



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1678277 B

(45) 授权公告日 2010.05.05

(21) 申请号 03820077.5

A61P 31/10 (2006.01)

(22) 申请日 2003.07.29

A61Q 19/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

10/207,936 2002.07.29 US

10/630,627 2003.07.29 US

(56) 对比文件

US 5196190 A, 1993.03.23, 摘要, 权利要求, 实施例, 说明书第3栏40行—第6栏45行.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.02.24

审查员 丁伟

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2003/023851 2003.07.29

(87) PCT申请的公布数据

W02004/010952 EN 2004.02.05

(73) 专利权人 艾克里麦德公司

地址 美国俄勒冈

(72) 发明人 J·马莱 B·吉宾斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 8/365 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

治疗皮肤病的方法和组合物

(57) 摘要

本发明包括的方法和组合物用于治疗动物和人的真皮和皮肤结构的病变。特别是,本发明包括使用局部传送赋形剂,其中包括水凝胶,它加入诸如有机酸的活性剂,用于治疗皮肤疾病。

1. 一种组合物制备治疗皮肤疾病的药物的用途,该组合物包括基质、至少一种湿润剂、0.1%至50% w/w 的水分含量和柠檬酸。
2. 权利要求1的用途,其中柠檬酸的浓度为0.1至16% w/w。
3. 权利要求2的用途,其中柠檬酸的浓度为4-12% w/w。
4. 权利要求2的用途,其中柠檬酸的浓度为6-12% w/w。
5. 权利要求1的用途,其中该基质由天然或合成亲水聚合物、橡胶、胶原、动物皮、透明质酸、右旋糖酐、藻酸盐、纤维素、弹性体、聚乙烯、聚丙烯、聚丁酸酯、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯泡沫、尼龙或乙烯基制成。
6. 权利要求5的用途,其中所述右旋糖酐是交联右旋糖酐。
7. 权利要求5的用途,其中所述弹性体是硅氧烷弹性体。
8. 权利要求5的用途,其中所述纤维素是羧甲基纤维素。
9. 权利要求5的用途,其中所述纤维素是羟甲基纤维素。
10. 权利要求1的用途,其中湿润剂为甘油。
11. 权利要求1的用途,其中该组合物还包括至少一个附着单元。
12. 权利要求1的用途,其中该组合物进一步包括悬浮于非晶形水凝胶中的基质,其中所述基质被碾成粉末。
13. 权利要求12的用途,其中该水凝胶为霜剂、油膏、洗剂或乳剂。
14. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包括山梨酸、抗坏血酸、鞣酸、琥珀酸、乳酸、丙酮酸、 α -酮戊二酸、谷氨酸、乙酸、丁酸、水杨酸、碘、DMSO、十一碳烯酸、茶树油、尿素、硫化硒、间苯二酚、酮康唑、克霉唑、特比萘芬、环吡酮胺或氟康唑。
15. 权利要求14的用途,其中所述组合物进一步包括抗酵母菌化合物。
16. 权利要求14的用途,其中所述组合物进一步包括抗菌化合物。
17. 权利要求14的用途,其中所述组合物进一步包括抗病毒化合物。
18. 一种组合物,它包括a) 聚合的基质材料;b) 柠檬酸;c) 至少一种湿润剂;和d) 50% w/w 的有效量的水分,从而当此组合物被应用时,在组合物和皮肤结构之间形成一种扩散梯度。
19. 权利要求18的组合物,它还包括水分控制系统。
20. 权利要求18的组合物,它还包括至少一种附着单元。
21. 权利要求18的组合物,其中该基质材料包括天然或合成亲水聚合物、橡胶、胶原、动物皮、透明质酸、右旋糖酐、藻酸盐、纤维素、弹性体、聚乙烯、聚丙烯、聚丁酸酯、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯泡沫、尼龙或乙烯基。
22. 权利要求21的组合物,其中所述右旋糖酐是交联右旋糖酐。
23. 权利要求21的组合物,其中所述弹性体是硅氧烷弹性体。
24. 权利要求21的组合物,其中所述纤维素是羧甲基纤维素。
25. 权利要求21的组合物,其中所述纤维素是羟甲基纤维素。
26. 权利要求18的组合物,进一步包括山梨酸、抗坏血酸、鞣酸、琥珀酸、乳酸、丙酮酸、 α -酮戊二酸、谷氨酸、乙酸、丁酸、水杨酸、碘、DMSO、十一碳烯酸、茶树油、尿素、硫化硒、间苯二酚、酮康唑、克霉唑、特比萘芬、环吡酮胺或氟康唑。
27. 权利要求26的组合物,其中所述组合物进一步包括抗酵母菌化合物。

28. 权利要求 26 的组合物,其中所述组合物进一步包括抗菌化合物。
29. 权利要求 26 的组合物,其中所述组合物进一步包括抗病毒化合物。
30. 权利要求 18 的组合物,其中湿润剂是甘油、丁醇、丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇、丙二醇、聚乙二醇、乙烯醇、丁基醇、氯化钠、氯化锂、氯化铜、氯化镁、硫酸镁、硫酸锰、硫酸铝、硫酸锌或氯化锌。
31. 一种治疗皮肤结构的组合物,它包括 a) 交联聚丙烯酰胺基质、b) 不可胶凝的多糖、c) 柠檬酸和 d) 50% w/w 的水分含量。
32. 权利要求 31 的组合物,其中柠檬酸的浓度为 8% -16% w/w。

治疗皮肤病的方法和组合物

发明领域

[0001] 本发明公开了治疗皮肤病的方法和组合物。特别是,本发明涉及病理性皮肤疾病的治疗,它是应用各种局部传送赋形剂,将活性剂提供给病变部位而进行的。

[0002] 发明背景

[0003] 人和其它动物的皮肤结构经常是其它生物感染或附着的部位。皮肤结构包括,但不限于皮肤、毛发、毛囊、角膜、巩膜、器官内层、胸膜层、硬脑膜、趾甲、指甲、蹄、角、粘膜和由上皮细胞或角化结构构成的其它细胞结构。生活在人和动物真皮或皮肤结构中或之上的生物包括微生物,诸如酵母菌、真菌、细菌、病毒、支原体;昆虫,诸如尘螨、蜱、虱和其它节肢动物。

[0004] 这些生物存在于皮肤结构之中或之上,经常引起真皮和皮肤结构的一系列变化,从仅仅是不雅观发展到病理改变,而且可妨碍宿主生物真皮和皮肤结构的功能。另外,这些生物的存在可使宿主产生免疫学反应,并引起该部位的继发问题或者整个宿主生物的全身性反应。因此,需要阻止这些生物感染或附着,控制这些生物感染或附着的量,治疗感染部位,以及预防环境中这些生物的再感染和再附着。

[0005] 治疗皮肤病中最常见和最困难的一种是甲结构的感染。人的指甲和趾甲是特殊的组织结构,它们与动物的爪和蹄组织密切相关。这些爪甲构成手指和脚趾末端重要的保护结构,它们可使高度敏感的肢端在与外界环境接触时避免触发疼痛或感觉,起到保护作用。爪甲也可充当一种重要的工具,它可用于增加灵巧技能的范围。人类在爪甲的功能和外观方面非常引以为豪。在许多文化中,手脚爪甲的彩绘和装饰非常常见。

[0006] 爪甲象身体的大多数解剖结构一样,它们易于发生疾病过程。人类常见的一种病理性疾病是由微生物侵入爪甲或周围组织引起的。尽管这种疾病不对生命造成威胁,但是这些组织的感染可损害受损爪甲的外观和功能。一种这样的疾病是由几种真菌中的一种或多种侵入此组织引起的。爪甲感染中的真菌侵入现已称为甲真菌病。

[0007] 甲真菌病,或者爪甲的真菌感染,是爪甲营养不良最常见的原因。此疾病的发病率难以确定,主要是因为它对生命没有威胁,而且很少被报告。在西方文明中,估计其发病率为总人群的3%至23%。对易患此疾病的状况尚无清楚的认识。已经表明爪甲区域的创伤和感染发生之间存在一种关系。但是没有任何研究证实这种假说。

[0008] 已知某种生活方式和气候条件似乎可引起甲真菌病。一个例子是俄罗斯偏远的东北部地区一般人群中甲真菌病的发生率大于80%,那里的冬季漫长而寒冷。这可能是因为需要长期使用厚重的防护性靴子以保护双脚免受严寒所致。这样使脚,更特别的是爪甲,长期处于潮湿温暖的环境,此环境可有助于真菌的生长。

