SooPAT

硫糖肽在治疗粘膜炎中的用途

申请号：CN200580015927.1
申请日：20050512

申请(专利权)人　真蒂奥姆有限公司
地址　意大利瓜尔迪镇
发明(设计)人　M·亚科贝利　L·I·费罗

主分类号　A61K38/17
分类号　A61K38/17　A61P1/04　A61P39/00
公开(公告)号　CN1972705A
公开(公告)日　20070530
专利代理机构　北京市中咨律师事务所
代理人　黄革生　张朔

www.soopat.com

注：本页蓝色字体部分可点击查询相关专利

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580015927.1

[43] 公开日 2007 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1972705A

[22] 申请日 2005.5.12
[21] 申请号 200580015927.1
[30] 优先权
[32] 2004.5.18 [33] IT [31] MI2004A000989
[86] 国际申请 PCT/IT2005/000272 2005.5.12
[87] 国际公布 WO2005/110458 英 2005.11.24
[85] 进入国家阶段日期 2006.11.17
[71] 申请人 真蒂奥姆有限公司
地址 意大利瓜尔迪镇
[72] 发明人 M·亚科贝利 L·I·费罗
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 张 朔

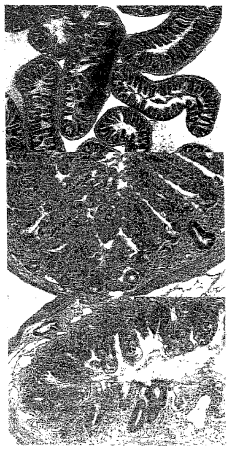
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 3 页

[54] 发明名称

硫糖肽在治疗粘膜炎中的用途

[57] 摘要

本发明涉及硫糖肽在治疗或预防粘膜炎中的用途。



1. 硫糖肽在制备用于治疗和/或预防粘膜炎的药物组合物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途，用于治疗和/或预防口腔粘膜炎。

3. 前述权利要求的用途，用于治疗和/或预防抗肿瘤治疗引起的口腔粘膜炎。

4. 权利要求 3 的用途，其中抗肿瘤治疗是化学疗法和/或放射疗法。

5. 前述权利要求的用途，其中硫糖肽以 12.5 mg/kg 至 800 mg/kg 的量施用。

6. 前述权利要求的用途，其中所述的组合物是局部剂型。

7. 前述权利要求的用途，其中所述的药物组合物是口服剂型。

8. 前述权利要求的用途，其中所述的组合物是胃肠道外剂型。

硫糖肽在治疗粘膜炎中的用途

粘膜炎是影响粘膜的常见炎性疾病，特别是在肿瘤患者进行化学疗法或放射疗法后如此。

这些类型的治疗除了作用于肿瘤细胞外，事实上也作用于健康组织的细胞，特别是那些快速复制的细胞。因此，口腔是受该治疗产生的并发症严重影响的区域之一；确实，实际上所有治疗头和颈肿瘤的患者以及在其他位置(白血病或淋巴瘤)进行肿瘤放射-化学疗法的约 40%的患者出现影响口腔的并发症(Minerva Stomatol. 2002: 51: 173-86)。

通常，术语“粘膜炎”被理解为指特征在于上皮厚度下降、红斑密集和出现溃疡的临床现象，伴有疼痛综合征状和可能发生的感染和出血(Oncologist 1998: 3: 446-52; Oncologist 1999: 11: 261-6)。

关于粘膜炎、特别是口腔粘膜炎发展的生物机理细分为四个阶段：最初的炎性/血管阶段，在此阶段中，在放射疗法或化学疗法之后，上皮组织释放大量的细胞因子如白细胞介素 1 或 TNF-α，所述细胞因子引起第一块局部组织损伤；第二上皮阶段，其影响上皮基底细胞的分裂，引起所述细胞更新减少、组织萎缩和溃疡；第三溃疡/细菌阶段，该阶段当症状处于其最强烈的时候伴有损害的细菌建群。第三阶段也是患者严重的中性白细胞减少阶段；粘膜炎的第四和最后特征阶段被认为是愈合阶段，伴有上皮细胞的增殖和分化的恢复，白细胞逐渐增加以及局部菌群正常化。

