(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118434419 A
(43)申请公布日 2024.08.02

(21)申请号 202280084611.1
(22)申请日 2022.12.21
(30)优先权数据
2021-206572 2021.12.21 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/047004 2022.12.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/120551 JA 2023.06.29
(71)申请人 国立大学法人大阪大学
地址 日本大阪府
申请人 盐野义制药株式会社
(72)发明人 吾郷由希夫 山川英训 中邨笃史
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/485(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)

权利要求书2页 说明书28页 附图7页

(54)发明名称

类鸦片用于治疗自闭症谱系障碍的用途

(57)摘要

本发明提供一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的新颖的药物组合物及方法。本发明的用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

CN 118434419 A

1.一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物,其含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

2.根据权利要求1的药物组合物,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍。

3.根据权利要求1或2的药物组合物,其用于投予至被诊断为自闭症谱系障碍的患者。

4.根据权利要求1至3中任一项的药物组合物,其用于以疼痛治疗有效量以下的剂量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

5.根据权利要求1至4中任一项的药物组合物,其用于以疼痛治疗有效量的约1/2倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

6.根据权利要求1至5中任一项的药物组合物,其用于以疼痛治疗最小有效量以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

7.根据权利要求1至6中任一项的药物组合物,其用于以疼痛治疗最小有效量的约1/30倍～约3倍的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

8.根据权利要求1至7中任一项的药物组合物,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

9.根据权利要求8的药物组合物,其中上述药物组合物提供约1ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

10.根据权利要求8或9的药物组合物,其中上述药物组合物提供约4pg/mL～约0.6ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

11.根据权利要求8至10中任一项的药物组合物,其中上述药物组合物提供约0.2ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

12.根据权利要求8至11中任一项的药物组合物,其中上述药物组合物提供约8pg/mL～约0.2ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

13.根据权利要求8至12中任一项的药物组合物,其为以下a)～c)中的任一种:

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约10mg的经皮投予用药物组合物、

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01μg/h～约10μg/h的经皮投予用药物组合物、及

c)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.0001mg～0.1mg的经黏膜投予用药物组合物。

14.根据权利要求8至12中任一项的药物组合物,其为如下中的任一种:

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg～约1.7mg的经皮投予用药物组合物、或

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56μg/h～约1.7μg/h的经皮投予用药物组合物。

15.根据权利要求8至12中任一项的药物组合物,其为如下中的任一种:

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg或约1.7mg的经皮投予用药物组合物、或

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56μg/h或约1.7μg/h的经皮投予用药物组合物。

16.根据权利要求8至15中任一项的药物组合物,其用于以12小时以上的投予间隔投予。

17.根据权利要求8至16中任一项的药物组合物,其于投予后药效持续12小时以上。

18.根据权利要求8至17中任一项的药物组合物,其用于在不与其他药剂联用的情况下投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

19.根据权利要求1至7中任一项的药物组合物,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为吗啡或其制药上可接受的盐。

20.根据权利要求19的药物组合物,其中上述药物组合物提供约200ng/mL以下的吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

21.根据权利要求19或20的药物组合物,其中上述药物组合物提供约1ng/mL～约200ng/mL的吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

类鸦片用于治疗自闭症谱系障碍的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、自闭症谱系障碍样症状、和/或社会沟通(social communication)和/或社会互动(social interaction)中的障碍、尤其优选为用于治疗自闭症谱系障碍的新颖的药物组合物及方法。

背景技术

[0002] 自闭症谱系障碍(ASD)为具有以下特征的疾病:于复数种状况下,在社会沟通及社会互动中存在持续性障碍;行为、兴趣或活动有两种以上受到限定的重复模式(情绪性、重复性的身体活动或对话;固执或拘束;极是有限且执着的兴趣;对于感觉刺激敏感或迟钝等),并且所述症状自发展早期起就存在。全世界有380万人的患者(非专利文献1),日本有35万人以上的患者,据说每名患者需要的经济负担每年在500万日元以上(非专利文献2),大多数情况下患病时间为终生,考虑此,其经济影响非常大。然而,目前不存在针对ASD核心症状的有效治疗药。作为针对ASD的治疗,为以应用行为分析法等行为疗法为中心,但已知行为疗法需要大量时间与人力资源,并且效果会随着年龄增长而降低,故可享受其好处的患者非常有限。在上述背景下,业界强烈要求一种对ASD核心症状有效的治疗药。

[0003] 目前作为ASD治疗药的靶分子,例如催产素或血管加压素等已知与社会性行是有关联的分子或其受体受到关注。

关于类鸦片受体与社会性行为,有若干报告。1979年有人提出ASD症状为由脑内过量类鸦片信号引起的见解(非专利文献3),其后对作为μ类鸦片受体拮抗剂的纳曲酮(Naltrexone)的ASD治疗效果实施临床试验,对易刺激性等症状确认到效果(非专利文献4)。另一方面,据μ类鸦片受体(MOR)敲除小鼠的分析报告,类鸦片信号降低亦会反过来诱发ASD样症状(非专利文献5)。又,亦存在通过于正常大鼠中投予MOR激动剂而使得社会性行为增加的报告(非专利文献6)。

如上所述,提示类鸦片信号有可能与ASD症状或社会性行为相关,但如作为综述论文的非专利文献5中所讨论,其详情尚不明确,不清楚于ASD治疗中是降低鸦片信号为好,还是增强类鸦片信号为好。

[0004] 已知由X染色体异常导致的人类脆性X染色体综合征(FXS,fragile X syndrome)的患者会呈现如于ASD中常见的社会性障碍症状(非专利文献7～9)。

[0005] 丁基原啡因为μ类鸦片受体部分激动剂,且为κ类鸦片受体拮抗剂。作为疼痛治疗药,经皮投予制剂、经黏膜投予制剂(含片、舌下、栓剂)、注射剂(静脉内、肌内、皮下)的剂型已得到批准(非专利文献10～16。所述文献的记载内容为作为参照并入本申请案中)。

吗啡为类鸦片激动剂,尤其是为μ类鸦片受体激动剂。作为疼痛治疗药,经口投予制剂、经黏膜投予制剂(栓剂)、注射剂(静脉内、皮下等)的剂型已得到批准(非专利文献17～22。所述文献的记载内容为作为参照并入本申请案中)。

专利文献1、2、及非专利文献23～25中对吗啡或丁基原啡因的ASD治疗用途均未记

载及提示。专利文献3中记载有催产素与纳洛酮(μ类鸦片受体拮抗剂)的併用资料。非专利文献26中记载有舌下投予丁基原啡因时的药物动力学。非专利文献28中记载有使用小鼠等评价丁基原啡因的镇痛作用的结果。

背景技术文献

专利文献

[0006] 专利文献1:国际公开公报WO2013/042054A1

专利文献2:美国公报US2019/0298703A1

专利文献3:美国公报US2019/0328830A1

非专利文献

[0007] 非专利文献1:JAMA Pediatr.2014;168(8):721-728.

非专利文献2:Pediatrics 2014;133:e520-e529

非专利文献3:A neurochemical theory of autism.Trends Neurosci 2:174-177.

非专利文献4:J Intellect Disabil Res.2015Apr;59(4):293-306.

非专利文献5:Br J Pharmacol.2018Jul;175(14):2750-2769.

非专利文献6:Vanderschuren LJ,Niesink RJ,Spruijt BM,Van Ree JM(1995b).Mu-and kappa-opioid receptor-mediated opioid effects on social play in juvenile rats.Eur J Pharmacol276:257-266.

非专利文献7:Howes et al.,J Psychopharmacol(2018)

非专利文献8:RefBerry-Kravis et al.,Nature Drug Dis(2018)

非专利文献9:Castagnola et al.,Fron Synaptic Neurosci(2017)

非专利文献10:Butrans(注册商标)美国随附文件(丁基原啡因5mcg/h、10mcg/h、20mcg/h经皮投予制剂)

非专利文献11:NORSPAN(注册商标)贴附剂5mg、10mg、20mg药物品Interview Form(日本)(丁基原啡因5mg、10mg、20mg经皮投予制剂)

非专利文献12:BELBUCA(注册商标)美国随附文件(丁基原啡因盐酸盐75mcg、15mcg、300mcg、450mcg、600mcg、750mcg、900mcg颊膜剂)

非专利文献13:SUBTEX(注册商标)美国随附文件(丁基原啡因2mg、8mg舌下片)非专利文献14:Temgesic 200μg、400μg舌下片随附文件(丁基原啡因盐酸盐)

非专利文献15:Lepetan(注册商标)栓剂0.2mg、0.4mg药物品Interview Form(日本)(丁基原啡因盐酸盐)

非专利文献16:Lepetan(注册商标)注射剂0.2mg、0.4mg药物品Interview Form(日本)(丁基原啡因盐酸盐)

非专利文献17:INFUMORPH美国随附文件(吗啡硫酸盐200mg/mL、500mg/mL注射剂)

非专利文献18:ARYMO(注册商标)ER美国随附文件(吗啡硫酸盐15mg、30mg、60mg缓释片)

非专利文献19:吗啡盐酸盐注射液10mg、50mg、200mg“Takeda”药物品Interview Form(日本)

非专利文献20:PACIF(注册商标)胶囊30mg、60mg、120mg日本随附文件(吗啡盐酸

盐水合物缓释性胶囊)

非专利文献21:Opso(注册商标)内服液5mg、10mg日本随附文件(吗啡盐酸盐内用液剂)

非专利文献22:Anpec(注册商标)栓剂10mg、20mg、30mg日本随附文件(吗啡盐酸盐栓剂)

非专利文献23:Social Cognitive and Affective Neuroscience,2016,1902-1909

非专利文献24:Psychoneuroendocrinology(2016)63,43-49

非专利文献25:Psychoneuroendocrinology(2015)53,10-15

非专利文献26:AmJ Psychiatry 2016;173:491-498;doi:10.1176/appi.ajp.2015.15040535非专利文献27:Br.J.clin.Pharmac.(1982),13,665-673

非专利文献28:日药理志(Folia Pharmcol.Japon.)79,147～162(1982)

发明内容

发明所要解决的问题

[0008] 本发明提供一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、自闭症谱系障碍样症状、和/或社会沟通和/或社会互动中的障碍、尤其优选为用于治疗自闭症谱系障碍的新颖的药物组合物及方法。

解决问题的手段

[0009] 本发明人等对用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、自闭症谱系障碍样症状、和/或社会沟通和/或社会互动中的障碍、尤其优选为用于治疗自闭症谱系障碍的药物组合物及方法进行努力研究,从而发现适宜的有效成分。进而发现该有效成分的优选投予方法、投予量等。

[0010] 本发明例如涉及以下。

[0011] (1)一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物,其含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(1A)一种用于治疗和/或预防社会沟通和/或社会互动中的障碍的药物组合物,其含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(1B)一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物,其含有丁基原啡因或其衍生物或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其衍生物(作为吗啡的衍生物,例如为可待因)或其制药上可接受的盐。

(1C)一种用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物,其含有作为μ类鸦片激动剂的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(2)如上述(1)及(1A)至(1C)中任一项所记载的药物组合物,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍。

(2A)如上述(1)及(1A)至(1C)中任一项所记载的药物组合物,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的核心症状。

(3)如上述(1)、(2)、(1A)至(1C)、及(2A)中任一项所记载的药物组合物,其用于对被诊断为自闭症谱系障碍的患者投予。

(4)如上述(1)至(3)、(1A)至(1C)、及(2A)中任一项所记载的药物组合物,其用于以疼痛治疗有效量以下的剂量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(5)如上述(1)至(4)、(1A)至(1C)、及(2A)中任一项所记载的药物组合物,其用于以疼痛治疗有效量的约1/2倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(5A)如上述(1)至(5)、(1A)至(1C)、及(2A)中任一项所记载的药物组合物,其用于以疼痛治疗有效量的约1/10倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(5B)如上述(1)至(5)、(1A)至(1C)、(2A)、及(5A)中任一项所记载的药物组合物,其实质上不显示镇痛作用。

(5C)如上述(1)至(5)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)、及(5B)中任一项所记载的药物组合物,其以自闭症谱系障碍治疗有效量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(6)如上述(1)至(5)、(1A)至(1C)、(2A)、及(5A)至(5C)中任一项所记载的药物组合物,其用于以疼痛治疗最小有效量以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(7)如上述(1)至(6)、(1A)至(1C)、(2A)、及(5A)至(5C)中任一项所记载的药物组合物,其用于以疼痛治疗最小有效量的约1/30倍～约3倍的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(7A)如上述(1)至(7)、(1A)至(1C)、(2A)、及(5A)至(5C)中任一项所记载的药物组合物,其用于以疼痛治疗最小有效量的约1/2倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(8)如上述(1)至(7)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、及(7A)中任一项所记载的药物组合物,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(9)如上述(1)至(8)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、及(7A)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约1ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(10)如上述(1)至(9)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、及(7A)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约4pg/mL～约0.6ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(10A)如上述(1)至(10)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、及(7A)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供大于3.3pg/mL且约0.6ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(10B)如上述(1)至(10)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、及(10A)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约0.6ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上

