



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112243371 A

(43) 申请公布日 2021.01.19

(21) 申请号 201880085784.9

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

(22) 申请日 2018.11.07

72002

(30) 优先权数据

代理人 张晓威

62/583,979 2017.11.09 US

(51) Int.CI.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/00 (2006.01)

2020.07.08

A61K 45/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 9/10 (2006.01)

PCT/US2018/059671 2018.11.07

A61K 31/196 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/513 (2006.01)

W02019/094500 EN 2019.05.16

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 斯科特·大卫·格雷泽

地址 美国伊利诺伊

(72) 发明人 斯科特·大卫·格雷泽

权利要求书2页 说明书20页 附图54页

(54) 发明名称

用于治疗皮肤病变的组合物和方法

(57) 摘要

本发明公开了包括TSLP诱导剂、细胞毒素剂和NSAID剂的用于皮肤的局部外用组合物以及使用它们治疗癌前和癌性皮肤病变的方法。

1. 一种局部外用组合物,包括:  
含有至少一种TSLP诱导剂的第一组分;  
含有至少一种细胞毒素剂的第二组分;以及  
含有至少一种NSAID的第三组分。
2. 根据权利要求1所述的局部外用组合物,其中,所述TSLP诱导剂包括维生素D或维生素D类似物,或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
3. 根据权利要求2所述的局部外用组合物,其中,所述维生素D类似物系由下列各物组成的群组中选出:钙泊三醇、骨化三醇、他卡西醇、马沙骨化醇和1(S),3(R)-二羟基-20(R)-[(3(2-羟基-2-丙基)-苯基)-甲氧基]-甲基]-9,10-断-孕甾-5(Z),7(E),10(19)-三烯或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
4. 根据权利要求3所述的局部外用组合物,其中,所述维生素D类似物是钙泊三醇或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
5. 根据权利要求1所述的局部外用组合物,其中,所述细胞毒素剂系由下列各物组成的群组中选出:氨基蝶呤、安西他滨、阿扎胞苷、8-氮鸟嘌呤、6-氮杂尿苷、卡培他滨、卡莫氟(1-己基氨基甲酰-5-氟尿嘧啶)、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷(Ara-C))、地西他滨、二甲叶酸、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲(羟基尿素)、甲酰四氢叶酸(亚叶酸)、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、萘氧啶、奈拉滨、奥利默森、培美曲塞、蝶罗呤、雷替曲塞、替加氟、噻唑羧胺核苷、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤和三甲曲沙,或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
6. 根据权利要求5所述的局部外用组合物,其中,所述细胞毒素剂是5-氟尿嘧啶或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
7. 根据权利要求1所述的局部外用组合物,其中,所述NSAID系由下列各物组成的群组中选出:阿司匹林、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、非诺洛芬、氟比洛芬和双氯芬酸,或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
8. 根据权利要求7所述的局部外用组合物,其中,所述NSAID是双氯芬酸或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。
9. 根据权利要求1所述的局部外用组合物,其中,所述组合物包括:
  - a) 大约0.5%至大约5%的5-氟尿嘧啶;
  - b) 大约0.001%至大约0.01%的钙泊三醇;
  - c) 大约1%至大约5%的双氯芬酸;以及其所有盐类、溶剂化物、水合物和多晶型物。
10. 根据权利要求1所述的局部外用组合物,其中,所述组合物可以配制成软膏、乳膏、洗剂、头皮洗剂、悬浮液、粉剂、溶液、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油剂、水包油乳剂、搽剂或其他可涂抹的液体或半液体制剂。
11. 根据权利要求9所述的局部外用组合物,其中,所述组合物是水包油乳剂。
12. 根据权利要求9所述的局部外用组合物,包括:
  - a) 大约1%至大约2.5%的5-氟尿嘧啶;
  - b) 大约0.005%的钙泊三醇;
  - c) 大约3%的双氯芬酸钠;

- d) 大约12%至大约17%的肉豆蔻酸异丙酯；
- e) 大约1%至大约3%的鲸蜡醇；
- f) 大约1%至大约3%的鲸蜡硬脂醇；
- g) 大约1%至大约4%的聚山梨醇酯60；
- h) 大约1%至大约4%的甘油硬脂酸酯；
- i) 大约1%至大约4%的PEG 100硬脂酸酯；
- j) 大约8%至大约12%的丙二醇；
- k) 大约2%至大约4%的羟甲基甲胺；
- l) 大约1%至大约2%的羟甲基甲胺盐酸盐；
- m) 大约1%至大约3%的苯甲醇；以及
- n) 纯水。

13. 一种治疗皮肤病变的方法,包括至少每天一次、持续一段时间将有效用量的局部外用组合物用于受试者受影响部位以减轻或消除所述受试者所述皮肤病变的症状的局部给药步骤,其中,所述局部外用组合物包括:

- 含有至少一种TSLP诱导剂的第一组分；
- 含有至少一种细胞毒素剂的第二组分；以及
- 含有至少一种NSAID剂的第三组分。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,所述皮肤病变是癌性或癌前皮肤病变。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中,所述癌性或癌前皮肤病变基本上由下列一项或多项组成:基底细胞癌、浅表基底细胞癌、光化性角化病、鳞状细胞癌及原位鳞状细胞癌。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中,所述局部外用组合物包括:

- a) 大约0.5%至大约5%的5-氟尿嘧啶；
- b) 大约0.001%至大约0.01%的钙泊三醇；
- c) 大约1%至大约5%的双氯芬酸。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述一段时间是连续7至14天。

18. 一种治疗癌前或癌性皮肤病变的方法,包括持续一段时间将有效用量的局部外用组合物用于受影响部位以达到皮肤疾病的减轻或消除结果的局部给药步骤,所述局部外用组合物包括:

- a) 大约1%至大约2.5%的5-氟尿嘧啶；
- b) 大约0.005%的钙泊三醇；以及
- c) 大约3%的双氯芬酸；

其中,所述癌前或癌性皮肤病变基本上由下列一项或多项组成:基底细胞癌、浅表基底细胞癌、光化性角化病、鳞状细胞癌及原位鳞状细胞癌。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中,所述一段时间是持续至少7天每天至少一次。

## 用于治疗皮肤病变的组合物和方法

[0001] 发明背景

### 1. 技术领域

[0002] 本发明涉及用于皮肤的药物组合物以及使用该等组合物治疗皮肤疾病的方法。更具体地说，本发明的实施例可用于治疗癌前皮肤病变和癌性皮肤病变。本发明的药物组合物和治疗方法包括胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)诱导剂、细胞毒素剂和非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)。本发明的示例性实施例包括含有钙泊三醇、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和双氯芬酸的药物组合物。本发明的某些实施例包括局部治疗人类患者癌前和癌性皮肤病变的方法。更具体地说，本发明的某些方法涉及对光化性角化病、基底细胞癌和/或鳞状细胞癌患者局部使用包括钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸的组合的组合物。在癌前和癌性皮肤病变患者中，观察到显著和意想不到的结果。

### 2. 背景技术

[0003] 皮肤癌是最常见的癌症之一。基底细胞癌(basal cell carcinoma, 又称“basal cell cancer”或“BCC”)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, 又称“squamous cell cancer”或“SCC”)这两种皮肤癌被称为非黑色素瘤皮肤癌。非黑色素瘤皮肤癌是最常见的皮肤癌类型，在美国每年有200多万新病例。参见，例如，Kim, R.H. and Armstrong, A.W. Nonmelanoma skin cancer. Dermatol. Clin. 2012, 30 (1) :125-139。BCC和SCC可能是浅表的(局限于表皮)或穿透到真皮。

[0004] 有许多非黑色素瘤皮肤癌的癌前阶段和早期阶段。癌前皮肤病变是一种可能发展为皮肤癌但尚未癌变的皮肤病变。一种常见的癌前病变是光化性角化病(actinic keratosis, AK)。AK是由长期暴露在阳光下引起的，如果放任不管，会导致发展成SCC。

[0005] SCC的一个例子是原位鳞状细胞癌，也称为“鲍恩氏病”。它是SCC早期阶段，一般发生于年龄超过60岁的男性和女性患者。原位SCC通常因长期日晒而引起。

[0006] 非黑色素瘤皮肤癌的治疗取决于多种因素，包括患者年龄、肿瘤位置以及癌症的具体类型。治疗通常涉及手术切除，但也可能涉及非手术治疗方案，如放射疗法或局部治疗。局部治疗的使用往往局限于癌前皮肤病变，例如AK。

[0007] 许多当前局部治疗方案利用的是一种可抑制DNA合成的细胞毒素剂，从而破坏肿瘤生长。其中一种这样的细胞毒素剂是5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)。5-FU主要作为胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)抑制剂，这种酶参与嘧啶胸苷的合成，是DNA复制所需的核苷。咪喹莫特是另一种常用的局部非甾体类治疗药物，可以引起免疫系统激活。已有局部使用双氯芬酸和钙泊三醇治疗AK的报道。参见，例如，Rivers, J.K. et.al., Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel, Br J Dermatol, 2002, 146 (1) :94-100; Seckin, D. et.al., Can topical calcipotriol be a treatment alternative in actinic keratoses? A preliminary

report, J Drugs Dermatol., 2009, 8 (5) :451-4。

[0008] 尽管存在一些局部治疗,但治疗时间长和严重的副作用限制了目前局部AK、SCC和BCC治疗的疗效。因此,在这一领域仍需要起效更快或副作用更小的改进抗皮肤细胞癌药物。将NSAID融入局部外用制剂中,有可能获得局部治疗益处,同时消除或减轻副作用。

## 发明内容

[0009] 本发明涉及一种用于皮肤的组合物。根据第一实施例,本发明涉及一种局部外用组合物,包括含有至少一种TSLP诱导剂的第一组分、含有至少一种细胞毒素剂的第二组分、含有至少一种NSAID的第三组分,以及一种或多种辅料。在一些实施例中,所述第一组分包括维生素D或维生素D类似物,或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。在一个优选实施例中,所述第一组分包括钙泊三醇或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。在一些实施例中,所述第二组分包括5-氟尿嘧啶或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。在一些实施例中,所述第三组分包括双氯芬酸或其药学上可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物。在一些实施例中,所述第一组分占所述组合物的大约0.002%至大约0.005%。在一些实施例中,所述第二组分占所述组合物的大约1%至大约5%。在一些实施例中,所述第三组分占所述组合物的大约1%至大约5%。

[0010] 根据第二实施例,本发明涉及一种局部外用组合物,包括大约1%至大约2.5%的5-氟尿嘧啶;大约0.005%的钙泊三醇;大约3%的双氯芬酸钠;以及一种或多种辅料。

[0011] 更具体地说,本发明的实施例包括用于治疗癌前或癌性皮肤病变(例如AK、BCC和SCC等)的局部外用组合物。SCC包括但不限于原位SCC(鲍恩氏病)。BCC和SCC还包括但不限于浅表BCC和SCC。在一个优选实施例中,所述局部外用组合物包括维生素D或维生素D类似物、5-氟尿嘧啶和双氯芬酸钠,用于治疗癌前和癌性皮肤病变。在一个更优选的实施例中,所述局部外用药物组合物包括钙泊三醇、5-氟尿嘧啶和双氯芬酸,用于治疗癌前和癌性皮肤病变(例如AK、BCC和SCC等)。在一个最优选的实施例中,所述局部外用药物组合物包括大约0.005%的钙泊三醇、大约1%至大约2.5%的5-氟尿嘧啶和大约3%的双氯芬酸钠,用于治疗癌前和癌性皮肤病变(例如AK、BCC和SCC等)。

## 附图说明

- [0012] 图1A是根据本发明具体实施例示出的治疗前结节性BCC病变患者图片。
- [0013] 图1B是根据本发明具体实施例示出的治疗期间结节性BCC病变患者图片。
- [0014] 图1C是根据本发明具体实施例示出的治疗后结节性BCC病变患者图片。
- [0015] 图1D是根据本发明具体实施例示出的治疗后结节性BCC病变患者图片。
- [0016] 图2A是根据本发明具体实施例示出的治疗前结节性BCC病变患者图片。
- [0017] 图2B是根据本发明具体实施例示出的治疗后结节性BCC病变患者图片。
- [0018] 图3A是根据本发明具体实施例示出的治疗前面部原位SCC病变患者图片。
- [0019] 图3B是根据本发明具体实施例示出的治疗后面部原位SCC病变患者图片。
- [0020] 图4A是根据本发明具体实施例示出的治疗前结节性BCC病变患者图片。
- [0021] 图4B是根据本发明具体实施例示出的治疗后结节性BCC病变患者图片。
- [0022] 图5A是根据本发明具体实施例示出的治疗前面部SCC病变患者图片。

