

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680039619.7

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 101296707A

[22] 申请日 2006. 10. 27

[21] 申请号 200680039619.7

[30] 优先权

[32] 2005. 10. 28 [33] US [31] 60/730,841

[86] 国际申请 PCT/JP2006/321466 2006. 10. 27

[87] 国际公布 WO2007/049732 日 2007. 5. 3

[85] 进入国家阶段日期 2008. 4. 24

[71] 申请人 兴和株式会社

地址 日本爱知县

[72] 发明人 天竺桂裕一郎 古志朋之

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 刘春成

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称

类风湿性关节炎的预防和/或治疗方法

[57] 摘要

本发明涉及将 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物进行给药的类风湿性关节炎的预防和/或治疗方法, 以及含有 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物的组合的类风湿性关节炎的预防和/或治疗药物。 根据本发明, 能够提供副作用少、具有优异的关节炎抑制效果的类风湿性关节炎的治疗药物和治疗方法。

1. 一种类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物, 其特征在于:
含有 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物的组合。
2. 如权利要求 1 所述的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物,
其特征在于: 类风湿性关节炎伴有关节的炎症。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物,
其特征在于: IL-1 β 抑制剂为 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮。
4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的类风湿性关节炎的预防和 /
或治疗药物, 其特征在于: 钙调神经磷酸酶抑制药物为他克莫司。
5. 如权利要求 1~4 中任一项所述的类风湿性关节炎的预防和 /
或治疗药物, 其特征在于: 用于口服给药。
6. 一种类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法, 其特征在于:
将 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物进行给药。
7. 如权利要求 6 所述的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法,
其特征在于: 类风湿性关节炎伴有关节的炎症。
8. 如权利要求 6 或 7 所述的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法,
其特征在于: IL-1 β 抑制剂为 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮。
9. 如权利要求 6~8 中任一项所述的类风湿性关节炎的预防和 /
或治疗方法, 其特征在于: 钙调神经磷酸酶抑制药物为他克莫司。
10. 如权利要求 6~9 中任一项所述的类风湿性关节炎的预防和 /

或治疗方法，其特征在于：给药方法为口服给药。

11. IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物用于制造类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物的使用。

12. 如权利要求 11 所述的用于制造类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物的使用，其特征在于：类风湿性关节炎伴有关节的炎症。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的用于制造类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物的使用，其特征在于：IL-1 β 抑制剂为 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮。

14. 如权利要求 11~13 中任一项所述的用于制造类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物的使用，其特征在于：钙调神经磷酸酶抑制药物为他克莫司。

15. 如权利要求 11~14 中任一项所述的用于制造类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物的使用，其特征在于：类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物用于口服给药。

类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法

技术领域

本发明涉及类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法。

背景技术

类风湿性关节炎是在多个关节发生伴有肿胀和疼痛的炎症，如果长期进展就会引起不可逆的关节变形和功能障碍，显著降低生活质量（Quality of Life: QOL）的疾病。在日本，类风湿性关节炎的患者占人口的 0.6%，占 30 岁以上人口的 1%，特别是近年来，随着老龄化社会的进展，老年人中的类风湿患者不断增加。

类风湿性关节炎分为以下四个病期：“初期”，存在关节疼痛和关节炎的表现，但是尚不能明确诊断为类风湿性关节炎；“早期”，明确诊断为类风湿性关节炎，但是尚未出现或者仅出现轻微的不可逆的变化（早期类风湿性关节炎一般指从发病开始 1~2 年）；“进展期”，出现不可逆的变化，表现出严重的疲劳、低热、体重减少等全身症状；“晚期”，关节的炎症几乎静止，但是残留有严重的关节变形和挛缩等不可逆的变化，以疼痛和功能障碍为主要症状。各病期的治疗方法不同。关于类风湿性关节炎的发病机制，尽管有研究报告显示其与遗传因素和后天因素（传染性疾病）等有关，但是其原因仍然未阐明，因此，既无法完全治愈，也无法完全预防。

因此，目前的治疗目的为，早期诊断类风湿性关节炎，以尽可能快的速度且最大限度地抑制类风湿性关节炎的炎症，防止出现不可逆的变化，乃至阻止其进展，以提高患者身体上、精神上、社会上的 QOL。由此，在治疗类风湿性关节炎时，要对患者详细说明病情和治疗方法，在此基础上应用物理疗法、运动疗法、药物疗法、手术疗法等多种方法。

