



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118632699 A

(43) 申请公布日 2024.09.10

(21) 申请号 202380017401.5

(22) 申请日 2023.01.12

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/072270 2022.01.17 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/071973 2023.01.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/134732 EN 2023.07.20

(71) 申请人 苏州泰飞尔医药有限公司

地址 215129 江苏省苏州市高新区马涧路  
168号9幢101室

申请人 泰飞尔公司

(72) 发明人 于崇曦 徐丽娜

(74) 专利代理机构 北京市万慧达律师事务所

11111

专利代理师 吴晓萍

(51) Int.Cl.

A61K 31/60 (2006.01)

C07C 235/42 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

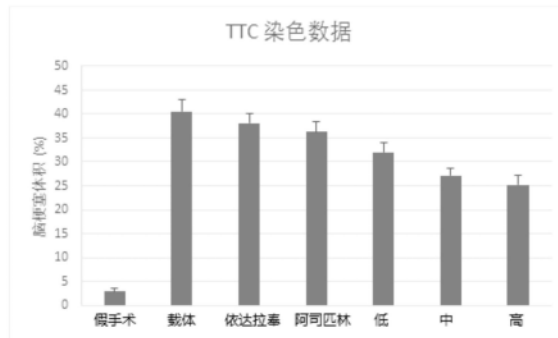
权利要求书4页 说明书52页 附图9页

(54) 发明名称

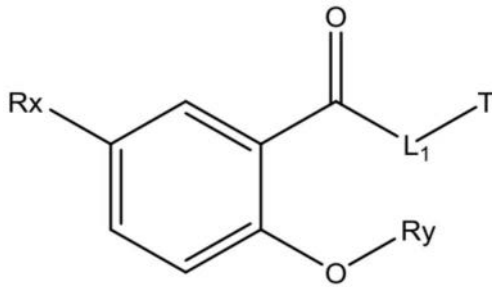
用阿司匹林及其他非甾体抗炎药的高穿透性前药预防或治疗心血管疾病

(57) 摘要

本发明提供用于预防或治疗心血管疾病和病症的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、阿司匹林及其他非甾体抗炎药的其他高穿透性前药及其药学上可接受的盐,及其用于预防或治疗心血管疾病和病症的方法。公开了包含2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、阿司匹林及其他非甾体抗炎药的其他高穿透性前药及其药学上可接受的盐的药物组合物、治疗试剂盒和装置,以及其通过局部给药的剂型、剂量和使用方法。



1. 一种用于局部应用以预防或治疗心血管疾病或病症的药物组合物, 包含式 (I) 表征的高穿透性前药或其药学上可接受的盐:



(I)

和其立体异构体和其药学上可接受的盐, 其中:

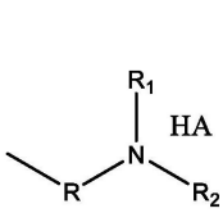
R<sub>x</sub>选自H、2,4-二氟苯基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基, 以及取代和未取代的杂芳基;

R<sub>y</sub>选自H、取代和未取代的烷基羰基、取代和未取代的烷氧基羰基、取代和未取代的苯甲酰基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代的和未取代的炔基、取代和未取代的芳基, 以及取代和未取代的杂芳基; 优选地, R<sub>y</sub>是2-乙酰氧基苯甲酰基或2-羟基苯甲酰基;

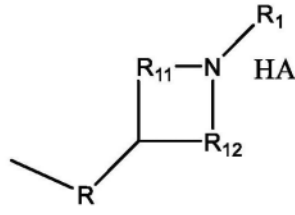
L<sub>1</sub>是连接子, 选自O、S、NH、O-CH(L<sub>2</sub>)、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、O-CH(L<sub>2</sub>)-O-C(=O)、O-CH(L<sub>2</sub>)-O-S-CH(L<sub>2</sub>)-O和-O-C(=O)-, 其中n是选自1至6的整数;

L<sub>2</sub>各自独立地选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烷硫基以及取代和未取代的烷基氨基;

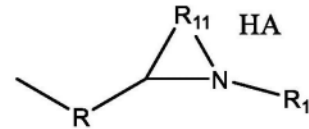
T为运输单元, 包含可质子化的氨基, 例如取代或未取代的伯氨基、取代或未取代的仲氨基、取代或未取代的叔氨基、或取代或未取代的含有可质子化氮的杂环基; T可以选自结构W-1、结构W-2、结构W-3、结构W-4、结构W-5和结构W-6:



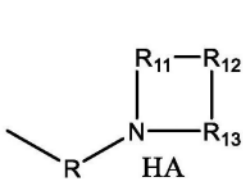
结构 W-1



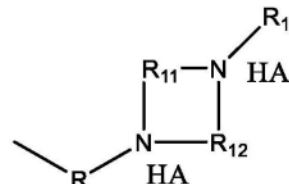
结构 W-2



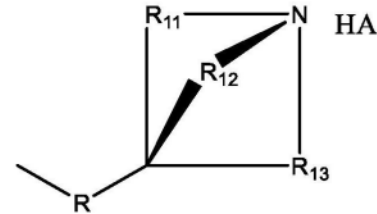
结构 W-3



结构 W-4



结构 W-5



结构 W-6

R各自独立地选自键、取代和未取代的亚烷基、取代和未取代的亚环烷基、取代和未取代的亚杂环基、取代和未取代的亚烯基、取代和未取代的亚炔基、取代和未取代的亚芳基以及取代和未取代的亚杂芳基,其中R中的任意 $\text{CH}_2$ 任选地进一步被O、S或 $\text{NR}_3$ 替代,其中 $\text{R}_3$ 为H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基或 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ 芳基;优选地,R各自为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 独立地选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂芳基;或者 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基,该杂环任选地进一步包含一个或两个独立地选自O、S和N的另外的杂原子;

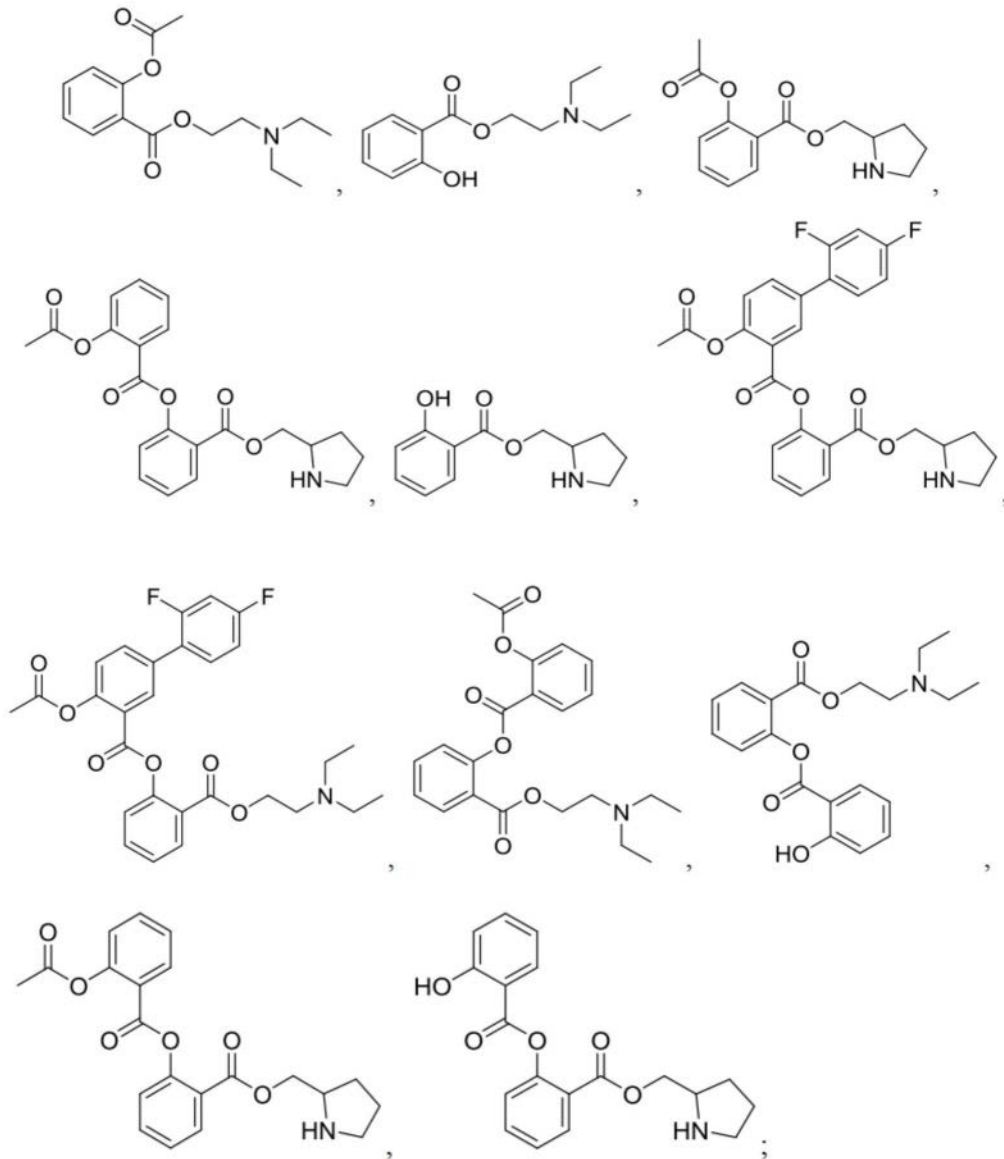
$\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 和 $\text{R}_{13}$ 各自独立地为键、任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 亚烷基或任选取代的 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 亚烯基,其中所述亚烷基和亚烯基任选有一个 $\text{CH}_2$ 基团被O、S或 $\text{NR}_3$ 替代;优选地, $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 和 $\text{R}_{13}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

其中结构W-2、结构W-3或结构W-5中的任何 $\text{R}_1$ 以及相邻的 $\text{R}_{11}$ 与它们所连接的氮原子一起可形成任选取代的杂环,该杂环可任选地进一步包含一个或两个独立地选自O、S和N的另外的杂原子;和

其中结构W-2、结构W-4、结构W-5或结构W-6中的 $\text{R}_{11}$ 和 $\text{R}_{12}$ 或 $\text{R}_{11}$ 和 $\text{R}_{13}$ 任选地由任选取代的亚烷基桥连接;和

其中HA选自无和药学上可接受的酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、重硫酸、磷酸、亚磷酸、膦酸、异烟酸、乙酸、乳酸、水杨酸、柠檬酸、酒石酸、泛酸、重酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和帕莫酸。

2. 根据权利要求1所述的用于局部应用的药物组合物,其中所述化合物选自:



或其药学上可接受的盐,优选衍生自盐酸或氢溴酸。

3. 根据权利要求1或2所述的用于局部应用的药物组合物,以选自以下的剂型使用:透皮贴剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂、洗剂、软膏剂、糊剂、散剂、振荡剂、固体剂、海绵剂、贴剂、酊剂、蒸气剂、滴剂、冲洗剂、喷雾剂和溶液剂;优选透皮滴剂、冲洗剂和喷雾剂。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的用于局部应用的药物组合物,以选自以下的剂型使用:醇溶液、丙酮溶液、二甲基亚砜溶液、醇-水溶液、丙酮-水溶液和二甲基亚砜水溶液,优选乙醇-水溶液,优选5%-50% (v/v) 乙醇-水溶液,特别是15% (v/v) 乙醇水溶液。

5. 根据权利要求1-3任一项所述的用于局部应用的药物组合物,其为浓度为约10mg/mL至约200mg/mL,优选约30mg/mL至约100mg/mL,约50mg/mL至约100mg/mL,约50mg/mL至约90mg/mL,特别是约80mg/mL的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐溶液。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的用于局部应用的药物组合物,其为浓度为约10mg/g至约200mg/g,优选约50mg/g至约100mg/g的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐溶液。

7. 根据权利要求1-3任一项所述的用于局部应用的药物组合物,其具有约0.01mL至约

1mL,特别是0.03mL至约0.3mL,特别是约0.04mL至约0.2mL,特别是约0.05mL至约0.1mL,或特别是约0.1mL的单位剂量。

8.一种用于预防或治疗受试者的心血管疾病或病症的试剂盒,所述试剂盒包含权利要求1至7任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有用于向受试者的一个或多个部位以约1mg至约7200mg每天,特别是约100mg至约500mg每天的量局部给药的剂型。

9.根据权利要求8所述的试剂盒,其中所述药物组合物具有用于向受试者以约1mg至约700mg每次,优选约5mg至约350mg每次,约35mg至约280mg每次或约70mg至约180mg每次,每天一次、每天两次、每天三次或每天四次的量局部给药的剂型。

10.根据权利要求8或9所述的试剂盒,其中所述药物组合物具有用于向受试者以约1mg至约200mg,优选约1mg至约80mg,约1mg至约35mg,约3mg至约15mg,约1mg至约10mg或约1mg至约8mg每喷每部位的量局部给药的剂型。

11.根据权利要求8-10任一项所述的试剂盒,其中所述药物组合物具有用于向受试者以约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $7\text{mg}/\text{cm}^2$ ,优选约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,约 $70\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $560\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或约 $140\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $280\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤每部位的量局部给药的剂型。

12.一种预防或治疗心血管疾病或病症的方法,包含对需要治疗的受试者局部给药根据权利要求1-7任一项所述的药物组合物。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述局部给药包含向受试者的选自以下部位的皮肤表面施用所述药物组合物:颈部、胸部、背部、腹部、头部、手臂、手部、腿部、脚部,及其组合。

14.根据权利要求12所述的方法,其中所述局部给药包含向受试者以单剂量每部位施用所述药物组合物;其中一个或多个单位剂量为1-200单位剂量,特别是5-50单位剂量,特别是10-30单位剂量。

15.根据权利要求12所述的方法,其中所述局部给药包含向受试者每天一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次或八次施用,优选每天两次施用所述药物组合物。

16.根据权利要求12所述的方法,其中所述局部给药包含向受试者每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时施用一次,优选每12小时施用一次所述药物组合物。

17.根据权利要求12所述的方法,其中所述局部给药包含向受试者以从一天至终生的时长,特别是一个月至一年,特别是一年至三年,特别是一年至十年,特别是一年至终身施用所述药物组合物。

18.前述权利要求任一项的药物组合物、试剂盒或方法,其中所述心血管疾病或病症选自中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病、动脉粥样硬化和其他心血管疾病。

19.前述权利要求任一项的药物组合物、试剂盒或方法,其中受试者是人类,优选成年人。

## 用阿司匹林及其他非甾体抗炎药的高穿透性前药预防或治疗 心血管疾病

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医学应用领域,特别是使用阿司匹林和其他非甾体抗炎药(NSAID)的高穿透性前药及其药学上可接受的盐来预防或治疗心血管疾病或病症,特别是通过局部或透皮给药。

### 背景技术

[0002] 阿司匹林用于人类和动物已有一百多年的历史。阿司匹林和其他已知的具有镇痛、消炎、解热抗炎或抗血小板特性的非甾体抗炎药广泛用于治疗与多种疾病有关的症状,例如心血管疾病、炎性疾病和疼痛,例如风湿病、头痛、偏头痛、牙痛、背痛、肌肉痛、手术后疼痛等。

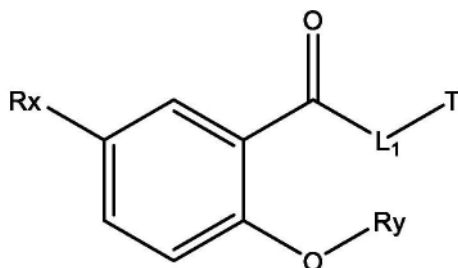
[0003] 阿司匹林和其他NSAID通常通过口服给药来到达病症或疾病的作用部位。不幸的是,使用阿司匹林和其他NSAID会增加胃肠道(GI)毒性的风险,包括胃十二指肠出血、胃溃疡、胃炎和GI穿孔(参见,Cohn SM et al.,J.Clin.Invest.1997;99(6):1367-1379;Tarnawski AS and Ahluwalia A.,Curr.Med.Chem.2012;19(1):16-27;Fries JF, J.Rheumatol Suppl.1991;28:6-10;Garcia Rodriguez LA et al.,Arch.Intern Med.1998;158(1):33-9;和Richardson C,Emery P.,Drug Saf.1996;15(4):249-60)。此外,口服对某些疾病的预防或治疗效果有限。

[0004] 因此,仍然需要开发能够充分实现阿司匹林和其他NSAID疗效的方法,例如新的替代给药途径,同时避免GI毒性。

### 发明内容

[0005] 本发明通过提供阿司匹林和/或其他NSAID的高穿透性前药(HPP)、其高穿透性组合物(HPC)、HPP或HPC的用途、试剂盒、治疗系统、剂型、使用或包含HPP或HPC的装置,以及治疗多种心血管疾病和病症的方法来满足上述需要。

[0006] 一方面,本发明提供作为阿司匹林或其类似物的HPP的式(I)化合物,其包含通过连接子共价连接至输送单元的功能单元:



[0007]

(I)

[0008] 及其立体异构体和药学上可接受的盐,其中:

[0009] L<sub>1</sub>是连接子,选自O、S、NH、O-CH(L<sub>2</sub>)、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、O-CH(L<sub>2</sub>)-O-C(=O)、O-CH(L<sub>2</sub>)-O、S-

CH(L<sub>2</sub>)-O和-O-C(=O)-,其中n是选自1至6的整数;

[0010] L<sub>2</sub>各自独立地选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烷硫基以及取代和未取代的烷基氨基;

[0011] T为输送单元,包含可质子化氨基,例如取代或未取代的伯胺基、取代或未取代的仲胺基、取代或未取代的叔胺基或含有可质子化氮的杂环基;

[0012] R<sub>x</sub>选自氢(H)、2,4-二氟苯基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基,以及取代和未取代的杂芳基;和

[0013] R<sub>y</sub>选自氢(H)、取代和未取代的烷基羰基、取代和未取代的烷氧基羰基、取代和未取代的苯甲酰基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂芳基。

[0014] 式(I)的化合物可以通过可质子化的输送单元T与酸形成药学上可接受的盐,该盐能够穿透一种或多种生物屏障。

[0015] 一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含以式(I)表征的阿司匹林或类似物的HPP,以及药学上可接受的载体。这种药物组合物构成高穿透性组合物(HPC)。

[0016] 一方面,本发明提供使用HPP或HPC通过便利的局部给药来预防或治疗多种心血管疾病或病症的用途,其与传统的口服给药相比具有多种优势,尤其是可以完全克服GI毒性,并出乎意料地提高预防或治疗效果。

[0017] 一方面,本发明提供HPP在制备用于预防或治疗多种心血管疾病或病症的药物中的用途,例如中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤,和外周动脉疾病。

[0018] 一方面,本发明提供一种预防或治疗疾病或病症的方法,该方法包括向受试者给予治疗有效量的本文公开的HPP或HPC。在一些实施方案中,所述疾病或病症选自中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病,和其他心血管疾病。

[0019] 一方面,本发明提供一种试剂盒,包括阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0020] 一方面,本发明提供一种治疗系统,包括一种组合物,该组合物包含阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯和/或阿司匹林的相关高穿透性前药或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0021] 一方面,本发明提供一种用于治疗心血管疾病的剂型,其包含一定浓度的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0022] 一方面,本发明提供一种装置,该装置能够给患有心血管疾病或病症的受试者给药一定单位剂量的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0023] 本文公开的HPP或HPC能够穿过一种或多种生物屏障并且可以局部(locally)(例

如局部(topically)或透皮)给药以到达病症发生但现有药物不能显著到达的位置,从而避免与药物相关的胃肠疾病或上消化道溃疡并发症,例如出血事件、穿孔或胃出口梗阻,并且相较于口服给药意外提高了预防或治疗效果。结合以下详细说明、附图、实施例和权利要求书,本发明的这些优点和其他优点将得到更好的理解。

### 附图说明

[0024] 图1示出了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在大脑中动脉闭塞(MCAO)后第14天对脑梗塞体积的影响(平均值±标准误,通过TTC染色评估)。

[0025] 图2示出了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠体重变化的影响。

[0026] 图3示出了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠神经功能缺损评分的每日评估结果,并与载体组进行比较。

[0027] 图4示出了2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐在MCAO后第14天对脑梗塞体积的影响(平均值±标准误,通过TTC染色评估)。

[0028] 图5示出了2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠体重变化的影响。

[0029] 图6示出了2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠神经功能缺损评分的每日评估结果,并与载体组进行比较。

[0030] 图7示出了(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在MCAO后第14天对脑梗塞体积的影响(平均值±标准误,通过TTC染色评估)。

[0031] 图8示出了(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠体重变化的影响。

[0032] 图9示出了(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠神经功能缺损评分的每日评估结果,并与载体组进行比较。

[0033] 图10示出了(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐在MCAO后第14天对脑梗塞体积的影响(平均值±标准误,通过TTC染色评估)。

[0034] 图11示出了(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠体重变化的影响。

[0035] 图12示出了(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠神经功能缺损评分的每日评估结果,并与载体组进行比较。

[0036] 图13示出了(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)苯甲酸酯盐酸盐在MCAO后第14天对脑梗塞体积的影响(平均值±标准误,通过TTC染色评估)。

[0037] 图14示出了(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠体重变化的影响。

[0038] 图15示出了(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐对MCAO后大鼠神经功能缺损评分的每日评估结果,并与载体组进行比较。

[0039] 图16示出了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对猴子神经功能缺损评分的影响,并与载体组和阿司匹林组进行比较。

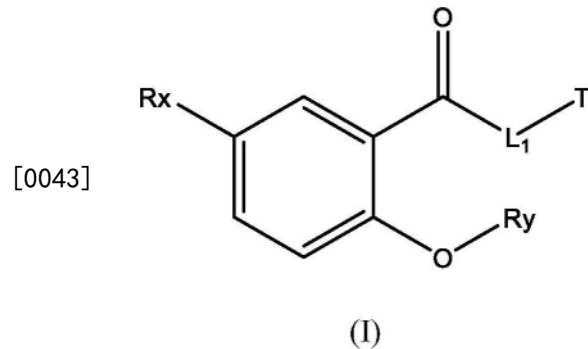
[0040] 图17示出了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对猴子梗塞体积的影

响,并与载体组和阿司匹林组进行比较。

[0041] 图18示出了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对小型猪梗塞体积的影响,并与载体组和阿司匹林组进行比较。

### 具体实施方式

[0042] 一方面,本发明提供阿司匹林或其类似物的HPP,其包含通过连接子共价连接至输送单元的功能单元,由式(I)表示:



[0044] 及其立体异构体和药学上可接受的盐,其中:

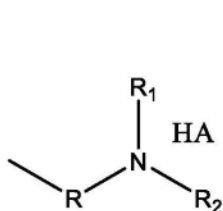
[0045] Rx选自氢(H)、2,4-二氟苯基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基,以及取代和未取代的杂芳基;

