



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105142728 B

(45)授权公告日 2020.02.14

(21)申请号 201480016312.X

A61K 36/258(2006.01)

(22)申请日 2014.01.29

A61K 36/718(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105142728 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

61/849,590 2013.01.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/013471 2014.01.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/120700 EN 2014.08.07

(73)专利权人 波利斯·格林施泰恩

地址 美国佐治亚州

(72)发明人 波利斯·格林施泰恩

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51)Int.Cl.

A61K 36/896(2006.01)

A61K 36/886(2006.01)

A61K 38/39(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

(56)对比文件

US 2009/0263500 A1,2009.10.22,

EP 0770394 A2,1997.05.02,

CN 1253812 A,2000.05.24,

US 2011/0052718 A1,2011.03.03,

US 2008/0089946 A1,2008.04.17,

US 2010/0173007 A1,2010.07.08,

Souren Paul等.Inhibition of

inflammations and macrophage activation by ginsenoside-Re isolated from Korean ginseng (Panax ginseng C.A. Meyer).《Food and Chemical Toxicology》.2012,(第50期),第1354-1361页.

张胜等.北美黄连有效成分的提取分离与含量测定.《国外医药 植物药分册》.2002,第17卷(第2期),第62-64页.

于爽等.新鲜药用芦荟外敷在周围静脉化疗中的应用.《中原医刊》.2005,第32卷(第11期),第30页.

Davis R.H.等.Edema is inhibited by aloe vera.《FASEB Journal》.1988,第2卷(第4期),第435页.

审查员 陈峰

权利要求书3页 说明书21页

(54)发明名称

用于治疗表面创伤的组合物和方法

(57)摘要

本发明提供了快速、有效且经济地预防和治理皮肤创伤和局部溃疡的协同性组合物和方法。它包含天然产物的协同性组合,特别是北美黄连提取物、人参属物种提取物和翠绿芦荟提取物的组合,其基本上没有粉色西番莲提取物。所述组合可以以预防或治疗剂量对患者的创伤皮肤和或创伤局部腔施用,并且任选地,可以依靠湿润

敷料投递。本发明进一步提供了可以用于局部应用所述组合的试剂盒。

1. 一种包含有效药物组合的组合物,其中所述组合物包含相对于所述组合物总重量的基于干重:

- a) 0.075至1重量百分比的北美黄连 (*Hydrastis canadensis*) 提取物;
- b) 0.20至1重量百分比的西洋参 (*Panax quinquefolius*) 提取物;和
- c) 0.15至2重量百分比的翠绿芦荟 (*Aloe barbadensis* L.) 提取物,

其中:所述组合物还包含水;所述组合物中的提取物是重建形式;并且所述组合物不含粉色西番莲 (*Passiflora incarnata* L.) 提取物,并且

其中所述药物组合的效力通过减少慢性表面糖尿病性溃疡完全闭合的时间来测量并且能够为慢性表面糖尿病性溃疡提供下列至少一项:

- i) 在5.5周内I期压力性溃疡的完全愈合;
- ii) 3-4周内超出II期压力性溃疡的完全愈合的中途点;
- iii) 在8周内III期压力性溃疡的完全愈合;
- iv) 在3-4周内III期溃疡的60%闭合;和
- v) 在3周内静脉溃疡的60%闭合。

2. 权利要求1的组合物,其中所述组合物进一步包含选自具有1、2、3或4个碳并且携带至少一个羟基基团的低级醇的溶剂。

3. 权利要求1的组合物,其中所述组合物为选自下组的形式:液体、泡沫、喷雾剂、气溶胶、乳剂、凝胶、洗剂、糊剂、和软膏剂。

4. 权利要求3的组合物,其中所述液体是溶液并且所述凝胶是水凝胶。

5. 权利要求3或4的组合物,其中在湿润创伤敷料的湿相中提供所述组合物。

6. 权利要求1的组合物,其包含相对于总量基于干重的选自0.10 至0.50重量百分比的量的北美黄连提取物,选自 0.25至0.50的重量百分比的量的西洋参提取物和选自0.15至2的重量百分比的量的翠绿芦荟提取物。

7. 权利要求1的组合物,其包含相对于总量基于干重的选自 0.10至0.50重量百分比的量的北美黄连提取物,选自0.30至0.40的重量百分比的量的西洋参提取物和选自0.15至2的重量百分比的量的翠绿芦荟提取物。

8. 权利要求1的组合物,其中北美黄连、西洋参和翠绿芦荟的相应提取物分别以1:1:1的质量比提供。

9. 权利要求1的组合物,其中所述组合物进一步包含选自下组的物质:抗微生物物质、氧化剂、和皮肤增强剂。

10. 权利要求9的组合物,其中所述物质选自下组:新霉素及其药学可接受盐、硝化甘油、过氧化氢、胶原、尿囊素、透明质酸和N-乙酰葡糖胺。

11. 权利要求10的组合物,其中所述物质是胶原。

12. 权利要求11的组合物,其中所述胶原选自下组:水解胶原和电纺胶原。

13. 包含有效药物组合的组合物用于制造药物的用途,所述药物对局部创伤治疗性局部使用,其中:

- a) 所述药物的治疗性使用涉及选自下组的哺乳动物:人、其它灵长类、犬、猫、啮齿类、马、牛、鹿科、山羊、猪、绵羊、白鼬、兔、有袋动物和水栖哺乳动物;
- b) 所述有效药物组合包含相对于所述组合物总重量的基于干重:

i) 选自0.075至1重量百分比的量的北美黄连提取物;
ii) 选自0.20至1重量百分比的量的西洋参提取物;和
iii) 选自0.15至2重量百分比的量的翠绿芦荟提取物; 并且
c) 所述组合物还包含水;所述组合物中的提取物是重建形式;并且所述组合物不含粉色西番莲提取物;和

其中所述组合的效力为慢性表面糖尿病性溃疡提供下列至少一项:

- i) 在5.5周内I期压力性溃疡的完全愈合;
- ii) 3-4周内超出II期压力性溃疡的完全愈合的中途点;
- iii) 在8周内III期压力性溃疡的完全愈合;
- iv) 在3-4周内III期溃疡的60%闭合;和
- v) 在3周内静脉溃疡的60%闭合。

14. 权利要求13的用途,其中所述动物是野兔。

15. 权利要求13或14的用途,其中在液体、泡沫、喷雾剂、气溶胶、乳剂、凝胶、洗剂、糊剂、或软膏剂形式的单一配制剂中提供所述组合。

16. 权利要求15的用途,其中所述液体是溶液并且所述凝胶是水凝胶。

17. 权利要求15的用途,其中在湿润创伤敷料的湿相中提供所述组合。

18. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用涉及压疮,其中所述疮存在于非糖尿病患者、I型糖尿病患者或II型糖尿病患者上。

19. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用包括以选自下组的频率将所述组合应用7天或更多的时段:每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天八次、和连续。

20. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用包括使用所述组合治疗一度、二度或三度烧伤或晒伤。

21. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用包括使用所述组合治疗化学烧伤或放射烧伤。

22. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用包括使用所述组合治疗皮肤创伤,该皮肤创伤包括撕裂、擦伤、挫伤、或手术切口。

23. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用涉及选自下组的局部治疗部位:患者脚上的局部压疮;期望针对潜在局部损伤的预防性护理的健康局部组织;和口腔组织。

24. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用涉及作为局部溃疡的创伤,并且其中所述治疗性使用是继续治疗直至在局部治疗部位处观察到下列一种或多种状况的使用:粉红色肉芽;区域性上皮形成;低于7.0的pH;溃疡大小缩小80%;正常的血管化;和正常的色素沉着。

25. 权利要求13或14的用途,其中所述药物的治疗性使用涉及与至少一种其它提取物在时间上交替且在分开的组合物中施用至少一种提取物,且其中所述交替包括1分钟和72小时之间的施用时间差异。

26. 一种用于在患有局部急性或慢性创伤的患者中通过包含有效药物组合的组合物治疗局部状况的试剂盒,其包含下列各项,其中每项没有粉色西番莲提取物:

a) 一种或多种组合物,其中聚集体中的所述组合物包含:

i) 北美黄连提取物;

ii) 西洋参提取物;

iii) 翠绿芦荟提取物;和

iv) 选自下组的配制剂基底:水性溶液、糊剂、乳剂、水凝胶、水凝胶外的凝胶、或软膏剂;和

b) 选自下组的涂药器装置:注射器、装备有喷雾器喷嘴的容器、设计用于粘性材料的涂药器、和吸附性创伤敷料;

其中所述试剂盒以相对于彼此的相应量和相应比例提供植物提取物,当所述植物提取物在药物中组合时,所述相应量和相应比例有效地减少慢性表面糖尿病性溃疡完全闭合的时间;和

其中所述药物包含相对于所述组合物总重量的基于干重:

i) 0.075至1重量百分比的北美黄连提取物;

ii) 0.20至1重量百分比的西洋参提取物;和

iii) 0.15至2重量百分比的翠绿芦荟提取物;

其中:所述药物还包含水;所述药物中的提取物是重建形式;所述药物不含粉色西番莲提取物;并且所述药物能够为慢性表面糖尿病性溃疡提供下列至少一项:

A) 在5.5周内I期压力性溃疡的完全愈合;

B) 3-4周内超出II期压力性溃疡的完全愈合的中途点;

C) 在8周内III期压力性溃疡的完全愈合;

D) 在3-4周内III期溃疡的60%闭合;和

E) 在3周内静脉溃疡的60%闭合。

27. 权利要求26的试剂盒,其中所述聚集体中的组合物包含一种或多种选自下组的补充物质:抗微生物物质、氧化剂和皮肤增强剂。

用于治疗表面创伤的组合物和方法

[0001] 联邦拨款

[0002] 在本发明的开发中没有使用来自联邦资源的资金。

发明领域

[0003] 本发明属于用于愈合局部创伤及预防其形成的组合物和方法。

[0004] 发明背景

[0005] 皮肉伤 (flesh wounds) 被广泛但错误认为是微不足道的。目前,对于75%在其它方面健康的个体,适度的褥疮(即II期)需要8周的细心护理。对于IV期溃疡(sores)(最晚期阶段),38%从不痊愈;剩余部分通常需要至少1年的护理。D.R.Thomas等, J.Am.Med.Dir.Assoc.,6(1):46-49(2005)。压疮(Pressure sores)是常见的:发生率是短期护理中0.4-38%,长期护理中2.2-23.9%,和家庭护理中达29%。NPUAP Board of Directors,“Pressure ulcers in America:prevalence,incidence,and implications for the future,”于An Executive Summary of the NPUAP Monograph,ed.Cuddigan,J.等,(Jul/August 2001)。实际上在死亡时,24%的美国人具有至少一例II期或恶化的压疮。(1989Nat.Funeral Dir.Assoc.(NFDA),K.L.Eckman,Decubitus,1989;2:36-40中引用)。糖尿病患者(其构成7%的群体)处于甚至更大的风险:他们占足截肢的60%,其中85%之前有足溃疡;每年,5%糖尿病患者形成足溃疡,并且1%糖尿病患者需要足截肢。切口和烧伤比局部(topical)溃疡更为急性,但是具有相当的效应。即使表面二度烧伤需要至少2至3周来愈合;三度和四度烧伤要求长得多,并且通常导致毁容、残疾、坏疽、截肢和死亡。

