



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108042517 A

(43)申请公布日 2018.05.18

(21)申请号 201810067673.7

A61K 45/06(2006.01)

(22)申请日 2012.11.21

A61P 7/02(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 9/10(2006.01)

61/563,034 2011.11.22 US

A61P 7/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280057439.7 2012.11.21

(71)申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 兰詹·多希尔

苏珊·A·菲利普斯

(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 牟静芳 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/145(2006.01)

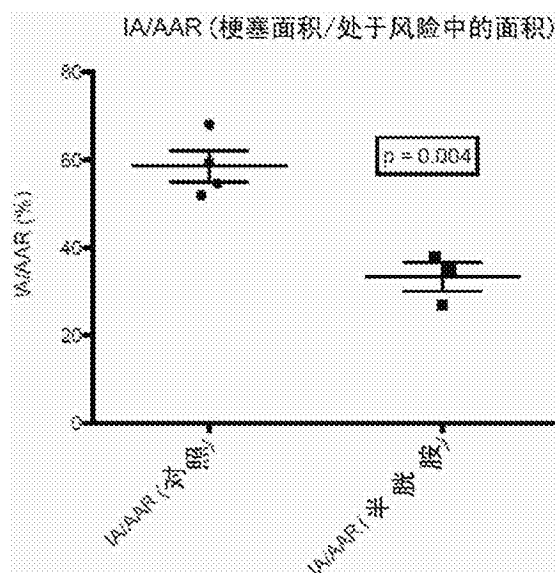
权利要求书4页 说明书28页 附图20页

(54)发明名称

用于治疗缺血性损伤的半胱胺和/或胱胺

(57)摘要

本文提供了用于治疗缺血或会导致缺血性疾病或病症的方法和组合物,所述方法和组合物包括使受试者与半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物接触。本公开还提供了调节受试者体内的脂联素水平的方法,所述方法包括使受试者与半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物接触。



1. 一种用于对遭受缺血性损伤或急性缺血性事件的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向受试者施用有效减少缺血性损伤的量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述缺血性损伤是血栓形成性病症的结果。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述血栓形成性病症是镰状细胞病、深静脉血栓形成、肺栓塞、心脏栓塞、高凝状态、易栓症、凝血因子V莱顿突变、抗凝血酶III缺乏症、蛋白C缺乏症、蛋白S缺乏症、凝血酶原基因突变(G20210A)、高同型半胱氨酸血症、抗磷脂抗体综合征(APS)、抗心磷脂抗体(ACLA)血栓形成综合征或狼疮抗凝物(LA)综合征。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的所述量有效降低由血栓形成所引起的缺血性损伤的风险。

5. 一种用于对有血栓形成风险以及有由其所引起的缺血性损伤风险的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效降低由血栓形成所引起的缺血性损伤风险的量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或任何前述物质的药学上可接受的盐。

6. 如权利要求4或5所述的方法,其中所述受试者患有癌症、骨髓增生性病症、多发性骨髓瘤、接受过手术、有创伤、处于制动状态、在使用口服避孕药、在接受任选地与类固醇组合的沙利度胺或它的同类药的施用、患有肝素诱发性血小板减少症、怀孕、患有炎性肠病、肾病综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、高粘滞综合征或瓦氏巨球蛋白血症。

7. 一种用于对有血栓形成风险的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效降低因血栓形成所致的缺血性损伤风险的量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求7所述的方法,其中所述受试者患有癌症、骨髓增生性病症、多发性骨髓瘤、接受过手术、有创伤、处于制动状态、在使用口服避孕药、在接受任选地与类固醇组合的沙利度胺或它的同类药的施用、患有肝素诱发性血小板减少症、怀孕、患有炎性肠病、肾病综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、高粘滞综合征或瓦氏巨球蛋白血症。

9. 如权利要求1或7所述的方法,其中所述缺血性损伤是组织损伤、疾病或中风的结果。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述损伤是再灌注损伤。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述再灌注损伤是手术或器官移植的结果。

12. 如权利要求9所述的方法,其中所述疾病是镰状细胞病。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中在缺血性事件后72小时内施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中在缺血性事件后连续地施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中向有缺血性事件风险的受试者连续地施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

16. 一种提高有需要的受试者体内低分子量(LMW)脂联素水平比中等分子量(MMW)脂联素和/或高分子量(HMW)脂联素水平的比率的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐,与在所述受试者的在与所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触之前的基线相比,所述有效量有效提高所述低分子量脂联素水平的比率,其中所述受试者未患有高胆

固醇血症或II型糖尿病。

17. 一种用于对高分子量 (HMW) 脂联素:中等分子量 (MMW) 脂联素:HMW脂联素:低分子量 (LMW) 脂联素或MMW脂联素:LMW脂联素的比率不正常或异常的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者施用如有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐,与未接受所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的受试者相比,所述有效量有效改善所述受试者体内的脂联素比率。

18. 如权利要求1、5、7、16或17所述的方法,其中所述受试者有选自下组的缺血风险因素,所述组由以下各项组成:高血压、吸烟、颈动脉或其它动脉疾病、外周动脉疾病、心房纤维性颤动、其它心脏病、短暂性缺血性发作 (TIA)、血液病症、高血胆固醇、缺乏体力活动、肥胖症、过量饮酒、使用非法药物、既往中风、镰状细胞性贫血以及既往心脏病发作。

19. 如权利要求16或17所述的方法,其中所述受试者先前遭受过缺血性事件。

20. 如前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法包括施用半胱胺、半胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

21. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中以每公斤所述受试者的体重约0.5mg至20mg范围的浓度施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或任何前述物质的药学上可接受的盐。

22. 如权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或任何前述物质的药学上可接受的盐的总日剂量是约0.5g/m²至4.0g/m²。

23. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中口服施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或任何前述物质的药学上可接受的盐。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物、或者任何前述物质的药学上可接受的盐是延迟释放或控制释放剂型。

25. 如权利要求1至22中任一项所述的方法,其中腹膜内施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物、或者任何前述物质的药学上可接受的盐。

26. 如权利要求25所述的方法,其中静脉内或动脉内施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物、或者任何前述物质的药学上可接受的盐。

27. 如权利要求1至26中任一项所述的方法,其中所述施用使得缺血再灌注损伤或因缺血性事件所致的炎症减轻。

28. 如权利要求1至27中任一项所述的方法,所述方法进一步包括施用可用于治疗缺血的一种或多种另外的药剂。

29. 如权利要求28所述的方法,其中所述一种或多种另外的药剂选自由以下各项组成的组:再灌注剂、自由基清除剂、以及自旋捕捉剂、神经保护剂、抗凝剂、抗血小板剂、尼莫地平以及纳洛酮。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,所述方法进一步包括施用可用于治疗血栓形成性病症的一种或多种药剂,任选地抗凝剂、肝素、维生素K拮抗剂、4-羟基香豆素衍生物、华法林、醋硝香豆素、双香豆素、双香豆素乙酸乙酯、苯丙香豆素、链激酶、尿激酶、组织型纤溶酶原激活剂 (tPA)、阿替普酶 (重组tPA)、瑞替普酶、替奈普酶以及阿加曲班。

31. 如权利要求23或24中任一项所述的方法,其中每天施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物、或者任何前述物质的药学上可接受的盐少于四次。

32. 如权利要求31中任一项所述的方法,其中每天施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺两次。

33. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中连续地施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐数天、数周或数月的一段时间。

34. 一种治疗缺血性事件的方法,所述方法包括:

使遭受缺血性事件的受试者与有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触,其中与未接受所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的受试者相比,所述受试者具有改善的行为结果。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述受试者在与所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触后脂联素水平提高。

36. 如权利要求34或35所述的方法,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的总日剂量是约0.5g/m²至4.0g/m²。

37. 如权利要求34至36中任一项所述的方法,其中腹膜内施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求34至37中任一项所述的方法,其中口服施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

39. 如权利要求34至38中任一项所述的方法,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐是延迟释放或控制释放剂型,所述剂型使得所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐向小肠中的递送得到提高。

40. 如权利要求39所述的方法,其中所述延迟释放或控制释放剂型包含肠溶包衣,所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐到达受试者的小肠或到达胃肠道中pH值大于约pH 4.5的区域中时,所述肠溶包衣释放所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

41. 如权利要求42所述的方法,其中所述肠溶包衣是选自下组的包衣,所述组由以下各项组成:聚合明胶、虫胶、甲基丙烯酸共聚物C型NF、丁酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸氢纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素、丁二酸二氧丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸丁二酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS),以及丙烯酸聚合物和共聚物,典型地由丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯与丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物形成的丙烯酸聚合物和共聚物。

42. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当口服施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐时,将所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐与生物可利用铁制剂一起施用。

43. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述施用会使得因所述缺血性事件所致的炎症减轻。

44. 如权利要求18所述的方法,其中长期施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

45. 如权利要求1、5、7、16或17所述的方法,其中急性施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、

胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

46. 一种提高受试者体内脂联素水平的方法,所述方法包括使所述受试者与有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触,以使得脂联素水平与在所述受试者与所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或任何前述物质的药学上可接受的盐接触之前的基线相比提高。

47. 如权利要求46所述的方法,其中总脂联素水平提高。

48. 如权利要求46所述的方法,其中低分子量脂联素的比率提高。

49. 如权利要求48所述的方法,其中所述受试者是肥胖者并且与健康受试者相比,具有低的LMW脂联素水平。

50. 如权利要求48所述的方法,其中所述受试者患有糖尿病并且与健康受试者相比,具有低的LMW脂联素水平。

51. 如权利要求46所述的方法,其中所述受试者遭受缺血性事件。

52. 半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐在治疗缺血、缺血性损伤、急性缺血性事件、血栓形成或由血栓形成所引起的缺血性损伤的用途。

53. 如权利要求53所述的用途,其中所述缺血或缺血性损伤是血栓形成性病症的结果。

54. 如权利要求53所述的用途,其中所述血栓形成性病症是镰状细胞病、深静脉血栓形成、肺栓塞、高凝状态、易栓症、凝血因子V莱顿突变、抗凝血酶III缺乏症、蛋白C缺乏症、蛋白S缺乏症、凝血酶原基因突变(G20210A)、高同型半胱氨酸血症、抗磷脂抗体综合征(APS)、抗心磷脂抗体(ACLA)血栓形成综合征或狼疮抗凝物(LA)综合征。

55. 如权利要求53所述的用途,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐是半胱胺、半胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

56. 如权利要求52所述的用途,其中所述缺血由选自下组的风险因素引起,所述组由以下各项组成:高血压、吸烟、颈动脉或其它动脉疾病、外周动脉疾病、心房纤维性颤动、其它心脏病、短暂性缺血性发作(TIA)、血液病症、高血胆固醇、缺乏体力活动、肥胖症、过量饮酒、使用非法药物、既往中风、镰状细胞性贫血以及既往心脏病发作。

57. 如权利要求52所述的用途,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐被配制用于腹膜内施用。

58. 如权利要求52至57中任一项所述的用途,其中血管内施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

59. 如权利要求52至57中任一项所述的用途,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐被配制用于口服施用。

60. 如权利要求59所述的用途,其中所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐包覆有肠溶包衣。

61. 如权利要求52至60中任一项所述的用途,其中连续地施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

62. 如权利要求52至61中任一项所述的用途,其中在缺血性事件/危象之前、同时或之后施用所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

63. 如权利要求52至62中任一项所述的用途,其中将所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐用于提高受试者的脂联素水平。

用于治疗缺血性损伤的半胱胺和/或胱胺

[0001] 本申请是申请日为2012年11月21日的PCT国际专利申请PCT/US2012/066288进入中国国家阶段的中国专利申请号201280057439.7、发明名称为“用于治疗缺血性损伤的半胱胺和/或胱胺”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请依据美国法典第35篇第119条要求2011年11月22日提交的美国临时申请序列号61/563,034的优先权。该美国临时申请的公开内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及缺血或会导致缺血的疾病或病症的治疗,尤其涉及缺血性损伤的治疗。

背景技术

[0005] 据估计,每一千个人当中就有约2至2.5个人罹患急性缺血性中风,从而每年在世界范围内造成超过450万例死亡和900万名中风幸存者,目前仅仅在美国花费已超过500亿美元。

发明内容

[0006] 本公开提供了一种用于对遭受缺血性损伤或急性缺血性事件的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向受试者施用有效减少缺血性损伤的量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述缺血性损伤是血栓形成性病症的结果。在另一个实施方案中,所述血栓形成性病症是镰状细胞病、深静脉血栓形成、肺栓塞、心脏栓塞、高凝状态、易栓症、凝血因子V莱顿突变 (Factor V Leiden)、抗凝血酶III缺乏症、蛋白C缺乏症、蛋白S缺乏症、凝血酶原基因突变 (G20210A)、高同型半胱氨酸血症、抗磷脂抗体综合征 (APS)、抗心磷脂抗体 (ACLA) 血栓形成综合征或狼疮抗凝物 (LA) 综合征。在任何前述实施方案中,半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的量可有效降低由血栓形成所引起的缺血性损伤的风险。

[0007] 本公开还提供了一种用于对有血栓形成风险以及有由其所引起的缺血性损伤风险的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效降低由血栓形成所引起的缺血性损伤风险的量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或任何前述物质的药学上可接受的盐。

[0008] 在任何前述实施方案中,所述受试者可以患有癌症、骨髓增生性病症、多发性骨髓瘤,可以接受过手术或有创伤,可以处于制动状态、正在使用口服避孕药、正在服用任选地与类固醇组合的沙利度胺 (thalidomide) 或它的同类药,可以患有肝素诱发性血小板减少症,可以怀孕,可以患有炎症肠病、肾病综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、高粘滞综合征或瓦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)。

[0009] 本公开还提供了一种用于对有血栓形成风险的受试者进行治疗的方法,所述方法

包括向所述受试者施用有效降低因血栓形成所致的缺血性损伤风险的量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述受试者患有癌症、骨髓增生性病症、多发性骨髓瘤、接受过手术、有创伤、处于制动状态、正在服用口服避孕药、正在接受任选地与类固醇组合的沙利度胺或它的同类药的施用、患有肝素诱发性血小板减少症、在怀孕、患有炎性肠病、患有肾病综合征、患有阵发性睡眠性血红蛋白尿、患有高粘滞综合征或患有瓦氏巨球蛋白血症。

[0010] 在任何前述实施方案中,所述缺血性损伤可以是组织损伤、疾病或中风的结果。在另一个实施方案中,所述损伤是再灌注损伤。在另一个实施方案中,所述再灌注损伤是手术或器官移植的结果。在另一个实施方案中,所述疾病是镰状细胞病。

[0011] 在任何前述实施方案中,在缺血性事件后72小时内施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,在缺血性事件后连续地施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在任何前述实施方案中,向有缺血性事件风险的受试者连续地施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。

[0012] 本公开还提供了一种提高有需要的受试者体内低分子量(LMW)脂联素(adiponectin)水平比中等分子量(MMW)和/或高分子量(HMW)脂联素水平的比率的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐,与在所述受试者与半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触之前的基线相比,所述量可有效提高低分子量脂联素水平的比率,其中所述受试者未患有高胆固醇血症或II型糖尿病。

[0013] 本公开还提供了一种用于对高分子量(HMW)脂联素:中等分子量(MMW)脂联素:HMW脂联素:低分子量(LMW)脂联素或MMW脂联素:LMW脂联素的比率不正常或异常的受试者进行治疗的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐,与未接受半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的受试者相比,所述量可有效改善所述受试者体内的脂联素比率。

[0014] 在前述的一个实施方案中,所述受试者有选自下组的缺血风险因素,所述组由以下各项组成:高血压、吸烟、颈动脉或其它动脉疾病、外周动脉疾病、心房纤维性颤动、其它心脏病、短暂性缺血性发作(TIA)、血液病症、高血胆固醇、缺乏体力活动、肥胖症、过量饮酒、使用非法药物、既往中风、镰状细胞性贫血以及既往心脏病发作。在另一个实施方案中,所述受试者先前遭受过缺血性事件。在任何前述实施方案中,所述方法包括施用半胱胺、半胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,以每公斤所述受试者体重约0.5mg至20mg范围的浓度施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或任何前述物质的药学上可接受的盐。在前述任何又一个实施方案中,半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或任何前述物质的药学上可接受的盐的总日剂量是约0.5-4.0g/m²。在又一个实施方案中,口服施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或任何前述物质的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物或者任何前述物质的药学上可接受的盐是延迟释放或控制释放剂型。在任何前述实施方案中,腹膜内施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物或者任何前述物质的药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,静脉内或动脉内施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物或者任何前

述物质的药学上可接受的盐。在任何前述实施方案中,所述施用使得缺血再灌注损伤或因缺血性事件所致的炎症减轻。在前述任何另一个实施方案中,所述方法进一步包括施用可用于治疗缺血的一种或多种另外的药剂。在另一个实施方案中,所述一种或多种另外的药剂选自以下各项组成的组:再灌注剂、自由基清除剂、以及自旋捕捉剂、神经保护剂、抗凝剂、抗血小板剂、尼莫地平(nimodipine)以及纳洛酮(naloxone)。在另一个实施方案中,所述方法进一步包括施用可用于治疗血栓形成性病症的一种或多种药剂,任选地抗凝剂、肝素、维生素K拮抗剂、4-羟基香豆素衍生物、华法林(warfarin)、醋硝香豆素(acenocoumarol)、双香豆素(dicumarol)、双香豆素乙酸乙酯(ethyl biscoumacetate)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、链激酶、尿激酶、组织型纤溶酶原激活剂(tPA)、阿替普酶(alteplase)(重组tPA)、瑞替普酶(reteplase)、替奈普酶(tenecteplase)以及阿加曲班(argatroban)。在又一个实施方案中,每天施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺衍生物或者任何前述物质的药学上可接受的盐少于四次。在又一个实施方案中,每天施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺或胱胺两次。在任何前述实施方案中,连续地施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐数天、数周或数月的一段时间。

[0015] 本公开提供了一种治疗缺血性事件的方法,所述方法包括使遭受缺血性事件的受试者与有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触,其中与未接受半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的受试者相比,所述受试者具有改善的行为结果。在一个实施方案中,在与半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触后,所述受试者的脂联素水平提高。在又一个实施方案中,半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐的总日剂量是约0.5-4.0g/m²。在又一个实施方案中,腹膜内施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,口服施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐是延迟释放或控制释放剂型,所述剂型使得半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐向小肠的递送得到提高。在又一个实施方案中,所述延迟释放或控制释放剂型包含肠溶包衣,在半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐到达受试者的小肠或到达胃肠道中pH值大于约pH 4.5的区域中时,所述肠溶包衣释放半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述肠溶包衣是选自下组的包衣,所述组由以下各项组成:聚合明胶、虫胶、甲基丙烯酸共聚物C型NF、丁酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸氢纤维素(cellulose hydrogen phthalate)、丙酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素、丁二酸二氧丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸丁二酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS),以及丙烯酸聚合物和共聚物,典型地由丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯与丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物形成的丙烯酸聚合物和共聚物。在又一个实施方案中,当口服施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐时,将所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐与生物可利用铁制剂一起施用。在任何前述实施方案中,所述施用会使得因缺血性事件所致的炎症减轻。

[0016] 本公开还提供了一种提高受试者体内脂联素水平的方法,所述方法包括使所述受试者与有效量的半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐接触,以使得脂联素水平与在所述受试者与半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或任何前述物质的药学上可接受的盐接触之前的基线相比提高。在一个实施方案中,总脂联素水平提高。在另一个实施方案中,低分子量脂联素与中等分子量脂联素和/或高分子量脂联素的比率提高。在又一个实施方案中,所述受试者是肥胖者并且与健康受试者相比,具有较低的LMW脂联素水平。在一个实施方案中,所述受试者患有糖尿病并且与健康受试者相比,具有较低的LMW脂联素水平。在又一个实施方案中,所述受试者遭受缺血性事件。

[0017] 本公开还提供了一种半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐,用于治疗缺血、缺血性损伤、急性缺血性事件、血栓形成或由血栓形成引起的缺血性损伤。在一个实施方案中,缺血或缺血性损伤是血栓形成性病症的结果。在另一个实施方案中,所述血栓形成性病症是镰状细胞病、深静脉血栓形成、肺栓塞、高凝状态、易栓症、凝血因子V莱顿突变、抗凝血酶III缺乏症、蛋白C缺乏症、蛋白S缺乏症、凝血酶原基因突变(G20210A)、高同型半胱氨酸血症、抗磷脂抗体综合征(APS)、抗心磷脂抗体(ACLA)血栓形成综合征或狼疮抗凝物(LA)综合征。在又一个实施方案中,所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐是半胱胺、半胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,所述缺血由选自下组的风险因素引起,所述组由以下各项组成:高血压、吸烟、颈动脉或其它动脉疾病、外周动脉疾病、心房纤维性颤动、其它心脏病、短暂性缺血性发作(TIA)、血液病症、高血胆固醇、缺乏体力活动、肥胖症、过量饮酒、使用非法药物、既往中风、镰状细胞性贫血以及既往心脏病发作。在另一个实施方案中,所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐经过配制以用于腹膜内施用。在任何前述实施方案中,血管内施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在前述任何又一个实施方案中,所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐经过配制以用于口服施用。在另一个实施方案中,所述半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐包覆有肠溶包衣。在任何前述实施方案中,连续地施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,在缺血性事件/危象之前、同时或之后施用半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,将半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物、或其药学上可接受的盐用于提高受试者的脂联素水平。

