



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101022779 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200580013341.1

(22) 申请日 2005.04.25

(30) 优先权数据

10/832,933 2004.04.27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.10.27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/014246 2005.04.25

(87) PCT申请的公布数据

W02005/105072 EN 2005.11.10

(73) 专利权人 马塞尔·尼姆尼

地址 美国加利福尼亚

专利权人 阿南特·潘迪亚

(72) 发明人 马塞尔·尼姆尼 阿南特·潘迪亚

(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 8/41 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5814305 A, 1998.09.29, 说明书第4栏和
实施例.

US 4894375 A, 1990.01.16, 说明书第2至4、
11栏.

US 6030948 A, 2000.02.29, 说明书第3至15
栏.

审查员 卢立明

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

抗真菌药物的递送

(57) 摘要

一种改善的局部应用于皮肤和指甲的抗真菌组合物,包含:(1) 丙烯胺抗真菌化合物;(2) 被芳香族取代基取代的脂肪醇,在其中丙烯胺抗真菌化合物的溶解程度是溶液中丙烯胺抗真菌化合物能够局部给药的有效浓度;(3) 低级脂肪醇,在其中芳香醇是可溶的;以及(4) 水或水相容性的溶剂混合物。丙烯胺抗真菌化合物可以是特比萘芬或萘替芬。被芳香族取代基取代的脂肪醇可以是苯甲醇或苯乙醇。低级脂肪醇可以是乙醇或丙醇。在一个可替换的实施方案中,组合物还可进一步包含一种其他的抗真菌化合物。本发明的另一个方面是一种治疗皮肤或指甲的真菌感染的方法,包括以治疗真菌感染的治疗有效量将本发明的抗真菌组合物施用至皮肤或指甲。

1. 局部应用于皮肤和指甲的抗真菌组合物,所述组合物包括以下成分:
 - (a) 1% w/v-3% w/v 的丙烯胺抗真菌化合物,其选自特比萘芬或萘替芬;
 - (b) 3% v/v-10% v/v 的芳香族取代基取代的脂肪醇,其中所述被芳香族取代基取代的脂肪醇选自苯甲醇或苯乙醇;
 - (c) 80% v/v-95% v/v 的低级脂肪醇,其选自乙醇、异丙醇及其混合物;以及
 - (d) 1% v/v-15% v/v 的水。
2. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中丙烯胺抗真菌化合物是特比萘芬。
3. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中被芳香族取代基取代的脂肪醇是苯甲醇。
4. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中低级脂肪醇是乙醇。
5. 根据权利要求 4 的抗真菌组合物,其中乙醇是无水乙醇。
6. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中低级脂肪醇是乙醇和异丙醇的混合物。
7. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中丙烯胺抗真菌化合物的浓度是 1.5% w/v-2.5% w/v。
8. 根据权利要求 7 的抗真菌组合物,其中丙烯胺抗真菌化合物的浓度是 2% w/v。
9. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中被芳香族取代基取代的脂肪醇的浓度是 5% v/v。
10. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中低级脂肪醇的浓度是 82.5% v/v-87.5% v/v。
11. 根据权利要求 10 的抗真菌组合物,其中低级脂肪醇的浓度是 85% v/v。
12. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,其中水的含量是 1% v/v-12.5% v/v。
13. 根据权利要求 12 的抗真菌组合物,其中水的含量是 9% v/v-11% v/v。
14. 根据权利要求 13 的抗真菌组合物,其中水的含量是 10% v/v。
15. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,所述组合物主要由以下成分构成:
 - (a) 浓度为 2% w/v 的特比萘芬;
 - (b) 浓度为 5% v/v 的苯甲醇;
 - (c) 浓度为 85% v/v 的乙醇;以及
 - (d) 浓度为 10% v/v 的水。
16. 根据权利要求 1 的抗真菌组合物,包含至少一种其他的抗真菌化合物。
17. 根据权利要求 16 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物选自灰黄霉素、酮康唑、咪康唑、伊曲康唑、氟康唑、克霉唑、益康唑、特康唑、布康唑、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、氨磺丁脲、卤普罗近和癣退。
18. 根据权利要求 17 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物是灰黄霉素。
19. 根据权利要求 17 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物是咪康唑。
20. 根据权利要求 17 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物是酮康唑。
21. 根据权利要求 17 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物是灰黄霉素和酮康唑。
22. 根据权利要求 17 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物是灰黄霉素和咪康唑。
23. 根据权利要求 16 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物的浓度是 1% w/v-3%

