



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104306381 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 28

(21) 申请号 201410490740. 8

*A61K 31/137*(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 04. 24

(30) 优先权数据

0707930. 4 2007. 04. 24 GB

0707931. 2 2007. 04. 24 GB

0710101. 7 2007. 05. 25 GB

(62) 分案原申请数据

200880012990. 3 2008. 04. 24

(71) 申请人 阿卡西亚制药有限公司

地址 英国剑桥

(72) 发明人 J·C·吉尔伯特

R·W·格力斯特伍德

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

*A61K 31/57*(2006. 01)

*A61P 21/00*(2006. 01)

*A61K 31/4704*(2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

用于治疗肌肉丧失的  $\beta 2$  激动剂和妊娠素的  
药物组合

(57) 摘要

本发明是一种含有  $\beta 2$  激动剂和一种妊娠素  
的产品,作为一种单独、同时或序贯用于治疗或预  
防肌肉丧失的结合制剂。本发明还是一种用于治  
疗或预防肌肉丧失的选自 R, R- 福莫特罗、茚达特  
罗或羟苯羟麻黄碱的  $\beta 2$  激动剂。

1. 一种含有  $\beta 2$  激动剂和一种妊娠素的产品,作为一种单独、同时或序贯用于治疗或预防肌肉丧失的结合制剂。
2. 根据权利要求 1 的产品,其中所述妊娠素是甲地孕酮。
3. 根据权利要求 2 的产品,其中所述甲地孕酮是其醋酸盐。
4. 根据权利要求 1 的产品,其中所述妊娠素是醋酸甲羟孕酮。
5. 根据前述权利要求任一项的产品,其中所述  $\beta 2$  激动剂是福莫特罗。
6. 根据权利要求 5 的产品,其中所述福莫特罗是 R, R- 福莫特罗。
7. 根据权利要求 1-4 任一项的产品,其中所述  $\beta 2$  激动剂是羟苄羟麻黄碱。
8. 根据权利要求 7 的产品,其中所述羟苄羟麻黄碱是基本单一的对映异构体 (-)-羟苄羟麻黄碱。
9. 根据权利要求 1-4 任一项的产品,其中所述  $\beta 2$  激动剂是茚达特罗。
10. 一种用于治疗或预防肌肉丧失的含有  $\beta 2$  激动剂的产品,所述  $\beta 2$  激动剂选自 R, R- 福莫特罗、茚达特罗或羟苄羟麻黄碱。
11. 根据权利要求 10 的产品,其中所述羟苄羟麻黄碱是基本单一的对映异构体 (-)-羟苄羟麻黄碱。
12. 根据前述权利要求任一项的产品,其中所述肌肉丧失与癌症恶病质有关。
13. 根据权利要求 1-11 任一项的产品,其中所述肌肉丧失与 COPD 有关。
14. 根据权利要求 1-11 任一项的产品,其中所述肌肉丧失与营养不良有关。
15. 根据权利要求 1-11 任一项的产品,其中所述肌肉丧失与 CHF 有关。
16. 根据权利要求 1-11 任一项的产品,其中所述肌肉丧失与 AIDS 有关。
17. 根据权利要求 1-11 任一项的产品,其中所述肌肉丧失与烧伤有关。
18. 根据前述权利要求任一项的产品,其不含大环内酯。
19. 根据前述权利要求任一项的产品,用于口服给药。
20. 根据前述权利要求任一项的产品,其还含有一种皮质类固醇。
21. 根据前述权利要求任一项的产品,其还含有一种大麻素。
22.  $\beta 2$  激动剂用于制备治疗或预防肌肉丧失的药剂的用途,其中治疗对象还接受妊娠素治疗。
23. 妊娠素用于制备治疗或预防肌肉丧失的药剂的用途,其中治疗对象还接受  $\beta 2$  激动剂治疗。
24. 根据权利要求 22 或 23 的用途,其中所述妊娠素是甲地孕酮。
25. 根据权利要求 24 的用途,其中所述甲地孕酮是其醋酸盐。
26. 根据权利要求 22 或 23 的用途,其中所述妊娠素是醋酸甲羟孕酮。
27.  $\beta 2$  激动剂用于制备治疗或预防肌肉丧失的药剂的用途,所述  $\beta 2$  激动剂选自 R, R- 福莫特罗、茚达特罗或羟苄羟麻黄碱。
28. 根据权利要求 27 的用途,其中所述羟苄羟麻黄碱是基本单一的对映异构体 (-)-羟苄羟麻黄碱。
29. 根据权利要求 22-28 任一项的用途,其中所述肌肉丧失与癌症恶病质、COPD、营养不良、烧伤、CHF 或 AIDS 有关。
30. 根据权利要求 22-29 任一项的用途,其中所述药剂通过口服给药。

