(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117159553 A
(43)申请公布日 2023.12.05

(21)申请号 202311350781.2
(22)申请日 2017.01.20
(30)优先权数据
16152215.6 2016.01.21 EP
(62)分案原申请数据
201780006075.2 2017.01.20
(71)申请人 利奥制药有限公司
地址 丹麦巴勒鲁普
(72)发明人 T•温伯格 A•P•索伦森
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 吴小瑛
(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
A61K 9/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 17/04(2006.01)

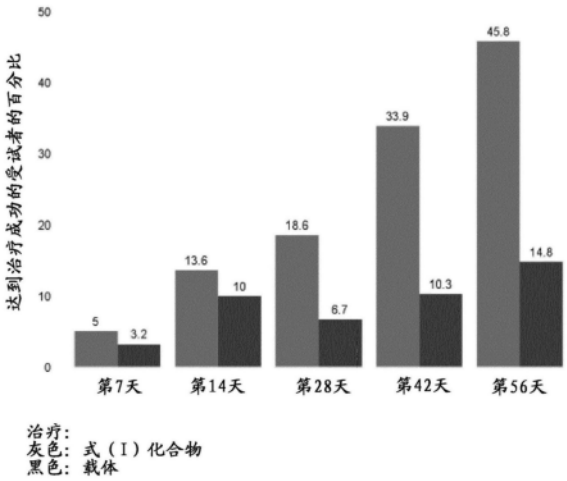
权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

慢性手部湿疹的治疗

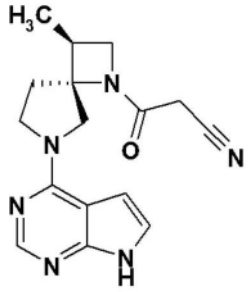
(57)摘要

本发明涉及慢性手部湿疹的治疗,该慢性手部湿疹是局部应用类固醇未充分控制的慢性手部湿疹。本发明解决的问题在于提供3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基]-3-氧代丙腈的新药物用途。用于所述慢性手部湿疹的治疗剂或预防剂包含3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基]-3-氧代丙腈作为活性成分。



CN 117159553 A

1.通式(I)的化合物



(I)

3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐用于制备治疗慢性手部湿疹的药物的用途。

2.根据权利要求1的用途,其中所述治疗是局部治疗。

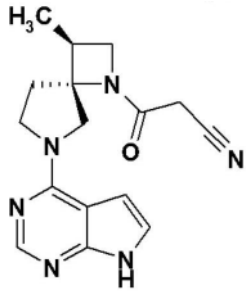
3.根据权利要求1或2的用途,其中以软膏剂施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

4.根据上述权利要求任一项的用途,其中以30mg/g的浓度施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

5.根据上述权利要求任一项的用途,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每日2次涂布施用8周。

6.根据上述权利要求任一项的用途,其中以1.7mg/cm^{2}的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

7.包含式(I)的化合物



(I)

3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐的药物组合物用于制备治疗慢性手部湿疹的药物的用途。

8.根据权利要求7的用途,其中治疗为局部治疗。

9.根据权利要求7或8的用途,其中该药物组合物为软膏剂。

10.根据上述权利要求7-9任一项的用途,其中以30mg/g的浓度施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

11.根据上述权利要求7-10任一项的用途,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每日2次涂布施用8周。

12.根据上述权利要求7-11任一项的用途,其中以1.7mg/cm^{2}的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

慢性手部湿疹的治疗

[0001] 本申请是发明名称为“手部湿疹的治疗”、申请号为201780006075.2,申请日为2017年1月20日的中国专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基]-3-氧代丙腈的新药物用途。在另一个方面,本发明涉及手部湿疹的治疗。

[0003] 发明背景

[0004] 手部湿疹是炎症性皮肤病,其临床特征在于红斑、渗出、角化过度、水肿和水泡。继发性体征包括鳞屑、龟裂、糜烂和细菌感染。

[0005] 手部湿疹的处置涉及识别和消除过敏或刺激性触发因素,使用润肤药和护肤油脂进行一般护肤,治疗继发性皮肤感染和抗炎疗法。局部应用皮质类固醇仍然是手部湿疹的抗炎疗法的主要依据,但长期使用受到副作用的限制。

[0006] 非类固醇治疗包括局部应用的神经钙蛋白抑制剂、境界射线和光疗法。

[0007] 全身免疫抑制剂疗法用于严重性手部湿疹,但存在严重的全身不良反应的可能性,这限制了其应用。

[0008] 几种JAK-抑制剂正在临床开发中或已经在市场上。鲁索利替尼(Ruxolitinib)是FDA批准的第一种JAK1和JAK2抑制剂,其为一种口服药物,已在多个国家/地区获准用于治疗具有骨髓纤维化的患者。托法替尼(Tofacitinib)目前在美国被批准用作治疗类风湿性关节炎的口服药物,并且目前正在开发用于治疗银屑病和特应性皮炎。