[0009] 在西方文明中,众所周知甲真菌病的发病率存在一种年龄相关的分布。此疾病在老年个体中更加流行。事实上,估计在美国和加拿大有80-90%的老年人至少有一个或多个爪甲受到损害。这种随年龄增长的一个原因是甲真菌病对治疗的反应差,因此很少被治愈,这样造成病例的积累。可引起这种随年龄增长的其它因素是对真菌病原体天然免疫和特异免疫的一般性衰退,以及增加的共病积累,此共病可引起甲真菌病相关真菌病原体的侵入。

[0010] 甲真菌病是足和手爪甲的营养不良性疾病。爪甲真菌感染导致其外观至结构的特征性改变。外观经常用于描述感染的严重程度。临床医师经常仅靠外观对此疾病进行鉴别诊断。对此疾病状态的认识经常在疾病治疗中用于确定疗程和成功的可能性。该病的常见形式见表 1。

[0011] 表 1

[0012]

疾病状态	受累组织	严重性
末梢外侧指（趾）甲下甲真菌病 (DLSO)	甲床末端处真菌侵入	浅表性
近端指（趾）甲下甲真菌病 (PSO)	甲床近中端处真菌侵入	浅表性至重度。 大多数经常在无免疫应答人群中发生。
白色浅表甲真菌病 (WSO)	甲板, 仅导致爪甲散在至广泛白斑或条纹	浅表至重度
整体营养不良性甲真菌病 (TDO)	整个甲床受累	重度
Endonyx	甲板部分或全部受累	浅表至重度

[0013] 这些不同的表现在预测治疗方案的结果时是很重要的。对于促使组织免除真菌病原体损害的治疗来说, 爪甲及其支持结构的解剖对此治疗的效果具有重要的影响。其原因是爪甲结构和解剖很复杂, 而且在一定程度上它们独立于体循环之外。另外甲板很不容易被局部药物穿透。

[0014] 人爪甲的解剖对于导致甲真菌病病变过程的认识来说是重要的。爪甲单位是一种专化的表皮组织形式。爪甲器官包含口语中称为“爪甲”的所有单元, 它由不同的结构单元组成。爪甲器官中最突出的结构称为甲板, 它是一层薄而坚硬的弹性结构, 此结构是从指（趾）末端的皮肤皱褶中形成。甲板是由位于近端皱褶中的甲床产生的。甲床通过其类表皮细胞的增生使甲板伸长。侧面皱褶使甲板保持在一个方向上, 这样爪甲伸长沿着末端方向进行。甲板生长的速度是每月 1mm (趾甲) 至 3mm (指甲)。甲板外观是半透明的, 形状几乎总是凸状的, 而且厚度约为 0.2-0.6mm。它是由约 25 层死亡角化细胞组成, 这些角化细胞源自甲床。细胞间联接将这些死亡细胞紧紧地保持在一起, 这样形成一种结合的厚密硬板, 背面平滑。甲板的腹侧很不规则, 此便于胶原纤维的附着, 这些胶原纤维用于将甲板固定在甲床上。甲板伸长向指（趾）末端持续进行, 在指（趾）末端甲板与甲床分离, 此点称为甲床。

[0015] 在化学上, 甲板大部分为蛋白, 并含约 10-30% 水分。甲板中的水分含量与环境中水分含量成正比。浸入水中可增加水分含量, 为防止蒸发, 闭合其表面也可增加水分含量。

甲板还含有 0.1-1% 的脂质。爪甲器官没有任何与之相关的中央循环或淋巴管。但是近端和侧面组织,以及甲床下组织是高度血管化的。尽管这样,甲床是爪甲中唯一有活力的成分,而且是唯一被体循环支持的结构。爪甲器官的其余部分是无活力的,而且胶原纤维层和甲板基底将它们与系统支持分隔开。

[0016] 在正常状况下,甲板和甲床是微生物难以穿透的屏障。事实上,甲真菌病的大部分病例是在爪甲末梢区域发生,此提示甲床部位紧密连接出现障碍。这样可能使真菌进入甲板下的区域,它们富含有机基质,足以为真菌生长提供营养。真菌直接穿透甲板较少发生。须发癣菌 (*Trichopyton mentagrophytes*) 可通过这种方式侵入,因为它产生可降解甲板蛋白基质的酶,由此可使真菌直接穿透至基底。这两种情况无论发生哪一种,真菌都将进入特免区域,此处大部分缺乏免疫系统介导的天然抵抗力,因为此组织没有任何循环。另外,缺乏循环还限制了将系统性抗生素有效地传送至真菌所寄居特殊部位的能力。

[0017] 甲真菌病是一种活动性疾病过程,它包括爪甲器官中腐生真菌的生长和复制。真菌最常见于甲板和甲床之间无活力的区域。此病的正确诊断需要对受累区域所取标本材料进行显微镜检查和培养。通常,首先在 KOH 浓溶液中将感染部位的刮出物进行消化,将其固定在显微镜玻片上,用专用于真菌菌丝体的适宜染剂染色,然后显影检测与皮肤真菌共同的典型结构。另外,应用体外培养方法进行真菌的繁殖和鉴定可大大地提高鉴别诊断。但是,显微镜检查和体外培养耗时而昂贵。因此许多临床医师根据受累爪甲的外观、个体生活方式因素和年龄可做出经验性诊断。这种方法可对病例产生误诊,带来不适当和危险的治疗措施。因此需要一种安全而经济的治疗,即使初步诊断不正确,这种方法仍具有很少风险,或者没有任何风险。

[0018] 现有治疗甲真菌病的全身和局部方法都很昂贵,成功率低,而且在很多情况下这些治疗使患者承担很大的中枢性器官损害的风险。这主要是由于需要将足够的活性剂传送至个体,以在真菌寄居的无活力区域达到抑制浓度。大多情况下,此活性剂的传送和蓄积依赖于通过无活力和非血管化基底(甲板或者甲床的固定蛋白区)的扩散。这经常意味着需要持续应用药物,同时伴有系统毒性的风险。

[0019] 直接攻击真菌的替代方法是除去其特有栖息地。可通过除去甲板而达到这个目的,此甲板为真菌寄生物提供了营养基质和保护。某些专家仍建议使用外科摘除,它比基本上无痛的化学摘除更快更易接受。而其它专家认为它不适宜,而且认为化学摘除是应当使用的唯一方法。化学摘除是覆盖爪甲周围的皮肤,对其进行保护,然后给爪甲应用 40% 尿素。随后敷上封闭敷裹,保持一周,在患者复诊时将其除去。其费用最少包括两次就诊及操作的费用。摘除爪甲是有效的,但其失败率也相当高,除非联合使用药物治疗。另外,新甲板完全长出并恢复正常爪甲外观需要 6 个月到 1 年的时间。因为没有研究显示其实际治愈率,所以关于其有效性仍存在几分争论。

[0020] 应用口服药物可使活性剂在给药的延续期(月)后,在爪甲内获得良好的穿透和蓄积。局部给药也可使活性剂获得良好的穿透和蓄积。通过直接测定活性剂而记录药物水平,但在局部和口服给药中治愈率均不满意。真实治愈率的复杂评价意味着“治愈”是不清楚的。在某些研究中所采用的治愈是指获得外观正常的爪甲器官,而在其它研究中所采用的治愈是指治疗部位的标本中除去显微镜下或者培养可检测的真菌。不管评价方法是什么,明确的是其治疗费用高,治疗结果不佳,伴有治疗副作用,这些表明治疗甲真菌病需要

一种安全、有效、经济的治疗方法。

[0021] 对于其它皮肤疾病的治疗,还需要此治疗易于患者使用,这是因为治疗时间通常较长,而且需要延续。真菌病和其它皮肤病变理想的治疗方法应当是有效而简单的,这样可获得较高的患者依从性。对于治疗引起此病变的生物体的药物来说,其应用简单而且疗程相对较短,这在控制或消除疾病状态上应当是高效的。这些疾病有效的局部治疗需要活性剂成功地穿透甲板或皮肤层,达到生物体最常见的藏匿区域。有效的治疗应当包括活性剂在有害生物体生长部位和寄居处的穿透及其有效浓度的蓄积/维持。