31. 根据权利要求 22-30 任一项的用途,其中治疗对象还接受皮质类固醇治疗。
32. 根据权利要求 22-31 任一项的应用,其中治疗对象还接受大麻素治疗。

## 用于治疗肌肉丧失的 $\beta$ 2 激动剂和妊娠素的药物组合

[0001] 本申请是 2008 年 4 月 24 日提交的申请号为 PCT/GB2008/001452、发明名称为“用于治疗肌肉丧失的  $\beta$  2 激动剂和妊娠素的药物组合”的国际申请的分案申请,所述国际申请于 2009 年 10 月 22 日进入中国国家阶段,其申请号为 200880012990.3。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及对其中发生肌肉质量丧失的疾病和病症的治疗。

### 背景技术

[0003] 癌症患者通常患有称为厌食 / 恶病质综合征的消耗性综合征。在疾病发展的过程中这种综合征的发病率会提高,并在晚期癌症患者中的发病率超过 80%。这种病症尚未被完全理解,其被认为具有多重原因。虽然没有严格的诊断标准,但所述病症通常被认为包括体重减轻、恶病质、疲劳 / 虚弱、长期恶心、体质下降以及由于体形变化造成的心理紧张。这难以通过营养介入进行治疗。所述综合症导致发病率增加,并且预计导致 10% -20% 的癌症死亡。癌症恶病质不仅包括热量摄取不足。

[0004] 癌症患者中发生的体重减轻不同于饥饿导致的体重减轻,后者的体重减轻以脂肪的减轻为主(占 75%),其余为肌肉的减轻。这与癌症患者不同,癌症患者的体重减轻是由于相等的脂肪和肌肉的丧失。一般认为,肿瘤副产物和癌症恶病质 / 厌食中发生的宿主细胞因子的释放一起导致了代谢异常。据认为,TNF、IL1、IL6 和调节因子  $\gamma$  具体地不排它地参与癌症。此外,肿瘤可产生造成恶病质的物质。在恶病质中会发生明显的肌肉质量减轻而且会发生代谢改变。这些包括由于高度厌氧的糖分解代谢而导致的乳酸产生过多和 2 型肌肉纤维的优先萎缩。

[0005] 目前癌症恶病质的治疗包括妊娠素(醋酸甲地孕酮和醋酸甲羟孕酮)、以及皮质类固醇(包括地塞米松(dexamethasone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)和强的松龙(prednisolone))的应用。优选治疗包括 COX-2 抑制剂,例如塞来考昔(celecoxib)、尼美舒利(nimesulide)、酮咯酸(ketorolac)、消炎痛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、依托度酸(etodolac)和双氯芬酸(diclofenac);大麻素,例如屈大麻酚(dronabinol);抗抑郁药,例如米氮平(mirtazapine)和奥氮平(olanzapine);细胞因子调节剂,例如沙利度胺(thalidomide)和己酮可可碱(pentoxifylline);代谢抑制剂,例如硫酸胍;蛋白同化剂(anabolic agent),例如氧甲氢龙(oxandrolone)、癸酸诺龙(nandrolone decanoate)和氟甲睾酮(flouxymesterone);血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素 II 拮抗剂;和肾素抑制剂的应用。

[0006] 在妊娠素类(孕酮)中研究最多的是醋酸甲地孕酮。研究已经显示有 15% 被治疗的癌症患者发生了大于 5% 的体重增加,并有证据表明增加的主要组分是脂肪。其作用机理尚不清楚,可能涉及到合成代谢糖皮质激素活性、对细胞因子释放的作用以及对 IL1、IL6 和 TNF 的抑制。其对食欲有刺激作用。在几个临床试验中,醋酸甲地孕酮和醋酸甲羟孕酮(MPA) 已经被发现可提高食欲、热量摄取和营养状态。已经证明,从 160mg(口服 40mg,每天

4 次) 到 1600mg 剂量的甲地孕酮对食欲、热量摄取、体重增加(主要为脂肪)和良好的感觉均有益,其中优选剂量为 800mg/天。一般建议患者从最低剂量(160mg/day)开始,然后根据临床反应将剂量逐步增大。

