



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101437515 B

(45) 授权公告日 2016.04.20

(21) 申请号 200680054519.1

代理人 庞炳良

(22) 申请日 2006.05.08

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/465(2006.01)

2008.11.07

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

M. A. MARTY, V. G. ERWIN. Effects of Nicotine on B-Endorphin, α MSH and ACTH Secretion by Isolated Perfused Mouse Brains and Pituitary Glands, in vitro. 《pharmacology Biochemistry and Behavior》. 1985, 第 22 卷 317-325.

PCT/MX2006/000031 2006.05.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/129879 ES 2007.11.15

(73) 专利权人 阿图罗·索利斯埃雷拉

地址 墨西哥阿瓜斯卡连特斯市

审查员 周静

(72) 发明人 阿图罗·索利斯埃雷拉

(74) 专利代理机构 北京捷诚信通专利事务所

(普通合伙) 11221

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

烟碱、其类似物、其前体或其衍生物用于通过以预防形式或治疗形式参与的 α -MSH 改善治疗各种病理过程的应用

(57) 摘要

本发明保护烟碱、其类似物、其前体或其衍生物用于治疗(关节和/或中枢神经系统、肾脏、肺、肝脏)炎症性、感染性、念珠菌性或退化性疾病、抑郁症、肥胖症、骨病等的应用,所述疾病可借助 α -MSH 作用的增强而得到改善,这是因为已知此激素具有特殊特性:例如,其具有比对乙酰氨基酚(acetaminophen)强 20,000 倍的退热效力;其抗菌效力与庆大霉素(gentamycine)相当;其为已知的最佳抗念珠菌剂;其抑制各种干细胞的细胞凋亡并且显著调节免疫反应,且因此使用影响 α -MSH 释放的药剂可具有明显治疗潜力。本专利保护使用烟碱、其类似物、其前体或其衍生物来实现增加和/或降低血液和/或中央组织或周围组织中 α -MSH 的生物利用度,从而借助 α -MSH 浓度或 α -MSH 对体内任何细胞、组织或器官的相应受体的作用的改变来增强或减弱 α -MSH 作用的目的的应用,所述烟碱、其类似物、其前体或其衍生物是出于治疗和/或预防的目的短期和/或长期参与。

1. 烟碱在制备用来预防和治疗人体的前房出血疾病的药物的应用,所述药物为烟碱的水性媒剂,浓度为3mg/mL,通过促黑素细胞的间接作用,促进、帮助或加强人体 α -MSH激素的释放和其作用或活性。

烟碱、其类似物、其前体或其衍生物用于通过以预防形式或治疗形式参与的 α -MSH改善治疗各种病理过程的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种烟碱、其类似物、其前体或其衍生物的应用,特别是涉及一种烟碱、其类似物、其前体或其衍生物用于通过以预防形式或治疗形式参与的 α -MSH改善治疗各种病理过程的应用。

背景技术

[0002] α -MSH是一种十三肽,其具有有效的消炎作用,以及降低炎症介质(例如降低肿瘤坏死因子(包括细胞因子)水平)的突出作用。 α -MSH激素是一种源于促阿黑皮素原(propiomelanocortin)的具有13个氨基酸的化合物,其在中枢神经系统的若干区域中和周围细胞(包括吞噬细胞和角化细胞)。消炎作用主要是通过包括 α -肿瘤坏死因子、白细胞介素6和氧化氮(NO)在内的促炎症介质的拮抗作用实现。 α -MSH神经肽为炎症的内源性调节因子。有关 α -MSH对于宿主反应极为重要的观点源于对于所述分子退热特性的初步观察。当将相关分子与所述分子相比较时, α -MSH对于降低由内源热原质引起的发烧的效力极为显著:为对乙酰氨基酚的20000(2万)倍(Airagui, Lorena 2000)。 α -MSH还抑制由内毒素IL-6和 α -TNF引起的发烧,故其对IL-1以及由 α -TNF诱导的急性期循环蛋白和中性粒细胞增加具有抑制作用。因此,在全身性炎症模型中, α -MSH也抑制组织损伤,如由盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture)以及缺血性急性肾损害引起的急性呼吸综合征和腹膜炎。

[0003] 急性肾功能不全和急性呼吸功能不全组合引起的死亡率达到80%。严重损伤、烧伤、出血、脓毒病、休克或严重局部组织损伤可起始全身炎症反应,从而引起多器官功能衰竭且导致死亡。肾脏与肺损伤之间存在致病和流行病学联系。由心脏手术后急性肾衰竭引起的风险增加在很大程度上是由额外肾脏并发症(诸如呼吸衰竭)引起。

