

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051644.7

[51] Int. Cl.

C07H 19/00 (2006.01)

C07F 9/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 101360756A

[22] 申请日 2006.11.22

[21] 申请号 200680051644.7

[30] 优先权

[32] 2005.11.23 [33] US [31] 60/739,491

[86] 国际申请 PCT/US2006/045289 2006.11.22

[87] 国际公布 WO2007/062168 英 2007.5.31

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.23

[71] 申请人 艾恩伍德医药品股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 马克·G·柯里

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

权利要求书 6 页 说明书 58 页

[54] 发明名称

治疗胃肠道病症的方法和组合物

[57] 摘要

本发明的特征在于组合物和治疗 IBS 和其它胃肠道病症和疾患的相关方法, 所述病症和疾患例如胃肠活动紊乱, 功能性胃肠紊乱, 胃食管返流疾病 (GERD), 十二指肠胃返流, 克罗恩病, 溃疡性结肠炎, 炎症性肠病, 功能性胃灼热, 消化不良 (包括功能性消化不良或无溃疡性消化不良), 胃轻瘫。所述方法和组合物使用鸟苷 3', 5' - 环一磷酸或其药学上可接受的盐。

1. 治疗人患者胃肠道病症的方法,包括向该患者给药包含有效量的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐的组合物。

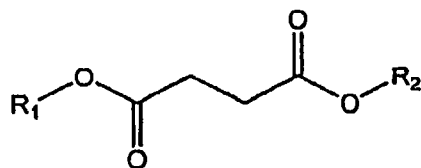
2. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的组合物包含鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

3. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的组合物主要由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

4. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的组合物由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的方法,其中所述的胃肠道病症选自过敏性肠综合症,过敏性肠病,胃肠活动紊乱,克罗恩病,十二指肠胃返流,消化不良,功能性消化不良,无溃疡性消化不良,功能性胃肠紊乱,功能性胃灼热,胃食管返流疾病,胃轻瘫和溃疡性结肠炎。

6. 权利要求 1-5 中任一项所述的方法,还包括给药式 II 的化合物或其药学上可接受的盐:



式 II

其中 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基,在多种实施方案中, R₁ 和 R₂ 均为 H, 均为甲基, 均为乙基。

7. 权利要求 6 所述的方法,其中 R₁ 和 R₂ 均为 H。

8. 减少排粪便频率的方法,包括向人患者给药包含有效量的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐的组合物。

9. 权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其中通过口服给药所述的组合物。

10. 权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其中通过直肠给药所述的组合物。

11. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有过敏性肠综合症。

12. 权利要求 11 所述的方法,其中所述的患者患有腹泻为主的过敏性肠综合症。

13. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有胃肠活动紊乱。

14. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有克罗恩病。

15. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有十二指肠胃返流。

16. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有消化不良。

17. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有功能性消化不良。

18. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有无溃疡性消化不良。

19. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有功能性胃肠紊乱。

20. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有功能性胃灼热。

21. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有胃食管返流疾病。

22. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有胃轻瘫。

23. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有术后腹泻。

24. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有溃疡性结肠炎。

25. 权利要求 1-10 中任一项所述的方法,其中所述的患者患有腹泻。

26. 权利要求 25 所述的方法,其中所述的患者患有选自如下的病症:家畜腹泻病,与功能性消化紊乱相关的腹泻,渗出性腹泻,非渗出性腹泻,吸收减少性腹泻,非吸收减少性腹泻,炎性腹泻,非炎性腹泻,分泌性腹泻,非分泌性腹泻,与早期化疗相关的腹泻,与晚期化疗相关的腹泻,药物诱发的腹泻,细菌诱发的腹泻,病毒诱发的腹泻,原生动物诱发的腹泻,HIV 相

关性腹泻，高活性抗反转录病毒疗法相关性腹泻，抗生素相关性腹泻，鼻胃管灌食相关性腹泻，与快速麻醉性脱毒相关的腹泻和与神经内分泌肿瘤相关的腹泻。

27. 权利要求 25 所述的方法，其中所述的腹泻因传染原引起。

28. 权利要求 1-4 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 1 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

29. 权利要求 1-4 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 5 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

30. 权利要求 1-4 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 10 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

31. 权利要求 1-4 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 50 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

32. 治疗患有结肠癌的患者方法，包括向该患者给药包含有效量的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐的组合物。

33. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的组合物包含鸟苷 3', 5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

34. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的组合物主要由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

35. 权利要求 32 所述的方法，其中所述的组合物由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

36. 权利要求 32-35 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 1 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

37. 权利要求 32-35 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 5 重量%的鸟苷 3', 5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

38. 权利要求 32-35 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 10 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

39. 权利要求 32-35 中任一项所述的方法，其中所述的组合物包含至少 50 重量%的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐。

40. 治疗人患者胃肠道病症的方法，包括向该患者给药包含有效量药物的组合物，所述的药物选自：i)鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐或 ii)鸟苷 3', 5'-环一磷酸类似物或其药学上可接受的盐，该方法包括：

(a)鉴定患者患有胃肠道病症；和

(b)给药一定量的所述药物。

41. 治疗人患者胃肠道病症的方法，包括向该患者给药包含有效量的鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐的组合物。

42. 权利要求 40 所述的方法，其中所述的鸟苷 3', 5'-环一磷酸类似物选自 8-(4-氯苯硫基)鸟苷 3',5'-环一磷酸，二丁酰基鸟苷 3',5'-环一磷酸(db cGMP)，8-溴-鸟苷 3',5'-环一磷酸(8-溴 cGMP)，8-(4-氯苯硫基)-鸟苷 3',5'-环一磷酸(8-(4-氯苯硫基)cGMP，Rp-鸟苷 3',5'-环一磷酸(Rp-cGMP)和 Sp-鸟苷 3',5'-环一磷酸(Sp-cGMPS)，环鸟苷-3',5'-三磷酸，环鸟苷-3',5'-二磷酸，环鸟苷-3',5'-三磷酸，环脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸，环脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸，环脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸，环鸟苷-2',3'-一磷酸，环鸟苷-2',3'-二磷酸，环鸟苷-2',3'-三磷酸，环 2-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-一磷酸，环 2-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-二磷酸，环 2-{N-甲基}-鸟苷-3',5'-三磷酸，环 2-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸，环 2-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸，环 2-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸，环 2-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-一磷酸，环 2-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-二磷酸，环 2-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-三磷酸，环 7-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-一磷酸，环 7-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-二磷酸，环 7-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-三磷酸，环 7-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸，环 7-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸，环 7-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸，环 7-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-一磷酸，环 7-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-二磷酸，环 7-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-三磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-3',5'-一磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-3',5'-二磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-3',5'-三磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-2',3'-一磷酸，环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-2',3'-二磷酸和环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-2',3'-三磷酸。

43. 权利要求 40 所述的方法，其中所述的组合物包含鸟苷 3', 5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

44. 权利要求 40 所述的方法，其中所述的组合物主要由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

45. 权利要求 40 所述的方法，其中所述的组合物由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

46. 权利要求 40-45 中任一项所述的方法, 其中所述的胃肠道病症选自过敏性肠综合症, 过敏性肠病, 胃肠活动紊乱, 克罗恩病, 十二指肠胃返流, 消化不良, 功能性消化不良, 无溃疡性消化不良, 功能性胃肠紊乱, 功能性胃灼热, 胃食管返流疾病, 胃轻瘫和溃疡性结肠炎。

47. 权利要求 40-46 中任一项所述的方法, 还包括给药第二种治疗剂。

48. 治疗人患者胃肠道病症的方法, 所述的胃肠道病症选自胃肠道疼痛, 内脏痛, 慢性内脏超敏反应, 消化不良或对结肠直肠扩张的超敏反应, 该方法包括向所述的患者给药包含有效量药物的组合物, 所述的药物选自: i) 鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐或 ii) 鸟苷 3',5'-环一磷酸类似物或其药学上可接受的盐, 该方法包括:

(a) 鉴定患者患有胃肠道疼痛, 内脏痛, 慢性内脏超敏反应, 消化不良或对结肠直肠扩张的超敏反应; 和

(b) 给药一定量的所述药物。

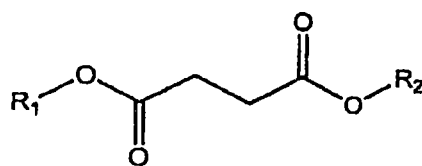
49. 治疗选自如下的人患者病症的方法: 胃肠道疼痛, 内脏痛, 慢性内脏超敏反应, 消化不良或对结肠直肠扩张的超敏反应, 包括向所述的患者给药包含有效量药物的组合物, 所述的药物选自: i) 鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐或 ii) 鸟苷 3',5'-环一磷酸类似物或其药学上可接受的盐。

50. 权利要求 49 所述的方法, 其中所述的组合物包含鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

51. 权利要求 49 所述的方法, 其中所述的组合物主要由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

52. 权利要求 49 所述的方法, 其中所述的组合物由鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂组成。

53. 权利要求 49-52 中任一项所述的方法, 还包括给药式 II 的化合物或其药学上可接受的盐:



式 II

其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基, 在多种实施方案中, R_1 和 R_2 均为 H, 均为甲基, 均为乙基。

54. 权利要求 1-53 中任一项所述的方法，其中包含有效量选自：i) 鸟苷 3',5'-环一磷酸或其药学上可接受的盐或 ii) 鸟苷 3',5'-环一磷酸类似物或其药学上可接受的盐的药物的组合物不与任何活性组分或药物一起给药。

治疗胃肠道病症的方法和组合物

技术领域

本发明涉及治疗各种病症，包括腹泻，过敏性肠综合症，特别是腹泻为主的过敏性肠综合症和胃肠活动紊乱的方法和组合物。

背景技术

过敏性肠综合症(IBS)为仅在美国就影响 2000-6000 万个体的常见慢性肠病(Lehman Brothers, Global Healthcare-Irritable bowel syndrome industry update, 1999 年 9 月)。IBS 为肠胃科医生诊断的最常见病症(占检查患者的 28%)并且占初级保健医师随访的 12%(Camilleri 2001, Gastroenterology 120:652-668)。在美国，据估计 IBS 对每年通过卫生保健应用的直接费用和工作缺勤的间接费用的经济影响在 250 亿美元(Talley 1995, Gastroenterology 109:1736-1741)。患有 IBS 的患者有三次以上的缺勤，并且报告生活质量下降。患者可能不能够和不愿意参加社会活动，维持就业或甚至短距离的旅游(Drossman 1993, Dig Dis Sci 38:1569-1580)。因几乎不存在治疗 IBS 的处方选择而导致在对该群体的医疗需求未能得到巨大满足。

具有 IBS 的患者患有腹痛和紊乱的肠型。已经基于主要的大便习惯(bowel habit)定义了 IBS 患者的三种亚型：便秘为主(c-IBS)，腹泻为主(d-IBS)或两者之间交替的形式(a-IBS)。患有 c-IBS 的个体的估计值占 IBS 患者的 20-50%，其中所述患者有 30%频繁发生。与具有类似性别比例的另外两种亚型相反，c-IBS 在女性中更常见(3:1 的比例)(Talley 等 1995, Am J Epidemiol 142:76-83)。

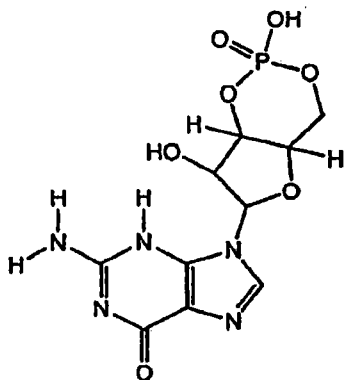
已经将 IBS 的定义和诊断标准成为正式临床实践中可充分接受的"罗马标准"(Drossman 等 1999, Gut 45:Suppl II: 1-81)。简言之，该标准规定受治疗者在前 12 个月中至少有 12 周(连续或不连续)经历腹部不适或疼痛，其中必须发生下列三种特征中的至少两种：(1)因排便而缓解；(2)与粪便频繁改变相关的发作，和(3)与粪便形式(外观)改变相关的发作。罗马 II 型标准还明确

累积支持过敏性肠综合症诊断的症状包括: 异常排便频繁(可以将"异常"定义为每天多于3次的排便或每周少于3次的排便), 异常粪便形式(团块/硬的或疏松/水样粪便), 异常粪便(紧张, 迫切或不完全排空感觉), 粪便中排除粘液和胃气胀或腹胀感。然而, 解剖的异常或代谢改变已经无法解释症状的复杂性。这导致将 IBS 分类为功能性 GI 紊乱, 它基于罗马标准和有限的评价进行诊断以排除器质性疾病(Ringel 等 2001, Annu Rev Med 52: 319-338)。将 IBS 视为因三种相互作用机制组合导致的"生物心理社会学" 病症: 肠活动性改变, 肠或结肠对疼痛刺激的敏感性增加(内脏敏感性)和精神社会因素(Camilleri 2001, Gastroenterology 120:652-668)。近来, 有关 IBS 病因学中的炎症作用的证据增加。报告显示 IBS 患者亚群具有少而明显的结肠炎症和肥大细胞增加, 诱导性一氧化氮(NO)和合酶(iNOS)增加和炎性细胞因子表达改变(由 Talley 综述: 2000, Medscape Coverage of DDW week)。

概述

本发明的特征在于用于治疗 IBS 和其它病症和疾患(例如某些胃肠活动紊乱, 炎性肠病(IBD), 克罗恩病, 十二指肠胃返流, 消化不良, 功能性消化不良, 无溃疡性消化不良, 功能性胃肠紊乱, 功能性胃灼热, 胃食管返流疾病(GERD), 胃轻瘫, 溃疡性结肠炎, 慢性腹泻和与腹泻相关的病症和疾患(例如家畜腹泻病, 与功能性消化紊乱相关的腹泻, 渗出性腹泻, 非-渗出性腹泻, 吸收减少性腹泻, 非吸收减少性腹泻, 炎性腹泻, 非炎性腹泻, 分泌性腹泻, 非分泌性腹泻, 与早期化疗相关的腹泻, 与晚期化疗相关的腹泻, 药物诱发的腹泻, 细菌-诱发的腹泻, 病毒诱发的腹泻, 原生动物诱发的腹泻, HIV 相关性腹泻, 高活性抗反转录病毒疗法相关性腹泻, 抗生素相关性腹泻, 鼻胃管灌食相关性腹泻, 与快速麻醉性脱毒相关的腹泻和与神经内分泌肿瘤相关的腹泻)以及本文所述的其它疾患和病症的组合物和相关方法。

本文所述的方法需要给药鸟苷 3', 5'-环一磷酸(cGMP; CAS Registry No. 7665-99-8), 已知它的各种其它名称, 包括, 例如: 3',5'-GMP; 3',5'-环 GMP; 环 GMP; 环鸟苷 3',5'-环一磷酸; 鸟苷 3',5'-(磷酸氢酯); 鸟苷 3',5'-环磷酸; 鸟苷 3',5'-一磷酸; 和鸟苷环一磷酸。CGMP 的结构如下式 I 中所示。



式 I

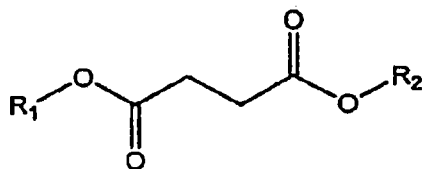
本文所述的 cGMP 包括, 例如通过使 cGMP 接触存在于消化道中的一种或多种酶生成的产物, 例如脱磷酸化 cGMP(例如核糖鸟苷或鸟苷或脱氧核糖鸟苷或脱氧鸟苷), GMP 和 GMP 衍生物的磷酸化形式(例如鸟苷一磷酸或核糖鸟苷一磷酸或核糖脱氧鸟苷一磷酸或脱氧核糖一磷酸, 无论为 5'-一磷酸, 2'-一磷酸, 3'-一磷酸, 还是 2',3'-一磷酸的中间体形式); 核苷酸的核糖的羟基化或脱氧形式(例如核糖, 脱氧核糖, 核糖一磷酸或脱氧核糖一磷酸); 鸟嘌呤; 和甲基化鸟嘌呤和 cGMP, 诸如在 N2-甲基鸟嘌呤, N7-甲基鸟嘌呤, N2 上甲基化的 cGMP 或在 N7 上甲基化的 cGMP。因此, cGMP 的类似物包括, 但不限于具有嘌呤环系, 核糖或磷酸基修饰的那些。在某些情况中, cGMP 的代谢物终产物, 诸如黄嘌呤和尿酸可以用于本文所述的方法和组合物。cGMP 的类似物可以为细胞膜可透过的。

用于本文所述方法和组合物的 cGMP 及其类似物包括, 但不限于: 8-(4-氯苯硫基)鸟苷 3',5'-环一磷酸(Menshikov 等 1993 Eur J Pharmacol. 245:281-4), 二丁酰基鸟苷 3',5'-环一磷酸(db cGMP), 8-溴-鸟苷 3',5'-环一磷酸(8-溴 cGMP), 8-(4-氯苯硫基)-鸟苷 3',5'-环一磷酸(8-(4-氯苯硫基)cGMP, Rp-鸟苷 3',5'-环一磷酸(Rp-cGMP)和 Sp-鸟苷 3',5'-环一磷酸(Sp-cGMPS)(cGMP 的 S 异构体), 环鸟苷-3',5'-三磷酸, 环鸟苷-3',5'-二磷酸, 环鸟苷-3',5'-三磷酸, 环脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸, 环脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸, 环脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸, 环鸟苷-2',3'-一磷酸, 环鸟苷-2,3'-二磷酸, 环鸟苷-2',3'-三磷酸, 环 2-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-一磷酸, 环 2-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-二磷酸, 环 2-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-三磷酸, 环 2-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸, 环 2-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸, 环 2-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸, 环 2-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-一磷酸, 环 2-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-二磷酸, 环 2-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-三磷酸, 环

7-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-一磷酸, 环 7-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-二磷酸, 环 7-(N-甲基)-鸟苷-3',5'-三磷酸, 环 7-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸, 环 7-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸, 环 7-(N-甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸, 环 7-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-一磷酸, 环 7-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-二磷酸, 环 7-(N-甲基)-鸟苷-2',3'-三磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-3',5'-一磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-3',5'-二磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-3',5'-三磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-一磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-二磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-脱氧鸟苷-3',5'-三磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-2',3'-一磷酸, 环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-2',3'-二磷酸和环 2,7-(N,N'-二甲基)-鸟苷-2',3'-三磷酸; 购自 TWC Biosearch International(Hong Kong, China)的 cGMP 类似物, 包括, 但不限于 Rp-8-pCPT-cGMPS(CN-206), Sp-8-pCPT-cGMPS(CN-207), 8-溴鸟苷-3',5'-环一磷酸钠盐(CN-205), Rp-8-溴鸟苷-3',5'-环一硫代磷酸钠盐(CN-216), Sp-8-溴鸟苷-3',5'-环一硫代磷酸钠盐(CN-217)和 N2,2'-O-二丁酰基鸟苷-3',5'-环一磷酸钠盐(CN-215); 披露在 Corbin 等 1986 Journ. Biol. Chem. 261 :1208 中的 cGMP 类似物, 包括, 但不限于 5'-NH-cGMP, 3'-NH-cGMP, cGMPS(R_p), cGMPS(S_p), CGMP-N(CH₃)₃(S_p), cGMP-N(CH₃)₃(R_p), 8-BR-cGMP, β-H₅C₆-1-N²-乙 烯 基 -cGMP, 8-S(4-Cl)-C₆H₄-CGMP, 7-脱氮-cGMP, 8-H₅C₆H₂CS-CGMP, 6-HS-cGMP, 1-H₃C-cGMP, 8-HS-cGMP, N²-nH₁₃C₆-cGMP, 8-H₅C₆(O)C-cGMP, 8-HO-cGMP, N²-nH₇C₃(O)C-cGMP, 8-H(2-HO-iH₇C₃)cGMP, 8-H₃C(O)C-cGMP, 8-(H₅C₂)₂N-cGMP, N²-[2,4-(O₂N)₂-H₃C₆]cGMP, 8-H₂N-cIMP, 和 2'-脱氧-cGMP; 购自 Biolog Life Science Institute(Hayward, CA)的 cGMP 类似物, 包括, 但不限于: N²-MB-cGMP(cIMP), 3-脱氮 cGMP, 2-氨基嘌呤核苷-3',5'-环一磷酸(2-NH₂-cPuMP), 2'-脱氧鸟苷-3',5'-环一磷酸(2'-cdGMP), 2'-O-(N-甲基氨茴酰基)鸟苷-3',5'-环一磷酸(MANT-cGMP), 2'-O-Me-cGMP 和 cGMP-AM; 8-溴腺苷-cGMP, N2,2'-O-二丁酰基鸟苷-3',5'-环一磷酸钠盐(购自 Biomol; Plymouth, PA); 和购自其它商品供应商, 包括 Sigma Aldrich 和 Boehringer Mannheim)的 cGMP 类似物。

在某些情况中, 向患者给药的所述组合物包括琥珀酸(也称作琥珀酸盐或丁酸)或琥珀酸衍生物, 例如琥珀酸的药学上可接受的盐和酯类, 诸如琥珀酸一钠, 琥珀酸二钠, 琥珀酸一钾, 琥珀酸二钾和琥珀酸一-和二--C₁₋₆

烷基酯。因此，该组合物可以包括具有下式 II 的化合物，其中 R_1 和 R_2 独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基。在各种实施方案中， R_1 和 R_2 均为 H，均为甲基，均为乙基。



