

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/44

A61K 47/36 A61K 47/26

A61P 17/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99802327.2

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1128619C

[22] 申请日 1999.1.11 [21] 申请号 99802327.2

[30] 优先权

[32] 1998.1.24 [33] DE [31] 19802708.7

[86] 国际申请 PCT/EP99/00105 1999.1.11

[87] 国际公布 WO99/37300 德 1999.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.21

[71] 专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 M·波恩 K·T·克里默

[56] 参考文献

WO9720560A 1997.06.12 A01N0/00

审查员 李 钢

[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

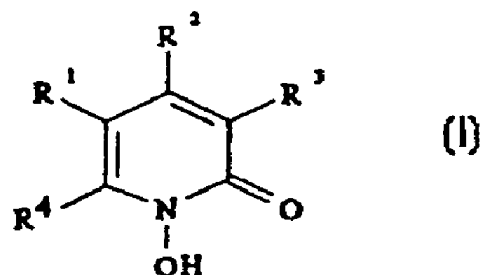
代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 含有羟基吡啶酮的粉末制剂用于治疗
腿部溃疡和压迫溃疡的用途

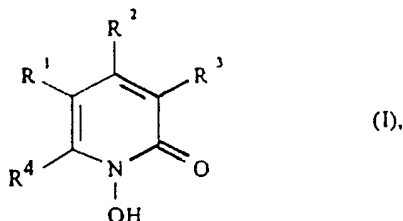
[57] 摘要

含有至少一种式 I 化合物的本发明粉末制剂适
用于治疗腿部溃疡或褥疮溃疡。

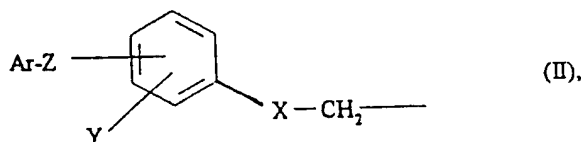


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、粉末基质和至少一种式 I 的 1-羟基-2-吡啶酮在药物制备中的用途，该药物用于腿部溃疡和/或褥疮溃疡的治疗



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是相同或不同的，是氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基， R^4 是具有 6 至 9 个碳原子的饱和烃基或式 II 基团，



其中

X 是 S 或 O，

Y 是氢原子或至多 2 个卤原子，例如氯和/或溴，

Z 是一单键或二价基团 O、S、 $-\text{CR}_2-$ ，其中的 R 是氢或 C_1 - C_4 -烷基，或者 Z 是其他的二价基团，它具有 2-10 个链形连接的 C 和任选的 O 和/或 S-原子，其中-如果该基团含有 2 个或多个 O 和/或 S 原子-后者在连接时彼此被至少 2 个 C 原子隔开是必要的，并且在此 2 个相邻的 C 原子可通过一双键相互连接，并且 C 原子的自由价被 H 和/或 C_1 - C_4 -烷基饱和，

Ar 是一个芳族环系，它具有至多两个环，可以被至多三个基团取代，取代基选自氟、氯、溴、甲氧基、 C_1 - C_4 -烷基、三氟甲基和三氟甲氧基。

2、如权利要求 1 所要求保护的用途，其中使用这样的式 I 化合物，其中的 Ar 是从联苯、二苯基烷或二苯基醚衍生而来的二环体系。

3、如权利要求 1 或 2 所要求保护的用途，其中式 I 化合物在 R^4 位置含有一个环己基。

4、如权利要求 1 或 2 所要求保护的用途，其中式 I 化合物在 R^4 位置含有一个式 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 的辛基。

5、如权利要求 1 所要求保护的用途，其中使用 1-羟基-4-甲基-6-[4-(4-氯苯氧基)苯氧基甲基]-2(1H)-吡啶酮、1-羟基-4-甲基-6-环己基-2(1H)-吡啶酮或 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2(1H)-吡啶酮。

