



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101889958 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 12

(21) 申请号 201010228951. 6 *A61L 15/24* (2006. 01)
(22) 申请日 2010. 04. 20 *A61L 15/28* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61L 15/32* (2006. 01)
09158478. 9 2009. 04. 22 EP *A61L 15/42* (2006. 01)
A61Q 19/00 (2006. 01)
(73) 专利权人 苏维拉克皮肤及健康护理公司 *A61P 17/02* (2006. 01)
地址 德国比勒贝肯 *A61P 17/00* (2006. 01)
(72) 发明人 R·马莱萨 K·韦斯韦格 审查员 丁伟
C·埃辛戈尔斯特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
司 72001
代理人 徐厚才 林毅斌

(51) Int. Cl.
A61K 8/81 (2006. 01)
A61K 8/92 (2006. 01)
A61K 8/02 (2006. 01)
A61K 47/32 (2006. 01)
A61K 47/36 (2006. 01)
A61K 47/42 (2006. 01)
A61K 9/70 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书31页

(54) 发明名称
冻干组合物

(57) 摘要

本申请涉及冻干组合物,其包含 a) 至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物, b) 至少一种天然聚合物, c) 任选地至少一种不同于 a) 和 b) 的另外的聚合物,和 d) 任选地一种或多种活性化合物和/或辅助物质。此外,本发明涉及这样的冻干组合物的制备方法、这样的冻干组合物与水溶液一起的部件套组配置的组合以及所述冻干组合物和部件套组组合用于化妆品和药物用途的应用,特别是用作化妆品面膜或作为创伤覆盖物,以及用于制备治疗皮肤创伤的药物试剂,例如特别是慢性创伤、下肢溃疡或褥疮。

1. 冻干的组合物,包含
 - a) 选自卡波姆的至少一种聚合物,
 - b) 选自多糖的至少一种天然聚合物,
 - c) 任选地至少一种不同于 a) 和 b) 的另外的聚合物,其选自天然多糖或鱼胶原,和
 - d) 任选地一种或多种活性化合物和 / 或辅助物质。
2. 根据权利要求 1 的冻干组合物,其具有每 1mm 该冻干组合物层厚度 ≥ 0.02 的光密度。
3. 根据权利要求 1 的冻干组合物,其在水中的 1% 重量浓度的溶液或悬浮液在 20℃ 具有 3.0 至 6.5 的 pH。
4. 根据权利要求 1 的冻干组合物,其不是化学交联的和 / 或其不包含纺织纤维组分。
5. 制备冻干的组合物的方法,包含以下步骤
 - a) 制备选自多糖的至少一种天然聚合物的含水悬浮液或溶液,
 - b) 任选地混合入至少一种另外的聚合物,其不同于步骤 a) 或 e) 中使用的聚合物,选自天然多糖或鱼胶原,
 - c) 任选地混合入一种或多种活性化合物和 / 或辅助物质,
 - d) 调节该含水悬浮液或溶液的 pH 至 pH 为 pH3.0 至 pH6.5,
 - e) 制备选自卡波姆的聚合物的含水悬浮液或溶液,以及用碱 / 酸来调节该溶液的 pH 至 pH 为 pH3.0 至 pH6.5,
 - f) 合并 a)-d) 和 e) 制备的所述悬浮液或溶液,以及视情况调节 pH 至 pH3.0 至 6.5,
 - g) 将混合物倾倒或铺展到合适的模具中或合适的表面上,
 - h) 冷冻所述混合物,和
 - i) 冷冻干燥所述混合物以形成所述冻干组合物。
6. 根据权利要求 5 的方法,其中在步骤 i) 后,通过切割使所述冻干组合物成为需要的形式。
7. 可通过根据权利要求 5 至 6 之一的方法获得的冻干组合物。
8. 根据权利要求 1 的冻干组合物,其中至少一种天然聚合物选自藻酸盐。
9. 根据权利要求 1 的冻干组合物,其中至少一种另外的天然聚合物选自角叉菜聚糖、透明质酸和 / 或胶原。
10. 根据权利要求 1 的冻干组合物,其中其包含至少一种选自化妆油的辅助物质。
11. 根据权利要求 1 至 4 和 7 至 10 之一的冻干组合物作为化妆试剂或作为药物试剂的用途。
12. 根据权利要求 1 至 4 和 7 至 10 之一的冻干组合物作为创伤覆盖物的用途。
13. 部件套组组合,其以组合的空间配置包含至少一种根据权利要求 1 至 4 和 7 至 10 之一的冻干组合物,和至少一种水溶液,该至少一种水溶液包含一种或多种活性化合物和 / 或任选地一种或多种辅助物质。

冻干组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及冻干组合物 (freeze-dried compositions), 包含

[0002] a) 至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物,

[0003] b) 至少一种天然聚合物,

[0004] c) 任选地至少一种不同于 a) 和 b) 的另外的聚合物, 和

[0005] d) 任选地一种或多种活性化合物和 / 或辅助物质。

[0006] 此外, 本发明涉及这样的冻干组合物的制备方法、这样的冻干组合物与水溶液一起的部件套组配置 (kit-of-parts arrangements) 的组合以及所述冻干组合物和部件套组组合用于化妆和药物用途的应用, 特别是用作化妆面膜 (cosmetic mask) 或创伤覆盖物 (wound covering), 以及用于制备治疗皮肤创伤 (dermal wounds) 的药物试剂, 例如特别是慢性创伤 (chronic wounds)、下肢溃疡 (ulcus cruris) 或褥疮 (decubitus)。

背景技术

[0007] 用于人和 / 或动物身体的化妆和治疗处理的各种试剂以极丰富的呈现和给予形式而为大家所知。构造为海绵、片、基质、覆盖物、垫、页、面膜、层或其它平面形式的固体干燥制剂形式的组合物和试剂以及大规格成形体形式的那些在此扮演重要角色, 特别是在创伤护理药物领域中, 但在化妆品用途领域也在不断增加。这类实施方案特别适于皮肤的外部处理和区域处理以及护理, 特别是用于区域皮肤损伤或创伤的护理。取决于期望的治疗目的或选择的这类覆盖物的使用领域, 特别地, 有时非常特定的材料和功能要求被施加在这类组合物上, 特别是它们的化学组成以及它们的物理或生物化学作用和功能模式。特别地, 在外部皮肤处理的情况, 要记得与器官“皮肤”的复杂的生物化学相互作用和功能模式。

[0008] 在这方面, 皮肤的护理和保护, 例如通过化妆处理, 以及通过治疗处理进行的皮肤功能障碍或损伤的恢复、痊愈或缓和实际上是同等重要的。

[0009] 通过化妆处理进行的护理和预防保护特别地可以通过活性化合物、营养物和 / 或护理物质的施用和引入实现, 但也可通过辅助或改善皮肤的物理和机械保护和 / 或屏障性质, 例如弹性、光滑度 / 粗糙度、干燥程度或生物化学平衡实现。特别地, 辅助、保护、调节和改善皮肤的水分和脂肪含量, 特别是所谓的“天然保湿因子”(NMF) 和阻隔功能, 在这里表示重要的处理元素。

[0010] 如果发生皮肤或其中心功能之一的伤害或损伤, 通过缓和、愈合或恢复作用实现的处理是特别重要的。这样的治疗处理同样可通过提供具有正面作用的特定活性物质、愈合物质或活性化合物, 或通过辅助并有利地影响自愈的适宜的辅助物理或生物化学方法来实施。在这方面, 这样的治疗处理的性质和范围特别取决于损伤或功能障碍的性质以及将特别地与受影响的皮肤层匹配。在创伤护理领域, 在这里特别可提及所谓的创伤渗出物处理、创伤清创术或创伤环境的影响和调节。

[0011] 对于皮肤处理的护理化妆品和治疗领域这两个领域, 固体干燥吸收或可水合制剂形式, 特别是平面片、覆盖物或面膜形式, 的使用原则上是特别适宜的并且也已

经普遍使用。在这方面,除了应用活性化合物之外,其自身也早已具有皮肤水合作用 (skin-hydrating action) 的那些制剂是尤其令人感兴趣的。这等地与化妆和治疗皮肤处理相关。

[0012] 特别地,基于亲水的可溶胀水胶体或聚合物的制剂是已知的以及被用于这一目的。尤其是从创伤处理的治疗领域,水凝胶特别作为创伤处理剂是已知的。在这方面,水凝胶特别以高水含量或高液体吸取和储存能力为特点,作为其结果它们特别适宜特别是湿创伤处理。基于聚丙烯酸酯 (polyacrylates) 及其衍生物的水凝胶和基于聚丙烯酸及其盐的那些是特别适宜的组合物。特别地,所谓的“卡波姆 (carbomers)”类的合成的丙烯酸聚合物组特征在于特别好的水吸取能力。在这方面,根据 USP-NF、British Pharmacopoeia、United States Adopted Names Council (USAN) 和 Cosmetic Toiletries and Fragrance Association (CTFA),术语“卡波姆”描述的是 Carbopols 类别。卡波姆还以术语“超吸收剂”而为大家所知。

[0013] 能够吸收其自身重量几倍 – 最高至 1,000 倍 – 液体 (通常是水或蒸馏水) 的那些物质,被称为“超吸收剂”(也称为:超吸收聚合物)。在化学术语中,卡波姆为丙烯酸和聚丙烯酸钠,任选地附加交联剂和 / 或丙烯酸衍生物的复杂共聚物,卡波姆的化学组成能够改变。

[0014] 聚丙烯酸酯,它们的衍生物或卡波姆 (carbomers) 以及超吸收剂在化妆和在医疗领域用途两者中都具有广使用谱。在化妆品中,卡波姆或超吸收剂在膏霜和洗液中作为粘度增加成分使用,如例如 DE 10195737 中所述。通过增加最终产品的粘度,除乳化剂之外它们另外削弱亲酯和亲水相的相分离,导致丰富的质地和尤其有助于在使用后在皮肤上的令人愉快的感觉。具有仅基于聚丙烯酸酯的粘度成分的纯水凝胶产品,其不含或几乎不含任何的油以及仅含少量的乳化剂,主要是通过其中包含的聚丙烯酸酯的粘度获得它们的相稳定性。

[0015] 基于聚丙烯酸酯的能力,另外加上其很好的粘度增加性质,以及经过极度溶胀吸取极多量的含水液体以及储存和贮藏这些,它们被特别应用于创伤护理的治疗领域,特别是在用于渗出物处理的医学产品中。聚丙烯酸酯在这里通常以干燥状态作为粉末或颗粒使用。

[0016] 由聚丙烯酸聚合物制备微米或纳米粒子或颗粒材料也是已知的,这类粒子通常由聚丙烯酸和另外的稳定化天然或半合成聚合物的混合物来制备。因此,W000/22083 描述了基于丙烯酸 / 羧甲基纤维素溶液的纳米多孔颗粒材料,以及 W005/123034 描述了微粒系统,例如基于聚甲基丙烯酸酯和藻酸钠溶液的混合物,其在每一种情况都是通过喷雾和冻干聚丙烯酸酯 – 聚合物混合物来获得的。

[0017] 聚丙烯酸聚合物用于微凝胶颗粒的制备的用途以及其用于包封活性化合物的用途,例如为施用于氧化棉创伤覆盖物的微凝胶颗粒悬浮液 (suspension) 的形式,从 GB 2431104 已知。

[0018] 此外基于聚丙烯酸聚合物的创伤覆盖物经常与活性化合物相结合,所述活性化合物据说对创伤愈合具有正面影响。因此,例如 W001/13967 中描述了与纤连蛋白的结合或 GB2080814 中描述了原纤胶原的结合或 W008/070270 中描述了与生长因子例如 VEGF 和 PDGF 的结合。

[0019] 另外,例如 W007/122232 公开了用于创伤处理的冻干组合物,其可通过挤出或电

纺丝方法从明胶和聚丙烯酸的混合物获得。

[0020] 此外具有聚丙烯酸酯成分和丙烯酸酯的水凝胶在治疗创伤护理剂领域作为胶水或粘合剂使用。

[0021] 但是,在化妆以及治疗皮肤处理两者中,除了高润湿速度和高水吸取以及保留能力外,另外具有很好的润湿和皮肤水合作用(也就是说还具有很好的水释放能力)的那些制剂同样优选是理想的。水合作用在化妆皮肤处理中在改善皮肤的机械和物理性质,例如对于弹性和柔软性而言起到关键作用。在创伤处理领域,如果在干燥创伤中使用,水合作用对于改善和调节创伤状态并且因此对于促进创伤中的愈合条件很重要。组合液体吸取或吸收与水合或湿润的一种适宜的可能性包括在一个组合物中组合能够满足两种要求的那些成分。特别是对于此目的,具有高水吸取和保持能力的聚丙烯酸酯和具有很好的水合性质的水胶体,例如天然聚合物,如多糖,特别是藻酸盐、透明质酸、角叉菜或纤维素,的混合物,是适宜的。

[0022] 此外,希望特别是在化妆应用中,而且还在外部治疗应用中,提供这样的组合物,其在一定程度上被配置成留置产品(leave-on product)。为此,该产品必须被配置成使得其能够实际上完全保留在皮肤上或毛发中以及基本上无残留物。此外这类留置产品必须具有一定粘度,以能够提供给使用者易于使用的实体制剂(substantial formulation)。因此进行了努力以提供组合物,其具有极少的填料或辅助物质材料,但理想地具有高活性化合物含量,尽管如此却具有高使用粘度。

[0023] 基于聚丙烯酸及其盐的聚合物,特别是所谓的超吸收剂或水凝胶特别适于这些目的。

[0024] 用于创伤护理的含水水凝胶也经常作为在管或注射器中的无定形凝胶出售。这类凝胶样的水凝胶例如从 EP583170 得知,基于纯合成聚合物,例如聚丙烯酸酯,或基于纯天然结构的聚合物,例如来自 W097/03710。

