



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1946387 B

(45) 授权公告日 2011.08.31

(21) 申请号 200580009172.4

A61P 5/32(2006.01)

(22) 申请日 2005.03.10

A61P 15/00(2006.01)

(30) 优先权数据

04290761.8 2004.03.22 EP
10/805,528 2004.03.22 US

(56) 对比文件

US 4973755 A, 1990.11.27, 摘要, 10, 11 栏.
US 4973755 A, 1990.11.27, 摘要, 10, 11 栏.
US 4919937 A, 1990.04.24, 摘要, 第 3 栏表
格.
US 4919937 A, 1990.04.24, 摘要, 第 3 栏表
格.
毕殿洲. 药剂学 4. 人民卫生出版
社, 2000, 381.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.09.22

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2005/003286 2005.03.10

(87) PCT 申请的公布数据

W02005/092309 EN 2005.10.06

审查员 张婷

(73) 专利权人 法国法杏大药厂

地址 法国巴黎

(72) 发明人 伊丽莎白·莱内斯图尔

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 楼仙英

(51) Int. Cl.

A61K 31/138(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 2 页

(54) 发明名称

4-羟基三苯氧胺在制备治疗和预防良性乳房疾病的药物中的应用

(57) 摘要

本发明提供一种以 4-羟基三苯氧胺给药予患者来治疗和预防良性乳房疾病的方法。当经皮给药到患者的乳房时,4-羟基三苯氧胺局部集中,并发挥抗雌激素作用。在良性乳房疾病患者中,该作用促使疾病消退。在有发展成乳癌风险的患者中,抗雌激素作用能预防可致癌良性乳房疾病形成。

1. 4-羟基三苯氧胺用于制备治疗良性乳房疾病的药物的用途,其中所述药物为适合于经皮给药的形式,并且其中所述4-羟基三苯氧胺配制于水醇性凝胶中,所述水醇性凝胶含有:

- a) 0.01%到1wt%的4-羟基三苯氧胺,
- b) 0.5%到2.0wt%的十四烷酸异丙酯,
- c) 60%到75wt%的无水醇,
- d) 25%到40wt%的水性媒介物,
- e) 0.5%到5wt%的胶凝剂,

其中各组分百分比为组分重量相对组合物重量比;
水醇性凝胶中各组分的百分比之和为100%。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述4-羟基三苯氧胺能以0.25到2.0mg/乳房每天给药予所述患者。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述4-羟基三苯氧胺能以0.5到1.0mg/乳房每天给药予所述患者。

4. 如权利要求1到3任一项所述的用途,其中所述水醇性凝胶含有中和剂。

5. 如权利要求1到4任一项所述的用途,其中所述水醇性凝胶含有:

0.01%到0.20wt%的4-羟基三苯氧胺。

6. 如权利要求1到5任一项所述的用途,其中所述4-羟基三苯氧胺占组合物重量的0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%或0.20%。

7. 如权利要求1到6任一项所述的用途,其中所述十四烷酸异丙酯占组合物重量的0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或2.0%。

8. 如权利要求1到7任一项所述的用途,其中所述的醇为乙醇或异丙醇,且占组合物重量的60%到75%。

9. 如权利要求1到8任一项所述的用途,其中所述的水性媒介物为磷酸缓冲溶液,且占组合物重量的25%到40%。

10. 如权利要求1到9任一项所述的用途,其中所述的胶凝剂是聚丙烯酸、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素,占组合物重量的0.5%到5%。

11. 如权利要求1到10任一项所述的用途,其中所述的水醇性凝胶还包含中和剂,所述中和剂选自下列化合物:氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾、精氨酸、氨基甲基丙醇、三乙醇胺和氨基丁三醇,所述中和剂以中和剂/胶凝剂为4:1到1:1的重量比例存在。

12. 如权利要求1到11任一项所述的用途,其中所述的水醇性凝胶包装到单剂量包装内或带计量泵的多剂量容器内。

13. 如权利要求1到12任一项所述的用途,其中所述的良性乳房疾病是一种增生性乳房疾病。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述的增生性乳房疾病选自:腺病、囊肿、导管扩张、纤维腺瘤、纤维囊性病、纤维症、增生和化生。

15. 如权利要求 1 到 12 任一项所述的用途,其中所述的良性乳房疾病具有雌激素相关的组分。

16. 4-羟基三苯氧胺用于制备预防良性乳房疾病的药物的用途,其中所述药物为适合于经皮给药的形式,并且其中所述 4-羟基三苯氧胺配制于水醇性凝胶中,所述水醇性凝胶含有:

- a) 0.01%到 1wt%的 4-羟基三苯氧胺,
- b) 0.5%到 2.0wt%的十四烷酸异丙酯,
- c) 60%到 75wt%的无水醇,
- d) 25%到 40wt%的水性媒介物,
- e) 0.5%到 5wt%的胶凝剂,

其中各组分百分比为组分重量相对组合物重量比;

水醇性凝胶中各组分的百分比之和为 100%。

17. 如权利要求 16 所述的用途,用于有发展成乳癌风险的患者。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的用途,用于有发展成乳癌风险的绝经期前的患者。

4- 羟基三苯氧胺在制备治疗和预防良性乳房疾病中的药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及用 4- 羟基三苯氧胺 (4-OHT) 治疗和预防良性乳房疾病。

背景技术

[0002] 良性乳房疾病指乳房组织中普通的非恶性畸变症状。这些畸变包括众多的具有明确定义的组织学特性的损害,可分为增殖类或非增殖类。著名的例子包括腺病、囊肿、导管扩张、纤维腺瘤、纤维性囊肿病、纤维症、增生和化生。良性乳房疾病是雌激素相关的,因此影响人群主要是成年的绝经期前的女性。在这些人群中,良性乳房疾病可以影响分娩和避孕,目前的治疗选项对患者的生活质量有负面影响。

[0003] 尽管良性乳房疾病很少对患者的健康造成直接威胁,它通常会引起持续的情绪焦虑和躯体疼痛。特别是,必须对良性损害进行组织学评估,以将它们和乳癌区分开来。这样的评估是昂贵的、费时的、频繁侵入的(例如,反复的针吸、活组织切片检查和导管灌注)和疼痛的,使患者经受大量情绪压力。

[0004] 另外,大量的研究证明,有良性乳房疾病史的女性具有较高的患乳癌的风险(Dupont,1985 ;Fitzgibbons,1998 ;Carter 1988 ;and Krieger,1992)。风险水平随良性损害的种类而变化。例如,纤维腺瘤使患侵入性乳癌的风险增加了 2.2 倍,腺病使风险增加了 3.7 倍,非典型导管使风险增加了 3.9 倍,非典型增生使风险增加了 5.3 倍(Dupont,1985 ;Bodian,1993 ;Dupont,1994)。当良性乳房疾病的存在与乳癌家族史结合时,发展成乳癌的风险进一步增加。例如,非典型与乳癌家族史结合时,患者发展成乳癌的风险增加了 11 倍(Dupont,1985)。

[0005] 乳癌药物三苯氧胺的给药显著地降低了患者良性乳房疾病发展的风险(Tan-Chiu,2003)。在这方面,三苯氧胺通过与雌激素受体的竞争结合而起作用,从而阻断了雌激素对乳房细胞的作用。大体而言,三苯氧胺使良性乳房疾病发展的风险降低了 28%,但是这种降低根据疾病类型而改变。一项最近的研究统计上地报道了显著的降低:对腺病为 41%,对囊肿为 34%,对导管扩张为 28%,对纤维性囊肿病为 33%,对增生为 40%,对化生为 49%。对 50 岁以下的女性,三苯氧胺给药使乳房活组织切片检查的需要减少了 41%。这种减少对心理上和经济上的意义是巨大的。

