



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103906756 B

(45)授权公告日 2020.03.03

(21)申请号 201280053322.1

(22)申请日 2012.09.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103906756 A

(43)申请公布日 2014.07.02

(30)优先权数据
61/539,365 2011.09.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/056921 2012.09.24

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/048965 EN 2013.04.04

(73)专利权人 加莱拉实验室有限责任公司
地址 美国密苏里州

(72)发明人 J·L·基恩 D·P·赖利
R·A·比尔兹利

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 贾士聪 黄革生

(51)Int.Cl.
C07F 13/00(2006.01)
A61K 33/32(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 1200039 A,1998.11.25,全文.
EP 1185312 B1,2005.03.23,全文.
CN 1620325 A,2005.05.25,全文.
CN 1636007 A,2005.07.06,全文.
EP 2296645 B1,2009.05.22,全文.
WO 2009143454 A2,2009.11.26,全文.
EP 2312309 A2,2011.04.20,全文.
Alice.Metaphore Pharmaceuticals:
Mimicking Nature's Enzyme.《Chemistry &
Biology》.2003,第10卷第1139-1140页.

审查员 何旭东

权利要求书2页 说明书71页 附图3页

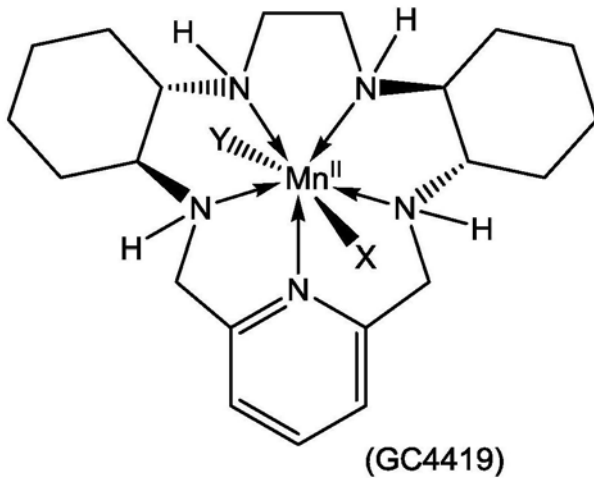
(54)发明名称

用于治疗疾病的方法

(57)摘要

本公开涉及治疗一系列疾病或病状的方法。
所述方法涉及施用超氧化物歧化酶模拟物。

1. 式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物在制备药剂中的用途, 所述药剂用于减轻人患者的由于施用放射治疗所导致的口腔黏膜炎的严重性, 其中所述药剂是单位剂量制剂, 其包含 25-450mg 式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物, 并且用于以在 60 分钟的时间段内至少 75mg 的速率给患者肠胃外施用,



其中 X 和 Y 为氯配体。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述药剂用于以至少 100mg/h 的速率给患者肠胃外施用。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中向所述患者施用 50mg 所述超氧化物歧化酶模拟物。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中向所述患者施用 100mg 所述超氧化物歧化酶模拟物。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用途, 其中所述施用发生在 15 分钟的时间段内。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用途, 其中所述施用发生在 60 分钟的时间段内。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用途, 其中所述肠胃外施用是静脉内施用。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用途, 其中所述药剂包括所述式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用途, 其中所述药剂是包含 0.25mg/mL 至 3.5mg/mL 超氧化物歧化酶模拟物的溶液, 并被装入 IV 袋中。

10. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述施用提供通过至少 4,000ng-h/mL 的曲线下面积测量的暴露, 该值是从所述患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

11. 根据权利要求 10 所述的用途, 其中所述施用提供通过至少 50,000ng-h/mL 的曲线下面积测量的暴露, 该值是从所述患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

12. 根据权利要求 10 所述的用途, 其中所述肠胃外施用是静脉内施用。

13. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述肠胃外施用是静脉内施用。

14. 根据权利要求 10-13 中任一项所述的用途, 其中所述药剂包含所述式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求 10-13 中任一项所述的用途, 其中所述药剂是包含 0.25mg/mL 至

3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液,并被装入IV袋中。

用于治疗疾病的方法

技术领域

[0001] 本发明通常涉及治疗(包括抑制)各种疾病和病状的方法。所述方法涉及超氧化物歧化酶(SOD)模拟物的施用。

[0002] 背景

[0003] 根据反应式(I),超氧化物歧化酶催化超氧化物转化为氧气和过氧化氢(在本文和本领域中该过程通常是指歧化)。

[0004] $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ (I)

[0005] 衍生自超氧化物的反应性氧代谢产物已证明可促进以下许多炎性疾病和病症的组织病理,诸如缺血心肌的再灌注损伤、炎性肠病、风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、高血压、转移、银屑病、器官移植排斥、放射诱导的损伤、哮喘、流感、中风、烧伤和创伤。参见,例如,Simic,M.G.等人,Oxygen Radicals in Biology and Medicine, BASICLIFESCIENCES,第49卷,Plenum Press,New York and London,1988;Weiss,J, Cell.Biochem.,1991Suppl.15C,216Abstract C110(1991);Petkau,A.,Cancer Treat.Rev.13,17(1986);McCord,J.Free Radicals Biol.Med.,2,307(1986);及Bannister,J.V.等人,Crit.Rev.Biochem.,22,111(1987)。在某些情况下,细胞缺乏天然SOD活性;例如,这可能由于心脏病发作、器官移植和甚至癌症导致发生:癌细胞通常缺乏SOD并因此使得超氧化物的浓度升高并可对周围组织造成损伤。

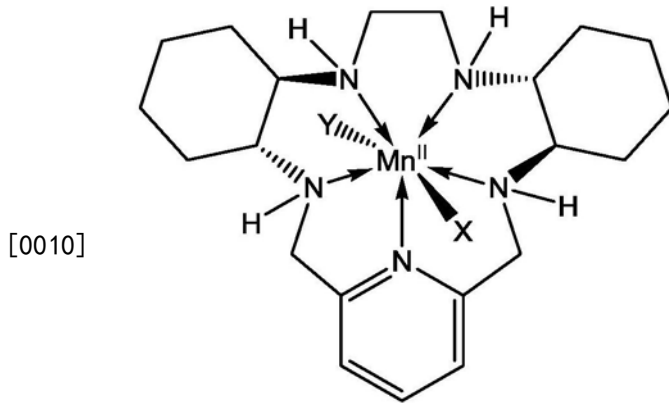
[0006] 还已知超氧化物参与已被鉴定一氧化氮(NO)的内皮源血管松弛因子(EDRF)的分解,并且使EDRF免受超氧化物歧化酶分解。这说明了衍生自超氧化物的活性氧类物质在高血压、血管痉挛、血栓形成和动脉粥样硬化的发病机制中的重要作用。参见,例如,Gryglewski,R.J.等人,"Superoxide Anion is Involved in the Breakdown of Endothelium-derived Vascular Relaxing Factor",Nature,第320卷,第454-56页(1986)和Palmer,R.M.J.等人,"Nitric Oxide Release Accounts for the Biological Activity of Endothelium Derived Relaxing Factor",Nature,第327卷,第523-526页(1987)。

[0007] 用天然、重组和修饰的超氧化物歧化酶进行的临床试验和动物研究已经完成或正在进行,以证明降低以上指出的疾病状态中的超氧化物水平的治疗功效。然而,使用酶作为潜在的治疗剂出现了许多问题,包括缺乏口服活性(对于多肽,这是常见的问题)、体内半衰期短、非人源性酶的免疫炎性及组织分布差。

[0008] 为了克服与超氧化物歧化酶相关的问题,已对用于超氧化物歧化的非蛋白质性质催化剂的设计及其在各种超氧化物相关的小病中的用途进行了几项研究。已显示出几乎与天然超氧化物歧化酶一样有效的一组催化剂是美国专利第5,610,293号、第5,637,578号和第5,874,421号描述的五氮杂环十五烷配体的锰和铁络合物。这些配体包括在大环碳上具有各种取代基的或大环碳上附接有环或杂环结构的五氮杂环十五烷大环。这些络合物中的一些具有有效的催化超氧化物歧化的能力,并且产生抗炎活性及预防体内氧化损伤。此外,这些化合物(有时是指SOD模拟物)已显示出在大鼠足跖角叉菜胶痛觉过敏模型中具有镇痛

活性并减少炎症和水肿,参见,如,美国专利第6,180,620号。

[0009] 已证明为超氧化物歧化的有效催化剂的一种具体化合物是现有技术描述的五氮杂环十五烷化合物,其名称是SC-72325、M40403、KM40403或(为了本文的目的)GC4403:



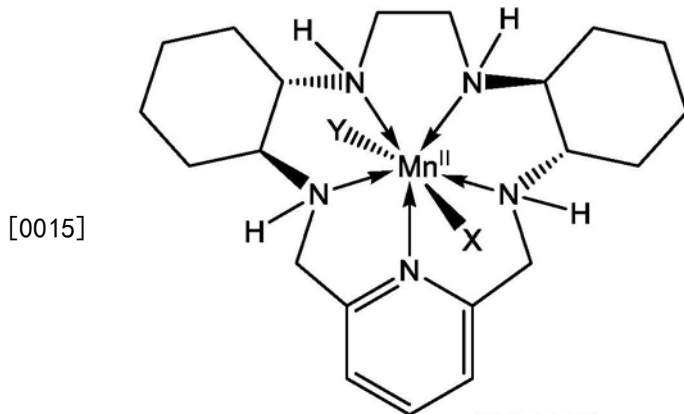
(GC4403)

[0011] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。通常认为超氧化物歧化酶模拟物本身可用作为抗癌剂(参见,如,Simic, M.G., 等人,同上;Weiss, 同上;Petkau, A., 同上,等)。此外,已报道超氧化物歧化酶模拟物KM4403与白细胞介素-2 (IL-2) 的联合治疗使IL-2的抗肿瘤作用成为可能。参见, Samlowski, W.E., 等人, Nature Medicine (2003) 9:750-755。

[0012] 尽管GC4403已显示出在炎性病状(诸如口腔粘膜炎)的治疗中有效,但其它超氧化物歧化酶模拟物化合物和治疗方法仍有空间。

[0013] 发明概述

[0014] 在本公开的各个方面中,提供用于治疗一系列疾病和病状的方法,所述方法包括向患者施用对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物:



(GC4419)

[0016] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。药物组合物、单位剂量制剂、制品及试剂盒也描述于本文中。

[0017] 因而,简而言之,本公开涉及单位剂量制剂,其包括容器中的至少50mg超氧化物歧化酶模拟物,所述超氧化物歧化酶模拟物对应于式 (GC4419)。

[0018] 本公开的另一方面涉及制品。制品包括包装材料,并且所述包装材料中含有用于治疗疾病或病状或者用于保护需要其的患者的组织免受由于暴露于癌症治疗所导致的损

伤的肠胃外制剂。所述肠胃外制剂包括如本文所述的单位剂量的制剂,并且包装材料包括具有向患者肠胃外施用剂量的说明书的标签或包装插页。

[0019] 本公开的另一方面涉及包括约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液型的药物组合物,所述组合物是用于静脉内施用的容器中的单位剂量,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)。

[0020] 本文还描述了各种治疗方法,其涉及对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物的施用。

[0021] 因此,本公开的另一方面涉及用于治疗人患者由于向患者施用放射治疗或化学治疗所导致的组织损伤的方法。该方法包括向患者施用治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。

[0022] 本公开的另一方面涉及用于治疗人患者由暴露于放射所导致的组织损伤的方法。所述方法包括向患者施用治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。

[0023] 本公开的另一方面涉及用于治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括在15分钟的时间内向患者施用至少25mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。本公开的另一方面涉及用于治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括在15分钟的时间内向患者施用至少50mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。本公开的另一方面涉及用于治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括在30分钟的时间内向患者施用至少50mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。本公开的另一方面涉及用于治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括在60分钟的时间内向患者施用至少100mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。

[0024] 本公开的另一方面涉及用于治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括以至少100mg/h的速率向患者施用超氧化物歧化酶模拟物,其中所述超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)。例如,可以至少100mg/h的速率向患者施用至少25mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0025] 本公开的另一方面涉及用于治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括向患者施用超氧化物歧化酶模拟物以提供如通过至少4,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的,其中所述超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)。

[0026] 其它目的和特征将部分是明显的且部分在下文中指出。

[0027] 附图简述

[0028] 图1是基于单晶X射线衍射法的GC4403络合物的分子结构图(Ortep drawing),其显示对于键合至仲胺的非氢原子和氢原子椭球概率为50%(参见实施例1)。

[0029] 图2是基于单晶X射线衍射法的GC4419络合物的分子结构图,其显示对于键合至仲胺的非氢原子和氢原子椭球概率为50%(参见实施例1)。

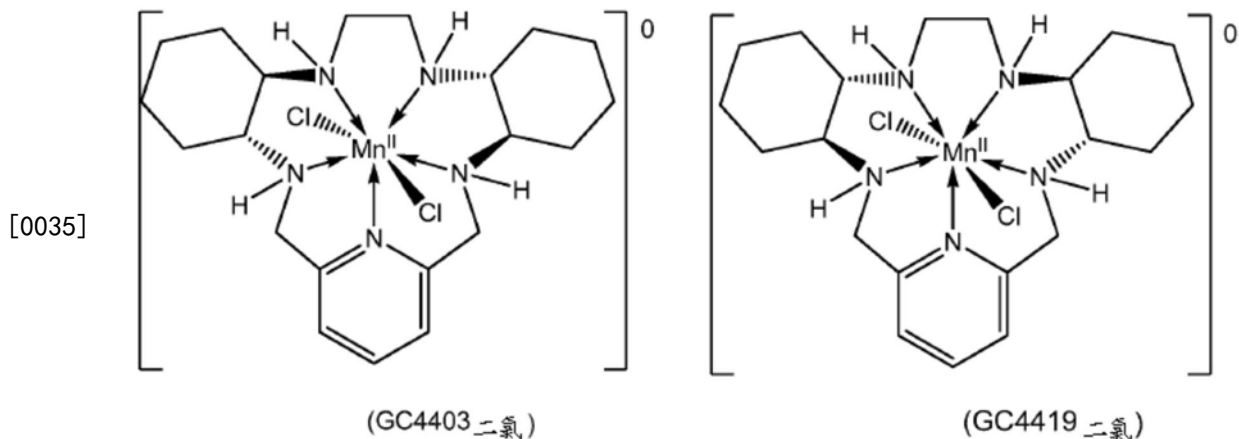
[0030] 图3是显示当用GC4403或GC4419处理时HEK-293细胞增殖的剂量依赖性降低的图表。

[0031] 图4是显示GC4403和GC4419对仓鼠放射诱导的口腔粘膜炎影响的图表。

[0032] 图5是显示GC4403和GC4419对小鼠胶原诱导的关节炎中的TNF α 水平影响的图表。

[0033] 详述

[0034] 本公开通常涉及用于治疗一系列疾病和病状的方法和药物组合物。该方法涉及向需要其的受试者施用超氧化物歧化酶模拟物,或更优选包括超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物。本文还描述了包括超氧化物歧化酶模拟物并任选地包括药学上可接受的载体的药物组合物和制剂(诸如单位剂量制剂)。根据本文描述的方法施用的超氧化物歧化酶模拟物(如,以下对应于式(GC4419)的化合物)在结构上类似于某些本领域已知的超氧化物歧化酶模拟物。特别地,GC4403的化学结构(诸如,例如在Riley, D.P., Schall, O.F., 2007, *Advances in Inorganic Chemistry*, 59:233-263中描述的二氯络合物形式)和本文的式(GC4419)化合物(诸如式(GC4419)的二氯络合物形式)是类似的,除了它们具有镜像手性之外;即,对映体结构是不重叠的。



[0036] 如以上结构所示,GC4403的二氯络合物形式具有以R-绝对构型存在的四个手性碳中心,而GC4419的二氯络合物形式具有以S-绝对构型存在的四个手性碳原子。

[0037] 如本文描述和实施例详述,这两种化合物具有近乎相同的物理化学性质,所述性质包括稳定性、与非手性试剂的反应性、电子光谱、在非手性介质中的溶解度及与超氧化物的反应性(参见以下实施例3)。体外活性(例如细胞培养物中GC4403和GC4419的抗增殖活性)也是非常类似的(参见以下实施例4)。尽管有这些相似性,然而人们惊奇地发现与镜像化合物GC4403相比,式(GC4419)的化合物表现出卓越的安全性特性(以五倍的级别改进)。举例来说,式(GC4419)的化合物可能够被以比GC4403快至少2倍的速度和以五倍的剂量施用给人受试者,而无严重的不良事件。另外,由于式(GC4419)的化合物至少与GC4403一样有效(参见以下实施例5-9),所以这种提高的安全性不显示为以效价为代价。

[0038] 超氧化物的产生可在细胞(如,肿瘤细胞)中增加,而天然的超氧化物歧化酶的表达可被细胞减少,这导致超氧化物的累积升高。对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物可替代或补充天然超氧化物歧化酶,并催化超氧化物转化为过氧化氢,这提供了提供治疗或其它有益作用。如以下进一步详细描述,在某些实施方案中可施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物以提高细胞歧化超氧化物的能力。

[0039] 在本文描述的各种实施方案中,可单独或与联合另一种(如,一种或多种)药物活性剂或化合物施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据某些优选的实施方案,向受试者施用作为唯一药物活性剂的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物;因此,在一个实施方案中,例如药物组合物或制剂基本上是由对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物组成的,并任选地(但优选地)包括药学上可接受的载体或赋形剂。在其它实

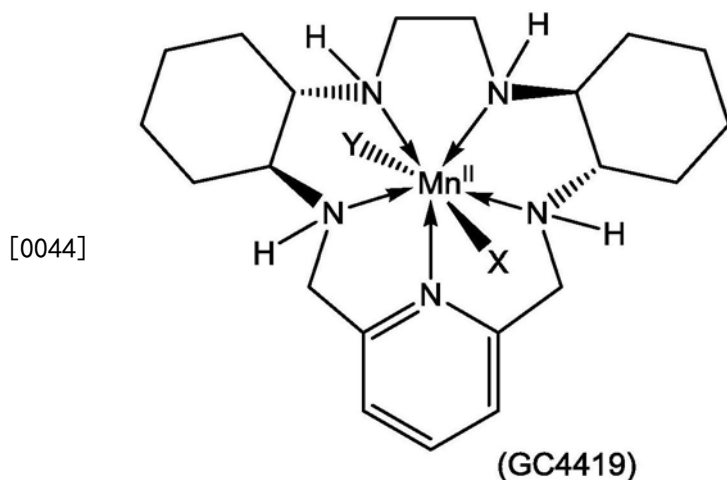
施方案中,向受试者联合另一种药物活性剂或化合物来施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据本文描述的某些方法,因而,联合施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和额外的药物活性剂或化合物;即,可同时(并发地)或相继施用上述物质。

[0040] 超氧化物歧化酶模拟物

[0041] 根据本文描述的方法施用的超氧化物歧化酶模拟物化合物是催化超氧化物自由基($O_2^{\cdot-}$)转化为分子氧和过氧化氢的非蛋白质性质的分子。根据一个实施方案,例如,向受试者施用超氧化物歧化酶模拟物以提高受试者细胞(如,癌细胞)歧化超氧化物的能力。

[0042] 本文公开的方法、组合物及制剂中使用的超氧化物歧化酶模拟物能够选择性地催化超氧化物转化为氧气和过氧化氢,并表现出对过氧化氢无显著活性。例如,以下对应于式(GC4419)的选择性的超氧化物歧化酶模拟物表现出对过氧化氢无可检测的活性,而无选择性的超氧化物歧化酶模拟物(诸如锰福地吡、二异丙基水杨酸铜(CuDIPS)、四-(5,10,15,20)-苯甲酸卟啉锰(MnTBAP)等)表现出对过氧化氢有显著的活性。通常,由于超氧化物歧化酶模拟物对过氧化氢的活性增加,本文描述的方法采用的超氧化物歧化酶模拟物的功效倾向于降低。因此,优选地,超氧化物歧化酶模拟物对超氧化物的活性与超氧化物歧化酶模拟物对过氧化氢的活性的比例为至少10:1(对超氧化物的活性:对过氧化氢的活性)。更优选地,超氧化物歧化酶模拟物对超氧化物的活性与超氧化物歧化酶模拟物对过氧化氢的活性的比例为至少100:1(对超氧化物的活性:对过氧化氢的活性)。进一步更优选地,超氧化物歧化酶模拟物对超氧化物的活性与超氧化物歧化酶模拟物对过氧化氢的活性的比例为至少1000:1(对超氧化物的活性:对过氧化氢的活性)。在一个特别优选的实施方案中,超氧化物歧化酶模拟物对过氧化氢表现出无可检测的活性。

[0043] 因而,在本公开的各个方面,本文描述的方法涉及对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物的施用:



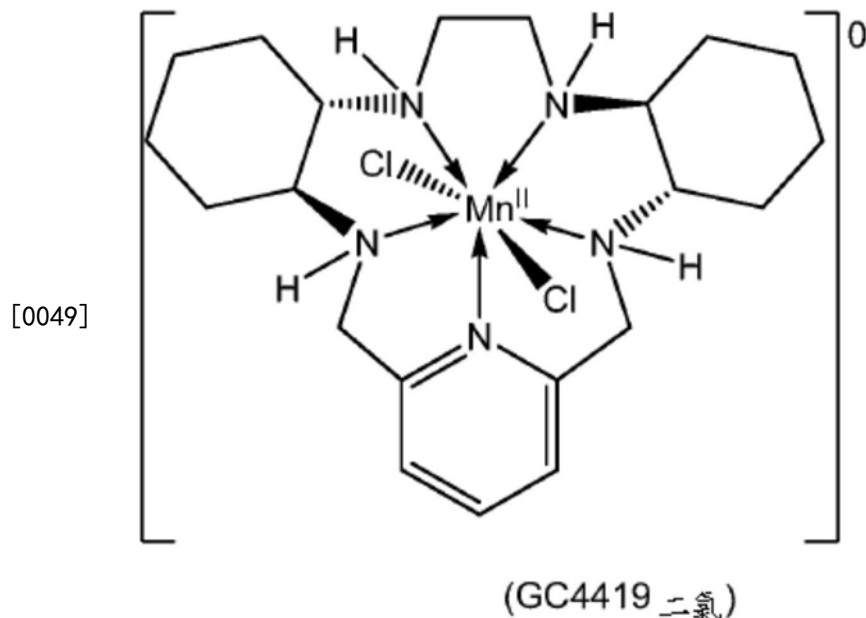
[0045] 其中式(GC4419)中的X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0046] 如上所指出,X和Y代表适合的中性或带负电荷的配体,所述配体衍生自任何单齿或多齿配位配体或配体系统或其对应的阴离子(例如苯甲酸或苯甲酸盐阴离子、酚或酚盐阴离子、醇或醇盐阴离子)。例如,X和Y可独立选自由以下组成的组:卤离子、氧合离子、水合离子、醇、苯酚、分子氧、过氧化离子、氢过氧化离子、烷基过氧化离子、芳基过氧化离子、氨、烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂环芳基氨、氧化胺、肼、烷基肼、芳基肼、一氧化氮、氰离子、氰酸根、硫氰酸根合、异氰酸根、异硫氰酸根合、烷基脒、芳基脒、烷基异脒、芳基异脒、

硝酸根、叠氮基、烷基硫酸、芳基硫酸、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基芳基亚砷、烷基次磺酸、芳基次磺酸、亚磺酸、芳基亚磺酸、烷基硫羟羧酸、芳基硫羟羧酸、烷基硫羟硫代羧酸、芳基硫羟硫代羧酸、烷基羧酸、芳基羧酸、脲、烷基脲、芳基脲、烷基芳基脲、烷基硫脲、芳基硫脲、烷基芳基硫脲、硫酸根、亚硫酸根、硫酸氢根、亚硫酸氢根、硫代硫酸根、硫代亚硫酸根、亚硫酸氢根、烷基膦、芳基膦、烷基氧化膦、芳基氧化膦、烷基芳基氧化膦、烷基硫化膦、芳基硫化膦、烷基芳基氧化膦、烷基膦酸、芳基膦酸、烷基次膦酸、芳基次膦酸、烷基三价膦酸、芳基三价膦酸、磷酸根、硫代磷酸根、亚磷酸根、焦亚磷酸根、三磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢根、烷基胍基、芳基胍基、烷基芳基胍基、烷基氨基甲酸根、芳基氨基甲酸根、烷基芳基氨基甲酸根、烷基硫代氨基甲酸根、芳基硫代氨基甲酸根、烷基芳基硫代氨基甲酸根、烷基二硫代氨基甲酸根、芳基二硫代氨基甲酸根、烷基芳基二硫代氨基甲酸根、碳酸氢根、碳酸根、高氯酸根、氯酸根、亚氯酸根、次氯酸根、过溴酸根、溴酸根、亚溴酸根、溴酸根根、四卤代锰酸根、四氟硼酸根、六氟锑酸根、次磷酸根、碘酸根、高碘酸根、偏硼酸根、四芳基硼酸根、四烷基硼酸根、酒石酸根、水杨酸根、琥珀酸根、柠檬酸根、抗坏血酸根、糖精酸根、氨基酸、异羟肟酸、硫代甲苯磺酸根和离子交换树脂的阳离子或其相应的阴离子以及其它可能。

