



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106943398 A

(43)申请公布日 2017. 07. 14

(21)申请号 201710098759.1

(22)申请日 2010.06.09

(30)优先权数据

61/185,884 2009.06.10 US

(62)分案原申请数据

201080035285.2 2010.06.09

(71)申请人 雷普特医疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 托马斯·E·戴利

伊丽莎白·C·斯奎尔斯

金·洪·皮欧妮·于

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 胡秋玲 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/415(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 9/06(2006.01)

A61P 1/08(2006.01)

A61P 1/12(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图2页

(54)发明名称

使用4-甲基吡唑治疗人类个体的基因型特异性方法

(57)摘要

本申请涉及使用4-甲基吡唑治疗人类个体的基因型特异性方法。本发明提供向表达醇脱氢酶和醛脱氢酶基因的特定多态性的遗传亚群个体施用4-甲基吡唑(4-MP)或其生理学可接受的盐的方法。本发明还提供预防或改善乙醇不耐受、减轻或改善与乙醇消耗相伴的乙醛蓄积有关的症状、或减少由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险的方法,其包括向这些亚群的个体施用4-MP或其生理学可接受的盐。



1. 4-甲基吡唑在制备用于预防或改善个体中乙醇不耐受的症状的药物中的用途,其中所述药物被制备为向该个体口服施用并包含在0.5毫克和2.0毫克/千克个体的体重之间的4-甲基吡唑,其中所述个体具有如下基因型:

i) ADH2*1/ADH2*1和ALDH2*1/ALDH2*2;或

ii) ADH2*1/ADH2*2和ALDH2*1/ALDH2*2。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述乙醇不耐受的症状是潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调或意识混淆。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物包含游离碱形式的4-甲基吡唑。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物包含生理学可接受的盐的形式的4-甲基吡唑。

5. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物被制备为在所述个体消耗乙醇之前口服施用。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述药物被制备为在所述个体消耗乙醇之前一小时至十五分钟口服施用。

7. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物被制备为在所述个体消耗乙醇的同时或在所述个体已消耗乙醇之后口服施用。

8. 4-甲基吡唑在制备用于预防或减少个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的药物中的用途,其中该药物包含在0.5mg/kg和2.0mg/kg之间的有效量的4-甲基吡唑,与未被施用4-甲基吡唑的个体相比,所述有效量的4-甲基吡唑减少乙醛蓄积50%至60%,其中所述个体具有如下基因型:

i) ADH2*1/ADH2*1和ALDH2*1/ALDH2*2;或

ii) ADH2*1/ADH2*2和ALDH2*1/ALDH2*2。

9. 如权利要求1或8所述的用途,其中与未被施用该药物的个体的乙醇消除率相比,所述个体的乙醇消除率的降低百分数为不超过10%。

10. 4-甲基吡唑在制备用于改善个体中乙醇消耗伴有的乙醛蓄积的症状的药物中的用途,其中该药物包含在0.5mg/kg和2.0mg/kg之间的量的4-甲基吡唑或4-甲基吡唑的生理学可接受的盐,该量有效地减少或抑制该个体中醇脱氢酶的乙醇-氧化活性,其中所述个体具有如下基因型:

i) ADH2*1/ADH2*1和ALDH2*1/ALDH2*2;或

ii) ADH2*1/ADH2*2和ALDH2*1/ALDH2*2。

11. 如权利要求8或10所述的用途,其中所述乙醛蓄积的症状选自由以下组成的组:潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调和意识混淆。

12. 如权利要求1、8和10中任一项所述的用途,其中所述个体为人类。

13. 如权利要求10所述的用途,其中所述药物包含有效量的4-甲基吡唑的盐酸盐。

14. 如权利要求8和10中任一项所述的用途,其中所述药物包含1毫克/千克个体的体重的4-甲基吡唑。

15. 一种用于预防或改善个体中乙醇不耐受的症状的组合物,该组合物包含4-甲基吡唑(4-MP),其中当向该个体口服施用所述组合物时,4-甲基吡唑的剂量在0.5毫克和2.0毫克的4-甲基吡唑/千克个体的体重之间,且其中所述个体具有如下基因型:

i) ADH2*1/ADH2*1和ALDH2*1/ALDH2*2;或

ii) ADH2*1/ADH2*2和ALDH2*1/ALDH2*2。

16. 一种用于预防或减少个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的组合物,该组合物包含4-甲基吡唑,其中当向该个体施用所述组合物时,与未被施用该组合物的个体相比,在0.5mg/kg和2.0mg/kg之间的量的4-甲基吡唑有效地减少乙醛蓄积50%至60%,且其中所述个体具有如下基因型:

i) ADH2*1/ADH2*1和ALDH2*1/ALDH2*2;或

ii) ADH2*1/ADH2*2和ALDH2*1/ALDH2*2。

17. 一种用于改善个体中乙醇消耗伴有的乙醛蓄积的症状的组合物,该组合物包括4-甲基吡唑或4-甲基吡唑的生理学可接受的盐,其中当向所述个体施用该组合物时,4-甲基吡唑或4-甲基吡唑的生理学可接受的盐的量在0.5mg/kg和2.0mg/kg之间并且有效地降低或抑制所述个体中醇脱氢酶的乙醇-氧化活性,且其中所述个体具有如下基因型:

i) ADH2*1/ADH2*1和ALDH2*1/ALDH2*2;或

ii) ADH2*1/ADH2*2和ALDH2*1/ALDH2*2。

使用4-甲基吡唑治疗人类个体的基因型特异性方法

[0001] 本申请是申请日为2010年06月09日,申请号为201080035285.2,发明名称为“使用4-甲基吡唑治疗人类个体的基因型特异性方法”的申请的分案申请。

[0002] 1.交叉引用

[0003] 本申请要求2009年6月10日提交的美国专利申请No.61/185,884的利益,将其全部内容引入本文作为参考。

2.技术领域

[0004] 本发明提供方法,所述方法包括向表达醇脱氢酶和醛脱氢酶基因的特定多态性的遗传亚群个体施用4-甲基吡唑(4-MP)或其生理学可接受的盐。本发明还提供预防或改善乙醇不耐受、减轻或改善与乙醇消耗相伴的乙醛蓄积有关的症状、或减少由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险的方法,所述方法包括向这些亚群个体施用4-MP或其生理学可接受的盐。

[0005] 3.发明背景

[0006] 人类由于各种社会、娱乐和医学目的而消耗乙醇。过量乙醇消耗引起多种组织损伤,所述组织包括肝脏、脑、骨骼和心肌,造成大量的公共健康发病率和死亡率。

[0007] 乙醇的这些作用中许多是由乙醛介导的,乙醛在如下的两步骤途径的乙醇代谢期间产生:其中醇脱氢酶(ADH)将乙醇氧化成乙醛,乙醛随后迅速地被一种线粒体肝酶醛脱氢酶(ALDH)代谢成乙酸(参见图1)。