[0022] 还需要可有效治疗引起皮肤和皮肤结构病变的有害生物体的组合物。这些组合物可用于下列方法:预防感染或附着、治疗存在的疾病、防止环境中生物体的再感染或再附着。这些组合物应当被患者较好地耐受。

[0023] 本发明的描述

[0024] 本发明涉及治疗皮肤病的方法和组合物。此组合物包括局部传送赋形剂,诸如固体基质、水凝胶、乳膏、凝胶和其它溶液,它们包含治疗皮肤病症和疾病的一种或多种有效量的活性剂。本发明的方法包括这些组合物在受累皮肤区域或皮肤结构的应用,以便将一种或多种活性剂传送至皮肤区域或皮肤结构,此活性剂的用量可有效地治疗病变的皮肤区域,或者预防生物体的感染或附着。

[0025] 在此应用时,皮肤、皮肤或皮肤结构指人和动物被膜系统的成分,包括器官和洞衬料,诸如胸膜、硬脑膜和心包,以及粘膜,而且这些术语在此可互相替换。这种被膜系统如本领域技术人员共同理解的那样,是指皮肤,包括表皮和真皮,它们所包含的层包括基底层、表皮棘层、粒层、透明层、角质层、乳头层和网织层。在这些皮肤结构中发现的细胞,包括但不限于角化细胞、成纤维细胞、黑素细胞、树突状细胞、郎罕氏细胞、上皮细胞和梅克尔细胞。皮肤结构包括附器,诸如毛发、皮脂腺、汗腺、滤泡、神经结构、角、蹄和爪甲。

[0026] 本发明的一个实施方式包括治疗真菌介导的爪甲感染的组合物和方法,这种真菌介导的爪甲感染指甲真菌病。组合物包括基质材料,此基质材料包括一种或多种治疗药物、潜在水分、一种或多种湿润剂,而且此组合物还可包括使此基质与甲板直接接触的工具。

[0027] 尽管不希望受到任何特殊理论的限制,但认为诸如聚合基质结构的传送赋形剂将会提供一种储器,它包含一种或多种活性剂、水和湿润剂组合物,当它们被固定在爪甲上时将被传送至甲板。在应用时被传递至爪甲的水分和湿润剂将与甲板水合,并形成一种扩散梯度,以利于活性剂有效地传送至爪甲器官的无活力区域。

[0028] 皮肤结构被各种生物体感染或者为它们提供生长场所,而本发明的方法包括这些生物体影响的皮肤结构的治疗。这些生物体包括在人和动物表皮、真皮或皮肤结构之中或之上生活的生物体,它们包括但不限于微生物,诸如酵母菌、真菌、细菌、病毒、支原体;以及虫子,诸如尘螨、蜱、虱和其它节肢动物。

[0029] 称为真菌的生物体包括不同种类自由生活的生物体,它们包括霉菌、黑粉菌、蕈、霉菌和酵母菌。这些生物体统称为异嗜性的,意思是它们利用无生命的复合有机物质作为它们的营养来源。这些生物体在自然界死亡和腐烂有机物质的循环中起重要作用。一些真菌已经适应了与人类等较高级生物之间的腐生关系。它们中甚至有少数能够侵入哺乳动物爪甲,并建立独有生态区。尽管已经描述了大量真菌与爪甲营养不良和其它皮肤病变相关,但是美国和加拿大的大部分病例是由一群称为皮肤真菌的真菌引起的。皮肤真菌具有一个

共同特性,即它们都能够侵入并定居在与皮肤关联的组织中。皮肤真菌感染经常称为癣,而且已经应用短语“甲癣”来描述甲真菌病。皮肤和爪甲中皮肤真菌的主要营养来源是角化蛋白。角蛋白是无活力的基质蛋白络合物,它们来自表皮组织。一般情况下皮肤真菌侵入不越过无活力角化层。尽管 90-96% 甲真菌病病例是由皮肤真菌引起,但是发现其它真菌,诸如酵母菌和霉菌也与此病相关。

[0030] 感染爪甲中分离的主要菌群是深红色发癣菌,然后是须发癣菌、表皮癣菌种和小孢子菌种。偶尔分离的非皮肤真菌的霉菌包括黑曲霉和短尾帚霉。这些较少遇见的真菌引起的病例加起来小于 4-5%。更少遇见的真菌是酵母菌。分离的酵母菌最常见的是白色念珠菌,它引起的病例占有所有病例的 3-4%。有趣的是,女性中白色念珠菌甲真菌病比男性常见,它们最常影响指甲。

[0031] 真菌的细胞壁主要是壳多糖,它是一种天然长链多糖,主要是由聚-(N-乙酰葡糖胺)组成。壳多糖广泛分布于自然界中,构成阴虱、蜘蛛和许多其它生物外骨骼的主要成分。真菌的细胞膜与人细胞的细胞膜结构相似,除了真菌细胞膜含有麦角甾醇和酵母甾醇外,麦角甾醇和酵母甾醇与哺乳动物细胞膜中发现的胆固醇不同。这是一个重要的差异,它已经成为特异性抗真菌治疗的目标。目前所有抗真菌剂都是基于破坏这些甾醇的生物合成。

[0032] 角鲨烯到麦角甾醇的生物合成描述如下:角鲨烯→角鲨烯环氧化物→羊毛甾醇→14-二甲基羊毛甾醇→酵母甾醇→粪甾醇→Episterol→麦角甾醇。

[0033] 现有几种抗真菌化合物,已经对它们的抗真菌活性进行了广泛的评价,特别是抗皮肤真菌的活性,皮肤真菌与甲真菌病相关。特比萘芬是一种烯丙胺,它阻断角鲨烯至角鲨烯环氧化物的转化。这样造成细胞中角鲨烯的蓄积。角鲨烯是麦角甾醇合成中重要的中间化合物,但是随着角鲨烯在细胞质中蓄积,较高浓度的角鲨烯对真菌却变得有毒。Lamisil®是特比萘芬的商品名,它被认为是治疗甲真菌病最有效的口服药物。它比其它药物具有一定的优势,因为它在长期使用后引起严重副作用的可能性最小。其有效性的基础是它是杀真菌的,而其它药物是抑制真菌的。特比萘芬对酵母菌的有效性较小,对霉菌有一定的作用。在治疗后它可存留几个月,而且在一周时可在甲床中检测到。全身营养不良性甲真菌病(TDO)形式的感染病例,其临床治愈率为 37%。严重副作用包括肝损害和重度全身性皮肤反应,诸如需要住院治疗的 Stevens-Johnson 综合征。尽管严重副作用不常见,但是在 16 例肝衰竭病例中,到 2001 年有 11 例死亡和 2 例肝移植报告给美国政府。对于大脚趾 TDO 的治愈率为 37%,并且一般需要 6 个月治疗,其每例治愈病例的总费用大约为 6500 美元。

[0034] Azol 抗真菌剂,诸如酮康唑、伊曲康唑和氟康唑,它们都是阻断中间体羊毛甾醇向 14-二甲基羊毛甾醇的转化。此方法使细胞缺乏合成麦角甾醇的中间体。SPORANOX 是伊曲康唑的商品名,它已用于治疗甲真菌病。大多数研究通常显示,在治愈率和复发率两方面,它的有效性低于特比萘芬。通常按照“脉冲”方法进行给药,即应用此口服药物一周,停药三周。在治疗霉菌方面,以及可能在治疗酵母菌方面,它比特比萘芬有效,但它在治疗皮肤真菌方面有效性较低。TDO 的临床治愈率约为 27%。到 2001 年为止,58 例肺水肿可能与 SPORANOX 相关,包括所报告的 13 例死亡病例。在 2001 年,SPORANOX 引起的肝衰竭病例有 24 例,其中 11 例死亡。如果每天服药,其费用与 LAMISIL 相同,每片或每个胶囊大约为 10

美元。如果应用“脉冲治疗”，其费用较低。SPORANOX 需要定期检查肝功能，以便早期发现此治疗引起的肝损害，这与应用 LAMISIL 的病例相似。DIFLUCAN（氟康唑）通常用于阴道炎，它在治疗酵母菌（念珠菌）方面特别有效。在治疗后它可在甲板中存留几个月。对全身营养不良性甲真菌病（TDO）的治愈率约为 38%。它与 LAMISIL 和 SPORANOX 类似，每丸也约为 10 美元，也是每天服药一次，而且也可象伊曲康唑一样使用“脉冲治疗”。治疗甲真菌病，不再推荐使用酮康唑和灰黄霉素。

