



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109862882 A

(43)申请公布日 2019.06.07

(21)申请号 201780066597.1

(22)申请日 2017.08.22

(30)优先权数据

62/380787 2016.08.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/047971 2017.08.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/044621 EN 2018.03.08

(71)申请人 卡尔·F·尚巴赫

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 卡尔·F·尚巴赫

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 黄登高

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 33/06(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

用于治疗皮肤真菌感染的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及用于治疗皮肤真菌病症如足癣的方法和组合物。这样的病症可以进展通过多个阶段例如真菌阶段和细菌阶段,使得难以实现有效的治疗结果。本发明涉及一种有效治疗所述病症的组合法,该疗法利用每日施用抗真菌剂、止汗剂和干燥剂的平衡组合来实现有益的治疗效果,而不管治疗开始时的疾病阶段如何。

1. 一种用于治疗皮肤真菌感染的方法,包括以下步骤:
局部施加抗真菌剂;
局部施加含有铝盐的止汗剂;
局部施加包含醇的溶剂媒介,
其中所述抗真菌剂、所述止汗剂和所述溶剂媒介在单次施用事件期间全部施加;和
重复所述施用事件不超过每天一次。
2. 权利要求1的方法,其中所述抗真菌剂是含有烯丙胺的杀真菌剂。
3. 权利要求2的方法,其中所述抗真菌剂是特比萘芬或其药学上可接受的盐。
4. 权利要求1的方法,其中所述抗真菌剂是杀真菌剂,包括阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬或托萘酯、或其药学上可接受的盐中的至少一种。
5. 权利要求1的方法,其中重复所述施加直至所述感染解决,如通过KOH显微镜测试可测量的。
6. 权利要求1的方法,其中所述止汗剂是六水合氯化铝。
7. 权利要求1的方法,其中所述溶剂媒介基本上由乙醇组成。
8. 权利要求1的方法,其中治疗的持续时间为1-4周。
9. 权利要求1的方法,其中所述抗真菌剂包含以下的至少一种:唑类,包括克霉唑、酮康唑、氟康唑、氟曲马唑、依曲康唑、联苯苄唑、布康唑、益康唑、芬替康唑、异康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、噻苯达唑、氯康唑、氯苄达唑、奈康唑、特康唑、泊沙康唑、伏立康唑、阿巴康唑、艾沙康唑、依柏康唑或艾氟康唑中的至少一种;或多烯,包括两性霉素B、制霉菌素、哈霉素和游霉素中的至少一种;或制霉菌素、游霉素、曲古霉素、变曲霉素、美帕曲星、吡咯尼群、灰黄霉素、溴柳氯苯胺、甲基玫瑰苯胺、三溴间甲酚、十一碳烯酸、聚诺昔林、2-(4-氯苯氧基)-乙醇、氯苯甘醚、替克拉酮、二苯噻硫酮、对羟基苯甲酸乙酯、卤普罗近、硫化硒、环吡酮胺、地马唑、氟胞嘧啶、苯扎氯铵、过氧化苯甲酰、苯甲酸、水杨酸、鞣酸、硼酸、龙胆紫、氯己定、氯化十六烷基吡啶、托西拉酯、硫代硫酸钠、碘化钾、茶树油、香茅油、柠檬草油、大蒜、醋、他伐硼罗、阿巴芬净、棘球白素(卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净)、尼可霉素、普那米星或贝那诺霉素中的至少一种;或其药学上可接受的盐。
10. 一种有效治疗皮肤真菌感染的组合物,所述组合物包含:
抗真菌剂;
含有铝盐的止汗干燥剂;和
无乳膏的溶剂媒介,所述溶剂媒介包含醇,用于递送抗真菌剂和干燥剂。
11. 权利要求10的方法,其中所述抗真菌剂是杀真菌剂。
12. 权利要求11的方法,其中所述抗真菌剂是特比萘芬或其药学上可接受的盐。
13. 权利要求10的组合物,其中所述抗真菌剂是杀真菌剂,包括阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬或托萘酯、或其药学上可接受的盐中的至少一种。
14. 一种擦拭物,其包含权利要求10的组合物,所述擦拭物用于施加至和治疗患者的皮肤真菌病症。
15. 权利要求12的组合物,其中所述特比萘芬以组合物重量的0.5-10%的量存在。
16. 权利要求10的组合物,其中所述铝盐以不超过约30%重量的量存在。

17. 权利要求16的组合物,其中所述铝盐以15-20%重量的量存在。
18. 权利要求10的组合物,其中所述止汗剂是 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。
19. 一种用于治疗皮肤真菌感染的溶液,其由以下过程产生:
将特比萘芬加入到包含乙醇的液体溶剂溶液中;
将经测量量的粉碎结晶 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 加入到溶液中;
在需要的情况下加入补充溶液,以建立约200克/升溶液的 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 浓度和约10克/升溶液的特比萘芬浓度;和
溶解所述特比萘芬和所述 AlCl_3 以提供均匀的溶液。
20. 权利要求19的溶液,其中所述溶液分布在擦拭物上用于治疗患者的皮肤真菌病症。
21. 权利要求19的溶液,其中所述特比萘芬是粉末。
22. 权利要求19的溶液,其中所述特比萘芬以不超过约100克/升的量加入。
23. 权利要求19的溶液,其中 AlCl_3 以不超过约300克/升的量加入。
24. 一种用于治疗皮肤真菌病症的试剂盒,包括:
制品,所述制品包含:
含有可以约200克/升的量溶于醇溶剂中的铝盐的止汗剂,
可溶于所述溶液中的杀真菌剂,
醇溶剂,止汗剂和杀真菌剂可溶于所述醇中以形成溶液;和
用于容纳所述至少一个制品的储存容器。
25. 权利要求24的试剂盒,其中所述杀真菌剂包括orolfin、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬或托萘酯、或其药学上可接受的盐中的至少一种。
26. 权利要求24的试剂盒,所述试剂盒还包括施加器,所述施加器包括擦拭物或滚球。
27. 权利要求24的试剂盒,所述试剂盒包括至少7个用于施用所述溶液的擦拭物。
28. 权利要求24的试剂盒,还包括日历和指令集,所述日历用于追踪使用所述试剂盒的治疗的每日施用。