目前，人们为粘膜炎提供了预防性和治疗性的治疗。在第一方面，应用能够降低化疗药物粘膜吸收的物质(例如冷冻疗法、别嘌醇或毛果芸香碱等)、减少上皮增殖改变的物质(例如β-胡萝卜素、谷氨酰胺或硝酸银等)或抗炎剂和抗微生物剂(例如 5-氨基水杨酸和/或氯己定)。

具体而言，关于口腔粘膜炎，冷冻疗法是如今最广泛被认可的预防性治疗；该方法基于施用冰块使之在口中保持 30 分钟，目的是使口腔粘膜血管收缩以降低一些化学疗法的温度依赖性毒性。遗憾的是，冷冻治疗被证

明仅在用化学疗法治疗(其可以作为丸剂(氟尿嘧啶)施用)的患者中显示出重要的预防作用，但是已经证明其对于连续灌注的化学疗法无效，因为药物持久性存在于循环血中，而局部血管收缩没有益处(Oral Oncology 1999; 35: 453-70)。

在第二方面使用保护粘膜的物质(例如碳酸氢钠)、麻醉剂或镇痛剂(例如利多卡因、吗啡和他们的衍生物等)、加速愈合过程的物质(例如维生素 E、维甲酸、激光疗法等)或特定饮食和/或特定口腔卫生计划。

治疗粘膜炎的其他方法在 US 专利申请 US2003/0064913 和 US2003/0236217 中有描述，其引入本文作为参考。

但是，所有这些预防性策略或治疗方法都没有证明其在预防或治疗粘膜炎、特别由于化学疗法和/或放射疗法引起的粘膜炎中完全有效，其仍然是肿瘤患者、例如头和/或颈肿瘤患者的口腔粘膜炎中遭受痛苦的原因。

硫糖肽是从猪十二指肠中提取获得的糖肽的硫酸多酯。硫糖肽通过酶蛋白水解、重复纯化和随后的硫酸化步骤获得；最终的产物通过在醋酸纤维素上进行电泳来鉴别。

硫糖肽是胃保护和抗溃疡药物；其在肠中不吸收并且已知仅在胃腔中产生其作用。

事实上，硫糖肽经常作为胃保护剂施用于胃壁被药物如阿司匹林和牛磺胆酸攻击或被非甾体抗炎药类攻击的个体。临床研究已经表明了给患有类风湿性关节炎和接受吲哚美辛和双氯芬酸治疗的患者施用硫糖肽的有效性，因此其可以预防出现与使用所述非甾体抗炎药物相关的胃或十二指肠溃疡(Scand. J. Gastroenterol. 1993 年 10 月; 28(10): 875-8)。

作用机理除了与胃蛋白酶失活有关，还归因于刺激胃粘膜细胞分泌粘液和碳酸氢盐。

特别地，已知硫糖肽是治疗与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)炎症相关的胃部疾病的选择药物。

幽门螺杆菌是螺旋状革兰氏阴性杆菌，它由于具有多种特征可以存活于胃粘膜的酸性环境中并且在包被胃内壁的粘膜下增殖，粘附于粘膜细胞本身。这是十二指肠溃疡的原因，也是慢性胃炎的主要原因。当前的治疗

是基于抗生素和(在甚至更经常发生的抗生素耐受株和复发的事件中)特定的抗溃疡药物。

确实，在动物模型和多项临床研究中，硫糖肽的施用已经带来值得关注的抗胃溃疡活性，其可显著改善幽门螺杆菌引起的炎症(J. Physiol. Pharmacol. 1999 年 6 月; 50 (2): 197-210)。硫糖肽主要通过抑制由杆菌产生的 LPS (脂多糖)的作用来起作用，其中杆菌阻止促生长素抑制素-受体结合，引起胃泌素和酸性分泌物(它们是随后形成溃疡的原因)的过度产生。

