



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111920412 A

(43) 申请公布日 2020. 11. 13

(21) 申请号 202010314939.0	A61K 49/06 (2006.01)
(22) 申请日 2014.12.15	A61P 25/02 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 25/08 (2006.01)
61/915,835 2013.12.13 US	A61P 25/22 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/24 (2006.01)
201480068036.1 2014.12.15	A61P 25/00 (2006.01)
(71) 申请人 西北大学	A61P 21/02 (2006.01)
地址 美国伊利诺伊州	A61P 25/14 (2006.01)
(72) 发明人 J·莫斯卡尔	A61P 25/34 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285	A61P 27/06 (2006.01)
代理人 孙占华 张广育	A61P 25/28 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 25/32 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)	A61P 25/36 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
	A61P 25/18 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页 附图9页

(54) 发明名称

治疗脑部病症或鉴定与其相关的生物标记的方法

(57) 摘要

本发明涉及关于学习、记忆和认知的神经生物学领域。具体而言,提供了鉴定与神经激活、学习或记忆有关的生物标记的方法,其包括:向受试者施用GLYX-13,成像以建立可测量活性,分析该活性以及将生物标记鉴定为该活性的结果。还提供了治疗认知障碍的方法。还提供了GLYX-13用于制备治疗认知障碍的药物的用途。

1. 一种在有需要的患者中治疗认知障碍或增强认知功能和/或学习的方法,其包括:
产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号;
将所述信号鉴定为所述患者的正常或异常脑状态;以及
基于所述信号鉴定向所述患者施用有效量的GLYX-13。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述产生MRI信号包括使用功能性磁共振成像。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述功能性磁共振成像包括血氧水平依赖性对比成像。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述脑活动是神经激活。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述神经激活是大脑的学习和/或记忆相关区域中的神经激活。
6. 一种用于鉴定与神经激活、学习或记忆有关的生物标记或鉴定更易患此类病症的患者群体的方法,其包括:
向动物施用GLYX-13;
使用功能性磁共振使所述动物成像以建立可测量活性;
分析所述活性;以及
将所述生物标记鉴定为所述活性的结果。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中使用功能性磁共振来产生可测量活性包括使用血氧水平依赖性对比成像。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述可测量活性包括在所述动物的脑中的一个或多个区域中的血流量和/或血氧化的变化。
9. 根据权利要求6或7所述的方法,其中所述生物标记是在所述动物的脑中的一个或多个区域中的血氧水平依赖性对比信号。
10. 根据权利要求6所述的方法,其中所述方法进一步包括使患者或患者亚群与所述生物标记相关联。
11. 根据权利要求6所述的方法,其中所述方法进一步包括下列中的一项或两项:(a) 确定GLYX-13在治疗上是否可有效治疗认知或精神障碍;和(b) 确定在患有认知或精神障碍的患者或患者亚群中的易感性/感受性。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述精神障碍是抑郁症。
13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述抑郁症是难治性的。
14. 一种在有需要的患者中治疗选自由以下组成的组的病症的方法:癫痫、AIDS痴呆、多系统萎缩、进行性核上麻痹、弗里德里希共济失调、孤独症、脆性X染色体综合症、结节性硬化症、注意力缺陷障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性麻痹、药物诱导的视神经炎、周围神经病变、脊髓病、缺血性视网膜病变、青光眼、心脏骤停、行为障碍、冲动控制障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动症、精神分裂症、焦虑症、鸦片剂、烟碱和/或酒精成瘾改善、脊髓损伤、糖尿病性视网膜病变、创伤性脑损伤、创伤后应激综合症、亨廷顿氏舞蹈症、阿尔茨海默氏病、伴随早期阿尔茨海默氏病的记忆丧失、抑郁病症、重度抑郁症、精神抑郁症、精神病性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍(SAD)、情绪障碍、由慢性医学病状诸如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性应激、双相情感障碍和躁郁症引起的抑郁症,所述方法包括:
产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号;

将所述信号鉴定为所述患者的正常或异常脑状态;以及
基于所述信号鉴定向所述患者施用有效量的GLYX-13。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述产生MRI信号包括使用功能性磁共振成像。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述功能性磁共振成像包括血氧水平依赖性对比成像。

17. 一种用于鉴定与选自由以下组成的组的病症有关的生物标记或鉴定更易患此类病症的患者群体的方法:癫痫、AIDS痴呆、多系统萎缩、进行性核上麻痹、弗里德里希共济失调、孤独症、脆性X染色体综合症、结节性硬化症、注意力缺陷障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性麻痹、药物诱导的视神经炎、周围神经病变、脊髓病、缺血性视网膜病变、青光眼、心脏骤停、行为障碍、冲动控制障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动症、精神分裂症、焦虑症、鸦片剂、烟碱和/或酒精成瘾改善、脊髓损伤、糖尿病性视网膜病变、创伤性脑损伤、创伤后应激综合症、亨廷顿氏舞蹈症、阿尔茨海默氏病、伴随早期阿尔茨海默氏病的记忆丧失、抑郁病症、重度抑郁症、精神抑郁症、精神病性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍(SAD)、情绪障碍、由慢性医学病状诸如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性应激、双相情感障碍和躁郁症引起的抑郁症,所述方法包括:

向动物施用GLYX-13;

使用功能性磁共振使所述动物成像以建立可测量活性;

分析所述活性;以及

将所述生物标记鉴定为所述活性的结果。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中使用功能性磁共振来产生可测量活性包括使用血氧水平依赖性对比成像。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述可测量活性包括在所述动物的脑中的一个或多个区域中的血流量和/或血氧化的变化。

20. 根据权利要求18或19所述的方法,其中所述生物标记是在所述动物的脑中的一个或多个区域中的血氧水平依赖性对比信号。

21. 根据权利要求17所述的方法,其中所述方法进一步包括使患者或患者亚群与所述生物标记相关联。

22. 根据权利要求17所述的方法,其中所述方法进一步包括下列中的一项或两项:(a) 确定GLYX-13在治疗上是否可有效治疗所述病症;和(b) 确定在患有所述病症的患者或患者亚群中的易感性/感受性。

23. 一种用于在患有认知或精神障碍的患者中追踪治疗进展和/或治疗终点的方法,其包括:

产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号;

将所述信号鉴定为所述患者的正常或异常脑状态;以及

基于所述信号鉴定向所述患者施用有效量的GLYX-13。

治疗脑部病症或鉴定与其相关的生物标记的方法

[0001] 本申请为分案申请,其原申请的申请日为2014年12月15日,申请号为201480068036.1,名称为“治疗脑部病症或鉴定与其相关的生物标记的方法”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求在2013年12月13日提交的第61/915,835号美国临时申请的权益,该申请通过引用整体并入本文中。

[0004] 发明背景

[0005] N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体 (NMDAR) 已经牵涉神经变性疾病,包括与中风有关的脑细胞死亡、惊厥性病症以及学习和记忆。NMDAR还在调节中枢神经系统中的正常突触传递、突触可塑性和兴奋性毒性方面起核心作用。NMDAR进一步涉及长时程增强作用 (LTP)。

[0006] NMDAR由NMDA、谷氨酸 (Glu) 和天冬氨酸 (Asp) 的结合激活。它被D-2-氨基-5-磷酸基戊酸 (D-AP5;D-APV) 竞争性拮抗,且被苯环己哌啶 (PCP) 和MK-801非竞争性拮抗。最有趣的是,NMDAR被甘氨酸 (Gly) 共激活 (Kozikowski等,1990,Journal of Medicinal Chemistry 33:1561-1571)。甘氨酸的结合发生在NMDAR复合物上的变构调节位点处,且这增加通道开放的持续时间和NMDAR通道的开放频率。

[0007] 调节NMDA的小分子激动剂和拮抗剂化合物已被开发来用于潜在的治疗用途。例如,最近的人临床研究已将NMDAR鉴定为用于治疗抑郁症的高度受关注的新型靶标。利用已知的NMDAR拮抗剂CPC-101,606和氯胺酮 (ketamine) 进行的这些研究在患有难治性抑郁症的患者中已显示显著减少的汉密尔顿抑郁评分 (Hamilton Depression Rating Score)。虽然疗效显著,但使用这些NMDAR拮抗剂的副作用是严重的。这些化合物还可能具有用于学习或用于治疗认知障碍的效用。

[0008] 然而,仍然需要理解这些化合物是如何起作用的和/或鉴定需要这种治疗的患者群体。

[0009] 最近,已经报道了NMDAR的改进的部分激动剂,称为GLYX-13。GLYX-13表现出益智、神经保护和镇痛活性,并在体内增强学习、记忆和认知。GLYX-13也已被证明表现出速效、稳定和持续的抗抑郁活性并且没有与靶向NMDA受体的其它药物和机制相关的拟精神病副作用。

发明概要

[0010] 在一个方面,本公开部分涉及在有需要的患者中治疗认知障碍或增强认知功能和/或学习的方法,其包括:产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号;将该信号鉴定为患者的正常或异常脑状态;以及基于该信号鉴定向患者施用有效量的NMDAR部分激动剂例如GLYX-13。一些实施方案可以包括以下特征中的一个或多个,其可以进一步与本文所公开的一个或多个其它特征相结合。产生MRI信号可以包括使用功能性磁共振成像,例如,功能性磁共振成像可以包括血氧水平依赖性对比成像。脑活动可以是神经激活,例如,在大脑的学习和/或记忆相关区域中的神经激活。

