粘膜后,也证实了VEA<sup>®</sup>ORIS对鼻粘膜营养作用的有益效果。

[0045] 对经受鼻中隔成形术、下鼻甲切除术以及前鼻甲和后鼻甲筛窦切除术干预的患者给予治疗方案中测试VEA<sup>®</sup>ORIS的活性,目的是评估其再上皮化作用和可能减少形成血清结皮。

[0046] 招募年龄在22至43岁之间(平均年龄约34.1岁)的44名患者(25名男性(M)和19名女性(F))并将其分为2组:

[0047] -A组:21名患者(13男和8女),其中15名患者(10男和5女)患与下鼻甲肥大相关的

鼻中隔偏曲,6名患者(3男和3女)患慢性筛窦炎;

[0048] -B组:23名患者(19男和4女),其中12名患者(11男和1女)患与下鼻甲肥大相关的鼻中隔偏曲,11名患者(8男和3女)患慢性筛窦炎。

[0049] 鼻中隔粘膜下切除术和和双侧下鼻甲切除术治疗具有下鼻甲肥大的鼻中隔偏曲;功能性鼻内窥镜手术(functional endoscopic sinus surgery)治疗具有前鼻甲和后鼻甲筛窦切除术的慢性筛窦炎。

[0050] 手术后药物治疗提供以下时间表:

[0051] -A组:与VEA<sup>®</sup>ORIS喷雾剂(每个鼻孔2次,每天3次)相关的高渗盐溶液(每个鼻孔2次,每天8次/10次)持续20天。

[0052] B组:高渗盐水溶液(每鼻孔2次,每日8次,每次10次)10次,每次鼻孔3次,每次2次。

[0053] 在术后7天,15天,1个月,3个月后进行临床对照组;临床评估提供光纤鼻镜检查、鼻腔测压和鼻部症状评分(NSS)。

[0054] 在头15天之后,观察到A组患者产生的结皮与B组相比有所减少,鼻粘膜开始恢复其营养作用。

[0055] 如图2a所示,对于A组患者,实际上表现出存在较少的血清结皮和已经在晚期的再上皮化,而如图2b所示,对于B组的患者,显示在鼻腔中存在许多血清结皮。

[0056] 1个月后的对照组显示如下:

[0057] -与显示出鼻腔不完全清楚仍有部分去上皮面膜的B组患者相比,A组患者没有结皮的鼻粘膜具有良好的营养作用;

[0058] -与显示出平均分为5分的B组患者相比,A组患者显示等于8(平均分)的良好的NSS分数。

[0059] 3个月后的内镜下临床对照组,B组患者呈现与1个月后A组患者达到相似结果。

[0060] 鼻腔和鼻窦手术后的术后治疗作为其组织愈合和最完整的功能恢复的原理,从而减少愈合时间;为此目的,使用VEA<sup>®</sup>ORIS显示相对于对照组中使用的治疗方案是有效的和更高效率的。

[0061] 此外,制备以下制剂:

[0062] (1)

[0063]  $\alpha$ -生育酚亚油酸酯 14%

[0064] 氢化聚癸烯 86%

[0065] (2)

[0066]  $\alpha$ -生育酚乙酸酯 10%

[0067] 氢化聚异丁烯 90%

[0068] (3)

[0069]  $\alpha$ -生育酚乙酸酯 25%

[0070] 橄榄油(Olus Oil) 75%

[0071] 在上述临床试验1的相同试验条件下,在5名患者的三个相应组诊断为原发性萎缩性鼻炎的患者组中,上述制剂(以鼻喷雾剂的形式)的初步试验提供了与用VEA<sup>®</sup>ORIS产品的试验中获得的结果相当。

[0072] 上述三种制剂也分别对三个相应组的5名患者中进行了测试,其中3名患与下鼻甲肥大有关的鼻中隔偏曲,2名患有慢性筛窦炎,所有患者均进行在临床试验2的相同试验条件下的鼻中隔成形术、下鼻甲切除术以及前鼻甲和后鼻甲筛窦切除术干预。所获得的结果与使用VEA<sup>®</sup>ORIS的试验中获得的结果相当。