[0006] 虽然表面创伤的浅薄(shallowness)有助于抗生素治疗,但是它不便于修复。此外,美国食品和药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)已经批准了仅几种创伤护理要求的非处方成分(over-the-counter),并且甚至那些经常不能提供可察觉的愈合,即使它们使创伤保持无菌。病因学例示了原因。

[0007] 限于床和轮椅的患者可能具有压疮,通常在踵(heels)、踝(ankles)、髋(hips)、臀部(buttocks)、背、肘、肩、或头后部(back of head)。首先,骨骼压缩表面上的组织;降低的灌注可以引起免疫受损患者中的缺血或坏死。然后,深筋膜和骨骼肌由于运动或重力而滑动;延长的剪力挤压血管。最终,摩擦使皮肤层脱落。来自失禁、排汗或渗出物的湿气也损伤上皮细胞间的粘着,这让皮肤浸软。老龄、营养不良、血管性疾病、和吸烟也具有效应。并发症可能是危险的、疼痛的且治疗昂贵的:自主性反射障碍(autonomic dysreflexia)、膀胱膨胀(bladder distension)、骨髓炎(osteomyelitis)、关节积液(pyarthroses, pyarthrosis)、败血症、淀粉样变性病(amyloidosis)、贫血、尿道瘘、坏疽、和恶性转化。患者不顺从可以导致血清肿、血肿、感染、和裂开(dehiscence)。肾衰竭和淀粉样变性病通常是致命的。Niezgoda,J.A.,S.Mendez-Eastman,Adv.Skin&Wound Care: J.Prevent.Healing,19(1-Supp.):3-15(2006)。Brem,H.,Kirsner,R.S.,and Falanga,V., Am.J.Surgery,188(1Suppl.1):1-8(July 2004)。

[0008] 糖尿病提高该趋势。糖尿病性溃疡(diabetic sore)经常包括足溃疡、压力性溃疡

(pressure ulcer)、鹅口疮、渐进性坏死(necrobiosis)、大疮(bullae)和消化性溃疡,并且如此持久,使得它们列为三种主要的慢性创伤种类之一。糖尿病由于下述原因而增加易感性:不良循环(poor circulation)(受损细胞的氧缺陷);葡萄糖有关的神经病(外周性、自主性、局部和近端(proxima));和受损的免疫系统(感染的高度易损性)。因此,许多糖尿病患者感觉不到来自其创伤的疼痛(即,糖尿病如汉森(Hansen)氏病[麻风]抑制伤害感受)。(参见Snyder,R.J.,Clin.Dermatol.23(4):388-395,2005)。如此,第一次损失经常被忽视,并且在没有注意的情况下重复再次受损。

[0009] 与褥疮性溃疡(decubitus sores)一样,糖尿病性溃疡由于人口统计学大小而成为一种特别高度的优先。根据国立健康研究所(National Institutes of Health),8.3%美国人口诊断出糖尿病,并且另外3.1%患有糖尿病但未确诊。并且每名糖尿病个体具有15%的形成局部溃疡的可能性。参见:Frykberg,R.G.等,“Diabetic foot disorders:a clinical practice guideline,”J Foot and Ankle Surg.,45:S2-66,2006;Palumbo,P.J.,Melton,L.J.,“Peripheral vascular disease and diabetes,”于Diabetes In America,Harris,M.I.and Hamman,R.F.,ed.,NIH,Bethesda,1985,p.1-21;and Reiber,G.E.,Boyko,E.J.,Smith,D.G.,“Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes,”于Diabetes in America,2nd ed,p.409-427,Harris,M.I.,Cowie,C.and Stern,M.P.,ed.,NIH Pub.No.95-1468;1995。

[0010] 压力性溃疡(褥疮)诊断为6个阶段,尽管美国国立压力性溃疡顾问团(U.S.National Pressure Ulcer Advisory Panel,NPUAP)将最后三项组合成阶段4。恢复性溃疡(recovering ulcer)根据其在最初观察时的阶段(例如“愈合阶段II压力性溃疡”)引用。

[0011] 阶段1:未破裂的红色皮肤(unbroken red skin)(深色皮肤个体中为浅蓝色或略带紫色),其在压力下没有变白;可以是疼痛的,有奇特织纹的(oddly textured),或异常热或凉的。

[0012] 阶段2:肿胀的皮肤,起泡的或擦伤的,具有损伤但没有真皮深。

[0013] 阶段3:溃疡穿透皮肤或更深,暴露皮肤深层;不良的血液供应可以使愈合困难。表面下损伤可以大于表面出现。

[0014] 阶段4:溃疡延伸到肌肉。

[0015] 阶段5:肌肉受破坏。

[0016] 阶段6:骨骼是暴露、损伤、且可能是感染的。

[0017] 不能分级:死细胞(或焦痂),并且渗出物隐藏损伤程度。

[0018] 治疗步骤包括:清除受损组织、控制感染、增加饮食蛋白质(以重建组织)、减轻压力、培养医疗护理提供者、和治疗创伤。(Rothrock,J.C.,Alexander's Care of the Patient in Surgery,13th ed.(Mosby,2007))。晚期阶段的干预可以包括皮肤移植、负压(例如部分真空)、和防腐产品(氧化锌、乙醇拭纸),尽管后一种趋于是无效的。

[0019] 由于牵涉超过100种生理因素,治疗糖尿病患者中的创伤是包括各种学科的。完全处理经常是昂贵的,并且可以包括敷料(具有石膏(cast))、抗生素(对于葡萄球菌、链球菌和厌氧菌株)、清创术、人工皮肤、皮肤移植、局部人生长因子、高蛋白质饮食、锻炼、红外光疗法(以扩张血管并促进皮肤生长)和手术动脉血管再造(revascularization)。感染是

腐烂的,并且经常用几克量的氟氯西林 (flucloxacillin)、阿莫西林 (amoxicillin) 和或甲硝唑治疗。实验性治疗包括一氧化氮作为血管舒张药 (容许营养物达到氧缺乏创伤)、光疗法、和高压氧疗 (hyperbaric oxygen therapy)。治疗经常是长期的:例如高压疗法 (hyperbaric therapy) 通常在治疗1年后评估改善。尽管普遍使用,很少有治疗鞋有效治疗或预防糖尿病性足溃疡的证据。(S.Spencer, Cochrane Database Syst Rev:CD002302 (2000))。认为Regranex (一种用于糖尿病的生长因子) 是到目前为止最有希望用于在III期临床试验中的80%患者中出现癌症前治疗糖尿病性溃疡的药物。

[0020] 烧伤护理与压力性溃疡护理一样,包括清创术、创伤敷料、流体复苏 (fluid resuscitation)、抗生素、和皮肤移植。一些抗生素 (例如银磺胺嘧啶) 由于延长愈合时间而是不可取的。生物合成敷料可以加速愈合,但是需要更好的证据。由于皮肤被焦痂 (缺乏血管的潮湿蛋白质性介质) 替换,感染 (尤其是破伤风) 是烧伤的一种常见问题。焦痂加深机会性感染,并且容许其扩散,但血管的缺乏阻碍抗生素分布,并且阻止免疫细胞迁移。焦痂中的中间体还阻止免疫应答。如此,必须经常除去焦痂组织,这可以是疼痛的。不良循环也可能需要烧伤肢体的升高以阻止水肿形成。

[0021] 对于长期治疗,烧伤与其它表面创伤一样,但是在早期治疗中,烧伤具有特殊问题:休克、多器官功能障碍综合征、电解质不平衡和呼吸性窘迫。在缺乏完全流体复苏的情况下由受损肌肉和红细胞释放的肌红蛋白和血红蛋白引起肾的急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis)。烧伤还具有炎性应答,其根据创伤大小是局部或系统的。并且由烧伤组织释放的儿茶酚胺提高心率和外周血管阻力。

[0022] 继续存在的愈合表面创伤的困难以糖尿病性创伤例示。尽管发现其致癌性,药物贝卡普勒明 (Becaplermin) (**Regranex**[®]) 已经是一种主要的结痂剂 (cicatrants) (刺激伤痕组织的药物);在治疗20周时,它为糖尿病性足溃疡提供44%闭合率。(参见Fang RC, Galiano RD., "A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers," *Biologics: Targets & Therapy*, 2008:2 (1) 1-12.)。但是,医学界最多将那种效力视为边缘的且令人不满意的。

[0023] 如对烧伤、褥疮和糖尿病性溃疡显示的,局部创伤仍然是常见的,难以愈合,愈合缓慢,并且在其并发症上危险。如此,对在最小瘢痕形成情况下适度、快速、有效且便宜地预防和治理此类状况的改善创伤护理组合物和方法有迫切、继续存在且长期感觉到的需要。

[0024] 发明概述

[0025] 本发明提供了快速预防和治理皮肤创伤和局部溃疡的协同性组合物和方法。本发明在治疗具有切口、烧伤或压疮的患者中以及在治疗非糖尿病患者和具有I型和或II型糖尿病的患者两者中是有效且经济的。治疗在改善局部循环和重新启动愈合级联的情况中消毒并减轻疼痛。

[0026] 在一个具体的例示性实施方案中,本发明提供了供局部使用的协同性医药组合,其包含北美黄连 (*Hydrastis canadensis*) 提取物、人参属 (*Panax*) 物种提取物和翠绿芦荟 (*Aloe barbadensis* L.) 提取物,其中所述组合存在于基本上没有粉色西番莲 (*Passiflora incarnata* L.) 提取物的组合物中。

[0027] 在另一个例示性的实施方案中,本发明提供了用于治疗有此需要的患者的局部创伤的方法,其中:

[0028] a) 所述创伤存在于选自下组的哺乳动物上:人、其它灵长类、犬、猫、啮齿类、马、牛、鹿科和类似的反刍动物、山羊、猪、绵羊、白鼬(ferret)、兔、野兔(hares)、有袋动物(marsupial)和水栖哺乳动物;和

[0029] b) 用包含北美黄连提取物、人参属物种提取物和翠绿芦荟提取物的协同性医药组合局部治疗创伤,且其中不用粉色西番莲提取物治疗创伤。

[0030] 在又一个例示性的实施方案中,本发明提供了一种用于在患有局部急性或慢性创伤的患者中通过协同性医药组合治疗局部状况的试剂盒,其包含下列各项,其中每项基本上没有粉色西番莲提取物:

