



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I850283 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108142961

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K31/47 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/26 歐洲專利局

18382851.6

(71)申請人：西班牙商法瑪爾德股份有限公司 (西班牙) FARMALIDER, S.A. (ES)
西班牙

(72)發明人：蒙福特福雷 喬迪 MONFORT FAURE, JORDI (ES)；韋奇斯米拉諾 約瑟普 VERGES MILANO, JOSEP (ES)；加西亞阿隆索 費爾南多 GARCIA ALONSO, FERNANDO (ES)；拉門托馬薩納 喬迪 RAMENTOL MASSANA, JORDI (ES)；桑切斯加西亞 何塞·安赫爾 SANCHEZ GARCIA, JOSE ANGEL (ES)；桑茲門德斯 努里 SANZ MENENDEZ, NURIA (ES)；維卡里奧德拉托雷 馬爾塔 VICARIO DE LA TORRE, MARTA (ES)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

網路文獻 P.J. Fanning MONTELUKAST SODIUM AS A TREATMENT FOR EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS IN MICE 2009-09-01

期刊 VIKRAM V NIMBALKAR MONTELUKAST AND CETRIZINE MAY AMELIORATE PROGRESSION OF RHEUMATOID ARTHRITIS Int J Clin and Biomed Res. 2 (3): 2016 34-38

期刊 Riham M Mansour Montelukast attenuates rotenone-induced microglial activation/p38 MAPK expression in rats: Possible role of its antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects Toxicol Appl Pharmacol. 358: 2018 Nov 1 76-85

期刊 Chenghua Zhou Montelukast attenuates neuropathic pain through inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B in a rat model of chronic constriction injury Anesth Analg. 118(5): 2014 May; 1090-1096.

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 42 頁

(54)名稱

用於治療糜爛性手部骨關節炎的孟魯司特

(57)摘要

本發明涉及孟魯司特在治療糜爛性手部骨關節炎中的用途。根據該用途，孟魯司特可以以任何合適的藥物組合物的形式口服或局部施用。用孟魯司特治療的患有糜爛性手部骨關節炎的患者表現出臨床症狀和放射學參數的改善，並且還報告了疼痛緩解和手部功能的改善。

The present invention relates to montelukast for use in the treatment of erosive hand osteoarthritis. According to this use, montelukast can be administered either orally or topically, in the form of any suitable pharmaceutical composition. Patients suffering from erosive hand osteoarthritis treated with montelukast

showed improvement in clinical symptoms and in radiological parameters, and also reported pain relief and hand functionality improvement.



I850283

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療糜爛性手部骨關節炎的孟魯司特

【英文發明名稱】MONTELUKAST FOR THE TREATMENT OF

EROSIVE HAND OSTEOARTHRITIS

【中文】本發明涉及孟魯司特在治療糜爛性手部骨關節炎中的用途。根據該用途，孟魯司特可以以任何合適的藥物組合物的形式口服或局部施用。用孟魯司特治療的患有糜爛性手部骨關節炎的患者表現出臨床症狀和放射學參數的改善，並且還報告了疼痛緩解和手部功能的改善。

【英文】The present invention relates to montelukast for use in the treatment of erosive hand osteoarthritis. According to this use, montelukast can be administered either orally or topically, in the form of any suitable pharmaceutical composition. Patients suffering from erosive hand osteoarthritis treated with montelukast showed improvement in clinical symptoms and in radiological parameters, and also reported pain relief and hand functionality improvement.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療糜爛性手部骨關節炎的孟魯司特

【英文發明名稱】MONTELUKAST FOR THE TREATMENT OF
EROSIVE HAND OSTEOARTHRITIS

【技術領域】

【0001】本發明涉及糜爛性手部骨關節炎的藥物治療。

【先前技術】

【0002】骨關節炎是一種退化性關節疾病，會影響整個關節，包括透明軟骨、軟骨下骨、滑膜、韌帶和關節囊，其特徵是關節軟骨退化、軟骨下骨改變和骨贅在關節邊緣形成，並且通常伴隨著疼痛。通常與骨關節炎相關的關節包括膝部、髖部和手部。

【0003】與膝部和髖部相比，就遺傳因素、發病機理和病程而言，糜爛性手部骨關節炎似乎是一個單獨的、基本上不同的疾病亞群，如 Ramoneda *et al.*, *Joint and bone assessment in hand osteoarthritis*, Clin. Rheumatol., 2014, 33 (1), 11-19 所公開的。

【0004】文章 Stern *et al.*, *Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta*, Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11 (6), 394-402 也證實了有一些遺傳因素對手部骨關節炎、特別是糜爛性手部骨關節炎有特異性，即其公開了糜爛性手部骨關節炎與含有白介素-1b

(IL-1b) 5810 單核苷酸多態性的基因組區域之間的關聯。類似地，文章 Ramoneda *et al.*, *Immunogenic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy*, *Scand. J. Rheumatol*, 2011, 40, 139-144 也報導了糜爛性手部骨關節炎的一些遺傳易感性。

【0005】手部骨關節炎的特異性特徵是它同時影響多個手部關節，這使其成為異質且複雜的病症。但是，傳統上，手部骨關節炎比諸如膝部和髖部等負重關節的骨關節炎受到的關注要少。

【0006】手部骨關節炎的臨床特徵包括手部關節的骨質腫大和畸形，有時伴有軟組織腫脹（Zhang *et al.*, *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*, *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68: 8-17）。手部骨關節炎的症狀包括疼痛、僵硬、關節畸形和功能受損，包括握力、手的活動性和靈活性下降，從而導致受影響患者的生活品質下降。

【0007】糜爛性手部骨關節炎是手部骨關節炎的一種特別嚴重的形式，其主要特徵是中央糜爛和軟骨下骨板的塌陷。糜爛性手部骨關節炎可以影響第一腕掌（CMC）關節以及指間關節。與非糜爛性手部骨關節炎相比，糜爛性手部骨關節炎的特點是起病突然、更明顯的疼痛和功能受損、病情進展更快、發炎且預後較差。

【0008】手部骨關節炎非常普遍，成年人的患病率是 20%-30%，隨著年齡的增長，在 60 歲以後的患病率達到 50%，如 Gabay *et al.*, *Symptomatic Effects of Chondroitin 4 and Chondroitin 6 sulfate on*

hand osteoarthritis, *Arthritis Rheum.*, 2011, 63 (11), 3383-3391 所報導的。在手部骨關節炎的危險因素中，年齡可能是最重要的因素，患病率隨著年齡的增長而增加。此外，手部骨關節炎也與性別有關，在女性中比在男性中普遍得多，這表明激素對患病率有影響。其他常見的危險因素是肥胖、職業因素和遺傳因素。

