

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380103653.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/65 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100584335C

[22] 申请日 2003. 10. 14

[21] 申请号 200380103653.2

[30] 优先权

[32] 2002. 10. 15 [33] US [31] 10/271,117

[86] 国际申请 PCT/US2003/032653 2003. 10. 14

[87] 国际公布 WO2004/034987 英 2004. 4. 29

[85] 进入国家阶段日期 2005. 5. 19

[73] 专利权人 弗卡股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 厄内斯特·L·波纳

罗伯特·黑纳斯

[56] 参考文献

US6197776B1 2001. 3. 6

US 5972389 1999. 10. 26

审查员 王晶晶

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范 征

权利要求书 3 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

治疗反应性关节炎或粘液囊炎的组合物及其用途

[57] 摘要

一种用于治疗与人类反应性关节炎或先天性粘液囊炎相关的、或与这两种疾病均相关的病症之医药配方，其包括由无环鸟苷、二甲胺四环素盐酸盐以及甲硝哒唑所组成的药物组合。 另一种可选治疗方法包括由无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐、二甲胺四环素盐酸盐以及甲硝哒唑所组成的药物组合。

1. 一种药物组合物，它由药效上有效量的(i)无环鸟苷或其药学上可接受的酯、(ii)四环素家族的一个成员、(iii)甲硝哒唑、以及一种或多种药学上可接受的载体组成。

2. 如权利要求1所述的药物组合物，其中：所述四环素家族的一个成员选自二甲胺四环素盐酸盐或强力霉素。

3. 如权利要求2所述的药物组合物，其中所述四环素家族的一个成员是二甲胺四环素盐酸盐。

4. 如权利要求1-3任一项所述的药物组合物，其中所述无环鸟苷的药学上可接受的酯是无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐。

5. 如权利要求1-4任一项所述的药物组合物，它具有适合口服的剂型。

6. 如权利要求1-4任一项所述的药物组合物，它具有适合注射的剂型。

7. 一种药物组合，所述药物组合由(i)无环鸟苷或其药学上可接受的酯，(ii)四环素家族一个成员和(iii)甲硝哒唑组成，所述药物(i)-(iii)中的每一种与一种或多种药学上可接受的载体组合。

8. 如权利要求7所述的药物组合，其中所述四环素家族的一个成员选自二甲胺四环素盐酸盐或强力霉素。

9. 如权利要求8所述的药物组合，其中所述四环素家族的一个成员是二甲胺四环素盐酸盐。

10. 如权利要求7-9任一项所述的药物组合，其中所述无环鸟苷的药学上可接受的酯是无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐。

11. 如权利要求7-10任一项所述的药物组合，其中每种药物具有适合口服的剂型。

12. 如权利要求7-11任一项所述的药物组合，其中每种药物在分开的单位剂型中。

13. 如权利要求12所述的药物组合，所述药物组合由无环鸟苷、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑组成，其中无环鸟苷剂量在约200毫克至4克的范围内，二甲胺

四环素盐酸盐剂量在约50毫克至200毫克的范围内，甲硝哒唑剂量在约100毫克至1,000毫克的范围内。

14. 如权利要求13所述的药物组合，其中无环鸟苷在一个或多个400毫克单位剂型中，二甲胺四环素盐酸盐在一个或多个100毫克单位剂型中，甲硝哒唑在一个或多个250毫克单位剂型中。

15. 如权利要求12所述的药物组合，所述药物组合由无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑组成，其中无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐剂量在约200毫克至4克的范围内，二甲胺四环素盐酸盐剂量在约50毫克至200毫克的范围内，甲硝哒唑剂量在约100毫克至1,000毫克的范围内。

16. 如权利要求15所述的药物组合，其中无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐在一个或多个400毫克单位剂型中，二甲胺四环素盐酸盐在一个或多个100毫克单位剂型中，甲硝哒唑在一个或多个250毫克单位剂型中。

17. 由(i)无环鸟苷或其药学上可接受的酯、(ii)四环素家族一个成员、(iii)甲硝哒唑和一种或多种药学上可接受的载体的组合在制备用于治疗哺乳动物对象中反应性关节炎或粘液囊炎的药物中的应用。

18. 如权利要求17所述的应用，其中所述四环素家族一个成员是二甲胺四环素盐酸盐。

19. 如权利要求17所述的应用，其中所述无环鸟苷或其药学上可接受的酯是无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐。