[0031] a) 一种或多种组合物,其中聚集体中的所述组合物包含:

[0032] i) 北美黄连提取物;

[0033] ii) 人参属物种提取物;

[0034] iii) 翠绿芦荟提取物;

[0035] iv) 任选地,一种或多种选自下组的补充物质:抗微生物物质、氧化剂和皮肤增强剂;

[0036] v) 选自下组的配制剂基底(formulation base):水性溶液、糊剂、乳剂、水凝胶或其它凝胶、或软膏剂;和

[0037] b) 选自下组的涂药器装置:注射器、装备有喷雾器喷嘴的容器、设计用于粘性材料的涂药器、和吸附性创伤敷料。

[0038] 发明详述

[0039] 本发明和权利要求书通过下述术语描述,提供了所述术语的定义,从而其在本文中的使用可以更好地理解。

[0040] 定义

[0041] 提供下述定义以阐明在本文中如何使用术语。

[0042] 术语“患者”意指自身用药医治或由医疗护理提供者医治(预防性和或治疗性)的有此需要的个体。术语“患者”不限于人患者,并且可以包括其它哺乳动物,诸如非人灵长类、犬、猫、啮齿类、马、牛、鹿科和类似的反刍动物、山羊、猪、绵羊、白鼬、兔、野兔、有袋动物和水栖哺乳动物;而且还可以包括来自其它动物学分类的患者,诸如鸟类(birds)、两栖动物、爬虫动物和鱼。

[0043] 术语“局部(topical)”在就创伤位置或应用医药组合物而言使用时具有其在医药领域中常见且普通的意义。关于施用,术语局部与肠(即在消化道中)和胃肠外(即注射入循环系统中)形成对比。局部应用的例子包括表皮(epicutaneous)、吸入(例如对于创伤粘膜)、滴眼剂、滴耳剂、和到牙齿和或齿龈的表面应用。特别可用本发明的局部组织包括但不限于患者足上的压疮;口腔组织中的创伤;和由于患者以特定的身体位置维持卧床休息而更可能形成褥疮性溃疡的承重皮肤位置。

[0044] 术语“创伤”和“损伤”在使用时是同义的,并且指局部溃疡、局部感染、撕裂(laceration)、擦伤、挫伤、手术切口、和其它局部创伤,并且包括但不限于糖尿病患者中特别常见的类型。术语“表面”具有其在医学治疗领域中的普通意义。术语“表面”在就创伤而言使用时与术语局部同义的。

[0045] 术语“健康”在就表面组织而言使用时指明显无溃疡、创伤或感染的表面组织。

[0046] 术语“糖尿病”和“糖尿病性”具有其在医学领域中的普通且常见的意义。术语“I型”和“II型”在就糖尿病而言使用时具有其在医学领域中用于诊断和治疗糖尿病的正常且常见的意义。就表面糖尿病性溃疡而言，“溃疡”具有其在医学领域中的普通且常见的意义。

[0047] 术语“烧伤”在就创伤类型而言使用时具有其在医学领域中的常见且普通的意义，特别就一度、二度、第三度烧伤、晒伤、化学烧伤和放射烧伤的意义而言。

[0048] 术语“治疗/处理”意指医学处理，并且包括治疗和预防性处理两者（这取决于本文中使用的上下文）。术语“治疗部位”意指患者表面暴露组织中所治疗的特定位置。

[0049] 术语“治疗性”在就治疗创伤而言时指用于愈合所述创伤的处理。根据本发明治疗性处理的创伤的例示性例子包括糖尿病患者及或者褥疮中的溃疡和压力性溃疡。

[0050] 术语“愈合速率”在就创伤而言使用时指愈合所述创伤的速度。术语“改善”在就创伤的愈合速率而言时指更快速且更完全的恢复。

[0051] 术语“协同”、“协同作用”、和“协同性”在就由组合物或医学治疗过程中使用的药草(herb)提取物组合提供的创伤愈合而言使用时意指由该组合提供的创伤愈合速率改善超过在彼此分离使用时由来自组合物的个别提取物提供的创伤愈合速率改善的总和。

[0052] 术语“防范性”和“预防性”在就创伤而言使用时是同义的，并且指预防创伤形成的处理。根据本发明的防范性用途的例示性例子包括预防糖尿病患者中的溃疡和压力性溃疡的形成。

[0053] 术语“局部的(topical)”意指患者的暴露组织和紧紧位于它们下面的组织；就医学治疗而言，该术语还指在此类组织上应用药物组合物。术语“局部的”包括但不限于下述暴露区域，在提及暴露的地方不是相对于衣服而且相对于表面易接近表面附近：皮肤；开放性创伤（诸如切口、擦伤和撕裂中）的暴露表面；口腔表面，诸如在口腔的牙龈、舌、喉咙和颊面上；鼻内部表面，诸如鼻孔内部；眼和眼睑的暴露表面；暴露表面诸如耳道内；和暴露表面，诸如在肛门和生殖器区中。

[0054] 术语“应用”和“处理”在就通过根据本发明的组合物治疗的局部表面而言使用时指用医药处理那些表面，并且包括但不限于处理未破裂的局部组织及处理开放性创伤腔内部。

[0055] 术语“同时”在就提取物或化合物的局部应用而言使用时指指定物质的联合或并发应用。

[0056] 术语“与…在时间上接近”在就第一物质局部应用相对于另一物质局部应用而言使用时指分开的应用，其中第一物质早于或晚于第二物质应用，并且时间差是1周或更小。在具体的实施方案中，时间差选自下组：多达：1分钟、2分钟、5分钟、15分钟、1小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小时、和168小时。在具体的实施方案中，物质在彼此的1分钟至72小时内应用；在其它实施方案中，它们在彼此的2分钟至48小时内应用；在别的实施方案中，它们在彼此的5分钟至24小时内应用；在又一些实施方案中，它们在彼此的15分钟至12小时内应用；在具体的实施方案中，它们在彼此的1至8小时内应用；在一些实施方案中，它们在彼此的3至6小时内应用；在其它实施方案中，它们在彼此的4小时内应用。关于组合物为比另一组合物的应用时间早或晚某个时间量应用的描述指其相对应用间的时间通过。

[0057] 术语“与…在时间上交替”在就两种物质的局部应用而言使用时指彼此时间上接

近但不同时应用,其中时间上分开但接近的应用以循环方式重复,其中每个循环持续几小时、几天或几周的时段。根据本发明,在此循环期间将应用的相对顺序改变一次或多次在术语“与…时间交替”下涵盖的使用范围内。

[0058] 术语“天然产物”具有其在有机和医药化学领域中的常见且普通的意义。

[0059] 如本文中使用的,术语“活性化合物”和“活性成分”是同义的,并且指在医药组合物中提供期望的有效益处的化合物。

[0060] 术语“多个”意指至少两个。

[0061] 术语“提取物”具有其在医药药草组合物的领域中的正常且普通的意义(不管提取的方法如何),并且包括干的和液体的提取物两者。如此,如本文中使用的术语提取物涵盖酞剂、粉末、和芳香成分,并且涵盖通过压榨、吸附、浸渍、蒸馏、和其它手段获得的提取物。术语提取物还涵盖已经构成为模拟天然提取物的组成的人造提取物,并且还涵盖已经重建为模拟有机组合物的天然提取物。术语“干燥提取物”意指已经除去提取液体(诸如水、乙醇或另一种提取液体)的提取物。术语“植物学提取物(botanical extract)”意指自植物衍生的提取物。

[0062] 术语“北美黄连”指白毛茛属(*Hydrastis*)的物种,并且特别包括北美黄连(*H. Canadensis*)及*H. palmatum*(在文献中有时称为白根葵(*Glaucidium palmatum*)),但是不限于此。

[0063] 术语“芦荟(aloe)”指芦荟属的成员物种,并且特别包括物种翠绿芦荟,但是不限于此。

[0064] 术语“人参(ginseng)”指人参属的物种。在一个具体的实施方案中,它指物种西洋参(*P. quinquefolius*),但是不限于此。

[0065] 术语“粉色西番莲”指西番莲科(*Passifloraceae*)的物种,并且包括但不限于蓝色西番莲(*P. coerulea*)和粉色西番莲(*P. incarnate*)。

[0066] 术语“胶原”具有其在医学领域中的常见且普通的意义,并且包括但不限于自牛来源衍生的胶原。如本文中使用的术语胶原不以胶原类型、其分子量、或其在身体中的位置限制。术语“经水解的胶原”意指已经例如通过与水性碱或酸反应水解的胶原,并且可以包括但不限于明胶。术语“电纺胶原”指已经经受电纺(electrospinning)过程的胶原。

[0067] 术语“皮肤增强剂(skin enhancing agent)”意指增强皮肤健康的物质。此类物质种类的一个例示性但非排他的列表包括湿润剂(moisturizer)、保湿剂(humectant)、润肤剂(emollient)、油脂(oils and greases)、和其它滑润剂(lubricant)(以降低或阻止摩擦)。湿润剂有助于愈合或防止干性皮肤;例示性湿润剂是维生素、羟基酸、类视色素(retinoids)、胶原、弹性蛋白、DNA、RNA、卵磷脂、透明质酸钠、钠被动皮肤过敏反应和神经酰胺。保湿剂吸收水分或者增强其它物质的水分保留;保湿剂的例示性例子包括甘油、山梨糖醇、尿素、 α 羟基酸、糖、和乳酸及其盐。作用为保湿剂的其它天然保湿因子(NMF)包括氨基酸、吡咯烷酮羧酸、乳酸盐、尿素、氨、尿酸、葡糖胺、肌酸酐、柠檬酸盐、钠、钾、钙、镁、磷酸盐、氯化物、糖、有机酸、肽等。润肤剂使皮肤柔软或柔滑,或者缓和皮肤或粘膜;许多例示性的润肤剂是乳剂,特别是油包水乳剂,并且包括低扩散值(low-spreading-value)润肤剂(例如如在面霜中的蓖麻油、杏仁油和油酸油酯(oleyl oleate))、中等扩散值润肤剂(例如如防晒霜和油中的辛基十二醇、己基癸醇、油醇、和油酸癸酯)和高扩散值润肤剂(例如如润

肤液和润肤霜中的硬脂酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、豆蔻酸异丙酯、月桂酸己酯(hexyl laureate)、和二辛基环己胺)。油和油脂作用为包藏剂(occlusion agent)以防止水从皮肤中丧失(例如羊毛脂或矿脂)。滑润剂降低或防止表面间的摩擦;润肤剂、油和油脂有时是滑润剂,但是例示性的其它滑润剂包括例如滑石(固体滑润剂)和水凝胶(即亲水性滑润剂)。其它皮肤增强剂的非限制性例子包括尿囊素(其是角质软化剂,增强死亡皮肤细胞的上层的脱落,使皮肤平滑,促进细胞增殖,起镇静作用(soothes),并且与刺激物和或敏化剂复合)、胶原、透明质酸和N-乙酰葡糖胺(其中后三种促进皮肤健康和美容外貌)。

