



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113613657 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 05

(21) 申请号 202080008254.1

(22) 申请日 2020.01.10

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/071081 2019.01.10 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2020/071337 2020.01.10

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/143744 EN 2020.07.16

(71) 申请人 江阴优培尔康药业有限公司

地址 214431 江苏省无锡市江阴市东盛西路2号B13

(72) 发明人 B·I·塞缪森

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

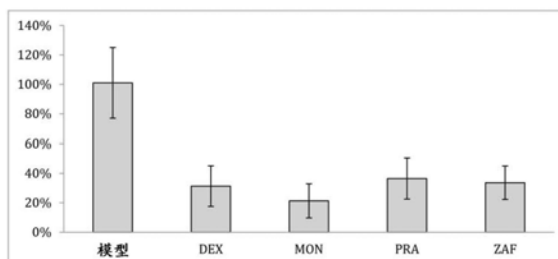
权利要求书5页 说明书27页 附图1页

(54) 发明名称

含有白三烯受体拮抗剂的新型配制品

(57) 摘要

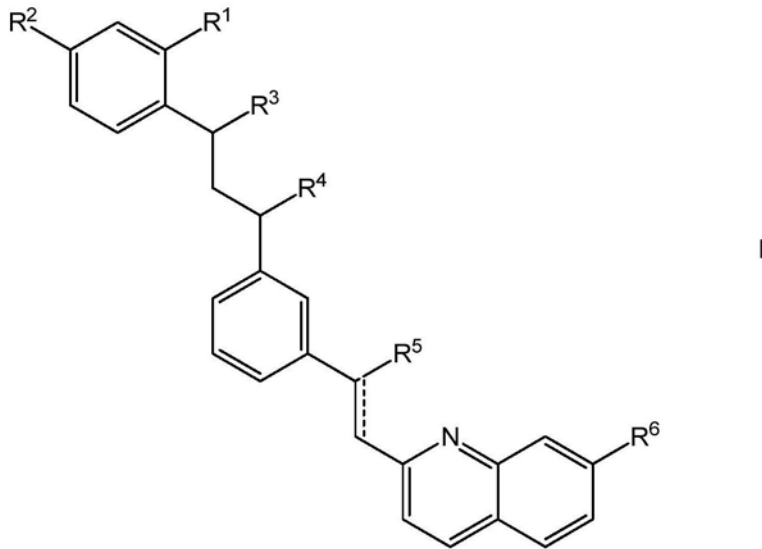
提供了可以外用使用的包含白三烯受体拮抗剂、其盐或溶剂化物的药物配制品。可提及的特定白三烯受体拮抗剂包括孟鲁司特苯乙炔。所述配制品特别有用于直接外用给予以治疗炎症、炎症障碍和/或以炎症为特征的病症,包括伤口、烧伤、银屑病、痔疮、痤疮和特应性皮炎。



1. 一种适合于、适于和/或包装并且呈现用于外用给予的配制品,其包含与外用佐剂、稀释剂或载体混合的白三烯受体拮抗剂或其盐或溶剂化物。

2. 根据权利要求1所述的配制品,其中所述白三烯受体拮抗剂选自西那司特、泊比司特、普仑司特和扎鲁司特。

3. 根据权利要求1所述的配制品,其中所述白三烯受体拮抗剂是式I的化合物:

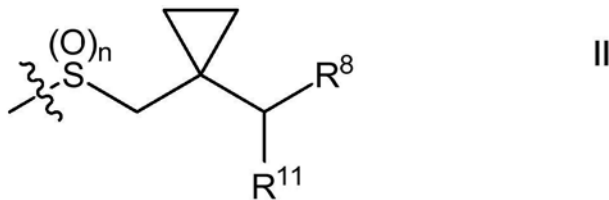


其中:

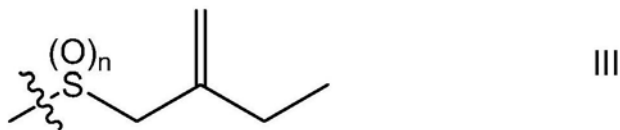
R^1 选自 $-C(CH_3)_2OR^7$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2H$ 、 $-C(CH_3)(OH)CO_2H$ 、 $-C(CH_3)(OH)CH_2OH$ 和 $-C(=O)NH_2$;

R^2 和 R^3 独立地是H或-OH;

R^4 是H、-OH、 $-OS(O)_2CH_3$ 、式II的结构片段:



或式III的结构片段:

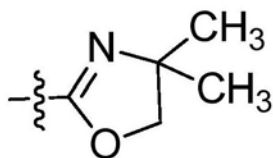


其中所述式II和III的片段中的波浪线代表各个片段与所述式I的化合物的附接点,并且n是0、1或2;

所述式I的化合物中的虚线代表任选的双键,并且当存在双键时, R^5 代表H,并且当不存在双键时, R^5 代表H或如上所定义的式II的结构片段;

R^6 是H或Cl;

R^8 选自 $-C(O)R^9$ 、-CN和式IV的结构片段:



IV

其中所述式IV的片段中的波浪线代表与所述式II的结构片段的附接点，

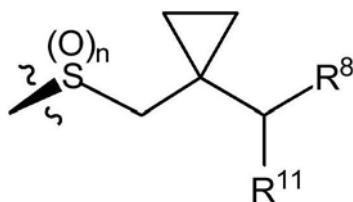
R^9 是 $-NH_2$ 或 $-OR^{10}$ ；

R^{11} 是H或OH；并且

R^7 和 R^{10} 独立地是H、 $-CH_3$ 或葡糖苷酸残基，

或其区域异构体、几何异构体或立体异构体。

4. 根据权利要求3所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^4 是式II的结构片段，并且处于以下构型：



其中 n 、 R^8 和 R^{11} 是如在权利要求3中所定义的。

5. 根据权利要求3或权利要求4所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^4 代表式II或III的结构片段，并且 n 是0。

6. 根据权利要求3至5中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^4 代表式II的结构片段，并且 R^{11} 是H。

7. 根据权利要求3至6中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^4 代表式II的结构片段，并且 R^8 代表 $-C(O)R^9$ 。

8. 根据权利要求7所述的配制品，其中 R^9 是 $-OH$ 。

9. 根据权利要求3至8中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^1 选自 $-C(CH_3)_2OR^7$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 和 $-C(CH_3)_2H$ 。

10. 根据权利要求9所述的配制品，其中 R^1 选自 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 和 $-C(CH_3)_2H$ 。

11. 根据权利要求3至10中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^2 是H。

12. 根据权利要求3至11中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^3 是H。

13. 根据权利要求3至12中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中，虚线代表双键，并且喹啉环反式跨越所述双键定位至中心1,3-二取代的苯基环。

14. 根据权利要求3至13中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^6 是Cl。

15. 根据权利要求3至14中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^1 是 $-C(CH_3)OR^7$ 。

16. 根据权利要求15所述的配制品，其中 R^7 是H。

17. 根据权利要求3至16中任一项所述的配制品，其中，在所述式I的化合物中， R^1 是 $-C(CH_3)=CH_2$ 或 $-C(CH_3)H$ 。

18. 根据权利要求3至17中任一项所述的配制品，其中所述式I的化合物是孟鲁司特苯乙烯。

19. 根据权利要求3至17中任一项所述的配制品,其中所述式I的化合物是氢化孟鲁司特苯乙烯。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其是药物配制品。

21. 根据权利要求3至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用作药物。

22. 一种药物配制品,其包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的根据权利要求3至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

23. 根据权利要求1至20或22中任一项所述的配制品,其中所述配制品呈乳膏或软膏的形式。

24. 根据权利要求23所述的配制品,其包含聚乙二醇。

25. 根据权利要求24所述的配制品,其中所述聚乙二醇是聚乙二醇400。

26. 一种组合产品,其包含:

(a) 至少一种贻贝粘附蛋白或其衍生物;和

(b) 白三烯受体拮抗剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

27. 根据权利要求26所述的组合产品,其包含包括至少一种贻贝粘附蛋白或其衍生物;白三烯受体拮抗剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的药物配制品。

28. 根据权利要求26所述的组合产品,其包含含有如下组分的试剂盒:

(A) 包括与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的至少一种贻贝粘附蛋白或其衍生物的药物配制品;和

(B) 包括与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的白三烯受体拮抗剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物配制品,

所述组分(A)和(B)各自以适合于与彼此联合给予的形式提供。

29. 一种试剂盒,其包含:

(I) 根据权利要求28所述的组分(A)和(B)之一;以及

(II) 将所述组分与上述两种组分中的另一种联合使用的说明。

30. 根据权利要求28或权利要求29所述的试剂盒,其中组分(A)和(B)适合于顺序、分开和/或同时用于治疗炎症障碍。

31. 根据权利要求26至30中任一项所述的组合产品,其中所述至少一种贻贝粘附蛋白包含mefp-1。

32. 根据权利要求26至30中任一项所述的组合产品,其包含贻贝粘附蛋白的衍生物,所述衍生物是序列Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys的肽或其盐或者Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys或其盐。

33. 根据权利要求26至32中任一项所述的组合产品,其中一种或多种所述配制品呈乳膏或软膏的形式。

34. 根据权利要求1至25中任一项所述的配制品或根据权利要求26至33中任一项所述的组合产品,其中所述白三烯受体拮抗剂不是孟鲁司特。

35. 根据权利要求1至25或34中任一项所述的配制品或根据权利要求26至33中任一项所述的组合产品用于制造治疗炎症、炎症障碍和/或以炎症为特征的障碍或病症的药物的

用途。

36. 根据权利要求1至25或24中任一项所述的配制品或根据权利要求26至34中任一项所述的组合产品,用于治疗炎症、炎性障碍和/或以炎症为特征的障碍或病症。

37. 一种治疗炎症、炎性障碍和/或以炎症为特征的障碍或病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给予根据权利要求1至25或34中任一项所述的配制品或根据权利要求26至34中任一项所述的组合产品。

38. 根据权利要求35所述的用途、根据权利要求36所述的用于所述用途的配制品或组合产品或根据权利要求37所述的方法,其中所述炎性障碍选自银屑病、痤疮、湿疹、皮炎、鼻炎、咽炎和慢性阻塞性肺病。

39. 根据权利要求38所述的用途、用于所述用途的配制品、用于所述用途的组合产品或方法,其中所述皮炎是特应性皮炎或类固醇依赖性皮炎。

40. 根据权利要求35所述的用途、根据权利要求36所述的用于所述用途的配制品或组合产品或根据权利要求37所述的方法,其中所述以炎症为特征的病症或障碍是伤口或烧伤。

41. 根据权利要求40所述的用途、用于所述用途的配制品、用于所述用途的组合产品或方法,其中所述伤口是擦伤、划痕、切口、撕裂、皮肤穿刺、撕脱、瘀伤、疤痕或水疱或与前述中的任一种相关的瘙痒。

42. 根据权利要求35所述的用途、根据权利要求36所述的用于所述用途的配制品或组合产品或根据权利要求37所述的方法,其中所述以炎症为特征的病症或障碍是结肠炎、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、胃溃疡、胃炎、胃部溃疡、胃癌、便秘、胃炎、与影响胃肠道的癌症和/或感染相关的炎症、胃食管反流疾病或痔疮。

43. 根据权利要求35至42中任一项所述的用途、用于所述用途的配制品、用于所述用途的组合产品或方法,其中通过向相关炎症部位直接外用给予来治疗病症。

44. 根据权利要求43所述的用途、用于所述用途的配制品、用于所述用途的组合产品或方法,其中所述给予是向皮肤的。

45. 根据权利要求43所述的用途、用于所述用途的配制品、用于所述用途的组合产品或方法,其中所述给予是向粘膜表面的。

46. 根据权利要求1至25或33中任一项所述的配制品或根据权利要求24至34中任一项所述的组合产品用于制造治疗特发性肺纤维化的药物的用途。

47. 根据权利要求1至25或34中任一项所述的配制品或根据权利要求26至34中任一项所述的组合产品,用于治疗特发性肺纤维化。

48. 一种治疗特发性肺纤维化的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给予根据权利要求1至23或34中任一项所述的配制品或根据权利要求26至34中任一项所述的组合产品。

49. 根据权利要求46所述的用途、根据权利要求47所述的用于所述用途的配制品或组合产品或根据权利要求48所述的方法,其中所述给予是外用的。

50. 根据权利要求49所述的用途、用于所述用途的配制品、用于所述用途的组合产品或方法,其中所述给予是向肺直接外用给予。

51. 一种用于制备根据权利要求1至25或34中任一项所述的药物配制品的方法,所述方

法包括使根据权利要求1至25或34中任一项所述的白三烯受体拮抗剂与一种或多种佐剂、稀释剂或载体关联。

52. 一种用于制备根据权利要求28至34中任一项所述的试剂盒的方法,所述方法包括使所述试剂盒的组分(A)与所述试剂盒的组分(B)关联。

含有白三烯受体拮抗剂的新型配制品

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的药物组合以及新颖的药物用途和组合物。

背景技术

[0002] 炎症典型地被表征为对例如微生物、某些抗原、受损害的细胞或物理和/或化学因子的入侵的局部组织反应。炎症反应通常是一种保护机制,所述保护机制用于破坏、稀释或隔离有害剂和受损伤的组织,以及用于引发组织愈合。

[0003] 炎症可能是由物理创伤、感染、一些慢性疾病(例如,银屑病和自身免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎)和/或对外部刺激的化学和/或生理反应(例如,作为过敏反应的一部分)导致的。可能涉及一系列复杂事件,其中炎症介质增加局部血管的血流量和扩张,导致发红和发热、体液渗出,通常导致局部肿胀、白细胞迁移到发炎区域中以及疼痛。

[0004] 许多病症/障碍以异常的、组织损害性的炎症为特征和/或由其引起。此类病症典型地以激活免疫防御机制为特征,导致对宿主的危害大于益处的作用,并且通常与不同程度的组织发红或充血、肿胀、体温过高、疼痛、瘙痒、细胞死亡、组织破坏、细胞增殖和/或功能丧失相关。例子包括炎性肠病、类风湿性关节炎、多发性硬化症、银屑病、肾小球肾炎和移植排斥。