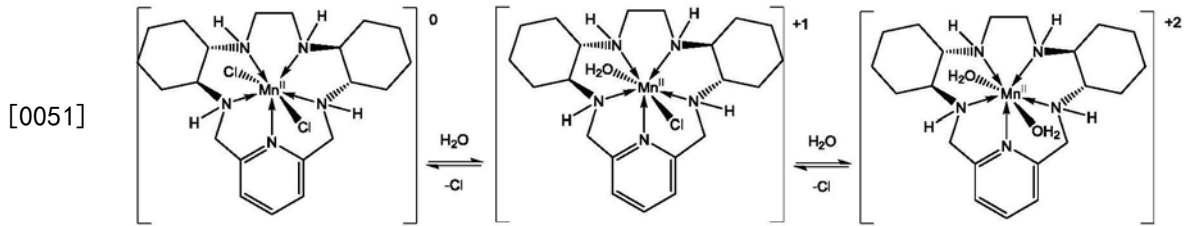
[0047] 在一个实施方案中，X和Y独立选自单齿配体。例如，在优选的实施方案中，X和Y独立选自自由以下组成的组：水合离子配体、卤基配体（如，氯代、碘代、氟代）、羧基化离子配体（如，甲酸离子、乙酸离子）、硫氰酸根合配体和碳酸氢根离子配体。在另一优选的实施方案中，X和Y独立选自水合离子配体和卤基配体。在另一优选的实施方案中，X和Y独立地为卤基配体；更优选地在这一实施方案中X和Y是氯配体。

[0048] 在特别优选的实施方案中，本文描述的方法和化合物所用的超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式：

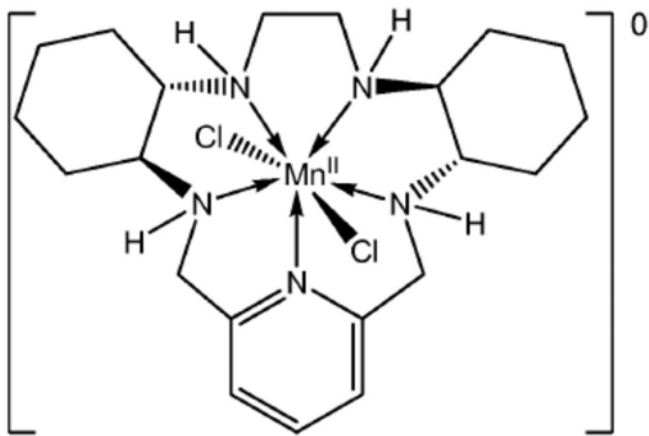


[0050] 应理解，当本文描述的超氧化物歧化酶模拟物溶解或分散于诸如水或盐水的溶液中时，通常建立动态且快速的平衡，其中配体（如，氯配体）可与正由溶剂（如，水）分子占据的轴向配位点解离，从而形成单水合离子（单阳离子）和双水合离子（双阳离子）络合物。因此，当所述化合物在溶液中时，其难以精确由单个结构式表示。解离反应一般根据以下反应

方案来进行(再次使用氯和水合离子配体作为说明性实例):

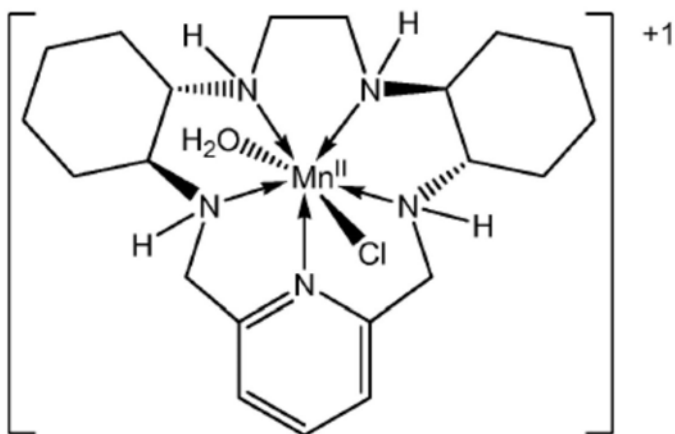


[0052] 其中在特定结构中定义所述配体(如,其中X和Y是氯配体,X是水合离子且Y是氯,X和Y是水合离子,等),将络合物加括号,并且为了清楚起见显示净电荷。已通过NMR弛豫技术测量了键合/配位的水/配体的交换速率,并且该速率是非常快的,如,为 10^{+7}s^{-1} 的级别。至少部分由于溶液中的X和Y配体交换速率较快,应理解,在给定的时间点,X和Y处的配体将取决于X和Y处的超氧化物歧化酶模拟物上初始存在的配体(如,卤基(诸如氯)、羧基化离子(诸如甲酸离子或乙酸离子)或碳酸氢根离子)和溶解化合物的溶液中存在的任何配体(如,水(水合离子配体)或盐水(氯阴离子)等)。因此,在一个实施方案中,例如,包含溶解于缓冲盐水中的二氯络合物形式的式(GC4419)的溶液将预期包含至少以下处于平衡的络合物的混合物:

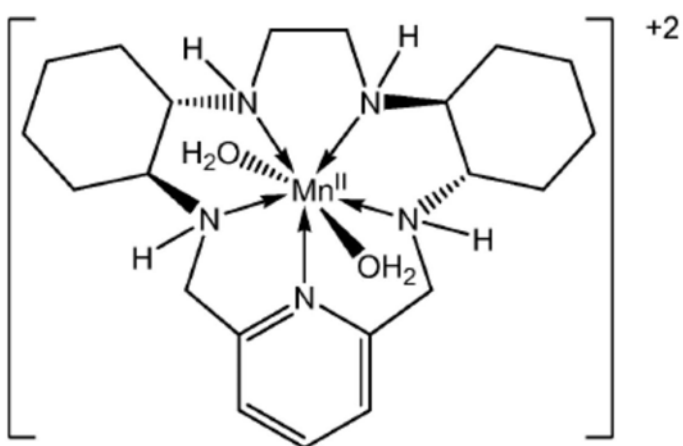


(GC4419 二氯)

[0053]

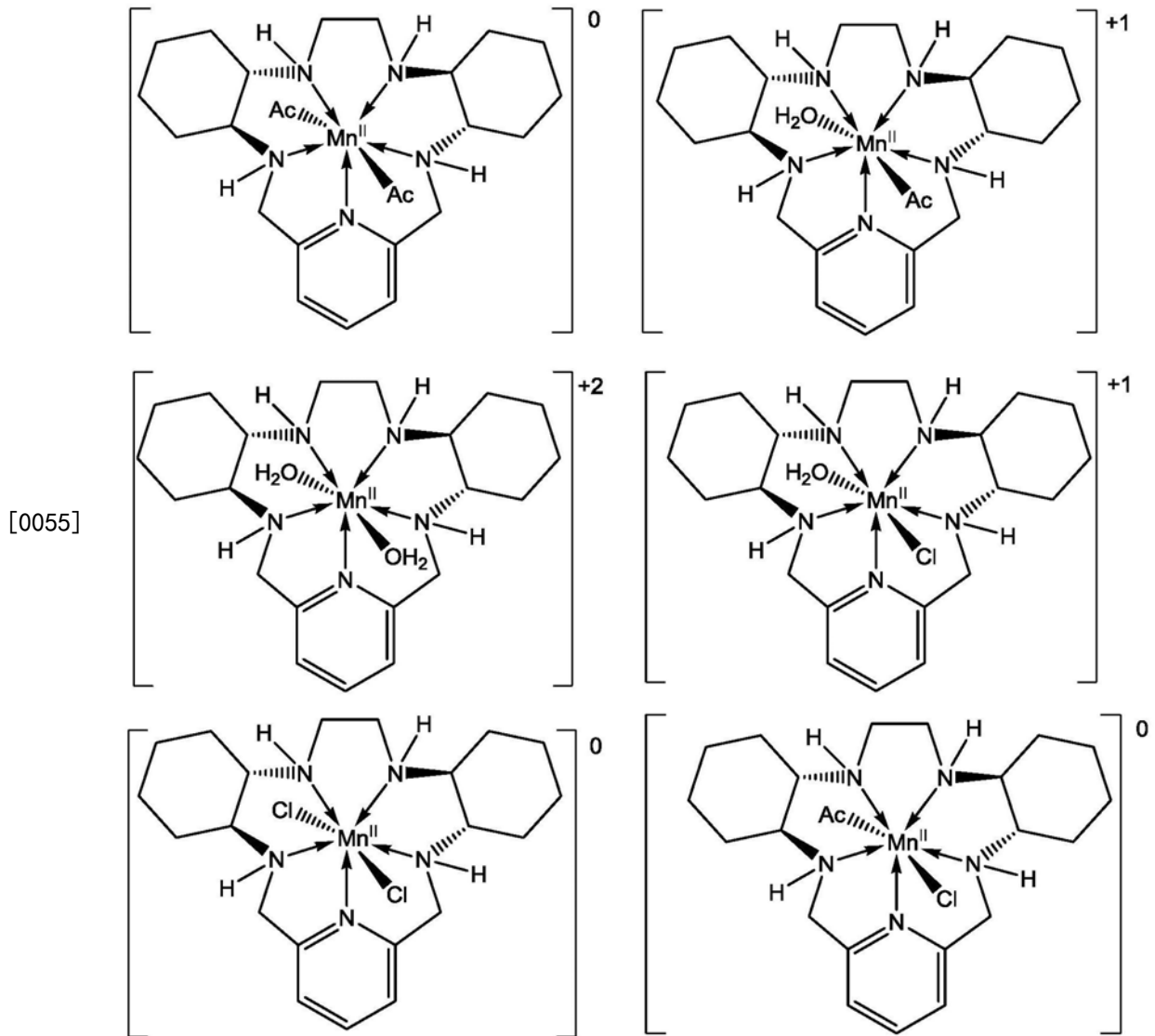


(GC4419 单水合)



(GC4419 二水合)

[0054] 进一步举例来说,包含溶解于缓冲盐水中的二乙酸酯络合物形式的式(GC4419)的溶液将预期包含至少以下处于平衡的络合物的混合物:



[0056] 优选地,超氧化物歧化酶模拟物化合物的对映体纯度大于95%,更优选地大于98%,更优选地大于99%,并最优选地大于99.5%。如本文所用,术语“对映体纯度”是指具有描述的绝对立体化学的化合物的量,其表达为描述的化合物及其对映体的重量的百分比。优选地,超氧化物歧化酶模拟物化合物的非对映体纯度高于98%,更优选地高于99%,并最优选地高于99.5%。如本文所用,术语“非对映体纯度”是指具有描述的绝对立体化学式的化合物的量,其表达为描述的化合物及其非对映体的重量的百分比。用于确定非对映体纯度和对映体纯度的方法在本领域是已知的。可通过任何能够定量区分化合物及其非对映体的分析方法(诸如高效液相色谱(HPLC))来确定非对映体纯度。类似地,可通过任何能够定量区分化合物及其对映体的分析方法来确定对映体纯度。用于确定对映体纯度的适合分析方法的实例包括但不限于,使用旋光计的平面偏振光的旋光性和使用手性柱包装材料的HPLC。

[0057] 超氧化物歧化酶模拟物还优选为化学纯。优选地,超氧化物歧化酶模拟物化合物的化学纯度高于95%,更优选地高于98%,并最优选地高于99%。例如可通过高压液相色谱来确定化学纯度。

[0058] 高剂量/大量的超氧化物歧化酶模拟物和改进的药代动力学参数

[0059] 可改变本文描述的药物组合物和制剂中的超氧化物歧化酶模拟物活性成分的实际剂量水平,以获得对具体患者、组合物和施用模式达到理想治疗反应的活性化合物的有效量。所选的剂量水平通常将取决于例如具体化合物的活性、施用途径、正在治疗的病状的严重程度及正在治疗的患者的情况和既往医疗史。然而,在本领域的技术范围内,可以低于达到理想治疗效果所需的水平开始化合物的剂量并逐渐增加剂量直至获得理想的效果。

[0060] 当超氧化物歧化酶模拟物化合物用于以上或其它治疗时,其可被作为药物组合物或单位剂量制剂来施用,所述药物组合物或单位剂量制剂含有通常联合一种或多种药学上可接受载体的目标化合物。应理解,治疗有效量的超氧化物歧化酶模拟物(或本文描述的其它化合物)包括足够量的化合物,从而以适用于任何医学治疗的合理效益/风险比治疗疾病或病状。然而,应理解将由主治医师在可靠的医学判断范围内决定本发明化合物和组合物的总的每日用法。对于任何具体受试者,特定的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,所述因素包括正在治疗的疾病或病症和所述疾病或病症的严重程度;采用的特定化合物的活性;采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径及采用的特定化合物的排泄速率;治疗持续时间;与采用的特定化合物联合或一致使用的药物;及医药领域熟知的类似因素。例如,以低于达到理想治疗效果所需的水平开始化合物的剂量并逐渐增加剂量直至获得理想的效果,完全在本领域的技术内。

[0061] 超氧化物歧化酶模拟物的施用可作为单独事件发生或在一段治疗时程内发生。例如,可每天(包括多次日剂量)、每周、每两周或每月施用超氧化物歧化酶模拟物。为了治疗急性病状,治疗的时程可为至少数分钟、数小时或数天。某些病状可将治疗延长数天至数周。例如,治疗可延长一周、两周或三周等。对于更慢性的病状,治疗可延长数周至数月、一年或更久,或是需要此类治疗的受试者一生。可选地,作为预防性或抑制性测量,可每天、每周、每两周或每月施用超氧化物歧化酶模拟物数周、数月、数年或哺乳动物的一生的时间。

[0062] 如上所指出,已令人惊讶地发现,例如与结构类似化合物(诸如其对映体)相比(如,式(GC4419)对于现有技术化合物(GC4403)),本文描述的超氧化物歧化酶模拟物可被以相对高的剂量(包括单剂量和单位剂量)和相对高的向患者施用速率施用给需要其的受试者。

[0063] 因而,通常本文描述的方法涉及以相对高的剂量和/或相对快的时间间隔施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据本文描述的用于治疗由癌症治疗或其它放射暴露导致的组织损伤的方法,还可在具体的时间段内(如,15分钟的时间段、30分钟的时间段、45分钟的时间段或60分钟的时间段或更久)以各种量(如,至少25mg、50mg、100mg等,或基于患者体重的其它量)施用超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在15分钟的时间段、30分钟的时间段、45分钟的时间段或60分钟的时间段或更久的时间段内施用至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。

[0064] 在一个实施方案中,例如向患者以至少100mg/h的速率施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,可以至少150mg/h、至少200mg/h、至少250mg/h、至少300mg/h、至少350mg/h、至少400mg/h、至少450mg/h、至少500mg/h、至少550mg/h或至少600mg/h的速率施用该量。因此,例如,施用的量可为至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少

225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。

[0065] 在一个实施方案中,例如,在15分钟的时间段内向患者施用一定量的对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在15分钟的时间段内向患者施用至少25mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少125mg;或可在15分钟的时间段内向患者施用至少150mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式 (GC4419) 的二氯络合物形式。

[0066] 在另一实施方案中,例如,在30分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在30分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少150mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少175mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少200mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少225mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少250mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少275mg;或可在30分钟的时间段内向患者施用至少300mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式 (GC4419) 的二氯络合物形式。

[0067] 在另一实施方案中,例如,在45分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg或至少450mg对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在45分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少150mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少175mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少200mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少225mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少250mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少275mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少300mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少325mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少350mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少375mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少400mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少425mg;或可在45分钟的时间段内向患者施用至少450mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式 (GC4419) 的二氯络合物形式。

[0068] 在另一实施方案中,例如,在60分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式

(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg;或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在60分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少150mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少175mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少200mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少225mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少250mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少275mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少300mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少325mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少350mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少375mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少400mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少425mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少450mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少475mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少500mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少525mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少550mg;可在60分钟的时间段内向患者施用至少575mg;或可在60分钟的时间段内向患者施用至少600mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0069] 在其它实施方案中,例如,在特定的时间段(如,15分钟的时间段、30分钟的时间段、45分钟的时间段或60分钟的时间段)内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;至少1.0mg/kg患者体重;至少1.5mg/kg患者体重;至少2.0mg/kg患者体重;至少2.5mg/kg患者体重;至少3.0mg/kg患者体重;至少3.5mg/kg患者体重;至少4.0mg/kg患者体重;至少5.0mg/kg患者体重;至少6.0mg/kg患者体重;至少7.5mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在15分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;在30分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重可;在30分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内

向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;或可在60分钟的时间段内向患者施用至少10.0mg/kg患者体重。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0070] 在其它实施方案中,例如,施用量为至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物(即,不考虑施用的时间段)。在其它实施方案中,例如,施用量为至少0.67mg/kg患者体重;至少1.0mg/kg患者体重;至少1.5mg/kg患者体重;至少2.0mg/kg患者体重;至少2.5mg/kg患者体重;至少3.0mg/kg患者体重;至少3.5mg/kg患者体重;至少4.0mg/kg患者体重;至少5.0mg/kg患者体重;至少6.0mg/kg患者体重;至少7.5mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重(即,不考虑施用的时间段)。

[0071] 如果需要,则可将有效剂量分成多个剂量以用于施用;因此,单剂量组合物可含有此量或其约数以组成剂量。

[0072] 此外,本公开的一些方面涉及当向受试者施用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物时,其改进的药代动力学特征。至少部分由于对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物(如,式(GC4419)的二氯络合物)的改进的安全特征,例如,这些化合物的施用产生如通过AUC(即,随时间血浆中的化合物浓度图表中的曲线下面积)测量的患者暴露,所暴露高于相关的超氧化物歧化酶模拟物(诸如以上讨论的镜像化合物GC4403)的暴露。

[0073] 在一个实施方案中,例如,本文描述的方法包括向患者施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物以提供通过至少4,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。因此,例如,AUC可为至少5,000ng-h/mL;至少7,500ng-h/mL;至少10,000ng-h/mL;至少12,500ng-h/mL;至少15,000ng-h/mL;至少17,500ng-h/mL;至少20,000ng-h/mL;至少22,500ng-h/mL;至少25,000ng-h/mL;至少27,500ng-h/mL;至少30,000ng-h/mL;至少32,500ng-h/mL;至少35,000ng-h/mL;至少37,500ng-h/mL;至少40,000ng-h/mL;至少42,500ng-h/mL;至少45,000ng-h/mL;至少47,500ng-h/mL;或至少50,000ng-h/mL;该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0074] 方法和适应症

[0075] 本文描述的超氧化物歧化酶模拟物(如,那些对应于式(GC4419)的化合物)可用于治疗由超氧化物介导的组织损伤和/或一系列疾病和病状。通常,例如作为治疗或预防性方案的一部分,此类组织损伤、疾病和病状可通过控制受试者超氧化物的水平(优选通过单独或与另一种活性剂联合施用对应于式(GC4419)的化合物)来治疗。如本文所述的治疗疾病和病状(包括损伤的组织)通常不仅可涉及抑制正在经历或展现出疾病或病状的病状或症状的患者的疾病(即,阻止病状和/或症状的进一步发展),还涉及改善正在经历或展现出疾病或病状的病状或症状的患者的疾病或病状(即,逆转病状和/或症状)。如本文所述,治疗人患者的疾病或病状(如,由放射治疗或化学治疗或暴露于放射所导致的组织损伤)也相当于抑制或预防不一定正在经历或展现出疾病或病状的病状或症状的患者的此类损伤。

[0076] 本公开的方法可以有利地用于治疗(如,抑制、改善或减轻)各种受试者(即,患者)的各种疾病或病状。例如,受试者可为哺乳动物,诸如牛科动物、鸟类动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、绵羊、猪科动物或灵长类(包括人和非人灵长类)。受试者还可包括由于濒危而重要的或具有经济重要性的哺乳动物(诸如供人消费用的农场饲养动物)或对人类有社会重要性的动物(诸如作为宠物饲养的或动物园中的动物)。此类动物的实例包括但不限于:猫、狗、猪、反刍动物或诸如牛、公牛、绵阳、长颈鹿、鹿、山羊、野牛、骆驼或马的有蹄动物。在一个实施方案中,受试者是牛科动物、鸟类动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、绵羊、猪科动物或非人灵长类。在一个优选的实施方案中,受试者是人患者。

[0077] 组织损伤的治疗

[0078] 根据本公开的一个方面,本文描述了用于治疗由递送至需要其的受试者的癌症治疗(如,放射治疗或化学治疗)所导致的组织损伤。根据本公开的另一方面,本文描述了用于治疗人患者由暴露于放射所导致的组织损伤的方法。因此,在各种实施方案中,例如,在各种实施方案中的暴露于放射可为偶然放射暴露、无意识的放射暴露或有意的放射暴露。如上所指出,如本文所述的治疗组织损伤可包括抑制(即,预防)和改善任何可由事件或活动导致的组织损伤。通常,该方法涉及向受试者施用治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。在一个优选的实施方案中,超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0079] 根据本文描述的方法,由癌症治疗或其它放射暴露导致的组织损伤的治疗涉及治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物的施用。通常,可使用一系列的治疗有效量,这取决于例如所选的化合物和其安全性及功效、组织损伤的类型、位置和严重程度以及其它因素(among other factors)。

[0080] 在一些实施方案中,根据本文描述的方法,组织损伤的治疗涉及以相对高的剂量和/或相对快的时间间隔施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据本文描述的用于治疗由癌症治疗或其它放射暴露导致的组织损伤的方法,还可在具体的时间段(如,15分钟的时间段、30分钟的时间段或60分钟的时间段或更久)内以各种量(如,至少25mg、50mg、100mg等,或基于患者体重的其它量)施用超氧化物歧化酶模拟物。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0081] 在一个实施方案中,例如,在15分钟的时间段内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少25mg、至

少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在15分钟的时间段内向患者施用至少25mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少125mg;或可在15分钟的时间段内向患者施用至少150mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0082] 在另一实施方案中,例如,在30分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在30分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少150mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少175mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少200mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少225mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少250mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少275mg;或可在30分钟的时间段内向患者施用至少300mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0083] 在另一实施方案中,例如,在45分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg或至少450mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在45分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少150mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少175mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少200mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少225mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少250mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少275mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少300mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少325mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少350mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少375mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少400mg;可在45分钟的时间段内向患者施用至少425mg;或可在45分钟的时间段内向患者施用至少450mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0084] 在另一实施方案中,例如,在60分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少

450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg；或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此，例如，可在60分钟的时间段内向患者施用至少50mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少75mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少100mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少125mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少125mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少150mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少175mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少200mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少225mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少250mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少275mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少300mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少325mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少350mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少375mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少400mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少425mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少450mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少475mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少500mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少525mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少550mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少575mg；或可在60分钟的时间段内向患者施用至少600mg。根据这些实施方案，一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0085] 在其它实施方案中，例如，在特定的时间段(如，15分钟的时间段、30分钟的时间段、45分钟的时间段或60分钟的时间段)内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重；至少1.0mg/kg患者体重；至少1.5mg/kg患者体重；至少2.0mg/kg患者体重；至少2.5mg/kg患者体重；至少3.0mg/kg患者体重；至少3.5mg/kg患者体重；至少4.0mg/kg患者体重；至少5.0mg/kg患者体重；至少6.0mg/kg患者体重；至少7.5mg/kg患者体重；或至少10.0mg/kg患者体重的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此，例如，可在15分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重；可在15分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重；可在15分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重；可在15分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重；可在15分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重；在30分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重可；在30分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重；可在30分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重；可在45分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者

体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;或可在60分钟的时间段内向患者施用至少10.0mg/kg患者体重。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0086] 在其它实施方案中,例如,施用量为至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物(即,不考虑施用的时间段)。在其它实施方案中,例如,施用量为至少0.67mg/kg患者体重;至少1.0mg/kg患者体重;至少1.5mg/kg患者体重;至少2.0mg/kg患者体重;至少2.5mg/kg患者体重;至少3.0mg/kg患者体重;至少3.5mg/kg患者体重;至少4.0mg/kg患者体重;至少5.0mg/kg患者体重;至少6.0mg/kg患者体重;至少7.5mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重(即,不考虑施用的时间段)。

[0087] 如果需要,则可将有效剂量分成多个剂量以用于施用;因此,单剂量组合物可含有此量或其约数以组成剂量。

[0088] 此外,本公开的一些方面涉及当向受试者施用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物时,其改进的药代动力学特征。至少部分由于对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物(如,GC4419)的改进的安全特征,例如,这些化合物的施用导致如通过AUC(即,随时间血浆中的化合物浓度图表中的曲线下面积)来测量的患者暴露,所述暴露高于相关的超氧化物歧化酶模拟物(诸如以上讨论的镜像化合物GC4403)的暴露。

