

403649

公告本

申請日期	84. 7. 4
案 號	84106879
類 別	A61K 3/135

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

第 84106879 號

發 明
新 型

專 利 說 明 書

修正本
修正日期: 87 年 1 月

403649

一、發明 新型名稱	中 文	用於矯治前列腺疾病及肥胖症的雌激素同效拮抗劑
	英 文	ESTROGEN AGONISTS AS REMEDIES FOR PROSTATE DISEASES AND OBESITY
二、發明 創作人	姓 名	大衛 D. 湯普生
	國 籍	美 國
	住、居所	美國康乃狄克州蓋雷思菲利普市比得史威特路 37 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商・輝瑞股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國紐約州紐約市東第 42 街 235 號
	代 表 人 姓 名	亞倫 J. 史辟傑爾

裝

訂

線

403649

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 : 案 號 : , ☐ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權
1994, 7, 19 08/276, 969

有關微生物已寄存於：, 寄存日期：, 寄存號碼：

(請先
背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

及非經腸胃道投藥而言，一單位劑量中大約含1 mg至100 mg。

另有修正頁
86
3
13
目

該活性成分通常可以一0.25 mg至100 mg之單位劑量在人類病患一日投藥一至四次，但上述劑量可視病人之年齡、體重及醫藥情況以及投藥形式作適當變化。每日一劑為較佳。

下列實施例將作為說明之用，但並不會限制藉由申請專利範圍所界定之本發明。

實 施 例 1

對前列腺重量的效應

三個月大的雄性Sprague-Dawley大鼠，藉由皮下注射每日投與載劑(10% 於水中之乙醇)、雌二醇(30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、睪固酮(1 mg/kg)或多洛西芬檸檬酸(10 mg/kg)14天($n=6/\text{組}$)。14天後該動物被犧牲，移出其前列腺並測前列腺濕重。定出平均重量並與載劑處理組作比較，利用學生t-試驗定出統計上的顯著性($p<0.05$)。

多洛西芬檸檬酸在10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 時與載體作比較，前列腺的重量顯著($p<0.05$)減低。當雌激素在30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 顯著降低前列腺重量時睪固酮並無效應。

這些數據表示多洛西芬檸檬酸在處理良性前列腺肥大及前列腺癌為有用的。

實 施 例 2

對體脂肪質量的效應

十個月大的雌性Sprague-Dawley大鼠，重約450克，

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

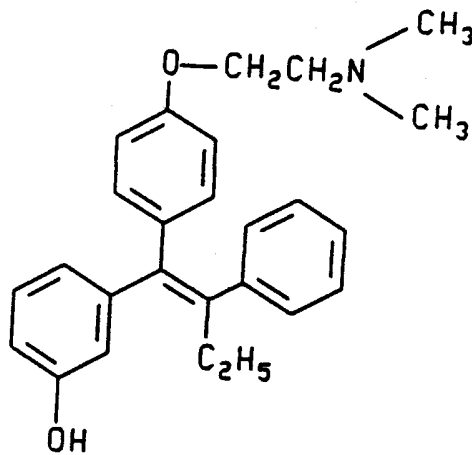
訂

五、發明說明 ()

這是於1994年7月19日提申的美國第08/276,969號申請案的一件部份連續案。

發明領域

本發明係有關前列腺疾病、子宮內膜異位症及肥胖症的矯治，其包含有具有下列化學式所表示之化學結構之多洛西芬(droloxifene)，作為活性成分：



或其藥學上可接受的鹽。

發明背景

多洛西芬係一種已揭露於美國專利第5,047,431號之已知化合物，其中其被揭示作為一種抗腫瘤藥劑，特別是用來治療及預防乳房的癌症。多洛西芬亦被用來緩解因雌激素或其同類缺乏所導致之骨骼的疾病，其常見於停經後或已移除卵巢的婦女。美國專利第5,254,594號。

Gill-Sharma, et al., J. Reproduction and Fertility

五、發明說明()

(1993) 99, 395揭露它莫西芬(tamoxifene)在雄性大鼠以200到400 mg/kg/天的劑量可降低受試者及第二性器官的重量。

Neubauer, et al., The Prostate 23:245(1993)教示了雄性大鼠以雷洛西芬(raloxifene)處理造成腹面的前列腺的退化。