【0009】關於糜爛性手部骨關節炎，女性（9.9%）的患病率高於男性（3.3%），如 Haugen et al. *Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study*, *Ann. Rheum. Dis.* 2011, 70 (9), 1581–1586 中所報導的。在患有手部疼痛或有症狀的手部骨關節炎的人群中，糜爛性手部骨關節炎的患病率分別約為 7% 和 10%。然而，在來自二級衛生保健的手部骨關節炎群體中，患病率上升到 25%。

【0010】手部骨關節炎、特別是糜爛性手部骨關節炎的藥物治療帶來了與髖部骨關節炎或膝部骨關節炎不同的特殊挑戰。因此，不僅疼痛管理是主要目標，而且改善手部的功能性也至關重要，因為它對受影響患者的生活品質產生了巨大影響。

【0011】因此，在《EULAR 建議：手部骨關節炎的管理》（2018 更新版）（Kloppenburg et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2018）中指出，管理手部骨關節炎的主要目標是控制症狀，例如疼痛和僵硬，以及優化手部功能，以最大程度地提高活動能力、參與度和生活品質。患有手部骨關節炎的患者不應使用常規或可改變生物疾病的抗風濕藥治療，因為無法證明其療效。

【0012】本領域已經公開了用於管理手部骨關節炎的不同治療方式，例如在 Altman R.D., *Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand*, *Drugs Aging*, 2010, 27 (9), 729-745 中公開的。當前的治療方式僅包括鎮痛藥（如撲熱息痛）、口服非甾體抗炎藥（NSAID）（如萘普生、右旋酮洛芬、布洛芬或雙氯芬酸）、口服阿片類藥物（如曲馬多和口服皮質類固醇）。但是，這些藥物可能涉及嚴重的副作用，其通常隨年齡增長而增加，因此，不建議將其用於手部骨關節炎患者。

【0013】就安全性而言，優選用 NSAID 雙氯芬酸鈉或用辣椒素進行局部治療，儘管療效可能並不完全令人滿意。

【0014】據報導，減輕手部骨關節炎患者疼痛並改善其功能的其他藥物為硫酸軟骨素和氨基葡萄糖，儘管目前只有有限的證據支持其療效。

【0015】其他治療方式包括關節內皮質類固醇或透明質酸，但它們僅顯示中度的症狀療效，並且其療效不能與當這些干預用於膝部骨關節炎和腕部骨關節炎治療時相提並論。

【0016】總而言之，當前的藥物治療僅集中於緩解症狀，到目前為止，可用的方式對疼痛控制幾乎沒有效果，並且經常涉及不希望的副作用，特別是源自口服 NSAID 的使用。

【0017】另一方面，手術也不是一個好的方式，因為手部骨關節炎的外科干預的效果遠不及膝部或腕部骨關節炎的外科干預的效果。

【0018】因此，目前沒有有效的藥物治療手部骨關節炎，特別是糜爛性手部骨關節炎，既不能阻止疾病的發展也不能有效緩解其症狀。

【0019】文章 Fanning *et al.*, *Montelukast sodium as a treatment for experimental osteoarthritis in mice*, *Osteoarthr. Cartil.*, 2009, 17 (Suppl. 1), S282 公開了孟魯司特在小鼠膝部骨關節炎的實驗模型中的用途，其中通過內側半月板（DMM）的失穩來手術誘發小鼠的右膝部骨關節炎。由於 DMM 模型與因半月板損傷而有患骨關節炎風險的人的相似性，其表明使用孟魯司特治療會延遲患者的初期骨關節炎的進展，其接近於半月板修復的時間。然而，如所預期的，並沒有公開或表明孟魯司特用於治療人類手部糜爛性骨關節炎的複雜性的用途，這是由於參與糜爛性手部骨關節炎的特定遺傳因素所致。

【0020】鑒於糜爛性手部骨性關節炎的高患病率、對受影響的患者的生活品質的高影響以及可用的治療方案的不成功，需要一種新的安全且有效的用於該病症的藥物治療。

【發明內容】

【0021】本發明的目的是孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其用於治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎。

【0022】本發明的另一方面是一種治療患者的糜爛性手部骨關節炎的方法，其包括向需要其的患者施用有效量的孟魯司特或其藥

學上可接受的鹽的步驟。

【0023】本發明的另一方面是孟魯司特或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎的藥物中的用途。

【0024】本發明的作者令人驚訝地發現，孟魯司特（一種用於治療哮喘和減輕季節性過敏症狀的白三烯受體拮抗劑）可以有效地治療手部骨關節炎，特別是治療糜爛性手部骨關節炎。

【0025】在本說明書以及權利要求書中，術語單數形式的不定冠詞（“a”，“an”）和定冠詞（“the”）不僅包括具有一個成員（單數）的方面，而且還包括具有超過一個成員（複數）的方面。

【0026】如本文所用，術語“大約”或“約”是指包括被限定量的一定偏差，即 $\pm 5\%$ 。

【0027】本文公開的數值範圍旨在包括落入該範圍的任何數值以及上下限值。

糜爛性手部骨關節炎

【0028】本發明涉及糜爛性手部骨關節炎的治療。在本發明的上下文中，“治療”是指對人類受試者的治療。

【0029】按照標準方法對手部骨關節炎患者進行診斷，這些方法是醫生（專科醫生或全科醫生）眾所周知的，通常結合臨床和放射學觀察。

【0030】手部骨關節炎主要表現為遠側指間（DIP）關節（Heberden 結節）、近側指間（PIP）關節（Bouchard 結節）和拇指基礎關節

的疼痛和腫脹；經常有骨質腫大，伴有或不伴有畸形，例如，如 Arden *et al.*, *Atlas of Osteoarthritis*, 2014, Springer Healthcare, ISBN 978-1-910315-15-6 所公開的。

【0031】例如，廣泛遵循 ACR(美國風濕病學會)的標準，如 Altman *et al.* *The American College of Rheumatology criteria for the classification of osteoarthritis of the hand*, *Arthritis Rheum.*, 1990, 33, 1601-1610 所公開的。根據這些標準，當出現手部疼痛、酸痛或僵硬，並且出現以下情況中的 3 或 4 種時，可以診斷為手部骨關節炎：i) 10 個選定關節中的 2 個或更多個硬組織腫大，ii) 2 個或更多個遠側指間 (DIP) 關節的硬性組織腫大，iii) 少於 3 個腫脹的掌指 (MCP) 關節，以及 iv) 10 個選定關節中的至少 1 個畸形；其中，該 10 個選定關節是兩隻手的第二和第三遠側指間 (DIP) 關節、第二和第三近側指間 (PIP) 關節和第一腕掌 (CMP) 關節。