- [0023] 图5B是根据本发明具体实施例示出的治疗后脸部SCC病变患者图片。
- [0024] 图6A是根据本发明具体实施例示出的治疗前脸部原位SCC病变患者图片。
- [0025] 图6B是根据本发明具体实施例示出的治疗后脸部原位SCC病变患者图片。
- [0026] 图7A是根据本发明具体实施例示出的治疗期间浅表BCC病变患者图片。
- [0027] 图7B是根据本发明具体实施例示出的治疗后浅表BCC病变患者图片。
- [0028] 图8A是根据本发明具体实施例示出的治疗前脸部原位SCC病变患者图片。
- [0029] 图8B是根据本发明具体实施例示出的治疗期间脸部原位SCC病变患者图片。
- [0030] 图8C是根据本发明具体实施例示出的治疗后脸部原位SCC病变患者图片。
- [0031] 图9A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0032] 图9B是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0033] 图9C是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0034] 图9D是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0035] 图10A是根据本发明具体实施例示出的治疗前原位SCC病变患者图片。
- [0036] 图10B是根据本发明具体实施例示出的治疗期间原位SCC病变患者图片。
- [0037] 图10C是根据本发明具体实施例示出的治疗后原位SCC病变患者图片。
- [0038] 图10D是根据本发明具体实施例示出的治疗后原位SCC病变患者图片。
- [0039] 图11A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0040] 图11B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0041] 图12A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0042] 图12B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0043] 图13A是根据本发明具体实施例示出的治疗前胫部SCC病变患者图片。
- [0044] 图13B是根据本发明具体实施例示出的治疗后胫部SCC病变患者图片。
- [0045] 图14A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0046] 图14B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0047] 图15A是根据本发明具体实施例示出的治疗前SCC病变患者图片。
- [0048] 图15B是根据本发明具体实施例示出的治疗后SCC病变患者图片。
- [0049] 图16A是根据本发明具体实施例示出的治疗前SCC病变患者图片。
- [0050] 图16B是根据本发明具体实施例示出的治疗后SCC病变患者图片。
- [0051] 图17A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0052] 图17B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0053] 图18A是根据本发明具体实施例示出的治疗前臂部BCC病变患者图片。
- [0054] 图18B是根据本发明具体实施例示出的治疗后臂部BCC病变患者图片。
- [0055] 图19A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0056] 图19B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0057] 图20A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0058] 图20B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0059] 图21A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。
- [0060] 图21B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。
- [0061] 图22A是根据本发明具体实施例示出的治疗前臂部SCC病变患者图片。

[0062] 图22B是根据本发明具体实施例示出的治疗后臀部SCC病变患者图片。

[0063] 图23A是根据本发明具体实施例示出的治疗前胫部SCC病变患者图片。

[0064] 图23B是根据本发明具体实施例示出的治疗后胫部SCC病变患者图片。

[0065] 图24A是根据本发明具体实施例示出的治疗前小腿SCC病变患者图片。

[0066] 图24B是根据本发明具体实施例示出的治疗后小腿SCC病变患者图片。

[0067] 图25A是根据本发明具体实施例示出的治疗前BCC病变患者图片。

[0068] 图25B是根据本发明具体实施例示出的治疗后BCC病变患者图片。

[0069] 目前优选示例性实施例的具体实施方式

[0070] 这里将对本发明的优选实施例进行说明。在下面的描述中，对众所周知的制剂或方法未加详述，以免它们以不必要的细节使本发明模糊不清。

[0071] 除非另有说明，否则以百分比表示的所有成分含量均以重量%为单位。这些组合物中的活性成分可能以可接受的盐类、多晶型物或溶剂化物的形式存在。这些组合物中的活性成分也可能以可接受的前体药物形式存在。

[0072] 在第一实施例中，组合物包括含有至少一种TSLP诱导剂的第一组分、含有至少一种细胞毒素剂的第二组分、含有至少一种NSAID的第三组分，以及一种或多种辅料。在一些实施例中，组合物包括能够诱导胸腺基质淋巴细胞生成素(*thymic stromal lymphopoietin*, TSLP)的第一组分，即TSLP诱导剂。优选的TSLP诱导剂可能包括维生素D或维生素D类似物。特别优选的TSLP诱导剂系由下列各物组成的群组中选出的化合物：西奥骨化醇；钙泊三醇；骨化三醇；他卡西醇、马沙骨化醇；帕立骨化醇；氟骨三醇； $1\alpha,24S$ -二羟基-维生素D2；和1(S),3(R)-二羟基-20(R)-[(3-(2-羟基-2-丙基)-苯基)-甲氧基]-甲基]-9,10-断-孕甾-5(Z),7(E),10(19)-三烯、其盐类或前体药物，以及其混合物。更优选的TSLP诱导剂系由下列各物组成的群组中选出的维生素D类似物：钙泊三醇、骨化三醇、他卡西醇、马沙骨化醇和1(S),3(R)-二羟基-20(R)-[(3-(2-羟基-2-丙基)-苯基)-甲氧基]-甲基]-9,10-断-孕甾-5(Z),7(E),10(19)-三烯，以及其混合物。

[0073] 在一些实施例中，合成维生素D类似物比天然产生的维生素D或维生素D类似物更受欢迎，因为后者的治疗效果在治疗皮肤病(例如皮肤损伤)方面的选择性可能较低。在一个优选实施例中，维生素D类似物是钙泊三醇，即骨化三醇的一种合成衍生物。钙泊三醇和其他TSLP诱导剂可从Medisca®等来源购得。

[0074] TSLP诱导剂的剂量可以根据要治疗的疾病或病障和/或治疗对象的年龄和身体状况而异。在本发明的一些实施例中，所述第一组分占所述组合物的比例为大约0.001%至大约20%、大约0.001%至大约10%、大约0.001%至大约1%、大约0.001%至大约0.1%，或者更理想的是大约0.001%至大约0.01%。在一个具体实施例中，TSLP诱导剂是维生素D类似物。维生素D类似物的剂量可以根据要治疗的疾病或病障和/或治疗对象的年龄和身体状况而异。在某些实施例中，维生素D类似物在所述组合物中的浓度可能是大约0.001%至大约0.1%，或者更理想的是大约0.001%至大约0.01%。在一个优选实施例中，维生素D类似物为钙泊三醇，其中钙泊三醇在所述组合物中的浓度最好是0.005%左右。

[0075] 在一些实施例中，组合物包括作为第二组分的细胞毒素剂。细胞毒素剂可以是烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗细胞骨骼剂、拓扑异构酶抑制剂、抗激素剂、靶向治疗剂、血管生成抑制剂、生长抑制多肽、光动力治疗剂、抗肿瘤剂或其组合。在一个具体实施例

中,细胞毒素剂是一种抗代谢物。合适的抗代谢物可能包括但不限于氨基蝶呤、安西他滨、阿扎胞昔、8-氮鸟嘌呤、6-氮杂尿昔、卡培他滨、卡莫氟(1-己基氨基甲酰-5-氟尿嘧啶)、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖孢昔(胞嘧啶阿拉伯糖昔(Ara-C))、地西他滨、二甲叶酸、二脱氧尿昔、去氧氟尿昔、依诺他滨、氟尿昔、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲(羟基尿素)、甲酰四氢叶酸(亚叶酸)、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、萘普生、奈拉滨、奥利默森、培美曲塞、蝶罗呤、雷替曲塞、替加氟、噻唑羧胺核昔、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤和三甲曲沙。在一个优选实施例中,抗代谢物为5-FU。5-FU和其他细胞毒素剂可从Medisca®等来源购得。

[0076] 细胞毒素剂的剂量可以根据要治疗的疾病或病障和/或治疗对象的年龄和身体状况而异。例如,在本发明的某些实施例中,细胞毒素剂的浓度可能在大约0.01%至大约25%之间,或者大约0.1%至大约10%之间,或者更理想的是在大约0.5%至大约5%之间。在一个具体实施例中,细胞毒素剂在所述组合物中的浓度为大约2.5%。在另一优选实施例中,细胞毒素剂在所述组合物中的浓度为大约5%。在一个具体实施例中,细胞毒素剂是5-FU,其中5-FU在所述组合物中的浓度可能是大约0.1%至大约10%,或者更理想的是大约0.5%至大约5%。在一个优选实施例中,5-FU在所述组合物中的浓度为大约2.5%。在另一优选实施例中,5-FU在所述组合物中的浓度为大约1%。

[0077] 在一些实施例中,组合物包括第三组分,所述第三组分最好是非甾体类抗炎药(NSAID)。适当的NSAID可能包括但不限于阿司匹林、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、非诺洛芬、氟比洛芬和双氯芬酸。在一个优选实施例中,NSAID是双氯芬酸钠。双氯芬酸钠和其他NSAID可从Medisca®等来源购得。

[0078] 局部外用NSAID的剂量可以根据要治疗的疾病或病障以及治疗对象的年龄和身体状况而异。例如,在本发明的某些实施例中,NSAID的浓度可能在大约0.1%至大约10%之间,或在大约1%至大约5%之间。在一个具体实施例中,NSAID是双氯芬酸,其在所述组合物中的浓度最好是大约0.1%至大约10%,或者更理想的是大约1%至大约5%。在一个特别优选实施例中,双氯芬酸的浓度为大约3%。

[0079] 另一个实施例包括局部外用组合物,其可以配制成软膏、乳膏、洗剂、头皮洗剂、悬浮液、粉剂、溶液、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油剂、水包油乳剂、搽剂或其他可涂抹的液体或半液体制剂。局部给药也可能涉及经皮给药,例如经皮贴剂或离子导入装置。按照本发明使用的药物组合物可以用一种或多种药学上可接受的辅料或载体以任何常规方式配制。对于本发明中使用的药学上可接受的辅料或载体,术语“药学上可接受”是指经联邦或州政府监管机构批准或于《美国药典》或其他公认药典中列为用于哺乳动物,特别是用于人类。

[0080] 在一个进一步优选的实施例中,本发明提供一种用于皮肤的组合物,所述组合物包括:

- [0081] 含有至少一种TSLP诱导剂的第一组分;
  - [0082] 含有至少一种细胞毒素剂的第二组分;
  - [0083] 含有至少一种NSAID的第三组分;以及
  - [0084] 一种或多种药学上可接受的辅料或载体。
- [0085] 本发明的一个特别优选实施例是用于皮肤的水包油乳剂,包括:
- [0086] 钙泊三醇(大约0.005%)
  - [0087] 5-氟尿嘧啶(大约1%或大约2.5%)

- [0088] 双氯芬酸钠(大约3%)
- [0089] 肉豆蔻酸异丙酯(大约12%至大约17%)
- [0090] 鲸蜡醇(大约1%至大约3%)
- [0091] 鲸蜡硬脂醇(大约1%至大约3%)
- [0092] 聚山梨醇酯60(大约1%至大约4%)
- [0093] 甘油硬脂酸酯(大约1%至大约4%)
- [0094] PEG 100硬脂酸酯(大约1%至大约4%)
- [0095] 丙二醇(大约8%至大约12%)
- [0096] 羟甲基甲胺(大约2%至大约4%)
- [0097] 羟甲基甲胺盐酸盐(大约1%至大约2%)
- [0098] 苯甲醇(大约1%至大约3%)
- [0099] 纯水
- [0100] 申请人意外发现,局部使用包括TSLP诱导剂、细胞毒素剂和NSAID的药物组合物)对治疗癌前及癌性皮肤病变有效。在某些实施例中,将治疗有效用量的一种或多种包括TSLP诱导剂、细胞毒素剂和NSAID的组合物用于AK、BCC或SCC确诊患者。采用本技术领域已知的标准技术给药。在一个优选实施例中,所述组合物采用局部给药。药物组合物可以局部给药,剂型可以是软膏、乳膏、洗剂、头皮洗剂、悬浮液、粉剂、溶液、膏剂、喷雾剂、气雾剂、油剂、水包油乳剂、搽剂或其他可涂抹的液体或半液体制剂。局部给药也可能涉及经皮给药,例如经皮贴剂或离子导入装置。在优选实施例中,本发明的组合物作为局部外用软膏或乳膏用于患者。在一个更优选的实施例中,本发明的组合物作为水包油乳剂用于患者。
- [0101] 本发明的方法涉及AK、BCC或SCC诊断。一旦确诊患有AK、BCC或SCC,本发明的一个优选方法包括对需要这种治疗的患者的受影响皮肤局部给予一种或多种包括一种或多种TSLP诱导剂、一种或多种细胞毒素剂以及一种或多种NSAID的组合物。方法优选地包括连续7至14天、每天一次或两次在受影响皮肤部位局部给予有效用量的所述组合物的步骤。在某些实施例中,此类治疗在连续14天每日给药后可有效地治疗、减轻或治愈病变。
- [0102] 在本发明的某些方面,癌前皮肤病变为AK。鉴别AK的方法在本技术领域内已知,例如身体检查或皮肤活检。在本发明的一个具体实施例中,含有钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸的组合物的局部给药对治疗、减轻或治愈AK有效。所述方法优选地包括按所述组合物的有效剂量局部给药,每天一次或两次。在某些实施例中,此类治疗在连续14天每日给药后可有效地治疗、减轻或治愈AK。
- [0103] 在另一实施例中,本发明的方法可用于治疗BCC、SCC或原位SCC(鲍恩氏病)。鉴别BCC、SCC或原位SCC的方法在本技术领域内已知,例如身体检查或皮肤活检。在本发明的一个具体实施例中,含有钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸的组合物的局部给药对治疗BCC、SCC或原位SCC有效。所述方法优选地包括按所述组合物的有效剂量局部给药,每天一次或两次。在某些实施例中,此类治疗在连续14天每日给药后可有效地治疗、减轻或治愈BCC、SCC或原位SCC。
- [0104] 本发明的组合物的有效用量一般取决于各种因素,包括但不限于病灶数量、病灶大小和病灶位置。通常,所述组合物的有效用量为大约0.1至大约100mg。在包括TSLP诱导剂、细胞毒性化合物和NSAID的一个优选实施例中,有效用量通常为大约1至50mg。在包括钙

