



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102256602 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200980152705. 2

A61K 31/357(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 10. 21

(30) 优先权数据

61/136994 2008. 10. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/054646 2009. 10. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02010/046861 EN 2010. 04. 29

(71) 申请人 诺沃德米克斯国际有限公司

地址 英属维尔京群岛托托拉

(72) 发明人 N·A·沙皮拉 A·巴齐莱

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 林毅斌

(51) Int. Cl.

A61K 9/54(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 29 页 附图 13 页

(54) 发明名称

用于治疗上皮组织的组合物

(57) 摘要

本发明提供药物组合物。所述组合物是包含诸如托吡酯等 GABA 激动剂作为活性成分的局部水包油制剂。

1. 一种包含 GABA 激动剂和水包油载体的药物组合物。
2. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述 GABA 激动剂是托吡酯。
3. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述药物组合物包含 0.1-7.5% (重量/重量) 的所述托吡酯。
4. 权利要求 3 的药物组合物,其中所述药物组合物包含 0.5-5.0% (重量/重量) 的所述托吡酯。
5. 权利要求 1 的药物组合物,其中将所述水包油载体配制成乳膏剂、凝胶乳膏剂、乳剂和泡沫剂。
6. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述组合物包含增湿剂。
7. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述组合物包含皮肤渗透促进剂。
8. 权利要求 5 的药物组合物,其中所述乳膏剂包含水、白软石蜡、十六醇十八醇混合物、液状石蜡和十二烷基硫酸钠。
9. 权利要求 5 的药物组合物,其中所述乳膏剂包含水、二甲硅油、硬脂酸、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、甘油、硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、戊烯醇和 TEA。
10. 权利要求 5 的药物组合物,其中所述水包油载体包括选自以下的水溶性聚合物: 菌核胶、黄原胶、藻酸钠、卡波姆、纤维素醚和丙烯酸酯聚合物。
11. 权利要求 5 的药物组合物,其中所述泡沫剂包括水、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、MCT 油、单硬脂酸甘油酯、硬脂醇、黄原胶、美多秀 K1000M、TWEEN 80、MYRJ 49p、四氢呋喃聚乙二醇醚、椰油酰胺基丙基甜菜碱、非诺尼普、丁烷。
12. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述 GABA 激动剂是托吡酯。
13. 一种药物组合物,其包含配制用于角膜应用的 GABA 激动剂。
14. 一种治疗上皮组织相关病症的方法,所述方法包括将包含 GABA 激动剂和水包油载体的药物组合物局部施用于所述上皮组织,从而治疗所述病症。
15. 权利要求 14 的方法,其中将所述水包油载体配制成乳膏剂、凝胶乳膏剂、乳剂或泡沫剂。
16. 权利要求 14 的方法,其中所述上皮组织是皮肤。
17. 权利要求 14 的方法,其中所述病症是伤口。
18. 权利要求 14 的方法,其中所述病症是瘢痕。
19. 权利要求 14 的方法,其中所述病症导致皮肤屏障中断或异常。
20. 权利要求 14 的方法,其中所述病症由皮肤萎缩引起。
21. 权利要求 14 的方法,其中 GABA 激动剂是托吡酯。
22. 权利要求 15 的方法,其中所述药物组合物包含 0.1-7.5% (重量/重量) 的所述托吡酯。
23. 权利要求 18 的方法,其中所述瘢痕是萎缩性瘢痕或凹陷瘢痕。
24. 权利要求 14 的方法,其中所述病症是伤口,而所述药物组合物最早在受伤后 0-8 天施用。
25. 权利要求 14 的方法,其中所述病症选自皱纹、疣、皮肤松弛、脂肪团和伸展纹。
26. 一种用于治疗上皮组织相关病症的包含药物组合物和包装材料的制品,所述药物组合物包含托吡酯和水包油载体,所述包装材料标识所述药物组合物。

27. 一种减少瘢痕出现或使瘢痕形成最小化的方法,所述方法包括将包含托吡酯的药物组合物局部施用在有伤口或瘢痕的组织上。

28. 一种包含配制成凝胶乳膏剂的 GABA 激动剂的药物组合物。

29. 权利要求 28 的药物组合物,其中所述 GABA 激动剂是托吡酯。

30. 权利要求 29 的药物组合物,其中所述药物组合物包含 0.10-7.5% (重量 / 重量) 的所述托吡酯。

用于治疗上皮组织的组合物

[0001] 发明领域与背景

[0002] 本发明涉及用于治疗上皮组织相关病症的组合物,尤其是配制用于局部治疗伤口和瘢痕的托吡酯组合物。

[0003] 皮肤和其它上皮组织具有脱去旧细胞和产生新细胞以在某种程度上修复割伤、挫伤、伤口、手术切口和创伤切口的能力。然而,该修复过程也导致瘢痕形成。虽然可见瘢痕是愈合过程不可避免的结局,但是结果却随个体变化。一些可见瘢痕在数周或数月内从皮肤组织中部分褪去且外观改善,而其它则保留损伤痕迹达几十年。

[0004] 皮肤还可因表皮和/或真皮层变薄而萎缩。短暂性和永久性皮肤萎缩可产生于老化、先天性皮肤病、急性皮肤病、慢性皮肤病、炎症性皮肤病、皮肤屏障疾病 (skin barrier disease)、皮肤病瘢痕形成、创伤瘢痕形成、手术瘢痕形成、类固醇治疗和条纹 (Striae)。

[0005] 简单组织例如脂肪组织、结缔组织和上皮再生,但是皮肤作为由 2 个胚层衍生的复杂器官,通过形成主要的纤维组织 (即瘢痕) 而愈合。如果损伤切开或破坏角质层的乳头层,则会形成瘢痕,有时后果是毁容 (Dunkins 等, *Plast Reconstr Surg*. 2007May ;119(6) : 1722-32)。

[0006] 毁容性瘢痕的实例包括凹陷瘢痕、不规则扁平瘢痕、扩宽瘢痕 (widened scar)、肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩 (keloid scar)。瘢痕疙瘩和肥厚性瘢痕两者是在不间断的皮肤表面上过度愈合的伤口。瘢痕疙瘩和肥厚性瘢痕之间的差异是瘢痕疙瘩在原有伤口大小和形状以外继续扩大,而肥厚性瘢痕在原有伤口范围以内扩大。虽然两者可为红色并凸起,但是瘢痕瘤继续生长,而肥厚性瘢痕易于随时间而消退。两者在手术切除后均可能复发;然而,瘢痕疙瘩的复发更普遍。扩宽瘢痕是在愈合过程中,通常在响应垂直于伤口边缘的张力而分开的伤口。

[0007] 有一些可以用来改善瘢痕外观的技术,虽然所有瘢痕迟早主动改善到某种程度。一旦瘢痕成熟 (通常在 9-15 个月内),便很可能不再进行改变。外科手术、化学剥脱术和皮肤热烧蚀技术如激光、RF 和等离子体有时可能有助于部分缩小瘢痕。注射曲安西龙 (一种抑制产生构成瘢痕组织的胶原的药物) 减轻炎症并可有助于瘢痕消退。另外,将皮肤扩增填充剂 (例如胶原、透明质酸、脂肪等) 注射到萎缩性瘢痕部位也可暂时改善这类瘢痕的外观。

[0008] 还有用于在损伤/切开后立即或不久施用改善瘢痕外观的市售局部产品。这些产品中有两种为 Dermatrix™ (一种惰性硅酮凝胶) 和加入洋葱提取物的 Mederma™。目前还对用于治疗瘢痕的新方法进行研究,这些包括实验性药物 Juvista™,其包含人重组 TGF β 3;临床试验表明,在手术伤口缝合/粘合后立即注射至手术切口部位时,该药物改善皮肤的瘢痕外观。

[0009] 与手术切除、类固醇注射、压迫疗法、热烧蚀和冷冻疗法治疗相比,由于易于使用和副作用风险较低,优选伤口、瘢痕形成和其它皮肤萎缩的局部疗法。迄今为止,包括惰性硅酮凝胶或惰性硅酮片的局部疗法被认为最有效于在损伤/切开后立即或不久减少瘢痕形成,但认为这类治疗的效果被认为并非最佳。

[0010] 在将本发明付诸实施时,本发的发明人发现,GABA 激动剂的局部制剂,尤其是托吡酯的水包油型制剂有效于缩短切除伤口和切开伤口的愈合时间,同时减少或消除随后的新瘢痕形成。此外,还发现局部托吡酯制剂有效改善以下状况:新的皮肤病性瘢痕形成、成熟的皮肤病性瘢痕形成、新的手术性萎缩性瘢痕形成、成熟的手术性萎缩性瘢痕形成、先天性萎缩性皮肤病、获得性萎缩性皮肤病、急性萎缩性皮肤病、皮肤屏障疾病、自身免疫皮肤病、类固醇诱发性皮肤萎缩和条纹以及皮肤老化相关病症。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明的一个方面提供包含 GABA 激动剂和水包油载体的药物组合物。

[0013] 按照下述本发明优选实施方案的进一步特征,GABA 激动剂是托吡酯。

[0014] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,药物组合物包含 0.1-7.5% (重量/重量) 的托吡酯。

[0015] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,药物组合物包含 0.5-5.0% (重量/重量) 的托吡酯。

[0016] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,将水包油载体配制成乳膏剂、凝胶乳膏剂、乳剂和泡沫剂。

[0017] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,乳膏剂包括水、白软石蜡、十六醇十八醇混合物、液状石蜡和十二烷基硫酸钠。

[0018] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,乳膏剂包括水、二甲硅油、硬脂酸、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、甘油、硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、戊烯醇和 TEA。

[0019] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,水包油载体包括水溶性聚合物,例如菌核胶 (sclerotium gum)、黄原胶、藻酸钠、卡波姆、纤维素醚或丙烯酸酯聚合物。

[0020] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,泡沫剂包括水、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、MCT 油、单硬脂酸甘油酯、硬脂醇、黄原胶 (xantan gum)、美多秀 K1000M (methocel K1000M)、TWEEN 80、MYRJ 49p、四氢呋喃聚乙二醇醚 (Glycofurol)、椰油酰胺基丙基甜菜碱、非诺尼普 (phenonip)、丁烷。

[0021] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,GABA 激动剂是托吡酯。

[0022] 按照本发明的另一个方面,提供包含配制用于角膜应用的 GABA 激动剂的药物组合物。

[0023] 按照本发明的又一个方面,提供治疗上皮组织相关病症的方法,所述方法包括将包含 GABA 激动剂和水包油载体的药物组合物局部施用于上皮组织从而治疗所述病症。

[0024] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,将水包油载体配制成乳膏剂、凝胶乳膏剂、乳剂或泡沫剂。

[0025] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,上皮组织是皮肤。

[0026] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是伤口。

[0027] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是皮肤屏障病症。

[0028] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是自身免疫病症和皮肤屏障病症的组合。

[0029] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是炎症性病症和皮肤屏障病症的组合。

- [0030] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是瘢痕。
- [0031] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症由皮肤萎缩引起。
- [0032] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是条纹。
- [0033] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,GABA 激动剂是托吡酯。
- [0034] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,药物组合物包含 0.1-7.5% (重量/重量) 的托吡酯。
- [0035] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,瘢痕是凹陷瘢痕、萎缩性瘢痕、扁平瘢痕、肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩。
- [0036] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述病症是伤口,而所述药物组合物最早在受伤后 0-8 天施用。
- [0037] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,所述疾病选自皱纹、疣、皮肤松弛、脂肪团和伸展纹 (stretch mark)。
- [0038] 按照本发明的再一个方面,提供用于治疗上皮组织相关病症的包含药物组合物和包装材料的制品,所述药物组合物包含托吡酯和水包油载体,所述包装材料标识所述药物组合物。
- [0039] 按照本发明的又一个方面,提供减少瘢痕出现或使瘢痕形成最小化的方法,所述方法包括将包含托吡酯的药物组合物局部施用于有伤口或瘢痕的组织。
- [0040] 按照本发明的再一个方面,提供包含配制成乳膏剂、凝胶乳膏剂、乳剂或泡沫剂的 GABA 激动剂的药物组合物。
- [0041] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,GABA 激动剂是托吡酯。
- [0042] 按照所述优选实施方案的更进一步的特征,药物组合物包含 0.10-7.5% (重量/重量) 的托吡酯。
- [0043] 本发明通过提供适于治疗皮肤病症 (例如伤口、瘢痕、皮肤萎缩等) 的局部制剂,成功克服了现有的已知配置的缺点。
- [0044] 除非另有说明,否则本文使用的所有科技术语都具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。虽然在实施或测试本发明时可以采用类似或等同于本文所描述的方法与材料的方法与材料,但是下面描述了合适的方法与材料。在发生抵触的情况下,则以本专利说明书 (包括定义) 为准。此外,材料、方法和实例只是说明性的,并非意在限制。
- [0045] 附图简述
- [0046] 本文参照附图仅作为实例对本发明进行描述。现详细地具体参照附图,要强调的是,所示细节仅作为实例和用于说明性地论述本发明优选实施方案的目的,并且是为了提供据认为是对本发明的原理和构思方面最有用和最易理解的描述而提供。在这点上,并未试图以比基本理解本发明所必需的更为详细的方式来说明本发明的结构细节,描述与附图一起使本发明的几种形式可如何在实施中具体化对本领域技术人员显而易见。
- [0047] 附图中:
- [0048] 图 1 显示兔耳的切除创伤。
- [0049] 图 2 显示收获前愈合伤口 (黑色) 的瘢痕和未受伤未治疗参比皮肤 (绿色) 的标记。
- [0050] 图 3 在治疗第 28 天由 10 号兔伤口 L02 获取的愈合瘢痕组织的组织学载玻片。

[0051] 图 4a-b 显示用于 SEI (瘢痕凸起指数) 计算的瘢痕横截面积和邻近皮肤面积的测量和计算。图 4a 是由左耳腹面获得的瘢痕组织载玻片 - 第 28 天 01 号兔的伤口 L02, 而图 4b 是由左耳腹面获得的组织载玻片 - 第 28 天 01 号兔的参比皮肤部位 L-B (未治疗皮肤)。

[0052] 图 5 是概括托吡酯与 6 种局部制剂对新西兰白兔模型的测试和评价结果的表格, 绿色背景表示研究组优于对照 15% 以上的优势, 黄色背景上的绿色文本表示研究组优于对照 0-15% 的优势, 黄色背景上的红色文本表示研究组与对照相比有 0-15% 的劣势, 红色背景表示研究组与对照相比有 -15% 或更多的劣势。

[0053] 图 6a-i 为显示用水性乳膏剂 (图 6a、d 和 g)、纳米乳剂 (图 6b、e 和 h) 和对照 (图 6c、f 和 i) 获得的结果的图像。

[0054] 图 7 显示在 201 号兔左耳腹面进行的创伤; 6 个伤口: 3 个 10mm 直径 (中上伤口、左下伤口和右下伤口), 3 个 12mm 直径 (左上伤口、右上伤口和中下伤口)。

[0055] 图 8 显示 205 号兔的瘢痕 (黑色和蓝色) 和参比皮肤 (蓝色) 的标记 - 第 28 天左耳腹面。

[0056] 图 9 是在治疗第 28 天 205 号兔的伤口 R02 的瘢痕组织学载玻片。

[0057] 图 10 是概括对照和托吡酯水性乳膏剂治疗的结果的表格 (基于中位值)。绿色背景表示研究组优于对照 15% 以上的优势, 黄色背景上的绿色文本表示研究组优于对照 0-15% 的优势, 黄色背景上的红色文本表示研究组与对照相比有 0-15% 的劣势, 红色背景表示研究组与对照相比有 -15% 或更多的劣势。