【0032】或者，根據 EULAR(歐洲抗風濕病聯盟)的標準，如 Zhang *et al.*, *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*, *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 7, 17 所公開的，當 40 歲以上的成年人具有 (i) 使用時感到疼痛，(ii) 間歇性症狀；(iii) 在任何給定時間只影響一個或幾個關節的輕度晨僵或不活動的僵硬時，可以做出確信的手部骨關節炎臨床診斷。

【0033】至於放射學評估，平片適合於診斷手部骨關節炎，即雙手

的後前位元射線照片。如本領域所公知的，所看到的特徵包括關節間隙變窄、軟骨下骨硬化和軟骨下囊腫。

【0034】 糜爛性手部骨關節炎是手部骨關節炎的子集，其特徵是在平片中在指間關節處出現軟骨下骨糜爛。通常，糜爛性手部骨關節炎會突然發作、病情發展更快、病程更劇烈，伴有明顯的疼痛和炎症，並且手部功能下降。糜爛性手部骨關節炎也經常發生滑膜炎和腱鞘炎。

【0035】 如實施例 4 和 5 中公開的，令人驚訝地，孟魯司特在患有糜爛性手部骨關節炎的患者中改善臨床症狀、減輕疼痛、改善手部功能以及改善放射學特徵方面非常有效。

【0036】 此外，那些研究中包括的患有糜爛性手部骨關節炎的患者先前已經用常規的鎮痛藥和/或抗炎藥進行治療，並且對這種療法無反應。

【0037】 本發明的一個實施方案涉及對患有糜爛性手部骨關節炎的患者進行治療，所述患者對使用鎮痛藥和/或抗炎藥的治療沒有反應。

【0038】 如普通醫生周知的，對治療無反應的患者是那些在治療中症狀沒有改善或改善不足的患者。

【0039】 在本發明的上下文中，術語“治療”針對的是手部骨關節炎，尤其是糜爛性手部骨關節炎，涉及與疾病相關的一種或多種症狀或臨床表現（例如，軟骨變性、關節間隙變窄、軟骨下骨糜爛、軟骨下硬化、骨贅形成、骨腫大（例如，形成結節，例如涉

及遠側指間關節的 Heberden 結節和/或涉及近側指間關節的 Bouchard 結節)、滑膜炎、韌鞘炎、疼痛、壓痛、僵硬、炎症、腫脹、握力和手部功能減弱)的消除、緩解、改善或穩定(即不惡化)。

【0040】一些症狀通過射線照相檢查進行評價，而另一些症狀則通過諸如中度重度疼痛和手部功能的臨床評估進行評價。

【0041】治療方法包括向受試者施用治療有效量的孟魯司特或其藥理學上的鹽。

【0042】治療的持續時間取決於幾個因素，主要取決於病情的嚴重性及其發展。由於它是與年齡相關的變性疾病，因此可能需要長期施用。

孟魯司特

【0043】孟魯司特是分配給化合物 2-[1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-氯喹啉-2-基) 乙烯基]苯基]-3-[2-(2-羥基丙烷-2-基)苯基]丙基]硫甲基]環丙基]乙酸 (CAS 號: 158966-92-8) 的國際非專有名稱 (INN)。

【0044】在藥理上，孟魯司特是一種選擇性的半胱氨醯白三烯 1 型 (Cys-LT₁) 受體拮抗劑，其用於治療哮喘和過敏的療法中。它可以作為鈉鹽 (孟魯司特鈉) 在治療哮喘和季節性過敏的藥物的市場上買到，例如以商品名 SINGULAIR[®] 出售。

【0045】例如，在文章 Labelle *et al.*, *Discovery of MK-0476, a potent and orally active leukotriene D₄ receptor antagonist devoid of peroxisomal enzyme induction*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5(3),

283-288 中公開了孟魯司特的製備。孟魯司特也可從商業管道廣泛獲得。

【0046】化學上，孟魯司特分子包含羧酸基團。在本發明的範圍內，孟魯司特可以用作游離酸或以其藥學上可接受的鹽的形式使用。

【0047】“藥學上可接受的”是指所述鹽適合於製備藥物組合物，因為它是無毒的並且不是生物學上不希望的。

【0048】孟魯司特作為一種酸性化合物，可以與有機碱或無機碱形成碱加成鹽。形成合適的鹽的無機碱包括鹼金屬和鹼土金屬（例如，鋰、鈉、鉀、鈣或鎂）等的氫氧化物，以分別形成孟魯司特鋰、孟魯司特鈉、孟魯司特鉀、孟魯司特鈣或孟魯司特鎂鹽。孟魯司特還可以與胺形成鹽（例如，與氨形成孟魯司特銨），或與其他有機胺形成鹽。

【0049】孟魯司特的任何藥學上可接受的鹽都包括在本發明的範圍內。

【0050】在優選的實施方案中，孟魯司特以藥學上可接受的鹽來使用。

【0051】在本發明的一個實施方案中，孟魯司特的藥學上可接受的鹽選自鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，優選地選自孟魯司特鋰、孟魯司特鈉、孟魯司特鉀、孟魯司特鈣或孟魯司特鎂，更優選地是孟魯司特鈉。

【0052】在一個優選的實施方案中，孟魯司特以孟魯司特鈉來使

用。

【0053】根據本發明的用途，孟魯司特可以經口服施用或局部施用。

【0054】在本發明的一個實施方案中，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽經口服施用。

【0055】當口服施用時，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽通常以 1 mg/日 - 200 mg/日範圍的劑量施用，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0056】在實施例 4 公開的臨床研究中，口服劑量為 10 mg/日的孟魯司特對患有糜爛性手部骨關節炎的患者療效顯著，其減輕了疼痛並改善了臨床和放射學症狀。

【0057】此外，在實施例 5 公開的研究中，從先前研究中選擇 9 例對用 10 mg/日的孟魯司特的治療無反應的患者，給藥 20 mg/日的孟魯司特。令人驚訝地發現，在僅僅幾日的治療之後，該療法在緩解疼痛和改善手部功能方面都非常有效。

【0058】已知孟魯司特是一種安全且耐受性良好的藥物，即使在高劑量（例如，200 mg/日）下也不會引起不良反應（Stroms *et al.*, *Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged \geq 6 years*, Clin. Exp. Allergy, 2001, 31, 77-87）。

【0059】因此，根據本發明的治療使得可以根據每個患者的具體情況和疾病的嚴重程度調整孟魯司特的施用劑量和治療持續時間。

【0060】孟魯司特的優選口服劑量範圍為 2 mg/日 - 80 mg/日。孟魯

司特的更優選口服劑量範圍為 5 mg/日-70 mg/日。孟魯司特的還更優選口服劑量範圍為 10 mg/日-50 mg/日。

【0061】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 5 mg/日- 15 mg/日，優選 7 mg/日- 13 mg/日，更優選 9 mg/日- 11 mg/日，並且還更優選的該劑量為約 10 mg/日。

