



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101588803 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 20

(21) 申请号 200780050532. 4

(22) 申请日 2007. 12. 05

(30) 优先权数据

60/873, 132 2006. 12. 06 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 07. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/024914 2007. 12. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02008/070121 EN 2008. 06. 12

(73) 专利权人 康乃尔研究基金会有限公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 J·J·萨瓦瑞斯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

公司 11285

代理人 张广育 刘文君

(51) Int. Cl.

A61K 31/47(2006. 01)

C07D 217/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005041960 A2, 2005. 05. 12, 第 5-6 页, 16-17 页.

EP 1380573 A2, 2004. 01. 14, 摘要, 第 1-10 段, 14, 18, 25, 26 段.

EP 1380573 A2, 2004. 01. 14, 摘要, 第 1-10 段, 14, 18, 25, 26 段.

EP 1380573 A2, 2004. 01. 14, 摘要, 第 1-10 段, 14, 18, 25, 26 段.

审查员 张婷

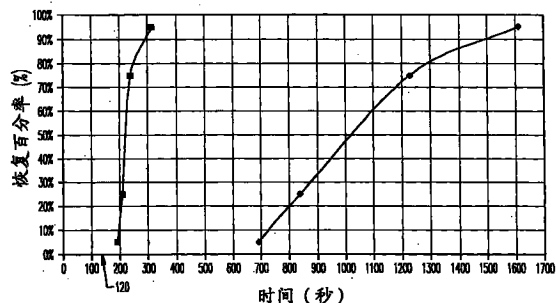
权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 11 页

(54) 发明名称

中等持续时间神经肌肉阻断剂及其拮抗剂

(57) 摘要

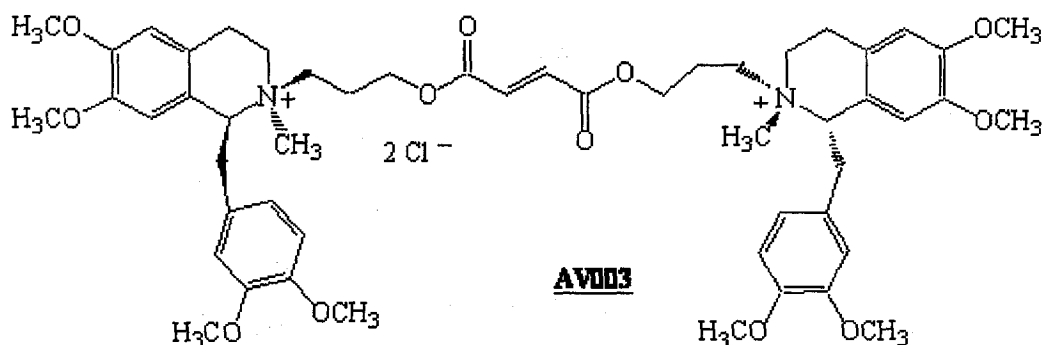
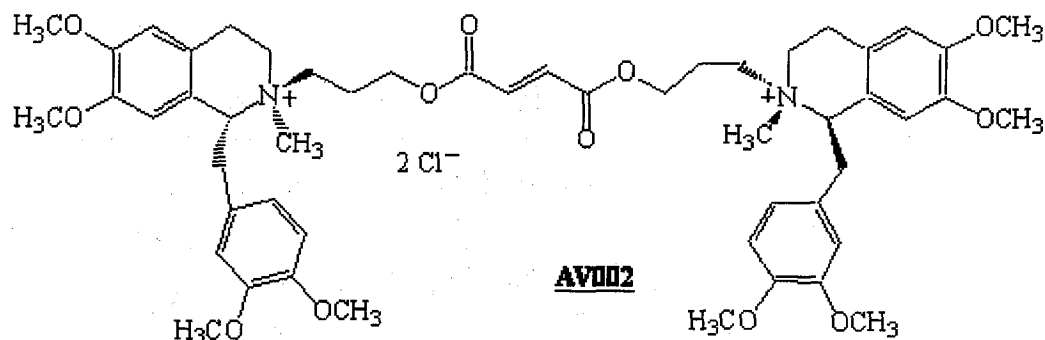
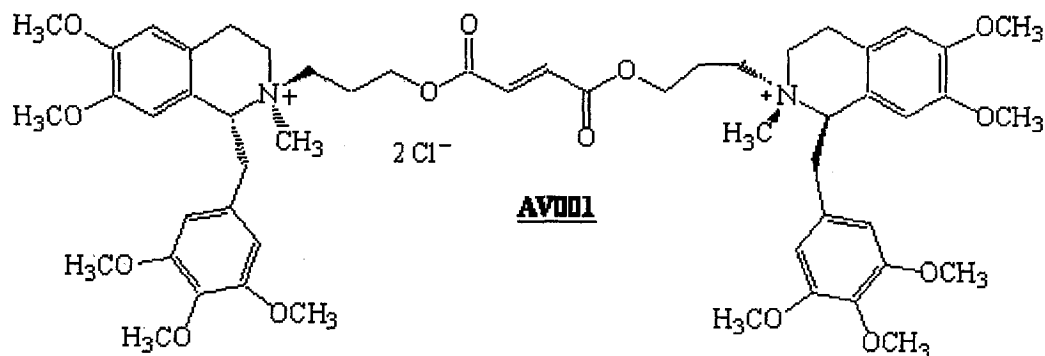
本发明提供了新型的神经肌肉阻断剂、使用所述神经肌肉阻断剂的方法, 以及用于反转所述神经肌肉阻断剂效应的试剂、方法及试剂盒。



— 0.10mg/kg AV002的总持续时间
(n=5 WINSLOW, SEURAT, SOUTINE, RENOR, 和 ZACK)

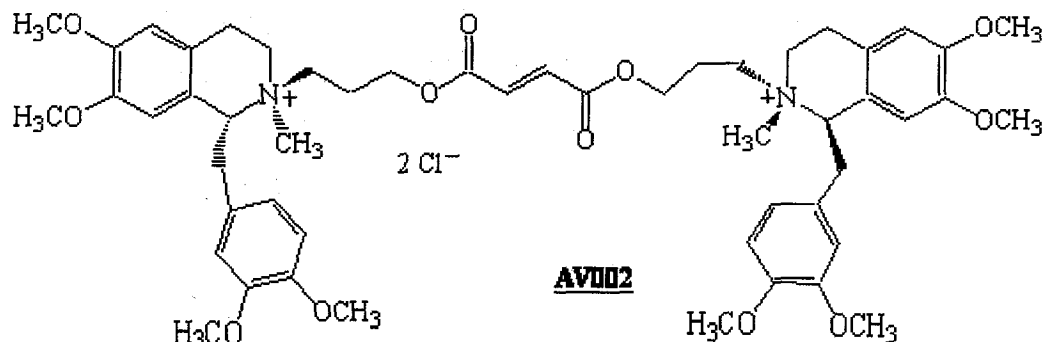
— 在2分钟时用半胱氨酸和谷胱甘肽的0.10mg/kg
AV002的总持续时间 (n=2 RENOR 和 WINSLOW)

1. 一种神经肌肉阻断剂,选自以下的化合物以及它们的结合物:



2. 一种组合物,所述组合物包含可药用载体和其量足以麻醉哺乳动物受试者的权利要求1的神经肌肉阻断剂。

3. 权利要求2的组合物,其中所述神经肌肉阻断剂具有以下结构:

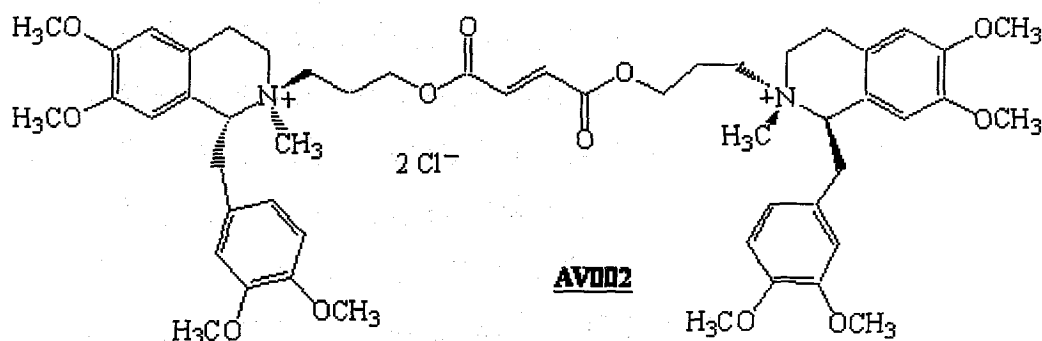


4. 权利要求2或3的组合物在制备一种用于以治疗为目的在哺乳动物中诱导神经肌肉阻断的药剂中的用途。

5. 权利要求4的用途,其中所述哺乳动物还被全身麻醉。

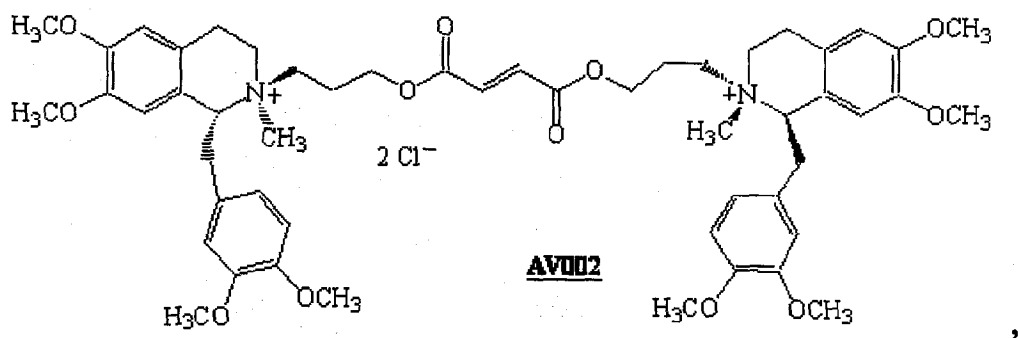
6. 权利要求 4 或 5 的用途,其中所述治疗目的包括外科步骤。

7. 权利要求 4、5 或 6 的用途,其中所述哺乳动物为人。
8. 半胱氨酸、N- 乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S- 腺苷 - 甲硫氨酸、青霉胺、其结合物或其可药用盐在制备一种用于反转哺乳动物中神经肌肉阻断的药剂中的用途,其中所述神经肌肉阻断由权利要求 2 或 3 组合物产生。
9. 权利要求 8 的用途,其中使用半胱氨酸。
10. 权利要求 8 的用途,其中使用谷胱甘肽。
11. 权利要求 8 的用途,其中使用半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物。
12. 权利要求 8-11 任一项的用途,其中所述半胱氨酸、N- 乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S- 腺苷 - 甲硫氨酸、青霉胺、其结合物或其可药用盐与可药用液体载体结合被静脉内给予。
13. 权利要求 8-12 任一项的用途,其中所述半胱氨酸、N- 乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S- 腺苷 - 甲硫氨酸、青霉胺、其结合物或其可药用盐被以约 0.1mg/kg- 约 500mg/kg 的剂量给予。
14. 权利要求 8-13 任一项的用途,其中所述哺乳动物为驯养动物或动物园动物。
15. 权利要求 8-13 任一项的用途,其中所述哺乳动物为人。
16. 一种试剂盒,所述试剂盒包含分开包装的:
 - (a) 一定量的权利要求 1 的神经肌肉阻断剂,
 - (b) 所述神经肌肉阻断剂的有效量的拮抗剂,以及
 - (c) 说明书,所述说明书指导使用者应用所述拮抗剂来反转所述阻断剂在被给予所述阻断剂的哺乳动物上的效应;
 其中所述拮抗剂为半胱氨酸、N- 乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S- 腺苷 - 甲硫氨酸、青霉胺、其结合物或其可药用盐。
17. 权利要求 16 的试剂盒,其中所述神经肌肉阻断剂与可药用液体载体配制在一块以被静脉内给予。
18. 权利要求 16 或 17 的试剂盒,其中所述拮抗剂与可药用液体载体配制在一块以被静脉内给予。
19. 权利要求 16-18 任一项的试剂盒,其中所述拮抗剂为半胱氨酸、谷胱甘肽、其结合物或其可药用盐。
20. 权利要求 16-19 任一项的试剂盒,其中所述拮抗剂为半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物。
21. 权利要求 16-20 任一项的试剂盒,其中所述神经肌肉阻断剂具有以下结构:



22. 权利要求 1 的神经肌肉阻断剂在制备药剂中的用途, 所述药剂适宜于在哺乳动物中建立治疗性的神经肌肉阻断。

23. 具有下式的神经肌肉阻断剂在制备药剂中的用途:



所述药剂适宜于在哺乳动物中建立治疗性的神经肌肉阻断。

中等持续时间神经肌肉阻断剂及其拮抗剂

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求以 2006 年 12 月 6 日提交流水号为 60/873,132 的美国临时申请为优先权基础,该临时申请明确地通过引用的方式全文纳入本文。本申请还与 2004 年 10 月 28 日提交流水号为 10/975,197 的美国申请、2004 年 10 月 28 日提交流水号为 PCT/US2004/035869 的 PCT 申请及 2004 年 10 月 28 日提交流水号为 60/515,048 的美国申请相关,这些申请中的每一个的内容均明确地通过引用的方式全文纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及中效神经肌肉阻断剂,以及利用和抵消这种神经肌肉阻断剂的效应的方法。

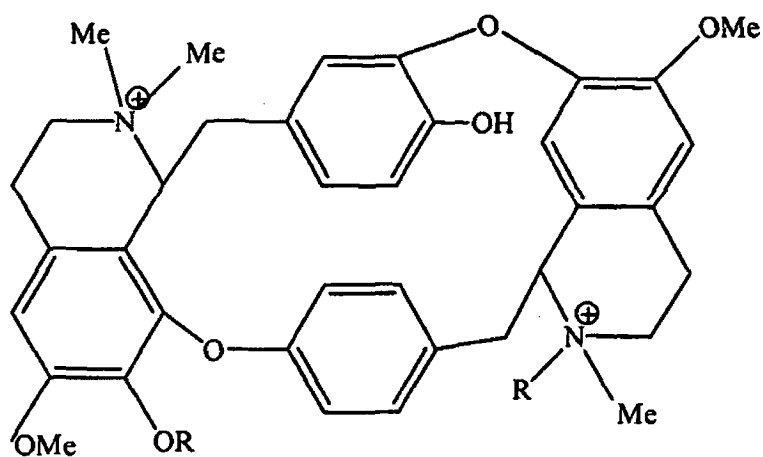
背景技术

[0004] 给予长效神经肌肉阻断剂(NMB)右旋筒箭毒碱(箭毒)(1a)以在手术过程中诱导骨骼肌松弛并有利于气管插管操作(tracheal intubation maneuvers),从而改变了麻醉的使用。Savarese et al., Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In Anesthesia, 4th ed. ; Miller, R. D., Ed. ; Churchill Livingstone: New York, 1994; pp 417-488。从那时起,具有各种 NMB(箭毒样)活性持续时间的半合成及合成神经肌肉阻断剂变得可用于临床。Id. ; Lee, Br. J. Anaesth. 2001, 87, 755-769 ; Rees et al., Annu. Rep. Med. Chem. 1996, 31, 41-50 ; Bevan, Pharmacol. Toxicol. 1994, 74, 3-9。