6、如权利要求 1 或 2 所要求保护的用途，其中使用改性玉米淀粉、蔗糖、乳糖或它们的混合物作为粉末基质。

7、如权利要求 1 或 2 所要求保护的用途，其中另外使用高度分散性硅石。

8、如权利要求 1 或 2 所要求保护的用途，其中式 I 的 1-羟基-2-吡啶酮的用量是 0.05% 至约 5%。

9、如权利要求 8 所要求保护的用途，其中式 I 的 1-羟基-2-吡啶酮的用量是 0.1% 至 1%。

含有羟基吡啶酮的粉末制剂 用于治疗腿部溃疡和压迫溃疡的用途

本发明涉及含有羟基吡啶酮的粉末制剂用于治疗腿部溃疡（下肢溃疡）和压迫溃疡（褥疮溃疡）的用途。

腿部溃疡（下肢溃疡）的诊断是一种集合术语，包括不同起源的溃疡(Phlebologie (1996); 25: 254-258)。在德国，约有一百六十万人的腿部溃疡得不到完全治愈。有效治疗下肢溃疡伤口的先决条件是确定该缺损发展的可能原因。一般认为，存在下肢血管内的血流紊乱。由此导致的组织供氧不足引起损害、组织损失，最终引起坏死和缺损的扩张。细菌和真菌感染侵入受影响部位的皮肤，除了使伤口扩大以外，还导致有恶臭放出。

下肢溃疡的疗法由局部伤口治疗和消除溃疡成因的双重策略组成。后者可以包括针对由慢性静脉高血压所致溃疡的压迫疗法以及针对动脉下肢溃疡的动脉体系复原。

在溃疡的局部疗法过程中，原则上必须始终要考虑的是，如果可能的话避免使用复方药剂，因为患者常常具有多种接触变应性，特别是对局部疗法中有时要应用若干年的成分。局部治疗剂组合物因此应当尽可能简单，所用物质的数量应当保持尽可能的少。

目前，有两种治疗方法是为局部溃疡疗法所接受的，即阶段适应性和阶段重叠性伤口治疗。这些治疗策略涉及如下伤口愈合的 3 个阶段：

*渗出阶段

（由溃疡的重复感染频繁引发）

*肉芽发生阶段

*上皮形成阶段

阶段适应性伤口治愈相当于常规的、传统的疗法，必须加以不断

改变，复杂而成本低。阶段重叠性疗法利用了现代伤口敷料，使所有3个阶段内都有可能以相同方式进行治疗，操作非常简便，但是成本非常高。这两种治疗方法彼此在治疗效果上是相当的。

阶段适应性伤口治疗如下干预伤口愈合的3个阶段：

*清洁

*促进肉芽发生

*通过干燥促进上皮形成

清洁的目的是产生干净的伤口底层。为此，首先除去残余软膏和痂并切掉任何坏死部位是必要的。切除操作最好用锐匙、镊子和剪刀进行。还可能利用优选降解变性蛋白的酶软膏。它们含有胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、胶原酶、纤溶酶、链激酶等物质。在此过程中，溃疡的周围环境应当始终通过涂覆硬锌膏保护起来。与此同时定时消毒，例如用高锰酸钾或利凡诺®浴。

局部抗生素的使用应当是避免的，因为在一方面产生抗药性，另一方面，致敏作用的速度是很高的。

肉芽发生是通过机械刺激作用而得以促进的。这是为什么用锐匙进行刮除术仍然是非常成功的治疗法的原因。使用海砂、结晶糖或葡聚糖粉末可能对伤口底层的刺激作用更温和些。高渗葡萄糖和氯化钠溶液也促进肉芽发生。这些治疗以前常结合软膏、染料和精制矿物油使用，现在不再推荐使用，因为它们经过长期使用，频繁引起接触变应性。

在上皮形成阶段中应保护敏感的新生组织，促进上皮形成。上皮形成始于肉芽发生组织到达皮肤的上平面。适合作为促进上皮形成的伤口敷料有很多产品，例如水凝胶、水胶体、泡沫压布和纱布网。还能够进行分离皮肤的移植。

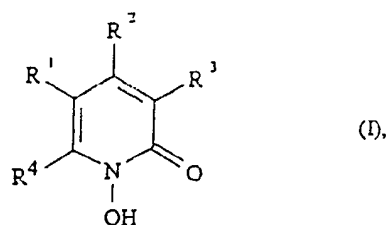
在阶段重叠性伤口治疗中，例如使用干伤口敷料和凝胶（干敷料和干凝胶）和水胶体伤口敷料（水胶体敷料）。它们在各阶段都发挥作用，可作为单一疗法，用于下肢溃疡的治疗。它们的性质包括截留渗出物、清洁溃疡和促进肉芽发生与上皮形成。

