



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104936600 B

(45)授权公告日 2018.08.03

(21)申请号 201380062351.9

(72)发明人 路易斯·蒙蒂

(22)申请日 2013.12.19

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104936600 A

代理人 沈敬亭 李海霞

(43)申请公布日 2015.09.23

(51)Int.Cl.

A61K 31/568(2006.01)

(30)优先权数据

61/747,167 2012.12.28 US

A61P 25/24(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.05.28

(56)对比文件

CN 1173181 A,1998.02.11,

US 2002123138 A1,2002.09.05,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/076497 2013.12.19

WO 9428904 A1,1994.12.22,

US 6057439 A,2000.05.02,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/105620 EN 2014.07.03

审查员 张茜

(73)专利权人 费林药业公司

地址 美国加利福尼亚州

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

孕甾-4-烯-20-炔-3-酮用于治疗抑郁症的用途

(57)摘要

孕甾-4-烯-20-炔-3 β -酮可用于通过鼻腔给药治疗抑郁症。

1. 孕甾-4-烯-20-炔-3-酮在制备用于治疗患有抑郁症的个体的药物中的应用,所述抑郁症选自重度抑郁症、情绪障碍、轻度抑郁症、复发性短期抑郁症和与身体条件相关的抑郁症,其中所述药物适用于鼻腔给药。

2. 根据权利要求1所述的应用,其中,所述鼻腔给药包括犁鼻给药。

3. 根据权利要求1所述的应用,其中,所述个体是男人。

4. 根据权利要求1所述的应用,其中,所述个体是女人。

5. 根据权利要求1所述的应用,其中,在所述抑郁症的症状发作开始时给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

6. 根据权利要求1所述的应用,其中,长期给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

7. 根据权利要求6所述的应用,其中,一天中按计划给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

8. 根据权利要求7所述的应用,其中,每天2至8次给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

9. 根据权利要求8所述的应用,其中,每天3至5次给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

10. 根据权利要求7所述的应用,其中,以均一的计划给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

11. 根据权利要求10所述的应用,其中,所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的给药与抑郁症症状群体中的所述抑郁症的症状发作的昼夜节律相关。

12. 根据权利要求10所述的应用,其中,所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的给药与所治疗的个体中的所述抑郁症的症状发作的昼夜节律相关。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的应用,其中,也给予所述个体常规的抗抑郁疗法。

14. 根据权利要求1至12中任一项所述的应用,其中,以药用制剂给药所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

15. 根据权利要求14所述的应用,其中,所述药用制剂是喷鼻剂。

16. 根据权利要求15所述的应用,其中,所述喷鼻剂是包含8 μ g/mL孕甾-4-烯-20-炔-3-酮、2%丙二醇和2%乙醇的水溶液。

17. 根据权利要求15所述的应用,其中,所述喷鼻剂中的所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮含量是每次给药400至4000纳克。

18. 根据权利要求17所述的应用,其中,所述喷鼻剂中的所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮含量是1000至2000纳克/给药。

19. 根据权利要求18所述的应用,其中,所述喷鼻剂中的所述孕甾-4-烯-20-炔-3-酮含量是1600纳克/给药。

20. 根据权利要求1至12中任一项所述的应用,其中,患有抑郁症的所述个体也患有失眠症。

孕甾-4-烯-20-炔-3-酮用于治疗抑郁症的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及抑郁症的治疗。

背景技术

[0002] 抑郁

[0003] 抑郁是常见的精神障碍且是指低(抑郁)情绪和厌恶活动的精神状态。与抑郁相关的症状包括持续的焦虑或悲伤感,无助、绝望、悲观、和/或卑微感,精力低下,烦躁不安,易怒,疲乏、对娱乐活动或爱好失去兴趣,嗜睡或失眠,暴饮暴食或食欲丧失,自杀意念和自杀企图。这些症状的存在、数量、严重度、频率和持久性可能个体与个体有所不同且对于给定的个体在时间与时间上会有所不同。