[0011] 在另一个方面,提供了一种用于鉴定与神经激活、学习或记忆有关的生物标记或

鉴定更易患此类病症的患者群体的方法,其包括:向受试者(例如,动物,例如人或啮齿动物)施用NMDAR部分激动剂例如GLYX-13;使用功能性磁共振使该动物成像以建立可测量活性诸如血氧水平;分析该活性;以及将生物标记鉴定为该活性的结果。一些实施方案可以包括以下特征中的一个或多个,其可以进一步与本文所公开的一个或多个其它特征相结合。使用功能性磁共振来产生可测量活性可以包括使用血氧水平依赖性对比成像。所述可测量活性可以包括在动物大脑中的一个或多个区域中的血流量和/或血氧化的变化。所述生物标记可以是在动物大脑中的一个或多个区域中的血氧水平依赖性对比信号。所述方法可以进一步包括使患者或患者亚群与所述生物标记相关联。所述方法可以进一步包括下列中的一项或两项:(a) 确定GLYX-13在治疗上是否可有效治疗认知或精神障碍;和(b) 确定在患有认知或精神障碍(例如,抑郁症,例如难治性抑郁症)的患者或患者亚群中的易感性/感受性。

[0012] 在另一方面,提供了一种用于在有需要的患者中治疗选自以下组成的组的病症的方法:癫痫、AIDS痴呆、多系统萎缩、进行性核上麻痹、弗里德里希共济失调(Friedrich's ataxia)、孤独症、脆性X染色体综合症、结节性硬化症、注意力缺陷障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性麻痹、药物诱导的视神经炎、周围神经病变、脊髓病、缺血性视网膜病变、青光眼、心脏骤停、行为障碍、冲动控制障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动症、精神分裂症、焦虑症、鸦片剂、烟碱和/或酒精成瘾改善、脊髓损伤、糖尿病性视网膜病变、创伤性脑损伤、创伤后应激综合症、亨廷顿氏舞蹈症(Huntington's chorea)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、伴随早期阿尔茨海默氏病的记忆丧失、抑郁病症、重度抑郁症、精神抑郁症、精神病性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍(SAD)、情绪障碍、由慢性医学病状诸如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性应激、双相情感障碍和躁郁症引起的抑郁症,所述方法包括:产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号;将该信号鉴定为患者的正常或异常脑状态;以及基于该信号鉴定向患者施用有效量的NMDAR部分激动剂例如GLYX-13。一些实施方案可以包括以下特征中的一个或多个,其可以进一步与本文所公开的一个或多个其它特征相结合。产生MRI信号可以包括使用功能性磁共振成像,例如,功能性磁共振成像可以包括血氧水平依赖性对比成像。

[0013] 在又一个方面,提供了一种用于鉴定与选自以下组成的组的病症有关的生物标记或鉴定更易患此类病症的患者群体的方法:癫痫、AIDS痴呆、多系统萎缩、进行性核上麻痹、弗里德里希共济失调、孤独症、脆性X染色体综合症、结节性硬化症、注意力缺陷障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性麻痹、药物诱导的视神经炎、周围神经病变、脊髓病、缺血性视网膜病变、青光眼、心脏骤停、行为障碍、冲动控制障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动症、精神分裂症、焦虑症、鸦片剂、烟碱和/或酒精成瘾改善、脊髓损伤、糖尿病性视网膜病变、创伤性脑损伤、创伤后应激综合症、亨廷顿氏舞蹈症、阿尔茨海默氏病、伴随早期阿尔茨海默氏病的记忆丧失、抑郁病症、重度抑郁症、精神抑郁症、精神病性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍(SAD)、情绪障碍、由慢性医学病状诸如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性应激、双相情感障碍和躁郁症引起的抑郁症,所述方法包括:向受试者(例如,动物,例如人或啮齿动物)施用NMDAR部分激动剂例如GLYX-13;使用功能性磁共振使该动物成像以建立可测量活性诸如血氧水平;分析该活性;以及将所述生物标记鉴定为该活性的结果。一些实施方案可以包括以下特征中的一个或多个,其可以进一步与本文所公开的一个或多个其它特征相结合。

使用功能性磁共振来产生可测量活性可以包括使用血氧水平依赖性对比成像。所述可测量活性可以包括在动物大脑中的一个或多个区域中的血流量和/或血氧化的变化。所述生物标记可以是在动物大脑中的一个或多个区域中的血氧水平依赖性对比信号。所述方法可以进一步包括使患者或患者亚群与所述生物标记相关联。所述方法可以进一步包括下列中的一项或两项：(a) 确定GLYX-13在治疗上是否可有效治疗所述病症；和(b) 确定在患有所述病症的患者或患者亚群中的易感性/感受性。

[0014] 在又一个方面，提供了一种用于在患有认知或精神障碍的患者中追踪治疗进展和/或治疗终点的方法，其包括：产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号；将该信号鉴定为患者的正常或异常脑状态；以及基于该信号鉴定向患者施用有效量的GLYX-13。一些实施方案可以包括以下特征中的一个或多个，其可以进一步与本文所公开的一个或多个其它特征相结合。产生MRI信号可以包括使用功能性磁共振成像，例如，功能性磁共振成像可以包括血氧水平依赖性对比成像。

[0015] 附图简述

[0016] 图1是汇总针对实施例2中所描述的研究的研究设计的流程图。

[0017] 图2是汇总针对实施例2中所描述的研究的研究流程的流程图。

[0018] 图3是汇总在实施例2中所描述的研究中使用的项目分类相关任务的设计的图解。

[0019] 图4是汇总在实施例2中所描述的研究中进行的二级固定效果分析的图解。

[0020] 图5是示出了经GLYX-13和安慰剂治疗的受试者在整个周期内显示稳定和相当的学习效果的图表。

[0021] 图6提供了在整个学习周期内显示BOLD活化的显著变化的区域的一系列fMRI图像。

[0022] 图7A-7F提供了区域的一系列fMRI图像，其显示在所鉴定的区域中六个区域依据对提取的平均信号变化%的周期相互作用效果被证实是显著组，它们在GLYX-13与安慰剂治疗个体的对比中都展现增强的活化。

具体实施方式

[0023] 本公开部分涉及用于鉴定与神经激活、学习或记忆有关的生物标记或鉴定更易患此类病症的患者群体的方法，其包括：向动物施用GLYX-13；使用功能性磁共振使该动物成像以建立可测量活性诸如血氧水平；分析该活性；以及将生物标记鉴定为该活性的结果。

[0024] 本文还提供了在有需要的患者中治疗认知障碍或增强认知功能和/或学习的方法，其包括：产生作为患者中的脑活动的量度的MRI信号；将该信号鉴定为患者的正常或异常脑状态；以及基于该信号鉴定向患者施用有效量的GLYX-13。

[0025] 功能性磁共振成像或功能性MRI (fMRI) 是使用MRI技术的功能性神经成像程序，其通过检测血流中的相关变化来测量脑活动。此技术依赖于大脑血流和神经元激活相关联的事实。当大脑的一个区域在使用中时，流向该区域的血液也增多。fMRI的主要形式使用血氧水平依赖性 (BOLD) 对比。fMRI在一些实施方案中还可以与脑生理学的其它量度诸如EEG和NIRS组合和互补。其它方法可以主要使用除BOLD信号以外的生物标记。

[0026] 预期的方法包括治疗孤独症和/或孤独症谱系障碍的方法，或鉴定孤独症和/或孤独症谱系障碍的生物标记的方法。在一些实施方案中，患有孤独症的患者还患有另一种医

学病症,诸如脆性X染色体综合症、结节性硬化症、先天性风疹综合症和未处理的苯丙酮尿。

[0027] 在另一个实施方案中,治疗病症的方法或鉴定病症的生物标记的方法,其中所述病症选自由以下组成的组:癫痫、AIDS痴呆、多系统萎缩、进行性核上麻痹、弗里德里希共济失调、孤独症、脆性X染色体综合症、结节性硬化症、注意缺陷障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性麻痹、药物诱发的视神经炎、周围神经病变、脊髓病、缺血性视网膜病变、青光眼、心脏骤停、行为障碍和冲动控制障碍,所述方法包括施用经鉴定的化合物。

[0028] 在一个实施方案中,本文预期了在有需要的患者中治疗以下疾病或鉴定与其相关的生物标记的方法:注意力缺陷障碍、ADHD(注意力缺陷多动症)、精神分裂症、焦虑症、鸦片剂、烟碱和/或酒精成瘾改善(例如治疗此类成瘾或减轻戒断此类成瘾的副作用的方法)、脊髓损伤、糖尿病性视网膜病变、创伤性脑损伤、创伤后应激综合症和/或亨廷顿氏舞蹈症,或鉴定这些病症中的一种或多种的生物标记的方法,所述方法包括施用经鉴定的化合物。例如,患有精神分裂症、成瘾(例如酒精或鸦片剂)、孤独症、亨廷顿氏舞蹈症、创伤性脑损伤、脊髓损伤、创伤后应激综合症和糖尿病性视网膜病变的患者都可能遭受改变的NMDA受体表达或功能。

