

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01822296.X

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1270719C

[22] 申请日 2001.12.13 [21] 申请号 01822296.X

[30] 优先权

[32] 2000.12.28 [33] BR [31] PI0006556-0

[86] 国际申请 PCT/BR2001/000154 2001.12.13

[87] 国际公布 WO2002/053137 英 2002.7.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.25

[71] 专利权人 艾普森药物有限公司

地址 巴西圣保罗

[72] 发明人 P·C·罗德李古斯帕尔玛

审查员 赵 超

[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

代理人 刘晓东

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

利用局部皮质类固醇治疗包茎的药物组合物

[57] 摘要

本发明针对局部皮质类固醇与扩散酶联合使用的药物组合物，用于治疗包茎。利用局部皮质类固醇治疗包茎的药物组合物，其特征在于，包括相对该混合组合物总重量大约 0.025 - 5% 重量比的一种或多种皮质类固醇和/或激素类固醇，无论是否与非激素类抗炎剂联用，以及大约 25 - 4000 UTR/g 的一种或多种蛋白水解扩散酶，以不同的药物形式处于适当介质中，连同技术人员已知的添加剂。联合使用局部皮质类固醇与扩散酶治疗包茎，其中 90% 的患者改善了临床症状，包皮容易回缩。

1. 包含皮质类固醇的药物组合物用于制备治疗包茎的只适用局部使用的药物中的用途，其特征在于，包括相对该混合物总重量 0.025-5 % 重量的一种或多种皮质类固醇，无论是否与非激素类抗炎剂联用，以及处于适当介质中的 25-4000 UTR/g 的透明质酸酶连同技术人员已知的添加剂，处于不同的药物形式。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物的用途，其特征在于，所述的药物组合物包含相对该混合物总重量 0.5-3 % 重量的一种或多种皮质类固醇。

3. 权利要求 1 所述的药物组合物的用途，其特征在于，皮质类固醇选自：倍他米松、氢化可的松、可的松、醋酸或丁丙酸或丁酸或戊酸氢化可的松、氟氟美松或丙酸氟氟美松、倍他米松的丙酸或二丙酸或戊酸或磷酸或醋酸或其它酯、二丙酸阿氟米松、去羟米松、氟氟土龙特戊酸酯、双醋酸二氟松、醋酸氟轻松、氟氢缩松、醋酸甲基泼尼松龙、糠酸毛他松、安西奈德、氟轻松、丙酸氟氟倍他唑、丙缩羟强龙、氟氢强的松龙及其混合物。

4. 权利要求 1 所述的药物组合物的用途，其特征在于，所述药物组合物包含 75-2000 UTR/g 的透明质酸酶。

5. 权利要求 1 或 2 所述的药物组合物的用途，其特征在于所述皮质类固醇选自倍他米松及其酯。

6. 权利要求 5 的药物组合物的用途，其特征在于倍他米松是酯的形式。

7. 权利要求 6 的药物组合物的用途，其特征在于所述的酯为丙酸酯、二丙酸酯、戊酸酯、磷酸酯或醋酸酯。

8. 权利要求 1 所述的药物组合物的用途，其特征在于所述的药物组合物包含抗炎剂。

9. 权利要求 8 所述的药物组合物的用途，其特征在于所述的抗炎剂

选自双氯酚酸钠、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、托耳米丁、舒林酸、甲氯芬那酸、酮洛芬、吡罗昔康、氟布洛芬、噁丙嗪。

10. 权利要求 9 所述的药物组合物的用途, 其中的抗炎剂为双氯酚酸钠。

11. 权利要求 1 所述的药物组合物的用途, 其特征在于所述药物组合物还包含鞣酐。

12. 权利要求 1 所述的药物组合物的用途, 其特征在于所述药物组合物为凝胶、软膏、乳膏、气雾剂或任何局部施用形式。

利用局部皮质类固醇治疗包茎的药物组合物

本发明针对局部皮质类固醇和/或激素类固醇与蛋白水解扩散酶联合使用的药物组合物(不论是否存在非激素类抗炎剂), 用于治疗包茎。本发明的范围包括制药工业、处方配药服务和医师。