【0062】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 7 mg/日- 25 mg/日，優選為 10 mg/日- 20 mg/日，更優選為 14 mg/日- 16 mg/日，並且還更優選的劑量為約 15 mg/日。

【0063】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 10 mg/日- 30 mg/日，優選為 15 mg/日- 25 mg/日，更優選為 19 mg/日- 21 mg/日，並且還更優選的劑量為約 20 mg/日。

【0064】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 12 mg/日- 37 mg/日，優選為 20 mg/日- 30 mg/日，更優選為 24 mg/日- 36 mg/日，並且還更優選的劑量為約 25 mg/日。

【0065】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 15 mg/日- 45 mg/日，優選為 25 mg/日- 35 mg/日，更優選為 29 mg/日- 31 mg/日，並且還更優選的劑量為約 30 mg/日。

【0066】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 20 mg/日- 60 mg/日，優選為 35 mg/日- 45 mg/日，更優選為 39 mg/日- 41 mg/日，並且還更優選的劑量為約 40 mg/日。

【0067】在一個實施方案中，孟魯司特的劑量範圍為 25 mg/日- 75 mg/日，優選為 45 mg/日- 55 mg/日，更優選為 49 mg/日- 51 mg/日。

日，並且還更優選的劑量為約 50 mg/日。

【0068】孟魯司特的合適的口服劑量為，例如，約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 mg/日。其他更高的劑量，高達 200 mg/日也是合適的。

【0069】根據本發明的一個方面，基於孟魯司特的治療被認為是一種個性化的治療，並且是根據患者對開出的孟魯司特的初始劑量處方的反應以及根據專家的標準來規定的。

【0070】以上劑量是孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量，但始終表示為孟魯司特的等效劑量。

【0071】因此，在本說明書以及權利要求書中，孟魯司特的劑量表示為孟魯司特游離酸的等效劑量，而不管其是以游離酸還是以鹽的形式施用。

【0072】當孟魯司特以鹽形式施用時，應調整該劑量以提供所需的孟魯司特游離酸的等效劑量。

【0073】這樣的日劑量可以按照每日一次的方案（q.d）在單次施用中進行施用，也可以在一日中分成幾次施用，例如，每日兩次（b.i.d.）、每日三次（t.i.d）或每日四次（q.i.d.）。

【0074】當孟魯司特的日劑量分為兩次或多次施用（即 b.i.d.、t.i.d. 或 q.i.d.）時，優選地將每日總劑量分成相等的部分劑量。例如，根據 b.i.d.方案的 12 mg/日以約 6 mg 的兩個相等劑量施用；或根

據 t.i.d.以約 4 mg 的三個相等劑量施用。

【0075】優選地，孟魯司特按照每日一次或每日兩次的方案施用，更優選地，孟魯司特按照每日一次的施用方案來施用。

【0076】在本發明的另一個實施方案中，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽是局部施用的。

【0077】局部施用涉及將有效量的孟魯司特以合適的局部藥物製劑的形式施用於手部受影響部位的皮膚，特別是受影響的關節附近的皮膚。

【0078】如本文所用，局部施用等同於“透皮”、“由皮”或“經皮”施用，並且是指通過皮膚的施用以將孟魯司特遞送至皮膚下面的受影響組織。

【0079】局部施用孟魯司特時的劑量根據受影響患者的疾病程度和嚴重程度而異。

【0080】就孟魯司特的全身吸收可能產生的不良影響而言，局部施用更為安全。因此，與口服施用相比，局部施用情況下的劑量約束甚至更少。

【0081】在局部施用中，每只受影響的手的劑量範圍可以為 1 mg/日 - 200 mg/日。優選地，每只受影響的手的劑量範圍是 2 mg/日 - 80 mg/日，更優選 5 mg/日 - 70 mg/日，並且還更優選 10 mg/日 - 50mg/日。

【0082】這些劑量可以每日單次施用或每日分成幾次施用。

【0083】根據本發明的用途，孟魯司特治療的持續時間可以從約一

周到幾年不等，這取決於疾病的病情發展。孟魯司特是一種安全的藥物，基本上沒有副作用，因此，如果需要，延長治療是合適的。根據疾病的嚴重程度和患者的病情發展，熟練的醫生在每種情況下調整治療持續時間不會有任何困難。

藥物組合物

【0084】根據本發明所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽通常以包含活性成分即孟魯司特或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑和/或載劑的藥物組合物的形式施用。

【0085】因此，本發明的另一方面涉及包含孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的藥物組合物，其用於治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎。

【0086】本發明的另一方面是一種治療患者的糜爛性手部骨關節炎的方法，其包括向需要其的患者施用有效量的藥物組合物的步驟，所述藥物組合物包含孟魯司特或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑和/或載劑。

【0087】本發明的另一方面是包含孟魯司特或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑和/或載劑的藥物組合物在製備用於治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎的藥物中的用途。

【0088】根據本發明所述之用途的藥物組合物是可以使用藥物製劑領域技術人員眾所周知的方法製備的任何常規製劑，如在以下製藥技術手冊中所公開的，例如，在書 J. P. Remington 和 A. R. Genaro, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版,

Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-306472]中，或在書 M. E. Aulton 和 K.M.G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines*, 第 4 版, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4] 中，或在書 A. K. Dash, S. Singh 和 J. Tolman, *Pharmaceutics. Basic principles and application to pharmacy practice*, Academic Press, Elsevier, 2014 [ISBN: 978-0-12-386890-9]中所公開的。

【0089】適用於本發明的藥物組合物的賦形劑也是製藥技術領域的技術人員眾所周知的，並且例如在書 R. C. Rowe, P. J. Sheskey 和 P. J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, Pharmaceutical Press, 2009 中所描述的。

【0090】適用於根據本發明所述之用途的藥物組合物是所有適合口服或局部施用的藥物組合物。

【0091】在本發明的一個實施方案中，藥物組合物是適合於口服施用的組合物。適用於口服施用的任何藥物形式包括在根據本發明所述之用途內，優選為固體組合物或液體，例如溶液劑、混懸劑或糖漿形式。

【0092】固體劑型通常包括片劑、膠囊劑、顆粒劑和散劑。

【0093】根據本發明所述之用途的含有孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的片劑可以使用本領域眾所周知的標準技術來配製。通過選擇合適的賦形劑和對於藥物製劑技術人員而言眾所周知的方法，可以將這種片劑配製成常規的壓制片劑、口含片、舌下片劑、