[0008] ADH和ALDH基因显示多态性,其调节醇氧化能力的个体差异(Bosron等人,Hepatology 1986,6,502-510)。东亚人群携有醇脱氢酶亚型2的变体等位基因(ADH2*2),所述醇脱氢酶亚型2编码具有R47H氨基酸取代的ADH酶(Matsuo等人,Carcinogenesis 2006,27(5),1018-1023;Tamakoshi等人,Alcohol 2003,38,407-410)。H47 ADH酶为“超活性的”,显示出的 V_{max} 比“典型的”等位基因(ADH2*1)编码的较低活性R47 ADH酶高约40倍(Bosron等人,Hepatology 1986,6,502-510;Yoshida等人,Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol.1991,40,255-287)。ADH2*2等位基因与乙醛的蓄积有关(Crabb等人,Proc.Nutr.Soc.2004,63(1),49-63)。

[0009] 而且,在东亚人群中占优势的是编码具有E487K氨基酸取代的ALDH酶的醛脱氢酶亚型2的变体等位基因(ALDH2*2)(Chen等人,Am.J.Hum.Genet.1999,65(3),795-807)。K487 ALDH酶显示出降低的活性,当与“典型的”等位基因(ALDH2*1)编码的更高活性的E487 ALDH2酶相比时,其导致乙醛消除速率降低40%-90%,因此,表达突变体等位基因的人显示出ALDH2活性降低或缺乏。

[0010] 乙醛与急性症状比如面部潮红、心动过速、呼吸急促、头晕、恶心、呕吐和头痛有关,以及提高了上消化道癌症、乳腺癌、肝病、阿尔茨海默病、高血压和心肌梗死的长期健康风险(参见Visapaa等人,Gut 2004,55,871-876;Yokoyama等人Jpn.J.Chn.Oncol.2003,33(3),111-121;Ohsawa等人,J.Hum.Genet.2003,48,404-409;和其中引用的参考文件)。表达具有ALDH2活性降低或缺乏的ALDH2*2等位基因的人显示出醇相关的敏感性,例如当饮用少

量乙醇时,面部潮红、心动过速等(Goedde等人, Hum. Genet. 1992, 88, 344-346; Xiao等人, J. Clin. Invest. 1995, 96, 2180-2186)。因此,降低具有ALDH2活性降低或缺乏的人群中乙醛水平可能有助于减少当这些人群消耗乙醇时所遭受的急性系统和长期健康风险。

[0011] 施用4-甲基吡唑(也称为甲吡唑或4-MP)显示出改善乙醛水平升高的症状。参见例如WO 2005/085392和日本未经审查的专利申请公布No. S57-106620。然而,日益明显的是4-MP治疗不适于所有人类遗传亚群。寻找与对4-MP的有效治疗有益的个体遗传因素相关的附加信息。

[0012] 4. 发明简述

[0013] 在一个方面,提供用于预防、减轻或改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)活性的个体中乙醇不耐受或乙醛蓄积症状的方法。在某些实施方案中,所述个体也是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或是醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。

[0014] 在某些方面,提供预防或改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)活性的个体中乙醇不耐受症状的方法,包括向该个体施用4-MP或4-MP的生理学可接受的盐。在某些实施方案中,所述个体还是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。

[0015] 在某些方面,提供预防、减轻或改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)活性的个体中与乙醛蓄积有关的症状的方法,包括向该个体施用4-MP或4-MP的生理学可接受的盐。在某些实施方案中,所述个体还是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。在某些实施方案中,所述乙醛蓄积伴有乙醇消耗。

[0016] 个体的乙醇不耐受或乙醛蓄积的症状可以为例如选自潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调和意识混淆。

[0017] 在另一个方面,提供用于降低具有减少的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)的个体患有乙醇消耗引起的疾病或病症的可能性或风险的方法。在某些实施方案中,所述个体还是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。与乙醇消耗有关的病症或疾病可以包括,例如但不限于宿醉、酒精性胃炎、酒精诱导的肝损害、上呼吸消化道癌症(upper aerodigestive tract cancers)、消化道癌、乳腺癌、迟发性阿尔茨海默病、高血压、心肌梗死、帕金森症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和脑缺血。在优选的实施方案中,与乙醇消耗相关的疾病包括上呼吸消化道癌、消化道癌、乳腺癌、迟发性阿尔茨海默病、高血压、心肌梗死、帕金森症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和脑缺血。

[0018] 在某些实施方案中,提供降低个体由于乙醇消耗引起的疾病或病症的可能性和风险的方法,包括向有需要的个体施用一定量的4-MP或4-MP的生理学可接受的盐,所述量能有效地增强个体对乙醛的分解代谢,从而减少个体由于暴露于乙醛引起的疾病或病症的可能性或风险。在某些实施方案中,乙醛是乙醇消耗的产物。

[0019] 在某些实施方案中,提供的方法包括向个体施用以每千克个体的体重计约0.1mg至约5mg的4-MP或等效质量的生理学可接受的盐形式的4-MP。在某些实施方案中,提供的方法包括向个体施用以每千克个体的体重计约0.1mg至约4mg的4-MP或等效质量的生理学可接受的盐形式的4-MP。在某些实施方案中,提供的方法包括向个体施用以每千克个体的体

重计约1mg至约4mg的4-MP或等效质量的生理学可接受的盐形式的4-MP。

[0020] 在某些实施方案中,提供的方法包括向个体施用以每千克个体的体重计约0.1mg至约5mg、约0.1mg至约4.5mg、约0.1mg至约4mg、约0.1mg至约3.5mg、约0.1mg至约3mg、约0.1mg至约2.5mg、约0.1mg至约2mg、约0.1mg至约1.5mg、约0.1mg至约1mg、约0.1mg至约0.5mg、约1mg至约4.5mg、约1mg至约4mg、约1mg至约3.5mg、约1mg至约3mg、约1mg至约2.5mg、约1mg至约2mg、约1mg至约1.5mg、约0.1mg至约3mg、约0.5mg至约2mg、或约2mg至约4mg的4-MP,或等效质量的生理学可接受的盐形式的4-MP。

[0021] 在某些实施方案中,提供的方法包括向个体施用以每千克个体的体重计约0.1mg、约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg或约5mg的4-MP,或等效质量的生理学可接受的盐形式的4-MP。

[0022] 在某些实施方案中,4-MP是口服施用的。

[0023] 在某些实施方案中,4-MP是在个体消耗乙醇之前口服施用的。

[0024] 在某些实施方案中,4-MP是在个体消耗乙醇之前约两小时至约十五分钟口服施用的。

[0025] 在其它的实施方案中,4-MP是与个体消耗乙醇同时或在个体消耗乙醇之后口服施用的。

[0026] 在某些实施方案中,个体的乙醇消除率的降低%相对于未施用4-MP的个体的乙醇消除率为不超过约10%。

[0027] 在某些实施方案中,所述方法包括施用有效量的4-MP,相对于未施用4-MP的个体,其减少了乙醛蓄积约25%至约60%。

[0028] 在某些实施方案中,所述方法包括施用一定量的4-MP或4-MP的生理学可接受的盐,其有效地降低或抑制了个体中醇脱氢酶的乙醇-氧化活性。

[0029] 在某些实施方案中,施用有效量的4-MP的盐酸盐。

[0030] 在某些实施方案中,在施用4-MP之前,测定个体的ALDH2和ADH2基因型。

[0031] 在另一个方面,提供包含4-MP或其生理学可接受的盐和生理学可接受的赋形剂的组合物,其适于向个体口服给药。

[0032] 在某些实施方案中,所述组合物可以用于预防、减轻或改善具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中乙醇不耐受的症状或与乙醇消耗相伴的乙醛蓄积相关的症状。在某些实施方案中,所述组合物可以用于降低具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险。

