

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/42

A61K 31/38



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96195975.4

[43]公开日 1998 年 9 月 2 日

[11] 公开号 CN 1192145A

[22]申请日 96.6.5

[30]优先权

[32]95.6.6 [33]US[31]08 / 467,475

[86]国际申请 PCT / US96 / 08875 96.6.5

[87]国际公布 WO96 / 39138 英 96.12.12

[85]进入国家阶段日期 98.1.26

[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 · 库利南

S · A · 芳塔那

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 杨九昌

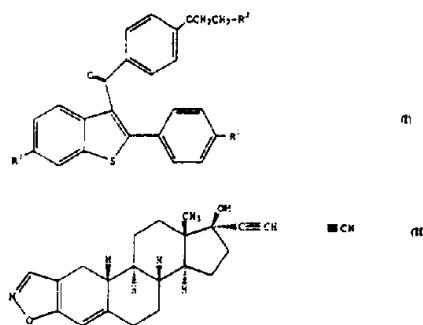
权利要求书 4 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 最大限度地减少骨损失的方法

[57]摘要

本发明提供了最大限度地减少式 (II) 化合物或其药用盐引起的骨损失的方法, 其中所述式 (II) 化合物是给需要治疗的哺乳动物使用, 该方法包括同时或随后给所述哺乳动物使用有效量的式 (I) 的化合物或其药用盐, 其中

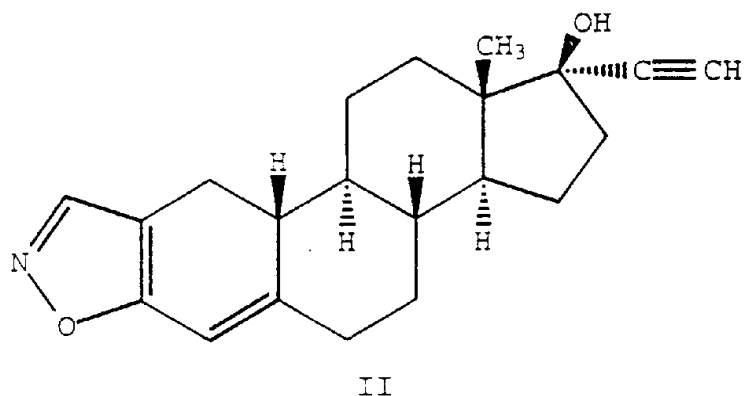
每个 R¹ 独立地为氢原子、羟基、-O (C₁-C₄ 烷基)、-OCOC₆H₅、-OCO (C₁-C₆ 烷基) 或 -OSO₂ (C₄-C₆ 烷基); 而 R² 是 1-哌啶基、1-吡咯烷基、甲基-1-吡咯烷基、二甲基-1-吡咯烷基、4-吗啉代、二甲基氨基、二乙基氨基或 1-六亚甲基亚氨基。也提供了减少使用式 (II) 化合物引起的骨损失的方法, 包括同时或随后使用骨合成试剂。还提供了药物组合物。



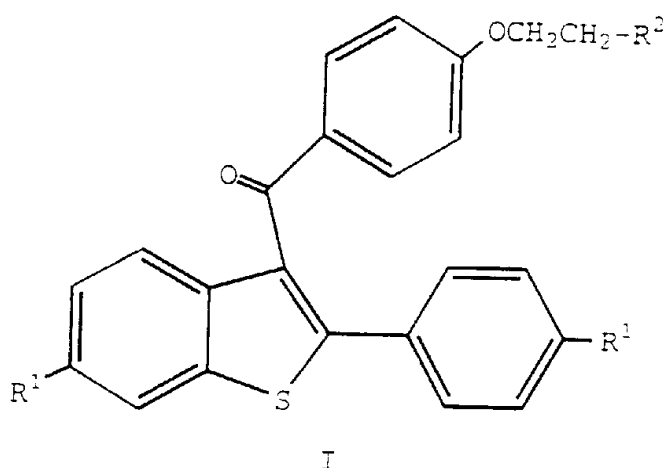
(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种最大限度地减少式 II 化合物或其药用盐的骨损失作用的方法，其中上述式 II 化合物是给需要治疗的哺乳动物使用，



该方法包括同时或随后给所述哺乳动物使用有效量的式 I 化合物或其药用盐：



其中

每个 R^1 独立地为氢原子、羟基、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-OCOC_6H_5$ 、 $-OCO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-OSO_2(C_4-C_6 \text{ 烷基})$ ；