[0018] 本公开的一个或多个实施方案的细节阐述于附图和以下描述内容中。根据所述描述内容和附图以及权利要求书,其它特征、目的以及优势将是显而易见的。

附图说明

[0019] 图1示出了使用90 μ M半胱胺将脂肪组织外植体处理45分钟、90分钟以及24小时。在使用90 μ M半胱胺处理45分钟时的总脂联素存在显著性差异: $p=0.002$;在使用90 μ M半胱胺处理45分钟时的HMW脂联素存在显著性差异: $p=0.04$;在使用90 μ M半胱胺处理90分钟时的HMW脂联素存在显著性差异: $p=0.02$ 。

[0020] 图2A-C示出了(A) LMW脂联素、MMW脂联素以及HMW脂联素的示意性和相对迁移率变动;(B)示出了在室温下、37 $^{\circ}$ C下、37 $^{\circ}$ C+45 μ M半胱胺下孵育1小时的胃束带术(GB)血清以及

脂联素多聚体的产量。在室温与37℃之间对于任何多聚体均未观测到显著性差异。然而：在使用半胱胺处理的情况下HMW显著减少： $p=0.009$ ；在使用半胱胺处理的情况下MMW发生显著变化；并且在使用半胱胺处理的情况下LMW显著增加： $p=0.05$ 。(C) 在基线时、使用EC-半胱胺处理24周之后以及随后的在中止EC-半胱胺后的16周测量的BMI、ALT以及AST的平均值。P值被表示为不显著(ns)、 $*P<0.05$ 、 $**P<0.01$ 。平均BMI在任何时间点均不存在显著性差异。示出了SEM。

[0021] 图3示出了半胱胺对患有NAFLD的受试者体内的脂联素多聚化的体内作用。通过口服包覆肠溶包衣的半胱胺对十一名患有NAFLD的受试者进行治疗，持续24周，然后在不进行治疗的情况下监测24周。在基线时、治疗24周以及随后的停止治疗后的24周对血清进行分析。在口服EC-半胱胺24周后，总脂联素以及脂联素的所有亚型均显著增加，继而在中止疗法后的24周显著减少。

[0022] 图4示出了在体内半胱胺治疗的情况下的总脂联素。总脂联素从第0周到第24周显著增加： $p=0.05$ ；从第24周到第40周绝对水平显著减少： $p=0.01$ ；在基线与第40周之间不存在显著性差异。

[0023] 图5示出了与图3相似的数据，但所述数据被表示为半胱胺对脂联素多聚化的体内作用的平均变化百分比。在时间零点(基线)、治疗24周以及在40周(24周中止半胱胺后)时从受试者获得血清。通过蛋白质印迹法在非还原条件下对1μl血清进行半定量分析。使用脂联素多聚体在24周时相比于在基线时的变化百分比以及在40周时相比于在基线时的变化百分比对受试者的数据进行归一化。

[0024] 图6示出了半胱胺对瘦对照受试者的绝对脂联素水平的体外作用。将瘦对照血清在室温下、37℃下、37℃+90μM半胱胺下孵育1小时。在室温与37℃之间任何多聚体均不存在显著性差异；HMW在使用半胱胺处理的情况下无显著变化；MMW的绝对水平在使用半胱胺处理的情况下显著减少；LMW的绝对水平在使用半胱胺处理的情况下无显著变化(数据倾向于显著增加)，在使用半胱胺处理的情况下变化百分比具有显著性。

[0025] 图7示出了在室温下、37℃下、37℃+90μM半胱胺下孵育1小时后的瘦对照血清。在室温与37℃之间任何多聚体无显著性差异。在使用半胱胺处理的情况下HMW未显示出显著的变化。在使用半胱胺处理的情况下MMW的绝对水平显示出显著减少；在使用半胱胺处理的情况下变化百分比具有显著性；并且在使用半胱胺处理的情况下LMW的绝对水平未显示出显著的变化(数据倾向于显著增加)，在使用半胱胺处理的情况下变化百分比具有显著性。

[0026] 图8是半胱胺对取自接受胃束带术的受试者的血清的体外作用的图表。在37℃下与浓度为0μM、7.5μM、15μM、30μM、45μM、60μM、90μM的半胱胺一起孵育1小时。

[0027] 图9示出了在将半胱胺(以如下不同的浓度：0μM、7.5μM、15μM、30μM、45μM、60μM以及90μM)添加到来自4名肥胖症患者的血清中之后的1小时后所测量的脂联素水平。

[0028] 图10示出了在不同浓度的半胱胺下不同的脂联素多聚体的变化百分比。

[0029] 图11示出了在将BAT1-16血清与不同浓度的半胱胺一起孵育1小时后各脂联素形式相对于基线的平均变化百分比。

[0030] 图12示出了在24周半胱胺疗法后增加的所有多聚体形式的水平。然而，对于构成总脂联素的每种多聚体所占的相对比例来说，HMW显著增加，MMW减少而LMW保持不变。

[0031] 图13示出了患有NAFLD的受试者($n=10$)体内脂联素多聚体的平均变化百分比。在

室温 (RT:空心柱) 与 37℃ (实心柱) 之间, 所测量的任何多聚体不存在显著性差异。在 37℃ 下与 45μM 的半胱胺一起孵育 1 小时的血清 (阴影柱) 中, 当与未经过处理的血清相比较时, 观测到 MMW 显著减少而 LMW 增加。

[0032] 图 14A-B 示出了半胱胺的体内作用。(A) 是示出了在半胱胺处理组与对照组之间缺血面积 (以处于风险中的面积 (或由 LAD 动脉供血的心肌区域) 的百分比的形式) 存在显著性差异的图表。(B) 是示出了在半胱胺处理组与对照组之间缺血面积 (以左心室面积的百分比的形式) 存在显著性差异的图表。

[0033] 图 15A-B 示出了经过半胱胺处理和未经过处理的模型的舒张期容积。(A) 示出了仅接受 IV 缓冲液的对照组在 24 小时和 72 小时时的舒张末期容积 (以 μL 为单位)。EDV 在这两个时间点之间不存在显著性差异, 表明随时间推移没有得到改善。(B) 示出了接受含半胱胺的 IV 缓冲液的对照组在 24 小时和 72 小时时的舒张末期容积 (以 μL 为单位)。在这两个时间点之间 EDV 显著减少, 表明随时间推移有改善。

[0034] 图 16 是示出了 EDV 在 24 小时与 72 小时之间的变化百分比之间存在显著性差异的图表。EDV 减少表明在心肌缺血后心室扩张程度更小。小鼠在 24 小时与 72 小时之间体重下降并且嗜睡。对照小鼠的体重减轻 13% 而半胱胺组的体重减轻 14%。

[0035] 图 17A-B 示出了对照缺血动物模型和经过半胱胺处理的缺血动物模型的收缩末期容积 (ESV) 的图表。(A) 示出了仅接受 IV 缓冲液的对照组在 24 小时和 72 小时时的 ESV (以 μL 为单位)。ESV 存在显著性差异。(B) 示出了接受含半胱胺的 IV 缓冲液的处理组在 24 小时和 72 小时时的 ESV (以 μL 为单位)。ESV 存在显著性差异。

[0036] 图 18 示出了 ESV 变化百分比的图表。ESV 在 24 小时与 72 小时之间的变化百分比之间存在显著性差异。ESV 减少表明心室收缩作用更好。

具体实施方式

[0037] 除非上下文另外明确规定, 否则如本文和所附权利要求书中所用的单数形式“a/an (一)”和“所述”包括复数指代对象。因此, 举例来说, 提及“an antioxidant (一种抗氧化剂)”时, 包括多种这类抗氧化剂, 并且提及“所述抗氧化剂”时, 包括提及一种或多种抗氧化剂, 诸如此类。

[0038] 而且, 除非另外说明, 否则“或”的使用意指“和/或”。类似地, “包含 (comprise)”、“包含 (comprises)”、“包含 (comprising)”、“包括 (include)”、“包括 (includes)”以及“包括 (including)”是可互换的并且不意图具限制性。

[0039] 应当进一步了解的是, 在对各种实施方案的描述使用术语“包含”的情况下, 本领域技术人员应了解, 在一些具体情况下, 可以替代性地使用语言“主要由……组成”或“由……组成”来描述一个实施方案。

[0040] 除非另外定义, 否则本文所用的所有技术术语和科学术语所具有的含义与本公开所属领域的普通技术人员通常所了解的含义相同。虽然在实践所公开的方法和组合物时可以使用与本文所述的方法和材料相似或等效的方法和材料, 但在本文中描述了示例性方法、装置以及材料。

[0041] 提供上文以及贯穿全文所论述的公布仅仅是因为其在在本申请的申请日之前公开。本文的任何信息并不被理解为承认本申请的发明人无权因在先的公开而提早所述公开。

[0042] 如本文所用的缺血指的是由向身体一部分(如脑、心脏或其它组织)输送的血流和氧气减少或缺乏所引起的病状。缺血性损伤一般指的是远端组织损伤或者因丧失血流和氧气所造成的组织损伤。缺血性损伤经常是缺乏氧气和体液的结果,但是也包括炎症级联反应。举例来说,缺血和缺血性损伤可因心脏损伤、肺损伤或脑损伤、器官移植或手术程序或者疾病或病症(例如镰状细胞性贫血或镰状细胞病)而出现。

[0043] 急性缺血最常见于中风和心脏损伤中。然而,存在多种引起导致细胞死亡和组织损伤的缺血性事件的病症和损伤。举例来说,心脏病发作(即心肌梗塞)是常见的。而且,有间歇性轻度心脏缺血(即心绞痛)迹象的人也可以受益于半胱胺(可能是通过它对脂联素长期的作用来实现的)。中风、脑血管事件以及心血管事件是分别流向脑或心脏的某个区域的脑血流或心脏血流发生急性阻塞的结果。在美国每年有约500,000例中风,其中30%是致命的,并且因此,在美国,中风是死亡的第三大主要原因。约80%的中风是“缺血性的”并且由脑动脉发生急性闭塞、从而导致血流减少所引起。其余均是“出血性的”,是由于脑动脉破裂,因破裂血管的远端区域中缺乏血流以及局部组织压迫,出血进入脑组织中,结果造成血流阻塞,从而引起缺血。

[0044] 中风通常累及超过65岁的个体,并且最有影响的风险因素是高血压。到目前为止,尚不存在获得批准用于急性中风的疗法,仅通过一般医疗支持来治疗急性中风,继而使所观测到的损伤康复。在1996年,基于有限数目的受控试验,FDA批准使用组织型纤溶酶原激活剂(tPA)作为用于急性缺血性中风的疗法。一些而非所有试验展示出使临床结果得到30%-55%的改善,其中发病率而非死亡率总体降低。由于使用tPA治疗患者的治疗时间窗(window of opportunity)很窄并且与使用tPA相关的副作用相当大,所以该药物的使用率不高。即使在使用tPA进行的血栓溶解疗法的情况下,该疗法也只能在当时使不到40%的症状完全消退,因此需要另外形式的疗法。已经在临床试验中对多种神经保护策略进行了测试,但并无一种策略已获FDA批准用于治疗缺血性中风。

[0045] 约80%的中风可能是由到达脑中某个区域的血液过少所引起的,这通常是因堵塞血管的凝块(即例如脑血栓形成)所致。这被称作“缺血性中风”。这种类型的中风有时可能会引起脑出血,这是因为所累及的脑组织软化并且这可能导致小血管破裂。另外,当人在形成血凝块方面有问题时也可能发生脑出血。凝块是身体停止任何出血的方式,由被称作凝血因子的蛋白质和被称作血小板的粘性血细胞形成。当凝血因子或血小板不能很好地起作用或量不足时,人可能会产生过度出血的倾向。

[0046] 缺血性中风之前可能是短暂性缺血性发作(TIA),并且据估计,在美国每年约300,000人经受TIA。血栓形成还会导致糖尿病患者、镰状细胞病以及其它患者出现外周动脉闭塞,并且需要有效并且安全的抗缺血性损伤剂用于这些患者。

[0047] 约20%的中风可能牵涉到脑内出血,这会损伤附近的脑组织(例如出血性中风)。当脑内血管爆裂时,发生出血性中风。脑对出血非常敏感并且损伤可以非常快地出现,这是因为血液本身的存在,或是因为液体增加了对脑的压力并且通过将脑压向颅骨而对其造成损害。出血刺激脑组织,引起肿胀。脑的周围组织抵御出血扩大,最终通过形成肿块(例如脑内血肿)来遏制出血扩大。肿胀和血肿将挤压并且取代正常的脑组织。往往,出血性中风与高血压有关,高血压会加压力于动脉壁直到它们破裂为止。

[0048] 在镰状细胞病中,缺血由毛细血管堵塞以及血液流入组织中受阻而使该组织变得

缺乏氧气和葡萄糖所引起。这种毛细血管堵塞由已丧失正常形状和柔韧性并且已塌缩或扭曲成刚性或半刚性“镰刀”形状的血红细胞所引起。这种毛细血管堵塞阻断了新鲜血液流经器官或组织中通常由堵塞了的毛细血管供血的那些部分。

[0049] 对于大部分患者来说,镰状细胞性贫血不会引起持续性或慢性疼痛。然而,大部分镰状细胞性贫血患者经受偶发但会复发的发作,这些发作有时被称为缺血性危象。在这些危象期间,镰状细胞患者通常在一个或多个位置上将遭受剧烈的疼痛,所述一个或多个位置在患者之间以及在特定患者的不同危象之间经常是不同的。并不少见的是,一个或多个关节变得肿胀和疼痛,和/或患者腹部经受剧烈或弥漫性疼痛,这被推测为因一个或多个器官的一个或多个部分中的缺血性病状所致。

[0050] 大部分镰状细胞患者每年通常经受若干次所述缺血性危象。在这些危象期间,患者通常住院治疗,限于卧床休息而很少或不劳累,并且接受多种药物治疗,包括强效止痛药(如吗啡(morphine)、可待因(codeine)以及派替啶(meperidine))和广谱抗生素,这两者均有助于控制任何可能导致危象的感染,并且有助于预防或减少因缺血性危象而变弱的组织或器官中出现另外的感染。

[0051] 在患有镰状细胞病的幼儿中,指尖炎是常见的,所述指尖炎是因手和脚的小骨头和软骨发生缺血性坏死所致,并且急性腹痛经常由对脾的累积性损伤所引起。急性腹痛也可能是因肝或肾梗死所致,或与血尿症相关。因胆结石所致的胆囊炎、股骨头无菌性坏死、有影像学证据表明的颅骨中的骨髓隙变宽、脊柱骨质疏松症以及肾乳头坏死典型地在10岁之后出现,而超过18岁的患者还经常并发发生病理性骨折,尤其是股骨头和肱骨头处的病理性骨折。腿部溃疡常见于成年患者,并且可能发生大叶性肺炎、肺梗塞、中风以及视网膜病变。在所有情况下,疼痛均是剧烈的,经常是游走性和弥漫性的。

[0052] 出血性中风的一个病因是动脉瘤。这是动脉壁中的薄弱点,其由于在所累及的动脉内循环的血液压力而鼓出。最终,它可爆裂而引起严重的损害。动脉瘤越大,则它将越可能爆裂。

[0053] 中风症状典型地突然发作并且可能很快地恶化。中风症状可以包括但不限于:i)虚弱或不能移动身体的一部分;ii)麻木或丧失知觉;iii)视力下降或丧失(可能是部分丧失);iv)言语困难;v)不能认出或识别熟悉的事物;vi)突然头痛;vii)头晕;viii)目眩;xi)失去协调能力;x)吞咽困难;以及xi)困倦、昏睡、嗜睡、昏迷和/或丧失意识。

[0054] 中风事件可以通过使用神经学检查来检测,所述神经学检查预期将显示出异常的结果。此外,患者可能看起来昏昏欲睡和神志昏蒙。眼科检查可能显示出异常的眼球运动,并且在视网膜检查时可以观测到病变(使用被称作检眼镜的仪器来检查眼底)。患者还可能异常反射。计算机化断层摄影扫描将通过提供脑部图像来确定脑出血的存在。随后还可以获取脑磁共振成像(MRI)扫描以更好地了解出血的原因。可能需要常规的血管造影术(例如使用染料对动脉进行X射线检查)来鉴定动脉瘤或AVM。其它检查可能包括但不限于:全血细胞计数、出血时间、凝血酶原/部分促凝血酶原激酶时间(PT/PTT)以及CSF(脑脊髓液)检查。

[0055] 血栓形成可以被定义为血管中形成、产生或存在血凝块(例如血栓)并且被认为是一种常见的严重医学病症。血栓形成可能牵涉到多种血管病症的产生,包括但不限于心肌梗塞、心脏缺血和/或深静脉血栓形成。

[0056] 动脉血栓形成的最常见的实例是冠状动脉血栓形成,所述冠状动脉血栓形成会导致冠状动脉闭塞并且经常会导致心肌梗塞(心脏病发作)。在北美洲每年有超过130万名患者因心肌梗塞而入院治疗。标准疗法是通过输注来施用血栓溶解性蛋白。据估计,针对急性心肌梗塞接受血栓溶解治疗的每1000名患者当中有30人生命获得挽救;然而,这一病症的30天死亡率仍相当高(Mehta等,Lancet356:449-454(2000),以引用的方式并入本文)。由血栓形成所造成的大部分组织损伤可以归结于氧化损伤。适宜通过推注长期或急性地施用抗氧化剂或抑制氧化损伤的药剂。

[0057] 不稳定型心绞痛是由因冠状动脉闭塞而使得向心脏输送的氧气不足所引起的,是入院治疗的最常见原因,仅在美国每年就有150万例病例。

[0058] 深静脉血栓形成是如髋关节和膝关节成形术的手术程序的常见并发症。类似的考虑因素适用于与妊娠和分娩相关的静脉血栓形成。一些人易于反复发生静脉血栓形成事件并且目前通过如香豆素型药物的抗血栓形成剂来治疗。这些药物的剂量必须针对每名患者进行滴定,并且有效抗血栓形成剂量与增加出血的剂量之间的相差量较小。与作为疗法的一部分的抗氧化剂的组合疗法将有助于减少与血栓和缺血相关的氧化损伤。

[0059] 深静脉血栓形成可以通过包括但不限于以下各项的检查来检测:i)四肢血流研究的多普勒超声波检查;ii)腿部静脉造影术;或iii)腿部体积描记术。

[0060] 肺栓子是肺中动脉被脂肪、空气、血凝块或肿瘤细胞堵塞。肺栓子最常由静脉、尤其是腿部或盆腔(髋部)中的静脉内的血凝块所引起。较为罕见的是,气泡、脂肪滴、羊水或者寄生物或肿瘤细胞的团块可能阻塞肺血管。肺栓塞的一个原因是腿静脉内的血凝块(被称作深静脉血栓形成(DVT))(同上)。许多会自行消除,但是一些可能会引起严重疾病甚至死亡。

[0061] 肺栓子的风险因素可以包括但不限于:i)长期卧床休息或不活动(包括乘坐飞机、汽车或火车长时间旅行);ii)使用口服避孕药;iii)手术(尤其是盆腔手术);iv)分娩;v)大面积创伤;vi)烧伤;vii)癌症;viii)中风;ix)心脏病发作;x)心脏手术;或xi)髋部或股骨骨折。此外,患有某些凝血病症和/或自身免疫疾病(即例如抗心磷脂抗体综合征)的人也可能有较高的风险。

[0062] 肺栓塞的症状可能是不明确的,或者它们可能类似于与其它疾病相关的症状。症状可以包括但不限于:i)突然咳嗽;ii)痰中带血(大量可见的血液或痰中轻微带有血丝);iii)在休息时或劳累的情况下呼吸短促的突然发作;iv)在呼吸时肋骨有夹压感(俯身或抱胸);v)胸痛;vi)呼吸急促;或vii)心率过快(心动过速)。

[0063] 肺栓子可以使用包括但不限于以下各项的检查来鉴定:i)动脉血气分析;ii)脉搏血氧饱和度测定;iii)胸部x射线检查;iv)肺通气/灌注扫描;v)肺血管造影照片;vi)心电图;以及v)计算机化断层摄影胸部血管造影照片。

[0064] 血栓性静脉炎是由血凝块所引起的静脉肿胀(炎症)。所述病状通常是长时间静坐(如长时间的飞机旅行)的结果。增加人有血凝块的可能性的病症也会引起血栓性静脉炎。浅表性血栓性静脉炎会累及到靠近皮肤表面的静脉。

[0065] 经常与浅表性血栓性静脉炎相关的症状可以包括但不限于:i)静脉上发热和触痛;ii)体内所累及的部分疼痛;iii)皮肤发红(未必总是存在);或iv)体内所累及的部分中有炎症(肿胀)。可以进行客观检查来检测血栓性静脉炎,所述客观检查包括但不限于:i)多

普勒超声波检查;ii) 静脉造影术;以及iii) 凝血研究。

[0066] 当缺血性危象发作时,它启动了一连串使得该危象甚至更加严重并且难以抑制和治疗的事件。这些缺血性危象的级联式自我延续的性质的三个方面值得注意。除了向缺血性损伤部位输送的营养素和氧气减少之外,该过程还造成炎症损伤以及产生活性氧簇。举例来说,在缺血性中风之后的氧化应激会引起如过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基($HO\cdot$)以及超氧化物阴离子自由基($O_2\cdot^-$)的活性氧簇形成,这些活性氧簇会引起脂质过氧化和蛋白质修饰,从而造成神经元和血管损伤以及临床缺陷。

