[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/185
A61K 31/255 A61P 43/00
A61P 1/16

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01821531.9

[43] 公开日 2004 年 3 月 17 日

[11] 公开号 CN 1482902A

[22] 申请日 2001.12.18 [21] 申请号 01821531.9
[30] 优先权
[32] 2000.12.27 [33] JP [31] 397522/2000
[86] 国际申请 PCT/JP01/11112 2001.12.18
[87] 国际公布 WO02/074299 日 2002.9.26
[85] 进入国家阶段日期 2003.6.27
[71] 申请人 味之素株式会社
地址 日本东京都
[72] 发明人 石崎园子 总中一郎 饭野幸生

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘元金 孟凡宏

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

[54] 发明名称 TNFα 生成抑制剂

[57] 摘要

本发明提供一种药物组合物，其含有氨基甲磺酸(包括盐或酯的形式)作为有效成分。与以往提出的甘氨酸相比，具有优良的 TNFα 生成抑制效果，因而期待作为肝脏疾病用药物。另外，本发明还提供上述有效成分在药物中的用途，以及 TNFα 生成抑制方法，特别是利用该方法治疗、改善和/或预防肝脏疾病的方法。

ISSN1008-4274

1. 一种药物组合物，其特征在于，含有氨基甲磺酸作为有效成分，氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，该酯用下述通式（1）表示，

$$H_2N-CH_2-SO_3R \qquad (1)$$

上述式中，R 表示碳原子数 1～6 的烷基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，为 TNFα 生成抑制剂。

4. 如权利要求 1～3 中任意一项所述的药物组合物，为肝脏疾病用药物。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物，该盐选自钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铵盐。

6. 如权利要求 1～5 中任意一项所述的药物组合物，为溶液的形态，或者颗粒、片剂和散剂中的任意一种形态。

7. TNFα 生成抑制方法，其特征在于，将氨基甲磺酸给与生物体内，氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式。

8. 肝脏疾病的治疗、改善和/或预防方法，其特征在于，将氨基甲磺酸给与生物体内，氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的方法，该给药形态为权利要求 1～6 中任意一项所述的药物组合物。

10. 氨基甲磺酸在药物组合物中的用途，氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式。

11. 如权利要求 10 所述的用途，该药物组合物是 TNFα 生成抑制剂或肝脏疾病用药物。

12. 如权利要求 10 所述的用途，该药物组合物为权利要求 1～6 中任意一项所述的药物组合物的形态。

TNFα生成抑制剂

技术领域

本发明涉及新型药物组合物，更详细地说，本发明涉及含有氨基甲磺酸（其中也包括盐、酯等在生物体内可以转变成氨基甲磺酸的衍生物形式的物质）作为有效成分的药物组合物，特别是，涉及TNFα生成抑制剂，可以作为肝脏疾病等的药物使用。而且，本发明还涉及TNFα生成抑制方法，特别是肝脏疾病的治疗、改善和/或预防方法，以及药物组合物，优选TNFα生成抑制剂，或者上述有效成分在肝脏疾病用药物中的用途等。

以往，作为利用TNFα生成抑制作用的药物的成分，提出了甘氨酸的方案，但是，本发明与该甘氨酸的场合相比，能够显著改善其效果。

背景技术

有些患者的肿瘤坏死因子（TNF）水平增加，超过了生理学体内平衡以及介导局部炎症的范围，作为用于使这些患者的该水平降低的药物或营养制剂，迄今为止已提出了甘氨酸、丙氨酸和丝氨酸的方案，其中优选甘氨酸（参照WO96/25861号公报；特表平11－501301号公报）。但是，其效果不充分，需要开发出其效果得到进一步改善的药物。