用于治疗皮肤真菌感染的方法和组合物

[0001] 相关申请

本申请要求于2016年8月29日提交的美国临时专利申请序列号62/380,787的权益,其内容以其整体并入本文。

发明领域

[0002] 本发明一般涉及治疗皮肤真菌感染的组合物和方法,所述皮肤真菌感染包括足癣、体癣和股癣。

[0003] 背景

直至20世纪40年代,对于足癣(脚气)几乎没有任何治疗。在二十世纪中期的战争期间,由于军事人员中皮肤真菌病流行的刺激,开始寻求真正有效的治疗。唑类抗真菌剂在20世纪60年代后期首次合成,且在接下来的20年中,研究和开发集中于这类治疗,代表了真菌感染的靶向治疗中的重大突破。在20世纪90年代,有效的杀真菌烯丙胺的开发取得了进一步的进展。今天,一种这样的烯丙胺,特比萘芬,仍然是癣感染的最有效治疗。特比萘芬是抵抗足癣的最有效的局部试剂(Crawford & Hollis, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001434)。与需要长达四周施加的抑真菌剂不同,特比萘芬在较短的治疗进程中是有效的。目前特比萘芬乳膏的标签指南要求每日两次施加1-2周(Lamisil AT® Drug Facts, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Holdings, 2017)。

[0004] 相比之下,对足癣的止汗剂治疗受到相对稀少的学术关注。对足癣的止汗剂治疗的唯一值得注意的实例来自Leyden & Kligman的1975年研究(Arch Dermatol, 第111卷,第1004页,1975年8月)。他们发现30%氯化铝溶液有效减少足癣的不适症状。然而,这种治疗并没有完全解决感染;而是,它将与细菌共感染(有时称为皮肤真菌病复合体)相关的浸软、恶臭形式的足癣变回干燥的鳞片型,这指示纯粹的真菌感染(单纯性皮肤真菌病)。由于对有望治疗足癣的根本原因的抗真菌剂的开发关注,对于止汗剂在治疗足癣中的用途鲜有进一步研究。2001年,Koca等人(O.M.Ü. Tip Dergisi Cilt: 18 第3号,第192页,2001)进行了一项关于止汗剂-抗真菌剂组合疗法的研究。患者被指导在早晨施加含有克霉唑(一种抑真菌的唑类抗真菌剂)的乳膏,并在晚上施加氯化羟铝乳膏。研究人员发现,与单独的抗真菌剂疗法相比,加入止汗剂没有益处。

[0005] Dees(美国专利号7,201,914)描述将止汗剂与抗微生物剂组合用于治疗痤疮。Dees没有描述任何标准的局部抗真菌剂作为抗微生物剂的实例。Lester(美国专利公开号2010/0056430)描述用抗菌剂与其他成分例如特比萘芬和氯化铝来减少脚臭,但Lester没有将他的材料与醇干燥剂组合或将它们组合用于治疗感染,例如皮肤真菌病。Villalobos(美国专利公开2012/0061267)描述使用具有醇的特比萘芬擦拭物。Villalobos并未使用抗菌剂或止汗剂化合物,而且未证明功效。

[0006] 所需要的是一种有效的疗法,无论感染的阶段如何,都可以施加用于有效治疗皮肤真菌感染。

[0007] 发明概述

现有技术中的一个问题是先前的组合物忽略了止汗剂可对治疗有症状的真菌感染具有的积极影响。另外,还没有认识到将合适的止汗剂与合适的抗真菌剂组合的益处以及所得的协同作用,其提供加速的治疗效果。此外,不能低估适当治疗媒介对患者依从性和治疗成功的重要性。

[0008] 本发明涉及包含抗真菌剂和止汗剂以治疗足癣和其他真菌感染(例如股癣)的组合物和方法。抗真菌剂和止汗剂彼此互补,且提供了比任一种自身明显更好的治疗。

[0009] 本发明的一个优选实施方案包括抗真菌剂、止汗剂、溶剂和用于溶液递送的媒介的组合。止汗剂(六水合氯化铝)和溶剂(含水乙醇)协同地作用:止汗剂减少汗液且溶剂使皮肤脱水,形成干燥环境,这使真菌和细菌更难生长。该活性补充抗真菌剂对真菌的作用以及止汗剂和溶剂的抗菌性质。

[0010] 本发明的组合物在治疗足癣方面比先前的组合物更有效,且克服了用于治疗足癣的现有常规方法的缺陷。

[0011] 在一个方面,本发明包括一种用于治疗皮肤真菌感染的方法。该方法可包括以下步骤:局部施加抗真菌剂,局部施加包含铝盐的止汗剂,局部施加包含醇的溶剂媒介,其中所述抗真菌剂、止汗剂和溶剂媒介在单次施用事件期间全部施加,和重复施用事件不超过约每天一次。

[0012] 本发明的实施方案包括使用杀真菌的抗真菌剂,且所述杀真菌剂可以是烯丙胺。合适的杀真菌剂是特比萘芬或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,抗真菌剂是包括阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬或托萘酯或其药学上可接受的盐中的至少一种的杀真菌剂。优选地,重复该方法直至感染解决,且可以使用KOH(氢氧化钾)显微镜测试真菌的存在来确定感染的解决。

