



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108366991 B

(45) 授权公告日 2021.07.23

(21) 申请号 201680071376.9

A61K 31/728 (2006.01)

(22) 申请日 2016.12.05

A61P 11/02 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 15/02 (2006.01)

申请公布号 CN 108366991 A

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.08.03

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

102015000082426 2015.12.11 IT

CN 102068398 A, 2011.05.25

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 101180033 A, 2008.05.14

2018.06.06

CN 104736136 A, 2015.06.24

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2012100234 A1, 2012.04.26

PCT/IB2016/057351 2016.12.05

EP 0525655 A1, 1993.02.03

US 5376365 A, 1994.12.27

(87) PCT国际申请的公布数据

JP 2009001575 A, 2009.01.08

W02017/098396 EN 2017.06.15

Junya Chen等.evaluation of the

(73) 专利权人 雷伯瑞特里巴达西公司

efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial.《Journal of sexual medicine》.2013, 第10卷(第6期), 1575-1584.

地址 意大利, 比萨

(72) 发明人 M·巴尔达西

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

11314

代理人 程伟 周玉梅

审查员 刘会英

(51) Int. Cl.

A61K 31/4015 (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

形剂。

用于治疗 and/或 预防粘膜的干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸和/或其盐与透明质酸和/或其盐的协同配混物、及相关的药物制剂

(57) 摘要

本发明的目的是吡咯烷酮羧酸 (PCA) 和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的协同配混物, 其用于治疗 and/或 预防粘膜的干燥和刺激的用途。本发明进一步的目的是药物组合物以及这样的组合物在治疗 and/或 预防粘膜的干燥和刺激中的用途, 所述药物组合物包含吡咯烷酮羧酸 (PCA) 和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的协同配混物、以及至少一种生理学上可接受的赋

CN 108366991 B

1. 吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的配混物在制备用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的药物中的用途,其特征在于,

所述配混物以药物制剂方式被施用,所述药物制剂包含以制剂总重量计的量介于0.05重量%至2重量%之间的吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐,

所述配混物以药物制剂方式被施用,所述药物制剂包含以制剂总重量计的量介于0.05重量%至1重量%之间的透明质酸和/或其药学上可接受的盐,和

吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐:透明质酸和/或其药学上可接受的盐的重量比为 $\geq 4$ 至 $\leq 40$ 。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐组合用于同时或分开使用用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中所述粘膜选自鼻粘膜和阴道粘膜。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其特征在於所述配混物每天被施用1至3次。

5. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其特征在於所述配混物以药物制剂方式被施用,所述药物制剂具有介于3至7.5之间的pH。

6. 一种用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的药物组合物,其包含根据权利要求1所述的吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的配混物、以及至少一种生理学上可接受的赋形剂。

7. 一种用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的药物组合物,其包含作为唯一活性成分的根据权利要求1所述的吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的配混物、以及至少一种生理学上可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求6至7中任一项所述的药物组合物,其用于局部施用。

9. 根据权利要求6至7中任一项所述的药物组合物,其为溶液、悬浮液、乳霜、软膏、凝胶、阴道栓剂、阴道片剂或喷雾剂的形式。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其为水溶液的形式。

11. 根据权利要求6至7中任一项所述的药物组合物,其特征在於pH介于3至7.5之间。

12. 根据权利要求6至11中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的药物中的用途。

## 用于治疗和/或预防粘膜的干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸和/或其盐与透明质酸和/或其盐的协同配混物、及相关的药物制剂

### 技术领域

[0001] 本发明的目的是吡咯烷酮羧酸 (PCA) 和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的协同配混物,其用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的用途。

[0002] 本发明进一步的目的是药物组合物以及这样的组合物在治疗和/或预防粘膜的干燥和刺激中的用途,所述药物组合物包含吡咯烷酮羧酸 (PCA) 和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的协同配混物、以及至少一种生理学上可接受的赋形剂。

### 背景技术

[0003] 粘膜 (mucosa, mucous membrane 或者 tunica mucosa) 为与动物中空器官 (例如消化道、呼吸道) 的内腔直接接触的组织部分,或为生殖器的粘膜,所述动物中空器官与外部环境连通。