[0046] Ry选自氢(H)、取代和未取代的烷基羰基、取代和未取代的烷氧基羰基、取代和未取代的苯甲酰基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代的和未取代的炔基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂芳基;优选地,Ry是2-乙酰氧基苯甲酰基或2-羟基苯甲酰基;

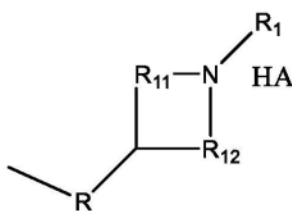
[0047] L<sub>1</sub>是连接子,选自O、S、NH、O-CH(L<sub>2</sub>)、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、O-CH(L<sub>2</sub>)-O-C(=O)、O-CH(L<sub>2</sub>)-O、S-CH(L<sub>2</sub>)-O和-O-C(=O)-,其中n是选自1至6的整数;

[0048] L<sub>2</sub>各自独立地选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烷硫基以及取代和未取代的烷基氨基;

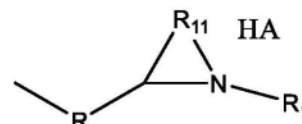
[0049] T为输送单元,包含可质子化胺基,例如取代或未取代的伯胺基、取代或未取代的仲胺基、取代或未取代的叔胺基、或取代或未取代的含有可质子化氮的杂环基;T可以选自结构W-1、结构W-2、结构W-3、结构W-4、结构W-5和结构W-6:



结构 W-1

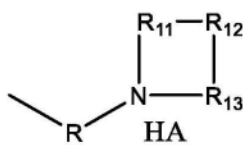


结构 W-2

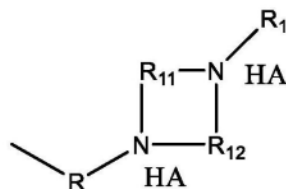


结构 W-3

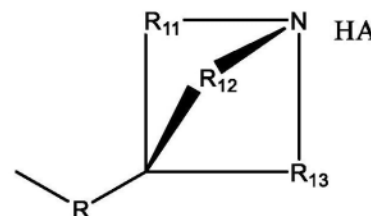
[0050]



结构 W-4



结构 W-5



结构 W-6

[0051] R各自独立地选自键、取代和未取代的亚烷基、取代和未取代的亚环烷基、取代和未取代的亚杂环基、取代和未取代的亚烯基、取代和未取代的亚炔基、取代和未取代的亚芳基以及取代和未取代的亚杂芳基,其中R中的任何CH<sub>2</sub>任选地进一步被O、S或NR<sub>3</sub>替代,其中R<sub>3</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基;优选地,R各自为-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

[0052] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂芳基;或者R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基,其任选地进一步包含一个或两个独立地选自O、S和N的另外的杂原子;

[0053] R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>各自独立地为键、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基或任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烯基,其中亚烷基和亚烯基任选有一个CH<sub>2</sub>基团被O、S或NR<sub>3</sub>替代;优选地,R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

[0054] 其中结构W-2、结构W-3或结构W-5中的任何R<sub>1</sub>和相邻的R<sub>11</sub>与它们所连接的氮原子一起可以形成一个任选取代的杂环,其任选地进一步包含一个或两个独立地选自O、S和N的另外的杂原子;和

[0055] 其中结构W-2、结构W-4、结构W-5或结构W-6中的R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>或R<sub>11</sub>和R<sub>13</sub>可任选地由任选取代的亚烷基桥连接;和

[0056] 其中HA选自无和药学上可接受的酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、重硫酸(bisulfic acid)、磷酸、亚磷酸、膦酸、异烟酸、乙酸、乳酸、水杨酸、柠檬酸、酒石酸、泛酸、重酒石酸(bitartaric acid)、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和帕莫酸;

[0057] 但是,前提是该结构形成稳定的化合物,没有违反共价键合原则。

[0058] 在一些实施方案中,当HA为无时,式(I)化合物为游离碱。

[0059] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中,R<sub>x</sub>是氢、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基或NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>相同或不同,独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0060] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中, $R_y$ 选自氢(H)、 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$ 、2-羟基苯甲酰基和2-乙酰氧基苯甲酰基,其中2-羟基苯甲酰基或2-乙酰氧基苯甲酰基的苯基部分进一步任选被一到三个独立地选自卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷硫基、苯基和 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 的取代基所取代;其中 $\text{R}^a$ 和 $\text{R}^b$ 相同或不同,独立地为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基,其中苯基任选地被一到五个,有时优选是一到三个独立地选自卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基硫基和 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 的取代基取代。

[0061] 在一些实施方案中,在式(I)化合物中, $L_1$ 为O、S、NH或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ ( $n$ 为1、2、3或4)。

[0062] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中, $R$ 为键或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基。

[0063] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中, $T$ 是结构W-1,其中 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 各自是氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基。

[0064] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中, $T$ 为结构W-2、结构W-3、结构W-4、结构W-5或结构W-6,其中 $R$ 为键或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基; $\text{R}_1$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基; $\text{R}_{11}$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基; $\text{R}_{12}$ 和 $\text{R}_{13}$ 独立地为键、 $\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

[0065] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中, $T$ 是选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基的杂环基。

[0066] 在一些实施方案中, $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 和 $\text{R}_{13}$ 各自独立地选自 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,其各自任选地被取代。

[0067] 本发明涵盖本文公开的关于式(I)的结构的实施方案的任何合理组合。例如,在一些实施方案中,在式(I)的化合物中:

[0068]  $\text{R}_x$ 为氢、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷硫基或 $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,其中 $\text{R}^a$ 和 $\text{R}^b$ 相同或不同,独立地为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基;

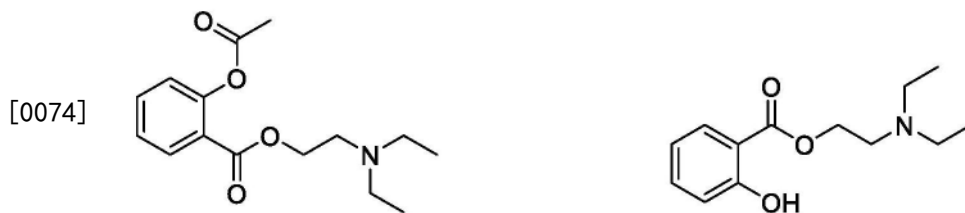
[0069]  $\text{R}_y$ 选自氢(H)、 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$ 、2-羟基苯甲酰基和2-乙酰氧基苯甲酰基,其中2-羟基苯甲酰基或2-乙酰氧基苯甲酰基的苯基部分进一步任选被一到三个独立地选自卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷硫基、苯基和 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 的取代基所取代;其中 $\text{R}^a$ 和 $\text{R}^b$ 相同或不同,分别为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基,其中苯基任选地被一到三个独立地选自卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷硫基和 $\text{NR}^a\text{R}^b$ 的取代基取代;

[0070]  $L_1$ 为O、S、NH或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ ( $n$ 为1或2);和

[0071]  $T$ 为结构W-1,其中 $R$ 为键或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基; $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_2$ 分别为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基;或

[0072]  $T$ 为结构W-2、结构W-3、结构W-4、结构W-5或结构W-6,其中 $R$ 为键或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基; $\text{R}_1$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基; $\text{R}_{11}$ 为 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基; $\text{R}_{12}$ 和 $\text{R}_{13}$ 独立地为键、 $\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

[0073] 在一些实施方案中,本发明提供选自以下的HPP化合物:



[0075] 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯,2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯,



- [0086] (吡咯烷-2-基)甲基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯,或其药学上可接受的盐。
- [0087] 在一些实施方案中,上述药学上可接受的盐是与选自盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、重硫酸、磷酸、亚磷酸、麟酸、异烟酸、乙酸、乳酸、水杨酸、柠檬酸、酒石酸、泛酸、重酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和帕莫酸的酸组成。在优选的实施方案中,所述酸是盐酸。
- [0088] 在一些实施方案中,式(I)化合物中的功能单元(阿司匹林的水杨酸部分)可以被另一种NSAID例如二氟尼柳、乙酰二氟尼柳、双水杨酸酯和乙酰双水杨酸酯等的部分替代,其中NSAID的羧基上的羟基被替代。
- [0089] 一方面,本发明提供HPP或HPC通过便利的局部给药用于预防或治疗多种心血管疾病或病症的用途,其与传统的口服给药相比具有多种优势,尤其是可以完全克服GI毒性。
- [0090] 在一些实施方案中,本发明提供2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐、2-(吡咯烷-2-基)甲基羟基苯甲酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐或阿司匹林和其他NSAID的其他HPP或HPC用于预防或治疗中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病和其他心血管疾病的用途。
- [0091] 一方面,本发明提供HPP在制备用于预防或治疗多种心血管疾病或病症的药物中的用途,例如中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤和外周动脉疾病。
- [0092] 一方面,本发明涉及2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯和/或阿司匹林和/或其他NSAID的相关高穿透性前药或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途。
- [0093] 在一些实施方案中,本发明提供2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐、2-(吡咯烷-2-基)甲基羟基苯甲酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、2-(二乙基氨基)乙基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐和阿司匹林和其他NSAID的其他HPP或HPC在制备用于预防或治疗中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、

外周动脉疾病和其他心血管疾病的药物中的用途。

[0094] 在一些实施方案中,本发明提供2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯、2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐或阿司匹林的其他HPP在制备用于预防或治疗中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病和其他心血管疾病的药物中的用途。

[0095] 一方面,本发明提供一种预防或治疗中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病和其他心血管疾病的的方法,通过局部给药阿司匹林和/或其他NSAID的HPP或HPC。

[0096] 一方面,本发明提供一种试剂盒,包括阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0097] 一方面,本发明提供一种治疗系统,包括一种组合物,该组合物包含阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯和/或阿司匹林的相关高穿透性前药或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0098] 一方面,本发明提供一种剂型,该剂型包含一定浓度的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,用于治疗心血管疾病。

[0099] 一方面,本发明提供一种装置,该装置能够向患有心血管疾病或病症的受试者给药一定单位剂量的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0100] 在一些实施方案中,本发明提供一种预防或治疗受试者的心血管疾病或病症的方法,包括对受试者局部给药阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,特别是对受试者的一个或多个部位,用量为每次约1mg至约1000mg,特别是每次3mg至200mg。

[0101] 一方面,本发明提供用于预防或治疗受试者的心血管疾病或病症的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯,或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,其中HPP被局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约1mg至约1000mg,特别是每次3mg至200mg。

[0102] 在一些实施方案中,本发明提供阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,在制备用于局部给药以预防或治疗心血管疾病或病症的药物的用途,其中HPP被局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约1mg至约1000mg,特别是每次3mg至200mg。

[0103] 在一些实施方案中,本发明提供用于预防或治疗患有心血管疾病或病症的受试者的试剂盒,该试剂盒包含阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,用于局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约1mg至约1000mg,特别是每次3mg至200mg。

[0104] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于预防或治疗患有心血管疾病或病症的受试者的治疗系统,该治疗系统包括含有阿司匹林或其他NSAID的HPP的组合物,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,其中HPP以游离碱或药学上可接受的盐的形式存在,其中,在该系统中,HPP被局部给药于受试

者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约1mg至约1000mg,特别是每次3mg至200mg。

[0105] 在一些实施方案中,本发明提供一种预防或治疗受试者的方法,包括对受试者局部给药阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,特别是对受试者的一个或多个部位,用量为每次约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,特别是每次 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。

[0106] 在一些实施方案中,本发明提供用于预防或治疗受试者的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯,或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,其中HPP被局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,特别是每次 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。

[0107] 在一些实施方案中,药物施用的皮肤面积为约 $5\text{cm}^2$ 至 $15000\text{cm}^2$ ,特别是 $25\text{cm}^2$ 至 $5000\text{cm}^2$ ,尤其是 $100\text{cm}^2$ 至 $2500\text{cm}^2$ 。

[0108] 在一些实施方案中,本发明提供阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在制备药物中的用途,其中药物中的HPP被局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,特别是每次 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤。

[0109] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于预防或治疗受试者的试剂盒,包括阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,用于局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,特别是每次 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤。

[0110] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于预防或治疗受试者的治疗系统,包括一种组合物,其中阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,为其活性成分,HPP以游离碱或药理学上可接受的盐的形式存在,其中,在该系统中,HPP被局部给药于受试者,特别是受试者的一个或多个部位,用量为每次约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤,特别是每次 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤。

[0111] 在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其中阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,在该剂型中的浓度为约 $3\text{mg}/\text{mL}$ 至约 $200\text{mg}/\text{mL}$ ,特别是 $10\text{mg}/\text{mL}$ 至 $100\text{mg}/\text{mL}$ ,或约 $3\text{mg}/\text{g}$ 至约 $200\text{mg}/\text{g}$ ,特别是 $10\text{mg}/\text{g}$ 至 $100\text{mg}/\text{g}$ 。

[0112] 在一些实施方案中,本发明提供一种装置,能够对受试者给药单位剂量约 $0.1\text{mg}$ 至约 $30\text{mg}$ ,特别是 $0.1\text{mg}$ 至 $30\text{mg}$ 的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0113] 在一些实施方案中,本发明提供一种喷雾剂,能够喷洒单位剂量约 $0.1\text{mg}$ 至约 $30\text{mg}$ ,特别是 $0.1\text{mg}$ 至 $30\text{mg}$ 的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0114] 一方面,本发明旨在评估阿司匹林或其他NSAID的HPP例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐作为局部喷雾剂给药

于心血管疾病患者皮肤时的有效性和安全性。

[0115] 在一些实施方案中,本发明提供一种能够穿透生物屏障的药物组合物以及使用该药物组合物预防或治疗心血管疾病的方法,尤其是人和动物的中风、心肌梗塞、心力衰竭、心绞痛、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病。

[0116] 除非另有定义,本文使用的所有科技术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。

[0117] 术语“心血管疾病”是指一系列心脏和血管疾病,包括:

[0118] 冠状动脉心脏病——供应心肌的血管的疾病;

[0119] 脑血管病——供应大脑的血管的疾病;

[0120] 外周动脉疾病——供应手臂和腿部的血管的疾病;

[0121] 风湿性心脏病——由链球菌引起的风湿热对心肌和心脏瓣膜造成损害;

[0122] 先天性心脏病——由于出生时心脏结构畸形而影响心脏正常发育和功能的出生缺陷;和

[0123] 深静脉血栓和肺栓塞——腿部静脉中的血凝块,其可能脱落并移动到心脏和肺部。

[0124] 术语“烷基”是指通过去除一个氢原子从烷烃衍生出的支链或非支链的一价脂肪族烃基。在某些实施方案中,烷基含有1至8个碳。在某些实施方案中,有时优选地,烷基包含1至6个碳,并且在某些实施例中,有时更优选地,烷基包含1至4个碳。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基等。在某些实施方案中,烷基含有1至12个碳。烷基可以是取代的或未取代的。

[0125] 术语“烯基”是指通过去除一个氢原子从烯烃衍生出的任何一价脂肪族烃基。在某些实施方案中,烯基包含2至12个碳。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳。在某些实施方案中,有时优选地,烯基包含2至6个碳,并且在某些实施方案中,有时更优选地,烯基包含2至4个碳。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一烯基、十二烯基等。烯基可以是取代的或未取代的。

[0126] 术语“炔基”是指通过去除一个氢原子从炔烃衍生出的一价脂肪族烃基。在某些实施方案中,炔基含有2至12个碳。在某些实施方案中,炔基含有2至8个碳。在某些实施方案中,有时优选地,炔基包含2至6个碳,并且在某些实施方案中,有时更优选地,炔基包含2至4个碳。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一炔基、十二炔基等。炔基可以是取代的或未取代的。

[0127] 术语“环烷基”是指通过从环烷烃中去除一个氢原子而形成的任何一价基团。在某些实施方案中,环烷基包含3至10个碳。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳。在某些实施方案中,有时优选地,环烷基包含3至6个碳。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。环烷基任选地被取代或未被取代。

[0128] 术语“杂环基”是指其中至少一个环原子是非碳原子的环烷基。非碳环原子的实例包括但不限于S、O和N。单环杂环基的代表性实例包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

[0129] 术语“亚烷基”是指饱和的直链或支链二价脂肪族烃基,其通过去除母体烷烃的两个氢原子而得到。直链或支链基团含有1至12个碳原子(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个碳原子),优选1至8个碳原子,更优选1至6个碳原子,有时更优选1至4个碳原子。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚丙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。亚烷基可以是取代的或未取代的。

[0130] 术语“亚烯基”是指如上定义的具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的亚烷基,优选C<sub>2-12</sub>亚烯基,更优选C<sub>2-8</sub>亚烯基,有时更优选C<sub>2-6</sub>亚烯基,有时甚至更优选C<sub>2-4</sub>亚烯基。亚烯基的非限制性实例包括但不限于-CH=CH-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-等。亚烯基可以是取代的或未取代的。

[0131] 术语“芳基”是指6元至14元的全碳单环或多环稠环(“稠”环系统是指系统中的每个环与系统中的另一个环共享一对相邻的碳原子)基团,并且具有完全共轭的π电子系统。优选芳基是6元至10元的,例如苯基和萘基,最优选苯基。芳基可以是取代的或未取代的。

[0132] 术语“杂芳基”是指具有1至4个选自O、S和N的杂原子作为环原子的5元至14元芳基系统。优选杂芳基是5元至10元(例如5、6、7、8、9和10元),更优选5或6元,例如噻二唑基、吡唑基、恶唑基、恶二唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。杂芳基可以与芳基、杂环基或环烷基的环稠合,其中与母体结构结合的是杂芳基。杂芳基可以是取代的或未取代的。

[0133] 术语“烷氧基”是指-O-(烷基),例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

[0134] 术语“环烷氧基”是指-O-(环烷基),例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0135] 术语“键”是指使用符号“—”的共价键。

[0136] 术语“羟基”是指-OH基团。

[0137] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

[0138] 术语“氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。

[0139] 术语“烷硫基”是指烷基-S-。

[0140] 术语“烷基氨基”是指“烷基-NH-”,或有时是二烷基氨基(-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),其中两个烷基(R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>)可以相同或不同。有时优选地,烷基为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,有时更优选地,烷基为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。烷基氨基的实例包括但不限于CH<sub>3</sub>-NH-、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NH-Bu<sup>t</sup>、-N(CH<sub>3</sub>)(Bu<sup>t</sup>)等。

[0141] 术语“氰基”是指-CN基团。

[0142] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基,其中卤素原子可以相同或不同。

[0143] 术语“硝基”是指-NO<sub>2</sub>基团。

[0144] 术语“氧代”是指=O基团。

[0145] 术语“羧基”是指-C(O)OH基团。

[0146] 术语“烷氧基羰基”是指-C(O)O(烷基)基团。

[0147] 术语“烷基羰基”是指-C(O)-烷基。

[0148] 术语“任选”或“任选地”表示随后描述的事件或情况可能但不是必须发生,并且该描述包括事件或情况可发生或可不发生的情形。例如,“任选被烷基取代的杂环基”是指烷基可以存在,但不是必须存在,该描述包括杂环基被烷基取代和杂环基未被烷基取代的情形。

[0149] 术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子,优选至多5个,更优选1至3个氢原子,独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员无需付出过多劳动即可通过实验或理论确定能或不能取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键(例如烯键)的碳原子的组合可能不稳定。

[0150] 如本文所用,术语“共价键合原则”是指本领域普通技术人员普遍理解的在有机化合物中形成共价键的那些基本规则和原理。例如,一个碳原子是四价的,只能形成四个共价键(如四个单键,或一个双键加两个单键等),一个氧是二价的,只能形成两个共价键(在-O-中的两个单键,或在=O中的一个双键)。

[0151] 术语“前药”是指可以在生理条件下在体内转化产生活性母体化合物的化合物,例如通过血液中的水解。常见的实例包括但不限于具有含羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。特别地,本发明提供了一类独特的前药,即如本发明中所定义的“高穿透性前药”。

[0152] 当任何HPP结构中的任何基团表示为“取代的”和/或“未取代的”时,这意味着该基团可以任选地被一个或多个,优选一到五个,有时更优选一到三个独立地选自卤素、氰基、硝基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、烷硫基、烷基氨基、烷基磺酰基(烷基磺)、烷基亚磺酰基(烷基亚磺)、酰氧基、羧酸、羧酸酯和甲酰胺等基团的取代基取代。烷基可以是1-10个碳原子,有时优选1-6个碳原子,有时更优选1-4个碳原子。酯可以是 $C_1$ 至 $C_{10}$ 醇的酯,有时优选 $C_1$ 至 $C_6$ 醇,有时更优选 $C_1$ 至 $C_4$ 醇。

[0153] 在一些实施方案中,当烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等或其部分被取代时,取代基可在任何可用的连接点处取代,并且取代基可以是一个或多个,有时优选1至5个,有时更优选1至3个独立地选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烯基、 $C_1$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、二-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、5元至10元杂环基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5元至10元杂芳基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 环烷硫基、5元至10元杂环硫基和氧代基团。在一些实施方案中,有时优选地,取代基独立地选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、二-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基和氧代基团。在一些实施方案中,有时更优选地,取代基独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基、二-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、巯基、羟基、硝基、氰基和氨基。如本领域普通技术人员所理解的,氧代(=O)基团不能是芳基或杂芳基的取代基,也不能在任何其他基团的不饱和碳上取代。

[0154] 如本说明书和权利要求中所用,术语“包括”(comprising,和comprising的任意形式,如comprise和comprises)、“具有”(having,和having的任意形式,如have和has)、“包含”(including,和including的任意形式,如includes和include)或“含有”(containing,和containing的任意形式,如contains和contain)是包容性的或开放式的,不排除额外的、未列举的元素或方法步骤。

[0155] 在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求的上下文中),术语“一个(a)”

和“一个(an)”和“该(the)”以及类似的引用应被解释为涵盖单数和复数,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。在权利要求和/或说明书中与术语“包括”一起使用时,术语“一个(a)”或“一个(an)”的使用可能表示“一个”,但也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或一个以上”的含义不矛盾。

[0156] 当复数形式用于化合物、盐等时,也意指单一化合物、盐等。

[0157] 如本文所用,术语“和/或”是指代并包括一个或多个相关所列项目的任意和所有可能的组合。当用于两个或更多个项目的列举时,术语“和/或”是指所列项目中的任何一个可以单独使用,或者所列项目的两个或更多个的任何组合都可以使用。例如,如果组合物、组合、构成、并列或组被描述为包含(或包括)组分A、B、C和/或D,则组合物可以包含仅A;仅B;仅C;仅D;A和B组合;A和C组合;A和D组合;B和C组合;B和D组合;C和D组合;A、B和C组合;A、B和D组合;A、C和D组合;B、C和D组合;或A、B、C和D的组合。

[0158] 在整个申请中,术语“约”(about)或“大约”(approximately)用于表示一个数值包括设备的固有误差变化、用于确定所述值的方法或研究个体之间存在的变化。一方面,术语“约”或“大约”通常是指在给定值或范围的10%以内,特别是9%以内,特别是8%以内,特别是7%以内,特别是6%以内,特别是5%以内,特别是4%以内,特别是3%以内,特别是2%以内,特别是1%以内,特别是0.5%以内。