[0006] 尽管有它的优点,三苯氧胺具有明显的缺点。它的作用潜在地影响着体内的每一个带有雌激素受体的细胞,并且,三苯氧胺同时作为激动剂和拮抗剂,引起各种各样的大范围全身效应。这些影响提高了患子宫内膜癌和肉瘤、子宫内膜增生和息肉、卵巢囊肿、深静脉血栓症和肺栓塞、肝脏酶水平改变和肝性脂肪变性、高脂血症和眼睛毒性包括白内障的风险(Shushan,1996 ;Nishino,2003 ;Hoxumi,1988)。口服摄入三苯氧胺妨碍怀孕,这种妨碍甚至持续到停止治疗之后的两个月,并妨碍激素避孕的使用。另外,口服三苯氧胺治疗的患者报告有潮热、阴道分泌物、忧郁症、闭经和恶心(Ibis,2002 ;Fentiman 1986,1988,1989)。

[0007] 因此,仍然存在对治疗和预防良性乳房疾病方法的强烈需要,该方法没有令人烦恼的明显而不利的全身性副作用,特别是对绝经期前人群。

发明内容

[0008] 本发明提供一种以 4- 羟基三苯氧胺给药治疗良性乳房疾病的方法。这种治疗方法优选局部用药,得到比口服三苯氧胺低的血浆药物水平。

[0009] 本发明还提供一种通过以 4- 羟基三苯氧胺给药预防良性乳房疾病的方法。如同治疗方法,预防方法也优选局部用药。

[0010] 出于预防或治疗目的,4- 羟基三苯氧胺可以通过任何能将它释放到体内带有雌激素受体的细胞的方式给药。如同所指出的,该给药方式优选为经皮(局部)给药,以避免 4- 羟基三苯氧胺的首过效应和相关的肝脏代谢作用。对于经皮给药,4- 羟基三苯氧胺可以敷于任何皮肤表面。经皮给药方式应用于乳房是有利的,因为当经皮给药时,4- 羟基三苯氧胺趋于集中在带有雌激素受体的局部皮下组织中。

[0011] 大量局部剂型适于实施本发明,但优选水醇性溶液剂和水醇性凝胶剂。4- 羟基三苯氧胺在这些剂型里的浓度可以改变,但剂量应该使局部的 4- 羟基三苯氧胺组织浓度能有效地对抗雌激素驱动作用。

附图说明

[0012] 图 1 表示三苯氧胺的代谢。

[0013] 图 2 表示健康女性皮肤给药后 4- 羟基三苯氧胺的血浆浓度。

[0014] 具体实施方式的详细描述

[0015] 本发明的一个重要方面是惊人的发现:以 4- 羟基三苯氧胺经皮给药对治疗和预防良性乳房疾病均有效。此外,以 4- 羟基三苯氧胺经皮给药使药物(4-OHT)血浆水平比口服标准剂量三苯氧胺更低,并且几乎没有口服摄入三苯氧胺后发现的其他代谢物,这可以使不良副作用更少(Lee, 2003)。因此,在本文中 4- 羟基三苯氧胺经皮给药是三苯氧胺同时用于治疗 and 预防的替换方式。

[0016] 化合物 4- 羟基三苯氧胺,或 1-[4-(2-N- 二甲基氨基乙氧基)苯基]-1-(4- 羟基苯基)-2- 苯基丁-1- 烯,构成了具有良好抗雌激素特性的化合物三苯氧胺的活性代谢物。由于两个碳原子之间双键的存在,4- 羟基三苯氧胺以两种立体异构形式存在。根据医学和生物化学文献,4- 羟基三苯氧胺的异构形式通常命名为顺式和反式异构体。然而,从纯化学观点看,这个名称不是严谨精确的,因为每个双键碳原子不带同样的化学基团。因此,更适当的应称为异构体 E(所谓的顺式)和 Z(所谓的反式)构型。根据本发明,单独的或混合的 4- 羟基三苯氧胺的 E 和 Z 异构体都是有效的。然而,优选 Z 异构体,因为它比 E 异构体更具活性。

[0017] 4- 羟基三苯氧胺作为一种选择性的雌激素受体调节器(SERM),其对易于接受雌激素的组织显示组织专一性。在乳房组织里,它作为雌激素拮抗剂。研究表明,4- 羟基三苯氧胺可以调节雌激素相关受体的转录活性,这可能有助于它的组织比活性。通过与雌激素受体、或 Ers 的结合亲和力测定,4- 羟基三苯氧胺在体外比三苯氧胺显示出更多的效力,其结合亲和力类似于雌二醇的亲和力(Robertson et al., 1982, IZuiper et al. et al.,

1997)。Z-4-羟基三苯氧胺对培养中的正常人乳房上皮细胞的生长的抑制能力超过Z-三苯氧胺100倍 (Malet et al., 1988)。

[0018] 尽管4-羟基三苯氧胺是三苯氧胺的代谢物,它对良性乳房疾病的有效性不是通过上述三苯氧胺本身的在先经验所预知的。如图1所示,三苯氧胺在人体中大量代谢。因此,,其体内作用是母体化合物和它的代谢化合物在靶组织内竞争结合受体的个体作用最终结果。例如,见Jordan,1982。每一种这类化合物在不同的细胞里显示不同的和不可预见的生物活性,其部分地由每种化合物对雌激素受体结构的个体影响所确定。亦即,雌激素受体结合每种化合物,产生一种独特的受体-配位体结构,其补充了不同的辅助因子,并导致不同化合物的各种药理 (Wijayaratne et al., 1999 ;Giambiagiet al., 1988)。

[0019] 各种效应的若干例子已经被证明。例如,三苯氧胺而不是4-羟基三苯氧胺是一种有效的老鼠肝脏致癌物质 (Carthew et al., 2001 ;Sauvez et al., 1999)。另外,据传道,三苯氧胺而不是4-羟基三苯氧胺引发p53(-) 正常人乳房上皮细胞的死亡 (Dietze et al., 2001)。相反,4-羟基三苯氧胺对乳腺癌细胞系中的雌激素酮硫酸酯酶的活性显示明显的抑制效果,而三苯氧胺在这方面很少或没有效果 (Chetrite et al., 1993)。

[0020] 用于制备4-羟基三苯氧胺的方法为大家所熟知。例如,序列号为4,919,937的美国专利描述了来自Robertson和Katzenellenbogen,1982的合成法,其分步骤进行:

[0021] 步骤1:4-(β -二甲基氨基乙氧基)- α -乙基脱氧苯偶姻和对-(2-四氢吡喃基氧代)溴化苯镁进行反应;

[0022] 步骤2:从阶段1中分离,通过羟基化1,2-二苯基-1-丁酮形成1-(4-羟苯基)-2-苯基-1-丁酮;

[0023] 步骤3:步骤1和2的产物进行反应,生成1-(4-二甲基氨基乙氧基苯基)-1-[对-(2-四氢吡喃基氧代)苯基]-2-苯基丁-1-醇;

[0024] 步骤4:用甲醇/盐酸脱水,生成1-[对-(β -二甲基氨基乙氧基)苯基]-Z-1-(对-羟苯基)-2-苯基-1-丁-1-烯,即4-羟基三苯氧胺,E和Z异构体的混合物;

[0025] 步骤5:通过色谱法和结晶法分离E和Z异构体,得到恒定的比活性。

[0026] 根据本发明,4-羟基三苯氧胺可以给药予诊断患有良性乳房疾病的患者。这里使用的术语“良性乳房疾病”是指乳房组织中非恶性畸变的症状。畸变可以是本质上增殖的或非增殖的。优选地,它们包含雌激素相关的组分,因为据信,4-羟基三苯氧胺主要通过作用于雌激素受体发挥它的效果。能通过本发明方法治疗的典型的良性乳房疾病包括腺病、囊肿、导管扩张、纤维腺瘤、纤维症、增生、化生及其他纤维囊性的改变。由于它们的流行及具有明确定义的组织学和临床特性,通常这些疾病的每一种被称为“变化”或“状况”。