式 II

本发明的特征还在于治疗恶病质，例如与 AIDS 或癌症相关的恶病质的组合物和相关方法。

本发明的特征还在于治疗肥胖的组合物和相关方法。

由于不受任何特定理论的约束，所以就 IBS(例如 d-IBS)，IBD，与胃肠道相关的溃疡和其它胃肠道病症而言，所述的组合物也是有用的，因为它们可以，例如通过减少胃肠活动而改变胃肠活动。

由于不受任何特定理论的约束，所以就 IBS 和某些其它胃肠道病症而言，所述的组合物也是有用的，因为它们可以减轻胃肠疼痛，内脏痛，慢性内脏超敏反应，消化不良或对结肠直肠扩张的超敏反应。

本文描述了通过与或不与琥珀酸或其衍生物一起给药(例如口服给药)的包含 cGMP 及其类似物的药物组合物治疗各种病症。还描述了包含 cGMP 或其类似物和一种或多种另外的治疗剂的药物组合物，所述的一种或多种另外的治疗剂包括，但不限于本文所述的药物 (agent)。还描述了包括给药 cGMP 和一种或多种另外的治疗剂的方法，所述的一种或多种另外的治疗剂包括，但不限于本文所述的药物。可以与 cGMP 或 cGMP 类似物一起(同时或依次)给药其它药物。

还描述了用于改变消化道全部或部分的肠活动性的方法和组合物。肠活动性包括胃，肠，结肠和直肠自发协调性扩张和收缩，以便在消化过程中使食物运动通过胃肠道。

在某些实施方案中，按照罗马标准鉴定患者患有 IBS。在某些实施方案中，IBS 为 d-IBS。在某些实施方案中，IBS 为交替性的 IBS。在某些实施方案中，所述的患者为女性。

还描述了治疗患有腹泻的患者的方法。一般而言，腹泻为导致分泌失衡

的病症。腹泻的特征在于频繁排出液体或液体-样粪便。腹泻可以伴随痛性痉挛，肠胃气胀，胃痛和虚弱。腹泻的主要医学后果包括脱水，肾功能不全，电解质失衡，酸中毒，生长受损，营养不良和死亡。持续性或严重性腹泻的威胁生命的方面可能需要攻击性的治疗并且可能导致住院治疗。持续性或严重性腹泻还可能对患者的生活质量具有负面效应，干扰作用和负担，影响人际关系和促进社会隔离感。在某些实施方案中，患者为人，患者为青少年，患者在十八岁年龄下，患者为婴儿，患者为女性，患者为男性。在一个实施方案中，腹泻因氯根离子和水分泌增加而引起。

除用于人治疗外，本发明还用于陪伴哺乳动物，外来动物和家养动物，包括哺乳动物，啮齿动物等的兽医治疗。在一个实施方案中，所述的哺乳动物包括牛，猪和马，绵羊，山羊，猫和狗。动物和宠物，诸如牛，猪和马，绵羊，山羊，猫和狗的腹泻也称作家畜腹泻病，它是这些动物死亡的主要原因。腹泻可以因任何的成年转变而导致，诸如断奶或身体运动。腹泻的一种形式的特征在于对细菌和病毒感染反应的腹泻，且一般在动物生命的前几小时内发生。感染轮状病毒和冠状病毒是新生小牛和猪常见的。轮状病毒感染通常在出生 12 小时内发生。轮状病毒感染的症状包括排泄水样粪便，脱水和虚弱。导致新生动物更严重性疾病的冠状病毒具有高于轮状病毒感染的死亡率。然而，通常幼小的动物可能感染一种以上病毒或同时感染病毒与细菌的组合。这种情况显著增加了疾病的严重性。

可以将腹泻分类为渗出性腹泻，非-渗出性腹泻，吸收减少性腹泻，非吸收减少性腹泻，炎性腹泻，非炎性腹泻，分泌性腹泻和非分泌性腹泻。

渗出性腹泻因疾病损害所致功能性肠粘膜损耗导致。导致结肠吸收受损的炎症性过程和因病症造成的细胞和胶质流出，包括，但不限于溃疡性结肠炎，细菌性痢疾和阿米巴病可以导致渗出性腹泻。

涉及吸收减少性腹泻的病症包括渗透性，解剖学紊乱和活动性障碍。渗透性腹泻因摄入延缓流体吸收的难以吸收物质而引起。因此，渗透性腹泻可以作为消化异常的结果，诸如乳糖不耐受性而发生。解剖学紊乱(也称为根充后根尖切除)相关性腹泻因与手术除去一定量的功能性粘膜相关的吸收面减小所致，所述的手术除去一定量的功能性粘膜与诸如结肠次全切除术和胃结肠瘘这类操作相关。活动性/运动性腹泻可以因异常快速转运时间所致(导致腔内容物接触肠壁减少)。因此，诸如甲状腺机能亢进和过敏性肠综合症

这类导致接触时间减少的疾病可以导致活动性腹泻。

分泌性腹泻可以因粘膜吸收抑制或流体和电解质从肠壁细胞中分泌过多所致。在肠内，未成熟的隐窝细胞将流体分泌入腔且绒毛细胞吸收来自腔的流体。分泌性腹泻可以在这些过程受到破坏并且有净流体流入腔时发生。流体运动通过隐窝并且绒毛细胞主要受到涉及上皮离子转运和平滑肌收缩的膜结合蛋白控制。这些蛋白质由此受到第二信使，包括环核苷酸，磷酸肌醇-二酰甘油途径中的成分和游离胞内钙调节。在传统的形式中，与分泌过多相关的分泌性腹泻因不依赖于肠内渗透性，吸收容量和外源产生的渗透梯度的改变所致。然而，所有形式的腹泻均可以呈现分泌成分。

分泌性腹泻可以伴随胃肠道病症，诸如炎症性肠病。分泌性腹泻为在不健康受治疗者，尤其是在具有获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和慢性炎症性肠病的患者中的危险性疾患。AIDS 患者中的腹泻可以导致消瘦并且可能是这些患者衰退的重要因素。AIDS 患者因其免疫系统不能抗击的肠干扰而通常发生腹泻，且 AIDS 患者还可能发生 AIDS 肠病导致的腹泻。AIDS 肠病是一种特征在于腹泻，但不涉及继发感染的病症。它由小肠粘膜细胞和结肠粘膜细胞的人免疫缺陷病毒(HIV)感染导致。

腹泻可以因各种病理生理学紊乱导致，包括胃肠炎，因肠粘膜受损(包括因严重慢性溃疡，结肠炎或放射造成的损害)导致的细菌，病毒和寄生虫感染和诸如肝，肾上腺等这类器官疾病或虚弱。它还可以作为其它疗法或膳食的后果发生。在所有的情况中，腹泻一般为器质性胃肠道病症的症状，而非其自身病症的症状。慢性腹泻一般因如下情况所致：(1)胃，小肠和结肠的流体和电解质分泌过多；(2)不能吸收某些营养物(吸收不良)；和(3)肠活动性增强和快速转运。这些可以单独或以组合形式出现。某些病症可以具有腹泻作为疾病/综合征的显著特征，但具体的病因不清楚。在这后一种类型中，情绪紧张和心理因素可能对症状频率产生不良影响。

腹泻可以为药物诱发的，例如，腹泻可以为癌症(例如脑，鳞状细胞，膀胱，胃，胰腺，乳腺，头，颈，食道，前列腺，结肠直肠，肺，肾，肾脏，卵巢，妇科或甲状腺的癌症)疗法的副作用，其通常发生在使用化疗剂进行临床治疗的过程中。化疗可能与早期和/或晚期腹泻相关。早期腹泻通常是轻微的并且可能在给药化疗剂时或给药后多达 24 小时发生。晚期腹泻发生在化疗后 24 小时以上，并且通常更为严重且可能威胁生命。与腹泻相关的化

疗剂包括,但不限于 methroxate, 甲氨蝶呤, 氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶), 铂衍生物(例如顺铂, 奥沙利铂), 胸苷酸合酶抑制剂(例如雷替曲塞)和喜树碱衍生物(例如伊立替康(例如 Camptostar™, Campto™), 盐酸伊立替康, SN-3S(10-乙基-7-羟基喜树碱), 卢比替康和托泊替康)。

药物诱发的腹泻还包括在感染了人免疫缺陷病毒(HIV)的个体中观察到的腹泻, 所述的个体正在接受谨慎计划的抗-逆转录病毒剂, 称作 HAART 或高度活性的抗逆转录病毒疗法的组合。HAART 疗法可以包括蛋白酶抑制剂, 核苷逆转录酶抑制剂和非-核苷逆转录酶抑制剂, 诸如硫酸茚地那韦, 氨普那韦, 利托那韦, 沙奎那韦, 甲磺酸奈非那韦, 甲磺酸沙奎那韦, Efavirenz, 奈韦拉平, 硫酸阿巴卡韦, 甲磺酸地拉韦啉, 扎西他滨, 司他夫定, 齐多夫定, 拉米夫定, 拉米夫定/齐多夫定组合药物和去羟肌苷。

AIDS 患者中的腹泻为一种极为严重的病症, 它导致消瘦并且可能是这些患者衰退的重要因素。尽管 AIDS 患者因其免疫系统不能抗击的肠干扰而通常发生腹泻, 但 AIDS 患者还可能发生艾滋病肠病导致的腹泻。艾滋病肠病是一种特征在于腹泻, 但不涉及继发感染的病症。它由小肠粘膜细胞和结肠粘膜细胞的人免疫缺陷病毒(HIV)感染导致。导致因 AIDS 患者肠道感染造成的腹泻的最常见的传染原为隐孢子虫属(Cryptosporidium)。治疗 AIDS 患者的腹泻的方法包括给药抗生素并且给药免疫球蛋白或富含免疫球蛋白的牛初乳级分。

药物诱发的腹泻还与给药如下药物相关: 肾上腺素能神经元阻滞剂, 诸如利血平和胍乙啶; 抗微生物药, 诸如磺胺类, 四环素类和大部分广谱药; 胆汁酸; 类癌瘤分泌物(例如 5-羟色胺和血管活性肠肽); 胆碱能激动剂和胆碱酯酶抑制剂; 脂肪酸; 容积性泻药, 诸如山梨醇和盐类泻药; 促胃肠动力药, 诸如甲氧氯普胺和多潘立酮; 前列腺素类; 奎尼丁; 和刺激性泻剂。

腹泻可以由各种微生物诱发: 包括病毒(例如轮状病毒, 巨细胞病毒, 肠腺病毒, 诺瓦克病毒, 微小核糖核酸病毒, adenovirus, coronavirus, 杯状病毒(嵌杯病毒科(Caliciviridae))和牛病毒性腹泻病毒); 细菌(例如肠毒性和侵害性的大肠埃希氏杆菌(Escherichia coli)(例如具有 K99 pilus 抗原的肠毒性大肠杆菌(E-coli)), 志贺氏菌属(shigella), 沙门菌属(salmonella), 弧菌属(Vibrio)细菌(例如霍乱弧菌(Vibrio cholerae)), 艰难梭菌(Clostridium difficile)和空肠弯曲杆菌空肠亚种(Campylobacter jejuni); 原生动物(例如 Microsporidia spp.,

Cryptosporidia spp.(例如 *Cryptosporidium parvum*), *Isospora belli*, 人芽孢酵母 (*Blastocystis hominis*), *Dientamoeba fragilis*, *Balantidium coli*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayentanensis*, *Enterocytozoon bieneusi*, 溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*), 肠兰伯氏鞭毛虫(*Giardia lamblia*)(也称作肠兰伯鞭毛虫(*Lamblia intestinalis*))和 *Encephalitozoon intestinalis*); 和蠕虫(例如粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)). 此外, 导致腹泻的其它微生物包括导致传染性结肠炎和菌血症的那些微生物。

还可以将腹泻分类为抗生素相关性腹泻(AAD)。AAD 为住院患者最常见的腹泻原因, 它是发病率, 死亡率和费用的重要原因。尽管在 AAD 的大部分病例中未发现传染原, 但是通常在具有结肠炎症候和症状的患者中鉴定了艰难梭菌。涉及所有类型的抗微生物剂, 它们导致广泛的临床表现, 从无症状的携带者状态到严重的假膜性结肠炎。大部分 AAD 病例对支持性措施和抗生素停药有反应。在具有严重和持续性症状的患者中, 可利用有效的抗生素疗法, 但通常复发。

10-40%的接受鼻胃管饲肠营养产品的患者经历腹泻。引起腹泻的最常见原因存在于管饲中断和最常见管饲患者的不适应。还已知管饲患者发生较低程度的恶心和腹胀。

急性和/或严重性腹泻还伴随快速麻醉性脱毒。

腹泻还与某些神经内分泌瘤相关。例如, 胰腺内分泌肿瘤, 包括血管活性肠肽肿瘤, 胃泌素瘤, 生长抑素瘤可能导致腹泻。血管活性肠肽肿瘤与分泌性腹泻相关。

将本发明的一个或多个实施方案的详细内容列在附带的描述中。将所有公开文献, 专利和专利申请的内容引入本文作为参考。

详细描述

肠转运测定

为了确定组合物是否减少或增加胃肠道转运速率, 可以使用鼠胃肠道转运(GIT)测定法测试组合物(Moon 等 *Infection and Immunity* 25:127, 1979)。在该测定法中, 在给药测试化合物后对小鼠给药胃肠道中易于显影的活性炭。测定由活性炭传送的距离并且表示为结肠总长的百分比。

在使用测试组合物或对照缓冲液处理前, 禁止小鼠自由饮水 12-16 小时。

在给药口服剂量的 5%活性炭(Aldrich 242276-250G)前 7 分钟口服给药在缓冲液(20mM Tris pH 7.5)中的 1 μ g/kg -1mg/kg 组合物。在给药一定剂量的活性炭前仅对对照组小鼠给药缓冲液。在 15 分钟后,处死小鼠并且切割其从胃到盲肠之间的肠。对每只动物测定该肠的总长和从胃到活性炭前传送的距离,且将结果表示为在活性炭前传送的肠的总长中的百分比。

可以进行类似的测试以便确定组合物是否在长期给药治疗方案中有效。简言之,对 8 周龄 CD1 雌性小鼠口服给药测试化合物和仅给药载体(20mM Tris pH 7.5),每天一次,持续 5 天。在第 5 天时,进行与上述相同的 GIT 测定,但给药 200 μ l 的 10%活性炭溶液。

肠分泌的乳鼠模型(SuMi 测定)

可以使用肠分泌的乳鼠模型测试本发明药物增加肠分泌的能力。在该模型中,对 7-9 日龄的乳鼠给药测试化合物。在处死小鼠后,切割从胃到盲肠的胃肠道("肠")。对剩余的部分("动物尸体")和肠称重并且计算肠与动物尸体的重量比。如果该比值高于 0.09,那么可以推断测试化合物增加肠分泌。用于该测定的对照组可以包括细菌 ST 肽和 Zelnorm®。

粪便形成和稠度测定

可以测试本发明药物改变粪便稠度和/或体积的能力。在有和没有对小鼠或大鼠给药测试化合物的情况下测定粪便稠度和/或体积。在某些情况中,在给药测试化合物前,通过给药细菌 ST 肽诱导腹泻。可以测定粪便中的水含量和粪便重量/体积/颗粒数。

结肠痛觉过敏动物模型

对结肠直肠扩张的超敏反应是具有 IBS 的患者中常见的并且可以是主要的疼痛症状的原因。研发了对扩张内脏痛觉过敏的炎性和非炎性动物模型,以便研究化合物对 IBS 中的内脏疼痛的作用。

I. 三硝基苯磺酸(TNBSV)诱导的直肠异常性疼痛模型

对雄性 Wistar 大鼠(220-250 g)预先给药经腹膜内(IP)注射的 0.5 mg/kg 乙酰丙嗪并且通过肌肉给药 100 mg/kg 氯胺酮麻醉。将镍铬金属丝电极对(60

cm 长和 80 μm 直径)植入腹部横纹肌,在侧面距离白线 2 cm。将电极的自由端置于颈后并且用粘连皮肤的塑料管保护。在手术后 5 天开始肌电图(EMG)记录。使用脑电描记器(Mini VIII, Alvar, Paris, France),应用短时恒定值(0.03 秒)记录腹部横纹肌的电活动性,以便除去低频信号(<3 Hz)。

手术植入后 10 天,如所述的通过在轻度乙醚麻醉下距肛门 3 cm 处导入的硅橡胶导管经直肠内给药三硝基苯磺酸(TNBS)(在 0.3 ml 50 %乙醇中的 80 mg kg^{-1})以便诱导直肠炎症 (Morteau 等 1994 Dig Dis Sci 39:1239)。在给药 TNBS 后,将大鼠放入塑料通道内,其中将其活动严格限制几天,此后进行结肠直肠扩张(CRD)。在通过在肛门 1 cm 处插入直肠由胶乳避孕套制成的 4 cm 长气囊进行 CRD 前 1 小时给药实验化合物(Gue 等, 1997 Neurogastroenterol. Motil. 9:271)。将气囊固定在取自栓子清除术探头(Fogarty)的硬性导管上。将导管连接的气囊固定在尾基底部上。以 15 mmHg 的梯级从 0 到 60 mmHg 使连接恒压器的气囊逐步膨胀,每个梯级的膨胀持续 5 分钟。在 TNBS 的直肠滴注前(1-2 天)和之后 3 天进行如通过 EMG 测定的直肠敏感性评价。

每隔 5 分钟测定相当于腹部收缩的爆发波(spike burst)数。可以通过一种方差分析(ANOVA)方法,随后通过因果分析(post-hoc)(斯氏或邓奈特检验),且如果合适对 ED₅₀ 的回归分析进行腹部收缩次数和剂量效应关系的统计学分析。

II. 应激-诱导的痛觉过敏模型

可以用应激诱导的痛觉过敏模型测试包含 cGMP 或其类似物的组合物对结肠直肠敏感性的作用(Morteau 等 1994 Dig Dis Sci 39: 1239-48)。如上所述诱导部分抑制性应激(PRS),即相对轻度的应激(Morteau 等 1994 Dig Dis Sci 39:1239-48)。使用乙醚轻度麻醉雌性大鼠并且将其肩,前肢和胸干包裹在纸带的封闭吊带中以便束缚它们,但不妨碍身体运动。麻醉对照组的假拟-应激动物,但不包裹。在 2 小时部分抑制诱导的应激前(对照组 CRD)和之后 15 分钟,动物直接接受等压结肠直肠扩张(CRD)。在实施 CRD 方法前 1 小时对大鼠使用测试组合物或仅使用载体(蒸馏水 1 mL)经口服处理。为了实施 CRD 方法,使大鼠适应环境以便将它们定期束缚在聚丙烯通道(直径: 7 cm; 长: 20 cm)内几天,此后进行 CRD,以便将假象记录减至最少。用于扩

张的气囊为 4 cm 长且由胶乳避孕套制成。将其固定在取自栓子清除术探头(Fogarty)的硬性导管上。通过在距肛门 1cm 处将气囊插入直肠以进行 CRD。将导管固定在尾基底部上。以每个膨胀梯级持续 5 分钟从 0 到 60 mmHg 进行等压膨胀。在 15 mmHg 压力下进行首次扩张并且在每一随后的梯级上增加 15 mmHg, 直到获得 60 mmHg 的最大压力。在手术后 5 天开始肌电图记录。使用脑电描记器(Mini VIII, Alvar, Paris, France), 应用短时恒定值(0.03 秒)记录电活动性, 以便除去低频信号(<3 Hz)。通过连接气囊与计算机化恒压器进行结肠的等压扩张。连续用电位记录器(例如 L6514, Linseis, Seib, Germany)监测结肠压力和气囊体积。每隔 5 分钟评价相当于腹部收缩的爆发波数。使用电位记录器将结肠直肠体积测定为每一扩张阶段获得的最大体积。可以通过一种方差分析(ANOVA)方法, 随后通过未配对的双尾斯氏 t 检验, 使用 GraphPad Prism 4.0 进行这两种参数的统计学分析。

苯基苯醌-诱导的扭体模型

PBQ-诱导的扭体模型可以用于评价包含 cGMP 或其类似物的组合物的疼痛控制活性。该模型由 Siegmund 等描述(1957 Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 95:729-731)。简言之, 使用测试化合物, 例如 cGMP, 吗啡或载体口服给药后 1 小时, 通过腹膜内途径将 0.02% 苯基苯醌(PBQ)溶液(12.5 mL/kg)注入小鼠。从 PBQ 注射后第 5 分钟到第 10 分钟记录伸展和扭体次数, 并且还在第 35 分钟到第 40 分钟和第 60 分钟到第 65 分钟计数, 以便提供动力学评价。将结果表示为伸展和扭体次数(平均值±平均标准误)并且由载体处理组的平均值计算伤感阈的变异百分比。在使用 SigmaStat 软件的一种方差分析方法($P < 0.05$)后, 通过使用残余方差的邓奈特检验测定治疗组与对照组之间的任何差异的统计学显著性。

可以用腹泻标准动物模型评价 cGMP 及其类似物的作用。例如, 啮齿动物前列腺素 E2 诱导的腹泻模型(例如, 参见 Riviere 等 J Pharmacol. 1991 256:547-52)和蓖麻油诱导的腹泻模型。

排粪便相关测定

可以通过在至少 10 小时禁食后向患者(例如人或非-人)给药测试化合物评价测试化合物对排便的作用。每次对给药前 48 小时和给药后约达 48 小时

采集的排便评价肠排便习惯(包括 Bristol Stool Form Scale 评分, 排便频率和粪便重量)。可以对患者给药 7 次每日剂量的测试化合物, 以便评价测试化合物对排便频率的作用。简言之, 在至少 10 小时禁食后开始每日给药。计算平均排便频率和排便便利性的平均值。