[0004] 严重组织损伤是在下肢长时间局部缺血后或者复杂的腹主动脉瘤手术期间或急性呼吸衰竭综合征期间发生。

[0005] 在动物模型中,可通过肝脏、胃肠道、下肢、肾脏或化学性胰腺炎(chemical pancreatitis)中的严重局部缺血引起继发性肺损伤(或远端损伤)。举例来说,由局部缺血/再灌注引起的肾损伤可增加肺血管渗透性,并且引起间质性肺水肿、肺泡出血以及红细胞流变特性受损。由于肺具有有机体中最大的微毛细血管损伤,故其通过肺巨噬细胞的活化、促炎性细胞因子的分泌、中性粒细胞和巨噬细胞的吸引来响应循环促炎性病理征,最终导致肺损伤。

[0006] 肺损伤与急性肾脏和继发性肺损伤后,组织损伤的局部路径活化存在许多相似之处。肾脏局部缺血/再灌注引起直肠近端小管中的细胞凋亡和坏死以及白细胞炎性浸润。再灌注早期,存在经活化激酶因应激(例如,由促分裂原[MAPK]活化的激酶蛋白p-38)以及核因子 κ B因子(NF- κ B)和活化蛋白(AP-1)的转录和促炎性细胞因子(α -TNF和粘附分子(细胞间粘附分子-1[ICAM-1]))的诱导而活化。 α -TNF和/或ICAM-1的选择性抑制会减少急性肾损伤。同时,促炎性示踪物NF- κ B、p-38和AP-1在急性肺损伤后得到活化,并且抑制NF- κ B和p-

38会减少远端肺损伤或继发损伤。然而,尚未显示有药剂能同时抑制局部损伤和远端肺损伤。举例来说,p-38CNI-1493的抑制剂部分减少远端肺损伤,但对由局部缺血/再灌注引起的潜在肾损伤并无作用。

[0007] α -MSH激素(黑素细胞的 α -刺激素)是一种抑制慢性或急性全身性炎症的抗炎性细胞因子。 α -MSH抑制由局部缺血/再灌注、顺铂(cisplatin)投与或边缘供体移植后所引起的肾损伤;但对投与汞后所引起的肾损伤无作用(汞毒害黑素细胞)。

[0008] α -MSH的作用机制极为广泛,且文献中记载的作用为:抑制炎症示踪物(inflammatory trace)、细胞毒性作用和由肾脏局部缺血活化的细胞凋亡路径。

[0009] 据证实,在再灌注后4小时, α -MSH抑制 α -TNF和ICAM-1活化。然而,并未阐明由 α -MSH活化的早期分子机制。在局部缺血/再灌注疾病和其它类似疾病的模型中, α -MSH抑制许多细胞因子、趋化因子和氧化氮可诱导合成酶的产生;这表明, α -MSH在炎症起始路径的一个或若干个早期常见步骤中起作用。近期的研究已证实, α -MSH抑制脑部炎症中以及暴露于LPS(脂多糖)的细胞培养物中NF- κ B的刺激。

[0010] α -MSH还抑制黑素瘤细胞B16中以及皮肤成纤维细胞AP-配体-DNA中的p38MAPK,但不抑制巨噬细胞中的p38MAPK。借助多种方式,已确定 α -MSH减少由因局部缺血/再灌注引起的肾损伤所引起的肺损伤。

[0011] 在动物模型中,已证实,在肾脏局部缺血/再灌注后4、8和24小时时,与证据和对照动物相比,血清肌酐以一种重要形式增加。同时,接收 α -MSH的动物的肌酐含量比仅具有媒介的动物低得多并且在4小时时通过定量细胞学评估的圆柱体和坏死较少。

[0012] α -MSH对白细胞积累的影响:初步研究表明,肾脏局部缺血引起肾脏和肺部白细胞浸润,并且在急性炎症后和肾脏局部缺血中, α -MSH抑制局部白细胞积累。利用氯乙酸酯硬脂酸盐的染色展示,在肾脏局部缺血/再灌注后4小时,肺中白细胞积累相比证据动物有所增加。在释放夹片板(夹具)前利用 α -MSH治疗会减少白细胞浸润。这些改变是通过对肺和肾脏中的阳性硬脂酸酶细胞(stearase cell)计数来评估。在局部缺血/再灌注引起的肾脏损伤后的极早期,肺和肾脏中浸润的白细胞增多,并且所述积累受 α -MSH抑制。

