



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118973613 A

(43) 申请公布日 2024.11.15

(21) 申请号 202380029570.0

(22) 申请日 2023.01.24

(30) 优先权数据

2022-009538 2022.01.25 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/002118 2023.01.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/145735 JA 2023.08.03

(71) 申请人 早野元词

地址 日本茨城县

(72) 发明人 早野元词 坪田一男

(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理

有限公司 11205

专利代理师 王湘瑶 刘芳

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/136 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/223 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

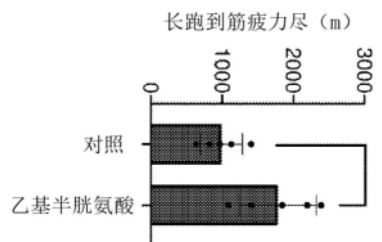
权利要求书2页 说明书26页 附图17页

(54) 发明名称

抑制包括肌肉减少症的与衰老相关的异常的新型治疗与预防

(57) 摘要

提供一种包括肌肉减少症的与衰老相关的异常的新型治疗和预防。本发明涉及一种用于调节、延缓、预防或者治疗包括肌肉减少症的与衰老相关的异常的药物组合物,药物组合物包括祛痰剂(包括化合物或者作为药物可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物。)

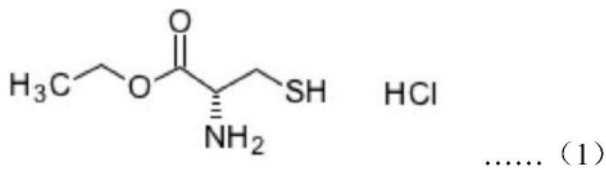


1. 一种用于调节、延缓、预防或者治疗包括肌肉减少症的与衰老相关的异常的药物组合物,所述药物组合物包括祛痰剂或者药学上可接受的这些祛痰剂的盐或者这些祛痰剂的溶剂化物。

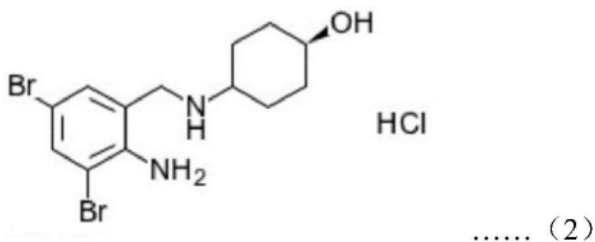
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中,所述祛痰剂包括选自由L-乙基半胱氨酸、氨溴索、L-羟甲司坦、以及这些化合物的药学上可接受的盐组成的组中的一种或两种以上的化合物。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中,所述化合物为由下述通式(1)表示的L-乙基半胱氨酸盐酸盐和/或由通式(2)表示的氨溴索盐酸盐。

[化1]



[化2]



4. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常包括选自由肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状;能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状;神经系统障碍导致的疾病、障碍或者症状;以及分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。

5. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常包括选自由原发性肌肉减少症、继发性肌肉减少症及其伴发疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。

6. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常选自由与肌肉减少症相关的生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、消耗性疾病、肿瘤相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病、认知功能障碍、以及与衰老相关的障碍(包括营养不良、衰弱、脊髓损伤、不活动、活动能力下降、废用综合征、外伤或手术等带来的损伤)组成的组中。

7. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常为选自由消化系统(消化道等)、循环系统、呼吸系统(发声器官等)、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统、感觉系统、脑神经系统、以及运动系统(骨骼、关节、韧带、肌肉等)组成的组中的系统的异常。

8. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常包括选自由脱发和白发组成的组中的至少一种。

9. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其特征在于,所述化合物或药学上可接受的

这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物可以口服给药。

10. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述调节、延缓、预防或者治疗包括肌肉量下降、(肌肉)耐力下降、痴呆症、骨密度下降、骨质疏松症、以及脱发中至少一种的调节、延缓、预防或者治疗。

11. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其中,所述调节、延缓、预防或者治疗包括肌肉量下降和(肌肉)耐力下降中至少一种的调节、延缓、预防或者治疗。

抑制包括肌肉减少症的与衰老相关的异常的新型治疗与预防

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抑制包括肌肉减少症的与衰老相关的异常的新型治疗与预防。本发明还提供一种化合物、组合物、药物、治疗方法,可以用于肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状等的新型治疗和预防。

背景技术

[0002] 目前有几家公司正在开发这种药物,针对肌肉分化、肌肉细胞死亡,主要是靶向一种名为Myostatin/GDF-8的TGF- β 家族因子。因此,开发这种药物不仅是针对肌肉减少症,肌肉萎缩症也是其对象疾病(专利文献1~4、非专利文献1)。

[0003] 此外,以Activin Receptor, ACVR2B为靶向,开发了一种单克隆抗体(bimagrumab),在2017年这一年完成了phase2。Bimagrumab通过阻碍myostatin和activinA发出的信号,促进肌肉分化,从而增加肌肉量。但是,其未能显著改善包括步行速度和握力在内的肌肉减少症的症状,在2018年停止了开发。

[0004] 另外,以雄激素受体为靶向的开发(MK-2866)也正在进行中,但激素与肌肉之间的关系尚不明确,开发也不明朗。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开第2016/168613号

[0008] 专利文献2:国际公开第2013/137832号

[0009] 专利文献3:国际公开第2017/072515号

[0010] 专利文献4:国际公开第2015/162590号

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献1:Arounleut P,Bialek P,Liang LF,Upadhyay S,Fulzele S,Johnson M,Elsalanty M,Isales CM,Hamrick MW.A myostatin inhibitor(propeptide-Fc)increases muscle mass and muscle fiber size in aged mice but does not increase bone density or bone strength.Exp Gerontol.2013Sep;48(9):898-904.

发明内容

[0013] 解决问题的方案

[0014] 发明人在推进与肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状等的新型治疗和预防相关研究的基础上,不拘泥于以往研究的分子机制或作用机制,对于各种化合物或者其药学上可接受的这些化合物的盐、或者这些化合物的溶剂化物,反复进行了多年深入研究和实验。而且,发明人对其中用作祛痰剂的化合物进行了深入实验后,意外发现其具有增强肌力和增强认知能力的效果,并确认了其适合作为肌肉减少症的治疗方法的用途,还发现通过祛痰剂的化合物能改善与衰老相关的症状即包括认知功能、骨密度、白发、皮炎在内的衰弱,从而完成了本发明。

[0015] (项1)

[0016] 因此,本发明提供一种包括所谓祛痰剂(包括化合物或者作为药物可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物。)的、用于调节、延缓、预防或者治疗肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状(乃至广泛包括肌肉减少症的与衰老相关的异常,同下)的组合物。构成该祛痰剂的化合物包括化合物本身或者其药学上可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物,“药学上可接受的盐”是指,在本发明的祛痰剂具有酸性基团或者碱性基团的情况下,通过使其与碱或者酸发生反应,能够形成碱性盐或者酸性盐,因此表示这些化合物的盐。

[0017] 在“药学上可接受的盐”中,“碱性盐”例如有:钠盐、钾盐、锂盐等碱金属盐;镁盐、钙盐等碱土类金属盐;N-甲基吗啉盐、三乙胺盐、三丁胺盐、二异丙基乙胺盐、二环己胺盐、N-甲基哌啶盐、吡啶盐、4-吡咯烷基吡啶盐、甲基吡啶盐等有机碱盐类;或者甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天门冬氨酸盐等氨基酸盐。

[0018] 此外,“酸性盐”例如有:氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等氢卤酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐;甲烷磺酸盐、三氟甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐等低级烷烃磺酸盐;苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等芳基磺酸盐;醋酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等有机酸盐;以及,甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天门冬氨酸盐等氨基酸盐。

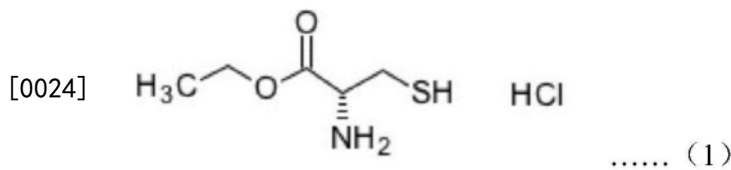
[0019] (项2)

[0020] 另外,祛痰剂例如有,选自由L-乙基半胱氨酸、氨溴索、L-羟甲司坦、以及这些化合物的药学上可接受的盐组成的组中的一种或两种以上的化合物。

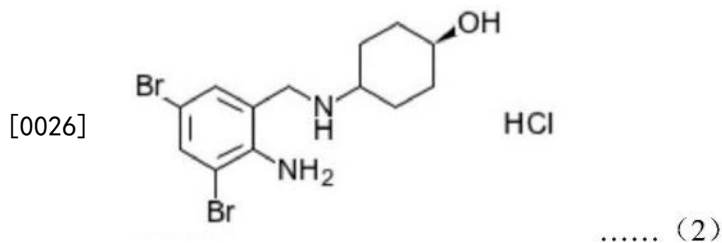
[0021] (项3)

[0022] 其中,该化合物优选为,由下述通式(1)表示的L-乙基半胱氨酸盐酸盐和/或,选自由通式(2)表示的氨溴索盐酸盐、以及这些化合物的药学上可接受的盐组成的组中的一种或两种以上的化合物。

[0023] [化1]



[0025] [化2]



[0027] (项4)

[0028] 根据前项中任一项所述的组合物,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常包括选自由肌力失衡导致的疾病、障碍或者症状;能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状;神经系统障碍导致的疾病、障碍或者症状;以及分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状组成

的组中的至少一种。

[0029] (项5)

[0030] 根据前项中任一项所述的组合物,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常包括选自原发性肌肉减少症、继发性肌肉减少症、及其伴发疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。

[0031] (项6)

[0032] 根据前项中任一项所述的组合物,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常选自相关的生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病、认知功能障碍、以及与衰老相关的障碍(包括营养不良、衰弱、脊髓损伤、不活动、活动能力下降、废用综合征、外伤或手术等带来的损伤)组成的组。

[0033] (项7)

[0034] 根据前项中任一项所述的组合物,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常是选自消化系统(消化道等)、循环系统、呼吸系统(发声器官等)、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统、感觉系统、脑神经系统、以及运动系统(骨骼、关节、韧带、肌肉等)组成的组中的系统的异常。

[0035] (项8)

[0036] 根据前项中任一项所述的组合物,所述包括肌肉减少症的与衰老相关的异常是选自脱发和白发组成的组中的系统的异常。

[0037] (项9)

[0038] 根据前项中任一项所述的组合物,其特征在于,所述化合物或药学上可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物可以口服给药。

[0039] (项10)

[0040] 根据前项中任一项所述的组合物,所述调节、延缓、预防或者治疗包括肌肉量下降、(肌肉)耐力下降、短期记忆力下降、骨密度下降、以及骨质疏松症中的至少一种的调节、延缓、预防或者治疗。

[0041] (项11)

[0042] 根据前项中任一项所述的组合物,所述调节、延缓、预防或者治疗包括肌肉量下降和(肌肉)耐力下降中的至少一种的调节、延缓、预防或者治疗。

[0043] 在本发明中,上述各项中列举的一个或多个特征除明确示出的组合以外,还可以进行任意组合来提供,这些特征旨在全部属于本发明的技术范畴。本发明的进一步的实施方式和优点是本领域普通技术人员根据需要基于以下详细描述能够易于理解的。例如,本发明的所述组合物可以结合运动疗法、饮食疗法、以及其他药物疗法中的至少一种给药,也可以结合运动疗法给药。

[0044] 发明效果

[0045] 本发明实现了一种首次可以治疗或者预防肌肉减少症及其相关疾病、障碍和症状的技术。本发明还实现了一种首次可以治疗或者预防与衰老相关的疾病、障碍和症状的技术。即,本发明实现了一种对于抑制包括肌肉减少症的与衰老相关的异常能够进行新型治疗或者预防的技术。

[0046] 更具体地,本发明进行的治疗和预防中还包括改善认知功能,包括阿尔茨海默病在内的痴呆症都是其对象。例如,对于包括原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症在内的骨质疏松症;包括皮肤瘙痒症、接触性皮炎、脂溢性皮炎、乏脂性皮炎、钱币状湿疹、慢性单纯性苔藓、红皮病、银屑病、荨麻疹在内的皮炎;以及包括老年性耳聋在内的听力异常;白发;脱发等,也可以进行治疗或者预防。

附图说明

[0047] 图1为示出了通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐来改善肌肉减少症的图,用跑台测定了老龄小鼠(79周龄)的耐力(肌力)。此外,作为对照,还测定了给药PBS(磷酸盐缓冲盐溶液)时的情况。

[0048] 图2为示出了给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,其中示出了通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐而使表达增加的基因(158个)和表达下降的基因(92个)($FDR < 0.05$)。

[0049] 图3为示出了给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,其中示出了通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐而使表达增加的基因的通路分析图。

[0050] 图4为示出了给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,其中示出了通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐而使表达减少的基因的通路分析图。

[0051] 图5为示出了给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,其中示出了出现基因表达变化的基因的上游转录因子分析图。

[0052] 图6为示出了与L-乙基半胱氨酸盐酸盐引起的表达变化基因相关的MedlinePlus中登记的相关疾病的列表的图。

[0053] 图7为示出了通过给药氨溴索盐酸盐来改善肌肉减少症的图,用跑台测定了老龄小鼠(77周龄)的耐力(肌力)。此外,作为对照,还测定了给药PBS(磷酸盐缓冲盐溶液)时的情况。

[0054] 图8为示出了通过给药氨溴索盐酸盐来改善肌肉减少症的图,采用CFC测试(Contextual fear conditional test)测定了老龄小鼠(77周龄)的认知能力。此外,作为对照,还测定了给药PBS(磷酸盐缓冲盐溶液)时的情况。

[0055] 图9为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,其中示出了通过给药氨溴索盐酸盐而使表达增加的基因(164个)和表达下降的基因(204个)($P < 0.05$)。

[0056] 图10为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因表达发生了变化的前50个基因的图。

[0057] 图11为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因表达增加的基因的通路分析图。

[0058] 图12为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,其中示出了出现基因表达变化的基因的上游转录因子分析图。

[0059] 图13为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌原细胞中的基因调控的图,其中示出了通过给药氨溴索盐酸盐而使表达增加的基因(53个)和表达下降的基因(54个)($Q < 0.05$)。

[0060] 图14为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌原细胞中的基因表达发生了变化的前30个基因的图。

[0061] 图15为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌原细胞中的基因表达增加的基因的通路分析图。

[0062] 图16为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌原细胞中的基因表达减少的基因的通路分析图。

[0063] 图17为示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌原细胞中的基因调控的图,其中示出了出现基因表达变化的基因的上游转录因子分析图。

[0064] 图18示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的虚弱指数测试(frailty index test)(皮肤状况(毛发、皮肤))的结果。

[0065] 图19示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的frailty index test(肌力(握力))的结果。

