

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810154537.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 26 日

[11] 公开号 CN 101513415A

[22] 申请日 2008.12.25

[21] 申请号 200810154537.8

[71] 申请人 天津鼎沣盈华进出口贸易有限公司

地址 300074 天津市河西区气象台南路 4 号
(新 46 号)415 室

[72] 发明人 庞 彤 陈 爽

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2,12-
二烯在制备治疗皮肤疾病药物中的应用

[57] 摘要

1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2,12-
二烯在制备治疗皮肤疾病药物中的应用,提供了一种
药物组合物,其特征是含有作为活性成分的 1-
羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2,12-二烯(I)
和一种或几种可药用的辅料。本发明提供的药物组
合物中,所述的可药用的辅料为适用于皮肤或粘膜
给药的所有辅料。

- 1、1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 在制备治疗皮肤疾病药物中的应用。
- 2、一种药物组合物, 其特征是含有作为活性成分的 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 和一种或几种可药用的辅料。
- 3、如权利要求 2 所述的药物组合物, 其特征是所述的药物组合物 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 的含量为 0.01%~2%。
- 4、如权利要求 2 或 3 所述的药物组合物, 其特征是所述的药物组合物优选制备成乳膏剂或凝胶剂。
- 5、如权利要求 2 至 4 中任一所述的药物组合物, 其特征是所述的药物组合物制成乳膏剂时, 所述的可药用的辅料包括但不限于油相成分、乳化剂, 水, 以及作为附加剂的抗氧化剂、防腐剂、pH 缓冲剂、保湿剂中的一种或几种。
- 6、如权利要求 5 所述的药物组合物, 其特征是所述的油相成分包括油相成分中的固体、稠度调节剂、乳化剂中的一种或几种。
- 7、如权利要求 6 所述的药物组合物, 其特征是所述的油相成分中的固体优选高级醇, 用量为 1%~15%。

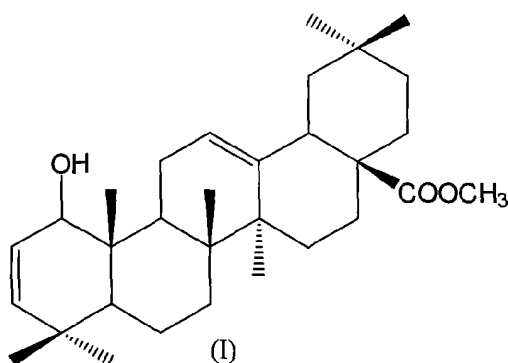
1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯在制备治疗皮肤疾病药物中的应用

技术领域:

本发明设计一种五环三萜类化合物在制备治疗皮肤病药物中的应用。

背景技术:

五环三萜类化合物如齐墩果酸 (Oleanolic acid, OA), 是一种天然产物化学成分, 以游离或结合成苷的形式广泛存在于白花蛇舌草、山楂、丁香、大枣、女贞子、枇杷叶、橡木、夏枯草等植物中自 20 世纪 70 年代该药首次用于治疗肝炎以来, 研究者们不断发现其新的药理作用, 并进行了深入研究使其在临床上得到广泛应用。田丽婷等 (齐墩果酸的药理作用研究概况, 中国中药杂志, 2002.12; 884-885) 公开了齐墩果酸在药理学上的各种用途, 主要有护肝、解肝毒作用, 降糖、降脂作用, 抗病毒作用, 抗过敏、抗炎作用, 以及抗癌, 抗突变作用。中国专利申请 CN200710194191.X 公开了一种对齐墩果酸进行了结构改造的 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I), 并公开了该化合物对二甲苯致小鼠耳肿胀模型有抑制作用, 但在该申请中并未公开化合物 (I) 对二甲苯致小鼠耳肿胀模型的具体治疗效果, 也未公开其在治疗具体疾病时的应用。



发明内容:

在研究中我们惊奇的发现, 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 在治疗人或哺乳动物皮肤疾病时有特别的效果

本发明提供了 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 在制备治疗皮肤疾病药物中的应用。

本发明还提供了一种药物组合物, 其特征是含有作为活性成分的 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 和一种或几种可药用的辅料。

本发明提供的药物组合物中, 所述的可药用的辅料为适用于皮肤或粘膜给药的所有辅料, 优选制成油膏剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂中的一种或几种。特别优选制备成乳膏剂、凝胶剂。

