

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[21] 申请号 200580039322.6

[43] 公开日 2007年10月24日

[11] 公开号 CN 101060840A

[22] 申请日 2005.11.16

[21] 申请号 200580039322.6

[30] 优先权

[32] 2004.11.17 [33] US [31] 10/990,933

[86] 国际申请 PCT/US2005/041458 2005.11.16

[87] 国际公布 WO2006/055597 英 2006.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.17

[71] 申请人 生物药业有限公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 H·T·纳盖萨瓦

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 张广育 姜建成

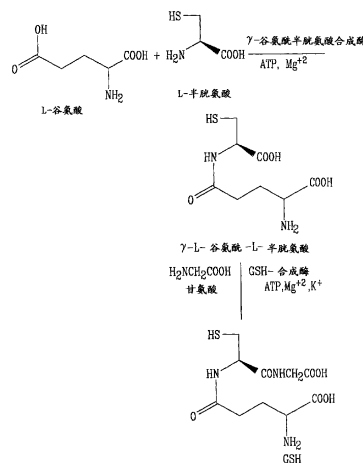
权利要求书2页 说明书9页 附图2页

[54] 发明名称

核糖-半胱氨酸通过提高细胞内谷胱甘肽的
送递和 ATP 的水平以治疗缺氧的用途

[57] 摘要

提供了一种治疗方法，包括用一定量的 2(R, S)-D-核-(1', 2', 3', 4'-四羟丁基)噻唑烷-4(R)-羧酸(RibCys)或其可药用盐治疗缺氧的哺乳动物，以有效维持、恢复或提高所述组织中的 ATP 水平和谷胱甘肽(GSH)水平。



1. RibCys 或其可药用盐用于制备一种药物的用途，所述药物可有效维持、恢复或增加 ATP 水平和谷胱甘肽水平，以治疗受到缺氧性病症威胁或患有缺氧性病症的哺乳动物的缺氧。
2. 权利要求 1 的用途，其中所述缺氧归因于缺血损伤。
3. 权利要求 2 的用途，其中所述缺血损伤是在心脏手术、器官移植、血管形成术或支架术的过程中产生的。
4. 权利要求 2 的用途，其中所述缺血损伤归因于心血管疾病、心肌病、心肌顿抑、周围血管疾病、间歇性跛行、心动过速或缺血-再灌注。
5. 权利要求 1 的用途，其中所述缺氧归因于麻醉、生理体重压迫、败血症、中风、外科手术过程、烧伤、肺部功能障碍、强体力活动或慢性疾病。
6. 一种治疗方法，包括用一定量的 2(R,S)-D-核-(1',2',3',4'-四羟丁基)噻唑烷-4(R)-羧酸 (RibCys) 或其可药用盐来治疗缺氧的哺乳动物，以在所述组织中有效地维持、恢复或增加 ATP 水平和谷胱甘肽 (GSH) 水平。
7. 权利要求 6 的方法，其中所述哺乳动物为人。
8. 权利要求 6 或 7 的方法，其中所述 RibCys 为口服给药。
9. 权利要求 6 或 7 的方法，其中所述 RibCys 为肠胃外给药。
10. 权利要求 9 的方法，其中所述 RibCys 为静脉内或腹膜内给药。
11. 权利要求 6 或 7 的方法，其中所述哺乳动物曾受缺血损伤、正受缺血损伤或将受缺血损伤。
12. 权利要求 11 的方法，其中所述组织为心血管组织。
13. 权利要求 12 的方法，其中所述组织为心肌组织。
14. 权利要求 11 的方法，其中所述缺血损伤是在心脏手术、器官移植、血管形成术或支架术的过程中产生的。
15. 权利要求 14 的方法，其中所述 RibCys 溶液直接被输注至心房室或被输注至静脉内。
16. 权利要求 11 的方法，其中所述缺血归因于心血管疾病、心肌病、心肌顿抑、周围血管疾病、间歇性跛行、心动过速或缺血-再灌注。
17. 权利要求 6 或 7 的方法，其中所述缺氧归因于麻醉、生理体重压

