



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102028696 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 27

(21) 申请号 200910196289. 8

(22) 申请日 2009. 09. 24

(71) 申请人 上海天伟生物制药有限公司

地址 201108 上海市金都路 4258 号

(72) 发明人 唐志军 许天惠 郑居上 卓忠浩

郑云满 高霄梁 季晓铭

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张睿

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575(2006. 01)

A61K 31/558(2006. 01)

A61P 3/06(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 39/06(2006. 01)

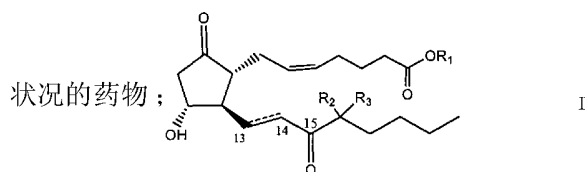
权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种前列腺素类化合物的新用途

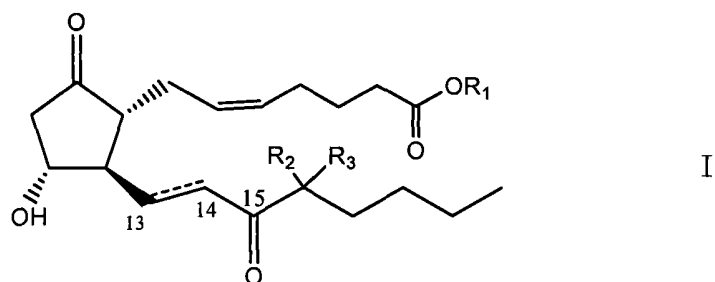
(57) 摘要

本发明公开了一种前列腺素类化合物的新用途。所述前列腺素类化合物如式 I 所示,可用于制备缓解和 / 或治疗体内毒素堆积、和 / 或改善皮肤



其中 :R₁为氢原子、C1-C4 直链或带支链的烷基、苯基以及任何药学上可接受的盐类如 :钠盐、钾盐以及铵盐等 ;13 和 14 位为碳碳单键或双键 ;R₂和 R₃分别表示相同或者不同的卤素原子。

1. 一种如式 I 所示的化合物的用途,其特征在于,用于制备缓解和 / 或治疗体内毒素堆积、和 / 或改善皮肤状况的药物;

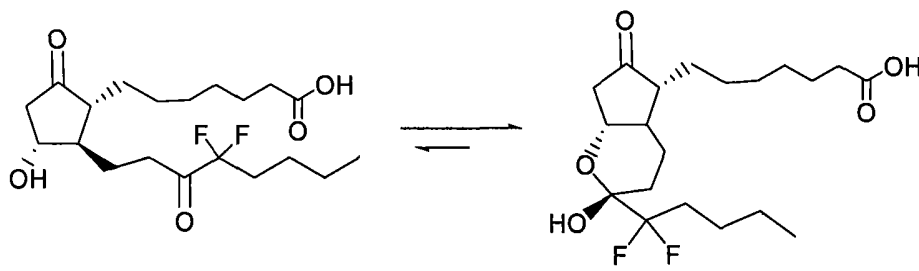


其中: R_1 为氢原子、C1-C4 直链或带支链的烷基、苯基以及任何药学上可接受的盐类如: 钠盐、钾盐以及铵盐等;

13 和 14 位为碳碳单键或双键;

R_2 和 R_3 分别表示相同或者不同的卤素原子。

2. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物中 R_1 为氢原子, R_2 和 R_3 为氟原子, C13 和 C14 间为单键,并且所述化合物存在以下单环和双环的互变异构:



3. 如权利要求 2 所述的用途,其特征在于,所述化合物中双环结构的比例多于单环结构。

4. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述药物的剂型包括固体剂型和液体剂型。

5. 如权利要求 4 所述的用途,其特征在于,所述的固态剂型选自片剂、胶囊、栓剂、贴剂、颗粒剂、或粉剂。

6. 如权利要求 4 所述的用途,其特征在于,所述的液体剂型选自注射剂、混悬液、口服液、或乳剂。

7. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的改善皮肤状况是祛痘、减少色斑、和 / 或使皮肤增白。

8. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述的体内毒素堆积是脂质、多余胆固醇、和 / 或多余自由基的沉积、和 / 或暗疮。

一种前列腺素类化合物的新用途

技术领域

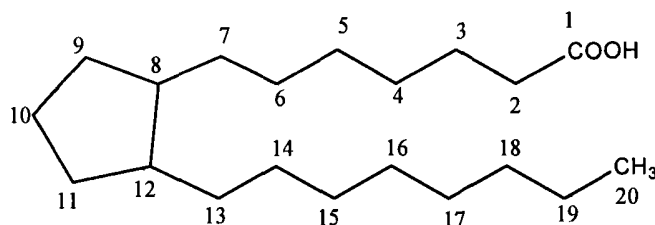
[0001] 本发明涉及制药领域,具体的涉及前列腺素类化合物在缓解或治疗体内毒素堆积和改善皮肤状况方面的应用。

背景技术

[0002] 人体内由于多种因素经常存在一些毒素物质,这些物资如不及时排出体内就会导致各种疾病,如痤疮、胃肠炎、肝炎、色斑等等。目前,人们多采用中药配方来改善这一状况,但是中药没有确切的药物组成成分,不同地区和不同时间的中药成分疗效不等或完全不同,具有一定的不确定性。

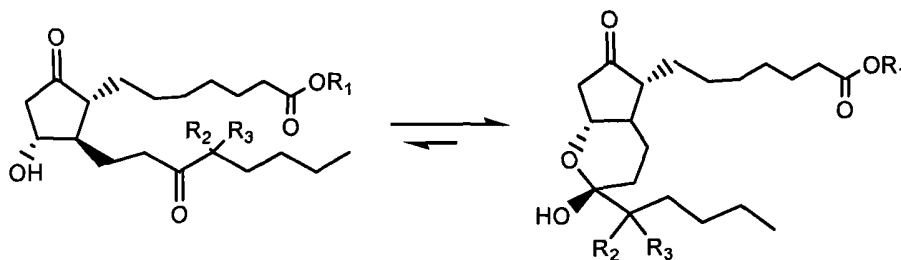
[0003] 前列腺素是一类具有多种生理活性的脂肪酸类化合物的总称。它广泛存在于人体和动物组织的脏器中,它一般具有以下结构骨架:

[0004]



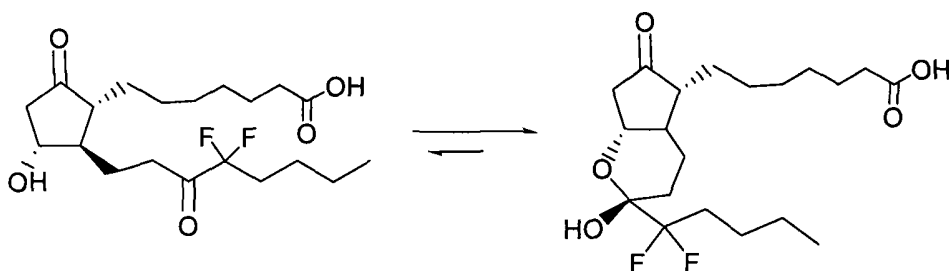
[0005] 15-酮基-16-卤代前列腺素类化合物经常以单环和双环的互变形式存在,如下所示:

[0006]



[0007] 如鲁比前列酮即(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊烷并吡喃-5-基]庚酸,常以下面的单环和双环的互变异构形式存在:

[0008]



[0009] 本领域迫切需要提供 15-酮基-前列腺素类化合物的新用途。已有报道可以作为导泻剂的用途(US5317032 所述),但其用于缓解或治疗体内毒素的堆积和改善皮肤状况的

