

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/401

A61P 25/28

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01800298.6

[43]公开日 2002 年 8 月 7 日

[11]公开号 CN 1362877A

[22]申请日 2001.2.23 [21]申请号 01800298.6

[30]优先权

[32]2000.2.23 [33]US [31]09/511,952

[86]国际申请 PCT/JP01/01342 2001.2.23

[87]国际公布 WO01/62246 英 2001.8.30

[85]进入国家阶段日期 2001.10.23

[71]申请人 第一制药株式会社

地址 日本东京中央区

[72]发明人 大友英一 高须良之

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于治疗神经变性的方法

[57]摘要

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺用于制备药物、特别是含有它作为活性成分用于治疗神经变性、特别是中风后的人类患者的药物组合物。在中风后早期给药奈非西坦的药物组合物可以改善中风后患者的日常活动能力并使其恢复,或者至少是促进其恢复。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

- 1、 奈非西坦在制备用于治疗神经病变的药物中的用途。
- 5 2、 权利要求 1 的用途,其中所述的神经变性是中风后的神经变性。
- 3、 权利要求 2 的用途,其中所述的治疗是中风后神经变性的早期治疗。
- 4、 权利要求 2 或 3 的用途,用于制备用于改善中风后患者 ADL 的药物。
- 10 5、 权利要求 2 或 3 的用途,用于制备用于使中风后患者恢复或者至少是促进其恢复的药物。
- 6、 用于治疗神经变性的药物组合物,该组合物含有药理学有效量的奈非西坦作为活性成分以及可药用载体。
- 7、 权利要求 6 的组合物,用于治疗中风后的神经变性。
- 15 8、 权利要求 6 的组合物,用于治疗中风后患者的受损的 ADL。
- 9、 权利要求 6 的组合物,用于使中风后患者恢复或者至少是促进其恢复。
- 10、 权利要求 6 至 9 中任一项所述的组合物,该组合物为可以口服给药的单位剂量。
- 20 11、 权利要求 10 的组合物,其中所述的单位剂量含有 50 至 1200mg 奈非西坦。
- 12、 权利要求 11 的组合物,其中所述的单位剂量含有 100 至 600mg 奈非西坦。
- 13、 在哺乳动物中治疗神经变性的方法,该方法包括,向需要所述治疗的所述哺乳动物施用有效剂量的奈非西坦。
- 25 14、 权利要求 13 的方法,其中所述的神经变性是中风后遗症。
- 15、 权利要求 14 的方法,其中所述的哺乳动物是中风后的人类患者。
- 16、 权利要求 15 的方法,其中所述的哺乳动物是存在受损的 ADL 的中风后患者。
- 30 17、 改善中风后患者的日常生活能力的方法,该方法包括,向所述患者给药有效量的奈非西坦,所述给药在所述中风后的 6 个月之内开始。
- 18、 用于使中风后的患者恢复或者至少是促进其恢复的方法,该方

法包括向所述患者给药有效量的奈非西坦，所述给药在所述中风后的6个月之内开始。

19、 权利要求 17 或 18 的方法，其中所述治疗在所述中风后的3个月之内开始。

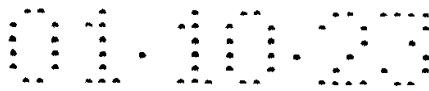
5 20、 权利要求 17 或 18 的方法，其中所述治疗在所述中风后的1个月之内开始。

21、 权利要求 13 至 20 中任一项所述的方法，其中所述的有效剂量以含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用载体的药物组合物的形式给药。

10 22、 权利要求 21 的方法，其中所述的组合物是口服单位剂量形式。

23、 权利要求 21 的方法，其中所述的有效量是每单位剂量含 50 至 1200mg 奈非西坦。

24、 权利要求 23 的方法，其中所述的有效量是每单位剂量含 100 至 600mg 奈非西坦。



说明书

用于治疗神经变性的方法

5

技术领域

10 本发明涉及环状 γ -氨基丁酸(GABA)衍生物,即 N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺在制备用于治疗神经变性、特别是中风后的神经变性、用于改善中风后的日常生活能力(ADL)或用于恢复或至少是促进中风后患者的恢复的药物中的用途。

