



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112043696 B

(45) 授权公告日 2023. 02. 24

(21) 申请号 202010881651.1

A61P 19/02 (2006.01)

(22) 申请日 2020.08.26

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112043696 A

(43) 申请公布日 2020.12.08

(73) 专利权人 深圳市第二人民医院(深圳市转化医学研究院)

地址 518035 广东省深圳市福田区笋岗西路3002号深圳市第二人民医院

(72) 发明人 阿哈得 王大平 欧阳宏伟 段莉

(74) 专利代理机构 深圳市合道英联专利事务所(普通合伙) 44309

专利代理师 廉红果

(56) 对比文件

US 2019192504 A1,2019.06.27

CA 3106563 A1,2020.01.30

CN 110577501 A,2019.12.17

Min-Jung Park等.Metformin augments anti-inflammatory and chondroprotective properties of mesenchymal stem cells in experimental osteoarthritis:《The journal of immunology》.2019,

审查员 李玉婷

(51) Int.Cl.

A61K 31/4245 (2006.01)

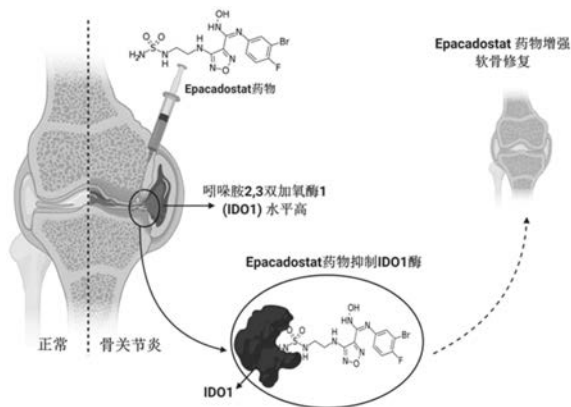
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54) 发明名称

IDO-1抑制剂在制备治疗骨性关节炎药物中的应用

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及IDO-1抑制剂在制备治疗骨性关节炎药物中的应用。本发明通过手术性半月板撕裂诱发大鼠骨关节炎,通过向患有OA的大鼠膝关节处注射含有Epacadostat的注射液,两个月后,通过实验组和对照组的膝关节照片,HE及甲苯胺蓝的染色结果显示,Epacadostat能够有效的预防软骨丢失,能够修复软骨。



1. IDO-1 抑制剂在制备治疗骨性关节炎药物中的应用, 所述 IDO-1 抑制剂为 Epacadostat。

IDO-1抑制剂在制备治疗骨性关节炎药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及IDO-1抑制剂在制备治疗骨性关节炎药物中的应用。

背景技术

[0002] 骨性关节炎(osteoarthritis,OA)是一种以关节软骨进行性损伤和软骨下骨改变为特征的常见骨性疾病,严重影响老年人的身体健康和生活质量,是我国四大老年病之一,至2020年有可能成为全球第四大致残疾病。

[0003] 此病以关节疼痛、肿胀、变形为主要临床表现,其发病原因可能是由于关节软骨的养供缺失引起软骨组织退行性改变,引起细胞外基质合成与降解紊乱及软骨细胞变性坏死,最终导致OA的发生。目前OA的治疗主要以减轻症状,改善关节功能为目的,相应的治疗措施主要有口服非甾体消炎止痛药和晚期的人工关节置换术。

发明内容

[0004] 本发明的发明目的是为制备治疗骨性关节炎药物,而提供一种IDO-1抑制剂在制备治疗骨性关节炎药物中的用途。

[0005] 进一步的,IDO-1抑制剂包括Epacadostat。

[0006] 本发明的另一目的是提供一种IDO-1抑制剂在促进软骨形成药物中的应用。

[0007] 进一步的,所述IDO-1抑制剂包括Epacadostat。

[0008] 本发明通过手术性半月板撕裂诱发大鼠骨关节炎,首次通过向患有OA的大鼠膝关节处注射含有Epacadostat的注射液,两个月后,通过实验组和对照组的膝关节照片,HE及甲苯胺蓝的染色结果显示,Epacadostat能够有效的减少软骨变性和增强软骨修复。

