[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1108097A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94118471.4

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1995 年 9 月 13 日

A61K 31/445

[22]申请日 94.12.19

[30]优先权

[32]93.12.21[33]US[31]171,087

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 G·J·库里南

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

A61K 31/38

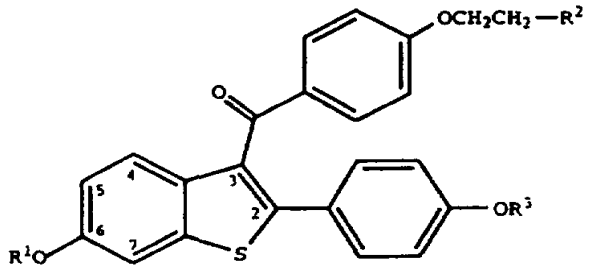
说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 抑制皮肤和阴道萎缩的方法

[57]摘要

抑制皮肤或阴道萎缩的方法，包括给患者有效量的通式（I）化合物或其可药用盐或溶剂化物，通式中

R^1 和 R^3 各自独立地为氢，$-CH_3$，$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$（$C_1$-$C_6$ 烷基）或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，其中 Ar 是任意取代的苯基；$R^2$ 选自 1-吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

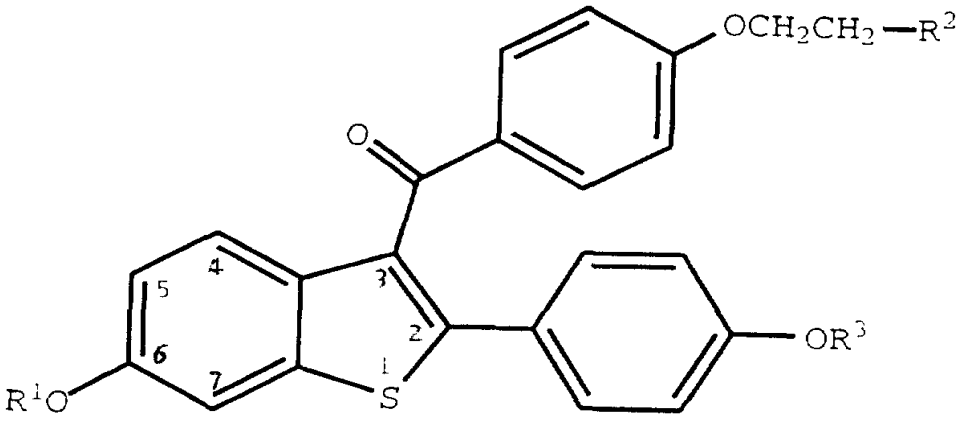


(I)

(BJ)第 1456 号

权　利　要　求　书

1. 一种适合于抑制皮肤萎缩的药物组合物，它含有作为活性成分的通式如下化合物或其可药用的盐或溶剂化物：

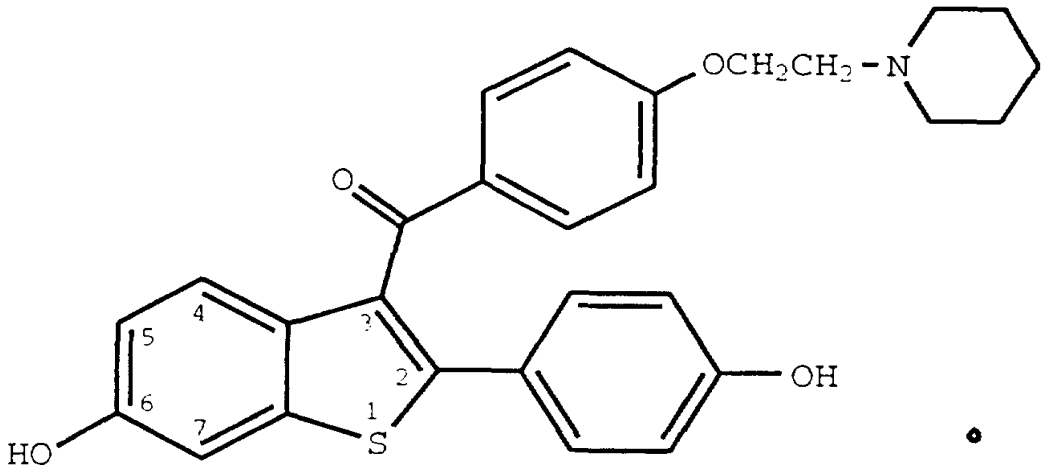


(I)