w/v。

24. 根据权利要求 23 的抗真菌组合物,其中其他的抗真菌化合物的浓度是 2% w/v。

25. 选自特比萘芬或萘替芬的丙烯胺抗真菌化合物制备根据权利要求 1 的抗真菌组合物的用途,所述组合物用于局部给药于皮肤和指甲,以治疗皮肤和指甲的真菌感染。

26. 根据权利要求 25 的用途,其中真菌感染是足部的足底或足底周围区域的感染。

27. 根据权利要求 25 的用途,其中真菌感染是位于甲床之上和甲床周围的指甲下的上皮组织的感染。

28. 根据权利要求 25 的用途,其中真菌感染是由选自深红色发癣菌、犬小孢子菌、须发癣菌、趾间发癣菌、深红色发癣菌和絮状表皮癣菌的真菌引起的。

29. 根据权利要求 25 的用途,其中真菌感染是脚癣。

30. 根据权利要求 25 的用途,其中所述抗真菌组合物包括至少一种其他抗真菌化合物。

31. 根据权利要求 30 的用途,其中所述其他抗真菌化合物选自灰黄霉素、酮康唑、咪康唑、伊曲康唑、氟康唑、克霉唑、益康唑、特康唑、布康唑、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、氨磺丁脲、卤普罗近和癣退。

抗真菌药物的递送

发明领域

[0001] 本发明涉及一种抗真菌药物的递送方法,特别是疏水抗真菌化合物例如特比萘芬的递送方法。

[0002] 发明背景

[0003] 手指甲和脚趾甲对真菌侵入人类和其他动物的指甲引起的皮肤真菌感染是非常敏感的。存在大量能够引起此类感染的真菌,例如深红色发癣菌 (*Trichophyton rubrum*)、犬小孢子菌 (*Microsporum canis*)、须发癣菌 (*T. mentagrophytes*)、趾间发癣菌 (*T. interdigitale*) 以及其他已知的真菌。对于它们的治疗,特别是当其涉及指甲时,需要口服一种或多种已知抗真菌的药物,例如灰黄霉素、酮康唑、特比萘芬、环吡酮胺和其他药物。一般规则是如果这些感染没有进行早期治疗,它们将会变得难以治疗,即使口服给药能够治愈这些疾病,但经常会出现复发病状。此外,多数此类化合物由于难以通过胃肠道吸收,因此它们必须以相对较大的量进行给药,并长期甚至一年,从而使受感染的位点饱和并产生作用。

[0004] 尽管许多新化合物具有良好的抗真菌效果,然而一直存在对它们毒性、致癌性和副作用的忧虑,这就需要在口服治疗时对患者进行定时监控。特别地,许多这些化合物会影响肝功能。通常需要常规地进行基础肝功能检测和白细胞计数,这就大大增加了患者的治疗费用并增加患者的担忧。一般认为如果这些化合物能够在感染位置进行局部给药,而不是通过体循环到达这些位置,那么风险将显著降低。

[0005] 由于缺乏合适的载体,阻碍了这些水不溶性化合物、特别是特比萘芬的局部递送。与角质化的皮肤角质层相比,角质化的指甲对水是容易渗透的,并且对疏水化合物的扩散具有抵抗性。特比萘芬是一种高水不溶性化合物,并且也不溶于多数有机溶剂中,它不能够渗透通过甲板。这就解释了为什么包含该化合物的指甲胶、有机溶剂的溶液和混悬液在甲癣的局部治疗中是无效的。

