



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115515484 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 23

(21) 申请号 202080091814.4

(22) 申请日 2020.11.04

(30) 优先权数据

62/930,473 2019.11.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.07.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/058905 2020.11.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/092026 EN 2021.05.14

(71) 申请人 纽罗内泽尔公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 道格拉斯·A·格林

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 贺淑东 武晶晶

(51) Int.Cl.

A61B 5/055 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

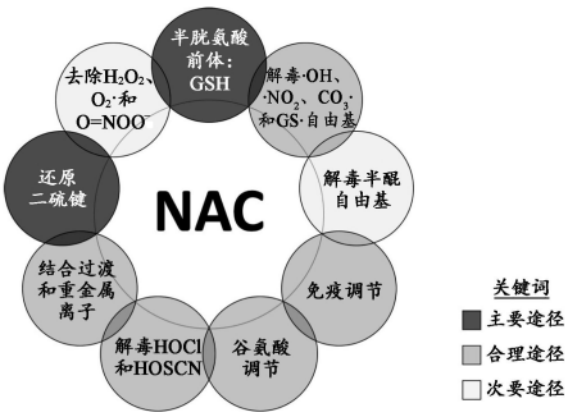
权利要求书1页 说明书49页 附图12页

(54) 发明名称

使用磁共振波谱校准和选择鼻内施用N-乙酰半胱氨酸的剂量、制剂和装置

(57) 摘要

本公开描述了通过鼻内施用来施用N-乙酰半胱氨酸(NAC)的方法。鼻内NAC施用的效果可以使用例如磁共振波谱(MRS)的分析技术进行监测。在一些实施方案中,鼻内NAC可用于治疗病况。在一些实施方案中,MRS可用于监测鼻内NAC施用的效果或修改鼻内NAC施用的剂量以治疗病况。



1. 一种治疗病况的方法,包括:
 - a) 向有此需要的对象施用治疗有效量的治疗剂,其中所述施用为鼻内的;以及
 - b) 在所述施用后,通过磁共振波谱量化脑部区域中NAC或谷胱甘肽的浓度。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述治疗剂为N-乙酰半胱氨酸(NAC)或其药学上可接受的盐。
3. 如权利要求1所述的方法,其中所述治疗剂为NAC衍生物。
4. 如权利要求1所述的方法,其中所述病况为脑部病况。
5. 如权利要求4所述的方法,其中所述脑部病况为轻度创伤性脑损伤。
6. 如权利要求4所述的方法,其中所述脑部病况为癌症。
7. 如权利要求4所述的方法,其中所述脑部病况为中枢神经系统(CNS)病症。
8. 如权利要求6所述的方法,其中所述CNS病症是帕金森病。
9. 如权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量为约100mg至约400mg。
10. 如权利要求1所述的方法,其中使用鼻泵施用所述治疗剂。
11. 如权利要求1所述的方法,其中使用雾化器施用所述治疗剂。
12. 如权利要求1所述的方法,其中将所述施用重复至少一次。
13. 如权利要求1所述的方法,其中所述治疗剂在药物组合物中,其中所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。
14. 如权利要求12所述的方法,其中所述治疗剂为水溶液。
15. 如权利要求1所述的方法,其中所述脑部区域为大脑。
16. 如权利要求1所述的方法,其中所述脑部区域为额叶。
17. 如权利要求1所述的方法,其中所述脑部区域为枕叶。
18. 如权利要求1所述的方法,其中所述脑部区域为枕叶皮质。
19. 如权利要求1所述的方法,还包括测定所述脑部区域中谷胱甘肽浓度经一段时间的变化。
20. 如权利要求19所述的方法,其中所述施用将所述谷胱甘肽的浓度增加约20%至约300%。

使用磁共振波谱校准和选择鼻内施用N-乙酰半胱氨酸的剂量、制剂和装置

交叉引用

[0001] 本申请要求2019年11月4日提交的美国临时申请第62/930,473号的权益,该临时申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0002] NAC是L-半胱氨酸的前体,其导致谷胱甘肽生物合成增加。NAC是一种强大的抗氧化剂,直接充当自由基例如氧自由基的清除剂。NAC可用作由于游离氧自由基的生成所致的病症的治疗选择。NAC对急性和慢性中枢神经系统(CNS)病症具有一系列多向性有益作用。施用NAC和量化NAC对脑的影响的方法对于改善NAC的治疗用途是必要的。

援引并入

[0003] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被明确地并单独地指示通过引用并入一样。

发明内容

[0004] 本文公开了一种治疗病况的方法,包括:a)向有此需要的对象施用治疗有效量的治疗剂,其中所述施用为鼻内的;以及b)在施用后,通过磁共振波谱量化脑部区域中谷胱甘肽的浓度。

附图说明

[0005] 图1图示了N-乙酰半胱氨酸的生物活性。

[0006] 图2图示了N-乙酰半胱氨酸鼻内施用的单次递增剂量研究的示意图。

[0007] 图3图示了装置比较研究的示意图。

[0008] 图4图示了研究在IP施用期间对象的体位的影响的示意图。

[0009] 图5图示了研究鼻内N-乙酰半胱氨酸施用的重复给药的影响的示意图。

[0010] 图6图示了比较鼻内、静脉内和口服施用N-乙酰半胱氨酸的影响的示意图。

[0011] 图7A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的GSH/水(I.U.)比例的变化。图7B显示了DLPF、OCC和纹状体中的GSH/水比例的百分比变化。

[0012] 图8A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的GSH/肌酸比例的变化。图8B显示了脑部的DLPF、OCC和纹状体区域中的GSH/肌酸比例的百分比变化。

[0013] 图9A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的N-乙酰天冬氨酸(NAA)/水比例。图9B显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的NAA/水比例的百分比变化。

[0014] 图10A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的N-乙酰天冬氨酸(NAA)/肌酸比例。图10B显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状

体区域中的NAA/肌酸比例的百分比变化。

[0015] 图11A显示了脑部背外侧前额叶皮质 (DLPF) 区域中GSH/肌酸的百分比变化和NAA/肌酸的百分比变化。图11B显示脑部枕叶 (OCC) 区域中GSH/肌酸的百分比变化和NAA/肌酸的百分比变化。图11C显示了脑部纹状体区域中GSH/肌酸的百分比变化和NAA/肌酸的百分比变化。

具体实施方式

[0016] 脑震荡,也称为轻度创伤性脑损伤 (mTBI),是由传递到脑部的机械损伤引起的短暂且临床上可检测到的脑功能改变。全球mTBI发病率约为每年4200万人,每年每10万人中有100至300人寻求医疗救治。对于诸如军事人员、运动员和家庭虐待受害者的亚群体,mTBI以及重复性mTBI和亚震荡损伤的风险增加。平民mTBI可能是由意外事故、袭击或参加体育活动中遭受的钝性创伤造成的。美国疾病控制中心 (CDC) 估计,美国每年有160万至380万与运动和娱乐相关的脑震荡。据估计,仅在美国,脑震荡造成的直接和间接成本每年就超过170亿美元。

[0017] 对于军事人员来说,冲击伤是造成脑震荡和更严重颅脑损伤的常见原因。75%的爆炸冲击波引起的颅脑损伤分类为轻度。1997年至2007年期间,军人mTBI的发病率约为每1000人-服役年限6.6例,且17%的从伊拉克或阿富汗返回的退伍军人报告有持续脑震荡,超过一半的退伍军人报告有两次或更多次的持续脑震荡。

[0018] N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 是合成的小分子。图1图示了N-乙酰半胱氨酸的生物活性。NAC通过多种生物化学和药理学作用机制对急性和慢性中枢神经系统 (CNS) 病症具有一系列多向性有益作用,包括活性氧物种 (ROS) 的猝灭、氧化活性金属离子的螯合、抗炎和通过胱氨酸-谷氨酸反向转运体进行神经调节。NAC还可以提高内源性抗氧化剂谷胱甘肽 (GSH) 的浓度和生物利用度、抗兴奋毒性活性和重金属螯合活性。

[0019] 本文公开了鼻内施用本公开的化合物并使用分析技术量化CNS内的神经代谢物的方法。本文公开了一种治疗病况的方法,包括:a) 向有此需要的对象施用治疗有效量的治疗剂,其中所述施用为鼻内的;以及b) 在施用后,通过磁共振波谱量化脑部区域中NAC或NAC神经代谢物的浓度。本文公开了一种治疗病况的方法,包括:a) 向有此需要的对象施用治疗有效量的治疗剂,其中所述施用为鼻内的;以及b) 在施用后,通过磁共振波谱量化脑部区域中谷胱甘肽的浓度。在一些实施方案中,治疗剂是NAC。在一些实施方案中,治疗剂是NACA。在一些实施方案中,治疗剂是NAC衍生物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,NAC衍生物是GSH。在一些实施方案中,治疗剂是NAC同源物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,治疗剂是NAC树枝状高分子 (D-NAC) 或其药学上可接受的盐。

[0020] 在一些实施方案中,本公开提供了使用磁共振波谱 (MRS) 量化CNS内的NAC衍生的神经代谢物的方法。在一些实施方案中,MRS用于通过量化NAC衍生的神经代谢物来确定健康志愿者体内的NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐的药代动力学和药效学。在一些实施方案中,MRS用于通过量化NAC衍生的神经代谢物来确定鼻内NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐的安全和可耐受剂量。

[0021] 本公开还描述了治疗各种涉及导致炎症、兴奋毒性和细胞死亡的氧化应激或活性氧物种 (ROS) 的脑部病症的方法。在一些实施方案中,可施用NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源

物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐的水溶液的可耐受剂量体积,以实现足够的脑部生物活性指标。在一些实施方案中,NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐的水溶液的可耐受剂量体积不能实现足够的生物活性指标,并且可能要求使用替代递送技术和/或制剂。在一些实施方案中,通过监测脑中的MRS-GSH水平来测试新型制剂-装置组合。

[0022] 本文所述的方法可施用NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,鼻内施用NAC、NAC酰胺、NAC衍生物、NAC代谢物或其NAC同源物。在一些实施方案中,使用雾化器(例如Teleflex **LMA**®MAD Nasal™鼻内黏膜雾化装置)鼻内施用NAC、NAC酰胺、NAC衍生物、NAC代谢物或其NAC同源物。在一些实施方案中,使用鼻泵(例如Aptar CPS 5-mL鼻泵)鼻内施用NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。

[0023] 在一些实施方案中,本公开的方法可以治疗脑部病况。在一些实施方案中,脑部病况为轻度创伤性脑损伤(mTBI)。在一些实施方案中,脑部病况为癌症。在一些实施方案中,脑部病况为中枢神经系统病症。在一些实施方案中,CNS病症为帕金森病。

作用机制

[0024] NAC、NACA、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐可通过充当半胱氨酸或GSH前体来治疗病况。GSH是内源性化合物,其对细胞内抵御氧化损伤至关重要。GSH是游离自由基清除剂,是维持CNS中细胞氧化还原状态的关键组分。GSH含有三种氨基酸:谷氨酸、甘氨酸和半胱氨酸。半胱氨酸在细胞内以最低浓度存在。在氧化应激下,半胱氨酸浓度对于GSH合成是速率限制性的,因此,由于脑震荡诱导的兴奋毒性和由此引起的细胞代谢变化,GSH会耗竭。

[0025] NAC的主要作用机制是NAC衍生的半胱氨酸能够充当合成和补充细胞GSH储备的前体。NAC对GSH浓度影响的强度部分受内源性细胞半胱氨酸可用性和内源性GSH耗竭程度控制。纠正细胞GSH耗竭是在精神病和神经退行性病症中NAC的假定神经保护作用的主要组成部分。NAC的神经保护作用取决于NAC和/或NAC衍生的还原巯基等同物可进入中枢神经系统以增强内源性抗氧化活性的程度。

[0026] NAC还可以还原蛋白质中的二硫键,破坏配体结合以及改变蛋白质结构。NAC还原黏液溶解蛋白质中的二硫键的能力说明了NAC作为有效的黏液溶解剂的作用。NAC也可以充当谷氨酸能调节剂。神经系统中的半胱氨酸可通过优先定位于胶质细胞上的胱氨酸-谷氨酸反向转运体来协助调节神经元细胞内和细胞外的谷氨酸交换。作为对NAC衍生的胱氨酸的反应,胶质细胞将谷氨酸释放到细胞外空间,刺激谷氨酸能神经末梢上的抑制性代谢型谷氨酸受体,从而减少谷氨酸的突触释放,从而影响谷氨酸能突触功能,并可能改善损伤后神经兴奋毒性。