发明目的

本发明的目的在于开发更优良的TNFα生成抑制剂，作为利用其作用的药物（肝脏疾病药等）使用。

发明公开

本发明人为了解决上述课题，进行了悉心研究，结果发现氨基甲磺酸在抑制TNFα生成的效果方面非常优良，基于这种发现，完成了本发明。

也就是说，本发明提供一种药物组合物，其特征在于，含有氨基甲磺酸作为有效成分。氨基甲磺酸也可以是如下所述的盐、酯等各种衍生物的形式。

用作药物时，利用其优良的TNFα生成抑制作用，因而可以作为TNFα生成抑制剂使用。特别适合作为肝脏疾病药。

用于本发明的上述有效成分是氨基甲磺酸，其中，也包括盐、酯等在生物体内，特别是在人体内可以转变成氨基甲磺酸的衍生物形式的物质。酯体可以用下述通式（1）表示。

$$H_2N-CH_2-SO_3R \qquad (1)$$

上述式中，R 表示构成酯的取代基，该取代基在生物体内，特别是在人体内可以转变成氢原子。作为这种取代基，优选表示碳原子数为 1～6 的烷基。

另一方面，上述盐（磺酸盐）只要是在生物体内，特别是在人体内可以转变成游离体的盐即可，优选钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐（包括与甲胺、二甲胺、甲基乙基胺、三乙胺等胺形成的盐）等。

而且，本发明的药物组合物中含有上述有效成分是必要条件，但只要不妨碍获得 TNFα生成抑制作用这一本发明的效果，作为药物的成分，可以再混和使用或组合使用其他有效成分。另外，在制剂的制备中，可以适当选择使用制剂的制备中必需的添加剂成分。

作为其他方式，本发明还提供 TNFα生成抑制方法，其特征在于将氨基甲磺酸给与生物体内，另外，本发明还提供肝脏疾病的治疗、改善和/或预防方法，其特征在于将氨基甲磺酸给与生物体内（以上，所有氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式）。

作为上述给药的形态，可以采用上述本发明的药物组合物的形态。

作为其他方式，本发明还涉及氨基甲磺酸在药物组合物，特别是 TNFα生成抑制剂、肝脏疾病用药物等中的用途（氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式）。

关于该药物组合物如上所述。

附图说明

图 1 表示实施例 1 中测定 TNF－α生成量的结果。

AMS：氨基甲磺酸；Gly：甘氨酸。

图 2 表示实施例 2 中得到的血浆中 ALT 的测定结果。

AMS：氨基甲磺酸；*p<0.05。

图 3 表示实施例 2 中得到的血浆中 AST 的测定结果。

AMS：氨基甲磺酸；*p<0.05。

实施方式

下面说明本发明的实施方式。

本发明的药物组合物优选作为利用 TNFα 生成抑制作用的药物（TNFα 生成抑制剂）使用。适合于肝脏疾病，例如酒精性、病毒性、药物性肝炎、肝脏纤维化、肝硬化、暴发型肝炎等，炎症性肠疾病、胰腺炎、关节炎、动脉硬化、败血病、局部缺血性再灌流障碍等的预防、改善和/或治疗。特别是对于肝脏疾病的预防、改善和/或治疗有用。

本发明中使用的有效成分即氨基甲磺酸是已知的化合物，可以容易地进行制备，但由市场购入（东京化成工业（株）等）使用更为简便。

以酯或盐的形式使用氨基甲磺酸的场合，为了形成酯体或盐，可以利用由磺酸制备磺酸酯的公知技术，或者利用添加碱的成盐步骤，可以容易地制备所需的酯或盐。

将有效成分例如作为肝脏疾病用药使用时，对制剂的形态没有特别限定，可以是口服制剂，也可以是非口服制剂（注射剂等）。

有效成分的用量取决于例如患者的症状、药剂形式等，但在氨基甲磺酸（颗粒剂）的场合，例如对于肝脏疾病的患者，每日优选使用 1mg～10g，更优选 10mg～5g，进一步优选 100mg～1g。用作静脉注射剂的场合，用于上述口服用制剂时的上述有效成分的二十分之一～二分之一的用量即是充分的。

可以以至少含有本发明中使用的必需有效成分（上述氨基甲磺酸）的制剂形态给与患者，但如上所述，也可以含有或组合该有效成分以外的药剂成分作为发挥 TNFα 生成抑制效果的药物组合物使用，这种情况当然也包含在本发明中。