泊三醇、5-FU和双氯芬酸的一个更优选实施例中,有效用量优选地为大约5至大约30mg。

[0105] 到目前为止,用于治疗癌前和癌性皮肤病变的包括TSLP诱导剂、细胞毒素剂和NSAID的组合的局部外用药物组合物还没有相关描述。令人惊讶的是,本文中描述的研究表明,包括这三种组分(特别是钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸)的组合物的局部给药对治疗AK、BCC、SCC和原位SCC显著有效。本发明还涉及使用上述组合物治疗癌前和癌性皮肤病变的方法,以及新型局部外用制剂。下面用非限定性例子进一步阐明本发明。

[0106] 例子1:代表性制剂:含有钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸的局部外用乳膏。表1显示了根据本发明的优选制剂。

成分	A (重量%)	B (重量%)
钙泊三醇	0.005	0.005
5-FU	1	2.5
双氯芬酸钠	3	3
肉豆蔻酸异丙酯	大约 12 至 大约 17	大约 12 至 大约 17
鲸蜡醇	大约 1 至 大约 3	大约 1 至 大约 3
鲸蜡硬脂醇	大约 1 至 大约 3	大约 1 至 大约 3
聚山梨醇酯 60	大约 1 至 大约 4	大约 1 至 大约 4
甘油硬脂酸酯	大约 1 至 大约 4	大约 1 至 大约 4
PEG 100 硬脂酸酯	大约 1 至 大约 4	大约 1 至 大约 4
丙二醇	大约 8 至 大约 12	大约 8 至 大约 12
羟甲基甲胺	大约 2 至 大约 4	大约 2 至 大约 4

羟甲基甲胺盐酸盐	大约 1 至 大约 2	大约 1 至 大约 2
苯甲醇	大约 1 至 大约 3	大约 1 至 大约 3
纯水	适量	适量

[0109] 制剂A和制剂B的制作方法如下:

[0110] A) 将水加热至75°C。加入苯甲醇,让其溶解。

[0111] B) 将肉豆蔻酸异丙酯、鲸蜡醇、聚山梨醇酯60、甘油硬脂酸酯、PEG100硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇加热至75°C。

- [0112] C) 将步骤(B)的混合物加入步骤(A)的溶液中,继续混合。
- [0113] D) 将丙二醇加热到75℃,溶解羟甲基甲胺和羟甲基甲胺盐酸盐。调整pH值以形成缓冲系统来维持目标pH值。
- [0114] E) 继续搅拌,将混合物(D)加入混合物(C)中。
- [0115] F) 将5-FU和双氯芬酸加入混合物(E)中。
- [0116] G) 使钙泊三醇分散在少量丙二醇中,在50℃时加入到(F)中。在将温度降至20-23℃的过程中继续搅拌。
- [0117] 例子2:对AK、BCC、SCC和/或原位SCC确诊患者进行的研究。制剂A和制剂B已由发明人(执业皮肤科医生)进行测试。该研究表明,本发明中包括钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸的制剂对癌前和癌性皮肤病变具有显著疗效。对AK、浅表BCC和原位浅表SCC的研究详情的概要见下方。

[0118]

研究概要

研究目标	研究制剂 A 和 B 用于治疗光化性角化病、浅表基底细胞癌和原位浅表鳞状细胞癌患者的临床疗效	
患者群体	在 2017 年 2 月至 2017 年 11 月期间，一共大约 500 例患者在发明人位于伊利诺伊州布法罗格罗夫的皮肤科中心接受了治疗	
入选标准	临床确诊患有 AK、BCC 和/或原位 SCC，提供知情同意，同意遵循发明人的治疗程序	
[0119]	头皮光化性角化病	对符合条件的患者使用制剂 B 进行治疗，每晚涂抹在受影响部位，连续用药 10 至 14 晚
	面部光化性角化病	对符合条件的患者使用制剂 B 进行治疗，每晚涂抹在受影响部位，连续用药 7 至 14 晚
	胸部光化性角化病	对符合条件的患者使用制剂 A 进行治疗，每晚涂抹在受影响部位，连续用药 7 晚
	浅表基底细胞癌	将制剂 B 用于受影响部位，每天两次，连续用药 7 至 14 晚
	基底细胞癌	将制剂 B 用于受影响部位，每天两次，连续用药 10 至 14 晚

	原位鳞状细胞癌	将制剂 B 用于受影响部位，每天两次，连续用药 7 至 14 晚
	鳞状细胞癌	将制剂 B 用于受影响部位，每天两次，连续用药 10 至 14 晚
[0120]	评估	患者每天自我评估疼痛和压痛。医生在第 7 天评估 AK、(浅表) BCC 和 (浅表) (原位) SCC 的体征和症状，包括发炎、刺激性、压痛和不适体征。
	总体结论	<p>治疗后，观察到面部和头皮 AK 分别平均减轻大约 95% 和 90%。</p> <p>观察到胸部 AK 平均减轻大约 95%。观察到浅表 BCC 和 原位 SCC 平均减轻大约 95%。观察到 BCC 和 SCC 平均减轻大约 85%。</p> <p>患者反映发红和刺激性有所减轻。患者反应疼痛得到缓解。</p>

[0121] 表2显示了受测制剂A和B的治疗方案和治疗结果。

[0122] 表2:

	治疗方案	受影响皮肤上相应病变的平均减轻情况
[0123]	光化性角化病 (面部)	每晚使用制剂 B，连续用药 七至十四晚
	光化性角化病 (头皮)	每晚使用制剂 B，连续用药 十至十四晚

[0124]	光化性角化病 (胸部)	每晚使用制剂 A, 连续用 药七晚	95%
	浅表基底细胞 癌	使用制剂 B, 每天两次, 连 续用药七至十四晚	95%
	基底细胞癌	使用制剂 B, 每天两次, 连 续用药十至十四晚	85%
	原位鳞状细胞 癌	使用制剂 B, 每天两次, 连 续用药七至十四晚	95%
	鳞状细胞癌	使用制剂 B, 每天两次, 连 续用药十至十四晚	85%

## [0125] 结果

[0126] 在本研究中获得的患者数据表明, 本发明(包括钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸)的实施例对面部、头皮和胸部产生的AK以及对BCC和(原位)SCC有显著的减轻作用。以下个别患者的示例性图片可以证明这些结果。

[0127]	<b>I</b>			
	<b>病变:</b>	<b>患者皮肤上的 BCC</b>		
	<b>制剂:</b>	<b>B, 每天两次</b>		
	<b>治疗持续时间:</b>	<b>10 天</b>		
	<b>治疗前</b>	<b>治疗第 10 天</b>	<b>治疗后</b>	<b>治疗后</b>
	图 1A	图 1B	图 1C	图 1D

## [0128]

<b>2</b>	
----------	--

[0129]	<b>病变:</b>	患者皮肤上的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10 天
	治疗前	治疗后

[0130]	3	
	<b>病变:</b>	患者面部的原位 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	7 天

[0131]	治疗前	治疗后
	图 3A	图 3B

[0131]	4	
	<b>病变:</b>	患者臂部的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10 天

[0131]	治疗前	治疗后
	图 4A	图 4B

	<b>5</b>	
[0132]	<b>病变:</b>	患者头皮上的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10 天
	治疗前	治疗后
	图 5A	图 5B

	<b>6</b>	
[0133]	<b>病变:</b>	患者面部的原位 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10 天
	治疗前	治疗后
	图 6A	图 6B

	<b>7</b>	
[0134]	<b>病变:</b>	患者皮肤上的浅表 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	7 天
	经过 10 天治疗后	治疗后
	图 7A	图 7B

	<b>8</b>
[0135]	<p><b>病变:</b> 患者面部的原位 SCC</p> <p><b>制剂:</b> B, 每天两次</p> <p><b>治疗持续时间:</b> 10 天</p>
	治疗前
	图 8A
	治疗第 10 天
	图 8B
	治疗后
	图 8C

	<b>9</b>
[0136]	<p><b>病变:</b> 患者颈部的 BCC</p> <p><b>制剂:</b> B, 每天两次</p> <p><b>治疗持续时间:</b> 10 天</p>
	治疗前
	图 9A
	治疗前
	图 9B
	治疗后
	图 9C
	治疗后
	图 9D

	<b>10</b>
[0137]	<p><b>病变:</b> 原位 SCC</p> <p><b>制剂:</b> B, 每天两次</p> <p><b>治疗持续时间:</b> 10 天</p>

	治疗前	治疗第 7 天	治疗后	治疗后
[0138]	图 10A	图 10B	图 10C	图 10D

<b>I1</b>	
<b>病变:</b>	患者耳部的 BCC
<b>制剂:</b>	B, 每天两次
<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
治疗前	治疗后
图 11A	图 11B

<b>I2</b>	
<b>病变:</b>	患者面部的 BCC
<b>制剂:</b>	B, 每天两次
<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
治疗前	治疗后
图 12A	图 12B

<b>I3</b>	

[0142]	<b>病变:</b>	患者胫部的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后
	图 13A	图 13B
[0143]	<b>14</b>	
	<b>病变:</b>	患者前额的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后
[0144]	图 14A	图 14B
	<b>15</b>	
	<b>病变:</b>	患者前额的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
[0145]	治疗前	治疗后
	图 15A	图 15B
[0145]	<b>16</b>	

[0146]	<b>病变:</b>	患者耳部的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后
	图 16A	图 16B
[0147]	<b>I7</b>	
	<b>病变:</b>	患者耳部的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后
[0148]	图 17A	图 17B
	<b>I8</b>	
	<b>病变:</b>	患者臂部的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
[0149]	治疗前	治疗后
	图 18A	图 18B
	<b>I9</b>	

[0150]	<b>病变:</b>	患者面部的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后
	图 19A	图 19B
[0151]	<b>20</b>	
	<b>病变:</b>	患者面部的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后
[0152]	图 20A	图 20B
	<b>21</b>	
	<b>病变:</b>	患者面部的 BCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
[0153]	治疗前	治疗后
	图 21A	图 21B
[0153]	<b>22</b>	

[0154]	<b>病变:</b>	患者臂部的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天
	治疗前	治疗后

图 22A                   图 22B

[0155]	23	
	<b>病变:</b>	患者胫部的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天

治疗前                   治疗后

图 23A                   图 23B

[0156]	24	
	<b>病变:</b>	患者小腿的 SCC
	<b>制剂:</b>	B, 每天两次
	<b>治疗持续时间:</b>	10-14 天

治疗前                   治疗后

图 24A                   图 24B

<b>25</b>	
<b>病变:</b>	<b>患者面部的 BCC</b>
<b>制剂:</b>	<b>B, 每天两次</b>
<b>[0157] 治疗持续时间:</b>	<b>10-14 天</b>
治疗前	治疗后
图 25A	图 25B

[0158] 例子3:对AK、BCC、SCC和/或原位SCC确诊患者进行的比较研究。

[0159] 发明人将针对制剂A和B还有单独活性组分或活性组分的替代组合进行测试。该研究将证明本发明的制剂(包括钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸)相比单独组分或钙泊三醇、5-FU和双氯芬酸的其他组合对癌前和癌性皮肤病变的疗效。

[0160] 虽然本发明已就目前被视为优选实施例的内容进行了描述,但应理解本发明并不限于所公开的实施例。相反,本发明旨在涵盖包括在所附权利要求书的精神和范围内的各种制剂和治疗方法。下列权利要求的范围应得到最广泛的解释,以便包括所有此类修改和同等结构和功能。