而 R^2 是 1-哌啶基、1-吡咯烷基、甲基-1-吡咯烷基、二甲基-1-吡咯烷基、4-吗啉代、二甲基氨基、二乙基氨基或 1-六亚甲基亚氨基。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中每个 R^1 是羟基，而 R^2 是 1-哌

啉基或其可药用盐。

3. 权利要求 2 所述的方法，其中所述需要式 I 化合物治疗的哺乳动物是女人。

4. 权利要求 3 所述的方法，其中所述女人患子宫内膜异位。

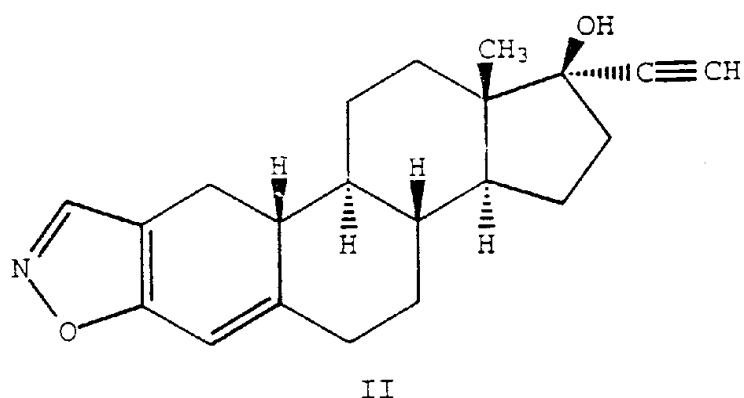
5. 一种减少骨损失的方法，包括权利要求 1 的方法并进一步包括给所述哺乳动物有效量的骨合成试剂。

6. 权利要求 5 所述的方法，其中每个 R^1 是羟基， R^2 是 1- 哌啶基或其药用盐，且所述骨合成试剂是甲状旁腺激素（1 - 84）或（1 - 34）。

7. 权利要求 6 所述的方法，其中所述需要式 I 化合物治疗的哺乳动物是女人。

8. 权利要求 7 所述的方法，其中所述女人患子宫内膜异位。

9. 一种减少式 II 化合物或其药用盐的骨损失作用的方法，其中上述式 II 化合物是给需要治疗的哺乳动物使用，

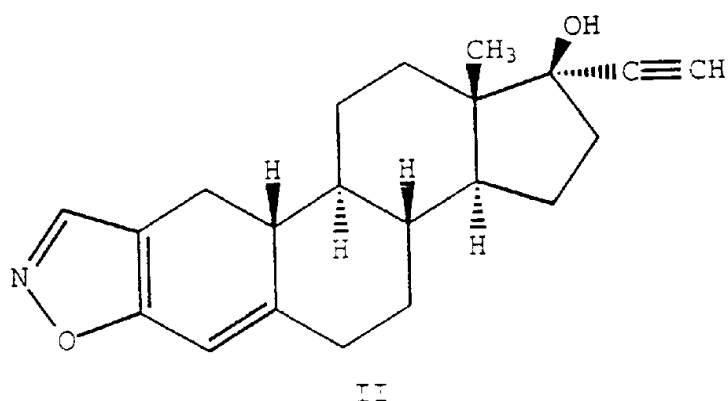


10. 该方法包括同时或随后给所述哺乳动物使用有效量的某种骨合成试剂。

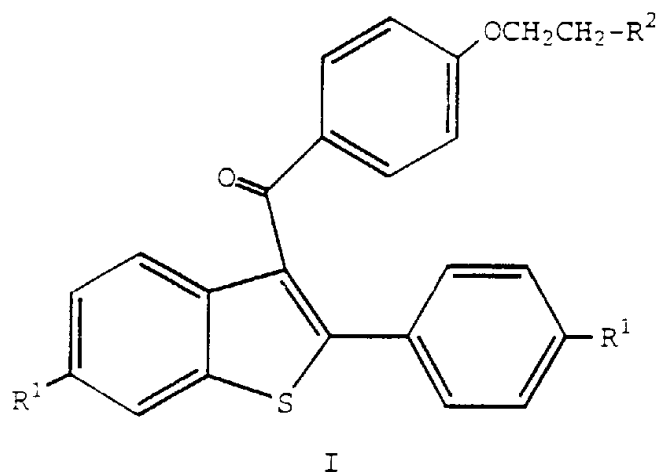
11. 权利要求 9 所述的方法，其中所述需要式 I 化合物治疗的哺乳动物是女人。

