



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115867281 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 28

(21) 申请号 202180038818.0

(22) 申请日 2021.05.17

(30) 优先权数据

2020901743 2020.05.28 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2021/050457 2021.05.17

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/237273 EN 2021.12.02

(71) 申请人 安普利亚治疗有限公司

地址 澳大利亚墨尔本

(72) 发明人 C·伯恩斯 J·兰伯特

M·G·德夫林

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 高一平 徐迅

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

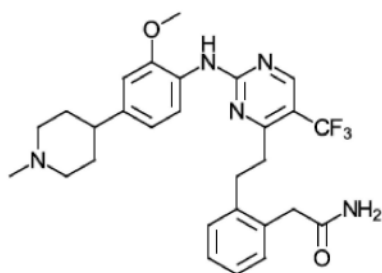
权利要求书2页 说明书10页 附图4页

(54) 发明名称

治疗肺纤维化的方法

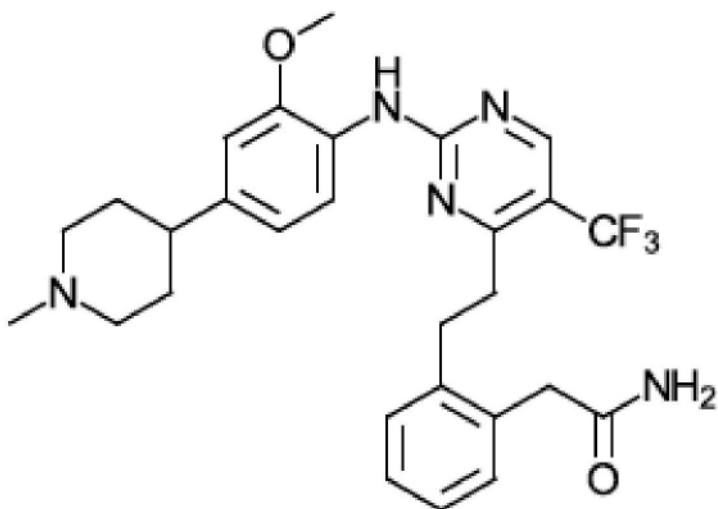
(57) 摘要

一种治疗或预防所需患者的肺纤维化的方法,所述方法通过向所述患者施用式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物:



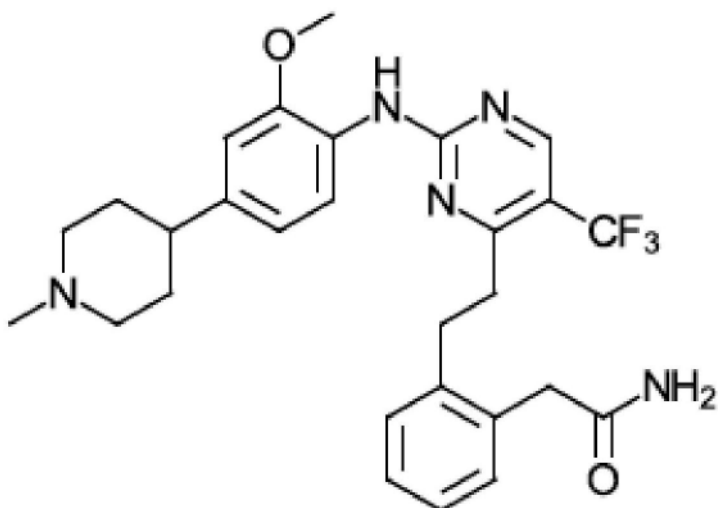
式I。

1. 一种治疗或预防所需患者的肺纤维化的方法,所述方法通过向所述患者施用式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物:



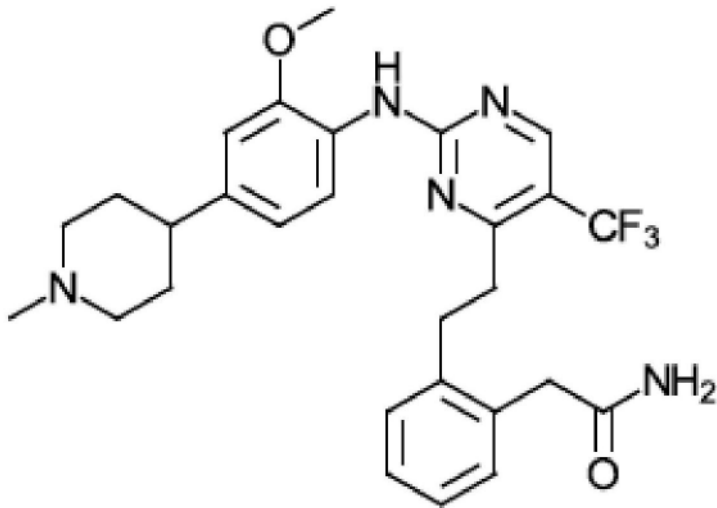
式 I。

2. 式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物,用于治疗所需患者的肺纤维化,



式 I。

3. 式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物在制备用于治疗或预防所需患者的肺纤维化的药物中的用途:



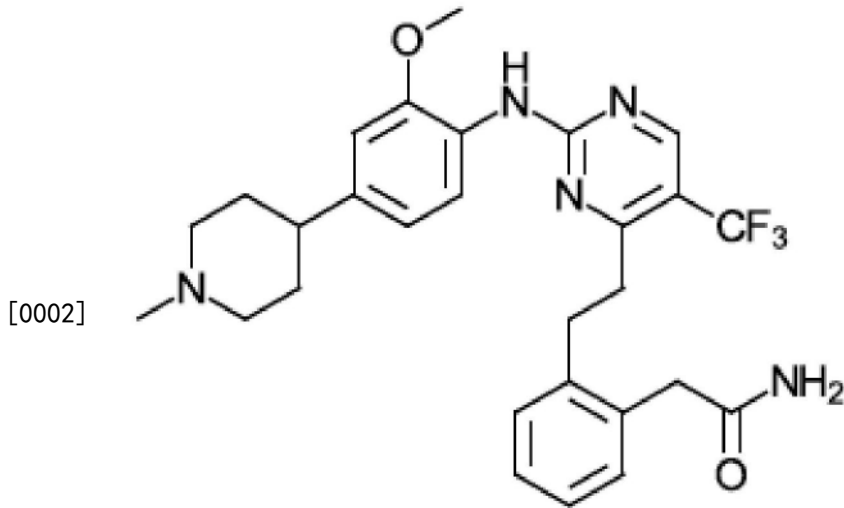
式 I。

4. 如权利要求1-3任一所述的方法、化合物或用途,其中,所述盐是酒石酸盐。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法、化合物或用途,其中,所述肺纤维化是特发性肺纤维化(IPF)。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法、化合物或用途,其中,所述肺纤维化与冠状病毒感染相关。

