



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104968340 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201380067678. 5

A61P 1/16(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 12. 20

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/04(2006. 01)

61/745, 011 2012. 12. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2013/051003 2013. 12. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/094176 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 沃利克斯制药股份有限公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 F. 拉夫纳利 P. 法拉杜 P. 科林

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51) Int. Cl.

A61K 31/155(2006. 01)

A61K 31/185(2006. 01)

权利要求书3页 说明书25页 附图8页

(54) 发明名称

治疗肝脏疾病或病状的用途和方法

(57) 摘要

本申请涉及用于治疗肝脏疾病或病状的口服
联脒或其医药上可接受的盐的方法和用途。

1. 一种用于靶向治疗一种或多种肝脏病状的方法,包括对有此需要的人类患者口服施用治疗有效量的至少一种联脒类似物或其医药上可接受的盐的步骤;其中所述肝脏病状为肝癌、肝转移、高胆固醇、酒精性肝病、肝硬化、囊肿、脂肪肝病 (NAFLD)、纤维变性、黄疸、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、血色沉着病、原发性胆汁性肝硬化或 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。

2. 如权利要求 1 的方法,其中,相对于在其它组织或器官中的水平,所述联脒的水平在肝脏中增加。

3. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中所述联脒为戊烷脒。

4. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中所述联脒为癸烷脒。

5. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中所述联脒为戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)、戊烷脒羟乙基磺酸盐、戊烷脒盐酸盐或戊烷脒甲苯磺酸盐。

6. 如权利要求 1 或 2 的方法,其中所述联脒为戊烷脒羟乙基磺酸盐。

7. 如权利要求 1-6 中任一项的方法,其中所述联脒以约 1mg- 约 3000mg 的剂量至少每日施用一次。

8. 如权利要求 1-6 中任一项的方法,其中所述联脒以约 1mg- 约 2000mg 的剂量至少每日施用一次。

9. 如权利要求 1-6 中任一项的方法,其中所述联脒以约 50mg- 约 700mg 的剂量至少每日施用一次。

10. 如权利要求 1-9 中任一项的方法,其中所述联脒连续施用超过 15 天。

11. 如权利要求 1-9 中任一项的方法,其中所述联脒连续施用超过 60 天。

12. 如权利要求 1-9 中任一项的方法,其中所述联脒连续施用超过 120 天。

13. 如权利要求 1-9 中任一项的方法,其中所述联脒连续施用超过 365 天。

14. 如权利要求 1-13 中任一项的方法,其中所述联脒作为固体剂型口服施用。

15. 如权利要求 1-13 中任一项的方法,其中所述联脒作为瞬时释放固体剂型口服施用。

16. 如权利要求 1-15 中任一项的方法,其中,相对于肠胃外施用的等效联脒剂量,所述治疗产生降低的毒性。

17. 如权利要求 1-15 中任一项的方法,其中,相对于肠胃外施用的等效联脒剂量,所述治疗产生降低的肾、心脏或胰腺毒性。

18. 如权利要求 16 或 17 的方法,其中所述等效联脒剂量静脉内施用。

19. 如权利要求 1-18 中任一项的方法,其中所述肝癌为肝内胆管癌或肝细胞癌。

20. 如权利要求 1-18 中任一项的方法,其中所述肝转移为肝主导性癌症转移或肝局限性癌症转移。

21. 如权利要求 1-18 中任一项的方法,其中所述肝转移为肝主导性结肠直肠癌转移。

22. 如权利要求 1-21 中任一项的方法,其中所述联脒与标准化学疗法组合施用。

23. 如权利要求 1-21 中任一项的方法,其中所述联脒与顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、美法仑 (melphalan)、卡莫司汀 (carmustine)、阿霉素 (adriamycin)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、5- 氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、贝伐单抗 (bevacizumab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、卡培他滨 (capecitabine)、亚叶酸 (folinic acid) (也称作甲酰四氢叶酸 (leucovorin))、电离辐

射、博来霉素 (bleomycin)、卡铂 (carboplatin)、依立替康 (irinotecan) 和 / 或吉西他宾 (gemcitabine) 组合施用。

24. 如权利要求 1-21 中任一项的方法, 其中另外的试剂为卡铂或吉西他宾。

25. 如权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述肝脏病状为酒精性肝病。

26. 如权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述肝脏病状为急性酒精性肝炎)。

27. 如权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述肝脏病状为原发性胆汁性肝硬化。

28. 如权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述肝脏病状为脂肪肝病 (NAFLD)。

29. 如权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述肝脏病状为 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。

30. 如权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述肝脏病状为原发性硬化性胆管炎 (PSC)。

31. 如权利要求 1-18 和 25-30 中任一项的方法, 其中所述联脒与指示用于治疗所述一种或多种肝脏病状的另一试剂组合施用。

32. 用于有此需要的人类患者中靶向治疗一种或多种肝脏病状的治疗有效量的至少一种联脒类似物或其医药上可接受的盐的口服用途, 其中所述肝脏病状为肝癌、肝转移、高胆固醇、酒精性肝病、肝硬化、囊肿、脂肪肝病 (NAFLD)、纤维变性、黄疸、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、血色沉着病、原发性胆汁性肝硬化或 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。

33. 如权利要求 32 的用途, 其中, 相对于在其它组织或器官中的水平, 所述联脒的水平在肝脏中增加。

34. 如权利要求 32 或 33 的用途, 其中所述联脒为戊烷脒。

35. 如权利要求 32 或 33 的用途, 其中所述联脒为癸烷脒。

36. 如权利要求 32 或 33 的用途, 其中所述联脒为戊烷脒双 (2- 羟基乙烷磺酸盐)、戊烷脒羟乙基磺酸盐、戊烷脒盐酸盐或戊烷脒甲苯磺酸盐。

37. 如权利要求 32 或 33 的用途, 其中所述联脒为戊烷脒羟乙基磺酸盐。

38. 如权利要求 32-37 中任一项的用途, 其中所述联脒以约 1mg- 约 3000mg 的剂量至少每日使用一次。

39. 如权利要求 32-37 中任一项的用途, 其中所述联脒以约 1mg- 约 2000mg 的剂量至少每日使用一次。

40. 如权利要求 32-37 中任一项的用途, 其中所述联脒以约 50mg- 约 700mg 的剂量至少每日使用一次。

41. 如权利要求 32-40 中任一项的用途, 其中所述联脒连续使用超过 15 天。

42. 如权利要求 32-40 中任一项的用途, 其中所述联脒连续使用超过 60 天。

43. 如权利要求 32-40 中任一项的用途, 其中所述联脒连续使用超过 120 天。

44. 如权利要求 32-40 中任一项的用途, 其中所述联脒连续使用超过 365 天。

45. 如权利要求 32-44 中任一项的用途, 其中所述联脒作为固体剂型使用。

46. 如权利要求 1-13 中任一项的用途, 其中联脒作为瞬时释放固体剂型使用。

47. 如权利要求 32-46 中任一项的用途, 其中, 相对于肠胃外施用的等效联脒剂量, 所述治疗产生降低的毒性。

48. 如权利要求 32-46 中任一项的方法, 其中, 相对于肠胃外施用的等效联脒剂量, 所述治疗产生降低的肾、心脏或胰腺毒性。

49. 如权利要求 47 或 48 的用途, 其中所述等效联脒剂量静脉内施用。

50. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝癌为肝内胆管癌或肝细胞癌。

51. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝转移为肝主导性癌症转移或肝局限性癌症转移。

52. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝转移为肝主导性结肠直肠癌转移。

53. 如权利要求 32-52 中任一项的用途, 其中所述联脒与标准化学疗法组合使用。

54. 如权利要求 32-52 中任一项的用途, 其中所述联脒与顺铂、奥沙利铂、丝裂霉素 C、美法仑、卡莫司汀、阿霉素、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、5- 氟尿嘧啶、贝伐单抗、西妥昔单抗、卡培他滨、亚叶酸 (也称作甲酰四氢叶酸)、电离辐射、博来霉素、卡铂、依立替康和 / 或吉西他滨组合使用。

55. 如权利要求 32-52 中任一项的用途, 其中另外的试剂为卡铂或吉西他滨。

56. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝脏病状为酒精性肝病。

57. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝脏病状为急性酒精性肝炎。

58. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝脏病状为原发性胆汁性肝硬化。

59. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝脏病状为脂肪肝病 (NAFLD)。

60. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝脏病状为 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。

61. 如权利要求 32-49 中任一项的用途, 其中所述肝脏病状为原发性硬化性胆管炎 (PSC)。

62. 如权利要求 32-49 和 56-61 中任一项的用途, 其中所述联脒与指示用于治疗所述一种或多种肝脏病状的另一试剂组合使用。

治疗肝脏疾病或病状的用途和方法

[0001] 本申请涉及治疗肝脏疾病或病状的用途、方法和医药组合物。

[0002] 戊烷脒被批准作为抗原虫剂用于肠胃外施用（静脉内和吸入）。肠胃外（静脉内）戊烷脒目前还研发用于肺癌、胰腺癌和结肠癌。

[0003] 基于科学文献，众所公认戊烷脒由于其吸收不良而不适合口服施用（Sieve 等，OPON, Vol. 11, Vol. 2(4 月)1994: 第 85-87 页；Masur H:N. Eng J. Med. 327:1853-1860(1992)；Abdi 等，Handbook of Drugs for tropical parasitic Infections ISBN0-7484-0168-7；第 117-122 页）。

[0004] 然而，希望提供口服形式给患者。与口服形式相关的优势包括患者顺应性较高和易于施用。

[0005] 一方面，提供靶向治疗一种或多种肝脏病状的方法，其包括向有此需要的人类患者口服施用治疗有效量的至少一种联脒类似物或其医药上可接受的盐的步骤；其中所述肝脏病状为肝癌、肝转移、高胆固醇、酒精性肝病、肝硬化、囊肿、脂肪肝病 (NAFLD)、纤维变性、黄疸、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、血色沉着病、原发性胆汁性肝硬化或 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。

[0006] 一方面，提供治疗有效量的至少一种联脒类似物或其医药上可接受的盐用于靶向治疗有此需要的人类患者的一种或多种肝脏病状的口服用途；其中所述肝脏病状为肝癌、肝转移、高胆固醇、酒精性肝病、肝硬化、囊肿、脂肪肝病 (NAFLD)、纤维变性、黄疸、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、血色沉着病、原发性胆汁性肝硬化或 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。

[0007] 图 1 表示在小鼠中戊烷脒的药物动力学 (IV 对 PO)；

[0008] 图 2 表示在 PO 施用后在肝脏、肾和肌肉组织中的戊烷脒水平；

[0009] 图 3 表示在不同给药方案（仅 IV 相对于 IV、接着 PO）后戊烷脒小鼠肝脏浓度；

[0010] 图 4 表示在不同给药方案（仅 IV 相对于 IV、接着 PO）后戊烷脒小鼠肌肉浓度；

[0011] 图 5 表示在不同给药方案（仅 IV 相对于 IV、接着 PO）后戊烷脒小鼠肾浓度；

[0012] 图 6 表示在不同给药方案（仅 IV 相对于 IV、接着 PO）后戊烷脒小鼠肺浓度；

[0013] 图 7 表示根据给药方案在狗中戊烷脒的药物动力学；

[0014] 图 8 表示在不同给药方案（IV 两天相对于 PO 三天）后戊烷脒组织分布。

[0015] 图 9. 在最后给药之后 24 小时的生物分布曲线（对于 $50 \mu\text{M}$ 的等效肝脏浓度标准化）：PENTAMIDINE（戊烷脒）PO 施用相对于 IV 施用；

[0016] 图 10. 在未注射的对照 (Con) 小鼠和仅注射 PBS 的 (PBS) 小鼠及 GaIN/LPS 处理并用 PBS 或戊烷脒以 25mg/kg 和 40mg/kg 共同治疗的小鼠中的血清 ALT（与 PBS+GaIN/LPS 相比较，* $P < 0.006$ ，** $P < 0.0005$ ； $n = 3-7$ ）；

[0017] 图 11. 小鼠的组织学改进。在不施用媒剂 (PBS) 的情况下小鼠的 ALT 水平 (A) 或在 GaIN/LPS 损伤肝脏、接着用媒剂 (PBS) 治疗后小鼠的 ALT 水平 (C)、在施用 25mg/kg 戊烷脒 (B) 或 40mg/kg 戊烷脒 (D) 后小鼠的 ALT 水平。

[0018] 图 12. TUNEL 阳性细胞的数目通过戊烷脒显著减少。在对照小鼠和治疗过的小鼠的肝脏中每个高倍视野 (HPF；200X) 中 TUNEL 阳性细胞的数目（与 PBS+GaIN/LPS 相比较，

* $P < 0.0002$; $n = 6-7$) ;

[0019] 图 13. 在用 PBS、戊烷脒羟乙基磺酸盐 40mg/kg 或如指示的 penta-HCl 和 penta-Tos 20mg/kg 和 40mg/kg 预处理且随后施用 GalN/LPS 的小鼠中的血清 ALT (与 PBS+GalN/LPS 相比较, $*P < 0.008$; $n = 3-5$) ;