现在已经惊奇地发现，在治疗粘膜炎中应用硫糖肽带来了关于炎性综合症状和粘膜损伤的值得关注的改善，伴有上皮细胞机能的显著恢复。

具体而言，硫糖肽在口腔粘膜炎的治疗中显示出有效性。更具体而言，硫糖肽在化学疗法和/或放射疗法引起的粘膜炎的治疗中有活性。

通过增加 PGE_2 型和 PGI_2 型前列腺素两者的水平，硫糖肽使得粘膜分泌增加和粘膜上皮细胞的更新正常化。而且，硫糖肽能够增加 EGF (上皮生长因子)的分泌并且由此确保粘膜发生更轻的疾病和使得该疾病的愈合过程加速。

事实上，EGF 或其受体的量的增加使得上皮细胞的增殖增加，并且形成所述细胞上层并由此增厚粘膜、特别是口和/或胃肠粘膜，因此，其可以作为细胞毒剂(例如放射)攻击的屏障起作用并且显著减少任何损伤。

生长因子、特别是 EGF 是实质上确定上皮细胞对细胞毒剂的敏感性的因子。

因此，硫糖肽在粘膜炎、特别是口腔粘膜炎中的应用，以及在患有肿瘤、例如头和颈的肿瘤(例如喉癌、咽癌或食道癌)的患者进行化学疗法和/或放射疗法之前或期间的应用，引起粘膜损伤减少和该抗肿瘤治疗的毒性降低，随后解决了与之相关的粘膜炎问题。

因此，根据本发明，硫糖肽在预防和治疗粘膜炎、特别是由抗肿瘤治疗例如化学疗法和/或放射疗法引起的口腔粘膜炎中有活性。

试验部分

动物试验进行的目的是评价硫糖肽在保护肠粘膜的克隆源性

(clonogenic)细胞免受放射诱导的损伤中的功效。克隆源性细胞的保护确保了肠隐窝的存活，肠隐窝可促进正常上皮修复。

本试验中处理的动物未感染幽门螺杆菌，或者其胃肠粘膜未显示出由该杆菌引起的炎症的特征性症状。

在本试验中，炎性损伤由 13Gy 剂量的 X 射线引起。将 60 只雄性 BDF1 小鼠分为 10 组、每组 6 只动物进行处理。

在放射前三天，每日通过胃管并以多个剂量(即分别为 12 mg/kg、50 mg/kg、200 mg/kg 和 800 mg/kg)给 4 组动物(加上一个对照/生理盐水溶液组)施用硫糖肽作为预防措施，最终剂量在放射前 30 分钟施用。

另外 4 组(加上一个对照/生理盐水溶液组)在放射后同样通过胃管并以多个剂量(即分别为 12.5 mg/kg、50 mg/kg、200 mg/kg 和 800 mg/kg)立即接受硫糖肽处理，之后每天如此，共计 3 天，在第 4 天处死。

所有动物在治疗中存活并且没有观察到副作用。在放射后 4 天收集动物并处死。每只动物测定 10 个肠环状面(每组 60 个)，评价存活隐窝的数量和宽度，计算每组的平均值。仅包括包含 10 个或更多个克隆源性细胞的完整环状面和隐窝。

下表 1 总结了所得数据。附图显示了正常的肠形态学(图 A)或放射后具有再生中心的肠形态学，在该中心可以观察到具有仅一个或多个克隆源性细胞且剩余的间充质完全缺失的存活隐窝(图 B)。这些个体出现腹泻并死于粘膜炎。图 C 显示了具有包含少于 10 个细胞的拟隐窝或隐窝的肠形态学。