怀疑的包茎比实际发现的更多。最为常见的是包皮与阴茎头粘连, 其会随时间彼此正常分离。出生时包皮一般不回缩, 这种状况往往在最初 4 岁内消失。随着阴茎变大, 在包皮下形成上皮碎屑, 最后包皮与阴茎头分离。在并不常进行包皮环切术的国家, 很少发现需要治疗。随着成熟自发好转。

青少年中包茎的发生率从百分之八减少到百分之一 (Oster J, *Further Fate of the Foreskin*, Arch Dis Child, 1968, 43: 200-3)。病例数低到每年 0.4/1000 个男孩。

近几年对常规的包皮环切术存在激烈争论。其虽然可能有效, 但该方法可能引起出血、尿道口狭窄以及组织损伤, 继而可能造成截掉阴茎头或永久性尿道痿。1981 年, 美国包皮环切术的比例为 80%。在过去的十年中, 这个比例一直在减小。

包茎是常用的模糊术语, 一般是指阴茎皮肤不能回缩的一种状态。Rickwood 描述了真正的包茎为存在发白硬化环, 使包皮无法回缩。在英国进行的研究表明, 医师没有受过训练将正常发育的包皮粘连与病态的包茎区分开来。这表明, 误将正常发育分类为包茎。结果实施了大量不必要的包皮环切术。

现有技术引述了 Dewan PA, Tiv HC, Chieng BS, Journal of Paediatrics & Child Health, 卷 32(4) 1996 年 8 月 284-289 页的文章 *Phimosis: Is Circumcision Necessary*, 其中评论了避免包皮环切手术的某些治疗的效果。

Golubovic Z, Milanovic D 等人在 British Journal of Urology, 卷

78(5), 1996 年 11 月, 786-788 页发表的文章 *The Conservative Treatment of Phimosis in Boys*, 引述了与仅仅局部利用中性乳膏(石油凝胶)治疗的患者相比, 局部利用 0.05%倍他米松(betamethasone)乳膏成功治疗一名 3 岁多男孩。 Pless TK, Spjeldness N, Jorgensen TM, Ugeskrift for Laeger (DK), 卷 161(47), 6493-6495 页, 1999 的文章 *The treatment of Childhood Phimosis with Topical Steroid*, 描述了同样类型的治疗, 即局部施用 0.05%倍他米松乳膏。

另一篇文章也描述了利用局部施用 0.05%倍他米松乳膏治疗婴儿: Orsola A, Caffaratti J, Garat JM, Urology (Online), 56(2):307-10, 2000 年 8 月 1 日, *Conservative Treatment of Phimosis in Children using a Topic Steroid*.

还有一篇文章 Chu CC, Chen KC, Diau GY, The Journal of Urology, 卷 162(3-I), 1999 年 9 月, 861-863 页, *Topical Steroid Treatment of Phimosis in Boys*, 也评论了清洁之后利用 0.06%倍他米松乳膏局部施用的结果。 Monsour MA, Rabinovitch HH, Dean GE, The Journal of Urology, 卷 162(3-II), 1999 年 9 月, 1162-1164 页的文章 *Medical Management of Phimosis in Children: Our Experience with Topical Steroids*, 评论了利用 0.05%倍他米松乳膏成功地局部治疗具有包茎症状的男孩。

许多类型类固醇可用于局部包茎治疗, 其形式为 0.5%倍他米松乳膏、1%和 2%氢化可的松, 以及 0.05%倍他米松、0.05%氯氟美松、类皮质激素连同 HCG 注射, 0.05%倍他米松、0.1% strogen、1%氢化可的松等。

Wright 报告了利用倍他米松乳膏治疗 111 名患者, 其中 80%显著改善 (Wright JE, *The treatment of Childhood Phimosis with Topical Steroid*. Aust New Zeal J Surg, 1994, 64: 327-330). Lindhagen 报告了利用强效皮质类固醇丙酸氯氟美松治疗成功 70%, 但在这些病例中应该小心使用 (Lindhagen T, *Topical Clobetasol Propionate Compared with Placebo in the Treatment of Unretractable Foreskin*, Eur J Surg,

1996, 162:969-972). Kirikos 等人 (Kirikos CS; Beasley SW 和 Wood AA, *The Response of Phimosis to Local Steroid Application*, *Pediatric Surgery*, 1993, 8:329-332)表明, 利用 2%氢化可的松大约改善 80%。没有局部或全身性副作用的报告(类皮质激素吸收面积小, 为躯体的 0.1%)。这些研究包括平均年龄大约 6 岁的患者组(2-15 岁)。