[0013] 在一些实施方案中,该方法的止汗剂是六水合氯化铝或包含六水合氯化铝。溶剂媒介可以包括乙醇或是乙醇(乙基醇)。治疗的持续时间范围可以为1-4周,例如取决于治疗功效。每日施用是优选的,因为这可以防止治疗区域的过度干燥。其他抗真菌剂可用于本发明。因此,该方法可包括使用以下抗真菌剂:唑类,包括克霉唑、酮康唑、氟康唑、氟曲马唑、依曲康唑、联苯苄唑、布康唑、益康唑、芬替康唑、异康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、噻苯达唑、氯康唑、氯苄达唑、奈康唑、特康唑、泊沙康唑、伏立康唑、阿巴康唑、艾沙康唑、依柏康唑或艾氟康唑中的至少一种;或多烯,包括两性霉素B、制霉菌素、哈霉素和游霉素中的至少一种;或制霉菌素、游霉素、曲古霉素、变曲霉素、美帕曲星、吡咯尼群、灰黄霉素、溴柳氯苯胺、甲基玫瑰苯胺、三溴间甲酚(tribromometacresol)、十一碳烯酸、聚诺昔林、2-(4-氯苯氧基)-乙醇、氯苯甘醚、替克拉酮、二苯噻硫酮、对羟基苯甲酸乙酯、卤普罗近、硫化硒、环吡酮胺、地马唑、氟胞嘧啶、苯扎氯铵、过氧化苯甲酰、苯甲酸、水杨酸、鞣酸、硼酸、龙胆紫、氯己定、氯化十六烷基吡啶、托西拉酯、硫代硫酸钠、碘化钾、茶树油、香茅油、柠檬草油、大蒜、醋、他伐硼罗(tavaborole)、阿巴芬净、棘球白素(卡泊芬净、米卡芬净、和阿尼芬净)、尼可霉素、普那米星(pradimicin)或贝那诺霉素中的至少一种;或其药学上可接受的盐。

[0014] 本发明的另一方面涉及用于治疗皮肤真菌感染的组合物,所述组合物包含:抗真菌剂,包含铝盐的止汗干燥剂,和无乳膏的溶剂媒介,所述溶剂媒介包含醇,用于递送抗真

菌剂和干燥剂。抗真菌剂优选是杀真菌剂,其可以是特比萘芬或其药学上可接受的盐。

[0015] 本发明的组合物还包括杀真菌剂,其包括以下中的至少一种:阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬或托萘酯,或其药学上可接受的盐。该组合物可以经由擦拭物或“小毛巾(towlette)”施用,例如从密封的、一次性的、可撕开的包装或包施用。一个一次性擦拭物包可以每天打开和使用以有效地治疗病症,且在第二天使用第二包等,直至感染解决。该治疗持续时间可能仅需要约一周(例如,七包/七次施用),或对于某些情况,可能需要二至四周的治疗(每天一次)。

[0016] 本发明的组合物包括以组合物重量的0.5-10%的量存在的特比萘芬。铝盐(例如,六水合氯化铝)可以以不超过(组合物的)重量约30%的量存在。在一些实施方案中,铝盐量减少至约15至20重量%。优选的止汗剂是六水合氯化铝($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)。

[0017] 本发明的又一方面包括用于治疗皮肤真菌感染的溶液,其可通过以下过程产生。将特比萘芬(或其药学上可接受的盐)加入到液体溶剂溶液中,所述液体溶剂溶液是乙醇或包括乙醇。将经测量量的氯化铝(例如压碎的 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)加入到溶液中,然后将溶液例如用另外的乙醇补充成约200克/升(gm/升)溶液的氯化铝浓度和约10gm/升溶液的特比萘芬浓度。优选地,将特比萘芬和 AlCl_3 彻底溶解以产生均匀的溶液。可以将溶液加入到擦拭物中用于最终治疗患者,例如用于皮肤真菌病症。如上所述,擦拭物可以存储在包中。

[0018] 实施方案包括使用特比萘芬生产溶液,特比萘芬作为粉末提供,且加入量可以不超过约100gm/升。实施方案还包括使 AlCl_3 以不超过约300gm/升溶液的量存在。

[0019] 本发明的另一方面包括体现本发明的试剂盒。所述试剂盒可包括制品或容器,所述制品或容器包括:止汗剂,所述止汗剂包含可以约200gm/升的量溶于醇溶剂(例如包含醇(例如乙醇)的溶剂)的铝盐;可溶于溶液中的杀真菌剂;和醇溶剂。可将杀真菌剂和止汗剂溶解在醇溶剂中以形成溶液,并将容器用于容纳制品。

[0020] 在试剂盒的实施方案中,杀真菌剂包括orolfin(阿莫罗芬)、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬或托萘酯、或其药学上可接受的盐中的至少一种。该试剂盒还可包括施加器,例如擦拭物和/或滚球。在一些实施方案中,所述试剂盒包括至少7个用于施用溶液的擦拭物,且每个擦拭物可以单独包装,例如用于每天使用。该试剂盒还可以包括日历和/或指令集,该日历用于追踪试剂盒的材料被如何使用的治疗的每日施用。

[0021] 详述

虽然已经证明抗真菌剂在消除真菌的能力方面是有效的,它们在治疗足癣中的临床效果并不令人印象深刻。在许多情况下,趾间足癣不仅仅是真菌感染,且因此对单独抗真菌剂而言更难以解决。真菌菌丝渗透角质层,削弱它,且因此减弱皮肤对进一步感染的防御。真菌还产生青霉素和链霉素样物质。在这种环境中,耐青霉素的细菌增殖,产生蛋白水解物质,分解趾间皮肤的组织,导致浸软和白斑角化症。这些细菌还产生硫化物,硫化物是有效的天然抗真菌剂。在这些情况下,细菌共感染实际上可以消除原发性真菌感染;然而,由于间隙的角质层已经被削弱且细菌感染已经生根,在不存在真菌的情况下细菌感染继续存在,阻止角质层愈合。在疾病的这个阶段,单独的抗真菌治疗效果有限,因为细菌感染已成为主要问题。

[0022] 这些足癣病例在临床试验中可能明显未被充分代表。由于细菌具有天然的抗真菌作用,已达到复杂的共感染阶段的严重足癣病例常常对用于识别真菌感染的氢氧化钾和培