[0027] NAC可以充当自由基清除剂,直接猝灭游离自由基,如羟基、二氧化氮、碳酸盐和含硫自由基,并解毒半醌、次氯酸和亚硝酰基氢化物。在生理条件下,NAC不与一氧化氮、超氧化物、过氧化氢或过氧亚硝酸盐反应。NAC可以充当抗炎剂。NAC在多种实验和临床促炎性病症中表现出免疫调节活性,包括人类自身免疫性病症,如舍格伦综合征和系统性红斑狼疮。

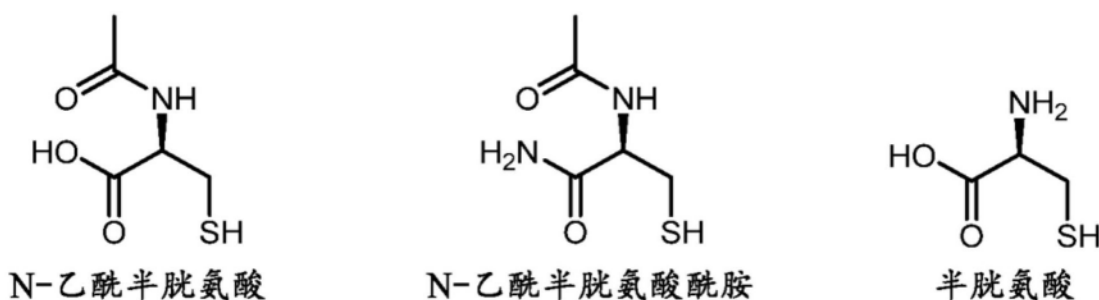
本发明的化合物

[0028] N-乙酰半胱氨酸(NAC)是谷胱甘肽前药,用于治疗对乙酰氨基酚诱导的肝衰竭,并

使囊性纤维化或慢性阻塞性肺病个体的稠黏液变稀。NAC可通过静脉内、通过口服或雾化吸入服用。NAC的常见副作用包括口服NAC时的恶心和呕吐。NAC还可引起皮肤发红、瘙痒和非免疫型变态反应。NAC有多个假定的作用靶标,且NAC对CNS的渗透性差。据报道,NAC引起恶心和呕吐,诱发支气管痉挛,减缓血液凝固,并以剂量依赖性方式诱发神经毒性。这些问题对于出血性中风患者来说可能是个问题。

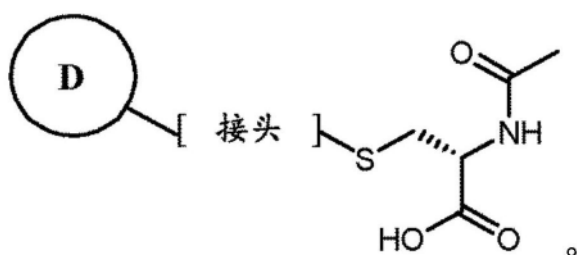
[0029] 本公开描述了至少一种化合物或其药学上可接受的盐用于治疗病况的用途。在一些实施方案中,该化合物为N-乙酰半胱氨酸(NAC)、NAC酰胺(NACA)、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物或NAC树枝状高分子(D-NAC)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该化合物是NAC前药或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该化合物为NAC。在一些实施方案中,该化合物是NAC衍生物。

在一些实施方案中,NAC衍生物是GSH。

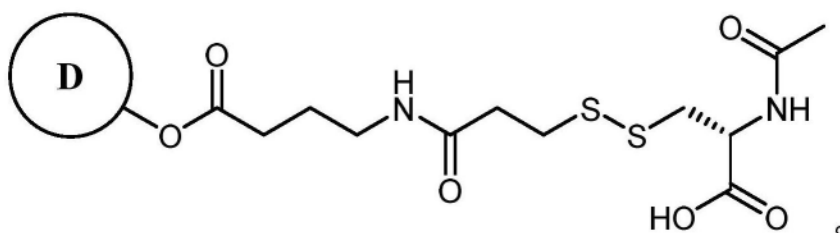


[0030] 在一些实施方案中,该化合物为NAC树枝状高分子。树枝状高分子NAC(D-NAC)是树枝状高分子缀合物,其中NAC通过二硫键与树枝状高分子的表面共价结合。在一些实施方案中,D-NAC包含聚酰胺型胺(PAMAM)羟基树枝状高分子。在一些实施方案中,D-NAC包含聚甘油硫酸酯树枝状高分子。在一些实施方案中,D-NAC包含聚胺树枝状高分子。在一些实施方案中,D-NAC包含聚酰胺树枝状高分子。在一些实施方案中,D-NAC包含接头。在一些实施方案中,GABA包含 γ -氨基丁酸(GABA)接头。在一些实施方案中,D-NAC包含3-(2-吡啶基二硫基)丙酸琥珀酰亚胺基酯(SPDP)接头。

[0031] 在一些实施方案中,D-NAC具有下式:



[0032] 在一些实施方案中,D-NAC具有下式:



本发明的化合物的纯度

[0033] 可将本公开的任何化合物纯化。本文中的化合物可为至少1%纯度、至少2%纯度、至少3%纯度、至少4%纯度、至少5%纯度、至少6%纯度、至少7%纯度、至少8%纯度、至少9%纯度、至少10%纯度、至少11%纯度、至少12%纯度、至少13%纯度、至少14%纯度、至少15%纯度、至少16%纯度、至少17%纯度、至少18%纯度、至少19%纯度、至少20%纯度、至少21%纯度、至少22%纯度、至少23%纯度、至少24%纯度、至少25%纯度、至少26%纯度、至少27%纯度、至少28%纯度、至少29%纯度、至少30%纯度、至少31%纯度、至少32%纯度、至少33%纯度、至少34%纯度、至少35%纯度、至少36%纯度、至少37%纯度、至少38%纯度、至少39%纯度、至少40%纯度、至少41%纯度、至少42%纯度、至少43%纯度、至少44%纯度、至少45%纯度、至少46%纯度、至少47%纯度、至少48%纯度、至少49%纯度、至少50%纯度、至少51%纯度、至少52%纯度、至少53%纯度、至少54%纯度、至少55%纯度、至少56%纯度、至少57%纯度、至少58%纯度、至少59%纯度、至少60%纯度、至少61%纯度、至少62%纯度、至少63%纯度、至少64%纯度、至少65%纯度、至少66%纯度、至少67%纯度、至少68%纯度、至少69%纯度、至少70%纯度、至少71%纯度、至少72%纯度、至少73%纯度、至少74%纯度、至少75%纯度、至少76%纯度、至少77%纯度、至少78%纯度、至少79%纯度、至少80%纯度、至少81%纯度、至少82%纯度、至少83%纯度、至少84%纯度、至少85%纯度、至少86%纯度、至少87%纯度、至少88%纯度、至少89%纯度、至少90%纯度、至少91%纯度、至少92%纯度、至少93%纯度、至少94%纯度、至少95%纯度、至少96%纯度、至少97%纯度、至少98%纯度、至少99%纯度、至少99.1%纯度、至少99.2%纯度、至少99.3%纯度、至少99.4%纯度、至少99.5%纯度、至少99.6%纯度、至少99.7%纯度、至少99.8%纯度或至少99.9%纯度。

检测方法和临床评估工具

[0034] 磁共振波谱 (MRS) 是与磁共振成像 (MRI) 相关的技术。MRS也称为核磁共振 (NMR) 波谱,是一种非侵入性、无电离辐射的分析技术,其可以检测和测量器官(例如脑)中的代谢变化。MRS从水和脂肪中的氢质子获取信号,其大约比MRS检测到的分子的丰度大1000倍。在一些实施方案中,MRS用于从脑部的单个局部区域(称为“体素(voxel)”)获取信号。在一些实施方案中,MRS可用于确定脑部区域中生化物质的相对浓度。在一些实施方案中,MRS可用于确定脑部区域的物理性质。

[0035] 在一些实施方案中,MRS可用于确定脑部区域中代谢物的相对浓度。在一些实施方案中,本公开的方法测量鼻内施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后神经代谢标志物的浓度。在一些实施方案中,本公开的方法测量鼻内施用NAC后GSH的浓度。在一些实施方案中,本公开的方法测量鼻内施用NAC后GSH的浓度变化。

[0036] 本文还公开了通过监测本公开的化合物的吸收来治疗脑部病症的方法。在一些实施方案中,将NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐施用给对象,并基于脑部的MRS分析来改变NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物或D-NAC、或其药学上可接受的盐的给药,以确定鼻内施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后的神经代谢物的浓度。在一些实施方案中,NAC衍生物是GSH。

[0037] 在一些实施方案中,神经代谢标志物是NAC神经代谢物。在一些实施方案中,神经

代谢物为N-乙酰天冬氨酸、乳酸、谷氨酸、 γ -氨基丁酸或谷胱甘肽。在一些实施方案中,NAC神经代谢物为谷胱甘肽。在一些实施方案中,NAC神经代谢物为N-乙酰天冬氨酸。

[0038] 在一些实施方案中,本公开的方法可检测NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐作为半胱氨酸前体的作用。在一些实施方案中,NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐可增加GSH合成。在一些实施方案中,NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐可调节 γ -氨基丁酸(GABA)神经传递。在一些实施方案中,可通过量化来自半胱氨酸部分的 β -CH₂ MRS签名(signature)以测量GSH的变化来评估NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐作为半胱氨酸前体的作用。

[0039] 本公开的方法还可包括Meshcher-Garwood点分辨波谱法(MEGA-PRESS)。在一些实施方案中,本公开的方法可以使用MEGA-PRESS单独地但同时地测量NAC和GSH两者共同的 β -CH₂ MRS签名的药物施用后变化。在一些实施方案中,本公开的方法可以使用MEGA-PRESS来确定 β -CH₂ MRS签名的相对给药后增加。在一些实施方案中,本公开的方法可以使用MEGA-PRESS以区域特异性方式确定NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐到NAC代谢物的转化。在一些实施方案中,本公开的方法可以使用MEGA-PRESS以区域特异性方式确定NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐到GSH的转化。在一些实施方案中,本公开的方法可以使用MEGA-PRESS以时间特异性方式确定NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐到GSH的转化。

[0040] 在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以至少优化施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐的递送参数。在一些实施方案中,递送参数是剂量。在一些实施方案中,递送参数是剂量间隔。在一些实施方案中,递送参数是剂量递送系统。

[0041] 在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以优化NAC在脑中的存在。在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以优化GSH在脑中的存在。在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以优化NAC和GSH在脑中的存在。

[0042] 在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以优化NAC在脑部区域中的存在。在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以优化GSH在脑部区域中的存在。在一些实施方案中,本公开的方法在施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐后检测并量化NAC神经代谢物的浓度变化,以优化NAC和GSH在脑部区域中的存在。

[0043] 本公开的方法还可包括获取用于分析的生物样品。在一些实施方案中,该方法还

包括量化血浆样品中的游离NAC的量。在一些实施方案中,该方法还包括量化血浆样品中的总NAC的量。在一些实施方案中,该方法还包括量化血浆GSH的量。在一些实施方案中,该方法还包括量化还原GSH与氧化GSH的比例(GSH/GSSG)。在一些实施方案中,该方法还包括量化脑脊液样品中NAC或NAC代谢物的量。

[0044] 有几种工具可用于诊断和评估脑部病况例如轻度创伤性脑损伤的临床和神经心理学特征。在一些实施方案中,可使用标准物理和神经系统检查以及具有更广泛适用性的神经心理测验组系(neuropsychometric batteries)和量表(例如格拉斯哥昏迷量表)来诊断和评估具有CNS病况的对象。

[0045] 脑震荡后症状评分(PCSS):PCSS评分由22个项目组成,以7分制评估症状。0对应于无症状,6对应于严重症状。PCSS评分对11岁及以上的对象在识别临床诊断为脑震荡的个体和预测长期恢复方面有实用性。PCSS评分还展现了重测信度。

[0046] 分级症状检查表(GSC):GSC由16个项目组成,以7分制评分。GSC量表适用于13岁及以上的对象,并包含三因素结构(认知、躯体和神经行为)。GSC量表已展现在平衡和认知表现方面的内部效度、重测信度和聚合效度。

