



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I433692 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 11 日

(21) 申請案號：098122756 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 06 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/10 (2006.01)* *A61K31/505 (2006.01)*
C07D239/52 (2006.01) *A61P17/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2008/07/07 歐洲專利局 08012237.7

(71) 申請人：歐米羅赫邁爾公司 (德國) ALMIRALL HERMAL GMBH (DE)
 德國

(72) 發明人：米勒 曼福德 MELZER, MANFRED (DE)；馬帝斯 卡門 MATTHIES, CARMEN (DE)；楚德勒 克勞斯 TREUDLER, KLAUS (DE)；威勒斯 克里斯多夫 WILLERS, CHRISTOPH (DE)；摩懷茲 漢寧 MALLWITZ, HENNING (DE)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

(56) 參考文獻：
 US 2007/0027194A1

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 0 頁

(54) 名稱

用於治療光化性角化症之局部性組成物

TOPICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS

(57) 摘要

本發明關於一種局部性膠體組成物，包含：(a)一用於治療光化性角化症之活性劑，(b)一角質溶解活性劑，(c)一膠體成形劑，以及(d)一有機溶劑，供用於光化性角化症之治療。

The invention relates to a topical gel composition comprising (a) an active agent for treatment of actinic keratosis, (b) a keratolytically active agent, (c) a gel former and (d) an organic solvent for use in the treatment of actinic keratosis.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

98122756

A61K 9/10 (2006.01)

※申請日：

98.7.6

※IPC 分類：

A61K 31/505 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 239/52 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

用於治療光化性角化症之局部性組成物/TOPICAL COMPOSITION
FOR THE TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS

二、中文發明摘要：

本發明關於一種局部性膠體組成物，包含：(a)一用於治療光化性角化症之活性劑，(b)一角質溶解活性劑，(c)一膠體成形劑，以及(d)一有機溶劑，供用於光化性角化症之治療。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a topical gel composition comprising (a) an active agent for treatment of actinic keratosis, (b) a keratolytically active agent, (c) a gel former and (d) an organic solvent for use in the treatment of actinic keratosis.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明關於一種作為治療光化性角化症的醫藥之局部性組成物。

【先前技術】

發明背景

光化性角化症係一種表皮的原位癌。其關於侷限增生於表皮之轉形的角質細胞，特徵在於尤其是腫瘤抑制基因 p53 及端粒酶基因之高度突變。其更與典型地也發生於侵犯性皮膚扁平細胞癌之特徵性染色體變異有關聯。在所有罹患光化性角化症患者的約 10% 中，以及更特定地併有免疫抑制症之患者的約 30% 中，該病況期間的進一步發展會成為皮膚的扁平細胞癌。因此，光化性角化症之確診一般地構成治療之指標。

光化性角化症之療法中，不同的外科手術及理學方法諸如冷凍手術、刮除術、切除療法、雷射療法及軟 X 光療法已被提出。並且，不同形式的用於治療光化性角化症之藥學療法係已知。例如，環氧化酶抑制劑諸如二克氯吩 (diclofenac)，抗代謝劑諸如 5'-氟脲嘧啶以及免疫調節劑諸如咪喹莫特 (imiquimod) 已被用於治療光化性角化症。

光化性角化症之藥學療法通常藉由對應藥物之局部性施用來實行，特定地係以水為基底的霜劑與膠劑形式或酒精性溶液之形式。

有關習知技藝已知之以水為基底的霜劑與膠劑配方，已發現係不利的，因這些配方必須被搓揉入皮膚中。在搓揉霜劑或膠劑配方的過程，所包含於其中的活性藥劑典型地會被塗佈於皮膚上一大塊區域。因此，很難將以水為基底的霜劑與膠劑配方特定地施用在確實需要治療的皮膚區域上。關於酒精性溶液，已發現這些配方，特別是施用在經常發生光化性角化症的頭部與臉部區域時，傾向流動。因此，酒精性溶液也不適於精準的調整活性藥劑之劑量。因為其等不適於調特定劑量，依據習知技藝之配方係被與不必要的皮膚區域接觸而增加了副作用的程度與危險。並且，已發現諸如5'-氟脲嘧啶之藥物在保存於水性或酒精性配方中對應於該等配方典型的保存期限一段期間就會結晶出來。