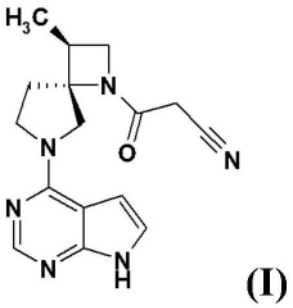
[0009] WO2011/013785描述了含氮螺环化合物及其药物用途。据称这些化合物是JAK激酶3抑制剂,其可用于预防或治疗例如自身免疫性疾病、过敏性疾病、银屑病、类风湿性关节炎和特应性皮炎。

[0010] EP 2813228 A1描述了JAK抑制剂的药物用途,更具体地,描述了用于治疗皮肤病如老年干燥病、皮质缺乏症、湿疹和接触性皮炎的药物组合物。

[0011] 因此,对于具有高效的手部湿疹的新治疗与具有吸引力的安全性特征的组合存在未满足的医学需求。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及手部湿疹的治疗,包括使用式(I)的化合物

[0014] 

(I)

[0015] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-

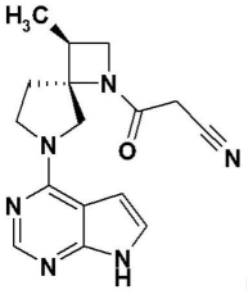
基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐。

[0016] 在一个方面,本发明涉及式(I)的化合物用于治疗手部湿疹的用途。

[0017] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗手部湿疹的式(I)的化合物。在另一个方面,本发明涉及用于局部治疗手部湿疹的式(I)的化合物。在另一个方面,局部制剂是软膏剂。在另一个方面,本发明涉及式(I)的化合物的用途,将式(I)的化合物每日2次施用8周。在另一个方面,本发明涉及式(I)的化合物,将其以30mg/g的浓度施用。在另一个方面,以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的化合物。

[0018] 在另一个方面,本发明涉及式(I)的化合物在制备用于治疗手部湿疹的药物组合物中的用途。在另一个方面,所述药物组合物是局部制剂。在另一个方面,所述局部制剂是软膏剂。

[0019] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含式(I)的化合物

[0020] 

(I),

[0021] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐,该药物组合物用于治疗手部湿疹。

[0022] 在另一个方面,本发明涉及包含式(I)的化合物的药物组合物,其中治疗是局部的,例如使用软膏剂治疗。

[0023] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,其中将式(I)的化合物以30mg/g浓度施用。在另一个方面,将式(I)的化合物作为每日2次应用8周。

[0024] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,其中以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的化合物。

[0025] 在另一个方面,本发明涉及用于对需要的受试者治疗手部湿疹的方法,该方法包含对所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物的步骤。

[0026] 在另一个方面,本发明涉及用于对需要的受试者治疗手部湿疹的方法,其中所述施用是局部的。

[0027] 在另一个方面,本发明涉及用于对需要的受试者治疗手部湿疹的方法,其中局部制剂是软膏剂。

[0028] 在另一个方面,本发明涉及用于对需要的受试者治疗手部湿疹的方法,其中以30mg/g的浓度施用式(I)的化合物。

[0029] 本发明还提供3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈在治疗手部湿疹中的用途。

[0030] 本发明还提供作为每日2次应用的上述用途。

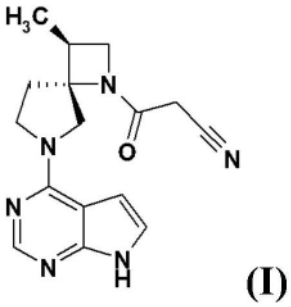
[0031] 本发明还提供以30mg/g浓度施用的上述用途。

[0032] 附图简述

[0033] 图1:根据临床试验中临床医师的疾病严重程度整体评价(PGA)的"治疗成功"的图示,所述临床试验比较每日2次应用含式(I)化合物的软膏剂30mg/g与软膏剂载体达8周在治疗具有手部湿疹的受试者中的效力。通过随访(观察病例)根据PGA的治疗成功,为全分析组。

[0034] 发明详述

[0035] 式(I)的化合物

[0036] 

(I)

[0037] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈在先描述在WO2011/013785中,为用于治疗如下疾病的JAK 3激酶抑制剂:例如自身免疫疾病、过敏性疾病、银屑病、类风湿性关节炎和特应性皮炎;并且描述在EP 2813228 A1中,用于治疗皮肤病,例如老年干燥病、皮脂缺乏症、湿疹和接触性皮炎。

[0038] 式(I)的化合物可以根据WO2011/013785的制备6中所述的方法生产。

[0039] "药学上可接受的盐"可以是式(I)的化合物的任意无毒性盐,并且包括与无机酸的盐、与有机酸的盐、与无机碱的盐、与有机碱的盐和与氨基酸的盐。

[0040] 与无机酸形成的盐包括与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等形成的盐。与有机酸形成的盐包括与草酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、葡糖酸、抗坏血酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。与无机碱形成的盐包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐等。与有机碱形成的盐包括与甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羟甲基)甲胺、二环已基胺、N,N'-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲基吡啶、胆碱、辛可宁、葡甲胺等形成的盐。与氨基酸的盐包括与赖氨酸、精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0041] 根据众所周知的方法,可以通过使式(I)的化合物与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸或氨基酸反应得到每种盐。