[0089] 在一个实施方案中,例如,本文描述的方法包括向患者施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物以提供通过至少4,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。因此,例如,AUC可为至少5,000ng-h/mL;至少7,500ng-h/mL;至少10,000ng-h/mL;至少12,500ng-h/mL;至少15,000ng-h/mL;至少17,500ng-h/mL;至少20,000ng-h/mL;至少22,500ng-h/mL;至少25,000ng-h/mL;至少27,500ng-h/mL;至少30,000ng-h/mL;至少32,500ng-h/mL;至少35,000ng-h/mL;至少37,500ng-h/mL;至少40,000ng-h/mL;至少42,500ng-h/mL;至少45,000ng-h/mL;至少47,500ng-h/mL;或至少50,000ng-h/mL;该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0090] 通常,超氧化物歧化酶模拟物的施用的时间方面可取决于例如所选的具体化合物、放射治疗或化学治疗,或者放射暴露的类型、特性和/或持续时间。其它考虑可包括正在治疗的疾病或病症及所述疾病或病症的严重程度;采用的特定化合物的活性;采用的特定

组合物；受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间、施用途径及采用的特定化合物的排泄速率；治疗持续时间；与采用的特定化合物联合或一致使用的药物；及类似因素。例如，可在癌症治疗（如，放射治疗或化学治疗）施用之前、期间和/或之后在各种实施方案中施用超氧化物歧化酶模拟物。举另一个例来说，可在暴露于放射之前、期间和/或之后在各种实施方案中施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0091] 在一个实施方案中，例如，在癌症治疗之前或同时向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。在另一实施方案中，例如，在癌症治疗之前而不是之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。在又一实施方案中，在癌症治疗之前向患者施用超氧化物歧化酶模拟物至少15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、180分钟、0.5天、1天、3天、5天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周或更久。在另一些其它实施方案中，例如，在癌症治疗之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物；因此，例如，可在癌症治疗之后施用超氧化物歧化酶模拟物长达15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或180分钟、0.5天、1天、3天、5天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周或更久。根据这些实施方案，一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式 (GC4419) 的二氯络合物形式。

[0092] 在另一实施方案中，例如，在放射暴露之前或同时向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。在另一实施方案中，例如，在放射暴露之前而不是之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。在又一实施方案中，在放射暴露之前向患者施用超氧化物歧化酶模拟物至少15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、180分钟、0.5天、1天、3天、5天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周或更久。在另一些其它实施方案中，例如，在放射暴露之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物；因此，例如，可在放射暴露之后施用超氧化物歧化酶模拟物长达15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟或180分钟、0.5天、1天、3天、5天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周或更久。根据这些实施方案，一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式 (GC4419) 的二氯络合物形式。

[0093] 在一个实施方案中，例如，癌症治疗包括放射治疗的施用；例如，有意暴露于放射。根据这一实施方案，该方法提供一种通过向患者施用治疗有效量的对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物，在需要其的患者中治疗放射损伤与抑制或改善放射相关的癌症或放射相关的组织损伤的安全且有效的方法。

[0094] 在另一实施方案中，暴露于放射是偶然或无意的暴露。例如，放射暴露可由各种商业或非商业活动导致，所述活动包括但不限于以下行业中的活动、应急响应和法律实施、军事或恐怖活动及检测（如，有害物质泄漏或溢出），所述行业诸如公用事业和电力 (utility and power) 行业、油/气相石油化学品行业、化学药品/塑料制品行业、自动通风控制（烹饪、吸烟等）行业、重工业生产行业、环境毒理学和纠正行业、生物医学行业、化妆品/香水行业、药物行业、运输行业。在一个实施方案中，例如，暴露于放射可由放射性材料从空气、地下水、地表水、沉积物和/或土壤的挖掘和/或清除导致。

[0095] 在各种实施方案中，放射源可为电磁的（包括可见或紫外光）或核子的（包括 α 、 β 、 γ 或宇宙辐射）。损伤的类型可包括但不限于各种形式的皮肤病学或粘膜损伤（诸如粘膜炎、食管炎等）以及内部细胞损失 (internal cell loss)、纤维化、囊肿形成、神经病及各种形式的良性和恶性肿瘤。

[0096] 此外或可选地，在另一实施方案中，癌症治疗包括化学治疗剂的施用。根据这一实

施方案,该方法提供一种通过向患者施用治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物,来在需要其的患者或者接受非故意或有意施用具有毒素组分的自由基化学剂的患者中治疗、改善或抑制化学治疗对正常组织的毒性的安全且有效的方法。本文描述的方法用于减少具有自由基组分的化学剂的毒性,所述化学剂包括氟嘧啶、嘧啶核苷、嘌呤、铂类似物、葱环、鬼臼毒素、喜树碱、激素和激素类似物、酶、蛋白和抗体、长春花生物碱、紫杉烷等及其它试剂。尽管用于降低毒性的本方法适用于任何化学治疗剂,代表性的实例包括伊立替康、FU、paclitaxel、多西他赛、顺铂、多柔比星、奥沙利铂、环磷酰胺、EGF和VGF抑制剂、醋孟南、醋氨酚、阿柔比星、阿地白介素、阿仑珠单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨磷汀、氨基酮戊酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、ANCER、安西司亭、ARGLABIN、三氧化二砷、BAM002 (Novelos)、贝沙罗汀、比卡鲁胺、溴尿苷、卡培他滨、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈滨、克霉唑、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、DA3030 (Dong-A)、达珠单抗、地尼白介素2、地洛瑞林、右雷佐生、地拉卓、多西他赛、二十二醇、度骨化醇、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隐亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯芬酸、干扰素 α 、柔红霉素、维甲酸、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、emitefiur、表柔比星、倍他依泊汀、磷酸依托泊苷、依西美坦、依昔舒林、法倔唑、非格司亭、非那雄胺、磷酸氟达拉滨、福美坦、福莫司汀、吉西他滨、吉姆单抗奥唑米星(Gemtuzumab zogamicin)、吉美嘧啶/奥替拉西/喃氟啶组合物、格里考品(glycopine)、戈舍瑞林、庚铂、人绒毛膜促性腺素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸、伊达比星、IL-2、咪喹莫特、干扰素 α 、干扰素 α 、天然干扰素 α -2、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -N1、干扰素 α -n3、 α -1干扰素、干扰素 α 、天然干扰素 β 、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 γ 、天然干扰素 γ -1a、干扰素 γ -1b、白细胞介素-1 β 、碘苄胍、伊立替康、伊索拉定、兰瑞肽、LC9018 (Yakult)、来氟米特、来格司亭、香菇多糖硫酸酯、来曲唑、白细胞 α 干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑、洛铂、氯尼达明、洛伐他汀、马索罗酚、美拉肿醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、错配双链RNA、米托胍脞、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭、那法瑞林、纳洛酮+喷他佐辛、那托司亭、奈达铂、尼鲁米特、那可丁、新红细胞生成刺激因子、NSC631570奥曲肽、奥普瑞白介素、奥沙特隆、奥沙利铂、紫杉酚、帕米磷酸、培门冬酶、聚乙烯乙二醇 α -2b、木聚硫酸钠、喷司他丁、毕西巴尼、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素 α -2a、吡吩姆钠、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉布立酶、依替膦酸铈Re186、RII视黄酰胺、利妥昔单抗、罗莫肽、来昔决南钐(153Sm)、沙格司亭、西左喃(sizofuran)、索布佐生、索纳明、氯化镨-89、舒拉明、他索那敏、他扎罗汀、喃氟啶、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊忒、四氯癸氧化物、沙立度胺、胸腺法新、促甲状腺素 α 、托泊替坎、托瑞米芬、托西莫单抗-碘131、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、天然肿瘤坏死因子 α 、乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山疫苗、黑色素瘤裂解物疫苗、戊柔比星、维替泊芬、长春瑞滨、维鲁利秦、净司他丁斯酯或唑来膦酸;阿巴瑞克;AE941 (Aeterna)、氨莫司汀、反义寡核苷酸、bcl-2 (Genta)、APC8015 (Dendreon)、西妥昔单抗、地西他滨、右旋氨基格鲁米特(dexamino-glutethimide)、地吡醌、EL532 (Elan)、EM800 (Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬维A铵、filgrastim SD01 (Amgen)、氟维司群、加洛他滨、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因治疗(Vical)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、替伊莫单抗、伊洛马司他、IM862 (Cytran)、白细胞介素-2、艾泼昔芬(iproxifene)、LDI200 (Milkhaus)、来立司亭、林妥珠单抗、CA125Mab (Biomira)、癌症Mab (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb (Medarex)、个体基因型的

105AD7MAb (CRC Technology)、个体基因型的CEA MAb (Trilex)、LYM-1-碘131MAb (Techniclone)、多形上皮粘蛋白-钇90MAb (Antisoma)、马立马司他、美诺立尔、米妥莫单抗、莫特沙芬钆、MX6 (Galderma)、奈拉滨、诺拉曲塞、P30蛋白、培维索孟、培美曲塞、泊非霉素、普淋司他、RL0903 (Shire)、卢比替康、沙铂、苯乙酸钠、斯帕磷酸、SRL172 (SR Pharma)、SU5416 (SUGEN)、SU6668 (SUGEN)、TA077 (Tanabe)、四硫钼酸盐、噻布拉亭 (thaliblastine)、血小板生成素、锡乙基初紫红素、替拉扎明、癌症疫苗 (Biomira)、黑色素瘤疫苗 (New York University)、黑色素瘤疫苗 (Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤肿瘤细胞裂解物疫苗 (New York Medical College)、病毒性黑色素瘤细胞裂解物疫苗 (Royal Newcastle Hospital) 或伐司朴达。

[0097] 疾病和病状的治疗

[0098] 根据本公开的另一方面,本文描述了用于治疗需要其的受试者的一系列由超氧化物介导的疾病和病状的方法。如上所指出,如本文所述的疾病和病状的治疗可包括此类疾病或病状的抑制(即,预防)和改善。通常,所述方法涉及向受试者施用治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。在一个优选的实施方案中,超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物。

[0099] 根据本文描述的方法,疾病和病状的治疗涉及以相对高的剂量和/或相对快的时间间隔施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据本文描述的用于治疗由癌症治疗或其它放射暴露导致的组织损伤的方法,还可在具体的时间段内(如,15分钟的时间段、30分钟的时间段、45分钟的时间段或60分钟的时间段或更久)以各种量(如,至少25mg、50mg、100mg等,或基于患者体重的其它量)施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0100] 在一个实施方案中,例如,在15分钟的时间段内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在15分钟的时间段内向患者施用至少25mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在15分钟的时间段内向患者施用至少125mg;或可在15分钟的时间段内向患者施用至少150mg。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0101] 在另一实施方案中,例如,在30分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案,例如,施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg或至少300mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在30分钟的时间段内向患者施用至少50mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少75mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少100mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少125mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少150mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少175mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少200mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少225mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少250mg;可在30分钟的时间段内向患者施用至少275mg;或可在30分钟的时间段内

向患者施用至少300mg。根据这些实施方案，一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0102] 在另一实施方案中，例如，在45分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案，例如，施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg或至少450mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此，例如，可在45分钟的时间段内向患者施用至少50mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少75mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少100mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少125mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少125mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少150mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少175mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少200mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少225mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少250mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少275mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少300mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少325mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少350mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少375mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少400mg；可在45分钟的时间段内向患者施用至少425mg；或可在45分钟的时间段内向患者施用至少450mg。根据这些实施方案，一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0103] 在另一实施方案中，例如，在60分钟的时间内向患者施用一定量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。根据这一实施方案，例如，施用的量可为至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg；或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此，例如，可在60分钟的时间段内向患者施用至少50mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少75mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少100mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少125mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少125mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少150mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少175mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少200mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少225mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少250mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少275mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少300mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少325mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少350mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少375mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少400mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少425mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少450mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少475mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少500mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少525mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少550mg；可在60分钟的时间段内向患者施用至少575mg；或可在60分钟的时间段内向患者施用至少600mg。根据这些实施方案，一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0104] 在其它实施方案中，例如，在特定的时间段(如，15分钟的时间段、30分钟的时间

段、45分钟的时间段或60分钟的时间段)内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;至少1.0mg/kg患者体重;至少1.5mg/kg患者体重;至少2.0mg/kg患者体重;至少2.5mg/kg患者体重;至少3.0mg/kg患者体重;至少3.5mg/kg患者体重;至少4.0mg/kg患者体重;至少5.0mg/kg患者体重;至少6.0mg/kg患者体重;至少7.5mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。因此,例如,可在15分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在15分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;在30分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重可;在30分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在30分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在45分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少0.67mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少1.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少1.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少2.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少2.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少3.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少3.5mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少4.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少5.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少6.0mg/kg患者体重;可在60分钟的时间段内向患者施用至少7.5mg/kg患者体重;或可在60分钟的时间段内向患者施用至少10.0mg/kg患者体重。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0105] 在其它实施方案中,例如,施用量为至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物(即,不考虑施用的时间段)。在其它实施方案中,例如,施用量为至少0.67mg/kg患者体重;至少1.0mg/kg患者体重;至少1.5mg/kg患者体重;至少2.0mg/kg患者体重;至少2.5mg/kg患者体重;至少3.0mg/kg患者体重;至少3.5mg/kg患者体重;至少4.0mg/kg患者

体重;至少5.0mg/kg患者体重;至少6.0mg/kg患者体重;至少7.5mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重;或至少10.0mg/kg患者体重(即,不考虑施用的时间段)。

[0106] 如果需要,则可将有效剂量分成多个剂量以用于施用;因此,单剂量组合物可含有此量或其约数以组成剂量。

[0107] 此外,本公开的一些方面涉及当向受试者施用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物时,其改进的药代动力学特征。至少部分由于对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物(如,式(GC4419)的二氯络合物)的改进的安全特征,例如,这些化合物的施用产生如通过AUC(即,随时间血浆中的化合物浓度图表中的曲线下面积)测量的患者暴露,所暴露高于相关的超氧化物歧化酶模拟物(诸如以上讨论的镜像化合物GC4403)的暴露。

[0108] 在一个实施方案中,例如,本文描述的方法包括向患者施用对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物以提供通过至少4,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。因此,例如,AUC可为至少5,000ng-h/mL;至少7,500ng-h/mL;至少10,000ng-h/mL;至少12,500ng-h/mL;至少15,000ng-h/mL;至少17,500ng-h/mL;至少20,000ng-h/mL;至少22,500ng-h/mL;至少25,000ng-h/mL;至少27,500ng-h/mL;至少30,000ng-h/mL;至少32,500ng-h/mL;至少35,000ng-h/mL;至少37,500ng-h/mL;至少40,000ng-h/mL;至少42,500ng-h/mL;至少45,000ng-h/mL;至少47,500ng-h/mL;或至少50,000ng-h/mL;该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。根据这些实施方案,一种优选的超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0109] 通常,超氧化物歧化酶模拟物的施用的时间方面可取决于例如具体化合物或正在治疗的疾病或病状。其它考虑可包括疾病或病状的严重程度;采用的特定化合物的活性;采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径及采用的特定化合物的排泄速率;治疗持续时间;与采用的特定化合物联合或一致使用的药物;及类似因素。

[0110] 如上所指出,根据本文描述的方法治疗的疾病或病状可为任何由超氧化物介导的疾病或病状。在一个实施方案中,例如,疾病或病状选自:癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。举例来说,用途包括治疗炎性和过度增生性皮肤病及免疫介导疾病的皮肤表征,诸如银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎和进一步的湿疹性皮炎、脂溢性皮炎(seborrheic dermatitis)、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、表皮溶解水疱症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎病、红斑、皮肤嗜酸性粒细胞增多、红斑狼疮、粉刺和严重脱发;各种眼部疾病(自身免疫及其它)诸如角结膜炎、春季结膜炎、与贝切特氏病相关的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、角膜白斑和眼天疱疮。此外,可根据本文描述的方法治疗、预防和/或改善可逆阻塞性气道疾病,所述可逆阻塞性气道疾病包括诸如哮喘(例如,支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘和尘埃性哮喘),特别是慢性或顽固性哮喘(例如,迟发型哮喘和气道高反应性)、支气管炎、变应性鼻炎等的病状。其它可治疗的疾病和病状包括粘膜层和血管的炎症,诸如由缺血性疾病和血栓形成引起的胃溃疡、血管损伤。此外,特别在生物或机械介导的血管损伤之后,可用本文描述的化合物治疗诸如内膜平滑肌细胞增生、再狭窄和血管闭塞的过度增生性血管病。

[0111] 另外其它可治疗的疾病和病状包括但不限于心脏疾病(诸如心肌梗塞后)、肺部疾病(诸如肺部肌肉的变化或重构及慢性阻塞性肺病(COPD));缺血性肠病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、肠炎/肠道过敏诸如腹部疾病(Coeliac diseases)、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增生病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎;神经疾病诸如多发性肌炎、格-巴二氏综合征、梅尼埃尔氏病、多神经炎(polyneuritis,multiple neuritis)、单神经炎和神经根病;感染性休克及相关顽固性低血压;内分泌疾病诸如甲状腺功能亢进和巴塞多氏病;关节炎(例如风湿性关节炎、慢性进行性关节炎(arthritis chronica progrediente)及变形性关节炎)和风湿性疾病;血液病诸如纯红细胞再生障碍、再生障碍性贫血、再生不良性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、粒细胞缺乏症、恶性贫血、巨幼细胞性贫血和红细胞发生不能;骨疾病诸如骨质疏松症;呼吸道疾病诸如结节病、纤维化肺和特发性间质性肺炎;皮肤病诸如皮炎、白斑病、寻常鳞癣、光变应性敏感和皮肤T淋巴细胞瘤;循环系统疾病诸如动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合征、结节性多发性动脉炎和心肌病;胶原病诸如硬皮病、韦格纳坏死性肉芽肿和干燥综合征;肥胖病;嗜酸细胞性筋膜炎;牙周病诸如齿龈、牙周组织、牙槽骨和牙骨质(substantia ossea dentis)的损害;肾病综合征诸如肾小球肾炎;通过防止脱发或提供毛发萌发和/或促进毛发再生和毛发生长的男式脱发或老年性脱发;肌肉萎缩症;脓皮病和赛杂瑞综合征;阿狄森病;活性氧介导的疾病,如例如器官损伤诸如在保藏、移植时发生的器官缺血再灌注损伤(诸如心、肝、肾和消化道)、(单或多)器官衰竭或缺血性疾病(例如,血栓形成和心肌梗塞);运动障碍性疾病诸如帕金森病、精神安定剂诱发的帕金森症和迟发性运动障碍;肠病诸如由药物或放射引起的内毒素性休克、假膜性结肠炎和大肠炎;肾病诸如缺血性急性肾功能不全和慢性肾功能不全;肺部疾病诸如由肺-氧或药物(例如,泼尼松和博莱霉素)引起的毒素病、肺癌和肺气肿;眼部疾病诸如白内障、铁沉着病、色素性视网膜炎、老年性黄斑变性、玻璃体瘢痕化和角膜碱烧伤;皮炎诸如多形性红斑、线状IgA大疱性皮炎和水泥性皮炎(cement dermatitis);和其它疾病,诸如牙龈炎、牙周炎、败血病、胰腺炎、由环境污染(例如,空气污染)、衰老、致癌作用、癌转移引起的疾病及低气压病;由组胺或白三烯-C4释放引起的疾病;贝切特病诸如肠道-、血管-或神经-贝切特病及影响口腔、皮肤、眼睛、外阴、关节、附睾、肺、肾等的其它贝切特病。此外,本发明的化合物用于治疗 and 预防肝脏疾病诸如免疫原性疾病(例如,慢性自身免疫性肝病诸如自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬变和硬化性胆管炎)、局部肝脏切除、急性肝坏死(如,由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧引起的坏死)、乙型病毒性肝炎、非甲型/非乙型肝炎、肝硬化(诸如酒精性肝硬化)和肝功能衰竭诸如暴发性肝功能衰竭、迟发肝功能衰竭和“慢加急性”肝衰竭(慢性肝病加急性肝衰竭),且用于治疗细菌或病毒感染(诸如流感或HIV感染),并且由于本发明化合物的有用活性(诸如增强化学治疗效果)其可另外用于各种疾病,巨细胞病毒感染(特别是HCMV感染)、抗炎活性、致硬化和纤维化疾病诸如肾病、硬皮病、纤维化(如,肺纤维化(pulmonary fibrosis, lung fibrosis),其包括隐原性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、特发性肺纤维化、特发性纵隔纤维化、纤维化合并抗肿瘤疗法(fibrosis complicating anti-neoplastic therapy)、放射治疗和包括肺结核和曲霉菌病及其它真菌感染的慢性感染)、动脉硬化、充血性心力衰竭、心室肥大、术后粘连和瘢痕化、中风、与缺血和再灌注相关的心肌梗塞和损伤等。

[0112] 施用途径

[0113] 可根据众多适合的施用途向受试者(如,人或其它哺乳动物)施用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物(或包括所述超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物),所述施用途包括但不限于经口施用、肠胃外施用(如,静脉内施用、动脉内施用、皮下施用、肌肉内施用、眶内施用、囊内施用、脊柱内施用、腹膜内施用或胸骨内施用)、局部施用(经鼻施用、经皮施用、经颊施用、经眼施用)、膀胱内施用、鞘内施用、肠内施用、经肺施用、淋巴管内施用、腔内施用、经阴道施用、经直肠施用、经尿道施用、真皮内施用、眼内施用、经耳施用、乳房内施用、常位施用、气管内施用、病灶内施用、经皮施用、经内窥镜施用、透黏膜施用、舌下施用和经肠道施用。在一个实施方案中,经由经口施用或通过注射(包括通过静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内、动脉内和真皮内注射)向患者引入超氧化物歧化酶模拟物。额外或可选地,可向患者局部施用(如通过贴剂(如,经皮贴剂)、粉剂、洗剂、软膏剂或滴剂施加至皮肤)或向颊地吸入作为经口或经鼻喷雾的本文描述的超氧化物歧化酶模拟物(或包括本文描述的超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物)。还可向人或其它哺乳动物直肠内或阴道内施用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物(或包括所述超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物)。在一个实施方案中,向受试者肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物(或包括所述超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物或单位剂量制剂)。通常应理解,肠胃外(parental)施用是指包括静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下和关节内的施用模式。在一个优选的实施方案中,静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物(或包括所述超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物或单位剂量制剂)。

[0114] 单位剂量制剂和药物组合物

[0115] 本公开的另一方面涉及单位剂量制剂和药物组合物,所述单位剂量制剂和药物组合物包括通常与药学上可接受的载体或赋形剂一起,并任选地与另一种或多种药物活性化合物或化合物联合的本文描述的化合物。所述药物组合物包括对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物,其通常被配制为任选地与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂联合的药物剂型。在一个实施方案中,例如,药物组合物包括式(GC4419)的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。根据本公开,单位剂量制剂和药物组合物可用于以下疾病的治疗中,例如各种癌症、心血管疾病、脑血管疾病、皮肤疾病、纤维化疾病、胃肠疾病、免疫疾病、炎症性疾病、代谢性疾病、神经疾病、眼部疾病、肺部疾病、感染性疾病、组织损伤、和它们的组合。以及为了保护组织免受由癌症治疗或其它暴露于放射所导致的损伤,特定的疾病和病状包括癌症、纤维化、炎症性疾病和病状(包括,例如炎性肠病、风湿性关节炎、哮喘、COPD、胰腺炎等)、皮炎、银屑病等。

[0116] 本公开的一个具体方面涉及包括在如本文所述容器中的超氧化物歧化酶模拟物的单位剂量制剂。在一个实施方案中,超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)。在一个优选的实施方案中,超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0117] 优选地,根据本公开单位剂量制剂包括至少50mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。在各种实施方案中,例如,单位剂量制剂包括至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg、至少250mg、至少275mg、至少300mg、至少325mg、至少350mg、至少375mg、至少400mg、至少425mg、至少450mg、至少475mg、至少500mg、至少525mg、至少550mg、至少575mg或至少600mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。在这些实施方案中的某些,超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物形式。

