



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1859948 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 200480027975.8

代理人 王景朝

(22) 申请日 2004.07.07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61P 1/00 (2006.01)

282691/2003 2003.07.30 JP

A61K 31/4704 (2006.01)

021808/2004 2004.01.29 JP

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

CN 1202108 A, 1998.12.16, 说明书第1页第1段, 说明书第3页倒数第4至7行, 说明书第7页第9-10行.

2006.03.27

CN 1202108 A, 1998.12.16, 说明书全文.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2004/009992 2004.07.07

审查员 曲燕

(87) PCT申请的公布数据

W02005/011811 EN 2005.02.10

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都千代田区

专利权人 学校法人圣玛丽安娜医科大学

(72) 发明人 长本尚 小桥真之 冈宽

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

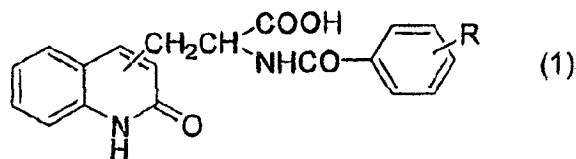
权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

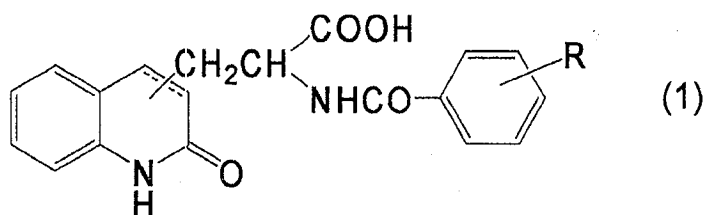
促进唾液分泌的喹诺酮衍生物

(57) 摘要

促进唾液分泌以及预防和/或治疗口腔干燥的新型药物组合物, 所述药物组合物包含作为活性成分的式(1)的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐, 其中R为卤素原子, 所述喹诺酮核上取代基的取代位是3位或4位, 且喹诺酮核的3位与4位间的键为单键或双键。本发明药物组合物具有促进唾液分泌活性, 并可用于预防或治疗口腔干燥或唾液分泌减少。



1. 下式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐在制备用于口服给药的促进唾液分泌的药物中的应用：



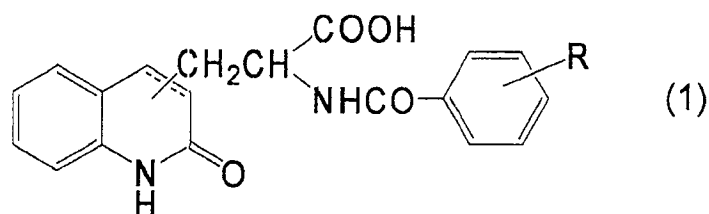
其中 R 为卤素原子, 所述喹诺酮核上取代基的取代位是 3 位或 4 位, 且喹诺酮核的 3 位与 4 位间的键为单键或双键。

2. 权利要求 1 的应用, 其中式 (1) 的喹诺酮化合物为 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基) 丙酸或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述药物为预防或治疗口腔干燥的药物。

4. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述药物为预防和 / 或治疗伴随干燥综合征的口腔干燥或唾液分泌减少的药物。

5. 下式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐在制备用于口服给药的预防和 / 或治疗口腔干燥的药物中的应用：



其中 R 为卤素原子, 所述喹诺酮核上取代基的取代位是 3 位或 4 位, 且喹诺酮核的 3 位与 4 位间的键为单键或双键。

6. 权利要求 5 的应用, 其中所述口腔干燥为伴随干燥综合征的口腔干燥。

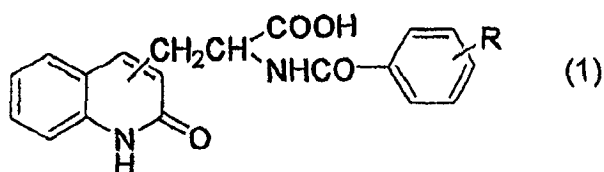
7. 权利要求 5 或 6 的应用, 其中所述式 (1) 的喹诺酮化合物为 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基) 丙酸或其药学上可接受的盐。