作为药物疗法，能够在临床应用非类固醇类抗炎药物（NSAIDs）、改善病情抗风湿药（DMARDs）、类固醇类药物等，最近，也应用将炎

症性细胞因子作为靶的抗体等的生物制剂（非专利文献 1）。

钙调神经磷酸酶抑制药物已知有环孢素（参照专利文献 1）、他克莫司（参照专利文献 2）、ISA-247（参照专利文献 3）、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸酯衍生物（参照专利文献 4）、INCA 化合物（参照非专利文献 2）等，目前被作为免疫抑制剂使用。但是，近年（2005 年 4 月），作为钙调神经磷酸酶抑制药物的他克莫司作为新的 DMARD 被认可。他克莫司具有与现有的类风湿性关节炎治疗药物不同的作用机理，在至今的治疗药物中不能得到充分治疗效果的患者中有可能成为有效药剂。但是，因为也有肾障碍、高血压、糖尿病的副作用，他克莫司的使用必须慎重进行。

作为炎症性细胞因子的白细胞介素-1 β （IL-1 β ）在很多疾病中，例如，在类风湿性关节炎、变形性关节症、骨质疏松症、炎症性大肠炎、免疫缺陷综合征、败血症、肝炎、肾炎、缺血性疾病、胰岛素依赖性糖尿病、动脉硬化、帕金森氏病（Parkinson's disease）、阿尔茨海默氏病（Alzheimer's disease）、白血病等中，被确认其产生亢进，已知 IL-1 β 诱导胶原酶（collagenase）、COX 和 PLA2 等被认为与炎症相关的酶的合成，而且，如果将其注射于动物的关节内，则会引起与类风湿性关节炎非常相似的关节破坏。因此，作为炎症性疾病的治疗药物，对 IL-1 β 抑制剂进行了研究和开发，已知有 IL-1 受体拮抗剂（参照非专利文献 3）、IL-1 β 的抗体（参照专利文献 5、6、7）等的生物体成分由来的物质、T-614（参照非专利文献 4）、S-2474（参照非专利文献 5）、2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮（参照专利文献 8）、FR133605（参照非专利文献 6）、卤代甲基酰胺衍生物（参照专利文献 9）、吡咯烷衍生物（参照专利文献 10）、氨基二苯甲酮衍生物（参照专利文献 11、12、13）等低分子化合物。

类风湿性关节炎的病理情况在年龄、病期、并发症、副作用、QOL 等方面，每个患者差异很大。而且，不仅不存在绝对的治疗药物，甚至存在有能够控制症状的治疗药物突然失去效果的“逃逸现象（escape phenomenon）”。在这样的背景下，在进行药物疗法时，经常采用更换药剂或并用药剂的方法，关于药物使用方法的临床研究也很盛行。

另外，尚不清楚关于钙调神经磷酸酶抑制药物和 IL-1 β 抑制剂的并

用效果。

专利文献 1: 国际公开第 92/011860 号小册子

专利文献 2: 国际公开第 00/007594 号小册子

专利文献 3: 国际公开第 99/018120 号小册子

专利文献 4: 特开 2000-309590 号公报

专利文献 5: 国际公开第 01/053353 号小册子

专利文献 6: 国际公开第 02/016436 号小册子

专利文献 7: 国际公开第 04/072116 号小册子

专利文献 8: 国际公开第 99/025697 号小册子

专利文献 9: 国际公开第 95/029672 号小册子

专利文献 10: 国际公开第 90/225458 号小册子

专利文献 11: 国际公开第 01/005745 号小册子

专利文献 12: 国际公开第 01/042189 号小册子

专利文献 13: 国际公开第 01/005751 号小册子

非专利文献 1: Arthritis & Rheumatism 46, pp328-346, 2002

非专利文献 2: Proc Natl Acad Sci USA. 101, pp7554-7559, 2004

非专利文献 3: Arthritis & Rheumatism 42, pp498-506, 1999

非专利文献 4: J. Pharmacobio-Dyn. 11, pp649-655, 1992

非专利文献 5: YAKUGAKU ZASSHI 123, pp323-330, 2003

非专利文献 6: J. Rheumatol. 23, pp1778-1783, 1996

发明内容

本发明的目的在于提供副作用少、具有优异的关节炎抑制效果的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物以及预防和 / 或治疗方法。

