



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102076334 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 25

(21) 申请号 200980125877. 0

A61P 17/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 05. 08

A61P 17/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

08009470. 9 2008. 05. 23 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/005539 2009. 05. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02009/141694 EN 2009. 11. 26

(71) 申请人 诺瓦拉有限公司

地址 意大利特伦托

(72) 发明人 G·安德里奇

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 杨昀

(51) Int. Cl.

A61K 31/09 (2006. 01)

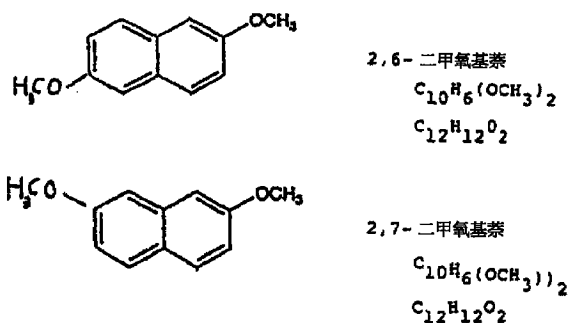
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

治疗银屑病的 ENDIPALENE 制剂

(57) 摘要

本发明涉及分子领域, 该分子适合通过对花生四烯酸途径的一或多个阶段的抑制作用来治疗炎症。具体地, 本发明改善了 Endipalene 分子作为抗炎药剂, 更具体地作为 5- 脂肪氧合酶抑制剂在治疗炎症和炎症相关性皮肤病中的使用。



ENDIPALENE

1. 一种制剂,所述制剂包含作为活性成分的 0.01%至 0.5% (重量 / 重量) 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物。
2. 一种制剂,所述制剂包含作为活性成分的 5%至 10% (重量 / 重量) 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物。
3. 如权利要求 1 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含作为活性成分的 0.3% (重量 / 重量) 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物。
4. 如权利要求 2 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含作为活性成分的 8% (重量 / 重量) 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物。
5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的制剂在制备用于局部治疗炎症和炎症相关性皮肤疾病的药物中的用途。
6. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的制剂在制备用于局部治疗银屑病的药物中的用途。
7. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的制剂,用于治疗炎症和炎症相关性皮肤疾病。
8. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的制剂,用于局部治疗银屑病。
9. 药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的如权利要求 1 至 4 中任一项所述的制剂,以及与药学应用兼容的其他成分和 / 或添加剂。
10. 如权利要求 9 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物用于局部治疗。

治疗银屑病的 ENDIPALENE 制剂

[0001] 发明背景

[0002] 前列腺素类在发炎过程起着主要作用,抑制前列腺素类产生,特别是抑制 PGG_2 、 PGH_2 和 PGE_2 的产生,已经成为寻找抗炎药物的一个共同目标。但是,常用的非类固醇抗炎药物 (NSAIDs) 虽然能有效地减轻与发炎过程相关并由前列腺素诱导的疼痛和肿胀,但它们也能主动地影响与发炎过程无关但由前列腺素调节的其他过程。因此,大部分常用非类固醇抗炎药物若使用高剂量会产生严重的副作用,包括出现危及生命的溃疡,这限制了这些药物在治疗上的使用。相对于 NSAID,另一种可选择的药物是血脂类固醇,它们的副作用甚至更大,尤其当涉及长期治疗的时候。

[0003] 以前,人们发现非类固醇抗炎药物通过抑制人花生四烯酸 / 前列腺素途径中的酶包括环氧合酶 (COX) 来阻止前列腺素类的产生。最近发现,与炎症相关的诱导酶 (“环氧合酶 -2 (COX-2)” 或 “前列腺素 G/H 合酶 II”) 也是一个可行的抑制目标,这更有效地减轻发炎和产生较少和较轻微的副作用。

[0004] 在花生四烯酸途径的另一部分中,由 5- 脂肪氧合酶 (5-LO) 介导花生四烯酸的氧化,产生具有生理学活性的白三烯,例如白三烯 B_4 (LTB_4)、白三烯 C_4 (LTC_4) 和白三烯 D_4 (LTD_4) 以及其他代谢产物。

[0005] 已经报导了多种物质可用作 5- 脂肪氧合酶的抑制剂,大部分似乎是亲脂性还原剂,包括酚、部分饱和芳香族和含有杂原子 - 杂原子键的化合物。这些 5- 脂肪氧合酶抑制剂中很多都不是选择性 5- 脂肪氧合酶抑制剂,往往会影响环氧合酶和其他脂肪氧合酶。而且,大部分 5- 脂肪氧合酶抑制剂的体内系统活性通常是令人失望的,这可能是因为亲脂性和代谢不稳定性 (酚化合物发生氧化和偶合) 使得它们的生物利用率低。

