

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/192 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580021508.9

[43] 公开日 2007年8月8日

[11] 公开号 CN 101014331A

[22] 申请日 2005.4.27

[21] 申请号 200580021508.9

[30] 优先权

[32] 2004.4.27 [33] US [31] 60/565,527

[86] 国际申请 PCT/US2005/014545 2005.4.27

[87] 国际公布 WO2005/105073 英 2005.11.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.27

[71] 申请人 美迪诺亚公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 C·史密斯 肯尼斯·W·洛克

T·克雅左米

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 李维英 郑建晖

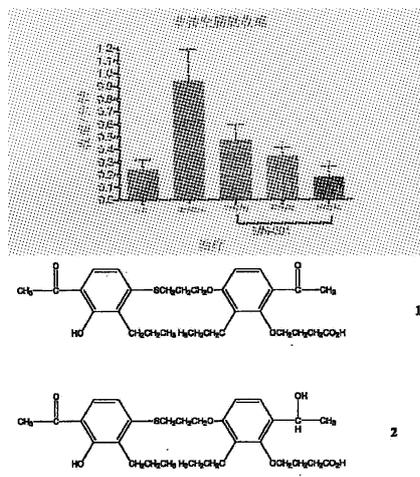
权利要求书3页 说明书21页 附图5页

[54] 发明名称

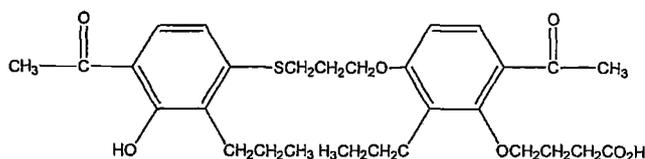
苯氧烷羧酸衍生物在治疗炎症中的应用

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗间质性膀胱炎、肠躁动征、溃疡性结肠炎和其它涉及炎症的方法，该方法包括给所需病人服用有效量的化合物 1 或其代谢物 2、或其药学上可接受的盐或其药物前体。

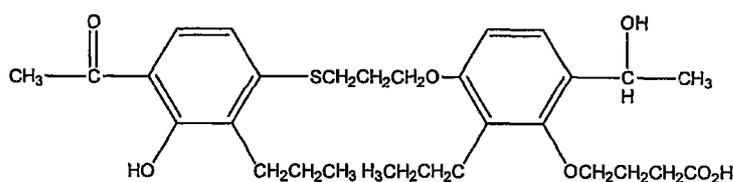


1. 一种治疗间质性膀胱炎的方法，该方法包括：给患有间质性膀胱炎的病人服用有效量的化合物 1 或药学上可接受的盐或其药物前体。



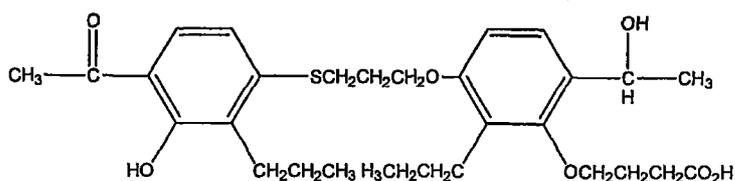
1

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中的化合物口服。
3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中的剂型为药片或胶囊。
4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中的化合物是多晶形 A，并基本不和其它的多晶形进行反应。
5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中的化合物以液体的形式服用。
6. 根据权利要求 1 所述的方法，其中的剂量为 250-2500mg/天，分成一次、二次或三次服用。
7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中的式 1 化合物为正交晶形。
8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中进一步包括服用化合物 2。



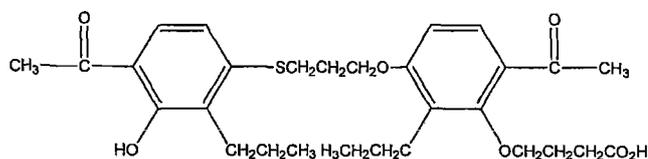
2

9. 一种治疗间质性膀胱炎的方法，该方法包括：给患有间质性膀胱炎的病人服用有效量的化合物 2 或药学上可接受的盐或其药物前体。



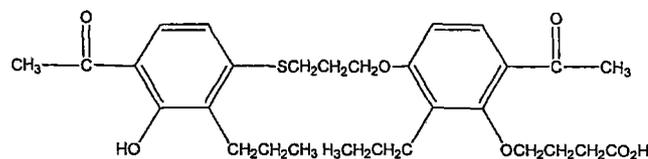
2

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中的化合物口服。
11. 根据权利要求 9 所述的方法，其中的剂型为药片或胶囊。
12. 根据权利要求 9 所述的方法，其中的化合物为提纯的光学异构体、基本不和其它的光学异构体反应。
13. 根据权利要求 9 所述的方法，其中的化合物以液体的形式服用。
14. 根据权利要求 9 所述的方法，其中的剂量为 250-2500mg/天，分成一次、二次或三次服用。
15. 根据权利要求 9 所述的方法，其中进一步包括服用化合物 1。



1

16. 一种治疗肠躁动征或溃疡性结肠炎的方法，该方法包括：给患有肠躁动征或溃疡性结肠炎的病人服用有效量的化合物 1 或药学上可接受的盐或其药物前体。



1

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中的化合物口服。
18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中的剂型为药片或胶囊。

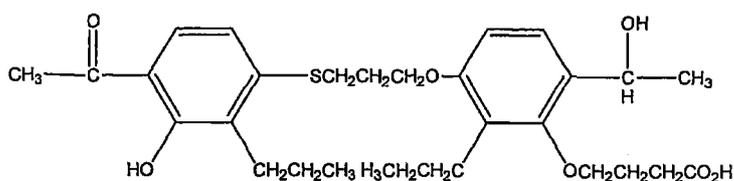
19. 根据权利要求 16 所述的方法，其中的化合物是多晶形 A，并基本不和其它的多晶形进行反应。

20. 根据权利要求 16 所述的方法，其中的化合物以液体的形式服用。

21. 根据权利要求 16 所述的方法，其中的剂量为 250-2500mg/天，分成一次、二次或三次服用。

22. 根据权利要求 16 所述的方法，其中的式 1 化合物为正交晶形。

23. 根据权利要求 16 所述的方法，其中进一步包括服用化合物 2。



2

苯氧烷羧酸衍生物在治疗炎症中的应用

技术领域

本发明涉及一种治疗间质性膀胱炎、肠躁动征、溃疡性结肠炎和其它涉及炎症的方法。

背景技术

间质性膀胱炎（IC）是一种慢性炎症或膀胱壁躁动征，在美国估计有 700,000 患者（90%是女性）。IC 的主要症状是尿急、尿频和经常性骨盆疼痛与会阴疼痛。IC 的症状和其它炎症如尿道感染（UTI）、尿道炎、尿道综合症、膀胱三角区炎、前列腺炎、排尿困难以及遗尿征的症状类似，从而很难诊断。排除其它类似的膀胱疾病后，膀胱壁的膀胱镜检查显示出 IC 的症状，包括小瘀点出血或 Hunner's 溃疡，通常可以确诊为 IC。

IC 中的透壁炎症的病源学和病理学不是很清楚。诊断是一种排除法，治疗通常依靠经验。IC 症状起因于覆盖和保护尿道上皮的粘液素层中粘多糖（GAG）组分的缺失。这种缺失认为会引起 IC。

GAG 的假设是用粘多糖“替代”治疗间质性膀胱炎的基础，这些替代包括膀胱内服（intravesically）聚戊糖多硫化钠和肝磷脂或透明质酸。尿液中的刺激性物质可能从尿道上皮泄漏，从而引起发炎、组织躁动和伤害、柱状细胞脱粒和感觉神经去极化，这样就导致尿急、尿频和间质性膀胱炎疼痛。粘多糖具有高亲水性和保护性。粘多糖能够保持尿道上皮和膀胱内腔之间水层的稳定，从而防止尿液中的细菌、微晶、离子、蛋白质和其它物质侵入和粘附在尿道上皮。

目前，对于大多数病人来说，IC 不能永久性的治愈。药物治疗 IC 被认为是减轻症状的最有效方法。IC 的口服药包括膀胱涂布剂、抗抑郁剂、抗组胺剂、止痉挛的药和麻醉剂。口服药的药效受到血液中药物浓度的限制。为了克服这种限制，许多 IC 病人选择进行膀胱注射的方法，这样药液直接通过尿道导管输送到膀胱中。