[0161] 所有美国和国外专利文件、所有文章、手册以及上述所有其他已出版文件在此通过引用并入“优选实施例的具体实施方式”中。

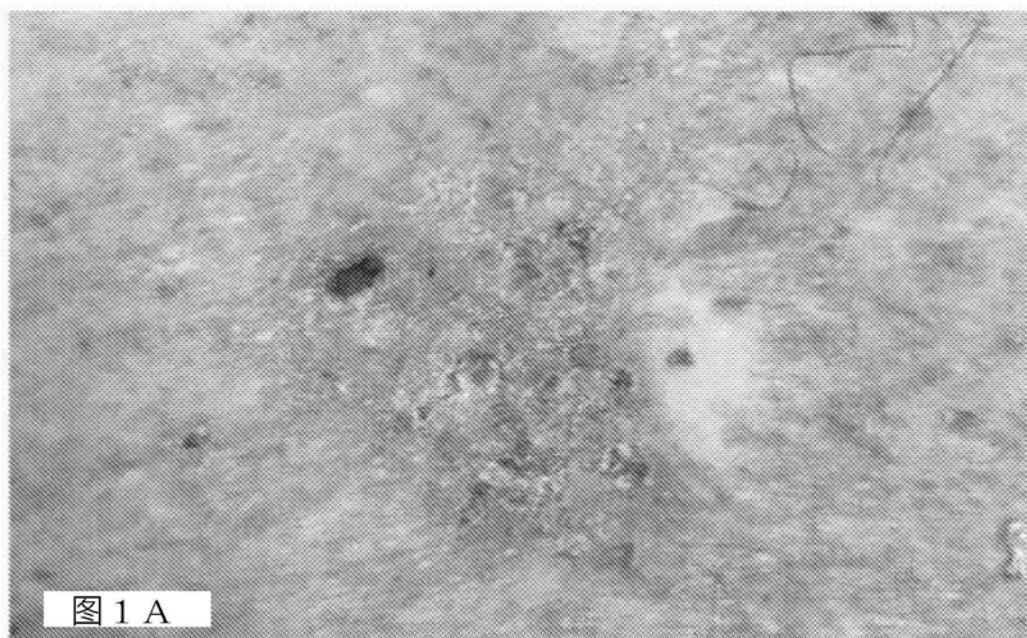


图 1 A

图1A

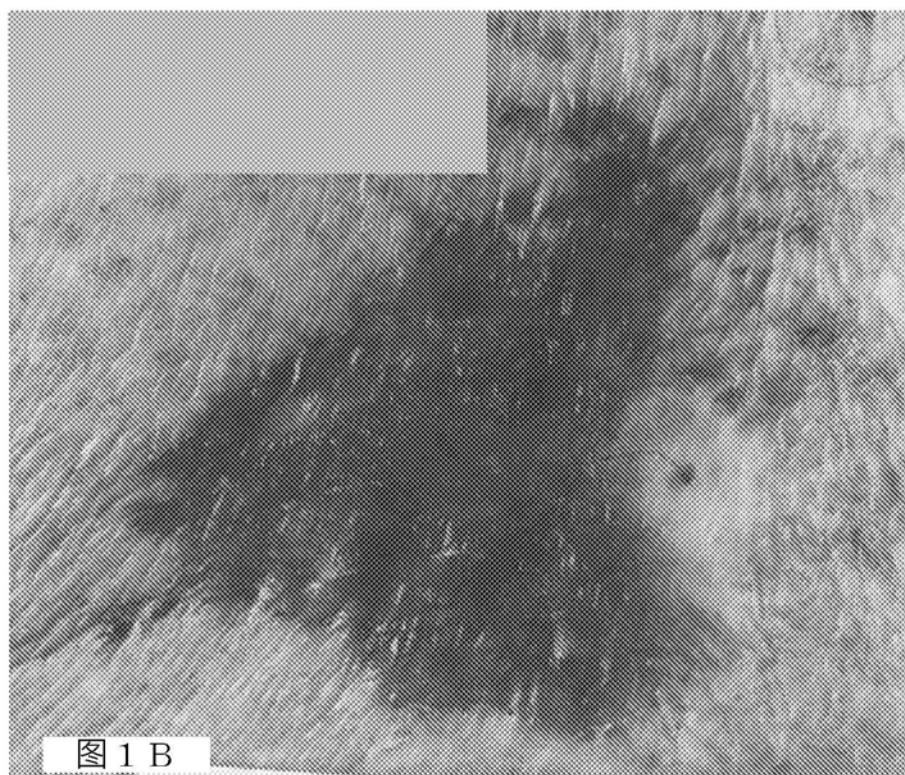


图 1 B

图1B

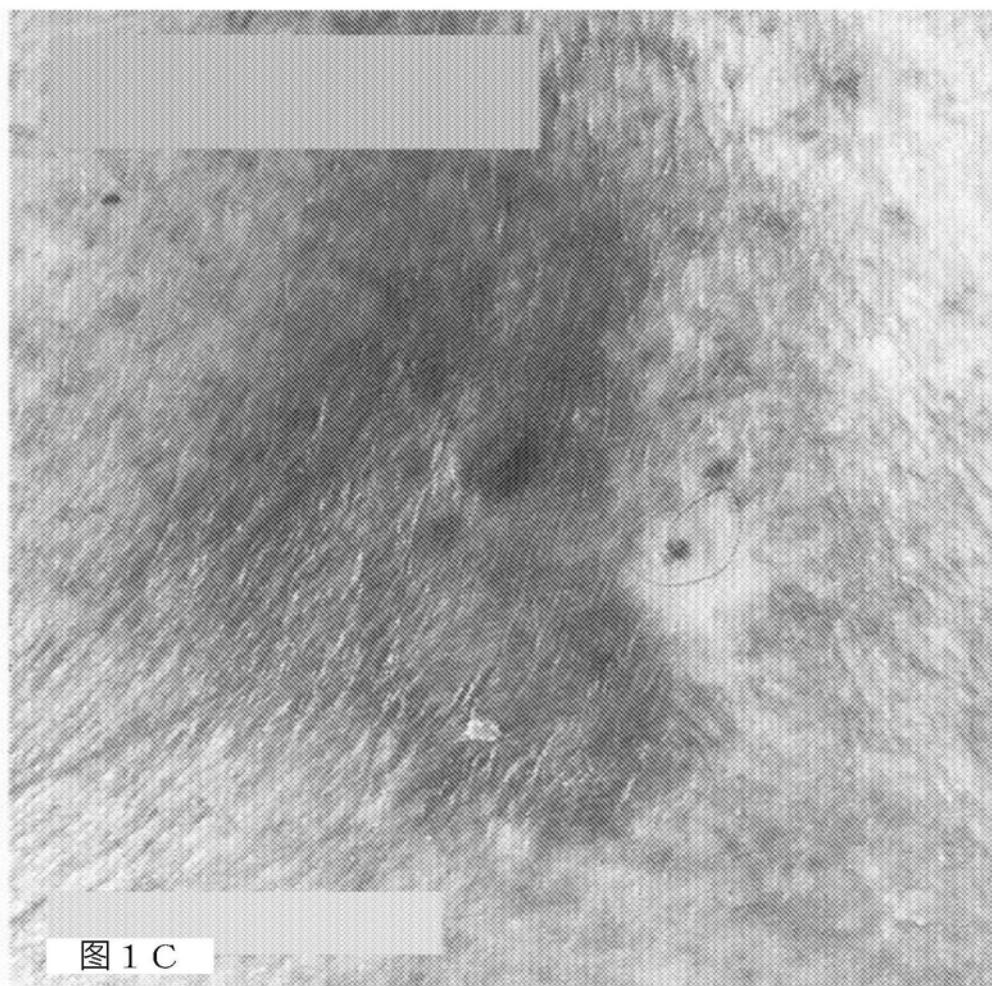


图 1 C

图1C

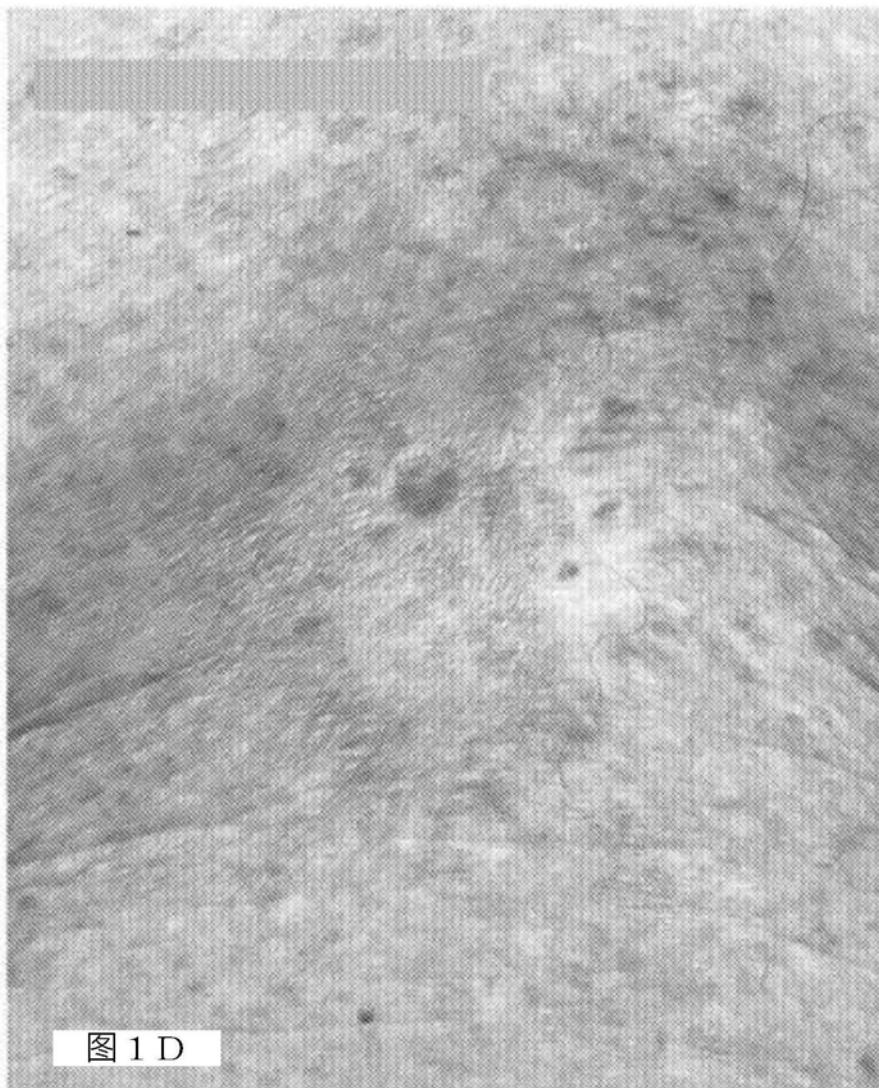


图 1 D

图1D

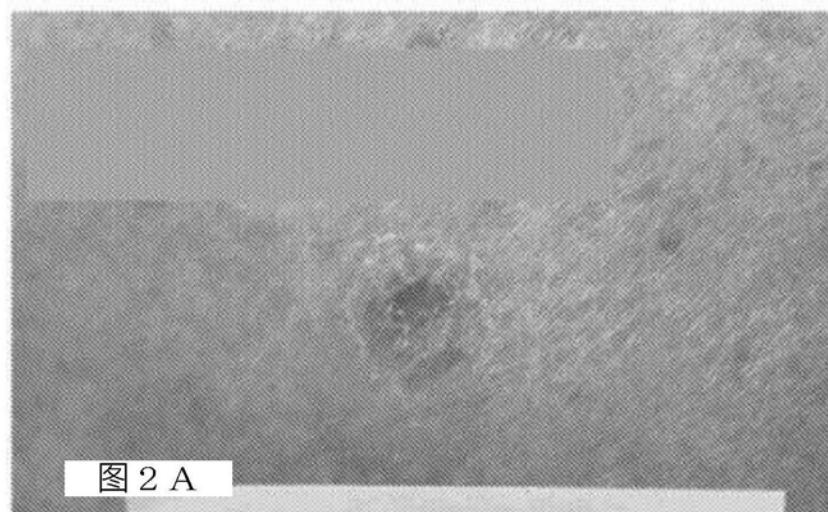


图2A

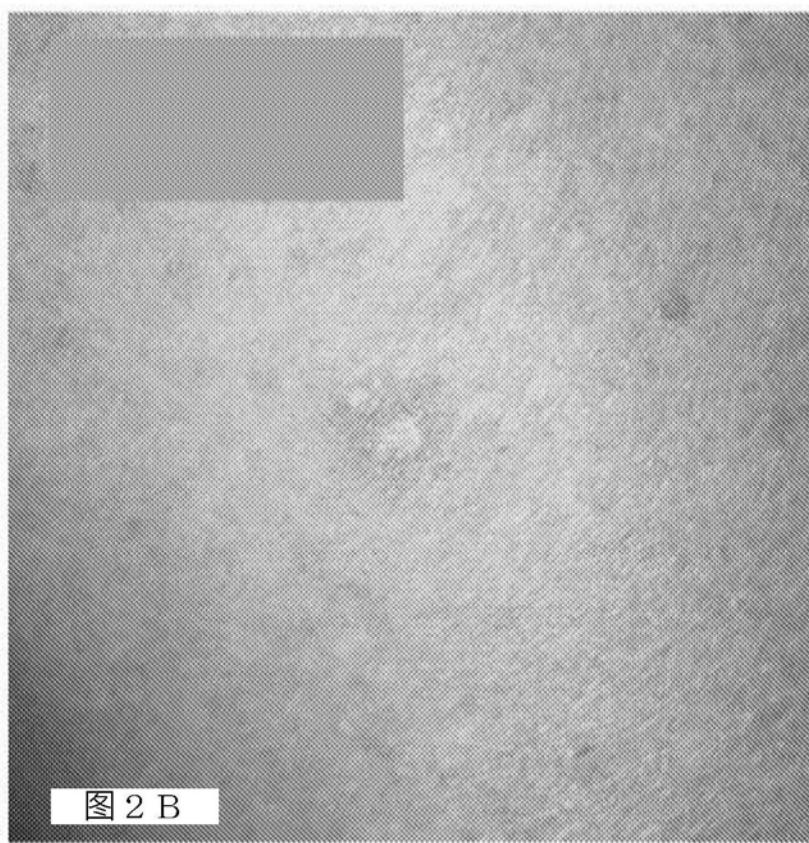