咀嚼片、泡騰片、腸溶衣片、薄膜衣片、緩釋片、或口腔崩解片。

【0094】可選地，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽可以製成膠囊劑形式。如本領域所公知的，在膠囊劑中，活性成分通常與至少一種藥學上可接受的賦形劑一起被包封在硬或軟的可溶殼內。膠囊殼的主要成分是明膠，而其他成分包括水、著色劑、增塑劑（如甘油或山梨糖醇）和乳濁劑。或者，羥丙甲纖維素可以用作膠囊殼材料。

【0095】根據本發明的孟魯司特製劑也可以是用於口服的散劑或顆粒劑形式。它們可以直接施用於口腔，或者它們也可以在攝入前先溶解或分散在水或其他液體中。它們也可以是泡騰散劑或顆粒劑。

【0096】散劑是乾燥的、細分的藥物與一種或多種賦形劑的緊密混合物。通常，使散劑經歷混合過程以獲得均質混合物，例如通過研磨、刮抹、過篩或翻滾步驟，這是本領域眾所周知的。

【0097】顆粒劑由已經聚集形成較大顆粒的散劑顆粒組成，它們通常通過幹法制粒或濕法制粒步驟來製備，這也是本領域眾所周知的。

【0098】此外，顆粒劑可以是包衣顆粒劑、腸溶顆粒劑、或改良的緩釋顆粒劑。

【0099】可以用於製備固體形式（例如片劑、膠囊劑、顆粒劑或散劑）的口服藥物組合物的藥學上可接受的賦形劑，是本領域技術人員眾所周知的，並且包括，例如，稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸

酸乳黃素、胭脂紅、二氧化鈦、或胡蘿蔔素等、及其混合物；或其混合物。

【0100】 在一個實施方案中，根據本發明所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為選自由片劑、膠囊劑、散劑或顆粒劑組成的組的用於口服施用的藥物組合物的形式。在一個優選的實施方案中，其為片劑形式。在另一個優選的實施方案中，其為膠囊劑的形式，優選為硬膠囊劑的形式。在另一個優選的實施方案中，其為顆粒劑形式。在另一個優選的實施方案中，其為散劑形式。

【0101】 在本發明的一個實施方案中，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽用作散劑或顆粒劑組合物，並以包含單位劑量的活性成分的單劑量小袋的形式存在。這些小袋可以由紙製成，或者由鋁或層壓塑膠製成。

【0102】 散劑或顆粒劑的形式的組合物的包含在片劑、膠囊劑或單劑量小袋中的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的單位劑量當用於每日一次的給藥方案時，可以是適當的每日劑量；或當用於每日兩次的給藥方案時，可以是每日劑量的一半；或當用於每日三次的給藥方案時，可以是每日劑量的三分之一；或當用於每日四次的給藥方案時，可以是每日劑量的四分之一。

【0103】 在一個實施方案中，每個片劑、膠囊劑、或散劑、或顆粒劑的單劑量小袋包含的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量範圍為 1 mg - 200 mg，優選範圍為 2 mg - 80 mg，更優選的範圍為 5 mg - 70 mg，還更優選的範圍為 10 mg - 50 mg，以孟魯司特的等

效劑量表示。優選的單位劑量可以選自例如，約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 和 30 mg，以孟魯司特的等效劑量表示。在每個片劑、膠囊劑、或單劑量小袋中，優選的劑量是約 5、約 10、約 15、約 20 mg 和約 30 mg 的孟魯司特或其可接受的鹽，以孟魯司特的等效劑量表示。當孟魯司特以鹽的形式使用時，以孟魯司特的等效劑量表示劑量。

【0104】 適用於根據本發明所述之用途的孟魯司特或其藥學上的鹽的液體口服劑型包括例如溶液劑、混懸劑或糖漿劑。

【0105】 口服溶液劑含有溶解在載劑中的活性物質，該載劑通常是水，可選地還有其他助溶劑。糖漿劑是含有高濃度蔗糖或其他糖的口服水溶液。通過用例如氫化葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇或木糖醇代替蔗糖來獲得無糖糖漿。在口服混懸劑中，活性物質分散在液體介質中。口服溶液劑和/或混懸劑的製劑包括一種或多種其他賦形劑，例如增溶劑、穩定劑、緩衝劑、抗氧化劑、防腐劑、調味劑、著色劑和甜味劑等。

【0106】 口服溶液劑和混懸劑中最常見的載劑是水；其他合適的助溶劑包括乙醇、丙二醇、聚乙二醇 300 或 400、和甘油等、及其混合物。如本領域眾所周知的，用於口服溶液劑和/或混懸劑的其他合適的賦形劑包括緩衝劑，例如二乙醇胺、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、檸檬酸鉀、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉二水合物等、及其混合物。表面活性劑，例如聚氧乙烯蓖麻油衍生物和脫水山梨糖醇酯；防

腐劑，例如苯紮氯銨、苯甲醇、溴硝丙二醇、對羥基苯甲酸酯、苯甲酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、溴化多米芬、或硫柳汞等，及其混合物；抗氧化劑，例如亞硫酸鈉，亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、叔丁基羥基甲苯（BHT）、叔丁基羥基茴香醚（BHA）、沒食子酸丙酯、及其混合物；粘度調節劑，例如阿拉伯樹膠、藻酸、膨潤土、卡波姆、角叉菜膠、明膠、甘油、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、麥芽糖糊精、聚乙烯醇、海藻酸鈉、黃芪膠、或黃原膠等，及其混合物；助懸劑，例如黃原膠、瓜爾膠、藻酸、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉或羧甲基纖維素鈣、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基海藻酸酯、微晶或粉狀纖維素、無水膠體二氧化矽、糊精、明膠、高嶺土、鎂鋁矽酸鹽、麥芽糖醇、聚維酮、脫水山梨醇酯、或黃芪膠等、及其混合物；調味劑，例如麥芽酚、香蘭素、乙基香蘭素、薄荷醇、檸檬酸、富馬酸、乙基麥芽酚、酒石酸、薄荷、人造或天然水果香精等、及其混合物；甜味劑，如山梨糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇、右旋糖、異麥芽酮糖醇、麥芽糖、木糖醇、糖精、蔗糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、或海藻糖等、及其混合物；著色劑，例如薑黃素、乳黃素、焦糖、磷酸乳黃素、胭脂紅、或胡蘿蔔素等、及其混合物。

【0107】 在一個實施方案中，根據本發明所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為選自溶液劑和混懸劑的用於口服施用的液體藥物組合物的形式。

【0108】通常，這種口服液體劑型可以多劑量或單劑量製劑形式提供。來自多劑量容器的每個劑量均通過適用於測量指定體積的設備進行施用。測量設備可以是例如湯匙、杯子、口服注射器或滴管。

