



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ **CH 684520 A5**

⑤① Int. Cl.⁵: **A 61 K 31/385**

// (A 61 K 31/385, 31:22)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳① Gesuchsnummer:	88/93	⑦③ Inhaber:	Nihon Nohyaku Co., Ltd, Chuo-ku/Tokyo (JP)
⑳② Anmeldungsdatum:	13.01.1993	⑦② Erfinder:	Niwano, Yoshimi, Osakasayama-shi (JP) Koga, Hiroyasu, Kawachinagano-shi (JP) Hayashi, Masahiro, Sakai-shi (JP) Kanai, Kazuo, Sakai-shi (JP)
⑳③ Priorität(en):	17.01.1992 JP 4-27143	⑦④ Vertreter:	Ammann Patentanwälte AG Bern, Bern
⑳④ Patent erteilt:	14.10.1994		
⑳⑤ Patentschrift veröffentlicht:	14.10.1994		

⑤④ **Zusammensetzung zur Beschleunigung der Heilung von Wunden.**

⑤⑦ **Medikamente zur Beschleunigung der Wundheilung** enthalten Diisopropyl-1,3-dithiol-2-ylidenmalonat als Wirkstoff und bewirken eine Beschleunigung bei der Wundheilung. Die Beschleunigungsmittel sind zur örtlichen Anwendung geeignet.



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Zusammensetzung zur Beschleunigung der Heilung von Wunden zur äusserlichen Anwendung, welche Diisopropyl-1,3-dithiol-2-ylidenmalonat (nachstehend abgekürzt als Malotilat bezeichnet), als wirksamen Bestandteil enthält.

Wunden sind Beschädigungen des Gewebes der Hautoberfläche, verursacht durch chirurgische Eingriffe, weiterhin Wunden im Magen-Darm-Trakt, Magengeschwüre, Verbrennungen durch Hitze, UV-Strahlen oder Chemikalien, Abschürfungen, Abtragungen, Amputationen, durch Druck verursachte Wunden wie das sogenannte «Wundliegen» oder Decubitus, Erosionen usw. sowie Infektionen. Besonders Patienten, die operiert werden sollen, haben einen körperlichen Allgemeinzustand, der in den meisten Fällen sehr geschwächt ist. Es ist daher erwünscht, die Heilung sicher und direkt zu beschleunigen, ohne dass man sich lediglich auf das natürliche Verheilen der Wunden verlässt. Was nun das Wundliegen betrifft, so leidet nicht nur der Patient selbst Schmerzen, sondern es entstehen ausserdem noch hohe Kosten zur Heilung solcher Wunden. Dies stellt ein schwerwiegendes soziales Problem dar, da der Anteil alter Menschen zunimmt. Das Heilen dieser Wunden hängt allgemein von der Bildung neuen Bindegewebes und Epithelialgewebes über ein Zellwachstum ab, und Medikamente, die den Verlauf der Zelldifferenzierung stimulieren oder fördern bzw. das beim Fortschreiten der Wundheilung damit verbundene Zellwachstum, werden als sehr wirksam zur Behandlung angesehen.

Als Wirkstoffe, die eine Wirkung auf die Förderung der Wundheilung zeigen, kennt man bereits den Extrakt der Aloe, Antibiotika, entzündungshemmende Mittel, Kallikrein, Adenin, Nikotinsäure, Allantoin, Vitamin A, Zink, c-AMP-Derivate (Japanische Patentanmeldung KOKAI Nr. 107 935/1988), exogene DNA (Japanische Patentanmeldung KOKAI Nr. 505 888/1988) usw. Der wichtigste Trend war die Verbesserung pharmazeutischer Präparate, die die Absorbierung dieser Medikamente als Wirkstoff fördern. Da in letzter Zeit verschiedene Fortschritte auf dem Gebiet der Dermatohistologie verzeichnet werden konnten, wurden Versuche gemacht, den Epithelial-Wachstumsfaktor (b-EGF) zur postoperativen Wundheilung einzusetzen (Japanische Patentanmeldung KOKAI Nr. 106 823/1991).