[0005] 神经肌肉阻断剂的分类是通过其作用机制(非去极化或去极化)以及通过其作用持续时间(超短效、短效、中效和长效)。这种神经肌肉阻断剂的最大临床持续时间被 FDA 定义为,在两倍于 95%有效剂量(ED_{95})的给药之后的颤搐反应试验中恢复至对照的 25%的时间。超短效神经肌肉阻断剂的最长持续时间为 8 分钟,短效神经肌肉阻断剂的最长持续时间为 20 分钟,中效神经肌肉阻断剂的最长持续时间为 50 分钟,长效神经肌肉阻断剂的最长持续时间超过 50 分钟。见 Bedford, Anesthesiology 1995, 82, 33A。

[0006] 用于麻醉的这些神经肌肉阻断剂的实例包括长效剂美多莨林(metocurine)(1b)、超短效琥珀酰胆碱(2)、短效松弛剂美维库铵(mivacurium)(3)及长效剂多库铵(Doxacurium)(4)。

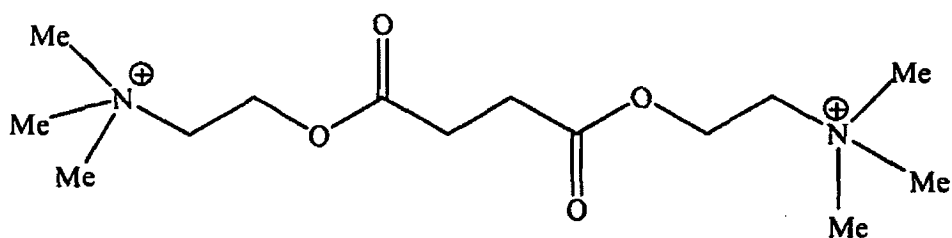
[0007]



[0008] 1a :R = H(右旋筒箭毒碱)

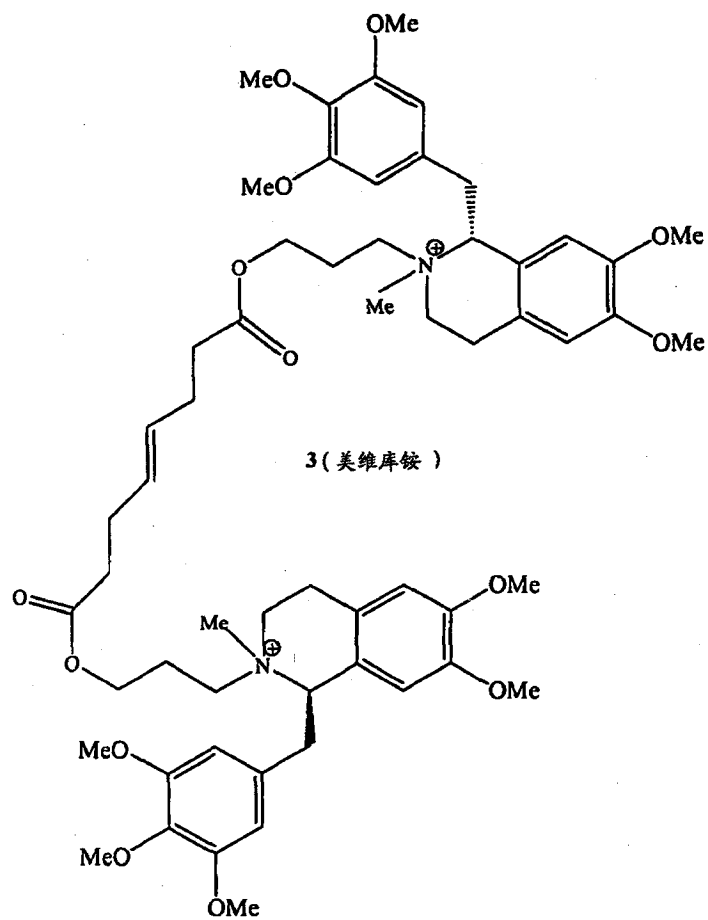
[0009] 1b :R = Me(美多莨林)

[0010]



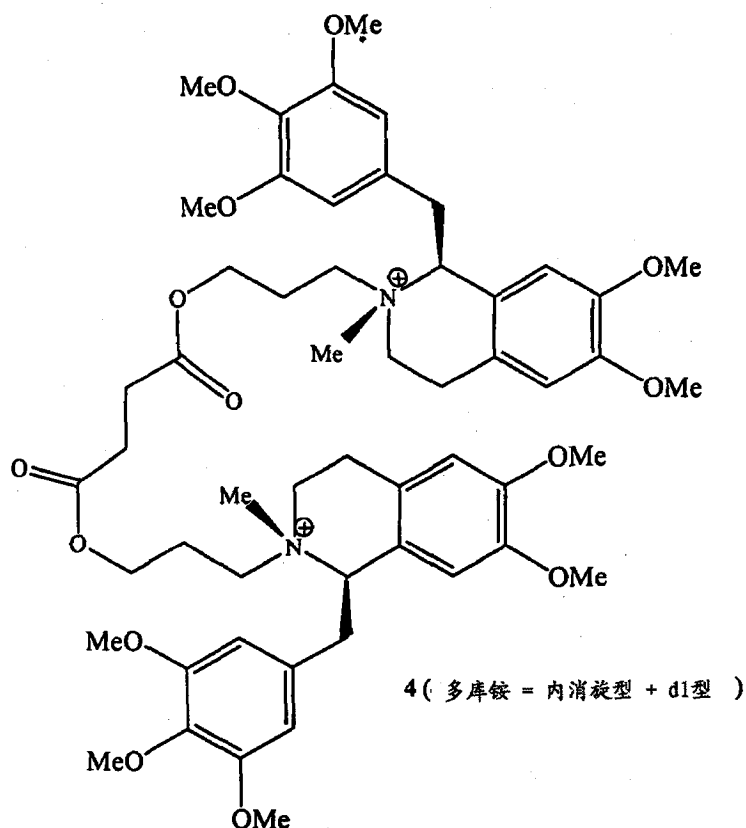
2 (琥珀酰胆碱)

[0011]



3 (美维库铵)

[0012]



[0013] 这种基于苄基四氢异喹啉的松弛剂为非去极化的神经肌肉阻断剂。

[0014] 琥珀酰胆碱 (2) 是一种去极化剂。去极化的神经肌肉阻断剂是烟碱型乙酰胆碱受体的激动剂, 并且会产生大量与其作用机制相关的不良副作用。Naguib et al., Anesthesiology 2002, 96, 202-231; Mahajan, Curr. Anaesth Crit. Care 1996, 7, 289-294; Belmont, Curr. Opin. Anesthesiol. 1995, 8, 362-366; Durant et al., Br. J. Anaesth. 1982, 54, 195-208。这些不良作用在极少情况下包括过敏反应、高钾血症、恶性高热及心脏心律失常。去极化的神经肌肉阻断剂的更常见副作用包括肌束震颤、重度肌肉疼痛、眼内压增加及胃内张力增加。

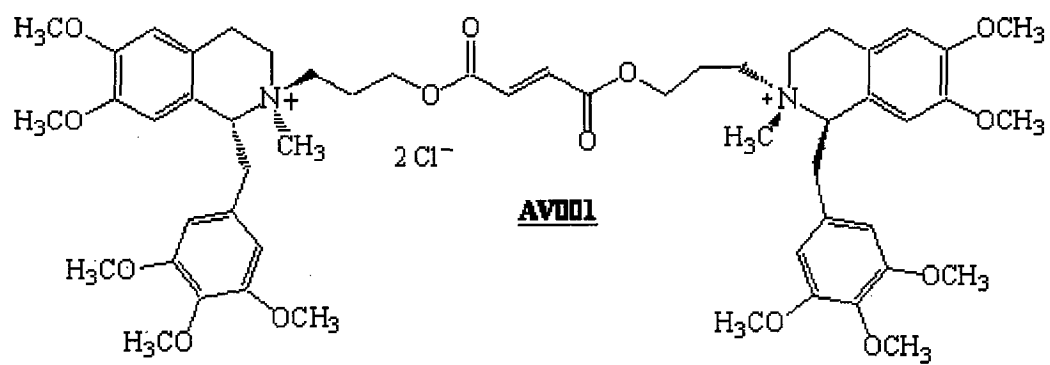
[0015] 虽然在临床中存在多种长效、中效和短效神经肌肉阻断剂, 但是用于反转这些的神经肌肉阻断剂的效应的方法较慢并且可引起不良副作用, 其中一些副作用可能会危及生命。因此需要新的中效神经肌肉阻断剂及用于控制中效神经肌肉阻断的持续时间的新方法。

发明内容

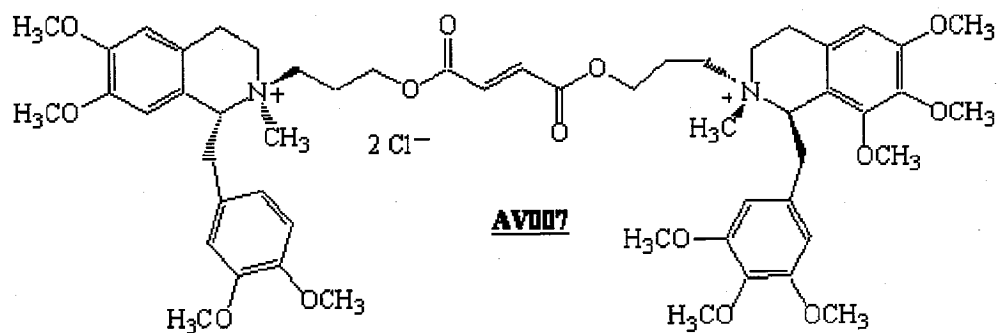
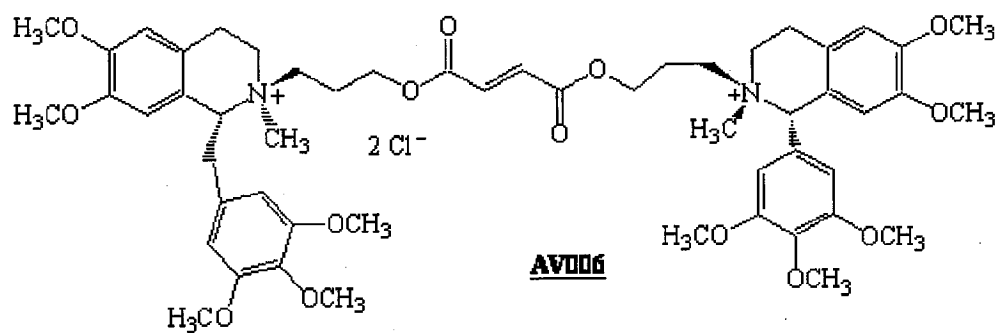
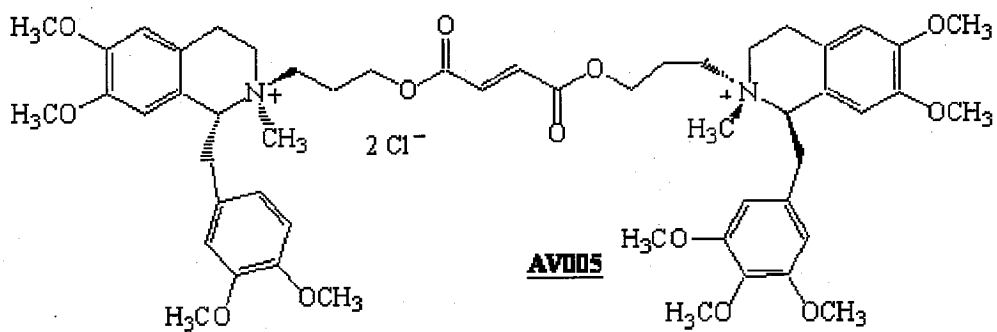
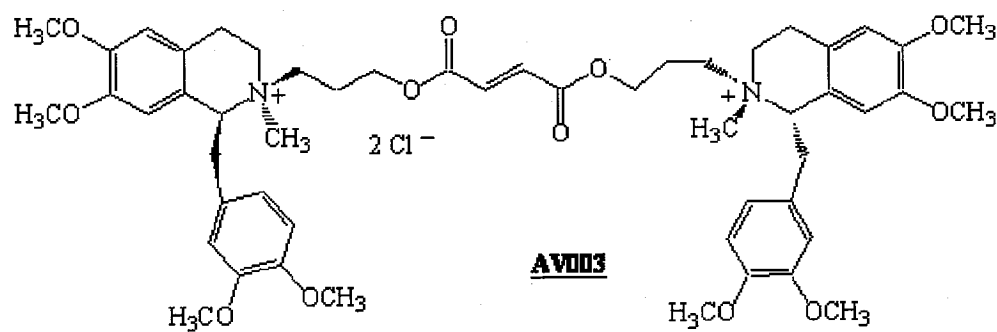
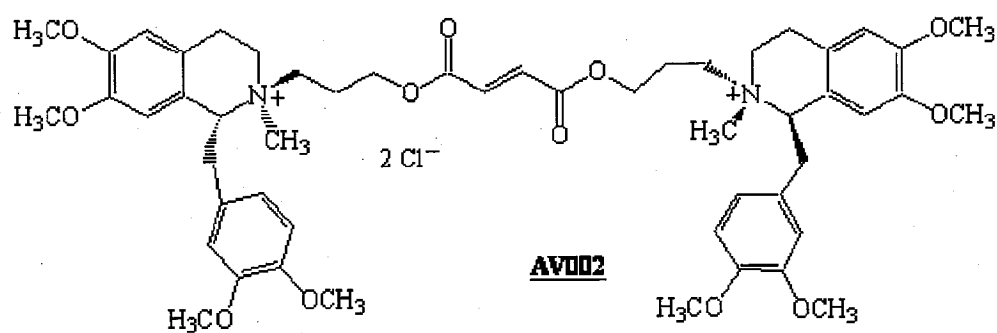
[0016] 本发明涉及新型的中效神经肌肉阻断剂。本发明的其他方面包括用于控制这些中效神经肌肉阻断剂的最长临床持续时间的方法、组合物及试剂盒。在一个实施方案中, 本发明的方法涉及拮抗由给予本发明的中效神经肌肉阻断剂所引起的神经肌肉阻断的速效剂。可以拮抗由给予本发明神经肌肉阻断剂所引起的神经肌肉阻断的药剂包括半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽, 以及相关的半胱氨酸类似物及其结合物。