[0068] 术语“组合物”意指物质的组合物,并且任选地可以包含分子化合物、植物提取物、不溶性植物物质、和其它物质组合物。术语“药物组合物”意指在预防或治疗医学状况中使用的组合物。术语“相同组合物”在就相同组合物中的化合物、提取物或其它物质而言使用时指一种组合物中的此类物质的组合。术语“不同组合物”意指就其中含有的一种或多种提取物或其它物质的身份而言不同的组合物。

[0069] 术语“协同性医药组合”意指创伤愈合的集合效应为协同性(即集合效应超过组合的个别组分的创伤愈合效应的总和)的医药物质组合。

[0070] 术语“基本上没有”在就特定物质而言使用时指至多含有痕量那些物质的组合物。

[0071] 术语“质量比”具有其在化学和医药配制剂中的常见且普通的意义。

[0072] 术语“溶剂”具有其在化学和药物组合物中的常见且普通的意义。本发明内涵盖的溶剂的例示性但非限制性类型包括极性非质子溶剂、和基于醇的溶剂、基于酮和醛的溶剂、卤化溶剂、基于烃的溶剂等中的任何药学可接受溶剂。

[0073] 术语“低级醇”意指具有1、2、3或4个碳并且携带至少一个羟基基团的化合物。低级醇的例示性但非限制性例子包括甲醇、乙醇、1,2-乙二醇、正丙醇、异丙醇、1,2-丙二醇、1,2,3-丙三醇、环丙醇、正丁醇、仲丁醇(sec-butanol)、叔丁醇(tert-butanol)、2-甲基-1-丙醇、2-甲基环丙醇、和羟基甲基环丙烷(hydroxymethylcyclopropane)。

[0074] 如本文中使用的,术语“氧化剂”和“氧化性物质”或“氧化性化合物”是同义的,并且具有其在化学中的普通意义。该术语在就本发明而言使用时涵盖但不限于诸如过氧化氢和有机过氧化物、臭氧、硝酸钾、氧化亚氮、一氧化氮、亚硝酸异戊酯、硝化甘油、亚硝酸钠、Tollens试剂、次氯酸钠和其它次卤酸盐(hypohalites)、亚氯酸盐、氯酸盐、高氯酸盐和其它类似的卤素化合物、碘和其它卤素等的化合物。

[0075] 术语“抗微生物物质”意指杀死一类或多类微生物和或抑制一类或多类微生物生长的物质或其组合物,即物质是杀微生物的(microbiocidal)和或抑制微生物的(microbiostatic)。此类物质可以选择性杀死或抑制特定类型的微生物(例如抗真菌而非抗细菌的物质,或者如主要抗细菌的新霉素及其药学可接受盐)或者可以是非选择性的(诸如消毒剂)。受影响的微生物可以是细菌、真菌、原生动物、或其它微生物。

[0076] 术语“液体”、“溶液”、“泡沫”、“喷雾”、“气溶胶”、“乳剂”、“凝胶”、“水凝胶”、“洗剂”、“糊剂”、和“软膏剂”具有其在药物领域中常见且普通的意义。术语“粘性组合物”在本文中就根据本发明的医药制剂而言使用时包括但不限于凝胶、糊剂、软膏剂、和由于高于其凝固点而具有流体或流体样特性,但具有低流动趋势的其它组合物。

[0077] 术语“敷料”意指适合于置于创伤上以对其保护或者投递药物组合物的绷带、布料(cloth)、或其它人造物品。术语“湿润的(wetted)”在就创伤敷料而言使用时指创伤敷料表

面上或创伤敷料内的本发明的液体或液体样组合物。术语“湿相(wet phase)”在就湿润的创伤敷料而言使用时指与例如编织敷料中包含的纤维形成对比敷料的液体或粘性部分；湿相可以包含根据本发明的液体、乳膏、软膏剂、溶液、粘性组合物、或其它液体或液体样组合物。如本文中使用的，术语“吸附性”和“可湿性”是同义的，并且描述创伤敷料，意指敷料能够芯吸(wick)、吸收、吸附或粘附根据本发明的液体组合物。

[0078] 术语“哺乳动物”具有其在生物学中的常见且普通的意义。如本文中使用的，术语哺乳动物包括但不限于人、其它灵长类、犬、猫、啮齿类、马、牛、鹿科和类似的反刍动物、山羊、猪、绵羊、白鼬、兔、野兔、有袋动物和水栖哺乳动物。

[0079] 术语“溃疡大小”具有其在皮肤病学和局部愈合中的常见且普通的意义。特别地，如本文中引用的溃疡大小的缩小指与开始创伤治疗时的溃疡大小(通常为其周长，但在一些情况中为其深度)相比愈合期间的其相对大小。

[0080] 术语“pH”具有其在化学中的常见且普通的意义，并且在具体的实施方案中指来自创伤的流体流出物的pH。

[0081] 术语“肉芽形成”具有其用于局部愈合的常见且普通的医学意义。特别地，如本文中使用的，术语肉芽形成涵盖在愈合创伤中替换纤维蛋白凝块，通常但不必从创伤基底长出并且将其填充的灌注纤维结缔组织的形成。术语“粉红色肉芽形成(pink granulation)”指在创伤愈合中的那个阶段期间增殖的肉芽形成细胞的特征性外观。

[0082] 术语“上皮化(epithelialization)”具有其用于局部愈合的常见且普通的医学意义。特别地，如本文中使用的，术语上皮化涵盖在创伤周围连续形成新的上皮细胞，及其迁移和彼此翻越(rideing over one another)以向创伤中心形成推进片层(advancing sheet)，在所述创伤中心处，它们与来自另一侧的推进上皮细胞相遇，从而覆盖下层的新肉芽形成组织以形成创伤与环境之间的屏障。术语“良好(good)”和“区域性(regional)”在就上皮化而言使用时指创伤愈合期间医学上实质性的上皮化程度的外观。

[0083] 术语“血管化(vascularization)”具有其用于局部愈合的常见且普通的医学意义。特别地，如本文中使用的，术语血管化涵盖由于毛细管形成而产生红斑组织，并且在内皮细胞迁移到创伤区时与成纤维细胞增殖同时发生的新血管化(即血管发生的过程)，所述新血管化对于对新上皮细胞供应氧和营养物是必需的。术语“正常血管化”指在相同组织类型的健康组织的范围内的血管化程度。

[0084] 术语“正常色素沉着”指在患者的天然色素沉着方面与健康的新的未破裂局部组织一致的色素沉着的再现。

[0085] 术语“试剂盒”意指提供医药组合物和应用材料以实现本发明的实施的医用试剂盒。在具体的实施方案中，试剂盒包含至少一种干或湿形式的医药组合物，任选地用于重建，且任选地在彼此分开的组合物中具有不同的医药物质。在又一些实施方案中，试剂盒包含氧化性物质，诸如过氧化氢、硝化甘油、氧化氮、次氯酸钠、或另一种氧化性物质。在别的实施方案中，任选地，试剂盒包含分配器(dispenser)硬件，诸如注射器、瓶、泵、和或用于液体或喷雾的喷嘴、或设计用于粘性材料的涂药器(applicator)。在又一些实施方案中，试剂盒包含用于应用本发明组合物的吸附材料，其中吸附材料是能够吸收本发明的湿医药组合物的拭纸、海绵、或创伤敷料。

[0086] 术语“补充物(supplemental)”在就活性物质而言使用时指提供期望的医药效果

的化合物,其中在治疗组合物或治疗方案中包括所述活性物质是明确涵盖的,但是是任选的。

[0087] 发明理论

[0088] 到现在为止,还没有用于治疗糖尿病患者的局部创伤的特别有效的治疗。在这里,认为历史上的困难源自为了克服困难各自需要同时或时间上接近的处理的几种因素。通过下述理论考虑引导本发明,然而,由于尚未阐明其确切的作用机制,本发明不限于此。

[0089] 1) 感染。高血糖促进危险的真菌感染,例如念珠菌病(candidiasis);细菌和其它病原体在相同条件下也能增殖并破坏组织。脚排汗加剧此趋势。因此,保证防腐剂和或抗生素。

[0090] 2) 不良循环。高血糖使血清更粘滞且循环更慢,这损害对皮下组织的氧递送并且破坏免疫应答。因此,血管舒张和局部免疫应答的刺激是期望的。

[0091] 3) 不良葡萄糖代谢。糖尿病患者中的特征性代谢不平衡特别使局部组织营养不足。那点必须治疗。

[0092] 4) 水肿。认为间质电解质不平衡和高pH造成水肿。间质间隙中积累的流体通过分开表皮与内皮组织而阻碍愈合。还有,普通的局部损伤趋于产生疤痕疙瘩性(keloidal)或伤痕组织。因此,需要矫正高pH和间质电解质不平衡。

[0093] 5) 不适当的再生速率。传统疗法中糖尿病性足溃疡的缓慢愈合速率提示组织再生速率必须增强得超出那些通过创伤清洁和血糖控制可达到的。如此,需要皮肤愈合剂。

[0094] 6) 神经损伤(周围神经病)。在存在伤害感受(nociception)或其它身体不敏感性的情况中,局部组织趋向于不知情且在注意不到的情况下再次受损。因此,最佳的会是包括神经愈合因子及止痛剂以在愈合期间恢复感觉时治疗疼痛。

[0095] 早期的那种病原学分析引导发明人以目标为提供三种医药功能的新方式组合植物学提取物:调控流体和组织的增加(accrual)(分解代谢);控制感染(防腐剂和抗生素);和缓解疼痛(止痛剂)。令人惊讶地,发现了芦荟、人参、北美黄连和粉色西番莲的提取物和任选其它物质的组合在治疗患者的愈合速率上提供显著的协同改善。参见Gorinshteyn,美国专利No.8,591,960。

[0096] 然而,令人惊讶地,现在已经发现了由没有粉色西番莲提取物的芦荟、人参和北美黄连的3因素(3-way)组合提供的愈合效力和疼痛缓解由于上述4-因素组合的。此发现是令人吃惊的,因为引导本发明的理论已经提示了单独的粉色西番莲提供其它三种提取物不提供的三种重要益处:血管舒张;水肿预防(通过调节 H^+ , Na^+ 和 K^+ 阳离子浓度);和疤痕疙瘩(伤痕)形成的降低。比较而言,例如,已知北美黄连提取物具有血管收缩效果。此外,本发明人已经认为粉色西番莲提供互补但重要的止痛效果以及还可能有神经愈合效果。随后,在缺乏粉色西番莲的情况中发现类似或更好的效力不仅是意料不到的,而且需要本发明的机械学理论的重大变更。该发现还使组合物能够以更低的成本制备,这部分是因为可以省略粉色西番莲提取物,并且部分因为以期望的浓度溶解粉色西番莲提取物需要包含相当大量的有机溶剂,而其它提取物是更加亲水的。