[0047] 标准化脑震荡评估工具(SCAT):SCAT是医疗专业人员使用的标准化工具,并结合了其他评估量表,如GCS、Maddocks记忆评估问题、PCSS和其他神经学和认知测试。

[0048] 脑震荡后即时评估和认知测试(ImPACT):ImPACT是计算机化的测试测验组系,具有三个组分,如人口统计学数据、神经心理学测试和PCSS。ImPACT的优势在于包括认知评估(例如,注意力、处理速度、冲动和反应时间)。结合mTBI症状量表,ImPACT的灵敏度为81.9%,且特异性为89.4%。ImPACT不受实质性实践效果的影响。

[0049] King-Devick量表:King-Devick量表是在颅脑损伤后迅速实施的一项简短测试,其中对象必须阅读测试卡上的字母和数字模式。King-Devick量表评估语言、注意力和眼球运动,所有这些都可能在CNS病况例如脑震荡中受损。King-Devick量表在1-2年比较时间内的重测信度与其他标准评估方法相当。

[0050] 生物标志物和成像:电生理学技术、成像技术和血液检测可用于评估对象的CNS病况。事件相关电位(EPR)可用于评估时间锁定在永久性(perpetual)或认知任务上的计算机处理脑电图(EEG)信号。在一些实施方案中,计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)可用于诊断或跟踪CNS病况的发展。在一些实施方案中,弥散张量成像可用于诊断或跟踪CNS病况的进展。

施用方法

[0051] 本公开的化合物可通过各种形式和途径(包括例如静脉内、皮下、肌内、口服、肠胃外、眼、皮下、经皮、鼻、阴道和局部施用)以治疗有效量作为药物组合物施用。在一些实施方案中,可鼻内施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0052] 本公开的化合物或药物组合物可以以局部方式施用,例如鼻内施用。鼻内施用是一种通过鼻吹入药物的施用途径。在一些实施方案中,鼻内施用可局部施用本公开的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,鼻内施用可全身施用本公开的化合物或药物组合物。

[0053] 鼻腔的易于接近的丰富血管丛允许局部施用的药物快速达到治疗有效的血液水平,同时避免静脉留置针。在一些实施方案中,鼻施用可用于将本公开的化合物或药物组合物的化合物递送到血流。在一些实施方案中,鼻施用可用于将本公开的化合物或药物组合物递送到

血液。在一些实施方案中，鼻施用将本公开的化合物或药物组合物递送到血液，血液然后进入脑部。鼻内施用本文公开的化合物或药物组合物避免胃肠道破坏和肝首过代谢，这允许化合物或药物组合物与口服施用相比具有最有成本效益和快速生物可利用。在一些实施方案中，与口服施用相比，鼻内施用本公开的化合物或药物组合物可使化合物或药物组合物的生物利用度更可预测。

[0054] 在一些实施方案中，鼻内施用本公开的化合物或药物组合物可具有大于皮下或肌肉内施用的吸收率。在一些实施方案中，鼻内施用本公开的化合物或药物组合物可产生大于皮下或肌肉内施用的血浆浓度。在一些实施方案中，鼻内施用本公开的化合物或药物组合物可快速实现治疗性脑部和脊髓药物浓度。

[0055] 本公开的液体药物组合物可以使用装置鼻内施用给对象。在一些实施方案中，可通过吸管以滴的形式递送液体制剂。在一些实施方案中，可使用导管和喷射管（例如，鼻腔导管和喷射管）递送液体制剂。在一些实施方案中，可使用挤压瓶递送液体制剂。

[0056] 在一些实施方案中，可使用机械喷雾泵鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用定量喷雾泵鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用单剂量或双剂量喷雾装置递送液体制剂。在一些实施方案中，可使用加压定量鼻用吸入器（pMDI）递送液体制剂。

[0057] 在一些实施方案中，可使用气体驱动喷雾系统或雾化器鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用氮气驱动系统鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用粉状喷雾器或雾化器鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用VibrENT脉动膜喷雾器鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用Aeroneb Solo振动网喷雾器鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用ViaNase雾化器鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用TeleflexLMA®MAD Nasal™鼻内黏膜雾化装置鼻内施用液体制剂。在一些实施方案中，可使用Aptar CPS 5-mL鼻泵鼻内施用液体制剂。

[0058] 在一些实施方案中，可使用装置鼻内施用粉末制剂。在一些实施方案中，可使用鼻用粉末吸入器鼻内施用粉末制剂。在一些实施方案中，可使用鼻用粉末喷雾器鼻内施用粉末制剂。在一些实施方案中，可使用鼻用粉末吹入器鼻内施用粉末制剂。在一些实施方案中，可使用呼吸动力Bi-Directional™技术装置鼻内施用粉末制剂。

[0059] 本公开的化合物或药物组合物可在不同体位施用。在一些实施方案中，可将本公开的化合物或药物组合物以仰卧位施用给对象。在一些实施方案中，可将本公开的化合物或药物组合物以坐位施用给对象。

药物组合物

[0060] 本发明的药物组合物可以是本文所述的任何药物化合物与其他化学组分，例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的组合。药物组合物有助于向生物体施用该化合物。本发明的药物组合物可在例如用例如另一药剂治疗对象之前、期间或之后使用。

[0061] 对象可以是例如老年人、成年人、青少年、青春期前儿童、儿童、幼儿、婴儿、新生儿和非人类动物。在一些实施方案中，对象是患者。

[0062] 在实施本文提供的治疗或使用方法时，以药物组合物的形式向患有待治疗的疾病或病况的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物。在一些实施方案中，对象是哺乳动物，例如人类。根据疾病的严重程度、对象的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他

因素,治疗有效量可能会有很大差异。这些化合物可以单独使用,或者可以作为混合物的组分与一种或多种治疗剂组合使用。

[0063] 药物组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体来配制,所述载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性化合物加工成可药学上使用的制剂。根据选择的施用途径,可以对制剂进行改良。包含本文所述的化合物的药物组合物可以例如通过混合、溶解、乳化、封装、包埋或压缩过程来制造。

[0064] 药物组合物可包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及本文描述为游离碱或药学上可接受的盐形式的化合物。药物组合物可包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含稳定剂。在一些实施方案中,稳定剂为 **Captisol®**、**Monosteol™**、**Vivapur® MCG 591P**、**Vivapur® MCG 611P**、**Vivapur® MCG 811P**、**Neosorb** 山梨醇溶液甜味剂涂层、**HiCel MCG 581**、**HiCel MCG591**、或 **HiCel MCG611**。

[0065] 在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含吸收促进剂。在一些实施方案中,吸收促进剂为肽或蛋白质。在一些实施方案中,吸收促进剂为降钙素、去氨加压素、胰岛素、亮丙瑞林或奥曲肽。在一些实施方案中,吸收促进剂为非肽大分子。在一些实施方案中,吸收促进剂为肝素、低分子量肝素、依诺肝素、磺达肝素、寡核苷酸或万古霉素。在一些实施方案中,吸收促进剂为亲水性小分子。在一些实施方案中,吸收促进剂为氨基糖苷、阿米卡星、庆大霉素、两性霉素B或双膦酸盐。

[0066] 制备包含本文所述的化合物的组合物的方法包括用一种或多种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体配制化合物以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括例如,粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊和扁囊剂。液体组合物包括例如,其中溶有化合物的溶液、包含化合物的乳液、或包含脂质体、胶束的溶液、或包含本文所公开的化合物的纳米颗粒。半固体组合物包括例如,凝胶、悬浮液和乳膏。组合物可以是液体溶液或悬浮液、适于在使用前在液体中溶解或悬浮的固体形式,或作为乳液。这些组合物还可以含有少量无毒的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂和其他药学上可接受的添加剂。

[0067] 适用于本发明的剂型的非限制性实例包括液体、粉末、凝胶、纳米悬浮液、纳米颗粒、微凝胶、水性或油性悬浮液、乳液及其任何组合。

[0068] 适于在本发明中使用的药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括粘合剂、崩解剂、抗粘附剂、抗静电剂、表面活性剂、抗氧化剂、包衣剂、着色剂、增塑剂、防腐剂、悬浮剂、乳化剂、抗微生物剂、球化剂及其任何组合。

[0069] 本公开的药物组合物可以是水溶液的形式。在一些实施方案中,药物组合物可包含在水溶液中的约5%至约10%、约10%至约15%、约15%至约20%、约20%至约25%、或约25%至约30%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在水溶液中的约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、或约30%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在水溶液中的约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、或约20%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些

实施方案中,本公开的药物组合物可包含在水溶液中的约15%的NAC、NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在水溶液中的约20%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在水溶液中的约25%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。

[0070] 本公开的药物组合物可为干粉形式。在一些实施方案中,药物组合物可包含在干粉制剂中的约5%至约10%、约10%至约15%、约15%至约20%、约20%至约25%、或约25%至约30%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在干粉制剂中的约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、或约30%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在干粉制剂中的约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、或约20%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在水溶液中的约15%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在干粉制剂中的约20%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开的药物组合物可包含在干粉制剂中的约25%的NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐。

[0071] 药学上可接受的赋形剂的非限制性实例可例如,在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover, John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton, Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999)中找到,其各自的全部内容均通过引用并入。

[0072] 可以以任何顺序或同时施用多种治疗剂。在一些实施方案中,本发明的化合物与另一种治疗剂结合施用、或在使用另一种治疗剂治疗之前或之后施用。如果同时,则可以以单一、统一形式或多种形式提供多种治疗剂,例如,作为多个单独的丸剂。这些试剂可以一起或分开包装,在单个包装中或在多个包装中。可以以多剂量形式给予一种治疗剂或所有的治疗剂。如果不是同时,则多剂量之间的时间可以变化多达大约一个月。

[0073] 本文所述的治疗剂可以在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有治疗剂的组合物的时间可以变化。例如,组合物可用作预防剂,并且可以连续地施用于具有疾病或病况倾向的对象,以减少疾病或病况发生的可能性。可在症状出现期间或之后尽快向对象施用组合物。可在症状出现首个48小时内、症状出现首个24小时内、症状出现首个6小时内或症状出现3小时内开始施用治疗剂。初始施用可以通过任何可行的途径,例如使用本文所述的任何制剂通过本文所述的任何途径。

[0074] 在检测到或怀疑疾病或病况发生后,可以在可行的情况下尽快施用化合物,并持

续治疗疾病所需的时间长度,诸如,从约1个月至约3个月。在一些实施方案中,可以施用化合物的时间长度可为约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周、约4周、约1个月、约5周、约6周、约7周、约8周、约2个月、约9周、约10周、约11周、约12周、约3个月、约13周、约14周、约15周、约16周、约4个月、约17周、约18周、约19周、约20周、约5个月、约21周、约22周、约23周、约24周、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、约21个月、约22个月、约23个月、约2年、约2.5年、约3年、约3.5年、约4年、约4.5年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、或约10年。治疗的长度可针对每个对象而变化。

[0075] 可以多于一次施用本公开的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,可每日施用一次本公开的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,可每日施用两次本公开的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,可每日施用三次本公开的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,可以施用本公开的化合物或药物组合物,并且可以重复施用至少一次。在一些实施方案中,化合物或药物组合物的施用可重复一次。在一些实施方案中,化合物或药物组合物的施用可重复两次。在一些实施方案中,化合物或药物组合物的施用可重复三次。

[0076] 在一些实施方案中,可在约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天、或约31天后重复施用化合物或药物组合物。在一些实施方案中,可在约7天后重复施用化合物或药物组合物。在一些实施方案中,可在约14天后重复施用化合物或药物组合物。

[0077] 本文所述的药物组合物可以是适于单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,制剂分为含有适当数量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是包含离散数量的制剂的包装形式。非限制性实例是包装的注射剂、小瓶或安瓶。水性悬浮液组合物可包装在单剂量不可再封闭容器中。例如,可与防腐剂或不与防腐剂结合使用多剂量可再封闭容器。注射用制剂可以以单位剂型呈现,例如,在安瓶中,或在含有防腐剂的多剂量容器中。

[0078] 本文提供的药物组合物可与其他疗法结合施用,例如,化学疗法、放射疗法、手术、抗炎剂和选择的维生素。其他药剂可在药物组合物之前、之后或与药物组合物同时施用。