所述药物组合物中 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2, 12-二烯 (I) 的含量为 0.01%~2%, 优选为 0.05%~0.5%。

当所述的药物组合物制成乳膏剂时, 所述的可药用的辅料包括但不限于油相成分、乳化剂, 水, 以及作为附加剂的抗氧化剂、防腐剂、pH 缓冲剂、保湿剂中的一种或几种。

所述的水优选蒸馏水

所述的抗氧化剂的优选乙二胺四乙酸（EDTA）和/或其碱金属盐、抗坏血酸、 α -生育酚和 2, 6-二叔丁基对甲酚（BHT）、焦亚硫酸钠，优选乙二胺四乙酸（EDTA）和/或其碱金属盐和/或 α -生育酚，所述的抗氧化剂的用量优选为 0.05%~0.3%。

所述的抗菌防腐剂可以包括但不限于苯甲酸、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯（尼泊金），包括尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯中的一种或几种，所述的抗菌防腐剂用量优选为 0.01~0.2%。

所述的 pH 缓冲剂可以包括磷酸/磷酸盐缓冲剂、醋酸/醋酸盐缓冲剂、柠檬酸/柠檬酸盐缓冲剂、硼酸/硼酸盐缓冲剂，优选 pH=4~7 的磷酸/磷酸盐或柠檬酸/柠檬酸盐缓冲剂。

所述的保湿剂包括但不限于丙三醇、丙二醇、山梨醇。

所述的保湿剂用量优选 4%~10%。

所述的油相成分包括油相成分中的固体、稠度调节剂、乳化剂中的一种或几种。

所述油相成分中的固体包括但不限于硬脂酸、石蜡、蜂蜡、高级醇的一种或几种，所述的高级醇为 16~22 个碳原子的一元醇，优选高级醇，所述油相成分用量为 1%~15%。

所述的稠度调节剂包括但不限于凡士林、液体石蜡、植物油中的一种或几种，优选凡士林和/或液状石蜡，所述的稠度调节剂的用量为 5%~20%。

所述的乳化剂，包括但不限于皂类乳化剂、聚氧乙烯醚的衍生物，优选作为皂类乳化剂的单硬脂酸甘油酯和/或作为聚氧乙醚类乳化剂的平平加 A-20，所述乳化剂的总用量为 1~18%，优选皂类乳化剂用量为 0.5%~10%，聚氧乙醚类乳化剂用量为 0.5%~8%。

所述的高级醇在乳膏中也同时起到表面活性剂的作用。本发明所述的百分比均为相对药物组合物的重量百分比。

所述油相成分的组成不仅限于本发明技术方案所述，还包括任何可以用于制备乳膏剂基质的油相成分组成，所述的基质的组成可以参考《药剂学》（第五版，崔福德，2003 年出版）中所公开的方案。

所述乳膏剂可以采用以下方法配制：

油相的配制

取处方量的作为油相成分加热至熔化（60℃~90℃），将溶于丙二醇的 1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2，12-二烯（I）所述的抗菌防腐剂（必要时可用适量有机溶剂溶解，边加入边搅拌至均匀即得。

乳膏的配制

将蒸馏水加热到 60~90℃，将加热到同样温度的保湿剂加入到水中，混匀，再将加热到 60~90℃的油相成分加入到水质中，边加入边搅拌均匀至冷凝即得。

当所述的药物组合物制成凝胶剂时，所述的可药用的辅料包括但不限于卡波姆、纤维素衍生物、保湿剂、溶剂、防腐剂、表面活性剂、pH 调节剂中的一种或几种，以及余量的水。

所述卡波姆选自卡波姆 934，卡波姆 940，卡波姆 941 中的一种，所述卡波姆用量为药物组合物的 0.2%~2%，优选 0.5%~1.5%。

所述纤维素衍生物包括但不限于羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素中的一种或几种，所述纤维素衍生物的用量为药物组合物的0.2%~2%，优选0.5%~1.5%

所述溶剂选自水和/或有机溶剂，所述有机溶剂优选乙醇、丙二醇、DMF、DMSO中的一种或几种。以能将处方量的卡波姆或纤维素衍生物溶解的最小量为准。

所述的保湿剂包括但不限于丙三醇、丙二醇、山梨醇。用量为4%~10%

所述防腐剂与乳膏剂中防腐剂可选的种类与浓度范围相同。

所述凝胶剂可以采用以下方法配制：

取处方量的1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2，12-二烯（I）溶于有机溶剂，加热溶解，再加入处方量的纤维素衍生物或卡波姆类或，搅拌，匀化。