[0005] 典型地,一系列复杂事件会导致炎症变化,诸如通过局部血管扩张导致的血流量增加,从而导致发红和发热、白细胞和血浆的溢出,通常导致局部肿胀、感觉神经的激活(导致一些组织疼痛)和功能丧失。这些炎症变化是由一连串细胞事件和生化事件触发的,所述事件涉及像嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的细胞,以及诸如血管活性胺、细胞因子、补体因子和活性氧的炎症介质。

[0006] 此外,炎症在伤口愈合过程中起关键作用。因此,伤口和烧伤可以归类为与炎症相关的病症。本领域的传统观念是抗炎药不应被直接施用于开放性伤口,因为这将不利于伤口愈合的进展。

[0007] 贻贝粘附蛋白(MAP)(也称为贻贝(*Mytilus edulis*)足丝蛋白(mefp))是由海洋贝类物种(诸如贻贝(*Mytilus edulis*)、厚壳贻贝(*Mytilus coruscus*)和翡翠贻贝(*Perna viridis*))分泌的蛋白质。粘附蛋白由贻贝从足丝腺分泌,并在足丝腺中产生和储存。当分泌在固体(诸如岩石)以及其他固体物体(诸如金属、木材、玻璃等)的表面上时,形成将贻贝固定在固体物体上的防水粘结。典型地,贻贝成群附着在沿海礁或船底。粘结非常强,具有抵抗沿海水域的波浪冲击的能力。

[0008] 迄今为止,对贻贝、紫贻贝(*Mytilus galloprovincialis*)、加利福尼亚贻贝(*Mytilus californias*)和翡翠贻贝的研究已经鉴定了来源于贻贝的十一种独立的粘附蛋白亚型:mfp-1(有时称为“mefp-1”,在下文可互换使用)、mfp-2/mefp-2、mfp-3/mefp-3、mfp-4/mefp-4、mfp-5/mefp-5、mfp-6/mefp-6;胶原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG;以及贻贝足丝基质蛋白PTMP(近端丝基质蛋白)和DTMP(远侧近端丝基质蛋白)。参见例如,Zhu等人,Advances in Marine Science,32,560(2014)和Gao等人,Journal of Anhui

Agr.Sci.,39,19860(2011)。

[0009] 所有贻贝粘附蛋白(包括其亚型)都具有两个结构特征,在于它们包含:(1)赖氨酸,使得所述蛋白质带有高正电荷负载(由于NH₂末端);(2)3,4-二羟基苯丙氨酸(DOPA,多巴胺),其邻苯二酚部分负责形成牢固的共价键,并且因此负责贻贝粘附蛋白与固体表面结合的能力。

[0010] 目前,基于贻贝粘附蛋白产物的产品在有限的领域中使用(包括微细胞粘结、作为组织粘附剂以及伤口和烧伤的治疗)。商业产品可以直接作为贻贝粘附蛋白的溶液使用,或者作为在使用前溶解的冷冻干燥粉末储存。

[0011] 白三烯受体拮抗剂(LRA)(通常统称为“leukast”,包括孟鲁司特)是具口服活性的非类固醇免疫调节化合物,其经口给予至胃肠道,用于维持季节性过敏症状的治疗和预防(参见例如Hon等人,Drug Design,Development and Therapy,8,839(2014))。这些化合物通过主要阻断白三烯D4(以及白三烯C4和E4)对气道中半胱氨酰(cysteinal)白三烯受体CysLT1的作用而起作用。

[0012] 尽管在文献中已经描述了在治疗各种其他炎性障碍中的潜在用途,但是据申请人所知,白三烯受体拮抗剂从未在临床环境中外用给予,例如向皮肤给予,以治疗例如炎症。

[0013] 此外,据申请人所知,在现有技术中尚未公开披露特别包含贻贝粘附蛋白和LRA或其衍生物的组合产品治疗例如炎症的用途。

发明内容

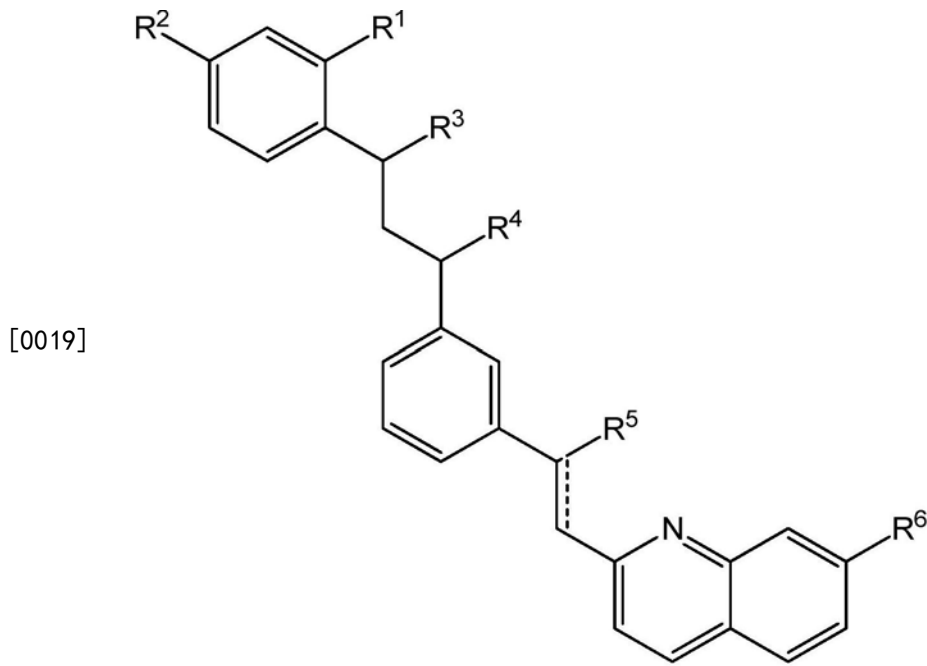
[0014] 根据本发明的三个第一方面,提供了一种(药物、兽药或化妆品)配制品,所述配制品包含LRA或其药学上、兽医学上或化妆品上可接受的盐或溶剂化物,所述配制品适合于、适于和/或包装并且呈现用于:

[0015] (a) 外用给予;

[0016] (b) 炎症、炎性障碍和/或以炎症为特征的病症的治疗;和/或

[0017] (c) 用于通过直接外用给予所述配制品来治疗炎症、炎性障碍和/或以炎症为特征的病症。

[0018] 可提及的LRA包括西那司特和泊比司特,优选地普仑司特和扎鲁司特,更优选地孟鲁司特的衍生物,所述衍生物具有式I:



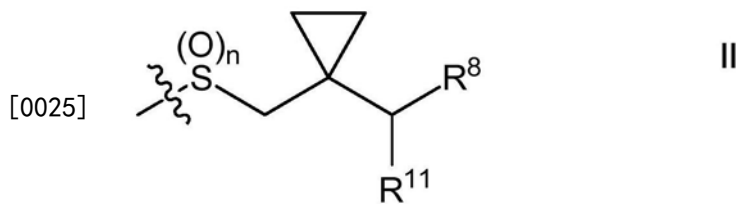
[0020] 其中：

[0021] R^1 选自 $-C(CH_3)_2OR^7$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2H$ 、

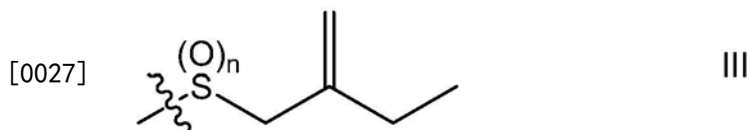
[0022] $-C(CH_3)(OH)CO_2H$ 、 $-C(CH_3)(OH)CH_2OH$ 和 $-C(=O)NH_2$ ；

[0023] R^2 和 R^3 独立地是H或-OH；

[0024] R^4 是H、-OH、 $-OS(O)_2CH_3$ 、式II的结构片段：



[0026] 或式III的结构片段：

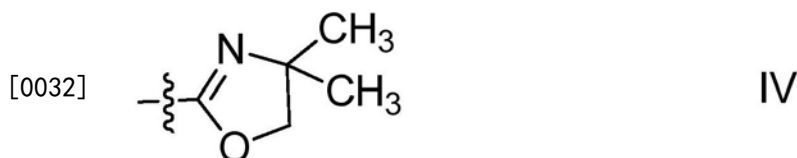


[0028] 其中所述式II和III的片段中的波浪线代表各个片段与所述式I的化合物的附接点，并且n是0、1或2；

[0029] 所述式I的化合物中的虚线代表任选的双键，并且当存在双键时， R^5 代表H，并且当不存在双键时， R^5 代表H或如上所定义的式II的结构片段；

[0030] R^6 是H或Cl；

[0031] R^8 选自 $-C(O)R^9$ 、-CN和式IV的结构片段：



[0033] 其中所述式IV的片段中的波浪线代表与所述式II的结构片段的附接点， R^9 是 $-NH_2$

或-OR¹⁰;

[0034] R¹¹是H或OH;并且

[0035] R⁷和R¹⁰独立地是H、-CH₃或葡萄糖酸残基,

[0036] 或其区域异构体、几何异构体或立体异构体。

[0037] 如上所提及,当式I的化合物含有双键时,它们可以作为围绕所述双键的E(异侧(entgegen))和Z(同侧(zusammen))几何异构体存在。所有此类异构体及其混合物包括在本发明的范围内。为避免疑义,在式I的化合物中,喹啉环可以顺式(作为Z几何异构体)或反式(作为E几何异构体)跨越双键定位至中心1,3-二取代的苯基环。

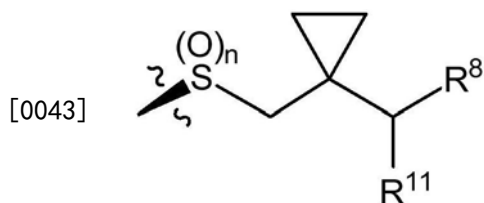
[0038] 优选地,喹啉环反式跨越双键定位至中心1,3-二取代的苯基环,即E几何异构体。

[0039] LRA、特别是式I的化合物含有手性碳原子。在这方面,所有立体异构体及其混合物(包括外消旋混合物)包括在本发明的范围内。

[0040] 优选的式I的化合物包括如下那些,其中当R³代表-OH时,其处于以下构型:



[0042] 并且更优选地,当R⁴是式II的结构片段时,其处于以下构型:



[0044] 其中n、R⁸和R¹¹是如上文所定义的。

[0045] 尽管在本发明的一些方面,LRA可以是孟鲁司特,但是可提及的LRA包括LRA不是孟鲁司特的那些。可提及的式I的化合物包括如上文所定义的那些,条件是当R¹是-C(CH₃)₂OR⁷,R⁶是Cl,R²、R³和R⁷都是H,虚线代表双键并且喹啉环反式(作为E几何异构体)跨越双键定位至中心1,3-二取代的苯基环,并且R⁴是式II的结构片段,其中n是0,R¹¹是H,R⁸是-C(O)R⁹并且R⁹是-OR¹⁰时,则R¹⁰不是H。

[0046] 优选的式I的化合物包括如下那些,其中:

[0047] R¹选自-C(CH₃)₂OR⁷、-C(=O)CH₃、-C(CH₃)=CH₂和-C(CH₃)₂H;

[0048] R²是H;

[0049] R³是H;

[0050] R⁴是式II的结构片段;

[0051] n是1,或优选地0;

[0052] 虚线代表双键;

[0053] R⁶是Cl;

[0054] R⁷是H;

[0055] R⁸是-C(O)R⁹;

[0056] R⁹是-OR¹⁰;

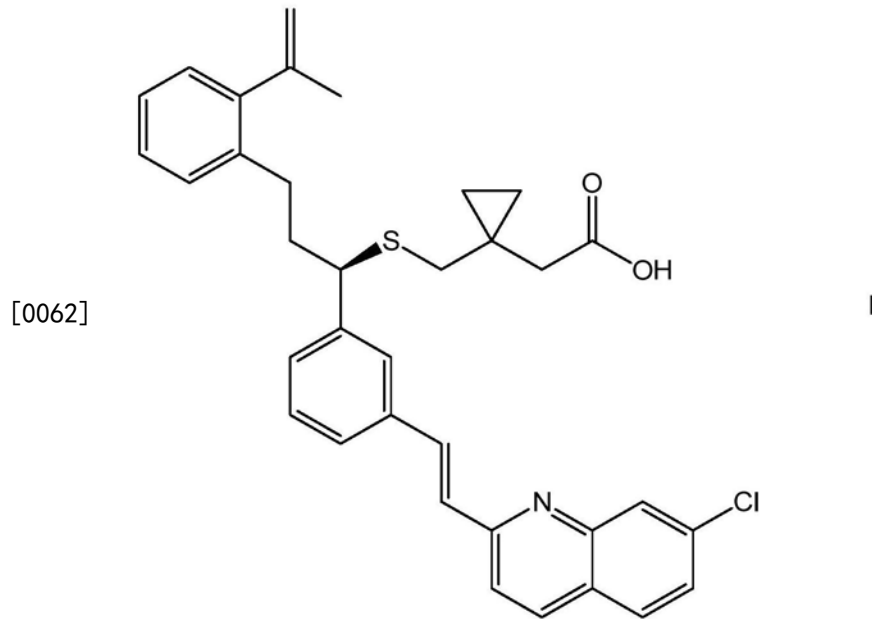
[0057] R¹⁰和R¹¹各自独立地是H。

[0058] 可提及的式I的化合物包括如下那些,其中R¹选自-C(CH₃)₂OH、-C(=O)CH₃、-C(CH₃)=CH₂和-C(CH₃)₂H。

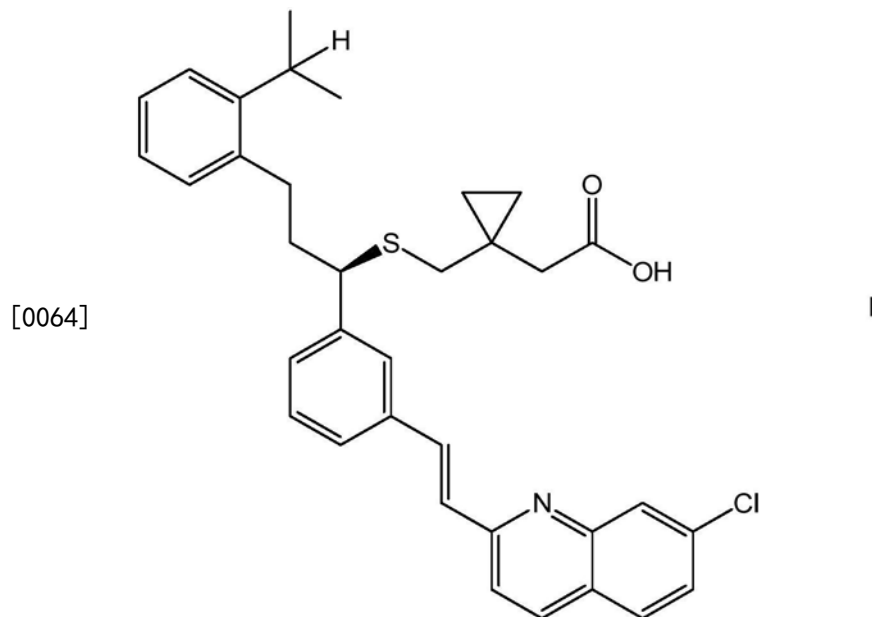
[0059] 优选的式I的化合物包括如下那些,其中R¹是-C(CH₃)=CH₂或-C(CH₃)H,和/或n是0。