[0033] 在进一步的方面,提供4-MP或其可药用盐在用于预防、减轻或改善具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中乙醇不耐受的症状或与乙醇消耗相伴的乙醛蓄积相关的症状的用途,任选地在制备药物中的用途。

[0034] 在更进一步的方面,提供4-MP或其可药用盐在用于降低具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险中的用途,任选地在制备药物中的用途。

[0035] 本申请还包括以下内容:

[0036] (1) 一种预防或改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中乙醇不耐受的症状的方法,该方法包括向该个体口服施用药0.1毫克至约4毫克的4-甲基吡唑

(4-MP)/千克个体的体重,其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。

[0037] (2) 项目(1)的方法,其中所述乙醇不耐受的症状选自潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调和意识混淆。

[0038] (3) 项目(1)的方法,其中4-MP以游离碱的形式施用。

[0039] (4) 项目(1)的方法,其中4-MP以生理学可接受的盐的形式施用。

[0040] (5) 项目(1)的方法,其中在所述个体消耗乙醇之前,口服施用4-MP。

[0041] (6) 项目(5)的方法,其中在所述个体消耗乙醇之前约一小时至约十五分钟口服施用4-MP。

[0042] (7) 项目(1)的方法,其中在所述个体消耗乙醇的同时或在所述个体消耗乙醇之后口服施用4-MP。

[0043] (8) 一种预防或减少具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)活性的个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的方法,该方法包括施用有效量的4-MP,与未被施用4-MP的个体相比,所述有效量的4-MP减少乙醛蓄积约50%至约60%,其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。

[0044] (9) 项目(1)或(8)的方法,其中与未被施用4-MP的个体的乙醇消除率相比,所述个体的乙醇消除率的降低百分数为不超过约10%。

[0045] (10) 一种改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)活性的个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的方法,该方法包括施用有效地减少或抑制该个体中醇脱氢酶的乙醇-氧化活性的量的4-MP或4-MP的生理学可接受的盐,其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。

[0046] (11) 项目(8)或(10)的方法,其中所述乙醛蓄积的症状选自潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调和意识混淆。

[0047] (12) 一种用于在具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2(ALDH2)活性的个体中降低个体由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险的方法,该方法包括施用有效增加个体中乙醛分解代谢的量的4-MP或4-MP的生理学可接受的盐,其中所述乙醛为个体消耗乙醇的产物,且其中增加乙醛的分解代谢降低了个体由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险,其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1)或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2)。

[0048] (13) 项目(1)、(8)、(10)和(12)中任一项的方法,其中所述个体为人类。

[0049] (14) 项目(12)的方法,其中所述疾病或病症包括上呼吸消化道癌、消化道癌或乳腺癌。

[0050] (15) 项目(14)的方法,其中所述上呼吸消化道癌包括食管癌、口咽癌、下咽癌、喉癌、头癌或颈癌。

[0051] (16) 项目(14)的方法,其中所述消化道癌包括胃癌或结肠癌。

[0052] (17) 项目(12)的方法,其中所述疾病或病症包括迟发性阿尔茨海默氏病、高血压、心肌梗死、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和脑缺血。

[0053] (18) 项目(10)或(12)的方法,其中施用有效量的4-MP盐酸盐。

[0054] (19) 项目(8)、(10)和(12)中任一项的方法,其中施用约0.1毫克至约4毫克的4-

MP/千克个体的体重。

[0055] (20) 一种用于预防或改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中乙醇不耐受的症状的组合物, 其中当向该个体口服施用所述组合物时, 4-MP的剂量为约0.1毫克至约4毫克的4-MP/千克个体的体重, 且其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)。

[0056] (21) 一种用于预防或减少具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的组合物, 该组合物包含甲基吡唑 (4-MP), 其中当向该个体施用所述组合物时, 与未被施用该组合物的个体相比, 4-MP的量有效地减少乙醛蓄积约50%至约60%, 且其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)。

[0057] (22) 一种用于改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的组合物, 包括4-MP或4-MP的生理学可接受的盐, 其中当向所述个体施用该组合物时, 4-MP或4-MP的生理学可接受的盐的量有效地降低或抑制所述个体中醇脱氢酶的乙醇-氧化活性, 且其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)。

[0058] (23) 一种用于在具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中降低个体患有由于乙醇消耗引起的疾病或病症的风险的组合物, 其中所述组合物包括4-MP或4-MP的生理学可接受的盐, 其中当向所述个体施用该组合物时, 4-MP或4-MP的生理学可接受的盐的量有效地增加所述个体的乙醛分解代谢, 且其中所述乙醛为所述个体消耗乙醇的产物, 且其中增加乙醛分解代谢降低了由于乙醇消耗引起的个体的疾病或病症的风险, 并且其中所述个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)。

5. 附图说明

[0059] 图1. 乙醇的代谢。

[0060] 图2. 在给药1mg/kg 4-MP (实心圆) 之后, 具有降低的ALDH2活性的个体中测量的平均血清乙醛浓度图, 所述个体还是ADH2*1/ADH2*1纯合的或ADH2*1/ADH2*2杂合的; 与安慰剂比较 (空心圆)。

[0061] 图3. 在给药1mg/kg 4-MP (实心圆) 之后, 具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中测量的平均血清乙醛浓度图, 所述个体还是ADH2*2/ADH2*2纯合的; 与安慰剂比较 (空心圆)。

[0062] 图4. 在给药4-MP (实心圆) 之后, 具有降低的或缺乏ALDH2活性的所有个体的平均血清乙醛浓度图; 与安慰剂比较 (空心圆)。

[0063] 6. 术语

[0064] 通常, 本文所用的命名和本文所述的药物化学、生物化学和药理学实验方法是本领域众所周知且通用的方法。除非另外规定, 本文所用的所有技术和科学名词通常具有本申请所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。如果本文所用的术语存在多个定义, 除非另有说明, 以本章节中的定义为准。

[0065] 如本文使用的“约”指 $\pm 10\%$ 的范围。例如, “约4mg的4-MP”指3.6mg至4.4mg范围的4-MP。

[0066] 术语“个体”指动物,比如哺乳动物,包括但不限于:灵长类(例如人)、猴、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、猪、鹿、熊、大鼠、小鼠等。在优选的实施方案中,个体为人。

[0067] 如本文使用的术语“治疗”或“处理”指减轻或消除病症和/或其伴随症状的方法。

[0068] 在某些实施方案中,术语“预防”指使个体免受患病症和/或其伴随症状的方法。某些实施方案中,术语“预防”指降低个体患病症和/或其伴随症状的可能性或风险的方法。

[0069] 如本文使用的术语“生理学可接受的盐”指本发明的化合物的相对无毒的、无机酸和有机酸加成盐。

[0070] 如本文使用的术语“乙醇消耗相伴的乙醛蓄积的症状”指当醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性降低或缺乏的个体在消耗乙醇时经历的任何症状。症状可以包括,但不限于潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调和意识混淆。

[0071] 术语“醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性降低或缺乏的个体”指作为ALDH2基因的变体 ALDH2*2等位基因纯合的或杂合的携带者的个体,如在Goedde等人, Hum. Genet. 1992, 88, 344-346和Xiao等人, J. Clin. Invest. 1995, 96, 2180-2186中描述的,将其全部内容引入本文作为参考,或当通过Xiao等人, J. Clin. Invest. 1995, 96, 2180-2186中描述的醛脱氢酶活性试验测定时,表达任何呈现出较正常ALDH2酶活性低的变体ALDH2酶的个体。

