



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115381817 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 05

(21) 申请号 202210976092.1

(22) 申请日 2022.08.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115381817 A

(43) 申请公布日 2022.11.25

(73) 专利权人 北京中医药大学
地址 100029 北京市朝阳区北三环东路11号

(72) 发明人 徐安龙 刘文斌 黄光瑞 胡海坤

(74) 专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理有限公司 11369

专利代理师 卞静静

(51) Int. Cl.

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2018146641 A1, 2018.08.16

CN 101432281 A, 2009.05.13

艾雄飞等. 靶向肿瘤相关巨噬细胞的治疗进展及风险.《中国临床药理学与治疗学》.2016, 第21卷(第06期), 697-702页.

审查员 江雪芹

权利要求书1页 说明书5页 附图4页

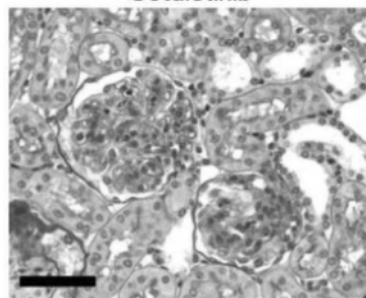
(54) 发明名称

Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用。新月体肾炎包括抗基底膜肾炎、狼疮肾小球肾炎、ANCA相关的肾小球肾炎、具有壁层上皮细胞增殖的肾小球肾炎。本发明具有。

Sotuletinib



1.Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用。

2.如权利要求1所述的Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用,其特征在于,新月体肾炎选自抗基底膜肾炎、狼疮肾小球肾炎、ANCA相关的肾小球肾炎、具有壁层上皮细胞增殖的肾小球肾炎。

Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗新月体肾炎的药物的技术领域。更具体地说,本发明涉及一种Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用。

背景技术

[0002] 新月体肾炎又称急进性肾炎,指在肾炎综合征(血尿、蛋白尿、水肿和高血压)基础上短期内出现少尿、无尿,肾功能急剧下降的一组临床症候群,其肾功能急剧下降。病理表现为新月体肾炎,至少50%的肾小球有新月体形成。新月体肾炎是一种病理诊断,临床上可分为三型:I型(抗GBM抗体型)、II型(免疫复合物型)和III型(寡免疫复合物型)。不同类型的新月体肾炎的临床特征和疾病转归亦不相同,据研究显示,I型新月体肾炎的肾脏存活率最低,II型新月体肾炎肾功能预后最好,III型新月体肾炎对治疗的反应最好;I型、II型、III型新月体肾炎5年累计存活率分别为17.6%、70.1%、44.3%。在新月体肾炎中,导致肾单位功能丧失的主要原因及病理特征是肾小球新月体的产生,与新月体形成和进展相关的主要因素有:纤维蛋白、组织因子、巨噬细胞、T细胞、肾小球壁层上皮细胞、肾小球脏层上皮细胞(足细胞)。其中,防止肾小球壁层上皮细胞在新月体肾炎中的持续增殖是抑制新月体形成的关键,而壁层上皮细胞的增殖通常被足细胞损伤和免疫细胞的浸润所继发引起。

发明内容

[0003] 本发明的一个目的是解决至少上述问题,并提供至少后面将说明的优点。

[0004] 为了实现根据本发明的这些目的和其它优点,提供了一种Sotuletinib在制备治疗新月体肾炎的药物中的应用。

[0005] 优选的是,新月体肾炎包括抗基底膜肾炎、狼疮肾小球肾炎、ANCA相关的肾小球肾炎、具有壁层上皮细胞增殖的肾小球肾炎。

[0006] 本发明至少包括以下有益效果:本发明是扩大了Sotuletinib(BLZ945)的临床适应症。增加了Sotuletinib的临床用途,并且明确其改善新月体肾炎的方式是通过减少了肾小球新月体的产生而保护了肾单位。

[0007] 本发明的其它优点、目标和特征将部分通过下面的说明体现,部分还将通过对本发明的研究和实践而为本领域的技术人员所理解。

附图说明

[0008] 图1为本发明的动物实验血清尿素氮值条形图;

[0009] 图2为本发明的动物实验血清肌酐值条形图;

[0010] 图3为本发明的动物实验血清白蛋白值条形图;

[0011] 图4为本发明的动物实验血清谷丙转氨酶值条形图;

[0012] 图5为本发明的动物实验血清谷草转氨酶值条形图;

