



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104807.1

[51]Int.Cl⁶

A61K 33/04

[43]公开日 1995 年 9 月 20 日

[22]申请日 94.3.16

[71]申请人 奥斯·沙基尔·穆斯塔法·萨利姆

地址 英国格拉斯哥

[72]发明人 奥斯·沙基尔·穆斯塔法·萨利姆

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 汪 洋

// A61K 33/04,31:60,31:10

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 家庭主妇型皮炎的治疗

[57]摘要

本发明涉及协同作用组合物,该组合物含有硫和水杨酸或水杨酸的生理可接受盐或酯及甲磺酰基甲烷,还涉及它们在治疗和预防家庭主妇型皮炎及保护和改善皮肤状况的制剂和方法中的用途。

权 利 要 求 书

1、一种协同作用组合物，该组合物含有硫和水杨酸或水杨酸的生理可接受盐或酯以及甲磺酰基甲烷。

2、根据权利要求1的组合物，其中所述硫与水杨酸或水杨酸的生理可接受盐或酯和甲磺酰基甲烷的重量比为从15:1到1:5。

3、根据权利要求1或2的组合物，其中所述硫与水杨酸的重量比为从10:1到1:5。

4、根据权利要求1到3的任一权利要求的组合物，其中所述的硫是沉淀硫的形式。

5、一种用于制备治疗和预防家庭主妇型皮炎的制剂的组合物，它含有硫和水杨酸或水杨酸的生理可接受盐或酯以及甲磺酰基甲烷。

6、一种用于改善皮肤状况的制剂，它包括与生理可接受载体均匀混合的权利要求1至4的任一权利要求的组合物。

7、根据权利要求6的局部用制剂，它含有至少各为0.5% W/W的硫和水杨酸或水杨酸的生理可接受盐或酯及甲磺酰基甲烷。

8、根据权利要求7的制剂，它含有各为1至20% W/W的硫和水杨酸或水杨酸的生理可接受盐或酯及甲磺酰基甲烷。

9、一种预防或治疗家庭主妇型皮炎的方法，它包括施用有效剂量的权利要求6的制剂。

10、一种保护和改善皮肤状况的方法，它包括施用有效剂量

的权利要求 6 的制剂。

11、根据权利要求 9 或 10 的方法，其中将权利要求 7 的局部用制剂施用于皮肤。

12、根据权利要求 11 的方法，其中将局部用制剂施用于皮肤，每天至少两次。

家庭主妇型皮炎的治疗

家庭主妇型皮炎是一种十分常见的疾病，它不断引起人们极大的兴趣。因为它形成的机理复杂、并且它的治疗具有挑战性意义。这类疾病表示了手指及手的皮肤在接触家用去污剂、清洁剂和洁净剂后所遭受的损伤。这类皮炎表现为手指和手自身干燥、粗糙、变厚、裂开。长时间暴露于阳光、空气污染物和环境的刺激都会助长该类皮炎并使其加重。

家庭主妇型皮炎仍是一种难以治疗的疾病，而本发明的目的就是介绍一种有效疗法，该疗法不仅可以消除这些皮炎，而且可以阻止它复发。

家庭主妇型皮炎的形成机制是复杂的。尽管在市场上可以得到很多药品，但是没有一种能用以对抗此类皮炎形成后的病理因素，也没有一种能对抗皮肤损伤和损害的介质，这些介质表示最普通的途径，通过这些途径，刺激物如去污剂对皮肤产生副作用。因此，本发明通过提供一种具有协同作用的组合物，直接阐明这些观点。这些组合物不仅能有效地治疗家庭主妇型皮炎和促其痊愈，而且可防止这类疾病的复发。下面是应用本发明改善皮肤疾病症状并保持皮肤结构和活力的描述。

本发明提供一种适用于治疗家庭主妇型皮炎的协同作用组合物，该组合物包含沉淀的硫与水杨酸和甲磺酰基甲烷。

依据本发明，令人惊奇且非常意外地发现将该组合物用于

手部皮肤能以多种方式改善基病症，这些方式包括抗刺激、保持结构和活力，尤其是预防和治疗家庭主妇型皮炎。另外，还注意到这种组合物对皮肤有优良的粘着特性，因此能提供较长时间的接触并促进治疗释放。并且，该组合物的组份间是以协同作用方式相互作用的，即分别使用的各组份的作用之和低于该组合物所显示的作用。

为进一步提高该组合物对皮肤的有效作用，其中也包括一种血管舒张剂（例如薄荷醇）是有利的。

另一方面，本发明提供一种可与一种生理可接受的载体均匀混合的组合物，以用于改善手部皮肤状况。

另一方面，本发明提供一种局部用制剂，该制剂包括一种能与一种可药用赋形剂均匀混合的混合物。此类赋形剂应是“可接受”的，意即通常是对被治疗皮肤无害的一类，它们可与制剂中的其它组份相容。当然应该知道，某些患者有着比普通人的明显更敏感的皮肤，因此在这些特殊情况下，一般用于这些人的选择性赋形剂应该是经过试验的。