[0020] 图 14. 在小鼠中口服给药 200mg/kg : 羟乙基磺酸盐 ($\diamond$)、盐酸盐 ($\square$) 和甲苯磺酸盐 (Δ) 之后血液戊烷脒 PK 曲线 ;

[0021] 图 15. 用媒剂或戊烷脒治疗的小鼠的体重 (A) 和肝脏重量 (B)。在图 15A 和图 15B 中的虚线表示通过历史对照获得的平均值 ;

[0022] 图 16. 用媒剂或戊烷脒治疗的肝脏的天狼猩红染色。

[0023] 申请人已经发现口服联脒 (例如, 戊烷脒) (相对于常用的肠胃外施用) 优先在肝脏中分布。

[0024] 申请人已经发现口服联脒 (例如, 戊烷脒) (相对于常用的肠胃外施用) 在治疗浓度下优先在肝脏中分布。

[0025] 口服施用是指通过口施用联脒类似物。一方面, 所述联脒类似物由患者吞咽。口服施用包括通过口施用片剂、胶囊、酏剂或联脒类似物的溶液或其它液体形式。一方面, 口服还包括颊施用 (在颊内溶解)、唇下施用 (在唇下面溶解) 和舌下施用 (在舌下面溶解)。

[0026] 在一个实施方案中, 相对于在其它组织和器官中的联脒 (例如, 戊烷脒) 水平, 联脒 (例如, 戊烷脒) 的水平在患者的肝脏中增加。

[0027] 在一个实施方案中, 提供治疗有效量的至少一种联脒类似物 (例如, 戊烷脒) 或其医药上可接受的盐以口服形式选择性地传递至少一种联脒类似物 (例如, 戊烷脒) 到遭受一种或多种肝脏病状或疾病的患者的肝脏的用途。

[0028] 在一个实施方案中, 提供选择性地传递至少一种联脒类似物 (例如, 戊烷脒) 到遭受一种或多种肝脏病状或疾病的患者的肝脏的方法, 其包括口服施用治疗有效量的至少一种联脒类似物 (例如, 戊烷脒) 或其医药上可接受的盐。

[0029] 在一个实施方案中, 提供降低或防止肝脏损伤的方法, 其包括向有此需要的患者口服施用治疗有效量的至少一种联脒类似物 (例如, 戊烷脒) 或其医药上可接受的盐。

[0030] 肝癌和肝转移的治疗

[0031] 因为在口服施用之后联脒 (例如, 戊烷脒) 在治疗浓度下优先聚积在肝脏中, 所以它们可口服地用于治疗肝癌或肝转移。

[0032] 一方面, 所述肝癌为肝内胆管细胞癌或肝细胞癌。

[0033] 一方面, 所述肝转移为肝主导性癌症转移或肝局限性癌症转移。

[0034] 在肿瘤学中, 大部分转移在生命器官肝脏中发生。快速地, 已经在肝脏中转移的原发癌变得危及生命。为此, 需要将抗癌剂的传递直接靶向到肝脏。因为许多抗癌药物可能具有与其作用于在身体中的其它地方的健康细胞上相关的二次作用毒性, 因此需要将抗癌剂靶向传递到肝脏。在一个实施方案中, 提供治疗有效量的至少一种联脒类似物 (例如, 戊烷脒) 或其医药上可接受的盐用于靶向治疗在有此需要或已经接受肝转移、肝主导性癌症转移或肝局限性癌症转移的诊断的患者中的肝转移、肝主导性癌症转移或肝局限性癌症转移的口服用途。

[0035] 在一个实施方案中, 提供用于治疗肝主导性结肠直肠癌转移的如本文定义的用途

或方法。

[0036] 肝主导性癌症转移是指主要位于肝脏中的转移（例如，确定病变的大小、数目和类型）。

[0037] 肝局限性癌症转移是指仅位于肝脏中的转移（例如，确定病变的大小、数目和类型）。

[0038] 一方面，所述患者的癌症病状或状况根据实体肿瘤的疗效评价标准（RECIST）确定。参见，例如 EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45(2009)228-247。

[0039] 在一个实施方案中，提供用于治疗转移的癌症的如本文定义的用途或方法。

[0040] 一方面，所述患者具有以下病状中的一种或多种：a. 不宜手术的肝肿瘤、小肺或骨骼转移或异常肝酶水平。

[0041] 在一个实施方案中，提供如本文定义的用途或方法，其中所述原发癌起源于鳞状细胞癌细胞、淋巴结细胞的较大细胞癌、乳癌细胞、结肠癌细胞、肺癌细胞、黑素瘤细胞、胰腺癌细胞、白血病细胞、非小细胞肺癌细胞、结肠癌细胞、中枢神经系统（CNS）癌症细胞、卵巢癌细胞、肾癌细胞或前列腺癌细胞。

[0042] 一方面，所述癌症患者治疗到疾病稳定或直至肿瘤发展（例如，疾病发展、出现新病变等）。

[0043] 在一个实施方案中，提供如本文定义的用途或方法，其中所述原发癌起源于胰腺癌细胞、结肠癌细胞、乳癌细胞或卵巢癌细胞。

[0044] 在一个实施方案中，所述联脒类似物（例如，戊烷脒）与标准化学疗法组合使用。

[0045] 在一个实施方案中，提供口服医药组合物，其包含至少一种联脒类似物（例如，戊烷脒）或其医药上可接受的盐和指示用于治疗癌症的一种或多种另外治疗剂。

[0046] 在一个实施方案中，提供口服医药组合物，其包含至少一种联脒类似物（例如，戊烷脒）或其医药上可接受的盐和用于抑制癌症细胞扩散或用于治疗癌症的一种或多种另外治疗剂。

[0047] 其它肝脏病状或疾病

[0048] 因为联脒（例如，戊烷脒）在口服后优先聚积在肝脏中，所以它们也可用来治疗与肝脏相关的其它病状。在一个实施方案中，所述肝脏病状为高胆固醇、酒精性肝病（包括急性酒精性肝炎）、肝硬化、囊肿、原发性胆汁性肝硬化、脂肪肝病（NAFLD）、纤维变性、黄疸、原发性硬化性胆管炎（PSC）、血色沉着病、原发性胆汁性肝硬化或 α -1 抗胰蛋白酶缺乏。对于肝脏病状，参见 <http://www.rightdiagnosis.com/l/liver/basics.htm>。

[0049] 一方面，肝脏损伤通过标准肝功能试验和 / 或通过成像（CT、X 射线、MRI 等）确定。肝功能试验包括胆红素、氨、 γ -谷氨酰基转移酶（GGT）、丙氨酸转氨酶（ALT 或 SGPT）、天冬氨酸转氨酶（AST 或 SGOT）和碱性磷酸酶（ALP）。

[0050] 一方面，在如本文定义的用途或方法中，所述患者并不寻求对于病毒性肝炎（例如，A、B、C、D、E 或 G）的治疗。

[0051] 非酒精性脂肪肝病（NAFLD）和非酒精性脂肪肝炎（NASH）

[0052] NAFLD 及其更严重形式 NASH 与若干疾病（肥胖症、二型糖尿病、血脂异常和高血压）相关，其具有作为公共因素的胰岛素抵抗。这些病状集聚形成胰岛素抵抗或代谢综合征，承载心血管并发症的高风险。NASH 本身以及纯脂肪肝不仅在具有另外代谢病症的受试

者中,而且在瘦受试者中均为胰岛素抵抗状态。

[0053] 因为NASH的组织病理学与酒精诱发的脂肪肝炎(ASH)相似,所以这两种病状共有常见的病原性方面。免疫机制在ASH的发病机理中起关键作用。这已经通过患者和实验动物的研究充分证明。在具有严重ASH和NASH的就医患者中,包括TNF- α 的若干前炎性细胞因子的血清水平显著增加。细胞因子水平与肝病严重程度充分相关。

[0054] 虽然广泛认识到在肥胖症中TNF- α 表达增加,但驱动在肥胖人类中TNF- α 长期生产过剩的机制尚不明确。然而,产生的慢性炎症状态在常伴随肥胖症的代谢综合征的发病机理中涉及到。肥胖症相关的NASH的免疫发病机理已经在ob/ob小鼠模型中广泛研究。这些研究清楚地证明在ob/ob肝中的生成细胞因子的细胞是Th1极化的。该微环境促进炎症信号的永久存在。抑制TNF α 显著降低两种激酶的肝脏活性,由此支持过度TNF α 活性促进在缺乏瘦体素的小鼠中的肝脏胰岛素抵抗的原理。已经注意到在许多实验动物和人类中在肝脏胰岛素抵抗和NASH之间的强烈正相关性。

[0055] 如果血液试验显示高水平的肝酶,则最初怀疑NAFLD和NASH。通常使用超声波来证实NAFLD诊断。

[0056] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,所述NASH或NAFLD患者将用联脒类似物口服治疗以预防、控制或减少肝脏损伤。

[0057] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,所述患者为具有发展的肝硬化的NASH或NAFLD患者。

[0058] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,所述NASH或NAFLD患者超重或肥胖,具有糖尿病、高胆固醇或高甘油三酯。

[0059] 高胆固醇

[0060] 高血胆固醇水平与遭受心脏病发作和中风的增加的风险相关。

[0061] 一方面,所述患者为具有升高的血胆固醇水平是患者。

[0062] 一方面,升高的胆固醇水平为超过200mg/dL、超过220mg/dL或超过240mg/dL的总血胆固醇水平。

[0063] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,所述患者将用联脒类似物口服治疗以将总血胆固醇水平降低或维持在200mg/dL以下、220mg/dL以下或240mg/dL以下。

[0064] 酒精性肝病(ALD)

[0065] 酒精性肝病在多年酗酒之后出现。酒精可导致在肝脏中的炎症。ALD具有三个阶段:1)酒精性脂肪肝病;2)酒精性肝炎;和3)肝硬化。

[0066] 酒精性肝炎(与传染性肝炎无关)是ALD的第二较严重阶段。其在较长时间滥用酒精导致肝脏组织变得发炎时出现。

[0067] 如果停止使用酒精,由酒精性脂肪肝病或酒精性肝炎导致的损伤通常可以逆转。

[0068] 肝硬化为酒精相关的肝脏疾病的最后阶段,其在肝脏变得显著结疤时出现。肝硬化通常不可逆,但停止饮用酒精可防止进一步损伤并显著增加预期寿命。

[0069] 一方面,ALD用验血、肝脏活检或成像(超声波扫描、计算机化断层检查(CT)扫描)诊断。

[0070] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,所述ALD患者将用联脒类似物口服治疗以预防、控制或减少肝脏损伤。

[0071] 肝硬化

[0072] 肝硬化为由例如肝炎和长期酒精滥用的许多形式的肝脏疾病和病状导致的肝脏结疤。

[0073] 一方面, ALD 用验血、肝脏活检或成像(超声波扫描、计算机化断层检查(CT)扫描)诊断。

[0074] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, 所述肝硬化患者将用联脒类似物口服治疗以预防、控制或减少肝脏损伤。

[0075] 囊肿

[0076] 囊肿为含有流体的薄壁结构。大多数囊肿为单一的, 不过一些患者可能具有若干囊肿。与肝脏囊肿相关的症状包括上腹部饱胀、不适或疼痛。

[0077] 囊肿通常通过超声波(US)或计算机断层摄影(CT扫描)发现。

[0078] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, 所述囊肿患者将用联脒类似物口服治疗以预防、控制或减少囊肿和/或与肝脏囊肿相关的症状。

[0079] 纤维变性

[0080] 肝脏纤维变性为表示肝脏对损伤的响应的结疤过程。

[0081] 肝脏纤维变性通常通过活检发现。

[0082] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, 纤维变性患者将用联脒类似物口服治疗以预防、减少或控制肝脏纤维变性和/或与肝脏纤维变性相关/由肝脏纤维变性导致的炎症。

[0083] 肝内或肝后黄疸

[0084] 根据造成破坏以从身体中正常去除胆红素的原因, 存在三种类型的黄疸。

[0085] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, 黄疸患者为遭受以下病症的患者:a. 肝内黄疸(也称作肝细胞性黄疸), 破坏在肝脏内出现。这可由例如吉尔伯特氏综合征(Gilbert's syndrome)、肝硬化或其它肝脏损伤的病状导致。b. 肝后黄疸(也称作阻塞性黄疸), 破坏阻止胆汁(和在其中的胆红素)从胆囊中引流出来并进入消化系统。这可由例如胆结石或肿瘤的病状导致。

[0086] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, 肝内或肝后患者将用联脒类似物口服治疗以控制、减少或预防肝脏损伤。

[0087] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, 黄疸患者遭受肝内黄疸。

[0088] 原发性硬化性胆管炎(PSC)