12. 权利要求 10 所述的方法，其中所述女人患子宫内膜异位。

13. 一种药物组合物，其中含有与药用载体、稀释剂或赋形剂结合的式 II 的化合物或其药用盐，



式 I 的化合物或其药用盐，



其中

每个 R^1 独立地为氢原子、羟基、 $-O$ ($C_1 - C_4$ 烷基)、 $-OCOC_6H_5$ 、 $-OCO$ ($C_1 - C_6$ 烷基) 或 $-OSO_2$ ($C_4 - C_6$ 烷基)；

而 R^2 是 1- 哌啶基、1- 吡咯烷基、甲基- 1- 吡咯烷基、二甲基- 1- 吡咯烷基、4- 吗啉代、二甲基氨基、二乙基氨基或 1- 六亚甲基亚氨基，

及任选的一种骨合成试剂。

13. 权利要求 12 所述的组合物，其中 R^1 是羟基，而 R^2 是 1- 哌啶基，或其药用盐。

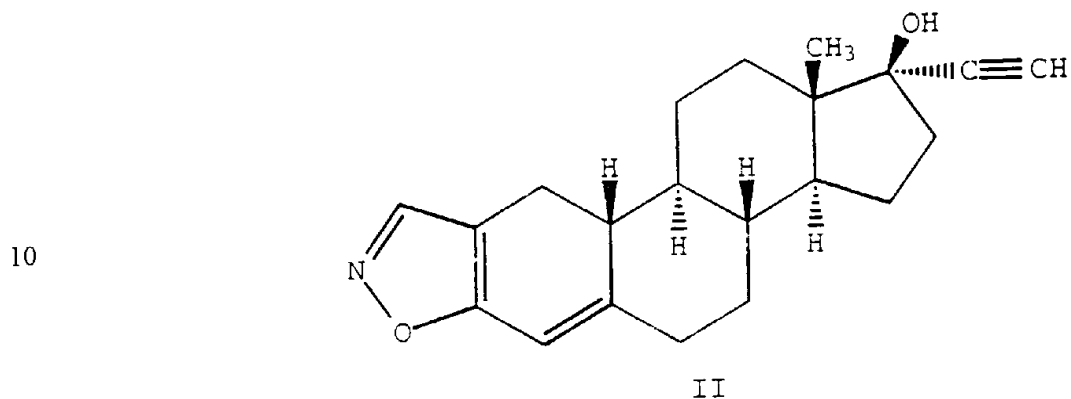
14. 权利要求 13 所述的组合物，其中所述任选的骨合成试剂是甲状旁腺激素 (1- 84) 或 (1- 34)。