[0007] 副作用与药物剂量有关。如果突然停药的话,这些副作用包括(也适用于醋酸甲羟孕酮),血栓栓塞、四肢水肿增加、高血压、血糖过多、库欣氏综合征、肾上腺功能抑制和肾上腺机能不足。推荐预期生存时间大于 4 周的患者使用促孕素。

[0008] 皮质类固醇具有明显的协同效应并增加食欲、食物摄取、良好感觉和体力状态。然而这些作用只限于几周之内。由于长期治疗的明显副作用及它们对恶病质的作用持续时间较短,它们更适用于预期生存时间较短的患者,并且其中体重增加不是期望的结果。

[0009] 除癌症恶病质之外,肌肉重量和力量的严重丧失(经常伴随脂肪重量的减轻)涉及若干其他病症和疾病,包括营养不良、脓毒症、AIDS、烧伤、慢性阻塞性肺病(COPD)和充血性心力衰竭(CHF)。

[0010] 最近已经发现(Busquets et al 2004, Cancer Res 64 :6725-6731),将  $\beta 2$  激动剂外消旋福莫特罗给予患有高度恶病质肿瘤的大鼠和小鼠,可导致肌肉萎缩过程的反转。所述药物抗萎缩作用是基于促进蛋白合成的速度和抑制肌肉蛋白水解的速度。RNA 印迹显示,福莫特罗治疗导致腓肠肌中泛素和蛋白酶体亚基的 mRNA 含量的下降;这与所观察到的蛋白酶体活性的下降一起表明,所述药物的主要的抗蛋白水解作用可能是基于对 ATP-泛素依赖的蛋白水解系统的抑制。值得注意的是,福莫特罗也能降低所述增加的患肿瘤动物中肌肉细胞凋亡速度(作为 DNA 梯状电泳及半胱天冬酶 3 的活性测量)。这些作者根据他们的研究总结出,福莫特罗通过拮抗所述增强的蛋白降解(癌症恶病质的标志)而对心脏和骨骼肌施加选择性强力保护作用;此外,福莫特罗还具有对抗骨骼肌细胞凋亡的保护作用。他们还总结出,“与用其他对人类具有多种副作用和较大毒性的  $\beta 2$  激动剂相反,福莫特罗显示可作为一种对病理状态(如癌症恶病质或其他萎缩病)的潜在治疗手段,所述病理状态的重要特征是肌肉蛋白分解代谢过度。”

[0011] 目前使用羟苄羟麻黄碱来使怀孕妇女的子宫松弛。如 US5449694 所报道的,(-)-羟苄羟麻黄碱是药效更强的对映异构体。

[0012] 茛达特罗,也称为 QAB-149 或 5-[(R)-2-(5,6-二乙基茛满-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮,是一种肾上腺素  $\beta 2$  激动剂。其是一种开发出来用于治疗哮喘和 COPD 的长效作用的潜在支气管扩张药,给药形式为每日一次。对这些呼吸病症的给药是通过使用一种多剂量干粉吸入剂进行。

## 发明内容

[0013] 本发明的第一方面是一种含有  $\beta 2$  激动剂和一种妊娠素的产品,作为一种单独、同时或序贯用于以治疗或预防肌肉丧失的结合制剂。

[0014] 本发明的第二方面是一种用于治疗或预防肌肉丧失的含有  $\beta 2$  激动剂的产品,所述  $\beta 2$  激动剂选自 R, R-福莫特罗、茛达特罗或羟苄羟麻黄碱。

## 具体实施方式

[0015] 本文所用的术语  $\beta 2$  激动剂是指  $\beta 2$  肾上腺素受体激动剂。

[0016] 适用于本发明的  $\beta 2$  激动剂的实例是沙丁胺醇、沙美特罗、比托特罗、吡布特罗、福莫特罗、茛达特罗或羟苄羟麻黄碱。在一个优选的实施方案中,所述  $\beta 2$  激动剂是福莫特罗、羟苄羟麻黄碱或茛达特罗。如果所述  $\beta 2$  激动剂是一种手性分子,则其可作为外消旋体、作为未外消旋的混合物或作为基本单一的对映异构体使用。在一个实施方案中,所述  $\beta 2$  激动剂是外消旋福莫特罗。在另一个实施方案中,所述  $\beta 2$  激动剂是 R, R- 福莫特罗。在另一个实施方案中,所述  $\beta 2$  激动剂是基本单一的对映异构体 (-)- 羟苄羟麻黄碱。在另一个实施方案中,所述  $\beta 2$  激动剂是外消旋羟苄羟麻黄碱。