[0035] 阿莫罗芬在合成途径中的两个位点阻断中间体的转化。它既阻断 14-二甲基羊毛甾醇向酵母甾醇的转化，也阻断粪甾醇向 episterol 的转化。这样也具有限制细胞膜合成的作用，而且可选择性的杀灭依赖此途径的真菌。LOCERYL 是一种阿莫罗芬，它在局部使用时为 5% 的溶液，而且在欧洲被批准用于治疗甲真菌病。它的适应征是基质未受累的轻度甲真菌病，在约 40% 病例中它是有效的。

[0036] PENLAC（环吡酮胺）是唯一一种 FDA 批准用于局部治疗甲真菌病的药物。它是一种局部抗真菌剂，使用时将其涂在爪甲上，通常为一天一次或两次，使用一年或一年以上。在包括局部加口服给药的联合疗法中，已推荐使用此药物。在体外，它对皮肤真菌、酵母菌和霉菌具有杀真菌作用，这些真菌通常都可引起甲真菌病。在对此疾病的轻度至中度末梢外侧指（趾）甲下甲真菌病（DLSO）（平均 40% 爪甲受累，并且基质未受感染）的研究中，其治愈率为 7%。每例治疗的药物费用为 420 美元，结合 7% 的治愈率，假定每位患者就诊三次，这样推算每例治愈病例的费用几乎为 8500 美元。

[0037] 许多爪甲营养不良性疾病患者在寻求治愈时转向应用替代的调合物。已经声称茶树油（茶树精油）是有效的，可作为一种“天然的”治疗。可利用的唯一一个临床研究是将其用作“对照药”。在此研究的对照组中没有治愈病例。所宣传的其它替代治疗包括 Varisi（50% 柑橘类种子提取物、25% 抗坏血酸和 25% 甘油）和 NonyxGel（乙酸 9.75%），它们每天局部应用。对于这些中的任一个，几乎没有对照临床研究资料可供利用，逻辑上它们将不可能是有效的。

[0038] 抗真菌剂的目标明确为阻碍真菌的代谢功能，而且在实验室条件下可重复证明这一点。但是，已知药物，无论是局部使用的，还是全身使用的，或者在某些病例中作为联合治疗，它们的成功率都较低。理论上，这些药物的治愈率应当接近 100%。造成低成功率的某些因素如下：

[0039] 1、在此病中爪甲基质受累，这里难以透过并传送有效浓度的局部药物。

[0040] 2、抗真菌剂穿透至可有效控制真菌生长的区域是成问题的。爪甲的外侧边缘是特别难以使有效水平的活性剂蓄积的区域，不管使用口服药物，还是使用局部药物。

[0041] 3、在甲板和甲床之间存在 dermatophytoma，它是一种角蛋白碎屑的厚块，它可使药物透入爪甲器官变差，不管是口服药物还是局部药物。

[0042] 4、营养不良性疾病进展到称为甲剥离症的状态，由此甲板与甲床分离，导致口服或局部药物的穿透和蓄积变差。

[0043] 5、深红色发癣菌至少有 21 种变种，它是甲真菌病主要的病原寄生物。可能其中某些对一些治疗可产生较强的抵抗力。

[0044] 6、真菌类分节孢子是一种静止状态的真菌，它们对抗真菌剂具有相当强的抵抗力。

[0045] 7、个体对治疗方案的依从性很难保持,而且可能是现有各种治疗成功率差的主要因素。目前所有治疗为了消除感染,需要长期的(通常)每天干预。一项调查显示不能坚持遵从治疗安排的发生率为48%,而且在计划治疗终点前完全停止的个体为25%,经常是因为他们认为他们已被治愈,不再需要治疗,尽管他们需要治疗。

[0046] 8、未有效地消除媒介物和角化皮肤层的真菌,媒介物诸如鞋类、地板和浴室表面,这样导致真菌持续重复地引入。

[0047] 对爪甲器官存在唯一的要求。不管活性物质是来自全身应用,还是来自局部应用,其穿透依赖于此药物通过真菌寄居的无活力组织。在此类型环境中最有效的分布方法可能是扩散。水分或脂质是爪甲器官中唯一的流体相成分,它们可为药物的扩散分布提供支持。不幸的是甲板和甲床基底内的这些流体相成分中没有一种的浓度足以有效地传送活性剂。另外,典型感染的甲板对真菌活动产生反应,通常变得相当厚,因此对于通过爪甲内少量正常的潜在水分进行扩散来说,它成为一种较大的障碍。

[0048] 幸亏甲板是亲水性的,而且易于将水分吸进基底中。因此无论是暴露于水分,还是相反地使用可从周围环境中吸引水分的药物,都基本上可以增加甲板中的水分含量。然后这样将会为抗真菌剂输送至甲板下基质提供一种扩散梯度,以便对真菌产生作用。已知增加甲板基质中的水分含量可使化合物透过甲板明显增强。因此,在储器中加入活性剂和水控制系统的装置,将会改进现有装置,此装置有助于甲真菌病治疗。

[0049] 大部分甲真菌病包括真菌侵入爪甲的甲床。某些酵母菌和霉菌例外,而且大多数继发于须发癣菌的病例累及实际的甲板。侵入甲板坚硬无活性的角蛋白结构需要得到基底酶降解作用的帮助。须发癣菌的这种能力最显著,它所具有的酶可使它消化甲板,这样则为腐生生物进入此结构更深的区域打开一条通道。其它生物体也可在其病程中在表面下建立一个同时发生的感染。在甲真菌病的晚期通常甲板和甲床两者均受累及。甲床或基质持久受损将导致甲板的永久缺失,但大部分真菌感染不引起持久损伤。随着感染的消除,通常可长出新的甲板结构,则正常的爪甲可得到恢复。

[0050] 这种病在趾甲和指甲之间的分布存在明显不同。趾甲受累更常见,它至少是指甲的4倍。一个原因可能是鞋和袜子提供了温暖潮湿的环境,它最适于皮肤真菌的生长。引起趾甲发病率高的其它原因是它们生长较慢,它们被清洗的频率较低,以及它们不断地遭到寄居在鞋类中的真菌攻击。甲真菌病与个体其它部位的皮肤真菌感染同时发生,此发现可支持上面这一点。大约三分之一脚癣或足癣的患者将会发展为甲真菌病。

[0051] 试图改善活性剂传送过甲板的辅助剂并不是新颖的。美国专利5,840,283和5,972,317描述了蛋白水解酶与药物联合应用治疗爪甲真菌。水分可为另一种可使用的药剂,它可用于促进活性剂通过甲板。本发明的组合物还可包括湿润剂,它可从空气中吸引水分,还可吸引正常情况下蒸散进甲板中的水分。本发明的湿润剂的实施方式将会具有足够低的分子大小,以便可穿透并留在甲板中,这样可使此湿润剂吸引的水分也会留在爪甲中。

[0052] 大量有机化合物和盐可用作湿润剂或者保水剂。湿润剂可包括但不必限于几种有机醇中的任一种,这几种有机醇诸如为甘油、丁醇、丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇、丙二醇、聚乙二醇、乙烯醇和丁醇。另外,几种盐可用作保水剂,以促进基质的水合作用,它们包括但不限于氯化钠、氯化锂、氯化铜、氯化镁、硫酸镁、硫酸锰、硫酸铝、硫酸锌和氯化锌。在本发明中,优选的湿润剂是有机醇,因为这些可被组织较好地耐受,而且分子尺寸也足够小,这样利于

它们携带水分移行进甲板基质。最优选的有机醇为甘油,其浓度为组合物总重量的4-40%。尽管不希望受到任何特殊理论的限制,但是相信此湿润剂可有助于此组合物,这是因为它不仅可吸引水分,而且可使水分沉积在组合物中,另外还可保持此水分成分,防止其通过蒸发丢失。打算当将本发明的实施方式放置并固定在甲板上时,它们可将水分传送进甲板,使此材料中的活性剂形成扩散梯度。然后均衡分布将使本发明组合物和甲板的浓度均匀。另外已知甲板水合作用增强可增加不同分子量的原料通过此基底的渗透性。因此,加入湿润剂所增加的益处将会促进各种分子大小的药物透过甲板,此湿润剂诸如为有机醇,其实例为甘油。