[0159] 如本文所用,术语“治疗”(treat, treating或treatment)包括缓解、减少或减轻受试者的至少一种症状或实现增殖性疾病进展延迟的治疗或治疗方案。例如,治疗可以是减轻疾病的一种或几种症状或完全根除疾病,例如中风、心肌梗塞和/或心血管疾病。在本发明的含义内,术语“治疗”还表示阻止、延迟发病(即,在疾病的临床表现之前的阶段)和/或减少疾病发展或恶化的风险。

[0160] 在一些实施方案中,如本文所用,术语“剂量”是指个体受试者每次摄取的药物或活性成分的量,特别是个体受试者在一个部位每次摄取的药物或活性成分的总量。

[0161] 在一些实施例中,如本文所用,术语“剂型”是指活性剂的给药单位。剂型的实例包括片剂、胶囊剂、注射剂、混悬剂、液体剂、乳剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、吸入剂、透皮剂型等。

[0162] 在一些实施方案中,术语“单位剂量”或“剂量单位”是指被配置为递送特定量或剂量的组合物或其组分的剂型。用于局部给药的剂型的例子包括但不限于透皮贴剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂、洗剂、软膏剂、糊剂、散剂、震荡剂、固体剂、海绵剂、贴片剂、酞剂、蒸气剂、注射剂、滴剂、冲洗剂、喷雾剂和溶液剂。“单位剂量”或“剂量单位”可以被配置为提供完整的单位剂量或其分数(例如,1/2、1/3或1/4的剂量)。每个单位剂量中的预定量可取决于多种因素,包括但不限于活性化合物的独特特性和要达到的特定治疗效果,以及产生和施用此类单位剂量的领域中固有的限制。例如,单位剂量可以是,一透皮贴,一喷(即在喷雾施用中喷一次),滴用时的一滴,一定长度的贴片,米粒大小或豆粒大小的软膏,或一勺或一药匙乳膏。单位剂量测量装置,例如杯子、勺子、注射器、滴管、药匙或灌肠装置,可以容纳诸如乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂、洗剂、软膏剂、糊剂、散剂、震荡剂和固体剂等剂型的等于一整个单位剂量或其分数(例如,1/2、1/3或1/4剂量)的量的组合物。在单次给药剂量中可以有一个或多个单位剂量。试剂盒可包括关于单位剂量或其分数的量的说明。

[0163] 术语“药学上可接受的”在本文中定义为在合理的医学判断范围内,适合与受试者组织接触而没有过度毒性、刺激性过敏反应和其他问题并发症的,具有合理的收益/风险比

的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0164] 术语“药物组合物”在本文中被定义为指含有至少一种待给药于受试者以预防或治疗、特别是治疗影响受试者的特定疾病或病症的治疗剂的物质或混合物或溶液。

[0165] 如本文所用,术语“其他NSAID”是指除阿司匹林之外的任何NSAID,特别是水杨酸、二氟尼柳、乙酰二氟尼柳、双水杨酸酯和乙酰双水杨酸酯。

[0166] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的那些盐,其可以安全地给药于受试者。有关药学上可接受的盐的综述,请参见Berge et al., J.Pharm.Sci., 1977, 66, 1-19, 其通过引用并入本文。

[0167] 应当理解,治疗剂可以每天以单个单位剂量或多个单位剂量给药和/或每天以单次给药(每天一次, q.d.)或分次给药(每天多于一次,例如,每天两次, b.i.d.)。

[0168] 如本文所用,术语“天”是指任何时区中的一个日历日或一个24小时的时间段。

[0169] 术语“患者”或“受试者”旨在包括动物,包括恒温动物。患者的实例包括哺乳动物,例如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在一些实施方案中,患者是人,例如患有、有风险患有或可能患有某种疾病的人,例如患有中风、心肌梗塞和/或心血管疾病。

[0170] 在一些实施方案中,术语“透皮给药”是指以透皮剂量、单位剂量或剂型给药;术语“透皮地给药”是指以透皮剂量、单位剂量或剂型给药;术语“被透皮给药”是指被以透皮剂量、单位剂量或剂型给药。患者和/或受试者“被透皮给药”等同于患者和/或受试者经“透皮给药”。对患者和/或受试者“透皮地给药”等同于对患者和/或受试者进行“透皮给药”。

[0171] 在一些实施方案中,术语(受试者的)“部位”是疾病被发现的人体器官或身体的附近皮肤和/或体表,例如,心脏、脑、肺、头、颈、胸部、手臂、腿和/或背部等,本身有疾病,特别是血流不畅、血液凝固、组织炎症和/或细胞死亡等,特别是脑、心脏、肺、其他器官和/或其他组织等的血液凝固、血管炎症和/或组织炎症,更特别是中风、心肌梗塞和/或其他心血管疾病。

[0172] 在一些实施方案中,相应地,术语“给药于(受试者的)部位”意思是给药于:(a) 皮肤和/或身体表面上与所述“部位”相应或接近的位置;和/或(b) 皮肤和/或身体表面上提供通往所述“部位”的路径的位置。

[0173] 例如,所述部位可以是患有、有风险患有或有可能患有脑、心脏、肺和/或其他器官等的疾病症状的附近皮肤,更特别地是中风、心肌梗塞和/或其他心血管疾病,而给药于部位可以是给药至皮肤和/或身体表面附近,特别是在约1cm至约20cm,特别是约5cm至约15cm,特别是选自距大脑、心脏、肺和/或其他器官等约1cm、约2cm、约3cm、约4cm、约5cm、约6cm、约7cm、约8cm、约9cm、约10cm、约11cm、约12cm、约13cm、约14cm、约15cm的距离,和/或约1cm至约100cm,特别是约5cm至约50cm的环境,特别是选自围绕大脑、心脏、肺和/或其他器官等的各个方向约5cm、约10cm、约15cm、约20cm、约25cm、约30cm、约35cm、约40cm、约45cm、约50cm的距离。

[0174] 在一些实施方案中,术语“接近”或“靠近”是指在距部位中心,即距大脑、心脏、肺和/或其他器官等的中心约1cm至约100cm,特别是约10cm至约50cm,特别是选自约10cm、约15cm、约20cm、约30cm、约35cm、约40cm、约45cm、约50cm的距离。

[0175] 在一些实施方案中,术语“症状”是指任何症状,例如疾病、炎症、胸痛、心悸、不适、

发烧、呼吸短促、过度疲劳、心绞痛、腿部和/或手臂疼痛、水肿、疲劳、晕厥、头痛、手臂和/或腿无力、面部肌肉无力、说话困难、视力丧失、协调问题、头晕、意识丧失等。特别地，症状可包括与血液凝固有关的胸痛、呼吸急促、头痛、头晕、手臂和/或腿无力、意识丧失，特别是中风、心肌梗塞和/或其他心血管疾病。

[0176] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，阿司匹林或其他NSAID的HPP，例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯，或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐以每次约1mg至约1000mg，特别是约3mg至约210mg，尤其是约35mg至约140mg的量给药，每天一次、两次、三次或四次，特别地，有时优选地，每天两次。

[0177] 例如，可以以每次3.5mg、7mg、10.5mg、14mg、17.5mg、21mg、24.5mg、28mg、31.5mg、35mg、38.5mg、42mg、45.5mg、49mg、52.5mg、56mg、59.5mg、63mg、66.5mg、70mg、73.5mg、77mg、80.5mg、84mg、87.5mg、91mg、94.5mg、98mg、101.5mg、105mg、108.5mg、112mg、115.5mg、119mg、122.5mg、126mg、129.5mg、133mg、136.5mg、140mg、143.5mg、147mg、150.5mg、154mg、157.5mg、161mg、164.5mg、168mg、171.5mg、175mg、178.5mg、182mg、185.5mg、189mg、192.5mg、196mg、199.5mg、203mg、206.5mg和210mg的量给药，每天一次或两次。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，阿司匹林或其他NSAID的HPP，例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯，或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐，以每次约 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤，特别是约 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $7\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤，约 $30\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤，约 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤，约 $70\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤，有时优选约 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $700\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤，有时更优选约 $150\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤的量给药。

[0178] 例如，可以以每剂 $17.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $35\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $70\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $140\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $280\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $560\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $700\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、 $3.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 或 $7\text{mg}/\text{cm}^2$ 皮肤的量给药。

[0179] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是温血动物。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是哺乳动物。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是灵长类动物。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是人。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是未成年人。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者为未成年人，未成年人的年龄小于16岁。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者为成年人。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，成年人的年龄大于或等于16岁。

[0180] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是，和/或药物是用于患有、有风险患有或有可能患有症状的受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是，和/或药物是用于患有、有风险患有或有可能患有症状的受试者，特别是患有、有风险患有或有可能患有心血管疾病或病症，例如中风、心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病之类的受试者。

[0181] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是，和/或药物是用于患有、有风险患有或有可能患有血液凝固(凝血)的受试者。

[0182] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，受试者是，和/或药物是用于患有、有风险患有或有可能患有疾病、炎症、胸痛、心悸、不适、发烧、呼吸急促、过度疲劳、心绞痛、腿部和/或手臂疼痛、水肿、疲劳、晕厥、头痛、手臂和/或腿部无力、面部肌肉无力、说话困难、

视力丧失、协调问题、头晕、意识丧失的受试者。

[0183] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,受试者的部位包括一个或多个表面。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,受试者的部位包括颈部表面、胸部表面、背部表面、腰部表面、头部表面、面颊表面、肩部表面、手臂表面、手部表面、腿部表面和/或腹部表面。

[0184] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,局部给药于颈部表面、胸部表面、背部表面、腰部表面、头部表面、面颊表面、肩部表面、手臂表面、手部表面、腿部表面和/或腹部表面的一个或多个表面。

[0185] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,通过透皮给药局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过选自透皮贴剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂、洗剂、软膏剂、糊剂、散剂、振荡剂、固体剂、海绵剂、贴剂、酊剂、蒸气剂、注射剂、滴剂、冲洗剂、喷雾剂和溶液剂中的一种或多种的剂型局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过选自透皮滴剂、冲洗剂和喷雾剂中的一种或多种的剂型局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过喷雾剂局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过喷雾剂向患有中风、心肌梗塞和/或心血管疾病的受试者局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过滴剂局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过滴剂向患有中风、心肌梗塞和/或心血管疾病的受试者局部给药。

[0186] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,通过包含一个或多个单位剂量的剂型局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型选自透皮贴剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂、洗剂、软膏剂、糊剂、散剂、振荡剂、固体剂、海绵剂、贴剂、酊剂、蒸气剂、注射剂、滴剂、冲洗剂、喷雾剂和溶液剂中的一种或多种,且剂型包括一个或多个单位剂量。

[0187] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型是喷雾剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型是用于患有中风、心肌梗塞和/或心血管疾病的受试者的喷雾剂。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型为多次喷雾剂,每个单位剂量为多次喷雾剂中的一喷。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型为多片贴剂,每个单位剂量为多片贴剂中的一贴。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型为滴剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型是用于患有中风、心肌梗塞和/或心血管疾病的受试者的滴剂。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型为多次滴剂,每个单位剂量为多次滴剂中的一滴。

[0188] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,将包含阿司匹林或其他NSAID的HPP例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的组合物局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,将包含组合物的单位剂量局部给药于受试者,所述组合物包含2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0189] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,以溶解在溶液中的形式局部给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是醇溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是丙酮溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是二甲基亚砷溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是醇水溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是丙酮水溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是二甲基亚砷水溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,所述组合物为包含水和醇的溶液,其中所述醇为选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、异戊醇、活性戊醇、叔戊醇、新戊醇、甲基正丙基甲醇、甲基异丙基甲醇和3-戊醇中的至少一种、两种或更多种。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是包含水和乙醇和/或异丙醇的溶液。

[0190] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是乙醇水溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是0%至75% (v/v) 乙醇水溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75% (v/v) 乙醇水溶液。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物是15% (v/v) 乙醇水溶液。

[0191] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物中阿司匹林或其他NSAID的HPP例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的浓度为约5mg/mL至约500mg/mL,特别是5mg/mL至500mg/mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物中HPP的浓度为约30mg/mL至约150mg/mL,特别是30mg/mL至150mg/mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物中HPP的浓度为约50mg/mL至约100mg/mL,特别是50mg/mL至100mg/mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物中HPP的浓度为约60mg/mL至约90mg/mL,特别是60mg/mL至90mg/mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物中HPP的浓度为约75mg/mL至约85mg/mL,特别是75mg/mL至85mg/mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,组合物中HPP的浓度为约79mg/mL,特别是79mg/mL。

[0192] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,单位剂量中组合物的体积为约0.01mL至约1mL,特别是0.01mL至1mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,单位剂量中组合物的体积为约0.03mL至约0.3mL,特别是0.03mL至0.3mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,单位剂量中组合物的体积为约0.05mL至约0.2mL,特别是0.05mL至0.2mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,单位剂量中组合物的体积为约0.05mL至约0.15mL,特别是0.05mL至0.15mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,单位剂量中组合物的体积为约0.1mL,特别是0.1mL。

[0193] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,以每单位剂量约0.1mg至约20mg,特别是0.1mg至20mg的量给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP以每单位剂量约1mg至约18mg、特别是1mg至18mg的量给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP以每单位剂量约3mg至约16mg、特别是3mg至16mg的量

给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，HPP以每单位剂量约5mg至约15mg、特别是5mg至15mg的量给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，HPP以每单位剂量约6mg至约12mg、特别是6mg至12mg的量给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，HPP以每单位剂量约7mg至约10mg、特别是7mg至10mg的量给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，HPP以每单位剂量约7.5mg至约9mg、特别是7.5mg至9mg的量给药。

[0194] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，一个或多个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者，其中一个或多个单位剂量选自1个单位剂量、2个单位剂量、3个单位剂量、4个单位剂量、5个单位剂量、6个单位剂量、7个单位剂量、8个单位剂量、9个单位剂量、10个单位剂量、11个单位剂量、12个单位剂量、13个单位剂量、14个单位剂量、15个单位剂量、16个单位剂量、17个单位剂量、18个单位剂量、19个单位剂量、20个单位剂量、21个单位剂量、22个单位剂量、23个单位剂量、24个单位剂量、25个单位剂量、26个单位剂量、27个单位剂量、28个单位剂量、29个单位剂量、30个单位剂量、31个单位剂量、32个单位剂量、33个单位剂量、34个单位剂量、35个单位剂量、36个单位剂量、37个单位剂量、38个单位剂量、39个单位剂量、40个单位剂量、41个单位剂量、42个单位剂量、43个单位剂量、44个单位剂量、45个单位剂量、46个单位剂量、47个单位剂量、48个单位剂量、49个单位剂量和50个单位剂量。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，5-30个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，10-20个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，10个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，15个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，20个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，25个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，30个单位剂量以单次剂量局部给药于受试者。

[0195] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，阿司匹林或其他NSAID的HPP，例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐，通过能够喷洒每喷约0.1mg至约20mg，特别是每喷0.1mg至20mg的HPP的喷雾剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，HPP通过能够喷洒每喷约0.5mg至约18mg，特别是每喷0.5mg至18mg；每喷约1mg至约16mg，特别是每喷1mg至16mg；每喷约2mg至约14mg，特别是每喷2mg至14mg；每喷约3mg至约12mg，特别是每喷3mg至12mg；每喷约4mg至约10mg，特别是每喷4mg至10mg；每喷约5mg至约9mg，特别是每喷5mg至9mg；每喷约7mg至约8mg，特别是每喷7mg至8mg的喷雾剂给药。

[0196] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，剂型为喷雾剂。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，每喷的组合物体积为约0.01mL至约1mL，特别是0.01mL至1mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，每喷的组合物体积为约0.03mL至约0.3mL，特别是0.03mL至0.3mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，每喷的组合物体积为约0.05mL至约0.2mL，特别是0.05mL至0.2mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，每喷的组合物体积为约0.07mL至约0.15mL，特别是0.07mL至0.15mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中，每喷的组合物体积为约0.1mL，特别是0.1mL。

[0197] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中，每喷的药物强度在0.1mg至50mg阿司匹林或其他NSAID的HPP游离碱之间，例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-

(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每喷的药物强度为约1mg至约20mg,特别是1mg至20mg,有时优选3mg至10mg,例如5mg至8mg,或6mg至7mg阿司匹林或其他NSAIDs的HPP游离碱,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。

[0198] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAIDs的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,通过能够每滴约0.05mg至约20mg,特别是每滴0.05mg至20mg的HPP的滴剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,通过能够每滴约0.1mg至约10mg,特别是每滴0.1mg至10mg;每滴约0.2mg至约7mg,特别是每滴0.2mg至7mg;尤其是每滴约0.2mg至约1mg,特别是每滴0.2mg至1mg的HPP的滴剂给药。

[0199] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型为滴剂。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每滴组合物的体积为约0.01mL至约1mL,特别是0.01mL至1mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每滴组合物的体积为约0.02mL至约0.3mL,特别是0.02mL至0.3mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每滴组合物的体积为约0.03mL至约0.1mL,特别是0.03mL至0.1mL。

[0200] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,通过每贴能够给予约1mg至约10g,特别是1mg至10g的HPP的贴剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过每贴能够给予约50mg至约1g,特别是50mg至1g的贴剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过每贴能够给予约100mg至约500mg,特别是100mg至500mg的贴剂给药。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP通过每贴能够给予约200mg至约300mg,特别是200mg至300mg的贴剂给药。

[0201] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,剂型为贴剂。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每贴的组合物体积为约0.01mL至约30mL,特别是0.01mL至30mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每贴的组合物体积为约0.1mL至约10mL,特别是0.1mL至10mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每贴的组合物体积为约0.2mL至约2mL,特别是0.2mL至2mL。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每贴的组合物体积为约0.5mL至约1mL,特别是0.5mL至1mL。

[0202] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每贴剂的药物强度选自1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、220mg、240mg、260mg、280mg、300mg、320mg、340mg、360mg、380mg、400mg、420mg、440mg、460mg、480mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1g、1.1g、1.2g、1.3g、1.4g、1.5g、1.6g、1.7g、1.8g、1.9g、2g、2.1g、2.2g、2.3g、2.4g、2.5g、2.6g、2.7g、2.8g、2.9g、3g、3.1g、3.2g、3.3g、3.4g、3.5g、3.6g、3.7g、3.8g、3.9g、4g、4.1g、4.2g、4.3g、4.4g、4.5g、4.6g、4.7g、4.8g、4.9g、5g、

5.1g、5.2g、5.3g、5.4g、5.5g、5.6g、5.7g、5.8g、5.9g、6g、6.1g、6.2g、6.3g、6.4g、6.5g、6.6g、6.7g、6.8g、6.9g、7g、7.1g、7.2g、7.3g、7.4g、7.5g、7.6g、7.7g、7.8g、7.9g、8g、8.1g、8.2g、8.3g、8.4g、8.5g、8.6g、8.7g、8.8g、8.9g、9g、9.1g、9.2g、9.3g、9.4g、9.5g、9.6g、9.7g、9.8g、9.9g、和10g阿司匹林或其他NSAID的HPP游离碱,例如2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯。

[0203] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,每天给药一次、两次、三次、四次、五次或六次,或每一、二、三、四、五、六、七日一次。

[0204] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,每天给药一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次或八次。在一些实施方案中,有时优选地,HPP每天给药一次、每天给药两次或每天给药三次。

[0205] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,每小时或每4至16小时给药一次。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP每小时或每8至12小时给药一次。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP每小时或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23小时给药一次。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP每小时或每12小时给药一次。

[0206] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,每小时给药一次至每天给药一次,直至每7天给药一次,或介于之间的任何频率,这取决于受试者的状态,有时优选在每小时一次和每24小时一次之间,或介于之间的任何频率,例如,每2小时一次、每3小时一次、每4小时一次、每5小时一次、每6小时一次、每7小时一次、每8小时一次、每9小时一次、每10小时一次、每11小时一次、每12小时、每13小时一次、每14小时一次、每15小时一次、每16小时一次、每17小时一次、每18小时一次、每19小时一次、每20小时一次、每21小时一次、每22小时一次或每23小时一次。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,有时优选地,阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐,每2小时给药一次、每4小时给药一次、每6小时给药一次、每8小时给药一次、每12小时给药一次、每18小时给药一次或每24小时给药一次。

[0207] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,HPP可以每1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天给药一次。

[0208] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药1天至终生。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药连续或非连续地给药112至3650天。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药连续或非连续地给药112至1825天。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药连续或非连续地给药112至1095天。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药连续或非连续地给药112至730天。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药连续或非连续地给药112至365天。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药连续或非连续地给药112至224天。

[0209] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药至少一个或多个连续天或非连续天,例如选自1、2、3、4、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、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950和1000天的一个或多个连续或非连续天。

[0210] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,局部给药至少一个或多个连续年或非连续年,例如选自1、2、3、4、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、50的一个或多个连续或非连续年,或直到受试者的一生。

[0211] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置包含选自透皮贴剂、乳膏剂、泡沫剂、凝胶剂、洗剂、软膏剂、糊剂、散剂、振荡剂、固体剂、海绵剂、贴剂、酞剂、蒸气剂、注射剂、滴剂、冲洗剂、喷雾剂和溶液剂中的一种或多种的剂型。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置包含选自透皮溶液剂的剂型,包括透皮滴剂、冲洗剂和喷雾剂中的一种或多种。

[0212] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置是能够在每个剂量中给药约0.1mg至约10g,特别是0.1mg至10g的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的装置。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置是能够在每个剂量中给药约0.1mg至约1g,特别是0.1mg至1g的HPP的装置。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置是能够在每个剂量中给药约0.5mg至约500mg,特别是0.5mg至500mg的HPP的装置。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置是能够在每个剂量中给药约1mg至约300mg、约10mg至约300mg、约50mg至约300mg、约50mg至约200mg或约200mg至约300mg的HPP的装置。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,本发明的装置是能够给药约0.5mg至约30mg、约1mg至约20mg、约3mg至约10mg、约5mg至约9mg或约6mg至约8mg的HPP的装置。

[0213] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每喷能够喷洒约0.1mg至约100mg,特别是0.1mg至100mg的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的喷雾器。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每喷能够喷洒约0.2mg至约30mg,特别是0.2mg至30mg的HPP的喷雾器。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每喷能够喷洒约0.5mg至约16mg、约1mg至约14mg、约2mg至约12mg、约3mg至约10mg的HPP的喷雾器。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每喷能够喷洒约4mg至约9mg、约5mg至约9mg、或约6mg至约9mg的HPP的喷雾器。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每喷能够喷洒约7mg至约8mg,特别是7mg至8mg的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯和/或相