[0017] 因此, 本发明的一个方面是选自以下的神经肌肉阻断剂及它们的结合物:

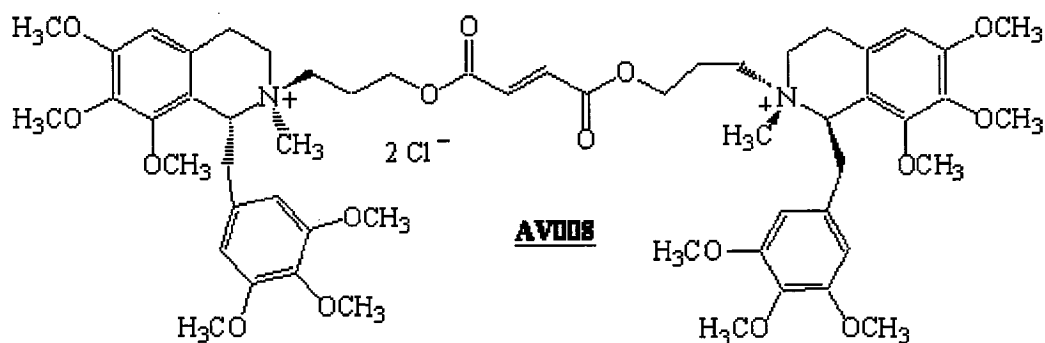
[0018]



[0019]



[0020]



[0021] 本发明的另一个方面是在哺乳动物中产生神经肌肉阻断的治疗方法，包括向所述哺乳动物给予有效量的本发明神经肌肉阻断剂。

[0022] 本发明的另一方面是拮抗由向哺乳动物给予本发明神经肌肉阻断剂所引起的神经肌肉阻断的治疗方法，其中所述方法包括向所述哺乳动物给予有效量的神经肌肉阻断拮抗剂。神经肌肉阻断拮抗剂的实例包括半胱氨酸、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S-腺苷-甲硫氨酸、青霉胺、相关的半胱氨酸类似物、其结合物或其可药用盐。在一些实施方案中，所述拮抗剂为半胱氨酸。在另一些实施方案中，所述拮抗剂为结合谷胱甘肽的半胱氨酸。在另一些实施方案中，所述拮抗剂为结合任何其他拮抗剂的半胱氨酸或谷胱甘肽。例如，在一些实施方案中，半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物是特别有效。

[0023] 本发明还提供了一种试剂盒，所述试剂盒包括分开包装的：(a) 其量足以松弛或阻断骨骼肌活性的至少一种本发明神经肌肉阻断剂、(b) 其量可有效反转所述阻断剂对哺乳动物的效应的神经肌肉阻断剂的拮抗剂，以及 (c) 说明书，说明怎样向哺乳动物给予所述神经肌肉阻断剂，及怎样使用所述拮抗剂来反转所述阻断剂对施用所述阻断剂的哺乳动物的效应。神经肌肉阻断剂的这种拮抗剂可以是例如半胱氨酸、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S-腺苷-甲硫氨酸、青霉胺、其结合物或其结合物中形式其的可药用盐。在一些实施方案中，所述拮抗剂为半胱氨酸。在另一些实施方案中，所述拮抗剂为结合半胱氨酸类似物的半胱氨酸。例如，在一些实施方案中，半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物特别有效。

附图说明

[0024] 图1以曲线图示出在给予(■)和未给予(□)神经肌肉阻断拮抗剂(20mg/kg 半胱氨酸和10mg/kg 谷胱甘肽的结合物)的情况下，在猴中由给予0.1mg/kg AV001神经肌肉阻断剂所引起神经肌肉阻断的持续时间。如图所示，从给予AV001自发恢复耗时约2800秒(约46分钟)。然而，当在给予AV001后2分钟给予半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物时，从神经肌肉阻断恢复耗时仅约354秒(约6分钟)。

[0025] 图2以曲线图示出在给予0.1mg/kg或3.0mg/kg AV001神经肌肉阻断剂后不同时间给予半胱氨酸和谷胱甘肽的效应。当给予0.1mg/kg AV001(■)并且在两分钟后通过给予20mg/kg 半胱氨酸和10mg/kg 谷胱甘肽的结合物解除阻断时，恢复出现在354秒内。然而，当给予更大剂量的AV001(3.0mg/kg, ◆)并且在9分钟后通过给予20mg/kg 半胱氨酸和10mg/kg 谷胱甘肽的结合物解除阻断时，恢复出现在511秒内。因此，半胱氨酸和谷胱甘肽可有效反转显著过量的AV001的效应。

[0026] 图3是使用对数刻度绘制的AV002神经肌肉阻断剂的剂量-反应曲线。如图所示，

95%神经肌肉阻断的有效剂量为 0.045mg/kg, 50%神经肌肉阻断的有效剂量为 0.031mg/kg。

[0027] 图 4 以曲线图示出在给予 (■) 和未给予 (□) 神经肌肉阻断拮抗剂 (20mg/kg 半胱氨酸和 10mg/kg 谷胱甘肽的结合物) 的情况下, 在猴中由给予 0.1mg/kg AV002 神经肌肉阻断剂所引起神经肌肉阻断的持续时间。如所示, 从给予 AV002 自发恢复耗时约 1600 秒 (约 26.6 分钟)。然而, 当在给予 AV002 后 2 分钟给予半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物时, 从神经肌肉阻断恢复耗时仅约 200 秒 (约 3 分钟)。

[0028] 图 5 以曲线图示出给予神经肌肉阻断拮抗剂后, 在猴中 AV002 剂量对神经肌肉阻断的持续时间的效应。当 AV002 剂量为 0.1mg/kg (▲) 时, 对以 20mg/kg 半胱氨酸和 10mg/kg 谷胱甘肽的结合物的阻断反转耗时略低于 200 秒。然而, 当 AV002 剂量为 0.2mg/kg (■) 时, 对以 20mg/kg 半胱氨酸和 10mg/kg 谷胱甘肽的结合物的阻断反转耗时约 500 秒。

[0029] 图 6 以曲线图示出在给予 (■) 和未给予 (□) 神经肌肉阻断拮抗剂 (20mg/kg 半胱氨酸和 10mg/kg 谷胱甘肽的结合物) 的情况下, 在猴中由给予 0.2mg/kg AV002 神经肌肉阻断剂所引起神经肌肉阻断的持续时间。如所示, 从给予 AV002 自发恢复耗时约 1730 秒 (约 28.8 分钟)。然而, 当在给予 AV002 后 2 分钟给予半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物时, 从神经肌肉阻断恢复耗时仅约 440 秒 (约 7.5 分钟)。

[0030] 图 7 以图表总结了在猴中由给予 AV001 (\\柱) 和 AV002 (柱 //) 神经肌肉阻断剂所引起神经肌肉阻断的持续时间。最右端无交叉影线的柱显示给予拮抗剂缩短 AV002 神经肌肉阻断的持续时间的情况, 其中所用拮抗剂为半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物。

[0031] 图 8 以图表总结了 AV002 神经肌肉阻断剂递增剂量的实测平均动脉血压 (■)、心率 (△) 及最大阻断 (◆)。

[0032] 图 9 以图表总结了 AV001 神经肌肉阻断剂递增剂量的实测平均动脉血压 (■)、心率 (△) 及最大阻断 (◆)。

[0033] 图 10 是在对数刻度上绘制的 AV001 神经肌肉阻断剂的剂量 - 反应曲线。如所示, 95%神经肌肉阻断的有效剂量为 0.040mg/kg, 50%神经肌肉阻断的有效剂量为 0.027mg/kg。

[0034] 图 11 示出在多种反转剂或无反转剂 (*) 的情况下, 从由 AV002 (0.15mg/kg) 引起的神经肌肉阻断的恢复时间。因此, 如所示, 在给予 AV002 后 1 分钟 (◆) 或初现颤搐恢复迹象时 (■) 给予 30mg/kg 半胱氨酸和 30mg/kg 谷胱甘肽的效应是迅速的。然而, 如所示, 在给予 AV002 后 1 分钟 (▲) 和初现颤搐恢复时 (●) 给予传统反转剂新斯的明 (neostigmine) (0.05mg/kg) 和阿托品 (0.03mg/kg) 是缓慢的。

具体实施方式

[0035] 本发明涉及中等持续时间的新型神经肌肉阻断剂, 以及用于调节这些神经肌肉阻断剂的持续时间的方法。

[0036] 神经肌肉阻断剂可以在它们有活性期间精确地麻醉患者。因此, 神经肌肉阻断剂的使用被局限于这样的情形, 即其中肌肉松弛对于患者的有效治疗是必要的, 例如选择的外科步骤和那些涉及气管插管的治疗。因为麻醉会干扰基本的机体功能 (如呼吸), 所以医生可选择仅在需要期间具有活性的神经肌肉阻断剂。例如, 当呼吸管必须插入至患者的气

管中时,神经肌肉阻断剂可被用于放松气管肌并使得易于插管。然而,神经肌肉阻断剂还松弛胸肌,从而引起患者停止呼吸。麻醉学家必须快速地将呼吸管插入至患者气管中并开始对肺通气。如果不能将管足够快速地插入,那么医生必须以某些形式的人工复苏进行干涉,否则患者可能遭受缺氧,并且相关组织由于缺氧而受损。通过速效拮抗剂快速反转神经肌肉阻断剂可消除患者的危险,并可避免持续的人工复苏。

[0037] 除了提供新的中等持续时间的神经肌肉阻断剂之外,本发明还提供了使用这些阻断剂的方法,以及抵消这些中等持续时间的神经肌肉阻断剂的效应的快速、可靠方法,使得患者在给予适当的拮抗剂后数分钟内可从这种神经肌肉阻断剂的效应恢复。

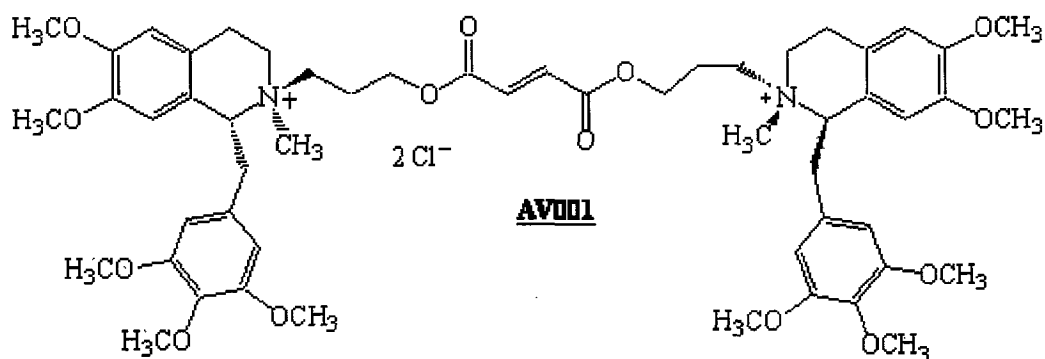
[0038] 本发明的化合物与现在可用的神经肌肉药剂和拮抗剂的结合物相比是更安全且更有效的神经肌肉阻断剂,特别是由于所述神经肌肉阻断可以在任意时间被半胱氨酸和半胱氨酸样分子抵消,甚至是在刚刚给予阻断剂之后。这无法用现有的神经肌肉阻断剂和拮抗剂实现。最近,麻醉学家必须等到患者自发地开始从现在可用的神经肌肉阻断剂恢复,然后给予现在常规可用的拮抗剂。在现在可用的神经肌肉阻断剂的情况下,该等待时间可为30至60分钟或者更长。

[0039] 相反,本发明的反转剂可在数分钟内有效地消除由本发明的阻断剂引起的神经肌肉阻断。本发明的半胱氨酸和半胱氨酸样拮抗剂还基本上没有副作用。本发明的拮抗剂是在体内天然出现的化合物,并基本上不引起脉率、血压或心脏功能其他指标的变化。本发明的半胱氨酸和半胱氨酸样拮抗剂可直接作用于神经肌肉阻断剂,并将它们快速地转化成无活性的化学衍生物。本发明的半胱氨酸和半胱氨酸样拮抗剂不需要对重要内源酶系统的抑制,这种对重要内源酶系统的抑制是现在可用的神经肌肉阻断剂的拮抗剂例如新斯的明、依酚氯铵(edrophonium)和其他胆碱酯酶抑制药所需的。

