ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 32800 B1

(43) Date de publication :
01.11.2011

(51) Cl. internationale :
A61K 31/155; A61P 17/00; A61K 47/10

(21) N° Dépôt :
33852

(22) Date de Dépôt :
17.05.2011

(30) Données de Priorité :
21.10.2008 FR 0857146

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2009/063771 21.10.2009

(71) Demandeur(s) :
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, PLACE ABEL GANCE-92100 BOULOGNE- BILLANCOURT (FR)

(72) Inventeur(s) :
CHESNOY, Sophie ; DELAUNOIS, Marlène ; COUBETERGUES, Héla ; LEFRANCOIS, Pascal

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **SOLUTION A BASE D'UREE FORMAT UN FILM POUR LE TRAITEMENT DU PSORIASIS DES ONGLES**

(57) Abrégé : L'invention concerne une solution formant un film renfermant : 10 à 20 % d'urée, 5 à 15 % de polymère formant un film, 45 à 65 % d'un solvant polaire, 1 à 20 % d'un cosolvant, 0,01 à 5 % d'un agent plastifiant choisi dans la liste constituée de phtalate de diéthyle, citrate de triéthyle, sébacate de dibutyle, sébacate de diéthyle, phtalate de dibutyle, citrate d'acétyltriéthyle et de polyéthylène glycols, et d'eau pour compléter à 100 %, prévue pour le traitement des infections fongiques unguéales et du psoriasis des ongles.

محلول تكوين غشاء من اليوريا لعلاج صدفية الأظافر

الملخـص

يتعلق الاختراع الحالي بعلاج فرط النسيج القرني للأظافر المريضة.

تؤثر عدة أمراض على الأظافر ويزعج عدة أفراد.

من بينها، يجدر بذكر صدفية الأظافر وفطار الأظافر.

محلول تكوين غشاء من اليوريا لعلاج صدفية الأظافر

01 NOV 2011
32800

يتعلق الاختراع الحالي بعلاج فرط النسيج القرني للأظافر المريضة.

تؤثر عدة أمراض على الأظافر ويزعج عدة أفراد.

من بينها، يجدر بذكر صدفية الأظافر وفطار الأظافر.

تعتبر الصدفية مرض مزمن يتسبب في معاناة معتبرة ويؤدي إلى الموت.

يصلب الظفر في 10 إلى 50 % من الحالات (Scher, 1985; van Laborde and Scher, 2000) ويقدر أن 80 إلى 90 % من مرضى الصدفية أظافرهم مصابة من منبتها (De Berker, 2000) . تكون نسبة الصدفية الظفرية في غياب مرض جلدي 1 إلى 5 % من المرضى (van Laborde and Scher, 2000) .

إن الصدفية الظفرية مؤلمة ومعجزة للحركة. ما يعاني يزيد عن 50 % من المرضى من تغيرات الظفر بسبب الصدفية الظفرية، يرى حوالي 60 % أن الصدفية الظفرية تحدد نشاطاتها اليومية ويعتبر 93 % الصدفية الظفرية كإعاقة تجميلية (De Jong *et al.*, 1996) .

تصاب أظافر اليدين أكثر من أظافر القدمين.

يركز علاج الصدفية الظفرية على تحسين الأوجه الوظيفية والنفسية للمرض بما انه لا يوجد أي دواء علاج حتى اليوم.

بالرغم من التقدم الحديث في علاج صدفية الجلد، فإن إمكانيات علاج صدفية الأظافر محدودة بشكل كبير. اعتمادا على المرض، يمكن التمييز بين علاجات قشر الكظر حقن بين تهتكي ونظامي وموضعي أو حتى العلاج PUVA. للعلاج النظامي آثار جانبية وتفاعلات صيدلية (Murdan, 2002) . بينت عمليات الحقن التهتكي لقشر الكظر فعاليتها في بعض حالات الصدفية الظفرية لكنها مؤلمة للغاية ولها أعراض جانبية ثانوية. إن العلاج الموضعي هو العلاج الأول لصدفية الجلد. مع هذا يكون استعماله على الظفر غير موثق بالشكل الكبير وقد أثبت فعاليته على التغذية السيئة عبارة عن استكشاف للفوائد المعتبرة لعلاج تهتكات