[0060] 特别优选的式I的化合物包括孟鲁司特苯乙烯和氢化孟鲁司特苯乙烯。

[0061] 为避免疑义,孟鲁司特苯乙烯具有以下化学结构:



[0063] (参见例如,Saravanan等人,Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,48,708(2008)),并且氢化孟鲁司特苯乙烯具有以下化学结构:



[0065] (参见例如,Gandhi等人,Anal.Methods,8,1667(2016))。

[0066] LRA(包括式I的化合物)可以呈盐的形式。可提及的盐包括药学上可接受的和/或化妆品上可接受的盐,诸如药学上和/或化妆品上可接受的酸加成盐和碱加成盐。此类盐可以通过常规方式形成,例如通过以下方式形成:使相关化合物与一个或多个当量的适当的酸或碱任选地在溶剂中或在盐不溶的介质中反应,接着使用标准技术(例如,在真空中、通过冷冻干燥或通过过滤)除去所述溶剂或所述介质。盐也可以通过例如使用合适的离子交

换树脂将呈盐形式的活性成分的抗衡离子与另一种抗衡离子交换来制备。

[0067] 优选的盐包括例如乙酸盐、盐酸盐、硫酸氢盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、碱土金属盐(诸如钙和镁盐)或碱金属盐(诸如钠和钾盐)。最优选地,本发明化合物可以呈乙酸盐的形式。

[0068] 特定的LRA西那司特、泊比司特、普仑司特和扎鲁司特是已知的LRA活性成分。

[0069] 作为式I的化合物的孟鲁司特的衍生物在文献中已知(参见例如,上述参考文献以及Drug Metabolism and Disposition,43,1905(2015)和Toxicology Letters,<http://dx.doi.org/10.1016//j.tox.let.2015.07.03>),可商购获得,和/或可以使用适当的试剂和反应条件通过常规技术从可用的起始材料制备。在这方面,技术人员尤其可以参考“Comprehensive Organic Synthesis”,B.M.Trost和I.Fleming,Pergamon Press,1991。可使用的其他参考文献包括“Heterocyclic Chemistry”,J.A.Joule,K.Mills和G.F.Smith,第3版,由Chapman&Hall出版;“Comprehensive Heterocyclic Chemistry II”,A.R.Katritzky,C.W.Rees和E.F.V.Scriven,Pergamon Press,1996以及“Science of Synthesis”,第9-17卷(Heteroarenes and Related Ring Systems),Georg Thieme Verlag,2006。还参见尤其在Saravanan等人,Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,.48,708(2008);Gandhi等人,Analytical Methods,8,1667(2016)和Cardoso等人,Drug Metab.Dispos.,43,1905(2015)中描述的合成。

[0070] 技术人员应理解,可以在用于制备式I的化合物的方法之后或期间,通过本领域技术人员熟知的方法将如本文所定义的取代基及其上的取代基修饰一次或多次。此类方法的例子包括取代、还原、氧化、脱氢、烷基化、脱烷基化、酰化、水解、酯化、醚化、卤化和硝化。在反应顺序期间的任何时间,前体基团可以被改变为不同的此类基团,或改变为式I的化合物中定义的基团。技术人员还可以参考“Comprehensive Organic Functional Group Transformations”,A.R.Katritzky,O.Meth-Cohn和C.W.Rees,Pergamon Press,1995和/或“Comprehensive Organic Transformations”,R.C.Larock,Wiley-VCH,1999。

[0071] 式I的化合物可以从其反应混合物中分离出,并且如果需要,可以使用如本领域技术人员已知的常规技术进行纯化。因此,用于制备式I的化合物的方法可以包括分离和任选地纯化相关化合物作为最终步骤。

[0072] 本领域技术人员应意识到,在用于制备式I的化合物的方法中,可能需要通过保护基团来保护中间体化合物的官能团。官能团的保护和脱保护可以在反应之前或之后进行。

[0073] 可以根据本领域技术人员熟知的和如下文所述的技术来施加和除去保护基团。例如,可以使用标准脱保护技术将受保护的化合物/中间体化学地转化为未受保护的化合物。所涉及的化学类型将决定保护基团的需要和类型以及完成合成的顺序。保护基团的使用完整地描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”,第5版,T.W.Greene&P.G.M.Wutz,Wiley-Interscience(2014),将其内容通过引用并入本文。

[0074] 某些式I的化合物是有用的,因为它们具有药理活性。因此,那些化合物可用于人类药和动物药中。因此,尽管它们也可以用作化妆品和/或用作医疗装置的一部分,但是它们被指示作为药物(和/或在兽医科学中)。

[0075] 因此,在本发明的另外方面,提供了药物、兽药或化妆品配制品,所述配制品包含如上文所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,所述配制品适合于、适于

和/或包装并且呈现用于向人类或动物给予。在这方面,在这样的配制品中,如上文所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以大于约10% (诸如大于约20%,包括大于约40%) 的量存在,以存在于配制品中所有活性药物成分的总量的重量计。

[0076] 包含式I的化合物的优选的药物配制品包括包含孟鲁司特苯乙烯的那些。

[0077] 进一步提供了如上文所定义的式I的化合物(例如,孟鲁司特苯乙烯)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用作药物、兽药或化妆品。

[0078] 尽管本文所述的LRA本身可以具有药理活性,但是可以存在或可以制备其某些药学上可接受的(例如,“受保护的”)衍生物,所述衍生物可不具有这种活性,但是所述衍生物可以被给予并且之后被代谢或化学地转化以形成此类LRA。此类化合物(其可具有一些药理活性,条件是这种活性明显低于其代谢/转化的活性化合物的活性)因此可以被描述为本文所述的LRA的“前药”。

[0079] 如本文所用,对前药的提及将包括在给予后预定时间内以实验上可检测的量形成相关LRA化合物的化合物。本文所述的LRA化合物的所有前药都包括在本发明的范围内。

[0080] 本文所述的LRA在治疗炎症中特别有用。

[0081] “炎症的治疗”包括对身体的任何器官(包括软组织、关节、神经、血管系统、内脏器官,尤其是粘膜表面,特别是皮肤)中的炎症(与原因无关)的治疗,并且还包括所有此类炎症性障碍或病症、和/或以炎症(例如,作为症状)为特征的障碍或病症。

[0082] 炎症性障碍和/或病症可以(并且典型地)以免疫防御机制的激活为特征,所述激活产生对宿主的危害大于益处的作用。此类病症通常与不同程度的组织发红或充血、肿胀、水肿、体温过高、疼痛(包括隐痛(aching))、体液渗出、瘙痒(瘙痒症)、细胞死亡和组织破坏、细胞增殖和/或功能丧失。

[0083] 根据本发明的另外方面,提供了治疗炎症、炎症性障碍和/或以炎症(例如,作为症状)为特征的障碍/病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给予包含如本文所公开的LRA或其盐或溶剂化物的配制品。

[0084] 可提及的炎症性病症包括动脉炎、糖尿病、代谢综合征、玫瑰痤疮、哮喘和过敏、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、痛风性关节炎、炎症肠病(诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、多发性硬化症、骨关节炎、胰腺炎、前列腺炎、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、荨麻疹、血管炎、肥大细胞增多症、糖尿病性血管并发症、偏头痛、动脉粥样硬化和相关的心血管障碍。可提及的以炎症为特征的疾病状态是慢性阻塞性肺病(COPD)。可提及的另外的以炎症为特征的疾病状态是结肠炎,包括炎症性肠病,包括克罗恩病,尤其是溃疡性结肠炎。可提及的其他以炎症为特征的疾病状态是胃溃疡(gastrohelcosis)(例如,胃炎、胃部溃疡(gastric ulcer)、胃癌和其他胃粘膜疾病)、便秘、胃炎、与影响胃肠道的癌症和感染(例如,病毒感染,诸如普通感冒或流感)相关的炎症以及胃食管反流病(GERD)。

[0085] 可更尤其提及的炎症性病症包括皮肤或粘膜(包括口腔、鼻、眼、阴道、宫颈和/或肛肠粘膜、更特别是口腔或鼻粘膜)的炎症,诸如由感染(诸如病毒和/或细菌感染)引起的炎症,或过敏性/特应性病症(诸如鼻炎(例如,过敏性鼻炎)、咽炎、牙周炎、牙龈炎、干眼症、结膜炎(例如,过敏性结膜炎)、皮炎、荨麻疹(urticaria, hives)和食物过敏);和其他炎症性障碍,诸如疱疹、药疹、多形性日光疹、晒伤、皮肤癌的早期表现(红斑样皮肤病变)、病理性脱

发(包括皮肤移植后)、化学性皮炎、银屑病、多形性红斑、毛囊炎、湿疹和外耳道炎。可提及的疾病状态是多形性日光疹。

[0086] 更特别地,包含LRA化合物的配制品(例如,外用配制品)可以用于治疗以炎症为特征和/或与炎症相关的某些病症。此类病症可以包括伤口(包括擦伤(划痕)、切口(包括手术切口)、撕裂、穿刺、撕脱、瘀伤和结疤)和烧伤(包括在烧伤后由外科手术(诸如皮肤移植)引起的炎症)和其他病症(诸如痔疮)。伤口可以是急性的或慢性的,和/或可以由如本文所定义的一种或多种炎性障碍引起。

[0087] 皮肤或粘膜的伤口可能是由对膜表面的内部或外部物理损伤引起的,或者可能是由潜在的生理障碍引起的(即,是其症状)。

[0088] 物理(例如,“开放性”)伤口可能是由以下引起的:锋利的物体(割口、切口、穿刺)或钝的物体/机械力(撕裂、擦伤、撕脱)、物理打击(瘀伤)、热或化学物(烧伤和水疱)、紫外光(晒伤)、寒冷(冻疮或冻伤)。伤口可以是浅表的(仅对表皮和/或真皮的损害),或者可以是全层伤口(在表皮和/或真皮下方的损害)。在严重的情况下,可能损害皮下和/或粘膜下组织,诸如肌肉、骨、关节、甚至内脏器官。

[0089] 包含LRA化合物的配制品(例如,外用配制品)可以用于缓解与炎症和/或受伤相关的疼痛(包括隐痛)。具体地,包含本文所公开的LRA的配制品可以用于缓解操作性疼痛和/或非操作性疼痛。技术人员应理解,术语“操作性疼痛”(即,手术疼痛)是指与出于医疗保健目的而进行的医学研究和治疗相关的急性疼痛。术语“非操作性”是指与炎症和/或受伤相关的一般性疼痛(例如,与口腔溃疡、烧伤和/或疤痕相关的疼痛),并且不是特定医学干预的结果。

[0090] 包含本文所公开的LRA化合物的配制品不仅可以用于治疗与伤口本身和愈合过程相关的炎症、疼痛(包括隐痛)和/或瘙痒症(瘙痒),它们还可以用于预防体液从伤口渗出、感染风险以及还有对由炎症和/或伤口愈合过程引起的生理反应(诸如结疤和黑色素沉着)的预防。

[0091] 结疤是炎症和/或伤口愈合的结果,并且是作为这种炎症/愈合的结果的纤维组织形成的通用术语。

[0092] 包含本文所公开的LRA化合物的配制品(例如,外用配制品)还可用于抑制黑色素沉着的产生,所述黑色素沉着的产生可能是或可能不是由炎症和/或伤口愈合引起的。此类配制品还可用于抑制与黑色素沉着相关的障碍(诸如黄褐斑、雀斑、黑变病、面颊皮疹和其他色素沉着症)、伴有黑素瘤的皮肤癌以及由暴露于阳光引起的色素沉着症或皮肤疾病(像痤疮)。

[0093] 伤口也可能作为(例如,炎性)疾病或障碍的结果而引起。此类伤口可以包括皮肤和粘膜的水疱和/或溃疡。这些是通常长期持续且难以治疗的常见病症。皮肤组织可能经常被损害,去除,液化,感染和/或坏死。溃疡可能对健康导致继发性结果(特别是如果它们受感染的话),难以治愈并且治疗昂贵。它们还可能给患者造成显著的心理压力和经济损失,从而影响总体幸福感和生活品质。

[0094] 根据本发明的另外方面,提供了适合于、适于和/或包装并且呈现用于外用给予的药物配制品用于制造通过将所述配制品直接外用应用于伤口以愈合或恢复皮肤或粘膜的所述伤口的药物的用途,所述药物配制品包含与药学上可接受的外用佐剂、稀释剂或载体