[0006] 目前,使用氯萘帕林来治疗炎症性皮肤病,尤其是银屑病。

[0007] 氯萘帕林 (6- 氯 -2,3- 二甲氧基萘二酚二乙酸盐) 是一种已知分子。

[0008] 氯萘帕林的药理和临床作用已经在例如以 10 个银屑病志愿者进行的双盲和安慰剂对照的局部研究中得到确定。研究发现,损伤部位用 2% 氯萘帕林药膏治疗比用安慰剂治疗有统计学意义的临床改善。

[0009] 上述讨论的结果以及药理反应的选择性表明,局部使用氯萘帕林治疗银屑病的治疗效果可能令人非常感兴趣。不幸的是,该种药物因为局部使用会产生严重副作用,因而不适合临床上广泛使用。

[0010] 考虑到上述问题,一直以来都有研究使用其他化合物来取代氯萘帕林。

[0011] 例如,欧洲专利 EP 1011649 描述了一种分子:2,6 或 2,7- 二甲氧基萘,称之为 Endipalene (图 1),它似乎与氯萘帕林具有相同的作用机制,但不会产生明显的副作用。

[0012] 根据欧洲专利 EP1011649,可以局部使用 Endipalene,浓度在 1% 至 2% 之间。

[0013] 然而,仍然有需要提供用于治疗炎症相关性皮肤病尤其银屑病的其他制剂。

[0014] 此外,也希望提供一种制剂,可以长时间使用但又不会导致严重副作用,而且可以保持有效的药理活性。

发明内容

[0015] 本发明涉及 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) 的不同制剂,以及它们在治疗炎症相关性皮肤病尤其银屑病中的用途。

[0016] 本发明还涉及所述化合物及其混合物以及其药学上可接受的加成盐在制造用于局部治疗炎症和炎症相关性皮肤疾病,尤其用于局部治疗银屑病的药物中的用途。

[0017] 本发明进一步涉及用于局部治疗炎症和炎症相关性皮肤疾病,尤其用于局部治疗银屑病的包含 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) 的药物组合物。

[0018] 本发明的目的在于提供用于治疗炎症和炎症相关性皮肤疾病的 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) 的适当制剂。

[0019] 更具体地说,本发明的目的涉及所述制剂在制备用于局部治疗银屑病的药物中的用途。

[0020] 术语“制剂或药物制剂”指的是包括作为活性成分的 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) 的制剂,以及与药学应用兼容的其他成分和 / 或添加剂。

[0021] 术语“药学上可接受的酸加成盐”指的是在生物、制造和配制角度上看与药学应用兼容的那些盐。

[0022] 根据本发明,这些制剂适合经局部途径输送活性成分。适合治疗炎症相关性皮肤疾病的局部用制剂例如是霜剂、洗剂、奶油冻 (mousse)、喷雾剂、乳剂、凝胶、软膏等等,它们都可以按照本领域已知的常用方法制造。

[0023] 本发明的制剂分别包含:0.01%至 0.5%活性成分,即 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) (制剂 A),和 5%至 10%活性成分,即 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) (制剂 B)。

[0024] 治疗银屑病时,优选使用潜在地产生不利反应较少的药物。如果达不到治疗目标,那么可以采用潜在毒性较高的治疗方案,但应尽可能地避免这样做。任何情况下,第一步都应对皮肤施加局部治疗,例如用软膏或霜剂。

[0025] 采用局部治疗的缺点是不定的,它们可能刺激正常皮肤,需要的时间较长并且不容易使用,不能长期使用,可能沾污衣服,或者气味较浓。因此,有时候人们不容易做到定期地使用这些药物。此外,突然停用某些局部用药剂有可能导致病况加重复发。这称症状反跳。

[0026] 因此,当局部治疗是有效的话,应采用低浓度活性成分,以避免刺激皮肤。此外,治疗不能长时间,长时间治疗的后果是中断局部治疗会产生即时副作用,往往导致病情加重,有时会完全复发。

[0027] 因此,本发明提供一种制剂 (制剂 B),它包含 5%至 10%活性成分,即 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene)。

[0028] 与现有包含 Endipalene 的制剂 (1-2%活性成分) 相比,该制剂表现出非常好的改进活性,很快地并且持续地诱导减轻银屑病病人的症状。

具体实施方式

[0029] 将 20 个病情相当的银屑病病人分为两组 (对照组和测试组)。两组病人的治疗期

都是 20 天,每日 2 次,分别局部施加现有包含 1-2% Endipalene 的制剂和本发明包含 8% Endipalene 的制剂 (制剂 B)。观察和评价两组病人的银屑病进程。