另外, 本发明的目的在于提供用于避免逃逸现象的药物疗法的替换和并用方法。

本发明人等鉴于上述情况进行了深入研究, 结果发现, 通过并用 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物, 能够得到优异的关节炎抑制效果, 从而完成本发明。

即, 本发明提供一种类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物, 其特征在于, 含有 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物的组合。

另外，本发明提供一种类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法，其特征在于，将 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物进行给药。

另外，本发明提供 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物用于制造类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物的使用。

发明效果

本发明的药剂其副作用等少，表现出优异的关节炎抑制作用，有利于类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗。

附图说明

图 1 是表示在对照组（未给药组）、2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮（药剂 A）3mg / kg 给药组、药剂 A 3mg/kg 和作为钙调神经磷酸酶抑制药物的他克莫司（药剂 B）0.3mg/kg 的并用给药组、药剂 B 0.1、0.3、1mg / kg 给药组中，大鼠胶原诱发关节炎模型的浮肿指标（Edema Index）的图。

具体实施方式

作为本发明中使用的 IL-1 β 抑制剂，可以列举 IL-1 受体拮抗剂和 IL-1 β 的抗体等的生物体成分由来的物质、T-614、S-2474、2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮、FR133605、卤代甲基酰胺衍生物、吡咯烷衍生物、氨基二苯甲酮衍生物等低分子化合物，特别优选 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮。

本发明中使用的 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮，能够以例如国际公开第 WO99 / 025697 小册子中所述的方法或者类似的方法制造。即，使用聚磷酸等缩合剂，使对氯苯乙酸与茴香硫醚（thioanisole）发生反应，得到 2-(4-氯苯基)-4'-(甲硫基)苯乙酮。使 2-(4-氯苯基)-4'-(甲硫基)苯乙酮与叔丁醇钾等碱在四氢呋喃等溶剂中发生反应，然后添加溴乙酸乙酯，得到 2-(4-氯苯基)-4-[4-(甲硫基)苯基]-4-氧代丁酸乙酯。使 2-(4-氯苯基)-4-[4-(甲硫基)苯基]-4-氧代丁酸乙酯与胼水合物在乙醇中发生反应，得到 5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-4,5-二氢-2H-吡嗪-3-酮。使用碳酸钾等碱，使如此得到的 5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-4,5-二氢-2H-吡嗪-3-酮与溴化苄在 N,N-二

甲基甲酰胺等溶剂中反应，就能够得到 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮。

另外，本发明中使用的钙调神经磷酸酶抑制药物中有环孢素、他克莫司、ISA-247、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸酯衍生物、INCA 化合物等，但特别优选他克莫司。他克莫司可以使用市售品、例如 Astellas 制药株式会社生产的产品。

由后述实施例的记载可知：通过 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮等 IL-1 β 抑制剂和他克莫司等钙调神经磷酸酶抑制药物的并用给药，相乘地抑制双后肢浮肿、抑制关节炎。因此，含有 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物的组合的药剂作为类风湿性关节炎、特别是作为伴有关节的炎症的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物有用。

在本发明的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗方法以及预防和 / 或治疗药物所使用的 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物的质量比，从关节炎抑制作用的相乘效果的观点出发，优选为 300 : 1 ~ 1 : 3、特别优选为 100 : 1 ~ 3 : 1 的范围。

本发明的类风湿性关节炎的预防和 / 或治疗药物，能够作为由含有 IL-1 β 抑制剂的药剂和含有钙调神经磷酸酶抑制药物的药剂构成的试剂盒、或含有 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物的复方药剂而提供。即，本发明的 IL-1 β 抑制剂和钙调神经磷酸酶抑制药物，可以将各自的制剂同时或隔开间隔地进行给药，也可以作为复方药剂进行给药。

本发明的药剂的给药方式没有特殊限制，能够根据治疗的目的而适宜地选择，例如，能够举出以锭剂、胶囊剂、颗粒剂、薄膜衣剂、散剂、糖浆剂等口服给药，或者以注射剂、栓剂、吸入剂、经皮吸收剂、滴眼剂、滴鼻剂等非口服给药，特别优选口服给药。