Nur manche Chemikalien wirken auf die Verwundungen selbst bei einer oralen Verabreichung, so dass die Wirksamkeit nur unter Schwierigkeiten zustande kommt. Zusätzlich vermutet man, dass Nebenwirkungen verursacht werden könnten. Demgemäss ist es erwünscht, Medikamente zur Behandlung einzusetzen, die unmittelbar auf die Haut als örtliches Medikament einwirken, um Wunden zu heilen. Es sind jedoch nur wenige Medikamente zur Wundheilung und örtlicher Anwendung bekannt, und es ist daher schwierig, Wunden der Haut zu heilen.

Es ist bekannt, dass das erfindungsgemässe Malotilat die Wundheilung beschleunigen kann, wenn es oral gegeben wird [Journal of Showa Medical Association, Bd. 42, Nr. 3, 293-300 (1982)]. Die Wirksamkeit gleicht jedoch derjenigen des handelsüblichen Solcoseryls nur in einer tausendfachen Dosierung bezüglich Solcoseryl, und dies bedeutet, dass die Wirksamkeit von einer praktikablen Dosierung weit entfernt ist. Wenn man dies in Betracht zieht, konnte man nicht vermuten, dass die Verbindung zur äusserlichen Anwendung geeignet sein könnte. In der gegenwärtigen Lage haben die Erfinder Untersuchungen an verschiedenen Medikamenten bei äusserlicher Anwendung bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Heilung von Wunden ausgeführt. Es wurde gefunden, dass Malotilat bezüglich Wundheilung dem handelsüblichen Solcoseryl gleichkommt oder überlegen ist, wenn es äusserlich angewendet wird, und zwar schon in einer Dosierung, die 3/50 bis 1/5 derjenigen des Solcoseryls entspricht, und diese Wirksamkeit konnte unter Berücksichtigung des geringen Effektes bei oraler Verabreichung keineswegs erwartet werden.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich demgemäss auf eine Zusammensetzung zur Beschleunigung der Heilung von Wunden, welche Malotilat als Wirkstoff enthält.

Zur Formulierung des Malotilats zwecks einer äusserlichen Anwendung wird die erfindungsgemässe Zubereitung zur Beschleunigung der Heilung von Wunden in verschiedene Formen gebracht, die zur örtlichen Anwendung geeignet sind, beispielsweise Elixiere, Emulsionen, Salben, Cremen, Einreibungsmittel, Pflaster usw. Die Menge der erfindungsgemässen Verbindung, die in einer Zubereitung anwesend ist, kann mit Vorteil zwischen 0,01 und 50%, vorzugsweise 0,05-10%, insbesondere 0,1 bis 3% der Zubereitungsgrundlage gewählt werden. Die das Verheilen der Wunden beschleunigende Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann weiterhin ein sterilisierendes Mittel, ein entzündungshemmendes Mittel, andere die Heilung beschleunigende Stoffe usw., sofern nötig, enthalten.

Die vorliegende Erfindung soll nun unter Bezugnahme auf Beispiele weiter erläutert werden, ist auf diese jedoch nicht eingeschränkt, und in den Beispielen beziehen sich Teile auf das Gewicht, wenn nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1

Malotilat	0,1-3,0 Teile
Polyäthylen glycol 400	48,5-49,95 Teile
Polyäthylen glycol 400	48,5-49,95 Teile

Die obigen Bestandteile wurden vermischt und unter Erwärmen verschmolzen, und die Lösung wurde abgekühlt, wobei eine Salbe erhalten wurde.

Beispiel 2

5	Malotilat	0,1–3,0 Teile
	Steryalkohol	5,0 Teile
	Cetanol	5,0 Teile
10	Triglycerid einer Fettsäure mittlerer Länge	10,0 Teile
	Isopropyl myristat	5,0 Teile
	Polysorbat 60	4,0 Teile
15	Sorbit monostegat	1,0 Teile
	Methyl-p-oxybenzoat	0,14 Teile
	Propyl-p-oxybenzoat	0,06 Teile
	Dibutylhydroxytoluol	0,02 Teile
20	Gereinigtes Wasser	Rest

Die obengenannten Bestandteile wurden auf übliche Weise behandelt.

