



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103120676 A

(43) 申请公布日 2013.05.29

(21) 申请号 201210413698.0

(22) 申请日 2012.10.25

(71) 申请人 吴俊华

地址 210009 江苏省南京市鼓楼区汉口路
22 号

(72) 发明人 李丽丽 施桦 李媛媛 吴俊华

(74) 专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 何震花

(51) Int. Cl.

A61K 31/365(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

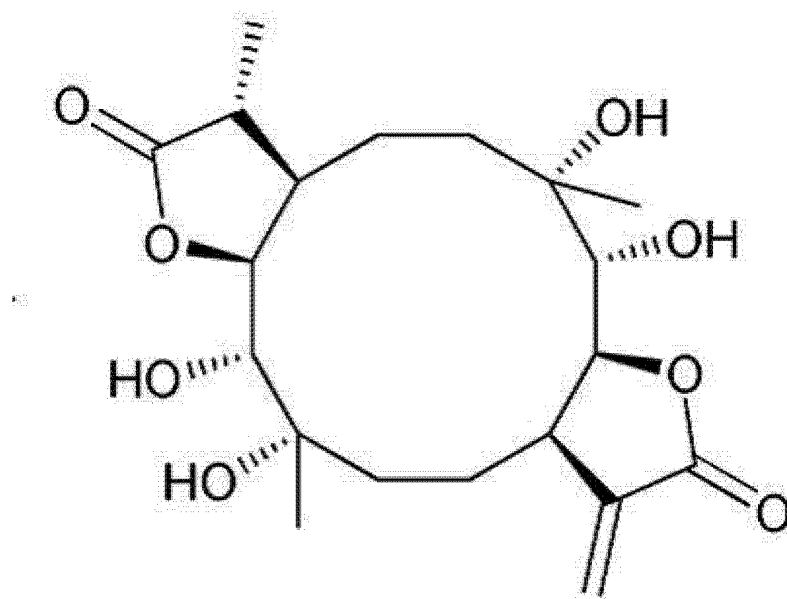
(54) 发明名称

Eryngiolide A 在治疗类风湿关节炎药物中的
应用

(57) 摘要

一种治疗免疫性炎症的 Eryngiolide A, 用于制备治疗类风湿关节炎的药物, 用特非那丁及双氯灭痛作为对照, Eryngiolide A 疗效明确。本发明涉及的 Eryngiolide A 在制备治疗类风湿关节炎药物中的用途属于首次公开, 由于骨架类型属于全新的骨架类型, 而且其对于类风湿关节炎抑制活性强得意想不到, 不存在由其他化合物给出任何启示的可能, 具备突出的实质性特点, 同时用于类风湿关节炎的防治显然具有显著的进步。

1. Eryngiolide A 在治疗类风湿关节炎药物中的应用, 所述化合物 Eryngiolide A 结构如式(I)所示:



式(I)。

Eryngiolide A 在治疗类风湿关节炎药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及 Eryngiolide A 在制备治疗类风湿关节炎药物中的应用。

背景技术

[0002] 类风湿关节炎为临床常见病和多发病,类风湿关节炎属于自身免疫性疾病,属于免疫性炎症的范畴。目前,对于类风湿关节炎,目前主要采用非甾体抗炎药(双氯灭痛、阿司匹林等)和免疫抑制剂(6- 巯基嘌呤等)进行治疗,但这些药物均存在明显的不良反应,如前者损伤胃肠道粘膜导致消化性溃疡,后者作用选择性差,易于诱发感染等。因此,成分明确、质量可控且安全高效的化合物在研制类风湿关节炎治疗药物方面,具有潜在的价值。

[0003] 本发明涉及的化合物 Eryngiolide A 是一个 2012 年发表(Wang, S. J. et al., 2012. Eryngiolide A, a Cytotoxic Macrocyclic Diterpenoid with an Unusual Cyclododecane Core Skeleton Produced by the Edible Mushroom *Pleurotus eryngii*. Organic Letters 14 (14), 3672 - 3675.) 的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅涉及癌细胞的细胞毒活性(Wang, S. J. et al., 2012. Eryngiolide A, a Cytotoxic Macrocyclic Diterpenoid with an Unusual Cyclododecane Core Skeleton Produced by the Edible Mushroom *Pleurotus eryngii*. Organic Letters 14 (14), 3672 - 3675.),对于本发明涉及的 Eryngiolide A 在制备治疗类风湿关节炎药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于类风湿关节炎抑制活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于类风湿关节炎的防治显然具有显著的进步。