图2B

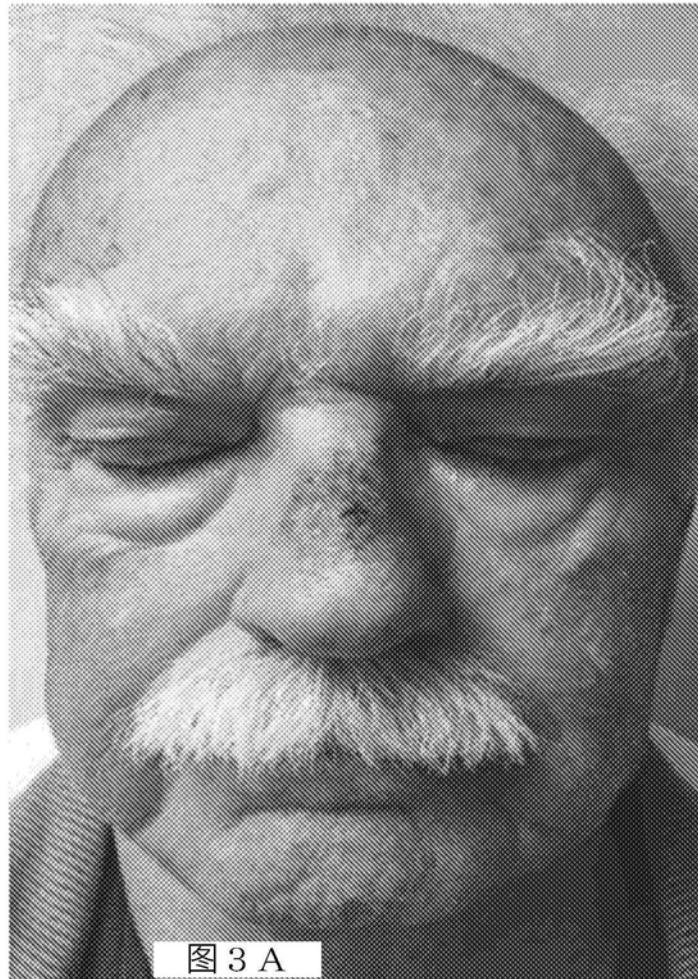


图3A

图3A

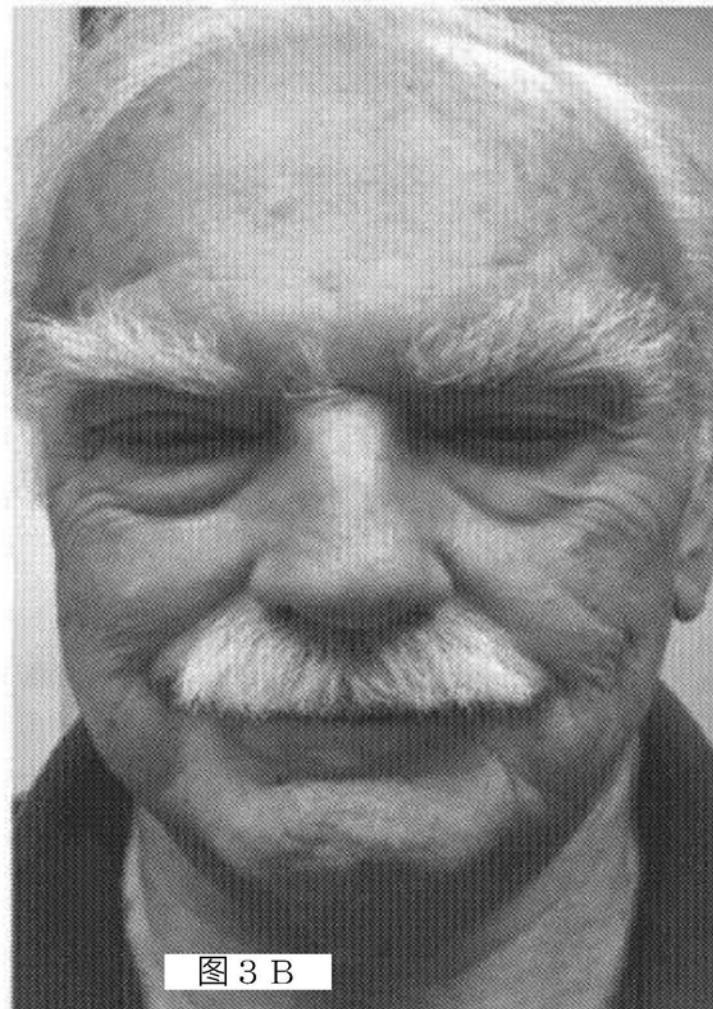


图3B



图4A

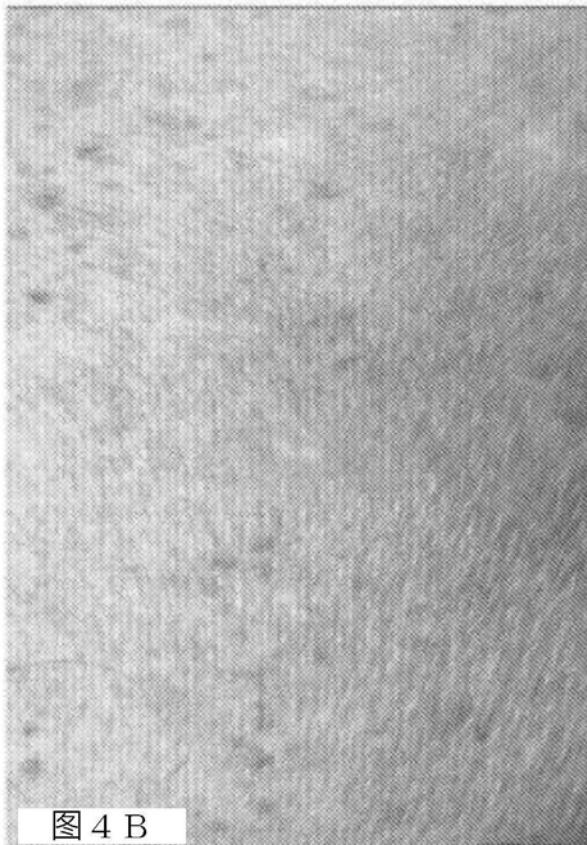


图 4 B

图4B



图5A



图 5 B

图5B



图 6 A

图6A

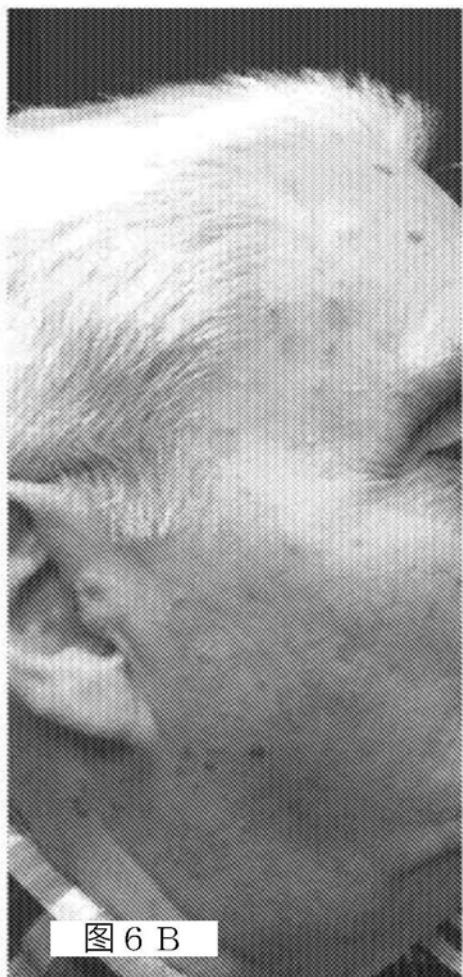


图6B

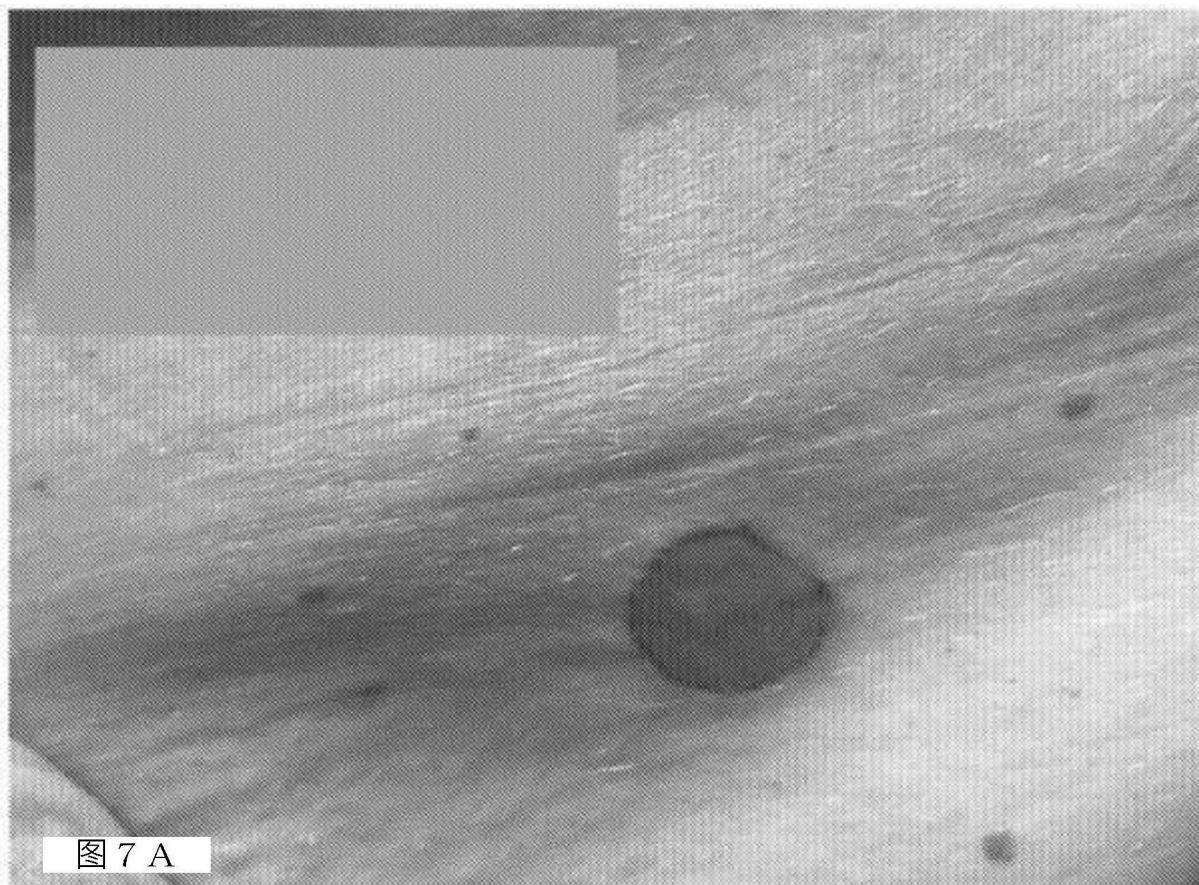


图 7 A

图7A

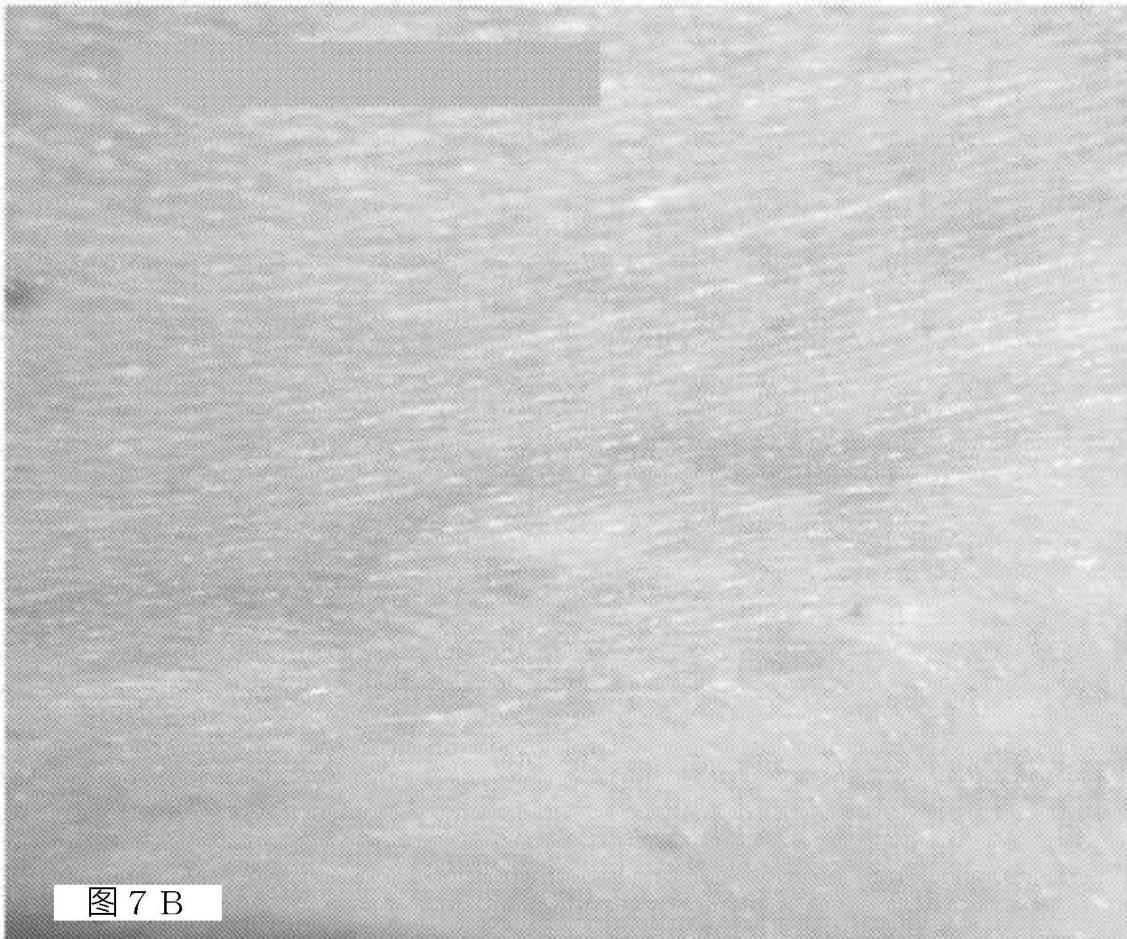


图 7 B