[0025] 合成和天然结构的聚合物的凝胶样的混合物也在现有技术中被公开,例如在 EP737703 中,其主题为来自用多糖稳定的聚酯共聚物的液体或无定形聚合水凝胶,或来自 EP1779836,其公开了基于聚丙烯酸酯和羟丙基瓜尔胶的混合物的水分散体(hydrodispersions)。

[0026] DE102005035879 公开了用于创伤护理的含水水凝胶,除了具有高水吸取能力的合成丙烯酸衍生物之外,还含有至少一种形成凝胶的多糖和至少两种不同电解质的电解质混合物。该水凝胶具有至少 50wt. % 的含水量以及根据该公开具有特别好的吸收性质和同时具有特别好的水合性质,具有很好的模型化能力(modelling capacity)和凝胶尺寸稳定性。

[0027] 这类液体、半液体或凝胶样的应用形式的一个缺点是原理上高度容易发生腐烂和微生物侵蚀,其使防腐措施成为必须。在这方面,特别是化学防腐剂的添加是相当不理想的。物理防腐方法,例如辐射或热处理,在凝胶形成试剂的结构上以及由此对组合物的粘度具有直接作用。这些方法经常导致粘度的变化,其可被调节但很困难并且是不可控制的。

[0028] 此外凝胶、粉末或颗粒形式的制剂,由于它们的不粘结(non-cohesive)、不成形、尺寸不稳定状态,通常难于施用在创伤中和创伤上。这类不粘结组合物还难于按数量给予。此外,粉状/凝胶样的制剂的均匀分布是个问题。

[0029] 因此优选使用这样的施用形式,其具有固体、粘结形式以及在它们的形状和尺寸的配置方面能良好地与它们将被应用的处理部分匹配和适应。在这方面,预期用于皮肤的制剂优选具有平面构造,其使简单和均匀的施用成为可能。在这方面,此外适宜的制剂应具有一定的尺寸稳定性和机械粘结性,从而除了首先是施用简单外,理想地还可以具有在处理区域上或处理区域中的进一步的模型化能力(capacity for modelling)。此外,希望提供形状和尺寸与将被处理的区域相适应的这类平面干燥制剂,对此而言同样需要该制剂的一定的机械稳定性。

[0030] 为了能够以粘结的平面形式提供这类水凝胶或可水合的可溶胀的水胶体组合物(具有所需的关于防腐处理、容易使用、尺寸稳定性和模型化能力的性质),这些通常以干燥形式被提供,例如以膜、片、垫或敷布的形式。关于储存和运输干燥制剂也有利于含水或潮湿制剂。

[0031] 为了能够使水胶体或水凝胶成分,特别是聚丙烯酸酯凝胶成为平面形式,例如片或覆盖物形式,需要干燥的水凝胶组合物的一定的机械稳定作用,因为否则的话在干燥后所述材料容易破碎成颗粒或粉末,例如在机械再加工,例如切割成想要的形状期间,或在处理期间(特别是大面积的干燥组合物)早已破碎。

[0032] 这类干燥的水凝胶或聚合物制剂,其通过施用在固体、优选织物和/或不溶解的载体上,被机械稳定化并成为可以应用的平面形式,从现有技术是已知的。

[0033] 因此, W001/82886 描述了可再水化的水胶体组合物的冻干化妆“片块”,其可以包含例如藻酸盐的天然多糖、例如纤维素的半合成水胶体或例如聚丙烯酸酯的合成聚合物,并且其可以通过以下方式得到:将所述水胶体组合物施用到粘着在其上的固体载体,例如为无纺布物、网状物或交联泡沫(例如聚氨酯的)的形式,以及随后冻干。在这里所述粘着载体对于在冻干过程中以及在“片块”的以后的处理和施用过程中得到足够的机械稳定性是决定性的,并且首次使以希望的“片块”或面膜形式提供组合物成为可能。在化妆品工业中在聚丙烯酸聚合物的加工中, pH 一般是被中和的,因此在描述的组合物加工中也是被中和的,其借助氢氧化钠来中和。这导致了这类组合物在冻干和后面的处理中缺乏稳定性,这就是为什么需要应用到不溶解的稳定化载体。

[0034] 通过将水胶体组合物施用在固体载体上而被稳定的进一步的平面片或面膜形式的干燥水胶体或水凝胶组合物从 W099/20318 和 W097/41900 已知,其中例如基于藻酸盐的可水溶水胶体组合物,通过倾倒被施用在固体基底上以及另外通过用金属离子交联而在其上被稳定,然后制剂经受冻干。

[0035] 来自合成的结构化的聚合物,例如聚丙烯酸酯,以及天然水胶体,例如藻酸盐或纤维素的混合物的面膜或片块,其公开在 DE60113937(来源于上面提及的 W001/82886)中,通过施用在固体纤维载体基质上来稳定,使得在载体上冻干的制剂可被切成想要的形状。

[0036] 这类固定在载体上的制剂的缺点是材料的不均匀性以及,特别是,需要从身体部分或待被处理的创伤移除或移出不溶解的、通常是合成的载体基质。特别地,当在创伤处理中使用可被再水合成凝胶的水胶体组合物时,组合物中的不溶解或不可再水合的组分是不理想的,因为例如这些不被吸收,或即使能用创伤渗出物冲洗出创伤,这也是在很困难的情况下才能实现。在使用可被再水合成粘稠凝胶的水凝胶组合物的化妆处理中,同样不溶解的载体基质是不理想的,因为这类载体层妨碍包含在组合物中的活性化合物和活性物质的

掺入,特别是例如通过水合凝胶组合物在皮肤上的按摩。还困难的是在使用中有关处理的水凝胶组合物再次从载体基质分离,通常这与实际处理无关。在这方面,在载体基质移除时,粘着在其上或嵌入其中的一定量的水凝胶组合物总是也被去除,其然后不能再用于实际的处理。结果,在一方面处理剂或活性化合物的可重现和精确地剂量施用是不可能的,以及在另一方面,通过这种方式材料资源未使用被浪费,其从经济方面也是不理想的。

[0037] 机械稳定的、干燥的水胶体组合物(特别是以平面结构)的提供,其不使用这类不溶解的平面粘着载体材料来稳定,例如从 DE4328329 或 W001/78692 已知,其中公开了基于冻干的天然的结构化的聚合物,例如基于藻酸钠的膜或面膜。在这方面,DE4328329 的基质通过疏松的纺成纤维例如纺织人造丝纤维的添加或通过钙交联来稳定,这样浇铸并冻干的块可被切割成想要的面膜形状。根据 W001/78692 的冻干凝胶基质同样通过部分交联,特别是通过钙离子来机械地稳定。在这方面,但是,没有一个文献公开了天然水胶体与合成的结构化的聚合物(例如特别是基于聚丙烯酸酯及其衍生物的那些)的混合物。

[0038] 文献 W095/19795 或 GB2401879 也仅仅公开了干燥的片或干燥的海绵样的水凝胶制剂,其通过织物纤维,例如人造丝纤维(粘胶纤维)或棉纤维,或非溶胀合成聚合物纤维,例如基于聚酰胺、聚酯或聚醚的纤维添加来获得稳定性。

[0039] W003/051412,相反地,公开了冻干的吸附海棉材料,例如为均匀片的形式,其可从合成的聚丙烯酸聚合物来获得,以及同样用这样的不溶解的合成纺织纤维材料,例如特别是羧甲基纤维素纤维来稳定。

[0040] 用于稳定的不溶解的织物纤维或其它非溶胀合成纤维成分在这种可再水合的水凝胶制剂(其通过凝胶形成是可溶的)中的加入,是不理想的,因为如同在再水合的凝胶中,这些不溶解的织物和非溶胀纤维成分形成不溶解的组分,其尤其是在化妆处理中,在实际处理后需要昂贵的和不想要的清洁去除。这类不溶解的和不可溶胀的成分也是不可被吸收或降解的,例如在创伤中,并且作为创伤中的粒状异物,是由包囊过程引起的成粒病灶的潜在诱因。这类成粒病灶此外表示感染的潜在风险,其特别是在本身已经是愈合差的创伤中,或具有通常非常不稳定创伤介质状况的慢性创伤中是不理想的。所述粒状异物通常必须从创伤通过漂洗以复杂方式除去。

[0041] 在通过化学交联组合物进行稳定的情况中,可溶的聚合物成分原则上被转化为水不溶的组合物,其在常规使用条件下被不可逆地牢固结合,作为其结果提供干燥的水胶体组合物,特别是以平面片、泡沫或海绵构造,成为可能。

[0042] 通过交联以这种方式稳定的制剂,除了已经被引用的 DE4328329、W001/78692, W099/20318 或 W097/41900 之外,也从例如 W097/39781 和 W096/13285 已知,其中通过交联来稳定的冻干海绵和泡沫,具有很高的吸收力和基于天然水胶体,被公开用于创伤处理。来自至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物和至少一种天然聚合物,例如特别是藻酸盐、透明质酸、角叉菜或纤维素的混合物的冻干组合物,其是均匀的、机械稳定的、但在这方面的无载体或纤维的基质形式,在此也未公开。

[0043] 相反,这类混合物在原则上为 W003/068843 的主题,其中获得聚丙烯酸聚合物与脱乙酰壳多糖(其属于天然聚合物类型)的离子交联混合物的所谓的交互聚电解质络合物(interpolyelectrolyte complexes)。经过这些可获得的凝胶也可被冻干,没有描述粘着基质或覆盖物形式的构造。相反,干燥的凝胶被粉碎以带来粒状材料。可从此推断出对于

提供粘着片形式稳定性不足。

[0044] 此外,从 DE19710369 也可知晓这类混合物,其公开了基于脱乙酰壳多糖和衍生物(其用交联剂例如特别是聚丙烯酸交联)的用于化妆用途的水不溶性的化学交联的无纺布或面膜。用于以面膜或无纺布形式提供足够的稳定性在这里通过聚丙烯酸酯聚合物与天然聚合物脱乙酰壳多糖的化学交联实现,脱乙酰壳多糖属于阳离子聚合物类型,然而聚丙烯酸酯/聚丙烯酸酯衍生物与所谓的阴离子天然聚合物,例如藻酸盐、透明质酸、角叉菜和/或与纤维素的混合物也不是这里的公开内容的主题。

[0045] 通过交联反应获得的稳定作用不能被再水合或即使能被再水合的话也是具有很大的困难,伴随着解离以及凝胶形成,从而形成可溶的组合物。部分交联以获得可再水合的凝胶复合物(rehydratable gel compounds),如描述在 W001/78692 或 W003/068843 中,不适宜获得足够的稳定作用以提供机械稳定的、可切割的组合物,尤其是在基于聚丙烯酸酯/聚丙烯酸酯衍生物与天然水胶体的混合物的水凝胶的情况下。另外,这类化学交联的解除需要在水合液体中添加特定化学试剂,其一方面严重地损害选择这类液体组成的灵活性,以及此外由于这类化学添加的可能的潜在不相容性因而不希望的。

发明内容

[0046] 本发明的主题因此是提供一种冻干组合物,其具有高水分吸取(moisture uptake)和保持能力以及在这方面仍然还具有水合,也就是说湿润作用(moistening action),并且其能够以平面构型(planar configuration)的形式,例如以面膜、覆盖物、片或垫形式,以及以大规格的成形体(shaped bodies of large format)形式提供。此外该组合物应该能够在添加亲水液体的情况下再水合以形成均匀的、细分散的凝胶,其基本上没有肉眼可见的颗粒或纤维成分,以便特别是适用于化妆和治疗皮肤处理。

[0047] 通过天然结构形成聚合物,例如特别是来自阴离子聚合物类型,特别是来自多糖类型的那些,如藻酸盐,与至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物,例如特别是来自卡波姆类型的那些的组合,海绵样的组合物或成形体,其具有足够的机械稳定性以及其通过切割可被转化为施用形式(例如为面膜、片、覆盖物或垫形式的那些),可通过冻干来制备。根据本发明的这类冻干组合物可最大程度无残留并且迅速地再水合,形成凝胶,并且具有高水分吸取和保持能力和很好的水合或湿润作用。

[0048] 冻干组合物,其包含合成的聚丙烯酸聚合物与来自藻酸盐类型的天然聚合物,是已知的,例如从 W099/65538 和 W001/28600 已知。在这些中,描述了除了上述提及的聚合水胶体外,还含有含碘活性化合物的创伤覆盖物。W099/65538 的组合物此外优选在 pH 3-6.5 制备。

[0049] 此外,为粘结、海绵样片材料形式的冻干组合物,包含合成的聚丙烯酸聚合物与来自透明质酸及其衍生物的天然聚合物,是已知的,例如从 W094/01468 已知,其中描述了用无机碱中和以及不在酸性 pH 值下操作。

[0050] 现在已经惊奇地发现,如果那些来自聚丙烯酸类型的合成聚合物与来自藻酸盐类型的天然聚合物和与来自透明质酸及其衍生物类型以及任选地来自角叉菜类型的另外的天然聚合物组合,那么这类冻干组合物关于它们的液体吸取或液体保持能力可被明确地改善。

[0051] 进一步地,惊奇地发现,对于本发明的组合物,可以明确改善特别是生理液体的液体保持能力或保持稳定。这尤其在创伤处理领域是特别重要的,例如在创伤渗出物管理中,或对于生理活性化合物溶液的施用,但在化妆品中也是重要的,在使用生理以及因此特别是相容的化妆或活化剂溶液时。

[0052] 在这方面,上述提及的想要的性质,例如很好的加工性、机械稳定性,特别是在切割时的高稳定性、容易操作和很高的相容性等被保持。因此,这样的改善特别对于在化妆和医疗用途是提到的应用领域是非常令人感兴趣的。