15. 权利要求 13 所述的组合物，其中该组合物用来减少由于使用所

述式 II 化合物引起的骨损失。

16. 权利要求 14 所述的组合物, 其中所述组合物用来减少由于使用所述式 II 化合物引起的骨损失。

17. 一种药物组合物, 其中含有与药用载体、稀释剂或赋形剂结合的式 II 的化合物或其药用盐及骨合成试剂。



15 18. 权利要求 17 所述的药物组合物, 其中所述骨合成试剂是甲状旁腺激素(1 - 84) 或(1 - 34) 。

19. 权利要求 18 所述的药物组合物, 其中所述组合物用于减少由于使用式 II 化合物引起的骨损失。

说明书

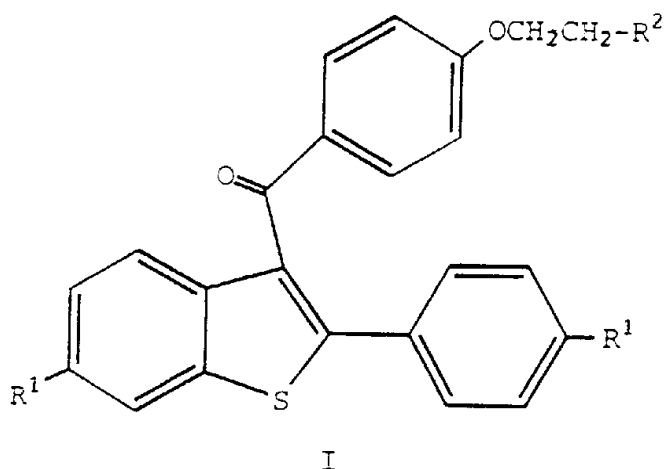
最大限度地减少骨损失的方法

5 本发明涉及药理学和药物化学领域，并提供了减少由于使用某些药物制剂引起骨损失的方法和药物组合物。

达那唑(**Danocrine[®]**, **Sterling**), 即孕-2,4-二烯-20-炔[2,3-d]异恶唑-17-醇, 是炔孕酮的合成代谢甾类衍生物, 而炔孕酮是垂体前叶抑制剂, 具有温和的雄性激素副作用。于是, 在作为雌激素产生的优异抑制剂的同时, 达那唑能引起男性化。当用于治疗子宫内膜异位和其它内分泌紊乱时(见, 例如; **Drugs**, **19**: **321 - 372** (**1980**)), 使用达那唑引起, 特别是对经

15 期妇女, 引起绝经状态及其并发疾病, 特别是骨损失。
以前, 雌激素已被用于治疗患自发或诱发骨损失的患者。但是, 对正使用达那唑治疗子宫内膜异位或相关内分泌紊乱的患者来说, 雌激素的使用是禁忌的。因此, 通过随后或同时使用其它药物试剂, 既利用达那唑的明显活性, 同时又最大限度地减少与使用达那唑有关的副作用, 是非常有价值的。

因此, 本发明提供了最大限度地减小达那唑引起的骨损失的方法, 其中达那唑是给需要治疗的哺乳动物使用的。该方法包括同时或随后给所述哺乳动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐:



30 其中

每个 **R¹** 独立地为氢原子、羟基、- **O** (**C₁ - C₄** 烷基) 、 -

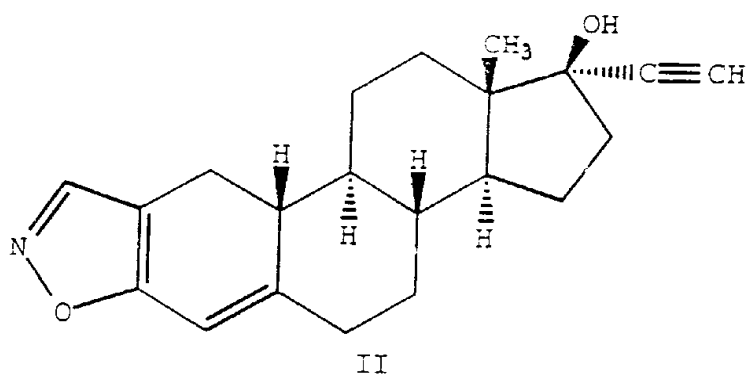
OCOC_6H_5 、 $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{OSO}_2(\text{C}_4-\text{C}_6\text{烷基})$ ；

而 R^2 是 1-吡啶基、1-吡咯烷基、甲基-1-吡咯烷基、二甲基-1-吡咯烷基、4-吗啉代、二甲基氨基、二乙基氨基或 1-六亚甲基亚氨基。

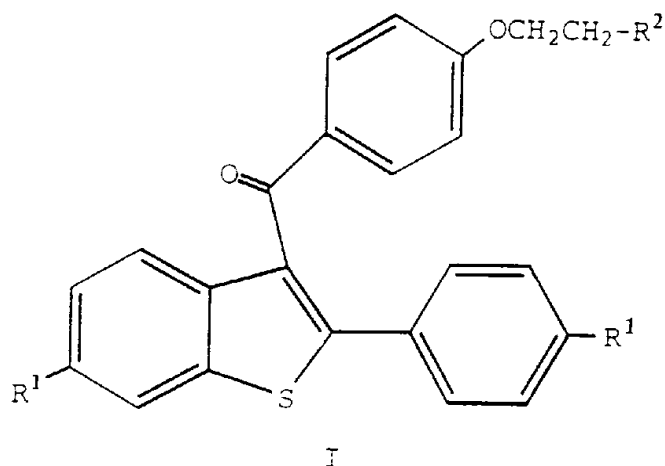
5 本发明也提供了通过共同使用(随后或同时)骨合成试剂,特别是甲状旁腺激素(PTH)(1-84)或(1-34),共同使用或不使用式 I 的化合物减少达那唑引起的骨损失的方法。