附图说明

[0009] 图1是向膝关节腔内注射含有Epacadostat的药物后,Epacadostat的作用机理图。

[0010] 图2(a)是实验组的大鼠的膝关节的照片;

[0011] 图2(b)是对照组1的大鼠的膝关节的照片;

[0012] 图2(c)是对照组2的大鼠的膝关节的照片;

[0013] 图2(d)是假手术组的大鼠的膝关节的照片;

[0014] 图3是实验组,对照组1,对照组2,及假手术组的的大鼠血清中的IDO-1的含量分析。

[0015] 图4是实验组,对照组1,对照组2,及假手术组的的大鼠血清中的IDO-1的含量百分比。

[0016] 图5(a)是实验组的大鼠的膝关节进行常规组织切片HE染色,显微镜下观察软骨组织学特征图;

[0017] 图5(b)是对照组1的大鼠的膝关节进行常规组织切片HE染色,显微镜下观察软骨

组织学特征图；

[0018] 图5(c)是对照组2的大鼠的膝关节进行常规组织切片HE染色,显微镜下观察软骨组织学特征图；

[0019] 图5(d)是假手术组的大鼠的膝关节进行常规组织切片HE染色,显微镜下观察软骨组织学特征图；

[0020] 图6(a)是实验组的大鼠的膝关节进行常规组织切片甲苯胺蓝染色,显微镜下观察软骨组织学特征图；

[0021] 图6(b)是对照组1的大鼠的膝关节进行常规组织切片甲苯胺蓝染色,显微镜下观察软骨组织学特征图；

[0022] 图6(c)是对照组2的大鼠的膝关节进行常规组织切片甲苯胺蓝染色,显微镜下观察软骨组织学特征图；

[0023] 图6(d)是假手术组的的膝关节进行常规组织切片甲苯胺蓝染色,显微镜下观察软骨组织学特征图。

具体实施方式

[0024] 具体实验方法和结果如下：

[0025] 1、手术性半月板撕裂诱发大鼠骨性关节炎

[0026] 将体重350g的Wister大鼠单独关在铁丝笼中,在卫生通风的动物房间中,温度、湿度和光照周期都是可控的。食物和水可以随意饮用。动物在使用前经过一周的驯化。用异氟醚麻醉大鼠,擦洗右膝,为手术做准备。

[0027] 手术组：(1) 膝髌韧带与内侧副韧带之间切开结缔组织,暴露关节囊。(2) 切开关节囊,髌骨向外脱位,暴露前交叉韧带并切断。(3) 切断内侧半月板平台韧带,后切除内侧半月板前角。(4) 逐层缝合,消毒。

[0028] 假手术组：只打开皮肤和关节腔,生理盐水冲洗切口后缝合。

[0029] 2、注射液的制备

[0030] 将Epacadostat溶于0.1%DMSO中,得到Epacadostat注射液。

[0031] 将IDO-1溶于PBS中,得到IDO-1注射液。

[0032] 将DMSO溶于中性的PBS溶液中,得到0.1%DMSO注射液。

[0033] 3、OA动物模型的建立

[0034] 实验组：将Epacadostat注射液注射到手术组的Wister大鼠的膝关节上,每三天注射一次,连续注射两个月；注射计量为：每1kg的大鼠,注射的Epacadostat注射液中的Epacadostat为200 μ g。

[0035] 对照组1：将IDO-1注射液注射到手术组的Wister大鼠的膝关节上,每三天注射一次,连续注射两个月；注射计量为：每1kg的大鼠,注射的IDO-1注射液中的IDO-1为200ng。