混合的LRA或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0095] 在替代方案中,包含本文所公开的LRA化合物的配制品(例如,外用配制品)特别有用的炎性皮肤病或疾病包括银屑病、痤疮、湿疹和皮炎,尤其是过敏性/特应性皮炎,以及在例如如以鼻炎(尤其是过敏性鼻炎)、痔疮和慢性阻塞性肺病、还有例如溃疡性结肠炎为特征的粘膜炎症的治疗中。

[0096] 银屑病是一种慢性炎性皮肤病,具有复发的趋势(一些患者在其整个一生中都无法治愈)。银屑病的临床表现主要包括红斑和鳞屑。它可以在全身发生,但更常见地在头皮和四肢上被观察到。

[0097] 痤疮是一种滤泡性(毛囊皮脂腺单位)慢性炎性皮肤病,其发生与像皮脂分泌过多、毛囊皮脂腺导管阻塞(包括封闭性粉刺和开放性粉刺)、细菌感染和炎性反应的主要因素密切相关,其倾向于在青年时期发生,以在面部的多形性皮肤病变为特征。因此,术语痤疮包括普通痤疮和玫瑰痤疮(即,酒渣鼻)。

[0098] 湿疹是由多种内部和外部因素引起的具有强烈瘙痒的皮肤炎性反应。它具有三个阶段:急性、亚急性和慢性。在急性阶段,有渗出物产生的趋势,而慢性阶段包括浸润和肥大。皮肤病变通常瘙痒并且容易复发。

[0099] 皮炎是一种常见的皮肤疾病,以粗糙、发红、瘙痒、湿疹和干燥为特征。如果不迅速治疗,由皮炎引起的小块、顽固性溃疡和色素沉着斑可能发展为基底细胞癌、鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤。皮炎可能是由各种内部和外部感染或非感染因素引起的,所述因素包括物质(接触性皮炎)或过敏(过敏性/特应性皮炎)。还包括脂溢性皮炎(脂溢性湿疹)和所有形式的类固醇依赖性皮炎(包括光敏感性脂溢疹、口周皮炎、玫瑰痤疮样皮炎、类固醇-玫瑰痤疮、类固醇诱导的玫瑰痤疮、医源性玫瑰痤疮(iatrosacea)、类似玫瑰痤疮的类固醇性皮炎、外用皮质类固醇诱导的玫瑰痤疮样皮炎、更特别是面部皮质类固醇成瘾性皮炎(FCAD)或面部皮质类固醇依赖性皮炎(FCDD),如如在长期用(包括不受控制的使用、滥用或误用)外用皮质类固醇治疗后在面部区域的潮红、红斑、毛细血管扩张、萎缩、丘疹和/或脓疱为特征;参见例如,Xiao等人,J.Dermatol.,42,697(2015)和Lu等人,Clin.Exp.Dermatol.,35,618(2009))。

[0100] 鼻炎是在鼻内部的粘膜的刺激和炎症。鼻炎的常见症状包括鼻塞、流鼻涕、打喷嚏和鼻后滴漏。最常见的一种鼻炎是由过敏原引起的过敏性鼻炎,所述过敏原是诸如花粉、灰尘、霉菌或某些动物的皮肤屑。即使当经鼻给予(即,向鼻粘膜给予)时,包含本文所公开的LRA化合物的配制品也可以减轻眼部瘙痒。

[0101] 痔疮是由在直肠和肛门内部或周围存在的痔疮血管的炎症引起的肿胀。症状包括大便通过后出血(即,受伤),痔疮脱垂,粘液排出以及在肛门区域中的瘙痒、痛、发红和肿胀。痔疮被认为是腹部压力升高的结果,例如作为便秘或腹泻的结果。

[0102] 慢性阻塞性肺病(COPD)是一组导致呼吸困难的肺病症的名称,所述肺病症包括肺气肿(对肺泡的损害)和慢性支气管炎(长期的气道炎症)。当肺发炎、受损害和变窄时,发生COPD。对肺的损害通常是不可逆的并且导致进出肺的空气流动的伤害。COPD的症状包括呼吸急促、排痰性咳嗽、频繁的胸部感染和持续喘息。所述疾病的最常见原因是吸烟,尽管其他风险因素包括高水平的空气污染和职业性暴露于粉尘、化学物和烟雾。

[0103] 包含本文所公开的LRA化合物的配制品(例如,外用配制品)可在减轻由包括本文

一般和特定提及的那些在内的各种病症引起的红斑、发红和肿胀、水肿、水疱和大疱性类天疱疮方面具有积极作用,并且可抑制皮下组织液的渗出,并且抑制由此类炎性病症引起的瘙痒和疼痛。

[0104] 可提及的其他炎性病症包括:

[0105] (a) 粘膜炎症,诸如口腔粘膜炎症、口疮性溃疡、中耳炎、喉炎、气管炎、食管炎、胃炎、肠炎和小肠结肠炎(包括细菌性痢疾、慢性阿米巴痢疾、血吸虫病、非特异性溃疡性结肠炎和局限性肠炎)、子宫颈炎和子宫颈内膜炎、子宫内膜炎、由吸入损伤等引起的炎症以及与影响粘膜表面(诸如在口腔、鼻咽、耳、喉咙、气管、胃肠道、子宫颈等中的那些)的癌症和感染(例如,病毒感染,诸如普通感冒或流感)相关的粘膜炎症。

[0106] (b) 与例如骨折、骨和关节的化脓性感染相关的骨科炎症、由风湿性骨病引起的炎症以及化脓性骨髓炎(急性、慢性、局部、硬化、创伤后)、化脓性关节炎;骨肿瘤(骨瘤、骨样骨瘤、软骨瘤)、骨囊肿、破骨细胞瘤、原发性骨肉瘤(bone sarcoma)(骨肉瘤(osteosarcoma)、软骨肉瘤、骨纤维肉瘤、尤因肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、脊索瘤)、转移性骨肿瘤、骨肿瘤样病变(骨囊肿、动脉瘤样骨囊肿、嗜酸性肉芽肿、纤维异常增生);和风湿性关节炎。

[0107] (c) 神经炎症,诸如周围性多发性神经炎、面部神经炎、周围性神经炎、皮下神经炎、尺神经炎、肋间神经炎等。

[0108] (d) 皮下和粘膜下软组织炎症,诸如肌炎,韧带炎,肌腱炎,脂膜炎、囊炎,淋巴结炎,腹股沟淋巴腺炎,扁桃体炎,滑膜炎,筋膜炎以及由肌肉、韧带、筋膜、肌腱、滑膜、脂肪、关节囊和淋巴组织的损伤、挫伤或撕裂引起的软组织炎症。

[0109] (e) 血管炎症,诸如过敏性白细胞破碎性血管炎、过敏性皮肤血管炎、结节性多动脉炎、血栓性血管炎、肉芽肿性血管炎、淋巴细胞性血管炎、血液组成异常的血管炎和风湿性血管炎、以及与由过敏性白细胞破碎性血管炎、结节性多动脉炎、血栓性血管炎、肉芽肿性血管炎、淋巴细胞性血管炎、血液组成异常的血管炎和风湿性血管炎引起的血管癌相关的血管炎症。

[0110] (f) 内脏器官(诸如心脏、胃、肠、肺、肝、脾、肾、胰腺、膀胱、卵巢和前列腺)的炎症,包括但不限于心包炎、心肌炎、心内膜炎、肺炎、肝炎、脾炎、肾炎、胰腺炎、膀胱炎、卵巢炎、前列腺炎和胃部溃疡的治疗。

[0111] (g) 眼和周围区域的炎症,诸如结膜炎、角膜炎(例如,急性上皮角膜炎、钱币状角膜炎、间质性角膜炎、盘状角膜炎、神经营养性角膜炎、粘斑性角膜炎、单纯疱疹角膜炎、带状疱疹角膜炎、细菌性角膜炎、真菌性角膜炎、棘阿米巴性角膜炎、盘尾丝虫性角膜炎(onchocercal keratitis)、浅层点状角膜炎、溃疡性角膜炎、暴露性角膜炎、光性角膜炎和隐形眼镜急性红眼)、视神经炎等。

[0112] (h) 牙龈和口腔的炎症,诸如牙周炎、牙龈炎、牙溃疡等。

[0113] (i) 与风湿病相关的炎症、诸如风湿性血管炎、类风湿性关节炎、风湿性骨病、强直性脊柱炎、滑囊炎、克罗恩病、痛风、传染性关节炎、幼年特发性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、风湿性多肌痛、多肌炎、银屑病性关节炎、硬皮病、干燥综合征、脊柱关节病、系统性红斑狼疮、肌腱炎等。

[0114] 本发明的化合物还可以用于治疗消化系统的某些特定疾病,诸如胃食管反流病

(GERD),其特征可以在于嘴里有酸味、反胃、烧心、吞咽疼痛和/或咽喉痛、流涎增加(心灼热)、恶心、胸痛和咳嗽。GERD可能引起食管损伤,包括反流性食管炎(即,食管上皮炎症,其可能在胃和食管的交界处或周围引起溃疡)、食管狭窄(即,由反流诱导的炎症引起的食管持续狭窄)、巴雷特食管(即,肠化生(即,远端食管的上皮细胞从鳞状到肠柱状上皮的变化))和/或食管腺癌(一种癌症形式)。

[0115] 包含本文所公开的LRA化合物的配制品还可以用于治疗呼吸系统的某些特定疾病,诸如肺囊性纤维化、普通型间质性肺炎、过敏性肺炎、石棉肺、肺气肿、肺源性心脏病、肺栓塞等。可提及的特定疾病状态是特发性肺纤维化(IPF)。

[0116] IPF是一种弥漫性且致命性的肺间质疾病,其病理特征包括肺泡上皮损害、肺成纤维细胞的大量增殖、细胞外基质的过度沉积,最终导致不可逆的肺组织损害。在所述疾病的后期,患有IPF的受试者经历呼吸衰竭和死亡。已发现,包含本文所公开的LRA化合物的配制品可用于治疗IPF和/或减轻与所述疾病相关的症状。

[0117] 包含本文所公开的LRA化合物的配制品还特别可用于治疗以下肺部和/或纤维化病症(无论是否在本文中另外提及):肺纤维化、肾纤维化、肝纤维化、矽肺、急性支气管炎、慢性支气管炎、气管支气管炎、支气管性哮喘、哮喘持续状态、支气管扩张、上呼吸道感染(包括普通感冒和流感)、过敏性气道炎症、细菌性肺炎、病毒性肺炎、支原体肺炎、立克次体肺炎(reckettsia)、放射性肺炎、肺炎球菌(包括葡萄球菌、链球菌和革兰氏阴性杆菌)肺炎、肺念珠菌病(包括曲霉菌病、毛霉菌病、组织胞浆菌病、放线菌病和诺卡氏菌病)、肺真菌病、隐球菌病、肺脓肿、过敏性肺炎(吕弗琉综合征(Leoffer's syndrome))、外源性过敏性肺泡炎、嗜酸粒细胞浸润症(嗜酸细胞增多症)、阻塞性肺气肿、肺水肿、肺结核、呼吸性碱中毒(酸中毒)、急性肺损伤、间质性肺病、脓胸、肺纤维瘤和肺心病。

[0118] 根据本发明的另外方面,提供了适合于、适于和/或包装并且呈现用于外用给予的药物配制品用于制造通过向肺外用给予(例如通过吸入)治疗IPF的药物的用途,所述药物配制品包含与药学上可接受的外用佐剂、稀释剂或载体混合的LRA或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0119] 包含本文所公开的LRA化合物的配制品有用的特定粘膜障碍和疾病包括例如肛肠疾病,诸如腹泻、痔疮、脓肿、瘘管、裂、肛门瘙痒、肛隐窝炎、疣和直肠脱垂;炎性肠病,包括克罗恩病、特别是溃疡性结肠炎;妇科疾病,诸如子宫颈炎、阴道炎、骨盆疼痛和障碍;以及牙齿疾病,诸如牙周炎。

[0120] 通过增加SOD(超氧化物歧化酶)产生并且减少脂质氧化,本文定义的LRA化合物可以进一步具有抗氧化作用。因此可以认为此类化合物和包括它们的配制品具有抗氧化特性。

[0121] 本文定义的LRA化合物还可以具有退热特性,所述退热特性允许治疗发烧和/或减轻其症状;例如,通过降低受试者的体温,这导致发烧降低。因此可以认为此类LRA化合物和包括它们的配制品退热药。

[0122] 为避免疑义,在本发明的上下文中,术语“治疗”、“疗法”和“治疗方法”包括对有需要的患者进行的治疗性或姑息性治疗以及对易患炎症和/或炎性障碍的患者进行的预防性治疗和/或诊断。

[0123] 包含如本文所公开的LRA化合物及其盐的配制品可以进一步具有抗病毒特性,如

与任何病毒感染或疾病的任何症状(诸如疼痛和/或炎症)的治疗相反,所述抗病毒特性可允许在本质上治疗病毒感染,即通过干扰病毒在宿主内的复制来治疗病毒感染或病毒性疾病。此类抗病毒特性还可允许预防这种感染或疾病的发作、保护宿主细胞免受(例如,进一步)病毒感染、预防或停止病毒感染或疾病的传播(在单个宿主内、或从一个宿主到新宿主)、或预防病毒在宿主中潜伏后的重新激活。

[0124] 根据本发明的另外方面,提供了治疗病毒感染的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给予包含如本文所公开的LRA或其盐或溶剂化物的配制品。