[0042] 式(I)的化合物可以被同位素标记,例如3H、14C、35S。

[0043] 在一个方面,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是基本上纯化的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个方面,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的纯度为80%或以上。

[0044] "药物组合物"包括口服制剂,例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、糖浆剂、乳剂和混悬剂,或肠胃外制剂,例如局部用药、栓剂、注射剂、滴眼剂、鼻用药和肺部用药物。在另一个方面,药物组合物是局部用药。在另一个方面,药物组合物是软膏剂。

[0045] 本发明的药物组合物通过按照药物制剂技术领域中已知的方法将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种类型的药学上可接受的载体适当混合而制备。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物组合物中的含量取决于其剂型,剂量等,并且例如为

整个组合物重量的0.1-100％。例如,其含量为整个组合物重量的0.25、0.30、0.50、0.75、1.0、1.25、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50、2.75、3.00、3.25、3.50、3.75或4.00％。在另一个方面,在药物组合物中的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的含量为整个组合物重量的3％。

[0046] 如本文所用的术语化合物的“治疗有效量”是指足以治愈、缓解或部分阻止给定疾病的临床表现及其并发症的用量。足以实现这一点的量被定义为“治疗有效量”。每种目的的有效量将取决于疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重和一般状态。

[0047] “药学上可接受的载体”包括用于药物材料的各种常规有机或无机载体物质,例如用于固体制剂的赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂和润滑剂、溶剂、增溶剂、悬浮剂,用于液体制剂的溶剂、增溶剂、悬浮剂、张度剂、缓冲剂和舒缓剂,和用于半固体制剂的基质、乳化剂、保湿剂、稳定剂、分散剂、增塑剂、pH调节剂、吸收促进剂、胶凝剂、抗菌剂、填充剂、分解剂、增溶剂和悬浮剂。此外,如果需要,可以使用包括防腐剂、抗氧化剂和着色剂的添加剂。

[0048] ″赋形剂″包括乳糖、白软糖、D-甘露糖醇、D-山梨醇、玉米淀粉、糊精、微晶纤维素、结晶纤维素、羧甲纤维素、羧甲纤维素钙、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、阿拉伯树胶等。

[0049] “崩解剂”包括羧甲纤维素、羧甲纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、低取代羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、结晶纤维素等。

[0050] “粘合剂”包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、结晶纤维素、白软糖、糊精、淀粉、明胶、羧甲纤维素钠、阿拉伯树胶等。

[0051] ″助流剂″包括轻质无水硅酸、硬脂酸镁等。

[0052] ″润滑剂″包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉等。

[0053] ″溶剂″包括纯水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油等。

[0054] ″增溶剂″包括丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等。

[0055] “悬浮剂”包括苯扎氯铵、羧甲纤维素、羟丙基纤维素、丙二醇、聚维酮、甲基纤维素、单硬脂酸甘油酯等。

[0056] ″张度剂″包括葡萄糖、D-山梨醇、氯化钠、D-甘露糖醇等。

[0057] ″缓冲剂″包括磷酸氢钠、乙酸钠、碳酸钠、柠檬酸钠等。

[0058] ″舒缓剂″包括苄醇等。

[0059] “基质”包括水、动物或植物油(例如橄榄油、玉米油、花生油、芝麻油、蓖麻油、角鲨烷等)、低级醇(例如乙醇、丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇、苯酚等)、高级脂肪酸及其酯、蜡、高级醇、多元醇、烃类(如白软石蜡、液体石蜡、石蜡、硬石蜡等)、亲水性凡士林、纯化羊毛脂、吸收性软膏、含水羊毛脂、亲水性软膏、淀粉、支链淀粉、阿拉伯树胶、黄蓍胶、明胶、葡聚糖、纤维素衍生物(如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基(如羧乙烯基聚合物、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等)、丙二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇200-600等)和两种或更多种这些的组合。在一个方面,所述基质为白软石蜡、硬石蜡和和角鲨烷。

[0060] ″防腐剂″包括对羟基苯甲酸乙酯、三氯叔丁醇、苄醇、脱氢乙酸钠、山梨酸。

[0061] ″抗氧化剂″包括亚硫酸钠、抗坏血酸等。

[0062] ″着色剂″包括食品染料(例如食品红2号或3号、食品黄4号或5号等)、β-胡萝卜素

等。

[0063] 在一个方面,载体是白软石蜡、硬石蜡和角鲨烷的组合。白软石蜡、硬石蜡和角鲨烷可以分别以70-90%重量、5-10%重量和5-20%重量的共混比合并。在一个方面,制剂可以包含式(I)的化合物、白软石蜡、5±2%重量的硬石蜡和10±2%重量的角鲨烷。

[0064] 本发明的药物组合物可以施用于哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、家兔、猫、狗、猪、牛、马、绵羊、猴子。在一个方面,所述哺乳动物是人。剂量取决于受试者、疾病、症状、剂型、施用途径等,并且根据作为活性成分的式(I)的化合物的含量,其可以在每天约0.01mg-1g的范围内。剂量可以一次施用或分几次施用。