[0036] 对照组2：将0.1%DMSO注射液注射到手术组的Wister大鼠的膝关节上,每三天注射一次,连续注射两个月。

[0037] 3、结果分析

[0038] 两个月后,将实验组、对照组1、对照组2和假手术组的大鼠处死,取出膝关节进行拍照,HE及甲苯胺蓝染色,并在显微镜下观察软骨组织学特征。

[0039] 如图2为实验组、对照组1、对照组2和假手术组的大鼠的关节照片,从照片上可以看出ID0-1组和DMSO组中的母体退行性软骨,Epacadostat和正常组的软骨外观良好,说明Epacadostat能够有效的减少软骨变性。

[0040] 从图3和图4可以看出实验组的大鼠血清中的IDO-1含量最低;结合图2的(b)可知,IDO-1的高表达能够使OA更严重。

[0041] 从图5所示为HE染色的结果,将实验组的结果与对照组1相比较可以得出Epacadostat能够减少软骨变性。

[0042] 如图6所示为甲苯胺蓝染色结果,将实验组的结果与对照组1相比较可以得出经过节腔内注射Epacadostat的实验组中的炎症(图中黑色箭头所指)明显减少,同时,软骨修复得到增强,软骨为图中白色箭头所示的软骨数量明显增加。

[0043] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,可轻易想到的变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此,本发明的保护范围应该以权利要求的保护范围为准。