[0067] 缺血还会造成由炎症级联反应所引起的组织损伤,该炎症级联反应会经由脂肪氧合酶活化而引起白三烯产生。脂肪氧合酶(lipoxygenase, LOX)是使分子氧并入到如花生四烯酸的多不饱和脂肪酸中的双加氧酶,基于氧的插入位点,一般分类为5-LOX、12-LOX或15-LOX。最近有证据表明12/15-LOX可能在缺血诱导的神经细胞丧失中起作用。此外,缺血时GSH水平的早期降低与12-LOX活化之间似乎存在相关性。使用体外细胞培养测定法,已显示,12-LOX抑制剂能够阻止谷氨酸盐诱导的细胞死亡,并且5-LOX抑制剂和12-LOX抑制剂均能够阻止海马区切片培养物中的缺血性损伤。

[0068] 如下文更充分描述的本公开提供了可用于治疗任何前述缺血性损伤的方法和组合物。在一个实施方案中,本公开提供了半胱胺产品(例如半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或任何前述物质的药学上可接受的盐)直接或间接地减少缺血性损伤的用途。在一个实施方案中,本公开提供了通过例如施用半胱胺产品来提高受试者体内的脂联素水平从而治疗缺血性损伤的方法和组合物。

[0069] 脂联素(有时被称为GBP-28、apM1、AdipoQ以及Acrp30)是在人中由ADIPOQ基因编码的蛋白质。脂联素是调节包括葡萄糖水平、脂肪酸分解代谢以及炎症在内的许多代谢过程的蛋白质激素。脂联素由脂肪组织分泌到血流中并且相对于许多激素来说在血浆中的含量非常高。该激素的水平与成人的体脂肪呈负相关。脂联素被分泌到血流中,在血流中,它占有所有血浆蛋白的约0.01%,为约5-10 μ g/mL。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的脂联素水平降低。

[0070] 脂联素会自动地自行缔合成更大的结构(例如高分子量(HMW)、中等分子量(MMW)以及低分子量(LMW)多聚体)。最初,三个脂联素分子结合在一起形成同三聚体(homotrimer)。三聚体继续自行缔合并形成六聚体或十二聚体。脂联素单体具有三个结构域,即N端信号序列、胶原结构域以及C端球状结构域。在每个LMW三聚体的胶原结构域内,未结合的Cys-36残基可以与另一个三聚体结合以形成MMW六聚体,该MMW六聚体继而可以形成更大的HMW低聚多聚体(参见例如图2A)。

[0071] 脂联素多聚体在脂肪细胞内通过涉及二硫化物交换反应(可能是通过hERO和ERp44)的过程组装而成,然后被释放以在血流中循环。这些蛋白质向细胞外间隙中的释放取决于正确的三维结构构型,所述正确的三维结构构型是通过形成二硫键(例如通过电子转移和氧化作用)来实现的。过度氧化可能导致蛋白质在细胞内聚集和过度积聚。不能通过形成二硫键进行折叠将会使得脂联素蛋白保留在细胞内,在细胞内它们将被降解。在人类细胞中,Ero1- α 和Ero1- β (hERO)借助于含有硫氧还蛋白结构域的内质网驻留蛋白Erp44持续地氧化蛋白二硫化物异构酶(PDI)介导的二硫键形成。ERp44与hERO和货物蛋白(cargo)折叠中间体形成混合二硫化物(可能经由半胱氨酸末端)。在正常的生理条件下,

LMW、MMW以及HMW脂联素多聚体被分泌到循环中,其中它们通常不可相互转化。脂联素的这种受到严格控制的产生和释放作用以及多聚体之间在细胞外不可相互转化与脂联素在不同的细胞中具有不同的信号诱导功能相符。已经显示,LMW形式比其它形式更具生物活性,特别是在促进肝脏和骨骼肌中的胰岛素作用从而降低血糖水平方面。还已经证实,脂联素在缺血性损伤后发挥了有利的作用。另外,已经显示,脂联素通过它的抗炎作用具有脑保护功能。然而,脂联素的递送较为困难并且需要另外的研究和研发。

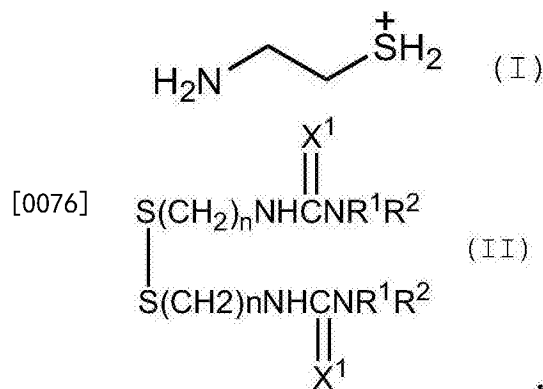
[0072] 这些伴侣蛋白的功能取决于最佳的细胞内条件以及内质网的适度氧化环境。过度氧化可能导致脂联素分子异常折叠、聚集、细胞内积聚以及最终降解。因此,在如肥胖症、II型糖尿病、胰岛素抵抗、心血管疾病以及非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的与氧化应激相关的病状中,脂联素的产生和释放将减少。此外,患有肥胖症、糖尿病、心血管疾病以及非酒精性脂肪肝病的受试者出现缺血性损伤/危象的风险更大。

[0073] 如上文所述,脂联素的生物合成取决于脂联素与内质网 (ER) 伴侣蛋白之间的混合二硫化物中间体的形成和溶解。半胱胺和胱胺是含有硫氢基的药剂,能够为细胞过程提供还原当量。本公开证实了使用半胱胺进行体内治疗显著提高了脂联素的循环水平。虽然不希望受任何具体的作用机制所束缚,但是有数据表明半胱胺可能通过供给还原当量来发挥释放二硫化物结合的、“拴系的”细胞脂联素池的作用。或者,半胱胺可能发挥促进循环多聚脂联素相互转化、从而提高LMW脂联素的浓度的作用,所述LMW脂联素在细胞水平上具有最大的作用效力。施用半胱胺产品可以进一步增加包括HWM脂联素在内的脂联素的总量。此外,半胱胺本身具有抗氧化特性,它可以阻遏或减少缺血性损伤部位的氧化损伤。无论上文所列的多种机制如何,有数据表明半胱胺产品(例如半胱胺或其衍生物或者胱胺或其衍生物)在减少缺血性损伤方面的有利作用。

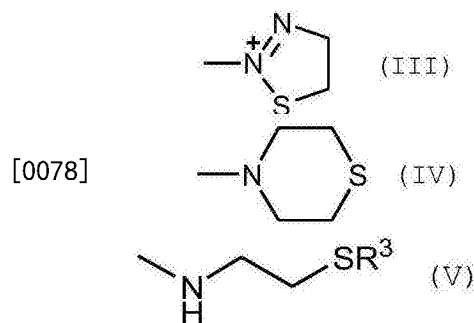
[0074] 半胱胺($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$)由于它的尺寸较小而能够容易地穿过细胞膜。目前,半胱胺是唯一获得FDA批准用于治疗胱氨酸病的药物,所述胱氨酸病是一种溶酶体内胱氨酸贮积症。在胱氨酸病中,半胱胺通过使胱氨酸转化成半胱氨酸和半胱氨酸-半胱胺混合二硫化物来发挥作用,然后所述半胱氨酸和半胱氨酸-半胱胺混合二硫化物这两者能够分别通过半胱氨酸转运蛋白和赖氨酸转运蛋白离开溶酶体(Gahl等,N Engl J Med,347(2):111-21,2002)。已显示,使用半胱胺进行治疗使得循环白细胞中的细胞内胱氨酸水平下降(Dohil等,J.Pediatr,148(6):764-9,2006)。先前未显示半胱胺产品可用于治疗缺血。

[0075] 本公开提供了可用于治疗缺血性损伤疾病和病症的半胱胺产品。“半胱胺产品”指的是半胱胺或其衍生物,或者胱胺或其衍生物、其生物活性代谢物,或者半胱胺或胱胺的组合,并且包括任何前述物质的药学上可接受的盐、其酯、酰胺、烷基化化合物、前药、类似物、磷酸化化合物、硫酸化化合物或其它化学修饰形式等。这些衍生物包括例如所述化合物的生物活性代谢物;所述化合物的化学修饰形式,所述化学修饰形式是通过诸如酯化、烷基化(例如C1、C2或C3)、标记(例如使用放射性核素或各种酶)、如聚乙二醇化(使用聚乙二醇衍生化)的共价聚合物连接之类的技术对所述化合物进行化学修饰而形成的;或其混合物。在一些实施方案中,半胱胺产品包括但不限于盐酸盐、酒石酸氢盐、磷酸化衍生物以及硫酸化衍生物。其它半胱胺产品的实例包括2-氨基丙烷硫醇-1、1-氨基丙烷硫醇-2、N取代的半胱胺和S取代的半胱胺、AET、氨基烷基衍生物、硫代磷酸酯、氨磷汀(amifostine)(美国专利4,816,482)。在一个实施方案中,半胱胺产品明确地说不包括N-乙酰半胱氨酸。在一个实施方

案中,半胱胺产品包含但不限于结构I和/或II:



[0077] 其中n表示2或3,R₁和R₂各自表示氢原子,或任选被羟基、氨基、烷氨基或二烷基氨基取代的烷基,或表示环烷基或芳基,并且X₁选自由以下各项组成的组: =N-CN、=N-NO₂、=N-COR₄、=N-NR-COOR₄、=N-NR-CONH₂、=N-SO₂R₄、=CH-NO₂、-CH-SO₂R₄、=C(CN)₂、=C(CN)COOR₄以及=C(CN)CONH₂,其中R₄是烷基或芳基。在另一方面,半胱胺产品可以包含与多个无毒基团连接的半胱胺基团,所述无毒基团选自由以下各项组成的组:



[0079] 其中R³表示氢原子或者具有1至10个碳原子的直链或支链烷基。

[0080] 半胱胺产品的药学上可接受的盐也被包括在内并且包含药学上可接受的阴离子和/或阳离子。药学上可接受的阳离子尤其包括碱金属阳离子(例如Li⁺、Na⁺、K⁺)、碱土金属阳离子(例如Ca²⁺、Mg²⁺)、无毒重金属阳离子以及铵(NH⁴⁺)和取代的铵(N(R')⁴⁺,其中R'是氢、烷基或取代的烷基,即包括甲基、乙基或羟乙基,确切地是三甲基铵、三乙基铵以及三乙醇铵阳离子)。药学上可接受的阴离子尤其包括卤离子(例如Cl⁻、Br⁻)、硫酸根、乙酸根类(例如乙酸根、三氟乙酸根)、抗坏血酸根、天冬氨酸根、苯甲酸根、柠檬酸根以及乳酸根。

[0081] 本公开并不限于具体的半胱胺或胱胺的盐或酯或衍生物;本公开的半胱胺产品组合合物可以含有任何的半胱胺或胱胺、半胱胺或胱胺衍生物,或半胱胺和胱胺的组合。组合物中的活性剂,例如半胱胺或胱胺,可以其药理学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或类似物的形式或以其组合的形式施用。这些活性剂的盐、酯、酰胺、前药以及类似物可以使用标准程序来制备,所述标准程序是合成有机化学领域的技术人员已知的并且例如由J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (《高等有机化学: 反应、机制及结构》)", 第4版(纽约: Wiley-Interscience, 1992) 描述。举例来说,碱加成盐是使用常规手段从中性药物制备而来的,包括使活性剂的一个或多个游离羟基与合适的碱反应。一般来说,将中性形式的药物溶解于如甲醇或乙醇的极性有机溶剂中并且将碱添加于其中。所得的盐沉淀或者可以通过添加极性较小的溶剂而从溶液中析出。适用于形成碱

加成盐的碱包括但不限于无机碱,如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、三甲胺等。酯的制备包括对可能存在于药物分子结构内的羟基进行官能化。酯典型地是游离醇基的酰基取代衍生物,所述游离醇基即来源于式 $R-COOH$ 的羧酸的部分,其中 R 是烷基,并且典型地是低级烷基。如果需要,可以通过使用常规的氢解或水解程序使酯重新转化成游离酸。可以类似的方式对酰胺和前药进行制备。活性剂的其它衍生物和类似物可以使用合成有机化学领域的技术人员已知的标准技术来制备,或可以通过参考有关文献来推导出。

[0082] 半胱胺产品可以经过配制以用于靶向递送或持续递送。举例来说,可以将半胱胺包覆肠溶包衣以促进向小肠的递送或向所需pH的下胃肠道的递送。包覆肠溶包衣的药物或片剂一般指的是包覆有如下物质(“肠溶包衣”)的药物或片剂,所述物质保持完整或大致上完整以使得该药物或片剂能够穿过胃,但在小肠中溶解并且释放药物。肠道递送、延迟释放以及持续释放制剂特别适用于治疗如镰状细胞病的慢性缺血性疾病和病症。

[0083] 本公开的任何制剂均可以持续释放形式施用。持续释放制剂具有以下优势:可以在较长的一段时间内递送而不需要反复施用制剂。

[0084] 持续释放可以例如使用持续释放材料来实现,所述持续释放材料如晶片、免疫珠粒、微型泵或使得半胱胺产品或组合制剂得以缓慢控制释放的其它材料。这些控制释放材料是本领域熟知的并且可商购自商业来源。另外,生物可蚀解或生物可降解的材料可以与本发明活性剂一起配制,如聚乳酸、聚半乳糖酸(polygalactic acid)、再生胶原、多层脂质体或其它常规的贮库制剂,可以被植入以缓慢释放半胱胺产品、血栓形成剂、自旋捕捉剂以及NMDA拮抗剂。输注泵、基质包封系统以及经皮递送装置的使用也涵盖在本发明中。

[0085] 活性剂/制剂还可以有利地被包封于胶束或脂质体中。脂质体封装技术是熟知的。脂质体可以经由使用能够与所需组织中的抗原或靶标结合的抗体、受体或配体而靶向如神经组织的特定组织。这些制剂的制备是本领域熟知的(参见例如Pardridge(同上)(1991)以及Radin和Metz, *Meth Enzymol.* 98:613-618(1983))。

[0086] 半胱胺产品还可以包括另外的药学上可接受的载体或媒介物。药学上可接受的载体或媒介物一般指的是适于向受试者施用的物质,其中所述载体或媒介物在生物学上是无害的或者不会以另外的方式引起不希望有的效应。这些载体或媒介物典型地是药剂的惰性成分。典型地,将载体或媒介物连同活性成分一起向受试者施用而不会引起任何不希望有的生物效应或不会以有害的方式与含有所述载体或媒介物的药物组合物的任何其它组分相互作用。

[0087] 半胱胺产品或其它活性成分可以包括药学上可接受的盐、酯或其它衍生物。举例来说,盐、酯或其它衍生物包括与母体化合物相比具有相似的生物效应的生物活性形式。示例性盐包括盐酸盐和酒石酸氢盐。

[0088] 药物载体包括药学上可接受的盐,特别是在化合物中存在碱性基团或酸性基团的情况下。举例来说,当存在如 $-COOH$ 的酸性取代基时,铵盐、钠盐、钾盐、钙盐以及类似盐被考虑用于施用。另外,在存在酸基的情况下,化合物的药学上可接受的酯(例如甲酯、叔丁酯、特戊酰氧基甲酯、丁二酰酯等)被考虑为化合物的优选形式,这些酯在本领域中已知用于改变溶解度和/或水解特征以用作持续释放或前药制剂。

[0089] 当存在碱性基团(如氨基或如吡啶基的碱性杂芳基)时,则如盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、顺丁烯二酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等酸盐预期作为用于施

用的形式。

[0090] 另外,化合物可以与水或常见的有机溶剂形成溶剂合物。也考虑了这些溶剂合物。

[0091] 本公开的活性成分、药物或其它组合物可以包含稳定剂。稳定剂一般指的是使药物、特别是口服药物制剂在贮存的环境条件下降解的速率减慢的化合物。某些稳定剂适用于血管内递送。举例来说,在配制用于血管内递送的半胱胺产品时可以使用以下稳定剂中的一种或多种: α -生育酚、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)、生育酚乙酸酯、2-叔丁基-4-羟基苯甲醚和/或3-叔丁基-4-羟基苯甲醚(BHA)、没食子酸十二烷酯、乙酸十二烷酯以及抗坏血酸。

[0092] 如本文所用的“治疗有效量”或“有效量”指的是半胱胺、半胱胺衍生物、胱胺、胱胺衍生物或其盐足以使得症状得到改善例如治疗、治愈、预防或改善相关医学病状或使得治疗、治愈、预防或改善这些病状的比率提高的量,典型地在所治疗的群体中提供统计显著的改善作用。当提及单独施用的单独活性成分时,治疗有效剂量指仅该成分的治疗有效剂量。当提及组合时,治疗有效剂量指的是活性成分产生治疗作用的组合量,而不论是否组合施用,所述组合施用包括连续施用或同时施用。在一个实施方案中,治疗有效量的半胱胺产品改善包括但不限于炎症损伤、氧化损伤的症状,减少氧化剂的量,减少由急性或慢性缺血性事件所引起的缺血性损伤,提高脂联素水平和/或增加LMW脂联素。

[0093] 如本文所用的术语“缺血性损伤减轻量”或“有效量”意指可用于使缺血性损伤减少的包含半胱胺产品的组合物的量,而不论是通过减轻组织损伤、减轻行为变化还是通过促进受损组织的再灌注来实现的。全身施用的有效量取决于受试者的体重。典型地,全身施用的有效量是约0.1mg/kg至约100mg/kg(例如约0.5mg/kg至约20mg/kg)。有效量当然将取决于诸多因素,包括例如受试者(例如哺乳动物,如人类)的年龄和体重、需要治疗的确切病状及它的严重度、施用途径,并且最终将由主治医师或兽医斟酌决定。

[0094] 根据施用途径,含有半胱胺产品作为活性成分的本公开的药物组合物可以含有药学上可接受的载体或添加剂。这些载体或添加剂的实例包括水、药学上可接受的有机溶剂、胶原、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、海藻酸钠、水溶性葡聚糖、羧甲基淀粉钠、果胶、甲基纤维素、乙基纤维素、黄原胶、阿拉伯胶、酪蛋白、明胶、琼脂、双甘油、甘油、丙二醇、聚乙二醇、凡士林、石蜡、硬脂醇、硬脂酸、人血清白蛋白(HSA)、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、药学上可接受的表面活性剂等。所使用的添加剂在适当时选自(但不限于)上述试剂或其组合,这取决于本公开的剂型。

[0095] 药物组合物的制剂将根据所选择的施用途径而不同(例如溶液、乳剂、包衣片剂)。包含所要施用的半胱胺产品的适当组合物可以在生理学上可接受的媒介物或载体中制备。对于溶液或乳剂,合适的载体包括例如水溶液或醇/水溶液、乳剂或混悬液,包括生理盐水和缓冲介质。肠胃外媒介物可以包括氯化钠溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖以及氯化钠、乳酸林格氏液(lactated Ringer's)或不挥发性油。静脉内媒介物可以包括各种添加剂、防腐剂或流体、营养素或电解质补充剂。

[0096] 多种水性载体例如水、缓冲水、0.4%盐水、0.3%甘氨酸或水性混悬液可以含有与适用于制造水性混悬液的赋形剂混合的活性化合物。这些赋形剂是助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶以及阿拉伯胶;分散剂或湿润剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物

(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol)),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇酐衍生的偏酯的缩合产物(例如聚乙烯失水山梨糖醇单油酸酯)。水性混悬液还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;以及一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0097] 在一些实施方案中,本公开的半胱胺产品可以被冻干以供贮存并且在临用前在合适的载体中复原。可以使用任何合适的冻干和复原技术。本领域技术人员应了解,冻干和复原可能会导致活性不同程度的丧失并且可能必须对用量进行调整以作为补偿。

[0098] 适用于通过添加水来制备水性混悬液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或湿润剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性化合物。合适的分散剂或湿润剂以及助悬剂的实例有上文已提到的那些。另外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂以及着色剂也可能存在。

[0099] 在一个实施方案中,本公开提供了包覆肠溶包衣的半胱胺产品组合物的用途。肠溶包衣能够延长释放直到半胱胺产品到达肠道,典型地到达小肠为止。由于存在肠溶包衣,提高了向小肠的递送,从而提高了对活性成分的摄取,同时减少了胃的副作用。

[0100] 在一些实施方案中,包衣材料经过选择以在剂型到达小肠或pH值大于pH4.5的区域中时释放治疗活性剂。该包衣可以是pH敏感材料,所述材料在胃中较低的pH值环境中保持完整,而在患者的小肠中通常存在的pH值下崩解或溶解。举例来说,肠溶包衣材料在约4.5至约5.5的pH值下开始溶解于水溶液中。举例来说,pH敏感材料将不会进行显著的溶解直到所述剂型从胃中排空为止。小肠的pH值逐渐地从十二指肠球部中的约4.5至约6.5增加到小肠远端部分中的约7.2。为了提供对应于约3小时(例如2-3小时)的小肠通过时间的可预测的溶解并且使得在其中进行重现性释放成为可能,包衣应当在小肠内的pH值范围内开始溶解。因此,聚合物肠溶包衣的量应当足以在小肠(如前肠和中肠)内的约3小时的通过时间内大致上溶解。