[0017] 根据本发明,所使用的每种活性剂都可以为任何合适的形式,如作为盐、水合物或前药。例如,如果使用 R, R- 福莫特罗,则它可以为普通盐的形式。

[0018] 如本文所用,茛达特罗是 5-[ (R)-2-(5,6- 二乙基茛满 -2- 基氨基)-1- 羟乙基]-8- 羟基 -1H- 喹啉 -2- 酮。福莫特罗和羟苄羟麻黄碱可为外消旋的,或可为基本单一的对映异构体。在一个实施方案中,所述福莫特罗是 R, R- 对映异构体的富马酸盐,即 (±)-N-[2- 羟基 -5-[1(R\*)- 羟基 -2-[1(R\*)- 甲基 -2-(4- 甲氧基苯基) 乙氨基] 乙基] 苯基] 甲酰胺富马酸盐 (2 : 1) 一水合物。在另一个实施方案中,所述羟苄羟麻黄碱是 S, R- 对映异构体的盐酸盐,即 4-[1(S)- 羟基 -2(R)-[2-(4- 羟基苯基) 乙氨基] 丙基] 苯酚盐酸盐。

[0019] 根据本发明的第二方面,一种含有选自 R, R- 福莫特罗、茛达特罗或羟苄羟麻黄碱的  $\beta 2$  激动剂的产品可用于治疗或预防肌肉丧失。在一个实施方案中,该产品不含有大环内酯。在一个优选的实施方案中,只有当该产品含有羟苄羟麻黄碱时,所述产品还不含有大环内酯。

[0020] 每种列出的  $\beta 2$  激动剂都可独立使用或互相结合使用。

[0021] 可用于本发明的妊娠素的实例为甲地孕酮和醋酸甲羟孕酮 (MPA)。优选地,所述妊娠素为甲地孕酮。更优选地,所述甲地孕酮是其醋酸盐。

[0022] 本发明的一个方面是一种用于治疗或预防肌肉丧失的含有一种  $\beta 2$  激动剂和一种妊娠素的产品。在一个优选实施方案中,该产品不含有大环内酯。在一个实施方案中,只有当所述  $\beta 2$  激动剂为福莫特罗且所述妊娠素为醋酸甲地孕酮时,所述本发明的产品才不含有大环内酯。在另一个实施方案中,只有当所述  $\beta 2$  激动剂为福莫特罗或羟苄羟麻黄碱且所述妊娠素为醋酸甲地孕酮时,所述本发明的产品才不含有大环内酯。

[0023] 在另一个优选的实施方案中,只有当所述  $\beta 2$  激动剂为外消旋福莫特罗且所述妊娠素为醋酸甲地孕酮时,所述本发明的产品才不含有大环内酯 (即当所述  $\beta 2$  激动剂为除外消旋福莫特罗之外的任何形式时或所述妊娠素为除醋酸甲地孕酮之外的任何形式时,所述本发明的产品可含有大环内酯)。在另一个优选的实施方案中,只有当所述  $\beta 2$  激动剂为外消旋福莫特罗或外消旋羟苄羟麻黄碱且所述妊娠素为醋酸甲地孕酮时,所述本发明的产品才不含有大环内酯 (即当所述  $\beta 2$  激动剂为除外消旋福莫特罗或外消旋羟苄羟麻黄碱之外的任何形式,并且所述妊娠素为除醋酸甲地孕酮之外的任何形式时,所述本发明的产品可含有大环内酯)。

[0024] 对于本发明来说,所述产品优选地通过口服方式给药 (包括含服和舌下给药)。对于口服方式,可使用胶囊、片剂 (包括速溶片剂)、溶液、悬液、胶体、可融片剂 (meltab) 或任何其他本领域技术人员知道的口服剂型。许多这些种类的剂型都为本领域技术人员已知的

并可用于实行本发明。例如,速释和控释片剂可用于给予本发明产品。

[0025] 或者,本发明的产品可通过非肠道途径给药。速释和制释注射技术均为本领域技术人员已知的并可在使用非肠道给药时用于实行本发明。

[0026] 合适的剂量水平可通过任何本领域技术人员已知的任何合适方法确定。然而,应理解,用于任何具体患者的具体剂量水平取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合和待治疗的病症的严重程度。

[0027] 对于本发明含有多种活性剂的产品,可将各种活性剂共同配制于一种单一剂型中。或者,可将它们分别配制并包装在一起,或者可将它们独立给药。在某些情况下,患者可能正在接受用于治疗另一种症状的药物,则本发明可包括给予所述其他药物。