图7B

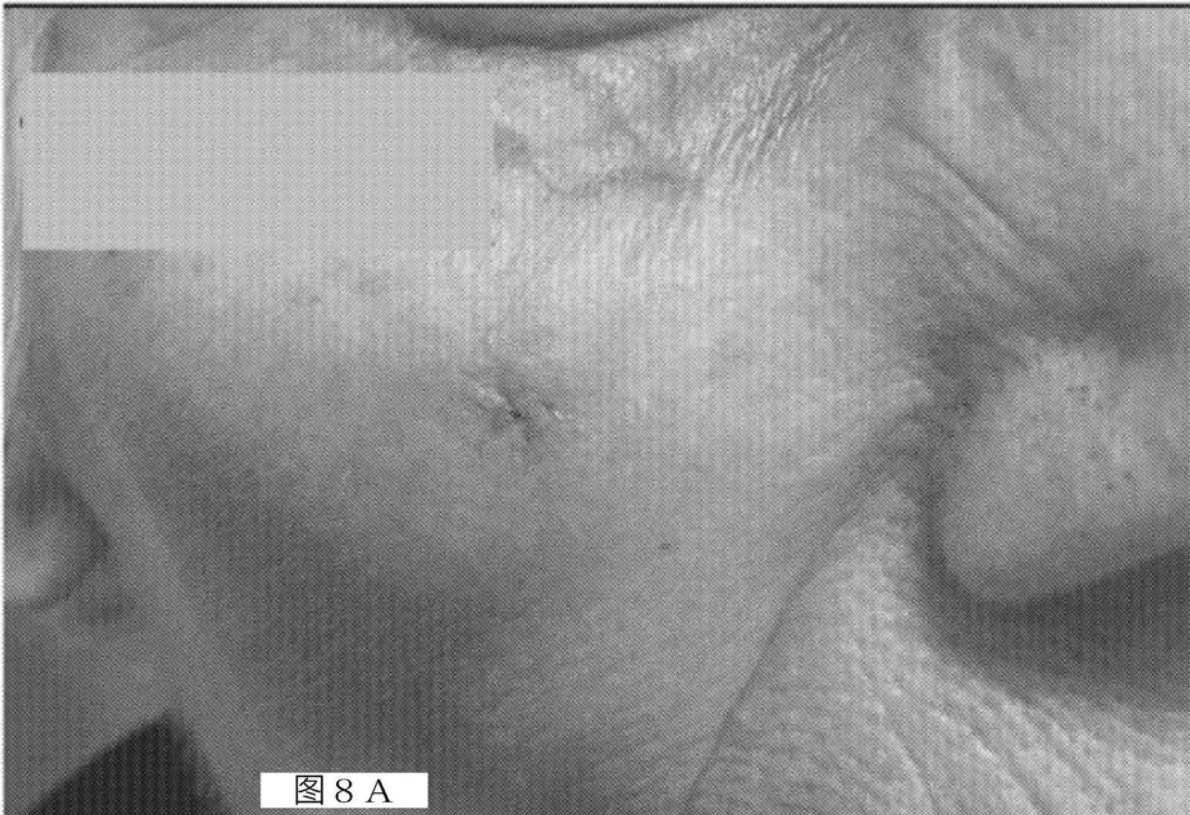


图 8 A

图8A

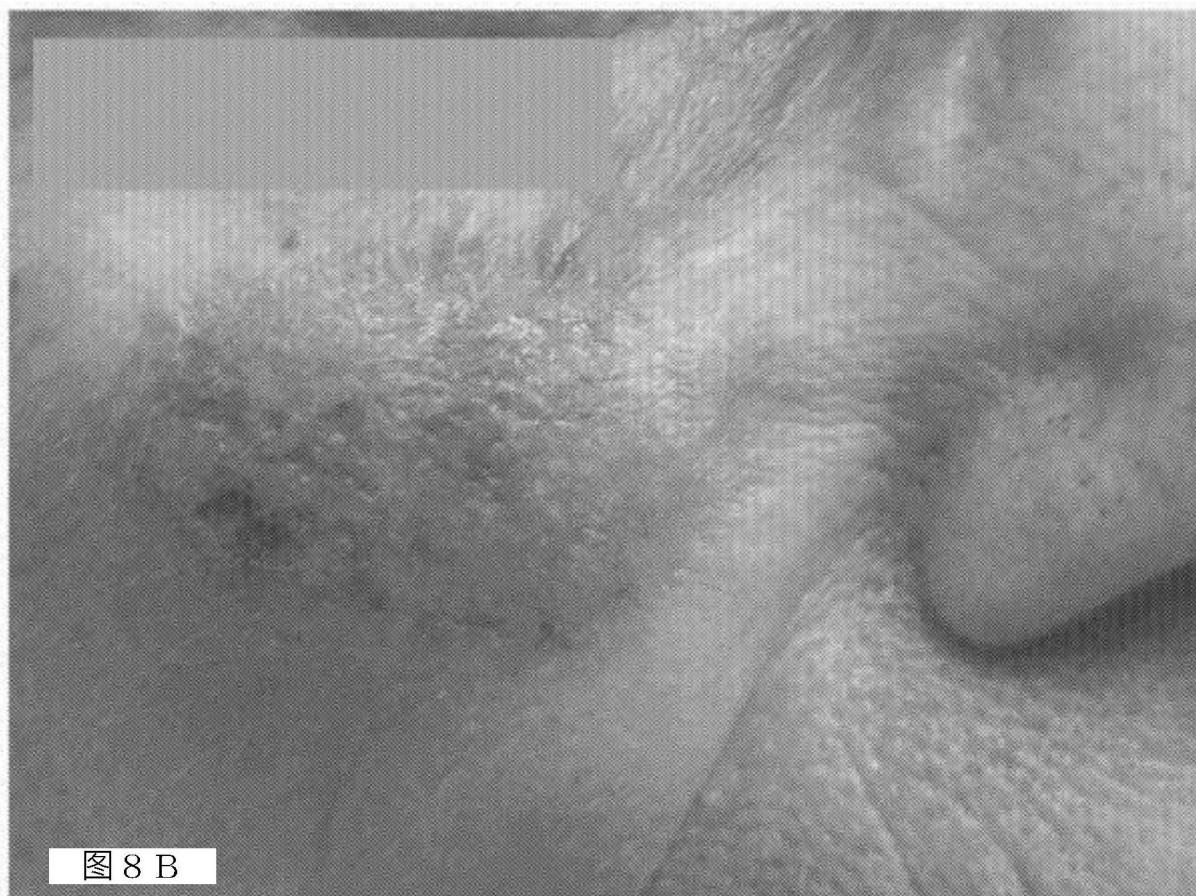


图8 B

图8B

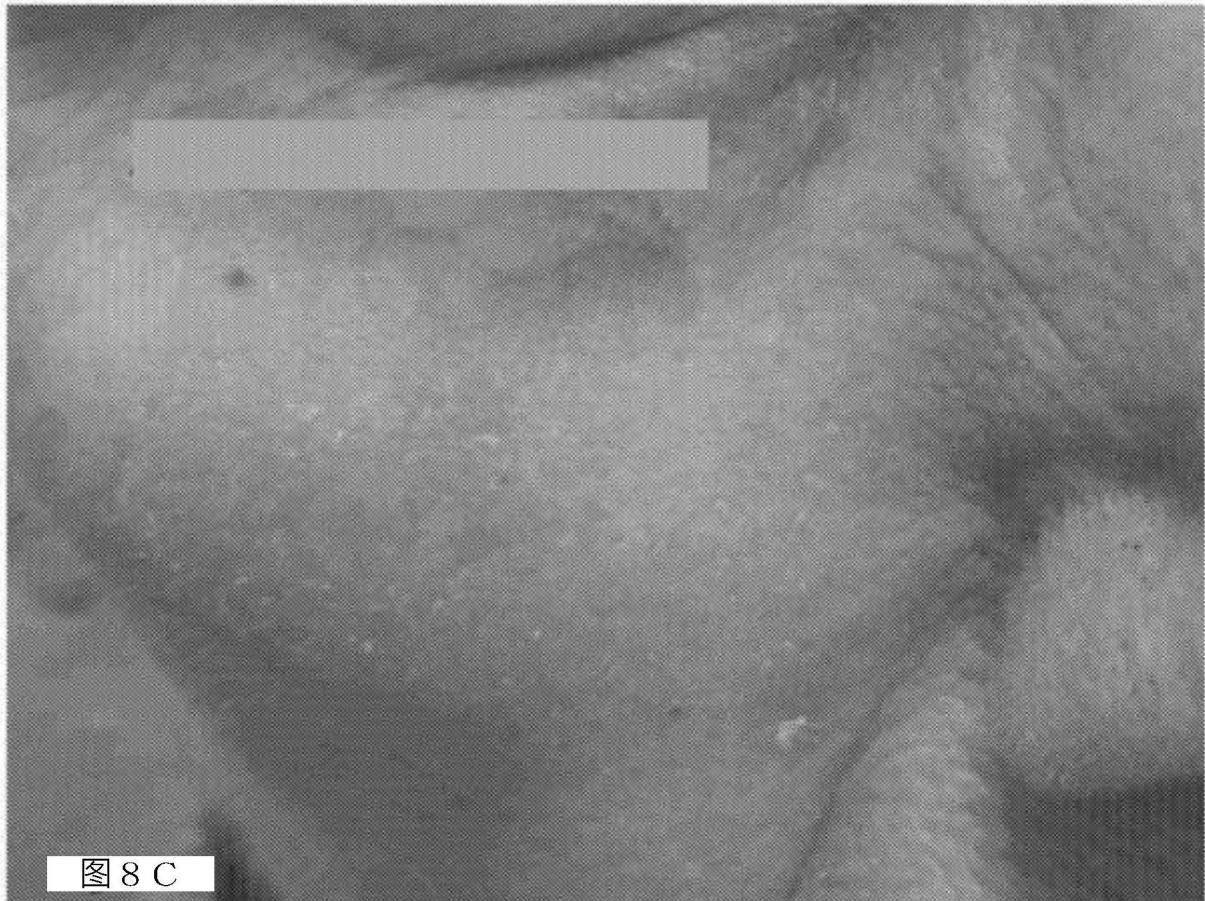


图8C



图9A



图9B



图9C



图9D

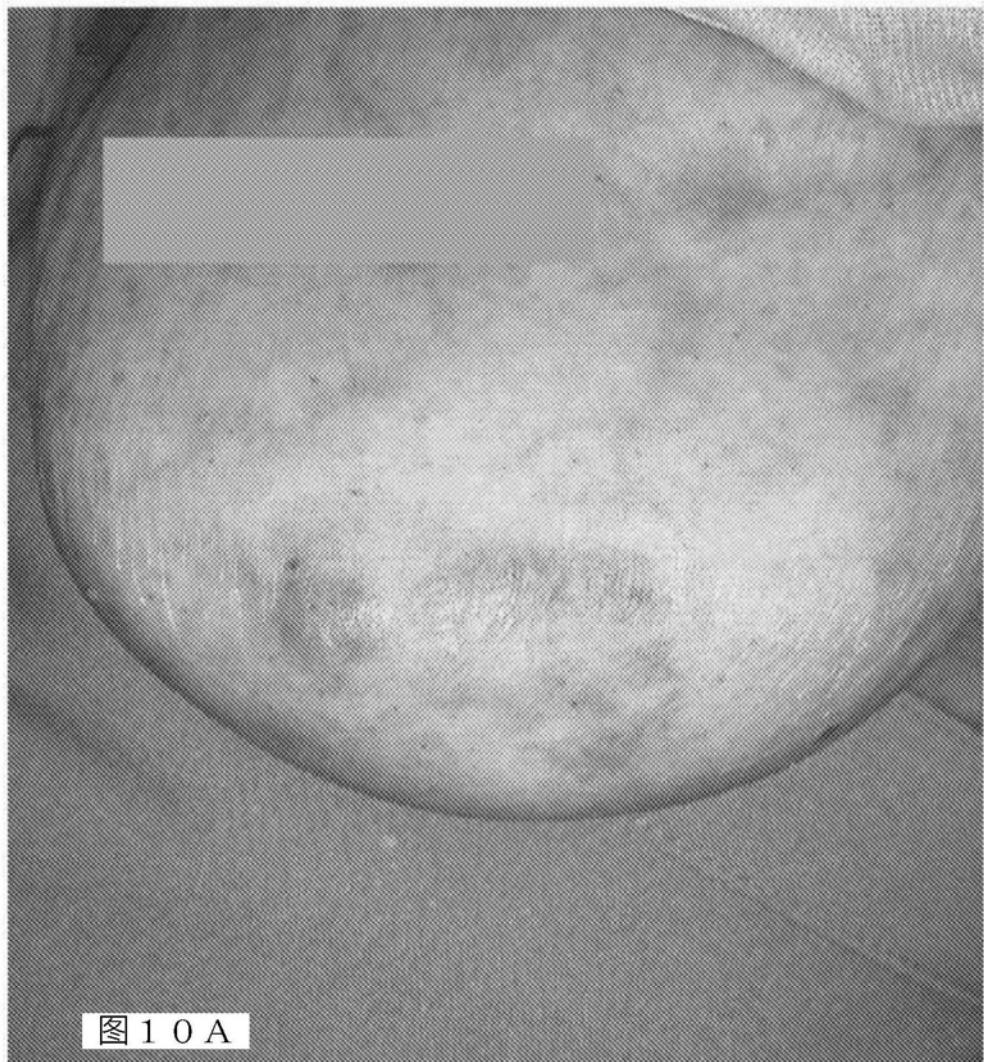


图 10A

图10A



图 10 B

图10B



图 10C

图10C

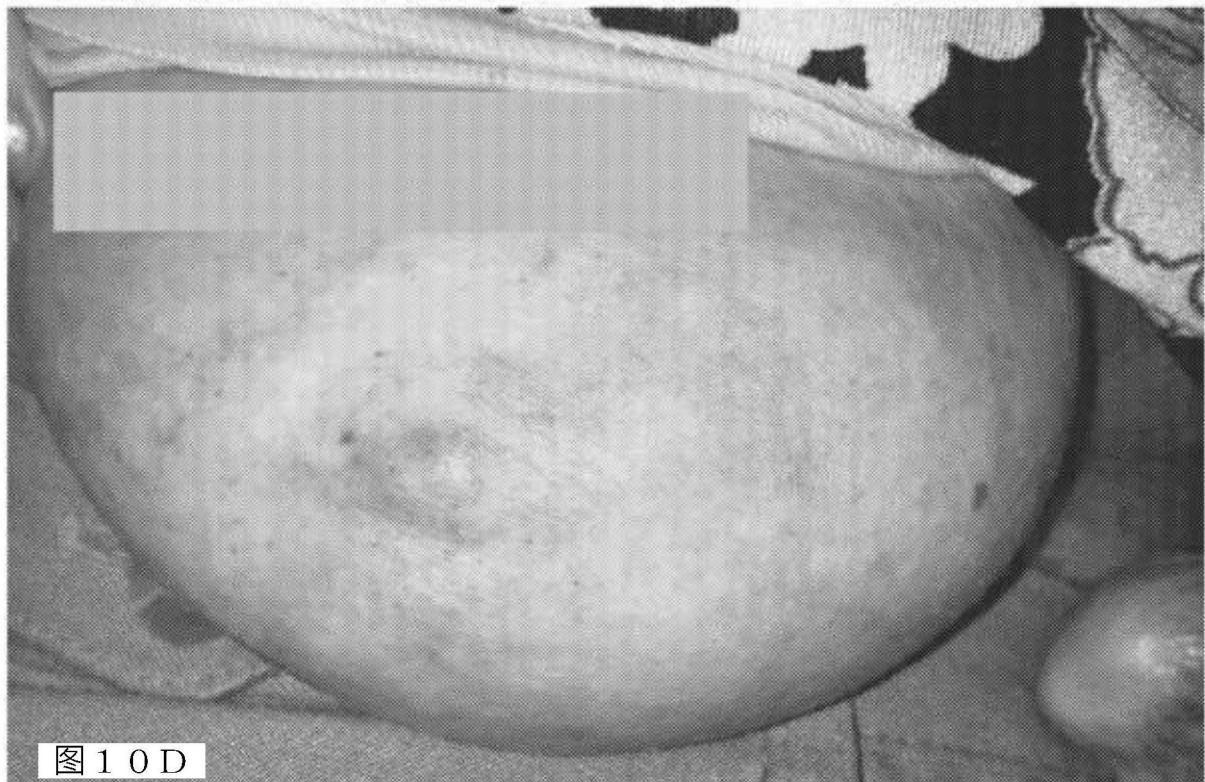
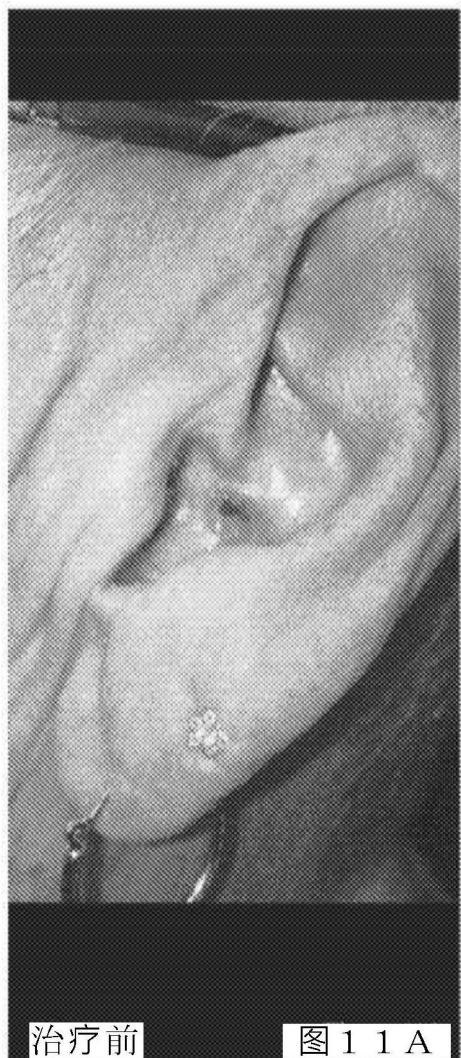