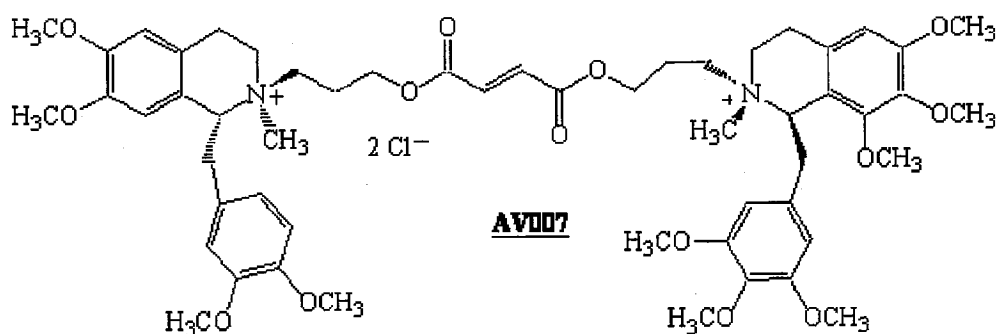
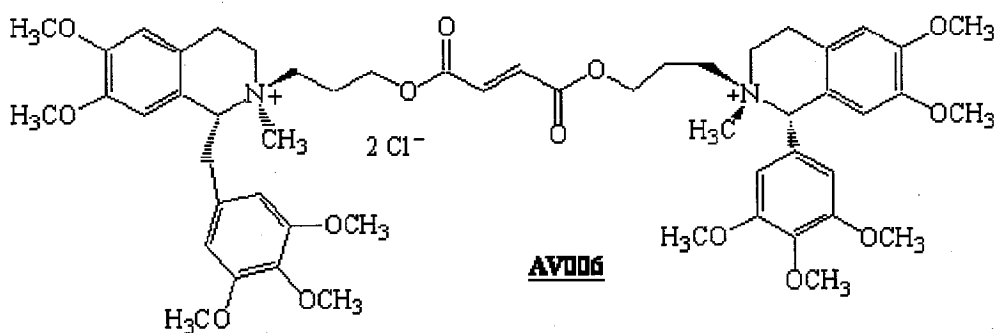
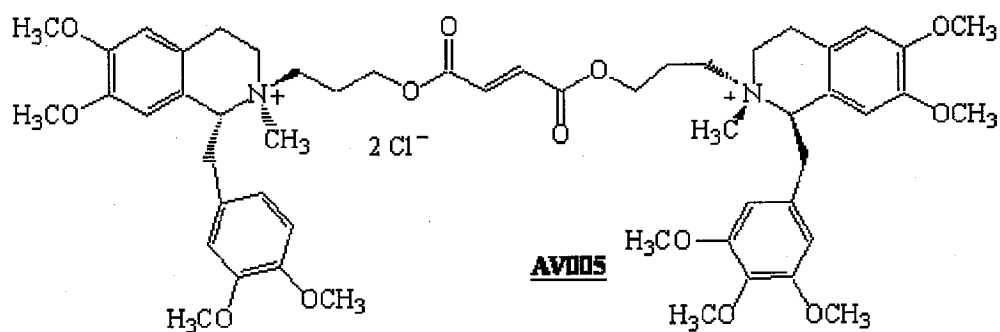
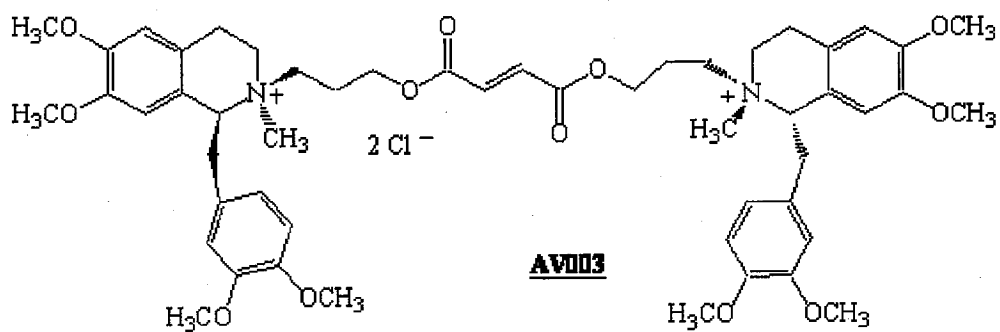
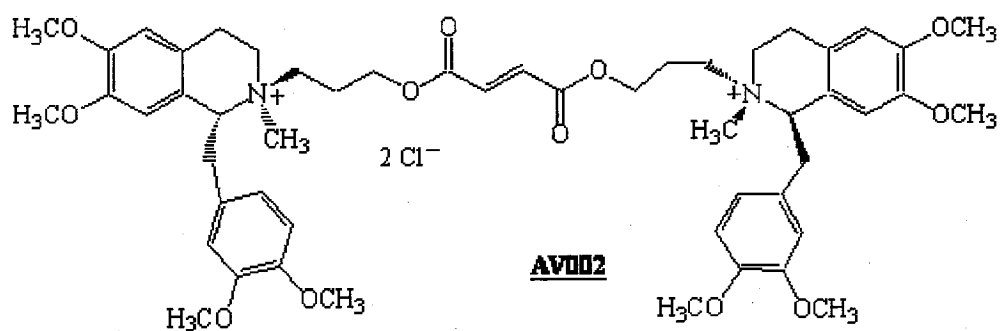
[0040] 神经肌肉阻断剂

[0041] 本发明的神经肌肉阻断剂为具有以下结构的化合物及它们的结合物。

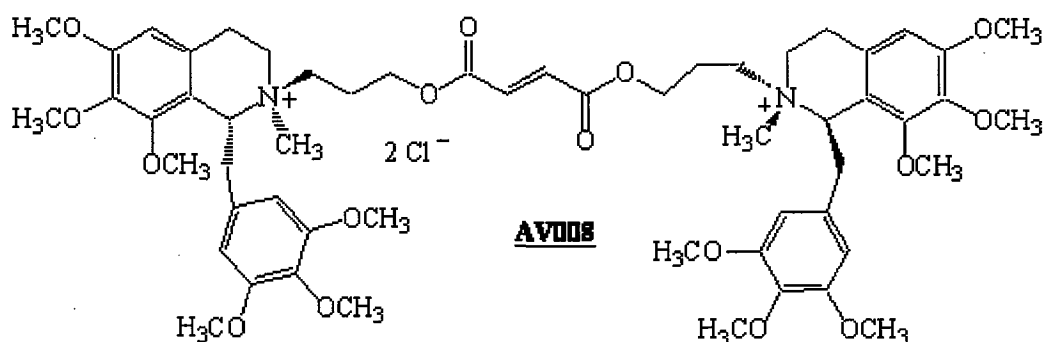
[0042]



[0043]



[0044]



[0045] 神经肌肉阻断拮抗剂

[0046] 根据本发明,半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、相关的半胱氨酸类似物及它们的结合物可用于缩短本发明神经肌肉阻断剂的持续时间。虽然本发明人以前已经发现,半胱氨酸可反转氯富马酸神经肌肉阻断剂的神神经肌肉阻断,这些阻断剂上的氯被认为是半胱氨酸反转所需的。然而,本发明神经肌肉阻断剂没有氯或其他卤素。因此,使本发明人惊奇的是半胱氨酸、谷胱甘肽和其他半胱氨酸样拮抗剂可以快速并完全地反转由给予本发明的药剂产生的神经肌肉阻断。

[0047] 注意到半胱氨酸样分子例如半胱氨酸和谷胱甘肽无论如何对从由其他以苄基异喹啉 (benzylisoquinolinium) 为基础的神神经肌肉阻断药物例如美维库铵、杜什氯铵 (doxacurium) 和顺式阿曲库铵 (cisatracurium) 产生的阻断的恢复没有反转效应。因此,如本文表明,在以下情况下由半胱氨酸样拮抗剂引起的反转是有效的,即该神经肌肉阻断剂具有富马酸双键,其中活性羧基紧邻 (即 α -) 该双键。还可注意到,虽然美维库铵在分子中心含有双键,但是该键与羧基间隔两个碳原子。因此,由美维库铵引起的神经肌肉阻断不能被半胱氨酸样分子反转。另外,本发明人已经发现,虽然由氯富马酸引起的阻断可被半胱氨酸反转,但其他卤化药剂例如由 Bigham et al. (美国专利 6,177,445) 列出的那些 (包括氟富马酸和二氟琥珀酸) 不受半胱氨酸 / 谷胱甘肽影响。

[0048] 而且,由 Bigham et al 列出的化合物被描述为超短效,并且都是卤化的。本发明的化合物的特别独特之处在于,它们不是卤化的、持续时间是中等的,并且由于存在富马酸双键和活性的邻接羧基可被半胱氨酸 / 谷胱甘肽快速地反转。本发明人认为,本发明的化合物为仅有的非氯化神经肌肉阻断剂,其效应在任何时间均可被本发明的拮抗剂或其结合物之一快速地终止。

[0049] 用于本发明方法中的拮抗剂分子包括具有巯基及 / 或氨基取代基的任何基本无毒化合物,所述化合物可缩短由本发明的一种神经肌肉阻断剂所引起神经肌肉阻断的持续时间。这种拮抗剂的实例包括半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、高半胱氨酸、甲硫氨酸、S-腺苷-甲硫氨酸、青霉胺和相关的半胱氨酸类似物。

[0050] 使用方法

[0051] 本发明的一个方面是一种通过以下方式在哺乳动物中诱导麻醉或神经肌肉阻断的方法:给予有效量的本发明的一种神经肌肉阻断剂。

[0052] 本发明还提供了一种用于通过给予哺乳动物半胱氨酸或半胱氨酸样分子在哺乳动物中反转由本发明神经肌肉阻断剂所引起麻醉或神经肌肉阻断的方法,所述半胱氨酸或半胱氨酸样分子的量可有效反转由本发明的神经肌肉阻断剂所产生的神经肌肉阻断。

[0053] 本发明神经肌肉阻断剂的有效量或剂量对每个受试者可不同。然而,本发明神经肌肉阻断剂在哺乳动物中获得麻醉的有效量或剂量为约 0.01-20.0mg/kg 体重,或约 0.02-2.0mg/kg 体重,其中该剂量是基于活性成分二价阳离子的重量。如果优选肌肉给药,则剂量为静脉内施用剂量的约 2-8 倍。因此,肌肉剂量为约 0.02-80.0mg/kg 体重,或约 0.04-8.0mg/kg 体重。

[0054] 本发明的另一方面是包含一种或多种本发明神经肌肉阻断剂和有效量的半胱氨酸或半胱氨酸样分子的试剂盒,该试剂盒用于治疗,例如在外科中或者为了气管插管诱导神经肌肉阻断,然后反转所述神经肌肉阻断。本发明还提供了在有或无本发明的化合物情况下,半胱氨酸或半胱氨酸样分子在制备用于反转哺乳动物(包括人)的神经肌肉阻断药剂的用途。

[0055] 虽然半胱氨酸、半胱氨酸样分子和/或本发明的化合物有可能作为整体活性的化学物被给予,但是优选它们以用于胃肠外给药的药物制剂的形式存在。因此,本发明提供了一种药物制剂,其包含治疗有效量的本发明的神经肌肉阻断剂。而且,本发明分别地提供了治疗有效量的半胱氨酸或半胱氨酸样分子或者半胱氨酸样分子的结合物(如上所述),以及可药用载体。

[0056] 如果药物制剂被用于肠胃外给药,那么所述制剂可以是水性的或非水的溶液或液体混合物,可包含抑菌剂、抗氧化剂、缓冲物或其他可药用添加物。所述化合物或者可以以冻干的固体物存在,用于再配制于水(用于注入)、葡萄糖溶液或盐水溶液中。这种制剂可正常地以单位剂量形式存在,例如安瓿或一次性注入器件。它们还可以以多剂量形式存在,例如从中可取出合适剂量的瓶。所有这些制剂都应是无菌的。

[0057] 实现成年人神经肌肉阻断的适当剂量(150lbs. 或 70kg)为约 0.1mg-约 500mg,或者在一些实施方案中为约 1mg-约 500mg,或者在另一些实施方案中为约 0.5mg-约 150mg,或者在又一些实施方案中为约 3.5mg-约 50mg。因此,给予人的合适的肠胃外药物制剂将优选在溶液中包含 0.1-50mg/ml 的一种或多种本发明组合物,或者在多剂量药瓶中多份这种溶液。

[0058] 在成年人(具有约 150lbs. 或 70kg 的平均体重)中反转神经肌肉阻断的半胱氨酸或半胱氨酸样分子的合适剂量为约 5mg-约 10,000mg、约 50mg-约 2000mg 或者约 150-约 750mg。因此,给予人的合适的肠胃外药物制剂将优选在溶液中包含 0.1-2000mg/ml 的半胱氨酸或半胱氨酸样分子或者半胱氨酸和半胱氨酸样分子的结合物,或为在多剂量药瓶中多份这种溶液。

[0059] 本发明神经肌肉阻断剂、半胱氨酸和/或半胱氨酸样分子的溶液的简单制剂可配制于无菌水或盐水溶液中。当然,所述神经肌肉阻断剂和半胱氨酸/半胱氨酸样药剂被制备为分开的溶液或制剂。这些溶液的制备可以通过在有或无防腐剂的无热源水或盐水中溶解所述化合物,并灭菌所述溶液。或者,所述制剂的制备可以通过在无菌条件下将无菌化合物溶解于无热源的无菌水或无菌生理盐水溶液中。特别优选的制剂具有约 2.0-5.0 的 pH。

[0060] 本发明的神经肌肉阻断剂、半胱氨酸和/或半胱氨酸样分子还可以经约 5 秒至约 15 秒以快速静脉内推注给予,或者经约 1 分钟-约 2 分钟以盐水溶液(例如滴注形式的林格溶液)的较慢注入给予。

[0061] 所述化合物还可以在其他溶剂中给予(通常作为与水的混合溶剂),所述溶剂例

如乙醇、聚乙二醇和二甲基亚砷。它们还可以作为悬液或溶液经静脉内或肌肉内给予（根据需要以滴注）。

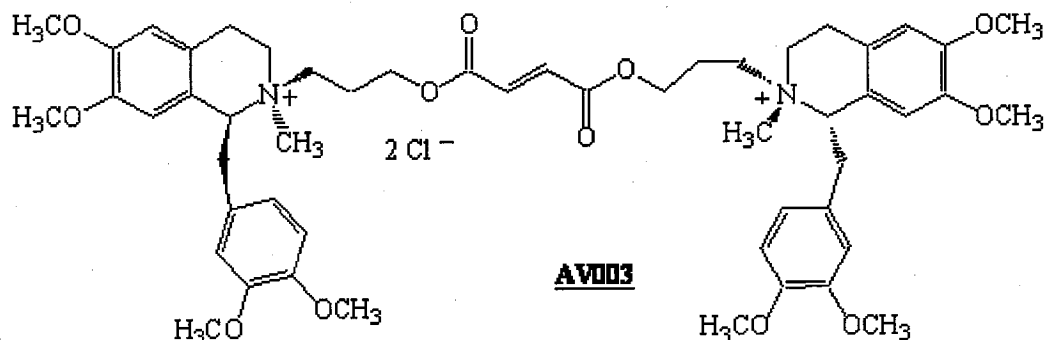
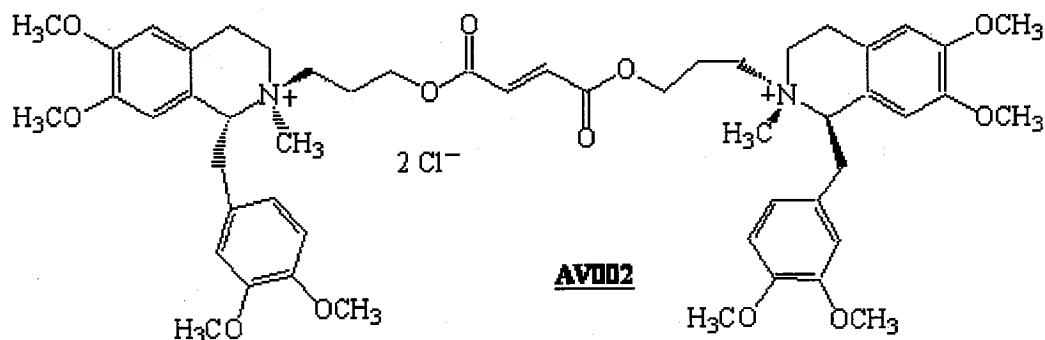
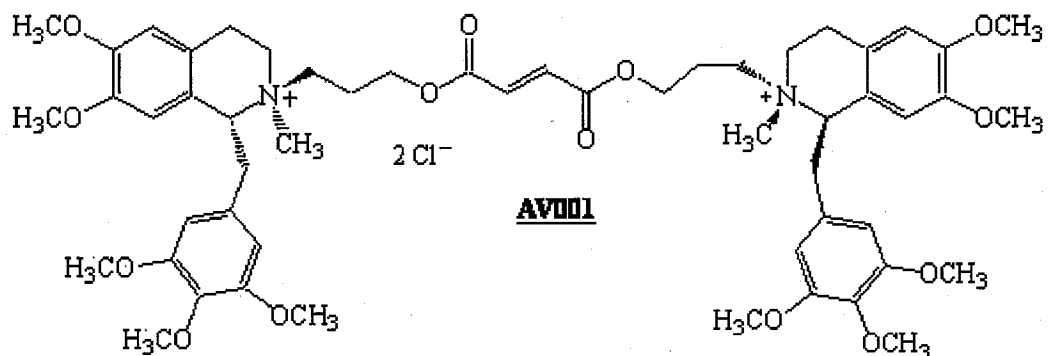
[0062] 以下的实施例进一步说明而非意欲限制本发明。