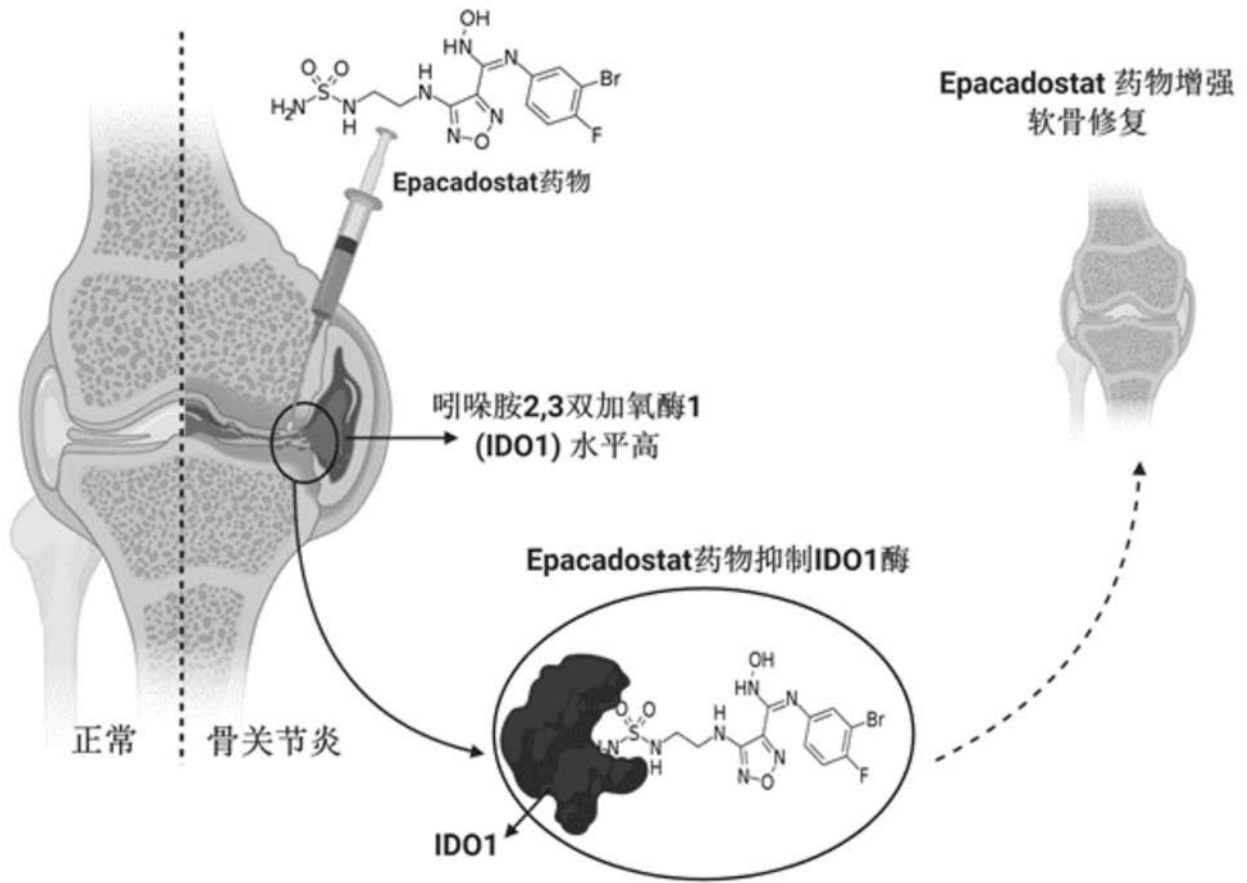


图1

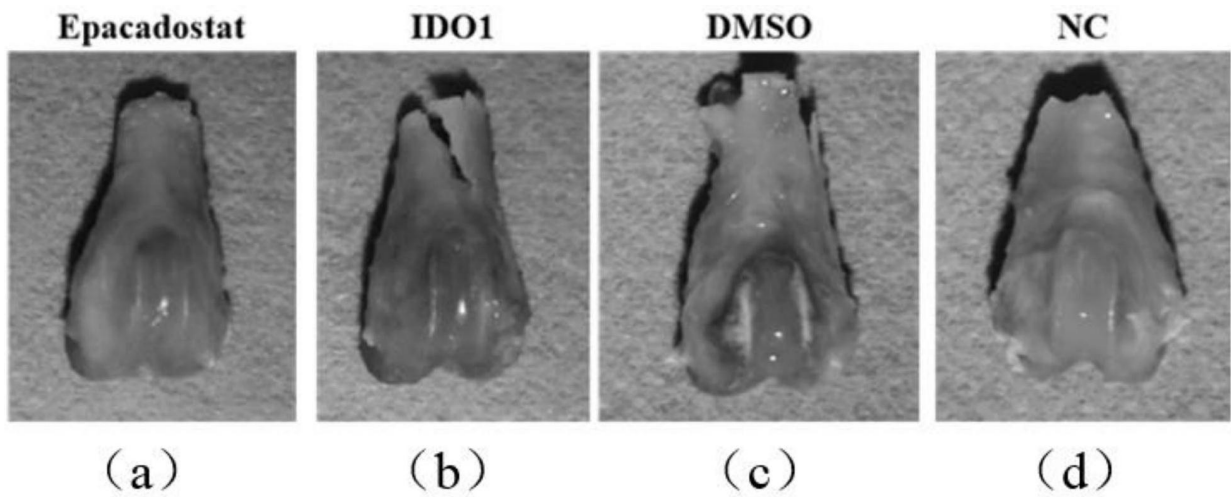


图2

