

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580020364.5

[51] Int. Cl.

A61K 38/43 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1972708A

[22] 申请日 2005.6.16

[21] 申请号 200580020364.5

[30] 优先权

[32] 2004.6.22 [33] GB [31] 0413954.9

[86] 国际申请 PCT/IB2005/001692 2005.6.16

[87] 国际公布 WO2006/000867 英 2006.1.5

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.20

[71] 申请人 亚利·埃尔顿卡娅

地址 土耳其阿达纳

[72] 发明人 亚利·埃尔顿卡娅

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 陶贻丰 郑霞

权利要求书 2 页 说明书 10 页 按照条约第 19 条的修改 2 页

[54] 发明名称

用于局部治疗的组合物

[57] 摘要

公开了用于哺乳类动物皮肤的局部治疗，尤其是人类皮肤局部治疗的组合物，该组合物减轻许多皮肤疾病的疾病症状并且在许多种情况下，提供长期的治愈。所述的组合物包括一种或多种乳香酸和/或具有至少 18 个碳原子链长并且含有至少两个不饱和键的脂肪酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。组合物将选择性地降低细胞的更新并且可以用于湿疹和/或银屑病的治疗。

1. 一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物，其包括一种或多种乳香酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。

2. 一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物，其包括具有至少 18 个碳原子的链长并且含有至少两个不饱和键的脂肪酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。

3. 一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物，其包括一种或多种乳香酸，基于酶的抗细菌系统和具有至少 18 个碳原子的链长并且含有至少两个不饱和键的脂肪酸的混合物。

4. 一种局部应用的组合物，其包括在软化剂基质中的基于酶的抗细菌系统。

5. 如前述任一项权利要求所述的组合物，其中所述基于酶的抗细菌系统是一种或多种酶，缓冲液和底物的混合物，该混合物把氧气转变为具有抗细菌作用的氧化物。

6. 如权利要求 5 所述的组合物，其中所述的抗细菌剂选择性地抑制高生长角质化细胞而不影响细胞的正常生长。

7. 如权利要求 6 所述的组合物，其中所述的主要的酶是乳过氧化物酶和葡萄糖氧化酶，其带有葡萄糖作为底物存在并且所述混合物被缓冲至 pH 在 5 到 6.5 的范围。