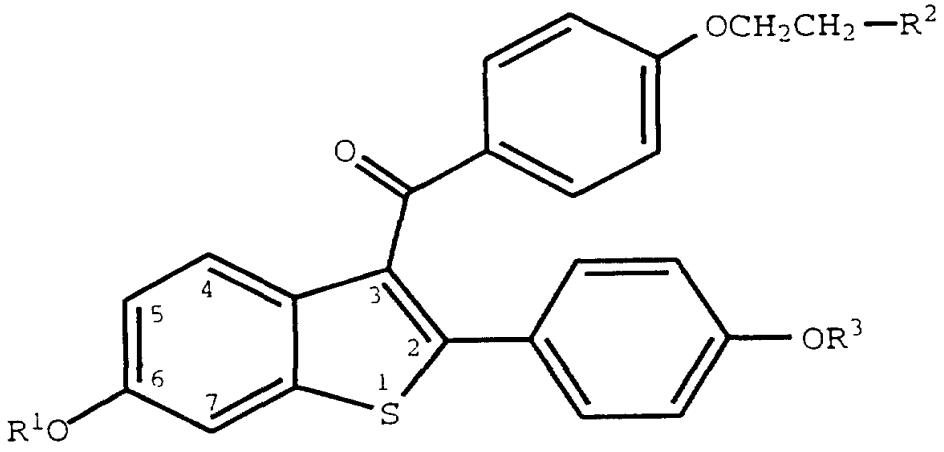
式中 R^1和 R^3各自独立地为氢，$-CH_3$，$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$($C_1-C_6$烷基)，或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，其中 Ar 是任意取代的苯基，

R^2选自 1－吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

2. 权利要求 1的药物组合物，其中所说的化合物是下式所示化合物或其盐酸盐，



3. 一种适合于抑制阴道萎缩的药物组合物，它含有作为活性成分的通式如下化合物或其可药用的盐或溶剂化物：

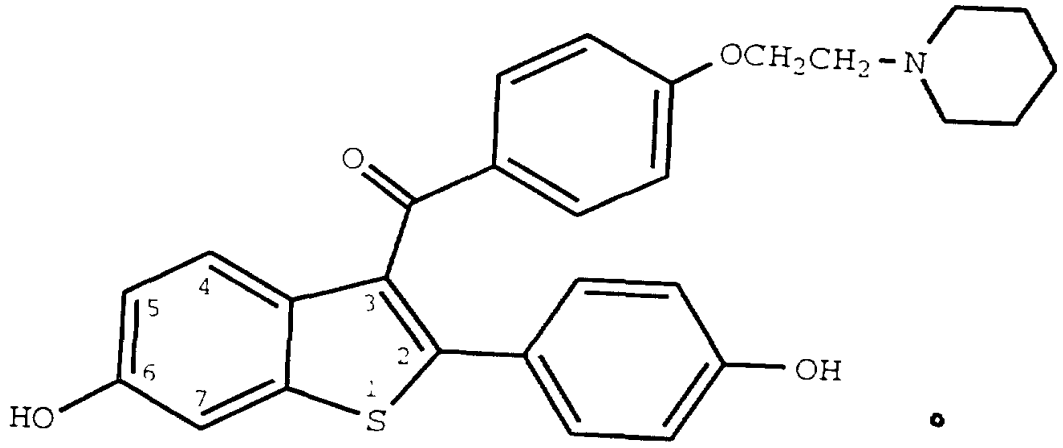


(I)

式中 R^1和 R^3各自独立地为氢，$-CH_3$，$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基)，或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$，其中 Ar 是任意取代的苯基，