与现有技术相比，本发明提供了以1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2，12-二烯（I）为活性成分的皮肤药物组合物的技术方案，并通过药理实验确定了含有化合物（I）的组合物在治疗皮肤炎症时的可用的化合物（I）的浓度，从而提供了一种具有良好的治疗效果治疗皮肤炎症的抗炎药物组合物。并且提供了化合物（I）在制备治疗皮肤疾病药物中的应用。此外，由于化合物（I）并非皮质激素，在实现抗炎的同时，没有常见的皮质激素制剂的副作用，如局部毛细血管扩张。皮肤变薄以及通过透皮吸收引起的全身性副作用。

具体实施方式：

实施例 1

乳膏剂的制备

1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2，12-二烯（I） 5g，溶于丙二醇中。

尼泊金乙酯 1g，

油相成分

十八醇 30g，液状石蜡 30g，白凡士林 30g 平平加 A-20 40g

水相成分

甘油 50g，蒸馏水至 1000g

油相的配制

将处方量的油相成分加热至熔化（60℃~90℃），将溶于丙二醇的1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2，12-二烯（I）所述的抗菌防腐剂（必要时可用适量有机溶剂溶解，边加入边搅拌至均匀即得，

乳膏的配制

将蒸馏水加热到60~90℃，将加热到同样温度的甘油加入到水中，混匀，再将加热到60~90℃的油相成分加入到水质中，边加入边搅拌均匀至冷凝即得。

实施例 2

凝胶剂的制备

1-羟基-齐墩果烷-28-羧酸甲酯-2，12-二烯（I） 5g，溶于乙醇中

卡波普 940 10g 乙醇 50g 甘油 50g 聚山梨酯 80 2g

羟苯乙酯 1g 氢氧化钠 4g 蒸馏水 加至 1000g

将卡波普与聚山梨酯 80 及 300ml 蒸馏水混合,氢氧化钠溶于 100ml 水后加入上液搅匀,再将羟苯乙酯及化合物 (I) 溶于乙醇后逐渐加入搅匀, 即得透明凝胶。

药理实施例 1 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的治疗

耳廓肿胀模型的建立: 在小鼠右耳正反两面用微量进样器各滴加 $10\mu\text{l}$ 二甲苯致炎实验动物分组与给药: 雄性昆明种小鼠 80 只, 体重 24-26g, 每组 10 只, 共分 8 组。致炎后 30min 给药, 于给药后 2 小时脱颈椎处死动物。用直径 9mm 的打孔器将双耳同一部位的耳片取下, 精确称重以左右耳片重量差为肿胀度, 以如下公式计算肿胀抑制率: 肿胀抑制率 = $(1 - \text{肿胀度} / \text{对照组 1 肿胀度重量}) \times 100\%$ 。实验组给药分别按照实施例 1、2 的方法, 配制不同化合物 (I) 含量的乳膏或凝胶。

阳性对照组致炎后进给予实施例 1 中乳膏基质, 相对对照组 2 的肿胀抑制率进行 t 检验。

动物分组与给药、与肿胀抑制情况见下表

组别	应用药品	药品 浓度 %	肿胀 度 (mg)	肿胀抑 制率%	P
对照组 1	阳性对照	0	8.4 ± 2.4		
*对照组 2	醋酸地塞米松乳膏	0.05	4.8 ± 1.6	42.9	
试验组 1	实施例 1	0.2	2.9 ± 1.5	65.5	* $P < 0.01$
试验组 2	实施例 1	0.1	3.9 ± 1.6	53.6	* $P < 0.05$
试验组 3	实施例 1	0.05	4.7 ± 1.4	44.0	
试验组 4	实施例 2	0.2	2.7 ± 1.4	67.9	* $P < 0.01$
试验组 5	实施例 2	0.1	3.5 ± 1.7	58.3	* $P < 0.05$
试验组 6	实施例 2	0.05	4.5 ± 1.6	46.4	

从表中数据可以看出, 本发明实施例提供的药物组合物, 在抑制小鼠因对二甲苯致炎而引起的耳肿胀时具有显著的效果, 与现有的 0.05% 醋酸地塞米松乳膏相比, 其抗炎效果基本相当。