图 10 D

图10D



治疗前

图 1 1 A

图11A

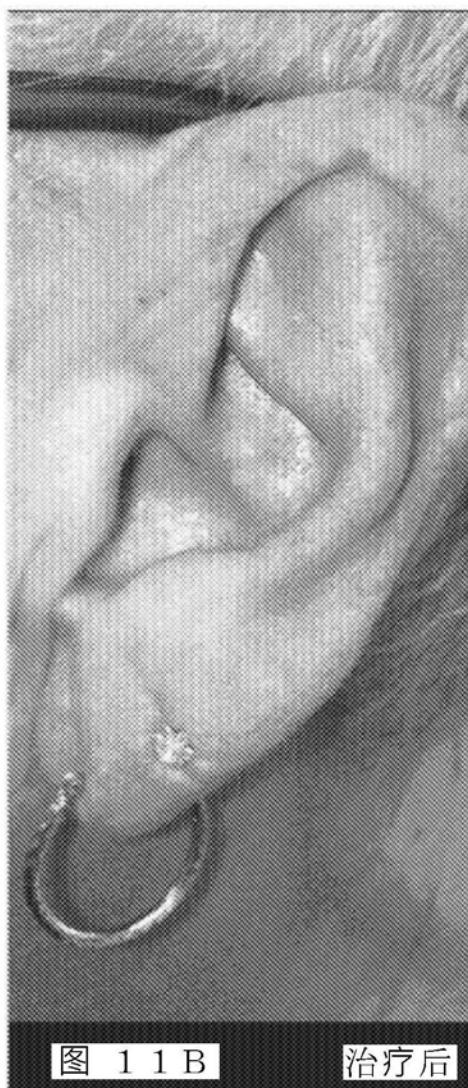


图11B



图12A



图12B

治疗后

图12B



图 13 A

图13A



图 13 B

图13B



图14A

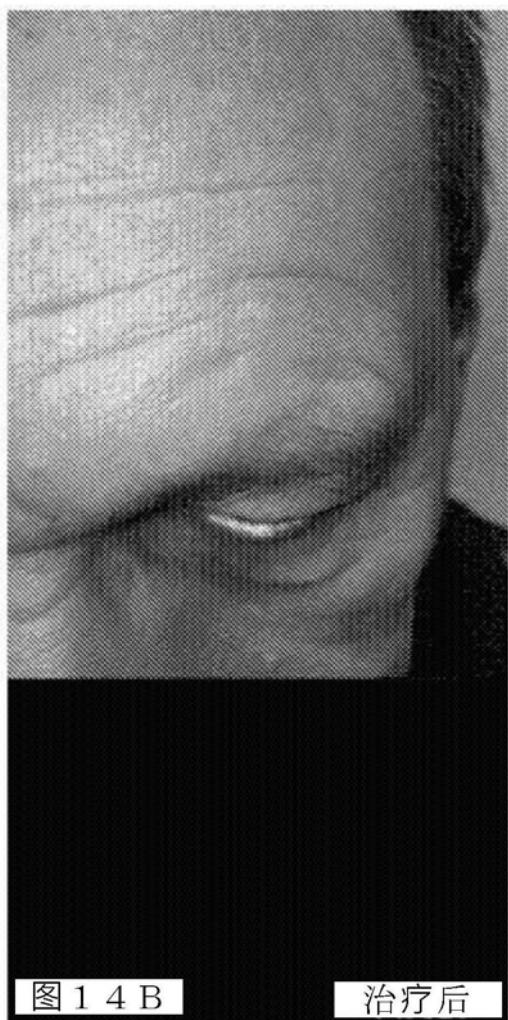


图14B

治疗后

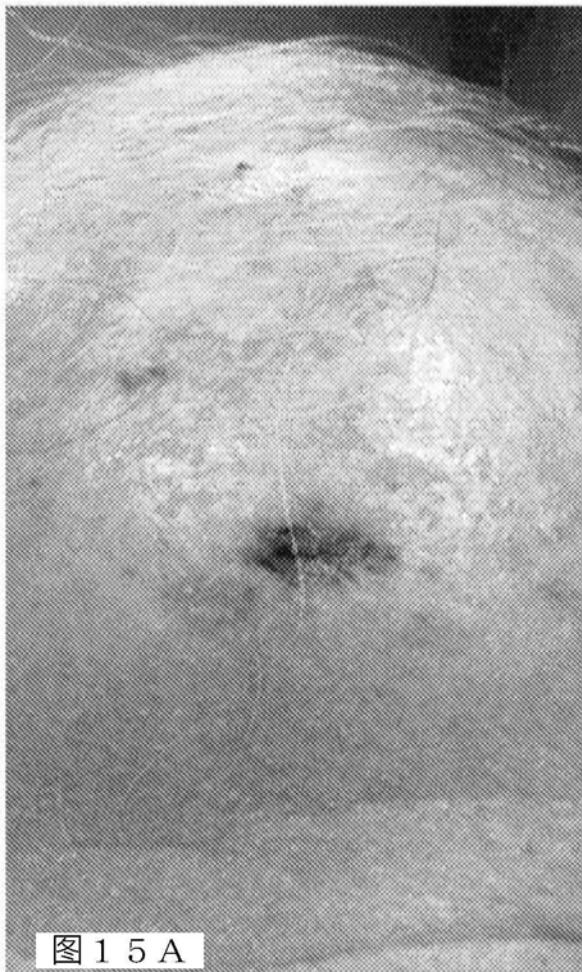


图 15A

图15A

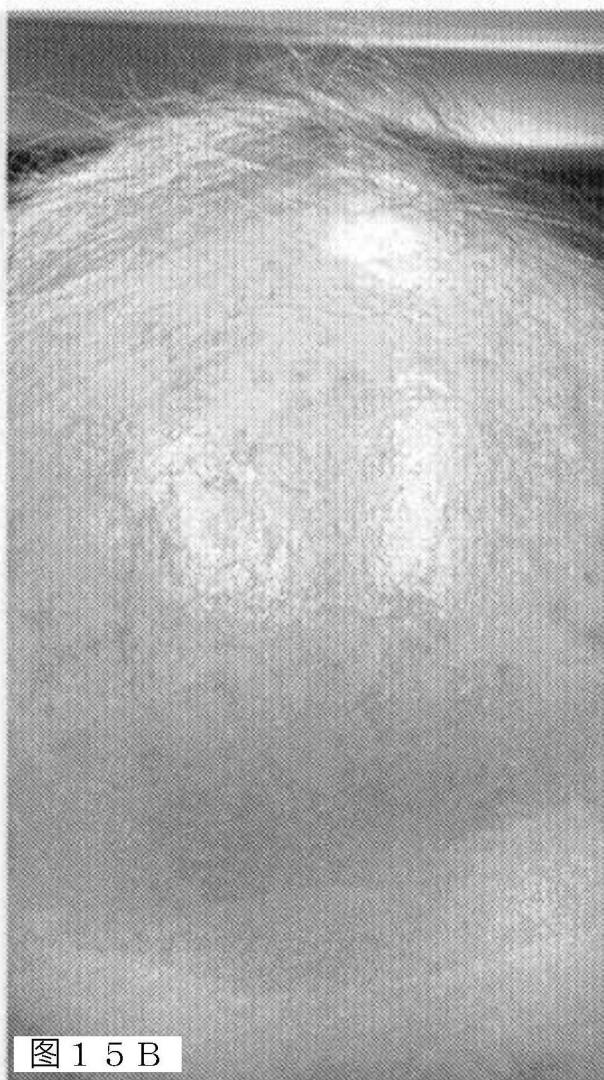


图 15 B

图15B



治疗前

图 16 A

图16A



图 16 B      治疗后

图16B

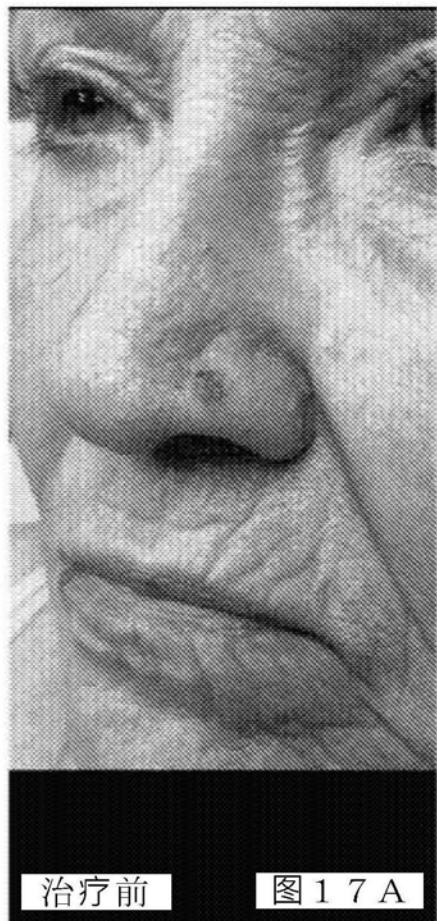


图17A

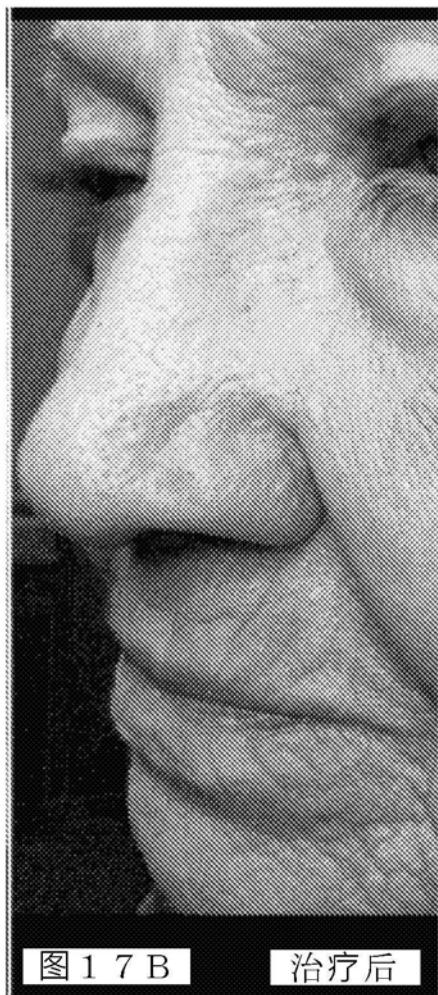


图17B



图18A



图18B



图19A



图19B