[0053] 本发明包括的组合物包含一种基质,它可在此产品的生产过程中为一种或多种活性剂,以及水分和一种或多种湿润剂的加入提供分子空间。另外,在治疗过程中,应用后,此原料的组合物应当适于将基质中的原料传送到甲板。适宜的成分应当是由弹性原料组成的任意成分,此弹性原料将与爪甲的轮廓相适应。此原料也应能够含有有效量的水分,以便在使用时在基质和应用部位之间形成扩散梯度,另外还可包括此传送系统的其它成分,直到它们在使用过程中发挥作用。

[0054] 很多物质可适用于基质。这些包括天然和合成亲水聚合物,它们可包括,但不限于橡胶、胶原、动物皮、透明质酸、右旋糖酐、藻酸盐、纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、弹性体、聚乙烯、聚丙烯、聚丁酸酯、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、polybuterate、聚氨酯泡沫塑料、硅氧烷弹性体、尼龙、乙烯或交联右旋糖酐。如果使用交联右旋糖酐,优选此右旋糖酐聚合物的分子量为50,000至500,000。本发明搭建材料的聚合结构既可为交联聚合物,也可为非交联聚合物。优选实施方式由聚丙烯酸酯家族聚合物的交联聚合物组成。最优选实施方式为交联聚丙烯酰胺,因为它具有运载水分、活性剂和湿润剂的能力,而且它是不可降解的,这样它将在应用和治疗期间存留下来。Nangia 等的美国专利 5,196,190 描述了这种聚丙烯酰胺基质的实例,此专利在此全部引用为参考文献。

[0055] 本发明实施方式的另一个成分是一种新的抗真菌剂。计划做的是,如果一种或多种药物可通过水梯度中的扩散而分布,则将本发明的实施方式用于一种或多种已知或期待的抗真菌剂的传送。除了已知的治疗性抗真菌化合物,还已知许多其它物质可抑制或杀灭皮肤真菌。在某些体外培养方法中,已发现增强酸度可用于控制皮肤真菌的生长。低 pH(即高氢离子浓度)阻止皮肤真菌的生长,皮肤真菌是引起甲真菌病的主要真菌。本发明包括的组合物包含一种或多种酸性剂,它们能够提高介质中氢离子的浓度。此组合物中优选的酸度来源是有机弱酸。

[0056] 本发明中所期待的是,有机弱酸可在水梯度中获得相当低的 pH 值,而且当与组织接触时可被较好地耐受。适宜的有机酸有很多,它们包括但不限于柠檬酸、山梨酸、抗坏血酸、水杨酸、鞣酸、琥珀酸、乳酸、丙酮酸、 α -酮戊二酸、谷氨酸、乙酸和丁酸。水杨酸具有角质溶解(keratinolytic)特性,而且是一种质子供体。其它抗霉菌活性剂包括碘、DMSO、唑系衍生物、十一碳烯酸、茶树油和尿素。

[0057] 此组合物优选的实施方式包括至少一种活性剂,其中至少一种活性剂为柠檬酸。柠檬酸是一种优选的有机酸,因为它具有3个羧基残基,它们对于质子在水环境中的离解具有显著不同的 pK 值。因此,可在整个应用期间将此缓冲的 pH 保持在相对较低的水平。另外,通常认为柠檬酸是安全的。

[0058] 优选的实施方式包括足够的柠檬酸,以便在水分所建立的扩散梯度平衡后,使爪甲器官无活力部分的柠檬酸浓度达到并保持在 0.1-10% w/w,其水分是由本发明的基质传送的。理想的是,此基质将含有大约 1-20% 柠檬酸以达到此目的。此基质所含柠檬酸的浓度为 5-15% 更优选,最优选的实施方式是此基质中的柠檬酸浓度为 7-13%。

[0059] 本发明组合物实施方式另外的成分是水控制系统,它对于此基质来说是必不可少的。水分控制系统可包括吸引水分并将水分保持在基质中的物质。粘多糖与水分相互作用,这样导致它们的聚合结构发生水合作用。经常认为水是被多糖“结合”的。这种水的松散结合可使粘多糖起到储器的作用,这样可将水包含着,直到另一种较干的物质可将其带走。许多多糖可起到这种作用,但是可用于本发明目的的将是那些接受过量水后不会胶化的多糖。众多多糖可满足本发明粘多糖的功能性目的,它们包括但不限于阿拉伯胶、己二酸双淀粉、海藻酸、琼脂、阿拉伯半乳聚糖、角叉菜胶、槐树豆胶、甲基纤维素、麒麟菜属海藻(eucheumaseaweed)、黄原胶。一种这样的粘多糖是源自 Guar 树,并称为瓜耳胶。一般情况下瓜耳胶约为 0.01kg-100kg 是足够的,优选约为 0.1kg-10kg,最优选约为 0.5kg-2kg。其它非可胶凝多糖和半乳甘露聚糖大分子包括但不限于紫花苜蓿、葫芦巴、蜜槐树豆胶、白三叶草豆胶和角豆胶。本发明组合物的优选实施方式应含有瓜耳胶,以将水保持在基底中。

[0060] 本发明组合物的实施方式所包括的组合物,能够被固定在感染或者有害生物体生长的部位,而且这些组合物是通过附着单元固定的。无论此装置只是一种具有上述特性的基质,还是通过附着单元提供了某些固定能力,此装置的应用大致是相同的。本发明的实施方式是一种基质,它能够水合并酸化甲床,而且易于使用。如果此装置具有的附着单元是一种背衬粘合剂的胶带或薄膜,它可延长超过基质的边缘,这样可用此粘合剂包裹脚趾或手指,将装置固定在受累区域,这样将可便于使用。理想的是,此附着单元的水分蒸发传输率将会相当低,这样可有助于基质中水分的保持,并阻止蒸发引起的水分丢失。尽管这样,任何有助于应用的方式将是本装置值得期待的特征。另外还期望附着单元包括粘合剂的使用,将此粘合剂应用于基质接触部位的表面,这样可通过该粘合剂将基质牢固地固定于受累区域,由此可防止它从爪甲上滑落下来。开孔型粘合剂将会带来更多优势,因为许多粘合剂是疏水性的,而且它使通过基底的水分极小。这种开孔型粘合剂将不会妨碍水分和活性剂从基质传递至接受治疗的受累区域。此基质还可包括一种加入该基质中的粘性或粘合原料,这样可将此原料塑模到受累区域,并通过其固有的粘合特性保持附着。不应将这些实例看作是进行限制,但是能够将基质固定或者保持在应用部位的任何附着单元都是本发明所期待的,而且许多这种附着单元是本领域技术人员所熟知的,例如用于固定绷带的那些。

[0061] 附着单元的实例包括压敏粘合剂,它包括但不限于聚硅氧烷(例如聚二甲基硅氧烷、聚二苯基硅氧烷和硅氧烷掺合物)、聚异丁烯、聚丙烯酸酯、丙烯酸-丙烯酸酯共聚物(例如丙烯酸共聚物与 2-乙基己基丙烯酸酯或异辛基丙烯酸酯的共聚物)和粘性橡胶,诸如聚异丁烯、聚丁二烯、聚苯乙烯-异戊二烯共聚物、聚苯乙烯-丁二烯共聚物和氯丁橡胶(聚氯丁二烯)。

[0062] 附着单元,诸如压敏粘合剂原料,对于诸如粘膜组织等高度水合的生物组织来说,当它粘附于水合生物基底时,可表现出良好的粘性。为了获得生物粘合,水应当对此聚合物起到塑化作用,即此聚合物应当是亲水性的。例如,典型的粘合剂包括轻度交联的聚丙烯酸和聚甲基丙烯酸(EP 0371 421)以及亲水性纤维素衍生物(40-95%)与聚乙二醇(PEG)的

掺合物 (U. S. Pat. No. 4, 713, 243)。随着交联聚合物在大量水中膨胀,生物粘合剂变得发粘。美国专利 6, 576, 712 描述了这种粘合剂,此专利在此全部引用为参考文献。

[0063] 在本发明中,期望此传送平台组合物的实施方式可在与甲板接触中发挥作用,以便传送水分,此水分将会提高甲板中的水合水平。然后此原料中的有机酸可离开该传送平台,在整个装置以及甲板和爪甲其它无活力组织中建立一种酸度的均匀分布。

[0064] 具有上述特性的装置包括一片基质材料,它可被切成指甲和趾甲的大小和形状。通过此基质聚合物的粘合性所提供的附着单元将其适当固定,和 / 或通过诸如粘合剂聚合物涂层或粘合剂背衬固定装置,直接将此材料应用于爪甲。这种装置可耐用几天,优选它为透明的,这样符合美观要求,而且它可保持水分梯度,此梯度是湿润剂或该材料的水保留特性产生的。