[0125] 可提及的病毒感染包括由以下科的病毒引起的那些:腺病毒科(例如,腺病毒)、乳头瘤病毒科(例如,人乳头瘤病毒)、多瘤病毒科(例如,BK病毒;JC病毒)、疱疹病毒科(例如,单纯疱疹,1型;单纯疱疹,2型;水痘带状疱疹病毒;EB病毒(Epstein-Barr virus);人巨细胞病毒;人疱疹病毒,8型)、痘病毒科(例如,天花)、嗜肝病毒科(例如,乙型肝炎病毒)、细小病毒科(例如,细小病毒B19)、星状病毒科(例如,人星状病毒)、杯状病毒科(例如,诺如病毒;诺沃克病毒)、小RNA病毒科(例如,柯萨奇病毒、甲型肝炎病毒;脊髓灰质炎病毒;鼻病毒)、冠状病毒科(例如,严重急性呼吸综合征病毒)、黄病毒科(例如,丙型肝炎病毒;黄热病毒;登革热病毒;西尼罗河病毒;蜱传脑炎病毒)、逆转录病毒科(例如,人免疫缺陷型病毒;HIV)、披膜病毒科(例如,风疹病毒)、沙粒病毒科(例如,拉沙病毒)、布尼亚病毒科(例如,汉坦病毒(hantavirus);克里米亚-刚果出血热病毒;汉坦病毒(Hantaan virus))、丝状病毒科(例如,埃博拉病毒;马尔堡病毒;拉文病毒(Ravn virus))、正粘病毒科(例如,流感病毒,包括甲型流感病毒(例如,H1N1和H3N2病毒)、乙型流感病毒或丙型流感病毒)、副粘病毒科(例如,麻疹病毒;腮腺炎病毒;副流感病毒、呼吸道合胞病毒)、弹状病毒科(例如,狂犬病病毒)、肝炎病毒科(例如,戊型肝炎病毒)、呼肠孤病毒科(例如,轮状病毒;环状病毒;科婢病毒(coltivirus);版纳病毒)以及未分配到科的病毒(诸如丁型肝炎病毒)。

[0126] 可更特别提及的病毒包括1型单纯疱疹和2型单纯疱疹病毒、人乳头瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

[0127] 包含如本文所公开的LRA化合物及其盐的配制品可以进一步具有抗细菌和/或细菌抑制特性,如与任何细菌感染或疾病的任何症状(诸如疼痛和/或炎症)的治疗相反,所述特性可允许在本质上治疗细菌感染,即通过干扰细菌在宿主中的生长或增殖来治疗细菌感染或细菌性疾病。因此可以认为LRA化合物、其盐和含有它们的配制品是杀细菌剂和/或优选地细菌抑制剂。

[0128] 此类抗细菌特性还可允许预防这种感染或疾病的发作、保护宿主细胞免受(例如,进一步)细菌感染、预防或停止细菌感染或疾病的传播(在单个宿主内、或从一个宿主到新宿主)、或预防细菌在宿主中潜伏后的重新激活。

[0129] 根据本发明的另外方面,提供了治疗细菌感染的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给予包含如本文所公开的LRA或其盐或溶剂化物的配制品。

[0130] 包含如本文所公开的LRA化合物及其盐的配制品可以进一步具有抗癌特性,如与癌症的任何症状(诸如疼痛和/或炎症)的治疗相反,所述抗癌特性可允许在本质上治疗癌症,即通过干扰癌症来治疗癌症。此类抗癌特性还可以包括预防这种疾病的发作,例如通过治疗炎症并且从而预防这种发作。

[0131] 根据本发明的另一方面,提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向需要这种治疗

的患者给予包含如本文所公开的LRA或其盐或溶剂化物的配制品。

[0132] 可提及的特定癌症包括由口腔粘膜、鼻炎、中耳炎、结膜炎、咽炎、喉炎、气管炎、食管炎、胃炎、小肠结肠炎、子宫颈炎、子宫内膜炎、红斑样皮肤病变等引起的口腔癌、鼻咽癌、中耳癌、结膜癌、喉癌、气管癌、食管癌、胃癌、肠癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、皮肤癌等。可提及的特定皮肤癌是基底细胞癌。

[0133] “患者”包括爬虫类患者、鸟类患者、优选地哺乳动物(特别是人类)患者。

[0134] 根据本发明,包含如本文所公开的LRA化合物及其盐的配制品优选地局部或全身给予,例如口服、静脉内或动脉内(包括通过血管内和其他血管周围装置/剂型(例如,支架)、肌内、皮肤、皮下、经粘膜(例如,舌下或经颊)、直肠、阴道内、皮内、经皮、经鼻、经肺(例如,气管或支气管),优选地外用,或通过任何其他肠胃外途径,以包含一种或多种相关化合物的药物制剂的形式,以一种或多种药学上可接受的剂型。

[0135] 当待治疗的病症是鼻炎或由气道的病毒感染(普通感冒、流感)引起的炎症时,通过吸入(例如,经鼻)给予是特别有用的。

[0136] 当待治疗的病症是COPD或IPF时,经肺给予是特别有用的。外用给予形式可以通过产生包含活性成分的喷雾剂来增强,例如通过使用粉末气雾剂或通过水雾的方式使用适当的雾化技术或设备(诸如喷雾器)来增强。

[0137] 当待治疗的病症是痔疮或溃疡性结肠炎时,肛肠给予是特别有用的,使用适当的递送手段,诸如待注射的泡沫溶液或栓剂。

[0138] 还可以借助本领域技术人员已知的标准延迟或延长释放包衣技术,通过肠胃外、特别是通过经口递送来实现至下胃肠道的给予。具体地,可以靶向上肠或下肠的不同部分。例如,也可以通过最初经口或肠胃外给予的靶向结肠的药物递送装置来实现结肠给予。

[0139] 如本文所公开的LRA化合物及其盐的优选递送方式包括以适合于施用至皮肤和/或适当的粘膜表面的适当的(例如,药学上可接受的和外用可接受的)媒介物和/或可商购的配制品外用至炎症部位(例如,粘膜(包括口腔粘膜和/或鼻粘膜)、肺、肛肠区域和/或结肠,或更优选地皮肤),但还可以包括口服、静脉内、皮肤或皮下、经鼻、肌内、腹膜内或经肺递送。

[0140] 通过皮内注射(例如,皮内)给予对于将呈溶液或悬浮液形式(例如,真皮填充剂)的活性成分给予至真皮中是特别有用的。

[0141] 本发明的配制品包含与(例如,药学上可接受的)佐剂、稀释剂或载体混合的相关LRA或其盐,所述佐剂、稀释剂或载体可以适当考虑预期的给予途径(例如,外用至相关粘膜(包括肺)或优选地皮肤)和标准药用或其他(例如,化妆)实践来选择。此类药学上可接受的载体可以是对活性化合物化学惰性的,并且在使用条件下可以无有害副作用或毒性。此类药学上可接受的载体还可以赋予活性成分的立即释放或调节释放。

[0142] 合适的药物配制品可以是可商购的,或者在其他方面根据文献中描述的技术来制备,所述文献是例如Remington The Science and Practice of Pharmacy,第22版, Pharmaceutical Press (2012) 和Martindale-The Complete Drug Reference,第38版, Pharmaceutical Press (2014) 及其中提及的文件,将所述文件的相关公开内容合并通过引用特此并入。在其他方面,技术人员可以使用常规技术非创造性地实现包括LRA/盐的合适配制品的制备。

[0143] 本发明的配制品可以是诸如乳液、悬浮液和/或溶液的水性配制品(例如,(任选地)缓冲的水性配制品(例如,溶液),诸如含生理盐水的配制品(例如,溶液)、含磷酸盐的配制品(例如,溶液)、含乙酸盐的配制品(例如,溶液)或含硼酸盐的配制品(例如,溶液))或冻干粉末。

[0144] 可以将活性成分进一步和/或在替代方案中与适当的赋形剂组合以制备:

[0145] • 凝胶配制品(对于所述凝胶配制品,合适的凝胶基质材料包括纤维素衍生物、卡波姆和海藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、果胶、角叉菜胶、结冷胶、淀粉、黄原胶、阳离子瓜尔胶、琼脂、非纤维素多糖、糖类(诸如葡萄糖)、甘油、丙二醇、乙烯基聚合物、丙烯酸树脂、聚乙烯醇、羧乙烯基聚合物、特别是透明质酸);

[0146] • 洗剂(对于所述洗剂,合适的基质材料包括纤维素衍生物、甘油、非纤维素多糖、不同分子量的聚乙二醇和丙二醇);

[0147] • 糊剂或软膏(对于所述糊剂或软膏,合适的糊剂基质材料包括甘油、凡士林、石蜡、不同分子量的聚乙二醇等);

[0148] • 乳膏或泡沫(对于所述乳膏或泡沫,合适的赋形剂(例如,发泡剂)包括羟丙基甲基纤维素、明胶、不同分子量的聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、脂肪醇聚氧乙烯醚磺酸钠、玉米麸质粉和丙烯酰胺);

[0149] • 粉末气雾剂(对于所述粉末气雾剂,合适的赋形剂包括甘露醇、甘氨酸、糊精、右旋糖、蔗糖、乳糖、山梨糖醇和聚山梨酸酯,例如干粉吸入剂);和/或

[0150] • 用于口服使用或用于吸入的液体,例如水(气雾剂)喷雾剂(对于所述液体,合适的赋形剂包括粘度调节剂,诸如透明质酸、糖类(诸如葡萄糖和乳糖)、乳化剂、缓冲剂、醇、水、防腐剂、甜味剂、调味剂等);和/或

[0151] • 可注射溶液或悬浮液(所述可注射溶液或悬浮液可以是水性的或其他形式的,并且对于所述可注射溶液或悬浮液,合适的赋形剂包括溶剂和共溶剂、增溶剂、润湿剂、悬浮剂、乳化剂、增稠剂、螯合剂、抗氧化剂、还原剂、抗微生物防腐剂、缓冲剂和/或pH调节剂、填充剂、保护剂和张力调节剂),可提及的特定可注射溶液或悬浮液包括真皮填充剂(即,可注射填充剂或软组织填充剂)。

[0152] 适当时,此类配制品还可以包括保湿剂,诸如丙三醇、甘油、聚乙二醇、海藻糖、丙三醇、矿脂、石蜡油、硅油、透明质酸及其盐(例如,钠盐和钾盐)、辛酸(octanoic/caprylic)甘油三酯等;和/或抗氧化剂,诸如维生素和谷胱甘肽;和/或pH调节剂,诸如酸、碱和pH缓冲剂。此外,可以包括表面活性剂/乳化剂,诸如十六烷醇(鲸蜡醇)、脂肪酸(例如,硬脂酸)、十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠)、脱水山梨糖醇酯(例如,脱水山梨糖醇硬脂酸酯、脱水山梨糖醇油酸酯等)、单酰基甘油酯(诸如单硬脂酸甘油酯)聚乙氧基化醇、聚乙烯醇、多元醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、乙氧基化脂肪酸酯、聚氧甘油酯、月桂基二甲基氧化胺、胆汁盐(例如,脱氧胆酸钠、胆酸钠)、磷脂、N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化铵、泊洛沙姆、卵磷脂、固醇(例如,胆固醇)、糖酯、聚山梨酸酯等;防腐剂,诸如苯氧基乙醇、乙基己基甘油等;以及增稠剂,诸如丙烯酰基二甲基牛磺酸酯/VP共聚物。具体地,特别是在乳膏配制品中,可以包括硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、十六烷醇、脱水山梨糖醇硬脂酸酯、鲸蜡醇、辛酸/癸酸甘油酯等。

[0153] 本发明的配制品(例如,如上所述的水性溶液、凝胶、乳膏、软膏、洗剂、泡沫、糊剂

和/或干粉)可以进一步与适当的基质材料组合以制备用于施用在生物表面(诸如皮肤或粘膜表面)上的敷料或治疗性贴剂。因此,可以使用此类配制品浸渍基质材料,诸如纱布、无纺布或丝质纸。可替代地,治疗性贴剂可以是例如创可贴、面膜、眼膜、手膜、脚膜等。

[0154] 凡士林可用于将此类敷料施用至伤口,但我们还已发现,可以将基于PEG(例如,PEG 400)的软膏与基质材料组合以制备敷料,而无需使用凡士林。

[0155] LRA及其盐可以容易地溶解于PEG基溶剂中,以制备具有较低pH(例如,pH 5.9至7.5)的乳膏和软膏,而不是主要在水性配制品(例如,具有极少量的乙醇的水)中观察到的较高pH(pH 9.5),并且可能会刺激皮肤或粘膜的乳膏和软膏。LRA/盐以这种方式溶解,并且然后配制成令人惊奇地稳定(即,不易于氧化)、具有更可接受/对皮肤/粘膜刺激性较小的pH的乳膏或软膏。

[0156] LRA可以通过悬浮液、干粉或溶液的方式吸入给予。合适的吸入装置包括加压计量剂量吸入器(pMDI)(所述加压计量剂量吸入器可以是手动致动的或呼吸致动的,并且可以用或不用标准间隔器装置来进行使用)、干粉吸入器(DPI)(所述干粉吸入器可以是单剂量的、多剂量的和动力辅助的)以及软雾吸入器(SMI)或喷雾器(其中以比使用pMDI递送的喷雾剂慢的速度递送在细雾中的气雾剂)。

[0157] 在pMDI中,LRA可以作为分布在推进剂(例如,与赋形剂一起的HFA,所述赋形剂是诸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇等)中的微粉化颗粒的加压悬浮液或作为乙醇溶液被给予以便每次致动递送一个或多个在约20 μ L与约100 μ L之间的计量剂量。可以通过手动(例如,按压)或通过吸入(呼吸致动)来进行致动,其中涉及由弹簧驱动流量触发系统。

[0158] 在DPI中,LRA可以按在胶囊内的微粉化药物颗粒(尺寸在约1 μ m与约5 μ m之间)(单独地或与较大粒度的无活性赋形剂(例如,甘露醇)共混)的形式给予,所述胶囊可以预装载或手动装载到装置中。从DPI吸入可以解聚药物颗粒并且将其在气道内分散。

[0159] 在SMI中,LRA可以作为溶液储存在装载到装置中的盒内。弹簧可以将剂量释放到微型泵中,使得当按钮被按压时释放所述剂量,从而释放出药物溶液的喷射流。

[0160] 也可以使用各种喷雾器来给予呈雾化溶液的细雾形式的LRA。喷雾器可以包括呼吸增强型喷射喷雾器(在其中,在压缩机的辅助下,气流通过喷射移动,使药物溶液雾化);呼吸致动型喷射喷雾器(在其中,在患者吸入后,在压缩机的辅助下,气流通过管移动,使药物溶液雾化);超声喷雾器(在其中,压电晶体振动,通过加热引起雾化,引起雾化);振动式网孔喷雾器(在其中,压电晶体使网孔板振动,引起雾化以给出非常细小的液滴,而在雾化期间溶液的温度没有明显变化)。