發明大意

本發明提供了一種用於治療一擇自於哺乳動物之子宮內膜異位症、肥胖症、良性前列腺肥大及前列腺癌之症狀或疾病的方法，其包含對該哺乳動物投與一定量可有效治療該症狀或疾病的多洛西芬或一其藥學上可接受的鹽。

詳細說明

多洛西芬(1-[4'-(2-二甲基胺基乙氧基)苯基]-1-(3'-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯)及其藥學上可接受的鹽的製備於美國專利第5,047,431號中有說明，其被納入為本案之參考資料。

如本案所使用之“前列腺疾病”意指良性前列腺肥大或前列腺癌。“處理”意指治療、減緩病症或預防一疾病或症狀之開始。

本發明之用於矯治前列腺疾病、子宮內膜異位症及肥胖症包含有多洛西芬或其一鹽被作為活性成分。多洛西芬之藥學上可接受的鹽為通常使用之無毒形式的鹽，諸如帶有有機酸(例如甲酸、醋酸、檸檬酸、馬來酸、酒石酸、甲基磺酸、苯基磺酸或甲苯磺酸)、無機酸(例如氫氯酸、

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

訂

五、發明說明()

氫溴酸、硫酸或磷酸)及胺基酸(例如天門冬胺酸或麩胺酸)之鹽。這些鹽可藉由化學家或熟習此藝者已知之方法所製備。

本發明之用於矯治該疾病症狀可以方便製備之形式被口服地或非經腸胃道地投藥至動物(包括人類)，該形式諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、粉末、糖錠、藥丸、栓劑、注射劑及糖漿。

本發明之用於矯治該疾病症狀可藉由一般所用之使用方便的、有機的或無機的添加劑的方法被製備，該添加劑諸如賦形劑(例如蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、一結合劑(例如纖維素、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙基吡咯烷酮、動物膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、一崩解劑(例如澱粉、羧基甲基纖維素、羥基丙基澱粉、低取代的羥基丙基澱粉、碳酸二氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、一潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕無水圭酸、滑石或十二烷基硫酸鈉)、一芳香劑(例如檸檬酸、薄荷醇、甘胺酸或柑橘粉)、一防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲基對羥基甲酸或丙基對羥基甲酸)、一安定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或醋酸)、一懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙基吡咯烷酮或硬脂酸鋁)、一分散劑(例如羥基丙基甲基纖維素)、一稀釋劑(例如水)及基質臘(例如可可亞油、白凡士林或聚乙二醇)。在藥學組成物中該活性成分的量可在一將可達到所欲療效的水平；例如，對口服

(請先閱讀背面之注意事項，填寫本頁)

訂

五、發明說明()

及非經腸胃道投藥而言，一單位劑量中大約含1 mg至100 mg。

另有修正頁
86
3
13
目

該活性成分通常可以一0.25 mg至100 mg之單位劑量在人類病患一日投藥一至四次，但上述劑量可視病人之年齡、體重及醫藥情況以及投藥形式作適當變化。每日一劑為較佳。

下列實施例將作為說明之用，但並不會限制藉由申請專利範圍所界定之本發明。

實 施 例 1

對前列腺重量的效應

三個月大的雄性Sprague-Dawley大鼠，藉由皮下注射每日投與載劑(10% 於水中之乙醇)、雌二醇(30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、睪固酮(1 mg/kg)或多洛西芬檸檬酸(10 mg/kg)14天($n=6/\text{組}$)。14天後該動物被犧牲，移出其前列腺並測前列腺濕重。定出平均重量並與載劑處理組作比較，利用學生t-試驗定出統計上的顯著性($p<0.05$)。

多洛西芬檸檬酸在10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 時與載體作比較，前列腺的重量顯著($p<0.05$)減低。當雌激素在30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 顯著降低前列腺重量時睪固酮並無效應。