关的阿司匹林和/或其他NSAID的高穿透性前药或其药学上可接受的盐的喷雾器。

[0214] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是包括喷嘴的喷雾器,每次按压喷嘴时,该喷嘴喷洒约0.1mg至约100mg,特别是0.1mg至100mg的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,每次按压喷嘴时,该喷嘴喷洒约0.2mg至约30mg、约0.5mg至约16mg、约1mg至约14mg、约2mg至约12mg、约3mg至约11mg、约4mg至约10mg、约5mg至约9mg或约6mg至约9mg的HPP。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是包括喷嘴的喷雾器,每次按压喷嘴时,该喷嘴喷洒约7mg至约8mg,特别是7mg至8mg的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯和/或相关的阿司匹林和/或其他NSAID的高穿透性前药或其药学上可接受的盐。

[0215] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每滴能够滴下约0.01mg至约20mg,特别是0.01mg至20mg阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的滴瓶。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每滴能够滴下约0.02mg至约18mg、约0.05mg至约16mg、约0.1mg至约14mg、约0.2mg至约12mg、约0.3mg至约10mg、约0.4mg至约9mg、约0.5mg至约8mg、约0.7mg至约7mg的HPP的滴瓶。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每滴能够滴下约1mg至约6mg、约2mg至约5mg、约3mg至约4mg的HPP的滴瓶。

[0216] 在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每贴能够给药约0.1mg至约20g、特别是0.1mg至20g的阿司匹林或其他NSAID的HPP,例如2-(二乙基氨基)乙基2-乙酰氧基苯甲酸酯或2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的贴片。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每贴能够给药约0.5mg至约5g、约1mg至约1000mg、约2mg至约500mg、约5mg至约400mg、约10mg至约350mg、约20mg至约300mg、约30mg至约250mg、约40mg至约200mg的HPP的贴片。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每贴能够给药约50mg至约200mg、60mg至约200mg、约70mg至约200mg的HPP的贴片。在先前提到的实施方案的一些实施方案中,该装置是每贴能够给药约100mg至约150mg、特别是100mg至150mg的HPP的贴片。

[0217] 本发明的一个方面是增强NSAID的组织渗透,从而减少血浆药物浓度以降低副作用,并增加组织药物浓度以增强药效。

[0218] 在一个实施方案中,包含2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

成分	单位制剂(mg)		功能
	数量	百分比	
[0219] 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基 苯甲酸酯盐酸盐	1582 毫 克	7.91%在 15%乙醇 中	活性成分
乙醇(15%水溶液, v/v)	20 毫升	15%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0220] 在一个实施方案中,包含2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联

苯]-3-羧酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0221]	2-(二乙基氨基)乙基 2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐	1530 毫克	7.65%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(15%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0222] 在一个实施方案中,包含2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0223]	2-(二乙基氨基)乙基 2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐	1546 毫克	7.73%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0224] 在一个实施方案中,包含2-(二乙基氨基)乙基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0225]	2-(二乙基氨基)乙基 2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐	1528 毫克	7.64%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0226] 在一个实施方案中,包含2-(二乙基氨基)乙基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0227]	2-(二乙基氨基)乙基 2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐	1543 毫克	7.71%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0228] 在一个实施方案中,包含(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0229]	(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐	1594 毫克	7.97%在 15%乙醇中	活性成分
	乙醇(15%水溶液, v/v)	20 毫升	15%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0230] 在一个实施方案中,包含(吡咯烷-2-基)甲基羟基苯甲酸酯的组合物如下表所示。

	单位制剂(mg)			
[0231]				
	成分	数量	百分比	功能
[0232]	(吡咯烷-2-基)甲基羟基苯甲酸酯盐酸盐	1631 毫克	8.15%在 15%乙醇中	活性成分
	乙醇(15%水溶液, v/v)	20 毫升	15%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0233] 在一个实施方案中,包含(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0234]	(吡咯烷-2-基)甲基 2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐	1536 毫克	7.68%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0235] 在一个实施方案中,包含(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0236]	(吡咯烷-2-基)甲基 2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐	1553 毫克	7.77%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0237] 在一个实施方案中,包含(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

[0238]	单位制剂(mg)			
	成分	数量	百分比	功能
[0239]	(吡咯烷-2-基)甲基 2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐	1533 毫克	7.67%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0240] 在一个实施方案中,包含(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的组合物如下表所示。

	成分	单位制剂(mg)		功能
		数量	百分比	
[0241]	(吡咯烷-2-基)甲基 2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐	1550 毫克	7.75%在 35%乙醇中	活性成分
	乙醇(35%水溶液, v/v)	20 毫升	35%乙醇水溶液	稀释剂(赋形剂)

[0242] 在一个实施方案中,受试者将向颈部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到中风后完全康复。

[0243] 在一个实施方案中,受试者将向颈部、胸部、背部、腹部、头部、手臂、手部、腿部、脚部等部位周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直至动脉粥样硬化完全康复。

[0244] 在一个实施方案中,受试者将向胸部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心脏病发作后完全康复。

[0245] 在一个实施方案中,受试者将向胸部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心力衰竭完全康复。

[0246] 在一个实施方案中,受试者将向胸部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到冠状动脉疾病完全康复。

[0247] 在一个实施方案中,受试者将向胸部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心绞痛完全康复。

[0248] 在一个实施方案中,受试者将向胸部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心律不齐完全康复。

[0249] 在一个实施方案中,受试者将向胸部周围的皮肤喷洒五喷药物溶液(例如,35mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心血管疾病完全康复。

[0250] 在一个实施方案中,受试者将向颈部、背部、胸部、腿部、手臂、腹部、手部、脚部、头部等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到中风后完全康复。

[0251] 在一个实施方案中,受试者将向颈部、胸部、背部、腹部、头部、手臂、手部、腿部、脚部等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到动脉硬化完全康复。

[0252] 在一个实施方案中,受试者将向胸部、颈部、背部、腹部等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心脏病发作后完全康复。

[0253] 在一个实施方案中,受试者将向胸部、颈部、背部、腹部、腿部、手臂等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心力衰竭完全康复。

[0254] 在一个实施方案中,受试者将向胸部、颈部、背部、腹部、腿部、手臂和其他部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到冠状动脉疾病完全康复。

[0255] 在一个实施方案中,受试者将向胸部、颈部、背部、腹部、腿部、手臂等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心绞痛完全康复。

[0256] 在一个实施方案中,受试者将向胸部、颈部、背部、腹部、腿部、手臂等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心律不齐完全康复。

[0257] 在一个实施方案中,受试者将向胸部、颈部、背部、腹部、腿部、手臂等部位周围的皮肤喷洒10-30喷药物溶液(例如,70-210mg于15%乙醇中的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐),每天一次、两次、三次或四次,直到心血管疾病完全康复。

[0258] 实施例

[0259] 以下非限制性实施例将进一步说明本发明的某些方面。

[0260] 实施例1 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(阿司匹林的HPP)的制备

[0261] 将乙酰氧基苯甲酰氯(20g)溶解在乙酸乙酯(100ml)中。混合物冷却至0°C。将二乙基氨基乙醇(14g)加入到反应混合物中。将混合物在室温搅拌3小时,然后用水(5x30ml)洗涤。添加在乙醇(30ml)中的3N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x50ml)洗涤并在40°C真空烘箱中干燥(90%收率)。

[0262] 实施例2 2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐(水杨酸的HPP)的制备

[0263] 将2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(20g)溶解在水(100ml)和3NHCl(10ml)中。混合物在室温搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯(300ml),用固体NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH调节至8,收集乙酸乙酯层并用水(3x)洗涤,添加在乙酸乙酯溶液(100ml)中的1N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x20ml)洗涤并在40°C真空烘箱中干燥(72%收率)。

[0264] 实施例3 2-(二乙基氨基)乙基5-(2,4-二氟苯基)乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(乙酰二氟尼柳的HPP)的制备

[0265] 将5-(2,4-二氟苯基)乙酰氧基苯甲酰氯(2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-碳酰氯)(31g)溶于乙酸乙酯(100ml)。混合物冷却至0°C。将二乙基氨基乙醇(14g)加入到反应混合物中。将混合物在室温搅拌3小时。用水(5x30ml)洗涤乙酸乙酯混合物。添加在乙醇(30ml)中的3N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x50ml)洗涤,并在40°C真空烘箱中干燥(88%收率)。

[0266] 实施例4 2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(二氟尼柳的HPP)的制备

[0267] 将2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(20g)溶解在水(100ml)和3N HCl(10ml)中。混合物在室温搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯(300ml),用固体NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH调节至8,收集乙酸乙酯层并用水(3×)洗涤,添加在乙酸乙酯(100ml)中的1N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x20ml)洗涤并在40°C真空烘箱中干燥(80%收率)。

[0268] 实施例5(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(阿司匹林的HPP)的制备

[0269] 将乙酰水杨酸(18g)和N-Boc-L-脯氨酸(叔丁氧羰基-2-吡咯烷甲醇,20.1g)放入1L圆底烧瓶中,向混合物中加入丙酮(200ml)。将1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI,19.2g)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP,5g)和1-羟基苯并三唑(HOBt,15g)添加到溶液中。混合物在室温搅拌过夜。将溶液蒸发至几乎干燥。向混合物中加入乙酸乙酯(500ml)。该溶液用水(2x200ml)、20%柠檬酸(50g在250ml水中)(2x250ml)和水(3x300ml)洗涤。溶液用硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠,滤液用乙酸乙酯(3x50ml)洗涤,乙酸乙酯溶液蒸发至干燥。添加在乙酸乙酯(50ml)中的3N HCl,将混合物搅拌3小时。收集固体并用乙酸乙酯(5x50ml)洗涤,然后在40°C的真空烘箱中干燥(85%收率)。

[0270] 实施例6(吡咯烷-2-基)甲基羟基苯甲酸酯盐酸盐的制备

[0271] 将(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(20g)溶解于水(100ml)和3NHCl(10ml)中。混合物在室温搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯(300ml),用固体NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH调节至8,收集乙酸乙酯层并用水(3×)洗涤,添加在乙酸乙酯(100ml)中的1N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x20ml)洗涤并在40°C真空烘箱中干燥(80%收率)。

[0272] 实施例7(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的制备

[0273] 将2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸(31g)和N-Boc-L-脯氨酸(叔丁氧羰基-2-吡咯烷甲醇,20.1g)放入1L圆底烧瓶中,向混合物中加入丙酮(200ml)。将1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI,19.2g)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP,5g)和1-羟基苯并三唑(HOBt,15g)加入溶液中。混合物在室温搅拌过夜。将溶液蒸发至几乎干燥。向混合物中加入乙酸乙酯(500ml)。该溶液用水(2x200ml)、20%柠檬酸(50g在250ml水中)(2x250ml)和水(3x300ml)洗涤。溶液用硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠,滤液用乙酸乙酯(3x50ml)洗涤,乙酸乙酯溶液蒸发至干燥。添加在乙酸乙酯(50ml)中的3N HCl,将混合物搅拌3小时。收集固体并用乙酸乙酯(5x50ml)洗涤,然后在40°C的真空烘箱中干燥(85%收率)。

[0274] 实施例8(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的制备

[0275] 将(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(20g)溶于水(100ml)和3N HCl(10ml)。混合物在室温搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯(300ml),用固体NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH调节至8,收集乙酸乙酯层并用水(3×100ml)洗涤,添加在乙酸乙酯(100ml)中的1N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x20ml)洗涤,并在40°C的真空烘箱中干燥(80%收率)。

[0276] 实施例9 2-(二乙基氨基)乙基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(乙酰水杨酸酯的前药)的制备

[0277] 将2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酰氯(28g)溶于乙酸乙酯(100ml)中。混合物

冷却至0°C。将二乙基氨基乙醇(14g)加入到反应混合物中。混合物在室温搅拌3小时。用水(5x30ml)洗涤乙酸乙酯混合物。添加在乙醇(30ml)中的3N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x50ml)洗涤并在40°C真空烘箱中干燥(91%收率)。

[0278] 实施例10 2-(二乙基氨基)乙基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(双水杨酸酯的前药)的制备。

[0279] 将2-(二乙基氨基)乙基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)苯甲酸酯盐酸盐(20g)溶解于水(100ml)和3N HCl(10ml)中。混合物在室温搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯(300ml),用固体NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH调节至8,收集乙酸乙酯层并用水(3x100ml)洗涤,添加在乙酸乙酯(100ml)中的1N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x20ml)洗涤,并在40°C的真空烘箱中干燥(68%收率)。

[0280] 实施例11(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)邻羟基苯甲酸酯盐酸盐的制备。

[0281] 将2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸(28g)和N-Boc-L-脯氨酸(叔丁氧基羰基-2-吡咯烷甲醇,20.1g)放入1L圆底烧瓶中,向混合物中加入丙酮(200ml)。将1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI,19.2g)、4-二甲氨基吡啶(DMAP,5g)和1-羟基苯并三唑(HOBt,15g)加入溶液中。混合物在室温搅拌过夜。将溶液蒸发至几乎干燥。向混合物中加入乙酸乙酯(500ml)。该溶液用水(2×200ml)、20%柠檬酸(R0089,50g在250ml水中)(2×250ml)和水(3×300ml)洗涤。溶液用硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠,滤液用乙酸乙酯(3×50ml)洗涤,并将乙酸乙酯溶液蒸发至干燥。添加在乙酸乙酯(50ml)中的3N HCl,将混合物搅拌3小时。收集固体并用乙酸乙酯(5x50ml)洗涤,然后在40°C的真空烘箱中干燥(85%收率)。

[0282] 实施例12(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的制备

[0283] 将(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(20g)溶解在水(100ml)和3N HCl(10ml)中。混合物在室温搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯(300ml),用固体NaHCO<sub>3</sub>将混合物的pH调节至8,收集乙酸乙酯层并用水(3x100ml)洗涤,添加在乙酸乙酯(100ml)中的1N HCl,收集固体并用乙酸乙酯(5x20ml)洗涤,并在40°C的真空烘箱中干燥(80%收率)。

[0284] 实施例13 HPP的皮肤渗透率

[0285] 通过改良Franz池体外测量2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-1)、(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-2)、阿司匹林(化合物-3)、2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-4)、(吡咯烷-2-基)甲基羟基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-5)、水杨酸(化合物-6)、2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(化合物-7)、(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(化合物-8)、2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸(化合物-9)、2-(二乙基氨基)乙基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(化合物-10)、(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐(化合物-11)、2',4'-二氟-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸(二氟尼柳,化合物-12)、2-(二乙基氨基)乙基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-13)、(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-14)、2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲

酸(乙酰双水杨酸酯,化合物-15)、2-(二乙基氨基)乙基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-16)、(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐(化合物-17)和2-(2-羟基苯甲酰基)氧基苯甲酸(双水杨酸酯,化合物-18)穿过兔皮的穿透率,使用从兔背部皮肤组织分离的兔皮(厚度300-350 $\mu\text{m}$ )。接收液由10ml纯水组成,如表1所示。结果表明,输送单元对于药物穿过膜和皮肤屏障起着非常重要的作用。

[0286] 表1. 8小时内抗炎药物的累积量

[0287]	测试化合物的累积量			
	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时
化合物-1	0.61mg	1.27mg	2.58mg	5.19mg
化合物-2	0.52mg	1.16mg	2.37mg	4.78mg
化合物-3	0.000mg	0.001mg	0.002mg	0.003mg
化合物-4	0.57mg	1.19mg	2.36mg	4.79mg
化合物-5	0.49mg	1.07mg	2.17mg	4.28mg
化合物-6	0.000mg	0.001mg	0.002mg	0.002mg
化合物-7	0.53mg	1.07mg	2.16mg	4.33mg
化合物-8	0.45mg	0.98mg	2.02mg	4.11mg
[0288] 化合物-9	0.000mg	0.000mg	0.001mg	0.002mg
化合物-10	0.49mg	1.03mg	2.12mg	4.39mg
化合物-11	0.43mg	0.99mg	2.01mg	4.05mg
化合物-12	0.000mg	0.001mg	0.001mg	0.003mg
化合物-13	0.46mg	0.97mg	1.99mg	3.89mg
化合物-14	0.37mg	0.84mg	1.82mg	3.69mg
化合物-15	0.000mg	0.000mg	0.001mg	0.001mg
化合物-16	0.37mg	0.87mg	1.71mg	3.56mg
化合物-17	0.32mg	0.68mg	1.39mg	2.97mg
化合物-18	0.000mg	0.000mg	0.001mg	0.001mg

[0289] 实施例14 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在大脑中动脉闭塞

(MCAO)引起的急性缺血大鼠中的疗效

[0290] 本研究的目的是考察2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠颞叶MCAO引起的脑缺血损伤和相关神经功能缺损的治疗效果。

[0291] 使用雄性SD大鼠(258-280g)。基于可接受的临床状况和体重选择大鼠入组。动物被随机分配到7组(25只大鼠/组用于MCAO手术,包括透皮2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、口服阿司匹林、MCI-186/依达拉奉(静脉注射)治疗和载体组;8只大鼠/组用于假手术组)。在进行任何程序之前,将大鼠在动物设施中饲养一周。动物识别号标识在尾巴以及笼子标签上。请参阅表2中所示的实验设计。

[0292] 在MCAO手术(第0天)后1小时和第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14天给药2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、阿司匹林、依达拉奉和载体。

[0293] 表2. 实验设计

组	治疗	数量	剂量水平	途径	方案	持续时间(天)
1	假手术	8	0mg/kg	局部	每天两次	14
2	载体, 15%乙醇	25	0mg/kg	局部	每天两次	14
[0294] 3	MCI-186(依达拉奉)	25	3mg/kg	静脉注射	每天一次	14
4	阿司匹林	25	60mg/kg	口服	每天两次	14
5	低剂量	25	15mg/kg	局部	每天两次	14
6	中剂量	25	30mg/kg	局部	每天两次	14
7	高剂量	25	60mg/kg	局部	每天两次	14

[0295] 在MCAO之前,动物禁食过夜但允许自由饮水。在麻醉下,通过颈部中线切口暴露右颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA)。商业单丝(硅涂层)用作封堵器并通过CCA插入。将封堵器推进到超过颈动脉分叉处 $18 \pm 0.5$ mm的CCA中。轻度阻力表明封堵器已正确放置在大脑中动脉中,从而阻断了流向大脑中动脉(MCA)的血流。1小时后,通过完全抽出单丝进行再灌注。手术过程中用头垫将体温保持在 $36.5^{\circ}\text{C}$ 左右。在闭塞后2小时,由治疗组盲视的观察员检测临床体征,以确认神经功能缺损。此后每天评估神经功能缺损(见表3),直到第14天。在MCAO后14天,对动物实施安乐死并将大脑切成5个冠状切片(使用大鼠脑基质,厚度为2毫米)。新鲜脑切片在 $37^{\circ}\text{C}$ 下用2%的氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液染色,然后用4%多聚甲醛固定。所有切片的照片都是用数码相机拍摄的。这些数码照片被导入电脑。在使用Image-Pro Plus软件盲测每个切片的梗塞面积(%)后,获得每个大脑的梗塞体积。梗塞面积(%) = (对侧半球面积 - 同侧非梗塞面积) / 对侧半球面积,然后用这个公式来纠正肿胀和萎缩的问题。

[0296] 表3神经体征评分

	项目	缺损分数
[0297]	无神经缺损	0
	不能完全伸展右前爪	1
	不稳定地向右转圈	2
	不停地向右转圈	3
	向右倾倒	4
	不能自发行走, 意识丧失	5
	死亡	6

[0298] 对于梗塞面积分析,使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和Dunnett多重比较检验来比较治疗组和载体组之间的差异。T检验用于比较阳性对照和载体组之间的差异。 $P < 0.05$ 被认为是组之间有显著差异。数据显示为平均值 $\pm$ 标准误。对于体重分析,使用t检验比较手术后不同天数的组间差异。

[0299] 所有动物在研究前都表现出良好的健康状况。在此实验期间,载体组25只中有5只(20%)死亡,依达拉奉治疗组25只中有6只(24%)死亡,口服阿司匹林组25只中有3只(12%)死亡,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐透皮低剂量组25只中有1只(4%)死亡,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐透皮中剂量组和高剂量组25只中都只有0只(0%)死亡、假手术组8只中有0只(0%)死亡。大多数动物死亡发生在MCAO手术后48小时(6只大鼠)和72小时之间。所有其他MCAO动物在手术后第1天至第4天期间体重减轻,然后在安乐死之前保持相对稳定的健康状况。假手术组动物仅在假手术后的前2天体重减轻,然后逐渐恢复到正常水平。

[0300] 手术过程中很少有明显出血的动物被遗弃。仔细监测动物,直到在手术的最后一步(封堵器被移除)后意识完全恢复。

[0301] 以平均值 $\pm$ 标准误表示,与静脉注射依达拉奉组( $38.07\% \pm 2.031$ )、口服阿司匹林组( $36.27\% \pm 2.123$ )和载体组( $40.53\% \pm 2.378$ )相比,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐透皮给药治疗的大鼠梗塞体积较小:低剂量组( $32.07\% \pm 2.061, P < 0.05$ )、中剂量组( $27.11\% \pm 1.658, P < 0.01$ )、高剂量组( $25.15\% \pm 2.001, P < 0.01$ )。所有低、中、高剂量组与载体组的差异均是统计学上显著的( $P < 0.05$ 或 $0.01$ )。相比之下,阿司匹林和MCI-186/依达拉奉治疗的大鼠梗塞体积几乎没有减少。假手术组的大鼠显示出不可避免的测量差异( $2.85\% \pm 0.779$ )。载体、阿司匹林和MCI-186/依达拉奉治疗组的大多数梗塞通常由大脑中动脉供血的纹状体和额顶叶皮层参与,而低、中和高剂量组梗塞面积较小,纹状体和相应皮层的参与较少。梗塞体积的详细分析结果如图1所示。

[0302] MACO大鼠的体重在手术后的前四天急剧下降,之后相对稳定。而2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低剂量组( $P < 0.05$ )、中剂量组( $P < 0.01$ )、高剂量组( $P < 0.01$ )的体重在第5-14天有所增加,经过t-检验,与载体组有显著差异。体重评估的详细信

息如图2所示。

[0303] 缺血性损伤导致了左侧运动功能损害的临床症状。2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低、中、高剂量组与载体组的神经功能缺损评分有显著差异。神经功能缺损评分评估的详细信息如图3所示。

[0304] 本研究考察了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠MCAO模型脑缺血的治疗效果。与载体组相比,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低、中、高剂量组对脑缺血损伤表现出良好的神经保护作用。

[0305] 实施例15 2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐在大脑中动脉闭塞(MCAO)引起的急性缺血大鼠中的疗效

[0306] 进行这项研究是为了考察2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯对大鼠颞叶MCAO引起的脑缺血损伤和相关神经功能缺损的治疗效果。

[0307] 使用雄性SD大鼠(258-275g)。基于可接受的临床状况和体重选择大鼠入组。动物被随机分配到7组(25只大鼠/组用于MCAO手术,包括透皮2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐、口服阿司匹林、MCI-186/依达拉奉(静脉注射)治疗和载体组;8只大鼠/组用于假手术组)。在进行任何程序之前,将大鼠在动物设施中饲养一周。动物识别号标识在尾巴以及笼子标签上。请参阅表4中所示的实验设计。