适合这些给药方式的医药制剂，能够使用药学上可接受的载体，例如，淀粉类、乳糖、蔗糖、甘露醇、硅酸等赋形剂和增量剂；琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、特定的复合硅酸盐等崩解剂；羟丙基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、阿拉伯树胶等粘合剂；滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇类、十

二烷基硫酸钠、或者其混合物等润滑剂；乳糖、玉米淀粉等稀释剂；柠檬酸、磷酸、酒石酸、乳酸等有机酸、盐酸等无机酸、氢氧化钠、氢氧化钾等氢氧化碱、三乙醇胺、二乙醇胺、二异丙醇胺等胺类等的缓冲剂；对羟基安息香酸酯类、苯扎氯铵（benzalkonium chloride）等防腐剂；硬脂酸钙、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠等阴离子性表面活性剂、苯扎氯铵、苄索氯铵（benzethonium chloride）、西吡氯铵（cetylpyridinium chloride）等阳离子性表面活性剂、单硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基酯等非离子性表面活性剂等乳化剂；亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、二丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、EDTA 等稳定剂，此外，根据需要，也可以进一步适当地组合使用矫臭剂、分散剂、保存剂、香料等。

本发明的药剂中，IL-1 β 抑制剂、例如 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮的给药量，根据患者的体重、年龄、性别、症状等适当选择，通常成人时，1 天 2~320mg、优选为 4~160mg。另外，钙调神经磷酸酶抑制药物、例如他克莫司的给药量，根据患者的体重、年龄、性别、症状等适当选择，通常成人时、1 天 0.06~5mg、优选为 1.5~3mg。另外，可以将给药以 1 天 1 次或分成 2 次以上进行给药。

实施例

以下，例举实施例对本发明作更加具体的说明，但是本发明不限于这些实施例。

实施例 1

2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮（使用上述方法合成的）和他克莫司（使用普乐可复注射液 5mg（藤泽药品工业（株））的并用给药以及分别单独给药时，抑制双后肢浮肿的作用采用以下方法（大鼠胶原诱发关节炎模型）测定（FDA, CBER, CDER, CDRH: Guidance for industry — Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) — (1999)）。并且，试验动物使用雌性 Lewis 大鼠（LEW / Crj）（Charles River Laboratories Japan, Inc.）。

使用小动物用的足容积测定装置（TK-101CMP, Unicom）测定 8 周龄 LEW / Crj 大鼠的双后肢的踝前端部分的容积（以下称为双后肢容积），作为试验开始时的双后肢容积（以下称为 Pre 值）。以该 Pre 值作为指标，进行以单参数的区组分配，使得各组达到均衡。

用于对大鼠诱发关节炎的致敏胶原乳剂是使用 Handy Micro Homogenizer（（株）Microtec Niton），将 II 型胶原 0.3% 液（胶原技术研修会）、佐剂肽（Adjuvant peptide）（肽研究所）、以及弗氏不完全佐剂（Adjuvant Incomplete Freund）（DIFCO）在冰冷的条件下混匀而调制的。将调制好的胶原乳剂以 0.1mL / site 皮下给药于大鼠背部 10 处，进行首次致敏。在首次致敏 7 天后，将相同乳剂 0.12mL 皮下给药于尾根部，进行加强致敏。

从首次致敏的第 2 天开始到第 26 天后为止进行给药。在 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮单独给药组，早晨（9:00—11:00）和晚上（15:30—17:30）分两次以 3mg / kg 口服给药。在他克莫司单独给药组，白天（11:30—13:30）以 0.1、0.3 或 1mg / kg 口服给药一次。而在 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮和他克莫司的并用给药组，2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮在早晨（9:00—11:00）和晚上（15:30—17:30）以 3mg / kg 口服给药，他克莫司在白天（11:30—13:30）以 0.3mg / kg 口服给药。

首次致敏的 14、18、22 和 26 天之后，再次测定双后肢容积，求出这些值与 Pre 值之差，计算出双后肢浮肿容积。将首次致敏的 14、18、22 和 26 天后的双后肢浮肿容积的和作为浮肿指标（Edema Index）算出，作为药剂的效果的指标。