[0101] 肠溶包衣多年来一直被用于阻止药物从可口服摄取的剂型中释放。取决于组成和/或厚度,肠溶包衣在它们在胃下部或小肠上部开始崩解并且允许药物在其中释放之前能够抵挡胃酸所需的一段时间。一些肠溶包衣的实例公开在美国专利号5,225,202中,所述美国专利以引用的方式全部并入本文。如美国专利号5,225,202中所阐述,先前所用的包衣的一些实例是蜂蜡和单硬脂酸甘油酯;蜂蜡、虫胶以及纤维素;以及鲸蜡醇、乳香和虫胶,以及虫胶和硬脂酸(美国专利号2,809,918);聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素(美国专利号3,835,221);以及聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物(Eudragit® L30D)(F.W.Goodhart等, Pharm. Tech., 第64-71页, 1984年4月);甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物(尤特奇(Eudragit)),或含有金属硬脂酸盐的聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物(Mehta等的美国专利号4,728,512和4,794,001)。这些包衣包含脂肪和脂肪酸、虫胶和虫胶衍生物以及纤维素酸邻苯二甲酸酯(例如具有一定游离羧基含量的那些)的混合物。关于对合适的肠溶包衣组合物的描述,参见Remington's(《雷明顿药物科学》)第1590页以及Zeitova等(美国专利号4,432,966)。因此,由于半胱胺产品组合物的肠溶包衣而使得于小肠中的吸收增强可以使功效得到提高。

[0102] 一般来说,肠溶包衣包含如下的聚合材料,所述聚合材料防止半胱胺产品在胃中的低pH值环境中释放,但在略微更高的pH值(典型地pH 4或5)下电离,因此能够在小肠中充分地溶解以便逐渐地释放其中的活性剂。因此,最有效的肠溶包衣材料之一是pKa在约3至5范围的多酸。合适的肠溶包衣材料包括但不限于聚合明胶、虫胶、甲基丙烯酸共聚物C型NF、丁酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸氢纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素、丁二酸二氧丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、醋酸丁二酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS),以及丙烯酸聚合物和共聚物,典型地由丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯与丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物形成的丙烯酸聚合物和共聚物(Eudragit®NE、Eudragit®RL、Eudragit®RS)。举例来说,肠溶包衣可以包含Eudragit®L30D、柠檬酸三乙酯以及羟丙基甲基纤维素(HPMC),其中包衣占最终产品的10%至13%。

[0103] 在一个实施方案中,半胱胺产品组合物以片剂形式施用。在各种实施方案中,通过首先将半胱胺产品包覆肠溶包衣来制造片剂。本文用于形成片剂的方法是通过含有任选地与稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、稳定剂等组合的包覆有肠溶包衣的半胱胺产品的粉末进行直接压片。在各种实施方案中,通过将赋形剂与半胱胺产品掺混,对片剂和肠溶包衣进行压片来制造片剂。作为直接压片的替代方案,可以使用湿法制粒、干法制粒或碾压工艺来制备压制片剂。还可以含有合适的水溶性润滑剂的湿料为起始物料来模制而非压制片剂。在胃/口服制剂中可以包括生物可利用铁以促进对半胱胺产品的摄取。

[0104] 本公开提供了一种治疗与氧化损伤相关的缺血性损伤和炎症的方法,所述方法包括以有效减少受试者在缺血性损伤部位的氧化损伤的量施用半胱胺产品,例如半胱胺或其衍生物或者胱胺或其衍生物。所述方法和组合物包括在缺血性事件之前、同时或之后向受试者递送半胱胺产品。在一些或任何实施方案中,在急性缺血性事件的同时或紧接着急性缺血性事件之后的一段时间内以有效减少缺血性损伤的量递送半胱胺产品。所施用的半胱胺产品具有包括减少氧化损伤、促进脂联素产生/循环以抑制氧化损伤在内的一种或多种作用。

[0105] 本公开提供了用于提高受试者体内脂联素水平的方法和组合物,所述方法和组合物包括向受试者施用有效量的半胱胺产品,例如半胱胺或其衍生物,或者胱胺或其衍生物,或者其药学上可接受的盐。本公开证实了使细胞或受试者与半胱胺产品接触,与在不存在半胱胺产品的情况下相同的细胞或受试者相比,提高了脂联素水平。在一个实施方案中,半胱胺或其衍生物,或者胱胺或其衍生物,或者其药学上可接受的盐可以促进脂联素的低分子量多聚体产生。

[0106] 本公开提供了一种治疗缺血性损伤和炎症的方法,所述方法包括以在受试者体内有效提高脂联素水平和/或调节GSH水平的量施用半胱胺产品,例如半胱胺或其衍生物,或者胱胺或其衍生物,或者其药学上可接受的盐。所述方法和组合物包括在缺血性事件之前、同时或之后向受试者递送半胱胺产品。在一些或任何实施方案中,在急性缺血性事件的同时或紧接着急性缺血性事件之后的一段时间内以有效减少缺血性损伤和/或提高脂联素水平的量递送半胱胺产品。在一个实施方案中,脂联素水平提高是指低分子量脂联素多聚体的水平提高。

[0107] 本公开提供了用于提高脂联素水平、特别是LMW脂联素水平的方法和组合物。此外,本公开提供了治疗缺血性损伤的方法和组合物。在其它实施方案中,本公开提供了使用有效提高脂联素水平的量的半胱胺产品对需要提高脂联素水平(例如LMW脂联素)的受试者进行治疗。所述受试者可以是遭受急性缺血性事件、缺血性损伤或有可能遭受急性缺血性事件的受试者。所述受试者可以是患有血栓形成性病症的受试者。所述受试者可以是患有糖尿病(例如患有II型糖尿病的受试者)或肥胖受试者。在一些实施方案中,与健康受试者(例如非肥胖或未患糖尿病的受试者)的群体相比,患有糖尿病或肥胖的受试者具有较低的LMW脂联素水平或较高的HMW脂联素水平。在一些实施方案中,所述受试者不是患有糖尿病的受试者。在一些实施方案中,所述受试者未患高胆固醇血症。

[0108] 本公开提供了用于治疗会导致缺血风险提高的慢性疾病的方法和组合物。会导致缺血性损伤/危象的风险提高的慢性疾病包括但不限于动脉粥样硬化(载脂斑块阻塞动脉腔);低血糖(低于正常葡萄糖水平);心动过速(心脏的跳动异常快速);低血压(血压较低,例如在败血性休克、心力衰竭中);血栓栓塞(血凝块;例如与癌症相关);例如由于肿瘤的原因或在上肠系膜动脉综合征的情况下血管受到外侧压迫;栓塞(循环中存在异物,例如羊水栓塞);镰状细胞病(红细胞形状异常);以及贫血。在治疗所述慢性疾病时,可以口服给予组合物,与静脉内给药相比,口服给予组合物的给药频率较低,并且持续/延迟释放制剂是特别有用的。举例来说,本公开提供了包覆有肠溶包衣的半胱胺产品,所述半胱胺产品在高于4.5的pH值下被释放并且给药频率低于Cystagon®。用于所述递送的制剂还可以包括生物可利用的铁补充剂或组分以促进对半胱胺产品的摄取。在所述受试者处于临床环境中的情况下,可以在较长时间内使用静脉内施用。举例来说,可以在包含稳定剂的药学上可接受的缓冲液中配制半胱胺产品以用于静脉内施用。

[0109] 本公开还提供了一种用于抑制在哺乳动物再灌注期间对受损组织的损伤的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的单独半胱胺产品或半胱胺产品与如本文所述的其它治疗剂(例如血栓溶解剂、自由基清除剂等)的组合。

[0110] 这些药剂可以在分开的制剂中同时或依序施用或可以在单个制剂中同时施用。在任何情况下,施用多种药剂中的第二药剂或第三药剂等的延迟不应使得这些药剂的组合在体内在抑制组织损伤方面的增效作用的益处丧失。

[0111] 如上文所述,半胱胺产品组合物可以经过制备以用于口服、肠胃外、经眼、鼻内、经皮、经粘膜、通过吸入喷雾剂、经阴道、经直肠、进入脑脊髓液或通过颅内注射来施用。如本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、脑池内注射或输注技术。也考虑了通过静脉内、皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在具体部位进行手术植入所进行的施用。一般来说,通过任何上述方法施用的组合物基本上不含热原以及其它可能接受者有害的杂质。此外,用于肠胃外施用的组合物是无菌的。

[0112] 还可以利用直接颅内注射或注射到脑脊髓液中来引入有效量的半胱胺产品。半胱胺产品可以与如本文所述的其它治疗剂组合。

[0113] 血管内输注通常使用容纳于输注袋或瓶或者电动操作的输注注射器内的肠胃外溶液来进行。可以通过重力供给或通过使用输注泵将溶液从输注袋或瓶中向受试者递送。在有些情况下,使用重力供给式输注系统不能对肠胃外溶液的施用速率提供足够的控制作用,因此,使用输注泵可能是理想的,尤其是在含有相对高浓度的自旋捕捉/血栓溶解性制

剂的溶液的情况下。电动操作的输注注射器可以对施用速率提供甚至更大的控制作用。

[0114] 对于治疗与例如急性缺血性中风相关的神经损伤,半胱胺产品制剂(例如包含半胱胺、胱胺或任何一种前述物质的衍生物)的适当的每日全身剂量是基于受试者的体重,并且在约0.1 μ g/kg至约100mg/kg的范围,但是也考虑了约0.1mg/kg至约100mg/kg或约0.5mg/kg至约20mg/kg的剂量。因此,对于典型的70公斤的人,全身剂量可以在每日约7 μ g至约7,000mg。局部施用物质的日剂量将比全身剂量小约一个数量级。也考虑了口服施用。

[0115] 半胱胺产品可以局部地施用至缺血性损伤(例如急性缺血性损伤)部位或可以全身施用。在一个实施方案中,半胱胺产品可以在一段时间内向可能有缺血性损伤风险的受试者(例如患有镰状细胞病的受试者)长期或连续地施用。用于施用的途径和制剂可以根据长期或急性治疗而不同。

[0116] 在一个实施方案中,半胱胺产品可以在缺血性损伤时急性施用或在紧接着缺血性事件或缺血性损伤之后的一段时间内急性施用。这段时间可以在缺血性事件后的几分钟(例如1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟或更多分钟)或10分钟、20分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟或更多分钟至几小时(例如3小时、6小时、10小时、12小时或更多小时)的范围。在一个实施方案中,半胱胺产品可以与可用于治疗缺血的一种或多种另外的药剂组合施用。举例来说,所述方法可以包括与再灌注剂、自由基清除剂、自旋捕捉剂等一起施用。

[0117] 在另一个实施方案中,所述受试者有中风、心脏缺血或其它缺血性损伤的风险,例如已遭受或正遭受会引起患中风、肺缺血或心脏缺血风险的病状。这些病状的实例包括高血压;吸烟;糖尿病;颈动脉或其它动脉疾病;外周动脉疾病;心房纤维性颤动;其它心脏病;短暂性缺血性发作(TIA);某些血液病症(例如高血红细胞计数;镰状细胞病);高血胆固醇;缺乏体力活动和肥胖症;过量饮酒;一些非法药物;既往中风;或既往心脏病发作。

[0118] 在慢性病状(例如镰状细胞病)中,持续释放或控制释放制剂是适用的。在急性病状(例如缺血性中风)中,立即释放制剂是适当的,如通过静脉内递送(或其它肠胃外递送)、局部脑递送等来施用。在一些实施方案中,半胱胺产品组合是延迟释放或控制释放剂型,所述剂型所提供的半胱胺产品的 C_{max} 比由含有相同量的半胱胺产品的立即释放剂型所提供的 C_{max} 高至少约35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或100%。在一些实施方案中, C_{max} 比立即释放剂型的 C_{max} 高出多达约75%、100%、125%或150%。 C_{max} 指的是在给药后半胱胺产品在血液中的最大剂量并且提供了药物被全身吸收的指标。

[0119] 在一些实施方案中,延迟释放或控制释放剂型的AUC相对于立即释放剂型也增加了至少约20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%,或高达约50%、60%、75%或100%。AUC或“曲线下面积”指的是在给予药物之后测量血浆药物浓度与时间的关系曲线时所推导出的动力学曲线。

[0120] 具有所需的药物代谢动力学特征的延迟释放、控制释放或持续释放/延长释放形式的药物组合物的制备是本领域已知的并且可以通过多种方法实现。举例来说,口服控制递送系统包括溶解控制释放(例如封装溶解控制或基质溶解控制)、扩散控制释放(储库装置或基质装置)、离子交换树脂、渗透控制释放或胃滞留系统。溶解控制释放可以例如通过减慢药物在胃肠道中的溶解速率、将药物并入到不溶性聚合物中、以及用具有不同厚度的聚合材料包覆药物粒子或颗粒来获得。扩散控制释放可以例如通过对扩散通过聚合膜或聚合基质进行控制来获得。渗透控制释放可以例如通过对溶剂跨半透膜的流入量进行控制来

获得,所述溶剂进而携带药物通过激光钻取的孔口到达外部。膜两侧上的渗透压差和流体静压差调控流体转运。延长的胃滞留可以通过例如改变制剂的密度、对胃内衬的生物粘附性或延长在胃内的漂浮时间来实现。关于另外的细节,参见纽约州纽约市的马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker, Inc., New York, NY)出版的由Wise编著的Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology(《药物控制释放技术手册》)(2000年),例如第22章(“An Overview of Controlled Release Systems(控制释放系统的概述)”),所述出版物以引用的方式整体并入本文。

[0121] 半胱胺产品在这些制剂中的浓度可以在广泛范围内变化,例如以重量计从小于约0.5%、通常为1%或至少约1%至多达15%或20%,并且根据所选择的具体施用方式、主要基于流体体积、制造特征、粘度等来进行选择。用于制备可施用组合物的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的或显而易见的并且更详细地描述于例如宾夕法尼亚州伊斯顿的麦克出版公司(Mack Publishing Company, Easton, Pa.)出版的第15版Remington's Pharmaceutical Science(《雷明顿药物科学》)(1980年)。

[0122] 半胱胺产品以治疗有效量存在于组合物中;典型地,所述组合物呈单位剂型。所施用的半胱胺产品的量当然将取决于受试者的年龄、体重以及一般情况、所治疗的病状的严重程度,以及处方医师的判断。合适的治疗量将是本领域技术人员已知的和/或描述于相关的参考教科书和文献中。当前的未包覆肠溶包衣的剂量是每平方米体表面积约1.35g,并且每天施用4-5次。在一个实施方案中,该剂量每天施用一次或每天施用多次以用于慢性疾病病况(例如镰状细胞病),并且可以推注或静脉内注射的方式施用以用于急性病况(例如急性缺血性损伤)。半胱胺产品可以每天施用一次、两次或三次或四次。在某些实施方案中,每天给予半胱胺产品少于四次。在一些实施方案中,半胱胺产品的有效剂量可以在每天每公斤体重0.01mg至1000mg (mg/kg)、或每天每公斤体重约0.1mg至约100mg、或每天每公斤体重约0.5mg至约20mg的范围。此外,有效剂量可以是0.5mg/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg,并且可以25mg/kg的增量增加到1000mg/kg,或可以在任何两个前述值之间的范围内。在一些实施方案中,半胱胺产品以每平方米体表面积约0.25g至4.0g的总日剂量施用,例如至少约0.5g/m²、0.6g/m²、0.7g/m²、0.8g/m²、0.9g/m²、1.0g/m²、1.1g/m²、1.2g/m²、1.3g/m²、1.4g/m²、1.5g/m²、1.6g/m²、1.7g/m²、1.8g/m²、1.9g/m²或2g/m²,或可达约0.8g/m²、0.9g/m²、1.0g/m²、1.1g/m²、1.2g/m²、1.3g/m²、1.4g/m²、1.5g/m²、1.6g/m²、1.7g/m²、1.8g/m²、1.9g/m²、2.0g/m²、2.2g/m²、2.5g/m²、2.7g/m²、3.0g/m²或3.5g/m²。在一些实施方案中,半胱胺产品可以每平方米体表面积约0.5至2.0g、每平方米体表面积1至1.5g、或每平方米体表面积0.5至1g、或每平方米体表面积约0.7至0.8g、或每平方米体表面积约1.35g的总日剂量施用。同一种活性成分的盐或酯的分子量可以不同,这取决于盐或酯部分的类型和重量。对于包含包覆有肠溶包衣的半胱胺产品的剂型例如片剂或胶囊或者其它口服剂型的施用,使用约100mg至1000mg范围的总重量。向经受例如以下各项的患者口服施用该剂型:(i)与总脂联素水平不正常或异常相关的疾病;(ii)HMW:MMW、HMW:LMW或MMW:LMW脂联素的比率不正常或异常;(iii)慢性缺血性风险或事件;或(iv)急性缺血性损伤(例如中风或其它心血管疾病)。施用可以根据疾病或病症(例如急性事件或慢性疾病)持续几小时、几天、几周、几个月或几年。

[0123] 可用于施用的组合物可以与摄取或吸收增强剂一起配制来增强它们的功效。这些增强剂包括例如水杨酸盐、甘胆酸盐/亚油酸盐、羟乙酸盐、抑肽酶、杆菌肽、SDS、癸酸盐、铁等。参见例如Fix (J. Pharm. Sci., 85:1282-1285, 1996) 以及Oliyai和Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:521-544, 1993)。

[0124] 包覆有肠溶包衣的半胱胺产品可以包含各种赋形剂,如药物领域熟知的那些,条件是这些赋形剂不会展现出使组合物中的任何组分不稳定的影响。因此,诸如粘合剂、增量剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、填充剂、载体等的赋形剂可以与半胱胺产品组合。对于固体组合物,典型地需要稀释剂来增加片剂的体积,以便提供用于压片的实际大小。合适的稀释剂包括磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉以及糖粉。粘合剂被用于赋予片剂制剂以内聚性质,并且因此确保片剂在压片后保持完整。合适的粘合材料包括但不限于淀粉(包括玉米淀粉和预胶凝淀粉)、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖以及乳糖)、聚乙二醇、蜡以及天然的和合成的胶类(例如阿拉伯胶)、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素等)以及硅酸镁铝(Veegum)。润滑剂被用于促成片剂的制造;合适的润滑剂的实例包括例如硬脂酸镁、硬脂酸钙以及硬脂酸,并且典型地以相对于片剂重量不多于约1重量%存在。崩解剂被用于促成片剂在施用之后崩解或“瓦解”,并且一般是淀粉、粘土、纤维素、藻胶、胶类或交联聚合物。必要时,有待施用的药物组合物还可以含有少量的无毒助剂物质,如湿润剂或乳化剂、pH值缓冲剂等,例如乙酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸钠、三乙醇胺油酸酯等。必要时,还可以添加调味剂、着色剂和/或甜味剂。其它可并入到本文口服制剂中的任选组分包括但不限于防腐剂、助悬剂、增稠剂等。填充剂包括例如不溶性材料,如二氧化硅、氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉状纤维素、微晶纤维素等;以及可溶性材料,如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化钠、山梨糖醇等。

[0125] 药物组合物还可以包含稳定剂,如羟丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮,如美国专利号4,301,146中所公开。其它稳定剂包括但不限于纤维素聚合物,如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸偏苯三酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素以及羧甲基纤维素钠;以及乙烯基聚合物和共聚物,如聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯巴豆酸共聚物以及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。稳定剂以有效提供所需的稳定作用的量存在;一般来说,这意指半胱胺产品与稳定剂的比率是至少约1:500w/w,更通常是约1:99w/w。

[0126] 可以通过首先将半胱胺产品包覆肠溶包衣来制造片剂。在一个实施方案中,本文用于形成片剂的方法是通过将含有任选地与稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、稳定剂等组合的包覆有肠溶包衣的半胱胺产品的粉末进行直接压片。在各种实施方案中,通过将赋形剂与半胱胺产品掺混,对片剂和肠溶包衣进行压片来制造片剂。作为直接压片的替代方案,可以使用湿法制粒、干法制粒或碾压工艺来制备压制片剂。还可以含有合适的水溶性润滑剂的湿料为起始物料来模制而非压制片剂。

[0127] 在一个替代实施方案中,对包覆有肠溶包衣的半胱胺产品进行制粒并且将颗粒压制成片剂或填充到胶囊中。胶囊材料可以是硬或软胶囊材料,并且被密封,典型地如使用明胶带等密封。供口服使用的片剂和胶囊一般将包括如本文所述的一种或多种常用的赋形剂。在各种实施方案中,胶囊是非密封型胶囊。

[0128] 对于包含包覆有肠溶包衣的半胱胺产品的剂型即片剂或胶囊的施用,使用约100mg至1000mg范围的总重量。向患有半胱胺产品典型地应适用的病状的患者口服施用该剂型,所述病状包括但不限于缺血性疾病和病症(例如镰状细胞病、急性缺血性事件、中风、心脏病发作等)。

[0129] 本公开的半胱胺产品组合物可以与可用于治疗缺血性事件或与脂联素水平或比率异常相关的疾病和病症的其它疗法组合使用。举例来说,可以与血栓溶解剂、自由基清除剂、自旋捕捉剂等组合静脉内施用半胱胺。