[0063] 实施例 1：神经肌肉阻断剂的给药方法

[0064] 用肌内或静脉内给予的氯胺酮（7.5mg/Kg）麻醉恒河猴（Rhesus monkey）。麻醉由异氟烷（1.5%）、一氧化氮（60%）和氧气（40%）的混合物维持。腓总神经由 0.15Hz 速率、0.2m sec 持续时间的方波脉冲超最大地刺激。通过趾伸肌的腱记录颤搐收缩。

[0065] 在所有动物中，气管被插入并控制通气于每分钟 12-15ml/kg，18-24 次呼吸。外周静脉和动脉被插管，分别用于给药及用于记录动脉压。在初步研究中，具有以下结构之一的神经肌肉阻断剂被静脉内给予。

[0066]



[0067] 在被设计以检查由这些药剂所引起神经肌肉阻断的反转的研究中，将所选剂量的半胱氨酸和 / 或谷胱甘肽给予试验动物。

[0068] 实施例 2：神经肌肉药剂的有效剂量和持续时间剂量研究表明，以下剂量足以获得所标明时间的神经肌肉阻断。

[0069] 表 1：阻断剂的效力和持续时间*

[0070]

化合物	效力 (ED ₉₅ mg/kg)	持续时间 (分钟)**	在 4×ED ₉₅ 下的 持续时间
AV 001	0.04	30-40	50-60
AV 002	0.04	20-25	30-35
AV 003	0.20	25-40	45-60

[0071] * 来自恒河猴研究的结果。

[0072] ** 从注入至 95% 颤搐恢复。

[0073] 因此, AV001 和 AV002 阻断剂获得 95 % 神经肌肉阻断的有效剂量 (ED₉₅) 为 0.04mg/kg, 而 AV002 相应的顺式同分异构体 AV003 的 ED₉₅ 为 0.20mg/kg。反式同分异构体 (AV002) 和顺式同分异构体 (AV003) 的比较显示, 反式同分异构体 (AV002) 的效力高 5 倍。因此, 该系列中的反式同分异构体 (AV002) 呈现了更大的效力, 但是作用持续时间较短 (表 1)。

[0074] 引人注意的是, 虽然这些神经肌肉阻断剂的结构类似, 但这些药剂所引起阻断的持续时间却不同 (图 1)。因而, 由 4×ED₉₅ 剂量 AV001 引起阻断的持续时间为 50-60 分钟, 而由类似剂量 AV002 引起的阻断仅持续 30-35 分钟。AV003 阻断剂在以 4×ED₉₅ 的剂量给予时引起约 45-60 分钟的麻醉。因此, 本发明神经肌肉阻断剂的较小结构变化可导致它们生物性质发生显著改变。

[0075] 实施例 3: 半胱氨酸和谷胱甘肽可提供神经肌肉阻断的快速恢复

[0076] 如实施例 1 所述, 用神经肌肉阻断剂麻醉并处理恒河猴。

[0077] 图 1 示出 5 只试验恒河猴 (Renoir、Morgan、Soutine、Seurat 和 Winslow) 自发地和在给予半胱氨酸 (20mg/kg) 和谷胱甘肽 (10mg/kg) 的结合物时从给予神经肌肉阻断剂 AV001 恢复的平均时间。从给予 AV001 的自发恢复耗时约 2800 秒 (约 46.7 分钟, 图 1)。然而, 在给予 AV001 后 2 分钟给予半胱氨酸 (20mg/kg) 和谷胱甘肽 (10mg/kg) 的结合物时, 由 AV001 引起的阻断被非常快地缓解, 仅约 354 秒 (不到 6 分钟)。因此, 半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物对于反转 AV001 神经肌肉阻断剂的效应是高度有效的组合物。

[0078] 图 2 示出, 半胱氨酸 (20mg/kg) 和谷胱甘肽 (10mg/kg) 的结合物可以反转显著过量 (30× 典型使用的有效剂量) AV001 的效应。在该研究中, 将正常剂量 (0.1mg/kg) 和显著过量 (3.0mg/kg) 的 AV001 神经肌肉阻断剂给予不同的动物。在 2 分钟后, 将半胱氨酸 (20mg/kg) 和谷胱甘肽 (10mg/kg) 的结合物给予接受 0.1mg/kg AV001 的动物, 在约 475 秒或给予半胱氨酸 / 谷胱甘肽后约 354 秒内神经肌肉阻断被反转。因此, 正常 0.1mg/kg 剂量的 AV001 可以在约 6 分钟内被反转。虽然过量 AV001 的反转耗时约 511 秒 (约 8.5 分钟), 这种反转与 AV001 的总体持续时间相比仍是非常快的, 特别是当考虑到 AV001 是以高剂量给予时。

[0079] AV001 的剂量反应曲线由图 10 提供, 表明实现 95% 麻醉的 AV001 的有效剂量为

0.040mg/kg, 实现 50% 麻醉的有效剂量为 0.027mg/kg。

[0080] 图 3 示出 AV002 神经肌肉阻断剂的剂量反应曲线, 表明剂量相当小的增加可大大增大神经肌肉阻断百分数。实现 95% 麻醉的 AV002 的有效剂量为 0.045mg/kg, 而实现 50% 麻醉的有效 AV002 剂量为 0.031mg/kg。

[0081] 图 4 显示恒河猴自发地和在给予半胱氨酸 (20mg/kg) 和谷胱甘肽 (10mg/kg) 的结合物时从给予 0.1mg/kg 的 AV002 神经肌肉阻断剂恢复的时间。从给予 AV002 的自发恢复耗时约 1600 秒 (约 26.7 分钟, 图 4)。然而, 在给予 AV002 后 2 分钟给予半胱氨酸 (20mg/kg) 和谷胱甘肽 (10mg/kg) 的结合物时, 由 AV002 引起的阻断被非常快地缓解, 仅约 200 秒 (约 3.3 分钟)。因此, 半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物对于反转 AV002 神经肌肉阻断剂的效应是高度有效的组合物。

[0082] 如图 7 中所示, AV002 的剂量从 0.1mg/kg 增加至 0.2mg/kg 可将神经肌肉阻断持续时间从约 1766 秒增加至约 2150 秒。因此, 对 AV002 剂量的调整可用于调节 AV002 诱导的神经肌肉阻断的持续时间。如图 5 中所示的, 使用半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物快速地反转了 AV002 阻断的效应。然而, AV002 的剂量从 0.1mg/kg 增加至 0.2mg/kg 可将反转神经肌肉阻断的时间从约 320 秒增加至约 670 秒。较高 AV002 剂量的 670 秒的反转时间仍然将恢复时间从约 2150 秒大大缩短至约 670 秒。因此, 半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物是高度有效的神经肌肉阻断反转组合物。

[0083] 图 7 以图表总结并比较 AV001 和 AV002 阻断剂的持续时间。

[0084] 实施例 4: 给予神经肌肉阻断剂及拮抗剂基本无副作用

[0085] 如实施例 1 所述, 用神经肌肉阻断剂麻醉并处理恒河猴。图 8 和 9 提供了给予 AV002 和 AV001 神经肌肉阻断剂的心血管效应的平均值分别与剂量的函数关系。

[0086] 图 8 以图表显示, 接受甚至高剂量 AV002 的动物的平均动脉血压 (■) 和心率 (▲) 出现了极微小的变化或者未出现变化。类似地, 图 9 以图表显示, 接受高剂量 AV002 的动物的平均动脉血压 (▲) 和心率 (■) 出现了极微小的变化或者未出现变化。因此, AV001 和 AV002 神经肌肉阻断剂没有在体内对循环系统造成生理痛苦的迹象。

[0087] 实施例 5: 使用半胱氨酸、谷胱甘肽、新斯的明和阿托品对 AV002 神经肌肉阻断剂的反转

[0088] 该实施例比较了从 AV002 处理的自发恢复与由半胱氨酸和谷胱甘肽加速的 AV002 处理的恢复。另外, 该实施例例示了使用常规反转剂新斯的明和阿托品从 AV002 处理的恢复。

[0089] 方法

[0090] 使用 7.5mg/kg 的氯胺酮在成年雄性恒河猴中诱导麻醉。使用局部麻醉药插入导管。用 1-2% 的异氟烷和 N₂O/O₂ (60% / 40%) 保持麻醉。监测 ECG、温度、O₂ 饱和度和血压, 并保持在正常极限值内。对 0.15Hz 的指伸肌颤搐反应进行肌动图 (Mechanomyogram) (MMG) 记录。给予对照剂量的 AV002 (0.15mg/kg; 约 3 倍于 ED₉₅), 并使动物自发地恢复。在四个成串刺激 (TOF) 返回超过 100% 后约 30 分钟, 给予另一剂量为 0.15mg/kg 的 AV002。用任一下途径在四个分离组的动物中尝试第二剂量 AV002 的反转:

[0091] 1) 在注入 AV002 后 1 分钟以 30mg/kg 的半胱氨酸和 30mg/kg 的谷胱甘肽,

[0092] 2) 在初现颤搐恢复迹象时以 30mg/kg 的半胱氨酸和 30mg/kg 的谷胱甘肽,

[0093] 3) 在注入 AV002 后 1 分钟以 0.05mg/kg 的新斯的明和 0.03mg/kg 的阿托品,或者

[0094] 4) 在初现颤搐恢复迹象时以 0.05mg/kg 的新斯的明和 0.03mg/kg 的阿托品。

[0095] 使用 student t- 检验分析比较的恢复间隔和总持续时间。

[0096] 结果

[0097] 在使用半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物时,等于约 3 倍于 ED₉₅ 剂量的 AV002 剂量被最有效地反转。因此,在注入 AV002 后 1 分钟注入半胱氨酸和谷胱甘肽使神经肌肉阻断的平均总持续时间缩短 27.24 分钟 ($p = < 0.0001$)。在注入 AV002 后 1 分钟给予新斯的明和阿托品对于神经肌肉阻断的持续时间没有效应 ($p = 0.11$)。在初次颤搐(恢复迹象)时给予半胱氨酸和谷胱甘肽与在初次颤搐恢复时给予新斯的明和阿托品相比使平均恢复间隔缩短 6.81 分钟 ($p = 0.03$)。

[0098] 表 2:反转药剂的比较

[0099]

0.15 mg/kg (3 × ED ₉₅) 的 AV002 的反转			
反转	n	总持续时间(注入-95%)(分钟 ± SE)	恢复间隔(5-95%)(分钟 ± SE)
自发地	18	30.45 ± 2.24	13.78 ± 1.27
在 1 分钟时用半胱氨酸/谷胱甘肽	7	5.04 ± 0.88	2.50 ± 0.73
在 1 分钟时用新斯的明/阿托品	5	35.33 ± 6.69	15.87 ± 3.08
在初现颤搐恢复时用半胱氨酸/谷胱甘肽	5	16.85 ± 1.63	2.78 ± 0.29
在初现颤搐恢复时用新斯的明/阿托品	5	24.81 ± 6.82	10.11 ± 3.03

[0100] AV002 是一种中效非去极化神经肌肉阻断剂。甚至在给予 3 倍于 ED₉₅ 剂量的 AV002 剂量时,外源性半胱氨酸和谷胱甘肽在约 3 分钟内也可反转神经肌肉阻断。在注入药物后 1 分钟及在初现颤搐恢复迹象时给予半胱氨酸和谷胱甘肽时可观察到 3 分钟的恢复期间。通过比较,在初现颤搐恢复迹象时给予新斯的明时,新斯的明的常规反转在约 10 分钟内出现;并且在注入 AV002 后 1 分钟给予时对持续时间没有效应。

[0101] 快速启动、插管给药后立即反转的潜力以及具有广泛循环系统安全率的中等持续时间的结合表明,AV002 是一种可用于临床实践中的有用的神经肌肉阻断剂。

[0102] 本文参考或提及的所有专利和出版物是指本发明相关领域技术人员的水平,每一篇这些参考专利或出版物均通过引用的方式纳入本文,就好像它们已经被分别地通过引用的方式全文纳入或者已经在本文中被全文列出。申请人保留这样的权利,即在本说明书中实际地合并来自任意这些引用专利或出版物的任意及所有材料和信息。