[0004] 它由四层叠加而成,即:i) 面向外的包覆上皮;ii) 基部薄层 (basal lamina),其形成上皮层与结缔层之间的连接,并且其由致密薄层和稀疏薄层形成 (取决于蛋白质组成),而且来自结缔源的纤维网状薄层 (fibroreticular lamina);iii) 扭曲束中的松散结缔组织的中间薄层或固有膜;以及iv) 肌膜 (muscularis mucosae),但是其只存在于从食管开始的消化道的器官中,由平滑肌纤维细胞层组成,其随着粘膜下层延续。

[0005] 粘膜不是通过角蛋白防水的,而是其由富含粘多糖的粘液保护。事实上,粘液是一种粘稠的胶质体,由体内数种组织的分泌粘液腺体形成,其在器官的粘膜褶皱中产生,并且通常含有抗菌酶。它由糖基化蛋白质和溶解在水中的盐制成。

[0006] 粘液在体内执行数项重要功能。

[0007] 在呼吸系统中,与咽部一起形成上呼吸道的完整部分的鼻腔由140至160cm<sup>2</sup>的粘膜所覆盖。反过来,粘膜由含有大量的分泌粘液细胞 (或鼻分泌物) 的组织所覆盖,其功能 (特别是在鼻中) 是加湿呼吸的空气,捕获细菌和灰尘,从而防止它们进入体内。事实上,鼻粘膜由使其敏感的神纤维穿过,所述纤维例如负责打喷嚏反射,该反射排斥异物从而防止它们进入。

[0008] 一部分鼻腔衬有嗅觉上皮,所述嗅觉上皮使得在化学上分析呼吸的空气。鼻腔的第二个功能是加热吸入的空气。鼻内部的骨结构所形成的各种空间都有这种可能性,所述骨结构由高度血管化的粘膜 (富含血管) 所覆盖。

[0009] 通过上呼吸道时,空气还必须用水蒸气变得饱和,以避免刺激喉部、下呼吸道以及进一步向下的肺泡空间 (在此产生气体交换)。由于提供必要的水蒸气的鼻分泌物和泪液,使得可以进行这种加湿。与口腔呼吸相比,这个过程是鼻呼吸的主要优点之一;口腔呼吸由于吸入的空气保持干燥而具有刺激气管的倾向。

[0010] 鼻腔的粘液层还具有净化功能,该功能在于防尘和其它异物。纤毛运动在鼻孔或喉部的方向排斥它们。

[0011] 鼻腔和副鼻窦还充当共鸣板,影响声音的音色。最后,这些充满空气的空间是良好的绝热体。

[0012] 牢记所有这些功能,很容易理解粘膜损伤为什么会有不愉快的后果。

[0013] 在感冒的情况下,观察到粘膜充血(肿胀)。由于鼻粘膜的结缔组织由大量的血管穿过,所以它们因感冒而引起的膨胀导致粘膜迅速肿胀以及过度产生或多或少流动的粘液。鼻呼吸因此变得困难,并且口腔呼吸引起喉部的快速干燥和刺激。

[0014] 甚至鼻粘膜可变得干燥:在这种情况下,我们会提到干性鼻炎。这种疾病的特征在于鼻子内结痂、发痒、打喷嚏以及呼吸困难。由于粘液的产生不足,所以空气加湿和净化的正常过程不会发生。这种现象会引起喉部和气管的刺激,喉部和气管变得更易受伤害并且变得更容易感染。干性鼻炎可变成慢性。

[0015] 有数种可能的原因:非常干燥的气候,过度的加热,空调,吸烟,空气污染,或满是灰尘的环境。此外,在更年期妇女中,观察到粘膜(特别是鼻粘膜)通常“自然”干燥。一些药物例如鼻去充血剂也可导致干性鼻炎。

[0016] 为避免并发症(下呼吸道刺激,流鼻血,甚或鼻中隔穿孔),必须避免或治疗鼻粘膜的干燥。

[0017] 除了避免可刺激它的因素之外,还可以通过用生理血清冲洗鼻腔来使鼻粘膜水合。然而,施用鼻霜或喷雾剂更令人愉快且更实用。在市场上,可以找到通常基于生理浓度(或等渗)(亦即相当于正常在体内出现的)的氯化钠(厨房盐)的不同产品。这对于避免粘膜刺激是至关重要的。