本发明进一步提供了与药用载体、稀释剂或赋形剂结合的含达那唑和式 I 化合物的含或不含骨合成试剂的药物制剂,及含达那唑加骨合成试剂的药物制剂。

10 达那唑,即式 II 的化合物或其药用盐,是本领域熟知的并可按照,例如,美国专利 No.3135743 及 Manson 等, J. Med. Chem., 6:1(1963)的方法来制备。



同样,式 I 的化合物或其药用盐



其中

每个 R^1 独立地为氢原子、羟基、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-OCOC_6H_5$ 、 $-OCO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-OSO_2(C_4-C_6 \text{ 烷基})$ ；

而 R^2 是 1-哌啶基、1-吡咯烷基、甲基-1-吡咯烷基、二甲
5 基-1-吡咯烷基、4-吗啉代、二甲基氨基、二乙基氨基或 1-六亚
甲基亚氨基，也是本领域熟知的并可按照已有的方法来制备，详见美国
专利 No.4133814；4418068 和 4380635。

式 I 化合物，特别是雷洛昔芬，其中每个 R^1 均是羟基而 R^2 是 1-
哌啶基，被当作核调节分子。具体地讲，已表明雷洛昔芬结合雌激素受
10 体并开始就表明具有抗雌激素活性，因为它阻断了雌激素激活子宫组织
和雌激素依赖性癌症的能力。在一些细胞中，雷洛昔芬确实阻断了雌激
素的作用，但是在其它类型的细胞中，它象雌激素一样激活了同样的基
因并表现出同样的药理学性质。作为 II 型抗雌激素剂，雷洛昔芬及上述
式 I 化合物限定的其类似物，是组织选择性抗雌激素剂，具有混合的激
15 动剂-拮抗剂的性质。

骨合成试剂是那些本领域已知的通过增加骨基质蛋白的合成来生
骨的试剂。这样的合成试剂包括，例如，各种形式的甲状旁腺激素
(PTH)，如天然产生的 PTH(1-84)、PTH(1-34)，其
类似物等，它们可以通过熟知的方法制备。

20 在本文中，“骨损失”指网状骨质的骨矿物质密度的降低，这常常
是给哺乳动物使用达那唑的副作用；而术语“减少”或类似的说法指部
分或完全抑制和/或修复达那唑引起的骨损失。

本发明的方法可以用来对抗由达那唑引起的骨损失。例如，当开始
使用达那唑时，特别是作为紧急治疗，优选共同使用式 I 的化合物，来
25 对抗潜在的骨损失。当使用达那唑来治疗慢性病时(如子宫内膜异位)，
在开始用达那唑治疗时并在整个疗程中可共同使用式 I 的化合物(优选
盐酸雷洛昔芬)和某种骨合成试剂(特别是 PTH(1-84)或 PTH
(1-34))。然而，如果使用达那唑治疗慢性病时不共同使用式 I
的化合物，那么在达那唑治疗多个疗程时，应同时或随后使用骨合成试
30 剂。因此，本发明的最佳减少达那唑引起的骨损失的特别方法是由达那
唑的疗程决定的，并且要在达那唑治疗的开始，就使用式 I 的化合物和/
或骨合成试剂。实际上，主治医师最适合于决定是否应使用式 I 的化合

物和/或骨合成试剂,并且决定这些试剂的使用是否应在使用达那唑的同时或随后。

当随后使用时,达那唑、式 I 的化合物及骨合成试剂的药物制剂可通过本领域普通技术人员已知的方法来制备。

5 当同时使用时,达那唑、式 I 的化合物及骨合成试剂可以通过上述已知的方法制成药物制剂,并分别使用。或者,它们可以掺混成本发明的药物组合物,该组合物含有与药用载体、稀释剂或赋形剂混用的达那唑或其药用盐、式 I 的化合物或其药用盐及任选地含的某种骨合成试剂。

10 本发明也提供了与药用载体、稀释剂或赋形剂合用的含达那唑或其药用盐及骨合成试剂的药物组合物。

用于本发明的药物组合物中的优选的式 I 化合物及骨合成试剂与本发明的方法中所使用的优选的那些物质相同。

15 本发明的药物组合物可以通过常规和熟知的技术制备成经非肠道、透皮、直肠、鼻、静脉或口服给药的单剂量形式。组合物中所需的每种活性成分均与载体混合,或被载体稀释,或者被载体包封成胶囊、小药囊、纸囊或其它包封物的形式。当载体用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体物质,它可作为活性成分的载体、赋形剂或基质。因此,本发明的组合物可以是片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、软和硬
20 明胶胶囊、灭菌注射液及灭菌包装的粉剂。在本文中,术语“活性成分”指用于本发明药物组合物的达那唑或其药用盐、式 I 的化合物或其药用盐及某种骨合成试剂。