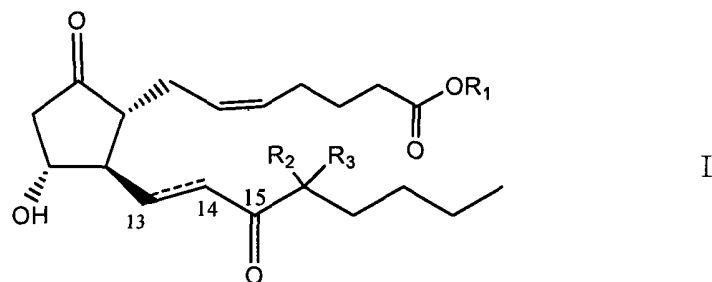
功能未见文献报道,其中鲁比前列酮其效果更佳。

发明内容

[0010] 本发明旨在提供如式 I 所示的 15-酮基-前列腺素类化合物的新用途。

[0011] 在本发明中,提供了一种如式 I 所示的化合物的用途,用于制备缓解和/或治疗体内毒素堆积、和/或改善皮肤状况的药物;

[0012]



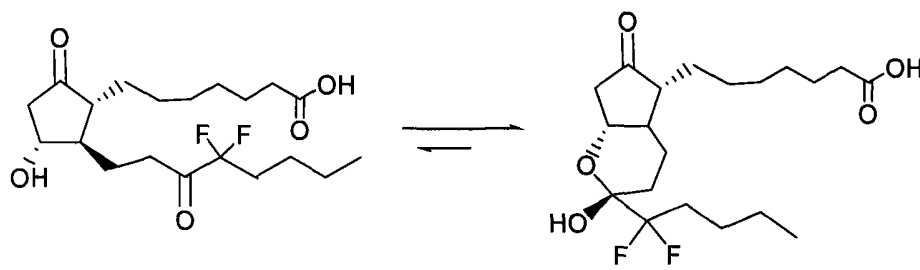
[0013] 其中:R₁ 为氢原子、C1-C4 直链或带支链的烷基、苯基以及任何药学上可接受的盐类如:钠盐、钾盐以及铵盐等;

[0014] 13 和 14 位为碳碳单键或双键;

[0015] R₂ 和 R₃ 分别表示相同或者不同的卤素原子。

[0016] 在另一优选例中,所述化合物中 R₁ 为氢原子,R₂ 和 R₃ 为氟原子,C13 和 C14 间为单键,并且所述化合物存在以下单环和双环的互变异构:

[0017]



[0018] 在另一优选例中,所述化合物中双环结构的比例多于单环结构。

[0019] 在另一优选例中,所述药物的剂型包括固体剂型和液体剂型。

[0020] 在另一优选例中,所述的固态剂型选自片剂、胶囊、栓剂、贴剂、颗粒剂、或粉剂。

[0021] 在另一优选例中,所述的液体剂型选自注射剂、混悬液、口服液、或乳剂。

[0022] 在另一优选例中,所述的改善皮肤状况是祛痘、减少色斑、和/或使皮肤增白。

[0023] 在另一优选例中,所述的体内毒素堆积是脂质、多余胆固醇、和/或多余自由基的沉积、和/或暗疮。

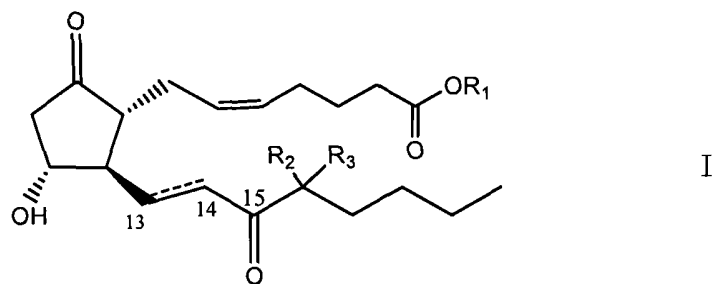
[0024] 据此,本发明提供了 15-酮基-前列腺素类化合物的新用途。

具体实施方式

[0025] 发明人经过深入地研究,意外地发现如式 I 所示的化合物可以有效地缓解、或治疗体内毒素的堆积,并且还能有效地改善皮肤状况。

[0026] 本发明中使用的如式 I 所示的化合物结构如下:

[0027]