本发明涉及含有 N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺作为活性成分的新的抗神经变性药物组合物。

15

背景技术

已知除神经病学的运动和感觉检查外,一种在中风后患者中评估体格缺陷的方法是根据评估等级例如 John Hopkins 机能目录(JHFI)或类似的评估等级来定量日常活动能力(ADL)的缺陷,该方法测定患者完成普通操作、特别是保持坐或站立姿势、行走、洗涤、穿衣、脱衣服、进餐、沐浴或上厕所的能力。Robert G. Robinson “中风的临床神经精神病学”,1998,剑桥大学出版社,143、222-225 和 292-293 页举例说明了中风后 ADL 的评估、损伤以及恢复的需要。

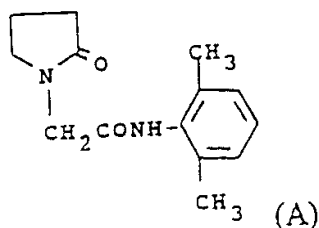
25 抑郁症是与中风有关的主要病症,在抑郁症的严重程度和 ADL 损伤的严重程度之间存在相互关系。为了改善 ADL 的损伤并由此改善中风后的恢复,主要用抗抑郁药对患者进行治疗,根据以上引用的文献,除了所述的抗抑郁治疗外,还没有记载的可促进完全性脑中风的身体或认知力恢复的药物治疗(Robert G. Robinson, 上述引用文中第 293 页)。

30 环状 GABA 衍生物、特别是 2-氧代吡咯烷衍生物,是在用于改善记忆力和注意力的药物组合物中广泛使用的化合物,是已知的改善记忆和促进智力的药物。该类型的典型药物包括 2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺(吡拉西坦)、1-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮(茴拉西坦)和 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺(奥拉西坦)。

已知(BE 883791-US 4341790) 2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的酰苯胺具

有中枢血管活性和镇静特性，并且能够调节代谢和抑制血小板凝集。因此，相信所述化合物可用于治疗脑局部缺血或萎缩性疾病、脑灌注疾病、脑萎缩危象以及脑衰老过程。据报道，在这些 2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的酰苯胺化合物中，下式(A)所示的 2,6-二甲基酰苯胺，即 N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺(以下称为奈非西坦)可以在血氧水平降低时有效地延长存活时间并能有效地减轻由于脑病所引起的记忆力下降。

10



15

文献中广泛公开了(参见，例如 E. Ohtomo 等，J. Clin. Exp. Med. Suppl., 1994, 170/9, 777-816)奈非西坦在改善与脑血管疾病例如中风(脑梗塞或脑出血)有关精神病学疾病中的用途，如 BE 883791 中所述，该活性是由于奈非西坦对脑灌注的作用所引起的。

20

已知(K. Hirata 等，Brain Topography 1996, 8/3, 279-284)奈非西坦可以作为脑代谢促进剂来改善中风患者的心理功能损伤，因此证实了 BE 883791 中所提出的该化合物的代谢调节特性。但是，Hirata 等认为心理功能试验的改善并不显著。

此外，已知(US 5886023)奈非西坦可以改善脑血管或由于心理功能衰退所引起的老年性痴呆的症状。

25

所有这些文献均表明，奈非西坦在损伤的心理功能的对症治疗中的效力是由于其改善脑灌注的能力或其代谢调节特性。在中风后经常可以观察到精神病症状以及认知力的受损，这会对患者以及护理人员产生消极影响。

30

在上述 Ohtomo 等的文章中，在中风(脑梗塞或脑出血)后分别施用奈非西坦和安慰剂的两组患者中进行的临床研究的总结果表明，该化合物可以改善精神病症状，但就日常生活能力而言，在两组之间没有显著性的差异。因此，根据这些结果，似乎奈非西坦在改善中风后患者的日常生活能力障碍上是无效的。在该适应症中的积极作用可以