养测试给出阴性结果。据估计,真菌可以在小至三分之一的有症状间隙中恢复(Leyden, J Am Acad Dermatol,第31卷,第3期,第2部分,1994,第S31页)。然而,在二十世纪下半叶常见的用于测试抗真菌药物功效的临床试验几乎总是需要用两种测试确认真菌感染。这意味着在这些研究中,疾病已进展到细菌重复感染的点的足癣患者未被充分代表,因为感染的严重性导致无法确认测试中真菌的存在。因此,专注于抗真菌功效的研究可能高估药物的临床有效性,因为未包括显著部分的足癣患者,且这些患者患有抗真菌剂不太可能有效治疗的特别不适的足癣形式。

[0023] 抗真菌剂和止汗剂是抵抗足癣和其他皮肤真菌感染的两种有效和互补的武器。抗真菌剂设计用来通过破坏生物体(杀真菌剂)或通过防止进一步的真菌生长(抑真菌作用)来消除真菌,使皮肤随着时间流逝摆脱真菌。止汗剂可以以两种方式补充抗真菌剂的作用:通过干燥皮肤和通过杀死细菌。止汗剂可以以两种方式干燥皮肤:首先,通过沉淀阻塞汗腺的塞,防止水分到达皮肤;和其次,通过充当收敛剂,导致组织收缩,这会降低皮肤保持水的能力和缩小毛孔。真菌和细菌都会在潮湿的环境如脚(特别是趾间空间)中茁壮成长,因此减少水分的益处是显著的。事实上,流行病学家已经发现,闭塞的鞋是足癣最重要的风险因素之一,因为它捕获脚周围的热量和水分,为微生物生长提供理想的环境。

[0024] 基于铝的止汗剂的第二个有益方面是它们的抗菌活性。已经显示基于铝的止汗剂具有体外和体内抗菌作用,表明成功的抗菌作用不依赖于干燥皮肤的抗微生物作用。这种抗菌作用用于补充干燥作用;然而,我们认为干燥作用是使这种治疗有效抵抗足癣的主要机制。例如,在他们对铝盐作为足癣治疗物的研究中,Leyden & Kligman发现氯化羟铝(一种有效的抗菌剂但无效的收敛剂)效果不如氯化铝(抗菌性较低但收敛性较好),表明减少水分而不是抗菌活性是止汗剂通过其缓解足癣症状的主要机制。

[0025] 最近的研究提出足癣和其他皮肤真菌病中排汗的作用可能比以前所理解的更为重要的可能性。若干研究发现脚底多汗症(脚出汗过多)和足癣之间的联系。研究人员一般假设单向的因果关系,即患有既存多汗症的患者足癣发展风险更大。然而,最近对窝状角质松解症(脚的细菌感染)的研究强烈表明多汗症是由感染引发的,而不是相反(Pranteda等人, Dermatologic Therapy,第27卷,第101页,2014)。作者推论皮肤对感染的炎症反应促使汗腺功能增强。似乎可能的是类似的动力学在皮肤真菌病中发挥作用。该模型将指示恶性循环,其中感染增加出汗,且这种过量水分创造感染变得根深蒂固并加剧的条件。如果确实发生这种动力学,它将加强止汗剂在成功治疗足癣中的作用,强调潮湿环境在感染发展中的重要性。

[0026] 本发明涉及包含抗真菌剂、止汗剂和媒介以治疗足癣和其他真菌感染例如股癣的组合物。抗真菌剂和止汗剂彼此互补并提供比任一种可以单独提供的明显更好的治疗。止汗剂以两种方式补充抗真菌剂的作用:通过干燥皮肤和杀死细菌。然而,必须注意防止在治疗期间皮肤过度干燥,这可能导致其自身的一系列问题。本发明旨在减少由于出汗引起的过量水分,但如果过于频繁地施加,则会导致皮肤变干,这加剧足癣的一些症状,包括红斑和脱屑。此外,一旦感染解决,过度干燥可能会阻止皮肤愈合,导致一旦治疗停止,皮肤就容易受到新的感染。如下详述,每天不超过一次施用干燥剂似乎特别有效。媒介可以补充活性成分的活性。由于止汗剂(和一些媒介)的抗菌性质,本发明的组合物提供优于单独使用抗真菌剂治疗足癣的优点,因为许多足癣病例涉及细菌共感染。本发明还有利于抵抗真菌感

染,因为止汗剂和醇媒介的干燥作用不利于真菌生长。适当选择抗真菌剂(例如杀真菌剂)、止汗剂和干燥溶剂媒介可以产生无论感染阶段如何都对治疗皮肤真菌病症有效的组合物。

[0027] 抗真菌组分

抗真菌剂是选择性地消除真菌病原体的药物,具有对宿主的最小毒性。足癣的现存抗真菌疗法可以是局部或全身形式。全身治疗与肝毒性风险相关;因此,局部治疗由于其安全概况通常是优选的,并且在局部治疗无效的情况下进行全身治疗。典型的药物方案通常为1-4周。不同种类的抗真菌剂靶向真菌细胞的特定功能。

[0028] 最常见的抗真菌剂通过干扰麦角固醇起作用,麦角固醇是真菌细胞膜的极重要组分。多烯是开发以治疗真菌感染的第一种药物,它直接与麦角固醇结合,形成通道,小分子能通过该通道从细胞中渗出,导致细胞死亡。属于该类的药物包括两性霉素B,制霉菌素,哈霉素和游霉素。多烯的缺点是它们的毒性:它们倾向于与其他固醇结合,包括人体中的胆固醇。今天,它们主要用作对抗念珠菌属物种的局部治疗。