迫、败血症、中风、外科手术过程、烧伤、肺部功能障碍、强体力活动或慢性疾病。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述体重压迫导致压迫性溃疡。
19. 权利要求 17 的方法，其中所述慢性疾病是由病毒感染造成的。
20. 权利要求 19 的方法，其中所述病毒感染是由 HCMV、HIV 或 EBV 造成的。
21. 权利要求 18 的方法，其中所述慢性疾病是由细菌感染造成的。
22. 权利要求 18 的方法，其中所述慢性疾病为癌症。
23. 一种治疗方法，包括向哺乳动物给予有效量的 RibCys 以增加哺乳动物对缺氧的耐受性，从而使得在发生缺氧时所述哺乳动物组织中的核糖和半胱氨酸增加。
24. 权利要求 23 的方法，其中所述哺乳动物为人。
25. 权利要求 6、7、23 或 24 的方法，其中 RibCys 的给药剂量为约 10 至 150 克。
26. 权利要求 23 的方法，其中 RibCys 或其盐在缺氧发生前至少 5 分钟给药。
27. 权利要求 6，7，23 或 24 的方法，其中 RibCys 或其盐被包含在含有一定量游离核糖的液体载体中给药，所述游离核糖有效地抑制给药前的 RibCys 体外解离。

核糖-半胱氨酸通过提高细胞内谷胱甘肽的送递 和 ATP 的水平以治疗缺氧的用途

背景技术

哺乳动物细胞对抗产生有害自由基的外源性和内源性应激源的保护机理中应用了抗氧化剂辅酶谷胱甘肽 (GSH)。GSH 在维持细胞和细胞器膜的结构完整性上,以及在微管和大分子的合成上很重要。参见 C.D. Klassen et al. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5, 806 (1985)。已发现在大鼠肾上皮细胞和胃细胞中刺激 GSH 合成可分别保护细胞免受环磷酰胺和 5-羟色胺的毒性作用。反之,发现抑制谷胱甘肽合成和谷胱甘肽缺失具有以下影响: (a) 减弱细胞活力, (b) 增强了细胞对效应或辐射的敏感性, (c) 增强了肿瘤细胞对过氧化物细胞溶解作用的敏感性, (d) 减少了前列腺素 E 和白三烯 C 的合成, 以及 (e) 选择性破坏小鼠的锥虫。

如图 1 所示, 谷胱甘肽 (GSH) 的生物合成包括利用了 ATP 的两个连续反应, 所述反应利用了三种前体氨基酸 L-谷氨酸、L-半胱氨酸和甘氨酸, 由酶 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷胱甘肽合成酶 (GSH-合成酶) 所催化。

除了 L-半胱氨酸, 所有底物水平的反应物在体内均接近酶饱和浓度, L-半胱氨酸的细胞浓度非常低。因此, 需要 L-半胱氨酸的第一个反应, 即 γ -L-谷氨酰-L-半胱氨酸的合成, 为谷胱甘肽生物合成的限速步骤。因此, 细胞内 L-半胱氨酸的可获得性是 GSH 的总的生物合成的关键因素。

在经核苷酸补救途径的 ATP 的合成中, 可能存在于组织中的核苷酸前体被转化为 AMP, 并进一步被磷酸化为 ATP。腺苷被直接磷酸化为 AMP, 而黄嘌呤和肌苷首先被 5-磷酸核糖-1-焦磷酸 (PRPP) 核糖基化, 然后转化为 AMP。

正常饮食中的核糖仅以极低量存在, 它在体内通过戊糖磷酸途径合成。在从头合成途径中, 核糖被磷酸化为 PRPP, 并与腺嘌呤缩合, 以形成中间体单磷酸腺苷 (AMP)。AMP 再经高能键进一步被磷酸化以形成二磷酸腺苷 (ADP) 和 ATP。

在能量消耗过程中, ATP 损失一个高能键形成 ADP, ADP 可被水解为 AMP。AMP 和其代谢物腺嘌呤、肌苷和次黄嘌呤可自由扩散出肌细胞, 而不能为经

补救途径的 ATP 再合成所用。

PRPP 的可获得性似乎可控制补救途径和从头途径的活性，以及控制腺嘌呤向 ATP 的直接转化。由葡萄糖经戊糖磷酸途径而得的 PRPP 的产量似乎受到酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PDH) 的限制。葡萄糖通过例如 G6PDH 的酶转化为核糖-5-磷酸，并进一步磷酸化为 PRPP，由此促进了从头途径和补救途径，并增加了腺嘌呤的利用。

许多病症可产生缺氧。这类病症包括流向组织的血流由于冠状动脉疾病或周围血管疾病而减少时的急性或慢性缺血，所述疾病中动脉被动脉粥样硬化斑块部分地阻塞。在美国专利 4,719,201 中，公开了当缺血时心肌中的 ATP 被水解为 AMP 时，AMP 被进一步代谢为腺苷、肌苷和次黄嘌呤，再灌注后它们从细胞中损失。不存在 AMP 时，再次磷酸化为 ADP 和 ATP 的过程就不能发生。由于前体从细胞中流失，从而无法利用核苷酸补救途径来补充 ATP 水平。已公开了当将核糖经静脉内灌注给予至从缺血中恢复的心脏时，可提高 ATP 水平的回复。