[0308] 在MCAO手术(第0天)后1小时和第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14天给药2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐、水杨酸、依达拉奉和载体。

[0309] 表4. 实验设计

组	治疗	数量	剂量水平	途径	方案	持续时间(天)	
[0310]	1	假手术	8	0mg/kg	局部	每天两次	14
	2	载体, 15%乙醇	25	0mg/kg	局部	每天两次	14
	3	MCI-186(依达拉奉)	25	3mg/kg	静脉	每天一次	14
[0311]				注射			
	4	水杨酸	25	60mg/kg	口服	每天两次	14
	5	低剂量	25	15mg/kg	局部	每天两次	14
	6	中剂量	25	30mg/kg	局部	每天两次	14
	7	高剂量	25	60mg/kg	局部	每天两次	14

[0312] 在MCAO之前,动物禁食过夜但允许自由饮水。在麻醉下,通过颈部中线切口暴露右颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA)。商业单丝(硅涂层)用作封堵器并通过CCA插入。将封堵器推进到超过颈动脉分叉处 $18 \pm 0.5$ 毫米的CCA中。轻度阻力表明封堵器已正确放置在大脑中动脉中,从而阻断了流向大脑中动脉(MCA)的血流。1小时后,通过完全抽出单丝进行再灌注。手术过程中用头垫将体温保持在 $36.5^{\circ}\text{C}$ 左右。在闭塞后2小时,由治疗组盲视的观察员检测临床体征,以确认神经功能缺损。此后每天评估神经功能缺损(见表

3),直到第14天。在MCAO后14天,对动物实施安乐死并将大脑切成5个冠状切片(使用大鼠脑基质,厚度为2毫米)。新鲜脑切片在37°C下用2%的氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液染色,然后用4%多聚甲醛固定。所有切片的照片都是用数码相机拍摄的。这些数码照片被导入电脑。在使用Image-Pro Plus软件盲测每个切片的梗塞面积(%)后,获得每个大脑的梗塞体积。梗塞面积(%)=(对侧半球面积-同侧非梗塞面积)/对侧半球面积,然后用这个公式来纠正肿胀和萎缩的问题。

[0313] 对于梗塞面积分析,使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和Dunnett多重比较检验来比较治疗组和载体组之间的差异。T检验用于比较阳性对照和载体组之间的差异。 $P < 0.05$ 被认为是组之间有显著差异。数据显示为平均值 $\pm$ 标准误。对于体重分析,使用t检验比较手术后不同天数的组间差异。

[0314] 所有动物在研究前都表现出良好的健康状况。在此实验期间,载体组25只中有5只(20%)死亡,依达拉奉治疗组25只中有5只(20%)死亡,口服水杨酸组25只中有4只(16%)死亡,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐透皮低剂量组25只中有3只(12%)死亡,2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐透皮中剂量组25只中有2只(8%)死亡,2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐透皮高剂量组25只中有1只(4%)死亡,假手术组8只中有0只(0%)死亡。大多数动物死亡发生在MCAO手术后48小时(6只大鼠)和72小时之间。所有其他MCAO动物在手术后第1天至第4天期间体重减轻,然后在安乐死之前保持相对稳定的健康状况。假手术组动物仅在假手术后的前2天体重减轻,然后逐渐恢复到正常水平。

[0315] 手术过程中很少有明显出血的动物被遗弃。仔细监测动物,直到在手术的最后一步(封堵器被移除)后意识完全恢复。

[0316] 以平均值 $\pm$ 标准误表示,与静脉注射依达拉奉组( $39.94\% \pm 2.256$ )、口服水杨酸组( $37.47\% \pm 2.856$ )和载体组( $40.95\% \pm 2.567$ )相比,2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐透皮给药治疗的大鼠梗塞体积较小:低剂量组( $37.01\% \pm 2.053, P < 0.08$ )、中剂量组( $35.77\% \pm 1.875, P < 0.07$ )、高剂量组( $34.56\% \pm 2.563, P < 0.05$ )。高剂量组与载体组的差异是统计学上显著的( $P < 0.05$ )。相比之下,水杨酸和MCI-186/依达拉奉治疗的大鼠梗塞体积几乎没有减少。假手术组的大鼠显示出不可避免的测量差异( $2.12\% \pm 0.853$ )。载体、水杨酸和MCI-186/依达拉奉治疗组的大多数梗塞通常由大脑中动脉供血的纹状体和额顶叶皮层参与,而低、中和高剂量组梗塞面积较小,纹状体和相应皮层的参与较少。梗塞体积的详细分析结果如图4所示。

[0317] MACO大鼠的体重在手术后的前四天急剧下降,之后相对稳定。而2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐(水杨酸的前药)的低剂量组( $P < 0.11$ )、中剂量组( $P < 0.08$ )、高剂量组( $P < 0.05$ )的体重在第5-14天有所增加,经过t-检验,与载体组有显著差异。体重评估的详细信息如图5所示。

[0318] 缺血性损伤导致了左侧运动功能损害的临床症状。2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐的高剂量组与载体组的神经功能缺损评分有显著差异。神经功能缺损评分评估的详细信息如图6所示。

[0319] 本研究考察了2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠MCAO模型脑缺血的治疗效果。与载体组相比,2-(二乙基氨基)乙基羟基苯甲酸酯盐酸盐的高剂量组对脑缺血损伤表现出良好的神经保护作用。

[0320] 实施例16(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在大脑中动脉闭塞(MCAO)引起的急性缺血大鼠中的疗效

[0321] 本研究的目的是考察(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠颞叶MCAO引起的脑缺血损伤和相关神经功能缺损的治疗效果。

[0322] 使用雄性SD大鼠(255-283g)。基于可接受的临床状况和体重选择大鼠入组。动物被随机分配到7组(25只大鼠/组用于MCAO手术,包括透皮(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、口服阿司匹林、MCI-186/依达拉奉(静脉注射)治疗组和载体组;8只大鼠/组用于假手术组)。在进行任何程序之前,将大鼠在动物设施中饲养一周。动物识别号标识在尾巴以及笼子标签上。请参阅表5中所示的实验设计。

[0323] 在MCAO手术(第0天)后1小时和第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14天给药(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、阿司匹林、依达拉奉和载体。

[0324] 表5. 实验设计

组	治疗	数量	剂量水平	途径	方案	持续时间(天)
1	假手术	8	0mg/kg	局部	每天两次	14
2	载体, 15%乙醇	25	0mg/kg	局部	每天两次	14
[0325] 3	MCI-186(依达拉奉)	25	3mg/kg	静脉注射	每天一次	14
4	阿司匹林	25	60mg/kg	口服	每天两次	14
5	低剂量	25	15mg/kg	局部	每天两次	14
6	中剂量	25	30mg/kg	局部	每天两次	14
7	高剂量	25	60mg/kg	局部	每天两次	14

[0326] 在MCAO之前,动物禁食过夜但允许自由饮水。在麻醉下,通过颈部中线切口暴露右颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA)。商业单丝(硅涂层)用作封堵器并通过CCA插入。将封堵器推进到超过颈动脉分叉处 $18 \pm 0.5$ 毫米的CCA中。轻度阻力表明封堵器已正确放置在大脑中动脉中,从而阻断了流向大脑中动脉(MCA)的血流。1小时后,通过完全抽出单丝进行再灌注。手术过程中用头垫将体温保持在 $36.5^{\circ}\text{C}$ 左右。在闭塞后2小时,由治疗组盲视的观察员检测临床体征,以确认神经功能缺损。此后每天评估神经功能缺损(见表3),直到第14天。在MCAO后14天,对动物实施安乐死并将大脑切成5个冠状切片(使用大鼠脑基质,厚度为2毫米)。新鲜脑切片在 $37^{\circ}\text{C}$ 下用2%的氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液染色,然后用4%多聚甲醛固定。所有切片的照片都是用数码相机拍摄的。这些数码照片被导入电脑。在使用Image-Pro Plus软件盲测每个切片的梗塞面积(%)后,获得每个大脑的梗塞体积。梗塞面积(%) = (对侧半球面积 - 同侧非梗塞面积) / 对侧半球面积,然后用这个公式来纠正肿胀和萎缩的问题。

[0327] 对于梗塞面积分析,使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和Dunnett多重比较检验来比较治疗组和载体组之间的差异。T检验用于比较阳性对照和载体组之间的差异。 $P <$

0.05被认为是组之间有显著差异。数据显示为平均值±标准误。对于体重分析,使用t检验比较手术后不同天数的组间差异。

[0328] 所有动物在研究前都表现出良好的健康状况。在此实验期间,载体组25只中有5只(20%)死亡,依达拉奉治疗组25只中有5只(20%)死亡,口服阿司匹林组25只中有3只(12%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的透皮低剂量组25只中有1只(4%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的透皮中剂量组和高剂量组25只中有0只(0%)死亡,假手术组8只中有0只(0%)死亡。大多数动物死亡发生在MCAO手术后48小时(6只大鼠)和72小时之间。所有其他MCAO动物在手术后第1天至第4天期间体重减轻,然后在安乐死之前保持相对稳定的健康状况。假手术组动物仅在假手术后的前2天体重减轻,然后逐渐恢复到正常水平。

[0329] 手术过程中很少有明显出血的动物被遗弃。仔细监测动物,直到在手术的最后一步(封堵器被移除)后意识完全恢复。

[0330] 以平均值±标准误表示,与静脉注射依达拉奉组(39.27%±2.513)、口服阿司匹林组(37.99%±1.985)和载体组(41.78%±2.179)相比,(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐透皮给药治疗的大鼠梗塞体积较小:低剂量组(33.11%±2.212,P<0.05)、中剂量组(27.03%±2.123,P<0.01)、高剂量组(24.85%±2.376,P<0.01)。低、中、高剂量组与载体组比较差异均有统计学意义(P<0.05或0.01)。相比之下,阿司匹林和MCI-186/依达拉奉治疗的大鼠梗塞体积几乎没有减少。假手术组的大鼠显示出不可避免的测量差异(3.12%±1.279)。载体、阿司匹林和MCI-186/依达拉奉治疗组的大多数梗塞通常由大脑中动脉供血的纹状体和额顶叶皮层参与,而低、中和高剂量组梗塞面积较小,纹状体和相应皮层的参与较少。梗塞体积的详细分析结果如图7所示。

[0331] MACO大鼠的体重在手术后的前四天急剧下降,之后相对稳定。而(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低剂量组(P<0.05)、中剂量组(P<0.01)、高剂量组(P<0.01)的体重在第5-14天有所增加,经过t-检验,与载体组有显著差异。体重评估的详细信息如图8所示。

[0332] 缺血性损伤导致了左侧运动功能损害的临床症状。(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低、中、高剂量组与载体组的神经功能缺损评分有显著差异。神经功能缺损评分评估的详细信息如图9所示。

[0333] 本研究考察了(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠MCAO模型脑缺血的治疗效果。与载体组相比,(吡咯烷-2-基)甲基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低、中、高剂量组对脑缺血损伤表现出良好的神经保护作用。

[0334] 实施例17(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐在大脑中动脉闭塞(MCAO)引起的急性缺血大鼠中的疗效

[0335] 本研究的目的是考察(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐对大鼠颞叶MCAO引起的脑缺血损伤和相关神经功能缺损的治疗效果。

[0336] 使用雄性SD大鼠(257-281g)。基于可接受的临床状况和体重选择大鼠入组。动物被随机分配到7组(25只大鼠/组用于MCAO手术,包括透皮(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、乙酰二氟尼柳、MCI-186/依达拉奉(静脉注射)治疗组和载体组;8只大鼠/组用于假手术组)。在进行任何程序之前,将大鼠在动物设施中

饲养一周。动物识别号标识在尾巴以及笼子标签上。请参阅表6中所示的实验设计。

[0337] 在MCAO手术(第0天)后1小时和第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14天给药(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐、2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-羧酸(乙酰二氟尼柳)、依达拉奉和载体。

[0338] 表6. 实验设计

组	治疗	数量	剂量水平	途径	方案	持续时间(天)
1	假手术	8	0mg/kg	局部	每天两次	14
2	载体, 15%乙醇	25	0mg/kg	局部	每天两次	14
[0339] 3	MCI-186(依达拉奉)	25	3mg/kg	静脉注射	每天一次	14
4	乙酰二氟尼柳	25	60mg/kg	口服	每天两次	14
5	低剂量	25	15mg/kg	局部	每天两次	14
6	中剂量	25	30mg/kg	局部	每天两次	14
7	高剂量	25	60mg/kg	局部	每天两次	14

[0340] 在MCAO之前,动物禁食过夜但允许自由饮水。在麻醉下,通过颈部中线切口暴露右颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA)。商业单丝(硅涂层)用作封堵器并通过CCA插入。将封堵器推进到超过颈动脉分叉处 $18 \pm 0.5$ 毫米的CCA中。轻度阻力表明封堵器已正确放置在大脑前动脉中,从而阻断了流向大脑中动脉(MCA)的血流。1小时后,通过完全抽出单丝进行再灌注。手术过程中用头垫将体温保持在 $36.5^{\circ}\text{C}$ 左右。在闭塞后2小时,由治疗组盲视的观察员检测临床体征,以确认神经功能缺损。此后每天评估神经功能缺损(见表3),直到第14天。在MCAO后14天,对动物实施安乐死并将大脑切成5个冠状切片(使用大鼠脑基质,厚度为2毫米)。新鲜脑切片在 $37^{\circ}\text{C}$ 下用2%的氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液染色,然后用4%多聚甲醛固定。所有切片的照片都是用数码相机拍摄的。这些数码照片被导入电脑。在使用Image-Pro Plus软件盲测每个切片的梗塞面积(%)后,获得每个大脑的梗塞体积。梗塞面积(%) = (对侧半球面积 - 同侧非梗塞面积) / 对侧半球面积,然后用这个公式来纠正肿胀和萎缩的问题。

[0341] 对于梗塞面积分析,使用单向方差分析(单向方差分析)和Dunnnett多重比较检验来比较治疗组和载体组之间的差异。T检验用于比较阳性对照和载体组之间的差异。 $P < 0.05$ 被认为是组之间有显著差异。数据显示为平均值 $\pm$ 标准误。对于体重分析,使用t检验比较手术后不同天数的组间差异。

[0342] 所有动物在研究前都表现出良好的健康状况。在此实验期间,载体组25只中有4只(16%)死亡,依达拉奉治疗组25只中有5只(20%)死亡,口服乙酰二氟尼柳组25只中有3只(12%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的透皮低剂量组25只中有2只(8%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,

1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的透皮中剂量组和高剂量组均为25只中有1只(4%)死亡,假手术组8只中有0只(0%)死亡。大多数动物死亡发生在MCAO手术后48小时(6只大鼠)和72小时之间。所有其他MCAO动物在手术后第1天至第4天期间体重减轻,然后在安乐死之前保持相对稳定的健康状况。假手术组动物仅在假手术后的前2天体重减轻,然后逐渐恢复到正常水平。

[0343] 手术过程中很少有明显出血的动物被遗弃。仔细监测动物,直到在手术的最后一步(封堵器被移除)后意识完全恢复。

[0344] 以平均值±标准误表示,与静脉注射依达拉奉组(40.35%±2.078)、口服乙酰二氟尼柳组(38.95%±2.176)和载体组(41.08%±1.982)相比,(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐透皮给药治疗的大鼠梗塞体积较小:低剂量组(37.52%±2.789,P<0.12)、中剂量组(35.02%±2.827,P<0.06)、高剂量组(33.53%±1.986,P<0.05)。高剂量组与载体组的差异在统计学上是显著的(P<0.05)。相比之下,乙酰二氟尼柳和MCI-186/依达拉奉治疗的大鼠梗塞体积几乎没有减少。假手术组的大鼠显示出不可避免的测量差异(1.98%±0.751)。载体、乙酰二氟尼柳和MCI-186/依达拉奉治疗组的大多数梗塞通常由大脑中动脉供血的纹状体和额顶叶皮层参与,而低、中和高剂量组梗塞面积较小,纹状体和相应皮层的参与较少。梗塞体积的详细分析结果如图10所示。

[0345] MACO大鼠的体重在手术后的前四天急剧下降,之后相对稳定。而(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的低剂量组(P<0.10)、中剂量组(P<0.08)、高剂量组(P<0.05)的体重在第5-14天有所增加,经过t-检验,与载体组有显著差异。体重评估的详细信息如图11所示。

[0346] 缺血性损伤导致了左侧运动功能损害的临床症状。(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的高剂量组与载体组的神经功能缺损评分有显著差异。神经功能缺损评分评估的详细信息如图12所示。

[0347] 本研究考察了(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐对大鼠MCAO模型脑缺血的治疗效果。与载体组相比,(吡咯烷-2-基)甲基2',4'-二氟-4-乙酰氧基-[1,1'-联苯]-3-羧酸酯盐酸盐的高剂量组对脑缺血损伤表现出良好的神经保护作用。

[0348] 实施例18(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐在大脑中动脉闭塞(MCAO)引起的急性缺血大鼠中的疗效

[0349] 本研究的目的是考察(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠颞叶MCAO引起的脑缺血损伤和相关神经功能缺损的治疗效果。

[0350] 使用雄性SD大鼠(255-280g)。基于可接受的临床状况和体重选择大鼠入组。动物被随机分配到7组(25只大鼠/组用于MCAO手术,包括透皮(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、乙酰双水杨酸酯、MCI-186/依达拉奉(静脉注射)治疗组和载体组;8只大鼠/组用于假手术组)。在进行任何程序之前,将大鼠在动物设施中饲养一周。动物识别号标识在尾巴以及笼子标签上。请参阅表7中所示的实验设计。

[0351] 在MCAO手术后1小时(第0天)和第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14天给药(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐、2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸(乙酰双水杨酸酯)、依达拉奉和载体。

[0352] 表7. 实验设计

	组	治疗	数量	剂量水平	途径	方案	持续时间(天)
[0353]	1	假手术	8	0mg/kg	局部	每天两次	14
	2	载体, 15%乙醇	25	0mg/kg	局部	每天两次	14
	3	MCI-186(依达拉奉)	25	3mg/kg	静脉注	每天一次	14
[0354]					射		
	4	乙酰盐酸盐	25	60mg/kg	口服	每天两次	14
	5	低剂量	25	15mg/kg	局部	每天两次	14
	6	中剂量	25	30mg/kg	局部	每天两次	14
	7	高剂量	25	60mg/kg	局部	每天两次	14

[0355] 在MCAO之前,动物禁食过夜但允许自由饮水。在麻醉下,通过颈部中线切口暴露右颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA)。商业单丝(硅涂层)用作封堵器并通过CCA插入。将封堵器推进到超过颈动脉分叉处 $18 \pm 0.5$ 毫米的CCA中。轻度阻力表明封堵器已正确放置在大脑前动脉中,从而阻断了流向大脑中动脉(MCA)的血流。1小时后,通过完全抽出单丝进行再灌注。手术过程中用头垫将体温保持在 $36.5^{\circ}\text{C}$ 左右。在闭塞后2小时,由治疗组盲视的观察员检测临床体征,以确认神经功能缺损。此后每天评估神经功能缺损(见表3),直到第14天。在MCAO后14天,对动物实施安乐死并将大脑切成5个冠状切片(使用大鼠脑基质,厚度为2毫米)。新鲜脑切片在 $37^{\circ}\text{C}$ 下用2%的氯化三苯基四氮唑(TTC)溶液染色,然后用4%多聚甲醛固定。所有切片的照片都是用数码相机拍摄的。这些数码照片被导入电脑。在使用Image-Pro Plus软件盲测每个切片的梗塞面积(%)后,获得每个大脑的梗塞体积。梗塞面积(%) = (对侧半球面积 - 同侧非梗塞面积) / 对侧半球面积,然后用这个公式来纠正肿胀和萎缩的问题。

[0356] 对于梗塞面积分析,使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和Dunnnett多重比较检验来比较治疗组和载体组之间的差异。T检验用于比较阳性对照和载体组之间的差异。 $P < 0.05$ 被认为是组之间有显著差异。数据显示为平均值 $\pm$ 标准误。对于体重分析,使用t检验比较手术后不同天数的组间差异。

[0357] 所有动物在研究前都表现出良好的健康状况。在此实验期间,载体组25只中有5只(20%)死亡,依达拉奉治疗组25只中有5只(20%)死亡,口服乙酰双水杨酸酯组25只中有3只(12%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的透皮低剂量组25只中有2只(8%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)苯甲酸酯盐酸盐的透皮中剂量组25只中有1只(4%)死亡,(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)苯甲酸酯盐酸盐的透皮高剂量组25只中有0只(0%)死亡,假手术组8只中有0只(0%)死亡。大多数动物死亡发生在MCAO手术后48小时(6只大鼠)和72小时之间。所有其他MCAO动物在手术后第1天至第4天期间体重减轻,然后在安乐死之前保持相对稳定的健康状况。假手

术组动物仅在假手术后的前2天体重减轻,然后逐渐恢复到正常水平。

[0358] 手术过程中很少有明显出血的动物被遗弃。仔细监测动物,直到在手术的最后一步(封堵器被移除)后意识完全恢复。

[0359] 以平均值±标准误表示,与静脉注射依达拉奉组(41.33%±2.792)、口服乙酰双水杨酸酯组(39.25%±2.981)和载体组(43.98%±2.256)相比,(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐透皮给药治疗的大鼠梗塞体积较小:低剂量组(36.87%±2.265, $P<0.10$ )、中剂量组(35.39%±2.479, $P<0.07$ )、高剂量组(32.98%±2.546, $P<0.05$ )。高剂量组与载体组的差异是统计学上显著的( $P<0.05$ )。相比之下,乙酰双水杨酸酯和MCI-186/依达拉奉治疗的大鼠梗塞体积几乎没有减少。假手术组的大鼠显示出不可避免的测量差异(3.56%±1.257)。载体、乙酰双水杨酸酯和MCI-186/依达拉奉治疗组的大多数梗塞通常由大脑中动脉供血的纹状体和额顶叶皮层参与,而低、中和高剂量组梗塞面积较小,纹状体和相应皮层的参与较少。梗塞体积的详细分析结果如图13所示。

[0360] MACO大鼠的体重在手术后的前四天急剧下降,之后相对稳定。而(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的低剂量组( $P<0.10$ )、中剂量组( $P<0.08$ )、高剂量组( $P<0.05$ )的体重在第5-14天有所增加,经过t-检验,与载体组有显著差异。体重评估的详细信息如图14所示。

[0361] 缺血性损伤导致了左侧运动功能损害的临床症状。(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的高剂量组与载体组的神经功能缺损评分有显著差异。神经功能缺损评分评估的详细信息如图15所示。

[0362] 本研究考察了(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐对大鼠MCAO模型脑缺血的治疗效果。与载体组相比,(吡咯烷-2-基)甲基2-(2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基苯甲酸酯盐酸盐的高剂量组对脑缺血损伤表现出良好的神经保护作用。