[0018] 某些产品还含有右旋泛醇、泛酸的醇衍生物、或维生素B5。最后,在市场上还可获得含有死海盐而不是氯化钠的局部鼻剂。

[0019] 然而,这些疗法尽管具有直接的水合性作用,但无法提供对于干性鼻炎的长期控制。

[0020] 在消化道中,粘液用作食物通过肠道的润滑剂,并且还用于使内表面变得柔韧。在胃中,粘液因其起到额外保护胃粘膜免受胃液中消化酸(HCl)影响的作用而具有根本上的重要性。

[0021] 最后,在女性生殖系统中,粘液有助于预防感染,帮助性交,并防止粘膜的干燥。

[0022] 阴道粘膜的干燥是绝经前后的常见问题,然而在任何年龄都可发生阴道润滑不足。阴道干燥可以是阴道萎缩(萎缩性阴道炎)的症状,即由于雌激素减少而引起的阴道粘膜增厚和发炎。随着阴道干燥,人们会遭受在阴道的开口和底部周围的瘙痒和灼痛,这使得性交困难。

[0023] 然而,由于更年期、怀孕和哺乳期而引起的荷尔蒙变化可影响该进程。

[0024] 事实上,雌激素水平的降低是阴道干燥的主要原因。

[0025] 雌激素水平可基于许多不同原因而降低;除了已经提到的更年期或围绝经期、怀孕、或者哺乳外,还可是癌症治疗(放射疗法、激素疗法和化疗)、卵巢切除手术、免疫紊乱、吸烟或药物的副作用。例如,抗过敏和抗流感药物以及一些抗抑郁药可降低身体不同部位(包括阴道)的水合。例如,还有用于治疗乳腺癌的那些抗雌激素药可导致阴道干燥。

[0026] 最后,阴道干燥还可由Sjogren综合症亦即导致眼睛和嘴巴干燥以及还有阴道干燥的自身免疫性疾病所引起。

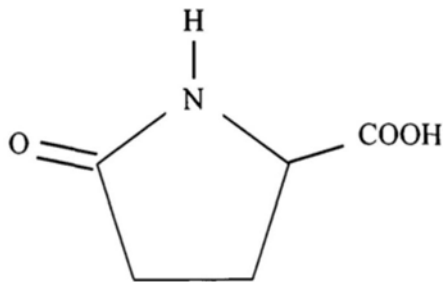
[0027] 阴道干燥可伴有非常不愉快的症状,例如性交期间的瘙痒、灼痛、疼痛、痛苦或轻

度出血,尿频或尿急。

[0028] 除了可以使用雌激素之外,还可以出售性交前使用的用于治疗阴道干燥的水基润滑剂或者模仿自然分泌物的水合性产品。但是,即使在这种情况下,大多数市售可获得的产品受限于有效但时间短的作用。

[0029] 因此认为需要对粘膜(尤其是鼻粘膜和/或阴道粘膜)干燥和刺激的以下治疗和/或有效预防,所述治疗和/或有效预防能够保证立即且持续很长时间的改善的水合。

[0030] 在下面报道的式(I)中示出的吡咯烷酮羧酸(PCA)是一种环状有机化合物,也称为焦谷氨酸。



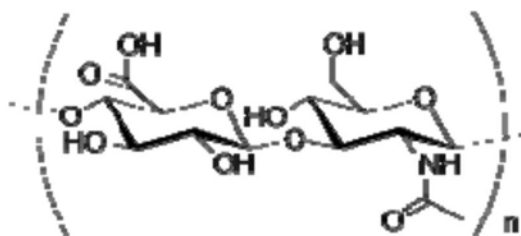
(I)

[0032] 在文献中,PCA作为载体用以促进药物的改善的胃肠吸收的作用早已有所描述(Barel等,Handbook of Cosmetic Science and Technology,第三版,第357-370页,2009;Smith等,Percutaneous Penetration Enhancers,CRC Press,第214页,1995)。当其用于皮肤和头发护理的各种化妆品组合物中时,产品的润肤和保湿性能也是已知的。