[0089] PSC 为胆管疾病。在原发性硬化性胆管炎中的术语“胆管炎”是指胆管的炎症, 而术语“硬化性”描述由慢性炎症引起的胆管的硬化和结疤。

[0090] 原发性硬化性胆管炎为造成肝脏损伤且最后肝功能衰竭的进行性疾病。

[0091] 一方面, 在如本文所述的用途和方法中, PSC 患者将用联脒类似物口服治疗以减少、控制或预防肝脏损伤。

[0092] 血色沉着病

[0093] 血色沉着病为以铁吸收过度表征的遗传性病状。过量的铁储存在特别是肝脏、心脏和胰腺的器官中。该过量的铁可使这些器官中毒, 引起例如癌症、心律不整和肝硬化的危及生命的病状。

[0094] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,PSC 患者将用联脒类似物口服治疗以控制、预防或减少肝脏损伤。

[0095] α -1 抗胰蛋白酶缺乏

[0096] 在 α -1 抗胰蛋白酶 (AAT) 缺乏中的遗传缺陷改变 α -1 抗胰蛋白酶分子的构造并阻止其从肝细胞中释放。因此, α -1 抗胰蛋白酶的血清水平降低,引起低肺泡浓度,其中 α -1 抗胰蛋白酶分子通常将充当抗蛋白酶的防护。在肺泡中产生的蛋白酶过量破坏肺泡壁并导致肺气肿。过量的 α -1 抗胰蛋白酶积聚在肝细胞中还可引起这些细胞的破坏并最终引起临床肝脏疾病。

[0097] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,AAT 患者将用联脒类似物口服治疗以预防、控制或减少肝脏损伤。

[0098] 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)

[0099] PBC 为可导致在肝脏中胆管的进行性破坏的缓慢的慢性肝病。身体冲击在肝脏内加衬胆管的细胞,就好像它们对于身体本身是外来的一样。该损伤导致胆汁酸排出不畅,其向外渗漏并损伤正常肝细胞。这导致在许多年后可能变成大范围的炎症和结疤。该分布广泛的损伤和结疤通常被称为肝硬化。

[0100] PBC 通常用验血诊断。AMA (线粒体抗体) 的存在指示出 PBC。

[0101] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,PBC 患者将用联脒类似物口服治疗以预防、控制或减少肝脏损伤。

[0102] 一方面,在如本文所述的用途和方法中,PBC 患者对于 AMA 试验为阳性。

[0103] 联脒类似物

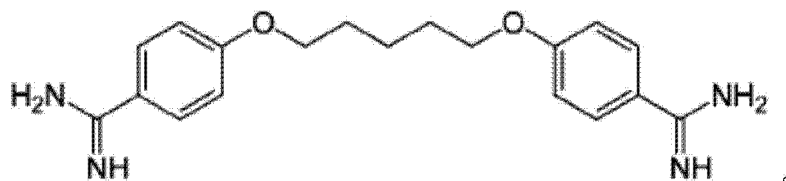
[0104] 一方面,所述联脒类似物为丙烷脒、丁烷脒、戊烷脒、己烷脒、庚烷脒、癸烷脒等等,或芪脒 (stilbamidine)、呋喃二脒 (furamidine)、帕呋拉定 (pafuramidine) 或二乙酰氨基 4,4'-(二氮杂氨基)二苯脒。

[0105] 一方面,所述联脒类似物为戊烷脒。

[0106] 戊烷脒是指游离化合物或盐形式的化合物,例如,双(2-羟基乙烷磺酸盐)或羟乙基磺酸盐、HCl、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐或任何其它医药学上可接受的盐。

[0107] 一方面,戊烷脒是指游离化合物或盐形式的化合物,例如双(2-羟基乙烷磺酸盐)或羟乙基磺酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐或任何其它医药学上可接受的盐。戊烷脒由下式表示:

[0108]



[0109] 在一个实施方案中,戊烷脒为戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)或戊烷脒羟乙基磺酸盐。

[0110] 戊烷脒为具有另外消炎活性的抗原虫药物。已经报道,戊烷脒抑制趋化性细胞因子(趋化因子)白细胞介素(IL)-8、生长相关基因 α (GRO α) 和单核细胞趋化性蛋白质-1 (MCP-1) 的人类全血生成。标题化合物剂量依赖性抑制这些趋化因子的脂多糖 (LPS)

和植物血凝素 (PHA) 刺激的全血产生。该抑制是特异性的：当在 $10\ \mu\text{M}$ 下试验时，除了对于 IL-6 的部分抑制之外，戊烷脒对非趋化性细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10 和干扰素- γ (IFN- γ) 的 PHA 诱发的产生没有显著抑制作用。这些发现指示戊烷脒是人类趋化因子生成的后转录作用抑制剂。该活性可贡献归因于戊烷脒抗炎作用消炎作用。

[0111] 定义

[0112] 一方面，在提到传递戊烷脒时的“选择性”和在提到使用口服戊烷脒治疗时的“靶向”是指，如果与在静脉内施用后的分布相比较，在口服施用后，相对于在其它组织和器官（例如，肌肉、肺、肾和心脏）中的戊烷脒的量而言，在患者的肝脏中戊烷脒的量增加。另一方面，在肝脏中见到的量为治疗有效量。

[0113] 本文使用的术语“患者”是指人类。

[0114] 术语“治疗可接受量”是指将引起研究人员或临床医师正寻求的组织、系统或动物的生物或医学响应的药物或医药剂的量。

[0115] 术语“治疗 (treatment)”（和相应术语“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”）包括患者的减轻、恢复和预防性治疗。

[0116] 术语“控制肝脏损伤”是指缓解或降低病状在受试者中的影响或强度而没有治愈病状的治疗。

[0117] 术语“预防肝脏损伤”（和相应术语“预防”和“预防性治疗”）是指预防病状在患者中出现的治疗。

[0118] 术语“减少肝脏损伤”是指防止在患者中病状的病理学表现的进展或减少其病理学表现的治疗。

[0119] 应注意，本发明旨在包括化合物的所有医药学上可接受的离子化形式（例如，盐）和溶剂合物（例如，水合物），而与是否指明所述离子化形式和溶剂合物无关，因为在本领域中公知施用以离子化和溶剂合物形式的医药剂。还应该注意，除非指明特定的立体化学，否则对于化合物的叙述旨在包括所有可能的立体异构体（例如，根据手性中心的数目，对映异构体或非对映异构体），而与化合物作为个别异构体还是异构体的混合物存在无关。

[0120] 还提供了本文叙述的化合物的医药学上可接受的盐。术语医药学上可接受的盐是指衍生自医药学上可接受的无机和有机酸和碱的那些盐。合适酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲烷磺酸、蚁酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。还包括衍生自的盐（例如，L-精氨酸、L-赖氨酸）。衍生自适当碱的盐包括碱金属（例如，钠、锂、钾）和碱土金属（例如，钙、镁）。

[0121] 关于医药学上可接受的盐，还参见在 Berge 等，Pharmaceutical Salts, J. of Phar. Sci., 第 66 卷，第 1 期，1977 年 1 月，第 1-19 页的表 I 中所列的 FDA 批准的商业销售的盐的列表。

[0122] 本领域的技术人员应了解化合物可以不同的多晶形式存在。如在本领域中已知，多晶型是化合物作为多于一种独特的结晶或“多晶”物质结晶的能力。多晶型物为具有以固态的化合物分子至少两种不同排列或多晶形式的化合物的固体结晶相。任何指定化合物的多晶形式通过相同化学式或组成定义且在化学结构上与两种不同化合物的结晶结构不同。

[0123] 应了解,在治疗中使用所需要的化合物的量将不仅随所选择的特定化合物而变化,而且随施用路径、需要治疗的病状的性质和患者的年龄和状况而变化,且最终将任凭巡诊医生处理。

[0124] 所需剂量可方便地以单剂量提供或作为将以适当的间隔施用的分次剂量,例如作为 2、3、4 或更多个剂量 / 日提供。虽然对于在治疗中使用,可能的是化合物可作为粗化学品施用,但优选提供作为医药组合物的活性成分。本发明因此还提供如本文所述的化合物或其医药上可接受的盐以及因此一种或多种医药学上可接受的载剂和任选的其它治疗和 / 或预防成分的医药组合或组合物。一种或多种载剂在与制剂的其它成分相容且对其受体无害的意义上必须为“可接受的”。

[0125] 本文使用的表述“可接受的载体”是指可施用到受试者而没有不良影响的用于本文所述的组合和化合物的媒剂。在本领域中已知的合适载剂包括但不限于金颗粒、无菌水、盐水、葡萄糖、右旋糖或缓冲溶液。载剂可包括助剂,所述助剂包括但不限于稀释剂、稳定剂(即,糖和氨基酸)、防腐剂、湿润剂、乳化剂、pH 缓冲剂、粘度增强添加剂、着色剂等。

[0126] 联脒类似物的医药组合物

[0127] 在一个实施方案中,提供包含至少一种联脒类似物(例如,戊烷脒)或其医药上可接受的盐和一种或多种医药学上可接受的载剂的口服医药组合物。

[0128] 戊烷脒的医药组合物包括适于口服的那些。在适当的情况下,所述组合物可方便地以离散剂量单位提供且可通过制药领域中公知的方法中的任一种制备。所有方法都包括使活性物质与液体载剂或细分散的固体载剂或两者结合且随后如果需要使产物成型为所需组合物的步骤。

[0129] 适合口服施用的医药组合物可方便地作为各自含有预定量的活性成分的例如胶囊、扁囊剂或片剂的离散单元;作为粉剂或颗粒剂;作为溶液剂、混悬剂或作为乳剂提供。所述活性成分还可作为丸剂、舔剂或糊剂提供。用于口服施用的片剂和胶囊可含有常规赋形剂,例如粘合剂、填料、润滑剂、崩解剂或湿润剂。所述片剂可根据本领域公知的方法包衣。口服液体制剂可以例如水性或油性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂的形式,或者可作为在使用前用水或其它合适媒剂构成的干燥产品提供。这样的液体制剂可含有常规添加剂,例如悬浮剂、乳化剂、非水性媒剂(其可包括可食用油)或防腐剂。医药组合物包括适于口服施用的那些。在适当的情况下,所述组合物可方便地以离散剂量单位提供且可通过制药领域中公知的方法中的任一种制备。所有方法都包括使活性物质与液体载剂或细分散的固体载剂或两者结合且随后如果需要使产物成型为所需组合物的步骤。

[0130] 所述联脒可以例如含有 1-3000mg、1-2000mg、10-1500mg、方便地 20-1000mg、最方便地 50-700mg 活性成分 / 单位剂型的单位剂型方便地施用。

[0131] 所述联脒可方便地至少每隔一天、每日一次、两次或三次施用。根据所选的治疗,所述联脒连续地施用超过 15 天、超过 30 天或超过 45 天。

[0132] 在人类中,戊烷脒的典型每日 IV 剂量为 2-8mg/kg 体重。在一个实施方案中,戊烷脒的剂量可低于所述典型 IV 剂量。戊烷脒可以例如含有 1-3000mg、1-2000mg、10-1500mg、方便地 20-1000mg、最方便地 50-700mg 活性成分 / 单位剂型的单位剂型方便地施用。

[0133] 一方面,在本文所述的用途和方法中,所述患者没有遭受真菌或原虫感染(例如,利什曼虫、卡氏肺囊虫(*carinii*)或锥虫属感染)、病毒性肝炎(例如, A、B、B C、D、E 或 G

型肝炎)、免疫缺乏(HIV)、肺炎或多发性硬化。

[0134] 在与联脒组合使用时另外治疗剂的组合物(依次或同时施用)

[0135] 本发明的一个实施方案包括包含联脒类似物(例如,戊烷脒)和至少一种指示用于治疗肝脏病状的另外试剂的方法及其用途。

[0136] 本发明的一个实施方案包括包含联脒类似物(例如,戊烷脒)以及指示用于治疗肝脏病状的标准疗法的方法及其用途。

[0137] 在所述肝脏病状为肝癌时,标准疗法将包括对于癌症类型指示的标准化学疗法(例如,护理标准)。

[0138] 本发明的一个实施方案包括包含戊烷脒和至少一种用于抑制癌细胞扩散或用于治疗有此需要的患者的癌症的另外抗癌剂的方法及其用途。

[0139] 在一个实施方案中,所述另外试剂包括标准化学疗法。标准化学疗法是指用于治疗待治疗的癌症的化学疗法方案。

[0140] 在一个实施方案中,所述另外试剂包括但不限于奥沙利铂(oxaliplatin)、顺铂(cisplatin)、丝裂霉素C(mitomycin C)、美法仑(melphalan)、卡莫司汀(carmustine)、阿霉素(adriamycin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、贝伐单抗(bevacizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、卡培他滨(capecitabine)、亚叶酸(folinic acid)(也称作甲酰四氢叶酸(leucovorin))、电离辐射、博来霉素(bleomycin)、卡铂(carboplatin)、依立替康(irinotecan)和/或吉西他滨(gemcitabine)。