[0027] “腺病”指普遍的乳房腺性疾病。它通常包括乳房小叶的增生,其比正常状态包含更多的腺。在“硬化性腺病”或“纤维腺病”中,类瘢痕纤维组织使增生的小叶变形。

[0028] “囊肿”是由小叶结构发展的不正常的充满液体或半固体物质的囊,有乳房上皮细胞衬里。它们以乳腺内的过量液体开始,生长成拉伸周围的乳房组织的部分,引起疼痛。“纤维样囊肿”是囊性的损害,由数量显著的纤维性结缔组织限定,或位于其中。

[0029] “导管扩张”指乳腺导管被脂质和细胞碎屑扩张。导管的破裂导致其被粒细胞和浆细胞浸润。

[0030] “纤维腺瘤”指源自腺上皮的良性肿瘤,包括明显的增生纤维原细胞和结缔组织的基质。

[0031] “纤维症”仅指乳房里纤维组织的隆起。

[0032] “增生”指细胞的过度生长,其处若干层细胞排成基底膜,没有肿瘤形成。增生增加了乳腺组织的体积。“上皮细胞增生”中包括细胞排成乳管和小叶,术语“导管增生”和“小叶增生”由此而来。基于组织学鉴定,增生可以分为“通常的”或“非典型的”。

[0033] “化生”指一类分化型组织转变为另一类分化型组织的现象。化生通常由环境变化引起,且使细胞能够更好的经受这种变化。

[0034] 本发明还考虑 4-羟基三苯氧胺的预防性给药。特别是,预防性给药对于有较高风险发展为乳癌的患者而言是有利的。许多乳癌的风险因素被良好地建立。例如,乳癌家族史、乳癌个人史、在先良性乳房疾病和在先乳房照射都将患者置于发展为乳癌的高风险中。特殊的遗传风险因素包括 BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK-2 和 p53 突变。某些与女性的生活方式相关的风险因素包括 30 岁之后的晚育、长期使用口服避孕药和长期使用激素代替疗法。有经验的执业医师可以评估这些及其他风险因素,来确定 4-羟基三苯氧胺的预防性使用是否有助于患者。为制订这样一个评估,执业医师可以使用盖尔 (Gail) 模型。

[0035] 4-羟基三苯氧胺对绝经前女性预防良性乳房疾病特别有用。在这些人群里,抗雌激素必须与高循环量的雌激素竞争,以占据雌激素受体。因为 4-羟基三苯氧胺与雌激素受体的亲合力比三苯氧胺多 100 倍,它能在低剂量更好地竞争受体。低剂量使用的能力在预防性背景中有着特殊的重要性,因为患者与药物的接触是长期的,更难以忍受副作用。

[0036] 按照本发明,4-羟基三苯氧胺可以通过任何剂型和任何系统给药,将活性物质释放到体内的乳房雌激素受体。优选地,4-羟基三苯氧胺通过“经皮给药”释放,该术语表示那些药物从患者皮肤的表面,经过角质层、表皮和真皮层,释放入微循环的任何模式。通常这通过浓度梯度下的扩散而实现。这种扩散可以经由细胞内渗透(经由细胞)、细胞间渗透(在细胞之间)、经附属物渗透(经由毛囊、汗腺和皮脂腺),或任何这些途径的组合而发生。

[0037] 经皮给药 4-羟基三苯氧胺具有若干优势。第一,它避免了口服给药出现的肝脏代谢 (Mauvais-Jarvis et al., 1986)。第二,经皮给药显著地降低了全身药物接触,以及伴随的非特异激活遍及全身雌激素受体的危险性;这是因为局部应用的 4-羟基三苯氧胺主要被吸收入局部组织。特别是,当 4-羟基三苯氧胺经皮涂敷于乳房时,大概由于乳房组织中有许多雌激素受体,药物高浓度聚集在其中,而不造成高的血浆浓度 (Mauvais-, Tarvis et al. et al., supra)。因此,按照本发明,4-羟基三苯氧胺可涂敷于任何皮肤表面,但是优选涂敷于一个或两个乳房。

[0038] 尽管本发明不约束于任何特殊的理论,但是用抗雌激素剂取代非靶标组织里的雌二醇时,会发生明显的临床副作用。因为 4-羟基三苯氧胺和雌二醇对雌激素受体具有类似的结合亲合力,当一种化合物的浓度接近另一个时,它们之间结合受体的竞争将近似相等。如果 4-羟基三苯氧胺的浓度超过雌二醇的浓度,前者将优先结合雌激素受体,反之亦然。

[0039] 因此,4-羟基三苯氧胺的剂量优选为使形成的血浆浓度小于约 80pg/mL,或小于正常绝经期前女性的平均雌二醇浓度。更优选地,4-羟基三苯氧胺的剂量为使形成的血浆浓度小于约 50pg/mL。最初,每日给药剂量可以基于 4-羟基三苯氧胺的吸收系数、所需的

乳房组织浓度和不应被超过的血浆浓度来估计。当然,取决于个体反应,每个患者的首次剂量都可以最佳化。

[0040] 正如以上所指出的,通过将 4- 羟基三苯氧胺定向到乳房组织,该组织可获得高浓度,同时 4- 羟基三苯氧胺的血浆水平不会升高到出现明显的全身性竞争结合雌二醇受体的地步。在 1mg/ 乳房 / 天的经皮剂量,4- 羟基三苯氧胺在乳房组织里的浓度超过乳房组织中正常的雌二醇浓度四分之一 (Barrat et al., 1990 ;Pujol et al., supra)。此外,以这种方式使用的 4- 羟基三苯氧胺在乳房组织里达到的浓度比在血浆里的浓度高一个数量级,即, 10 : 1。相反,三苯氧胺口服后,4- 羟基三苯氧胺的乳房组织浓度与血浆浓度的比例约为 5 : 1。

[0041] 在经皮制剂中,4- 羟基三苯氧胺的剂量在约 0. 25-2. 0mg/ 乳房 / 天应该能获得所需的结果,优选的剂量为约 0. 5-1. 0mg/ 乳房 / 天。在具体的实施例中,4- 羟基三苯氧胺的剂量为约 0. 25、0. 5、0. 75、1. 0、1. 5 或 2. 0mg/ 乳房 / 天。

[0042] 经皮给药主要可以以两种不同的方式实现:(i) 将治疗量的活性物质或其非毒性的药学上可接受的盐和适当的药物载体以及任选的渗透增强剂混合,以形成油膏、乳剂、洗液、溶液、乳膏、凝胶等等,其中将所述适量制剂敷到皮肤的某一面积上,或(ii) 根据已知技术,将治疗量的活性物质引入贴片或经皮释药系统中。

[0043] 经皮给药的效果取决于许多因素,包括药物浓度、涂敷的表面积、涂敷时间和持续时间、在先的照射、皮肤水合作用、皮肤温度、药物的理化性质和药物在制剂和皮肤之间的分离。为经皮使用而设计的药物制剂利用这些因素以获得最佳的释放。这种制剂通常包括渗透增强剂,其可以通过可逆地改变角质层的物理化学特性、改变角质层中的水合作用、作为助溶剂,或改变细胞间隙里脂质和蛋白质的结构,而减少角质层阻力,从而改善经皮吸收。这种经皮吸收增强剂包括表面活性剂、二甲基亚砜、醇、丙酮、丙二醇、聚乙二醇、脂肪酸或脂肪醇及其衍生物、醇酸、吡咯烷酮、尿素、香精油以及它们的混合物。除了化学增强剂,物理方法也可以提高经皮吸收。例如,封闭的绷带可引起皮肤的水合作用。其他的物理方法包括离子电渗疗法和声渗疗法,其分别使用电场和高频率超声波,以提高由于其大小和离子特性吸收较差的药物的吸收。