## 促进唾液分泌的喹诺酮衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及促进唾液分泌的药物组合物及其用途。更具体地说,本发明涉及促进唾液分泌的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的下式(1)的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐:

[0003]



[0004] 其中R为卤素原子,所述喹诺酮核上取代基的取代位是3位或4位,且喹诺酮核的3位与4位间的键为单键或双键,或者所述药物组合物优选包含作为活性成分的2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基)丙酸或其药学上可接受的盐,并且还涉及所述喹诺酮化合物促进唾液分泌以及预防和/或治疗口腔干燥的用途,以及促进唾液分泌或者预防和/或治疗口腔干燥的方法,所述方法包括对需要患者口服给予所述喹诺酮化合物。

## 背景技术

[0005] 唾液在维护口腔环境和口腔功能方面起着十分重要的作用。也就是说,唾液有两种功能:饮食摄入功能和维护口腔环境功能。就唾液的饮食摄入功能来说,唾液具有消化作用(例如形成食团)和消化酶作用,或者通过溶解促味剂或分泌胃泌素(gastin)(其为碳酸脱氢酶)具有维护味觉的功能。就维护口腔环境功能来说,唾液对牙齿或粘膜具有自我清洁作用、牙齿的再钙化作用、抗菌作用、免疫作用、通过生长因子等促进组织修复作用以及抗炎作用。

[0006] 最近,由各种原因引起的唾液分泌减少患者的数量有所增加。因此,对其治疗的社会需求也越来越大。已经发现唾液分泌减少与放射治疗或腮腺炎以及代谢疾病(例如巴塞多氏病、糖尿病等)或其他疾病(例如胶原病)引起的唾液腺本身异常有关,另外,唾液分泌减少还可能是精神紧张或各种药物的副作用引起的。在目前老龄化社会里,唾液腺的功能随着年龄衰老而退化,以及治疗老龄人群伴随的各种并发症的各种药物使用,因此,人们认为将来唾液分泌减少患者的数量会空前增加。

[0007] 唾液分泌减少时,舌头变红,而且由于口腔干燥,舌头有时出现干裂,唾液分泌减少患者抱怨吃东西时疼痛,还有的抱怨咀嚼或吞咽困难。已知唾液分泌减少还引起口腔不适或味觉障碍和发音障碍,还引起托牙不稳、龋齿、牙槽脓溢发作、口炎、肺炎和消化性机能障碍。

[0008] 治疗唾液分泌减少时可局部应用人造唾液,但其作用短暂且有限。已知为毒蕈碱受体激动剂的茴三硫和盐酸西维美林用作唾液分泌促进剂,而它们又有一些不足,例如其功效不稳定并且对消化系统有副作用,例如恶心、呕吐、厌食、腹部不适。针对这些情况,迫切需要一种治疗唾液分泌减少的新型药物。

[0009] JP-B-63-35623 公开了上述式 (1) 的喹诺酮化合物及其制备方法,该文献还公开了这些化合物可用作治疗溃疡的药物。它还公开了喹诺酮化合物可用于治疗多种疾病,例如用作治疗胃炎的药物(参见 JP-A-3-74329),或用作治疗糖尿病的药物(参见 JP-A-5-148143)。此外,该文献还公开了这些化合物具有增加生长抑素的作用或抑制生长抑素减少的作用(参见 JP-A-6-509587)。另外,该文献还公开了本发明化合物可用作保护肠粘膜病症的药物(参见 JP-A-6-211662),用作脲酶抑制剂(参见 JA-A-7-101862)、用作白介素-8 抑制剂(参见 JP-A-8-12578)、用作癌症抑制剂(参见 JP-A-9-71532)以及用作治疗眼病的药物(参见 JP-A-9-301866)。此外,公开了喹诺酮化合物可用作 ADP-核糖基化抑制剂(参见 JP-A-10-231246)、用作治疗活体毒素型细菌感染的药物(参见 JP-A-10-231247)以及用作 NADase 抑制剂(参见 JP-A-11-228413)。

