



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113398109 A

(43) 申请公布日 2021.09.17

(21) 申请号 202110691890.5

(22) 申请日 2021.06.22

(71) 申请人 谈高

地址 510515 广东省广州市白云区京溪广  
州大道北1838号

(72) 发明人 谈高 黄重洋 智发朝

(74) 专利代理机构 广州汉文专利代理事务所  
(特殊普通合伙) 44508

代理人 钟秀萍

(51) Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种预防或治疗炎性肠病的酮体混合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及一种预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,以及该酮体混合物在制备预防或治疗炎性肠炎药物中的应用。所述酮体混合物包括 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯组成的酮体盐或酮体酯的混合物,适合口服给药,肠灌注给药或肛门塞用,混合物在肠道释放时,会给炎症性肠病病人肠道黏膜直接补充合适比例的两种酮体,几乎没有副作用,而其安全性非常高。

1. 一种预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,所述酮体混合物包括β-羟基丁酸和乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯组成的酮体盐或酮体酯的混合物。

2. 根据权利要求1所述的预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,所述β-羟基丁酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为70-90%,所述乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为10-30%。

3. 根据权利要求2所述的预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,所述β-羟基丁酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为80%,所述乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为20%。

4. 根据权利要求1所述的预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,包括β-羟基丁酸和乙酰乙酸。

5. 根据权利要求1所述的预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,包括β-羟基丁酸盐和乙酰乙酸盐。

6. 根据权利要求1所述的预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,包括β-羟基丁酸酯和乙酰乙酸酯。

7. 根据权利要求1-6任何一项所述的预防或治疗炎性肠病的酮体混合物,其特征在于,所述酮体混合物是采用口服、肠内灌注或直肠塞用的方式给药。

8. 根据权利要求7所述的酮体混合物在预防或治疗炎性肠病方面的应用,其特征在于,所述炎性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。

9. 权利要求1-6中任一项所述的酮体混合物在制备用于预防或治疗炎症性肠病的药物中的应用。

## 一种预防或治疗炎症性肠病的酮体混合物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及预防或治疗炎症性肠病的新型药物,更详细地讲,涉及含有作为有效成分的 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸组成的酮体混合物或它们药学上可接受的盐或酯组成的酮体盐或酮体酯混合物的预防或治疗炎症性肠病的药物,以及涉及所述酮体混合物在制备预防或治疗炎症性肠病的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 炎症性肠病是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎两种临床类型。目前虽对炎症性肠病的发病机理还没有完成弄清楚,但一种普遍接受的观点认为炎症性肠病发病是由环境、遗传和免疫等多因素相互作用所致,其中肠黏膜异常的免疫反应所致的过度激活的肠黏膜炎症被认为是炎症性肠病发病机制的关键环节。

[0003] 目前,治疗炎症性肠病的药物主要有四大类,第一类为氨基水杨酸制剂,此类药物虽是常用药,但其疗效并不肯定;第二类为糖皮质激素,此类药物虽是控制病情活动性非常有效的药物,但长期用药会产生各种不良反应;第三类为免疫抑制剂,此类药物长期疗效欠佳,且易发生骨髓抑制、肝肾损害等不良反应;第四类为生物制剂,此类药物如英夫利昔单抗虽相对安全,但长期应用会发生过敏反应、感染以及诱发关节疼痛、僵硬和肌痛等迟发反应。鉴于这些情形,我们希望开发一种新型、安全、有效的治疗炎症性肠病的药物。

[0004] 酮体包含 $\beta$ -羟基丁酸,乙酰乙酸和丙酮。我们发现正常人的肠道黏膜组织中含有丰富的 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸,但是,在炎症性肠病病人的肠道黏膜中 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸两种酮体的含量却明显减少。已知 $\beta$ -羟基丁酸是一种水溶性酮体,它可以减少巨噬细胞中炎症因子的产生及炎症小体的激活,而乙酰乙酸有抑制脂多糖诱导的中性粒细胞炎症信号通路激活的作用,但目前还没有研究报道 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸或它们的盐或酯在预防或治疗炎症性肠病方面是有效的。

### 发明内容

[0005] 本发明的第一个目的是提供一种预防或治疗炎症性肠病的酮体混合物。

[0006] 为实现本发明的第一个目的,本发明提供了以下的技术方案:

[0007] 一种预防或治疗炎症性肠病的酮体混合物,所述酮体混合物包括 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯组成的酮体盐或酮体酯的混合物。

[0008] 进一步地,所述 $\beta$ -羟基丁酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为70-90%,所述乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为10-30%。

