



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108567787 A

(43)申请公布日 2018.09.25

(21)申请号 201710141579.7

(22)申请日 2017.03.10

(71)申请人 辛衍雪

地址 065000 河北省廊坊市新华路河北工业大学廊坊分院

(72)发明人 辛衍雪

(51)Int.Cl.

A61K 31/5517(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

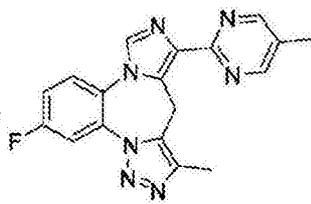
(54)发明名称

一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物

(57)摘要

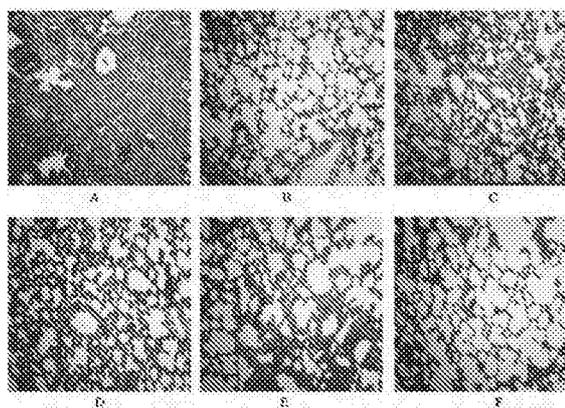
本发明具体涉及一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物,所述药物组合物含有具有以下结

构的化合物:

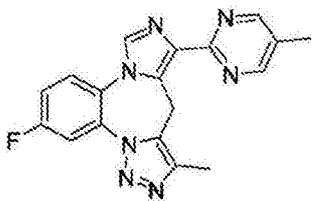


此外,

本发明还涉及具有前述结构的化合物在制备治疗慢性阻塞性肺病的药物中的用途。本发明药物能够显著改善COPD患者的气道炎症,减轻气道组织结构改变,能降低血清中TNF- α 、IL-8、IL-1 β 含量,增加VEGF含量,减少肺组织PDGF-B含量,在治疗COPD中取得了满意的效果。



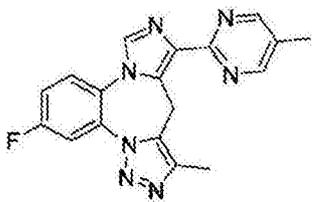
1. 一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物含有具有以下结构的化合物:



2. 根据权利要求1所述的治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物的成分还可以包含药学上可接受的载体,如填充剂、稀释剂、助悬剂、矫味剂等任何一种或多种。

3. 根据权利要求2所述的治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物可以制备成片剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、口服液等任何一种药学上可接受的制剂形式。

4. 化合物在制备治疗慢性阻塞性肺病的药物中的用途,其特征在于,所述化合物具有下列结构:



5. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于,所述药物可以制备成片剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、口服液等任何一种药学上可接受的制剂形式。

一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,具体的说,本发明涉及一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物。

背景技术

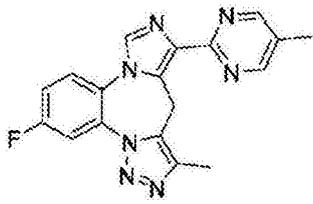
[0002] 慢性阻塞性肺病(COPD)是一种不完全可逆性,呈进行性进展,且持续气流受限为特征的疾病,其发病原因很多,其中香烟、烟雾接触是其最主要的致病因素。炎性细胞导致炎性介质的释放是此病的发病机制之一,气道炎症是病变的重要因素。本发明药物从发病机制考虑,研制出降低炎性因子从而达到治疗COPD的目的的药物。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物。

[0004] 为了实现本发明的目的,本发明提供一种治疗慢性阻塞性肺病的药物组合物,所述药物组合物的组成成分如下:具有下式结构的化合物以及任何一种或多种药学上可接受的载体:

[0005]

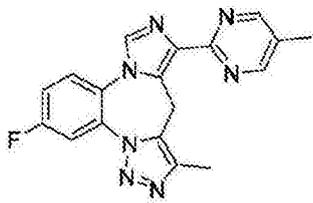


[0006] 优选地,所述药学上可接受的载体可以选自如填充剂、稀释剂、助悬剂、矫味剂等任何一种或多种。

[0007] 优选地,所述药物组合物可以制备成片剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、口服液等任何一种药学上可接受的制剂形式。