[0010] 发明公开

[0011] 如上所述,唾液分泌功能下降对口腔卫生来说可能是一个严重问题,此外为了提高数量日益剧增的老年人的生活质量,因此需要开发更有效的唾液分泌促进剂,或者开发更有效的预防或治疗口腔干燥的药物。

[0012] 本发明人为了发现促进唾液分泌的新药作了深入研究,结果发现上述式 (1) 的喹诺酮化合物,尤其是 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基)丙酸或其药学上可接受的盐具有良好的唾液分泌促进活性,并对口腔干燥也有良好的预防和/或治疗作用,最终完成了本发明。

[0013] 也就是说,本发明的一个目的是提供一种促进唾液分泌的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的上述式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的常规稀释剂或载体,所述药物组合物尤其适用于预防或治疗唾液分泌减少患者。本发明还提供了一种预防和/或治疗口腔干燥的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的上述式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的常规稀释剂或载体。此外,本发明提供了式 (1) 的喹诺酮化合物在制备用于促进唾液分泌以及预防和/或治疗口腔干燥的药物中的用途,并且还提供了一种对需要患者给予式 (1) 的喹诺酮化合物以促进唾液分泌以及预防和/或治疗口腔干燥的方法。

[0014] 本发明包括以下实施方案。

[0015] 1. 一种用于口服给药的促进唾液分泌的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的常规稀释剂或载体。

[0016] 2. 上述 1 的用于口服给药的促进唾液分泌的药物组合物,所述药物组合物中所述活性成分为 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0017] 3. 上述 1 或 2 的用于口服给药的促进唾液分泌的药物组合物,所述药物组合物为预防或治疗口腔干燥的药物。

[0018] 4. 上述 1 或 2 的用于口服给药的促进唾液分泌的药物组合物,所述药物组合物为预防和/或治疗伴随干燥综合征的口腔干燥或唾液分泌减少的药物。

[0019] 5. 一种用于口服给药的预防和/或治疗口腔干燥的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的常规稀释剂或载体。

[0020] 6. 上述 5 的用于口服给药的预防和 / 或治疗口腔干燥的药物组合物, 所述药物组合物中所述口腔干燥为伴随干燥综合征的口腔干燥。

[0021] 7. 上述 5 或 6 的用于口服给药的预防和 / 或治疗口腔干燥的药物组合物, 所述药物组合物中活性成分为 2-(4- 氯苯甲酰基氨基)-3-(2- 喹诺酮-4- 基) 丙酸或其药学上可接受的盐。

[0022] 8. 式 (1) 的喹诺酮化合物在制备用于促进唾液分泌以及预防和 / 或治疗口腔干燥的药物中的用途。

[0023] 9. 上述 8 的用途, 其中所述活性成分为 2-(4- 氯苯甲酰基氨基)-3-(2- 喹诺酮-4- 基) 丙酸或其药学上可接受的盐。

[0024] 10. 一种促进唾液分泌的方法, 所述方法包括对需要患者口服给予式 (1) 的喹诺酮化合物。

[0025] 11. 一种预防和 / 或治疗口腔干燥的方法, 所述方法包括对需要患者口服给予式 (1) 的喹诺酮化合物。

[0026] 12. 上述 10 或 11 的方法, 其中所述活性成分为 2-(4- 氯苯甲酰基氨基)-3-(2- 喹诺酮-4- 基) 丙酸或其药学上可接受的盐。

[0027] 发明详述

[0028] 促进唾液分泌或者预防和 / 或治疗口腔干燥的本发明药物组合物包含作为活性成分的上述式 (1) 的喹诺酮化合物或其药学上可接受的盐, 并且可制备为常规药物制剂。