表 1 和图 1 表示 2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮单独给药组、他克莫司单独给药组、以及两种药物并用给药组的浮肿指标（Edema Index）。浮肿指标（Edema Index）以各组 6~12 只大鼠的平均值±标准误差表示。此外，下降率以（对照组双后肢浮肿容积平均值—各组双后肢浮肿容积平均值）/（对照组双后肢浮肿容积平均值）×100 表示；相对指数以（各组双后肢浮肿容积平均值）/（对照组双后肢浮肿容积平均值）表示。

作为结果，2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡嗪-3-酮

单独给药和他克莫司至 1mg/kg 的单独给药组中，不显示强大的浮肿指标（Edema Index）的抑制作用。

另一方面，在两种药物并用给药中，可以确认超越他克莫司 1mg/kg 给药组的浮肿指标（Edema Index）的抑制作用。另外，在两种药物并用给药组中的浮肿指标（Edema Index）的相对指数比各单独给药组的相对指数的积还小，可以确认由并用产生明确的相乘效果。

[表 1]
浮肿指标（Edema Index）

被试验药物	浮肿指标 (mL)	下降率 (%)	相对 指数
对照组	6.85±0.33		
2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡 嗪-3-酮单独给药组 (3mg/kg)	5.58±0.63	19	0.81
2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡 嗪-3-酮 (3mg/kg) 他克莫司 (0.3mg/kg) 并用给药组	4.73±0.20	31	0.69
他克莫司单独给药组 (0.1mg/kg)	6.75±0.31	1	0.99
他克莫司单独给药组 (0.3mg/kg)	6.09±0.30	11	0.89
他克莫司单独给药组 (1mg/kg)	5.04±0.20	26	0.74

单独给药组的相对指数的积： $0.81 \times 0.89 = 0.72$

双后肢浮肿容积以各组 6~12 只大鼠的平均值±标准误差表示。

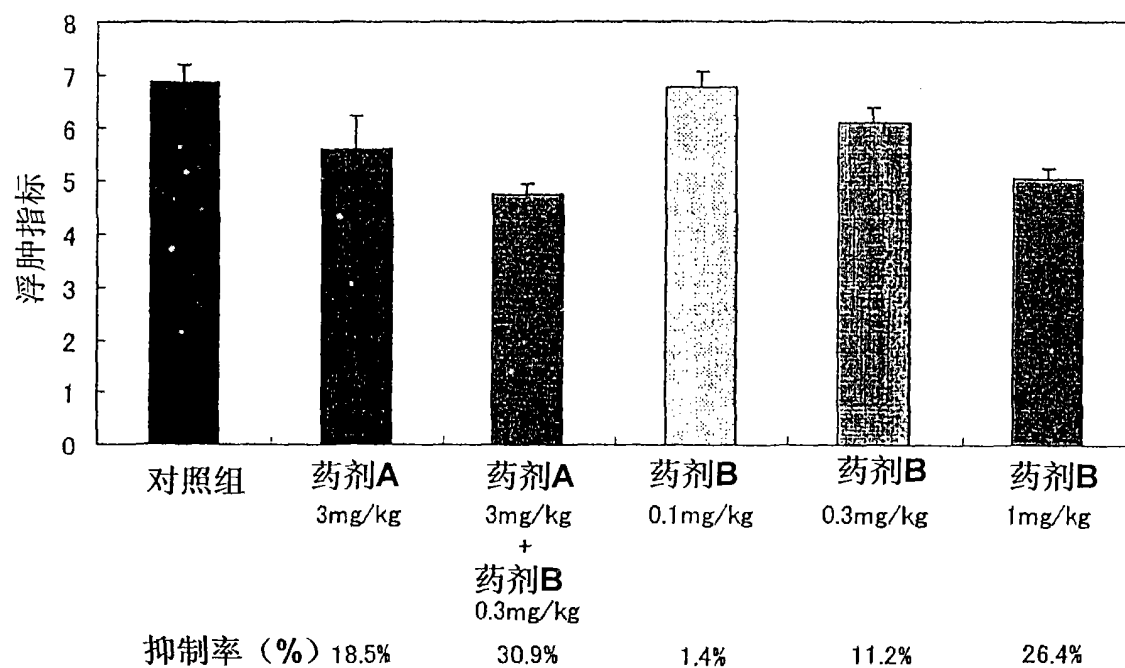


图1