[0072] 术语“个体是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)”指作为“典型的”ADH2*1等位基因的纯合的或杂合的携带者的个体。

[0073] 如本文使用的“乙醇不耐受”其中个体经历乙醇消耗伴有的乙醛蓄积症状的病症。

[0074] 如本文使用的“乙醇消除率”指个体摄取乙醇之后个体血流中乙醇浓度随时间的降低。典型地,乙醇消除率可以表示为术语毫摩尔乙醇/千克个体体重/小时。采血和分析血液中乙醇水平的技术是本领域技术人员所熟知的。参见,例如Inoue等人, Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1984, 8, 319-322, 将其全部内容引入本文作为参考。“乙醇消除率的变化%”可以如下计算:

$$[0075] \quad \text{EtOH 消除的变化\%} = \left(1 - \frac{\text{服用 4-MP 之后个体 EtOH 消除率}}{\text{服用 4-MP 之前个体 EtOH 消除率}} \right) \times 100$$

[0076] 其中EtOH代表乙醇,小于100的乙醇消除变化%量为EtOH消除变化%的减少量。也可以例如基于利用个体消耗的乙醇量、个体的体重和自乙醇消耗开始的时间段的运算法则计算血液乙醇水平,或者,作为另一个实例,如本领域技术人员已知的,可以从个体呼吸的分析推断出血液乙醇水平等。如本文使用的“乙醛蓄积”指消耗乙醇的个体中乙醛的生成。采血技术和血液中乙醛水平的分析技术是本领域技术人员所熟知的。参见,例如Inoue等人, Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1984, 8, 319-322。也可参见,例如Stowell, Clin. Chim. Acta. 1979, 98, 201-5, McCarver-May等人, Journal of Analytical Toxicology 1997, 21, 134-141和Nagy等人, Rapid Communications in Mass Spectrometry 2004, 18, 2473-2478, 将其全部内容引入本文作为参考。在具有降低的或不存在ALDH2活性的个体中,乙醛蓄积的最大浓度典型地出现在乙醇消耗后十五分钟到一小时。当本文使用“乙醛蓄积变化%”时,其应当理解为指具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中乙醛的最大浓度变化,可以如下计算:

$$[0077] \quad \text{乙醛蓄积的变化\%} = \left(1 - \frac{\text{服用 4-MP 之后的最大乙醛浓度}}{\text{服用 4-MP 之前的最大乙醛浓度}} \right) \times 100$$

[0078] 其中小于100的乙醛蓄积变化%量为乙醛蓄积变化%的减少量。如本领域技术人员已知的,还可以从个体呼吸的分析或其它参数比如心率或潮红等可测量的生理变化推断血液乙醛浓度。如本文定义的,当指定4-MP的质量时,例如“2mg的4-MP”,该数量指游离碱形式的4-MP的等效质量。因此,例如,如果在本文公开的方法中,施用2mg给定盐形式的4-MP,则本领域技术人员可以使用4-MP的盐形式的分子量和4-MP的游离碱形式的分子量进行必要的转换,以确定获得2mg游离碱形式的4-MP的等效质量所需4-MP盐形式的实际质量。作为另一个实例,如果在本文公开的方法中施用2mg游离碱形式的4-MP,则不需要转换。

[0079] 如本文使用的术语“有效量”指当接触例如醇脱氢酶时(或作为另外的例子,当施用至个体时),足以产生所需的或有益的效果的4-MP或其生理学可接受的盐的量。在某些实施方案中,所述“有效量”为例如,减少或改善个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的症状的量,或降低个体由于乙醇消耗所引起的疾病或病症的可能性或风险的量。

[0080] 如本文使用的术语“症状”与“征兆”可互换。因此,如本文使用的“症状”指身体状况,其指示患有具体的疾病或病症的个体可检测到的、或个体之外的其他人在没有来自所述个体的语言信息情况下仍可检测到的具体疾病或病症(例如,Longman Dictionary of Contemporary English,1995,第三版)。

[0081] 如本文使用的术语“AUC”指在向个体施用4-MP之后血清乙醛浓度对时间曲线图的曲线下面积。在某些实施方案中,AUC限定为0至8小时(AUC_{0-8h})。

[0082] 如本文使用的术语“AUC平均值”指在向样本人群的个体施用4-MP之后平均血清乙醛浓度对时间曲线图的曲线下面积。在某些实施方案中,AUC平均值限定为0至8小时(AUC_{0-8h}平均值)。

[0083] 如本文使用的术语“C_{max}”指向个体施用4-MP之后的最大血清乙醛浓度。

[0084] 如本文使用的术语“C_{max}平均值”指向样本人群的个体施用4-MP之后的平均最大血清乙醛浓度。

[0085] 如本文使用的术语“P-值”指获得一定结果的可能性。P-值越小,可能性越小,因此结果的统计学显著性越大。在某些实施方案中,0.05的P-值相当于获得一定结果的5%概率。

[0086] 如本文使用的术语“SE”指样本人群的平均标准误差。在某些实施方案中,SE可以指由于样本人群中测量的样本数据计算的标准偏差估计值。

[0087] 7.发明详述

[0088] 本发明提供用于降低或改善个体中与乙醇消耗伴有的乙醛蓄积相关的不利生理学症状的严重性或预防该不利生理学症状的方法,其中所述个体为表达醇脱氢酶和醛脱氢酶基因的特定多态性的遗传亚群成员。

[0089] 如下阐述的,提供的方法包括施用4-MP或4-MP的生理学可接受的盐。不希望受到任何具体理论或机制的限制,据信4-MP起到抑制醇脱氢酶(ADH)以减少由于乙醇消耗引起的乙醛生产的蓄积的作用。不希望受到任何具体理论或机制的限制,据认为如下鉴定的乙醇不耐受人类个体的某些遗传亚群将更可能得益于本文描述的方法,而如下鉴定的乙醇不耐受人类个体的其他遗传亚群较低可能地得益于本文描述的方法。

[0090] 7.1. 预防或改善表达ALDH2和ADH2基因的特定多态性的人类个体的遗传亚群中乙醇不耐受的或乙醛蓄积的症状的方法

[0091] 在一个方面,提供用于预防、减轻或改善具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中乙醇不耐受或乙醛蓄积的症状的方法。在某些实施方案中,所述个体还是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)。

[0092] 在某些实施方案中,所述方法包括向个体施用4-甲基吡唑 (4-MP)。

[0093] 4-甲基吡唑 (4-MP,也称为甲吡唑) 是由化学品供应商市售可获得的,所述化学品供应商包括例如Sigma Aldrich (St.Louis,MO),也可以以市售可获得量的药物级水平容易地合成。

[0094] 在某些实施方案中,在施用4-MP之前,测定个体的ALDH2和ADH2基因型。

[0095] 在某些实施方案中,所述方法包括向个体施用约1mg至约4mg的4-MP/千克个体的体重。

[0096] 在某些实施方案中,在所述方法中使用的化合物是4-MP的游离碱。在其他实施方案中,可以在所述方法中使用4-MP的生理学可接受的盐。在某些实施方案中,可以在本文描述的方法中使用4-MP盐酸盐。

