

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 7/043



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96190656.1

[43]公开日 1997年8月13日

[11] 公开号 CN 1156958A

[22]申请日 96.5.3

[30]优先权

[32]95.5.18 [33]DE[31]19518262.6

[86]国际申请 PCT/EP96/01855 96.5.3

[87]国际公布 WO96/36311 德 96.11.21

[85]进入国家阶段日期 97.2.19

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 M·博恩 K·克雷默

A·马库斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 樊卫民

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三乙酸甘油酯治疗甲癣的应用

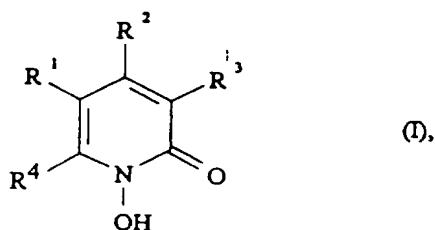
[57]摘要

一种指甲油，它含有活性成分三乙酸甘油酯和水不溶性成膜剂，适于治疗甲癣。如果需要，该指甲油另外还含有抗真菌的 1-羟基-2-吡啶酮衍生物。

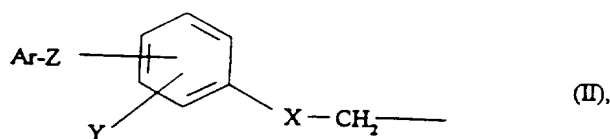
(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种指甲油，它含有三乙酸甘油酯和一种水不溶性成膜剂。
2. 如权利要求 1 的指甲油，其三乙酸甘油酯的含量是 6 - 80 重量%，以非挥发性成分的量为基础计。
3. 如权利要求 1 或 2 的指甲油，其中将甲基乙烯基醚与马来酸一丁酯的共聚物用作水不溶性成膜剂。
4. 如权利要求 1 - 3 一项或多项的指甲油，其中该指甲油另外还含有式 I 的 1-羟基-2-吡啶酮



其中 R¹、R² 和 R³ 可以相同或不同，它们是氢原子或具有 1 - 4 个碳原子的烷基，并且 R⁴ 是具有 6 - 9 个碳原子的饱和烃基或式 II 的基团



其中

X 是 S 或 O，

Y 是氢原子或至多 2 个卤素原子，如氯和/或溴，

Z 是单键或二价基团 O、S 或 -CR²- (R=H 或 C₁-C₄ 烷基) 或者

其它具有 2 - 10 个以链的形式连接的碳原子和任选的 O

和/或 S 原子的二价基团，其中 - 如果基团包含 2 个或多个

O 和/或 S 原子时 - 后者相互须至少相隔 2 个碳原子，并且其中 2

个相邻碳原子可彼此以双键相连，碳原子的自由价键被氢和/或

C₁-C₄烷基饱和，且

Ar 是至多 2 个环的芳香环系，它可被至多三个取代基取代，所述取代基选自氟、氯、溴、甲氧基、C₁-C₄烷基、三氟甲基和三氟甲氧基。

5. 如权利要求 4 的指甲油，其中所用的式 I 的化合物中 Ar 是由联苯、二苯基链烷或二苯醚衍生的双环体系。
6. 如权利要求 4 的指甲油，其中式 I 化合物在 R¹ 位包含环己基。
7. 如权利要求 4 的指甲油，其中式 I 化合物在 R¹ 位包含式 -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₃- 的辛基。
8. 如权利要求 4 的指甲油，其中使用 6-[4-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮，1-羟基-4-甲基-6-环己基-2-吡啶酮或 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-吡啶酮。
9. 如权利要求 4 - 8 一项或多项的指甲油，它的式 I 化合物含量是 2 - 80 重量%，优选是 10 - 60 重量%，更优选是 20-40 重量%，以非挥发成分的量计。
10. 三乙酸甘油酯用于制备治疗和预防甲癣的用途。
11. 一种如权利要求 1 - 9 一项或多项的指甲油的制备方法，包括将溶解形式的水不溶性成膜剂与三乙酸甘油酯以及任选地与式 I 化合物及其它常用于制备指甲油的成分混合。

说明书

三乙酸甘油酯治疗甲癣的应用

指甲的真菌病(甲癣)属于感染性疾病,至今它仍不能得到令人满意的治疗。虽然它们大多数对患者不产生痛觉,但感染病灶的永久存在使治疗具有绝对必要性。除循环障碍和损伤外,可造成指甲真菌感染的因素还有免疫防御缺乏和某些代谢障碍(糖尿病)。脚指甲尤其容易感染,大拇指甲和小拇指甲是主要感染对象。