被提议的治疗包括聚戊多糖硫酸盐 (pentosan polysulfate)、抗炎或免疫制剂治疗、肌肉迟缓剂、抗组胺剂和止痛剂。在这些治疗中，只有聚戊多糖硫酸盐 (Elmiron) 已经明确被 FDA 批准为治疗 IC。没有任何一种被提议的治疗被普遍采用或普遍有效，包括需要多达 6 个月才有效的聚戊多糖硫酸盐。没有一种治疗对每个人都有效和治愈；这些治疗只用于减轻症状。作为治疗的部分，膀胱膨胀 (Bladder distension) 是优选的，因为这种治疗可以减轻症状。外科手术是最后的选择，但是不能长期有效。

用现有的治疗试剂也很难治疗肠躁动征、溃疡性结肠炎的相关症状。有很多不知原因的不明显的炎症，其特征为排泄粘液和血的痢疾、常伴腹痛、伴有溃疡斑的黏膜发炎和水肿。

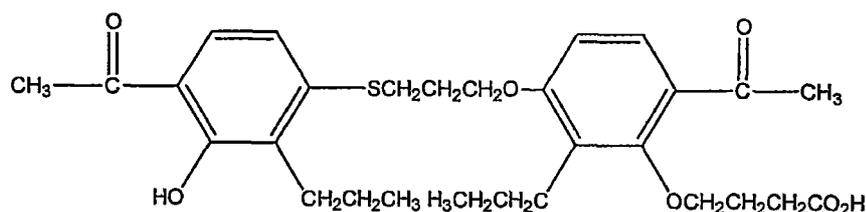
不受理论限制，我们相信本发明提供的化合物可以阻断独特宽度的受点。公知的炎症抑制剂，即使有，也很少有抑制剂能够在单一分子中包含所有下述活性位：抑制 1) 白细胞三烯合成，2) 白细胞三烯 D-4 受体，3) 白细胞三烯 E-4，4) cAMP PDE III，5) cAMP PDE IV，6) 血栓素 A-2 的合成，7) 嗜曙红细胞的迁移和 8) 淋巴细胞的迁移。上述机理不同程度的涉及和作用，在“炎症级联反应 (inflammatory cascade)”相互作用的多种细胞中有不同的特异性，从而产生类似裂变的效果。通过阻断多种活性位，化合物 1 和 2 对多种“炎症”类别的疾病有效。

由于炎症的生化信使在组织内引起“爆炸”型的反应，我们提出本发明的化合物的宽活性位相加效应对改善间质性膀胱炎的尿道

状况、胃肠道的炎症失常，特别是肠躁动征和溃疡性结肠炎，会产生高“增效器”效果。

发明内容

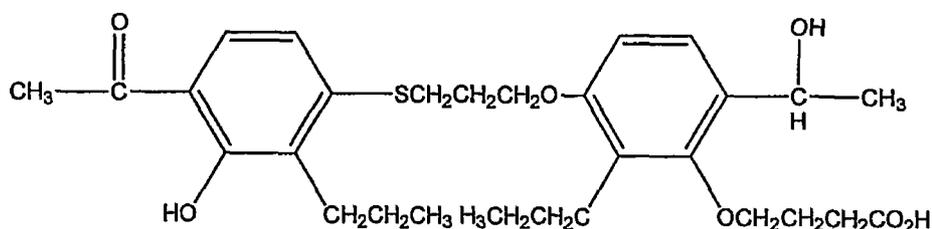
本发明的目的是提供一种治疗间质性膀胱炎的方法，该方法包括：给需要治疗的间质性膀胱炎病人服用有效量的化合物 1



1

或其药学上可接受的盐。

本发明的另一目的是提供一种治疗间质性膀胱炎的方法，该方法包括：服用有效量的化合物 2，化合物 2 是化合物 1 的代谢物：



2

本发明的另一目的是提供一种用有效量的化合物 1 的多晶型 A 治疗间质性膀胱炎的方法。

本发明的另一目的是提供一种通过服用有效量的化合物 1 或 2 治疗 IBS/溃疡性结肠炎的方法。

附图说明

图 1A-1E 表示的是膀胱 CMGs。其中：(A) 盐水输注，(B) OA 灌输，(C) 化合物 1 (10 mg/kg) 之后的 OA 灌输，(D) 化合物 1 (30 mg/kg) 之后的 OA 灌输，(E) 化合物 1 (50 mg/kg) 之后的 OA 灌输。

图 2A-2D 显示的是排泄频率。其中：(A) 对照和 OA 激活鼠；(B) 化合物 1 (10 mg/kg) 治疗的前后；(C) 化合物 1 (30 mg/kg) 治疗的前后；(D) 化合物 1 (50 mg/kg) 治疗的前后。

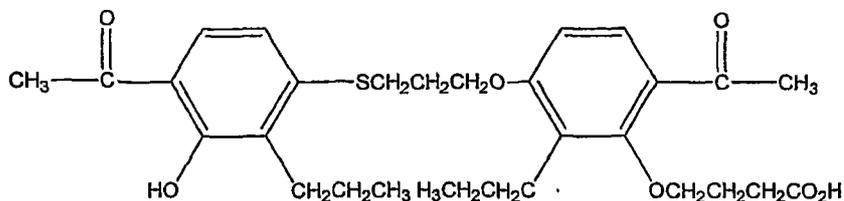
图 3A-3D 显示的是 NVCs。其中：(A) 对照和 OA 激活鼠；(B) 化合物 1 (10 mg/kg) 治疗的前后；(C) 化合物 1 (30 mg/kg) 治疗的前后；(D) 化合物 1 (50 mg/kg) 治疗的前后。*表示的是和第 1 组对照的显著性。A ± 表示的是和第 2 组对照的显著性。

图 4 显示的是在对照和不同治疗组中的 ICI。*表示的是和第 1 组对照的显著性。A ± 表示的是和第 2 组对照的显著性。

图 5 显示的是在对照和不同治疗组中的 NVC。*表示的是和第 1 组对照的显著性。A ± 表示的是和第 2 组对照的显著性。

具体实施方式

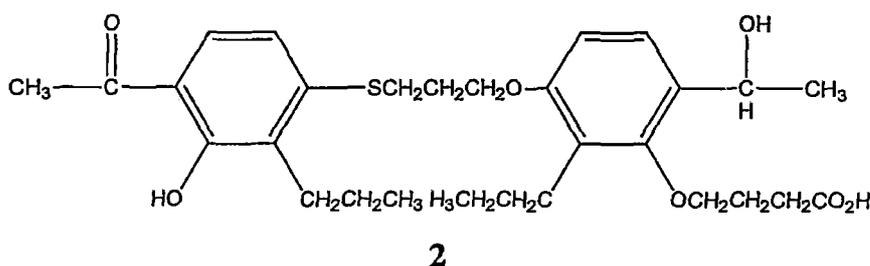
化合物 4-[6-乙酰基-3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙烷苯硫基)丙氧基]-2-丙烷苯氧基]丁酸(1) (MN-001)，以及其药学上可接受的盐和被保护的药物前体形式对于治疗间质性膀胱炎是口服活性的。



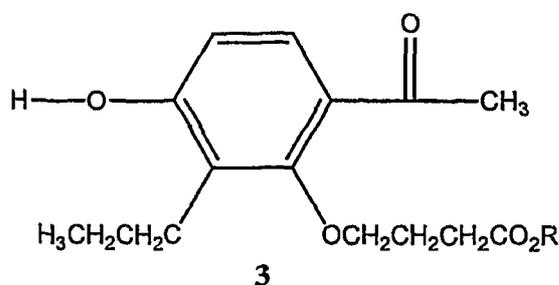
1

化合物 1 的代谢物化合物 2 (MN-002) 是人体血浆中的主要形式。化合物 2 对治疗间质性膀胱炎有活性，可以两种立体异构形式存在。化合物 2 分离的光学异构体的体外活性对白细胞三烯几乎是一样的。