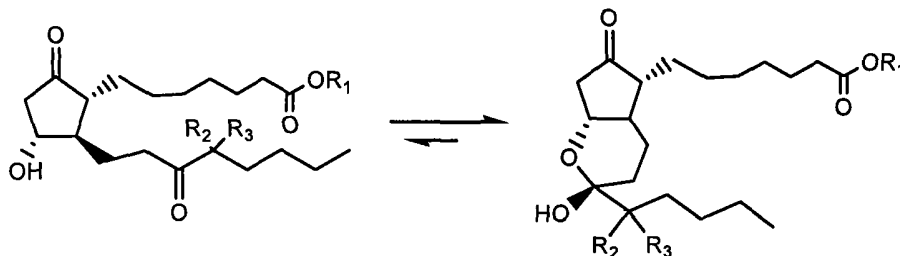
[0028] 其中： R_1 为氢原子、C1-C4 直链或带支链的烷基、苯基以及任何药学上可接受的盐类如：钠盐、钾盐以及铵盐等；

[0029] 13 和 14 位为碳碳单键或双键；

[0030] R_2 和 R_3 分别表示相同或者不同的卤素原子。

[0031] 式 I 所示的化合物存在单环和双环两种异构体：

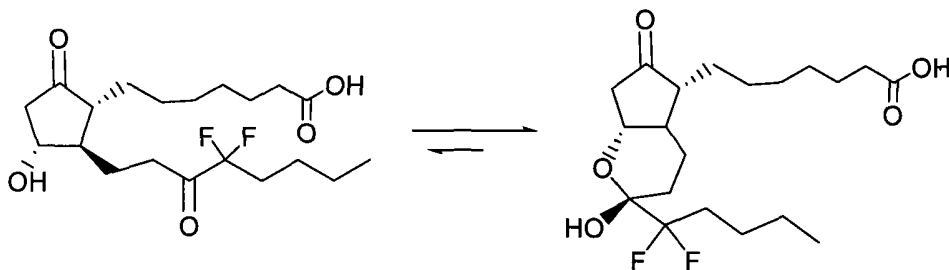
[0032]



[0033] 一般化合物中双环和单环结构的重量比大于 1 : 1, 较佳地大于 20 : 1, 更佳地大于 20 : 1。

[0034] 本发明优选鲁比前列酮：

[0035]



[0036] 本发明提供的新用途是将如式 I 所示化合物作为活性成分的药物组合物用于人 (1) 缓解、和 / 或治疗体内毒素的堆积；和 / 或 (2) 改善皮肤状况。

[0037] 所述的体内毒素包括沉积脂质、多余胆固醇、多余自由基和暗疮等。

[0038] 所述的堆积是指体内毒素超过一定的量，已引起人体不适和 / 或病变。

[0039] 所述的改善皮肤状况包括祛痘、减少色斑、和 / 或使皮肤增白。

[0040] 所述的药物组合物中含有有效量的如式 I 所示化合物和药学上可接受的载体。

[0041] 如本文所用，术语“有效量”是指可对人和 / 或动物产生功能或活性的且可被人 / 或动物所接受的量。

[0042] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”指用于治疗剂给药的载体，包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些药剂载体：它们本身并不是必要的活性成分，且施用后没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在 Remington's

Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991) 中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可含有液体,如水、盐水、甘油和乙醇。另外,这些载体中还可能存在辅助性的物质,如填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、泡腾剂、润湿剂或乳化剂、矫味剂、pH 缓冲物质等。

[0043] 所述药物组合物可以根据不同给药途径而制备成各种剂型,包括固体剂型和液体剂型。这些剂型还可以是一般释放方式,也可以是缓释释放。这些剂型以下面方式之一施用:口服、喷雾吸入、直肠用药、鼻腔用药、局部用药、非肠道用药,如皮下、静脉、肌肉、和腹膜内注射或输入,或借助一种外植储器用药。其中缓解、和/或治疗体内毒素的堆积时优选口服或肌肉注射,改善皮肤状况时优选口服或注射给药方式。