暂时性缺氧经常出现于经受着麻醉作用和/或手术操作的个体中，在所述个体中流向组织的血流被暂时阻断。在间歇性跛行中可以模拟周围血管疾病的症状，间歇性跛行中是由暂时性动脉痉挛导致类似症状。最后，进行激烈体育锻炼或者处于较高海拔的人可能会缺氧。美国专利 6,218,366 公开了可通过在发生缺氧前给予核糖来增加对缺氧的耐受。

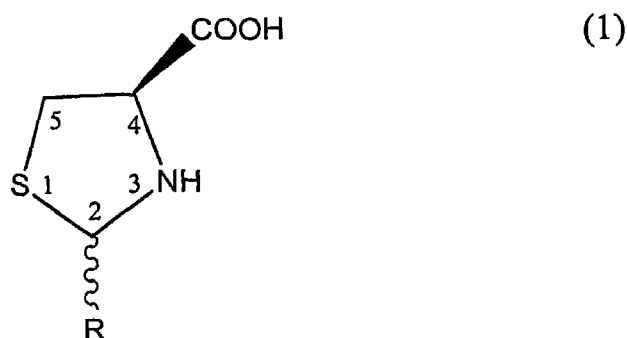
缺氧或缺血也可消耗 GSH。例如，紧张的有氧运动也可消耗骨骼肌中的抗氧化剂，有时也消耗其他器官中的抗氧化剂。运动促使组织产生更多能量，从而增加了机体的氧化负荷。产生更多的 ATP 需要利用更多的氧，这样又转而导致生成了更多的氧自由基。人类和动物中的研究表明，运动消耗 GSH，惯常的运动员补充 GSH 前体可有效维持行为水平。参见 L. L. Ji, Free Rad. Biol. Med., 18, 1079 (1995)。

如由于烧伤、缺血和再灌注、外科手术、感染性休克或创伤造成的组织损伤也会消耗组织 GSH。参见例如，K. Yagi, Lipid Peroxides in Biology and Medicine, Academic Press, N. Y. (1982), 223-242; A. Blaustein et al., Circulation, 80, 1449 (1989); H. B. Demopoulos, Pathology of Oxygen, A. P. Autor, ed., Academic Press, N. Y. (1982), 127-128; J. Vina et al., Brit. J. Nutr., 68, 421 (1992); C. D. Spies et al., Crit. Care Med., 22, 1738 (1994); B. M. Lomaestro et al., Annals. Pharmacother.,

29, 1263 (1995)和 P.M. Kidd, *Alt. Med. Res.*, 2, 155(1992)。

已经有假说认为 L-半胱氨酸向哺乳动物细胞的送递可通过向细胞供应该 GSH 生物化学前体而提高 GSH 的水平。然而, 当将半胱氨酸给予哺乳动物时, 它本身是具有神经毒性的, 并且很快被降解。在先前的研究中, 已表明 N-乙酰-L-半胱氨酸、L-2-氧代噻唑烷-4-羧化物以及 2(R,S)-正丙基-、2(R,S)-正戊基-和 2(R,S)-甲基-噻唑烷-4R-羧化物可使小鼠抵御肝毒性剂量的对乙酰氨基酚。参见 H.T. Nagasawa et al., *J. Med. Chem.*, 27, 591 (1984)和 A. Meister 等人的美国专利 4, 335, 210。L-2-氧代噻唑烷-4-羧化物通过酶 5-氧-L-脯氨酰氨基酸二肽酶转化为 L-半胱氨酸。如图 2 所示, 式 1 的化合物例如其中 R 为 CH₃, 作为 L-半胱氨酸 (2) 的前药起作用, 通过非酶作用开环和水解释放该巯基氨基酸。但是解离而得到 L-半胱氨酸必须要释放等摩尔量的醛 (3) RCHO。R 为芳香残基或烷基残基的前药存在潜在毒性作用。

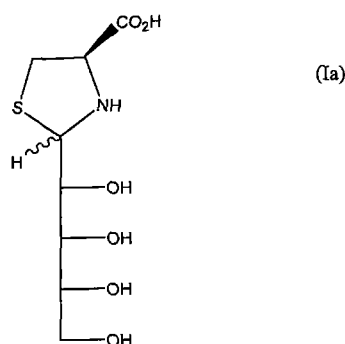
美国专利 4, 868, 114 公开了一种方法, 包括通过使哺乳动物细胞与有效量的式 (1) 化合物接触来刺激谷胱甘肽在细胞中的生物合成:



式 (1) 中 R 为 (CHOH)_nCH₂OH 并且其中 n 为 1-5。其中 n 为 3 的化合物是 2(R,S)-D-核-(1', 2', 3', 4'-四羟丁基) 噻唑烷-4(R)-羧酸 (核糖-半胱氨酸, RibCys)。体内给予 RibCys 后, RibCys 通过非酶水解释放半胱氨酸。RibCys 已被证实有效地抵御对乙酰氨基酚诱导的肝毒性和肾毒性。A.M. Lucus, *Toxicol. Pathol.*, 28, 697 (2000)。RibCys 还可保护大肠和小肠组织免受辐射损伤。参见 M.P. Carroll et al., *Dis. Colon Rectum*, 38, 716 (1995)。认为这些保护性作用归因于对 GSH 的生物合成的促进作用, 该促进作用使得细胞内 GSH 升高。然而, 还需要一些方法使得患有缺氧性病症的哺乳动物组织的细胞内 GSH 存储得到恢复或维持, 在所述缺氧性病症中, 驱动 GSH 及其前体的生物合成所必需的 ATP 存储减少。

发明内容

本发明提供一种治疗受到缺氧性病症(缺氧)威胁或患有缺氧性病症(缺氧)的哺乳动物的方法,包括给予有效量的式(Ia)(RibCys)化合物或其可药用盐,以有效消除所述哺乳动物组织中所述缺氧的影响。本发明还提供式(Ia)化合物或其盐在制备用于治疗受到缺氧性病症(缺氧)威胁或患有缺氧性病症(缺氧)的哺乳动物例如人的药物中的用途。



虽然如上所述,在许多缺氧病症中已表明谷胱甘肽水平降低,但尚未报道 RibCys 或其盐用于预防、抵抗或以其他形式来治疗这类病症的用途。已认识到,当 ATP 存储减少导致抑制 GSH 生物合成时,单纯地给予 GSH 前体例如半胱氨酸在许多缺氧的情形中并不见效。给予有效量的 RibCys 除了作为半胱氨酸的前药起作用外,还可向消耗 ATP 的组织送递一定量的核糖,从而促进体内 ATP 合成以及还可促进 NADPH (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐,还原型)体内合成。该辅酶将电子供给谷胱甘肽还原酶,谷胱甘肽还原酶转而通过 GSSG 使氧化的 GSH 重新生成游离的 GSH,从而重新赋予 GSH 在细胞中作为抗氧化酶辅助因子的保护作用。任选地,化合物(Ia)可与附加量的游离核糖一起给药。任选地,含化合物(Ia)的药物可含有附加量的游离核糖。优选地,可通过口服给药给予,尤其是在预防或者预载荷的情况下,然而在某些情况下肠胃外给药如通过注射或输注给药是必要的。

附图说明

图 1 表示自 L-谷氨酸代谢合成谷胱甘肽 (GSH)。

图 2 表示在体内由式 I 化合物解离得到半胱氨酸和醛。

具体实施方式

本文所使用的术语“RibCys”是指2(R,S)-D-核-(1',2',3',4'-四羟丁基)噻唑烷-4(R)-羧酸以及(Ia)的2R或2S对映体,及其可药用盐。此类盐包括羧酸部分的碱金属盐以及NH部分的稳定的酸加成盐,包括无机酸盐和有机酸盐,例如柠檬酸盐、苹果酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、盐酸盐、硫酸氢盐等。

本文所述“缺氧”或“缺氧性病症”被定义为表示哺乳动物的一种或多种组织中氧被降至生理水平以下例如低于最适水平的病症。缺氧还包括由于应激例如有氧运动、生理重量压迫、麻醉、外科手术、贫血、急性呼吸窘迫综合征、慢性疾病、慢性疲劳综合征、创伤、烧伤、皮肤溃疡、由癌症导致的恶病质和其他分解代谢状况等而造成组织中氧水平降低的病症。缺血还包括由于血流减少如由于处于血管缢痕或血管阻塞而造成组织缺氧的“缺血”或“缺血性病症”。缺血和/或缺血性病症包括由冠状动脉疾病、包括酒精中毒性心肌病在内的心肌病、血管成形术、支架术、心脏手术例如旁路分流手术或心脏修复手术(“心脏直视手术”)、器官移植、对组织的延长的重量压迫(压迫性溃疡或褥疮)、可对移植的器官或组织等造成损害的缺血-再灌注损伤等等。本发明有效治疗缺氧导致的GSH和ATP损耗,从而增加受试者能量水平强度并增进健康,即使缺氧的深层病因并不受影响,所述深层病因例如病毒或细菌感染、与细菌或其他毒素的接触、较低的红细胞计数、衰老、癌症或持续锻炼。