[0033] PCA作为保湿剂和润肤剂添加到欧洲化妆品成分数据库中:[ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing](http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing)。

[0034] 迄今为止,即使以高剂量,在人和实验室动物中也均没有发现任何毒性和/或有害作用,既在局部使用该化合物时没有,也在服用该化合物时没有。

[0035] 式(II)的透明质酸是人和其它哺乳动物中结缔组织的主要组分之一。它为皮肤提供了独特的抗性和保形性。其缺乏可导致皮肤变弱,从而促使皱纹和瑕疵的形成。随着年龄的增长,其在身体组织中的浓度趋向于降低。它因被处理用以调节pH而以透明质酸钠的名称在市场上出售,用于化妆品用途。



(II)

[0037] 在化学上,透明质酸可以定义为缺乏蛋白质核心的无硫化糖胺聚糖,具有通过数千个二糖单元缩合产生的无支化多糖链,反过来所述二糖单元由连接在一起的葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺的残基形成,或者由1→4和β1→3糖苷键形成,以及由使构象稳定的分子内氢键形成。在生理pH下,葡萄糖醛酸单元的羧基被电离,赋予透明质酸盐分子高极性,因此在

水中具有高溶解度。由于该性质,透明质酸盐能够与许多水分子复合达到高水合度。透明质酸盐为质量大于1000kDa的大分子,可产生透明的高粘度溶液。

[0038] 在手术和美容皮肤医学中将透明质酸注射与胶原蛋白注射联合使用,以除去皱纹并防止皮肤老化。在耳科手术中,透明质酸用于使穿孔的鼓膜再生,在眼科手术中用于产生人造眼泪和对眼睛玻璃体的干预,在关节学中用作消炎润滑剂并用以维持关节的滑液。它也用于抗口腔炎症和溃疡性病变(口腔溃疡、口腔炎等),特别是化疗和放疗引起的那些,从而立即减轻疼痛并促进愈合。商业产品为凝胶、喷雾剂和漱口水的形式。凝胶或喷雾剂直接用于持续疼痛的溃疡区域,除特异性过敏外,其还可每天数次使用而无任何禁忌症或副作用。

## 发明内容

[0039] 定义

[0040] 除非另外定义,否则在本文中使用的所有本领域术语、符号和其它科学术语旨在具有该说明书所属领域的技术人员通常理解的含义。在一些情况下,为了清楚和/或现成参考,在本文中定义了具有通常理解的含义的术语;因此,在本文中包含这样的定义不应该被解释为代表与本领域中通常理解的定义有实质性差异。

[0041] 术语“药学上可接受的盐或衍生物”是指具有盐化化合物的生物学效力和性质的那些盐或衍生物,并且当施用于哺乳动物、优选人时其不产生不良反应。药学上可接受的盐可以为无机盐或有机盐;药学上可接受的盐的示例包括但不限于:碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、2-萘磺酸盐以及对甲苯磺酸盐。可以在Handbook of pharmaceutical salts,P.Stahl,C.Wermuth,WILEY-VCH,127-133,2008中找到有关药学上可接受的盐的额外信息,通过引用将其结合于本文。

[0042] 术语“生理学上可接受的赋形剂”是指其本身没有任何药理学作用的物质,并且当施用于哺乳动物、优选人时其不产生不良反应。生理学上可接受的赋形剂在本领域是公知的,并且例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients,第六版,2009中有所描述,通过引用将其结合于本文。

[0043] 术语“同时、分开或顺序使用”是指同时施用第一和第二化合物,或以使得两种化合物将同时作用于患者的粘膜的方式施用第一和第二化合物,或者以提供治疗效果的方式在其它化合物之后施用化合物。在一些实施方案中,将化合物施用至患者持续一段时间,然后施用其它化合物。

[0044] 术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”旨在作为开放性术语(即,意指“包含,但不限于”),并且也被认为是对术语如“基本上由……组成(consist essentially of)”、“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“由……组成”的支持。

[0045] 术语“q.s.”是指达到指定体积所需的量。

[0046] 本发明的描述

[0047] 现在出人意料地发现,吡咯烷酮羧酸(PCA)和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的协同配混物对于用于治疗和/或预防粘膜(特别是鼻粘膜和阴道粘膜)干燥和刺激是特别有效的。