[0053] 在这方面,另外的天然或合成聚合物,例如精确地角叉菜或例如胶原(collagen)或纤维素或其衍生物,以及活性化合物和/或辅助物质此外能被加入到这类组合物中。

[0054] 没有一个所提及的文献公开了机械稳定的、粘结的、海绵样片材料形式的冻干组合物,其包含合成聚丙烯酸聚合物与来自藻酸盐类型的天然聚合物和另外的来自透明质酸及其衍生物类型和任选地来自角叉菜类型和/或来自胶原和/或纤维素类型的天然聚合物。此外,没有一篇文献公开了具有3至6.5的酸性pH的这类组合物或可通过在这样的酸性pH值操作获得的相应组合物。

[0055] 在聚丙烯酸酯及其衍生物与天然聚合物或天然水胶体,例如来自多糖类型,特别是藻酸盐、角叉菜聚糖或纤维素的那些的组合中,将要考虑含水混合物中聚合物组分之间的非常特定的相互作用。

[0056] 卡波姆(carbomers)物质类型(合成丙烯酸聚合物)包含庞大的支链聚合物(bulky branched polymers),其带有羧酸基团作为必要的官能单元。这些羧酸作为pH的函数可具有不同的电荷状态。

[0057] 含水卡波姆溶液起反应而呈酸性(react acidically),随着增加pH或增加中和作用和pH移到碱性范围,酸基团经历去质子化作用,作为其结果,聚合物基质变为带负电的。由于电荷变化,发生带负电的聚合物链的分子内的排斥,其导致三维伸展。羧酸根基团被水合以及聚合物分子吸收水并溶胀。作为卡波姆中和作用的可测量的效果,导致特性粘度增加。

[0058] 由于分子内的静电排斥的分子的这种伸展以及卡波姆水溶液的相关的粘度增加是高度pH-依赖性的。该过程是可逆的,也就是随着质子化作用增加,聚合物基质被中和,静电排斥减少以及分子如同其以前那样塌陷,其结果是溶液的粘度也降低。

[0059] 特性粘度的降低也可通过例如包含在例如生理液体中的盐或电解质的影响来实现。包含卡波姆的溶液的粘度因此是对pH和电解质具有高敏感度的可逆系统。

[0060] 在与其它聚合物的组合物中,通过中和作用被伸展的卡波姆分子能经历相互作用。特别地,这里带电不同的组分的静电相互作用可导致高相互作用势以及因此导致随后干燥的基质的很好的机械稳定作用。该原理特别是被所谓的“交互聚电解质络合物”利用,如“Matrix Polymeric Excipients:Comparing a Novel Interpolyelectrolyte Complex with Hydroxypropylmethylcellulose;Zhilei Lu等,Drug Delivery, vol.15,第2期,2008,87-96”中所描述。在这方面,术语“交互聚电解质络合物”理解为是指带电不同的聚合物的混合物,在这里特别是阳离子脱乙酰壳多糖(聚氨基糖(polyaminosaccharides),其具有游离氨基基团以及因此能够在酸性溶液中作为聚阳离子)与阴离子卡波姆的混合物,如早已在被引用的DE19710369和W003/068843中所描述的。由于带电相反的聚合物成

分间的静电力,发展出离子相互作用,其显著强于例如范德华力或氢桥键。聚合物实际上通过“离子”缔合或交联被稳定。

[0061] 另一方面,如果使用以相同性质带电的(charged in the same sense)聚合物的混合物,例如举例为阴离子卡波姆和阴离子水胶体,例如藻酸盐或透明质酸或角叉菜或胶原的混合物,那么在该组合物中缺少稳定离子成分。例如,在选择卡波姆/藻酸盐的情况中,如果中和作用过强,则由于静电排斥甚至会获得失稳贡献。制剂,其在干燥状态是稳定的并且含有以相同性质带电的这种水胶体混合物,只有在不同聚合物成分间的失稳力被保持为尽可能低的情况下才能得到,从而只经由范德华力或经由氢桥键实现所述干燥组合物,这样的相互作用具有比相反带电的聚合物的静电相互作用显著更低的稳定化作用。

[0062] 如果被包含在高度粘稠的溶液中并且伸展至最大程度的卡波姆(其在伸展溶胀状态具有很高的负电荷密度),与另外的阴离子水胶体或带负电荷的聚合物组合,例如藻酸盐溶液,则这类溶液的最终冻干产品,由于以相同性质带电的聚合物组份的静电排斥以及由于组合物的进一步成分的影响,一般具有令人不满意的机械稳定性。如果减少溶液中阴离子聚合物的电荷密度,例如通过 pH 变化,以减少聚合物的静电排斥,伴随着羧酸根基团的相关的质子化作用,那么卡波姆经历特性粘度的下降。

[0063] 以相同性质带电的卡波姆和水胶体的这类组合物的最终冻干产品因此通常由于卡波姆的不足的特性粘度而具有不足的机械稳定性,或由于以相同性质带电的聚合物的静电排斥而具有不足的机械稳定性。如果这类组合物含有具有电解作用的另外的物质(如上所述,卡波姆对其反应灵敏),那么这种效果被额外加强。

[0064] 由于上面的原因,因此优选以调节到 pH3.0 和 6.5 之间,优选 pH4.0 和 6.0 之间,更优选 pH4.5 和 5.5 之间,特别优选 pH5.0 的值的 pH,制备根据本发明的冻干组合物,以从而从卡波姆与天然水胶体,特别是与阴离子水胶体例如藻酸盐的高度粘稠的混合物获得特别是机械稳定的冻干组合物,具有改善的液体吸取和保持性质,特别是对于生理液体。据说通过这样的 pH 调节避免了不希望的粘度降低或组合物的不利额外稳定化,例如通过添加不溶成分,例如载体基质或纤维,或通过化学交联。

[0065] 因此优选这样的冻干组合物,其在水中浓度为 1% 重量的溶液或悬浮液在 20°C 具有 3.0 至 6.5 的 pH,优选 4.0 和 6.0 之间的 pH,更优选 4.5 和 5.5 之间的 pH,特别优选 pH 5.0。

[0066] 而且,已经惊奇地发现,pH 为 pH 3.0 和 6.5 之间,优选 pH4.0 和 6.0 之间,更优选 pH4.5 和 5.5 之间,特别优选 pH5.0 的那些根据本发明的冻干组合物此外具有最佳的润湿速度,其对于再水合以及转化为用于化妆用途或用作吸水创伤覆盖物的凝胶具有本质的重要性。

[0067] 此外,已经惊奇地发现,pH 为 pH3.0 和 6.5 之间,优选 pH4.0 和 6.0 之间,更优选 pH4.5 和 5.5 之间,特别优选 pH5.0 的依照本发明的冻干组合物具有特别高的光密度。在这方面,发现了建立的 pH 对将在冻干组合物中实现的光密度的直接影响。

[0068] 在该 pH 范围中的卡波姆的电荷密度足够高以保证羧酸根基团的充分的分子内排斥(高特性粘度、足够高的流体动力学半径),而不使带负电荷的卡波姆与另外的阴离子天然聚合物或另外的电解活性成分的分子间排斥变得过高。在该 pH 范围内,冻干基质经由氢桥和范德华相互作用的稳定化对于将获得的光致密基质是足够高的,其中该基质是机械稳

定的,特别是对于切割是稳定的。如果 pH 增加到 > pH6.5,则以相同性质带电的聚合物成分的静电排斥以及对稳定化氢桥键和范德华力的不利影响可能变得如此之高使得冻干组合物变成机械方面太不稳定而不能形成大规格的稳定形成体或不能通过切割转化为想要的形状。这类组合物的可润湿性也显著恶化,其作为结果,冻干组合物的 pH 特别优选不超过 pH5.5。

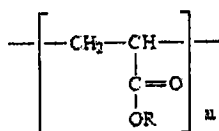
[0069] 从现有技术未知具有这样的聚合物组合物的冻干组合物(其可在没有另外的稳定化成分的情况下被制备,并且具有相应的物理、机械和化学性质)。

[0070] 因此本发明提供冻干组合物,其包含至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物和至少一种天然聚合物,以及任选地至少一种另外的天然或合成聚合物(其不同于这些提及的聚合物),以及任选地一种或多种活性化合物和/或辅助物质。本发明进一步涉及这类冻干组合物的制备方法、这类冻干组合物与水溶液一起的部件套组配置的组合以及冻干组合物和部件套组组合用于化妆和药物应用的用途,特别是用作化妆面膜或作为创伤覆盖物和用于制备用于处理皮肤创伤的药剂,例如特别是慢性创伤、下肢溃疡或褥疮。

[0071] 在本发明的上下文中,冻干组合物也理解为是指冻干的水凝胶组合物,特别是亲水聚合物或亲水聚合物组合物,水胶体的结构形成聚合物,特别是形成这样的水凝胶组合物,并且其能够在含水液体中溶胀,伴随着体积的增加和粘度的增加。作为结果,在本发明上下文中这类组合物具有很高的液体吸取和储存能力,或在溶胀水合状态的高水含量。

[0072] 本发明的冻干组合物包含至少一种基于聚丙烯酸和其盐的聚合物,尤其是聚丙烯酸,例如聚丙烯酸酯及其衍生物,例如具有以下基础结构的那些

[0073]



[0074] 其中 R = -H(聚丙烯酸)或 R = 烷基(聚丙烯酸酯)。这些可以是无定形的和支链的,以及通过进一步的官能团取代或还通过基础基质的衍生化以多种形式存在。在这方面,选择性的化学改变与特别是羧酸基团有关,例如通过酯化反应。由聚丙烯酸基础基质形成混合的共聚物(例如嵌段共聚物)也是可能的。

[0075] 根据本发明,特别优选的丙烯酸聚合物是,例如丙烯酸盐/丙烯酸烷基酯共聚物(acrylate/alkyl acrylate copolymers),特别是基于合成丙烯酸聚合物的那些,其也通过类名“卡波姆”为大家所知,以及根据 USP-NF、British Pharmacopoeia、United States Adopted Names Council(USAN) 和 Cosmetic Toiletries and Fragrance Association(CFTA) 包括 Carbopols 类别(**Carbopol®**, B.F. Goodrich Company)。

[0076] 在化学上,这种卡波姆为丙烯酸聚合物,更精确为丙烯酸和丙烯酸钠的共聚物,其中单体相互间的比例可变化。丙烯酸的均聚物,其用季戊四醇烯丙基醚、蔗糖烯丙基醚或丙烯烯丙基醚交联,例如举例为丙烯酸 C₁₀-C₃₀ 烷基酯和一种或多种丙烯酸、甲基丙烯酸或其酯的单体的共聚物,其用蔗糖的烯丙基醚或季戊四醇的烯丙基醚交联,也落入卡波姆的类别中。

[0077] 由于丙烯酸聚合物例如特别是卡波姆的特别好的水吸取能力,这些也通过术语

“超吸收剂”而为大家所知,其通常描述能够吸取其自重几倍-最高至 1,000 倍-的液体(通常是水或蒸馏水)的那些聚合物。在这方面,实际的吸取能力特别依赖于含水液体的组成。如果该液体为,例如纯水,则对其的吸收能力一般要显著高于例如包含盐或电解质的液体,例如生理盐水溶液或生理体液。这可能归因于这一物质类别对电解质的敏感性,其已经被讨论过。如果分子结构由于电解质被影响,这样特性粘度减少,因此分子减少其空间范围,导致降低的将水分子包埋入凝胶或聚合物结构的能力,作为其结果,通常水吸收能力降低。

[0078] 关于这类卡波姆分子的结构和作用以及关于溶液物理性质和 pH 以及电解质敏感性的相关特别性质参考上面的陈述。

[0079] 根据本发明的冻干组合物进一步包含至少一种天然聚合物(natural polymer)。在这方面,优选选择来自天然结构形成(structure-forming)聚合物组,优选来自多糖或葡糖胺聚糖组的那些。在这方面,已经惊奇地发现,对于根据本发明的组合物和制备方法,尤其可以组合阴离子水胶体形成(hydrocolloid-forming)天然聚合物与聚丙烯酸。天然聚合物优选选自多糖。多糖包括,例如均多糖(homoglycans)或杂多糖(heteroglycans),例如举例为藻酸盐、特别是藻酸钠、角叉菜(其中这里也适当的描述为等同的英文名称“角叉菜聚糖”)、果胶、普鲁兰多糖(pullulan)、黄蓍胶(tragacanth)、瓜尔胶、角豆粉、琼脂、阿拉伯胶、黄原胶、天然和改性淀粉、右旋糖苷、糊精、麦芽糊精、脱乙酰壳多糖、葡聚糖,如 β -1,3-葡聚糖或 β -1,4-葡聚糖,如纤维素、黏多糖,如透明质酸等。在这方面,阴离子水胶体形成天然聚合物描述那些自然存在的聚合物,其在水溶液中形成粘性溶液。它们为聚电解质以及具有可电离的官能团,其在生物(中性)pH 范围内带有负电荷。

[0080] 这类阴离子天然水胶体为,例如藻酸盐、透明质酸、角叉菜、羧甲基纤维素、阿拉伯胶、琼脂、胶原、B 型明胶、刺梧桐树胶、果胶、黄蓍胶、聚甲基乙烯基醚/马来酸酐(Gantrez)等。

[0081] 根据本发明优选使用的天然聚合物,例如特别是来自多糖组的那些,适宜地具有从约 10^3 到高至约 10^8 、优选约 10^4 到 10^6 的平均分子量。

[0082] 对于天然聚合物组,根据本发明特别优选的是来自藻酸盐组的那些,例如特别是藻酸钠。优选无钙藻酸钠(藻酸钠的钙含量 $< 3\text{wt.}\%$,更优选 $< 2\text{wt.}\%$,仍更优选 $< 1.5\text{wt.}\%$)。