[0130] 将两种或更多种具有不同作用机制的药物组合可以经由累加效应或协同效应提供最大的缺血性损伤保护作用,或通过增加化合物的治疗窗或可能通过减少副作用来提供额外的益处。虽然需要减少缺血级联激活所带来的后果,但是血栓溶解剂由于会产生血管再通作用而为有价值的药剂。这不仅在中风是由血栓或栓子所引起时允许对缺血组织进行再灌注,而且还使得包括药物和营养素在内的小分子进入梗塞组织的边缘区域的通道得到改善。

[0131] 除半胱胺产品之外,本公开的方法和组合物还可以包括(1)抗氧化剂;(2)血栓溶解剂;(3)NMDA受体拮抗剂;以及(4)自旋捕捉剂;或(5)前述物质的任何组合。

[0132] 抗氧化剂包括但不限于硝酮(STAZN)、多酚、黄酮醇(例如黄芩素(baicalin))以及类苯基丙烷(phenylpropanoid)(绿原酸和非瑟酮(fisetin)),可在本公开的方法和组合物中用作神经保护剂以及用于治疗由中风引起的缺血性损伤。在各种实施方案中,与半胱胺产品组合的抗氧化剂不包括N-乙酰半胱氨酸。

[0133] 各种血栓溶解剂也是本领域已知的(例如替奈普酶)和/或与自旋捕捉剂(例如NXY-059)组合可用于本发明的方法或组合物中。任何数目的血栓溶解剂均可以用于本发明的方法和组合物中。可以用于本发明方法和组合物中的血栓溶解剂的实例包括阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶、溶栓酶(streptase)、雅激酶(abbokinase)、帕米普酶(pamiteplase)、那替普酶(nateplase)、去氨普酶(desmoteplase)、度替普酶(duteplase)、孟替普酶(montepase)、瑞替普酶、拉诺替普酶(lanoteplase)以及Prolyse™。其它血栓溶解剂包括例如微纤溶酶、Bat-tPA、BB-10153(由凝血酶激活成纤溶酶的人类纤溶酶原的工程化形式)以及吸血蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂(Desmodus rotundus salivary plasminogen activator, DSPA)(例如DSPAα1)。

[0134] 酚酸包括例如咖啡酸、香兰素以及香豆酸。酚酸形成了包括广泛分布的羟基苯甲酸和羟基肉桂酸在内的不同群组。羟基肉桂酸化合物(对香豆酸、咖啡酸、阿魏酸)最常以与羟基羧酸或葡萄糖形成的简单酯的形式存在,而羟基苯甲酸化合物(对羟基苯甲酸、没食子酸、鞣花酸)主要以糖苷形式存在。酚酸经常以与类黄酮、醇、羟脂肪酸、甾醇以及糖苷缀合的酯或糖苷形式存在。

[0135] 基于硝酮的自旋捕捉剂(如NXY-059)和血栓溶解剂(如替奈普酶)目前正被研发用于治疗急性缺血性中风(AIS),这是因为它们是最有前景的药物候选者中的两种。

[0136] 诸如硝基氧和硝酮之类的自旋捕捉剂是生物信使一氧化氮的稳定形式。不同于其它抗氧化剂,自旋捕捉剂既不充当促氧化剂,它们也不扩展自由基链式反应。同样,这些药剂抑制超氧化物与一氧化氮产生过氧亚硝酸盐(peroxynitrite)的反应。因此,本发明考虑了使用目前正在研发中或已用于如帕金森病(Parkinsonism)、中风、缺血性损伤、心脏病发

作以及年龄相关性痴呆的疾病和病症的治疗剂和自旋捕捉剂的组合疗法。

[0137] 硝酮和亚硝基自旋捕捉化合物是可商购获得的。示例性硝酮和亚硝基自旋捕捉化合物包括2,4-二磺苯基-N-叔丁基硝酮二钠(NXY-059)、N-叔丁基- α -苯基硝酮、3,5-二溴代-4-亚硝基苯磺酸、5,5-二甲基-1-吡咯啉N-氧化物、2-甲基-2-亚硝基丙烷、亚硝基二磺酸、 α -(4-吡啶基-1-氧化物)-N-叔丁基硝酮、3,3,5,5-四甲基吡咯啉N-氧化物、2,4,6-三叔丁基亚硝基苯、PTIY0(4-苯基-2,2,5,5-四甲基咪唑啉-1-基氧基-5-氧化物)以及tempol(4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基)等。

[0138] 在本发明的另一个方面,提供了包含NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体拮抗剂的方法和制剂,所述方法和制剂与血栓溶解剂组合能够改善行为表现。NMDA受体拮抗剂的实例包括3- α -醇-5- β -孕甾烷-20-酮半丁二酸酯、氯胺酮(ketamine)、美金刚胺(memantine)、右美沙芬(dextromethorphan)、右啡烷(dextrorphan)以及氢溴酸右美沙芬。具有NR2B选择性NMDA拮抗剂活性的被苯酚或苯酚等效物取代的哌啶衍生物和类似物描述于国际专利申请号WO 90/14087、WO 90/14088、WO 97/23202、WO 97/23214、WO 97/23215、WO 97/23216、WO 97/23458、WO 99/21539、WO 00/25109、欧洲专利申请号EP 648744A1以及美国专利号5,436,255中。具有相同生物活性的含有2-苯并咪唑啉酮亚结构的化合物描述于国际专利申请号WO 98/18793和WO 00/00197中。具有缩合杂环结构的其它NR2B选择性NMDA拮抗剂描述于国际专利申请号WO 01/30330、WO 01/32171、WO 01/32174、WO 01/32177、WO 01/32179、WO 01/32615、WO 01/32634中。

[0139] 可以在栓塞性中风模型中进行确定包含单独半胱胺产品或半胱胺产品与一种或多种另外的药剂的组合物特定疗法的功效的测定,所述栓塞性中风模型产生行为终点以监测并允许比较一种或多种化合物的功效。不仅可以对行为终点进行监测,而且还可以使用组织化学技术来对终点和病理学进行测量。

[0140] 还可以通过测量脂联素水平和/或不同的脂联素多聚体的比率来评估本公开的方法或组合物的有效性。另外,可以通过指示由缺血性损伤所引起的组织损伤的临床观察、诊断法等来评估有效性。可以由专科医生根据例如缺血性事件或与脂联素水平不正常或异常相关的疾病或病症的严重程度来进行剂量调整和治疗。

[0141] 可以使用多种缺血性损伤动物模型来评估本公开的治疗的功效。举例来说,内皮素-1是一种强有力的血管收缩物,内皮素-1在缺血性中风期间内源性产生并且导致细胞总体丧失和残疾。外源性内皮素-1也可以被用于在通过再灌注持续血管收缩后诱发中风和细胞死亡。它可以被显微注射以在小组织体积(例如皮层灰质、白质或皮层下组织)中或在注射到大脑中动脉附近之后诱发局灶性中风。它经常被用作局灶性中风模型以评价候选的促再生疗法。这一中风模型的一个优势在于它能够引发高重现性梗塞而死亡率非常低。

[0142] 在另一种模型中,在这种模型中通过将类似于血凝块的粒子(血栓栓塞性MCAO)或人造球体注射到动物的颈动脉中来实现大脑中动脉(MCA)闭塞,作为缺血性中风动物模型。通过注射在体外形成的凝块或者通过血管内滴注凝血酶以造成原位凝血来实现血栓栓塞性MCAO。血栓栓塞模型最接近于人类心源性栓塞性中风的病理生理学。当将球体注射到脑循环中时,它们的大小决定了脑梗塞的模式:巨球体(300-400 μ m)会诱发与通过使近端MCA闭塞所造成的梗塞相类似的梗塞,而注射微球体(约50 μ m)会造成远端弥漫性栓塞。然而,MCAO的性质以及因此引起的脑梗塞的体积变数非常大,这一事实会因所注射的血凝块存在

一定比率的自发溶解而进一步加剧。

[0143] 在另一种缺血性中风动物模型中,通过手术对MCA进行解剖并且随后例如通过电烙术或结扎术使MCA永久闭塞。可以对MCA的近端或远端部分进行闭塞术。在远端部分的情况下,缺血性损伤被限制在大脑皮层。MCAO可以与短暂性或永久性颈总动脉闭塞组合。这些模型需要小型的颅骨切开头。

[0144] 短暂性经颅MCAO模型可以被使用并且类似于永久性经颅MCAO模型,其中在发生局灶性脑缺血一段限定的时间后MCA被再灌注。类似于永久性MCAO,需要颅骨切开头并且可以与颈总动脉(CCA)闭塞组合。使一侧MCA和双侧CCA闭塞被称为局灶性脑缺血的三血管闭塞模型。

[0145] 可以通过在诱发缺血性损伤之前、期间或之后施用治疗剂来测定半胱胺产品在任何前述动物模型中的用途。可以通过将组织学或行为缺陷与未接受半胱胺产品的对照组相比较来测量疗法的有效性。

[0146] 在另外的其它实施方案中,本公开的方法可以通过分离脂肪细胞并且在存在或不存在半胱胺产品的情况下孵育这些脂肪细胞来测定。可以使不同剂量的半胱胺产品与脂肪细胞接触。可以通过测量细胞培养物中脂联素水平或多聚体的变化来测定有效性,其中脂联素增加或脂联素多聚体的比率发生变化则指示药剂对脂联素水平有影响。

[0147] 以下实施例意图进一步说明本发明,而非限制前述公开内容或所附权利要求书。

[0148] 实施例

[0149] 半胱胺酒石酸氢盐(弗吉尼亚州的迈兰制药公司(Mylan Pharma,VA))胶囊由The Coating Place公司(威斯康星州的维罗纳市(Verona,WI))使用600型号Wurster单元包覆肠溶包衣。

[0150] 实施例1

[0151] 在旋转式水浴锅中在37℃下使用胶原酶将脂肪活组织检查脂肪组织(AT)样本消化1小时。然后经由425μm尼龙网过滤经过消化的AT以分离脂肪细胞。将分离的脂肪细胞(FC)在生理盐缓冲液(Phillips 2008)中洗涤两次,过滤并且再洗涤两次。以50×g使FC旋转以浓缩。将1ml FC重悬于9ml确定成分培养基(Phillips 2008)中并且使FC在37℃下恢复10小时过夜。

[0152] 分离脂肪细胞并且使这些脂肪细胞恢复过夜,然后在存在或不存在90μM半胱胺的情况下进行培养,并且在以下时间点(45、90、180、24小时)收集培养基。使用非还原性5×上样缓冲液对20μl培养基进行蛋白质印迹分析。印迹、封闭并且与一抗(抗脂联素小鼠单克隆抗体,1:500,过夜)一起孵育。对印迹进行洗涤并且与二抗(山羊抗小鼠抗体-IR 800)一起孵育,并且在LICOR密度计上进行密度测定法测量(参见图1)。

[0153] 为了确定半胱胺对脂联素起作用的时程,更换培养基并且将FC重悬于9ml的确定成分培养基±90μM半胱胺中。在第0分钟、第45分钟、第90分钟、第180分钟以及第24小时在一式两份的培养物中评估FC含量以及脂联素向培养基中的分泌。为了分析FC含量,如先前所述提取分离的FC(Phillips,2008)。将蛋白质通过非还原性非热变性SDS PAGE电泳分离并且转移至硝化纤维素上以使用1:500的单克隆抗脂联素一抗(BD信号转导实验室公司(BD Transduction Laboratories))和1:20,000的LiCOR Odyssey二抗进行免疫印迹。使用LiCOR Odyssey机器(内布拉斯加州林肯的LiCOR公司(LiCOR,Lincoln,NE))完成信号检测

和定量分析。通过用每份样本多聚体的AU除以总AU来确定细胞脂联素的多聚体含量。按照细胞含量的测定方法来测定条件培养基的多聚体含量,然后将这一百分比乘以如由ELISA(马萨诸塞州比尔里卡的密理博公司(Millipore Billerica,Massachusetts))所测定的培养基中的总脂联素。

[0154] 实施例2

[0155] 招收经活组织检查证实患有NAFLD并且丙氨酸转氨酶(ALT)水平 ≥ 60 IU/L的 ≥ 10 岁的十一名儿童。他们被新诊断出或在进入该研究之前至少3个月内未接受针对NAFLD的特定疗法,如维生素E或胰岛素增敏药物。所有人均已采取了涉及饮食和运动的护理标准生活方式的变化,持续超过3个月。该研究的主要结果量度是在EC-半胱胺疗法24周时血清ALT正常化(≤ 40 IU/L)或与基线相比降低 $\geq 50\%$;这些受试者被认为是反应者。

[0156] 对受试者进行治疗,持续24周并且在中止治疗后仍监测24周。所摄取的平均EC-半胱胺剂量是654mg,每天两次,或15.2毫克/公斤/天(中值剂量900mg),持续24周。

[0157] 在先导性研究期间,以预定的时间间隔采集血液。将血清储存在 -80°C 下直到测定时。从11名患有NAFLD的受试者中的10名受试者并且仅在直到治疗后的16周时可获得足够的血清体积。

[0158] 测量取自以下的血清中的总脂联素水平和多聚脂联素水平:(1)患有NAFLD的受试者,在半胱胺疗法的0周和24周时采集并且在停止疗法后16周(即40周)时再次采集;(2)治疗前的0周患有NAFLD的受试者和未患NAFLD的成人,在室温下和在 37°C 下以及在 37°C 下与 $90\mu\text{M}$ 半胱胺一起孵育1小时后测量;以及(3)治疗前的0周患有NAFLD的受试者,在 37°C 下与不同浓度($15\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $45\mu\text{M}$ 、 $60\mu\text{M}$ 、 $90\mu\text{M}$ 、 $120\mu\text{M}$)的半胱胺一起孵育1小时之前和之后测量以建立剂量-反应曲线。

[0159] 根据标准莱氏法(Laemmli's method)进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)。用于非还原性非热变性条件的样本缓冲液含有3% SDS;50mmol/l Tris-HCL (pH 6.8);以及20%甘油。按照制造商的说明书,使用3%-8% Tris-乙酸凝胶(加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen,Carlsbad CA))和Tris-乙酸电泳缓冲液分离蛋白质。为了进行免疫印迹,将蛋白质转移至硝化纤维素膜上。将膜用吐温(Tween)(Tris缓冲盐水、0.1%曲通(Triton)-X-100)洗涤并且与单克隆抗体(1:500;加利福尼亚州圣地亚哥的BD信号转导实验室公司(BD Transduction Laboratories, San Diego, CA))一起孵育。在使用含0.1%吐温的Tris缓冲盐水洗涤(4次 $\times$ 5分钟)后,将膜与L-COR二抗(1:20,000;内布拉斯加州林肯的LI-COR生物技术公司(LI-COR Biotechnology, Lincoln NE))一起孵育。使用LICOR成像器和软件分析程序对脂联素多聚体进行检测和定量。通过用条带密度除以总密度(细胞脂联素)或除以如由ELISA(马萨诸塞州比尔里卡的密理博公司)所测定的总脂联素来确定脂联素多聚体的相对分布。然后将脂联素多聚体的百分比乘以总脂联素水平以计算出绝对低聚体值。

[0160] 在另一个实验中,在 37°C 下将25 μl 的总样本体积(5 μl 稀释过的血清+15 μl 水+5 μl 5 $\times$ LB)在存在或不存在半胱胺的情况下孵育1小时。在不存在半胱胺的情况下制备对照物并且在工作台上在室温下孵育1小时。然后在2 $\times$ 15孔1.5mm 3%-8% Tris-乙酸凝胶上对这些制备物进行电泳。一抗是小鼠抗脂联素抗体,1:500,在 4°C 下过夜;而二抗是山羊抗小鼠抗体-IR800,1:20,000。

[0161] 在基线时以及在使用半胱胺治疗24周时对来自10名受试者的血清进行分析,并且在中止疗法后16周(即在招收后40周)时再次进行分析。10名受试者中有七名是反应者。三名受试者的AST/ALT水平降低,但没有达到研究的终点。与基线相比,在24周($P=0.47$)或40周($P=0.43$)时的平均BMI测量结果不存在显著的变化。对于所有研究受试者,24周(55IU/L, $P=0.003$)和40周(71IU/L, $P=0.055$)时的平均ALT与基线(123IU/L)相比降低。24周(32IU/L, $P=0.001$)和40周(35IU/L, $P=0.012$)时的平均AST与基线(60.9IU/L)相比降低。对于反应者,平均瘦素水平分别是21.3ng/mL、15.7ng/mL以及19.5ng/mL,其中0周与24周时间点之间出现显著性降低($P=0.04$) (图2B)。

[0162] 健康受试者-1小时90 μ M半胱胺:HMW水平与基线相比没有发生变化。类似于患有NAFLD的受试者,检测到与基线相比,LMW水平的平均百分比增加($P<0.005$)并且MMW水平的平均百分比降低($P<0.01$) (图7)。在与半胱胺一起孵育后,包含平均百分比分别从42.9%、46.0%以及11.1%变为42.7%、39.3%以及18.0%的HMW、MMW、LMW多聚体的总脂联素水平。

[0163] 为了确定半胱胺在减少血清脂联素多聚体方面的阈剂量,采集血清并且将所述血清与不同浓度的半胱胺一起孵育。将6微升稀释过的GB血清与24 μ l水和不同浓度的半胱胺一起孵育。将样本与没有添加半胱胺的对照管一起在组织培养孵育箱中在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时。然后向每个管中加入5 μ l的5 $\times$ 非还原性上样缓冲液。将样本涡旋混合并且上样到3%-8%tris-乙酸凝胶上并且在125V恒定电流下电泳75分钟。将凝胶转移并且封闭。然后将印迹与抗脂联素抗体(1:500)一起在3%BSA/TBS中孵育过夜。将印迹洗涤并且与抗小鼠二抗一起孵育1小时。在LICOR密度计上进行密度测定。对结果进行定量并且呈现于图8-9中。

[0164] 脂联素多聚体-24周EC-半胱胺:对于所有受试者,在进行半胱胺酒石酸氢盐疗法24周后,HMW脂联素、MMW脂联素、LMW脂联素以及总脂联素相对于基线的平均增加百分比分别是53% ($P=0.02$)、19% ($P=0.02$)、29.4% ($P=0.03$)以及49.3% ($P=0.05$) (图3和5)。在24周治疗结束时与在40周的时间点之间,HMW脂联素($P=0.02$)、MMW脂联素($P=0.01$)、LMW脂联素($P=0.009$)以及总脂联素($P=0.01$)的平均降低百分比具有显著性。在40周的时间点,所有脂联素多聚体水平与基线均相差2%以内。这并未遵循平均ALT和AST水平的趋势,平均ALT和AST水平在40周时没有回到基线水平。总脂联素水平从0周开始到24周时增加了49.3% ($P=0.05$),并从24周开始降低,在40周时降低至基线水平($P=0.01$)。虽然在半胱胺疗法24周后所有多聚体形式的水平均增加,但是就脂联素多聚体的相对比例来说,仅HMW显著增加(12.2%-14.9%, $P=0.02$),MMW降低(73.7%-70.3%, $P=0.03$),而LMW保持不变(14.1%-14.8%)。对于作为反应者的7名患有NAFLD的受试者,在24周时HMW脂联素、MMW脂联素、LMW脂联素以及总脂联素的平均变化百分比相对于基线分别增加了87.7%、13.7%、33.9%以及57.5%。

[0165] 脂联素多聚体-1小时半胱胺:在室温下的处理前脂联素多聚体水平与在37 $^{\circ}$ C下的处理前脂联素多聚体水平之间未发现差异(图4)。在37 $^{\circ}$ C下与半胱胺一起孵育1小时使得与处理前相比,LMW水平的平均百分比增加($P<0.0001$)并且还使得MMW水平的平均百分比降低($P<0.0001$)。HMW水平与基线相比没有发生变化。在与半胱胺一起孵育后,包含平均百分比分别从8.2%、63.3%以及28.5%变为8.6%、54.7%以及36.7%的HMW、MMW以及LMW多聚体的总脂联素水平。参见图13。

[0166] 剂量反应曲线:在将血清与15 μ M、30 μ M、45 μ M以及60 μ M浓度的半胱胺一起孵育时,

HMW水平在基线以上增加了约10%。在所有半胱胺浓度下,MMW水平均低于基线。在使用所有所用浓度的半胱胺处理后,平均LMW水平在基线以上增加了>60% (图11)。在120 μ M的半胱胺浓度下LMW的增加百分比达到最大,为77%,这与HMW水平和MMW水平降低至基线以下相符。

[0167] 实施例3

[0168] 上述数据显示,半胱胺对脂联素多聚具有两种作用:(1)体内作用,即在对人类进行每日治疗后将提高所有脂联素多聚体的水平;以及(2)体外作用,即在暴露于90 μ M半胱胺1小时的人类血清中LMW脂联素快速并且显著升高。迄今为止,仅存在有限数目的药物能够提高循环脂联素水平,但是没有一种药物能够改变脂联素的多聚体分布。

[0169] 先前对于经历了缺血/再灌注研究的脂联素敲除小鼠进行的研究显示,接受重组脂联素的那些动物在组织学方面具有较少的心肌缺血性损伤并且还保留了它们较大程度的心肌功能。重组脂联素是不容易获得的。上述数据显示,半胱胺在取自患有NAFLD的人类的血清中以及健康成人对照的血清中使得血清LMW脂联素水平快速增加。另外,已知半胱胺是一种强效的抗氧化剂,并且还已经显示,半胱胺能够诱导谷胱甘肽、清除活性氧簇、抑制组织转谷氨酰胺酶活性,并且具有辐射防护特性。