[0013] 图6为本发明的动物实验新月体肾小球占全部肾小球的比例条形图;

- [0014] 图7为本发明的动物实验空白组的PAS染色图；
 [0015] 图8为本发明的动物实验模型组的PAS染色图；
 [0016] 图9为本发明的动物实验Sotuletinib组的PAS染色图。

具体实施方式

[0017] 下面结合附图对本发明做进一步的详细说明,以令本领域技术人员参照说明书文字能够据以实施。

[0018] 需要说明的是,下述实施方案中所述实验方法,如无特殊说明,均为常规方法,所述试剂和材料,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0019] <实施例>

[0020] 1、C57BL/6J小鼠(7-8周龄)购自北京维通利华实验动物科技有限公司。小鼠饲养在温度控制的无特异性病原体的环境中,进行12小时的明暗循环(07:00开灯,19:00关灯)。动物实验由北京中医药大学动物保护与使用委员会审核通过(伦理编号:BUCM-4-2022062705-2069)。

[0021] 抗GBM血清致肾炎的诱导。

[0022] 2、用绵羊抗鼠GBM血清(Probetex,美国)诱导小鼠新月体肾炎。7-8周龄小鼠单次腹腔注射0.4ml混合正常绵羊血清和完全弗氏佐剂(Sigma,美国)体积1:1的乳剂。6天后,以每20g体重的绵羊抗鼠GBM血清或正常绵羊血清0.4ml腹腔注射作为空白对照,诱导小鼠新月体肾炎。

[0023] 3、Sotuletinib(BLZ945)治疗:为了评估靶向抑制足细胞和PECs之间的信号干扰对PECs增殖和肾小球月牙形成的影响,在造模当天开始,新月体肾炎小鼠每天灌胃Sotuletinib(BLZ945)(200mg/kg)(AbMole Bioscience,美国)。以1%羧甲基纤维素钠(CMC)(Selleck,美国)作为Sotuletinib(BLZ945)的溶剂,并且以1%CMC灌胃作为模型对照。注射血清7天后采集血清标本,并取肾脏进行组织学检查。空白对照组5只,模型对照组和药物治疗组小鼠数量各10只。

[0024] <动物实验结果>

[0025] 1、血清尿素氮值(Serum BUN)(mg/dl):

[0026]

Blank(空白组)	Model(模型组)	Sotuletinib
19.2584	45.192	21.896
20.9944	40.152	24.864
20.2944	73.5	23.688
19.74	28.666	18.9
19.5944	30.128	19.992
	23.0664	19.432
	49.9744	21.896
	38.85	21.448
	69.2328	20.496
	24.2592	21.224

[0027] 2、血清肌酐值(Serum creatinine)(mg/dl):

	Blank	Model	Sotuletinib
	2.1354411	5.6359992	1.929486
	2.4771162	4.626921	2.100267
[0028]	2.1225477	6.2205	2.43165
	2.6800176	4.2841149	1.557387
	2.7863316	4.6176468	1.947582
		3.5182017	1.875198

		5.1057864	1.789242
		4.1177448	2.19414
[0029]		5.3697618	1.947582
		4.8560616	1.626378

[0030] 3、血清白蛋白值 (Serum albumin) (g/L) :

[0031]	Model	Sotuletinib
	20.71	39.74
	21.69	32.7
	21.34	32.74
	27.28	27.96
	23.73	40.77
	36.786	41.52
	27.254	44.06
	26.016	42.84
	23.985	48.42
	35.04	39.16

[0032] 4、血清谷丙转氨酶值 (Serum ALT) (U/L) :

	Model	Sotuletinib
	42.543	36.1
	41.752	66.72
	48.368	38.54
[0033]	53.874	32.85
	23.001	43.41
	44.931	37.64
	52.803	48.74
	58.054	36.92
	44.818	45.18

[0034]	45.142	45.92
--------	--------	-------

[0035] 5、血清谷草转氨酶值(Serum AST) (U/L) :

[0036]	Model	Sotuletinib
	200.058	132.68
	197.77	206.28
	205.118	157.74
	170.046	115.26
	164.916	152.43
	267.243	122.2
	271.953	152.22
	257.093	109.44
	204.26	202.92
	202.572	121.28

[0037] 6、新月体肾小球(Glomeruli with crescents)占全部肾小球的比例(%) :