[0083] 此外,组合物还可包含一种或多种来自天然聚合物组的另外的聚合物,例如上面提及的那些,或以下那些:例如举例为胶原或其衍生物,例如可溶或不可溶动物或植物胶原,特别是例如鱼胶原。但是,其也能够选择另外的聚合物,其不同于上面提及的那些,例如来自另外的合成和/或改性的天然聚合物组的那些。这种合成或改性天然聚合物,包括例如:纤维素醚、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、合成纤维素衍生物,例如甲基纤维素、羧基纤维素、羧甲基纤维素,纤维素酯、纤维素醚,例如羟丙基纤维素、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚甲基丙烯酸酯(PMA)、聚乙二醇等。

[0084] 优选至少一种另外的天然聚合物选自角叉菜组,例如特别是角叉菜聚糖,和/或选自黏多糖组,例如特别是透明质酸,和/或选自胶原组,例如特别是鱼胶原。

[0085] 此外,优选至少一种另外的聚合物选自合成和/或改性的天然聚合物组,来自改性纤维素组,特别优选来自这些羧甲基纤维素,特别是羧甲基纤维素钠。

[0086] 还能够使用几种聚合物的混合物,其来自天然聚合物组和/或合成聚合物组。特

别优选的是藻酸盐和透明质酸以及任选地角叉菜和 / 或胶原和 / 或纤维素的混合物。

[0087] 根据本发明的冻干组合物的聚合物具有很好的生物相容性以及特别是被皮肤和黏膜耐受, 以及当用在完整的皮肤上或当引入皮肤的下面的层中之一时, 例如在其中天然皮肤结构被损伤或破坏的创伤中, 不具有潜在毒性。根据本发明的聚合物当使用时, 也不会导致刺激作用或其它不耐性反应。它们是完全药理学可接受的, 因此以最佳方式适宜作为用于根据本发明的化妆和药物皮肤用途的聚合物材料。

[0088] 此外, 根据本发明的组合物还可包含至少一种或多种活性化合物。

[0089] 根据本发明的这种冻干组合物优选包含至少一种活性化合物。活性化合物包括, 特别是化妆或治疗或药物活性化合物, 其适于外部使用。根据本发明的这种冻干组合物因此优选是化妆或治疗试剂。

[0090] 在本发明的上下文中, 化妆试剂或使用化妆活性组合物制备的试剂基本上是 Foodstuffs, Commodities and Feedstuffs Code [德语 = LFGB] 意义上的试剂, 也就是这样的物质或物质制剂, 其准备外用于人, 用于清洁、护理或改变外观或体味, 或用于给予气味印象, 除非它们主要准备用于减轻或消除疾病、病痛、身体损害或病症。在这方面, 根据本发明使用的化妆成形体是例如洗浴制品、皮肤清洗和清洁剂、皮肤护理剂, 特别是面部皮肤护理剂、眼部化妆品、唇部护理剂、指甲护理剂、脚部护理剂、头发护理剂, 特别是洗发香波、头发调节剂、软发剂等、光线防护剂、皮肤晒黑和亮白剂、褪色剂、除臭剂、止汗剂、脱毛剂、驱虫剂等, 或这样的试剂的组合。

[0091] 化妆的、任选地以及例如皮肤病学的、治疗活性的化合物的例子包括: 抗痘剂 (antiacne agent)、抗微生物剂、止汗剂、收敛剂、除臭剂、脱毛剂、皮肤调节剂、皮肤光滑剂、提高皮肤水合的试剂, 如甘油或尿素、防晒剂、角质层剥离剂、用于自由基的自由基清除剂、抗脂溢试剂 (antiseborrhoea agents)、抗头皮屑试剂、抗菌活性化合物 (antiseptic active compounds)、用于处理皮肤老化征兆的活性化合物和 / 或调节皮肤的分化和 / 或增生和 / 或色素沉着的试剂、维生素类, 如维生素 C (抗坏血酸) 及其衍生物, 例如举例为糖苷 (glycosides), 如抗坏血酸葡萄糖苷 (ascorbyl glucoside) 或抗坏血酸的酯, 例如抗坏血酸磷酸酯钠或镁、或抗坏血酸棕榈酸钠或镁和抗坏血酸硬脂酸钠或镁, L- 抗坏血酸磷酸酯碱金属盐, 如 L- 抗坏血酸磷酸酯的钠和钾盐; L- 抗坏血酸磷酸酯的碱土金属盐, 如镁和钙盐; L- 抗坏血酸磷酸酯的三价金属盐, 如铝盐; L- 抗坏血酸硫酸酯的碱金属盐, 如 L- 抗坏血酸硫酸酯的钠和钾盐; L- 抗坏血酸硫酸酯的碱土金属盐, 如镁和钙盐; L- 抗坏血酸硫酸酯的三价金属盐, 如铝盐; L- 抗坏血酸酯的碱金属盐, 如钠和钾盐; L- 抗坏血酸酯的碱土金属盐, 如镁和钙盐; 以及 L- 抗坏血酸酯的三价金属盐, 如铝盐。

[0092] 具有刺激副作用的活性化合物, 如 α - 羟基酸、 β - 羟基酸、 α - 酮酸、 β - 酮酸、类维生素 A (视黄醇、视黄醛、维 A 酸 (retic acid))、蒽醌类 (蒽三酚 (dioxanthranol))、蒽醌类 (anthranoids)、过氧化物 (尤其是过氧化苯甲酰)、米诺地尔、锂盐、抗代谢物、维生素 D 及其衍生物; 儿茶酚类、类黄酮类、神经酰胺类、多不饱和脂肪酸类、必需脂肪酸 (例如 γ - 亚麻酸)、酶类、辅酶类、酶抑制剂、水合剂、皮肤光滑剂、洗涤剂或发泡剂、以及无机或合成消光填料、或装饰性物质, 例如颜料或染料以及用于粉底、化妆制剂的有色颗粒, 以及其它用于眼部、唇部和脸部等的化妆装饰和有色造型的试剂, 以及研磨剂。

[0093] 此外, 可提及的是植物活性化合物提取物或由此获得的提取物或单独物质。通

常,植物活性化合物提取物一般选自固体植物提取物、液体植物提取物、亲水性植物提取物、亲脂性植物提取物、单独的植物成分,及它们的混合物,如类黄酮类及其苷元(aglyca):芦丁、槲皮素、香叶木苷、金丝桃苷(hyperoside)、(新)橙皮苷、橙皮素(hesperitin)、银杏(Ginkgo biloba)(例如银杏黄酮苷)、山楂提取物(例如低聚原花青素)、荞麦(例如芦丁)、槐米(例如芦丁)、桦树叶(例如槲皮素糖苷、金丝桃苷和芦丁)、接骨木花(elder blossom)(例如芦丁)、菩提花(lindenblossom)(例如含槲皮素和金合欢醇的精油)、圣约翰草油(St. John's wort oil)(例如橄榄油提取物)、金盏花、山金车(例如含有精油的油性的花提取物、含有类黄酮类的极性提取物)、蜜蜂花(例如黄酮类、精油);免疫刺激剂:紫锥菊(例如酒精提取物、新鲜汁液、榨出的汁)、刺五加;生物碱:萝芙木(例如prajmalin)、长春花(例如长春胺);其他植物药(phytopharmaceuticals):芦荟、七叶树(例如七叶皂苷)、大蒜(例如大蒜油)、菠萝(例如菠萝蛋白酶)、人参(例如人参皂苷)、水飞蓟果实(Our Lady's thistle fruit)(例如关于水飞蓟素标准化的提取物)、假叶树根(box holly root)(例如鲁斯可皂苷元)、缬草(例如缬草醚酯(valepotriates)、缬草酊(tct. Valerianae))、卡瓦(例如卡瓦内酯)、啤酒花(hop blossom)(例如啤酒花苦味素)、西番莲提取物、龙胆(例如乙醇萃取物)、含蒽醌的药物提取物,例如含有芦荟素的真芦荟汁、花粉提取物、藻类提取物、甘草提取物、棕榈提取物、金英树(例如母酊剂(original tincture))、槲寄生(例如水-乙醇提取物)、植物甾醇(例如 β -谷甾醇)、毛蕊花(例如水-酒精提取物)、茅膏菜属植物(Drosera)(例如酒提取物(vinumliquorosum extract))、沙棘果实(例如从其得到的汁或沙棘油)、药蜀葵根、报春花根提取物、锦葵、紫草、常春藤、木贼、欧蓍草、车前草的新鲜植物提取物(例如榨出的汁)、荨麻、白屈菜、欧芹;来自 *Norolaena lobata*、大叶万寿菊(*Tagetes lucida*)、*Teeoma siems*、苦瓜的植物提取物和真芦荟提取物。

[0094] 优选的化妆活性化合物是这样的那些,其对于降解或分解,特别是通过供应水分导致的降解或分解,具有高不稳定性,以及其通过使用冻干过程,可在这些制剂中以对于水分稳定的形式提供。

[0095] 特别广泛用于化妆品的来自这些不稳定活性化合物组的一种特别优选的活性化合物是抗坏血酸(维生素C)及其衍生物,例如举例为抗坏血酸葡萄糖苷、L-抗坏血酸磷酸酯(L-ascorbic acid phosphate esters),碱金属盐,例如L-抗坏血酸磷酸酯的钠和钾盐;L-抗坏血酸磷酸酯的碱土金属盐,例如镁和钙盐;L-抗坏血酸磷酸酯的三价金属盐,例如铝盐;L-抗坏血酸硫酸酯的碱金属盐,例如L-抗坏血酸硫酸酯的钠和钾盐;L-抗坏血酸硫酸酯的碱土金属盐,例如镁和钙盐;L-抗坏血酸硫酸酯的三价金属盐,例如铝盐;L-抗坏血酸酯的碱金属盐,例如钠和钾盐;L-抗坏血酸酯的碱土金属盐,例如镁和钙盐;以及L-抗坏血酸酯的三价金属盐,例如铝盐。

[0096] 与上面描述的基本上用于化妆品领域的组合物相反,治疗组合物(药物)是这样的那些,其包含至少一种医药或治疗、特别是皮肤病学活性化合物,而且其在药物法规的意义上,尤其准备用于治愈、缓解或预防疾病、病痛、身体损伤或病症。特别地,根据本发明,准备用于外部或经皮用途,特别是在创伤处理以及愈合领域中,的那些试剂或活性化合物是合适的。

[0097] 用于这样的皮肤或经皮用途的活性化合物,特别是在皮肤上具有活性的活性化

合物,但也是经皮活性化合物。它们包括,例如:治疗皮肤疾病的试剂、可以外用的止痛药,例如右旋丙氧芬、喷他佐辛、哌替啶、丁丙诺啡;抗风湿剂/消炎剂(NSAR),例如吲哚美辛、双氯芬酸、萘普生、酮洛芬、布洛芬、氟比洛芬、水杨酸及其衍生物,例如乙酰水杨酸、昔康类;类固醇激素,例如倍他米松、地塞米松、甲泼尼龙、乙炔基雌二醇、地铁麦角胺(medroergotamine)、双氢麦角碱;痛风药,例如苯溴马隆、别嘌醇;外用皮肤病药物(dermatics),抗组胺剂、抗生素,包括抗菌剂如胶体银和银盐、抗霉菌剂、肽药物、抗病毒活性化合物、抗炎活性化合物、止痒活性化合物、麻醉活性化合物例如苯佐卡因、类皮质激素、抗痘剂(acne agent)、抗寄生物活性化合物;可外用的激素;静脉治疗剂;免疫抑制剂等,所有都用于皮肤或经皮用途。

[0098] 用于皮肤和经皮使用的优选的治疗剂为治疗皮肤疾病,例如神经性皮炎、特应性皮炎等的试剂,以及抗疱疹试剂,和特别是在创伤处理领域中使用的那些,特别是用于治疗慢性创伤、褥疮、下肢溃疡等,例如举例为止痛剂,如免疫抑制剂、激素、麻醉活性化合物、抗寄生虫、真菌或抗霉菌和抗细菌的活性化合物,例如特别是含银活性化合物,例如硝酸银、氯化银、碘化银或另外的现有技术已知的含银创伤处理物质,用于辅助和调节创伤介质的活性化合物,例如特别是电解质、硅石、矿物质和微量元素,例如钾、镁、钙、硒、碘等,以及用于实现创伤清创术的活性化合物,例如胶原酶或现有技术已知的其它适宜的蛋白水解酶。

[0099] 此外,可以设象给予另外的活性化合物,例如支气管治疗药(bronchialtherapeutics),例如平喘药、止咳药、化痰药(mucolytics)等,抗糖尿病药,如格列本脲、激素、甾类激素,例如地塞米松、强心苷,如毛地黄毒苷,心血管治疗药物,例如 β -阻断剂、抗心律失常药、抗高血压药、钙拮抗剂等,精神病药物和抗抑郁药,例如三环抗抑郁药(NSMRI)、5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、单氨基氧化酶抑制剂(MAO抑制剂)等,安定药、抗惊厥药或抗癫痫药,安眠药、镇静剂、麻醉剂、胃肠治疗剂、降脂药、镇痛药,例如抗偏头痛剂,扑热息痛,水杨酸及其衍生物,如乙酰水杨酸、双氯芬酸、布洛芬、酮洛芬、萘普生等,消炎药、血管舒张药、利尿剂、治痛风药、细胞增殖抑制药、肌肉松弛药、避孕药,例如为激素贴剂的形式,成瘾戒断剂,为例如尼古丁贴剂的形式,植物提取物、前维生素,如 β 胡萝卜素,维生素,如维生素C、A、B、E等,在根据本发明的组合物中通过经皮施用给予,例如以经皮活性化合物贴剂的形式。