[0048] 因此,本发明的目的是将吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/

或其药学上可接受的盐组合用于同时、分开或顺序使用于治疗 and/或预防粘膜 (特别是鼻粘膜和阴道粘膜) 干燥和刺激。

[0049] 根据优选的方面, 用于治疗 and/或预防粘膜 (特别是鼻粘膜和阴道粘膜) 干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐的配混物的特征在于作为药物制剂施用, 所述药物制剂包含以制剂总重量计的量介于 0.05 重量% 至 2 重量% 之间的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐。

[0050] 根据进一步优选的方面, 用于治疗 and/或预防粘膜 (特别是鼻粘膜和阴道粘膜) 干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐的配混物的特征在于作为药物制剂施用, 所述药物制剂包含以制剂总重量计的量介于 0.05 重量% 至 1 重量% 之间的透明质酸 and/或其药学上可接受的盐、优选透明质酸钠。透明质酸 and/或其药学上可接受的盐、优选透明质酸钠的特别优选的百分比为 0.05%、0.1%、0.5% 和 1%, 其中每个百分比均为以制剂总重量计的百分比。

[0051] 根据进一步优选的方面, 用于治疗 and/或预防粘膜 (特别是鼻粘膜和阴道粘膜) 干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐的配混物的特征在于作为药物制剂施用, 所述药物制剂具有介于 3 至 7.5 之间, 优选 4.5 至 6.5 之间, 甚至更优选 4 至 5 之间的 pH。

[0052] 用于治疗 and/或预防粘膜 (特别是鼻粘膜和阴道粘膜) 干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐的优选协同配混物的特征在于作为药物制剂施用, 所述药物制剂包含以制剂总重量计的量介于 0.05 重量% 至 2 重量% 之间的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐, 包含以制剂总重量计的量介于 0.05 重量% 至 1 重量% 之间的透明质酸 and/或其药学上可接受的盐、优选透明质酸钠, 包含至少一种生理学上可接受的赋形剂, 并且其中所述制剂具有介于 3 至 7.5 之间, 优选 4.5 至 6.5 之间, 甚至更优选 4 至 5 之间的 pH。

[0053] 根据进一步优选的方面, 用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐的配混物不与额外的有效成分一起使用。亦即, 吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐和透明质酸 and/或其药学上可接受的盐是在本发明的协同配混物中存在的唯一活性成分, 并且不与额外的活性成分共同用于治疗粘膜的干燥。

[0054] 本发明进一步的目的是药物组合物以及这样的组合物在治疗 and/或预防粘膜 (特别是鼻粘膜和阴道粘膜) 干燥和刺激中的用途, 所述药物组合物包含吡咯烷酮羧酸 and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐的协同配混物、以及至少一种生理学上可接受的赋形剂。

[0055] 根据优选的方面, 本发明的组合物包含作为唯一活性成分的吡咯烷酮羧酸 (PCA) and/或其药学上可接受的盐与透明质酸 and/或其药学上可接受的盐 (优选各自以组合物总重量计的重量百分比如上所列) 的协同配混物、以及至少一种生理学上可接受的赋形剂。

[0056] 根据本发明的一方面, 所述至少一种生理学上可接受的赋形剂选自防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、润肤剂 (例如甘油或山梨糖醇, 优选 70%)、稳定剂、粘度剂 (聚硅氧烷 (silicone) 载体, 例如聚二甲基硅氧烷醇和聚二甲基硅氧烷 (道康宁 TI3011)、聚硅氧烷弹性体 (道康宁 TI3021))、凝胶聚丙烯酸酯 (卡波姆)、表面活性剂、水 (优选纯净水)、水性载

体、油性载体、保湿剂、凝胶剂、或它们的混合物。

[0057] 根据优选的方面,可以存在缓冲体系(例如氢氧化钠或磷酸盐缓冲液)和/或防腐剂。优选的防腐剂的示例为苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯,乙基己基甘油中的苯氧乙醇(Euxyl PE9010),咪唑烷基脲,脱氢乙酸钠,苯甲酸钠,山梨酸钾,苯甲醇或脱氢乙酸水溶液,或者它们的混合物。