根据来自英格兰、丹麦、加拿大、瑞典、南非和美国的出版物，所有住院患者的 1 至 11% 患有褥疮溃疡：其原因涉及递增的预期寿命、危险期患者的增加、和递增的病危与重伤患者幸存数这一事实。其他因素还有不断加重的护理人员短缺及其连续的工作过度。

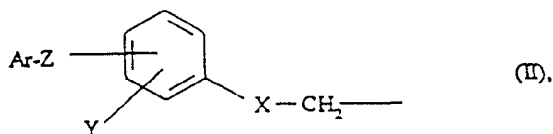
长期对皮肤保持压力使微循环障碍，是引起压迫溃疡的最重要的因素（国家压迫溃疡顾问小组(1989)）。作用于皮肤和下层组织上的剪切力以及摩擦和湿气也起到重要作用。患者活动的减少意味着对皮肤同一点上的应力持续时间更长。在仰卧位中，这一点特别是皮肤的骶骨区。易患压迫溃疡的患者因此尤其是老年人，他们活动不便，血流受到干扰，或者患有神经病学病症。除了缓解受影响部位皮肤上的压力以外，褥疮溃疡的局部治疗方式在原则上与腿部溃疡相同。

现已发现，羟基吡啶酮衍生物的粉末制剂非常适合于简单而低成本的、腿部溃疡与压迫溃疡的阶段重叠性局部疗法。该发现是令人吃惊的，因为含有羟基吡啶酮的制剂迄今一直专用作抗微生物剂。

本发明因此涉及粉末和至少一种式 I 化合物在药物制备中的用途，该药物用于腿部溃疡和/或褥疮溃疡的治疗，



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是相同或不同的，是氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基， R^4 是具有 6 至 9 个碳原子的饱和烃基或式 II 基团，



其中

X 是 S 或 O,

Y 是氢原子或至多 2 个卤原子，例如氯和/或溴，

Z 是一单键或二价基团 O、S、 $-\text{CR}_2-$ ，其中的 R 是氢或 C_1 - C_4 -烷基，

或者 Z 是其他的二价基团, 它具有 2-10 个链形连接的 C 和任选的 O 和/或 S 原子, 其中-如果该基团含有 2 个或多个 O 和/或 S 原子-后者在连接时彼此被至少 2 个 C 原子隔开是必要的, 并且其中 2 个相邻的 C 原子可通过一双键相互连接, 并且 C 原子的自由价被 H 和/或 C₁-C₄-烷基饱和,

Ar 是一个芳族环系, 它具有至多两个环, 可以被至多三个基团取代, 取代基选自氟、氯、溴、甲氧基、C₁-C₄-烷基、三氟甲基和三氟甲氧基。

术语“饱和烃基”意味着该烃基可以是直链、支链或环状的, 不含有脂族重键。R⁴基团的实例有己基、庚基、辛基、环己基或环庚基。

式 I 化合物中的烃基 R⁴ 优选为 C₆-C₈-烷基或环己基, 它也可以通过一个亚甲基或亚乙基连接到吡啶酮环上, 或者可以含有一个桥甲基。R⁴ 也可以是芳基, 不过它优选通过至少一个脂族 C 原子连接到吡啶酮基上。

“Z”基团中的 C 链单元优选为 CH₂ 基。如果该 CH₂ 基被 C₁-C₄-烷基取代, 那么优选的取代基是 CH₃ 和 C₂H₅。

“Z”基团的实例有:

-O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m-(m=2-10), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-,
-SCH(C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -OCH₂CH=CHCH₂O-, -OCH₂CH₂O-,
-OCH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂CH₂CH₂O-,
-SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂S-, 或
-SCH₂C(CH₃)₂CH₂S-.

