



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102512422 A

(43) 申请公布日 2012.06.27

(21) 申请号 201110335848.6

(22) 申请日 2005.08.10

(30) 优先权数据

60/600,327 2004.08.10 US

(62) 分案原申请数据

200580034058.7 2005.08.10

(71) 申请人 塔罗制药工业有限公司

地址 以色列海法·巴伊

(72) 发明人 丹尼拉·古特曼

阿夫拉汉姆·亚科比

丹尼尔·莫罗斯 巴里·莱维特

霍华德·鲁特曼

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

A61K 31/515 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

C07D 239/62 (2006.01)

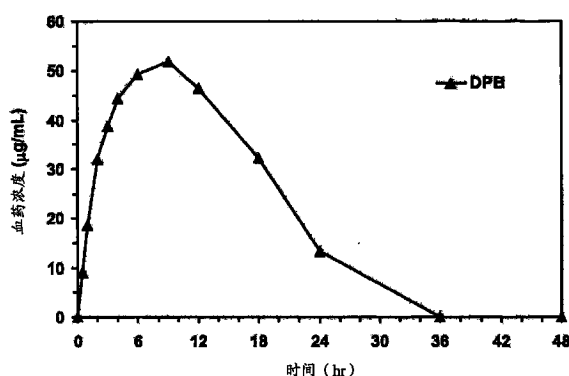
权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 8 页

(54) 发明名称

提高 5,5-二苯基巴比妥酸的生物利用度和
增强其脑递送的组合物及方法

(57) 摘要

本发明涉及一种提高 5,5-二苯基巴比妥酸的生物利用度和增强其脑递送的组合物及方法。具体地,本发明涉及一种给予口服剂型的 5,5-二苯基巴比妥酸的钠盐的方法,以提高 5,5-二苯基巴比妥酸的生物利用度并且增强其脑递送。



1. 5,5-二苯基巴比妥酸的分离盐在制备用于哺乳动物抗惊厥治疗的口服剂中的应用,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的分离盐为 5,5-二苯基巴比妥酸钠,并且其中所述口服剂是固态或悬浮剂。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的分离盐基本上为纯物质。

3. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的分离盐的纯度为至少约 90%。

4. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述口服剂是固态。

5. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述口服剂为片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、凝胶剂或者软凝胶剂。

6. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述口服剂型选自由片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂构成的组。

7. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述哺乳动物是狗。

8. 根据权利要求 1 所述的应用,其中所述哺乳动物是人。

9. 一种口服剂型,包括 5,5-二苯基巴比妥酸的分离盐和药用赋形剂,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的盐为 5,5-二苯基巴比妥酸钠,并且其中所述口服剂型是固态或悬浮剂。

10. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述口服剂是固态。

11. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述口服剂是干的。

12. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述分离盐包括基本上纯的 5,5-二苯基巴比妥酸盐。

13. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述口服剂型为单位剂型。

14. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的分离盐含有等摩尔量的钠阳离子和 5,5-二苯基巴比妥酸的阴离子。

15. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述口服剂型选自由片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、凝胶剂和软凝胶剂构成的组。

16. 根据权利要求 9 所述的口服剂型,其中所述口服剂型选自由片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂构成的组。

17. 一种药物产品,包含分离盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的盐为 5,5-二苯基巴比妥酸钠,并且其中所述药物产品是固态或悬浮剂。

18. 一种制备药物组合物的方法,包括步骤:a) 将 5,5-二苯基巴比妥酸与有机溶剂和碱混合,以形成 5,5-二苯基巴比妥酸的盐;和 b) 分离所述 5,5-二苯基巴比妥酸的盐,其中所述 5,5-二苯基巴比妥酸的盐为 5,5-二苯基巴比妥酸钠。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述碱被混合在乙醇中。

20. 根据权利要求 18 所述的方法,进一步包括将所述碱溶解在另一溶剂中并且将溶液中的所述碱加入到在有机溶剂中的 5,5-二苯基巴比妥酸溶液中。

21. 一种制备盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的方法,包括步骤:

a) 将 5,5-二苯基巴比妥酸溶解在一有机溶剂中,所述有机溶剂选自由四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、二乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、二甲氧乙烷、二氧六环、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙醇、n-丙醇、乙二醇、1,3-丁二醇、乙二醇单甲醚、N,

N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、N,N- 二甲基咪唑啉、二甲亚砜、环丁砜、乙腈及其混合物构成的组；

b) 向所述有机溶剂中加入碱,所述碱是氢氧化钠,其被加入到溶解的 5,5- 二苯基巴比妥酸溶液中以形成一种盐形式的 5,5- 二苯基巴比妥酸 ;以及

c) 分离所述盐形式的 5,5- 二苯基巴比妥酸。

22. 根据权利要求 21 的所述的方法,其中所述有机溶剂为四氢呋喃。

23. 根据权利要求 21 的所述的方法,其中在步骤 b) 中,所述碱和所述溶解的 5,5- 二苯基巴比妥酸以 1 : 1 的摩尔比提供。

24. 根据权利要求 21 的所述的方法,其中所述分离步骤是通过过滤实施的。

25. 根据权利要求 21 的所述的方法,进一步包括洗涤所述分离盐形式的 5,5- 二苯基巴比妥酸的步骤。

26. 根据权利要求 21 的所述的方法,其中所述盐形式是 5,5- 二苯基巴比妥酸钠。

27. 一种根据以下方法制备的分离盐形式的 5,5- 二苯基巴比妥酸,所述方法包括步骤 :

a) 将 5,5- 二苯基巴比妥酸溶解在一有机溶剂中,所述有机溶剂选自由四氢呋喃、2- 甲基 - 四氢呋喃、二乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、二甲氧乙烷、二氧六环、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙醇、n- 丙醇、乙二醇、1,3- 丁二醇、乙二醇单甲醚、N, N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、N,N- 二甲基咪唑啉、二甲亚砜、环丁砜、乙腈及其混合物构成的组；

b) 向所述有机溶剂中加入碱,所述碱是氢氧化钠,其被加到溶解的 5,5- 二苯基巴比妥酸溶液中,以形成盐形式的 5,5- 二苯基巴比妥酸 ;以及

c) 分离所述盐形式的 5,5- 二苯基巴比妥酸。

提高 5,5-二苯基巴比妥酸的生物利用度和增强其脑递送的组合物及方法

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 8 月 10 日的题为“提高 5,5-二苯基巴比妥酸的生物利用度和增强其脑递送的组合物及方法”的中国专利申请 No. 200580034058.7 的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据 35U.S.C. § 1.119(e) 要求于 2004 年 8 月 10 日提交的临时申请序列号为 60/600,327 的优先权,并且是 2003 年 12 月 11 日提交的美国序列号为 10/735,514 的部分继续申请 (CIP),后者要求于 2002 年 12 月 11 日提交的美国临时申请序列号为 60/432,470 的优先权,并且是 2003 年 1 月 30 日提交的美国序列号为 10/354,146 的 CIP,而后者要求于 2002 年 1 月 30 日提交的美国临时申请序列号为 60/352,273 的优先权,并且是 2004 年 6 月 10 日提交的美国序列号为 10/865,428 的 CIP,后者是 2003 年 1 月 27 日提交并且出版为 US6,765,379 的美国序列号为 10/333,957 的继续,US6,765,379 是 2001 年 7 月 26 日提交的 PCT/US01/23420 的国家阶段,其要求于 2000 年 7 月 26 日提交的美国临时申请序列号为 60/221,672 的优先权,所有这些披露内容通过引用形式被全部并入本文中。

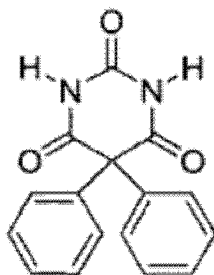
技术领域

[0004] 本发明涉及一种组合物及提高巴比妥酸衍生物的生物利用度和增强将其向哺乳动物中枢神经系统的递送的方法。特别地,本发明涉及给予一种含有 5,5-二苯基巴比妥酸盐的口服剂,以在哺乳动物的血液和脑中产生有效水平的 5,5-二苯基巴比妥酸的方法,该盐选自自由钠盐、钾盐和锂盐构成的组。

背景技术

[0005] 5,5-二苯基巴比妥酸 (DPB) 是非镇静巴比妥类药物中的一员,并且是 1,3-二甲氧甲基-5,5-二苯基巴比妥酸 (DMMDPB) 和单甲氧甲基-5,5-二苯基巴比妥酸 (MMMDPB) 的代谢物。自从 DPB 的合成在 1935 年首次报道,5,5-二苯基巴比妥酸 (DPB) 的医疗用途就被忽视,部分原因是由于其缺乏传说的催眠活性。(McElvain et al. “5,5-Diphenylbarbituric Acid” *J. Am. Chem. Soc.* 1935, 57:1301-04)。发现 DPB 只有在非常大的剂量时才有效,因此被认为没有药学用途。DPB 具有下述结构,并以自由酸的形式存在。对于发明所能了解的范围,没有盐形式的 DPB 被分离和报道。

[0006]



[0007] 5,5-二苯基巴比妥酸

[0008] 1945 年, Merritt 等人在数百种筛选的 DPB 化合物中对其在猫中的电休克发作阈值的升高进行了报道。(Experimental determination of anticonvulsive activity of chemical compounds" Epilepsia, 1945, 3 :751-75)。Merritt 等人将 DPB 描述为弱的抗惊厥剂。DPB(自由酸形式)以胶囊形式口服给予,但该作者指出“有些化合物在以溶液给予时有效,但以胶囊给予时完全无效”。1947 年, Alles 等人发现, DPB(自由酸形式)在延长在家兔中产生发作所需电流的持续时间方面具有活性(“Comparative central depressant actions of some 5-phenyl-5-alkyl-barbituric acids” J. Pharmacol., 1947, 89 :356-367)。

[0009] 1973 年, Raines 等人利用最大电休克发作 (MES) 试验重新评价了 DPB 在小鼠模型中的抗惊厥作用。(“A Comparison of the anticonvulsant, neurotoxic and lethal effects of diphenylbarbituric acid, Phenobarbital and diphenylhydantoin in the mouse” Journal of Pharmacology 1973, 186 :315-322)。通过胃管给予的 DPB 能够有效地保护小鼠不会出现由电休克或者戊四唑(一种化学惊厥剂)诱导的发作。然而,不可能通过胃管给予足以产生神经毒性或者致死的 DPB,因为弱可溶性的 DPB(自由酸形式)不能被充分吸收而达到这些后者的程度。在后继的大鼠研究中, Raines 等人检测了 DPB 的血药浓度和脑浓度,并且推测 DPB(自由酸形式)可能缓慢地从胃肠道被吸收然后慢慢地到达脑而提供抗发作活性。(“The effects of 5,5-diphenyl-barbituric acid on experimental seizures in rats :correlation between plasma and brain concentrations and anticonvulsant activity” Epilepsia, 1975, 16 :575-581)。

[0010] DPB 不是一个可行的口服治疗剂,很大程度上是由于与其较差的生物利用度相关的问题。已知 DPB 的水溶性极弱,在 pH 为 7 的水溶液中与苯巴比妥相比仅为 1/100 倍低的可溶性。(见, Epilepsia, 1973, 186, 315-22)。DPB 自由酸已经以不可溶形式(即,悬浮液)口服给药。事实上, Raines 等人认为“由于有限的水溶性,胃肠吸收不够有效……” J. Pharmacol. & Exp. Ther. 1973, 186 :315。因此, DPB 的低口服吸收归因于其生物利用度并非最理想,因此作为口服治疗剂的 DPB 具有有限的应用。若干研究得出结论:DPB(自由酸)的口服剂型效果不佳。现有技术也没有启示任何可以提高生物利用度的非镇静巴比妥药物的盐形式。具体地说,已经知道,对于一些巴比妥药物(例如,戊巴比妥),其钠盐的吸收比相应的自由酸更快,但其生物利用度则不是这样。(The Pharmacological Basis of Therapeutics 2001, p. 417, Tenth Ed.)。因为发现自由酸形式的 DPB 只是在大剂量时有效,所以还没有提出 DPB 在药物方面的应用。

[0011] 尽管作出大量的努力,在提高 DPB 的生物利用度方面还没有成功。这包括对替代的给药途径的探索。为此, Raines 等人比较了 DPB(自由酸形式)的腹膜内和口服给药,并将血浆 DPB 浓度与抗惊厥活性相关联。(“The effects of 5,5-diphenyl barbituric acid on experimental seizures in rats :correlation between plasma and brain concentrations and anticonvulsant activity” Epilepsia, 1975, 16, 575-81)。当与 DPB 的腹膜内给药相比时,发现 DPB(自由酸形式)的经口管饲效力低得多,这与 DPB 经口的吸收很差的结论很好地吻合。尽管具有较好的生物利用度,但是腹膜内给药并不代表实用的治疗途径。

[0012] 为了克服与 DPB 相关的低吸收问题, Raines 等人研究了用于静脉内给药的 DPB 盐

水溶液的制剂。(Epilepsia, 1985, 26 :158-166)。需要氢氧化钠来将 DPB 保持在溶液中,造成溶液约 10.5 至 12 的高 pH。这种碱性溶液的静脉内给药或者口服给药会引起显著的组织坏死,因此对于受治疗者的安全使用并非可行的选择。除了已知的 DPB(自由酸形式)的静脉内和腹膜内给药法,没有其他已知的 DPB 剂型能提供在哺乳动物中的良好生物利用度并因此允许 DPB 的最佳和持续循环水平(量)。

[0013] 已经作出多种努力来提供更高水平的 DPB,包括给予前药。对于人类,相比于大鼠或者狗,发现 DMMDPB 能被更好地吸收并且具有更长的半衰期(见例如,WO02/07729)。在人身上的出乎意料的高吸收和延长的半衰期产生这样的可能性,即 DMMDPB 可以导致产生 DPB 的持续源,提供延长时间的抗惊厥效能。为此,已作出使用 DMMDPB 和 MMMDPB 作为前药的许多努力,以试图提供治疗神经疾病的 DPB 的血药水平。例如,美国专利 No. 6,756,379 披露了 DMMDPB 和 MMMDPB 对于治疗尤其包括脑缺血、脑创伤、中风和癫痫症的神经疾病的应用。WO2004/052350 描述了 DMMDPB 和 MMMDPB 对运动障碍,更特别地对特发性震颤(家族遗传性震颤)的应用。DMMDPB 和 MMMDPB 作为 DPB 的前药的应用需要大剂量的前药(因为差的生物利用度)以提供理想、稳定的 DPB 血药浓度。当口服给予 DMMDPB 时,观察到在血清 DPB 水平的个体间和个体内的变化。个体间的变化可以反映差的和变化的生物利用度,或者可归因于 DMMDPB 在通过肝酶代谢成 MMMDPB 和 DPB 中的差异,其中,该酶的活性可以随受治疗者及其健康状况而变化。差的生物利用度可能导致个体间和个体内的变化。变化的血清水平是不希望的,因为它可能增加突发性发作的发生率和由过量药物水平产生的副作用。