【0109】每個測得的劑量通常包含的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的量的範圍為 1 mg - 200 mg，優選範圍為 2 mg - 80 mg，更優選範圍為 5 mg - 70 mg，還更優選範圍為 10 mg - 50 mg，以孟魯司特的等效劑量表示。優選的單位劑量可以選自例如約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 和 30 mg，當孟魯司特以鹽形式使用時，表示為孟魯司特的等效劑量。在液體組合物的每個測量劑量中，優選劑量是約 5、約 10、約 15、約 20 mg 和約 30 mg 的孟魯司特或其可接受的鹽，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0110】在本發明的另一個實施方案中，藥物組合物適合於局部施用。適用於局部施用的任何藥物形式都包括在本發明的用途中，通常為液體或半固體形式。適於局部施用的液體組合物可以通過將孟魯司特或其藥學上可接受的鹽溶解或分散在合適的載體（例如水、醇、二醇、或其混合物）中來製備，並且該液體組合物為例如洗劑、搽劑、或酊劑；或者該液體組合物可以用於浸漬以敷料或繃帶的形式施用於受影響區域的支援物；或者可使用泵式噴霧器或氣霧劑將液體組合物噴射到受影響區域。

【0111】局部施用的其他形式是半固體組合物，例如乳膏、凝膠、

軟膏、或糊劑，其包含藥學上可接受的載體（carrier）或載劑（vehicle），其中，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽溶解、乳化、分散或懸浮於其中。

【0112】如製藥技術領域的技術人員所熟知的，乳膏是半固體乳液，其可以是由油相、水相和乳化劑配製的水包油（o/w）型或油包水（w/o）型。凝膠是從添加了流變劑或膠凝劑而膠凝的液體獲得的。軟膏是半固體脂肪製劑，其包含溶解或分散形式的活性成分。軟膏可以用各種載劑（例如石蠟、塑膠基材（聚乙烯與一系列碳氫化合物的混合物）或植物油）配製。糊劑與軟膏類似地製備，並且由於包含大量不溶性固體，它們顯示出更高的固體稠度。

【0113】局部用組合物中的載劑可以是水、或其他水溶性載劑、或與水混溶的載劑，例如低級醇（例如乙醇或異丙醇）、二醇（例如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇 300）、或甘油等、或其混合物。合適的油性載劑包括杏仁油、玉米油、芝麻油、蓖麻油、大豆油、石蠟油、花生油、橄欖油、棉籽油、羊毛脂、單硬脂酸甘油酯、或亞麻籽油等、或其混合物。其他賦形劑包括乳化劑，例如硬脂酸鈣、硬脂酸、鯨蠟醇、乙二醇棕櫚硬脂酸酯、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、磷脂、油酸、泊洛沙姆、月桂酸硫酸鈉、脫水山梨糖醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、或乳化蠟等，及其混合物；膠凝劑，例如角叉菜膠、瓜爾豆膠、黃蓍膠、刺槐豆膠、黃原膠、果膠、瓊脂、藻酸、卡波姆、羧甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、和聚乙二醇等、及其混合物；潤滑劑，

例如凡士林、礦物油、肉豆蔻基、鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇、單硬脂酸甘油酯、單油酸甘油酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、膽固醇、羊毛脂醇、和甘油等，及其混合物；增稠劑或增粘劑，例如卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、透明質酸、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、阿拉伯樹膠、瓜爾膠、黃原膠、藻酸、膨潤土、角叉菜膠、粘土、明膠、海藻酸鈉、黃蓍膠等、及其混合物；抗氧化劑，例如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、叔丁基羥基茴香醚、叔丁基羥基甲苯、螯合劑、一水合檸檬酸、富馬酸、蘋果酸、焦亞硫酸氫鉀、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉等、及其組合；防腐劑，例如苯紮氯銨、苯甲醇、溴硝醇、氯己定、咪脲、對羥基苯甲酸酯、苯氧乙醇、苯甲酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、或硫柳汞等，及其混合物；緩衝劑和 pH 調節劑，例如硼酸、一水合檸檬酸、二乙醇胺、磷酸氫二鈉、蘋果酸、馬來酸、磷酸二氫鈉、檸檬酸鉀、乙酸鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉二水合物、硼酸鈉、氫氧化鈉、乳酸鈉、三羥乙基胺等、及其混合物；芳香劑，例如薄荷、草藥、可哥脂和花香油香精等；和適用於藥物用途的著色劑；等及其混合物。

【0114】 在一個實施方案中，根據本發明所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為選自乳膏、凝膠、軟膏和糊劑的用於局部施用的組合物的藥物組合物的形式。

【0115】 孟魯司特或其藥學上可接受的鹽在藥物組合物中的百分

比可以根據特定的藥物劑型和預期的具體劑量而變化。通常，活性成分在口服固體藥物組合物中的百分比為 0.1 重量%至 50 重量%，以孟魯司特的等效劑量相對於組合物總重量表示。

【0116】 在口服液體藥物組合物中，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的濃度也可以根據特定製劑和所需濃度而有很大不同，例如，從 0.1 重量/體積%至 20 重量/體積%，以孟魯司特在 100 ml 組合物中的等效克數表示。

【0117】 在局部用組合物中，孟魯司特或其藥學上的鹽的量可以是 0.5 重量%至 50 重量%的範圍，例如，以孟魯司特的等效劑量相對於組合物總重量表示。

【0118】 本發明涉及以下實施方案：

【0119】 1.孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其用於治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎。

【0120】 2.根據實施方案 1 所述之用途的孟魯司特的藥學上可接受的鹽。

【0121】 3.根據實施方案 2 所述之用途的孟魯司特的藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述孟魯司特的藥學上可接受的鹽選自鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。

【0122】 4.根據實施方案 3 所述之用途的孟魯司特的藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述孟魯司特的藥學上可接受的鹽選自由孟魯司特鋰、孟魯司特鈉、孟魯司特鉀、孟魯司特鈣和孟魯司特鎂組成的組。

【0123】5.根據實施方案 4 所述之用途的孟魯司特的藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述孟魯司特的藥學上可接受的鹽是孟魯司特鈉。

【0124】6.根據實施方案 1-5 中任一項所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽用於口服施用。

【0125】7.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 1 mg/日至 200 mg/日，優選地為 2 mg/日至 80 mg/日，更優選為 5 mg/日至 70 mg/日，還更優選為 10 mg/日至 50 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0126】8.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 5 mg/日至 15 mg/日，優選地為 7 mg/日至 13 mg/日，更優選為 9 mg/日至 11 mg/日，還更優選的劑量為約 10 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0127】9.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 7 mg/日至 25 mg/日，優選為 10 mg/日至 20 mg/日，更優選為 14 mg/日至 16 mg/日，並且還更優選的劑量為約 15 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0128】10.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可