الجلو. وليكون فعالا، ينبغي أن يتوغل الدواء عبر صفيحة الظفر قصد بلوغ سرير الظفر ومستهدف المصفوفة. للأسف، الأدوية الموضعية المصاغة لعلاج أمراض الجلد غير متكيفة لاستمثال توغل الأدوية في صفيحة وعبر الظفر ويكون التوزع في الصفيحة الكيراتينية القوية للظفر بالصيغ المتوفرة بغض النظر عن المادة الفعالة (مثلا هرمون قشر الكظر، كالسيبوتريول، 5- فليورو يوراسيل) منخفض جدا.بذلك يكون العلاج الموضعي للصدفية الظفرية باستعمال صيغ التوفر التجاري غير مرض.

يعرف فطار الأظافر كإصابة فطرية للنظام الظفري أي مصفوفة، سرير أو صفيحة الظفر المتسبب في الفطر الجلدي (الخاص بالنوع *Microsporum* أو *Trichophyton, Epidermophyton*) الخمائر (*Candida* أو *Malassezia*) أو الفطريات (*Fusarium*). في الأظافر، تكون في مغلبها الخمائر (*Candida*).

يكون فطار الأظافر أكثر الأمراض الظفرية ورودا. يتعلق الأمر بـ 6 إلى 9 % من عامة الناس.

يكون هذا مرض للبالغين على الأخص، ويكون نادرا عند الأطفال. يكون تفشيه مرتفعا مع السن: يكون من 30 % بعد سن 70 سنة.

يصيب 90 % من فطار الأظافر أصابع القدمين وفي 9 حالات من أصل 10 هناك فطر جلدي.

لا يبرأ فطار الأظافر أبدا تلقائيا ويعرف بكونه صعب المعالجة.

يكون فرط كيراتين الظفر أحد أعراض الصدفية الظفرية وفطار الأظافر. يكون هذا عبارة عن انتشار لسرير الظفر الذي قد يؤدي إلى الفطار. ينتج عن ترسب الخلايا تحت صفيحة الظفر التي لم يتم إزالتها بالتقشير. بما أن هذا يعرض يؤثر فقط في سرير الظفر، يمكن علاجه بمنتج موضعي مثل الطلاء. قد يكون فرط الكيراتين مؤلما وقد يخفض دخول الأدوية الموضعية ولا يكون تجميليا.

مقارنة بالكريمات والمراهم، يكون الطلاء العلاجي للأظافر من التركيبات الجديدة معروفة كأدوات التحرير الظفري (Murdan 2002). يشكل الطلاء غشاء ينضم لصفيحة الظفر ولا ينفصل خلال النشاطات اليومية. يعمل الغشاء كمخزن للدواء من حيث حرر الدواء، داخل ومنضم في الظفر خلال مدة التطبيق. علاوة على ذلك، يخفض تكوين الغشاء على صفيحة الظفر فقدان ماء سطح الظفر، مما يؤدي إلى فرط إماهة الطبقات العلوية للظفر، الذي من شأنه المساهمة في توزيع الدواء.

استعمل اليوريا لمدة طويلة من الزمن في طب الجلد لخواصه الكيراتوليكية. هناك حاجة ملحة لطلاء الظفر ويتضمن نسبة عالية من اليوريا الموجهة لعلاج فرط كيراتين الظفر مزودا المريض براحة محسنة بتخفيض سمك صفيحة الظفر وبتحسين الجانب الجمالي للظفر وكذا توافق أفضل مع العلاج باعتبار سهولة تطبيقه.

إن الإشكالية مهما كانت هي كالتالي: بالنسبة لكميات معتبرة من اليوريا يترسب المحلول قبل و/أو بعد التطبيق.