[0008] 本发明还提供化合物在制备治疗慢性阻塞性肺病的药物中的用途,所述化合物具有下列结构:

[0009]



[0010] 本发明药物能够显著改善COPD患者的气道炎症,减轻气道组织结构改变,能降低血清中TNF- α 、IL-8、IL-1 β 含量,增加VEGF含量,减少肺组织PDGF-B含量,在治疗COPD中取得了满意的效果。

附图说明

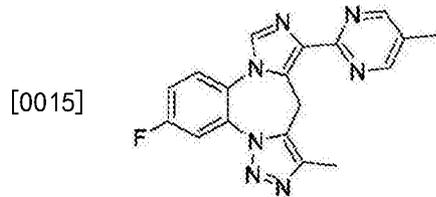
[0011] 图1是各组大鼠的肺组织病理学HE染色($\times 200$)。

[0012] A. 正常组; B. 模型组; C. 阳性对照组; D. 本发明药物高剂量组; E. 本发明药物中剂量组; F. 本发明药物低剂量组。

具体实施方式

[0013] 以下通过实施例, 利用模型大鼠试验, 使本领域普通技术人员更好的理解本发明药物的治疗效果。

[0014] 实验例1 本发明药物的表征



[0016] MS: $[M+1] = 348$ 。

[0017] ^1H NMR (CDC1₃) δ 8.67 (2H, s), 7.90 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$), 7.34 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.36 (3H, s)。

[0018] 实验例2 本发明药物对于慢性阻塞性肺病的治疗效果

[0019] COPD大鼠模型的制备

[0020] 大鼠适应性饲养3d, 自由饮食、进水, 采用随机数字表法, 分为正常组10只, 造模组50只。除正常组以外, 其余大鼠采用气管内注射脂多糖法联合香烟烟熏制备COPD大鼠模型。具体方法: 第1天禁食12h后, 用10%的水合氯醛 ($3\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) 麻醉大鼠, 固定于实验台上, 用碘酒消毒颈部皮肤, 并用乙醇脱碘, 逐层分离, 暴露气管, 抬高大鼠头部, 用2mL注射器向气管内注入脂多糖 ($1\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 握大鼠于手, 分别于顺时针、逆时针方向旋转各20次, 使药物均匀分布于两肺, 然后缝合颈部皮肤, 对手术创口进行消毒, 大鼠清醒后, 放入笼中, 自由饮水、进食。除正常组外, 其余大鼠分别于第1天和第20天各气管内注入脂多糖1次, 方法同上。制作熏烟箱 ($50\text{cm} \times 20\text{cm} \times 35\text{cm}$), 每日大鼠在烟箱中被动吸烟10支 \times 1次 (第1、20天除外), 上、下午各吸烟5支, 每间隔5~10min敲打箱壁1次, 避免大鼠扎堆而引起窒息、踩伤或者吸烟量不均匀而影响实验结果。

[0021] 分组及给药

[0022] 造模成功后, 造模大鼠采用随机数字表法分为5组, 加上正常组共6组, 分别为正常组、模型组、阳性对照组 (地塞米松组) 以及本发明药物高、中、低剂量组。阳性对照组以地塞米松 $0.8\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃, 每日给药1次; 本发明药物低、中、高剂量组给药剂量分别为 0.4 、 0.8 、 $1.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日1次; 模型组和正常组均以等体积纯净水灌胃, 每日1次; 共30d。

[0023] 实验中观察并且记录各组内所有大鼠的外貌、精神状态、饮食情况、活动性、体重变化, 以及咳喘的情况。

[0024] 待实验周期结束12h后开始采集标本, 用10%的水合氯醛 ($3.5\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) 麻醉大鼠, 腹部皮肤消毒后, 逐层剥离皮肤, 找到腹主动脉, 用5mL注射器通过腹主动脉取动脉血3mL, 随后沿试管壁注入试管内, 待血液凝固后, $3000\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15min, 取上清液, 检测大鼠血清中TNF- α (肿瘤坏死因子)、IL-8 (白细胞介素-8)、VEGF (血管内皮生长因子) 以及IL-1 β (白细胞介素-1 β) 含量。开胸暴露气管和肺脏, 将一特制顶端膨大的注射器针头置入左主支气管并结扎, 在隆突上用套管针穿刺至右肺, 每次用1mL生理盐水进行支气管肺泡灌洗, 反复