可接受的盐的最高血药浓度。

(10C)如上述(1)至(10)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)、及(10B)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约1pg/mL～约1ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(10D)如上述(1)至(10)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、及(10A)至(10C)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物(例如连续约30分钟以上)提供约4pg/mL～约1ng/mL(例如约4pg/mL～约0.6ng/mL)的范围内的丁基原啡因的血药浓度。

(10E)如上述(1)至(10)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、及(10A)至(10D)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约4pg/mL～约1ng/mL(例如约3pg/mL～约0.6ng/mL)的范围内的丁基原啡因的血药浓度。

(11)如上述(1)至(10)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、及(10A)至(10E)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约0.2ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(12)如上述(1)至(11)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、及(10A)至(10E)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约8pg/mL～约0.2ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(12A)如上述(1)至(12)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、及(10A)至(10E)中任一项所记载的药物组合物,其中上述最高血药浓度或血药浓度为稳定状态下的最高血药浓度或血药浓度。

(13)如上述(1)至(12)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、及(12A)中任一项所记载的药物组合物,其为以下a)～c)中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约10mg的经皮投予用药物组合物、

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01μg/h～约10μg/h的经皮投予用药物组合物、及

c)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.0001mg～0.1mg的经黏膜投予用药物组合物。

(13A)如上述(1)至(13)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、及(12A)中任一项所记载的药物组合物,其为以下a)～c)中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约5mg的经皮投予用药物组合物、

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.1μg/h～约5μg/h的经皮投予用药物组合物、及

c)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐0.001mg～0.075mg的经黏膜投予用药物组合物。

(13B)如上述(1)至(13)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、及(13A)中任一项所记载的药物组合物,其为如下中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg～约1.7mg的经皮投予用药物组合物、或

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56μg/h～约1.7μg/h的经皮投予用药物组合物。

(13C)如上述(1)至(13)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)及(13B)中任一项所记载的药物组合物,其为如下中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg或约1.7mg的经皮投予用药物组合物、或

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56μg/h或约1.7μg/h的经皮投予用药物组合物。

(14)如上述(1)至(13)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、及(13A)至(13C)中任一项所记载的药物组合物,其用于以12小时以上的投予间隔投予。

(14A)如上述(1)至(14)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、及(13A)至(13C)中任一项所记载的药物组合物,其中投予次数为1天2次以下。

(15)如上述(1)至(14)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、及(14A)中任一项所记载的药物组合物,其于投予后药效持续12小时以上。

(16)如上述(1)至(15)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、及(14A)中任一项所记载的药物组合物,其用于在不与其他药剂联用的情况下投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(16A)如上述(1)至(16)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、及(14A)中任一项所记载的药物组合物,其为经皮投予用药物组合物或经黏膜投予用药物组合物。

(16B)如上述(1)至(16)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、及(14A)中任一项所记载的药物组合物,其为经皮投予用药物组合物。

(16C)如上述(1)至(16)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、及(14A)中任一项所记载的药物组合物,其为经黏膜投予用药物组合物。

(17)如上述(1)至(7)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、及(7A)中任一项所记载的药物组合物,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为吗啡或其制药上可接受的盐。

(18)如上述(17)所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约200ng/mL以下的吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(19)如上述(17)或(18)所记载的药物组合物,其中上述药物组合物提供约1ng/mL～约200ng/mL的吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度。

(19A)如上述(1)至(19)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、(14A)、及(16A)至(16C)中任一项所记载的药物组合物,其使伏隔核及内侧前额叶皮质活化,且不使背内侧导水管周边灰质活化。

[0012] (101)一种自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的治疗和/或预防方法,其包括如下步骤:向需要的患者投予丁基原啡因或其制药上可接受的

盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(101A)一种治疗和/或预防社会沟通和/或社会互动中的障碍的方法,其包括如下步骤:投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(101B)一种治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的方法,其包括如下步骤:投予丁基原啡因或其衍生物或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其衍生物(作为吗啡的衍生物,例如为可待因)或其制药上可接受的盐。

(101C)一种治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的方法,其包括如下步骤:投予作为μ类鸦片激动剂的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(102)如上述(101)及(101A)至(101C)中任一项所记载的方法,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍。

(102A)如上述(101)及(101A)至(101C)中任一项所记载的方法,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的核心症状。

(103)如上述(101)、(102)、(101A)至(101C)、及(102A)中任一项所记载的方法,其用于对被诊断为自闭症谱系障碍的患者投予。

(104)如上述(101)至(103)、(101A)至(101C)、及(102A)中任一项所记载的方法,其包括如下步骤:以疼痛治疗有效量以下的剂量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(105)如上述(101)至(104)、(101A)至(101C)、及(102A)中任一项所记载的方法,其包括如下步骤:以疼痛治疗有效量的约1/2倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(105A)如上述(101)至(105)、(101A)至(101C)、及(102A)中任一项所记载的方法,其包括如下步骤:以疼痛治疗有效量的约1/10倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(105B)如上述(101)至(105)、(101A)至(101C)、(102A)、及(105A)中任一项所记载的方法,其实质上不显示镇痛作用。

(105C)如上述(101)至(105)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)、及(105B)中任一项所记载的方法,其以自闭症谱系障碍治疗有效量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(106)如上述(101)至(105)、(101A)至(101C)、(102A)、及(105A)至(105C)中任一项所记载的方法,其以疼痛治疗最小有效量以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(107)如上述(101)至(106)、(101A)至(101C)、(102A)、及(105A)至(105C)中任一项所记载的方法,其以疼痛治疗最小有效量的约1/30倍~约3倍的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(107A)如上述(101)至(107)、(101A)至(101C)、(102A)、及(105A)至(105C)中任一项所记载的方法,其用于以疼痛治疗最小有效量的约1/2倍以下的投予量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

(108)如上述(101)至(107)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、及(107A)

中任一项所记载的方法,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(109)如上述(101)至(108)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、及(107A)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约1ng/mL以下。

(110)如上述(101)至(109)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、及(107A)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约4pg/mL～约0.6ng/mL。

(110A)如上述(101)至(110)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、及(107A)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为大于3.3pg/mL且约0.6ng/mL以下。

(110B)如上述(101)至(110)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、及(110A)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约0.6ng/mL以下。

(110C)如上述(101)至(110)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)(110A)、及(110B)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约1pg/mL～约1ng/mL。

(110D)如上述(101)至(110)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)及(110A)至(110C)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度(例如连续约30分钟以上)为约4pg/mL～约1ng/mL(例如约4pg/mL～约0.6ng/mL)的范围内。

(110E)如上述(101)至(110)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)及(110A)至(110D)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约4pg/mL～约1ng/mL(例如约3pg/mL～约0.6ng/mL)的范围内。

(111)如上述(101)至(110)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、及(110A)至(110E)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约0.2ng/mL以下。

(112)如上述(101)至(111)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、及(110A)至(110E)中任一项所记载的方法,其中被投予的患者中的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约8pg/mL～约0.2ng/mL。

(112A)如上述(101)至(112)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、及(110A)至(110E)中任一项所记载的方法,其中上述最高血药浓度或血药浓度为稳定状态下的最高血药浓度或血药浓度。

(113)如上述(101)至(112)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、及(112A)中任一项所记载的方法,其包括以下a)～c)中的任一种,

a)经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约10mg、

b)以约0.01μg/h～约10μg/h经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐、及

c)经黏膜投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.0001mg～0.1mg。

(113A)如上述(101)至(113)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、及(112A)中任一项所记载的方法,其为以下a)～c)中的任一种,

a)经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约5mg、

b)以约0.1μg/h～约5μg/h经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐、及

c)经黏膜投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐0.001mg～0.075mg。

(113B)如上述(101)至(113)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、及(113A)中任一项所记载的方法,其为如下中的任一种,

a)经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg～约1.7mg、或

b)以约0.56μg/h～约1.7μg/h经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(113C)如上述(101)至(113)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)及(113B)中任一项所记载的方法,其为如下中的任一种,

a)经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg或约1.7mg、或

b)以约0.56μg/h或约1.7μg/h经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(114)如上述(101)至(113)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、及(113A)至(113C)中任一项所记载的方法,其中以12小时以上的投予间隔投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(114A)如上述(101)至(114)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、及(113A)至(113C)中任一项所记载的方法,其中投予次数为1天2次以下。

(115)如上述(101)至(114)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、及(114A)中任一项所记载的方法,其中于投予后药效持续12小时以上。

(116)如上述(101)至(115)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、及(114A)中任一项所记载的方法,其中在不与其他药剂联用的情况下投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(116A)如上述(101)至(116)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、及(114A)中任一项所记载的方法,其中经皮投予或经黏膜投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(116B)如上述(101)至(116)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、及(114A)中任一项所记载的方法,其中经皮投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(116C)如上述(101)至(116)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、及(114A)中任一项所记载的方法,其中经黏膜投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(117)如上述(101)至(107)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、及(107A)中任一项所记载的方法,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为吗啡或其制药上可接受的盐。

(118)如上述(117)所记载的方法,其中吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约200ng/mL以下。

(119)如上述(117)或(118)所记载的方法,其中吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度为约1ng/mL～约200ng/mL。

(119A)如上述(101)至(119)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、(114A)、及(116A)至(116C)中任一项所记载的方法,其中使伏隔核及内侧前额叶皮质活化,且不使背内侧导水管周边灰质活化。

[0013] (201)一种丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状。

(201A)一种丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其用于治疗和/或预防社会沟通和/或社会互动中的障碍。

(201B)一种丁基原啡因或其衍生物或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其衍生物(作为吗啡的衍生物,例如为可待因)或其制药上可接受的盐,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状。

(201C)一种丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其为用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的μ类鸦片激动剂。

(202)如上述(201)及(201A)至(201C)中任一项所记载的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍。

(202A)如上述(201)及(201A)至(201C)中任一项所记载的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的核心症状。

(203)如上述(201)、(202)、(201A)至(201C)、及(202A)中任一项所记载的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其用于投予至被诊断为自闭症谱系障碍的患者。

如上述(201)至(203)、(201A)至(201C)、及(202A)中任一项所记载的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐,其包含一个或复数个如上述(1)至(19)、(1A)至(1C)、(2A)、(5A)至(5C)、(7A)、(10A)至(10E)、(12A)、(13A)至(13C)、(14A)、(16A)至(16C)、(101)至(119)、(101A)至(101C)、(102A)、(105A)至(105C)、(107A)、(110A)至(110E)、(112A)、(113A)至(113C)、(114A)、及(116A)至(116C)(以下,设为上述项目群)中的任一项或复数项中所记载的特征。

[0014] (301)一种丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物。

(301A)一种丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗和/或预防社会沟通和/或社会互动中的障碍的药物组合物。

(301B)一种丁基原啡因或其衍生物或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其衍生物(作为吗啡的衍生物,例如为可待因)或其制药上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物。

(301C)一种作为μ类鸦片激动剂的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的药物组合物。

(302)如上述(301)及(301A)至(301C)中任一项所记载的用途,其用于制造用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的药物组合物。

(302A)如上述(301)及(301A)至(301C)中任一项所记载的用途,其用于制造用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的核心症状的药物组合物。

(303)如上述(301)、(302)、(301A)至(301C)、及(302A)中任一项所记载的用途,其用于制造用于对被诊断为自闭症谱系障碍的患者投予的药物组合物。

(304)如上述(301)至(303)、(301A)至(301C)、及(302A)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为疼痛治疗有效量以下的药物组合物。

(305)如上述(301)至(304)、(301A)至(301C)、及(302A)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为疼痛治疗有效量的约1/2倍以下的药物组合物。

(305A)如上述(301)至(305)、(301A)至(301C)、及(302A)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为疼痛治疗有效量的约1/10倍以下的药物组合物。

(305B)如上述(301)至(305)、(301A)至(301C)、(302A)、及(305A)中任一项所记载的用途,其中该药物组合物实质上不显示镇痛作用。

(305C)如上述(301)至(305)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)、及(305B)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为自闭症谱系障碍治疗有效量的药物组合物。

(306)如上述(301)至(305)、(301A)至(301C)、(302A)、及(305A)至(305C)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为疼痛治疗最小有效量以下的药物组合物。

(307)如上述(301)至(306)、(301A)至(301C)、(302A)、及(305A)至(305C)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为疼痛治疗最小有效量的约1/30倍～约3倍的药物组合物。

(307A)如上述(301)至(307)、(301A)至(301C)、(302A)、及(305A)至(305C)中任一项所记载的用途,其用于制造丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的含量为疼痛治疗最小有效量的约1/2倍以下的药物组合物。

(308)如上述(301)至(307)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、及(307A)中任一项所记载的用途,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为丁基原啡因或其制药上可接受的盐。