R^2选自 1－吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

4. 权利要求 3 的药物组合物，其中所说的化合物是下式化合物或其盐酸盐，



。

说　　明　　书

抑制皮肤和阴道萎缩的方法

皮肤的外表和构造随着年龄的增长而改变，这是尽人皆知的事情，并且得到了定性和定量的确证。它的评价和对个体的最终效果是高度主观的。化妆品对皮肤随年龄的一般萎缩有很大的影响。但是，皮肤萎缩也可能是病理结果，其中许多实际上是心理上的，即感觉老了，抑郁症，性吸引力的丧失等。在一些情况下，老年人的皮肤萎缩可能有直接的病理联系，例如在伤口愈合中皮肤的修复能力。一般认为皮肤萎缩是老化过程的正常和渐进结果，并采取“自然接受”的态度。当渐进的老化过程大大加速时，在妇女的生命中有一个特殊时期，即更年期，这与阴道和皮肤的萎缩特别相关。这一变化的加快和突变常常会造成病理和心理上的困苦。另外，阴道萎缩可能导致不舒适，例如，痒、干燥和性交疼痛，这可能导致性享受和夫妇和谐的失去，在一些情况下，成为社会后遗症如离婚的原因。

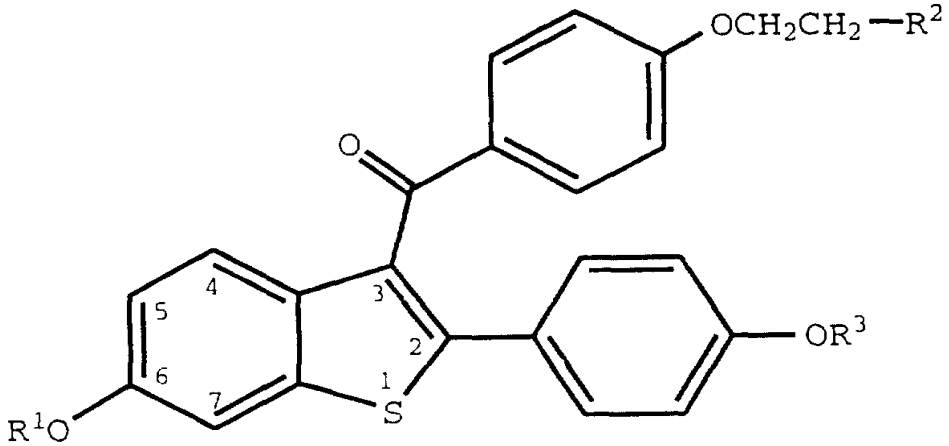
如上所述，皮肤的萎缩或老化可以有定性和定量两方面。在定性方面是：光滑度和构造的变化，这引起看上去和感觉皮肤的外表面“粗糙”，皮肤的弹性改变，这影响皮肤的机械性质和皮肤色素形成的改变。这些定性地变化导致通常所说的萎缩了的皮肤如：皱纹、粗糙，干枯和斑点。在定量变化方面，绝经后妇女的皮肤老化可以如下测定：角化细胞的有丝分裂速度减慢，皮肤厚度的变化，与皮肤的水分含量有关的葡萄糖胺聚糖和可溶性胶原的减少，和作为胶原更新降低的一个量度的羟脯氨酸的尿排泄的减少。，皮肤的定性变化，即不悦目性 (sightlessness) 和机械性质，是定量变化即细胞外基质成分的损失和变化的结果。因此，不完全依赖主观分析 (即便主观改进是最

终要求的效果)，评价治疗绝经后皮肤萎缩的有益效果是可能的。在阴道萎缩情形中，定量方面是由皮肤 (dermus) 中腺分泌量控制的阴道的水分量，定性结果是主观上的舒适。

目前，治疗绝经后妇女的皮肤和阴道萎缩，主要有两种方法，第一种疗法，严格地说是一种美容途径，例如美容用品、皮肤增湿剂、夜乳脂、阴道润滑剂等的使用。虽然美容治疗对萎缩的根本生理原因不起作用，但个人常得到某些主观的好感。第二种疗法包括用活性药剂，特别是维生素 A和雌激素类治疗根本的生理原因。应用维生素 A的效果是有争论的，如所知，显著地不希望的副作用限制了它的应用。