[0029] 药物制剂可用药学上可接受的常规稀释剂或载体制备, 所述稀释剂或载体例如充填剂、增稠剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等。药物制剂可根据所需用途选取各种形式, 代表性形式为片剂、丸剂、散剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、粒剂、胶囊剂、糖浆剂等。另外, 本发明药物组合物可与树脂混合制备以增加持续释放特性。促进唾液分泌或者预防和 / 或治疗口腔干燥的本发明药物组合物优选制备成用于全身给药的药物组合物形式, 尤其是口服给予的药物组合物形式, 例如片剂、丸剂、散剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、粒剂、糖浆剂和胶囊剂等。

[0030] 为了制成片剂, 使用公知的药学上可接受的载体, 例如赋形剂 (例如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、木糖醇、甘露糖醇、赤藓醇、山梨醇、碳酸钙、白陶土、晶状纤维素、硅酸等)、粘合剂 (例如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等)、崩解剂 (例如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、昆布素粉、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、月桂基硫酸钠、甘油单硬脂酸酯、淀粉、乳糖等)、崩解抑制剂 (例如白糖、硬脂、可可脂、氢化油等)、吸收促进剂 (例如季铵碱、月桂基硫酸钠等)、湿润剂 (例如甘油、淀粉等)、吸附剂 (例如淀粉、乳糖、白陶土、皂粘土、胶态硅酸盐等)、润滑剂 (例如精制滑石粉、硬脂酸盐、硼酸粉、聚乙二醇等) 等。而且, 片剂还可为常规包衣片形式, 例如糖包衣片剂、明胶包衣片剂、肠包衣片剂、膜包衣片剂或者双层或多层片剂。

[0031] 制备丸剂时, 可使用药学上可接受的常规载体, 包括例如赋形剂 (例如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、白陶土、滑石粉等)、粘合剂 (例如阿拉伯树胶粉、黄芪胶粉、明胶、乙醇等)、崩解剂 (例如昆布素粉、琼脂等) 等。胶囊剂可通过常规方法填充活性成分与上述载体的混合物到硬质明胶胶囊、软质胶囊或羟丙基甲基纤维素胶囊 (HPMC 胶囊剂)

中。

[0032] 没有规定掺入本发明药物组合物中的喹诺酮化合物(1)或其药学上可接受盐的量,但可选自较宽范围,但通常优选占组合物总重量的约0.001-70%重量、更优选约0.005-50%重量。在特别优选的口服给予促进唾液分泌或者预防和/或治疗口腔干燥的组合物中,活性化合物(1)或其药学上可接受的盐的量优选占组合物总重量的约0.005-5%重量、更优选0.01-3%重量。

[0033] 给予本发明组合物的合适方法可根据下列因素确定:制剂的各种形式;患者的年龄、性别和其他因素;疾病的严重程度等。例如口服给予片剂、丸剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、粒剂、糖浆剂和胶囊剂。

[0034] 本发明药物的剂量可根据下列因素选取:用法;患者的年龄、性别和其他因素;疾病的严重程度等,但喹诺酮化合物(1)或其药学上可接受的盐的量通常为0.01-50mg/kg体重/天。另外,单一剂量单位可包含1-1000mg活性成分。

[0035] 发明效果

[0036] 促进唾液分泌或者预防和/或治疗口腔干燥的本发明药物组合物可促进唾液分泌,和/或通过对唾液分泌减少患者给药而预防和/或治疗口腔干燥,因此,本发明药物组合物可用作预防或治疗可导致诸如口腔灼烧感、味觉障碍、舌痛、牙周病等多种口腔疾病的口干症(或口腔干燥)或者唾液分泌减少的药物。

[0037] 促进唾液分泌或者预防和/或治疗口腔干燥的本发明药物组合物通过毒蕈碱M3受体(CHRM3)介导的活性非常弱,因此,当口服给予组合物时,与促进泪腺分泌比较,它更能有效促进唾液分泌或者预防和/或治疗口腔干燥。此外,本发明组合物副作用较小,尤其是对消化道的副作用(例如恶心、呕吐、厌食、腹部不适)较小,因此使用时较为安全。