抽吸共5次,并回收肺泡灌洗液,3000r·min⁻¹离心15min,取上清液,收集上清液约1mL酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞。

[0025] 肺组织观察

[0026] 观察大鼠肺组织外观、颜色、弹性以及渗出情况,并称取肺组织质量;对右肺下叶常规脱水。并用石蜡进行包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,在光镜下观察对比各组大鼠肺组织病理。

[0027] 蛋白质免疫印迹(Western blot)检测各组肺组织PDGF-B(血小板源生长因子-B)的表达

[0028] 提取蛋白,配制10%SDS-PAGE分离胶溶液,分别取蛋白量30μg的组织总蛋白样品上样,采用半干电转移仪将蛋白质转移至PVDF膜,用质量分数为5%TEST脱脂奶粉封闭2h,室温振荡60min。一抗PDGF-B,4℃孵育,16h,过夜;二抗,37℃振荡60min;避光显影,用IPP图像分析软件对目的条带进行分析,计算其平均灰度值。

[0029] 采用SPSS 17.0软件进行数据分析,各组数据以 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述,两组间数据比较采用t检验,以P<0.05提示有统计学意义。

[0030] 一般情况观察

[0031] 模型组大鼠精神萎靡,活动及饮食量较其他组明显减少,眯眼、扎堆、反应迟钝明显,体重较前有明显减轻,皮毛灰黄无光泽,并且有严重脱落,模型组大鼠有不同程度咳喘,呼吸道分泌物较前增加。而正常组大鼠毛发致密有光泽,反应灵敏,饮食正常、精神好,体重正常,不咳喘。

[0032] 对COPD大鼠肺组织病理学的影响

[0033] 与正常组比较,模型组大鼠肺体积膨大、颜色灰白、局部有坏死,肺组织弹性减弱,手指按压后压痕不容易消退。各治疗组介于正常组和模型组之间。光镜下可见模型组支气管纤毛部分脱落,支气管管腔狭窄,血管及支气管周围可见大量淋巴细胞、少量中性粒细胞以及吞噬细胞的浸润,肺间质可见少量炎细胞浸润,部分肺泡间隔变窄断裂,大量肺泡壁断裂融合形成肺泡气肿,支气管平滑肌增厚,肺血管壁内膜增厚,平滑肌增加。低剂量组支气管纤毛脱落较中高剂量组明显,血管周围较多炎细胞浸润,肺泡间隔变窄断裂明显,可见代偿性肺气肿形成。而随着剂量的增加,可见高剂量组血管及支气管周围淋巴细胞浸润明显减少。高剂量组与地塞米松组从病理上看大致相当。见图1。

[0034] 对COPD大鼠血清TNF-α、IL-8、IL-1β、VEGF含量的影响

[0035] 与正常组比较,模型组大鼠血清中IL-8显著升高(P<0.01)、VEGF显著降低(P<0.01)。治疗后,与模型组比较,地塞米松组、本发明药物高、中、低剂量组大鼠血清中TNF-α、IL-8、IL-1β明显降低(P<0.05,P<0.01),地塞米松组、本发明药物高、中、低剂量组大鼠血清中VEGF升高(P<0.05)。结果见下表。

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-8	VEGF
	mg·L ⁻¹	mg·L ⁻¹	mg·L ⁻¹	mg·L ⁻¹
正常组	31.7±24.6	28.3±3.1	45.0±12.7	150.2±74.5
模型组	98.8±14.2 ¹⁾	83.6±10.0 ¹⁾	84.9±11.3 ¹⁾	71.5±14.6 ¹⁾
地塞米松组	75.4±18.5 ⁴⁾	40.6±6.7 ³⁾	40.3±6.6 ³⁾	101.7±25.8 ³⁾
高剂量组	58.3±19.1 ⁴⁾	45.5±7.6 ³⁾	51.6±8.3 ³⁾	85.8±8.4 ⁴⁾
中剂量组	55.7±19.2 ⁴⁾	55.1±11.7 ³⁾	65.4±13.8 ⁴⁾	89.8±23.2 ⁴⁾
低剂量组	56.6±14.0 ⁴⁾	70.0±12.3 ³⁾	71.0±11.5 ⁴⁾	89.8±26.0 ⁴⁾