[0006] 在这些方法中明显希望能够将药学活性化合物直接局部应用于感染区域。如果正在研究的药物不能穿透皮肤或指甲的上表面(其包含死亡的角质化细胞和纤维状蛋白角质素),而是只能够在表面沉积,那么其易于通过摩擦、洗涤或通过角质化上皮细胞的正常脱离而移除。然而如上所述,已经证明了将这些抗真菌化合物直接应用于感染区域,从而取得最佳的治疗反应是非常困难的。

[0007] 应用于或治疗指甲的许多组合物是已知的,已经开发的包括指甲油、指甲油消除剂、指甲油乳剂、指甲渗透促进剂、指甲软化剂等。然而,它们依然具有上述的问题。

[0008] 美国专利第 3,382,151 公开了一种水性基质的包含甲醛的组合物,其能够应用于指甲以使指甲强化。该专利还公开了产品具有无菌性质,并且能够治愈偶然感染指甲,但是也会引起一些炎症的真菌。

[0009] 美国专利第 4,820,724 公开了一种局部应用至少一种药学活性化合物的二相溶剂载体系统,其包含将活性化合物溶解于至少一种递送溶剂和至少一种过渡溶剂中,其具有特别有用的局部治疗皮肤真菌感染的组成,包含灰黄霉素、苯甲醇和至少一种过渡溶剂。

[0010] 美国专利第 4, 957, 730 公开了一种指甲油, 它包含水不溶性成膜物质和一系列由 1- 羟基 -2- 吡啶酮结构衍生的抗霉菌化合物。

[0011] 美国专利第 6, 495, 124 公开了一种用于治疗或者预防真菌感染的涂液, 它包括几种在水不溶性成膜聚合物, 十五酸内酯中的已知抗真菌药物, 该聚合物被认为作为渗透促进剂起作用。

[0012] 美国专利第 6, 380, 236 公开了一种组织软化组合物的用途, 该组合物同时或非同时包含尿素和一种抗真菌组合物。该试剂盒也包括使用一种保护凝胶辅料用于预备治疗。

[0013] 美国专利第 6, 042, 845 公开了一种治疗指甲真菌疾病的方法, 它包括使用含有巯基的氨基酸和尿素作为抗真菌药物的渗透促进剂。

[0014] 美国专利第 5, 889, 039 公开了一种局部抗真菌制剂的用途, 它包括硫康唑或萘替芬与醋酸盐渗透促进剂的组合。

[0015] 正是由于强疏水性抗真菌药物缺乏水溶性, 因此以上多数发明有效性较低。

[0016] 该限制也存在于美国专利第 5, 487, 776 中公开的技术方案, 并且该专利还公开了一种增溶灰黄霉素的方法, 但是其不能够使溶液与水相容。我们相信现有制剂作用的很多受限可能大部分是由于当包含灰黄霉素的涂液应用于指甲表面时, 甲板中水的存在足以引起抗真菌药的沉淀, 因此阻碍了其通过甲板渗透到下面的甲床。

[0017] 因此, 当某些抗真菌药物可以局部或口服给药时, 大多发现在治疗皮肤的高度角质化区域的感染中仅口服有效。当指甲、特别是脚趾甲感染时, 已经证明口服给药是治疗的唯一有效途径。局部给药的一个主要动机是该途径使用的药物总量低了几个数量级, 并且药效是局部的。这比口服给药提供了更显著的安全范围。不幸的是由于缺少合适的载体或能够增强水不溶性药物的实际溶解度的渗透途径形式, 因此妨碍了这些药物的局部给药及其伴随的功效。

[0018] 因此, 需要一种用于抗真菌药物递送的改良载体和方法, 以便这些药物能够局部递送, 特别是对指甲局部给药。尤其希望用于抗真菌药物给药的改良载体和方法能够应用于递送药物, 例如特比萘芬。

[0019] 发明概述

[0020] 总而言之, 本发明的局部应用于皮肤和指甲的抗真菌组合物包含:

[0021] (1) 丙烯胺抗真菌化合物;

[0022] (2) 被芳香族取代基取代的脂肪醇, 在其中丙烯胺抗真菌化合物的溶解程度是溶液中丙烯胺抗真菌化合物能够局部给药的有效浓度;

[0023] (3) 低级脂肪醇, 在其中芳族醇是可溶的; 以及

[0024] (4) 水或水相容性的溶剂混合物。

[0025] 典型地, 丙烯胺抗真菌化合物是特比萘芬。然而, 丙烯胺抗真菌化合物可以是其他丙烯胺, 例如萘替芬、或者特比萘芬或萘替芬的类似物或衍生物。

[0026] 典型地, 被芳香族取代基取代的脂肪醇是苯甲醇。然而, 在另一个可替换的方案中, 芳族醇是苯乙醇或其他芳族醇。

[0027] 典型地, 低级脂肪醇选自乙醇、异丙醇及其混合物。优选地, 低级脂肪醇是乙醇。更优选地, 乙醇是无水乙醇。可替换地, 乙醇可以是 95% 的乙醇。在另一个可替换的方案中, 低级脂肪醇可以是乙醇和异丙醇的混合物。

[0028] 典型地,丙烯酸抗真菌化合物的浓度占最终组合物的约 1% (w/v)–约 3% (w/v)。优选地,丙烯酸抗真菌化合物的浓度占最终组合物的约 1.5% (w/v)–约 2.5% (w/v)。更优选地,丙烯酸抗真菌化合物的浓度占最终组合物的约 2%。

[0029] 典型地,被芳族取代基取代的脂肪醇的浓度占最终组合物的约 3% (v/v)–约 10% (v/v)。优选地,被芳族取代基取代的脂肪醇的浓度占最终组合物的约 5% (v/v)。

[0030] 典型地,低级脂肪醇的浓度是约 80% (v/v)–约 95% (v/v)。优选地,低级脂肪醇的浓度是约 82.5% (v/v)–约 87.5% (v/v)。更优选地,低级脂肪醇的浓度是约 85% (v/v)。

[0031] 典型地,水或水相容性的溶剂混合物的浓度是约 1% (v/v)–约 15% (v/v)。优选地,水或水相容性的溶剂混合物的浓度是约 9% (v/v)–约 11% (v/v)。更优选地,水或水相容性的溶剂混合物的浓度是约 10% (v/v)。典型使用的是水;可替换地,可使用水相容性的溶剂混合物。这将包含素水的极性有机溶剂。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明包含一种其他的抗真菌化合物。一般而言,该实施方案包括:

[0033] (1) 丙烯酸抗真菌化合物;

[0034] (2) 其他的抗真菌化合物;

[0035] (3) 被芳香族取代基取代的脂肪醇,在其中丙烯酸抗真菌化合物和至少一种其他抗真菌化合物的溶解程度是溶液中丙烯酸抗真菌化合物和其他抗真菌化合物能够局部给药的有效浓度;

[0036] (4) 低级脂肪醇,在其中芳族醇是可溶的;以及

[0037] (5) 水或水相容性的溶剂混合物。

[0038] 所述的其他的抗真菌化合物可以是灰黄霉素、酮康唑、灰黄霉素、咪康唑、伊曲康唑、氟康唑、克霉唑、益康唑、特康唑、布康唑、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、氨磺丁脲、卤普罗近和癣退。典型地,其他的抗真菌化合物是灰黄霉素、咪康唑、酮康唑、灰黄霉素和酮康唑两者、或者灰黄霉素和咪康唑两者。化合物或化合物的混合物在 10%–20% 的水中应当保持可溶解。

[0039] 在一个实施方案中,丙烯酸抗真菌化合物的浓度优选约 2% (w/v)。典型地,其他的抗真菌化合物的浓度为约 1% (w/v)–约 3% (w/v),优选约 1.5% (w/v)–2.5% (w/v),更优选约 2% (w/v)。可使用的其他浓度取决于所包括的特定的其他抗真菌化合物。典型地,将其他抗真菌化合物的浓度计算在内来调节所用的低级脂肪醇的体积。