8. 如权利要求 7 所述的组合物，其中所述的混合物被缓冲至 pH 在 5.3 到 5.6 的范围。

9. 如前述任一项权利要求所述的组合物，其中所述基于酶的抗细菌系统通过与碘化钾和硫氰酸钠的混合物混合而被活化。

10. 如前述任一项权利要求所述的组合物，其中或者是饱和的脂肪酸或者是不饱和的脂肪酸并且包含 8 到 28 个碳原子的脂肪酸或脂肪酸的混合物作为运送剂存在。

11. 如前述任一项权利要求所述的组合物，其中所述的组合物为局部应用的膏乳剂形式，包括以重量计 5 到 40% 的作为载体的向日葵油，红花

油，大豆油，玉米油，晚樱油，精炼的鲱鱼或鲭鱼油和其它任一种油。

12. 如前述任一项权利要求所述的组合物，其包括以重量计 10 到 80% 的辛酸/癸酰甘油三酯。

13. 如前述任一项权利要求所述的组合物，其包括以重量计 2 到 20% 的甘油，丙二醇和其它有增加湿度性质的湿润剂。

14. 如权利要求 8 到 10 所述的组合物，其中所述的脂类成分制备一种在水性乳液中的不连续相，在所述水性乳液中水包含以重量计 15 到 85% 的乳液。

15. 如权利要求 1、2、3 或 4 中所述的组合物，其将选择性地降低细胞的更新。

16. 如前述任一项权利要求所述的组合物在治疗中的应用。

17. 如权利要求 1 所述的组合物在制备治疗湿疹和银屑病的药物中的应用。

18. 如权利要求 2 所述的组合物在制备治疗银屑病的药物中的应用。

19. 如权利要求 3 所述的一种组合物在制备联合治疗银屑病和湿疹的药物中的应用。

20. 一种如前述的 1 到 15 任一项权利要求所述的组合物的制备方法。

21. 一种治疗银屑病的方法，其包括对需要其的患者给药有效量的根据权利要求 1 到 15 任一项权利要求所述的组合物。

22. 一种治疗湿疹的方法，其包括对需要的患者给药有效量的根据权利要求 1 到 15 任一项权利要求所述的组合物。

## 用于局部治疗的组合物

本发明涉及用于哺乳类动物皮肤尤其人类皮肤局部治疗的组合物。

现存的持久的皮肤疾病极其抵抗补救的治疗。尤其是湿疹和银屑病，以及其他皮肤疾病如小脓疱疹，寻常型天疱疮，Rosacea 毛囊炎是造成患者不舒服和外貌损伤的原因。包括忌食和药物局部应用的补救治疗在很多种情况下提供了缓解但是很少有长期提高。

本发明的主要优势是提供用于治疗银屑病，湿疹和其它令人不愉快的皮肤疾病的组合物，该组合物相对简单并且具有廉价的设计和操作简单。所述的组合物没有不理想的副作用，有效治疗病症并且能够提供不理想皮肤疾病的病愈。

本发明进一步的优点是提供治疗银屑病或其它令人不愉快的皮肤疾病的方法，该方法降低和/或消除皮肤的“痒感”，这种“痒感”是这类皮肤疾病常见的症状/病情。

本发明提供用于皮肤表面局部应用的组合物，该组合物解除上面疾病的痛苦症状并且在很多种情况下，提供长期的痊愈。

根据本发明，提供一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物，该组合物包括一种或多种乳香酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。

本发明也提供了一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物，该组合物包括具有至少18个碳原子的链长并且包括至少两个不饱和键的脂肪酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。

本发明进一步提供了一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物，该组合物包括一种或多种乳香酸，具有至少18个碳原子的链长并且包括至少两个不饱和键的脂肪酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。

基于酶的抗细菌系统优选含有一种或多种酶，缓冲液和底物的混合

物，其把氧气转化为具有抗细菌作用的氧化物。抗细菌剂选择性地抑制高生长的角质化细胞而并不影响细胞的正常生长。所述的主要的酶优选乳过氧化物酶和葡糖氧化酶，伴随着葡萄糖作为底物并且混合物缓冲至pH为5到6.5的范围，最优选5.3到5.6的范围。优选通过与碘化钾和硫氰酸钠的混合物混合而活化基于酶的抗细菌系统。

脂肪酸或脂肪酸混合物为或者饱和的或者不饱和的，并且包含8到28个碳原子。优选地，用于局部应用的组合物为膏乳剂，包含以重量计5到40%的辛酸癸酰甘油三酯，向日葵油，红花油，大豆油，玉米油，晚樱油，鲱鱼或鲭鱼的精炼油和其它油作为载体。用于局部应用的组合物也可包含以重量计2到20%的甘油，丙二醇或其它有增加湿度性质的湿润剂。所述组合物的脂类成分优选地制备一种在水性乳液中的不连续相，所述水性乳液中水包含以重量计15到85%的乳液。

根据本发明，组合物将选择性地降低细胞更新并且降低皮肤的发炎。这样的组合物可以治愈或减轻银屑病的症状。它们也可以治愈或减轻银屑病关节炎和关节炎的症状。

虽然可以许多不同的形式体现本发明，但现在描述本发明特殊的优选的实施方案。用于治疗银屑病或其他皮肤疾病如干燥皮肤，湿疹，发痒的皮肤，红皮肤，发痒的湿疹，发炎的皮肤，和/或龟裂皮肤的方法包括局部软膏的应用，为了治疗令人不愉快的皮肤状况，软膏至少每天一次并且优选每天两次用于个体皮肤的感染区域。