本文所使用的术语“治疗”或“疗法”包括RibCys给药对健康和患慢性或急性疾病的患者的作用,包括诱导保护作用以及减少了已发生或正发生的缺氧病症的至少一种症状。

RibCys的有效剂量根据待治疗的患者的状况、年龄和体重、待治疗的病症和给药方式而变化。已发现,在动物模型体内由RibCys释放的半胱氨酸和直接给予人类受试者的核糖均在较宽的剂量范围内基本无毒。例如,已有报道,当成人每天口服8-10 g剂量的核糖可增加健康人类受试者的运动能力。参见美国专利6,534,480。i.p.给予小鼠8 mmol/kg的RibCys,提高了许多器官包括心脏组织(1.5×)和肌肉组织(2.5×)的谷胱甘肽水平。参见J.C. Roberts, *Toxicol. Lett.*, 59, 245 (1991)。同样,已发现8 mmol/kg的RibCys可向暴露于环磷酰胺的小鼠送递有效保护量的半胱氨酸。

该剂量可向成人送递约 70-80 g 核糖和约 60-70 g 半胱氨酸。参见 J.C. Roberts, *Anticancer Res.*, 14, 383 (1994)。A.M. Lucas et al., *Toxicol. Pathol.*, 20, 697 (2000) 中报道, 2 g/kg 剂量的 RibCys 可保护小鼠抵抗对乙酰氨基酚的肝毒性和肾毒性。有报道, 1 g/kg 剂量的 RibCys 可保护小鼠抵抗辐射诱导的肠损伤 (参见 J.K. Rowe et al., *Dis. Colon Rectum*, 36, 681 (1993))。J.E. Fuher (美国专利 4,719,201) 报道了在具有缺血 (心脏病发作模型) 的狗中以约 3 g/天的剂量给予核糖至少 5 天可有效恢复和维持 ATP 水平, 该剂量向 30 kg 的狗送递约 550-700 mg/kg 的核糖。

在临床应用中, 这些化合物及其可药用盐可以以一种药用单位剂量形式给药, 所述药用单位剂量形式包括活性成分以及可药用载体, 该载体可为固体、半固体或液体稀释剂。单位剂量的化合物也可不和载体材料一起给药。药用制剂的实例包括但不限于片剂、粉末、胶囊、水性溶液、包括浓缩物在内的悬液、脂质体和其他缓释制剂以及经皮给药送递形式。通常, 单位剂量形式包括约 0.001-99% 的活性物质。

可采用任意合适方式例如局部、口服、肠胃外方式送递化合物。优选地, 该送递形式为液体或可搅拌至可吸收液体中的例如粉末等的固体。可使用用于局部、口服或肠胃外组合物的标准药用载体, 其中许多载体在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa 中都有所描述。

例如, 口服给药的合适载体或稀释剂可包括甘露糖、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、葡萄糖和碳酸镁。口服组合物可以是片剂、胶囊、粉末、溶液、悬液、缓释制剂等的形式。常规的片剂或胶囊可含有 40-99% 乳糖、1-2% 硬脂酸镁和 10-20% 玉米淀粉以及活性物质 (优选约 0.001-20%)。水性溶液可含有最高至饱和水平的 RibCys 或其盐, 优选还含有有效防止或抑制体外过早解离的另加的核糖。

肠胃外给药的合适药用载体可包括水、盐水、葡萄糖、Hank's 液、Ringer's 液、甘油等。肠胃外组合物可以是悬液、溶液、乳液等形式。肠胃外给药通常通过注射或输注给药, 所述注射或输注可以是皮下、肌内或静脉内形式。

实施例 1

2(R,S)-D-核-1', 2', 3', 4'-四羟丁基噻唑烷-4(R)-羧酸 (RibCys)