[0100] 特别优选的药物活性化合物是这样的那些,其选自抗菌剂组,例如特别是银化合物或其它抑菌/杀菌物质,例如举例为octinidin、PVP-碘等,用于慢性创伤或所谓的问题创伤(problem wound)的治疗。

[0101] 水胶体,特别是基于天然聚合物,例如多糖的那些,也可具有一定的治疗作用。因此,优选使用的水胶体,藻酸(钠)盐,在一定程度上具有抗病毒作用,以及透明质酸据说在表皮再植中以及作为抗氧化剂和水分供体在皮肤护理中具有一定作用,但是它们在本发明的情况中不是活性化合物。

[0102] 此外,根据本发明的冻干组合物任选地含有一种或多种辅助物质。辅助物质包括:pH调节剂,例如缓冲物质、无机和有机酸或碱;脂肪物质,例如矿物油,例如石蜡油或凡士林油、硅油、植物油,例如椰子油、甜杏仁油、杏仁油、玉米油、霍霍巴油、橄榄油、鳄梨油、芝麻油、棕榈油、桉叶油、迷迭香油、熏衣草油、松油、百里香油、薄荷油、小豆蔻油、橙花油、

豆油、糠油、米糠油、菜籽油和蓖麻油、小麦胚芽油和由其分离的维生素 E、月见草油,植物卵磷脂(例如大豆卵磷脂),从植物中分离的鞘脂/神经酰胺类、动物油或脂肪,例如牛脂、羊毛脂、澄清黄油、中性油、角鲨烷、脂肪酸酯、脂肪醇酯,例如甘油三酯,以及具有与皮肤温度相应的熔点的蜡(动物蜡,例如蜂蜡、巴西棕榈蜡和小烛树蜡,地蜡,例如微晶蜡,以及合成蜡,例如聚乙烯蜡或硅酮蜡),以及所有适于化妆品目的的油(所谓的化妆油),例如在 CTFA publication *Cosmetic Ingredient Handbook*, 1st ed., 1988, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington 中提到,除前面提及的清洗表面活性剂之外的表面活性试剂,例如分散剂、湿润剂、乳化剂等;填料、稳定剂、助溶剂、医药及化妆领域常用的或其他染料和颜料、特别是主要用于着色水凝胶组合物而不是用于人体并着色的那些,例如那些颜料和染料,例如在活性化合物组下面列出的装饰性染料;防腐剂;软化剂;润滑剂或滑爽剂;等。

[0103] 一种特别优选的辅助物质为氢氧化钾溶液(KOH),用于调节优选 pH 在 pH3.0 和 6.5 之间,优选 pH4.0 和 6.0 之间,更优选 pH4.5 和 5.5 之间,特别优选 pH5.0。

[0104] 根据本发明优选的另外的辅助物质为脂肪和油。在这方面,特别优选上面所列的化妆油,特别是甘油三酯,特别优选辛酸/己酸甘油三酯(caprylic/caproic acid triglycerides)、角鲨烷(squalane)和/或霍霍巴油(jojoba oil)。

[0105] 一种另外的优选的辅助物质选自填料组,甘露糖醇特别优选包含在组合物中。

[0106] 通常,在本发明上下文中将上面提及的物质分类为辅助物质类别并不排除这些辅助物质可能也显示一定的化妆和/或治疗作用,这在特定程度上适用于所提到的优选使用的化妆油。

[0107] 辅助物质可以以最高 50wt. % 的量被加入到根据本发明的组合物中,基于最终产品的冻干总组合物。

[0108] 此外,本发明提供了冻干组合物的制备方法,其包含下列步骤:

[0109] a) 制备至少一种天然聚合物的水悬浮液或溶液

[0110] b) 任选地混入至少一种另外的聚合物,其不同于步骤 a) 或 e) 中使用的聚合物

[0111] c) 任选地混入一种或多种活性化合物和/或辅助物质

[0112] d) 调节水悬浮液或溶液的 pH 至 pH 为 pH3.0 至 pH6.5

[0113] e) 制备基于聚丙烯酸及其盐的聚合物的水悬浮液或溶液,并用碱调节溶液的 pH 至 pH 为 pH3.0 至 pH6.5

[0114] f) 组合在 a)-d) 下与 e) 下制备的悬浮液或溶液,以及视情况调节 pH 为 pH3.0 至 6.5

[0115] g) 将混合物倾倒或铺展到合适的模具中或合适的表面上

[0116] h) 冷冻混合物以及

[0117] i) 冷冻干燥混合物以形成冻干组合物。

[0118] 进一步的步骤可任选地在这些步骤之间实施,特别是可以在步骤 h) 后,从任选使用的模具移除冷冻的组合物。

[0119] 在上面描述的制备过程之后,冻干组合物可被转化为想要的形状,特别是通过切割和冲压。特别地,可以通过切割可通过所提及的方法获得的冻干组合物来提供基本上任何想要的形状。特别地,组合物的厚度和几何形状都可通过切割改动。

[0120] 为获得平面构型形式,例如片、基质、覆盖物、垫、无纺织物、面膜、页、层、涂层或其它可以想象的平面形式的组合物,优选把可通过上面描述的方法获得的冻干组合物切割成 0.5mm 至 2cm 的厚度。

[0121] 此外,优选选择其中冻干组合物的长度和宽度是厚度的至少 10 倍,优选至少 20 倍的切割块。

[0122] 还可以提供它们的几何形状适应于例如待被处理的身体区域的切割块,或具有设想的形状的那些。因此,特别对于化妆用途,根据本发明的冻干组合物由此可具有脸或待被处理的身体其他部分的形式的切割块。在这样的情况下,根据本发明的组合物为面膜形式。

[0123] 然而,也能够通过上面描述的方法获得大规格机械稳定的成形体形式的冻干组合物,这样的成形体的构造由在其中组合物被冷冻的模具的选择决定性地确定。

[0124] 对于治疗用途,特别有利地是以矩形块的形式切割片或垫。这样的矩形能具有优选至少约 25cm² 的面积,更优选至少约 50cm²,再更优选至少约 100cm²,依赖于待处理区域的尺寸。

[0125] 在这方面,冻干组合物的尺寸、面积和厚度尤其是通过想要的施用形式或使用部位来确定。因此,在外部化妆或药物用途的情况中,使用较大构造的所述组合物使得可以施用于相对大面积的身体或毛发(例如将再水合的组合物直接施用在背部等,或作为洗浴添加剂使用),而在身体的较小部分上使用的情況中(例如面颊等),优选组合物的较小的构造。对于治疗处理,组合物的尺寸同样适应于例如创伤的空间范围是重要的。

[0126] 可通过所描述的方法获得的水凝胶组合物此外可被冲压或提供压花。

[0127] 根据本发明的冻干组合物的平面构造优选具有 5 至 500cm² 的面积,这一面积得自这样的平面组合物的两个最长边长。

[0128] 在制备过程中,方便地遵照一个过程,其中首先制备天然聚合物的水溶液,然后加入任选被加入的另外的聚合物,来自天然、改性天然或合成聚合物组。这些可直接混入聚合物水溶液中并且在其中溶解,或制备这些进一步聚合物的水溶液或悬浮液,并然后与天然聚合物的溶液或悬浮液混合。任选地,将一种或多种活性化合物以及任选地一种或多种辅助物质添加和混合入可通过这一方式获得的该聚合物溶液或悬浮液中。在所有成分充分混合后,视情况,调节组合物的 pH 为 pH3.0 和 6.5 之间,优选 pH4.0 和 6.0 之间,更优选 pH4.5 和 5.5 之间,特别优选 pH5.0,通过添加来自 pH- 调节剂组的辅助物质,优选无机碱,例如优选氢氧化钾溶液。

[0129] 然后将至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物,优选卡波姆,加入到混合物中。这通过制备用 pH- 调节剂部分中和的聚丙烯酸或卡波姆溶液来实施,该 pH- 调节剂例如特别是碱金属氢氧化物溶液,例如优选氢氧化钾,其然后通过搅拌入已经制备的天然聚合物以及任选加入的另外的物质的溶液中来加入。

[0130] 如果油溶性活性化合物被用于制备进行冷冻干燥的溶液或悬浮液,则这些优选溶解于任选地用作辅助物质的油中(尤其是角鲨烷、霍霍巴油和/或甘油三酯,例如中性油),然后添加天然聚合物以及任选地另外的聚合物和活性化合物和/或辅助物质的溶液。这种制备模式具有以下优点:形成在短时间内稳定的溶液或悬浮液。不需要乳化剂或表面活性物质,例如表面活性剂,并且如果使用油溶的或油性的辅助物质或活性化合物,则在加工过程中不发生溶液或悬浮液的相分离。然而,优选使用水溶性的活性化合物。

[0131] 为了在冻干后冻干组合物具有足够的机械稳定性,特别是对于切割和 / 或冲压,根据本发明的聚合物组合物的水溶液或悬浮液需要具有一定的聚合物浓度,特别是来自天然聚合物和聚丙烯酸或衍生物组的聚合物。特别精确的浓度当然依赖于使用的聚合物的性质。基于进行冻干的溶液或悬浮液的总量,其便利地为约至少 0.5wt. %,优选至少约 1.0wt. %,直到至少约 1.5wt. %,优选小于 10wt. %,更优选小于 5wt. % (来自天然和任选的改性天然组的聚合物和 / 或另外的合成聚合物的重量加上聚丙烯酸的重量,基于溶液的总重量)。

[0132] 以这种方式制备的溶液或悬浮液然后被倾倒入合适的模具中或表面上并且冷冻。所述溶液或悬浮液的冷却或冷冻本身可以以任何想要的方式来进行,例如通过将冷空气吹于其上,通过施用于冷却盐水流经的盘进行冷却,或将模具浸入液体相,例如浸入液氮中。在这方面,冷却速度影响形成的冰晶的尺寸。这些进而影响形成的冷冻水凝胶的孔尺寸分布。如果形成很少的大晶体,那么冷冻的组合物具有很少的大孔,如果形成许多小的结晶,那么其具有许多小孔。溶液或悬浮液的冷却速度越高,晶体变得越小。在这方面,优选其中组合物在冷板上在至少 -20°C 的温度冷冻的冷冻形式。

[0133] 需要的冷冻温度尤其是依赖于在溶液中包含的活性化合物或辅助物质导致的冰点降低有多大。所述温度便利地位于低于水的冰点至液氮的温度 (-196°C)。所述冷冻温度优选为约 -10 至 -80°C ,特别优选 -20 至 -60°C 。

[0134] 然后,将冷冻的组合物进行冷冻干燥。所述冻干可以以本身已知的方式通过常用已知的冻干方法进行,例如也描述于例如 DE 4328329C2、DE 4028622C2 或 DE 10350654A1 中。

[0135] 在将被冻干的溶液或悬浮液中包含的固体的量,例如天然的、改性天然的或合成的聚合物、活性化合物和辅助物质,决定性地影响获得的冻干组合物的密度 (基于其几何形式的体积的冻干组合物的重量 (weight of the freeze-dried composition based on the volume of the geometric form thereof))。密度进而为冻干组合物的孔隙率的重要参数以及由此进而为当用水、活性化合物和 / 或辅助物质溶液和 / 或身体或创伤液体润湿时,其溶解或溶胀速度的重要参数。冻干组合物的多孔结构对于液体的快速吸取以及很好的再水合作用是本质基础,因为由于多孔材料中的巨大的表面积,在再水合过程中,可在水相和固体组合物之间发生密切交换。在溶液中聚合物和任选地活性化合物和辅助物质的浓度越高,密度越高以及因此冻干组合物的孔隙率程度越低,反之亦然。尽管如此,冻干组合物的孔隙率程度并不仅仅依赖于材料的密度。相反,材料的孔隙率在本质上为两个参数,材料的密度和冰晶的尺寸,的函数。在含水悬浮液中高固体含量增加在冻干的最终产品中材料的密度,并且减少再水合试剂 / 固体接触面积。高冷冻梯度导致小冰晶,其导致大的内部材料表面积,其进而促进再水合作用。材料的低密度和小冰晶因此对于冻干组合物的快速润湿和溶解或溶胀是有利的。

[0136] 在密度 / 孔隙率程度或溶解或再水合速度方面,依照本发明的组合物的配方生产和制备控制为使得由此能获得的组合物的密度有利地为约 $0.01\text{g}/\text{cm}^3$ 到 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$,优选约 $0.015\text{g}/\text{cm}^3$ 到 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$,优选约 $0.02\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。在目前情况下使用的术语密度意思为基于其外部几何形式的体积冻干组合物的重量。在这方面,单独的切割的冻干组合物的重量当然依赖于其尺寸,并且每一剂量单元,也就是说最终用于设想的用途的每一切割块,

通常为约 10mg 至 6g, 优选 20mg 至 1,000mg, 更优选 50mg 至 500mg, 面积为约 5 至 500cm², 优选至少 10cm², 更优选至少约 15cm², 再更优选至少约 20cm² 以及厚度为约 0.5mm 至 2cm。

[0137] 还特别是由于美观的原因, 尤其是在化妆中, 但也在治疗应用中, 那些此外具有很高的光密度的组合物是理想的。在这方面, 光密度的意思是作为透射光的强度与入射光的强度的商的以十为底的对数测量的光密度的定量单元, 使用 Heiland SW 密度计 TD 03 在具有 1mm 层厚度的冻干组合物上测量。本发明的冻干组合物优选具有每毫米层厚度 ≥ 0.02 , 更优选 ≥ 0.03 , 再更优选 ≥ 0.05 的光密度。

[0138] 在上面描述的根据本发明的组合物的 pH 对将实现的光密度的影响的基础上, 实施制备和配方生产, 特别是 pH 的调节, 使得实现最高可能的光密度, 优选每毫米层厚度光密度 ≥ 0.02 , 更优选 ≥ 0.03 , 仍更优选 ≥ 0.05 。