[0363] 实施例19 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对猴大脑中动脉(MCA)血栓形成模型神经功能缺损和脑梗塞的疗效

[0364] 本研究旨在考察2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐是否会改善猴子大脑中动脉(MCA)血栓形成模型的神经功能缺损和脑梗塞。实施例14-21中的研究与其他已发表的研究非常不同。在实施例14-21的研究中,药物治疗是在血栓形成(即血管中形成血块)、中风和心脏病发作后1小时开始至60天,这意味着治疗是用于中风、心脏病发作、心力衰竭或其他心血管疾病后的功能恢复或改善。相比之下,在其他已发表的研究中,药物治疗是在血栓形成之前开始的,这意味着药物治疗是为了预防,而不是为了恢复或改善血栓形成的损害。

[0365] 制剂每周配制,不使用时于琥珀瓶中在2-8°C保存,7天内使用。浓度用试验品的游离碱表示。使用1.13的校正因子和纯度来计算游离碱。

[0366] 称出2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(15.82g)并添加到200ml烧瓶中。将约80%的终体积的在无菌注射水中的15%(v/v)乙醇(载体)添加到容器中,搅拌所得混合物直至获得澄清溶液,然后将另外的15%(v/v)乙醇添加到烧瓶中至200ml的终体积。(70mg/ml的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯游离碱。)

[0367] 在玫瑰红注射开始后3小时,给药2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、阿司匹林或载体。从第二天到第27天,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐、阿司

匹林或载体每天给药两次。使用一次性注射器,透皮给药2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐和载体至背部。阿司匹林通过使用带一次性注射器的鼻导管灌胃口服给药。导管通过口腔插入胃中。治疗方法为MCA血栓形成的第0天每天一次,每天两次持续27天。(见表8所示的实验设计)

[0368] 猴子每天喂食两次,每只猴子每次喂食约50-100g饲料,接下来喂食经清洗并消毒的水果或蔬菜。在研究期间随意提供自来水。荧光灯每天提供大约12小时的照明。

[0369] 提供经认证的猴子饲料(北京科澳协力饲料有限公司)。对每批次饲料的营养成分进行分析。饲料应符合中华人民共和国国家标准GB14924.3-2010和GB14924.2-2001的喂食标准。分析结果的副本保留在研究文档中。

[0370] 使用合格的自来水。每月对饮用水的外观和微生物进行分析,每年对饮用水的毒理学指标(如铅、汞)进行检测。水质应符合中华人民共和国国家标准GB5749-2006规定的饮用水标准。分析结果的副本保留在研究文档中。

[0371] 表8实验组构成

组别	给药	数量
载体	0.430mL/kg/次,一天两次	6
阿司匹林	20mg/4.0mL/kg/次,一天两次	6
低剂量试验品	15mg/0.215ml/kg/次,一天两次	6
高剂量试验品	30mg/0.430ml/kg/次,一天两次	6

[0373] 根据24只猴的术前体重,按照最小化法分配实验组。

[0374] 有关分配的信息仅向负责给药的人员公开,而不向负责准备MCA 血栓形成模型、评估神经功能缺损和测量梗塞病灶的人员公开。

[0375] MCA血栓形成模型的准备以盲法进行。操作人员没有负责分组和给药。

[0376] 将空腹至少12小时的猴子肌肉注射盐酸氯胺酮(20mg/kg)麻醉,置于手术床上。用O<sub>2</sub>气中1.0%的异氟烷麻醉30分钟。吸入麻醉采用麻醉机(SN23402,Hallowell engineering and manufacturing corporation,美国)和呼吸器(SN23402,Hallowell engineering and manufacturing corporation,美国),置于手术床上进行。在麻醉过程中,动物的体温(直肠温度)通过加热床垫(XMTA-7000,Delixi Electric.,Ltd.)控制在37.0±0.5°C之间。

[0377] 在麻醉下,使用双极凝固装置(Valleylab Force 1C,USA)去除左眼。然后在视神经左侧的外侧上行开颅术。第二天用盐酸氯胺酮(20mg/kg)麻醉动物,打开硬脑膜和蛛网膜下腔膜。MCA血栓形成是由光化学反应引起的。用氙灯(GL532T3-100FC,上海光腾进出口有限公司)获得的波长为532nm的绿光照射MCA主干的近端部分。照射由安装在显微操作器上的直径3毫米的光纤引导。开始照射并静脉内注射玫瑰红20mg/kg。持续光照30分钟。然后用湿润的明胶海绵覆盖硬脑膜。

[0378] 术后每日肌肉注射青霉素G钾(100000U/动物)3天,以预防术后感染。

[0379] 神经缺损(见表3)在MCA血栓形成(第0天)发生后1、3、5、7、14和28天以盲法进行评估。神经缺损是对意识、感觉系统、运动系统和骨骼肌协调进行评分,将意识、感觉系统、运动系统和骨骼肌协调的评分相加即为神经缺损总分。神经缺损评分采用Kito G,et al.J Neurosci Meth,2001,105:45-53描述的评分方法进行测量。

[0380] 存活的猴子在MCA血栓形成后28天用戊巴比妥钠(35mg/kg, 静脉注射)深度麻醉。心房切开后,取200mL肝素化生理盐水(10U/mL)经颈总动脉灌注大脑,再灌注200mL 10%福尔马林中性缓冲液。取出全脑,放入含10%福尔马林中性缓冲液的病理标本保存包中。对于每个大脑样本,在4mm间隔的10个位点制备每个位点的冠状切片(厚度7-8 $\mu$ m)。每个位点的切片均用H&E试剂染色。

[0381] 脑梗塞病灶的测量以盲法进行。与对侧相比,缺血侧的梗塞病灶被定义为坏死部分。利用计算机图像分析系统对横切面中左脑半(A)的梗塞区域进行追踪和测量(图像J)。

[0382] 将2个连续切片的梗塞面积分别做成D和D',使用切片厚度(4mm)的梗塞体积用如下公式测量:

[0383] 梗塞体积 =  $\{(D+D') \times 4\} / 2$

[0384] 总梗塞体积是通过将10个连续切片的梗塞体积相加来计算的。

[0385] 评价项目:

[0386] 1) 神经缺损评分(意识、感觉系统、运动系统和骨骼肌协调)和总神经缺损评分

[0387] 2) 梗塞病灶体积

[0388] 结果:

[0389] 载体、阿司匹林、2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组的死亡率分别为4/7、1/5、0/5和0/7。因此,动物死亡后的神经缺损用死亡时的评分来表示。在MCA血栓形成后三天在载体组中观察到严重的神经缺损。这些神经缺损并未显示自发恢复。阿司匹林组的神经缺损直到MCA血栓形成后28天才略有恢复。2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组剂量依赖性改善神经功能缺损。(见图16)

[0390] 在MCA血栓形成后第28天,载体组、阿司匹林组、2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组测量的梗塞体积分别为2873、1901、945和988 $\text{mm}^3$ (见图17)。2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组显著减少梗塞体积。

[0391] 在梗塞区,载体组观察到严重液化,但阿司匹林组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组为中度,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组为轻度。在半影区,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组可见大量的原浆性星形细胞,而载体组仅见少量的原浆性星形细胞。阿司匹林组显示半影区出血。在远端区域,所有组均观察到延迟的神经元死亡,但2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐组较轻微。

[0392] 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐降低了死亡率和梗塞体积,并改善了神经缺损。组织病理学发现,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组可见大量原浆性星形细胞。由于2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的液化和延迟神经元死亡是轻微的,因此保留了许多原浆性星形细胞。总之,我们证明了2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在猴子的大脑中动脉血栓形成模型中改善了缺血性脑损伤并延迟了神经元死亡。

[0393] 实施例20 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对小型猪心肌梗塞的疗效研究

[0394] 制剂的制备

[0395] 将2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐溶于15%乙醇中至指定浓度(7.91%)用于透皮给药,阿司匹林溶解在0.5% MC中至指定浓度(0.5%)用于口服给药。

[0396] 使用一次性注射器,将2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐和载体透皮给药于背部,从第二天开始每天两次,直到第13天,使用带有一次性注射器的鼻导管通过灌胃口服给药阿司匹林。导管通过口腔插入胃中,从第二天开始每天两次,直到第13天。

[0397] 根据药理作用水平,剂量水平选择如下:

[0398] 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐:低剂量:15mg/0.215mL/kg/次(以游离碱计,相当于10mg/kg/次阿司匹林),每天两次;高剂量:30mg/0.430mL/kg/次(以游离碱计,相当于20mg/kg/次阿司匹林),每天两次;阿司匹林:20mg/4mL/kg/次,每天两次。

[0399] 制剂每周配制,不使用时与琥珀瓶中在2-8°C保存,7天内使用。浓度以试验品的游离碱表示。使用1.13的校正因子和纯度来计算游离碱。

[0400] 称出2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(15.82g)并添加到200ml烧瓶中。将约80%的终体积的在无菌注射水中的15%(v/v)乙醇(载体)添加到容器中,搅拌所得混合物直至获得澄清溶液,然后将另外的15%(v/v)乙醇添加到烧瓶中至200ml的终体积(70mg/ml的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯游离碱)。

[0401] 总共24只雄性小型猪用于该研究。当这项研究开始时,小型猪大约是2-3周龄。小型猪已经被隔离并适应了环境。在动物从饲养群转移之前,进行了身体检查,并由兽医评估动物用于研究的可接受性。见表9所示的实验设计。

[0402] 表9实验组构成

组别	给药	数量
载体	0.430mL/kg/次,一天两次	6
阿司匹林	20mg/4.0mL/kg/次,一天两次	6
低剂量试验品	15mg/0.215ml/kg/次,一天两次	6
高剂量试验品	30mg/0.430ml/kg/次,一天两次	6

[0404] 根据24只小型猪的术前体重,按照最小化法分配实验组。

[0405] 心肌模型的准备以盲法进行。操作人员没有负责分组和给药。

[0406] 将空腹至少12小时的小型猪肌内注射戊巴比妥(25-50mg/kg)麻醉,置于手术床上。用O<sub>2</sub>中1.0%的异氟烷麻醉。吸入麻醉采用麻醉机(SN23402,Hallowell engineering and manufacturing corporation,美国)和呼吸器(SN23402,Hallowell engineering and manufacturing corporation,美国),置于手术床上进行。在麻醉过程中,动物的体温(直肠温度)通过加热床垫(XMTA-7000,Delixi Electric.,Ltd.)控制在37.0±0.5°C之间。

[0407] 在麻醉下,行开胸术,显露心脏回旋支冠状动脉。回旋支冠状动脉血栓形成是由光化学反应引起的。用氙灯(GL532T3-100FC,上海光腾进出口有限公司)获得的波长为532nm的绿光照射动脉。照射由安装在显微操作器上的直径3毫米的光纤引导。开始照射并静脉内注射玫瑰红20mg/kg。持续光照30分钟。

[0408] 术后每日肌内注射青霉素G钾(100000U/动物)3天,以预防术后感染。

[0409] 心肌梗塞模型准备前,将遥测发射机(TL11M2-D70-PCT,Data Sciences International,MN,USA)放入护套内,心电导联分别皮下置于右侧胸外侧和左侧腹部。给药玫瑰红后24小时内记录生理信号(ECG)。

[0410] 在回旋支冠状动脉血栓形成发生后14天,将存活的小型猪用戊巴比妥钠(30mg/kg,静脉注射)深度麻醉。切断股动脉后,进行开胸手术并取出心脏。将心脏切成5mm宽的5块,然后将这些块浸入37°C TTC试剂中5分钟。用TTC试剂染色后,拍摄5心脏切块的照片。所有切块均浸入10%福尔马林中性缓冲液中。出现大面积坏死的第2块切片(厚度:7-8 $\mu$ m)。切片用H&E试剂染色。

[0411] 心肌梗塞病灶的测量以盲法进行。

[0412] 梗塞病灶被定义为TTC染色块的坏死部分。将2个连续切片的梗塞面积分别做成D和D',使用切片厚度(5mm)的梗塞体积用如下公式测量:

[0413] 梗塞体积 =  $\{(D+D') \times 5\} / 2$

[0414] 通过将5个连续切片的梗塞体积相加来计算总梗塞体积。

[0415] 使用H&E染色片来检测心肌梗塞的组织病理学改变(坏死、炎症、肉芽等)。

[0416] 评价项目

[0417] 1) 梗塞灶体积

[0418] 2) 组织病理学改变

[0419] 结果:

[0420] 在MCA血栓形成后第28天,载体组、阿司匹林组、2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组测量的梗塞体积分别为379、431、177和138 $\text{mm}^3$ 。2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐低剂量组梗塞体积适中,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐高剂量组梗塞体积减少。(见图18)

[0421] 在载体组和阿司匹林组中,观察到心肌中度变性和心肌坏死。然而,这些组织病理学变化在2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的低剂量组和2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的高剂量组中是轻微的。

[0422] 本研究的目的是评估2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐对小型猪心肌梗塞的作用。在心电图评估中,注意到所有组的ST增加和异常Q波,因此我们认识到照射后心肌缺血的发作。MCA血栓形成后第28天,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐组中心肌梗塞体积减少。因此,该实验表明,通过重复给药2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐可改善心肌梗塞。

[0423] 实施例20非临床药理学和毒理学

[0424] 进行了一系列药理学和毒理学研究以支持早期临床试验,包括大鼠急性皮肤最大耐受剂量GLP研究、小型猪急性透皮最大耐受剂量GLP研究、28天大鼠重复透皮剂量毒性和毒代动力学GLP研究(14天恢复期)、28天小型猪重复透皮剂量毒性和毒代动力学GLP研究(14天恢复期)、细菌反向突变GLP试验(Ames)、体外CHO-WBL细胞中的染色体畸变GLP试验、大鼠体内骨髓微核GLP试验、使用功能观察组合试验评价对大鼠的行为影响、大鼠呼吸安全药理学研究、清醒非拘束的小型猪的心血管遥测研究、兔皮肤刺激研究和豚鼠致敏试验。

[0425] 从研究结果来看,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐表现安全且通常

耐受性良好。

[0426] 实施例21I期临床研究

[0427] 进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增研究,以评估2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐局部喷雾施用随着递增的单剂量及多剂量,其单剂量和多剂量的安全性、耐受性和PK。

[0428] 在4个剂量递增队列的每个队列中,8名受试者被随机分配接受活性研究药物,2名受试者被随机分配至匹配的安慰剂。所研究的剂量水平见表10。

[0429] 表10. 各队列的总剂量和每剂量喷雾数

[0430]

队列	总剂量	每剂量喷雾数
1	70mg	10喷
2	175mg	25喷
3	350mg	50喷
4	700mg	100喷

[0431] 每个队列在队列研究计划的第1天以单剂量给药研究药物开始。在给药后120小时期间收集系列血液样本,用于2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐及三种2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的代谢物,即,2-(二乙基氨基)乙基2-羟基苯甲酸酯盐酸盐、阿司匹林(乙酰水杨酸,ASA)和水杨酸(SA)的血浆PK分析。

[0432] 在5天洗脱期后,持续7天每天两次给药多剂量2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(第6-12天,第12天仅给药上午剂量)。在第12天上午给药最后剂量2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐后的给药后120小时期间,收集血液样品用于PK分析。

[0433] 在一个队列中多剂量开始前以及在剂量攀升至更高的单剂量之前,完成安全性数据的审查。在不存在剂量限制不良事件(AE)和实验室毒性时,开始下一个更高剂量的队列。剂量递增和多剂量决定基于安全性和耐受性评估,并经泰飞尔公司、医学监督员和首席研究员(PI)的同意。

[0434] 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的最大单剂量为每天两次700mg(队列4),最大日剂量为1400mg。

[0435] 对于单剂量PK分析,在第1天剂量后的以下时间点收集系列血样:0(剂量前)、剂量后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96和120小时。对于多剂量PK分析,在第12天最后的上午剂量后根据与单剂量PK分析相同的时间表收集系列血样。此外,在第7-11天上午剂量前收集每日谷PK样本。

[0436] 安全性评估包括不良事件监测、生命体征(血压[BP]、脉搏、呼吸频率和口腔温度)、临床实验室检查结果、12导联心电图(ECG)、皮肤刺激评估和体格检查(PE)结果。

[0437] 在筛选和第13天进行体格检查和静息12导联ECG。在筛选、第1天和第5天进入研究地点及每次剂量给药前和1小时后评估生命体征。

[0438] 在筛选、第1天进入和第4、13、17天进行临床实验室检查(化学、血液学和尿液分析)。在筛选和第17天研究结束访视时进行粪便愈创木脂检测。在每次剂量给药前和给药后30分钟进行皮肤刺激评估。

[0439] 结论:

[0440] 安全性结论:

[0441] 1. 本研究表明, 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐在研究的所有剂量方案中均是安全且耐受性良好的: 最高700mg的单剂量和最高每天两次700mg的多剂量。剂量与TEAE的发生率之间没有明显关系。

[0442] 2. 没有受试者出现严重不良事件 (SAE) 或TEAE导致研究中止。

[0443] 3. 除了指出的TEAE之外, 在临床安全参数或体格检查结果中, 总体没有临床意义的或显著的变化。

[0444] PK结论:

[0445] 1. 在单剂量或多剂量给药70mg至700mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐后, TF0039和ASA的血浆浓度低于定量限。

[0446] 2. 在单剂量或多剂量给药70mg至700mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐后, 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐的最大血浆浓度接近定量下限水平。

[0447] 3. 单剂量给药70mg至700mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐后, 水杨酸是血浆中的主要成分; 水杨酸的 $AUC_t$ 和 $AUC_\tau$ 均随着2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐剂量的增加而增加。水杨酸的 $C_{max}$ 随2-(二乙基氨基)

[0448] 乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐剂量从350mg增加到700mg而增加。多剂量给药70mg至700mg的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐后, 水杨酸的 $T_{max}$ 与单剂量治疗得到的值显著不同。观察到SA的 $C_{max}$ 和 $AUC_t$ 随剂量成比例增加。单剂量或多剂量给药2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐后, 水杨酸的终末半衰期在23至36小时范围内。

[0449] 4. 稳态下水杨酸的积累( $R_{C_{max}}$ 和 $R_{AUC_t}$ )范围为 $C_{max}$ : 1.5至2.6,  $AUC_t$ : 2至8。

[0450] 5. 观察到2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐和水杨酸的PK参数有很大差异。

[0451] 6. 在2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐局部喷雾后, 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐很容易且几乎完全转化( $\geq 99\%$ )为水杨酸。

[0452] 实施例22 II期临床研究

[0453] II期临床试验是一项多中心、随机、双盲(剂量内)、安慰剂对照、平行组、剂量探索研究, 以评估2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐喷雾剂与安慰剂相比, 对缺血性中风患者的功能性改善的疗效和安全性, 通过第16周所有随机患者的二分法mRS评分(0至2与大于2)来衡量。此外, 本研究还评估了在第16周和第32周多剂量2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐喷雾剂的安全性和耐受性, 与安慰剂相比2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐喷雾剂对缺血性中风患者的功能性改善的疗效, 通过第32周所有随机患者的二分法mRS评分(0至2与大于2)来衡量; 以及与安慰剂相比2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐喷雾剂对缺血性中风患者的功能性改善的疗效, 通过第16周和第32周与基线相比美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分数或巴塞尔指数(BI)的改善来衡量。

[0454] 方法/研究设计

[0455] 每位进入A组的患者在出现中风症状(研究第1天)后3-60天开始以双盲的方式服用研究药物16周。患者和/或其护理人员接受如何准确地施用研究药物的指导, 以便患者和/或其护理人员每天两次给药(约每12小时一次)研究药物或安慰剂20喷/剂量, 每天总剂

量280mg研究药物。20喷研究药物按如下给药：颈部周围4喷，左肩2喷，右肩2喷，胸部6喷，左腿3喷，右腿3喷。每喷喷洒在皮肤的不同区域以达到最大吸收。患者在最后一喷后等待至少5分钟才能穿衣服，以便皮肤变得完全干燥。

[0456] 患者被要求在第4、8、12和16周返回研究地点进行疗效和安全性评估。在第16周评估完成后，患者将在第二天开始该研究的非盲期，以非盲方式接受活性药物治疗，直至第32周研究结束(EOS)。即，接受活性药物治疗的患者将继续接受活性药物治疗，而接受安慰剂治疗的患者将在研究的剩余16周内转为接受活性药物治疗。患者在第16周访视日仅接受1剂量研究药物。患者将在第24周和第32周(EOS)返回研究地点进行疗效和安全性评估。如果患者过早中止研究，则会出现提早终止访视。在提早终止访视或第32周(EOS)访视后约14天对患者进行随访。

[0457] 测试品、剂量、剂型和给药方式：

[0458] 测试品为15%乙醇中的7.91%的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐溶液(7%的2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯溶液)或安慰剂，作为喷雾剂透皮给药。该7.91%的透皮喷雾溶液由20mL15%乙醇(v/v)中的1582mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(相当于1400mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯游离碱)组成。喷雾瓶每喷向皮肤沉积100ml喷雾溶液和7mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯游离碱。受试者将根据分配的随机剂量水平将每喷喷洒在颈部、胸部、腿部和手臂周围的不同皮肤区域。

[0459] 剂量和方案：

[0460] 患者以1:1:1的比例随机分配到A组、B组或C组，并在每个治疗组内以2:1的比例进一步随机分配，A组接受140mg/剂量2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐(20喷/剂量)或安慰剂，B组接受70mg/剂量(10喷/剂量)或安慰剂，C组接受35mg/剂量(5喷/剂量)或安慰剂。

[0461] 从研究的第1天开始到第16周的访视，每天两次(大约每12小时一次)给药治疗。每喷喷洒在皮肤的不同区域以达到最大吸收。

[0462] 在第16周访视时，第一次剂量在临床现场给药。从第16周访视后的第二天开始，以非盲方式进行活性药物治疗，直至研究结束(第32周)。即，

[0463] A组按以下方式给药20喷研究药物：颈部周围4喷，左肩2喷，右肩2喷，胸部6喷，左腿3喷，右腿3喷，每日两次总计40喷(280mg)/天。每喷喷洒在皮肤的不同区域以达到最大吸收。

[0464] B组按以下方式给药研究药物：颈前2喷，颈部左侧1喷，颈部右侧1喷，靠近颈部的胸部6喷，每日两次总计20喷(140mg)/天。每喷喷洒在皮肤的不同区域以达到最大吸收。

[0465] C组按以下方式给药研究药物：颈前1喷，颈部左侧1喷，颈部右侧1喷，胸部2喷，每日两次总计10喷(70mg)/天。每喷喷洒在皮肤的不同区域以达到最大吸收。

