



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073108 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480010060. X

A61P 25/28(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 01. 22

A61P 25/24(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/14(2006. 01)

61/849, 191 2013. 01. 22 US

A61P 25/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/012598 2014. 01. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/116739 EN 2014. 07. 31

(71) 申请人 维斯塔津治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·拉尔夫·斯诺德格拉斯

艾伦·E·加图 杰克·S·希克林

(74) 专利代理机构 北京德恒律治知识产权代理有限公司 11409

代理人 章社泉 李伟

(51) Int. Cl.

A61K 31/198(2006. 01)

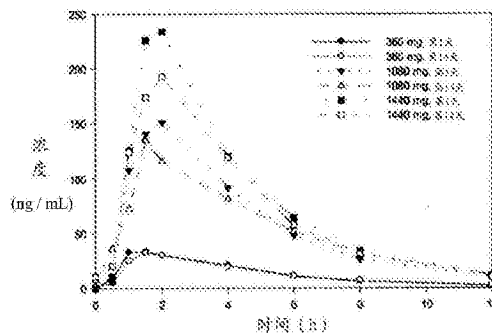
权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称

L-4- 氯犬尿氨酸的剂型和治疗用途

(57) 摘要

本发明提供了L-4- 氯犬尿氨酸的组合物和用于治疗神经功能障碍的方法。



在IDH1的每天一剂量的口服给药之后第1天和第14天的L-4-氯犬尿氨酸的平均 (n=12或13) 血药浓度

1. 一种药物组合物,所述药物组合物的每个单位剂量基本上由约 360mg、1080mg 或 1440mg 的量的 L-4- 氯犬尿氨酸以及诸如载体和赋形剂的药学上可接受的组分组成。
2. 一种治疗由神经功能障碍引起的疾病的方法,包括:
根据权利要求 1 所述的药物组合物的给药。
3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,从 1 天到约 30 天以每日一剂量给药所述药物组合物。
4. 一种通过给药治疗有效量的 L-4- 氯犬尿氨酸来治疗抑郁的方法。
5. 根据权利要求 4 所述的方法,包括:
根据权利要求 1 所述的药物组合物的给药。
6. 一种通过给药治疗有效量的 L-4- 氯犬尿氨酸来治疗痛觉过敏的方法。
7. 根据权利要求 6 所述的方法,包括:
根据权利要求 1 所述的药物组合物的给药。
8. 一种药物制剂,所述药物制剂的每单位剂量基本上由产生与权利要求 1 所述的药物组合物一致的 7- 氯犬尿喹啉酸的血药水平的量的 L-4- 氯犬尿氨酸组成。
9. 根据权利要求 8 所述的药物制剂,其中,7- 氯犬尿喹啉酸的血药水平在约 15ng/mL 至 550ng/mL 的范围内。
10. 一种组合药物产品,包括:
L-DOPA 和权利要求 1 所述的药物组合物。
11. 一种用于减少与 L-DOPA 关联的运动障碍的方法,包括:
给药治疗有效量的 7- 氯犬尿氨酸。

L-4- 氯犬尿氨酸的剂型和治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 1 月 22 日提交的标题为“DOSAGE FORMS AND THERAPEUTIC USES OF L-4-CHLOROKYNURENINE”的美国临时专利申请第 61/849, 191 号的优先权,其全部内容结合于此作为参考。

[0003] 关于联邦政府资助的研究的声明

[0004] 本申请中呈现的数据至少部分地由美国国家卫生研究院支持,基金号为 2R44DA018515-02。政府具有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 本发明涉及单位剂型的 L-4- 氯犬尿氨酸 (L-4-Cl-KYN) 的组合物以及这些组合物用于治疗神经疾病的用途。

背景技术

[0006] 谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中的主要的兴奋性神经递质,并且谷氨酸涉及若干不同路径的调节。过量的内源性谷氨酸和急性与慢性的各种神经障碍之间已经被报道存在关联,神经障碍诸如脑缺血、癫痫、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病和阿尔茨海默氏病。

[0007] 已知通过 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸 (NMDA) 受体 (NMDA-R) 的过度活跃的谷氨酸能突触传递在诸如神经性疼痛的若干神经疾病中起着关键作用。然而,直接作用 NMDA-R 拮抗剂产生诸如精神病的许多副作用,这限制了它们的医疗用途。也可以通过阻塞 NMDA-R 上的调节位点来实现 NMDA-R 的拮抗作用,该调节位点称为甘氨酸 B (GlyB) 协同激动剂位点。(参考文献 8,下文呈现了对该参考文献的引证和以该方式引用的其他参考文献)。当与传统的 NMDA-R 拮抗剂相比时,GlyB 拮抗剂具有好得多的安全状况并且不引起与“传统”的 NMDA-R 拮抗剂关联的不利的副作用。(参考文献 1、6 和 10)。