[0058] 图 11a-l 为在第 8、12 和 16 天硅酮乳膏托吡酯制剂 (2.5%) 研究组 (分别为图 11a、e 和 i)、在第 8、12 和 16 天水性乳膏托吡酯制剂 (2.5%) 研究组 (分别为图 11b、f 和 j) 和在第 8、12 和 16 天未治疗对照研究组 (分别为图 11c、d、g、h、k 和 l) 的耳伤口照片。

[0059] 图 12a-h 是用托吡酯治疗的瘢痕组织和未治疗瘢痕组织的显微镜图像。

[0060] 图 13a-b 显示用水性乳膏剂 (aqueous crème) 载体中的 2.5% 托吡酯治疗 21 天的新痤疮瘢痕。图 13a- 治疗前; 图 13b- 开始治疗 21 天后。

[0061] 图 14a-b 显示用水性乳膏剂载体中的 2.5% 托吡酯治疗 30 天的新痤疮瘢痕。图 14a- 治疗前; 图 14b- 开始治疗 30 天后。

[0062] 图 15a-b 显示用水性乳膏剂载体中的 2.5% 局部托吡酯治疗 60 天的单一萎缩纹 (Striae atrophy)。图 15a- 治疗前; 图 15b- 开始治疗 60 天后。

[0063] 图 16 显示用局部托吡酯 2.5% 治疗的图 15a-b 萎缩纹, 周围是未治疗的萎缩纹。

[0064] 图 17a-d 显示用水性乳膏剂载体中的 5.0% 局部托吡酯治疗 90 天的萎缩性痤疮后瘢痕。图 17a-b- 治疗前; 图 17c-d- 开始治疗 90 天后。

[0065] 图 18a-d 显示用水性乳膏剂载体中的 2.5% 局部托吡酯治疗 90 天的萎缩性痤疮后瘢痕。图 18a-b- 治疗前; 图 18c-d- 开始治疗 90 天后。

[0066] 图 19a-b 显示用水性乳膏剂载体中的 5.0% 局部托吡酯预防性治疗 90 天的皮肤老化和萎缩。图 19a- 治疗前; 图 19b- 开始治疗 90 天后。

[0067] 图 20a-b 显示用水性乳膏剂载体中的 5.0% 局部托吡酯治疗 42 天的 10 个月久的新剖腹产后瘢痕。图 20a- 治疗前; 图 20b- 开始治疗 42 天后。

[0068] 图 21a-b 显示用水性乳膏剂载体中的 5.0% 局部托吡酯治疗 42 天的 24 个月久的成熟剖腹产后瘢痕。图 21a- 治疗前; 图 21b- 开始治疗 42 天后。

[0069] 优选实施方案的描述

[0070] 本发明涉及可用于治疗诸如皮肤伤口、皮肤瘢痕和皮肤萎缩等上皮病症的 GABA 激动剂局部制剂。准确地讲,本发明涉及局部托吡酯制剂,其能够减少新的伤口、损伤和切口的愈合时间,同时减少随后的萎缩性和肥厚性瘢痕形成,以及改善瘢痕外观和瘢痕组织品质并减少瘢痕面积、瘢痕长度和高于正常未损伤皮肤的瘢痕高度。此外,本发明的制剂能够改善多种皮肤病症的状况和外观,所述病症包括但不限于凹陷瘢痕形成、扩宽瘢痕形成、扁平瘢痕形成、不规则瘢痕形成、新的皮肤病萎缩性瘢痕形成、成熟的皮肤病萎缩性瘢痕形成、新的手术性萎缩性瘢痕形成、成熟的手术性萎缩性瘢痕形成、先天性萎缩性皮肤病、获得性萎缩性皮肤病、急性萎缩性皮肤病、皮肤屏障疾病、类固醇诱发性皮肤萎缩和条纹以及皮肤老化相关病症。

[0071] 参照附图和随附描述,可以更好地理解本发明的原理和实施。

[0072] 在详细解释至少一个本发明的实施方案前,要理解的是本发明不限于其在下面的描述中陈述或通过实施例示例的细节中的应用。本发明容许其它实施方案,或者能够以各种方式实施或进行。此外,要理解的是,本文使用的措辞和术语是为了描述目的,不应视为限制。

[0073] 虽然均衡的瘢痕形成和重建是皮肤伤口愈合中必不可少的过程,但是伤口、瘢痕、皮肤屏障病症和皮肤萎缩仍是一个普遍和难以治疗的临床问题。

[0074] 在将本发明付诸实施时,本发明的发明人发现托吡酯,一种广泛使用的口服抗惊厥药,尤其当配制用于水包油载体中的局部递送时,有效于伤口、瘢痕、皮肤屏障和皮肤萎缩治疗。

[0075] 本文使用的措词“上皮病症/疾病”是指中断衬里上皮组织或在衬里上皮组织中引起异常生长的任何病症。病症的实例包括割伤、抓伤、伤口、切开伤口、切除伤口、缝合伤口、粘合伤口、烧伤、萎缩性瘢痕、凹陷瘢痕、扁平瘢痕、不规则瘢痕、肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩、先天性皮肤萎缩、急性皮肤萎缩、慢性皮肤病、炎症性皮肤病、皮肤屏障病症、类固醇导致的皮肤萎缩和条纹。衬里上皮组织的实例包括皮肤、角膜、器官衬里等。

[0076] 本文使用的措词“GABA 激动剂”是指可以刺激或增加在 GABA 受体(准确地讲是存在于衬里上皮组织中的外周 GABA 受体)上的作用的任何分子。本发明优选的 GABA 激动剂是托吡酯。

[0077] 本发明的制剂按照下列具体要求开发:

[0078] (i) 上皮渗透,准确地讲角质化上皮渗透(例如皮肤渗透,更准确地讲为表皮渗透);

[0079] (ii) 对局部组织(即被本发明的局部制剂靶定的上皮层下的组织,例如皮肤中的真皮或下皮)的限制性作用;

[0080] (iii) 皮肤快速吸收和最少残留物;

[0081] (iv) 湿润作用以克服因治疗引起的皮肤干燥;

[0082] (v) 简单快速施用;

[0083] (vi) 局部给药;

[0084] (vii) 局部毒性和致敏作用最小;和

[0085] (viii) 稳定性和保存期限长。

[0086] 虽然现有技术中已提到局部托吡酯制剂（美国专利申请号 20080021094 和美国专利号 5,760,006），但是所提出的局部制剂无一一是专注于这些参数定制的或针对其在伤口、瘢痕和皮肤萎缩的局部治疗中的功效进行测试。此外，这些现有技术参考文献教导的是在治疗皮肤病症中优选口服制剂和口服剂量（美国专利号 5,760,006 中，口服片剂被注释为银屑病治疗的优选方法）。托吡酯的口服剂量以及软膏型局部制剂（WO/2003/097038）是现有技术优选的，因为托吡酯在水性环境中不稳定，因此必须配制干燥组合物（例如片剂）或纯的油性 / 脂肪性组合物。

[0087] 下面实施例部分的实施例 1 描述了用于本研究的不同制剂以及提供了可用于制备这类制剂的方法（参见表 2）。

[0088] 如下面的实施例部分中所进一步描述，针对伤口愈合、创伤后瘢痕减小（面积、长度和高度）、新的皮肤病性瘢痕改善、成熟的皮肤病性瘢痕改善、新的手术瘢痕改善、成熟的手术瘢痕改善、皮肤萎缩改善和皮肤老化改善，测试具有不同浓度的托吡酯和不同载体类型的若干不同水包油型制剂。

[0089] 该制剂包括掺入乳膏剂、软膏剂、乳剂或凝胶剂基料中的 0.5% 或 2.0% 或 5.0% 托吡酯。

[0090] 所测试的每种具体水包油型制剂在一个或多个所测试的参数方面产生比安慰剂或未治疗对照好的结果，然而，本研究出人意料地发现，一些载体在伤口愈合和减小由此发生的瘢痕形成的联合治疗中更适于局部递送托吡酯，以及有效剂量可明显低于现有技术建议的剂量（WO/2003/097038）。

[0091] 在瘢痕减小方面，所测试的全部 5 种制剂胜过未治疗对照，而至于伤口愈合和减小由此产生的瘢痕形成方面，与对照组相比，水包油制剂 [制剂 1（水性乳膏剂）和制剂 2（硅酮乳膏剂）] 产生最佳临床美学结果。其它测试还表明，乳膏剂和凝胶剂易于施用，比软膏剂和乳剂更快吸收，而且保存在室温下时，在较长时间内保持稳定。

[0092] 此外，水性乳膏剂比硅酮乳膏剂更好吸收，因此会更适于治疗新瘢痕和成熟瘢痕（皮肤中断后大于 7-21 天），而在新的抓伤、割伤、伤口、新创伤伤口、新切开伤口和新切除伤口（在损伤 / 切开后立即）的治疗中，硅酮乳膏剂胜过水性乳膏剂，这可能是由于在伤口愈合过程中，以由惰性硅酮型产品（例如 Dermatrix™）或类似产品提供的等同方式，通过在伤口上提供更好的屏蔽层而强化托吡酯的伤口愈合性质。

[0093] 除上文所描述的以外，本研究还发现，局部托吡酯浓度 0.5% -5.0%（重量 / 重量）在伤口治疗和瘢痕治疗两者中均有效（与未治疗对照和安慰剂相比），而且局部剂量导致远低于现有技术建议或者现有技术口服剂量有效治疗方案所采用的剂量的全身剂量。

[0094] 进行了本研究以期鉴定出最适于伤口愈合和瘢痕预防 / 减小的制剂。出人意料地发现，一些制剂在伤口治疗和由此产生的瘢痕减小的组合中均有效，而其它制剂则更有效于瘢痕减小。

[0095] 在切除伤口 / 瘢痕模型中，在有关瘢痕减小 / 消除的参数中，所测试的所有制剂均显示优于对照的优势。然而，预料不到的是，只有两种水包油乳膏剂也在伤口愈合中显示优势，而其它制剂等于或劣于对照治疗（参见图 6）。

[0096] 还对基于水包油乳膏剂载体的制剂进行了对例如以下不间断皮肤屏障病症（例如无开放性伤口或中断性皮肤屏障的皮肤）和作为皮肤老化的预防性治疗的测试：新的和

成熟的痤疮瘢痕、类固醇后皮肤萎缩和条纹、新的和成熟的剖腹产术瘢痕。如实施例 5-11 中所述,水包油乳膏剂托吡酯制剂有效治疗老化皮肤、新的和成熟的皮肤萎缩和萎缩性瘢痕形成,不论这类瘢痕形成是因手术切口、皮肤病性疾病、皮肤病产生还是因药物使用产生。

[0097] 因此,本发明的制剂中,水性乳膏剂、硅酮乳膏剂和凝胶乳膏剂最适于在加速伤口愈合、新的和成熟的瘢痕形成、萎缩性皮肤病症、中断皮肤屏障相关自身免疫性皮肤病症、中断皮肤屏障相关炎症性皮肤病症和条纹中获得最佳临床和美学结果。

[0098] 因此,一方面,本发明提供适于治疗伤口、瘢痕、引起中断皮肤屏障的皮肤病症和皮肤萎缩的局部 GABA 激动剂制剂。

[0099] 这类局部 GABA 激动剂制剂优选为水包油托吡酯制剂。这类制剂优选包括在水包油基料中配制的 0.1-7.5%托吡酯,更优选 0.5-5.0%托吡酯,所述水包油基料在下文和下面的实施例部分中进一步描述。

[0100] 如本文提供的结果所明确表明,这些制剂非常有效地缩短伤口愈合时间以及减小随后的瘢痕形成;并有效改善新的和成熟的瘢痕皮肤萎缩、皮肤屏障中断/异常相关病症和条纹的临床和美学状况。

[0101] 示例性的水包油型制剂包括水型乳膏剂和硅酮型乳膏剂,例如下面的实施例部分中描述的制剂 1 和 2 以及蓝色硅酮乳膏剂 (blue silicon cream)、硅油乳膏剂和胶态水合硅酸盐乳膏剂(下文中提供了水包油载体的进一步描述)。水包油制剂还可包括胶凝剂,可将其加入水相中以增加粘度,这类水包油凝胶剂还包括本文称为凝胶乳膏剂的制剂。这类胶凝剂可包括水溶性聚合物,例如菌核胶、黄原胶、藻酸钠、卡波姆、纤维素醚和丙烯酸酯聚合物,其以总组合物重量的 0.5% -0.75%加入。

[0102] 在新西兰白兔肥厚性瘢痕模型中,与未治疗对照相比,用本发明的水包油水性乳膏剂治疗伤口和由此产生的瘢痕导致瘢痕凸起指数 (SEI) 改善 72%、瘢痕长度指数 (SLI) 改善 26%和瘢痕面积减小 78%。此外,实现完全伤口上皮形成和愈合比对照快 18%。该制剂的更多优势在于其吸收快和 26 日每日施用后没有皮肤残留物。

[0103] 在新西兰白兔肥厚性瘢痕模型中,与对照相比,用本发明的水包油硅酮乳膏剂治疗伤口和由此产生的瘢痕导致 SEI 改善 62%、SLI 改善 7.5%、瘢痕面积减小 47%。此外,实现完全伤口上皮形成和愈合比对照快 14.3%。该制剂的特征还在于吸收快。

[0104] 除上文所描述的以外,本研究提供的结果表明,与受伤后第 8 天开始治疗相比,在所有参数中,受伤后第 2 天开始治疗得到较好的结果。

[0105] 这些结果表明,为了使伤口治疗最优化,应该在损伤后 0-48 小时内开始施用本发明的局部制剂,并且继续施用直到伤口完全闭合。优选局部托吡酯的治疗应在皮肤损伤后不久开始,并在损伤后持续 7-90 天,这取决于损伤的严重程度。与未治疗对照相比,在损伤后 0-24 小时窗口内,单次施用缓释制剂局部托吡酯(例如所测试的水包油纳米乳剂),也可有益于提供较快的伤口愈合,同时减小和消除随后的瘢痕形成。

[0106] 因此,本发明提供局部 GABA 激动剂制剂,尤其是局部托吡酯制剂,其有效治疗伤口、瘢痕、皮肤屏障中断/异常相关皮肤病症、皮肤萎缩和条纹。

[0107] 除了本文所述载体外,本发明的制剂还可包括备选或其他的药学上可接受的载体,例如液态醇、液态二醇、液态聚亚烷基二醇、液态酯、液态酰胺、液态蛋白质水解产物、液

态烷基化蛋白质水解产物、液态羊毛脂和羊毛脂衍生物等常用于美容组合物和药物组合物中的材料。

[0108] 本发明的其它合适载体包括而限于醇,例如一元醇和多元醇,例如乙醇、异丙醇、甘油、山梨醇、2-甲氧基乙醇、二甘醇、乙二醇、己二醇、甘露醇和丙二醇;醚,例如二乙醚或二丙醚;聚乙二醇和甲氧基聚氧乙烯(分子量为200-20,000的聚乙二醇);聚氧乙烯甘油、聚氧乙烯山梨醇、硬脂酰甘油二乙酸酯等。

[0109] 本发明的制剂还可包括增湿剂,例如矿脂、二甲硅油、环甲硅油、羊毛脂酸、羊毛脂醇、丙二醇、胆固醇、可可脂和蜡。当用托吡酯的局部治疗有时导致受治皮肤轻微至中度的干燥感时,这类增湿剂具有材料重要性,所述干燥感可容易地通过施用增湿剂来解决。