此外,本发明组合物的药物试剂非常适于制备缓释等剂型的制剂。也可将此组合物制备成只在或优先在特定的生理部位释放活性成分,优
25 选在长时间内释放。可以制备包衣或保护基质,例如用聚合物或蜡。

更具体地讲,本发明的药物组合物可以制成埋植装置,该组合物随后释放,如有效量的达那唑,然后释放有效量的式 I 化合物和/或某种骨合成试剂。这样的埋植装置外层含可快速降解的聚合物,如低分子量的蜡,其中包含达那唑。埋植物的内核由缓慢降解的聚合物制成,如高
30 分子量的蜡,其中包含式 I 的化合物和/或骨合成试剂。

本发明的范围也包括将用于本文描述的方法中的药物试剂透皮给药的药物组合物。这样的组合物的制备是本领域技术人员熟知的。

适宜的载体、赋形剂和稀释剂的一些例子包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、黄蓍胶、明胶、糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和丙酯、滑石、硬脂酸镁、水和矿物油。此外，组合物
5 可以含有润滑剂、湿润剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或矫味剂。通过本领域熟知的方法，此组合物可以制成给患者使用后速释、缓释或延迟释放活性成分（一种或多种）的形式。对于口服，化合物（任选包括第二种组份化合物）可以与载体和稀释剂混合制成片剂或明胶胶囊。或者此混合物可溶解在液体如 10 % 葡萄糖水溶液、等渗盐水、灭菌水
10 等中，并通过静脉输液或注射给药。

此组合物优选制成单位剂量形式，每个剂型中含有约 1 至约 500mg，更优选约 5 至约 300mg 的活性成分（一种或多种）。术语“单位剂量形式”指适于病人以单位剂量使用的完整单位剂型，每个单位剂型含有可产生所需疗效的确定量的活性成分，并与所需的药用载体结合。
15 “药用”指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂中的其它成分相容并对使用者无害。

下面的制剂和组合物的实施例仅用来说明而不是要限制本发明的范围。

制剂/组合物

20 制剂 1：明胶胶囊

硬明胶胶囊制备如下：

成分	量（ mg/胶囊）
达那唑	100-400
淀粉， NF	0-650
可流动淀粉	0-650
硅酮流体， 350 厘泊	0-15

制剂 2：雷洛昔芬胶囊

成分	量（ mg/胶囊）
盐酸雷洛昔芬	10
淀粉， NF	103
可流动淀粉	225.3
硅酮流体， 350 厘泊	1.7

制剂 3：雷洛昔芬胶囊

成分	量(mg/胶囊)
盐酸雷洛昔芬	50
淀粉， NF	150
可流动淀粉	397
硅酮流体， 350 厘泊	3.0

上述特定的制剂可以根据依从因素作合理的变化。

用下列成分制备片剂制剂：

制剂 4：片剂

成分	量(mg/片)
达那唑	100-400
微晶纤维素	200-650
二氧化硅，烘制	10-650
硬脂酸	5 - 15

5 将这些成分混合并压成片剂。

或者，每片含 100 - 400mg 达那唑的片剂按照如下方法来制备：

制剂 5：片剂

成分	量(mg/片)
达那唑	25 - 1000
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮(10 % 水	4

溶液)

羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

10 将达那唑、淀粉和纤维素过美国 45 号筛并彻底混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合，然后过美国 14 号筛。这样制备的颗粒在 50 - 60 ℃干燥并过美国 18 号筛。然后将已用美国 60 号筛过筛的羧甲基淀粉素钠、硬脂酸镁和滑石加到颗粒中，混合后在制片机上压成片剂。

每 5ml 含 100 - 400mg 药物的混悬剂制备如下：

制剂 6：混悬剂

成分	量(mg/5ml)
达那唑	100-400mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10ml
矫味剂	适量
着色剂	适量
纯水	5ml

将药物经美国 45 号筛过筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合成润滑的糊。加入用一些水稀释的苯甲酸溶液、矫味剂和着色剂并搅拌。然后加入足够的水到所需的量。

5

组合物 1：胶囊

成分	量(mg/胶囊)
达那唑	250
式 II 化合物	50
微晶纤维素 pH101	50
淀粉 1500	117.50
硅油	2
吐温 80	0.50
亚微观硅石	0.25