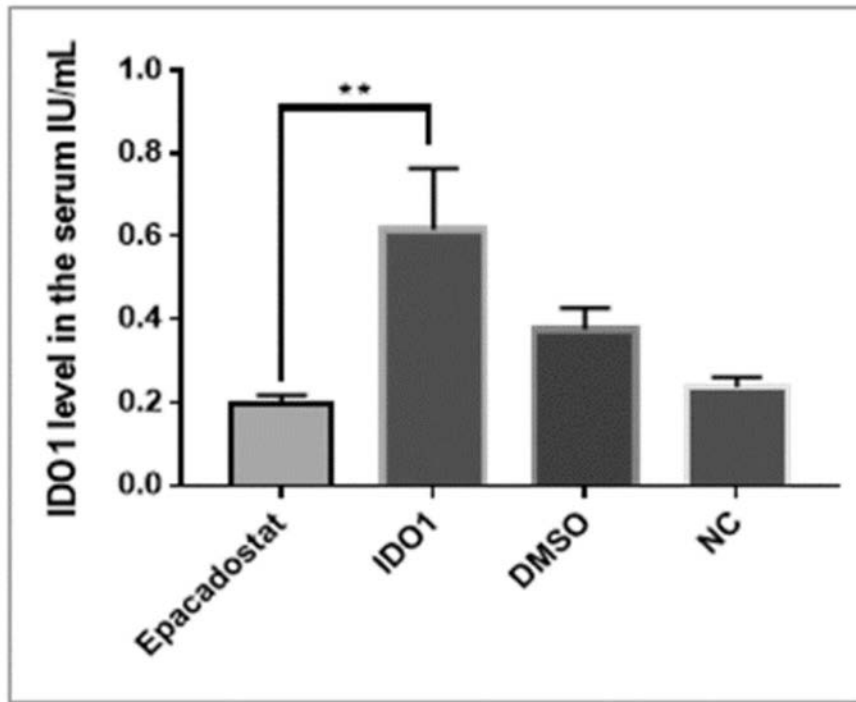


图3

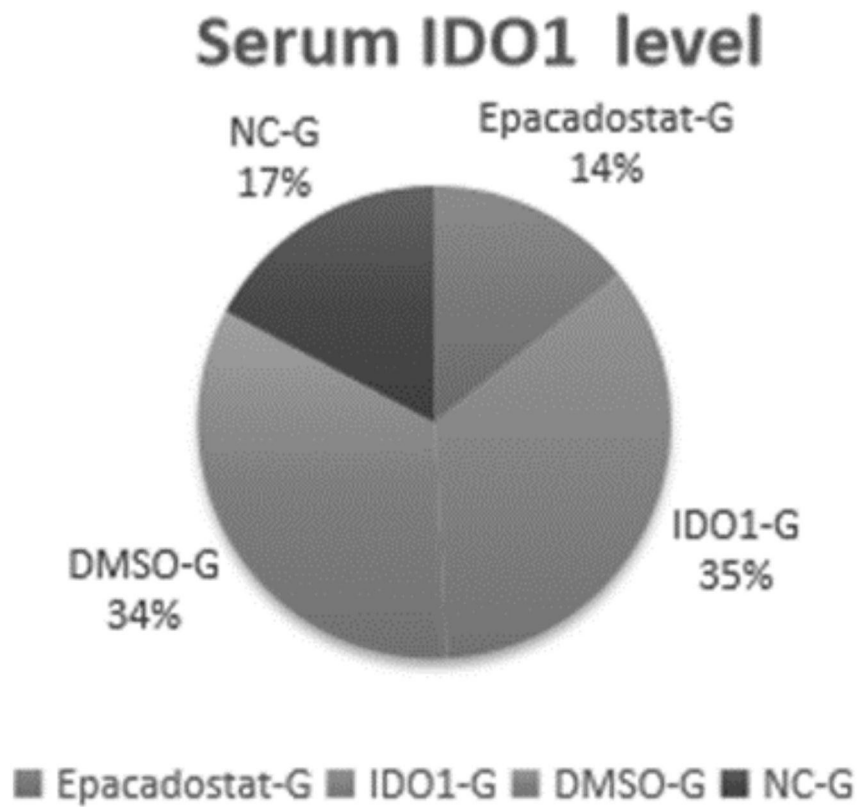


图4