[0004] 精神病科医生使用如在DSM-IV-TR(精神疾病的诊断和统计手册,第四版,文本修订,美国精神病协会,华盛顿,2000)中的那些分类来对精神障碍,如抑郁进行分类。最常见的抑郁类型是重度抑郁症(MDD),分类在DSM-IV-TR中编码296.3x下(参见DSM-IV-TR第349-356页对于重度抑郁发作和第369-376页对于MDD的描述),和情绪障碍(DD),分类在DSM-IV-TR中编码300.4下(参见DSM-IV-TR第345-348和376-381页)。总的来说,对MDD的诊断标准是存在至少一次重度抑郁发作(即,几乎每天存在五项或更多项以下症状:(1)抑郁情绪-可能是儿童或青少年中的易怒情绪,(2)对每天的活动失去兴趣或乐趣,(3)体重显著降低或增加,或食欲减退或增强,(4)失眠或嗜睡,(5)精神运动性激越或迟滞,(6)疲乏或精力缺乏,(7)无价值感或过度或不适当的有罪感,(8)思考或集中能力减弱,以及(9)反复性死亡意念、反复性自杀观念、或自杀企图或自杀的特别计划;包括在相同2周时间段期间存在(1)和(2)中的至少一项,表明以前功能的变化;症状导致临床显著的痛苦或伤残,且不是由于物质、医疗条件或丧亲之痛的影响),不能通过其他病症以及缺乏躁狂、混合或轻度躁狂的发作更好地解释。总的来说,对DD的诊断标准是(1)至少两年-儿童或青少年至少一年的大多数日子中的每天大部分时间是抑郁情绪,且可以是易怒情绪;(2)抑郁的同时,存在症状如睡眠紊乱、疲乏和绝望感;(3)两年-儿童或青少年1年期间没有连续超过2个月的时间段没有症状(1)和(2);且第一个2年-儿童或青少年1年中不存在紊乱的重度抑郁发作,使得不能将该障碍更好地解释为MDD。如DSM-IV-TR记录(第374页),可基于严重度、长期性和持久性以及“由于两种疾病具有类似症状的事实,特别难以做出它们之间的区别诊断……”区分MDD和DD。在特殊的情形下其他抑郁病症可能发展,且DSM-IV-TR包括“标识”如可能应用至MDD的产后开始(第422-423页)和季节性模式(第425-427页)-是指通常称为产后抑郁症和季候性情感障碍的病症。DSM-IV-TR包括在非另外指出的抑郁症(编码311,第381-382页)下的轻度抑郁症(抑郁症状发作至少2周,但是比MDD所要求的五项要少),和复发性短期抑郁症(12个月中抑郁发作至少一次/月,持续2天至2周且不与月经周期有关)。DSM-IV-TR还包括在由于躯体疾病(一般躯体状况)具有抑郁特征的情绪障碍或由于躯体疾病具有重度抑郁样发作的情绪障碍(编码293.83,第401-406页)下的显著抑郁情绪,其是躯体疾病的生理结果;和在伴随抑郁情绪的适应障碍(编码309.0,第679-683页)下的响应应激物的抑郁情

绪,其可以包括身体条件 (medical condition)。因为抑郁情绪往往与慢性疾病 (如癌症) 和慢性疼痛病症相关,所以当伴随抑郁情绪的适应障碍与身体条件相关时,可以方便地将最后三个病症一起视为“与疾病相关的抑郁症”。

[0005] 抑郁的药物治疗

[0006] 许多抗抑郁药物可用于治疗抑郁。它们通常由它们对天然存在的脑内化学物质的作用表征:

[0007] (1) 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 包括西酞普兰 (CELEXA)、艾司西酞普兰 (LEXAPRO)、氟西汀 (PROZAC)、帕罗西汀 (PAXIL) 和舍曲林 (ZOLOFT)。这些是对抑郁的最常见的初期治疗,因为它们更安全并通常相比于其他类型抗抑郁药导致较少的麻烦的副作用。最常见的副作用包括性欲减弱和性高潮延迟。其他的副作用,可以包括消化问题、神经过敏、烦躁不安、头痛和失眠,可以随时间减弱;

[0008] (2) 5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 包括去甲文拉法辛 (PRISTIQ)、度洛西汀 (CYMBALTA) 和万拉法新 (EFFEXOR XR)。副作用与SSRI导致的那些相似,且它们可以导致出汗增多、口干、心率加快和便秘;

[0009] (3) 去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂 (NDRI) 包括丁氨苯丙酮 (WELLBUTRIN)。丁氨苯丙酮是不导致性副作用的少数抗抑郁药之一,但是高剂量可以增加癫痫的风险;

[0010] (4) 非典型的抗抑郁药包括米氮平 (REMERON) 和曲唑酮 (OLEPTRO)。这些抗抑郁药是镇静性的且通常在晚上服用。最新的非典型抑制剂维拉佐酮 (VIIBRYD) 具有低风险的性副作用,但是它最常见的副作用是腹泻、恶心、呕吐和失眠;

[0011] (5) 三环类抗抑郁药包括地昔帕明 (NORPRAMIN)、多虑平 (SILENOR)、丙咪嗪 (TOFRANIL)、马普替林、普罗替林 (VIVACTIL) 和三甲丙咪嗪 (SURMONTIL)。这些已经被使用了多年并通常与较新的药物 (实际上通常是SNRI,但具有抗组胺和抗胆碱能副作用) 一样有效-但是通常仅在SSRI/SNRI治疗无效时使用它们,因为他们趋于具有更多和更严重的副作用,可以包括口干、视力模糊、便秘、尿滞留、心动过缓、困惑和体重升高;