治疗肺纤维化的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及治疗或预防有此需要的患者的肺纤维化(优选特发性肺纤维化或与冠状病毒感染相关的肺纤维化)的方法,所述方法通过向所述患者施用由下式I定义的FAK抑制剂或其盐或前药:



式 I。

[0003] 发明背景

[0004] 患有一系列肺部疾病(包括特发性肺纤维化(IPF))的患者具有进行性纤维化临床表型,其特点是高分辨率计算机断层扫描(CT)上的纤维化程度不断增加,肺功能下降,症状和生活质量恶化,以及在目前的治疗下仍能早期死亡。基于这些疾病之间的临床和病理生理相似性,据推测,无论病因如何,具有进行性表型的此类疾病都具有共同的病理生物学机制,因此都可以对类似的治疗产生反应(1)。

[0005] 特发性肺纤维化(IPF)是一种罕见的进行性疾病,主要发生在老年人中,其特征是肺间质的慢性进行性纤维化导致与劳累相关的气喘,咳嗽,呼吸困难和肺功能恶化(2)。

[0006] 顾名思义,该疾病没有已知的原因,尽管临床病程可变,但预后却非常差。对美国医疗保险索赔的分析表明,年龄和男性性别的增加与IPF发生率的增加有关(3)。其他危险因素包括吸烟史(4),职业暴露史(5)和某些病毒感染(2)。如果没有抗纤维化治疗,从诊断到中位生存时间约为3年(6)。鉴于存活率低,需要新的疗法,但众所周知,IPF对药物干预具有抵抗力。

[0007] “家庭遗传学参考”估计,每年在美国诊断出约30,000至40,000例新的IPF病例(7)。IPF的发病率和患病率随着年龄的增长而显著增加,据估计,在美国,IPF的患病率为130,000(1)。

[0008] 用力呼吸肺活量(FVC)的恶化是IPF(8)的临床标志,在临床研究中,抗纤维化药物尼达尼布和吡非尼酮已被证明可以减缓IPF(9)引起的用力呼吸肺活量FVC的恶化。值得注意的是,尼达尼布和吡非尼酮只能减缓IPF的进展,降低肺功能恶化的速度,而不会逆转疾

病的进展。

[0009] 对于基线时有轻度或中度FVC损伤的患者,尼达尼布和吡非尼酮显示,在1年的治疗中,FVC的下降率降低了约50% (10,11)。延长尼达尼布的治疗时间长达四年,也显示了FVC恶化持续下降(12)。尽管取得了这些令人鼓舞的结果,但临床处方中尼达尼布和吡非尼酮的吸收一直很慢,主要是由于它们对延缓疾病进展的影响相对较小,而且这些药物的副作用也很大。吡非尼酮的副作用包括腹泻,光敏性和皮疹(13),而恶心和腹泻是尼达尼布在IPF患者中最常见的不良反应(14)。

[0010] 除了尼达尼布和吡非尼酮外,临床指南还建议进行全面的疾病管理(15),包括肺部康复、症状管理、疫苗接种、合并症管理和补充氧气(16)。

[0011] 尽管尼达尼布和吡非尼酮已经改善了IPF的管理,但仍需要新的治疗方法。

[0012] 此外,此类疗法可能有助于管理冠状病毒感染,因为来自先前冠状病毒感染(如严重急性呼吸综合征和中东呼吸综合征)的数据以及新型冠状病毒肺炎大流行的新数据表明,SARS-CoV-2感染后可能会产生大量的纤维化后果。已有的或正在开发的抗纤维化疗法对预防IPF患者的严重COVID-19有价值,有可能治疗无IPF患者的严重COVID-19,并可能对预防SARS-CoV-2感染后的纤维化有作用(17)。

[0013] 1Flaherty, .K.R, “进行性纤维化间质性肺病中的尼达尼布”,《新英格兰医学杂志》2019;381:1718-27。

[0014] 2Martinez,F.J.等人,“特发性肺纤维化”,《自然评论疾病引物》,3(2017),17074。

[0015] 3Raghu,G.,等人,“65岁及以上的美国医疗保险受益人的特发性肺纤维化:发病率、患病率和生存率”,2001-11,《柳叶刀呼吸医学》,2(2014),566-72。

[0016] 4Karkkainen,M.,等人,“吸烟和合并症对特发性肺纤维化生存的影响”,《呼吸研究》,18(2017),160。

[0017] 5Taskar,V.S.,和Coultas,D.B.,“特发性肺纤维化是一种环境疾病吗?”,《美国胸科学会年鉴(Proc Am Thorac Soc)》,3(2006),293-8。

[0018] 6Lancaster,L.,等人,“用尼达尼布治疗的特发性肺纤维化患者的安全性和生存数据:来自六项临床试验的汇总数据”,《BMJ呼吸疾病研究开放获取期刊(BMJ Open Respir Res)》,6(2019),e000397。

[0019] 7家庭遗传学参考,“特发性肺纤维化”,美国国立卫生研究院,(2020) <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/idiopathic-pulmonary-fibrosis#statistics>>,[访问2020年2月13日2020]。

[0020] 8Russell,A.M.,等人,“每日家庭肺活量测定法:检测特发性肺纤维化进展的有效工具”,《美国呼吸与重症护理医学》,194(2016),989-97。

[0021] 9Maher,T.M.,和Strek,M.E.,“特发性肺纤维化的抗纤维化治疗:治疗时机”《呼吸研究》,20(2019),205。

[0022] 10King,T.E.,Jr.,等人,“吡非尼酮在特发性肺纤维化患者中的3期试验”,《新英格兰医学杂志》,370(2014),2083-92。

[0023] 11Richeldi,L.,等人,“尼达尼布在特发性肺纤维化中的功效和安全性”,《新英格兰医学杂志》,370(2014),2071-82。

[0024] 12Crestani,B.等人,“特发性肺纤维化患者的尼达尼布的长期安全性和耐受性:

开放标签延伸研究的结果”,《柳叶刀呼吸医学》,7(2019),60-68。

[0025] 13Lancaster,L.H.,等人,“特发性肺纤维化中的吡非尼酮安全性和不良事件管理”,《欧洲呼吸评论》,26(2017)。

[0026] 14Kato,M.,等人,“尼达尼布的胃肠道不良反应及特发性肺纤维化患者的相关风险因素”,《科学报告》,9(2019),12062。

[0027] 15van Manen,M.J.,等人,“优化特发性肺纤维化患者的生活质量”,《呼吸系统疾病的治疗进展》,11(2017),157-69。

[0028] 16Visca,D.,等人,“动态氧气对纤维化肺病(Ambox)患者生活质量的影响:前瞻性,开放标签,混合方法,交叉随机对照试验”,《柳叶刀呼吸医学》,6(2018),759-70。

[0029] 17.George,P.,等人,“肺纤维化和新型冠状病毒肺炎:抗纤维化治疗的潜在作用”,“柳叶刀呼吸医学”(2020),[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)。

[0030] 18.Mercer,P.F.,和Chambers,R.C.,“纤维中的凝血和凝血信号传导”,《生物化学生物物理学报》,1832(2013),1018-27。

[0031] 19.Lagares,D.,和Kapoor,M.,“靶向纤维化疾病中的局部粘着斑激酶”,《生物药物》,27(2013),15-23。

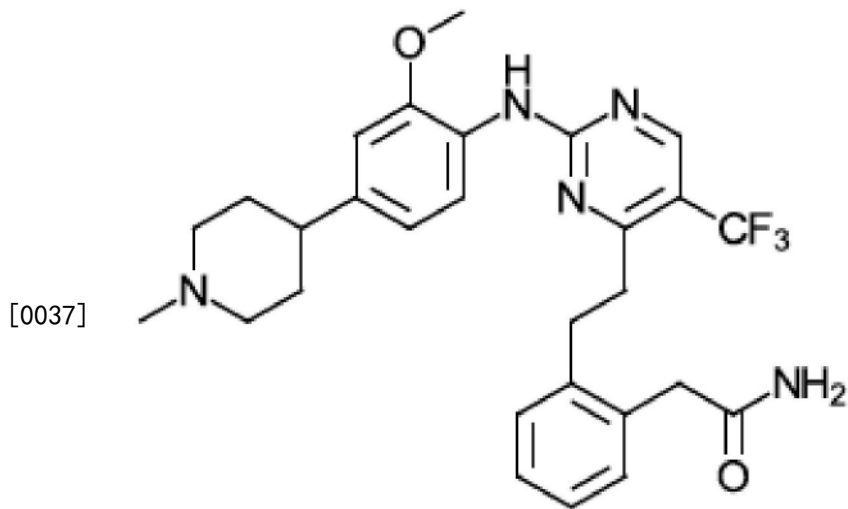
[0032] 发明概述

[0033] 本发明人发现,与其他激酶相比,式I的FAK(局部粘着斑激酶)抑制剂(这是W02012110774中提出的十三个实施例的第三个实施例)对FAK具有惊人的选择性(因此不太可能出现与毒性有关的脱靶效应),并在治疗肺纤维化,特别是特发性肺纤维化方面显示出疗效。

[0034] 本文所用的术语“肺纤维化”是指一系列肺部疾病中的任何一种,包括特发性肺纤维化(IPF),具有进行性纤维化的临床表征,其特点是高分辨率计算机断层扫描(CT)上的纤维化程度增加,肺功能下降,症状和生活质量恶化,以及在目前的治疗下仍能早期死亡。

[0035] 术语“感染冠状病毒”包括但不限于感染与严重急性呼吸系统综合症(SARS)、中东呼吸系统综合症(MERS)以及COVID-19(SARS-CoV-2)有关的冠状病毒。

[0036] 因此,在第一个实施方案中,提供了一种治疗或预防有此需要的患者的肺纤维化的方法,该方法通过向所述患者施用由下式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物:



式 I。

[0038] 优选地,所述盐是酒石酸盐。

[0039] 在第二实施方案中,提供了由式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物,其用于治疗有需要的患者的肺纤维化。

[0040] 在第三实施方案中,提供了由式I定义的FAK抑制剂或其药学上可接受的衍生物在制备用于治疗或预防有需要的患者的肺纤维化的药物中的用途。

[0041] 在优选的形式中,肺纤维化是特发性肺纤维化(IPF)。

[0042] 在另一个优选的形式中,肺纤维化与冠状病毒,特别是新型冠状病毒肺炎(SARS-CoV-2)相关的冠状病毒的感染有关。

[0043] 附图简要说明

[0044] 图1.用于评估式I化合物预防或治疗由气管内博来霉素(30 μ l;0.05U/小鼠)或PBS(30 μ l;赋形剂对照)诱导的肺纤维化的能力的方案。

[0045] 图2.通过Masson三色染色(放大x 20)评估肺纤维化。顶部面板:治疗方案。底部面板:预防方案。

[0046] 图3.预防方案。a)在用PBS、博来霉素和赋形剂,博来霉素和式I化合物40mg/kg或80mg/kg治疗后第23天测量小鼠肺纤维化(每组n=8只小鼠)。(a)使用Ashcroft评分获得纤维化的半定量分析(每组n=4只小鼠)。(b)小鼠肺中的酸溶性胶原蛋白含量(每组n=8只小鼠)。如图所示,所有条形代表n=4-8只小鼠的平均值 \pm SEM。 $*p<0.05$, $**p\leq 0.01$ 和 $***p\leq 0.001$ 单因素方差分析。

[0047] 图4.治疗方案。a)用PBS、博来霉素和赋形剂,博来霉素和式I化合物40mg/kg或80mg/kg治疗后第22天获得的小鼠肺纤维化的测量(每组n=8只小鼠)。(a)使用Ashcroft评分获得纤维化的半定量分析(每组n=4只小鼠)。(b)小鼠肺中的酸溶性胶原蛋白含量(每组n=8只小鼠)。如图所示,所有条形代表n=4-8只小鼠的平均值 \pm SEM。 $*p<0.05$, $**p\leq 0.01$,单因素方差分析。

[0048] 图5.小鼠肺中乙酰甲胆碱激发后气道高反应性(AHR)的测量。小组(a)-(d)在气管内单次使用PBS或博来霉素并按指示口服式I化合物后的第23天的预防方案,如图所示。小组(e)-(h)在气管内单次给药PBS或博来霉素和口服给药式I化合物后第22天的治疗方案,

如图所示。组 (a,e) 显示气道阻力, (b,f) 经肺阻力, (c,g) 弹回性和 (d,h) 在用10mg/ml乙酰甲胆碱激发后的顺应性。所有符号和条形代表每组n=8只小鼠的平均值±SEM。*p≤0.05,**p≤0.01和***p≤0.001单因素方差分析。