保守疗法比手术的费用低。发现倍他米松乳膏治疗 4 周有效, 成功率 70-75%, 费用低于包皮环切术 (Van-Howe RS, *Cost Effective Treatment of Phimosis*. *Pediatrics*, 1998, 102 (4):E43)。

对照研究 (Atilla KK, Dünderoz R; Odabas Ö; Oztürk H; Akin R 和 Gökçay, *A Nonsurgical Approach to the Treatment of Phimosis: Local Nonsteroidal Anti Inflammatory Ointment Application*, *J. Urology*, 1997, 158:196-197) 利用非类固醇抗炎剂代替类皮质激素, 治疗皮质类固醇禁忌的病例。获得了大约 75%完全或部分改善的结果。

最近的研究描述了更为保守的方法, 利用局部类固醇以及应用到纤维变性环上的非类固醇性抗炎剂治疗包茎。这些报告显示 67-95% 的满意结果, 没有副作用 (Marzaro M, Carmignola G, Zoppellaro F, Schiavon G, Ferro M, Fusaro F, Bastasin F, Perrino G; *Fimosi: quando and patologia di interesse chirurgico?* *Minerva Pediatr*, 1997, 49(6):245-248)。

Lamprokopoulos E.A.: *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 卷 34, no. 6, 2000, 355-360 页, XP 008011731 的文章“Use of betamethasone and hyaluronidase injections in the treatment of Peyronie's disease”指出, 患者应用注射治疗除了造成不同性质包茎的功能异常以外, 还需要第三者的帮助。虽然包茎和 Peyronie's 病都是出现于阴茎的临床疾病, 但不能认为两者相似, 因为其影响不同类型的细胞内物质。包茎的基本特征在于, 由于包皮压缩而不可能或难以暴露阴茎; 另一方面, Peyronie's 病的特征在于白膜纤维化, 包裹阴茎轴海绵体。

一般利用包皮环切术治疗包茎, 其基本包括手术去除包皮(包裹阴

茎头的皮肤)。抗菌剂治疗包括使用局部皮质类固醇, 以及特别地, 根据本发明, 后者与透明质酸酶联用。

一般利用手术去除纤维状硬皮治疗 Peyronie's 病。但有报告利用药物方法, 在细胞内纤维化物质中直接注射药物, 如维拉帕米(verapamil)、胶原酶、皮质类固醇或与后者联用, 如透明质酸酶, 如 Lamprokopoulos E.A.的文章所述注射药物疗法。成人年龄 Peyronie's 病的发生率较高。

目的在于开发一种易于患者自己施用的对抗包茎问题的药物, 从而避免需要依靠别人, 考虑到大部分患者是年轻人或儿童(包茎在儿童和青少年中出现最为频繁), 其施用不能引起疼痛而使连续施用及随后的成功更为复杂, 最后但相当重要的是, 与包皮环切术的手术干预相比, 更加方便。

治疗包茎的药物方法与 Peyronie's 病不同, 鉴于前者根据局部皮肤方法进行药物作用, 而后者需要药物注射。

这些文章未对联用类固醇和扩散剂而使治疗更为有效作出评论。

为了对抗包皮环切术引起的疾病, 出血(4-6%)、溃疡以及尿道口狭窄(11%)、感染(4-6%)、尿道瘘、切除不适量皮肤造成新的包茎, 本申请人利用局部皮质类固醇与扩散酶联用开发了新的治疗方法, 证明是新的有效疗法。发现蛋白水解酶与皮质类固醇的特性在包茎治疗上具有协同作用, 比利用不存在该酶类固醇或皮质类固醇获得更为满意的结果, 例如短时间内症状消失。

本发明意在开发一种局部治疗包茎的新的组合物, 通过影响包皮和阴茎头间结合组织的透明质酸解聚而使这两种结构分离, 这样可以通过利用皮质类固醇与或不与激素类固醇、或非类固醇性抗炎剂和蛋白水解扩散酶联用, 减少消退时间、副作用、效果以及全部治疗费用。