[0014] 继续需要提供用于提高 DPB 的生物利用度和增强其脑递送至哺乳动物中枢神经系统的组合物和方法。还没有现有技术披露以具有提高的生物利用度的 DPB 盐形式的口服固体剂型。我们在本文报导了 DPB 盐的可靠合成以及口服固体剂型的 DPB 盐的生产。令人惊奇地,与其相应的自由酸相反,DPB 盐的口服剂型提供高并且持续的 DPB 血药浓度,并增强了 DPB 的脑递送,以致它在中枢系统中发挥其作用。相信提高的 DPB 生物利用度能够促进其治疗神经疾病中的有益作用。

发明内容

[0015] 本发明的目的是,通过以口服剂型给予分离盐(isolated salt)形式的 DPB 而提供巴比妥酸衍生物(即,DPB)向哺乳动物中枢神经系统的增强和有效的递送。优选地,该口服剂型为固体的干剂型。优选地,该盐形式的 DPB 为选自钠盐、钾盐和锂盐构成的组的盐。优选地,以足以确保在患有神经疾病的人中 DPB 的持续的治疗性血药浓度的剂量给予 DPB 钠盐。

[0016] 本发明的另一目的是提供一种方法,其中利用盐形式的巴比妥酸衍生物(即 DPB)将 DPB 递送至中枢神经系统(即通过血脑屏障),从而进入中枢神经系统和脑脊液。

[0017] 本发明的另一目的是提供一种用于治疗神经疾病的方法,包括给予分离盐形式的 DPB 以将 DPB 递送至中枢神经系统的步骤。优选地,该分离盐为 DPB 钠盐。

[0018] 本发明的再一个目的是提供一种组合物,其包含可用于改善 DPB 的体内递送的分离盐形式的 DPB。特别地,本发明的口服制剂提供了提高 DPB 在体内的生物利用度和增强其脑递送的优点。

[0019] 因此,本发明提供一种用于治疗哺乳动物神经疾病的方法,包括以足以提供有效

血药水平的 5,5-二苯基巴比妥酸的量,将包含 5,5-二苯基巴比妥酸的盐形式的口服剂给予哺乳动物的步骤。优选地,该口服制剂含有分离的 DPB 钠盐。

[0020] 根据本发明,该提高的生物利用度的特征在于至少 $800 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 。优选地,该提高的生物利用度的特征在于至少 $1200 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 。优选地,该提高的生物利用度的特征在于至少 $1500 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 。

[0021] 根据本发明,该提高的生物利用度的特征进一步在于至少 $50 \mu\text{g/mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 。优选地,该提高的生物利用度的特征进一步在于至少 $75 \mu\text{g/mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 。优选地,该提高的生物利用度的特征进一步在于至少 $100 \mu\text{g/mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 。

[0022] 根据本发明,当与自由酸形式相比较时,证实 5,5-二苯基巴比妥酸的盐形式具有提高的生物利用度。优选地,该提高的生物利用度的特征在于 5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 比通过口服给予相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 AUC_{0-48} 大至少约 1.5 倍。

[0023] 更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 AUC_{0-48} 大至少约 2 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 AUC_{0-48} 大至少约 3 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-48} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 AUC_{0-48} 大至少约 3.5 倍。

[0024] 优选地,该提高的生物利用度的特征进一步在于 5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 C_{max} 大至少约 1.25 倍。

[0025] 优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 C_{max} 大至少约 1.5 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 C_{max} 大至少约 2 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的 C_{max} 比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的 C_{max} 大至少约 2.5 倍。

[0026] 优选地,该盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸是 5,5-二苯基巴比妥酸钠盐、5,5-二苯基巴比妥酸钾盐或 5,5-二苯基巴比妥酸锂盐。更优选地,该盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸是 5,5-二苯基巴比妥酸钠盐。

[0027] 优选地,该盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸是以足以提供 5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的脑浓度大至少约 1.5 倍的量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的脑浓度大至少约 2 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的脑浓度大至少约 3 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比通过口服给药相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所提供的脑浓度大至少约 4 倍。

[0028] 优选地,给予的 5,5-二苯基巴比妥酸钠盐在给药后 24 小时提供至少约 $20 \mu\text{g/g}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度。更优选地,给予的 5,5-二苯基巴比妥酸钠盐在给药后 36 小时提供至少约 $20 \mu\text{g/g}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度。更优选地,给予的 5,5-二

苯基巴比妥酸钠盐在给药后 48 小时提供至少约 $8\text{ }\mu\text{g/g}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度。

[0029] 优选地,该口服剂型为片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、凝胶剂或者软凝胶剂。更优选地,该口服剂为固体形式,如片剂、丸剂、胶囊剂、或囊片剂。

[0030] 优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 0.5mg/kg 至约 100mg/kg 的剂量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 2mg/kg 至约 25mg/kg 的剂量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 3mg/kg 至约 15mg/kg 的剂量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 5mg/kg 至约 10mg/kg 的剂量给予的。

[0031] 优选地,对于 60kg 的受治疗者,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 30mg 至约 $3,000\text{mg}$ 的量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 60mg 至约 1500mg 的量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 150mg 至约 900mg 的量给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 300mg 至约 600mg 的量给予的。

[0032] 优选地,该神经疾病选自惊厥、癫痫症、脑缺血、创伤性脑损伤、中风、脊髓损伤、焦虑、神经紧张(疲劳)和运动障碍构成的组。优选地,该运动障碍为特发性震颤、张力障碍或者帕金森氏症。优选地,该运动障碍选自震颤、张力障碍、舞蹈病、手足徐动症、睑痉挛、偏侧投掷症(hemiballismus)、肌阵挛、斜颈、和书写痉挛组成的组。优选地,哺乳动物为狗、大鼠、小鼠、灵长类动物、牲畜或者宠物。优选地,哺乳动物为狗。更优选地,哺乳动物为人。

[0033] 相应地,本发明提供一种包含盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸和药学上可接受的赋形剂的口服剂型,所述盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸是选自 5,5-二苯基巴比妥酸钠、5,5-二苯基巴比妥酸钾和 5,5-二苯基巴比妥酸锂组成的组中的至少一种。优选地,该盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸是 5,5-二苯基巴比妥酸钠。更优选地,该口服剂型选自片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、凝胶剂和软凝胶剂组成的组。

[0034] 相应地,本发明提供一种制备含有盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的药物组合物的方法,包括步骤:a)将 5,5-二苯基巴比妥酸与有机溶剂和碱进行混合以形成 5,5-二苯基巴比妥酸的盐;b)分离该 5,5-二苯基巴比妥酸的盐。优选地,所述碱被混合在乙醇中。优选地,所述步骤进一步包括将碱溶解在另一种(第二)溶剂中,并且将溶液中的碱加入到在有机溶剂中的 5,5-二苯基巴比妥酸的溶液中。

[0035] 相应地,本发明提供一种制备盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的方法,包括步骤:

[0036] a) 将 5,5-二苯基巴比妥酸溶解在一有机溶剂中,该有机溶剂选自四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、二乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、二甲氧乙烷、二氧六环、乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙醇、n-丙醇、乙二醇、1,3-丁二醇、乙二醇单甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉、二甲亚砜、环丁砜、乙腈及其混合物构成的组;

[0037] b) 将碱加入该有机溶剂中,所述碱是选自氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂构成的组中的至少一种,其被加到溶解的 5,5-二苯基巴比妥酸溶液中,以形成盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸;以及

[0038] c) 分离该盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸。

[0039] 优选地,有机溶剂为四氢呋喃。优选地,在步骤 b) 中,碱和溶解的 5,5-二苯基巴比妥酸以约 1:1 的摩尔比提供。优选地,分离步骤是通过过滤进行的。优选地,本发明进

一步包括洗涤该分离盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸。优选地,该分离盐形式是 5,5-二苯基巴比妥酸钠。

[0040] 该盐形式的 DPB 可以是单取代的,具有大约等摩尔比的阴离子和阳离子。其基本上为纯的,并且是固态的。

附图说明

[0041] 图 1 示出了在给予毕尔格犬单次口服剂量的 MMMDPB(30mg/kg, n = 8) 之后, MMMDPB 和 DPB 的平均血药浓度。

[0042] 图 2 示出了在给予毕尔格犬单次口服剂量的 NaMMDPB(30mg/kg, n = 8) 之后, MMMDPB 和 DPB 的平均血药浓度。

[0043] 图 3 示出了在给毕尔格犬单次静脉注射 NaMMDPB(15mg/kg, T = 15min, n = 8) 之后, MMMDPB 和 DPB 的平均血药浓度。

[0044] 图 4 示出了在给予毕尔格犬单次口服剂量的 DPB(75mg/kg, n = 8) 之后, DPB 的平均血药浓度。

[0045] 图 5 示出了在给予毕尔格犬单次口服剂量的 NaDPB(75mg/kg, n = 8) 之后, DPB 的平均血药浓度。

[0046] 图 6 示出了在给毕尔格犬单次静脉注射 NaDPB(75mg/kg, T = 30min, n = 4) 之后, DPB 的平均血药浓度。

[0047] 图 7 示出了在给予 Sprague-Dawley 大鼠单次口服剂量的 DPB(150mg/kg, n = 18) 之后, DPB 的平均血药浓度。

[0048] 图 8 示出了在给予 Sprague-Dawley 大鼠单次口服剂量的 NaDPB(150mg/kg, n = 18) 之后, DPB 的平均血药浓度。

[0049] 图 9 示出了在给 Sprague-Dawley 大鼠单次静脉注射 NaDPB(150mg/kg, T = 30min, n = 18) 之后, DPB 的平均血药浓度。

[0050] 图 10 示出了在给予 Sprague-Dawley 大鼠单次口服剂量的 DPB(150mg/kg, n = 18) 之后, DPB 的平均脑浓度。

[0051] 图 11 示出了在给予 Sprague-Dawley 大鼠单次口服剂量的 NaDPB(150mg/kg, n = 18) 之后, DPB 的平均脑浓度。

[0052] 图 12 示出了在给 Sprague-Dawley 大鼠单次静脉注射 NaDPB(150mg/kg, T = 30min, n = 18) 之后, DPB 的平均脑浓度。

[0053] 下面提供的详细描述及其参考的附图仅用于描述和图解说明本发明的某些实施例和具体实施方式,而不用于穷举地描述或示出本发明的所有可能的具体实施方式或实施例。

具体实施方式

[0054] 定义:“DMMDPB”为 1,3-二甲氧基甲基-5,5-二苯基巴比妥酸;“MMMDPB”为单甲氧基甲基-5,5-二苯基巴比妥酸;“DPB”为 5,5-二苯基巴比妥酸。用于本发明目的的药物“生物利用度”既被定义为所给予剂型的药物进入系统循环的相对量,也被定义为药物出现在血流中的速率。生物利用度很大程度上由 AUC 反映, AUC 由至少三个因素控制:i) 吸

收,其控制生物利用度,然后 ii) 其组织再分配以及 iii) 消除(代谢降解,以及肾和其他机制);“绝对生物利用度”是在血管外给药后被吸收的药物相比于所给予剂量大小的程度或分数。“绝对生物利用度”通过考虑组织的再分配和生物转化(即消除)进行评估的,其中生物转化又可以通过药物的静脉内给予来评估。“提高的生物利用度”是指 DPB 的盐相比于自由酸形式的 DPB 具有更高的 AUC(假定代谢和组织分配相对不变)。优选地,提高的生物利用度是指至少 $800 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 的 5,5-二苯基巴比妥酸的 AUC_{0-t} 。“AUC”是指在血药浓度-时间曲线下的平均面积;“ AUC_{0-t} ”是指浓度-时间曲线下的从时间零到最后样品收集的时间的面积;“ AUC_{0-24} ”是指浓度-时间曲线下的从时间零到 24 小时的面积;“ AUC_{0-48} ”是指浓度-时间曲线下的从时间零到 48 小时的面积;“ $C_{\max}$ ”是指观测到的最大血药浓度;“ $T_{\max}$ ”(或“ $t_{\max}$ ”)是指达到 $C_{\max}$ 的时间;“ $t_{1/2}$ ”是指表观的半衰期,以 $(\ln 2/K_{\text{el}})$ 计算,其中, K_{el} 是指表观一级消除速率常数。“NaDPB”和“DPB 的钠盐”在本文中互换使用,是指 5,5-二苯基巴比妥酸钠;“NaMMDPB”和“MMDPB 的钠盐”在本文中互换使用,是指单甲氧基甲基-5,5-二苯基巴比妥酸钠。除非另有所指,“平均血药浓度”和“血药浓度”在文中互换使用;“平均脑浓度”和“脑浓度”在文中互换使用;“BQL”是指低于分析定量限度;“T”是指药物的静脉内注射时间(分钟);“HPLC”是指高效液相色谱;“药用盐”或“药学上可接受的盐”是指生理上可耐受的物质,其给予哺乳动物时通常不产生过敏或其他不利的反应,如胃炎、头晕等;“哺乳动物”是指高级脊椎动物,包括人和所有其他的以乳腺分泌的乳喂养幼崽,并具有通常或多或少覆盖有毛发的皮肤的动物;“治疗”用来包括缓解、减轻或消除哺乳动物神经疾病的至少一种症状。

[0055] 以前试图递送最佳血药浓度(blood level)的 DPB 的努力遭到失败,而本发明却获得成功。本发明解决了主要的与弱溶解的非镇静巴比妥药物(即 DPB)相关的生物利用度问题。本发明提供一种盐形式的 DPB,其提供足够的血药浓度,以产生对神经疾病的有临床意义的改善。

[0056] 本发明提供了制备和分离多种盐形式的 DPB 的方法。本发明中的 DPB 的盐包括选自由 DPB 钠、DPB 钾和 DPB 锂构成的组的至少一种化合物。DPB 的其它药学可接受盐也适于实施本发明。

[0057] 本发明意外地发现了一种用于向需要治疗神经疾病的受治疗者递送 DPB 的新方法,包括以口服剂型给予分离盐形式的 DPB 的步骤;优选地,该口服剂型含有 5,5-二苯基巴比妥酸钠。本发明的组合物和方法比现有技术具有显著的临床优势,因为它提供了 DPB 的提高的生物利用度和增强的向中枢神经系统的递送。

[0058] 除了允许不频繁的给药(这能大大提高受治疗者对药物的顺应性)外,本发明还提供了一种 DPB 盐的剂型,其具有提高的生物利用度,这可显著增大每一剂药物的可靠性。本发明还确保对于 DPB 的治疗有效性至关重要的最佳血清和组织中 DPB 水平的维持。因此,更高有效的生物利用度的优点包括较低的剂量、顺应性提高而丸数较少(例如,一天一个)、治疗可靠性和可预测性。

[0059] DPB 盐有优势的生物利用度来自增大的吸收速率和程度,其通过在确定时间段(例如 8、12、24、36 和 48 小时)内的 AUC 和 $C_{\max}$ 来衡量。不用于限制,假定对于 DPB(自由酸)和盐形式的 DPB 来说,组织再分配和生物转化(例如代谢)以及排泄的过程很可能大致相同,并且盐形式的优势主要来自快速吸收。例如,较高的 $C_{\max}$ 可以导致较高的 DPB 脑水

平。另一方面,有可能在哺乳动物中金属阳离子(例如钠)与DPB部分在一起,在此情况下,吸收后的药理学现象在更高效的生物利用度中也发挥作用。

[0060] 本发明是出人意料的,根据观察结果,诸如戊巴比妥的其他巴比妥药物的盐(尽管改变了吸收速率)并不具有提高生物利用度的这种独特性能。(见 The Pharmacological Basis of Therapeutics 2001, p. 417, Tenth Ed.)