具体实施方式

[0049] 式I的化合物是一种有效的选择性局部粘着斑激酶 (FAK) 的小分子抑制剂。在生化测定中,用于FAK的式I化合物的IC₅₀显示为2.2nM,而在使用MDA-231LNA细胞的细胞测定中,IC₅₀确定为7nM。令人惊讶的是,在评估式I化合物与467种其他激酶相比的相对抑制效力的KINOMEScan™试验中,发现在1微摩尔浓度下测试的式I化合物的S10选择性得分为0.02,使其成为相对于其他激酶的FAK的高选择性抑制剂。

[0050] 这些研究表明,与其他已知的FAK抑制剂如PF-562,271或TAE226相比,这两者都具有显著的脱靶激酶活性(见罗伯特WG,Ung E,Whalen P,Cooper B,Hulford C,Autry C,Richter D,Emerson E,Lin J,Kath J,等。选择性局部粘着斑激酶抑制剂的抗肿瘤活性和药理学,PF-562,271,癌症研究2008;68(6):1935-1944(PF-562,271),和Wang ZG,Fukazawa T,Nishikawa T,Watanabe N,Sakurama K,Motoki T,Takaoka M,Hatakeyama S,Omori O,Ohara T等,TAE226是FAK和IGF-1R的双重抑制剂,对食管癌细胞中的mTOR信号传导具有抑制作用,《肿瘤报告》2008;20(6):1473-14770(TAE226),式I的化合物是最有效和有选择性的FAK抑制剂。

[0051] 已显示式I化合物表现出类似药物的特性,因为它在大鼠,小鼠和狗中口服给药后显示剂量成比例的暴露;对常见的细胞色素P450没有可检测到的抑制作用,并且在暴露于人,大鼠,狗或灵长类动物肝细胞时没有显示独特的代谢物。式I化合物的L-酒石酸盐是一种提议的药物,并且该盐形式已被证明具有足够的可溶性,可用于临床前研究,而不需要添加新的赋形剂或溶出剂。式I化合物的L-酒石酸盐的稳定性研究表明,在长期和加速条件下,9个月后均无明显降解。

[0052] 该化合物已被证明在肺纤维化模型中有效。

[0053] 不受理论的束缚,本发明人认为以下原理解释了式I化合物的有效性的原因。

[0054] 胶原、纤维蛋白和细胞外基质的其他成分的沉积是伤口愈合和正常组织修复的组成部分。然而,在慢性炎症性疾病的背景下,吸收到炎症部位或从间充质前体分化的肌成纤维细胞的持续活性会导致过度和持续的纤维结缔组织沉积,导致器官瘢痕形成,功能障碍和死亡(18)。近年来,对纤维化潜在的细胞和分子机制的日益了解为纤维化级联中的特定效应细胞和信号通路的靶向治疗提供了理论依据。

[0055] 局部粘着斑激酶 (FAK) 是一种非受体酪氨酸激酶,在多种细胞过程中起关键作用,尤其是与大多数细胞类型的粘附和迁移有关的过程。FAK蛋白的结构使它一方面可以与细胞表面的几类受体如整合素、G蛋白偶联受体 (GPCRs) 和受体酪氨酸激酶 (RTKs) 相互作用,另一方面,通过适配蛋白,如Talin和paxillin,与肌动蛋白细胞骨架相互作用(19)。与这些功能相一致的是,FAK在转导来自细胞外环境的趋化性和趋触性刺激以及协调细胞粘附和运动的变化以响应这些信号方面非常重要。除了这些功能外,FAK的二聚体响应细胞表面的整合素聚集,允许Y397的自磷酸化、Src的对接以及包括PI3K/Akt途径在内的细胞信号通路的激活。

[0056] FAK已被证明有助于纤维化的多种机制(19),并且综合起来,这一证据为靶向FAK治疗和预防肺和其他组织的纤维化疾病提供了强有力的生物学依据。

[0057] 术语“药学上可接受的衍生物”可以包括任何药学上可接受的盐、水合物或前药,或任何其他化合物,其在给药至受试者时能够(直接或间接)提供式I化合物或其活性代谢物或残余物。

[0058] 合适的药学上可接受的盐包括但不限于药学上可接受的无机酸的盐,如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸和氢溴酸,或药学上可接受的有机酸的盐,如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、粘液酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲基磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、磺胺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、丹宁酸、抗坏血酸和戊酸。

[0059] 关于药学上可接受的盐的类型及其形成的一般信息是本领域技术人员已知的,并且在如P.H.Stahl,C.G.Wermuth的《药物盐手册》,2002年第一版,威利-VCH的一般文本中所述。

[0060] 碱性含氮基团可以用低级烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐,如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯;以及其他药剂进行季铵化。

[0061] 术语“治疗”,在这里用于治疗一种疾病的背景下,一般涉及到治疗和疗法,无论是对人还是对动物(例如在兽医应用中),其中达到一些预期的治疗效果,例如,抑制病情的发展,并包括降低进展速度,停止进展速度,改善病情,以及治愈病情。

[0062] 术语“预防”是指在易患肺纤维化的患者中使用制剂I的化合物作为预防措施(即预防)。

[0063] 式I的化合物或包含式I的化合物的药物组合物可以通过任何方便的给药途径给受试者,无论是全身/外周还是所需作用的部位,包括但不限于口服(例如通过摄取);局部(包括例如透皮、鼻内、眼部、口腔和舌下);肺部(例如通过吸入或充气治疗,使用例如气雾剂,如通过口或鼻);直肠;阴道;肠外,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入药栓,例如,皮下或肌肉内。受试者可以是真核生物、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、灵长类、猿猴(例如猴子或猿)、猴子(例如狨猴,狒狒)、猿(例如大猩猩,黑猩猩,猩猩,长臂猿),或人类。

[0064] 虽然可以单独给药式I的化合物,但优选将其作为药物组合物(例如制剂)呈现,所述药物组合物至少包含如上定义的式I的化合物,以及一种或多种药学上可接受的载体、佐剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂或本领域技术人员熟知的其它材料,以及任选地其它治疗剂或预防剂。

[0065] 因此,本发明进一步提供了在药物组合物的方法中的用途。

[0066] 本文使用的术语“药学上可接受的”涉及化合物、材料、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内适用于与受试者(例如人)的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应,或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比率相称。每种载体、赋形剂等也必须是“可接受的”,即与制剂的其他成分兼容。