还可以如 US20040197321 中所述确定排便紧迫性。例如, 可以将排便紧迫性定量为患者经历的改善(减轻)百分比和"紧迫率"的"严重性"下降。在没有和有 cGMP 疗法的情况下采集数据。例如, 可以将排便紧迫性规定为无紧迫性, 轻度紧迫性, 严重紧迫性, 最高紧迫性。为了确定指定时间期限的 cGMP 疗法前后排便的"紧迫率"的"严重性"下降, 对前后进行患者之间差异的加权平均值计算。

还可以在没有和有 cGMP 给药的情况下对腹泻发作持续时间进行定量。根据首次与最后报道的水样或软条状粪便之间的天数确定腹泻持续时间。

cGMP 及其类似物的给药

为了治疗胃肠道病症, 优选口服给药 cGMP 或其类似物。口服给药组合可以包括粘合剂, 润滑剂, 惰性稀释剂, 润滑剂, 表面活性剂或分散剂, 矫味剂, 保湿剂或其它赋形剂, 例如, 如上所述。口服给药制剂, 诸如片剂可以任选包衣或刻痕, 并且可以将它们配制成可提供持续, 延缓或受控释放其中的活性组分。可以将 cGMP 或其类似物与用于治疗胃肠道病症的其它药物共同给药, 其他药物包括, 但不限于本文所述的药物。还可以通过直肠栓剂给药 cGMP 或其类似物。

可以单独或与其它药物共同给药 cGMP 或其类似物。例如, 可以将它们与止痛肽或化合物一起给药。

可以通过给药两种或更多种药物, 例如 cGMP 和止痛肽或化合物, 其中将所述的两种或更多种药物分别配制并且单独给药, 或通过给药在单一制剂中的两种或更多种药物实现联合疗法。联合疗法还包括其它组合。例如, 可以共同配制两种药物并且与包含第三种药物的单独的制剂结合给药。尽管可以同时给药在联合疗法中的两种或更多种药物, 但是不一定需要。例如, 在给药第二种药物(药物的组合)前数分钟, 数小时, 数天或数周可以给药第一种药物(或药物的组合)。因此, 可以在数分钟内共同给药或在 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 或 24 小时内共同给药或在 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

12, 14 天内共同给药或在 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 周内共同给药两种或更多种药物。在某些情况中, 甚至可能有更长的间隔。尽管在许多情况中需要联合疗法中使用的两种或更多种药物同时存在于患者体内, 但是不一定如此。联合疗法还可以包括两次或更多次给药联合疗法中使用的两种或更多种药物。例如, 如果药物 X 和药物 Y 用于联合疗法, 那么可以以任何的组合将它们依次给药一次或多次, 例如 X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y 等的次序。

联合疗法还可以包括通过不同途径或位置给药两种或更多种药物。例如,(a)通过口服给药一种药物, 并且通过静脉内给药另一种药物; 或(b)通过口服给药一种药物, 并且通过局部给药另一种药物。在每种情况中, 可以同时或依次给药药物。在 WO01/76632 的 11-17 页上的表"BNF 推荐剂量"栏中可以找到本文所述的某些联合疗法的药物近似剂量(表中的数据归于 20003 月英国国家药典), 并且还可以在标准药典和其它药物处方手册中找到。就某些药物而言, 用于适应征的常用处方剂量在国家与国家之间可以有一定程度的改变。

可以将药物单独或以组合方式与任何药学上可接受的载体或介质混合。因此, 可以将它们与在对患者给药时不会产生不良, 过敏, 或者不需要的反应的材料混合。所用的载体或介质可以包括溶剂, 分散剂, 包衣材料, 吸收促进剂, 控释剂和一种或多种惰性赋形剂(包括淀粉, 多元醇, 制粒剂, 微晶纤维素(例如 Celphere beads®), 稀释剂, 润滑剂, 粘合剂, 崩解剂等)等。如果需要, 可以用标准含水或非水技术给披露的组合物的片剂剂型包衣。

药物组合物还可以任选包括其它治疗组分, 抗结块剂, 防腐剂, 甜味剂, 着色剂, 矫味剂, 干燥剂, 增塑剂, 染料, 助流剂, 防粘剂, 防静电剂, 表面活性剂(湿润剂), 抗氧化剂, 薄膜包衣剂等。任何这类可选择的组分必须与其它成分相容以确保制剂的稳定性。

该组合物根据需要可以包含其它添加剂, 包括, 例如乳糖, 葡萄糖, 果糖, 半乳糖, 海藻糖, 蔗糖, 麦芽糖, 棉子糖, 麦芽糖醇, 松三糖, 水苏糖, 拉克替醇, palatinite, 淀粉, 木糖醇, 甘露糖醇, 肌醇等及其水合物, 和氨基酸, 例如丙氨酸, 甘氨酸和甜菜碱, 和肽类和蛋白质, 例如清蛋白。

用作药学上可接受的载体和药学上可接受的惰性载体和上述另外组分的赋形剂的实例包括, 但不限于粘合剂, 填充剂, 崩解剂, 润滑剂, 抗微

生物剂和包衣剂, 诸如:

粘合剂: 玉米淀粉, 马铃薯淀粉, 其它淀粉, 明胶, 天然和合成树胶, 诸如阿拉伯胶, 黄原胶, 藻酸钠, 藻酸, 其它藻酸盐, 粉状黄蓍胶, 瓜尔胶, 纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素, 乙酸纤维素, 羧甲基纤维素钙, 羧甲基纤维素钠), 聚乙烯吡咯烷酮(例如聚维酮, 交聚维酮, 共聚维酮等), 甲基纤维素, 预胶化淀粉(例如淀粉 1500®和淀粉 1500 LM®, 由 Colorcon, Ltd. 销售), 羟丙基甲基纤维素, 微晶纤维素(例如 AVICEL™, 诸如 AVICEL-PH-101™, -103(TM)和-105™, 由 FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA 销售)或其混合物;

填充剂: 滑石粉, 碳酸钙(例如颗粒或粉末), 磷酸氢钙, 正磷酸钙, 硫酸钙(例如颗粒或粉末), 微晶纤维素, 粉状纤维素, 葡聚糖结合剂, 高岭土, 甘露糖醇, 硅酸, 山梨醇, 淀粉, 预胶化淀粉, 葡萄糖, 果糖, 蜂蜜, 乳糖脱水物, 乳糖一水合物, 乳糖和阿司帕坦, 乳糖和纤维素, 乳糖和微晶纤维素, 麦芽糖糊精, 麦芽糖, 甘露糖醇, 微晶纤维素和瓜尔胶, 糖蜜, 蔗糖或其混合物;

崩解剂: 琼脂, 藻酸, 碳酸钙, 微晶纤维素, 交联羧甲基纤维素钠, 交聚维酮, 波尔阿克立林钾, 羟基乙酸淀粉钠, 马铃薯或木薯淀粉, 其它淀粉, 预胶化淀粉, 粘土, 其它藻胶, 其它纤维素, 树胶(如胶凝糖), 低取代的羟丙基纤维素或其混合物;

润滑剂: 硬脂酸钙, 硬脂酸镁, 矿物油, 轻质矿物油, 甘油, 山梨醇, 甘露糖醇, 聚乙二醇, 其它二醇, 硬脂酸, 十二烷基硫酸钠, 硬脂酰富马酸钠, 基于植物的脂肪酸润滑剂, 滑石粉, 氢化植物油(例如花生油, 棉籽油, 向日葵油, 芝麻油, 橄榄油, 玉米油和大豆油), 硬脂酸锌, 油酸乙酯, 月桂酸乙酯, 琼脂, 微米级硅胶(AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), 合成二氧化硅的凝固气溶胶(Deaussa Co., Piano, TX USA), 热解法二氧化硅(CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA)或其混合物;

抗结块剂: 硅酸钙, 硅酸镁, 二氧化硅, 胶态二氧化硅, 滑石粉或其混合物;

抗微生物剂: 苯扎氯铵, 苜索氯铵, 苯甲酸, 苜醇, 对羟基苯甲酸丁酯, 西吡氯铵, 甲酚, 三氯叔丁醇, 脱氢乙酸, 对羟基苯甲酸乙酯, 对羟基苯甲酸甲酯, 苯酚, 苯乙醇, 苯氧乙醇, 醋酸苯汞, 硝酸苯汞, 山梨酸钾, 对羟

苯甲酸丙酯, 苯甲酸钠, 脱氢乙酸钠, 丙酸钠, 山梨酸, 硫柳汞(thimersol), thymo 或其混合物; 和

包衣剂: 羧甲基纤维素钠, 乙酸邻苯二甲酸纤维素, 乙基纤维素, 明胶, 药用釉料, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素), 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素, 甲基纤维素, 聚乙二醇, 聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯, 虫胶, 蔗糖, 二氧化钛, 巴西棕榈蜡, 微晶蜡, 胞外多糖胶, 麦芽糖糊精, 甲基丙烯酸酯类, 微晶纤维素和角叉菜胶或其混合物。

制剂还可以包括其它赋形剂及其类别, 包括, 但不限于 L-组氨酸, Pluronic®, 泊洛沙姆(诸如 Lutrol®和伯洛沙姆 188), 抗坏血酸, 谷胱甘肽, 渗透促进剂(例如脂质, 胆酸钠, 酰基肉碱, 水杨酸盐, 混合的胆汁酸盐, 脂肪酸胶束, 螯合剂, 脂肪酸, 表面活性剂, 中链甘油酯), 蛋白酶抑制剂(例如大豆胰蛋白酶抑制剂, 有机酸), pH 降低剂和有效提高生物利用度的吸收促进剂(包括, 但不限于 US6086918 和 US5912014 中所述的那些), 霜剂和洗剂(如麦芽糖糊精和角叉菜胶); 用于咀嚼片的材料(如葡萄糖, 果糖, 乳糖一水合物, 乳糖和阿司帕坦, 乳糖和纤维素, 麦芽糖糊精, 麦芽糖, 甘露糖醇, 微晶纤维素和瓜尔胶, 山梨醇结晶); 非肠道用物质(如甘露糖醇和聚维酮); 增塑剂(如癸二酸二丁酯, 用于包衣的增塑剂, 聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯); 润滑剂粉末(如山萹酸甘油酯); 软胶囊(如专用山梨醇溶液); 包衣用球(如糖球); 滚圆剂(如山萹酸甘油酯和微晶纤维素); 悬浮剂/胶凝剂(如角叉菜胶, 胞外多糖胶, 甘露糖醇, 微晶纤维素, 聚维酮, 羟基乙酸淀粉钠, 黄原胶); 甜味剂(如阿司帕坦, 阿司帕坦和乳糖, 葡萄糖, 果糖, 蜂蜜, 麦芽糖糊精, 麦芽糖, 甘露糖醇, 糖蜜, 山梨醇结晶, 专用山梨醇溶液, 蔗糖); 湿法制粒剂(如碳酸钙, 无水乳糖, 乳糖一水合物, 麦芽糖糊精, 甘露糖醇, 微晶纤维素, 聚维酮, 淀粉), 焦糖, 羧甲基纤维素钠, 樱桃乳膏矫味剂和樱桃矫味剂, 无水柠檬酸, 柠檬酸, 特细精糖粉, D&C Red No. 33, D&C Yellow #10 铝色淀, 乙二胺四乙酸二钠, 15%乙醇, FD&C Yellow No. 6 铝色淀, FD&C Blue #1 铝色淀, FD&C Blue No. 1, FD&C blue no. 2 铝色淀, FD&C Green No.3, FD&C Red No. 40, FD&C Yellow No. 6 铝色淀, FD&C Yellow No. 6, FD&C Yellow No.10, 棕榈硬脂酸甘油酯, 单硬脂酸甘油酯, 甾醇脂, 卵磷脂, 甘露糖醇(manitol), 对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯, 甘草酸一铵, 天然和人造橙香料, 药用釉料, 泊洛沙姆 188, 聚葡萄糖, 聚山梨醇

酯 20, 聚山梨醇酯 80, 聚维酮, 预胶化玉米淀粉, 预胶化淀粉, 红氧化铁, 糖精钠, 羧甲基纤维素醚钠, 氯化钠, 柠檬酸钠, 磷酸钠, 草莓矫味剂, 合成黑氧化铁, 合成红氧化铁, 二氧化钛和白蜡。

可以任选用包衣系统处理固体口服剂型(例如 Opadry®fx 薄膜包衣系统, 例如 Opadry®蓝(OY-LS-20921), Opadry®白(YS-2-7063), Opadry®白(YS-1-7040)和黑墨水(S-I-8106))。

可以将游离形式或盐形式的药物与聚合物, 诸如聚乳酸-乙醇酸(glycolic acid)(PLGA), 聚-(I)-乳酸-乙醇酸-酒石酸(P(I)LGT)(WO 01/12233), 聚乙醇酸(US3,773,919), 聚乳酸(US4,767,628), 聚(ϵ -己内酯)和聚(环氧烷)(US20030068384)混合而制成缓释制剂。这类制剂可以用于植入物, 该植入物可以根据聚合物, 聚合物粒度和植入物大小的不同在几天, 几周或几个月期限内释放药物(例如, 参见 US 6,620,422)。其它缓释制剂和用于其中的聚合物描述在如下文献中: EP 0 467 389 A2, WO 93/24150, US5,612,052, WO 97/40085, WO 03/075887, WO 01/01964A2, US5,922,356, WO 94/155587, WO 02/074247A2, WO 98/25642, US5,968,895, US6,180,608, US20030171296, US20020176841, US5,672,659, US5,893,985, US5,134,122, US5,192,741, US5,192,741, US4,668,506, US4,713,244, US5,445,832, US4,931,279, US5,980,945, WO 02/058672, WO 9726015, WO 97/04744 和 US20020019446。在这类缓释制剂中, 将肽的微粒(Delie 和 Blanco-Prieto 2005 Molecule 10:65-80)与聚合物微粒混合。可以将一种或多种缓释植入物置于大肠, 小肠或它们两者中。US6,011,011 和 WO 94/06452 中描述了以聚乙二醇(即 PEG 300 和 PEG 400)或三醋精构成的缓释制剂。WO 03/053401 中描述了可以提高生物利用度并且提供药在 GI 道中控释的制剂。其他的控释制剂描述在 WO 02/38129, EP 326 151, US5,236,704, WO 02/30398, WO 98/13029; US20030064105, US20030138488A1, US20030216307A1, US6,667,060, WO 01/49249, WO 01/49311, WO 01/49249, WO 01/49311 和 US5,877,224 中。

例如, 可以通过静脉内注射, 肌内注射, 皮下注射, 腹膜内注射, 局部, 舌下, 关节内(关节中), 真皮内, 口含, 眼(包括眼内), 鼻内(包括使用套管), 脊柱内, 鞘内或通过其它途径给药。可以通过下列途径给药: 口服(例如作为片剂或扁囊剂, 凝胶, 丸粒, 糊剂, 糖浆剂, 大丸剂, 药糖剂, 药浆, 胶

囊, 粉末, 冻干粉, 颗粒, 小药囊, 作为在含水液体或非水液体中的溶液或混悬液, 作为水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂, 胶束制剂(例如, 参见 WO 97/11682), 脂质体制剂(例如, 参见 EP 736299, WO 99/59550 和 WO 97/13500), WO 03/094886 中所述的制剂, bilosome(基于胆汁盐的囊泡系统), 树枝状大分子)或包含预定量的活性组分的某些其它形式。还可以通过透皮给药药物(即通过储器-型或基质-型贴剂, 显微操作针, 热穿孔(thermal poration), 皮下针, 离子透入法, 电穿孔, 超声或超声促渗的其它形式, 快速注射或任何上述方法的组合(Prausnitz 等 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115-:124))。可以使用高速透皮颗粒注射技术, 应用 US20020061336 中所述的水凝胶颗粒制剂给药。其他的颗粒制剂描述在 WO 00/45792, WO 00/53160 和 WO 02/19989 中。包含石膏和吸收促进剂二甲基异山梨醇的透皮制剂的实例可以在 WO 89/04179 中找到。WO 96/11705 中提供了适合于透皮给药的制剂。可以以栓剂或通过其它阴道或直肠装置给药。可以如 WO 90/07923 中所述以跨膜制剂的形式给药。可以以非侵入方式经 US6,485,706 中所述的脱水颗粒给药。可以以如 WO 02/49621 中所述的包有肠溶衣的药物制剂给药。可以使用 US5,179,079 中所述的制剂通过鼻内给药。适合于非肠道注射的制剂描述在 WO 00/62759 中。可以使用 US20030206939 和 WO 00/06108 中所述的酪蛋白制剂给药。可以使用 US20020034536 中所述的颗粒制剂给药。

可以将药物掺入微乳液, 该微乳液一般为热力学稳定的两种不能混溶的液体, 诸如油和水的各向同性澄清分散体, 它们由表面活性剂分子的界面膜来稳定 (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology(New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9)。为了制备微乳液, 表面活性剂(乳化剂), 助表面活性剂(助乳化剂), 油相和水相是必不可少的。合适的表面活性剂包括用于制备乳剂的任何表面活性剂, 例如一般用于制备霜剂的乳化剂。助表面活性剂(或"助乳化剂")一般选自聚甘油衍生物, 甘油衍生物和脂肪醇。优选的乳化剂/助乳化剂组合为一般选自, 不过, 不一定选自单硬脂酸甘油酯和聚氧乙烯硬脂酸酯; 聚乙二醇和乙二醇棕榈硬脂酸酯; 和三辛酸甘油酯和三癸酸甘油酯和油酰基聚乙二醇甘油酯。水相不仅包括水, 而且一般包括缓冲剂, 葡萄糖, 丙二醇, 聚乙二醇, 优选低分子量聚乙二醇(例如 PEG 300 和 PEG 400)和/或甘油等, 而油相一般包含, 例如脂肪酸酯, 改性植物油, 硅油, 一-二-

和三酸甘油酯的混合物, PEG 的一-和二-酯(例如油酰基聚乙二醇甘油酯)等。

可以将本发明的药物掺入药学上可接受的纳米颗粒, 纳米球和纳米囊制剂(Delie and Blanco-Prieto 2005 Molecule 10:65-80)。纳米囊一般可以以稳定和可再现的方式截留化合物(Henry-Michelland 等, 1987; Quintanar-Guerrero 等, 1998; Douglas 等, 1987)。为了避免因胞内聚合物超负荷导致的副作用, 可以使用能够在体内降解的聚合物(例如可生物降解的聚烷基-氰基丙烯酸酯纳米颗粒)设计超细颗粒(大小在 0.1 μm 左右)。这类颗粒描述在现有技术中(Couvreur 等, 1980; 1988; zur Muhlen 等, 1998; Zambaux 等 1998; Pinto-Alphandry 等, 1995 和 US 5,145,684)。

可以使用包括 WO04041195 中所述的那些的 pH 敏感性材料(包括其中所述的密封和肠溶衣材料)和包括 US4910021 和 WO9001329 中所述的那些在结肠中进行递送的 pH-敏感性包衣材料配制本发明的药物。US4910021 中描述了使用 pH-敏感性材料包衣胶囊。WO9001329 中描述了在包含酸的珠上使用 pH-敏感性包衣层, 其中珠芯中的酸延长 pH 敏感性的包衣层的溶出。美国专利 US5,175, 003 中披露了: 双重结构的聚合物混合物, 它由 pH-敏感性肠溶材料和能够赋予肠溶材料渗透性的成膜增塑剂组成, 可用于递药系统; 基质颗粒, 它由使用药物浸渍并且有时覆盖药中性核的双重结构的聚合物混合物组成; 膜涂敷的颗粒, 它包含用相同或不同组成的双重结构聚合物混合物被膜包覆的基质颗粒; 和包含基质颗粒的药物剂型。基质颗粒通过在酸性释放 pH 中扩散并且通过标称在约 5.0 或约 5.0 以上 pH 水平下崩解释放酸溶性药物。可以将本发明的药物配制成 WO04052339 中所述的 pH 触发的靶向控释系统。可以按照任何如下文献中所述的方法配制本发明的药物: WO03105812(挤出可水化的聚合物); WO0243767(可酶裂解的膜转位蛋白); WO03007913 和 WO03086297(粘膜粘着剂系统); WO02072075(包含 pH 降低剂和吸收促进剂的双层制剂); WO04064769(酰胺化肽); WO05063156(在熔化时具有假向性和/或触变性的固体脂质混悬液); WO03035029 和 WO03035041(易蚀的胃保持剂型); US5007790 和 US5972389(缓释剂型); WO04112711(口服延长释放组合物); WO05027878, WO02072033 和 WO02072034(含有天然或合成树胶的延缓释放组合物); WO05030182(具有上升的释放速率的控释制剂); WO05048998(微囊化系统); US 5,952, 314(生物聚合物); US5108758(玻璃状的直链淀粉基质递送); US 5840860(基于改性

淀粉的递送)。JP1 0324642(包含脱乙酰壳多糖和耐胃液材料,诸如麦醇溶蛋白或玉米醇溶蛋白的递送系统);US5866619和US6368629(含糖的聚合物);US 6531152(描述了包含水溶性芯(果胶酸Ca或其它水不溶性聚合物)和可破裂的外壳(例如疏水性聚合物-Eudragit)的递药系统);US 6234464;US 6403130(具有包含酪蛋白和高甲氧基果胶的聚合物的涂层;WO0174175(美拉德反应产物);WO05063206(增加溶解性的制剂);WO04019872(转移融合蛋白)。可以使用胃肠保持系统技术(GIRES; Merriem Pharmaceuticals)配制本发明的药物。GIRES包括在置于口服给药用的药物胶囊中的可膨胀小袋内部的控释剂型。在胶囊溶出时,产气的系统在胃中使小袋膨胀,其中它可保持16-24小时,从而始终释放本发明的药物。