[0097] 不限于理论,以下的部分描述了本发明组合物用于在糖尿病患者和具有一般性慢性创伤的患者中的局部愈合的设计。指定的组分之间有一些重叠,因为组合物中的一些组分具有多种效果。

[0098] 分解代谢组分

[0099] 分解代谢组分包含北美黄连提取物,其通过人参和芦荟的提取物辅助。北美黄连提取物是一种免疫刺激剂;并且本文还认为其黄连素(berberine)化合物帮助解决创伤愈合的糖尿病性延迟。芦荟提取物帮助愈合,并且是一种经皮药剂和湿润剂。在这三种提取物中,人参在分解代谢特性方面可能最为人所知,但是本文认为北美黄连可以是最重要的贡献者(contributor),尽管本发明不限于此。

[0100] 已经发现了北美黄连的天然产物(诸如黄连素)在治疗诱发性动物糖尿病(C.Wang等,Eur.J.Pharmacol.(August 2009))以及人糖尿病(J.M.Wang等Eur.J.Pharmacol.614(1-3):77-83(July 2009);Y.Zhang等(July 2008),J.Clin.Endocrin.Metab.,93(7):2559-65.(July 2008))的内部用途方面具有益处。据报告,益处通过诱导糖酵解,防止胰岛素抗性,以及与肠降血糖素一样起作用而增加;即使少量胰岛素的效果得到放大。由香港中文大学医学院生理学系(Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chinese University of Hong Kong)进行的临床研究已经提示了黄连素也可以在内皮和下层血管平滑肌两者上起作用以诱导血管舒张并促进愈合。

[0101] 几个世纪以来此类提取物已经得到安全和广泛使用。美洲土著人(Native Americans)针对健康状况(包括局部炎症、虚弱、消化不良、百日咳(whooping cough)、肺炎、腹泻、发热、和胸口作呕(sour stomach))使用北美黄连提取物。18世纪的欧洲殖民者用它作为眼炎症的洗液。在19和20世纪,民间应用扩展到粘膜(例如复发性口腔溃疡(canker sore)和溃疡齿龈或咽喉)的感染或炎症,以及皮肤溃疡、出血、月经不适(menstrual complaint)、溃疡、胃炎、结肠炎、便秘、钱癣(ringworm)、痤疮(acne)、生殖泌尿感染(genitourinary infection)、鹅口疮(thrush)、和蛇咬伤(snake bite)。

[0102] 关于人参提取物,在传统上认为它是一种“适应原(adaptogen)”,即一种趋于随时间使代谢和免疫力正常化并加强的滋补性药草。人参是中医学(traditional Chinese medicine,TCM)从业人员使用的一组药草之一,具有不同作用和适应症(indication),包括刺激神经生长因子和RNA/DNA合成、调控神经递质活性和血糖水平、以及针对心肌缺血提供保护。另外,它可以增强巨噬细胞活性、肾上腺激素生成、组织氧合、能量产生、和工作及应激能力。在年龄超过60岁的人的受控研究(controlled study)中,此药草提高超氧化物歧化酶与脂质过氧化物的比率。本发明组合物的一个重要已知适应原组分是三萜皂苷。多糖(人參多糖A-U)、多肽、植物固醇(例如β谷固醇(Betasitosterol))及精油和营养物(例如硒、维生素C、和维生素-B)的额外存在可以引起由这些物质展现的一大批效应。

[0103] 在TCM中,认为此提取物是阴(yin)或清热(cooling)滋补性药草,其经由肺、胃和脾经(channel)起作用以支持肾上腺、平衡代谢并增加流体。它通常在应激、哮喘、精神疲劳、支气管炎、慢性发热和弱肺或受感染的肺的情况中开处方(prescribe)。还有,许多土著美洲部落已经对极其多种应用(范围为发热减少及增强智力和女性生育力至老年人复壮(geriatric rejuvenation))使用此类提取物。西洋参特别可用于本发明,但它不限于此。

[0104] 任选地,可以通过联合疗法、交替疗法(alternation therapy)、或某种变型(some variant),以及通过给本发明的组合物补充或增加互补性血管舒张刺激化合物(诸如硝化甘油)以改善皮肤创伤附近的循环来增强本发明组合物的分解代谢效果。由于硝化甘油的系统性潜能和对身体的其它部分的影响,当该化合物与本发明一起使用时,必须注意避免

以使得可以导致其迁移到循环系统中的方式在创伤内应用相当大剂量的硝化甘油。幸运地,至今的研究已经发现了可以甚至在没有互补性血管舒张刺激化合物的情况下通过本发明组合物获得令人满意的结果。

[0105] 防腐性组分

[0106] 防腐性组分包含北美黄连提取物,其任选地通过过氧化氢及通过银种类辅助。土著美洲人对一大批健康状况使用本发明组合物中找到的防腐性提取物类型,所述健康状况包括局部炎症、虚弱、消化不良、百日咳、肺炎、腹泻、发热、和胸口作呕。18世纪的欧洲殖民者使用它作为眼炎症的洗液。在19和20世纪,民间应用扩展到包括粘膜炎症和感染(例如,复发性口腔溃疡和溃疡齿龈或喉咙)、皮肤溃疡、出血、月经不适、溃疡、胃炎、结肠炎、便秘、钱癣、痤疮、生殖泌尿感染、鹅口疮、和蛇咬伤。

[0107] 不限于理论,认为本发明组合物中的北美黄连的天然产物是特别有力的。例如,已知硫酸小檗碱针对寄生物、真菌、分支杆菌、和革兰氏阴性或革兰氏阳性细菌(包括链球菌属(*Streptococci*)、葡萄球菌属(*Staphylococci*)、*Tuberde bacillus*、霍乱弧菌(*Cholera vibrio*)、大肠杆菌(*E.coli*)、毛滴虫属(*Trichomonas*)、利什曼病(*Leishmaniasis*)、内阿米巴属(*Entamoeba*)、贾第虫属(*Giardia*)、锥虫属(*Trypanosoma*)、和衣原体属(*Chlamydia*)是可变但有效抗生的。由于杀伤革兰氏阴性细菌(例如螺旋菌(*spirochetes*))的能力,它是一种比肥皂更有效的防腐剂。小檗碱还展现出针对人和大鼠脑恶性的抗肿瘤活性,等同于化学治疗性BCNU。此提取物还具有血管收缩效果。

[0108] 可以使用某些任选的组分来增强本发明组合物的防腐特性。可以采用抗生素,诸如杆菌肽、新霉素、多粘菌素(*polymixin*)B及其盐,并且诸如苄索氯铵或苯扎氯铵。氧化性化合物(诸如过氧化氢、次氯酸盐,硝酸盐化合物等)是防腐的。氧化性防腐剂趋于对开放创伤中的组织的轻度损伤,但是例如过氧化氢在快速停止擦伤后从血管毛细管的缓慢渗出上是有效的,并且在低浓度时可用于愈合。也可以使用银来放大防腐效果;水性离子形式比胶体银对身体的毒性小。还有,银离子通过与草本植物提取物和氧化性化合物不同的机制杀死接触的细菌。

[0109] 令人惊讶地,新组合的防腐效果等同手术中使用的商业抗生素。例如,通过Kirby-Bauer法进行抗生素易感性测试(AST)过夜,其中将含有万古霉素(30ug/mL)或托普霉素(10ug/mL)的速溶片作为标准品独立测试分别针对培养皿上的粪肠球菌(*Enterococcae faecalis*) (29212)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) (27853)接种菌苔的抑制。以类似的方式将50uL等分试样的液体配制剂(含有真芦荟(*Aloe vera*)、西洋参、北美黄连的提取物,并且在此情况中粉色西番莲(其不是抗生的),以及水、乙醇和过氧化氢)测试过夜。此提取物混合物表现为与托普霉素一样好,接近万古霉素的效率,并且远优于单独的过氧化氢或单独的乙醇的防腐效率。实际上,与最广谱的抗生素不一样,提取物混合物显示比对革兰氏阳性球菌更好的对革兰氏阴性杆菌的抑制。基本上没有粉色西番莲的本发明配制剂仍然与抗生素一样有效的。

[0110] 止痛组分

[0111] 身体将流体释放到间质空间以稀释创伤儿茶酚胺;这引起通过疼痛受体感测的肿胀。疤痕疙瘩(伤痕)组织的形成也可以引起疼痛。本发明中采用的止痛组分在很大程度上源自芦荟和粉色西番莲提取物,但是其它提取物也发挥作用。例如,据推测北美黄连中的化

合物提供疼痛缓解,因为它们抑制促炎性细胞因子。

[0112] 已经显示了芦荟属的活性成分具有止痛和消炎效果。有超过300种芦荟品种;这些中,翠绿芦荟似乎是最有力的,并且富含活性剂,但是本发明不限于使用所述特定物种。本文认为对本发明观察到的芦荟的协同益处部分是由于其转运医药化合物(包括其它提取物的那些)通过患者的局部膜,并且充当保湿剂的能力。然而,本发明不限于此。此外,已知芦荟的某些分子组分结合胰岛素样生长因子受体,如此本文认为它为糖尿病患者中的组织愈合提供特殊益处。芦荟的确切愈合益处仍然不确定,并且文献中提出的机制是提高上皮细胞的迁移;使胶原更快速成熟;降低炎症,刺激表皮组织形成,以及表达免疫组织作用的增殖标志物。

[0113] 本发明组合物的其它变体的愈合效果

[0114] 上文讨论了硝化甘油作为分解代谢补充物的用途。其它任选补充物包括:其它氧化性化合物(诸如过氧化氢以改善皮肤微循环,以及降低皮肤上的自由基以促进愈合)、用于抗微生物效果的银盐、pH缓冲液(以将创伤保持低于pH 8或9,与其流出物不一样);等。现有技术中的一些临床工作已经提示了不发生糖尿病性足溃疡的愈合,除非创伤保持于或低于pH 8,因为氧化氮生成不在较高的pH发生。(Department of Pathological Anatomy, Hospital General de Zona,关于L-精氨酸氨基酸作为治疗的用途)。然而,使用本发明治疗的患者甚至在治疗的初始条件包括pH 9时可以开始愈合。

[0115] 本文中的组合物可以通过在相同配制剂中的组合,或者通过在彼此时间上接近的点时交替其相应施用,或者通过这些的某种变型施用。认为提取物中的各种组成性天然产物彼此一起起作用,尽管认为与同时(此时那对于促进其它医学目的是方便或期望的)形成对比它们可以序贯施用。在具体的实施方案中,在应用第一提取物后应用第二提取物的时间差可以选自下组:长达:1分钟、2分钟、5分钟、15分钟、1小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、120小时、144小时、和168小时。