[0029] 在另一个实施方案中,公开的方法涉及阿尔茨海默氏病或例如治疗例如伴随早期阿尔茨海默氏病的记忆丧失。在另一个实施方案中,公开的方法可以涉及常见的抑郁病症,包括重度抑郁症和精神抑郁症。其它抑郁病状在独特的情形下发展。此类抑郁病状包括但不限于精神病性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍(SAD)、情绪障碍、由慢性医学病状诸如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性应激、创伤后应激障碍和双相情感障碍(或躁郁症)引起的抑郁症。难治性抑郁症发生于对标准药理学治疗有抗性的患有抑郁症的患者中,所述标准药理学治疗包括三环类抗抑郁药、MAOI、SSRI和双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药,以及非药理学治疗,诸如心理治疗、电休克治疗、迷走性神经刺激和/或经颅磁刺激。对治疗有抗性的患者或动物(例如人)被考虑用于治疗或被鉴定为尽管接受了一种或多种标准的药理学或非药理学治疗但没有经历抑郁症的一种或多种症状(例如,持续性焦虑或悲伤情感、无助感、绝望、悲观)的缓解的患者。在某些实施方案中,对治疗有抗性的患者是尽管接受了用两种不同的抗抑郁药的治疗但没有经历抑郁症的一种或多种症状的减轻的患者。在其它实施方案中,对治疗有抗性的患者是尽管接受了用四种不同的抗抑郁药的治疗但没有经历抑郁症的一种或多种症状的减轻的患者。对治疗有抗性的患者还可以被鉴定为不愿或不能忍受一种或多种标准的药理学或非药理学治疗的副作用的患者。在某些实施方案中,预期了通过向有需要的对治疗有抗性患者施用有效量的经鉴定的化合物来治疗难治性抑郁症的方法。在一个实施方案中,当患者已经患有抑郁症例如5、6、7、8或更多周或一个月或更久时,考虑治疗抑郁症的方法。

[0030] 在另一个实施方案中,预期了治疗有需要的患者中的病症的方法,其中该病症选自由以下组成的组:癫痫、AIDS痴呆、多系统萎缩、进行性核上麻痹、弗里德里希共济失调、孤独症、脆性X染色体综合症、结节性硬化症、注意缺陷障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性麻痹、药物诱发的视神经炎、周围神经病变、脊髓病、缺血性视网膜病变、青光眼、心脏骤停、行为障碍和冲动控制障碍,所述方法包括施用经鉴定的化合物。

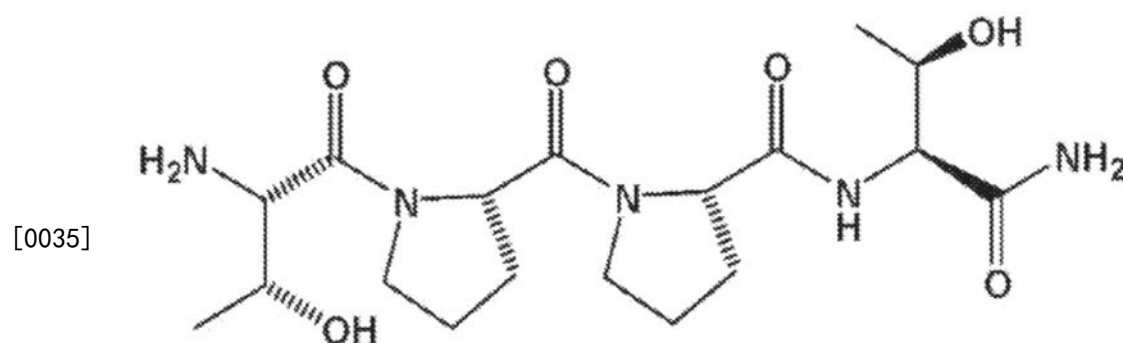
[0031] “治疗”包括引起病状、疾病、病症等有所改善的任何作用,例如减轻、减少、调节或消除。“个体(individual)”、“患者(patient)”或“受试者(subject)”可互换使用,且包括任

何动物,所述动物包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,且最优选人。

[0032] 术语“有效量”是指将引发由研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的受试组分例如GLYX-13 (或含有GLYX-13的组合物) 的量。

[0033] 本文所用的术语“GLYX肽”是指具有NMDAR甘氨酸位点部分激动剂/拮抗剂活性的肽。可以通过熟知的重组或合成方法得到GLYX肽,例如美国专利5,763,393和4,086,196中所述的那些方法,这些文献通过引用并入本文中。在一些实施方案中,GLYX是指具有氨基酸序列Thr-Pro-Pro-Thr (SEQ ID NO:13) 或L-苏氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酰基-L-苏氨酰胺的四肽。在一些实施方案中,候选化合物具有与GLYX-13和/或以下化合物相同的微阵列结果。

[0034] 例如,GLYX-13是指如下所描绘的化合物:



式 I。

[0036] 还考虑了GLYX13的多晶型物、同系物、水合物、溶剂化物、游离碱和/或适合的盐形式,诸如但不限于乙酸盐。所述肽可以是如US 5,763,393中进一步所述的环化或未环化形式。在一些实施方案中,GLYX-13类似物可以包括在Thr或Pro基团中的一个或多个上插入或缺失一个部分,诸如缺失CH₂、OH或NH₂部分。在其它实施方案中,GLYX-13可以任选地被一个或多个卤素、C₁-C₃烷基(任选地被卤素或氨基取代)、羟基和/或氨基取代。在US 5,763,393、US 6,107,271和Wood等,NeuroReport,19,1059-1061,2008中公开了NMDAR的甘氨酸位点部分激动剂,这些文献的全部内容通过引用并入本文中。

[0037] 在一些实施方案中,例如用于成人治疗的GLYX-13的治疗有效量可以在每次施用为约0.01mg/kg至约1000mg/kg的范围内(例如,每次施用为约0.01mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.01mg/kg至约25mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约100mg/kg、约0.1mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约1mg/kg至约100mg/kg、约1mg/kg至约50mg/kg、约1mg/kg至约50mg/kg/天、约1mg/kg至约10mg/kg或约1mg/kg至约10mg/kg,例如,每周一次、每周两次或每周三次和/或如本文中任何地方所述)。GLYX-13的剂量可以是任何剂量,包括但不限于约1ug/kg、25ug/kg、50ug/kg、75ug/kg、100ug/kg、125ug/kg、150ug/kg、175ug/kg、200ug/kg、225ug/kg、250ug/kg、275ug/kg、300ug/kg、325ug/kg、350ug/kg、375ug/kg、400ug/kg、425ug/kg、450ug/kg、475ug/kg、500ug/kg、525ug/kg、550ug/kg、575ug/kg、600ug/kg、625ug/kg、650ug/kg、

675ug/kg、700ug/kg、725ug/kg、750ug/kg、775ug/kg、800ug/kg、825ug/kg、850ug/kg、875ug/kg、900ug/kg、925ug/kg、950ug/kg、975ug/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg或100mg/kg。在某些实施方案中，GLYX-13在约1至约10mg/kg的范围内（例如，静脉内剂量范围）（例如约5至约10mg/kg，例如约1mg/kg、约5mg/kg或约10mg/kg）可以是治疗有效的。

[0038] 在一些实施方案中，本文所述的任何GLYX-13剂量可以在小于每日的基础上施用，例如，每隔一天（例如，每两天）；每周一次或两次；每周一次、两次或三次；每周两次或三次；每周两次（例如，每3天、每4天、每5天、每6天或例如以约2天至约3天的给药间隔施用）；每3至4天一次；一星期一次；每两周一次（双周的）；每月两次；每月一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次、每五个月一次、每六个月一次或甚至更低的频率。在某些实施方案中，GLYX-13是以每周一次、每周两次、每两周一次或其任何组合的频率来施用。

[0039] 在某些实施方案中，GLYX-13是以约1至约10mg/kg的范围（例如，静脉内剂量范围）（例如约5至约10mg/kg，例如约1mg/kg、约5mg/kg或约10mg/kg）来施用，且/或GLYX-13是以每周一次、每两周一次或其任何组合的频率来施用。

[0040] 本公开涵盖了“组合治疗”，其包括（但不限于）共施用有效量的GLYX-13和一种或多种其它生物活性剂（例如一种或多种其它抗抑郁剂），以作为旨在提供来自这些治疗剂的共同作用的有益作用的具体治疗方案的一部分。所述组合的有益效果包括但不限于由治疗剂的组合所产生的药代动力学或药效学共同作用。组合治疗旨在包括以顺序的方式施用多种治疗剂，即，其中在不同的时间施用各治疗剂，以及以大体上同时的方式施用这些治疗剂或所述治疗剂中的至少两种。大体上同时施用可以例如通过向受试者施用具有固定比例的各治疗剂的单个片剂或胶囊或静脉内溶液或多个各治疗剂的单个片剂、胶囊或静脉内溶液来实现。顺序或大体上同时施用各治疗剂可以通过任何适当的途径来实现，所述途径包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过口腔粘膜组织的直接吸收。所述治疗剂可以通过相同的途径或通过不同的途径来施用。例如，所选组合的第一个治疗剂（例如，GLYX-13）可以通过静脉内注射来施用，而该组合的其它治疗剂可以口服施用。或者，例如，可以口服施用所有治疗剂，或可以通过静脉内注射施用所有治疗剂。