[0161] 根据本发明的另外方面,提供了用于制备如本文所定义的本发明的配制品的方法,所述方法包括使如上文所定义的LRA或其盐或溶剂化物与如上文所定义的一种或多种药学上可接受的赋形剂关联。

[0162] LRA及其盐也可以在治疗中与一种或多种生长因子组合,所述生长因子选自血小板型生长因子(包括血小板源性生长因子,PDGF)、骨肉瘤源性生长因子(ODGF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF α 和TGF β)、成纤维细胞生长因子(α FGF、 β FGF)、胰岛素样生长因子(IGF-I、IGF-II)、神经生长因子(NGF)、白细胞介素型生长因子(IL-1、IL-1、IL-3)、红细胞生成素(EPO)和集落刺激因子(CSF)。

[0163] 根据本发明的另外方面,提供了本发明的(例如,药物)配制品,其包含如本文所定

义的LRA或其盐或溶剂化物和一种或多种药学上可接受的赋形剂(诸如佐剂、稀释剂或载体)。优选的配制品适合于局部施用至例如粘膜(包括口腔粘膜和/或鼻粘膜、肺、肛肠区域和/或结肠)或更优选地皮肤,并且因此包含外用可接受的佐剂、稀释剂或载体。

[0164] 因此,配制品可以适合于、适于和/或包装并且呈现用于外用给予(例如,至粘膜(包括口腔粘膜和/或鼻粘膜)、肺、肛肠区域和/或结肠,或优选地至皮肤),例通过将所述配制品直接外用给予(例如,至粘膜(包括口腔粘膜和/或鼻粘膜)、肺、肛肠区域和/或结肠,或优选地至皮肤)的方式使用这种配制品治疗炎症、炎性障碍和/或以炎症(例如,作为症状)为特征的病症。

[0165] 关于本发明的这个方面,为避免疑义,本发明的外用配制品可用于本文所述任何和所有病症,包括治疗炎症、在任何和所有炎性障碍的治疗中和/或在任何和所有以炎症为特征的障碍的治疗中,如上文所提及、定义或描述。类似地,可提及的本发明的外用配制品包括本文提及、定义或描述的那些中的任何和全部。将本文相关公开内容的任何和全部通过引用与本发明的这个方面结合特此并入。

[0166] 本发明的外用(例如,基于液体或基于(例如,水性)溶液的)配制品特别可用于伤口恢复,并且可以减轻与伤口本身和伤口愈合过程相关的疼痛(包括隐痛)、特别是瘙痒症/瘙痒。本发明的此类外用配制品特别可用于预防和/或抑制体液从伤口渗出,特别是在急性炎症阶段期间,例如在遭受烧伤或伤口后的最初48小时期间。这预防感染和其他生理反应的风险。本发明的此类外用配制品还特别可用于预防和/或抑制结疤和黑色素沉着(参见上文),无论与伤口还是其他方面相关。

[0167] 本发明的配制品的给予可以是持续的或间歇的。给予方式还可以通过给予的时机和频率来确定,但是在炎症的治疗性治疗的情况下还取决于病症的严重程度。

[0168] 取决于待治疗的障碍和患者以及给予途径,可以按不同的治疗有效剂量向有需要的患者给予根据本发明的LRA及其盐。

[0169] 类似地,配制品中活性成分的量将取决于病症的严重程度以及待治疗的患者,但是可以由技术人员确定。

[0170] 在任何情况下,医疗从业者或其他技术人员将能够常规确定实际剂量,所述实际剂量将是最适合于个体患者的,这取决于病症的严重程度和给予途径。本文提及的剂量是平均情况的例示;当然可存在较高或较低的剂量范围是理所当然的并且它们在本发明的范围内的个别情况。

[0171] 剂量可以在每天一次与四次之间(例如,三次)给予。

[0172] 以游离碱计,水性溶液产品中LRA/其盐的适当浓度可以是0.1mg/mL至10mg/mL,并且此类溶液的适当pH值在约5.0(例如,约7.0)至约11.0的范围内(例如,约5.5(例如,约8.0)至约10.0,诸如约pH 9.0或在约5.5至约7.5之间),而与如何制备所述配制品无关。

[0173] 用于向皮肤给予的LRA及其盐/溶剂化物的适当外用剂量在约0.01至约50(诸如约20,例如约17.5,包括约10) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 处理面积的范围内,诸如约0.05(例如,约0.1,包括约0.5)至约17.5(包括约10,诸如约7.5,例如约5) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 处理面积,在所有情况下均以游离碱计。

[0174] 用于经鼻给予(例如通过吸入)的LRA及其盐/溶剂化物的适当剂量在约0.01 μg 至约2000mg的范围内,例如在约0.1 μg 至约500mg之间、或在1 μg 至约100mg之间。可提及的用于

经鼻给予的特定剂量包括在约10 μ g至约1mg之间,特别是约0.1mg(即,约100 μ g)的剂量。在与鼻通道和粘膜的炎症相关的病症(诸如鼻炎(例如,过敏性鼻炎))的治疗中,每天经鼻给予约0.1mg的LRA及其盐可能是特别有效的。

[0175] 用于经肺给予(例如通过吸入)的LRA及其盐/溶剂化物的适当剂量在约0.01 μ g至约2000mg的范围内,例如在约0.1 μ g至约500mg之间、或在1 μ g至约100mg之间。可提及的用于经肺给予的特定剂量包括在约10 μ g至约10mg之间,特别是约0.6mg(即,60 μ g)至6mg的剂量(例如,用于治疗COPD或IPF)。

[0176] 我们优选的是,包含本发明化合物的配制品的pH值在约1.0至约9.0的范围内(例如,约3.0至约8.0)。

[0177] 在任何情况下,在本发明的上下文中,给予哺乳动物、特别是人的剂量应足以在合理的时间范围内在哺乳动物中产生治疗反应(如上文所述)。本领域技术人员应认识到,确切剂量和组成以及最适当的递送方案的选择也将尤其受以下影响:配制品的药理特性,所治疗病症的性质和严重程度,和接受者的身体状况和精神敏锐度,以及待治疗的患者的年龄、状况、体重、性别和反应,和疾病的阶段/严重程度,以及患者之间的遗传差异。

[0178] 在本文所述的用途和方法中,LRA及其盐和包含它们的配制品还可以与一种或多种可用于治疗炎症和/或炎性障碍的活性成分(其他抗炎剂)组合。因此,此类患者也可能(和/或已经)正在接受基于给予一种或多种此类其他活性成分的疗法,我们将所述疗法意指为在用根据本发明的LRA治疗之前、之外和/或之后接受处方剂量的一种或多种本文提及的那些活性成分。

[0179] 可在炎症的治疗中与LRA/其盐组合使用的此类抗炎剂包括可用于治疗炎症和/或以炎症作为其症状之一为特征的疾病的治疗剂(例如,LRA)。取决于待治疗的病症,此类抗炎剂可以包括NSAID、皮质类固醇、止痛剂和某些酶(诸如胰蛋白酶),例如如下文所述。也可以将本发明化合物与白三烯B4(LTB4)组合。

[0180] 如本文所述的LRA及其盐还可以与一种或多种贻贝粘附蛋白(MAP)组合用于治疗炎症,所述贻贝粘附蛋白包括可能来源于自贻贝物种(诸如贻贝(蓝贻贝))的任何粘附蛋白,包括来源于或可能来源于贻贝的全长蛋白质,包括所有亚型,诸如胶原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG,贻贝足丝基质蛋白PTMP和DTMP,更优选地mfps或mefps(诸如mefp-2、mefp-3、mefp-4、mefp-5、mefp-6,尤其是mefp-1),并且包括任何这些蛋白质(诸如mefps)的混合物或组合。尽管根据本发明可以提供上述MAP亚型的混合物/组合作为MAP“组分”,但是我们优选的是,主要MAP亚型(例如,mefp-1)的纯度是至少25%,以任何这种混合物的总量的重量计。

[0181] 天然存在的MAP可以例如通过混合吸附色谱法(参见中国专利号ZL200710179491.0)、通过羧甲基离子交换色谱法(参见中国专利号ZL200710179492.5)和/或通过盐析和透析(中国专利号ZL200910087567.6)来制备。MAP的商业来源包括USUN Bio Co.(中国;作为MAP MedicalDevice®出售)、BD Biosciences(美国)、Kollodis(韩国)和Biopolymer(瑞典)。可替代地,可以使用已知的重组DNA方法来生产MAP。

[0182] MAP的衍生物包括分离的(例如,药学上可接受的衍生物),诸如较低分子量的产品(例如具有在约500Da至约2,000(例如,约1,200,诸如约800)Da范围内的分子量),其可允许更容易地渗透通过生物膜,诸如皮肤屏障或粘膜表面。此类衍生物还可以包括如下其他化

合物,其包含与在天然存在的MAP中已鉴定的序列相同的或作为其(例如,次要)变体的氨基酸序列,并且其可以通过化学方法和/或生物学方法(例如,天然存在的MAP的化学修饰或直接合成)来合成。我们将“在天然存在的MAP中鉴定的氨基酸序列的(例如,次要)变体”意指为那些序列的变化,其在可测量的程度上不负面影响相关天然存在的MAP的必要特性。

[0183] 例如,分离的具有如下序列的十肽化合物:

[0184] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (mefp-1十肽,SEQ ID No:1;参见Waite,Int.J.Adhesion and Adhesives,7,9(1987))。MAP肽可以作为天然存在的MAP的低分子量衍生物而衍生和/或分离,或者可以合成,例如如Yamamoto在J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,613(1987)中所描述。还参见Dalsin等人,J.Am.Chem.Soc.,125,4253(2003);以及

[0185] 类似物Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No:2;参见例如,Kanyalkar等人Biomaterials,389(2002)和Belli等人Dental Materials,26,e125(2010))

[0186] 是可与根据本发明的LRA或其盐组合的药学上可接受的MAP的低分子量衍生物。

[0187] MAP的此类衍生物可以单独用于根据本发明的组合产品中,或者与一种或多种其他此类衍生物和/或一种或多种上述全长MAP组合使用。

[0188] 水性溶液外用配制品产品中MAP及其衍生物的适当浓度可以是约0.01(例如,约0.1)至约15.0(例如,约1.5)mg/mL,并且适当的pH值在约1.0至约7.0的范围内(例如,约3.0至约6.5),与所用的配制品是如上文所述的组合制剂还是试剂盒(kit of parts)无关。此类水性溶液的合适的商业来源包括USUN Bio Co.,中国江苏省江阴市。

[0189] MAP及其衍生物的适当外用剂量在约0.1至约50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 处理面积的范围内,诸如约1至约20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 处理面积,包括约2至约10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 处理面积,诸如约5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 处理面积。

[0190] 可与根据本发明的LRA/其盐组合的其他优选的药剂包括LTB4(用于治疗伤口和烧伤)和胰蛋白酶(用于治疗与例如病毒感染相关的粘膜炎症)。

[0191] 本发明的配制品还可以与其他治疗剂组合,所述其他治疗剂在被给予时已知会产生作为副作用的炎症。

[0192] 此类组合疗法提供了至少一种如上文所定义的LRA或其盐与一种或多种此类其他抗炎剂的联合给予,并且因此可以作为单独的配制品呈现,其中那些配制品中的至少一种包含LRA/盐,并且至少一种包含另一种抗炎剂,或者可以作为组合制剂呈现(即,配制)(即,作为包括两种活性成分的单一配制品呈现)。

[0193] 因此,进一步提供了:

[0194] (1) 如下配制品(例如,药物和/或外用配制品),其包括LRA或其盐或溶剂化物;另一种抗炎剂,或已知会产生作为副作用的炎症的药剂;和(例如,药学上可接受的)赋形剂(例如,佐剂、稀释剂或载体),所述配制品在下文中被称为“组合制剂”;以及

[0195] (2) 如下试剂盒,其包含如下组分:

[0196] (A) 包括与(例如,药学上可接受的)佐剂、稀释剂或载体混合的LRA或其盐或溶剂化物的配制品(例如,药物和/或外用配制品);和

[0197] (B) 包括与(例如,药学上可接受的)佐剂、稀释剂或载体混合的另一种抗炎剂或已知会产生作为副作用的炎症的药剂的配制品(例如,药物和/或外用配制品),

[0198] 所述组分(A)和(B)各自以适合于与彼此联合给予的形式提供。

[0199] 根据本发明的另外方面,提供了制备如上所定义的试剂盒的方法,所述方法包括

使如上所定义的组分 (A) 与如上所定义的组分 (B) 关联,因此使所述两种组分适合于与彼此联合给予。

[0200] 我们将使两种组分彼此“关联”包括试剂盒的组分 (A) 和 (B) 可以:

[0201] (i) 作为单独的配制品 (即,彼此独立) 来提供,所述单独的配制品随后被放在一起以用于在组合疗法中与彼此联合使用;或者

[0202] (ii) 一起包装并且呈现为“组合包”的单独组分以用于在组合疗法中与彼此联合使用。

[0203] 因此,进一步提供了试剂盒,其包含:

[0204] (I) 如本文所定义的组分 (A) 和 (B) 之一;以及

[0205] (II) 将所述组分与所述两种组分中的另一种联合使用的说明。

[0206] 为了提供重复给药,本文所述的试剂盒可以包含多于一种包括适当量/剂量的 LRA/盐的配制品和/或多于一种包括适当量/剂量的另一种抗炎剂的配制品。如果存在多于一种配制品 (包含任一种活性化合物),则此类配制品在任一种化合物的剂量、一种或多种化学组合物和/或一种或多种物理形式的方面可以相同或者可以不同。