[0044] 许多与经皮给药有关的因素和方法在 REMINGTON :The SCIENCE and PRACTICE OF PHARMACY, Alfonso R. Gel-largo (Lippincott Williams & Wilkins, 2000), 836-58 页,以及 PERCUTANEOUS ABSORPTION : DRUGS COSMETICS MECHANISMS METHODOLOGY, Bronaugh and Maibach (Marcel Decker, 1999) 中有评论。如同这些出版物所证明的,药物领域的技术人员可以使用各种因素和方法来实现有效的经皮释放。

[0045] 4- 羟基三苯氧胺是大且非常亲脂性的分子;因此,没有渗透增强剂的帮助,它不能很好地穿透皮肤。因此,本发明的 4- 羟基三苯氧胺制剂优选包含一种或多种渗透增强剂。乙醇是优选的增强剂,因为 4- 羟基三苯氧胺可溶于醇。十四烷酸异丙酯也是优选的增强剂。

[0046] 对经皮给药,4- 羟基三苯氧胺可以从油膏、乳膏、凝胶、乳状液(洗液)、粉末、油剂或类似的制剂中释放。为此目的,该制剂可以包含通常的赋形添加剂,包括植物油例如杏仁油、橄榄油、桃油、花生油、蓖麻油等等、动物油、二甲基亚砜、脂肪和类脂肪物质、羊毛脂质、磷脂、烃例如石蜡、石油膏、石蜡、去污乳化剂、卵磷脂、乙醇、叶红素、多羟基化合物或聚乙

二醇例如甘油（或甘油丙三醇）、甘油醚、乙二醇、乙二醇醚、聚乙二醇、聚丙二醇、非挥发性脂肪醇、酸剂、酯、易挥发醇化合物、尿素、硅酸镁、纤维素衍生物、着色剂、抗氧化剂和防腐剂。

[0047] 根据本发明，4-羟基三苯氧胺还可以通过经皮贴片释放。在一个实施方式中，该贴片包括4-羟基三苯氧胺配方的储备层。该贴片可包含(a)溶液不可渗透的背衬层，(b)具有空腔的类层单元，(c)多微孔的或半渗透膜，(d)自粘合层，和(e)任选地，可移动的后膜。具有空腔的类层单元可由背衬层和后膜形成。或者，该贴片可包含(a)溶液不可渗透的背衬层，(b)开孔泡沫，闭孔泡沫，如同储备层的类组织层或类纤维质基料层，(c)如果(b)层不是自粘合剂时的自粘合层，和(d)任选地，可移动的后膜。

[0048] 本发明的优选实施例中，4-羟基三苯氧胺制备成水醇凝胶剂。这种凝胶中，每100克凝胶中4-羟基三苯氧胺的含量可以为约0.001到约1.0克。优选地，每100克凝胶中4-羟基三苯氧胺的含量为约0.01到约0.2克。因此，每100克凝胶中4-羟基三苯氧胺的量可以为约0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19或0.20克。

[0049] 优选地，4-羟基三苯氧胺制剂包含一种或多种脂肪酸酯作为渗透增强剂。脂肪酸酯渗透增强剂的特别优选的例子是十四烷酸异丙酯。当凝胶中使用十四烷酸异丙酯时，每100克凝胶中十四烷酸异丙酯的量可以为约0.1到约5.0克。优选地，每100克凝胶中十四烷酸异丙酯的量为约0.5到约2.0克。因此，每100克凝胶中十四烷酸异丙酯的量可以为约0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0克。

[0050] 本发明的4-羟基三苯氧胺制剂通常包含一种或多种非水溶媒，例如醇溶媒。这些溶媒应该能够溶解4-羟基三苯氧胺和所使用的任何渗透增强剂。它们还应该具有低沸点，常压下优选小于100℃，以使它们一经接触皮肤就可以快速的蒸发。优选的醇溶媒为乙醇和异丙醇。特别是，通过一经接触皮肤就迅速蒸发，乙醇有效促使4-羟基三苯氧胺的经皮吸收。根据本发明制剂，通常无水醇溶媒的含量为重量的35%到99.9%，优选50%到85%，更优选60%到75%。因此，凝胶剂中无水非水溶媒的含量为重量的约60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%或75%。

[0051] 制剂中还可以包括水溶媒，其对制剂中的疏水微粒有增溶作用，以及使皮肤湿润。水溶媒还可以调节PH。水溶媒包括碱性和碱式的缓冲溶液，包括磷酸缓冲液（例如，二元的或一元的磷酸钠），柠檬酸缓冲液（例如，柠檬酸钠或柠檬酸钾）和简单的净化水。水溶媒的含量优选为药物组合物重量的0.1%到65%，较优选为15%到50%，更优选为25%到40%。因此，水溶媒的含量可以是约25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或40%。当制剂中包括水溶媒时，制剂中无水醇溶媒的含量优选为约60到约75%。

[0052] 另外，4-羟基三苯氧胺制剂可以包括一种或多种胶凝剂，以增加制剂的粘度和/或起增溶剂的作用。取决于胶凝剂的性质，它可以为制剂重量的0.1%到20%，优选为0.5%到10%，更优选为0.5%到5%。因此，胶凝剂含量可以是约0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%或10%。优选的胶凝剂包括卡波姆、纤维素衍生物、泊洛沙姆和poloxamines。更特别地，优选的胶凝剂是壳聚糖、低分子右旋糖酐、果胶、天然胶和纤维素

衍生物例如乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC) 等等。特别优选的胶凝剂是羟丙基纤维素。

[0053] 当制剂中包括胶凝剂,特别是非预中和的丙烯酸类聚合物时,有利地,该制剂还可以包括中和剂。中和剂/胶凝剂的比例优选为 10 : 1 到 0.1 : 1,较优选为 7 : 1 到 0.5 : 1,更优选为 4 : 1 到 1 : 1。因此,中和剂/胶凝剂的比例可以为约 7 : 1、6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1、1 : 1 或 0.5 : 1。在存在聚合物的情况下,中和剂应该形成可溶于溶媒的盐。在装料中和和聚合物盐形成过程中,中和剂还应该使得聚合物链的最优溶胀成为可能。有效的中和剂包括氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾、精氨酸、氨基甲基丙醇、三乙醇胺和氨基丁三醇。根据用于制剂的胶凝剂种类,本领域的技术人员可以选择中和剂。然而,当使用纤维素衍生物作为胶凝剂时,不需要中和剂。

[0054] 表 1 描述了两种特别优选的 4- 羟基三苯氧胺凝胶剂的组分。

[0055] 表 1 :4- 羟基三苯氧胺凝胶剂的组分

[0056]

组分	每 100g 凝胶的量	
	20mg4-OHT 凝胶	57mg4-OHT 凝胶
4-羟基三苯氧胺	0.02g	0.057g
无水乙醇, EP USP	66.5g	66.5g
十四烷酸异丙酯, EP USP	1g	1g
羟丙基纤维素, EP USP	1.5g	1.5g
磷酸盐缓冲液(PH 为 7, 稀释 1:4)	q.s.100g	q.s.100g

[0057] 参考以下说明性实施例有助于更完整地理解本发明。

[0058] 实施例 1 :4- 羟基三苯氧胺经皮释放的验证

[0059] 在手术切除病灶组织之前,以 12 小时到 7 天的规定间隔,将 [³H]-4- 羟基三苯氧胺的酒精溶液直接敷到四位乳腺癌患者的乳房上。手术之后,切除组织和肿瘤周围的乳房组织均抑制放射性 (Kuttenn et al.,1985)。

[0060] 在继续研究中,12 位预定了外科切除激素依赖性乳癌的患者中的 9 位接受了 60% 醇溶液的 Z-[³H]-4- 羟基三苯氧胺 (80 μ Ci) 治疗,3 位接受了 Z-[³H]- 三苯氧胺 (80 μ Ci) 的治疗用于对比。在手术切除病灶组织之前,以 12 小时到 7 天的规定间隔,将 [³H]- 标记的药物直接敷到患者的得病乳房上。肿瘤、紧邻肿瘤周围的组织和正常组织这三个区域的乳房组织被切除并立即冷冻于液氮中。另外,于预定的间隔得到血浆和尿样品并冷冻用于分析。