[0061] 生物利用度研究

[0062] 本发明惊人地发现,DPB盐的剂型比其自由酸对应物表现出提高的生物利用度。不希望受理论的限制,可以认为提高的生物利用度至少部分可归因于DPB吸收的增加,最终导致DPB血清水平的增加。提高的药物生物利用度经常由AUC(浓度-时间曲线)的增加来反映。在有些情况下,提高的生物利用度也可以由 C_{max} 的增加来反映

[0063] AUC和 C_{max} 的计算

[0064] 根据本发明,药物代谢动力学参数(简称药动参数)是利用标准非房室方法(如在WinNonlin™4.0.1中执行的)计算得到。对于每个取样时间和每次处理,对MMMDPB和DPB血药浓度计算平均值、标准偏差(SD)和变异的百分比系数(CV(%))。该平均值、SD和CV(%)被用来计算对于每个动物和每个分析对象的 AUC_{0-t} ($\mu g \cdot h/mL$)、 C_{max} ($\mu g/mL$)(最大观察浓度)、 T_{max} (小时)(达到最高浓度的时间)以及 K_{el} (消除速率常数)。

[0065] 对于每一个接受口服给予NaDPB、NaMMMDPB或其自由酸对应物的动物测定浓度-时间曲线(AUC)下的面积。利用采用近似积分式的线性梯形规则来计算 AUC_{0-t} 。计算每个梯形的面积,所有梯形的面积总和得到曲线下真实面积的估计值。(见Gibaldi et al., *Pharmacokinetics*, 2nd Ed. Marcel Dekker, Inc., 1982; Yeh et al., *A comparison of numerical integrating algorithms by trapezoidal, lagrange, and spline approximations*, *J. Pharmacokinetic Biopharm.* 6:79(1978),其披露内容以引用形式并入本文)然后为每一浓度-时间图确定 C_{max} 和 T_{max} 。使用血药浓度值(y)对时间(x)的自然对数 $\log(\ln)$ 的回归分析来计算消除速率常数(K_{el})。

[0066] 药物代谢动力学特征

[0067] 如上所述,本发明在于这样的发现:盐形式的DPB具有改善的可同时实现两个结果的药物动力学特征。第一,含有盐形式的DPB的口服剂型在给药后一段时间内(例如48小时内)维持治疗水平的DPB。第二,含有盐形式DPB的口服剂型导致将DPB最佳递送至血液和中枢神经系统(例如脑),在那里产生神经上的有益效果。

[0068] 为了获得这些有益效果,必须将盐形式的DPB制成DPB的口服剂型,以获得当相比于相应自由酸形式的DPB的口服剂型时的特定药动参数。盐形式的DPB、尤其是5,5-二苯基巴比妥酸钠的口服剂型通过增大DPB的血药浓度而显著改善生物利用度以及DPB的血药浓度-时间分布(例如 AUC_{0-t} 和 C_{max})。除了增大最高DPB血药浓度(即 C_{max})之外,对于盐形式的DPB的口服剂型来说,增大被吸收的DPB总量(总药物吸收量称作AUC或者曲线下的面积)也是重要的。

[0069] 当与自由酸形式的5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型相比时,盐形式的5,5-二苯基巴比妥酸(如5,5-二苯基巴比妥酸钠)的口服剂型的AUC增大至少约1.5倍。对于盐形式的5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型,在24小时、36小时和48小时时间间隔内的所有AUC皆表现出增大。优选地,该口服剂型包含足量的盐形式的5,5-二苯基巴比妥酸,当相比于

自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型时,其提供大至少约 2 倍的 AUC。更优选地,该口服剂型包含足量的盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,当相比于比自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型时,其提供大至少约 3 倍的 AUC。更优选地,该口服剂型包含足量的盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,当相比于自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型时,其提供大至少约 3.5 倍的 AUC。因此,就吸收程度而言,应该认为本发明的盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型提高了 DPB 的生物利用度。

[0070] 当相比于自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型的 $C_{\max}$ 时,盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸(如 5,5-二苯基巴比妥酸钠)的口服剂型的 $C_{\max}$ 大至少约 1.5 倍。对于盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型,在 24 小时、36 小时和 48 小时间隔内的所有血药浓度皆表现出增大。更优选地,该口服剂型包含足量盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,当相比于比自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型时,其提供大至少约 2 倍的 $C_{\max}$ 。更优选地,该口服剂型包含足量的盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,当相比于比自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型时,其提供大至少约 2.5 倍的 $C_{\max}$ 。更优选地,该口服剂型包含足量的盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,当相比于比自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型时,其提供大至少约 3 倍的 $C_{\max}$ 。因此,就最高血药浓度而言,应该认为本发明的盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸的口服剂型产生了提高的 DPB 生物利用度。

[0071] DPB 口服生物利用度的提高被认为在保持治疗有效性方面是至关重要的,其由最佳 AUC 来反映。最佳 $C_{\max}$ 可进一步反映提高的 DPB 口服生物利用度。DPB 充分递送至中枢神经系统被认为在其对受治疗者患有神经疾病的中枢神经系统的作用中起着重要作用。预计需要至少约 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 的血药浓度。更优选地,预计最佳血药浓度可以是约 $10 \mu\text{g/ml}$ 至约 $125 \mu\text{g/ml}$ 的 DPB。更优选地,预计最佳血药浓度可以是约 $15 \mu\text{g/ml}$ 至约 $75 \mu\text{g/ml}$ 的 DPB。

[0072] 在此指出,含有 MMMDPB 钠盐的口服剂型并不增大 DPB 的生物利用度。相比于口服给予自由酸形式的 MMMDPB,在口服给予钠盐形式的 MMMDPB 后,DPB 的 AUC_{0-t} 和 $C_{\max}$ 实际上更低(分别为 $135.10 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 对 $193.18 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 和 $7.28 \mu\text{g/ml}$ 对 $9.39 \mu\text{g/ml}$)(参见表 1)。因此,钠盐形式的 MMMDPB 不能增加 DPB 的生物利用度。

[0073] 优选地,足量给予盐形式的 5,5-二苯基巴比妥酸,以提供比口服给予相同量自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所观察到的大至少约 1.5 倍的 5,5-二苯基巴比妥酸脑浓度。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比口服给予相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所观察到的大至少约 2.0 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比口服给予相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所观察到的大至少约 3 倍。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸的脑浓度比口服给予相同量的自由酸形式的 5,5-二苯基巴比妥酸所观察到的大至少约 4 倍。

[0074] 本发明的盐形式的 DPB 的口服剂型提供了向中枢神经系统(例如脑)的最佳 DPB 输送。优选地,给予单次口服剂量的 5,5-二苯基巴比妥酸钠可以在给药后 24 小时产生至少约 $20 \mu\text{g/g}$ 的 DPB 脑浓度。优选地,给予单次口服剂量的 5,5-二苯基巴比妥酸钠可以在给药后 36 小时产生至少约 $20 \mu\text{g/g}$ 的 DPB 脑浓度。优选地,给予单次口服剂量的 5,5-二苯基巴比妥酸钠可以在给药后 48 小时产生至少约 $8 \mu\text{g/g}$ 的 DPB 脑浓度。

[0075] 基于来自利用最大电休克发作(MES)试验的动物研究的累积观察结果(参见,例

如 *Epilepsia* 1975, 16 :575-581), 一般认为小于 $1 \mu\text{g/ml}$ 的 DPB 脑浓度通常是无效的或者效果很弱 (大约 20% 或者更小的保护); 超过 $10 \mu\text{g/ml}$ 的脑浓度通常有效 (50% 或者更大的保护); 而 $1-10 \mu\text{g/ml}$ 的脑浓度具有变化的作用 (在 30% 和 40% 之间的保护)。因此, 本发明的盐形式的 DPB 的口服剂型能够充分地向脑提供有效量的 DPB, 以在其中发挥其药理学作用 (诸如抗惊厥和神经保护)。

[0076] 不希望受理论束缚, 认为 DPB 的钠盐能由肠更快且更完全地更好吸收。还认为所得到的较高 DPB 的血药浓度导致药物更快地进入中枢神经系统。

[0077] 一般说来, 经口给予的药物由于使用的便利性、成本节约和受治疗者的顺应性的缘故是优选的。然而, 对于很多疏水性药物来说, 由于不能吸收, 所以经口摄取常常无法形成有效的血药浓度。此外, 当从胃肠道吸收的药物在进入大循环之前就被肝脏大量代谢时, 这种给药途径就会存在问题。我们意外地发现, 盐形式的 DPB (即 5,5-二苯基巴比妥酸钠) 更好地获得 DPB 的血药浓度, 以便递送最佳血药浓度的 DPB。利用口服给予 DPB 钠盐后增大的血药浓度相当于静脉给药的血药浓度。然而, 药物注射有它的不足。需要受过训练的人员。给药的速度至关重要, 并且需要仔细调整和监控。必须严格防止感染, 注射时会伴随疼痛, 而且通常比口服药更昂贵和更不安全。

[0078] 对于 DPB 以及所有其他被测试的非镇静巴比妥药物, 观察到在雌性大鼠中的药动参数 AUC_{0-t} 和 C_{max} 比雄性大鼠中的大 (见表 3 和图 5)。我们观察到, 盐形式 DPB 的给予减小了雌性和雄性大鼠间的血药浓度的差别。该观察结果是出人意料和令人惊讶的。据发明人目前所知, 还没有报导涉及可以减小在雌、雄性之间血清巴比妥药物的差别的巴比妥盐, 更不用说非镇静巴比妥药物。不希望受理论束缚, 该意外发现与盐形式的 DPB 能导致更好的 DPB 吸收, 并因此减小两性之间的差别的假设相一致。

[0079] 根据本发明, 本发明提供向包括脑的中枢神经系统递送巴比妥酸衍生物 (即 DPB) 的方法。在哺乳动物中, 脑是通过血脑屏障保持其环境不变的。血脑屏障将脑与血液循环分开并涉及脑体内平衡。血脑屏障和血-脑脊液屏障常常阻碍或者减缓药物进入中枢神经系统。血脑屏障由各种细胞型 (如内皮细胞、星形胶质细胞、小神经胶质细胞、血管周围巨噬细胞和周细胞) 构成。大脑细胞和内皮细胞形成血脑屏障的形态和功能基础。大量的脑和脊髓被称为脑脊髓液的特别分泌的清澈液体包围。药物在进入脑脊髓液 (在这里它们可以自由扩散进入脑组织中) 之前需要移动穿过血脑屏障。诸如巴比妥酸衍生物的药物进入中枢神经系统要受血脑屏障的限制。我们出人意料地发现, 口服给予钠盐形式的 DPB 提高了生物利用度, 并使 DPB 能够容易地进入中枢神经系统, 如通过脑的外观所证实的。认为更高速率和更高程度的 DPB 向中枢神经系统的递送提供了通过这一类非镇静巴比妥衍生物对神经疾病的快速且有效的治疗。

[0080] 本发明旨在提供治疗哺乳动物中神经疾病的方法。为了本发明的目的, 所述哺乳动物包括啮齿动物 (如大鼠), 狗, 人等。优选地, 哺乳动物是人。更具体地, 本发明通过利用有效量 DPB 来提供提高的生物利用度而提供治疗受治疗者的神经缺陷的方法。根据本发明, “受治疗者” 一词包括任何需要用 DPB 治疗的哺乳动物, 特别是患有神经疾病的人类患者。

[0081] 为了本发明的目的, 神经疾病包括但不限于惊厥、癫痫发作、癫痫症、脑缺血、创伤性脑损伤、中风、脊髓损伤、焦虑、神经紧张和运动障碍。运动障碍包括种类广泛的疾病

状态和生理疾病。非限制性的例子包括各种运动障碍,如震颤、张力障碍、舞蹈病、手足徐动症、睑痉挛、偏侧投掷症、肌阵挛、以及病灶性张力障碍如书写痉挛和斜颈。这些异常的非本意的运动可能在速率、频率、周期性和进展上有所不同。这样的运动有时可以在叠加(overlapping)疾病中观察到,如帕金森氏病;特发性震颤,又名良性震颤或者家族性震颤;抽动性疾病,例如图雷特(Tourette)综合征;阵发性肌张力障碍(包括书写痉挛),进行性核上性麻痹和威尔逊(Wilson)症。特发性震颤是最常见形式的震颤之一,并且是所有运动障碍中最常见的,它影响大约1-22%的老年人口。帕金森氏病进行性障碍,在50岁以上人群中患病率为1-2%。优选地,该神经疾病为脑缺血、癫痫症、特发性震颤或者帕金森症。

[0082] 在本发明的组合物中,盐形式的DPB或者其药学可接受盐的剂量依几种因素,包括但不限于年龄、体重和患者物种、受治疗者的总体健康、在神经受损中的症状的严重性、组合物是否是单独给予还是与其他药剂联合给予、副作用的发生率等等而变化。

[0083] 尽管可以单独给予盐形式的DPB,但是优选以药物组合物给予。优选地,本发明的药物组合物包括至少一种DPB的钠盐(如上所述)以及它的一种或多种可接受的载体和可选的其他治疗剂。