[0065] 根据剂型等的不同,可以施用局部用药,例如通过涂布、涂擦或喷雾。可以根据活性成分的含量等的不同来选择局部用药对受侵害部位的应用量,并且,例如,可以每天一次应用局部用药或每天应用几个分开的量。优选的应用是每天一次或每天两次。

[0066] 短语"JAK"是指属于JAK家族的JAK1、JAK2、JAK3和TYK2的一种或多种酶。

[0067] 短语"抑制JAK"是指抑制JAK功能以消除或减弱其活性并抑制属于JAK家族的一种或多种酶。在一个方面,短语"抑制JAK"是指"抑制人JAK"。在一个方面,功能的抑制或活性的消失或减弱是在人临床应用的情况下进行的。

[0068] "JAK抑制剂"可以是抑制JAK的任何物质,并且可以是例如低分子量化合物、核酸、多肽、蛋白质、抗体、疫苗等。在一个方面,"JAK抑制剂"是"人JAK抑制剂"。另一个方面,JAK抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个方面,JAK抑制剂是式(I)的化合物。

[0069] 本文所用的术语"治疗"包括改善症状、预防加重、维持缓解、预防恶化和预防复发。术语"预防"是指抑制症状的发生。

[0070] 术语"治疗"还可以包括延迟疾病、障碍或病症的进展,症状和并发症的改善、减轻或缓解,和/或治愈或消除疾病、障碍或病症。

[0071] 术语"治疗"还可以指对患者的处置和护理,目的在于对抗疾病、障碍或病症。

[0072] 如本文所用,术语"疾病"、"障碍"和"病症"可互换地用于指定患者的状态,该状态不是人的正常生理状态。

[0073] 术语"手部湿疹"也可以包括慢性手部湿疹,其中慢性手部湿疹指持续数月以上或在12个月内反复两次或多次,尽管有足够的皮肤病疗法和患者依从性。

[0074] 本发明的一个实施方案包括用于治疗或预防手部湿疹的药物组合物,其包含3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基]-3-氧代丙腈和药学上可接受的载体。

[0075] 本发明的一个实施方案包括3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基]-3-氧代丙腈在治疗或预防手部湿疹中的用途。

[0076] 本发明的一个实施方案包括用于治疗或预防手部湿疹的方法,其特征在于对哺乳动物施用治疗有效量的3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基]-3-氧代丙腈。

[0077] 所述哺乳动物是人、小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、猫、狗、猪、牛、马、绵羊、猴子。在一个方面,所述哺乳动物是人。

[0078] 在另一个方面,人是患有需要医疗护理的罹患疾病的人。

[0079] 在另一个方面,本发明涉及用于手部湿疹的治疗剂或预防剂,包含式(I)的化合物。

[0080] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体。

[0081] 本发明描述了其在局部治疗手部湿疹中的作用。

[0082] 本发明提供临床试验以比较每日2次的30mg/g式(I)的化合物的局部软膏剂与软膏剂载体持续8周在治疗手部湿疹中的效力。

[0083] 将式(I)的化合物配制成包含30mg/g活性化合物、白软石蜡、硬石蜡和角鲨烷的软膏剂。

[0084] 剂量范围将是覆盖手部上受侵害区域的薄层,相当于1.7mg/cm^2式(I)的化合物。

[0085] 根据手部上受侵害区域的大小的不同,可以治疗的最大值为760cm^2(4%体表面积),相当于1,3g/应用的最大值。

[0086] 主要评价

[0087] 用于'治疗成功'的主要效力参数是临床医师疾病严重程度整体评价(PGA)。

[0088] 手部湿疹严重性指数(HECSI)和患者疾病严重程度整体评价(PaGA)用作次要参数。

[0089] 主要效力参数

[0090] 将根据临床医师疾病严重程度整体评价(PGA)的"治疗成功"定义为随访(6)(治疗结束):

[0091] • 根据PGA,在基线分类为具有"轻度"疾病的受试者必须达到"清晰"才能被视为已取得"治疗成功"。

[0092] • 根据PGA,在基线分类为具有"中度"或"严重"疾病的受试者必须达到"清晰"或"几乎清晰"才能被视为已取得"治疗成功"。

[0093] 次要参数

[0094] • 手部湿疹严重性指数(HECSI)处于随访6(治疗结束)。

[0095] • 具有根据患者疾病严重程度整体评价(PaGA)处于随访6(治疗结束)的治疗成功"的受试者。

[0096] 根据PaGA将"治疗成功"定义为:

[0097] • 根据PaGA,在基线分类为具有"极为轻度"或"轻度"疾病的受试者必须达到"清晰"才能被视为已取得"治疗成功"。

[0098] • 根据PaGA,在基线分类为具有"中度"或"严重"疾病的受试者必须达到"清晰"或"极为清晰"才能被视为已取得"治疗成功"。

[0099] 临床医师疾病严重程度整体评价(PGA)

[0100] PGA使用以下表I中所示的5点量表。评价基于评价时的疾病状况,而不是与在先就诊时的情况相关。

[0101] 表I临床医师疾病严重程度整体评价(PGA)

