(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118871096 A
(43)申请公布日 2024.10.29

(21)申请号 202380022428.3
(22)申请日 2023.02.08
(30)优先权数据
102022103658.8 2022.02.16 DE
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/053129 2023.02.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/156275 EN 2023.08.24
(71)申请人 约阿希姆·坎普拉德
地址 德国科隆
(72)发明人 约阿希姆·坎普拉德
(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 王卫彬
(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61K 31/198(2006.01)
A61K 31/405(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54)发明名称

包含L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸和外周降解抑制剂的药物组合物和药物

(57)摘要

本发明涉及同时使用L-色氨酸(L-Try)和L-5-羟基色氨酸(5-HTP)以及外周降解抑制剂,用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍及其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或障碍。药物的所有成分应该一起释放。卡比多巴和/或苄丝肼用作所述色氨酸和5-羟基色氨酸的外周降解抑制剂。

CN 118871096 A

1.一种药物组合物或药物,其包含L-色氨酸或其药学上可接受的盐、L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐、以及至少一种外周降解抑制剂。

2.根据权利要求1所述的药物组合物或药物,其中L-色氨酸与L-5-羟基色氨酸的重量比为20:1至1:1。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物或药物,其中,含有

(i)以缓释剂型形式的L-色氨酸或其药学上可接受的盐;和/或

(ii)以缓释剂型形式的L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物或药物,其包含以缓释剂型形式的L-色氨酸和以非缓释剂型形式的L-5-羟基色氨酸。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物或药物,其中色氨酸和L-5-羟基色氨酸的总和与所述外周降解抑制剂的重量比为20:1至1:1。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物或药物,其中所述外周降解抑制剂选自(2S)-3-(3,4-二羟基苯基)-2-肼基-2-甲基丙酸(卡比多巴)、DL-丝氨酸-2-(2,3,4-三羟基苄基)肼盐酸盐(苄丝肼)及其混合物。

7.根据权利要求6所述的药物组合物或药物,其包含卡比多巴和苄丝肼。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的药物组合物或药物,其特征在于,其包含

(i)至少一种以非缓释制剂形式的所述外周降解抑制剂;或

(ii)至少一种以缓释制剂形式的所述外周降解抑制剂。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物或药物,其还包含一种或多种药学上可接受的载体、粘合剂、崩解剂、溶剂、调味剂、掩蔽剂和/或着色剂。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物或药物,其是,

(i)呈胶囊、片剂、溶液或吸入剂形式;和/或

(ii)适合同时摄入L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸及所述至少一种外周降解抑制剂。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的药物组合物或药物,其用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍和其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或病症。

12.一种用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍及其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或病症的组合物,其包含L-色氨酸或其药学上可接受的盐、L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐,以及至少一种外周降解抑制剂。

13.根据权利要求12所述的用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍及其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或病症的组合物,其中所述组合物

(i)如权利要求2至10中任一项所定义;和/或

(ii)适合同时摄入L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸和所述至少一种外周降解抑制剂。

14.一种在受试者中用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍以及其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或障碍的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用包含L-色氨酸或其药学上可接受的盐、L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐、以及至少一种外周降解抑制剂的组合物。

15.根据权利要求14所述的方法,其中

(i)所述组合物如权利要求2至10中任一项所定义;和/或

(ii)该方法包括同时摄入L-色氨酸和L-5-羟基色氨酸以及所述至少一种外周降解抑

制剂。

包含L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸和外周降解抑制剂的药物组合物和药物

[0001] 本发明涉及包含L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸和外周降解抑制剂的药物组合物或药物。特别地,本发明涉及同时使用L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸和至少一种外周降解抑制剂来预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍和其它血清素依赖性疾病或中枢神经系统(CNS)障碍。