[0066] 图20示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的frailty index test(骨质疏松症(身体/肌肉骨骼))的结果。

[0067] 图21示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的frailty index test(听力损失)的结果。

[0068] 图22示出了给药L-羟甲司坦后的小鼠的frailty index test(脱发症)的评价结果。

[0069] 图23示出了给药L-羟甲司坦后的小鼠的frailty index test(白发的改善)的评价结果。

[0070] 图24示出了给药L-羟甲司坦后的小鼠的frailty index test(脱发的改善)的评价结果。

[0071] 图25示出了给药L-羟甲司坦后的小鼠的frailty index test(骨骼和肌肉的改善)的评价结果。

[0072] 图26示出了给药L-羟甲司坦后的小鼠的frailty index test(衰弱的改善)的评价结果。

具体实施方式

[0073] 以下,结合最佳方式描述本发明。应理解,贯穿本说明书,除非另有说明,单数形式的表达也包含复数形式的概念。因此,应理解,除非另有说明,单数形式的冠词(例如,英语中的“a”、“an”、“the”等)还包括复数形式的概念。另外,应理解,除非另有说明,本文中所使用的术语以本领域中普遍使用的含义使用。因此,除非另有定义,本文中使用的术语和科学技术术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的术语的相同的含义。如有冲突,优先参考本文(包括定义)。

[0074] 下文将适当地描述在本文中特别使用的术语的定义和/或基本技术内容。

[0075] (术语的定义)

[0076] 在本文中“肌肉减少症”是指,除有证据证明1.低肌肉量以外,还满足2.低肌力或者3.身体功能低下时诊断出的一种疾病(European Working Group on Sarcopenia in Older People(EWGSOP))。需要说明的是,由于欧美人和亚洲人的骨架不同,2014年AWGS

(ASIAN working Group FOR SARCOPENIA)制定了也适用于日本人的体格的亚洲人特有的诊断标准(Sportsmedicine 27(9),2-11,2015-11,Book House HD)。肌肉减少症分为因年龄增长引起的“原发性肌肉减少症”以及除年龄外还有其他原因的“继发性肌肉减少症”。除年龄增长外,日常生活活动或疾病、营养状况也会引发肌肉减少症,有卧床不起的生活和活性降低而导致的废用引起的,有癌症以及缺血性心力衰竭、终末期肾功能衰竭、内分泌疾病等引起的,有营养吸收不良、消化道疾病或药物副作用导致的食欲不振、能量和蛋白质摄入不足引起的,还有因神经退行性变导致活性降低或丧失(例如ALS)而引起的等等。是指因年龄增长或疾病导致肌肉量减少,导致握力、下肢肌肉和躯干肌肉等全身的“肌力低下”。从而导致身体功能下降,如行走速度减慢、需要拐杖或扶手等。

[0077] 肌肉除了具有“肌力”这一功能外,还具有“能量代谢”和“分泌器官”的要素。如果肌肉量下降、或者肌肉功能下降,从“肌力”这一角度来看,心脏、呼吸器官等内脏的功能就会下降,而且关节也会因骨骼承受负担而出现关节炎。从“能量代谢”这一角度来看,肌肉减少导致无法利用血液中的脂肪和糖分,从而导致肥胖。另外脂肪无法代谢还会导致心肌梗塞等代谢疾病。并且NAMPT在肌肉中从NMN合成NAD。如果NAD下降,脑功能、代谢功能等就会下降。从“分泌器官”这一角度来看,肌肉会分泌IL-6等炎症物质以及insulin-like growth factor 1(IGF-1)、BDNF等生长因子,因此会对癌症、骨骼、神经、血细胞增殖产生影响。(参见Hoffmann C,Weigert C.Skeletal Muscle as an Endocrine Organ:The Role of Myokines in Exercise Adaptations.Cold Spring Harb Perspect Med.2017;7(11):a029793.Published 2017Nov 1.doi:10.1101/cshperspect.a029793)肌肉减少症治疗的重要性在于,不仅可以从恢复肌力的角度进行治疗,还可以从作为代谢和分泌器官的肌肉的恢复和全身衰老这一角度进行治疗。因此可以说肌肉减少症患者发病广泛。

[0078] 肌肉量是通过肌蛋白的反复合成和分解来维持的。当肌蛋白的合成所需的因子减少或肌蛋白的分解超过肌蛋白的合成时肌肉量也会减少。随着年龄增长,与肌肉增加有关的性激素减少、维持肌肉运动所必需的细胞死亡(细胞凋亡)、线粒体功能障碍的产生,再加上废用、营养不良、癌症、糖尿病等消耗性疾病引起的肌肉萎缩(恶病质),导致了肌肉减少症的发病。此外,作用为将来自大脑的指令传达给肌肉的运动神经的丧失、以及皮质类固醇、生长激素(GH)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、甲状腺功能异常、胰岛素抵抗等与肌肉增加有关的激素的影响也会引起肌肉减少症。可以认为,因患各种疾病导致炎性细胞因子增多,肌蛋白的分解加剧也会导致肌肉减少症的发病。

[0079] 在本文中“肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状”是指,与肌肉减少症以及肌肉减少症的特征即肌力障碍、能量代谢障碍、以及分泌器官障碍中的任一种或两种以上相关的疾病、障碍或者症状。肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状可以分为肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状;能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状;以及分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状(其中,也存在符合两种以上的疾病、障碍或者症状。)进行讨论,这些疾病、障碍或者症状应被视为涵盖性描述。肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状也可以作为原发性肌肉减少症、继发性肌肉减少症及其伴发疾病、障碍或者症状进行讨论。本发明广泛针对肌肉减少症发病者,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状例如有,与肌肉减少症相关的生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病(包括ALS)、认知功能障碍、其它相关障碍(定义

为包括营养不良、衰弱、脊髓损伤、不活动、活动能力下降、废用综合征、外伤或手术等带来的损伤)等,但并不限于此。

[0080] 在本文中,“与衰老相关的疾病、障碍或者症状”或者“与年龄增长相关的疾病、障碍或者症状”可以互换使用,是指与年龄增长有关而发病的疾病、障碍或者症状。与衰老相关的疾病、障碍或者症状有:肌肉减少症、生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病、认知功能障碍、其它相关障碍,更具体地有:肌肉减少症、痴呆症(包括短期记忆力下降。)、代谢疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症、肌肉量下降、脱发等。

[0081] 在本文中“肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状”是指,与肌肉数量下降或者质量(肌肉功能)下降相关的任何疾病、障碍或者症状。例如,从“肌力”这一角度来看,包括心脏、呼吸器官等内脏功能下降,还包括关节因骨骼承受负担而出现关节炎等疾病、障碍或者症状等。肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状例如有,神经源性肌萎缩、肌源性肌萎缩(肌肉萎缩症、先天性肌病、线粒体脑肌病、先天性代谢异常导致的肌病、其它肌病等)等。

[0082] 在本文中,“能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状”是指,因能量代谢障碍引起的任何疾病、障碍或者症状。肌肉减少导致无法利用血液中的脂肪和糖分,从而导致肥胖,或者脂肪无法代谢还会导致心肌梗塞等代谢疾病,而NAMPT在肌肉中会从NMN合成NAD。如果NAD下降,脑功能、代谢功能等就会下降,因此因这种功能引起的任何疾病均可被列为,与肌肉减少症有关且因能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状。能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有例如,糖尿病、血脂异常、肥胖症、代谢综合征、骨质疏松症、脂肪肝、高尿酸血症、高血压等。

[0083] 在本文中,“分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状”是指,肌肉分泌或产生的、与作为分泌器官的肌肉的障碍相关的任何疾病、障碍或者症状。肌肉会分泌IL-6等炎症物质以及insulin-like growth factor 1(IGF-1)、BDNF等生长因子,因此会对癌症、骨骼、神经、血细胞增殖产生影响(Hoffmann C, Weigert C. Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017; 7(11): a029793. Published 2017 Nov 1. doi:10.1101/cshperspect.a029793 = <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666622/>)。这些作为分泌器官的功能产生障碍时,就会出现疾病、障碍或者症状。与此相关的疾病、障碍或者症状包含在分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状中。分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有例如,糖尿病、胰腺炎、溃疡性结肠炎、腹泻等。

[0084] 在本文中“神经系统障碍导致的疾病、障碍或者症状”是指,任何与肌肉有关的神经障碍相关的疾病、障碍或者症状。肌肉通过神经系统的信号进行收缩,肌肉与神经之间有着密切的关系。这些作为神经系统的功能产生障碍时,就会出现疾病、障碍或者症状。与此相关的疾病、障碍或者症状包含在分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状中。神经系统障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有例如,神经退行性疾病(包括ALS)、认知功能障碍等。

[0085] 在本文中,“原发性肌肉减少症”是指,除年龄增长以外无明显原因的肌肉减少症。

[0086] 在本文中“继发性肌肉减少症”是指由除年龄增长以外的原因引起的肌肉减少症,可以有:与活动相关的肌肉减少症(可由卧床不起、不活跃的生活方式、失重引起)、与疾病相关的肌肉减少症(属于严重器官衰竭(心、肺、肝、肾、脑)、炎症性疾病、恶性肿瘤、以及内分泌疾病的伴发疾病),与营养相关的肌肉减少症(由于能量摄入和/或蛋白质摄入不足,其

中伴随吸收不良、消化道疾病、以及引起食欲不振的药物的使用等,从而导致的引起食欲不振的药物的使用)等。

[0087] 在本文中,化合物是指,由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物、化合物或药学上可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物,在本文中另有定义。

[0088] 在本文中,“运动疗法”是指通过运动进行的治疗。需要说明的是,对肌肉减少症进行的除药物以外的干预有:运动、以及Vitamin D和欧米伽3等饮食疗法。

[0089] 在本文中,“饮食疗法”是指通过饮食进行的治疗。需要说明的是,对肌肉减少症进行的除药物以外的干预有:运动、以及Vitamin D和欧米伽3等饮食疗法。

[0090] 在本文中,“其他药物疗法”是指用除本发明中的“由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物”以外的化合物进行的药物疗法。使用了多种由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物时,不属于其他药物疗法,而是属于使用了多种本发明中的化合物等的情况。

[0091] 在本文中,“预防”是指向未发病的健康人给药本发明的有效成分的行为,其目的在于,例如,防止疾病的发生。

[0092] 在本文中,“治疗”是指由医生向被诊断为患有疾病的人(患者)给药本发明的有效成分的行为。

[0093] 在本文中“调节”是指与不给药本发明的化合物时相比,给药该化合物时,患病的受试者的疾病等(例如,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状)的状态发生了变化,最好是有所改善。

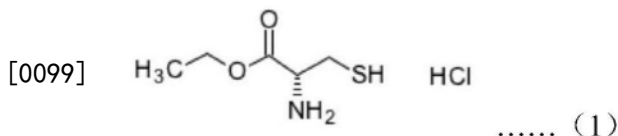
[0094] 在本文中,“控制病情发展”是指,患病的受试者的疾病等(例如,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状)的程度不恶化,最好是有所改善。

[0095] 在本文中“试剂盒”是指,通常分为2个以上分区来提供应提供部分(例如,化合物、药品、组合物等、以及说明书等)的单元。如果目的在于提供诸如出于稳定性等原因不应混合提供,而是优选在使用前混合使用的组合物,则优选该试剂盒的形态。或者作为伴随用药,与用于预先识别患者的药剂一起提供时也优选该试剂盒。该试剂盒优选具有对如何使用所提供的部分或者应如何处理试剂或者使用后的废液进行描述的指示书或者说明书。在本文中试剂盒用作药品试剂盒时,试剂盒中通常包含有描述了药品的给药方法等的指示书等。

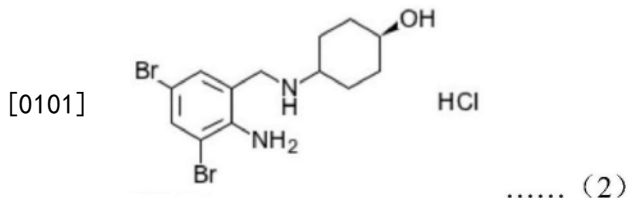
[0096] 在本文中“指示书”是将使用本发明的方法向使用者进行说明的描述。该指示书记载了指示本发明的化合物等的使用(例如,给药)方法的语句。如有需要,该指示书可以根据实施本发明的国家的监管机构(例如,日本的厚生劳动省或农林水产省等,美国食品药品监督管理局(FDA)、农业部(USDA)等)规定的格式书写,并指明以获得该监管机构的批准。指示书可以以纸质媒介提供,但并不限于此,也可以以例如电子媒介(例如,因特网上提供的主页,电子邮件)等方式提供。

[0097] 这里,本发明的药物组合物包括祛痰剂或者药学上可接受的这些祛痰剂的盐或者这些祛痰剂的溶剂化物,所述祛痰剂包括选自由乙基半胱氨酸、氨溴索、羟甲司坦、以及这些化合物的药学上可接受的盐组成的组中的一种或两种以上的化合物。并且,该化合物包括由下述通式(1)表示的化合物以及由通式(2)表示的化合物中的至少一种。

[0098] [化3]



[0100] [化4]



[0102] 由式(1)表示的化合物的通用名为L-乙基半胱氨酸盐酸盐(Ethyl L-Cysteine Hydrochloride),分子式由例如 $C_5H_{11}NO_2S \cdot HCl$ 表示。该化合物可以优选使用例如Nipro ES Pharma(株)制造的“Cystanin”等。另外,由式(2)表示的化合物的通用名为氨溴索盐酸盐(Ambroxol Hydrochloride),分子式由例如 $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$ 表示。

[0103] 本发明的化合物并不限于此,例如可以通过下述的现有制造方法进行制造。这些制造方法可以基于熟悉有机合成化学的人的知识进行适当改良。在下述制造方法中,只要不影响反应,用作原料的化合物也可以使用这些化合物的盐。需要说明的是,本发明还涉及该制造方法。

[0104] 在本发明的制造方法中,尽管并未具体明示保护基团的使用,但若除反应点以外的任一官能基团在反应条件下发生变化,或者不适合实施反应后的处理时,可以根据需要对反应点以外进行保护,在反应结束后或者进行了一系列的反应后进行脱保护从而得到目标化合物。作为这些过程中使用的保护基团,可以使用文献(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, “Protective Group in Organic Synthesis”, 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York(1999))等中所述的一般的保护基团。另外,保护基团的导入和去除可以通过有机合成化学中常用的方法(例如,上述文献所述的方法等)或者以此为据的方法进行。

[0105] 本发明的制造方法中的起始原料和中间体可以作为市售产品购买,或者根据公知文献中所述的方法或者按照公知的方法从公知化合物合成获得。另外,只要不影响反应,这些起始原料和中间体也可以使用这些化合物的盐。