[0097] 4-MP可以单独施用或与其它物质或活性剂组合施用。在某些实施方案中,施用如下所述包括4-MP及其它成分的组合物。

[0098] 可以根据本领域技术人员已知的任何技术施用4-MP。在某些实施方案中,可以透皮递送4-MP。在优选的实施方案中,个体可以向自身自己施用4-MP。在优选的实施方案中,可以口服施用4-MP。当口服施用4-MP时,4-MP可以为固体形式,例如如粉末、片剂、胶囊等或液体形式。

[0099] 在某些实施方案中,施用4-MP的含量可以为约0.1mg/kg至约5mg/kg。在某些实施方案中,施用4-MP的量可以为约0.1mg/kg至约4mg/kg。在某些实施方案中,施用4-MP的量可以为约1mg/kg至约5mg/kg。在某些实施方案中,施用4-MP的量可以为约1mg/kg至约4mg/kg。如本领域技术人员理解的,如本文描述的施用4-MP的量是基于以千克表示的个体的质量计的。在某些实施方案中,向醛ALDH2活性降低或缺乏的个体施用约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg或约5mg/kg的4-MP。在某些实施方案中,施用4-MP的量可以为约0.1mg/kg至约3mg/kg的范围、0.5mg/kg至2mg/kg的范围或2mg/kg至4mg/kg的范围。在某些实施方案中,施用4-MP或其生理学可接受的盐的量可以有效地降低或抑制个体中醇脱氢酶的乙醇氧化活性。

[0100] 在某些实施方案中,可以在个体消耗乙醇之前施用4-MP。在某些实施方案中,可以在个体消耗乙醇之前约1分钟、约15分钟或约1小时施用4-MP。在某些实施方案中,可以在个体消耗乙醇之前约2小时至约15分钟口服施用4-MP。

[0101] 在某些实施方案中,可以在消耗乙醇的同时施用4-MP。在某些实施方案中,可以在消耗乙醇之前或之后立即施用4-MP。在某些实施方案中,可以在个体消耗乙醇之后向个体施用4-MP。

[0102] 特别有利的是使具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体血液中的乙醛的峰浓度最小化,而不会同时降低乙醇消除的速率,以便避免个体相对长时期处于乙醇影响下的后果。如

下讨论的,采用本文预期的一定剂量的4-MP,约0.1mg/kg至约4mg/kg之间,对乙醇消除率的降低百分数的影响可忽视不计或最小化。

[0103] 在某些实施方案中,提供包括施用4-MP的方法,其中乙醇消除的降低百分数为约0%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%或约6%至不超过约10%。例如,如果没有用4-MP处理的个体具有的乙醇消除率为2.50mmol/kg/hr,并且当施用4-MP时具有的乙醇消除率为2.30mmol/kg/hr,则乙醇消除的降低百分数为8%。

[0104] 在某些实施方案中,提供方法,其可以使个体乙醇消除率的降低百分数从不降低或乙醇消除率减低1-2%至个体的乙醇消除率降低小于约7%、约8%、约9%或约10%。在某些实施方案中,提供的方法引起乙醇消除降低约5%至约10%。在某些实施方案中,个体的乙醇消除率的降低百分数为与未用4-MP处理的个体的乙醇消除率相比不超过约10%。

[0105] 采用本发明方法中预期的4-MP剂量,在具有降低的ALDH2活性的个体中的血液乙醛浓度峰值的降低百分数可以降低。

[0106] 在某些实施方案中,与未向个体施用4-MP相比,提供的方法可以减少具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中乙醛蓄积约50%至约60%。在某些实施方案中,乙醛蓄积峰值可以有效地消除或减少约95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或约5%。

[0107] 在某些实施方案中,提供的方法预防或改善个体中的乙醇不耐受或乙醛蓄积的症状,所述症状选自潮红、心率升高、心悸、低血压、恶心、头晕、头痛、呕吐、腹泻、胃不适、共济失调和意识混淆。

[0108] 7.2.降低表达ALDH2和ADH2基因的特定多态性的人类个体的遗传亚群中个体由于乙醇消耗引起的疾病或病症的可能性或风险的方法

[0109] 在另一个方面,提供用于减少具有降低的或缺乏醛脱氢酶亚型2 (ALDH2) 活性的个体中由于乙醇消耗引起的疾病或病症的可能性或风险的方法。在某些实施方案中,所述个体还是醇脱氢酶亚型2*1纯合的 (ADH2*1/ADH2*1) 或醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的 (ADH2*1/ADH2*2)。

[0110] 在某些实施方案中,在该方法中使用的化合物为4-MP的游离碱。在其它的实施方案中,可以在所述方法中使用4-MP的生理学可接受的盐。在某些实施方案中,可以在本文描述的方法中使用4-MP盐酸盐。

[0111] 在某些实施方案中,所述方法包括向个体施用约1mg至约4mg的4-MP/千克个体的体重。

[0112] 在某些实施方案中,在施用的4-MP之前,测定个体的ALDH2和ADH2基因型。

[0113] 在某些实施方案中,所述方法有效地增加了个体的乙醛的分解代谢,从而降低了个体由于暴露于乙醛引起的疾病或病症的可能性或风险。

[0114] 在某些实施方案中,乙醛是个体消耗乙醇的产物。

[0115] 在某些实施方案中,所述疾病或病症包括上呼吸消化道癌、消化道癌或乳腺癌。在另一个实施方案中,所述上呼吸消化道癌包括食管癌、口咽癌、下咽癌、喉癌、头癌或颈癌。在一个进一步的实施方案中,所述消化道癌包括胃癌或结肠癌。

[0116] 在某些实施方案中,所述疾病或病症包括迟发性阿尔茨海默病、高血压、心肌梗死、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和脑缺血。

8. 实施例

[0117] 8.1. 降低表达ALDH2和ADH2基因的特定多态性的人类个体遗传亚群的乙醛浓度

[0118] 该实施例证实4-MP在表达ALDH2和ADH2基因的特定多态性的人类个体遗传亚群中起减少乙醇消耗伴有的乙醛蓄积的作用。

[0119] 8.1.1 方法

[0120] 进行盲的、个体内对照、单剂量、剂量递增的研究,以研究4-MP缓解具有先天乙醇代谢改变症状的个体在乙醇暴露下的乙醛相关毒性。

[0121] 对于该研究人群,选择32名($n=32$)日本血统的健康人类个体,21至50岁,已知由于在乙醇消耗后潮红、心悸和/或恶心的病史而对乙醇不耐受,并且对皮肤乙醇斑贴试验显示阳性结果。

[0122] 随机选择二十四名个体($n=24$),口服施用1mg/kg、3mg/kg、或5mg/kg的4-MP,之后30分钟施用口服剂量的20%乙醇(5mg/kg)。剂量方案显示在表1中。

[0123] 表1:4-MP的剂量方案

[0124]