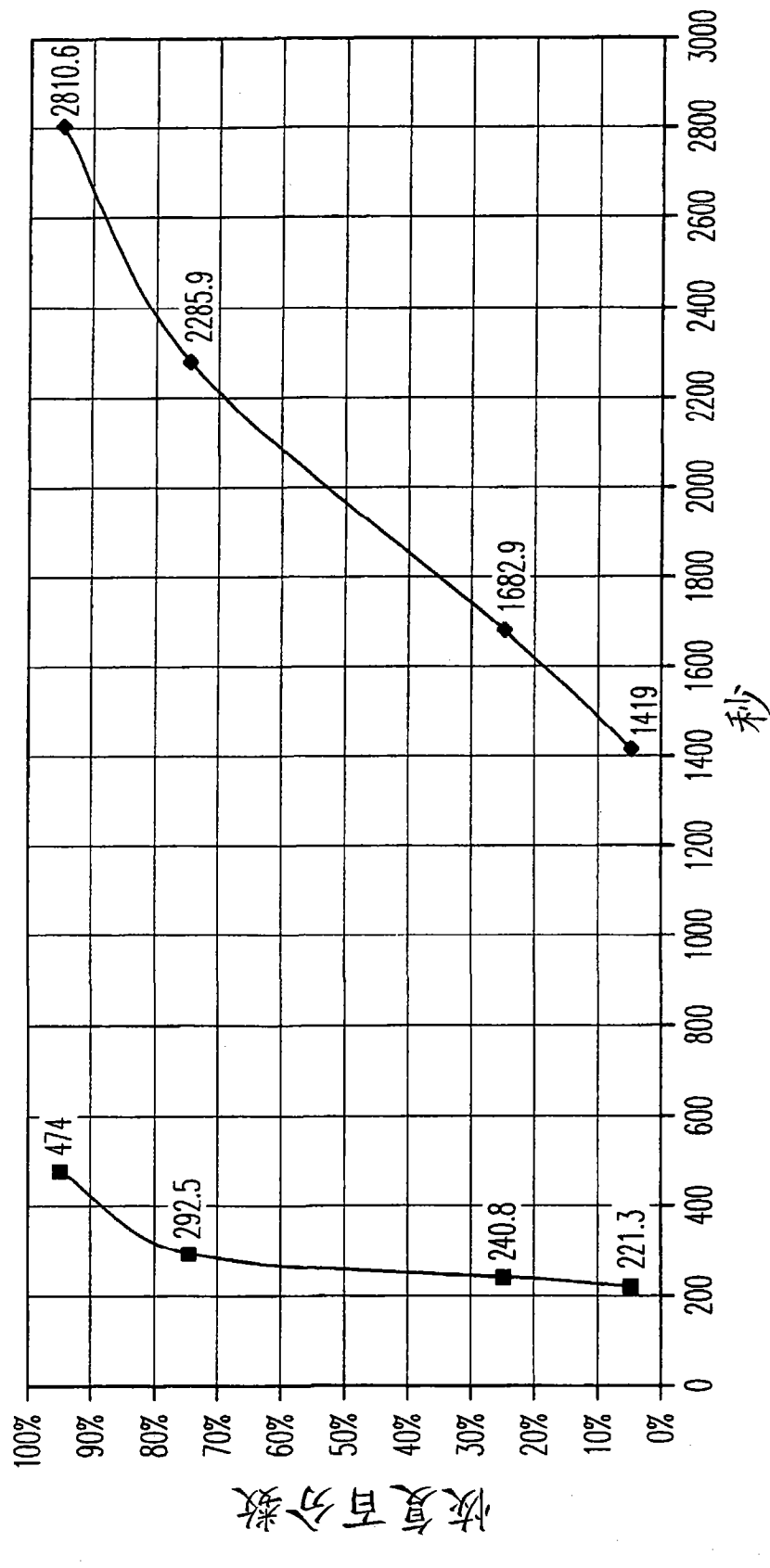
[0103] 本文描述的具体方法和组合物代表优选的实施方案,并且是示例性的,不是意欲

作为对本发明范围的限制。其他目标、方面和实施方案将会在本领域技术人员考虑本说明书时想到,并且被囊括在由权利要求的范围所限定的本发明的主旨中。对本领域技术人员十分明显的是,在不偏离本发明的范围和主旨的情况下,可以对本文公开的发明进行多种替换和修饰。在本文中没有被明确公开为必要的任何一个或多个要素或者一种或多种限制缺乏的情况下,在本文中说明性描述的本发明可以被合适地实施。在本文中说明性描述的方法和过程可以不同的步骤顺序合适地实施,并且没有必要将它们限制在本文中或权利要求书中指示的步骤顺序。除非上下文中另外明确指出,否则在本文中及随附权利要求书中使用的单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数指代对象。因此,例如提及“一个宿主细胞”包括多个的(例如培养物或群)这种宿主细胞,等等。在任何情况下,本专利都不能被解释为受限于本文具体公开的具体实施例或实施方案或方法。在任何情况下,本专利都不能被解释为受限于专利商标局的任何审查员或任何其他官员或雇员所作的任何陈述,除非这种陈述被申请人明确地并且无限制或保留清楚地采纳至答复稿中。

[0104] 所应用的术语和表达是被用作描述性而非限制性术语,并且不意欲使用这些术语和表达来排除所显示和描述的特征或其部分的任何等价形式,但应了解在所要求保护的本发明的范围内可进行多种改进。因此需要理解,虽然本发明已经被优选的实施方案及可选特征具体地公开,但是本文所公开概念的改进形式和变化形式可以被本领域技术人员所采用,并且这些改进形式和变化形式被认为在随附权利要求书限定的本发明范围内。

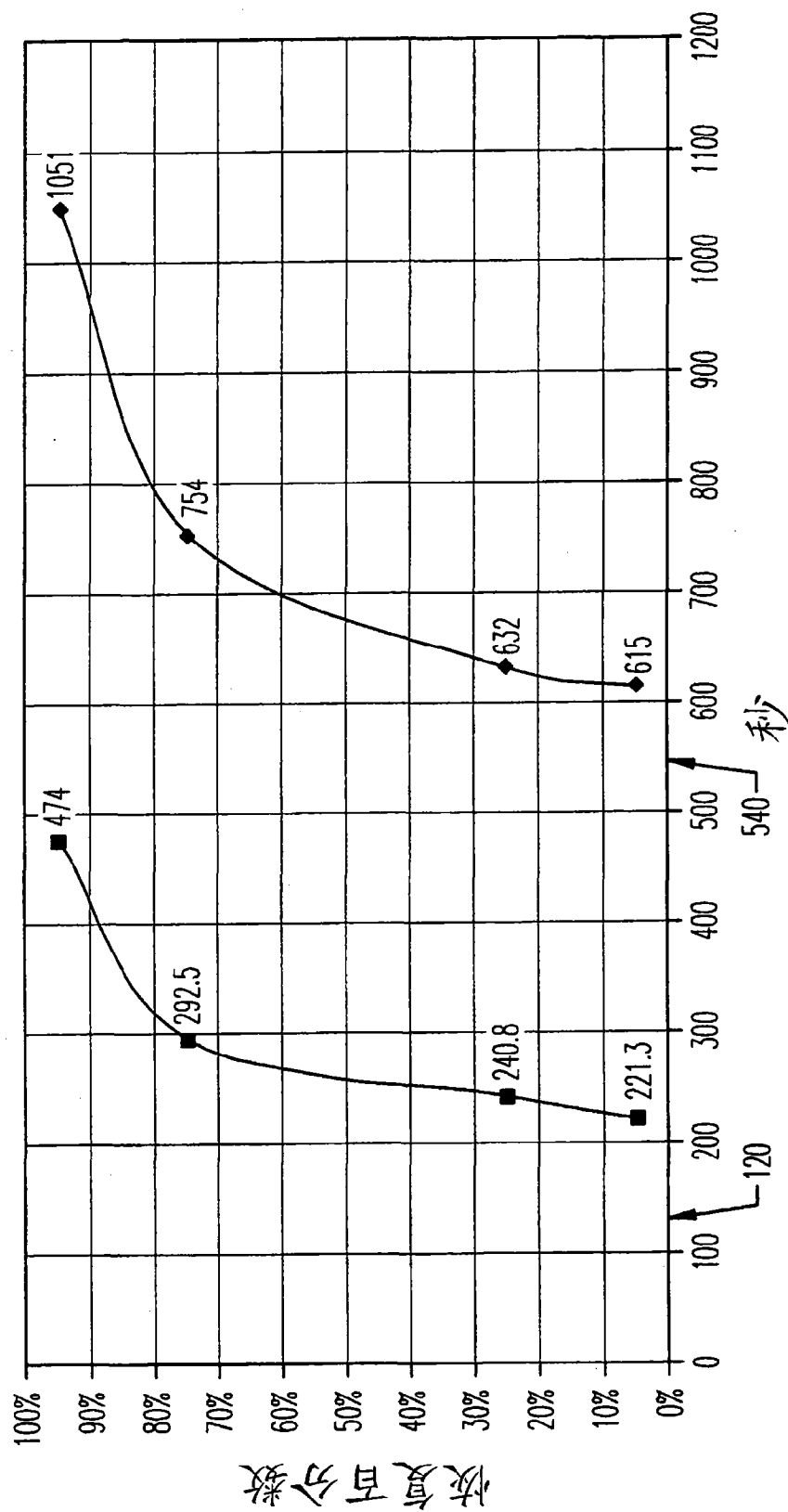
[0105] 本发明已经在本文中宽泛地和上位地得到描述。落在上位公开内的每个更细类别和下位分组也形成本发明的一部分。这包括对本发明的上位描述,其限制条件或者隐性限制是将任何主题从该类属中除去,而不管所删除内容在本文是否被具体地叙述。

[0106] 其他实施方案在权利要求书范围内。另外,如果本发明的特征或方面以马库什组的形式被描述,那么本领域技术人员应了解的是,本发明还因此以马库什组的任何个体成员或成员亚组的形式被描述。



- ◆— 0.1mg/kg AV001 的总持续时间 (自发)
(n=7 RENOIR, MORGAN, SOUTINE, SEURAT x2, WINSLOW x2)
- 在2分钟时用20mg/kg半胱氨酸和10mg/kg谷胱甘肽的0.1mg/kg AV001 的总持续时间(n=4 (MORGAN, SEURAT, WINSLOW, ZACK))

图 1
21



- ◆— 在9分钟时用半胱氨酸和谷胱甘肽的3.0mg/kg AV001 的总持续时间 (n=3 SOUTINE, WINSLOW, RENOIR)
- 在2分钟时用20mg/kg半胱氨酸和10mg/kg谷胱甘肽的0.1mg/kg AV001 的总持续时间 (n=4 MORGAN, SEURAT, WINSLOW, ZACK)