[0079] 取决于预期的施用方式,药物组合物可以是固体、半固体或液体剂型的形式,诸如,粉末剂、液体、悬浮液、洗剂、乳膏或凝胶,例如,适合单次施用精确剂量的单位剂型。

[0080] 对于固体组合物,无毒固体载体包括例如,医药级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖和碳酸镁。

[0081] 适用于本公开的剂型的非限制性实例包括液体、酞剂、纳米悬浮液、水性或油性悬浮液、滴剂、糖浆及其任何组合。适用于本公开的药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括造粒剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、甜味剂、助流剂、抗粘附剂、抗静电剂、表面活性剂、抗氧化剂、树胶、包衣剂、着色剂、调味剂、包衣剂、增塑剂、防腐剂、悬浮剂、乳化剂、植物纤维素材料和球化剂及其任何组合。

[0082] 本发明的组合物可以包装成试剂盒。在一些实施方案中,试剂盒包括关于该组合物的施用/使用的书面说明。例如,书面材料可以是标签。书面材料可以建议施用的条件方法。说明书为对象和监督医生提供最佳指导,以实现通过施用疗法获得最佳临床结果。书面材料可以是标签。在一些实施方案中,标签可由监管机构,例如美国食品和药物管理局

(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)或其他监管机构批准。

给药

[0083] 本文所述的化合物或药物组合物可以是适于单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,制剂分为含有适当数量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是包含离散数量的制剂的包装形式。非限制性实例是小瓶或安瓶中的液体。水性悬浮液组合物可包装在单剂量不可再封闭容器中。例如,可与防腐剂结合使用多剂量可再封闭容器。肠胃外注射用制剂可以以单位剂型呈现,例如,在安瓶中,或在含有防腐剂的多剂量容器中。

[0084] 剂量可以用药物的量除以对象的质量来表示,例如每千克对象体重的药物毫克数。本文所述的化合物可以以约1mg至约2000mg;约100mg至约2000mg;约10mg至约2000mg;约5mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约50mg至约250mg、约100mg至约200mg、约1mg至约50mg、约50mg至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg、约450mg至约500mg、约500mg至约550mg、约550mg至约600mg、约600mg至约650mg、约650mg至约700mg、约700mg至约750mg、约750mg至约800mg、约800mg至约850mg、约850mg至约900mg、约900mg至约950mg、或约950mg至约1000mg的范围存在于组合物中。在一些实施方案中,本公开的方法施用约100mg至约400mg的治疗有效量。

[0085] 在一些实施方案中,以约5mg/kg至约50mg/kg、250mg/kg至约2000mg/kg、约10mg/kg至约800mg/kg、约50mg/kg至约400mg/kg、约100mg/kg至约300mg/kg、或约150mg/kg至约200mg/kg范围内的量施用化合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约20mg/kg至约400mg/kg的范围存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约20mg/kg至约240mg/kg的范围存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约75mg/kg至约150mg/kg的范围存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约75mg/kg至约150mg/kg的范围存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约100mg/kg至约150mg/kg的范围存在于组合物中。

[0086] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约75mg/kg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约100mg/kg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约150mg/kg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约200mg/kg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约250mg/kg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约400mg/kg的量存在于组合物中。

[0087] 本文所述的化合物可以以约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg、或约2000mg的量存在于组合物中。

[0088] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约100mg、约120mg、约140mg、约

160mg、约180mg、约200mg、约220mg、约240mg、约260mg、约280mg、或约300mg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约150mg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约170mg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约280mg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约300mg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约350mg的量存在于组合物中。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以以约400mg的量存在于组合物中。

联合疗法

[0089] 本公开的化合物或药物组合物可与至少一种附加治疗剂一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物或药物组合物可与一种附加治疗剂一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物或药物组合物可与两种附加治疗剂一起施用。在一些实施方案中,本公开的化合物或药物组合物可与三种附加治疗剂一起施用。

[0090] 在一些实施方案中,治疗剂为5-脂氧合酶(lipogenase)-激活蛋白(FLAP)抑制剂。在一些实施方案中,FLAP抑制剂为MK-866(L 663536)、喹夫拉朋(quiiflapon)(MK-591)、非夫拉明(fiboflapon)(GSK2190915;AM-803)、维夫拉朋(veliflapon)(BAY X 1005;DG-031)、AM679或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,治疗剂为谷胱甘肽。在一些实施方案中,治疗剂是谷胱甘肽修饰的纳米颗粒。

[0091] 在一些实施方案中,治疗剂是组织蛋白酶B抑制剂。在一些实施方案中,组织蛋白酶B抑制剂为抗蛋白酶二盐酸盐、CA-074、CA-074甲酯、钙蛋白酶抑制剂I、钙蛋白酶抑制剂II、胰凝乳蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、E-64、亮抑酶肽三氟乙酸盐、组织蛋白酶原B片段、Z-Leu-Leu-Leu氟甲基酮。在一些实施方案中,组织蛋白酶B抑制剂为抗蛋白酶二盐酸盐。在一些实施方案中,组织蛋白酶B抑制剂为CA-074。在一些实施方案中,组织蛋白酶B抑制剂为半胱氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施方案中,组织蛋白酶B抑制剂为胰凝乳蛋白酶抑制剂。

[0092] 在一些实施方案中,治疗剂为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂。在一些实施方案中,PARP抑制剂为奥拉帕利(olaparib)、芦卡帕利(rucaparib)、尼拉帕利(niraparib)、他拉唑帕利(talazoparib)、维利帕利(veliparib)、帕米帕利(pamiparib)、芦卡帕利、CEP9722、E7016、Iniparib或3-氨基苯甲酰胺。在一些实施方案中,PARP抑制剂为奥拉帕利。在一些实施方案中,PARP抑制剂为芦卡帕利。在一些实施方案中,PARP抑制剂为尼拉帕利。在一些实施方案中,PARP抑制剂为他拉唑帕利。

[0093] 在一些实施方案中,治疗剂为丙磺舒(probenecid)。在一些实施方案中,治疗剂为苯羟基丙氨酸(phenserine)。在一些实施方案中,治疗剂为多巴胺能药剂。

治疗方法

[0094] 本公开描述了化合物用于治疗脑部病况的用途。在一些实施方案中,脑部病况是神经病症。神经病症是神经系统的任何病症。脑部、脊髓或其他神经的结构、生化或电异常可导致一系列症状。神经病症引起的症状的实例包括瘫痪、肌无力、协调不良、感觉丧失、惊厥、意识模糊、疼痛和意识水平改变。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗脑损伤例如脑叶(例如,基底神经节、小脑或脑干)损伤、额叶损伤、顶叶损伤、颞叶损伤或枕叶损伤的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物根据类型治疗脑功能障碍的用途:失

语症(语言)、书写障碍(书写)、构音障碍(言语)、失用症(运动序列模式)、失认症(识别事物或人)或健忘症(记忆)。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗脊髓病症、周围神经病变和其他周围神经系统病症、颅神经病症(例如,三叉神经痛)、自主神经系统病症(例如,家族性自主神经异常、多系统萎缩)或惊厥病症(即,癫痫)的用途。

[0095] 在一些实施方案中,脑部病况是中枢和周围神经系统的运动障碍,例如特发性震颤、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、图雷特综合征、多发性硬化症、帕金森病或周围神经病变。在一些实施方案中,运动障碍是帕金森病。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗睡眠障碍(例如,发作性睡病)、偏头痛和其他类型的头痛或中枢神经病变的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗神经精神疾病例如注意缺陷多动障碍、孤独症或强迫症的用途。

[0096] 在一些实施方案中,脑部病况是CNS病况。CNS病症是一组影响共同构成CNS的脑部或脊髓的结构或功能的神经系统病症。本公开描述了化合物用于治疗由创伤性脑损伤、脑震荡、脑震荡后综合征、感染、退化(例如,退行性脊柱病症)、结构缺陷(例如,无脑、尿道下裂、脊柱裂、小脑回畸形、多小脑回畸形、双侧额顶叶多小脑回畸形或巨脑回畸形)、肿瘤、自身免疫性病症或中风引起的CNS病症的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗创伤性脑损伤的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗蛛网膜下腔出血的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗脑震荡的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗脑震荡后综合征的用途。

[0097] 在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗中风的用途。中风是一种医学病况,其中流向脑部的血液不足导致细胞死亡。中风的两种主要类型是由于缺乏血液流动导致的缺血性中风,和由于出血导致的出血性中风。中风的迹象和症状可能包括身体一侧不能移动或失去感觉,理解或说话方面的问题,以及一侧失明。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗出血性中风的用途。在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗ICH中风的用途。

[0098] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗脑功能障碍。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗失语症(语言)、书写障碍(书写)、构音障碍(言语)、失用症(运动序列模式)、失认症(识别事物或人)或健忘症(记忆)。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗脊髓病症、周围神经病变、周围神经系统病症、颅神经病症、自主神经系统病症或惊厥病症。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗颅神经病症,例如三叉神经痛。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗自主神经系统病症,例如,家族性自主神经异常或多系统萎缩。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗惊厥病症,例如癫痫。

[0099] 在一些实施方案中,本公开描述了化合物用于治疗脑癌的用途。在一些实施方案中,脑癌是脑或脊髓的星形细胞瘤。在一些实施方案中,脑癌是脑干胶质瘤。在一些实施方案中,脑癌是多形性胶质母细胞瘤。在一些实施方案中,脑癌是脑膜瘤。在一些实施方案中,脑癌是室管膜瘤。在一些实施方案中,脑癌是少突胶质细胞瘤。在一些实施方案中,脑癌是混合型神经胶质瘤。在一些实施方案中,脑癌是垂体癌。在一些实施方案中,脑癌是颅咽管瘤。在一些实施方案中,脑癌是生殖细胞瘤、松果体区肿瘤、髓母细胞瘤或原发性CNS淋巴瘤。

[0100] 施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐可改变脑部区域中NAC神经代谢物的浓度。在一些实施方案中,施用增加脑部区域中NAC神经代谢物的浓度。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约20%至约300%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约5%至约10%、约10%至约15%、约15%至约20%、约20%至约25%、约25%至约30%、约30%至约35%、约35%至约40%、约40%至约45%、约45%至约50%、约50%至约55%、约55%至约60%、约60%至约65%、约65%至约70%、约70%至约75%、约75%至约80%、约80%至约85%、约85%至约90%、约90%至约95%、或约95%至约100%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约100%至约110%、约110%至约120%、约120%至约140%、约140%至约160%、约160%至约180%、约180%至约200%、约200%至约220%、约220%至约240%、约240%至约260%、约260%至约280%、或约280%至约300%。

[0101] 在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约100%、约110%、约120%、约130%、约140%、约150%、约160%、约170%、约180%、约190%、约200%、约210%、约220%、约230%、约240%、约250%、约260%、约270%、约280%、约290%、或约300%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约50%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约100%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约150%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中NAC神经代谢物的浓度增加约200%。

[0102] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐调节脑部区域中的NAC神经代谢物/水比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐调节脑部区域中的GSH/水比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐增加脑部区域中的GSH/水比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐调节脑部区域中的NAA/水比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐增加脑部区域中的NAA/水比例。

[0103] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的GSH/水比例增加约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/水比例增加约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/水比例增加约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/水比例增加约30%。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的GSH/水比例降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/水比例降低约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/水比例降低约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/水比例降低约30%。

[0104] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的NAA/水比例增加约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/水比例增加约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/水比例增加约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/水比例增加约30%。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的NAA/水比例降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/水比例降低约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/水比例降低约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/水比例降低约30%。

[0105] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐调节脑部区域中的NAC神经代谢物/肌酸比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐调节脑部区域中的GSH/肌酸比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐增加脑部区域中的GSH/肌酸比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐调节脑部区域中的NAA/肌酸比例。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐增加脑部区域中的NAA/肌酸比例。

[0106] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的GSH/肌酸比例增加约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/肌酸比例增加约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/肌酸比例增加约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/肌酸比例增加约30%。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的GSH/肌酸比例降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/肌酸比例降低约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/肌酸比例降低约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的GSH/肌酸比例降低约30%。

[0107] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的NAA/肌酸比例增加约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/肌酸比例增加约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/肌酸比例增加约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/肌酸比例增加约30%。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐使脑部区域中的NAA/肌酸比例降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约