這些數據表示多洛西芬檸檬酸在處理良性前列腺肥大及前列腺癌為有用的。

實 施 例 2

對體脂肪質量的效應

十個月大的雌性Sprague-Dawley大鼠，重約450克，

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

以假操作 (sham) 或切除卵巢 (OVX)，並處理以載劑、 17α 乙炔基雌二醇 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 或多洛西芬檸檬酸 $1.0, 2.5$ 或 5 mg/kg/天 口服 8 週。每一小組中有 6 至 7 隻大鼠。在試驗的最後一天，使用二元能量 X-射線吸附計 (Hologic QDR-1000/W) 以全身體掃描軟體來測量所有的大鼠之體組成物。參見 Faulkner, et al., Calcified Tissue 53, 7 (1993)。我們的結果顯示乙炔基雌二醇及多洛西芬的所有劑量對瘦的體質量 (以克計) 均無影響。然而，以乙炔基雌二醇或多洛西芬 (在所有的劑量水平) 處理的 OVX 大鼠與 sham 或 OVX 對照組比較時，胖的體質量 (以克計) 有顯著的減少 (40-60%)。這些結果証明了多洛西芬在肥胖的處理上是一有用的藥劑。

實 施 例 3

子宮內膜異位症的控制及預防

該以手術引起子宮內膜異位症的程序完全相同於 Jones, Acta Endocrinol (Copenh) 106:282-8 中之說明。使用成年的 Charles River Sprague-Dawley CD® 雌性大鼠 (200-240 g)。通過體壁的皮膚和肌組織作一個斜的腹面切口。子宮右邊的尖角被切除下一片段，將子宮肌層與子宮內膜分離，並且縱切該片段。一個 $5 \times 5 \text{ mm}$ 的子宮內膜切片與附於體壁的表皮內層，使用聚酯線絲 (Ethiflex, 7-0®) 在四個角將其縫合至該肌肉上。一個可存活移植的標準為分泌物的累積量需相似於發生於子宮中受動情激素刺激之結果。

五、發明說明()

子宮內膜組織移植後三週(+3週)，將該動物剖腹，以mm為單位用尺規測量該植出物的體積(長X寬X高)，並且開始處理。以具有化學式 I 之化合物10至1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ ，皮下注射該動物3週。帶有子宮內膜植出物的動物以0.1 ml/天的玉米油注射3週作為對照組。在3週處理時期結束時(+6週)，該動物被剖腹並測量該植出物的體積。在停止處理後八週(+14週)犧牲該動物；再一次測量該植出物。該植出物的統計分析是藉由分析其變化。

實施例 4

多洛西芬檸檬酸錠劑

多洛西芬檸檬酸	100 g
乳糖	1190 g
低取代之羥丙基纖維素	250 g
聚乙烯基吡咯烷酮	50 g
硬脂肪酸鎂	10 g

藉由一般方法將上列之成分混合在一起，並且將所得之該混合物壓縮成10,000錠，每錠含有10 mg的多洛西芬檸檬酸。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

用於矯治前列腺疾病及肥胖症的雌激素同效拮抗劑

多洛西芬(droloxifene)在治療前列腺癌及肥胖症
之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱：

ESTROGEN AGONISTS AS REMEDIES FOR
PROSTATE DISEASES AND OBESITY

Use of droloxifene in the treatment of prostatic
carcinoma and obesity.

四、中文發明摘要(發明之名稱：

用於矯治前列腺疾病及肥胖症的雌激素同效拮抗劑

多洛西芬(droloxifene)在治療前列腺癌及肥胖症
之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱：

ESTROGEN AGONISTS AS REMEDIES FOR
PROSTATE DISEASES AND OBESITY

Use of droloxifene in the treatment of prostatic
carcinoma and obesity.

六、申請專利範圍

第84106879號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：87年 1月

1. 一種治療良性前列腺肥大症的藥學組成物，其包含一治療上有效量的多洛西芬(droloxifene)或其藥學上可接受的鹽類。
2. 一種治療哺乳動物體內之一擇自前列腺癌及肥胖症中之疾病或症狀的藥學組成物，其包含一可有效治療該疾病或症狀之量的多洛西芬或其藥學上可接受的鹽類。
3. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該疾病或症狀為前列腺癌。
4. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該疾病或症狀為肥胖症。
5. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該藥學上可接受的鹽類為檸檬酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

第84106879號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：87年 1月

1. 一種治療良性前列腺肥大症的藥學組成物，其包含一治療上有效量的多洛西芬(droloxifene)或其藥學上可接受的鹽類。
2. 一種治療哺乳動物體內之一擇自前列腺癌及肥胖症中之疾病或症狀的藥學組成物，其包含一可有效治療該疾病或症狀之量的多洛西芬或其藥學上可接受的鹽類。
3. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該疾病或症狀為前列腺癌。
4. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該疾病或症狀為肥胖症。
5. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該藥學上可接受的鹽類為檸檬酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