按 R. Bognar et al., Z. Liebigs Ann. Chem., 738, 68 (1970) 所述, 利用核糖 (Rib) 合成该化合物, 此文献公开的内容通过引用的方式纳入本文。收集产物得到 4.71 g (产率 92.2%) 淡黄色物质, mp 149-151 °C. dec. $[\alpha]_D^{25} -103.1^\circ$ (c=0.52, H₂O); IR (KBr) ν 3220 (br, OH, COO⁻), 1610 cm⁻¹ (COO⁻)。

实施例 2

分离的大鼠肝细胞中 L-半胱氨酸前药对谷胱甘肽生物合成的促进作用和丁硫氨酸亚砷胺 (buthionine sulfoximine, BSO) 对其的抑制作用

按照 P. O. Seglen, Exper. Cell Res., 74, 450 (1972) 的方法分离大鼠肝细胞。最后置于平板后, 将肝细胞在使用前维持培养 24 hr。在整个研究中仅使用原代培养物。将肝细胞与半胱氨酸前药 NAC 以及 (I a) 孵育 4 hr 的时间, 吸去培养基后, 用冷的磷酸盐缓冲盐溶液洗涤细胞, 用 5% 的磺基水杨酸去蛋白质。根据改良的 F. Tietze, Anal. Biochem., 27, 502 (1969) 的 DTNB [5, 5'-二硫双(2-硝基苯甲酸)] 谷胱甘肽还原酶再循环法来测定总的 GSH 含量 (GSH+GSSG)。可通过样品的循环速度 (ΔOD 在 412 nm/min) 来对样品中的 GSH 浓度定量。为进行 BSO 的抑制作用研究, 在用 L-半胱氨酸前药治疗之前将细胞预先与 BSO 接触 (0.20 mM)。

结果示于下表 1:

表 1

与 L-半胱氨酸前药共培养后大鼠肝细胞谷胱甘肽 [GSH] 含量的增加			
半胱氨酸前药	浓度 (mM)	[GSH] \pm SE (nmol/10 ⁶ 细胞)	相对于对照的 [GSH]
对照 (无)	-	35.4 \pm 0.75	1
RibCys (I a)	1.0	61.2 \pm 1.52	1.7
N-乙酰-L-半胱氨酸 (NAC)	2.5	45.8 \pm 1.27	1.3

从表 1 可见, 在这些肝细胞中 RibCys 使得 GSH 水平升高至对照的约 1.7 倍。N-乙酰-L-半胱氨酸 (NAC) ——目前用于对乙酰氨基酚过量的临床治疗的药物——在该体系中也使 GSH 升高 30%, 但是要达到相近的升高程度所需要的 NAC 浓度是噻唑烷前药的 2.5 倍。(参见 L. F. Prescott et al., Brit. Med. J., 2, 1097 (1979); B. J. Lautenburg et al., J. Clin. Invest., 71,

980(1983)和 G. B. Corcoran et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 232, 864(1985)).)

在 0.20 mM 丁硫氨酸亚砷胺 (BSO) 存在下进行的实验表明, 通过从前药中释放 GSH 的生物化学前体 L-半胱氨酸来刺激 GSH 生物合成。O. W. Griffith et al., J. Biol. Chem., 254, 7558(1979) 已证实 BSO 是 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶的特异性抑制剂, 该酶负责催化 GSH 生物合成的第一步。表 2 中小结的数据表明即便存在 RibCys, GSH 水平也被该抑制剂降低, 因此得出这样的证据——所观察到的 GSH 水平升高确实是始于噻唑烷前药提供的 L-半胱氨酸的 GSH 从头生物合成导致的。

表 2

大鼠肝细胞中丁硫氨酸亚砷胺 (BSO) 对由 L-半胱氨酸前药引发的 GSH 升高的抑制作用			
前药 (1.0 mM)	BSO (0.2 mM)	[GSH] \pm SE (nmol/10 ⁶ 细胞)	相对于对照的 [GSH]
无 (对照)	-	35.4 \pm 0.78	1.0
无	+	18.4 \pm 2.08	0.5
RibCys (Ia)	+	16.2 \pm 3.60	0.5
N-乙酰-L-半胱氨酸	+	25.5 \pm 1.59	0.7

实施例 3

RibCys 提高心脏和肌肉组织中的 GSH

J. C. Roberts et al., Toxicol. Lett., 59, 245(1991) 报道, RibCys 成功地提高了荷瘤 CDF1 小鼠的许多器官中的谷胱甘肽 (GSH) 水平。RibCys 给药 (8 mmol/kg, i. p.) 1、2、4、8 和 16 小时后测定 GSH 含量; 各器官在不同的时间点达到最大 GSH 含量。在 16 小时时间点, 肝的 GSH 相对于未治疗的对照组升高 1.5 倍。肾 GSH 也在 16 小时最高, 达到对照值的 1.6 倍。肌肉中 GSH 达到对照动物水平的 2.5 倍, 而膀胱中升高 2.1 倍, 心脏中为 1.8 倍。所测的其他组织 (脾、胰、肺) 显示出 1.1 倍至 1.2 倍的 GSH 含量升高。植入的 L1020 肿瘤中的 GSH 也仅升高 1.2 倍。