[0008] GlyB 拮抗剂也已经在体外和神经性疼痛动物模型中展示出减小痛觉过敏和触诱发痛,并且比传统的 NMDA-R 拮抗剂具有更少的副作用,从而使它们成为用作潜在的镇痛药的更安全的替代物。例如,见参考文献 2。

[0009] 目前已知的一种最有效和特定的 GlyB 拮抗剂是 7- 氯犬尿喹啉酸 (7-Cl-KYNA), 7- 氯犬尿喹啉酸是内源性神经调质犬尿喹啉酸的合成的氯化类似物。7- 氯犬尿喹啉酸已经展示出防止兴奋毒性和缺血性神经元损伤,但是像大多数 GlyB 拮抗剂一样不能穿越血脑屏障。因此,限制了它的临床使用。(参考文献 4 和 9)。

[0010] 相反,7- 氯犬尿喹啉酸的前药 L-4- 氯犬尿氨酸在给药之后容易进入中枢神经系统 (CNS)。(参考文献 3、5、11 和 12)。L-4- 氯犬尿氨酸在活化的星形胶质细胞内有效地转化为 7- 氯犬尿喹啉酸,(参考文献 5),并且脑中的 7- 氯犬尿喹啉酸的水平由于星形胶质细胞活化而在神经元损伤或兴奋毒性损害的位点处增高。(参考文献 5)。

[0011] 在临床前的研究中,L-4- 氯犬尿氨酸已经在大鼠中展示出抗癫痫活性。(参考文

献 11)。也发现该化合物增大放电率并且在大鼠的脑中爆发多巴胺能神经元的放电活动。(参考文献 7)。

[0012] 在美国专利第 5,547,991 号 (1996) 中 Palfreyman 等人描述了用于合成一类 4,6- 双取代的犬尿氨酸衍生物 (包括 L-4- 氯犬尿氨酸) 的方法以及它们作为 NMDA 受体的拮抗剂的用途。也描述了包含这些化合物的药物组合物和它们的治疗用途。

发明内容

[0013] 在形成本专利申请的部分的权利要求中陈述了本发明和各个实施例。

[0014] 不限制以上所述,在优选的方面中,本发明涉及一种药物组合物,该组合物的每单位剂量基本上由约 360mg、1080mg 或 1440mg 的量的 L-4- 氯犬尿氨酸与诸如载体和赋形剂的药学上可接受的组分组成。本发明的另一方面涉及给药治疗有效量的这些化合物以治疗由神经功能障碍引起的病情、失调和疾病。

[0015] 本发明的另一方面涉及用于本发明的组合物的给药方案,诸如从 1 天至约 14 天或从 1 天至约 30 天的日剂量的给药,更优选地,从约 7 天至约 24 天,以及最优选地,从约 12 天至约 16 天的日剂量的给药。

[0016] 本发明的另一优选的方面涉及组合物以及通过给药治疗有效量的 L-4- 氯犬尿氨酸来治疗抑郁和治疗包括痛觉过敏的各种类型的疼痛的方法。

[0017] 在另一个方面,本发明涉及如本申请中描述的组合物以及相关的治疗方法,该治疗方法给药产生 7- 氯犬尿喹啉酸的血药水平的量的 L-4- 氯犬尿氨酸。本发明的优选的方面涉及足以产生在约 15ng/mL 至 550ng/mL 的范围内的 7- 氯犬尿喹啉酸的血药水平的剂量的 L-4- 氯犬尿氨酸的给药。

[0018] 本发明的另一方面涉及组合药物产品和相关的方法,包括包含 L-DOPA 和本申请中描述的 L-4- 氯犬尿氨酸的药物组合物的制剂,以及涉及它们的共同给药,以本申请中描述的剂量同时或依次给药,以减少与 DOPA 相关联的运动障碍。

[0019] 本文中引用的所有参考文献,包括专利申请和出版物,它们的全部内容结合于此作为参考。

附图说明

[0020] 下面描述了以下的图,并且以下的图合并入说明书中且构成说明书的一部分,以下的图示出了根据本发明的示例性实施例并且不应认为限制本发明的范围,因为本发明可以承认其他等同的有效实施例。这些图不必按比例绘制,并且为了清楚和简明,可以按比例放大或示意地示出某些图和和图的某些视图。

[0021] 图 1 示出了在每日一次口服给药 L-4- 氯犬尿氨酸之后第 1 天和第 14 天的 L-4- 氯犬尿氨酸的平均 ($n = 12$ 或 13) 血药浓度。

[0022] 图 2 示出了在每日一次口服给药 L-4- 氯犬尿氨酸之后第 1 天和第 14 天的 7- 氯犬尿喹啉酸的平均 ($n = 12$ 或 13) 血药浓度。