一种用于局部治疗因银屑病或其他皮肤疾病如干燥皮肤，湿疹，发痒的皮肤，红皮肤，发痒的湿疹，发炎的皮肤，和/或龟裂皮肤而痛苦的人的皮肤部位的组合物，这种组合物包含四种主要成分：

I 选择性抗炎剂，该抗炎剂对湿疹和银屑病有特异性，它减少发炎并且允许所有其他生物途径正常延续，

II 防止感染的抗微生物剂，

III 减缓过度的细胞更新的抗-过度增生的细胞剂，和

IV 一种或多种使皮肤感染区域恢复到正常状况的化合物。

全部的 I 到 IV 成分都包含在药学上可接受的载体中。组合物可以和其它成分混合，制备有助于在皮肤上应用及有助于应用后保留的液态，凝胶或膏乳剂形式。

优选的抗炎剂为自然生成并且基于：

A 包括乳香酸的印乳香提取物，已知该提取物是天然的抗炎剂，选择性地抑制白三(leukettrine)（身体产生的促炎细胞因子）形成。

B 聚不饱和脂肪酸或它们的酯，也称为具有至少 18 个碳原子链长的必需脂肪酸，例如，亚油酸(lipoleic acid)和/或其酯。

乳香酸(A)是天然物质，它是从印乳香植物和其它乳香属种类如乳香树的树脂中得到。树脂可以乳香和乳香(olibanuma)的名字获得并且因为其芳香性质被应用。在树脂中发现的乳香酸基于一个二萜品苯苈核并且以大量的异构体存在。天然混合物可包括核取代的成分。混合酸可以市售获得。分离不同的天然乳香酸成分的方法在 EP-A-0 755 940 中描述。已经发现乳香酸为脂肪氧合酶抑制剂。

脂肪酸(B)有两个不饱和键并且可为纯的化合物或为商品油，如向日葵油，大豆油，油菜籽油，琉璃苣油，和其它植物油或鱼油如鲑鱼或鲱鱼油。

具有多于 18 个碳原子的链长的脂肪酸是众所周知的。许多天然地以游离态或更通常地以甘油三酯的形式存在。酯化的酸通过水解作用轻易地释放。脂肪酸以许多异构体存在，直链，支链，并且可包含一个或多个不饱和的键。这样的脂肪酸可以市售获得。

优选的抗细菌系统以商品名“Myavert-C”和“Biovert”销售。这些系统是天然酶，缓冲液和底物的混合物，其把氧气，可能为大气的，转化为有抗细菌作用的氧化物。应用的主要酶为乳过氧化物酶和葡萄糖氧化酶。葡萄糖作为底物存在并且混合物缓冲至 pH 为 5.0 到 6.5 范围，优选 5.3 到 5.6 范围。通过与含有碘化钾和硫氰酸钠的混合物混合而活化抗细菌系统。所述酶的氧化使碘离子变成碘酸根并且使硫氰酸根离子变成次硫氰酸根。氧化的离子通过选择性地氧化细菌和真菌细胞壁而杀死细菌和真

菌。

在 WO-A-91/11105 中描述这些成分的混合物的抗细菌作用。其他基于酶的抗细菌系统，如乳铁蛋白，在本发明组合物中细菌和真菌的控制方面也有效。

已经发现，在本发明组合物中应用的乳香酸和酶系统的混合物并且还有基于聚不饱和脂肪酸和/或它们的酯如亚油酸或亚油酸乙酯等抗炎剂和抗微生物剂化合物，如葡糖氧化酶和乳过氧化物酶等的混合物，选择性地减缓 SVK-14 细胞（起源于人类新生儿的过度增生的包皮的永久角质化细胞系）的更新但是对正常细胞没有影响。这种作用战胜了银屑病。