[0061] 表 2 显示了分析结果。4- 羟基三苯氧胺主要集中在乳房组织的细胞溶质和细胞核部分,其中存在雌激素受体。在这些胞内位点中,4- 羟基三苯氧胺并未代谢,除了 Z 到 E 型的有限的异构化。4- 羟基三苯氧胺组在乳房中的保留持续了大约 4 天,但是三苯氧胺组的时间短且更弱。

[0062] 表 2 :继经皮给药 [³H]-4- 羟基三苯氧胺到得病乳房后,在乳房肿瘤组织里确认的

[³H]-4- 羟基三苯氧胺和代谢物

[0063]

代谢物	乳房组织中的代谢物%				
	12 小时 ¹	24 小时	36 小时	4 天	7 天
4-羟基三苯氧胺	97	94	78	70	65
N-脱甲基-4-羟基三苯氧胺	2	4	14	20	16
双酚	1	2	3	8	8
N-脱甲基三苯氧胺			<1	<1	3-4
三苯氧胺				<1	2

[0064] ¹ 给药 Z-[³H]-4- 羟基三苯氧胺后的时间

[0065] 经皮给药后,乳房组织中确认为 [³H]-4- 羟基三苯氧胺的放射性百分比在七天内缓慢降低(从 97%到 65%)。在这期间,逐渐发生 Z 异构体到 E 异构体的异构化,第七天观察到相似的百分比(32%和 33%)。

[0066] 血液中由 [³H]-4- 羟基三苯氧胺而引起的放射性逐渐增加,第 4 天到第 6 天为平台期。这与 [³H]-三苯氧胺相反,后者在血液中是快速出现的,平台期在第 2 天。继经皮给药 [³H]-4- 羟基三苯氧胺之后 36 小时,血液中仅显示出 0.5%的放射性。

[0067] 与乳房组织中 4- 羟基三苯氧胺几乎不发生代谢相反,血液中发生了明显的代谢。给药 24 小时之后,在血液中,68%的放射性代表 4- 羟基三苯氧胺,18%代表 N- 脱甲基-4- 羟基三苯氧胺,及 11%代表双酚。

[0068] 与经皮给药三苯氧胺相比,经皮给药 4- 羟基三苯氧胺后,尿消除峰出现得比较晚。给药 4- 羟基三苯氧胺后,尿中观察到代谢物的逐渐增加,主要是 N- 脱甲基-4- 羟基三苯氧胺和双酚。

[0069] 该实施例证明,4- 羟基三苯氧胺经皮给药到乳房使药物具有显著的和持久的局部组织浓度、极少的代谢、稳定的和极低的血浆浓度、以及缓慢的经尿液消除。

[0070] 实施例 2:与口服 20mg 三苯氧胺相比,经皮给药 4- 羟基三苯氧胺的药代动力学和药效学验证

[0071] 该研究比较经皮给药水醇性凝胶后的 4- 羟基三苯氧胺的组织 and 血浆浓度和口服三苯氧胺后的 4- 羟基三苯氧胺的组织 and 血浆浓度 (Pujol, 1995)。

[0072] 将三十一位预定了乳癌手术的患者随机分配到 5 组中的 1 组。如表 3 所列,她们或接受口服三苯氧胺的治疗,或接受 4- 羟基三苯氧胺经皮给药的治疗。在手术之前,治疗每日进行并持续 3-4 周。该研究评估了 4- 羟基三苯氧胺的三种不同的剂量(0.5、1 或 2mg/天)和两种区域的涂敷(涂敷到两个乳房或包括手臂、前臂和肩部的大的皮肤表面)。一组患者接受口服三苯氧胺 (Nolvaldex[®]) 20mg/天(每次 10mg,一天两次)的治疗。

[0073] 表 3:治疗组

[0074]

组	N	药物	涂敷点	剂量	
				mg/乳房/天	每日总剂量 (mg/天)
1	6	口服三苯氧胺	--	--	20 ^a
2	6	4-OHT 凝胶	两个乳房	0.25	0.5
3	5	4-OHT 凝胶	两个乳房	0.50	1
4	5	4-OHT 凝胶	手臂、前臂和肩部	--	1
5	6	4-OHT 凝胶	手臂、前臂和肩部	--	2 ^b

[0075] ^a 每次 10mg, 一天两次

[0076] ^b 每日涂敷 2 次: 早晨 1mg 和晚上 1mg

[0077] 4-羟基三苯氧胺凝胶 (20mg 4-羟基三苯氧胺 / 100g 水醇性凝胶; Besins 国际实验室) 包装在密封的剂量 - 限量泵中, 释放 1.25g 凝胶 / 限量剂 (即, 0.25mg 的 4-羟基三苯氧胺 / 剂)。

[0078] 在手术过程中, 乳房组织的两个样本 (每样本 1 厘米³) 被切除, 一个为肿瘤, 另一个为肉眼正常的。它们立即被冷冻直到分析。得到当天和手术前一天的血样。用气相色谱仪 / 质谱法 (GC-MS) 分析所有的组织和血浆样品的 4-羟基三苯氧胺浓度。

[0079] 分析治疗前和治疗后血样的全血细胞计数 (CBC)、胆红素、血清谷 - 丙转氨酶 (SGPT)、血清谷 - 草转氨酶 (SGOT)、碱性磷酸酯酶、肌酐、雌二醇、促卵泡激素 (FSH)、促黄体生成激素 (LH)、性激素结合球蛋白 (SHBG)、胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、甘油三酸酯、纤维蛋白原和抗凝血因子 III。

[0080] 下表 4 概括了乳房组织和血浆中发现的 4-羟基三苯氧胺的浓度。所有五组治疗组中, 正常和肿瘤乳房组织包含相似的 4-羟基三苯氧胺的浓度。当凝胶直接涂敷那乳房而不是其他大的皮肤表面时, 4-羟基三苯氧胺高度集中在乳房组织中。

[0081] 表 4: 4-羟基三苯氧胺的浓度

[0082]

组	N	平均±标准偏差 4-羟基三苯氧胺(范围)			
		血浆浓度(pg/mL)		正常组织(pg/g)	肿瘤(pg/g)
		手术前一天	手术当天		
1	6	2326±585 (1371-2959) ^a	2317±1098 (881-4176)	10215±2151 (5873-11511)	12453±3751 (9568-18904) ^a
2	6	0 (0-0) ^a	17±27 (0 ^c -61)	353±513 (0 ^d -1317)	1447±2673 (0 ^f -6889)
3	5	164±131 (29-279) ^b	62±71 (28-190)	1112±1125 (197-2979)	1877±2472 (345-6211)
4	5	94±76 (35-201) ^b	13±29 (0 ^c -65)	140±130 (0 ^e -270)	552±357 (271-1150)
5	6	78±138 (0 ^e -284) ^b	73±114 (0 ^c -244)	992±2195 (0 ^d -5462)	224±312 (0 ^d -799)

[0083] ^an = 5

[0084] ^bn = 4

[0085] ^c4 位患者的 4-羟基三苯氧胺水平检测不到 (LOQ = 20pg/ml)

[0086] ^d3 位患者的 4-羟基三苯氧胺水平检测不到

[0087] ^e2 位患者的 4-羟基三苯氧胺水平检测不到

[0088] ^f1 位患者的 4-羟基三苯氧胺水平检测不到

[0089] 副作用没有造成明显的问题。皮肤治疗没有导致任何局部刺激性。组 2(0.5mg/天的 4-羟基三苯氧胺凝胶)中的一位女性报道治疗第七天有头晕、膀胱炎和轻微的阴道炎发生。组 1(口服三苯氧胺)中的一位女性报道治疗第五有潮热和轻微的阴道炎发生。