绝经时，由卵巢产生的雌激素水平迅速降低。雌激素的这种降低明显地影响皮肤和阴道，使其自然的萎缩过程迅速加快。在治疗皮肤和阴道萎缩方面，雌激素替代治疗通常是有益的。不过，雌激素替代治疗有不希望的副作用，最严重的副作用是潜在的癌症的发展。孕激素剂的包含导致不希望的生理效应。为了治疗皮肤和阴道萎缩单一目的应用雌激素替代疗法是不普遍的，因为它有副作用。显然，正性地影响根本生理并从而改进绝经后妇女的皮肤和阴道性质的有效且安全的制剂是有用的。

本发明提供抑制皮肤或阴道萎缩的方法，包括给需要治疗的人有效量的通式 I化合物，其可药用的盐和溶剂化物，



(I)

其中 R^1和 R^3独立地为氢、$-CH_3$、$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(C_1-C_6$烷基)

或 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$, 其中 Ar 是任意取代的苯基;

R^2选自 1－吡咯烷基、六亚甲基亚氨基和哌啶子基。

本发明涉及下述发现: 一组选定的 2－苯基－3－芳酰基苯并噻吩类化合物 (苯并噻吩类), 即式 I 化合物, 可用于抑制皮肤或阴道的萎缩。本发明提供的治疗方法是: 给需要治疗的人服用有效抑制皮肤或阴道萎缩剂量的式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物。术语"抑制"定义为包括其一般已接受的含义, 包括预防性地给要发生所述状态的人服用和阻止和/或治疗已发生所述病症的人。因此, 本发明的方法适当地包括医疗治疗和/或预防治疗两个方面。

本发明的一个优选化合物 raloxifene 是 R^1和 R^3是氢和 R^2是 1－哌啶基的通式 I 化合物的盐酸盐, 它是一种核调节分子。业已显示出, raloxifene 会结合雌激素受体和由于它阻断雌激素激活子宫组织和雌激素依赖的乳房癌的能力, 最初以为它是一种在功能和药理学上抗雌激素的分子。的确, raloxifene 阻断雌激素在一些细胞中的作用, 而在另一些类型的细胞中, raloxifene 像雌激素一样激活同样的基因和显示同样的药理学, 例如骨质疏松症, 高血脂。其结果, raloxifene 已被认为是一种具有混合的激动剂－拮抗剂性质的抗雌激素剂。raloxifene 显示的独特的、不同于雌激素的性质, 现在认为这是由于 raloxifene－雌激素受体复合物引致的各种基因功能的独特的激活作用和/或抑制作用, 它与雌激素－雌激素受体复合物引致的基因激活作用和/或抑制作用相反。因此, 虽然 raloxifene 和雌激素利用和竞争于同样的受体, 但是两者的基因调节的药理学结果不易预期并且各自是独特的。

Raloxifene 和选定的类似物是安全和有效的药剂，对皮肤和阴道萎缩的潜在的生理学机理有正结果。Raloxifene 和选定的类似物的正结果是皮肤和阴道定性性质的改善。

一般来讲，可以将本发明的通式 I 化合物与普通的赋形剂、稀释剂或载体一起进行配制并压成片剂，或者配制成便于口服给药的酏剂或溶液剂；或者配制成肌内或静脉途径给药的注射剂，或局部给药的形式。本发明化合物可以经皮给药，也可以将其配制成持续释放等剂型。

用于本发明方法的化合物可以按既定的方法制备，如美国专利 4, 133, 814、4, 418, 068 和 4, 380, 635 所述的方法，将它们收编在本申请中作为参考。一般，该方法用具有 6－羟基和 2－(4－羟苯基) 的苯并 [b] 噻吩作为起始物。将起始化合物保护、酰基化并脱保护，形成式 I 化合物。上述美国专利中提供了制备此类化合物的实例。任意取代苯基包括苯基和由 C_1－C_6烷基、C_1－C_4烷氧基、羟基、硝基、氯、氟或三 (氯或氟) 甲基单取代或双取代的苯基。