[0030] 测试组病人的疾病发作获得了预料不到和明显的减缓,与对照组病人观察到的情况相比有很大程度的改善。即使测试组相对于对照组采用高浓度 Endipalene 制剂,观察到银屑病症状缓解的程度也比简单地增加制剂中活性成分的浓度所导致的程度大。所以,在测试组病人观察到的令人惊奇的效果不是完全由于增加活性成分的浓度所致,也是由于存在不同和预料不到的因素。

[0031] 表 1 示出了按照上述获得的结果。

[0032] 表 1

[0033]

治疗天数	对照组	测试组
1	n	n
2	n	p
3	p	p
4	p	m
5	p	m
6	m	s
7	m	s
8	m	c
9	m	c
10	m	c

[0034] n- 无复原, p- 低度复原, m- 中等复原, s- 明显复原, c- 完全复原。

[0035] 根据本发明,一直令人惊奇地发现,以包含 0.01%至 0.5%活性成分,即 2,6-二甲氧基萘或 2,7-二甲氧基萘或其混合物 (Endipalene) 的制剂 (制剂 A) 对病人 (已用本发明的制剂 B 治疗过) 进行后续和延长治疗,可以有效地维持采用主治疗获得的症状复原效果。

[0036] 该发现是一个令人感兴趣的结果,因为用本发明的制剂 A 延长治疗病人的时间,可以克服中断主治疗时病情复发。因此,可以延长药理治疗一段长时间,例如,首先施加高浓度制剂以在短时间获得最好效果,然后施加低浓度制剂一段长时间以保持所获得的效果,不会产生任何副作用。

[0037] 根据本发明,包含浓度范围在 0.01%至 0.5%之间的活性成分 Endipalene 的制剂(制剂 A) 从开始起就可以作为唯一的药剂治疗银屑病,可以连续地使用。事实上,虽然该制剂所包含的活性成分浓度相对低,但当病人治疗一段中等至长的时间,例如 30-40 天,也在银屑病病人上发现有很好的有益效果。

[0038] 这种情况下,将 20 个病情相当的银屑病病人分为两组(对照组和测试组)。两组病人的治疗期都是 40 天,每日 2 次,分别局部施加现有包含 1-2% Endipalene 的制剂和本发明包含 0.3% Endipalene 的制剂(制剂 A)。观察和评价两组病人的银屑病进程。

[0039] 与对照组病人观察到的情况相比,测试组病人的疾病发作获得了预料不到和明显的减缓。即使测试组相对于对照组采用低浓度 Endipalene 制剂,观察到银屑病症状缓解的程度也令人非常感兴趣,其缓解程度与简单地降低制剂中活性成分的浓度所导致的程度不是对应的。所以,在测试组病人观察到的令人惊奇的效果,肯定是由于存在预料不到的因素。

[0040] 表 2 示出了按照上述获得的结果。

[0041] 表 2

[0042]

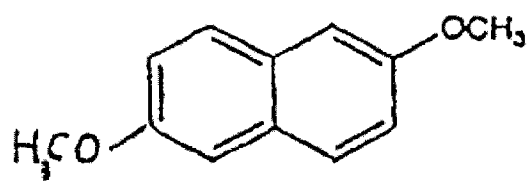
治疗天数	对照组	测试组
1	n	n
2	n	n
3	p	n
4	p	p
5	p	p
6	m	p
7	m	p
8	m	m
9	m	m
10	m	m

[0043] n- 无复原, p- 低度复原, m- 中等复原, s- 明显复原, c- 完全复原。

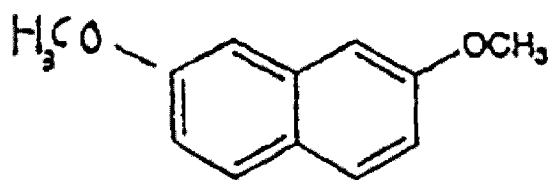
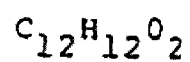
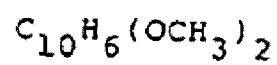
[0044] 在接下来的 30 天中,两组病人的情况均维持症状的中等复原(m)。

[0045] 按照上述结果,制剂 A 有效地治疗银屑病,能够减轻症状,适合长时间使用,确保有益效果得以持续地维持,同时避免了诸如刺激皮肤等副作用。

[0046] 本发明的全部浓度都以活性成分相对于制剂 / 组合物之总重的重量百分比表示。



2,6-二甲氧基萘



2,7-二甲氧基萘

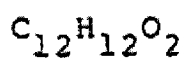
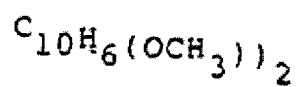
**ENDIPALENE**

图 1