[0041] 如本领域中众所周知的，可以通过不同的方式施用GLYX-13以及本发明的任何其它药剂（例如，一种或多种其它抗抑郁剂），这取决于其预期用途。例如，如果要口服施用本发明的组合物，则可以将它们配制成片剂、胶囊、颗粒、粉剂或糖浆剂。或者，本发明的制剂可以作为注射剂（静脉内、肌内或皮下）、滴注制剂或栓剂通过肠胃外施用。可以通过常规方式制备这些制剂，且如果需要，可以将组合物与任何常规添加剂（诸如，赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、增溶剂、助悬剂、乳化剂或包衣剂）混合。

[0042] 在一些实施方案中，本文中的GLYX-13可以通过肠胃外施用给患者，包括但不限于皮下和静脉内。在一些实施方案中，本文所述的组合的一种或多种组分还可以经由缓慢的受控静脉内输注或通过从植入装置释放来施用。

[0043] 在本发明的制剂中，湿润剂、乳化剂和润滑剂（诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁）以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂可以存在于配制的药剂中。

[0044] 主题组合物可以适合于口服、局部(包括颊部和舌下)、直肠、阴道、气雾剂和/或肠胃外施用。所述制剂可以方便地以单位剂型提供,并且可以通过药学领域中熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合来产生单剂量的组合物的量根据所治疗的受试者和特定施用模式而变化。

[0045] 制备这些制剂的方法包括将本发明的组合物与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般而言,通过将药剂与液体载体或细粉固体载体或二者均匀和紧密缔合,然后必要时使产物成形来制备所述制剂。

[0046] 适合于口服施用的制剂可以呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉剂、颗粒形式或为在水性或非水性液体中的溶液或混悬液形式或为水包油型或油包水型乳液形式,或为酏剂或糖浆剂形式,或为软锭剂形式(使用惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶),它们各自包含预定量的其主题组合物作为活性成分。本发明的组合物还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0047] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖包衣片、粉剂、颗粒等)中,将主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任何如下成分:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,诸如(例如)羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收加速剂,诸如季铵化合物;(7)湿润剂,诸如(例如)乙醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。就胶囊、片剂和丸剂而言,所述组合物还可以包含缓冲剂。使用诸如乳糖或奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂时,相似类型的固体组合物还可以在软质和硬质填充明胶胶囊中用作填充剂。

[0048] 可以通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备片剂。可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压制片剂。模制片剂可以通过在适当的机器中模制被惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物而制成。可以任选对片剂和其它固体剂型诸如糖包衣片、胶囊、丸剂和颗粒刻痕或使用包衣和外壳诸如肠溶衣和制药领域中熟知的其它包衣制备。

[0049] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除了主题组合物以外,液体剂型还可以包含本领域中常用的惰性稀释剂,诸如(例如)水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻籽油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇酐脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0050] 除了主题组合物以外,混悬液还可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烷山梨糖醇和山梨糖醇酐酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0051] 适于肠胃外施用的本发明的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、混悬液或乳液或可以在即将使用前复水成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末组合的主题组合物,所述无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、混悬

液或乳液或无菌粉末组可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0052] “药学上或药理学可接受的”包括适当地施用给动物或人时不产生不利反应、过敏反应或其它不希望的反应的分子实体和组合物。对于人施用,制剂应当符合FDA生物部(FDA Office of Biologics)标准所要求的无菌、致热原性、一般安全和纯度标准。本文所使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和试剂对药学活性物质的用途是本领域中众所周知的。本文所述的组合还可以含有提供补充的、附加的或增强的治疗功能的其它活性化合物。可以用于本发明药物组合物中的适合的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和其适合的混合物、植物油如橄榄油,以及可注射有机酯如油酸乙酯和环糊精。可以通过例如使用包衣材料诸如卵磷脂、在分散液的情况下保持所需粒度和使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0053] 可以将公开的化合物作为液体或固体制剂(例如,水性或油性混悬液、溶液、乳液、糖浆剂和/或酞剂)的部分提供。还可以将所述组合物配制成用水或其它适合的媒介物在使用前复水的干燥产品。此类液体制剂可以包含添加剂,包括但不限于悬浮剂、乳化剂、非水性媒介物和防腐剂。悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶和氢化食用脂肪。乳化剂包括但不限于卵磷脂、山梨糖醇酐单油酸酯和阿拉伯胶。非水性媒介物包括但不限于食用油、杏仁油、分馏椰子油、油脂、丙二醇和乙醇。防腐剂包括但不限于羟基苯甲酸甲酯或丙酯和山梨酸。预期的化合物还可以配制用于肠胃外施用,包括但不限于通过注射或连续输注。用于注射的制剂可以呈在油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液形式,且可以含有配制试剂,包括但不限于悬浮剂、稳定剂和分散剂。组合物还可以以粉末形式提供,所述粉末用合适的媒介物包括但不限于无菌无热原水复水。

[0054] 本公开具有由以下非限制性实施例说明的多个方面。

[0055] 实施例

[0056] 实施例1:海马体以及相关学习和记忆区域中的神经活化

[0057] 使用GLYX-13来探究这种化合物是否改变健康年轻成人的海马体和相关学习区域中的功能活化。

[0058] 方法在随机分配至静脉内注射5mg GLYX-13 ($n=12$) 或安慰剂 ($n=12$) 后,二十四名健康个体经历功能性磁共振成像(fMRT)。基于人口因素、IQ估计值和剂量体积匹配各组。在经历扫描的同时,受试者执行项目类别关联任务,其中他们在重复的周期内学习一系列数字被分配至两个类别中的哪一个。在正确执行的试验期间测量血氧水平依赖性(BOLD)活性的变化,并比较整个学习周期中不同组之间的活化差异。

[0059] 结果在连续周期期间,两个组都显示任务准确性增加,这表明他们学习了分类成员。与安慰剂相比,GLYX-13组的几个学习和记忆区域(包括海马体、海马旁回和杏仁核)以及其它区域(包括颞上回、额中回和额下回)在学习周期期间显示增强的活化。在任何区域中,显示安慰剂的活化作用都没有GLYX-13强。

[0060] 这些研究结果表明,GLYX-13在功能上影响人的涉及学习的神经区域,且因此可能是有前景的认知增强剂。

[0061] 实施例2:显示GLYX-13增强健康年轻成人的学习和记忆相关区域中的神经活化的研究

[0062] 我们研究了单次静脉内施用GLYX-13与安慰剂相比是否改变在经历fMRI的同时执行学习和记忆任务的健康年轻成人的功能活化。

[0063] 方法。

[0064] 入选标准。参与本研究的成人受试者的入选标准如下:(i) 年龄18-40岁;(ii) IQ估计值在被认为的正常范围(80-120)内;和(iii) 本人无医疗病史、神经病史或精神病史,或者一级亲属中无精神病史。

[0065] 研究设计(随机、单盲、平行组)。图1中示出了显示研究设计的流程图。在初次(第1次随访)后,患者在后续随访(第2次随访)时随机接受单次静脉内施用GLYX-13(5mg/kg)或安慰剂。在输注后20分钟内开始fMRI研究。受试者在第2次随访后约一周返回,以在扫描器中完成行为任务并评估任何不良反应。图2中示出了研究流程,且受试者特征汇总于表1中。

[0066] 表1

[0067]	受试者特征	GLYX-13 (n=21)	安慰剂 (n=18)	p 值(来自针对连续测量的单因素ANOVA或针对分类测量的 χ^2 检验的显著性水平)
	年龄(岁)	27.2 (4.5)	25.2 (5.0)	0.25
	性别(男:女)	10:11	9:9	0.52
	种族 (Ca:AA:As)	14:4:3	12:4:2	0.93
	偏手性	19:2	16:2	0.72
	IQ 估计值	105.7(9.2)	106.8(8.8)	0.71
	剂量体积(mL)	5.9 (0.8)	5.9 (1.1)	0.82
	给药至 fMRI 的采集时间 (min)	82.4 (34/0)	84.0 (33.8)	0.88

[0068] 项目类别关联任务(参见例如Onur OA,Schlaepfer TE,Kukolja J,Bauer A,Jeung H,Patin A,Otte D-M,Shah NJ,Maier W,Kendrick KM,Fink GR,Hurleman R(2010).The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-Cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans.Biol.Psychiatry,67,1205)。受试者被要求学习3位数字的任意组成员(A或B)。在选择(按下按钮)后立即提供视觉反馈,以指示正确的项目类别关联。有八个类别成员需要学习,它们在八个周期内呈现(即重复7次),每一轮总计进行64次试验;三轮学习(每轮有不同的3位数字集合)。参见图3。

[0069] 图像采集。具有32通道线圈的3T TIM Trio系统(Siemens Medical Systems)。用于空间校准和标准化的高分辨率3D T1加权MPRAGE序列(TE=3.16msec,TR=2400msec,1x 1x 1mm体素;8.09min采集时间)。fMRI(收集的189个体积由每轮利用EPI序列对比采集的平行于A-P接合处的32个轴位图像组成(TE=20msec,TR=2000msec,FOV=220 x 206mm,翻转