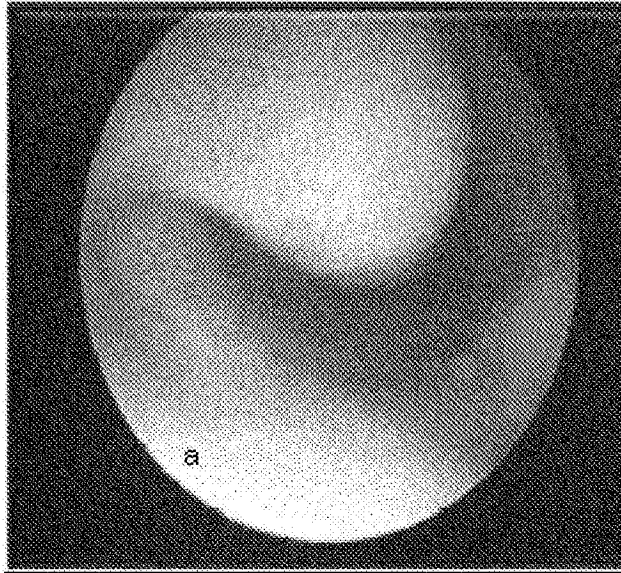


图1a

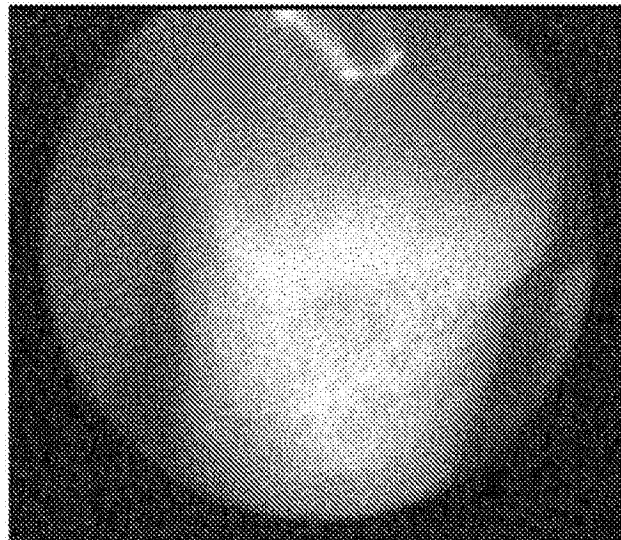


图1b

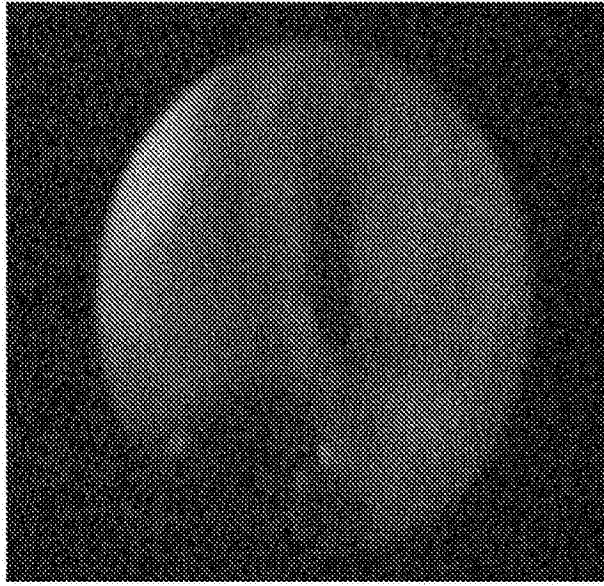


图2a

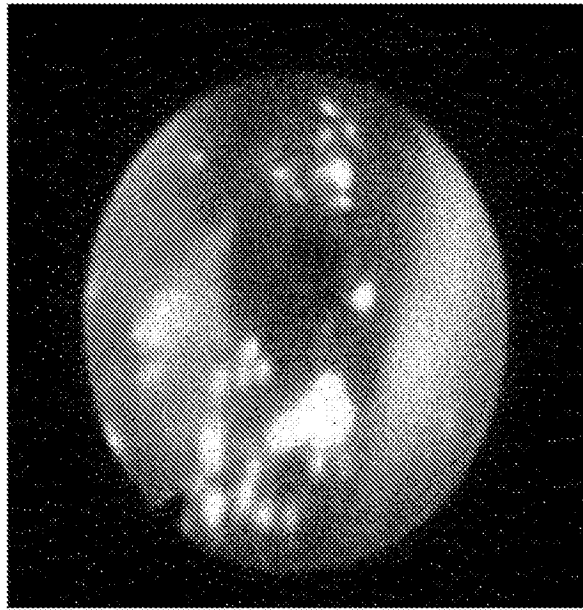


图2b