[0106] 本发明的制造方法中的中间体和目标化合物可以通过适当转换其官能基团,从而转换为本发明中所含的其他化合物。此时,官能基团的转换可以根据有机合成化学中常用的方法(例如,R.C.Larock, “Comprehensive Organic Transformations”, 2nd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York(1999)中所述的方法等)或者以此为据的方法进行。

[0107] 在以上所述的每种制造方法中的原料、中间体中,尤其是没有另外描述其制造方法的原料、中间体,可以是市售化合物,或者根据本领域普通技术人员公知的方法或以此为据的方法由市售化合物合成。

[0108] 应当理解,提供本发明优选的实施方式是为了更好地理解本发明,本发明的范围不应限于以下描述。因此,显然,本领域普通技术人员可以参考说明书中的描述,在本发明的范围内进行适当的修改。此外,还应理解,本发明以下实施方式可以单独使用或者组合使用。

[0109] 一方面,本发明提供了用于调节、延缓、预防或者治疗肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状的组合物、药物、方法、化合物、用途等,这些组合物、药物、方法、化合物、用途等包括或使用了由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物中的至少一种。在本发明中,由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物是通过意外发现了其能够调节、延缓、预防或者治疗肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状从而完成和提供的。

[0110] 本发明中使用的化合物可以是由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物、化合物或药学上可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物(例如,包括水合物)。因此,在优选的实施方式中,本发明的化合物是由上述式(1)表示的化合物和/或由上述式(2)表示的化合物。

[0111] 在一个实施方式中,在本发明中可被调节、延缓、预防或者治疗的肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状包括选自由肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状;能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状;以及分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。

[0112] 在具体的实施方式中,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状可以是与肌肉减少症相关的生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病(包括ALS)、认知功能障碍、其它相关障碍(定义为包括营养不良、衰弱、脊髓损伤、不活动、活动能力下降、废用综合征、外伤或手术等带来的损伤)等。其中包括例如呼吸系统疾病(呼吸衰竭等)、内脏疾病(或者泌尿系统疾病)(慢性肾病(CKD)等)、骨骼相关疾病(骨质疏松症等)、肌肉相关疾病(肌营养不良、肌原纤维肌病、ALS等)等,但不限于此。

[0113] 本发明所针对的疾病、障碍或者症状可以是可以通过例如肌力、能量代谢或者分泌系与肌肉减少症直接或者间接相关的、与消化系统(消化道)、循环系统、呼吸系统(包括发声器官)、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统、感觉系统、神经系统、运动系统(骨骼、关节、韧带、肌肉等)、新生物(癌症、肿瘤等)系统相关的疾病、障碍或者症状,但并不限于此。

[0114] 另一方面,本发明提供一种用于调节、延缓、预防或者治疗与衰老相关的疾病、障碍或者症状的组合物、方法、化合物或者用途,该组合物、方法、化合物或者用途包括由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物中的至少一种的。

[0115] 在一个实施方式中,与衰老相关的疾病、障碍或者症状选自肌肉减少症、生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病、认知功能障碍、其它相关障碍(同上)。在另外的实施方式中,与衰老相关的疾病、障碍或者症状选自肌肉减少症、痴呆症、代谢疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症、肌肉量下降、脱发。

[0116] 在一个实施方式中,本发明中使用的化合物是由上述式(1)表示的化合物和/或由上述式(2)表示的化合物。

[0117] 在另一实施方式中,本发明中使用的由上述式(1)表示的化合物和/或由上述式(2)表示的化合物是可以口服给药的化合物。

[0118] 在一些实施方式中,调节、延缓、预防或者治疗可以通过调节所述受试者的至少一种基因来证实。

[0119] 一方面,本发明提供一种用于调节、延缓、预防或者治疗与衰老相关的疾病、障碍

或者症状的组合物,该组合物包括由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物中的至少一种。在一实施方式中,与衰老相关的疾病、障碍或者症状选自肌肉减少症、生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病、认知功能障碍、其它相关障碍(定义为包括营养不良、衰弱、脊髓损伤、不活动、活动能力下降、废用综合征、外伤或手术等带来的损伤的任何障碍)。在具体实施方式中,与衰老相关的疾病、障碍或者症状选自肌肉减少症、痴呆症、代谢疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症、肌肉量下降、脱发。

[0120] 一方面,本发明提供一种组合物,该组合物用于诊断或检查受试者的肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状,该组合物包括鉴定是否存在选自由治疗基因组组成的组中的至少一种基因的表达或者表达水平的手段或试剂。

[0121] 在一实施方式中,本发明的治疗基因组可以按照公知的惯例分为各种组。

[0122] 在优选的实施方式中,可以使用角质化相关基因组和细胞外结构组织相关基因组作为治疗基因组。

[0123] 一方面,本发明提供一种用于调节、延缓、预防或者治疗肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状的组合物,该组合物包括调节至少一种基因的物质或者因子。

[0124] 另一方面,本发明提供一种用于筛选用于调节、延缓、预防或者治疗肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状的物质或者因子的方法,该方法包括以下工序:

[0125] A) 向受试者给药候选物质或者因子;

[0126] B) 证实该受试者体内有至少一种基因得到了调节;以及

[0127] C) 基于B)的结果,确定该候选物质或者因子是可以具有调节、延缓、预防或者治疗肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状的能力的物质或者因子。

[0128] 本发明中由上述式(1)表示的化合物以及由上述式(2)表示的化合物、药物、组合物等可以以任意给药方式给药。优选口服给药,但不限于此。

[0129] 考虑给药的“对象”或“受试者”包括人(即,任一年龄组的男性或女性,例如,儿科对象(例如,幼儿、儿童、青少年)或者成人对象(例如,青年人、中年人、或者老年人))和/或其他非人动物、例如哺乳动物(例如灵长类(例如食蟹猴、恒河猴)、商业上相关的哺乳动物、例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫、和/或狗)以及鸟类(例如,商业上相关的鸟类,例如鸡、鸭类、鹅、和/或火鸡)、爬行类、两栖类、以及鱼类,但不限于此。在某些方面,非人动物是哺乳动物。非人动物可以是在任何发育阶段的雄性或雌性。非人动物也可以是转基因动物。

[0130] 术语“进行处置”、“处置的进行”、以及“处置”在本文中使用时,除非另有说明,是指对象在患有疾病、障碍或者症状期间所采取的行动。在本文中,降低疾病、障碍或者症状的严重程度或者延迟或减缓障碍发展的行为为“延缓”,而在对象开始患上疾病、障碍或者症状之前发生的、阻止疾病、障碍或者症状或者降低障碍严重程度的行为为“预防”。

[0131] 一般来讲,化合物的“有效量”是指足以引起所需生物反应,即治疗障碍的量。对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,本发明的化合物的有效量可以根据所需的生物学终点、化合物的药代动力学、待治疗的障碍、给药方式、以及年龄、健康、和对象等因素的变化而变化。有效量包括治疗和预防的治疗。

[0132] 化合物的“治疗有效量”在本文中使用时,除非另有说明,是指足以在治疗障碍时提供治疗效果,或者延迟或最小化与障碍有关的一种或两种以上的症状的量。化合物的治

疗有效量是指单独或与其他疗法结合来治疗障碍时达到治疗效果的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以包括改善整体治疗、减轻或防止障碍的症状或原因、或者增强另一种治疗剂的治疗有效性的量。

[0133] 化合物的“预防有效量”在本文中使用时,除非另有说明,是指足以预防障碍或与障碍有关的一种或两种以上的症状、或者预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药剂结合来预防障碍时达到预防效果的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以包括改善整体治疗或者增强另一预防剂的预防有效性的量。

[0134] 由于肌肉减少症与肌肉相关,因此其和与肌肉相关的肌力、能量代谢、神经系统、分泌器官也相关。在一实施方式中,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状包括选自由肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状;能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状;神经系统障碍导致的疾病、障碍或者症状;以及分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。在一些实施方式中,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状包括选自由原发性肌肉减少症、继发性肌肉减少症及其伴发疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。在另一实施方式中,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状包括选自由与肌肉减少症相关的生活习惯病(非消耗性疾病)、消耗性疾病、肿瘤相关疾病(包括癌性恶病质)、COVID-19等传染病和相关疾病、运动系统疾病、神经退行性疾病(包括ALS)、认知功能障碍、其它相关障碍(定义为包括营养不良、衰弱、脊髓损伤、不活动、活动能力下降、废用综合征、外伤或手术等带来的损伤的任何障碍)组成的组中的至少一种。在另一实施方式中,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状是选自由消化系统(消化道等)、循环系统、呼吸系统(发声器官等)、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统、感觉系统、脑神经系统、以及运动系统(骨骼、关节、韧带、肌肉等)组成的组中的系统的疾病、障碍或者症状。

[0135] 在具体的实施方式中,可被调节、延缓、预防或者治疗的肌力障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有神经源性肌萎缩、肌源性肌萎缩(肌肉萎缩症、先天性肌病、线粒体脑肌病、先天性代谢异常导致的肌病、其它肌病等)等。

[0136] 在具体的实施方式中,可被调节、延缓、预防或者治疗的能量代谢障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有糖尿病、血脂异常、肥胖症、代谢综合征、骨质疏松症、脂肪肝、高尿酸血症、高血压等。

[0137] 在具体的实施方式中,可被调节、延缓、预防或者治疗的分泌器官障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有糖尿病、胰腺炎、溃疡性结肠炎、腹泻等。

[0138] 在具体的实施方式中,可被调节、延缓、预防或者治疗的神经系统障碍导致的疾病、障碍或者症状可以有神经退行性疾病(包括ALS)、认知功能障碍等。

[0139] 在另一实施方式中,肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状可以以原发性、继发性分类。

[0140] 所述肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状包括选自由原发性肌肉减少症、继发性肌肉减少症及其伴发疾病、障碍或者症状组成的组中的至少一种。

[0141] 在具体的实施方式中,可被调节、延缓、预防或者治疗的原发性肌肉减少症和/或继发性肌肉减少症的伴发疾病、障碍或者症状可以有卧床不起、不活跃的生活习惯、身体不适、严重器官衰竭、炎症性疾病、吸收不良、消化道疾病、食欲不振等。

[0142] 在具体实施方式中,本发明的化合物可以选自由上述式(1)表示的化合物以及由

上述式(2)表示的化合物。在优选的实施方式中,本发明的化合物或者化合物或药学上可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物的特征为可以口服给药。在另一实施方式中,本发明的药物组合物的特征可以为,与运动疗法、饮食疗法、以及其他药物疗法中的至少一种结合给药。在具体实施方式中,本发明的药物组合物的特征可以为,与运动疗法结合给药。在具体实施方式中,调节、延缓、预防或者治疗可以包括肌肉量下降、(肌肉)耐力下降、短期记忆力下降、骨密度下降、以及骨质疏松症中的至少一种的调节、延缓、预防或者治疗。进一步地,在具体实施方式中,调节、延缓、预防或者治疗可以包括肌肉量下降和(肌肉)耐力下降中的至少一种的调节、延缓、预防或者治疗。

[0143] 本发明的化合物、药物、组合物等的给药途径可以为口服给药、非口服给药或者直肠内给药中的任一种,其每日给药量根据化合物的种类、给药方法、患者的症状和年龄等不同而不同。例如,口服给药时,通常,人或者哺乳动物每1kg体重给药大约0.01~1000mg,进一步优选地,可以分一次至多次给药大约0.1~500mg。而静脉注射等非口服给药时,通常,例如,人或者哺乳动物每1kg体重给药大约0.01mg~300mg,进一步优选地,可以给药大约1mg~100mg。

[0144] 本文中提供的药物组合物的描述主要涉及用于对人给药的药物组合物,对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,该组合物通常适用于对所有类型的动物给药。可以充分理解的是,可以改良用于对各种动物给药的药物组合物,普通兽医药理学家最多只能通过普通实验来设计和/或实施该改良。

[0145] 本发明的化合物、药物、组合物等可以通过口服给药或者非口服给药的方式,直接或者采用合适的剂型制成制剂进行给药。剂型可以有例如,片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、液剂、悬浮剂、注射剂、贴剂、巴布膏剂等,但不限于此。制剂采用药学上可接受的添加剂通过公知的方法制造。根据不同的目的,添加剂可以采用赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、涂层剂、溶解剂、助溶剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、甜味剂、香料等。具体有例如乳糖、甘露醇、结晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、玉米淀粉、部分糊化淀粉、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、丙二醇、氧化钛、滑石粉等。

[0146] 在本文中使用时,药学上可接受的添加剂以适合所需特定剂型的方式包括以下任一或所有溶剂、分散介质、稀释剂、或者其他液体基质、分散或者助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或者乳化剂、防腐剂、固体粘结剂、润滑剂、以及类似添加剂。Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A.R. Gennaro, (Lippincott, Williams&Wilkins, Baltimore, MD, 2006)公开了一种用于将药物组合物制成制剂的各种添加剂以及用于制备这些添加剂的公知技术。除非有任何现有载体介质与某物质不相容(例如,产生了任何不需要的生物学效果,或者是,与药物组合物中的任意其他成分(一个或多个)有害地相互作用),否则其用途被认为在本发明的范围内。

[0147] 在某些方面,药学上可接受的添加剂至少为95%、96%、97%、98%、99%、或者100%纯粹。在某些方面,添加剂已被批准用于人和兽医用途。在某些方面添加剂已获得美国食品药品监督管理局的批准。在某些方面添加剂是药物级。在某些方面,添加剂符合美国药典(USP)、欧洲药典(EP)、英国药典、日本药典(JP)和/或国际药典的标准。

[0148] 用于制造药物组合物的药学上可接受的添加剂包括惰性稀释剂,分散和/或造粒

剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂、和/或油,但不限于此。该添加剂可以任意包含在本发明的制剂中。可可脂、栓剂蜡、着色剂、涂层剂、甜味剂、香料、以及芳香剂等添加剂可以根据制剂者的判断存在于组合物中。

[0149] 示例性稀释剂包括但不限于碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉、及其组合。

[0150] 示例性造粒和/或分散剂包括但不限于马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、膨润土、纤维素和木材产物、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(羟乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、内交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、糊化淀粉(善达1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(VEEGUM)、十二烷基硫酸钠、季铵化合物、及其组合。

[0151] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括但不限于天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、角叉菜(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶体粘土(例如膨润土[硅酸铝]和VEEGUM[硅酸铝镁])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、十六烷醇、油醇、三乙酸甘油酯单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯、以及丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物、以及羧基乙烯基聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉末纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、失水山梨醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯[Tween-20]、聚氧乙烯失水山梨醇[Tween-60]、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯[Tween-80]、失水山梨醇单棕榈酸酯[Span-40]、失水山梨醇单硬脂酸酯[Span-60]、失水山梨醇糖醇三硬脂酸酯[Span-65]、甘油单油酸酯、失水山梨醇单油酸酯[Span-80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj-45]、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、以及山梨醇)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如克列莫佛)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚[Brij-30])、聚乙烯基吡咯烷酮、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、十二烷基硫酸钠、普兰尼克(注册商标)F68、泊洛沙姆188、西曲溴铵、十六烷基氯化吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠、和/或其组合。