“S”基团指硫原子, “O”基团指氧原子。术语“Ar”指苯基和稠合的体系, 例如萘基、四氢萘基和茚基, 以及指孤立的体系, 如从联苯、二苯基烷、二苯基醚和二苯基硫醚衍生而来的那些。术语“具有 1 至 4 个碳原子的烷基”指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等基团。

这类以式 I 为特征的化合物的重要代表是:

6-[4-(4-氯苯氧基)苯氧基甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮;

6-[4-(2,4-二氯苯氧基)苯氧基甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮;
6-(联苯基-4-氧基甲基)-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮;
6-(4-苄基苯氧基甲基)-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮;
6-[4-(2,4-二氯苄氧基)苯氧基甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮;
6-[4-(4-氯苯氧基)苯氧基甲基]-1-羟基-3,4-二甲基-2-吡啶酮;
6-[4-(2,4-二氯苄基)苯氧基甲基]-1-羟基-3,4-二甲基-2-吡啶酮;
6-[4-(肉桂酰氧基)苯氧基甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮;
1-羟基-4-甲基-6-[4-(4-三氟甲基苯氧基)苯氧基甲基]-2-吡啶酮;
1-羟基-4-甲基-6-环己基-2-吡啶酮;
1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-吡啶酮;
1-羟基-4-甲基-6-正己基-、-6-异己基-、-6-正庚基-或-6-异庚基-2-吡啶酮, 1-羟基-4-甲基-6-辛基-或-6-异辛基-2-吡啶酮, 特别是 1-羟基-4-甲基-6-环己基甲基-或-6-环己基乙基-2-吡啶酮, 在每种情况中的环己基再携带一个甲基也是可能的;
1-羟基-4-甲基-6-(2-二环[2.2.1]庚基)-2-吡啶酮, 1-羟基-3,4-二甲基-6-苄基-或-6-二甲基苄基-2-吡啶酮, 或 1-羟基-4-甲基-6-(β -苯乙基)-2-吡啶酮。

上述式 I 化合物既可以以游离形式、也可以以盐的形式使用; 以游离形式使用是优选的。

用在制剂中的式 I 化合物活性成分例如可以通过 US 2540218 或 US 4797409 中公开的方法制备。

粉末制剂特别适合于按照本发明的所述化合物的用途。

按照本发明, 活性成分加入到制剂中的量正常情况下在约 0.05 与约 5%之间, 优选在 0.1 与 1%之间。

按照本发明的药物达到局部治疗腿部溃疡和褥疮溃疡的彻底治愈是完全可能的。

适合作为粉末基质的有天然物质, 例如蔗糖、乳糖、明胶、果胶、

角叉菜胶、琼脂、黄芪胶和藻酸盐；半合成粉末基质，例如纤维素醚、淀粉、葡聚糖和果胶衍生物；全合成物质，例如聚乙烯吡咯烷酮。改性淀粉是特别适合的。它们的用量是 95.0 至 99.4 重量份每 100 重量份最终产物。

适合于按照本发明的药物制剂的其它助剂是高度分散性硅石，以提高流动性和粉尘性。

制剂用本身已知的方法制备，通过将各组分混合，以及必要时适合于相应制剂的进一步加工来进行。

本发明通过下列实施例得以详细说明，但是并不限于这些。除非另有注解，所述的量以重量计。

实施例 1

按照本发明的制剂具有下列组成：

6-环己基-1-羟基-4-甲基-2(1H)-吡啶酮，2-氨基乙醇satz	1.00g
高度分散性硅石	0.01g
改性玉米淀粉，磷酸化	98.99g

实施例 2

按照本发明的制剂具有下列组成：

1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2(1H)-吡啶酮	0.50g
蔗糖	99.50g

实施例 3

按照本发明的制剂具有下列组成：

6-[4-(4-氯苯氧基)苯氧基甲基]-1-羟基-4-甲基-2(1H)-吡啶酮	0.25g
乳糖	99.75g

实施例 4

活性试验

对没有完全治愈腿部溃疡的患者所进行的临床研究显示，用按照本发明实施例 1 的制剂治疗 6 周后，溃疡部位缩小了 80%。相形之下，伤口的大小在标准疗法（过氧化氢、高锰酸钾、氯化钠溶液）后仅减小了约 30%。