[0466] 疗效评价

[0467] 主要疗效终点

[0468] 主要疗效终点是第16周时所有随机患者的mRS评分，分为“成功”(0至2)或失败(>2)。

[0469] 修正的排序量表分数

[0470] mRS评分在筛选时;第1天(基线);第4、8、12、16、24和32周;提早终止访视(如果适用)和随访时评估。

[0471] mRS评分衡量患者活动的功能水平,分为有利结果(得分=0-2)和不利结果(得分 $\geq 2$ )。mRS评分范围从0(无症状)到6(死亡),如下所示:

[0472] 0=完全没有症状

[0473] 1=尽管有症状但无明显失能;能够进行所有日常任务和活动

[0474] 2=轻微失能;无法进行之前的所有活动,但能够在没有帮助的情况下照顾自己的事务

[0475] 3=需要一些帮助的中度失能,但能够独立行走

[0476] 4=中度-重度失能;不能独立行走,没有帮助的情况下无法满足自己的身体需求。

[0477] 5=重度失能;卧床,大小便失禁,需要持续的护理和照顾。

[0478] 6=死亡。

[0479] 次要终点

[0480] 次要疗效终点包括第16周和第32周所有随机患者的NIHSS评分、BI评分和GOS-E评分以及第32周mRS评分相对于基线的变化。NIHSS和BI评分在筛选时;第1天(基线);第4、8、12、16、24和32周时评估。另一个次要终点是从基线到第16周和第32周超声检查颈部动脉粥样硬化的改善。

[0481] 其他次要疗效终点包括第16周和第32周时颈动脉血流量和动脉粥样硬化相对于基线的变化。这些变量将在第1天(基线)以及第16周和第32周进行测量。

[0482] 美国国立卫生研究院卒中量表

[0483] NIHSS是神经功能缺损的一种连续指标,用于客观评估缺血性中风的严重程度。该量表由概括特定能力的11个项目组成,例如意识水平、LOC问题、眼球运动、视觉、面瘫、手臂运动、腿部运动、肢体共济失调、感官、语言、构音障碍、消退和注意力不集中(之前是忽视),评分范围为0至4,数字越小表示患者的状况越正常。

[0484] 巴塞尔指数

[0485] BI是用于测量患者在10项日常生活活动(ADL)中的表现的序数量表。每个项目以5分为增量进行评分(0、5、10或15),并将各个项目相加得出0到100之间的总分,其中0表示表现较差,100表示最佳。最低可能得分0表示ADL完全依赖他人,最高可能得分100表示ADL完全独立。更高的分数与更高的在家中独立生活的可能性相关。 $\geq 95$ 分被认为是优异的。

[0486] 评价:安全性

[0487] 如研究流程图所示,安全性评估包括研究期间不同时间点的AE、生命体征(血压、脉搏和口腔温度)、临床实验室值、体格检查、皮肤刺激和ECG。

[0488] 关注的不良事件包括治疗膝盖周围的局部皮肤反应、上腹部疼痛、胃肠道出血、严重的心血管副作用(例如,血栓事件、心肌梗塞或中风)、黄疸、肝功能测试升高和恶心。

[0489] 临床结果临床结果(主要和次要终点)见表11-14。

[0490] 表11. 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐与安慰剂相比修正的排序量表分数(mRS)的变化

[0491]

	基线	第4周	第8周	第16周	第24周	第32周
安慰剂	3.5 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.4

5喷	3.5±0.5	3.1±0.5	2.9±0.3	2.7±0.5	2.5±0.5	2.4±0.5
10喷	3.5±0.5	2.5±0.5	2.0±0.5	1.6±0.5	1.5±0.5	1.4±0.5
20喷	3.6±0.5	2.1±0.5	1.8±0.4	1.4±0.5	1.3±0.5	1.3±0.4

[0492] mRS结果表明,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐可以改善脑卒中后的功能恢复。

[0493] 表12. 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐与安慰剂相比美国国立卫生研究院卒中量表的变化

	基线	第4周	第8周	第16周	第24周	第32周
安慰剂	5.8±2.0	5.7±1.9	5.7±1.8	5.5±1.6	4.0±1.4	3.4±0.9
5喷	6.0±2.2	5.5±1.7	5.3±1.5	4.1±1.0	3.4±0.8	2.9±0.6
10喷	5.9±2.0	4.9±1.5	3.7±1.1	2.3±0.8	1.6±0.6	1.3±0.4
20喷	6.1±2.3	4.6±1.6	3.0±1.1	1.9±0.9	1.4±0.6	1.1±0.3

[0495] NIHSS结果表明,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐可以改善脑卒中后的功能恢复。

[0496] 表13. 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐与安慰剂相比巴塞尔指数的变化

	基线	第4周	第8周	第16周	第24周	第32周
安慰剂	50.8±13.4	51.4±12.7	52.2±12.4	53.2±11.8	68.2±9.7	70.6±8.2
5喷	48.4±11.0	52.3±11.4	58.2±11.3	65.2±10.1	75.8±8.8	83.6±6.8
10喷	49.4±11.8	58.9±10.6	75.3±9.9	92.2±7.3	96.9±3.9	99.0±2.0
20喷	50.3±12.5	61.5±12.0	81.4±9.7	95.5±5.7	98.5±2.9	99.4±1.6

[0499] BI结果表明,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐可以改善脑卒中后的功能恢复。

[0500] 表14. 根据超声波检查法的颈部动脉粥样硬化改善,从基线至第16周和第32周

		RCCA (前壁) 单位: mm	RCCA (后壁) 单位: mm	LCCA (前壁) 单位: mm	LCCA (后壁) 单位: mm	RICA (前壁) 单位: mm	RICA (后壁) 单位: mm	LICA (前壁) 单位: mm	LICA (后壁) 单位: mm	
[0501]	基线	安慰剂	6.7±1.5	7.7±1.7	7.1±1.6	5.6±1.3	4.5±1.2	3.7±1.5	6.2±1.7	4.6±1.2
		5 喷	6.9±2.1	7.1±2.2	7.3±2.0	6.2±1.6	4.7±1.5	4.1±1.4	6.3±2.1	5.3±1.3
		10 喷	7.2±1.7	7.9±2.1	7.0±1.5	7.1±1.7	5.1±1.2	4.3±1.5	6.1±1.3	5.8±1.5
		20 喷	7.5±1.8	8.8±2.3	7.6±1.6	6.5±2.0	4.9±1.3	4.7±1.6	5.6±1.7	5.7±1.7
第 16 周		安慰剂	6.9±1.8	7.5±1.6	7.0±1.8	5.8±1.4	4.7±1.5	4.2±1.7	6.3±1.9	5.1±1.6
		5 喷	2.1±0.9	2.5±1.1	2.3±1.3	2.7±1.4	1.5±1.2	1.6±0.9	1.6±1.3	1.5±1.1
		10 喷	1.6±0.8	1.5±0.6	1.3±0.7	1.8±0.7	0.9±0.5	0.8±0.3	0.9±0.5	0.7±0.3
		20 喷	1.2±0.5	1.4±0.3	1.3±0.5	1.2±0.6	0.8±0.3	0.6±0.2	0.7±0.3	0.6±0.4
第 32 周		安慰剂	6.5±1.5	7.3±1.3	7.1±1.7	5.6±1.7	4.8±1.4	4.0±1.5	6.0±1.7	4.9±1.7
		5 喷	2.3±0.8	2.6±0.9	2.1±0.7	2.5±0.7	1.2±0.6	1.1±0.7	1.2±1.0	1.3±0.7
		10 喷	1.3±0.7	1.3±0.8	1.2±0.6	1.7±0.8	0.7±0.4	0.8±0.2	0.7±0.4	0.6±0.3
		20 喷	0.9±0.4	1.0±0.5	0.8±0.5	1.1±0.7	0.6±0.5	0.5±0.3	0.6±0.3	0.5±0.3

[0502] 注:RCCA(前壁):右颈总动脉最大IMT(前壁);RCCA(后壁):右颈总动脉最大IMT(后壁);LCCA(前壁):左颈总动脉最大IMT(前壁);LCCA(后壁):左颈总动脉最大IMT(后壁);RICA(前壁):右颈内动脉最大IMT(前壁);RICA(后壁):右颈内动脉最大IMT(后壁);LICA(前壁):左颈内动脉最大IMT(前壁);LICA(后壁):左颈内动脉最大IMT(后壁)。

[0503] 动脉粥样硬化改善的结果表明,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐可以逆转动脉粥样硬化。

[0504] 安全性概要

[0505] 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯的所有三种剂量表现都是安全的,并且通常耐受性良好。如前所述,胃肠道失调是所有NSAID的主要问题,但本研究中只有15例非常轻微的事件(6例便秘、3例腹泻、1例胃食管反流失调、2例腹部不适、1例腹痛、1例上腹痛和1例恶心),而且似乎都与药物无关。所有三个治疗组的发病率大致相似。研究期间未发生明显的上消化道溃疡并发症(即出血事件、穿孔或胃出口梗阻)。平均和中位血压保持不变。由于配方简单且2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯在体外是一种无生物活性的前药,即使是皮肤刺激(局部药物的常见AE)的发生率也非常低(总共6次)且轻微。

[0506] 因为2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐和阿司匹林及其他NSAID的其他高穿透性前药能够穿过一种或多种生物屏障,它们可以局部给药(例如,局部地或透皮地)到达病征发生而目前的药物无法显著地到达的位置,例如中风损坏的脑组织、心脏病发作损坏的心脏组织、心力衰竭损坏的心脏组织和血管、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心

房颤动、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤、外周动脉疾病、动脉粥样硬化和其他心血管疾病。

[0507] 动物模型研究和人体临床试验实例的减轻表明,2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐能够以剂量响应方式显著减轻中风、心肌梗塞和/或心血管疾病的体征和症状。

[0508] 所有每天两次35mg、70mg和140mg 2-(二乙基氨基)乙基乙酰氧基苯甲酸酯盐酸盐表现都是安全的并且通常耐受性良好。胃肠道失调是所有NSAID的主要问题,但在这些研究中没有药物相关的胃肠道失调。在这些研究期间没有发生明显的上消化道溃疡并发症(即出血事件、穿孔或胃出口梗阻)。平均和中位血压保持不变。由于配方简单,即使是皮肤刺激(局部药物的常见AE)的发生率也非常低且轻微。

[0509] 以上虽然对某些实施方案进行了详细描述,但它们仅是示例性的,并不作为对本发明的限制。本发明的主要特征可用于多个实施方案中,这并不脱离本发明的范围。本领域的普通技术人员将清楚地理解,权利要求的方案可进行多种改进,而不脱离其教导。所有这些改进和等同方式均意欲包含于本发明的权利要求中并且被权利要求覆盖。本文提及的所有出版物、专利和其他参考文献均出于所有目的通过引用整体并入。