4-MP的剂量	4-MP,之后乙醇	乙醇,之后4-MP
1mg/kg	12名个体	4名个体
3mg/kg	4名个体	4名个体
5mg/kg	8名个体	

[0125] 使用相同的方案,其中采用安慰剂代替4-MP,二十四名随机选择的个体的每名充当其自身对照。

[0126] 然后,二十四名随机选择的个体接受采血,在乙醇消耗之后的选定时间点,分析采集血液的乙醛水平。

[0127] 对于乙醛分析,通过用内标(乙醛-d4)稀释,用二硝基苯肼的盐酸溶液对乙醛衍生化,液-液分配和溶剂交换制备血样。所述衍生化形成乙醛-二硝基苯肼(DNPH)衍生物,其显著地升高分子的沸点,因此,其比乙醛本身相对稳定(Nagy等人,Rapid Communications in Mass Spectrometry 2004,18,2473-2478)。使用Jones Chromatography(Grace-Vy dac),保持在设定为28℃的箱体中的50mm×2.1mm,3μm柱分离衍生化分析物。使用两种流动相,梯度组成为30:70乙腈:水对90:10的乙腈:水与0.1%甲酸。用装备质谱仪的高效液相色谱(HPLC/MS/MS)检测衍生化的分析物。使用具有1/×加权的杂质标准品的线性回归曲线拟合进行定量,所述杂质标准品是由乙醛在水中的稀释液制备的。注射2μL的样品和标准品。

[0128] 然后,在印地安那州大学(Indiana University)的Alcohol Research Center,使用(i)基因组DNA分离和(ii)等位基因鉴别的TaqMan测定,将所有32名个体基因分型为ALDH2和ADH2。

[0129] i. 基因组DNA分离:首先,使用分离PCR-质量水平的基因组DNA的“HotSHOT”方法分离DNA(Truett等人,Biotechniques 2000,29(1),52,54)。简而言之,将点在滤纸(3mm圆形)上的血液置于96孔板的孔中,与75μL的25mM NaOH/0.3mM EDTA溶液混合,并加热到95℃40分钟,接着用75μL的40mM Tris-HCl(pH5)溶液中和。对于每次PCR,使用1-5微升。

[0130] ii. 等位基因鉴别的TaqMan测定:等位基因鉴别测定使用多重(每个反应超过一个

引物/探针对)、终点(在PCR工艺结束时收集数据)测定。每个测定混合物包含用VIC或FAM荧光报告染料标记的两种不同的TaqMan探针(Applied BioSystems,Foster City,CA),所述VIC或FAM荧光报告染料偏好地结合所述等位基因之一。通过报告染料的荧光水平确定每种样品的基因型,并与相同基因型的其它样品归类在图表中。每个反应包含5 μ L的2 $\times$ TaqMan Universal PCR Mastermix,无AmpErase UNG,3.75 μ L水,0.25 μ L 40 $\times$ 测定混合物和1 μ L DNA样品。每个96孔板上包括八或十一个对照品:两个无模板对照品,两个或三个杂合样品,两个或三个纯合样品。在MJ Research PTC-200热循环器中进行热循环。然后,在ABI PRISM (R) 7300 Sequence Detection System(SDS)仪器中分析PCR产物。SDS软件1.3.1将原始数据转化成纯染料组分,并将等位基因鉴别结果绘制成等位基因X对比等位基因Y的散布图(例如,ADH2*1对比ADH2*2);从该图表可见每个基因型呈点丛存在。

[0131] 基于如上所述的ALDH2和ADH2基因分型,发现个体分成七种基因型组(A、B、C、D、E、F和G组):

[0132] A组:醛脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2),且醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1);该组有两名个体(n=2);

[0133] B组:醛脱氢酶亚型2*2纯合的(ADH2*2/ADH2*2),且醇脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1);该组有一名个体(n=1);C组:醛脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1),且醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2);该组有四名个体(n=4);

[0134] D组:醛脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2),且醇脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2);该组有六名个体(n=6);

[0135] E组:醛脱氢酶亚型2*1纯合的(ADH2*1/ADH2*1),且醇脱氢酶亚型2*2纯合的(ADH2*2/ADH2*2);该组有五名个体(n=5);

[0136] F组:醛脱氢酶亚型2*1和2*2杂合的(ADH2*1/ADH2*2),且醇脱氢酶亚型2*2纯合的(ADH2*2/ADH2*2);该组有十三名个体(n=13);和

[0137] G组:醛脱氢酶亚型2*2纯合的(ADH2*2/ADH2*2),且醇脱氢酶亚型2*2纯合的(ADH2*2/ADH2*2);该组有1名个体(n=1);

[0138] 表2显示32名个体中每名的ADLH2和ADH2基因型。

[0139] 表2:研究个体的ADLH2和ADH2基因型

[0140]

	ADH2*1/ADH2*1 正常 ADH2 活性	ADH2*1/ADH2*2 增强的 ADH2 活性	ADH2*2/ADH2*2 “超活性的” ADH2
ADH2*1/ADH2*1 正常 ADH2 活性		C 组 (4 名个体)	E 组 (5 名个体)
ADH2*1/ADH2*1 降低的 ADH2 活性	A 组 (2 名个体)	D 组 (6 名个体)	F 组 (13 名个体)
ADH2*2/ADH2*2 缺乏 ADH2 活性	B 组 (1 名个体)		G 组 (1 名个体)

[0141] 将从上述7组中各组的个体的血样测量出的乙醛浓度数据比较作为基因型的函数。

[0142] 8.1.2结果

[0143] 8.1.2.1.A组和D组

[0144] 图2给出了在给药1mg/kg 4-MP后,具有降低的ALDH2活性的六名个体(n=6)中测定的平均血清乙醛浓度以及与安慰剂比较的图表,所述个体还是ADH2*1/ADH2*1纯合的或ADH2*1/ADH2*2杂合的(A组和D组)。

[0145] 表3给出了使用本领域技术人员已知的标准数学模型,由图2的数据计算的“C_{max}平均值”和“AUC_{0-8h}平均值”的药代动力学参数。P-值和标准误差是由数据的统计分析确定的,也列在表3中。

[0146] 表3:由图2中列出的数据计算的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值

[0147]

	4-MP(n=6)	安慰剂(n=6)	p-值
C _{max} 平均值 (μg/ml) (SE)	41.3 (5.2)	64.7 (8.4)	0.029
乙醛 AUC _{0-8h} 平均值(μg*hr/ml)(SE)	162 (18.7)	186 (14.8)	0.071

[0148] 图2证实了在施用1mg/kg 4-MP之后,在具有降低的ALDH2活性的个体中,由于饮用乙醇引起的血液中平均乙醛峰浓度可降低,所述个体还是ADH2*1/ADH2*1纯合的或ADH2*1/ADH2*2杂合的。

[0149] 表3证实了相对于在4-MP不存在下的那些个体饮用乙醇后的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值,在施用1mg/kg 4-MP之后,在具有降低的ALDH2活性的个体中,由于饮用乙醇引起的血液中的乙醛浓度的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值可显著地降低,所述个体还是ADH2*1/ADH2*1纯合的或ADH2*1/ADH2*2杂合的。例如,根据表3,相对于安慰剂,C_{max}平均值从64.7±8.4μg/mg降低至41.3±5.2μg/mg,AUC_{0-8h}平均值从186±14.8μg*hr/mL降低至162±18.7μg*hr/mL。C_{max}平均值的降低代表降低约36%。

[0150] 这些结果证实1mg/kg的4-MP在减少具有降低的ALDH2活性的个体的某些遗传亚群中乙醇消耗伴有的乙醛蓄积方面是有效的,所述个体例如还是ADH2*1/ADH2*1纯合的或ADH2*1/ADH2*2杂合的那些个体。8.1.2.2.F组和G组