病原菌谱分析显示甲癣主要由皮肤真菌(如红色发癣菌)和酵母菌(如白色念珠母)或霉菌(如短柄帚霉)引起。除白色、浅表性甲癣外,大多数感染发生在甲体下,甲床或甲床区。根据临床症状和感染的严重程度,可考虑采用系统、局部或联合形式的治疗。感染指甲的局部治疗对患者而言是一种最温和的并具有最少副作用的治疗类型。

一种已知的治疗形式是指甲油形式的抗真菌制剂,它包含至少一种抗真菌物质和至少一种水不溶性成膜剂(EP 0389778)。据证明该类制剂的缺点是所用抗甲癣物质在指甲周边扩散较少,因此甲廓下的感染甲床和甲床区域不能获得充分有效的治疗。

三乙酸甘油酯(1,2,3-丙烷三基(propantriyl)三乙酸酯; $C_9H_{14}O_6$)主要用作指甲油的软化剂, EP 0389778 的制剂也含有它作为软化剂。另外三乙酸甘油酯具有抗真菌特性,因此尤其是在美国,它偶尔被用于治疗表皮真菌疾病,但未用于甲癣(Martindale “药典大全”,第30版1993;罗赫医学百科全书 (“The Extra Pharmacopoeia”,30th Edition 1993;Roche Lexikon Medizin)。

现已发现三乙酸甘油酯特别适于治疗甲癣,因为它具有良好的周边扩散性可透过指甲,因此可治疗和预防被皮真菌感染的甲床和甲廓下的甲床区域。

本发明涉及三乙酸甘油酯用于制备治疗和预防甲癣的药物的用途。

特别是在甲床真菌病的治疗中,采用本发明的药物可获得彻底治愈,

指甲通常无变形再生长，这是由于甲根皮真菌的生长得到了阻止。由于迄今为止得到的治疗结果均不理想，因此这是一项重要发明。

本发明的药物还适于预防指甲真菌病，指甲上可获得高贮存的活性化合物，这样甚至在真菌污染的情况下也不会产生由真菌引发的指甲疾病。本发明药物中的三乙酸甘油酯含量通常是重量的 0.1-25%(重量%)，优选 2 - 10 重量%。药物中三乙酸甘油酯的最低含量至少是 0.1-1 重量%；用于预防的药物含有少于 2，有益的是至少 1 重量%的三乙酸甘油酯。

另外，本发明涉及含有三乙酸甘油酯和水不溶性成膜剂的抗真菌指甲油。

本发明的指甲油，即含溶剂的制剂通常含有 1 - 25 重量%，优选 2 - 10 重量%（以挥发和非挥发成分的量为基础）的三乙酸甘油酯。用于治疗的药物指甲油的三乙酸甘油酯的含量一般是 2 重量%；用于预防的指甲油一般含有小于 2 重量%，有益的是至少 1 重量%的三乙酸甘油酯。本发明的指甲油通常含有的三乙酸甘油酯量为 6 - 80 重量%，优选为 10 - 70 重量%，更优选为 15 - 60 重量%，在各种情况下均以非挥发性成分计，即以成膜剂和任选存在的颜料、软化剂和其它非挥发性成分之和计。

除溶于溶剂或溶剂混合物中的三乙酸甘油酯以外，本发明的指甲油还含有必需的成分，一种或多种成膜剂，在制剂干后它们在指甲上形成水不溶性膜。

水不溶性成膜剂是，例如基于纤维素硝酸酯的物质或在化妆品中常用的生理可接受聚合物，优选与纤维素硝酸酯的混合物。可例举的例子是聚乙酸乙烯酯和部分水解的聚乙酸乙烯酯，乙酸乙烯酯与丙烯酸、巴豆酸或马来酸一烷基酯的共聚物，乙酸乙烯酯与巴豆酸和乙烯基新十烷酸酯或与巴豆酸和丙酸乙烯酯的三元共聚物，甲基乙烯基醚与马来酸一烷基酯、尤其是马来酸一丁酯的共聚物，脂肪酸乙烯基酯与丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物，N-乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸烷基酯的共聚物，丙烯酸与甲基丙烯酸或丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸烷基酯（尤其是含季铵基的）的共聚物，或者含有丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯或三甲基氧乙基甲基丙烯酸酯氯化物的聚合物、共聚物或混合物，或者聚乙烯醇缩乙醛和聚

乙烯醇缩丁醛，烷基取代的聚-N-乙烯基吡咯烷酮，烯烃与马来酸酐的共聚物的烷基酯及松香与丙烯酸的反应产物。酯中的烷基通常是短链的并大多数不超过4个C原子。

可用的生理可接受溶剂是，例如化妆品中常用的烃、卤代烃、醇、醚、酮和酯，尤其是一元醇的乙酸酯，如乙酸乙酯和丁酯，任选与芳香烃如甲苯，和/或醇类，如乙醇或异丙醇混合。已知溶剂的结合对指甲油或指甲油膜的干燥时间、可涂性和其它重要性质具有决定性意义。溶剂系统优选由低沸点溶剂（沸点不超过100℃的溶剂）和中沸点溶剂（沸点不超过200℃的溶剂）的最佳混合物组成。