WO-A-96/32112揭露用於治療皮膚光化性損傷之組成物，其包含5'-氟脲嘧啶、一表面皮膚剝離劑及一藥學上可接受的載劑，特定為一酒精性溶液形式。用於治療急性光化性角化症，5'-氟脲嘧啶含量為5至10%係被建議。已發現局部性施用包含這些含量的5'-氟脲嘧啶之組成物會引發實質副作用。並且，所描述的酒精性溶劑當局部地施用在皮膚表面會流動。

需要適於作為治療光化性角化症的醫藥之局部性組成物，其具有較小副作用且能夠確實調劑量之高治療效率。

【發明內容】

發明概要

本發明因此提供一種局部性膠體組成物，包含：

- (a) 一用於治療光化性角化症之活性劑，
- (b) 一角質溶解活性劑，
- (c) 一膠體成形劑，以及
- (d) 一有機溶劑

供用於光化性角化症之治療。

該組成物典型地係一種供直接施加至皮膚的形式。因此，該組成物較佳地係未經諸如錠片或貼劑囊包的。

該組成物較佳的包含少於5 wt.-%，特定地少於1 wt.-%，更佳地少於0.5 wt.-%之水。更特定偏好該組成物係實質上不含水。

本發明組成物中的特定成份之組合具有眾多優點。特定地，該組合致使該準用於組成物中之活性劑有一高度藥理上可利用性，即使該活性劑係一相對低的藥物含量，具有一高治療效率於光化性角化症。並且，該等組成物可被準確地調整所施加以及至目標皮膚區域的劑量。該等組成物進一步的優點係可快速吸收及乾燥，而不須搓揉入皮膚中，且甚至在施加至例如垂直的頭部及/或臉部區域時不會流動。特定地，已發現本發明之組成物在使用時只有極小的副作用被觀察到。並且，本發明之組成物在一典型的儲存期間，例如3年，係穩定的，甚至當使用諸如5'-氟脲嘧啶之活性劑時。

本發明組成物係存在於一膠體形式。該膠體通常具有

任何合適的黏度供該產物由，例如一刷子，施加至一受光化性角化症影響的皮膚區域而該組成物不會流動。一組成物具有黏度範圍在20°C為300至1500mPas，特定地在20°C為500至1200mPas，更特定地在20°C為600至900mPas，係特佳的。黏度較佳地係以一DIN測量系統Z3於 $D=57.2 \text{ sec}^{-1}$ 及 $T=20^\circ\text{C}$ 條件下被量測。當該膠體被局部地施加時，可被準確地調劑量而不會流動。

依據本發明，較佳的一組成物係該用於治療光化性角化症之活性劑係選自於下述所構成之組群：環氧化酶抑制劑、局部性免疫調節劑、抗代謝劑以及其等之混合物。合適的環氧化酶抑制劑之實例為：布洛芬(ibuprofen)、二克氯吩(diclofenac)、樂達克(etodolac)、塞來昔布(celecoxib)以及吡羅昔康(piroxicam)。局部性免疫調節劑之實例包括：咪喹莫特(imiquimod)、瑞咪喹莫特(resimiquimod)及索替莫特(sotirimod)。較佳的抗代謝劑係一具有嘧啶結構之抗代謝劑，特定地係5'-氟脲嘧啶。

特定較佳的是，該用於治療光化性角化症之活性劑係選自於具有嘧啶結構之抗代謝劑所構成之組群，其中5'-氟脲嘧啶係特佳的。並且，該組成物較佳的包含0.1至10 wt.-%，特定地0.25至4.5 wt.-%，之用於治療光化性角化症之活性劑。本發明的一較佳具體例中，該組成物包含少於2 wt.-% 之用於治療光化性角化症之活性劑。最佳地，該組成物該組成物包含0.4至1 wt.-% 之用於治療光化性角化症之活性劑。驚人地，本發明組成物即使為相對低的藥物含量

仍具有一高治療效率於光化性角化症。

該組成物包含至少一種角質溶解活性劑。該術語”角質溶解活性劑”使用於此係指一種適於有效使角質細胞自角質層解離及脫離之藥劑。

較佳地，該角質溶解活性劑係選自於下述所構成之組群：類視色素受器促效劑、尿素、有機酸（特別是羧基羧酸）以及其等之混合物。合適的類視色素受器促效劑之實例包括：阿達帕林(adapalene)及類視色素(retinoids)，特別是崔替寧(tretinoin)、異崔替寧(isotretinoin)、莫維A胺(motretinide)、他扎羅汀(tazarotene)及/或視黃醇(retinal)。特定地較佳之有機酸係甘醇酸、醋酸、乳酸及/或水楊酸。水楊酸係特佳的。並且，該組成物較佳包含0.025至30 wt.-%，特定地0.1至20 wt.-%，更特定地2至20 wt.-%，最佳地5至15 wt.-%之角質溶解活性劑。