[0065] 该组合物的另一种实施方式为非晶形水凝胶材料形式,它由塑化剂组成,诸如含于水中的羧甲基纤维素或羟甲基纤维素。直接从包装中将这种非晶形凝胶应用到使用部位,并进行涂抹,使它们与治疗部位的轮廓一致。这种材料的优点是便于使用,它具有粘性,这样它可定位到应用区域,而且它具有的优势是在应用期间可穿透爪甲侧面和近端的甲褶。制备非晶形水凝胶的原型,使其含有 8、12、或者 16% w/w 的柠檬酸。通过将 10% w/w 甘油混和至水中而生产这种水凝胶。然后加入适宜量的柠檬酸 (8-16%),通过搅拌将其溶解。将 1.5% 羧甲基纤维素和 0.3% 粉状聚丙烯酰胺基质 (例如 Nangia 专利所述的基质或者实施例 1 中描述的那些,除了未加入甘油或柠檬酸外) 混和至含有柠檬酸和甘油的水中,形成一种粘性凝胶。然后将这些凝胶装进箔片挤压管中,并用条形密封器密封。挤出足够的材料覆盖整个甲板,厚度约为 1-2mm,通过这样将此材料应用于受染趾甲,据此对这些非晶形凝胶进行评价。此粘性凝胶适当地粘附于甲板,这样不管是否用衣着、袜子遮盖,还是不遮盖,它都可以稳定地保留在那里。各种凝胶样品都可充分地水合甲板,这样在受累区域上进行爪甲清创术没有困难。从甲床上抬起水合的受染爪甲,然后将其切除或者拔除,没有疼痛或不适。随后每天应用一次 8% 或者 12% 柠檬酸样品,这样可使健康的新爪甲重新生长。含有 16% 的原型也可引起新爪甲的生长,有时也可对受染爪甲周围的皮肤产生轻度刺激。

[0066] 本发明组合物的另一种实施方式包括霜剂、油膏、乳剂、洗剂、糊剂、白凡士林组合物或者其它洗剂型原料,它们提供一种或多种活性剂。这种实施方式对皮肤的角化层将具有增加水分的作用。大家认为周围皮肤是皮肤真菌的有效储器,它们可以再感染爪甲。这种实施方式水合角化皮肤,并产生一种扩散梯度,以利于诸如柠檬酸等的活性剂传送至真菌可寄居的无活力层。可预防性地或者主动地使用这种实施方式,以消除角化皮肤的真菌或者其它寄居微生物。

[0067] 例如,通常与甲真菌病相关的真菌是皮肤真菌。这组真菌独特地适应于在无活力材料中生存,诸如上皮或毛发的角化层。许多个体带有这些真菌,但不知道它们的存在。在诸如创伤、超水合 (例如汗脚) 或者天然抵抗力降低等的条件下,这些真菌可扩散到其它区域。已用此现象来解释一些个体甲床感染的高度复发,虽然这些个体已经解决了甲真菌病的一次发作。在油和水乳胶中加入有机酸,诸如柠檬酸,这样提供了一种便于应用的传送赋形剂,而且它利于在皮肤中形成水分扩散梯度,足以使活性剂移入应用部位的无活力角化层中。

[0068] 这种组合物的实例为油乳胶。通过将柠檬酸粉末溶解在市售水包油溶胶 (Eucerin®) 中而生产含 3% 柠檬酸的油乳胶。将此掺合物装入 250g 化妆用罐中。每天在脚上应用此乳剂, 并通过摩擦使其进入皮肤。此材料具有一种冰凉而镇静的感觉, 并对皮肤无任何不良反应。在使用这种霜剂期间没有发生新的爪甲感染。

[0069] 本发明组合物还可包括洗发剂, 其中将水分带给头皮和毛囊, 或者此洗发剂制剂可用作局部霜剂, 以便将活性剂用于皮肤。其它组合物包括霜剂或泡沫。

[0070] 本发明的组合物包括一种或多种活性剂。这些活性剂包括, 但不限于有机酸, 以及抗真菌剂, 诸如硫化硒、间苯二酚、酮康唑 (NIZORAL)、克霉唑 (诸如 LOTRIMIN)、特比萘芬 (LAMISIL)、环吡酮胺 (LOPROX)、大扶康、抗酵母菌化合物、抗菌化合物和抗病毒化合物。将这些组合物可局部应用于有害生物体感染或生长的部位。

[0071] 本发明中期待使用的化合物包括, 但不限于局部给药的那些制剂, 例如皮肤洗剂、晒黑洗剂、美容洗剂、保湿剂、润唇膏、眼用化妆品、面霜等。典型的制剂包括此处所述的一种或多种化合物, 并与保湿剂、抗氧化剂等联合使用。

[0072] 期待用于此组合物的保湿剂包括, 但不限于闭塞性保湿剂, 例如烃油和蜡、凡士林、硅油、硅氧烷衍生物、植物脂肪和动物脂肪、椰子油、矿物油、脂肪酸、脂肪醇、羊毛脂、磷脂等; 湿润剂, 例如甘油、蜂蜜、乳酸、乳酸钠、神经酰胺、尿素、丙二醇、山梨醇、吡咯烷酮羧酸、羟基乙酸、明胶、维生素、蛋白等; 亲水性基质, 例如透明质酸、胶态燕麦粉等; 必需脂肪酸 (例如 Dermasil)、弹性蛋白、niosomes 等。

[0073] 期待用于局部制剂的抗氧化剂包括, 但不限于超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、 γ -生育酚、 α -生育酚、泛醌醇 (ubiquinol) 10、泛醌 10、抗坏血酸、尿酸、谷胱甘肽等。

[0074] 防晒产品中通常使用的活性组分包括对氨基苯甲酸 (PABA)、二苯甲酮、帕地马酯 O、肉桂酸盐、水杨酸三甲环己酯、羟苯甲酮、水杨酸辛酯等。代表性的防晒产品包括 SHADE SPF15 (生产商 Schering-Plough Corp., Memphis, Tenn.)、PRE-SUN SPF15 霜 (生产商 Westwood-Bristol Myers, Buffalo, N. Y.)、SUNDOWN SPF15 (生产商 Proctor and Gamble, Cincinnati, Ohio)、BULLFROG SPF36 (生产商 Chattern, Inc., Chattanooga, Tenn.)、DAYLONG 16 (生产商 Spirig AG, CH-Egerkingen)、一种乳化凝胶, 它含有 70% 水、乙醇、磷脂、聚羧乙烯、山梨醇、硅氧烷、氨苯唑、十六烷醇、生育酚、三乙醇胺、防腐剂和白凡士林为赋形剂的制剂等。

[0075] 皮肤护理产品中常用的活性组分包括 α -羟酸、生育酚山梨酸酯、抗坏血酸盐、羟基乙酸等。

[0076] 本发明局部传送组合物三种可选择的制剂简述如下。这些制剂是根据本发明的实施例提供的, 而且并不是要对本发明进行任何限制。

[0077] 制剂 1

[0078] 活性组分, 诸如柠檬酸, 以优选的百分率

[0079] 甘油 2.0% w/v

[0080] 丙二醇 2.0% w/v

[0081] 二甲基异山梨醇 0.5% w/v

[0082] 乙醇 35.00% v/v

[0083]	防腐剂	按需要
[0084]	水	加至终容积
[0085]	制剂 2	
[0086]	活性组分, 诸如柠檬酸, 以优选的百分率	
[0087]	甘油	2.40% w/v
[0088]	丙二醇	0.60% w/v
[0089]	二辛基马来酸酯	1.00% w/v
[0090]	乙醇	28.50% v/v
[0091]	防腐剂	按需要
[0092]	水	加至终容积
[0093]	制剂 3	
[0094]	活性组分, 诸如柠檬酸, 以优选的百分率	
[0095]	辛酸 / 癸酸甘油三酯	0.25% w/v
[0096]	丙二醇	2.00% w/v
[0097]	二甲基异山梨醇	1.00% w/v
[0098]	乙醇	40.00% v/v
[0099]	羟泛酸	0.25% v/v
[0100]	防腐剂	按需要
[0101]	UV A, B 和其它防辐射剂	按需要
[0102]	自由基抑制剂或猝灭剂	按需要
[0103]	水	加至终容积