80,1.7x 1.7x 3.0mm体素);每次功能运行的采集时间为6.40min)。

[0070] 功能分析。用FSL (FMRIB软件库)的FEAT工具进行事件相关fMRI分析(用于移除非脑组织的脑提取工具(BET);应用100msec截止值的时域高通滤波器;功能数据利用MCFLIRT针对头部运动进行校正,变换到MNI空间中,并用FWHM 5mm的高斯核修平;对高分辨率结构扫描登记功能数据,然后变换到标准MNI空间中)。对每一轮进行一级固定效果分析,以建立每个学习周期与正确、不正确和无反应试验相关的活化的模型。二级固定效果分析综合了在所有三轮的学习周期内针对正确试验的个别受试者活化。参见图4。在全脑分析中使用AFNI中的混合效应元分析(MEMA)来建立正确执行的试验期间的BOLD活化随学习周期变化的模型,从而鉴定支持这项任务的类别学习的回路。

[0071] 结果

[0072] 行为任务表现。经过GLYX-13和安慰剂治疗的受试者在整个周期内显示稳定和相当的学习效果。参见图5。

[0073] fMRI结果。图6提供了在整个学习周期内显示BOLD活化的显著变化的区域的一系列fMRI图像。图7A-7F提供了区域的一系列fMRI图像,其显示在经鉴定区域中六个区域依据对提取的平均信号变化%的周期相互作用效果被证实是显著组,它们在GLYX-13与安慰剂治疗个体的对比中都展现增强的活化。

[0074] 在表现相当的情况下,接受单次施用GLYX-13的健康个体相对于接受安慰剂的那些个体在任务引发的回路中展现出增强的BOLD信号变化。这些结果表明,GLYX-13在功能上影响健康个体中涉及学习和记忆的神经区域。

[0075] 等效方案

[0076] 虽然已讨论了本公开的特定实施方案,但上述说明是阐述性的而非限制性的。在回顾本说明书后,对本领域技术人员来说,本公开的很多变型将变得显而易见。应该参考权利要求以及其等效物的完整范围和说明书以及此类变型,确定本公开的完整范围。

[0077] 除非另外说明,否则在本说明书和权利要求书中所使用的表示成分、反应条件、参数、描述性特征等的量的所有数值应该被理解为在所有情况下被术语“约”修饰。因此,除非有相反的说明,否则在本说明书和所附权利要求书中列出的数值参数为近似值,其可以根据寻求通过本发明得到的所需性质而变化。

[0078] 引用并入

[0079] 本文所提及的所有出版物和专利(包括下文列举的那些项目)在此通过引用整体并入,正如每个单独的出版物或专利被特定地且个别地指定为通过引用并入一样。在有冲突的情况下,将以包括本文中的任何定义的本申请为准。

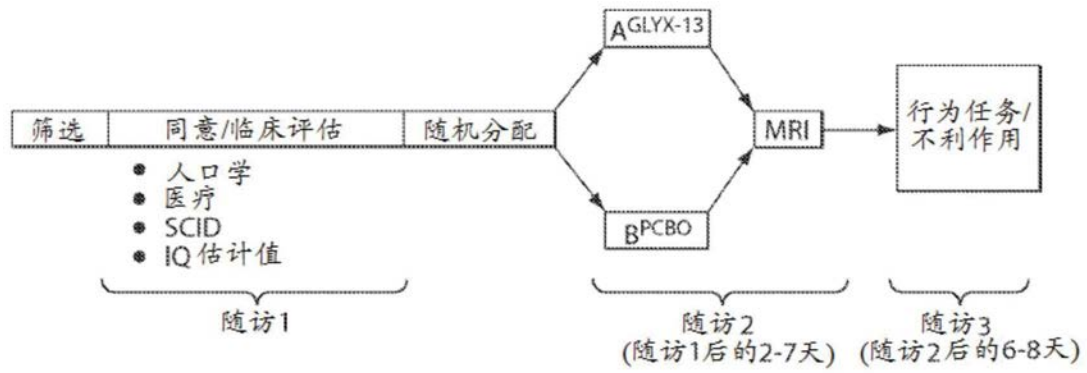


图1

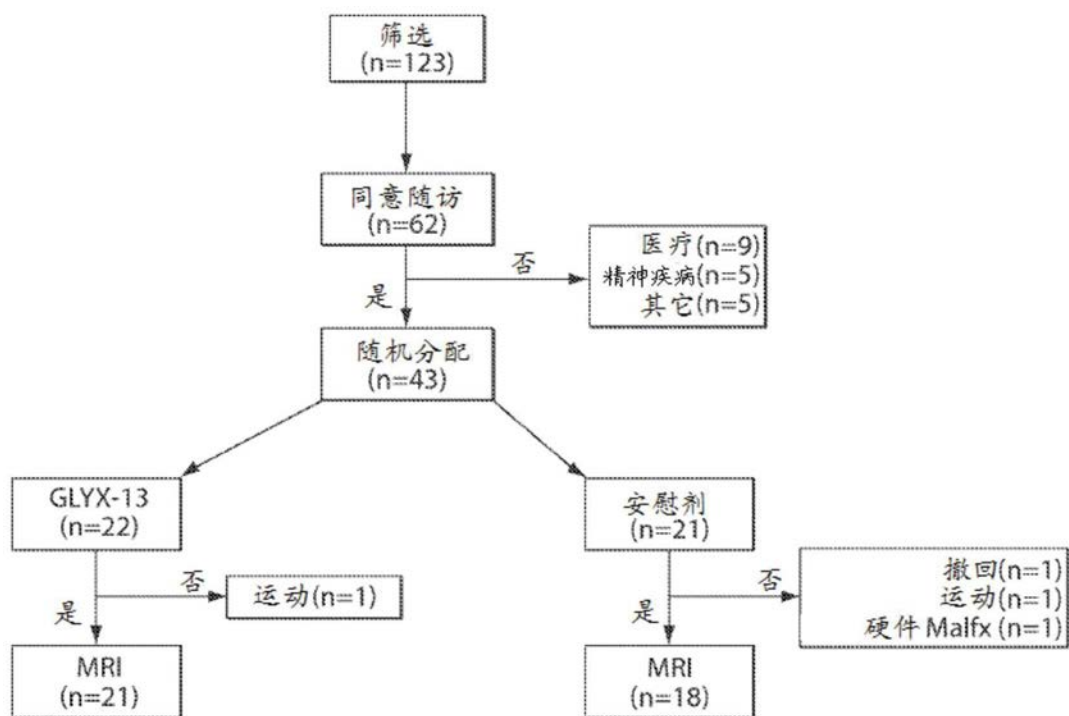


图2

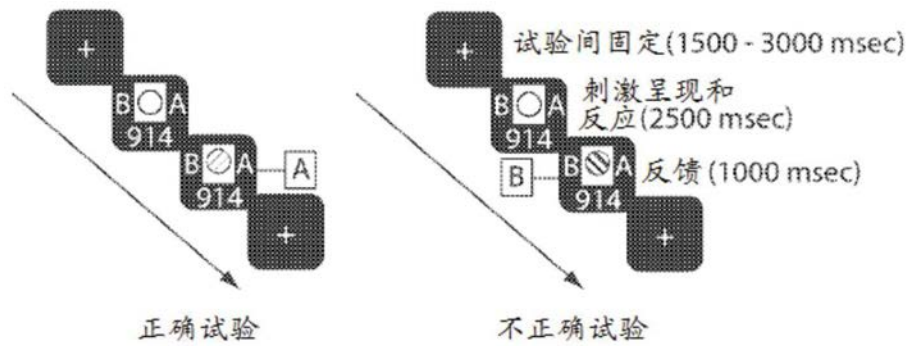


图3

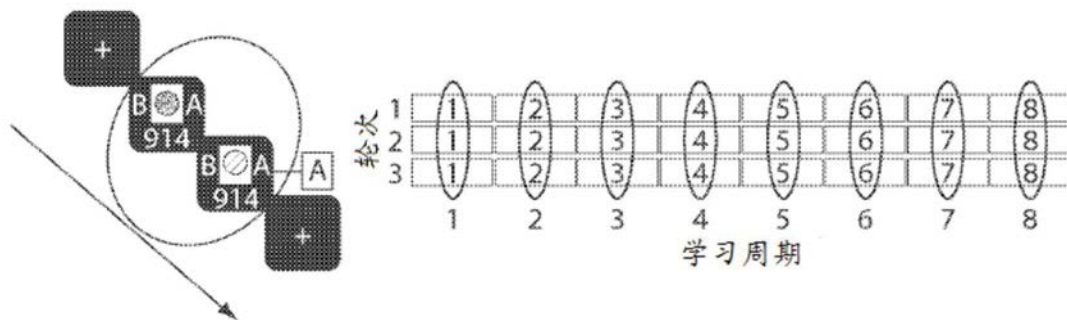
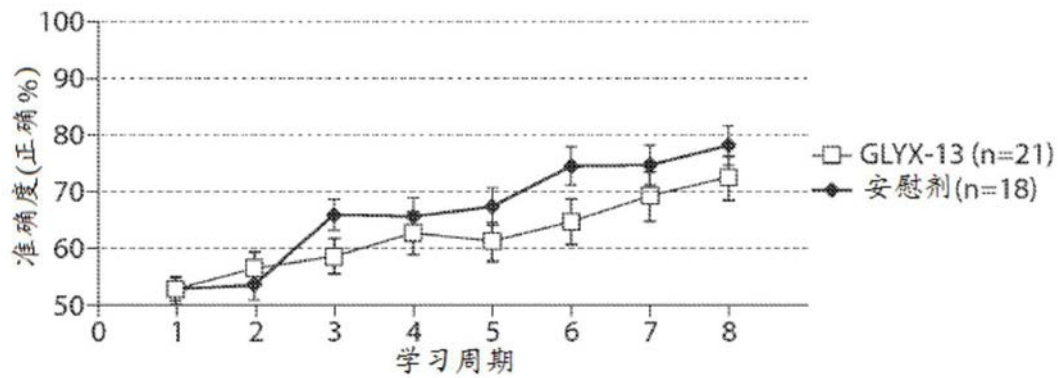