[0090] 在接受 4-羟基三苯氧胺凝胶治疗的患者中,用于任何血液病学或血清化学评价的治疗前和治疗后血样之间没有差异存在。然而,在口服三苯氧胺组中,观察到抗凝血因子 III 和纤维蛋白原的统计上的显著减少和血小板和淋巴细胞计数的统计上的显著增加,与在其他研究中观察到的该药物的生物效应一致。

[0091] 实施例 3:健康女性经皮给药 4-羟基三苯氧胺的耐受性和药代动力学验证

[0092] 该研究表明年龄在 18-45 岁的健康绝经前女性局部涂敷 4-羟基三苯氧胺凝胶的耐受性和药代动力学。每一位参与者在两个月经周期中的每天涂敷凝胶。

[0093] 测试了如表 5 所概括的三种剂量和两种凝胶浓度。对组 A-C,每 100g 中含 20mg4-羟基三苯氧胺的凝胶从密封的剂量-限量泵中分配,所述泵每剂释放 0.25mg4-羟基三苯氧胺。组 C 的研究被中断,因为对于单个乳房来说,凝胶的数量太大。组 D 和 E 接受了浓度更高的凝胶,其包含了几乎 3 倍的 4-羟基三苯氧胺:57mg4-羟基三苯氧胺/100g 凝胶,或 50mg4-羟基三苯氧胺/100ml 凝胶。该浓度更高的凝胶也通过剂量-限量泵释放,所述泵每剂供应 0.25mg4-羟基三苯氧胺。

[0094] 表 5 :治疗组

[0095]

组	N	剂量 (mg/天)	凝胶浓度 (4-OHT 的 mg 数 / 凝胶的 g 数)	治疗
A	12	0.5	20mg/100g	1 限量剂 / 乳房 / 天
B	8	1	20mg/100g	2 限量剂 / 乳房 / 天
C	2	2	20mg/100g	研究中断
D	12	1	57mg/100g	2 限量剂 / 乳房 / 天
E	12	2	57mg/100g	4 限量剂 / 乳房 / 天

[0096] 在一次月经周期结束时,每个患者接受单剂量,然后在 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、18、24、36、48 和 72 小时收集连续的血样。

[0097] 在下列月经期的第一天,由两个月经周期内每日涂敷凝胶所组成的治疗开始了。在第一周期和第二周期的第 7、20 和 25 天的早上涂敷凝胶后的 24 小时收集血样。在给药的最后一天,第二月经周期的第 25 天,涂敷之前以及涂敷凝胶后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、18、24、36、48 和 72 小时收集连续的血样。分析样品的 4-羟基三苯氧胺、雌二醇、黄体酮、FSH 和 LH。

[0098] 末次涂敷凝胶之后的 72 小时,可检测出 4-羟基三苯氧胺的血浆浓度。因此,为保证直至血液中的 4-羟基三苯氧胺变得不可检测时还能得到数据点,继末次涂敷凝胶之后,每隔一段时间,直到 92 天,从一部分参与者中收集额外的血样。

[0099] 表 6 显示 4-羟基三苯氧胺血浆浓度的平均标准偏差 (SD),括号里为范围。单一剂量为 0.5mg 时没有产生可检测出的 4-羟基三苯氧胺血浆浓度,但是,给药单一剂量为 1mg 后,12 位患者中的 6 位有可检测出的血浆浓度 (>5pg/mL)。

[0100] 表 6 :两个月经周期内,健康女性每日皮肤给药后 4-羟基三苯氧胺的平均 \pm SD 血浆浓度

[0101]

周期	天	涂敷后 时 间 (hr)	平均±SD(括号里指出范围)pg/mL			
			0.5mg/天 (n=12) ¹	1mg/天 (n=8) ¹	1mg/天 (n=12) ²	2mg/天 (n=12) ²
第一	1	0	(0-17.2)	(0-13.9)	(0-9.5)	(0-0)
	7	24	6.4±5.6 (<LOQ-16.8)	15.2±9.7 (<LOQ-26.8)	14.4±13.1 (<LOQ-37.9)	26.9±18.2 (8.9-71.3)
	20	24	13.6±7.9 (<LOQ-25.9)	17.3±9.5 (<LOQ-29.8)	18.1±15.8 (<LOQ-44.5)	44.0±29.2 (10.5-117.5)
	25	24	23.9±23.4 (<LOQ-73.1)	15.5±6.6 (6.4-25.0)	19.8±16.2 (6.2-57.0)	45.4±31.0 (17.9-120.1)
第二	7	24	25.2±16.1 (6.5-61.7)	17.4±11.2 (5.7-39.6)	22.2±16.4 (9.0-64.4)	42.2±24.8 (18.2-98.0)
	20	24	15.7±14.0 (<LOQ-52.3)	14.8±6.5 (5.4-24.8)	24.4±20.1 (<LOQ-65.4)	38.9±27.1 (18.7-119.7)
	25	0 ³	10.8±9.9 (<LOQ-36.4)	15.7±17.1 (<LOQ-56.4)	27.2±20.8 (8.0-72.1)	43.2±27.7 (16.9-120.3)
		0.5	10.9±7.4 (<LOQ-26.0)	13.5±9.1 (<LOQ-27.7)	25.9±18.7 (8.7-69.2)	44.5±29.9 (13.6-124.5)
		1	10.4±7.8 (<LOQ-26.7)	10.8±6.6 (<LOQ-23.8)	28.7±19.5 (8.8-69.2)	40.5±25.1 (14.2-106.7)
		1.5	9.0±8.2 (<LOQ-25.1)	11.8±8.0 (<LOQ-23.6)	25.6±17.8 (7.5-67.0)	36.8±21.1 (15.9-90.0)
		2	11.8±9.5 (<LOQ-26.9)	10.7±6.9 (<LOQ-24.7)	25.1±18.0 (6.9-67.3)	36.8±21.6 (13.0-83.7)
		3	10.0±7.9 (<LOQ-23.1)	11.4±7.9 (<LOQ-28.1)	24.8±20.5 (9.0-69.9)	36.1±20.6 (11.9-89.4)

[0102]

	4	9.2±8.3 (<LOQ-25.3)	11.2±7.3 (<LOQ-25.7)	26.8±23.3 (6.4-78.1)	38.1±21.2 (16.5-92.0)
	6	11.4±8.5 (<LOQ-26.6)	10.7±6.4 (<LOQ-22.8)	25.0±18.2 (9.0-65.3)	41.0±29.1 (14.0-123.8)
	12	11.0±9.7 (<LOQ-29.1)	11.8±7.8 (<LOQ-28.1)	28.3±22.9 (6.4-74.6)	45.1±30.6 (18.7-126.8)
	18	9.7±8.8 (<LOQ-24.9)	12.2±8.3 (<LOQ-29.6)	23.4±17.4 (8.1-57.9)	39.8±22.5 (16.0-107.3)
26	24	12.4±9.4 (<LOQ-34.4)	18.6±14.2 (<LOQ-40.1)	26.0±19.6 (8.9-61.9)	44.0±33.0 (15.8-132.5)
	36	10.9±6.9 (5.0-25.8)	13.4±7.5 (<LOQ-25.4)	25.7±18.4 (8.8-61.3)	42.1±31.5 (15.1-129.3)
27	48	12.1±6.5 (4.8-26.6)	12.5±6.0 (<LOQ-19.6)	22.0±16.0 (5.6-50.2)	38.1±25.3 (17.5-110.0)
28	72	9.9±7.1 (<LOQ-22.3)	9.9±5.8 (<LOQ-19.6)	18.9±12.4 (5.6-37.8)	33.2±22.2 (17.7-98.0)
	+5 天	--	5.8±5.2 (<LOQ-12.4)	11.4±8.2 (<LOQ-25.8)	20.4±17.3 (9.1-71.6)
	+8 天	<LOQ	(<LOQ-17.4)	(0-14.8)	10.8±13.4 (<LOQ-52.0)
	+12 天	(最大 9.09)	(<LOQ-7.0)	(0-<LOQ)	(0-30.4)
	+20 天	0	<LOQ	(0-<LOQ)	(0-<LOQ)