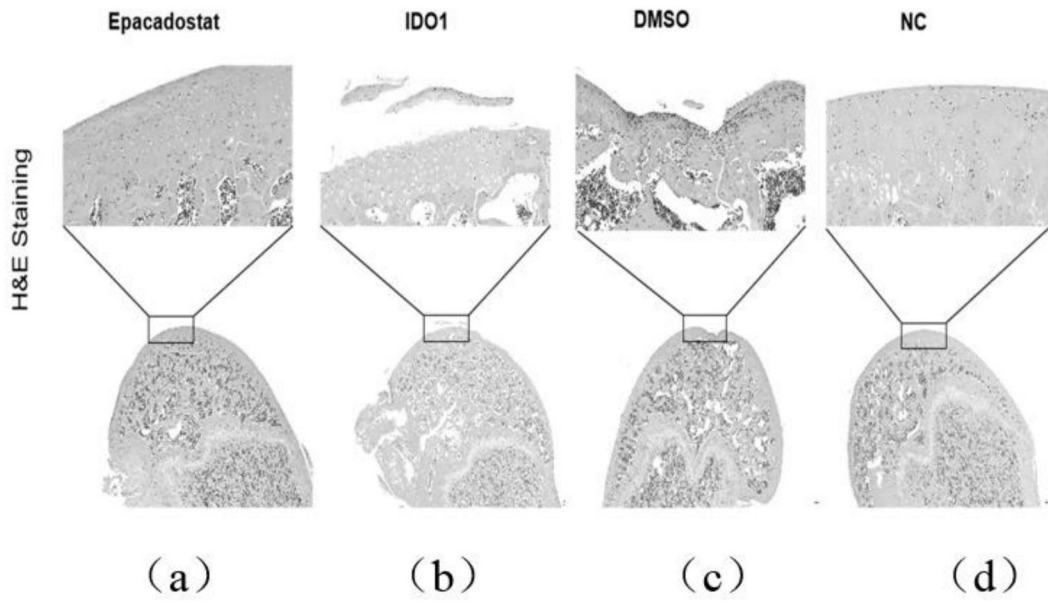


图5

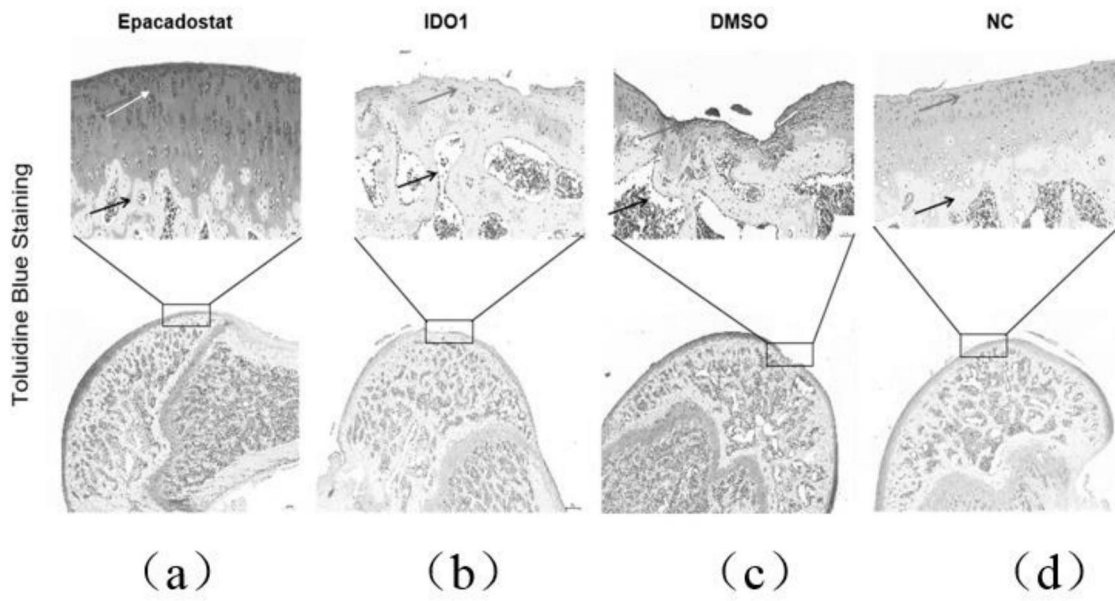


图6