[0116] 协同

[0117] 组合的草本植物相对于其个别效力而言的协同的存在和令人惊讶的程度得到如下实情突出显示,即本发明组合物比对抗疗法医药(即协同性药物)中的最佳目前治疗实现快多达4倍的褥疮和糖尿病性溃疡的完全闭合。如上述背景部分中讨论,尽管贝卡普勒明(Regranex)有致癌性,它已经是一种前导结瘢剂(刺激伤痕组织的药物);在治疗的20周时,它对糖尿病性足溃疡提供44%愈合率。(Fang,R.C.,and Galiano,R.D.,“A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers,” *Biologics:Targets&Therapy*,2008:2(1)1-12.)。医学界将所述效力视为边缘的且令人不满意的。

[0118] 对于上下文,在不太新近的技术水平中(in the somewhat less recent state of the art),即使在良好创伤护理的20周后,仅31%的糖尿病性神经性溃疡(diabetic neuropathic ulcer)愈合,并且类似地在良好创伤护理的12周后,仅24%的神经性溃疡获得完全愈合。(参见D.J.Margolis,J.Kantor and J.A.Berlin,“Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers Receiving Standard Treatment:A Meta-Analysis,” *Diabetes Care*,1999;22(5):692-695)。在另一项研究中(S.Zimny,H.Schatz and M.Pfohl,“Determinants and estimation of healing times in diabetic foot

ulcers,” *J Diabetes Complications*, 2002; 16 (5) : 327-32), 实现创伤的95%闭合的平均时间是62至149天, 并且一些创伤从未闭合, 尽管有相同的护理、正确的鞋类、非承重肢体支持物、抗生素、清创术、血清葡萄糖水平的紧密控制、和仔细监测。

[0119] 创伤闭合时间的改善、细胞分化、组织再生、瘢痕疙瘩避免、正常血管化、软化作用和色素沉着使本发明远离其它医药干预。例如, 在3至4周的治疗持续时间内, 根据本发明的组合物能够实现: 三级烧伤的完全愈合; III期压力性溃疡(其已经由于糖尿病而变得复杂)的60-65%闭合; 以及超出II期压力性溃疡(其已经由于糖尿病而变得复杂)的完全愈合的中途点(half-way point)。同样地, 在1天内, 根据本发明的组合物能够一贯地促进从源自各种临床美容规程的发红、肿胀和刺激完全恢复, 所述发红、肿胀和刺激在用常规的皮肤疗法产品治疗时通常需要3至5天的医治。

[0120] 在机械论上, 根据本发明的提取物组合的协同出于几个原因是令人惊讶的。虽然关于备选药物的文献包括将各种植物学提取物赞为万能药(包括作为慢性创伤的潜在治疗)的众多鼓吹, 此类主张仅依赖于轶话证据, 并且在科学文献中没有证据。在此研究的过程中, 对国立健康研究所(National Institutes of Health)的PubMed数据库及美国专利数据库和公布专利申请数据库, 还有美国和外国批准的用于顺势疗法药物和自然疗法药物的药典, 以及还有任意地因特网进行研究。没有发现来自著名出版物的文献, 其显示了芦荟、北美黄连或人参中的任一种(a)提供优于现有技术中的其它植物学物种的特性以促进创伤愈合或者(b)为慢性创伤或重度烧伤的治疗提供任何益处。

[0121] 实际上, 芦荟对于急性和慢性创伤通常是禁忌的。参见例如Dat, A.D.等, “Aloe barbadensis L. for treating acute and chronic wounds,” *Cochrane Database Syst Rev.*, (2012Feb) 15; 2: CD008762; and Adams, C.A. Jr. and Deitch, E.A., “Diabetic foot infections,” 于 Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented, Holzheimer, R.G., Mannick, J.A., eds., 2001。与大众信条相反, 根据对抗疗法医学参考文献, 芦荟实际上阻碍较深创伤的愈合, 并且也不适合用于慢性创伤。参见例如L. Skidmore-Roth (Mosby's Handbook of Herbs & Natural Supplements, 2006 (3rd ed.), p. 29-30。如此, 明显的是, 本发明的组合提供克服芦荟用途的先前缺点的协同。

[0122] 类似地, 北美黄连的抗生和消炎特性没有孤立提示它会提供有力的愈合协同。医学专业人员已经长期使用远更有力的抗生素和消炎药, 但没有获得更快愈合时间或者更成功的创伤闭合速率的清楚证据, 并且实际上发现了特别地非类固醇消炎药(NSAIDS)阻碍创伤愈合。参见例如B.A. Lipsky and C. Hoey, “Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds,” *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 49: 1541-1549的表4和5。还可见C. Wigston等(Cardiff University, 2011)海报的表1, “Pilot study to investigate the effect of drugs and other factors on wound healing in patients attending tertiary wound clinics,” 张贴于http://www.wounds-uk.com/pdf/cases_10239_141.pdf。还可见N. Broderick, “Understanding Chronic Wound Healing,” *The Nurse Practitioner*, (2009 Oct.), 34 (10) : 16-22, 在p. 21。

[0123] 在某些方面, 本发明的协同不仅是意料不到的而且与预期相反。创伤愈合是一种复杂的多阶段过程, 对于该过程, 主要阶段是止血、炎症、增殖、和重塑。尽管通常治疗炎症以缓解疼痛, 公知的是若不发生炎症, 则不能开始愈合的增殖阶段。如此, 预测消炎药(诸如

北美黄连中的黄连素化合物)可以减缓愈合,而非加速它。参见S.Guo and L.A.DiPietro, "Factors affecting Wound healing," J.Dent.Res., 2010 March; 89 (3) :219-229。

[0124] 在缺乏经验测试的情况中也难以可信地理解提取物组合的协同,因为现有技术没有教导如何寻找此类协同;它们通过试验和错误或偶然发现而发生。组合的缺陷是众多的:大多数植物样本具有多产且较差表征的(生物)化学存量;所述存量即使在较窄植物化合物类别内也广泛变化;在组合来自两种植物的提取物时有许多类型的交叉反应;并且植物提取物在其组成上随物种、生长条件、生命阶段、植物部分和提取技术而显著变化。因此,就像对抗疗法医生由于未知的不利药物-药物相互作用的潜力而经常谨防开出药物的新组合一样,自然疗法医生和植物学医学领域的人员趋向单独而非组合(平行或交替)开出植物学提取物。例如在一些常见植物中,鞣质(tannins)(遍在且多种多样的一组植物化学物)在摄取时是有毒的,并且结合医药生物碱(从生物利用度中除去它们),沉淀关键的蛋白质(从生物利用度中除去它们),和或结合必需的矿物油。然而,鞣质的天然存量及其在提取物中的特性是很少公知的。

[0125] 通过其它类型的植物化学物进行的潜在不利交叉反应的例子包括:氧化还原反应;电荷转移复合物的形成;DNA和酶中的插入;静电自身装配;自由基捕捉和光诱导的自由基反应;凝集素蛋白和糖模块之间的结合;碱性模块对酚基团的成盐作用;等等。那些反应是重要的,但是比鞣质沉淀物更难以检测。其它类型的交叉反应包括途径的上调或下调;对酶或细胞泵的变构或对抗(拮抗)效应;对底物的氧化还原活性;胶乳变态反应交叉反应;植物化学物对膜转运的液晶效应;影响表面吸收/吸附的自身装配单层;等等。组合提取物中的其它告诫包括:几种生理学途径间的相互作用;缺乏对医药效果的生理学基础的了解;关于哪些化合物作为活性成分最重要的不确定性;以及消除或恶化彼此效应的植物性药材的交叉反应。

[0126] 实际上,在早期发明的发现后(其中组合中包含并需要粉色西番莲,并且先前已经知道它对愈合局部创伤具有明显但非常小的益处),发明人和对抗疗法专家推断粉色西番莲的有益效果在调节用于血管扩张的一氧化氮生成和用于疼痛管理的非特异性COX-2抑制中。现在表现为粉色西番莲提取物在组合中没有提供益处,并且在一定程度上阻碍其效力。

[0127] 配制剂

[0128] 已经制备了上文描述的物质新组合;稳定配方中的治疗益处的组合和易于分配组合物导致自身对于医学使用良好。本文描述了特定混合物的特征以提供代表性描述,但是会在实施例中列出对组合物的各种改变。

[0129] 配方防止细菌性感染。与新近的文献(其由于难以应用适当剂量而反对使用过氧化氢)相反,变型包含过氧化氢以实现卓越的清洁和防腐能力。在发明期间,似乎可能的是,过氧化物会氧化混合物中的医药植物化学物,使它们不太有效,然而没有观察到不利的效果。还有,在用或不用过氧化物的情况下,水性混合物没有留下油性残留,因此来自空气的氧气可以与创伤中的蛋白质组合,并且改善血液凝固。配方还提供皮肤不适的暂时减轻。认为本文讨论的配方实现表皮穿过以再建立间质电解质平衡,并且阻止水肿和瘢痕疙瘩形成。

[0130] 新的组合物还具有美容吸引力。与许多其它含有萜的草本植物医药配制剂不一样,本发明的组合物是舒适的浅绿色并且在应用后在皮肤上是不显眼的。配制剂的气味是

不显著的。比较而言,尽管母菊(chamomile)提取物有效反转对皮肤的一些化学损伤的效应,但它是褐色的,并且当它的萜例如通过氯化脱色时它停止生效。

[0131] 适应症

[0132] 根据本发明的组合物的主要医学适应症是用于治疗 and 预防褥疮溃疡,例如在卧床不起的患者中。这在诸如疗养院护理、住院和康复中长期停留期间是重要的。

[0133] 根据本发明的组合物的另一种医学适应症是用于治疗 and 预防糖尿病患者(不管他们是I型还是II型)的下肢(尤其是脚)中的糖尿病性溃疡。

[0134] 根据本发明的组合物的第三种医学适应症是用于治疗 and 预防血管表面溃疡,诸如血管溃疡、动脉溃疡及相关溃疡。

[0135] 根据本发明的组合物的又一种医学适应症是用于治疗烧伤,包括一度、二度和三度烧伤、晒伤、化学烧伤和放射烧伤。在组合物包含诸如二氧化钛或其它防晒剂等药剂的情况下,另一种适应症一般是用于预防晒伤和UV损伤。

[0136] 根据本发明的组合物的别的医学适应症是用于治疗切口、破口、擦伤、局部表面的挫伤、手术切口、和源自对身体的机械损伤的其它局部创伤。

[0137] 根据本发明的组合物的备选医学适应症是用于治疗 and 预防口腔内(诸如牙齿、牙龈、舌、腭、颊、和喉咙上)的溃疡和损伤。此类适应症已经是专业中的一个进行中的问题,例如在牙龈中安装钛牙齿植入物后。