接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 10 mg/日至 30 mg/日，優選為 15 mg/日至 25 mg/日，更優選為 19 mg/日至 21 mg/日，並且還更優選的劑量為約 20 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0129】11.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 12 mg/日至 37 mg/日，優選為 20 mg/日至 30 mg/日，更優選為 24 mg/日至 36 mg/日，並且還更優選的劑量為約 25 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0130】12.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 15 mg/日至 45 mg/日，優選為 25 mg/日至 35 mg/日，更優選為 29 mg/日至 31 mg/日，並且還更優選的劑量為約 30 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0131】13.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 20 mg/日至 60 mg/日，優選為 35 mg/日至 45mg/日，更優選為 39 mg/日至 41 mg/日，並且還更優選的劑量為約 40 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0132】14.根據實施方案 6 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為 25 mg/日至 75 mg/日，優選為 45 mg/日至 55mg/日，更優選為

49 mg/日至 51 mg/日，並且還更優選的劑量為約 50 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0133】15.根據實施方案 7 至 14 中任一項所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，根據選自以下的劑量方案施用日劑量：每日一次 (q.d)、每日兩次 (b.i.d.)、每日三次 (t.i.d) 和每日四次 (q.i.d.)，優選的劑量方案選自每日一次和每日兩次，並且更優選的劑量方案是每日一次。

【0134】16.根據實施方案 7 至 15 中任一項所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，根據患者對治療的反應來調整劑量。

【0135】17.根據實施方案 1 至 5 中任一項所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽用於局部施用。

【0136】18.根據實施方案 1 至 5 中任一項所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為包含孟魯司特或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑和/或載劑的藥物組合物的形式。

【0137】19.根據實施方案 18 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為用於口服施用的固體藥物組合物的形式，優選地選自由片劑、膠囊劑、散劑和顆粒劑組成的組。

【0138】20.根據實施方案 18 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可

接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為用於口服施用的液體藥物組合物的形式，優選地選自溶液劑和混懸劑。

【0139】 21.根據實施方案 19 或 20 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，每個單劑量，優選每個片劑、膠囊劑、散劑或顆粒劑的單劑量小袋或液體測定的單劑量包含孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量範圍為 1 mg - 200 mg，優選的範圍為 2 mg - 80 mg，更優選的範圍為 5 mg - 70 mg，並且還更優選的範圍為 10 mg - 50 mg，以孟魯司特的等效劑量表示。

【0140】 22.根據實施方案 18 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為用於局部施用的藥物組合物的形式，優選地選自由乳膏、凝膠、軟膏和糊劑組成的組。

【0141】 23.根據實施方案 22 所述之用途的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，孟魯司特或其藥學上可接受的鹽在組合物中的含量範圍為 0.5 重量% - 50 重量%，以孟魯司特的等效劑量相對於組合物的總重量表示。

【0142】 接下來，提供一些實施例以說明本發明，但不限制本發明。

【圖式簡單說明】

【0143】

無

【實施方式】

【0144】 實施例

【0145】 [實施例 1：孟魯司特口腔崩解（orodispersible）散劑的製備]

【0146】 使用包括在下表中的重量濃度範圍內的以下組分製備散劑形式的組合物：

成分	% (重量)
孟魯司特鈉 (相當於孟魯司特)	2.00-10.00
蔗糖	40.00-70.00
多元醇基甜味劑	10.00-50.00
粉狀纖維素	5.00-20.00
三氯蔗糖	0.30-1.50
羥丙甲纖維素	0.50-2.00
硬脂酸鎂	0.20-2.00
奶油調味劑	0.10-1.50
總和	100.00

【0147】 將所有成分放入合適的容器中，並在轉筒中混合 10 至 30 分鐘。將獲得的混合物引入單劑量小袋中。每個單劑量小袋包含

200 mg 至 500 mg 的組合物。

【0148】 [實施例 2：孟魯司特片劑的製備]

【0149】 使用以下組分製備片劑形式的組合物：

成分	% (重量)
核	
孟魯司特鈉 (相當於孟魯司特)	2.00-15.00
一水合乳糖	35.00-75.00
粉末纖維素	10.00-40.00
交聯羧甲基纖維素鈉	1.50-5.00
硬脂酸鎂	0.20-1.80
羥丙基甲基纖維素	0.50-2.50
包衣	
羥丙基甲基纖維素	0.50-2.50
二氧化鈦	0.01-1.20
聚乙二醇 4000	0.1-0.8
片劑總和	100.00

【0150】 根據以下步驟製備組合物：首先，篩分形成片劑的核的所有成分。然後，將活性成分與核的其餘成分混合 30 分鐘，以達到均質。接下來，添加硬脂酸鎂，並且混合持續 5 至 10 分鐘。在壓制過程之後獲得的片劑用包衣組分包衣所需的時間以實現適當的覆蓋層。每個片劑包含 200 mg 至 500 mg 的組合物。

【0151】 [實施例 3：用於局部施用的水性凝膠稠度的製劑的製備]

【0152】 使用以下組分製備凝膠形式的組合物：

成分	% (重量)
孟魯司特鈉（相當於孟魯司特）	0.5-50.0
異丙醇	15.0-30.0
羥乙基纖維素	0.1-1.0
乙醇	0-15.0
肉豆蔻酸異丙酯	5.0-10.0
丁基羥基甲苯	0.001-0.1
氫氧化鈉	0-0.2
鹽酸	0-0.2
香精	0-0.2
純淨水	q.s. 100

【0153】根據以下步驟製備組合物：將孟魯司特鈉溶解在由純淨水、異丙醇、乙醇、肉豆蔻酸異丙酯和丁基羥基甲苯組成的混合物中。將混合物連續攪拌以獲得均質。當混合物為均質時，加入羥乙基纖維素，並將混合物攪拌直至聚合物溶脹並獲得具有水性凝膠稠度的均質混合物。然後，加入香精，並通過使用鹽酸和氫氧化鈉將 pH 調節至局部施用的合適值（在 5.5-8.0 的範圍）。最後，將混合物攪拌至均質。

【0154】[實施例 4：患有糜爛性手部骨關節炎的患者口服 10 mg/日孟魯司特的臨床研究]

【0155】在患有糜爛性手部骨關節炎的患者中進行了初步的臨床觀察研究。

【0156】選擇了 50 例在使用鎮痛藥和/或抗炎藥治療後無反應或反應有限的糜爛性手部骨關節炎患者。使用如實施例 1 中公開的製備的口服分散組合物，按照每日一次的劑量方案，通過口服途徑給患者施用 10 mg/日的孟魯司特。