[0038] 实施本发明的最佳方式

[0039] 可以上述各种形式制备以及使用适于口服给药以促进唾液分泌或者预防和/或治疗口腔干燥的本发明药物组合物,本发明通过下列制备方法和药理学实验举例说明,但它们不限制本发明。

[0040] 制备1

[0041] 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-

[0042] (2-喹诺酮-4-基)丙酸 150g

[0043] Avicel(微晶纤维素,商标,

[0044] Asahi Kasei Corporation 制造) 40g

[0045] 玉米淀粉 30g

[0046] 硬脂酸镁 2g

[0047] 羟丙基甲基纤维素 10g

[0048] 聚乙二醇-6000 3g

[0049] 蓖麻油 40g

[0050] 甲醇 40g

[0051] 将本发明活性化合物、Avicel、玉米淀粉和硬脂酸镁混合后捏合,用常规捣具(R 10mm)将混合物制成糖包衣片。将这样获得的片用涂膜剂(由羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇-6000、蓖麻油和乙醇组成)涂覆获得膜包衣片剂。

[0052] 制备 2

[0053] 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-

[0054] (2-喹诺酮-4-基)丙酸 150g

[0055] 柠檬酸 1.0g

[0056] 乳糖 33.5g

[0057] 磷酸二钙 70.0g

[0058] Pullonic F-68 30.0g

[0059] 聚乙烯吡咯烷酮 15.0g

[0060] 聚乙二醇 (Carbowax 1500) 4.5g

[0061] 聚乙二醇 (Carbowax 6000) 45.0g

[0062] 玉米淀粉 30.0g

[0063] 干燥月桂基硫酸钠 3.0g

[0064] 干燥硬脂酸镁 3.0g

[0065] 乙醇 适量

[0066] 将本发明活性化合物、柠檬酸、乳糖、磷酸二钙、Pullonic F-68 和月桂基硫酸钠混合。用第 60 号筛 (No. 60screen) 筛选混合物, 然后与乙醇溶液 (含聚乙烯吡咯烷酮、Carbowax 1500 和 Carbowax 6000) 制粒。如果需要, 加入乙醇以便将粉末状混合物制成糊膏状。将玉米淀粉加入混合物, 持续混合混合物以形成均匀微粒。所得微粒经过第 10 号筛后装入托盘中, 在烘箱中于 100°C 干燥 12-14 小时。干燥的微粒经第 16 号筛筛选, 然后加入干燥月桂基硫酸钠和干燥硬脂酸镁, 将混合物压成所需形状的片剂。将这样制备的片芯粉饰 (vanish) 并撒滑石粉防潮。在片芯上施用底涂层 (undercoating)。为了口服给予片剂, 将片芯粉饰若干次。为了获得圆形和光滑表面的片剂, 还应用含润滑剂的底涂层和包衣。另外, 用有色涂覆材料涂覆片直到获得所需颜色片。干燥后, 抛光涂覆片获得所需均匀重量的片剂。

[0067] 实验 1

[0068] 本发明活性化合物对麻醉大鼠的唾液分泌效果研究如下所述。

[0069] 实验方法:

[0070] 1) 制备实验模型:

[0071] 根据 Masunaga 等人 (Masunaga, H., 等人, Long-lasting salivation induced by a novel Muscarinic receptor agonist SNI-201 in rats and dogs. Eur. J. Pharmacol., 339:1-9, 1997) 的方法制备研究唾液分泌的模型。

[0072] 具体地说, 大鼠从实验前 1 天开始禁食, 只给予水, 用 Nembutal (戊巴比妥钠) 麻醉大鼠。将大鼠背部朝下放置, 从颈部中线切开。将 6Fr 的 ATOM 羊水吸管插入气管以保持气管 (airway) 清楚。然后, 将含 10U/ml 肝素生理盐水溶液的聚乙烯管 (SP55 Natsume) 插入颈动脉以便给予药物。

[0073] 2) 测量唾液分泌量:

[0074] 受试化合物 (2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基)丙酸; 通用名: Rebamipide 瑞巴派特) 溶于 2% 碳酸氢钠水溶液的 0.03mg/ml 或 0.1mg/ml 溶液, 溶媒 (2% 碳酸氢钠水溶液) 作为对照溶液使用, 将受试化合物溶液和对照溶液以 1ml/kg 的量经插入