[0138] 根据本发明的组合物的又一个医学适应症是用于治疗 and 预防鼻腔内的表面的损伤。

[0139] 根据本发明的组合物的其它医学适应症包括治疗和预防任何其它皮肤、粘膜、或身体的其它局部表面(包括但不限于唇、眼睑、眼、耳、耳道、吸入通道、生殖区、肛门等)的损伤。

[0140] 组成范围

[0141] 相对于液体或凝胶配制剂的全重,干燥提取物重量的以下组成范围可用于本发明的各个实施方案。

[0142] 对于翠绿芦荟:在一个实施方案中,0.15至40重量%;在另一个实施方案中,0.5至20重量%;在别的实施方案中,0.75至10重量%;在又一个实施方案中,1.0至5.0重量%;在一个不同的实施方案中,1.25至2.5重量%;在一个备选的实施方案中,1.5至2重量%;在又一个实施方案中,约1.7重量%。

[0143] 对于人参属物种的干燥提取物:在一个实施方案中,0.03至8重量%;在另一个实施方案中0.1至4重量%;在别的实施方案中,0.15至2重量%;在又一个实施方案中,0.20至1.0重量%;在一个不同的实施方案中,0.25至0.50重量%;在一个备选的实施方案中,0.30至0.40重量%,在又一个中,约0.34重量%。

[0144] 对于北美黄连的干燥提取物:在一个实施方案中,0.015至4重量%;在另一个实施方案中,0.05至2重量%;在别的实施方案中,0.075至1重量%;在又一个实施方案中,0.10至0.50重量%;在一些实施方案中,0.125至0.25重量%;在一个备选的实施方案中,0.15至0.20重量%;在又一个中,约0.17重量%。

[0145] 在一个实施方案中,本发明组合物包含一种或多种选自下组的有机溶剂:甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、仲丁醇、正丁醇、二甲亚砜、n-甲基甲酰胺、1,2,3-丙三醇、1,2-

丙二醇、和1,2-乙二醇。

[0146] 在一个实施方案中,水占根据本发明的组合物的液体组分总体积的0至99.97体积%;在另一个实施方案中,它占50至99体积%;在别的实施方案中,它占80至98体积%;在又一个实施方案中,它占90至97体积%;在一个备选的实施方案中,它占92至96重量%;在又一个实施方案中,它占本发明组合物的液体组分总体积的约94体积%。

[0147] 在一个实施方案中,使用水相容性增稠剂或胶凝剂,诸如:明胶;果胶;琼脂糖;角叉菜胶(carrageenan);透明质酸(hyaluronan);甲基纤维素;羟丙基甲基纤维素;聚丙烯酰胺,硅酮水凝胶形成物质;交联的聚合物,诸如聚氧化乙烯、聚AMPS或聚乙烯吡咯烷酮;聚阳离子聚合物和聚阴离子聚合物的混合物;组合物,其包含聚乙烯醇、聚丙烯酸钠、或丙烯酸酯聚合物或具有丰富亲水性组分的共聚物。在一个实施方案中,于室温发生胶凝或增稠。在另一个实施方案中,它在加热后发生。在一个不同实施方案中,在特定的pH范围中发生增稠或胶凝。在一些实施方案中,形成洗涤剂样质地。在其它实施方案中,形成软凝胶。在别的实施方案中,形成硬凝胶。在某些实施方案中,增稠剂或胶凝剂的干质量占最终水合组合物的0.1至10%。在其它实施方案中,所述干质量占最终水合组合物的0.3至7.5%。在其它实施方案中,所述干质量占最终水合组合物的0.5至5%。在别的实施方案中,所述干质量占最终水合组合物的0.7至4%。在具体的实施方案中,所述干质量占最终水合组合物的约1至3%。

[0148] 在一个实施方案中,乙醇(即在析出其分子水含量时)占根据本发明的组合物的液体组分的总体积的0至85体积%;在另一个实施方案中,它占2至50体积%;在别的实施方案中,它占3至25体积%;在又一个实施方案中,它占4至10体积%;在一个备选的实施方案中,它占6至8重量%;在又一个实施方案中,它占本发明组合物的液体组分的总体积的约6.6体积%。

[0149] 在一个具体的实施方案中,过氧化氢(即在析出其分子水含量时)占根据本发明的组合物的液体组分的总体积的0.03至3.0体积%;在另一个实施方案中,它占.06至1.5体积%;在别的实施方案中,它占.09至0.75体积%;在又一个实施方案中,它占0.12至0.3体积%;在一个备选的实施方案中,它占0.18至0.24重量%;在又一个实施方案中,它占本发明组合物的液体组分的总体积的0.2体积%。

[0150] 在一个实施方案中,氧化剂按质量计以范围0-50,000ppm存在于根据本发明的组合物中;在另一个实施方案中,它以范围1,000-40,000ppm存在;在不同实施方案中,它以范围2000-30,000ppm存在;在别的实施方案中,它以范围5,000-25,000ppm存在;在又一个实施方案中,它以约20,000ppm存在;在又一个中,它在约2,000-20,000ppm的范围中。在一个具体的实施方案中,氧化剂是硝化甘油。在另一个中,它是过氧化氢。

[0151] 在又一个具体的实施方案中,根据本发明的组合物包含尿囊素。在一个实施方案中,尿囊素占组合物的0.1至15.0重量%。在另一个实施方案中,它占组合物的0.5至10.0重量%。在别的实施方案中,它占组合物的1.0至8.0重量%。在又一个实施方案中,它占组合物的1.5至6.0重量%。在别的实施方案中,尿囊素占组合物的2.0至4.0重量%。在一个具体的实施方案中,它占2.2至3.0重量%。在另一个实施方案中,尿囊素占组合物的约2.5重量%。

[0152] 在另一个具体的实施方案中,根据本发明的组合物包含胶原。在一个实施方案中,胶原是牛胶原。在别的实施方案中,胶原是牛I型胶原。在别的实施方案中,胶原是水解的胶

原。在一些实施方案中,胶原占组合物的0.05至10.0重量%。在其它实施方案中,它占组合物的0.1至5.0重量%。在具体的实施方案中,它占组合物的0.2至4.0重量%。在一些实施方案中,它占组合物的0.3至2.0重量%。在另一个实施方案中,胶原占0.4至1.0重量%。在一个实施方案中,它占0.45至0.75重量%。在另一个实施方案中,胶原占组合物的约0.5重量%。

[0153] 在别的具体的实施方案中,根据本发明的组合物包含透明质酸。在一个实施方案中,透明质酸占组合物的0.02至5.0重量%。在另一个实施方案中,它占组合物的0.05至4.0重量%。在别的实施方案中,它占组合物的0.075至3.0重量%。在又一个实施方案中,它占组合物的0.1至2.0重量%。在别的实施方案中,透明质酸占0.12至1.0重量%。在一个具体的实施方案中,它占组合物的0.15至0.5重量%。在另一个实施方案中,透明质酸占组合物的约0.2重量%。

[0154] 在另一个具体的实施方案中,根据本发明的组合物包含一种或多种防腐剂。在一个实施方案中,总防腐剂占组合物的0.01至5.0重量%。在另一个实施方案中,它占组合物的0.03至4.0重量%。在别的实施方案中,它占组合物的0.05至3.0重量%。在又一个实施方案中,它占组合物的0.07至2.0重量%。在别的实施方案中,总防腐剂占组合物的0.09至1.0重量%。在一个具体的实施方案中,它占0.12至0.5重量%。在另一个实施方案中,总防腐剂占组合物的约0.2重量%。

[0155] 在别的具体实施方案中,根据本发明的组合物包含以葡糖胺或N-乙酰葡糖胺表示的葡糖胺化合物。在一个实施方案中,葡糖胺化合物占组合物的0.1至20.0重量%。在别的实施方案中,它占组合物的2.0至15.0重量%。在另一个实施方案中,它占组合物的4.0至14.0重量%。在别的实施方案中,它占组合物的6.0至13.0重量%。在一个具体的实施方案中,葡糖胺化合物占组合物的8.0至12.0重量%。在别的实施方案中,它占组合物的19.0至13.0重量%。在另一个实施方案中,葡糖胺化合物占组合物的约10.0重量%。

[0156] 实施例例示了制备和方法,但是本发明不限于此。

[0157] 实施例1:重建提取物组合物的例示性制备:

[0158] 下文是本发明组合物的一个例示性实施方案,其中在流体中重建单一植物提取物以与其它成分组合。可用于提取物的重量%掺入的范围的上端在很大程度上由其溶解度决定;下端由该浓度的效力决定。有机溶剂的选择和液体成分的比率同样是可变的,并且可以例如取决于是否从溶剂期望得到防腐效果。已经发现了下表中显示的特定配制剂是特别有用的,但是本发明不限于此。

[0159]	干成分	干重基础	例示性范围
	北美黄连的干燥提取物(PE 5%)	25g	3g-500g
[0160]	液体成分	体积基础	
	过氧化氢(任选的)	1升(3% H_2O_2 , 97%水,按重量计)	
	乙醇(任选的)	1升(90%EtOH, 10% H_2O)	
	水(纯化的)	使组合物的总体积达到4加仑	

[0161] 实施例2A:液体和凝胶组合物的例示性制备

[0162] 下文是本发明的组合物的一个例示性实施方案。可用于每种提取物的重量%掺入的范围的上端在很大程度上由其溶解度决定;下端由该浓度的效力决定。有机溶剂的选择和液体成分的比率同样是可变的。已经发现了下表中显示的特定配制剂是特别有用的,但

是本发明不限于此。

	干成分	干重基础	例示性范围
[0163]	干燥的翠绿芦荟提取物(纯的)	50 g	5 g -1000 g
	西洋参根的干燥提取物(PE 5%)	50 g	5 g -1000 g
	北美黄连的干燥提取物(PE 5%)	50 g	5 g -1000 g
	任选的胶凝剂	足以将4加仑水胶凝成期望的硬度水平的量	

[0164]	液体成分	体积基础
	过氧化氢(任选的)	1升(3% H_2O_2 , 97%水,按重量计)
	乙醇(任选的)	1升(90%EtOH, 10% H_2O)
	水(纯化的)	使组合物的总体积达到4加仑

[0165] 标准化的干燥提取物以药用级获自NatureX(375 Huyler St., South Hackensack, NJ 07606 (201) 440-5000), 每个批次进行测定法。翠绿芦荟提取物是相当水溶的。本文显示的量的翠绿芦荟(估计的10.0重量%多糖)、西洋参(4.0重量%人参皂苷)和北美黄连(3.5-5.0重量%总生物碱)的提取物在800mL水中是大致完全可溶的。提取物含有少量来自来源药草的不溶性纤维。乙醇是任选的,但是可以增强防腐益处。