具体实施方式

[0023] 下面参考详细的说明性实施例描述了本发明。显而易见地,本发明可以以各种各

样的形式体现,其中一些形式可以与公开的实施例的那些大相径庭。因此,下面公开的特定结构和功能细节仅是代表性的,并且不限制本发明的范围。

[0024] 在由国家卫生研究院的款项支持的工作中,已经示出,L-4-氯犬尿氨酸(也称为 VistaGen AV-101)在外围组织炎症和神经损伤的三种动物模型中具有有效的抗痛觉过敏作用,而没有副作用的迹象。总的说来,在动物模型中,在动物模型中产生抗痛觉过敏的效果的剂量下,L-4-氯犬尿氨酸耐受良好,并且未产生安全毒性。

[0025] 本发明基于发明人的临床发现:特定剂量的 L-4-氯犬尿氨酸实际上在人体中是安全的,并且是可忍受的,而没有实质的副作用或任何显著的不利影响。此外,出人意料地发现,在这样的剂量下,患者报告减轻了神经性疼痛,尤其是痛觉过敏疼痛。该化合物是抗痛觉过敏的。也出人意料地发现,临床研究中的相当多的患者报告给药 L-4-氯犬尿氨酸后的“幸福”的积极感受,“幸福”的积极感受是抗抑郁活性的一个指标,而这未被安慰剂对照报告。

[0026] 本发明涉及组合物和治疗诸如由以下导致的各种类型的神经障碍、神经病(中枢和外周的)和功能障碍的治疗方法:(a) 诸如由化疗和抗病毒药物引起的损伤和药物毒性;(b) 诸如糖尿病、癌症、病毒感染、多发性硬化症、脊柱炎、多发性神经炎、手术、截肢、癫痫、抽搐、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病以及涉及通过 N-甲基-D-天门冬氨酸受体的过度活跃的谷氨酸能突触传递的病情的疾病和神经退行性疾病;和(c) 与抑郁和其他精神障碍关联的神经递质、受体和信号路径的失衡。疼痛的治疗是明确地预期的,包括但不限于神经性疼痛、自发性疼痛、触诱发痛觉过敏疼痛、机械痛觉过敏疼痛和热痛觉过敏疼痛。此外,作为本发明的一个方面,也明确地预期抑郁的治疗。

[0027] 定义:

[0028] 基本上由特定量的药物活性试剂组成是指没有额外的量的试剂。不排除其他组分(例如,赋形剂和/或润滑剂)的存在或组合的不同药物活性的组分的存在。例如,明确地预期 L-DOPA 和 4-氯犬尿氨酸的组合,同其他组合物和用于它们的给药的方法一样,包括 4-氯犬尿氨酸和同时或随后在一定时间范围提供的另一活性组分,其中,如同它们以单个组合药用产品给药,它们具有基本上相同的治疗效果。

[0029] “药物单位剂量”、“单位剂量”或“单位剂型”是指单剂量的 L-4-氯犬尿氨酸,单剂量的 L-4-氯犬尿氨酸能够给药至患者,并且可以容易地处理和包装,仍然作为物理和化学稳定的单位剂量。

[0030] “治疗有效”是指给药并且转化为 7-氯犬尿喹啉酸以用于下调 NMDA-R 介导的信号传递的 L-4-氯犬尿氨酸的量,该量在神经功能中足以产生临床改善,诸如降低神经性疼痛或增加幸福的感受。

[0031] “没有显著的不利影响”是指对于给药 L-4-氯犬尿氨酸的基本上所有患者来说,他们将具有不超过由美国食品和药物管理局(FDA)定义的“轻微”不良事件。FDA 将“轻微不良事件”定义为患者容易忍受、导致最低程度的不适和不干扰日常活动的事件。相反,“中等不利事件”是不舒服至足以干扰正常的日常活动的事件。

[0032] 药物组合物:

[0033] 已经通过美国专利第 5,547,991 号,Palfreyman 等人的方法合成了 L-4-氯犬尿氨酸。在医学文献中也已经报道了更新的合成工艺,诸如 Salituro 等人在

“Enzyme-Activated Antagonists of the Strychnine-Insensitive Glycine/NMDA Receptor,” J. Med. Chem. 1994 ;37-334, 336 中报道的。也可以从各种来源商业购买到 L-4- 氯犬尿氨酸,包括 BOC Sciences(US, ANY, 雪莉)和先进技术和工业有限公司(中国, 香港)。在本专利申请中讨论的临床研究中使用了剑桥大学重点实验室(USA, WI, 日耳曼敦)制造的 L-4- 氯犬尿氨酸。

[0034] 本发明的优选实施例涉及药物组合物,该药物组合物包括用于与药学上可接受的载体和赋形剂一起口服给药而配制的 L-4- 氯犬尿氨酸的治疗有效量的单位剂量。