(309)如上述(301)至(308)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、及(307A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约1ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(310)如上述(301)至(309)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、及(307A)

中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约4pg/mL～约0.6ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(310A)如上述(301)至(310)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、及(307A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供大于3.3pg/mL且约0.6ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(310B)如上述(301)至(310)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、及(310A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约0.6ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(310C)如上述(301)至(310)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)、及(310B)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约1pg/mL～约1ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(310D)如上述(301)至(310)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、及(310A)至(310C)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为(例如连续约30分钟以上)提供约4pg/mL～约1ng/mL(例如约4pg/mL～约0.6ng/mL)的范围内的丁基原啡因的血药浓度者。

(310E)如上述(301)至(310)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、及(310A)至(310D)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约4pg/mL～约1ng/mL(例如约3pg/mL～约0.6ng/mL)的范围内的丁基原啡因的血药浓度者。

(311)如上述(301)至(310)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、及(310A)至(310E)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约0.2ng/mL以下的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(312)如上述(301)至(311)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、及(310A)至(310E)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约8pg/mL～约0.2ng/mL的丁基原啡因或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(312A)如上述(301)至(312)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、及(310A)至(310E)中任一项所记载的用途,其中上述最高血药浓度或血药浓度为稳定状态下的最高血药浓度或血药浓度。

(313)如上述(301)至(312)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、及(312A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为以下a)～c)中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约10mg的经皮投予用药物组合物、

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01μg/h～约10μg/h的经皮投予用药物组合物、及

c)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.0001mg～0.1mg的经黏膜投予用药物组合物。

(313A)如上述(301)至(313)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、及(312A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为以下a)～c)中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.01mg～约5mg的经皮投予用药物组合物、

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.1μg/h～约5μg/h的经皮投予用药物组合物、及

c)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐0.001mg～0.075mg的经黏膜投予用药物组合物。

(313B)如上述(301)至(313)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、及(313A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为如下中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg～约1.7mg的经皮投予用药物组合物、或

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56μg/h～约1.7μg/h的经皮投予用药物组合物。

(313C)如上述(301)至(313)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、(313A)及(313B)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为如下中的任一种,

a)含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56mg或约1.7mg的经皮投予用药物组合物、或

b)释出丁基原啡因或其制药上可接受的盐约0.56μg/h或约1.7μg/h的经皮投予用药物组合物。

(314)如上述(301)至(313)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、及(313A)至(313C)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为用于以12小时以上的投予间隔投予者。

(314A)如上述(301)至(314)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、及(313A)至(313C)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为用于以1天2次以下投予者。

(315)如上述(301)至(314)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、(313A)至(313C)、及(314A)中任一项所记载的药物组合物,其中上述药物组合物为于投予后药效持续12小时以上者。

(316)如上述(301)至(315)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、(313A)至(313C)、及(314A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为仅含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐作是有效成分者。

(316A)如上述(301)至(316)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、(313A)至(313C)、及(314A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为经皮投予用药物组合物或经黏膜投予用药物组合物。

(316B)如上述(301)至(316)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、(313A)至(313C)、及(314A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为经皮投予用药物组合物。

(316C)如上述(301)至(316)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、

(310A)至(310E)、(312A)、(313A)至(313C)、及(314A)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为经黏膜投予用药物组合物。

(317)如上述(301)至(307)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、及(307A)中任一项所记载的用途,其中丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐为吗啡或其制药上可接受的盐。

(318)如上述(317)所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约200ng/mL以下的吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(319)如上述(317)或(318)所记载的用途,其中上述药物组合物为提供约1ng/mL～约200ng/mL的吗啡或其制药上可接受的盐的最高血药浓度者。

(319A)如上述(301)至(319)、(301A)至(301C)、(302A)、(305A)至(305C)、(307A)、(310A)至(310E)、(312A)、(313A)至(313C)、(314A)、及(316A)至(316C)中任一项所记载的用途,其中上述药物组合物为用于使伏隔核及内侧前额叶皮质活化,且不使背内侧导水管周边灰质活化者。

[0015] 一种丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的用途,其包含一个或复数个上述项目群中的任一项或复数项中所记载的特征。

发明的效果

[0016] 本发明的药物组合物及方法对用于治疗和/或预防各种精神疾病、尤其是自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、自闭症谱系障碍样症状、和/或社会沟通和/或社会互动中的障碍有用。

附图说明

[0017] 图1表示使用作为ASD模型小鼠的丙戊酸模型小鼠,评价吗啡的社会性改善作用的结果。

图2表示使用作为ASD模型小鼠的丙戊酸模型小鼠,评价丁基原啡因的社会性改善作用的结果。

图3表示使用作为ASD模型小鼠的丙戊酸模型小鼠,评价曲马多的社会性改善作用的结果。

图4表示吗啡的未变化体的血药浓度与社会性障碍改善及镇痛药效的关系。

图5表示丁基原啡因的未变化体的血药浓度与社会性障碍改善及镇痛药效的关系。

图6表示使用丙戊酸模型小鼠,评价丁基原啡因的持续性社会性改善作用的结果。

图7表示使用FMR-1敲除小鼠,评价丁基原啡因的社会性改善作用的结果。

图8表示使用丙戊酸模型小鼠,评价併用纳洛酮对丁基原啡因的社会性改善作用的影响的结果。

图9表示使用丙戊酸模型小鼠,对利用丁基原啡因的伏隔核(NAc,Nucleus Accumbens)的活化进行定量所得的结果。

图10表示使用丙戊酸模型小鼠,对利用丁基原啡因的内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex)的活化进行定量所得的结果。

图11表示使用丙戊酸模型小鼠,对利用丁基原啡因的背内侧导水管周边灰质

(dmPAG,dorsomedial periaqueductal gray)的活化进行定量所得的结果。

具体实施方式

[0018] 用语“由～所构成”意指仅具有构成要件。用语“包含”意指不限定于构成要件,不排除未记载的要素。

[0019] 以下,一面公开实施方式一面对本发明进行说明。应了解于整个本说明书中,只要未特别言及,则单数形的表达亦包括其复数形的概念。因此,应了解只要未特别言及,则单数形的冠词(例如,于英语中为“a”、“an”、“the”等)亦包括其复数形的概念。

又,应了解只要未特别言及,则本说明书中所使用的用语为以该领域中通常所使用的含义进行使用。因此,只要未另外进行定义,则本说明书中所使用的全部专业用语及科学技术用语具有与本发明所属领域的业者通常所理解的含义相同的含义。于存在矛盾时,本说明书(包括定义)优先。

[0020] “自闭症谱系障碍(ASD,Autistic Spectrum Disorder)”为神经发展障碍群(神经发育障碍群)之一种,包括自闭性障碍、亚斯伯格症、无法特定的广泛性发展障碍。其用语(定义)、障碍的特征、及诊断基准可参照世界卫生组织(WHO)所制作的“国际疾病分类(ICD,International Classification of Diseases)第11版”及美国精神医学会的“DSM-5(注册商标)精神疾病的诊断、统计手册”等。再者,只要为能够准确地诊断自闭症谱系障碍的基准即可,上述ICD-11及DSM-5并无特别限定。

作为自闭症谱系障碍的核心症状,可例举:自闭症谱系障碍患者的“社会沟通和/或社会互动的持续性障碍”及“与行为、兴趣、或活动受到限定的反复性方式相关的症状”,例如为社会沟通和/或社会互动的持续性障碍。

作为“自闭症谱系障碍样症状”,包括虽不满足自闭症谱系障碍的诊断基准,但显示出自闭症谱系障碍样的症状的情形。作为“自闭症谱系障碍样症状”,进而包括其他疾病(例如脆性X染色体综合征、雷特氏综合征(Rett syndrome)、结节性硬化症(TSC)等)所伴随的自闭症谱系障碍样的症状。作为“自闭症谱系障碍样症状”,例如可例举:“社会沟通和/或社会互动的障碍(包括持续性障碍)”及“与行为、兴趣、或活动受到限定的反复性方式相关的症状”,优选为社会沟通和/或社会互动的障碍(包括持续性障碍)。

[0021] “脆性X染色体综合征(Fragile X syndrome)”、及“雷特氏综合征”的用语(定义)、障碍的特征、及诊断基准例如可参照世界卫生组织(WHO)所制作的“国际疾病分类(ICD,International Classification of Diseases)第11版”。

[0022] 于本说明书中,预防包括避免产生症状。治疗包括减少、缓和、改善症状。

“疼痛治疗有效量”为为了治疗疼痛的有效的剂量。

作为“疼痛治疗有效量”,例如,作为丁基原啡因的经皮投予制剂,含5mg、10mg、20mg的制剂经批准,所述制剂中的丁基原啡因的释出速度分别为5μg/h、10μg/h、20μg/h(非专利文献10、11)。

作为“疼痛治疗有效量”,例如,作为丁基原啡因的经黏膜投予制剂,例如,作为颊膜剂,0.075mg、0.15mg、0.3mg、0.6mg、0.75mg、0.9mg经批准。又,例如,作为舌下片,200μg、400μg、2mg、8mg经批准(非专利文献12～14)。又,例如,作为栓剂,0.2mg、0.4mg经批准(非专利文献15),作为丁基原啡因的注射剂,0.2mg、0.4mg经批准(非专利文献16)。

作为“疼痛治疗有效量”,例如,作为吗啡的经口投予制剂,5mg、10mg、15mg、30mg、60mg经批准(非专利文献18、21)。例如,作为吗啡的注射剂,10mg、50mg、200mg经批准(非专利文献19)。例如,作为吗啡的经黏膜投予制剂(栓剂),10mg、20mg、30mg经批准(非专利文献22)。

“疼痛治疗最小有效量”为用于疼痛治疗的最小剂量。例如为作为疼痛治疗药而经批准的最小剂量。

作为一方面,于经皮投予丁基原啡因的情形时,作为疼痛治疗最小有效量,可例举约含5mg的制剂。此处,非专利文献7、8所记载的丁基原啡因的经皮投予制剂为7天投予1次的制剂,故作为一方面,于经皮投予丁基原啡因的情形时,用于疼痛治疗的最小剂量(每1天)为含约0.7mg的制剂。

作为一方面,于经皮投予丁基原啡因的情形时,作为疼痛治疗最小有效量,例如为约5μg/h。作为用于疼痛治疗的最小剂量(每1天),例如可例举以约5μg/h投予24小时的情形时的投予量,即约0.12mg。

作为一方面,于经黏膜投予(例如经口腔黏膜投予)丁基原啡因的情形时,作为疼痛治疗最小有效量,可例举约0.075mg。作为一方面,约0.075mg为每1天的投予量。

作为一方面,于经口投予吗啡的情形时,作为疼痛治疗最小有效量,可例举约5mg。

作为一方面,于经黏膜投予吗啡的情形时,或于注射剂的情形时,作为疼痛治疗最小有效量,可例举约10mg。

“自闭症谱系障碍治疗有效量”为用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状的有效的量。优选为用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的有效的量。

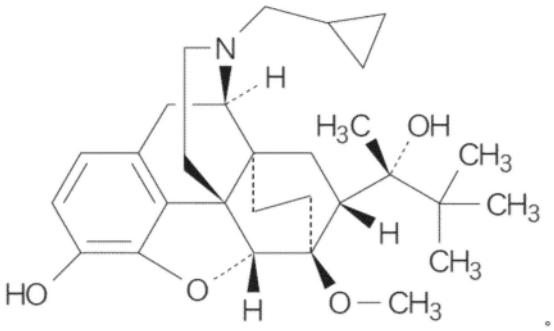
[0023] 于本说明书中,上下文只要未另外指示,则于数值X之前记载为“约(about)”时,包括数值X的+/-10%的范围,且考虑数值X的有效数字,包括四舍五入至最近的有效数字的数值。

例如,约1ng/mL包括0.9ng/mL及1.4ng/mL。

[0024] 丁基原啡因为21-环丙基-7-α-[(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基丙基]-6,14-内-乙醇-6,7,8,14-四氢奥列巴文。

丁基原啡因为以下的式所表示的化合物:

[化1]



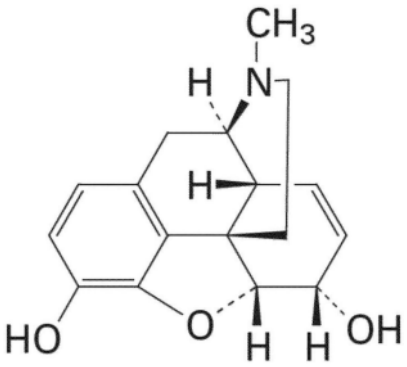
本发明中使用的丁基原啡因或其制药上可接受的盐能够以丁基原啡因的可能的异构体(例如酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非镜像异构体、光学异构体、自旋异构体、外消旋体或它们的混合物等)、前药或其制药上可接受的盐的形式投予。