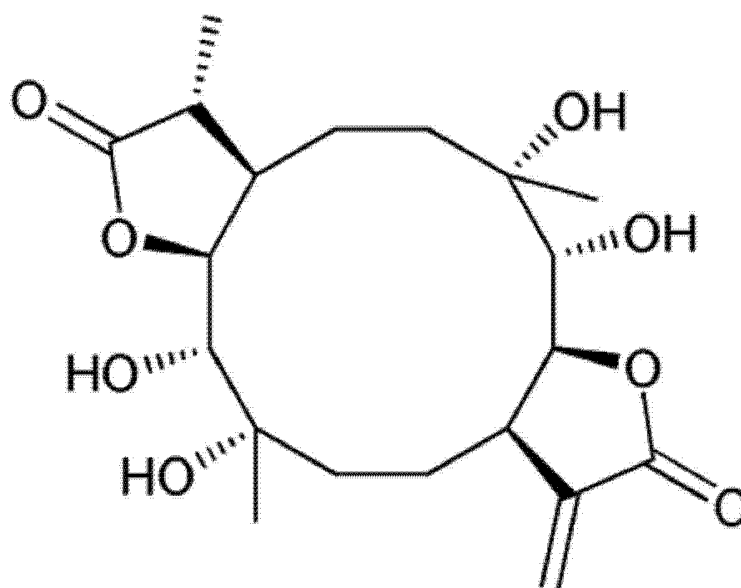
发明内容

[0004] 本发明要解决的技术问题是研究 Eryngiolide A 在制备治疗类风湿关节炎药物中的应用。

[0005] 本发明 Eryngiolide A 对小鼠的口服 LD₅₀ 为 3.428 g/kg,化合物 Eryngiolide A 10.0,20.0mg/kg 口服给药,明显抑制佐剂关节炎大鼠的原发性和继发性足跖肿胀及醋酸所致小鼠扭体反应,表明化合物 Eryngiolide A 抑制急慢性炎症和疼痛。因此,化合物 Eryngiolide A 可以作为治疗类风湿关节炎的药物。

[0006] 所述化合物 Eryngiolide A 结构如式(I)所示:

[0007]



式 (I)

[0008] 本发明涉及的Eryngiolide A在制备治疗类风湿关节炎药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于类风湿关节炎抑制活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于类风湿关节炎的防治显然具有显著的进步。

具体实施方式

[0009] 本发明所涉及化合物Eryngiolide A的制备方法参见文献(Wang, S. J. et al., 2012. Eryngiolide A, a Cytotoxic Macrocyclic Diterpenoid with an Unusual Cyclododecane Core Skeleton Produced by the Edible Mushroom *Pleurotus eryngii*. Organic Letters 14 (14), 3672 - 3675.)。

[0010] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

[0011] 实施例1:本发明所涉及化合物Eryngiolide A片剂的制备:

[0012] 取20克化合物Eryngiolide A,加入制备片剂的常规辅料180克,混匀,常规压片机制成1000片。

[0013] 实施例2:本发明所涉及化合物Eryngiolide A胶囊剂的制备:

[0014] 取20克化合物Eryngiolide A,加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉180克,混匀,装胶囊制成1000片。

[0015] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0016] 实验例1、本发明Eryngiolide A对大鼠佐剂关节炎的影响

[0017] 将乳酪分枝杆菌(Difco)研磨后与液体石蜡混合,配成10mg/ml,高压灭菌后制成弗氏完全佐剂。雄性SD大鼠右后足跖皮内注射上述佐剂50ul,同时在尾部距尾根约3cm处皮内注射50ul,分别于注射前和注射后不同时间测量大鼠左、右足跖容积,以注射前后的差值表示肿胀度。自佐剂注射后第16天,大鼠左后足肿胀明显,按肿胀度及体重将大鼠分组,