[0012] (6) 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 包括苯乙肼 (NARDIL) 和反苯环丙胺 (PARNATE)。通常将这些指定为其他药物不起作用时的最后手段,因为它们可以具有严重的副作用。它们由于与含酪胺食物 (例如某些奶酪、咸菜和酒) 以及包括减充血剂的一些药物的危险和潜在死亡性相互作用而要求严格的节食,并且不能与SSRI组合。

[0013] 所有这些和类似的抗抑郁药物 (“常规的抗抑郁疗法”) 都与不同显著程度的副作用相关;且大多数花费数周,一般是三周或更多周且至多八周,发挥全效以及缓解副作用。

[0014] 抑郁与睡眠障碍的相关性

[0015] 如以上所指出的,可用于诊断重度抑郁发作的一个标准是失眠或嗜睡;且科技文献和大众文献都指出患有抑郁的个体中睡眠紊乱、特别是失眠的发病率高。不幸地,最常见的用于抑郁的药物治疗SSRI和SNRI的常见副作用之一是失眠。Manber et al., “Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Enhances Depression Outcome in Patients with Comorbid Major Depressive Disorder and Insomnia”, Sleep, 2008, 31 (4): 489-495报告了失眠症状阻碍对抗抑郁治疗的响应,并且在抗抑郁治疗的急性期之后的持续失眠形成复发的显著风险。在对被诊断为MDD和失眠的30个个体的初步研究中,他们发现用艾司西酞普兰对抑郁的治疗加用认知行为疗法对失眠的治疗对抑郁缓解的速率 (61.5%) 几乎是用艾

司西酞普兰治疗加控制类似脱敏疗法的速率(33.3%)的两倍,同时失眠的缓解高出6倍以上(50.0%,与7.7%相比)。

[0016] 鼻腔化学感应受体、犁鼻器和pherine

[0017] 在鼻腔隔膜的粘膜和背部鼻腔凹处发现了鼻腔化学感应受体,包括犁鼻器(“VNO”;也称为“Jacobson器官”,在大多数脊椎动物,包括人类,中发现的双侧化学感应器官),并且其与大多数物种中的信息素接收相关(通常参见Muller-Schwarze and Silverstein,“Chemical Signals”,Plenum Press,New York(1980);Monti-Bloch et al.,“Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium”,J.Steroid Biochem.Mol.Biol.,1991,39(4):573-582;Monti-Bloch et al.,“The Human Vomeronasal System:A Review”,Ann.N.Y.Acad.Sci.,1998,855:373-389)。鼻腔化学感应受体,包括VNO,的神经上皮细胞的轴突直接进入下丘脑和大脑的边缘杏仁核,同时远侧突(微绒毛)可以用作化学感应受体(Stensaas et al.,“Ultrastructure of the human vomeronasal organ”,J.Steroid Biochem.Mol.Biol.,1991,39(4):553-560)。

[0018] 递送至鼻腔隔膜区域的人类信息素结合至局部化学感应受体并引发到达大脑诱导生理和行为变化的神经信号(Grosser et al.,“Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone,a human pheromone”,Psychoneuroendocrinology,2000,25:289-299)。人类信息素的合成类似物称为pherine(结合鼻腔化学感应受体,包括VNO中的受体的物质)可以在经鼻腔通道空气传播递送至这些受体时诱导强生理、药理学和行为变化。该信息由使用功能性磁共振成像和正电子发射断层摄影对人类志愿者的多次研究支持,示出pherine选择性激活大脑区域(下丘脑、边缘系统、扣带回、前丘脑和前额皮质),其中集成了它们的生理、药理学和行为作用。多种pherine研究示出因为化合物直接作用于直接连接至大脑的鼻腔化学感应受体,给药该化合物导致在几秒至小于1分钟内对生理标记物(例如自主神经系统响应和EEG)的作用和在约10-15分钟内对内分泌和神经递质代谢标记物的作用。

[0019] Monti等人的美国专利申请公开号2003/0045514“17-methylene-androstan-3 α -ol analogs as CRH inhibitors”公开了作为促肾上腺皮质激素释放激素的抑制剂的17-亚甲基雄甾-3 α -醇类似物,可能可用于通过犁鼻骨给药用作抗抑郁药。