[0067] 合适的载体、赋形剂等可在标准药物文本中找到,例如,雷明顿的药学科学,第18

版,麦克出版公司,伊斯顿,宾夕法尼亚州,1990年。

[0068] 这些制剂可以方便地以单位剂量形式出现,并可以通过药学领域中众所周知的任何方法来制备。这样的方法包括使酒石酸盐与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将酒石酸盐与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后在必要时使产物成型,来制备制剂。

[0069] 制剂的形式可以是液体、溶液、悬浮液、乳剂、酞剂、糖浆、片剂、锭剂、颗粒、粉末、胶囊、扁囊剂、药丸、安瓿、栓剂、阴道剂、软膏、凝胶、糊剂、霜剂、喷雾剂、雾剂、泡沫、乳液、油剂、丸剂、药糖剂或气雾剂。

[0070] 适合口服的制剂可以作为独立的单位,如胶囊、扁囊剂或片剂,每个都含有预定数量的酒石酸盐;作为粉末或颗粒;作为水或非水液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂;作为丸剂;作为药糖剂;或作为糊剂。

[0071] 优选地,所述制剂适于口服给药。

[0072] 片剂可以通过常规手段,例如压缩或模制,任选地与一种或多种辅助成分一起制成。压缩片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式的酒石酸盐来制备,例如粉末或颗粒,任选地与一种或多种粘合剂(例如聚维酮、明胶、阿拉伯树胶、山梨醇、黄芪胶、羟丙基甲基纤维素)混合;填料或稀释剂(如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(如硬脂酸镁、滑石、二氧化硅);崩解剂(如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如月桂基硫酸钠);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸)。模制片可以通过在合适的机器中模制粉状化合物与惰性液体稀释剂的混合物而制成。片剂可以任选地包衣或刻痕,并且可以配制成使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素提供酒石酸盐在其中的缓慢或受控释放,以提供所需的释放曲线。片剂可以任选地具有肠溶衣,以在肠胃以外的部分中提供释放。

[0073] 适用于局部给药的制剂(例如,透皮、鼻内、眼、口腔和舌下)可以配制为软膏、乳膏、混悬液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油。或者,制剂可以包括贴剂或敷料,例如用酒石酸盐和任选的一种或多种赋形剂或稀释剂浸渍的绷带或粘合剂膏药。

[0074] 适合口腔局部给药的制剂包括调味基质中的酒石酸盐的锭剂,通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶;含惰性基质(如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯树胶)中的酒石酸盐的锭剂;以及含在合适的液体载体中的酒石酸盐的漱口水。

[0075] 适于局部给药至眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中所述酒石酸盐溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是用于酒石酸盐的水性溶剂中。

[0076] 适用于鼻腔给药的制剂,其中载体是固体,包括具有例如约20至约500微米范围的粒度的粗粉,其以鼻烟的方式给药,即,通过从靠近鼻子的粉末容器中快速吸入鼻道。合适的制剂,其中所述载体是用于作为例如鼻喷雾剂、鼻滴剂或通过雾化器气溶胶给药的液体,包括酒石酸盐的水溶液或油性溶液。

[0077] 适合通过吸入给药的制剂包括那些使用适当的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适当的气体,从加压包装中以气溶胶喷雾方式呈现的制剂。

[0078] 适合通过皮肤局部给药的制剂包括软膏,乳膏和乳液。当配制在软膏中时,酒石酸盐可以任选地与烷烃或水可混溶的软膏基质一起使用。或者,酒石酸盐可以配制在具有水

包油乳膏基质的面霜中。如果需要,乳膏基质的水相可以包括例如至少约30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,例如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。所述局部制剂可以理想地包括一种化合物,所述化合物增强酒石酸盐通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透。这种皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砷和相关的类似物。

[0079] 当配制为局部乳液时,所述油相可以任选地仅包含乳化剂(或称为乳化剂),或者它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,亲水性乳化剂与作为稳定剂的亲油性乳化剂一起加入。还优选包括油和脂肪。

[0080] 具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和/或脂肪一起构成形成乳膏制剂的油性分散相的所谓的乳化软膏基质。

[0081] 合适的乳化剂和乳液稳定剂包括吐温60,司盘80,鲸蜡硬脂醇,肉豆蔻醇,单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。用于制剂的合适的油或脂肪的选择基于实现所需的美容性能,因为酒石酸盐在可能用于药物乳液制剂的大多数油中的溶解度可能非常低。因此,所述乳膏应优选为不油腻、不染色且可清洗的产品,具有适当的稠度以避免从管或其它容器泄漏。可以使用直链或支链的单质或双质烷基酯,如二异己二酸酯、异鲸蜡硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或被称为Crodamol CAP的支链酯混合物,后三种是优选酯。根据所需的性能,这些可以单独使用或组合使用。

[0082] 或者,可以使用高熔点脂质,例如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0083] 适用于直肠给药的制剂可以作为具有合适的基质的栓剂存在,所述基质包括例如可可脂或水杨酸盐。

[0084] 适用于阴道给药的制剂可以以阴道栓剂、棉条、乳剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂的形式出现,除了酒石酸盐之外,还含有本领域已知的适当载体。

[0085] 适合肠外给药(例如通过注射,包括皮肤,皮下,肌内,静脉内和皮内)的制剂包括水基和非水基等渗、不含热原的无菌注射液,其中可能含有抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、杀菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水基和非水基无菌悬浮液,其中可能包括悬浮剂和增稠剂,以及脂质体或其他微粒子系统,旨在将化合物锁定在血液成分或一个或多个器官。用于此类制剂的合适的等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏液或乳酸林格氏液注射液。通常,溶液中酒石酸盐的浓度为约1纳克/毫升至约10微克/毫升,例如从约10纳克/毫升至约1皮克/毫升。制剂可以用单位剂量或多剂量的密封容器,例如安瓿和小瓶,并可以在冻干(冻干)状态下储存,只需要在使用前立即加入无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末,颗粒和片剂制备。制剂可以是脂质体或其他微粒子系统的形式,旨在将酒石酸盐靶向血液成分或一个或多个器官。

[0086] 应当理解的是,酒石酸盐的适当剂量和包含酒石酸盐的组合物可以因患者而异。确定最佳剂量通常涉及治疗益处的水平与本发明的治疗的任何风险或有害副作用之间的平衡。所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性、给药途径、给药时间、化合物的排泄速率、治疗持续时间、其他药物、化合物、和/或组合使用的材料,以及患者的年龄,性别,体重,状况,一般健康状况和既往病史。化合物的量和给药途径最终将由医生决定,但一般来说,剂量将在作用部位达到局部浓度,以达到预期的效果,而不引起