[0084] 上述方法可以通过与药物组合物中其他活性成分相联合地给予该化合物本身(例如盐形式的DPB)而实施。适用于本发明的其他治疗剂是通过相同或其他机制对预期目的有效的任何相容的药物,或者是对本发明这些药剂例如其他巴比妥衍生物,特别是MMMDPB、DMMDPB或其他非镇静的巴比妥药物提供补充效果的药物。在联合疗法中使用的化合物可以同时地给予(或者以分开制剂或者以组合制剂),或者在不同于本发明化合物的时间给予,例如按先后顺序,以达到联合的效果。给药的量和策略由从业者调节,优选一开始降低其标准剂量,然后以滴定法测定上调剂量,直到获得最佳结果。本发明的治疗方法可以与其他疗法联合使用,对此从业者不需要过度试验就可确定。

[0085] 包括DPB的钠盐、钾盐和锂盐的药物组合物

[0086] 本发明涵盖利用盐形式的DPB的药物组合物、药物剂型、药盒以及治疗神经疾病的方法。本发明的药物组合物包含盐形式的DPB和药用赋形剂。优选地,该药物组合物包括DPB的分离盐。优选地,该盐形式为钠盐、钾盐、锂盐等。更优选地,该盐形式为DPB的钠盐形式。

[0087] 本发明的药物组合物可以以干的口服制剂形式经口给予。根据本发明,该盐形式的DPB可被制成多种用于治疗用途,尤其是治疗神经疾病的药物组合物和剂型。本发明的药物组合物可以以片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂、粉剂、颗粒剂、悬浮剂、凝胶剂等经口给予。口服组合物可以包括常用载体、赋形剂和稀释剂。本发明药物组合物的口服剂型可以用本领域已知技术制备,并含有治疗上有效量的分离盐形式的DPB。对于本发明制剂的治疗有效的口服剂量根据从业医生的判断通过标准临床技术来确定。例如,除医学参考书和药理学文献提供的信息外,可以用熟知的体外或者体内化验来帮助确定最佳剂量。

[0088] 本发明的药物组合物可以单独使用,或者在适当情况下,与其他药物活性化合物结合使用。例如,可以与其他镇静性巴比妥药物结合使用。

[0089] 本发明的药物组合物可以含有一种或多种药用赋形剂。赋形剂出于多种目的被加入到组合物中。该组合物可以方便地以单位剂量形式提供,并且由本领域已知的

方法制备。这样的方法包括将活性成分与载体相组合的步骤,其中载体本身可以包括一种或多种辅助成分。一般地,该剂型的制备是通过均匀而密切地使活性成分与液体载体、或者细分固体载体或者二者的结合相混合,然后必要时成形该产物。可以使用各种单位剂量和多剂量容器,例如密封的安瓿和针剂药瓶,这在本领域是熟知的(见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., Eighteenth edition (1995), 其披露内容以引用形式并入)。

[0090] 优选地,该药物组合物是干的口服剂型。优选地,该药物组合物是固体剂型。优选地,该药物组合物是选自由片剂、丸剂、胶囊剂、囊片剂、粉剂和颗粒剂构成的组的口服剂型。干的剂型可以包括药学可接受的添加剂,如赋形剂、载体、稀释剂、稳定剂、增塑剂、粘结剂、助流剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、塑化剂,着色剂、成膜剂、增味剂、防腐剂、给药载体(dosing vehicle)以及前述中的任意结合。

[0091] 本发明的药物组合物可以以单位剂量形式提供,其中每一剂量单位(例如片或胶囊)含有预定量的单一的或与其他药物学活性剂相结合的药物。“单位剂量形式”或“单位剂型”是指对人和动物受治者适合作为单次剂量的物理上分开的单位,每一单位含有预定量的单一、或与其他药物学活性剂联合的本发明组合物,以足以产生希望作用的量计算,与药用赋形剂(例如盐水)相结合。本发明的新的单位剂型的规格取决于要达到的具体效果和药物在特定宿主体内的具体药物代谢动力学参数。

[0092] 片剂和丸剂可以另外地用肠溶衣和其他控释涂层(缓释涂层)制备,只要其提供类似的药动特征即可。该涂层(膜)可以用药学可接受染料着色。涂层液(coating liquid)中的染料和其他赋形剂的量可以变化,并且不影响片剂或者丸剂。涂层液通常包含成膜聚合物,如在丙烯酸聚合物或者聚合物混合物中的羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯或醚。该涂层溶液通常是水溶液,其还可以包含丙二醇、山梨聚糖单油酸酯、山梨酸、填料和/或如二氧化钛(一种药用颜料)的着色剂。

[0093] 稀释剂增加固体药物组合物的体积,可以使含有该成分的药物剂型易于生产和方便受治疗者和护理人员使用。用于固体组合物的稀释剂包括例如微晶纤维素(如 **AVICEL[®]**)、聚合物(如羟丙基甲基纤维素)超细纤维素、乳糖、磷酸氢钙、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(如 **Eudragit[®]**)、氯化钾、粉末纤维素、氯化钠、山梨醇和滑石。

[0094] 用于固体药物组合物的粘合剂包括阿拉伯树胶、褐藻酸、卡波姆(如 carbopol)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(如 **KLUCEL[®]**)、羟丙基甲基纤维素(如 **METHOCEL[®]**)、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(povidone)(如 **KOLLIDON[®]**、**PLASDONE[®]**)、预胶化淀粉、藻酸钠和淀粉。

[0095] 通过向组合物加入崩解剂可以增加紧密的药物组合物在受治疗者胃中的溶解速率。崩解剂包括褐藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(如 **AC-DI-SOL[®]**、**PRIMELLOSE[®]**)、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium),聚乙烯聚吡咯烷酮(如

KOLLIDON[®]、POLYPLASDONE[®])、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾 (polacrillin potassium)、粉末纤维素、预胶化淀粉、藻酸钠、羧基乙酸淀粉钠 (如 EXPLOTAB[®]) 和淀粉。

[0096] 可以加入助流剂来改善非紧密固体组合物的流动性能和提高剂量给药的精确性。可以作为助流剂的赋形剂包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉末纤维素、滑石粉和磷酸钙。

[0097] 当通过压实粉末组合物来制备诸如片剂的剂型时,该组合物承受来自冲压机和冲模的压力。一些赋形剂和活性成分易于粘结到冲压机和冲模的表面,这可以使产物具有凹痕和其他表面瑕疵。润滑剂可以加入到组合物中,以减少粘结并使产物易于从冲模的释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、十八烷基富马酸钠、硬脂酸、滑石粉和硬脂酸锌。增味剂和味道强化剂使该剂型更让受治疗者接受。用于可包含在本发明组合物中的药物的常用增味剂和味道强化剂包括麦芽醇、香兰素、乙基香兰素、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽醇和酒石酸。本发明的经口给药的制剂还可以可选地包括一种或多种甜味剂和一种或多种增味剂,以提供药学上更可口的制剂。组合物还可以用药用着色剂着色,以改善外观和/或促进受治疗者对产品和单位剂量水平的识别。

[0098] 赋形剂和用量的选择由制剂设计师根据经验并考虑标准工序和本领域参考资料很容易确定。本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、聚集体和压实组分。本发明的优选途径是口服。该剂量可以以单位剂型方便地提供,并用药学领域的任何熟知方法制备。剂型包括固体剂型,如片剂、丸剂、粉剂、胶囊、颗粒剂、囊片剂、小袋剂、药片和锭剂。本发明特别优选的剂型为片剂。

[0099] 在神经疾病的治疗中,盐形式的 DPB 的预防性或治疗性单剂的量通常随神经疾病的严重程度和类型而不同。该单次剂量(和可能的用药频率)也会根据受治疗者的年龄、体重、响应和过去的治疗史而有所不同。适宜的给药策略可以由本领域技术人员在考虑这样的因素通过依据例如,文献中报导的剂量和 Physician's Desk Reference[®]推荐的剂量而容易地选择:。

[0100] 在本发明的一个具体实施方式中,盐形式的 DPB(如 NaDPB)是以单剂量口服给予。优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 0.5mg/kg 至约 100mg/kg 的剂量口服给予。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 2mg/kg 至约 25mg/kg 的剂量口服给予。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 3mg/kg 至约 15mg/kg 的剂量口服给予。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以约 5mg/kg 至约 10mg/kg 的剂量口服给予。

[0101] 优选地,对于 60kg 的受治疗者,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 30mg 至约 3,000mg 的量给予。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 60mg 至约 1,500mg 的量口服给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 150mg 至 900mg 的量口服给予的。更优选地,5,5-二苯基巴比妥酸钠是以每天约 300mg 至 600mg 的量口服给予的。

[0102] 在本发明的另一具体实施方式中,盐形式的 DPB 是口服给予的,并且每天用量为约 1mg 至约 2,000mg,优选约 50mg 至约 1,000mg,更优选约 100mg 至约 750mg,并且最优选约 200mg 至约 500mg。

[0103] 本发明包括用治疗上安全和有效剂量的 DPB 来治疗神经疾病的方法。因此,在本发明的另一具体实施方式中,盐形式的 DPB 是以约一周为一个循环(例如,一天一次,连续

一周)给予的。在本发明的另一具体实施方式中,盐形式的DPB是以约2周为一个循环(例如,一天一次,连续2周)给予的。本发明还允许增加DPB盐给药循环的频率、数量和长度。在本发明的另一具体实施方式中,DPB盐是以更大数量的日剂量以及通常足以治疗潜在神经疾病的周期进行给予的。

[0104] 以上提供的剂量和频率由本文使用的术语“治疗有效的”、“预防有效的”、和“治疗或预防有效的”所涵盖。当具体到DPB盐的量时,这些术语还涵盖减轻、预防或者消除与潜在神经疾病有关的副作用的DPB的量。

[0105] 根据本发明,在口服给予DPB盐后,通过在给定时间对于口服给予的DPB盐的AUC而测得的DPB的绝对生物利用度,与静脉(IV)给药相比,至少为约55%、65%、75%或者85%。

[0106] 本发明的药物组合物可以给予空腹的人。本发明组合物还可以给予饭后的人。

[0107] 本发明还包括简化给予受治疗者适当量的盐形式的DPB的药盒。本发明的典型药盒包括分离盐形式的DPB剂型和药用赋形剂。

[0108] 在一具体实施方式中,本发明提供一种制备含有盐形式的5,5-二苯基巴比妥酸的药物组合物的方法,包括步骤:a)将5,5-二苯基巴比妥酸与有机溶剂和碱混合以形成5,5-二苯基巴比妥酸的盐;和b)分离该5,5-二苯基巴比妥酸的盐。

[0109] 在另一具体实施方式中,本发明提供了一种制备药物组合物的方法,包括步骤:a)将5,5-二苯基巴比妥酸溶解在有机溶剂中,该有机溶剂选自四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、二乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、二甲氧乙烷、二氧六环、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙醇、n-丙醇、乙二醇、1,3-丁二醇、乙二醇单甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉、二甲亚砜、环丁砜、乙腈及其混合物构成的组;b)向所述有机溶剂中加入碱溶液,所述碱是选自氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液和氢氧化锂溶液构成的组中的至少一种,其被加到溶解的5,5-二苯基巴比妥酸溶液中,以形成盐形式的5,5-二苯基巴比妥酸;以及c)分离5,5-二苯基巴比妥酸的盐。优选地,该盐是5,5-二苯基巴比妥酸的钠盐。

[0110] 5,5-二苯基巴比妥酸的溶解步骤可以在多种溶剂中进行。所用溶剂的实例包括醚,如四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃、二甲氧乙烷、二氧六环和二乙二醇二甲醚;芳香烃,如苯、甲苯、二甲苯、氯苯和二氯苯;醇,如乙醇、n-丙醇、乙二醇、1,3-丁二醇和乙二醇单甲醚;酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、和N,N-二甲基咪唑啉;含硫的烃,如二甲亚砜和环丁砜,以及水;或极性非质子溶剂如乙腈等。优选地,该有机溶剂为四氢呋喃。

[0111] 在上述反应中,使用约1:1摩尔比的5,5-二苯基巴比妥酸和碱。该反应进行的温度将由本领域技术人员根据所使用的碱和溶剂加以调节。

[0112] 分离步骤可以通过过滤进行。本领域技术人员还可以采用其他便利的方法。可选地,搅拌和冷却可以促进沉淀。优选地,溶液被冷至约4°C。优选地,溶液在室温下搅拌约2小时,然后冷却至4°C。优选地,本发明还包括洗涤分离的5,5-二苯基巴比妥酸的盐的步骤。

[0113] DPB盐的纯度至少为约90%。纯度可以至少为约95%、97%、或99%。在本文中,纯度是指DPB盐除以DPB盐加上自由酸的总量的比值。基本上纯的DPB盐是至少约90%纯

的盐。

[0114] 所给予受治疗者的 DPB 钠盐的精确数量随疾病的程度和受治疗者的大小而不同。正常体重 ($\sim 60\text{kg}$) 的成年人可以从约 0.5mg/kg 至约 50mg/kg 的剂量开始。优选地, DPB 钠盐的量为约 2mg/kg 至约 25mg/kg 。更优选地, DPB 钠盐的量为约 3mg/kg 至约 15mg/kg 。更优选地, DPB 钠盐的量为约 5mg/kg 至约 10mg/kg 。片剂、胶囊剂、锭剂和其他剂型优选包含单位剂量的 DPB 钠盐。

[0115] 以单剂给予受治疗者的本发明的药物组合物的日剂量可以为约 30mg 至约 $3,000\text{mg}$ 。优选地, 每日剂量为约 60mg 至约 $1,500\text{mg}$ 。更优选地, 每日剂量为约 150mg 至约 900mg 。更优选地, 每日剂量为约 300mg 至约 600mg 。

[0116] 本发明的一具体实施方式涉及包含二苯基巴比妥酸的盐的固体口服药物剂型。本发明提供了一种包括将碱加入到二苯基巴比妥酸以制备 DPB 的盐的方法。本发明涉及一种生产药物产品的方法, 包括将 DPB 盐与载体复合以制得固体剂型。本发明涉及一种方法, 包括按临床可接受的剂量以固体剂型将 DPB 盐经口给予哺乳动物。该剂量可产生至少约 $25\mu\text{g/ml}$ 的 DPB 血药浓度。该给药方法产生治疗效果。该剂量有效地提供神经保护。组合物的有效量可以是在宿主中产生预期药理学效果的量。