[0151] 图3给出了在给药1mg/kg 4-MP之后,具有降低的或缺乏ALDH2活性的六名个体(n=6)中测定的平均血清乙醛浓度的图表以及与安慰剂的比较,所述个体还是ADH2*2/ADH2*2纯合的(F组和G组)。

[0152] 表4给出了使用本领域技术人员已知的标准数学模型,由图3中的数据计算的“C_{max}平均值”和“AUC_{0-8h}平均值”的药代动力学参数。P-值和标准误差是从数据的统计分析确定的,也列在表4中。

[0153] 表4:由图3中列出的数据计算的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值

[0154]

	4-MP(n=6)	安慰剂(n=6)	p-值
C _{max} 平均值 (μg/ml) (SE)	89.2 (10.0)	83.2 (8.4)	0.351
乙醛 AUC _{0-8h} 平均值(μg*hr/ml)(SE)	221 (11.6)	206 (30.0)	0.338

[0155] 图3证实了在施用1mg/kg 4-MP之后,在具有降低的ALDH2活性的个体中,由于饮用乙醇引起的血液中平均乙醛峰浓度没有降低,所述个体还是ADH2*2/ADH2*2纯合的。

[0156] 表4证实了相对于在4-MP不存在下的那些个体饮用乙醇后的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值,在施用1mg/kg 4-MP之后,在具有降低的ALDH2活性的个体中,由于饮用乙醇引起的血液中乙醛浓度的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值没有显著地降低,所述个体还是ADH2*2/ADH2*2纯合的。

[0157] 这些结果显示具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体的某些遗传亚群,例如还是ADH2*2/ADH2*2纯合的那些个体几乎不会从施用一定剂量的4-MP(例如1mg/kg的4-MP)受益。该结果表明乙醇不耐受人类个体对施用4-MP存在差异性反应。

[0158] 8.1.2.3. A组、B组、D组、F组和G组

[0159] 图4给出了在给药1mg/kg、3mg/kg或5mg/kg的4-MP之后,具有降低的或缺乏ALDH2活性的23名个体(n=23, A组、B组、D组、F组和G组)中平均血清乙醛浓度的图表和与安慰剂的比较。

[0160] 表5给出了使用本领域技术人员已知的标准数学模型,由图4的数据计算的“C_{max}平均值”和“AUC_{0-8h}平均值”的药代动力学参数。P-值和标准误差由数据的统计分析确定,也列在表5中。表5:由图4中列出的数据计算的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值

[0161]

	4-MP(n=23)	安慰剂(n=23)	p-值
C _{max} 平均值 (μg/ml) (SE)	64.2 (7.0)	66.6 (6.3)	0.367
乙醛 AUC _{0-8h} 平均值 (μg*hr/ml)(SE)	182 (10.5)	188 (13.5)	0.307

[0162] 图4证实了在施用1mg/kg、3mg/kg或5mg/kg的4-MP之后,具有降低的或缺乏ALDH2活性的所有个体由于饮用乙醇引起的血液中平均乙醛峰浓度没有降低。

[0163] 表5证实了相对于在4-MP不存在下的那些个体饮用乙醇后的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值,在施用1mg/kg、3mg/kg或5mg/kg的4-MP之后,在具有降低的或缺乏ALDH2活性的个体中,由于饮用乙醇引起的血液中乙醛浓度的C_{max}平均值和AUC_{0-8h}平均值没有显著地降低。

[0164] 这些结果显示具有ALDH2活性降低或缺乏的个体的某些遗传亚群,例如还是ADH2*2/ADH2*2纯合的那些个体,几乎不会从施用1-5mg/kg范围内剂量的4-MP受益。

[0165] 总之,上述研究表明向乙醇不耐受人类个体施用4-MP存在差异性反应:与乙醇不耐受人类个体的其它亚群例如具有ALDH2活性降低且还是ADH2*2/ADH2*2纯合的个体相比,乙醇不耐受人类个体的某些遗传亚群,例如具有降低的ALDH2活性且还是ADH2*1/ADH2*1纯合的或ADH2*1/ADH2*2杂合的个体很可能从施用1-5mg/kg的4-MP中受益。

[0166] 8.2. 向人类个体示例性施用4-MP

[0167] 下述实施例描述了向人类个体示例性施用4-MP。

[0168] 将游离碱、液体形式的4-MP与橙汁混合以制备0.5% (w/v)的4-MP溶液。4-MP可以贮存在具有结合配药杯的容器中,该配药杯具有标记指示将对待施用4-MP的不同体重人类使用的不同量溶液。对于将饮用乙醇的体重约75kg且具有降低的或缺乏ALDH2活性的人,将约60毫升的4-MP倒入配药杯中,具有降低的或缺乏ALDH2的人可以在饮用酒精前数分钟或

数小时从该杯饮用所述4-MP溶液。

[0169] 虽然本发明已通过用于清楚理解目的的图示和实施例的方式较详细地进行了描述,对本领域技术人员显而易见的是可实施某些改变和修饰。因此,说明书和实施例不应该被看作是限制本发明的范围,本发明的范围由附加的权利要求来描述。