图 2

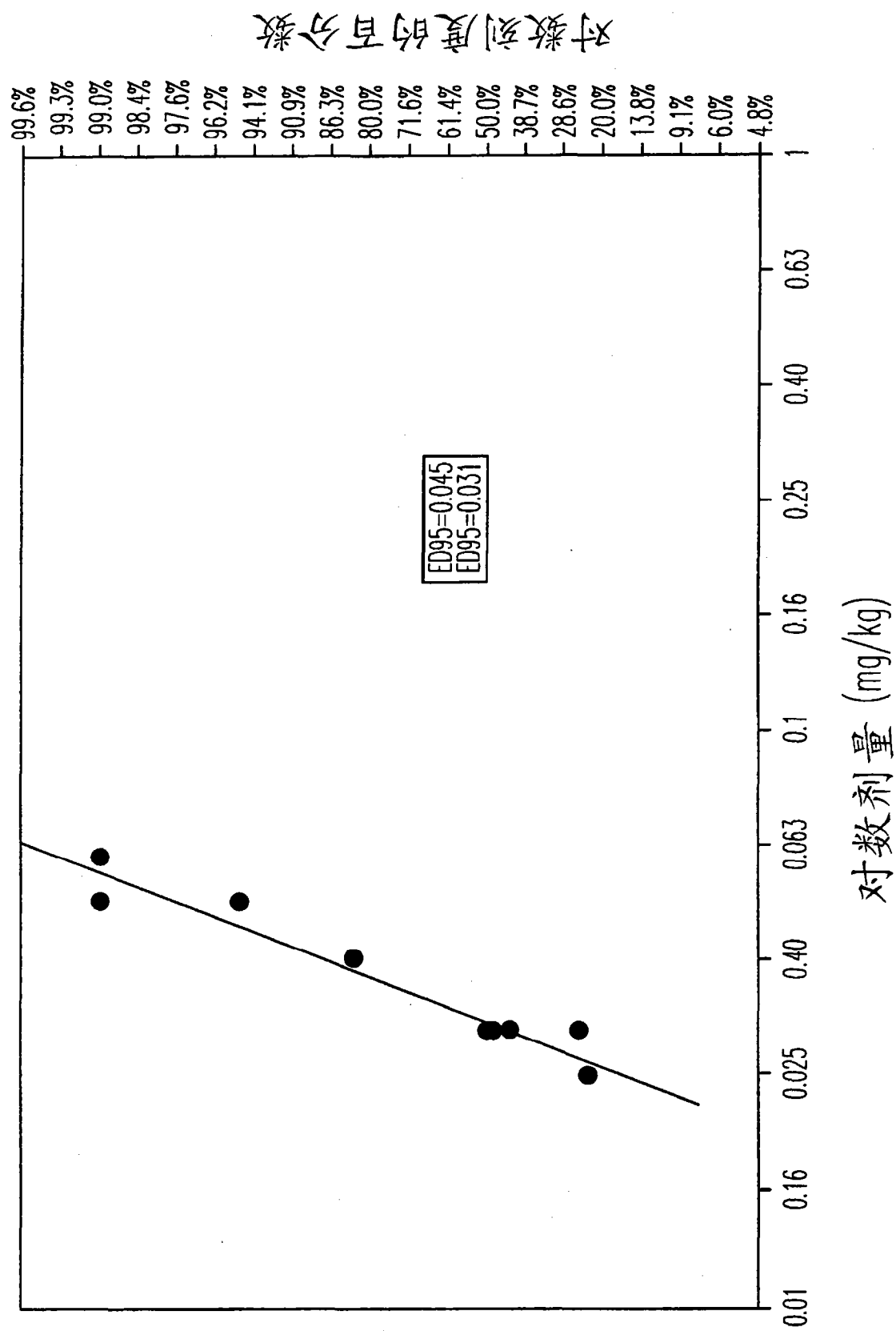


图 3

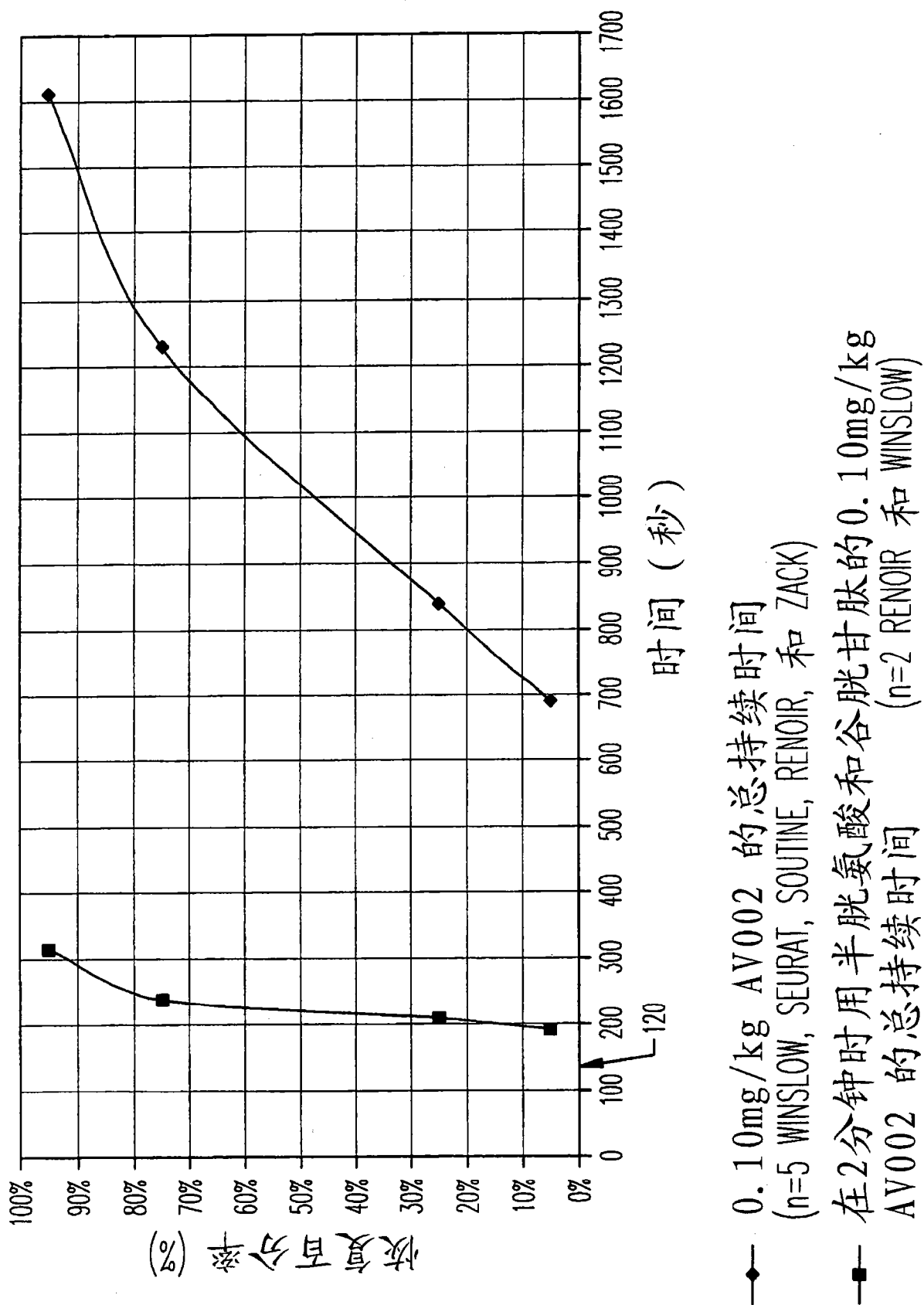
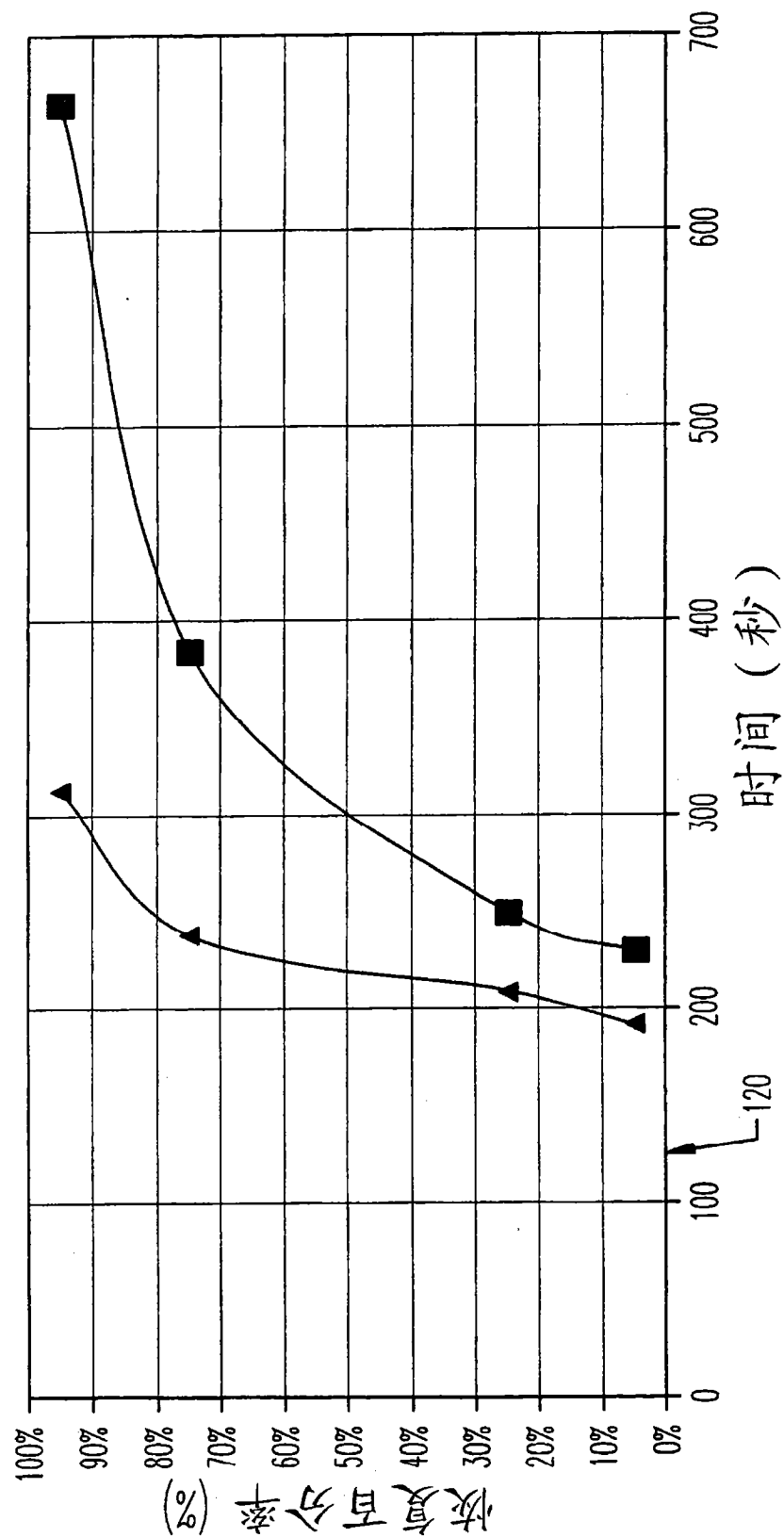


图 4



- ▲— 在2分钟时用半胱氨酸和谷胱甘肽的0.10mg/kg AV002 的总持续时间 (n=2 RENOIR 和 WINSLOW)
- 在2分钟时用半胱氨酸和谷胱甘肽的0.20mg/kg AV002 的总持续时间 (n=2 SOUTINE 和 ZACK)