关于制剂的制备，可以含有药理学上许可的各种制剂用物质（作为辅助剂等）。制剂用物质可以根据制剂的剂型适当选择。例如，赋形剂、稀释剂、添加剂、崩解剂、粘合剂、包衣剂、润滑剂、滑顺剂、润滑剂、增味剂、甜味剂、助溶剂、香料、色素、维生素等营养剂、其他适合于制剂中含有的其他添加剂等。而且，如果具体例举制剂用物质，例如碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露醇以及其他糖类、滑石、牛乳蛋白、明胶、淀粉、纤维素及其衍生物、动物及植物油、聚乙二醇，以及溶剂，如灭菌水和一元或多元醇（如甘油）。

本发明的药物（药物组合物）可以制备成各种药物制剂的形态，例如口服给药、腹腔内给药、透皮给药、吸入给药等各种给药形态。为了将用于本发明的药物成分制备成这些各种各样的药物制剂形态，可以适当采用公知的或将来开发的方法。

作为这些各种各样的药物制剂形态，可以例举适当的固体或溶液状的制剂形态，如颗粒、粉剂、包衣片剂、片剂、散剂、（微）胶囊、栓剂、糖浆、汁、悬浊剂、乳浊剂、输液剂、注射用溶液、延长活性物质释放的制剂等。

处于上述例举的制剂形态的本发明药物中，当然应至少含有对于发挥目的药效而言有效量的上述成分（氨基甲磺酸）。

如上所述，作为其他方式，本发明还涉及TNFα生成抑制方法，其特征在于将氨基甲磺酸给与生物体内，另外还涉及肝脏疾病的治疗、改善和/或预防方法，其特征在于将氨基甲磺酸给与生物体内（以上所有氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式），另外，作为其他方式，本发明还涉及氨基甲磺酸在药物组合物，特别是TNFα生成抑制剂、肝脏疾病用药物等中的用途（氨基甲磺酸也可以是盐或酯的形式）。

对于这些发明，基于上述对本发明药物组合物的说明以及后述的实施例等，并根据需要参考以往公知的技术，均能够容易地实施。

实施例

下面，通过实施例和比较例详细说明本发明，但本发明不受这些实施例的限定。

（实施例1）

在戊巴比妥麻醉下，将SD系雄性大鼠（体重200～300g）腹腔打开，由门静脉灌注胶原酶溶液，然后摘除肝脏，采用淘析法分离Kupffer细胞。调节至5×10^5cells/ml，以100μl/well接种在96孔微板上，用E-MEM（Eagle-MEM）+10%FCS（胎牛血清，fetal calf serum）培养48小时后，用于试验。同时添加LPS（脂多糖，lipopolysaccharide）10μg/ml和氨基甲磺酸（AMS）或甘氨酸，使氨基甲磺酸的浓度达到0.1～3mM或使甘氨酸的浓度达到0.3～30mM，采用ELISA（酶联免疫吸附测定，enzyme-linked immunosorbent assay）法测定4小时后的培养上清液中的TNF-α生成量。其结果如图1所

示。

由图 1 的结果可知，氨基甲磺酸与甘氨酸相比，能够非常强地抑制 TNF－α的生成，可以期待作为 TNF－α生成抑制剂用于各种药物。

（实施例 2）

氨基甲磺酸（AMS）对肝细胞坏死的作用

（试验方法）

采用 6 周龄的 SD 系雄性大鼠（150g），供给 CRF－1（Oriental 酵母制饲料）和水 6 天，进行预备饲养，然后断食 1 夜，用于试验。在断食过程中，为了防止血糖值降低，使之自由饮用 10％葡萄糖水溶液。以 30％生理盐水溶液向腹腔内给与将 pH 值调节至 6.8 的 D－半乳糖胺（D－galactosamine; 600mg/kg）。给与 D－半乳糖胺 24 小时后，在乙醚麻醉下由锁骨下静脉取血 700μl，用富士 Dry Chem（富士写真 film 制血液生物化学自动测定装置）测定血浆中的 AST（天冬氨酸转氨酶，aspartate aminotransferase)和 ALT(丙氨酸转氨酶，alanine aminotransferase）。在给与 D－半乳糖胺 1 小时前，作为被测药以 0.3％羧甲基纤维素（CMC）水溶液口服给与 AMS。