颈动脉的聚乙烯管分别静脉内给药。然后,用棉拭子测量 20 分钟每 10 分钟的唾液分泌量,从这期间的唾液分泌总量计算每分钟的唾液分泌量。

[0075] 在该测量中,这样测量唾液分泌量:将干燥棉拭子(其重量已称量)插入大鼠口中,每 10 分钟更换成干燥的新棉拭子,由插入大鼠口中前后棉拭子的重量差计算唾液分泌总量。

[0076] 结果:

[0077] 根据溶媒处理组(5 只大鼠)、受试化合物(0.03mg/kg)处理组(5 只大鼠)和受试化合物(0.1mg/kg)处理组(4 只大鼠)的测量计算平均唾液分泌量,计算受试化合物处理组为溶媒处理组的平均唾液分泌量的倍数百分率。结果见表 1。

[0078] 如表 1 所示,溶媒处理组的唾液分泌量的平均值  $\pm$  标准误差为  $0.128 \pm 0.008 \text{mg/min}$  ( $n = 5$ ),而受试化合物(0.03mg/kg)处理组和受试化合物(0.1mg/kg)处理组的唾液分泌量的平均值  $\pm$  标准误差分别为  $0.262 \pm 0.084 \text{mg/min}$  ( $n = 5$ ) 和  $0.305 \pm 0.097 \text{mg/min}$  ( $n = 4$ )。因此,以 0.03 或 0.1mg/kg 的量静脉内给予受试化合物,观测到的唾液分泌量与溶媒处理组的唾液分泌量比较结果是分别增加到 205% 和 239%。

[0079] 表 1

|                              | 唾液分泌量             |     |
|------------------------------|-------------------|-----|
|                              | (mg/min)          | (%) |
| [0080] 溶媒处理组( $n=5$ )        | $0.128 \pm 0.008$ | 100 |
| 受试化合物(0.03mg/kg)处理组( $n=5$ ) | $0.262 \pm 0.084$ | 205 |
| 受试化合物(0.1mg/kg)处理组( $n=4$ )  | $0.305 \pm 0.097$ | 239 |

[0081] 唾液分泌量以平均值  $\pm$  标准误差表达,而与溶媒处理组的唾液分泌量的比较倍数以 % 表达。

[0082] 结论:

[0083] 由上述结果显而易见,通过静脉内给予麻醉大鼠受试化合物的唾液分泌量随剂量增加而增加。因此,证明全身给予的受试化合物具有促进唾液分泌的活性。

[0084] 实验 2

[0085] 对非麻醉大鼠胃内给予本发明活性化合物的唾液分泌效果研究如下所述。

[0086] 实验方法:

[0087] 收集非麻醉清醒大鼠吞入安放在食管憩室中的唾液 4 小时,测量唾液分泌量(g)。

[0088] 当食管憩室固定(set)时,胃内给予 1 次溶媒(0.5%羧甲基纤维素钠溶液)或瑞巴派特 10mg/kg、30mg/kg 或 100mg/kg,结果是:溶媒处理组的唾液分泌量的平均值  $\pm$  标准误差为  $0.88 \pm 0.23 \text{g}$  ( $n = 7$ )、瑞巴派特(10mg/kg)处理组的唾液分泌量的平均值  $\pm$  标准误差为  $0.99 \pm 0.21 \text{g}$  ( $n = 8$ )、瑞巴派特(30mg/kg)处理组的唾液分泌量的平均值  $\pm$  标准误差为  $1.37 \pm 0.26 \text{g}$  ( $n = 7$ ),而瑞巴派特(100mg/kg)处理组的唾液分泌量的平均值  $\pm$  标准误差为  $1.72 \pm 0.40 \text{g}$  ( $n = 8$ )。

[0089] 结论:

[0090] 由上述结果显而易见,通过胃内给予非麻醉大鼠瑞巴派特的唾液分泌量随剂量增

加而增加。因此,证明胃内给予的本发明活性化合物具有促进唾液分泌的活性。

[0091] 实验 3

[0092] 对干燥综合征患者测试本发明活性化合物对口腔干燥的效果。

[0093] (1) 将要测试的患者:

[0094] 对根据干燥综合征的 Revised Diagnosis Standard (Ministry of Health 出版, Labour and Welfare, Japan, 1999) 确诊为干燥综合征的 21 个患者 (年龄: 27-85 岁, 全部为女性) 进行测试。

[0095] (2) 给予方法:

[0096] 饭后立即口服含 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-噻诺酮-4-基) 丙酸的片 (100mg/片), 1 片/次, 3 次/天, 共 8 周。

[0097] (3) 评估方法:

[0098] i) 根据患者给予片剂前、给予片剂 4 周后和 8 周后的自觉症状 (例如感觉口干、自溺狂、口疼痛、味觉障碍、摄食困难、唾液异常) 分别评估。在研究时间内基于总分, 根据以下公式计算改善百分率:

[0099]

**自觉症状改善百分率(%)**

[0100]

**(给药前总分 - 给药后总分)**

$$= \frac{\quad}{\quad} \times 100$$

**(给药前总分)**

[0101] 其中自觉症状的改善划分为以下 4 级:

[0102] 0: 无改善

[0103] 1: 轻度改善

[0104] 2: 中度改善

[0105] 3: 高度改善

[0106] ii) 此外, 根据 Saxon 测试分别测量给予片剂前、给予片剂 4 周后和 8 周后的唾液分泌量 (唾液分泌体积)。基于这样测量的唾液分泌量, 根据以下公式计算唾液分泌增加百分率:

[0107]

**唾液分泌增加百分率(%)**

[0108]

**(给药前分泌唾液体积 - 给药后分泌唾液体积)**

$$= \frac{\quad}{\quad} \times 100$$

**(给药前分泌唾液体积)**

[0109] 受试化合物的效果基于改善自觉症状和唾液分泌量二者评估, 效果分为如下 3 级:

[0110] “显著效果”: 自觉症状改善百分率和唾液分泌增加百分率大于 50%;

[0111] “有效”: 自觉症状改善百分率和唾液分泌增加百分率二者中一个大于 50%;

[0112] “无效”:既没有改善自觉症状也没有增加唾液分泌。

[0113] 根据 Wilcoxon 氏等级测试统计学评估实验结果。

[0114] (4) 结果:

[0115] 给予片剂前自觉症状总分为  $9.6 \pm 4.1$ 、给予片剂 4 周后自觉症状总分为  $6.6 \pm 3.2$ 、给予片剂 8 周后自觉症状总分为  $5.2 \pm 2.6$ 。因此,自觉症状通过给予本发明活性化合物明显改善。

[0116] 此外,给予片剂前唾液分泌量为  $1.29 \pm 1.00\text{g}$ ,但给予片剂 4 周后唾液分泌量为  $1.95 \pm 1.21\text{g}$  以及给予片剂 8 周后唾液分泌量为  $1.93 \pm 1.14\text{g}$ ,因此,唾液分泌量通过给予本发明活性化合物也明显增加。

[0117] 全面评价如下:

[0118] (i) 给予片剂 4 周后:

[0119] “显著效果”:2 个患者

[0120] “有效”:9 个患者

[0121] “无效”:10 个患者

[0122] (ii) 给予片剂 8 周后:

[0123] “显著效果”:6 个患者

[0124] “有效”:7 个患者

[0125] “无效”:8 个患者

[0126] 给予片剂 4 周后的有效率为 52.4%,而给予片剂 8 周后的有效率为 61.9%。

[0127] 实验 4

[0128] 本发明化合物 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基)丙酸对伴随干燥综合征的口干燥患者的效果:

[0129] (1) 患者:女性,27 岁。

[0130] (2) 主诉:棉花口(cotton mouth),眼脓。

[0131] (3) 患者记录:

[0132] 1999 年 2 月前后,患者由于口干和流泪困难就诊。当时,根据抗核抗体诊断为干燥综合征:160 次,抗-SSR-A 抗体:126 次,Gum 测试:8ml,唾液腺机能下降,眼部 Silmer 检验(右 4mm,左 3mm),干燥角膜结膜炎。给予 Sebimerine 盐酸盐,但由于副作用(例如腹部不适和胃痛)停止。此外,还使用了唾液分泌喷雾剂,但是无效后中止。结婚搬家后,2003 年 5 月 1 日改换医院。改换医院前,经常使用包含硫酸软骨素的眼用滴液治疗干燥结膜炎。

[0133] (4) 在新医院检查时的症状和检查结果:

[0134] 口干症状为舌头明显干燥和分泌唾液明显减少( $0.52\text{g}$ , Saxon 检验)。无腮腺肿胀。Silmer 检验为眼干(右 2mm,左 1mm),孟加拉玫红试验(3 十)。眼无炎症。检查发现 ESR  $17\text{mm/小时}$ ,WBC  $5500/\mu\text{L}$ ,RBC  $484 \times 10^4/\mu\text{L}$ ,Hgb  $13.4\text{g/dL}$ ,T.P.  $8.4\text{g/dL}$ ,Alb  $4.4\text{g/dL}$ ,AST  $17\text{IU/ml}$ ,ALT  $9\text{IU/ml}$ ,Amylase  $140\text{IU/L}$ ,CK  $46\text{IU/L}$ ,Cr  $0.69\text{mg/dL}$ ,BUN  $14.0\text{mg/dL}$ ,CRP  $< 0.3\text{mg/dL}$ ,ANA 640 倍(斑点型),抗-SS-A 抗体 126 次,抗-SS-B 抗体,阴性,IgG  $2270\text{mg/dL}$ ,IgA  $368\text{mg/dL}$ ,IgM  $132\text{mg/dL}$  和免疫复合物,Ciq 固相法,3.3(阳性)。

[0135] (5) 临床病程:

[0136] 2003 年 5 月 1 日 Saxon 检验的唾液量为  $0.52\text{g}$ ,2003 年 5 月 29 日的唾液量

为 0.89g, 且患者明显表现口干燥。2003 年 5 月 29 日开始给予 2-(4- 氯苯甲酰基氨基)-3-(2- 喹诺酮-4- 基) 丙酸 (300mg/ 天)。2003 年 6 月 25 日唾液分泌量显著增加至 1.55g, 然后自觉症状得到改善。2003 年 7 月 23 日唾液分泌量进一步增加至 1.86g, 自觉症状进一步改善。

[0137] 工业适用性

[0138] 促进唾液分泌以及预防和 / 或治疗口腔干燥的本发明药物组合物可用于预防和 / 或治疗唾液分泌减少患者, 例如患者出现下列症状或全身症状: 如唾液的粘性感觉或粘度增加等引起的口干, 或口烧灼; 味觉障碍; 摄食困难, 如吞咽功能障碍; 舌痛或口粘膜疼痛, 例如舌头红斑、舌乳头萎缩、光舌等; 脆弱口粘膜; 自我清洁功能下降引起的障碍, 如传染性口角炎、念珠菌属、龋齿、高发病龋齿、牙周病、口腔粘膜疾病、托牙不适、托牙溃疡。

[0139] 唾液分泌减少尤其具有多种症状, 例如压力、干燥、发烧或者重度呕吐或腹泻引起的脱水、高温或口呼吸, 或者唾液分泌减少可能于治疗中发作, 例如药物副作用、放射治疗或手术切除唾液腺可能引起唾液分泌减少。此外, 本发明药物组合物用于预防和 / 或治疗口腔干燥或伴随下列疾病的唾液分泌减少: 干燥综合征、类风湿性关节炎、皮肤紧绷病、多发性肌炎、全身性红斑狼疮、糖尿病、肾衰竭、尿崩症、神经损伤、咀嚼功能缺失、老年唾液腺萎缩。