

I228044

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權
1999 年 1 月 14 日 特願平 11-8238 (主張優先權)

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

[技術領域]

本發明乃有關新穎之皮膚乾燥症治療劑。

[技術背景]

皮膚乾燥乃指全身皮膚發生異常乾燥之現象，包括在該情況下所引起各種病態之綜稱。皮膚上有各種脂腺或汗腺，分泌脂或汗而保持皮膚之適度濕潤。皮膚異常乾燥之原因可分為起因於皮膚乾燥症，過敏性皮膚炎或各種皮膚疾病，或起因於皮膚過敏或歇格林症候群等免疫疾病，或起因於糖尿病或肝病等代謝性疾病，或起因於閉經後荷爾蒙平衡異常，或伴隨各種乾燥症者，或起因於藥劑投與或放射線照射等，或在乾燥地域或乾燥環境下發生之情況等。有異於上述病因者尚有所謂原因不詳之皮膚乾燥症。皮膚乾燥症乃全身或局部皮膚訴求皮膚之乾燥感，其具體之病狀有皮膚發紅、搔癢、疼痛、凍裂、凍瘡，或因搔癢而出血、慢性化而呈現皮膚硬化等，這些症狀會成為日常生活上很大困擾之原因。

一般，以緩和乾燥症狀為目的，會使用化粧水或各種乳霜，乳液等保濕劑，由於作用短暫而必須頻繁使用，甚至反而引起皮膚過敏者亦有之。由於荷爾蒙平衡異常而引起者，其治療常採用投與各種荷爾蒙劑，但荷爾蒙特有之副作用會造成另外之問題。另外，也使用類固醇軟膏用以治療，但也會引起皮膚萎縮或真菌感染等問題，因此，僅能在有限條件下使用，所以到目前為止尚未確立其治療方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

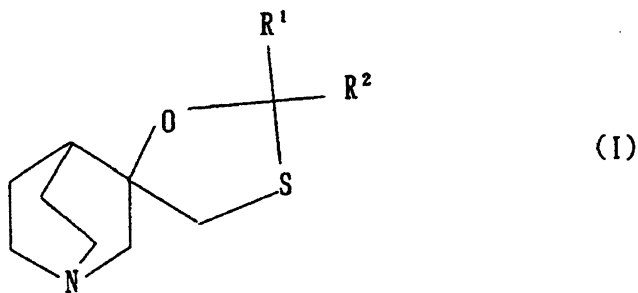
線

五、發明說明(2)

[發明之揭示]

本發明研究者有鑑及上述問題，探討能促進汗腺分泌，具有抑制皮膚乾燥效果，而且副作用和毒性少之化學物質，結果發現做為中樞神經等疾病之治療劑而周知之螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物或其酸加成鹽能促進全身皮膚汗腺分泌汗水之功能，而達成本發明提供新穎之皮膚乾燥症治療劑之目的。更詳言之，本發明之目的係提供以螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物或其酸加成鹽為有效成分之皮膚乾燥症治療劑。

本發明乃有關以下列一般式(I)所示螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物或其酸加成鹽做為有效成分之皮膚乾燥症治療劑。



(上式中， R^1 和 R^2 可相同或不同，分別示氫原子、烷基、環戊基、環己基、芳基或二芳基羥甲基，或經一個以上之芳基所取代之烷基。)

本發明中所指烷基乃係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等碳數為1至6之低級烷基，芳基指苯基、甲苯基、二甲苯基、二苯基、二苯基甲基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

本發明中作為有效成分的螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物或其酸加成鹽以 2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽，特別以其順式構造者為佳。

[圖式之簡單說明]

第 1 圖示使用本發明實施例 1 之製劑所造成之發汗程度。

[實施本發明之最佳途徑]

本發明乃有關以上述一般式(I)所示螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物和其酸加成鹽作為有效成分之皮膚乾燥症治療劑。

本發明所使用之螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物和其酸加成鹽乃係公告在日本專利特開昭 61-280497 號公報中之周知化合物。本發明中所使用之螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物例舉如下：

- (1)2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環
- (2)2-二苯基甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環
- (3)2-甲基-2-苯基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環

上述化合物具有幾何異構物、對映物、非對映異構物或消旋物。本發明中可採用其任意之異構物。又，酸加成鹽有與鹽酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、馬來酸等無機酸或有機酸所成之酸加成鹽。上述化合物中，以使用 2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽為較佳，尤以其順式構造，或順式和反式異構物之混合物而含有順式異構物較多之化合物更佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