[0118] 本公开的另一具体方面涉及溶液形式的药物组合物,所述组合物为用于静脉内施用的单位剂量形式。根据这一方面,例如,药物组合物可包括装入用于向患者施用的IV袋或瓶中的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体。典型的单位剂量IV袋是具有进口和出口装置并具有标准(如,50mL、100mL和150mL)容量的常规玻璃或塑料容器。典型地,将复溶的冻干超氧化物歧化酶模拟物的浓缩液(以下进一步详细描述)添加至含有适合的水性载体的IV(静脉内)容器。本文描述了有用的载体(如,无菌水、无菌盐水等)。通常,药物组合物可包括约0.25mg/mL至约3.5mg/mL本文描述的超氧化物歧化酶模拟物(如,对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物)。可选地,超氧化物歧化酶模拟物存在的较高或较低浓度可取决于预期用途、包装和运输注意事项、使用单次袋还是多次IV袋等。在一个实施方案中,以一定量添加至IV袋以形成溶液形式的药物组合物的冻干超氧化物歧化酶模拟物的浓缩液包含约0.25mg/mL、约0.5mg/mL、约0.75mg/mL、约1.0mg/mL、约1.25mg/mL、约1.5mg/mL、约1.75mg/mL、约2.0mg/mL、约2.25mg/mL、约2.5mg/mL、约2.75mg/mL、约3.0mg/mL、约3.25mg/mL或约3.5mg/mL的超氧化物歧化酶模拟物。

[0119] 上述的超氧化物歧化酶模拟物在向哺乳动物施用之前,可被分散于药学上可接受的载体中。载体(在本领域也称为赋形剂、媒介物、辅剂、佐剂或稀释剂)通常是一种药学上惰性的,赋予组合物合适的一致性或形式且不减小化合物的功效的物质。如果当载体被施用至哺乳动物特别是人时不产生不可接受的不良反应、变态反应或其它不利反应,则载体通常被认为是“药学上或药理学上可接受的”。

[0120] 药学上可接受的载体的选择也将部分地与施用途径密切相关。通常,只要血液循环系统经由此途径是可用的,并符合组分(如,超氧化物歧化酶模拟物化合物)的常规施用途径,本文描述的组合物可被配制以用于任何施用途径。例如,适合的施用途径包括但不限于,经口施用、肠胃外施用(如,静脉内施用、动脉内施用、皮下施用、肌肉内施用、眶内施用、囊内施用、脊柱内施用、腹膜内施用或胸骨内施用)、局部施用(经鼻施用、经皮施用、经颊施用、经眼施用)、膀胱内施用、鞘内施用、肠内施用、经肺施用、淋巴管内施用、腔内施用、经阴道施用、经直肠施用、经尿道施用、真皮内施用、眼内施用、经耳施用、乳房内施用、常位施用、气管内施用、病灶内施用、经皮施用、经内窥镜施用、透黏膜施用、舌下施用和经肠道施用。

[0121] 与本公开的化合物和组合物联用的药学上可接受的载体为本领域的技术人员所熟知,并基于以下许多因素来选择:使用的具体化合物和药剂及其浓度、稳定性和预期的生物可利用度;安全性;受试者,其年龄、体型和一般状况;和施用途径。适合的非水性、药学上可接受的极性溶剂包括但不限于,水、具有2至30个碳原子的醇;醇的脂肪酸酯;酰胺;酯;酮;亚砷;具有4至30个碳原子的脂肪族、环脂肪族或芳族的烃;和矿物油、植物油、动物油、精油或合成油。

[0122] 在一个实施方案中,药学上可接受的载体为溶液形式。例如,溶液可包含水。举另一个例子来说,该溶液可包含盐水。用于配制肠胃外施用的液体剂型的适合的载体,例如包括诸如油、醇、酰胺、酯、醚、酮、烃及其混合物的非水性、药学上可接受的极性溶剂,以及水、盐水溶液(如,U.S.P.和等渗氯化钠溶液)、葡萄糖溶液(如,D5W)、电解质溶液或任何其它水性、药学上可接受的溶液。在某些优选的实施方案中,药物组合物是包括对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和盐水(如,生理盐水,即0.9%w/v NaCl在水中的无菌溶液)的水

溶液的形式。在这些和其它实施方案中,例如,盐水优选为生理缓冲盐水溶液(即,缓冲盐水)。缓冲剂可提供大约pH7-8.5或大约pH7.8或在pH7.3-8范围内的适合的缓冲能力。缓冲剂优选为化学惰性的和生理学上及药学上可接受的。示例性缓冲液包括基于磷酸盐的缓冲液、基于碳酸盐的缓冲液、基于tris的缓冲液、基于氨基酸的缓冲液(如,精氨酸、赖氨酸和其它天然氨基酸)和基于柠檬酸盐的缓冲液。碳酸盐缓冲液(诸如碳酸钠缓冲液或碳酸钙缓冲液或碳酸氢盐缓冲液)由于其迅速供应、缓冲能力和相容性强可特别用于一些实施方案中。一种特别优选的缓冲剂是碳酸氢钠。在一个优选的实施方案中,例如,药学上可接受的载体包括缓冲盐水溶液;更优选地在这一实施方案中,缓冲盐水溶液是碳酸氢盐缓冲盐水溶液。在一个特别优选的实施方案中,用10mg/mL GC4419在含有0.9%NaCl(wt.)的水溶液中配制溶液,所述水溶液含有26mM碳酸氢钠而溶液的pH范围为7.6-8.3。在一个优选的实施方案中,超氧化物歧化酶模拟物是式(GC4419)的二氯络合物。如上所指出,应理解在溶液中超氧化物歧化酶模拟物的氯(或其它)配体可与正被溶剂水分子占据的轴向配位点解离,从而形成单-水合(单阳离子)和双水合(二阳离子)络合物。即,配体可被溶液中存在的其它分子(诸如溶剂水分子)交换下来并占据。

[0123] 药物制剂还优选为无菌的。可对可注射制剂进行灭菌,例如,通过经细菌截留过滤器的过滤,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行,可在使用前将所述可注射制剂溶解于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。可在任何适于保持无菌的容器中提供、制备、贮藏或运输组合物。容器可包括用于分配水性组合物的方式诸如,例如可刺破的或可移除的封闭物。可例如通过用注射器抽出或通过组合物直接倒入装置(如,注射器、静脉内(IV)袋或机器)内来分配组合物,以用于向患者施用。提供、制备、贮藏、运输和分配药物组合物的其它方式为本领域的技术人员已知。

[0124] 在另一实施方案中,可使用或更典型地贮藏作为冻干粉的超氧化物歧化酶模拟物。本领域的技术人员将理解冻干是冷冻-干燥工艺,其中水在冷冻后从组合物升华。与冻干工艺相关的具体优势是生物制剂和药物制剂可在不升高温度的情况下被干燥(从而消除潜在的不利的热影响)并然后其以干燥状态贮藏,其中存在相对少(或至少较少)的稳定性问题。用于提供冻干粉或颗粒的方法为本领域的技术人员已知。填充剂或结块剂可用于冻干制剂例如以增强产物的雅致性(elegance)并防止喷出。填充剂为冻干饼提供结构强度并包括例如蔗糖、海藻糖、葡聚糖、乳糖、环糊精、壳聚糖、甘露醇和甘氨酸。在一个实施方案中,填充剂是葡聚糖。根据需要,还可将缓冲液包括在预冻干溶液中以影响溶液中的化合物和溶剂(如,水或盐水)间的关系。适合的缓冲液描述于本文的其它地方并包括例如基于磷酸盐的缓冲液、基于碳酸盐的缓冲液、基于tris的缓冲液、基于氨基酸的缓冲液(如,精氨酸、赖氨酸和其它天然氨基酸)和基于柠檬酸盐的缓冲液。因此,例如,如本文所述冻干形式可包括超氧化物歧化酶模拟物、填充剂及缓冲液,或可仅包括超氧化物歧化酶模拟物和填充剂。在一个具体的实例中,冻干形式包括超氧化物歧化酶模拟物和葡聚糖。在另一具体的实例中,冻干形式包括超氧化物歧化酶模拟物、葡聚糖和精氨酸(作为缓冲液)。在另一具体的实例中,冻干形式包括超氧化物歧化酶模拟物、葡聚糖和赖氨酸(作为缓冲液)。在另一具体的实例中,冻干形式包括超氧化物歧化酶模拟物、葡聚糖和TRIS(三(羟甲基)-氨基甲烷)(作为缓冲液)。

[0125] 当采用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物的冻干形式(如,用于贮藏或运输)时,

这些冻干形式通常必须在向患者施用前被复溶。可用本文描述的任何药学上可接受的载体溶液(诸如,例如水或盐水)来复溶冻干饼。如果将缓冲液包括在预冻干的溶液中,则可不需要在复溶溶液中包括缓冲液。另一方面,当缓冲液不被包括在预冻干溶液中时,为了上述原因复溶溶液优选地包括缓冲液。

[0126] 在一些实施方案中,由于例如存在大的亲脂部分,可在制剂中采用油性或非水性溶剂,如将一种或多种化合物带入至溶液内。可选地,可使用乳液、混悬液或其它制剂(例如脂质体制剂)。对于脂质体制剂而言,例如,可使用任何已知的制备脂质体的方法。参见,例如,Bangham等,J.Mol.Biol,23:238-252(1965)和Szoka等,Proc.Natl.Acad.Sci75:4194-4198(1978),这两篇文献通过引用并入本文。因此,在一个实施方案中,以脂质体递送体系(诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用一种或多种化合物。可从各种磷脂(诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)来形成脂质体。还可将配体连接至脂质体,例如,以将这些组合物定位至具体的作用位点。

[0127] 本文描述的药物组合物所用的其它药学上可接受的溶剂为本领域的普通技术人员所熟知,并且通过以下文献来鉴定:The Chemotherapy Source Book(Williams&Wilkins Publishing)、The Handbook of Pharmaceutical Excipients,(American Pharmaceutical Association,Washington,D.C.,and The Pharmaceutical Society of Great Britain,London,England,1968)、Modern Pharmaceutics,(G.Banker等编辑,第3版)(Marcel Dekker,Inc.,New York,New York,1995)、The Pharmacological Basis of Therapeutics,(Goodman&Gilman,McGraw Hill Publishing)、Pharmaceutical Dosage Forms,(H.Lieberman等编辑)(Marcel Dekker,Inc.,New York,New York,1980)、Remington's Pharmaceutical Sciences(A.Gennaro编辑,第19版)(Mack Publishing,Easton,PA,1995)、美国药典24(The United States Pharmacopeia24)、美国国家处方集19(The National Formulary19),(National Publishing,Philadelphia,PA,2000)和A.J.Spiegel等,Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products,Journal of Pharmaceutical Sciences,第52卷,第10期,第917-927页(1963)。

[0128] 含有超氧化物歧化酶模拟物的制剂可采用固体、半固体、冻干粉或液体剂型的形式,诸如,例如气雾剂、胶囊、乳膏剂、乳剂、泡沫剂、凝胶剂/胶冻剂、洗剂、软膏剂、糊剂、粉剂、皂、溶液剂、喷雾剂、栓剂、混悬剂、缓释制剂、片剂、酞剂、经皮贴剂等,优选为适于简单施用精确剂量的单位剂型。如果此类药物组合物或制剂产品被配制为固定剂量,则其优选地采用处于以上讨论的剂量范围内的超氧化物歧化酶模拟物。

[0129] 通常,用于超氧化物歧化酶模拟物的具体制剂也为本领域所述熟知的,并通常被描述于例如美国专利第5,610,293号、第5,637,578号、第5,874,421号、第5,976,498号、第6,084,093号、第6,180,620号、第6,204,259号、第6,214,817号、第6,245,758号、第6,395,725号和第6,525,041号中(其每一篇公开通过引用整体并入本文)。

[0130] 在某些实施方案中,根据本文描述的方法向受试者施用的药物组合物基本上由对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体组成。在其它实施方案中,药物组合物包括超氧化物歧化酶模拟物、药学上可接受的载体及一种或多种额外的药物活性剂或化合物。在这些实施方案中,本文描述的药物组合物是由混合或联合多于一种的活性成分所产生的产物,并包括所述活性成分的固定和非固定组合。固定组合是那些其

中活性成分,如超氧化物歧化酶模拟物和另一种药物活性剂或本文描述的化合物都被同时以单一实体或剂量的形式施用给患者的组合。非固定组合是那些其中活性成分(如超氧化物歧化酶模拟物)和另一种药物活性剂或化合物被作为单独实体同时、并发或无特定的间隔时间限制相继地施用给受试者的组合,其中此类施用在患者体内提供有效水平的两种化合物。后者还可用于鸡尾酒疗法,如,施用三种或更多种活性成分。

[0131] 预见超氧化物歧化酶模拟物与一种或多种额外的药物活性剂或化合物的联合制剂可对这些组分各自采用常规配制技术(formulation techniques),或受制于联合的各种组分的兼容性和功效可采用替代的配制途径。

[0132] 额外的药物活性剂

[0133] 如上所指出,上述方法和包括超氧化物歧化酶模拟物的药物组合物可额外地包括施用一种或多种药物活性剂或组分。虽然本文描述的超氧化物歧化酶模拟物可被作为单独活性药剂来施用,但是其还可与本发明的一种或多种化合物或其它试剂联合来使用。当治疗剂作为组合来施用时,其可被配制为在相同时间或在不同时间(如,一个小时或数小时或数天后)相继施用的单独的组合物,或者治疗剂可被作为单一组合物来给药。因此,本公开意在涵盖在方案中以相继方式施用每一种试剂,这将提供药物组合的有益作用,并且也意在涵盖以基本上同时的方式联合施用这些试剂,诸如以具有固定比例的这些活性剂的单个胶囊剂的形式或以多个对应于每一种试剂的单独胶囊的形式。

[0134] 可包括在本公开的方法和组合物中的适合的药物活性剂或化合物包括,例如镇痛药、抗关节炎药、抗哮喘药、止吐药、麻醉药(如,局部麻醉药)、抗青光眼药、抗疟药、降压药、抗焦虑药、抗凝剂、抗惊厥药、降血糖药、减充血剂、抗组胺药、镇咳药、解热药、抗胆碱药、抗溃疡病药、抗肿瘤药、 β 阻断剂、 β -2激动药、 β 激动药、消炎药、抗精神病剂、认知增强药、降胆固醇药、减肥药、自体免疫疾病剂、抗阳痿药(anti-impotence agent)、抗细菌和抗真菌药、抗偏头痛药、抗微生物剂、杀变形虫药(amoebicidals)或杀毛滴虫药、安眠药、抗帕金森症药、抗阿尔茨海默病药、抗生素、抗寄生虫药、抗抑郁药、抗病毒药、支气管扩张剂、影响中枢神经系统的药剂、心血管药物、避孕药、细胞抑制剂、利尿药、杀菌剂、H-2阻断剂、激素剂、安眠药、正性肌力药(inotropics)、肌肉松弛药、肌肉收缩剂、身体增强剂(physic energizers)、镇静药、拟效感神经药、血管扩张剂、血管收缩剂、安神剂、电解液补充剂、维生素、抗刺激剂、兴奋剂、抗激素(anti-hormones)、药物拮抗剂、调脂药、排尿酸药、强心甙、祛痰药、通便药、对比剂、放射性药物、显像剂、肽、酶、生长因子等。如上所指出,可在单独或联合的药物制剂中相继或同时施用此类组合的各个组分。

[0135] 降压药的特定实例包括哌唑嗪、硝苯地平、苯磺酸氨氯地平、曲马唑嗪和多沙唑嗪;降血糖药的特定实例是格列吡嗪和氯磺丙脲;抗阳痿药的特定实例是西地那非和枸橼酸西地那非;抗肿瘤药的特定实例包括苯丁酸氮芥、洛莫司汀和棘霉素;咪唑型抗肿瘤药的特定实例是妥布氯唑(tubulazole);抗高胆固醇血症药的特定实例是阿托伐他汀和阿托伐他汀钙;抗焦虑剂的特定实例包括盐酸羟嗪和盐酸多塞平;消炎药的特定实例包括倍他米松、泼尼松龙、阿司匹林、吡罗昔康、伐地考昔、卡洛芬、塞来考昔、氟比洛芬和(+)-N-{4-[3-(4-氟苯氧基)苯氧基]-2-环戊烯-1-基}-N-羟基脲;巴比妥酸盐的特定实例是苯巴比妥;抗病毒药的特定实例包括阿昔洛韦、奈芬纳韦和病毒唑;维生素/营养剂的特定实例包括视黄醇和维生素E; β 阻断剂的特定实例包括噻吗洛尔和纳多洛尔;催吐药的特定实例是阿扑吗

啡;利尿药的特定实例包括氯噻酮和螺内酯;抗凝剂的特定实例是双香豆素;强心剂的特定实例包括地高辛和洋地黄毒甙;雄激素的特定实例包括17-甲睾酮和睾酮;盐皮质激素的特定实例是脱氧皮质酮;甾类安眠药/麻醉剂的特定实例是阿法沙龙;同化剂的特定实例包括氟甲睾酮和methanstenolone;抗抑郁药的特定实例包括舒必利、[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-(1-乙基丙基)-胺、3,5-二甲基-4-(3'-戊氧基)-2-(2',4',6'-三甲基苯氧基)吡啶、匹西汀(pyroxidine)、氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛和舍曲林;抗生素的特定实例包括苄茛西林钠(carbenicillin indanylsodium)、盐酸巴氨西林、醋竹桃霉素、盐酸多西环素、氨苄西林、阿莫西林和青霉素G;抗感染药的特定实例包括苯扎氯铵和氯己定;冠脉扩张药的特定实例包括硝酸甘油和米氟嗪;安眠药的特定实例是依托咪酯;碳酸酐酶抑制剂的特定实例包括乙酰唑胺和氯唑酰胺(chlorzolamide);抗真菌药的特定实例包括益康唑、特康唑、氟康唑、伏立康唑和灰黄霉素;抗原生动物药的特定实例是甲硝哒唑;驱肠虫药的特定实例包括涕必灵和奥芬达唑及莫仑太尔;抗阻胺药的特定实例包括阿司咪唑、左卡巴斯汀、西替利嗪、去碳乙氧基氯雷他定和桂利嗪;抗精神病药的特定实例包括齐拉西酮、奥氮平、盐酸氨磺噻吨、氟司必林、利培酮和五氟利多(penfluridole);胃肠病用药的特定实例包括洛哌丁胺和西沙必利;血清素拮抗药的特定实例包括酮色林和米安色林;麻醉剂的特定实例是利多卡因;低血糖剂的特定实例是醋酸己脲;镇吐药的特定实例是茶苯海明;抗细菌药的特定实例是复方新诺明;多巴胺能药的特定实例是L-DOPA;抗阿尔茨海默病药的特定实例是THA和多奈哌齐;抗溃疡剂/H₂拮抗剂的特定实例是法莫替丁;镇静剂/安眠药的特定实例包括氯氮卓和三唑仑;血管扩张剂的特定实例是前列地尔;血小板抑制剂的特定实例是前列环素;ACE抑制剂/降压药的特定实例包括依那普利酸、喹那普利和赖诺普利;四环类抗生素的特定实例包括土霉素和米诺环素;大环内酯类抗生素的特定实例包括红霉素、克拉霉素和螺旋霉素;氮杂内酯类抗生素的特定实例是阿奇霉素;糖原磷酸化酶抑制剂的特定实例包括[R-(R'S')] -5-氯-N-[2-羟基-3-{甲氧基甲基氨基}3-氧合-1-(苯基甲-基)-丙基-1H-吡啶-2-咪唑羧酰胺和5-氯-1H-吡啶-2-羧酸[(1S)-苄基-(2R)-羟基-3-(3R,4S)-二羟基-吡咯烷-1-基)-3-氧基丙基]酰胺;和胆固醇酯转移蛋白抑制剂的特定实例包括[2R,4S]-4-[乙酰基-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙酯、[2R,4S]-4-[3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙酯和[2R,4S]4-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸异丙酯。

[0136] 其它特定的实例包括例如:消炎药诸如,如布洛芬、吲哚美辛、萘普生、烯丙吗啡(nalophine)等;抗帕金森症药诸如,如溴隐亭、比哌立登(biperidin)、苯海索、苯扎托品等;抗抑郁药诸如如丙咪嗪、去甲替林、普拉替林(pritryptiline)等;抗生素诸如,如克林霉素、红霉素(erythromycin)、梭链孢酸、庆大霉素、莫匹罗星、安福霉素、新霉素、甲硝基羟乙唑(metronidazol)、磺胺甲噻二唑、杆菌肽、弗氏菌丝素、多粘菌素B、阿奇霉素(acitromycin)等;抗真菌药诸如,如霉抗唑(miconazol)、酮康唑(ketoconazole)、克霉唑、两性霉素B、制霉菌素、美吡拉敏(mepyramin)、益康唑(econazol)、氟康唑(fluconazol)、氟胞嘧啶(flucytocine)、灰黄霉素、联苯苄唑、阿莫罗芬(amorofine)、制霉菌素、伊曲康唑(itrconazole)、特比萘芬(terbenafine)、特康唑、托萘酯等;抗微生物药诸如,如甲硝基羟乙唑、四环素类、土霉素类(oxytetracyclines)、青霉素类等;止吐药诸如,如甲氧氯普胺、氟

哌利多、氟哌啶醇、异丙嗪等；和抗组胺药诸如，如氯苯那敏、特非那定、曲普利啶等；抗偏头痛药诸如，如双氢麦角胺、麦角胺、苯噻啉 (pizofylline) 等；冠脉扩张药、脑血管扩张药或周围血管扩张药诸如，如硝苯地平、地尔硫卓等；抗心绞痛药诸如，如甘油硝酸酯、硝酸异山梨酯、吗多明、维拉帕米等；钙通道阻滞剂诸如，如维拉帕米、硝苯地平、地尔硫卓、尼卡地平；激素药诸如，如雌二醇、雌酮、雌三醇、聚雌二醇、polyestriol、双烯雌酚、二乙基己烯雌酚、孕酮、二氢孕酮、环丙孕酮、达那唑、睾酮等；避孕药诸如，如炔雌醇、利奈孕醇、炔诺酮、美雌醇、炔诺孕酮、左炔诺孕酮、去氧孕烯 (desodestrel)、甲羟孕酮等；抗血栓药诸如，如肝素、华法林等；利尿药诸如，如氢氯噻嗪、氟桂利嗪、米诺地尔等；降压药诸如，如普萘洛尔 (propranolol)、美托洛尔、可乐定、吲哚洛尔等；皮质类固醇诸如，如倍氯米松、倍他米松、倍他米松-17-戊酸酯、二丙酸倍他米松、氯倍他索、氯倍他索-17-丁酸酯、丙酸氯倍他索、地奈德、脱氧米塞松、地塞米松、二氟可龙、氟米松、特戊酸氟米松、氟轻松、氟轻松 (fluocinoide)、氢化可的松、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松丁丙酸酯、甲泼尼龙、曲安奈德、哈西奈德 (hacinonide)、醋酸氟泼尼定 (fluprednide acetate)、二丙酸阿氯米松 (alklometasone-dipropionate)、氟可龙、丙酸氟替卡松 (fluticason-propionate)、糠酸莫米松 (mometasone-furate)、脱氧米塞松、双醋二氟拉松、哈啉诺、cliochinol、氯喹啉醇、氟轻松等；皮肤病药诸如，如呋喃妥因、地蒽酚、氯碘羟喹、羟基喹啉、异维A酸 (isotretionin)、甲氧沙林、甲氨蝶呤、维A酸 (tretionin)、三甲咪豆素 (trioxalen)、水杨酸、青霉胺等；类固醇类诸如，如雌二醇、孕酮、炔诺酮、左炔诺孕酮、炔诺醇、左炔诺孕醇 (levonorgestrol)、诺孕酯、烯丙雌烯醇、去氧孕烯、3-酮-去氧孕烯 (3-ke-ton-desogesterel)、地美孕酮、丙甲雄酚、睾酮、螺内酯、其脂等；硝基化合物诸如，如硝酸戊酯、硝化甘油、单硝酸异山梨酯等；阿片类药物诸如，如吗啡、丁丙诺啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、可待因、曲马朵等；前列腺素类诸如，如PGA、PGB、PGE或PGF系列的成员诸如，如米索前列醇 (minoprostol)、地诺前列酮 (dinoprostol)、卡波前列素、恩前列素 (eneprostil) 等；和肽诸如，如生长激素释放因子、生长因子 (如表皮生长因子 (EGF)、神经生长因子 (NGF)、TGF、PDGF、胰岛素生长因子 (IGF)、成纤维细胞生长因子 (aFGF、bFGF等)、生长抑素、降钙素、胰岛素、加压素、干扰素类、IL-2等、尿激酶、沙雷菌肽酶、超氧化物歧化酶、促甲状腺素释放激素、促黄体激素释放激素 (LH-RH)、促肾上腺皮质激素释放激素；生长激素释放激素 (GHRH)、催产素 (oxytodin)、红细胞生成素 (EPO)、集落刺激因子 (CSF) 等。

[0137] 其它形式的化合物

[0138] 对于本文描述的化合物 (例如可被包括在药物组合物中的对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物 and 任何其它药物活性剂或化合物) 而言, 此类化合物可以各种不同的形式存在, 本公开涵盖了上述的每一种和其它化合物。