[0013] α -MSH对 α -TNF和ICAM-1的影响:肾脏局部缺血会增加 α -TNF和ICAM-1,且抑制这两个路径会以显著方式减少肾脏损害。已发现,在再灌注后15-30分钟间,肾脏局部缺血引起肾脏以及肺中的细胞溶质I κ B α 磷酸化(借助于活化)。在即将释放夹片板(夹具)前投与 α -MSH会抑制肾脏以及肺中的I κ B α 磷酸化。

[0014] I κ B α 磷酸化会引起其自身破坏;这使得含有p65的NF- κ B二聚体转移到核中。正如所希望的,I κ B α 磷酸化使得核中的p65迅速出现在肾脏以及肺中,这可受 α -MSH投药的抑制。

[0015] 在局部缺血期后期,肺以及肾脏中活性配体NF- κ B迅速增加,而用 α -MSH治疗会抑制肾脏和肺中的配体NF- κ B活性。

[0016] 在不改变总p38的情况下,肾脏局部缺血/再灌注还引起肾脏和肺中p38的快速磷酸化(且当然活化)。p38的磷酸化受 α -MSH治疗的抑制。

[0017] 已发现,在肾脏局部缺血后,炎症细胞剧烈且快速地浸润肺部;并且已证实,由于 α -MSH在肾脏局部缺血后4小时和8小时内以与对肾脏类似的作用抑制肺浸润,故其对于肺损伤具有明显作用。 α -MSH在8小时时的作用比在4小时内的作用更显著,这可能是因为它能抑制应激/炎症的最早的反应,这些反应中有一些或全部都有助于 α -MSH减慢损害进展的能

力。

[0018] 已发现,在顺铂抑制后,肾脏局部缺血/再灌注会增加 α -TNF和ICAM-1的mRNA(信使)水平。

[0019] α -TNF在远端器官损害的致病机制中极为重要;这是因为针对 α -TNF的抗体减少肝脏局部缺血后引起的肺损害,并且减少远端肺损害的药剂也减少位于肺组织中的 α -TNF。这一证据表明炎症和 α -TNF尤其在由局部缺血或额外肺器官损害诱发的远端肺损伤中的重要性。

[0020] 由于中性粒细胞和巨噬细胞表达 α -MSH的受体,故 α -MSH的一些作用可能是由对白细胞的直接作用所介导。

[0021] α -MSH抑制活体外中性粒细胞的迁移以及巨噬细胞培养物中氧化氮的产生。然而, α -MSH抑制由肾脏局部缺血/再灌注引起的损害直到不存在白细胞浸润,这表明 α -MSH也可通过与白细胞不同的方式起作用。

[0022] 在即将再灌注之前投与 α -MSH对于肺以及肾脏具有极大保护作用。 α -MSH以显著方式减少由肺移植、胰腺炎、肝脏局部缺血、出血或对细菌脂多糖的继发反应所引起的远端或继发性肺损害的活化。

[0023] 在肾脏局部缺血/再灌注后引起远端肾损害的事件尚不明了。

[0024] 抑制末端激酶C-Jun N和p38活化的远端局部缺血的预治疗可预防局部缺血/再灌注后的肾损害,但不幸的是,这并不是可行的治疗选择,投与 α -MSH则实用的多。

[0025] 存在较多证据,其都表明NF- κ B的活化在继续进行且可在心肌局部缺血和肾脏局部缺血后引起 α -TNF的分泌。

[0026] 组合式急性肺和肾衰竭伴随着极高的发病率和死亡率,其潜在机制尚不明了。烧伤患者中、多发伤患者中、下肢长时间局部缺血中或腹主动脉瘤复杂手术中所呈现的严重组织损伤通常引起会导致多器官功能衰竭的后续事件。实际可用的治疗步骤非常基础且局限于代替丧失的器官的功能,控制通风和透析;预防气压性损伤;以及利用适当体积和变力性载体的复苏使心血管功能最优化。用药物治疗是不合需要的。近来,C蛋白活化展现对于减少由脓毒病引起的死亡的某种效用。预防和/或治疗多器官功能衰竭的其它策略也相当有用。此刻,我们并不了解减少肺损害或肾脏损害的任何药物。