提示治疗性地使用药物来从中风中恢复，或者至少是促进从中风的恢复。

本发明的公开

5 现已出人意料地发现，如果在事件后的早期或者最多在中风后的最初 6 个月内向患有中风后遗症的患者施用奈非西坦，可以观察到日常生活能力障碍的显著改善。

更具体地讲，现已发现奈非西坦可以促进中风后患者的恢复，条件是将所述奈非西坦在事件后的早期或者最多在所述事件后的最初 6
10 个月内进行给药。

此外，还出人意料地发现了奈非西坦具有显著的神经营养活性，可以使损伤的神经元再生，因此可以对抗神经变性，并且当神经变性是由中风(脑梗塞或脑出血)引起时，奈非西坦特别有效。

因此，本发明的目的是提供奈非西坦在制备用于治疗神经变性的
15 药物中的用途。

奈非西坦作用于神经变性从而使得从中风恢复或者至少是促进从中风的恢复的作用机制还不清楚，因为奈非西坦没有可预期的并且已知与该作用有关的已知生物化学活性，例如对 5HT_{1A} 受体的拮抗作用或对 AMPA 敏感型谷氨酸盐受体(AMPA 是指 α -氨基-3-羟基-5-
20 甲基-4-异噁唑丙酸)的正性调节。

奈非西坦的神经营养、特别是抗神经变性特性是在显著改善日常活动能力的临床证据的基础上推断出的，并得到了生物化学和动物试验的证实。

因此，本发明的另一个目的是提供奈非西坦在制备用于在中风后
25 的患者中改善日常活动能力(ADL)的药物中的用途。治疗包括向患者给药有效剂量的奈非西坦，所述给药在中风后的最初 6 个月内开始。

为了显示最佳的活性，应将奈非西坦在早期或者至少是尽可能早地给药，最好是在中风后的 3 个月内、优选一个月内给药。

可将奈非西坦以各种方式给药以达到所需的效果，例如在中风后
30 的患者中改善 ADL 或用于恢复或至少是促进中风后患者的恢复。可将化合物单独或以含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用

载体的药物组合物的形式向需要治疗的患者给药，优选口服给药。奈非西坦的口服给药量可以改变，并且可以根据医师的处方采用任何有效量。通常，根据患者以及给药方式，化合物的口服给药量可以在宽的范围内改变以提供约 1mg/kg 至约 20mg/kg、通常为 1.5mg/kg 至 15mg/kg 患者体重的剂量。口服药物组合物中奈非西坦的单位剂量可以含有例如约 50mg 至约 1200mg、通常约 100 至 600mg 的化合物，并且可以每天给药 1 至 4 次。

在用安慰剂作为对照的临床试验中发现了奈非西坦改善中风后患者 ADL 的活性。在事件发生后的 6 个月内将该化合物向 32 位中风后的患者给药，并同时向 27 位患者给药安慰剂。对两组患者随访至少 8 周，并在第 4 周结束时和第 8 周结束时在症状水平上测定日常活动能力。用奈非西坦治疗的患者显示中等程度或明显的改善，而用安慰剂治疗的患者中没有患者显示出改善。在上述 59 位患者中，在中风后的 3 个月内有 19 位患者接受了奈非西坦，有 10 位患者接受了安慰剂。约 70% 用奈非西坦治疗的患者显示出了中等程度或明显的改善，而接受安慰剂的患者中没有观察到改善。差异是显著的($p=0.035$, χ^2 试验)。因此，与文献中教导的不同，我们发现当在中风后的早期给药时，奈非西坦具有出人意料并且独特的显示良好活性的特性。根据该研究的结果，在中风后的早期用奈非西坦治疗可以客观地改善从中风的恢复，其表现为在用奈非西坦治疗的患者中，不仅可以改善精神病症状例如情绪障碍和自发动作的减少，而且可以以高百分比显著地改善智力障碍，而在用安慰剂治疗的患者中则没有观察到改善。此外，奈非西坦还可以出人意料地改善神经病学症状和尿失禁。因此，当将奈非西坦在事件后的早期给药时，可以成为诱导从中风中恢复或者至少是促进从中风中恢复的首选药物。

奈非西坦对于该适应症的作用机制(该机制与药物的促智活性无关)还不清楚，但是确信它在改善中风后患者的 ADL 或在中风后患者的恢复或者至少是促进其恢复中的出人意料的作用是由于对神经变性的作用以及确实的大脑修复作用。