[0035] 可以以包含根据本发明的 L-4- 氯犬尿氨酸并且产生如本申请中描述的 7- 氯犬尿喹啉酸的血药水平的任何药物形式配制本发明的药物组合物。应该想到,本发明描述的范围内的将给药的 L-4- 氯犬尿氨酸的精确剂量是安全和有效的,并且如本专利申请的图 2 和其他地方中描述的,它们产生由 L-4- 氯犬尿氨酸的给药产生的 7- 氯犬尿喹啉酸的血药水平。因此,明确地预期从约 15ng/mL 至约 65ng/mL、从约 65ng/mL 至约 300ng/mL 以及从约 300ng/mL 至约 550ng/mL 的 7- 氯犬尿喹啉酸的血药范围。也应该想到,可以每天一次或多次给药本发明的单位剂量制剂,以延长 4- 氯犬尿氨酸水平升高至 7- 氯犬尿喹啉酸的治疗有效量的时间周期。

[0036] 用于口服给药的 L-4- 氯犬尿氨酸的单位剂量药物组合物优选地包含约 50mg 至约 1800mg,更优选地,约 260mg 至约 1540mg,更优选地,约 260mg 至约 460mg,约 310mg 至约 410mg,约 980mg 至约 1180mg,约 1030mg 至约 1130mg,约 1340mg 至约 1540mg,约 1390mg 至约 1490mg,以及最优选地,约 360mg、1080mg 或 1440mg。

[0037] 应该想到,本发明的组合物的给药方案是治疗有效的。而如上所述,预期每天的给药方案,这将优选地为从约 5 天至约 30 天,包括由患者的医生确定的更短和更长的给药方案。特别地,明确地预期约 7 天至约 24 天和约 12 天至约 16 天的给药方案。

[0038] 本发明的优选的方面涉及 4- 氯犬尿氨酸与 L-DOPA 的联合给药以减小与 L-DOPA 的维持剂量(通常地,对于每个患者,由医生凭经验确定)关联的运动障碍;或者以减小 L-DOPA 的最小有效剂量,从而延迟发病和/或减小运动障碍的严重程度。根据本发明的药物组合物可以与 L-DOPA 组合给药,同时或在时间接近上足够近以减轻 L-DOPA 给药的副作用。用于 L-DOPA 的给药的方案与运动障碍相关联是公知的。见,例如, Tambasco, N. 等人在“Clinical Aspects and Management of Levodopa-Induces Dyskinesia,” Parkinson’s Disease 2012, Article ID 745947, doi:10.1155/2012/745947 中报道的。

[0039] 例如,根据本发明的药物组合物可以是片剂、胶囊、液体悬浮液、固体溶液、软胶囊、注射剂、局部或经皮或栓剂和鼻腔给药制剂。此外,本发明的药物组合物也可以是改进的释放形式,诸如但不限于双模形式或缓释形式。

[0040] 通常地,可以通过药物制剂领域已知的方法来制备本发明的药物组合物。例如,见 Remington 的 Pharmaceutical Sciences 第 18 版(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990),其全部内容结合于此作为参考。在固体剂型中, L-4- 氯犬尿氨酸可以与以下物质混合:至少一种药学上可接受的赋形剂,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(a) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶,(b) 粘结剂,诸如纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(c) 湿润剂,诸如甘油,(d) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐

和碳酸钠, (e) 溶液缓凝剂, 诸如石蜡, (f) 吸收促进剂, 诸如季胺类化合物, (g) 润湿剂, 诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等, (h) 吸附剂, 诸如高岭土和膨润土, 以及 (i) 润滑剂, 诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂醇硫酸钠, 或者它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型也可以包括缓冲剂。

[0041] 在药物制剂领域中已知的药学上可接受的佐剂也可以用于本发明的药物组合物。这些佐剂包括但不限于保存剂、润湿剂、悬浮剂、甜味剂、香精、香料、乳化剂和分散剂。防止微生物的作用可以通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂来确保, 例如, 对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。也可以期望包括等渗剂, 例如, 糖、氯化钠等。如果需要, 本发明的药物组合物也可以包含少量的辅助物质, 诸如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等, 诸如柠檬酸、山梨糖醇酐单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、丁基羟基甲苯等。

[0042] 如上所述的固体剂型可以制备为具有包衣和壳体, 诸如肠溶包衣和其他本领域公知的。它们可以包含安慰剂, 并且也可以具有这样的组合物: 以延迟的方式在肠道的特定部分释放一种或多种活性化合物。可以使用的嵌入组合物的非限制实例是聚合物物质和蜡。活性化合物也可以是微胶囊的形式, 如果合适的话, 具有一种或多种上述赋形剂。

[0043] 除了活性化合物之外的悬浮物可以包含悬浮剂, 诸如异硬脂醇聚氧乙烯醚、聚氧乙烯山梨醇、山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄芪胶或这些物质的混合物等。

[0044] 根据本发明, 例如, 用于直肠给药的组合物是可以通过混合结晶染料木素钠二水合物制备的栓剂, 该栓剂具有例如合适的非刺激性赋形剂或载体, 诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡, 它们在常温下可以是固体, 但是在体温下可以是液体, 并且因此, 在合适的体腔中溶解并且将活性组分释放在体腔中。

[0045] 临床研究:

[0046] 涉及健康的男性和女性受试者中的 AV-101 的多种口服剂量进行 1b 阶段、单位点、随机、双盲、安慰剂对照的研究。受试者随机分成三组 (360mg、1080mg 和 1440mg) 并且连续 14 天接受每天的口服剂量。每组最初包括活性药的 12 个受试者和安慰剂的 4 个受试者。评估 AV-101 对辣椒素诱导的痛觉过敏的安全性、药代动力学 (PK)、治疗的耐受性和抗痛觉过敏作用。

[0047] 以下 PK 参数来源于血药浓度与时间曲线以确定 AV-101 (L-4- 氯犬尿氨酸) 和活性代谢产物 7- 氯犬尿喹啉酸的单剂量和多剂量 PK 曲线: 最高浓度 (C_{max})、除半衰期 ($t_{1/2}$)、最高浓度的时间 (T_{max})、从时间 0 到最后可测量浓度的时间的血浆研究药物浓度与时间曲线下的面积 (AUC_{0-t}) 和从时间 0 外推至无穷大的血浆研究药物浓度与时间曲线下的面积 ($AUC_{0-\infty}$)。

[0048] 将血液收集在 6mL 肝素锂真空采血管中。离心样本, 并且从细胞分离血浆且在离心之后 30 分钟内冷冻。在将离心的样本放置在冷冻箱之前, 将它们放置在冰上。在将血浆样本运输至分析人员之前, 在约 -20°C 下冷冻保存血浆样本。

[0049] 在第 1 天和第 14 天给药之前收集基线样本 (0 分钟)。然后在第 1 天和第 14 天服药之后的 0.5 小时、1 小时、1.5 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时和 24 小时处收集样本。

[0050] 具有串联质谱分析的液相色谱用于确定人体血浆中的 7- 氯犬尿喹啉酸和 L-4- 氯

犬尿氨酸。7-氯犬尿喹啉酸的标准曲线范围为从 2.00ng/mL 至 1000ng/mL, 定量的下限为 2.00ng/mL。L-4-Cl-KYN 的标准曲线范围为从 0.05 μ g/mL 至 50 μ g/mL, 其中定量的下限为 0.05 μ g/mL。分析均使用 50.0 μ L 的血浆样本量。

[0051] 在研究中完全以剂量的范围来表征 AV-101 的 PK。在单次或多次给药之后获得 L-4-氯犬尿氨酸和 7-氯犬尿喹啉酸的血药浓度-时间曲线, 360mg、1080mg 或 1440mg 的每天一次口服剂量与口服剂量的快速吸收和分析物的一阶消除一致, 证明了多室动力学, 尤其是对于代谢产物 7-氯犬尿喹啉酸。L-4-氯犬尿氨酸的平均 T_{max} 值随着剂量水平的增大而增大, 对于最高剂量组达到接近 2 个小时。平均 $t_{1/2}$ 值在剂量之间相当一致, 在从 1.64 小时到 1.82 小时的范围内。虽然不成比例, L-4-氯犬尿氨酸的平均 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值呈现为几乎是剂量线性的。第 1 天的平均 C_{max} 值在从 360mg 剂量之后的 27.7 μ g/mL 至 1440mg 剂量之后的 64.4 μ g/mL 的范围内。第 1 天的平均 AUC_{0-t} 值在从最低剂量之后的 64 μ g·h/mL 至 1440mg 剂量之后的 196 μ g·h/mL 的范围内。第 14 天时的的大多数时间的平均 C_{max} 和 AUC_{0-t} 值稍微低于第 1 天的值。

[0052] 通常地, 如预期那样, 代谢产物 7-氯犬尿喹啉酸的最高浓度与 L-4-氯犬尿氨酸的最高浓度同时出现或迟于 L-4-氯犬尿氨酸的最高浓度出现, 7-氯犬尿喹啉酸的平均 T_{max} 值在从 1.67 小时至 2.34 小时的范围内。这在图 1 和图 2 中示出。平均 $t_{1/2}$ 值在从 2.52 小时至 3.23 小时的范围内, 平均 $t_{1/2}$ 值比 L-4-氯犬尿氨酸的平均 $t_{1/2}$ 值在剂量之间变化稍微更大。平均 $t_{1/2}$ 值不呈现为是剂量相关的。7-氯犬尿喹啉酸的平均 C_{max} 和 AUC_{0-t} 值也呈现为几乎是剂量线性的。第 1 天的平均 C_{max} 值在从 360mg 剂量之后的 42.7ng/mL 至 1440mg 剂量之后的 314ng/mL 的范围内。第 1 天的平均 AUC_{0-t} 值在从最低剂量之后的 156ng·h/mL 至 1440mg 剂量之后的 985ng·h/mL 的范围内。类似于母体化合物, 第 14 天的 7-氯犬尿喹啉酸的平均 C_{max} 和 AUC_{0-t} 值通常稍微低于第 1 天的值。