[0102]

PGA			
PGA严重程度	特征	强度	牵涉的面积*
清晰	红斑、鳞屑、角化过度/苔藓化 水泡形成、水肿、龟裂、瘙痒/疼痛	不存在 不存在	不可检测到
几乎清晰	红斑、鳞屑、角化过度/苔藓化 水泡形成、水肿、龟裂、瘙痒/疼痛	至少一种轻度 不存在	小于 10%的受侵害手部面积
轻度	红斑、鳞屑、角化过度/苔藓化 水泡形成、水肿、龟裂、瘙痒/疼痛	至少一种轻度 至少一种轻度	小于 10%的受侵害手部面积
中度	红斑、鳞屑、角化过度/苔藓化 水泡形成、水肿、龟裂、瘙痒/疼痛	至少一种轻度或中度 至少一种中度	10-30%受侵害手部面积
严重	红斑、鳞屑、角化过度/苔藓化 水泡形成、水肿、龟裂、瘙痒/疼痛	至少一种中度或重度 至少一种重度	> 30%受侵害手部面积

[0103] 每种PGA体征或症状的严重程度描述在表II中

[0104] 表II每种PGA体征或症状的严重程度描述

[0105]

参数		严重程度描述
红斑	轻度	模糊红斑
	中度	明显发红
	重度	深度强烈红色
鳞屑	轻度	在有限的区域轻微剥落，大部分都是精细的鳞片
	中度	在广泛的区域上剥落，较粗糙的鳞片
	重度	脱落覆盖30％以上的手，粗糙增厚的鳞片
苔藓化/角化过度	轻度	在有限的区域内，轻度增厚，皮肤线条增大
	中度	在广泛区域可触及的增厚
	重度	在广泛区域突出增厚，正常皮肤斑纹增大
水泡形成	轻度	影响高达10％的手分散的水泡，无侵蚀
	中度	影响多达30％手的分散或成簇的水泡，没有可见的侵蚀或剥落
	重度	高密度的水泡在大面积上延伸，或伴随着侵蚀或抓痕
水肿	轻度	皮肤肿胀小于手的10％
	中度	确定皮肤肿胀超过10％的手
	重度	在广泛的区域内带有皮肤硬化的皮肤肿胀
龟裂	轻度	影响手部小面积的裂纹皮肤
	中度	影响手部多个区域的裂纹皮肤，并导致疼痛
	重度	一个或多个深层龟裂，并导致出血或剧烈疼痛
瘙痒/疼痛	轻度	偶尔，白天常有轻微的不适
	中度	间歇性，白天经常引起不适
	重度	持续或干扰睡眠

[0106] 手部湿疹严重性指数(HECSI)

[0107] 本临床试验评价的HECSI是综合评分,其通过使用标准量表评价6个临床体征(红斑(E)、渗出/丘疹形成(I)、水泡(V)、龟裂(F)、鳞屑(S)、水肿(O))的严重程度和5个手部区域(指尖、手指(除了尖端)、手掌、手背和手腕)各自上的损伤程度。

[0108] 对于每个手部区域(双手总数,例如10个手指),(子)研究者使用以下4点严重性量表对手部湿疹的6个临床体征中的每一个的平均严重程度进行分级:

[0109] 0＝无/不存在

[0110] 1＝轻度

[0111] 2＝中度

[0112] 3＝重度

[0113] 中间分级(即0.5、1.5、2.5)不被许可。

[0114] 对于每个手部区域,(子)研究者还通过评价这些病变占据的区域的百分比来评价病变的程度并将其转换为基于5-点分级的评分(受侵害的区域评分[AS]),如下:

[0115] 0＝0%受侵害的区域

[0116] 1＝1%-25%受侵害的区域

[0117] 2＝26%-50%受侵害的区域

[0118] 3＝51%-75%受侵害的区域

[0119] 4＝76%-100%受侵害的区域

[0120] 对于每个手部区域,手部湿疹6个选定临床症状的等级总和为(E)+(I)+(V)+(F)+(S)+(O)＝总分级(TG)),并且将该TG乘以转换后的受影响的AS。

[0121] 如下计算总HECSI评分:

[0122] 手部区域 HECSI评分

[0123] 指尖(FT) (E+I+V+F+S+O)x AS

[0124] 手指(F) (E+I+V+F+S+O)x AS

[0125] 手掌(P) (E+I+V+F+S+O)x AS

[0126] 手背(BH)

[0127] 手腕(W) (E+I+V+F+S+O)x AS

[0128] (E+I+V+F+S+O)x AS

[0129] HECSI＝ 上述5个区域评分的总和

[0130] 最高可能性的HECSI评分为360。

[0131] 患者疾病严重程度整体评价(PaGA)

[0132] 使用如下5等级量表的总体疾病严重程度的PaGA自我评价。

[0133] 表III患者疾病严重程度整体评价(PaGA)

[0134]

等级	水平	定义
0	清晰	完全无手部湿疹症状
1	极为轻度	极轻度的手部湿疹症状,不妨碍日常生活
2	轻度	手部湿疹轻度症状,仅偶然妨碍日常生活
3	中度	手部湿疹的确定症状,经常妨碍日常生活
4	重度	手部湿疹强烈症状,极为频繁地妨碍或限制日常生活