[0029] 首先获得广泛成功的唑类抗真菌剂,通过与酶羊毛固醇14 α -去甲基酶结合而起作用,羊毛固醇14 α -去甲基酶是将羊毛固醇转化为麦角固醇所必需的。不能产生麦角固醇的真菌细胞不能保持完整和繁殖,且从皮肤脱落。这是一种抑真菌机制,意味着真菌生长受阻,但真菌不会立即被杀死,而是,患者必须等待皮肤摆脱其感染的角质层。这意味着用唑类治疗通常需要更长的治疗方案(在许多情况下为四周)并严格遵守。众所周知的唑类包括克霉唑,酮康唑,氟康唑,氟曲马唑,依曲康唑,联苯苄唑,布康唑,益康唑,芬替康唑,异康唑,卢立康唑,咪康唑,奥莫康唑,奥昔康唑,舍他康唑,硫康唑,噻康唑,噻苯达唑,氯康唑,氯苯达唑,奈康唑,特康唑,泊沙康唑,伏立康唑,阿巴康唑,艾沙康唑,依柏康唑,和艾氟康唑。

[0030] 与抑真菌唑类不同,烯丙胺抗真菌剂主要是杀真菌的。这些化合物抑制不同的酶,角鲨烯环氧酶,这是麦角固醇生物合成的早期阶段的基本部分。与唑类一样,这导致麦角固醇缺乏;然而,烯丙胺还导致角鲨烯在细胞中的毒性积累,导致更快的细胞死亡。烯丙胺的杀真菌作用允许更短和更有效的疗法:它们即使在单剂量中也可以是有效的,且在短治疗过程后不太可能看到复发。局部施用的烯丙胺包括阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬和特比萘芬。自20世纪90年代可利用以来,特比萘芬已成为大多数足癣病例的选择药物,这在很大程度上是因为其较短的治疗方案导致提高依从率。本发明的优选实施方案使用杀真菌剂,且特别是烯丙胺。已发现特比萘芬特别有效。

[0031] 托萘酯是一种经常用于治疗足癣的合成的硫代氨基甲酸酯。其确切的作用机制尚不完全清楚,但据信,托萘酯干扰角鲨烯环氧酶的功能,颇像烯丙胺。

[0032] 其他化学试剂用作抗真菌剂,包括制霉菌素,游霉素,曲古霉素,变曲霉素,美帕曲星,吡咯尼群,灰黄霉素,溴柳氯苯胺,甲基玫瑰苯胺,三溴间甲酚,十一碳烯酸,聚诺昔林,2-(4-氯苯氧基)-乙醇,氯苯甘醚,替克拉酮,二苯嗪硫酮,对羟基苯甲酸乙酯,卤普罗近,硫化硒,环吡酮胺,地马唑,氟胞嘧啶,苯扎氯铵,过氧化苯甲酰,苯甲酸,水杨酸,鞣酸,硼酸,龙胆紫,氯己定,氯化十六烷基吡啶,托西拉酯,硫代硫酸钠,和碘化钾。自然药物也用作抗真菌剂,茶树油、香茅油、柠檬草油、大蒜和醋。最后,新试剂例如他伐硼罗、阿巴芬净、棘球白素(卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净)、尼可霉素、普那米星和贝那诺霉素可证明可用于治疗真菌感染,包括足癣。

[0033] 本发明的实施方案可包括上文列出的任何抗真菌组分。优选的实施方案利用特比萘芬,目前可利用的最有效的抗真菌剂。

[0034] 止汗剂组分

被FDA批准用于非处方止汗剂的所有化合物都是铝盐,享有减少汗液的共同机制。铝盐通过阻塞远端汗腺导管起作用。它们与汗管角蛋白和粘多糖复合,破坏汗管立方细胞衬里并形成聚合物凝胶状铸件(cast),其阻塞汗液通道。汗液的产生不会被关闭;相反,存在于网状真皮和脂肪组织中的汗腺继续产生汗液,尽管由于经由远端汗管内的铝盐复合物阻塞正常出口途径,产量大大降低。已经注意到铝盐塞可以向下延伸到脂肪组织内的分泌螺旋中。在长期施加铝止汗剂的情况下,汗腺内的分泌细胞经常受损,导致汗液产生减少。随着铸件最终分解,汗液产生最终会恢复。

[0035] 在本发明的一些实施方案中,止汗剂组分可以是氯化铝,氯化羟铝,氯化羟铝聚乙二醇络合物,氯化羟铝丙二醇络合物,二氯化羟铝,二氯化羟铝聚乙二醇络合物,二氯化羟铝丙二醇络合物,倍半氯化羟铝,倍半氯化羟铝聚乙二醇络合物,倍半氯化羟铝丙二醇络合物,缓冲的硫酸铝,八氯羟铝锆,八氯羟铝锆甘氨酸络合物,五氯羟铝锆,五氯羟铝锆甘氨酸络合物,四氯羟铝锆,四氯羟铝锆甘氨酸络合物,三氯羟铝锆,或三氯羟铝锆甘氨酸络合物。由于公众对铝摄入的健康影响的担忧,非铝止汗剂在商业上也是期望的,尽管它们通常是不如铝盐有效的止汗剂。非铝止汗剂的实例包括肽,乌洛托品,单宁,和其他收敛剂,以及钛盐。本发明关注基于铝的止汗剂,这是由于它们已证明的功绩的追踪记录和目前的科学认识,即基于铝的止汗剂与增加的癌症风险或其他负面健康影响无关。

[0036] 在一个优选的实施方案中,止汗剂是六水合氯化铝($AlCl_3 \cdot 6H_2O$)——水合形式的氯化铝。六水合氯化铝通常以10-30%的浓度在水、含水醇或无水醇中使用。更高的浓度对皮肤的刺激性更大。六水合氯化铝还具有可用于本发明的组合物的收敛性和抗微生物性质。

[0037] 媒介

媒介用于将活性成分(抗真菌剂和止汗剂)递送至皮肤。可以选择媒介以增强或补充活性成分的品质。在本发明中,优选基于醇的媒介。醇快速干燥,不留残留物,这具有美学益处且有助于皮肤的干燥。特别感兴趣的是乙醇(乙基醇)。