50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/肌酸比例降低约10%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/肌酸比例降低约20%。在一些实施方案中,施用使脑部区域中的NAA/肌酸比例降低约30%。

[0108] 在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐可使脑部区域中的GSH/肌酸比例增加并使NAA/肌酸比例降低。在一些实施方案中,施用NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物、或D-NAC、或其药学上可接受的盐可使脑部区域中的GSH/肌酸比例增加约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%;并使NAA/肌酸比例降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。

实施例

实施例1:鼻内NAC的脑部生物利用度和安全性的I期研究

[0109] 在健康志愿者中进行了一项单点、单盲、开放标签的六部分I期研究,以利用NAC衍生的神经代谢物的¹H-MRS测量来评估IN NAC的脑部生物利用度、安全性和耐受性。评估三个剂量的IN NAC对NAC衍生的神经代谢物的脑部生物利用度,并与IN GSH的效果进行比较。此外,还评估了不同制剂、给药装置和IN施用期间的体位的影响。NAC的对比脑部生物利用度是在通过IN、IV或口服施用来施用NAC后测量的。使用¹H-MRS测定通过IN、IV或口服施用7天重复给药NAC的效果。

[0110] 在IN NAC的单次递增和重复剂量研究期间,获得NAC衍生的脑部代谢物的给药前和给药后¹H-MRS的测量值。还获得了NAC(游离和总)、半胱氨酸、GSH的血液水平和GSH/GSSG比例,并在重复给药7天之前和之后获得脑脊液(CSF)NAC的测量值。安全性和耐受性通过不良事件报告、身体神经系统检查结果、实验室测试结果、心电图(ECG)结果和对鼻内耐受性的具体评估结果来进行评估。

[0111] 对于研究的每个部分,参与者在第1天的IP施用前最长28天开始接受筛查。对象在进行任何研究特定的程序或评估之前需要签署知情同意书(ICF)。根据纳入和排除标准,将符合研究条件的参与者纳入研究。在研究的每个部分,通过不良事件评估(AE)、脆弱性评估评分工具(VAS-T)和改良鼻症状总分表(TNSS-M)、心电图(ECG)结果、生命体征、体格和神经系统检查、血液测试和尿液测试来监测安全性。

[0112] 通过测量剂量对NAC衍生的神经代谢物的影响,确定单剂量的IN GSH和单次递增剂量的IN NAC的药代动力学(PK)和药效学(PK)性质,所述影响是通过1)GSH和NAC的N-半胱氨酰共振以及NAC和N-乙酰天冬氨酸(NAA)的N-乙酰共振的¹H-MRS测量值,表示为背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶和纹状体中体素的水或肌酸共振的比例;和2)GSH、游离和总NAC、半胱氨酸的外周血浓度和RBC GSH/GSSH比例评估的。在研究的每个部分中,完成MRS分析,并在给药后1、3、6和24小时和给药前提取PK样品。

[0113] 通过使用MRS测量感兴趣的体素中NAC衍生的神经代谢物来确定在IP施用期间在不同给药条件、制剂、使用不同装置和参与者体位下施用的IN NAC的效果。测量每天两次给药IN NAC持续7天对经MRS测定的以下项的影响:1)感兴趣的体素中的上述NAC衍生的神经

代谢物的水平,2) CSF NAC水平,和3) GSH、游离和总NAC、半胱氨酸的外周血浓度和RBC GSH/GSSH比例。

[0114] 参与者群体:该研究在72名健康男性和女性志愿者中进行,在知情同意时包括在内。可包括有生育潜能的女性(WOCBP),并且其在研究期间从筛查到研究完成(包括随访期)以及在最后一次IP剂量后至少90天内需要避孕。WOCBP必须在筛查和IP施用前证明妊娠测试阴性。每个参与者的最长参与时间(筛查到研究完成)为约64-78天。

[0115] 入选标准:1) 知情同意时包括在内的年龄在18至45岁之间的健康志愿者;2) 根据病史、体格检查、生命体征、实验室测试和ECG确定的总体健康状况良好。可允许由主要研究者(PI)或指定医生判断为无临床意义的孤立超量值:必须在参与者的原始文件中记录作出此项决定的理由;3) 筛查时,体重在50至120kg(含)之间,体重指数(BMI)在19至28kg/m²(含)之间;4) 同意在IP施用前24小时和所有其他门诊就诊前24小时内戒酒;5) 同意在IP施用前14天内和研究期间不使用处方药(节育除外),除非PI和赞助者医学监查员(Sponsor Medical Monitor)批准;6) 同意在IP施用前14天至第7天随访期间,不使用非处方(OTC)药物(包括皮质类固醇、阿司匹林、止痛药、减充血剂、抗组胺药)和草药(包括圣约翰草(St. John's Wort)),除非得到医学监查员批准。允许偶尔使用对乙酰氨基酚(最多2克/天);7) 同意从筛查期开始到第28天随访期间,避免参加竞争性碰撞运动;8) WOCBP必须未怀孕,并且从筛查到研究完成(包括随访期)必须使用可接受的、高效的双屏障避孕方法。双屏障避孕被定义为使用避孕套(男性或女性,通过自我声明)和以下一种形式:既定激素避孕(例如,口服避孕药[OCP]、长效植入式激素、激素注射剂);阴道环或宫内节育器[IUD];筛查前至少6个月有手术绝育的书面证据(如输卵管阻塞、子宫切除术、双侧输卵管切除术或双侧卵巢切除术);WOCBP(通过自我声明,无异性性行为)无需使用避孕措施,当这是他们首选的和惯常的生活方式时。如果这些WOCBP开始或计划开始异性恋关系,则他们从筛查到最后一次服用研究药物后90天必须同意使用上述可接受的、高效的避孕方法。WOCBP在筛查和第-1天时必须为妊娠测试阴性,并愿意在整个研究过程中按要求进行额外的妊娠测试。

[0116] 无生育潜力的女性(非WOCBP)必须处于绝经后 ≥ 12 个月。在筛查闭经女性参与者时,通过检测卵泡刺激素(FSH)水平 ≥ 40 IU/mL来确认绝经后状态。非WOCBP无需使用避孕措施。周期性禁欲(如日历、排卵、征状体温、排卵后方法)和体外射精不被视为高度有效的节育方法。与WOCBP发生性关系的男性参与者从筛查到最后一次给药研究药物后至少90天必须使用可接受的、高效的双屏障避孕方法。双屏障避孕被定义为使用避孕套(男性或女性,通过自我声明),并且对于WOCBP,使用(通过自我声明)有效的避孕药,包括OCP、长效植入式激素、激素注射剂,阴道环或宫内节育器(通过自我声明)或已接受手术绝育(如输卵管阻塞、子宫切除术、双侧输卵管切除术或双侧卵巢切除术)。

[0117] 男性(通过自我声明,无异性性行为)如果这是他们的首选和惯常生活方式,则无需使用避孕措施。如果这些男性开始或计划开始与WOCBP的异性恋关系,则他们从筛查到最后一次给药研究药物后90天必须同意使用上述可接受的、高效的避孕方法。

[0118] 排除标准:1) 筛查时怀孕或哺乳的女性;2) 鼻腔畸形,已知鼻中隔偏斜;急性或慢性鼻窦炎或最近(< 5 年)有鼻腔和/或鼻咽手术史;3) 过去5年内有惊厥或癫痫史;4) 中重度创伤性脑损伤史;5) 过去1年内有脑震荡史;6) 目前患有任何临床重大疾病或研究者认为应排除参与者的医学病症,或具有其病史,包括(但不限于)心血管、神经系统、肌肉骨骼、血

液、呼吸、皮肤、肝脏或肿瘤疾病或免疫缺陷状态;7) 影响参与研究的精神或行为病况;8) 急性上呼吸道疾病,包括在IP施用前14天内的普通感冒,或在筛查的1个月内患有大病或住院;9) 筛查12周内进行大手术;10) 计划在IP施用前4周内并直到研究结束(包括随访期)进行选择手术的任何参与者;11) 筛查时HIV抗体、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)或丙型肝炎病毒(HCV)抗体的血清学测试呈阳性;12) 近期酗酒或吸毒史(前6个月内);13) 在给药前3个月内吸食烟草或相关产品;14) 在筛查时和/或研究期间的任何时间,对滥用物质的尿液药物检测呈阳性,所述滥用物质包括但不限于可卡因、大麻素类、苯丙胺类、苯二氮卓类、阿片类、三环抗抑郁剂和美沙酮。研究者可决定在阳性结果后对参与者进行一次重新筛查;15) 在筛查和/或研究期间的任何时间的酒精呼气测试呈阳性。要求患者在第1天和研究评估当日在IP施用前至少24小时内戒酒;16) 每天摄取平均超过约500mg/天的咖啡因(包含在5杯茶或咖啡或8罐苏打水或其他含咖啡因产品中);17) 筛查前60天内献血;18) 有活动性药物和/或食物变态反应史或其他需要经常使用药物的活动性变应性疾病史,或有严重变态反应、血管性水肿或过敏反应史;19) 在IP施用30天或5个半衰期(以较长者为准)内接受任何其他实验疗法,包括装置或试验用药剂;20) 由于存在不可拆卸的金属植入物(包括但不限于外科缝合钉、起搏器、钢制IUD等)、幽闭恐惧症或任何其他禁忌症,无法进行MRI扫描。

统计方法

[0119] 药代动力学:使用描述性统计学来总结从基线到每个给药后时间点,目标代谢产物的MRS波谱变化和药代动力学评估(游离和总NAC、半胱氨酸和GSH的浓度以及GSH/GSSG比例和CSF NAC水平)。

[0120] 安全性和耐受性:参与者在研究期间使用视觉模拟量表(VAS)多次对IP耐受性进行评级,其中数值0表示耐受性非常好,数值10表示耐受性非常差。对象还完成了TNSS-M,其以0-3分制评估了五种特定的鼻症状(即,鼻塞、流鼻涕、瘙痒、疼痛和非疼痛性烧灼感)。只有在TNSS-M上评分为“3”(严重)的项目才被报告为不良事件。

[0121] 使用最新版本的《监管活动医学词典》(MedDRA®)对不良事件进行编码。提供了按参与者的AE数据列表,包括逐字术语、首选术语(PT)、系统器官分类(SOC)、严重程度以及与IP的关系。根据SOC、PT、严重程度以及与IP的关系,汇总经历治疗突发不良事件(TEAE)的参与者人数和各个TEAE的次数。针对每次预定访问,总结实验室评估、生命体征评估和ECG参数。提供了每个方案指定时间点相对于基线的变化的总结。

[0122] 使用在研究开始时可用的最新版本的世界卫生组织(WHO)药物词典对先前和合并用药进行编码,并按参与者列出,并使用解剖治疗化学(ATC)(2级)和首选名称按治疗进行总结。按参与者列出了病史、妊娠/FSH检测、尿液药物筛查/酒精呼气测试、体格和神经系统检查以及血清学(HIV、乙型肝炎和丙型肝炎筛查)。

[0123] 主要目标:本研究的主要目标是利用质子磁共振波谱(¹H-MRS)评估健康成年志愿者体内的NAC衍生的代谢标志物相对于基线的变化来评估鼻内(IN)NAC的脑部生物利用度

[0124] 次要目标:本研究的次要目标包括:1) 评估IN NAC的安全性和耐受性;2) 评估IN NAC的时间过程和区域CNS药效学活性;3) 比较IN NAC和IN GSH的药代动力学和药效学活性;4) 比较试验用药品(IP)施用期间的装置和体位,以优化IN NAC的鼻至脑递送;5) 在多次重复IN给药后,评估IN NAC的区域CNS药效学活性和安全性及耐受性;以及6) 评估IN施用后NAC在血液和脑脊液(CSF)中的药代动力学特征。

[0125] 筛查失败:筛查失败被定义为志愿者同意参与临床研究,但随后未被登记。需要一组最少的筛查失败信息,以确保透明地报告筛查失败参与者而满足报告测试发布需求的统一标准,并回应监管机构的查询。最少信息包括筛查失败详细信息、合格标准和任何严重不良事件(SAE)。根据研究者的判断并咨询医学监查员(MM),对不符合本研究参与标准(筛查失败)的个体进行重新筛查。在研究招募期内允许重新筛查。经重新筛查的参与者被分配与初次筛查相同的参与者编号。