[0110] 本发明的制剂还可包括渗透促进剂,包括例如阴离子或阳离子表面活性剂、脂肪酸、脂肪酯、脂肪胺等。当使用本发明的制剂治疗其中皮肤屏障未损伤的皮肤病症(例如但不限于新瘢痕、成熟瘢痕、皮肤萎缩和条纹)时,这类渗透促进剂具有材料重要性。

[0111] 适于与本发明制剂一起使用的渗透促进剂的其它实例可参见“Thong等, Skin Pharmacol Physiol 2007;20:272-282”。

[0112] 本发明可视需要以分配器装置(例如管、瓶、罐等)提供,所述装置可设计成用于分配装有本发明局部制剂的一个或多个单位剂量(计量的或非计量的)。分配器装置可附有给药说明,还可附有监管药物制造、使用或销售的政府机构规定格式的告示,该告示反映用于人或兽给药的组合物的形式已获该机构批准。这类告示可包括例如已获美国食品药品监督管理局批准用于处方药的标记或核准产品插页。还可制备包含本发明制剂的组合物,将其放入适当的容器中,并针对适应病况进行标记(有关更多详情见上文)。

[0113] 除上文所描述的以外,还可以在备选载体中配制托吡酯,以治疗特定的上皮病症,例如角膜擦伤。

[0114] 例如,为了治疗角膜擦伤,可以在适于眼科使用的载体中配制托吡酯。

[0115] 合适的眼用载体是本领域技术人员已知。载体类型包括眼用软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、凝胶乳膏剂、泡沫剂、溶液剂或分散剂。

[0116] 载体还可包括缓释聚合物,还可以使用稳定剂(例如螯合剂,例如EDTA)和抗氧化剂(例如亚硫酸氢钠、硫代亚硫酸钠、8-羟基喹啉或抗坏血酸)。

[0117] 可通过常规的眼用防腐剂,例如三氯叔丁醇、苯扎氯铵、西吡氯铵、苯汞盐、硫柳汞等,来保持水性制剂的无菌度;软膏剂的常规防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。在水性制剂中,可以按占水溶液剂重量约0.001%-约0.1%变化的量,使用这类防腐剂。

[0118] 可将眼用托吡酯制剂以合适的剂型(例如滴眼剂)人工递送至眼部,或者通过通常提供定量药物的合适微滴或喷雾装置递送。

[0119] 软膏剂基料的实例包括白矿脂和矿物油或液体矿脂。

[0120] 合适的水包油制剂的实例含有少量(即小于约5%重量)的羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、甘油和EDTA。优选适当量的诸如磷酸盐、硼酸盐、乙酸盐、tris等常规缓冲剂,使该溶液保持在大致中性pH和等渗。

[0121] 如上所述,本发明的局部制剂可用来治疗衬里上皮组织病症(本文称为上皮病症)。

[0122] 因此,按照本发明的另一个方面,提供治疗上皮病症的方法。所述方法通过将本发明的制剂局部施于受累组织来实现。

[0123] 下表 1a-b 列举了使用本发明制剂的治疗选择。

[0124] 表 1a- 新的切开伤口和切除伤口

[0125]	局部产品中的 托吡酯浓度	局部施用的范围 (mg 局部产品施用/ 100 mm ² 伤口 /切口)	施用次数/天	开始(受伤/切口后的天数)	结束(受伤后的 天数)
	7.00%	25-150	1-2	0	1
	7.00%	25-150	1-2	0	4
	7.00%	25-150	1-2	1	7
	7.00%	25-150	1-2	0-8	伤口完全闭合 (第 8-21 天)
	5.00%	25-150	1-2	0	1
	5.00%	25-150	1-2	0	4
	5.00%	25-150	1-2	1	7
	5.00%	25-150	1-2	0-8	伤口完全闭合 (第 8-21 天)
	2.00%	50-250	1-3	0	1
	2.00%	50-250	1-3	0	2
	2.00%	50-250	1-3	0	7
	2.00%	50-250	1-3	0-8	伤口完全闭合 (第 8-21 天)
	1.00%	50-250	1-3	0	1
	1.00%	50-250	1-3	0	2
	1.00%	50-250	1-3	0	7
	1.00%	50-250	1-3	0-8	伤口完全闭合 (第 8-21 天)

[0126]

[0127] 表 1b- 成熟瘢痕

[0128]

局部产品中的托 吡酯浓度	局部施用的范围 (mg 局部产品/天 /1 cm ² 瘢痕面积)	施用次数/天	治疗持续时间 (自开始起的天数)
7.00%	100-200	1-2	45-90 天
7.00%	50-150	1-2	90-180 天
7.00%	50-100	1-2	180-365 天
5.00%	100-200	1-2	45-90 天
5.00%	50-150	1-2	90-180 天
5.00%	50-100	1-2	180-365 天
2.50%	200-300	1-3	45-90 天
2.50%	150-250	1-3	90-180 天
2.50%	100-200	1-3	180-365 天
1.50%	200-300	1-4	45-90 天
1.50%	150-250	1-4	90-180 天
1.50%	100-200	1-4	180-365 天

[0129]

[0130] 因此,本发明还提供通过局部施用 GABA 激动剂(例如托吡酯)来治疗皮肤病症的方法。

[0131] 本文使用的措词“局部施用”描述在生物表面上的施用,其中生物表面包括例如皮肤区(例如如上所述的手、前臂、肘、腿、脸、指甲、肛门和性区)或粘膜。可通过选择合适的载体和任选可包含在组合物中的其它成分(有关详情见下文),将本发明的组合物配制成通常用于局部施用的任何形式。因此,本发明的组合物可呈例如以下形式:乳膏剂、软膏剂、糊剂、凝胶剂、凝胶乳膏剂、洗剂、乳剂(milk)、混悬剂、气雾剂、喷雾剂、泡沫剂、洗发剂、头发调理剂、浆液剂(serum)、药签、试抹剂、垫(pad)、贴剂和皂。

[0132] 软膏剂是半固体制剂,通常以矿脂或石油衍生物为基础。待使用的具体软膏剂基料是以下基料,其对既定制剂选定的活性剂提供最佳递送,并且还优选提供其它所需特性(例如润滑性)。对于其它载体或溶媒,软膏剂基料应是惰性、稳定、无刺激性和无致敏性的。如以下文献中所述:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Easton,Pa.:Mack Publishing Co.(1995),第1399-1404页;可将软膏剂基料分成4类:油质基料、可乳化基料、乳剂基料和水溶性基料。油质软膏剂基料包括例如植物油、从动物获得的脂肪和从石油获得的半固体烃。可乳化软膏剂基料,亦称为吸收性软膏剂基料,几乎不含水或不含水,包括例如硫酸羟基甘油三硬脂酸酯、无水羊毛脂和亲水性矿脂。

[0133] 乳液软膏剂基料为油包水(W/O)乳剂或水包油(O/W)乳剂,包括例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。优选的水溶性软膏剂基料由不同分子量的聚乙二醇制备。

[0134] 洗剂是施用于皮肤表面而无需摩擦的制剂。洗剂通常为液体或半液体制剂,其中包括活性剂在内的固体颗粒存在于水基或醇基中。由于容易施用更易流动的组合物,所以洗剂通常优选用于治疗大的机体区域。洗剂通常是固体的悬浮液,时常包含水包油类型的液体油性乳剂。通常必要的是洗剂中的不溶性物质是细碎的。洗剂通常含有助悬剂(以产生更好的分散剂)以及可用于使活性剂局部化并保持与皮肤接触的化合物,例如甲基纤维

素、羧甲基纤维素等。

[0135] 乳膏剂为水包油或油包水的粘性液体或半固体乳剂。乳膏剂基料通常是可水洗的,并含有油相、乳化剂和水相。油相,亦称“内”相,一般由矿脂和 / 或诸如鲸蜡醇或硬脂醇等脂肪醇组成。水相在体积方面通常超过油相(虽然不是必需的),并且一般含有湿润剂。乳膏剂中的乳化剂一般为非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂。关于进一步的信息,可参照:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上。糊剂为半固体剂型,其中生物活性剂悬浮于合适的基料中。根据基料的性质,将糊剂分成脂肪糊剂或由单相水性凝胶制备的糊剂。脂肪糊剂中的基料一般为矿脂、亲水性矿脂等。由单相水性凝胶制备的糊剂一般掺入羧甲基纤维素等作为基料。关于进一步的信息,可额外参照 Remington:The Science and Practice of Pharmacy。

[0136] 凝胶剂为半固体、悬浮型系统。单相凝胶剂含有大致均匀分布在整個载液中的有机大分子,所述载液通常为水性的,但还优选含有醇,任选含有油。优选的有机大分子,即胶凝剂,是交联的丙烯酸聚合物,例如卡波姆聚合物家族,例如可以 Carbopol (tm) 的商标购买获得的羧基聚亚烷基。在这种情况下,其它类型的优选聚合物为亲水性聚合物,例如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素;树胶,例如西黄蓍胶和黄原胶;藻酸钠和明胶。为了制备均匀的凝胶剂,可加入诸如醇或甘油等分散剂,或者可以通过研磨、机械混合或搅拌或其组合将胶凝剂分散。

[0137] 喷雾剂一般提供含活性剂的水溶液剂和 / 或醇溶液剂,可将所述溶液剂雾化至皮肤上以递药。这类喷雾剂包括配制以提供用于在递送后在给药部位浓缩活性剂溶液的喷雾剂,例如喷雾剂溶液可主要由其中可溶解活性剂的醇等挥发性液体组成。当递送至皮肤时,载体蒸发,在给药部位留下浓缩的活性剂。

[0138] 通常将泡沫剂组合物制成单相或多元相液体剂形式,并装入合适的容器中,任选与促进组合物从容器中喷出的抛射剂一起装入,从而在施用时应将其转化成泡沫。其它发泡技术包括例如“囊罐 (Bag-in-a-can)”制剂技术。由此配制的组合物通常含有低沸点烃,例如异丙烷。体温下这类组合物的施用和搅动以类似于增缩气溶胶泡沫系统的方式引起异丙烷汽化并产生泡沫。泡沫可以是水基性的或水醇性的,但是通常用高醇含量配制,在施用在使用者皮肤上时所述醇快速蒸发,驱动活性成分通过皮肤上层到达治疗部位。

[0139] 皮肤贴剂通常包含衬垫物,其与含有活性剂的贮库粘连。贮库可以为例如活性剂或组合物分散或浸泡于其中的垫,或者贮液器。贴剂通常还包括正面的可透水粘合剂,其可将装置粘附并牢固附着在受治疗区域上。或者可使用自粘性硅橡胶。在两种情况下,在使用之前,可使用保护性可渗透层保护贴剂的粘性侧。皮肤贴剂还可包括保存时用于保护其的可移去的覆盖物。

[0140] 下表 1c 提供使用不同托吡酯浓度局部制剂的用于新伤口和成熟伤口、新瘢痕和成熟瘢痕及各种皮肤病症的典型治疗方案。

[0141] 表 1c

[0142]

用途类型	适应症/应用	托吡酯 最低浓度	托吡酯 最高浓度	最小治疗 频率	最短治疗 持续时间	最长治疗 持续时间
急性治疗	开放性/新伤口(非慢性)、割伤、抓伤	0.50%	5.0%	至少一天 一次	1 天	28 天
	去皮/烧蚀的皮肤(化学剥脱术、激光、RF、等离子体、机械皮肤磨削术治疗后)	0.50%	5.0%	至少一天 一次	1 天	90 天

[0143]

	新的手术切口	0.50%	5.0%	至少一天 一次	5 天	26 周
	新的凹陷瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	2 周	26 周
	成熟的凹陷瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	4 周	52 周
	新的萎缩性皮肤病性瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	2 周	26 周
	成熟的萎缩性皮肤病性瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	4 周	52 周
	新的萎缩性手术瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	2 周	26 周
	成熟的萎缩性手术瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	4 周	52 周
	新的萎缩性创伤瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	2 周	26 周
	成熟的萎缩性创伤瘢痕	1.0%	7.5%	至少一天 一次	4 周	52 周
	条纹	1.0%	7.5%	至少一天 一次	2 周	26 周
慢性 治疗	萎缩性先天性 皮肤病症	0.1%	7.5%	至少一周 一次	1 周	终生使用
	萎缩性皮肤病 症	0.1%	7.5%	至少一周 一次	1 周	终生使用
	皮肤屏障/炎 症性皮肤病	0.1%	7.5%	至少一周 一次	1 周	终生使用
	萎缩性/老化 皮肤症状: 皱 纹、脂肪团、 伸展纹、细纹、 皮肤松弛等	0.1%	5.0%	从 30 岁 起至少一 周一次		终生使用
预防性 治疗	萎缩性/老化 皮肤症状: 皱 纹、脂肪团、 伸展纹、细纹、	0.01%	2.5%	自 18 岁 起至少一 周一次		终生使用

	皮肤松弛等					
--	-------	--	--	--	--	--

[0145] 本文使用的术语“约”是指 $\pm 10\%$ 。

[0146] 在研究下面的实施例时,本发明的其它目标、优势和新特征对于本领域普通技术人员而言是显而易见的,所述实施例不非意在限制。此外,上文描述的以及随附权利要求书部分要求保护的本发明各个实施方案和方面的每一个都可在下面的实施例中找到实验支持。

实施例

[0147] 现作出对以下实施例的参考,所述实施例与上文描述一起以非限制性方式对本发明进行说明。

[0148] 实施例 1

[0149] 选择局部溶媒用于制剂开发

[0150] 本研究旨在根据局部递送托吡酯的目的寻求合适的乳膏剂、软膏剂、乳剂或凝胶剂基料。为了选出一系列合适的制剂基料,应用计算机工具首次对托吡酯进行了物理化学表征。物理化学表征发现,托吡酯的 $\log P$ 估算值为 1.3,且其水溶解度为约 10mg/ml。此外,特性数据显示,该药物具有一定水溶性,而且对脂质有潜在亲和性。

[0151] 用于局部半固体制剂的载体根据其物理化学性质可分成 4 个主要类型:

[0152] *脂肪基料是无水的,其不被吸收,但发挥闭合作用。脂肪基料吸水能力低,通常用作润肤剂或惰性溶媒。

[0153] *吸收基料常常是无水的,通常由疏水脂肪基构成,其中掺入了油包水乳化剂。将这个类型的基料用作药物的水成液或溶液的溶媒。其不易从皮肤中去除。

[0154] *乳剂基料是其中已加入水以得到油包水或水包油乳液的吸收基料。油包水基料具有闭合性质,而且由于其油性外相而不太易从水中除去。水包油多样性在美容方面最为精致,其在皮肤上易延展,并与水混合时易形成雪花型 (vanishing-type) 乳膏剂。

[0155] *水溶性基料 - 大多数水溶性软膏剂基料通过混合高分子量和低分子量的聚乙二醇而制备。

[0156] 从药学观点来看,托吡酯由于其部分水溶性而适于掺入诸如乳膏剂、凝胶乳膏剂、凝胶剂 (醇性和非醇性)、泡沫剂 (水性和水醇性)、乳剂、纳米乳剂和洗剂等水包油型制剂中;由于其疏水性质、对脂质的潜在亲和性也适于掺入脂肪软膏剂中,并适于掺入醇性和非醇性泡沫剂中。

[0157] 因此对于动物研究,选择并评价水包油基料、水醇性基料和脂肪软膏剂。

[0158] 所提出的制剂包括下列载体:

[0159] 1. 水性乳膏剂 (BP): 水、白软石蜡、十六醇十八醇混合物、液状石蜡和十二烷基硫酸钠。

[0160] 2. 聚西托醇乳膏剂 (英国药典): 水、白软石蜡、十六醇十八醇混合物、液状石蜡和聚西托醇 1000。

[0161] 3. 蓝色硅酮乳膏剂: 水、二甲硅油、硬脂酸、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、甘油、硬脂

酸甘油酯 (glyceril stearate)、鲸蜡醇、戊烯醇和 TEA。

[0162] 4. 含有羊毛脂和水并且为油包水乳剂基料的含水羊毛脂 (羊毛脂)。

[0163] 5. 含有软石蜡、液状石蜡、十六醇十八醇混合物和 SLS 的乳化软膏 BP。这种基料是水包油乳剂基料。

[0164] 6. 含有软石蜡、液状石蜡、十六醇十八醇混合物和聚西托醇 1000 的聚西托醇乳化软膏剂 BP。这种基料也是水包油基料。

[0165] 7. 含有用磷脂和非离子型表面活性剂乳化的 5-20% 油相和 80-95 水相的水包油纳米乳剂。

[0166] 8. 基于卡波普聚羧酸聚合物 (Carbopol polycarboxilic polymer) 的局部用透明含水凝胶剂。

[0167] 9. 含有 60% 乙醇用于局部施用的水醇性泡沫剂。优势是由于高醇含量而快速蒸发并渗透皮肤。

[0168] 9. 含有 60% 水用于局部使用的水基泡沫剂。优势是刺激可能性较低而又不留下任何油脂残留物。使用定量分配装置给予泡沫剂提供精确剂量的药物。

[0169] 下表 2 描述各种基料 (载体) 制剂和制备方法。

[0170] 表 2

[0171]

	组成	方法	分类
聚西托醇乳化蜡	聚西托醇 1000-200g 十六醇十八醇混合物-800g	一起融化, 搅拌直到冷却	
聚西托醇乳化软膏剂	聚西托醇乳化蜡-300g 液状石蜡-200g 白软石蜡-500g	一起融化, 搅拌直到冷却	乳剂基料。水包油(非离子的)
聚西托醇乳膏剂 A	聚西托醇乳化软膏剂-300g 氯甲酚-1g 水-699g	借助于微热, 将防腐剂溶于于水。将所述软膏剂在水浴上融化, 在相同温度下	水包油乳膏剂, 其在大的 pH 范围内是稳定的, 并适于掺入许
聚西托醇乳膏剂 B	聚西托醇乳化软膏剂-300g 羟基苯甲酸丙酯-0.8g 羟基苯甲酸甲酯-1.5g 苯甲醇-15g 水-682.7g	加入含有防腐剂的溶液, 搅拌直到冷却。 如果将适当量的聚西托醇乳化蜡、液状石蜡和白软石蜡一起融化, 而不是使用软膏剂, 则可得到改进产品	多阴离子、阳离子和非离子药物
乳化蜡(阴离子乳蜡)	十二烷基硫酸钠-10g 十六醇十八醇混合物-90g 水-4g	将十六醇十八醇混合物融化至 95℃, 加入 SLS, 混合后加入水, 加热至 115℃并保持在该温度下, 剧烈搅拌直到停止起泡且产品为半透明, 快速冷却	
乳化软膏剂	乳化蜡-300g 白软石蜡-500g 液状石蜡-200g	一起融化, 搅拌直到冷却	乳剂基料。水包油(阴离子的)

[0172]

水性乳膏剂(含水 乳化软膏剂)	乳化软膏剂-300g 氯甲酚-1g 水-699g	借助于微热, 将氯甲酚溶 于水。融化软膏剂, 在相 同温度下加入氯甲酚溶 液, 轻轻搅拌直到冷却	
溴化十六烷基三甲 铵乳化软膏剂	溴化十六烷基三甲铵-5g 十六醇十八醇混合物-50g 液状石蜡-500g 加入水 1kg		乳剂基料。水包油 (阳离子的)
二甲硅油乳膏剂 (硅酮乳膏剂)	二甲硅油 350-100g 溴化十六烷基三甲铵-5g 氯甲酚-1g 十六醇十八醇混合物-50g 液状石蜡-400g 水-444g	将二甲硅油、液状石蜡和 十六醇十八醇混合物一起 加热混合直到均匀, 在相 同温度下于机械搅拌的同 时加入溶于水的溴化十六 烷基三甲铵和氯甲酚, 搅 拌直到冷却	不要施用于发炎和破 损皮肤
聚乙二醇软膏剂	聚乙二醇 4000-350g 聚乙二醇 300-650g	融化聚乙二醇 4000, 加入 聚乙二醇 300, 搅拌直到冷 却	水溶性基料。适于水 溶性药物。无保护或 润肤性质, 易从皮肤 表面清洗, 不油腻。 降低抗微生物功效, 溶解某些塑料(容器 问题)
石蜡软膏剂	硬石蜡-30g 白软石蜡(凡士林)-900g 白蜂蜡-20g 十六醇十八醇混合物-50g	一起融化, 搅拌直到冷却	脂肪基料。不吸收, 闭合作用, 油腻, 难 以去除
单软膏剂	十六醇十八醇混合物-50g 硬石蜡-50g 羊毛脂-50g 白软石蜡或黄色石蜡-850g	一起融化, 搅拌直到冷却	
羊毛脂醇软膏剂	羊毛脂醇-60 白软石蜡或黄软石蜡-100g 硬石蜡-240g 液状石蜡-600g	一起融化, 搅拌直到冷却	

[0173]

油性乳膏剂	羊毛脂醇软膏剂-500g 水-500g	融化羊毛脂醇软膏剂，于50℃不断搅拌水的同时，逐渐加入。剧烈混合直到得到光滑的乳膏剂，搅拌直到冷却	乳剂基料。油包水。闭合性质，不太易用水除去
含水羊毛脂	羊毛脂(无水羊毛脂)-700g 水-300ml		乳剂基料。油包水。闭合性质，不太易用水除去
含水羊毛脂软膏剂	含水羊毛脂(羊毛脂)-500g 黄软石蜡-500g		
泡沫剂-水醇性	乙醇(60%)、纯净水、丙二醇、鲸蜡醇、硬脂醇、聚山梨酯 60、柠檬酸、柠檬酸钾		
泡沫剂-水性	水(60%)、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、MCT 油、单硬脂酸甘油酯、硬脂醇、黄原胶、美多秀 K1000M、TWEEN 80、MYRJ 49p、四氢呋喃聚乙二醇醚、椰油酰胺基丙基甜菜碱、非诺尼普、丁烷		

[0174] 根据其治疗局部伤口的适宜性，所得瘢痕减小，以及施用和施用后的容易舒适性，选出 6 种制剂用于进一步研究。

[0175] 实施例 2

[0176] 局部托吡酯制剂的安全性和功效

[0177] 本研究的目的是在新西兰白兔肥厚性瘢痕模型中评价托吡酯的 6 种不同水包油型局部制剂的安全性和功效（伤口愈合和肥厚性瘢痕减少）性质。

[0178] 采用下列参数，将含有 5.0%托吡酯的每种制剂与相同制剂的安慰剂（无托吡酯）以及与未治疗对照（无托吡酯）进行了客观比较：

[0179] (i) SEI（瘢痕凸起指数）= 瘢痕横截面积与相同尺寸正常皮肤横截面积之间的比率。大于 1 的任何值意指高于正常未损伤皮肤水平某种水平的瘢痕凸起。

[0180] (ii) SLI（瘢痕长度指数）= 瘢痕最长轴（取样日）与损伤时伤口最长轴（第 0 天）之间的比率。大于 1 的任何值意指瘢痕长于所产生的新伤口长度。

[0181] (iii) SWR（瘢痕与伤口表面的比率）= 取样日的最终瘢痕表面积（mm²）与第 2 天（治疗开始前）的伤口面积之间的比率。该参数能够评价药物 + 制剂组合减少瘢痕表面面

积的性质。

[0182] (iv) TTH(愈合时间) = 自第 0 天(受伤)到伤口完全愈合的平均天数。单独计算各个伤口和同一方案中受治疗的每一组伤口的 TTH。

[0183] 材料与方法

[0184] 在 29 天的时间内测试了 14 只新西兰白兔。将 2 只兔分配用于通过用 6 种局部制剂的每一种治疗,并将 2 只兔分配到未治疗对照组。

[0185] 针对本研究,开发并优化 6 种不同的含有 5%托吡酯(重量/重量)的局部制剂(Aminolab Pharma, Ness Tziona, Israel):

[0186] 制剂 1- 由水、白软石蜡、十六醇十八醇混合物、液状石蜡和十二烷基硫酸钠组成的水性乳膏剂(BP)。

[0187] 制剂 2- 由水、二甲硅油、硬脂酸、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、甘油、硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、戊烯醇和 TEA 组成的硅酮乳膏剂。

[0188] 制剂 3- 由软石蜡、液状石蜡、十六醇十八醇混合物和 SLS 组成的乳化软膏剂 BP。该基料为水包油乳剂基料。

[0189] 制剂 4- 由软石蜡、液状石蜡、十六醇十八醇混合物和聚西托醇 1000 组成的聚西托醇乳化软膏剂 BP。该载体为水包油基料。

[0190] 制剂 5- 由使用磷脂和非离子型表面活性剂乳化的 5-20%油相和 80-95 水相组成的水包油纳米乳剂。

[0191] 制剂 6- 基于卡波普聚羧酸聚合物的局部用透明含水凝胶剂。

[0192] 第 0 天,将每只兔麻醉,在每只耳的腹面产生 6 个暴露软骨的全层伤口(参见图 1)。在所有兔中伤口的大小和形状相似。

[0193] 每个伤口接受唯一的计数标记(enumerator),用于各个伤口的识别和跟踪。右耳上,将伤口记为 R01-R06,左耳记为 L01-L06。

[0194] 研究的第二天(例如受伤后 36-48 小时),开始用各种特定的 5%托吡酯局部制剂治疗 6 个研究组中的每只兔。将一只耳上的 6 个伤口用特定制剂治疗,而在对侧耳上,将 3 个伤口用特定的安慰剂制剂(即与用于第一只耳的制剂相同但没有托吡酯)治疗。研究的第 8 天,将在这个阶段之前未治疗的剩余 3 个伤口,开始用 5%托吡酯制剂进行治疗。这就意味着在每只兔中,6 个伤口从第 2 天起用特定的局部托吡酯治疗直到研究结束,3 个伤口从第 2 天起用特定的局部托吡酯治疗直到研究结束;和 3 个伤口从第 2 天起用安慰剂形式的特定制剂治疗直到研究结束。

[0195] 在每次施用至每个耳之前和之后,使用便携式高灵敏度天平(精确度性能为 10mg)测定托吡酯和安慰剂容器的重量,使得能够非常精确地测量所施用托吡酯的每天的值和合计值(表 3a-b)。

[0196] 表 3a- 每个伤口每日施用的托吡酯

[0197]

治疗	第 2 天-第 28 天每个治疗伤口平均施用的托吡酯 (mg)	第 8 天-第 28 天每个治疗伤口平均施用的托吡酯 (mg)
水性乳膏剂	5.84	6.07
硅酮乳膏剂	5.62	5.56
乳化软膏剂	5.38	4.71
聚西托醇软膏剂	5.23	5.24
纳米乳剂	6.46	6.16

[0198] 表 3b- 每 100mm² 切除伤口每日施用的托吡酯

[0199]

治疗	第 2 天-第 28 天每天每 100 mm ² 所治疗的切除伤口平均施用的托吡酯 (mg)	第 8 天-第 28 天每天每 100 mm ² 所治疗的切除伤口平均施用的托吡酯 (mg)
水性乳膏剂	5.17	5.38
硅酮乳膏剂	4.98	4.93
乳化软膏剂	4.76	4.18
聚西托醇软膏剂	4.63	4.65
纳米乳剂	5.72	5.46

[0200]

[0201] 此外,采用高分辨率 12 兆像素照相机 (G9, Canon, Japan) 和专用皮肤病学摄影术 / 缩放比例 / 测量仪 (FotoFinder, Bad Birnbach, Germany), 对每只兔的每只耳和每个伤口拍照。在第 0、2、5、9、11、13、15、17、19 和 28 天拍摄照片,使得伤口长度、伤口面积、瘢痕面积和瘢痕轴长的测量能够精确到 0.1mm 分辨率。

[0202] 第 29 天,将所有兔处死,使用标准不可擦黑色标记笔,在瘢痕上对每个瘢痕(由第 0 天受伤产生的瘢痕)的最长轴作标记(参见图 2)。除了标记每个瘢痕以外,还对 2 个未受伤和未治疗皮肤部位各取平均值 25mm 作标记(绿色)。标记后,完全按照标记,取每个伤口和参比的横截面组织学样品,放入甲醛中,并送去组织学载玻片制备(参见图 3)。根据组织学样本长度和拍照的组织学载玻片,计算并记录瘢痕面积(软骨以上)和邻近正常皮肤的面积(参见图 4)。

[0203] 结果

[0204] 对照组和 5 个研究组的结果见图 5。对于综合的伤口愈合和瘢痕减小 / 消除,与未治疗对照组相比,制剂 1(水性乳膏剂)和制剂 2(硅酮乳膏剂)得到最佳结果。

[0205] 与未治疗对照相比,水性乳膏剂治疗导致 72% 更好的 SEI、26% 更好的 SLI 和 78% 更小的瘢痕面积。同时与对照相比,提早 18% 达到伤口完全愈合。在连续施用 26 天后,该制剂还在其吸收快和缺乏皮肤残留物方面具有优势。

[0206] 与对照相比,硅酮乳膏剂治疗导致 62% 更好的 SEI、7.5% 更好的 SLI 和 47% 更小的瘢痕面积。同时,与对照相比,提早 14.3% 达到伤口完全愈合。该制剂的特征还在于吸收快,但由于其硅酮残留物,评级略低于水性乳膏剂。

[0207] 与对照相比,乳化软膏剂治疗导致 84% 更好的 SEI 以及 55% 更小的瘢痕面积。然而,对于 SLI,该制剂比对照低 4%,在其伤口愈合方面,刚好等于对照。根据用户皮肤施用体验、吸收慢和伤口上留下油脂残留物,该制剂的评级相对较低。

[0208] 与对照相比,聚西托醇软膏剂治疗导致 26% 更好的 SEI、3.3% 更好的 SLI 以及 40% 更小的瘢痕面积。同时,与对照相比,提早 18% 达到伤口完全愈合。然而,在其伤口愈合性质方面,该制剂比对照低 13%。根据用户皮肤施用体验、吸收慢和伤口上留下油脂残留物,该制剂的评级同样相对较低。

[0209] 至于凝胶剂,在开始该研究期间进行的若干观察中,凝胶剂对伤口愈合过程有负面影响,类似于纳米乳剂的负面作用。

[0210] 与对照相比,纳米乳剂治疗导致 22% 更好的 SLI 以及 87% 更小的瘢痕面积。然而,与对照相比,该制剂在其 SEI 方面比对照低 26%,在其伤口愈合性质方面低 19%。该制剂在其极度愉悦感和吸收快方面,以及因不在皮肤上留下残留物而评级高。

[0211] 此外,从第 2 天开始治疗和从第 8 天开始相同治疗的比较表明从第 2 天开始治疗在所有参数方面都具有优势。

[0212] 综上所述,在切除伤口/瘢痕模型中在瘢痕减小/消除相关参数方面,经测试的所有水包油制剂都显示优于对照的优势。然而,预料不到的是,只有两种乳膏剂在伤口愈合性质方面也显示优势,而其它制剂则等于或劣于对照治疗(参见图 6)。