[0117] 本发明的一个具体实施方式涉及一种固体口服药物剂型, 其包含二苯基巴比妥酸的钠盐或钾盐。根据本发明的方法包括将自由酸的 DPB 转化成钠盐或者钾盐形式。本发明提供一种生产药物产品的方法, 包括将 DPB 盐与载体复合以制得固体剂型, 其中所述盐为钠盐或钾盐。本发明涉及一种治疗神经障碍 (紊乱) 的方法, 包括按有效获得预期的药理学效果的量以固体剂型将 DPB 盐经口给予哺乳动物。该障碍可以是紧张或应激症状或者神经功能障碍, 如惊厥、癫痫发作、肌肉僵硬, 神经紧张和焦虑。该组合物可以用于治疗癫痫症或作为神经保护剂, 并且能够给予正经历外科手术或经历或具有下述危险的个体: 心房纤颤、短暂性脑缺血发作、脑缺血、头外伤或者其他急性神经损伤。该药物组合物可以是涂有涂层的片剂, 或者硬的或软的胶囊。剂量可以至少为约 0.5 、 1 、 5 、 10 、或 15mg/kg/天 , 并且可以产生至少约 $10\mu\text{g/ml}$ 的 DPB 血药浓度。

[0118] 以固体口服药物剂型使用的本发明的 DPB 盐可以是药理学可接受盐, 其包括衍生自合适的碱如碱金属 (例如钠、钾)、碱土金属 (例如钙、镁)、铵等的盐。所有这些盐形式可以通过使适宜的碱与自由形式的该化合物反应, 用传统方法从相应化合物制得。该盐可以与赋形剂结合并形成固体剂型。

[0119] 本发明的组合物和方法可以用于治疗各种受治疗者群 (雄性 / 雌性、年轻 / 年老), 其具有可接受的个体内和个体间差异, 显著小于使用 DPB 自由酸所存在的差异。本发明提供通过血清 DPB 测得的提高的有效生物利用度。本发明可以在一短时间 (~ 8 、 12 、 18 或 24 小时) 内比自由酸的同样剂量和剂型提供更高的血清水平 (AUC 和 / 或 C_{max})。该方法在一段时间内可以提供与较高剂量的自由酸相同的血清水平。

[0120] 根据本发明, 用于获得 DPB 的目标疗效血药浓度的方法包括给予分离的 DPB 钠盐。该治疗血药浓度可以通过 AUC 或 C_{max} 来衡量, 并高于对 DPB 自由酸所测得的水平。用以产生 DPB 的目标血药浓度而给予的 DPB 的量至少比用 DPB 自由酸所需要的量少约 10% 、 20% 、 30% 、 40% 、或 50% 。对给定血药浓度所需的 DPB 盐的量比对于同样血药浓度所需的 DPB 自由酸的量少约 $1/5$ 、 $1/4$ 、 $1/3$ 或 $1/2$ 。

[0121] 本发明的方法和组合物有效地产生约 10-125、25-100 或者 40-80 $\mu\text{g/ml}$ 的 DPB 血药浓度。

[0122] 现在已经大致描述了本发明,通过参考下面的实施例将更好地理解本发明,这些实施例的提供仅仅是出于例举说明的目的,并不用于限制本发明或其任何实施方式,除非其明确指出。

实施例

[0123] 实施例 1 盐形式的 DPB 的制备

[0124] 钠盐

[0125] 材料 :

[0126]

化合物	分子量	重量 (克)	毫摩尔	体积
DPB	280	46.35	166	
NaOH	40	6.60	165	
THF				1,500ml +150ml
DI 水				25ml

[0127] THF :四氢呋喃 ;DI 水 :去离子水

[0128] 操作 :

[0129] 将 DPB 溶解在 1500ml THF 中。浑浊的溶液被滤过折叠的滤纸。氢氧化钠溶液通过溶解于 150ml THF 和 25ml 水的混合物中制得。将该氢氧化钠溶液在 0.5 小时内逐滴加入 DPB 溶液中。DPB 钠盐形成并从溶液中沉淀。将混合物在室温下搅拌 2 小时,然后冷却到 4℃,并在该温度下再搅拌 2 小时。过滤产物,用冷的 THF 洗涤。得到 42.57g 湿产物。在 50℃ 的真空烘箱中将收集的盐干燥至 40.12g 的恒重。收率 :80%。

[0130] 钾盐

[0131] 材料 :

[0132]

化合物	分子量	重量 (克)	毫摩尔	体积
DPB	280	9.18	32.8	
KOH	56.1	2.16	32.8	
THF				300ml+ 30ml
DI 水				15ml

[0133] THF :四氢呋喃 ;DI 水 :去离子水

[0134] 操作：

[0135] 将 DPB 溶解在 300ml THF 中。浑浊的溶液被滤过折叠的滤纸。氢氧化钾溶液通过溶解于 30ml THF 和 5ml 水的混合物中制得。将该氢氧化钾溶液在 0.5 小时内逐滴加入 DPB 溶液。DPB 钾盐形成并从溶液中沉淀。将混合物在室温下搅拌 2 小时，然后冷却到 4℃，并在该温度下再搅拌 2 小时。过滤产物，用冷的 THF 洗涤。得到 10.11g 湿产物。在 50℃ 的真空烘箱中将收集的盐干燥至恒重。收率：96.9%。

[0136] 锂盐

[0137] 材料：

[0138]

化合物	分子量	重量（克）	毫摩尔	体积
DPB	280	0.972	3.31	
LiOH.H ₂ O	41.96	0.142	3.31	
THF				30ml +3ml
DI 水				1ml

[0139]

[0140] THF：四氢呋喃；DI 水：去离子水

[0141] 操作：

[0142] 将 DPB 溶解在 30ml THF 中。浑浊的溶液被滤过折叠的滤纸。氢氧化锂溶液通过溶解于 3ml THF 和 1ml 水的混合物中制得。将该氢氧化锂溶液在 0.5 小时内逐滴加入 DPB 溶液。DPB 锂盐形成并从溶液中沉淀。将混合物在室温下搅拌 2 小时，然后冷却到 4℃，并在该温度下再搅拌 2 小时。过滤产物，用冷的 THF 洗涤。得到 0.92g 湿产物。在 50℃ 的真空烘箱中将收集的盐干燥至恒重。收率：97.2%。

[0143] 实施例 2 DPB 钠盐的其他制备

[0144] 在实施例 1 中，DPB 被溶解在 THF 中，然后加入等摩尔量的氢氧化钠水溶液。本实施例使用氢氧化钠在乙醇中的溶液（即，制备 10% 的 NaOH 乙醇溶液）。

[0145] 操作（在 THF 中合成）

[0146] 将 DPB (7.0g) 于室温下溶解在 70ml 的 THF 中。向溶液中加入 1g NaOH (颗粒) 在 10ml 无水乙醇中的溶液。在室温下搅拌所得混合物。立即观察到浑浊并在数分钟内看到物质沉淀。然后在室温下将反应混合物再搅拌 2 小时。过滤产物，用 15ml THF 洗涤。湿产物在 105℃ 下真空干燥。得到定量的 DPB。产物纯度为 99.2%，用卡尔费休 (Karl Fisher) 方法测得的含水量为 1.26%。

[0147] 操作（在乙醇中合成）

[0148] 将 DPB (1.2g) 悬浮在无水乙醇中，在室温下加入 0.17g NaOH 颗粒。搅拌混合物 0.5 小时至完全溶解。再搅拌 2 小时后，挥发掉一半乙醇 (40℃ 和 100 毫巴) 以浓缩 DPB 和 NaOH，并沉淀产物。然后将混合物冷却至 7℃ 并过滤产物。滤饼不用洗涤以免产物溶解。得到定量的收率和 99.1% 的纯度。

[0149] 实施例 3 盐形式的 MMMDPB 的制备

[0150] 钠盐

[0151] 将 22g MMMDPB (68mmol) 悬浮在 330ml 叔丁基甲基醚和 10ml 甲醇中。悬浮液被加热至 60℃并在此温度下搅拌 30 分钟。然后逐滴加入 13ml 30% 的甲醇钠溶液。在加入过程中, 悬浮液变成清澈溶液, 一段时间后产物开始沉淀。将碱完全加入后, 反应混合物冷却至室温并另外搅拌 4 小时。过滤后得到非常细的钠盐晶体。

[0152] 产物 (NaMMMDPB) 在 60℃的真空烘箱中干燥 3 小时。得到 18.4g 干的钠盐, HPLC 分析的纯度为 98.6%。收率: 78.4%。

[0153] 实施例 4

[0154] MMMDPB 的钠盐没有增大 MMMDPB 和 DPB 的生物利用度

[0155] 本研究比较了将 MMMDPB (30mg/kg) 和 MMMDPB 钠盐 (30mg/kg) 口服给予狗后的 MMMDPB 和 DPB 的药物代谢动力学。MMMDPB 或 MMMDPB 钠盐的口服悬浮液是通过将 MMMDPB 或者 MMMDPB 的钠盐悬浮在 2% (w/v) 羧甲基纤维素 (CMC) 水溶液中而制得的。用单次口服强饲法给予 8 只毕尔格犬 MMMDPB 或者 MMMDPB 钠盐的口服悬浮液。

[0156] 获得给药前和给药后 0.25、0.5、1、2、3、4、6、9、12、15、18、和 24 小时的血液样品。抽取静脉血 (~1ml) 并收集在肝素锂 (抗凝血剂) 中。血液样品在冷冻离心机中旋转, 在分析前将血浆储存在 -80℃下。使用带串联质谱检测的 HPLC (LLOQ = 0.25 µg/ml) 在血浆中定量 MMMDPB 和 DPB。通过峰面积比 (被分析物 / 内标) 对校准用基准标称浓度的加权 (1/C²) 最小平方线性回归分析, 获得校准曲线。通过从描绘的校准曲线的内插得到浓度。用 PSciex Analyst Version 1.2 软件产生回归和图。

[0157] 将血浆样品解冻, 并用 2ml 乙腈进行固相提取, 然后用带串联质谱检测的 HPLC 分析。色谱条件如下:

[0158] 色谱模式: 反相

[0159] 等度 / 梯度方式: 等度

[0160] 流动相流速: 1ml/min

[0161] 背压: 140 巴 (大约)

[0162] 自动取样器上升体积 (rising vol.): 1000 µl

[0163] 柱: Zorbax SBC18

[0164] 保留时间: 2.15min (DPB)

[0165] 3.46min (MMMDPB)

[0166] 在给予毕格犬单次口服剂量 (30mg/kg) 的 MMMDPB (图 1) 后, MMMDPB 和 DPB 的平均血药浓度略微高于被给予 MMMDPB 钠盐的那些 (图 2)。在给予毕格犬单次静脉注射 NaMMMDPB (15mg/kg) 后, MMMDPB 和 DPB 的平均血药浓度显示在图 3 中。

[0167] 表 1 总结了在口服给予毕格犬 MMMDPB 和 NaMMMDPB 以及静脉注射 NaMMMDPB (30mg/kg PO, 15mg/kg IV, n = 8) 之后, MMMDPB 和 DPB 的平均药动参数。

[0168] 在口服给予 MMMDPB 的钠盐后的对 MMMDPB 的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 要比在口服给予 MMMDPB 后更小 (29.44 µg·hr/mL 对 57.41 µg·hr/mL 和 6.45 µg/mL 对 10.22 µg/mL) (见表 1)。

[0169] 在口服给予 MMMDPB 钠盐后的对 DPB 的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 要比在口服给予 MMMDPB 后更小 (135.10 µg·hr/mL 对 193.18 µg·hr/mL 和 7.28 µg/mL 对 9.39 µg/mL) (见表 1)。

[0170] 在给予 MMMDPB 后,MMMDPB 的平均口服生物利用度为 107% (范围:43% -177%), 相比之下,给予 NaMMMDPB 则为 60% (范围:34% -99%)。换句话说,口服给予 MMMDPB 后的 MMMDPB 的绝对生物利用度 (即 F 值) 为 1.07。口服给予 MMMDPB 钠盐的 MMMDPB 的 F 值为 0.60。该数据表明 MMMDPB 的盐形式并不增大 MMMDPB 和 DPB 的生物利用度。

[0171] 表 1:在将 NaMMMDPB 口服给予毕格尔犬 (30mg/kg, PO, 15mg/kg IV, n = 8) 之后, MMMDPB 和 DPB 的平均药动参数

[0172]

药	途径	剂量	分析对象	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	F
MMMDPB	口服	30 mg/kg	MMMDPB	10.22	3.25	57.41	2.59	1.07
MMMDPB	口服	30 mg/kg	DPB	13.91	9.39	193.18	4.59	
NaMMMDPB	口服	30 mg/kg	MMMDPB	6.45	1.04	29.44	2.71	0.60
NaMMMDPB	口服	30 mg/kg	DPB	11.57	7.28	135.10	3.15	3.15
NaMMMDPB	IV 注射	15 mg/kg	MMMDPB	21.91	0.11 3	26.17	0.78	---
NaMMMDPB	IV 注射	15 mg/kg	DPB	8.60	3.13	59.43	2.26	---

[0173] F 为绝对生物利用度

[0174] 因此,这些数据表明,口服给予 MMMDPB 的钠盐不能增大 DPB 的生物利用度。

[0175] 实施例 5

[0176] DPB 的钠盐增大 DPB 的生物利用度

[0177] 我们通过直接给予狗 DPB 并与 DPB 的钠盐相比较,考察了 DPB 向血管腔隙的递送。该研究比较了在口服给予毕格尔犬单次剂量 DPB (75mg/kg) 或 DPB 钠盐 (75mg/kg) 之后, DPB 的药物代谢动力学。通过单次口服强饲 (n = 24) 给予 28 只毕格尔犬 DPB 和 DPB 钠盐。在给药前和给药后 0.5、1、2、3、4、6、12、18、24、36 和 48 小时采集血样。用 HPLC 定量血浆中的 DPB (LLOQ = 0.25 $\mu\text{g/mL}$)。

[0178] 在单次口服将 DPB 给予毕格尔犬 (75mg/kg, n = 8) 之后的 DPB 的平均血药浓度 (图 4) 明显低于给予 DPB 钠盐 (75mg/kg, n = 8) 的那些 (图 5)。图 6 示出了给毕格尔犬单次静脉 (IV) 注射 NaDPB (75mg/kg, T = 30min, n = 4) 后, DPB 的平均血药浓度。

[0179] 表 2 总结了在口服给予毕格尔犬 DPB、NaDPB 和静脉注射 NaDPB (75mg/kg, n = 28) 之后, DPB 的平均药动参数。

[0180] 在口服给予 DPB 钠盐后 DPB 的 AUC_{0-t} 比口服给予 DPB 后大 (~4 倍) (882.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 对 222.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) (见表 2)。

[0181] 在口服给予 DPB 钠盐后比口服给予 DPB 后, DPB 的 C_{max} 大 (~3 倍) (882.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 对 222.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) (见表 2)。

[0182] 表 2:在将 DPB 和 NaDPB 口服给予毕格尔犬 (75mg/kg, n = 8) 之后, DPB 的平均药物动力学参数

[0183]