20. 如权利要求19所述的应用，其中所述四环素家族一个成员是二甲胺四环素盐酸盐。

21. 如权利要求17-20任一项所述的应用，其中所述药物组合是药物组合物。

22. 如权利要求17-20任一项所述的应用，其中所述药物组合是分开的单位剂型的组合。

23. 如权利要求17-22任一项所述的应用，用于制备有效减少反应性关节炎或粘液囊炎病人的一个或多个患病关节疼痛和僵直的药物。

24. 一种制备用于治疗反应性关节炎或粘液囊炎的药物组合物的方法，该方法包括：

将药学上有效量的(i)第一药物-无环鸟苷或其药学上可接受的酯、(ii)第二药

物-四环素家族一个成员、(iii)第三药物-甲硝哒唑，以及(iv)一种或多种药学上可接受的载体组合起来，获得由组分(i)-(iv)组合而成的药物组合物。

25. 如权利要求24所述的方法，其中所述第一药物是无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐。

26. 如权利要求24所述的方法，其中所述四环素家族一个成员选自二甲胺四环素盐酸盐或强力霉素。

27. 如权利要求24所述的方法，其中所述第一药物是无环鸟苷，且所述第二药物是二甲胺四环素盐酸盐。

28. 如权利要求24所述的方法，其中所述第一药物是无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐，且所述第二药物是二甲胺四环素盐酸盐。

反应性关节炎或粘液囊炎的治疗

技术领域

本发明系关于一种改进的医药配方，用于治疗与人类反应性关节炎或特发性粘液囊炎相关的症状。

工业适用性

反应性关节炎系指脊椎关节炎，它通常是以身体其它部位感染的并发症形式出现。反应性关节炎可由以下各种细菌引起：志贺氏菌类(最著名的是福氏志贺氏菌)、耶尔森氏肠炎菌、空肠弯曲菌、若干种沙门氏菌、泌尿生殖系病菌、沙眼衣原体、淋病奈瑟氏菌、解脲支原体、化脓性链球菌以及其它尚未确定的感染剂。

反应性关节炎通常发生在年轻男性和女性的身上，但也可发生在任何年龄。患者会感觉到关节疼痛、僵直、充血或肿胀。通常的症状可包括疲劳、不适、发烧和体重减轻。下肢关节是最常犯病的部位，包括膝盖、踝和足关节，但症状也可发生在手腕、手指、肘、肩、颈部及下背部。其它症状可包括男性患者的尿道炎、前列腺炎，以及女性患者的子宫颈炎或输卵管炎。眼睛的疾病是常见的，从短暂的无症状的结膜炎至迅速蔓延的前眼色素层炎(葡萄膜炎)，后者有时会导致失明。粘膜与皮肤的损伤和指甲的变化是时常发生的。不常发生或罕见的反应性关节炎症状包括心脏传导障碍、主动脉瓣关闭不全、中枢或周围神经系统损伤，以及胸膜肺浸润。

用非类固醇消炎药(NSAID)来治疗反应性关节炎的患者，有一定的益处，尽管反应性关节炎的症状很少能完全减轻，而且有些患者根本毫无反应。急性反应性关节炎初始治疗阶段的首选药品是消炎痛，每日剂量为75至150毫克，分几次服用。作为最后手段而服用的NSAID则是保泰松，剂量为100毫克，每日两次或三次，因为它有潜在的严重副作用。对于用NSAID疗法难以治愈的有衰弱症状的患者，可

采用诸如硝基咪唑硫嘌呤或氨甲蝶呤等细胞毒素剂，或采用柳氮磺胺吡啶进行治疗。腱炎、其它病变，以及葡萄膜炎，也许可受益于皮质类固醇。二甲胺四环素盐酸盐，即四环素的一种半合成衍生物，被指定用于治疗至少是由志贺氏菌类、化脓性链球菌，以及淋病奈瑟氏菌所引起的感染。因此，对于由这些生物病原所引发的反应性关节炎，它是一种可接受的治疗药品。

长期的追踪研究显示，某些关节病症在许多(如果不是大多数)反应性关节炎患者中十分顽固。较为急性的症状之复发是常见的现象，并且多达百分之二十五的患者由于顽固的关节疾病而无法工作或被迫改变职业。

粘液囊炎是一种称为粘液囊、含有滑液组织的薄壁液囊的炎症。粘液囊的作用是便于骨节上的腱和肌肉的运动。引起粘液囊炎的原因可能是用于过份的摩擦力、外伤、诸如类风湿性关节炎或痛风的系统性疾病或感染。粘液囊炎最常见的形式是肩峰下粘液囊炎。股骨转子粘液囊炎使患者在臀部和大腿上部的侧面感到疼痛，并在股骨大转子的后侧感到触痛。脚跟骨粘液囊炎涉及位于脚跟骨和踵腱后表面之间的粘液囊。脚跟的后侧会感觉到疼痛，而且在踵腱的中间或侧面、或该两处均出现肿胀。后脚跟骨粘液囊炎的发生与脊椎关节炎、类风湿性关节炎、痛风以及外伤有关。