[0103] ¹ 凝胶浓度为每 100g 凝胶中含 20mg4- 羟基三苯氧胺

[0104] ² 凝胶浓度为每 100g 凝胶中含 57mg4- 羟基三苯氧胺

[0105] ³ 时间点 0 为第 24 天涂敷之后 24 小时,第 25 天最后涂敷之前。

[0106] LOQ =量化的极限 (<5pg/mL)

[0107] 图 2 显示继第二月经周期的第 25 天的末次给药之后的血浆浓度 - 时间曲线。表 7 显示第二月经周期的第 25 天的涉及末次给药的药代动力学参数。

[0108] 表 7 :健康女性末次给药后 4- 羟基三苯氧胺的平均药代动力学参数。

[0109]

参数	平均±SD(括号里指出范围)			
	0.5mg/天 (n=12) ^a	1mg/天 (n=8) ^a	1mg/天 (n=12) ^b	2mg/天 (n=12) ^b
C _{max} (pg/mL)	17.0±8.5 (7.6-34.4)	21.0±14.0 (<LOQ-40.1)	35.1±22.4 (9.9-78.1)	51.6±31.7 (22.1-132.5)
t _{max} (hr)	40±81 (0.5-288)	24±18 (0.5-48)	12.8±14.9 (1-36)	11.8±12.3 (0.5-36)
t _{1/2} (hr)	-	-	(58-118)	(49-101)
AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	256.3±205.3 (24.6-651.1)	300.9±190.8 (0-693.6)	619±466 (187-1522)	998±653 (424-2778)
C _{av} =AUC ₀₋₂₄ /24(pg/mL)	10.7±8.5 (1.0-27.1)	12.5±7.9 (0-28.9)	25.8±19.4 (7.8-63.4)	41.6±27.2 (17.1-115.8)
T(1stC<LOQ)(hr)	--	274±141 (144-480)	236±72 (144-384)	326±97 (192-480)

[0110] ^a 凝胶浓度为每 100g 凝胶中含 20mg4- 羟基三苯氧胺

[0111] ^b 凝胶浓度为每 100g 凝胶中含 57mg4- 羟基三苯氧胺

[0112] AUC₀₋₂₄ = 0-24 小时内浓度—时间曲线下面积 ;C_{av} = 24 小时内曲线下面积除以 24 小时的计算结果 ;C_{max} = 血浆最大浓度 ;t_{1/2} = 半衰期 ;T(1stC<LOQ) = 血浆浓度小于量化极限的第一时间点 ;t_{max} = 血浆最大浓度的时间。

[0113] 数据与所测试的三种剂量 (0.5、1 和 2mg) 一致。基于 AUC 和 C_{av} 浓度较高的凝胶的吸收比浓度较低的凝胶更佳。

[0114] 在所有 36 位患者中,生物耐受性是优异的。该治疗没有影响月经周期期间 FSH、LH、雌二醇或黄体酮激素水平。此外,治疗结束时,所有患者的超声波回波描记试验是正常的,显示正常尺寸发展的卵泡。一位患者对凝胶产生变态反应,10 位患者报道了面部粉刺(其中的 5 位以往有粉刺史)。

[0115] 总之,该研究显示,局部使用后与 4- 羟基三苯氧胺的接触随着剂量而增加,4- 羟基三苯氧胺的血浆浓度比通常的雌二醇浓度 (80pg/mL) 低,而且没有检测出全身效应的实验室或临床证据。

[0116] 参考文献

[0117] Barrat, J., B. de Lignines, L. Marpeau, L. Larue, S. Fournier, K. Nahoul, G. Linares, H. Giorgi, and G. Contesso, Effet in vivo de l'administration locale de progestiflone sur l'activité mitotique des galactophores humains, J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 19 :269-274(1990) (French).

[0118] Bodian, C. A., K. H. Perzin, R. Lattes, P. Hoffman and Abernathy, Prognostic significance of benign proliferative breast disease, Cancer, 71(12) :

3896-907(1993).

[0119] Bronaugh and Maibach, Percutaneous Absorption :Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology, Marcel Dekker 1999.

[0120] Carter, C. L. , D. K. Corle, M. S. Micozzi, A. Schatzkin and P. R. Taylor, A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease, Am. J. Epidemiol. , 128 :467-77 (1988).

[0121] Carthew, P. , P. N. Lee, R. E. Edwards, R. T. Heydon, B. M. Nolan, E. A. Martin, Cumulative exposure to tamoxifen :DNA adducts and liver cancer in the rat, Arch. Toxicol. , 75 :375-80 (2001).

[0122] Chetrite, G. , C. Varin, L. Delalonde, J. R. Pasqualini, Effect of promegestone, tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and ICT 164,384 on the oestrogen sulphatase activity of human breast cancer cells, Anticancer Res. , 13(4)931-4 (Jul-Aug. 1993).

[0123] Dietze, E. C. , L. E. Caldwell, S. L. Grupin, M. Mancini, and V. L. Seewald, Tamoxifen, but not 4-hydroxytamoxifen initiates apoptosis in p53(-) normal human mammary epithelial cells by inducing mitochondrial depolarization, J. Biol. Chem. , 276(7) :5384-94 (Feb. 16, 2001).

[0124] Dupont, W. D. and D. L. Page, Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease, New England J. Med. , 312(3) :146-51 (1985).

[0125] Dupont, W. D. , D. L. Page, F. F. Parl, C. L. Vnencak-Jones, W. D. Plummer, M. S. Rados and P. A. Schuyler, Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma, New England J. Med, 3310(1) :10-15 (1994).

[0126] Fentiman, I. S. , Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication, Drugs 32 : 477-80 (1986).

[0127] Fentiman, I. S. , M. Caleffi, H. Hamed, and M. A. Chaudary, Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia : a controlled trial, British Journal of Surgery 75 :845-46 (1988).

[0128] Fentiman, I. S. , M. Caleffi, H. Hamed, and M. A. Chaudary, Studies of tamoxifen in women with mastalgia, British Journal of Clinical Practice, Supplement 68, 43(11) :34-36 (1989)

[0129] Fitzgibbons, P. L. ; D. E. Henson, and R. V. Hutter, Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer : an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the college of American Pathologists, , Arch. Pathol. Lab. Med. , 122 :1053-55 (1998)

[0130] Giambiagi, N. and J. R. Pasqualini, Immunological differences between the estradiol-, tamoxifen and 4-hydroxy-tamoxifen estrogen receptor complexes detected by two monoclonal antibodies, J. Steroid Biochem. , 30(1-6) : 213-7 (1988).

[0131] Hoxumi, Y. , M. Kawano, T. Saito and M. Miyata, Effect of tamoxifen on serum

lipid metabolism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83(5) :1633-35(1998).

[0132] Jordan, V. C., Metabolites of tamoxifen in animals and man: identification, pharmacology, and significance, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2(2)123-38(1982).

[0133] Korenman SG, Stevens RH, Carpenter LA, Robb M, Niswender GD, Sherman BM. Estradiol radioimmunoassay without chromatography: procedure, validation and normal values, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 38 :71 8-20(1974).

[0134] Krieger, N. and R. A. Hiatt, Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy and length of follow-up, *Am. J. Epidemiol.*, 135 :619-31(1992).

[0135] Kuiper, G. G. J. M., B. Carlsson, K. Grandien, E. Enmark, J. Heggblad, S. Nilsson, J. Gustafsson, Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β , *Endocrinology*, 138 :863-870(1997).

[0136] Kuttann, F. and P. Mauvais-Jarvis, Intratumoral levels and metabolism of 4-hydroxytamoxifen after percutaneous administration at the breast level, *C. R. Acad. Sci. III.* 300 :457-462(1985) (French).