[0002] 本发明的背景技术

[0003] L-色氨酸(L-Try)和/或L-5-羟基色氨酸(5-HTP)被用于治疗疼痛、抑郁和睡眠障碍,但效果各不相同。通过过量施用L-色氨酸和/或L-5-羟基色氨酸来增加中枢神经系统(CNS)中血清素的含量。然而,仅使用L-色氨酸或L-5-羟基色氨酸作为有效药物的作法并不令人信服。尽管在一定程度上剂量较高,但其活性是不确定的(高外周降解/血脑屏障的竞争/酶诱导、外周/),和/或会出现显著的副作用(包括甚至在非血清素能神经元中血清素的增加/储存)。进行了饮食实验,消除在血脑屏障上竞争的中性氨基酸(竞争性置换)。

[0004] 中枢神经系统(CNS)中信息的处理和传输是在神经化学传递的基础上进行的。必要的信使(神经递质)是由食物成分(通常是氨基酸)合成的,进而可用于相应的神经元结构。许多中枢神经系统疾病要么是中枢神经系统中一种或多种神经递质的缺乏,要么是神经递质生物利用度缺乏或有缺陷导致的。例如,血清素和多巴胺就是这样的信使。

[0005] 血清素在自然界中广泛存在,并在哺乳动物的中枢神经系统(下丘脑、中脑导水管周围灰质、中央灰质、边缘系统)、肺和消化道的亲银细胞中以相对高的浓度存在。

[0006] 血清素尤其对呼吸道和胃肠道血管的平滑肌具有外周作用。还对中枢神经系统显示出特别显著的影响。在这里,它参与疼痛控制、情绪控制、睡眠调节和其他依赖血清素的功能。

[0007] 多巴胺是一种儿茶酚胺,尤其存在于大脑、肾上腺和交感神经末梢中,还是下丘脑促垂体功能区的神经递质。在帕金森病中,锥体外系统细胞核中的多巴胺浓度降低。

[0008] 由于神经递质如血清素和多巴胺无法直接输送到中枢神经系统,因为缺乏通过血脑屏障的流动性,或显著的副作用,因此使用生化前体。

[0009] L-DOPA作为前体药物,在帕金森病治疗中经常使用,以补偿中枢神经系统(CNS)尤其是基底神经节中多巴胺的系统性缺乏。然而,L-DOPA在周围组织即血液和胃肠道中已高度分解,也在血脑屏障(BBB)处分解为理论上期望的神经递质,因此并未到达或仅以不足的数量到达CNS。由于多巴胺本身无法通过血脑屏障移动,因此它主要冲洗周围组织而几乎不进入大脑。这导致了已知的外周副作用,如恶心、呕吐、心血管紊乱、血压变化等。为了减少这些副作用并增加CNS中可利用的L-DOPA量,将L-DOPA与外周降解抑制剂结合使用,因为与L-色氨酸一样,L-DOPA在外周被氨基酸脱羧酶降解。因此,L-DOPA在血浆中富集并能以足够高的量穿越血脑屏障。在那里,L-DOPA根据需要降解为多巴胺。L-DOPA的外周降解途径部分与L-色氨酸的外周降解途径相同。

[0010] 神经递质血清素的初始前体是L-色氨酸,它在大多数蛋白质中的含量为1%到2%。L-色氨酸存在于人类的天然食物中,是一种必需氨基酸。已知L-色氨酸有不同的降解途径。在肝脏中通过2-3-双加氧酶和通过犬尿氨酸酶的L-色氨酸降解在数量上最为重要,

占比超过90％。此外,还有通过L-5-羟色氨酸(5-HTP)脱羧转化为5-羟色胺(5-HT＝血清素)进行的L-色氨酸外周降解。

[0011] 中枢神经系统外的L-色氨酸外周降解会导致血清素在不适当的地方积累,从而产生不良副作用,也是外围的,包括血压危机、慢性腹泻、支气管痉挛、心脏功能障碍、胃肠功能障碍等。只有一小部分L-色氨酸能够避开外周降解并畅通无阻地进入中枢神经系统,在那里它可以被分解为所需的神经递质。为了实现该氨基酸的有效积累而施用尽可能大量的L-色氨酸的尝试失败了,因为随后会发生副作用,并且因为血清素和L-色氨酸的脑内和脑外降解增加。