可以将本发明的药物配制在渗透装置中,包括US4503030,US5609590和US5358502中披露的那些。US4503030中披露了将药物调配至胃肠道的某些pH区的渗透装置。更具体地说,本发明涉及包括由半透性pH敏感性组合物构成的壁的渗透装置,所述组合物包围包含药物的室,其中通道通过壁与带有室的装置的外部连接。该装置在具有低于3.5的pH的胃肠道的区域中以受控速率递药,并且该装置在具有大于3.5的pH的胃肠道的区域中自毁并且释放所有其药物,由此为药物吸收提供总体有效性。美国专利US 5,609,590和5,358,502中披露了对含水环境调配有益试剂的渗透裂解装置。该装置包括至少部分包有半透膜的有益药物和osmagent。有益药物也可以作为osmagent起作用。半透膜可透过水,但基本上不能透过有益药物和osmagent。触发装置与半透膜连接(例如,连接两瓣胶囊)。该触发装置被3-9的pH活化并且引起最终的并且是猝然的有益药物递送。这些装置能够通过渗透裂解使作为大丸剂的有益药物芯发生pH-触发的释放。

可以基于美国专利US5,316,774中所述的发明配制本发明的药物,该文献中披露了用于控释包含活性物质的聚合物颗粒基质的组合物,其中各颗粒确定了内部孔的网状构造。活性物质与封闭剂被截留在孔的网状构造内,所述的封闭剂具有所选择的物理和化学特性,以改变活性物质从内部孔的网状构造中的释放速率。在一个实施方案中,可以使用肠溶材料作为封闭剂选择性地使药物递送至肠。肠溶材料保持在胃中完整,而在肠pH条件下降解。在另一个实施方案中,缓释制剂使用在所释放活性物质的预计环境条件下保持稳定的封闭剂。为实现定位释放单独应用pH-敏感性材料是困难的因为在

释放部位或所需释放时间前有益药物渗漏，并且难以在接触高 pH 后活性组分释放前达到长久延时(因为 pH-敏感性材料快速溶出或降解)。

还可以将所述的药物配制在混合有 pH-敏感性材料和渗透递送装置的混合装置中。这些混合装置提供了有益药物持续释放的延迟启动。在一种装置中，pH-敏感性基质或包衣溶解释放渗透装置，从而提供有益药物的持续释放，参见美国专利 US 4,578,075, 4,681,583 和 4,851,231。第二种装置由不溶性和 pH-敏感性材料的聚合物掺合物构成的半透性包衣组成。当 pH 增加时，包衣的渗透性增加，从而使得有益药物的释放速率增加，参见美国专利 US4,096,238, 4,503,030, 4,522,625 和 4,587,117。

可以按照美国专利 US5,484,610 将本发明的药物配制成 terpolymer，该文献中披露了对 pH 和温度敏感的 terpolymer，它们为使生物药物以被保护形式通过胃的胃液的有用的载体。这些 terpolymer 在肠道的较高生理 pH 下膨胀，导致生物药物释放入肠。所述 terpolymer 为直链的并且由如下成分构成：35-99 wt % 的温度敏感性成分，它赋予 terpolymer 低于体温的 LCST(较低临界共溶温度)特性；1-30 wt % 的具有 2-8 的 pKa 的 pH 敏感性成分，它通过羧酸基团的离子化或去离子化起作用，以便防止生物药物在低 pH 下损耗，而使生物药物在约 7.4 的生理 pH 下释放；和保持 LCST 低于体温并且补偿生物药物对 terpolymer 的作用的疏水性成分。所述的 terpolymer 提供安全的生物药物载量，剂型制备的简单方法并且该 terpolymer 起胃的酸性环境中的保护性载体的作用且还保护生物药物以免接触消化酶，直到生物药物在肠道中释放为止。

可以按照美国专利 US6,103,865 中所述将本发明的药物配制在 pH 敏感性聚合物中。美国专利 US6,103,865 中披露了包含氨磺酰基团的 pH-敏感性聚合物，它们根据 pH 的不同可以在物理特性，诸如溶胀性和溶解性方面改变，并且可以用于递药系统，生物-材料，传感器等，及其制备方法。通过与聚合物的亲水性基团，诸如丙烯酰胺，N,N-二甲基丙烯酰胺，丙烯酸，N-异丙基丙烯酰胺等偶联或与其它可聚合单体共聚合将 pKa 可变的氨磺酰基团引入聚合物的亲水性基团制备 pH-敏感性聚合物。这些 pH-敏感性聚合物可以具有线性聚合物，接枝共聚物，水凝胶或互穿网络聚合物的结构。

可以按照美国专利 US5,656,292 配制本发明的药物，该文献中披露了 pH 依赖性或非活性组分，尤其是药物的 pH 调节的受控释放的组合物。该组合物

由活性组分和被乙酸和二羧酸残基取代的淀粉分子的可压缩混合物组成。优选的二羧酸为琥珀酸。乙酸残基的平均取代度至少为 1 且就二羧酸残基而言为 0.2-1.2。淀粉分子可以具有与同一淀粉分子骨架连接或与单独淀粉分子骨架连接的乙酸和二羧酸残基。本发明还披露了用于通过酯交换或分别混合淀粉乙酸和淀粉二羧酸制备所述淀粉乙酸酯二羧酸酯的方法。

可以按照美国专利 US5,554,147, 5,788, 687 和 6,306,422 配制本发明的药物, 这些文献中披露了用于控释生物药物的方法, 其中所述的活性剂从疏水性 pH-敏感性聚合物基质中释放。该聚合物基质在介质达到 pH 8.5 时溶胀, 从而释放活性剂。披露了用于控释系统的疏水性和弱酸性共聚单体的聚合物。还披露了一种具体的实施方案, 其中可以使用控释系统。将 pH-敏感性聚合物涂敷在用于输尿管插入术的乳胶导管上。涂敷了在其基质内具有截留的抗生素或尿素酶抑制剂的 pH-敏感性聚合物的输尿管导管在接触高 pH 尿时释放药物。

可以按照美国专利 US 6,365,187 在生物粘附聚合物中/用生物粘附聚合物配制本发明的药物。美国专利 US6,365,187 中描述了可以用于胃肠道疾病的治疗或诊断目的的包含药物或生物活性物质的微囊形式或作为在其上的涂层的生物粘附聚合物。该聚合物微球均具有至少 11 mN/cm^2 (110 N/m^2) 的生物粘附力。还描述了制备生物粘附微球的方法和体外测定微球与选择的胃肠道节段之间的生物粘附力的方法。该定量方法提供了建立一方面是载药微球的化学性质, 表面形态和尺寸与另一方面的生物粘附力之间的相关性的方法, 从而能够从相对大组的天然和合成聚合物中筛选最富有希望的材料, 从理论上考虑, 这些聚合物应用于制备生物粘附微球。药物在缓冲盐水和类似载体中的溶液通常用于产生在喷雾器中的气溶胶。简单的喷雾器以伯诺利原理操作并且使用空气或氧气流以便生成喷雾颗粒。更复杂的喷雾器使用超声生成喷雾颗粒。两种类型均为本领域众所周知的并且描述在标准制药教科书中, 诸如 Sprowls' American Pharmacy 和 Remington's The Science and Practice of Pharmacy。其它用于生成气溶胶的装置使用压缩气体, 通常为氢氟烃和氯氟烃, 将它们与药物和如何必要的赋形剂在加压容器内混合, 这些装置同样描述在标准教科书, 诸如 Sprowls 和 Remington 中。

所述的药物可以为游离酸或碱或其药学上可接受的盐。在给药前即刻或早期溶解或分散固体。在某些情况中, 制剂包括防止微生物生长的防腐剂。

适合于注射的药物剂型可以包括无菌水或有机溶液或分散液，它们包括，例如水，醇，有机溶剂，油或其它溶剂或分散剂(例如甘油，丙二醇，聚乙二醇和植物油)。制剂可以包含抗氧化剂，缓冲剂，制菌剂和赋予制剂与指定接受者的血液等渗的溶质，并且含水和非水无菌混悬液可以包括悬浮剂，增溶剂，增稠剂，稳定剂和防腐剂。可以通过过滤法消毒或通过其它合适的方式对药剂灭菌。所述的药物可以与免疫球蛋白或白蛋白融合，或可以将其掺入脂质体以改善半衰期。

所述的药物可以与聚乙二醇(PEG)链结合。聚乙二醇化(pegylation)的方法和包含PEG-结合物(即基于PEG的水凝胶，PEG修饰的脂质体)的另外制剂可以在Harris和Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2: 214-221 和其中的参考文献中找到。还可以使用烷基(例如C1-C20直链或支链烷基); 脂肪酸基团; 和PEG, 烷基和脂肪酸基团的组合修饰药物(参见美国专利US 6,309,633; Soltero等, 2001 Innovations in Pharmaceutical Technology 106-110)。可以通过纳米螺旋状物或螺旋状递送载体给药(BioDelivery Sciences International)。可以使用诸如US5,204,108中所述的制剂通过跨粘膜(即通过粘膜表面, 诸如阴道, 眼或鼻)递药。可以如WO 88/01165中所述将药物配制在微囊中。可以使用US20020055496, WO 00/47203 和美国专利US6,495,120中所述的制剂通过口内给药。可以使用WO 01/91728A2中所述的纳米乳液制剂递药。

控释制剂

一般而言, 可以提供通过使用各种聚合物载体和控释系统控释本文所述药物, 所述的控释系统包括易蚀和不-易蚀基质, 渗透控制装置, 各种储器装置, 肠溶衣和多颗粒控制装置。

基质装置为控制各种药物释放的常用装置。在这类装置中, 本文所述的药物一般作为分散体存在于聚合物基质内并且一般通过压制聚合物/药物混合物或通过溶解或熔化形成。这些装置的剂量释放特性可以依赖于药物在聚合物基质中的溶解度, 或就多孔基质而言, 依赖于孔的网状构造内渗透溶液中的溶解度和网状构造的曲率。在一种情况下, 使用易蚀聚合物基质时, 该基质吸收水并且形成截留所述药物的水溶胀性凝胶。该基质随后在GI道中逐步蚀解, 溶胀, 崩解或溶解, 由此控释本文所述的药物中的一种或多种。

在不-易蚀装置中，药物通过经惰性基质扩散而释放。

可以将本文所述的药物掺入易蚀或不-易蚀聚合物基质控释装置。所谓易蚀基质意指水-易蚀或水-可溶胀或水溶性，其含义是在纯水中易蚀或可溶胀或可溶解或需要存在酸或碱以便使聚合物基质离子化，从而足以产生蚀解或溶解。当接触使用的含水环境时，易蚀聚合物基质吸收水并且形成截留本文所述药物的水溶胀性凝胶。所述的水溶胀性基质在使用环境中逐步蚀解，溶胀，崩解或溶解，由此控制本文所述的化合物释放至使用环境。

一般将可以掺入本文所述药物的易蚀聚合物基质描述为一组赋形剂，在接触使用的含水环境时吸收水并且形成截留药物剂型的水溶胀性凝胶或基质时，将所述基质在其形成后与所述的药物混合。药物释放可以通过不同机制发生，例如，基质可以崩解或从药物颗粒周围溶出，或药物可以溶于吸收水溶液并且从装置的片剂，珠或颗粒中扩散。这种水溶胀性基质的一种组分为水可溶胀的，易蚀的或可溶性聚合物，一般可以将其描述为 osmopolymer，水凝胶或水可溶胀性聚合物。这类聚合物可以为线性，支化或交联的。所述的聚合物可以为均聚物或共聚物。在某些实施方案中，它们可以为衍生自乙烯基，丙烯酸酯，甲基丙烯酸酯，尿烷，酯和氧化物单体的合成聚合物。在其它实施方案中，它们可以为天然存在的聚合物的衍生物，诸如多糖(例如甲壳质，脱乙酰壳多糖，葡聚糖和出芽短梗孢糖；琼脂树胶，阿拉伯树胶，刺梧桐树胶，槐豆胶，黄蓍树胶，角叉菜胶，印度胶，瓜尔胶，黄原胶和小核菌葡萄聚糖)，淀粉(例如糊精和麦芽糖糊精)，亲水胶体(例如果胶)，磷脂(例如卵磷脂)，藻酸盐(例如藻酸铵，藻酸钠，藻酸钾或藻酸钙，丙二醇藻酸酯)，明胶，胶原蛋白和纤维素类。纤维素类为通过使糖重复单元上的至少部分羟基与化合物反应修饰而生成酯连接的或醚连接的取代基的纤维素聚合物。例如，纤维素类的乙基纤维素具有与糖重复单元结合的醚连接的乙基取代基，而纤维素类的乙酸纤维素具有酯连接的乙酸取代基。在某些实施方案中，用于易蚀基质的纤维素类包括水溶性且水易蚀的纤维素类可以包括，例如乙基纤维素(EC)，甲基乙基纤维素(MEC)，羧甲基纤维素(CMC)，CMEC，羟乙基纤维素(HEC)，羟丙基纤维素(HPC)，乙酸纤维素(CA)，丙酸纤维素(CP)，丁酸纤维素(CB)，乙酸丁酸纤维素(CAB)，CAP，CAT，羟丙基甲基纤维素(HPMC)，HPMCP，HPMCAS，乙酸苯三酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC)。在某些实施方案中，纤维素类包括各种等级的低

粘度(MW 小于或等于 50,000 道尔顿, 例如 Dow Methocel™系列 E5, E1 5LV, E50LV 和 K100LY)和高粘度(MW 大于 50,000 道尔顿, 例如 E4MCR, E10MCR, K4M, K15M 和 K100M 和 Methocel™K 系列)HPMC。其它商购类型的 HPMC 包括 Shin Etsu Metolose 90SH 系列。

基质材料的选择可以对通过装置获得的最大药物浓度以及维持高药物浓度具有较大作用。例如, 基质材料可以为如在 WO05/011634 中所述的提高浓度的聚合物。

用作易蚀基质材料的其它材料包括, 但不限于出芽短梗孢糖, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙烯醇, 聚乙酸乙烯酯, 甘油脂肪酸酯, 聚丙烯酰胺, 聚丙烯酸, 乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey)和其它丙烯酸衍生物, 诸如甲基丙烯酸丁酯, 甲基丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸乙酯, 丙烯酸乙酯, 甲基丙烯酸酯(2-二甲氨基乙基)和甲基丙烯酸(三甲氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物。

易蚀基质聚合物可以包括制药领域中已知的各种相同类型的添加剂和赋形剂, 包括 osmopolymers, osmagens, 提高溶解度或溶解延缓试剂和促进装置稳定性或加工性的赋形剂。

另一方面, 可以通过非易蚀基质装置或将其掺入非易蚀基质装置给药本发明的药物。在这类装置中, 可以使本文所述的药物分布在惰性基质中。通过经惰性基质扩散释放该药物。适合于惰性基质的材料的实例包括不溶性塑料(例如丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物, 聚氯乙烯, 聚乙烯), 亲水性聚合物(例如乙基纤维素, 乙酸纤维素, 交联聚乙烯吡咯烷酮(也称作交联维酮)) and 脂肪化合物(例如巴西棕榈蜡, 微晶蜡和甘油三酯类)。这类装置还描述在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition(2000)中。

可以通过将本文所述的药物与其它赋形剂掺合且然后使该掺合物形成片剂, 胶囊形片剂, 丸剂或由压制力形成的其它装置制备基质控释装置。可以使用任何不同类型的用于制造药物装置的压制机形成这类可压缩装置。实例包括单冲压片机, 转盘式压片机和多层转盘式压片机, 它们均为本领域众所周知的。例如, 参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000。可压缩装置可以为任何形状, 包括圆形, 卵形, 椭圆形, 圆柱形或三角形。可压缩装置的上和下表面可以为平面的, 圆形的, 凹形的或凸出的。

在某些实施方案中，当通过压制成形时，装置具有至少 5 千磅 (Kilopond)(Kp)/cm² 的强度(例如至少 7 Kp/cm²)。强度为断裂力，也称作使由所述材料形成的片剂碎裂所需的片剂硬度除以对该力而言正常的片剂最大横断面积。可以使用 Schleuniger Tablet Hardness Tester, Model 6D 测定断裂力。达到该强度所需的压制力依赖于片剂大小，但一般大于约 5 kP/cm²。脆碎度为众所周知的装置耐表面磨损的测量值，它可确定对所述装置实施标准化搅拌过程后的重量减轻百分比。将 0.8-1.0% 的脆碎度值视为构成可接受性的上限。具有大于 5 kP/cm² 的强度的装置一般极为坚固，它具有小于 0.5% 的脆碎度。形成基质控释装置的其它方法为制药领域众所周知的。例如，参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000。

如上所述，还可以将本文所述的药物掺入渗透控制装置。这类装置一般包括包含如本文所述的一种或多种药物的芯和包覆在芯周围的水可透过的不溶性和非易蚀性的涂层，该涂层控制水从含水使用环境中流入芯，以便通过将芯的某些或全部挤压至使用环境而导致药物释放。在某些实施方案中，所述的涂层为水可透过的聚合物并且具有至少一个递送孔。该渗透装置的芯任选包括渗透剂，它起到通过这类半透膜从周围环境中吸收水的作用。在该装置的芯中包含的渗透剂可以为水可溶胀性的亲水聚合物或它可以为 osmogen，也称作 osmagent。在促使装置外的药物通过孔(具有为使溶质扩散最少，同时防止流体静力压力头累积而设计的大小)的装置内产生压力。

渗透剂产生将水从使用环境中转运入装置芯的驱动力。渗透剂包括，但不限于水可溶胀性亲水聚合物和 osmogens(或 osmagens)。因此，所述的芯可以包括水可溶胀性亲水聚合物，它们可以为离子型和非离子型的，通常称作 osmopolymers 和水凝胶。存在于芯中的水可溶胀性亲水聚合物的量可以在约 5-约 80 wt%(包括，例如，10-50 wt%)。芯材料的非限制性实例包括亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物，多糖，诸如藻酸钙，聚氧化乙烯(PEO)，聚乙二醇(PEG)，聚丙二醇(PPG)，聚(甲基丙烯酸 2-羟乙基酯)，聚丙烯酸，聚甲基丙烯酸，聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和交联 PVP，聚乙烯醇(PVA)，PVA/PVP 共聚物和具有疏水性单体，诸如甲基丙烯酸甲酯，乙酸乙烯酯等的 PVA/PVP 共聚物，包含大的 PEO 嵌段的亲水性聚氨基甲酸酯类，交联羧甲基纤维素钠，角叉菜胶，羟乙基纤维素(HEC)，羟丙基纤维素(HPC)，羟丙基甲基纤维素(HPMC)，羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)，藻酸钠，聚卡波非，明胶，黄

原胶和羧基乙酸淀粉钠。其它材料包括包含可以通过加成聚合或缩聚形成的聚合物互穿网络的水凝胶，其中的成分可以包含亲水性和疏水性单体，诸如恰好提及的那些。水可溶胀性亲水聚合物包括，但不限于 PEO, PEG, PVP, 羧甲基纤维素钠, HPMC, 羧基乙酸淀粉钠, 聚丙烯酸及其交联形式或混合物。

所述的芯还可以包括 osmogen(或 osmagent)。存在于芯中的 osmogen 的量可以在约 2-约 70 wt%(包括, 例如 10-50 wt%)的范围。合适的 osmogens 的典型类型为能够吸收水而由此影响通过周围涂层屏障的渗透压梯度的水溶性有机酸, 盐和糖。一般有用的 osmogens 包括, 但不限于硫酸镁, 氯化镁, 氯化钙, 氯化钠, 氯化锂, 硫酸钾, 碳酸钠, 亚硫酸钠, 硫酸锂, 氯化钾, 硫酸钠, 甘露糖醇, 木糖醇, 尿素, 山梨醇, 肌醇, 棉子糖, 蔗糖, 葡萄糖, 果糖, 乳糖, 柠檬酸, 琥珀酸, 酒石酸及其混合物。在某些实施方案中, osmogen 为葡萄糖, 乳糖, 蔗糖, 甘露糖醇, 木糖醇, 氯化钠, 包括其组合。

所述的芯可以包括提高剂型性能或提高稳定性, 压片或加工性能的各种添加剂和赋形剂。这类添加剂和赋形剂包括压片助剂, 表面活性剂, 水溶性聚合物, pH 调节剂, 填充剂, 粘合剂, 颜料, 崩解剂, 抗氧化剂, 润滑剂和矫味剂。添加剂和赋形剂的非限制性实例包括, 但不限于本文另外处所述的那些以及微晶纤维素, 酸的金属盐(例如硬脂酸铝, 硬脂酸钙, 硬脂酸镁, 硬脂酸钠, 硬脂酸锌), pH 控制剂(例如缓冲剂, 有机酸, 有机酸盐, 有机和无机碱), 脂肪酸, 烃和脂肪醇(例如硬脂酸, 棕榈酸, 液体石蜡, 十八烷醇和棕榈醇), 脂肪酸酯(例如甘油基(单-和二-)硬脂酸酯类, 甘油三酯类, 甘油基(棕榈酸硬脂酸)酯, 脱水山梨醇酯(例如脱水山梨醇单硬脂酸酯, 蔗糖单硬脂酸酯, 蔗糖单棕榈酸酯, 硬脂酰醇富马酸钠), 聚氧乙烯脱水山梨醇酯), 表面活性剂(例如烷基硫酸盐(例如十二烷基硫酸钠, 十二烷基硫酸镁), 聚合物(例如聚乙二醇(polyethylene glycols), 聚乙二氧(聚oxyethylene glycols), 聚氧乙烯, 聚氧丙烯醚, 包括其共聚物), 聚四氟乙烯)和无机物(例如滑石粉, 磷酸钙), 环糊精, 糖(例如乳糖, 木糖醇), 羧基乙酸淀粉钠)。崩解剂的非限制性实例为羧基乙酸淀粉钠(例如, Explotab™ CLV(微晶纤维素(例如, Avicel™), 微晶硅化纤维素(例如 ProSolv™), 交联羧甲基纤维素钠(例如, Ac-Di-Sol™)。当本文所述的药物为通过溶剂法形成的非晶形固体分散体时,