【0157】治療時間為 3 到 16 個月。

【0158】以下參數用於評價治療的有效性：(i) 臨床症狀的改善；(ii) 緩解疼痛的療效；以及 (iii) 放射學評價的改善。所有評估都集中在患者的一隻手上。

【0159】通過評估臨床症狀改善的程度來評估症狀的改善，這些症狀例如受影響的手的功能、僵硬和畸形，這些改善帶來了患者生

活品質的改善。

【0160】為了評估緩解疼痛的療效，要求患者在治療期之前和治療期結束時使用視覺類比評分（VAS）方法評價他們感覺到的疼痛。按 0 至 10 的等級，當觀察到在治療後至少減少了 2 個單位時，認為該治療對於緩解疼痛是有效的。

【0161】為了評估手部放射學參數的治療效果，評價了受影響關節的以下特徵：a) 水腫，b) 軟骨下糜爛，c) 滑膜炎和 d) 腱鞘炎。這些特徵通過在治療期之前和之後進行的手部的後前位元的射線照相進行放射學評估。如果評估特徵中的至少兩個有明顯改善，而其餘特徵沒有惡化，則認為該治療提供了放射學改善。

【0162】治療期後，有 32 例患者的臨床症狀明顯改善。

【0163】50 例患者中有 45 例在開始治療之前就報告了疼痛。治療期過後，報告的 45 例遭受疼痛的患者中，有 28 例的疼痛得到了有效緩解。

【0164】放射學評價後有 28 例患者表現出病情得到改善：28 例表現出滑膜炎改善，18 例表現出腱鞘炎改善，19 例表現出水腫改善和 14 例表現出糜爛改善。在大多數患者中，所評估的放射學特徵的改善是顯著的。此外，另外有 10 例患者並未顯示出所評估的放射學參數惡化。

【0165】[實施例 5: 糜爛性手部骨關節炎患者口服 20 mg/日孟魯司特的臨床研究]

【0166】對於該研究，從先前的研究（實施例 4）中選擇了 9 例對治療（10 mg/日的孟魯司特）無反應的患者。

【0167】在本研究中，還按照每日一次的施用方案，通過口服途徑向患者施用劑量為 20 mg/日的孟魯司特，也使用如實施例 1 中公開發的製備的口服分散性組合物。患者的年齡為 52 至 78 歲。

【0168】與以前的研究一樣，為了評估緩解疼痛的療效，使用了視覺類比評分（VAS）方法，其中，按 0 至 10 的等級評估疼痛。

【0169】為了評估手部功能改善的療效，也使用了 0 到 10 的視覺類比評分法（VAS），其中，0 表示完整功能，即完全具有持有物體的能力，而 10 表示沒有功能，即無法持有任何物體。

【0170】下表總結了研究結果：

變數	平均值(SRD)	最小-最大	p-值
VAS 疼痛初始	7.00 (0.41)	5-9	<0.0005
VAS 疼痛最終	3.89 (0.54)	1-6	
VAS 手部功能初始	7.00 (0.29)	5-8	<0.0005
VAS 手部功能最終	4.56 (0.39)	3-6	

【0171】任何接受治療的患者均未報告不良反應。

【0172】“初始”值是指開始治療前的值，“最終”值是指完成治療後的值。

【0173】最小-最大範圍顯示了在患者群體中為每個評估參數找到的個體最小值和最大值。

【0174】在疼痛方面，所有入選的患者在治療前都承受中度至重度疼痛，因為通常認為 VAS 值高於 4 意味著明顯疼痛。

【0175】如上表所示，發現在緩解疼痛和改善手部功能方面，對 20 mg/日的孟魯司特的反應都非常顯著。

【0176】發現在治療開始和結束時，兩個變數都有顯著差異（在兩種情況下， $p \ll 0.0005$ ），疼痛的平均減輕幅度為 3.89 ± 0.54 ，手部功能的平均改善幅度為 4.56 ± 0.39 。在接受 10 mg/日的孟魯司特治療無反應的患者中，接受 20 mg/日的孟魯司特治療後，接近 70% 的患者顯示出 55% 的疼痛緩解。所有患者接受 20 mg/日的孟魯司特後，手部功能都有顯著改善（35% 的改善）。

【0177】[實施例 6: 局部用孟魯司特在糜爛性手部骨關節炎患者中的療效]

【0178】招募一名被診斷為患有糜爛性手部骨關節炎的患者用於研究，其每日接受一次局部用腎上腺皮質素、醋丙甲潑尼龍治療，共 12 周，疼痛緩解無任何改善（使用 VAS 方法保持在 0-10 等級中得分高於 5），並且放射學評估（顯示治療期間疾病的進展）也無任何改善。

【0179】在數周的清洗期後，患者開始用如實施例 3 中所公開而製備的局部用製劑進行治療，每只手約 10 mg/日的劑量分佈在受影響的區域，持續 12 周。治療後，患者表現出明顯的疼痛緩解，並改善了骨關節炎的臨床症狀。

【符號說明】

【0180】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其用以製備治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎之藥物。

【請求項2】一種孟魯司特的藥學上可接受的鹽的用途，其用以製備治療人類受試者的糜爛性手部骨關節炎之藥物。

【請求項3】如請求項2所述的孟魯司特的藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特的藥學上可接受的鹽選自鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。

【請求項4】如請求項3所述的孟魯司特的藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特的藥學上可接受的鹽為孟魯司特鈉。

【請求項5】如請求項1至請求項4中任一項所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽用於口服施用。

【請求項6】如請求項5所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為1 mg/日至200 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【請求項7】如請求項6所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為5 mg/日至15 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【請求項8】如請求項6所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為10 mg/日至20 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【請求項9】如請求項6所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為15 mg/日至25 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【請求項10】如請求項6所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量為25 mg/日至35 mg/日，以孟魯司特的等效劑量表示。

【請求項11】如請求項1至請求項4中任一項所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽用於局部施用。

【請求項12】如請求項1至請求項4中任一項所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為包含所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑和/或載劑的藥物組合物的形式。

【請求項13】如請求項12所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為用於口服施用的固體藥物組合物的形式，選自由片劑、膠囊劑、散劑或顆粒劑組成的組。

【請求項14】如請求項13所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中每個所述片劑、每個所述膠囊劑、每個所述散劑或每個所述顆粒劑的單劑量小袋包含的所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的劑量範圍為1 mg至200 mg，以孟魯司特的等效劑量表示。

【請求項15】如請求項12所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽為用於局部施用的藥物組合物的形式。

【請求項16】如請求項15所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中，所述局部施用的藥物組合物選自由乳膏、凝膠、軟膏和糊劑組成的組。

【請求項17】如請求項15或16所述的孟魯司特或其藥學上可接受的鹽的用途，其中所述孟魯司特或其藥學上可接受的鹽在所述組合物中的含量範圍為0.5重量%至50重量%，以孟魯司特的等效劑量相對於所述組合物的總重量表示。