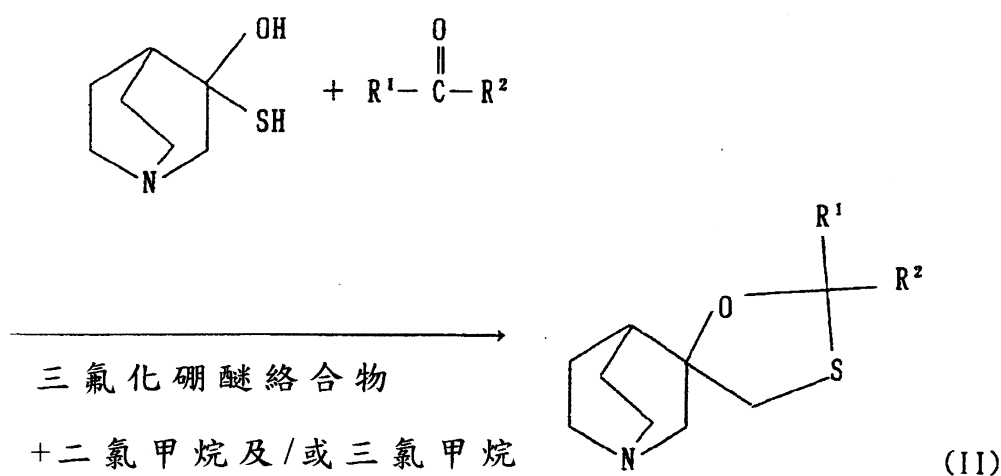
裝

訂

線

五、發明說明(4)

本發明之螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物之製造方法可依據上述特開昭 61-280497 號公報中所記載之方法。例如使下列一般式(II)所示之 3-羥基-3-氫硫基甲基奎寧環和一般式 R^1-CO-R^2 (R^1 和 R^2 所示意義如同前述)所示之羰基化合物反應，再由反應混合物分離目的化合物而容易製成。其反應式如下所示：



自所得化合物中分離光學異構物或其他異構物之方法，可例舉如特開昭 61-280497 號公報或特開平 2-22280 號公報中所記載之方法。

本發明之皮膚乾燥症治療劑做為優良醫藥品可經口或非經口方式投與人或動物而使用。倘若為治療病況而投與時，以本發明所使用之化合物為主要成分，單獨或配合藥理上容許之醫藥製劑載劑等，製成適合經口、非經口，或藉局部或直腸投與之製劑組成物，例如膠囊劑，錠劑、粉末包裝劑、顆粒劑、注射劑、軟膏、栓劑等型態而投與之。

適合於經口使用之製劑例舉如膠囊劑、錠劑、粉末包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

裝劑、顆粒劑、舌片劑等固形組成物，糖漿劑、懸濁液等液狀組成物等。本發明中，膠囊膠、錠劑、顆粒劑等經口製劑，可以使用例如澱粉、乳糖、白糖、甘露糖醇、羧甲基纖維素、玉米澱粉、無機鹽類等依照常法製造之。該製劑中，除上述適當之賦形劑之外，尚可使用結合劑、崩解劑、界面活性劑、潤滑劑、流動促進劑、矯味劑、著色劑、香料等。

更具體言之，結合劑可例舉有澱粉、糊精、阿拉伯膠粉末、明膠、羥丙基澱粉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、結晶性纖維素、乙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等。又，崩解劑可例舉有澱粉、羥丙基澱粉、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素、低取代羥丙基纖維素等。

界面活性劑可例舉有月桂基硫酸鈉、大豆卵磷脂、蔗糖脂肪酸酯、聚山梨酸酯 80 等。潤滑劑可例舉有滑石、蠟類、加氫植物性油、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋁、聚乙二醇等。流動促進劑可例舉有輕質矽酸酐，脫水氫氧化鋁凝膠，合成矽酸鋁，矽酸鎂等。

另外，經口投與時，也可投與懸濁液、乳化液、糖漿劑、酏劑，這些製劑中亦可含有矯味矯臭劑、著色劑等。

上述劑型中，以含有 1 至 95 重量%之有效成分化合物為宜。

非經口投與之適用製劑，例舉如注射劑。該非經口型製劑，可按照常法製造，其中所使用之稀釋劑，通常為例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（6）

如注射用蒸餾水、生理食鹽水、葡萄糖水溶液、注射用植物性油、胡麻油、花生油、黃豆油、玉米油、丙二醇、聚乙二醇等。必要時，尚可添加殺菌劑，防腐劑，安定劑等。另外，非經口型製劑就其安定性觀點，亦可填充在小瓶等後加以冷凍，依照一般冷凍乾燥技術除去水分，使用前再從凍結乾燥物調製成液劑。必要時，尚可適當添加等滲劑、安定劑、防腐劑、無痛化劑等。

注射劑，例如可將鹽之形態溶解在一般之注射用水等之中，或在醫學上容許之油或液體之混合物中，製成懸濁液，乳化液等可注射之形態而使用。該時，尚可添加苯甲醇等抗菌劑抗壞血酸等抗氧化劑、緩衝劑、滲透壓調節用試劑、助溶劑等。