[0040] 本发明的另一个实施方案是一种治疗皮肤或指甲真菌感染、特别是甲癣的方法。典型地,该方法包括以治疗真菌感染的治疗有效量将本发明的组合物施用至皮肤或指甲。特别地,真菌感染是足部的足底或足底周围区域,或者位于甲床之上或甲床周围的指甲下的上皮组织的感染。真菌感染可以是深红色发癣菌、犬小孢子菌、须发癣菌、趾间发癣菌或其他真菌属引起的感染。

[0041] 发明详述

[0042] 以下详细描述是目前考虑过的实现本发明的最佳方式。说明书并非限制性的,其只是用于阐述本发明的一般性原则,本发明的范围由权利要求书进行最佳的定义。

[0043] 本发明的一个实施方案是一种局部应用于皮肤和指甲的抗真菌组合物。一般而

言,该组合物包含:

[0044] (1) 丙烯酸抗真菌化合物;

[0045] (2) 被芳香族取代基取代的脂肪醇,在其中丙烯酸抗真菌化合物的溶解程度是溶液中丙烯酸抗真菌化合物能够局部给药的有效浓度;

[0046] (3) 低级脂肪醇,在其中芳族醇是可溶的;以及

[0047] (4) 水或水相容性的溶剂混合物。

[0048] 典型地,丙烯酸抗真菌化合物是特比萘芬。然而,丙烯酸抗真菌化合物可以是其他丙烯酸,例如萘替芬、或者特比萘芬或萘替芬的类似物或衍生物。

[0049] 典型地,被芳香族取代基取代的脂肪醇是苯甲醇。然而,在另一个可替换的方案中,芳族醇是苯乙醇或其他芳族醇。

[0050] 典型地,低级脂肪醇选自乙醇、异丙醇及其混合物。优选地,低级脂肪醇是乙醇。更优选地,乙醇是无水乙醇。可替换地,乙醇可以是 95% 乙醇。在另一个可替换的方案中,低级脂肪醇可以是乙醇和异丙醇的混合物。

[0051] 典型地,丙烯酸抗真菌化合物的浓度占最终组合物的约 1% (w/v)–约 3% (w/v)。优选地,丙烯酸抗真菌化合物的浓度占最终组合物的约 1.5% (w/v)–约 2.5% (w/v)。更优选地,丙烯酸抗真菌化合物的浓度占最终组合物的约 2%。

[0052] 典型地,被芳族取代基取代的脂肪醇的浓度占最终组合物的约 3% (v/v)–约 10% (v/v)。优选地,被芳族取代基取代的脂肪醇的浓度占最终组合物的约 5% (v/v)。

[0053] 典型地,低级脂肪醇的浓度是约 80% (v/v)–约 95% (v/v)。优选地,低级脂肪醇的浓度是约 82.5% (v/v)–约 87.5% (v/v)。更优选地,低级脂肪醇的浓度是约 85% (v/v)。

[0054] 典型地,水或水相容性的溶剂混合物的浓度是约 1% (v/v)–约 12.5% (v/v)。优选地,水或水相容性的溶剂混合物的浓度是约 9% (v/v)–约 11% (v/v)。更优选地,水或水相容性的溶剂混合物的浓度是约 10% (v/v)。典型使用的是水;可替换地,可使用水相容性的溶剂混合物。这将包含亲水的极性有机溶剂。

[0055] 本发明涉及必须作用于皮肤表面或指甲之下的药物的递送,该药物还必须在表皮间隙中、表皮真皮交界处或表皮下部保存更长的时间。特别地,本发明的焦点是抗真菌药物的递送,该药物需要作用于高角质化上皮组织的间隙中,例如出现于足部的足底或足底周围区域,以及位于甲床之上或甲床周围的指甲下的上皮组织(甲下皮、甲床沟、基质和末端沟)。