[0020] 孕甾-4-烯-20-炔-3-酮

[0021] Krubiner et al.,“The Synthesis of 17-Deoxy-17- α and-17 β 20-pregnynes and-20-pregnenes”,J.Org.Chem.,1969,34(11):3502-3505中描述了孕甾-4-烯-20-炔-3-酮和它的合成。Berliner等人的美国专利号5563131“Pregnane steroids as neurochemical initiators of change in human hypothalamic function and related pharmaceutical compositions and methods”描述了许多作为能够通过给药至个体的犁鼻器改变下丘脑或自主神经功能的化合物的孕烷甾体。孕甾-4-烯-20-炔-3-酮在该专利中被公开,其中,它是孕烷图表(chart)中的化合物A1/P5(18列左下角,描述为“已知”)且是指孕甾-4-烯-3-酮-20-炔(61列,26行,实施例15,将其公开为用于孕甾-4-烯-20-炔-3 β -醇的起始材料)。该专利总体上要求保护包含该化合物的药用组合物和通过犁鼻给药用它改变下丘脑或自主神经功能的方法,但是没有给出该化合物的数据。Jennings-White等人的部

分延续申请美国专利号5994333“Pregnane and cholane steroids as neurochemical initiators of change in hypothalamic function and related pharmaceutical compositions and methods”具有相同的公开。之后的一些专利,如Jennings-White等人的美国专利号6057439“Steroids as neurochemical stimulators of the VN0 to alleviate symptoms of PMS and anxiety”、Jennings-White等人的美国专利号6066627“Steroids as neurochemical initiators of change in human blood levels of LH”、Jennings-White等人的美国专利号6117860“Steroids as neurochemical stimulators of the VN0 to treat paroxistic tachycardia”和Berliner等人的美国专利号6331534“Steroids as neurochemical stimulators of the VN0 to alleviate pain”具有关于孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的类似公开,同时包括不同类别的许多甾体。

发明内容

[0022] 一方面,本发明是通过鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮治疗抑郁症(治疗患有抑郁症的个体)。

[0023] 其他方面,因此,本发明包括:用于通过鼻腔给药治疗抑郁症的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮;包含用于通过鼻腔给药治疗抑郁症的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的药物制剂和装置;和孕甾-4-烯-20-炔-3-酮在制造用于通过鼻腔给药治疗抑郁症的药物中的用途。

[0024] 孕甾-4-烯-20-炔-3-酮在抑郁症治疗(患有抑郁症个体的治疗)中具有特别的用途;并且预期其具有超过常规抗抑郁药的以下优势:

[0025] (1) 与用于住院环境的抗抑郁药的注射形式相比,易于给药,同时保留用于急性用途的能力;

[0026] (2) 由于化合物至鼻腔化学感应受体的直接局部递送和随之而来的作用,快速开始作用。已知目前的抗抑郁药,一般口服给药,需要数天、更一般地数周来实现治疗效果;

[0027] (3) 由于使用非常低的剂量(纳克或低微克)和局部给药途径,没有局部鼻腔和全身的不利作用或毒性。目前的大多数抗抑郁药具有以上在段落[0006]中描述的多种副作用;

[0028] (4) 出于与以上(3)相同的原因,不会抑制性行为。目前的大多数抗抑郁药负面影响性行为(性冲动、勃起功能和性高潮减少);和

[0029] (5) 对初期失眠(晚上难以早入睡)的有益作用,因此在患有抑郁症和失眠的个体的治疗中尤其有用。

[0030] 本发明的优选实施方式的特点是说明书和提交的本申请的权利要求1至18的特征,以及相应的药用组合物、装置(装置)、方法和化合物的用途。

具体实施方式

[0031] 定义

[0032] “抑郁症”是选自重度抑郁症、情绪障碍、轻度抑郁症、复发性短期抑郁症和与以上段落[0005]中描述的身体条件相关的抑郁症的障碍。

[0033] “鼻腔给药(nasal administration)”或“鼻内给药”是至人鼻腔化学感应受体,包括VN0的受体的给药。在临床环境中,这可以由使用专门为必要地单独给药孕甾-4-烯-20-

炔-3-酮至VNO设计的探针(探头)实现(如Monti-Bloch美国专利号5303703“Combined neuroepithelial sample delivery electrode device and methods of using same”中描述的探针,也被设计为测量对犁鼻组织的效果)。然而,更经常地,鼻腔给药包括以期望地直接将孕甾-4-烯-20-炔-3-酮大体上指向鼻腔化学感应受体(包括VNO的受体)的方式至鼻腔通道的给药。

[0034] “治疗有效量”是指给药至患有抑郁症的个体的鼻腔化学感应受体时,孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的量足以影响抑郁症的治疗,但是它的量不足以通过吸收至血液循环对抑郁症具有全身作用。“治疗”抑郁症或抑郁症的“治疗”包括以下中的一种或多种:

[0035] (1) 抑制抑郁症或它的症状的发生;

[0036] (2) 当发生时减轻抑郁症或它的症状,和

[0037] (3) 缓和抑郁症的症状。

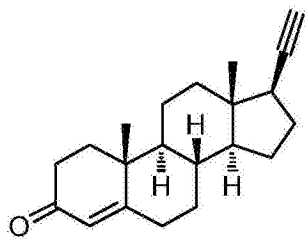
[0038] “药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备通常安全的、无毒的和需要的药用制剂(药物制剂)的赋形剂。这些赋形剂可以是固体、液体、半固体或在气雾剂组合物的情况中是气体。

[0039] “包含”、“含”、“包括”和它们语法上的变体是包括但没有限制并指定陈述的组分、基团(组群,group)、步骤等存在但不排除其他组分、基团、步骤等的存在或添加的词。因此,“包含”不是指“由……组成”、“基本上由……组成”或“仅由……组成”;并且,例如,“包含”化合物的制剂必须含该化合物,但也可以含其他活性成分和/或赋形剂。

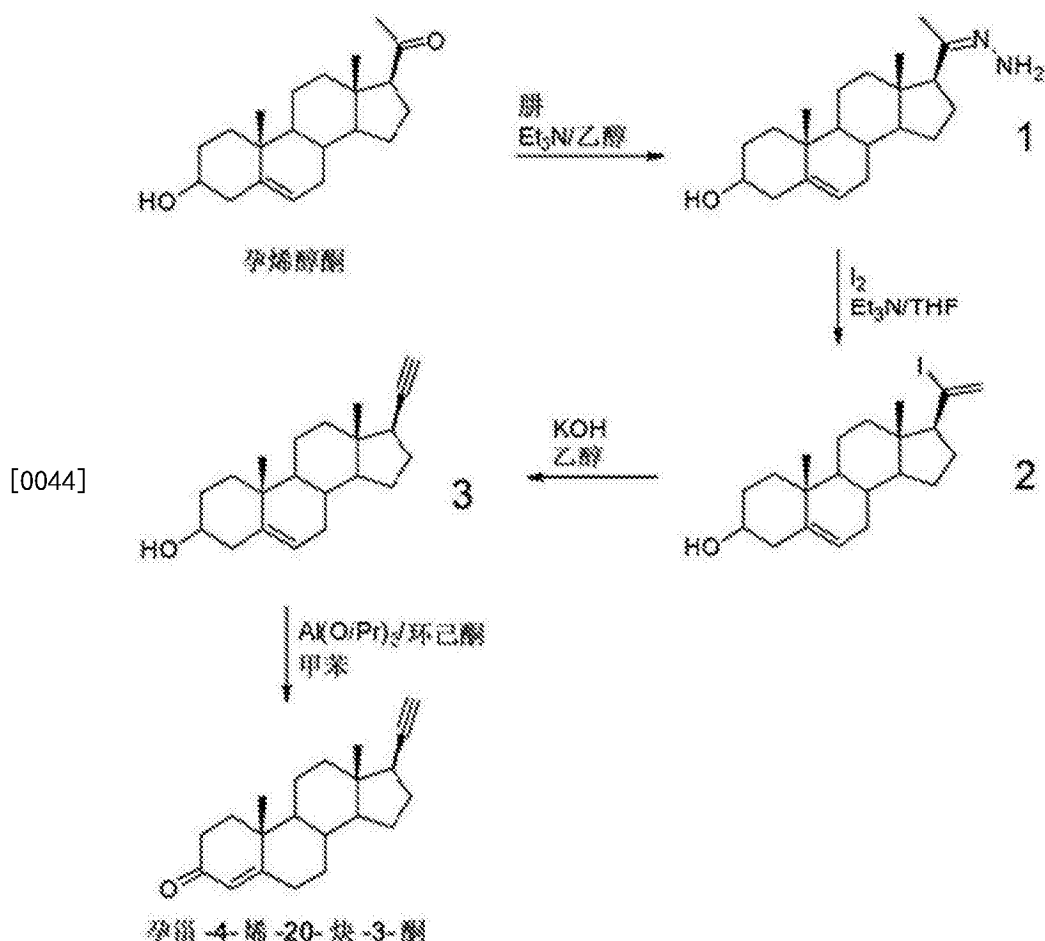
[0040] 孕甾-4-烯-20-炔-3-酮和它的制备

[0041] 孕甾-4-烯-20-炔-3-酮是下式的化合物:

[0042]