实施例

[0135] 临床试验

[0136] 本临床试验是在具有慢性手部湿疹患者中进行的一项多中心、前瞻性、随机化、双盲、2组、载体对照、平行组、2a期试验,每日两次局部应用式(I)的化合物软膏剂30mg/g或式(I)的化合物软膏载体,持续8周。

[0137] 在本临床试验中将90名男性或女性受试者随机分组。随机化的活性成分比例为2:1,并且按主要疾病类型(刺激性、无刺激性)分层。引入了覆盖物以防止刺激性层中超过45名受试者的随机化。

[0138] 在治疗期间,受试者被要求在随访2(第1周)、随访3(第2周)、随访4(第4周)、随访5(第6周)和随访6(第8周,治疗结束)时返回试验点。在第3天进行与受试者的电话沟通以询

问不良反应,包括应用部位的反应和潜在的应用问题。

[0139] 在随访1(基线)和1、2、4、6和8(治疗结束)周治疗之后进行临床评价(临床医师疾病严重程度整体评价(PGA)和手部湿疹严重程度指数(HECSI))。在相同的随访中记录患者疾病严重程度整体评价(PaGA)。

[0140] 录入标准:

[0141] 1.男性和女性患者年龄在18-65岁之间,患有慢性手部湿疹。

[0142] 2.慢性手部湿疹的临床诊断,伴或不伴特应性病因/背景,有局部应用类固醇未充分控制疾病活动的病史。

[0143] 3.在随访1时,临床医师的疾病严重程度整体评价为至少轻度。

[0144] 4.通过病史、体格检查、心电图(ECG)、生命体征(血压、心率和体温)和临床实验室评估确定的总体健康状况良好,包括良好控制的疾病(例如高血压、糖尿病和甲状腺疾病)。

[0145] 排除标准:

[0146] 1.在随机化之前6周内使用免疫抑制药物(例如甲氨蝶呤、环孢菌素、硫唑嘌呤)、维A酸(例如异维A酸)或皮质类固醇的全身治疗(可以使用相当于高达1mg的泼尼松的吸入或鼻内类固醇用于哮喘或鼻炎))。

[0147] 2.随机化前4周内在手上进行PUVA或UVB疗法。

[0148] 3.在随机化前2周内用免疫调节剂(吡美莫司、他克莫司)或皮质类固醇在手上进行局部应用治疗。

[0149] 4.在随机化之前1周内在手上的其它局部应用的疗法(除外使用受试者自己的润肤药)。

[0150] 5.在临床试验期间手上使用其它治疗(药物、非药物),除外使用IP和受试者自己的润肤药或由发起人提供的新的润肤药。

[0151] 6.在随机化前2周内在手上使用全身抗生素或局部应用的抗生素。

[0152] 7.在手部以外可能干扰临床试验评估或在随机分组前1周内引起安全问题的新局部应用的治疗。

[0153] 8.在随机化之前2周内改变全身性抗组胺药疗法,即受试者不应在随机化前2周内开始抗组胺治疗或改变目前的剂量方案。

[0154] 9.手上并发的皮肤病。

[0155] 10.目前对剥脱性皮炎的诊断。

[0156] 11.需要抗生素治疗的手上显著的临床感染(脓疱型(impetiginized)手部湿疹)。

[0157] 研究产品(IP)

[0158] 产品:用于局部应用的式(I)的化合物软膏剂30mg/g:

[0159]

成分	量(mg/g)
式(I)的化合物	30
白软石蜡	820
硬石蜡	50
角鲨烷	100

[0160] 式(I)的化合物软膏剂载体的组成:

[0161]

成分	量(mg/g)
日落黄 FCF 铝色淀(颜色添加到载体中以匹配化合物 A 30mg/g 的颜色)	0.041
白软石蜡	850
硬石蜡	50
角鲨烷	100

[0162] 结果

[0163] 主要目的在于比较每天两次应用式(I)的化合物软膏30mg/g与软膏载体治疗具有手部湿疹的受试者达8周的效力,其导致根据临床医师的疾病严重程度的整体评价(PGA)的“治疗成功”。在PGA中,“治疗成功”被定义为受试者达到“清晰”或“几乎清晰”,至少比基线减少两步。

[0164] 在第8周比较两种治疗的预设分析结果显示有利于式(I)的化合物的统计学显著性差异(P＝0.009)。

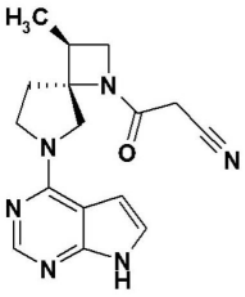
[0165] 结果如图1中所示。

[0166] 此外,本研究表明施用软膏剂形式的式(I)的化合物在具有手部湿疹的患者中是安全的并且耐受性良好。

[0167] 项

[0168] 根据本说明书,本发明特别地提供:

[0169] 项1.通式(I)的化合物

[0170] 

(I)