[0152] 示例性粘合剂包括但不限于淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、右旋糖、葡萄糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇)、天然及合成橡胶(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔(panwar)橡胶、茄替橡胶、isapol果壳的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、硅酸铝镁(VEEGUM)、以及落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇、及其组合。

[0153] 示例性防腐剂可以包括但不限于抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、酒精防腐剂、酸性防腐剂、以及其他防腐剂。示例性抗氧化剂包括但不限于 α 生育酚、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯(acorbyl)、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸氢钠、以及亚硫酸钠。示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸一水合物、依地酸二钠、依地酸二钾、依

地酸、富马酸、苹果酸、磷酸、依地酸钠、酒石酸、以及依地酸三钠。示例性抗微生物防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、苜蓿素氯铵、苜蓿醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、十六烷基氯化吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、双咪唑烷基脲、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、苯基硝酸汞、丙二醇、以及硫柳汞。示例性抗真菌防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、以及山梨酸。示例性酒精防腐剂包括但不限于乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸、以及苯乙醇。示例性酸性防腐剂包括但不限于维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸、以及植酸。其他防腐剂包括但不限于生育酚、生育酚乙酸酯、去铁胺(deteroxime)甲磺酸酯、西曲溴铵、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(toluened)(BHT)、乙二胺、十二烷基硫酸钠(SLS)、十二烷基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸氢钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、GermabenII、Neolone、Kathon、以及Euxyl。在某些方面防腐剂是一种抗氧化剂。在另一方面防腐剂是一种螯合剂。

[0154] 示例性缓冲剂包括但不限于柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇、及其组合。

[0155] 示例性润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山萘酸(behanate)甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠、及其组合。

[0156] 示例性油包括但不限于扁桃、杏仁、鳄梨、巴巴苏、佛手柑、黑醋栗、琉璃苣、杜松、甘菊、芥花、藏茴香、巴西棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻籽、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴、夏威夷果、杂薰衣草、薰衣草、柠檬、山苍子、澳洲坚果、锦葵、芒果种子、白芒花籽、貂、肉豆蔻、橄榄、橙子、罗非鱼、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、茶梅、香薄荷、沙棘、芝麻、乳木果油、硅胶、大豆、向日葵、茶树、薊、山茶、香根草、核桃、以及小麦胚芽油。示例性油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲基硅酮、癸二酸二乙酯、二甲基硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油、及其组合。

[0157] 用于口服和非口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮物、糖浆、以及酞剂。除活性成分外，液体剂型还可以包括本领域中普遍使用的惰性稀释剂、例如水或者其他溶剂，增溶剂和乳化剂、例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜蓿醇、苯甲酸苜蓿酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽、花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻、以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、以及山梨糖醇脂肪酸酯、及其混合物等。除惰性稀释剂以外，口服组合物还可以包括佐剂，例如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、香料、以及芳香剂。在用于非口服给药的某些方面，本发明的复合物与增溶剂、例如克列莫

佛、醇、油、改性油、乙二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物、及其组合混合。

[0158] 注射用制剂,例如无菌注射用水性或油性悬浮物可以根据公知技术使用分散或者润湿剂以及悬浮剂制成制剂。无菌注射用制剂可以是无毒的可以非口服的稀释剂或者溶剂中的无菌注射用溶液、悬浮物、或者乳剂,例如1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的基质和溶剂中包括水、林格氏溶液(USP)、以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌非挥发性油通常用作溶剂或者悬浮介质。任何无刺激性的非挥发性油均可用于此目的,包括合成单甘油酯或甘油二酯。另外,油酸等脂肪酸可用于制备注射剂。

[0159] 注射用制剂可以例如通过细菌过滤器过滤,或者以无菌固体组合物的形式加入灭菌剂(使用前可将其溶解或分散在无菌水或其他无菌注射介质中)实现无菌化。

[0160] 为了延长药物的疗效,通常需要减缓药物通过皮下或者肌肉内注射被吸收。这可以通过使用水溶性不足的晶体或非晶体物质的液体悬浮物来实现。其次,药物的吸收速度取决于其溶解速度,这反过来又取决于晶体尺寸和晶体形态。代替地,可以通过将药物溶解或悬浮在油基剂中来实现非口服给药的药物形态的延迟吸收。

[0161] 用于直肠或阴道给药的组合物通常是栓剂,可以通过将本发明的复合物与非刺激性添加剂或者载体(例如,可可脂、聚乙二醇、或者栓剂蜡)混合来制备。这些栓剂在常温下是固体但在体温下是液体,因此会在直肠或阴道腔内融化而释放出活性成分。

[0162] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂、以及颗粒剂。在该固体剂型中,活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的添加剂或者载体混合。这些添加剂或者载体例如为柠檬酸钠或者磷酸二钙,和/或(a)填充剂或者增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、以及硅酸;(b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶等;(c)保湿剂,例如甘油;(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或者木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠;(e)溶解阻滞剂,例如石蜡;(f)吸收促进剂,例如季铵化合物;(g)润湿剂,例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯等;(h)吸附剂,例如高岭土和膨润粘土;以及(i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、及其混合物。若为胶囊剂、片剂、以及丸剂,则剂型可以包括缓冲剂。

[0163] 类似类型的固体组合物可以用作软填充和硬填充明胶胶囊剂的填充剂,还可以使用添加剂,例如乳糖或者乳糖,甚至是高分子量聚乙二醇以及类似物。片剂、糖衣剂、胶囊剂、丸剂、以及颗粒剂的固体剂型可以通过包衣和外壳,例如肠溶包衣和药物制剂领域已知的其他包衣制备。这些包衣可以任意包括乳白剂,也可以是以任意延迟方式专门或优先在肠道的某些部位释放活性成分(一个或多个)的组合物。可使用的包埋组合物的示例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可以用作软填充和硬填充明胶胶囊剂的填充剂,还可以使用添加剂,例如乳糖或者乳糖,甚至是高分子量聚乙二醇以及类似物。

[0164] 活性成分可以是具有上述一种或两种以上添加剂的微胶囊形态。片剂、糖衣剂、胶囊剂、丸剂、以及颗粒剂的固体剂型可以通过包衣和外壳,例如肠溶包衣、控释包衣、以及药物制剂领域已知的其他包衣制备。在该固体剂型中,活性成分可以与至少一种惰性稀释剂,例如蔗糖、乳糖、或者淀粉混合。按照惯例,除了惰性稀释剂外,该剂型还可以包括其他附加物质,例如片剂润滑剂和其他片剂助剂,该硬脂酸镁和微晶纤维素。若为胶囊剂、片剂、以及丸剂,则剂型可以包括缓冲剂。这些剂型可以任意包括乳白剂,也可以是以任意延迟方式专门或优先在肠道的某些部位释放活性成分(一个或多个)的组合物。可使用的包埋组合物的

示例包括聚合物物质和蜡。

[0165] 用于外用和/或透皮给药本发明的化合物、盐、溶剂化物、组合物的剂型可以包括软膏、膏剂、霜剂、乳液、凝胶、粉末、溶液、喷雾、吸入剂、和/或贴剂。一般来讲,活性成分可以根据需要在无菌状态下与药学上可接受的载体和/或任何所需的防腐剂和/或缓冲剂混合。而且,本发明还考虑使用透皮贴剂,在许多情况下,透皮贴剂具有额外的优点是可以将活性成分有控制地输送到体内。该剂型可以通过例如将活性成分溶解和/或调和至适当的介质中来制备。替代地或另外地,可以通过提供速度控制膜和/或将活性成分分散在聚合物基质和/或凝胶中来控制速度。

[0166] 用于在递送本说明书中所述的皮内药物组合物时使用的优选设备为短针设备,包括例如美国专利4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496、以及5,417,662所述的设备。皮内组合物可以通过限制有效刺入皮肤中的针的长度的设备,例如PCT公开W099/34850所述的设备及其功能上的等价物来给药。喷射注射设备例如美国专利5,480,381、5,599,302、5,334,144、5,993,412、5,649,912、5,569,189、5,704,911、5,383,851、5,893,397、5,466,220、5,339,163、5,312,335、5,503,627、5,064,413、5,520,639、4,596,556、4,790,824、4,941,880、4,940,460、以及PCT公开W097/37705和W097/13537中所述。替代地或另外地,常规注射器可用于皮内给药的传统的芒图氏法。

[0167] 用于外用给药的制剂包括但不限于:液体和/或半液体制剂,例如油剂、乳液、水包油;和/或油包水乳剂,例如霜剂、软膏;和/或糊剂;和/或溶液和/或悬浮物。可外用给药的制剂可以包括例如约1%~约10%(w/w)的活性成分,但活性成分的浓度可以高达活性成分在溶剂中的可溶性限度。用于外用给药的制剂还可以包括本说明书所述的附加成分中一种或两种以上。

[0168] 本发明的药物组合物可以制备、包装、和/或销售为用于从口腔给药的经肺给药制剂。该制剂可以包括干燥颗粒,该干燥颗粒包括活性成分且具有约0.5~约7纳米或者约1~约6纳米范围的直径。该组合物方便地为干粉的形式,用于使用含干粉储存器(其中导引有喷射剂流,可以分散粉末)的设备和/或使用自喷射溶剂/粉末分配器容器(例如,在密封容器中含有溶解和/或悬浮在低沸点喷射剂中的活性成分的设备)给药。按重量计,该粉末中至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径,按数量计,至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径的颗粒。代替地,按重量计,至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径,按数量计,至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可以包括固体细粉稀释剂,例如糖,方便地以单位剂型提供。

[0169] 一般来讲,低沸点喷射剂包括在大气压下沸点不足华氏65度的液体喷射剂。一般来讲,喷射剂可以构成组合物的50~99.9%(w/w),活性成分可以构成组合物的0.1~20%(w/w)。喷射剂还可以包括附加成分,例如液体非离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其可以具有与包括活性成分的颗粒相同等级的粒径)。

[0170] 为了经肺递送而制成制剂的本发明的药物组合物可以提供溶液和/或悬浮物的液滴形态的活性成分。该制剂可以制备、包装、和/或销售为包含活性成分的水性和/或稀醇性的任何无菌溶液和/或悬浮物,并且可以方便地使用任何喷雾和/或雾化设备给药。该制剂还可以包含一种或两种以上附加成分,这些附加成分包括但不限于香料,例如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂、和/或防腐剂,例如甲基羟基苯甲酸。通过该给药途径提供的液滴

可以具有约0.1~约200纳米范围的平均直径。

[0171] 可用于经肺递送的本说明书所述的制剂也可用于鼻内递送本发明的药物组合物。另一种用于鼻内给药的制剂为粗粒粉末,包含活性成分,并具有约0.2~500微米的平均颗粒。该制剂以鼻烟被吸入的方式给药,即通过鼻腔从保持在鼻孔附近的粉末容器中快速吸入给药。

[0172] 用于鼻腔给药的制剂可以包含例如约0.1~100% (w/w) 的活性成分,并且可以包含本说明书所述的附加成分中的一种或两种以上。本发明的药物组合物可以制备、包装、和/或销售为用于口腔给药的制剂。该制剂可以为例如采用常规方法制成的片剂和/或锭剂的形态,可以为例如0.1~20% (w/w) 的活性成分,其余部分包含口服可溶解和/或可分解的组合物以及本说明书所述的任意附加成分中的一种或两种以上。代替地,用于口腔给药的制剂可以包括含有活性成分的粉末和/或气雾和/或雾化溶液和/或悬浮物。这种粉末化、气雾和/或气雾制剂在分散后可以具有约0.1~约200纳米范围的平均粒径和/或液滴尺寸,还可以包含本说明书所述的附加成分中的一种或两种以上。

[0173] 本发明的药物组合物可以制备、包装、和/或销售为用于经眼给药的制剂。该制剂可以为例如滴眼剂的形态,例如包含水性或者油性液体载体中的活性成分的0.1/1.0% (w/w) 溶液和/或悬浮物。该滴剂还可以包含缓冲剂、盐、和/或本说明书所述的附加成分中的一种或两种以上其他成分。有用的其他可经眼给药的制剂包括以微晶形态包含活性成分和/或脂质体制剂中含有活性成分的制剂。滴耳剂和/或滴眼剂均被认为在本发明的范围内。

[0174] 药剂的制剂和/或制造中的普遍考虑因素可以在例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Wilkins, 2005中找到。

[0175] 在一些实施方式中,本发明的药物组合物可以向患者给药至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6小时、至少7周、或者至少8周。在具体实施方式中,本发明的药物组合物可以向患者给药至少4周。通常,肌肉减少症的效果可在约4周内进行评价。

[0176] 本说明书中所述的药物组合物可以通过药理学领域已知或未来将会开发的任意方法来制备。一般来讲,该制备方法包括:将活性成分与添加剂和/或一种或两种以上其他辅助成分结合,然后,在必要和/或期望的情况下,将产物成型和/或包装成所需的单个或多个剂量单位。

[0177] 本发明的药物组合物可以以单个单位剂量和/或多个单个单位剂量批量制备、包装、和/或销售。在本文中使用时,“单位剂量”是指包括预定量的活性成分的药物组合物的单独的量。一般来讲,活性成分的量等于向对象给药的活性成分的给药量和/或该给药量的方便的划分(例如该给药量的1/2或者1/3)。本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的添加剂、和/或任意附加成分的相对量取决于待治疗对象的体质、尺寸、和/或障碍,还取决于组合物的给药途径。例如,组合物可以包含0.1%~100% (w/w) 的活性成分。

[0178] 本发明的化合物通常以给药量单位形式制剂,以方便给药和统一给药量。然而,显而易见地,本发明的药物组合物的每日总用量将由主治医生在正确的医学判断范围内确定。任何特定对象的具体治疗有效剂量水平将取决于各种因素。这些因素包括:待治疗的疾病、障碍,或者障碍以及障碍的严重程度、所使用的特定活性成分的活性、对象的年龄、体重、一般健康状况、性别、以及饮食、所使用的特定活性成分的给药时间、给药途径、以及排泄速度、治疗时间的长短、与所使用的特定活性成分结合或者同时使用的药物、以及医学领

域已知的类似因素。

[0179] 本发明的化合物、该化合物的药学上可接受的盐、该化合物的溶剂化物、药物等可以通过任意途径给药。在某些方面,由上述通式(1)表示的化合物以及由通式(2)表示的化合物或药学上可接受的这些化合物的盐或者这些化合物的溶剂化物,或者包含这些化合物中至少任一种的药物组合物可以通过各种途径(包括:口服、静脉、肌肉、动脉、骨髓、脊髓、皮下、心室内、透皮、皮内、直肠、阴道、腹腔内、外用(例如,粉末、软膏、霜剂、和/或滴剂)、粘膜、鼻腔、口腔(buccal)、肠道、舌下、气管内滴注、支气管内滴注、和/或吸入;和/或作为口服喷雾剂、鼻腔喷雾剂、和/或气溶胶)给药。具体可能的途径为通过全身静脉注射、输血和/或淋巴输注进行局部给药,和/或向患部直接给药。一般来讲,最合适的给药途径取决于各种因素。这些因素包括药剂的性质(例如,药剂在胃肠道环境中的稳定性)和/或对象的障碍(例如,对象能否耐受口服给药)。目前,口服和/或鼻腔喷雾和/或气溶胶途径最常用于将治疗剂直接递送至肺和/或呼吸系统。然而,本发明考虑到药物递送上可获得的科学进展,包括通过任何适当途径递送本发明的药物组合物。