[0009] 更进一步地,所述 $\beta$ -羟基丁酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为80%,所述乙酰乙酸或包括它们药学上可接受的盐或酯的质量百分比为20%。

[0010] 进一步地,所述酮体混合物包括 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸。

[0011] 进一步地,所述酮体混合物,包括 $\beta$ -羟基丁酸盐和乙酰乙酸盐。

[0012] 进一步地,所述酮体混合物,包括 $\beta$ -羟基丁酸酯和乙酰乙酸酯。

[0013] 更进一步地,所述酮体混合物是采用口服、肠内灌注或直肠塞用的方式给药。

[0014] 进一步地,所述炎症肠炎包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0015] 本发明的第二个目的是提供酮体混合物在在制备预防或治疗炎症性肠病的药物中的应用。

[0016] 与现有技术相比,本发明的有益效果为:

[0017] 本发明的酮体混合物中, $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸或它们药学上可接受的盐或酯是按正常人肠黏膜中两种酮体的比例组成混合物,当这种混合物在肠道释放时,会给炎症性肠病人肠道黏膜直接补充合适比例的两种酮体,几乎没有副作用,而其安全性非常高。

### 具体实施方式

[0018] 本发明实施例中涉及的 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸或它们药学上可接受的盐或酯是已知化合物,可用现代工艺的方法制得。

[0019]  $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸的药学上可接受的盐包括例如碱金属盐(如钠、钾、锂等)、碱土金属盐(如钙、镁等)、金属盐(如铝),其中优选盐为 $\beta$ -羟基丁酸钠盐和乙酰乙酸钠。

[0020]  $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸的药学上可接受的酯包括例如乙醇的单酯、甘油的单酯、1-丙醇的单酯、1,3-丙二醇的单酯、甘油的二酯、1,3-丙二醇的二酯、1,3-丁二醇的二酯、甘油的三酯,其中优选酯为 $\beta$ -羟基丁酸酯和乙酰乙酸酯。

[0021] 用于预防或治疗炎症性肠病的酮体混合物能以口服肠溶制剂、肠内灌注制剂或栓剂形式使用,应按给药途径选用制剂。口服肠溶制剂可以是肠溶胶囊、肠溶片或肠溶颗粒等。适合口服给药的肠溶制剂可含有药学上可接受的载体或赋形剂。药学上可接受的适合于肠溶制剂的载体或赋形剂可以是如下肠溶包衣材料:例如聚乙烯类(如聚乙烯醇乙酸苯二甲酸酯)、纤维素及其衍生物(如乙酸纤维素酞酸酯、乙酸纤维素苯三酸酯、羟丙甲纤维素酞酸酯、琥珀酸乙酸纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、欧巴代)和丙烯酸树脂类包衣材料。口服肠溶制剂的现代工艺方法已经非常成熟,本发明药的肠溶制剂可由现代工艺方法制得。

[0022] 肠内灌注制剂(灌肠剂)可以是水溶液或悬浮液剂型。适合水溶液或悬浮液剂型的药学上可接受的载体或赋形剂可以是:水性溶媒(例如水、生理盐水)、悬浮剂(例如明胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶)、表面活性剂(例如卵磷脂、山梨糖醇酐单油酸酯、单硬脂酸甘油酯)和非水性溶媒(例如甘油、丙二醇、植物油)。必要时,灌肠剂可以使用增稠剂,如聚丙烯酸、明胶等而制备的溶胶或凝胶制剂。

[0023] 栓剂可以是胶囊剂型栓剂、片剂型栓剂或软膏剂型栓剂。栓剂可以用常规的方法通过混合有效成分 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸或它们药学上可接受的盐或酯与市售油性基质如Witepsole等或水溶性基质如聚乙二醇、甘油、明胶等制得。

[0024] 在本说明书中,术语“预防或治疗”包括改善症状、防止病情加重、保持缓解和预防复发。

[0025] 本发明 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸组成的酮体混合物或它们药学上可接受的盐或酯组成的酮体盐或酮体酯混合物的剂量可以按给药途径、患者年龄、体重、患者情况或所治疗疾病的严重性而不同,但是成年人日剂量通常在约30mg-600mg/kg范围内,优选150mg-600mg/kg范围内。

[0026] 实施例1

[0027]  $\beta$ -羟基丁酸钠和乙酰乙酸钠按重量比8:2混合,得到酮体混合物。

[0028] 实施例2

[0029]  $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸按重量比8:2混合,得到酮体混合物。