[0012] 相比之下,L-5-羟基色氨酸更快速地穿越血脑屏障(直接前体),因此应用更困难且副作用更多,尤其是在与外周降解抑制剂结合使用时。

[0013] 已知用L-DOPA制剂与外周氨基酸脱羧酶抑制剂苄丝肼(benserazide)和卡比多巴(carbidopa)或作为O-甲基转移酶抑制剂(COMT-抑制剂)的恩他卡朋(entacapone)组合治疗帕金森病患者。

[0014] DE 3232873 A1描述了将L-DOPA与特定脱羧酶抑制剂苄丝肼结合在一起并加入一种亲水胶体及一些常规辅料制成缓释制剂的方法。活性成分在血液中的相对快速降解产生了不利影响。

[0015] 在EP 344158B1中描述了L-色氨酸与特定脱羧酶抑制剂如苄丝肼的组合,而在WO 9107960 A1中则描述了5-HTP与特定脱羧酶抑制剂如卡比多巴的组合。

[0016] 为了确保L-色氨酸在血脑屏障处的持续供应,建议以高浓度、极短间隔或缓释形式给药。根据美国专利说明书4 126 672、4 140 755、4 167 558以及前述的DE 3232873 A1,已知有口服应用后显示缓释效果的制剂。这些是胶囊或片剂,其流体动力学上非常平衡,使其具有小于1的特定密度,并能在胃液中以特定的密度范围1.0004至1.010浮动。这些制剂的药物缓释基于活性成分与一种或多种亲水胶体的混合实现。

[0017] 在EP 0344158 B1中描述了将L-色氨酸与外周降解抑制剂(如苄丝肼和卡比多巴)结合,以缓释形式用于治疗疼痛。由于已知苄丝肼和卡比多巴在血浆中的降解相对较快(血浆半衰期短),因此描述了一种特定剂型中L-色氨酸和外周降解抑制剂的缓释。在此过程中,通过持续提供外周降解抑制剂(苄丝肼或卡比多巴,同样为缓释形式)来支持在血脑屏障处持续提供L-色氨酸(以缓释形式)。

[0018] 为了减少副作用、提高耐受性和简化盖伦制剂工艺,在EP 1784177 B1中省去了外周降解抑制剂(苄丝肼和卡比多巴)的缓释,因此该披露涉及的是L-色氨酸的持续缓释以及不再进行缓释的苄丝肼和卡比多巴。

[0019] 1976年,F.Sicuteri在"Advances in Pain Research and Therapy"第1卷中描述了L-色氨酸或L-5-羟基色氨酸与苄丝肼的组合使用,以及相关的低剂量的L-色氨酸或L-5-羟基色氨酸。这些组合以盖伦制剂的形式存在严重缺陷,尤其是L-色氨酸与苄丝肼的组合显示出其止痛效果的开始的延迟(至少两周)。

[0020] L-色氨酸,同样也包括其代谢物L-5-羟基色氨酸的施用,会增加中枢血清素代谢及中枢神经系统中的血清素浓度。血清素浓度的增加可用于治疗或预防,特别是针对疼痛、抑郁、睡眠障碍及其他依赖于血清素的CNS疾病。L-色氨酸是一种生理化合物(必需氨基酸),可用于治疗例如睡眠障碍、抑郁、疼痛和其他血清素依赖性病症或疾病。

[0021] 本发明的发明内容

[0022] 本发明涉及一种用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍和其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或障碍的药物组合物或药物,其含有L-色氨酸(L-Try)、L-5-羟基色氨酸(L-5-HTP)以及至少一种外周降解抑制剂,并且该组合物或药物能够实现更早的(大约5天)止痛效果的开始。