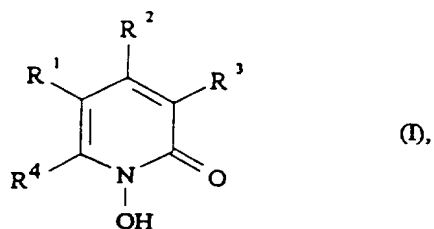
本发明的指甲油还可包含化妆品中常用的其它添加剂，如基于邻苯二甲酸酯或樟脑的软化剂，染料或颜料，珠光剂，阻淀剂，氨基酰树脂，硅酸酯，香料，润湿剂如磺基琥珀酸二辛基酯的钠盐，羊毛脂衍生物，光稳定剂如2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、抗菌物质和具有角质层分离和/或角质层成形(keratoplastischer)作用的物质，如亚硫酸铵、硫代羟基乙酸的酯或盐，脲，尿囊素，酶和水杨酸。

有色或含颜料的指甲油是有益的，例如本发明的制剂可满足患者的美感。

本发明的药物和指甲油可采用常规方法将各成分混合加以制备，如果需要则进一步加工（适用于各制剂）。

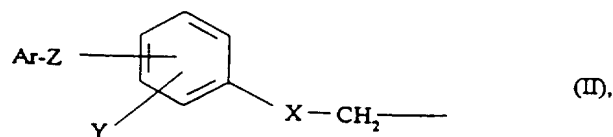
本发明还涉及一种抗真菌的指甲油，它含有

- a) 三乙酸甘油酯，
- b) 式I的1-羟基-2-吡啶酮



其中R¹，R²和R³可以相同或不同，它们是氢原子或具有1-4个碳原子的烷基，并且

R^4 是具有 6 - 9 个碳原子的饱和烃基或式 II 的基团



其中

X 是 S 或 O,

Y 是氢原子或至多 2 个卤素原子, 如氯和/或溴,

Z 是单键或二价基团 O、S 或 $-CR^2-$ ($R=H$ 或 C_1-C_4 烷基) 或者其它具有 2 - 10 个以链的形式连接的碳原子和任选的 O 和/或 S 原子的二价基团, 其中 - 如果基团包含 2 个或多个 O 和/或 S 原子时 - 后者相互须至少相隔 2 个碳原子, 并且其中 2 个相邻碳原子可彼此以双键相连, 碳原子的自由价键被氢和/或 C_1-C_4 烷基饱和, 且

Ar 是至多 2 个环的芳香环系, 它可被至多三个取代基取代, 所述取代基选自氟、氯、溴、甲氧基、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基和三氟甲氧基, 且

c) 水不溶性成膜剂。

术语“饱和”在此是指那些不含有脂族重键, 即烯键或炔键的基团。

基团“Z”中, 碳链的组成优选是 CH_2 基。如果 CH_2 基是被 C_1-C_4 烷基取代的, 优选的取代基是 CH_3 和 C_2H_5 。基团“Z”的实例是:

$-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_m-$ ($m=2-10$), $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-SCH(C_2H_5)-$, $-CH=CH-CH_2O-$, $-O-CH_2-CH=CH-CH_2O-$, $-OCH_2-CH_2O-$, $-OCH_2-CH_2CH_2O-$, $-SCH_2CH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2CH_2CH_2O-$, $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$, $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2O-CH_2CH_2S-$ 或 $-S-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-S-$ 。

基团“S”是硫原子, 基团“O”是氧原子。术语“Ar”是苯基和稠

合环系，如萘基、四氢萘基和茛基及分离的环系，如由联苯、二苯基链烷、二苯基醚和二苯基硫醚衍生的基团。

式 I 中，烃基 R^4 是烷基或环己基，其也可通过亚甲基或亚乙基与吡啶酮环相连或者可包含一个内甲基， R^4 还可以是芳香基团，但它优选通过至少一个脂族碳原子与吡啶酮基团相连。