适宜的赋形剂是本领域熟知的，如英国药典和英国国家药方集（British National Formulary）中提到的此类标准品，包括油膏基和霜基及洗液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂和浴油。油膏剂和霜剂可包含油脂吸附性的胶态土，增稠剂如西黄蓍胶或藻酸钠及其它可药用的附加组份如湿润剂、防腐剂、缓冲剂和抗氧化剂，它们在此类配方中是有用的。

一般优选的是霜剂剂型，因为它们是为大多数使用者最能接受的形式。一种特别方便的基质是使用聚乙二醇单鲸蜡醚，它包括例如在新煮沸并冷却的纯化水中的、含例如 0.1% W/V 氯甲酚或 0.08% W/V 水杨酸丙酯、0.15% W/V 水杨酸甲酯和 1.5% W/V

苯甲醇的30% W/V聚乙二醇单鲸蜡醚乳化油膏剂(30% W/W 的聚乙二醇单鲸蜡醚乳化蜡, 20% W/W液体石蜡、50% W/W白色软石蜡)。

通常, 本发明的组合物含有的各种活性成份至少占 0.5% W/W, 优选从 1 到 20%W/W, 最优选 2 到 10%W/W。然而, 这些剂量并不表明活性组份的相对比率应是一定的。

有益地, 本发明的组合物可以在一种慢释或缓释的局部用赋形剂中施用以获得延长的治疗效果。

局部应用的次数依据于使用说明。当治疗皮炎时, 轻轻在手的皮肤上擦用任意量的霜剂数分钟, 一日 2 或 3 次。建议将傍晚时的使用保留过夜以加速皮肤损伤的修复并促其痊愈。对预防家庭主妇型皮炎或保持手部皮肤的活力及防止其干燥或变糙和开裂, 如上所述每日应用一次就足够了。在下次使用前须用温水将上次涂的霜剂洗掉。必须避免这类药剂与眼和口用消费品接触。

虽然不限制本发明的范围, 但据信此类药剂的有益效果之后的作用机理包括在一定程度上清除了细胞毒性氧衍生的自由基, 这类自由基介导了组织损伤。

下述实施例将进一步描述本发明其他优选的特性和优点, 仅以说明的方式来描述本发明。

实施例 1—制备皮肤治疗用霜剂

A. 甲磺酰基甲烷	5g
沉淀硫	4g
水杨酸	2g
聚乙二醇单鲸蜡醚 'A'	加至 100g

B.	甲磺酰基甲烷	5g
	沉淀硫	4g
	水杨酸	2g
	薄荷醇结晶	1g
	聚乙二醇单鲸蜡醚 'A'	加至 100g

应在 25℃ 下制备这些组合物。在玻璃或不锈钢容器中将粉状活性组份混合充分，然后加入适宜量的聚乙二醇单鲸蜡醚 'A' 并搅拌 10 分钟。当使用薄荷醇时应先将其粉碎。将该组合物放置 1 小时后置于深色不透明的玻璃容器中并在不超过 26℃ 下存放。制备完后至少 12 小时不得使用该霜剂，且不应使其过长时间暴露于空气中或受阳光直射。

实施例 2—局部用霜剂的使用。

根据预防或治疗应用，每日使用 1 至 3 次实施例 1 所述制剂。为避免手和手指的皮肤受到去污剂和家庭用试剂产生的损伤，保持其结构并防止干燥，通常建议每天应用一次。以随意量的霜剂涂抹于手或被治疗处的皮肤上并轻轻按摩几分钟。对于治疗目的，需要第二次应用并优选在傍晚使用且保持过夜。在未洗掉上次药剂时不应使用新的药剂，只用温水就可洗掉上次药剂。依据每个病例，尤其是患者现有的皮肤状况和需求，治疗可持续数天或数周。

实施例 3—组合物及其活性组份的详细评价

对预先随机（通过抽取密封的信封）选定的被诊断患家庭主婦型皮炎（手指和手的皮肤粗糙、变厚和裂开）的女性进行

双盲试验, 以不同的药剂(存在于聚乙二醇单鲸蜡醚 ‘A’ 基质中的) 或仅以这一基质 (对照组) 治疗, 来研究他们的疗效, 药剂每日应用两次, 共四周, 如下表所示。每组分配 10 名女性进行研究, 总体年龄范围为 31 到 55 岁。通过观察全部患者的皮肤开裂痊愈并伴随着皮肤结构恢复到最初的光滑, 客观地评价了成功的治疗结果。

表：家庭主妇型皮炎的治疗效果

治疗组 (n=10)	成功的治疗
聚乙二醇单鲸蜡醚 ‘A’	0
硫 1%	0
硫 2%	0
硫 5%	0
硫 10%	0
水杨酸 1%	0
水杨酸 2%	0
水杨酸 5%	0
水杨酸 10%	0
硫 1%+水杨酸 1%	10%
硫 2%+水杨酸 2%	20%
硫 5%+水杨酸 5%	30%
硫 10%+水杨酸 10%	30%