[0141] 在另一实施方案中,所述另外试剂为卡铂和/或吉西他滨。

[0142] 在一个实施方案中,所述联脒类似物(例如,戊烷脒)与指示用于治疗肝脏病状的标准疗法组合使用。

[0143] 在一个实施方案中,所述联脒类似物(例如,戊烷脒)不与细胞因子或粒细胞/巨噬细胞刺激因子(干扰素 α 、 β 或 γ 或IL-2)组合使用。

[0144] 当在如本文公开的组合中采用的组合配偶体以作为单一药物销售的形式施用时,如果在本文中没有另外提及,则其施用剂量和模式可根据在相应销售药物的包装说明书上提供的信息进行,以产生本文所述的有益作用。

[0145] 本发明的一个实施方案包括如本文所述的组合和组合物,其中所述组合物依次或同时使用。

[0146] 医药组合物包括适合经口、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、透皮、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下或静脉内)施用或以适合通过吸入或吹入施用的形式的那些。在适当的情况下,所述组合物可方便地以离散剂量单位提供且可通过在制药领域中公知的方法中的任一种制备。所有方法都包括使活性物质与液体载剂或细分散的固体载剂或两者结合且随后如果需要使产物成型为所需组合物的步骤。

[0147] 所述化合物还可配制用于肠胃外施用(例如,通过注射,例如大剂量注射或连续输液)且可以单位剂量形式在安瓿、预填充注射器、小体积输液中提供或在具有加入的防腐剂的多剂量容器中提供。所述组合物可采用诸如在油性或水性媒剂中的混悬剂、溶液剂或乳剂的形式,且可含有例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的处方剂。供选地,所述活性成分可以通过无菌分离无菌固体或通过自溶液中冻干获得,在使用前用例如无菌无热原水的

合适媒剂构成的粉末形式。

[0148] 为了局部施用到表皮,所述化合物可配制为软膏剂、乳膏剂或洗剂或者配制为透皮贴片。所述透皮贴片可含有例如里哪醇(linalool)、香芹酚(carvacrol)、百里香酚(thymol)、柠檬醛、薄荷醇和反式茴香醚的穿透增强剂。软膏剂和乳膏剂可例如用水性或油性基质,外加合适的增稠和/或胶凝剂来配制。洗剂可用水性或油性基质配制且通常还将含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0149] 适合在口中局部施用的组合物包括包含在通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶的调味基质中的活性成分的锭剂;包含在例如明胶和丙三醇或蔗糖和阿拉伯胶的惰性基质中的活性成分的软锭剂;和包含在合适液体载剂中的活性成分的嗽口水。

[0150] 适合直肠施用的医药组合物例如作为单位剂型的栓剂提供,其中载剂为固体。合适的载剂包括可可脂和在本领域中通常使用的其它材料,且所述栓剂可通过混合活性化合物与一种或多种软化或熔融的载剂、接着冷冻并在模具中成型来方便地形成。

[0151] 适合阴道施用的组合物可作为除了活性成分之外还含有本领域中已知为适当的载剂的子宫托、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷剂提供。

[0152] 对于鼻内施用,所述化合物或组合可作为液体喷剂或可分散性粉剂或以滴剂形式使用。滴剂可用水性或非水性基质配制,其还包含再一种分散剂、增溶剂或混悬剂,液体喷剂从加压包中方便地传递。

[0153] 对于通过吸入施用,所述化合物或组合从吹入器、喷雾器或加压包或传递气溶胶喷雾的其它方便的工具中方便地传递。加压包可包含合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压雾化器的情况下,剂量单位可通过提供阀以传递计量的量来确定。

[0154] 供选地,对于通过吸入或吹入施用,所述化合物或组合可采取干燥粉末组合物的形式,例如所述化合物和例如乳糖或淀粉的合适粉末基质的粉末混合物。所述粉末组合物可以单位剂型在例如胶囊或药筒或例如明胶或泡罩包中提供,粉末可借助于吸入器或吹入器自其中施用。

[0155] 应了解在治疗中使用所需要的另外试剂的量将不仅随所选择的特定化合物而变化,而且随施用路径、需要治疗的病状的性质和患者的年龄和状况而变化,且最终将任凭巡诊医生处理。然而,通常,合适剂量将在约 0.1- 约 750mg/kg 体重 / 日范围内,例如在 0.5-60mg/kg/ 日范围内,或例如在 1-20mg/kg/ 日范围内。其它试剂以例如含有 5-2000mg、10-1500mg、方便地 20-1000mg、最方便地 50-700mg 活性成分 / 单位剂型的单位剂型方便地施用。

[0156] 通过参考以下实施例将更容易地理解本发明。这些实施例说明本发明的广泛适用性且并非旨在限制本发明的范围。在不脱离本发明的精神和范围的情况下可在其中进行修改和改变。尽管在试验本发明的实践中可使用与本文所述的那些方法和材料类似或等价的任何方法和材料,但是描述了以下方法和材料。在本文中提到的授予的专利、公开的专利申请和参考文献通过引用结合到本文中来,引用程度就如同已特定地且个别地指出其各自以引用的方式结合到本文中一般。在不一致的情况下,以本公开内容为准。

[0157] 实施例和结果:

[0158] 除非另外指出,否则所有实验都用戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)进行。

[0159] PO 意指通过口或口服

[0160] IV 意指静脉内。

[0161] 实施例 1 :在 IV 和 PO 施用后戊烷脎的药物动力学

[0162] 雌性 Fox Chase SCID CB17 小鼠 (平均动物重量 0.025kg)。

[0163] 药物动力学和生物利用度 (F) :IV 施用 5mg/kg 相对于 PO 施用 50mg/kg (戊烷脎)。在小鼠中的结果显示约 1% 的低生物利用度 (F) (图 1)。

[0164] 使用 DMSO (5%) 和癸酸钠 (2%) 混悬液口服 (PO) 50mg/kg 戊烷脎在组织中提供显著浓度的戊烷脎。肝脏和肾水平在 PO 施用之后显著, 且为血液水平的若干倍。例如肌肉的组织也含有在血液中见到的浓度的若干倍。该结果指示, 在口服施用, 戊烷脎在小鼠中显著吸收。(图 2)

[0165] 实施例 2 :在雌性 Fox Chase SCID CB17 小鼠 (平均动物重量 0.025kg) 中重复口服施用。

[0166] 在该实验中, 将来自所有组的小鼠首先在第 1 天经由 IV 路径注射戊烷脎 (5mg/kg)。组织浓度在没有后续戊烷脎施用的情况下在 24 小时后 (第 2 天) 评定, 且在此后的每周 (第 7 天和第 14 天) 评定。在第 2 天开始, 对第 2 组和第 3 组分别每日一次 (QD) 或每日两次 (BID) 给予戊烷脎, 且在 24 小时后 (第 3 天) 和此后每周历时 2 周测量组织水平。

[0167] 结果清楚地指示使用口服施用路径可以靶向肝脏。戊烷脎被明显地吸收且根据口服施用方案 (例如, QD 和 BID), 肝脏浓度可维持到所需浓度 (图 3)。

[0168] 肾可通过 IV 施用靶向, 而很少通过口服施用靶向。肾水平不受口服施用影响, 指示较低的全身性暴露。对于肺和肌肉, 同样如此, 这些全部指示良好的口服生物利用度和在经口吸收后由肝脏高度第一遍提取。

[0169] 在其它组织 (肾、肺和肌肉) 中的戊烷脎浓度不像肝脏那样受口服施用影响。这通过在 IV 施用之后在所有其它组织中类似的戊烷脎浓度随时间减小而显而易见。在没或没有 PO 施用和 QD 或 BID PO 施用的情况下在各组之间没有显著差异 (图 4、图 5 和图 6)。

[0170] 实施例 3 :重复剂量口服胶囊施用或静脉内输液

[0171] 在雄性 Beagle 狗中的药物动力学研究。试验三种口服制剂。

[0172] 在该实施例中, 在雄性 Beagle 狗中研究药物动力学和生物分布。该狗是相关模型, 因为从主要是肝脏的不同器官中的清除速率较接近在男人中观察到的清除速率。试验三种口服制剂并将其与可注射制剂相比较 :

[0173] P02 胶囊 :该制剂利用 Gelucire、Solutol 和维生素 E TPGS 作为吸收增强剂或渗透增强剂。戊烷脎 /PEG400/Gelucire 44/14/Solutol HS 15/Vit.E. TPGS/SLS (19.5% /16.1% /32.2% /24.2% /4.0% /4.0%) 分散体 ;

[0174] P03 胶囊 :具有癸酸钠和 L- 精氨酸作为吸收或渗透增强剂的喷雾干燥的粉末 (70% 戊烷脎 /30% PVP K30)。

[0175] P04 胶囊 :该制剂不含任何吸收或渗透增强剂。戊烷脎 / 甘油 /SLS (19.5% /76.4% /4.1%) 的无定形分散体 (喷雾干燥)。

[0176] 用于 PK 研究的戊烷脎喷雾干燥的制剂 (P02 组)

[0177]

		组合物	
项目		%w/w	毫克/单位
a)	喷雾干燥的粉末(由 a1 和 a2 构成)	75.4	307.0
a1)	戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)	52.8	215.0
a2)	PVP K30	22.6	92.0
b)	癸酸钠	12.3	50.0
c)	L-精氨酸	12.3	50.0
d)	USP 水*	15.0	-
e)	乙醇*	5.0	-
	填充重量:	100.0	407.0
g)	白色不透明的 HPMC 胶囊号“00”	-	120.0
	总胶囊重量:	-	527.0

[0178] * 在加工期间除去, v/w (毫升 / 克固体)

[0179] 用于 PK 研究的 PEG400 戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)分散体制剂(P03 组)

[0180]

		组合物	
项目		%w/w	毫克/单位
a)	戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)	19.5	215.0
b)	PEG400	16.1	177.4
c)	Gelucire 44/14	32.2	354.5
d)	Solutol HS15	24.2	265.8
e)	维生素 E TPGS	4.0	43.7
f)	十二烷基硫酸钠	4.0	43.7
	填充重量:	100.0	1100
g)	白色不透明的 HPMC 胶囊号“00”	-	120.0
	总胶囊重量:	-	1220.0

[0181] 基于甘油的无定形戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)分散体制剂(P04 组)

[0182]

		组合物	
项目		%w/w	毫克/单位
a)	戊烷脒双(2-羟基乙烷磺酸盐)	19.5	215.0
b)	甘油	76.4	840.0
c)	十二烷基硫酸钠	4.1	45.0
填充重量:		100.0	1100
g)	白色不透明的 HPMC 胶囊号“00”	-	120.0
总胶囊重量:		-	1220.0

[0183] 实验设计

[0184] 试验项目通过口服胶囊施用每日两次施用 3 天或通过 2 小时外周静脉内输液每日一次施用 2 天,如下所示:

[0185]

治疗组	给药路径	给药水平 ^e (mg/kg/日)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	输液速率 (mL/kg/h)	雄性数目
1. Pent.-OS 制剂 IV	IV ^a	4	1	4	2	6 ^c
2. Pent.-OS 制剂 PO2	口服 胶囊 ^b	35 ^e	N/A	N/A	N/A	3 ^d
3. pent.-OS 制剂 PO3	口服 胶囊 ^b	35 ^e	N/A	N/A	N/A	3 ^d
4. pent.-OS 制剂 PO4	口服 胶囊 ^b	35 ^e	N/A	N/A	N/A	3 ^d

[0186] ^a2- 小时外周静脉内输液,每日一次,2 天。

[0187] ^b每日两次(相隔 12 小时)口服胶囊施用,3 天。

[0188] ^d在相对于第 1 天的以下时间点:最初给药后 72 小时从所有动物中尸检/最后采样。

[0189] ^e所有剂量都以 pent. -OS 盐形式等效物(对于 1mg 游离碱,1.74mg 盐)报道。胶囊以固定剂量施用(420mg/ 动物/ 次机会,基于 12kg 的动物目标平均重量,35mg/kg/ 次机会)。

[0190] N/A:不适用。

[0191] 给药制剂的施用

[0192] 第 1 组(IV 输液):

[0193] 试验项目给药制剂使用输液泵、使用连接到注射器的暂时性外周静脉导管经由隐静脉和 / 或头静脉作为 2- 小时静脉内输液每日一次连续 2 日施用。对于所有动物, 给药体积为 4mL/kg 且输液速率为 2mL/kg/ 小时。施用到各动物的实际体积基于各动物的最新实际体重计算并调节。将导管用 0.9% 氯化钠注射 USP (盐水) 冲洗以保证全部预定剂量都施用到动物, 此后除去并弃去暂时性导管。

[0194] 出于给药问责目的, 在每次施用开始之前和结束之后, 记录在施用期期间输液注射器的重量。在每次 2 小时给药机会期间, 将动物用索套约束。

[0195] PO2、PO3 和 PO4 组 (口服胶囊施用) :

[0196] 将试验项目对禁食动物 (在给药之前至少 4 小时) 通过口服胶囊施用每日施用两次 (目标时间 : 相隔 12 小时) 连续 3 日。给药后 2 小时恢复进食。