众所周知的增湿剂，软化剂和湿润剂可作为皮肤的恢复者应用。优选的化合物基于纯的亚油酸或富含亚油酸的植物油。

本发明一种优选形式的组合物包含在药学上可接受的载体中的抗炎剂，亚油酸，和基于酶的抗微生物系统。

由于不饱和亚油酸（纯的或作为植物油的部分）在暴露到空气中时不稳定并且易于降解，主要被氧化，为醛或醇衍生物。为了防止这样的降解大多数市售获得的植物油和纯化的亚油酸包含作为抗氧化剂的生育酚（维生素 E）。本发明组合物中生育酚的存在对亚油酸减缓角质化细胞的细胞更新能力有不利的影晌。本发明组合物中应用的亚油酸本质上应该无任何抗氧化剂。

基于酶的抗微生物系统（Myavert C）通过与可获得的氧气反应生成过氧化物开始起作用，生成的过氧化物反过来被乳过氧化物酶消耗，生成破坏细菌和真菌的活性物质。本发明组合物中酶的存在看起来好像使亚油酸稳定，因为酶消除了氧气并且因此防止了亚油酸的氧化。

本发明组合物中的亚油酸显示 5 个方面的作用：

1. 它作为抗炎剂；
2. 它选择性地降低角质化细胞的细胞更新；
3. 它软化硬的皮肤表面；
4. 它作为增湿剂和软化剂以及

5. 它帮助角质层恢复到正常因此它可完成其屏障功能（防止水分丢失，化学药品和微生物的进入）。

本发明组合物中的基于酶的抗细菌系统“Myavert C”的全部功能为：

1. 消除密闭系统（例如，管内或瓶内的膏）中的氧气并且因此使亚油酸稳定；
2. 作为防腐剂使产物稳定；
3. 在使用的时候破坏皮肤表面的抗-微生物和
4. 选择性地降低角质化细胞的细胞更新。

本发明的局部组合物是在药学上可接受的载体中被提供应用并且该组合物可以呈现溶液，膏，软膏，乳剂或香膏或本领域众所周知的其他形式中的任一形式，并且优选的载体形式是水包油乳膏。

根据本发明下表列出了优选的组合物/载体的成分。可代替的载体在本领域众所周知并且基于 GRAS（一般认为是安全的）的成分能够取代下面给出的基础。

**组分的功能和范围**

| 成分                   | 功能           | 范围， % w/w |
|----------------------|--------------|-----------|
| 水                    | 载体相          | 20-80     |
| Permulen TR2 NF(卡波姆) | 乳化剂          | 最高达 2     |
| 乳酸                   | PH 缓冲        | 最高达 5     |
| 卡波伯 980 NF           | 增稠剂          | 最高达 2     |
| 甘油                   | 湿润剂          | 最高达 20    |
| 辛酰/癸酰甘油三酯            | 药学上的溶剂，乳香增溶剂 | 最高达 80    |
| 乳香                   | 抗炎剂          | 最高达 25    |
| 油酸                   |              | 最高达 25    |
| 向日葵油                 | 软化剂          | 最高达 25    |
| 聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯         | 表面活性剂        | 最高达 10    |
| 2,4-二氯苯甲醇            | 抗真菌剂         | 最高达 2     |
| 乳酸钠                  | PH 缓冲        | 最高达 5     |
| Myavert C            | 防腐剂和抗细菌剂     | 最高达 25    |



