



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102186468 B

(45) 授权公告日 2014. 02. 12

(21) 申请号 200980141638. 4

A61P 17/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 10. 21

A61K 47/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

0857146 2008. 10. 21 FR

(56) 对比文件

CN 1489996 A, 2004. 04. 21,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 19

审查员 艾欣

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/063771 2009. 10. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/046375 EN 2010. 04. 29

(73) 专利权人 皮埃尔·法布尔皮肤化妆品公司

地址 法国布洛涅-比扬古

(72) 发明人 S·谢努瓦 M·得洛怒瓦

H·库贝泰尔格 P·勒弗朗索瓦兹

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61K 31/155 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

治疗甲银屑病基于尿素的成膜溶液

(57) 摘要

本发明涉及成膜溶液,包括 10%至 20%的尿素,5%至 15%的成膜聚合物,45%至 65%的极性溶剂,1%至 20%的共溶剂,0.01%至 5%的增塑剂,选自邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯或聚乙二醇,并加水至 100%,它用来治疗指(趾)甲的真菌感染和甲银屑病。

1. 一种成膜溶液,包括:
 - 10%至 20%的尿素,
 - 5%至 15%的成膜聚合物,所述成膜聚合物选自尤特奇 E100、尤特奇 RL/RS、尤特奇 L100、尤特奇 S100 或尤特奇 L100-55,
 - 45%至 65%的乙醇,
 - 1%至 20%的共溶剂,所述共溶剂是选自丙二醇、甘油、山梨醇和聚乙二醇 200,
 - 0.01%至 5%的增塑剂,选自邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯或聚乙二醇,和
 - 加水至 100%。
2. 如权利要求 1 所述的成膜溶液,包括 13%至 17%的尿素。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 15%的尿素。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 8%至 12%的所述成膜聚合物。
5. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 10%的所述成膜聚合物。
6. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 45%至 50%的乙醇。
7. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 48%至 49%的乙醇。
8. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 1%至 5%的所述共溶剂。
9. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 4%至 5%的所述共溶剂。
10. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 0.5%至 1%的所述增塑剂。
11. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括 0.6%至 0.7%的所述增塑剂。
12. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括:
 - 8%至 12%的所述成膜聚合物,
 - 45%至 50%的乙醇,
 - 1%至 5%的所述共溶剂,
 - 0.5%至 1%的所述增塑剂,和
 - 加水至 100%。
13. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,所述成膜聚合物是尤特奇 E100。
14. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,所述共溶剂是丙二醇。
15. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,所述增塑剂是邻苯二甲酸二乙酯。
16. 如权利要求 1 所述的成膜溶液,包括:
 - 10%至 20%的尿素,
 - 45%至 65%的 96%的乙醇,
 - 5%至 15%的丙二醇,
 - 5%至 15%的尤特奇 E100,
 - 0.5%至 1%的邻苯二甲酸二乙酯,和
 - 加水至 100%。
17. 如权利要求 1 或 2 所述的成膜溶液,包括:
 - 15%的尿素,
 - 48.69%的 96%的乙醇,
 - 4.4%的丙二醇,

- 10%的尤特奇 E100,
- 0.63%的邻苯二甲酸二乙酯,和
- 21.28%的水。

18. 如权利要求 1、2 或 16 所述的成膜溶液在制备用以去除异常的指 / 趾甲的角质化材料的药物中的用途。

19. 如权利要求 18 所述的用途,所述异常的指 / 趾甲的角质化材料由银屑病或者甲真菌病导致。

治疗甲银屑病基于尿素的成膜溶液

[0001] 本发明涉及治疗角化过度症的病态指甲 (pathological nails)。

[0002] 许多疾病感染指甲且困扰着很多人。

[0003] 这些疾病涉及甲银屑病和甲真菌病 (onychomycoses)。

[0004] 甲银屑病是一种慢性病,导致显著病痛和发病率。指甲感染占病例的 10%至 50% (Scher,1985 ;van Laborde 和 Scher,2000),据估计 80%至 90%的甲银屑病病人的指甲在其一生中的某段时间 (moment) 感染 (De Berker,2000)。不患有皮肤病的指 (趾) 甲银屑病占病人发病的 1%至 5% (van Laborde 和 Scher,2000)。

[0005] 指 (趾) 甲银屑病是痛苦的,并可致使指 (趾) 甲病废 (invalidating)。50%以上的病人会遭受由于指 (趾) 甲的银屑病而导致的指 (趾) 甲变化,据估计,约 60%的病人由于指 (趾) 甲银屑病而限制他们的日常活动,93%的指 (趾) 甲银屑病病人面临化妆障碍 (cosmetic handicap) (De Jong et al,1996)。