[0197] 施用到各动物的胶囊数目固定为 2 个胶囊 / 动物 / 次机会。如果需要的话, 则在给药之后, 将口腔用适当体积的反渗透水冲洗以有助于吞咽。在给药之后检查口腔以保证胶囊已经吞下。

[0198] 结果

[0199] 在药物动力学和生物利用度 (F) 方面, 在这三种制剂之间没有显著差异。当使用 PO 组对 IV 组的 AUC 计算时, 平均生物利用度为 0.4%。该低表观生物利用度隐藏着在肝脏中靶向的药物的显著吸收 (图 7 和图 8)。

[0200] 如在图 7 和图 8 中可见, 戊烷脒的口服吸收主要在肝脏中, 而在其它器官和组织中少得多, 相比之下, IV 吸收主要分布在肝脏中, 但在其它器官中具有高得多的浓度。比较而言, 口服吸收明显靶向肝脏。

[0201] 下表提供 IV 组和 PO 组的不同药物动力学参数、在不同组织中戊烷脒的浓度和组织 : 血液和组织 : 肝脏浓度比。这些数据还说明靶向传递到肝脏。得益于靶向器官, 戊烷脒对血液隔室和其它组织的全身性暴露显著降低。

[0202] 表 I- 在 Beagle 狗中 2 小时 IV 施用后在血液中戊烷脒的动力学参数 - 第 1 天。

[0203]

动物 _ID	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tma x (hr)	AUC 最 后 (hr* $\mu\text{mol/L}$)	T 最 后 (h)	AUCIN F (hr* $\mu\text{mol/L}$)	AUC% 外推 (%)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/ kg)	Vz (L/kg)	MRT 最后 (hr)
1001	2.16	2	7.35	24	9.09	19.13	NC	1.29	18.59	6.36
1002	1.74	1	10.74	48	20.95	48.74	NC	0.56	22.93	18.84
1003	1.22	1	19.73	72	35.1	43.8	NC	0.34	32.19	30.73
1004	1.04	1	14.33	96	17.89	19.89	35.23	0.66	33.41	38.14
1005	1.43	1	19.11	120	24.54	22.12	47.05	0.48	32.52	45.29
1006	2.2	2	29.35	168	35.82	18.04	NC	0.33	26.52	65.59
平均 值	1.632	1.33 3	16.769	88	23.898	28.619	41.14	0.609	27.69	34.156
SD	0.485	0.51 6	7.793	51.8 5	10.317	13.823	21.57	0.359	6.054	20.722
CV%	29.7	38.7	46.5	58.9 2	43.2	48.3	52.43	59	21.9	60.7

[0204] 表 II- 在 Beagle 狗中 PO 施用后在血液中戊烷脒的动力学参数 - 第 1 天。

[0205]

	动物_ID	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tmax (hr)	AUC 最后 (hr* $\mu\text{mol/L}$)
第 2 组	2001	0.04	4	0.26
	2002	0.23	8	1.55
	2003	0.06	8	0.53
	平均值	0.11	6.667	0.778
	SD	0.104	2.309	0.681
	CV%	94.9	34.6	87.5
第 3 组	3001	0.09	0.25	0.46
	3002	0.13	1	1.1
	3003	0.06	2	0.41
	平均值	0.093	1.083	0.665
	SD	0.035	0.878	0.39

[0206]

	CV%	37.6	81	59.5
第 4 组	4001	0.06	4	0.62
	4002	0.09	8	0.78
	4003	0.22	3	1.44
	平均值	0.123	5	0.945
	SD	0.085	2.646	0.432
	CV%	69	52.9	45.7

[0207] 表 III- 在 Beagle 狗中 PO 施用后在血液中戊烷脒的动力学参数 - 第 3 天
[0208]

	动物 _ID	C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)	T _{max} (hr)	AUC 最 后 ($\text{hr} \cdot \mu\text{mol/L}$)	AUCTA U ($\text{hr} \cdot \mu\text{mol/L}$)	聚积指数
第 2 组	2001	0.09	8	2.2	0.94	NC
	2003	0.2	12	2.91	1.23	NC
	平均值	0.145	10	2.554	1.084	NA
	SD	0.078	2.828	0.496	0.199	NA
	CV%	53.6	28.3	19.4	18.3	NA
第 3 组	3001	0.12	12	2.43	1.05	NC
	3002	0.34	12	4.23	1.65	NC
	3003	0.13	2	2.28	1.32	3.9
	平均值	0.197	8.667	2.982	1.342	3.896
	SD	0.124	5.774	1.087	0.303	NA
	CV%	63.2	66.6	36.4	22.6	NA
第 4 组	4001	0.21	8	3.85	1.81	16.7
	4002	0.22	1	4.68	2.52	3.87
	4003	0.14	12	2.43	1.11	NC
	平均值	0.19	7	3.655	1.815	10.286
	SD	0.044	5.568	1.138	0.705	9.069
	CV%	22.9	79.5	31.1	38.8	88.2

[0209] 表 IV- 在组织 IV 给药中戊烷脒的药物动力学参数 - 第 1 天
[0210]

器官	C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)	T _{max} (hr)	AUC 最后 ($\text{hr} \cdot \mu\text{mol/L}$)
----	---	-----------------------	---

[0211]

肝脏	210	168	27072
肺	13.4	120	1807.2
肌肉	6.1	168	786
皮肤	1.8	168	235.2

[0212] 表 V- 组织：血液比的汇总

[0213]

组织:血液比率								
	肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑	肝
第 1 组	61.57* 110.56 (45.98)	26.78* 14.44(41.19)	8.01* 48.69(51.67)	NC 132.92 (27.7)	NC 386.22 (15.15)	NC 58.40(21.39)	NC 6.19(18.37)	922.38* 1694.98 (48.41)
第 2 组	7.48(7 9.19)	14.24(58.08)	6.68(5 8.42)	11.49 (60.99)	39.18(57.89)	11.59(70.38)	4.18(58.65)	3836.52 (64.51)
第 3 组	12.40(103.35)	7.30(6 9.26)	7.71(3 2.85)	13.16(60.74)	57.02(63.30)	13.37(22.14)	4.06(29.20)	4195.16 (44.01)
第 4 组	16.96(28.9)	14.73(32.31)	7.65(2 1.38)	22(69. 89)	99.4(6 2.26)	15.61(50.76)	4.06(33.47)	3735.13 (27.87)

[0214] 表 VI- 组织：肝脏的汇总

[0215]

组织:肝脏(%)							
	肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
第 1 组	6.67* 6.74(18. 31)	0.87* 0.91(25. 4)	2.9* 2.9(15.1 1)				
第 2 组	9.66(56. 37)	9.66(56. 37)	28.4(51. 40)	4.34(61. 27)	0.46(64. 41)		
第 3 组	0.25(92. 12)	0.41(67. 26)	0.18(61. 23)	0.31(58. 54)	1.13(66. 34)	0.29(59. 17)	0.12(69. 11)
第 4 组	0.19(84. 8)	0.11(57. 74)	0.20(61. 78)	0.31(21. 69)	1.26(27. 98)	0.37(58. 33)	0.10(24. 59)

[0216]

组							
第4组	0.42(67.69)	0.51(72.5)	0.19(58.8)	0.63(67.22)	2.86(61.85)	0.48(74)	0.12(55.19)

[0217] * 基于 AUC。

[0218] 表 VIIa、VIIb 和 VIIc- 个别数据 - 组织浓度和比率 - 静脉内给药

[0219] 表 VIIa

[0220] 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)

[0221]

	血液	肝脏	肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
1001	0.121	125	9.80	1.63	2.82	10.10	44.80	4.60	0.50
1002	0.25	159	11.80	1.63	5.56	14.20	39.70	7.10	0.80
1003	0.16	208	11.56	1.45	5.28	22.30	53.10	8.50	0.80
1004	0.07	174	11.52	1.23	4.98	13.90	38.30	6.00	0.80
1005	0.08	168	13.39	1.41	5.29	15.80	48.70	8.00	0.70
1006	0.08	210	10.48	1.80	6.11	20.20	55.80	8.20	0.90
平均	0.13	173.82	11.42	1.52	5.01	16.08	46.73	7.07	0.75
值									
SD	0.07	31.95	1.23	0.20	1.14	4.47	7.08	1.51	0.14
%CV	54.53	18.38	10.78	13.3	22.7	27.78	15.16	21.4	18.3
				3	1			0	8

[0222] 表 VIIb

[0223] 组织：血液比

[0224]

	肝脏	肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
						370.2		
1029	80.95	13.46	23.29	83.47	5	38.02	4.13	
636	47.20	6.51	22.24	117.3	328.1	58.68	6.61	
				6	0			
1297	72.23	9.09	32.98	184.3	438.8	70.25	6.61	
				0	4			
2480	164.5	17.52	71.17	114.8	316.5	49.59	6.61	
	0			8	3			
2105	167.4	17.56	66.15	130.5	402.4	66.12	5.79	
	2			8	8			

[0225]

2622	131.0	22.52	76.33	166.9	461.1	67.77	7.44
	5			4	6		
1694.	110.5	14.44	48.69	132.9	386.2	58.40	6.20
99	6			2	3		
820.5	50.84	5.95	25.16	36.92	58.55	12.50	1.14
	8						
48.41	45.98	41.19	51.68	27.78	15.16	21.40	18.38

[0226] 表 VIIc

[0227] 组织：肝脏（%）

[0228]

肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
7.87	1.31	2.26	8.11	35.97	3.69	0.40
7.42	1.02	3.49	18.44	51.56	9.22	1.04
5.57	0.70	2.54	14.21	33.84	5.42	0.51
6.63	0.71	2.87	4.63	12.76	2.00	0.27
7.95	0.83	3.14	6.20	19.12	3.14	0.27
5.00	0.86	2.91	6.37	17.59	2.58	0.28
6.74	0.91	2.87	9.66	28.47	4.34	0.46
1.23	0.23	0.43	5.45	14.63	2.66	0.30
18.31	25.40	15.11	56.37	51.40	61.27	64.41

[0229] 表 VIIIa、表 VIIIb 和表 VIIIc：个别数据 - 组织浓度和比率 - 口服给药

[0230] 表 VIIIa

[0231] 给药后 24 小时

[0232]

	血液	肝脏	肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
	(μmol/L)								
2001	0.13	355.21	1.50	1.97	0.79	1.2	5.3	0.9	0.6
2002	NC	496.68	6.05	2.16	0.93	10.6	45.80	6.00	1.20
2003	0.08	395.25	0.27	1.07	0.58	1.1	3.00	1.30	0.30
平均值	0.11	415.71	2.61	1.73	0.77	4.30	18.04	2.73	0.70
SD	0.07	72.92	3.04	0.58	0.17	5.46	24.07	2.84	0.46
%CV	62.45	17.54	116.70	33.65	22.58	126.89	133.45	103.76	65.47
3001	0.11	256.63	0.79	NC	0.64	0.80	2.2	1.6	0.3
3002	0.09	542.31	2.43	0.91	0.95	2.00	8.30	1.40	0.40

[0233]

3003	0.08	338.15	0.24	0.36	0.54	0.80	4.70	0.80	0.40
平均值	0.09	379.03	1.15	0.63	0.71	1.20	5.07	1.27	0.37
SD	0.02	147.16	1.14	0.46	0.22	0.69	3.06	0.42	0.06
%CV	16.37	38.83	98.72	72.08	30.40	57.74	60.38	32.87	15.75
4001	0.18	484.60	2.77	3.58	1.04	3.00	15.2	4.2	0.9
4002	0.15	560.75	3.37	1.58	1.34	5.90	25.10	2.40	0.70
4003	0.08	381.99	1.04	1.10	0.66	0.80	3.70	0.60	0.20
平均值	0.14	475.78	2.39	2.09	1.01	3.23	14.68	2.40	0.60
SD	0.05	89.71	1.21	1.32	0.34	2.56	10.71	1.80	0.36
%CV	37.55	18.85	50.45	63.05	33.70	79.11	72.98	75.00	60.09

[0234] 表 VIIIb

[0235] 组织：血液比

[0236]

肝脏	肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
2732.39	11.53	15.15	6.08	9.23	40.87	6.92	4.62
NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4940.66	3.43	13.33	7.27	13.75	37.50	16.25	3.75
3836.52	7.48	14.24	6.68	11.49	39.18	11.59	4.18
2474.96	5.92	8.27	3.90	7.01	22.69	8.15	2.45
64.51	79.19	58.08	58.42	60.99	57.89	70.38	58.65
2332.96	7.16	NC	5.81	7.27	20.10	14.55	2.73
6025.63	27.01	10.10	10.58	22.22	92.22	15.56	4.44
4226.89	3.03	4.51	6.73	10.00	58.75	10.00	5.00
4195.16	12.40	7.30	7.71	13.16	57.02	13.37	4.06
1846.54	12.82	5.06	2.53	7.96	36.09	2.96	1.18
44.02	103.35	69.26	32.85	60.47	63.30	22.14	29.20
2692.24	15.39	19.90	5.80	16.67	84.61	23.33	5.00
3738.33	22.46	10.53	8.92	39.33	167.33	16.00	4.67
4774.83	13.04	13.77	8.22	10.00	46.25	7.50	2.50
3735.13	16.96	14.73	7.65	22.00	99.40	15.61	4.06
1041.30	4.91	4.76	1.63	15.38	61.88	7.92	1.36
27.88	28.91	32.31	21.38	69.89	62.26	50.76	33.47