[0126] 参与者替换:签署知情同意书(ICF)并登记但未收到IP的参与者可能会被替换。签署ICF、登记并接受IP但随后主动退出、或被动退出或中止研究的参与者,由赞助者决定是否替换。

[0127] 参与者退出标准:参与者可以随时撤回其参与研究的同意书。如果参与者撤回同意书,则记录撤回同意书的日期和原因。鼓励参与者留在诊所完成所有必要的评估,直到研究者认为可以安全出院。直至撤回同意书之日为止的参与者数据包括在分析中。

[0128] 确定撤回的主要原因以及撤回日期,并记录在适当的eCRF上。根据适用法规,参与者有权在任何时候出于任何原因退出研究,但不影响未来的医疗护理。如果参与者因AE而退出,则研究者会安排参与者进行适当的随访护理,直到AE得到解决或已经稳定。追踪未解决的AE,直到最后一次计划随访,或直到PI和MM确定不再需要进一步随访。除AE外,将参与者从研究中排除的其他原因可能包括但不限于撤回同意书、研究者或赞助者的管理决策、方案偏差或参与者不服从。

[0129] 如果参与者要求或决定退出研究,则应尽一切努力完成并报告观察结果,尤其是尽可能彻底地列出的主要目标和次要目标,直至退出之日为止。在可能的情况下,对所有在研究完成之前中止研究的参与者进行测试和评估,包括为随访列出的测试和评估。

[0130] 参与者终止标准:提前终止个体参与者的原因包括:方案偏差或参与者不服从(必须在适当的电子病例报告表[eCRF]上说明);妊娠;严重或重度AE;研究者或赞助者的管理决策;死亡;或其他(必须指定)。

[0131] 失去随访:如果参与者未能返回参加一次预定访问,并且研究人员无法联系到他们,则认为他们失去随访。如果参与者未能返回参加要求的访问,将采取以下措施:现场试图联系参与者,并在2天内重新安排错过的访问,劝告参与者维持指定访问时间表的重要性,并确定参与者是否希望继续参加研究;在参与者被视为失去随访之前,研究者或指定人员会尽一切努力与参与者重新取得联系(三次电话联系以及通过电子邮件和短信联系)。这些接触尝试记录在参与者的病历或研究文件中。如果工作人员无法联系到参与者,则认为参与者退出研究,主要原因是失去随访。

实施例2:试验用药品、剂量和施用模式

[0132] 参与者接受一种或多种IP制剂和NAC剂量。使脑GSH增加约13%的IN NAC的剂量被认为是最小有效剂量。

[0133] 鼻内NAC:对于IN施用NAC,以下列剂量鼻内施用20%的吸入用NAC水溶液或等效物:i) 100mg (0.5mL) -每个鼻孔每剂约0.25mL;ii) 200mg (1.0mL) -每个鼻孔每剂约0.50mL;或iii) 400mg (2.0mL) -每个鼻孔一次约0.50mL,5分钟后重复施用。20%NAC溶液以4mL或30mL玻璃小瓶中的透明无色溶液提供。该溶液含有200mg/mL (20%w/v) 的乙酰半胱氨酸,以及依地酸二钠、氢氧化钠和水。该产品还可以含有用于pH调节的盐酸。pH保持在6.0-7.5的

范围内。通过以下两种装置之一施用NAC 20%溶液:a) Teleflex **LMA**[®] MAD Nasal[™]鼻内黏膜雾化装置;或b) Aptar CPS 5-mL鼻泵。

[0134] 鼻内GSH:对于IN施用GSH,以200mg (1.0mL) 的剂量鼻内施用20%的GSH水溶液或等效物,每个鼻孔约0.50mL。使用Teleflex MAD装置施用IN GSH。

[0135] 口服NAC:对于口服施用NAC,使用200mg/mL NAC溶液(20%w/v)。通过在60mL的减肥软饮料中稀释20mL的20%NAC溶液而制备用于口服施用NAC,这提供在5%溶液中4,000mg的NAC的剂量。

[0136] IV NAC:注射用NAC 200mg/mL溶液或等效物用于IV施用。将相当于150mg/kg NAC的NAC溶液的量稀释在200mL的0.45%盐水溶液中,并在1小时内通过IV施用。以在30mL小瓶中的含有20%w/v乙酰半胱氨酸的透明、无色、无菌溶液的形式提供200mg/mL的NAC(乙酰半胱氨酸)注射液。该溶液还含有用于pH调节的氢氧化钠和用于注射的无菌水。

[0137] 施用装置:IP施用使用:1) **LMA**[®] MAD Nasal[™]鼻内黏膜雾化装置;或2) Aptar CPS 5-mL鼻泵。

[0138] 试验用药品储存:收到后,将吸入用20%乙酰半胱氨酸溶液在受控室温下储存在避光区域中,并保持在低于25°C的温度下。将打开的小瓶中剩余的未稀释溶液冷藏并在96小时内使用。GSH溶液储存在受控的室温下。未开封的IV NAC溶液储存在受控的室温下,之前打开过的IN NAC小瓶不用于IV施用。

实施例3:研究评估和测量

[0139] 药效学评估:药效学评估包括在给药后1、3、6和24小时,对健康志愿者给予单剂量IN NAC后,使用¹H-MRS得到在三个脑部区域(即,枕叶皮质、纹状体和DLPF)中NAC衍生的神经代谢物浓度相对于基线的变化。

[0140] 使用3.0cm×3.0cm×2.5cm的体素进行¹H-MRS分析,这些体素位于豆状核、枕叶皮质和背外侧前额叶皮质(DLPF)层面处的左背侧纹状体中。使用240次交错激发(总共480次)实现了J编辑自旋回波差分法,回波时间(TE)为70ms,重复时间(TR)为1500ms,每个体素的采集时间为12.5分钟。将一对频率选择性反转脉冲插入标准点分辨波谱法,并在4.56ppm的谷胱甘肽α-半胱氨酰还原形式共振的频率下应用于交替扫描,同时避免在3.28ppm的谷胱甘肽α-半胱氨酰氧化形式共振的激发。减去这两个,得到的GSH倒置子波谱产生¹H-MRS,仅由2.98ppm的GSHβ-半胱氨酰共振组成。使用来自每个接收线圈元件的未抑制体素组织水信号,将32通道相控阵列线圈GSH数据组合成单规则时域自由感应衰减信号,以得出所需的相对相控阵列线圈灵敏度。使用Levenberg-Marquardt非线性最小二乘算法,通过计算经由将每个共振频域拟合到高斯-洛伦兹线型函数而得到的各个波谱峰的面积来估计代谢物浓度。

[0141] 药代动力学评估:药代动力学评估包括IN NAC或GSH施用后1、3、6和24小时的GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血测量值以及还原GSH/氧化GSH(GSH/GSSG)比例,以及在研究第5部分和第6部分中于IP施用后6小时通过腰椎穿刺获得的CSF NAC水平。

[0142] 血液PK样品采集:尽可能紧挨着在评估时间表中规定的每个时间点获取MRS数据之前采集血液PK样品。血液PK测量游离和总NAC、半胱氨酸和GSH的浓度以及GSH/GSSG比例。使用高效液相色谱法(HPLC)联合质谱仪(MS)测量全血中的GSH/GSSG。使用经验证的HPLC-MS测定测量血浆中NAC、Cys和GSH的总蛋白结合浓度和总蛋白未结合浓度。

[0143] 药效学终点:使用描述性统计学总结了基线时以及IN NAC后1、3和6小时,三个感兴趣区域(枕叶皮质、纹状体、DLPF)中NAC衍生的脑代谢物的MRS。对从基线到每次给药后测量的变化进行了描述性总结。没有计划进行先验推断统计检验。基于初步结果修改感兴趣的脑部区域和MRS的时间。

[0144] 药代动力学终点:报告了特定时间点目标代谢物可量化浓度的描述性总结,以评估游离和总NAC、半胱氨酸和GSH的浓度以及还原GSH/氧化GSH比例(GSH/GSSG)。

[0145] 安全性和耐受性:所有安全性评估,包括先前和合并用药、AE、实验室评估、生命体征、ECG和其他安全性评估,均使用安全性人群进行总结。

[0146] 先前和合并用药:使用研究开始时可用的最新版本的WHO药物词典对先前和合并用药进行编码。按参与者列出先前和合并用药,并使用ATC(2级)和首选名称按治疗进行总结。

[0147] 不良事件:使用可用的最新版本的MedDRA[®]重新编码不良事件。提供了按参与者的AE数据列表,包括逐字术语、PT、SOC、严重程度以及与IP的关系。根据SOC、PT、严重程度以及与IP的关系,汇总经历TEAE的参与者人数和各个TEAE的次数。

[0148] 其他安全评估:按参与者列出的其他安全性评估包括:病史、妊娠测试、尿液药物筛查、酒精呼气测试、体格和神经系统检查以及血清学(如HIV、乙型肝炎、丙型肝炎)。

[0149] 安全参数:按照评估时间表所述完成研究程序。如果参与者无法在指定的时间窗口内参加访问,则研究者或指定人员将与赞助者的MM或合适的指定人员讨论适当的日程安排。紧急评估安全性所需的任何非计划程序优先于所有常规计划程序。

[0150] 人口统计学和病史:筛查时记录病史(例如,合并用药、酒精和吸烟状况以及药物使用)、出生日期、年龄(计算)、性别、民族和种族。

[0151] 生命体征:生命体征(如血压[收缩压和舒张压]、脉搏率、呼吸频率和体温)在方案规定的采集时间点列出并汇总。在每个方案规定的采集时间点总结观察结果和相对于基线的变化。当生命体征测量时间与抽血时间重叠时,尽可能在计划抽血之前采集生命体征,确保抽血在方案规定的窗口内。如果认为有必要,可在其他时间进行额外的生命体征检查。

[0152] 体重和身高:筛查时测量身高和体重,并用于计算BMI。BMI的计算方法是将参与者的体重(以千克计)除以参与者的身高(以米计)的平方(kg/m^2)。脱下参与者的鞋子、夹克或外套,即可获得体重和身高。

[0153] 体格和神经系统检查:由执业医师在评估时间表中规定的时间点进行全面的和简要的体格和神经系统检查。全面体格检查包括:一般外观、头部、耳朵、眼睛、鼻子、喉咙、牙齿、甲状腺、胸部(心脏、肺)、腹部、皮肤、神经系统、四肢、背部、颈部、肌肉骨骼和淋巴结。神经系统检查包括评估精神状态和颅神经功能、运动和感觉系统、步态/协调和深部肌腱反射。简要体格检查包括:头部、耳朵、眼睛、鼻子、喉咙、胸部(心脏、肺部)、腹部、皮肤、肌肉骨骼和淋巴结以及任何基于任何先前发现的相关系统。简要神经系统检查包括评估眼球运动、面部对称性、上肢漂移、协调性(指鼻测试和跟趾测试)和深部肌腱反射。如果研究者认为有必要,则在不同的非计划时间点进行体格和神经系统检查。

[0154] 耐受性评估:参与者在研究期间使用VAS-T以规定次数对IP耐受性进行评级,数值0表示耐受性非常好,数值10表示耐受性非常差。参与者还完成了TNSS-M,其以0-3分制评估了五种特定的鼻症状(鼻塞、流鼻涕、瘙痒、疼痛和非疼痛性烧灼感)。只有TNSS-M评分为“3”

(严重)的项目采被报告为不良事件。

[0155] 心电图:列出并汇总在方案规定的采集时间点的ECG值。在每个方案规定的采集时间点总结观察结果和相对于基线的变化。在评估表中规定的时间点进行12导联ECG。如果认为有必要,可在其他时间进行额外的ECG监测。ECG在生命体征之前进行,参与者处于仰卧位。在进行读数之前,参与者要处于仰卧位至少5分钟。所有ECG追踪均由PI或指定人员审查。当ECG监测时间与抽血时间重叠时,在计划抽血之前采集ECG,同时确保抽血在方案规定的窗口内。

[0156] 实验室评估:列出并总结在每个方案规定的采集时间点的包括血液学、血清化学和尿液分析在内的实验室评估。在每个方案规定的采集时间点总结观察结果和相对于基线临床实验室数据的变化。在评估时间表中规定的时间点采集用于安全实验室测试(血液学、血清化学和尿液分析)的血液样品。根据参与者的临床病况,如果认为有必要,则在其他时间进行额外的临床实验室测试。