هناك حاجة لمحلول شفاف يتضمن نسبة عالية من اليوريا ويوجه لعلاج فرط كيراتين الظفر.

بشكل غير متوقع، طور المخترعون طلاء للأظافر وهي تركيبة تزود اليوريا بكميات 15% والشفافية في القنينة وبعد التطبيق.

بالتالي يهدف الاختراع الحالي عبارة عن محلول مكون للغشاء ويتضمن:

- 10 إلى 20 % من اليوريا،
- 5 إلى 15 % من البوليمر المكون للغشاء،
- 45 إلى 65 % من المذيب القطبي،
- 1 إلى 20 % كمذيب مساعد،
- 0.01 إلى 5 % مثلا 0.01 إلى 1 % مثلا 0.5 إلى 5 % مثلا من 0.5 إلى 1 % من الملدن أو المذيب المساعد الثاني، و
- ماء بنسبة تفوق 100%.

بشكل مفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 13-17 % من اليوريا. والأفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 17 % من اليوريا.

بشكل مفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 8-12 % من البوليمر المكون للغشاء. والأفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 10 % من البوليمر المكون للغشاء.

بشكل مفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 40-50 % من المذيب القطبي. والأفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 48-49 % من المذيب القطبي.

بشكل مفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 1-5 % من المذيب المساعد. والأفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 4-5 % من المذيب المساعد.

بشكل مفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 0.5-1 % من الملدن. والأفضل، يتضمن المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع 0.6-0.7 % من الملدن.

بشكل مفيد، يكون البوليمر المكون للغشاء حسب الاختراع عبارة عن Eudragit. والأفضل، يكون البوليمر المكون للغشاء لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع عبارة عن Eudragit E، RL، L أو S. والأفضل من ذلك، يكون البوليمر المكون للغشاء لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع عبارة عن Eudragit E100، Eudragit RL/RS، Eudragit L100، Eudragit S100 و Eudragit L100-55.

في سياق الاختراع الحالي، يدعى بوليمر الميثاكريلات و/أو أكريلات "Eudragit".

يكون Eudragit E100 عبارة عن مساعد بوليمر ميثاكريلات المثيل وميثاكريلات البوتيل.

يكون Eudragit RL/RS عبارة عن مساعد بوليمر كلوريد ميثاكريلات أمونيو إثيل ثلاثي مثيل.

Eudragit L عبارة عن كوبوليميرات حمض ميثاكريليك وأكريلات الإثيل.

Eudragit S عبارة عن كوبوليميرات حمض ميثاكريليك وميثاكريلات.

بشكل مفيد، يكون المذيب القطبي لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع عبارة عن كحول الإثيل والأفضل 96 % من كحول الإثيل.

بشكل مفيد، يختار مساعد المذيب لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع من القائمة المكونة من غليكول بروبيلين، غليسيرين، سوربيتول، إيثوكسي غليكول، أسيتات الإثيل، أيزوبروبانول، كحول البوتيل وغليكول متعدد الإثيلين 200، مثلا من القائمة المكونة من غليكول بروبيلين، غليسيرين، سوربيتول، إيثوكسي غليكول، أسيتات الإثيل، أيزوبروبانول، كحول البوتيل وغليكول متعدد الإثيلين 200. بالفعل، يكون لهذه المذيبات المساعدة قابلية طيران كافية قصد بلوغ الجفاف السريع للطلاء بينما يتم تحسين ذوبانية اليوريا في وجود البوليمر المكون للغشاء. بشكل مفضل، يكون مساعد المذيب لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع عبارة عن غليكول بروبيلين الذي أثبت أنه أفضل مذيب مساعد لانحلال اليوريا في وجود البوليمر المكون للغشاء.