图4



重复测量 ANOVA 鉴定学习周期的显著(线性)效果($F_{(7,31)}=63.7, p<0.0001$)和无效果组 ($F_{(1,37)}=1.7, p=.20$), 或组 X 周期 ($F_{(7,31)}=1.3, p<=.25$) 效果。

图5

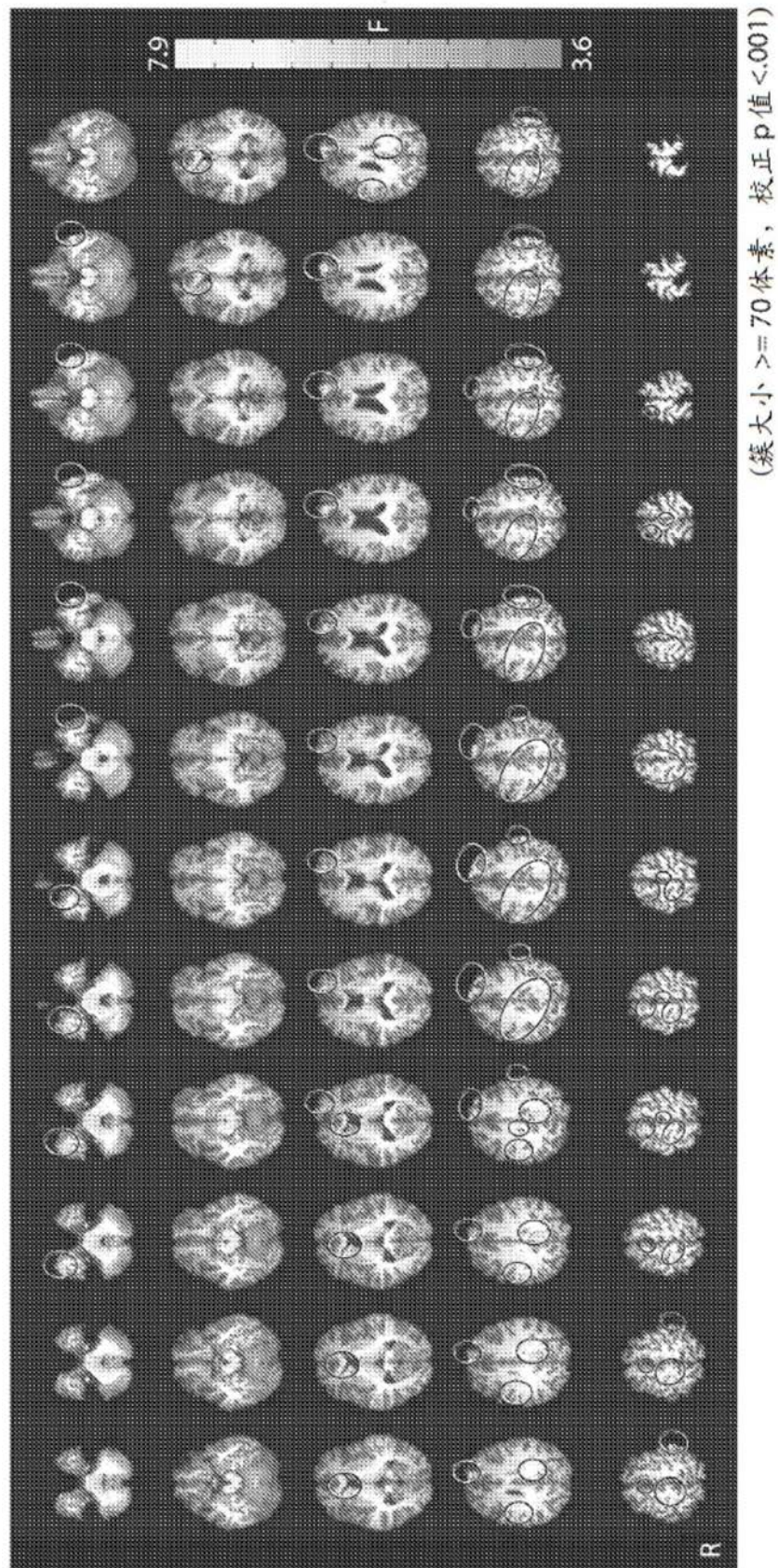
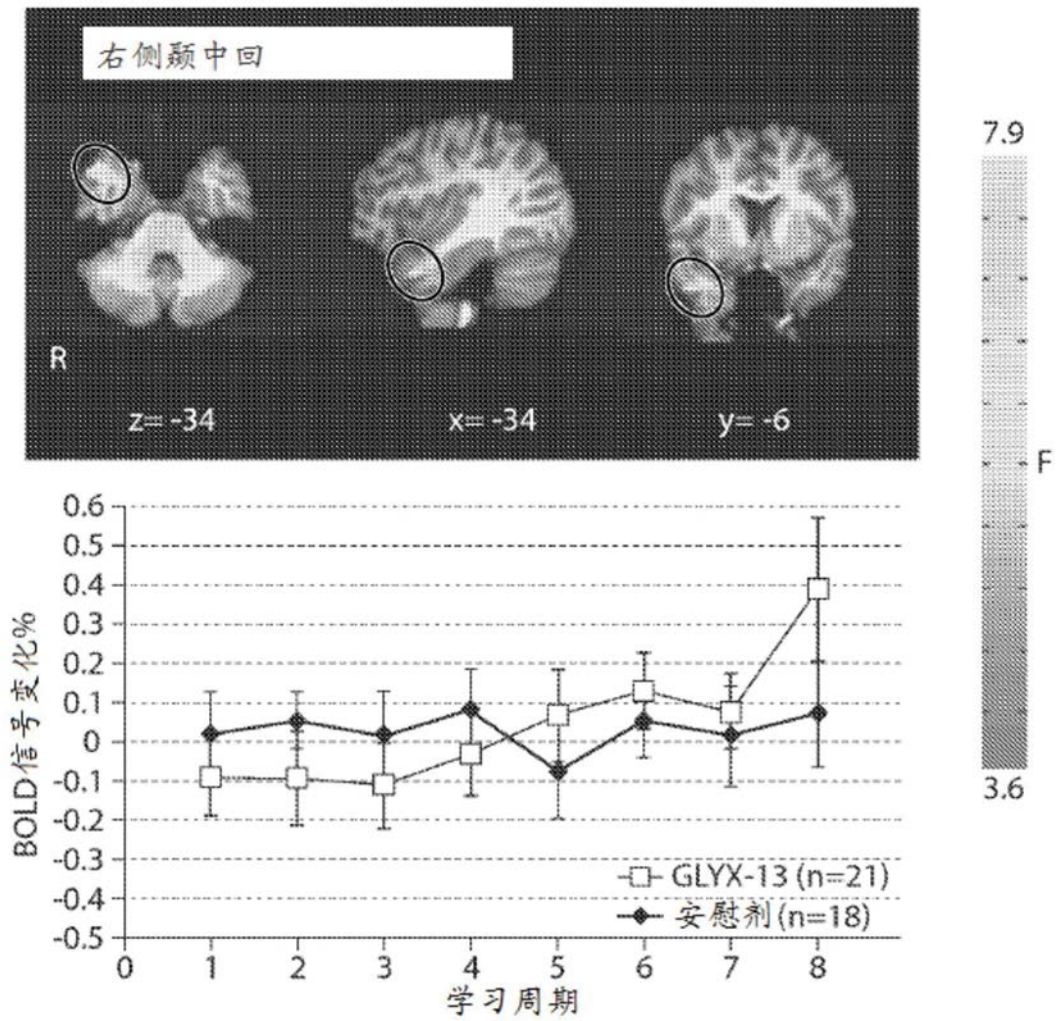
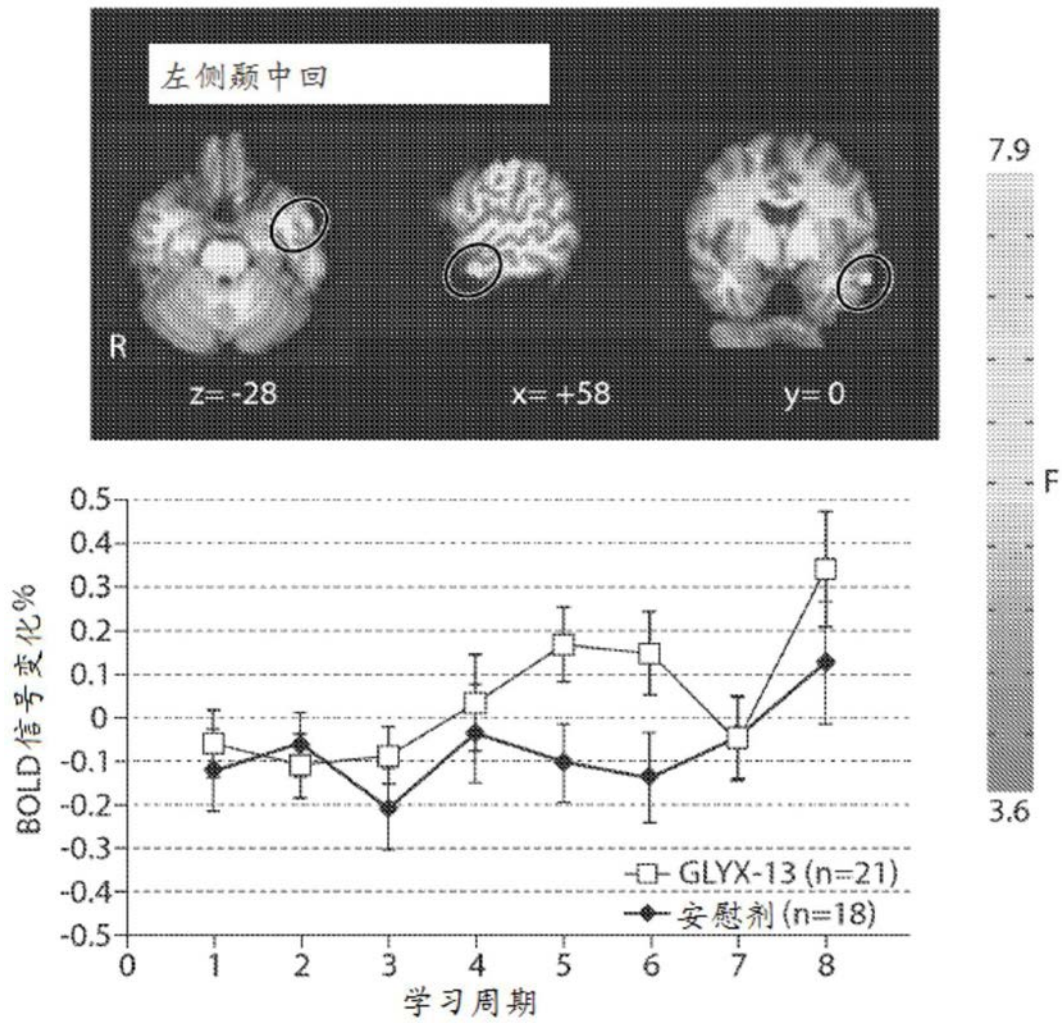