[0157] 检测的血液学参数为:血红蛋白(HGB);血细胞比容(HCT);红细胞(RBC);血小板(PLAT);白细胞分类,包括嗜酸性粒细胞(ESN)、中性粒细胞(NEUT)、嗜碱性粒细胞(BASO)、淋巴细胞(LYM)和单核细胞(MONO)。检测的血清化学参数为:尿素(BUN);肌酐(CREAT);总胆红素(BILI)和直接胆红素(BILIDIR);尿酸盐(URATE);白蛋白(ALB);球蛋白(GLOBUL);碱性磷酸酶(ALP);肌酸激酶(CK);天冬氨酸转氨酶(AST);丙氨酸转氨酶(ALT); γ -GT(GGT);葡萄糖(GLU);钠(NA);钾(K);钙(CA);氯化物(CL);磷酸盐(PHOS);碳酸氢盐(BICARB);和乳酸脱氢酶(LDH)。

[0158] 尿液分析:对每位参与者进行尿液分析测试(试纸)。筛查时进行尿液分析。如果发现蛋白质、血液、亚硝酸盐或白细胞酯酶异常(由研究者决定),则对红细胞、白细胞、细菌和管型进行显微镜检查。待测试的宏观尿液分析参数为:pH(PH);比重(SPGRAV);肌酐(CREATININE);蛋白质(PROT);葡萄糖(GLUC);酮(KETONES);总胆红素(BILI);隐血(OCCBLD);亚硝酸盐(NITRITE);尿胆素原(UROBIL);和白细胞(WBC)。

[0159] 病毒血清学:筛查时进行HBsAg、抗-HCV和HIV抗体检测。

[0160] 尿液药物筛查和酒精呼气测试:在筛查时、第1天给药前和第7天随访时进行尿液药物筛查。尿液药物筛查包括但不限于,可卡因、大麻素类、苯丙胺类、苯二氮卓类、阿片类、三环抗抑郁剂和美沙酮。在筛查时、第1天给药前和第7天随访时进行酒精呼气测试。

[0161] 妊娠测试和卵泡刺激素测试:仅在WOCBP筛查访问时进行血清妊娠测试。在第1天给药前进行尿液妊娠测试。如果结果呈阳性,则进行血清测试以确认。没有生育潜力的女性必须是绝经后女性(定义为有规律的经期停止至少12个月)。在筛查时,通过检测FSH水平 ≥ 40 IU/mL来确认绝经后状态。

[0162] 不良和严重不良事件:从知情同意之日起至随访结束,报告所有参与者的AE。从知情同意之日起至随访结束,报告所有参与者(已登记和未登记)的严重不良事件。从知情同意之日起直到给药期间报告的不良事件记录为治疗前AE。治疗突发的AE(TEAE)从首次IP施用开始评估,直到随访,或对于被视为与治疗相关的AE,直至最多30天的随访期。在最终随访中仍在发生的不良事件在AE eCRF页面上标记为未恢复/未解决。所有自发自愿和询问的AE以及观察到的AE都记录在参与者的病历和eCRF中。

[0163] AE是指与人类使用药物产品相关的任何事件、副作用或其他不良医疗状况,无论

是否被认为与该治疗有因果关系。AE可以是任何不利和非预期的迹象,可包括与使用药物产品时间相关的临床显著异常实验室发现、症状或疾病,无论是否被视为与药物产品相关。

[0164] 符合AE定义的事件包括:1) 慢性或间歇性的先前存在的病况的恶化,包括病况频率和/或强度的增加;2) 在报告期内发生的在IP施用后检测到或诊断出的新病况,即使其可能在研究开始之前曾出现过;3) 疑似相互作用的体征、症状或临床后遗症;和4) 疑似IP或合并用药过量的体征、症状或临床后遗症(过量本身被报告为AE/SAE)

[0165] 不符合AE定义的事件包括:1) 医疗或外科手术(如内窥镜检查、阑尾切除术);如果导致手术的病况符合AE的标准,则报告为AE;2) 未发生不良医疗事件的情况(例如,社交和/或方便入院);以及3) 在研究开始时出现或检测到的且没有恶化的先前存在的一种或多种疾病或一种或多种病况的预期每日波动。如果通过报告或观察发现有AE的证据,则研究者或指定人员将进一步评估并记录以下信息:发生时间和缓解时间;严重程度;严重性;与研究治疗的因果关系;关于IP采取的行动;关于AE采取的行动;和结果。只有TNSS-M评分为“3”(严重)的项目才被报告为不良事件。

[0166] 不良事件的严重程度:研究人员将AE的严重程度分级为以下之一:1) 轻度(1级):一种通常是暂时的、可能只需要最少的治疗或治疗干预的AE。该事件通常不会干扰日常生活的正常活动;2) 中度(2级):一种通常通过额外的特定治疗干预而得到缓解的AE。该事件干扰日常生活的正常活动,造成不适,但不会对研究参与者造成重大或永久性伤害风险;3) 严重(3级):一种中断日常生活的正常活动,或显著影响临床状态,或可能需要强化治疗干预的AE;4) 危及生命(4级):一种使参与者面临直接死亡风险的AE;死亡(5级):导致死亡的事件。

[0167] 不良事件的因果关系:研究者评估IP与每种AE发生之间的关系。研究者对每种AE与IP之间关系的评估记录在原始文件和eCRF中。酌情考虑并调查其他原因,如病史、合并治疗、其他风险因素以及事件与IP的时间关系。以下定义是帮助分配归因等级的一般准则:1) 不相关:该事件明显与其他因素有关,如参与者的环境或临床状态、治疗干预或给参与者施用的合并药物。在开始IP治疗之前发生事件时,很大程度上是这种情况;2) 不太可能:时间关联、参与者历史和/或情况使得IP不太可能与观察结果事件有关联。其他病况,包括并发症、进展或疾病状态的表现,或对所施用的合并用药的反应,似乎可以解释该事件;3) 可能的:该事件遵循自IP施用时间起的合理时间顺序,或遵循对IP的已知反应,但可能是由其他因素,如参与者的临床状态、其他治疗干预或给参与者施用的合并用药引起的;4) 很有可能的:该事件遵循自IP施用时间起的合理时间顺序,并遵循对IP的已知反应,并且不能由其他因素合理,如参与者的临床状态、其他治疗干预或给参与者施用的合并用药解释;和5) 明确的:该事件遵循自IP施用时间起的合理时间顺序,或对照地在停药后减弱,或者不能用参与者临床状态的已知特征来解释。

[0168] 期望性:MM负责确定AE是预期的还是意外的。如果事件的性质、严重程度或频率与风险信息不一致,则认为AE是意外的。

[0169] 结果:AE的结果在AE eCRF上记录如下:已恢复/已解决;正在恢复/解决;伴有后遗症的恢复/解决;未恢复/未解决;致命的;和未知的。

[0170] 严重不良事件的定义:SAE是指在任何研究阶段(即,基线、治疗或随访)和任何剂量的IP期间发生的,并满足以下一个或多个条件的AE:导致死亡;立即危及生命;需要住院

病人住院或延长现有住院时间;导致持续或严重残疾或无行为能力;导致先天性异常或出生缺陷;这是一个可能危及参与者或可能需要医疗干预以防止出现上述结果之一的重要医疗事件。如果研究者或赞助者认为AE的发生使参与者面临直接死亡风险,则AE被视为“危及生命的”。危及生命的AE不包括如果它以更严重的形式发生则可能导致死亡的AE。

[0171] 严重不良事件通知:所有SAE均在现场研究团队意识到事件发生起24小时内报告,以满足向相关监管部门和机构伦理委员会快速报告SAE的要求。初始报告通过填写SAE报告表并通过向指定的项目电子邮件地址发送电子邮件来实现,该地址在研究设置时提供。如果无法完成SAE表格并发送电子邮件,则需要通过电话进行报告,并且必须在有条件时第一时间通过电子邮件发送已填写的SAE表格。自现场研究团队首次意识到该事件之时起24小时内,使用上述SAE报告表以书面形式确认通过电话发出的SAE初始通知。随着有关SAE的更多信息可用,此类后续信息将记录在新的SAE报告表中,标记为后续报告,扫描并通过电子邮件发送至报告表底部的地址。

[0172] 发生SAE时的退出研究和采取的治疗措施由研究者决定。在参与者的病历和CRF中对中止研究做出充分解释。赞助者或其指定人员负责将某些事件通知相关监管机构。临床试验期间发生的所有意外、严重的药物相关事件也会通知研究者。如果需要,研究现场负责将这些额外的SAE通知其IRB/EC。

[0173] 作为不良事件和严重不良事件的临床实验室异常和其他异常评估:异常实验室发现(如血清化学和血液学)或其他异常评估(如ECG和生命体征)本身不作为AE报告。然而,对于由PI和/或代表人认为具有临床意义的或与体征和/或症状相关的异常发现,如果符合前述AE定义,则记录为AE(如果符合严重标准,则记录为SAE)。知情同意后检测到的或在基线处存在并在知情同意后恶化的具有临床意义的实验室异常或其他异常发现都被列为AE(如果严重,则为SAE)。研究者运用医学和科学判断来决定异常实验室发现或其他异常评估是否具有临床意义。要被视为具有临床意义,该异常与临床上明显的体征或症状相关,或可能在短期内导致明显的体征或症状。在没有临床症状的情况下出现具有临床意义的实验室异常可能会危及参与者,并且可能需要干预以防止直接后果。例如,显著的低血糖浓度不会伴有昏迷或痉挛,但其程度却需要施用葡萄糖,以防止出现此类后遗症。

[0174] 记录不良事件:对于参与者自发报告的和/或回应于研究人员提出的开放性问题的不良事件,或通过观察发现的不良事件,根据研究者的正常临床实践在研究现场于研究期间记录在eCRF的AE页面上。构成SAE或导致停止IP施用的异常值必须报告并记录为AE。有关AE和SAE的信息从知情同意之日起一直收集到研究结束。在可能的情况下,以标准医学术语报告AE术语。对于每个AE,研究者评估并报告发病(日期和时间)、解决(日期和时间)、强度、因果关系、采取的行动、严重后果(如果适用),以及是否导致参与者中断研究。研究期间发生的AE记录在参与者的病历、AE eCRF和SAE报告表中。如果SAE报告已完成,相关实验室数据记录在SAE表格上,优选附带基线值和实验室报告副本。

[0175] 如果异常评估符合严重标准,则还应完成SAE表格。诊断(如果已知)或临床体征或症状(如果诊断未知)用于完成AE/SAE页面。如果不知道诊断,并且没有出现临床体征或症状,则记录异常发现。

[0176] 不良事件和严重不良事件的随访:所有被视为与IP相关、可能相关或很可能相关的AE和SAE都将被跟踪,直到解决,直到病况稳定,直到事件得到其他解释,或者直到参与者

死亡或失去随访。研究者负责确保随访包括任何补充调查,以尽可能完整地阐明AE/SAE的性质和/或因果关系。包括额外的实验室测试或调查,或其他卫生保健专业人员的咨询。赞助者可要求研究者进行或安排进行补充测量和/或评估。如果参与者在参与研究期间或在公认的随访期间死亡,则向赞助者提供任何验尸结果的副本,包括组织病理学。

[0177] 妊娠:根据评估时间表,在筛查和第1天对所有WOCBP进行妊娠测试,妊娠结果记录在eCRF中。指示所有WOCBP如果其在试验期间的任何时候怀疑自己可能怀孕(如月经未来或月经推迟),则应立即联系研究者。男性参与者如果怀疑自己在研究治疗期间可能成为了孩子的父亲,应立即联系研究者。在可能的情况下,对伴侣的妊娠进行随访(直至期满),以确定结果。如果发生妊娠,则必须在妊娠表格上报告和记录。妊娠不被视为AE,除非怀疑IP可能干扰了避孕药物的有效性。研究者在得知妊娠的24小时内,在妊娠表格上向赞助者/指定的指定人员报告详细信息。即使参与者同意退出或终止临床试验,研究者仍会随访并记录所有妊娠的过程和结果。