[0027] 已说明在即将再灌注之前投与 α -MSH可抑制急性肾脏损害以及肺损害。

[0028] α -MSH抑制两种器官损害的能力、所达到或获得的保护范围以及广泛作用机制使 α -MSH与其它用于预防、限制、保护或延缓局部缺血/再灌注所引起的损害的药剂相区别。

[0029] 这表明 α -MSH对于适当患者可具有重要的治疗作用(Deng, Hu, Yuen, Star, Am J Respir Crit Care Med第169卷第749-756页,2004)。

[0030] α -MSH对于治疗不同病因学引起的血管炎、脓毒病、慢性和急性炎症疾病具有重要的治疗作用(Endocrinology144:360-370,2003)。

[0031] 在间歇性血液透析中,其可特征性地评价 α -TNF、IL-6和NO的升高;因此在这些患者体内释放 α -MSH以抵消这些细胞因子的促炎性作用(Lorena Airagui, Leticia Garofalo, Maria Grazia Cutuli. Nephrol Dial Trans2000(15):1212-1216)。

[0032] 在脑部炎症的实验模型中, α -MSH调节局部 α -TNF和循环(Nilum Rajora, Giovanni Boccoli, Dennis Burns. The Journal of Neuroscience March15,1997;17(6):2181-

2186.)。在此项研究中,通过局部注射细菌LPS诱导中枢神经系统中 α -TNF的分泌。 α -TNF的血浆浓度在中枢施用LPS后极大升高,表明宿主周围反应因CNS病征的诱导而增加。

[0033] 使用mRNA的抑制来证实 α -MSH对于 α -TNF合成的抑制。尽管一些促炎性细胞因子促成中枢神经系统(CNS)炎症,但由于 α -TNF被鉴别为CNS疾病(如多发性硬化、CNS的HIV感染、阿兹海默氏病、脑膜炎、局部缺血/再灌注引起的严重颅脑损伤和/或损伤)的病理生理学的重要因素,故其特别重要。由内源或外源投药引起的 α -MSH含量增加对于减少具有 α -TNF增加的疾病(如上文所述)具有重要的治疗或预防作用。

[0034] α -MSH对中枢神经系统(CNS)退化的影响:几乎每一种CNS退化性疾病都与慢性炎症关联。此过程中的一个重要阶段是称为小胶质细胞的脑吞噬细胞单核细胞的活化。据报导,烟碱神经保护因子因其对于选择性烟碱拮抗剂受体 $\alpha 7$ 的作用而在如帕金森病、阿兹海默氏病、抑郁症、肥胖症、衰老等疾病中起作用。(Cholinergic modulation of microglial activation of $\alpha 7$ nicotinic receptors. R Douglas Shytle, Takashi Mori, Kira Townsed, Journal of Neurochemistry, 2004, 89, 337-443.)。

[0035] 适合的是, α -MSH的有益作用涵盖整个有机体,如:皮肤、粘膜、眼、肠、肌肉、关节等,这是因为它们具有受所述激素刺激的共同代谢路径。

发明内容

[0036] 本发明保护使用如烟碱、其类似物、其前体或衍生物的物质,其经由主要对位于垂体中间部与催乳素细胞密切关联的促黑素细胞的间接作用促进、帮助或加强 α -MSH激素(黑素细胞刺激激素)的释放和其作用或活性。因为响应 α -MSH的干细胞参与有机体的若干主要功能,所以存在可通过投与所述刺激物改善的不同的易感病理病况,例如(但不限于):增生性视网膜病(其中眼部成纤维细胞(如任何有机体的成纤维细胞)在缺氧情况下反应,分泌胶原蛋白(Dr. Humberto Montoya de Lira, 2000))、晶体后纤维膜增生症(retrolental fibroplasia)的初始阶段、增生性糖尿病性视网膜病、损伤后增生性视网膜病;原发性、继发性、局部和远端;由缺氧引起的增生性视网膜病;原发性、继发性、局部和远端感染性综合症,其中可预防肝脏、肾脏和肺的继发改变;在 α -MSH为针对退行性关节炎、子痫、帕金森病(Parkinson disease)、阿兹海默氏病(Alzheimer)、不同病因引起的关节炎、移植组织排斥反应的保护因子的情况中,其改善抑郁症,在肾脏、肺、肠的局部缺血/再灌注实验模型中减少95%的组织退化,保护血管不受由细菌LPS(脂多糖)引起的退化的影响,保护肝脏不受由LPS诱导的退化的影响;同时,认为 α -MSH为退行性关节炎的保护因子,其似乎保护软骨。本发明还描述 α -MSH的抗抑郁作用,其可在肥胖控制中起到重要治疗作用。