[0237] 表 VIIIc

[0238] 组织：肝脏 (%)

[0239]

肺	皮肤	肌肉	心脏	肾	胰腺	大脑
0.42	0.55	0.22	0.34	1.50	0.25	0.17
NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
0.07	0.27	0.15	0.28	0.76	0.33	0.08
0.25	0.41	0.18	0.31	1.13	0.29	0.12
0.23	0.28	0.11	0.18	0.75	0.17	0.08
92.12	67.26	61.23	58.54	66.34	59.17	69.11
0.31	NC	0.25	0.31	0.86	0.62	0.12
NC	NC	NC	0.37	1.53	0.26	0.07
0.07	0.11	0.16	0.24	1.39	0.24	0.12
0.19	0.11	0.20	0.31	1.26	0.37	0.10
0.16	0.06	0.13	0.07	0.35	0.22	0.03
84.80	57.74	61.78	21.69	27.98	58.33	24.59
0.57	0.74	0.22	0.62	3.14	0.87	0.19
NC	NC	NC	1.05	4.48	0.43	0.12
0.27	0.29	0.17	0.21	0.97	0.16	0.05
0.42	0.51	0.19	0.63	2.86	0.48	0.12
0.29	0.37	0.11	0.42	1.77	0.36	0.07
67.69	72.51	58.81	67.22	61.85	74.00	55.19

[0240] 实施例 4 :重复剂量口服片剂施用或静脉内输液

[0241] 在对雄性 Beagle 狗通过口服片剂每日两次历时 3 天或通过输液每日一次 (2 小时外周静脉内 (IV) 输液) 历时 2 天重复给药施用后,确定戊烷脒 (戊烷脒羟乙基磺酸盐) 的药物动力学曲线和清除。在该实施例中研究的组织清除期跨 56 天。在该实施例中试验的片剂制剂不含任何吸收或渗透增强剂。

[0242] 实验设计

[0243] 戊烷脒通过口服片剂施用每日两次施用 3 天或通过 2 小时外周静脉内输液每日一次施用 2 天,如下所示:

[0244]

治疗组	给药 路径	化合物	给药水 平 (mg/kg/ 日)	给药 浓度 (mg/m L)	给药 体积 (mL/k g)	输液速 率 (mL/kg/ hr)	雄性 数目
1. 戊烷脒 制剂 1	IV ^a	戊烷脒	4	1	4	2	9 ^d
2. 戊烷脒 制剂 2	口服 片剂 ^b	阴性对 照	N/A	N/A	N/A	N/A	2 ^e
3. 戊烷脒 制剂 3	口服 片剂 ^b	PO 戊烷脒	30 ^g	N/A	N/A	N/A	6 ^f

[0245] ^a2- 小时外周静脉内输液, 每日一次, 2 天。

[0246] ^b每日两次 (相隔 12 小时) 口服片剂, 3 天。

[0247] ^d在相对于第 1 天的以下时间点中的每一个: 给药后 14 天、28 天和 56 天从 3 只动物尸检 / 最后采样。

[0248] ^e在相对于第 1 天的以下时间点中的每一个: 给药后 4 天和 56 天从一只动物尸检 / 最后采样。

[0249] ^f在相对于第 1 天的以下时间点中的每一个: 给药后 4 天和 56 天从 3 只动物尸检 / 最后采样。

[0250] ^g所有剂量都以戊烷脒盐形式等效物 (对于 1mg 游离碱, 1.74mg 盐) 报道。片剂将以固定剂量施用 (1x 210mg/ 动物 / 次机会, 基于 7kg 的动物目标平均重量, 30mg/kg/ 次机会)。

[0251] N/A : 不适用。

[0252] 结果

[0253] 在使用很可能通过第一道提取而青睐肝脏的瞬时释放片剂 PO 施用之后在器官中戊烷脒的生物分布。通过标准化肝脏浓度, 可以确定经受 PO 施用对 IV 施用的关键器官暴露。如下文和图 9 中所见, 观察到, 对戊烷脒 IV 的已知靶向器官: 胰腺和肾的暴露显著降低。

[0254] 使用实施例 3 和 4 的 IV 施用结果, 可以证实在例如狗的较高级别动物中肝脏清除半衰期长。肝脏的清除半衰期计算为约 28 天, 使得可以在最低程度的全身性暴露的情况下治疗活性浓度在肝脏中积聚并维持。

[0255] 实施例 5 : GaIN/LPS 暴发性肝脏损伤 : 消炎、抗 -TNF α 、肝保护模型

[0256] 为了评价戊烷脒的消炎、抗 -TNF α 和肝保护性质, 使用半乳糖胺 / 脂多糖 (GaIN/LPS) 暴发性肝脏损伤模型。为了试验戊烷脒在例如 GaIN/LPS 的暴发性损伤模型中的生物性质, 小鼠且因此已知其将提供对肝脏的最佳药物包括的腹膜内施用 (IP) 和狗或男人的同样可能暴露的模拟者具有以下口服施用。

[0257] 三个独立实验对未处理的小鼠或用媒剂、化合物戊烷脒 (羟乙基磺酸盐) 以 25mg/kg 和 40mg/kg 的剂量预处理的小鼠进行。在用亚致死剂量的肝毒素 GaIN 和免疫刺激剂 LPS

共同处理之前将戊烷脒 IP 给药 30 分钟。在 GaIN/LPS 之后 6 小时将小鼠处死以便分析。丙氨酸转氨酶 (ALT) 血清水平的分析和组织学观察允许评价肝保护、抗 TNF- α 、消炎和 / 或抗纤维变性活性。

[0258] 结果

[0259] 相对于用 PBS 媒剂处理而言,在戊烷脒 IP 施用 25mg/kg 或 40mg/kg 后获得的血清 ALT 水平分别降低 93% 和 97%。结果清楚地指示戊烷脒阻断肝脏损伤 (结果:PBS 5,632 $\pm$ 1,223; 戊烷脒 25mg/kg = 402 $\pm$ 105; 戊烷脒 40mg/kg = 177 $\pm$ 44) (参见图 10-12)。

[0260] 实施例 6:在 GaIN/LPS 暴发性肝脏损伤模型:消炎、抗 TNF α 、肝保护模型中的戊烷脒盐。

[0261] 为了评价例如戊烷脒双盐酸盐 (penta-HCl) 和戊烷脒甲苯磺酸酯 (penta-Tos) 的不同戊烷脒盐的消炎、抗 TNF α 和肝保护性质,使用半乳糖胺 / 脂多糖 (GaIN/LPS) 暴发性肝脏损伤模型。

[0262] 在用亚致死剂量的肝毒素 GaIN 和免疫刺激剂 LPS 共同处理之前将戊烷脒 HCl 和甲苯磺酸盐 IP 给药 30 分钟。在 GaIN/LPS 之后 6 小时将小鼠处死以便分析。丙氨酸转氨酶 (ALT) 血清水平的分析和组织学观察允许评价肝保护、抗 TNF- α 、消炎和 / 或抗纤维变性活性。

[0263] 结果

[0264] 结果指示戊烷脒盐也具有固有活性 (参见图 13)。

[0265] 实施例 7:戊烷脒盐的口服生物利用度

[0266] 在该实验中,将戊烷脒的 HCl 盐、羟乙基磺酸盐和甲苯磺酸酯口服施用到小鼠,并比较它们的 PK 和组织积聚。

[0267] 在小鼠中口服施用 200mg/kg 戊烷脒盐的 PK 参数。

[0268]

	羟乙基磺酸盐	HCl 盐	甲苯磺酸盐
C _{max} (μ M)	3.06	5.24	0.43
T _{max} (hr)	3.33	2.67	6.67
AUC _{INF} (μ M*hr)	23.0	158.1	17.8
Cl/F (L/kg/hr)	15.3	5.1	26.4
V _z /F (L/kg)	994	352	1464
t _{1/2} (hr)	44.5	90.8	54.9
MRT(hr)	52.8	136.0	86.0
F*	3.0	20.7	2.3

[0269] * 基于 19.08 的在 5mg/kg 下的 iv AUC。

[0270] 在小鼠中在 PO 施用 200mg/kg 之后 24 小时戊烷脒的生物分布

[0271]

	盐	组织浓度(μM)			
		肾	肝	肺	胰腺
Penta-Ise	二(羟乙基磺酸)盐	5.0	5.6	2.7	1.3
Penta-HCl	HCl	156.3	224.6	43.4	16.6
Penta-Tos	甲苯磺酸盐	1.9	4.1	0.5	0.5

[0272] 戊烷脒的不同盐具有不同的生物利用度,其可受制剂和 / 或其固有溶解度影响 (参见图 14)。

[0273] 实施例 8 :糖尿病和高脂饮食模型。

[0274] 在该实验中, NASH 样病变在 C57BL/6 小鼠中通过在出生后 2 天单次皮下注射 $200 \mu\text{g}$ 链脲佐菌素并在 4 周龄之后用高脂饮食 (HFD, 57kcal % 脂肪, cat#:HFD32, CLEA Japan, Japan) 喂饲来诱发 (STAM 小鼠)。媒剂或戊烷脒治疗从 6-9 周龄每周三次施用。媒剂 (0.9% NaCl) 和戊烷脒通过腹腔路径以 10mL/kg 的体积施用。

[0275]

组	小鼠 编号	小鼠	试验制品	剂量	体积 (mL/ kg)	方案	处死 (周)
1	6	ST AM	媒剂		10	IP, 一周三次, 6 周 -9 周	9

[0276]

2	6	ST AM	戊烷脒	5 mg/kg	10	IP, 一周三次, 6 周 -9 周	9
3	6	ST AM	戊烷脒	25 mg/kg	10	IP, 一周三次, 6 周 -9 周	9

[0277] 结果

[0278] 由该试验获得的结果指示使用戊烷脒有益于 NASH 治疗的趋势。大剂量组的肝脏重量接近正常小鼠控制值 (图 15), 而纤维变性形成在戊烷脒大剂量组中显示降低的趋势 (图 16)。

[0279] 实施例 9 :在 GalN/LPS 暴发性肝脏损伤存活率研究中的芳族联脒

[0280] 在该实验中, 在用两种不同的芳族联脒 (戊烷脒羟乙基磺酸盐 (C5) 和癸烷脒羟乙基磺酸盐 (C10)) 治疗或未用其治疗时评价 C57BL/6 小鼠的 8 小时存活率。两种化合物都在 GalN/LPS 诱发肝脏损伤前 30 分钟以接近其 MTD 的剂量腹腔内施用。结果指示芳族联脒在肝保护中具有潜在性。

[0281]

	8 小时存活率
PBS	0%
PBS/GalN/LPS	0%
戊烷脒(40 mpk)	83%
癸烷脒(10 mpk)	100%

[0282] 参考文献：

[0283] 1. Copaci I, Micu L, Voiculescu M The Role of Cytokines in Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. J Gastrointest Liver Dis 2006; 15(4):363-373.

[0284] 2. Quay J, Rosenthal G, Becker S. Effect of pentamidine on cytokine (IL-1 β , TNF α , IL-6) production by human alveolar macrophages in vitro. Exp Lung Res. 1993 Jul-Aug; 19(4):429-43.

[0285] 3. Van Wauwe J, Aerts F, Van Genechten H, Blockx H, Deieersnijder W, Walter H. The inhibitory effect of pentamidine on the production of chemotactic cytokines by in vitro stimulated human blood cells. Inflamm Res. 1996 Jul; 45(7):357-63.