[0213] 实施例 3

[0214] 制剂 1 和制剂 2 的安全性和功效

[0215] 本研究的目的是评价 2 种托吡酯浓度(2.0%和 0.5%)的 2 种表现最佳的水包油制剂的安全性和功效(伤口愈合和瘢痕减小)性质;实施例 2 所述的水性乳膏剂(制剂 1)和硅酮乳膏剂(制剂 2)。按照实施例 2 所述

[0216] 参数,实现每种制剂对对照的比较。

[0217] 材料与方法

[0218] 在 29 天时间内对 6 只新西兰白兔进行了治疗。将 2 只兔分配用于用 2 种局部制剂(实施例 2 所述的制剂 1 和制剂 2)中的每一种进行治疗,将 2 只兔分配到对照组(根本不治疗)。2 种制剂的每一种包括 2 种不同浓度的托吡酯,即 2.0%和 0.5%。

[0219] 第 0 天,将每只兔麻醉,应用钻取活组织检查法(Acuderm, USA),在每只耳的腹面产生 6 个完全暴露出软骨的全层切除伤口。在每只耳产生的 6 个切除伤口中有 3 个直径为 10mm,其它 3 个伤口直径为 12mm。使全部兔中的所有伤口的大小和形状都相同(参见图 7)。

[0220] 每个伤口接受唯一的计数标记,用于每个伤口跟踪。右耳中,将伤口标为 R01-R06,将左耳标为 L01-L06。

[0221] 在研究的第 2 天,两个研究组中,将 2 只兔每一只的一个耳上的 6 个伤口开始用 2.0%托吡酯制剂治疗;而同一兔的对侧耳用 0.5%托吡酯制剂治疗。

[0222] 在施用之前和之后,如上所述称量托吡酯和安慰剂容器,使得能够评价所施用托吡酯的每日量和合计量。下表 4 提供 4 种治疗每一种的托吡酯平均日用量,单位毫克/伤

口。

[0223] 表 4- 每个伤口每日施用的局部托吡酯

[0224]

治疗	平均每天每个伤口施用的托吡酯(mg)	平均每天每 100 mm ² 切除伤口面积施用的托吡酯(mg)
水性乳膏剂 2.5%	4.85	5.06
水性乳膏剂 0.5%	0.99	1.03
硅酮乳膏剂 2.5%	4.49	4.69
硅酮乳膏剂 0.5%	0.95	0.99

[0225] 此外,如上所述对每只兔的每只耳拍照。在第 0、2、5、8、10、12、14、16、18、20、24 和 28 天拍摄照片,使得伤口长度、伤口面积、瘢痕面积和瘢痕轴长的测量精确到 0.1mm 分辨率。

[0226] 第 29 天,将所有兔处死,使用标准不可擦黑色或蓝色标记笔,给各个瘢痕(从第 0 天受伤产生的瘢痕)的最长轴作标记(参见图 8)。此外,同样对 2 个直径各约 25mm 的参比未受伤和未治疗皮肤部位作标记(蓝色)。标记后,从每个伤口取横截面组织学样品,并针对标记作附注。将样品放入甲醛中,并送去制备组织学载玻片(参见图 9)。根据组织学数据和照片,计算并记录瘢痕面积(软骨以上)和邻近正常皮肤的面积。

[0227] 结果

[0228] 对照组和水性乳膏剂托吡酯制剂组的结果见图 10。虽然硅酮乳膏剂治疗组中的兔未完成整个治疗期,但下面提供的比较数据(见图 11a-1)表明,到第 16 天,2.0%托吡酯-硅酮乳膏剂的功效类似于 2.0%托吡酯-水性乳膏剂的伤口愈合和瘢痕减小功效。

[0229] 更准确地讲,在第 12 和 16 天,在伤口闭合/愈合方面,2.0%托吡酯-硅酮乳膏剂产生比 2.0%托吡酯-水性乳膏剂以及比对照组好的结果。因为用硅酮乳膏剂治疗的 2 只兔由于与研究无关的过早死亡而未完成研究,因此无法比较该组的其它参数(SEI、SLI 等)。

[0230] 从第 2 天开始的 2.0%托吡酯-水性乳膏剂治疗在 SEI 方面具有 18.7%优于对照的优势,在瘢痕面积减小方面与对照相比具有 437.5%的优势,在伤口脱痂天数中位值方面具有 20%优于对照的优势,在伤口完全愈合天数中位值方面具有 46.7%优于对照的优势。然而,在 SLI(瘢痕长度指数)参数方面,该治疗组劣于对照(达 5%)。

[0231] 从第 2 天开始的 0.5%托吡酯-水性乳膏剂治疗在 SEI 方面低于对照 23.1%,但在瘢痕面积减小方面,与对照相比具有 105.6%的优势。在伤口脱痂天数上,该制剂也等于对照,在伤口完全愈合天中位值方面高于对照 85.7%。在 SLI(瘢痕长度指数)参数方面,该治疗组也等于对照组。

[0232] 综上所述,2.0%托吡酯-水性乳膏剂和 2.0%托吡酯-硅酮乳膏剂两者的表现都比对照组好。在一些参数方面,0.5%托吡酯-水性乳膏剂和 0.5%托吡酯-硅酮乳膏剂的表现也比对照好。总的来说,本研究表明,用 2.0%托吡酯制剂治疗优于用 0.5%托吡酯制剂治疗。

[0233] 实施例 4

[0234] 来自愈合伤口和瘢痕的组织组织学

[0235] 将实施例 2 中用制剂 1、2 和 5 治疗的兔和对照组的兔处死,对瘢痕组织进行了组织学评价。在 Olympus 光学显微镜下以 10-40X 放大倍数对组织载玻片进行了评价。

[0236] 图 12a-h 表示使用 Olympus 数码相机从显微镜拍摄的伤口组织图像。图 12a 是用 5.0% 托吡酯硅酮制剂治疗的样品 R03-01 的低倍图像。瘢痕位于样品的右上缘,大致在圆圈区域。皮肤表面的水平类似于正常皮肤的水平。在纤维性瘢痕下有一个新软骨形成区域(白色星号)。瘢痕左边的毛囊用箭头表示。方框区域以较高倍显示于图 12b 中,其中瘢痕区域(S)不包括毛囊。箭头表示瘢痕边缘上的毛囊。纤维组织在毛囊以外延续了一小段,无法察觉地与视野左边的正常真皮胶原混成一体。

[0237] 图 12c 是高倍放大的图 12b 的方框区域上部。在该视野中,大多数或全部真皮胶原被纤维性瘢痕组织替换。在黑色线上方标为 1 的区域中,胞外物质比细胞丰富,而在标为 2 的区域中,细胞(成纤维细胞)占优势。在纤维组织下有一个新的软骨形成区域(3,用白色描绘),其位于原耳廓软骨(4)之上。D- 真皮, C- 软骨。

[0238] 图 12d 是高倍放大的图 12b 的方框区域底部,图中显示正常真皮(D)的组织学外观,该正常真皮具有厚胶原束和相对低数目的不明显的成纤维细胞。箭头表示毛囊。

[0239] 图 12e 是样品 R14-R01(未治疗对照)的低倍图像。瘢痕组织在方框区域中央形成小丘样隆起。

[0240] 图 12f 是中倍放大的图 12e 的方框区域。瘢痕(S)缺乏毛囊。一大簇毛囊位于瘢痕侧缘(用黑色围绕)。

[0241] 图 12g 是高倍放大的图 12f 的方框区域上部。纤维性瘢痕组织由胶原和成纤维细胞混合组成。这两种组分的比率类似于图像 C 中区域 2 的两种组分的比率。胶原纤维的取向比 C 中的更不均一, C 中胶原纤维与皮肤表面平行。

[0242] 图 12h 是高倍放大的图 12f 的方框区域底部。瘢痕组织(S)未延伸至软骨水平。在软骨上保留了一薄层的正常真皮(D,黑色线下)。注意该组织与软骨对侧的真皮的相似性。在耳廓软骨中缺乏反应性改变还与最深真皮的保留有关。

[0243] 下表 5 概括了光学显微镜下观察到的组织的构造。

[0244] 表 5- 组织学研究结果

[0245]

ID	表皮	真皮	其它
R01-RB 首次用于 实验的(未 治疗且未 受伤)对照	宽边: Av: 50 μ , 厚: 80 μ 窄边: 10-30 μ , Av: 20 μ	宽边: 轻微 mf MN 浸润和病灶 性痂形成。 皮肤(表皮+真皮)一边宽约为 750-1000 μ (具有大血管), 另一 边约为 300-400 μ , 分别称为宽边 和窄边。	注释: 该对照载玻 片中存在炎症。
R01-R02 托吡酯, 水 性	宽边: Av: 80 μ , 厚: 100 μ 窄边: Av: 25 μ (和 HK)	宽边: mf 非限定的 (non-delineated)纤维化, 轻微 mf NN 和 H 浸润, 未观察到真皮缺 陷。	一半以上的样品 缺乏浅表真皮。
R01-R05 托吡酯, 水 性	宽边: 厚: 220 μ , 其 余是变化的。广泛性 痂 窄边: Av: 25 μ	宽边: 大量但非连续纤维化, 其 中 mf 损失 HF, 混合的轻微 mf MN+H 浸润。	在瘢痕中部有非 常大的毛囊。
R01-L02 安慰剂, 水 性	宽边: Av: 80 μ , 厚: 100 μ 窄边: WNL (HK)	宽边: mf 非限定的纤维化, 轻 微 mf NN 和 H 浸润, 未观察到 真皮缺陷。	类似于 R01-02
R03-RB 首次用于	宽: 30-50 μ WNL 窄: 15-25 μ WNL	WNL	窄: 约 250 μ , 宽: 500-1000 μ 。

[0246]

实验的(未治疗且未受伤)对照			
R03-R01 托吡酯, 硅酮	宽: 40-50 μ 窄: WNL (HK)	大量纤维化, 在更深真皮中较多, 大多数未失去 HF。病灶性损失 HF, 即在 <u>边缘</u> 有真皮缺陷。	在真皮缺陷区域边缘有软骨形成。
R03-R02 托吡酯, 硅酮		未观察到真皮缺陷。	在一侧丢失所有浅表性真皮。
R03-L02 安慰剂, 硅酮	宽: 40-50 μ 窄: WNL	局部大量纤维化, 包括真皮缺陷 - 宽 7mm, 但其中部具有少量 HF。 纤维化似乎 <u>相对成熟</u> - 通过以下方面评价 1) 较小的隆起/成纤维细胞肥大(参见上述样品). 2) 凹陷表面	
R10-LB 首次用于实验的(未治疗且未受伤)对照	“宽”: 40-50 μ “窄”: 20-25 μ /WNL	WNL	宽边和窄边之间的差异最小 - 两者约为 300-350 μ 。软骨是不连续的。
R10-L01 托吡酯, 纳米乳剂	宽: 70-80 μ 窄: Av: 25 μ , 厚: 40-50 μ	宽: 局部大量相对成熟的纤维化, 其中 HF 未完全损失。纤维化区域中轻微 mfMN 浸润。纤维化边缘难以界定。 窄: 软骨形成区域上深真皮轻微纤维化。	在纤维化区域软骨形成。
R10-L05 托吡酯, 纳米乳剂	宽: 厚: 250 μ , Av: 70 μ 窄: 30-50 μ	宽: 局部大量瘢痕, 真皮缺陷长 5mm。由于纺锤状细胞和 MN 细胞所致, 瘢痕隆起/突出高于位于侧翼的组织且细胞过多	在纤维化区域软骨形成明显。
R10-R02 安慰剂, 纳米乳剂	宽: 厚 300 μ - 瘢痕增生, 疤。 窄: 约 100 μ	宽: 局部大量瘢痕, 真皮缺陷长 1.3 cm。特征类似于 R10-L05, 但较少隆起。 窄: mf 纤维化。	在纤维化区域软骨形成明显。

[0247]

R14-RB 首次用于 实验的(未 治疗且未 受伤)对照	宽: Av: 25 μ , WNL 窄: Av: 15-25 μ , WNL	WNL	真皮或表皮各侧 之间无显著差异。
R14-R01 未治疗	宽: 厚: 100 μ , 痂 Av: ~50 μ 窄: WNL	宽: 局部大量瘢痕, 真皮缺陷宽 3mm, 形成圆丘。瘢痕延伸到圆 丘斜面以外并含有 2 个 HF。	
R14-R05 未治疗	宽: 厚约 100 μ , 痂, Av: 50 μ 窄: WNL	宽: 宽 5 mm 的纤维化圆丘, 包 括 HF。纤维组织相对成熟延伸 到圆丘斜面以外。圆丘外形似乎 至少部分由于软骨形成所致。	纤维化区域形成 病灶性软骨。
R14-L01 未治疗	宽: 厚 250 μ , 痂, Av: 100 μ 窄: WNL	宽: 局部大量瘢痕和真皮缺陷, 宽 5mm, 形成圆丘。纤维组织 中等成熟。	

[0248] 术语解释

[0249] 痂 - 即血清细胞痂 (serocellular crust) - 脓性渗出性炎症区域

[0250] 真皮缺陷 - 表示组织损失的缺乏毛囊的纤维化区域。

[0251] 非限定的 - 不规则的, 非内聚的, 难以划定界线。

[0252] 缩略语:

[0253] Av- 平均值

[0254] H- 嗜异细胞

[0255] HF- 毛囊

[0256] HK- 过度角化

[0257] Mf : 多病灶

[0258] MN : 单核细胞。包括组织细胞 / 巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞。

[0259] WNL- 正常范围内

[0260] 各测试制剂的效果见下表 6。这些研究结果清楚表明, 水性托吡酯制剂 (制剂 1) 提供最佳的伤口愈合结果。

[0261] 表 6- 对伤口愈合和瘢痕形成的效果

[0262]

编号	愈合程度
R14-R01 未治疗	中等
R14-R05 未治疗	中等* (*瘢痕组织中的 HF, 软骨反应)
R14-L01 未治疗	中等
概括	3 种瘢痕性质类似。
R01-R02 托吡酯, 水性	载玻片有技术问题。未鉴定出真皮缺陷。无小丘。
R01-R05 托吡酯, 水性	可能的真皮缺陷(HF 位于中心)。无小丘。
R01-L02 安慰剂, 水性	未鉴定出真皮缺陷。无小丘。
概括	均未鉴定出真皮缺陷(R02 和 L02)。愈合良好, 因为无小丘, 且纤维组织相对成熟。
R03-R01 托吡酯, 硅酮	良好 - 无小丘, 相对成熟的瘢痕。
R03-R02 托吡酯, 硅酮	载玻片有技术问题
R03-L02 安慰剂, 硅酮	良好 - 无小丘, 相对成熟的瘢痕。
概括	安慰剂效果类似于治疗
R10-L01 托吡酯, 纳米乳剂	良好 - 无小丘, 相对成熟的瘢痕。
R10-L05 托吡酯, 纳米乳剂	差 - 小丘中等, 但瘢痕组织不太成熟。
R10-R02 安慰剂, 纳米乳剂	良好 - 无小丘, 相对成熟的瘢痕
概括	安慰剂效果类似于治疗

[0263]

[0264] 愈合评分:

[0265] 如果对载玻片进行评级, 则表示鉴定出真皮缺陷。

[0266] 真皮缺陷 - 表明部分皮肤已被切除, 即纤维组织连续形成的病灶 - 瘢痕形成和缺乏 HF。

[0267] 定义:

[0268] (i) 差

[0269] (ii) 中等 - 由中等成熟的瘢痕组织构成的小丘。

[0270] (iii) 良好 - 无小丘或凹陷表面, 成熟的瘢痕组织。

[0271] 实施例 5

[0272] 新痤疮瘢痕的治疗

[0273] 21 岁男性患者, 印度人, 肤色 = Fitzpatrick 4, 患 3 个月之久的炎性痤疮后瘢痕, 对其用局部托吡酯 2.50% 水性乳膏剂一天一次 (晚间) 治疗 3 周。治疗 21 天后, 观察到痤疮瘢痕深度 / 严重程度和炎症改善超过 75% (图 13a, 第 0 天 - 治疗前, 图 13b, 开始治疗 21 天后)。

[0274] 24 岁女性患者, 印度人, 肤色 = Fitzpatrick 3-4, 患 9 个月之久的炎性痤疮后瘢痕, 对其用局部托吡酯 2.50% 水性乳膏剂一天一次 (晚间) 治疗 30 天。治疗 30 天后, 观察到瘢痕深度 / 严重程度和炎症改善超过 50% (图 14a, 第 0 天 - 治疗前; 图 14b, 开始治疗 30 天后)。在施用局部托吡酯几天后, 患者抱怨局部托吡酯施用之后面部皮肤不时有轻微至中等干燥感。皮肤科医师指示患者用非处方增湿剂扩充局部托吡酯治疗, 24 小时内, 患者向皮肤科医师报告干燥症状消除。

[0275] 实施例 6**[0276] 类固醇后皮肤萎缩和条纹**

[0277] 18 岁女性患者, 印度人, 肤色 = Fitzpatrick 4-5, 对其用大量口服类固醇日剂量连续治疗 12 个月, 引起直至筋膜层的全身 (75%+) 皮肤萎缩和条纹 (图 15a)。立即停止口服类固醇, 将在由类固醇治疗引起的数百条萎缩条纹中的一条最深且最严重的萎缩纹用局部托吡酯 2.50% 一天一次 (傍晚) 治疗, 为期 8 周 (图 15b)。与其它未治疗萎缩纹相比, 经过治疗的萎缩纹显著改善 (图 16)。经治疗的萎缩条纹的真皮和表皮全部再生, 而未治疗萎缩条纹仍保持红色、凹陷和不规则。

[0278] 单条最严重的萎缩纹在治疗 60 天后 (用椭圆形界线标记, 图 16), 真皮和表皮两者均恢复到其原有水平, 条纹色调变得几乎与未受影响 (健康) 的肤色相同。相比之下, 未治疗萎缩条纹 (用虚线长方形界线标记), 仍保持凹陷、不规则, 与用局部托吡酯治疗的萎缩条纹相比, 其色调更加红且更加不规则。

[0279] 实施例 7**[0280] 成熟的痤疮后瘢痕**

[0281] 在印度两个地区 (Amritsar 和 Faridkot) 对 35 名患者进行了随机三盲研究。将有成熟的萎缩性痤疮后面部瘢痕 (瘢痕病龄 > 2 年) 的有色皮肤 (ethnic skin) 患者 (Fitzpatrick 4-5) 随机分配到 4 个研究组之一: 局部托吡酯 5.0% (n = 10)、局部托吡酯 2.5% (n = 9)、口服托吡酯 25mg (n = 8) 和局部安慰剂 (n = 7)。患者一天一次将局部制剂施用在两颊上, 持续 3 个月。在 6 周和 3 个月时, 利用直观类比量表 (visual analog scale, VAS), 由患者和 3 名独立观察人员 (2 名整形外科医生和 1 名普通外科医生) 进行了临床评价, 他们对并排的脸颊照片 (治疗前和治疗后) 进行评分。

[0282] 35 名患者完成了该研究, 对总共 57 张脸颊 (局部托吡酯 5% -n = 18; 局部托吡酯 2.5% -n = 19; 口服托吡酯 -n = 13; 局部安慰剂 -n = 7) 进行了评价和评分。

[0283] 局部托吡酯 2.50% 和局部托吡酯 5.00% 乳膏剂两者都耐受良好。在第 42 天, 局部托吡酯 5.00% 组的改善为 30.26%, 局部托吡酯 2.50% 组的改善为 27.22%, 口服托吡酯组的改善为 13.91%, 局部安慰剂组的改善为 7.12% (表示研究组优于对照的优势分别为 325%、282% 和 95%)。在第 90 天, 局部托吡酯 5.00% 组的改善为 45.93%, 局部托吡酯 2.50% 组的改善为 48.46%, 口服托吡酯组的改善为 34.69%, 局部安慰剂组的改善为 17.72% (表示研究组优于对照的优势分别为 167%、182% 和 102%)。结果具有统计显著性 ($p < 0.05$)。

[0284] 被招募到口服托吡酯组的研究前视力为 20/20 的一名女性患者, 在开始口服托吡酯 (25mg) 2 天内经历视力短暂减退至 -5.00。由首席研究员立即停止了口服托吡酯治疗, 在停止治疗 7 天内, 患者的视力完全解决并恢复到 20/20。用托吡酯乳膏剂 (5.0% 和 2.5%) 治疗的 35% 的患者抱怨不时出现的轻微至中等的面部皮肤干燥感, 这通过使用市售非处方增湿剂解决。在局部药物或局部安慰剂组中, 未报告有其它不良事件。

[0285] 实施例 8**[0286] 成熟的萎缩性痤疮后瘢痕治疗**

[0287] 20 岁男性患者, 患萎缩性痤疮后瘢痕 2 年, 对其用局部托吡酯 5.0% 一天一次 (傍晚) 治疗, 为期 3 个月 (图 17a 和 17b- 治疗前; 图 17c 和 17d- 开始治疗 90 天后)。3 名独

立观察人员提供了患者萎缩性痤疮后瘢痕状态改善 78% 的平均分值, 这些观察人员在从未会见或看见患者的情况下, 独立对每张脸颊治疗前后的照片进行了检查。

[0288] 25 岁女性患者, 患有萎缩性痤疮后瘢痕 8 年, 对其用局部托吡酯 2.5% 一天一次 (傍晚) 治疗, 为期 3 个月 (图 18a 和 18b- 治疗前; 图 18c 和 18d- 开始治疗 90 天后)。3 名独立观察人员提供了患者萎缩性痤疮后瘢痕状态改善 82% 的平均分值, 这些观察人员在从未会见或看见患者的情况下, 对每张脸颊治疗前后的照片进行了检查。

[0289] 实施例 9

[0290] 皮肤老化的预防性治疗

[0291] 34 岁女性患者, 患有皮肤老化和萎缩症状 5 年, 对其用局部托吡酯 5.0% 一天一次 (傍晚) 治疗, 为期 3 个月 (图 19a- 治疗前; 图 19b- 开始治疗 90 天后)。在 90 天治疗期结束时对皮肤健康状况、活力、厚度和糙度的独立观察结果表明, 皮肤老化和萎缩症状显著改善。与治疗前基线相比, 皮肤看上去显著更健康、更厚, 且接触糙度更低。

[0292] 实施例 10

[0293] 新的剖腹产术后的缝合瘢痕

[0294] 女性患者, 印度人, 26 岁, 具有 10 个月之久的半新剖腹产术后瘢痕, 对其用局部托吡酯 5.00% 一天一次 (傍晚) 治疗, 为期 42 天 (图 20a- 治疗前; 图 20b- 开始治疗 42 天后)。在治疗 42 天内, 由中部剖腹产切口侧锚缝合引起的萎缩性瘢痕的深度显著下降, 且萎缩性瘢痕周围皮肤的不规则粗糙质地显著改善。

[0295] 实施例 11

[0296] 成熟的剖腹产术后瘢痕

[0297] 女性患者, 印度人, 24 岁, 具有 24 个月之久的成熟的剖腹产术后瘢痕, 对其用局部托吡酯 5.00% 一天一次 (傍晚) 治疗为期 42 天 (图 21a- 治疗前; 图 21b- 开始治疗 42 天后)。在治疗 42 天内, 萎缩性瘢痕 (缝合切口瘢痕的左 50%) 的深度显著下降且变平。

[0298] 要理解的是, 为清楚起见而在不同实施方案的内容中描述的本发明某些特征, 也可以在单个实施方案中合并提供。相反地, 为简明起见而在单个实施方案的内容中描述的本发明多个特征, 也可单独或以任何合适的亚组合提供。

[0299] 虽然已结合其具体的实施方案描述了本发明, 但显然, 许多备选、修改和变化对本领域技术人员而言是显而易见的。因此, 意在包括落入随附权利要求书的精神和广大范围内的所有这类备选、修改和变化。在本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用以其整体结合到本说明书中, 其程度如同每种单独出版物、专利或专利申请都具体而单独地指明通过引用结合到本文中。另外, 在本申请中对任何参考文献的引用或标示都不得解释为承认这样的参考文献都可作为本发明的现有技术获得。