[0025] 本发明的丁基原啡因的一个以上的氢、碳和/或其他原子可分别经氢、碳和/或其他原子的同位素取代。作为此种同位素的例,分别如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O般包含氢、碳、氮及氧。本发明的丁基原啡因亦包含经此种同位素取代的丁基原啡因。该经同位素取代的丁基原啡因亦作为药物品有用,且包含丁基原啡因的全部放射性标记物。又,用于制造该“放射性标记物”的“放射性标记化方法”亦包含于本发明中,该“放射性标记物”作为代谢药物动力学研究、结合分析中的研究和/或诊断的工具有用。

[0026] 本发明的丁基原啡因的放射性标记物可通过该技术领域中周知的方法而制备。例如,丁基原啡因的氚标记化合物可通过利用使用氚的触媒脱卤化反应,于丁基原啡因中导入氚而制备。该方法包括如下步骤:于适当的触媒例如Pd/C的存在下,于碱的存在下或未存在下,使丁基原啡因适当地经卤素取代而成之前驱物与氚气反应。用于制备氚标记化合物的其他适当的方法可参照”Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1,Labeled Compounds(Part A),Chapter 6(1987年)”。^{14}C-标记化合物可通过使用具有^{14}C碳的原料而制备。

[0027] 吗啡为以下的式:

[化2]



所表示的化合物。

本发明中所使用的吗啡或其制药上可接受的盐能够以吗啡的可能的异构体(例如酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非镜像异构体、光学异构体、自旋异构体、外消旋体或它们的混合物等)、前药或其制药上可接受的盐的形式投予。

[0028] 本发明的吗啡的一个以上的氢、碳和/或其他原子可分别经氢、碳和/或其他原子的同位素取代。作为此种同位素的例子,分别如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O般包含氢、碳、氮及氧。本发明的吗啡亦包含经此种同位素取代的吗啡。该经同位素取代的吗啡亦作为药物品有用,且包含吗啡的全部放射性标记物。又,用于制造该“放射性标记物”的“放射性标记化方法”亦包含于本发明中,该“放射性标记物”作为代谢药物动力学研究、结合分析中的研究和/或诊断的工具有用。

[0029] 本发明的吗啡的放射性标记物可通过该技术领域中周知的方法而制备。例如,吗啡的氚标记化合物可通过利用使用氚的触媒脱卤化反应,于吗啡中导入氚而制备。该方法包括如下步骤:于适当的触媒例如Pd/C的存在下,于碱的存在下或未存在下,使吗啡适当地经卤素取代而成之前驱物与氚气反应。用于制备氚标记化合物的其他适当的方法可参照”Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences,Vol.1,Labeled Compounds(Part A),Chapter 6(1987年)”。^{14}C-标记化合物可通过使用具有^{14}C碳的原料而制备。

[0030] 于本说明书中,作为“制药上可接受的盐”,作为碱性盐,例如可例举:锂盐、钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、钡盐等碱土金属盐;锌盐、铁盐等过渡金属盐;镁盐;铵盐;三甲基胺盐、三乙基胺盐、二环己基胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、乙二胺盐、葡甲胺盐、普鲁卡因盐等脂肪族胺盐;N,N-二苄基乙二胺等芳烷基胺盐;吡啶盐、甲基吡啶盐、喹啉盐、异喹啉盐等杂环芳香族胺盐;四甲基铵盐、四乙基铵盐、苄基三甲基铵盐、苄基三乙基铵盐、苄基三丁基铵盐、甲基三辛基铵盐、四丁基铵盐等季铵盐;精氨酸盐、赖氨酸盐等碱性氨基酸盐等。作为酸性盐,例如可例举:盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、过氯酸盐等无机酸盐;甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、琥珀酸盐、苦杏仁酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、抗坏血酸盐等有机酸盐;甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐;天冬氨酸盐、谷氨酸盐等酸性氨基酸盐等。所述盐可通过通常进行的方法而形成。

作为“制药上可接受的盐”,优选为酸性盐,更优选为盐酸盐或硫酸盐,尤其优选为盐酸盐。

[0031] 本发明中所使用的丁基原啡因或其制药上可接受的盐以及吗啡或其制药上可接受的盐可为它们的溶剂合物、共晶体和/或多晶型。

溶剂合物包含配位任意数量的有机溶剂分子的有机溶剂合物、及配位任意数量的水分子的水合物。作为本说明书中的“溶剂合物”,意指该化合物或其制药上可接受的盐的溶剂合物,例如可例举:一溶剂合物、二溶剂合物、一水合物、二水合物等。例如可例举:水合物、乙醇合物、乙酸甲酯合物、乙酸乙酯及2-丙醇合物、乙酸正丙酯及2-丙醇合物、乙腈合物、1,2-二甲氧基乙烷合物、甲基异丁基酮合物,优选为可例举:水合物、例如一水合物、例如三水合物。

作为丁基原啡因或其制药上可接受的盐的一个方面,可例举丁基原啡因盐酸盐。

作为吗啡或其制药上可接受的盐的一个方面,可例举吗啡盐酸盐(例如吗啡盐酸盐水合物)及吗啡硫酸盐。

[0032] 可在用于本发明的化合物的有效量中视需要混合适合其剂型的赋形剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂等各种药物用添加剂,制成药物组合物。进而,该药物组合物亦可通过适当变更化合物的有效量、剂型和/或各种药物用添加剂,制成儿童用、老年人用、重症患者用或手术用药物组合物。

[0033] 本发明的药物组合物的投予途径并无特别限定,通过经口、非经口中的任一种方法均可投予。作为非经口投予的方法,可例举:经皮、皮下、静脉内、动脉内、肌内、腹腔内、经黏膜、吸入、经鼻、滴眼、滴耳、阴道内投予等。

作为一方面,本发明的药物组合物的投予途径为经皮或经黏膜投予(例如经口腔黏膜、舌下、栓剂,优选为经口腔黏膜、舌下),例如为经皮投予。

[0034] 于经口投予的情形时,只要依据常法,制备为内用固形制剂(例如片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、膜剂等)、内用液剂(例如悬浮剂、乳剂、酏剂、糖浆剂、柠檬剂、酒精剂、芳香水剂、浸膏剂、煎剂、酊剂等)等通常使用的任一种剂型而投予即可。片剂可为糖衣药丸、膜衣片、肠衣片、缓释片、口含片、舌下片、口腔片、咀嚼片或口腔内崩解片,散剂及颗粒剂可为干糖浆剂,胶囊剂可为软胶囊剂、微胶囊剂或缓释性胶囊剂。

[0035] 于非经口投予的情形时,能够以注射剂、点滴剂、外用剂(例如滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、雾剂、吸入剂、洗剂、注入剂、包衣剂、含漱剂、浣肠剂、软膏剂、硬膏剂、凝胶剂、乳霜剂、贴附剂、敷剂、外用散剂、栓剂等)等通常所使用的任一种剂型适宜地投予。注射剂可为O/W(Oil in Water,水包油)、W/O(Water in Oil,油包水)、O/W/O(Oil-in-Water-in-Oil,油包水包油)、W/O/W(Water-in-Oil-in-Water,水包油包水)型等乳液。

作为经皮投予用的药物组合物,并无特别限定,例如包含外用固形剂(例如外用散剂)、外用液剂(例如搽剂、洗剂)、喷雾剂(外用雾剂、泵压喷雾剂)、软膏剂、乳霜剂、凝胶剂、贴附剂(例如贴剂(例如石膏剂、硬膏剂)、敷剂)等。例如为贴附剂。

[0036] 作为本发明的方法、剂、药物组合物的方面,并无特别限定,可根据症状程度、患者的体重、年龄及药剂的投予形态等适当确定。将本发明的方面例示于以下。作为本发明的方法、药物、药物组合物的方面,可例示上述项目、及下述中所例示的项目的可采用的全部组合的方面及范围。

以疼痛治疗有效量以下的剂量(例如疼痛治疗有效量的约1/2倍以下、约1/10倍以下的剂量)投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

以疼痛治疗最小有效量的约3倍以下(例如未达约3倍)、约2倍以下(例如约1倍以下、约1/2倍以下、约1/3倍以下、约1/4倍以下)的剂量投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

以疼痛治疗最小有效量的约1/33倍以上(例如大于约1/33倍的投予量)、疼痛治疗最小有效量的约1/30倍以上(例如约1/25倍以上、约1/20倍以上、约1/10倍以上)投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

以疼痛治疗最小有效量的约1/33倍～约3倍(例如大于约1/33倍且未达约3倍)、约1/30倍～约3倍(例如约1/30倍以上且未达约3倍)、约1/30倍～约2倍、约1/30倍～约1倍、约1/30倍～约1/2倍、约1/20倍～约3倍(例如约1/20倍以上且未达约3倍)、约1/20倍～约2倍、约1/20倍～约1倍、约1/30倍～约1/2倍、约1/10倍～约3倍(例如约1/10倍以上且未达约3倍)、约1/10倍～约2倍、约1/10倍～约1倍、约1/10倍～约1/2倍投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。

[0037] 丁基原啡因或其制药上可接受的盐的血药浓度(优选为最高血药浓度)例如为约2ng/mL以下、约1.5ng/mL以下、约1ng/mL以下、约0.9ng/mL以下、约0.8ng/mL以下、约0.7ng/mL以下。优选为约0.6ng/mL以下、约0.62ng/mL以下、未达约0.6ng/mL、未达约0.62ng/mL、约0.5ng/mL以下、约0.4ng/mL以下、约0.3ng/mL以下。更优选为约0.2ng/mL以下,例如为约0.18ng/mL以下、约0.17ng/mL以下、约0.15ng/mL以下、约0.1ng/mL以下、约90pg/mL以下、约80pg/mL以下、约70pg/mL以下、约60pg/mL以下、约50pg/mL以下(再者,血药浓度为以不考虑盐部分的丁基原啡因换算的浓度记载。下同)。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的血药浓度(优选为最高血药浓度)例如为约0.1pg/mL以上、约0.5pg/mL以上、约1pg/mL以上、约2pg/mL以上、约3pg/mL以上、大于约3pg/mL、大于约3.3pg/mL的浓度。优选为例如约4pg/mL以上、大于约4pg/mL、约5pg/mL以上、约6pg/mL以上、约7pg/mL以上、约8pg/mL以上、约9pg/mL以上、约10pg/mL以上、约11pg/mL以上、约12pg/mL以上、约13pg/mL以上、约14pg/mL以上、约15pg/mL以上、约16pg/mL以上、约17pg/mL以上、约18pg/mL以上。

该浓度例如为约0.9ng/mL以下、约0.8ng/mL以下、约0.7ng/mL以下。优选为例如约0.6ng/mL以下、约0.62ng/mL以下、未达约0.6ng/mL、未达约0.62ng/mL、约0.5ng/mL以下、约0.4ng/mL以下、约0.3ng/mL以下。更优选为例如约0.2ng/mL以下、约0.18ng/mL以下、约0.17ng/mL以下、约0.15ng/mL以下、约0.1ng/mL以下、约90pg/mL以下、约80pg/mL以下、约70pg/mL以下、约60pg/mL以下、约50pg/mL以下、约40pg/mL以下。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的血药浓度(优选为最高血药浓度)例如为

约1pg/mL～约2ng/mL以下、约1pg/mL～约1ng/mL以下、约1pg/mL～约0.6ng/mL、约1pg/mL～约0.2ng/mL、约1pg/mL～约0.1ng/mL、约1pg/mL～约50pg/mL、

约3pg/mL～约2ng/mL以下、约3pg/mL～约1ng/mL以下、约3pg/mL～约0.6ng/mL、约3pg/mL～约0.3ng/mL、约3pg/mL～约0.2ng/mL、约3pg/mL～约0.1ng/mL、约3pg/mL～约50pg/mL、

约4pg/mL～约2ng/mL以下、约4pg/mL～约1ng/mL以下、约4pg/mL～约0.6ng/mL、约4pg/mL～约0.2ng/mL、约4pg/mL～约0.1ng/mL、约4pg/mL～约50pg/mL、

约5pg/mL～约2ng/mL以下、约5pg/mL～约1ng/mL以下、约5pg/mL～约0.6ng/mL、约5pg/mL～约0.2ng/mL、约5pg/mL～约0.1ng/mL、约5pg/mL～约50pg/mL、

约6pg/mL～约2ng/mL以下、约6pg/mL～约1ng/mL以下、约6pg/mL～约0.6ng/mL、约6pg/mL～约0.2ng/mL、约6pg/mL～约0.1ng/mL、约5pg/mL～约50pg/mL、

约8pg/mL～约2ng/mL以下、约8pg/mL～约1ng/mL以下、约8pg/mL～约0.6ng/mL、约8pg/mL～约0.2ng/mL、约8pg/mL～约0.1ng/mL、约8pg/mL～约80pg/mL、约8pg/mL～约50pg/mL、