[0037] 注:与正常组比较¹⁾P<0.01,²⁾P<0.05;与模型组比较³⁾P<0.01,⁴⁾P<0.05。

[0038] 对COPD大鼠BALF上清液中白细胞总数及分类的影响

组别	细胞总数/ ($\times 10^6$ 个/L)AM/%	AM/%	PMN/%	LYM%
	正常组	32.1±3.0	95.3±1.5	1.5±0.7
模型组	70.5±9.7 ¹⁾	62.4±6.0 ²⁾	25.3±3.2 ¹⁾	12.0±2.7 ¹⁾
地塞米松	42.7±7.0 ³⁾	70.6±7.7 ⁴⁾	16.5±4.1 ⁴⁾	22.1±4.3 ⁴⁾
高剂量组	59.0±9.0 ⁴⁾	71.9±8.3 ⁴⁾	16.2±5.0 ⁴⁾	20.9±4.8 ⁴⁾
中剂量组	63.7±16.4	72.2±9.5 ⁴⁾	16.0±4.1 ⁴⁾	19.3±4.1 ⁴⁾
低剂量组	62.0±19.5	68.6±6.4 ⁴⁾	17.0±4.1 ⁴⁾	13.1±5.0 ⁴⁾

[0040] 注:与正常组比较¹⁾P<0.01,²⁾P<0.05;与模型组比较³⁾P<0.01,⁴⁾P<0.05。

[0041] 从表中看出:与正常组比较,模型组大鼠血清中细胞总数、嗜中性粒细胞(PMN)百分比、淋巴细胞(LYM)百分比显著升高(P<0.01),巨噬细胞(AM)百分比降低(P<0.05)。与模型组比较,地塞米松组、本发明药物高剂量组血清中细胞总数明显降低(P<0.05,P<0.01),中、低剂量组无统计学意义;与模型组比较,地塞米松组、本发明药物高、中、低剂量组AM各治疗组比例明显升高(P<0.05),PMN百分比降低,LYM百分比升高(P<0.05)。

[0042] 对COPD大鼠肺组织PDGF-B蛋白表达的影响

[0043] 与正常组比较,模型组大鼠PDGF-B蛋白显著升高(P<0.01);治疗后,地塞米松组与模型组比较,无统计学意义;高、中、低剂量组大鼠PDGF-B较模型组显著降低(P<0.01)。见下表。

组别	PDGF-B
----	--------

	正常组	27.14±8.53
	模型组	84.18±11.11 ¹⁾
[0045]	地塞米松	85.23±12.00
	高剂量组	46.41±8.23 ³⁾
	中剂量组	60.72±9.00 ³⁾
	低剂量组	52.90±7.45 ³⁾

[0046] 注:与正常组比较¹⁾P<0.01;与模型组比较³⁾P<0.01。

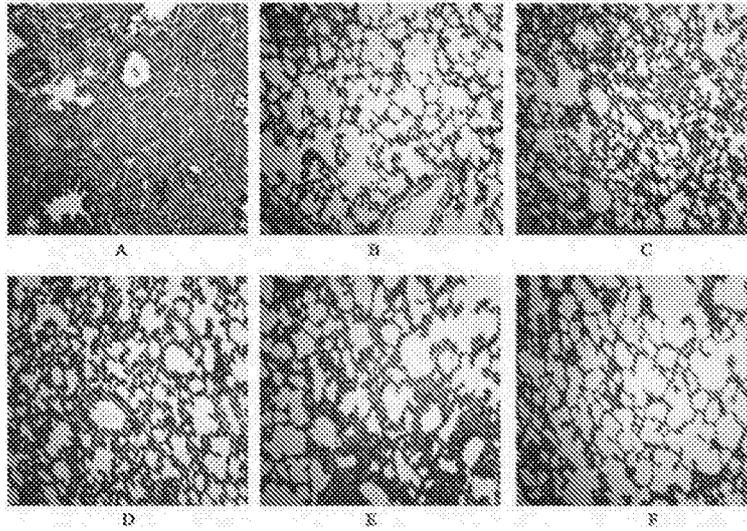


图1