[0104] 本发明的方法包括皮肤结构的治疗, 它包括应用本发明的组合物, 直到有害生物体的生长或感染减轻或停止, 所应用的组合物可有效地阻止此有害生物体的生长或感染。例如, 治疗皮肤结构的方法包括 :a) 在皮肤疾病的部位使用一种组合物, 它包括至少一种活性剂, b) 在该部位使此组合物保持足够长的时间, 以便传送有效量的活性剂。在此所述的任意组合物可用于这些方法。

[0105] 这种方法还可包括通过合并使用口服药物而治疗整个宿主生物体, 这些口服药物有助于预防或中止有害生物体的生长或感染。这些口服治疗包括抗真菌药丸。抗真菌药丸可仅仅服用一次 (单剂形式) 或者也可每天一次, 服用 5-10 天, 或者连续服用。短期给药可缓和副作用或危险, 这些通常与长期服药相关。可获得的抗真菌药丸包括酮康唑 (NIZORAL)、氟康唑 (DIFLUCAN)、灰黄霉素和伊曲康唑 (SPORANOX)。

[0106] 本发明的方法和组合物所治疗的皮肤疾病包括, 但不限于痤疮、Grover' s 病、斑丘疹性红皮病、黑棘皮症、脱发 (斑秃)、糠疹、Rosea、软垂疣、脱发 (雄激素性脱发)、糠疹、Rubra、红糠疹、光化性角化病、脱发 (休止期头发脱落)、足跖疣、老年斑、晕痣、毒葛皮炎、变应性接触性皮炎、手皮炎、槲叶毒葛皮炎、肛门疣、瘖子、汗疱、血管瘤、单纯疱疹、皮肤癌前病变、口疮性溃疡、带状疱疹 (带状疱疹)、肛门搔痒 (Itchy Butt)、脚癣、化脓性汗腺炎、假性毛囊炎、变应性湿疹、荨麻疹、银屑病、非典型胎块、多汗症、剃刀球孢子病、Barnacles of Aging、鱼鳞病、漆树变态反应、基底细胞癌、脓疱病、Rhyniophyma、Bateman' s 紫癜、毛发内长、癣菌病 (身体)、伯洛克皮炎、刺激性对变应性皮炎、癣菌病

(头皮)、疖、股癣、上臂背侧擦伤、瘢痕瘤、疥疮、大疱性天疱疮、角化棘皮瘤、疤痕、异常念珠菌感染、毛发角化病、山伯格氏病、痈和疔、着色斑(雀斑)、硬皮病、局限性樱桃色血管瘤、扁平苔癣、皮脂腺增生、恙螨、耳轮软骨皮炎、单纯慢性苔癣、皮脂溢性角化病、Clark's 痣、硬化萎缩苔癣、老年血管瘤、唇疱疹、条纹状苔癣、湿疣、皮肤狼疮、皮肤老年性囊肿、Lyme's 病、皮肤乳头状瘤、头皮屑、淋巴瘤样丘疹病、日光性角化病、妊娠面斑、鳞状上皮细胞癌、毛囊角化病、黑素瘤、停滞性皮肤病、皮肤纤维瘤、黑斑病、日光灼伤、尿布皮炎、汗疹、日光损伤、盘状红斑狼疮、痣、雀斑、干燥病、触染性软疣、出汗障碍性皮炎、蕈样真菌病、静止期脱发、湿疹、特应性粘液性囊肿、头癣、汗疱、爪甲崩裂、爪甲脆弱、体癣、爪甲真菌病、股癣、糖尿病脂性渐进性坏死、脚癣、镍变态反应、花斑癣、多形性红斑、钱币状皮炎、荨麻疹、结节性红斑、甲癣、着色性荨麻疹、毛囊炎、甲脱离、白癜风、项部瘢痕瘤性毛囊炎、口周皮炎、疣、福代斯氏病、Pfiesteria、黄色瘤、环形肉芽肿、丘疹、干燥病(干燥病)、白糠疹和酵母菌感染。

[0107] 前面描述包括实现本发明目前期待的最佳方式。进行这种描述的目的是举例说明本发明的原则，不应当将其认为是进行限制。另外还通过下面实施例对本发明进行举例说明，但无论如何不能认为是对其范围进行限制。相反，将会清楚地认识到可采用不同的其它实施方式、修改和相等物，在阅读本发明说明书后，本领域技术人员在不背离本发明精神的情况下可提出这些实施方式、修改和相等物。

[0108] 我们认为这里所用的所有术语可被本领域技术人员理解为它们正常可接受的用法。这里引用的专利和专利申请或参考资料，在此全部加入，整个引用为参考文献。

[0109] 实施例 1

[0110] 包括丙烯酰胺的一种基质的制剂

[0111] 用 161.4kg 水充满混和槽，加入 9.1894kg 丙烯酰胺、0.10347kg NNNN' - 亚甲基双丙烯酰胺和 9.3046kg 甘油，并混和。然后将 1.0213kg 瓜耳胶不可凝胶化的多糖分散在含有 0.9770kg 异丙醇和 2kg 水的混合物中。然后在此丙烯酰胺混合物中加入瓜耳胶溶液，并分散。适当混和后，加入 0.1042kg TEMED，并用 0.0999kg 过硫酸铵催化聚合反应。

[0112] 当这批原料还是液体时，将其倒入模子中，形成薄片。发生凝胶化后，将这些薄片转移至吸湿器中，脱水，形成稳定的中间原料片。在将它们裁切成一定尺寸之前，在湿润的环境中将这些原料再次水合。裁切后，用凡士林涂敷此原料。然后将所得组合物封装在合适的包装中，并照射灭菌。

[0113] 本发明一种实施方式为水凝胶基质，它由交联聚丙烯酰胺架组成，其中含有一些组分，它们有助于甲板中水扩散梯度的建立和保持。原型中应用的基质采用基于 Nangia 专利 (US 5196390) 的制剂，诸如上面所述的那些。生产此基质的方法是：在水进料中溶解丙烯酰胺、双丙烯酰胺、瓜耳胶、甘油和柠檬酸，然后用 TEMED 和过硫酸钠启动并催化聚合反应。所得凝胶是含有水分、甘油和柠檬酸的交联水凝胶聚合物。在用除湿器将最终水含量调节至基质重量的 50% 左右后，此制剂中柠檬酸的浓度约为 6-16% w/w。

[0114] 实施例 2

[0115] 执行一个生产聚丙烯酰胺基质的替代方法，此基质中柠檬酸为活性剂。除了不加入柠檬酸外，遵从实施例 1 的步骤。此基质聚合后，将其制成所需要的形状，典型的是一种薄片，大小约为 25×25×0.5cm。在 45℃ 下脱水，使水分约为 3% w/w，由此生成亲水性基质

薄片。然后加入柠檬酸浓溶液,形成薄片,使水分含量按重量计约为 50%,这样对薄片进行重新构成。原型中柠檬酸的浓度按重量计为 6%、8%、10%、12%和 16%。

[0116] 含有这些酸浓度的聚合基质仍保持普通基质的正常特性,并适于应用。将按此方法生产的薄片封装在医疗级聚乙烯袋中,直至使用。

[0117] 实施例 3

[0118] 裁切基质,使其尺寸与爪甲相似,这样可将此薄片应用于感染爪甲。然后将其放在爪甲上,用医疗级聚氨酯粘合剂薄膜敷料 (OPSITE, Smith& Nephew) 固定。应用这种敷料,以便完全覆盖基质部分。这样不仅防止基质从爪甲上滑落,而且隔绝空气与基质的接触,这种接触可引起脱水。按这种方式使用的基质可保持长达一周,但通常每 2-3 天左右进行更换。

[0119] 不管柠檬酸的浓度如何,各种原型都可有效地水合爪甲,特别是直接覆盖活动真菌侵入的那部分(根据爪甲白色褪色可清楚地辨认)。几名志愿者试戴不同长度的样品,他们抱怨在试戴 16%样品时有烧灼感。试戴 12%样品时也偶尔发生这种情况。但是中止后,这种感觉可缓解。而且对较高浓度表现出刺激反应的个体,全都可以试戴 8%浓度的样品,没有任何刺激反应。

[0120] 使用 1-2 次后,被真菌感染的爪甲部分完全与甲床分离,并可自由移动。然后可用剪子或钳子将分离的部分除去,这样本发明后续应用即可直接接触甲床,那里是真菌通常寄存的地方。