[0207] 关于如本文所述的试剂盒,我们将“与.....联合给予”包括,在相关病症的治疗过程中顺序地、分开地和/或同时地给予包含LRA (或其盐) 和其他抗炎剂的相应配制品。

[0208] 因此,关于根据本发明的组合产品,术语“与.....联合给予”包括,组合产品的两种组分 (LRA和其他抗炎剂) 被一起或在时间上足够接近地给予 (任选地重复地),以使患者在相关病症的治疗过程中能够受到有益作用,所述有益作用大于如果在相同治疗过程中不存在另一种组分的情况下单独给予 (任选地重复地) 包含LRA/盐的配制品或包含另一种药剂的配制品的情况。对组合是否提供关于特定病症以及在其治疗过程中的更大有益作用的确定将取决于待治疗或预防的病症,但是可以由技术人员常规地实现。

[0209] 此外,在根据本发明的试剂盒的上下文中,术语“与.....联合”包括,两种配制品中的一种或另一种可以在给予另一种组分之前、之后和/或与其同时被给予 (任选地重复地)。当在此上下文中使用时,术语“同时给予”和“与.....同时给予”包括,单独剂量的相关LRA/盐和其他抗炎剂在彼此的48小时 (例如,24小时) 内被给予。

[0210] 在本发明的另外方面,提供了用于制备如上文所定义的组合制剂的方法,所述方法包括使如上文所定义的LRA或其盐、其他抗炎剂或已知会产生作为副作用的炎症的药剂和至少一种 (例如,药学上可接受的) 赋形剂关联。

[0211] 关于根据本发明的组合产品,优选的是LRA不是孟鲁司特。

[0212] 无论在本文何处 (例如,在诸如活性成分的浓度和/或剂量、分子量或pH的量的上下文中) 使用词语“约”时,应意识到,此类变量是近似的并且因此可以相对于本文指定的数字变化 $\pm 10\%$,例如 $\pm 5\%$ 、优选地 $\pm 2\%$ (例如, $\pm 1\%$)。在这方面,术语“约10%”意指例如关于数字10的 $\pm 10\%$,即在9%与11%之间。

[0213] 本发明的配制品具有以下优点:它们可用于多种以炎症为特征的病症,无论所述病症是器官炎症性疾病本身还是与炎症相关的或以炎症为特征的 (例如,伤口、烧伤或病毒感染)。

[0214] 本文所述的配制品、用途和方法还可以具有以下优点:在上文提及的病症的治疗中,相比于在现有技术中已知的类似配制品或方法 (治疗),它们可以对于医师和/或患者而

言更方便,更有效,毒性更低,具有更广泛的活性范围,更有效力,产生更少副作用,或者它/它们可具有其他有用的药理特性,无论用于治疗炎症、炎症障碍或以炎症作为症状为特征的障碍(包括伤口)还是在其他方面。

[0215] 通过以下实施例说明本发明,其中,对于各种配制品,包括本发明的配制品,图1显示了在小鼠耳肿胀模型中的肿胀率;并且图2显示了在急性伤口小鼠模型中未愈合伤口率。

实施例

[0216] 实施例1

[0217] Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys的合成

[0218] 将Fmoc-Lys-Boc-Wang树脂(0.3mmol/g;GLS180322-41301, GL Biochem, 中国上海)装载到反应柱中。

[0219] 将2升的二氯甲烷(DCM; Shandong Jinling Chemical Industry Inc.Co., 中国山东)添加到柱中并且允许将树脂浸泡约半小时。然后将DCM抽出,并且使用2升的N,N-二甲基甲酰胺(DMF; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Inc.Co., 中国山东)将柱洗涤三次。

[0220] 将200mL的哌啶(Shanghai Li Ming Industry and Trade Co., Ltd., 中国)与1升的DMF混合,并且用作脱保护溶液。15分钟后将液体排干,并且将柱用DMF洗涤六次。

[0221] 将69g的Fmoc-Tyr(tBu)-OH(GLS170916-36901, GL Biochem)和48g的2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵四氟硼酸盐(TBTU; GL Biochem)溶解于300mL的DMF中并且添加到反应柱中。然后添加53mL的N,N-二异丙基乙胺(DIPEA; Suzhou Highfine Biotech Co.Ltd, 中国江苏)。反应时间是一小时。

[0222] 取样并且使用茚三酮(Shanghai Shanpu Chemical Co.Ltd, 中国)检测反应何时完成。在此时,将液体排干并且将残余物用DMF洗涤三次。

[0223] 重复上述偶联步骤以偶联相同量的剩余氨基酸:Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH和Fmoc-Ala-OH。

[0224] 在反应序列结束时,以所述方式添加在DMF中的20%哌啶作为脱保护溶液。然后在15分钟后将液体排干,并且将柱用DMF、DCM和甲醇各分别洗涤3次。

[0225] 将液体排干以获得与树脂结合的多肽。

[0226] 添加适当量的裂解物以浸没与树脂结合的多肽,所述裂解物由95%三氟乙酸(TFA)、2.5%水和2.5%三异丙基硅烷(Tis)构成。将混合物放在振摇器上,并在30°C至35°C下孵育2小时。然后通过过滤除去树脂。

[0227] 将无水冰醚添加到滤液中,将滤液离心并且弃去上清液。将所得物用无水冰醚洗涤三次。将分离的肽通过脱水干燥以获得128g的粗多肽,将其进一步纯化以提供70.7g的纯化的肽,将所述纯化的肽用于下述实验中。

[0228] LCMS(柱:GS-120-5-C18-BIO;检测:在220nm下的UV;溶剂A:在MeCN中的0.1%TFA;溶剂A:在水中的0.1%TFA;流速1.0mL/min.;体积:10μL):在14.351min.时m/z 592.65[M+2H]²⁺(97.89%)。

[0229] 实施例1的化合物在下文中被称为“化合物A”。

[0230] 实施例2

[0231] 小鼠耳肿胀模型

[0232] 将由Changzhou Cvens Experimental Animal Co.Ltd.提供的35只6-8周龄并且平均体重为18-25g的健康雄性BALB/c小鼠圈养并且护理约1周,然后进行实验。圈养温度为25℃-27℃,其中湿度为74%,12小时周期的光照与黑暗交替,并且自由获取食物和水。将小鼠随机分为4组,如下表1所述,其中每组5只小鼠。

[0233] 每只小鼠的左耳用作自体对照。将每只小鼠的右耳通过各种不同的处理进行处理,如下表1所概括。将20 μ L的二甲苯(Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., Ltd.,中国上海)施用于每只小鼠的右耳的内侧和外侧。在约4分钟内,耳开始肿胀。然后,将不同量的每种研究治疗或媒介物(如下表1所述)施用于每组的右耳。将小鼠放回它们的笼中。

[0234] 根据以下程序制备基础乳膏。

[0235] 制备由以下组分组成的第一混合物:脱水山梨糖醇硬脂酸酯(0.6g)、聚山梨醇酯80(1g)、十六烷醇(2g)、辛酸/癸酸甘油酯(5g)、液体石蜡(4g)、单硬脂酸甘油酯(2g)和凡士林(5g)(均为Sinopharm Chemical Reagent Co.Ltd.)。将组分混合在一起,并且在搅拌下加热至85℃,直至混合物完全熔化。

[0236] 还制备由以下组分组成的第二混合物:甲基纤维素(0.5g)、甘油(4g)、海藻糖(0.5g)、聚乙二醇200(4g)、苯氧基乙醇(0.3g)和乙基己基丙三醇(0.1g)(均为Sinopharm Chemical Reagent Co.Ltd.)和纯净水(69.45g)。将组分混合在一起,并且在搅拌下加热至85℃,以形成均匀的胶体悬浮液。

[0237] 将含脱水山梨糖醇硬脂酸酯的混合物和含甲基纤维素的混合物合并。将硅油(0.5g)添加到所得混合物中,然后将所述混合物通过使用乳化设备快速搅拌五分钟来乳化。将所得乳液冷却至55℃,以给出基础乳膏。

[0238] 使用以下程序制备基于孟鲁司特(MON)的乳膏。将孟鲁司特钠(14mg;Arromax Pharmatech Co.,Ltd,中国苏州)溶解于DMSO(0.6mL Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co.,Ltd,中国上海)中。将孟鲁司特溶液添加到2.2g的基础乳膏中,并且将混合物搅拌直至均匀。

[0239] 使用相同程序制备扎鲁司特乳膏(ZAF),不同之处在于用扎鲁司特(50mg; Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co.,Ltd,中国上海)替代孟鲁司特,并且使用9.4g的基础乳膏。

[0240] 使用与扎鲁司特乳膏相同的程序制备普仑司特乳膏(PRA),不同之处在于用半水合普仑司特(50mg;Anhui Heryi pharmaceutical Co.,Ltd,中国安徽)替代扎鲁司特。

[0241] 通过添加乙酸地塞米松(5mg;Fuyuan Pharmaceutical Co.Ltd.,中国安徽)与10g的基础乳膏制备地塞米松乳膏(DEX),并且将混合物搅拌直至均匀。将地塞米松乳膏用作阳性对照。

[0242] 表1

组	药物浓度	在右耳上给予药物	药物总量(μg /小鼠)
模型	/	二甲苯	/
[0243] DEX	5 mg/10 g	二甲苯 + DEX乳膏	400
MON	5 mg/g	二甲苯 + MON乳膏	500
ZAF	5 mg/g	二甲苯 + ZAF乳膏	500
PRA	5 mg/g	二甲苯 + PRA乳膏	500

[0244] 40分钟后通过颈脱位处死小鼠。切下左耳和右耳。使用直径为8mm的皮袋 (Electron Microscopy Sciences, 美国哈特菲尔德) 从两耳的相同部位取下一片耳。记录重量并且如下计算肿胀率:

[0245] $\text{肿胀率} = (\text{右耳重量} - \text{左耳重量}) / \text{左耳重量} \times 100\%$

[0246] 并且结果在图1中示出。

[0247] 结果显示, 孟鲁司特、扎鲁司特和普仑司特乳膏显著减少了二甲苯引起的肿胀。

[0248] 实施例3

[0249] 急性伤口模型

[0250] 6-8周龄的雄性C57BL/6小鼠由Changzhou Cvens Experimental Animal Co.Ltd 提供。在进行任何实验之前, 将小鼠在标准条件下 (在恒定温度或 $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下, 12小时周期的光照与黑暗交替) 圈养并且用水饲喂标准小鼠饮食持续约一周。

[0251] 使用腹膜内3%水合氯醛 (Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.; 1mL/10g体重) 诱导全身麻醉。用婴儿剃毛器剃除背部毛发并且用乳膏脱毛。擦拭皮肤区域并且用75%醇消毒两次。

[0252] 使用直径为12mm的EMS皮肤活组织检查打孔器 (Electron Microscopy Sciences, 邮政信箱550, 宾夕法尼亚州哈特菲尔德工业路 (Industry Road) 1560号, 19440) 在背部中线上制造两个相邻的圆形伤口。这两个圆彼此相切, 并且沿上切线和下切线切开圆之间的皮肤。使用剪刀修剪伤口。伤口是椭圆形的。去除全层皮肤并且深度到达筋膜。将伤口在不缝合的情况下敞开。

[0253] 化合物A (参见上述实施例1) 以粉末形式从GL Biochem获得。制备由以下组分组成的化合物A的水凝胶 (A): 描述于下表2中的量的活性成分、甲基纤维素 (2.5%)、丙二醇 (11%)、丙三醇 (11%) 和1%乙酸 (pH调节剂; 0至0.5g)。所有赋形剂均获得自Sinopharm Chemical Reagent Co.Ltd。凝胶由注射用水制成。注射用水的量是变化的并且可以由 $(100\% - 2.5\% - 11\% - 11\% - W_{\text{乙酸}}\% - W_{\text{化合物A}}\%)$ 计算。

[0254] 根据描述于实施例2的以下程序制备基础乳膏。

[0255] 使用描述于上述实施例2中的程序制备基于孟鲁司特的乳膏(MON),不同之处在于使用9.4g的基础乳膏。

[0256] 使用相同的程序制备基于孟鲁司特苯乙烯(从中国食品药品检定研究院获得)的乳膏(DMON),不同之处在于用孟鲁司特杂质B(14mg;药物标准材料,中国食品药品检定研究院(NIFDC))替代孟鲁司特,并且使用2.2g的基础乳膏。

[0257] 使用相同程序制备扎鲁司特乳膏(ZAF),不同之处在于用扎鲁司特(50mg; Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co.,Ltd,中国上海)替代孟鲁司特,并且使用9.4g的基础乳膏。

[0258] 使用与扎鲁司特乳膏相同的程序制备普仑司特乳膏(PRA),不同之处在于用普仑司特(50mg;Anhui Heryi pharmaceutical Co.,Ltd,中国安徽)替代扎鲁司特。

[0259] 从第0天到第7天每天一次,以50 μ L/伤口外用给予不同的药物。将水凝胶和乳膏放入1mL注射器中以基于重量和体积的校准来测量剂量。给予模型组相同量的生理盐水。本实验中有11个组,包括88只小鼠,如下表2所示。

[0260] 购买重组人表皮生长因子(rhEGF,Shanghai Haohai Biological Technology Co.Ltd,中国上海)并且根据制造商的说明进行制备。将冻干的rhEGF粉末(100000IU/小瓶)溶解于20mL的生理盐水中以制备浓度为5000IU/mL的溶液。本实验中rhEGF的工作剂量为1285IU/伤口。