[0038] 乙醇具有几种可用于本发明的组合物的有益性质,包括抗微生物活性、经皮渗透增强和快速蒸发。乙醇是一种众所周知的抗微生物剂,广泛用于皮肤消毒。另外,乙醇倾向于使皮肤脱水,这可产生不利于真菌生长的环境。在本发明的某些实施方案中,可限制媒介中乙醇的量以防止皮肤过度干燥,过度干燥可能导致刺激。乙醇还因为它快速蒸发而有利,快速蒸发使得它比缓慢干燥或留下残留物的其他皮肤病学媒介更令人愉快。即使乙醇具有产生灼烧感的倾向,对于在切口上使用医用酒精或在剃须后使用须后水的人来说是熟悉的,它的益处也大于这个缺点。

[0039] 已经使用基于乙醇的媒介用于足癣的研究报告了来自患者的关于灼烧感的极少抱怨。乙醇将瞬时受体电位香草酸1 (TRPV1) 阳离子通道向大脑发送表明过热的信号的阈值温度从大约 $42^{\circ}C$ 降低至 $34^{\circ}C$ 。这个新的阈值温度低于 $37^{\circ}C$ 的核心体温,因此正常的体温导致TRPV1产生灼烧感。然而,平均脚温度在 $30^{\circ}C$ 和 $34^{\circ}C$ 之间,因此由乙醇施加到脚所经历的灼烧感极小。

[0040] 研究显示,乙醇可以增强经皮渗透。体内研究表明,与肉豆蔻酸异丙酯溶液相比,

经皮特比萘芬吸收在乙醇溶液中增强(Alberti等人, International Journal of Pharmaceutics, 第219卷, 第11页, 2001)。此外,与标准乳膏制剂相比,乙醇凝胶已显示改善皮肤中的特比萘芬的吸收率、最大浓度和半衰期(James等人, Journal of Dermatological Treatment, 第18卷, 第163页, 2007)。与乳膏相比,这种增强允许降低治疗频率和/或治疗持续时间。

[0041] 媒介可包括另外的组分以增强本发明的不同品质。加入稳定剂或防腐剂可以改善本发明的稳定性。类似地,溶剂如水和丙二醇和表面活性剂可以帮助溶液保持良好分散。香料可以改善本发明的美学品质。可以将其他成分加入到媒介中以减慢活性成分的释放、允许较不频繁的施加、或增加活性成分的渗透。

[0042] 润肤剂(包括硅酮,油,醇和凡士林)可用于改善体验品质并降低过度干燥的风险;然而,必须明智地选择这些成分以避免抵消本发明的预期干燥作用。基于乳膏的媒介的适得其反的保湿作用可能部分归咎于先前对足癣的止汗剂治疗的失败,包括由Koca等人进行的克霉唑-氯化羟铝组合疗法的研究。用本研究中使用的治疗已经确认了几个问题。由于患者每天施加两次,Koca使用的保湿乳膏媒介抑制了止汗剂的关键干燥作用。另外,与其他抗真菌剂和止汗剂相比,使用的特定抗真菌剂和止汗剂对足癣的有效性较差。这项研究是足癣的止汗剂治疗先前已被确定为对足癣无效的又一个原因。实际上,在Crawford & Hollis对足癣局部治疗的系统性评论中,Koca研究甚至被排除在考虑之外,因为实验试剂包括止汗剂。

[0043] 组合物的形式及其施加

活性成分(即抗真菌剂和止汗剂)和各种媒介可以以多种不同形式递送到皮肤。本发明的示例组合物包括液体溶液,喷雾剂,固体棒,凝胶,成膜溶液,软膏,液体浴,粉末,洗剂和乳膏。本发明的优选实施方案包括或使用乙醇作为溶剂媒介。由于其增加的干燥活性,乙醇优于基于油和基于水的乳膏制剂。液体形式可以通过在适当的身体部位(例如脚)上擦拭或摩擦或通过身体部位沐浴在溶液中来施加。喷雾剂可以直接喷雾在皮肤上。固体棒可以使用皮肤上的摩擦运动来施加。粉末可以在一双鞋子穿上之前撒在鞋子内,或直接撒在皮肤上。另外,该化合物可以在衣物制品的制造期间掺入其中。在所有情况下,应当应用本发明以使活性成分到达受影响的区域。在一些实施方案中,本发明应用到双脚的底部和侧面。研究显示,这种技术可以有效地防止再感染,因为真菌可能已不知不觉地感染脚的其他部位,且之后在未经治疗时被转移回原始感染区域。预期本发明的组合物可在室温下施加到脚。该组合物应当施加到干净和干燥的脚。在一个实施方案中,组合物在睡前施加。

[0044] 可以选择活性成分浓度以递送具有最佳安全概况的最有效治疗。抗真菌组分可以以约0.1%至20%,即1至200gm/升溶液的浓度使用。优选的实施方案具有不超过10%的特比萘芬。止汗剂可以以约0.1%至约30%的AlCl₃的浓度(即每升溶液不超过约300克AlCl₃)使用。在优选的实施方案中,抗真菌剂(特比萘芬)以约1%的浓度存在,止汗剂(六水合氯化铝)以约15-20%的浓度存在。可调节本发明的组合物以治疗其中汗液导致的水分是促成因素的其他微生物感染,例如脚、腋窝或腹股沟的细菌和真菌感染。

[0045] 与皮肤真菌病的现有治疗相比,本发明的显著优点是治疗频率降低。现有治疗的治疗失败的主要原因之一是不佳的遵守。因为每天两次施加油性乳膏是不方便和不舒适的,患者会在成功根除真菌之前停止治疗。由于组合疗法的协同作用使得活性成分比任一种其

自身更有效,可以进行较不频繁的治疗。每日一次施加是本发明的标准方案,但是甚至可以进行更不频繁的治疗。患者更可能遵守较不繁琐的治疗日程,因此用本发明成功根除真菌的可能性更大。

[0046] 擦拭物实施方案

本发明的实施方案使用一次性擦拭物以将组合物施加到皮肤的受影响区域,这是治疗足癣的新型递送机制。这种新的局部施加代表足癣治疗中前进的重要一步,其中大部分治疗失败是由于患者不依从而非治疗无效(de Chauvin等人, *Mycoses*, 第51卷, 第1页, 2007)。擦拭物实施方案在投配辅助、清洁和方便方面提供益处。