大量有害或有副作用。

[0087] 在整个治疗过程中,可以连续或间歇地(例如,以适当的间隔分剂量)进行体内给药。

[0088] 确定最有效的施用手段和剂量的方法是本领域技术人员熟知的,并且将随着用于治疗的制剂、治疗的目的、治疗的靶细胞和治疗的受试者而变化。可以进行单次或多次给药,剂量水平和模式由治疗医生选择。

[0089] 通常,式I化合物的合适剂量为受试者每天每千克体重约100pg-约250mg。

[0090] 在优选的形式中,式I化合物的合适剂量为40mg/kg。

[0091] 可以理解的是,在本说明书中公开和定义的本发明扩展到从文本或附图中提及或明显的两个或更多个单独特征的所有替代组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种可选方面。

[0092] 示例

[0093] 现在将参考以下非限制性实施例描述本发明。

[0094] 临床前疾病模型中的式I化合物:

[0095] 在本发明人设计的研究中,已经显示了式I化合物在治疗和预防博来霉素诱导的肺纤维化方面的功效。治疗和预防实验的研究设计如图1所示。

[0096] 单次气管内剂量的博来霉素(0.05U/小鼠)可诱导6-8周(ARC,珀斯,澳大利亚)的雌性C57BL/6小鼠的肺纤维化。对照组小鼠接受30 μ l缓冲盐水。

[0097] 预防研究中的小鼠从博来霉素给药后24小时起至第22天,每天口服一次200 μ l的赋形剂(含0.5% (w/v) 羟丙基甲基纤维素、0.5% (v/v) 苯甲醇和0.4% (v/v) 吐温80的无菌水),或以40mg/kg或80mg/kg的剂量口服式I化合物。

[0098] 治疗研究中的小鼠从博来霉素给药后的第7天起至第21天,每天一次用200 μ l的赋形剂(含0.5% (w/v) 羟丙基甲基纤维素、0.5% (v/v) 苯甲醇和0.4% (v/v) 吐温80的无菌水)或以40mg/kg或80mg/kg的剂量口服式I化合物。

[0099] 所有实验每组有8只小鼠,所有小鼠在给药期间每天称重。

[0100] 预防模式:

[0101] 与PBS激发相比,博来霉素的支气管内激发在第23天未引起肺重量的显著增加,但组织学分析显示,根据Ashcroft评分评估,肺损伤显著增加(图2,底部组和图3a)。与赋形剂相比,式I化合物以40mg/kg剂量但不以80mg/kg剂量减轻了博来霉素诱导的肺损伤(图3a)。

[0102] 支气管内博来霉素在第23天引起可溶性肺胶原增加(图3b)。口服式I的FAK抑制剂可将可溶性胶原蛋白水平抑制至基线(PBS)水平(图3b)。

[0103] 在10毫克/毫升乙酰甲胆碱的剂量下,与PBS相比,用气道和经肺阻力、弹回性和顺应性评估的气道高反应性(AHR)在接受过博来霉素激发的小鼠中的幅度明显更大(图5a-d)。与赋形剂处理相比,用40mg/kg或80mg/kg的式I化合物处理可显著降低气道阻力。在10mg/ml乙酰甲胆碱下,用FAK抑制剂处理不会显著抑制AHR的其他指标。然而,与赋形剂治疗相比,式I化合物有能够将AHR参数返回到基线(PBS激发)水平的趋势。

[0104] 治疗模式:

[0105] 与PBS激发相比,博来霉素的支气管内激发在第22天没有引起肺重量的显著增加。小鼠肺部切片的组织学分析显示,根据Ashcroft评分评估,肺部损伤明显增加(图2顶部组和

图4a)。与赋形剂相比,在博来霉素暴露后7天开始施用式I化合物没有显著改变博来霉素诱导的肺损伤(图4a)。

[0106] 在治疗模型中,气管内博来霉素在第22天引起可溶性肺胶原增加(图4b)。与赋形剂处理相比,式I的化合物80mg/kg抑制可溶性胶原水平(图4b)。

[0107] 在10mg/ml乙酰甲胆碱的剂量下,与PBS相比,通过气道和经肺阻力,弹回性和顺应性评估的气道高反应性(AHR)在接受博来霉素激发的小鼠中的幅度显著更大(图5e-h)。与赋形剂处理相比,用式I化合物处理对气道阻力没有影响(图5e)。对于AHR的所有其他指标,与赋形剂治疗相比,在博来霉素暴露后7天开始施用式I化合物有效地将AHR逆转为10mg/ml乙酰甲胆碱。