## 制剂

下表给出制剂的例子。

| 成分                                               | 6A     | 6B     | 44     | 15A6   | 15B6%<br>w/w | 18A    | 18B    | 20A    | 20B    |
|--------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------|--------|--------|--------|
| 水 I                                              | 13.60  | 17.60  |        | 13.20  | 13.20        | 24.55  | 28.55  | 5.15   | 5.88   |
| 乳酸 (90%)                                         | 0.25   | 0.25   | 0.25   | 0.25   | 0.25         |        |        | 0.20   | 0.24   |
| 柠檬酸                                              |        |        | -      |        | -            | 0.15   | 0.15   |        |        |
| Pemulen TR2<br>NF (3.0%溶液)                       | 13.70  | 13.70  | 13.70  | 15.00  | 15.00        | 13.70  | 13.70  | 15.00  | 17.66  |
| 卡波伯 900<br>NF (2.0%溶液)                           | 20.40  | 20.40  | 20.04  | 17.50  | 17.50        | 20.40  | 20.04  | 15.00  | 17.66  |
| 甘油                                               | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00         | 4.00   | 4.00   | 4.00   | 4.71   |
| 辛酸/癸酰甘油三酯                                        | 36.00  | 36.00  | 36.00  | 24.00  | 24.00        | 16.00  | 16.00  | 25.00  | 29.43  |
| 有全部乳香<br>酸异构体的<br>印乳香                            | 4.00   |        | 4.00   |        | -            | 4.00   |        | 15.00  |        |
| 向日葵油                                             |        |        | -      |        | 16.50        | 12.00  | 12.00  | 12.00  | 14.12  |
| 亚油酸<br>-92.6% 活性<br>水平 (有<br>-50ppm 天然<br>维生素 E) |        |        | 20.00  | 16.50  | -            |        |        |        |        |
| SurfacareT80<br>(聚氧乙烯<br>山梨糖醇单<br>油酸酯)           | 0.30   | 0.30   | 0.30   | 0.30   | 0.30         | 0.25   | 0.25   | 0.40   | 0.47   |
| Myacide SP)                                      | 0.15   | 0.15   | 0.15   | 0.15   | 0.15         | 0.15   | 0.15   | 0.15   | 0.15   |
| (2,4-二氯<br>苯甲醇)水 II                              | 2.00   | 2.00   |        | 2.00   | 2.00         | 2.00   | 2.00   | 2.00   | 2.35   |
| 乳酸钠<br>(60%)                                     | 2.00   | 2.00   | 2.00   | 2.50   | 2.50         |        |        | 2.00   | 2.35   |
| 柠檬酸钠                                             |        |        | -      | -      | -            | 1.25   | 1.25   |        |        |
| TEA (50%<br>溶液)                                  |        |        | -      | 1.00   | 1.00         |        |        | 1.50   | 2.30   |
| Myavert C 部<br>分 1                               | 2.00   | 2.00   | -      | 2.00   | 2.00         | 1.00   | 1.00   | 2.00   | 2.00   |
| 水 III                                            | 0.50   | 0.50   | -      | 0.50   | 0.50         | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.59   |
| Myavert C 部<br>分 2                               | 0.10   | 0.10   | -      | 0.10   | 0.10         | 0.05   | 0.05   | 0.10   | 0.10   |
| 总计                                               | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00       | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