[0056] 用作载体的溶剂混合物包括作为主要载体的苯甲醇,并且结合无水相中的醇类,或与不同量的水相混合,其依然能够在溶液中保持高疏水性的抗真菌药。混合物能够以这样的方式透过表皮屏障:通过所遇到的脂相做为溶剂迁移穿过表皮的密集角质细胞,并继续携带溶液中的药物穿过湿润的甲板。由于组织水已经稀释了溶液,所述的药物将在细胞的间隙中沉淀,并且以微晶形式堆积。已经通过实验表明根据所述的配方制备的溶液能够锁住抗真菌化合物,直至水含量达到 40–60%,这取决于化合物以及溶剂的相对浓度。由于指甲的水含量范围是 10–30%,溶解特比萘芬的溶剂载体能够穿过甲板并到达指甲下面的区域或指甲床。这些然后开始沉淀的物质在软组织和甲板的间隙中堆积。临床和实验上均显示了它可缓慢释放活性成分,因此提供了长期的生物活性功能。

[0057] 举例而言,水通过甲板的扩散速率比通过腹部皮肤的速率快 10 倍。与皮肤角质层中出现的情况不同,当化合物疏水性增加时,正链烷醇类的指甲渗透系数(疏水化合物通过屏障能力的一个指示)降低了。因此显然对于通过甲板的化合物而言,其必须是水溶性的。已经假设如果能够将链烷醇的渗透性推导至其他低分子量的有机化合物,那么也许能够将非常极性的化合物较容易地通过甲板递送至位于下面的组织(Walters),然而这些从来没有实现过。

[0058] 不幸的是所有已知的抑真菌或杀真菌的化合物在水中不溶或几乎不溶。因此,必须使用另一种载体。

[0059] 本专利开发和说明的溶剂系统可以使抗真菌药、特别是特比萘芬(一种水溶性极低的分子)在通过甲板的水环境时保持溶液状态。

[0060] 单独使用特比萘芬、或联合酮康唑和/或灰黄霉素,并且将它们溶解于受试的溶剂混合物中的临床研究清楚地表明它们在足部足底区域和甲癣感染的指甲下部的高度角质化的区域中治疗真菌感染的能力,这些在过去对其他形式的给药没有响应。

[0061] 总共 10 名患者通过临床和真菌实验(深红色发癣菌,须发癣菌)鉴定,他们的霉菌疾病全部治愈。在 2 周的治疗中,所有患有难治的长期的(直至 15 年或更多)噍鱼蛇(moccasin)状分布皮肤真菌病的患者在临床和真菌试验上全部治愈。2 个月治疗后,所有患有严重甲癣并且具有长期病史的患者的真菌已经治愈(阴性结果)。令人惊讶的是,在治疗中断之后也没有出现复发。一些指甲继续显示出营养不良变化,与指甲增长和代谢速率的缓慢速率相称。持续的和可能的预防响应是由于所检测化合物独特的溶解性质,以及所选的溶剂将药物递送至指甲下面或角蛋白富集区(真菌累积的区域)的能力,并且还由于在沉淀之后其以微晶的形式保持在该位置。

[0062] 相信在该溶剂混合物中应用的特比萘芬残留保护作用,以及没有出现任何复发现象(已知是一种非常麻烦的顽疾)将归功于抗真菌药在角质化表皮组织中沉淀后,其以微晶形式堆积,这是由于当溶剂系统达到了临界水合点时,它从溶液中析出。

[0063] 在一个优选实施方案中,用于治疗指甲和足部的足底下面和周围区域(噍鱼蛇状分布)的感染的抗真菌药特比萘芬(丙烯胺化合物),在室温下将其搅拌溶于苯甲醇中。该化合物的溶解度非常高(大于 40% w/vol),这说明了该溶液相关的性质。因此将两克的特比萘芬溶解于 5ml 苯甲醇中。向该溶液中加入 85ml 的无水乙醇和 10ml 的蒸馏水。活性化合物特比萘芬的终浓度是 2%,而使用的优选载体苯甲醇的终浓度是 5%。