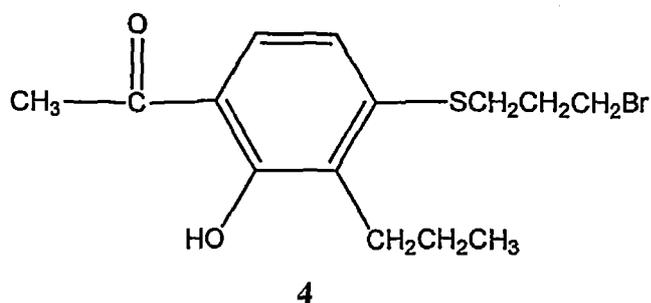
类似的，两种光学异构体的急性毒性（LD50）也几乎是相同的。异构体可以通过手性色谱法进行分离。用啮齿动物和犬对外消旋物的安全性进行了长期的研究。从药理学上看，(-)-异构体和外消旋物在体内的活性是相似的。从药动力学上看，异构体对鼠和犬的作用相似，没有证据表明有互变。



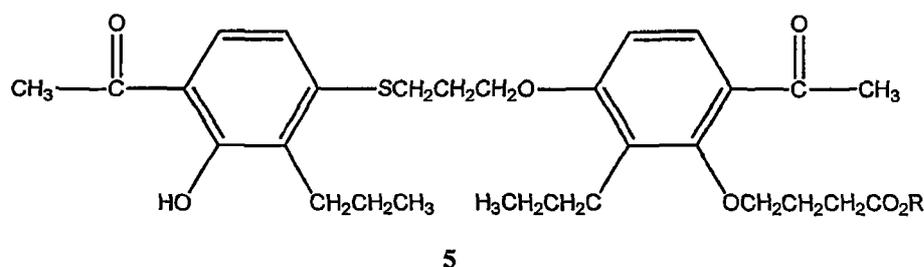
包括化合物 1 和 2 的许多苯氧烷羧酸衍生物的合成和生物活性在 Ohashi 等人的美国专利 4,985,585 和 5,290,812 中进行了公开，在此作为本发明的参考。



化合物 1 通过如下的反应制备：式 3 苯酚（其中 R 为酸性保护基团，如甲基和乙基）和式 4 的溴化合物在有机溶剂（如丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮或二甲基甲酰胺）中反应得到化合物 5：



在无机碱存在的情况下，如碳酸钾或碳酸钠，亲核取代反应可以在低于室温至溶剂回流温度之间进行。也推荐加入碘化钾。具有可替代消去基团如氯和甲苯磺酰基的化合物 4 的类似物可以用于影响这种偶联反应。



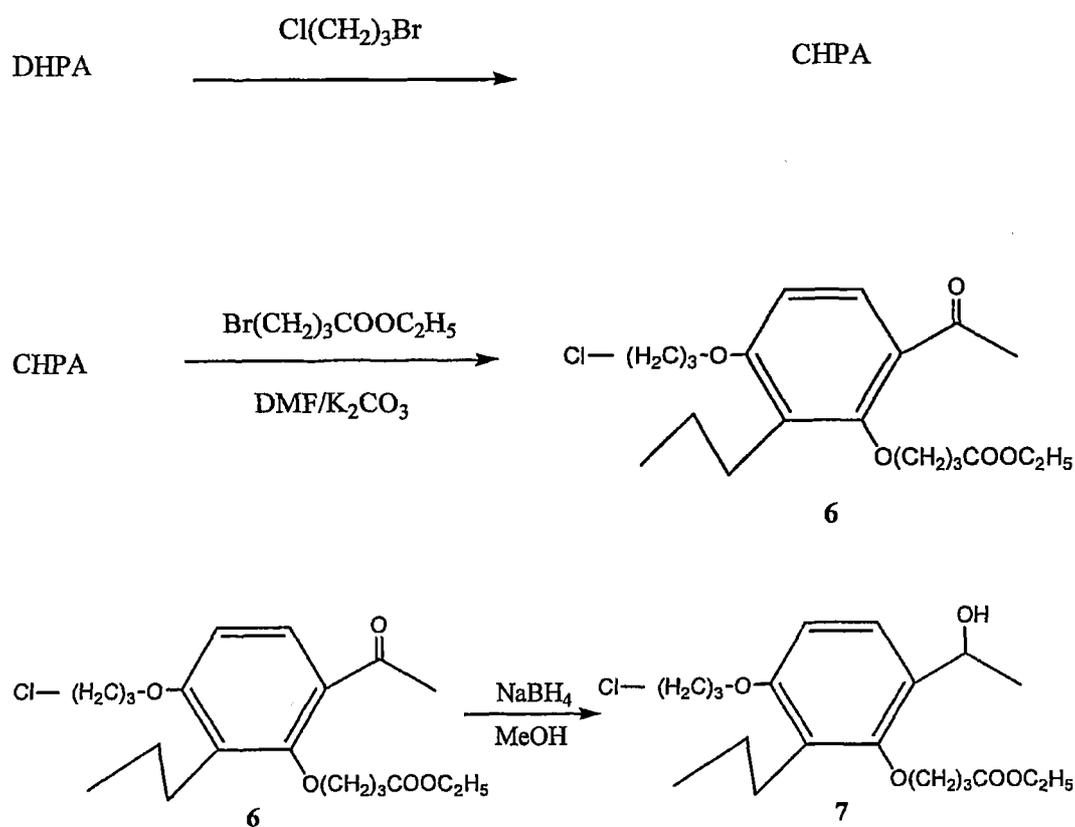
通过碱性酯的水解和萃取除去化合物 5 中的保护基团，得到白色固体化合物 1。

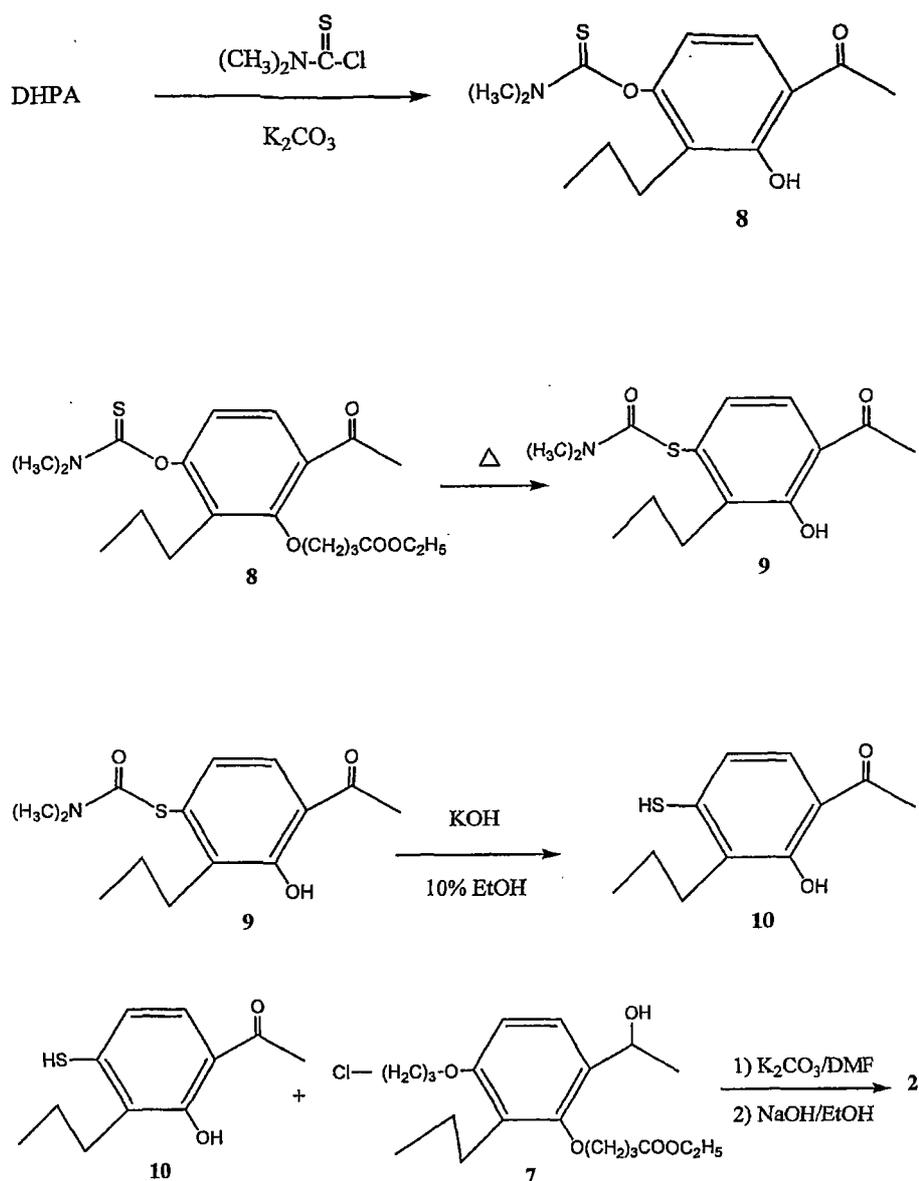
在控制条件下对白色固体进行重结晶，得到基本纯的多形体，即 A 晶型（如 90% 或更多，优选至少 95% 的晶型 A）。多晶型物 A 及生产该多晶型物的方法在 2003 年 6 月 24 日提交的美国专利申请 10/601,861 和 10/601,862（作为本申请的参考）中进行了公开。化合物 1 的所有晶型都是活性的，但晶型 A 是优选的。这种晶型（确定为正交晶型）的溶解度和生物利用度高于其它的晶型，因此晶型 A 得到改进的固体制剂。

