

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106265667 A

(43) 申请公布日 2017.01.04

(21) 申请号 201510254361.3

(22) 申请日 2015.05.18

(71) 申请人 中国科学院生物物理研究所
地址 100012 北京市朝阳区大屯路 15 号

(72) 发明人 姬广聚 翟奎

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 关畅 赵静

(51) Int. Cl.

A61K 31/4706(2006.01)

A61P 13/10(2006.01)

A61P 7/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

一种氯喹的新用途

(57) 摘要

本发明公开一种氯喹或其药学上可接受的盐的新用途,所述新用途是氯喹或其药学上可接受的盐在制备治疗和/或缓解膀胱过度活动症的药物中的应用。所述氯喹可为商品化的氯喹,所述氯喹的药学上可接受的盐可为氯喹的药学上可接受的水溶性盐,此外,以氯喹为活性成分的药物也可用于治疗 and / 或缓解膀胱过度活动症。通过试验发现氯喹能显著的改善尿道梗阻引起的排尿异常,并能明显的延缓尿道梗阻导致的膀胱形态异常,可以用于治疗和/或缓解由尿道狭窄引起的膀胱过度活动症。

1. 一种氯喹或其药学上可接受的盐的新用途,所述新用途是氯喹或其药学上可接受的盐在制备治疗和 / 或缓解膀胱过度活动症的药物中的应用。
2. 根据权利要求 1 所述的新用途,其特征在于:所述氯喹为商品化的氯喹;所述氯喹的药学上可接受的盐为氯喹的药学上可接受的水溶性盐。

一种氯喹的新用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种氯喹的新用途。

背景技术

[0002] 氯喹 (Chloroquine) 是一种 4- 氨基喹啉药物,英文名称 :Chloroquine,分子式 : $C_{18}H_{26}ClN_3$,分子量 :319.87, CAS NO :54-05-7,片剂,每片含磷酸氯喹 0.075g。最早于 1944 年用于治疗疟疾,以后用途逐渐扩大。1951 年,用于治疗类风湿关节炎。

[0003] 氯喹主要对疟原虫的红内期起作用,可能系干扰了疟原虫裂殖体 DNA 的复制与转录过程或阻碍了其内吞作用,从而使虫体由于缺乏氨基酸而死亡。本品能有效地控制疟疾症状发作。对红外期无作用,不能阻止复发,但因作用较持久,故能使复发推迟(恶性疟因无红外期,故能被根治)。对原发性红外期无效,对配子体也无直接作用,故不能作病因预防,也不能阻断传播。本品口服后,肠道吸收快而充分,仅 8% 经粪便排出。服药后 1 ~ 2h 血浓度即达高峰, $t_{1/2}$ 为 48h。能贮存于内脏组织中,可在红细胞内浓集,大部在肝内代谢,排泄较慢,故作用持久。

[0004] 氯喹主要用于治疗疟疾急性发作,控制疟疾症状。不能阻止复发,但因作用较持久,故能使复发推迟。也不能作疟疾的预防和阻断传播。对恶性疟疾有根治效果,但近年来发现有某些疟疾对本品产生抗药性,使疗效降低,因而需改用其他抗疟药或采用联合用药。还可用于治疗肝阿米巴病、华支睾吸虫病、肺吸虫病、结缔组织病等。另可用于治疗光敏性疾患,如日晒红斑症。

[0005] 膀胱过度活动症 (Overactive bladder, OAB) 是一种以尿急症状为特征的症候群,常伴有尿频和夜尿症状,可伴或不伴有急迫性尿失禁,其明显影响患者的日常生活和社会活动,已成为困扰人们的一大疾病。近年来随着我国进入老龄化社会,以及糖尿病与神经系统损害性疾病的生长,由此继发的相关疾病——膀胱过度活动症的发生率也逐年上升。《膀胱过度活动症诊断治疗指南》中指出, OAB 是一种以尿急症状为特征的综合征,常伴有尿频和夜尿症状,可伴或不伴有急迫性尿失禁;尿动力学上可表现为逼尿肌过度活动,也可为其他形式的尿道—膀胱功能障碍。不包括由急性尿路感染或其他形式的膀胱尿道局部病变所致的症状。

