



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101721395 A

(43) 申请公布日 2010.06.09

(21) 申请号 200810171962.8

(22) 申请日 2008.10.27

(71) 申请人 郭进军

地址 063004 河北省唐山市光明西里乙区
101-1-602 室

(72) 发明人 郭进军

(51) Int. Cl.

A61K 31/047(2006.01)

A61P 15/02(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

含木糖醇的水溶性凝胶及其在治疗宫颈糜烂
药物上的用途

(57) 摘要

本发明涉及含木糖醇的水溶性凝胶通过局部
阴道内给药,在预防和治疗称为宫颈糜烂的子宫
颈疾病上的用途。

1. 木糖醇在制备用于使宫颈糜烂处发生的子宫颈粘膜磨蚀上皮组织复原的局部阴道内药剂上的用途。
2. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的局部阴道内药剂含有 1 ~ 30 重量%的木糖醇。
3. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的局部阴道内药剂还含有一种或多种生物粘着性或粘膜粘着性载体。
4. 如权利要求 3 所述的用途,其特征在于,所述的生物粘着性或粘膜粘着性载体选自卡波姆、聚丙烯酸钠、海藻酸钠、羟丙基纤维素、果胶或木糖葡聚糖。
5. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的局部阴道内药剂的形式是含有 5 ~ 15 重量%木糖醇和作为生物粘着性 / 粘膜粘着性成分的卡波姆凝胶。
6. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的局部阴道内药剂的 PH 值在 3.5 ~ 5.5 之间。
7. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的局部阴道内药剂适于通过配有合适施用手段的阴道内插管来给药于感染部位。

含木糖醇的水溶性凝胶及其在治疗宫颈糜烂药物上的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗女性宫颈炎的药物,具体是含有木糖醇的水溶性凝胶,包括该药物的配置方法及应用。

背景技术

[0002] 木糖醇的知识

[0003] 木糖醇是一种戊糖醇类型的糖醇,它具有 5 个碳原子和 5 个羟基。木糖醇属于多元醇,严格意义上来说多元醇不是糖。但是,在生物化学上它们与糖相关,因为由糖产生,并且可转化为糖。另外,一些化学参考书将糖定义为结晶、甜味的碳水化合物,它是覆盖木糖醇的范畴。

[0004] 人类至少从十九世纪 90 年代起就在有机化学中知道了木糖醇。在 100 多年前,德国和法国研究者首先以化学方法生产了木糖醇。在二十世纪三十年代期间最终确定了木糖醇的特性并对其进行了提纯。尽管从化学方面来看,木糖醇具有相当长的历史,长期以来它被认为是几种甜碳水化合物中的一种。但是,二战期间由于糖的缺乏,很多国家对木糖醇兴趣增大。直到研究者研究了它的非胰岛素依赖的性能,其生物学特性才得到认识,直到二十世纪七十年代,很多国家才将木糖醇用作糖尿病患者的甜味剂,与胃肠外营养即通过血管直接给与的营养或治疗胰岛素性昏迷相关。二十世纪七十年代期间才开始在牙科学中应用木糖醇。1975 年芬兰首先出现了含木糖醇的口香糖,它用于控制龋齿。

[0005] 国内和国际权威已对其毒性进行了评价,认为其毒性如此低,以至于对于可接受的日摄入量来说没有任何限制。参见由郑俊民主译,化学工业出版社出版的(英)R. C. 罗《药用辅料手册》(原著第四版)796 页木糖醇。

[0006] 宫颈糜烂的知识

[0007] 宫颈糜烂是妇科临床最常见的一种病变,表现为宫颈外口周围表面呈红色而粗糙,与正常宫颈、阴道部的淡红色而光滑不同,糜烂区并非都是真性糜烂,因它的表面为颈管内膜柱状上皮所被覆,所看到的是颈管内膜组织,由于颈管内膜上皮只有单层柱状细胞,因此间质内血管的红色就显示出来。