[0058] 根据本发明还进一步的方面,可以存在助粘剂(粘膜粘着剂物质)。优选的助粘剂为壳聚糖,纤维素衍生物如羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或其混合物,聚乙烯醇,黄原胶,藻酸盐、优选藻酸钠,或者它们的混合物。

[0059] 根据本发明的一方面,本发明的药物制剂为液体或半固体形式。

[0060] 根据进一步优选的方面,本发明的药物制剂局部施用。

[0061] 根据优选的方面,本发明的制剂为溶液(更优选水溶液)、悬浮液、乳霜、软膏、凝胶、胚珠、阴道栓剂、阴道片剂或喷雾剂的形式。最优选的是凝胶制剂。

[0062] 根据本发明的一方面,药物制剂具有介于3至7.5之间,优选4.5至6.5之间,甚至更优选4至5之间的pH,以便在生理学上可适用于粘膜水平而不引起任何副作用。上述pH通过加入合适的缓冲液如磷酸盐缓冲液或通过加入氢氧化钠来获得。

[0063] 根据优选的方面,以制剂的总重量计,吡咯烷酮羧酸(PCA)和/或其药学上可接受的盐以介于0.05重量%至2重量%之间的量包含在本发明的药物制剂中。

[0064] 根据进一步优选的方面,以制剂的总重量计,透明质酸和/或其药学上可接受的盐特别是钠盐(即透明质酸钠)以介于0.05重量%至1重量%之间的量包含在本发明的药物制剂中。透明质酸和/或其药学上可接受的盐、优选透明质酸钠的特别优选的百分比数值为0.05%、0.1%、0.5%和1%,其中每个百分比均为以制剂总重量计的重量百分比。

[0065] 用于治疗 and/或预防粘膜(特别是鼻粘膜和/或阴道粘膜)干燥和刺激的吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐的优选药物制剂包含以制剂总重量计的量介于0.05重量%至2重量%之间的吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐,包含以制剂总重量计的量介于0.05重量%至1重量%之间的透明质酸和/或其药学上可接受的盐、优选透明质酸钠,包含至少一种生理学上可接受的赋形剂,并且所述制剂具有介于3至7.5之间,优选4.5至6.5之间,甚至更优选4至5之间的pH。

[0066] 根据进一步优选的方面,吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐与透明质酸和/或其药学上可接受的盐在本发明的配混物中或在包含该配混物的组合物中的重量比 $\leq 40$ 。

[0067] 优选地,吡咯烷酮羧酸和/或其药学上可接受的盐和透明质酸和/或其药学上可接受的盐为所述药物制剂的唯一活性成分。

[0068] 甚至更优选地,所述药物组合物用于局部使用,并且其为凝胶的形式,特别是鼻凝胶和/或阴道凝胶的形式。

[0069] 优选地,所使用的透明质酸的分子量介于1至1.4MDa的范围内。

[0070] 不受特定科学理论的束缚,已可见,透明质酸的直接水合效果之后是由吡咯烷酮羧酸引起的粘膜的长期水合效果。

[0071] 以这种方式,可以解决粘膜的干燥问题,尤其是在鼻或阴道水平下的粘膜的干燥问题,有助于防止问题的复发。

[0072] 本发明的吡咯烷酮羧酸(PCA)在改善和最大化粘膜(特别是鼻粘膜和阴道粘膜)的

水合上、尤其是在水合本身的持续时间方面、以及以粘膜组织内保水的作用方式显示出出人意料的效果。

[0073] 实际上,吡咯烷酮羧酸 (PCA) 在粘膜组织的水平下保持的时间比目前用于治疗粘膜的干燥的化合物长得多。在局部施用后,PCA在粘膜中保持的时间长于4小时,而通常情况是指定用于治疗粘膜的干燥的产品保持不长于1小时。

[0074] 因此显然,与目前已知的制剂相比,含有吡咯烷酮羧酸 (PCA) 和透明质酸的协同制剂可以以显著降低的次数施用于需要水合的粘膜上。作为适应症,已知的产品在粘膜干燥的情况下每天被施用6至8次,而根据本发明的含有PCA和透明质酸的制剂每天被施用1至3次,从而改善病人或感兴趣的受试者的依从性。