[0171] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐,其用于治疗手部湿疹。

[0172] 项2.根据项1的化合物,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0173] 项3.根据项1或2的化合物,其中所述治疗是局部治疗。

[0174] 项4.根据上述任一项的化合物,其中以软膏剂的形式施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0175] 项5.根据上述任一项的化合物,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以30mg/g的浓度施用。

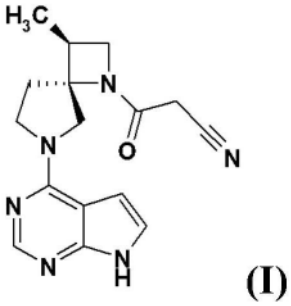
[0176] 项6.根据上述任一项的化合物,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐意每日2次涂布施用。

[0177] 项7.根据上述任一项的化合物,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐施

用8周。

[0178] 项8.根据上述任一项的化合物,其中以1.7mg/cm^{2}的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0179] 项9.通式(I)的化合物

[0180] 

(I)

[0181] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈,其用于治疗手部湿疹。

[0182] 项10.根据项9的化合物,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0183] 项11.根据项9或10的化合物,其中所述治疗是局部治疗。

[0184] 项12.根据上述项9-11任一项的化合物,其中以软膏剂施用式(I)的化合物。

[0185] 项13.根据上述项9-12任一项的化合物,其中将式(I)的化合物以30mg/g浓度施用。

[0186] 项14.根据上述项9-13任一项的化合物,其中将式(I)的化合物以每日2次涂布施用。

[0187] 项15.根据上述项9-14任一项的化合物,其中将式(I)的化合物施用8周。

[0188] 项16.根据上述项9-15任一项的化合物,其中以1.7mg/cm^{2}的量施用式(I)的化合物。

[0189] 项17.式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗手部湿疹的药物组合物中的用途。

[0190] 项18.根据项17的用途,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0191] 项19.根据项17或18的用途,其中所述治疗是局部治疗。

[0192] 项20.根据上述项17-19任一项的用途,其中所述药物组合物是软膏剂。

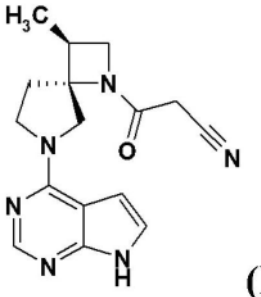
[0193] 项21.根据上述项17-20任一项的用途,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以30mg/g浓度施用。

[0194] 项22.根据上述项17-21任一项的用途,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每日2次涂布施用。

[0195] 项23.根据上述项17-22任一项的用途,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐施用8周。

[0196] 项24.根据上述项17-23任一项的用途,其中以1.7mg/cm^{2}的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0197] 项25.药物组合物,其包含式(I)的化合物

[0198] 

(I)

[0199] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐,该药物组合物用于治疗手部湿疹。

[0200] 项26.根据项25的药物组合物,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0201] 项27.根据项25或26的药物组合物,其中所述治疗是局部治疗。

[0202] 项28.根据上述项25-27任一项的药物组合物,其中该药物组合物是软膏剂。

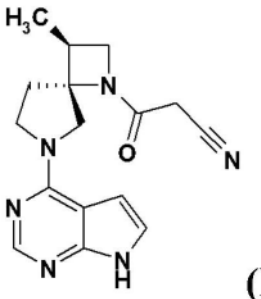
[0203] 项29.根据上述项25-28任一项的药物组合物,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以30mg/g浓度施用。

[0204] 项30.根据上述项25-29任一项的药物组合物,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每日2次涂布施用。

[0205] 项31.根据上述项25-30任一项的药物组合物,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐施用8周。

[0206] 项32.根据上述项25-31任一项的药物组合物,其中以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0207] 项33.药物组合物,其包含式(I)的化合物

[0208] 

(I)

[0209] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈,该药物组合物用于治疗手部湿疹。

[0210] 项34.根据项33的药物组合物,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0211] 项35.根据项33或34的药物组合物,其中所述治疗是局部治疗。

[0212] 项36.根据上述项33-35任一项的药物组合物,其中该药物组合物是软膏剂。

[0213] 项37.根据上述项33-36任一项的药物组合物,其中将式(I)的化合物以30mg/g浓度施用。

[0214] 项38.根据上述项33-37任一项的药物组合物,其中将式(I)的化合物每日2次涂布施用。

[0215] 项39.根据上述项33-38任一项的药物组合物,其中将式(I)的化合物施用8周。

[0216] 项40.根据上述项33-39任一项的药物组合物,其中以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的

化合物。

[0217] 项41.用于对需要的受试者治疗手部湿疹的方法,该方法包含对所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0218] 项42.根据项41的方法,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0219] 项43.根据项41或42的方法,其中所述施用是局部的。

[0220] 项44.根据上述项41-43任一项的方法,其中制剂是软膏剂。

[0221] 项45.根据上述项41-44任一项的方法,其中以30mg/g的浓度施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0222] 项46.根据上述项41-45任一项的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每日2次涂布施用。

[0223] 项47.根据上述项41-46任一项的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐施用8周。