[0008] 宫颈糜烂按其发生机制可分为两大类。

[0009] (一) 生理性糜烂

[0010] 这些所谓糜烂其实与雌激素的变化有关。当新生儿由于受母体雌激素的影响,使颈管内膜柱状上皮移位到外口以外,出生后,新生儿体内雌激素逐渐减少,颈管粘膜肿胀减退、缩小,使移位内膜退回到颈管内,这样鳞柱状交界处也随之进入颈管内。到青春期卵巢具有分泌雌激素功能,颈管内膜下界又开始下移,部分青春期妇女颈管内膜又可移位到外口之外。妊娠第一胎颈管内膜柱状上皮增生,间质充血水肿,颈管内膜体积增加,致颈管内膜又脱垂移位到宫颈外口之外,这样就形成了所谓生理性糜烂。绝经期后由于卵巢产生雌激素减少以致消失,颈管内膜萎缩和外口宫颈阴道部的鳞状上皮一起退入颈管以内。这些都属生理性变动。因此,在不同年龄会出现宫颈管内膜移位引起的生理性糜烂。这样宫颈

柱状上皮和鳞状上皮交界处的转移也相应的发生位置移动。

[0011] (二) 真性糜烂

[0012] [病理] 这种糜烂多见于生育期妇女。由于宫颈阴道接近外口的鳞状上皮因炎症或损伤而剥脱,属真性糜烂。但真性糜烂很快被颈管内膜向外生长的柱状上皮所覆盖,表面呈红色。这称一期愈合,也称腺性糜烂。以后这种柱状上皮逐渐鳞化被鳞状上皮所替代,称为二期愈合。修复的鳞状上皮可来自糜烂边缘,原先存在的鳞状上皮或残留的鳞状上皮再生,但较多的是由柱状上皮细胞通过鳞化形成。这种宫颈组织的表面又为复层鳞状上皮所被覆时,宫颈阴道部的粘膜表面又恢复到原来的光滑而呈淡红色。这种新生的或化生的鳞状上皮参与宫颈粘膜鳞状和柱状上皮连接带即组成了移行带或转化带,由于此处的鳞状或柱状上皮生长活跃而被视为肿瘤的好发部位。除了移行带外,分散的鳞化岛还可以存在于颈管柱状上皮内。

[0013] [临床症状] 子宫颈糜烂是子宫颈慢性炎最常见的伴发病变,其症状同子宫颈慢性炎,可有白带增多,有时为血性白带,症状严重时可有腰骶部疼痛及盆腔部下坠感。

[0014] [诊断] 检查时可见宫颈有不同程度的糜烂。根据糜烂面积的大小可分为三度;轻度指糜烂面小于整个宫颈面积的 1/3;中度指糜烂面占整个宫颈面积的 1/3-2/3;重度指糜烂面占整个宫颈面积的 2/3 以上。根据糜烂面的深浅程度可分为单纯型、颗粒型和乳状型 3 型。诊断宫颈糜烂时应同时表示糜烂面积和深浅。宫颈糜烂与宫颈上皮内瘤变或早期宫颈癌从外观上难以鉴别,须常规作宫颈刮片细胞学检查,必要时作活检以明确诊断。

[0015] [防治] 避免分娩时或器械损伤宫颈,产后发现宫颈裂伤应及时缝合;定期妇科检查,发现宫颈炎症时予以积极治疗。

[0016] 治疗宫颈糜烂以局部治疗为主,可采用物理治疗、药物治疗及手术治疗,而以物理治疗最为常用。

[0017] 1、物理治疗,是以各种物理方法将宫颈糜烂面上皮破坏,使之坏死,脱落,以后由新生的鳞状上皮所覆盖,一般需 3-4 周,病变较深者需 6-8 周,宫颈转为光滑。目前常用的物理疗法为电熨法,近来已逐渐被冷冻、激光、红外线、微波等治疗方法所替代。各种物理疗法大同小异,治疗时间选在月经干净后 3-7 日内进行。有各种生殖器炎症者禁忌。治疗后有阴道分泌物增多,甚有大量水样排液。术后 1-2 周脱痂时可有少许阴道出血。在创面尚未完全愈合期间(术后 4-8 周)禁忌盆浴、性交和阴道冲洗等。术后要定期复查,观察创面愈合情况及有无颈管狭窄。