[0047] 材料和制造

在一个优选的实施方案中,擦拭物是一次性非织造聚酯-粘胶共混物,其比单独的聚酯更具吸收性。可以使用人造和/或天然纤维的任何组合,但告诫可能需要调节溶液的配方或体积以确保活性成分的适当递送。例如,吸收性较差的100%聚酯擦拭物可能需要用更浓缩的溶液饱和以递送适当剂量的活性成分。药代动力学测试可用于确保适当剂量的活性成分成功沉积在皮肤上。

[0048] 未经处理的擦拭物可以折叠并插入单独的小袋(它们在三面密封并在一侧打开)。小袋可以是侧面有凹口以能够轻松撕开的金属层压聚乙烯。其他单独的小袋材料也是可能的,包括箔层压纸或非层压聚乙烯。或者,擦拭物可以包装在可重新密封的容器中而不是单独的小袋中。在这种情况下,将需要配制溶液以确保所有擦拭物保持适当饱和。

[0049] 将含有活性成分的液体溶液加入小袋中,并将小袋在其开口侧密封。如果需要,可以对小袋施加压力以确保整个擦拭物充分饱和。包装过程可以通过包装机完成,或可以在需要少量时通过手完成。

[0050] 施加

为了使用擦拭物,应撕下包装的末端以将其打开,擦拭物应展开,且患者应当通过手擦拭任何受影响区域。在趾间足癣的情况下,患者应彻底擦拭每个趾间间隙。在一些实施方案中,应擦拭双脚的底部和侧面。研究表明,该技术有效于防止再感染,因为真菌可能已不知不觉地感染脚的其他部位,且之后在未经治疗时会被转移回原始感染区域。擦拭物可以包装为小袋中的两个擦拭物,每只脚一个,或一个擦拭物可以用于双脚,只要饱和度适合于施加。

[0051] 擦拭物实施方案的益处

投配辅助

在一些实施方案中,与乳膏、凝胶或喷雾剂相比,一次性擦拭物施加提供对患者投配的更大程度的控制。与其中患者可能使用太少(导致药物递送不足)或太多(导致治疗结束前其治疗供应用完)的常规局部治疗不同,单独包装的擦拭物以较小错误可能性提供正确剂量的活性成分。目前足癣治疗的方法通常由于被患者过早停止治疗而失败,患者一旦其症状消退但在感染完全消除之前就可能停止使用局部治疗。使用擦拭物发明的组合物可以在不连续的量(例如,28个单独的包用于4周的治疗进程)而不是一个具有不确定数量的剂量的管中包装;因此,患者可能更有可能遵守完整的治疗方案。本发明的实施方案包括具有7或14包(例如擦拭物)的包装,预期治疗持续时间为一周或两周。每日施用是优选的,以最小化过度干燥,而同时提供所需的治疗价值。已经发现这种包括抗真菌剂、止汗剂和干燥剂的

施用无论在治疗开始时疾病的阶段如何都是在治疗上有效的。

[0052] 一次性擦拭物也可以辅助脉冲疗法。例如，在4周的抗真菌剂-止汗剂组合疗法中，在仍然每天施加抗真菌剂时，减少止汗剂的施加至每周两次可能是有益的。可以提供给患者28个标记有预期使用的日子的具有用于每天的适当药物的单独的小袋，而不是要求患者保持追踪哪些药物哪一天施加。这使患者能够方便地施加正确的药剂，并增加遵守全治疗进程的可能性。

[0053] 清洁作用

一次性擦拭物施加利用摩擦——清洁任何表面的重要组成。当患者不与皮肤直接接触时，患者倾向于更有效地施加摩擦。这部分是由于皮肤上的油的自然润滑，且部分是由于对深入挖掘受感染区域的可理解的犹豫。此外，一次性擦拭物施加通过在手和受感染的脚之间提供屏障来降低意外手动传输的风险，这减少患者在施加药剂时的犹豫，增加了施加的摩擦并因此清洁受感染的皮肤。

[0054] 方便和舒适

许多现有的局部抗真菌剂施加，特别是局部乳膏，在皮肤上留下油性残留物。许多患者发现这令人不适，特别是当他们在施加后不久就穿上袜子和鞋子时。因为擦拭物允许药物在液体溶液中递送，而不是像乳膏或凝胶那样需要半固体乳液，可以以液体形式使用溶剂例如乙醇。乙醇是一种优选的媒介，因为它迅速蒸发，产生清凉感，并使皮肤干燥。许多患者感到愉快的这种体验有助于乙醇在其他局部产品中的普及，包括洗手液和须后水。同样，通过使用乙醇，组合物不会在手上留下油性残留物。此外，当施加到脚时，乙醇引起灼烧感的趋势最小化，因为脚的温度低于身体的其他部分（参见上文“媒介”部分中乙醇对TRPV1的作用的完整解释）。

[0055] 患者不依从性是有效治疗足癣的重要障碍，且本发明的组合物提高患者的舒适度，且因此与现有治疗相比提供了显著的改善，因为患者依从性增加。打开包装，擦拭脚和丢弃擦拭物的简单过程模仿了在餐厅使用手边的湿润小毛巾的熟悉体验，且缺乏手和脚上留下的残留物意味着患者将会倾向于继续治疗长于他们以其他方式可能的时间。