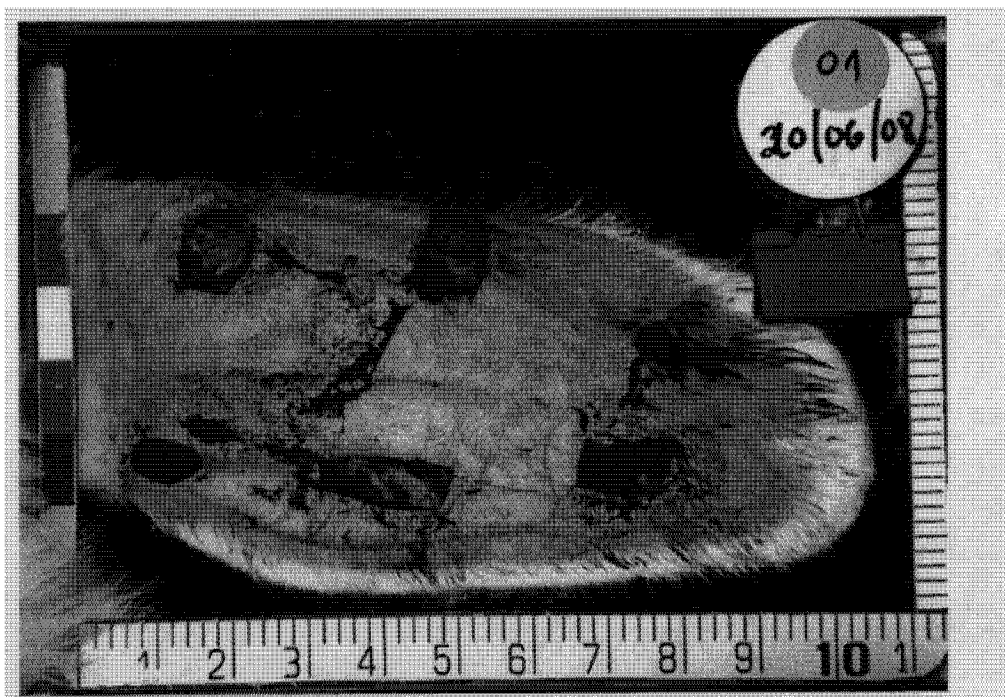


图 1

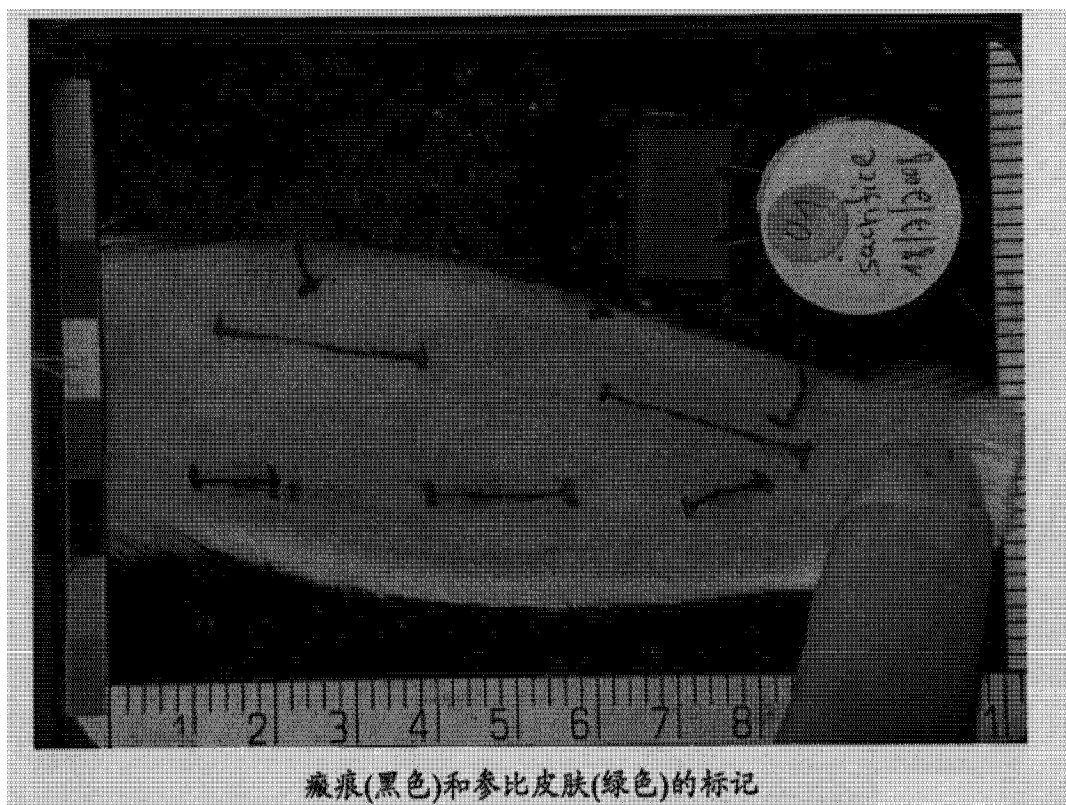


图 2

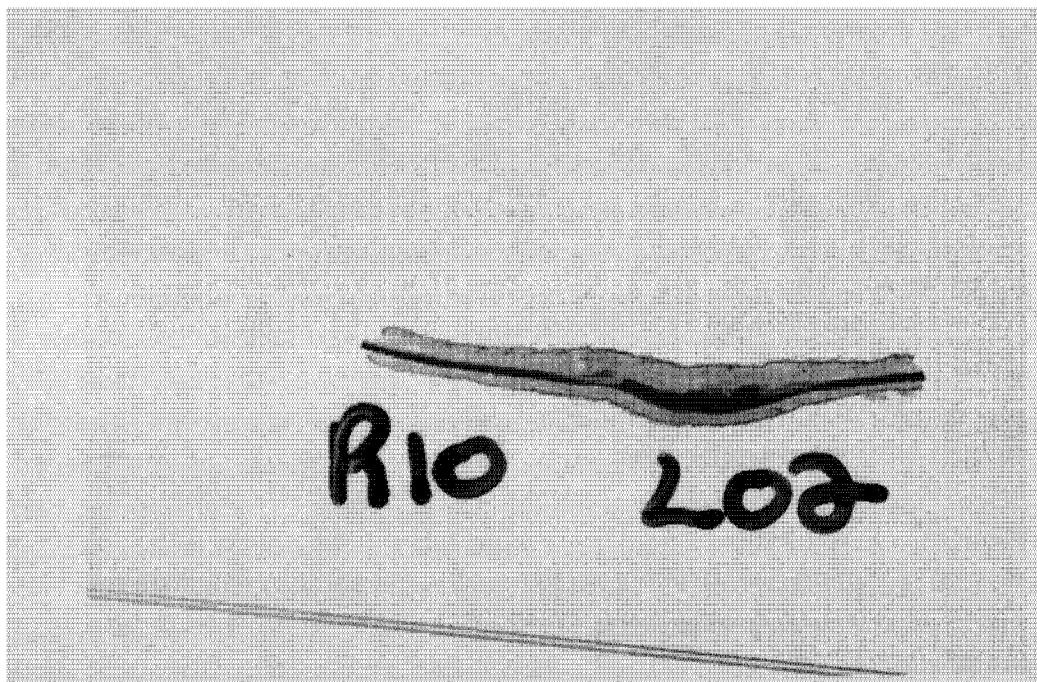


图 3

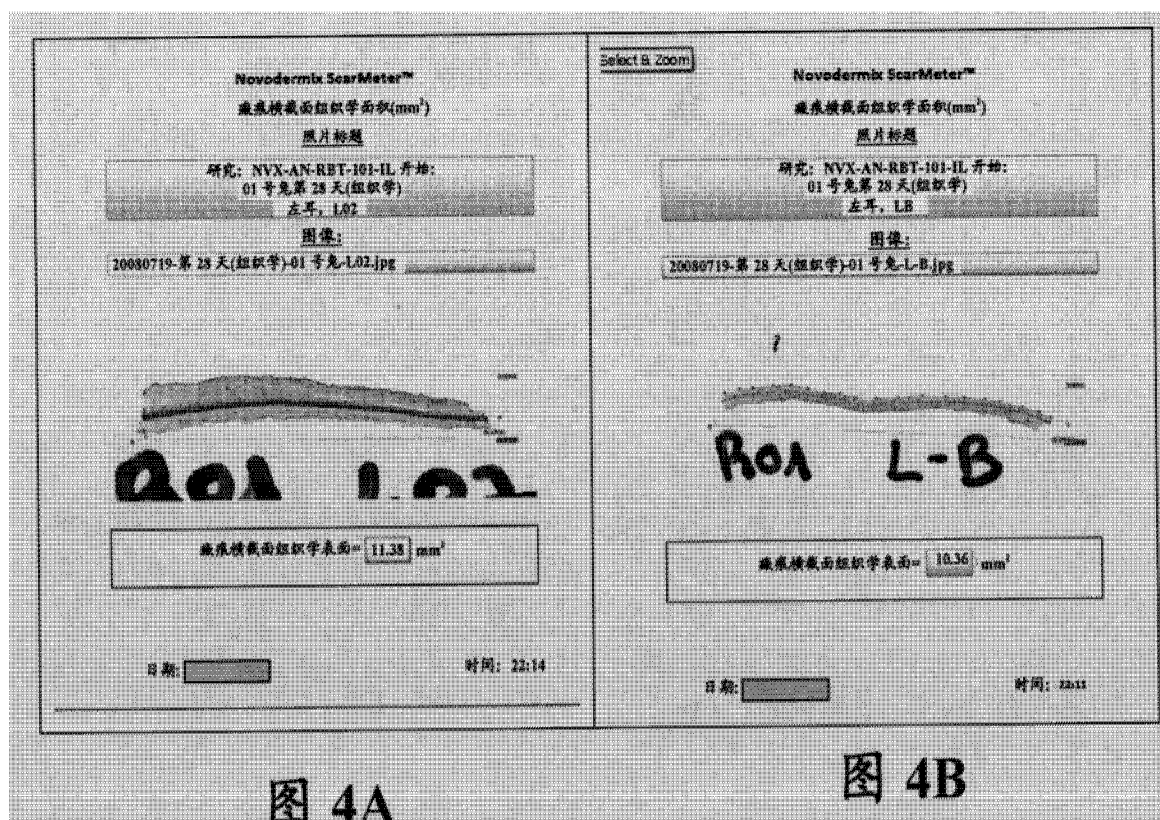


图 4A

图 4B

时区		北京时间			北京时间			北京时间			北京时间			北京时间		
SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI
平均值→药物 D2 重量	1.8	平均值→药物 D2	1.1	21%	平均值→药物 D2	1.1	0.5%	平均值→药物 D2	1.0	3.0%	平均值→药物 D2	1.4	26%	平均值→药物 D2	2.3	20%
平均值→药物 D8 重量	1.5	平均值→药物 D8	1.4	5.0%	平均值→药物 D8	1.3	13.8%	平均值→药物 D8	1.2	20%	平均值→药物 D8	1.8	20%	平均值→药物 D8	1.5	2%
平均值→安慰剂重量	2.0	平均值→安慰剂 D2	1.6	20%	平均值→安慰剂 D2	0.8	65%	平均值→安慰剂 D2	1.5	25%	平均值→安慰剂 D2	0.9	112%	平均值→安慰剂 D2	2.0	3%
SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI	SEI
平均值→药物 D2 重量	1.0	平均值→药物 D2	0.8	20%	平均值→药物 D2	0.9	9.5%	平均值→药物 D2	1.1	4%	平均值→药物 D2	1.0	3.3%	平均值→药物 D2	0.8	25%
平均值→药物 D8 重量	1.1	平均值→药物 D8	0.9	25%	平均值→药物 D8	0.8	65%	平均值→药物 D8	0.9	25%	平均值→药物 D8	0.6	25%	平均值→药物 D8	1.0	10%
平均值→安慰剂重量	0.9	平均值→安慰剂 D2	0.9	25%	平均值→安慰剂 D2	0.8	5.2%	平均值→安慰剂 D2	1.0	50%	平均值→安慰剂 D2	0.7	32%	平均值→安慰剂 D2	1.1	33%
%误差减小 D2-D28		%误差减小 D2-D28			%误差减小 D2-D28			%误差减小 D2-D28			%误差减小 D2-D28			%误差减小 D2-D28		
平均值→药物 D2 重量	23%	平均值→药物 D2	40%	52%	平均值→药物 D2	33%	42%	平均值→药物 D2	35%	55%	平均值→药物 D2	32%	40%	平均值→药物 D2	42%	37%
平均值→药物 D8 重量	24%	平均值→药物 D8	38%	53%	平均值→药物 D8	31%	50%	平均值→药物 D8	28%	65%	平均值→药物 D8	43%	60%	平均值→药物 D8	39%	60%
平均值→安慰剂重量	27%	平均值→安慰剂 D2	19%	41%	平均值→安慰剂 D2	41%	55%	平均值→安慰剂 D2	25%	49%	平均值→安慰剂 D2	45%	49%	平均值→安慰剂 D2	27%	28%
窗口观察日		窗口观察日			窗口观察日			窗口观察日			窗口观察日			窗口观察日		
平均值→药物 D2 重量	10.7	平均值→药物 D2	10.0	6.7%	平均值→药物 D2	10.0	6.7%	平均值→药物 D2	11.0	3%	平均值→药物 D2	11.0	3%	平均值→药物 D2	12.0	11%
平均值→药物 D8 重量	10.2	平均值→药物 D8	9.0	13.0%	平均值→药物 D8	9.0	13.0%	平均值→药物 D8	10.0	1.7%	平均值→药物 D8	9.7	5.2%	平均值→药物 D8	12.0	18%
平均值→安慰剂重量	10.5	平均值→安慰剂 D2	9.0	21%	平均值→安慰剂 D2	9.0	21%	平均值→安慰剂 D2	10.0	8.3%	平均值→安慰剂 D2	9.7	12.1%	平均值→安慰剂 D2	12.7	17%
窗口治愈日		窗口治愈日			窗口治愈日			窗口治愈日			窗口治愈日			窗口治愈日		
平均值→药物 D2 重量	13.3	平均值→药物 D2	11.5	13.5%	平均值→药物 D2	11.7	14.3%	平均值→药物 D2	13.3	0%	平均值→药物 D2	15.0	13%	平均值→药物 D2	15.9	19%
平均值→药物 D8 重量	12.8	平均值→药物 D8	9.0	29%	平均值→药物 D8	9.7	33%	平均值→药物 D8	12.0	6.5%	平均值→药物 D8	14.3	12%	平均值→药物 D8	14.7	14%
平均值→安慰剂重量	15.2	平均值→安慰剂 D2	13.0	15%	平均值→安慰剂 D2	13.0	15%	平均值→安慰剂 D2	12.7	20%	平均值→安慰剂 D2	13.0	15%	平均值→安慰剂 D2	16.7	19%