[0018] 2、药物治疗,可分为局部和全身用药两种。局部药物治疗用于糜烂面积较小和炎症浸润较浅的病例。以往常见局部涂硝酸银或铬酸腐蚀,现已少用。抗生素栓剂有一定疗效。全身治疗适用于宫颈管炎,其宫颈管外观光滑,颈管内有脓性分泌物。宫颈管炎局部用药疗效差,须行全身治疗,取宫颈分泌物可作培养及药物敏感性试验,以便选用相应的抗感染药物。

[0019] 3、手术治疗当宫颈糜烂广而特别深特别是累计颈管较深时,可考虑作宫颈锥形切除术。参见由石一复主编,人民卫生出版社出版的《子宫颈疾病》

发明内容

[0020] 相对于电熨、冷冻、激光、微波和 LEEP 刀等物理疗法,治疗宫颈糜烂是破坏糜烂组

织宫颈口柱状上皮,然后长出好的组织鳞状上皮;而局部涂抹爱宝疗(聚甲酚磺醛)浓缩液、硝酸银或铬酸也是化学腐蚀糜烂组织宫颈口柱状上皮,然后长出好的组织鳞状上皮。

[0021] 本发明的目的是提供一种不同于物理破坏疗法和化学腐蚀疗法治疗宫颈糜烂的新产品,在治疗宫颈炎尤其是宫颈糜烂患者愿意接受、没有新创伤、没有痛苦,且使用更方便,费用更少。

[0022] 本发明的另一目的是可以作为物理治疗的辅助,采用电熨、冷冻、激光、微波和LEEP刀治疗后,为了促进修复,可以采用本发明产品局部使用,可以使创面愈合更快,使物理治疗后平均4-8周的愈合期减少为2-4周。且使物理治疗后的不适感明显减轻。

[0023] 发明者将目光转向木糖醇,是基于以下文献和亲身实验。由郑俊民主译,化学工业出版社出版的(英)R. C. 罗《药用辅料手册》(原著第四版)796页木糖醇章节,提到木糖醇有某种特殊的抑菌和杀菌效果,尤其是对常见的腐败微生物。发明者本人提交的中国发明专利(申请号200810089039.X)公开的实验表明木糖醇氯化钠液(5%木糖醇、0.9%氯化钠)冲洗比单纯的生理盐水冲洗更能减少污染,促进伤口愈合。本发明人提交的中国发明专利(申请号200810084624.0)提到木糖醇在宫颈糜烂上的用途,但文中提及冲洗剂需要的木糖醇量大、浪费多、操作繁杂。对于宫颈糜烂,医学上一般认为生理性糜烂不需治疗,而有症状的真性糜烂应该治疗并且随诊复查。发明者认为宫颈糜烂的真性糜烂有症状是因为合并有不同程度的宫颈炎,在抗生素口服或输液疗效不佳的情况下,局部用药是较理想的方式。木糖醇能被人体细胞直接利用,而细菌不能分解利用木糖醇,这点不同于葡萄糖。木糖醇施敷于宫颈局部糜烂处,能为人体细胞提供能量,维持人体细胞的正常功能,又能抑制常见微生物的繁殖,饿死细菌。