药	途径	剂量	分析对象	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (hr)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
DPB	口服	75 mg/kg	DPB	18.7	6.5	222.1	4.0
NaDPB	口服	75 mg/kg	DPB	54.2	7.8	882.8	5.9
NaDPB	IV 注射	75 mg/kg	DPB	95.7	0.5	1,574.0	6.0

[0184] 这些数据表明,给予 DPB 的钠盐增大 DPB 的生物利用度。在口服和静脉给予 NaDPB 后的 DPB 的平均 AUC_{0-t} 和 $C_{\max}$ 大于口服给予 DPB 的相应值。给予 NaDPB 后 DPB 的绝对生物利用度约为 58%。

[0185] 应当注意,在本研究中给予了相等重量的 DPB 钠盐和 DPB (即 75mg/kg)。当考虑钠的分子量时,在摩尔数上,DPB 比 DPB 钠盐多 6%。尽管有此差异,我们惊奇地发现 DPB 钠盐的 AUC_{0-t} 和 $C_{\max}$ 有明显的增大。

[0186] 实施例 6

[0187] DPB 的钠盐增大 DPB 的生物利用度

[0188] 我们计算了在口服给予 DPB 和 DPB 钠盐后,DPB 在不同时间 (24、36 和 48 小时) 的 AUC_{0-t} 。数据总结在下面的表 3 中。

[0189] 表 3:将 DPB 和 NaDPB 口服给予毕格犬 (75mg/kg, $n = 28$) 后不同时间 (24、36 和 48 小时) 的 AUC 值

[0190]

药	途径	剂量	分析对象	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC_{0-36} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
DPB	口服	75 mg/kg	DPB	230.7	234.4	234.4
NaDPB	口服	75 mg/kg	DPB	882.8	962.5	962.5
NaDPB	IV 注射	75 mg/kg	DPB	1,411.5	1,603.5	1,615.4

[0191] 这些数据表明,口服给予 DPB 钠盐与口服给予 DPB 后相比,增大了平均的 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-36} 、和 AUC_{0-48} 。

[0192] 实施例 7

[0193] 给予 DPB 和钠盐形式的 DPB

[0194] 我们通过直接给予 DPB 并与 DPB 钠盐相比较,考察了 DPB 向血管腔隙的递送。该研究比较了在口服给予大鼠 DPB (150mg/kg) 和 DPB 钠盐 (150mg/kg) 之后,DPB 的药物代谢动力学。通过单次口服强饲法给予 54 只 ($n = 54$) 大鼠 DPB 和 DPB 钠盐。采集血样 (每份约 0.5ml),其是在每次处理后通过颈静脉从动物收集的。给药后在不同时间收集来自 3 只大鼠/性别/时间点的组中的血样,以便提供给药前和给药后 0.5、1、2、3、4、6、12、18、24、36 和 48 小时的完整的时间点。将每个血样收集在装有肝素锂的管中,并将样品置于冷冻离心机中旋转。所得血浆在分析前在 -80°C 下贮存。用 HPLC (LOQ = $0.25 \mu\text{g/mL}$) 定量血浆中的 DPB。

[0195] 在单次口服给予 Sprague-Dawley 大鼠 DPB (150mg/kg, $n = 18$) 之后的 DPB 的平均血药浓度 (图 7) 明显低于给予 DPB 钠盐 (150mg/kg, $n = 18$) 的那些 (图 8)。图 9 示出了给 Sprague-Dawley 大鼠单次静脉 (IV) 注射 NaDPB (150mg/kg, $T = 30\text{min}$, $n = 18$) 后,DPB 的平均血药浓度。

[0196] 表 4 总结了在口服给予 Sprague-Dawley 大鼠 DPB、NaDPB 和静脉注射 NaDPB(150mg/kg, n = 72) 之后, DPB 的平均药物动力学参数。对于 DPB, AUC_{0-t} 和 C_{max} 在口服和静脉给予 NaDPB 后相比于给予 DPB 后要大。

[0197] 雌鼠中的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 大于雄性的相应值。如图 4 所示, 在口服给予 DPB 钠盐后相比于口服给予 DPB 后, 雄性 (~ 4.5 倍) 和雌性 (~ 2 倍) 中 DPB 的 AUC_{0-t} 较大 (3414.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 对 775.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 和 4037.6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 对 1945.9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) (见表 4)。

[0198] 在口服给予 DPB 钠盐后相比于口服给予 DPB 后, 雄性 (~ 2.5 倍) 和雌性 (~ 1.5 倍) 中 DPB 的 C_{max} 较大 (86.9 $\mu\text{g/mL}$ 对 38.3 $\mu\text{g/mL}$, 和 104.5 $\mu\text{g/mL}$ 对 74.0 $\mu\text{g/mL}$) (见表 4)

[0199] 与口服相比, 静脉给予后的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 略大。

[0200] 口服给予 NaDPB 后, 雄大鼠中 NaDPB 的绝对生物利用度 (F) 为 70.6。在口服给予 DPB 钠盐后, 雌大鼠中 NaDPB 的 F 值为 87.7。这些数据表明, 盐形式的 DPB (即 NaDPB) 大大提高了 DPB 的绝对生物利用度。

[0201] 表 4 : 在将 DPB 和 NaDPB 口服给予 Sprague-Dawley 大鼠 (150mg/kg, n = 72) 之后, DPB 的平均药物动力学参数

[0202]

药	途径	剂量 (mg/kg)	分析 对象	性别	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	F
DPB	口服	150	DPB	雄	38.3	6	775.5	6.6	---
				雌	74.0	12	1,945.9	33.2	---
NaDPB	口服	150	DPB	雄	86.9	18	3,414.7	17.6	70.6
				雌	104.5	12	4,037.6	32.9	87.7
NaDPB	IV 注射	150	DPB	雄	184.1	1	4,028.3	24.2	---
NaDPB	IV 注射		DPB	雌	173.8	2	4,328.0	26.8	---

[0203] F 代表绝对利用度

[0204] 综合起来, 这些数据表明给予 DPB 钠盐大大提高 DPB 的生物利用度。

[0205] 实施例 8

[0206] DPB 钠盐增大 DPB 的生物利用度

[0207] 我们计算了在口服给予 DPB 和 DPB 钠盐后, DPB 在不同时间 (24、36 和 48 小时) 的 AUC_{0-t} 。数据总结在下面的表 5 中。

[0208] 表 5 : 口服将 DPB 和 NaDPB 给予毕格尔犬 (75mg/kg, n = 28) 后不同时间 (24、36 和 48 小时) 的 AUC

[0209]

药	途径	剂量 (mg/kg)	分析对象	性别	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	AUC ₀₋₃₆ (μg·hr/mL)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)
DPB	口服	150	DPB	雄	623.1	757.1	775.5
NaDPB	口服	150	DPB	雌	1,211.4	1,596.4	1,945.9
NaDPB	IV 注射	150	DPB	雄	1,714.7	2,720.2	3,414.7
NaDPB	IV 注射	150	DPB	雌	1,990.7	3,129.5	4,037.6
NaDPB	IV 注射	150	DPB	雄	3,158.1	4,607.5	5,686.3
NaDPB	IV 注射	150	DPB	雌	3,401.8	4,757.2	5,876.0

[0210] 这些数据表明,口服给予 DPB 钠盐与口服给予 DPB 后相比,增大了平均的 AUC₀₋₂₄、AUC₀₋₃₆ 和 AUC₀₋₄₈。

[0211] 实施例 9

[0212] DPB 的钠盐增大了 DPB 的脑递送

[0213] 在本研究中,我们测量了 DPB 的脑浓度。在将每只大鼠安乐死后尽可能快地收集脑。在测定 DPB 的脑组织浓度前它们贮存在 -80℃ 的冷冻箱中。表 6 总结了在口服给予 Sprague-Dawley 大鼠 DPB 和 DPB 钠盐后,DPB 的脑浓度。

[0214] 在单次口服给予 Sprague-Dawley 大鼠 DPB(150mg/kg, n = 18) (图 10) 后,DPB 的脑浓度明显低于给予 DPB 钠盐 (150mg/kg, n = 18) 的那些 (图 11)。图 12 示出了给 Sprague-Dawley 大鼠单次静脉注射 NaDPB(150mg/kg, T = 30min, n = 18) (图 10) 后,DPB 的平均脑浓度。

[0215] 与在血浆中的情况一样,在给予 NaDPB 后,在雌性动物中的 DPB 的脑组织平均浓度通常大于雄性中的浓度。如表 6 所示,在所有时间间隔 (即 24、36 和 48 小时),口服给予 DPB 钠盐的雄鼠中 DPB 脑浓度大于口服给予 DPB 的脑浓度 (分别为 29.91 μg/g 对 3.09 μg/g; 23.64 μg/g 对 3.36 μg/g; 9.46 μg/g 对 BQL) (见表 6)。

[0216] 在所有时间间隔 (即 24、36 和 48 小时),口服给予 DPB 钠盐的雌鼠中 DPB 脑浓度也大于口服给予 DPB 的脑浓度 (分别为 25.80 μg/g 对 7.04 μg/g; 28.40 μg/g 对 6.84 μg/g; 14.94 μg/g 对 5.24) (见表 6)。

[0217] 表 6:口服给予 Sprague-Dawley 大鼠 DPB 和 NaDPB(150mg/kg, n = 72) 后的 DPB 的平均脑浓度 (μg/g)

[0218]

药	途径	剂量	分析对象	性别	(hr)			
					18	24	36	48
DPB	口服	150 mg/kg	DPB	雄	-	3.09	3.36	BQL
NaDPB	口服	150 mg/kg	DPB	雌	-	7.04	6.84	5.24
				雄	-	29.91	23.64	9.46
NaDPB	IV 注射	150 mg/kg	DPB	雌	-	25.80	28.40	14.94
				雄	41.18	35.62	27.51	---
				雌	36.09	40.74	21.86	---

[0219] BQL: 低于定量限, -: 没有测定

[0220] 这些数据表明,与口服给予自由酸形式的 DPB 的观测结果相比,给予的 DPB 钠盐快速和相对强烈地从消化系统吸收,将 DPB 对脑的生物利用度提高了至少很多倍。

[0221] 本领域技术人员将会认识到,或者根据常规经验就可以确定很多本文所描述的本发明具体实施方式的等效替换。本申请引用的出版物的披露内容也以引用形式全部并入本文中,以作为参考。然而应该明白,本发明的范围不限于上述具体实施方式。本发明不按照这些具体描述也可以实施,并且仍然在所附的权利要求的范围之内。