[0139] 非对映体混合物可基于其物理化学差异通过已知的方法 (例如通过色谱法和/或分步结晶) 来分离为它们单独的非对映体。在一个实施方案中, 对映体可通过手性色谱柱来分离。在其它实施方案中, 对映体可通过以下过程来分离: 经由对映体混合物与合适的旋光化合物 (如, 盐) 反应将对映体混合物转化为非对映体混合物、分离非对映体并将单独的非对映体转化 (如, 水解) 为对应的纯对映体来进行。如上所指出, 所有此类异构体 (包括非对映体、对映体及其混合物) 被认为是本文描述的化合物和组合物的一部分。

[0140] 还应当理解, 本文描述的方法和制剂还可包括使用本文描述的化合物的晶型 (也

称为多晶型物)或药学上可接受的盐以及具有相同或相似类型的活性的这些化合物的活性代谢产物。此外,本文描述的化合物可以非溶剂化的形式或与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)一起以溶剂化的形式存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式还被认为将在本文公开。

[0141] 本文描述的化合物还包括同位素标记的化合物,其与本文的各种化合物、结构和结构式中引用的那些化合物相同,但事实上一个或多个原子被具有不同于通常在自然界发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子所替代。可掺入至本文化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 和 ^{54}Mn 。本文描述的某些同位素标记的化合物(例如掺入放射性同位素(诸如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物)可用于药物和/或基质组织分布测定中。进一步地,经同位素诸如氘(即, ^2H)的取代可提供由较高的代谢稳定性产生的某些治疗优势(例如体内半衰期延长或剂量需要减少)。

[0142] 应当理解,提及的药学上可接受的盐包括溶剂加成形式或其晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量和非化学计量的溶剂,并可在与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)一起结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。可在本文描述的过程中方便地制备或形成本文描述的溶剂化物。此外,本文提供的化合物可以未溶剂化的形式以及溶剂化的形式存在。通常,为了本文提供的化合物和方法,溶剂化的形式被认为等同于未溶剂化的形式。多晶型物包括化合物的相同元素成分的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射谱图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。各种因素诸如重结晶溶剂、结晶速率和贮藏温度可引起单晶形式占优势。

[0143] 本文描述的化合物还可为各种形式,所述形式包括但不限于无定形形式、碾碎形式和纳米微粒形式。

[0144] 试剂盒/制品

[0145] 为了用于本文描述的治疗应用中,还描述了试剂盒和制品。此类试剂盒可包括被分区以容纳一种或多种容器(诸如小瓶、管等)的载体、包装或容器,所述容器中的每一者包括本文描述的方法中使用的分开成分(separate elements)之一(诸如,例如不论单独或组合的超氧化物歧化酶模拟物、药学上可接受的载体或者额外的药物活性剂或化合物)。适合的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和测试管。所述容器可由诸如玻璃或塑料的各种材料制成。

[0146] 本文提供的制品含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料为本领域的技术人员所熟知。参见,如,美国专利第5,323,907号、第5,052,558号和第5,033,252号(其每一篇公开通过引用并入本文)。药用包装材料的实例包括但不限于,泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶和任何适用于所选的制剂和预期的施用模式与治疗模式的包装材料。如上所指出,涵盖了本文提供的化合物和组合物的多种制剂,其用于将通过用本文描述的超氧化物歧化酶模拟物治疗而获益的任何疾病、病症或病状的各种治疗中。

[0147] 因此,例如,容器可包括任选地以组合物的形式或与本文公开的另一种试剂联合的一种或多种本文描述的化合物。容器任选地具有无菌入口(例如具有可被皮下注射针刺破的塞子的容器可为静脉内溶液袋或小瓶)。在一个实施方案中,此类试剂盒可包括一种化合物(如,超氧化物歧化酶模拟物),所述化合物具有涉及其在本文描述的方法中用途的鉴

定描述或标签或说明书。所述试剂盒可进一步包括与活性化合物联合的药学上可接受的载体或稀释剂。在一个实施方案中,例如,试剂盒包括包含对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物的无菌溶液。在另一实施方案中,例如,试剂盒包括冻干粉形式的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物。在这些和其它实施方案中,试剂盒可进一步包括例如在输液袋中(其本身可被任选地包括在试剂盒中)的溶液(如,无菌盐水溶液)以用于稀释超氧化物歧化酶模拟物。

[0148] 试剂盒通常将包括一种或多种额外的容器,每一种容器具有一种或多种在商业和使用者看来可取的不同材料(诸如任选浓缩形式的试剂和/或装置)以用于本文描述的化合物。此类材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶、袋、和/或标出内容物的管标签和/或使用说明书;和具有使用说明书的包装插页。各种实施方案通常将包括一组说明书,所述说明书可为分开的纸张或小册子,或可被印刷在一种或多种包装、容器或小瓶上(直接印刷或印刷在(诸如下述)的标签上)。

[0149] 标签可在试剂盒或试剂盒中包括的一种或多种容器上,或者与试剂盒或试剂盒中包括的一种或多种容器相连。当形成标签的字母、数字或其它字符被附接、模制或蚀刻至容器本身内时,标签可在容器上;当标签如作为包装插页存在于保存有容器的贮器或载体内时,标签可与容器相联。标签可用于指示内含物是用于特定的治疗应用的。诸如根据本文描述的方法,标签还可指示施用所述内含物的指导或说明书。

[0150] 在某些实施方案中,药物组合物可以可含有一种或多种单位剂型的包装或分配器装置存在,所述单位剂型含有一种或多种本文提供的化合物和试剂。包装可含有例如金属薄片或塑料薄片(诸如泡罩包装)。包装或分配器装置可以附带施用说明书。包装或分配器还可附带与容器相联的以由管理药物的制造、使用或销售的政府机构规定形式的公告,所述公告反映该机构批准制造用于人或兽医施用的药物的形式。此类公告,例如,可为经美国食品和药物管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA)批准的处方药标记或批准的产品插页。

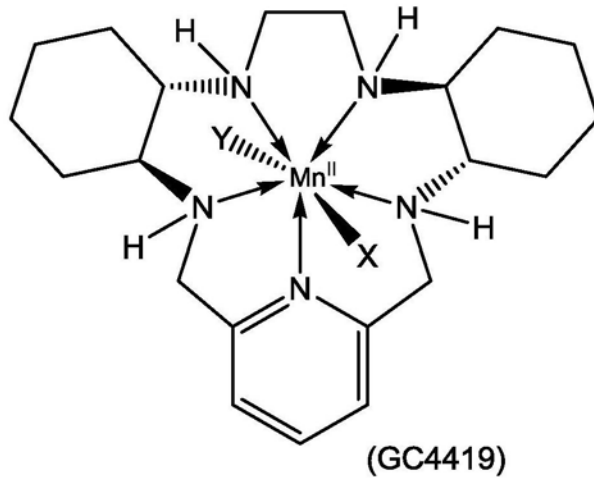
[0151] 在相容的药物载体中配制的含有一种或多种本文提供的化合物(如,超氧化物歧化酶模拟物或其它额外的药物活性剂或化合物)的组合物还可被制备、放置于合适的容器中并标记以用于指定的病状。

[0152] 根据一方面,如本文所述,制品包括包装材料,并且所述包装材料内含有用于治疗疾病或病状或用于保护需要其的患者的组织免受由于暴露于癌症治疗所导致的损伤的肠胃外制剂。根据这一实施方案,肠胃外制剂包括如本文所述的单位剂量制剂,并且包装材料包括具有向患者肠胃外施用剂量的说明书的标签或包装插页。例如,肠胃外制剂可为溶液形式或被装入适合的小瓶或容器中。

[0153] 通常,肠胃外溶液可包含约5mg/mL至约20mg/mL在适合容器中的单位剂型的本文描述的超氧化物歧化酶模拟物。可选地,超氧化物歧化酶模拟物存在的较高或较低浓度可取决于预期用途、包装和运输考虑、使用单个小瓶或多个小瓶等。在一个实施方案中,肠胃外制剂是包括在单个容器中的约20mg/mL、约17.5mg/mL、约15mg/mL、约12.5mg/mL、约10mg/mL、约7.5mg/mL或约5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。在另一实施方案中,肠胃外制剂是包括在多个容器(如,2个或更多个、3个或更多个、4个或更多个等)中的约20mg/mL、约17.5mg/mL、约15mg/mL、约12.5mg/mL、约10mg/mL、约7.5mg/mL或约5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液。

[0154] 以下例举的实施方案被示出以说明本发明的某些方面,并非意在限制其范围:

[0155] 1. 一种单位剂量制剂,其包括在容器中的至少50mg超氧化物歧化酶模拟物,所述超氧化物歧化酶模拟物对应于式 (GC4419):



[0156] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0157] 2. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少75mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0158] 3. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0159] 4. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少125mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0160] 5. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少150mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0161] 6. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少175mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0162] 7. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少200mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0163] 8. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少225mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0164] 9. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少250mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0165] 10. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少275mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0166] 11. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少300mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0167] 12. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少325mg超氧化物歧化酶模拟物。

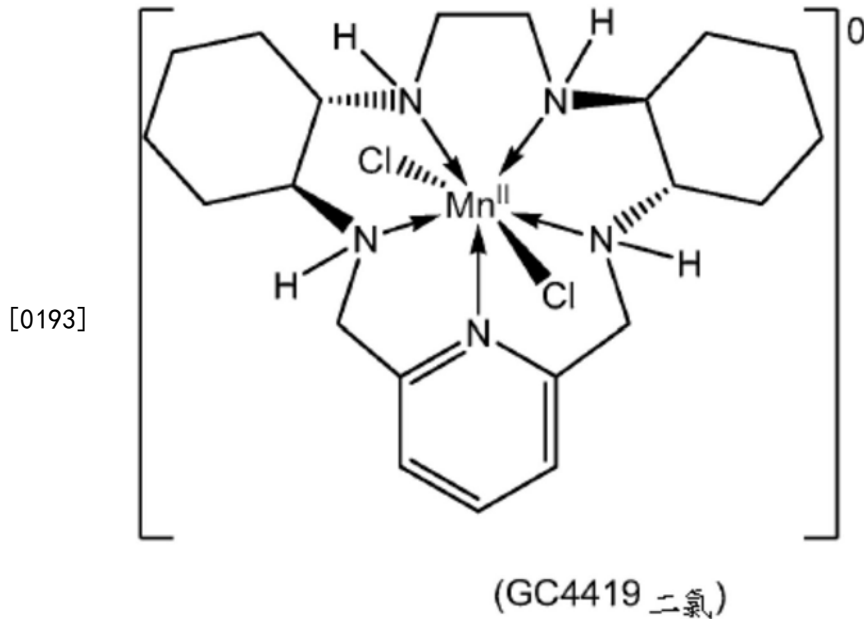
[0168] 13. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少350mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0169] 14. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少375mg超氧化物歧化酶模拟物。

- [0171] 15. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少400mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0172] 16. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少425mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0173] 17. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少450mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0174] 18. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少475mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0175] 19. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少500mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0176] 20. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少525mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0177] 21. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少550mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0178] 22. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少575mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0179] 23. 根据实施方案1所述的单位剂量制剂,其包括至少600mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0180] 24. 根据实施方案1-23中任一项所述的单位剂量制剂,其中超氧化物歧化酶模拟物为冻干粉形式。
- [0181] 25. 根据实施方案1-24中任一项所述的单位剂量制剂,其中容器进一步包括药学上可接受的载体。
- [0182] 26. 根据实施方案25所述的单位剂量制剂,其中药学上可接受的载体为溶液形式。
- [0183] 27. 根据实施方案25所述的单位剂量制剂,其中药学上可接受的载体是包含水的溶液。
- [0184] 28. 根据实施方案25所述的单位剂量制剂,其中药学上可接受的载体是包含盐水的溶液。
- [0185] 29. 根据实施方案25-28中任一项所述的单位剂量制剂,其中药学上可接受的载体包括缓冲盐水溶液。
- [0186] 30. 根据实施方案25-28中任一项所述的单位剂量制剂,其中药学上可接受的载体包括碳酸氢盐缓冲盐水溶液。
- [0187] 31. 根据实施方案1-30中任一项所述的单位剂量制剂,其中X和Y独立选自单齿配体。
- [0188] 32. 根据实施方案1-31中任一项所述的单位剂量制剂,其中X和Y独立地选自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。
- [0189] 33. 根据实施方案1-32中任一项所述的单位剂量制剂,其中X和Y独立选自水合离子配体和卤基配体。
- [0190] 34. 根据实施方案1-33中任一项所述的单位剂量制剂,其中X和Y独立地为卤基配体。

[0191] 35. 根据实施方案1-34中任一项所述的单位剂量制剂,其中X和Y是氯配体。

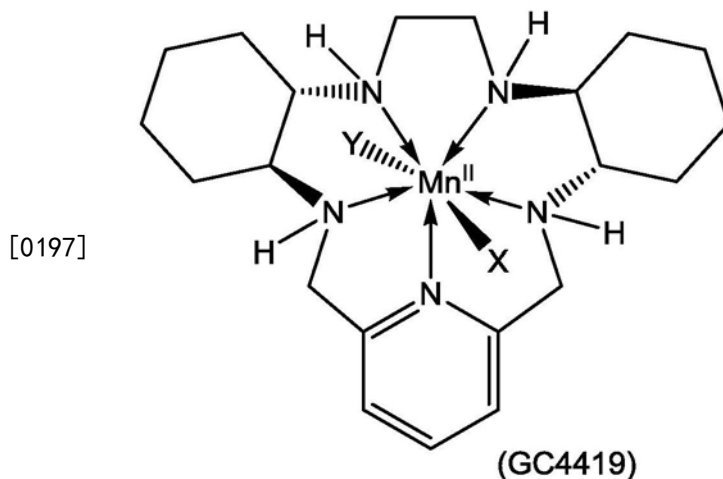
[0192] 36. 根据实施方案1-35中任一项所述的单位剂量制剂,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0194] 37. 根据实施方案1-36中任一项所述的单位剂量制剂,其中将制剂贮藏于容器中以用于贮藏或向患者施用。

[0195] 38. 根据实施方案1-37所述的单位剂量制剂,其中所述容器是小瓶、注射器或者IV袋或瓶。

[0196] 39. 一种用于治疗人患者由于向患者施用放射治疗或化学治疗所导致的组织损伤的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物:



[0198] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0199] 40. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少0.67mg/kg患者体重。

[0200] 41. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少1.0mg/kg患者体重。

[0201] 42. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少1.5mg/kg患者体重。

[0202] 43. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少2.0mg/kg患者体重。

- [0203] 44. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少2.5mg/kg患者体重。
- [0204] 45. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少3.0mg/kg患者体重。
- [0205] 46. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少3.5mg/kg患者体重。
- [0206] 47. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少4.0mg/kg患者体重。
- [0207] 48. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少5.0mg/kg患者体重。
- [0208] 49. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少6.0mg/kg患者体重。
- [0209] 50. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少7.5mg/kg患者体重。
- [0210] 51. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少10.0mg/kg患者体重。
- [0211] 52. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少50mg。
- [0212] 53. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少75mg。
- [0213] 54. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少100mg。
- [0214] 55. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少125mg。
- [0215] 56. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少150mg。
- [0216] 57. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少175mg。
- [0217] 58. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少200mg。
- [0218] 59. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少225mg。
- [0219] 60. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少250mg。
- [0220] 61. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少275mg。
- [0221] 62. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少300mg。
- [0222] 63. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少325mg。
- [0223] 64. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少350mg。
- [0224] 65. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少400mg。
- [0225] 66. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少425mg。
- [0226] 67. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少450mg。
- [0227] 68. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少475mg。
- [0228] 69. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少500mg。
- [0229] 70. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少525mg。
- [0230] 71. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少550mg。
- [0231] 72. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少575mg。
- [0232] 73. 根据实施方案39所述的方法,其中治疗有效量为至少600mg。
- [0233] 74. 根据实施方案39所述的方法,其中在15分钟的时间段内以至少0.67mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0234] 75. 根据实施方案39所述的方法,其中在15分钟内以至少1.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0235] 76. 根据实施方案39所述的方法,其中在15分钟内以至少1.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0236] 77. 根据实施方案39所述的方法,其中在15分钟内以至少2.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0237] 78. 根据实施方案39所述的方法,其中在15分钟内以至少2.5mg/kg患者体重的量

施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0238] 79. 根据实施方案39所述的方法, 其中在15分钟内以至少3.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0239] 80. 根据实施方案39所述的方法, 其中在30分钟内以至少1.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0240] 81. 根据实施方案39所述的方法, 其中在30分钟内以至少2.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0241] 82. 根据实施方案39所述的方法, 其中在30分钟内以至少2.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0242] 83. 根据实施方案39所述的方法, 其中在30分钟内以至少3.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0243] 84. 根据实施方案39所述的方法, 其中在60分钟内以至少1.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0244] 85. 根据实施方案39所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少25mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0245] 86. 根据实施方案39所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少50mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0246] 87. 根据实施方案39所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少50mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0247] 88. 根据实施方案39所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0248] 89. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之前或同时向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0249] 90. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之前而不是之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0250] 91. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之前向患者施用超氧化物歧化酶模拟物至少30分钟。

[0251] 92. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达三天。

[0252] 93. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0253] 94. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达一周。

[0254] 95. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达六周。

[0255] 96. 根据实施方案39-88中任一项所述的方法, 其中在放射治疗或化学治疗之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达十二周。

[0256] 97. 根据实施方案39-96中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0257] 98. 根据实施方案39-96中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0258] 99. 根据实施方案39-98中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0259] 100. 根据实施方案39-99中任一项所述的方法, 其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0260] 101. 根据实施方案39-99中任一项所述的方法, 其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中, 并装入IV袋中。

[0261] 102. 根据实施方案39-101中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自单齿配体。

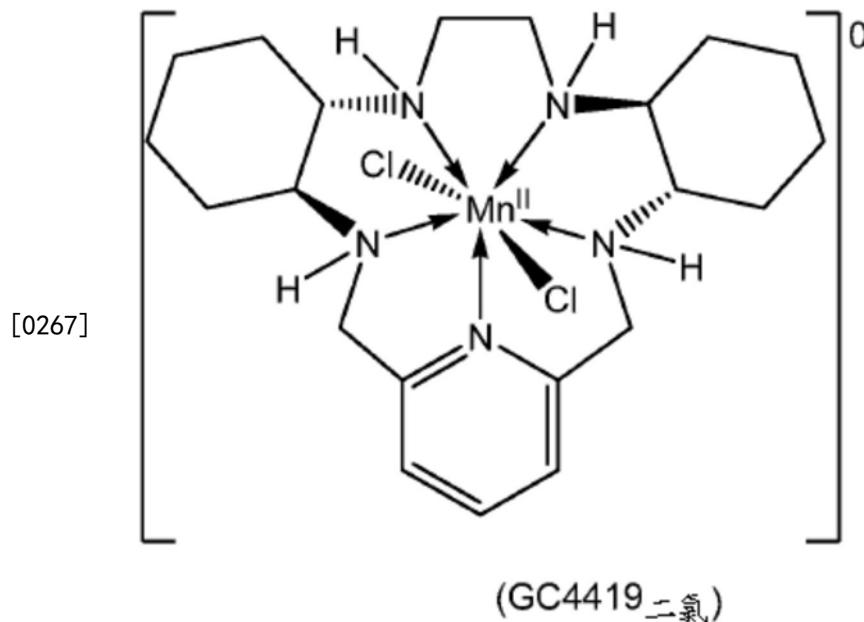
[0262] 103. 根据实施方案39-102中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0263] 104. 根据实施方案39-103中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

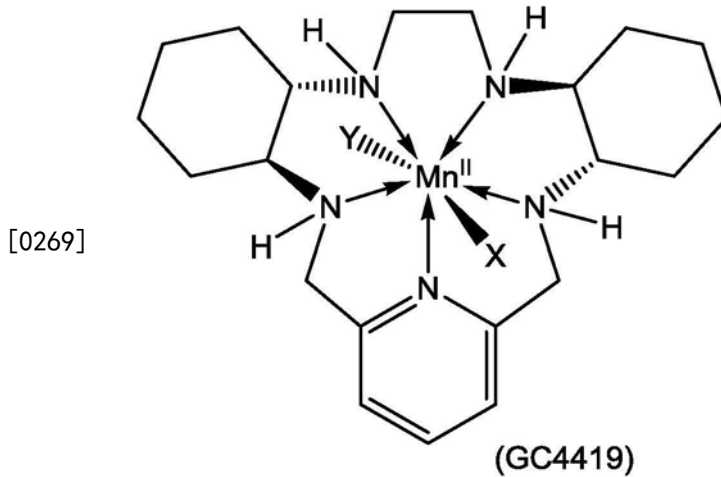
[0264] 105. 根据实施方案39-104中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地为卤基配体。

[0265] 106. 根据实施方案39-105中任一项所述的方法, 其中X和Y为氯配体。

[0266] 107. 根据实施方案39-106中任一项所述的方法, 其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式 (GC4419) 的二氯络合物形式:



[0268] 108. 一种治疗人患者由于暴露于放射所导致的组织损伤的方法, 所述方法包括向患者施用治疗有效量的对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物:



[0270] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0271] 109. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少0.67mg/kg患者体重。

[0272] 110. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少1.0mg/kg患者体重。

[0273] 111. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少1.5mg/kg患者体重。

[0274] 112. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少2.0mg/kg患者体重。

[0275] 113. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少2.5mg/kg患者体重。

[0276] 114. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少3.0mg/kg患者体重。

[0277] 115. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少3.5mg/kg患者体重。

[0278] 116. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少4.0mg/kg患者体重。

[0279] 117. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少5.0mg/kg患者体重。

[0280] 118. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少6.0mg/kg患者体重。

[0281] 119. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少7.5mg/kg患者体重。

[0282] 120. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少10.0mg/kg患者体重。

[0283] 121. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少50mg。

[0284] 122. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少75mg。

[0285] 123. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少100mg。

[0286] 124. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少125mg。

[0287] 125. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少150mg。

[0288] 126. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少175mg。

[0289] 127. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少200mg。

[0290] 128. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少225mg。

[0291] 129. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少250mg。

[0292] 130. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少275mg。

[0293] 131. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少300mg。

[0294] 132. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少325mg。

[0295] 133. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少350mg。

[0296] 134. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少400mg。

[0297] 135. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少425mg。

[0298] 136. 根据实施方案108所述的方法, 其中治疗有效量为至少450mg。

- [0299] 137. 根据实施方案108所述的方法,其中治疗有效量为至少475mg。
- [0300] 138. 根据实施方案108所述的方法,其中治疗有效量为至少500mg。
- [0301] 139. 根据实施方案108所述的方法,其中治疗有效量为至少525mg。
- [0302] 140. 根据实施方案108所述的方法,其中治疗有效量为至少550mg。
- [0303] 141. 根据实施方案108所述的方法,其中治疗有效量为至少575mg。
- [0304] 142. 根据实施方案108所述的方法,其中治疗有效量为至少600mg。
- [0305] 143. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟内以至少0.67mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0306] 144. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟内以至少1.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0307] 145. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟内以至少1.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0308] 146. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟内以至少2.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0309] 147. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟内以至少2.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0310] 148. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟内以至少3.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0311] 149. 根据实施方案108所述的方法,其中在30分钟内以至少1.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0312] 150. 根据实施方案108所述的方法,其中在30分钟内以至少2.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0313] 151. 根据实施方案108所述的方法,其中在30分钟内以至少2.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0314] 152. 根据实施方案108所述的方法,其中在30分钟内以至少3.0mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0315] 153. 根据实施方案108所述的方法,其中在60分钟内以至少1.5mg/kg患者体重的量施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0316] 154. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少25mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0317] 155. 根据实施方案108所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少50mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0318] 156. 根据实施方案108所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少50mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0319] 157. 根据实施方案108所述的方法,其中在60分钟的时间内施用至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0320] 158. 根据实施方案108-157中任一项所述的方法,其中在暴露于放射之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达三天。
- [0321] 159. 根据实施方案108-157中任一项所述的方法,其中在暴露于放射之后向患者

施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0322] 160. 根据实施方案108-157中任一项所述的方法, 其中在暴露于放射之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达一周。

[0323] 161. 根据实施方案108-157中任一项所述的方法, 其中在暴露于放射之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达六周。

[0324] 162. 根据实施方案108-157中任一项所述的方法, 其中在暴露于放射之后向患者施用超氧化物歧化酶模拟物长达十二周。

[0325] 163. 根据实施方案108-162中任一项所述的方法, 其中暴露于放射是偶然放射暴露、无意识的放射暴露或有意的放射暴露。

[0326] 164. 根据实施方案108-163中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0327] 165. 根据实施方案108-163中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0328] 166. 根据实施方案108-165中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0329] 167. 根据实施方案108-166中任一项所述的方法, 其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0330] 168. 根据实施方案108-166中任一项所述的方法, 其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中并装入IV袋中。

[0331] 169. 根据实施方案108-168中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自单齿配体。