[0024] 本发明人经过查阅文献和反复实验,确定施用木糖醇的最好载体是水溶性凝胶。这是因为木糖醇是水溶性的,水溶性凝胶有利于木糖醇释放,进入组织;水溶性凝胶易于涂布,无油腻感,能吸收组织渗出液,使糜烂坏死组织通过阴道排泄掉,不妨碍皮肤粘膜的正常功能。这里的水溶性凝胶基质是指生物粘着性或粘膜粘着性载体,具体是卡波姆、聚丙烯酸钠、海藻酸钠、羟丙基纤维素、果胶、木糖葡聚糖等。根据本发明,除了生物粘着性或粘膜粘着性载体外,此药剂还可含有可选的成分,如防腐剂和抗菌剂、吸收促进剂、增稠剂、抗氧化剂、酸度调节剂等。防腐剂和抗菌剂可选用对羟基苯甲酸乙酯、甲酯、丙酯和丁酯、苯甲酸、苯醇、氯乙定、三氯生、苯扎氯胺等。吸收促进剂可选用薄荷油。生物粘着性或粘膜粘着性载体载体为卡波姆时酸度调节剂可选用三乙醇胺、碳酸氢钠、稀氢氧化钠溶液,生物粘着性或粘膜粘着性载体载体为聚丙烯酸钠或羟丙基纤维素时酸度调节剂可选用乳酸,调节PH值在3.5~5.5之间,与正常阴道酸性环境相近。

[0025] 本发明人还确定了将凝胶施于宫颈口糜烂处可用一次性妇女阴道给药器或一次性妇女阴道推射器。

[0026] 本发明人首先想到木糖醇用于治疗 and 预防宫颈糜烂,在本发明人提出这一观点并且实施之前,尚未见到任何文献或专利对木糖醇这个用途的报道。

具体实施方式

[0027] 实施例1

[0028] 配方组成:

[0029]	木糖醇	100g
[0030]	卡波姆	4g
[0031]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3g
[0032]	薄荷油	1ml
[0033]	三乙醇胺	0.4ml
[0034]	去离子水	加至 1000ml

[0035] 制备步骤：

[0036] 精密称取卡波姆 4g 分散于约 600ml 纯净水中溶胀 24 小时,再加入三乙醇胺调 PH 值至 4.0 ~ 5.0。另以适量温热纯净水溶解对羟基苯甲酸乙酯 0.3g、薄荷油 1ml、木糖醇 100g,并缓缓加入上液中,添加去离子水至 1000ml,搅匀即得透明木糖醇卡波姆凝胶 I。

[0037] 实施例 2

[0038] 配方组成：

[0039]	木糖醇	50g
[0040]	卡波姆	5g
[0041]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3g
[0042]	薄荷油	1ml
[0043]	碳酸氢钠	0.5g
[0044]	去离子水	加至 1000ml

[0045] 制备步骤：

[0046] 精密称取卡波姆 5g 分散于约 600ml 纯净水中溶胀 24 小时,再加入碳酸氢钠调 PH 值至 4.0 ~ 5.0。另以适量温热纯净水溶解对羟基苯甲酸乙酯 0.3g、薄荷油 1ml、木糖醇 50g,并缓缓加入上液中,添加去离子水至 1000ml,搅匀即得透明木糖醇卡波姆凝胶 II。

[0047] 实施例 3

[0048] 配方组成：

[0049]	木糖醇	50g
[0050]	交联聚丙烯酸钠 400	10g
[0051]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3g
[0052]	薄荷油	1ml
[0053]	去离子水	加至 1000g

[0054] 制备步骤：

[0055] 取 60℃ 去离子水 600ml,将交联聚丙烯酸钠 400 撒于液面,放置 24h,让其溶胀形成凝胶。另以适量温热纯净水溶解对羟基苯甲酸乙酯 0.3g、薄荷油 1ml、木糖醇 50g,并缓缓加入上液中,添加去离子水至 1000ml,搅匀即得透明木糖醇凝胶 III

[0056] 实施例 4

[0057] 配方组成：

[0058]	木糖醇	50g
[0059]	羧甲基纤维素钠	30g
[0060]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3g
[0061]	薄荷油	1ml