可以将这类添加剂直接加入到喷雾干燥溶液中，此时形成本文所述的药物/提高浓度的聚合物分散体，使得添加剂溶于或分散于溶液中而成为淤浆。可选择地，可以在喷雾干燥过程后加入这类添加剂以便有助于形成最终的控释装置。

渗透装置的非限制性实例由包含本文所述的药物，诸如非晶形固体药物/聚合物分散体的一层或多层药物层和包含水可溶胀性聚合物的溶胀层与包在药物层与溶胀层周围的涂层组成。每层可以包含其他的赋形剂，诸如压片助剂，osmagents，表面活性剂，水溶性聚合物和水可溶胀性聚合物。

可以将这类渗透递送装置制成各种几何形状，包括双层(其中芯包含彼此相邻的药物层和溶胀层)，三层(其中芯包含夹在两层药物层之间的溶胀层)和同心层(其中芯包含药物层包围的中心溶胀剂)。这类片剂的涂层包含可透过水，但基本上不透过其中包含的药物和赋形剂的膜。该涂层包含一个或多个与含药物的层联通的出口通道或孔以便递送药物(pharmaceutical agent)。芯的含药物的层包含药物(包括任选的 osmagents 和亲水性水溶性聚合物)，而溶胀层由可膨胀的水凝胶与或不与另外的渗透剂组成。

当置于含水介质中时，片剂通过膜吸收水，导致载体(agent)形成可调配的含水载体且导致水凝胶层膨胀和挤压含药物的载体，从而促使载体脱离出口通道。该载体可以溶胀而有助于促使药物脱离通道。可以从这种类型的递送系统中递送溶解或分散于载体中的药物从出口通道中排出。

递药速率受到诸如涂层的渗透性和厚度，含药物层的渗透压，水凝胶层的亲水性程度和装置的表面积这类因素的控制。本领域技术人员理解增加涂层的厚度会减缓释放速率，而任何如下的情况均会增加释放速率：增加涂层的渗透性；增加水凝胶层的亲水性；增加含药物层的渗透压；或增加装置的表面积。

除本文所述的药物自身外，用于形成含药物的载体的其它材料还包括 HPMC，PEO 和 PVP 和其它药学上可接受的载体。此外，可加入 osmagents，诸如糖或盐，包括但不限于蔗糖，乳糖，木糖醇，甘露糖醇或氯化钠。用于形成水凝胶层的材料包括 CMC 钠，PEO(例如具有约 5,000,000-约 7,500,000 道尔顿的平均分子量的聚合物)，聚(丙烯酸)，(聚丙烯酸)钠，交联羧甲基纤维素钠，羟基乙酸淀粉钠，PVP，交联 PVP 和其它高分子量亲水性材料。

就双层几何形状而言，递送孔或出口通道可以位于含药物的片剂侧面或

可以在该片剂的两侧，乃至在片剂的边缘上，以便连接药物层和溶胀层与装置外部。可以通过机械方式或激光钻孔或通过压片过程中使用专用工具在片剂上生成难以涂敷的区域或通过其它方式产生出口通道。

还可以如 US3845770 中所述用包围有半透膜涂层的均匀芯制成渗透装置。可以将本文所述的药物掺入片芯并且通过常用片剂包衣技术，诸如使用盘式包衣锅涂布半透膜涂层。然后通过用激光或机械方式在涂层上钻孔使得递药通道在该涂层上形成。可选择地，可以通过使部分涂层破裂或通过如上所述在片剂上形成难以涂敷的区域形成通道。在一个实施方案中，渗透装置包括：(a)单层压制的芯，其包含(i)本文所述的药物，(ii)羟乙基纤维素和(iii) osmagent，其中羟乙基纤维素在芯中的存在量约为 2.0%-约 35 重量%且 osmagent 的存在量约为 15%-约 70 重量%；(b)包在芯周围的透水层；和(c)在透水层(b)内用于将药物递送至片剂周围的流体环境的至少一个通道。在某些实施方案中，使装置成形，以使表面积与体积之比(水可溶胀性片剂的)大于 0.6 mm^{-1} (包括，例如大于 1.0 mm^{-1})。可以使连接芯与流体环境的通道沿片剂的区带定位。在某些实施方案中，所述的形状为椭圆形，其中片剂刀具轴线(tooling axes)，即确定片剂形状的长轴与短轴之比为 1.3-3(包括，例如 1.5-2.5)。在一个实施方案轴，本文所述药物与 osmagent 的组合具有约 100-约 200 Mpa 的平均延展性，约 0.8-约 2.0 Mpa 的平均拉伸强度和小于约 0.2 的平均脆性断裂指数。单层芯可以任选包括崩解剂，提高生物利用度的添加剂和/或药学上可接受的赋形剂，载体或稀释剂。

在某些实施方案中，在这类渗透装置的操作过程中挤压流体中输送本文所述药物的颗粒是需要的。为了充分输送颗粒，在颗粒具有在片芯中沉降的机会前使药物剂型分散在流体中。实施该过程的一种方式通过添加用于将压制的芯破碎成其颗粒成分来进行。标准崩解剂的非限制性实例包括如下材料，诸如羟基乙酸淀粉钠(例如，Explotab™CLV)，微晶纤维素(例如，Avicel™)，微晶硅化纤维素(例如，ProSoliv™)和交联羧甲基纤维素钠(例如，Ac-Di-Sol™)和本领域技术人员公知的其它崩解剂。根据具体制剂的不同，某些崩解剂以优于其它崩解剂的方式起作用。几种崩解剂趋向于形成凝胶，因为它们与水溶胀，由此阻碍药物从装置中递送。非胶凝非溶胀性崩解剂因水进入了芯而提供了芯内药物颗粒的更为快速的分散。在某些实施方案中，非胶凝非溶胀性崩解剂为树脂，例如离子交换树脂。在一个实施方案中，所

述的树脂为 Amberlite™IRP 88(购自 Rohm 和 Haas, Philadelphia, PA)。在使用时,崩解剂在芯中的存在量约为 1-25%。

可以加入水溶性聚合物以保持药物颗粒悬浮于装置内部,此后可以将它们通过通道(例如孔)递送。高粘度聚合物用于防止沉降。然而,在相对低压力下通过通道挤压聚合物与药物。在指定的挤压压力下,挤压速率一般随粘度的增加而减缓。某些聚合物与本文所述药物的颗粒与水形成高粘度溶液,但仍然能够在相对低的力下从片剂中流出来。相反,具有低重均分子量(<约 300,000)的聚合物因颗粒沉降而不会在片芯内部形成足够粘性的溶液以完成递送药物。颗粒沉降是在不添加聚合物制备这类装置时的问题,除非恒定搅动片剂以保持颗粒不在芯内部沉降,否则导致难以递药。沉降在颗粒较大和/或具有高密度时也成为问题,使得沉降速率增加。

在某些实施方案中,用于这类渗透装置的水溶性聚合物不与药物发生相互作用。在某些实施方案中,所述的水溶性聚合物为非离子型聚合物。构成具有高粘度,而仍然在低压下可流出的溶液的非离子型聚合物的非限制性实例为 Natrosol™250H(高分子量羟乙基纤维素,购自 Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE; MW 等于约 1 百万道尔顿且聚合度等于约 3,700)。Natrosol 250H™在与 osmagent 组合时在低至约芯重量 3%的浓度下提供了有效递药。Natrosol 250H™NF 为高粘度级非离子型纤维素醚,它溶于热水或冷水。在 25℃下使用 Brookfield LVT(30 rpm)的 1%的 Natrosol 250H 溶液的粘度在约 1,500-约 2,500 cps。

在某些实施方案中,用于这些单层渗透片剂的羟乙基纤维素聚合物具有约 300,000-约 150 万的重均分子量。羟乙基纤维素聚合物在芯中的一般存在量约为 2.0%-约 35 重量%。

渗透装置的另一个实例为渗透胶囊。该胶囊壳或胶囊壳的部分可以为半透性的。该胶囊中可以填充由本文所述药物,吸收水以提供渗透压的赋形剂和/或水可溶胀性聚合物或任选的增溶赋形剂组成的粉末或液体。还可以制备胶囊芯,使得它具有与上述双层,三层或同心层几何形状的类似的双层或多层。

用于本发明的另一类渗透装置包括包衣的可溶胀片剂,例如 EP378404 中所述。包衣的可溶胀片剂包含含有本文所述药物和溶胀材料,优选亲水性聚合物的片芯,其上涂敷了膜,该膜包含缺口或孔,在含水使用介质中,亲

水性聚合物通过它们可以流出和携带出药物。可选择地,所述的膜可以包含聚合物或低分子量水溶性 porosigens。Porosigens 溶于含水使用介质中,形成孔,通过这些孔亲水性聚合物和药物可以流出。Porosigens 的实例为水溶性聚合物,诸如 HPMC, PEG 和低分子量化合物,诸如甘油,蔗糖,葡萄糖和氯化钠。此外,可以通过用激光或机械方式在包衣层上钻孔在该包衣层上形成孔。在这类渗透装置中,膜材料可以包含任何的成膜聚合物,包括透水性或不透性聚合物,只要沉积在片芯上的膜为多孔性的或包含水溶性 porosigens 或具有水进入和药物释放的目视可见的孔。这类缓释装置的实施方案也可以为多层的,例如在 EP378404 中。

当本文所述的载体为液体或油时,诸如液体载体制剂,例如如 WO05/011634 中所述,渗透控释装置可以包括由复合壁构成并且包含液体制剂的软胶囊或胶囊,其中所述的壁包含在胶囊外表面上形成的屏障层,在屏障层上形成的可膨胀层和在可膨胀层上形成的半透层。递送孔使液体制剂与含水使用介质联通。这类装置描述在如下文献中:例如 US6419952, US6342249, US5324280, US4672850, US4627850, US4203440 和 US3995631。

本发明的渗透控释装置还可以包含涂层。在某些实施方案中,所述的渗透控释装置涂层具有如下特性中的一种或多种:为透水性的,具有至少一个用于递药的孔且在药物制剂释放过程中为不溶性的和非易蚀的,使得药物基本上完全通过递送缺口或孔递送,这与主要通过涂层材料自身递送相反。递送孔包括任何的通道,开口或缺口,无论是通过机械方式,激光钻孔,在涂敷过程这形成孔,还是在使用过程这通过破裂形成的。在某些实施方案中,涂层的存在量占芯重的约 5-30 wt%(包括,例如 10-20 wt%)。

一种涂层形式为半透性聚合物膜,它具有在使用前或使用中在其中形成的孔。这类聚合物膜的厚度可以在约 20-800 μm 之间改变(包括,例如约 100-500 μm)。递送孔的直径一般可以在 0.1-3000 μm 或 3000 μm 以上的大小(包括,例如约 50-3000 μm 直径)。可以通过机械或激光钻孔在涂敷后形成这类孔,或可以通过破裂涂层在原位形成这类孔;这类破裂可以通过有意将变化相对小的部分掺入涂层来控制。可以通过浸蚀水溶性材料填料或通过破裂芯内凹入部分上涂层的较薄部分在原位形成递送孔。此外,就 US5612059 和 US5698220 中披露的不对称膜涂层而言,可以在涂敷过程中形成递送孔。例如,当使用具有基本上相同或可变介质的珠集合时,可以通过破裂涂层在

原位形成递送孔。在涂层破裂后，药物主要从这类珠中释放，并且在破裂后，这类释放可以是逐步或相对猝发的。当珠的集合具有可变介质时，可以选择该介质，使得珠在给药后的不同时间时破裂，导致药物的总体释放持续所需的时间。涂层可以为致密，微孔或不对称的，具有厚多孔区支持的较为致密的区，诸如 US5612059 和 US5698220 中披露的那些。当涂层致密时，涂层可以由透水性材料组成。当涂层为多孔时，它可以由透水性或不透水性材料组成。当该涂层由多孔不透水性材料组成时，水作为液体或蒸气通过涂层的孔渗透。使用致密涂层的渗透装置的非限制性实例包括 US3995631 和 US3845770 中描述的。这类致密涂层可透过外部流体，诸如水并且可以由这些专利中提及的任何材料和本领域中公知的其它透水性聚合物组成。

例如，US5654005 和 US5458887 中也披露的膜为多孔性的，乃至由防水性聚合物构成。US5120548 中描述了由水不溶性聚合物和可滤出的水溶性添加剂混合物形成涂层的另一种合适的方法。还可以通过添加如 US4612008 披露的成孔剂形成多孔膜。此外，甚至可以由诸如聚乙烯或聚偏二氟乙烯这类极其疏水性的材料构成可透过蒸气的涂层，它们在致密时基本上不透水，只要这类涂层为多孔性的。用于形成涂层的材料包括，但不限于不同等级的丙烯酸，乙烯基化合物，醚，聚酰胺，聚酯和纤维素衍生物，它们在相对生理 pH 下为透水的和水不溶性的或对因化学改变，诸如通过交联赋予的水不溶性敏感。用于形成涂层的合适的聚合物(或交联形式)的非限制性实例包括增塑，未增塑和强化的乙酸纤维素(CA)，二乙酸纤维素，三乙酸纤维素，丙酸 CA，硝酸纤维素，乙酸丁酸纤维素(CAB)，CA 乙基氨基甲酸酯，CAP，CA 甲基氨基甲酸酯，琥珀酸 CA，乙酸苯三酸纤维素(CAT)，CA 二甲氨基乙酸酯，CA 乙基碳酸酯，CA 氯乙酸酯，CA 乙基草酸酯，CA 甲基磺酸酯，CA 丁基磺酸酯，CA 对-甲苯磺酸酯，琼脂乙酸酯，直链淀粉三乙酸酯， β 葡聚糖乙酸酯， β 葡聚糖三乙酸酯，乙醛二甲基乙酸酯，槐豆胶的三乙酸酯，羟化乙烯-乙烯基乙酸酯，EC，PEG，PPG，PEG/PPG 共聚物，PVP，HEC，HPC，CMC，CMEC，HPMC，HPMCP，HPMCAS，HPMCAT，聚(丙烯)酸和酯和聚-(甲基丙烯)酸和酯及其共聚物，淀粉，葡聚糖，糊精，脱乙酰壳多糖，胶原蛋白，明胶，聚烯烃，聚醚，聚砜，聚醚砜，聚苯乙烯类，聚乙烯基卤化物，聚乙烯基酯和醚，天然蜡和合成蜡。在不同的实施方案中，涂敷剂包括纤维素聚合物，特别是纤维素醚，纤维素酯和纤维素酯-醚，即具

有酯和醚取代基的纤维素衍生物，这些涂敷材料可以由聚(丙烯)酸和酯，聚-(甲基丙烯)酸和酯及其共聚物构成或衍生，涂敷剂包含乙酸纤维素，涂层包含纤维素聚合物和 PEG，涂层包含乙酸纤维素和 PEG。

按照常规方式，一般通过将涂敷材料溶于或悬浮于溶剂中且然后通过浸入，喷涂或通过衣锅包衣进行涂敷。在某些实施方案中，涂敷溶液包含 5-15 wt% 聚合物。与上述纤维素聚合物一起使用的典型溶剂包括，但不限于丙酮，乙酸甲酯，乙酸乙酯，乙酸异丙酯，乙酸丁酯，甲基异丁基酮，甲基丙基酮，乙二醇一乙醚，乙二醇一乙基乙酸酯，二氯甲烷，二氯乙烯，二氯丙烯，硝基乙烷，硝基丙烷，四氯乙烷，1,4-二噁烷，四氢呋喃，二乙二醇二甲醚，水及其混合物。还可以加入任何量的成孔剂和非溶剂(诸如水，甘油和乙醇)或增塑剂(诸如邻苯二甲酸二乙酯)，只要聚合物在喷雾温度下保持可溶。例如，在 US5612059 中描述了成孔剂及其在制备涂层中的应用。涂层还可以为疏水性的微孔层，其中所述的孔基本上填充了气体，且不会被含水介质湿润，但可透过水蒸气，例如正如在 US5798119 中披露的。这类疏水性的，但可透过水蒸气的涂层一般由疏水性聚合物组成，诸如聚烯烃，聚丙烯酸衍生物，聚醚，聚砜，聚醚砜，聚苯乙烯类，聚卤乙烯，聚乙烯基酯和醚，天然蜡和合成蜡。疏水性微孔涂敷材料包括，但不限于聚苯乙烯，聚砜，聚醚砜，聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯，聚偏二氟乙烯和聚四氟乙烯。可以通过公知的相转变法，使用任何蒸气猝灭，液体猝灭，热法，来自涂层的可溶性材料或用烧结涂层颗粒制备这类疏水性涂层。在热法中，使在潜在溶剂中的聚合物溶液在冷却步骤中进行液-液相分离。当不防止溶剂蒸发时，所得膜一般为多孔性的。这类涂敷方法可以通过 US4247498，US4490431 和 US4744906 中披露的方法进行。可以使用制药领域公知的方法制备渗透控释装置。例如，参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000。

另外如上所述，可以将本文所述的药物制成微粒形式，一般在约 10 μ m-约 2mm 大小(包括，例如约 100 μ m-1mm 直径)。例如，可以将这类多颗粒包装在胶囊中，诸如由水溶性聚合物，诸如 HPMCAS，HPMC 或淀粉构成的明胶胶囊或胶囊；或在液体中的混悬液或淤浆给药；或可以通过本领域中公知的压制或其它方法将它们制成片剂，胶囊形片剂或丸剂。可以通过任何公知的方法，诸如湿制粒法和干制粒法，挤压/滚圆，辊压，熔化-凝结或通过喷涂种芯制备这类多颗粒。例如，用湿制粒法和干制粒法，可以将本文所述

的药物和任选的赋形剂制粒成所需大小的多颗粒。可以将其它赋形剂,诸如粘合剂(例如,微晶纤维素)与药物掺合以便有助于加工多颗粒并且使其成形。就湿法制粒而言,在制粒流体中可以包括粘合剂,诸如微晶纤维素,以便有助于形成合适的多颗粒。例如,参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000。在任何情况下,所得颗粒自身可以构成治疗组合物或可以用各种成膜材料,诸如肠溶聚合物或水可溶胀性或水溶性聚合物给它们包衣,或可以将它们与其它赋形剂或载体混合以便有助于对患者给药。

本发明合适的药物组合物一般包括一定量的活性化合物与可接受的药用稀释剂或赋形剂,诸如无菌水溶液,以便得到最终浓度范围,这取决于预定的应用。制备技术一般为本领域众所周知的,以 Remington's Pharmaceutical Sciences(18th Edition, Mack Publishing Company, 1995)为典型。

试剂盒

可以将本文所述的药物和联用治疗剂包装成试剂盒,它包括各自包装或分别配制的单剂量或多剂量的两种或更多种药物,或以组合形式包装或配制的单剂量或多剂量的两种或更多种药物。因此,一种或多种药可以存在于第一种容器中,并且该试剂盒可以任选包括在第二种容器中的一种或多种药物。将所述的容器或多个容器置于包装内,并且该包装可以任选包括给药或剂量说明书。试剂盒可以包括另外的元件,诸如注射器或用于给药所述的药物和稀释剂的其它用具或其它配制用具。

因此,该试剂盒可以包括: a)包含本文所述化合物和药学上可接受的载体,载体或稀释剂的药物组合物;和 b)容器或包装。该试剂盒可以任选包括描述在本文所述方法中的一种或多种中使用所述药物组合物的方法的说明书(例如胃肠活动紊乱, IBS(例如 d-IBS), IBD, 克罗恩病, 十二指肠胃返流, 消化不良, 功能性消化不良, 无溃疡性消化不良, 功能性胃肠紊乱, 功能性胃灼热, 胃食管返流疾病(GERD), 胃轻瘫, 过敏性肠综合症, 溃疡性结肠炎, 腹泻和例如如本文所述的与腹泻相关的病症和疾患)。该试剂盒可以任选包括第二种药物组合物, 其包含一种或多种另外的药, 包括, 但不限于包括止痛肽和化合物, 磷酸二酯酶抑制剂, 用于治疗胃肠道和其它病症的药(包括本文所述的那), 止泻药, 减肥药, 活化可溶性鸟苷酸环化酶的药的那些

和药学上可接受的载体，载体或稀释剂。可以将试剂盒中包括的包含本文所述化合物的药物组合物和第二种药物组合物任选混合在同一药物组合物中。

试剂盒包括用于包含药物组合物的容器或包装并且还可以包括分开的容器，诸如分开的小瓶或分开的箔袋。该容器可以为，例如纸或卡纸板盒，玻璃或塑料瓶或罐，可再密封的袋(例如，保持置于不同容器内的片剂的"再填充")或具有按照治疗方案压紧药包的各剂量的泡罩包。切实可行的是可以在单一包装中使用一个以上容器以便销售单一剂型。例如，片剂可以包含在瓶中，由此使该瓶包含在盒中。

试剂盒的实例是所谓的泡罩包。泡罩包为包装工业中众所周知的并且广泛应用于包装单位药物剂型(片剂，胶囊等)。泡罩包一般由一片相对坚硬的覆盖有优选透明塑料箔的材料组成。在包装过程中，在塑料箔中形成凹陷。这些凹陷具有压紧的各片剂或胶囊的大小和形状或可以具有容纳压紧的多片和/或多粒胶囊的大小和形状。接下来，由此将片剂或胶囊置于凹陷中并且对塑料箔密封相对坚硬材料片，所述的塑料箔位于形成凹陷的相对方向的箔的表面上。结果，片剂或胶囊根据需要各自被密封或共同密封在塑料箔与片之间的凹陷中。优选片的强度使得可以通过在凹陷上手动施压从泡罩包中取出片剂或胶囊，由此凹陷位置上的片内形成开口。然后通过所述的开口取出片剂或胶囊。