[0038]	Model	Sotuletinib
	44.6429	6
	41.8182	7.8431
	35	26
	42.1875	15.5172
	63.7931	11.3208
	39.2857	20
	40.7407	13.4615
	39.6226	11.7647
	38	25.4902

20	5.8824
----	--------

[0039] <结果分析>

[0040] 如图1~8所示:

[0041] 1、制备新月体肾炎小鼠模型, Sotuletinib(BLZ945) 灌胃治疗6天, 可以显著降低小鼠血清尿素氮和肌酐的水平, 改善受损的肾功能; 同时可显著上调血清白蛋白, 表明 Sotuletinib对新月体肾炎小鼠的肾小球滤过损伤具有治疗作用。同时, 药物未明显影响小鼠的肝脏功能。

[0042] 2、小鼠肾脏PAS染色也表明 Sotuletinib可显著减少肾炎小鼠的新月体肾小球产生, 改善病理损伤。

[0043] 尽管本发明的实施方案已公开如上, 但其并不仅仅限于说明书和实施方式中所列运用, 它完全可以被适用于各种适合本发明的领域, 对于熟悉本领域的人员而言, 可容易地实现另外的修改, 因此在不背离权利要求及等同范围所限定的一般概念下, 本发明并不限于特定的细节和这里示出与描述的图例。