該組成物進一步包含至少一膠體成形劑。該術語”膠體成形劑”使用於此係指該組成物的一種成份與該有機溶劑會一起形成一由膠體懸浮液所構成之黏彈性物質。不同的膠體成形劑係適合使用於本發明組成物中。特定地較佳之一種組成物係其中該膠體成形劑係選自於下述所構成之組群：乙烯基同元聚合物及共聚物、纖維素衍生物及其等之混合物。

該乙烯基同元聚合物及共聚物特定較佳地係以丙烯酸或甲基丙烯酸或其等之酯類及甲基丙烯酸甲酯為基礎之共聚物。以丙烯酸或甲基丙烯酸或其等之酯類及甲基丙烯酸

甲酯為基礎之合適共聚物的實例係：乙基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit L, Eudragit S 或 Rohagit S)以及甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Plastoid B)，較佳為Plastoid B。

較佳的纖維素衍生物係纖維素酯，諸如硝化纖維素。依據本發明的一較佳具體例，本發明的組成物包含至少一膠體成形劑係選自於：以丙烯酸或甲基丙烯酸或其等之酯類及甲基丙烯酸甲酯為基礎之共聚物所構成之組群，以及至少一膠體成形劑係選自於：纖維素衍生物所構成之組群。已發現如此之膠體成形劑組合係特定能與該有機溶劑一起形成一膠體，該膠體可被準確地調劑量而不須搓揉入皮膚中，局部性施加時也不會流動。

本發明組成物特定較佳係包含1至30 wt.-%，特定地2至20 wt.-%，更特定地5至15 wt.-%之膠體成形劑。

本發明組成物包含至少一有機溶劑。該有機溶劑較佳係選自於下述所構成之組群： C_1 - C_{10} 醇類、 C_1 - C_{10} 醇類與 C_1 - C_{10} 羧酸之酯、 C_3 - C_8 烷基酮以及其等之混合物。合適的溶劑之實例包括：乙醇、異丙醇、丁醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯以及丙酮。較佳地，該有機溶劑包含一 C_1 - C_6 醇以及 C_1 - C_6 醇類與 C_2 - C_6 羧酸之酯。該有機溶劑特定較佳地具有沸點係低於 100°C ，較佳地低於 90°C ，最佳地低於 80°C 。

該組成物進一步較佳地包含1 to 90 wt.-%，較佳地50至80 wt.-%，最佳地60至75 wt.-%之有機溶劑。驚人地發現

本發明所使用之溶劑與膠體成形劑之組合提供該活性劑一高的可利用率並且進一步提供一組成物係可被準確地調劑量而不須搓揉入皮膚中，局部性施加時也不會流動。

依據一較佳具體例，本發明組成物進一步包含一皮膚穿透增強劑。該皮膚穿透增強劑較佳係選自於下述所構成之組群：多價脂肪族 C_2-C_{10} 醇、具有 C_2-C_4 烯烴基團之聚烯烴基二醇、多價脂肪族 C_2-C_{10} 醇與具有 C_2-C_4 烯烴基團之聚烯烴基二醇之非烷氧基化醚、氮酮 (azones)、萜類 (terpenes)、類萜 (terpenoids)、吡咯酮 (pyrrolidones)、亞砜 (sulfoxides) 以及其等之混合物。已發現一皮膚穿透增強劑存在於本發明組成物中進一步改善該活性劑之可利用率且能減低該活性劑的量而維持該藥理效果。

特定較佳的該皮膚穿透增強劑包含亞砜，特定地二甲基亞砜。進一步的皮膚穿透增強劑係多價醇，特定地 C_2-C_8 二醇，諸如丙二醇或丁二醇以及甘油。該組成物進一步較佳的包含1至50 wt.-%，特定地3至15 wt.-%，最佳地5至10 wt.-%之皮膚穿透增強劑。