[0261] 在给予之前将化合物A的水凝胶和其他四种药物的乳膏混合在一起,并且然后施用于组合疗法组的动物的伤口。

[0262] 表2

组	含义	剂量 (/伤口/天)
模型	具有伤口的C57小鼠/生理盐水	/
rhEGF	具有伤口的C57小鼠/rhEGF	1285 IU
A	具有伤口的C57小鼠/化合物A 凝胶	12.25 μg
MON	具有伤口的C57小鼠/孟鲁司特 钠乳膏	200 μg
DMON	具有伤口的C57小鼠/孟鲁司特 苯乙烯乳膏	200 μg
ZAF	具有伤口的C57小鼠/扎鲁司特 乳膏	200 μg
PRA	具有伤口的C57小鼠/普仑司特 乳膏	200 μg
A + MON	具有伤口的C57小鼠/化合物A 凝胶和孟鲁司特乳膏	6.13 μg 化合物A + 100 μg MON
A + DMON	具有伤口的C57小鼠/化合物A 凝胶和孟鲁司特苯乙烯乳膏	6.13 μg 化合物A + 100 μg DMON
A + ZAF	具有伤口的C57小鼠/化合物A 凝胶和扎鲁司特乳膏	6.13 μg 化合物A + 100 μg ZAF
A + PRA	具有伤口的C57小鼠/化合物A 凝胶和普仑司特乳膏	6.13 μg 化合物A + 100 μg PRA

[0264] 从第0天开始,每隔一天拍摄各伤口的照片,并且将其扫描到计算机中。使用ImageJ图像分析软件(National Institute of Health,美国)计算伤口面积。

[0265] 未愈合伤口面积表示为占原始伤口面积的百分比:

$$[0266] \quad A_t/A_0 \times 100\%,$$

[0267] 其中 A_0 和 A_t 分别是指在第0天的初始面积和在测量日期(时间t)的伤口面积。

[0268] 未愈合伤口率在图2中示出。结果显示,所有药物配制品均促进伤口愈合效果。组合组表现最佳。化合物A水凝胶加扎鲁司特乳膏的组合促进了最佳恢复率,比模型组的快47%。

[0269] 实施例4

[0270] 特发性肺纤维化(IPF)模型

[0271] 将50只成年SD大鼠(Zhejiang Experimental Animal Center(动物生产许可证

号:SCXK) (浙江,Chi-00,雌雄各半)) 保持在21℃-26℃下,其中相对湿度为40%-70%,同时自由获取食物和水。

[0272] 适应性饲喂7天后,将大鼠随机分为5组:假手术组、特发性肺纤维化模型组、Monte灌胃给予组、Monte吸入给予组和吡非尼酮对照组。

[0273] 将大鼠麻醉并且以仰卧姿势放置在手术台上,暴露出气管。通过气管软骨之间的间隙,以5mg/kg将150μL的盐水溶液中的博来霉素(注射用盐酸博来霉素,Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co.Ltd,中国)注入气管。(给予假手术组等体积的生理盐水。)

[0274] 在给予后将大鼠竖直提起并且旋转以允许药物均匀分散。一旦大鼠恢复,在大约7天后,根据下表1给予它们不同的药物。

[0275] 表1

组	处理	剂量	体积
假手术	盐水	50 μL	0.15mL
IPF模型组	盐水	50μL	0.15mL
阳性对照	吡非尼酮	120mg/kg	1mL/200g
Monte口服	孟鲁司特钠	10mg/kg	1mL/200g
Monte吸入	孟鲁司特钠	65μg/大鼠	0.15mL

[0277] 在孟鲁司特吸入组中,使用YLS-8B多功能咳嗽和哮喘诱导剂(Jinan Yiyuan Technology Development Co.,Ltd,中国)将孟鲁司特钠雾化,并且经由吸入(0.15mL/min)给予1分钟,每天一次持续28天。在其他组中,通过胃内给予来给予孟鲁司特钠和吡非尼酮(Etuary®,Beijing Continent Pharmaceutical Co.,Ltd.,中国北京)持续28天。

[0278] 研究以下观察指标。

[0279] 1) 总体观察大鼠的活动、对外界刺激的敏感性、皮毛光泽、毛发颜色、嘴、嘴唇、鼻、重量、饮食、呼吸和死亡率(每天)。

[0280] 2) 确定大鼠的肺器官系数和肺干湿重量比率(即,动物的肺器官重量与动物的体重的比率,即内脏与体重的比率)。

[0281] 3) 在肺纤维化形成期间,生长因子(TGF-β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和与纤维化发作有关的其他细胞因子的表达。使用标准ELISA方法检测肺组织中TGF-β、TNF-α、IL-1β、丙二醛(MDA)的含量以及超氧化物歧化酶(SOD)的活性。

[0282] 4) 检测肺中胶原蛋白和纤维蛋白代谢物(羟基脯氨酸,HYP)的含量,作为评估肺纤维化程度的特定指标。

[0283] 5) 检测肺组织的组织病理学变化,所述组织病理学变化是最重要且最客观的用于评估肺纤维化的指标。

[0284] 孟鲁司特对博来霉素诱导的肺纤维化大鼠的肺系数和HYP、MDA、SOD含量的影响结果示于下表2中。

[0285] 表2

	肺系数 (%)	HYP ($\mu\text{g/g}$ 湿重)	MDA (U/mg蛋白质)	SOD (U/mg蛋白质)
[0286] 假手术	4.85 \pm 0.26	527.12 \pm 34.82	0.12 \pm 0.02	51.22 \pm 1.07
模型组	6.49 \pm 0.69	1245.06 \pm 65.20	0.66 \pm 0.08	41.89 \pm 2.82
Monte口服	5.51 \pm 0.36	569.99 \pm 18.81	0.25 \pm 0.13	49.13 \pm 3.56
Monte吸入	5.56 \pm 0.53	785.59 \pm 63.37	0.44 \pm 0.09	44.14 \pm 1.77
阳性对照	5.54 \pm 0.51	755.49 \pm 66.64	0.24 \pm 0.05	48.59 \pm 2.36

[0287] 以上结果表明,当通过口服和吸入途径给予时,孟鲁司特均消除了大鼠的博来霉素诱导的肺纤维化中的肺水肿反应,表现为降低的肺组织的干湿重量比率和肺系数。在两个孟鲁司特组中,HYP(胶原蛋白合成的主要组分)的合成均降低,这表明了抗纤维化功效。

[0288] 孟鲁司特钠对组织中TNF- α 、IL-10、 α -SMA、TGF- β 1含量的影响示于下表3中。

[0289] 表3

	TNF- α (pg/mg蛋白质)	IL-10 (pg/mg蛋白质)	α -SMA (pg/mg蛋白质)	TGF- β 1 (ng/mg蛋白质)
[0290] 假手术	181.85 \pm 27.34	42.73 \pm 1.60	9.37 \pm 0.72	0.4 \pm 0.06
模型组	301.69 \pm 28.97	59.50 \pm 5.92	13.71 \pm 1.41	0.55 \pm 0.05
[0291] Monte口服	220.74 \pm 26.79	45.45 \pm 3.90	11.59 \pm 2.90	0.45 \pm 0.03
Monte吸入	182.24 \pm 25.27	38.49 \pm 2.08	9.08 \pm 0.89	0.43 \pm 0.02
阳性对照	208.41 \pm 17.73	43.52 \pm 4.30	10.98 \pm 0.93	0.41 \pm 0.03

[0292] 在两个孟鲁司特组中,炎症细胞因子(诸如TNF- α 、IL-10)以及与纤维化相关的因子(像 α -SMA和IL-1 β)的产生均降低。

[0293] 组织病理学检查的结果显示,组织损伤的程度显著降低,表现为组织损伤得分降低、支气管肺炎减轻和支气管周围纤维化组织增生减轻。

[0294] 实施例5

[0295] 用于结肠炎和便秘的孟鲁司特凝胶

[0296] 患者是一名30多岁的年轻妇女,其患有严重的便秘(由肠道蠕动缓慢引起)持续超过10年,并且被诊断为患有结肠炎伴内痔和外痔。尽管大便中没有血,没有胃痛或任何其他不适,但是长期便秘使患者感到非常不适。患者经常去社区医疗中心,并且食用乳果糖、麦麸和冷藏的乳酸菌。医生开出的处方为上午利多卡因、庆大霉素和甲硝唑灌肠剂,下午中药黄柏液,持续一周。在第二周,医生开出的处方为每天轮换西药和中药灌肠剂。尽管灌肠剂确实改善了排便,但是不能治愈便秘。

[0297] 每天使用孟鲁司特凝胶 (5mg/g, 一包2g凝胶; 参见下文) 持续约一个月后, 患者停止使用灌肠剂和食用乳酸菌, 并且能够每天排便。现在, 患者在感到不适时仅需使用一次或两次凝胶。

[0298] 根据以下程序制备孟鲁司特凝胶。

[0299] 将0.5g的孟鲁司特钠(Tianyu Pharmaceutical Co., 中国浙江) 溶解于42.2g的蒸馏水中, 并且然后缓慢添加20.0g的羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD, Shandong Binzhou Zhiyuan Biotechnology Co., Ltd.) 并且搅拌混合物直至均匀。添加24g的羟丙基甲基纤维素(HPMC, Rohm Haas Electronic Materials(Shanghai) Co., Ltd.) 5%水性溶液, 并且将混合物充分混合。

[0300] 将3.4g的磷酸二氢钾(China Pharmaceutical Group Chemical Reagents Co., Ltd) 和0.8g的氢氧化钠(China Pharmaceutical Group Chemical Reagents Co., Ltd) 溶解于500g的蒸馏水中, 以制备pH为7.30-7.50的缓冲溶液。

[0301] 将0.3g EDTA-2Na(China Pharmaceutical Group Chemical Reagents Co., Ltd) 溶解于36.67g的上述缓冲溶液中, 并且然后将3.0g的硫代硫酸钠和30mg的苯扎氯铵(China Pharmaceutical Group Chemical Reagents Co., Ltd) 溶解到混合物中。

[0302] 在恒定搅拌下, 将13.3g的上述混合物添加到孟鲁司特溶液中。将此配制品放在一边静置直至所有气泡消失。

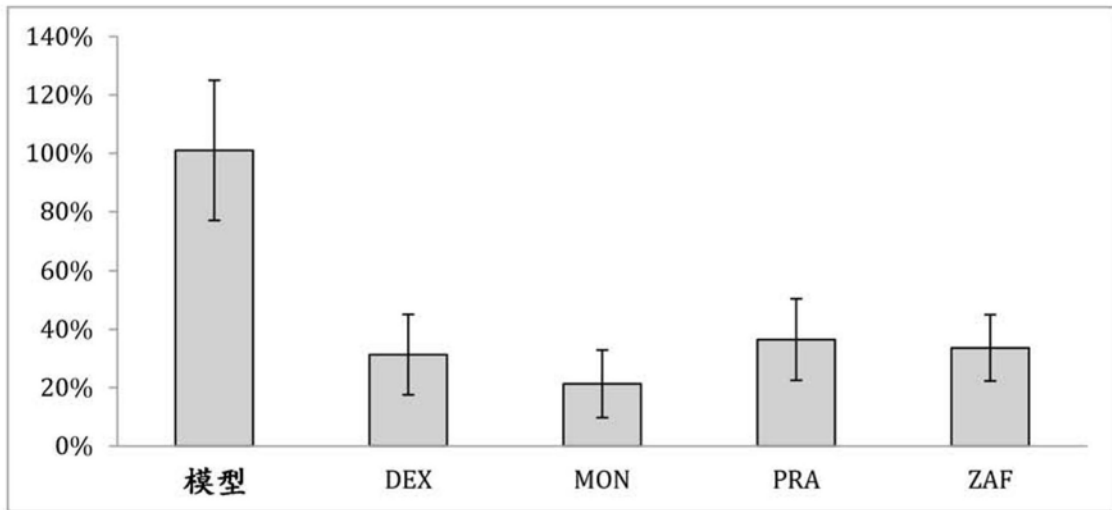


图1

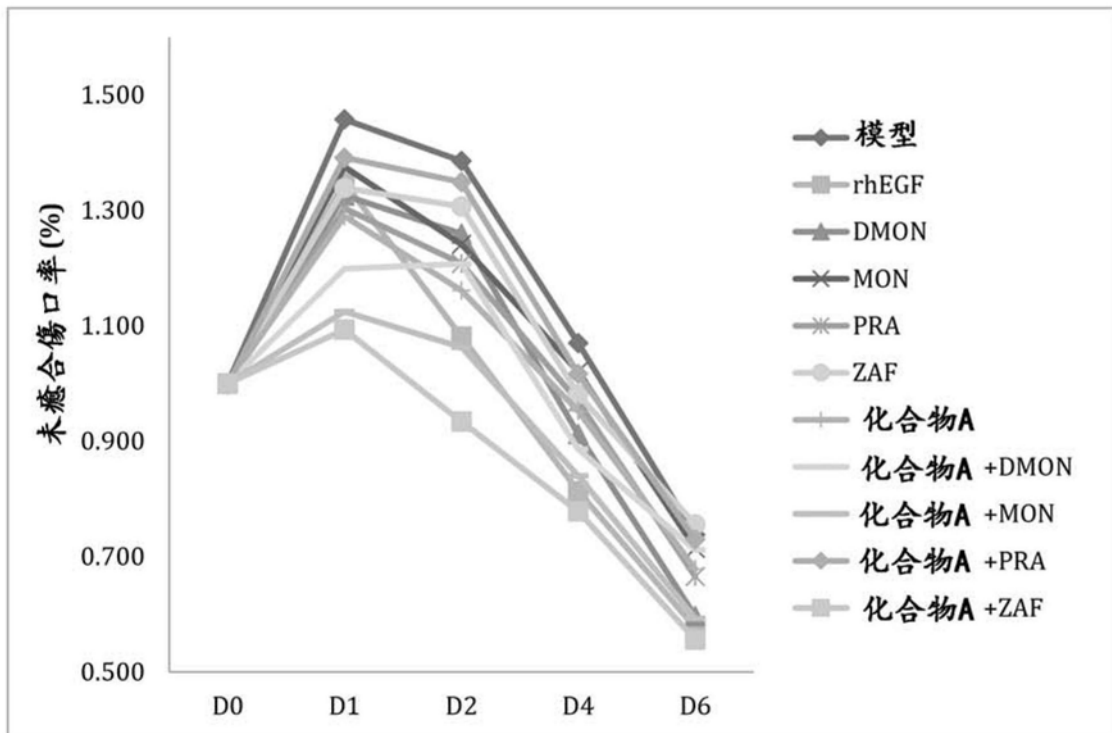


图2