[0075] 在粘膜干燥的情况下减少反复施用是非常重要的,用以改善治疗及其对受试者或患者的生活的影响。改善的水合的结果还有施用由制剂产生的清爽能力。

[0076] 在水合效果方面,透明质酸的添加出人意料地产生了协同效应。事实上,透明质酸已经是一种本身具有立即效力的润肤剂,它也可以充当共粘剂,结合至保有PCA (其发挥保湿和水合效果) 的粘膜表面,从而甚至更加延长PCA的水合效果。

[0077] 在局部施用本发明制剂后的4小时,粘膜组织的分析已使得鉴定出PCA施用量的约80%。

[0078] 此外,所有测试的制剂已被证明完全没有副作用,即使在延长治疗至少15天后也是如此。

### 具体实施方式

[0079] 以下实施例旨在更好地说明本发明而不以任何方式进行限制。

[0080] 实施例

[0081] 实施例1:用于鼻粘膜的凝胶

鼻凝胶	重量%, 以制剂的总重量计
吡咯烷酮羧酸 (PCA)	1.50
透明质酸	0.05
聚丙烯酸钠、聚二甲基硅氧烷、环戊硅氧烷、十三烷醇聚醚-6 和 PEG/PPG 18/18 聚二甲基硅氧烷的混合物 (道康宁 RM2051)	5.50
[0082] 高分子量聚二甲基硅氧烷醇和非挥发性聚二甲基硅氧烷的混合物 (道康宁 TI3011)	14.50
分散在聚二甲基硅氧烷中的聚硅氧烷弹性体 (道康宁 TI3021)	30.00
乙基己基甘油中的苯氧乙醇(Euxyl PE9010)	1.00
水	q.s.至 100

[0083] 由于道康宁RM2051产品的存在,使得两种聚硅氧烷组分与含有PCA和透明质酸的水性体系混合,所述道康宁RM2051产品是一种基于聚硅氧烷和聚丙烯酸盐的增稠剂和乳化剂混合物,专门设计用于稳定水-聚硅氧烷乳液,并具有成膜能力,能够进一步稳定鼻粘膜上的凝胶层。

[0084] 除了使得两种协同活性成分PCA和透明质酸溶解之外,水相的存在还使得产品清

爽,易于施用并且触感舒适。

[0085] 实施例2:用于鼻粘膜的凝胶

[0086]	鼻凝胶	重量%,以制剂的总重量计
	吡咯烷酮羧酸 (PCA)	1.00
	透明质酸钠	0.05
	壳聚糖	0.20
	聚丙烯酸酯凝胶剂 (卡波姆)	0.40
	苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯	0.70
	纯净水	q.s.至100

[0087] 实施例3:用于鼻粘膜的凝胶

[0088]	鼻凝胶	重量%,以制剂的总重量计
	吡咯烷酮羧酸 (PCA)	0.80
	透明质酸钠	0.05
	丙三醇	3.00
	山梨醇溶液70%	1.00
	聚丙烯酸酯凝胶剂 (卡波姆)	0.40
	氢氧化钠	q.s.至pH 6.0
	苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯	0.70
	纯净水	q.s.至100

[0089] 实施例4:用于阴道粘膜的凝胶

[0090]	阴道凝胶	重量%,以制剂的总重量计
	吡咯烷酮羧酸 (PCA)	1.50
	透明质酸钠	0.05
	丙三醇	3.00
	山梨醇溶液70%	1.00
	交联的聚丙烯酸 (Polycarbophil)	0.80
	羟乙基纤维素	0.80
	氢氧化钠	q.s.至pH 5.0
	苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯	0.70
	纯净水	q.s.至100

[0091] 实施例5:用于阴道粘膜的凝胶

[0092]	阴道凝胶	重量%,以制剂的总重量计
	吡咯烷酮羧酸 (PCA)	2.00
	透明质酸钠	0.05
	丙三醇	3.00
	山梨醇溶液70%	1.00
	羟乙基纤维素	1.30
	苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯	0.70

纯净水	q.s.至100
-----	----------

[0093] 实施例6:鼻粘膜上PCA持久性的确定

[0094] 使用含有1%PCA和0.05%透明质酸的鼻粘膜用凝胶制剂(即用于鼻粘膜的凝胶的实施例2中的制剂)对6名成年男性受试者进行鼻粘膜上吡咯烷酮羧酸(PCA)持久性的确定。