晶型 A 可以这样得到：在 25-40℃ 下将化合物 1 溶于 5-10 重量份数的乙醇中，得到黄色至橙色的溶液。将乙醇溶液中加入 1-10 份数的水，并在 20-25℃ 下搅拌 15-60 分钟，然后在 5-10℃ 下持续 1-4 小时，优选为 2.0-3.0 小时，得到灰白色的悬浊液。这种悬浊液加

入道 5-15 份数的水中，混合物在 5-10℃ 下搅拌 1-4 小时，优选为 1.5-2.0 小时。用真空过滤分离白色至灰白色的固体产品，滤饼用水清洗，在真空、25-40℃ 下干燥 12-24 小时。

下面公开了其它的合成方法，其中 DPA 为 2,4-二羟基-3-丙烷苯乙酮，CHPA 为 4-(3-氯丙氧基)-2-羟基-3-丙烷苯乙酮。





剂型和给药

化合物 1 和 2、它们的混合物和/或药学上可接受的盐或药物前体可以通过口服、静脉、肌肉和皮下注射或皮肤接种的方式进行给药。有效的剂量水平差别很大，从 100mg/天—2500 mg/天。优选的日剂量范围为 250–2000mg，可以分 1、2 或三次进行给药。IC 优选的剂量是 1000mg，一天两次。治疗 IBS/溃疡性结肠炎的合适剂量包括 1000mg，每天一次，1000mg，每天两次，750mg，每天三次。具体的量根据所治疗的病人的具体情况。本领域的技术人员能够意识到，

医师需要考虑影响药物活性的许多因素，如病人的年龄、体重、性别、病人的饮食和身体状况、给药的时间、给药途径和速度等。根据一系列的情况，本领域的技术人员用现有确定剂量的方法就能够确定最优的剂量。

合适的盐包括钠盐、钾盐、钙盐和镁盐，其中钠盐是优选的。合适的药物前体包括羧酸酯，这些羧酸酯在体内易水解，并在体内释放出活性酸。作为本申请参考的美国专利 4,428,935 公开了这种保护基团的实例。

本发明的化合物可以是任何药学上可接受的剂型，包括液体、粉末、膏状物、乳液、药丸、片剂、栓剂、悬浮液、溶液和类似物。根据现有技术和实践，含有化合物 1 和 2、它们的混合物和/或药学上可接受的盐的治疗剂组合物通常和一种或多种药物可接受的组分制成制剂。通常，片剂通过载体形成，载体包括改性淀粉，或改性淀粉和 10wt% 的羧甲基纤维素 (Avicel) 的结合。在片剂形成的过程中，制剂用 1000-3000 磅的压力压制而成。片剂优选的平均硬度约为 1.5-8.0 kp/cm²，优选为 5.0-7.5 kp/cm²。崩解时间从 30 秒到 15 或 20 分钟。下文对本发明的具体实施例进行叙述，这种叙述不应理解为对本发明的限制。

口服制剂可以是硬白明胶胶囊，其中苯氧烷羧酸、其混合物或药学上可接受的盐和惰性固体稀释剂混合，惰性固体稀释剂包括碳酸钙、磷酸钙或高岭土。口服制剂也可以是软白明胶胶囊，其中所述的化合物和油质介质混合，油质介质包括液体石蜡或橄榄油。合适的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、云母、糖、乳糖、胶质、糊精、淀粉、白明胶、黄芪胶、甲基纤维素、世界级纤维素钠、低熔点蜡、可可油和类似物。

水悬浮液可以含有该化合物、它们的混合物和/或药学上可接受的盐，并和药学上可接受的赋形剂混合。赋形剂包括：悬浮剂，如

数据具纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄菁胶和阿拉伯树胶；分散剂或湿润剂，包括自然生成的磷脂，如卵磷脂或碱性氧化物，或脂肪酸（如聚氧乙烯硬脂酸盐）的缩合产物，或乙撑氧与长链脂肪醇如十七烷烯-十六醇的缩合产物，或乙撑氧与脂肪酸偏酯和己糖醇如聚氧乙烯山梨糖醇含油酸基化合物的缩合产物，或乙撑氧与脂肪酸偏酯和己糖醇酐如聚氧乙烯山梨糖醇含油酸基化合物的缩合产物。这些水悬浮液可以含有一种或多种防腐剂，如乙基-或-n-丙基-p-羟基安息香酸盐，一种或多种染色剂，一种或多种调味剂，以及一种或多种甜味剂如蔗糖、糖精或糖精钠或钙。

可以加入水制成水悬浮液的可分散的粉末和颗粒将式 1 和 2 的化合物、它们的混合物和/或药学上可接受的盐与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合。合适的分散剂或湿润剂、悬浮剂如上所述。也可以含有其它的赋形剂，如甜味剂、调味剂和染色剂。糖浆和西也剂可以和甜味剂（如甘油、山梨糖醇或蔗糖）一起配方。这种制剂也可以含有镇痛剂、防腐剂和调味剂与染色剂。

本发明可以持续释放的剂型给药，如作为本发明参考的美国专利 4,788,055、4,816,264、4,828,836、4,834,965、4,834,985、4,996,047、5,071,646 和 5,133,974 公开的剂型。

上述化合物和任何其它公知的用于治疗尿失禁的药理学活性试剂一起给药或在其之后给药也包括在本发明的范围内。这些试剂包括：抗胆碱能药，如奥昔布宁、阿托品、丙胺太林、双苯丁胺和双环胺；拟交感神经药，如麻黄素、假麻黄碱、肾上腺素和苯丙醇胺；三环抗抑郁剂，如丙咪嗪、多虑平和阿密曲替林；雌激素或有类似雌激素活性、和雌激素相关的化合物，如雌二醇和雌激素酮；以及止痉挛的药或直接作用膀胱平滑肌的迟缓剂，如黄酮哌酯。对上述这些药理学活性试剂的详细讨论，请参考 1985 年纽约 Macmillan and

Company 出版的 Goodman 等人编著的“Goodman 和 Gillman 的药理学治疗基础”的第 7 版。

其它适合口服的剂型包括：液体剂型，包括乳液、糖浆、西也剂、水溶液、水悬浮液；或在使用前很快转化为液体形式的固体剂型。乳液可以制成溶液，如丙二醇水溶液；也可以含有乳化剂，如卵磷脂、山梨聚糖油酸盐或阿拉伯树胶。水溶液可以通过将活性组分溶于水中，再加入合适的染色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。水悬浮液的制备通过将活性组分和粘性物质在水中很好的分散进行，粘性物质如天然或合成的树脂、橡胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它已知的悬浮剂。固体剂型包括溶液、悬浮液和乳液，除了活性组分外，可以含有染色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工或天然调味剂、分散剂、增稠剂、加溶剂和类似物。

本发明的化合物可以制成肠胃外投药的剂型（如弹丸注射或连续注射），可以保存在单位剂量的安瓿、预装注射器、小体积量的注射器或加入防腐剂的多剂量容器中。组合物可以是悬浮液、溶液或以油状或水为载体的乳液，例如，聚乙二醇水溶液。油状或非水溶液载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油（如橄榄油）和可注射的有机酯（如油酸乙酯），并且可以含有剂型试剂，如防腐剂、湿润剂、乳化剂或悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。相应的，活性组分可以是粉末形式的，通过对消毒固体的无菌筛分得到，或将具有合适载体如灭菌剂、无热源水的溶液进行冻干得到。