بشكل مفيد، يختار الملدن أو مساعد المذيب الثاني لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع من القائمة المكونة من فتالات ثنائي إثيل، سيترات تري إثيل، ترياسيتين، سيباكات ديبوتيل، سيباكات دي إثيل، فتالات ثنائي بوتيل، سيترات أسيتيل ثلاثي إثيل وغليكولات متعدد إثيلين. بالفعل، مع هذه الملدنات والمذيبات المساعدة سيكون من الممكن الحصول على شفافية واضحة. على سبيل المثال، يختار الملدن أو مساعد المذيب الثاني لمحلول المكون للغشاء حسب الاختراع من القائمة المكونة من فتالات ثنائي إثيل، سيترات تري إثيل، ترياسيتين، سيباكات ديبوتيل، سيباكات دي إثيل، فتالات ثنائي بوتيل، سيترات أسيتيل ثلاثي إثيل وغليكولات متعدد إثيلين. يكون لفتالات ثنائي إثيل قدرة معتبرة كعامل مرارة الذي قد يثبت أنه مفيد في طلاء الأظافر للمرضى الذيت يعانون من ألم الأظافر اللاذع. حسب تجسيد الاختراع، تستعمل الملدنات مساعد مذيب إضافي مثلا المحلول حسب الاخذتراع يتضمن 5-0.01 %، مثلا 1-0.01 %، مثلا 5-0.5 %، مثلا 1-0.5 %، مثلا 5-0.5 %، مثلا 1-0.5 % من العوامل المذكورة إضافة إلى المذيبات المساعدة المذكورة أعلاه.

حسب تجسيد الاختراع، يتضمن محلول الاختراع المكون للغشاء 10-20 % من اليوريا، 45-65 % من المذيب القطبي، 5-15 % من المذيب المساعد، 5-15 % من العامل المكون للغشاء، 0.5-5 % مثلا 0.5-1 % من مساعد مذيب ثاني والماء يفوق 100 %.

حسب تجسيد الاختراع، يتضمن محلول الاختراع المكون للغشاء 10-20 % من اليوريا، 45-65 % من 96% من كحول الإثيل، 5-15 % من غليكول البروبيلين، 5-15 % من Eudragit E100، 0.5-5 % مثلا 0.5-1 % من فتالات ثنائي إثيل والماء يفوق 100 %.

يتضمن محلول مكون للغشاء المفضل:

- 15 % من اليوريا،
- 48.69 % من 96% من كحول الإثيل،
- 4.4 % من غليكول البروبيلين،
- 10 % من Eudragit E100،
- 0.63 % من فتالات ثنائي إثيل و
- 21.28 % من الماء.

بشكل مفيد، يستعمل المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع لمعالجة الأظافر المصابة بفرط الكيراتين. قد يرتبط فرط الكيراتين هذا بمرض آخر، مثلا فرط الكيراتين المرتبط بالجذام.

إن هدف الاختراع الثاني هو المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع لاستعمال موجه لنزع المادة الكيراتينية الظفرية غير العادية خاصة في المادة الكيراتينية الظفرية غير العادية الناتجة عن الصدفية أو فطار الأظافر.

يكون هدف الاختراع الآخر هو استعمال المحلول المكون للغشاء حسب الاختراع لصنع دواء لنزع المادة الكيراتينية الظفرية غير العادية.

بشكل مفضل، تنتج هذه المادة الكيراتينية الظفرية غير العادية عن الصدفية أو فطار الأظافر.

تبين الأمثلة التالية الاختراع دون تحديد نطاقه.

المثال 1: تركيبة حسب الاختراع

التركيبة SR2852

تعيين المادة	الكميات غ/100غ
اليوريا	15.00
96 % كحول الإثيل	48.69
غليكول البروبيلين	4.40
Eudragit E100	10.00
فتالات ثنائي إثيل	0.63
ماء مصفى	21.28

بعد تطبيق التركيبة SR2852 يكون غشاء شفاف على الظفر. لا تتبلور اليوريا بعد تجفيف الطلاء على الظفر.