需要提供在服药时包含临床医师，药剂师或受治疗者考虑的信息和/或说明的书面记忆辅助材料。"每日剂量"可以为指定当天给药的单片或单粒胶囊或几片或几粒胶囊。当试剂盒包含分开的组合物时，试剂盒中的一种或多种组合物的每日剂量可以由一片或一粒胶囊组成，而试剂盒中另一种或多种组合物的每日剂量可以由几片或几粒胶囊组成。试剂盒可以采用为按照其指定应用次序一次一人调配每日剂量设计的配药器的形式。可以给该配药器安装记忆辅助器，以便进一步有利于对方案的依从性。这类记忆辅助器的实例为显示已经调配的每日剂量次数的机械计数器。这类记忆辅助器的另一个实例为连接液晶读出器或可听得见的提醒信号的电池供电微芯片存储器，所述的可听得见的提醒信号例如读出服用最后一次每日剂量的日期和/或提醒服用下一次剂量的日期。

增加本文所述的药物的化学和/或物理稳定性的方法在如下文献中找到：US6,541,606，US6,068,850，US6,124,261，US5,904,935 和 WO 00/15224，

US20030069182(通过添加烟酰胺), US20030175230A1, US20030175230A1, US20030175239A1, US20020045582, US20010031726, WO 02/26248, WO 03/014304, WO 98/00152A1, WO 98/00157A1, WO 90/12029, WO 00/04880 和 WO 91/04743, WO 97/04796 和其中引述的参考文献。

增加本文所述药物的生物利用度的方法在 US6,008,187, US5,424,289, US20030198619, WO 90/01329, WO 01/49268, WO 00/32172 和 WO 02/064166 中找到。甘草酸盐也可以用作吸收促进剂(例如, 参见 EP397447)。WO 03/004062 中讨论了 *Ulex europaeus* I(UEAI)和 UEAI 模拟物, 它们可以用于使本发明的药物靶向至 GI 道。

可以使本文所述的药物融合成血清蛋白运铁蛋白的修饰形式。US20030221201, US20040023334, US20030226155, WO 04/020454 和 WO 04/019872 中讨论了运铁蛋白融合蛋白的制备和应用。运铁蛋白融合蛋白可以改善循环半衰期和功效, 减少不需要的副作用并且能够降低剂量。

剂量

成年人的剂量范围一般为口服 0.005 mg-10 g/天。在分散单位中提供的片剂或其它剂型可以便利地包含在这类剂量下有效的用量的本发明化合物或其多剂量, 例如包含 5 mg-500 mg 的单位, 通常约 10 mg-200 mg。对患者给药的化合物的精确量为巡诊医生的职责。然而, 所用的剂量取决于许多因素, 包括患者的年龄和性别, 所治疗的准确病症及其严重性。

在剂量单位中的两种或更多种活性组分各自的精确量取决于每种成分的所需剂量。因此, 有用的是产生在按照特定剂量方案(例如指定一定数量单位和给药的具体定时的剂量方案)给药时产生剂量单位, 在给药时递送相同剂量的每种成分, 只要仅用单一成分治疗患者。在其它情况中, 可能需要产生剂量单位, 该剂量单位会递送少于如果仅用单一成分治疗患者给药的一种或多种成分的剂量。最终可能需要产生单位剂量, 该剂量单位会递送大于如果仅用单一成分治疗患者给药的一种或多种成分剂量。药物组合物可以包括另外的组分, 包括, 但不限于本文所述的赋形剂。在某些实施方案中, 剂量单位中的一种或多种治疗剂可以存在于延长释放或控释制剂中, 并且另外的治疗剂可以不存在于延长释放制剂中。例如, 本文所述的药物可以存在于控释制剂或延长释放制剂中, 其剂量单位与可以在或不在控释或延长释放制

剂中的另一种药物相同。因此，在某些实施方案中，需要提供本文所述药物的一种或多种的速释和一种或多种其它药物的控释。

在某些实施方案中，剂量单位和每日剂量相当。在某些实施方案中，剂量单位和每日剂量不相当。在不同的实施方案中，可以在摄食前 20 分钟，在摄食后 20 分钟，与食物一起在当天的任何时间，不与食物一起在当天的任何时间，在过夜禁食后与食物一起(例如与早餐)，在低脂肪零食后的就寝时间给药剂量单位。在不同的实施方案中，将剂量单位每天一次，每天两次，每天三次，每天四次，每天五次，每天六次给药。

当将两种或更多种活性组分混合在单一剂型中时，可能发生活性组分之间的化学相互作用。例如，酸性和碱性活性组分可以彼此发生反应并且酸性活性组分可以有利于对酸敏感物质降解。因此，在某些剂型中，可以将酸性和碱性物质按照物理方式在压制片或压制包衣片芯和壳中分为两种不同或分离的层。与酸性和碱性物质相容的另外药物具有置于任一层中的灵活性。在某些多层组合物中，可以对至少一种活性组分包肠溶衣。在其某些实施方案中，可以将至少一种活性组分直肠控释形式。在某些实施方案中，如果使用三种或三种以上活性物质的组合，那么可以将它们制成物理上分离的压制多层片的部分，可以任选将它们包薄膜衣。

可以将本文所述的治疗组合药物配制成包含多个珠，颗粒或丸粒的片剂或胶囊。将包括组合药物的维生素在内的所有活性组分配制成颗粒或珠或丸粒，用保护包衣层，肠溶衣或薄膜衣给它们进一步包衣以避免可能的化学相互作用。使用本领域技术人员众所周知的技术进行颗粒或珠的制粒和包衣。可以将至少一种活性组分以直肠控释形式提供。最终将这些包衣的颗粒或珠填充入硬胶囊或压制成片剂。

可以将本文所述的治疗组合药物配制成包含所有活性组分的微片或小片的胶囊。可以使用片剂制备的众所周知的制药方法，如直接压制，干法制粒或湿法制粒制备各药物的微片。可以将各微片填充入硬胶囊。最终的剂型可以包含每种单个成分的一种或多种微片。可以给该微片包薄膜衣或肠溶衣。

可以将本文所述的治疗组合药物配制成包含一种或多种微片和粉末或一种或多种微片和颗粒或珠的胶囊。为了避免药物之间的相互作用，可以将所述组合中的某些活性组分配制成微片并且将其它活性组分作为粉末，颗粒

或珠填充入胶囊。可以给微片包薄膜衣或肠溶衣。可以将至少一种活性组分制成控释形式。

可以配制本文所述的治疗组合药物,其中使活性组分分布在片剂的内相和外相中。在分开提出的组合药物中的化学上不相容成分的尝试中,使用现有技术中众所周知的制药方法转换颗粒或珠中几乎无相互作用的成分。然后将制备的颗粒或珠(内相)与包含剩余活性组分的外相和至少一种药学上可接受的赋形剂混合。这样包含内相和外相的混合物压制成片剂或模制成片剂。所述的颗粒或珠可以为控释或速释珠或颗粒并且可以使用在含水或非水系统中的肠溶聚合物,应用本领域公知的方法和材料包衣。

可以将本文所述的治疗组合药物配制成包含适当缓冲剂的单位剂型。混合所述组合药物中的所有粉状组分并且向该掺合物中加入适量的一种或多种缓冲剂以便将可能的相互作用减少至最低限度。

可以将本文所述的药物单独或以组合形式与任何药学上可接受的载体或介质混合,因此,可以将它们与在对患者给药时不会产生不良,过敏性,否则就是不需要的反应的材料混合。所用的载体或介质可以包括溶剂,分散剂,包衣材料,吸收促进剂,控释剂和一种或多种惰性赋形剂(包括淀粉,多元醇,制粒剂,微晶纤维素,稀释剂,润滑剂,粘合剂,崩解剂等)等。如果需要,可以用标准化含水或非水技术给披露的组合物的片剂剂型包衣。

联合疗法中的止痛药

本文所述的药物可以与止痛药,例如止痛化合物或止痛肽用于联合疗法中。可以将这些肽和化合物与本发明的药物一起给药(同时或依次)。还可以任选使它们与本文所述的药物共价连接或结合以便生成治疗结合物。在有用的止痛药中有:Ca通道阻滞剂,5HT受体拮抗剂(例如5HT₃,5HT₄和5HT₁受体拮抗剂),阿片样物质受体激动剂(洛哌丁胺,非多托秦和芬太尼),NK1受体拮抗剂,CCK受体激动剂(例如氯谷胺),NK1受体拮抗剂,NK3受体拮抗剂,去甲肾上腺素-5-羟色胺再摄取抑制剂(NSRI),香草素和大麻素(cannabinoid)受体激动剂和sialorphin。各种类型的止痛药描述在文献中。

在有用的止痛肽中有sialorphin-相关肽,包括包含氨基酸序列QHNPR(SEQ ID NO:)的那些,包括:VQHNPR(SEQ ID NO:);VRQHNPR(SEQ ID NO:);VRGQHNPR(SEQ ID NO:);VRGPQHNPR(SEQ ID NO:);

VRGPRQHNPR(SEQ ID NO:); VRGPRRQHNPR(SEQ ID NO:); 和 RQHNPR (SEQ ID NO:). Sialorphin-相关肽结合中性溶酶并且抑制中性溶酶-介导的物质 P 和甲硫氨酸脑啡肽分解。因此, 为肾胰胰岛素残基溶酶抑制剂的化合物或肽为有用的止痛药, 可以将它们与本发明的药物在共同疗法中一起给药或使它们与本发明的药物, 例如通过共价键连接。Sialorphin 和相关肽描述在美国专利 US6,589,750; US20030078200 A1; 和 WO 02/051435 A2 中。

可以将阿片样物质受体拮抗剂和激动剂与本发明的药物在共同疗法中一起给药或使它们与本发明的药物, 例如通过共价键结合。例如, 认为阿片样物质受体拮抗剂, 诸如纳洛酮, 纳曲酮, 甲基纳洛酮(methyl naloxone), 纳美芬, cypridime, β funaltrexamine, 纳洛胍, 纳屈引哌和 nor-binaltorphimine 用于治疗 IBS。有用的是配制这种类型的阿片样物质拮抗剂为延缓释放和缓释制剂, 使得所述激动剂的最初释放在小肠的中部至远端和/或升结肠。这类拮抗剂描述在 WO 01/32180 A2 中。脑啡肽五肽 (HOE825; Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-高丝氨酸) 为 μ 和 δ 阿片样物质受体激动剂并且认为用于增加肠能动性(Eur. J. Pharm. 219:445, 1992), 且这种肽可以与本发明的药物结合。另外有用的是曲美布汀, 认为它结合 $\mu/\delta/\kappa$ 阿片样物质受体并且激活促胃动素释放和调节胃泌素, 血管活性肠肽, 胃泌素和胰高血糖素释放。 κ 阿片样物质受体激动剂, 诸如非多托秦, 阿西马朵林和酮基环唑新和描述在 WO 03/097051 A2 中的化合物可以与本发明的药物联用或与之结合。此外, 可以使用 μ 阿片样物质受体激动剂, 诸如吗啡, 地芬诺酯(diphenyloxyate), 氟雷法胺(H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂; WO 01/019849 A1)和洛哌丁胺。

Tyr-Arg(京都啡肽)为通过刺激甲硫氨酸脑啡肽释放而引起止痛作用而起作用的二肽(J. Biol. Chem 262:8165, 1987)。京都啡肽可以与本发明的药物联用或与之结合。

嗜铬粒蛋白-衍生的肽(CgA 47-66; 参见, 例如 Ghia 等 2004 Regulatory Peptides 119:199)可以与本发明的药物联用或与之结合。

CCK 受体激动剂, 诸如来自两栖动物和其它种类的雨蛙肽为有用的止痛药, 它们可以与本发明的药物联用或与之结合。

芋螺毒素肽代表了一大类止痛肽, 它们对电压控制的 Ca 通道, NMDA 受体或烟碱受体起作用。这些肽可以与本发明的药物联用或与之结合。

胸腺肽的肽类似物(FR 申请 2830451)可以具有止痛活性并且可以与本发

明的药物联用或与之结合。

CCK(CCKa 或 CCKb)受体拮抗剂, 包括氯谷胺和右氯谷胺(氯谷胺的 R-异构体)(WO 88/05774)可以具有止痛活性并且可以与本发明的药物联用或与之结合。

其它有用的止痛药包括: 5-HT₄ 激动剂, 诸如替加色罗(Zelnorm®), 莫沙必利, 甲氧氯普胺, 扎考必利, 西沙必利, 伦扎必利; 苯并咪唑酮衍生物, 诸如 BIMU 1 和 BIMU 8 和利沙必利。这类激动剂描述在 EP1321142 A1, WO 03/053432A1, EP 505322 A1, EP 505322 B1 US 5,510,353, EP 507672 A1, EP 507672 B1 和 US 5,273,983 中。

钙通道阻滞剂, 诸如齐考诺肽和描述在例如 EP625162B1, US 5,364,842, US 5,587,454, US 5,824,645, US 5,859,186, US 5,994,305, US 6,087,091, US 6,136,786, WO 93/13128 A1, EP .1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, US 5,795,864, US 5,891,849, US 6,054,429, WO 97/01351 A1 中的相关化合物以与本发明的药物联用或与之结合。

NK-1, NK-2 和 NK-3 受体的各种拮抗剂(就综述而言, 参见 Giardina 等 2003 Drugs 6:758)可以与本发明的药物联用或与之结合。

NK1 受体拮抗剂, 诸如阿瑞吡坦(Merck & Co Inc), 沃氟匹坦, 沃氟匹坦(Pfizer, Inc.), R-673(Hoffmann-La Roche Ltd), SR-48968(Sanofi Synthelabo), CP-122,721(Pfizer , Inc.) , GW679769(Glaxo Smith Kline) , TAK-637(Takeda/Abbot), SR-14033 和描述在例如 EP 873753 A1, US 20010006972 A1, US 20030109417 A1, WO 01/52844 A1 中的相关化合物可以与本发明的药物联用或与之结合。

NK-2 受体拮抗剂, 诸如奈帕坦特(Menarini Ricerche SpA), 沙瑞度坦(Sanofi-Synthelabo) , GW597599(Glaxo Smith Kline) , SR-144190(Sanofi-Synthelabo)和 UK-290795(Pfizer Inc)可以与本发明的药物联用或与之结合。

NK3 受体拮抗剂, 诸如奥沙奈坦(SR-14280I; Sanofi-Synthelabo), SSR-241586, 他奈坦和描述在例如 WO 02/094187 A2, EP 876347 A1, WO 97/21680 A1, US 6,277,862, WO 98/11090, WO 95/28418, WO 97/19927 和 Boden 等(J Med Chem. 39:1664-75, 1996)中的相关化合物可以与本发明的药物联用或与之结合。

去甲肾上腺素-5-羟色胺再摄取抑制剂(NSRI), 诸如米那普仑和描述在 WO 03/077897 A1 中的相关化合物可以与本发明的药物联用或与之结合。

香草素受体拮抗剂, 诸如 arvanil 和描述在 WO 01 /64212 A1 中的相关化合物可以与本发明的药物联用或与之结合。

可以将所述的止痛肽和化合物与 cGMP 及其类似物一起给药(同时或依次)。还可以使所述的止痛药与 cGMP 及其类似物共价结合成治疗结合物。如果止痛药为肽并且与本文所述的药物共价结合, 那么所得药物还可以包括至少一个裂解位点。

除 sialorphan-相关肽外, 止痛肽还包括: AspPhe, 内吗啡肽-1, 内吗啡肽-2, 痛稳素, 达拉根, 醋酸亮丙瑞林, 齐考诺肽和物质 P。

用于联合疗法的其它药物

在本发明范围内还有药物组合物, 它们包含 cGMP 或其类似物和第二种治疗剂。可以给予所述的第二种治疗剂以便治疗它所应用的任何疾患, 包括并不认为是使用所述第二种治疗剂治疗的原发适应征的疾患。可以同时或依次给予所述的第二种治疗剂。可以使第二种治疗剂与 cGMP 及其类似物例如通过连接基共价结合成治疗结合物。

治疗胃肠道和其它病症的其他的治疗剂的实例包括:

用于治疗腹泻的药: 包括, 但不限于: 奥曲肽, 抗蠕动药(例如抗蠕动药物(Imodium, Pepto Diarrhea)), 他莫昔芬, 疏松剂, 抗雌激素药(例如屈洛昔芬, TAT-59 和雷洛昔芬), 来自蔷薇科(Rosaceae)的洋委陵菜根(Potentilla tormentilla)提取物, 次水杨酸铋(例如 Pepto-Bismol™), 地芬诺酯, 地芬诺酯与阿托品(Lomotil, Lomocot), 燕麦糠, 蚤草, 碳酸钙, 收敛药(例如单宁类), 考来烯胺(Questtran, Cholybar), 抗胆碱能药(例如阿托品(Co-Phenotrope, 苯乙哌啶, 地芬诺酯, Lofene, Logen, Lonox, Vi-Atro, 硫酸阿托品注射剂, 莨菪碱和甲氧氯普胺), 解痉药, 诸如 Reasec™(Janssen), α 2-肾上腺素能激动剂, 诸如可乐定(Catapresan™), 生长抑素, 脑啡肽, 吗啡类似物, 利达肽, Xifaxan®(利福昔明; Salix Pharmaceuticals Ltd), TZP-201(Tranzyme Pharma Inc.), 神经元乙酰胆碱受体(nAChR)阻滞剂 AGI-004(AGI therapeutics), 阿片衍生物和收敛药;

酸还原剂, 诸如质子泵抑制剂(例如奥美拉唑(Prilosec®), 埃索美拉唑

(Nexium®), 兰索拉唑(Prevacid®), 泮托拉唑(Protonix®)和雷贝拉唑(Aciphex®))和组胺 H2 受体激动剂(也称作 H2 受体阻滞剂, 包括西咪替丁, 雷尼替丁, 法莫替丁和尼扎替丁);

完全或部分 5HT(例如 5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4)受体激动剂或拮抗剂(包括 5HT1A 拮抗剂(例如 AGI-001(AGI therapeutics)), 5HT2B 拮抗剂(例如 PGN1091 和 PGN1164(Pharmagene Laboratories Limited)), 5HT4 受体激动剂(诸如替加色罗(ZELNORM®), 普卢卡必利, 莫沙必利, 甲氧氯普胺, 扎考必利, 西沙必利, 伦扎必利, 苯并咪唑酮衍生物, 诸如 BIMU 1 和 BIMU 8 和利沙必利); 5HT3 受体激动剂, 诸如 MKC-733; 和 5HT3 受体拮抗剂, 诸如 DDP-225(MCI-225; Dynogen Pharmaceuticals, Inc.), 西兰司琼(Calmactin®), 阿洛司琼(Lotronex®), 昂丹司琼 HCl(Zofran®), 多拉司琼(ANZEMET®), 帕洛诺司琼(Aloxi®), 格拉司琼(Kytril®), YM060(雷莫司琼; Astellas Pharma Inc.)和 ATI-7000(Aryx Therapeutics, Santa Clara CA)(5HT 激动剂和拮抗剂描述在如下文献中, 例如: EP1321142 A1, WO 03/053432 A1, EP 505322 A1, EP 505322 B1, US 5,510,353, EP 507672 A1, EP 507672 B1 和 US 5,273,983));

毒蕈碱性受体激动剂;

抗炎药;

镇痉药, 包括抗胆碱能药(如双环维林(例如 Colimex®, Formulex®, Lomine®, Protylol®, Viscerol®, Spasmoban®, Bentyl®, Bentylol®), 莨菪碱(例如 IB-Stat®, Nulev®, Levsin®, Levbid®, Levsinex Timecaps®, Levsin/SL®, Anaspaz®, A-Spas S/L®, Cystospaz®, Cystospaz-M®, Donnamar®, Colidrops Liquid Pediatric®, Gastrosed®, Hyco Elixir®, Hyosol®, Hyospaz®, Hyosyne®, Losamine®, Medispaz®, Neosol®, Spacol®, Spasdel®, Symax®, Symax SL®), Donnatal(例如 Donnatal Extentabs®), 环奎二苯酯(例如克利溴铵与利眠宁=利眠宁胶囊的组合药物), 溴甲胺太林(例如溴本辛), 甲哌佐酯(例如 Cantil), 后马托品(例如重酒石酸氢可酮, 甲溴后马托品), 溴丙胺太林(例如 Pro-Banthine), 格隆溴铵(例如 Robinul®, Robinul Forte®), 东莨菪碱(例如 Transderm-Scop®, Transderm-V®), 东莨菪碱-N-丁基溴化物(例如 Buscopan®), 哌仑西平(例如 Gastrozepin®), 双环维林(例如 Merbentyl®), 格隆溴铵(例如 Glycopyrrolate®), 氢溴酸东莨菪碱, 东莨菪碱甲溴化物, 甲胺太林和辛托品);

薄荷油；和直接平滑肌弛缓剂，如西托溴铵，美贝维林(DUSP ATAL[®]，DUSPATALIN[®]，COLOFAC MR[®]，COLOTAL[®])，奥替溴铵(octilonium)，匹维溴铵(例如 Dicetel[®] (匹维溴铵；Solvay S.A.))，Spasfon[®](水化间苯三酚和三甲基间苯三酚)和曲美布汀(包括马来酸曲美布汀(Modulon[®]))；