本发明的化合物可以制成表皮局部给药的剂型，如药膏、膏状物或洗剂、或皮肤贴。例如，药膏和膏状物可以是油性或水性的，和加入增稠剂和/或胶凝剂的一起形成。洗剂也可以是油性或水性的，通常也可以含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或染色剂。适合嘴里局部给药的剂型包括：锭剂，锭剂的调

味基质中含有活性剂，调味基质通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶；芳香重剂，芳香重剂的惰性基质中含有活性组分，惰性基质如白明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯树胶；洗口液，在其合适的水载体中含有活性组分。

本发明的化合物可以制成栓剂。低熔点的蜡，如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物首先进行熔化，通过搅拌将活性组分均匀分散其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适大小的模子中，冷却，固化。

本发明的化合物可以阴道给药的剂型。例如，含有活性组分和本领域合适的载体的子宫托、止血垫、膏状物、凝胶、糊状物、泡沫或喷雾剂。

本发明的化合物可以制成鼻内投药的剂型。用常规的方式，如点滴器、吸液管或喷雾器将溶液或悬浮液直接用于鼻腔。制剂可以是单剂量或多剂量的形式。在点滴器或吸液管的方式中，可以让病人服用合适的、预定量的溶液或悬浮液。在喷雾器的方式中，可以用雾化式计量泵实现。

本发明的化合物可以制成气雾剂的剂型，特别是包括鼻内的呼吸道剂型。实例中的化合物的尺寸为5微米或更小。这种颗粒尺寸可以用现有技术得到，例如通过微分化。活性成分和推进剂一起装在加压的盒子中，推进剂包括含氯氟烃（CFC）（例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷）、二氧化碳或其他合适的气体。气雾剂可以方便的含有表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可以通过计量阀进行控制。可选择的，活性成分可以是干粉的形式，如干粉混合物，其中包括合适的粉末主料如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷（PVP）。粉末载体可以在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以是单位剂量的形式如白明胶或透明塑料罩作成的胶囊或药桶，其中的粉末可以通过吸入器进行投药。

需要时，剂型可以用适于持续或受控释放活性成分的肠衣进行制备。实现本发明目的的受控释放剂型包括惰性核如糖球、内层含药层和控制药物从内层释放的膜外层。

药核优选为水溶性或可膨胀的物质，并且可以是任何常用的用于制备药核的药学上可接受的、制成液珠或小球的水溶性或水膨胀的物质。药核可以是球形的物质如蔗糖/淀粉（糖球 NF）、蔗糖晶体或通常由赋形剂如微晶纤维和乳糖组成的挤压或干燥的球。

第一层基本水不溶性的物质通常为“GI 不溶”或“GI 部分不溶”膜形成聚合物（在溶剂中分散或溶解）。实例中可以包括乙基纤维素、纤维素醋酸酯、纤维素醋酸丁酯、聚甲基丙烯酸酯如乙基丙烯酸酯/甲基异丁烯酸酯的共聚物（Eudragit NE-30-D）和氨基异丁烯酸酯的共聚物 A 型和 B 型（Eudragit RL30D 和 RS30D），以及弹性硅树脂。通常，可塑剂和聚合物一起使用。可塑剂的实例包括：二丁基癸二酸酯，丙二醇，三乙基柠檬酸酯，三丁基柠檬酸酯，蓖麻油，乙酰化的甘油一酸酯，乙酰基三乙基柠檬酸酯，乙酰基丁基柠檬酸酯，二乙基邻苯二甲酸酯，二丁基邻苯二甲酸酯，乙酸甘油酯，分馏的椰子油（中链甘油三酸酯）。

含有活性成分的第二层可以由活性组分（药）和聚合物粘结剂组成，或不含聚合物粘结剂。使用的粘结剂通常是亲水的，但是可以是水溶性或水不溶性的。含有活性成分的第二层中使用的活性成分包括亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚烯基乙二醇如聚乙烯乙二醇、白明胶、聚乙烯乙醇、淀粉和其衍生物，纤维素衍生物如羟丙甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、丙烯酸聚合物、聚甲基丙烯酸酯或其它任何合适的药学上可接受的聚合物。第二层中药物和亲水性聚合物的比例通常的范围为 1：100-100：1（w/w）。

控制药物释放的第三层或膜中使用的合适的聚合物可以选自水不溶性的聚合物或溶解度依赖 pH 的聚合物，如乙基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸三辛酯、聚甲基乙酸酯或其混合物，可选择的和上述的可塑剂一起组合。

可选择的，受控的释放层除了上述的聚合物之外，还包括其它不同溶解度的物质，以调整其渗透性，从而调整受控释放层的释放速度。例如，可以作为修饰剂的聚合物的乙基纤维素包括：HPMC, 羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，甲基纤维素，羧甲基纤维素，聚乙二醇，聚乙烯吡咯烷酮（PVP），聚乙烯醇，溶解度依赖 pH 的聚合物如纤维素醋酸邻苯二甲酸酯或氨基异丁烯酸酯共聚物和甲基丙烯酸共聚物，或其混合物。根据需要，添加剂如蔗糖、乳糖和药物级别的表面活性剂也可以包含在受控释放层中。

药物制备优选为单位剂量的形式。在这种形式中，制备可以再分为含有合适量的活性成分的单位剂量。单位剂量的形式可以进行包装，含有分散剂量的包装，如包装的药片、胶囊和剂量瓶中的粉末。同时，单位剂量形式可以是胶囊、药片、扁胶剂或锭剂，或者是其它任何适合包装的剂型。

其它合适的药物载体及其剂型在雷明顿的下述文献中有公开：The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton。其中含有本发明化合物的代表性药物剂型在实例中有说明。

下述表格汇报了化合物 1 和 2 的综合生物化学评价信息，信息表面这些药物可以同时引起炎症的化学介质有效，这可能是它们独特药物活性的基础。 α -TNF 已经建议用于关节炎、心脏病、IBD 和恶病质的治疗剂。同时，cAMP/cGMP 系统用于很多数量的疾病或失

常，并可以和治疗包括前列腺炎、IBS/IBD 和多发性硬化等疾病的化合物 1 和 2 进行响应。

生物化学试验	物质	IC ₅₀ (K _i) (μ M) MN-001	IC ₅₀ (K _i) (μ M) MN-002
LTC4 合成酶	Gp	24.7	18.3
5-LO	Hu	1.11	1.61
PDE1	Bov	0.741	3.08
PDE2	Hu	3.43	3.38
PDE3	Hu	0.567	1.68
PDE4	Hu	0.639	0.303
PDE5	Hu	12.7	8.47
PDE6	Bov	2.05	1.73
PLA2-I	Pig	142	248
PLC	Ba	0.59	5.13
肾上腺素 α 2B	Hu	2.81(1.28)	1.6(0.732)
肾上腺素 β 3	Hu	4.63(3.47)	1.1(0.821)
肾上腺素, NE 输送者	Hu	3.5(3.47)	2.05(2.03)
LTB4	Hu	9.02(2.29)	---
LTD4	Gp	6.36(3.18)	5.35(2.67)
MELANOCORTIN MC5	Hu	2.58(2.42)	1.82(1.71)
麻醉剂 δ	Hu	1.04(0.365)	3.03(1.07)
凝血氧烷 A2	Hu	3.37(2.2)	3.89(2.54)

Ba=仙人掌杆菌，---=没有测试

下述实例是对本发明的说明，而不是对本发明的限制。

实例 1

乙基 4-[6-乙酰基-3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙苯硫基)-丙氧基]-2-丙苯氧基]丁酸酯的合成

含有碘化钾 (0.5g) 和碳酸钾 (1.45g) 的丙酮 (30ml) 加入到搅拌的乙基 4-[6-乙酰基-3-羟基-2-丙苯氧基]丁酸酯 (1.6g) 混合物中，逐滴加入 4-(3-溴丙硫基)-2-羟基-3-丙苯基-乙酮 (1.9g) 的丙酮 (10ml) 溶液，并加热回流。回流 6 个小时后，混合物冷却

到室温，无机物通过过滤进行分离。将滤液浓缩，对残留物用硅胶色谱柱（用苯：乙酸乙酯=9：1 进行洗提）进行分离和提纯，得到题述化合物的粗晶（2.1 g, 72.4%），该粗晶在乙醇中进行重结晶，得到无色晶体，熔点为 65-66℃。