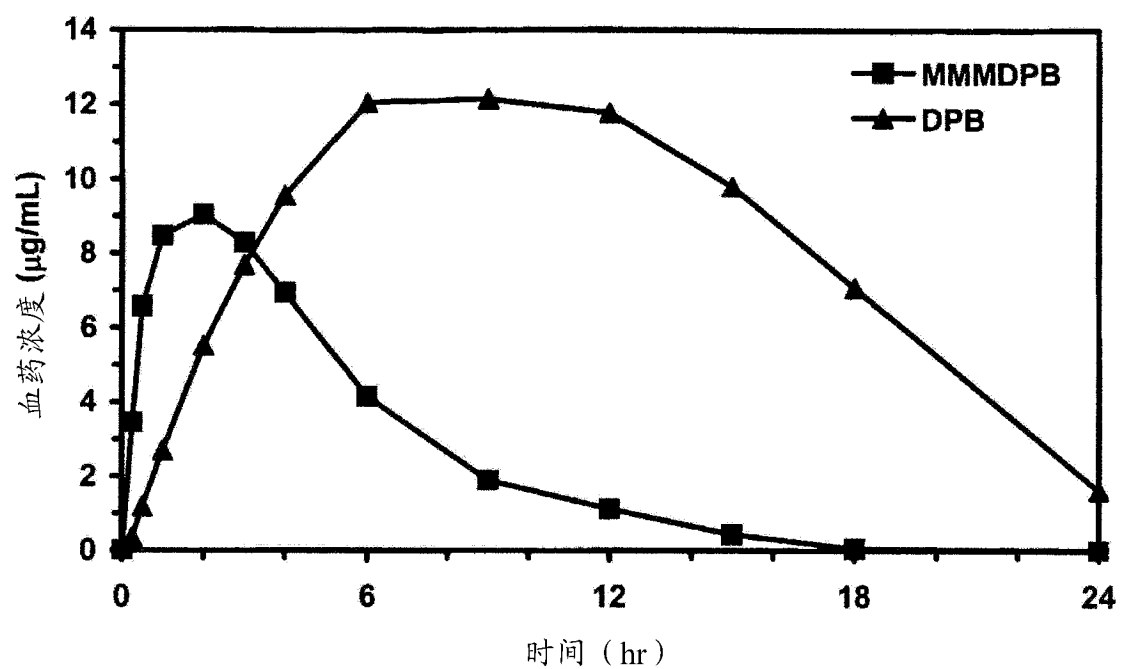


图 1

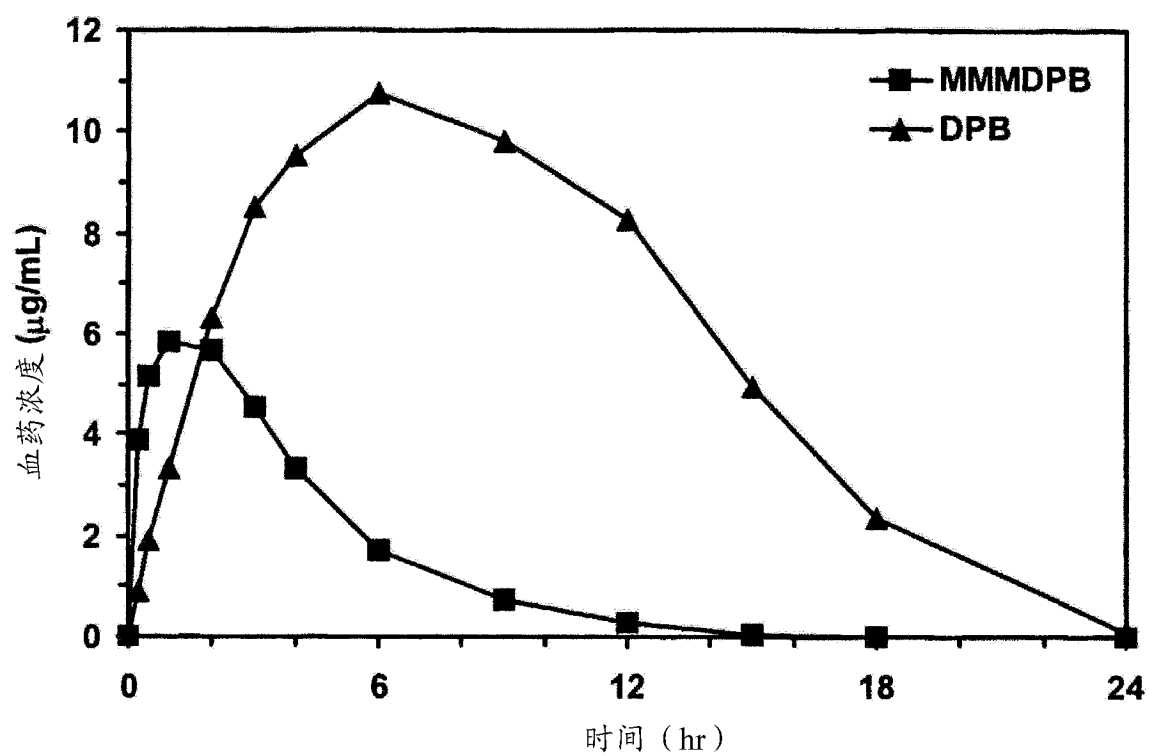


图 2

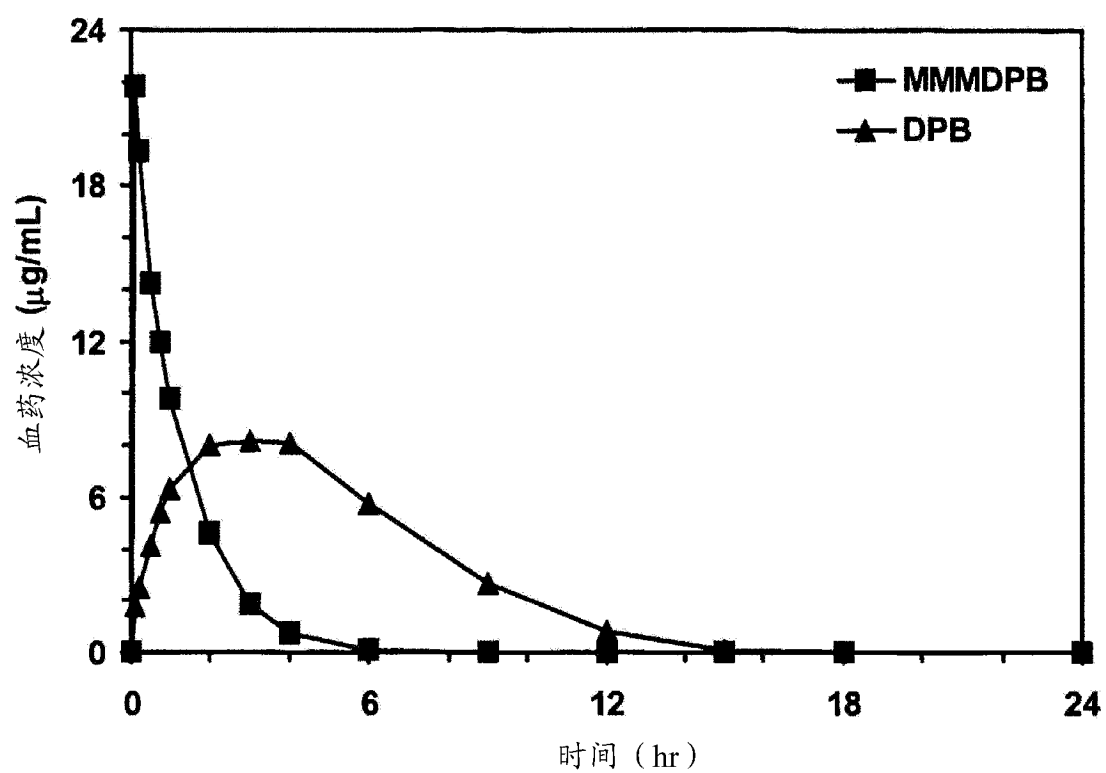


图 3

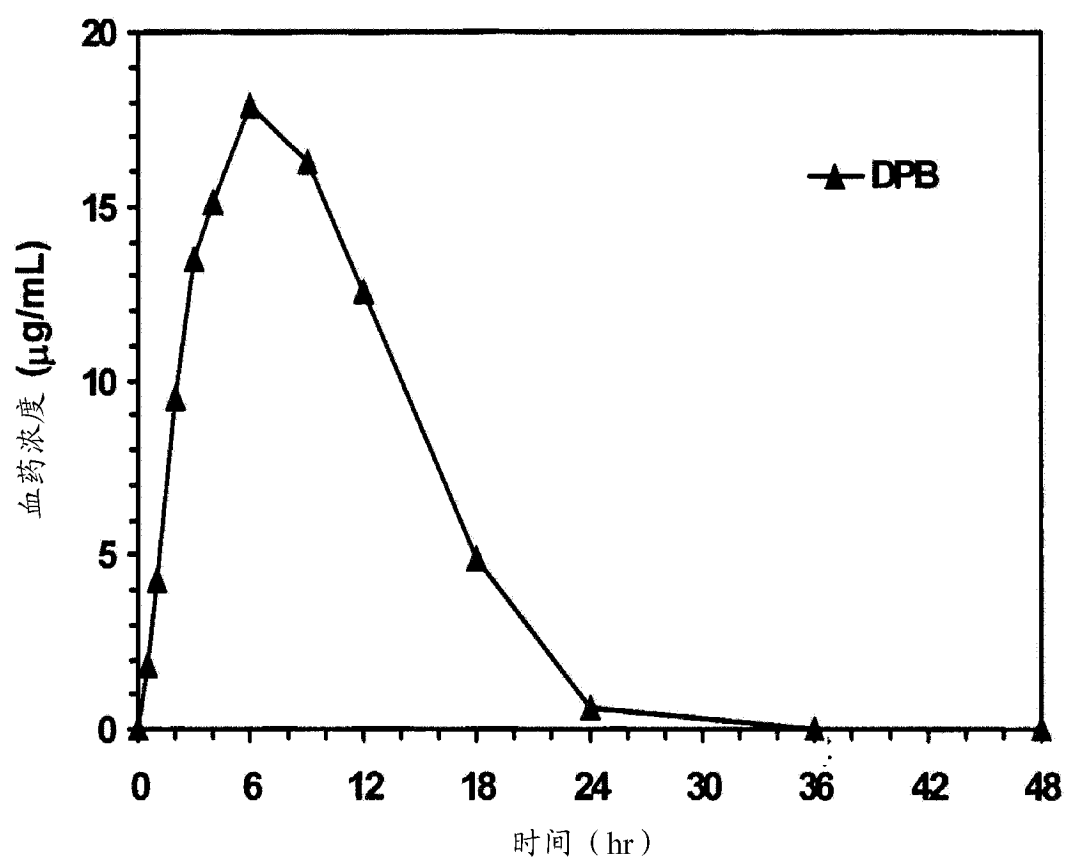


图 4

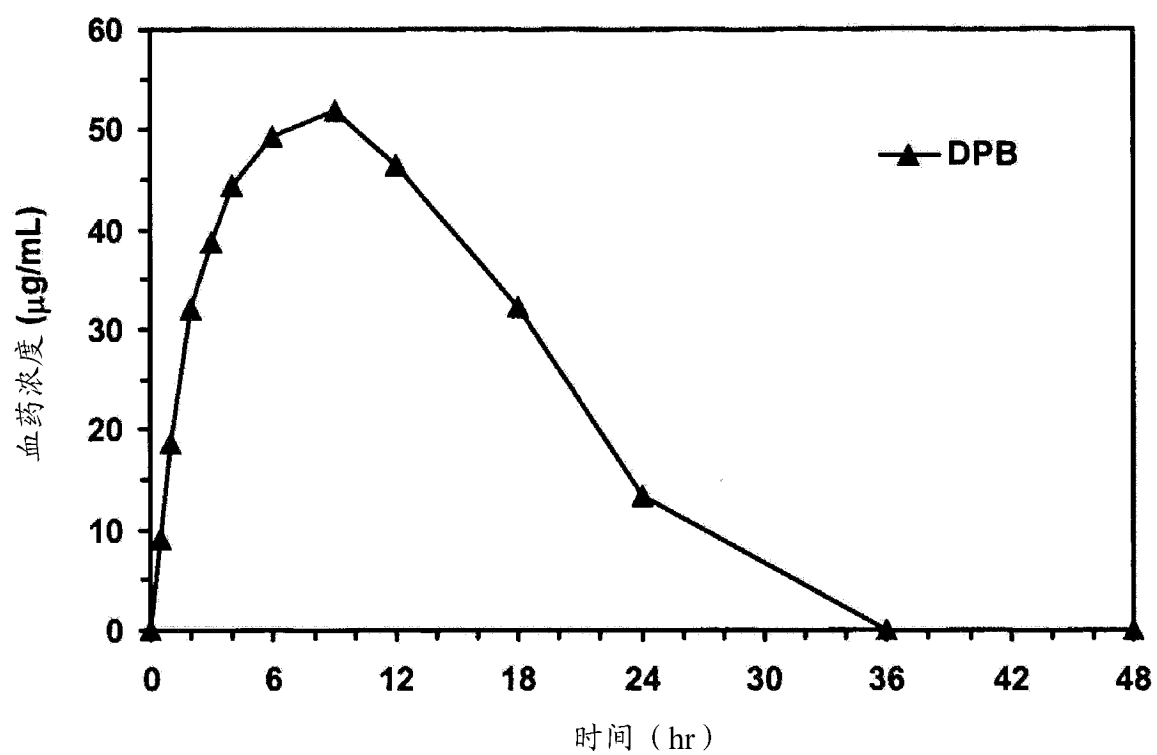


图 5

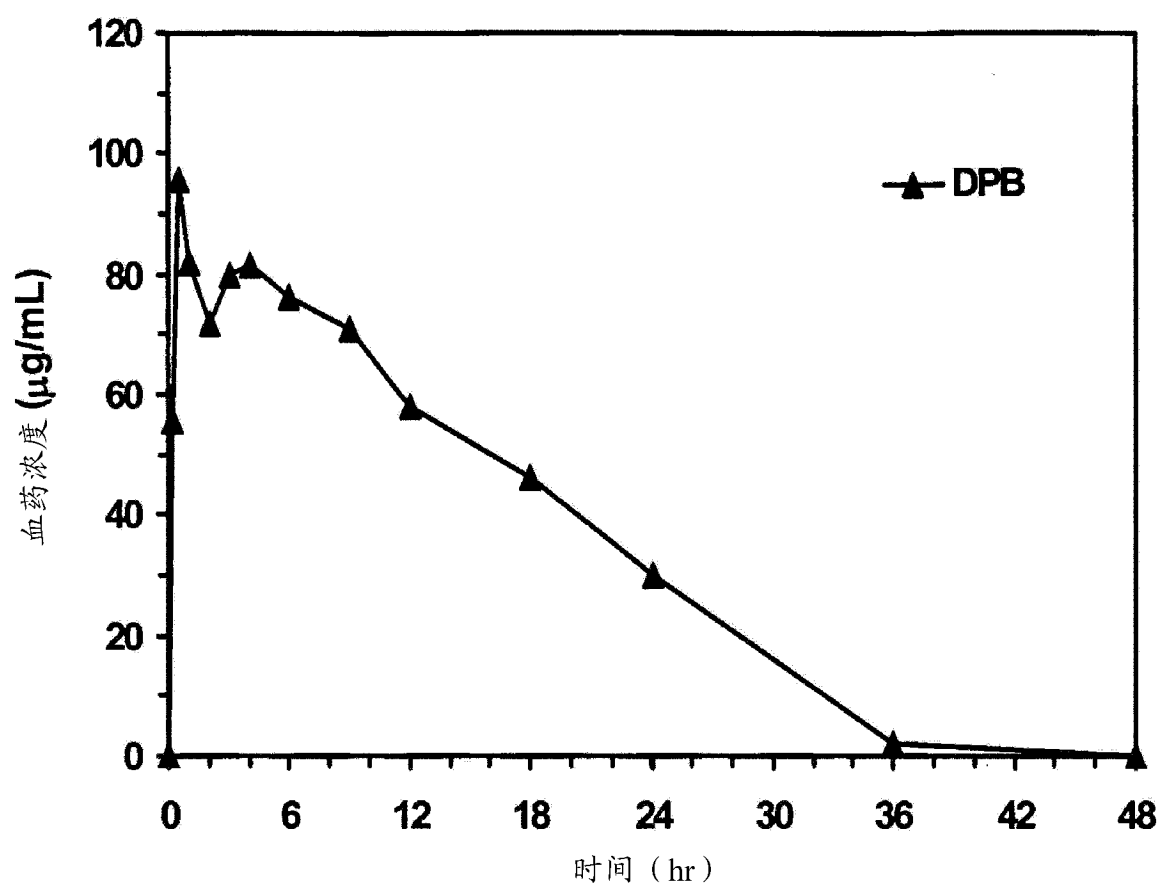


图 6