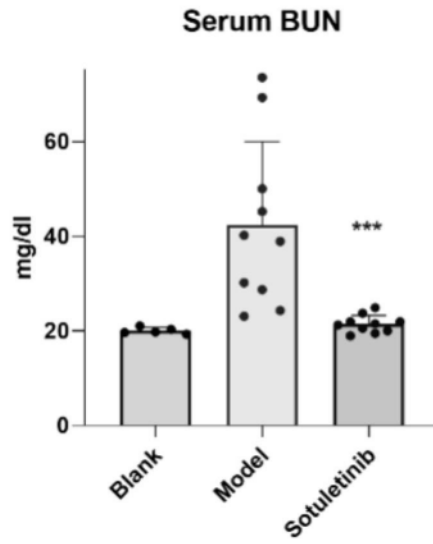


图1

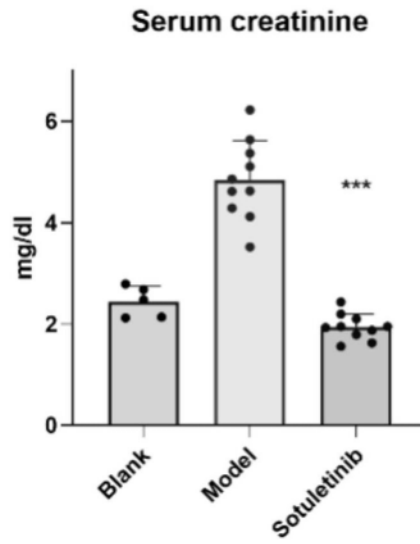


图2

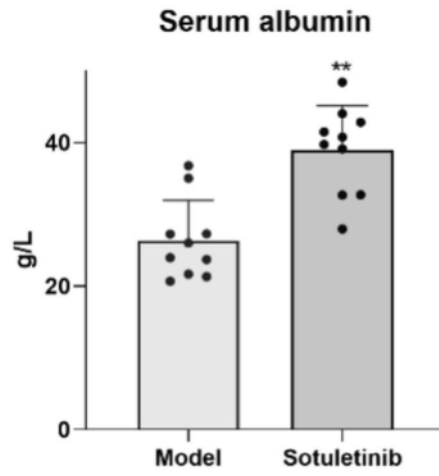


图3

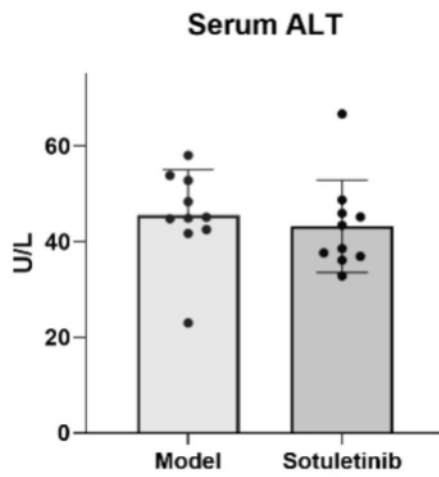


图4

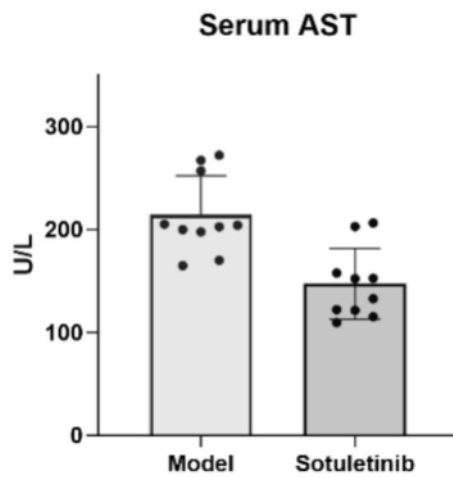


图5

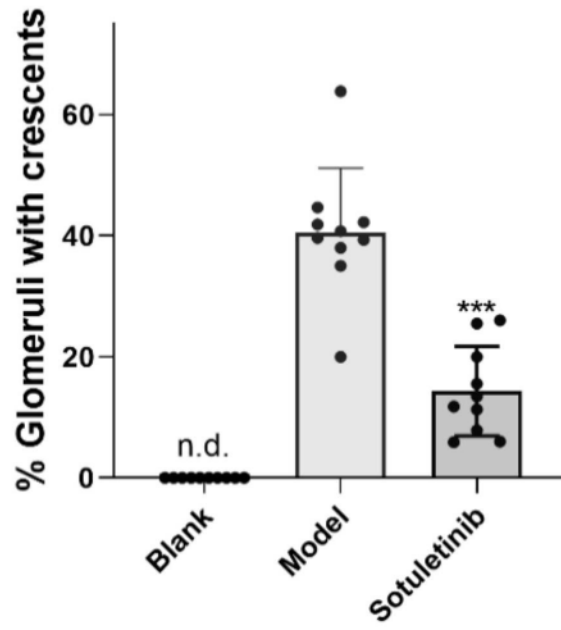


图6

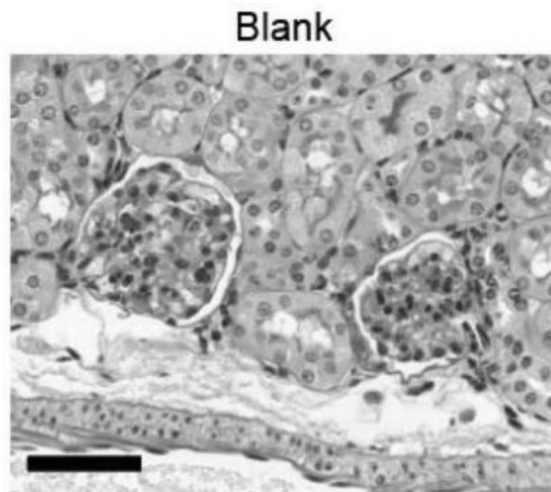


图7

Model

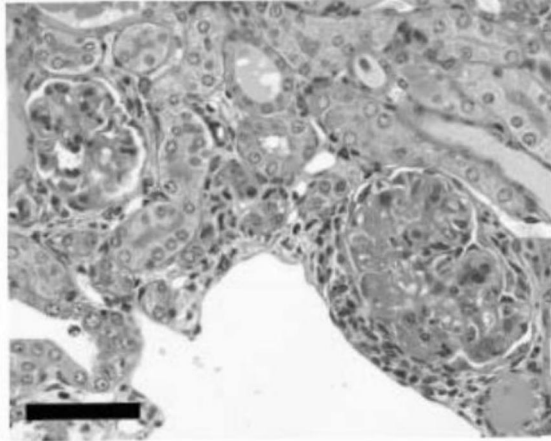


图8

Sotuletinib

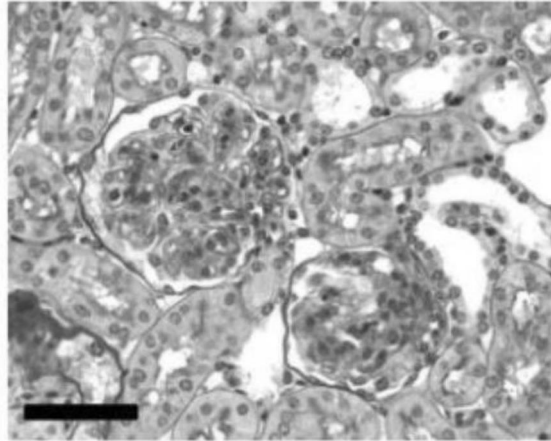


图9