实例 2

4-[6-乙酰基-3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙苯硫基)丙氧基]-2-丙苯氧基]丁酸的合成

4-[6-乙酰基-3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙苯硫基)丙氧基]-2-丙苯氧基]丁酸酯的乙醇(10ml)混合物加入到溶入水(10ml)的氢氧化钠(0.26g)溶液中。水浴加热 5 分钟后，混合物通过加入冰水冷却，并加入盐酸进行酸化，接着用乙酸乙酯萃取。有机层用水清洗，用硫酸钠进行干燥后浓缩。得到的残留物用硅胶色谱柱（用乙醇：亚甲基氯化物=3：100 进行洗提）进行分离和提纯，得到题述化合物的无色晶体（1.3g, 65.2%），熔点为 79-81℃。

实例 3

制备正交晶形多形体，晶形 V（式 A）的大量结晶工艺

34g 的灰白色的固体化合物（1）溶于 204ml（6 重量份数的干燥虑饼）的乙醇（40℃）中，得到黄色到橙色的溶液。通过适度的搅拌，乙醇溶液加入 43ml（1.3 份数）的水。反应混合物冷却到 20-25℃，并在 20-25℃下搅拌约 15 分钟，然后在 10-15℃下再搅拌 1-2 小时，得到灰白色的悬浮液。

然后在得到的悬浮液中加入 364ml（10.7 份数）的水，混合物在 5-10℃下再搅拌 1-2 小时。通过真空过滤分离白色到灰白色的固体产品。虑饼用 2×30ml 的水清洗。灰白色的固体在真空、35-40℃下干燥 24 小时。

实例 4

通常，湿法造粒药片用含有羟丙基纤维素水溶液的结合溶液（binding solution）进行制备。造粒在快速混合造粒机中进行，得到的湿物在流化床中干燥、造粒，和特大的粒状赋形剂一起混合，以利于造粒、流动和压缩，然后在药片机上压片。这些药片核用膜涂敷成标准外观，以利于服用（如容易吞咽）。赋形剂包括但不限于交联羟甲纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、山萘酸甘油酯、聚乙烯吡咯烷、甘露醇、二氧化钛和微晶纤维素。

实例 5

通常，干法造粒制剂用干法混合（在翻滚搅拌机或高速混合器中）部分凝固、分解和润滑粉末形成。这种干燥粉末的混合通过使用带有振荡（高速）造粒机的滚筒式压缩机形成颗粒。对于药物加工领域的技术人员来说，ss 筛孔大小、孔隙宽度、间隙力、滚筒速度和造粒机的速度很容易确定。赋形剂包括但不限于交联羟甲纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、山萘酸甘油酯、聚乙烯吡咯烷、甘露醇、二氧化钛和微晶纤维素。

实例 6

干法造粒的具体配方。

序号	组分	样品 1 (mg/药片)	样品 2 (mg/药片)
1	化合物 (1) (式 A)	250	250
2	乳糖正常/快速流动	7.5	---
3	微晶纤维素 PH101	31	31
4	交联羟甲纤维素钠	20	20
5	羟丙基纤维素	80	---
6	硬脂酸镁	2.0	---
7	羟丙基甲基纤维素 2910	8.0	---

8	二氧化钛	1.0	---
9	巴西棕榈蜡	0.5	0.5
10	聚乙烯吡咯烷	---	85
11	甘露醇	---	3.5
12	山萘酸甘油酯	---	2.0
13	欧巴代(Opadry) II(白色)	---	8.0
	总计	400mg	400mg

实例 7

湿法造粒的具体配方。

序号	组分	样品 3 (mg/药片)	样品 4 (mg/药片)
1	化合物 (1) (式 A)	250	250
2	乳糖正常/快速流动	7.5	---
3	微晶纤维素 PH101	32	32
4	交联羟甲基纤维素钠	25	25
5	羟丙基纤维素	25	---
6	硬脂酸镁	2.0	---
7	羟丙基甲基纤维素 2910	7.0	---
8	二氧化钛	1.0	---
9	巴西棕榈蜡	0.5	0.5
10	聚乙烯吡咯烷	---	30
11	甘露醇	---	3.5
12	山萘酸甘油酯	---	2.0
13	欧巴代(Opadry) II(白色)	---	7.0
	总计	350mg	350mg

实例 8

一位 35 岁的女性抱怨受到间质性膀胱炎 (IC) 症状的困扰, 包括痢疾的胃肠症状、腹胀和疼痛。为了减轻这些症状, 含有 1000mg 化合物 (1) (式 A) 的药片给该女性每天口服两次, 至少服用 2 个月。2 个月后, 该病人显示了积极的效果, 包括她所抱怨的症状得到了减轻。相似的积极结果在其他抱怨具有 IC 的类似症状的病人中也观察到了。

实例 9

一位 35 岁的男性抱怨和 IBS/溃疡性结肠炎相关的症状, 包括排粘液和血液的痢疾、抽搐性腹部疼痛、以及溃疡伴随的发炎和粘膜浮肿。该病人用含有 750mg 化合物 (1) 的药片进行治疗, 每天三次, 至少两个月。2 个月后, 该病人显示了积极的效果, 包括他所抱怨的症状得到了减轻。相似的积极结果在其他抱怨具有 IBS/溃疡性结肠炎类似症状的病人中也观察到了。

实例 10

前述报告证实在激活的几内亚猪卵清蛋白的膀胱内灌注增加了膀胱收缩。参阅 Ahluwalia A, Giuliani S, Scotland R 和 Maggi CA 等人的 “Ovalbumin-induced neurogenic inflammation in the bladder of sensitized rats”, *Br. J. Pharmacol.* (1998) 124:190-6。已经证实显示抗发炎活性的化合物 1 (1) 有益于抑制卵清蛋白诱导的膀胱收缩。对炎症诱导的膀胱活动过度的老鼠模型的保护潜能进行了评价, 如下所述。该老鼠模型作为间质性膀胱炎、受激肠道综合症、溃疡性结肠炎和潜在的其他炎症的动物模型。

方法:

A. 鼠的致敏作用

本研究使用布拉格-Dawley 鼠 (n=50; 200±250g)。该动物分成 5 组 (n=10)。第一组作为对照组, 第二组用卵清蛋白 (OA) 激活。第三、第四和第五组也进行所述的激活, 但是在急性卵清蛋白激活之前, 对其进行口服强饲法。

通过腹膜注射 1mg 的 OA 和含有 100mg 氢氧化铝的 1ml 悬浮盐完成对动物的激活。14 天后, 这些致敏的鼠通过注射尿烷 (1.2g/Kg) 麻醉, 以便在膀胱内投入 OA (10 mg/ml), 以及对膀胱活动过度进行评价。1 组的动物接受盐水 (对照), 2 组的动物接受约 2ml 的 OA

(10 mg/ml 的 OA 消毒盐水)，在急性 OA (2ml 的 10 mg/ml 的 OA) 之前，3-5 组动物接受口服 1 (10、30、50 mg/kg 的树脂悬浮液) 60 分钟。

B. 膀胱活动过度的评价

所有的动物用来评价膀胱活动过度的测试。简单来说，在腹部中心线下方切一个 1cm 的切口。取出膀胱，聚乙烯管 (PE50, Clay Adams) 插入到膀胱的顶部，用 2.0 的编织线进行缝合。膀胱放回腹部，带着穿过切口的导尿管。然后将导尿管连接至压力传感器 (UFI, Morro Bay, CA) 上，并依次连接到灌输泵 (Harvard Apparatus, MA) 上。在持续进行的膀胱测压期间，通过使用 Lab VIEW (National Instruments, TX) 程序的传感器记录压力。

对于膀胱测压 (参阅 Chuang YC, Chancellor MB, Seki S, Yoshimura N, Tyagi P, Huang L, Lavelle JP, De Groat WC 和 Fraser MO 等人: Intravesical protamine sulfate and potassium chloride as a model for bladder hyperactivity. *Urology* (2003) 61 :664-70)，首先在膀胱中灌入温的 0.9% 盐水 (37°C)，40ul/分钟 (2.4ml/小时)，在灌注期间至少记录 20 分钟的稳定的排空循环。接着在膀胱内灌注 OA (10mg/ml)，记录膀胱收缩。通过这些记录计算收缩 (排空) 频率、内部收缩间隔 (ICI) 和非排空收缩 (NVC)。