المثال 2: تركيبة دون أي ملدن (اختبار مقارن)

التركيبة SR2893

تعيين المادة	الكميات غ/100غ
اليوريا	15.00
96 % كحول الإثيل	49.32
غليكول البروبيلين	4.40
Eudragit E100	10.00
ماء مصفى	21.28

بعد تطبيق التركيبة SR2893 يكون غشاء غير شفاف على الظفر. ينتج الغشاء عن إعادة بلورة اليوريا بعد تجفيف الطلاء على الظفر.

المثال 3: طريقة لتحضير تركيبة حسب الاختراع

الطريقة العملية لصنع التركيبة أو المثال 1 لمجموعة من 500 غ كالتالي:

في دورق تم إدخال 106.4 غ من الماء و75غ من اليوريا مع التحريك. يضاف إلى المحلول 22 غ من غليكول البروبيلين، 243.45 ع من كحول الإثيل و3.15 غ من فتالات ثنائي إثيل و50 غ من Eudragit E100. يتم التحريك حتى يصبح المحلول شفافا.

المثال 4: فعالية وتحمل الجهاز الطبي لطلاء الظفر يتضمن اليوريا 15 % في علاج فرط كيراتين الأظافر أصابع اليد الصدفية: دراسة استكشافية

1- الهدف الرئيسي: تقدير فعالية طلاء الأظافر بـ 15 % من اليوريا لعلاج فرط كيراتين الأظافر أصابع اليد الصدفية بعد 6 أشهر من التطبيق اليومي.

2- الأهداف الثانوية:

تقدير نجاح العلاج بعد 6 أشهر

التقدير الذاتي العام لعلاج المريض بعد 6 أشهر

تقدير التحمل الموضعي والعام للمنتج

تقدير حياة المريض

3- تركيبة الأداة الطبية: 15 % يوريا، إيثانول، غليكول البروبيلين، Eudragit E100، فتالات ثنائي إثيل، ماء مصفى.

التجريع: يطبق المنتج مرة في اليوم مباشرة قبل الذهاب إلى النوم لمدة 6 أشهر.

4- معايير التضمين:

- رجل أو امرأة سنهما 18 سنة فما فوق
- مريض له سابقة مع الصدفية الجلدية
- مريض يعاني على الأقل فرط الكيرتاتين على مستوى ظفرين مع سمك يفوق 2 مم

5- معايير التقدير:

5.1- المعيار الرئيسي:

فعالية طلاء الأظافر المكون من 15 % يوريا لعلاج فرط الكيرتاتين لصدفية الأظافر بعد 6 أشهر.

لكل مريض يقاس سمك الظفر المعالج بالميلليمتر بجهاز قياس السمك. عند كل زيارة، يتم القياس في نفس منطقة الظفر (محددة كشرط أولي) حيث يكون السمك أوسع عند التضمين.

5.2- المعيار الوسيط الثانوي:

- قياس فرط الكيرتاتين بعد 1.5 و3 أشهر.

- يحدد الباحث قياس ديناميكي عام (التقدير الديناميكي العام للطبيب الباحث) الذي يقدر التحسن العام بعد 1.5 ، 3 و6 أشهر مقارنة بالشرط الأولي. عند كل زيارة يتم تقدير سريري عام بالمكقارنة بالصور التي القطت عند التضمين.

- يحدد الباحث قياس احصائي عام (التقدير الديناميكي العام للطبيب الباحث، sIPGA) عند كل زيارة (التضمين، بعد 1.5 ، 3 و6 أشهر) دون مقارنة بالشرط الأولي. تقدر حدة الصدفية أي السطح الظفري ذي تهتكات صدفية حسب درجة التفصيل أدناه. لا تقدر الأظافر المصابة على حدى، لكن يخصص تسجيل عام لكل الأظافر المصابة.

6- الخلاصة

توافق النتائج المزودة النتائج الوسيطة بعد 3 أشهر من التطبيق.