粘液囊炎的治疗一般包括预防病情恶化、涉病部位的休息、服用NSAID，以及局部注射类固醇。长远看来，粘液囊炎可能导致某个关节的残废和慢性疼痛综合症。

反应性关节炎和粘液囊炎的长期影响可从慢性疼痛直至残废。而且许多骨关节炎和牛皮癣关节炎病例被认为实际上是反应性关节炎。不幸的是，当前所采取的措施只是治疗这些疾病的症状而不是作为其根本原因的病原体。

本发明公开内容

本发明者们发现，使用无环鸟苷、二甲胺四环素盐酸盐以及甲硝哒唑的各种组合，或者，使用无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐、二甲胺四环素盐酸盐以及甲硝哒唑的各

种组合，来治疗与人类反应性关节炎或粘液囊炎相关的症状，将受益非浅。

无环鸟苷是一种抗病毒药品。无环鸟苷的化学名称是2-氨基-1,9-二氢-9-[(2-羟基乙氧基)甲基]-6H-6-羟基嘌呤。无环鸟苷在市场上以胶囊、片剂或悬浮液的形式供应，其商标名称为ZOVIRAX®。无环鸟苷无论是在体外还是体内，均显示了抵抗I型和II型单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、埃泼斯坦-巴尔(Epstein-Barr)病毒以及细胞巨化病毒的功能。

无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐（以商标名称Valtrex® 出售）是无环鸟苷的L-缬氨酸酯盐酸盐。无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐的化学名称是L-缬氨酸2-[(2-氨基-1,6-二氢-6-氧-9H-嘌呤-9-基)甲氧基]乙酯单盐酸盐。无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐在体内将迅速且几乎完全转化为无环鸟苷。

二甲胺四环素盐酸盐是一种抑制细菌繁殖的抗生素，它通过抑制细菌蛋白质的合成而发挥其抗菌效果。它显示了对抵抗革兰氏阴性杆菌、某些革兰氏阳性杆菌以及其它微生物的有效性。

甲硝哒唑是一种口服合成抗原虫药和抗菌剂。迄今为止，它被指明用于治疗滴虫病、肠道阿米巴病、以及各种腹内、皮肤、妇产科病症、骨、关节、下呼吸道和中枢神经系统的感染、细菌性败血病以及心内膜炎等病症。

一种治疗人类反应性关节炎或特发性粘液囊炎、或同时治疗这两种症状的配方，其首选的实施例包括无环鸟苷、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑的药物组合。另一种可选配方包括用无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐取代无环鸟苷。该药物组合中诸化合物的给药剂量可以胶囊、片剂或悬浮剂的形式输入，或以注射的方式输入。

本发明提供了一种药物组合，能使反应性关节炎和粘液囊炎这两种疾病得到缓解。用该药物组合进行的治疗也许还能促进反应性关节炎和粘液囊炎的治愈，但尚未进行确定性试验以确定该事实。

因此，本发明的主要目标是提供一种药物组合，用于治疗与人类反应性关节炎或特发性粘液囊炎、或与该两种疾病都相关的症状。

本发明的另一个目标是为与人类反应性关节炎或特发性粘液囊炎、或与该两种疾病都相关的症状，提供一种能使该疾病完全得到缓解的治疗方法。

本发明还有一个目标是，为任何能使用上述药物组合来治疗的症状群提供一种治疗方法，例如那些被误诊为骨关节炎或牛皮癣关节炎的反应性关节炎病例。

本发明另外还有一个目标是为与人类反应性关节炎或特发性粘液囊炎、或与该两种疾病都相关的症状，提供一种含有医药载体的药物组合。

实施本发明之最佳方式

授予Bonner等人的美国第6,087,382号专利说明了一种治疗方法，涉及施用L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑药物组合。另一种可选方法是，对分枝杆菌接触试验呈阳性的患者，在使用基本的L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑药物组合的同时，还施用InH。在授予Bonner等人的美国第6,465,473 B1号专利中所述的另一种治疗方法，包括在使用基本的L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑药物组合的同时，还施用无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐。在授予Bonner等人的美国第6,197,776 B1号专利中所述的第三种治疗方法是，在使用基本的L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑药物组合的同时，还施用无环鸟苷。本治疗方法的首选实施例包括一种由无环鸟苷、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑所组成的药物组合。作为一种选择，该治疗方法可包括无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐，二甲胺四环素盐酸盐，以及甲硝哒唑。上述任一实施例，均可辅以施用吡哆素盐酸盐、葡糖胺、锰、维生素C、以及脱盐海水，例如“生命要素”(Essence of Life)。

给药方式一般是以胶囊、片剂或悬浮剂的形式口服，但也可采取注射或任何其它施用内服药的常用方法。

与L-赖氨酸一样，无环鸟苷也能抑制单纯疱疹病毒，但其机理不同。L-赖氨酸趋向于通过抑制复制的引发过程来阻止病毒的复制，而无环鸟苷则是通过阻止疱疹病毒DNA的复制来抑制正在活跃地复制病毒微粒的复制过程。这是通过竞争性抑制、或病毒DNA聚合酶的钝化、或病毒DNA正在增长的链之合并和终止等方式来