[0023] 基于发明人的发现,本发明的一个重要特征是除了色氨酸外,还采用了另一种活性成分,即L-5-羟基色氨酸。L-5-羟基色氨酸是L-色氨酸的代谢产物,也是血清素的直接前体。与L-色氨酸相比,L-5-羟基色氨酸可以快速穿越血脑屏障(BBB),不会与BBB处的其他中性氨基酸竞争,但由于副作用更为严重,因此更难处理,尤其是在与外周降解抑制剂如苄丝肼或卡比多巴联合使用时。L-色氨酸和L-5-羟基色氨酸本身早已为人所知,并且也已用作人类药物。同时,将苄丝肼和卡比多巴与L-色氨酸或L-5-羟基色氨酸联合使用的做法也为人所知。还已知,由于中枢神经系统的摄取机制不同,L-色氨酸和L-5-羟基色氨酸以不同的速度发挥作用,具有不同的副作用和风险。L-色氨酸被中枢神经系统吸收的速度更慢,作用更慢,但以持续的模式进行,更安全,并且还与外周降解抑制剂组合。L-5-羟基色氨酸被中枢神经系统吸收更快,作用更快,更有效,但也更危险,并且与外周降解抑制剂组合更困难。然而,出乎意料的是,L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸和降解抑制剂的组合比不含L-5-羟基色氨酸的组合物更早地发挥止痛效果。因此,本发明提供

[0024] (1)一种药物组合物或药物,其包含L-色氨酸或其药学上可接受的盐、L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐、以及至少一种外周降解抑制剂,该药物组合物或药物特别适合用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍和其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或障碍;

[0025] (2)一种用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍及其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或障碍的组合物,该组合物包含L-色氨酸或其药学上可接受的盐、L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐、以及至少一种外周降解抑制剂;或者

[0026] (3)一种用于预防和治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍及其他血清素依赖性中枢神经系统疾病或障碍的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用包含L-色氨酸或其药学上可接受的盐、L-5-羟基色氨酸或其药学上可接受的盐、以及至少一种外周降解抑制剂的组合物。

[0027] 本发明所述的(药物)组合物、药物或方法适用于同时摄取L-色氨酸和L-5-羟基色氨酸,并结合至少一种外周降解抑制剂,如苄丝肼或卡比多巴,用于治疗疼痛、抑郁、睡眠障碍或其他血清素依赖性中枢神经系统疾病,优选为以缓释形式。

[0028] 由于L-色氨酸和L-5-羟基色氨酸同时使用并与,例如苄丝肼或卡比多巴结合使用,且由于不同成分的代谢机制不同,各有利弊,因此与以前使用的剂型进行比较,其疗效增强,副作用小。此外,由于同时使用L-5-羟基色氨酸,其更早地发挥活性。

[0029] 本发明的具体描述

[0030] 在前述定义的本发明的(药物)组合物、药物或方法中,L-色氨酸与L-5-羟基色氨酸的重量比可以设定为几乎任何值。在下文中,当提及L-色氨酸和L-5-羟基色氨酸时,这包括所述化合物其各自的药学上可接受的盐,例如钠盐。然而,根据本发明特别优选的是其中L-色氨酸与L-5-羟基色氨酸的重量比为20:1至1:1的(药物)组合物或药物。如果可能的话,根据本发明的(药物)组合物或药物的所有组分应该一起释放。特别地,卡比多巴和/或苄丝

肼作为色氨酸和L-5-羟基色氨酸的所述外周降解抑制剂。

[0031] 由于通过血脑屏障的摄取机制,缓释形式的L-色氨酸(延迟制剂)与色氨酸外周降解抑制剂的组合对于治疗上述疾病非常重要。优选地,氨基酸脱羧酶抑制剂和/或犬尿氨酸酶抑制剂和/或色氨酸-2-3-双加氧酶抑制剂用作本发明中的L-色氨酸的外周降解抑制剂。更优选使用苄丝肼和卡比多巴。

[0032] 根据本发明,所述(药物)组合物或药物特别优选包含缓释剂型形式的L-色氨酸。L-色氨酸的缓释制剂形式本身是本领域技术人员已知的。L-5-羟基色氨酸的缓释也可以以同样的方式实现。