MSM1%	10%
MSM2%	10%
MSM5%	30%
MSM10%	30%
MSM1%+硫 1%+水杨酸 1%	40%
MSM2%+硫 2%+水杨酸 2%	80%
MSM5%+硫 5%+水杨酸 5%	100%
MSM10%+硫 10%+水杨酸 10%	100%

MSM：甲磺酰基甲烷

该研究结果清楚地表明硫和水杨酸都不能对家庭主妇型皮炎产生任何有益治疗效果,但当它们结合在一起则产生一定疗效。无论怎样,甲磺酰基甲烷的加入协同性地增加了所得疗效。而且该结果支持了实施例 1 采用的作为最佳剂量的选择。

实施例 4—临床试验

对预先随机选定的（通过抽取密封的信封）妇女进行双盲试验以测定与其基质（聚乙二醇单鲸蜡醚‘A’）和仅用基质（对照组）相比较的特定疗效。治疗编码仅在试验期结束时才被揭晓。

A. 测定实施例 1. B 所述制剂对家庭主妇型皮炎的疗效。测试时每日应用二次,共六周。家庭主妇型皮炎是指仅是手指皮肤或手的大部分皮肤增厚、变粗糙和开裂。对随机分到对照组的二十六名女性（年龄范围 32 至 55 岁—平均 43 岁）和随机分到治疗组的二十四名女性（年龄范围 35 至 51 岁—平均 42 岁）进行了全面评价。虽然在对照组中未产生有益疗效,但在全部活

性治疗组（100%）观察到了有益疗效。观察到这些女性的皮肤开裂得以完全康复并且恢复了其皮肤的光滑及原有的正常结构和外观。

在任何试验例中均未观察到付作用或变态反应。

B 测试了实施例 1. A 所述制剂对妇女症状的缓解作用，受试妇女抱怨当她们与去污剂或其它家庭用化学品接触时有发痒及感觉过敏现象，但还没有皮炎的明显症状。暴露期间，于手部应用该制剂或其基质，每日两次共十日。对二十名对照例（年龄范围 32 岁至 51 岁—平均 40 岁）和二十一名治疗例（年龄范围 31 岁至 49 岁—平均 38 岁）进行了全面评价。所有活性治疗例（100%）的症状全部得以缓解，但在对照组中没有。所有活性治疗中均未发生副反应、变态反应或过敏反应。

C. 观察了实施例 1. B 所述制剂在成功治疗家庭主妇型皮炎后对其复发的预防作用。教导所有的妇女象她们在寻求皮炎治疗前那样继续她们的日常家务，并指导她们使用手霜来保养，且使其保留过夜并在次日清晨用温水洗掉。治疗持续四个月（研究结束点）。对对照组中的二十五名女性（年龄范围 28 至 54 岁—平均 39 岁）和活性治疗组的 23 名女性（年龄范围 31 至 51 岁—平均 36 岁）进行了全面评价。在全部活性治疗组（100%）中观察到完全防止了家庭主妇型皮炎的复发且保持了手的光滑及正常的皮肤结构，但未在对照组中观察到。

延时施用不会产生局部或系统性副作用并且可被接受研究的所有患者很好地耐受。

实施例 5—毒性研究

对年龄在 18 至 40 岁的健康的男性志愿者进行研究，十人一组，用

如实施例 1 详述的聚乙二醇单鲸蜡醚 ‘A’ 基质制备下列制剂：

- 1、甲磺酰基甲烷 1%+硫 1%+水杨酸 1%
- 2、甲磺酰基甲烷 2%+硫 2%+水杨酸 2%
- 3、甲磺酰基甲烷 5%+硫 5%+水杨酸 5%
- 4、甲磺酰基甲烷 10%+硫 10%+水杨酸 10%
- 5、甲磺酰基甲烷 15%+硫 15%+水杨酸 15%

在肩及手臂上每日应用两次这些制剂，共十日。每次应用时，将随意量的霜剂涂在肩及手臂上，然后轻轻按摩数分钟。三小时后，用温水洗掉。在十天研究期间，每天进行一次身体检查。同样，每天用尿液进行常规血液学和生化测试（包括肝及肾功能测试、血糖、血清淀粉酶及血气（blood gases））。隔天测定一次评价心脏酶水平的心电图。

所有治疗剂量均可以舒适耐受且不会产生任何明显变态反应或副作用。另外，使用任何剂量也不会产生毒性。因此，可以断定实施例 1 所述制剂以建议剂量用于临床是安全的。

应该知道，虽然在本发明的协同作用组合物中通常采用相同重量的硫和水杨酸与甲磺酰基甲烷，但也可使用其它比例。一般常用的比例是从 30 : 1 到 1 : 10，优选从 15 : 1 到 1 : 5，最优选从 3 : 1 到 1 : 1（重量比）。

并且，硫和水杨酸的相对比例是可以变化的，例如在 10 : 1 与 1 : 5 之间，优选 5 : 1 到 1 : 1，有利的大约在 2 : 1。

为避免产生疑问，应知道术语“家庭主妇型皮炎”并不是用来指明特定性别条件或将这些组合物的用途和本发明的疗法限制于女性。