[0121] 通常应用约 14 天后,甲床区域呈现出几乎正常的外观。有趣的是,此基质对健康爪甲没有任何显著影响,这样在长期应用中可能没有任何不利影响,需要长期应用的部位存在被周围区域再感染的高度危险,这种情况在并发脚癣感染的人群中经常发生。

[0122] 在一名 7 个脚趾感染(左脚 4 个,右脚 3 个)的个体病例中应用含柠檬酸的基质。在左脚的趾甲上定期使用基质,每隔一天一次,持续 21 天。在第一次应用内所有趾甲被水合。清除受染区域上分离的甲板基底,并继续使用。在第 10 天观察到新爪甲生长,继续应用直到达到正常的爪甲长度。未接受治疗的右脚受染区域未观察到任何变化。

[0123] 实施例 4

[0124] 皮肤敏感性

[0125] 按照实施例 1 或 2 构造基质,它们含有不同量的柠檬酸、甘油和水。通过在志愿者皮肤表面进行应用,而筛选这些基质的刺激性和敏感性。原型和处理结果见表 2。CA = 柠檬酸。

[0126] 表 2 人类志愿者皮肤刺激性和敏感性反应

[0127]

原型	组合物	刺激性反应 (+/-)
A. 1	含 8% CA、25%甘油和 25%水的基质	0/5

原型	组合物	刺激性反应 (+/-)
A. 2	含 8% CA、15% 甘油和 50% 水的基质	0/5
A. 3	含 12% CA、25% 甘油和 25% 水的基质	1/7
A. 4	含 12% CA、15% 甘油和 50% 水的基质	0/5
A. 5	含 16% CA、25% 甘油和 25% 水的基质	3/5
A. 6	含 16% CA、15% 甘油和 50% 水的基质	2/4

[0128] 含 16% 柠檬酸基质的应用部位发生不适反应, 由于此反应, 中止了对这种酸含量的材料的研究。

[0129] 实施例 5

[0130] 对真菌生长的抑制

[0131] 通过生长抑制而测定抗真菌活性, 这是应用改进的区带抑制类型分析法进行的。在萨布罗氏葡萄糖琼脂上繁殖真菌菌株, 直至融合。用含 Tween20 的盐水轻洗培养基, 收获黑曲霉孢子。也用含 Tween20 的盐水收获皮肤真菌的生长菌丝。将生长菌丝转移至 15ml 无菌塑料管中, 此塑料管中含有 10ml Tween 和 3-4 个玻璃珠。用手将这些管摇晃约 2-3 分钟, 打碎菌丝。将 1.5ml 等分菌丝或孢子悬浮液分配至 Sab-Hi 琼脂培养基 (含 Trypticase Soy Broth 的萨布罗氏培养基) 表面。将此悬浮液平摊在表面上, 然后倒出多余流体, 并抛弃。应用一种 5mm 钻孔冲压机冲压裁切, 制备实施例 1 和 2 所述含柠檬酸的样品和对照基质。将这些样品转移至平板上, 加压, 确保与平板接触。然后在 30°C 潮湿环境中将这些平板孵育 3-5 天, 使真菌生长。观察这些平板出现明显的抑制区带, 然后通过显微镜观察这些样品下菌丝侵入接触区域。

[0132] 此系统中试验的样品为对照品 (FlexiGel 水凝胶创伤敷料 (普通基质))、含 8% 柠檬酸的基质 (50% 水合的) 和含 12% 柠檬酸的基质 (又是 50% 水合的)。试验生物体为深红色发癣菌、表皮癣菌属、小孢子菌属和黑曲霉。这些结果见表 3。

[0133] 表 3 原型对固体琼脂培养基上真菌生长的作用

[0134] [区带直径 / 接触区域的真菌生长]

[0135]

试验生物体	FlexiGel 对照品	8% CA 基质	12% CA 基质
黑曲霉	0mm 大量	0mm 大量	0mm 大量
发癣菌属	0mm 大量	5mm 无	9mm 无

试验生物体	FlexiGel 对照品	8% CA 基质	12% CA 基质
表皮癣菌属	0mm 大量	2mm 无	4mm 无
小孢子菌属	0mm 大量	9mm 无	12mm 无

[0136] 这些结果表明,任一种试验样品都不抑制黑曲霉。这种真菌的菌丝生长达到含柠檬酸的基质、遍布于此基质上,以及在其下生长。这种情况并不使人感到意外,因为通常是从柑橘属水果中分离曲霉菌,而且事实上在商业中应用曲霉菌将蔗糖、糖蜜和葡萄糖发酵为柠檬酸。含柠檬酸的样品抑制皮肤真菌的所有菌株。发癣菌属和小孢子菌属的抑制区带最大。连续孵育所有平板最后导致菌丝侵入皮肤真菌抑制区带。这可能是由于柠檬酸在培养基中均衡分布,导致试验样品直接相邻区域的浓度下降。在扫描时(接种后第4天),在置于皮肤真菌上的含CA样品下未检测到菌丝。相反,在对照样品下以及所有对曲霉菌试验的样品下存在大量菌丝生长。

[0137] 实施例 6

[0138] 柠檬酸转移过甲板

[0139] 对引起爪甲感染的皮肤真菌的有效抑制,需要柠檬酸穿透至甲床和甲板之间的接合处。通过由牛蹄制备“人造”甲板而形成一种传送模型。

[0140] 牛蹄的制备:用肥皂和水洗净从 abitor 获得的牛蹄,然后风干。然后将其安放在一种夹具中,使其固定,以便可用手刨削出均匀的薄片,它们是小片的牛蹄。按照与牛蹄正面平面平行的方向削切这些薄片。收集这些薄片,在 4°C 下保存,直至需要时再使用。

[0141] 酸度转移。将含柠檬酸的基质放置在牛蹄薄片之上,此薄片放在对照基质样品之上,由此评价原型的酸度转移。理论上,如果酸通过牛蹄,则会在对照基质中出现酸的蓄积。为了证实这一点,建立相似的装置,除了在对样品和试验基质之间还放置一层聚乙烯薄片外,放置这层聚乙烯薄片是为了证实酸“通过”牛蹄是存在的。在室温下孵育过夜后,通过测定 pH 变化、酚红转变和柠檬酸检测(吡啶酸酐试验)显示酸的蓄积。结果见表 4。

[0142] 表 4 通过角化牛蹄的甲板模拟物的酸转移

[0143]

试验样品	pH	酚红	吡啶
单独 FlexiGel 对照品	6.5	2mm	澄清
单独 12% 柠檬酸	3.0	21mm	深红
FlexiGel 在下面 12% CA	4.0	10mm	淡黄

试验样品	pH	酚红	吡啶
FlexiGel 在下面 12% CA 由聚合膜隔开	6.0	2mm	澄清

[0144] 此研究结果表明,质子容易通过牛蹄而到基底层中。这种移动不是在牛蹄薄片周围发生,因为用一种不透性塑料阻挡层进行了阻挡。传送至下面基质的柠檬酸盐的量小于传送基质中的量。

[0145] 实施例 7

[0146] 酸度透过人甲板

[0147] 取一名志愿者剪下的爪甲样品作为对照物。然后在该志愿者的脚趾上应用 12% CA 基质一整夜。第二天从治疗脚趾上剪取另一段趾甲。然后确定这两个样品的方向,以便每段爪甲的腹侧对着酚红琼脂板的表面。然后将这些平板在室温下孵育 2 小时,以确定酸度是否透过甲板。未治疗爪甲段酚红周围的颜色没有任何改变,而接受治疗的爪甲段在酚红周围直径约 1 英寸的区域中,所有的红色被清除,表明发生酸化反应。这个简单的试验表明酸度快速通过治疗期间在爪甲中建立的水合梯度。

[0148] 上面研究表明,在大多数病例中,此药物和传送方法可有效地治疗甲真菌病,因为皮肤真菌引起的病例为 96%。

[0149] 根据本发明最优选的实施方式,已对本发明进行了详细的描述,应当认识到,如此前所述和后面所附权利要求的定义,在本发明的精神和范围内可对本发明进行改变和修改。下面权利要求中相应的结构、原料、作用和各种装置加功能单元的相等物,如果有的话,它们是要包括执行这些功能的任意结构、原料或作用,这些均按照特别的要求,与要求的其它单元一起联合应用。