[0043] 段落[0015]中提及的Krubiner等人的文章中描述了孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的制备,如以下反应方案所示起始于容易商业获得的甾体孕烯醇酮(3 β -羟基-孕甾-5-烯-20-酮,由不同国家的许多供应商可获得,如US的NetQem和不同的国外供应商):



[0045] 从Krubiner等人的文章中对合成的描述:在第一步中,回流200ml乙醇中的20g孕烯醇酮、85%的15mL水合肼和75ml三甲胺4小时。将反应混合物倾倒入水中,并过滤沉淀物及洗涤以产生19.37g孕烯醇酮1。

[0046] 在第二步骤中,在氮气下将36g碘在100ml四氢呋喃中的溶液逐滴添加至19.37g 1和500ml三乙胺在1L无水四氢呋喃中的溶液中。碘的颜色随着添加消失并且气体逐步形成,且通过添加部分形成氢碘化三乙胺沉淀。添加最后,碘的颜色不褪色。然后搅拌反应混合物1小时,在真空下浓缩,溶解在二氯甲烷中,用2N氢氯酸洗涤,然后用5%硫代硫酸钠水溶液洗涤,并干燥。除去溶剂产生结晶在支架(standing)上的油状产物20-碘代孕甾-5,20-二烯-3β-醇2。其从含水乙醇中结晶,产生12.4g 2。

[0047] 在第三步骤中,将9.38g的2添加至30g氢氧化钾在350ml乙醇中的溶液中,并回流混合物4小时,然后冷却。在真空下除去大多数乙醇,添加水,并用6N氢氯酸酸化反应混合物以及用醚萃取。干燥醚,然后除去,以产生棕褐色固体3β-羟基孕甾-5-烯-20-炔3。由含水乙醇的两次结晶产生4.16g的3,第二次收集(crop)是1.63g。

[0048] 在最后的步骤中,使用Dean-Stark分水器(trap)回流1.63g的3和50ml的环己酮在200ml甲苯中的溶液以除去60ml溶剂,并添加2.0g三(异丙氧基)铝在20ml干燥甲苯中的溶液,且回流该混合物3小时。冷却反应混合物,添加醚和水,并用2%氢氧化钾水溶液洗涤醚,然后蒸汽蒸馏。用醚萃取得到的混合物,并干燥醚,用木炭脱色,并蒸发以产生3.6g的黄色油状孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。通过40g硅胶上的层析纯化油,用99:1和19:1的苯/乙酸乙酯洗脱,以产生1.58g晶体材料孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。由乙醚/石油醚的结晶产生966mg孕

甾-4-烯-20-炔-3-酮。

[0049] 考虑到该技术和本公开(包括上述的Krubiner等人的文章),本领域的普通技术人员在制备孕甾-4-烯-20-炔-3-酮中将没有困难。

[0050] 制剂和给药

[0051] 可以通过任何合适的途径鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。给药途径包括但不限于局部应用(例如,皮肤或优选地鼻内乳霜或凝胶的局部应用)、喷鼻剂(nasal spray)、鼻腔粉末喷剂、气雾剂等。药物制剂通常是设计为通过粘膜给药药物的制剂或经皮制剂。例如,可以在Gennaro,ed.,“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,20ed., Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pennsylvania,(2003)中找到用于这些给药方法中每一种的合适制剂。一般优选的制剂是用于喷鼻剂的水溶液并含孕甾-4-烯-20-炔-3-酮和水,一般还包含一种或多种增加孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的水溶解度(水溶性)的药学上可接受的赋形剂,如醇和二醇(例如,乙醇和丙二醇),且还可以含一种或多种其他的药学上可接受的赋形剂,如防腐剂、tonicifiers等,这些是熟知用于喷鼻剂的水溶液的。用于这些制剂的合适的递送装置是常用于过敏和哮喘的甾体的鼻内递送的定量喷鼻剂泵。这种泵由许多制造商制得。液体体积应当是在不超过鼻内保留体积的流回鼻窦或从鼻子滴落的过量情况下有效递送制剂的体积,且发现50 μ L的体积是方便的,尽管更大或更小的体积也是令人满意的。示例性的制剂包括在以下段落[0048]中讨论的一种;并且考虑到该技术和本公开,本领域技术人员在制备合适的制剂和用于鼻腔给药的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的递送系统中没有困难。

[0052] 当以上述类型的喷鼻剂制剂给药时,孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的治疗有效量是约400至4000纳克/给药,优选地1000至2000纳克/给药,例如约1600纳克/给药(或每个鼻孔一半,假设给药该化合物至两个鼻孔)。预期不多于一些百分数的该剂量实际上到达鼻腔化学感应受体和VNO,所以当必要时单独给药至鼻腔化学感应受体时治疗有效量也许低20倍。鉴于该技术和本公开,本领域的普通技术人员在确定用于其他制剂的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的治疗有效量时不会有困难。这些剂量,都是鼻腔/鼻内和直接犁鼻/至鼻腔化学感应受体,远在导致全身作用的任何水平以下,除了那些通过鼻腔化学感应受体(包括VNO的受体)介导的作用。