[0053] 实例 1 :L-4-氯犬尿氨酸对辣椒素诱导的痛觉过敏的抗痛觉过敏作用。

[0054] 在临床研究的第 1 天和第 14 天, 将 250 μ g 辣椒素的两次皮内注射依次注射入交替前臂的掌侧以产生灼烧疼痛、二级痛觉过敏和耀斑。辣椒素 USP (美国药典) 根据网站的标准步骤制备并且以 10mg/mL 的浓度溶解在 20% 的环糊精中。

[0055] 在 AV-101 或安慰剂的口服给药之后 1 小时在一个前臂中进行第一次辣椒素注射, 并且在 AV-101 或安慰剂的给药之后 2 小时在另一个前臂中进行第二次辣椒素注射。感觉神经测试在每次辣椒素注射时立即开始。在注射前以及在每次辣椒素注射之后 0 分钟、5 分钟、10 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟和 60 分钟处使用 100mm 直观模拟量表 (VAS) 进行系列疼痛评估。检查人要求受试者通过使用通过施加 5.18 机械刺激、40°C 探针以及用 1 英寸的泡沫刷温柔轻抚引起的疼痛和自发性疼痛的 VAS 评价强度。VAS 由在 0mm 末端处写有“无疼痛”和在 100mm 末端处写有“最严重的疼痛”的 100mm 线构成。以毫米计的距离提供疼痛测量。

[0056] 通过从不产生疼痛的皮肤区域以逐渐接近的半径朝着疼痛区域的中心正切地移动, 直到受试者报告疼痛或压痛, 由此来确定针对 5.18 机械刺激的痛觉过敏区域的边界。使用相同的评估并且以不同的角度开始来作出痛觉过敏区域边界的至少八个决定。此外, 要求受试者评价在研究药物给药之后 4.5 小时 (± 5 分钟) 处对大腿前侧施加的 1 分钟 45°C 热刺激 (短暂的热刺激) 的疼痛强度, 然后是每 30 分钟 (± 5 分钟) 至在研究药物给药之

后 6 小时。施加辐射温度探针以在疼痛评估期间将皮肤温度固定在 36℃。对于所有疼痛评估,受试者均使用 VAS。

[0057] 所有研究评估时间点均锚定至时间 0、研究药物给药的时间。由于在服药之后 1 小时处进行辣椒素注射,评估间隔(即,在服用研究药物之后的时间)为 60 分钟至 120 分钟,在此期间,在约 60 分钟、65 分钟、70 分钟和 75 分钟处进行评估,然后是每 15 分钟至在 120 分钟的时间点(即,在辣椒素注射之后 0 分钟、5 分钟、10 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟和 60 分钟)。在服用临床试验材料(CTM)之后约 2 小时进行辣椒素的第二次注射,并且评估间隔(即,在服用 CTM 之后的时间)为 120 分钟至 180 分钟。如在第一次辣椒素注射之后所述的,系列疼痛评估遵循相同的时间表。

[0058] 主要疗效终点为在第 14 天服药之后 120 分钟至 180 分钟的 AV-101 的每个剂量水平处对自发性疼痛的镇痛反应。对于治疗组和安慰剂组之间的自发性疼痛评估,疼痛时间曲线(AUPC)下面的面积没有显著改变。同样地,对于任何的次要疗效终点,治疗组和安慰剂组之间没有显著的改变(对于在第 1 天服药之后 120 分钟至 180 分钟的时间间隔内的自发性疼痛的 AUPC;和对于自发性疼痛、来自机械刺激的引发疼痛与在第 1 天和第 14 天服药之后 60 分钟至 180 分钟的时间间隔内的来自 40℃探针的引发疼痛的 AUPC)。然而,本发明发现,对于接受 1080mgAV-101 的受试者(组 2)和接受安慰剂的受试者之间的触诱疼痛、机械痛觉过敏疼痛和热痛觉过敏疼痛来说,AUPC 的最小二乘均数一致减小。在表 1 中示出了这些数据。

[0059] 表 1:疼痛评估分数

[0060]

热引发痛			
	n	最大疼痛	MP StdDiv
安慰剂	4	84.75	5.74
1080 mg	13	78.85	16.22
机械引发痛			
	n	最大疼痛	MP StdDiv
安慰剂	4	79.75	7.93
1080 mg	13	66.23	25.60
触诱疼痛 (泡沫刷)			
	n	最大疼痛	MP StdDiv
安慰剂	4	79.50	9.68
1080 mg	13	70.92	21.63
自发性疼痛			
	n	最大疼痛	MP StdDiv
安慰剂	4	77.00	10.23
1080 mg	13	75.08	23.33

[0061] 实例 2:L-4-氯犬尿氨酸的抗抑郁活性

[0062] 本申请发明人也出人意料地发现 L-4-氯犬尿氨酸的增强情绪或抗抑郁活性。在

本申请中描述的临床研究中,26 个受试者中的 5 个(与安慰剂组中的 0 个受试者形成对比)肯定地报告幸福的感受。这与谷氨酸能系统有助于抑郁的病理生理学以及压力可以引起 NMDA 受体的变化的报道一致。例如,见 Calabrese 等人在“Stress-Induced Changes of Hippocampal NMDA Receptors:Modulation by Duloxetine Treatment,”*PLoS ONE* 2012, 7(5):e37916. doi:10.1371/journal.pone.0037916 中的报道。