[0062] 去离子水 加至 1000g

[0063] 制备步骤：

[0064] 取木糖醇与羧甲基纤维素钠混合，加适量去离子水搅拌放置，让羧甲基纤维素钠充分溶胀，搅匀成凝胶状。另取对羟基苯甲酸乙酯、薄荷油于适量热去离子水中，放置，冷却至 50℃左右，与上述凝胶混合搅匀，最后加水至足量，搅匀即得透明木糖醇凝胶 IV。

[0065] （注：薄荷油非必须。加入薄荷油可以增加用药后清凉舒适的感觉，对于糜烂面大且深的患者，薄荷油刺激伤口，初期使用可能有痛的感觉，但不影响愈合时间。）

[0066] 临床效果

[0067] 对于单纯的宫颈糜烂患者，采用含木糖醇的水溶性凝胶局部推射，每日睡前一次，一般 6 到 8 次，临床症状消失，子宫颈上皮完全复原和恢复。宫颈糜烂患者先行激光或微波治疗后，在创面推射含木糖醇的水溶性凝胶，伤口愈合期明显缩短，一般两周左右伤口愈合，相比激光或微波治疗后的自然愈合期（四周到八周）。下面是应用本发明含木糖醇水溶性凝胶的一些临床效果例：

[0068] 例一、

[0069] 董某某，女性，出生日期 1975 年 12 月。2008 年 3 月 4 日因小腹隐痛，白带增多，月经中期加重，就诊。患者自诉曾于一年前做过物理（激光）治疗宫颈糜烂。

[0070] B 超检查无异常。BV(-)。阴道镜检查：外阴阴道(-)，宫颈中度糜烂（糜烂面占全宫颈面积的 1/3 ~ 2/3）

[0071] 于是让患者每天一次在晚间直接施用 3 克木糖醇卡波姆凝胶 I 于子宫颈，连续六天。一月后来复查，显示子宫颈完全复原，患者也自我感觉良好，无不适。

[0072] 例二、

[0073] 霍某某，女性，出生日期 1980 年 5 月。2008 年 3 月 11 日因同床出血、性交痛就诊。患者末次月经 3 月 1 日，B 超检查无异常，外阴阴道(-)，液基 C(-) 宫颈重度糜烂（糜烂面占全宫颈面积的 2/3 以上）

[0074] 于是让患者每天一次在晚间直接施用 3 克木糖醇卡波姆凝胶 II 于子宫颈，连续十天。一月后来复查，显示子宫颈完全复原，患者也自我感觉良好，无不适。

[0075] 例三、

[0076] 白某，女性，出生日期 1981 年 3 月。2008 年 3 月 11 日因腰部疼痛、性交痛、白带多就诊。患者末次月经 2 月 29 日，B 超检查无异常，外阴阴道(-)，BV(-)，液基 C(-) 提示乳头瘤病毒感染，宫颈重度糜烂（糜烂面占全宫颈面积的 2/3 以上）

[0077] 于是先行激光灼烧糜烂处，再嘱咐让患者每天一次在晚间直接施用 3 克木糖醇卡波姆凝胶 II 于子宫颈，连续十天。经期停用。一月后来复查，显示子宫颈完全复原，患者也自我感觉良好，无不适。考虑到乳头瘤病毒易复发，嘱患者定期复查。

[0078] 例四、

[0079] 刘某某，女性，出生日期 1970 年 1 月。2008 年 3 月 18 日因阴部骚痒、腰部疼痛、白带多就诊。患者末次月经 3 月 3 日，B 超检查无异常，阴道分泌物涂片见典型孢子及假菌丝，氨实验(+)，提示外阴阴道念珠菌感染，另见宫颈中度糜烂（糜烂面占全宫颈面积的 1/3 ~ 2/3）首先治疗外阴阴道念珠菌，阴道内施用凯尼汀（克霉唑片），一星期后让患者每天一次在晚间直接施用 3 克木糖醇卡波姆凝胶 II 于子宫颈，连续八天。经期停用。一月后来复查，

显示外阴阴道念珠菌治愈,子宫颈完全复原,患者也自我感觉良好。