[0108] 综合起来,博来霉素肺纤维化模型的作用表明,式I化合物将为肺纤维化患者提供临床益处。

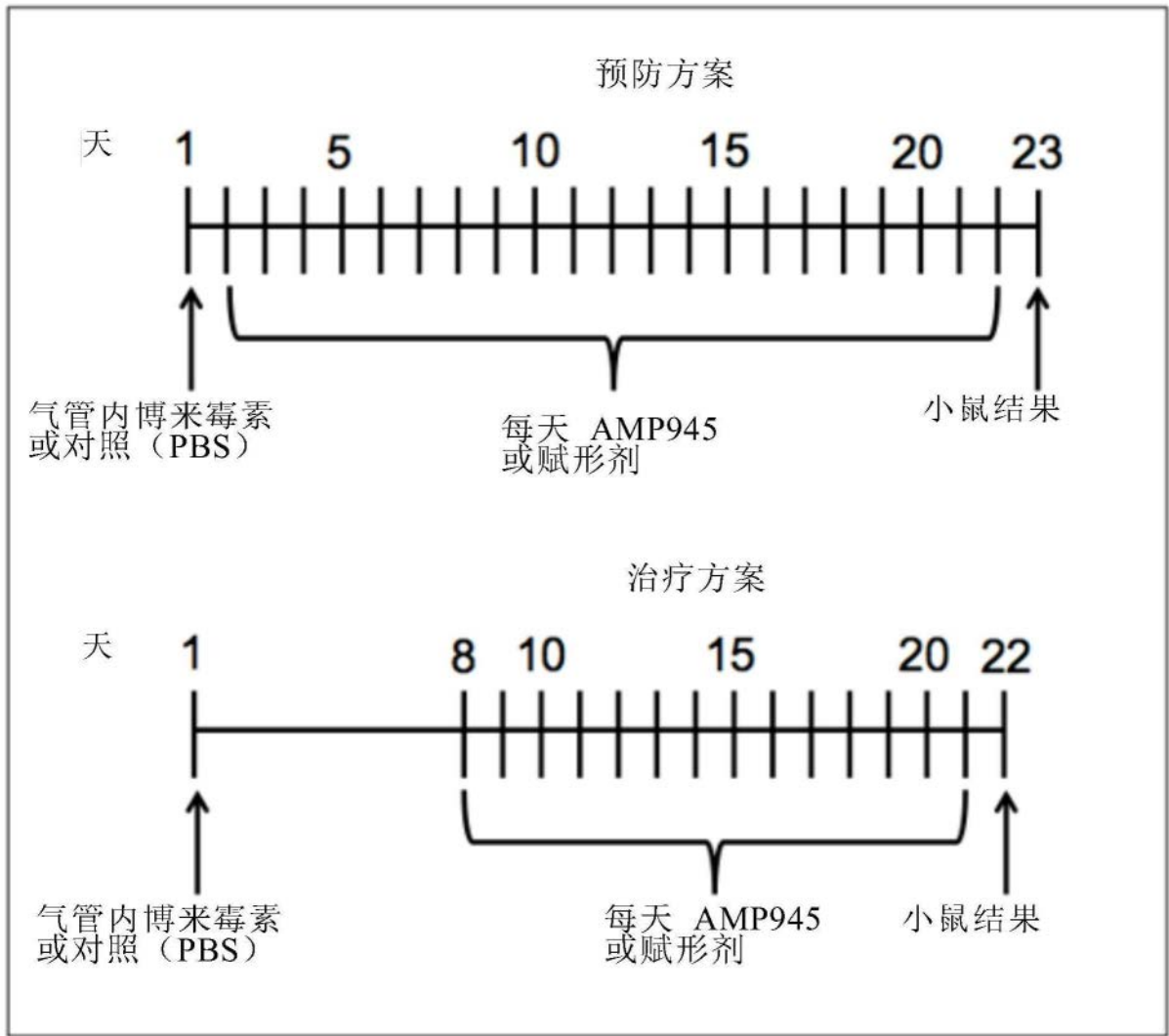


图1

博来霉素肺部纤维化模型

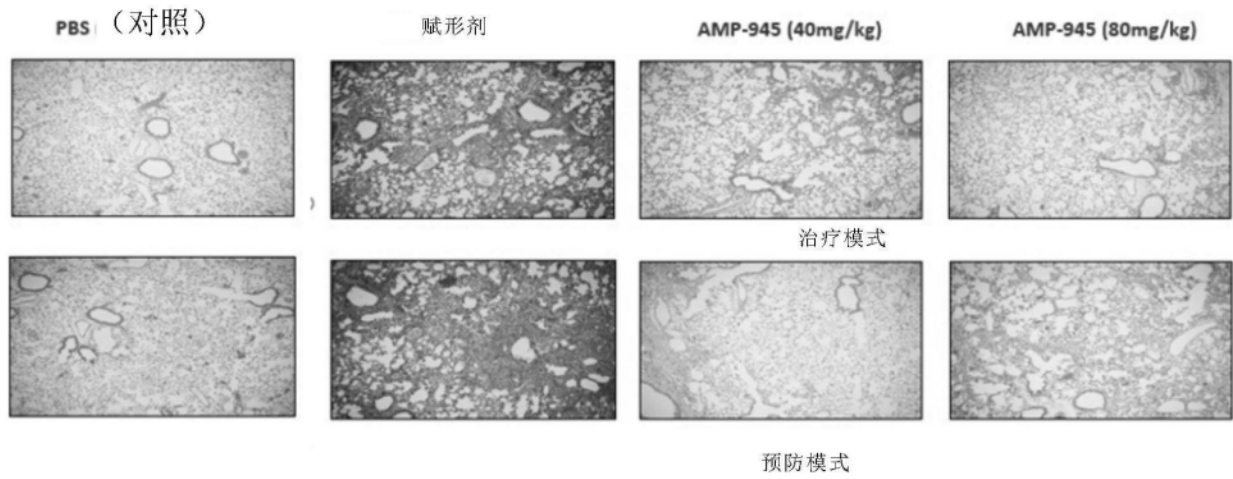