[0053] 对鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的初期生理响应非常快速地发生,一般在给药几秒至1分钟内。生理响应出现地更缓慢;但是在1周内,以及可以预期在1天内,例如4小时内,如1小时内或甚至15分钟内看到对抑郁症(或对抑郁症的一项或多项症状)的作用。由于鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的作用的快速开始以及安全性,预期可以根据需要,例如个体感觉到抑郁症的症状发作(如抑郁情绪发作)开始(onset)时立即给药该化合物,以减轻和缓和发作的症状。还预期的是可以长期,如在几周或几个月的一段时间内通过每天计划给药如2至8次/天,例如3至5次/天,如4次/天给药该化合物,以防止或最小化抑郁症或它的症状。该计划给药可以是均一的计划(uniform schedule),例如上午8点、中午、下午4点和下午8点(例如,4次/天给药),或非均一的计划(时间表,schedule),其中,在治疗的抑郁症症状人群或个体中,给药与抑郁症症状发作的昼夜节律相关。因此,例如,给药可以是在上午9点、下午3点、下午5点和下午8点(也是4次/天),以最小化在症状发生频率最大的时间给药。当然,尽管采用预定的给药(计划),但是如果仍然经受症状则可以根据需要给药该化

合物。

[0054] 另外,由于鼻腔给药的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的作用开始快速,所以预期可以作为常规(例如,口服)抗抑郁药疗法的辅助药给药化合物。例如,可以在开始对个体的常规抗抑郁药疗法时立即给药它,以在常规的抗抑郁药变得有效且副作用消退的同时提供几周时间段的间歇治疗(interim treatment);它可以被用作甚至在常规的抗抑郁疗法中可能仍然经受抑郁症症状发作(如抑郁情绪发作)的个体中的“解救”药物,以根据需要减轻和缓和发作的症状;或可以以计划的形式将它与常规的抗抑郁疗法一起使用,作为完整的抗抑郁疗程的一部分。

[0055] 因此,在抑郁症的治疗中,可以强烈(短期地,acutely)和长期地以及单独和与常规的抗抑郁疗法组合地使用鼻腔给药的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

[0056] 实施例

[0057] 实施例1:对孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的电生理学研究

[0058] 孕甾-4-烯-20-炔-3-酮诱发分离的人鼻腔化学感应神经细胞中的内向电流和鼻腔隔膜化学感应上皮细胞的电紧张性去极化:外周受体中化学转换的第一事件。该响应的幅度根据化合物的浓度升高,最大响应在 10^{-7} 至 10^{-5} M。在体外,雌性激素、雄性激素、孕酮和糖皮质激素受体上不存在激动剂或拮抗剂活性,也不存在对吡啶胺的受体、单胺、离子通道、受体、肽、类鸦片(opioid)、谷氨酸神经递质、甾体激素或糖皮质激素受体的亲和性,表明该化合物通过不同于其他描述的结合位点的特异性受体发挥作用。

[0059] 实施例2:对孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的临床前研究

[0060] 当在Ames回复突变实验和体内骨髓微核测试中检查时,遗传毒性测试没有显示孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的诱变或诱裂可能性。在怀孕大鼠和兔子的生殖毒性研究中没有显示由于在器官形成时间内静脉注射给药至多2.5mg/Kg/天化合物引起的对母体或幼崽参数的不利作用。

[0061] 对化合物的临床药物代谢动力学研究证实了当在大鼠中通过10mg/Kg剂量重复鼻内给药该化合物时,非常低的全身暴露量(在精确定量的限制内)。腹膜内给药至多200mg/Kg至两个性别的小鼠在7天时间段内没有导致死亡或不利症状,且在所有研究的器官中没有发现宏观或微观的变化。静脉给药1mg/Kg至两个性别的大鼠在8天的时间段内没有产生行为变化,且没有发现病理变化。鼻内和静脉给药至多2.5mg/Kg至小鼠、大鼠、兔子和狗没有导致死亡或不利的临床标志、生理变化或临床实验室参数的变化。鼻内给药至多50 μ g/天至大鼠1个月没有产生死亡或不利的临床标志或没有观察到对实验室或病理参数的影响。鼻内给药至多300 μ g/天至狗28天没有产生死亡或不利的临床标志或没有观察到对实验室或病理参数的影响。