[0063] 总之,如上所述,本申请中描述的发明总的来说涉及 L-4- 氯犬尿氨酸的剂型以及用于治疗神经疾病的方法,其中该神经疾病以通过 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体介导的过度活跃的谷氨酸能突触传递表征。虽然以上详细地描述了和在附图中示出了特定的示例性实施例,但是应该理解,这样的实施例仅在于说明而不在于限制广义的发明。特别地,应该认识到,本发明的教导应用于各种各样的疾病。本领域普通技术人员将认识到,在不背离广义的发明范围的情况下,可以对以上描述的本发明的示出的实施例和其他实施例作出各种更改。因此,将理解,本发明不限于公开的特定实施例或布置,而旨在覆盖如附加的权利要求限定的本发明的范围和精神内的任何变化、改编或更改。

[0064] 参考文献:

[0065] 本申请中提及的以下期刊论文和所有其他出版物、专利和文本的全部内容结合于本发明作为参考。

[0066] (1)Carter AJ.Glycine antagonist:Regulation of the NMDA receptor channel complex by the strychnine-insensitive glycine site.*Drugs Future*1992; 17:595-613.

[0067] (2)Catarzi et al.,Competitive Gly/NMDA receptor antagonists,*Curr. Top. Med. Chem.* 2006 ;6(8):809-21.

[0068] (3)Hokari M,Wu H-Q,Schwarcz R,Smith QR.Facilitated brain uptake of 4-chlorokynurenine and conversion to 7-chlorokynurenine acid.*Neuroreport*1996; 8(1):15-18.

[0069] (4)Kemp JA,Foster AC,Leeson PD,Priestley T,Tridgett R,Iversen LL,et al.7-Chlorokynurenine acid is a selective antagonist at the glycine modulatory site of the N-methyl-D-aspartate receptor complex.*Proc Natl Acads Sci U. S. A.* 1988 ;85(17):6547-6550.

[0070] (5)Lee S-C,Schwarcz R.Excitotoxic injury stimulates pro-drug-induced7-chlorokynurenate formation in the rat striatum in vivo.*Neuroscience Lett*2001; 304(3):185-188.

[0071] (6)Leeson PD,Iversen LL.The glycine site on the NMDA receptor:Structure-activity relationships and therapeutic potential.*J Med Chem*1994 ;37(24):4053-4067.

[0072] (7)Linderholm,et al.,Activation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by endogenous kynurenine acid:a pharmacological analysis,*Neuropharmacology* 2007 ;53(8):918-924.

[0073] (8)Parsons CG,Danysz W,Quack G,Hartmann S,Lorenz B,Wollenburg C,et al.Novel systemically active antagonists of the glycine site of the

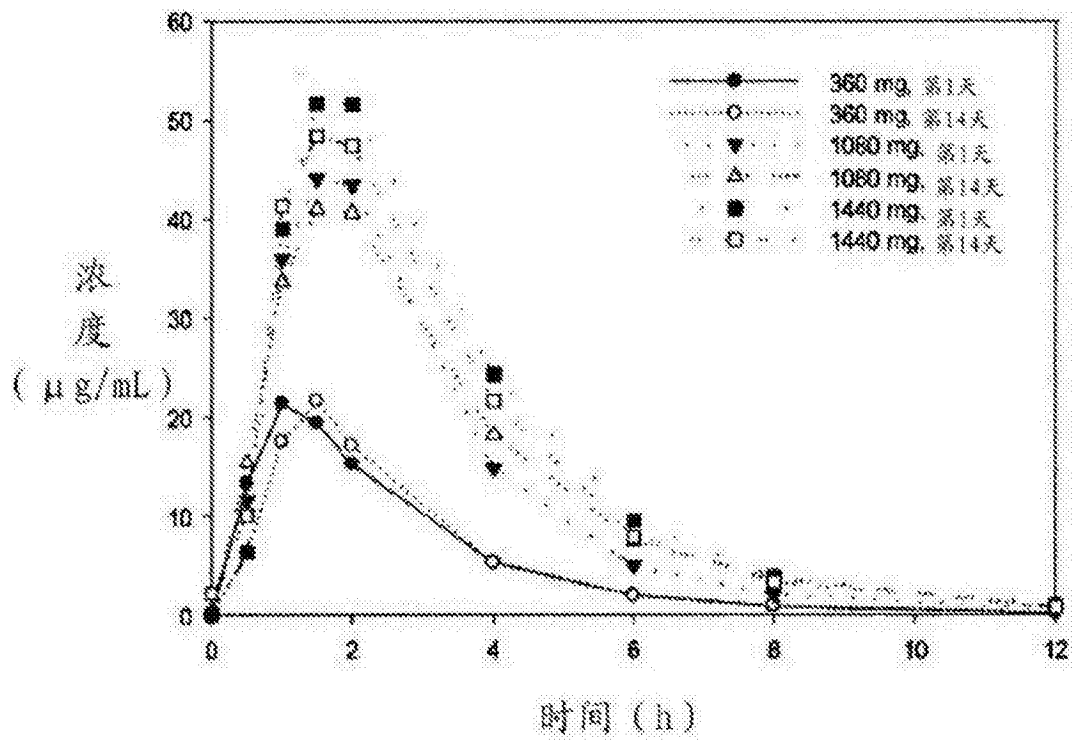
N-methyl-D-aspartate receptor: electrophysiological, biochemical and behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ;283(3):1264-1275.