[0170] 为了分析缺血性损伤以及使用半胱胺进行治疗,如下对经过半胱胺酒石酸氢盐预处理或未经过处理的小鼠(C57BL/6,雄性,12周大,25g)进行研究。

[0171] 经过预处理的动物在LAD动脉结扎手术之前2小时接受60mg/kg腹膜内半胱胺两次(120毫克/公斤/天)。在60分钟结扎时间段之后,去除阻塞并且在再灌注时立即再给予一剂半胱胺并且在再灌注后每天注射两次,持续4天。对照组接受相同体积的对照IV溶液的注射而非半胱胺。在基线时以及在缺血性损伤后的预定时间点采集可接受体积的血液以测定炎症的替代标记和血浆半胱胺的水平。在IR后立即对动物进行超声波心动描记术/血液动力学研究,并且在IR后3天对动物进行超声波心动描记术/血液动力学研究。在处死之前,使LAD重新闭塞并且通过JVC注射伊文氏蓝(Evan's Blue)以界定非缺血性区域。将心肌组织送去进行2,3,5-三苯基氯化四氮唑(区分代谢活性组织与无活性或梗塞组织)染色、苏木精-伊红染色以及TUNEL染色。超声波心动描记术提供了心室容积数据以及心室壁功能。血液动力学研究提供了肌肉收缩性数据(确切地说是心脏收缩数据)。

[0172] 迄今为止,对七只小鼠进行了研究。四只接受对照溶液,3只接受半胱胺。对照小鼠的平均初始体重是25.8g(范围在25g-27g)而终末体重是22.5g(21g-24g)。这是减轻了13%。动物在胸廓切开术后无生气并且不能良好进食。

[0173] 半胱胺小鼠的平均初始体重是21.3g(范围在21g-22g),终末体重是18.3g(18g-19g)。这是减轻了14%。动物在胸廓切开术后无生气并且不能良好进食。

[0174] 动物在手术后接受定期的皮下盐水推注,但是在血液动力学/超声波心动描记术研究时可能已部分脱水。然而,这两组受到类似的影响。脱水可能因降低血容量和功能而影响血液动力学/超声波心动描记术研究。

[0175] 缺血性损伤:在半胱胺组与对照组之间,梗塞面积(IA)与处于风险中的面积(AAR)的比率(即IA/AAR)($p=0.004$)和IA/LV(左心室)比率($p=0.008$)存在显著性减少。半胱胺处理组中缺血性损伤的相对量是对照组中缺血性损伤的相对量的约一半。(参见例如图14A-B;表A-B中的原始数据)。

[0176] 表A:

[0177]

	LV面积	AAR	IA	AAR/LV (对照) (%)	IA/AAR (对照) (%)	IA/LV (对照) (%)
RD21	110.80	27.32	18.61	24.65	68.13	16.80
RD22	85.61	25.75	15.32	30.08	59.48	17.89
RD24	90.99	27.27	14.19	29.97	52.05	15.60
RD26	79.94	29.71	16.23	37.26	54.61	20.35
平均值	91.84	27.51	16.09	30.49%	58.57%	17.66%
SD	13.42	1.636	1.877	5.176	7.081	2.023

[0178] 接受乙酸盐/抗坏血酸的4只对照小鼠的原始数据

[0179] LV=左心室

[0180] AAR:处于风险中的面积

[0181] IA=缺血面积

[0182] 表B:

[0183]

	LV面积	AAR	IA	AAR/LV (半胱胺) (%)	IA/AAR (半胱胺) (%)	IA/LV (半胱胺) (%)
RD27	73.99	24.64	9.37	33.31	38.02	12.66
RD28	178.34	32.02	11.14	17.95	34.78	6.24
RD29	63.25	12.84	3.46	20.31	26.92	5.47
平均值	105.2	23.17	7.99	23.86%	33.24%	8.12%
SD	63.57	9.675	4.022	8.271	5.708	3.948

[0184] 接受与乙酸盐/抗坏血酸混合的半胱胺的3只小鼠的原始数据

[0185] LV=左心室

[0186] AAR:处于风险中的面积

[0187] IA=缺血面积

[0188] 半胱胺处理组的IA/AAR和IA/LV百分比是对照组的约一半。

[0189] 舒张末期容积(EDV):在MI后EDV增加则表明因缺血性损伤造成心室扩张。随时间区间的减小(在24小时与72小时之间)应是合乎需要的。在对照组中,在24小时与在72小时所测量的平均EDV之间不存在显著性差异($p=0.59$)。然而,在半胱胺组中,在24小时与在72小时所测量的平均EDV之间存在显著性差异($p=0.032$) (参见例如图15A-B)。

[0190] EDV的变化百分比:为了对这两组的EDV进行比较,计算这两组中每一组的实际心室容积(μL)与24小时时间点相比的变化百分比。与对照组相比,半胱胺处理组在72小时时间点的EDV降低百分比(与24小时相比)显著更大($p=0.04$) (参见图16)。

[0191] 收缩末期容积 (ESV) : 在MI后ESV增加则表明心室收缩性降低。在对照组 ($p=0.01$) 和半胱胺组 ($p=0.025$) 中, 在24小时与在72小时所测量的平均ESV之间存在显著性差异。(参见例如图17A-B)。

[0192] ESV的变化百分比: 为了对这两组的ESV进行比较, 将这两组中每一组的实际心室容积与24小时时间点相比的变化百分比进行比较。与对照组相比, 半胱胺处理组在72小时时间点的ESV降低百分比显著更大 ($p=0.039$) (参见例如图18)。

[0193] 提供上文所阐述的实施例以给予本领域普通技术人员以关于如何制备和使用本发明的方法、治疗以及组合物的实施方案的公开内容和描述内容, 而并不旨在限制本发明的发明人视作他们的发明的范围。对于本领域技术人员来说显而易见的对于上述用于实施本发明的方式所作出的改动意在处于以下权利要求书的范围内。本说明书中所提及的所有专利和出版物指示了本发明所属领域的技术人员的技能水平。本公开中所引用的所有参考文献以引用的方式并入, 其引用的程度就如同每篇参考文献已以引用的方式整体并入本文一般。