图6



混合效果: 周期: $F_{(7,259)}=3.4, p=.002$; 组 $F_{(1,37)}=0.01, p=.92$; 周期 $\times$ 组: $F_{(7,259)}=2.9, p=.007$.

图7A



混合效果: 周期: $F_{(7,266)}=7.1, p<.0001$; 组: $F_{(1,38)}=1.2, p=.29$; 周期 $\times$ 组: $F_{(7,266)}=2.08, p<.05$ 。

图7B

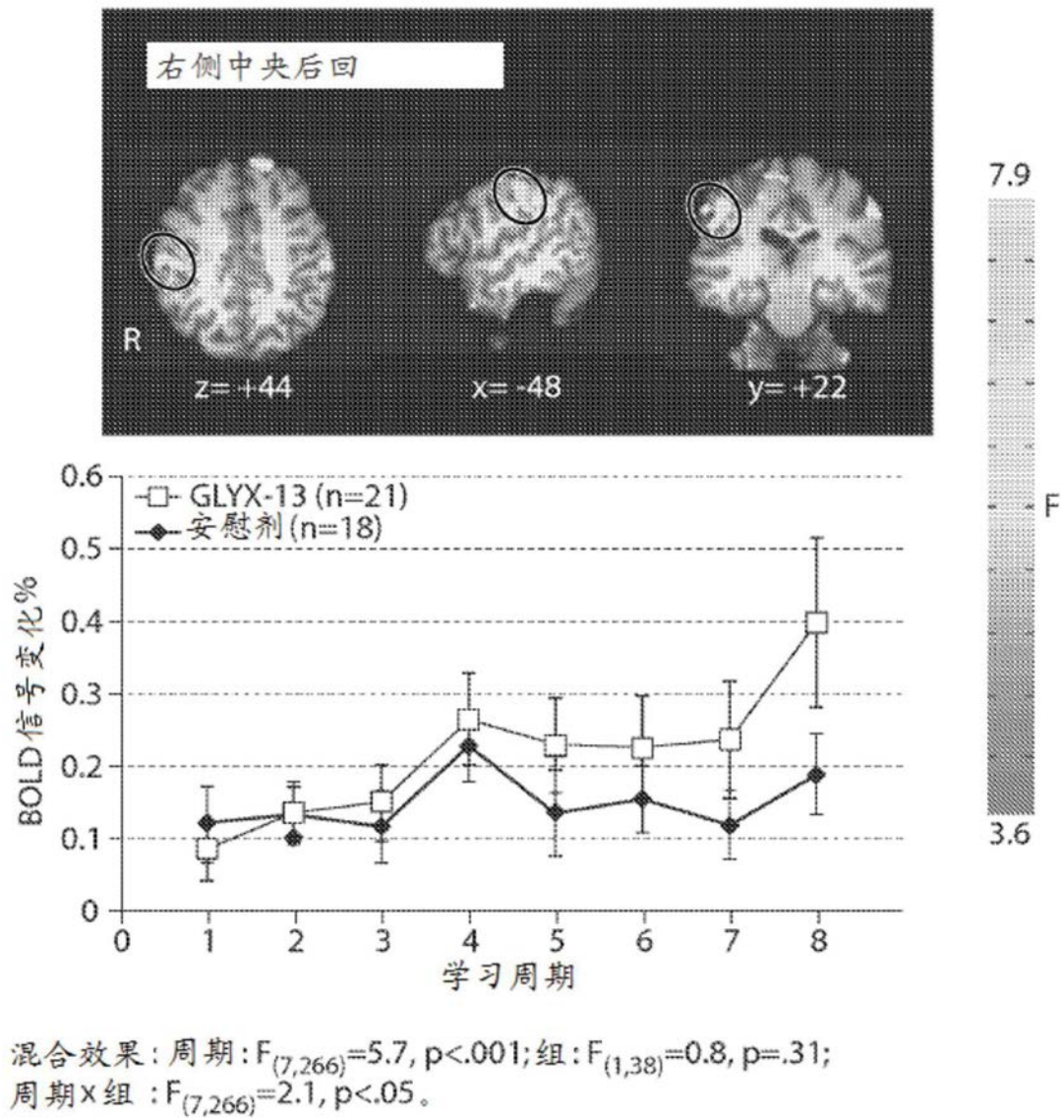