[0180] 本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物可以以足够的给药量水平给药,以获得所希望的治疗效果,给药量为约0.001mg/kg~约100mg/kg、约0.01mg/kg~约50mg/kg、约0.1mg/kg~约40mg/kg、约0.5mg/kg~约30mg/kg、约0.01mg/kg~约10mg/kg、约0.1mg/kg~约10mg/kg、或者约1mg/kg~约25mg/kg对象体重/日,每天递送一次或两次以上。所需给药量可以为每天三次、每天两次、每天一次、每两天、每三天、每周、每两周、每三周、或者每四周递送一次。在某些方面,所需给药量可以使用多种剂量(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15或更多剂量)递送。

[0181] 显而易见地,本说明书所述的剂量范围提供了一种用于向成人给药所提供的药物组合物的指导。例如对儿童或者青少年的给药的量可以由医务人员或者本领域普通技术人员确定,可以低于或等于成人给药的剂量。为达到有效量所需的本发明的化合物、盐、溶剂化物、组合物的确切用量因人而异,取决于例如物种、年龄、以及一般障碍、副作用或者障碍的严重程度、特定化合物(一个或多个)的特性、给药方式、以及类似因素。

[0182] 本发明包括包含本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物的“治疗鸡尾酒”。在某些方面,本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物包括可以结合到多个靶标上的单一一种类。在某些方面,本发明的不同化合物、盐、溶剂化物、药物组合物包括不同的靶向部分种类,所有不同的靶向部分种类可以结合到相同的靶标上。在某些方面,本发明的不同化合物、盐、溶剂化物、药物组合物包括不同的靶向部分种类,所有不同的靶向部分种类可以结合到不同的靶标上。在某些方面,这些不同的靶标可以与相同的细胞类型相关联。在某些方面,这些不同的靶标可以与不同的细胞类型相关联。

[0183] 显而易见地,本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物可用于联合治疗。考虑到所需治疗药剂和/或处置以及要达到的预期治疗效果的相容性,用于联合方案的治疗(治疗药剂或者处置)的具体组合适当确定即可。显而易见地,所采用的疗法可以达到相同目的(例如,可以用于检测肿瘤的本发明的复合物可以与可以用于检测肿瘤的另一药剂同时给药)的预期效果,或者这些疗法也可以达到不同的效果(例如控制任何副作用的产生)。

[0184] 本发明的药物组合物可以单独或与一种或两种以上治疗活性剂组合给药。“组合”并不旨在要求这些药物必须配制成同时给药和/或一起递送,但是这些递送方法属于本发

明的范围。组合物可以与一种或两种以上其他所需治疗药剂或者医学处置同时给药、之前或者之后给药。一般来讲,每种制剂可以以针对该制剂确定的剂量和/或时间表给药。此外,本发明还包括将本发明的药物组合物与可以提高其生物利用度、可以减少和/或改变其代谢、可以抑制其排泄、和/或可以改变其在体内分布的药剂结合递送。进一步地,显而易见地,在该组合中使用的治疗活性剂以及本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物可以作为单一组合物一起给药或者作为不同组合物分开给药。

[0185] 联合方案中所使用的特定组合将考虑治疗活性剂和/或处置与本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物和/或所要达到的预期治疗效果之间的相容性。显而易见地,所使用的组合可以针对同一障碍达到预期的效果(例如,本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物可以与用于治疗同一障碍所用的另一治疗活性剂同时给药),和/或这些组合可以达到不同的效果(例如,控制任何副作用的产生)。

[0186] “治疗活性剂”在本文中使用时,是指用作治疗、预防、延迟、减少、或者缓解障碍的药物的任何物质,是指包括预防和治疗的疗法在内的疗法有用的物质。治疗活性剂还包括以下化合物:例如通过增强本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物的效果或者减少副作用,来提高另一种化合物的效果或者有效性。

[0187] 在某些方面,治疗活性剂为抗癌剂、抗生素、抗病毒剂、抗HIV剂、抗寄生虫剂、抗原虫剂、麻醉剂、抗凝剂、酶抑制剂、类固醇剂、类固醇或非类固醇抗炎药、抗组胺药、免疫抑制剂、抗肿瘤剂、抗原、疫苗、抗体、减充血剂、镇静剂、阿片类药物、镇痛剂、解热剂、避孕药、激素、前列腺素、孕激素作用药、抗青光眼药、眼药、抗胆碱能药、镇痛剂、抗抑郁药、抗精神病药、神经毒素、安眠药、安定药、抗惊厥药、肌肉松弛剂、抗帕金森药、解痉药、肌肉收缩剂、通道阻滞剂、缩瞳药、抗分泌药、抗血栓药、抗凝固药、抗胆碱能药、 β -肾上腺素受体阻断药、利尿剂、心血管系统药、血管活性药、血管扩张剂、抗高血压药、血管生成剂、细胞-细胞外基质相互作用的调节剂(例如细胞生长抑制剂和抗粘附分子)、或者DNA、RNA、蛋白质-蛋白质相互作用、蛋白质-受体相互作用的抑制剂/插入剂。

[0188] 本发明还提供各种试剂盒,包括本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物中的一种或两种以上。例如,本发明提供一种试剂盒,包括本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物以及使用指示书。试剂盒可以包括几种不同的本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物。试剂盒可以包括任意组合的若干附加成分或者任一试剂。尽管明确示出所有各种组合,但每个组合都包括在本发明的范围内。

[0189] 根据本发明的某些方面,试剂盒可以包括:例如(i)待递送的一种或两种以上本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物以及任意一种或两种以上特定治疗活性剂,(ii)用于对有需要的对象给药的指示书。

[0190] 试剂盒通常包括指示书,该指示书例如可以包括方案和/或可以描述本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物的生成;向有需要的对象给药本发明的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物;用于设计本发明的新的化合物、盐、溶剂化物、药物组合物的疾病、障碍或者症状。试剂盒一般包括一种或两种以上器皿或者容器,可以分别收纳单一成分以及某些或全部试剂。试剂盒还可以包括将单个容器相对紧密地聚集在一起以供商业使用的工具,例如,塑料盒。其中可以装入指示书、包装材料,例如泡沫塑料(注册商标)等。标识符,例如条形码、射频识别(ID)标签等可以位于试剂盒内或者表面,或者试剂盒中所含的器皿或者

容器中的一种或两种以上中。例如,为了进行质量管控、库存管理、跟踪、工作站之间的移动,标识符可以用于唯一地识别试剂盒。

[0191] 需要说明的是,在本文中,当可以采用文中列举的特征的“至少一种以上”时使用“或者”。“或者是”也是如此。在本文中如果明确表示“两个值的范围内”,则该范围中也包括两个值本身。此外,在本文中引用的科学文献、专利、专利申请等参考文献的全部内容通过引用结合在本文中,引用程度与具体描述程度相同。

[0192] 上文通过展示优选实施方式对本发明进行了描述,以便于理解。下面将基于实施例对本发明进行描述,上述描述和以下实施例仅是为了示例性目的,而不是为了限制本发明。因此,本发明的范围不限于本文具体描述的实施方式,也不限于实施例,而仅受权利要求书的限制。

[0193] 实施例

[0194] [实施例1:L-乙基半胱氨酸盐酸盐]

[0195] (实施例1-1:化合物的效果以及与运动疗法结合使用的效果)

[0196] 在本实施例中,确认了针对下述模型小鼠,采用由式(1)表示的L-乙基半胱氨酸盐酸盐是否可以治疗与肌肉减少症有关的各种相关疾病、障碍或者症状。

[0197] 老龄小鼠的耐力下降

[0198] 为了确认在模型小鼠(C57BL/6J)(购自东方酵母公司)中观察到肌力下降,按照以下方法通过跑台实验确认了79周龄的老龄小鼠的肌力(耐力)。

[0199] 在记录表现前,先对小鼠进行为期3天的训练,使其熟悉设备。将电刺激电网调节为1mA,坡度设为15度。在训练第一天,让小鼠以10m/分的速度在跑台上行走10分钟,休息10分钟,然后又以10m/分的速度行走了10分钟。在第2天和第3天,在与第1天相同的条件下进行前2个步骤,然后以10m/分开始步行,每分钟速度增加1m/分,最高速度为20m/分。在第4天,测定了最大运动耐力。将6只小鼠放在跑台上,以5m/分的带速开始跑5分钟,让小鼠热身。以1m/分增加速度,最大增加到20m/分。跑5分钟后,用10分钟将速度从20m/分提高至21m/分。然后,强迫小鼠以22m/分的速度奔跑,直至使小鼠在电刺激电网上停留10秒,并测定了小鼠在至停留10秒之前奔跑的距离。

[0200] 结果,在跑台实验中,小鼠的行走距离,即所谓的耐力随着年龄增长而显著降低。

[0201] 通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐增强老龄小鼠的肌力

[0202] 向40周龄至79周龄的老龄小鼠口服给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐。给药量为1000mg/kg/日。在给药期间,并无明显的体重变化和异常。向79周龄的小鼠给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后,通过跑台实验测定了肌力(耐力),结果表明,通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐,老龄小鼠产生了明显的肌力增强(图1)。

[0203] 结果表明,L-乙基半胱氨酸盐酸盐给药增加了老龄小鼠的肌肉量,尤其是让给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后的老龄小鼠运动时该效果最大。这样的结果表明,L-乙基半胱氨酸盐酸盐增加了老龄小鼠的肌力。还表明,将给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐与运动结合能显著恢复肌肉量。因此表明,L-乙基半胱氨酸盐酸盐可以用作肌肉减少症的治疗药剂。

[0204] (实施例1-2:给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐引起的肌肉的基因表达变化)

[0205] 本实施例中研究了:在模型小鼠中,本发明的L-乙基半胱氨酸盐酸盐参与哪种基因调节,并鉴定了可以用于诊断和治疗肌肉减少症的基因。

[0206] 通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐来治疗肌肉减少症

[0207] 对改善了肌力(腓肠肌至比目鱼肌)和肌肉量的、给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐后的老龄小鼠进行了基因解析(RNA-seq)。其方法和使用试剂如下所述。使用FastQC v0.11.8,对所有读数进行定量检查,采用去除了低定量读数。

[0208] 筛选条件如下:

[0209] LEADING:20(从读数的开头去除质量分数不足20的碱基),TRAILING:20,SLIDINGWINDOW:4:15(窗口尺寸4,平均质量15),MINLEN:36(去除不满足3碱基的读数)

[0210] 采用STAR(ver2.7.0.f),将筛选后获得的每个读数与reference genome(译者注:中文译为参考基因组)GRCm38映射。映射使用STAR的默认值进行。由于GRCm38是Length(译者注:中文译为长度)为150bp的paired-end(译者注:中文译为成对末端),从而根据Length150,为reference genome GRCm38创建了STAR用index(译者注:中文译为索引),并进行了映射。

[0211] Index创建过程如下:

[0212] Run Mode(译者注:中文译为运行模式);genomeGenerate

[0213] Refrence(译者注:中文译为参考基因组);GRCm38

[0214] Annotation file(译者注:中文译为注释文件);genecode version(译者注:中文译为基因编码版本)M24

[0215] sjdbOverhang;150

[0216] alignment(译者注:中文译为排列)利用上述创建的index进行。

[0217] 此外,不附加option(译者注:中文译为选项)而是通过默认值进行。

[0218] (Basic option(译者注:中文译为基本选项)如下:)

[0219] genomeDir;上述创建的index

[0220] 另外,为了计算出计数数量,使用featurecount(ver1.6.4),由symbol name(译者注:中文译为符号名称)所定义的每个基因名称计算了计数数量。此时,以genecode version M24中定义的基因符号单位进行了计数。对于计算出的计数数量,筛选出了所有样本中计数数据为零的基因,并使用edgeR(ver3.22.3),进行TMM归一化,校正了样本之间的差异。首先,为了掌握数据的总体情况,使用去除了低表达基因后的计数数据进行了主成分分析和聚类分析。

[0221] 表达变异基因的检测

[0222] 根据得到的表达值,对指定模式的表达变异进行了比较。

[0223] 利用edgeR对表达变异基因进行了检测。作为表达变异基因的定义,以未校正的p.value<0.05为临界值,Fold Change(译者注:中文译为折叠变化)以“未使用模式”和“2以上或者0.5以下”为临界值分别进行了计算。

[0224] 对于得到的变异基因,利用gprofiler2(version 0.1.6)进行了Gene enrichment analysis(译者注:中文译为基因富集分析)。

[0225] 提取出所获得的表达变异基因在归一化后的表达值,并在视觉上描绘出热图,对变异进行了确认。分别对up regulated gene(译者注:中文译为上调基因)、downregulated gene(译者注:中文译为下调基因)进行了Transcription factor binding motif enrichment(译者注:中文译为转录因子结合基序富集)分析。本分析使用RcisTarget(ver

1.8.0) 进行。使用RcisTarget中保存在RcisTarget中的与10kbp upstream(译者注:中文译为上游)的TSS相关的mouse(译者注:中文译为小鼠)数据库进行了分析。分析详情如下(引自:<https://scenic.aertslab.org/tutorials/RcisTarget.html>)。

[0226] 作为用于估算基因集上的每个基序的过度表达的第一步,计算出每对基序基因集的曲线下面积(AUC)。这是基于基序排序(如motifRanking数据库中所提供的,根据邻近基序的分数按照降序排序的基因)中的基因集的恢复曲线计算出来的。

[0227] 基于归一化富集分数(NES),并基于进行了重要的基序选择的、基因集 $[(x-\text{mean})/sd]$ 中的所有基序的AUC分布,计算出每个基序的NES。其中,超过指定阈值(默认为3.0)的基序被认为是重要的。由于RcisTarget搜索基因列表内的基序的富集,因此即使找到“富集”基序,也并不意味着基因列表内的所有基因的基序的分数都很高。因此,作为工作流程的第三步,确定了(基因集中的)哪个基因在各个重要的基序中排名更高。

[0228] 通过基于使用各个排名的平均值的近似分布的更快实现,确定了这些基因。

[0229] 其结果在图2~图5中示出。通过给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐,增加了158个基因,明显减少了92个基因(图2),显示出与细胞间信号和神经相关基因组的变异(图3~图5)。需要说明的是,图3~图5分别示出了表达上调基因的通路分析、表达下调基因的通路分析以及出现基因表达变化的基因的上游转录因子分析的结果。从图5所示的上游转录因子分析中,可以观察到参与分化、细胞衰老的新转录因子作为上游因子。该结果说明了通过新靶向开发肌肉减少症的诊断剂和治疗药剂的可能性。