## 制剂的典型过程

上面的制剂可利用下面描述的冷过程制备。

| 阶段 | 操作                                                                                     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 按生产商描述的操作过程制备 3.0%的 Premulen TR2 NF 溶液                                                 |
| 2  | 按生产商描述的操作过程制备 2.0%的卡波伯 980 NF 溶液                                                       |
| 3  | 将乳香酸和辛酰/癸酰甘油三酯混合并加热到 115-120℃。在此温度加热 30 分钟然后冷却至室温。在过程 4 整个操作过程中的混合物温度必须维持在 22-24℃      |
| 4  | 向合适的有锚式搅拌机和匀浆器的混合容器内，添加乳酸和水 1 并且搅拌 5 分钟。                                               |
| 5  | 添加第 1 阶段制备的 Premulen TR2 NF 溶液并且搅拌 20 分钟。                                              |
| 6  | 添加第 2 阶段制备的卡波姆 908 NF 溶液并且搅拌 20 分钟。                                                    |
| 7  | 添加甘油，搅拌 20 分钟。（水相）                                                                     |
| 8  | 在 22-24℃，向第 3 阶段制备的印乳香和辛酰/癸酰甘油三酯的溶液中添加亚油酸和/或向日葵油，聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和 2,4-二氯苯甲醇并且搅拌 30 分钟(油相) |
| 9  | 确保油相的温度比水相的温度高大约 2℃。                                                                   |
| 10 | 将油相加入到水相中，迅速搅拌 5 分钟以上并且继续搅拌 15 分钟以制备水包油的乳膏。                                            |
| 11 | 必要时冷却乳剂至温度在 22-24℃之间。                                                                  |
| 12 | 将柠檬酸钠溶解在水 2 中，并且添加到主要乳剂中迅速搅拌混合；搅拌 5 分钟。                                                |
| 13 | 检验 pH                                                                                  |
| 14 | 减缓搅拌器至缓和搅拌并且用 TEA（50%）调 pH 值至 5.4-5.6，在此 pH 时搅拌 20 分钟。                                 |
| 15 | 添加 Myavert C 部分 1 并且搅拌 15 分钟。                                                          |
| 16 | 将 Myavert C 部分 2 溶解在水 3 中，并且添加到乳剂中搅拌 15 分钟。                                            |
| 17 | 检验并记录最终的 pH 和乳剂的粘度（详细说明 pH=5.4-5.6 并且粘度=20,000-80,000 cps）                             |

包含印乳香的组合物也可以利用下面描述的热过程制备。

| 阶段 | 操作                                                                                       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 按生产商描述的操作过程制备 3.0%的 Premulen TR2 NF 溶液                                                   |
| 2  | 按生产商描述的操作过程制备 2.0%的卡波伯 980 NF 溶液                                                         |
| 3  | 将乳香酸和辛酰/癸酰甘油三酯混合并加热到 115-120℃。在此温度加热 30 分钟然后冷却至 82-84℃。                                  |
| 4  | 向合适的有锚式搅拌机和匀浆器的混合容器内, 添加乳酸和水 1 并且搅拌 5 分钟                                                 |
| 5  | 添加第 1 阶段制备的 Premulen TR2 NF 溶液并且搅拌 20 分钟                                                 |
| 6  | 添加第 2 阶段制备的卡波姆 980 NF 溶液并且搅拌 20 分钟                                                       |
| 7  | 添加甘油, 搅拌 20 分钟然后升高温度至 80-82℃ (水相)                                                        |
| 8  | 在 82-84℃, 向第 3 阶段制备的乳香酸和辛酰/癸酰甘油三酯的溶液中添加亚油酸和/或向日葵油, 聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和 2,4-二氯苯甲醇并且搅拌 30 分钟(油相) |
| 9  | 确保油相的温度比水相的温度高大约 2℃                                                                      |
| 10 | 将油相加入到水相中, 迅速搅拌 5 分钟以上并且继续搅拌 15 分钟以制备水包油的乳膏                                              |
| 11 | 开始冷却乳剂                                                                                   |
| 12 | 将柠檬酸钠溶解在水 2 中, 并且在 45-50℃添加到主要乳剂中迅速搅拌混合; 搅拌 5 分钟                                         |
| 13 | 检验 pH                                                                                    |
| 14 | 减缓搅拌器至缓和搅拌并且在 40-45℃用 TEA (50%) 调 pH 值至 5.4-5.6 并且搅拌 20 分钟                               |
| 15 | 添加 Myavert 到 C 部分 1 并且搅拌 15 分钟                                                           |
| 16 | 将 Myavert C 部分 2 溶解在水 3 中, 并且添加到乳剂中搅拌 15 分钟                                              |
| 17 | 检验并记录最终的 pH 和乳剂的粘度 ( 详细说明 pH=5.4-5.6 并且粘度=20,000-80,000 cps )                            |