图2

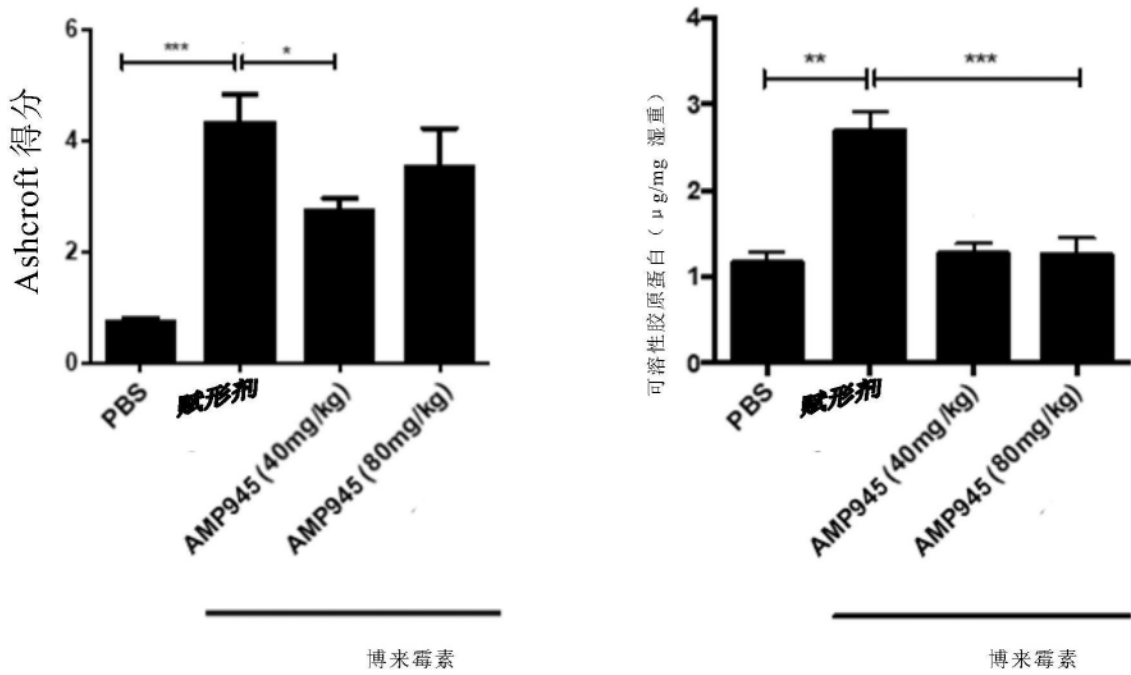


图3

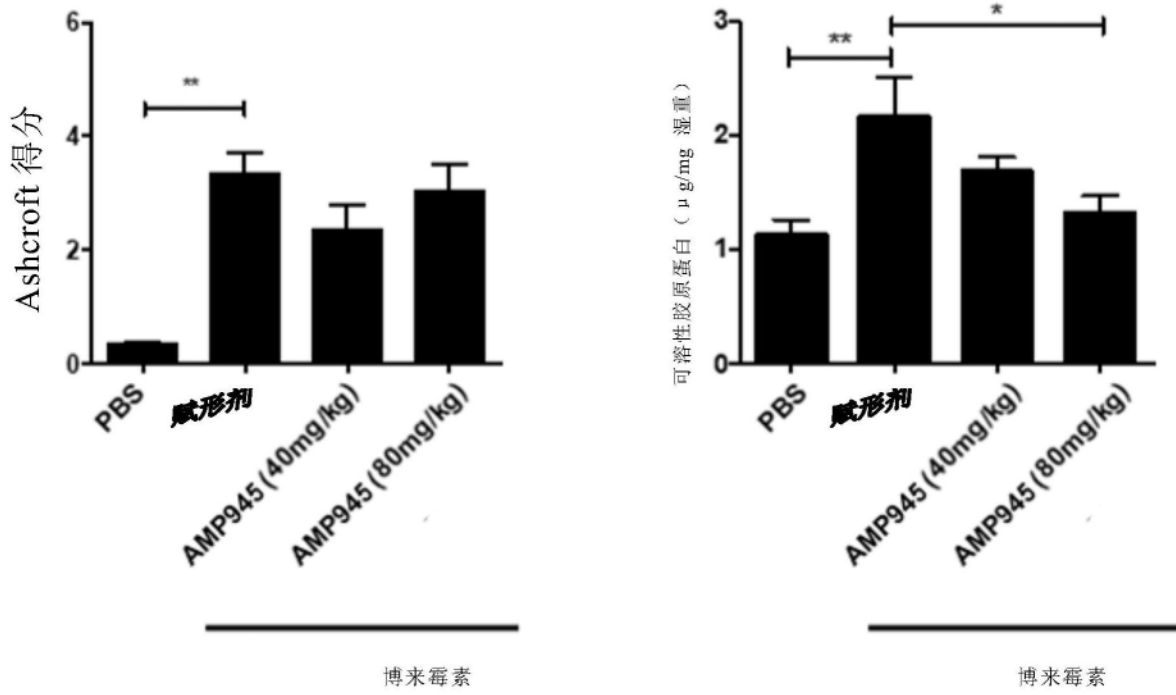


图4

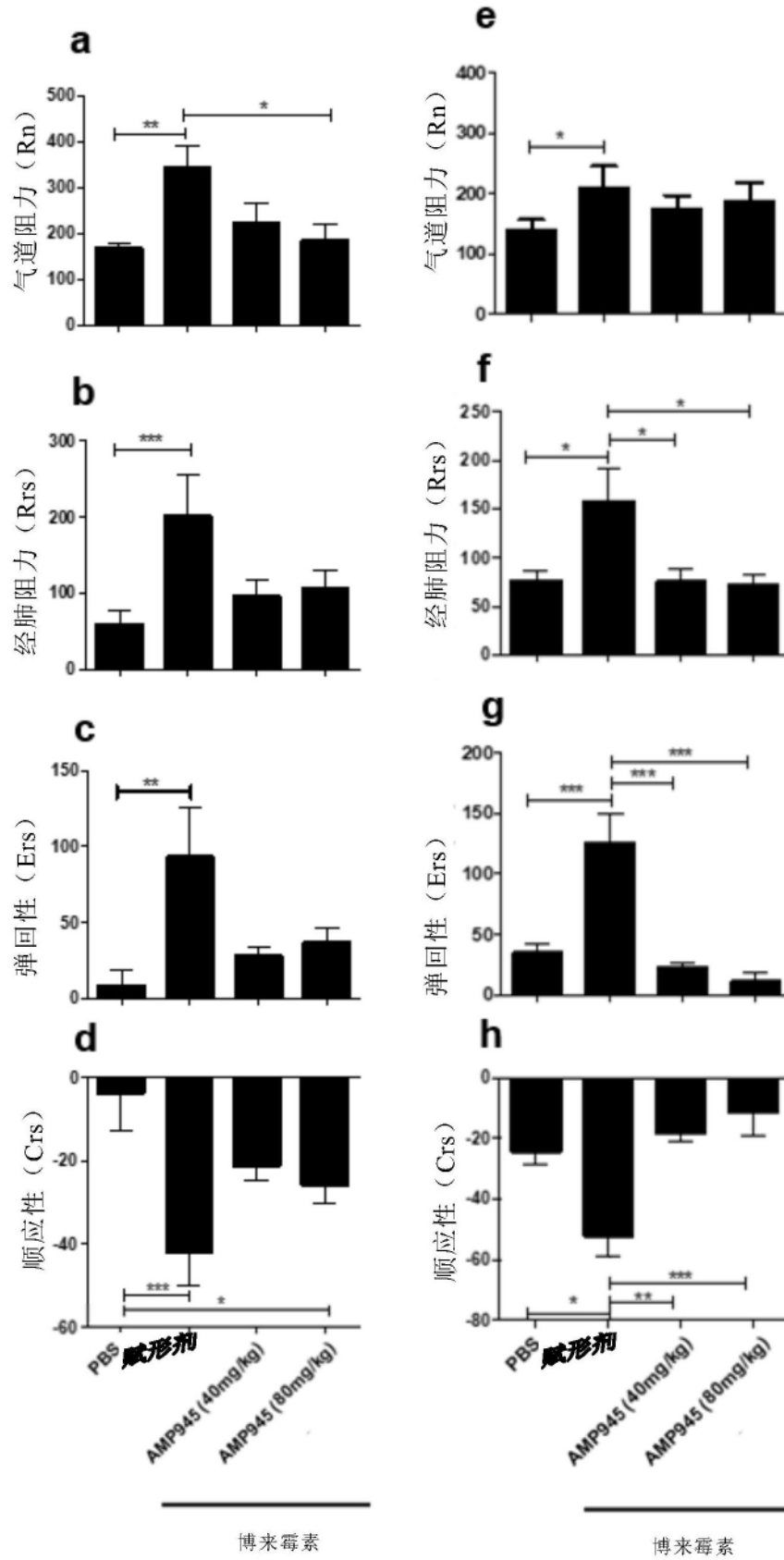


图5