[0230] (实施例1-3:给药L-乙基半胱氨酸盐酸盐引起的肌肉的表达变化基因和疾病)

[0231] 在本实施例中,通过对照NIH MedlinePlus发现了模型小鼠中发生了表达变化的、与上层基因相关的疾病(图6)。

[0232] [实施例2:氨溴索盐酸盐]

[0233] (实施例2-1:化合物的效果与运动疗法结合使用的效果)

[0234] 采用氨溴索盐酸盐代替L-乙基半胱氨酸盐酸盐,以与上述实施例1相同的方式,确认增强了老龄小鼠的肌力。向50周龄至77周龄的老龄小鼠口服给药氨溴索盐酸盐。给药量为9.21mg/kg/日。在给药期间,并无明显的体重变化和异常。向77周龄的小鼠给药氨溴索盐酸盐后,通过跑台实验测定了肌力(耐力),结果表明,通过给药氨溴索盐酸盐,老龄小鼠产生了明显的肌力增强(图7)。

[0235] (实施例2-2:认知功能的改善)

[0236] 对实施例2-2中77周龄的老龄小鼠,通过CFC测试(Contextual fear conditional test)进行了认知记忆的评价。其中,关于认知记忆实验,记忆可以被评价为恐怖记忆和空间记忆两种,恐惧记忆是通过施加电击和受试者僵直并停止活动的时间来评价的。受试者在受到电刺激后会立即僵直,但如果第二天将受试者放入施加电击的机器中,而受试者又不记得前一天的事情,那么僵直的时间就会缩短(参考文献:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5223/>)。另一方面,空间记忆为如下方法:将小鼠放在一个白色圆盘上,并将其置于强光下,这样夜行性小鼠就会试图逃到较暗的地方。圆盘上有20个洞,其中19个被堵住,小鼠只能逃到一个洞里。用六天时间训练小鼠记住那个洞的位置。在一天后和一周后评价小鼠能记住多少那个洞的位置(参考文献:<https://www.nature.com/protocolexchange/protocols/349Reiserer>)。

[0237] 在本实施例中,在CFC测试中进行了恐怖记忆的评价。向实施例2-2中77周龄的老龄小鼠给药氨溴索盐酸盐后,通过CFC评价了恐怖记忆。结果表明,通过给药氨溴索盐酸盐,改善了CFC中的Freezing的分数,通过给药氨溴索盐酸盐,老龄小鼠产生了明显的认知能力增强(图8)。

[0238] (实施例2-3:给药氨溴索盐酸盐引起的肌肉的基因表达变化)

[0239] 在本实施例中,以与实施例1相同的方式,研究了本发明的氨溴索盐酸盐是否参与了模型小鼠中的基因调节,并鉴定可以用于诊断和治疗肌肉减少症的基因。其结果在图9~图12中示出。通过给药氨溴索盐酸盐,增加了164个基因,明显减少了204个基因(图9),显示出与细胞间信号和神经相关基因组的变异(图10和图11)。需要说明的是,图10是示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因表达发生了变化的前30个基因的图,图11示出了表达增加的基因的通路分析图。从图12所示的上游转录因子分析中,可以观察到参与分化、细胞衰老的新转录因子作为上游因子。该结果说明了通过新靶向开发肌肉减少症的诊断剂和治疗药剂的可能性。

[0240] (实施例2-4:培养细胞中的基因表达调控)

[0241] 培养作为小鼠横纹肌源性细胞的C2C12细胞,并用氨溴索盐酸盐进行了处理。通过比较用氨溴索盐酸盐处理的细胞与未处理细胞之间的基因表达量,以与实施例2-3相同的方式发现了基因表达变化。其结果在图13~图17中示出。

[0242] 通过给药氨溴索盐酸盐,增加了53个基因,明显减少了54个基因(图13),显示出与细胞间信号和神经相关基因组的变异(图14~图17)。需要说明的是,图14是示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因表达发生了变化的前30个基因的图,图15示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因表达增加的基因的通路分析图。另外,图16示出了给药氨溴索盐酸盐后的小鼠的肌肉中的基因表达减少的基因的通路分析图。图17是示出了给药氨溴索盐酸盐(有C2C12细胞培养)后的小鼠的肌肉中的基因调控的图,示出了出现基因表达变化的基因的上游转录因子分析图。从图17所示的上游转录因子分析中,可以观察到参与分化、细胞衰老的新转录因子作为上游因子。该结果说明了通过新靶向开发肌肉减少症的诊断剂和治疗药剂的可能性。

[0243] (实施例2-5:通过给药氨溴索盐酸盐抑制衰弱)

[0244] 向50周龄至81周龄的上述模型小鼠口服给药1000mg/kg/日的氨溴索盐酸盐,通过frailty index test(译者注:中文译为衰弱指数测试)确认了衰弱是随年龄增长而产生的。frailty index test的评价项如下:采用了与临床症状相应的评价标准(0=无症状,0.5=轻症,1=重症)。

[0245] • 毛、皮肤

[0246] 脱发症 是否脱毛

[0247] 皮毛褪色 是否从黑色变为灰色、棕色、白色

[0248] 皮炎 有无皮肤炎症

[0249] 胡须脱落 鼻子周围有无脱毛、有无胡须

[0250] 被毛状态 毛发状况、被毛的光滑度和光泽

[0251] • 身体/肌肉骨骼

[0252] 肿瘤 有无肿瘤

[0253]	腹部膨胀	腹部是否比周围部位更突出
[0254]	脊柱后凸	通过抚摸背部确认
[0255]	尾部僵硬	抚摸时尾巴是否会跟着活动, 韧性程度
[0256]	步行障碍	步行是否困难, 是否双腿外翻
[0257]	震颤	是否有老年性震颤
[0258]	前肢握力	抓住尾巴使小鼠抓住金网时的强度
[0259]	身体状态分数	视觉确认骨骼突起、肌肉萎缩和肥胖
[0260]	• 前庭耳蜗/听觉	
[0261]	前庭障碍	平衡、方向性、加速度等
[0262]	听力损失	从后方响铃是否有反应
[0263]	• 视觉/鼻子	
[0264]	白内障	眼睛晶状体混浊
[0265]	角膜混浊	角膜发雾
[0266]	眼分泌物和眼睛肿胀	眼睛肿胀, 有异常分泌物或结痂
[0267]	小眼症	一侧或两侧眼睛变小或凹陷
[0268]	视力丧失	是否垂尾和伸手触地 (也使用尺子)
[0269]	恫吓反射	对靠近眼睛的异物有反应吗
[0270]	鼻涕	流鼻涕吗
[0271]	• 消化/泌尿生殖器	
[0272]	咬合异常	是否咬合异常或牙齿过度生长
[0273]	直肠脱垂	脱肛了吗
[0274]	阴道/子宫/阴茎脱垂	检查生殖器
[0275]	腹泻	确认笼子的地板
[0276]	• 呼吸系统	
[0277]	呼吸速度和深度	检查呼吸困难、呼吸音 (啰音)、呼吸急促
[0278]	• 不适	
[0279]	Mouse Grimace Scale (译者注: 中文译为小鼠龇牙咧嘴量表)	鼻部隆起、颊部隆起、耳朵的角度、胡须的变化
[0280]	毛发直立	抚摸毛发时会有硬毛和立毛吗
[0281]	• 其他 (与标准值相比)	
[0282]	体温	测量两次并取平均值
[0283]	体重	测量体重
[0284]	其结果在图18~图21中示出。图18是与皮肤状况 (毛发、皮肤) 有关的评价结果, 图19是与肌力 (握力) 有关的评价结果, 图20是与骨质疏松症 (身体/肌肉骨骼) 有关的评价结果, 图21是与听力损失有关的评价结果。需要说明的是, 握力通过被称为握力测试的握力测定来评价, 测试时使用了肌力测定装置 (室町机械, MK-380S)。具体地, 用前肢和后肢抓住由金属丝制成的网眼 (金属网), 一点一点地水平拉回尾巴, 直到松开金属网为止。测定此时的最大肌力。从这些结果可以确认, 通过给药氨溴索盐酸盐, 改善了皮肤、肌力、骨质疏松症、毛发等。	

[0285] [实施例3:L-羟甲司坦]

[0286] (实施例3-1:通过给药L-羟甲司坦抑制衰弱)

[0287] 向49周龄至23周龄的上述模型小鼠饮水给药307.2mg/kg/日的L-羟甲司坦,与上述实施例2-5相同的方式,通过frailty index test确认了衰弱是随年龄增长而产生的。

[0288] 上述的frailty index test的结果在图22~图26中示出。图22是脱发症的评价结果,图23是皮毛褪色(白发的改善)的评价结果,图24是被毛状态(脱发的改善)的评价结果,图25是身体状态分数(骨骼和肌肉的改善)的评价结果,图26示出了frailty index test的总值(衰弱的改善)。从这些结果可以看出,通过给药L-羟甲司坦,改善了皮炎和脱发、白发,身体状态也有所改善。另外,总值的改善有望抑制衰弱。

[0289] 综上所述,尽管已通过本发明的优选实施方式对本发明进行了示例,但应理解的是,本发明应当仅根据权利要求书来解释其范围。可以理解,在此引用的专利、专利申请和文献的内容应被引用作为对本说明书的参考,其引用方式与本文具体描述的方式相同。

[0290] 从上述实施例可知,本发明的药物组合物对于随着年龄增长而产生的肌肉减少症是有效的,更具体地,“年龄增长”导致的肌肉减少症包括由炎症、血管萎缩、代谢异常、干细胞功能下降、肌纤维类型不均等导致的肌肉萎缩、肌肉功能下降,本发明的药物组合物可以恢复这些功能。因此可以推测,本发明的药物组合物对癌症恶液质(代谢异常导致的肌肉减少症)、传染病(炎症导致的肌肉减少症)、慢性肾功能衰竭(代谢异常导致的肌肉减少症)等肌肉减少症也是有效的。

[0291] 而且,从上述实施例可以推测,本发明的药物组合物对于例如包括原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症在内的骨质疏松症;包括皮肤瘙痒症、接触性皮炎、脂溢性皮炎、乏脂性皮炎、钱币状湿疹、慢性单纯性苔藓、红皮病、银屑病、荨麻疹在内的皮炎;以及包括老年性耳聋在内的听力异常;白发;脱发等也是有效的。

[0292] 工业实用性

[0293] 本发明可以改善肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状,有望在相关行业得到适当的使用和应用。本发明涉及肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状等的新型治疗和预防,并提供了对肌肉减少症相关疾病、障碍或者症状等的新型治疗和预防有用且优选的化合物、组合物、药物、治疗方法。因此,本发明的化合物、组合物、药物例如也可以用于(结合使用于)促进运动和康复等目的,同时,不仅可以应用于人类(人),还能够更广泛地应用于动物,例如还可以调和应用于食品和饲料中。

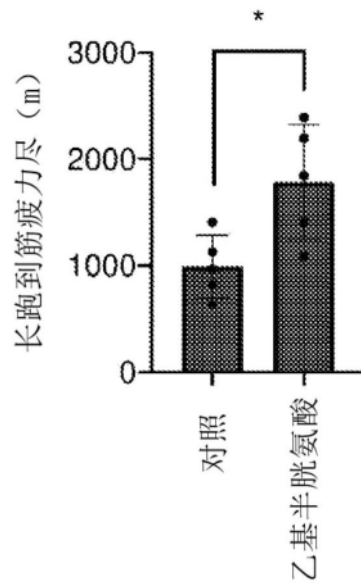


图1

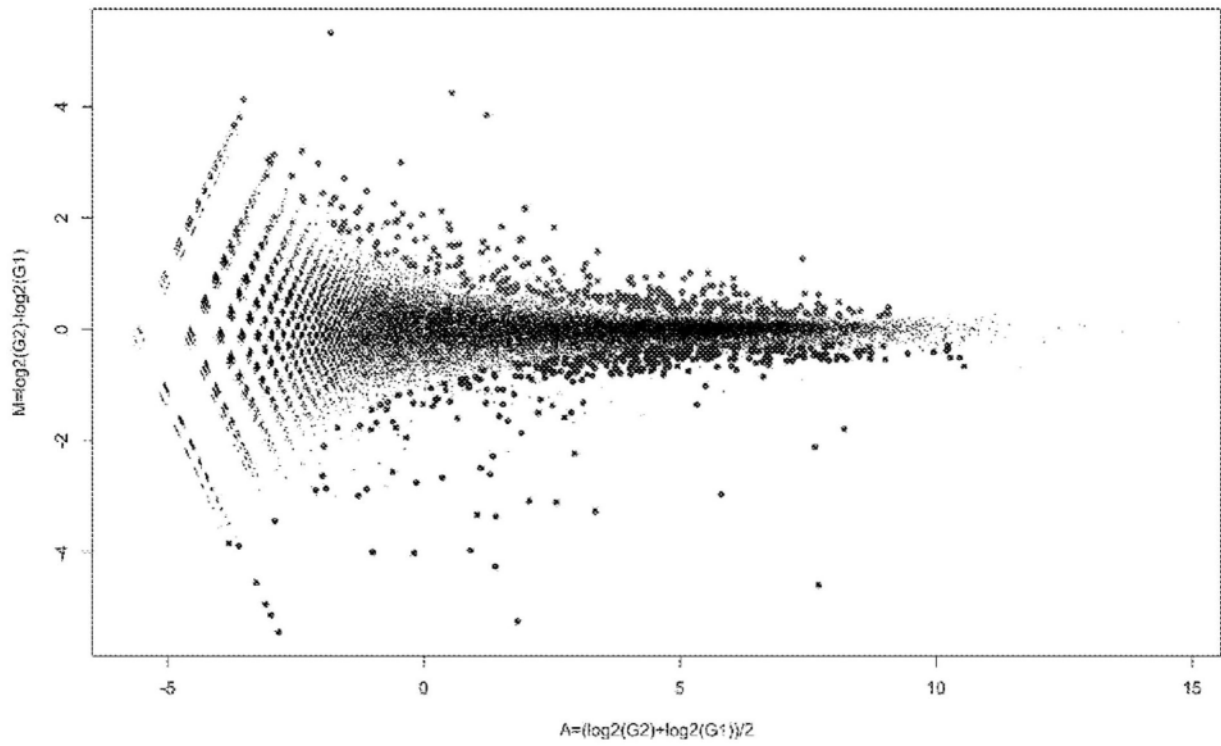


图2

上调基因中的GO生物学过程

节点名称	
1	对有机物质的反应
2	对含氧化合物的反应
3	细胞对有机物的反应
4	对有机氮化合物的反应
5	细胞死亡
6	对非生物刺激的反应
7	程序性细胞死亡
8	细胞对化学刺激的反应