结果:

治疗组的膀胱测压跟踪在图 1A-1E 中进行描述。未处理的鼠膀胱用 0.9% 的盐水灌注导致正常和相当数目的排空和 NVC (图 1, 表 I)。相对于非激活的盐水灌注值 (图 1、3 和 5; 表 I)，在 OA 激活的鼠中，膀胱内的 OA (10mg/ml) 灌注引起 NVC 的极大增加。用化合物 1 进行预处理导致 OA 诱导的依赖剂量的抑制在 NVC 和 ICI 中发

生变化(图 3、4 和 5; 表 I)。在对照组(组 1)和不同的治疗组(2-5)之间的排空频率(图 2)没有观察到大的不同。

结论:

这些研究清楚表明 OA 激活鼠的急性膀胱内的作用引起膀胱平滑肌的收缩, 导致 NVC 中极大的增加和 ICI 的降低。用 1 进行预处理, 优选在 30 和 50 mg/kg 剂量水平, 产生了极大的保护, 并对抗这些 OA 诱导的变化。用化合物 2, 即 1 的代谢物, 进行处理也得到了类似的结果。

表 I: 用化合物 1 治疗前后膀胱内卵白蛋白的效果

灌注在鼠膀胱内的试剂	NVC/分钟	统计的重要性
组 1: 氯化钠 (基线) (n=10)	0.2400±0.07483	-
组 2: OA (10mg/ml) (n=10)	0.9400±0.2473	和组 1 对比, P<0.05
组 3: OA (10mg/ml), 服用 1 后 (10mg/Kg) (n=10)	0.4700±0.1221	相对于组 2, NS
组 4: OA (10mg/ml), 服用 1 后 (30mg/Kg) (n=9)	0.3444±0.06894	和组 2 对比, P<0.05
组 5: OA (10mg/ml), 服用 1 后 (50mg/Kg) (n=9)	0.1778±0.08296	和组 2 对比, P<0.05

*NS=不重要

本发明所引用的文献的全部作为本发明的参考。尽管通过具体实施例已经对本发明进行了详细的叙述, 对于本领域技术人员来说, 对本发明作出的任何改变或修饰都包含在本发明的范围内。