实施例 4

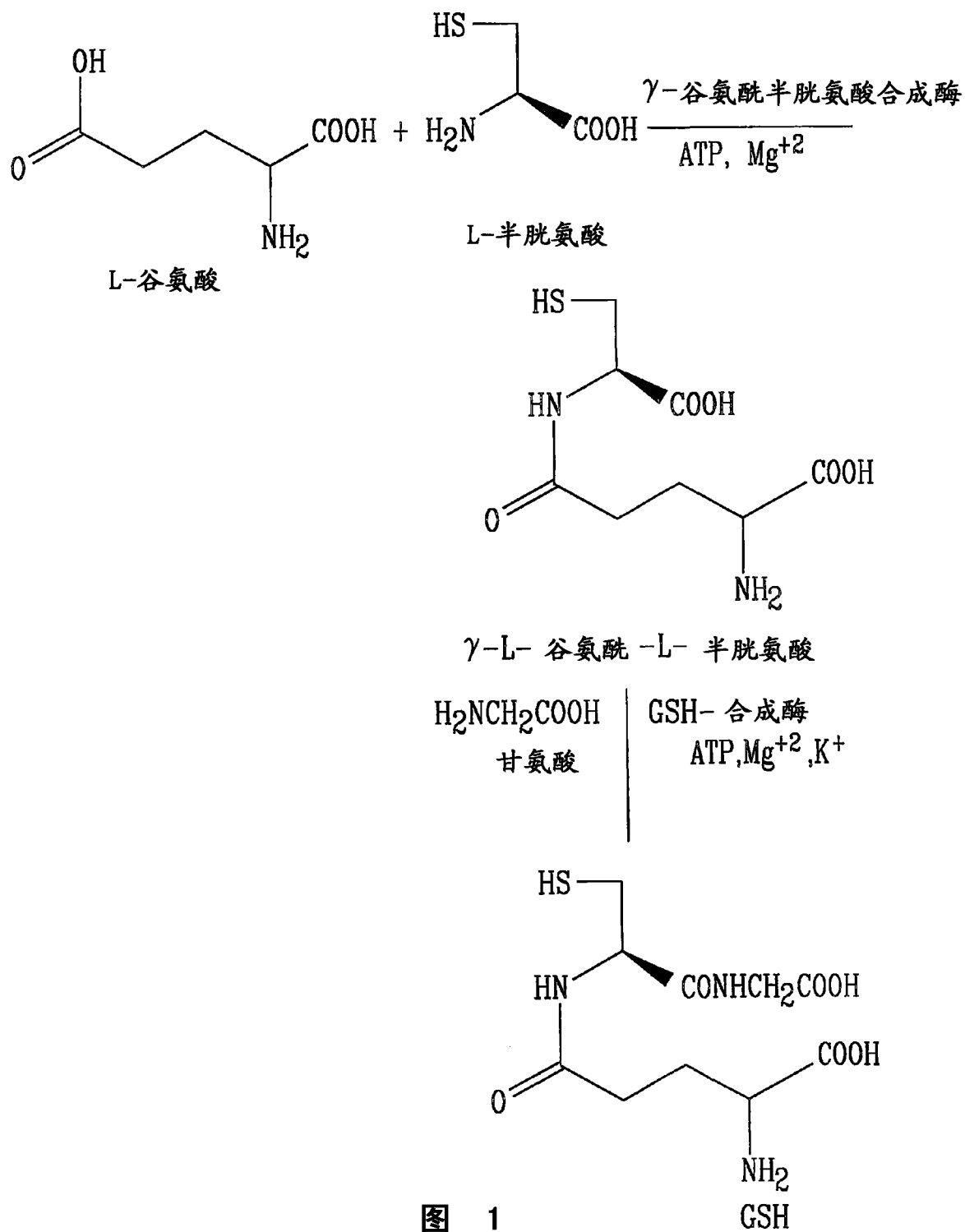
整心肌缺血后的活犬心脏 (Working Canine Heart) 的恢复

J. E. Foker (美国专利 4,605,644) 的实施例 1-2 中报道, 发现在犬模型中核糖的生理 (0.9%) 盐水的稀释溶液有效地减短心肌缺血后的 ATP 的

恢复时间。例如，以约 1 ml/min 的速度输注含有 80 mM 核糖的生理盐水约 24.0 小时使得 ATP 恢复时间减短 8 倍。在此治疗期间，约 17.0 g 核糖被引入循环系统；总剂量约 550-700 mg 核糖/kg 体重。对给定的人类受试者，使 ATP 水平和心脏功能得到最佳恢复的合适剂量可容易地通过经验性研究包括 ATP 水平测定、心脏功能测定等已知测定来确定。