[0062] 实施例3:对孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的人类临床研究

[0063] 在对两个性别的健康志愿者的初步试验中,鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮被良好的耐受且在两种性别中诱发了相似的药理活性。鼻内给药该化合物在心率和呼吸速率上没有产生统计学显著的变化,并且没有改变心电图的QTC间隔的持续时间。化合物显著增加了皮肤电活动事件的频率(根据皮肤电传导测得),但是对体温或脑电图的 α 和 β 频带不具有显著的影响。

[0064] 在1期的开放-标记(open-label)、剂量灵活递增的试验中,孕甾-4-烯-20-炔-3-

酮被配制为8 μ g/mL、具有2%丙二醇和2%乙醇的水溶液,并通过Valois鼻内定量喷雾泵递送50 μ L给药,使得以400ng/喷雾给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。低剂量组在6天的试验时间段内接收400、400、1600、1600、2800和2800ng/天,而高剂量组在6天的试验时间段内接收4000、4000、5200、5200、6400和6400ng/天。该试验招募了10个个体,7个男性和3个女性,在21和38岁之间,健康,没有根据DSM-IV-TR的任何Axis I诊断,且没有服用任何中枢神经系统药物。

[0065] 没有显著不利的事件;并且最频繁的不利事件是食欲增加和高剂量组中头晕增加。在给药至每个治疗组的三种剂量之间评估的任何安全性参数上没有统计学显著的不同。在孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的不同剂量之间或不同的访视之间没有发现临床实验室值、神经生理功能的评定和大脑活动的评估中的统计学显著差异。

[0066] 在2期的三臂、双盲、随机试验中,个体接收安慰剂(不含孕甾-4-烯-20-炔-3-酮的鼻腔溶液)、3200ng/天的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮(“低剂量”)或6400ng/天的孕甾-4-烯-20-炔-3-酮(“高剂量”),根据1期试验配制和给药。两次/天,每个鼻孔两次喷雾给药安慰剂组和低剂量组,四次/天,每个鼻孔两次喷雾给药高剂量组。该试验招募30个个体,18和60岁之间的男性和女性,符合对MDD的诊断标准且没有根据DSM-IV-TR的任何其他Axis I诊断,并且没有服用任何中枢神经系统药物(包括天然产品,如金丝桃草(St. John's wort))。要求个体在汉密尔顿抑郁量表(HRSD-17)中具有最低的分值,HRSD-17是设计为在对个体的至少17项结构化访问之后由健康专家完成的17项测量,意味着他们至少适度地抑郁;并且该试验中的主要效力标准在HRSD-17评分中从基线降低。

[0067] 该试验包括每周10次的访视。在第一次(筛选)访视时,评价个体的抑郁症状并将其随机分为治疗组。在该次筛选访视中对于三个组的平均HRSD-17分数是:安慰剂,22.3(标准差3.5);低剂量孕甾-4-烯-20-炔-3-酮,23.9(5.4);以及高剂量孕甾-4-烯-20-炔-3-酮,26.7(5.9);指示所有个体是严重至非常严重的抑郁。在第二次(基线)访视时,评价他们,培训自给药喷鼻剂,且开始自给药他们的试验药物。在用他们的试验药物治疗的同时评定了7次访视;并在给出最后评定的药物给药最后之后一周访视1次。

[0068] 所有三组在8周治疗期间都示出平均HRSD-17分数从基线降低:安慰剂降低12.7(4.7);低剂量孕甾-4-烯-20-炔-3-酮降低18.3(7.7),相对于安慰剂的Cohen's $d=0.86$;以及高剂量孕甾-4-烯-20-炔-3-酮降低18.6(8.7),相对于安慰剂的Cohen's $d=0.82$ 。[Cohen's d 是组之间的平均差除以总体标准差(pooled standard deviation)。对于行为测量,Cohen's d 0.2表示小的治疗效果;0.5,中等治疗效果;以及0.8,大的治疗效果]。在任何组中不存在报告的严重不利事件。HRSD-17项目4测量初期失眠(在晚上早入睡困难),划分等级为0,没有入睡困难;1,抱怨偶尔入睡困难,即,大于1/2小时;以及2,抱怨每晚入睡困难。在8周治疗期间所有三组都示出HRSD-17项4从基线降低:安慰剂降低0.3(0.15);低剂量孕甾-4-烯-20-炔-3-酮降低0.6(0.3),相对于安慰剂的Cohen's $d=0.39$;以及高剂量孕甾-4-烯-20-炔-3-酮降低1.4(0.25),相对于安慰剂的Cohen's $d=1.60$ 。

[0069] 这些数据证实鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮在抑郁症治疗中的安全性和效力,和鼻腔给药孕甾-4-烯-20-炔-3-酮对抑郁个体的初期失眠的有益作用。