在海马和皮质大鼠胚胎神经元的初级培养物上进行的生物学体外试验表明，浓度为 0.1、1、10 和 100mmol/L 的奈非西坦可以通过

增加轴突分支对所述神经元显示神经营养作用。该作用与基础纤维母细胞生长因子(bFGF)所产生的作用相似, 已有人提出了 bFGF 在大脑中作为神经营养因子的作用(R.S. Morrison 等, Proceedings of the National Academy of Sciences, 1986, 83, 7357-7541; K. Abe 等, 1990, 53, 221-227), 而且 bFGF 可以出人意料地增强在海马神经元中的该作用。这一发现强烈提示, 奈非西坦(其可以很好地被吸收并穿过血脑屏障)可以使哺乳动物中受损伤的大脑神经元再生(例如在中风后), 因此有利于大脑修复并可用于对抗哺乳动物的神经变性, 特别是在中风后。

该假设通过奈非西坦对患有脑栓塞的大鼠的空间学习和记忆的影响进行了证实, 所述大鼠在发生栓塞的 24 小时内开始用奈非西坦或载体治疗 9 天。更具体地讲, 在发生栓塞 7 至 9 天后, 在位置学习水迷宫任务中, 在用奈非西坦和载体治疗的动物之间观察到了明显的差异。此外, 奈非西坦的作用即使在清除后(在栓塞后的第 17 天)仍能保持。该结果预示了大脑修复作用, 并且证实了在由栓塞造成的中风后给药奈非西坦可以引起中风后认知能力的恢复。

因此, 本发明的第三个目的是提供奈非西坦在制备用于使中风后的患者恢复或者至少是促进其恢复的药物中的用途。治疗包括向患者给药有效量的奈非西坦, 所述给药在中风后的最初 6 个月内开始, 最好是在中风后的 3 个月内、优选一个月内开始。更具体地讲, 药物由含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用载体的药物组合物组成。所述奈非西坦的有效量为每单位剂量 50 至 1200mg, 优选 100 至 600mg。

本发明的第 4 个目的是提供用于治疗神经变性的药物组合物, 所述组合物含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用载体。

本发明的第 5 个目的是提供用于改善中风后患者的 ADL 的药物组合物, 所述组合物含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用载体。

本发明的第 6 个目的是提供用于使中风后的患者恢复或者至少是促进其恢复的药物组合物, 所述组合物含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用载体。

如上所述,所述组合物优选是可以口服给药的剂量单位形式,所述剂量单位形式每单位剂量含有 50-1200mg、优选 100-600mg 奈非西坦。

5 本发明的第 7 个目的是提供在哺乳动物中治疗神经变性的方法,该方法包括向需要所述治疗的所述哺乳动物施用有效量的奈非西坦,特别是含有药理学有效量的活性成分奈非西坦和可药用载体的药物组合物。根据一个优选的方法,将奈非西坦给药来治疗由于中风所引起的神经变性后遗症。所治疗的哺乳动物优选是中风后的人类患者,优选中风后的患者存在受损的 ADL。

10 本发明的第 8 个目的是提供改善中风后患者的 ADL 的方法,该方法包括向所述患者施用有效量的奈非西坦,所述给药在中风后的 6 个月内开始,最好是在 3 个月内、优选在一个月内开始。

15 本发明的第 9 个目的是提供用于使中风后的患者恢复或者至少是促进其恢复的方法,该方法包括向所述患者施用有效量的奈非西坦,所述给药在中风后的 6 个月内开始,最好是在 3 个月内、优选在一个月内开始。

这些方法通过施用上述药物组合物形式的奈非西坦来完成。

本发明的第 10 个目的是提供奈非西坦在制备用于早期治疗中风的药物中的用途。

20 奈非西坦的常用口服药物组合物可以通过制药领域已知的方式制备,该组合物通常在混合物中含有作为活性成分的奈非西坦或与可药用添加剂联用的混合物。为了制备这些制剂,通常将所述活性成分与例如赋形剂、崩解剂或崩解助剂、粘合剂、润滑剂、包衣剂、着色剂和稀释剂混合。