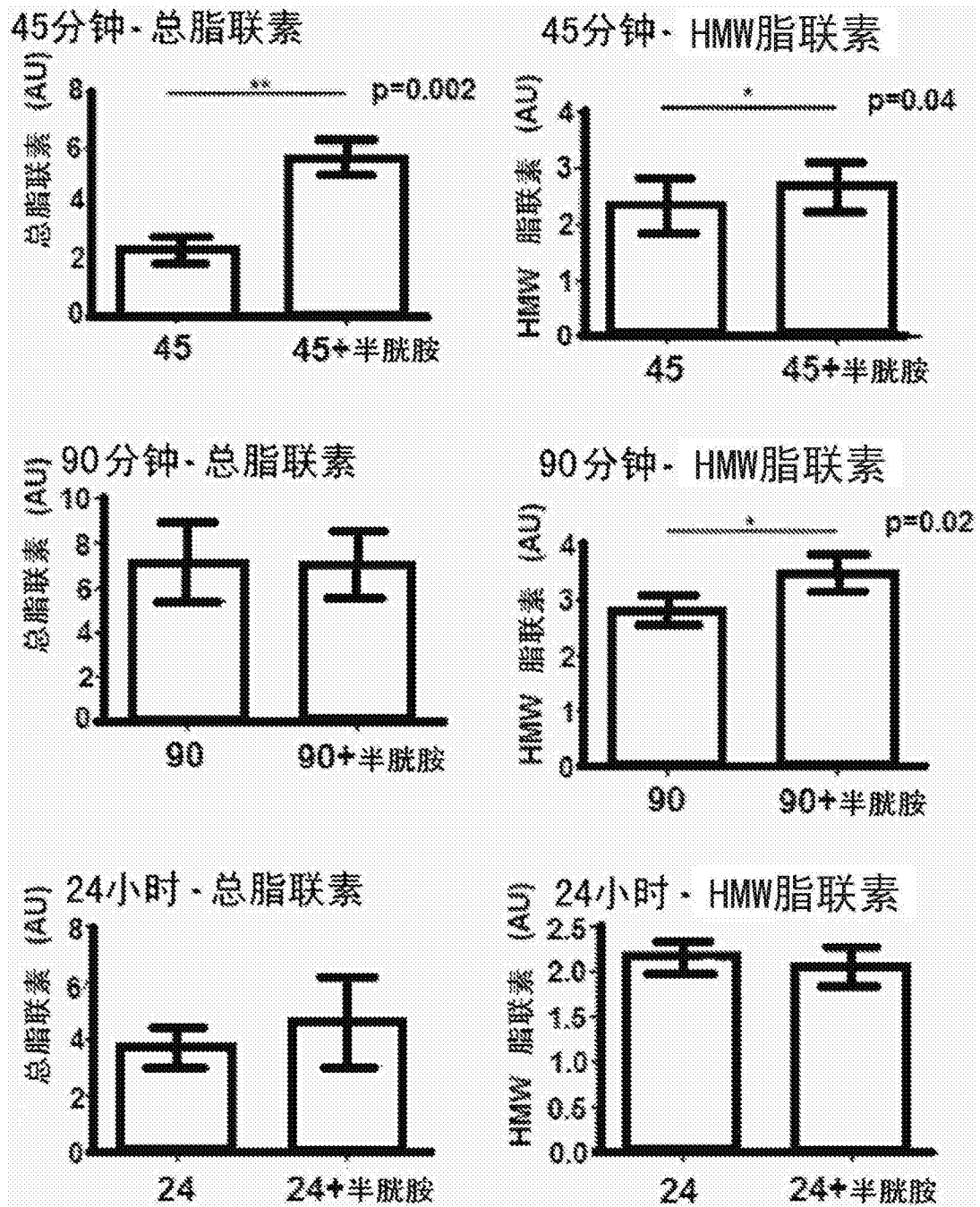


图1

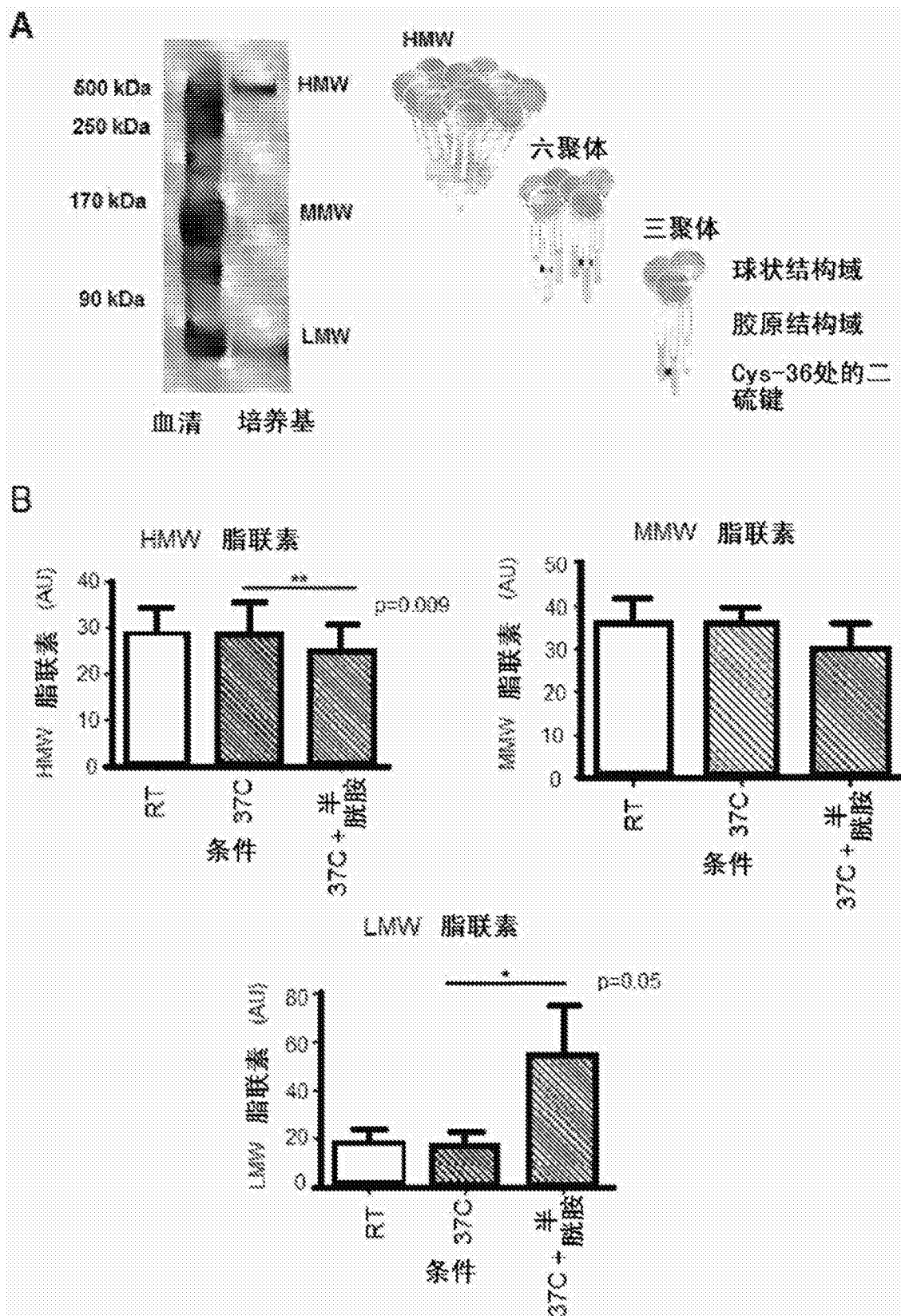


图2A-B

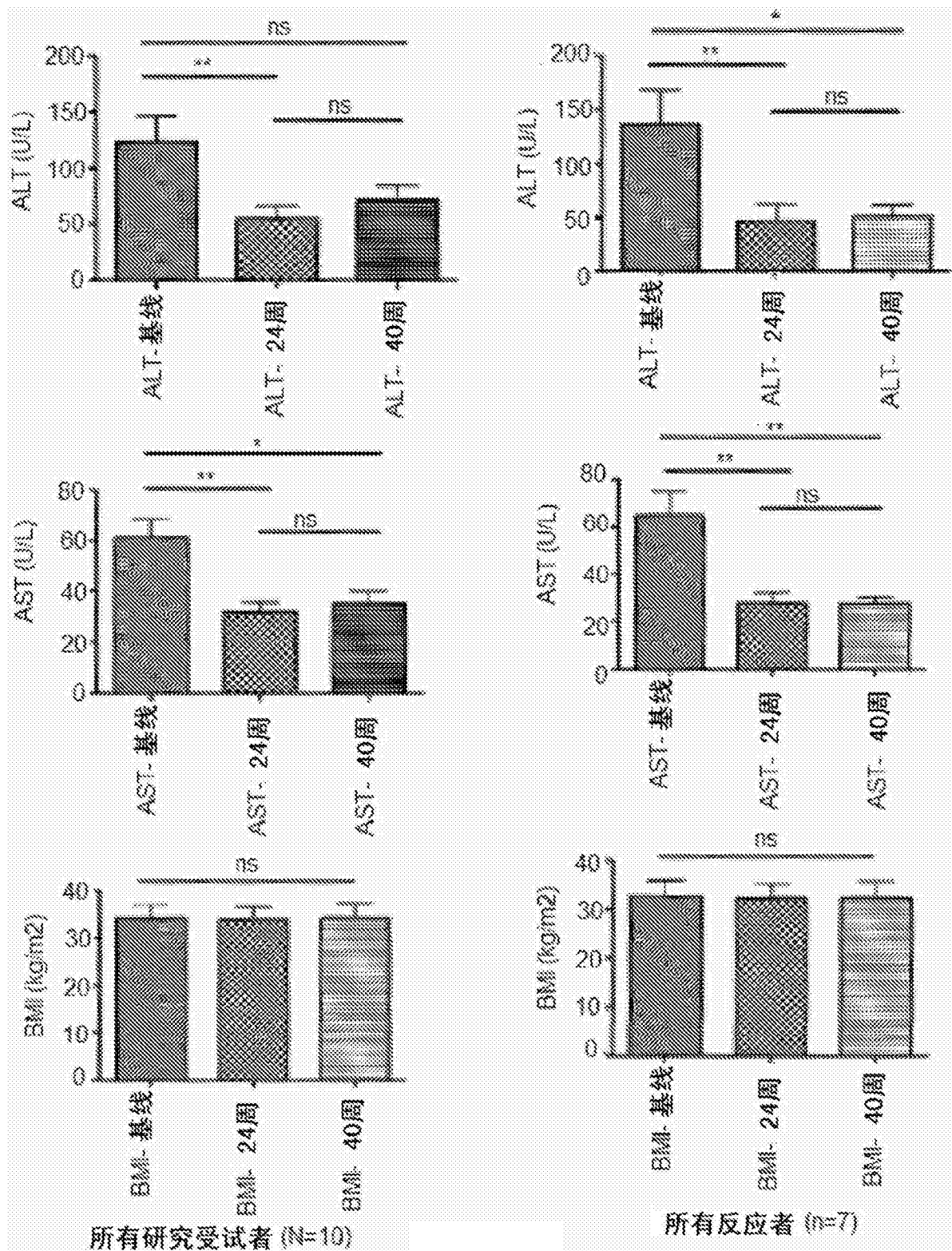


图2C

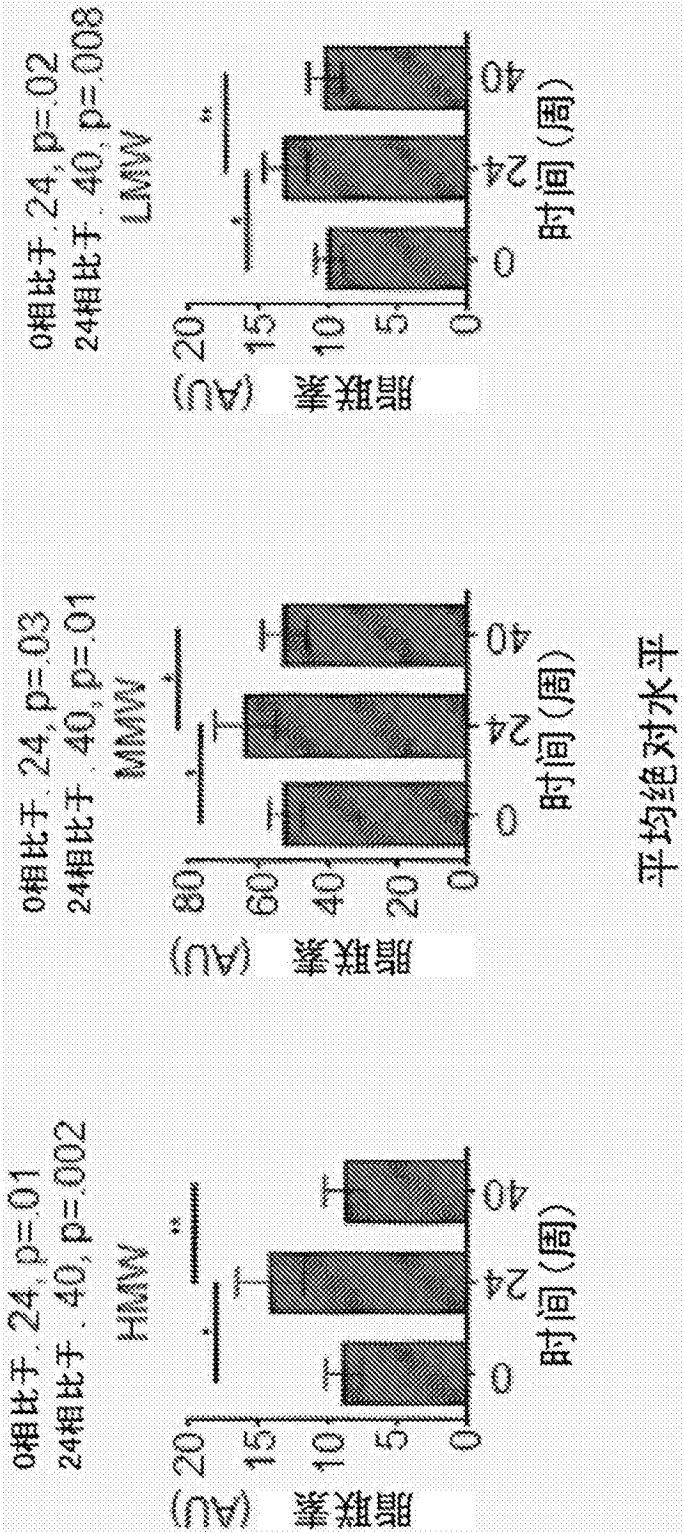


图3

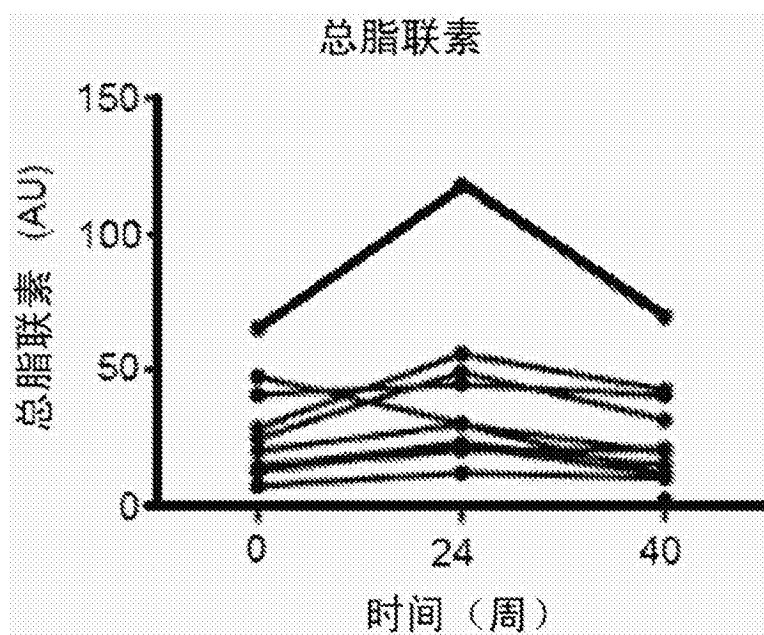


图4

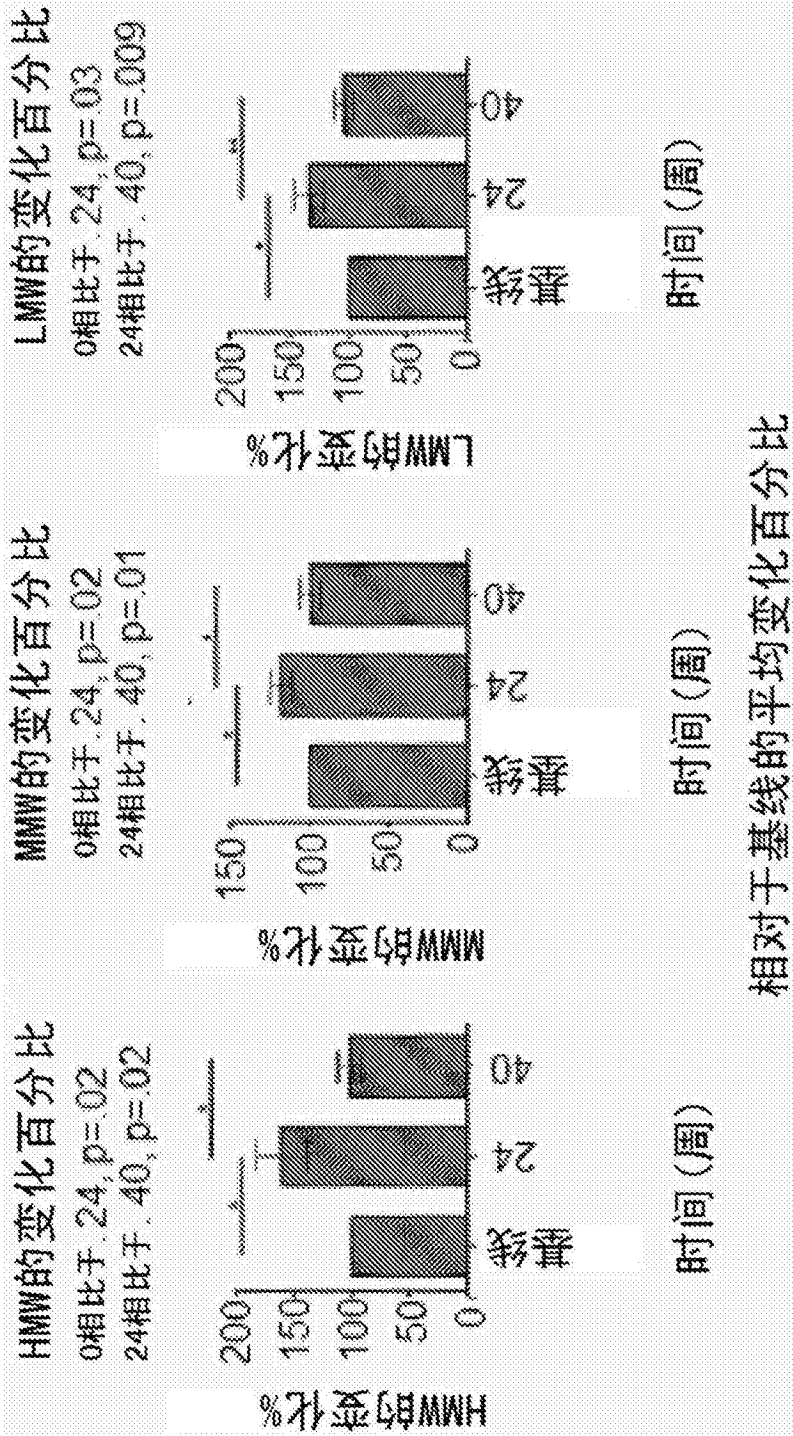


图5

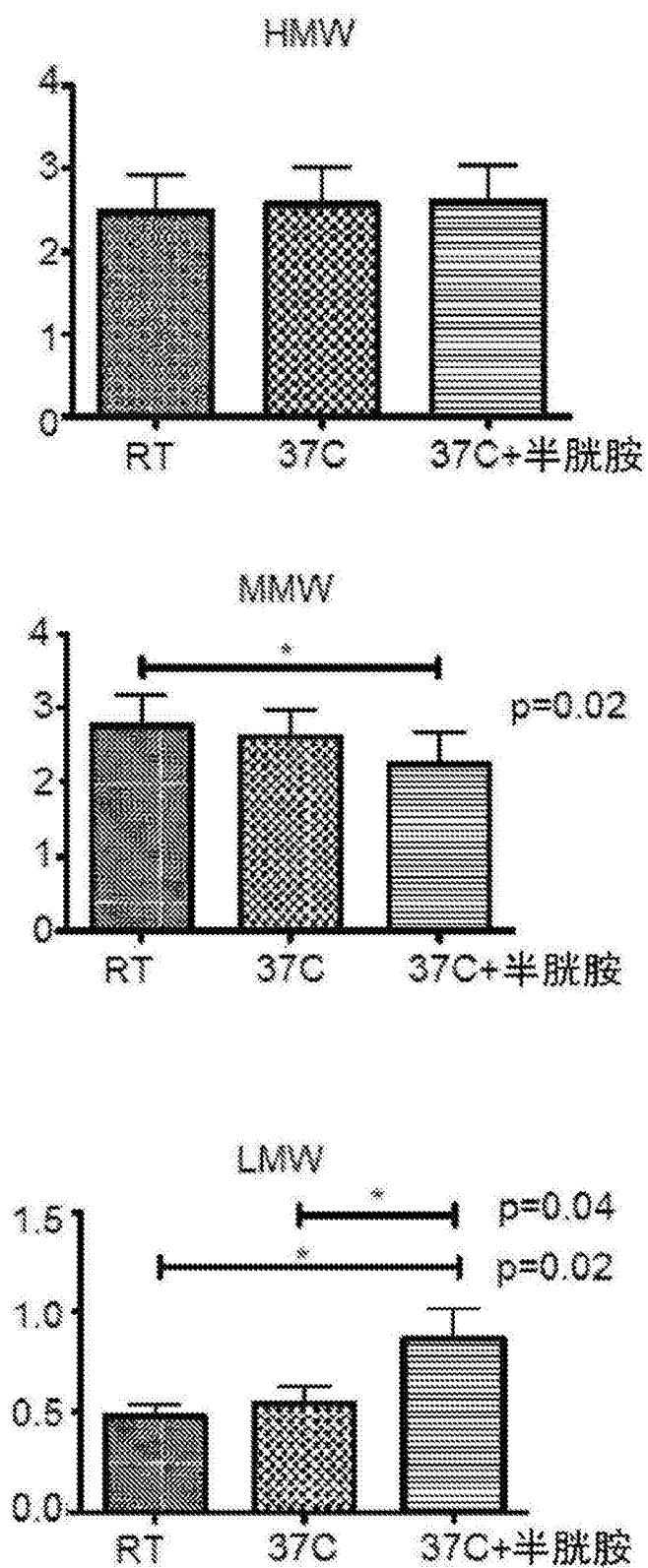


图6

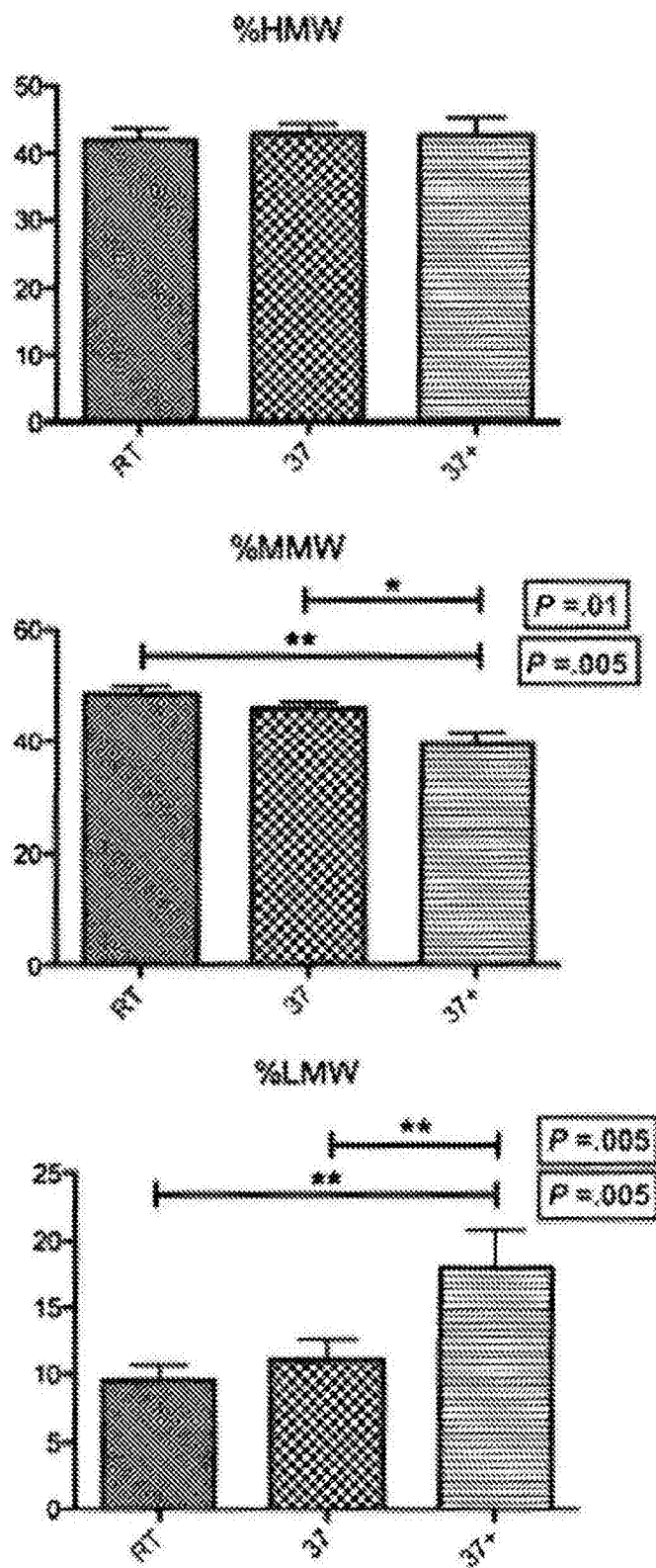


图7

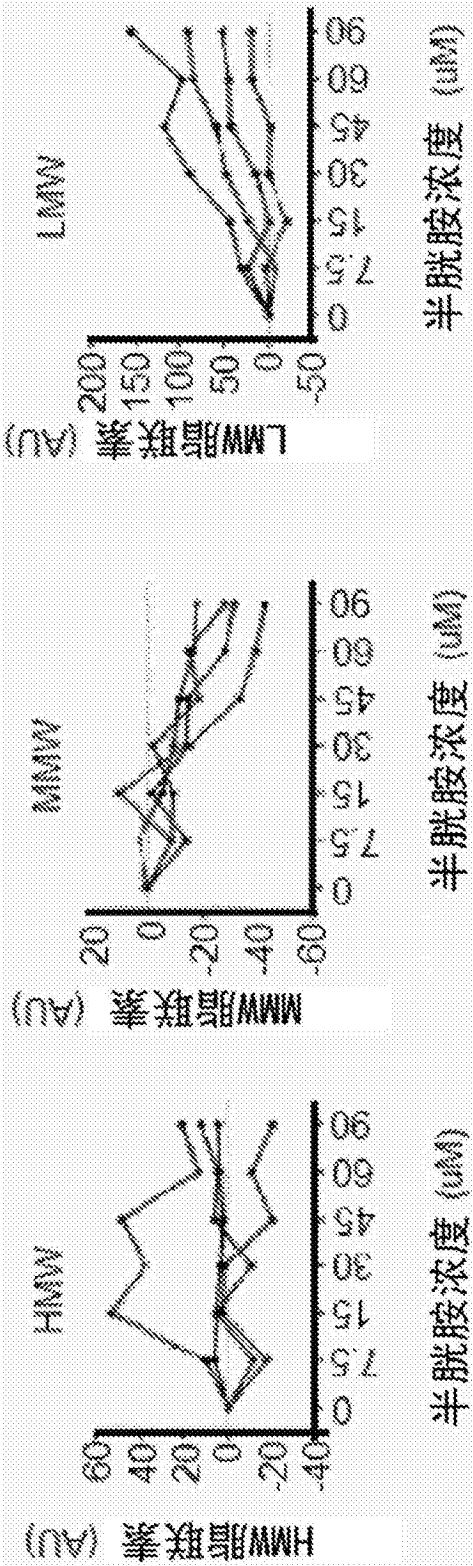


图8

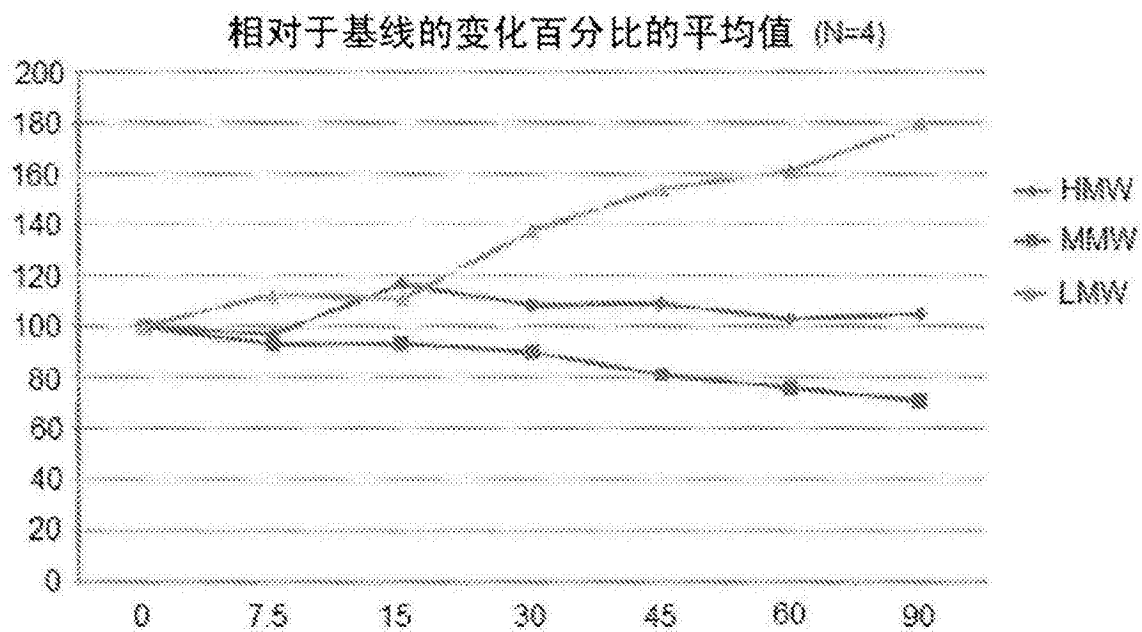


图9

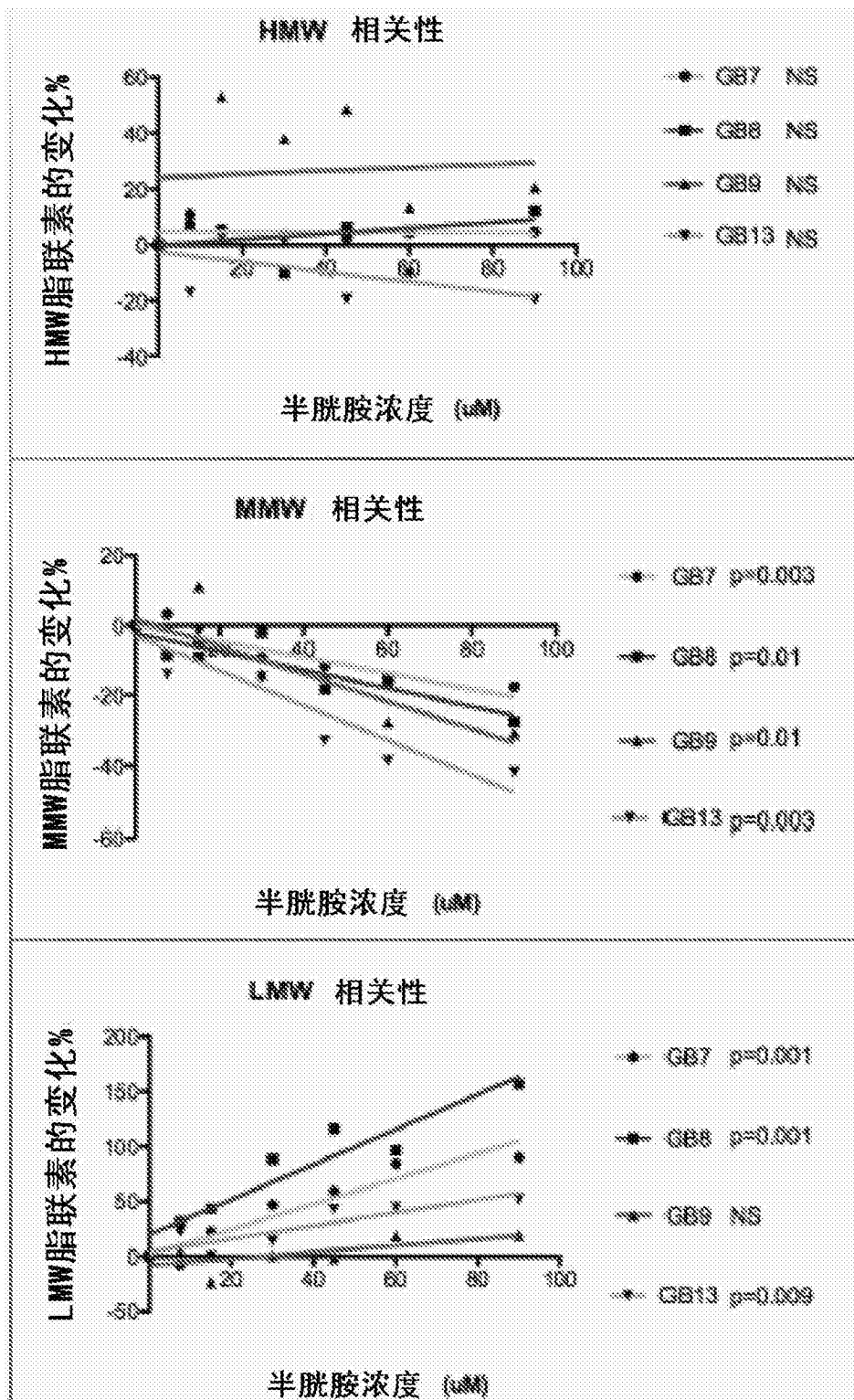


图10