抗抑郁药，包括但不限于本文所述的那些以及三环抗抑郁药，如阿米替林(Elavil[®])，地昔帕明(Norpramin[®])，丙咪嗪(Tofranil[®])，阿莫沙平(Asendin[®])，去甲替林；选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)如帕罗西汀(Paxil[®])，氟西汀(Prozac[®])，舍曲林(Zoloft[®])和西酞普兰(citalopram)(Celexa[®])；和其它，如多塞平(Sinequan[®])和曲唑酮(Desyrel[®])；

中枢作用止痛药，诸如阿片样物质受体激动剂，阿片样物质受体拮抗剂(例如纳曲酮)；

用于治疗炎症性肠病的药；

用于治疗克罗恩病和/或溃疡性结肠炎的药(例如 alequel(Enzo Biochem, Inc.; Farmingsale, NY)，抗炎肽 RDP58(Genzyme, Inc.; Cambridge, MA)和 TRAFICET-EN[™](ChemoCentryx, Inc.; San Carlos, CA)；

治疗胃肠道或内脏痛的药；

PDE(磷酸二酯酶)抑制剂，包括但不限于本文披露的那些；

促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体拮抗剂(包括 NBI-34041(Neurocrine Biosciences, San Diego, CA)，CRH9-41，astressin，RI 21919(Janssen Pharmaceutical CP 154,526，NBI-27914，Antalarmin，DMP696(Bristol-Myers Squibb) CP-316,311(Pfizer, Inc.)，SB723620(GSK)，GW876008(Neurocrine/Glaxo Smith Kline)，ONO-2333Ms(Ono Pharmaceuticals)，TS-041(Janssen)，AAG561(Novartis)和 US 5,063,245，US 5,861,398，US20040224964，US20040198726，US20040176400，US20040171607，US20040110815 和 US20040006066 中披露的那些)；

胰高血糖素-样肽(glp-1)及其类似物(包括毒蜥外泌肽 4 和 GTP-010(Gastrotech Pharma A))和 DPP-IV(DPP-IV 介导 glp-1 失活)抑制剂；

托非索泮，对映体纯的 R-托非索泮及其药学上可接受的盐(US 20040229867)；

二苯并噻吡庚因类的三环抗抑郁药(例如 Dextofisopam[®](Vela Pharmaceuticals)，噻奈普汀(Stablon[®])和其它描述在 US6,683,072 中的药物；

描述在 WO 02/067942 中的(E)-4(1,3 双(环己基甲基)-1,2,3, 4-四氢-2,6-二氧代(diono)-9H-嘌呤-8-基)肉桂酸九乙二醇甲基醚酯和相关化合物;

含用于治疗胃肠道病症的微生物的益生菌剂 PROBACTRDC[®](The BioBalance Corporation; New York, NY);

抗焦虑药, 包括, 但不限于氯羟安定(劳拉西泮), 阿普唑仑(Xanax[®]), 氯氮卓/环奎二苯酯(Librium[®], Librax[®]), 氯硝西泮(Klonopin[®]), 氯拉卓酸(Tranxene[®]), 地西泮(Valium[®]), 艾司唑仑(ProSom[®]), 氟西泮(Dalmane[®]), 奥沙西泮(Serax[®]), 普拉西泮(Centrax[®]), 替马西泮(Restoril[®]), 三唑仑(Halcion[®]);

Bedelix[®](Montmorillonite beidellitic; Ipsen Ltd), Solvay SLV332(ArQule Inc), YKP(SK Pharma), 阿西马朵林(Tioga Pharmaceuticals/Merck), AGI-003 (AGI Therapeutics); 5-羟色胺调节剂 AZD7371(AstraZeneca Plc);

M3 毒蕈碱性受体拮抗剂, 诸如达非那新(Enblex; Novartis AG 和扎非那新(Pfizer); 和

草药和天然疗法, 包括, 但不限于嗜酸菌制剂, 甘菊茶, 月见草油, 小茴香子, 苦艾和西门肺草。

本文所述的药物可以与减肥药一起用于联合疗法。合适的这类药物包括, 但不限于:

11 β HSD-1(11- β 羟基类固醇脱氢酶 1 型)抑制剂, 诸如 BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-金刚烷基)-4-乙基-5-(乙硫基)-4H-1,2,4-三唑, 3-(1-金刚烷基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑, 3-金刚烷基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-十氢-1,2,4-三唑并[4,3-a][11]轮烯和 WO01/90091, WO01/90090, WO01/90092 和 WO02/072084 中披露的那些化合物;

5HT 拮抗剂, 诸如 WO03/037871, WO03/037887 等中的那些;

5HT_{1a} 调节剂, 诸如卡比多巴, 苄丝肼和 US6207699, WO03/031439 等中披露的那些;

5HT_{2c}(5-羟色胺受体 2c)激动剂, 诸如 BVT933, DPCA37215, IK264, PNU 22394, WAY161503, R-1065, SB 243213(Glaxo Smith Kline)和 YM 348 和 US3914250, WO00/77010, WO02/36596, WO02/48124, WO02/10169, WO01/66548, WO02/44152, WO02/51844, WO02/40456 和 WO02/40457 中披露的那些;

5HT6 受体调节剂, 诸如 WO03/030901, WO03/035061, WO03/039547 等中的那些;

酰基-雌激素, 诸如 del Mar-Grasa, M.等, Obesity Research, 9:202-9(2001) 和日本专利申请 JP 2000256190 中披露的油酰基-雌酮;

厌食双环化合物, 诸如 1426(Aventis)和 1954(Aventis)和 WO00/18749, WO01/32638, WO01/62746, WO01/62747 和 WO03/015769 中披露的化合物;

CB 1(大麻素-1 受体)拮抗剂/反激动剂, 诸如利莫那班(Acomplia; Sanofi), SR-147778(Sanofi), SR-141716(Sanofi), BAY 65-2520(Bayer) 和 SLV 319(Solvay)和如下专利申请中披露的那些: US4973587, US5013837, US5081122, US5112820, US5292736, US5532237, US5624941, US6028084, US6509367, US6509367, WO96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO01/09120, WO01/58869, WO01/64632, WO01/64633, WO01/64634, WO01/70700, WO01/96330, WO02/076949, WO03/006007, WO03/007887, WO03/020217, WO03/026647, WO03/026648, WO03/027069, WO03/027076, WO03/027114, WO03/037332, WO03/040107, WO03/086940, WO03/084943 和 EP658546;

CCK-A(缩胆囊肽-A)激动剂, 诸如 AR-R 15849, GI 181771(GSK), JMV-180, A-71378, A-71623 和 SR146131(Sanofi)和 US5739106 中所述的那些;

CNTF(睫状神经营养因子), 诸如 GI-181771(Glaxo-SmithKline), SR146131(Sanofi Synthelabo), butabindide, PD170,292 和 PD 149164(Pfizer);

CNTF 衍生物, 诸如 Axokine®(Regeneron)和 WO94/09134, WO98/22128 和 WO99/43813 中披露的那些;

二肽基肽酶 IV(DP-IV)抑制剂, 诸如 isoleucine thiazolidide, valine pyrrolidide, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, P 3298, TSL 225(色氨酸酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸; Yamada 等, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8(1998)1537-1540 披露), TMC-2A/2B/2C, CD26 抑制剂, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, Ashworth 等, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 和 2745-2748(1996)披露的 2-cyanopyrrolidides 和 4-cyanopyrrolidides 和如下专利公开中披露的化合物:

WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279(Probiodrug), WO99/67278(Probiodrug), WO99/61431(Probiodrug), WO02/083128, WO02/062764, WO03/000180, WO03/000181, WO03/000250, WO03/002530, WO03/002531, WO03/002553, WO03/002593, WO03/004498, WO03/004496, WO03/017936, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/037327 和 EP 1258476;

生长激素促分泌素受体激动剂/拮抗剂, 诸如 NN703, 海沙瑞林, MK-0677(Merck), SM-130686, CP-424391(Pfizer), LY 444,711(Eli Lilly), L-692,429 和 L-163,255 和诸如 USSN 09/662448, 美国临时申请 US 60/203335, US6358951, US2002049196, US2002/022637, WO01/56592 和 WO02/32888 中披露的那些;

H3(组胺 H3)拮抗剂/反激动剂, 诸如噻普酰胺, N-(4-戊烯基)氨基甲酸 3-(1H-咪唑-4-基)丙基酯), clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, GT2394(Gliatech)和 A331440, O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]氨基甲酸酯(Kiec-Kononowicz, K.等, Pharmazie, 55:349-55(2000)), 含哌啶的组胺 H3-受体拮抗剂(Lazewska, D.等, Pharmazie, 56:927-32(2001)), 二苯酮衍生物和相关化合物(Sasse, A.等, Arch. Pharm.(Weinheim)334:45-52(2001)), 取代的 N-苯基氨基甲酸酯类(Reidemeister, S.等, Pharmazie, 55:83-6(2000))和 proxifan 衍生物(Sasse, A.等, J. Med. Chem., 43:3335-43(2000))和组胺 H3 受体调节剂, 诸如 WO02/15905, WO03 /024928 和 WO03/024929 中的披露的那些;

瘦蛋白衍生物, 诸如 US5552524, US5552523, US5552522, US5521283, WO96/23513, WO96/23514, WO96/23515, WO96/23516, WO96/23517, WO96/23518, WO96/23519 和 WO96/23520 中披露的那些;

瘦蛋白, 包括重组人瘦蛋白(PEG-OB, Hoffman La Roche)和重组甲硫氨酰基人瘦蛋白(Amgen);

脂肪酶抑制剂, 诸如四氢泥泊司它汀(奥利司他/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, 泥泊司它汀, 茶叶皂苷, 磷酸二乙基伞形基酯(diethylumbelliferyl phosphate), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactone, esteracin, 抑脂酶免疫酮 A, 抑脂酶免疫酮 B 和 RHC 80267 和专利公开 WO01/77094, US4598089, US4452813, US5512565, US5391571, US5602151, US4405644, US4189438 和 US4242453 中披露的那些;

脂质代谢调节剂, 诸如山楂酸, 高根二醇, 熊果酸乌发醇(ursolic acid uvaol), 白桦脂酸, 桦木醇等和 WO03/011267 中披露的化合物;

Mc4r(黑皮质素 4 受体)激动剂, 诸如 CHIR86036(Chiron), ME-10142, ME-10145 和 HS-131(Melacure)和如下 PCT 公开号中披露的那些: WO99/64002, WO00/74679, WO01/991752, WO01/25192, WO01/52880, WO01/74844, WO01/70708, WO01/70337, WO01/91752, WO02/059095, WO02/059107, WO02/059108, WO02/059117, WO02/06276, WO02/12166, WO02/11715, WO02/12178, WO02/15909, WO02/38544, WO02/068387, WO02/068388, WO02/067869, WO02/081430, WO03/06604, WO03/007949, WO03/009847, WO03/009850, WO03/013509 和 WO03/031410;

Mc5r(黑皮质素 5 受体)调节剂, 诸如 WO97/19952, WO00/15826, WO00/15790, US20030092041 中披露的那些;

黑素浓缩激素 1 受体(MCHR)拮抗剂, 诸如 T-226296(Takeda), SB 568849, SNP-7941(Synaptic)和专利公开 WO01/21169, WO01/82925, WO01/87834, WO02/051809, WO02/06245, WO02/076929, WO02/076947, WO02/04433, WO02/51809, WO02/083134, WO02/094799, WO03/004027, WO03/13574, WO03/15769, WO03/028641, WO03/035624, WO03/033476, WO03/033480, JP 13226269 和 JP1437059 中披露的那些;

mGluR5 调节剂, 诸如 WO03/029210, WO03/047581, WO03/048137, WO03/051315, WO03/051833, WO03/053922, WO03/059904 等中披露的那些;

血清素能药, 诸如芬氟拉明(诸如 Pondimin®(苯乙胺, N-乙基- α -甲基-3-(三氟甲基)-, 盐酸盐), Robbins), 右芬氟拉明(诸如 Redux®(苯乙胺, N-乙基- α -甲基-3-(三氟甲基)-, 盐酸盐), Interneuron)和西布曲明((Meridia®, Knoll/Reductil™), 包括外消旋混合物, 如光学纯异构体(+)和(-)及其药学上可接受的盐, 溶剂合物, 水合物, 包合物和其前体药物, 包括盐酸西布曲明一水合物, 其盐和 US4746680, US4806570 和 US5436272, US20020006964, WO01/27068 和 WO01/62341 中披露的那些化合物;

NE(去甲肾上腺素)转运抑制剂, 诸如 GW 320659, despiramine, 他舒普仑和诺米芬辛;

NPY 1 拮抗剂, 诸如 BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897,

CP-671906, GI-264879A 和 US6001836, WO96/14307, WO01/23387, WO99/51600, WO01/85690, WO01/85098, WO01/85173 和 WO01/89528 中披露的那些;

NPY5(神经肽 Y Y5)拮抗剂, 诸如 152,804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR235208, FR226928, FR240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY-366377, PD-160170, SR-120562A5 SR-120819A, JCF-104 和 H409/22 和如下专利公开中披露的那些化合物: US6140354, US6191160, US6218408, US6258837, US6313298, US6326375, US6329395, US6335345, US6337332, US6329395, US6340683, EP01010691, EP-01044970, WO97/19682, WO97/20820, WO97/20821, WO97/20822, WO97/20823, WO98/27063, WOOO/107409, WO00/185714, WO00/185730, WO00/64880, WOOO/68197, WO00/69849, WO/0113917, WO01/09120, WO01/14376, WO01/85714, WO01/85730, WO01/07409, WO01/02379, WO01/23388, WO01/23389, WO01/44201, WO01/62737, WO01/62738, WO01/09120, WO02/20488, WO02/22592, WO02/48152, WO02/49648, WO02/051806, WO02/094789, WO03/009845, WO03/014083, WO03/022849, WO03/028726 和 Norman 等, J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)中披露的化合物;

阿片样物质拮抗剂, 诸如纳美芬(REVEX®), 3-甲氧基纳曲酮, 纳洛酮和纳曲酮(例如 PT901; Pain Therapeutics, Inc.)和 WO00/21509 中披露的那些;

阿立新拮抗剂, 诸如 SB-334867-A 和专利公开 WO01/96302, WO01/68609, WO02/44172, WO02/51232, WO02/51838, WO02/089800, WO02/090355, WO03/023561, WO03/032991 和 WO03/037847 中披露的那些;

PDE 抑制剂(例如通过抑制磷酸二酯酶减缓环 AMP(cAMP)和/或环 GMP(cGMP)降解的化合物, 它们可以导致 cAMP 和 cGMP 的胞内浓度相对增加; 可能的 PDE 抑制剂主要为 PDE3 抑制剂组成的类别, 由 PDE4 抑制剂组成的类别和/或由 PDE5 抑制剂组成的类别中总共的那些物质, 特别是可以称为混合类型的 PDE3/4 抑制剂或混合类型的 PDE3/4/5 抑制剂的那些物质) 诸如如下专利公开中披露的那些: DE 1470341, DE2108438, DE2123328, DE2305339, DE2305575, DE2315801, DE2402908, DE2413935, DE2451417,

DE2459090, DE2646469, DE2727481, DE2825048, DE2837161, DE2845220, DE2847621, DE2934747, DE3021792, DE3038166, DE3044568, EP000718, EP0008408, EPO01 0759, EP0059948, EP0075436, EP0096517, EPO1 12987, EPO1 16948, EP0150937, EP0158380, EP0161632, EP0161918, EP0167121, EP0199127, EP0220044, EP0247725, EP0258191, EP0272910, EP0272914, EP0294647, EP0300726, EP0335386, EP0357788, EP0389282, EP04069S8, EP0426180, EP0428302, EP0435811, EP0470805, EP0482208, EP0490823, EP0506194, EP0511865, EP0527117, EP0626939, EP0664289, EP0671389, EP0685474, EP0685475, EP0685479, JP92234389, JP94329652, JP95010875, US4963561, US5141931, WO9117991, WO9200968, WO9212961, WO9307146, WO9315044, WO9315045, WO9318024, WO9319068, WO9319720, WO9319747, WO9319749, WO9319751, WO9325517, WO9402465, WO9406423, WO9412461, WO9420455, WO9422852, WO9425437, WO9427947, WO9500516, WO9501980, WO9503794, WO9504045, WO9504046, WO9505386, WO9508534, WO9509623, WO9509624, WO9509627, WO9509836, WO9514667, WO9514680, WO9514681, WO9517392, WO9517399, WO9519362, WO9522520, WO9524381, WO9527692, WO9528926, WO9535281, WO9535282, WO9600218, WO9601825, WO9602541, WO9611917, DE3142982, DE1 116676, DE2162096, EP0293063, EP0463756, EP0482208, EP0579496, EP0667345 US6331543, US20050004222(包括式 I-XIII 和段落 37-39, 85-0545 和 557-577 中披露的那些), WO9307124, EP0163965, EP0393500, EP0510562, EP0553174, WO9501338 和 WO9603399; 以及 PDE5 抑制剂(诸如 RX-RA-69, SCH-51866, KT-734, 扎普司特, 扎普司特, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702 和西地那非(Viagra™)), PDE4 抑制剂(诸如依他唑酯, ICI63197, RP73401, 咪唑烷酮(imazolidinone) (RO-20-1724), MEM 1414(R1533/R1500; Pharmacia Roche), 登布茶碱, 咯利普兰, 氧格雷酯, 硝喹宗, Y-590, DH-6471, SKF-94120, 莫他匹酮, 利沙齐农, 吲哚利旦, 奥普力农, atizoram, KS-506-G3 dipamfylline, BMY-43351, atizoram, 阿罗茶碱, 非明司特, PDB-093, UCB-29646, CDP-840, SKF-107806, 吡拉米司特, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, TIBENELAST, SB-210667,

SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179, GW-3600, CDP-840, 莫哌达醇, 阿那格雷, 异丁司特, 氨力农, 匹莫苯, 西洛他唑, 喹齐酮和 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基 4-二氟甲氧基苯甲酰胺, PDE3 抑制剂(诸如 ICII 53, 100, bemorandane(RWJ 22867), MCI-154, UD-CG 212, 硫马唑, ampizone, 西洛酰胺, 卡巴折伦, 匹罗昔酮, 伊马唑旦, CI-930, 氰胍佐旦, 阿地本旦, 沙特力农, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, emoradan, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, 瑞维齐农, NM-702, WIN-62582 和 WIN-63291, 依诺昔酮和米力农, PDE3/4 抑制剂(诸如苯芬群, 曲喹辛, ORG-30029, 扎达维林, L-686398, SDZ-ISQ-844, ORG-20241, EMD-54622 和托拉芬群)和其它 PDE 抑制剂(诸如长春西丁, 罂粟碱, 恩丙茶碱, 西洛司特, 依诺昔酮, 己酮可可碱, 罗氟司特, 他达拉非(Cialis®), 茶碱和伐地那非(Levitra®);

神经肽 Y2(NPY2)激动剂包括, 但不限于肽 YY 及其片段和变体(例如 YY3-36(PYY3-36)(N. Engl. J. Med. 349:941, 2003; DCPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY(SEQ ID NO:XXX))和 PYY 激动剂, 诸如 WO03/026591, WO03/057235 和 WO03/027637 中披露的那些;

5-羟色胺再摄取抑制剂, 诸如帕罗西汀, 氟西汀(Prozac®), 氟伏沙明, 舍曲林, 西酞普兰和丙咪嗪和 US6162805, US6365633, WO03/00663, WO01/27060 和 WO01/162341 中披露的那些;

甲状腺激素 β 激动剂, 诸如 KB-2611(KaroBioBMS)和 WO02/15845, WO97/21993, WO99/00353, GB98/284425, 美国临时申请号 US60/183,223 和日本专利申请号 JP 2000256190 中披露的那些;

UCP-I(解偶联蛋白-1), 2,或 3 活化剂, 诸如植烷酸, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB), 视黄酸和 WO99/00123 中披露的那些;

β_3 (β 肾上腺素能受体 3) 激动剂, 诸如 AJ9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), L750355(Merck), CP331648(Pfizer), CL-316,243, SB418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, 曲卡君, Zeneca D7114, N-5984(Nisshin Kyorin), LY-377604(Lilly), SR 59119A5 和如下文献中披露的那些: US5541204, US5770615, US5491134, US5776983, US488064, US5705515, US5451677,

WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 和 WO98/32753, WO01/74782, WO02/32897, WO03/014113, WO03/016276, WO03/016307, WO03/024948, WO03/024953 和 WO03/037881;

去甲肾上腺素能药, 包括, 但不限于安非拉酮(诸如 Tenuate®(1-丙酮, 2-(二乙氨基)-1-苯基-, 盐酸盐), Merrell), 右苯丙胺(也称作硫酸右苯丙胺, 右旋苯丙胺, 硫酸右苯丙胺, Dexampex, Ferndex, Oxydess II, Robese, Spancap #1), 马引哌((或 5-(对-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑并[2,1-a]异吲哚-5-醇), 诸如 Sanorex®, Novartis 或 Mazanor®, Wyeth Ayerst), 苯丙醇胺(或苯甲醇, α -(1-氨基乙基)-, 盐酸盐), 芬特明((或苯酚, 3-[[4,5-二氢(duhydro)-1H-咪唑-2-基]乙基](4-甲基苯基-1)氨基), 一盐酸盐), 诸如 Adipex-P®, Lemmon, FASTIN®, Smith-Kline Beecham 和 Ionamin®, Medeva), 苯甲曲秦((或(2S,3 S)-3,4-二甲基-2 苯基-吗啉 L-(+)-酒石酸盐(1:1)), 诸如 Metra®(Forest), Plegine® (Wyeth-Ayerst), Prelu-2®(Boehringer Ingelheim)和 Statobex®(Lemmon), phendamine tartrate(诸如 Thephorin®(2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-苯基-1H-茛并[2,1-c]吡啶 L-(+)-酒石酸盐(1:1)), Hoffmann-LaRoche), 甲苯丙胺(诸如 Desoxyn®, Abbot((S)-N,(α)-二甲基苯乙胺盐酸盐))和酒石酸苯甲曲秦(诸如 Bontril®缓释胶囊, 苦杏仁精(-3,4-二甲基-2-苯基吗啉酒石酸盐); 脂肪酸氧化增量调节剂/诱导物, 诸如 Famoxin®(Genset);