[0139] 当提供液体时, 根据本发明的冻干组合物可被迅速并且基本上完全再水合, 形成均匀的、精细分散的凝胶, 亲水性或含水液体特别适合于迅速再水合。根据本发明使用的聚合物在实际意义上不溶解至固体成分在溶剂中完全溶解以及在其中均匀地分布的程度, 相反发生聚合物的溶胀和再水合作用, 大量水以及离子被包埋在水胶体的聚合物基质中。

[0140] 在再水合后以及在溶胀状态, 在这方面, 根据本发明的再水合的组合物, 尤其是考虑到所希望的快速并且无残留物的或者一致并且均匀的溶解或再水合性质以及良好的相容性, 不存在看得见的、宏观的颗粒或纤维成分, 例如纺织人造丝(粘胶纤维)或棉纤维, 或来自非溶胀合成聚合物纤维, 例如基于聚酰胺、聚酯或聚醚。在这方面, 形成的凝胶尤其没有这样的尺寸 $> 5\text{mm}$ 的看得见的、宏观的成分。由此根据本发明, 不含纺织纤维成分的冻干组合物是优选的。

[0141] 此外, 根据本发明的冻干组合物不是化学交联的, 所以没有化学交联剂。

[0142] 根据本发明的冻干组合物, 当在 20–25°C 的温度以及 pH4.0 至 6.0 的 pH 值, 在 97g 的蒸馏水中再水合 3g 组合物时优选具有 10 至 200mPas 的粘度。在这方面, 使用来自 Haake 的 Viskotester VT 2 加上 1 号转子来测量粘度。

[0143] 根据本发明的冻干组合物的特点在于它们特殊的润湿速度以及它们特殊的吸收和液体吸取以及储存能力。特别地, 根据本发明的冻干组合物特点在于它们对生理液体的特殊吸取和储存能力。

[0144] 在这方面, 根据本发明的冻干组合物的液体吸取或储存能力意思是指吸取一定量的液体的能力, 特别是结合储存以及保持吸取的这些量的液体的能力。在这方面, 根据本发明, 能够吸取和储存它们自身重量 1 至 200 倍, 优选 10 至 100 倍的液体量的那些冻干组合物是优选的。

$$[0145] \quad Q_M = \frac{m_{gel}}{m_{dr.sa.}}$$

[0146] 在这一等式中, 质量溶胀度 (mass degree of swelling, Q_M) 表示可由根据本发明的组合物吸取的液体量。 Q_M 在这方面表示溶胀组合物的重量 (m_{gel}) 与溶胀前干燥组合物的重量 ($m_{dr.sa.}$) 的比值。

[0147] 为了测量质量溶胀度, 因此, 称重冻干组合物, 然后放置在具有过量的温度为 15–25°C 的蒸馏水的碟中的水表面上, 并使其溶胀 10 分钟。在没有机械作用的情况下倾倒掉过量的水。在重新测量溶胀的组合物的重量后, 根据上面的公式测定质量溶胀度。

[0148] 根据本发明的冻干组合物优选具有 15-100 的质量溶胀度。

[0149] 此外,能够规定基于组合物重量的液体保持能力。为此,在过量液体被倾倒后,在上面描述的实验装置中测定溶胀材料样品的重量增加,转换为与这一重量增加相应的液体体积,并且基于使用的 1g 组合物规定该被吸取的液体体积。

[0150] 在本发明的一个方面,许多所提及的冻干组合物或切割块被包含在一个容器中。这些也可以不同几何形状或不同尺寸的切割块的混合物,例如用于身体的不同部分的平行处理。所述切割块可被分别包装,其优选特别是在治疗或药物用途中。用于化妆用途的切割块优选在合适的容器中或合适的包装中多个并排放置或彼此接触叠置。

[0151] 根据本发明的冻干组合物用于人和动物中外部化妆和外部和经皮药物用途。在这方面,在化妆应用中的外部使用特别是以这样的方式实施,使得根据本发明的组合物被水或包含一种或多种活性化合物和 / 或一种或多种辅助物质的含水溶液润湿并溶解或再水合以形成均匀的凝胶,该凝胶不含看得见的、宏观的颗粒或纤维成分,例如特别是稳定化纺织或不可溶胀纤维成分。

[0152] 如果根据本发明的冻干组合物溶解在相对大量的水中,这通常是洗浴用途,并且该用途根据本发明包括在外部用途中。

[0153] 然而,根据本发明的冻干组合物还可以以干燥状态施用于待处理的身体部分,将其在此处用水或一种或多种活性化合物和 / 或辅助物质的含水溶液或生理溶液润湿,以及在温和机械作用下,特别是通过按摩将其溶解和分布。

[0154] 如果合适,在处理后剩余的凝胶残余物可通过清洗、擦拭或漂洗或摩擦从身体的被处理部位去除。如果根据本发明的冻干组合物作为化妆面膜使用,那么这类用途是特别优选的。

[0155] 特别是在治疗用途中,尤其根据本发明的冻干组合物用作创伤覆盖物时,例如在慢性创伤、下肢溃疡、褥疮等上面,以及特别是根据本发明的冻干组合物用于创伤渗出物管理时,所述冻干组合物也可以以干燥状态引入到创伤中,其中由于它们的高吸收能力和它们特殊的液体吸取和贮存能力,特别是对于生理流体,所以它们可吸取过量的创伤渗出物或创伤流体,由此帮助创伤愈合。

[0156] 在这方面,通常以干燥状态施用或引入到待被治疗创伤中的冻干组合物在创伤处被存在的身体或创伤流体再水合,以及在进一步的治疗过程中,或者被完全吸收到创伤中或再次被创伤流体或其它创伤处理液体清洗掉。

[0157] 本发明还涉及以组合的空间设置(使用包、套、部件套组等)包含至少一种根据本发明的冻干组合物或其切割块和至少一种包含一种或多种活性化合物和 / 或至少一种或多种辅助物质的含水溶液(所谓的活化剂溶液)的组合。

[0158] 所述活性化合物溶液或活化剂溶液可以是例如高挥发性活性化合物和 / 或辅助物质的溶液,其因为通过冻干的制备过程,不会或不能被引入到冻干的组合物中,例如一定含量的精油、香料等。它们还可含有这样的活性化合物和 / 或辅助物质,其实现润湿功能,其特别是在皮肤上的外部使用中是理想的以及优选的,以及其由于该润湿作用或由于吸水倾向而不能被掺入或仅能以少量掺入到根据本发明的冻干组合物中,因为其中包含的任何水分不稳定的活性化合物的稳定性不能再得到保持。还优选使用生理溶液,因为借以这类溶液,可以将电解质引入再水合的组合物中,所述电解质由于上面提及的聚合物性质,不可

被引入或仅可以有限程度引入到待被冷冻干燥的聚合物混合物中。

[0159] 在这方面,在一方面是根据本发明的冻干组合物和另一方面是活性化合物溶液的这种部件套组组合的构造中,所述两个成分能够从部件套组设置中单独移出并且为了进一步的使用而在其外部组合在一起和溶解。然而,还可以设想,在部件套组包装自身内将两个组分组合在一起,以及然后从其直接提供再水合的组合物用于进一步的化妆或药物外部或经皮使用。优选地,这可以由最终的使用者直接实施。

[0160] 根据本发明的冻干组合物在干燥的最终产品中包含 $\geq 5\text{wt. \%}$,优选 $\geq 10\text{wt. \%}$,还更优选 $\geq 15\text{wt. \%}$ 的一种或多种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物。特别优选选自卡波姆组的那些。

[0161] 此外,根据本发明的冻干组合物在干燥的最终产品中包含 $\geq 25\text{wt. \%}$,优选 $\geq 40\text{wt. \%}$,还更优选 $\geq 50\text{wt. \%}$ 的一种或多种天然聚合物。选自阴离子天然聚合物组,特别是选自水胶体形成多糖组,例如特别是选自藻酸盐组的那些是特别优选的。

[0162] 此外,根据本发明的冻干组合物进一步包含 $\geq 5\text{wt. \%}$,优选 $\geq 10\text{wt. \%}$,更优选 $\geq 15\text{wt. \%}$ 的一种或多种另外的聚合物,其不同于上面提及的那些。来自角叉菜组或来自黏多糖组,例如透明质酸,或来自胶原的这种另外的聚合物是特别优选的。

[0163] 此外,根据本发明的冻干组合物包含 $\geq 0.5\text{wt. \%}$,优选 $\geq 2.0\text{wt. \%}$,更优选 $\geq 5.0\text{wt. \%}$ 的一种或多种活性化合物。这样的活性化合物特别优选选自抗坏血酸及其衍生物组,例如特别是抗坏血酸葡萄糖苷和/或抗坏血酸磷酸酯镁盐(magnesium ascorbyl phosphate)。

[0164] 根据本发明的冻干组合物还可包含 $\geq 5\text{wt. \%}$,优选 $\geq 10\text{wt. \%}$,更优选 $\geq 20\text{wt. \%}$ 的一种或多种任选地另外的辅助物质。

[0165] 来自辅助物质组,选自化妆油组,例如甘油三酯,特别是辛酸/己酸甘油三酯(中性油)、霍霍巴油或角鲨烷,以及选自填料组,特别优选甘露糖醇,的那些是特别优选的。

[0166] 一种另外的特别优选的辅助物质选自pH调节剂组,例如三乙醇胺水溶液和/或碱金属氢氧化物溶液,特别是碱金属氢氧化物溶液,特别优选的是氢氧化钾水溶液。这样的碱加入到根据本发明的冻干组合物中以调节冻干组合物的pH为pH3.0至6.5,优选在pH4.0至6.0,更优选在pH4.5至5.5,特别优选pH5.0。如果聚合物、活性化合物和任选地辅助物质的组合物自身已经具有根据本发明想要的pH值,则pH调节剂的加入当然可被省略。

[0167] 在每一种情况给出的量涉及冻干组合物的总重量。

[0168] 根据本发明的冻干组合物还任选地包含残留的水。既然根据本发明的冻干组合物的优点特别是任选包含于其中的不稳定活性化合物对衰变和失活的高稳定性,所以该所谓的残留水含量将被保持为尽可能低。取决于组合物,在冻干组合物中的水含量基于整个组合物可最高达15wt. %。在采用冷冻干燥生产冻干组合物之后,在储存期间水含量可能变化,通常是增多。优选地,冻干之后水含量最多为10wt. %,优选小于5wt. %,更优选小于1wt. %。

[0169] 一种特别优选的冻干组合物包含:

[0170] - $\geq 15\text{wt. \%}$ 的一种或多种卡波姆,例如 Carbopol Ultrez 20、

[0171] - $\geq 50\text{wt. \%}$ 的一种或多种藻酸盐,例如藻酸钠、

[0172] - $\geq 15\text{wt. \%}$ 的一种或多种另外的天然聚合物,例如角叉菜,和/或

[0173] - $\geq 0.5\text{wt. \%}$ 的透明质酸, 和

[0174] - $\leq 10\text{wt. \%}$, 优选 $\leq 5\text{wt. \%}$, 更优选 $\leq 1\text{wt. \%}$ 的水,

[0175] 条件为 1% 重量浓度的这样的冻干组合物在水中的溶液或悬浮液在 20°C 具有 pH4.0 至 pH6.0 之间的 pH, 以及质量溶胀度为 20 至 60。

[0176] 此外, 一个进一步优选的实施方案包含 $\geq 5.0\text{wt. \%}$ 的一种或多种活性化合物, 特别是抗坏血酸 (维生素 C) 或其衍生物或水杨酸或其衍生物, 例如乙酰水杨酸 (ASA), 或银化合物, 例如硝酸银, 以及在创伤处理中常规的其它活性化合物, $\leq 20\text{wt. \%}$ 的一种或多种辅助物质, 例如特别是化妆油, 如中性油、霍霍巴油或角鲨烷, 条件为 1% 重量浓度的这样的冻干组合物在水中的溶液或悬浮液在 20°C 具有 pH4.0 至 pH6.0 之间的 pH, 以及质量溶胀度为 20 至 100。

[0177] 一种更优选的冻干组合物包含:

[0178] - $\geq 5\text{wt. \%}$ 的一种或多种卡波姆, 例如 Carbopol Ultrez 20,

[0179] - $\geq 15\text{wt. \%}$ 的一种或多种藻酸盐, 例如藻酸钠,

[0180] - $\geq 2\text{wt. \%}$ 的透明质酸, 和 / 或

[0181] - $\geq 5\text{wt. \%}$ 的一种或多种另外的天然聚合物, 例如角叉菜, 和

[0182] - $\leq 10\text{wt. \%}$, 优选 $\leq 5\text{wt. \%}$, 更优选 $\leq 1\text{wt. \%}$ 的水,

[0183] 条件为 1% 重量浓度的这样的冻干组合物在水中的溶液或悬浮液在 20°C 具有 pH4.0 至 pH6.0 之间的 pH, 以及质量溶胀度为 20 至 60。

[0184] 此外, 一个进一步优选的实施方案包含 $\geq 1.0\text{wt. \%}$ 的一种或多种活性化合物, 特别是抗坏血酸 (维生素 C) 或其衍生物或水杨酸或其衍生物, 例如乙酰水杨酸 (ASA), 或银化合物, 例如硝酸银, 以及在创伤治疗中常规的其它活性化合物, $\leq 30\text{wt. \%}$ 的一种或多种辅助物质, 例如特别是化妆油, 如中性油、霍霍巴油或角鲨烷, 条件为 1% 重量浓度的这样的冻干组合物在水中的溶液或悬浮液在 20°C 具有 pH4.0 至 pH6.0 之间的 pH, 以及质量溶胀度为 20 至 100。