实验组口服给予本发明 Eryngiolide A 5.0, 10.0, 20.0mg/kg, 阳性对照组口服给予双氯灭痛 10mg/kg, 对照组给予等体积的蒸馏水, 每日 1 次, 连续 7 天, 在佐剂注射后第 16、22 天, 测量大鼠右后足跖肿胀度(原发反应)及左后足跖肿胀(继发反应), 并于第 22 天按下列标准评价大鼠左后足跖病变程度。0: 无红肿; 1: 小趾关节稍肿; 2: 趾关节和足跖肿胀; 3: 踝关节以下的足爪肿胀; 4: 包括踝关节在内的全部足爪肿胀。

[0018] 表 1 本发明 Eryngiolide A 对佐剂关节炎大鼠原发性足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm SD$, $n=8$)

[0019]

组别	剂量 (mg/kg)	右后足跖肿胀度 (ml)	
		d16	d22
对照组	-	1.23 ± 0.33	1.33 ± 0.22
	5.0	1.11 ± 0.28	1.18 ± 0.29
Eryngiolide A	10.0	1.36 ± 0.31	$0.79 \pm 0.30^{**}$
	20.0	1.47 ± 0.27	$0.61 \pm 0.24^{**}$
双氯灭痛	10	1.24 ± 0.33	$0.55 \pm 0.25^{**}$

[0020] $^{**}p < 0.01$, 与对照组比较

[0021] 表 2 本发明 Eryngiolide A 对佐剂关节炎大鼠继发性足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm SD$, $n=8$)

[0022]

组别	剂量 (mg/kg)	右后足跖肿胀度 (ml)		积分
		d16	d22	
对照组	-	0.35 ± 0.12	0.56 ± 0.16	3.5 ± 0.8
	5.0	0.34 ± 0.10	0.45 ± 0.14	3.1 ± 0.6
Eryngiolide A	10.0	0.43 ± 0.14	$0.31 \pm 0.21^{**}$	$2.5 \pm 0.9^{*}$
	20.0	0.44 ± 0.13	$0.23 \pm 0.12^{**}$	$1.9 \pm 1.1^{**}$
双氯灭痛	10	0.35 ± 0.13	$0.25 \pm 0.10^{**}$	$1.7 \pm 0.8^{**}$

[0023] $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, 与对照组比较

[0024] 由表 1、表 2 可见, 本发明 Eryngiolide A 10.0, 20.0mg/kg 口服给药, 连续 7 天, 显著抑制大鼠佐剂关节炎的原发性和继发性肿胀, 减轻大鼠足跖的继发性病变。

[0025] 实验例 2、本发明 Eryngiolide A 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响

[0026] 雄性 SD 大鼠, 实验组口服给予本发明 Eryngiolide A 5.0, 10.0, 20.0mg/kg, 阳性对照组口服给予双氯灭痛 10mg/kg, 对照组给予等体积的蒸馏水, 1 小时候, 各鼠右后足跖皮下注射灭菌的 1% 角叉菜胶生理盐水 0.1ml, 分别于注射前和注射后 1、3 小时测量大鼠右足跖容积, 以注射前后的差值表示肿胀度。

[0027] 由表 3 可见, 本发明 Eryngiolide A 10.0, 20.0mg/kg 口服给药, 明显减轻角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀。

[0028] 表 3 本发明 Eryngiolide A 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响 ($\bar{x} \pm SD$, n=8)

[0029]

组别	剂量 (mg/kg)	右后足跖肿胀度 (ml)	
		1h	3h
对照组	-	0.35 ± 0.13	0.72 ± 0.21
	5.0	0.28 ± 0.08	0.50 ± 0.17
Eryngiolide A	10.0	$0.22 \pm 0.14^*$	$0.36 \pm 0.17^{**}$
	20.0	$0.16 \pm 0.06^{**}$	$0.26 \pm 0.15^{**}$
双氯灭痛	10	$0.21 \pm 0.07^{**}$	$0.31 \pm 0.14^{**}$

[0030] *p<0.05, **p<0.01, 与对照组比较

[0031] 结论: Eryngiolide A 能够显著抑制关节炎症, 可以用来制备抗关节炎症药物。