[0064] 另一个实施方案包括增加苯甲醇的浓度至 10%,使用 95% 的乙醇代替无水乙醇,或者用异丙醇代替部分乙醇。

[0065] 在这些条件下,使用该方法制备的溶液能够通过加水进行稀释,并且增加水的浓度直至 45% (v/v) 时仍然没有活性化合物析出。这就使得混合物能够穿过甲板,其水含量范围是 10-30% (v/v),并且在该途径中没有溶解物沉淀。特比萘芬到达指甲床前维持溶液状态的能力对发挥其药理学活性的能力至关重要。

[0066] 相应地,本发明的另一个实施方案是一种抗真菌组合物,包含一种丙烯胺抗真菌化合物和一种其他的抗真菌化合物。一般而言,该组合物的实施方案包括:

[0067] (1) 丙烯胺抗真菌化合物;

[0068] (2) 其他的抗真菌化合物;

[0069] (3) 被芳香族取代基取代的脂肪醇,在其中丙烯胺抗真菌化合物和其他抗真菌化合物的溶解程度是溶液中丙烯胺抗真菌化合物和其他抗真菌化合物能够局部给药的有效浓度;

[0070] (4) 低级脂肪醇,在其中芳族醇是可溶的;以及

[0071] (5) 水或水相容性的溶剂混合物。

[0072] 所述的其他的抗真菌化合物可以是灰黄霉素、酮康唑、灰黄霉素、咪康唑、伊曲康唑、氟康唑、克霉唑、益康唑、特康唑、布康唑、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、氨磺丁脲、卤普罗近和癣退。可以使用一种以上的其它抗真菌化合物。典型地,其他的抗真菌化合物是灰黄霉素、咪康唑、酮康唑、灰黄霉素和酮康唑两者、或者灰黄霉素和咪康唑两者。尽管特比萘芬本身能够产生有效作用,然而可经由与其他的通过不同机制产生作用(即细胞膜合成抑制剂对通过分解细胞骨架产生作用的药物)的抗真菌化合物联合改善其治疗效果。

[0073] 在该实施方案中,丙烯胺抗真菌化合物的浓度优选约 2% (w/v)。典型地,其他的抗真菌化合物的浓度为约 1% (w/v)-约 3% (w/v),优选约 1.5% (w/v)-2.5% (w/v),更优选约 2% (w/v)。可使用的其他浓度取决于所包括的特定的其他抗真菌化合物。典型地,将其他抗真菌化合物的浓度计算在内来调节低级脂肪醇的体积。因此,如果使用的另一种抗真菌化合物的浓度为 2% (w/v),低级脂肪醇、例如乙醇的体积将减少 2%。

[0074] 本发明的组合物能够通过常规方法给药,例如使用配有指甲胶瓶的小刷、滚涂式涂药器,或者带有小孔的挤压瓶。在以上引用的结果中使用的是配有指甲胶瓶的小刷。

[0075] 本发明的另一个实施方案是一种治疗皮肤或指甲真菌感染、特别是甲癣的方法。典型地,该方法包括以治疗真菌感染的治疗有效量将本发明的组合物施用至皮肤或指甲。特别地,真菌感染是足部的足底或足底周围区域,或者位于甲床之上或甲床周围的指甲下的上皮组织的感染。真菌感染可以是深红色发癣菌、犬小孢子菌、须发癣菌、趾间发癣菌或其他真菌属引起的感染。此外,真菌感染可以是脚癣(脚气),它典型地是由须发癣菌、深红色发癣菌或絮状表皮癣菌引起的。