[0185] 优选地, 根据本发明的冻干组合物, 例如上面提及的组合物中的一种, 具有在 4.0 至 6.0 之间, 更优选在 pH4.5 至 pH5.5 之间, 以及特别优选 pH5.0 的 pH, 在 20°C 在其在水中的 $1\text{wt. \%}$ 的溶液或悬浮液中测量,

[0186] $-0.005\text{g}/\text{cm}^3$ 直到 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$, 优选 $0.01\text{g}/\text{cm}^3$ 直到 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 的密度,

[0187] -0.1cm^2 至 600cm^2 , 优选 5cm^2 至 300cm^2 的面积,

[0188] - $\geq 0.5\text{mm}$ 的厚度 (组合物两点间的最短距离) 和 / 或

[0189] - 优选具有平面结构, 特别优选片、垫、覆盖物或面膜形式。

[0190] 根据本发明的冻干组合物为具有均匀的成分分布的多孔制剂。

[0191] 根据本发明的冻干组合物的溶解或再水合速度 ≤ 20 秒, 更优选 ≤ 10 秒。测量是在根据本发明的冻干组合物上实施的, 其具有 1.1-1.5mm 的厚度、 16cm^2 的面积和 / 或 0.6g 的重量。在这方面, 如果存在没有可检测的具有 $> 0.1\text{cm}^2$ 的面积的不均匀区域的均匀凝胶形成, 那么存在完全水合。

[0192] 特别地, 对于测量润湿速度, 测量限定的材料样品变得被限定量的液体完全并且均匀润透所需的时间。在这方面, 确保存在过量的润湿液体, 因此完全润湿或润透是可能的。优选地, 面积为 $4 \times 4\text{cm}$ (16cm^2) 以及层厚度为 1.1-1.5mm 的材料样品也被用于此目的,

并且引入 7.5ml 的润湿液体中,例如水,或引入生理液体中,例如 0.9%浓度的盐溶液,并且测量完全润湿或完全并均匀润透花费的时间。完全润透或润湿通常可以容易地从颜色的改变来识别,因为润湿的区域比未润湿的区域显得颜色深。

[0193] 根据本发明的冻干组合物的润湿速度同样优选 ≤ 20 秒,更优选 ≤ 10 秒,以及更优选 ≤ 5 秒,非常特别优选 < 1 秒。

[0194] 本发明特别包括下列优选的实施方案:

[0195] 1. 冻干的组合物,包含

[0196] a. 至少一种基于聚丙烯酸及其盐的聚合物,

[0197] b. 至少一种天然聚合物,

[0198] c. 任选的至少一种不同于 a) 和 b) 的另外的聚合物和

[0199] d. 任选的一种或多种活性化合物和 / 或辅助物质。

[0200] 2. 根据实施方案 1 的冻干组合物,其每 1mm 冻干组合物层厚度具有 ≥ 0.02 的光密度(optical density)。

[0201] 3. 根据实施方案 1 或 2 的冻干组合物,其在水中的 1%重量浓度的溶液或悬浮液在 20°C 具有 3.0 至 6.5 的 pH。

[0202] 4. 根据实施方案 1 至 3 之一的冻干组合物,其具有平面形式,特别优选片、覆盖物或面膜形式。

[0203] 5. 根据实施方案 1 至 4 之一的冻干组合物,具有 0.5 至 20mm 的厚度。

[0204] 6. 根据实施方案 1 至 5 之一的冻干组合物,其不是化学交联的。

[0205] 7. 根据实施方案 1 至 6 之一的冻干组合物,其不含纺织纤维成分。

[0206] 8. 根据实施方案 1 至 7 之一的冻干组合物,其不具有另外的载体层。

[0207] 9. 冻干组合物的制备方法,包含步骤

[0208] a. 制备至少一种天然聚合物的含水悬浮液或溶液,

[0209] b. 任选混合入至少一种另外的聚合物,其不同于步骤 a) 或 e) 使用的聚合物,

[0210] c. 任选混合入一种或多种活性化合物和 / 或辅助物质,

[0211] d. 调节含水悬浮液或溶液的 pH 至 pH 为 pH3.0 至 pH6.5,

[0212] e. 制备基于聚丙烯酸及其盐的聚合物的含水悬浮液或溶液,以及用碱调节溶液的 pH 至 pH 为 pH3.0 至 pH6.5,

[0213] f 组合 a)-d) 下和 e) 下制备的悬浮液或溶液以及视情况调节 pH 至 pH3.0 至 6.5,

[0214] g. 倾倒或铺展混合物到合适的模具中或合适的表面上,

[0215] h. 冷冻混合物和

[0216] i. 冷冻干燥混合物以形成冻干的组合物。

[0217] 10. 根据实施方案 9 的方法,其中在步骤 d)、e) 和 f) 中, pH 被调节至 pH4.5 至 5.5。

[0218] 11. 根据实施方案 9 至 10 之一的方法,其中 pH 的调节是通过添加无机碱,优选氢氧化钾溶液来实现。

[0219] 12. 根据实施方案 9 至 11 之一的方法,其中在步骤 i) 后,冻干组合物通过切割变成想要的形式,优选片、覆盖物或面膜形式。

[0220] 13. 根据实施方案 12 的方法,其中切割的组合物具有 0.5 至 20mm 的厚度。

- [0221] 14. 可通过根据实施方案 9 至 13 之一的方法获得的冻干组合物。
- [0222] 15. 根据实施方案 1 至 8 之一或 14 的冻干组合物,其中基于聚丙烯酸及其盐的至少一种聚合物选自卡波姆。
- [0223] 16. 根据实施方案 1 至 8 或 14 至 15 之一的冻干组合物,其中至少一种天然聚合物选自多糖、聚氨基糖和 / 或葡糖胺聚糖 (glucosaminoglycans)。
- [0224] 17. 根据实施方案 1 至 8 或 14 至 16 之一的冻干组合物,其中至少一种天然聚合物选自阴离子水胶体。
- [0225] 18. 根据实施方案 16 或 17 的冻干组合物,其中至少一种天然聚合物选自藻酸盐,优选选自藻酸钠。
- [0226] 19. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 18 之一的冻干组合物,其中至少一种另外的天然聚合物选自角叉菜聚糖及其衍生物、透明质酸及其衍生物和 / 或胶原及其衍生物。
- [0227] 20. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 19 之一的冻干组合物,其中至少一种天然聚合物选自藻酸盐,优选选自藻酸钠,以及另外的天然聚合物选自透明质酸及其衍生物。
- [0228] 21. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 20 之一的冻干组合物,其中至少一种天然聚合物选自藻酸盐,优选选自藻酸钠,以及另外的天然聚合物选自透明质酸及其衍生物,和其中其包含至少一种另外的选自角叉菜的聚合物。
- [0229] 22. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 21 之一的冻干组合物,其中其包含至少一种另外的聚合物,优选选自改性纤维素,优选羧甲基纤维素,特别优选羧甲基纤维素钠。
- [0230] 23. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 22 之一的冻干组合物,其中其包含至少一种选自化妆活性化合物的活性化合物,例如优选抗坏血酸或其衍生物,优选抗坏血酸葡糖苷或抗坏血酸磷酸酯镁。
- [0231] 24. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 22 之一的冻干组合物,其中其包含至少一种来自治疗活性化合物的活性化合物,例如优选用于皮肤疾病的治疗和 / 或创伤处理的那些。
- [0232] 25. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 24 之一的冻干组合物,其中其包含至少一种来自化妆油的辅助物质,优选甘油三酯,特别优选辛酸 / 己酸甘油三酯和 / 或角鲨烷和 / 或霍霍巴油。
- [0233] 26. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 25 之一的冻干组合物,其中其包含至少一种来自填料的辅助物质,特别优选甘露糖醇。
- [0234] 27. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 26 之一的冻干组合物,当提供亲水液体时,其能被再水合,以形成均匀的、精细分散的凝胶,其基本上没有尺寸 > 5mm 的宏观颗粒或纤维成分。
- [0235] 28. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 27 之一的冻干组合物,其具有水吸取能力,以质量溶胀度来表示为 20 至 100。
- [0236] 29. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 28 之一的冻干组合物,当将 96.5g 的水添加到 3.5g 的冻干组合物中时,在 15-25℃ 的温度以及 4.8-5.2 的 pH,其形成粘度为 10-75mPas 的均匀的、精细分散的凝胶。
- [0237] 30. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物作为化妆试剂的用途。
- [0238] 31. 根据实施方案 30 的用途,作为化妆覆盖物,例如化妆面膜。
- [0239] 32. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物作为药物试剂的用途。

- [0240] 33. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物作为创伤覆盖物的用途。
- [0241] 34. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物用于制备用于创伤处理的药物试剂的用途。
- [0242] 35. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物用于制备用于治疗慢性创伤的药物试剂的用途,例如下肢溃疡、褥疮。
- [0243] 36. 根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物,用于作为创伤覆盖物。
- [0244] 37. 根据实施方案 30 至 35 之一的用途,其中冻干组合物被施用于待被治疗的身体部分,在那里被水或一种或多种活性化合物和 / 或任选的辅助物质的水溶液润湿,并且被完全分解 (disintegrated) 和通过机械作用和 / 或按摩来分布。
- [0245] 38. 根据实施方案 33 至 36 之一的用途,其中冻干组合物以干燥状态施用于待被治疗的身体部分或待被治疗的创伤,在那里其由存在的体液再水合,并且在进一步的治疗过程中被完全吸收或被创伤流体或其它创伤处理液体洗掉。
- [0246] 39. 部件套组组合,其以组合的空间设置包含至少一种根据实施方案 1 至 8 和 14 至 29 之一的冻干组合物和至少一种水溶液,该水溶液包含一种或多种活性化合物和 / 或任选地一种或多种辅助物质。
- [0247] 40. 根据实施方案 39 的部件套组组合作为化妆试剂的用途。
- [0248] 41. 根据实施方案 39 的部件套组组合作为治疗试剂的用途。
- [0249] 42. 根据前述实施方案之一的用途,其由最终的使用者直接实施。

具体实施方式

[0250] 本发明通过下面的实施例做更详细的说明。

[0251] 实施例

[0252] 实施例 1

[0253] 10.5g 羧甲基纤维素钠 (CMC)

[0254] 10.5g 藻酸钠 (sodium alginate)

[0255] 7.5g 卡波姆

[0256] 1,500ml RO 水

[0257] a) 卡波姆预混物的制备

[0258] 根据生产商说明,将 7.5g 的卡波姆溶解在 750ml 的 RO 水中。

[0259] b) 藻酸盐 /CMC 预混物的制备

[0260] 将 10.5g 的羧甲基纤维素和 10.5g 的藻酸钠在搅拌下均匀溶解在 750ml 的 RO 水中,直到看不见进一步的未溶解的藻酸盐 /CMC 颗粒。

[0261] c) 整个配料的制备

[0262] 来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的藻酸盐 /CMC 预混物通过搅拌组合,直到形成均匀的混合物。用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0-5.5。

[0263] d) 冷冻

[0264] 在 c) 中制备的藻酸盐 /CMC/ 卡波姆配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0265] e) 冷冻干燥

[0266] 在 d) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0267] f) 分割和组装

[0268] 冻干的组合物被切割成层厚度为 0.5mm 的薄层。所述层是光学致密的以及材料可在小于 10 秒被完全润湿。

[0269] 实施例 2

[0270] 7.5g 羧甲基纤维素钠 (CMC)

[0271] 4.5g 角叉菜聚糖

[0272] 4.5g 卡波姆

[0273] 4.5g 鱼胶原水解产物 (fish collagen hydrolysate)

[0274] 4.5g 透明质酸

[0275] 3.0g 藻酸钠

[0276] 7.5g 藻酸钙

[0277] 15.0g 甘露糖醇

[0278] 1,500ml RO 水

[0279] a) 卡波姆预混物的制备

[0280] 根据生产商说明,将 4.5g 的卡波姆溶解在 500ml 的 RO 水中。

[0281] b) 藻酸盐 /CMC/ 透明质酸 / 甘露糖醇 / 鱼胶原水解产物预混物的制备

[0282] 将剩余物质溶解在 1,000ml 的热的 RO 水中,直到不再发现不溶解物质。溶液然后被允许冷却到室温。

[0283] c) 整个配料的制备

[0284] 将来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的预混物通过搅拌组合,直到形成均匀的混合物。用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0-5.5。

[0285] d) 冷冻

[0286] 在 c) 中制备的配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0287] e) 冷冻干燥

[0288] 在 d) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0289] f) 分割和组装

[0290] 冻干的组合物被切割成层厚度为 1.5mm 的薄层。所述层为光学致密的 (optically dense) 以及材料可在小于 10 秒被完全润湿。

[0291] 实施例 3

[0292] 7.5g 藻酸钠

[0293] 4.5g 角叉菜聚糖

[0294] 11.25g 卡波姆

[0295] 1,500ml RO 水

[0296] a) 卡波姆预混物的制备

[0297] 根据生产商说明,将 11.25g 的卡波姆溶解在 750ml 的 RO 水中。

[0298] b) 藻酸盐 / 角叉菜聚糖预混物的制备

[0299] 将 7.5g 的藻酸钠和 4.5g 的角叉菜聚糖在搅拌下均匀溶解在 750ml 的热 RO 水中，直到看不见进一步的不溶解的颗粒。

[0300] c) 整个配料的制备

[0301] 将来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的藻酸盐 / 角叉菜聚糖预混物通过搅拌组合，直到形成均匀的混合物。用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0。

[0302] d) 冷冻

[0303] 在 c) 中制备的藻酸盐 / 角叉菜聚糖 / 卡波姆配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0304] e) 冷冻干燥