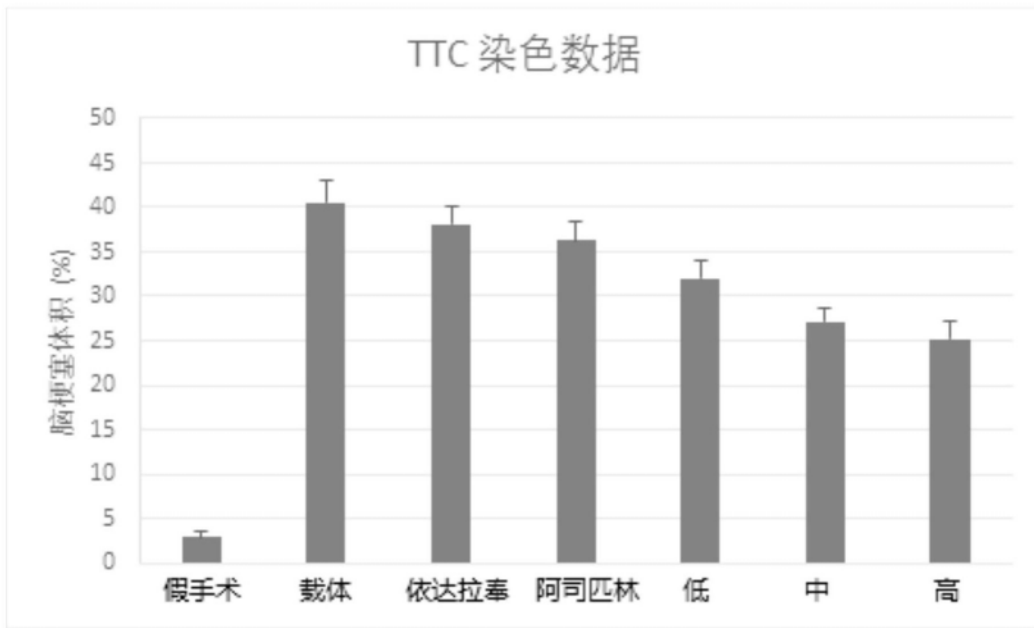


图1

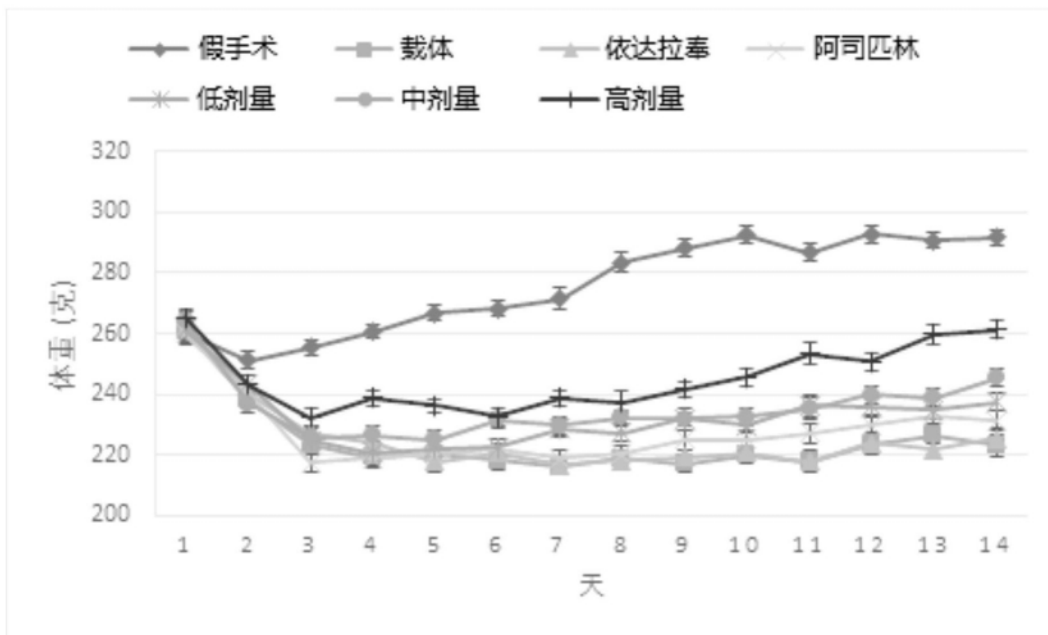


图2

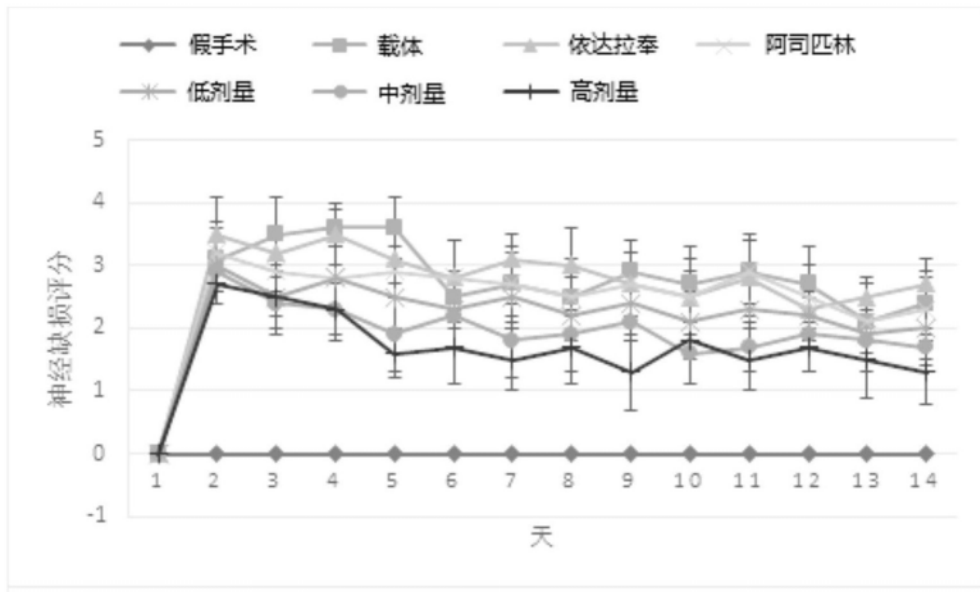


图3

TTC 染色数据

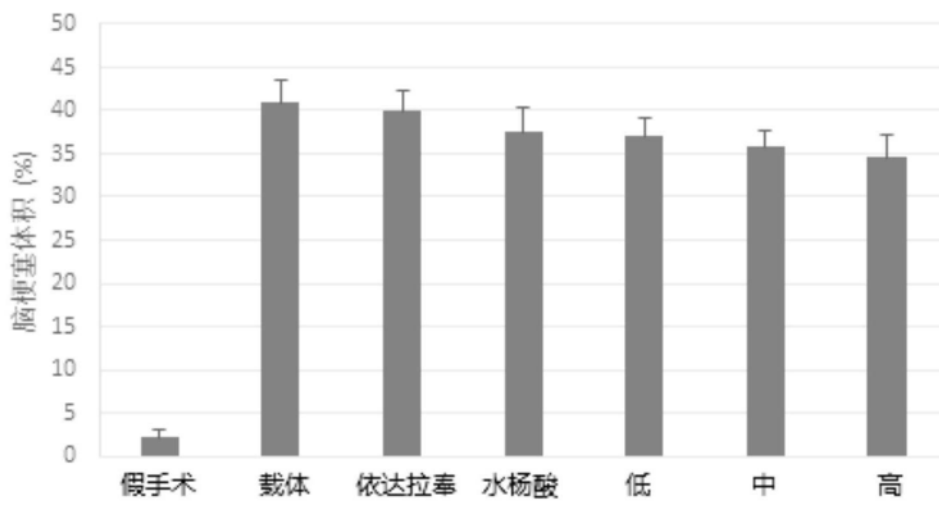


图4

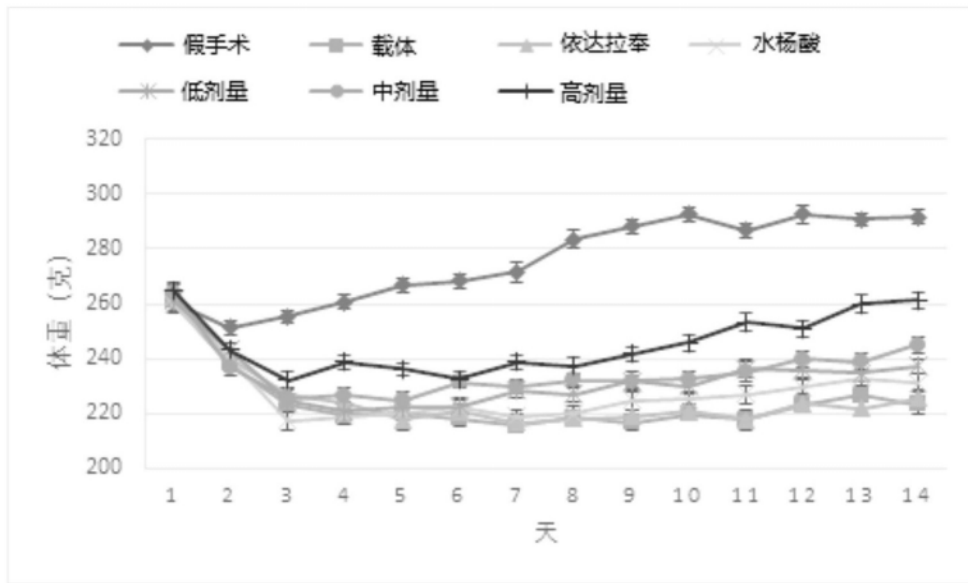


图5

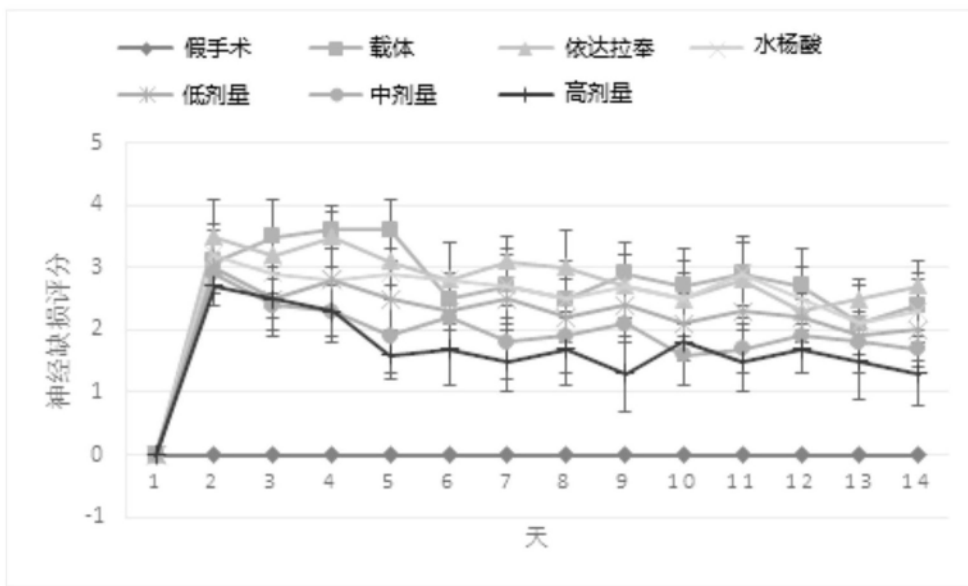


图6

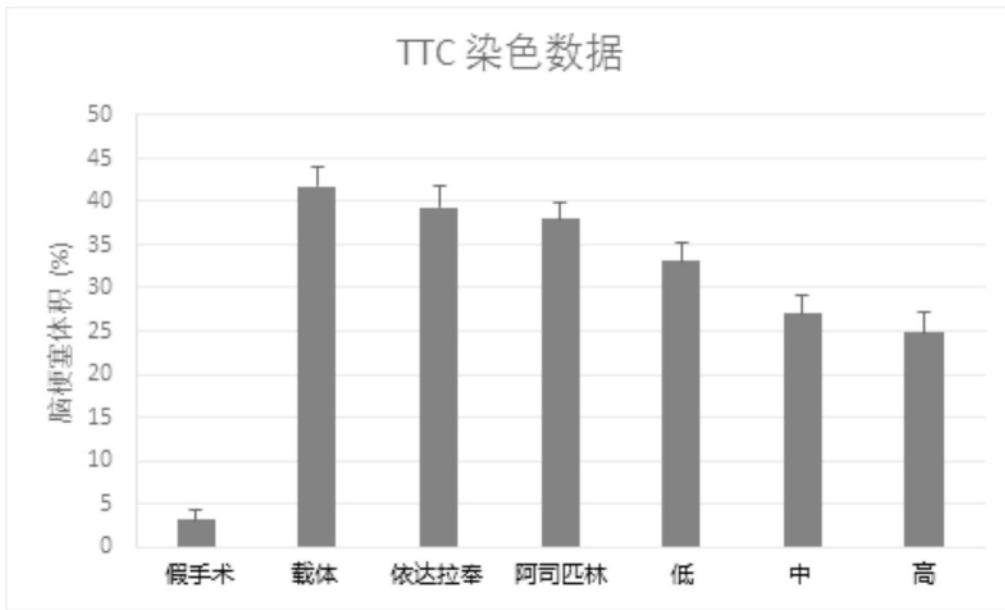


图7

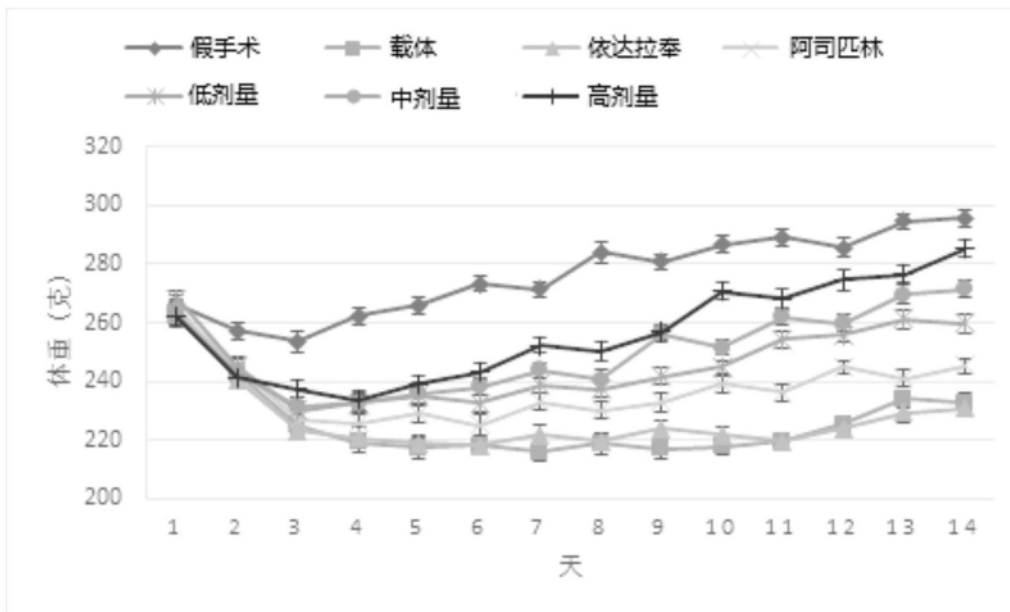


图8

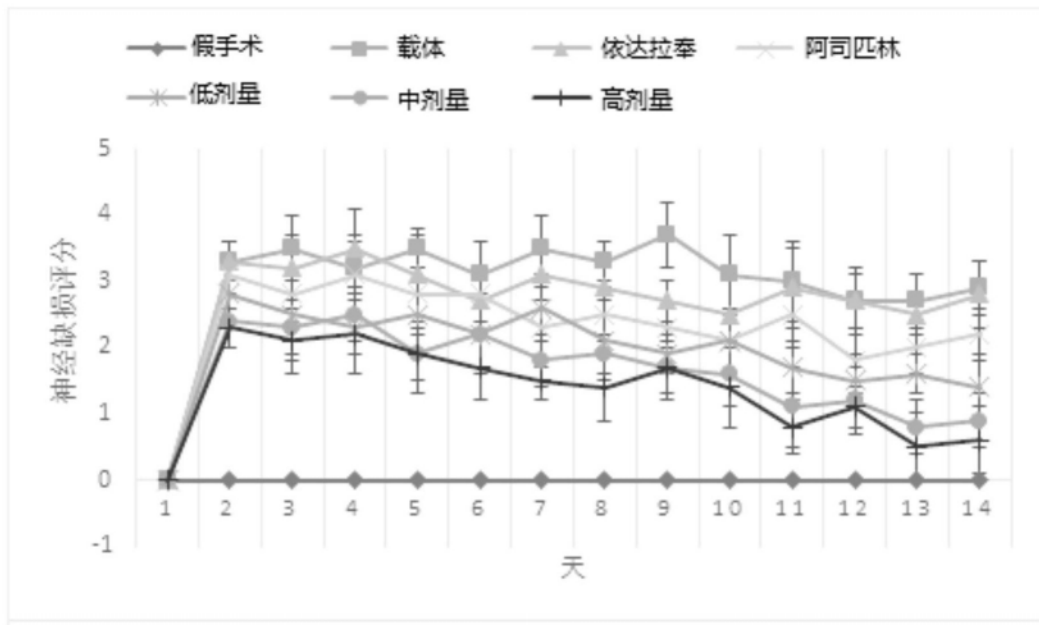


图9

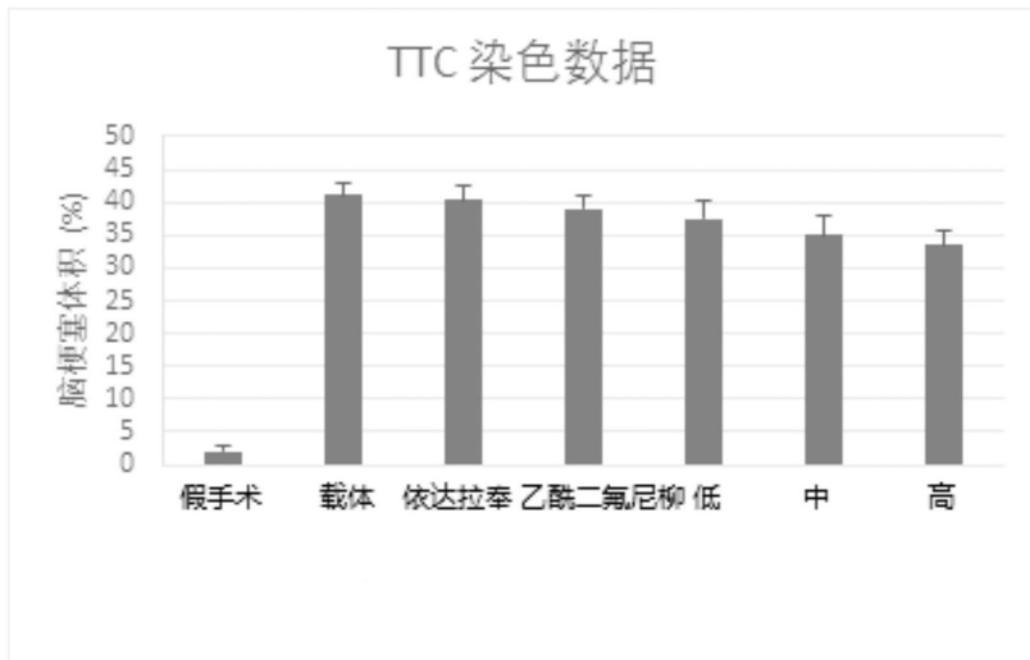


图10

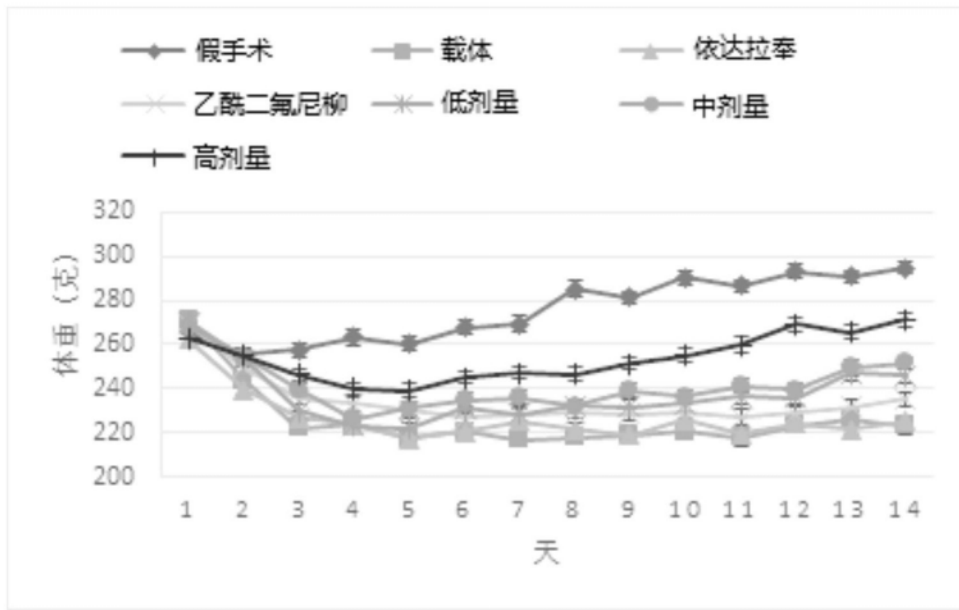


图11

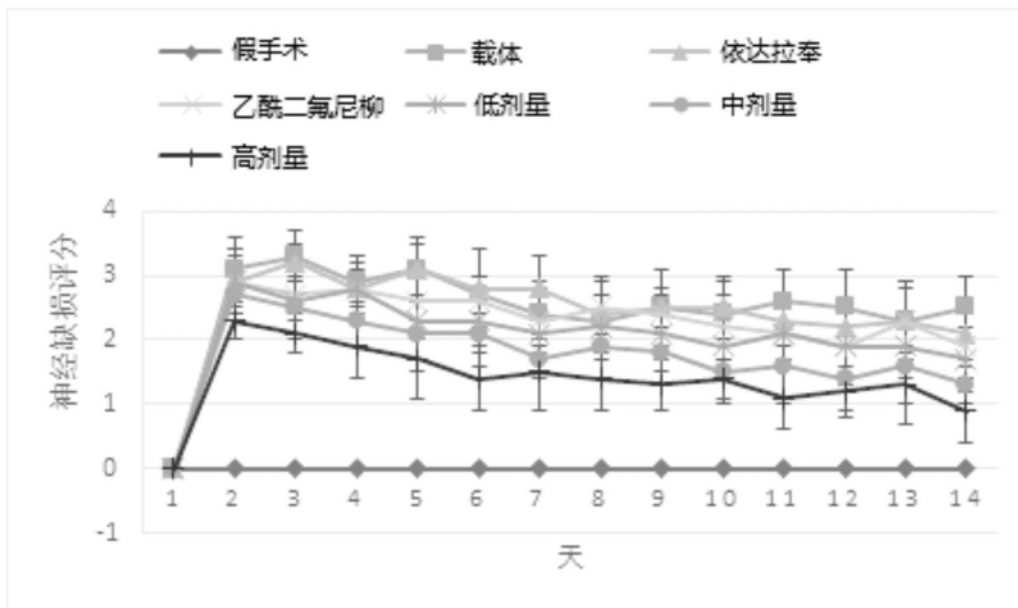


图12

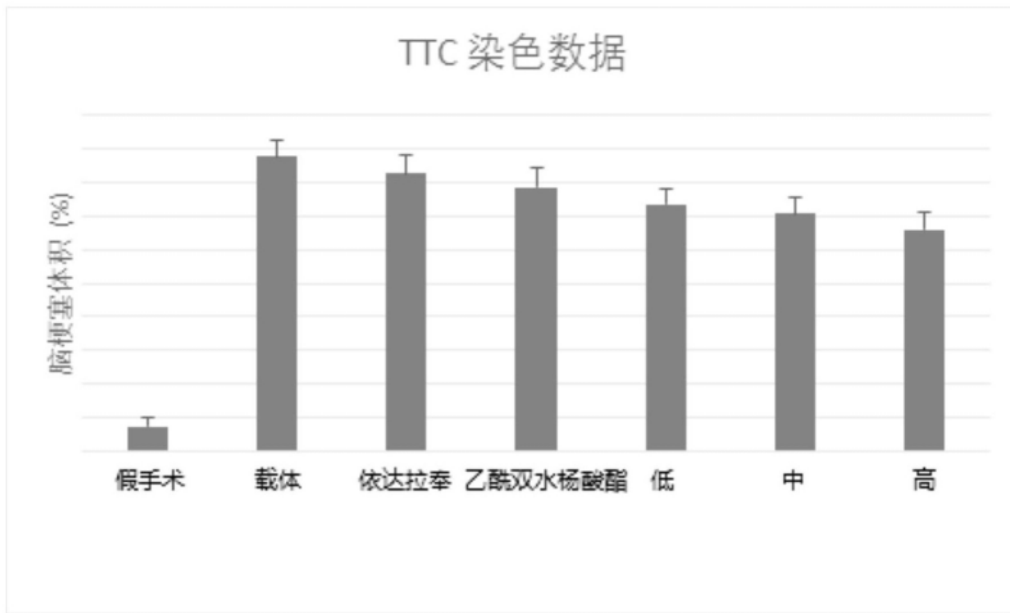


图13

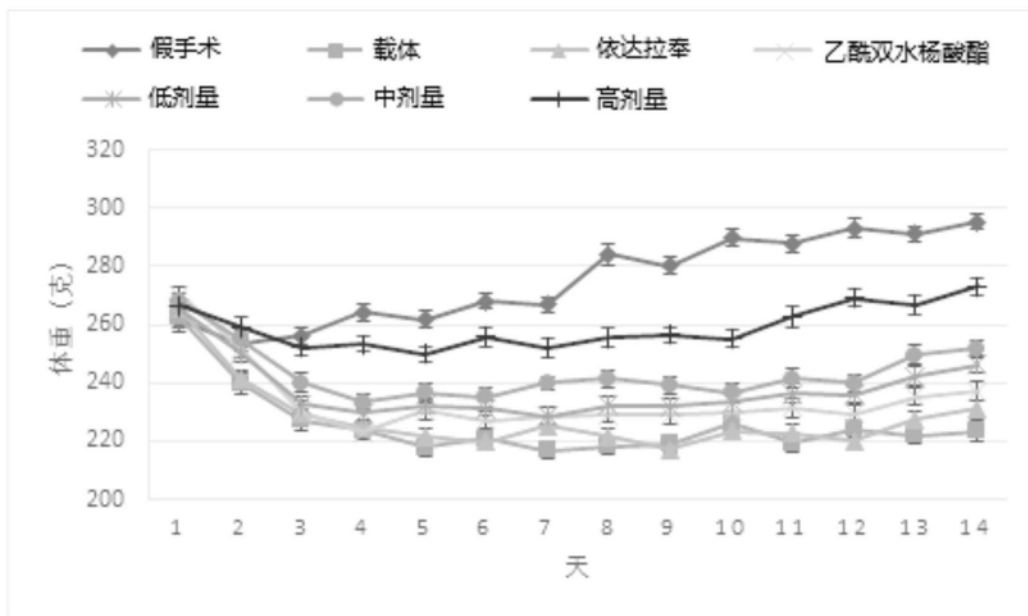


图14

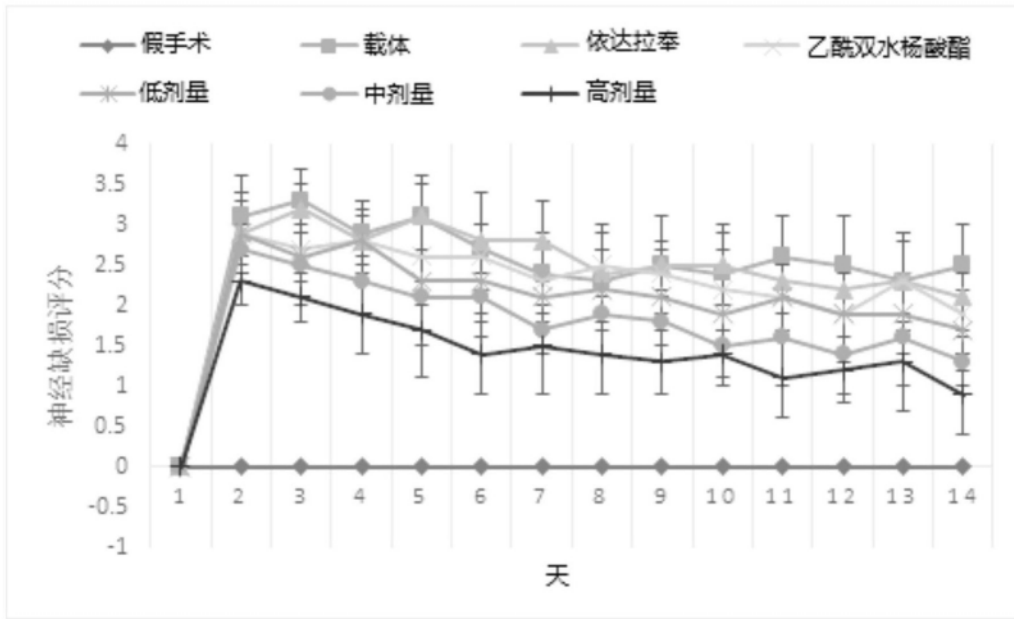


图15

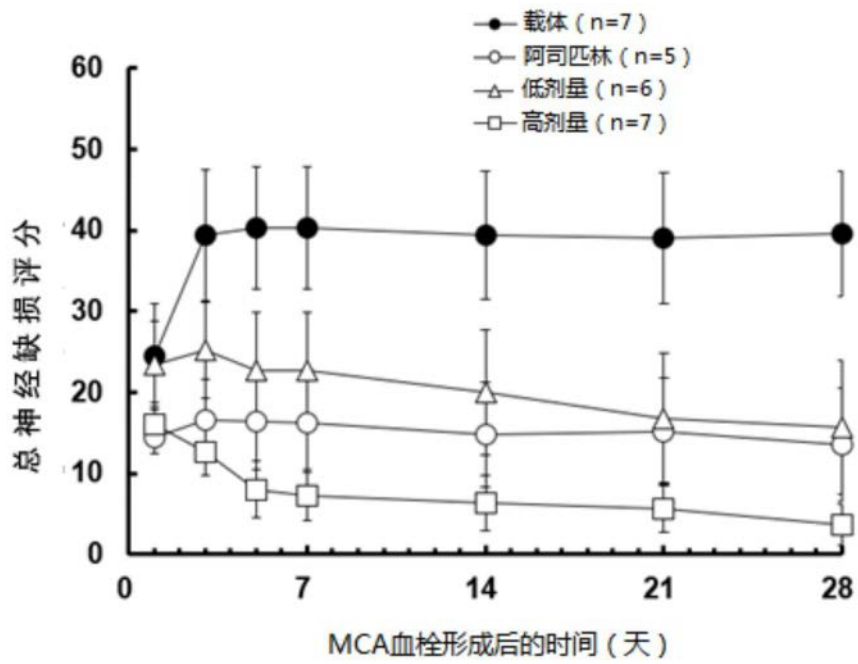


图16

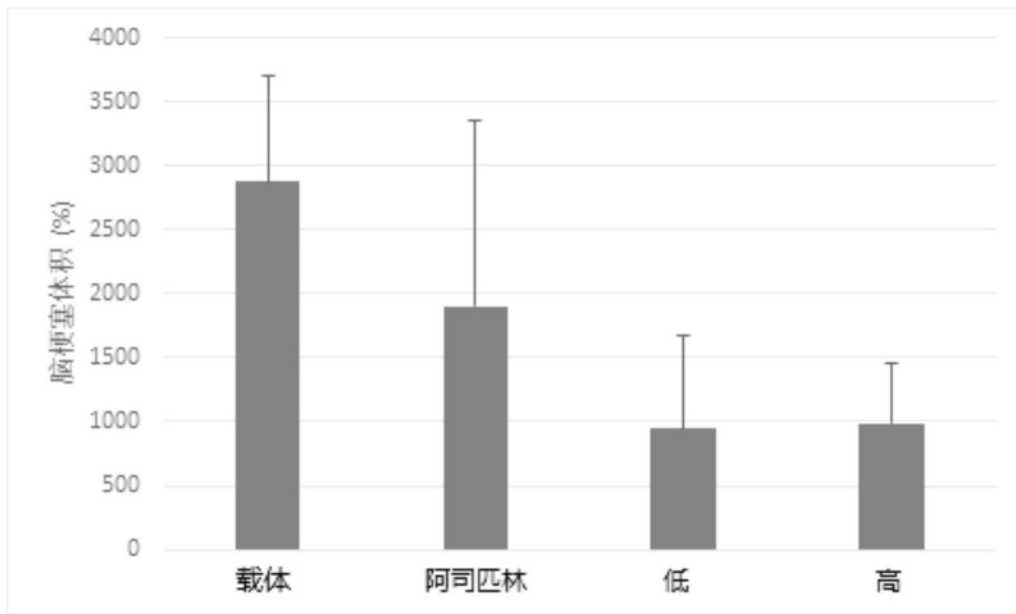


图17

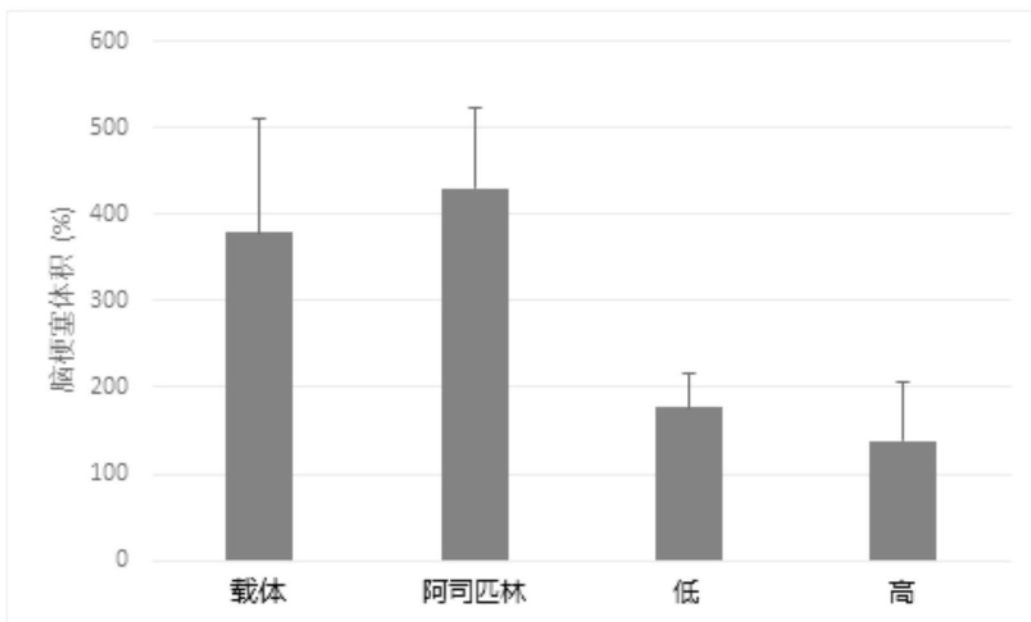


图18