图3

下调基因中的GO生物学过程

节点	名称
1	含核碱化合物代谢过程的调节
2	参与心脏发育的Notch信号传导
3	RNA生物合成过程
4	RNA代谢过程的调控
5	核酸诱导转录
6	参与萌芽血管生成的细胞迁移的调控
7	转录；DNA模板
8	转录调控，DNA模板

图4

关键 TF	说明	Q值
时钟	昼夜节律运动输出周期蛋白质产量	0.00193
Notch1	notch 1	0.00486
Pou5f1	POU域，第5类，转录因子1	0.00486
Foxo1	叉头框01	0.00486
Ikbkb	抑制性kappa B激酶beta	0.00486
扭转1	扭转基本螺旋-环-螺旋转录因子	0.00486
Bcl3	B细胞白血病/淋巴瘤3	0.00718
Nfkb1	B细胞1, p105中κ轻多肽基因增强子的核因子	0.00877
Trp53	转化相关蛋白53	0.00936

图5

基因	p-值	疾病分类
Actc1	1.13857678297745 E-08	家族性肥厚型心肌病、家族性限制型心肌病、左心室不充盈、家族性扩张型心肌病
Cdkn1a	1.17170023827917 E-08	衰老、膀胱癌
Ankrd1	1.03871128781992 E-05	家族性扩张型心肌病
Lars2	1.42986615552815 E-05	Perrault 综合征
Kif11	1.91120366870299 E-05	成年发病型糖尿病
Aclrb2	4.7094543537387E- 05	纤维肌痛、帕金森病、哮喘、肥胖症、2型糖尿病和心血管疾病
Myh8	0.026603819	贝赫切特综合征、Camey综合征
Sox18	0.000301383	多毛症-淋巴水肿-毛细血管扩张综合征，伴有毛发稀疏和毛细血管扩张的肾小球肾炎
Ddit3	0.500387585	粘液样脂肪肉瘤
Fbxo32	0.000391398	扩张型心肌病
Dit4	0.00043119	亚当斯-奥利弗综合征

图6

跑台

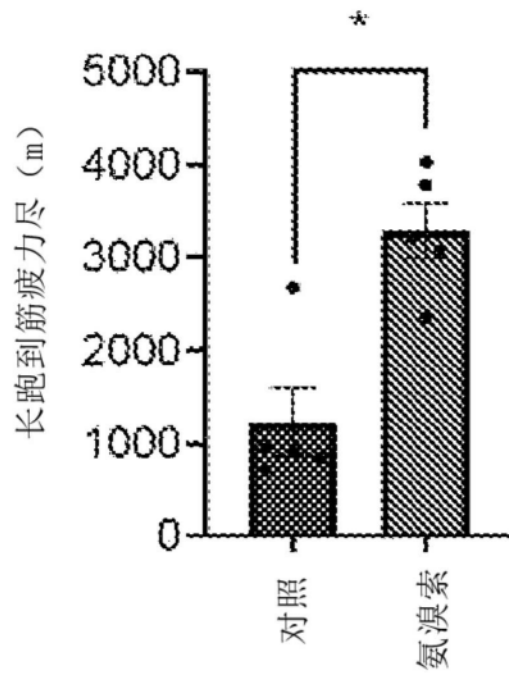


图7

条件性僵直

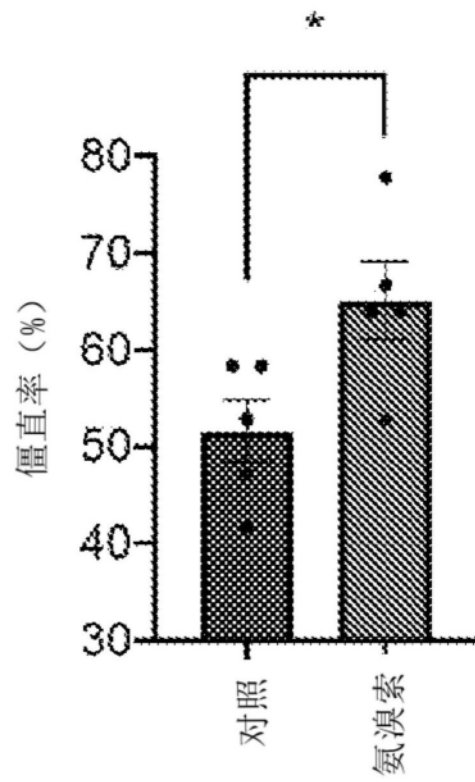


图8

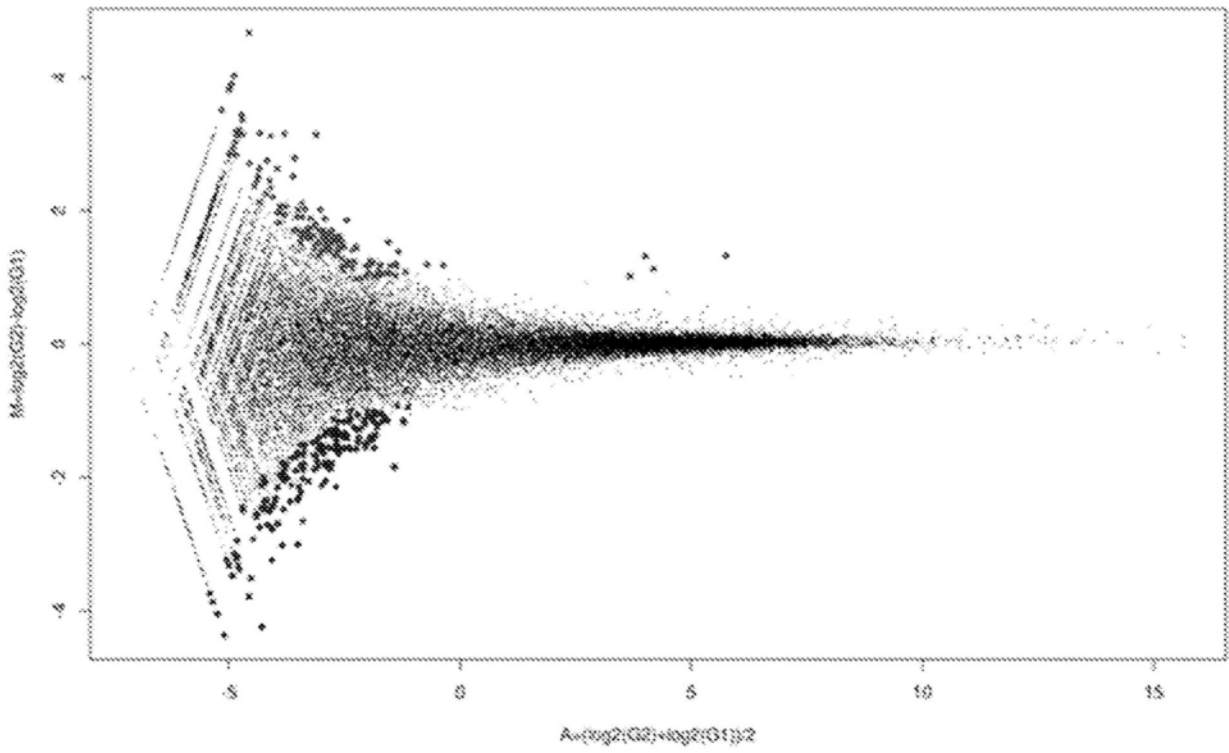


图9

Rank	Gene	log2FC	adj.P.Val
1	Gm6392	-0.077128939	4.2E-07
2	Vsig2	0.320201624	2.3E-05
3	H2ac20	-0.555060533	3.5E-05
4	Rtkn	-0.267709381	3.9E-05
5	Gm9958	-0.266528693	4.3E-05
6	Men1	-0.298141724	4.8E-05
7	Dhdds	-0.141833508	5.2E-05
8	Tbx15	0.201811205	6E-05
9	Mboat4	0.108435515	9.8E-05
10	Gnb4	-0.26004564	0.00012
11	Fau	-0.169418804	0.00012
12	BC004004	-0.104875312	0.00012
13	Mxd1	-0.156777947	0.00013
14	Elmo3	-0.333272127	0.00016
15	Sic35c2	-0.234303348	0.00018
16	Bak1	-0.260396596	0.00019
17	Plekkg5	-0.21743743	0.00022
18	Gm12039	-0.267011335	0.00024
19	Loxl3	-0.277886724	0.00025
20	Casp6	-0.293695618	0.00027
21	NA	-0.366950574	0.00028
22	Stard9	-0.347674677	0.00028
23	Wdr83os	-0.170639385	0.00029
24	Zfp618	-0.371939373	0.00029
25	Gm44793	-0.310338096	0.00032
26	Ccdc71	-0.215285947	0.00033
27	H4c11	-0.339261438	0.00033
28	Ctnnb1	-0.118461057	0.00034
29	Nmt1	-0.104273457	0.00034
30	Cad	-0.198714695	0.00035
31	Rtt3	-0.487318295	0.00037
32	Spout1	-0.277811531	0.00038
33	Ikbbk	-0.184943518	0.00039
34	NA	-0.163768508	0.00039
35	Gm7432	-0.187679784	0.0004
36	Aig9	-0.184173823	0.00041
37	Mad2l1bp	0.159328753	0.00041
38	Gga2	-0.178879258	0.00042
39	Clp2	-0.282511191	0.00042
40	Gm48871	-0.299803304	0.00043
41	Trmt112	-0.331174367	0.00044
42	Nplr	-0.430712622	0.00046
43	2700081015Rik	-0.216899295	0.00046
44	NA	-0.137148084	0.00049
45	Rnf213	-0.147829313	0.0005
46	Gm12470	-0.238816167	0.0005
47	Gm15590	-0.306888742	0.00066
48	Kif14	-0.152917181	0.00066
49	Trub2	-0.18688316	0.00069
50	Cab39	0.18867571	0.0007

图10

方向	GAGE分析 : muscle_con vs muscle_Amb	统计	基因	adj.Pval
下	NADH 脱氢酶活性	-4.0216	28	3.8e-02
	NADH 脱氢酶 (泛醌) 活性	-3.9826	28	3.8e-02
	NADH 脱氢酶 (醌) 活性	-3.9116	27	3.8e-02
上	GTPase 结合	5.2429	459	8.3e-05
	细胞粘附分子结合	4.6347	248	3.8e-04
	小 GTPase 结合	4.2739	265	3.2e-03
	GTPase 调节器活性	4.0739	249	5.7e-03
	肌动蛋白结合	3.6403	427	2.3e-02
	GTPase 激活剂活性	3.5674	236	2.3e-02
	鸟苷酸核苷酸交换因子活性	3.5541	198	2.3e-02
	核苷三磷酸酶调节剂活性	3.5516	291	2.3e-02
	蛋白质异源二聚化活性	3.4196	308	3.0e-02
	肌动蛋白丝结合	3.4159	202	3.0e-02

图11

关键 TF	说明	#重叠基因数	Q值
Sp1	反式转录因子1	11	0.0078
Trp53	转化相关蛋白 53	8	0.0089
Gfi1	独立生长因子1	2	0.0123
Sox17	SRY (性别决定区Y) -框17	2	0.0149

图12

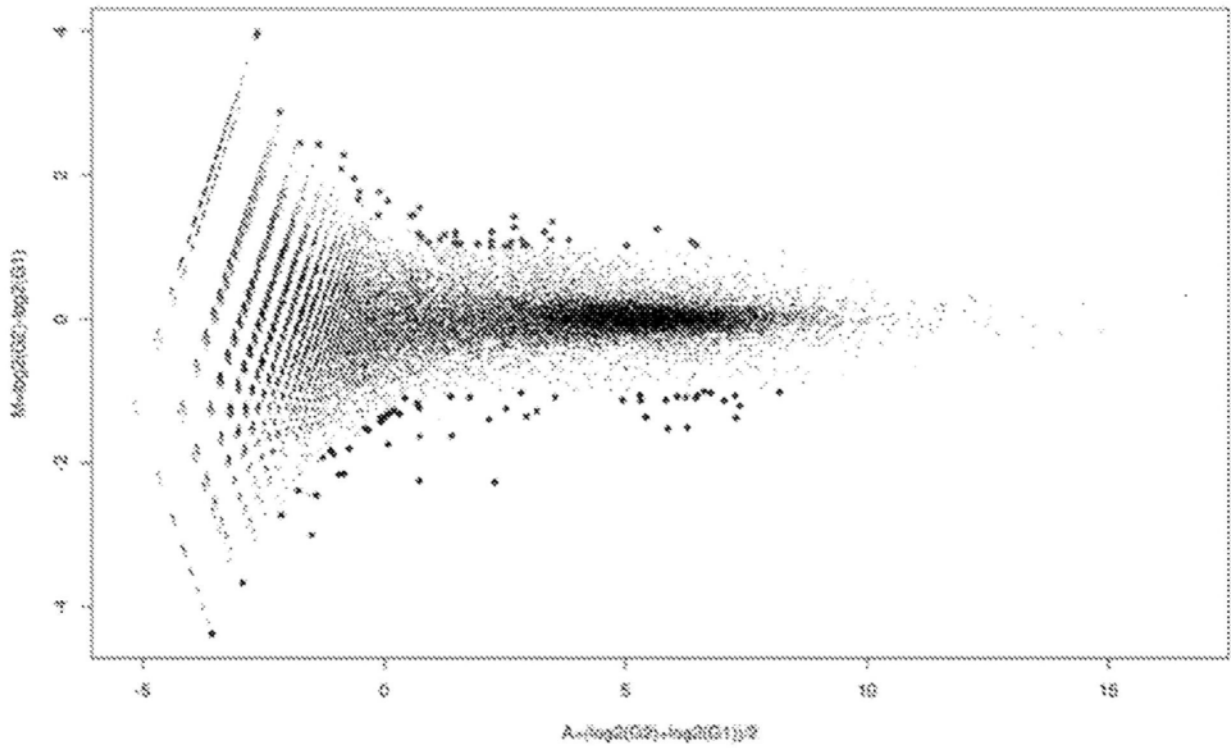


图13

排序	符号	q值	logFC
1	And	5.63657653435579E-97	-1.516554646
2	Msmo1	2.5225884258806E-68	-1.205515579
3	Acat2	1.64191856795375E-67	-1.373472185
4	Pcsk9	7.55267096839508E-58	-1.522482428
5	Las	4.4085159008912E-55	-1.058884718
6	Cyp51	1.60147472825504E-52	-1.015831524
7	Irf7sf2	2.79456057917599E-50	-1.367400039
8	Nidh1	4.61857220151508E-48	-1.124581058
9	Mvk	3.48397630779861E-46	-1.090204441
10	Hsd17b7	9.833613853997024E-43	-1.012237416
11	Hmgcs1	9.833613853997024E-43	-0.858335583
12	Sc5d	1.8979943894828E-42	-1.097313638
13	F1au	2.49416826121397E-42	1.083708319
14	Fat1	4.53292250352812E-37	-0.800228902
15	Mt1	9.25204256155386E-37	-0.970411423
16	Dhcr7	1.55535869243755E-36	-1.065525068
17	Insig1	2.54574522397511E-36	-0.895378653
18	Kbtbd11	4.32017477801646E-34	-1.125937554
19	Elovl6	1.43371298160762E-31	-1.025946525
20	Sir25a1	1.46039866335406E-30	-0.867528959
21	Tubb3	3.66170011014342E-30	1.24405496
22	Pmk	8.12614002574802E-30	-1.047542248
23	Syle	4.51518142532173E-29	-0.73446658
24	Erg28	5.6296580056417E-28	-1.135593758
25	Acyl	1.68476919858816E-28	-0.759039792
26	Scd2	2.58455966478422E-26	-0.862366773
27	Hmgcr	1.21589759884991E-25	-0.715296753
28	Fcyf2	7.49899505183407E-25	-0.870515999
29	Fdps	6.9073488851168E-24	-0.879673243
30	Slc27a1	2.73135085616544E-23	-0.776036122