[0006] 手指甲比脚趾甲更易感染。

[0007] 因为当今还没有治愈性的治疗方法,指 (趾) 甲银屑病的治疗注重改善疾病产生的功能方面和社会心理方面 (psychosocial) 的问题。

[0008] 除了目前治疗皮肤银屑病的发展外,治疗指 (趾) 甲银屑病的选择很有限。依据病情,可以判断出使用局部的、全身的或者损害部位内的皮质注射治疗,甚至采用 PUVA 治疗方法。全身治疗具有全身性的副作用和药物相互作用的缺陷 (Murdan,2002)。损害部位内的皮质类固醇的注射显示了某些情况下对指 (趾) 甲基质的银屑病的效力,但是极其疼痛,且具有局部副作用。局部治疗是皮肤银屑病的首选治疗法。但是,未见多少文件证明局部治疗在指 (趾) 甲上的作用,且认为对甲营养不良上的作用证明是对治疗皮肤损害的优点的推论。为了起作用,药物应该穿过指 (趾) 甲板以达指 (趾) 甲床和目标基质。不幸的是,治疗皮肤病的局部药剂不适于优化药物穿透指 (趾) 甲板内或者穿过指 (趾) 甲板。不考虑活性物质 (即皮质类固醇、卡泊三醇、5- 氟尿嘧啶) 如何,可用剂型在严重角质化的指 (趾) 甲板内的渗透非常低。故使用市售剂型局部治疗指 (趾) 甲银屑病是令人失望的。

[0009] 甲真菌病定义为指 (趾) 甲系统的真菌感染,即由皮肤真菌 (毛癣菌属、表面癣菌属或者小孢霉属)、酵母 (假丝酵母或者马拉色氏霉菌属) 或者真菌 (镰刀菌素) 引起的指 (趾) 甲基质、指 (趾) 甲床或指 (趾) 甲板的感染。手指处感染,常常是酵母 (假丝酵母) 产生的。

[0010] 甲真菌病是最常见的指 (趾) 甲病,它占总人口的 6%至 9%。

[0011] 甲真菌病特别是一种成人病,在儿童中罕见。其患病数随年龄的增长而增加,在 70 岁的年龄之后达 30%。

[0012] 90%的甲真菌病感染脚趾,10 个病例中的 9 个的甲真菌感染的是皮肤真菌。

[0013] 甲真菌病从未自发治愈,且已知难于治疗。

[0014] 指 (趾) 甲的角化过度症 (ungual hyperkeratosis) 是一种指 (趾) 甲银屑病和甲真菌病的病症。这可导致指 (趾) 甲脱落的甲床过度增殖。它是由于未消除脱皮的指 (趾) 甲板下的细胞沉积而导致的。因为这是一种仅感染指 (趾) 甲床的症状,它可以用如

指甲油 (varnish) 这类的局部产品治疗。角化过度症会造成痛苦,它可能会降低局部药物的渗透,而且不美观。

[0015] 与霜剂和软膏相比,治疗用指甲油是相对新的制剂,被称为经甲的释放物质 (transugual release devices) (Murdan,2002)。该指甲油剂型是粘附于甲板形成的膜,并且不会在日常活动中剥落掉。该膜作为释放药物存储器,整个持续期内药物渗透和作用在指甲内。而且,膜在甲板上的形成降低了指(趾)甲表面的水分的遗失,导致了指(趾)甲上层的水分过多,也可以有助于药物的扩散。

[0016] 尿素因其促成脱皮的性质而长时间用于皮肤学。

[0017] 考虑到指甲油应用上的简便,明显需要包括高比例的尿素,用于治疗指(趾)甲的角化过度症,通过降低甲板的厚度和改善指(趾)甲的美观改善病人的舒适性,并更好配合治疗。

[0018] 但是问题如下:显著量的尿素溶液在应用之前和/或之后会沉淀。

[0019] 因此人们需要含高比例尿素和治疗指甲角化过度症的膜形成的透明溶液。

[0020] 出人意料地是,本发明人开发出了一种指甲油,其组成包括 15% 尿素,应用之后在烧瓶中是透明的 (transparence)。

[0021] 因此,本发明的目的是提供一种成膜溶液,包括:

[0022] -10%至 20% 尿素,

[0023] -5%至 15% 成膜聚合物,

[0024] -45%至 65% 极性溶剂,

[0025] -1%至 20% 共溶剂,

[0026] -0.01%至 5%,例如 0.01%至 1%,例如 0.5%至 5%,例如从 0.5%至 1%的增塑剂或者又一种共溶剂和

[0027] -加水至 100% (重量)。

[0028] 优选,本发明的成膜溶液包括 13%至 17%的尿素。更优选,本发明的成膜溶液包括 17%的尿素。

[0029] 优选,本发明的成膜溶液包括 8%至 12%的成膜聚合物。更优选,本发明的成膜溶液包括 10%的成膜聚合物。

[0030] 优选,本发明的成膜溶液包括 45%至 50%的极性溶剂。更优选,本发明的成膜溶液包括 48%至 49%的极性溶剂。

[0031] 优选,本发明的成膜溶液包括 1%至 5%的共溶剂。更优选,本发明的成膜溶液包括 4%至 5%的共溶剂。

[0032] 优选,本发明的成膜溶液包括 0.5%至 1%的增塑剂。更优选,本发明的成膜溶液包括 0.6%至 0.7%的增塑剂。

[0033] 有利的是,本发明成膜溶液的成膜聚合物是尤特奇 (Eudragit)。优选,本发明成膜溶液的成膜聚合物是尤特奇 E、RL、RS、L 或 S。更优选,本发明成膜溶液的成膜聚合物是尤特奇 E100、尤特奇 RL/RS、尤特奇 L100、尤特奇 S100 和尤特奇 L100-55。

[0034] 从本发明的意义上说,甲基丙烯酸酯和/或丙烯酸酯被称为《尤特奇》。

[0035] 尤特奇 E100 是一种甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸丁酯的共聚物。

[0036] 尤特奇 RL/RS 是一种甲基丙烯酸三甲基氯化乙铵酯 (trimethyl ammonioethyl

methacrylate chloride) 共聚物。

[0037] 尤特奇 L 是甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯 (ethyl acrylates) 的共聚物。

[0038] 尤特奇 S 是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯 (methacrylates) 的共聚物。

[0039] 有利的是, 本发明的成膜溶液的极性溶剂是乙醇, 优选为 96% 的乙醇。

[0040] 有利的是, 本发明的成膜溶液的共溶剂选自丙二醇、丙三醇、山梨醇、乙氧基乙二醇 (ethoxyglycol)、乙酸乙酯、异丙醇、丁醇和聚乙二醇 200, 例如可选丙二醇、甘油、山梨醇或聚乙二醇 200。实际上, 为了在成膜聚合物的存在下改善尿素的溶解性时使该指甲油能快速干燥, 这些共溶剂具有足够的挥发性。本发明中成膜溶液共溶剂优选是丙二醇, 它被证明是在成膜聚合物存在的前提下, 提高尿素溶解的最佳共溶剂。

[0041] 有利的是, 本发明的成膜溶液的增塑剂或者次选共溶剂选自邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁基酯、柠檬酸乙酰基三乙酯或聚乙二醇。实际上, 用这些增塑剂和共溶剂获得所追求的透明度是可行的。例如, 本发明的成膜溶液的增塑剂或者次选共溶剂可选自邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁基酯、柠檬酸乙酰基三乙酯或聚乙二醇。此外, 苯二甲酸二乙酯还具有作为苦味剂的有吸引力的潜能, 指甲油中这种苦味剂的效果在供有咬甲癖的病人的使用中可能会得以证明。按照本发明的一个具体实施方式, 所述增塑剂用作补充的共溶剂, 除了之前提到的共溶剂外, 上述苦味剂在本发明的溶液中的浓度范围可在 0.01% 至 5% 间, 例如 0.01% 至 1%, 0.5% 至 5%, 或 0.5% 至 1%。

[0042] 在本发明的一个具体实施方式中, 成膜溶剂包括 10% 至 20% 的尿素, 45% 至 65% 的极性溶剂, 5% 至 15% 的共溶剂, 5% 至 15% 的成膜剂、0.5% 至 5% (例如 0.5% 至 1%) 的次选共溶剂, 并加水至 100%。

[0043] 在本发明的一个具体实施方式中, 成膜溶剂包括 10% 至 20% 的尿素, 45% 至 65% 的 96% 乙醇, 5% 至 15% 的丙二醇、5% 至 15% 的尤特奇 E100, 0.5% 至 5% (如 0.5% 至 1%) 的邻苯二甲酸二乙酯, 并加水至 100%。

[0044] 一种本发明优选成膜溶液的组合包括:

[0045] -15% 尿素,

[0046] -48.69% 的 96% 乙醇,

[0047] -4.4% 的丙二醇,

[0048] -10% 的尤特奇 E100,

[0049] -0.63% 的邻苯二甲酸二乙酯和

[0050] -21.28% 的水。

[0051] 有利的是, 本发明的成膜溶液用于治疗具有角化过度症 (hyperkeratosis) 的指 (趾) 甲。此角化过度症可能涉及另一种病 (pathology), 例如涉及狼疮的角化过度症。