重要的具代表性的以式 I 为特征的化合物是：

6-[4-(4-氯-苯氧基)-苯氧甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮， 6-[4-(2,4-二氯苯氧基)-苯氧甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮， 6-(联苯基-4-氧-甲基)-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮， 6-(4-苄基苯氧甲基)-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮， 6-[4-(2,4-二氯苄氧基)苯氧甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮， 6-[4-(4-氯苯氧基)-苯氧甲基]-1-羟基-3,4-二甲基-2-吡啶酮， 6-[4-(2,4-二氯苄基)-苯氧甲基]-1-羟基-3,4-二甲基-2-吡啶酮， 6-[4-(肉桂基氧基)-苯氧甲基]-1-羟基-4-甲基-2-吡啶酮， 1-羟基-4-甲基-6-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧甲基]-2-吡啶酮， 1-羟基-4-甲基-6-环己基-2-吡啶酮， 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-2-吡啶酮， 1-羟基-4-甲基-6-正己基-、-6-异己基-、-6-正庚基-或-6-异庚基-2-吡啶酮， 1-羟基-4-甲基-6-辛基-或-6-异辛基-2-吡啶酮，尤其是 1-羟基-4-甲基-6-环己基甲基-或-6-环己基乙基-2-吡啶酮（其中的环己基还各可带有甲基），1-羟基-4-甲基-6-(2-双环[2.2.1]庚基)-2-吡啶酮， 1-羟基-3,4-二甲基-6-苄基-或-6-二甲基苄基-2-吡啶酮或者 1-羟基-4-甲基-6-(β -苯基-乙基)-2-吡啶酮。

水不溶性成膜剂、三乙酸甘油酯、溶剂和其它添加剂的含量与上述含有三乙酸甘油酯和水不溶性成膜剂的指甲油中的含量一致。

本发明指甲油中式 I 化合物的含量取决于各种式 I 化合物的结构，取决于其由指甲膜的释放、在指甲中的渗透特性及其抗菌特性。

本发明的指甲油，即包含溶剂的使用形式通常含有式 I 化合物的量是 0.5-20 重量%，优选 2-15 重量%（以挥发和非挥发性成分的量为基础）。药用指甲油，即用于治疗指甲油中通常含 4 重量%；用于预防的指甲油通常含有低于 4 重量%，有益的是高于 1 重量%的式 I 化合物。本发明的指甲油通常含有式 I 化合物的量是 2 - 80 重量%，优选 10 - 60 重量%，更优选 20 - 40 重量%，在各种情况下均是以非挥发成分的量计，即以成膜剂、

三乙酸甘油酯和任选存在的颜料、软化剂及其它非挥发性附加剂之和计。

含有式 I 化合物的指甲油可通过将各成分混合加以制备, 如果需要还可进一步加工 (适用于各种制剂, EP 0226984)。采用实施例解释其中几种不同的制剂形式。

实施例 1

依据本发明的制剂组成如下:

三乙酸甘油酯	6.0 重量%
异丙醇	47.0 重量%
乙酸乙酯	32.0 重量%
甲基乙烯基醚与 马来酸一丁酯的共聚物	15.0 重量%

通过将各种成分溶在溶剂中制备指甲油。

实施例 2

依据本发明的制剂组成如下:

三乙酸甘油酯	2.5 重量%
1-羟基-4-甲基-6-环己基-2-吡啶酮	5.0 重量%
异丙醇	46.5 重量%
乙酸乙酯	36.0 重量%
甲基乙烯基醚与 马来酸一丁酯的共聚物	10.0 重量%

实施例 3

依据本发明的制剂组成如下:

三乙酸甘油酯	2.5 重量%
1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲基戊基)-	2.5 重量%
2-吡啶酮	
异丙醇	47.5 重量%
乙酸乙酯	40.0 重量%
甲基乙烯基醚与	7.5 重量%
马来酸一丁酯的共聚物	

实施例 4

活性试验

使用实施例 1 - 3 所述制剂，如下进行证明三乙酸甘油酯周边透过角蛋白材料的试验：

从牛角的角部切下约 0.5mm 厚，1.5 × 3cm 大小的小片并用含活性化合物的各制剂处理半个侧面，每天一次，连续五天。然后，将该片固定在一潮湿室内的含水琼脂表面上方约 0.5cm 的金属柱上，处理过的半侧面朝下。朝上的牛角的整个侧面以点的形式接种须发癣菌的小分生孢子悬浮液。然后，将菌落形式在 28℃ 贮存 10 天。

结果：

在牛角的半个背面采用本发明实施例 1 - 3 的制剂的预处理 5 次完全阻止了真菌孢子在整个顶面发芽。甚至在数天后，仍不能在显微镜下在整个顶面观察到接种点。因此，本发明制剂的作用从处理区域周边扩展到了牛角块的整个表面。

未采用本发明制剂处理的对照片在接种后真菌在牛角表面充分生长。

采用包含除三乙酸甘油酯外的实施例 2 制剂成分的制剂处理的对照片，真菌在处理过的牛角侧面上没有直接生长，但另半片（未用该制剂处理）上观察到了真菌的生长。