[0170] 将本说明书引用的所有出版物和专利申请在此均引入本文作为参考,如同各个出版物或利专利申请特别地或分别指出引入作为参考一样。

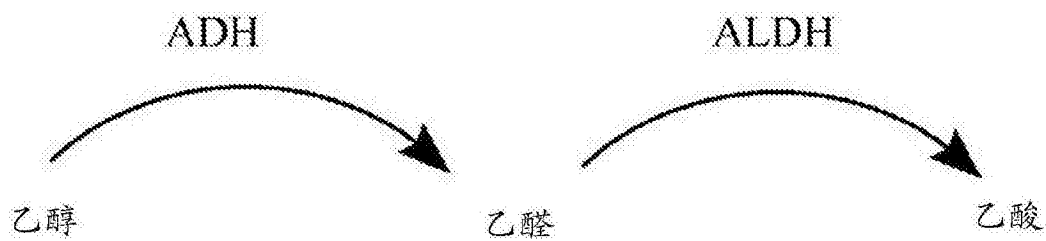


图1

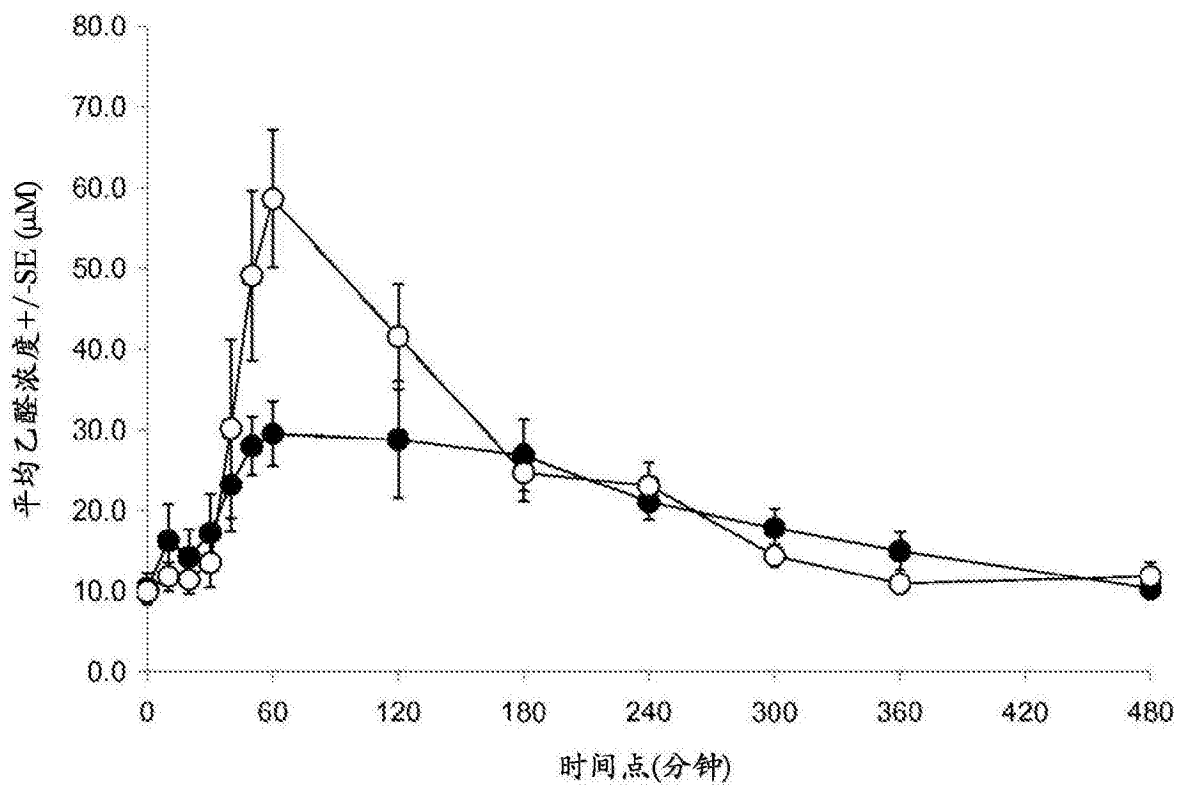


图2

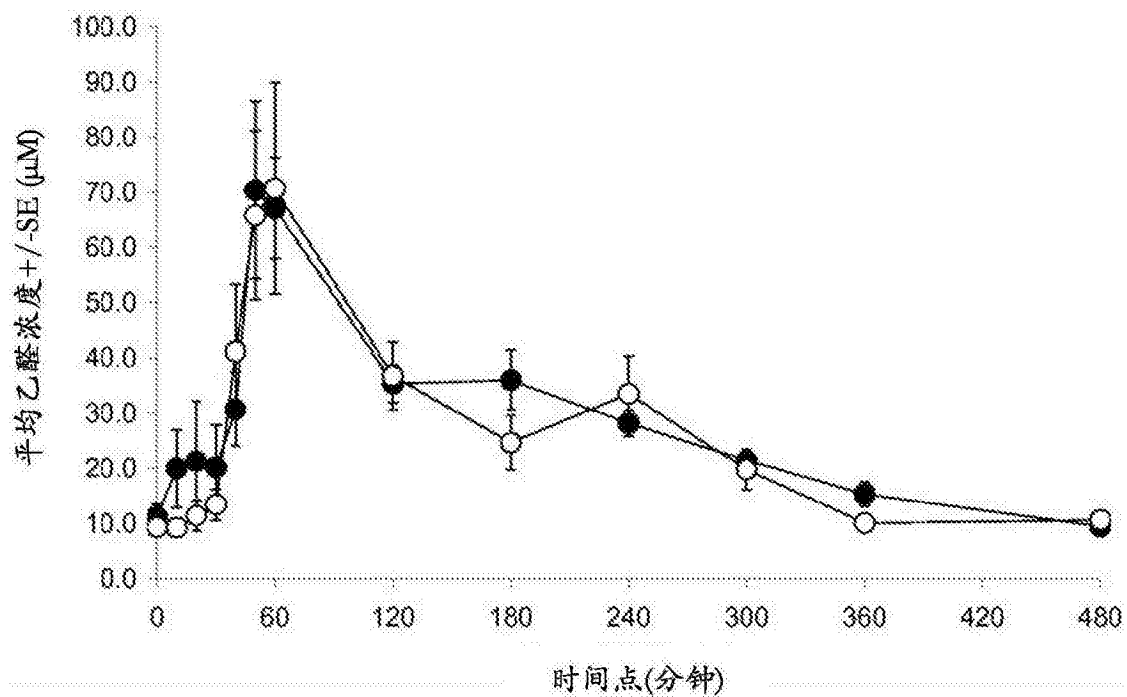


图3

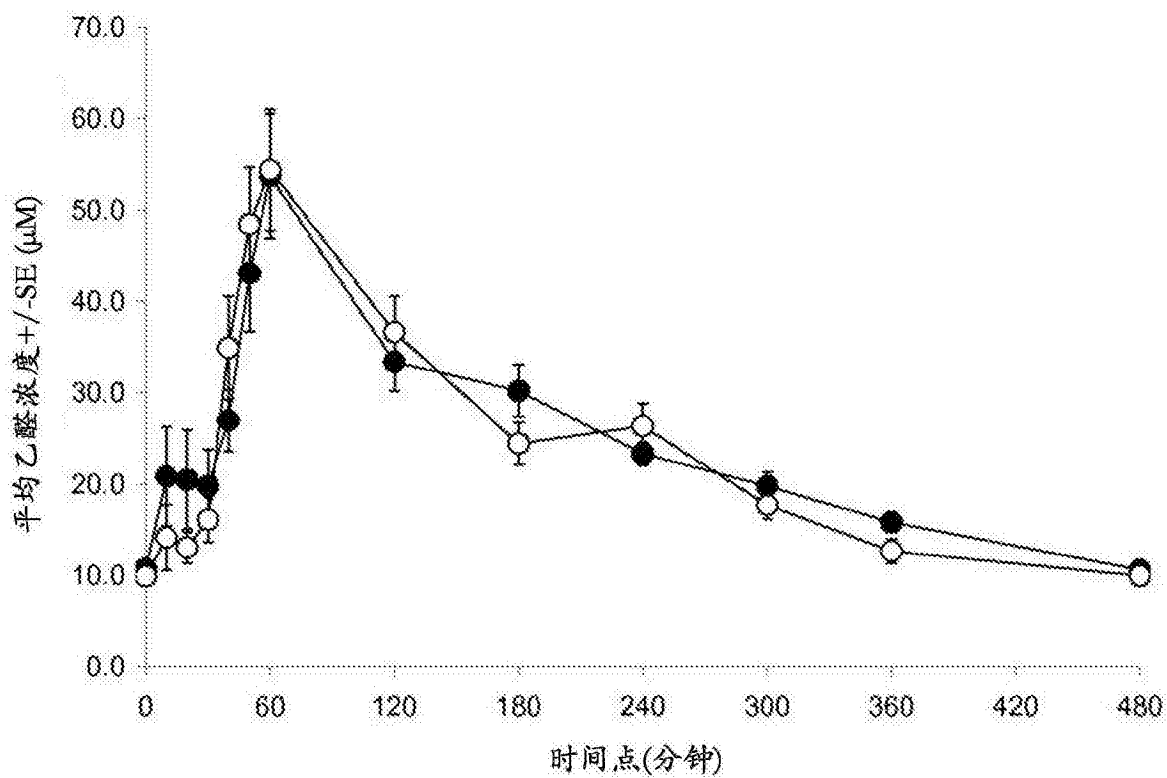


图4