[0052] 本发明的另一个目的是使用本发明的成膜溶液去除异常角质材料, 尤其是去除由银屑病或者甲真菌病导致的异常指 (趾) 甲的角质材料。

[0053] 本发明的另一个目的是本发明成膜溶液作为制备一种去除异常指甲角质材料的药物的用途。

[0054] 此类异常的指甲的角质材料是由甲真菌病或者银屑病导致的。

[0055] 如下实施例在不限制本发明范围的情况下阐释了本发明。

[0056] 实施例 1 :本发明的剂型

[0057] 配方 SR2852

[0058]

材料名称	含量 g/100g
尿素	15. 00
96%的乙醇	48. 69
丙二醇	4. 40
尤特奇 E100	10. 00
邻苯二甲酸二乙酯	0. 63
纯净水	21. 28

[0059] 在应用了配方 SR2852 之后,在指(趾)甲表面形成透明的膜。指甲油在指甲表面干燥之后尿素不结晶。

[0060] 实施例 2 :不含任何增塑剂的剂型(对比试验)

[0061] 配方 SR2893

[0062]

材料名称	含量 g/100g
尿素	15. 00
96%的乙醇	49. 32
丙二醇	4. 40
尤特奇 E100	10. 00
纯净水	21. 28

[0063] 在应用了配方 SR2893 之后,在指甲表面形成不透明的膜。该膜是指甲油在指(趾)甲表面干燥之后尿素的重结晶的结果。

[0064] 实施例 3 :制备本发明剂型的方法

[0065] 制作一批 500g 的配方或者实施例 1 的操作程序如下:

[0066] 在烧杯中,引入、搅拌 106. 4g 水和 75g 尿素。向溶液中加入 22g 丙二醇、243. 45g 乙醇和 3. 15g 邻苯二甲酸二乙酯和 50g 尤特奇 E100。将溶液搅拌至透明。

[0067] 实施例 4 :使用 15%尿素的指甲油治疗手部银屑病指甲的角化过度症药物产品的效果和耐受性-探索性研究

[0068] 1-主要目标 :用 15%的尿素评估指甲油在日常应用 6 个月后治疗手部银屑病指甲的角化过度症的效果。

- [0069] 2- 次要目标：
- [0070] 评估在 6 个月后治疗的结果
- [0071] 病人在 6 个月后对治疗的整体自我评估
- [0072] 评估产品局部和整体的耐受性
- [0073] 评估病人的生活质量
- [0074] 3- 药物产品的组成：尿素 15%、乙醇、丙二醇、尤特奇 E100、邻苯二甲酸二乙酯、纯净水。
- [0075] 使用方法：每日上床前使用一次产品，共计 6 个月。
- [0076] 4- 入选标准
- [0077] 超过 18 岁的男人和女人
- [0078] - 患有皮肤银屑病的病人
- [0079] - 病人具有至少两个角化过度症的厚度大于 2mm 的指（趾）甲
- [0080] 5- 评估标准：
- [0081] 5.1- 主要标准：
- [0082] 用 15% 的尿素的指甲油治理银屑病指（趾）甲的角化过度症 6 个月后的效果。
- [0083] 对每一病人，用游标卡尺以毫米测量治疗的指（趾）甲的厚度。每次观察，在指（趾）甲的同一区域（定义为初始情况）测量，该区域中在病患处的厚度是最大的。
- [0084] 5.2- 中间次要标准：
- [0085] -1.5 至 3 个月后测量角化过度症
- [0086] - 调查员确定了整体的动态评分（动态调查医师的整体评价（dynamic Investigator Physician Global Assessment）），评定了在 1.5、3 和 6 个月之后与初始情况相比的整体的改善。每次观察，通过对比病患处的照片进行整体的临床评定。
- [0087] - 调查员确定了整体的统计评分（统计调查医师的整体评价（static Investigator Physician Global Assessment, sIPGA）），每次观察（病患处，在 1.5、3 和 6 个月后）不与初始情况相比。银屑病的严重程度，即，具有银屑病的损害的指（趾）甲的表面，按照以下细节测量评估。感染的指（趾）甲不分别评定，但得到已感染指（趾）甲的整体评分。
- [0088] 6- 结论
- [0089] 所提供的结果与应用 3 个月后的中间结果相符。
- [0090] 分析 28 位病人的这些中间结果，4 位病人从本研究退出。
- [0091] 至于效果，观察到治疗 3 个月后，角化过度症显著降低。在 3 个月后降低了 25%，1.5 个月治疗后降低了 10%。日常应用含 15% 的尿素的指甲油治疗指甲银屑病，显示了减轻角化过度症的显著作用，且趋向利于其他标准（整体动态评分、整体统计评分）的效果。观察到良好的耐受性。