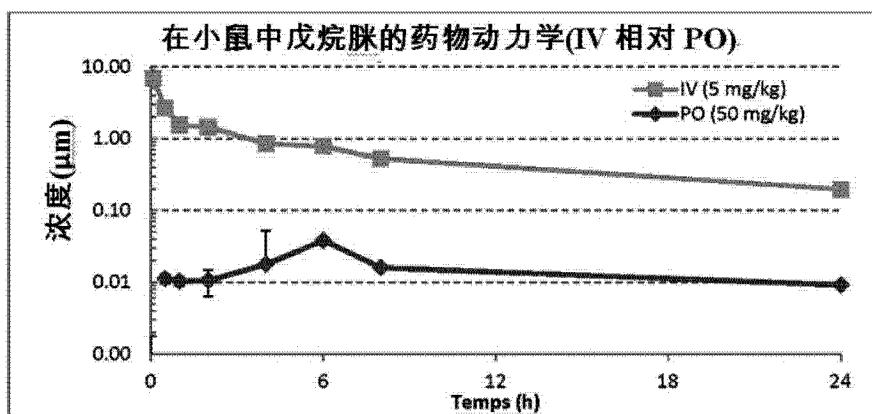


图 1

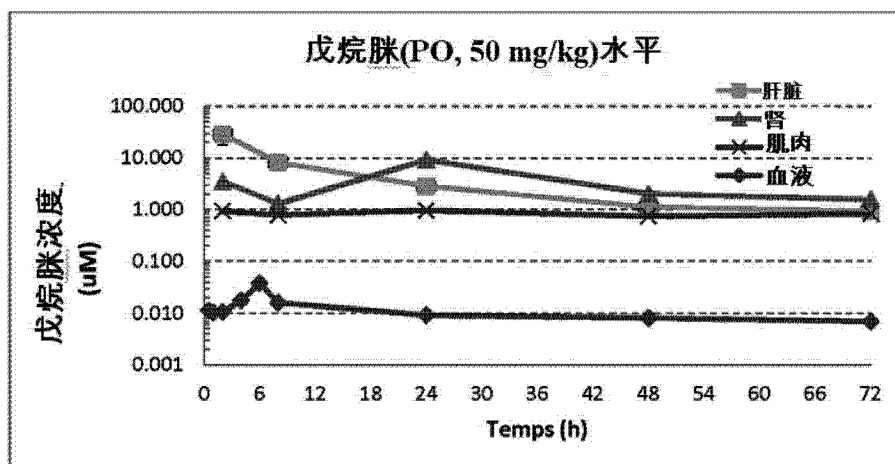


图 2

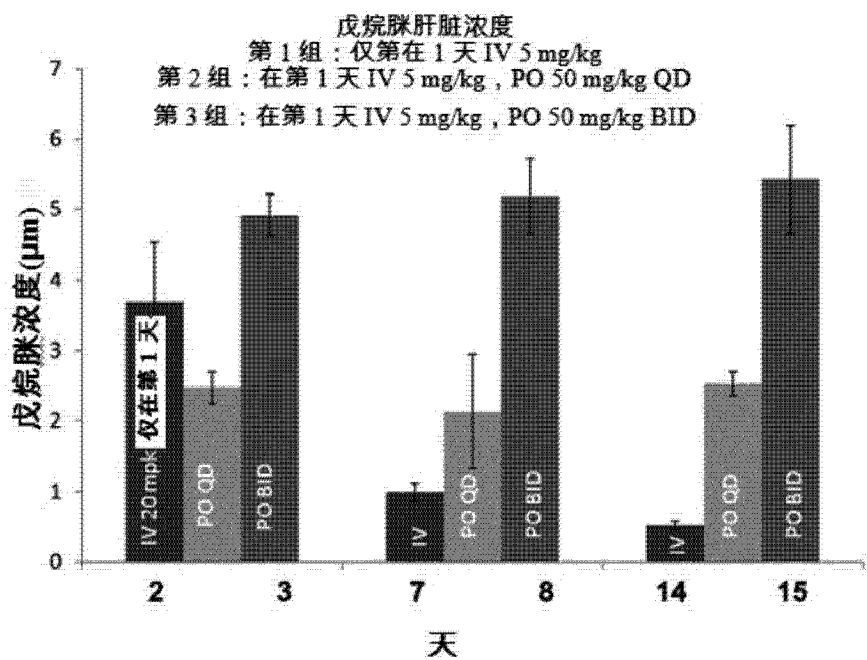


图 3

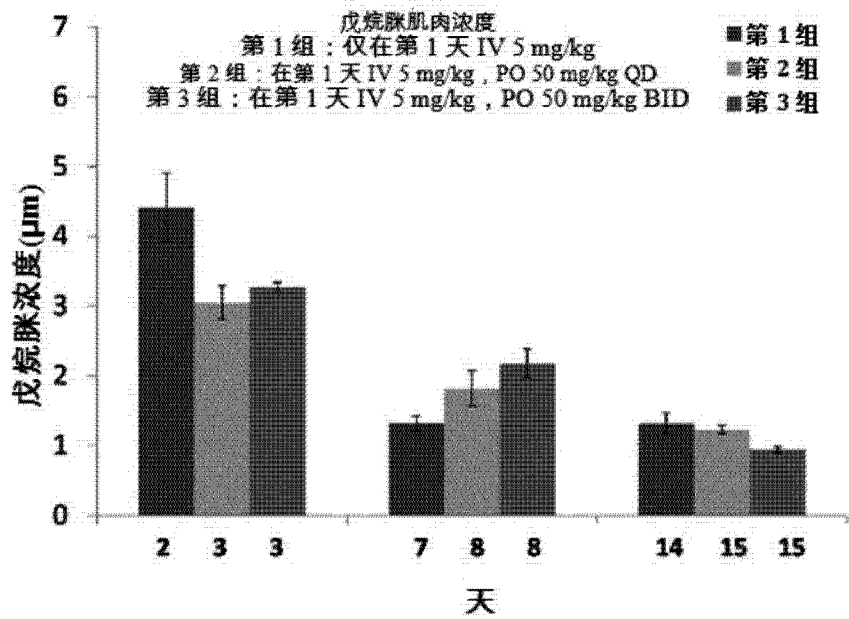


图 4

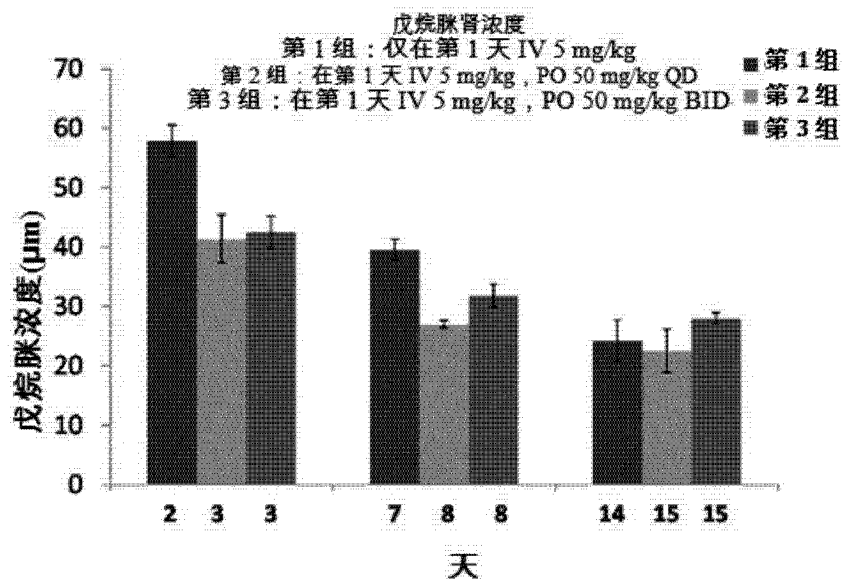


图 5

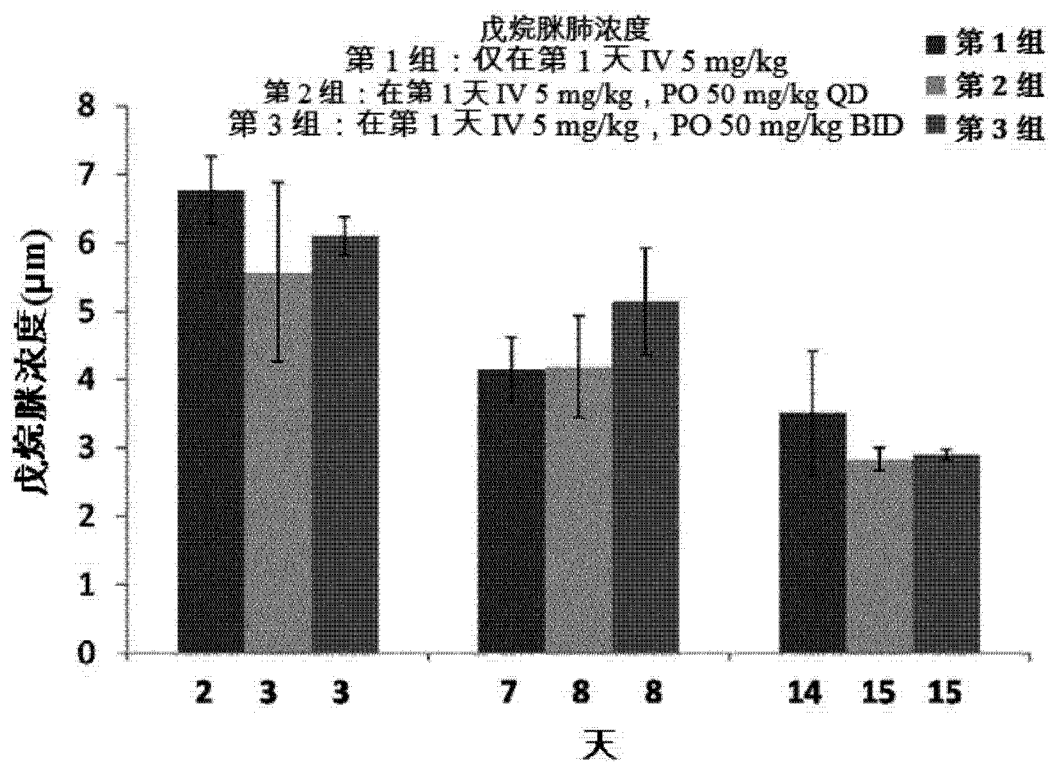


图 6

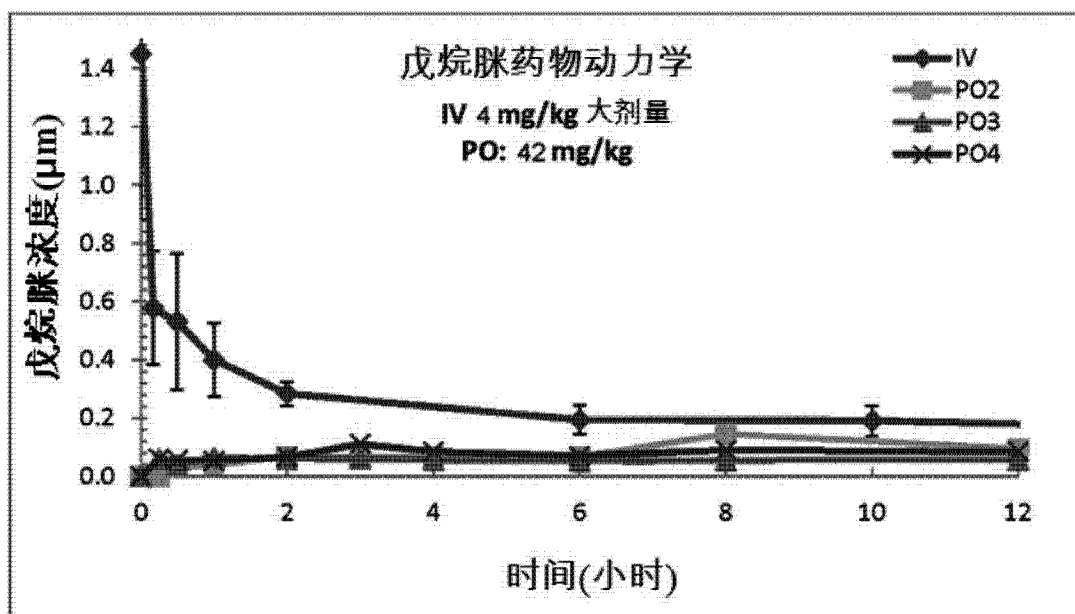


图 7

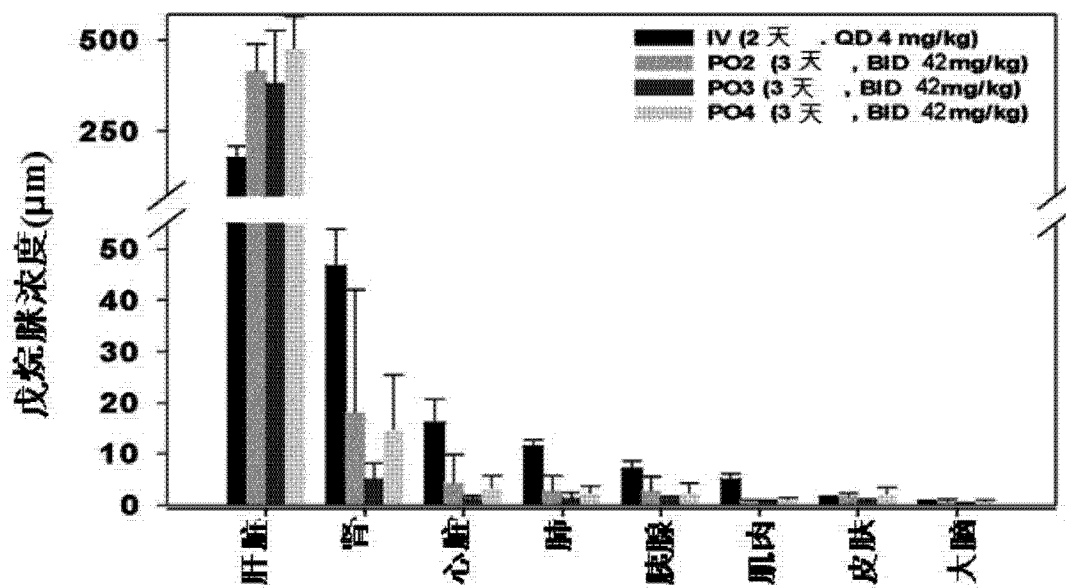


图 8