用于本发明方法的化合物与许多种类的有机和无机酸和碱反应生成可药用的酸和碱加成盐，可药用的酸和碱加成盐包括通常用于制药化学的生理上适用的盐。所述的盐也是本发明的一部分。生成所述盐的常用无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。盐也可由有机酸得到，可以应用的有机酸有例如脂族一元和二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸。所述可药用的盐因此包括乙酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻－乙酰氧基苯甲酸盐、萘－2－苯甲酸盐、氢溴酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、β－羟基丁酸盐、丁炔－1, 4－二酸盐、己炔－1, 4－二酸盐、癸酸盐、辛酸盐、盐酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、羟基乙酸盐、庚

酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙磺酸盐、2－羟基乙磺酸盐、甲磺酸盐、萘－1－磺酸盐、萘－2－磺酸盐、对甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐等。优选的盐是盐酸盐。

可药用的酸加成盐通常由式 I 化合物与等摩尔或过量的酸反应而制得。通常使反应物于互溶剂如乙醚或苯中进行化合。盐通常在约 1 小时至 10 天内从溶液中沉淀出，可经过滤分离，或按常规方法除去溶剂。

通常用于形成盐的碱包括氢氧化铵、碱金属和碱土金属氢氧化物、碳酸盐，以及脂族伯、仲和叔胺，脂族二胺。在制备加成盐中尤其适用的碱包括氢氧化铵、碳酸钾、甲胺、二乙胺、乙二胺和环己胺。

与衍生它的化合物比较，可药用的盐通常具有提高的溶解性能，因此常常更适用于配制如液体剂或乳剂。

药用制剂可按本技术领域已知的方法制备。例如，将该化合物与普通的赋形剂、稀释剂或载体进行配制，配制成片剂、胶囊、悬浮液、粉剂等。适用于上述制剂的赋形剂、稀释剂和载体的实例包括如下：填充剂和增量剂如淀粉、糖、甘露糖醇和硅衍生物；粘结剂如羧甲基纤维素和其他纤维素衍生物、藻酸盐类、明胶和聚乙烯吡咯烷酮；润湿剂如甘油；崩解剂如碳酸钙和碳酸氢钠；溶解阻滞剂如石蜡；吸收促进剂如季铵化合物；表面活性剂如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯；吸附载体如高岭土和膨润土；润滑剂如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁，以及固态聚乙二醇。

该化合物也可配制成便于口服的酏剂或溶液剂，或适于非肠道

给药例如经肌内、皮下或静脉内途径给药的溶液剂。此外，该化合物也非常适合配制成持续释放等剂型。该制剂也可这样构成，使他们仅仅或最好在肠道的特定部位，可能在一定的时间内释放有效成分。包衣、包膜和保护基质可以由例如聚合物质或蜡制成。

根据本发明，抑制皮肤或阴道萎缩所要求的、经非局部给药的通式 I 化合物的具体剂量，取决于疾病的严重程度、给药途径和有关因素。这些将由主治医师决定。一般来讲，每天可接受和有效的剂量为约 0.1－约 1000mg/日，更典型的是约 50－约 200mg/日。这一剂量以每日 1 次～约 3 次给药于需治疗的患者，或者当需要时可更多次。

为了便于局部给药，该化合物可按本技术领域已知的方法配制，以便直接施用于某一地方。为此目的的常规剂型包括软膏，洗剂，糊剂，冻胶，喷雾剂和气溶胶。在局部给药的制剂中本发明化合物的重量百分比取决于各种因素，不过，一般为制剂总重量的 0.5－95%，典型地为 1－25% (重量)。

该组合物可采用水溶液或非水溶液或分散液的形式，或者为乳液或悬浮液形式。

这些组合物可含有本技术领域熟知的药物学适用的赋形剂和辅药。例如，可以选择除水之外的一种或多种生理学上适用的有机溶剂制备溶液剂，可选的溶剂是例如丙酮，乙醇，异丙醇，乙二醇醚类如以“Dowanol”名称出售的产品，聚二醇类和聚乙二醇类，短链酸的 C_{1-4}烷基酯，尤其是乳酸乙酯或乳酸异丙酯，脂肪酸甘油三酯如名称为“Miglyol”的市售产品，肉豆蔻酸异丙酯，动物油，矿物油，植物油和聚硅氧烷类。