[0224] 项48.根据上述项41-47任一项的方法,其中以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0225] 项49.用于对需要的受试者治疗手部湿疹的方法,该方法包含对所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物的步骤。

[0226] 项50.根据项49的方法,其用于治疗慢性手部湿疹。

[0227] 项51.根据项49或50的方法,其中所述施用是局部的。

[0228] 项52.根据上述项49-51任一项的方法,其中制剂是软膏剂。

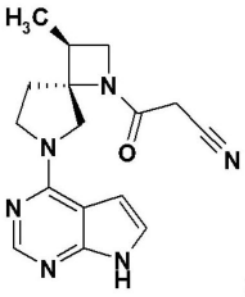
[0229] 项53.根据上述项49-52任一项的方法,其中以30mg/g的浓度施用式(I)的化合物。

[0230] 项54.根据上述项49-53任一项的方法,其中将式(I)的化合物每日2次涂布施用。

[0231] 项55.根据上述项49-54任一项的方法,其中将式(I)的化合物施用8周。

[0232] 项56.根据上述项49-55任一项的方法,其中以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的化合物。

[0233] 项57.用于手部湿疹的治疗剂或预防剂,其包含式(I)的化合物

[0234] 

(I)

[0235] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3,4]辛-1-基]-3-氧代丙腈或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0236] 项58.根据项57的治疗剂或预防剂,其用于治疗或预防慢性手部湿疹。

[0237] 项59.根据项57或58的治疗剂或预防剂,其中用于手部湿疹的治疗剂或预防剂是局部活性剂。

[0238] 项60.根据上述项57-59任一项的治疗剂或预防剂,其中所述治疗剂或预防剂是软膏剂。

[0239] 项61.根据上述项57-60任一项的治疗剂或预防剂,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以30mg/g浓度施用。

[0240] 项62.根据上述项57-61任一项的治疗剂或预防剂,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每日2次涂布施用。

[0241] 项63.根据上述项57-62任一项的治疗剂或预防剂,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐施用8周。

[0242] 项64.根据上述项57-63任一项的治疗剂或预防剂,其中以1.7mg/cm^2的量施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

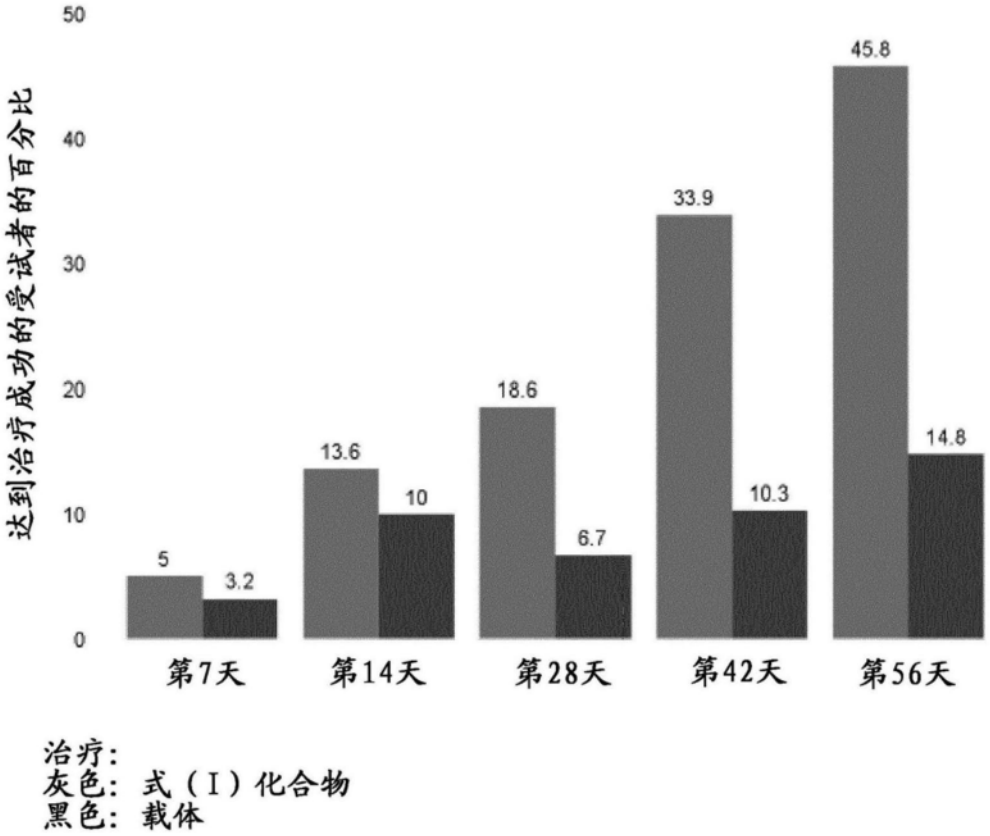

达到治疗成功的受试者的百分比
50
40
30
20
10
0
5
3.2
13.6
10
18.6
6.7
33.9
10.3
45.8
14.8
第7天
第14天
第28天
第42天
第56天
治疗:
灰色: 式（I）化合物
黑色: 载体

图1