[0006] 目前,临床上用于治疗 OAB 的常用药物是抗胆碱能药,包括托特罗定、阿托平、普鲁本辛、奥昔布宁等。该类药物有明显的副作用,并且最新的研究指出,50% 以上的患者在接受该类药物治疗一月后, OAB 症状没有明显改善。因此,目前并没有疗效特别好的药物。我们认为,这与 OAB 发病机制复杂有关,因此需要研发更多的 OAB 新药,才能满足患者的需求。而且,目前并未见将氯喹用于膀胱过度活动症中的报道。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种氯喹或其药学上可接受的盐的新用途。

[0008] 本发明所提供的氯喹或其药学上可接受的盐的新用途是其在制备治疗和 / 或缓

解膀胱过度活动症的药物中的应用。

[0009] 上述应用中,所述氯喹具体可为商品化的氯喹,如: CAS NO 为 54-05-7 的商品化的氯喹。

[0010] 所述氯喹的药学上可接受的盐具体可为氯喹的药学上可接受的水溶性盐

[0011] 当然,以氯喹为活性成分的药物均可用于治疗 / 或缓解膀胱过度活动症。

[0012] 本发明通过小鼠实验发现氯喹能显著的改善尿道梗阻引起的排尿异常,并能明显的延缓尿道梗阻导致的膀胱形态异常,可以用于治疗由尿道狭窄引起的膀胱过度活动症。

附图说明

[0013] 图 1 为实施例 1 中各组小鼠膀胱重量比较图。结果用平均数 ± 标准误差表示(假手术组, 10 只小鼠;假手术组氯喹处理组, 10 只小鼠;手术生理盐水处理组, 10 只小鼠;手术氯喹处理组, 10 只小鼠)。***P<0.001 指假手术组和手术生理盐水处理组;\$\$P<0.01 指手术生理盐水处理组和手术氯喹处理组。

具体实施方式

[0014] 下面通过具体实施例对本发明的方法进行说明,但本发明并不局限于此,凡在本发明的精神和原则之内所做的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

[0015] 下述实施例中所述实验方法,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。

[0016] 下述实施例中所用的氯喹购自 Sigma-Aldrich, 货号为 C6628。

[0017] 实施例 1、氯喹在治疗 / 或缓解膀胱过度活动症中的疗效试验:

[0018] 1) 膀胱过度活动症及模型制备:

[0019] 手术组:用戊巴比妥钠(40mg/kg) 分别对 20 只 C57B 雌性小鼠(10 周龄) 进行腹腔注射麻醉,仰卧固定,75%酒精消毒尿道口及周围。从腹中线打开腹腔,暴露膀胱并游离出尿道。将聚乙烯 PE50 导管经尿道插入膀胱,用 4-0 尼龙线在膀胱颈处结扎尿道,松紧适中,拔出导管,缝合切口,完成手术,得到手术组小鼠,即膀胱过度活动症小鼠(OAB mice)。

[0020] 假手术组:分别对 20 只 C57B 雌性小鼠(10 周龄) 接受上述同样的操作,但不进行结扎操作,得到假手术组小鼠(Sham mice)。

[0021] 2) 药物处理:手术 4 周后,将手术组小鼠随机分为两组,每组 10 只,一组进行氯喹干预,按照 1mg 氯喹每 kg 体重(1mg/kg) 剂量每天给予小鼠灌胃处理一次,持续一个月;另一组进行对照,按照 1mg/kg 生理盐水剂量每天给予小鼠灌胃处理一次,持续一个月。

[0022] 同理,手术 4 周后,将假手术组小鼠亦随机分为两组,每组 10 只;进行与手术组小鼠同样的处理。相应的小鼠分组处理情况如表 1 所示:

[0023] 表 1 小鼠分组处理情况

[0024]

分组情况 \ 处理方式	生理盐水灌胃	氯喹灌胃
假手术组小鼠	Group1 (Sham)	Group2 (Sham- Chroloquine)
手术组小鼠	Group3 (BOO-Vehicle)	Group4 (BOO-Chroloquine)