约10pg/mL～约2ng/mL以下、约10pg/mL～约1ng/mL以下、约10pg/mL～约0.6ng/mL、约10pg/mL～约0.2ng/mL、约10pg/mL～约0.1ng/mL、约10pg/mL～约50pg/mL、

约15pg/mL～约2ng/mL以下、约15pg/mL～约1ng/mL以下、约15pg/mL～约0.6ng/mL、约15pg/mL～约0.2ng/mL、约15pg/mL～约0.1ng/mL、约15pg/mL～约50pg/mL、

约18pg/mL～约2ng/mL以下、约18pg/mL～约1ng/mL以下、约18pg/mL～约0.6ng/mL、约18pg/mL～约0.2ng/mL、约18pg/mL～约0.17ng/mL、约18pg/mL～约0.1ng/mL、约18pg/mL～约50pg/mL、

约20pg/mL～约2ng/mL以下、约20pg/mL～约1ng/mL以下、约20pg/mL～约0.6ng/mL、约20pg/mL～约0.2ng/mL、约20pg/mL～约0.1ng/mL、约20pg/mL～约50pg/mL。

作为进一步的方面,关于上述任一种血药浓度范围,可例示不含两端的数值的范围(例如,关于约3pg/mL～约0.6ng/mL,为大于约3pg/mL且未达约0.6ng/mL)。

作为一方面,上述血药浓度为稳定状态下的最高血药浓度。

作为一方面,上述血药浓度为稳定状态下的血药浓度。

作为一方面,上述血药浓度连续维持30分钟以上、例如1小时以上、例如2小时以上。

[0038] 丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量(例如于经皮投予用药物组合物中的含量或投予量)例如为约20mg以下、约10mg以下、约7mg以下、约5mg以下、约4mg以下、约2.5mg以下、约2mg以下、约1mg以下、约0.7mg以下、约0.5mg以下、约0.4mg以下、约0.3mg以下、约0.2mg以下、约0.1mg以下(再者,含量或投予量为以不考虑盐部分的丁基原啡因换算

量记载。下同)。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量(例如于经皮投予用药物组合物中的含量或投予量)例如为约0.001mg以上、约0.003mg以上、约0.005mg以上、约0.01mg以上、约0.03mg以上、约0.05mg以上、约0.1mg以上、约0.3mg以上、约0.5mg以上。

本发明的丁基原啡因或其制药上可接受的盐于经皮投予用药物组合物中的含量存在为约0.56mg～约1.7mg的情形,亦存在为约0.56mg或约1.7mg的情形。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量(例如于经皮投予用药物组合物中的投予量或释出速度)例如为约20μg/h以下、约10μg/h以下、约5μg/h以下、约2.5μg/h以下、约3μg/h以下、约2μg/h以下、约1μg/h以下、约0.1μg/h以下(再者,释出速度为以不考虑盐部分考虑的丁基原啡因换算量记载。下同)。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量(例如于经皮投予用药物组合物中的投予量或释出速度)例如为约0.01μg/h以上、约0.05μg/h以上、约0.1μg/h以上、约0.5μg/h以上、约1μg/h以上。

本发明的丁基原啡因或其制药上可接受的盐于经皮投予用药物组合物的释出速度存在为约0.56μg/h～约1.7μg/h的情形,亦存在为约0.56μg/h或约1.7μg/h的情形。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量(例如于经黏膜投予用药物组合物中的含量或投予量)例如为约1mg以下、约0.5mg以下、约0.2mg以下、约0.1mg以下、约0.075mg以下、约0.05mg以下、约0.01mg以下。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量(例如于经黏膜投予用药物组合物中的含量或投予量)例如为约0.00001mg以上、约0.0001mg以上、约0.001mg以上、约0.01mg以上。

丁基原啡因或其制药上可接受的盐的含量或投予量例如为约0.3μg/kg～约30μg/kg(例如大于约0.3μg/kg且未达约30μg/kg)、约0.5μg/kg～约20μg/kg、约1μg/kg～约10μg/kg。

例如于对60kg的患者投予的情形时,例如为约18μg～约1.8mg(例如大于约18μg且未达约1.8mg)、约30μg～约1.2mg、约60μg～约0.6mg。

例如于对40kg的患者投予的情形时,例如为约12μg～约1.2mg(例如大于约12μg且未达约1.2mg)、约20μg～约0.8mg、约40μg～约0.4mg。

例如于对20kg的患者投予的情形时,例如为约6μg～约0.6mg(例如大于约6μg且未达约0.6mg)、约10μg～约0.4mg、约20μg～约0.2mg。

[0039] 吗啡或其制药上可接受的盐的血药浓度(优选为最高血药浓度)例如为约500ng/mL以下、约350ng/mL以下、约300ng/mL以下、约200ng/mL以下、约100ng/mL以下、约10ng/mL以下、约7ng/mL以下。

吗啡或其制药上可接受的盐的血药浓度(优选为最高血药浓度)例如为约0.1ng/mL以上、约0.5ng/mL以上、约1ng/mL以上、约2ng/mL以上、约5ng/mL以上、约10ng/mL以上。

作为一方面,上述血药浓度为稳定状态下的最高血药浓度。

作为一方面,上述血药浓度为稳定状态下的血药浓度。

作为一方面,上述血药浓度连续维持30分钟以上(例如1小时以上、2小时以上)。

吗啡或其制药上可接受的盐的含量或投予量例如为10mg以下、5mg以下、3mg以下、

1mg以下、0.1mg以下。

吗啡或其制药上可接受的盐的含量或投予量例如为0.01mg以上、0.05mg以上、0.1mg以上、0.5mg以上、1mg以上。

吗啡或其制药上可接受的盐的含量或投予量例如为约0.03mg/kg～约0.3mg/kg(例如大于约0.03mg/kg且未达约0.3mg/kg)、约0.03mg/kg～约0.1mg/kg。

例如于对60kg的患者投予的情形时,例如为约1.8mg～约18mg(例如大于约1.8mg且未达约18mg)、约1.8mg～约6mg。

例如于对40kg的患者投予的情形时,例如为约1.2mg～约12mg(例如大于约1.2mg且未达约12mg)、约1.2mg～约4mg。

例如于对20kg的患者投予的情形时,例如为约0.6mg～约6mg(例如大于约0.6mg且未达约6mg)、约0.6mg～约2mg。

[0040] 作为一方面,本发明的方法、剂、药物、药物组合物可含有单一有效成分,并单独投予。

作为一方面,投予间隔为约12小时以上(例如约24小时、约24小时以上)。

作为一方面,投予次数为1天2次以下(例如1天1次)。

[0041] 于本发明的方法、剂、药物、药物组合物等中可包含随附文件或标签,该随附文件或标签为为了关于以本发明成为目标的患者或受验者为治疗对象而进行特定、或用法剂量、注意事项等用于治疗和/或预防的指引,对医生等从事预防或治疗的医务工作者提供指示而记载;但所述官方文件并不限定于纸媒体,可经由因特网提供,又,除了官方文件以外,亦可基于各种其他信息源对医生等提供预防或治疗的指引。因此,可理解本发明亦包含基于随附文件或卷标以外的信息使用的实施方式。

作为本发明的方法、剂、药物、药物组合物的方面,可与其他精神疾病药(包括数字药)和/或其他治疗法(包括不使用药的各种疗法)组合而使用,及亦可不与所述组合而使用。

[0042] 本发明的药物组合物或方法优选为具有选自下述中的一个或一个以上的优异特征。

a)可用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、自闭症谱系障碍样症状、和/或社会沟通和/或社会互动中的障碍。优选为可用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍。尤其优选为可用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍的核心症状。

b)有效药效量及浓度较低。因此,可成为安全限度较高的药物品。又,可成为副作用风险较低的药物品。

c)以与作为疼痛治疗药被批准的剂量同等或优选为更低的剂量(或血药浓度)显示药效。因此,作为药物品的安全性较高。又,例如作为规制药物的限制有可能较少。例如,投予时无需特别程序(REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy,风险评估与减轻策略)等)。

d)药效的持续时间较长。由此,能够以较少的投予次数进行治疗,例如期待患者的服药适应性较高。又,例如于患者为儿童的情形时,期待减轻抚养者负担。

[0043] 丁基原啡因及其制药上可接受的盐以及吗啡或其制药上可接受的盐可按照公知的方法进行合成。

(实施例)

[0044] 以下,基于实施例说明本发明,但本发明并不受所述实施例等任何限定。

[0045] (实施例1:利用丙戊酸模型小鼠的药效评价)

丙戊酸模型小鼠(VPA模型)为基于若人类于妊娠中服用丙戊酸,则新生儿罹患ASD的概率会显著上升的临床迹象的ASD模型小鼠。由于观察到社会性障碍或认知功能障碍等ASD样症状,故为最通用的ASD模型小鼠的1种。

如先前研究(Hara Y,Ago Y,Higuchi M,Hasebe S,Nakazawa T,Hashimoto H,Matsuda T,Takuma K.Oxytocin attenuates deficits in social interaction but not recognition memory in aprenatal valproic acid-induced mouse model of autism.Horm Behav.2017Nov;96:130-136.doi:10.1016/j.yhbeh.2017.09.013.Epub 2017Sep 28.PMID:28942000.)中所记载,对在胎儿期对ICR小鼠投予丙戊酸所制作的VPA模型,单次投予用作镇痛药的作为MOR激动剂的吗啡、丁基原啡因或者曲马多,研究对于VPA模型的社会性障碍的作用。

作为社会性评价,使用社会互动测试(Social Interaction Test)的方法。于社会互动测试中,将2只小鼠放入1个笼子中,定量对象小鼠(测试小鼠)对另1只小鼠(入侵小鼠)进行作为社会性行为的嗅闻几秒。皮下投予生理盐水、吗啡盐酸盐、丁基原啡因盐酸盐或者曲马多盐酸盐,自投予后的1小时后起对20分钟的社会性行为量进行定量化。关于剂量,吗啡及曲马多为以盐酸盐的形式算出,丁基原啡因为以游离体的形式算出。

将结果示于图1～3。

关于吗啡及丁基原啡因,于未达各自的镇痛作用成为最大的剂量(8mg/kg、1mg/kg,非专利文献28)的1/10的低剂量下观察到显著的社会性障碍改善作用。另一方面,于接近镇痛剂量的高剂量下,两种化合物均观察到社会性障碍改善作用降低的特征性的剂量依赖性。

又,关于与吗啡或丁基原啡因同样地用作镇痛药且于生物体内具有MOR激动剂活性的曲马多,未观察到社会性障碍改善作用。

根据以上结果认为,吗啡及丁基原啡因于ASD中具有社会性障碍的改善作用,可用作ASD的治疗药。又,吗啡及丁基原啡因于高剂量范围内镇痛作用增强,但于社会性改善作用方面,令人惊讶的是,发现尤其于低剂量范围内显示出高药效的倾向。

尤其是丁基原啡因以较吗啡进一步低的剂量改善了社会性障碍,故期待为副作用风险较低,安全性较高的ASD治疗药。

[0046] (实施例2:药物动力学)

利用生理盐水将吗啡盐酸盐或者丁基原啡因调整至各剂量,并皮下投予至ICR小鼠,于投予后的各时点进行采血及脑的摘取,利用LC-MS(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry,液相色谱-质谱联用仪)测定血浆中及脑内的药物浓度。关于剂量,吗啡为以盐酸盐的形式算出,丁基原啡因为以游离体的形式算出。将结果示于表1及表2。

图4及图5中示出吗啡及丁基原啡因的未变化体的血药浓度与社会性障碍改善及镇痛药效的关系。

图4及5的左轴表示与实施例1同样地测定的社会性障碍改善作用,右轴对镇痛作用引用非专利文献28图4的资料,将吗啡及丁基原啡因的未变化体的血药浓度与社会性障

碍改善及镇痛药效的关系进行图表化。横轴表示根据药效评价时的投予剂量算出的血浆中未变化体浓度。关于吗啡、丁基原啡因中的任一者，观察到社会性障碍改善作用的血浆中药物浓度均低于观察到镇痛作用的浓度，若比较显示最大药效时的浓度，则背离10倍以上。

表1中表示吗啡的未变化体及M6G代谢物的血药浓度的时间推移。

[0047] [表1]

血药浓度		吗啡[ng/mL]				M6G[ng/mL]			
		15分钟后	30分钟后	60分钟后	90分钟后	15分钟后	30分钟后	60分钟后	90分钟后
投予0.03mg/kg	N=1	3.36	1.39	0.606	0	10.4	6.58	6.28	0
	N=2	1.74	0.993	0	0	15.7	11.3	5.05	0.806
	N=3	1.9	0.966	0	0	13.6	10.8	3.95	0.657
	平均值	2.33	1.12	0.202	0	13.2	9.56	5.09	0.488
投予0.1mg/kg	N=1	7.65	3.61	0	0	47.7	63.3	0	2.98
	N=2	5.62	2.99	0.579	0	35.3	31.7	15.3	4.4
	N=3	8.85	2.47	-*	0	50.7	28.5	-*	2.85
	平均值	7.37	3.02	0.29	0	44.6	41.2	7.65	3.41
投予3mg/kg	N=1	284	241	71	16	1250	906	829	320
	N=2	442	123	74.1	16.9	1340	752	580	240
	N=3	361	105	70	32.2	998	822	528	335
	平均值	362	156	71.7	21.7	1196	827	646	298