本发明使 90% 1-30 岁患者的包茎消退。因此, 患者(大多数病例是儿童)未暴露于手术创伤/危险之中。包皮的皮肤保持完整, 维持了感觉和心理功能。

这种新的局部施用方法, 通过利用局部施用皮质类固醇和/或激素

类固醇与蛋白水解扩散酶联用的组合物(不论是否存在非激素性抗炎剂)治疗包茎,有助于通过影响包皮和阴茎头间结合组织的透明质酸解聚而使这两种结构分离,从而产生不同寻常的结果。

本发明使 90% 1-30 岁患者的包茎消退。因此,患者(多数是儿童)未暴露于手术创伤/危险之中。包皮的皮肤保持完整,维持了感觉和心理功能。

本新发明目的在于利用局部施用皮质类固醇连同扩散酶,治疗儿童和成人的包茎,避免包皮环切术(手术疗法),与局部使用类固醇性或非类固醇性抗炎剂相比,结果较好(90%)。

与酶联用有助于通过影响包皮和阴茎头间结合组织的透明质酸解聚而使这两种结构分离,从而增强局部麻醉剂,使包皮和阴茎头之间的粘连分解,比当前包茎治疗获得的结果更好。

总之,已经证明皮质类固醇与扩散酶联用比当前所有疗法更为有效,是适于成人及儿童患者的新疗法。

申请人开发了利用局部皮质类固醇治疗包茎的药物组合物,其特征在于,包括相对该混合组合物总重量大约 0.025 - 5% 重量比的一种或多种皮质类固醇和/或激素类固醇,无论是否与非激素类抗炎剂联用,以及处于适当介质中的大约 25 - 4000 UTR/g 的一种或多种蛋白水解扩散酶,以不同的药物形式,连同技术人员已知的添加剂。

可用的类皮质激素可能选自,例如倍他米松(Betamethasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)、醋酸或丁丙酸(buteprate)或丁酸或戊酸氢化可的松、氟氟美松(clobetasol)或丙酸氟氟美松、倍他米松的丙酸、或二丙酸、或戊酸、或磷酸、或醋酸及其它酯、二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、去羟米松(deoxymetasone)、氟氟土龙特戊酸酯(clocortolone pivalate)、双醋二氟松(diflorasone diacetate)、醋酸氟轻松(flucinolone acetonide)、氟氢缩松(flurandrenolide)、醋酸甲基泼尼松龙(metilprednisolone acetate)、糠酸毛他松(mometazone furate)、双醋二氟松、安西奈德(amcinonide)、氟轻松(flucinonide)、丙酸氟氟倍他唑(halobetazole)

propionate)、丙缩羟强龙(desonide)、氟氢强的松龙(triamcinolone acetonide)及其混合物等。

理想地, 应该使用相对混合物总重量大约 0.5-3% 重量比的一种或多种皮质类固醇, 例如倍他米松家族、或 2-苯基-1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮(2-benzisoselenasol-3(21)-one)及其副产物。

倍他米松是合成的氟化皮质类固醇, 为白色或近白色结晶粉末, 水不溶性的, 部分酒精水溶性。此类申请理想使用其酯的形式, 例如戊酸、丙酸、二丙酸、磷酸或醋酸酯。

激素类固醇可能与该组合物的成分联用, 例如睾酮。

图 1 显示倍他米松的特定使用形式: 戊酸倍他米松的结构式。

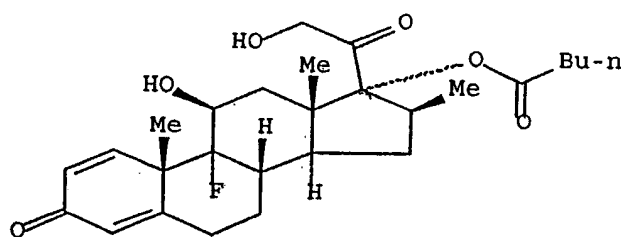


图 1

另外, 类固醇药物可能与一种或多种非激素性抗炎剂联用, 例如选自: 双氯酚酸钠(Diclofenac)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、非诺洛芬(fenoprofen)、托耳米丁(tolmetin)、舒林酸(sulindac)、甲氯芬那酸(meclofenamate)、酮洛芬(ketoprofen)、吡罗昔康(piroxicam)、氟布洛芬(flurbiprofen)、噁丙嗪(oxaprozin)等。理想使用双氯酚酸钠。

与其联用一种或多种大约 25-4000 UTR/g 的蛋白水解扩散酶, 理想为大约 75-2000 UTR/g, 例如透明质酸酶。

商业上利用牛或羊的睾丸或者利用生物技术方法制备透明质酸酶, 市售为灭菌或未灭菌 yophil.