[0074] (9) Rao TS, Gray NM, Dappen MS, Cler JA, Mick SJ, Emmett MR, et al. Indole-2-carboxylates, novel antagonists of the N-methyl-D-aspartate (NMDA)-associated glycine recognition sites: in vivo characterization. *Neuropharmacol* 1993 ;32(2):139-147.

[0075] (10) Rundfeldt C, Wlaz P, Loscher W. Anticonvulsant activity of antagonists and partial agonists for the NMDA receptor-associated glycine site in the kindling model of epilepsy. *Brain Res* 1994 ;653(1-2):125-130.

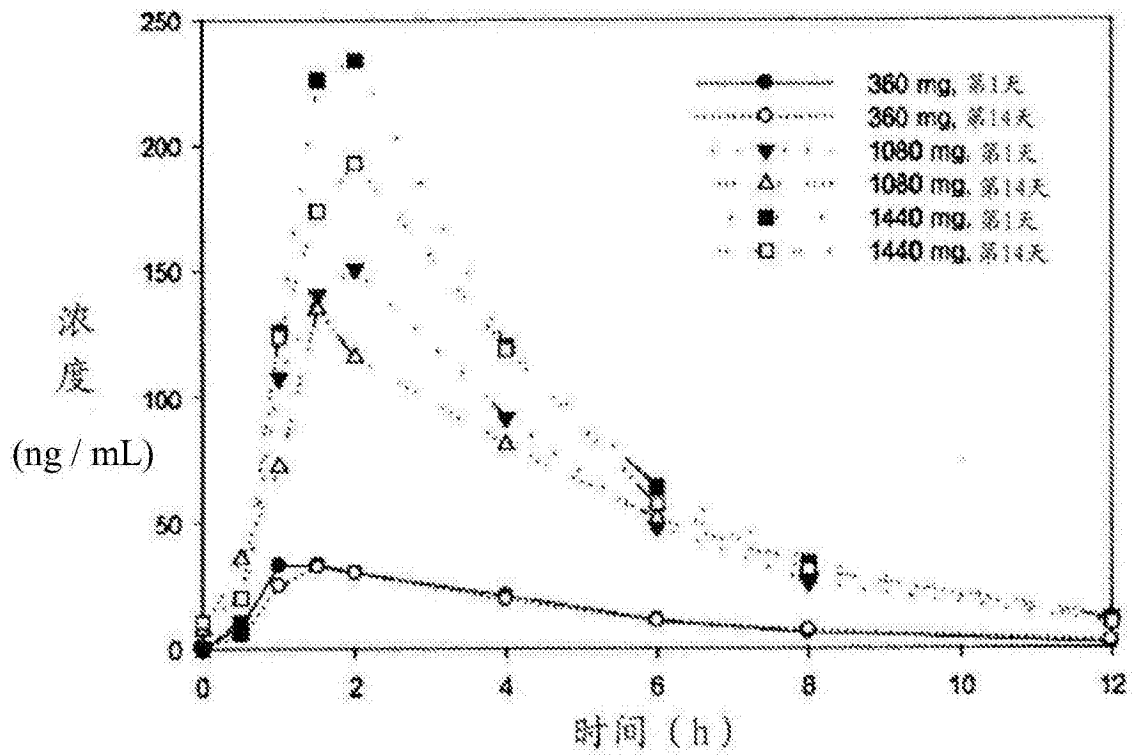
[0076] (11) Wu HQ, Lee SC, Scharfman HE, Schwarcz R. L-4-chlorokynurenine attenuates kainate-induced seizures and lesions in the rat. *Exp Neurol* 2002 ;177(1):222-232.

[0077] (12) Wu H-Q, Lee S-C, Schwarcz R. Systemic administration of 4-chlorokynurenine prevents quinolinate neurotoxicity in the rat hippocampus. *Eur J Pharm* 2000 ;390:267-274.



在AV-101的每天一剂量的口服给药之后第1天和第14天的L-4-氯尿嘧啶的平均 (n=12或13) 血药浓度

图 1



在AV-101的每天一剂量的口服给药之后第1天和第14天的7-氟尿嘧啶的平均 (n=12或13) 血药浓度

图 2