图 1A-1E 膀胱内压测量图的代表图

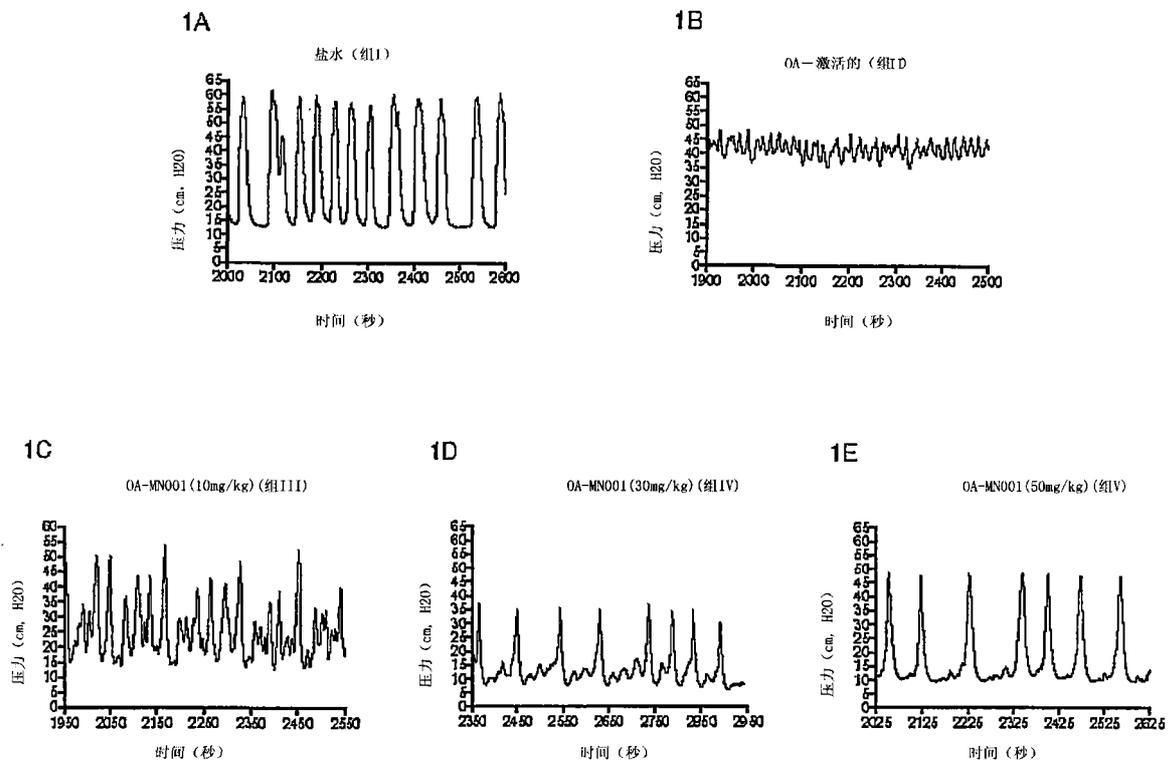


图 2A-2D 排空频率

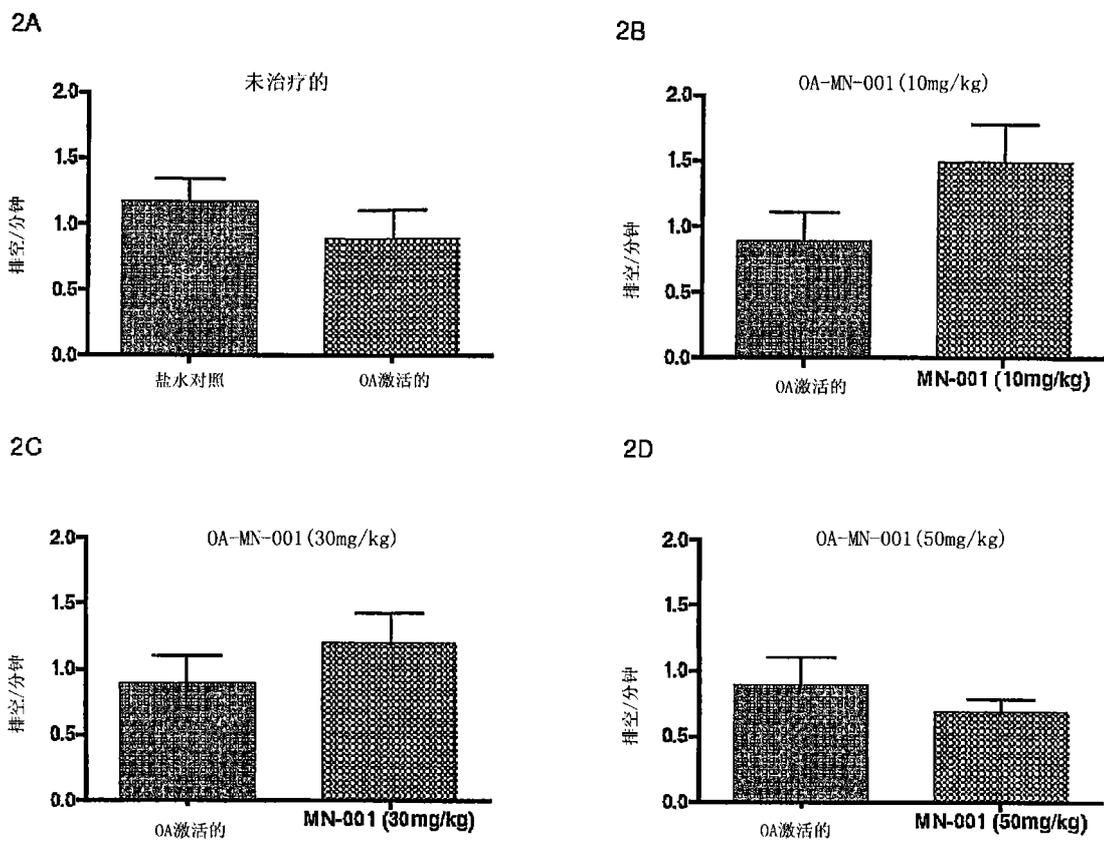


图 3A-3D 非排空膀胱收缩

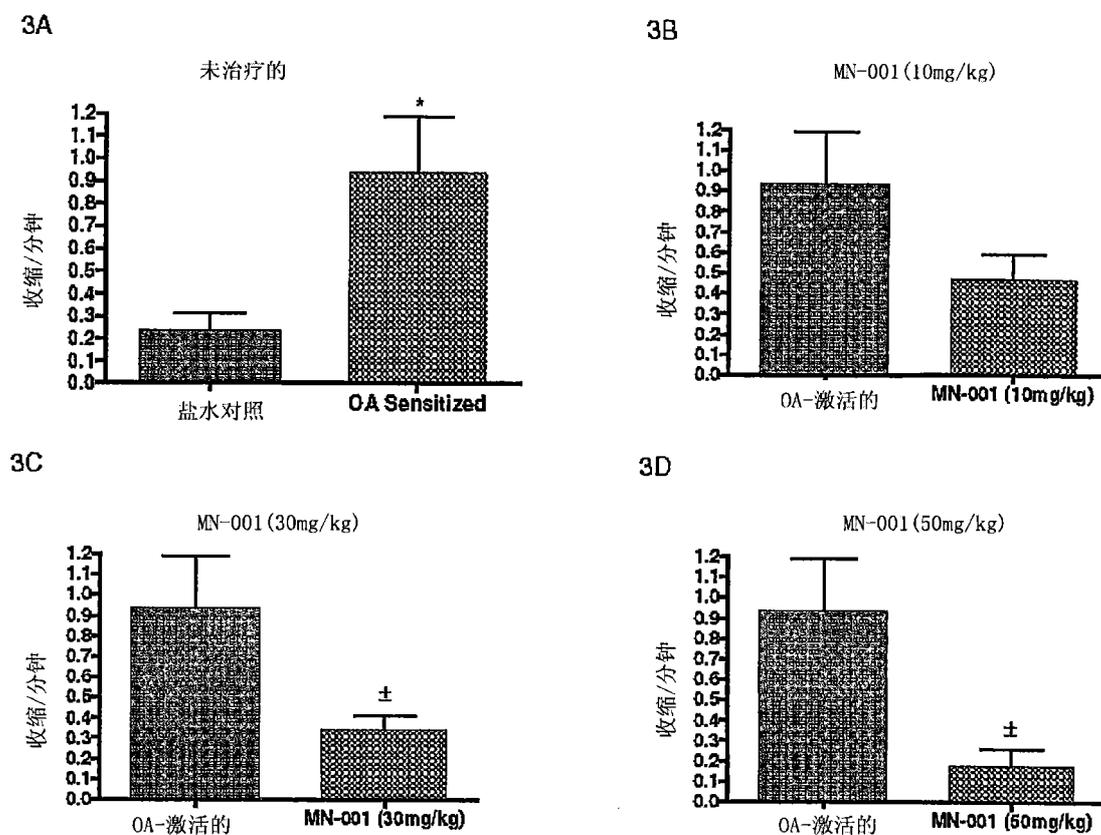
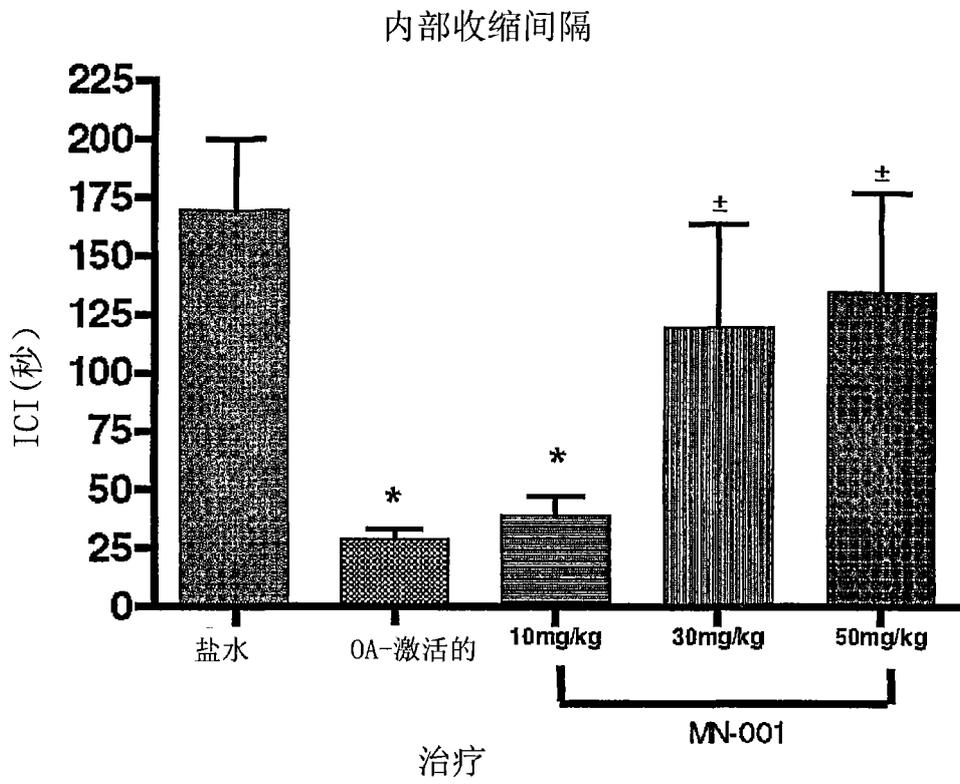


图 4

4



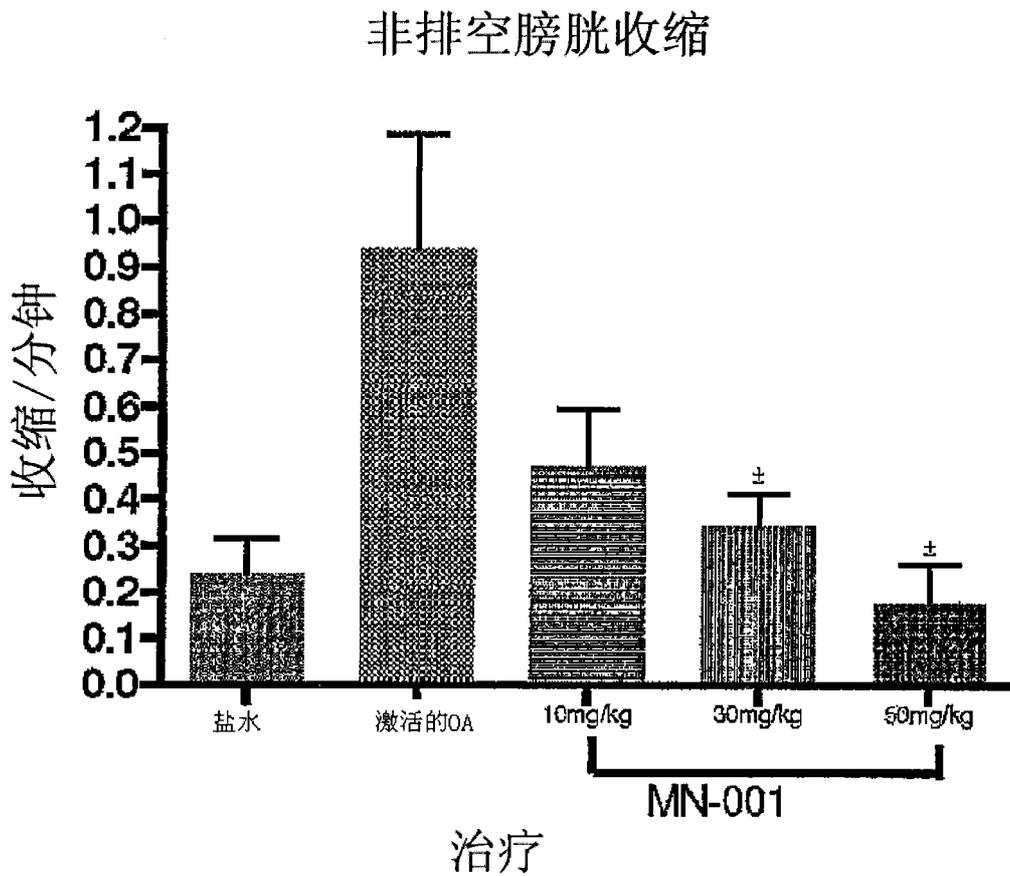


图 5