該注射劑中以含有 0.1 至 5 重量%之有效成分化合物為宜，可藉靜脈注射、動脈注射、肌肉注射或皮下注射等形態而使用。

適合於局部或直腸投與用之製劑，可例舉如軟膏、栓劑等，軟膏中可添加常用之基劑等按照常法調製之。有效成分化合物以含有 0.5 至 30 重量%為宜。栓劑中可使用周知之製劑用載劑，例如聚乙二醇、羊毛脂、可可油脂、脂肪酸三甘油酯等。

上述製劑中以含有 1 至 95 重量%之有效成分化合物為宜。

又，上述製劑組成物可按照周知方法製劑化而成為在投與病患後，或使活性成分快速釋出，或慢慢釋放或延遲

五、發明說明(7)

釋放等。

本發明之皮膚乾燥症治療劑之投與量，視其製劑型態、投與方法、使用目的和適用病患之年齡、體重、病情而適當設定，並無規定但是一般而言，以製劑中所含之有效成分量計，成人一人大約在 1mg 至 1g 範圍為適宜。製劑中之有效成分量也按照該投與量適當設定之。又，投與時，視需要也可以一日分為數次進行之。

以下藉實施例詳細說明本發明，但此乃本發明實施形態之例舉而已，不能做為侷限本發明之範圍不待贅述。

實施例 1

大白鼠腳部皮膚之發汗促進作用

使用 Wister 系雄鼠，一群 6 隻(體重 199 至 238g)進行藥理活性試驗。於從前日起禁食之試驗鼠腹腔內投與戊巴比妥鈉(50mg/kg)加以麻醉後，於氣管內插管以確保呼吸道。

左右腳底用 70%乙醇洗淨後，塗布以含有 2%碘之 95%乙醇，並乾燥之。繼之，在兩腳底面塗布以含有 50%玉米澱粉之蓖麻籽油。5 分鐘後這些試驗鼠藉靜脈注射施與僅含有溶劑，或含有 1, 3, 10, 30mg/kg 用量之順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽。兩腳底面之發汗部分會產生碘澱粉反應而著色，可計測兩腳底面之著色點數(即汗腺數)而測定發汗程度，其結果示於第 1 圖中。

由該結果可知兩腳底面之汗分泌和上述奎寧環鹽酸加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（8）

成鹽之使用量成比例而促進。並確認該作用會受阻於阿托品。因此，確定本發明製劑對於皮膚乾燥症狀之預防及治療上極為有用。

實施例 2

發汗促進作用之人體臨床試驗

為探討人體之發汗促進作用，分別調製含有 30mg 或 60mg 的順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽之膠囊劑，並實施多施設雙重盲檢比較試驗。將 75 名美國人(其中 69 名白人，1 名黑人，5 名西班牙裔人)任意分成 3 群，各群分別經口投與對照膠囊(0mg)每日 3 次、30mg 膠囊每日 3 次、60mg 膠囊每日 3 次連續 6 星期投與，測定發汗增加試驗，其結果示於表 1 中。

表 1

投與群	人數	發汗人數(%)
對照群(0mg×3 次/日)	23 名	1 名(4.3%)
30mg 膠囊群(30mg×3 次/日)	25 名	4 名(16.0%)
60mg 膠囊群(60mg×3 次/日)	27 名	13 名(48.1%)

由上述結果確認藉由投與含有順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽之膠囊劑，可顯著促進人體發汗。

實施例 3

製劑之製造

製造例 1：膠囊劑

按照常法製成含有下列組成分之膠囊劑。

五、發明說明(9)

順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')

奎寧環鹽酸加成鹽 10 g

低取代羥丙基纖維素(L-HPC) 20 g

交聯羧甲基纖維素鈉(交聯 CMC-Na) 5 g

硬脂酸鎂 2 g

乳糖 適量

100 g

製造例 2：錠劑

按照常法製成含有下列組成分之錠劑。

順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')

奎寧環鹽酸加成鹽 20 g

低取代羥丙基纖維素(L-HPC) 10 g

結晶性纖維素 15 g

羥丙基甲基纖維素(HPMC) 10 g

硬脂酸鎂 1 g

乳糖 適量

100 g

製造例 3：注射劑

按照常法製成含有下列組成分之注射劑。

順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')

奎寧環鹽酸加成鹽 1 g

葡萄糖 10 g

注射用蒸餾水 適量

200 ml

五、發明說明 (10)

[產業上利用之可能性]

依據本發明可提供含有螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物和其酸加成鹽做為有效成分之皮膚乾燥症治療劑。本發明之製劑對於皮膚乾燥症具有優異效果，做為醫藥劑極為有用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