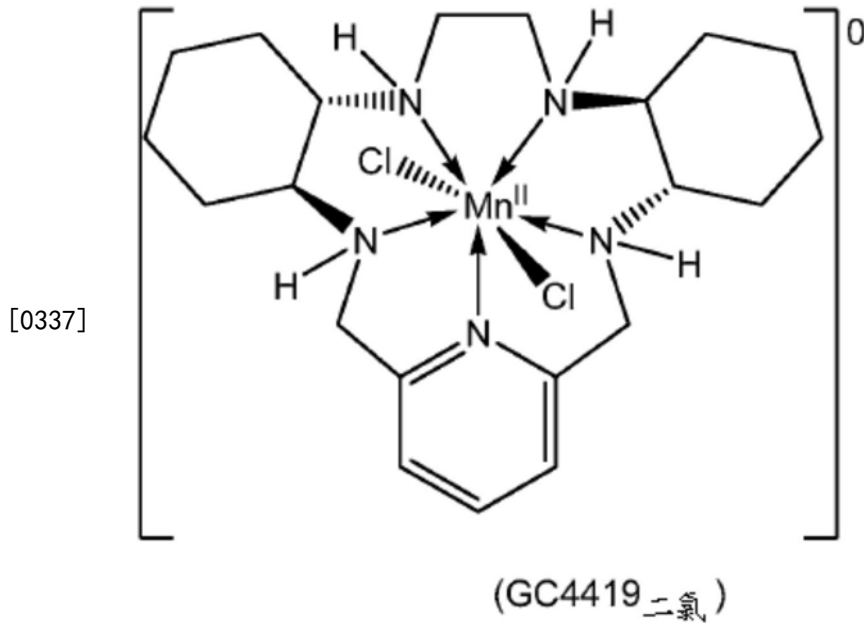
[0332] 170. 根据实施方案108-169中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0333] 171. 根据实施方案108-170中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

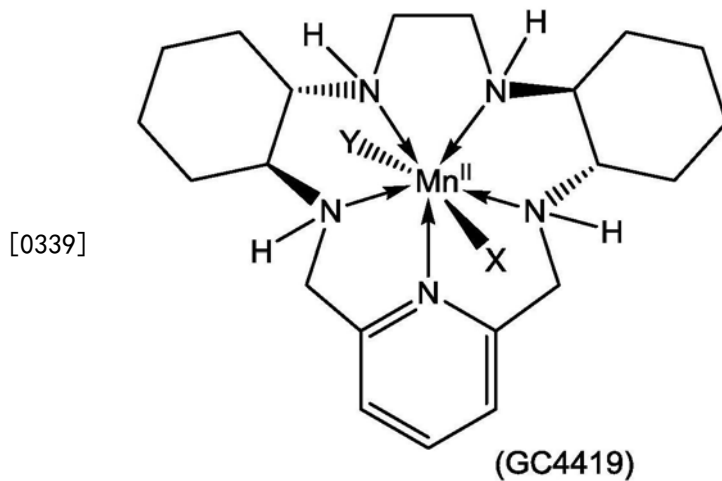
[0334] 172. 根据实施方案108-171中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地为卤基配体。

[0335] 173. 根据实施方案108-172中任一项所述的方法, 其中X和Y为氯配体。

[0336] 174. 根据实施方案108-173中任一项所述的方法, 其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式 (GC4419) 的二氯络合物形式:



[0338] 175. 一种治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括在15分钟的时间内向患者施用至少25mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物:



[0340] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0341] 176. 根据实施方案175所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少50mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0342] 177. 根据实施方案175所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少75mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0343] 178. 根据实施方案175所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0344] 179. 根据实施方案175所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少125mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0345] 180. 根据实施方案175所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少150mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0346] 181. 根据实施方案175所述的方法,其中在15分钟的时间内施用至少175mg超氧化物歧化酶模拟物。

- [0347] 182. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少200mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0348] 183. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少225mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0349] 184. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少250mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0350] 185. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少275mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0351] 186. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少300mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0352] 187. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少0.67mg/kg体重。
- [0353] 188. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少1.0mg/kg体重。
- [0354] 189. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少1.5mg/kg体重。
- [0355] 190. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少2.0mg/kg体重。
- [0356] 191. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少2.5mg/kg体重。
- [0357] 192. 根据实施方案175所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少3.0mg/kg体重。
- [0358] 193. 根据实施方案175所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少1.5mg/kg体重。
- [0359] 194. 根据实施方案175所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少2.0mg/kg体重。
- [0360] 195. 根据实施方案175所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少2.5mg/kg体重。
- [0361] 196. 根据实施方案175所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少3.0mg/kg体重。
- [0362] 197. 根据实施方案175所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少1.5mg/kg体重。
- [0363] 198. 根据实施方案175-197中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0364] 199. 根据实施方案175-197中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0365] 200. 根据实施方案175-199中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0366] 201. 根据实施方案175-200中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病状选自癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。

[0367] 202. 根据实施方案175-201中任一项所述的方法, 其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0368] 203. 根据实施方案175-201中任一项所述的方法, 其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中, 并装入IV袋中。

[0369] 204. 根据实施方案175-203中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自单齿配体。

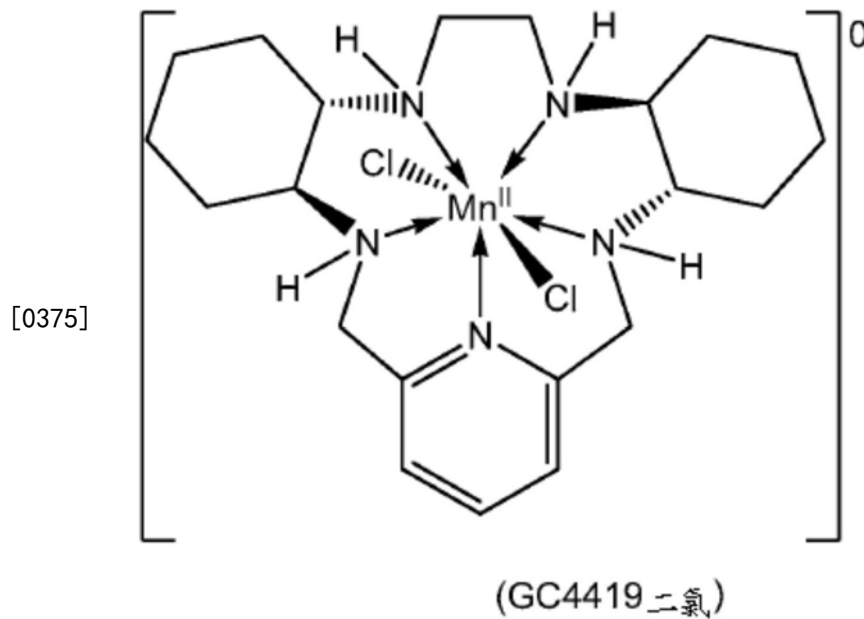
[0370] 205. 根据实施方案175-204中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0371] 206. 根据实施方案175-205中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

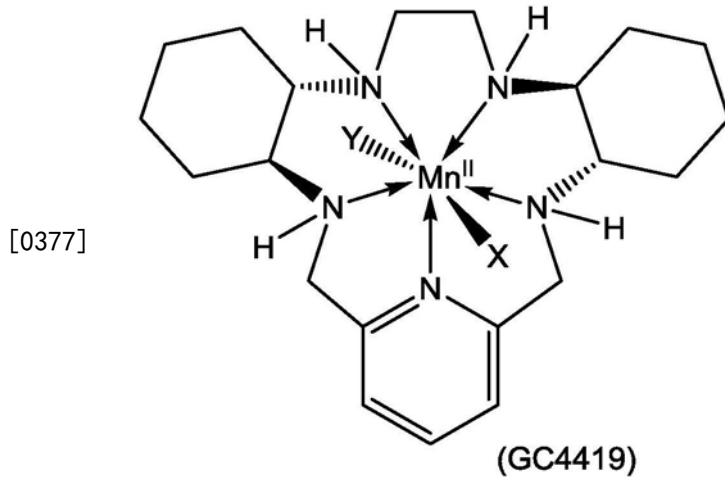
[0372] 207. 根据实施方案175-206中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地为卤基配体。

[0373] 208. 根据实施方案175-207中任一项所述的方法, 其中X和Y是氯配体。

[0374] 209. 根据实施方案175-208中任一项所述的方法, 其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0376] 210. 一种治疗人患者疾病或病状的方法, 所述方法包括在15分钟的时间内向患者施用至少50mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物:



[0378] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0379] 211. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少75mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0380] 212. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0381] 213. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少125mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0382] 214. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少150mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0383] 215. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少175mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0384] 216. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少200mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0385] 217. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少225mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0386] 218. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少250mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0387] 219. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少275mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0388] 220. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少300mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0389] 221. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少0.67mg/kg体重。

[0390] 222. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少1.0mg/kg体重。

[0391] 223. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少1.5mg/kg体重。

[0392] 224. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少2.0mg/kg体

重。

[0393] 225. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少2.5mg/kg体重。

[0394] 226. 根据实施方案210所述的方法, 其中在15分钟的时间内施用至少3.0mg/kg体重。

[0395] 227. 根据实施方案210-226中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0396] 228. 根据实施方案210-226中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0397] 229. 根据实施方案210-228中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0398] 230. 根据实施方案210-229中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病状选自癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。

[0399] 231. 根据实施方案210-230中任一项所述的方法, 其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0400] 232. 根据实施方案210-230中任一项所述的方法, 其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中, 并装入IV袋中。

[0401] 233. 根据实施方案210-232中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自单齿配体。

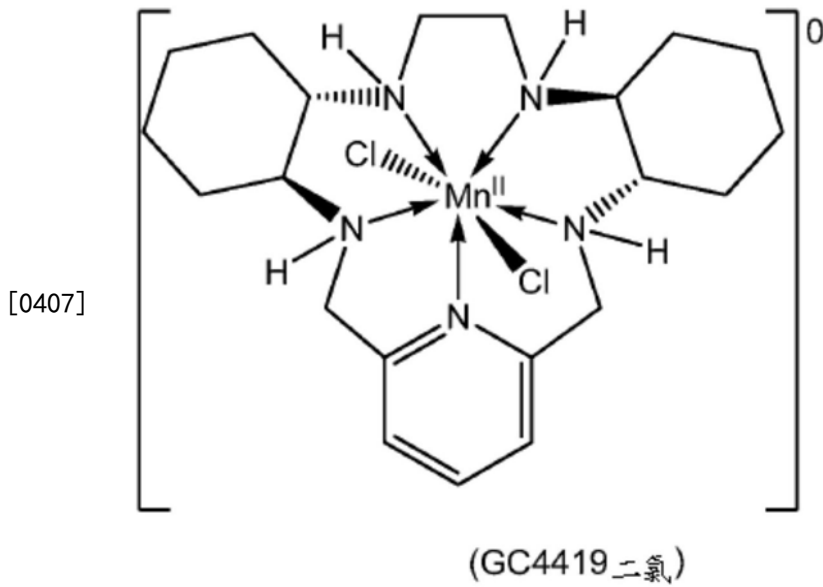
[0402] 234. 根据实施方案210-233中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0403] 235. 根据实施方案210-234中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

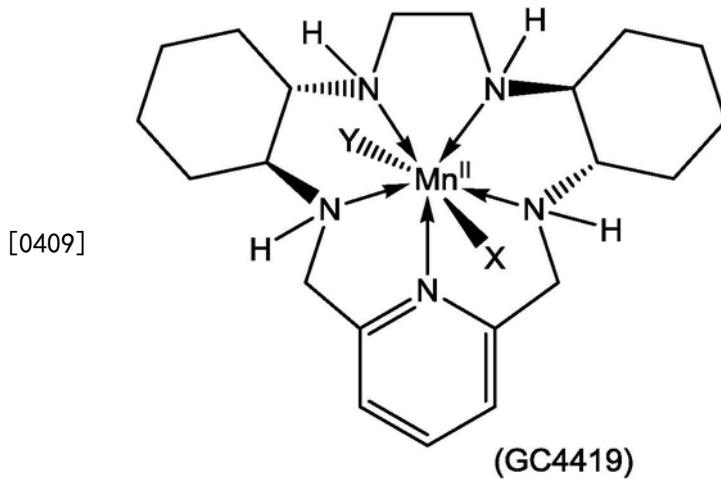
[0404] 236. 根据实施方案210-235中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地为卤基配体。

[0405] 237. 根据实施方案210-236中任一项所述的方法, 其中X和Y为氯配体。

[0406] 238. 根据实施方案210-237中任一项所述的方法, 其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0408] 239. 一种治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括在30分钟的时间内向患者施用至少50mg对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物:



[0410] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0411] 240. 根据实施方案239所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少75mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0412] 241. 根据实施方案239所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0413] 242. 根据实施方案239所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少125mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0414] 243. 根据实施方案239所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少150mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0415] 244. 根据实施方案239所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少175mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0416] 245. 根据实施方案239所述的方法,其中在30分钟的时间内施用至少200mg超氧化物歧化酶模拟物。

- [0417] 246. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少225mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0418] 247. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少250mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0419] 248. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少275mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0420] 249. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少300mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0421] 250. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少325mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0422] 251. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少350mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0423] 252. 根据实施方案239所述的方法, 在30分钟的时间内施用其中至少375mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0424] 253. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少400mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0425] 254. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少425mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0426] 255. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少450mg超氧化物歧化酶模拟物。
- [0427] 256. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少0.67mg/kg体重。
- [0428] 257. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少1.0mg/kg体重。
- [0429] 258. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少1.5mg/kg体重。
- [0430] 259. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少2.0mg/kg体重。
- [0431] 260. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少2.5mg/kg体重。
- [0432] 261. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少3.0mg/kg体重。
- [0433] 262. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少4.0mg/kg体重。
- [0434] 263. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少6.0mg/kg体重。
- [0435] 264. 根据实施方案239所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少10.0mg/kg体重。
- [0436] 265. 根据实施方案239-264中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化

酶模拟物。

[0437] 266. 根据实施方案239-264中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0438] 267. 根据实施方案239-266中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0439] 268. 根据实施方案239-266中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病状选自癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。

[0440] 269. 根据实施方案239-268中任一项所述的方法, 其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0441] 270. 根据实施方案239-268中任一项所述的方法, 其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中, 并装入IV袋中。

[0442] 271. 根据实施方案239-270中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自单齿配体。

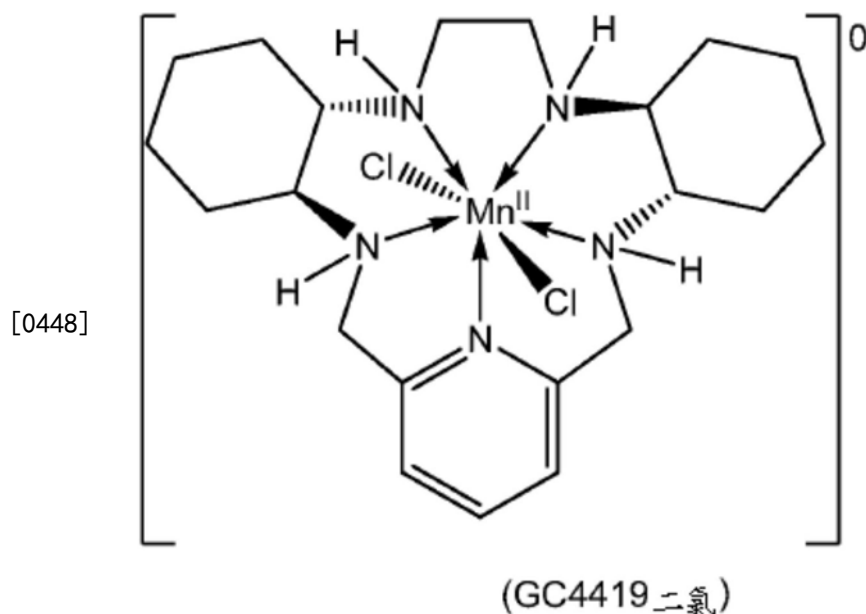
[0443] 272. 根据实施方案239-271中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0444] 273. 根据实施方案239-272中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

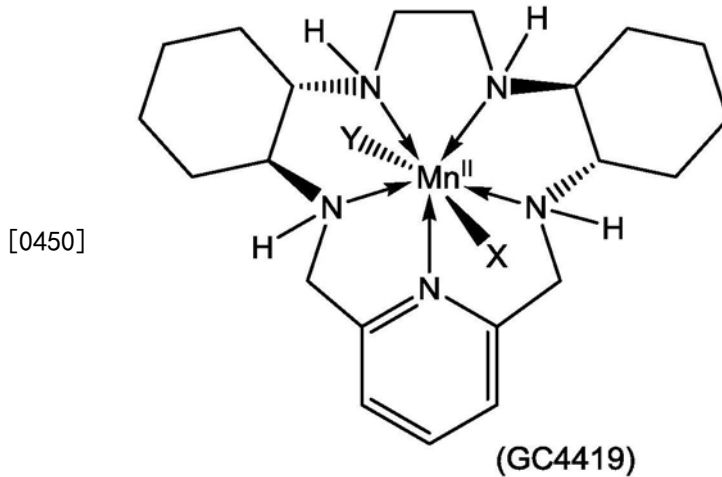
[0445] 274. 根据实施方案239-273中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地为卤基配体。

[0446] 275. 根据实施方案239-274中任一项所述的方法, 其中X和Y为氯配体。

[0447] 276. 根据实施方案239-275中任一项所述的方法, 其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式 (GC4419) 的二氯络合物形式:



[0449] 277. 一种治疗人患者疾病或病状的方法, 所述方法包括在60分钟的时间内向患者施用至少100mg对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物:



[0451] 其中X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0452] 278. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少125mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0453] 279. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少150mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0454] 280. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少175mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0455] 281. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少200mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0456] 282. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少225mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0457] 283. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少250mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0458] 284. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少275mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0459] 285. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少300mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0460] 286. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少325mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0461] 287. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少350mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0462] 288. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少375mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0463] 289. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少400mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0464] 290. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少425mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0465] 291. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少450mg超氧化物

物歧化酶模拟物。

[0466] 292. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少475mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0467] 293. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少500mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0468] 294. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少525mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0469] 295. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少550mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0470] 296. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少575mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0471] 297. 根据实施方案277所述的方法, 其中在30分钟的时间内施用至少600mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0472] 298. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少0.67mg/kg体重。

[0473] 299. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少1.0mg/kg体重。

[0474] 300. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少1.5mg/kg体重。

[0475] 301. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少2.0mg/kg体重。

[0476] 302. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少2.5mg/kg体重。

[0477] 303. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少3.0mg/kg体重。

[0478] 304. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少4.0mg/kg体重。

[0479] 305. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少6.0mg/kg体重。

[0480] 306. 根据实施方案277所述的方法, 其中在60分钟的时间内施用至少10.0mg/kg体重。

[0481] 307. 根据实施方案277-306中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0482] 308. 根据实施方案277-306中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0483] 309. 根据实施方案277-309中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0484] 310. 根据实施方案277-309中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病状选自癌症、

心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。

[0485] 311. 根据实施方案277-310中任一项所述的方法,其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0486] 312. 根据实施方案277-310中任一项所述的方法,其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中,并装入IV袋中。

[0487] 313. 根据实施方案277-312中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自单齿配体。

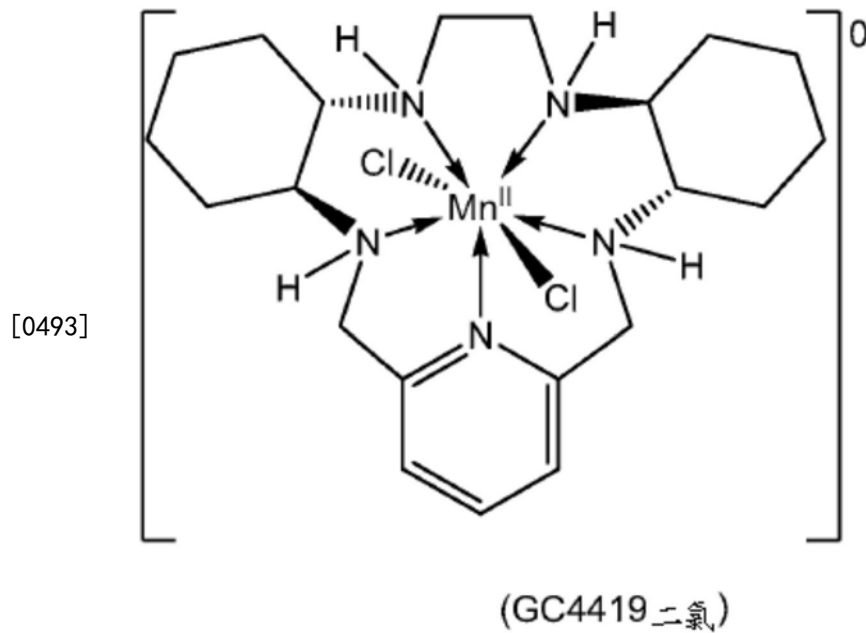
[0488] 314. 根据实施方案277-313中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0489] 315. 根据实施方案277-314中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

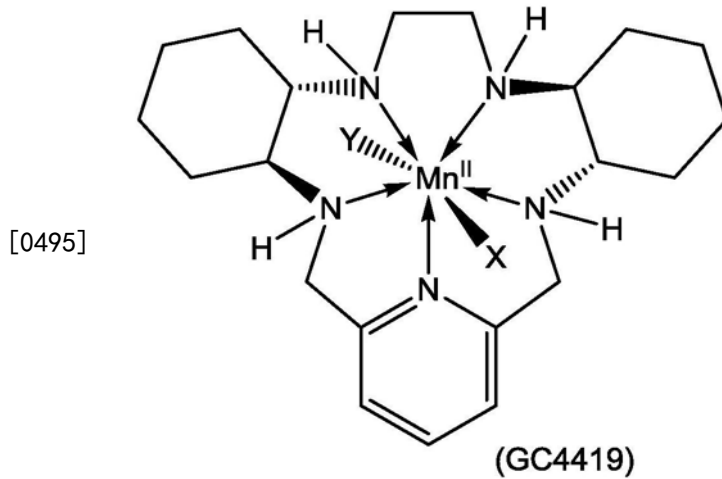
[0490] 316. 根据实施方案277-315中任一项所述的方法,其中X和Y独立地为卤基配体。

[0491] 317. 根据实施方案277-316中任一项所述的方法,其中X和Y为氯配体。

[0492] 318. 根据实施方案277-317中任一项所述的方法,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0494] 319. 一种治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括以至少100mg/h的速率向患者施用至少25mg超氧化物歧化酶模拟物,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419):



[0496] 并且X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0497] 320. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少150mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0498] 321. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少200mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0499] 322. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少250mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0500] 323. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少300mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0501] 324. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少350mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0502] 325. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少400mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0503] 326. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少450mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0504] 327. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少500mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0505] 328. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少550mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0506] 329. 根据实施方案319所述的方法, 其中以至少600mg/h的速率施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0507] 330. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少50mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0508] 331. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少75mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0509] 332. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少100mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0510] 333. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少125mg超氧化物歧化酶模

拟物。

[0511] 334. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少150mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0512] 335. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少175mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0513] 336. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少200mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0514] 337. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少225mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0515] 338. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少250mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0516] 339. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少275mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0517] 340. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少300mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0518] 341. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少325mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0519] 342. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少350mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0520] 343. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少375mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0521] 344. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少400mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0522] 345. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少425mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0523] 346. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少450mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0524] 347. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少475mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0525] 348. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少500mg超氧化物歧化酶模拟物。

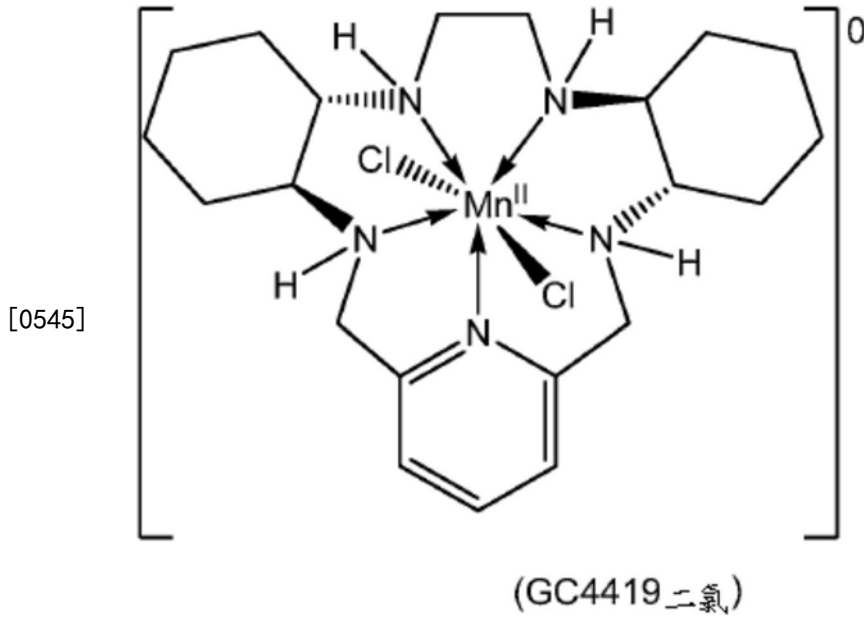
[0526] 349. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少525mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0527] 350. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少550mg超氧化物歧化酶模拟物。