表1

处理	小鼠编号	隐窝/环状面数量	隐窝长度/μm	校正的隐窝/环状面
12.5mg/kg硫糖肽预处理	1	6.8	46.61	4.6
	2	5.4	52.09	3.3
	3	14.5	50.40	9.1
	4	7.8	47.22	5.2
	5	6.7	45.33	4.7
	6	5.8	52.08	3.5
	平均值	7.8	48.95	5.1
50mg/kg硫糖肽预处理	1	1.6	45.17	1.1
	2	2.5	54.43	1.5
	3	2.5	40.12	2.0
	4	6.9	48.67	4.5
	5	12	45.76	8.3
	6	5.6	51.80	3.4
	平均值	5.2	47.68	3.5
200mg/kg硫糖肽预处理	1	11.3	40.44	8.9
	2	10.5	47.86	7.0
	3	11.0	50.46	6.9
	4	7.0	49.07	4.5
	5	9.0	49.44	5.8
	6	9.8	46.99	6.6
	平均值	9.8	47.38	6.6
800mg/kg硫糖肽预处理	1	8.6	44.77	6.1
	2	7.4	47.92	4.9
	3	7.3	51.44	4.5
	4	10.2	49.36	6.6
	5	8.2	51.09	5.1
	6	3.1	42.28	2.3
	平均值	7.5	47.81	4.9
对照生理盐水预处理	1	10.3	51.12	6.4
	2	8.3	46.17	5.7
	3	2.8	51.84	1.7

	4	4.2	52.28	2.6
	5	4.5	45.01	3.2
	6	13.1	43.01	9.7
	平均值	7.2	48.24	4.9
12.5mg/kg 硫糖肽后处理	1	8.1	43.35	5.9
	2	1.8	49.16	1.2
	3	5.5	44.09	4.0
	4	2.9	41.04	2.2
	5	7.7	51.00	4.8
	6	1.5	46.65	1.0
	平均值	4.6	45.88	3.2
50mg/kg 硫糖肽后处理	1	9.8	49.70	6.3
	2	7.6	49.32	4.9
	3	4.4	53.89	2.6
	4	3.7	48.85	2.4
	5	5.8	45.86	4.0
	6	13.8	48.53	9.0
	平均值	7.5	49.36	4.9
200mg/kg 硫糖肽后处理	1	10.4	46.25	7.1
	2	7.3	46.29	5.0
	3	8.1	52.88	4.9
	4	5.9	45.86	4.1
	5	5.7	58.58	3.1
	6	4.0	51.00	2.5
	平均值	6.9	50.14	4.5
800mg/kg 硫糖肽后处理	1	16.7	42.06	12.6
	2	12.2	48.03	8.1
	3	6.6	42.40	4.9
	4	5.6	43.95	4.0
	5	3.8	45.00	2.7
	6	8.3	42.33	6.2
	平均值	8.9	43.96	6.4
对照生理盐水后处理	1	8.8	53.52	5.2
	2	10.2	49.95	6.5

水后处理	3	3.4	53.08	2.0
	4	11.1	47.30	7.5
	5	4.6	49.92	2.9
	6	5.3	49.58	3.4
	平均值	7.2	50.56	4.6
对照	1	101	34.99	
	2	97.7	32.15	
	3	91.4	31.73	
	4	93.4	28.89	
	5	96.3	31.78	
	6	95.4	30.9	
	平均值	95.7	31.74	

结果:

收集的数据强调了硫糖肽在放射损伤中的功效以及功效和不同施用剂量之间的联系。在最低剂量(12.5 mg/kg 和 50 mg/kg)时，硫糖肽未显示出任何对克隆源性细胞和肠隐窝损伤的预防作用；在 200mg/kg 剂量时发现了隐窝存活增加以及由此保护隐窝免受放射损伤的证据(35％)。大于 200 mg/kg 的剂量同样没有显示出保护功效。然而，虽然 200mg/kg 剂量就预防而言是有效的，但是在放射后处理组中未显示出活性。