图7C

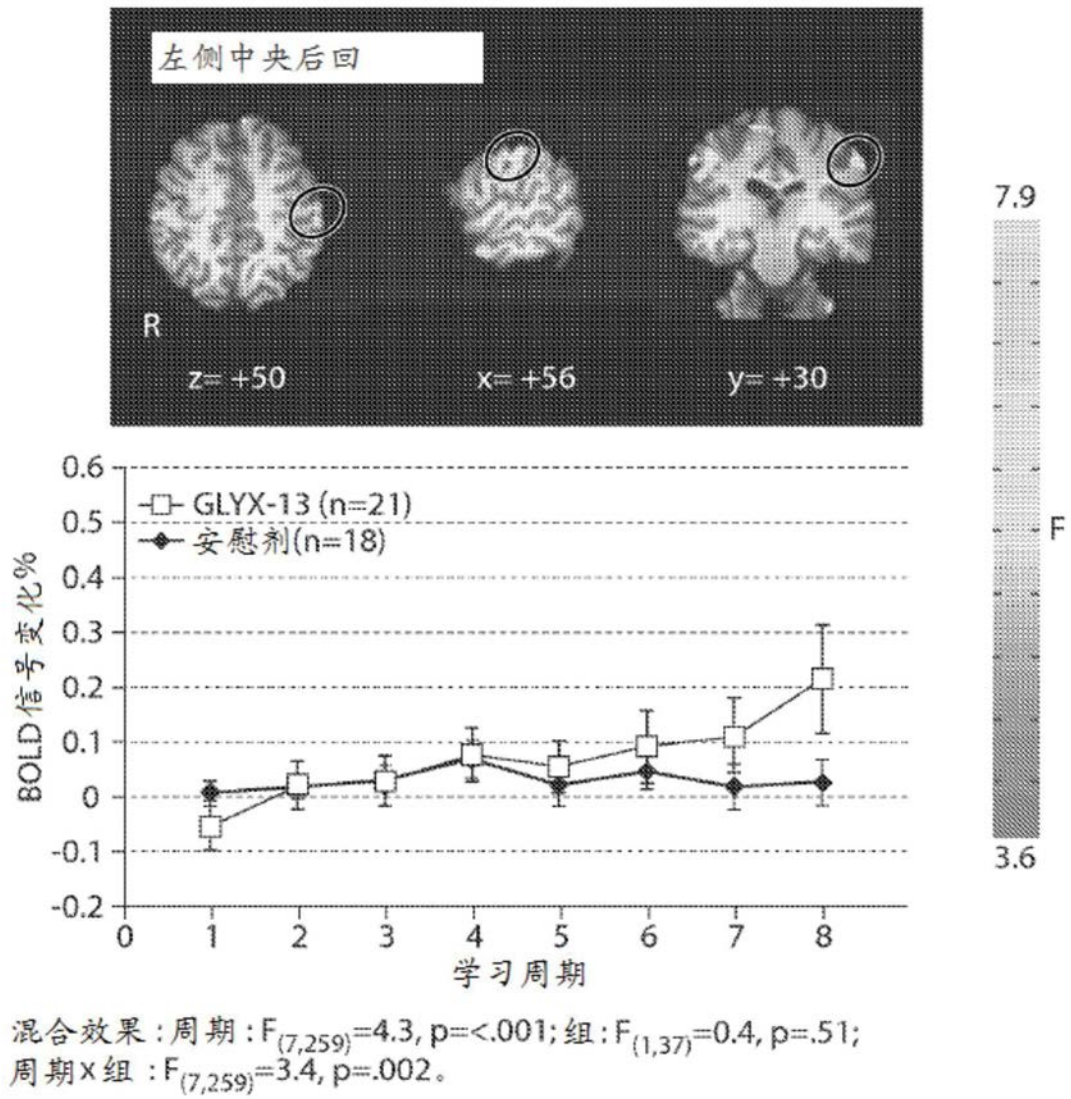
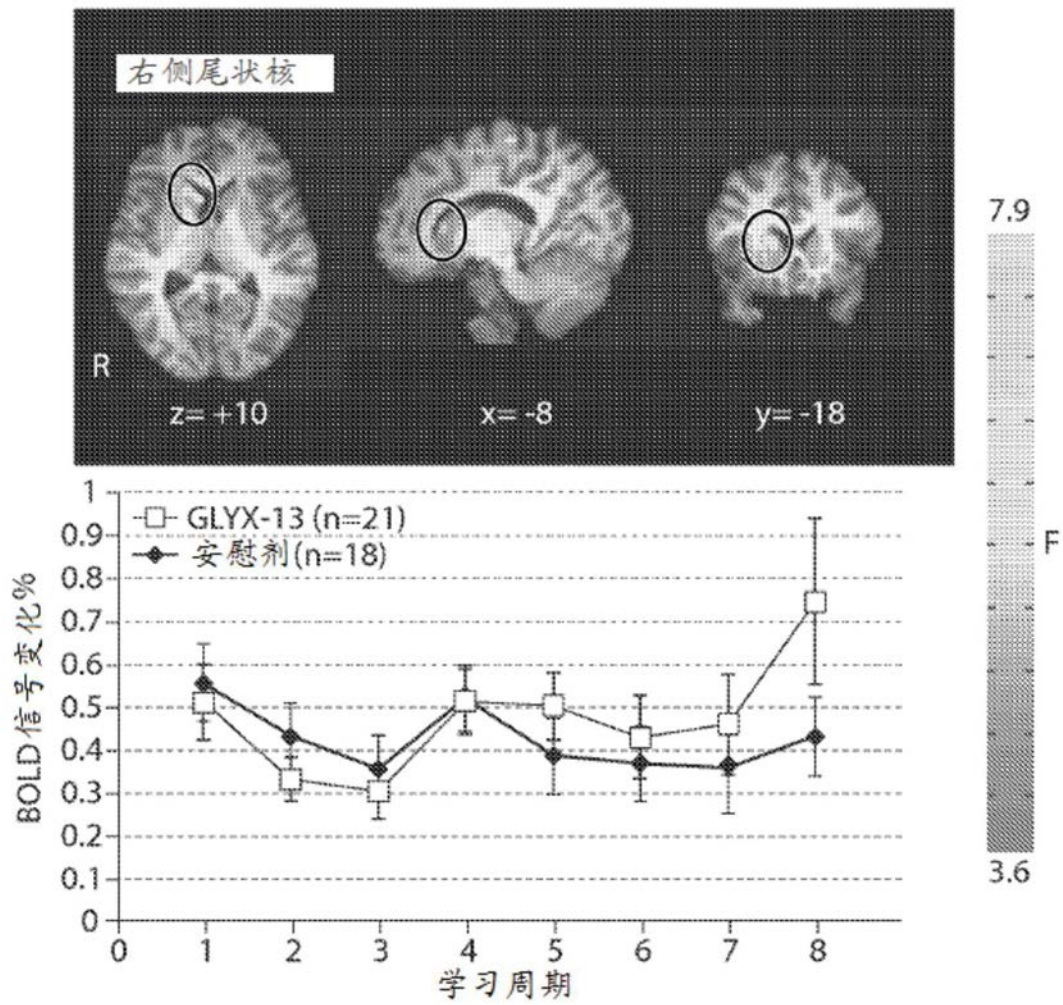


图7D



混合效果：周期： $F_{(7,259)}=4.1, p<.001$ ；组： $F_{(1,37)}=0.2, p=.67$ ；
周期 $\times$ 组： $F_{(7,259)}=2.3, p=.03$ 。

图7E

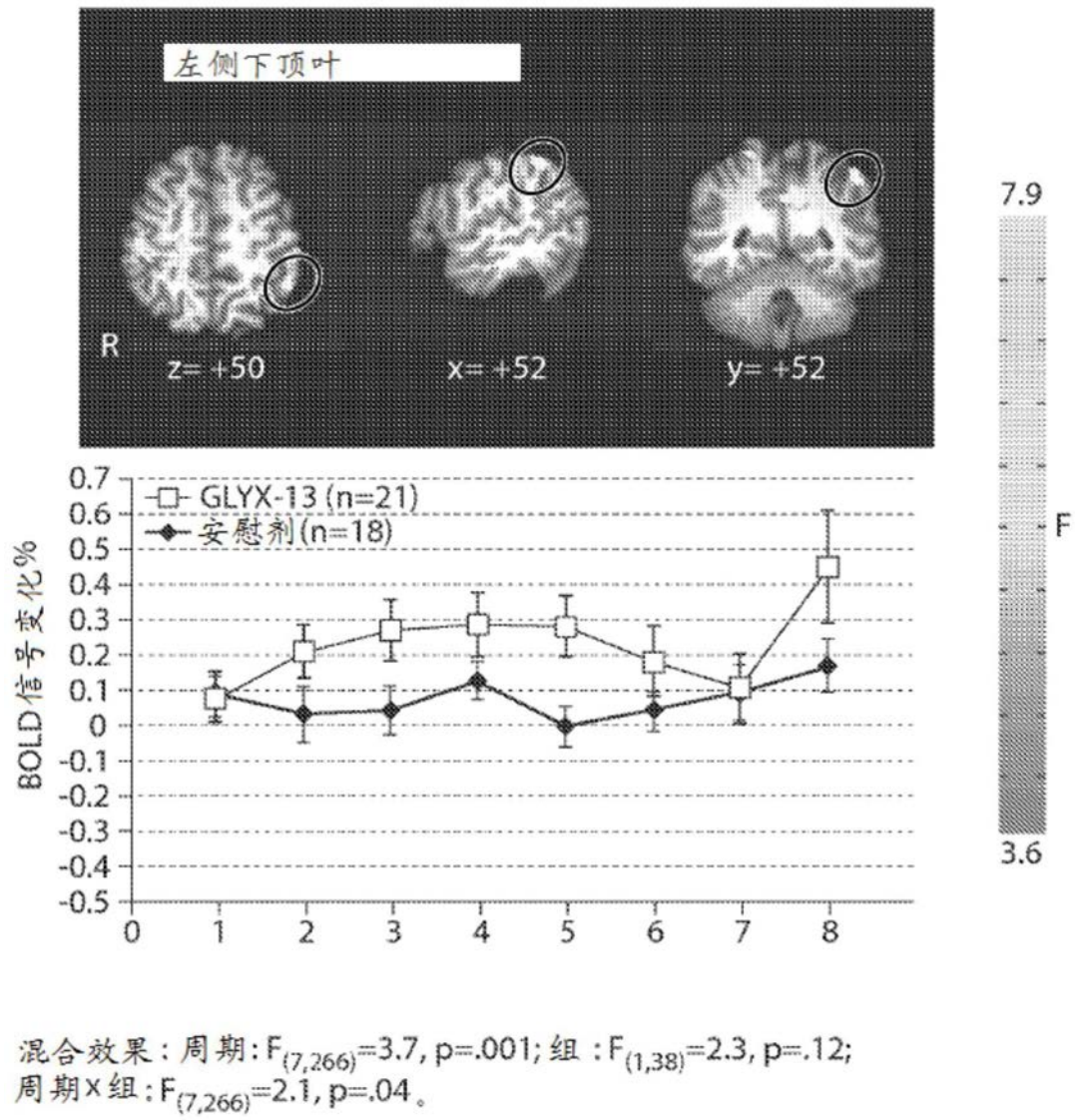


图7F