25 Untersuchungsbeispiel 1

Ratten wurden am Rücken festgehalten und es wurden zwei kreisförmige Wunden mit einem Durchmesser von 1 cm bei jedem Tier durch Ausschneiden der Rückenhaut von der Epidermis bis zum Subcutangewebe erzeugt. Einen Tag nach Erzeugung der Wunden wurde eine Salbe mit der erfindungsgemässen Verbindung (enthaltend 0,1, 0,3 und 1,0%), auf die Wunden in einer Dosierung von 60 mg/Stelle/Tag aufgetragen. Zum Vergleich wurde eine handelsübliche 5%ige Solcoserylsalbe (Tobishi Co., Ltd.) auf ähnliche Weise aufgetragen. An den Tagen 5, 6 und 7 wurde die Wunde ausgemessen und die Grösse mit einem Bildanalysator (Bildprozessor TVIP-5100, Olympus Optical Co., Ltd.) berechnet. Gleichzeitig wurde die Wunde zur histopathologischen Beobachtung mittels eines Lichtmikroskopes aufgeschnitten.

Tabelle 1

40 Testgruppe	Spezifische Oberfläche der Wunde (%)		
	Tag 5 nach Beginn der Behandlung	Tag 6 nach Beginn der Behandlung	Tag 7 nach Beginn der Behandlung
Unbehandelte Vergleichsgruppe	81	73	57
Vergleich: Salbe ohne Wirkstoff	76	55	31
45 5,0% Solcoseryl	67	40	21
0,1% Malotilat	75	43	23
0,3% Malotilat	65	34	15
50 1,0% Malotilat	62	37	19

Wie aus Tabelle 1 klar hervorgeht, beschleunigte die Malotilat enthaltende Salbe der vorliegenden Erfindung bei jeder Konzentration eine Verminderung der Wundenfläche, und die Wirkung war besser als diejenige einer Solcoserylsalbe, welche als Vergleich benutzt wurde. Auch die histopathologischen Befunde, Angiogenese, Epidermal-Differentiationen und Keratinisierung sowie Bildung von Granulationsgewebe im Corium und seine Organisation wurden gegenüber den Vergleichsgruppen beschleunigt.

Testbeispiel 2

60 Durch Anwendung eines Gemisches von Natriumnitrat und Kaliumnitrat (7:3), erhitzt auf 240°C, während 20 Sekunden auf die Bauchhaut von Ratten wurden Brandwunden des Grades III mit einem Durchmesser von 1,7 cm erzeugt. Auf die Wunde wurde dann eine Makrogolsalbe mit der erfindungsgemässen Verbindung (Konzentration 0,1, 0,3 und 1,0%) in einer Dosis von 240 mg/Stelle/Tag, beginnend mit dem Tag der Verwundung, aufgetragen. Zum Vergleich wurde eine Makrogolsalbe mit 3% des

65

handelsüblichen Dibutyl-cyclo-AMP (DMcAMP) auf ähnliche Weise aufgetragen. Dann wurde die verwundete Stelle zeitlich überwacht, und es wurde die Fläche mit einem Bildanalysator (Bildprozessor TVIP-5100, Olympus Optical Co., Ltd.) berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

5 Tabelle 2

Testgruppe	Spezifische Fläche der Wunde (%)		
	Tag 7 nach Beginn der Behandlung	Tag 10 nach Beginn der Behandlung	Tag 13 nach Beginn der Behandlung
10 Unbehandelte Vergleichsgruppe	114	102	60
Vergleich mit Salbe ohne Wirkstoff	107	95	58
3,0% DBcAMP	96	83	58
15 0,1% Malotilat	92	77	50
0,3% Malotilat	93	77	50
1,0% Malotilat	88	78	50

20 Wie aus Tabelle 2 klar hervorgeht, beschleunigt die erfindungsgemässe Malotilatsalbe ein Zurückgehen der Oberfläche der Wunde bei jeder Konzentration, und die Wirksamkeit war besser als diejenige des DBcAMP, welches als Vergleich eingesetzt wurde.

25 Wie oben beschrieben ist, kann Malotilat, das die Verbindung der vorliegenden Erfindung darstellt, das Verheilen von Wunden in einer niedrigeren Dosierung als in handelsüblichen Vergleichs-Medikamenten beschleunigen und wirkt also als Beschleuniger bei der Verheilung von Wunden.

Patentanspruch

30 Zusammensetzung zur Beschleunigung der Heilung von Wunden, dadurch gekennzeichnet, dass es Diisopropyl-1,3-dithiol-2-ylidenmalonat als Wirkstoff enthält.

35

40

45

50

55

60

65