[0030] 实施例3

[0031]  $\beta$ -羟基丁酸酯和乙酰乙酸酯按重量比8:2混合,得到酮体混合物。

[0032] 实施例4

[0033] 检测生理和病理条件下肠黏膜中 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸的含量

[0034] 各取正常人和炎症性肠病人肠黏膜组织8例,所取肠黏膜组织用PBS浸泡清洗后,用300g离心力离心5分钟,倒掉上清液,沉淀放入研钵中研碎,PBS重悬后用相应的ELISA试剂盒检测 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸两种酮体的含量。

[0035] 结果,在生理条件下,肠黏膜组织中含有丰富的 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸两种酮体,以 $\beta$ -羟基丁酸为主,两者浓度的平均值比约4:1,数据列于表1。在病理条件下,肠黏膜组织中两种酮体的含量均显著下降,数据列于表1。

[0036] 表1生理和病理条件下肠黏膜中 $\beta$ -羟基丁酸和乙酰乙酸的含量

[0037]

	$\beta$ -羟基丁酸 (mM)	乙酰乙酸 (mM)
正常人肠黏膜 (n=8)	0.804 $\pm$ 0.042	0.208 $\pm$ 0.008
炎症性肠病人肠黏膜 (n=8)	0.201 $\pm$ 0.021	0.063 $\pm$ 0.005
P	<0.0001	<0.0001

[0038] 注释:在上表1中酮体浓度数值以平均值 $\pm$ 标准误差表示。

[0039] 实施例5

[0040] 酮体混合物对DSS性肠炎损害的预防或治疗效果

[0041] 将实施例1中 $\beta$ -羟基丁酸钠和乙酰乙酸钠按重量比8:2混合得到的酮体盐混合物,预先给药于Balb/c小鼠,并研究其对口服DSS诱导的肠黏膜损害的预防或治疗作用。

[0042] 即将含有80%重量的 $\beta$ -羟基丁酸钠和20%重量的乙酰乙酸钠组成的酮体盐混合物悬浮于生理盐水中,酮体盐溶液直肠内注入给予Balb/c小鼠,每天直肠内注入一次酮体盐溶液直至造模实验结束。7天后,给予小鼠口服2%DSS(葡聚糖硫酸钠)溶液替换饲养用的纯净水,5天后停用DSS,改用纯净水继续饲养6天结束造模实验,杀死小鼠并切取肠样品,用显微镜观察肠壁炎症相关性的组织学变化,对肠黏膜损害进行组织学评分。在对照组重复相同的操作过程,但给予生理盐水直肠内注入,而不是含酮体盐的生理盐水溶液。

[0043] 结果,在单用生理盐水直肠内注入的对照组小鼠能观察到DSS引起的广泛而严重的肠黏膜损害,而用酮体盐混合物的小鼠,观察到的肠黏膜损害同对照组相比则显著减轻。由此证明,本发明的 $\beta$ -羟基丁酸钠和乙酰乙酸钠组成的酮体盐混合物可用作预防或治疗炎症性肠病的药物。另外,按照下述标准评价比较生理盐水处理组和酮体盐处理组的肠黏膜损害程度,所述标准是基于Chemically induced mouse models of intestinal inflammation,Wirtz S等,Nature protocols,2,第541-546页(2007)的方法。数据列于表2。

[0044] 表2酮体盐混合物显著改善DSS诱导的肠道炎症

[0045]	生理盐水处理组 (对照组, n=7)	酮体盐混合物处理组 (治疗组, n=7)	<i>P</i>
组织学损害程度	3.571 ± 0.202	1.143 ± 0.142	< 0.0001

[0046] 注释:在上表2中的各得分值是按照下列评分标准的平均值±标准误差。

[0047] 肠黏膜炎症相关性组织学损害程度评分标准:

无炎症 0 (分)

轻度炎症, 散在淋巴细胞浸润 (1-2 病灶) 1 (分)

[0048] 中度炎症, 多病灶淋巴细胞浸润 2 (分)

重度炎症, 血管密度增多, 肠壁明显增厚 3 (分)

极重度炎症, 全层淋巴细胞浸润, 杯状细胞丢失 4 (分)

[0049] 本发明的酮体混合物中,β-羟基丁酸和乙酰乙酸或它们药学上可接受的盐或酯是按正常人肠黏膜中两种酮体的比例组成混合物,当这种混合物在肠道释放时,会给炎症性肠病病人肠道黏膜直接补充合适比例的两种酮体,几乎没有副作用,而其安全性非常高。

[0050] 以上所述为本发明的部分实施方式,并不限制于本发明。对本领域技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下做出的若干改进和变型,也应视为本发明的保护范围。