图 20 A

图20A

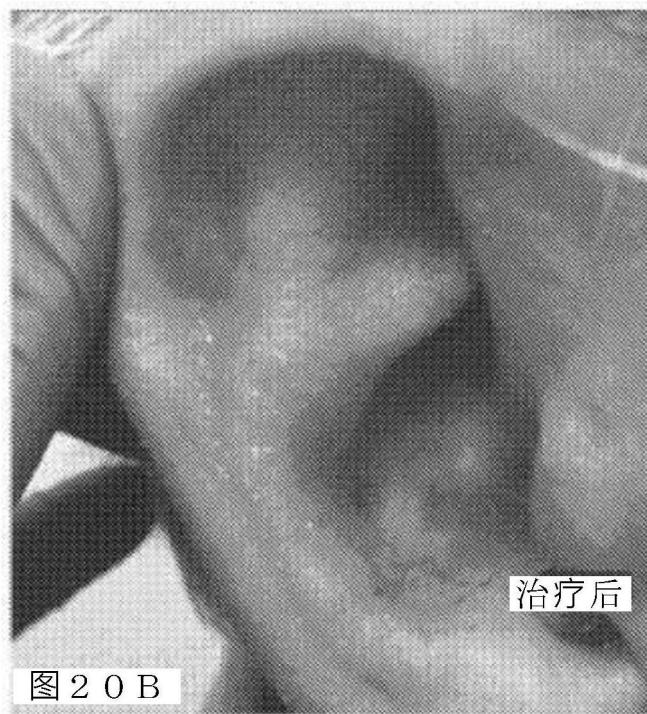


图 20 B

图20B

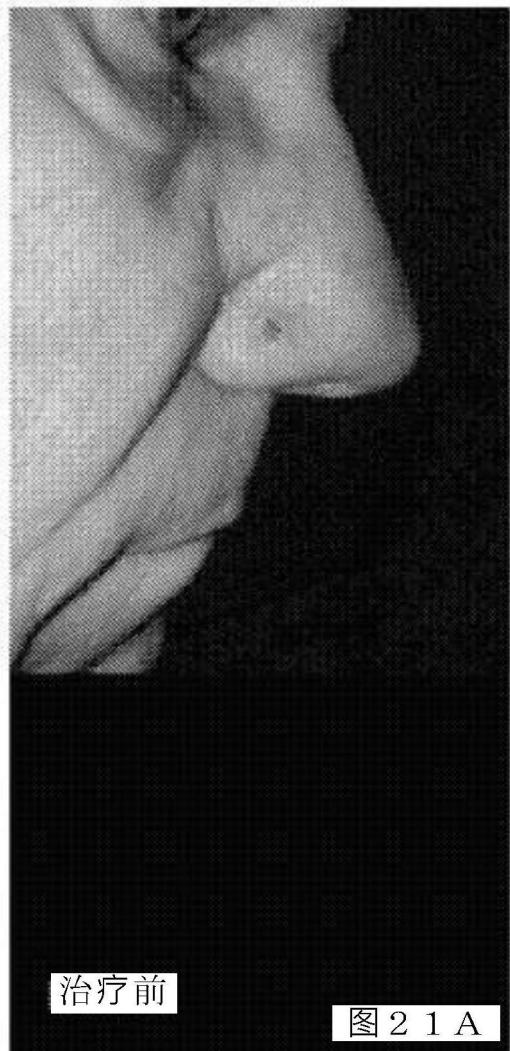


图21A

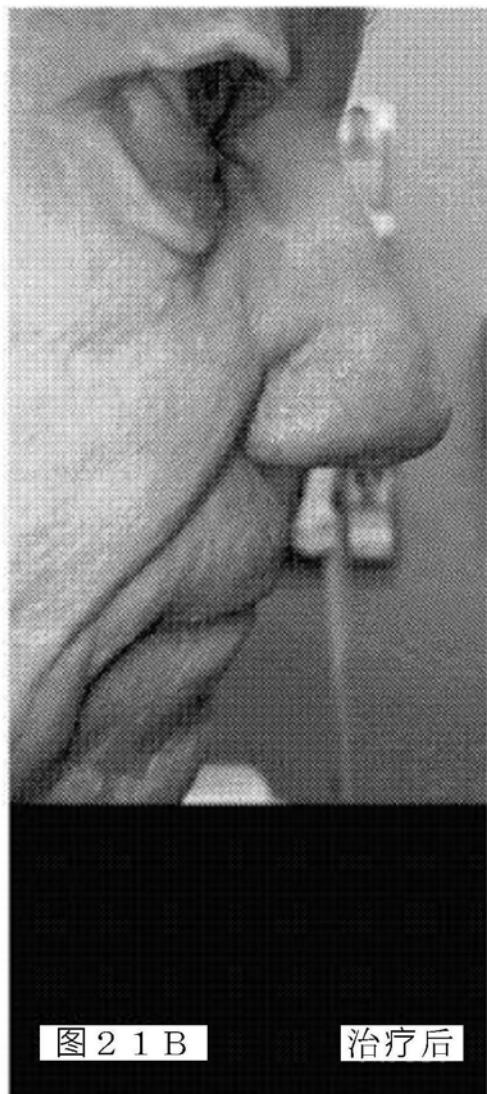


图 21 B      治疗后

图21B



图22A

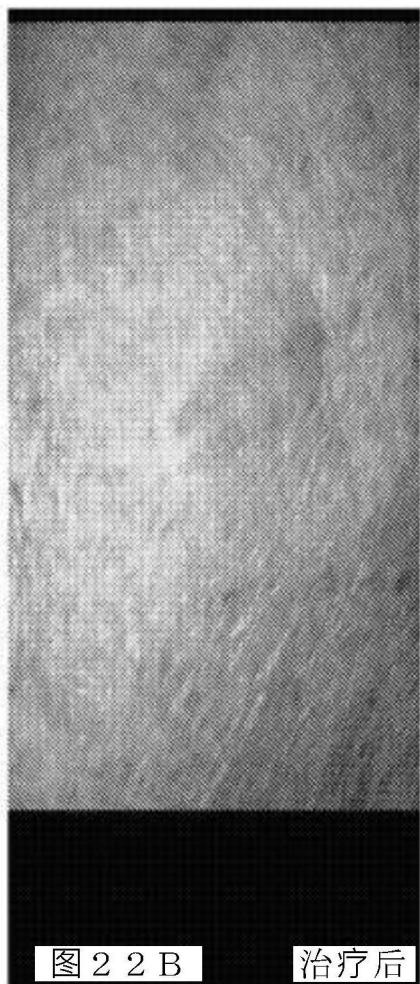


图 22B | 治疗后

图22B



图23A



图23B

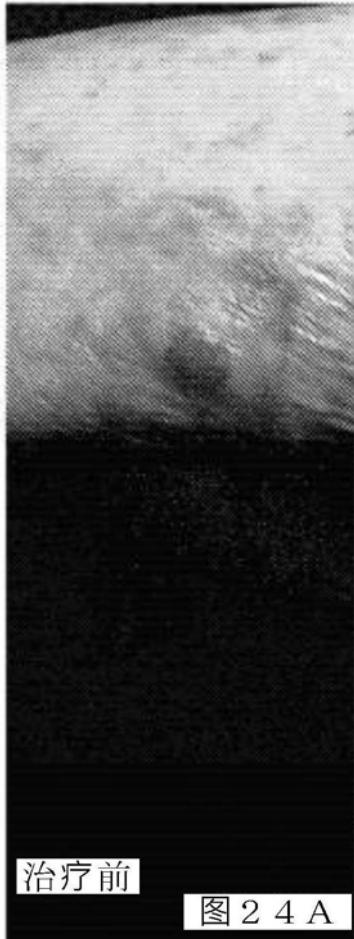


图 24A

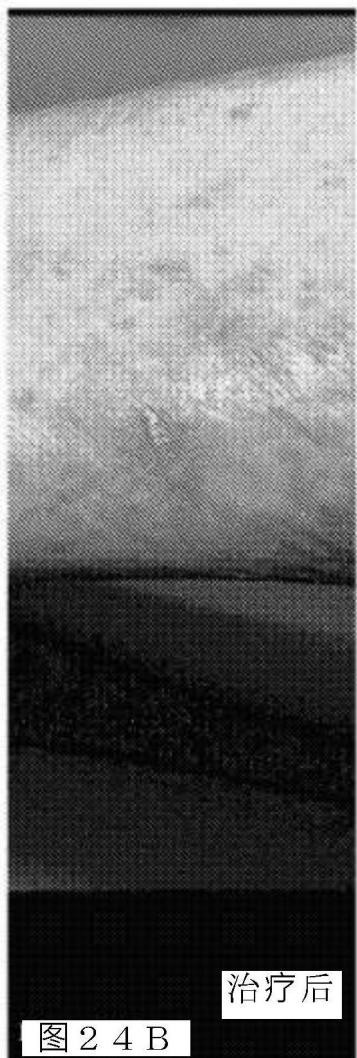
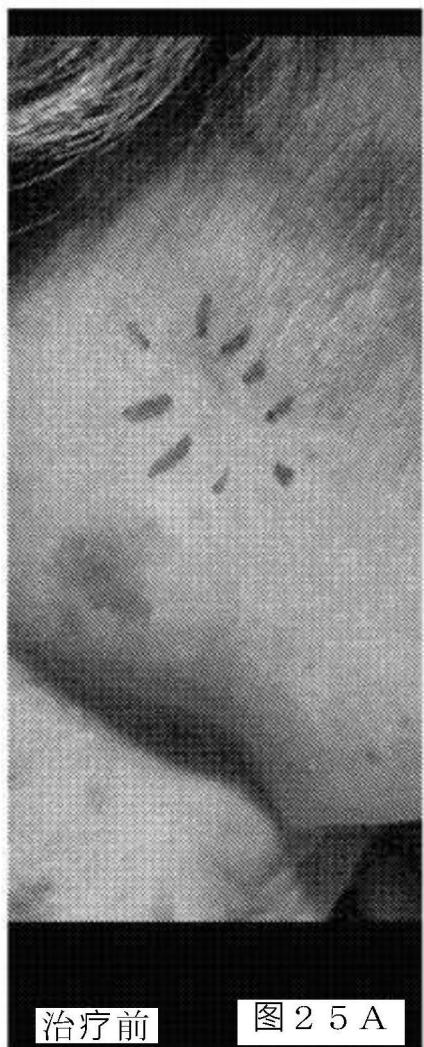


图24B



治疗前

图25A

图25A

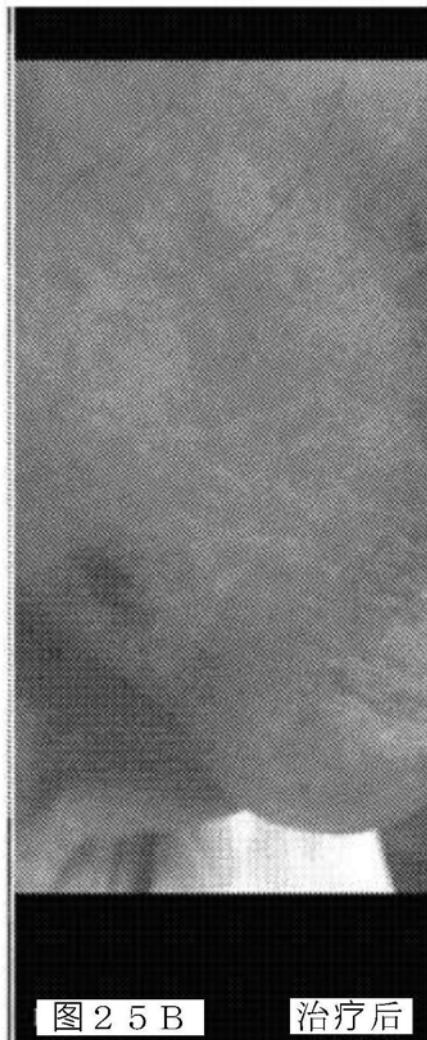


图 25B      治疗后

图25B