透明质酸酶使组织间质物质(特别是皮肤和滑液)中存在的透明质酸解聚。透明质酸由通过稳定糖苷键(可由透明质酸酶断裂)聚合成的糖醛酸-N-乙酰氨基葡萄糖(glycuronic-N-acetylglycosamine)链构成。

其粘性下降有助于物质通过组织扩散。

可将透明质酸酶加入胃肠外的液体，例如唾液、葡萄糖、乳酸和血浆，以促进吸收、减少局部组织膨胀。通过渗入透明质酸酶并使用绞扼止血器，可促进创伤性水肿或手术后部位、或血肿的吸收。也可减少刺激性液体意外溢出引起的炎症。

可利用凝胶、软膏、乳膏、气雾剂或任何其它的局部施用形式施用该组合物。

以下为阐述本发明的几个实施例。

实施例 1

对 100 名诊断为包茎的男性患者进行前瞻性研究。第 1 组 39 名患者为 1-5 岁(平均 3.25 岁)，第 2 组 61 名患者为 6-30 岁(平均 12.49 岁)。病例均无局部或手术治疗背景，亦无局部炎症过程。所有患者均使用 0.2%倍他米松制成的局部复合物外加 150 UTR 以软膏形式制备的透明质酸酶进行治疗。指导患者每天使用软膏一或两次，直至炎症过程消退，但不超过 12 周。

由患者、婴儿则由其父母将该产吕加到纤维环上，然后略微收回包皮。小心操作，避免回缩引起患者疼痛或出血。

上述阶段之后，发现包茎完全消退的病例认为治疗有效。

询问患者在治疗期间是否存在局部刺激性症状、终端排尿困难或出血。

比较两组的结果，分析患者年龄、治疗结果以及获得临床改善所需时间之间的可能关系。为此使用 Student's T-检验比较平均值，显著性水平为 5%。

结果

90 名 (90%) 具有临床治疗反应的患者的包茎消退，32%包皮显著回缩而无疼痛或出血，58%症状完全消退。

发现 5%患者具有局部刺激性症状，例如充血和局部灼热感，但治疗中止后完全复原。患者未施用软膏几天以后，开始再次使用，结果令人满意。

5名(5%)患者需要重复治疗, 结果满意。

1-5岁组用药平均时间为38天, 6-30岁组为42天。

统计分析未显示两组间临床反应与复合物使用时间之间的任何差异, 在评价的年龄范围之间得到统计上相似的结果($p>0.05$)。

实施例 2

制备局部乳膏, 包括:

倍他米松 0.2%(相对总量重量比)

透明质酸酶 150 UTR

软膏 1 g

与前述实施例类似, 此处3名包茎症状患者的方法如下:

患者 1

诊断为包茎的18月龄患者, 先前利用0.05%氢化可的松软膏治疗, 没有结果。利用前述联合方法开始治疗, 每天施用两次, 进行4周, 症状完全消退。

患者 2

患者16岁, 青春期, 出现包茎。给予8周同样治疗, 第6周适当消退。这证明可用于较高年龄范围。

患者 3

患者7岁, 按照儿科医生指示, 利用按摩暴露阴茎头后, 包茎复发。

按复发包茎的指示开始治疗, 可进行12周。

使 用 软 膏 10 周 后 治 疗 有 效

患者	年龄	乳膏组成	施用	消退
1	18个月	0.2%倍他米松以及 150 UTR 透明质酸酶	每天两次, 4周	完全
2	16岁	0.2%倍他米松以及 150 UTR 透明质酸酶	每天两次, 8周	适当
3	7岁	0.2%倍他米松以及 150 UTR 透明质酸酶	复发包茎, 每天两次, 10周	有效

这些不同情况的临床实例，使用所述软膏取得了良好的临床结果，避免了手术创伤以及额外费用。