本发明的组合物也可以含有增稠剂如纤维素和/或纤维素衍生物。它们也可含树胶如黄原胶，瓜尔胶，阿拉伯树胶或角豆胶，或者聚乙二醇类，膨润土和蒙脱土等。

如果需要，也可以加选自抗氧化剂，表面活性剂，其它防腐剂，成

膜剂，角蛋白溶解剂或去粉刺剂(comedolytic agents)，香料和着色剂的辅药。也可以加其它活性组分，不论是为了所述病症还是其它病症。

在抗氧化剂中，例如可提及叔丁基氢醌，丁基化的羟基茴香醚，丁基化的羟基甲苯和 α－生育酚及其衍生物。

主要供局部施用的盖仑制剂形式(galenical forms)采用乳油、乳剂，凝胶，分散液或微乳液，稠度不同的洗剂，浸渍垫，软膏或粘贴剂(sticks)，或者喷雾用的气溶胶形式或泡沫剂或肥皂块形式。

制剂

在以下制剂中，“活性成分”是指式I 化合物。

制剂1： 明胶胶囊

用下列成分制备硬明胶胶囊:

成分	量(mg/胶囊)
活性成分	0.1～1000
淀粉，NF	0 ～ 650
可流动的粉末状淀粉	0 ～ 650
硅氧烷流体(350厘沲)	0 ～ 15

将各成分混合，通过美国45号目筛，装填入硬明胶胶囊。

可制备的raloxifene的具体胶囊制剂实例包括如下所示那些:

制剂2: Raloxifene明胶胶囊

成分	量(mg/胶囊)
Raloxifene	1
淀粉, NF	112
可流动的粉末状淀粉	225.3
硅氧烷流体(350厘沲)	1.7

制剂3: Raloxifene明胶胶囊

成分	量(mg/胶囊)
Raloxifene	5
淀粉, NF	108
可流动的粉末状淀粉	225.3
硅氧烷流体(350厘沲)	1.7

制剂4: Raloxifene明胶胶囊

成分	量(mg/胶囊)
Raloxifene	10
淀粉, NF	103
可流动的粉末状淀粉	225.3
硅氧烷流体(350厘池)	1.7

制剂5: Raloxifene明胶胶囊

成分	量(mg/胶囊)
Raloxifene	50
淀粉, NF	150
可流动的粉末状淀粉	397
硅氧烷流体(350厘池)	3.0

可以对上述具体的制剂在所提供的合理变化范围内进行改变。

用下列成分制备片剂:

制剂6: 片剂

成分	量(mg/片)
活性成分	0.1-1000
微晶纤维素	0 - 650
雾化(fumed)二氧化硅	0 - 650
硬脂酸	0 - 15

将各成分混合，压成片剂。

或者，每片含0.1-1000mg活性成分的片剂按以下方法制备:

制剂7: 片剂

成分	量(mg/片)
活性成分	0.1-1000
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮(10%水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

将活性成分、淀粉和纤维素通过美国45号目筛并充分混合。聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得的粉末混合，然后通过美国14号目筛。将制备的颗粒于50° －60℃干燥，并通过美国18号筛。然后将预

先通过美国60号目筛的羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石加入此颗粒中，混合后将颗粒在压片机上压片，得到片剂。

每5ml 含0.1-1000mg药物的悬浮液按下法制备:

制剂8: 悬浮液

成分	量(mg/5ml)
活性成分	0.1-1000mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10ml
调味剂	适量
着色剂	适量
加纯水 至	5ml

将药物通过美国45号目筛，并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合制成调匀的糊状物。苯甲酸溶液、调味剂和着色剂用一部分水稀释，并在搅拌下加入糊状物中。然后加入足够的水到所需体积。

以下是局部用组合物的制备

制剂9:

成分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.5g
活性成分	1.5 -30g
异丙醇 (足量)	100g

制剂10:

成分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.5g
乳酸乙酯	15.0g
活性成分	1.5-30g
异丙醇 (足量)	100g

制剂11:

成分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.0g
丁基化羟基甲苯	0.02g
活性成分	1.5-25g
乙醇 (足量)	100g

制剂12:

成分	量(mg/5ml)
羟丙基纤维素	1.5g
丁基化羟基甲苯	0.01g
C_{8}-C_{12}脂肪酸甘油三酯	10.0g
活性成分	1.5-30g
异丙醇 (足量)	100g