图 5

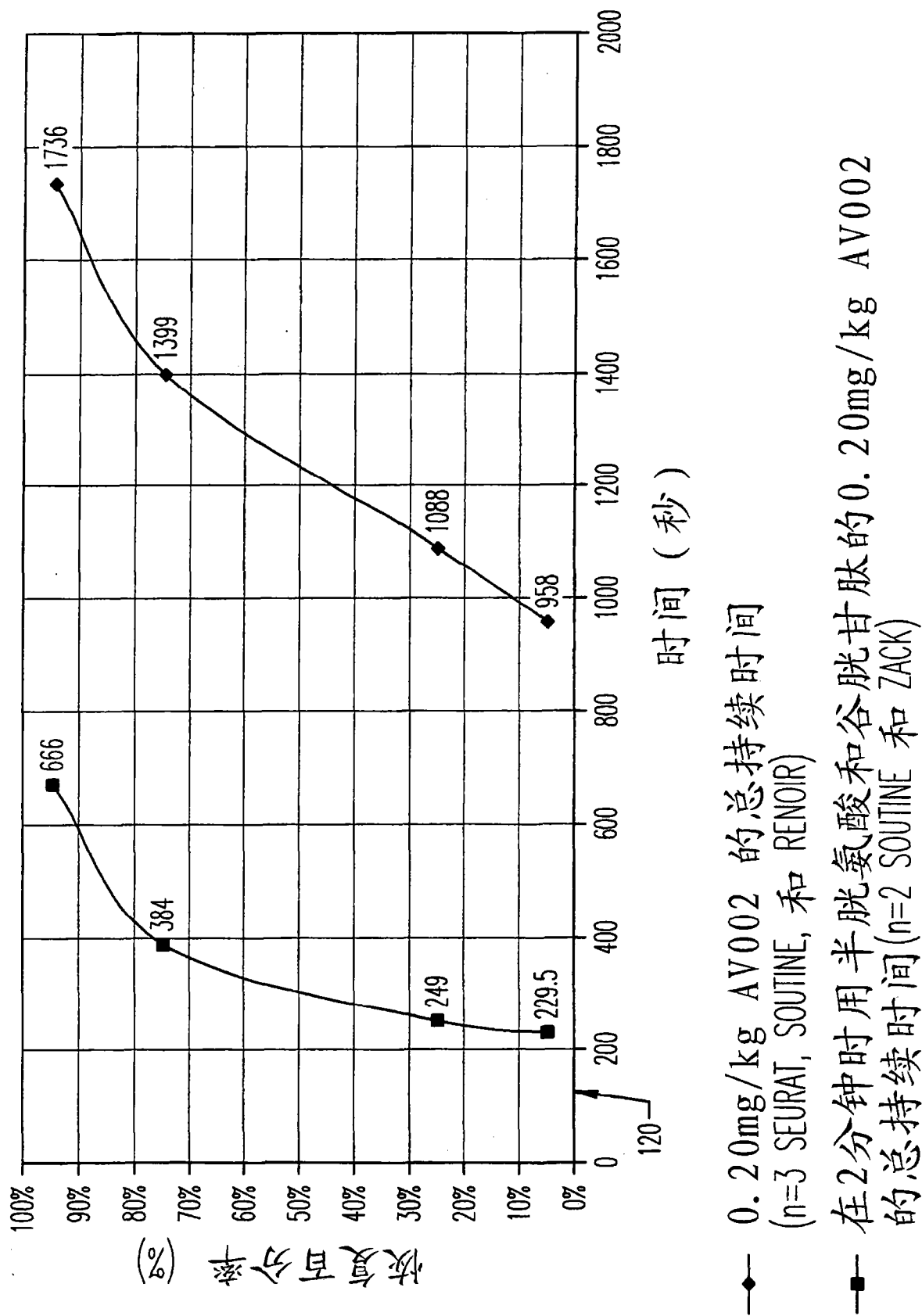


图 6

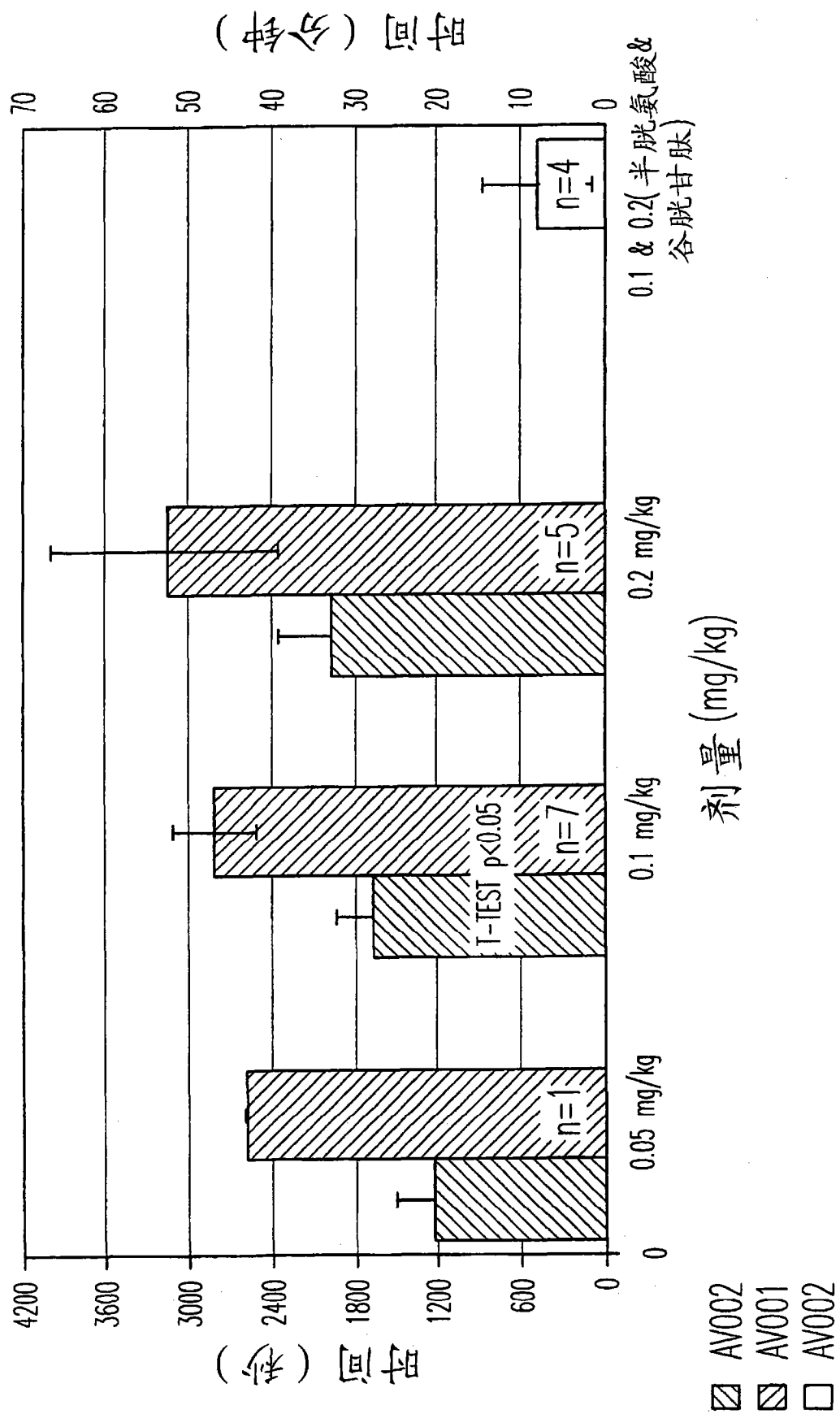


图 7

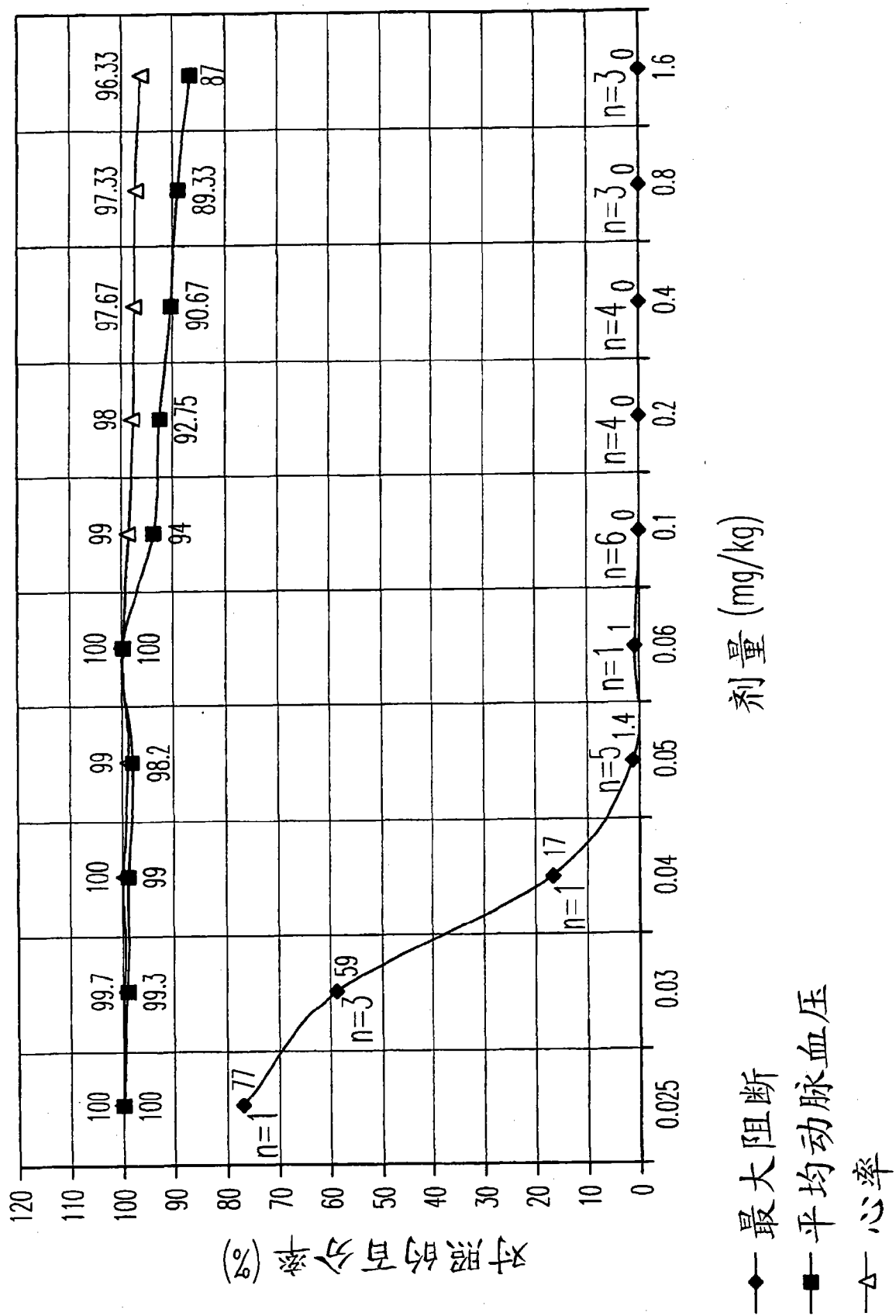


图 8

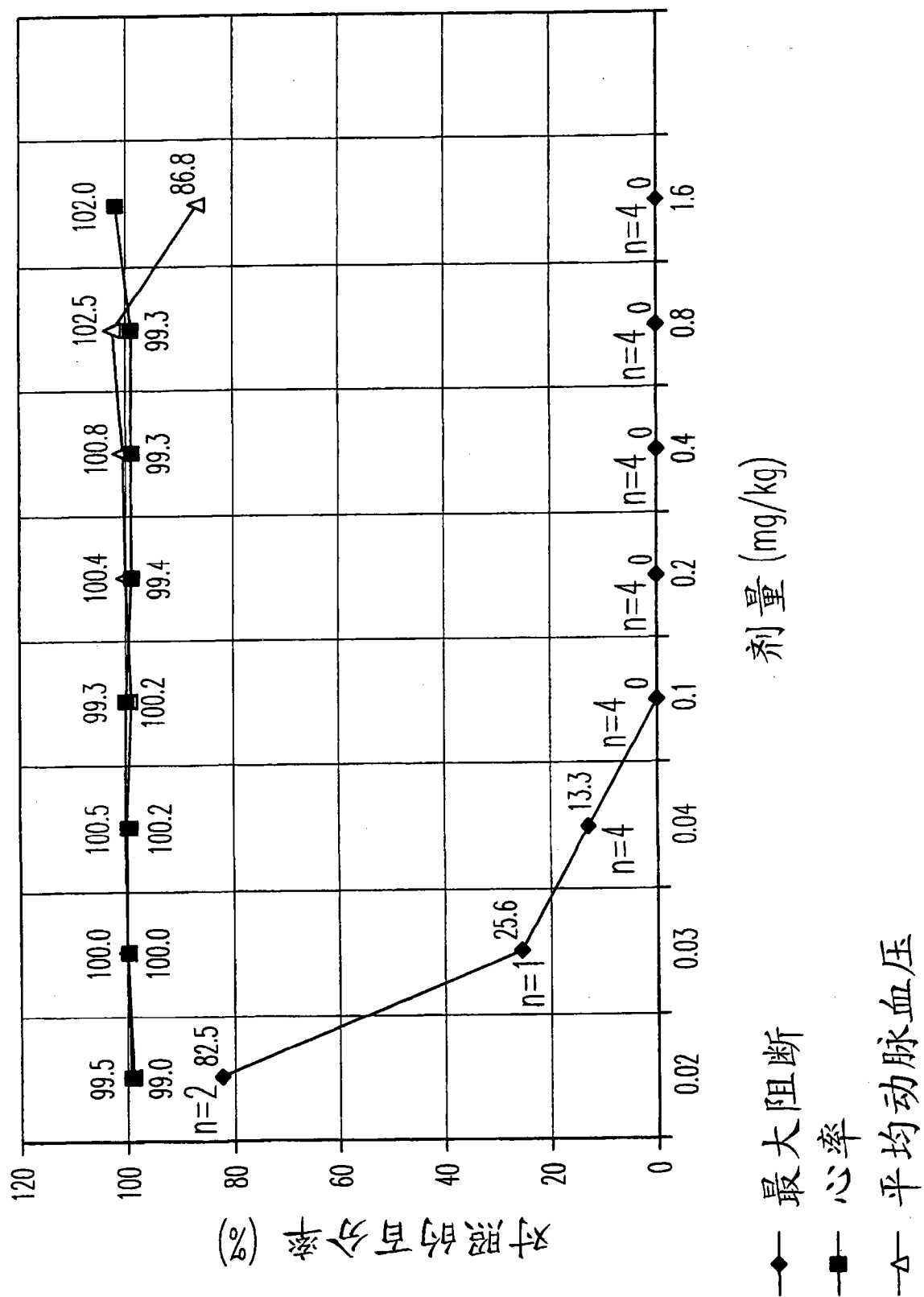


图 9

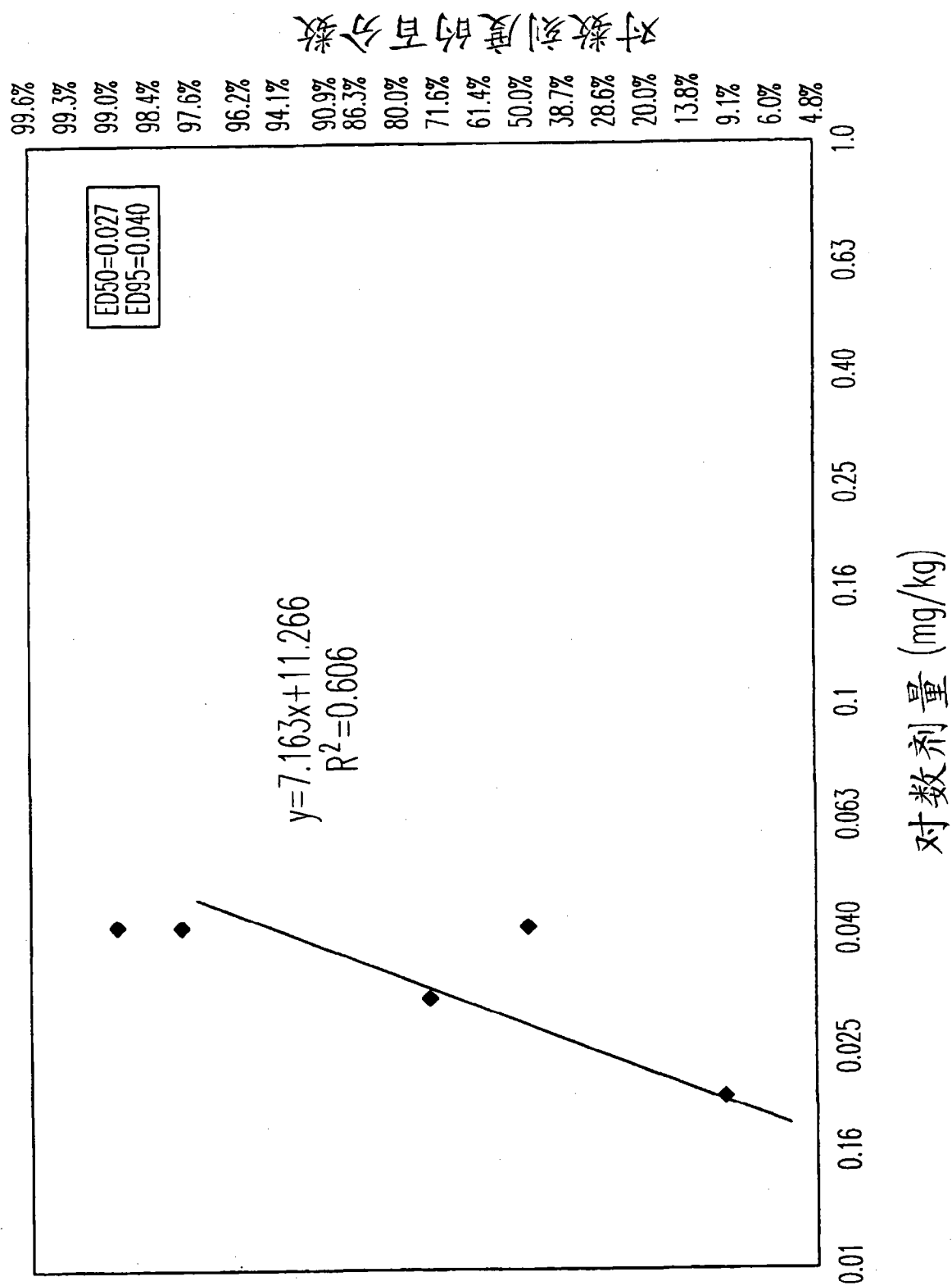


图 10

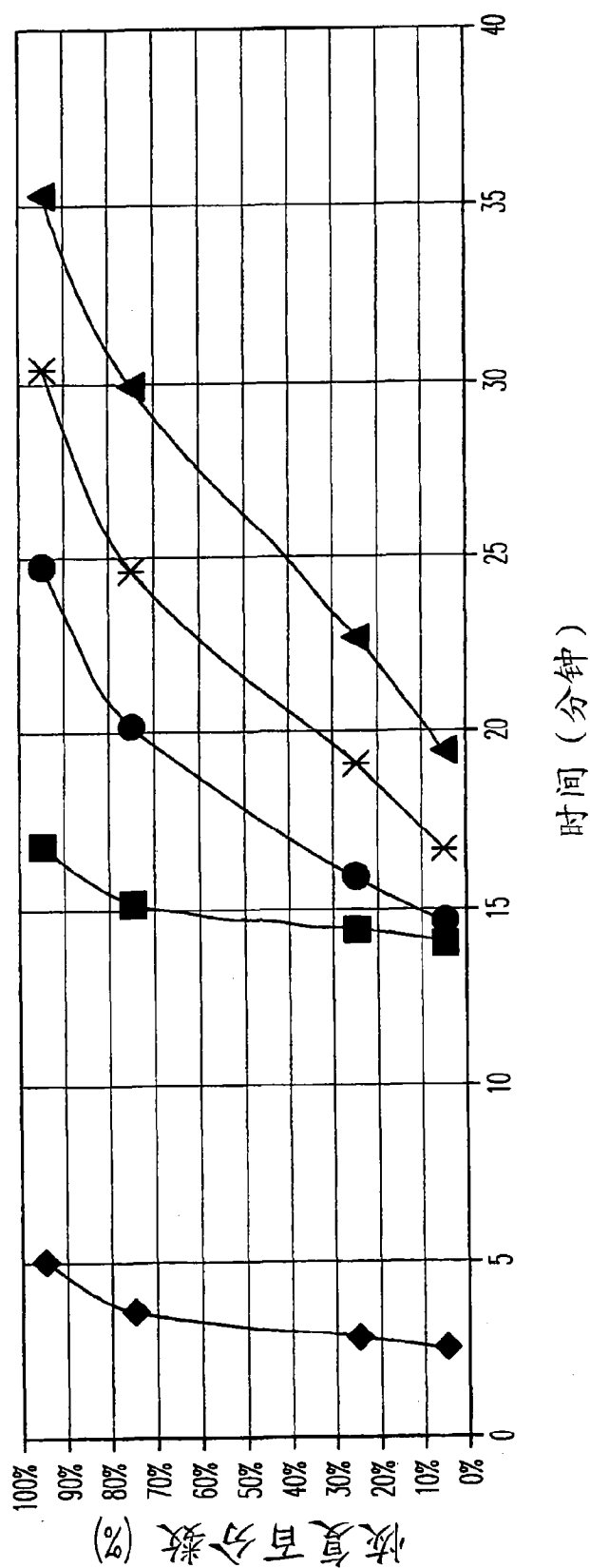


图 11

- ◆ 在1分钟时用30mg/kg半胱氨酸和30mg/kg谷胱甘肽的0.15mg/kg AV002 的总持续时间 (n=7)
- 在5分钟时用30mg/kg半胱氨酸和30mg/kg谷胱甘肽的0.15mg/kg AV002 的总持续时间 (n=5)
- 在1分钟时用0.05mg/kg新斯的明和0.03mg/kg阿托品的0.15mg/kg AV002 的总持续时间 (n=5)
- ✱ 在5分钟时用0.05mg/kg新斯的明和0.03mg/kg阿托品的0.15mg/kg AV002 的总持续时间 (n=5)
- ▲ 0.15mg/kg AV002 的总持续时间 (n=18)