在这些案例中，仅 800mg/kg 的较高剂量对 X 射线引起的损伤有较显著的治疗作用。

总之，通过胃管以多个剂量施用于未感染幽门螺杆菌的小鼠的硫糖肽证明其在预防或治疗放射损伤中有效。

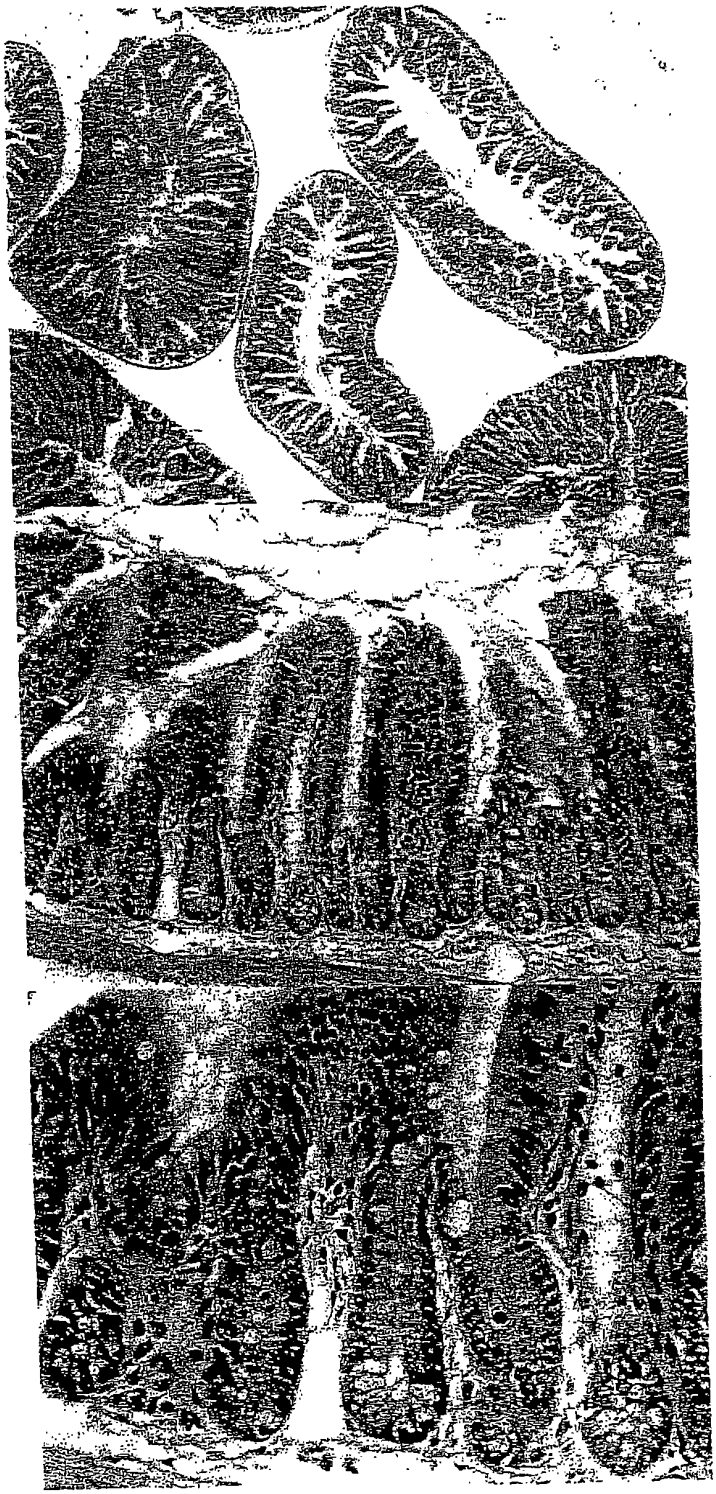


图 1