虽然美国专利 4,605,644 的实施例的研究涉及用含游离核糖的溶液增强心脏缺血后的能量恢复，但使用了半胱氨酸/核糖前药 RibCys 的本发明方法也预计可用于已发生例如缺血损伤等的缺氧的任意组织或器官，在所述缺氧中抗氧化剂的增加和 ATP 的恢复是有益的。这些情况包括但不限于：心肌梗死、中风、利用器官保存的器官移植、新生儿支持、多器官系统衰竭、休克和导致循环损伤的创伤等。通常，即使是并不复杂的一般性麻醉也可导致一定程度的缺氧，伴随的侵入性医学操作可导致受创组织的自由基累积。同样，康复期的或健康个体的有氧运动可导致 ATP 消耗和来自于环境氧化剂中的自由基累积。因此，本发明提供了一种方法，通过该方法可治疗缺氧组织以快速重建并维持正常 ATP 水平，并改善组织存活和加快一般性机体恢复。

所有出版物、专利和专利申请通过引用的方式纳入本文。虽然本发明说明书的前文中已对某些优选的实施方案进行了描述，并且出于说明的目的作了详细解释，但对本领域技术人员应显而易见的是本发明还应有其他的实施方案，本文所述的一些细节可在不脱离本发明的基本原则的基础上作出许多变化。



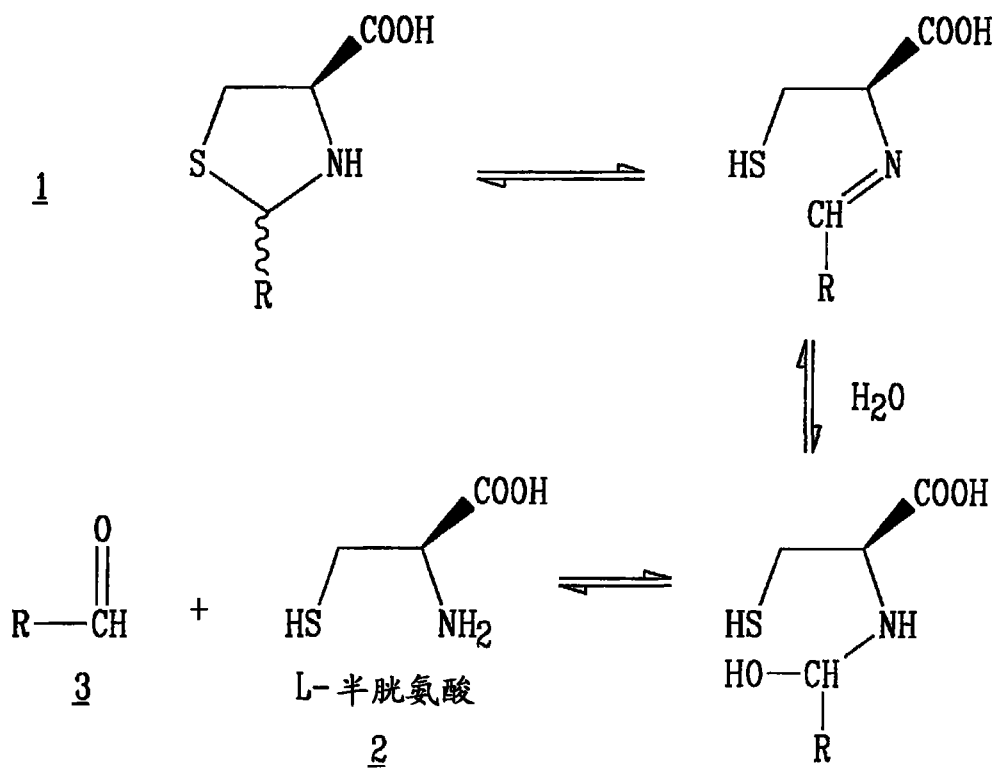


图 2