依據一特定的較佳具體例，該組成物包含：

- (a) 0.25至4.5 wt.-%，較佳地0.4至1 wt.-%，之用於治療光化性角化症之活性劑，較佳係5'-氟脲嘧啶，
- (b) 2至20 wt.-%，較佳地5至15 wt.-%，之角質溶解活性劑，較佳係水楊酸，
- (c) 2至20 wt.-%，較佳地5至15 wt.-%，之膠體成形劑，較佳係一(甲基)丙烯酸酯同元聚合物或共聚物以及一纖維素

衍生物之組合，

(d) 40至70 wt.-%，較佳地50至60 wt.-%，之 C_1 - C_4 醇類與 C_2 - C_4 羧酸之酯，

(e) 5至30 wt.-%，較佳地10至20 wt.-%，之 C_1 - C_4 醇類，以及

(f) 3至15 wt.-%，較佳地5至10 wt.-%，之皮膚穿透增強劑，較佳係二甲基亞砷。

該組成物可另外包含進一步慣用的藥學上可接受成份。然而，油成分諸如礦物油一般地係不欲於該組成物中，因為其等可能導致不欲的皮膚感覺且可能會造成粉刺 (comedogenic)。因此，該組成物一般較佳地包含少於5 wt.-%，特定地少於1 wt.-%，更佳地少於0.1 wt.-%之油成分。該組成物特定較佳地係實質上無油。

本發明亦關於一種用於治療患者之光化性角化症的方法，該方法包含施加該受影響的皮膚區域一依據本發明之局部性膠體組成物。

本發明亦關於使用本發明組成物於製造一用於治療光化性角化症之醫藥之用途。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明進一步參照隨後之實例來作詳細描述，但該等實例無論如何並未限制本發明之範疇：

實例1：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

5'-氟脲嘧啶	0.50
水楊酸	10.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	4.00
硝化纖維素	5.00
二甲基亞砷	8.00
乙酸乙酯	56.50
乙醇	16.00

實例2：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

5'-氟脲嘧啶	0.50
水楊酸	10.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	5.00
硝化纖維素	4.00
二甲基亞砷	10.00
乙酸乙酯	54.50
乙醇	16.00

實例3：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

5'-氟脲嘧啶	0.50
水楊酸	10.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	5.00
硝化纖維素	4.00
二甲基亞砷	8.00
乙酸乙酯	56.50
乙醇	16.00

實例4：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

5'-氟脲嘧啶	0.50
乳酸	10.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	5.00
硝化纖維素	4.00
二甲基亞碲	8.00
乙酸乙酯	56.50
乙醇	16.00

實例5：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

5'-氟脲嘧啶	0.50
乳酸	5.00
水楊酸	5.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	5.00
硝化纖維素	4.00
二甲基亞碲	8.00
乙酸乙酯	56.50
乙醇	16.00

實例6：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

布洛芬(Ibuprofen)	0.50
水楊酸	10.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	5.00
硝化纖維素	4.00
二甲基亞碲	8.00

乙酸乙酯	56.50
乙醇	16.00

實例7：

一具有下述組成物(wt.-%)之產物係被製備：

5'-氟尿嘧啶	0.50
水楊酸	10.00
聚(甲基丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸甲酯)	4.00
硝化纖維素	5.00
二甲基亞碲	10.00
乙酸乙酯	56.50
乙醇	14.00

該等所獲得之產物係一膠體形式且具有黏度在20°C約770 mPas。該等產物可被以一細刷準確地施加在光化性角化症上。由於溶劑蒸發，該膠體快速地在皮膚上形成一薄膜而不會流動。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

第 98122756 號專利申請案申請專利範圍替換本

102.12.23

七、申請專利範圍：

1. 一種局部性膠體組成物用於製造一用來治療光化性角化症之藥物的用途，其中該局部性膠體組成物包含：
 - (a) 0.25至4.5 wt.-%之一用於治療光化性角化症之活性劑，其係選自於下述所構成之組群：環氧化酶抑制劑、局部性免疫調節劑、抗代謝劑以及其等之混合物，
 - (b) 一角質溶解活性劑，
 - (c) 一膠體成形劑，以及
 - (d) 一有機溶劑，且包含少於5 wt.-%之水。
2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該局部性膠體組成物包含少於1 wt.-%的水。
3. 如申請專利範圍第2項之用途，其中該局部性膠體組成物係實質上不含水。
4. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該膠體具有一黏度範圍在20°C為300至1500mPas，該黏度係以一DIN測量系統Z3於 $D= 57.2 \text{ sec}^{-1}$ 之條件下被量測。
5. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該膠體具有一黏度範圍在20°C為600至900mPas，該黏度係以一DIN測量系統Z3於 $D= 57.2 \text{ sec}^{-1}$ 之條件下被量測。
6. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該用於治療光化性角化症之活性劑係5'-氟脲嘧啶。
7. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該局部性膠體組成物包含0.4至1 wt.-%之該用於治療光化性角化症之活性劑。

8. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該角質溶解活性劑係選自於下述所構成之組群：類視色素受器促效劑、尿素、有機酸以及其等之混合物。
9. 如申請專利範圍第8項之用途，其中該角質溶解活性劑係選自於下述所構成之組群：甘醇酸、醋酸、乳酸、水楊酸以及其等之混合物。
10. 如申請專利範圍第8項之用途，其中該角質溶解活性劑係水楊酸。
11. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該局部性膠體組成物包含0.025至30 wt.-%之該角質溶解活性劑。
12. 如申請專利範圍第11項之用途，其中該局部性膠體組成物包含5至15 wt.-%之該角質溶解活性劑。
13. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該膠體成形劑係選自於下述所構成之組群：乙烯基同元聚合物及共聚物、纖維素衍生物及其等之混合物。
14. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該局部性膠體組成物包含1至30 wt.-%之該膠體成形劑。
15. 如申請專利範圍第14項之用途，其中該局部性膠體組成物包含5至15 wt.-%之該膠體成形劑。
16. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該有機溶劑係選自於下述所構成之組群：C₁-C₁₀ 醇類、C₁-C₁₀ 醇類與C₁-C₁₀ 羧酸之酯、C₃-C₈ 烷基酮以及其等之混合物。
17. 如申請專利範圍第16項之用途，其中該有機溶劑包含一C₁-C₆ 醇類及一C₁-C₆ 醇類與C₂-C₆ 羧酸之酯。

18. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該有機溶劑具有沸點係低於 100°C 。
19. 如申請專利範圍第18項之用途，其中該有機溶劑具有沸點係低於 80°C 。
20. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該局部性膠體組成物包含1至90 wt.-%之該有機溶劑。
21. 如申請專利範圍第20項之用途，其中該局部性膠體組成物包含60至75 wt.-% 之該有機溶劑。
22. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之用途，其中該局部性膠體組成物進一步包含一皮膚穿透增強劑。
23. 如申請專利範圍第22項之用途，其中該皮膚穿透增強劑係選自於下述所構成之組群：多價脂肪族 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 醇、具有 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯烴基團之聚烯烴基二醇、多價脂肪族 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 醇與具有 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯烴基團之聚烯烴基二醇之非烷氧基化醚、氮酮(azones)、萜類(terpenes)、類萜(terpenoids)、吡咯酮(pyrrolidones)、亞砜(sulfoxides)以及其等之混合物。
24. 如申請專利範圍第23項之用途，其中該皮膚穿透增強劑係二甲基亞砜。
25. 如申請專利範圍第22項之用途，其中該局部性膠體組成物包含1至50 wt.-%之該皮膚穿透增強劑。
26. 如申請專利範圍第25項之用途，其中該局部性膠體組成物包含5至10 wt.-%之該皮膚穿透增強劑。
27. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該局部性膠體組成物包含：

- (a) 0.25至4.5 wt.-%之該用於治療光化性角化症之活性劑，
 - (b) 2至20 wt.-%之該角質溶解活性劑，
 - (c) 2至20 wt.-%之該膠體成形劑，
 - (d) 40至70 wt.-%之一C₁-C₄醇類與C₂-C₄羧酸之酯，
 - (e) 5至30 wt.-%之一C₁-C₄醇類，以及
 - (f) 3至15 wt.-%之該皮膚穿透增強劑。
28. 如申請專利範圍第27項之用途，其中該局部性膠體組成物包含：
- (a) 0.25至4.5 wt.-%之5'-氟尿嘧啶，
 - (b) 2至20 wt.-%之水楊酸，
 - (c) 2至20 wt.-%之膠體成形劑，其係一(甲基)丙烯酸酯同元聚合物或共聚物以及一纖維素衍生物之組合，
 - (d) 40至70 wt.-%之一C₁-C₄醇類與C₂-C₄羧酸之酯，
 - (e) 5至30 wt.-%之一C₁-C₄醇類，以及
 - (f) 3至15 wt.-%之二甲基亞砷。
29. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該藥物係要被施加至受影響的皮膚區域。