[0166] 增稠剂或胶凝剂的使用是任选的。它可以是天然材料,诸如蛋白质明胶、瓜尔胶、角叉菜胶、或另一种天然的树胶,或者可以是合成的或拟合成的材料,诸如聚氧化乙烯、甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。许多合适的增稠剂或胶凝剂、用于配制和胶凝水性组合物的浓度和条件是具有凝胶和增稠溶液制造领域的普通技术的人员公知的。凝胶在一段几个月的时间里的稳定性是一项问题,并且影响凝胶剂的选择,其中没有新鲜制备组合物以对患者施用;例如由明胶制成的水凝胶在竖立长时间段后恢复成液体状态。

[0167] 在一种备选,每加仑液体使用30克每种提取物。这更缓慢地固化,但是容许内皮组织在上皮化(创伤闭合)前完全再生。

[0168] 实施例2B:本发明的乳剂组合物的例示性制备:

[0169] 将30g具有实施例2A中显示的相同物种身份和约1:1:1干质量比率的三种干燥提取物的混合物与4kg Medisca's Versapro™乳剂基底(其进一步补充有0.5重量%尿囊素)混合,并在其中溶解。在此情况中,乳剂基底还含有芦荟提取物。

[0170] 实施例2C:例示性的其它成分:

[0171] 已经发现有用的是组合物中包含其它成分。在尿囊素外,已经发现了胶原形式是有益的。牛胶原是有用的。例如,在根据实施例2B生成的乳剂中以0.5重量%提供I型牛水解胶原以用于医药配制剂。在初步研究中,乳剂非常有效地再生表面创伤中的皮肤。

[0172] 透明质酸也是有用的。例如,来自实施例2B并且含有0.2重量%透明质酸的乳剂可用于化妆用配制剂。

[0173] 其它有用的成分包括防腐剂,例如提供广谱保护的非限制性例示性防腐剂是Lonza的Geogard™ ULTRA产品。Geogard™ ULTRA含有葡糖酸内酯、苯甲酸钠和葡糖酸钙的混合物。此天然产物还提供了增湿、螯合和抗氧化益处。

[0174] 实施例3:例示性治疗方案

[0175] 以与清洁剂类似的方式使用本发明的组合物;通常,将用诸如来自实施例2的液体

或胶凝配制剂浸泡的绷带在受累区上一次保持1至30分钟的时间。例如,每当普通规程通常需要清洁褥疮时,临床研究就使用此方案。在1期褥疮的例示性方案中,对干净绷带应用实施例2A的液体组合物,然后将所述干净绷带连续附着于受累区达20分钟的时段。每天重复应用一次,总共5次处理。可以将乳剂(如实施例2B的那些乳剂)在创伤上保持,并且任选地用敷料覆盖。或者,可以使用饱含液体、凝胶、乳剂或用于本发明的组合提取物的其它载体的敷料。

[0176] 根据创伤的严重性和响应性,可以以下述频率将提取物组合应用7天或更多天:每天1x、2x、3x、4x、5x、6x、8x或连续。

[0177] 任选地,可以作为独立的配制剂,或者作为提取物的成分,或者以与一种或多种提取物交替的方式同时对创伤应用局部医药糊剂、喷雾剂形式、或其它常规型式的氧化剂,以改善部位的循环。约0.02%浓度的药用硝化甘油配制剂是商品化的,并且在本文特别可用于同时或交替施用。此相同选项适用于下文实施例4和5中的描述。

[0178] 实施例4:治疗糖尿病性小切伤、创伤、烧伤、和I期溃疡

[0179] 用实施例2A的组合物不受限制地喷雾损伤区域以浸透损伤区域并清洁创伤。应当重复应用,直到完全停止出血。然后,应用组合物的乳剂形式(来自实施例2B)或凝胶形式(来自实施例2A)并用简单的非粘性绷带闭合。

[0180] 实施例5:治疗糖尿病患者中的重大创伤、切口、烧伤、和II期或更高级局部溃疡

[0181] 任选地在实施例2A的液体组合物中冲洗创伤以确保防腐环境和完全饱和。这应当提供足够的防腐活性和实质性疼痛减轻两者。在包扎时,对绷带应用凝胶形式(来自实施例2A)或乳剂形式(来自实施例2B)以提供分解代谢活性。预期实质性增加的愈合速率。贯穿整个标准绷带旋转规程重复方案。

[0182] 实施例6:糖尿病性溃疡的临床结果

[0183] 具有糖尿病II的长期历史的重度肥胖55岁龄男性在双脚上具有I期糖尿病性溃疡。溃疡较大,黑色纹理,并且类似于血肿,但是尚没有伸出皮肤。先前三年已经由医学专业人员通过各种方案治疗溃疡而没有任何益处。每天用本发明组合物的乳剂形式(参见实施例2B)治疗溃疡,如实施例4中描述的。在5.5周内,所有可见的溃疡证据消失。患者积极主动地对其双脚继续每天使用以进行预防护理。

[0184] 实施例7:褥疮的临床结果

[0185] 具有糖尿病II的79岁龄男性患者先前在一只脚上已经具有III期压力性溃疡:已经用含有北美黄连提取物、西洋参提取物、粉色西番莲提取物、和翠绿芦荟提取物的1:2:1:1组合(按重量计)的液体配制剂成功治疗,补充用局部硝化甘油糊剂处理,在12周中实现完全愈合。随后,患者在另一只脚上形成等同的III期压力性溃疡。每天通过已经如实施例2B中生成的乳剂治疗该第二个III期压力性溃疡,其中溃疡受到每天更换的敷料保护,并且每个敷料在应用前用乳剂湿润。在8周内,溃疡完全愈合(在完全上皮形成的情况下闭合)。后一种恢复速率显著超过已经用包含粉色西番莲的组合治疗同等III期溃疡的另一只脚的恢复速率。患者积极主动继续每天使用根据本发明的组合物以预防新压力性溃疡的形成。

[0186] 实施例8:重度烧伤的临床结果

[0187] 健康的49岁龄女性患者经受来自过热油炸油的局部化三度烧伤。烧伤的直径是53mm,并且深度是11mm,穿透皮肤的完全厚度并暴露肌肉。通过在损伤后第一周每天两次,

并且接着的3.5周每天一次应用实施例2B的乳剂治疗烧伤以完成上皮形成。应用的唯一其它医药物质是为了缓解疼痛而应用的局部苯坐卡因溶液,其仅在损伤后前几小时期间使用。在6周内,所有可见的烧伤证据消失,除了皮肤的略微黑暗外,并且皮肤没有伤痕组织。

[0188] 实施例9:静脉溃疡的临床结果

[0189] 静脉溃疡在小腿上发生。它们是静脉曲张的极端阶段,通常需要昂贵的愈合治疗,并且趋于在愈合后5年内复发。如果保持不治疗,那么静脉曲张可能被感染,导致蜂窝织炎或坏疽,最终必需下肢截肢。不幸的是,用于治疗静脉溃疡的一些局部药物可以引起静脉性湿疹作为副作用。通过本发明的组合物如下治疗静脉溃疡病例。

[0190] 没有糖尿病史的肥胖77岁龄女性患者形成重度蜂窝织炎,并且后来形成静脉溃疡。实施锐口清创术(sharp debridement)以除去死亡组织,并在住院2周期间采用低比重压力疗法(创伤泵)刺激循环,控制流出物,并且促进愈合。不过,静脉溃疡持续。然后,每天用如实施例2A中生成的本发明组合物的液体形式治疗患者。在3周内,创伤显示良好的肉芽形成和60-65%闭合。治疗外科医生和随访护士认为愈合速率是非常令人惊讶的,并且比可以通过现有技术药物预期的情况快得多。还认为令人惊讶的是,此局部治疗不仅再生皮肤,而且还再生充分分化的血管系统。然后,将治疗方案改变为通过如实施例2B中生成的本发明组合物的乳剂形式的每日治疗以完成愈合过程;在开始乳剂治疗的前10天内(即在开始液体治疗后约4.5周后),创伤已经达到80%闭合。在从用本发明组合物的初始治疗起总共6周内,创伤基本上完全闭合。

[0191] 实施例10:化妆品表皮创伤的临床结果

[0192] 由在临床美容学上具有15年经验的执业临床医生对20名女性志愿者进行开放标签的临床美容学。每名受试者接受水疗(spas)中通常使用的面部表皮除去处理,其由化学剥落方案、微皮肤磨削术(microdermabrasion)方案、或深度面部清洁方案组成。公知的是这三种方案中的每种导致水疗顾客通常需要3至5天来完全恢复的持久性刺激和发红。在每名受试者的相应方案后,立即用实施例2B的乳剂配制剂通过将乳剂温和擦到皮肤上,直到完全吸收处理她的面部。

[0193] 用乳剂处理后约24小时,对每名受试者实施随访评估。发现每名受试者从与其相应处理方案有关的发红和刺激完全恢复。此外,意料不到的是,产物还反转了具有面部痤疮的受试者上的面部痤疮,没有出现新的痤疮。此皮肤恢复速率比出售的美容皮肤疗法产品的平均值快2至3倍,并且根据临床医生,愈合速度是空前的。在研究中的20名女性中,全部认为产物是格外有效的;尽管产物没有出售,15名受试者积极主动要求购买它。

[0194] 实施例11:关于糖尿性足创伤的临床结果

[0195] 已经对一名83岁龄男性坚持不懈地治疗脚后跟上的慢性糖尿病性溃疡达21个月又18天的时段。该治疗采用多种常规创伤治疗,包括Talymed®、负压疗法、Santyl®、MediHoney®、胶原、和抗感染药。每种方法具有适度的积极效果达较短的时间段,但是无一能够发动愈合级联。

[0196] 在该时段结束时,创伤的尺寸是长约3cm x宽2cm x深0.2cm,并且溃疡具有约7.5cm²的表面积。然后,每天应用如实施例2A中制备的根据本发明的组合物两次持续两周(即第1和第2周)。在此时间期间,表面积大小下降至3.1cm²,即58%降低。由于供应本发明组

合物的中断,然后将治疗停止并且在接着的2周(即第3和4周)通过使用先前商品化创伤清洁剂之一替换。在第4周结束时,溃疡在仅两周中再次扩大到 3.9cm^2 表面积,即25%增加。然后,恢复用本发明组合物的治疗。到2周后(即第6周结束),糖尿病性溃疡的表面积已经下降到 2.0cm^2 ,大小降低51%,和75%的总体下降。那以后的4周又4天(即,开始用本发明组合物治疗后10.5周),溃疡已经消失,并且创伤明显完全愈合。

[0197] 如本文中描述的本发明的实施方案仅仅是例示性的而非排他的。上文描述的组合物和方法的许多添加、变型、衍生、变更、等同方案、组合和修改对于相关领域的普通技术人员会是明显的。如本文中描述的发明非限定性涵盖那些备选实施方案的使用。