[0076] 精确的配方、给药途径和剂量可由医生根据患者情况进行选择。(例如参见 A. S. Nies & S. P. Spielberg, "Principles of Therapeutics" in J. G. Hardman & L. E. Limbird, eds., "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" (9th ed., McGraw-Hill, New York, 1996), ch. 3., pp. 43-62)。应当注意的是主治医生根据毒性或器官异常知道将如何以及何时结束、中断或调整给药。相反地,主治医生也知道如果临床响应不足(预先排除毒性),他会将治疗调整至更高的程度。本发明组合物的给药剂量的大小将根据真菌感染的严重程度和治疗范围进行调整。此外,给药剂量和或许还有给药频率也能够根据年龄、体重和患者自身的反应,以及其他影响药效参数的条件(例如肝功能或肾功能)进行改变。应当紧记的是即使这些药物的全身吸收相对较低,所使用的药物总量的数量级要低于全身给药时的用量。

[0077] 发明优点

[0078] 本发明提供了治疗真菌感染,特别是皮肤和指甲的真菌感染更为有效的组合物和方法,其通过局部应用组合物而不必全身给药。相应地,本发明的组合物和方法的使用将抗真菌药全身给药时所发生的副作用的风险降到了最低。一些这类副作用,特别对肝和造血系统有影响的副作用是非常严重的,甚至会危及生命。至少这将被迫中断治疗,使患者不能

治愈真菌感染。本发明的组合物和方法避免了这个问题。此外,由于此处所述方法的简单和安全性,因此能够轻易地解决口服或局部治疗后的任何复发。

[0079] 采用说明性描述的本发明在缺少此处没有特别公开的任一种或多种元素、限制的情况下仍然能够进行。因此,例如术语“包括”、“包含”、“含有”等可以进行扩展而无需限定。此外,本文使用的术语和短语用做描述的术语,而并没有进行限定,使用此类术语和短语不是旨在排除其将显示和描述范围或其任何部分的等同体,应当认识到任何变体均可能在本发明的保护范围内。因此,尽管本发明通过优选的实施方案和任选的特征进行了特定公开,然而本发明的修改体和变体能够被本领域技术人员所了解,并且认为这些修改体和变体在本发明公开的范围内。本发明已经进行了广泛的描述。每一个较窄的种类和亚种也落入了本发明的范围之内。这包括带有限制性条款或从所述种类中排除任何主题的负向限制的每个发明的一般描述,而不论其中是否包含每一确定材料。

[0080] 此外,本发明的各个特征和方面通过马库什组的方式进行了描述,本领域的普通技术人员将认识到本发明还可以通过马库什组的任何单独组分和亚组进行描述。还应当理解的是以上说明书旨在阐述而非限制本发明。在阅读上述描述后很多实施方案对于本领域技术人员来说将显而易见。因此本发明的保护范围不能仅仅通过与以上描述相比而确定,而是应当通过所附的权利要求书,以及这些权利要求所涵盖的等同物进行确定。引用的所有公开的文章和参考资料,包括专利出版物都被并入本文做为参考。

[0081] 参考文献

[0082] 1. Dawber RPR, Baran R, structure, embryology, anatomy and physiology of the nail. In Diseases of the Nails. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.

[0083] 2. Nails :Therapy, Diagnosis, Surgery. Scher, RK and Daniel, RC, WBSaunders Company, Philadelphia, 1990.

[0084] 3. Walters KA. Flynn GL and Maryel JR. Physicochemical characterization of the human nail ;Permeation pattern for water and homologous alcohols. J Pharm. Pharmacol. 35 :28, 1982.

[0085] 4. Zaias N, Onychomycosis. Arch. Dermatol. 105 :263 (1972)

[0086] 5. Nair B. Final Report on the safety assessment of Benzyl Alcohol Benzoic Acid and Sodium Benzoate. Int J Toxicol. 2001 ;20 Suppl 3 :23-50.

[0087] 6. 美国专利文献 :

[0088] 6, 224, 887 5/2001 Samour et al.

[0089] 5, 889, 039 3/1999 Knowles

[0090] 6, 585, 963 7/2003 Quan et al.

[0091] 6, 495, 124 12/2002 Samour

[0092] 6, 380, 236 4/2002 Glassman

[0093] 6, 042, 845 3/2000 Sun et al.

[0094] 5, 487, 776 1/1966 Nimni

[0095] 4, 820, 724 4/1989 Nimni