[0137] Lee, K. H., B. A. Ward, Z. Desta, D. A. Flockhart and D. R. Jones, Quantification of tamoxifen and three metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: application to a clinical trial, *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 791(1-2) :245-53(2003).

[0138] Malet C., A. Gompel, P. Spritzer, N. Bricourt, N. Yaneva, I. Mowszowicz, F. Kuttann and P. Mauvais Jarvis, Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture, *Cancer Research*, 48 :7193-7199(1988).

[0139] Mauvais-Jarvis, P., N. Baudot, D. Castaigne, P. Banzet, and F. Kuttann, Trans-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast, *Cancer Research*, 46 :1521-1525(1986).

[0140] Nishino, M. K. Hayakawa, Y. Nakamura, T. Morimoto and S. Mukaihara, Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy, *AJR Am. J. Roentgenol.*, 180(1) :129-34(2003)

[0141] Pujol, H., J. Girault, P. Rouanet, S. Fournier, J. Grenier, J. Simony, J. B. Fourtillan, and J. L. Pujol, Phase 1 study of percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen with analyses of 4-hydroxy-tamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 36 :493-498(1995).

[0142] Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp. 836-858.

[0143] Robertson and Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 47 :2387(1982).

[0144] Robertson, D. W., J. A. Katzenellenbogen, D. J. Long, E. A. Rorke and

B. S. Katzenellenbogen, Tamoxifen antiestrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the cis and trans isomers of tamoxifen, *J. Steroid Biochemistry*, 16(1) :1-13(1982).

[0145] Sauvez, F., D. Salin-Drouin, M. Attia, H. Bertheux, and R. Forster, Cutaneously applied 4-hydroxytamoxifen is not carcinogenic in female rats. *Carcinogenesis*, 20 :843-50(1999).

[0146] Shushan, A., T. Peretz, B. Uziely, A. Lewin and S. Mor-Yosef. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen treated women with breast cancer, *Am. J. Obstet Gynecol.*, 174(1) :141-44(1996).

[0147] Tan-Chiu, E., J. Wang, J. P. Costantino, S. Paik, C. Butch, D. L. Wickerham, B. Fisher and N. Wolmark, Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer, 95(4) :302-07(2003).

[0148] Wijayarathne, A. L., S. C. Nagel, L. A. Paige, D. J. Christensen, J. D. Norris, D. M. Fowlkes, and D. P. McDonnell, Comparative Analyses of Mechanistic Difference among Antiestrogens, *Endocrinology*, 140(12) :5828-5840(1999).

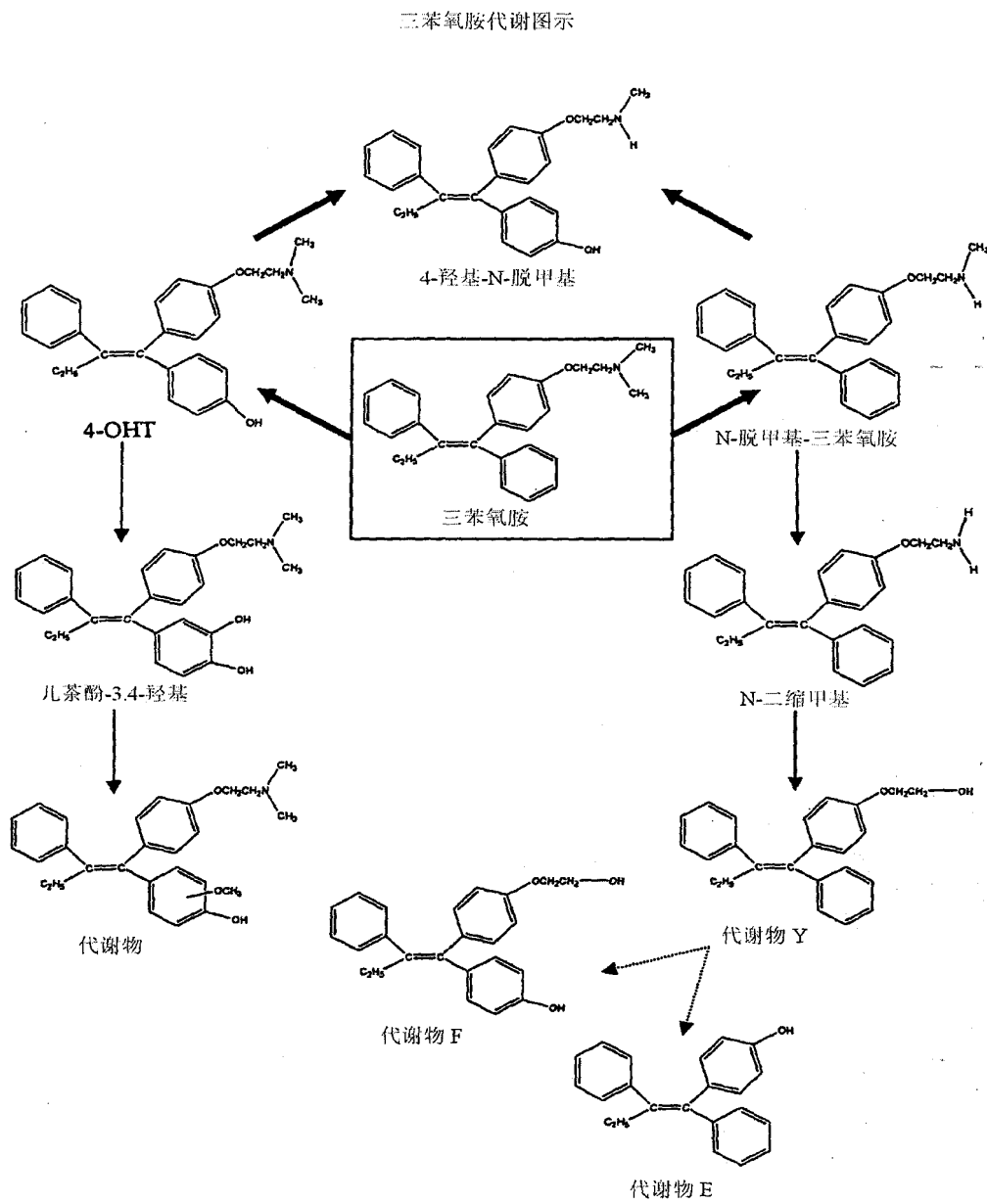


图 1

健康女性木次皮肤给药（第2周期的第25天）后4-羟基三苯氧胺的平均±SD血浆浓度

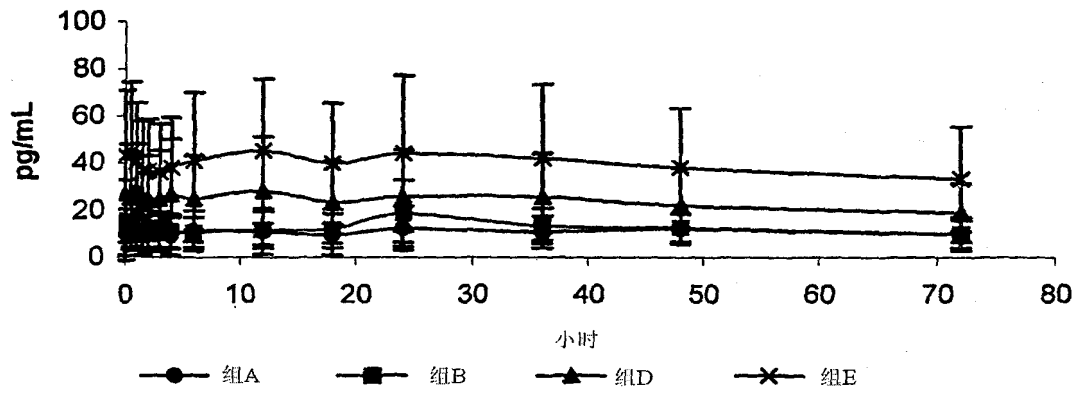


图 2