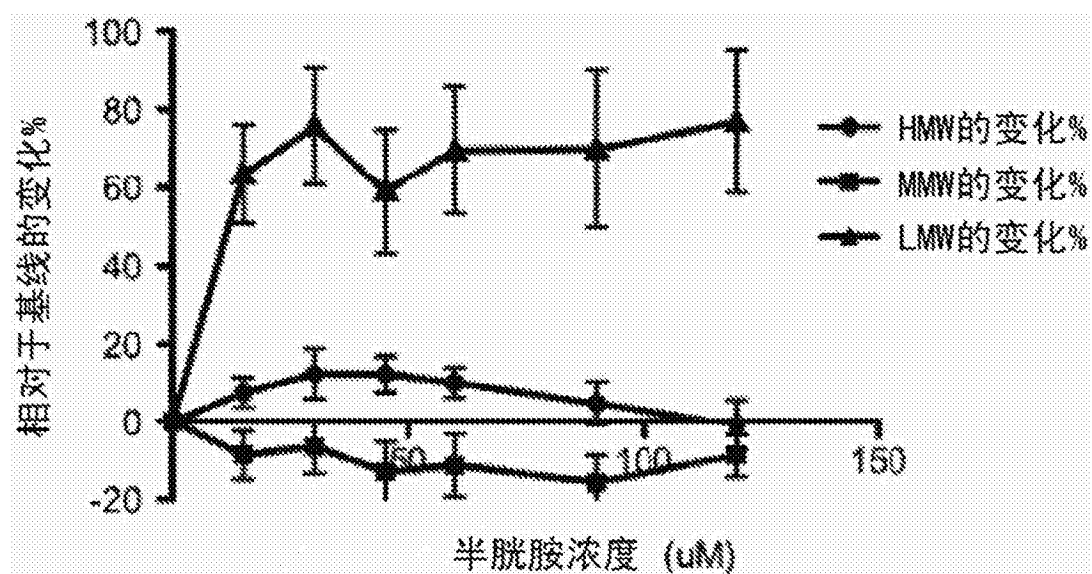


图11

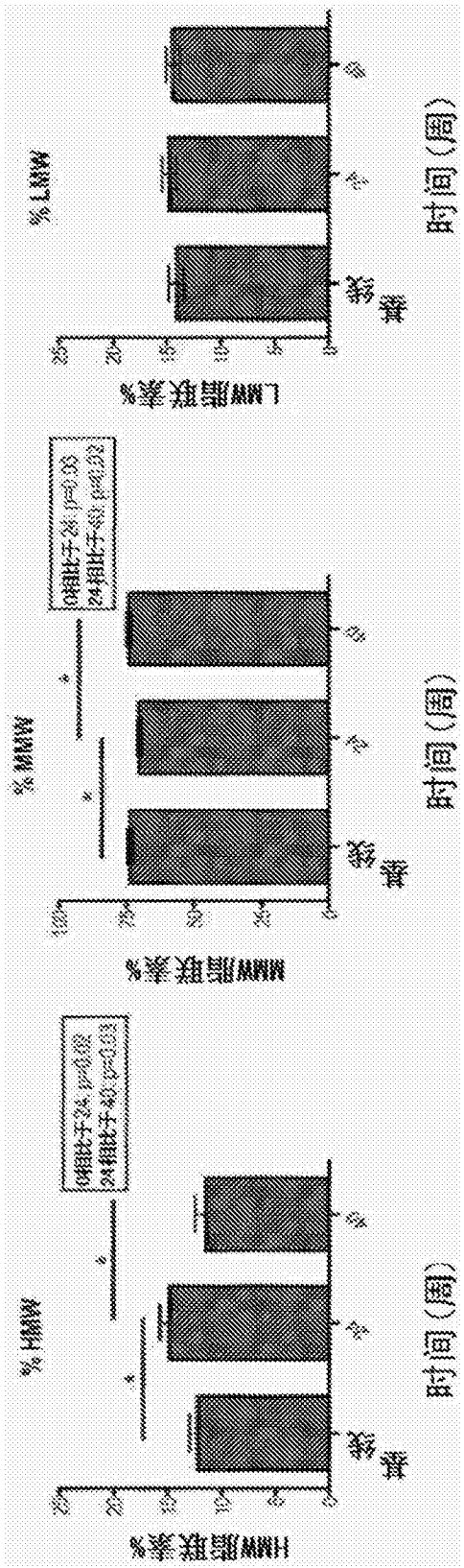


图12

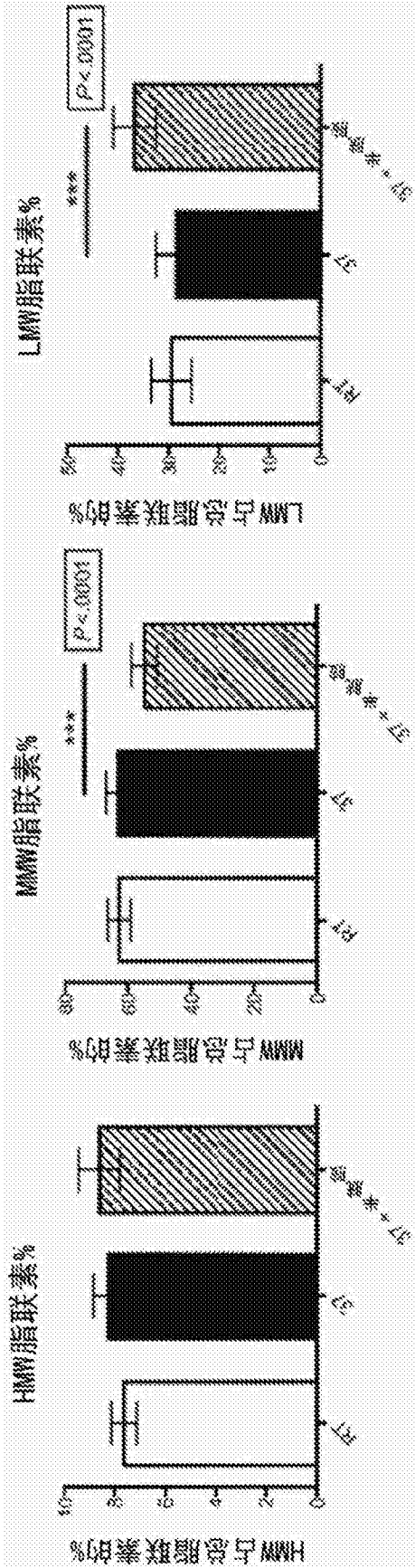


图13

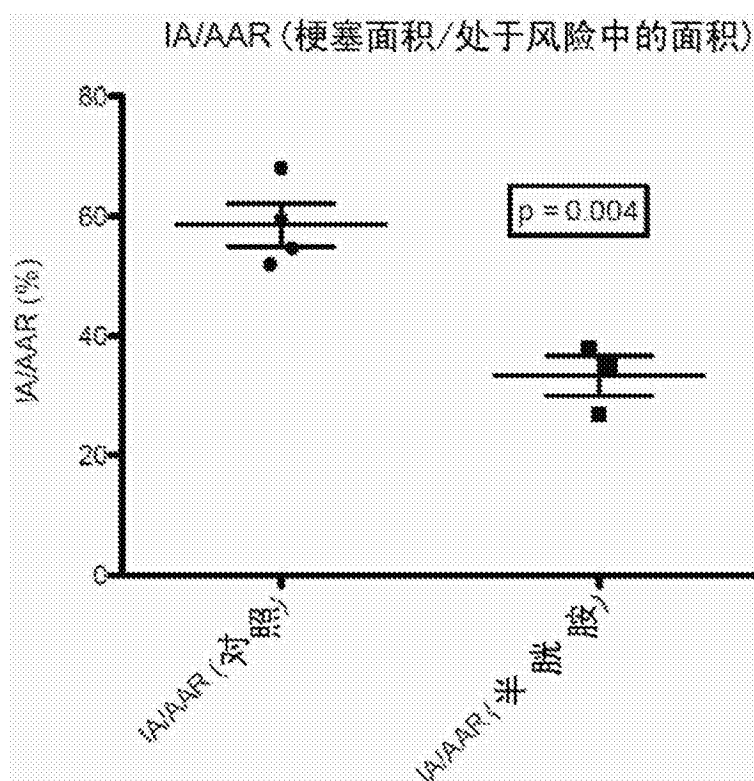


图14A

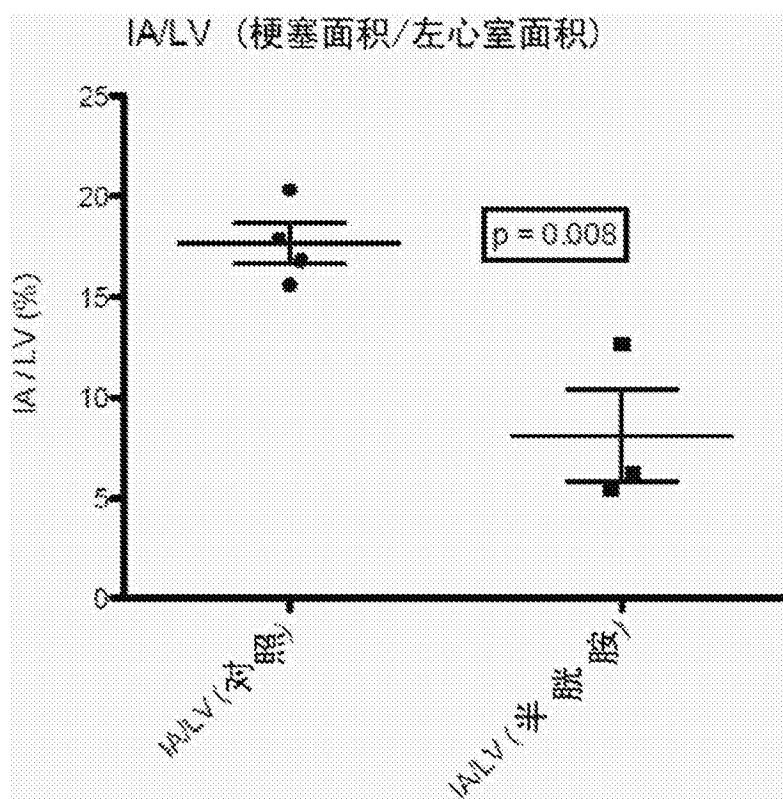


图14B

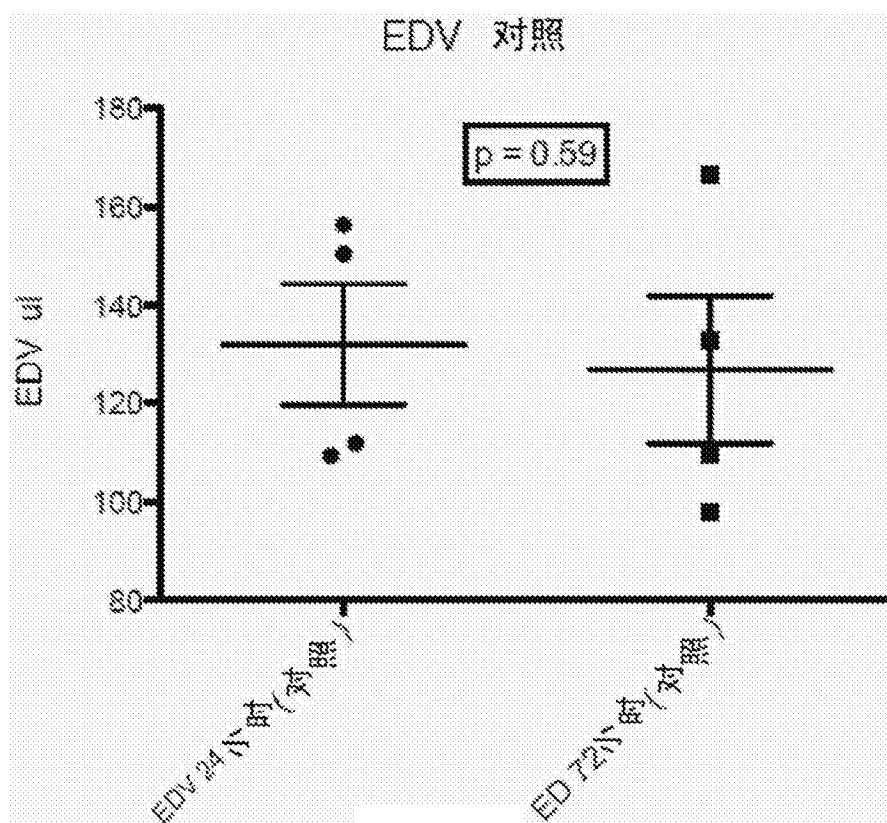


图15A

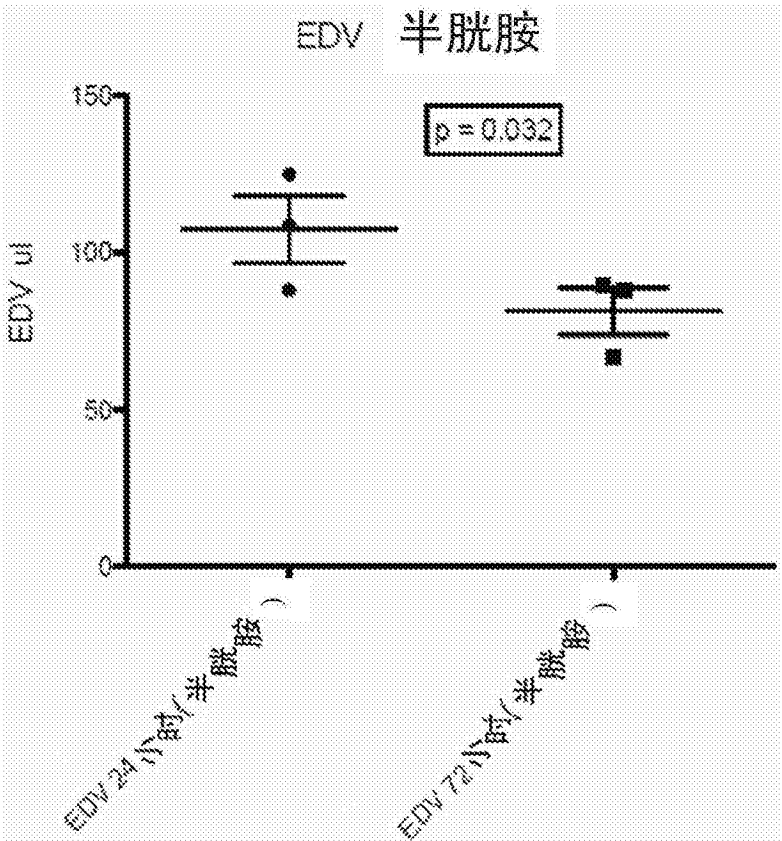


图15B

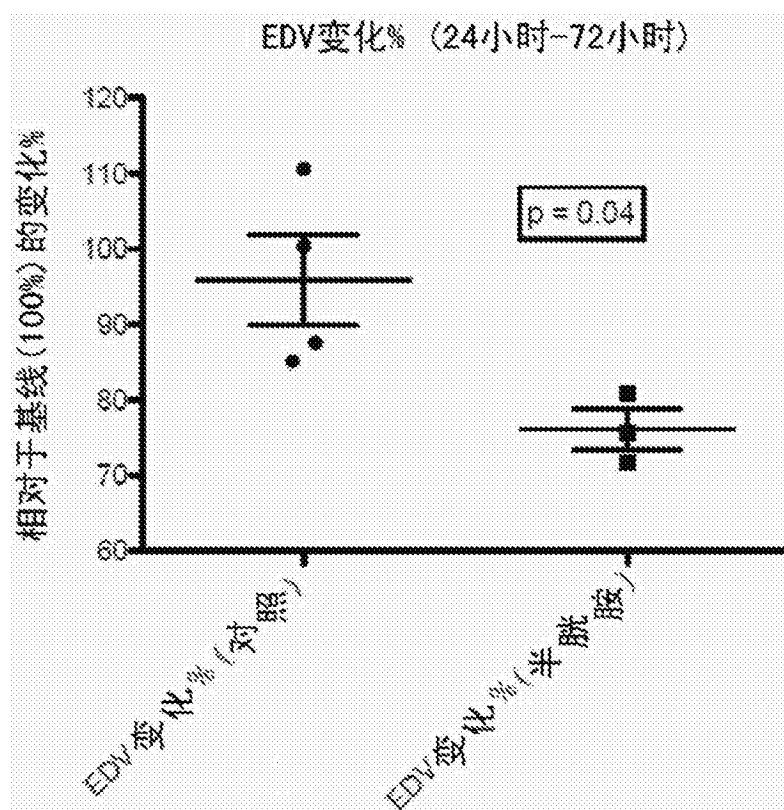


图16

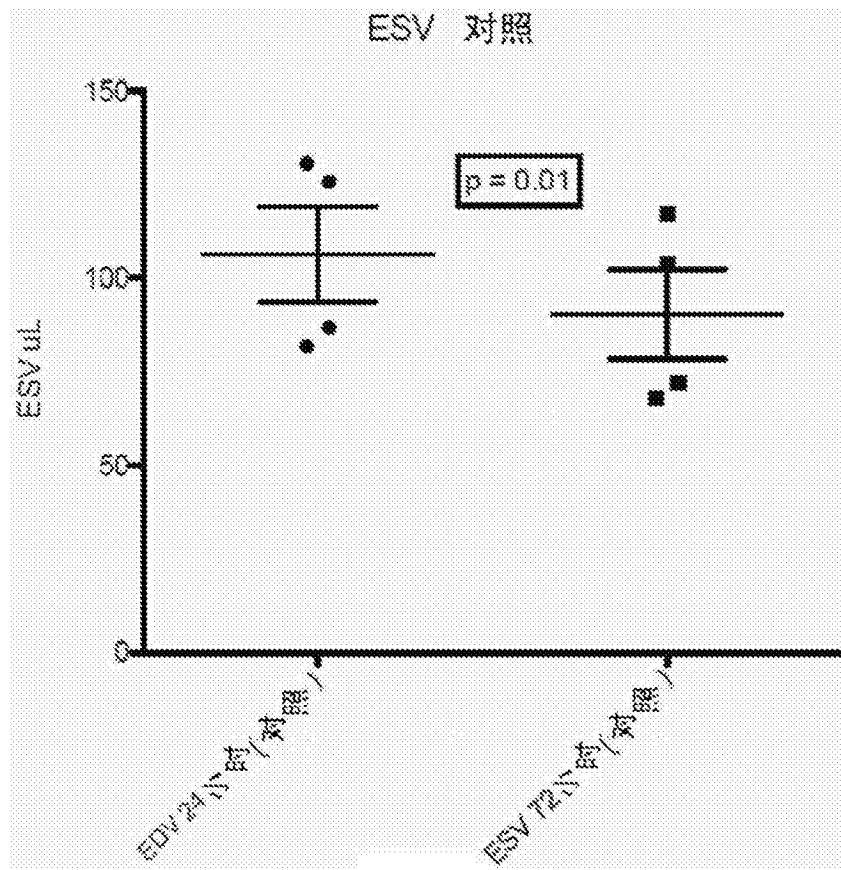


图17A

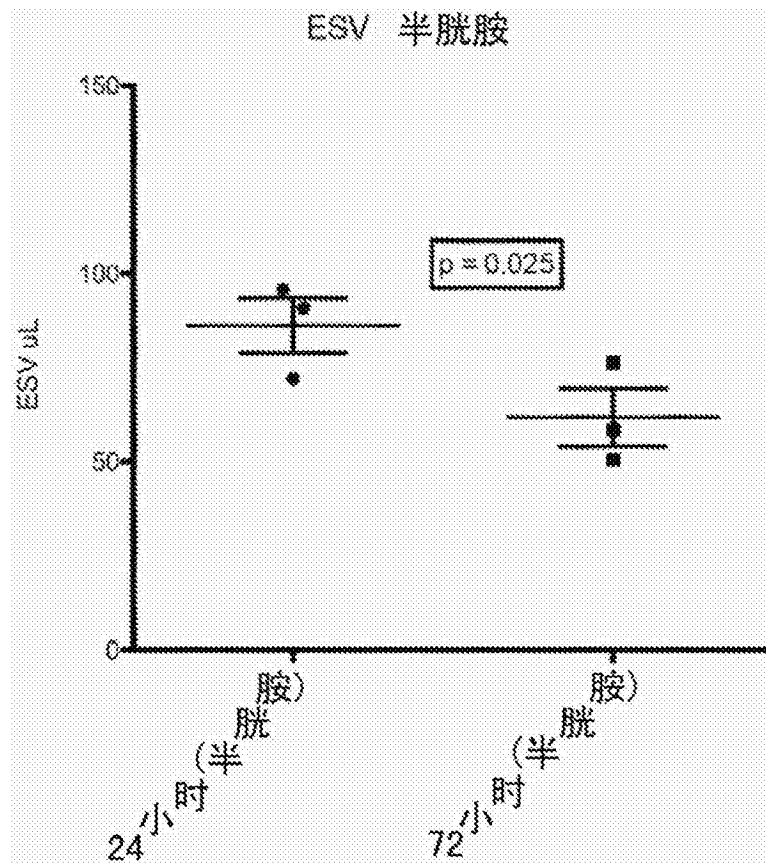


图17B

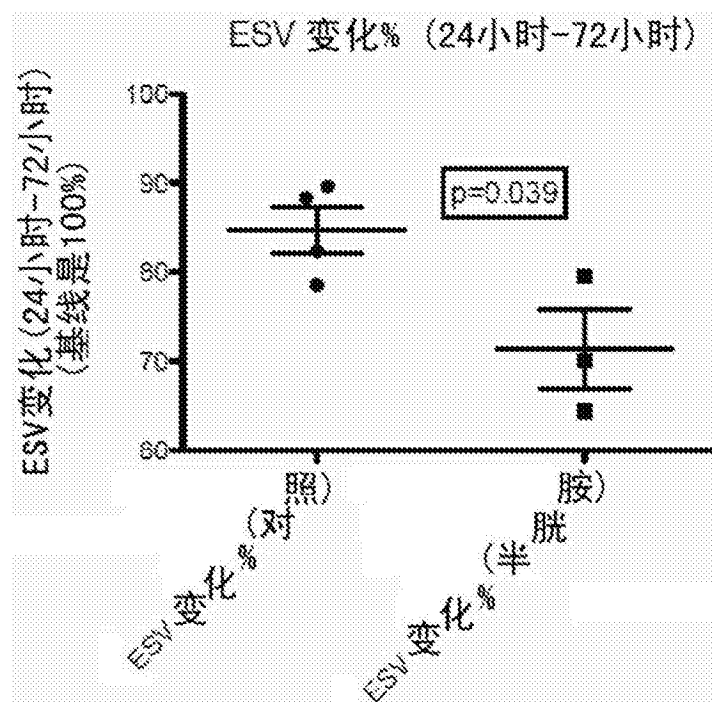


图18