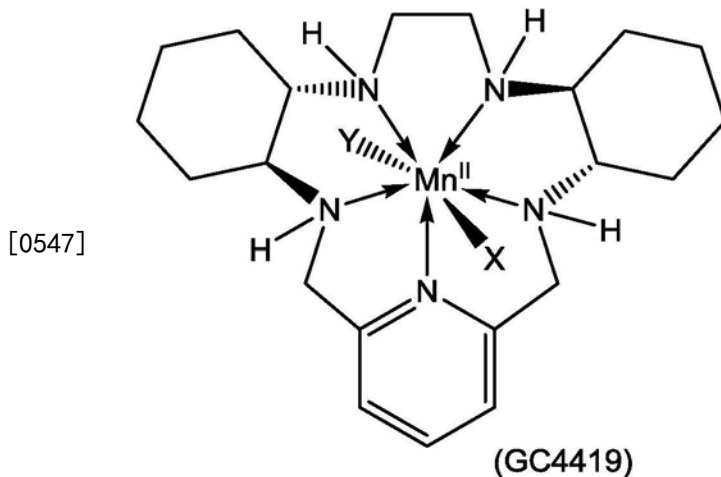
[0528] 351. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少575mg超氧化物歧化酶模拟物。

[0529] 352. 根据实施方案319所述的方法, 其中向患者施用至少600mg超氧化物歧化酶模拟物。

- [0530] 353. 根据实施方案319中任一项所述的方法,其中施用发生在15分钟的时间段内。
- [0531] 354. 根据实施方案319中任一项所述的方法,其中施用发生在30分钟的时间段内。
- [0532] 355. 根据实施方案319中任一项所述的方法,其中施用发生在60分钟的时间段内。
- [0533] 356. 根据实施方案319-355中任一项所述的方法,其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0534] 357. 根据实施方案319-355中任一项所述的方法,其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0535] 358. 根据实施方案319-357中任一项所述的方法,其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式(GC4419)的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。
- [0536] 359. 根据实施方案319-358中任一项所述的方法,其中所述疾病或病状选自癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。
- [0537] 360. 根据实施方案319-359中任一项所述的方法,其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。
- [0538] 361. 根据实施方案319-359中任一项所述的方法,其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中并装入IV袋中。
- [0539] 362. 根据实施方案319-361中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自单齿配体。
- [0540] 363. 根据实施方案319-362中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。
- [0541] 364. 根据实施方案319-363中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。
- [0542] 365. 根据实施方案319-364中任一项所述的方法,其中X和Y独立地为卤基配体。
- [0543] 366. 根据实施方案319-365中任一项所述的方法,其中X和Y为氯配体。
- [0544] 367. 根据实施方案319-366中任一项所述的方法,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0546] 368. 一种治疗人患者疾病或病状的方法,所述方法包括向患者施用超氧化物歧化酶模拟物以提供如通过至少4,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的,其中所述超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419):



[0548] 并且X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0549] 369. 根据实施方案368所述的方法,其中施用提供通过至少5,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0550] 370. 根据实施方案368所述的方法,其中施用提供通过至少7,500ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0551] 371. 根据实施方案368所述的方法,其中施用提供通过至少10,000ng-h/mL的曲线下面积(AUC)测量的暴露,该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0552] 372. 根据实施方案368所述的方法,其中施用提供通过至少12,500ng-h/mL的曲线

下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0553] 373. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少15,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0554] 374. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少17,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0555] 375. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少20,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0556] 376. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少22,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0557] 377. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少25,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0558] 378. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少27,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0559] 379. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少30,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0560] 380. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少32,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0561] 381. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少35,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0562] 382. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少37,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0563] 383. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少40,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0564] 384. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少42,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0565] 385. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少45,000ng-h/mL的曲线

下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0566] 386. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少47,500ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0567] 387. 根据实施方案368所述的方法, 其中施用提供通过至少50,000ng-h/mL的曲线下面积 (AUC) 测量的暴露, 该值是从患者血浆中的超氧化物歧化酶模拟物浓度的测量计算而来的。

[0568] 388. 根据实施方案368-387中任一项所述的方法, 其中肠胃外施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0569] 389. 根据实施方案368-387中任一项所述的方法, 其中静脉内施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0570] 390. 根据实施方案368-389中任一项所述的方法, 其中所述超氧化物歧化酶模拟物被作为包括所述对应于式 (GC4419) 的超氧化物歧化酶模拟物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。

[0571] 391. 根据实施方案368-390中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病状选自癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎症病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。

[0572] 392. 根据实施方案368-391中任一项所述的方法, 其中以根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂的形式施用超氧化物歧化酶模拟物。

[0573] 393. 根据实施方案368-391中任一项所述的方法, 其中将超氧化物歧化酶模拟物溶解于包含约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物的溶液中并装入IV袋中。

[0574] 394. 根据实施方案368-393中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自单齿配体。

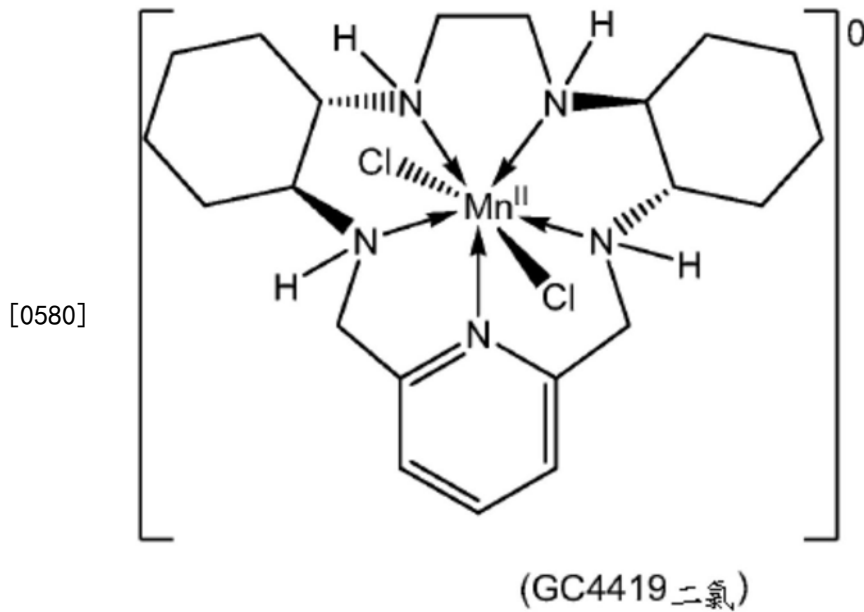
[0575] 395. 根据实施方案368-394中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0576] 396. 根据实施方案368-395中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

[0577] 397. 根据实施方案368-396中任一项所述的方法, 其中X和Y独立地为卤基配体。

[0578] 398. 根据实施方案368-397中任一项所述的方法, 其中X和Y为氯配体。

[0579] 399. 根据实施方案368-398中任一项所述的方法, 其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式 (GC4419) 的二氯络合物形式:



[0581] 400. 一种制品,其包括包装材料和所述包装材料内含有的肠胃外制剂,所述肠胃外制剂用于治疗疾病或病状或者保护需要其的患者的组织免于由于暴露于癌症治疗所导致的损害,其中所述肠胃外制剂包括根据实施方案1-38中任一项所述的单位剂量制剂并且其中所述包装材料包括具有向患者肠胃外施用剂量的说明书的标签或包装插页。

[0582] 401. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约20mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0583] 402. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约17.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0584] 403. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约15mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0585] 404. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约12.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0586] 405. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约10mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0587] 406. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约7.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0588] 407. 根据实施方案400所述的制品,其中肠胃外制剂是溶液形式,其包括约5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述制剂是容器中的单位剂量。

[0589] 408. 根据实施方案400-407中任一项所述的制品,其中所述疾病或病状选自癌症、心血管病症、脑血管病症、皮肤病学病症、纤维变性病症、胃肠道病症、免疫病症、炎性病症、代谢失调、神经学病症、眼部病症、肺部病症、传染病及其组合。

[0590] 409. 根据实施方案400-408中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自单齿配体。

[0591] 410. 根据实施方案400-409中任一项所述的药物组合物,其中X和Y独立地选自自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

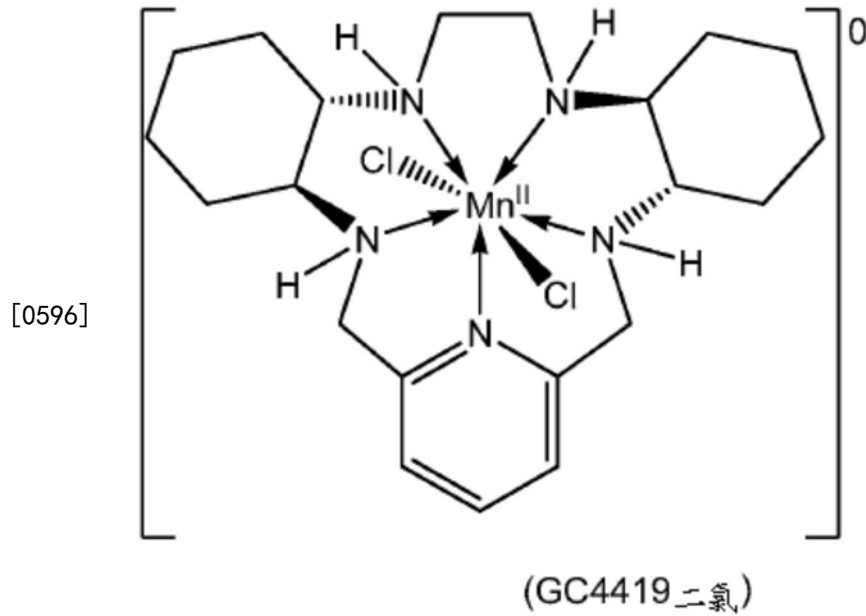
[0592] 411. 根据实施方案400-410中任一项所述的药物组合物,其中X和Y独立地选自水

合离子配体和卤基配体。

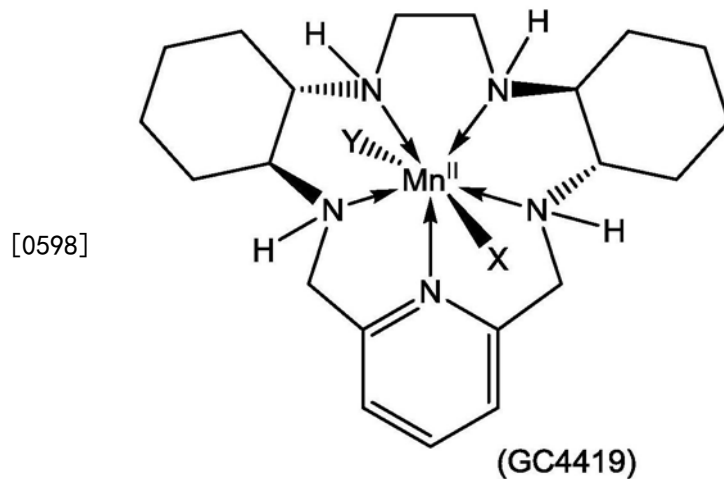
[0593] 412. 根据实施方案400-411中任一项所述的药物组合物,其中X和Y独立地为卤基配体。

[0594] 413. 根据实施方案400-412中任一项所述的药物组合物,其中X和Y为氯配体。

[0595] 414. 根据实施方案400-413中任一项所述的制品,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0597] 415. 一种溶液形式的药物组合物,其包括约0.25mg/mL至约3.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物,所述组合物在容器中的用于静脉内施用的单位剂量,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419):



[0599] 并且X和Y独立地为中性或带负电荷的配体。

[0600] 416. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约0.25mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0601] 417. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约0.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0602] 418. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约0.75mg/mL超氧化物歧化酶模

拟物。

[0603] 419. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约1.0mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0604] 420. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约1.25mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0605] 421. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约1.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0606] 422. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约1.75mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0607] 423. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约2.0mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0608] 424. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约2.25mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0609] 425. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约2.5mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0610] 426. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约2.75mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0611] 427. 根据实施方案415所述的药物组合物,其包括约3.0mg/mL超氧化物歧化酶模拟物。

[0612] 428. 根据实施方案415-427中任一项所述的方法,其中X和Y独立地选自单齿配体。

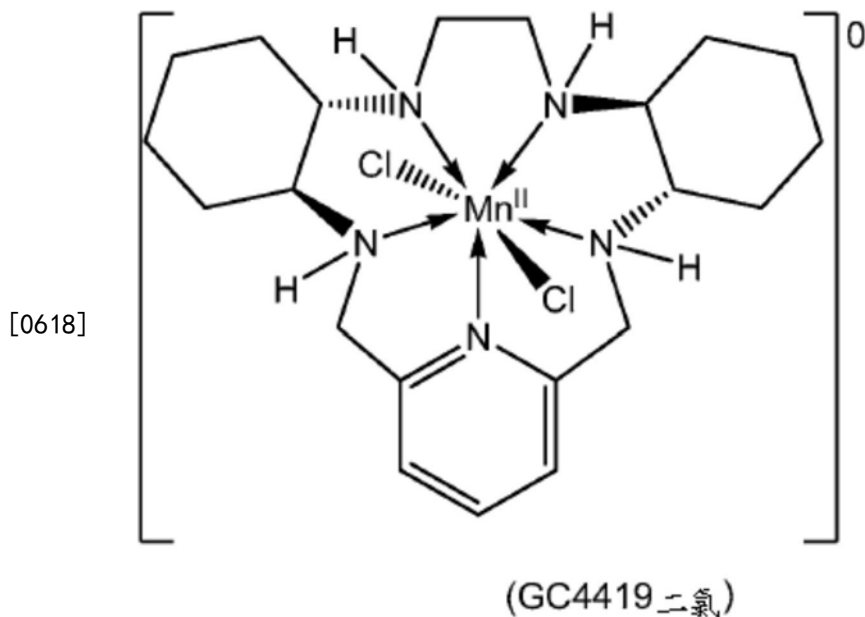
[0613] 429. 根据实施方案415-428中任一项所述的药物组合物,其中X和Y独立地选自自由水合离子配体、卤基配体、羧基化离子配体和碳酸氢根离子配体组成的组。

[0614] 430. 根据实施方案415-429中任一项所述的药物组合物,其中X和Y独立地选自水合离子配体和卤基配体。

[0615] 431. 根据实施方案415-430中任一项所述的药物组合物,其中X和Y独立地为卤基配体。

[0616] 432. 根据实施方案415-431中任一项所述的药物组合物,其中X和Y为氯配体。

[0617] 433. 根据实施方案415-432中任一项所述的药物组合物,其中超氧化物歧化酶模拟物对应于式(GC4419)的二氯络合物形式:



[0619] 上述实施方案仅用于说明,并不代表对本发明范围有任何限制。基于以上公开,对本公开特性的各种修改和组合对于本领域的技术人员是显而易见的,并还在本发明的范围内。

[0620] 既然已详细描述了本发明,所以将明显的是,在不偏离所附权利要求所定义的本发明的范围下修改和变化是可能的。此外,应当理解本公开提供的所有实施例是非限制性的实施例。

实施例

[0621] 提供以下非限制性的实施例以进一步说明本发明。本领域的技术人员应当理解,下列实施例中公开的技术代表本发明人已发现非常适合于本发明的实施,并从而被认为构成用于其实施的模式的实例的方法。然而,鉴于本公开内容,本领域的技术人员应理解可在不背离本发明的精神和范围的情况下在公开的具体实施方案中进行许多改变,并且仍获得类似或相似的结果。

[0622] 实施例1:GC4403和GC4419的化学与晶体结构

[0623] 如上所指出,除了GC4403和GC4419具有镜像手性之外,它们的化学结构是相同的;即,对映体结构是不重叠的。GC4403具有R-绝对构型中存在的四个手性碳中心,而GC4419具有S-绝对构型中的手性碳原子:

[0633] †动力学稳定性是配体从Mn(II)损失速率的量度;即,Mn(II)离子从配体解离是二级反应,其在[H⁺]中为一级且在[Mn(II)络合物]中为一级。 k_{diss} 值是在任何pH下在水中的该解离反应的二级速率常数。Riley, D.P., Henke, S., Lennon, P.J., Weiss, R.H., Neuman, W.L., Rivers, W.J., Aston, K.W., Sample, K.R., Rahman, H., Ling, C-S., Shieh, J.J., Busch, D.H., Szulbinski, W., 1996, Inorg. Chem., 35:5213。

[0634] 实施例4: (体外) 抗增殖活性

[0635] 材料和方法: 从ATCC获得HEK-293 (CRL-1573) 细胞, 并根据ATCC说明书进行培养。完全生长培养基由补充有胎牛血清 (FBS) 的10%的RPMI1640组成。所有细胞培养物在37°C下在95%空气:5%CO₂中。在增殖实验开始前的两天, 将处于指数生长期的10³个HEK-293细胞放置于96孔板的每个孔内。为了使细胞分裂同步进行, 将所述细胞维持在完全生长培养基24小时, 在此期间用无FBS的生长培养基冲洗细胞单层一次, 并然后在无FBS的培养基中孵育过夜。第二天早上, 加入完全生长培养基中的GC4419或GC4403或者只加入完全生长培养基。将平板孵育72小时, 在此之后使用LDH测定试剂盒确定细胞数目。图3中的“细胞编号”代表在490nm处的吸光度。

[0636] 结果: SOD模拟物, GC4403和GC4419, 都引起HEK-293细胞增殖的等效剂量依赖性降低(图3)。此外, 两种化合物之间在抗增殖作用方面无显著差异。

[0637] 实施例5: 动物安全性研究

[0638] 当与GC4403相比, GC4419在动物安全性模型和人类研究中显著更安全, 而对相似的大剂量 (mass doses) 和IV输注速率获得相似的血浆暴露 (即, 可在明显较短的输注时间内施用明显更多的化合物)。

[0639] 犬的安全性研究

[0640] GC4403的7天IV毒性

[0641] 向比格犬 (4只/性别/组) 以0、1、3或6mg/kg/天的剂量IV (缓慢推注注射至少1分钟) 施用26mM碳酸氢钠/0.9%氯化钠的GC4403 7天。在研究期间没有死亡。在≥3mg/kg/天的剂量施用之后立即观察临床体征, 且这些临床体征包括刮擦、轻度至中度面部浮肿、腹侧体表上凸起的红色区域及眼睛部分闭合。在6mg/kg/天的情况下, 动物还出现颤抖、异常姿势和步态、不能站立和俯卧。通常, 临床体征在剂量施用后的两小时已消退。随着研究的进展, 一些临床体征 (颤抖、不能站立俯卧及异常姿势和步态) 略微减少。在≥3mg/kg/天情况下的雄性和在6mg/kg/天情况下的雌性的起始体重在研究的前三天降低, 伴随有平均食物摄取降低。与体重增加的其它组动物相比, 在6mg/kg/天情况下的雄性和雌性在此研究期间体重并不增加。在给药的末期, 所有处理组具有以下趋势: 较低的红细胞计数、血红蛋白和血细胞比容以及较低的白细胞计数。在≥3mg/kg/天的情况下, 较低的白细胞计数与较低的嗜中性粒细胞绝对计数和嗜酸性粒细胞绝对计数相关, 然而对于这些参数其在正常的历史值的范围内。在尸检时, 与对照动物相比器官重量无变化, 任何器官也无肉眼可见或显微镜可见变化除了在3mg/kg/天情况下的一只雄性和在6mg/kg/天情况下的1只雄性心脏纤维化。

[0642] 基于这一研究的结果, 对于通过向犬缓慢推注注射7天而IV施用的GC4403, 未观察到有毒作用的剂量 (toxic event level) (NOTEL) 是3mg/kg/天。

[0643] GC4403的28天IV毒性

[0644] 在良好实验室规范 (GLP) - 管理的研究中在比格犬中评估GC4403。经由缓慢推注剂

量,连续28天每天向比格犬静脉内(IV)施用GC4403一次。以1.0、3.0和6.0mg/kg的剂量向3组犬(4只动物/性别/组)的头静脉内IV施用GC4403(0.5mL/kg),而第四组接受媒介物(在生理盐水中的26mM碳酸氢钠)。在处理期间无动物死亡,尽管在6.0mg/kg组中在给药后立即观察到颤抖、异常姿势和步态、不能站立和俯卧,但这些临床体征持续时间段并且随着研究的进展其的发病率和严重程度降低。在对任何给药组处理28天后,组平均血液学、凝血或临床化学参数或尿液分析参数不存在供试品相关的差异。在第29天的尸检时,无供试品相关的总体肉眼可见的发现(gross macroscopic findings)或无供试品相关的器官重量差异。不存在供试品相关的组织病理学损伤。当在第27天评估时,无供试品相关的心电(ECG)作用。

[0645] 基于这一研究的结果和观察,对于连续28天向比格犬IV施用的GC4403,其未观察到毒性作用的剂量(NOTEL)是3.0mg/kg/天,然而未观察到有害作用的剂量(NOEL)是1mg/kg/天。

[0646] GC4419在犬中的14天重复剂量毒性

[0647] 在比格犬的GLP研究中评估GC4419。连续14天每天一次向比格犬静脉内(IV)施用GC441915分钟。以2.5mg/kg、5.0mg/kg和7.5mg/kg的剂量向3组犬(4只动物/性别/组)的头静脉内IV施用GC4419(4mL/kg),而第四组接受媒介物(在生理盐水中的26mM碳酸氢钠)。在处理期间没有动物死亡,在高达7.5mg/kg的情况下,GC4419几乎没有作用,在7.5mg/kg组的所有动物中,观察到了一只雄性和雌性共济失调,并在一只雌性中观察到惊厥。所有动物从这些作用中恢复过来。在处理14天之后,在任何给药组中组平均血液学、凝血或临床化学参数或尿液分析参数不存在供试品相关的差异。在第15天的尸检时,无供试品相关的总体肉眼可见的发现或无供试品相关的器官重量差异。不存在供试品相关的组织病理学损伤。

[0648] 基于在7.5mg/kg/天情况下的不寻常的临床体征,确定NOEL为5.0mg/kg/天。

[0649] 大鼠的安全性研究

[0650] 大鼠GC44037天的静脉内毒性

[0651] 在GLP毒理学研究中研究GC4403,其中在26mM碳酸氢钠/0.9%氯化钠中以0、1、3或10mg/kg/天的剂量向SD大鼠(10只/性别/组)IV(缓慢推注1mL/kg/分钟)施用GC44037天(在第1天,接受10mg/kg/天的1/10雄性大鼠死亡)。为了剩余的研究,因而对所有存活的动物在第2天将剂量降低至8mg/kg/天,并且原始10mg/kg/天的组重新指定为8mg/kg/天组。在第4天,来自8mg/kg/天组的两只雌性也死亡了。在8mg/kg/天的剂量施用之后紧接着的临床体征是颤搐、呼吸困难、体重减轻和身体虚脱。在预定1小时的观察时间,动物显示正常。以8mg/kg/天给药的雄性和雌性体重增长减少,这是通过仅在雄性中减少食物摄取来完成的。当与对照相比时,施用了8mg/kg/天的大鼠具有显著较高的葡萄糖值、碱性磷酸酶值和ALT值及甘油三酯值。在 ≥ 3 mg/kg/天情况下的雄性和在8mg/kg/天情况下的雌性具有显著较高的钙值。将存活的大鼠处死,并对处死或发现死亡的所有大鼠进行尸检。尸检时,观察到器官重量无化合物相关的变化。在任何组织中无肉眼可见或显微镜可见的发现,并且注射部位的检测显化合物无刺激性。

[0652] 基于这一研究的结果,对于通过向大鼠缓慢推注注射7天而IV施用的GC4403,未观察到有毒作用的剂量(NOTEL)是3mg/kg/天。

[0653] 大鼠GC4403的28天IV毒理学

[0654] 在对Sprague-Dawley大鼠28天的GLP研究中评估GC4403。将GC4403按照缓慢推注

IV注射以0、1、3或6mg/kg/天的剂量向大鼠(10只/性别/组)施用28天。对照(0剂量)组接受媒介物(在生理盐水中的26mM碳酸氢钠)。化合物相关作用的评估基于临床观察、体重、食物摄入、血液学和临床化学参数、功能观察组合试验(functional observation battery)、器官重量及肉眼和显微镜尸检(gross and microscopic postmortem examinations)。器官体重或者肉眼可见或显微镜可见的病状无化合物相关的变化。基于这一研究的结果,当将GC4403按照IV输注向大鼠施用28天时,GC4403的NOEL是3mg/kg/天。