实现的。在双盲试验中发现，施用无环鸟苷、二甲胺四环素氯化物和甲硝哒唑的药物组合，对于反应性关节炎或粘液囊炎是一种有效的治疗方法。在先前技术中，无环鸟苷从未用于治疗关节炎或粘液囊炎。它单独用来治疗这些疾病时似乎并不有效。无环鸟苷的每日剂量可在200毫克至4克的范围内变化。无环鸟苷的首选剂量是400毫克，每日两次。

二甲胺四环素盐酸盐的首选剂量是初始剂量为200毫克，继之以100毫克的剂量，每日两次。在施用200毫克剂量的初始阶段之后，二甲胺四环素盐酸盐的每日剂量可在50毫克至200毫克的范围内变化。基于它们相似的性质，四环素家族的其它成员例如强力霉素，可望在该药物组合中有效地取代二甲胺四环素盐酸盐。

甲硝哒唑的首选剂量是250-500毫克，每日两次。甲硝哒唑的每日总剂量可在100毫克至1,000毫克的范围内变化。

已知二甲胺四环素盐酸盐、InH和甲硝哒唑的药物组合可抑制某些敏感的有机体的繁殖，包括志贺氏菌、沙门氏菌、衣原体、链球菌和分枝杆菌。申请人也确定L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑的药物组合，为反应性关节炎和粘液囊炎提供了一种医学上有效的治疗方法。请参阅美国第6,087,382号专利。此外也显示，无环鸟苷、L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑的药物组合，为这些症状提供了一种有效的治疗方法。请参阅美国第6,197,776号专利。那些患有关节肿胀和关节挛缩等严重症状，被认为不适于仅使用L-赖氨酸、二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑的药物组合进行治疗的患者，对于使用该药物组合和无环鸟苷缬氨酸酯盐酸盐所进行治疗，也体验到了有益的实质性效果。

本发明首选的实施例包括无环鸟苷或它的前驱药无环鸟苷缬氨酸酯与二甲胺四环素盐酸盐和甲硝哒唑的药物组合。据信，由于无环鸟苷对病毒复制过程的抑制，它将产生很大的益处。上述每一实施例中所使用药物的总组合，提供了一系列广泛的途径，据信其有效地触及了反应性关节炎以及先前所提到的特发性粘液囊炎的发病机理，而且是一种有效的治疗反应性关节炎的方法，可用于治疗某些被误诊为骨关节炎或牛皮癣关节炎的症状复杂的特殊病例，或任何其它类似的误诊病例。

实例

以下实例是为了举例说明本发明，但并不意味着限制其有效范围。

实例 1

一位54岁男性主述在其颈部、上背部、下背部、两肩、两肘、两腕、两手、两侧臀部、两踝，两膝等部位的关节以及两足跟腱附着处都感到疼痛。该患者还患有两膝关节积液。他无法跑步或慢跑，蹲下时极为困难，无法完全蹲下，从坐姿起立也有困难。他接受了以下方案的治疗：无环鸟苷400毫克，每日两次，二甲胺四环素盐酸盐100毫克，每日两次，以及甲硝哒唑250毫克，每日两次。治疗8星期之后，该患者在上述所有关节部位均感到触痛的消退，但右手第三个手指的近端指节间关节和左膝关节除外，不过那两个关节的触痛程度也有所减退；而且膝关节积液消退。在治疗之前，患者在上述所有关节部位均感到僵直，每天长达18小时。在治疗以后，只有四处关节依然僵直，每天只有约10分钟。

实例 2

一位79岁女性主述在其左肩、右肘、两手、两膝、右臀部、两踝、两足跟腱附着处、下背部、以及两腕等部位都感到触痛。她还患有两膝关节积液和双肢胫前水肿。该患者感到关节僵直，每天约4小时。她接受了以下方案的治疗：无环鸟苷400毫克，每日两次，二甲胺四环素盐酸盐100毫克，每日两次，以及甲硝哒唑250毫克，每日两次。治疗8星期之后，只有右踝依然感到触痛，但程度有所减退。各关节部位的触痛程度从治疗前的“中等至严重”减轻为治疗后的“轻微”。关节积液和胫前水肿均已消退。该患者从以前的半久坐状态改变为每天一次能走动20分钟，并能恢复她的购物活动和做些家务。

关于用于治疗与人类反应性关节炎或特发性粘液囊炎、或与这两种疾病均相关的症状之医药配方，以上已说明了其某些首选的实施例。既然这些首选的实施例已经被说明和公开，精通此技术的专家将会承认，各种改进是属于本发明的实质范围和精神之内。所附的专利权要求意欲包括所有此等改进。