具体实施方式

[0037] 本发明主要涉及对适当患者投与烟碱、其类似物、其前体或其衍生物,其在各种情况下是通过适当路径以药效团和有效剂量以治疗形式和/或预防形式投与;经由其对下丘脑的作用(主要作用但非唯一作用),通过垂体中间部的促黑素细胞诱导释放 α -MSH,因此分泌(α -MSH)是紧张性分泌。由此下丘脑具有比分泌器官高的抑制作用,与其它对于垂体的下丘脑作用不同。 α -MSH可能为少数以紧张形式(恒定)释放的垂体激素之一,并且下丘脑通过多巴胺分泌(下丘脑)(另一种以紧张形式释放的垂体激素是来自促乳腺激素

(mamotrophs)的催乳素)抑制此释放。以有效剂量和适当药效团通过适当形式投与的烟碱、其前体、类似物或衍生物将引起使下丘脑减少多巴胺分泌以及垂体中间部促黑素细胞紧张性释放 α -MSH的作用(下丘脑抑制越高,紧张性 α -MSH释放越低,且反之亦然),由于这是在其整个使用期间因若干因素而发生,使得所述分泌减少和/或包涵中断;所述因素可为在所有情况下在一种或另一种意义上引起 α -MSH分泌的环境、情绪、不同急性或慢性疾病、感染性疾病、手术、不同治疗作用、杀虫剂、激素、化学剂、不同宿主共栖生物类型等。在本专利中所提出的烟碱作用可能不仅是烟碱、其类似物、其前体或衍生物的独特作用,所述作用将引起主要由位于垂体中间部与促乳腺激素密切接触的促黑素细胞释放 α -MSH,但这并不是唯一路径,其可能以完整且更为科学的形式得到证实,因为截至目前,其为可以较为完整且科学的形式证实的唯一方式,而不排除其它作用部位,例如皮肤(角化细胞)、毛囊等。

[0038] 有关本专利中烟碱的用途参看一些实例。

[0039] 实例1:27岁女性患者,有9个月身孕且无糖尿病或高血压或神经病病史。在72小时内右肾区剧烈疼痛,未施行手术,无法睡觉,需要每三个小时投与止痛剂。24小时后,经肌肉内投与阿米卡星(Amikacina)。由于除9个月孕期引起的正常不适外的剧烈疼痛,她无法采取放任态度。决定通过舌下路径投与在水性媒剂中3毫克/毫升浓度的烟碱。

[0040] 一开始投与15滴,且30分钟后再投与10滴。患者入睡且三天后,她能够睡眠整夜,疼痛明显减少导致她不会惊醒。一般生理状态以显著方式改善,止痛剂限于每12小时半片阿司匹林(aspirine)且抗生素疗程再持续8天。每3小时经舌下路径投与5滴剂量的烟碱,持续4周。

[0041] 实例2:通过剖腹产术诞生的新生男性患者(其母亲为实例1中的患者),在出生的头一个小时内体温过低且呕吐,背部出现瘀斑(petechias)后数小时,在血液分析中发现血小板损耗(plateletopenia)且沉降速度分析增加,表明其为脓毒病,最初经静脉内投与阿米卡星;与母亲的治疗一致,开始每12或24小时经舌下路径投与1滴剂量的浓度为3毫克/毫升的烟碱。患者长时间熟睡,心率从每分钟110次不寻常地增加到130次,且93%的周围氧未减少。24小时后,婴儿体重增加80克。现在幼儿生长良好且无后遗症。

[0042] 实例3:男性患者25岁,患有损伤后出血(前房出血)。患者获得第14次复诊,并且在第一次治疗后90%的前房出血未得到改善,由于这名患者的医生建议手术排血以避免失去眼睛,因此他找我们寻求帮助。我们向患者说明,刺激 α -MSH的治疗可为一种可选择的形式,以便当烟碱诱导 α -MSH释放时, α -MSH可作为有效的消炎剂保护组织免于发生细胞凋亡。我们还指出,尽管最近经历治疗,但由于前房出血达90%,视力很差并且眼内压为40mmHg,故需每小时经舌下路径投与2滴剂量。所有药物都暂停且开始新的治疗。三周后,视力为20/40。四周后,恢复明显且90%完全。