[0056] 实施例1-使用本发明的组合物的示例性测试结果

对患有足癣的患者进行本发明的实施方案的初步试验，将本发明的每日一次施加与目前足癣的标准治疗（每日两次施加特比萘芬乳膏）以及安慰剂（由用乙醇饱和的小毛巾组成，但既不含抗真菌剂也不含止汗剂）相比。该研究的结果表明，用本发明的每日一次治疗对于用特比萘芬乳膏的每日两次治疗类似地有效，且比安慰剂显著更有效。每种方法治疗三十（30）名患者，持续4周，并在治疗结束后2周记录结果。使用氢氧化钾制剂测试真菌的存在。在该研究结束时，与用特比萘芬乳膏治疗的22名患者相比，21名用本发明治疗的患者具有阴性结果。在研究结束时，只有8名用安慰剂治疗的患者为阴性。来自患者的主观反馈有利于本发明。乳膏被描述为“滑溜”和“不舒适”，且每日两次施加被描述为“麻烦”，而本发明被描述为“非常容易使用”和“非常有效”。一位患者说，看到本发明可以商业利用，她将会“狂喜”，而另一位患者在研究结束时宣称，这是“我的脚曾经所处的最佳状态”。

[0057] 表1:6周后的阴性KOH

治疗	具有阴性KOH的患者人数
发明 (1x /天)	21/30

特比萘芬乳膏 (2x /天)	22/30
安慰剂 (1x /天)	7/30

这些研究结果表明,每日一次施加本发明与每日两次施加特比萘芬乳膏类似地有效。这种增加的方便性特别突出,因为不良的治疗遵守性是足癣治疗在实践中为什么失败的主要原因。需要较不频繁施加的治疗更可能用于整个治疗期,且因此更可能在其中治疗更可能中止的现实施加中产生积极结果。患者对治疗的积极反应也表明治疗将比目前的标准治疗更好接受。相对于油性乳膏,患者更喜欢本发明的干燥感觉,且这种体验偏好将进一步改善遵守性,且因此改善结果。

[0058] 选择该研究设计以与针对足癣的抗真菌剂治疗的标准临床试验一致,标准临床试验使用4周治疗进程且需要确认真菌感染。如前所讨论,这排除了真菌感染已被细菌感染取代的患者。对于这些患者,本发明可能比单独的抗真菌剂显著更有效。

[0059] 实施例2-用于制造组合物的示例性方法

将乙醇加入到容器中,乙醇的体积不超过所需最终体积的75%。将特比萘芬粉末加入到容器中并搅拌。加入特比萘芬的质量使得特比萘芬的浓度在所需的最终体积下将为每升溶液约10克。向溶液中加入结晶六水合氯化铝,使得在所需的最终体积下浓度为约200gm/升氯化铝。结晶六水合氯化铝可在加入前粉碎,以使溶解能更快。在将特比萘芬和六水合氯化铝加入到溶液后,加入更多的乙醇直至体积达到所需的最终体积。密封容器以防止蒸发,且固体成分溶解以产生均匀的溶液。可以引入加热和搅拌以加速溶解过程。擦拭物可以用溶液饱和和以供患者施加。

[0060] 实施例3-使用本发明的治疗和成本节省

在某些实施方案中,例如喷雾剂或凝胶,患者将本发明直接施加到脚。在这些情况下,本发明具有比现有治疗成本节省的潜力,因为用本发明的每日一次治疗达到与用标准抗真菌剂每日两次治疗相同的功效。加入到本发明中的止汗剂组分的生产比每日两次治疗所需的额外量的抗真菌剂更廉价。此外,因为本发明可以比现有治疗更愉快和更有效,患者不太可能提前停止治疗和经历感染的复发,而需要另外的治疗。这种冗余的再治疗是治疗足癣中的重要成本,且通过本发明减少。

[0061] 实施例4-一致的治疗,不论感染的阶段如何

与现有的足癣治疗相比,本发明的一个优点是其无论感染的阶段如何都治疗感染的能力。如前所述,该疾病的简单形式(单纯性皮肤真菌病)是纯粹的真菌感染,其特征在于干燥、鳞状的皮肤。当细菌在受感染的空间中增殖,取代真菌时,该疾病被称为皮肤真菌病复合体,且其特征在于更令人不适的症状,特别是浸软和气味。在该疾病的这个阶段,单独的抗真菌剂效果较差,因为细菌已成为感染中的主要原因。对这种区别的了解并不普遍,且疾病的两个阶段都被认为是“脚气”;因此,感染进展到皮肤真菌病复合体阶段的人可能将寻求对脚气的常见治疗,例如非处方局部抗真菌剂乳膏,其对疾病的该阶段不太可能有效。可能需要几次不成功的治疗、约见皮肤科医生以及实验室工作来正确识别和治疗感染。

[0062] 本发明是有利的,因为它对在任何发展阶段的足癣有效。抗真菌剂消除了真菌,止汗剂和醇媒介具有抗菌活性,且止汗剂的汗液阻塞活性和醇的干燥作用导致不利于真菌和细菌生长的干燥环境。因此,患者和临床医生可以从一种有效抵抗足癣的治疗中受益,无论感染阶段如何,该治疗减少无效治疗的可能性以及对确定正确治疗的诊断测试的需要。

[0063] 实施例5-各种皮肤真菌病的治疗

本发明由于其用于治疗各种形式的皮肤真菌病的能力是有前途的。本文已经详细讨论了足癣,但抗真菌剂-止汗剂组合疗法的益处延伸到其他汗液可能是加剧因素的皮肤真菌病。股癣(Tinea cruris, jock itch)影响腹股沟,由于被闭塞的衣服捕集的水分和热量,这是一个理想的真菌生长环境。体癣(癣)通常影响其中汗液积聚的区域,例如腋窝和腹部皮肤皱褶。其他皮肤真菌病,包括手癣,在出汗过多的人群中更为常见。在其中汗液是真菌感染发展和持续存在的贡献因素的所有这些情况下,抗真菌剂-止汗剂治疗是有利的。通过减少汗液,它抑制有利于真菌生长的条件,且其对广谱微生物的活性确保成功治疗真菌感染和在削弱的角质层中可能出现的任何机会性共感染。

[0064] 虽然已经参考特定的优选实施方案具体示出和描述本发明,本领域技术人员应当理解,在不脱离如由随附权利要求定义的本发明的精神和范围的情况下,在其中可以在形式和细节上进行各种改变。

[0065] 我根据权利提出要求。