[0095] 将100mg凝胶施用在每个受试者的鼻粘膜上。

[0096] 在施用后的不同时间点采集样品,以准确地收集粘膜上存在的所有物质。

[0097] 恢复到一定体积的水(20ml)后,过滤得到的悬浮液,然后将20 $\mu$ l注入色谱仪中用于定量分析。结果记录于下表1中。

[0098] 使用具有以下参数的Waters液相色谱仪:

[0099] -色谱柱: $\mu$ Bondapack C18

[0100] -流动相:在pH 3下的0.1M磷酸以及氢氧化钠。

[0101] -流量:1.5ml/min

[0102] -检测器:在210nm的分光光度计

[0103] 表1:施用后在不同时间点的鼻粘膜中存在的PCA百分比(%)

施用后的时间	基于标准的恢复率%
T=0	95% n=1
T=60	80% n=2
T=120	78% n=2
T=180	70% n=3
T=240	55% n=2

[0105] n=进行的测试次数

[0106] 所获得的实验结果表明,在鼻粘膜上施用实施例2的凝胶制剂之后的至少多达4小时,PCA存在于鼻粘膜上,具有基于标准的55%的未变化产品百分比。

[0107] 实施例7:吡咯烷酮羧酸(PCA)和透明质酸(HA)的配混物的吸湿性确定

[0108] 进行PCA和透明质酸的配混物的吸湿性确定,该测试涉及化合物或化合物混合物的水合能力,以便评价PCA和透明质酸的配混物用于治疗 and/或预防粘膜的干燥和刺激的协同效应。

[0109] 根据Farmacopea Ufficiale Italiana (FUI) XII进行吸湿性测试:首先称量外径50mm、高15mm的玻璃容器及其盖子(m1),然后将5g完全干燥的样品转移到容器中(m2);然后将没有盖子的容器置于含有氯化铵或硫酸铵饱和溶液的适当干燥器中,在25 $^{\circ}$ C的温度下放置24小时。在该步骤结束时,将容器用其盖子封闭并再次称重(m3)。使用以下公式计算质量增加的百分比:

[0110] 
$$(m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) \times 100$$

[0111] 结果解释如下:

[0112] -易潮解(Deliquescent) -吸收足够的水形成液体;

[0113] -高度吸湿性-质量增加等于或大于15%;

[0114] -吸湿性-质量增加小于15%且等于或大于2%;

[0115] -轻微吸湿性-质量增加小于2%且等于或大于0.2%。

[0116] 结果记录于下表2中:

[0117] 表2-不同比例下的PCA和HA配混物的吸湿性

样品	初始重量	最终重量	水吸收量 (g) (三份平均值)	水吸收率 (%) (三份平均值)	结果
100% PCA	5.00 g	5.05 ± 0.01 g	0.05 g	1.01%	轻微吸湿性
100%HA	5.00 g	5.30 ± 0.05 g	0.30 g	6.00%	吸湿性
[0118] 99% PCA + 1% HA	5.00 g	5.09 ± 0.02 g	0.09 g	1.90%*	轻微吸湿性
97.5% PCA + 2.5% HA	5.00 g	5.13 ± 0.05 g	0.13 g	2.55%*	吸湿性
95% PCA + 5% HA	5.00 g	5.13 ± 0.03 g	0.13 g	2.60%*	吸湿性
90% PCA + 10%HA	5.00 g	5.16 ± 0.03 g	0.16 g	3.24%**	吸湿性
80% PCA + 20% HA	5.00 g	5.32 ± 0.08 g	0.32 g	6.40%***	吸湿性

[0119] \*p<0.05 vs PCA\*\*p<0.01 vs PCA\*\*\*p<0.01 vs PCA

[0120] 当PCA:透明质酸的重量比≤40时,PCA与透明质酸之间的联合具有吸湿性。

[0121] 如果可认为PCA本身仅具有轻微吸湿性而透明质酸在与PCA联合时增加其吸水能力,则PCA与低浓度透明质酸之间的联合具有协同效应。