图 5



图 6A

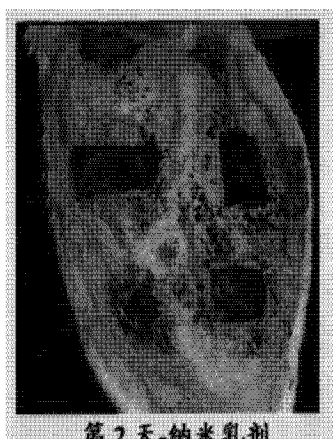


图 6B

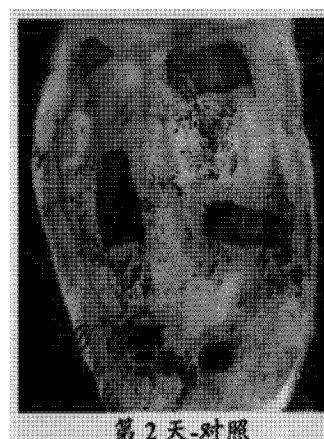


图 6C

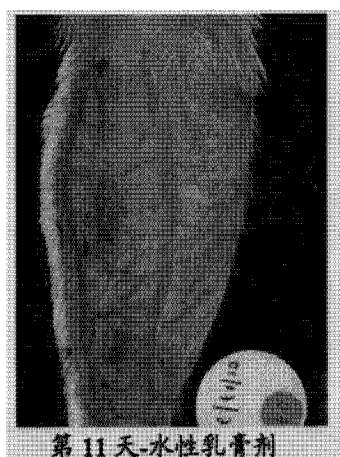


图 6D

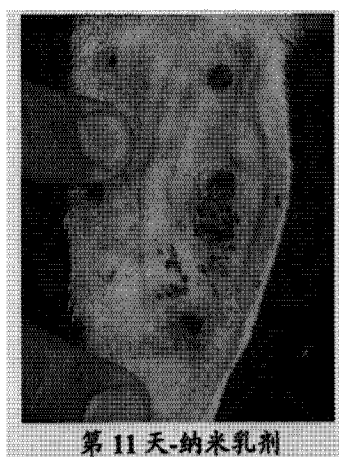


图 6E

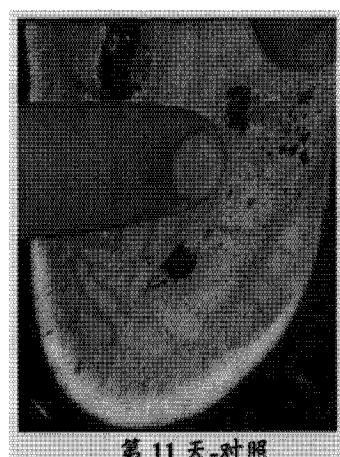


图 6F



图 6G

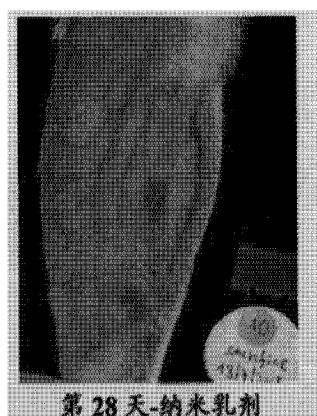


图 6H

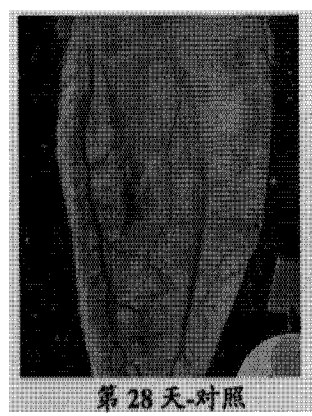


图 6I



图 7

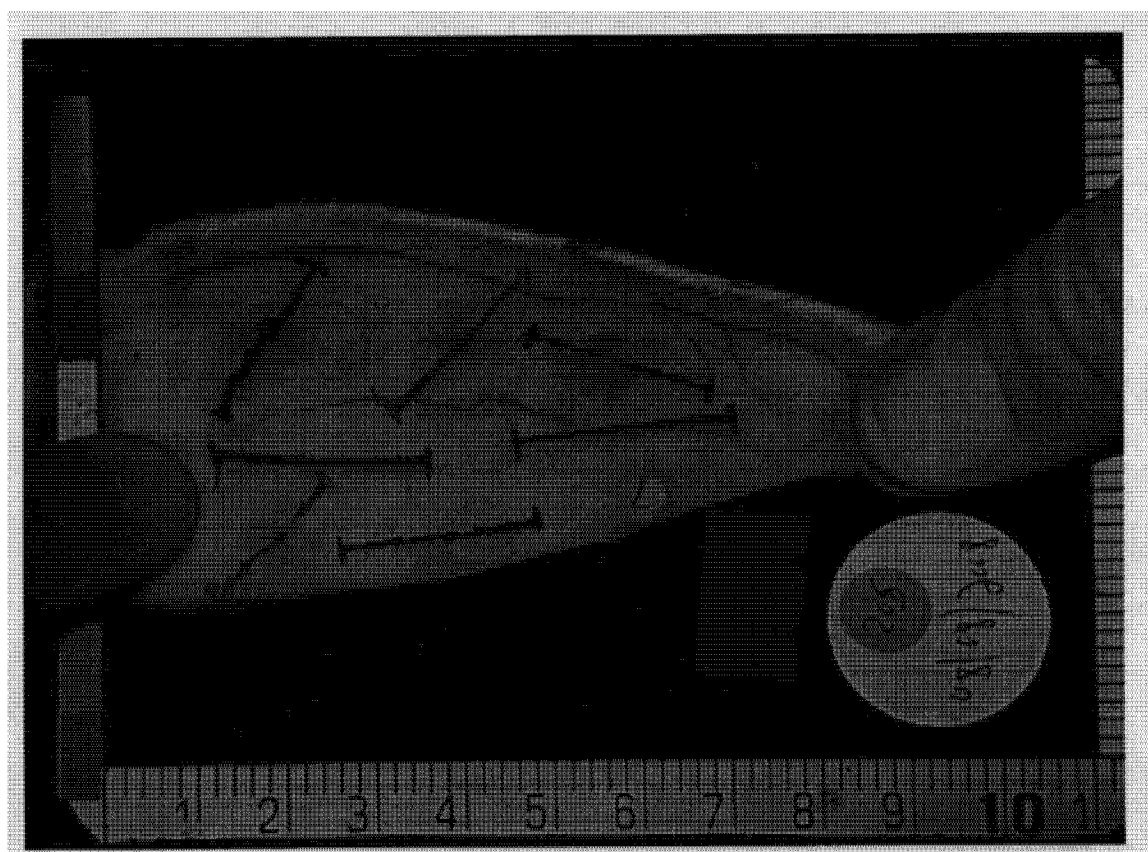


图 8

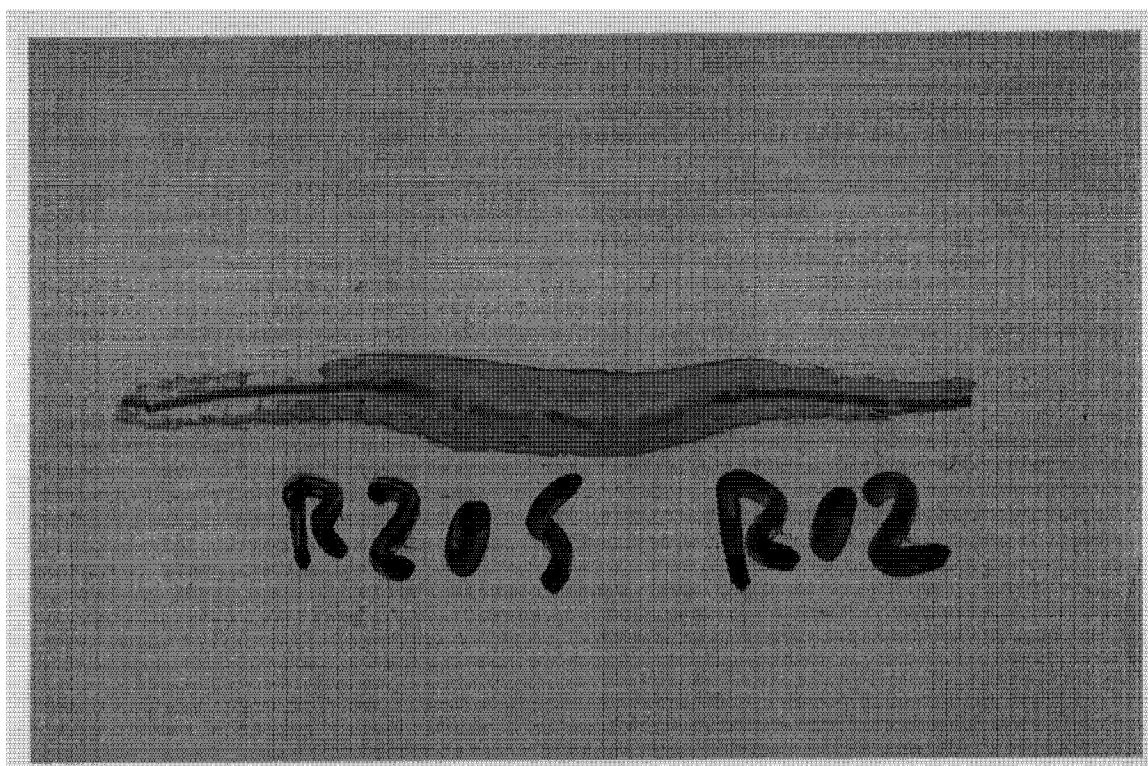


图 9

对照		水性乳膏剂		
SEI		SEI		
平均值->药物 2.0% 当量	1.41	平均值->药物 2.0%	1.18	18.7%
平均值->药物 0.05% 当量	1.17	平均值->药物 0.05%	1.44	-23.1%
SLI		SLI		
平均值->药物 2.0% 当量	0.89	平均值->药物 2.0%	0.94	-5.0%
平均值->药物 0.05% 当量	0.89	平均值->药物 0.05%	0.89	0.1%
%瘢痕减小 D2-D28		%瘢痕减小 D2-D28		
平均值->药物 2.0% 当量	4.33%	平均值->药物 2.0%	23.27%	437.5%
平均值->药物 0.05% 当量	-1.94%	平均值->药物 0.05%	10.88%	105.6%
伤口痂脱落日		痂脱落日		
平均值->药物 2.0% 当量	12.00	平均值->药物 2.0%	10.00	20.0%
平均值->药物 0.05% 当量	12.00	平均值->药物 0.05%	12.00	0.0%
伤口治愈日		伤口治愈日		
平均值->药物 2.0% 当量	22.00	平均值->药物 2.0%	15.00	46.7%
平均值->药物 0.05% 当量	26.00	平均值->药物 0.05%	14.00	35.7%

图 10

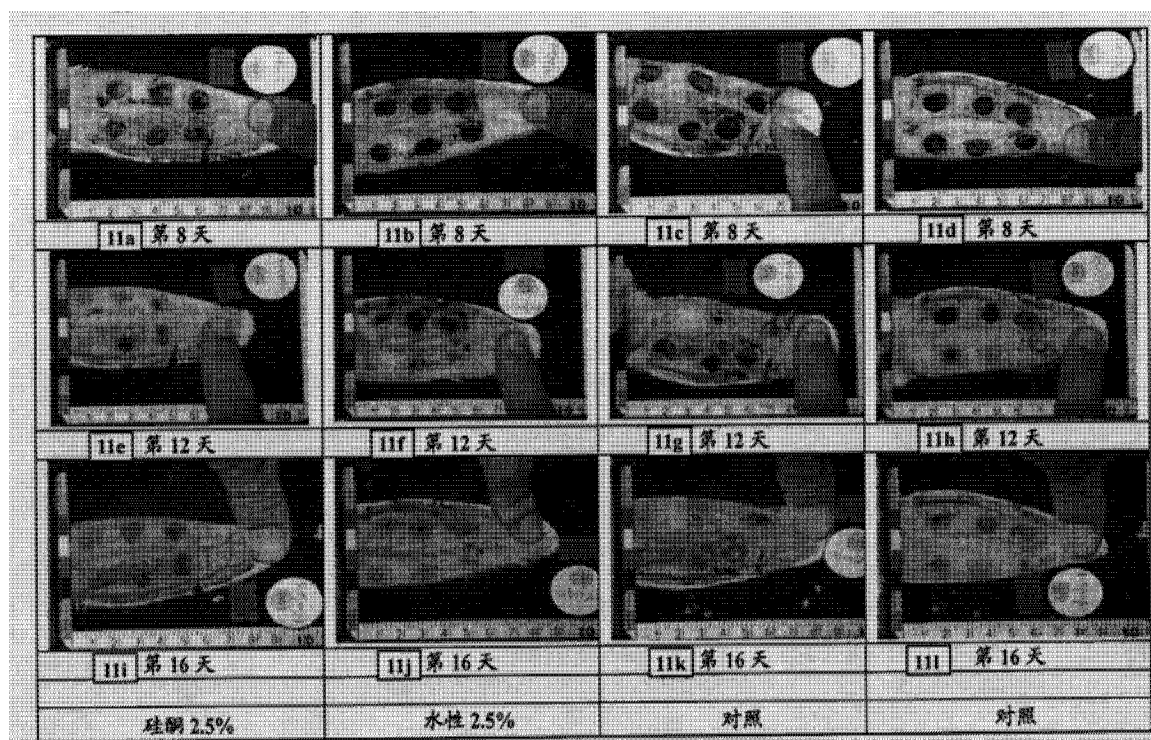


图 11A-11L

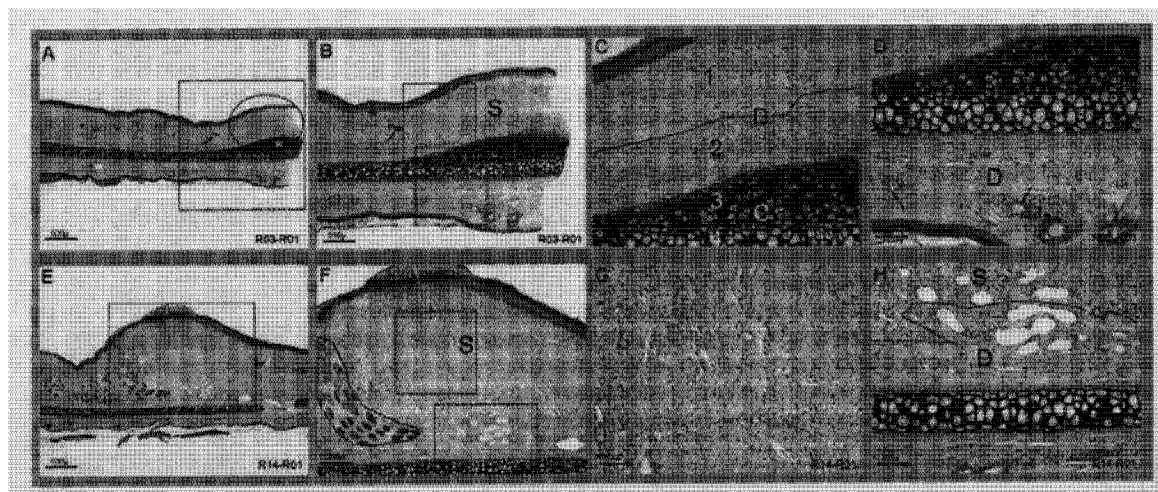
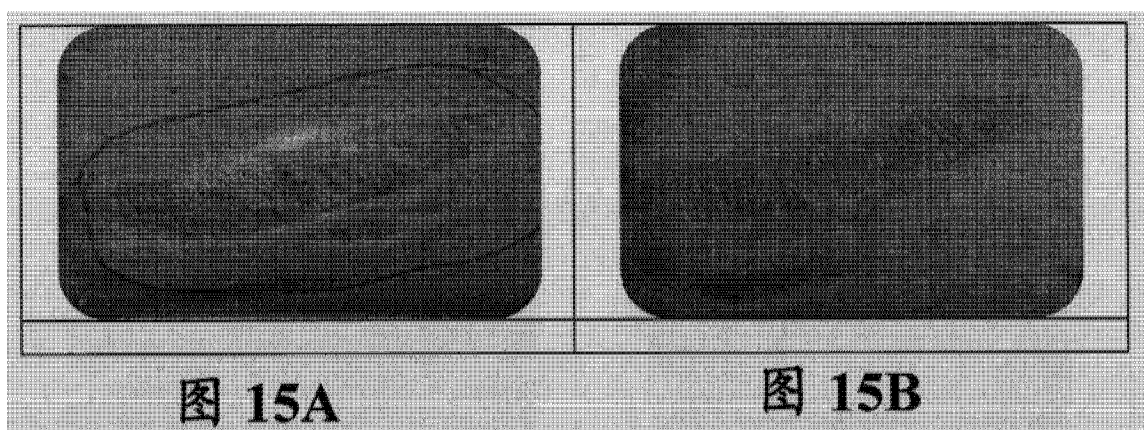
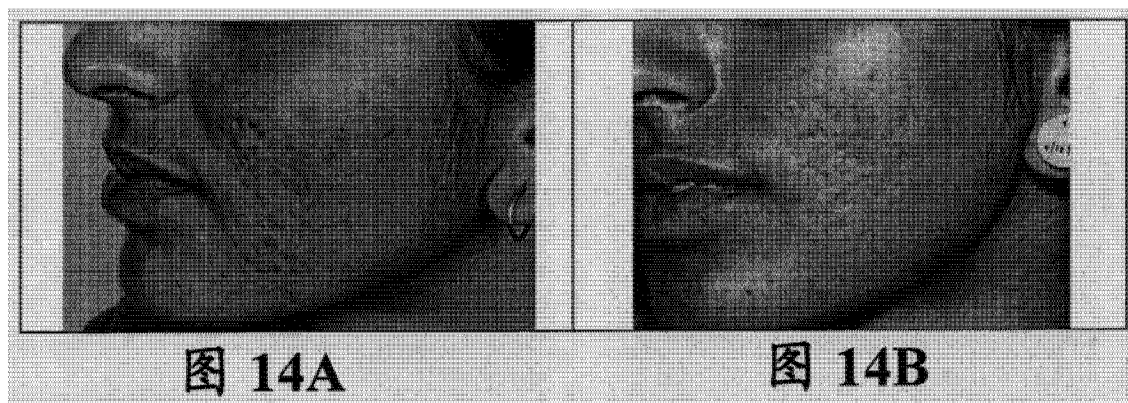
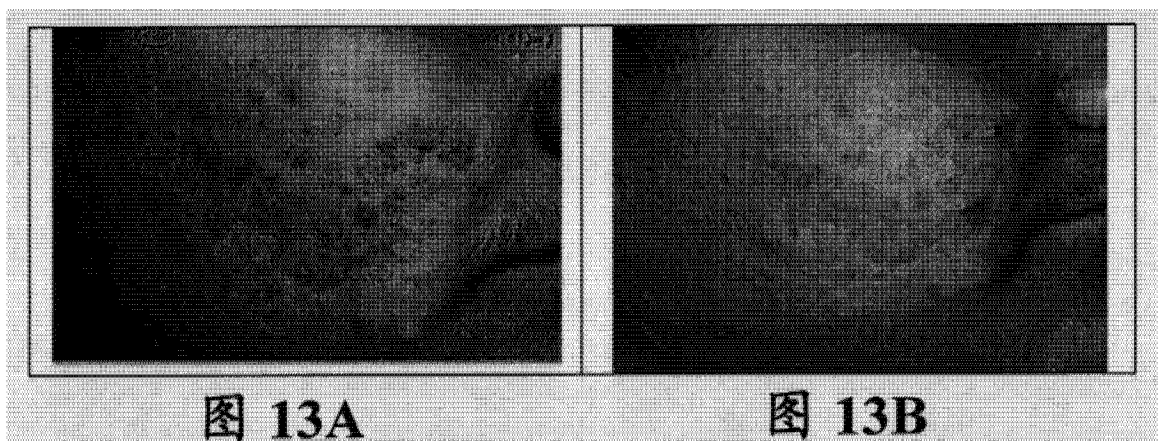


图 12A-12H



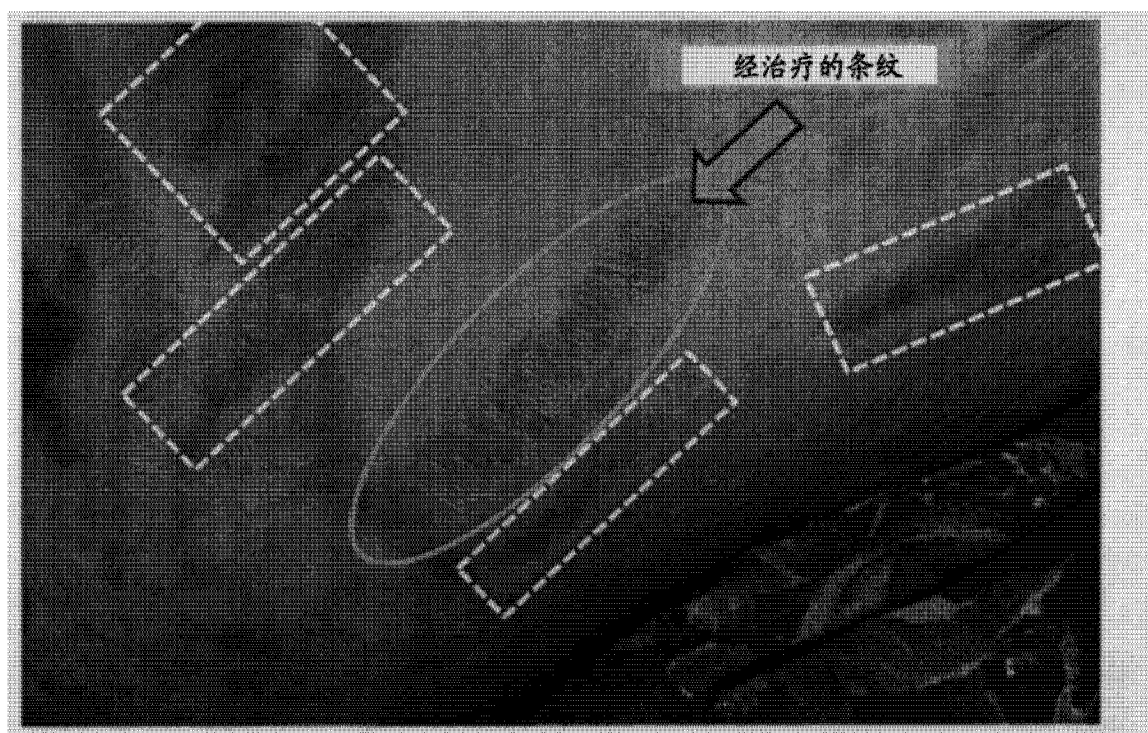


图 16