（给药组）

1 组：0.3％CMC; n＝8

2 组：AMS（1.0g/kg）/0.3%CMC; n＝8

（评价结果）

上述测定结果如图 2 和图 3 所示。

由该结果可知，氨基甲磺酸给与组显著抑制给与 D－半乳糖胺 24 小时后血浆中 AST 和 ALT 的上升。

发明效果

根据本发明，提供含有氨基甲磺酸（也可以是盐、酯等形式）作为有效成分的 TNFα生成抑制剂，可以用于利用 TNFα生成抑制作用的药品（肝脏疾病药等）。

另外，还提供上述有效成分在药物中的用途、以及 TNFα生成抑制方法，特别是利用该方法治疗、改善和/或预防肝脏疾病的方法。

因此，本发明在工业上，特别是在医疗、药品等领域非常有用。

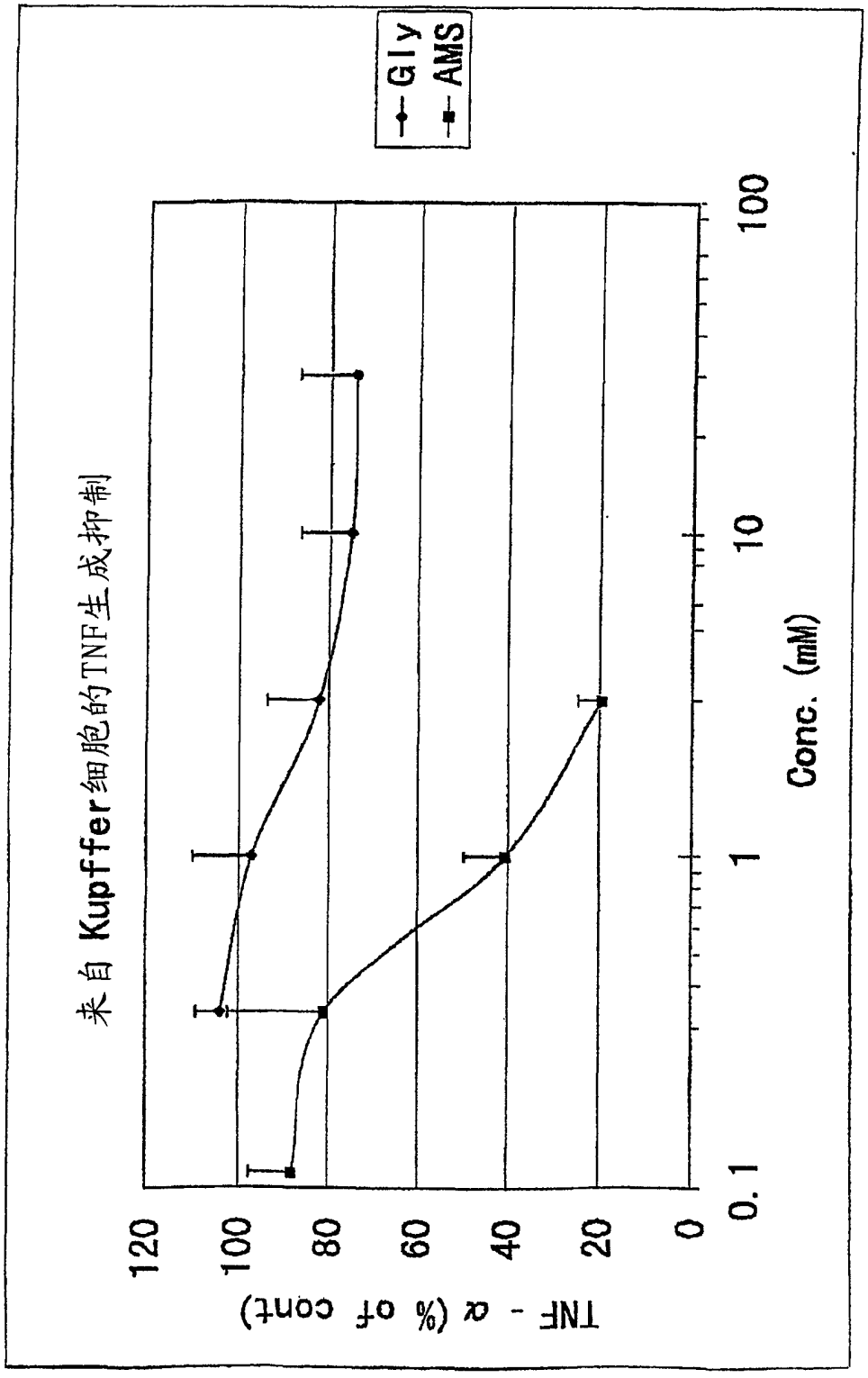

来自 Kupffer细胞的TNF生成抑制
TNF - α (% of cont)
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
Conc. (mM)
Gly
AMS

图 1

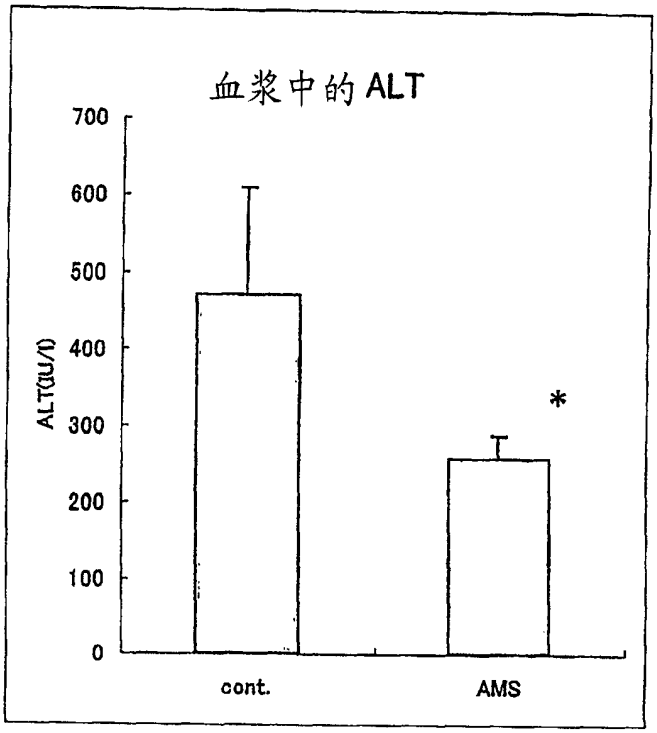


图 2

* p＜0.05

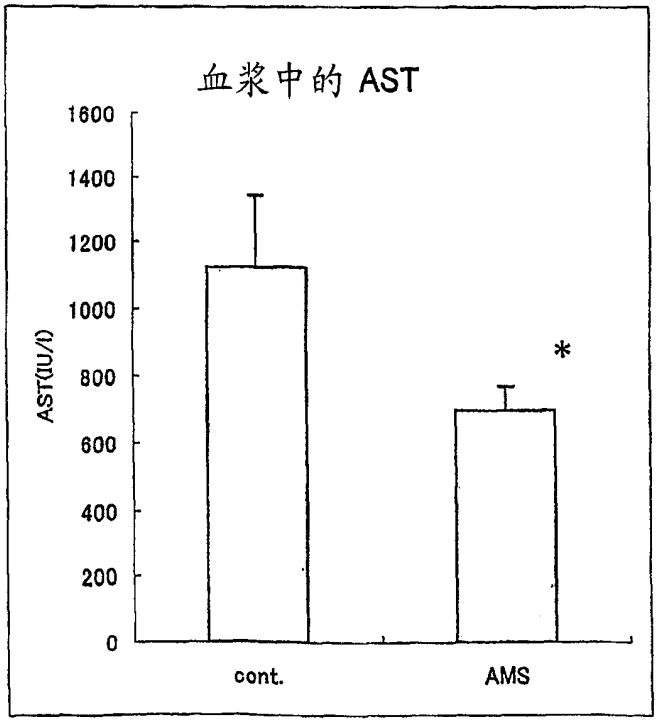


图 3

* p＜0.05