[0033] 或者或此外,根据本发明的(药物)组合物或药物还可以含有缓释制剂形式的L-5-羟基色氨酸。相应地,一种特别优选的(药物)组合物或药物包括缓释制剂形式的L-色氨酸和缓释制剂形式的L-5-羟基色氨酸。

[0034] 优选地,根据本发明的(药物)组合物或药物中,包含重量比为20:1至1:1,优选为3:1至5:1的色氨酸和L-5-羟基色氨酸与外周降解抑制剂。

[0035] 根据本发明的(药物)组合物或药物中,所述外周降解抑制剂优选选自(2S)-3-(3,4-二羟基苯基)-2-肼基-2-甲基丙酸(卡比多巴)或DL-丝氨酸-2-(2,3,4-三羟基苄基)酰肼盐酸盐(苄丝肼)及其混合物。相应地,根据本发明的(药物)组合物或药物特别优选地含有卡比多巴和苄丝肼。

[0036] 根据其剂型,本发明的(药物)组合物或药物还可包含一种或多种药学上可接受的载体、粘合剂、崩解剂、溶剂、调味剂、掩蔽剂、着色剂等。

[0037] 一种或多种外周降解抑制剂还可以以非缓释制剂或缓释制剂的形式被包含。

[0038] 盖伦制剂可以以几乎任何形式实现,例如以胶囊、片剂、溶液或吸入剂的形式。

[0039] 所述外周降解抑制剂可以与L-色氨酸同时施用。

[0040] 在以下实施例中进一步描述本发明,然而,这些实施例不应被解释为限制本发明。

实施例

[0041] 实施例1(对比例)

[0042] 两项研究,并非依照本发明,分别进行了缓释L-色氨酸和缓释苄丝肼的实验。

[0043] 第一项研究:在德国巴特塞布鲁赫/弗洛托的Weserland-Klinik医院。标题:用于纤维肌痛患者的缓释镇痛剂(L-色氨酸与外周降解抑制剂结合,此处为苄丝肼),2004年。

[0044] 22名受试者(12名使用活性药物,10名使用安慰剂),双盲,随机分组。

[0045] 结果:2周后起效,4周后疼痛减轻约45%。

[0046] 第二项研究:德国莱茵的Jacobi Krankenhaus医院门诊疼痛科。标题:使用由L-色氨酸和苄丝肼(缓释)组成的复方药物治疗慢性疼痛,2001年。

[0047] 36名受试者(18名使用活性药物,18名使用安慰剂),双盲,随机分组。

[0048] 结果:2周后起效,4周后疼痛减轻约45%。

[0049] 另一项小型检查仅使用了三种剂量的苄丝肼和五名受试者,以模拟苄丝肼的非缓释摄取。结果相似。

[0050] 结果:研究表明,L-色氨酸除了具有优异的止痛效果外,还需要持续施用(相当于缓释施用)L-色氨酸才能获得最佳效果和持续较高的血浆水平。此外,研究表明,缓释苄丝

肼对于达到效果是有用的,但不是必须的。

[0051] 不足之处在于,其起效时间意外地较晚,即大约两周后才起效。

[0052] 实施例2

[0053] 配方:

[0054] (A)1粒胶囊/片剂:600毫克L-色氨酸和62.5毫克苄丝肼,缓释,以及50毫克L-5-羟基色氨酸,非缓释。

[0055] 早晚各服用1至2粒胶囊/片剂。

[0056] (b)1粒胶囊/片剂:600毫克L-色氨酸和62.5毫克苄丝肼,缓释,以及50毫克L-5-羟基色氨酸,缓释。

[0057] 结论:结果表明,无论是哪种配方(a)或(b),即不论是否对L-5-羟基色氨酸施加缓释处理,早晨和晚上各服用一到两粒胶囊/片剂,大约在5天后能更早感受到止痛效果的开始,且在两周后疼痛减轻约45%。