*投予0.1mg/kg时的60分钟后N=3的数据(吗啡:23.8ng/mL,M6G:321ng/mL)由于考虑到明显的测定误差，故作为离群值排除而算出。

表2中表示丁基原啡因的未变化体的血药浓度的时间推移。

[0048] [表2]

投予量(μg/kg)	样品No.	血药浓度(pg/mL) 0.5 hr	1 hr	3 hr	12 hr	24 hr	C_{max} (pg/mL)
0.1	1	9.98	4.52	BLQ	BLQ	BLQ	
	2	6.85	4.66	2.99	BLQ	BLQ	
	3	6.52	5.36	BLQ	BLQ	BLQ	
	平均值	7.78	4.85	1	0	0	7.78
	±SD	1.91	0.45	1.73			
0.3	1	22.8	14.3	4.36	BLQ	BLQ	
	2	26	13.7	5.08	BLQ	BLQ	
	3	30.9	16.5	4.87	BLQ	BLQ	
	平均值	26.6	14.8	4.77	0	0	26.6
	±SD	4.1	1.5	0.37			
1	计算值	*67*	*25*	*20*	-	-	*67*
3	1	274	132	61.3	2.31	BLQ	
	2	260	119	47.6	3.58	BLQ	
	3	271	127	83.3	3.46	BLQ	
	平均值	268	126	64.1	3.12	0	268
	±SD	7	7	18	0.7		
10	1	632*	358*	160	17.1	BLQ	
	2	711*	471*	145	27.1	2.33	
	3	666*	367*	135	6.69	BLQ	
	平均值	670	399	147	17	0.777	670
	±SD	40	63	13	10.2	1.35	
30	1	1760*	1320*	412*	31.2	4.64	
	2	2560*	1480*	436*	72.7	7.68	
	3	2770*	1670*	494*	31.3	4.2	
	平均值	2360	1490	447	45.1	5.51	2360
	±SD	530	180	42	23.9	1.89	

BLQ:LLOQ(定量下限:2pg/mL)以下

*:将样品稀释10倍后定量。

[0049] (实施例3:持续作用的确认)

与实施例1同样地对VPA模型皮下投予生理盐水或者丁基原啡因,投予后自3小时后起或者自12小时后起对20分钟的社会性行为量进行定量化。将结果示于图6。于投予后3小时后、12小时后亦会观察到由投予丁基原啡因0.003mg/kg带来的社会性障碍改善效果。

另一方面,作为自闭症谱系障碍的治疗药而处于开发中的催产素通过与本实验同样的模型显示出社会性障碍的改善作用,但报告称投予3小时后药效会消失(Horm Behav.2017Nov;96:130-136.)。

因此,提示丁基原啡因与催产素相比,于社会性障碍改善中的药效持续性较高,可成是有用的治疗药。

再者,如表2所示,于投予0.003mg/kg、投予0.03mg/kg的各者中,投予后12小时的时刻的丁基原啡因血药浓度低于投予后3小时的时刻的血药浓度,但于图6中,于投予后3小时的时刻与投予后12小时的时刻的社会性改善作用的倾向方面未观察到明确的差。该情况

提示最大血药浓度(Cmax)尤其会影响社会性改善作用。

[0050] (实施例4:人类中的优选的丁基原啡因投予量的推定)

根据图2、3,丁基原啡因于VPA模型小鼠中以1μg/kg～10μg/kg显示出显著的社会性改善作用。

根据实施例2,投予0.3μg/kg时、投予30μ/kg时的丁基原啡因的Cmax分别为26.6pg/mL、2360pg/mL。因此,于小鼠的ASD用途中的优选的最高血药浓度在约26.6pg/mL～约2360pg/mL的范围内(优选为大于约26.6pg/mL且未达约2360pg/mL)。此处,显示出显著的社会性改善作用的投予1μg/kg时及投予10μg/kg时的丁基原啡因的Cmax分别为67pg/mL(推定)、670pg/mL,故作为小鼠的尤其优选的最高血药浓度的范围,包含约67pg/mL～670pg/mL。

此处,于小鼠中,于镇痛作用评价方面,以皮下投予10μg/kg以上的剂量可观察到潜伏期反应(非专利文献28),故10μg/kg为观察到镇痛作用的最小剂量。

此处,根据作为经皮投予制剂的Butrans(商标)药品说明书,所批准的最小剂量(5mg制剂,释出速度5μg/h)的Cmax为176pg/mL。又,根据作为经口腔黏膜投予制剂的BELBUCA(注册商标)药品说明书,所批准的最小剂量(75μg)的Cmax为0.17±0.30ng/mL。又,根据作为经皮投予制剂的NORSPAN TAPE(注册商标)的随附文件,所批准的最小剂量(5mg制剂,释出速度5μg/h)的Cmax为84pg±19/mL。因此,认为,于小鼠中投予丁基原啡因10μg/kg(Cmax:670pg/mL)相当于人类体内的丁基原啡因的Cmax为约84pg/mL～176pg/mL。

如上所述,于小鼠的ASD用途中的优选的最高血药浓度在26.6pg/mL(投予0.3μg/kg时)～2360pg/mL(投予30μ/kg时)的范围内(优选为大于约26.6pg/mL且未达约2360pg/mL)。通过进行比例计算,推定于人类的ASD用途中的优选的最高血药浓度在约3.3pg/mL～约620pg/mL的范围内(优选为大于约3.3pg/mL且未达约620pg/mL)。进而,作为与小鼠的尤其优选的最高血药浓度(67pg/mL～670pg/mL)的范围相对应的人类的尤其优选的最高血药浓度,推定为约8.4pg/mL～约176pg/mL。

又,于小鼠中,于投予观察到镇痛作用的最小剂量的10μg/kg时、及投予其1/10量时即投予1μg/kg时观察到显著的社会性改善作用。因此,换言之,作为丁基原啡因的尤其优选的投予量,包含作为疼痛治疗药而批准的最小剂量(例如含5mg的经皮投予制剂(为7天投予制剂,以每1天的投予量计为约0.7mg)、释出速度5μg/h的经皮投予制剂、75μg经口腔黏膜投予制剂等)的约1/10倍～约1倍的投予量。又,作为与小鼠中的投予0.3μg/kg时、投予30μ/kg时相当的投予量,分别为作为疼痛治疗药而批准的最小剂量的约1/33倍及约3倍。

[0051] (实施例5:FMR-1敲除小鼠的药效评价)

已知由X染色体的异常引起的人类脆性X染色体综合征(FXS,fragile X syndrome)的患者会呈现如于ASD中常见的社会性障碍症状(非专利文献7～9)。Fmr1敲除小鼠(Cell,1994,15;78(1):23-33)为模仿了人类脆性X染色体综合征(FXS,fragile X syndrome)的模型小鼠,亦被通用为ASD的模型。单次投予用作镇痛药的作为MOR部分激动剂的丁基原啡因盐酸盐及溶剂的生理盐水,对Fmr1敲除小鼠对社会性功能障碍的作用进行研究。关于剂量,丁基原啡因为以游离体的形式算出。作为社会性功能评价,使用三箱实验(Nature Medicine,2017,23;p674-677)。三箱实验为将两种小鼠(不熟悉与熟悉)放入杯中而设置于3个室体的左右两端,算出探索新颖性较高的小鼠与较低的小鼠的时间的比,并定

量为社会性功能(对新颖性较高的小鼠的偏好性)。

将结果示于图7。Fmr1敲除小鼠相较于野生型正常B6小鼠呈现社会性障碍,通过皮下投予丁基原啡因,观察到显著的社会性障碍改善作用。本药效为于未达丁基原啡因的镇痛作用成为最大的剂量(1mg/kg)的1/10的低剂量下确认到,故确认到于低剂量范围中的特征性效果。

[0052] (实施例6:拮抗剂试验)

与实施例1同样地,对VPA模型以按盐酸盐计成为1mg/kg的方式皮下投予生理盐水或者MOR选择性拮抗剂、纳洛酮盐酸盐,于其15分钟后皮下投予丁基原啡因0.003mg/kg,投予丁基原啡因后自1小时后起对20分钟的社会性行为量进行定量化。

将结果示于图8。由投予丁基原啡因0.003mg/kg带来的社会性障碍改善效果因纳洛酮联用而受到拮抗。因此显示丁基原啡因通过MOR活化显示出社会性障碍改善作用。

[0053] (实施例7:脑的活化区域的分析)

对VPA模型投予生理盐水或者0.0003、0.003、0.03mg/kg的丁基原啡因,1小时后摘取脑,利用抗c-Fos抗体进行免疫染色,将已知促进社会性行为的脑区域即伏隔核(NAc,Nucleus Accumbens)、内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex)、及已知与减少社会性行为或镇痛作用表达相关的脑区域即背内侧导水管周边灰质(dmPAG,dorsomedial periaqueductal gray)中的c-Fos阳性细胞数定量为活化神经细胞数。将结果示于图9~11。

如图9、10所示,于先前研究(Coley AA,Padilla-Coreano N,Patel R,Tye KM.Valence processing in the PFC:Reconciling circuit-level and systems-level views.Int Rev Neurobiol.2021;158:171-212.doi:10.1016/bs.irn.2020.12.002.Epub 2021Feb 4.PMID:33785145.)中被认为掌控社会性行为的促进的脑部位的伏隔核或内侧前额叶皮质中,于作为社会性障碍改善剂量的0.003mg/kg下活化神经细胞数显著地增加。又,如图10所示,于先前研究(Franklin TB,Silva BA,Perova Z,Marrone L,Masferrer ME,Zhan Y,Kaplan A,Greetham L,Verrechia V,Halman A,Pagella S,Vyssotski AL,Illarionova A,Grinevich V,Branco T,Gross CT.Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit.Nat Neurosci.2017Feb;20(2):260-270.doi:10.1038/nn.4470.Epub 2017Jan 9.PMID:28067904;PMCID:PMC5580810.)中已知会抑制社会性行为的脑部位即背内侧导水管周边灰质中,于0.003mg/kg下于活化神经细胞数方面无变化。

另一方面,于投予观察到镇痛作用但社会性障碍改善作用降低的0.03mg/kg时,不仅于伏隔核或内侧前额叶皮质中,于背内侧导水管周边灰质中活化神经细胞数亦显著地增加。

根据以上认为,为了使用丁基原啡因改善社会性障碍,优选为使伏隔核或内侧前额叶皮质活化但不使背内侧导水管周边灰质活化的剂量。于先前研究(de Freitas RL,Medeiros P,Khan AU,Coimbra NC.μ1-Opioid receptors in the dorsomedial and ventrolateral columns of the periaqueductal grey matter are critical for the enhancement of post-ictal antinociception.Synapse.2016Dec;70(12):519-530.doi:10.1002/syn.21926.Epub 2016Sep 6.PMID:27503688.)中已知背内侧导水管周边灰质活

化对显示出类鸦片的镇痛作用较重要,故为了改善社会性障碍,优选为低于基于镇痛目的而使用的丁基原啡因的剂量的剂量。

[0054] (实施例8用于调查低剂量的丁基原啡因投予对ASD的症状带来的影响的试验)

为了调查对自闭症谱系障碍的儿童投予低剂量的丁基原啡因时的ASD的影响,故实施以下的试验。

以通过DSM-5的基准而诊断为自闭症谱系障碍的几十名儿童为对象,进行临床及生物学监测,并且验证投予丁基原啡因的效果。对对象者利用经皮吸收型贴附剂,以贴附剂量计以0.56mg或1.7mg,以释出速度计以约0.56μg/h或约1.7μg/h经皮投予丁基原啡因。例如以1/9量或1/3量投予丁基原啡因贴附剂(贴附剂量5mg,释出速度5μg/h)即可。使用标准的ASD的症状评价量表例如SRS-2(社会反应量表第二版)、CARS-2(自闭症儿童行为检核量表第二版)、RBS-R(重复行为量表修订)等,对有无由给药所引起的症状变化进行研究。关于提示作为客观的症状评价指标的可能性的ASD患者的视线图案变化,使用视线测量装置对有无由给药所引起的变化进行研究。