[0044] 另外需要指出,本发明式 I 所示化合物的使用剂量和使用方法取决于诸多因素,包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物活性强度、服用、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。建议剂量如为开始每日 0.1-5 $\mu\text{g/kg}$ 。

[0045] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0046] 本发明的主要优点在于:

[0047] 1、首次发现前列腺素类化合物的新用途。

[0048] 2、前列腺素类化合物用于改善皮肤状况靶点明确,效果明显优于市售产品。

[0049] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

[0050] 本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的,例如是指是在 100 毫升的溶液中溶质的重量。

[0051] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0052] 本发明实施例中使用的鲁比前列酮购自上海天伟生物制药有限公司。

[0053] 实施例 1

[0054] 将鲁比前列酮 30 μg 溶于中链的甘油酸三酯中,灌装成软胶囊,制得每粒含鲁比前列酮 30 μg 的胶囊。选择 20-40 岁成年女性 60 人,随机分成三组,每组 20 人,分别给与本胶囊、中药成分排毒养颜胶囊和安慰剂(淀粉胶囊),每日一次,每次一粒,连服用 40 日,观察 4 项指标:祛痘、色斑、皮肤是否增白、暗疮是否减少。

[0055] 一、祛痘:(以面部痘的个数为指标)

[0056] 将面部青春痘、痤疮、黑头粉刺、粉刺减少 > 2 个定位显效,痤疮或痘体大小减小超过 1/3 定为有效,无变化者定位无效。结果显示,服用本胶囊显效者为 25%,有效者为 45%,无效者为 15%;服用中药成分排毒养颜胶囊显效者为 10%,有效者为 35%,无效者为 5%;经统计学处理,结果显示有显著差异, χ^2 检验, $P < 0.01$,与口服安慰剂的显效者为

0%，有效者为 5%，无效者为 95% 相比，经统计学处理，有极显著差异。

[0057] 二、消除色斑（以面部色斑是否消失和大小变化为指标）

[0058] 以面部色斑消失定为显效，明显变浅定为有效，无变化定为无效。结果显示，服用本胶囊显效者为 20%，有效者为 45%，无效者为 20%；服用中药成分排毒养颜胶囊显效者为 10%，有效者为 30%，无效者为 25%；经统计学处理，结果显示有显著差异， X^2 检验， $P < 0.01$ ，与口服安慰剂的显效者为 0%，有效者为 0%，无效者为 100% 相比，经统计学处理，有极显著差异。

[0059] 三、皮肤是否增白：（以患者自述为指标）

[0060] 以患者自述皮肤改变比较满意定为有效，自述无变化者定为无效。结果显示，服用本胶囊有效者为 55%，无效者为 45%；服用中药成分排毒养颜胶囊有效者为 30%，无效者为 70%；经统计学处理，结果显示有显著差异， X^2 检验， $P < 0.01$ ，与口服安慰剂的有效者为 0%，无效者为 100% 相比，经统计学处理，有极显著差异。

[0061] 四、暗疮是否减少：（以全身暗疮是否消失和大小变化为指标）

[0062] 以暗疮消失定为显效，明显变浅定为有效，无变化定为无效。结果显示，服用本胶囊显效者为 30%，有效者为 45%，无效者为 10%；服用中药成分排毒养颜胶囊显效者为 10%，有效者为 30%，无效者为 25%；经统计学处理，结果显示有显著差异， X^2 检验， $P < 0.01$ ，与口服安慰剂的显效者为 0%，有效者为 0%，无效者为 100% 相比，经统计学处理，有极显著差异。

[0063] 结果表明，鲁比前列酮作为活性成分的药物组合物具有明显的祛痘、消除色斑、皮肤增白和减少暗疮的功效，相比中药成分的排毒养颜胶囊具有更强的功效。

[0064] 鲁比前列酮作为活性成分的药物组合物可以非常有效缓解或治疗体内毒素的堆积和改善皮肤状况。

[0065] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并非用以限定本发明的实质技术内容范围，本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中，任何他人完成的技术实体或方法，若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同，也或是一种等效的变更，均将被视为涵盖于该权利要求范围之内。