25 作为生产药物组合物的可药用添加剂,可以使用例如,赋形剂如葡萄糖、乳糖、D-甘露醇、淀粉和结晶纤维素;崩解剂或崩解助剂如羧甲基纤维素、淀粉和羧甲基纤维素钙;粘合剂例如羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和明胶;润滑剂例如硬脂酸镁和滑石;以及包衣剂例如羟丙甲基纤维素、蔗糖、聚乙二醇和三氧化钛。

30 可将组合物以例如片剂、胶囊、散剂、微粉化的颗粒、颗粒剂、糖衣丸、溶液剂、糖浆或混悬剂的形式向中风后患者给药。

药物组合物的例子:

片剂

奈非西坦	100mg
乳糖	60mg
玉米淀粉	30mg
羟丙基纤维素	4.5mg
低取代的羟丙基纤维素	5 mg
硬脂酸镁	0.5mg
	200mg

实施本发明的最佳方式

5 以下实施例说明了本发明，但并限定其范围：

实施例 1

奈非西坦对患有脑栓塞的大鼠的空间学习的影响

向体重为 190-220g 的雄性 Wistar 大鼠的右颈总动脉内注射总共
 10 700 个微球(直径为 48 μ m)，由此引发准直接栓塞。将栓塞的动物随机
 分成两组，每组 13 只存在相同的神经病学缺陷的动物，指定为“对
 照”(栓塞 + 载体)或“奈非西坦”(栓塞 + 奈非西坦 10mg/kg/天)。此
 外，还使用了 13 只“正常的(假的)”未发生栓塞的动物。将奈非西坦
 或其载体在栓塞后的同一天开始给药，治疗持续 9 天。栓塞 7 天后，
 15 对栓塞的大鼠进行水迷宫试验，所述水迷宫由 Morris 水任务修改而
 来。测定找到平台所需的时间(潜伏期)。如果大鼠不能在 180 秒内找
 到平台，则终止试验并将大鼠计分为 180 秒。实验分两个不同的阶段。
 在第一阶段，在第 7 天对栓塞的大鼠进行空间学习试验，该试验每天
 进行 3 条路径，共进行 3 天(从第 7 天至第 9 天)。在第二阶段，在空
 20 间学习试验最后一天的一周以后(即，在第 17 天)进行记忆试验，对每
 一大鼠给出三条连续的路径进行学习并记住平台的位置。表 1 显示了
 在空间学习和记忆试验中到达平台的平均潜伏期(以秒记)。该表显示
 了当在栓塞后的第 7 至 9 天进行试验时，用奈非西坦和用载体(对照)
 治疗的大脑损伤的动物之间学习能力的明显差异。该差异具有统计学

意义(与对照相比, $p < 0.05$, t 试验)。该表还显示了在记忆试验中奈非西坦的显著效果, 在用奈非西坦和用载体治疗的栓塞动物之间观察到了显著的差异。

5 表 1

潜伏期(秒)

组	n	空间学习试验			记忆试验
		第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 17 天
正常(假的)	13	130.9±16.8	61.2±15.0	22.5±5.9	31.7±13.1
对照	13	159.7±11.4	146.0±13.0	127.5±17.0	133.4±15.0
奈非西坦	13	147.6±14.1	83.7±17.4	93.1±16.2	72.2±17.0

表 2 总结了在上述条件下不能在 180 秒内找到平台的动物数量。

10 表 2

不能在 180 秒内找到平台的大鼠的数量

组	n	空间学习试验			记忆试验
		第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 17 天
正常(假的)	13	5	1	0	1
对照	13	10	7	5	7
奈非西坦	13	8	2	2	2

表 2 显示了用奈非西坦治疗的动物和对照之间的明显差异。

15

工业实用性

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺可用于制备药物, 特别是含有它作为活性成分用于治疗神经变性、特别是中风后的人类患者的药物组合物。在中风后早期给药奈非西坦的药物组合物可以改善中风后患者的日常活动能力并使其恢复, 或者至少是促进其恢复。

20