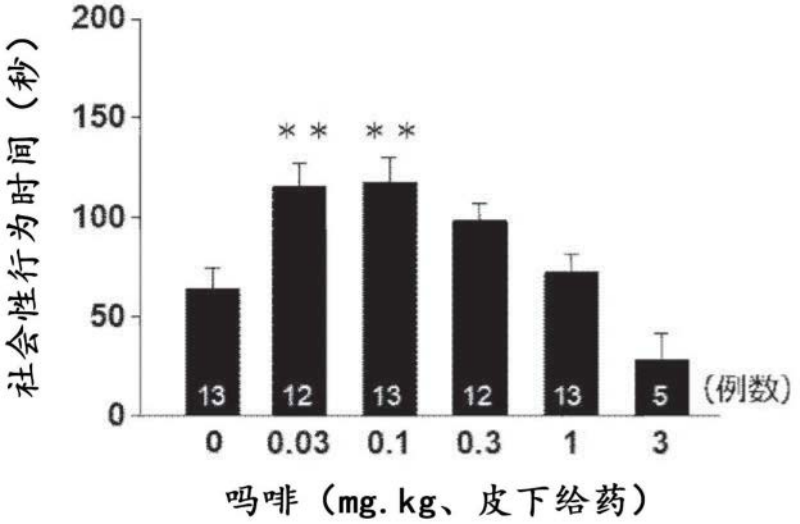
[0055] (制剂例)

如下所示的制剂例仅为例示,并无意对发明范围进行任何限定。

[0056] 丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐可通过任意先前的途径,例如通过经口,例如以片剂或胶囊剂的形态,或者通过非经口,例如以注射液剂或悬浮剂的形态,于局部例如以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳霜剂的形态,或者以经鼻形态或栓剂型态制成药物组合物投予。如下药物组合物可通过先前的方法,并通过混合、造粒或涂布法而制造,该药物组合物包含至少1种药学上所容许的载体或稀释剂、及游离形态或药学上所容许的盐的形态的丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐。例如,作为经口用组合物,可制成赋形剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂等及含有有效成分等的片剂、颗粒剂、胶囊剂。又,作为注射用组合物,可制成溶液剂或悬浮剂,可进行杀菌,又,亦可含有保存剂、稳定剂、缓冲剂等。

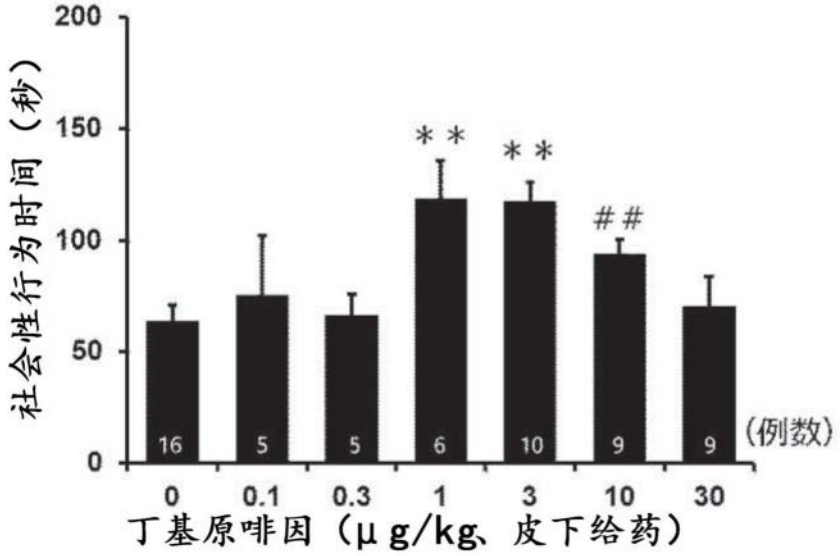
工业实用性

本发明的含有丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的药物组合物、及投予丁基原啡因或其制药上可接受的盐和/或吗啡或其制药上可接受的盐的方法可用于治疗和/或预防自闭症谱系障碍、脆性X染色体综合征、和/或自闭症谱系障碍样症状。进而,本发明的药物组合物或方法是有效浓度较低,且安全性较高的药物或治疗方法。



单向方差分析后的Dunnett检验中的p值（与载剂比较）
＊p＜0．05、＊＊p＜0．01

图1



单向方差分析后的Dunnett检验中的p值（与载剂比较）
＊p＜0．05、＊＊p＜0．01

Student双侧检验中的p值（与载剂比较）
＃＃p＜0．01

图2

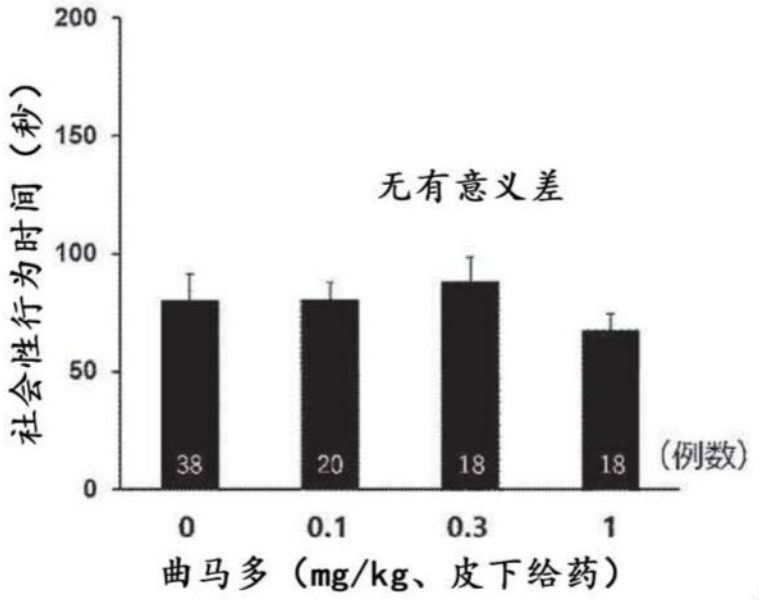

200
150
100
50
0
社会性行为时间（秒）
无有意义差
38
20
18
18
（例数）
0
0.1
0.3
1
曲马多（mg/kg、皮下给药）

图3

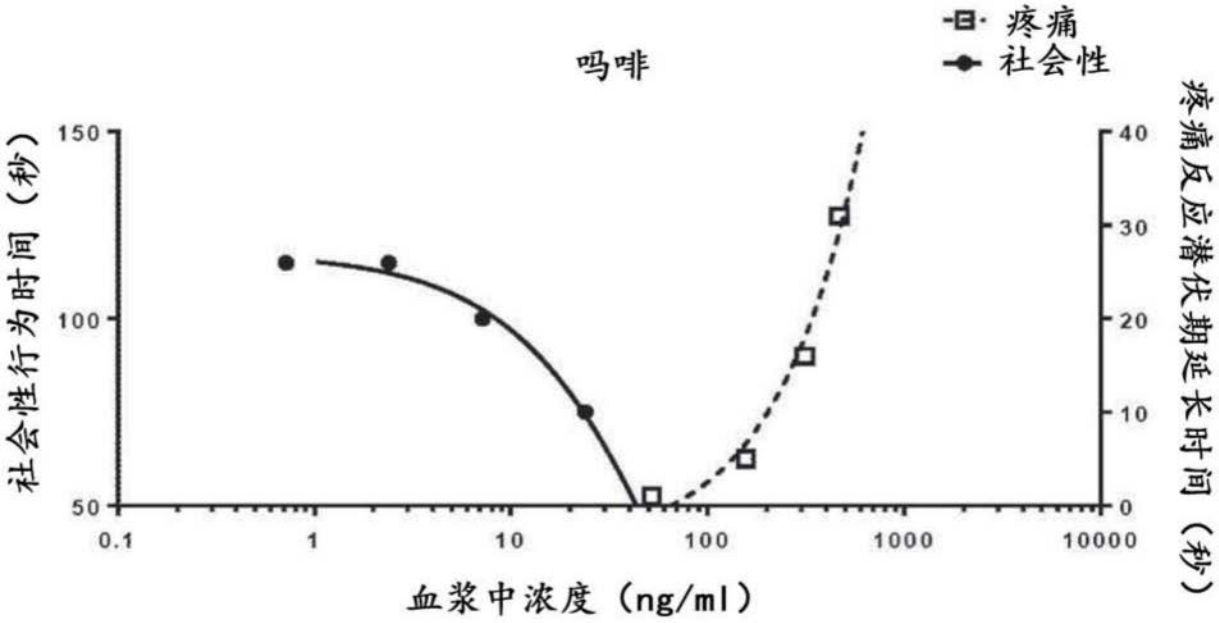

疼痛
社会性
吗啡
150
100
50
社会性行为时间（秒）
40
30
20
10
0
疼痛反应潜伏期延长时间（秒）
0.1
1
10
100
1000
10000
血浆中浓度（ng/ml）

图4

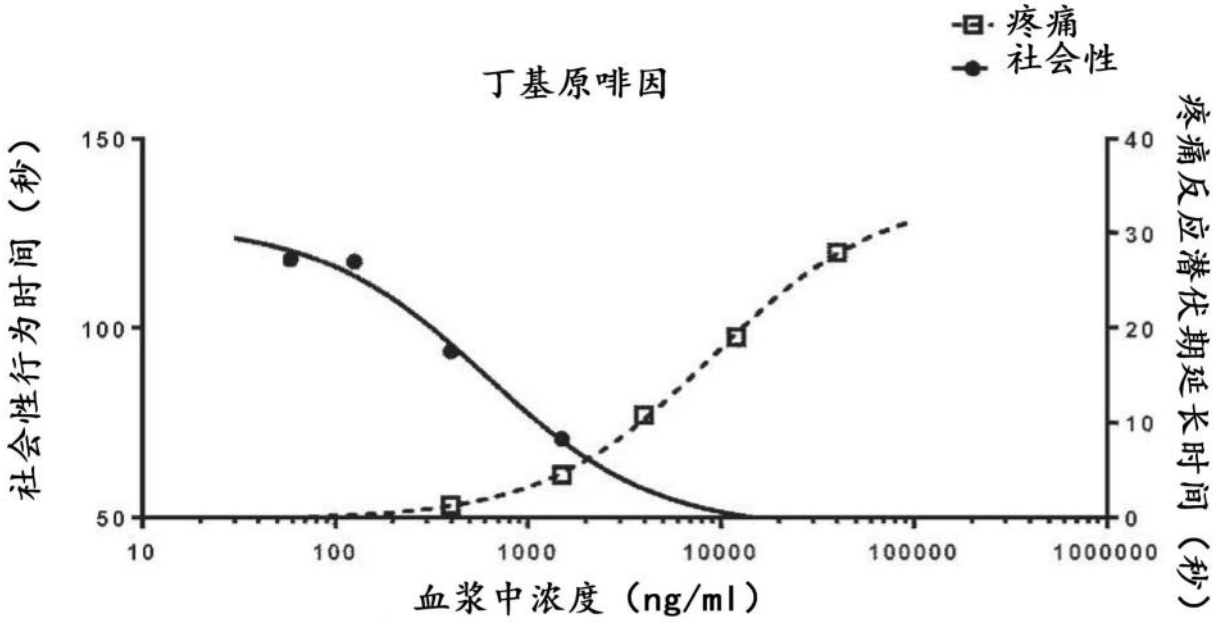
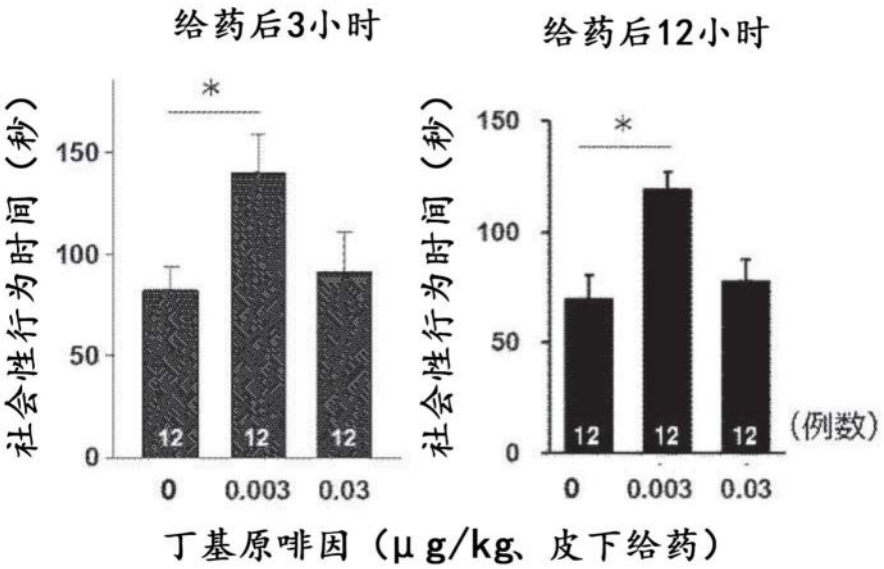