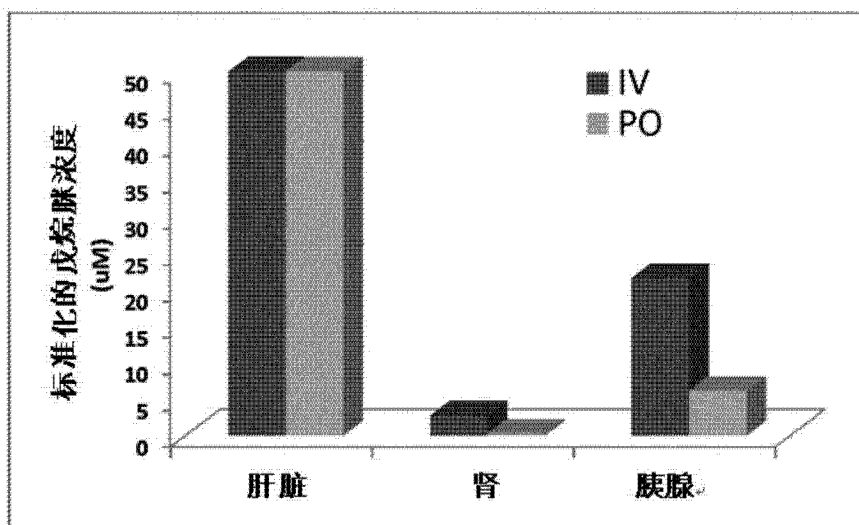


图 9

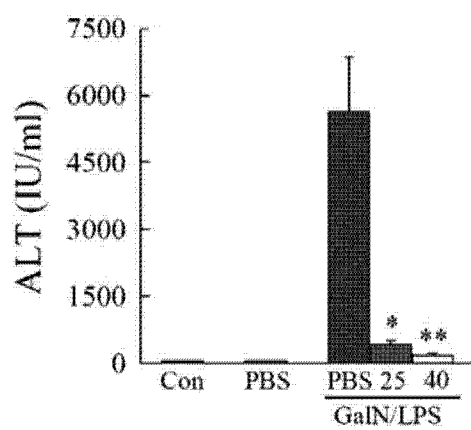


图 10

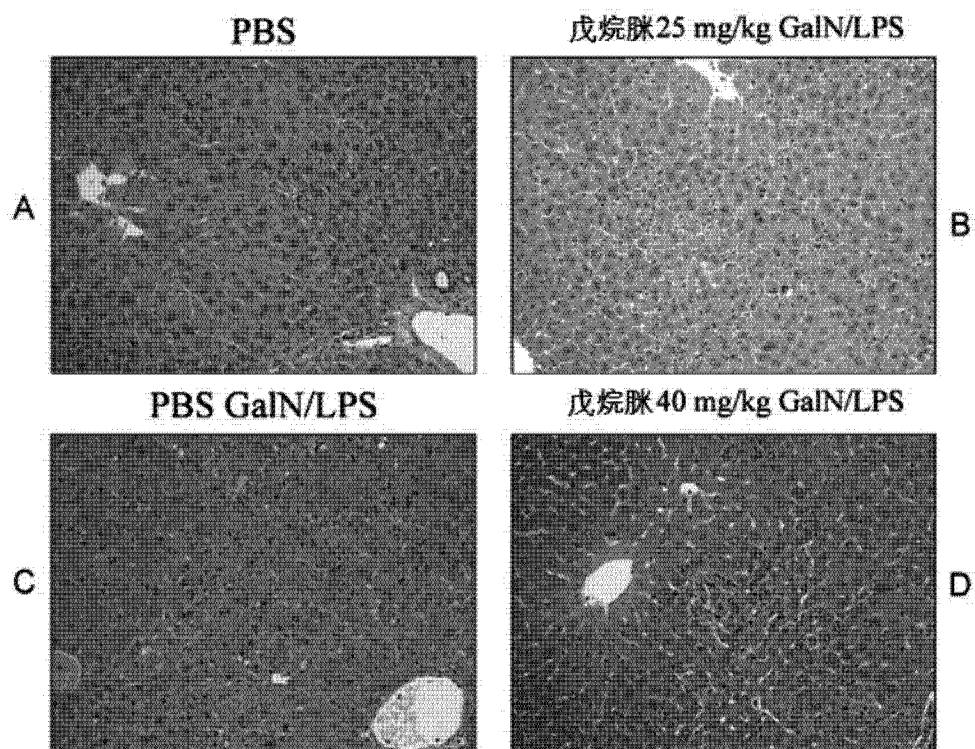


图 11

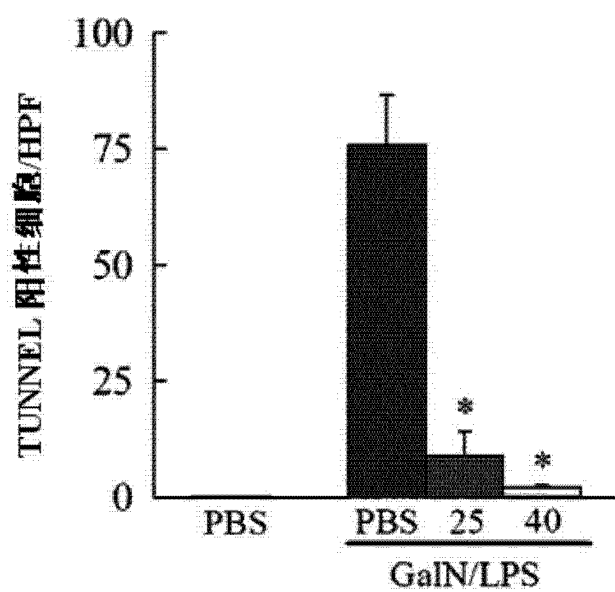


图 12

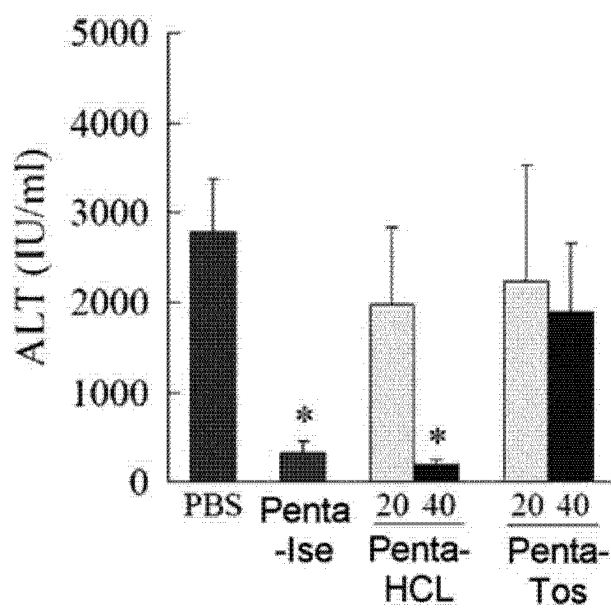


图 13

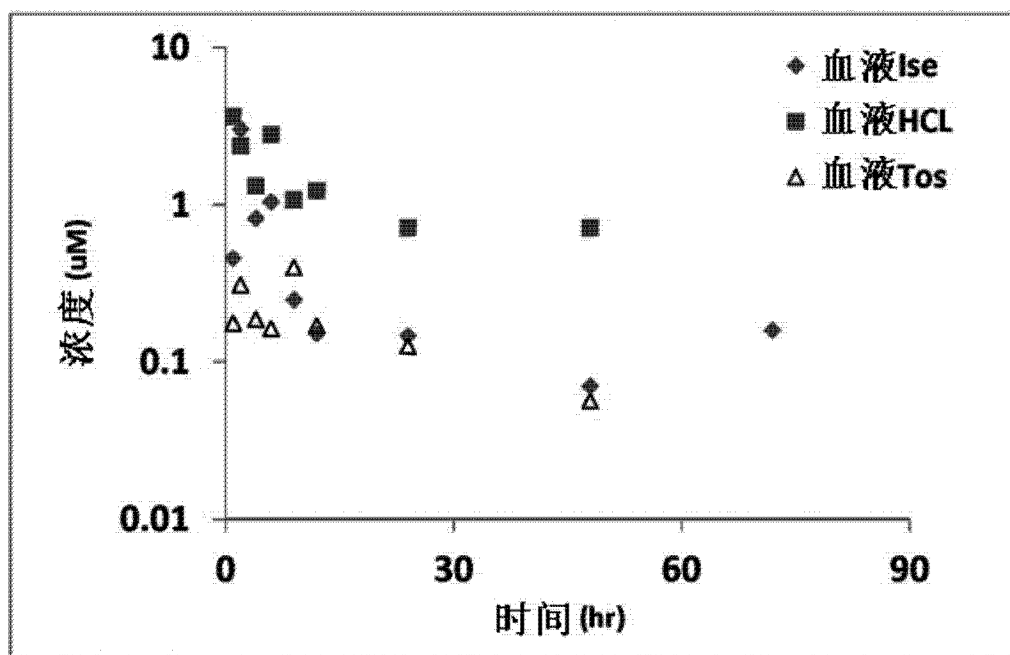


图 14

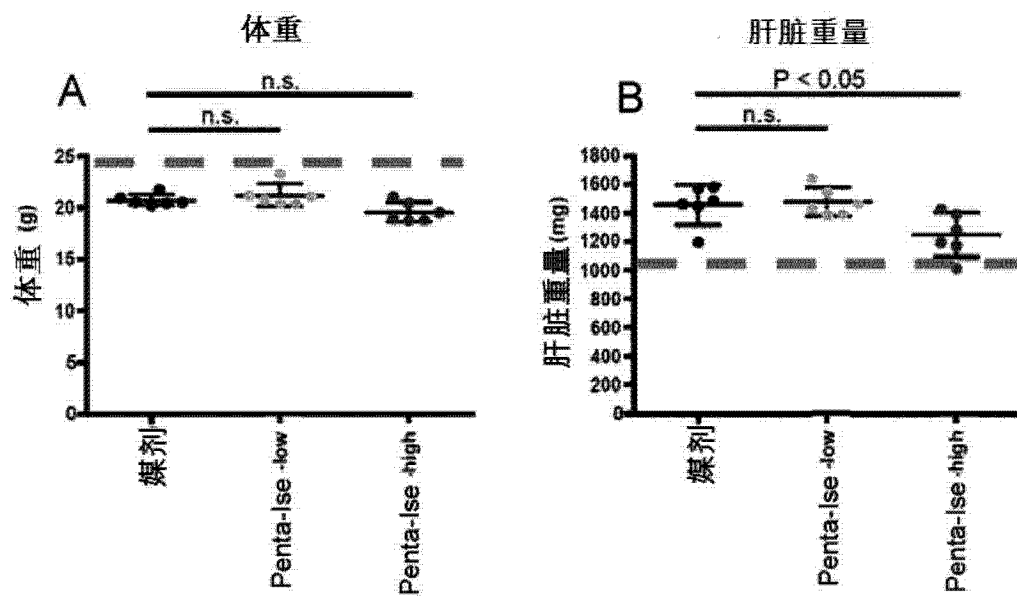


图 15

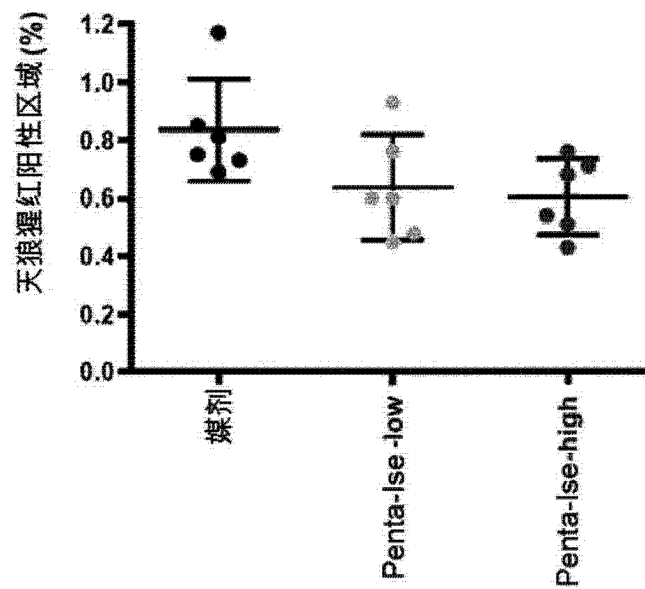


图 16