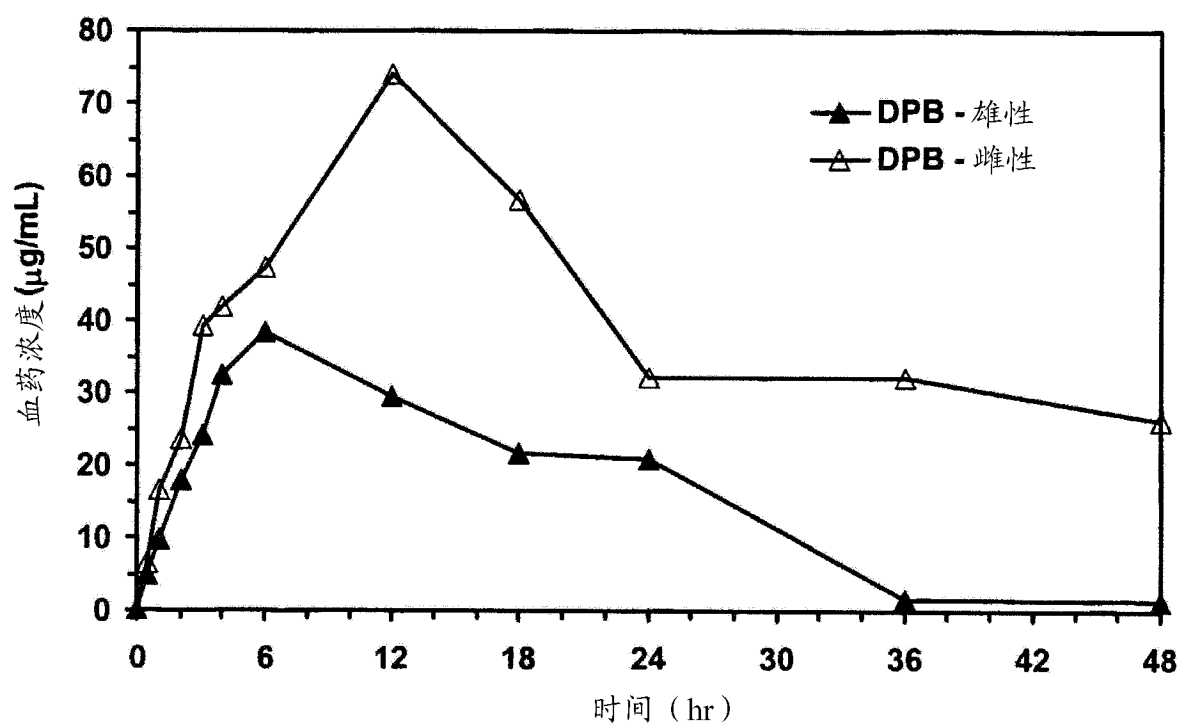


图 7

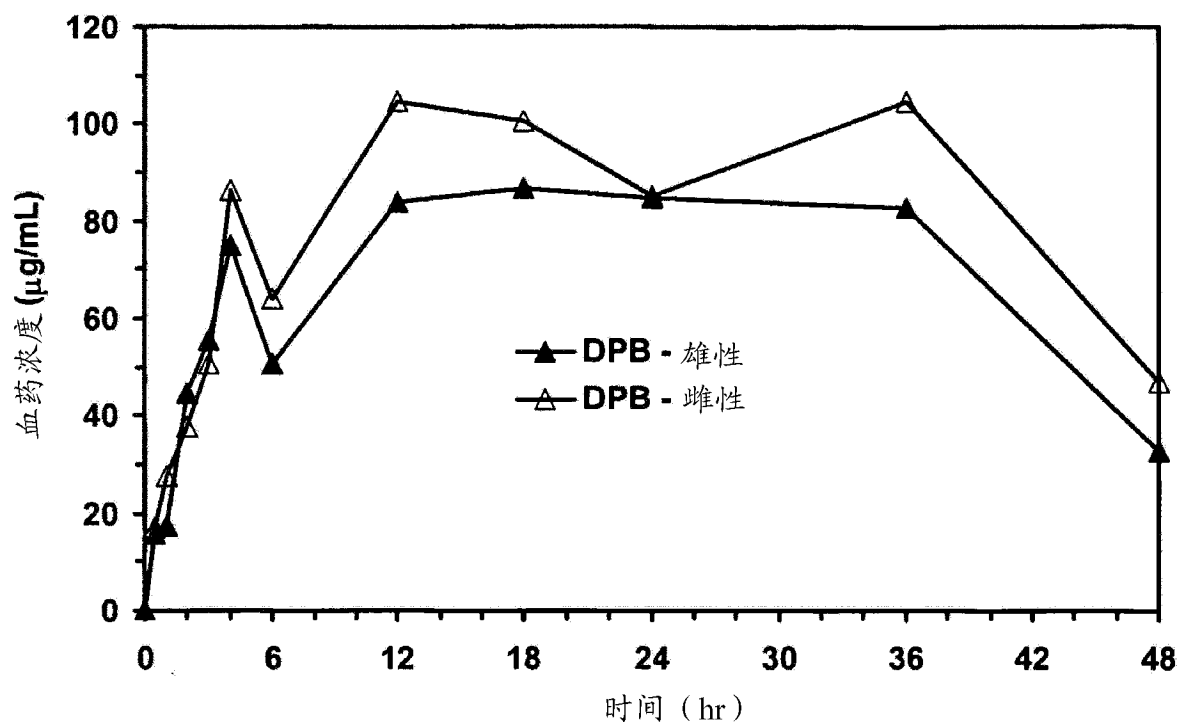


图 8

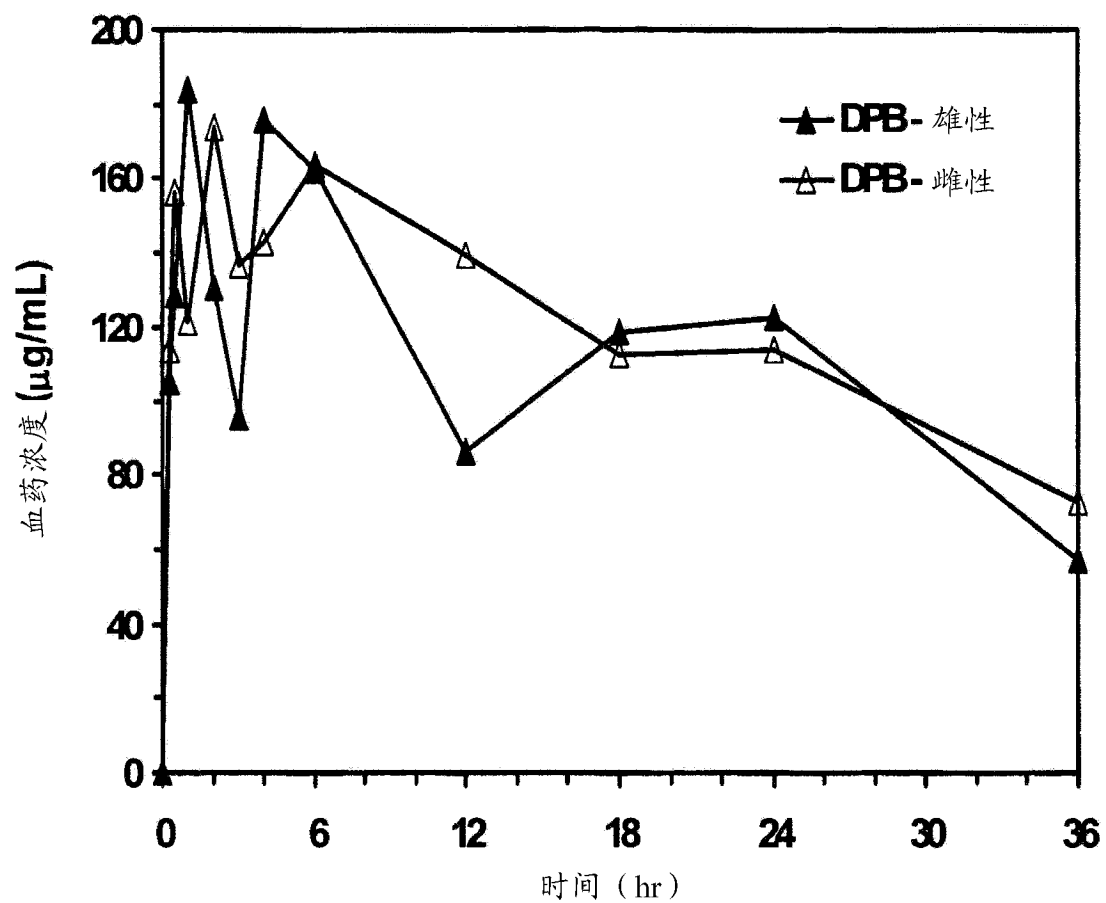


图 9

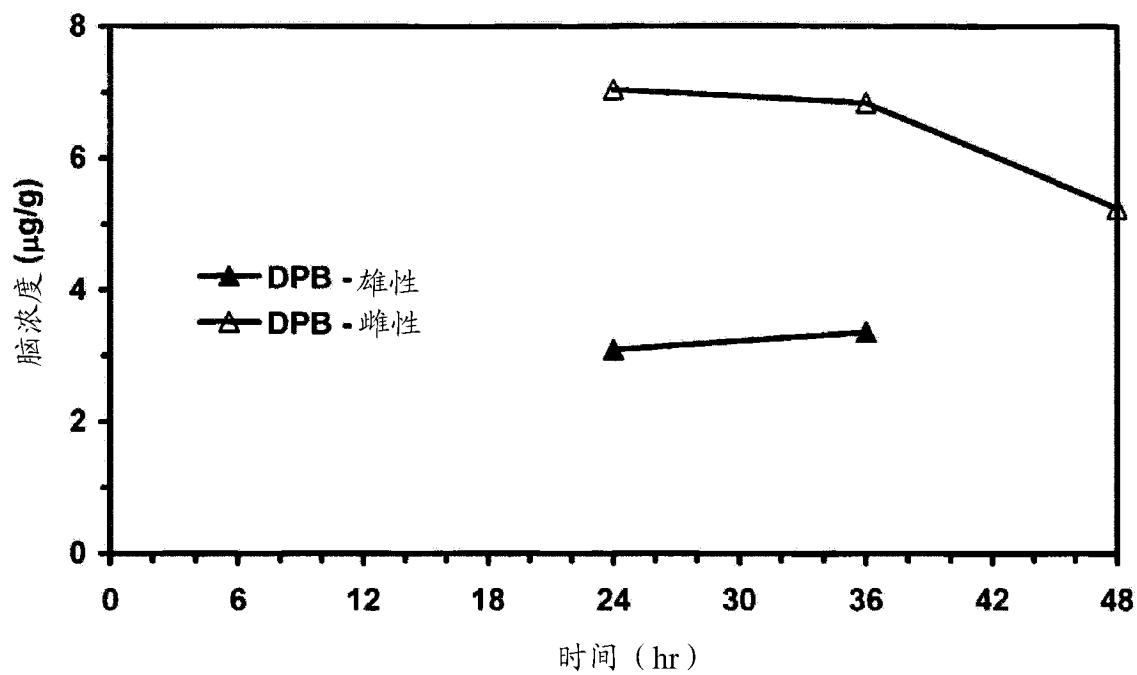


图 10

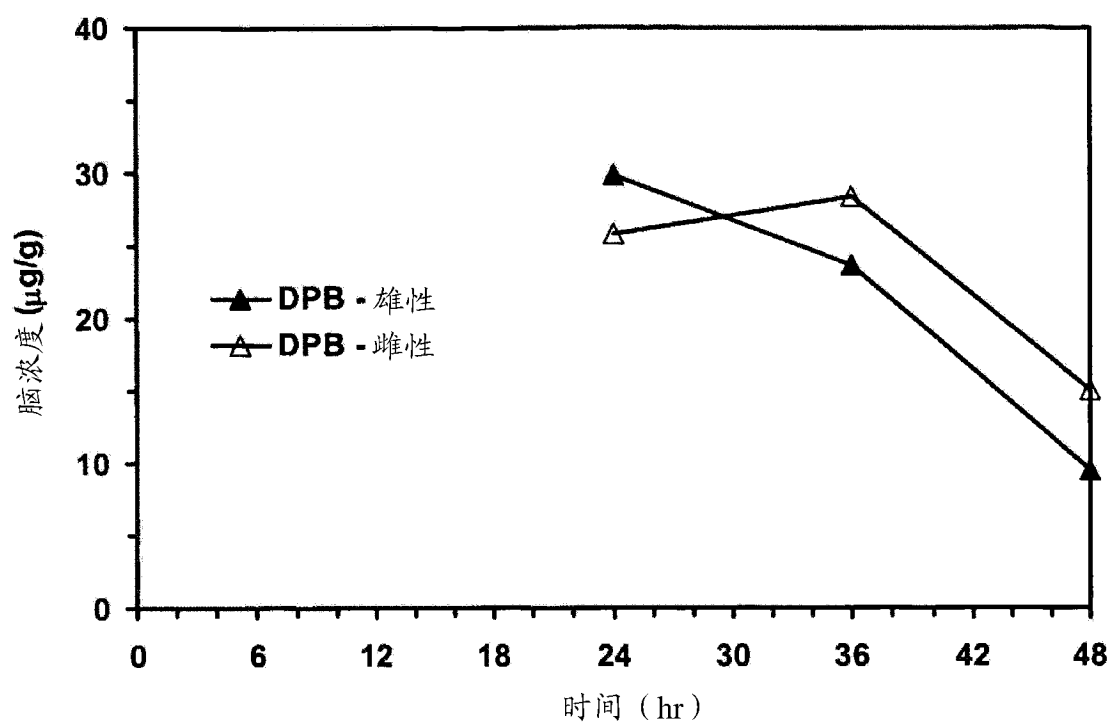


图 11

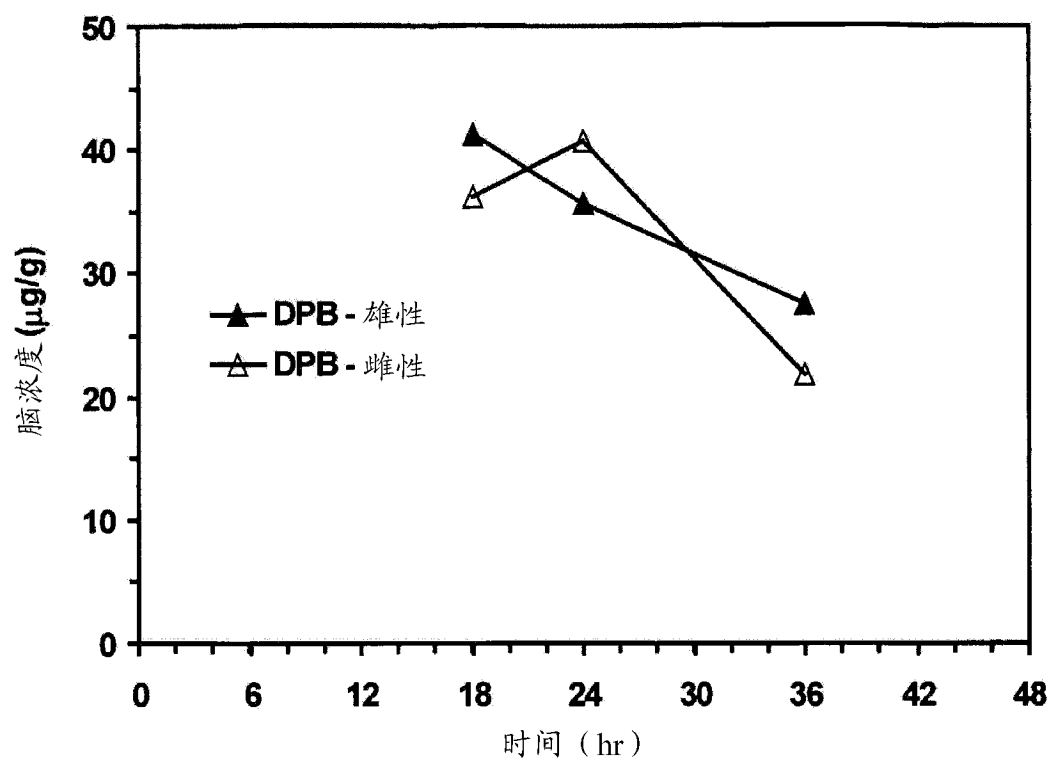


图 12