组合物 2：胶囊

成分	量(mg/胶囊)
达那唑	250
PT (1 - 84) 或 (1 - 34)	0.1-1000
微晶纤维素 pH101	82.50
淀粉 1500	90
硅油	2
吐温 80	0.50
亚微观硅石	0.25

组合物 3：胶囊

成分	量(mg/胶囊)
----	------------

达那唑	250
式 II 化合物	50
PT (1 - 84) 或 (1 - 34)	0.1-1000
微晶纤维素 pH101	50
淀粉 1500	117.50
硅油	2
吐温 80	0.50
亚微观硅石	0.25

本发明减少达那唑引起的骨损失所需的式 I 化合物 (特别是雷洛昔芬) 的特定剂量 [与或不与骨合成试剂 (特别是 PTH (1 - 84) 或 (1 - 34)) 共同使用], 依病情的严重程度、给药途径及由主治医师确定的相关因素而定。

5 总之, 可接受的并有效的式 I 化合物的每日剂量为约 0.1mg 至约 1000mg/天, 并更优选约 50mg 至约 250mg/天。这样的剂量每天将给需要治疗的哺乳动物使用一次或约三次, 或者需要更频繁给药以有效地治疗存在的症状。通常优选以酸加成盐的形式使用式 II 的化合物, 特别是通过口服途径时。

10 达那唑和骨合成试剂优选的剂量、给药途径和给药频率已很完善, 并且对本领域技术人员来说是已知的。

实验方法

骨损失 I

15 文献中已建立了卵巢切除的鼠模型是研究骨损失, 特别是雌激素缺乏状态观察到的骨质减少如绝经疏松的理想模型 [见, 例如, Wronski, T.J. 等, Cells Mater. Supp, 1:69-74(1991)]。因为在此模型中观察到的骨损失反映了与使用达那唑引起的骨损失相近, 使用式 I 化合物, 使用或不使用骨合成试剂, 或者共同使用骨合成试剂而不使用式 I 化合物显示了所使用化合物减少与达那唑有关的骨损失的效果。

20 骨损失 II

在与骨损失 I 同样的骨损失模型中, 使用改变了的达那唑给药方案, 接着使用式 I 化合物, 将显示相对于连续使用达那唑来说对骨质的保护作用。特别是, 卵巢切除的鼠每天以 5mg/kg 口服达那唑 21 天。然后实验组口服 1 - 5mg/kg 雷洛昔芬 14 天。此后, 再用达那唑然后用雷

洛昔芬处理动物。此循环治疗总共连续进行 6 个月。

骨损失 III

选择 50 名确诊患子宫内膜异位的妇女进行此研究。这些妇女总体上健康状况良好。以任何原因接受激素(雌激素、孕激素或 GnRH)治疗的妇女不能进行本实验。

因为子宫内膜异位是 isosyncratic, 故对每个病人的诊断是仔细的, 并评价了多种参数。对这些个体参数的分别分析, 从病人开始参与此实验至她们最终离开此实验, 都仔细记录以便能对临床实验的结果准确解释。列出的参数不都是必须的, 但是必须至少有几个限定的因素。可检测的子宫内膜异位的参数包括, 例如, 骨盆疼痛, 骨盆区的 CT、MRI 或超声波扫描、 CA^{125} 的血液浓度和/或腹腔检查。

同样, 副作用, 特别是骨损失也在整个实验中对每个个体进行监控。骨损失(骨质疏松)可以通过 DEXA(双能 X 射线分析)和测量尿排泄的羟基脯氨酸、pyridinoline cross-links、钙和/或肌酸酐来监控。

每天给病人两次口服 200mg 的达那唑。这将持续一年。在此疗程中, 每月监控子宫内膜异位和副作用的参数。副作用发生的第一个迹象(通常定义为 10 - 20 % 的骨密度损失)一出现, 病人就停止使用达那唑并开始每天口服 50 - 150mg 雷洛昔芬和/或标准剂量的骨合成试剂, 以进行剩余的实验。

骨损失 IV

此临床用药与上述骨损失 III 中的方法相似但此实验是预防实验, 而上述方法是治疗实验。

在此实验中的病人每天口服两次 200mg 达那唑, 隔月使用。在另外月份中, 这些病人每天口服雷洛昔芬 50 - 250mg, 适当使用或不使用某种骨合成试剂。实验时间为一年。