تم تحليل 28 مريض من أجل هذه المنتائج الوسيطة، سحب 4 مرضى من الدراسة.
بالنسبة للفعالية، تمت ملاحظة انخفاض معتبر في فرط الكيراتين بعد 3 أشهر من المعالجة. يكون هذا الانخفاض -25 % بعد 3 أشهر وكانت -10 % بعد 1.5 شهر من العلاج. بين التطبيق اليومي لطلاء الأظافر 15 % يوريا لعلاج صدفية الأظافر أثرا معتبرا في انخفاض فرط الكيراتين ويميل إلى الفعالية لمعيار آخر (قياس ديناميكي عام، قياس ستاتي عام). تتم ملاحظة تحمل جيد.

عناصر الحماية

1. محلول تكوين الغشاء يتضمن:
   - 10 إلى 20 % من اليوريا،
   - 5 إلى 15 % من البوليمر المكون للغشاء،
   - 45 إلى 65 % من المذيب القطبي،
   - 1 إلى 20 % كمذيب مساعد،
   - 0.01 إلى 5 % مثلا 0.01 إلى 1 % مثلا 0.5 إلى 5 % مثلا من 0.5 إلى 1 % من الملدن أو المذيب المساعد الثاني، و
   - ماء بنسبة تفوق 100%.

2. محلول تكوين الغشاء حسب عنصر الحماية 1 ويتضمن 13 إلى 17 % من اليوريا.

3. محلول تكوين الغشاء حسب عنصر الحماية 1 أو 2 ويتضمن 15 % من اليوريا.

4. محلول تكوين الغشاء حسب أي من عناصر الحماية السابقة:
   - 8 إلى 12 % من البوليمر المكون للغشاء،
   - 45 إلى 50 % من المذيب القطبي،
   - 1 إلى 5 % كمذيب مساعد،
   - 0.5 إلى 1 % كملدن، و
   - ماء بنسبة تفوق 100%.

5. محلول تكوين الغشاء حسب أي من عناصر الحماية السابقة حيث يكون البوليمر المكون للغشاء عبارة عن Eudragit.

6. محلول تكوين الغشاء حسب عنصر الحماية 5 حيث يكون البوليمر المكون للغشاء محلول المكون للغشاء مختار من القائمة المكونة من Eudragit E100، Eudragit RL/RS، Eudragit L100، Eudragit S100 وEudragit L100-55.

7. محلول تكوين الغشاء حسب أي من عناصر الحماية السابقة حيث المذيب القطبي عبارة عن كحول الإثيل.

8. محلول تكوين الغشاء حسب أي من عناصر الحماية السابقة حيث يختار المذيب المساعد من القائمة المؤلفة من غليكول بروبيلين، غليسيرين، سوربيتول وغليكول متعدد الإثيلين 200.

9. محلول تكوين الغشاء حسب عنصر الحماية 1 ويتضمن محلول الاختراع المكون للغشاء 10-20 % من اليوريا، 45-65 % من 96% من كحول الإثيل، 5-15 % من غليكول البروبيلين، 5-15 % من Eudragit E100، 0.5-5 % مثلا 0.5-1 % من فتالات ثنائي إثيل والماء يفوق 100 %.

10. محلول تكوين الغشاء حسب أي من عناصر الحماية 1 إلى 8 ويتضمن:
- 15 % من اليوريا،
- 48.69 % من 96% من كحول الإثيل،
- 4.4 % من غليكول البروبيلين،
- 10 % من Eudragit E100،
- 0.63 % من فتالات ثنائي إثيل و
- 21.28 % من الماء.

11. محلول تكوين الغشاء حسب أي من عناصر الحماية السابقة حيث يستعمل لنزع مادة كيراتين الأظافر غير الطبيعية.

12. محلول تكوين الغشاء حسب عنصر الحماية 11 حيث تنتج مادة كيراتين الأظافر غير الطبيعية عن الصدفية أو فطار الأظافر.