## 临床试验

### 制剂 18A 和 19B

一个两岁半的患有异位性湿疹的男孩 (患者 No.1/98), 湿疹覆盖体表的 18%以上。他患湿疹已经两个星期并且没有治疗。很明显湿疹是细菌感染诱导的。以一种固定的方式对患者感染的皮肤区域应用湿疹膏 18A。3 天后, 红和疼痛消退。两个月后, 皮肤瘙痒消失并且在两个半月之内克服了所有湿疹的症状, 使皮肤恢复到正常健康状况。患者至少三年 (这是他最后一次作检查的时间点) 没有患湿疹。

22 例患者用膏 18A 治疗并且 22 例用膏 18B 治疗。两种膏在患者身上都克服了湿疹，并且膏 18A 在两周之内在平均克服湿疹方面给出比较快速的响应，而 18B 则需要 3 到 4 周。与用 18B 治疗的患者相比，用 18A 治疗的患者湿疹的复发率比较低。

### 15A 和 15B 膏制剂在银屑病治疗方面的效果的试点研究临床结果

为了确定最佳制剂的全部功效及其防治银屑病的性能，利用挑选出来的膏（15A - 94% 的 15% = 14.1%）有效的亚油酸和基于酶的抗菌系统与（15B）仅仅在软化剂基质中的基于酶的抗菌系统比较，进行了临床试验。

以调查表，并且在那里可能以照相的方式记录信息。在应用命名为或者 15A 或者 15B 的两种局部膏中的一种进行治疗的患者的第一次会诊过程中，处方指导每天应用膏两次，直到疾患消除后两个星期。**15A** 是在软化剂基质中的亚油酸（14.1%）和基于酶的抗菌系统。**15B** 是仅仅在软化剂基质中的基于酶的抗菌系统。随着并且当病人返回到诊所时，以调查表、记录和照相的方式记录临床状态中的进展。

从就诊皮肤科门诊被诊断患有银屑病并且通过组织检查确认的患者中招募两位男性和四位女性参与者。招募了各式各样的参与者（N）。按几年内银屑病覆盖身体面积的百分比记录参与者银屑病状况的年限和以前持续时间。数据标记为；（A）1%或更少，（B）1-5%，（C）10%，（D）10-18%和（E）大于 18%。‘银屑病的类型’记录为斑块，红皮病型，点滴型（点滴），倒转型，脓疱型，头皮型，指甲癣，银屑病性关节炎，其它在第一次就诊和或紧接着的组织检查明确的）类型。通过圈出受影响的区域和‘损伤部位’标志‘身体地图’，‘身体地图’被明确指定和标记为，（0）很好，（1）轻微的，（2）中等的，（3）中等到严重，和（4）严重。征得患者的同意，也以照相的方式记录损伤。视觉检查的真菌感染的存在被标记为或者‘是’，‘不是’或者‘不知道’，标记的‘损伤部位’也被应用于评价特征‘表皮脱落/起鳞’，‘痛’，‘红和疼痛’，‘瘙痒’，和‘脓疱’，收集每一个参与者的详细的人口统计资料。对治疗响应的测量被记录为所

有损伤从身体所有部位消除需要的天数，命名为‘消除的’。提高，‘消除’，和缓和的数据在下表描述。

**应用 15A 和 15B 治疗的参与者的提高和清除**

| 应用 15A 治疗的参与者 |                           |     |        |      |            |             |
|---------------|---------------------------|-----|--------|------|------------|-------------|
| 参与者<br>号码     | 观察的<br>提高                 | 消除  | 消除后的缓和 |      | 全部         | 最后纪录<br>的就诊 |
|               | 天                         | 天数  | 天数     | 就诊天数 | 就 诊 天<br>数 | 天数          |
| 1             | 21, 35,<br>63, 91,<br>119 | 147 | 51     | 2    | 9          | 198         |
| 3             | 4 和 72                    | 72  | -      | -    | 3          | 72          |
| 4             | 7, 14,<br>和 44            | 44  | -      | -    | 4          | 44          |
| 5             | 14                        | 30  | -      | -    | 3          | 30          |
| 6             | 24                        | 56  | -      | -    | 3          | 47          |
| 应用 15B 治疗的参与者 |                           |     |        |      |            |             |
| 2             | 24 和 40                   | 40  | -      | -    | 3          | 40          |