制剂9-12采用凝胶形式。

制剂13:

成分	量(mg/5ml)
异丙醇	46.0g
活性成分	1.0-15g
C_{8}-C_{12}脂肪酸甘油三酯	49.0g

制剂14:

成分	量(mg/5ml)
乙醇	69.0g
乳酸乙酯	10.0g
活性成分	1.5-20g
C_{8}-C_{12}脂肪酸甘油三酯	30.0g

制剂15:

成分	量(mg/5ml)
异丙醇	47.0g
丙酮	10.0g
乳酸乙酯	10.0g
活性成分	1-15g
C_{8}-C_{12}脂肪酸甘油三酯	30.0g

制剂16:

成分	量(mg/5ml)
乙醇	95.08g
丁基化羟基甲苯	0.02g
活性成分	1.5-25g

制剂13，14，15和16采取洗剂形式

制剂17:

成分	量(mg/5ml)
白凡士林	50.0g
液体石蜡	15.0g
精制石蜡	32.0g
活性成分	1-20g

制剂18:

成分	量(mg/5ml)
白凡士林	50.0g
液体石蜡	13.0g
精制石蜡	32.0g
活性成分	1-20g

制剂17和18采用粘贴剂形式。

试验

皮肤萎缩

挑选 3 至 20 名绝经后且身体健康的妇女。挑选这些妇女是基于他们显示出皮肤迅速萎缩的征兆，例如面部鄒纹或鱼尾纹 (crow's feet) 的迅速增加，皮肤色素的迅速改变，即“老年斑”，或皮肤迅速老化的其它病症。主治医师应该记住有些指标对患者是非常主观的和在挑选患者时有些条件必须考虑到。皮肤萎缩也可以是其它因素的结果，例如来自太阳的 UV 伤害或其它环境伤害，遭受这些影响的患者应该排除在外。

研究的第一部分是定性的和主观的，即患者外观上改进的评价。这样的评价要求一个为了将来比较的最初标准。一些最初标准可以是一套患者怎么估计自身外表的标准化问题，患者的照片，或者患者自身形象的心理轮廓。第二部分是定量的，包括羟脯氨酸的尿排泄，皮肤的水分含量，皮肤中的葡萄糖胺聚糖，和皮肤的柔韧性和弹性的变化。测定这些因素的方法见于“The Menopause”, Ed. R. J. Beard, university press, Chapter 7 (1977) 和“Methods in Skin Research”, Ed. Skerrow, D. 和 Skerrow C. J. , John wiley& Sons Ltd. , Chp. 22,

"Analysis of Sebaceous Lipids", p. 587－608 (1985)，以及其中引证的文献，所有这些收录于此作为参考文献。再次，也要有这些定量因素的最初标准。

使这样经挑选和最初评价的妇女处于临床试验方案，依单次量或多次量口服本发明的活性化合物 40－400mg。或者，这些患者处于向萎缩最重的皮肤区域局部施药的试验方案。局部方案包括向皮肤萎缩的区域每天 1 次或两次施用含 5－50% (重量) 本发明的活性化合物的适宜制剂。每一试验连续进行 2－12 个月。于适当的时间间隔作出定性和定量的评价。

正结果是患者外观的全部定性指数的改善和/或定量参数的改进，例如表示胶原更新和合成增加的羟脯氨酸的尿排泄的增加，皮肤的水份含量、葡萄糖胺聚糖、弹性或柔韧性的增加。

阴道萎缩

挑选 3－20 名遭受与绝经有关的阴道萎缩的妇女。她们的身体健康。由于此病症的性质是高度特异性的和主观的，治疗效果的评价必需地是主观性的。这些患者被要求每天详细记录阴道痒，起鳞和性交时舒适度等情况。这些妇女处于类似于上述皮肤萎缩的临床试验方案中。特别着重点是检验含 5－25% 本发明的活性化合物的阴道栓剂的应用。

正结果是性交舒适度的改善和/或阴道痒或起鳞的减轻。

本发明化合物的效用由在上述一种或两种试验中所观察到的正结果而显现出来。