单胺氧化酶抑制剂, 包括, 但不限于贝氟沙通, 吗氯贝胺, 溴法罗明, phenoxathine, 乙磺普隆, befol, 托洛沙酮, 吡引哌, 阿米夫胺, sercloremine, 巴嗪普令, 拉扎贝胺, 米拉醋胺, 卡罗沙酮和 WOO 1/12176 披露的某些其它化合物; 以及

其它减肥药, 诸如 5HT-2 激动剂, ACC(乙酰-CoA 羧化酶)抑制剂, 诸如描述在 WO03/072197 中的那些, α -硫辛酸(α -LA), AOD9604, 食欲抑制剂, 诸如 WO03/40107 中的那些, ATL-962(Alizyme PLC), 苯佐卡因, 盐酸苄非他明(Didrex), 墨角藻(focus vesiculosus), BRS3(铃蟾肽受体亚型 3)激动剂, 安非他酮, 咖啡因, CCK 激动剂, 脱乙酰壳多糖, 铬, 共轭亚油酸, 促皮质素释放激素激动剂, 去氢表雄酮, DGAT1(二酰基甘油酰基转移酶 1)抑制剂, DGAT2(二酰基甘油酰基转移酶 2)抑制剂, 二羧酸转运蛋白抑制剂, 麻黄, 毒蜥外泌肽 4(glp-1 抑制剂)FAS(脂肪酸合酶)抑制剂(诸如变蓝菌素和 C75), 脂肪吸收抑制剂(诸如 WO03/053451 中的那些等), 脂肪酸转运蛋白抑

制剂, 天然水溶性纤维(诸如蚤草, 车前属(*plantago*), 古柯, 燕麦, 果胶), 加兰肽拮抗剂, 山羊豆属(*galega*)(Goat's Rue, French Lilac), *garcinia cambogia*, 石蚕属(*germander*)(*teucrium chamaedrys*), 生长素释放肽抗体和生长素释放肽拮抗剂(诸如 WO01/87335 和 WO02/08250 中披露的那些), 影响胰岛细胞分泌的肽激素及其变体, 诸如分泌素/胃抑肽(GIP)/血管活性肠肽(VIP)/垂体腺苷酸环化酶激活性肽(PACAP)/胰高血糖素-样肽 II(GLP-II)/ 胰高血糖素样肽/胰高血糖素基因家族和/或肾上腺髓质素/支链淀粉/降钙素基因家族相关肽(CGRP)基因家族中的那些的激素, 包括 GLP-1(胰高血糖素-样肽 1)激动剂(例如(1)毒蜥外泌肽 4, (2)描述在 US20050130891 中的那些 GLP-1 分子, 包括在其 C-末端羧化或酰胺化形式的 GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36)或 GLP-1(7-37)或作为修饰的 GLP-1 肽及其修饰物, 包括 US20050130891 的 17-44 段落中所述的那些和衍生自 GLP-1-(7-34)COOH 的衍生物和相应的酰胺, 它们具有下式:



其中 R=H 或具有 1-10 个碳原子的有机化合物。优选 R 为羧酸残基。特别优选下列羧酸残基: 甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 异丙酰基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基)和 glp-1(胰高血糖素-样肽-1), 糖皮质激素拮抗剂, 葡萄糖转运蛋白抑制剂, 生长激素促分泌素(诸如 US5536716 中披露并且在其中特别描述的那些), 白细胞介素-6(IL-6)及其调节剂(正如在 WO03/057237 中所述的等), L-肉碱, Mc3r(黑皮质素 3 受体)激动剂, MCH2R(黑素浓缩激素 2R)激动剂/拮抗剂, 黑素浓缩激素拮抗剂, 黑皮质素激动剂(诸如 Melanotan II 或 WO 99/64002 和 WO 00/74679 中披露的那些), *nomame herba*, 磷酸转运蛋白抑制剂, 植物药物化合物 57(CP 644,673), 丙酮酸盐, SCD-I(硬脂酰-CoA 去饱和酶-1)抑制剂, T71(Tularik, Inc., Boulder CO), 托吡酯(Topimax®, 证实为增加体重减轻的抗惊厥药), 转录因子调节剂(诸如 WO03/026576 中披露的那些), β -羟基类固醇脱氢酶-1 抑制剂(β -HSD-I), β -羟基- β -甲基丁酸盐, p57(Pfizer), 唑尼沙胺(Zonegran™, 证实为导致体重减轻的抗癫痫药)和 US20030119428 20-26 段落中披露的药。

可以将用于治疗肥胖的本文所述的药物与电刺激疗法一起作为共同疗

法给药(US20040015201)。

可以将本文所述的药物与活化可溶性鸟苷酸环化酶，例如 US20040192680 中披露的那些一起用于联合疗法。可以将本文所述的药物与磷酸二酯酶抑制剂一起用于联合疗法。PDE 抑制剂为通过抑制磷酸二酯酶减缓环 AMP(cAMP)和/或环 GMP(cGMP)降解的那些化合物，它们可以导致 cAMP 和/或 cGMP 的胞内浓度相对增加。可能的 PDE 抑制剂主要为 PDE3 抑制剂组成的类别，由 PDE4 抑制剂组成的类别和/或由 PDE5 抑制剂组成的类别中总共的那些物质，特别是可以称为混合类型的 PDE3/4 抑制剂或混合类型的 PDE3/4/5 抑制剂的那些物质。作为实例，可以提及那些 PDE 抑制剂，诸如下列专利申请和专利中所述和/或请求保护的那些：DE 1470341, DE2108438, DE2123328, DE2305339, DE2305575, DE2315801, DE2402908, DE2413935, DE2451417, DE2459090, DE2646469, DE2727481, DE2825048, DE2837161, DE2845220, DE2847621, DE2934747, DE3021792, DE3038166, DE3044568, EP000718, EP0008408, EP0010759, EP0059948, EP0075436, EP0096517, EP0112987, EP0116948, EP0150937, EP0158380, EP0161632, EP0161918, EP0167121, EP0199127, EP0220044, EP0247725, EP0258191, EP0272910, EP0272914, EP0294647, EP0300726, EP0335386, EP0357788, EP0389282, EP0406958, EP0426180, EP0428302, EP0435811, EP0470805, EP0482208, EP0490823, EP0506194, EP0511865, EP0527117, EP0626939, EP0664289, EP0671389, EP0685474, EP0685475, EP0685479, JP92234389, JP94329652, JP95010875, 美国专利 US4,963,561, 5,141,931, WO9117991, WO9200968, WO9212961, WO9307146, WO9315044, WO9315045, WO9318024, WO9319068, WO9319720, WO9319747, WO9319749, WO9319751, WO9325517, WO9402465, WO9406423, WO9412461, WO9420455, WO9422852, WO9425437, WO9427947, WO9500516, WO9501980, WO9503794, WO9504045, WO9504046, WO9505386, WO9508534, WO9509623, WO9509624, WO9509627, WO9509836, WO9514667, WO9514680, WO9514681, WO9517392, WO9517399, WO9519362, WO9522520, WO9524381, WO9527692, WO9528926, WO9535281, WO9535282, WO9600218, WO9601825, WO9602541, WO9611917, DE3142982, DE1 116676, DE2162096, EP0293063, EP0463756,

EP0482208, EP0579496, EP0667345 US6,331,543, US20050004222(包括式 I-XIII 和段落 37-39, 85-0545 和 557-577 中披露的那些)和 WO9307124, EP0163965, EP0393500, EP0510562, EP0553174, WO9501338 和 WO9603399。可以作为实例提及的 PDE5 抑制剂为 RX-RA-69, SCH-51866, KT-734, 维司力农, 扎普司特, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702 和西地那非(Viagra®)。可以作为实例提及的 PDE4 抑制剂为 RO-20-1724, MEM 1414(R1533/R1500; Pharmacia Roche), 登布茶碱, 咯利普兰, 氧格雷酯, 硝喹宗, Y-590, DH-6471, SKF-94120, 莫他匹酮, 利沙齐农, 咧哧利旦, 奥普力农, ATIZORAM, KS-506-G, DIPAMFYLLINE, BMY-43351, ATIZORAM, 阿罗茶碱, 非明司特, PDB-093, UCB-29646, CDP-840, SKF-107806, 吡拉米司特, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, TIBENELAST, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179, GW-3600, CDP-840, 莫哌达醇, 阿那格雷, 异丁司特, 氨力农, 匹莫苯, 西洛他唑, 喹齐酮和 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基 4-二氟甲氧基苯甲酰胺。可以作为实例提及的 PDE3 抑制剂为硫马唑, AMPIZONE, 西洛酰胺, 卡巴折伦, 匹罗昔酮, 伊马唑旦, CI-930, 氰胍佐旦, 阿地本旦, 沙特力农, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, EMORADAN, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, 瑞维齐农, NM-702, WIN-62582 和 WIN-63291, 依诺昔酮和米力农。可以作为实例提及的 PDE3/4 抑制剂为 BENAFENTRINE, TREQUINSIN, ORG-30029, ZARDAVERINE, L-686398, SDZ-ISQ-844, ORG-20241, EMD-54622 和 TOLAFENTRINE。其它 PDE 抑制剂包括: 西洛司特, 己酮可可碱, 罗氟司特, 他达拉非(Cialis®), 茶碱和伐地那非(Levitra®), 扎普司特(PDE 特异性)。

可以在共同疗法中将腺苷 3',5'-环一磷酸(cAMP)及其类似物与本发明的药物一起给药。CAMP 的类似物包括, 但不限于具有对嘌呤环系, 核糖或磷酸基修饰的那些。因此, 用于本发明的 cAMP 类似物包括, 但不限于二丁酰腺苷 3',5'-环一磷酸(db cAMP), 8-溴-腺苷 3',5'-环一磷酸(8-溴 cAMP), Rp-腺苷 3',5'-环一磷酸(Rp-cAMP)和 Sp-腺苷 3',5'-环一磷酸(Sp-cAMPS)(cAMP 的 S 异构体)。嘌呤环系为通常研究的修饰位置, 因为它对被其依赖性激酶的环核苷酸识别而言是必需的。Ogreid 等, 1985, Eur. J. Biochem. 150:219-227; Corbin 等, 1986, J. Biol. Chem. 261:1208-1214; Ogreid 等, 1989, Eur. J.

Biochem. 181 :19-31。对嘌呤环系的修饰可以在嘧啶部分或咪唑部分上进行。例如, 对该环系的嘧啶部分的修饰(1, 2 或 6 位)改变了与三级结构或亲水作用改变直接相关的结合亲和力; 相反, 对该环系的咪唑部分的修饰(8 位)好像是通过电子, 位阻和疏水力的组合调节结合。Corbin 等, 1986, J. Biol. Chem. 261 :1208-1214。尽管在 8 位上的大部分取代基降低了类似物对其相应激酶的亲和力, 但是少数, 特别是 8-Br cAMP 具有相反作用。Ogreid 等, 1989, Eur. J. Biochem. 181:19-31。认为这是因吸电子基团中的电子效应或取代基与结合位置的直接作用所致。Corbin 等, 1986, J. Biol. Chem. 261:1208-1214。CAMP 的类似物可以包含对嘌呤环系, 核糖或磷酸基的同时修饰。例如, 对嘌呤环系或核糖的修饰通常与硫取代磷酸基的环外氧之一结合。平伏或垂直位置上的硫取代(分别为 Sp 或 Rp 异构体)不仅增加了化合物的亲脂性, 而且诱导了其对通过磷酸二酯酶水解的抗性。Braumann 等, 1985, J. Chromatogr. 350: 105-108; Eckstein, 1985, Ann. Rev. Biochem. 54:367-402; Schaap 等, 1993, J. Biol. Chem. 268:6323-6331。CAMP 的类似物列在 BIOLOG Life Science Institute, Bremen, Germany 的 website 的目录下, 其中的地址为 BIOLOG.de.。cAMP 的类似物可以为细胞膜可透过的。

治疗方法

cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便治疗或预防胃肠道相关病症, 包括: 克罗恩病, 消化不良(包括功能性消化不良或无溃疡性消化不良), 十二指肠胃返流, 功能性肠紊乱, 过敏性肠病(IBD), 功能性胃肠紊乱, 功能性胃灼热, 胃食管返流疾病(GERD), 胃肠活动紊乱, 胃轻瘫(例如特发性胃轻瘫), 肥厚性幽门狭窄, 炎症性肠病, 过敏性肠综合症(IBS, 例如 d-IBS 或交替性 IBS)和溃疡性结肠炎。cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便治疗患有或易感涉及因撞击或外科手术导致的 GI 道损害的 GI 病症的患者。cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便治疗处于与运动过度相关的危险或具有与之相关的特定疾病的患者。cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便预防和/或治疗特征在于恶心, 呕吐, 胃灼热, 食后不适, 腹泻, 消化不良或相关症状中的至少一种的 GI 病症。cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便预防和/或治疗与糖尿病, 神经性厌食, 食欲亢进, 胃酸缺乏, 失弛缓症, 肛门裂,

过敏性肠综合症, 假性肠梗阻, 硬皮病和胃肠损害中的至少一种相关的 GI 病症。

cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便治疗, 预防或减轻与胃肠道病症相关的内脏痛或与其他病症相关的疼痛。

cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便治疗或预防: 与肥胖相关的病症(例如与肥胖相关, 因其引起或由其引起的病症)。与肥胖相关的病症的实例包括进食过量和食欲亢进, 高血压, 糖尿病, 升高的血浆胰岛素浓度和胰岛素抵抗, 血脂异常, 高脂血症, 子宫内膜癌, 乳腺癌, 前列腺癌和结肠癌, 骨关节炎, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 胆石症, 胆石, 心脏病, 异常心律和心律失常, 心肌梗死, 充血性心力衰竭, 冠心病, 猝死, 中风, 多囊性卵巢病, 颅咽管瘤, 普-威综合征, 弗勒利希综合征, GH-缺乏患者, 正常变异矮身材, 特纳综合征和其它表现出代谢活动减少或作为总无脂肪物质百分比的静息能量消耗下降的病理学情况, 例如具有急性成淋巴细胞性白血病的儿童。本发明的药物可以用于降低或控制体重(或脂肪)或预防和/或治疗肥胖或其它涉及食物, 酒精和其它促进食欲物质过量消耗的食欲相关病症。这些药物可以用于调节脂质代谢, 减少身体脂肪(例如通过增加脂肪利用)或减少(或抑制)食欲(例如通过诱导饱满感)。与肥胖相关的病症的其它实例为代谢综合征, 也称作 X 综合征, 胰岛素抵抗综合征, 性和生殖功能障碍, 诸如不育, 男性性腺机能减退和女性多毛症, 胃肠活动紊乱, 诸如与肥胖相关的胃食管返流, 呼吸疾病, 诸如肥胖通气低下综合征(皮克威克综合征), 心血管病症, 炎症, 诸如脉管系统系统性炎症, 动脉硬化, 高胆固醇血症, 高尿酸血症, 腰部痛, 胆囊疾病, 痛风和肾癌。本发明的药物还用于降低肥胖继发性后果的风险, 诸如降低左心室肥大的风险。

CGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法, 以便预防和/或治疗: 腹泻(例如慢性腹泻和与腹泻相关的疾患(例如家畜腹泻病, 与功能性消化紊乱相关的腹泻, 渗出性腹泻, 非-渗出性腹泻, 吸收减少性腹泻, 非吸收减少性腹泻, 炎性腹泻, 非炎性腹泻, 分泌性腹泻, 非分泌性腹泻, 与早期化疗相关的腹泻, 与晚期化疗相关的腹泻, 药物诱发的腹泻, 细菌诱发的腹泻, 病毒诱发的腹泻, 原生动物诱发的腹泻, HIV 相关性腹泻, 高活性抗逆转录病毒疗法相关性腹泻, 抗生素相关性腹泻, 鼻胃管灌食相关性腹泻, 与快速麻醉性脱毒相关的腹泻和与神经内分泌肿瘤相关的腹泻。

cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法，以便治疗或预防：厌食症，甲状腺机能亢进，其它体重减轻病症和校正脂肪吸收障碍(脂肪泻)和例如使用高活性抗逆转录病毒药(HAART)治疗的 HIV-阳性患者的体重减轻。

cGMP 及其类似物及其类似物可以单独使用或用于联合疗法，以便治疗或预防癌症，癌前期生长和转移性生长。例如，它们可以用于预防或治疗：结肠直肠/局部转移性结肠直肠癌，肠息肉，胃肠道癌，肺癌，上皮细胞的癌或癌前期生长和转移性生长，息肉，乳腺癌，结肠直肠癌，肺癌，卵巢癌，胰腺癌，前列腺癌，肾癌，胃癌，膀胱癌，肝癌，食道癌和睾丸癌，癌(例如基底细胞癌，基底鳞状细胞癌(basosquamous)，Brown-Pearce，导管癌，艾利希氏瘤，Krebs，梅克尔细胞癌，小或非-小细胞肺癌，燕麦形细胞癌，乳头癌，细支气管癌，鳞状细胞癌，过渡型细胞癌，(Walker)，白血病(例如B-细胞，T-细胞，HTLV，急性或慢性淋巴细胞性，肥大细胞性，髓样)，组织细胞瘤，组织细胞增多症，何杰金病，非-何杰金淋巴瘤，浆细胞瘤，网状内皮组织增殖，腺瘤，腺癌，腺纤维瘤，腺淋巴瘤，成釉细胞瘤，血管角化瘤，嗜酸粒细胞增多性血管淋巴样增生，硬化性血管瘤，血管瘤病，胺前体摄取脱羧细胞瘤，鳃原瘤，恶性类癌综合征，良性肿瘤性心脏病，癌肉瘤，牙骨质瘤，胆管瘤，胆脂瘤，软骨肉瘤，软骨母细胞瘤，软骨肉瘤，脊索瘤，迷芽瘤，颅咽管瘤，chondroma，圆柱瘤，囊腺癌(cystadenocarcinoma)，囊腺瘤(cystadenoma)，叶状囊性肉瘤，dysgerminoma，室管膜瘤，尤因肉瘤，纤维瘤，纤维肉瘤，巨细胞瘤，神经节瘤，胶质母细胞瘤，血管球瘤，颗粒细胞瘤，两性胚细胞瘤，错构瘤，血管内皮瘤，血管瘤，血管外皮细胞瘤，血管肉瘤，肝细胞瘤，胰岛细胞瘤，卡波西肉瘤，平滑肌瘤，平滑肌肉瘤，白血病性肉瘤，莱迪希细胞瘤，脂肪瘤，脂肪肉瘤，淋巴管瘤，淋巴管肌瘤，淋巴管肉瘤，medulloblastoma，脑膜瘤，间叶瘤，中肾瘤，间皮瘤，成肌细胞瘤，肌瘤，肌肉瘤，粘液瘤，粘液肉瘤，神经鞘瘤，神经瘤，神经细胞瘤，神经上皮瘤，神经纤维瘤，神经纤维瘤病，牙瘤，骨瘤，骨肉瘤，乳头瘤，副神经节瘤，副神经节瘤，非嗜铬性，松果体瘤，横纹肌瘤，横纹肌肉瘤，间质支持细胞瘤，畸胎瘤，泡膜细胞瘤和其它细胞发育不良，无限增殖化或转化的疾病。

cGMP 及其类似物可以单独使用或用于联合疗法，以便治疗或预防：在

结肠癌前发生的家族性腺瘤性息肉病(FAP)(常染色体显性综合征),遗传性非息肉性结肠直肠癌(HNPCC)和遗传性常染色体显性综合征。

为了治疗或预防癌症,癌前期生长和转移性生长,可以将 cGMP 及其类似物与放射或化疗剂, cGMP-依赖性磷酸二酯酶抑制剂或选择性环加氧酶-2 抑制剂一起用于联合疗法。大量选择性环加氧酶-2 抑制剂描述在 US20010024664, 美国专利 US5,380,738, 美国专利 US5,344,991, 美国专利 US5,393,790, 美国专利 US5,434,178, 美国专利 US5,474,995, 美国专利 US5,510,368, WO02/062369, WO 96/06840, WO 96/03388, WO 96/03387, WO 96/19469, WO 96/25405, WO 95/15316, WO 94/15932, WO 94/27980, WO 95/00501, WO 94/13635, WO 94/20480 和 WO 94/26731 中,将这些文献披露的内容引入本文作为参考。还将[吡唑-1-基]苯磺酰胺类描述为环氧合酶-2 抑制剂。CGMP 及其类似物可以单独使用或在联合疗法中使用以便治疗或预防炎症。因此,它们可以单独使用或与 cGMP-依赖性磷酸二酯酶抑制剂或选择性环氧合酶-2 抑制剂联用以便治疗:器质性炎症,IBD(例如克罗恩病,溃疡性结肠炎),哮喘,肾炎,肝炎,胰腺炎,支气管炎,囊性纤维化,缺血性肠病,肠炎/过敏,腹部疾病,直肠炎,嗜酸细胞性胃肠炎,肥大细胞增多和其它炎性病症。cGMP 及其类似物可以单独使用或在联合疗法中使用以便治疗或预防胃肠道炎症(例如与胃肠道紊乱,胃肠道感染或其他疾病相关的炎症)。