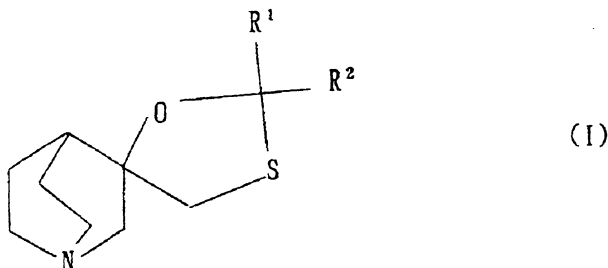
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

用以治療皮膚乾燥症之醫藥組成物)

本發明之目的在提供治療皮膚乾燥用之新穎皮膚乾燥症治療劑。本發明之皮膚乾燥症治療劑係以下列一般式(I)所示之螺環氧雜四氫噻吩奎寧環衍生物或其酸加成鹽為有效成分。

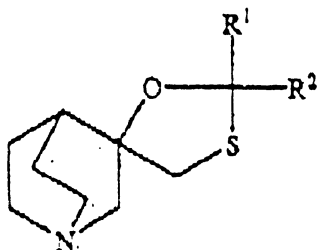


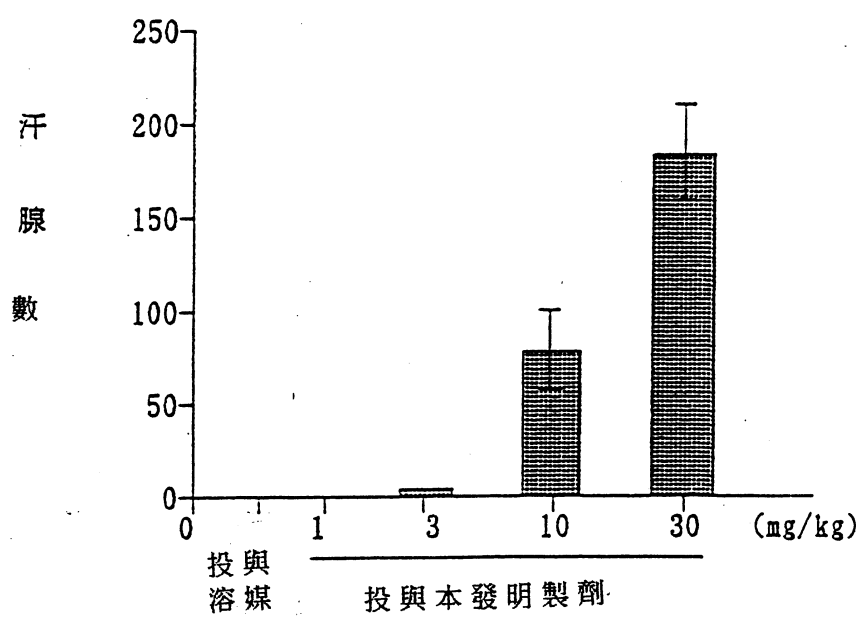
該有效成分以順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽為較佳。

該治療劑藉經口或非經口投與可促進脂腺或汗腺之分泌而治療皮膚乾燥症，因此，做為醫藥用途極為有益。

英文發明摘要 (發明之名稱：PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DERMATOXERASIA)

Novel dry skin remedies useful for treatment dry skin, containing as the active ingredient spiro [oxathiolane-quinuclidine] derivatives represented by general formula (I) or acid addition salts thereof, desirably cis-2-methylspiro [1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine] hydrochloride. The remedies promote the secretion of sebaceous and sweat glands through oral or parenteral administration to treat dry skin, thus being useful as drugs.





第1圖

91-12-18

申請日期	89. 1. 10
案 號	89100252
類 別	Ab1K 31/438

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用以治療皮膚乾燥症之醫藥組成物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DERMATOXERASIA
二、發明人 創作	姓 名	1.林圭二 2.有澤廣彦(有沢広彦) 3.升永博明
	國 籍	日本國
	住、居所	1.日本國千葉縣松戶市上本郷 364-3 阿克堤北松戶 2-7-11 2.日本國栃木縣河內郡南河內町祇園 2-19 鑽石宮自治醫大 1 番館 313 3.日本國栃木縣下都賀郡壬生町駅東町 25-9
三、申請人	姓 名 (名稱)	第一製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區日本橋 3 丁目 14 番 10 號
	代 表 人 姓 名	森田清

裝

訂

線

第 89100252 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(91 年 12 月 18 日)

1. 一種用以治療皮膚乾燥症之醫藥組成物，含有順式-2-甲基螺環(1,3-氧雜四氫噻吩-5,3')奎寧環鹽酸加成鹽為有效成分。