[0655] 大鼠GC44197天的IV研究

[0656] 对碳酸氢盐缓冲液中的GC4419进行GLP毒性研究。向大鼠(5只/性别/组)将GC4419按照15分钟的IV注射(4mL/kg)以0、5、10或15mg/kg连续施用7天。对照组接受了碳酸氢盐缓冲液。化合物作用的评估基于临床观察、体重和食物摄取。在研究期间无死亡并且在任何剂量无明显的化合物作用的迹象。体重有一些轻度降低,到第8天体重达到大约10%,并且在以15mg/kg/天给药的雄性中观察到轻度降低的食物摄取。发现雄性和雌性的NOEL均为15mg/kg。

[0657] 大鼠GC441914-天的IV研究

[0658] 在大鼠的14-天GLP研究中评估GC4419。将GC4419按照15分钟IV注射以0、5、10或20(15)mg/kg/天的剂量向大鼠(10只/性别/组)施用14天。对照组接受媒介物(生理盐水中的柠檬酸钠)。由于在20mg/kg/天的死亡率,将高剂量组在第3天降低至15mg/kg/天。化合物相关作用的评估基于临床观察、体重、食物摄入、血液学和临床化学参数、功能观察组合试验(functional observation battery)、器官重量及肉眼和显微镜尸检(gross and microscopic postmortem examinations)。几只大鼠在20mg/kg的情况下在第1天或第2天死亡,并且这些死亡被认为是化合物相关的,并且在起始第3天剂量水平被降低至15mg/kg/天。器官体重或者肉眼可见或显微镜可见的病状无化合物相关的变化。基于这一研究的结果,当将GC4419按照15分钟IV输注向大鼠施用14天时,GC4419的NOAEL是15mg/kg/天。

[0659] 实施例6:SOD模拟物对放射诱导的口腔黏膜炎的功效

[0660] 在口腔黏膜炎(OM)的仓鼠模型中研究GC4403和GC4419。对仓鼠颊囊的放射诱导了组织学上类似临床上发生的OM的病变,并且所述病变以类似放射诱导的人OM的速率发展和消退。雄性叙利亚金黄仓鼠(8只/组)在放射前和放射后12h通过腹膜内注射30分钟接受媒介物,在26mM碳酸氢钠缓冲的盐水中的GC4403(30mg/kg)或GC4419(3-30mg/kg)。所述动物接受定位至外翻的颊囊的40Gy放射,并每两天评估在放射位点处的炎症发展。由受过训练的对处理方案不知情的观察者将炎症分级为0(normal)至5(囊的总溃疡)的级别。

[0661] 在放射前施用的所有剂量的GC4419预防发展为3级或更高级别的OM(图4)。在30mg/kg情况下的GC4419将OM减少了57%而在30mg/kg情况下的GC4403将3级或更高级别的OM减少了52%。在实验期间(28天),用GC4403或GC4419处理的所有仓鼠显示了重量增加(与媒介物相比,大约15%),这大概是因为减少口腔疼痛和炎症使得其易于食用和饮用。

[0662] 实施例7:在胶原诱导性关节炎模型中SOD模拟物对血浆TNF- α 的功效

[0663] 雄性路易斯大鼠(160-180g)用于该研究。如下诱导胶原诱导性关节炎(CIA):通过在4C搅拌过夜,将牛II型胶原蛋白(CII;Sigma)溶解于0.1M醋酸(2mg/mL)中。用2mg/mL CII在弗氏佐剂(IFA;Sigma)中的乳液免疫大鼠。通过在4C将一部分CII均质化至一部分IFA内来制备乳液。在第1天,用100 μ L乳液皮内注射大鼠尾根处。在第21天,在尾根部施用在IFA中

的CII的第二注射。GC4403和GC4419为新鲜制备的,溶解于26mM碳酸氢钠缓冲盐水(媒介物)中。通过以1mL/kg腹膜内注射来给定所有药物。将动物随机分组(每组n=10)。从第25天直至第35天,每天以2、5和10mg/kg施用GC4403和GC4419一次。

[0664] 事件过程研究已表明在第35天时CIA模型中的血浆水平达到峰值,并且持续大约5-6天的升高。在第35天测量血浆的TNF- α 水平。使用检测极限为5pg/mL的比色ELISA试剂盒(Calbiochem-Novabiochem)进行测定。该值表示为10次观察的平均值 \pm 10次观察的平均值标准误差。通过单向方差、及之后通过Bonferroni事后检验分析数据集以进行多重比较。小于0.05的p值被认为是显著的。

[0665] 在第35天,在媒介物-处理的CIA-大鼠的血浆中TNF- α 的水平显著升高。GC4403和GC4419以等效的方式均减少了TNF- α 的产生(图5)。2mg/kg的剂量不显著减少TNF- α 产生。对于这两种剂,5mg/kg和10mg/kg的剂量显著减少了TNF- α 产生。

[0666] 实施例8:GC4419的人临床安全性

[0667] 对54名受试者进行题为“评估在健康受试者中按照15分钟的静脉内输注施用的M40419的安全性和耐受性并确定其的药代动力学的双盲、安慰剂对照的、单一上升剂量的研究”的人临床试验。这是以逐渐增加的剂量(10mg、15mg、22mg、33mg、50mg、75mg和112mg)按照75-mL IV输注15分钟的GC4419的单中心、随机化的、安慰剂对照的、连续小组(sequential panel)的单剂量安全性研究、耐受性研究和药代动力学研究。该研究由两个阶段组成:第一阶段是剂量递增期,每个组群具有六名受试者(四名活性药物和两名安慰剂)以确定最大耐受剂量(MTD);第二阶段是在12名受试者(八名活性药物和四名安慰剂)中MTD剂量的重复,以确认MTD或测试的最高剂量的安全性。研究人群由基于纳入和排除标准合格的54名年龄在18至50岁之间的健康男性和男性受试者(36名男性,18名女性)组成。对于在该研究的递增的剂量期的每一个剂量水平,有四名活性和两名安慰剂受试者,并且为了确认MTD期有八名活性和四名安慰剂受试者。

[0668] 评估所有接受一剂研究药物的受试者的安全性。基于以下评价药物产品的安全性:治疗中出现的不良事件(TEAE)、临床实验室评估、生命特征、12导心电图(ECG)和标准ECG参数(包括PR、QRS、QT和QTc间隔)。

[0669] 在随机化接受研究药物的54名受试者中,54人(100%)根据研究方案完成了研究。没有受试者过早地退出研究。方案偏差较小,且没有一个被认为影响研究药物的动力学结果或安全性结果。当目视检查人口统计数据 and 基准特征数据时,没有临床相关的差异在处理组之间是明显的。

[0670] 总共125个治疗中出现的不良事件(TEAE)出现在给药之后的37名受试者中。总之,接受了安慰剂的18名受试者中的7名(38.9%)和接受了试验材料的36名受试者(83.3%)中的30名经历了至少一个TEAE。TEAE发生在12个身体系统中,接受了试验材料的受试者中最常见的是神经系统病症、普通病症和施用位点病状及胃肠道病症。在试验材料处理的受试者中最常见的不良事件是感觉异常、口周感觉异常和恶心(以下讨论了对感觉异常不良事件的来源的分析)。报道的大多数TEAE在严重程度上是轻度的(125个事件中的104个,83.2%)。十九个事件(125个事件中的19个,15.2%)是中度的,而两个事件是重度的(125个事件中的2个,1.6%)。在强度上报道为重度的两个事件是75mg和112mg处理组报道的恶心。这两个事件自发消退。在报道的125个总TEAE中,发生在54名总受试者中的37名的105个事

件(84.0%)被研究人员判断为与研究药物具有不确定的关系或可能相关。这些事件中的七个(5.6%)发生于安慰剂处理的受试者中,并且105个事件中的99个(94.3%)发生于研究药物处理的受试者中。

[0671] 确定50-mg剂量为MTD,之后完成MTD小组的确认。在剂量递增期间首先确定75mg剂量是MTD,然而基于MTD期间发生的不良事件的特征和分级,决定定义MTD为50mg。尽管没有对数据进行正式的统计学分析,但当目视检查数据时AE的发病率似乎与试验材料剂量相关。

[0672] 没有死亡或严重不良事件在研究期间发生。没有受试者由于不良事件而过早中断。两种剂量限制性毒性(DLT)发生了,并且每种促使将MTD鉴定为下一较低的加量。所述DLT包括在剂量递增期间(初始定义MTD为75mg)接受了112mg研究材料的受试者的恶心,和在MTD的确认期间(定义最后的MTD为50mg)接受了75mg研究材料的受试者的轻度低血压。这两个事件都被研究人员判断为可能与研究药物有关。

[0673] 生命体征、ECG和体检数据没有显示出与基线相比较的任何临床上明显的趋势或者变化,也没有在安慰剂处理的受试者和在任何剂量的研究药物下研究材料处理的受试者之间有任何可区分的差异。

[0674] 该研究的总体结如下:

[0675] -GC4419以原形经尿排泄,并经过48小时占了施用剂量的小于20%。肾途径似乎并不是人中GC4419主要的消除途径。

[0676] -按照静脉内输注施用15分钟的50-mg剂量的GC4419被确定为最大无影响耐受剂量。

[0677] -GC4419施用之后的不良事件通常是轻度的。报道的两种剂量限制的毒性并不保证剂量递增的中断,但导致最大耐受剂量(50mg)的最终鉴定。未报道严重的不良事件,并且无一受试者由于不良事件提前中断。

[0678] -总之,GC4419的单静脉内剂量为10mg至50mg是安全的且耐受良好而无不良事件。

[0679] -在此研究的第1阶段,结果表明达112mg的单剂量的GC4419可被健康的受试者耐受而无严重的不良事件。

[0680] 实施例9:GC4403的人临床安全性

[0681] 在第1阶段随机化的、双盲、安慰剂对照的单一上升剂量的安全性、耐受性及药代动力学研究中,向54名健康的男性和女性受试者给药,在30分钟内静脉内施用2.2mg至25mg GC4403。GC4403的分布(Disposition)是多指数的并且符合线性药代动力学,AUC和 C_{max} 通常成比例增加,而增加的剂量超过研究的剂量范围。终末消除半寿期为大约1.5小时。GC4403以原形经尿排泄,并占了施用剂量的大约9%至17%。未观察到显著的心脏血管作用或生命体征作用、显著的体检异常和在常规临床实验室评估中的显著异常。以剂量响应的方式报道了发生在16.7和25mg GC4403剂量中的面部刺痛、全身刺痛、感觉异常和面部发热(facial warmth)。该研究未见标记为重度的不良事件和严重的不良事件。

[0682] 表2总结了在该第1a期试验中的受试者观察到的毒性体征和症状的临床发现。在该试验中并未建立正式的MTD,但是考虑到剂量依赖性发现和25mg剂量情况下的发现的程度,随后GC4403的临床研究保持在30分钟的时间内输注20mg的最高剂量。

[0683] 在该第一期研究中,结果表明单剂量的M40403(多达25mg)可被健康受试者耐受而

无严重的不良事件。在该研究中,在每个剂量所见的经受不良事件的受试者数目列于表2中,并且如指出并未达到最大耐受剂量(MTD)。施用的最大剂量是25mg。未观察到显著的心脏血管作用、显著的体检异常和在常规临床实验室评估中的显著异常。未报到重度或严重的不良事件。发作一次的结膜炎(2.2mg组)、发作一次的轻度头痛(3.3mg组)、发作一次的头痛(16.7组)和发作一次的注射部位疼痛(16.7mg组)的强度被报道为中度。所有其它处理中出现的不良事件的强度被报道为轻度。以剂量响应的方式报道了发生在16.7mg和25mg剂量的情况下的面部发热、刺痛、口部刺痛和感觉异常(所有强度级别为轻度)。面部发热、刺痛、口部刺痛和感觉异常通常开始于输注期间或输注后不久,并持续长达3至4小时。

[0684] 表2:对GC4403报告的治疗出现的不良事件

给药的治疗 #	阶段 I 安全性和耐受性试验							
	安慰剂	2.2 mg	3.3 mg	4.9 mg	7.4 mg	11.1 mg	16.7 mg	25.0 mg
任何事件 N (%)	5 (27.8)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	3 (75)	0 (0)	2 (50)	10 (87.3)
口部刺痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)
注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	4 (33.3)
刺痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	3 (25.0)
头晕	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.7)
嗜睡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
酒醉感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
面部发热	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
头痛	3 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	1 (8.3)
注射部位压力	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
注射部位反应	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
感觉异常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
皮肤紧绷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
味觉反常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
尿液颜色不正常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
结膜炎	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)

[0686] 表3. 在人第1阶段研究中的平均曲线下面积(AUC)血浆暴露

剂量 (mg)	GC4403 AUC _{0-24h} [†] (ng-h/mL)	GC4419 AUC _{0-inf} □
2.2	184	-
3.3	310	-
4.9	453	-
7.4	595	-
10	-	741
11.1	1050	-
15	-	1298
16.7	1508	-
22	-	2003
25	2556	-
33	-	3193
50	-	4558
75	-	6488
112	-	10350

[0687]

[0688] †在过去的24h,在血浆中不可检测到测试剂量的GC4403 (LOD=1ng/mL)

[0689] 作为本文实施例中描述的GC4403和GC4419的第1a阶段临床研究的操作的一部分,收集血浆样品以用于测量静脉内输注之后的母体化合物 (GC4403和GC4419) 的浓度。表3说明了代表受试者随时间向药物的总体暴露的药代动力学参数:曲线下面积 (AUC)。重要的是,结果表明等效质量剂量的GC4419和GC4403应会在人中产生基本上等同的AUC值。由于GC4419比GC4403的安全性更增强(反映在从GC4419安全获得的较高剂量),从GC4419获得的AUC比从GC4403获得的AUC的几乎高了4倍,分别为10350ng-h/mL vs.2556ng-h/mL。

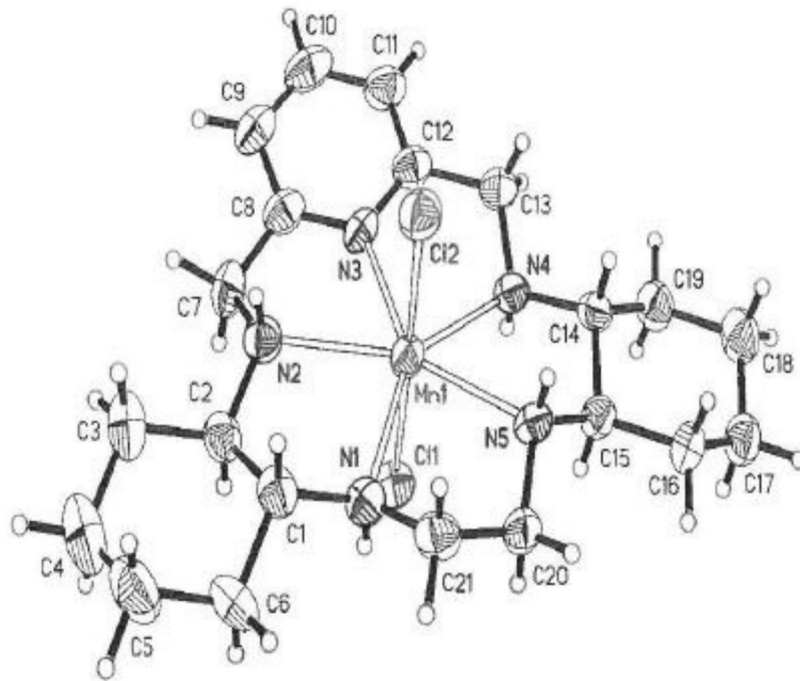


图1

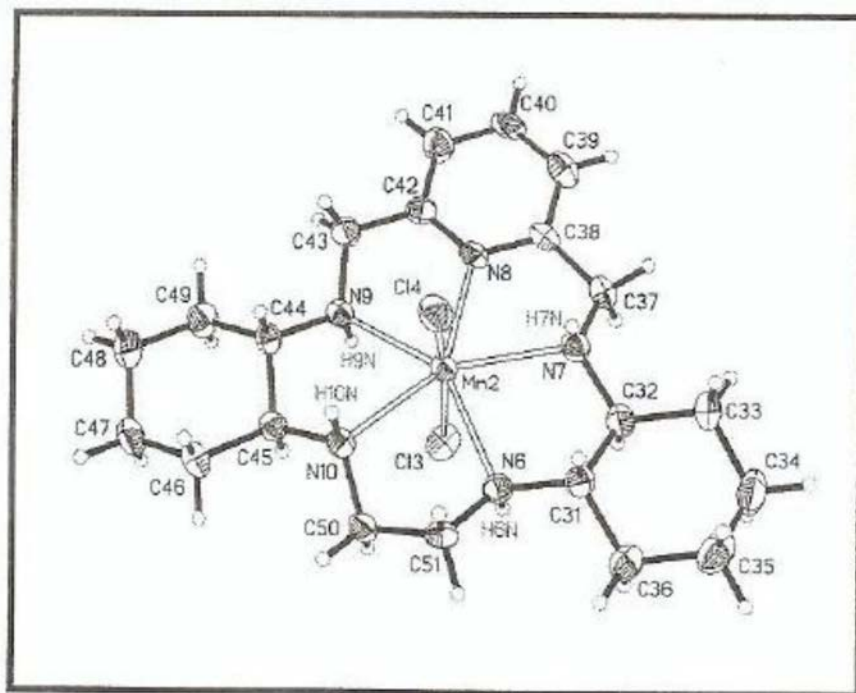


图2

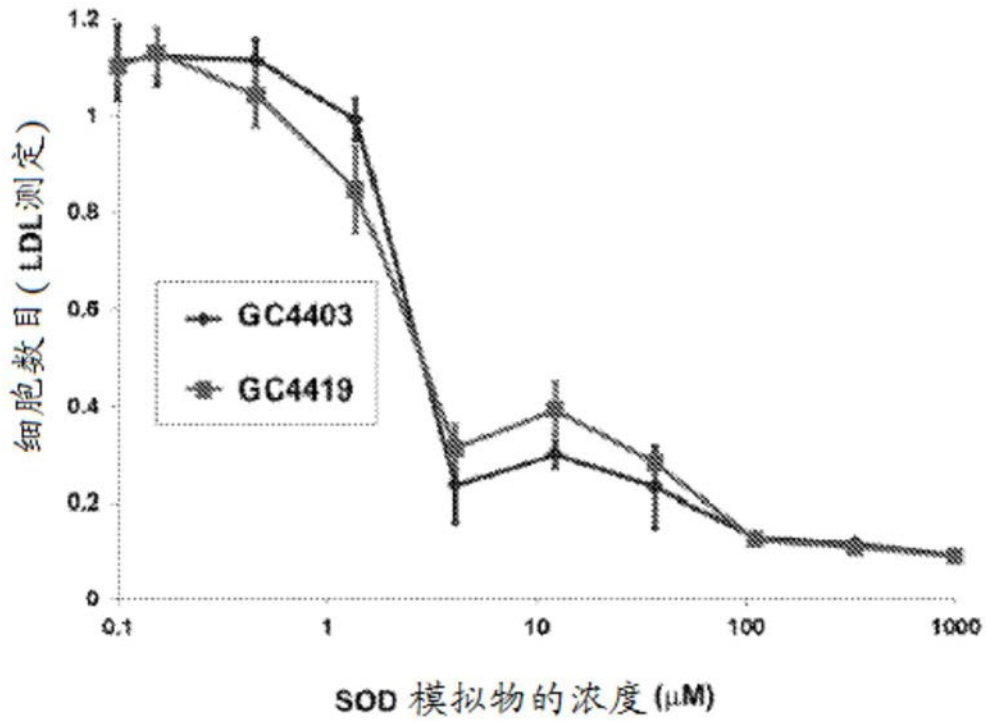


图3

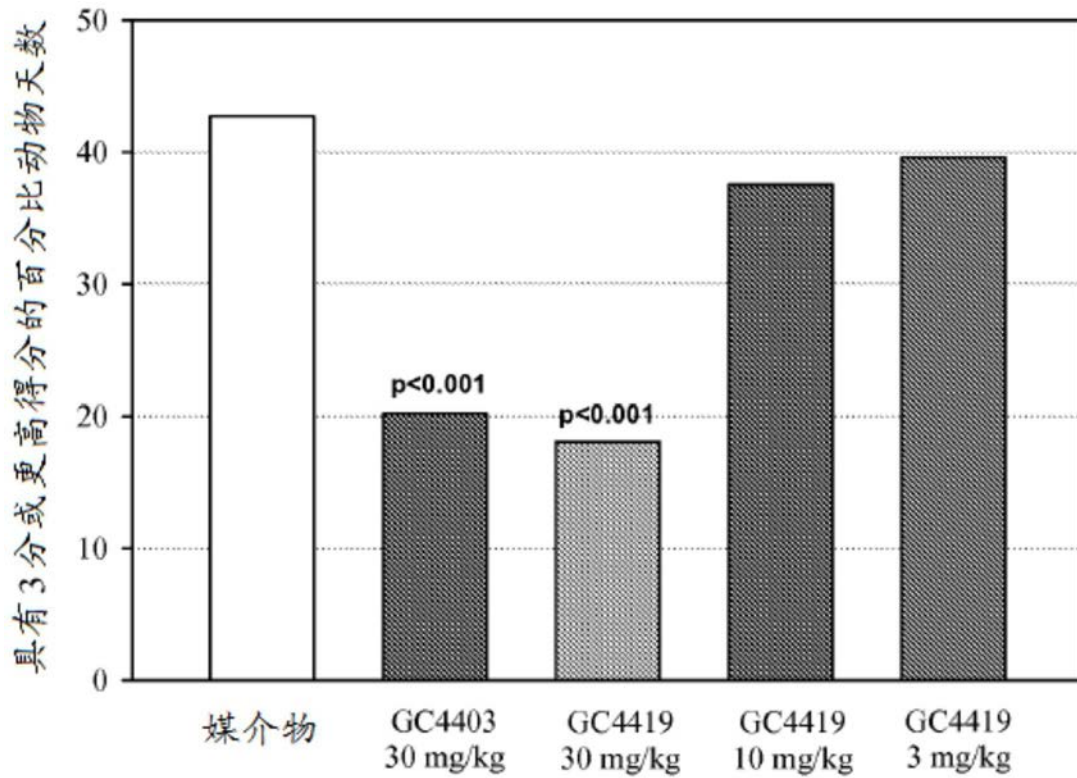


图4

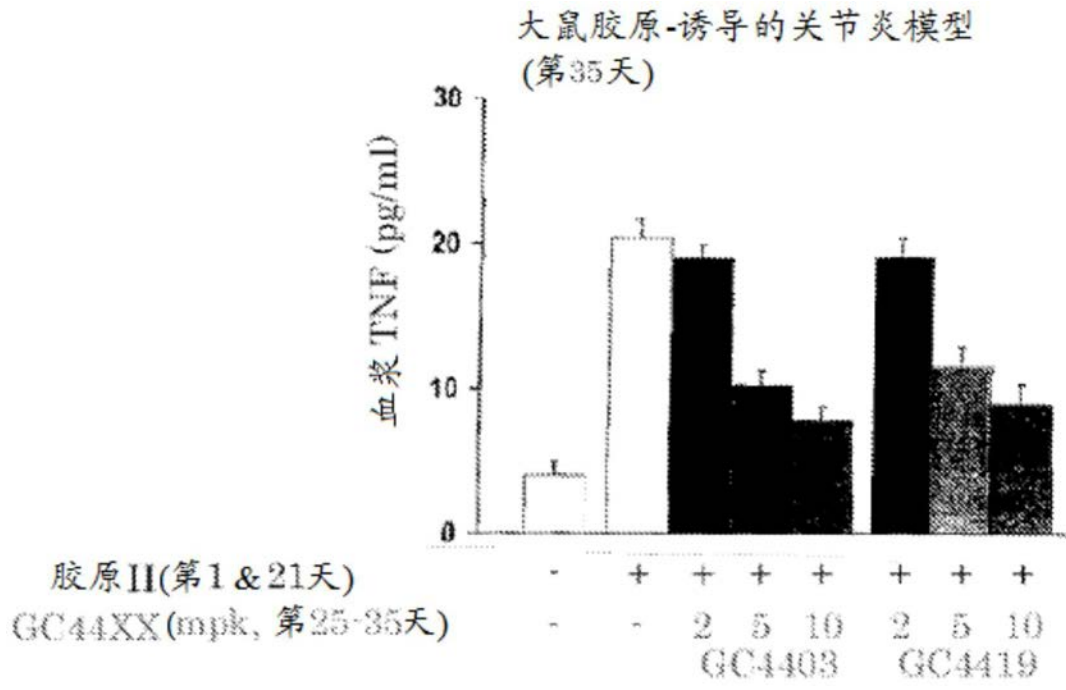


图5