[0028] 将本发明的产品与其他种类的药物结合或共同给药是很方便的。可与本发明的产品共同给药的药物包括但不限于皮质类固醇、胃肠促动剂、大麻素类、二十碳五烯酸和非甾体抗炎药剂。各个药物可同时、分别或序贯给药。

[0029] 本发明的产品可用于治疗和预防肌肉丧失。优选地,肌肉丧失的发生伴随着脂肪重量的丧失。

[0030] 在一个优选的实施方案中,所述肌肉丧失与癌症恶病质/厌食有关。在另一个实施方案中,所述肌肉丧失与一种或多种选自慢性阻塞性肺病、营养不良、脓毒症、AIDS、烧伤、CHF、糖尿病、固定状态 (immobilisation state)、老化、肝硬化、肾功能衰竭、类风湿关节炎、营养紊乱、疲劳和阿尔茨海默病的病症有关。

[0031] 以下研究可提供本发明实用性的证据。

#### [0032] 研究

[0033] 本研究包括Yoshida AH-130大鼠腹水肝癌模型的使用,其是一个特别适于研究恶病质发生中的机理的模型系统。其在宿主中的生长导致快速和不断的体重减轻和组织萎缩,尤其是在骨骼肌中。本研究检测了 $\beta 2$ 激动剂外消旋福莫特罗、R,R-福莫特罗、外消旋羟苄羟麻黄碱、单一对映异构体(-)-羟苄羟麻黄碱和茚达特罗对肿瘤导致的组织萎缩的作用。还研究了上述 $\beta 2$ 激动剂的每一种与所述妊娠素醋酸甲地孕酮的共同给药。

[0034] 使用重约100g的Wistar大鼠(Busquets et al 2004, Cancer Res64: 6725-6731)。将所述动物置于规律的光暗循环中(光照从上午8:00到下午8:00),自由取食和进水。它们的饮食组成为54%的碳水化合物、17%的蛋白质和5%的脂肪,并每天测量食物摄取。给大鼠腹膜内接种 $10^8$ 的取自指数增长期肿瘤的AH-130 Yoshida腹水肝癌细胞。

[0035] 将所述动物分组:接受试验药物组和接受载体组。通过皮下注射给药。肿瘤移植7天后,对所述动物进行称重并用克他命/甲苯噻嗪(xylazine)混合物麻醉。从腹腔取出所述肿瘤并评估其体积和细胞构成(cellularity)。然后通过以100g离心10分钟从腹水中分离细胞。将组织快速切下、称重并冷冻在液氮中。

[0036] 所进行的测量为:初体重、终体重、体重增加、屠体重量、总食物摄取量、总摄水量、肌肉重量(包括胫骨肌、EDL、腓肠肌和比目鱼肌)、脂肪重量(包括白色脂肪组织(背部的和生殖器发育前的)和棕色脂肪组织)、器官重量(包括肝脏、心脏、肾脏和脾脏)、肿瘤体积和细胞构成。

[0037] 本研究旨在表明外消旋福莫特罗、R,R- 福莫特罗、外消旋羟苄羟麻黄碱、单一对映异构体 (-)- 羟苄羟麻黄碱和茚达特罗可抑制肿瘤导致的骨骼肌重量丧失。其发生应伴随心脏重量的极小增加或不增加或者采食量的下降。本研究也旨在表明所列出的每种  $\beta 2$  激动剂与醋酸甲地孕酮的共同给药都通过通过以下方式而产生额外的益处,即通过抑制肿瘤导致的肌肉和 / 或脂肪的减少和抑制这些作用的选择性的降低,以及通过增加采食量。

[0038] 在一个初步实验中,荷瘤大鼠被分成三组。第一组未进行治疗;第二组接受  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$  的外消旋富马酸福莫特罗;第三组接受  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$  的外消旋福莫特罗和  $100\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$  的醋酸甲地孕酮的组合。对所述大鼠进行为期 3 天的监测。

[0039] 第一组(未治疗)在第 3 天的总食物摄取量为  $43 \pm 1\text{g}/100\text{g}$  大鼠 ( $n = 10$ )。第二组(仅外消旋福莫特罗)在第 3 天的总食物摄取量为  $45 \pm 2\text{g}/100\text{g}$  大鼠 ( $n = 9$ )。第三组(外消旋福莫特罗加醋酸甲地孕酮)在第 3 天的总食物摄取量为  $48 \pm 2\text{g}/100\text{g}$  大鼠 ( $n = 10$ )。用所述组合进行治疗的动物(第三组)的采食量的增加为 11.6%,这是统计学显著的。