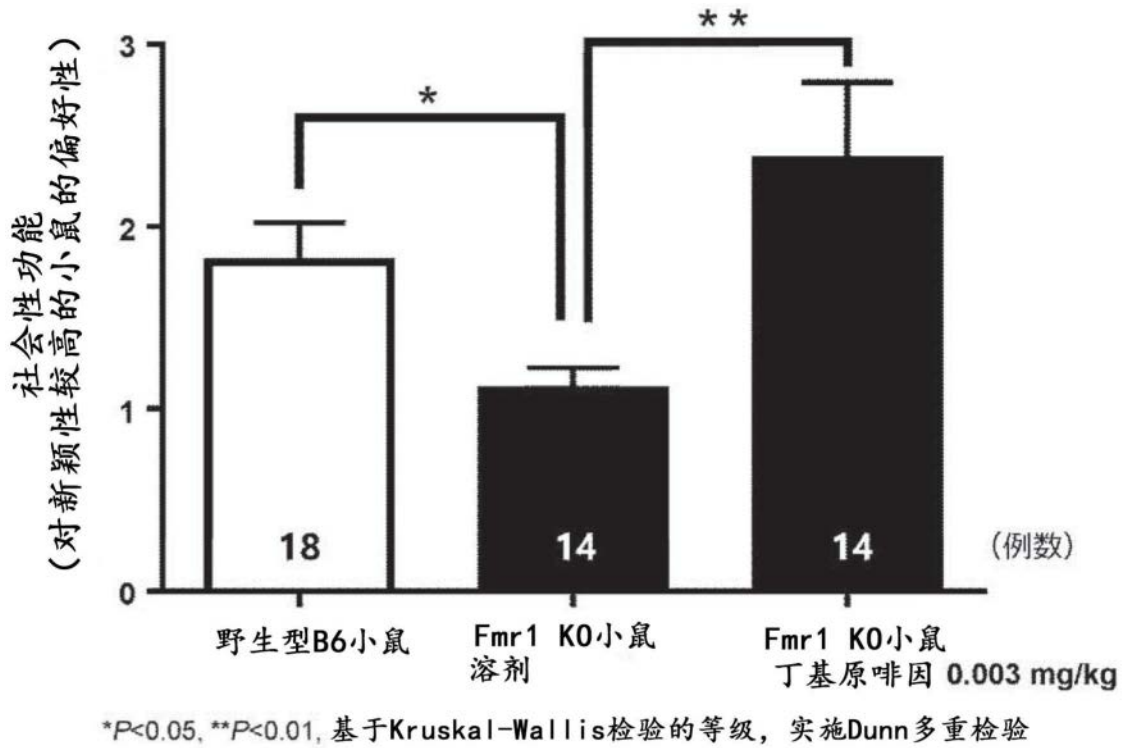
图5



单向方差分析后的Dunnett检验中的p值

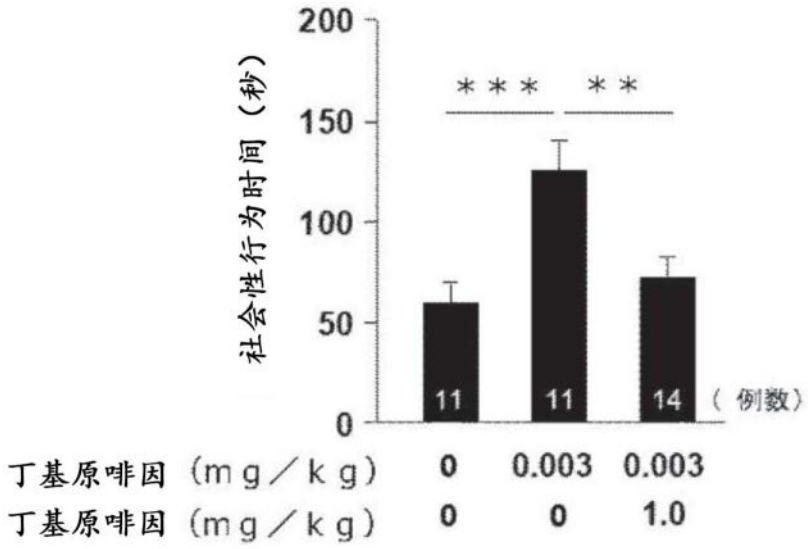
*p<0.05

图6



*P<0.05, **P<0.01, 基于Kruskal-Wallis检验的等级，实施Dunn多重检验

图7



单项方差分析后的Fisher的PLSD检验中的p值
＊＊p＜0．01、＊＊＊p＜0．001

图8

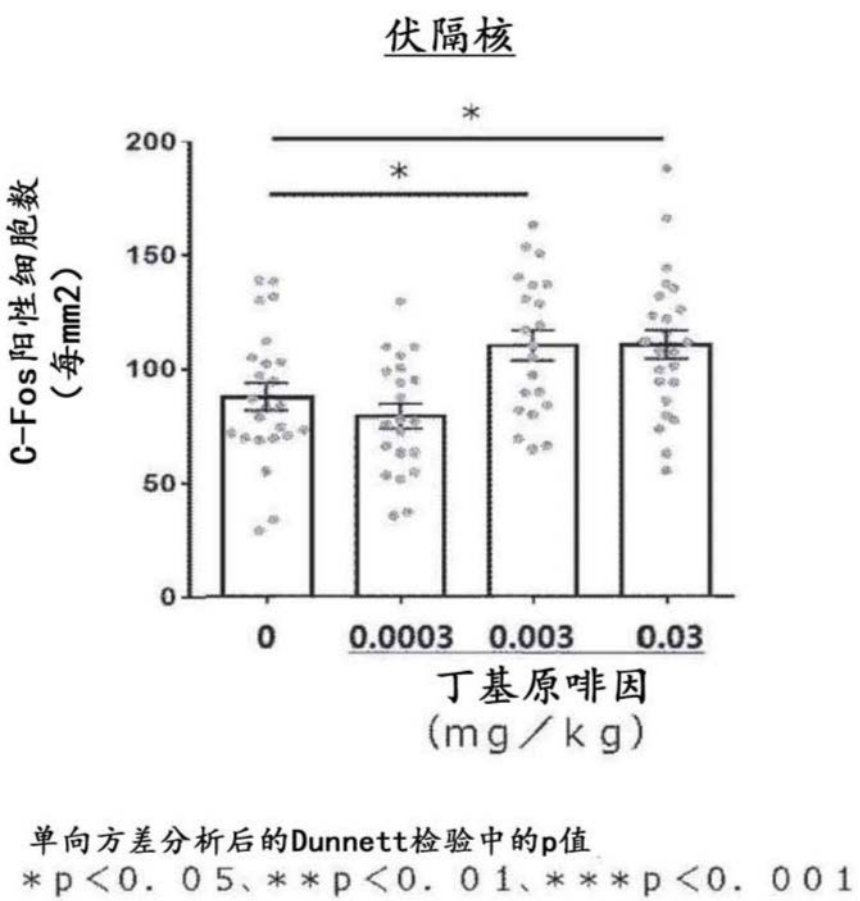

伏隔核
*
*
200
150
100
50
0
C-Fos阳性细胞数
（每mm2）
0
0.0003
0.003
0.03
丁基原啡因
（mg／kg）
单向方差分析后的Dunnett检验中的p值
＊p＜0．05、＊＊p＜0．01、＊＊＊p＜0．001

图9

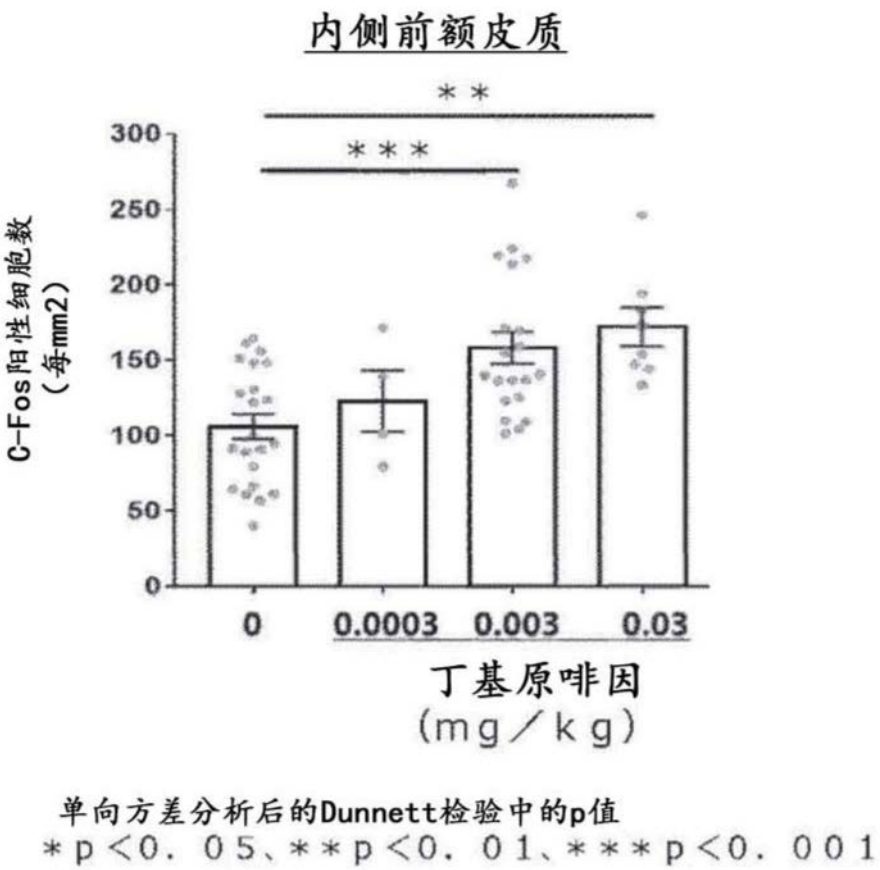

内侧前额皮质
＊＊
＊＊＊
C-Fos阳性细胞数
（每mm2）
300
250
200
150
100
50
0
0
0.0003
0.003
0.03
丁基原啡因
（mg／kg）
单向方差分析后的Dunnett检验中的p值
＊p＜0．05、＊＊p＜0．01、＊＊＊p＜0．001

图10

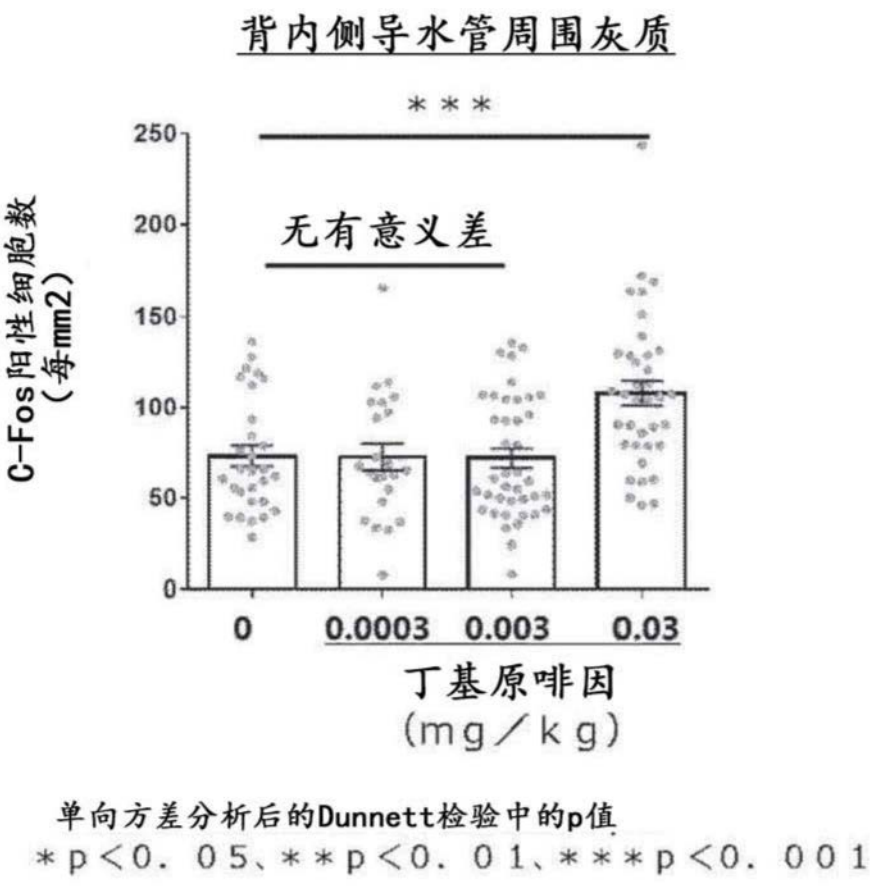

背内侧导水管周围灰质
＊＊＊
无有意义差
C-Fos阳性细胞数
（每mm2）
250
200
150
100
50
0
0
0.0003
0.003
0.03
丁基原啡因
（mg／kg）
单向方差分析后的Dunnett检验中的p值
＊p＜0．05、＊＊p＜0．01、＊＊＊p＜0．001

图11