图14

id	源	节点_id	节点_名称	节点_大小	p_值
1	GO:BP	GO:0000020	核分裂	411	9.2e-07
2	GO:BP	GO:0000278	有丝分裂细胞周期	833	9.2e-07
3	GO:BP	GO:0046265	细胞器分裂	465	1.5e-06
4	GO:BP	GO:0007049	细胞周期	1703	1.8e-06
5	GO:BP	GO:0022402	细胞周期过程	1141	2.3e-06
6	GO:BP	GO:1903047	有丝分裂细胞周期过程	674	3.1e-06
7	GO:BP	GO:0007059	染色体分离	327	5.7e-06
8	GO:BP	GO:0006956	细胞器组织	3746	1.3e-05
9	GO:BP	GO:0146014	有丝分裂核分裂	265	1.3e-05
10	GO:BP	GO:0051983	染色体分离的调控	105	1.3e-05
11	GO:BP	GO:0098813	核染色体分离	267	1.3e-05
12	GO:BP	GO:0000619	姐妹染色单体分离	184	1.5e-05
13	GO:BP	GO:0000226	微管细胞骨架组织	612	6.2e-05
14	GO:BP	GO:0000070	有丝分裂姐妹染色单体分离	158	8.2e-05
15	GO:BP	GO:0033045	姐妹染色单体分离的调控	62	8.2e-05
16	GO:BP	GO:0000260	DNA 复制	244	8.2e-05
17	GO:CC	GO:0098687	染色体区域	321	2.9e-04
18	GO:CC	GO:0000779	浓缩染色体, 中心粒区域	119	2.9e-04
19	GO:CC	GO:0000777	凝聚的染色体着丝粒	165	2.9e-04
20	GO:CC	GO:0000775	染色体, 着丝粒区	205	2.9e-04

图15

id	源	节点_id	节点_名称	节点_大小	p_值
1	REAC	REAC:R-MSM3-101273	胆固醇的生物合成	26	5.1e-24
2	GO:BP	GO:0016126	甾醇生物合成过程	57	8.3e-19
3	GO:BP	GO:0006985	胆固醇生物合成过程	51	1.2e-17
4	GO:BP	GO:1902853	仲醇生物合成过程	51	1.2e-17
5	GO:BP	GO:0016125	甾醇代谢过程	138	1.5e-15
6	GO:BP	GO:0006263	胆固醇代谢过程	126	4.2e-15
7	REAC	REAC:R-MSM3-8867302	类固醇代谢	122	5.5e-15
8	GO:BP	GO:1902852	仲醇代谢过程	138	8.9e-15
9	KEGG	KEGG:00100	类固醇生物合成	20	2.4e-14
10	GO:BP	GO:0006984	类固醇生物合成过程	164	7.6e-14
11	GO:BP	GO:0046165	酒精生物合成过程	142	6.9e-13
12	GO:BP	GO:0006252	类固醇代谢过程	293	2.6e-12
13	GO:BP	GO:1901617	有机羟基化合物生物合成过程	239	3.0e-12
14	GO:BP	GO:0006266	酒精代谢过程	337	2.7e-10
15	GO:BP	GO:0008810	脂质生物合成过程	603	8.2e-10
16	GO:BP	GO:1901615	有机羟基化合物代谢过程	511	1.6e-09
17	REAC	REAC:R-MSM3-898233	脂质代谢	583	1.8e-09
18	GO:BP	GO:0044281	小分子代谢过程	1783	3.9e-09
19	GO:BP	GO:0044283	小分子生物合成过程	637	3.1e-08
20	GO:BP	GO:0006259	脂质代谢过程	1393	3.2e-08

图16

关键 TF	说明	#重叠基因数	P值
Srebf2	甾醇调节因子结合因子2	6	1.32E-07
Srebf1	甾醇调节元件结合转录因子1	7	1.72E-05
E2f4	E2F转录因子4	4	5.6E-05
Jun	jun原癌基因	12	6.07E-05
Sp1	反式转录因子1	18	7.3E-05
Usf2	上游转录因子2	4	0.000248
Fos	FBJ 骨肉瘤癌基因	7	0.000319
Ep300	E1A结合蛋白p300	7	0.000491
Stat3	信号转导和转录激活因子3	8	0.000522
Trp53	转化相关蛋白53	12	0.000589
Pparg	过氧化物酶体增殖激活受体 γ	6	0.00107

图17

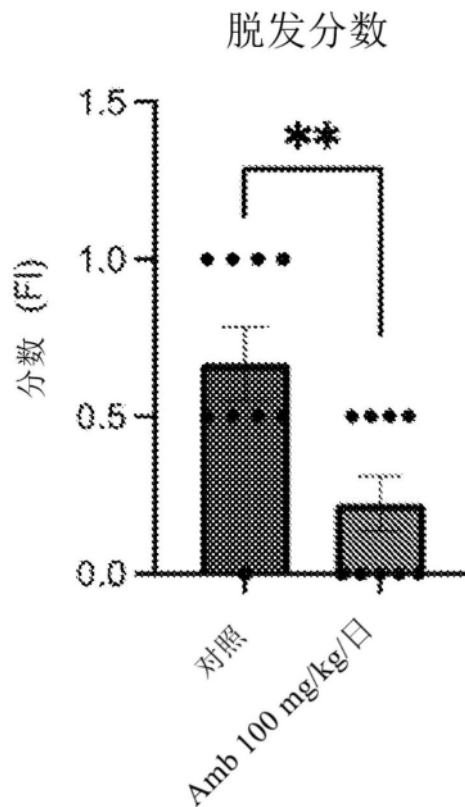


图18

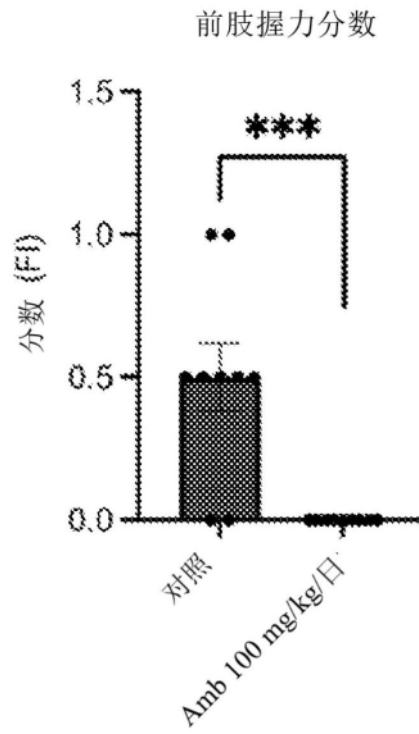


图19

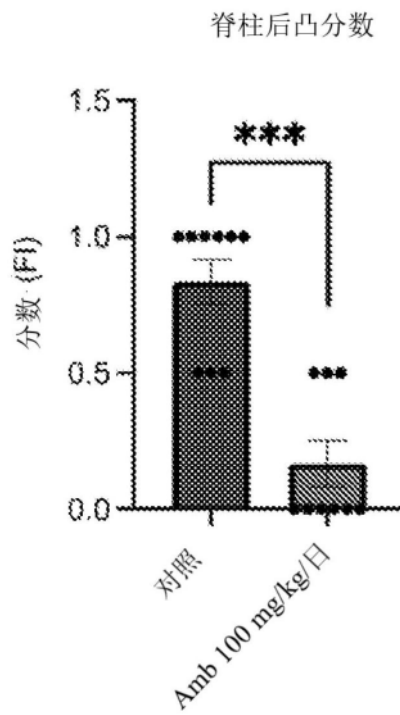


图20

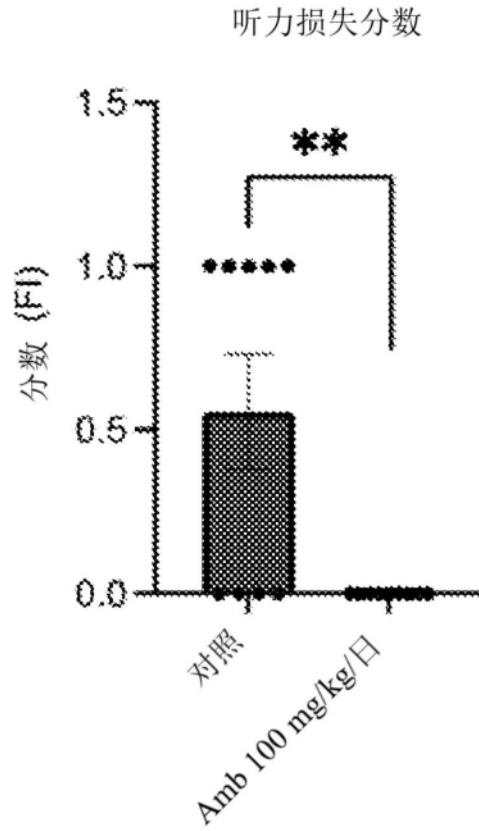


图21

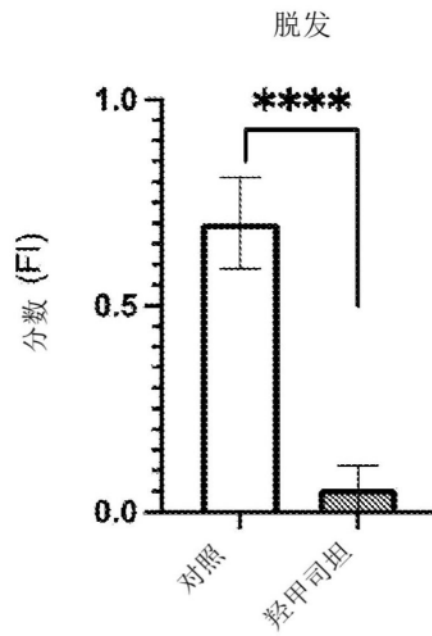


图22

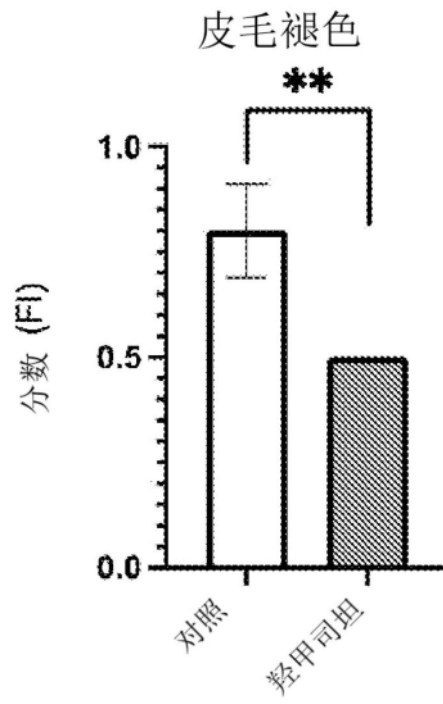


图23

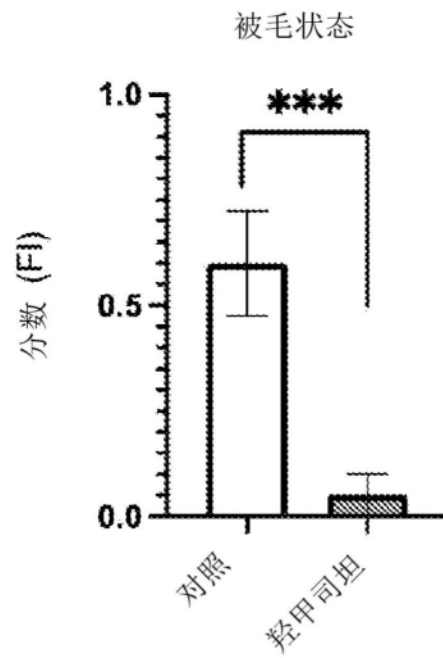


图24

身体状态分数

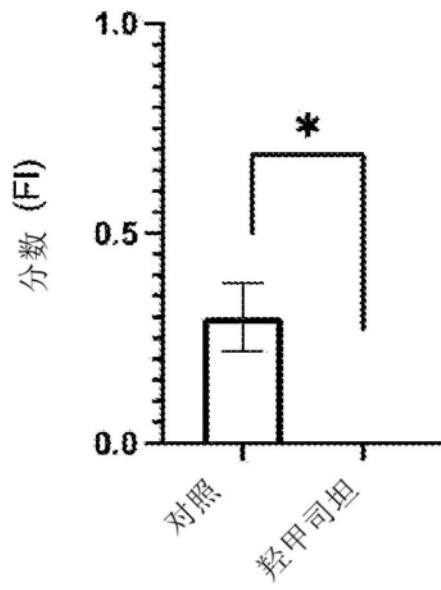


图25

总分

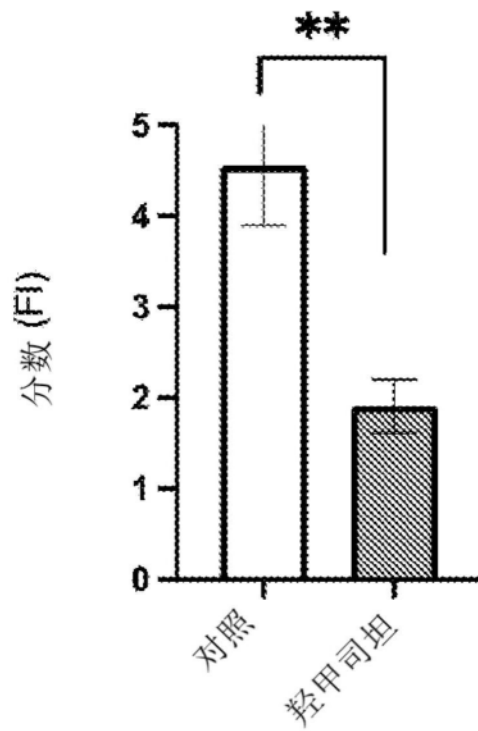


图26