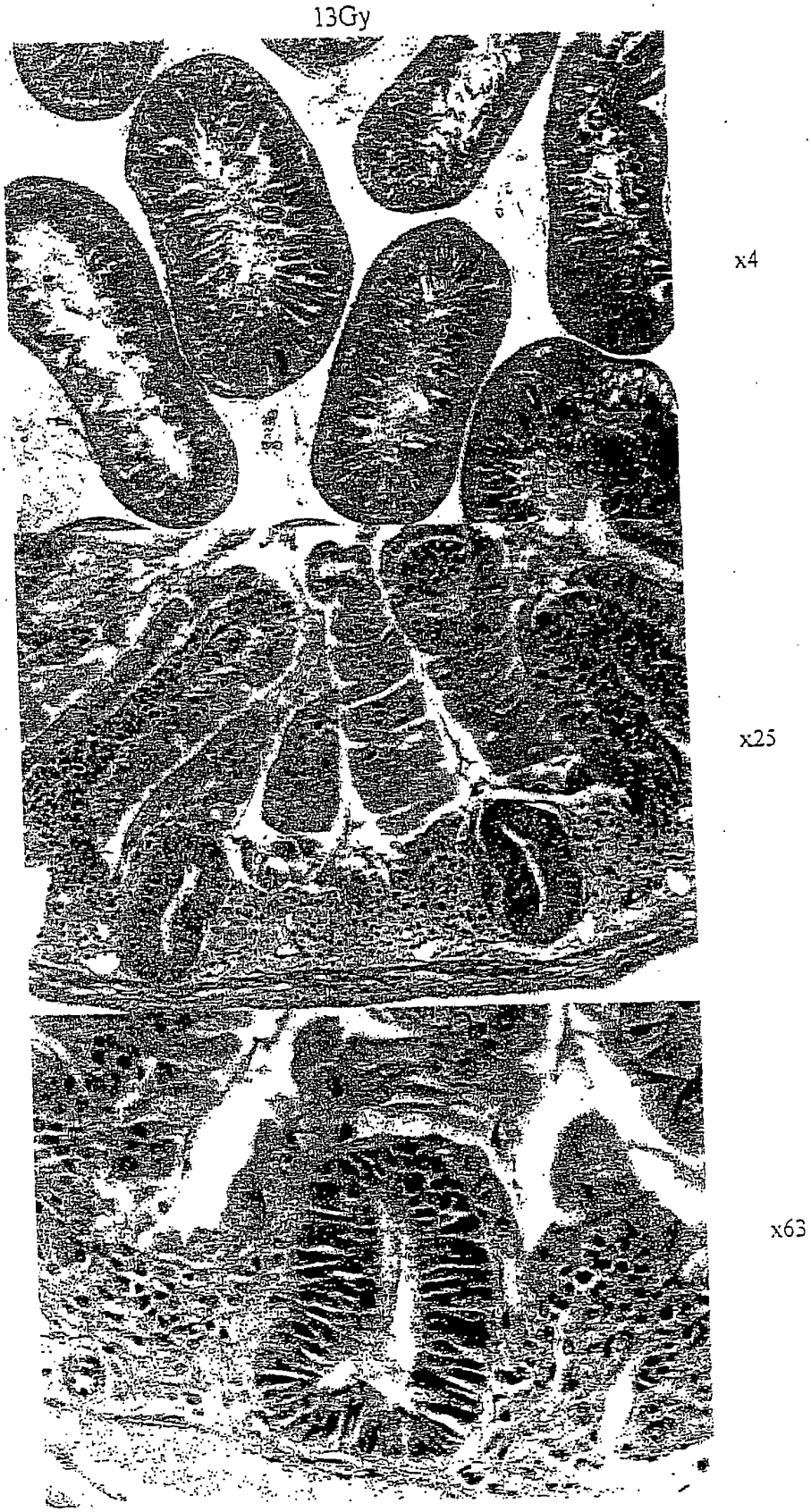


图 2

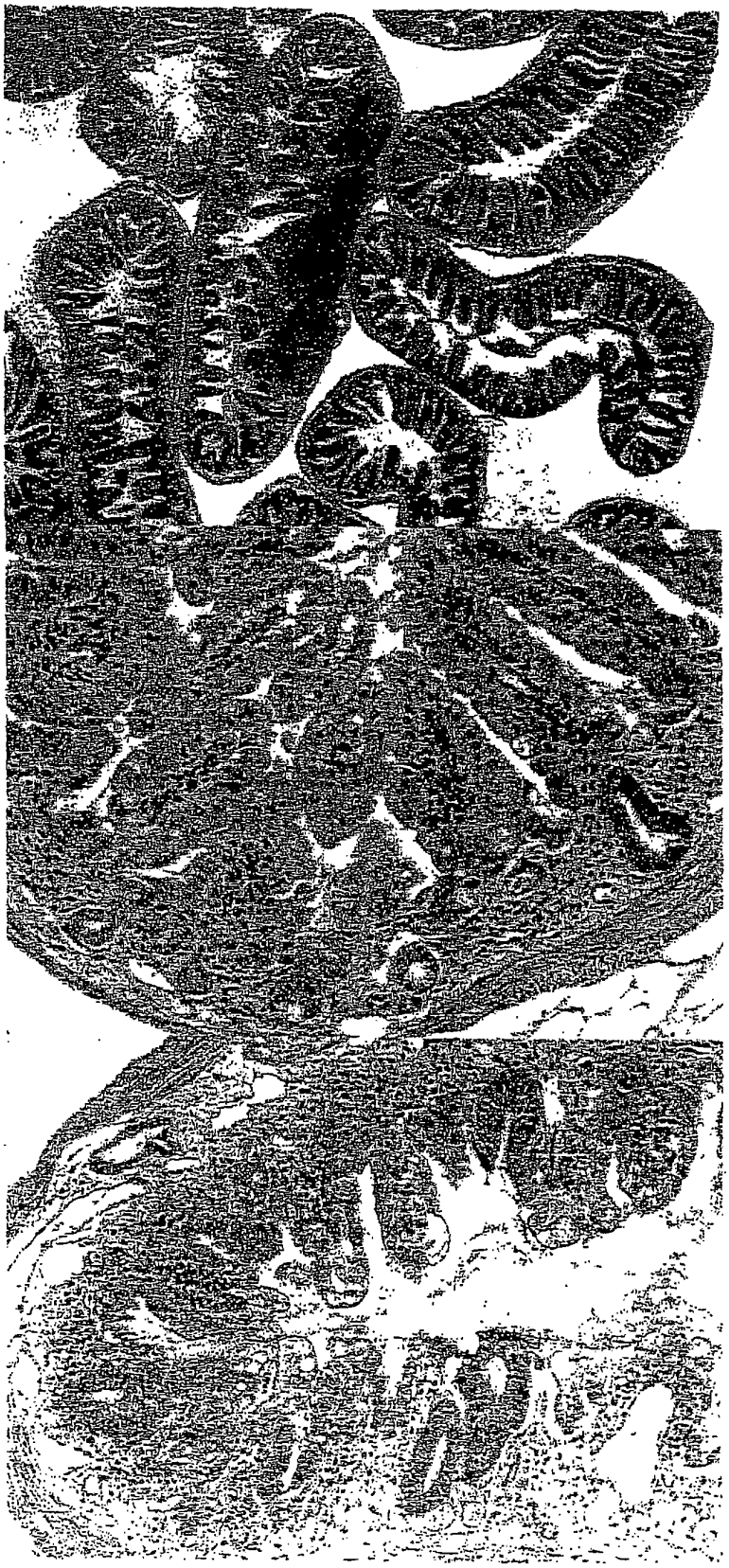


图 3