1. 一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物, 其包括一种或多种乳香酸和基于酶的抗细菌系统的混合物。

2. 一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物, 其包括具有至少 18 个碳原子的链长并且含有至少两个不饱和键的脂肪酸和包括至少两种酶的基于酶的抗细菌系统的混合物。

3. 如权利要求 2 所述的组合物, 其中所述的基于酶的抗细菌系统包括乳过氧化物酶和葡萄糖氧化酶。

4. 如权利要求 3 所述的组合物, 其中所述的乳过氧化物酶和葡萄糖氧化酶的量占所述组合物重量的 0.05 到 0.10%。

5. 一种局部应用于哺乳类动物皮肤的组合物, 其包括一种或多种乳香酸, 基于酶的抗细菌系统和具有至少 18 个碳原子的链长并且含有至少两个不饱和键的脂肪酸。

6. 一种局部应用的组合物, 其包括在软化剂基质中的基于酶的抗细菌系统。

7. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其中所述基于酶的抗细菌系统是至少两种酶, 缓冲液和底物的混合物, 该混合物把氧气转变为具有抗细菌作用的氧化物。

8. 如权利要求 7 所述的组合物, 其中所述的抗细菌剂选择性地抑制高生长角质化细胞而不影响细胞的正常生长。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的组合物, 其中所述的主要的酶是乳过氧化物酶和葡萄糖氧化酶, 其带有葡萄糖作为底物存在并且所述混合物被缓冲至 pH 在 5 到 6.5 的范围。

10. 如权利要求 9 所述的组合物, 其中所述的混合物被缓冲至 pH 在 5.3 到 5.6 的范围。

11. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其中所述基于酶的抗细菌系统通过与碘化钾和硫氰酸钠的混合物混合而被活化。

12. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其中或者是饱和的脂肪酸或者是不饱和的脂肪酸并且包含 8 到 28 个碳原子的脂肪酸或脂肪酸的混合物作为运送剂存在。

13. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其中所述的组合物为局部应用的膏乳剂形式, 包括以重量计 5 到 40% 的作为载体的向日葵油, 红花油, 大豆油, 玉米油, 晚樱油, 精炼的鲱鱼或鲑鱼油和其它任一种油。

14. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其包括以重量计 10 到 80% 的辛酰/癸酰甘油三酯。

15. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其包括以重量计 2 到 20% 的甘油, 丙二醇和其它有增加湿度性质的湿润剂。

16. 如权利要求 10 到 12 所述的组合物, 其中所述的脂类成分制备一种在水性乳液中的不连续相, 在所述水性乳液中水包含以重量计 15 到 85% 的乳液。

17. 如权利要求 1 至 6 中所述的组合物, 其将选择性地降低细胞的更新。

18. 如前述任一项权利要求所述的组合物在治疗中的应用。

19. 如权利要求 1 所述的组合物在制备治疗湿疹和银屑病的药物中的应用。

20. 如权利要求 2 至 4 所述的组合物在制备治疗银屑病的药物中的应用。

21. 如权利要求 5 所述的组合物在制备联合治疗银屑病和湿疹的药物中的应用。

22. 一种如前所述的 1 到 17 任一项权利要求所述的组合物的制备方法。

23. 一种治疗银屑病的方法, 其包括对需要其的患者给药有效量的根据权利要求 1 到 17 任一项权利要求所述的组合物。

24. 一种治疗湿疹的方法, 其包括对需要其的患者给药有效量的根据权利要求 1 到 17 任一项权利要求所述的组合物。