[0025] 3) 实验结果：

[0026] (1) 膀胱重量：整个实验过程中，各个组之间的小鼠体重没有明显差异。小鼠膀胱的重量，如图 1 所示，尿道狭窄 (BOO) 小鼠的膀胱重量明显重于假手术组小鼠，证明造模成功。氯喹处理组 (BOO-Chroloquine) 小鼠的膀胱重量显著比生理盐水处理组 (BOO-vehicle) 小鼠轻，表明氯喹能有效的延缓膀胱过度综合症的发生。

[0027] (2) 氯喹对 BOO 小鼠排尿活动的作用：通过小鼠尿斑检测试验来观察氯喹对 BOO 小鼠排尿活动的作用，具体的实验步骤如下：早上九点将试验动物小鼠置于防咬滤纸包被后的鼠笼里，让其自由饮食，于安静房间放置 24h；第二天早上九点，把试验动物小鼠取回。把滤纸在紫外照射拍照，可以清楚看到小鼠排尿次数并计算每次的排尿面积，具体数据如表 2 所示，从表 2 可得知：膀胱尿道梗阻后，小鼠的排尿行为发生了明显的变化，表现在排尿次数的增加而尿液量的减少，是典型的膀胱过度综合症的特征。经氯喹处理后，小鼠的排尿活动有了明显的改善：排尿次数和尿量都明显比实验组要好，表明氯喹能显著的改善膀胱过度活动症的症状。

[0028] 表 2 各组小鼠排尿活动

[0029]

	Sham	BOO-Vehicle	BOO-Chroloquine
次数	15 ± 3	35 ± 8***	21 ± 6\$

[0030]

面积 (mm ²)	625 ± 78	315 ± 65***	564 ± 80\$\$
-----------------------	----------	-------------	--------------

[0031] ***P<0.001 指假手术组和手术生理盐水处理组；\$P<0.05 和 \$\$P<0.01 指手术生理盐水处理组和手术氯喹处理组。

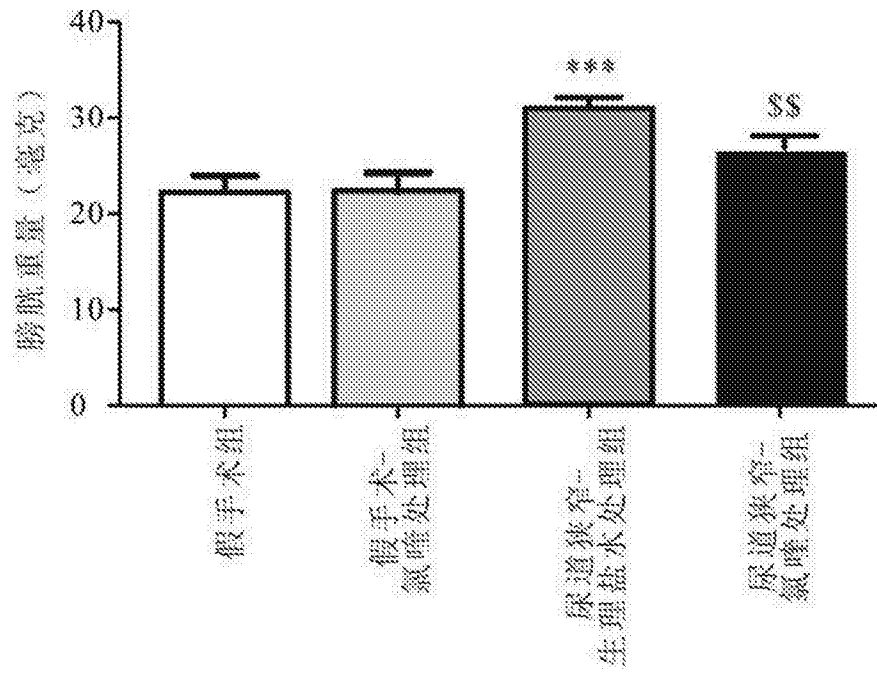


图 1