[0305] 在 d) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0306] f) 分割和组装

[0307] 冻干的组合物被切割成层厚度为 2.0mm 的薄层。所述层为光学致密的以及材料可在 > 30 秒被完全润湿。

[0308] 实施例 4

[0309] 10.5g 羧甲基纤维素钠 (CMC)

[0310] 10.5g 藻酸钠

[0311] 7.5g 卡波姆

[0312] 1.5g 透明质酸

[0313] 1,500ml RO 水

[0314] a) 卡波姆预混物的制备

[0315] 根据生产商说明，将 7.5g 的卡波姆溶解在 750ml 的 RO 水中。

[0316] b) 藻酸盐 / 透明质酸 / CMC 预混物的制备

[0317] 将 10.5g 的羧甲基纤维素、1.5g 的透明质酸和 10.5g 的藻酸钠在搅拌下均匀溶解在 750ml 的 RO 水中，直到看不见进一步的未溶解的藻酸盐 / 透明质酸 / CMC 颗粒。

[0318] c) 整个配料的制备

[0319] 将来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的藻酸盐 / 透明质酸 / CMC 预混物通过搅拌组合，直到形成均匀的混合物。用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0-5.5。

[0320] d) 冷冻

[0321] 在 c) 中制备的藻酸盐 / 透明质酸 / CMC / 卡波姆配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0322] e) 冷冻干燥

[0323] 在 d) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0324] f) 分割和组装

[0325] 冻干的组合物被切割成层厚度为 0.5mm 的薄层。所述层是光学致密的以及材料可在小于 5 秒被完全润湿。

[0326] 实施例 5

[0327] 3.0g 羧甲基纤维素钠 (CMC)

[0328] 4.5g 角叉菜聚糖

[0329] 4.5g 卡波姆

[0330] 4.5g 鱼胶原水解产物

[0331] 1.5g 透明质酸

[0332] 7.5g 藻酸钠

[0333] 1,500ml RO 水

[0334] a) 卡波姆预混物的制备

[0335] 根据生产商说明,将 4.5g 的卡波姆溶解在 500ml 的 RO 水中。

[0336] b) 藻酸盐 /CMC/ 角叉菜 / 透明质酸 / 鱼胶原水解产物预混物的制备

[0337] 将剩余物质溶解在 1000ml 的热的 RO 水中,直到不再发现不溶解的物质。溶液然后被允许冷却到室温。

[0338] c) 整个配料的制备

[0339] 将来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的预混物通过搅拌组合,直到形成均匀的混合物。用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0-5.5。

[0340] d) 冷冻

[0341] 在 c) 中制备的配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0342] e) 冷冻干燥

[0343] 在 d) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0344] f) 分割和组装

[0345] 冻干的组合物被切割成层厚度为 1.5mm 的薄层。所述层为光学致密的以及材料在小于 1 秒被完全润湿。

[0346] 实施例 6

[0347] 11.25g 藻酸钠

[0348] 4.5g 角叉菜聚糖

[0349] 11.25g 卡波姆

[0350] 1.5g 透明质酸

[0351] 7.5g 羧甲基纤维素钠 (CMC)

[0352] 7.5g 甘露糖醇

[0353] 1,500ml RO 水

[0354] a) 卡波姆预混物的制备

[0355] 根据生产商说明,将 11.25g 的卡波姆溶解在 750ml 的 RO 水中。

[0356] b) 藻酸盐 / 透明质酸 / 角叉菜聚糖 /CMC/ 甘露糖醇预混物的制备

[0357] 将剩余物质溶解在 750ml 的热的 RO 水中,直到不再发现不溶解的颗粒。溶液然后被允许冷却到室温。

[0358] c) 整个配料的制备

[0359] 将来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的藻酸盐 / 透明质酸 / 角叉菜聚糖 / CMC / 甘露糖醇预混物通过搅拌组合,直到形成均匀的混合物。用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0。

[0360] d) 冷冻

[0361] 在 c) 中制备的配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0362] e) 冷冻干燥

[0363] 在 d) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0364] f) 分割和组装

[0365] 冻干的组合物被切割成层厚度为 2.0mm 的薄层。所述层为光学致密的以及材料可在小于 1 秒被完全润湿。

[0366] 实施例 7

[0367] 7.5g 羧甲基纤维素钠 (CMC)

[0368] 4.5g 角叉菜聚糖

[0369] 11.25g 卡波姆

[0370] 1.5g 透明质酸

[0371] 11.25g 藻酸钠

[0372] 7.5g 甘露糖醇

[0373] 1.5g 霍霍巴油

[0374] 0.75g 抗坏血酸磷酸酯镁盐

[0375] 1,500ml RO 水

[0376] a) 卡波姆预混物的制备

[0377] 根据生产商说明,将 11.25g 的卡波姆溶解在 700ml 的 RO 水中。

[0378] b) 藻酸盐 / 透明质酸 / 角叉菜聚糖 / CMC / 甘露糖醇 / 霍霍巴油预混物的制备

[0379] 将剩余物质,除霍霍巴油和抗坏血酸磷酸酯镁盐之外,溶解在 750ml 的热的 RO 水中,直到看不见进一步的不溶解颗粒。溶液然后可被允许冷却到室温。然后混入霍霍巴油。

[0380] c) 抗坏血酸磷酸酯镁盐预混物的制备

[0381] 将 0.75g 的抗坏血酸磷酸酯镁盐溶解在 50ml 的 RO 水中,直到看不见另外的不溶解的颗粒。

[0382] d) 整个配料的制备

[0383] 将来自步骤 a) 的卡波姆预混物与来自步骤 b) 的藻酸盐 / 透明质酸 / 角叉菜聚糖 / CMC / 甘露糖醇 / 霍霍巴油预混物通过搅拌组合,直到形成均匀的混合物。来自步骤 c) 的活性化合物溶液同样通过搅拌均匀混入。然后,用稀氢氧化钾溶液将组合的混合物的 pH 调节到 pH5.0。

[0384] e) 冷冻

[0385] 在 d) 中制备的配料通过在其上吹冷空气或通过应用于在 $< -20^{\circ}\text{C}$ 的温度的冷板被冷冻。

[0386] f) 冷冻干燥

[0387] 在 e) 中制造的冷冻的成形体的冷冻干燥根据现有技术通过通常已知的冷冻干燥方法来实施。

[0388] g) 分割和组装

[0389] 冻干的组合物被切割成层厚度为 2.0mm 的薄层。所述层为光学致密的以及材料可在小于 1 秒被完全润湿。

[0390] 实施例 8

[0391] 借助润湿速度和液体保持能力来研究在本发明情形中的冻干片状组合物中结构形成聚合物和其各种可能的组合的影响。

[0392] 在这方面,研究在以下组合物上进行:仅包含结构形成聚合物卡波姆、藻酸盐、透明质酸或角叉菜中的一种的组合物,具有这些结构形成聚合物的两种的组合的组合物,例如也从现有技术已知,以及根据本发明优选的组合物,其包含三种结构形成聚合物卡波姆、藻酸盐和透明质酸的组合。此外,研究了除这三种聚合物之外另外包含角叉菜的一种进一步优选的组合物。

[0393] 为此,如果可能根据所述制备,润湿速度和液体保持能力用质量溶胀指数 Q_M 和每克组合物保持的液体体积来确定。通过上面在实验条件下描述的方法来实施实验。

[0394] 全部实验都用水和生理盐溶液(0.9%浓度的 NaCl 溶液)来进行。

[0395] 结果总结在下面的表中,注释具有下面的意思:

[0396] * 在高 DM(干物质)在 $< 40^{\circ}\text{C}$ 太过粘稠或胶凝/不可泵送,在低 DM 在冷冻状态不稳定

[0397] ** 对切割机械不稳定;其可以表示基质结构太过开孔(open-pored)并且在切割时破碎,或从开始就没有粘结的可切割基质存在,而仅仅是纤维松散地互相叠置,其在切割时被刀片挤压而未被切割。

[0398] *** 昂贵的

[0399] 润湿速度:

[0400] 具有一种结构形成聚合物的组合物

[0401]

实施例	聚合物	加工性	在水中的润湿速度	在 0.9%浓度的 NaCl 溶液中的润湿速度
	卡波姆	不可制备 * / **)	不可测量	不可测量
	藻酸盐	不可制备 (**)	不可测量	不可测量

	透明质酸	不可制备 (** / ***)	不可测量	不可测量
	角叉菜聚糖	不可制备 (* / **)	不可测量	不可测量

[0402] 具有两种结构形成聚合物的组合物

[0403]

实施例	聚合物	加工性	在水中的润湿速度	在 0.9%浓度的 NaCl 溶液中的润湿速度
现有技术	卡波姆 + 藻酸盐	差 (**)	碎裂成小片	碎裂成小片
现有技术	卡波姆 + 透明质酸	不可制备 (* / ** / ***)	不可测量	不可测量
	卡波姆 + 角叉菜聚糖	不可制备 (*)	不可测量	不可测量
	藻酸盐 + 透明质酸	不可制备 (**)	不可测量	不可测量
	藻酸盐 + 角叉菜聚糖	不可制备 (**)	不可测量	不可测量
	透明质酸 + 角叉菜聚糖	不可制备 (* / ***)	不可测量	不可测量

[0404] 具有至少三种结构形成聚合物的组合物

[0405]

实施例	聚合物	加工性	在水中的润湿速度	在 0.9%浓度的 NaCl 溶液中的润湿速度
4	卡波姆 + 藻酸盐 + 透明质酸	好	< 5 秒	< 5 秒
3	卡波姆 + 藻酸盐 + 角叉菜聚糖	好	> 30 秒	> 30 秒
	卡波姆 + 透明质酸 + 角叉菜聚糖	好	> 10 秒	> 10 秒

	藻酸盐 + 透明质酸 + 角叉菜聚糖	好	> 60 秒	> 60 秒
5, 6, 7	卡波姆 + 藻酸盐 + 透明质酸 + 角叉菜聚糖	好	≤ 1 秒	≤ 1 秒

[0406] 液体吸取 / 保持能力：

[0407] 液体吸取或保持能力实验使用包含至少三种结构形成聚合物的组合物来实施，其结果如下所示：

[0408]

实施 例	聚合物	Ø 水 ml/g	Ø 0.9%浓度的 NaCl 溶液 ml/g	Ø Q _M 在水中	Ø Q _M 在 0.9%浓度的 NaCl 溶液中	Ø ΔQ _M
4	卡波姆+藻酸盐 +透明质酸	35	33	36	34	2
3	卡波姆+藻酸盐 +角叉菜聚糖	48	30	49	31	18
	卡波姆+透明质 酸+角叉菜聚糖	61	28	62	29	33
	藻酸盐+透明质 酸+角叉菜聚糖	23	19	24	20	4
5, 6, 7	卡波姆+藻酸盐 +透明质酸+角 叉菜聚糖	35	28	36	29	7

[0409] 发现，在各种基质的制备期间，仅包含一种聚合物的组合物或者不能以液体 / 粘性状态被加工，或者对于制备切割的片或垫不能在冻干状态显示足够的机械稳定性。

[0410] 从具有两种聚合物组合的组合物发现了相似的制备过程中的问题。在这里确实能获得具有卡波姆 / 藻酸盐组合的片状组合物，但这些同样在施用或与液体相接触时显示明确地差机械稳定性，因为它们碎裂成小片。

[0411] 只有从具有至少三种结构形成聚合物的组合的组合物才获得机械稳定的、片状的材料。

[0412] 关于这些材料的润湿和液体保持性质发现了明显的区别。

[0413] 排外地，包含卡波姆、藻酸盐和透明质酸的组合的组合物具有足够高的润湿速度。对于其它可能的组合，现在确实能够获得机械稳定的组合物，但这些显示了明确不利的从

> 10 至 > 60 秒的润湿速度,以及因此非常差的液体吸取性质。

[0414] 此外,发现具有卡波姆、藻酸盐和透明质酸的组合物的明确地很好的润湿和液体吸取性质,能通过加入角叉菜被进一步改善。

[0415] 在这方面,然而,实验还显示使用的藻酸盐的性质对润湿性能具有影响。实施例 2,其中卡波姆和透明质酸与藻酸钠和藻酸钙组合,与实施例 5,其中显示了只具有藻酸钠的可对比的组合物,说明了这一影响。已知 Ca 离子具有藻酸盐交联性质,其在组合物的润湿或溶解中以不利的方式反映出来。因此,根据实施例 2 的组合物具有比根据实施例 5 的那些更高的润湿速度 (< 10 秒),实施例 5 的那些不含藻酸钙且具有 < 1 秒的润湿速度。

[0416] 因此,由此显现出,只有包含卡波姆、藻酸盐,特别优选是藻酸钠,以及透明质酸的组合的组合物才实现根据本发明的润湿速度,优选 < 10 秒,更优选 < 5 秒,还更优选 < 1 秒。

[0417] 此外,结果显示包含卡波姆、藻酸盐和透明质酸组合的组合物具有更好的生理流体储存能力。特别地,在这方面,发现具有卡波姆、藻酸盐和透明质酸的组合物的液体保持能力始终如一的好,并且可在纯水的储存与生理流体的储存的比较中保持稳定,其尤其从质量溶胀指数的比较中质量溶胀指数显著更低的降低 (ΔQ_M) 来看是明显的。类似稳定的液体保持能力仅由藻酸盐、透明质酸和角叉菜的组合物 (没有卡波姆) 显示出来,这样的组合物除了显示极差的润湿速度之外还显示最差的绝对液体保持能力。

[0418] 总结而言,可以说在研究的聚合物组合中,只有包含卡波姆、藻酸盐和透明质酸组合的组合物具有本发明所希望的以下的组合:很好的液体吸取和 < 10 秒的润湿速度和高液体保持能力,其在包含电解质的液体中也是稳定的。