[0178] 如果男性参与者的女性伴侣在纳入试验时怀孕,则无论是否符合速报制度的标准,都会填写妊娠表格并迅速发送给临床研究组织(CRO)。流产(自发的、偶然的或治疗性的)也要报告。先天性异常/出生缺陷始终符合SAE标准,因此应使用先前描述的SAE报告流程,将其迅速报告为SAE。更新妊娠表格以反映妊娠结果。研究者在发现妊娠后24小时内,在妊娠报告表上报告任何妊娠(包括男性参与者伴侣的妊娠),即使未发生AE。

实施例4:单次递增剂量研究

[0179] 单次递增剂量研究是一项单盲研究,研究参与者对治疗任务不知情。图2图示了N-乙酰半胱氨酸鼻内施用的单次递增剂量研究的示意图。提供MRS研究回顾和解释的放射科医生对治疗任务、IP施用、MRS时间和IP施用的其他细节不知情。20名对象以1:1方式随机化到两个给药队列中的一个。

[0180] IN NAC和IN GSH使用Teleflex MAD装置施用。研究药物,IN GSH 200mg和IN NAC 100、200和400mg以外观相同的鼻施用装置提供。NAC和GSH 200mg剂量的给药程序相同(每个鼻孔一次0.5mL)。对于NAC 100mg剂量,每个鼻孔的给药程序为0.25mL,对于NAC 400mg剂量,每个鼻孔的给药程序为0.5mL两次。参与者接受连续四剂研究药物,每剂之间间隔一周。除此之外,对象对治疗任务不知情。

[0181] 20名健康志愿者以1:1的比例随机化到两种方案中的一种,这两种方案由低剂量IN NAC(100mg)或IN GSH 200mg,然后在第8天、第15天和第22天以7天的间隔给予连续单次递增剂量的IN NAC 200mg和IN NAC 400mg组成(表1)。队列1A接受GSH 200mg,然后以一周为间隔相继给药IN NAC 100mg、IN NAC 200mg和IN NAC 400mg。队列1B接受IN NAC 100mg,然后以一周为间隔相继给药IN GSH 200mg、IN NAC 200mg和IN NAC 400mg。NAC和GSH ARE均以20%水溶液的形式施用。在研究药物给药的每一天进行MRS,并采集血液样品,以确定施用研究药物前以及施用研究药物后的第1、3、6和24小时时的GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血浓度,以及RBG GSH/GSSG比例。

表1

队列	剂量1	剂量2	剂量3	剂量4
1A	GSH 200mg	NAC 100mg	NAC 200mg	NAC 400mg
1B	NAC 100mg	GSH 200mg	NAC 200mg	NAC 400mg

[0182] 在施用单剂量的IN NAC或IN GSH,然后以周为间隔施用单次递增剂量的IN NAC后,评估NAC衍生的神经代谢物的相对水平相对于基线的变化,以及PK实验室的外周血测量值的变化。

[0183] 从基线扫描到最后的6小时扫描,参与者需要尽可能保持卧姿。监测安全性和耐受性,如表2所示。如果耐受性可以接受,参与者继续服用下一个计划剂量的研究药物。经历限制治疗的不良反应的参与者将停止研究,不再继续服用下一剂量。参与者在最后一次IP剂量后7天(第30天+3天)返回进行随访,并在第51天(± 2 天)接到随访电话进行安全评估。

表2

	筛 查 访问 ¹	剂 量 1	剂 量 2、3和 4	给 药 后	研究随访	电 话 呼 叫
活动	第 -28 天 到 第 -1 天	第 1 天	第 8、 15和22 天	第 2、9、 16和23天	第29天	第50天
筛查/施用/其他评估						
知情同意	X					
人口统计	X					
合格标准	X	X	X			
病史/用药史	X					
药物/酒精筛 查	X	X	X			
实验室测试 ²	X					
随机化		X				
安全评估						

体格检查	X				X	
简要体格检查		X	X	X		
神经系统检查	X				X	
简要神经系统检查		X	X	X		
身高	X					
体重	X				X	
12 导联 ECG	X			X	X	
实验室测试 ²		X	X	X	X	
尿液分析	X					
VAS-耐受性		X	X	X	X	
TNSS-M	X	X	X	X	X	X
不良事件监测	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X
IP 施用/MRS/药代动力学评估						
IP 给药		X	X			
血浆 GSH、半胱氨酸、游离和总 NAC ³		X	X	X		
RBC GSH/GSS ³		X	X	X		
MRS ⁴		X	X	X		

缩写:ECG,心电图;GSH,谷胱甘肽;GSH/GSSG,还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽;MRS,磁共振波谱;NAC,N-乙酰半胱氨酸;TNSS-M,改良总鼻症状量表;VAS-T,视觉模拟耐受性量表

¹筛查程序必须在第1天IP给药的28天内进行²有关要完成的测试列表,请参见实验室评估。

³在每次MR过程前采集血液样品用于分析NAC、半胱氨酸、GSH和RBC GSH/GSSG。

⁴给药前和给药后1、3、6和24小时的MRS

实施例5:装置比较

[0184] 图3图示了装置比较研究的示意图。10名研究参与者以1:1的比例随机化至在第1天使用Teleflex**LMA**[®]MAD Nasal[™]鼻内黏膜雾化装置或Aptar CPS 5-mL鼻泵接受IN NAC (乙酰半胱氨酸20%水溶液)。每个队列在第8天通过替代装置接受IN NAC。根据单次递增剂量研究的结果选择IN NAC的剂量——100、200或400mg。表3显示了用于装置比较研究的剂量队列。

表3

队列	第1天	第8天
2A	Teleflex MAD装置	Aptar CPS鼻泵
2B	Aptar CPS鼻泵	Teleflex MAD装置

[0185] 在IP施用之前,进行MRS并采集血液,以测定GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血浓度以及RBG GSH/GSSG比例。给药后1、3、6和24小时重复MRS。在使用Teleflex**LMA**[®]MAD Nasal[™]鼻内黏膜雾化装置或Aptar CPS 5-mL鼻泵施用单剂量IN NAC后,评估NAC衍生的神经代谢物的相对水平相对于基线的变化。

[0186] 根据各自装置的使用说明,将IN NAC作为NAC 20%溶液施用。每次施用之后使用约200mL的水进行口腔冲洗。安全性和耐受性按照表4的评估时间表进行监测。经历限制治疗的不良反应的参与者将停止研究。参与者在最后一次IP剂量后7天(第15天+3天)返回进行随访,并在第36天(±2天)接到随访电话进行安全评估。

表4

活动	筛查访问 ¹	剂量1	剂量2和3	给药后	研究随访	电话呼叫
	第 -28 天到第 -1 天	第1天	第 8 天和第 15 天	第 2、9 和 16 天	第22天	第36天
筛查/施用/其他评估						
知情同意	X					
人口统计	X					
合格标准	X	X	X			
病史/用药史	X					
药物/酒精筛查	X	X	X			
实验室测试 ²	X					
随机化		X				
安全评估						
体格检查	X				X	
简要体格检查		X	X	X		
神经系统检查	X				X	
简要神经系统检查		X	X	X		
生命体征	X	X	X	X	X	

身高	X					
体重	X				X	
12 导联 ECG ³	X				X	
实验室测试 ²		X	X	X	X	
尿液分析	X					
VAS-T		X	X	X		
TNSS-M	X	X	X	X	X	X
不良事件监测	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X
IP 施用/MRS						
IP 给药		X	X			
MRS ³		X	X	X		

缩写:ECG,心电图;GSH,谷胱甘肽;GSH/GSSG,还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽;MRS,磁共振波谱;NAC,N-乙酰半胱氨酸;TNSS-M,改良总鼻症状量表;VAS-T,视觉模拟耐受性量表

¹筛查程序必须在第1天IP给药的28天内进行。

²有关要完成的测试列表,请参见实验室评估。

³给药前和给药后1、3、6和24小时的MRS

实施例6:制剂比较研究

[0187] 将10名研究参与者按1:1的比例随机化到两个给药队列。一个队列在第1天接受20%乙酰半胱氨酸溶液,7天后接受IV NAC,另一队列按相反的制剂给药顺序分配。根据单次递增剂量研究和剂量比较研究的结果选择100、200或400mg的IN NAC剂量以及用于IP施用的装置。NAC 200mg/mL注射液或等效物由现场工作人员施用。NAC是高渗性(2000mOsm/L),因此在注射前对NAC进行稀释。将NAC在0.45%的盐水溶液(1/2生理盐水)中稀释。施用的IV NAC的剂量为150mg/kg,其在200mL的0.45%盐水溶液中稀释并经1小时输注。表5列出了以200mg/mL IV NAC的按体重计的示例性剂量。

表5

体重 (kg)	经 1 小时输注的在 200 mL 的 0.45%生理盐水中的用于以 150 mg/kg 注射的 NAC (乙酰 半胱氨酸 200 mg/mL) 溶液 的剂量, mg
50	7,500
60	9,000
70	10,500
80	12,000
90	13,500
≥100	15,000

[0188] 在IP施用之前,进行MRS,并采集血液样品,以测定GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血浓度以及RBG GSH/GSSG比例。给药后1、3、6和24小时重复MRS。在以NAC 20%溶液或IV NAC的形式施用单剂量的IN NAC后,评估NAC衍生的神经代谢物的相对水平相对于基线的变化。

[0189] 鼻内施用20%的NAC溶液,参与者按照指示处于仰卧位或坐姿。在研究期间,参与者接受0.5mL、1mL或2mL的20%NAC溶液或1mL的20%GSH溶液。对于所有剂量,向每个鼻孔施用大约一半的总剂量。使用Teleflex MAD装置时,施用NAC剂量如下:1) IN NAC 100mg (0.5mL):每次喷雾0.25mL,每个鼻孔一喷;2) IN NAC 200mg (1mL) 或IN GSH 200mg (1mL):每次喷雾0.25mL,每个鼻孔两喷;或3) IN NAC 400mg (2mL):每次喷雾0.5mL,每个鼻孔两喷,5分钟后在每个鼻孔重复施用两喷。使用Aptar CPS鼻泵时,施用NAC剂量如下:1) IN NAC 100mg (0.5mL):每次喷雾0.14mL,每个鼻孔2喷;2) IN NAC 200mg (1mL) 或IN GSH 200mg (1mL):每次喷雾0.14mL,每个鼻孔4喷;或3) IN NAC 400mg (2mL):每次喷雾0.14mL,每个鼻孔4喷,5分钟后每个鼻孔重复施用4喷。

[0190] 参与者使用Aptar CPS鼻泵自行施用IN NAC至多400mg,每日一至三次。在评估日,由现场工作人员施用IN NAC。现场工作人员对参与者进行Aptar CPS鼻泵的使用培训。

[0191] 监测安全性和耐受性,如表6所示。经历限制治疗的不良反应的参与者将停止研究。参与者在最后一次IP剂量后7天(第36天+3天)返回进行随访,并在第57天(±2天)接到随访电话进行安全评估。

[0192] 口服施用NAC的效果也与IN NAC进行了比较。使用20%w/v溶液形式的200mg/mL的乙酰半胱氨酸。NAC是通过在减肥软饮料中稀释NAC溶液到5%的浓度而口服施用的。所研究的口服剂量为4,000mg剂量,通过在60mL的无糖饮料中添加20mL的20%NAC溶液以产生80mL的5%NAC溶液而制备。

表6

活动	筛 查 访 问 ¹	给 药 第 1 天	给 药 第 2 天	给 药 第 3-6 天	给 药 第 7 天	给 药 后	研 究 随 访	电 话 呼 叫
	第-28天 到 第 -1 天	第 1 天	第 2 天	第 3 至 6天	第 7 天	第 8 天	第 14 天	第 35 天
筛 查/施 用/其 他 评 估								
知 情 同 意	X							
人 口 统 计	X							
合 格 标 准	X	X						
病 史 和 用 药 史	X							

药物/酒精筛查	X	X						
实验室测试 ²	X							
登记		X						
安全评估								
体格检查	X						X	
简要体格检查		X	X	X	X	X		
神经系统检查	X						X	
简要神经系统检查		X	X	X	X	X		
生命体征	X		X	X	X	X	X	
身高	X							
体重	X						X	
12 导联 ECG ³	X	X					X	
实验室测试 ²		X					X	
尿液分析	X						X	
VAS-耐受性		X	X	X	X			
TNSS-M	X	X	X	X	X	X	X	X
不良事件监测	X	X	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X				X	X	X
IP 施用/MRS/药代动力学评估								
IP 给药 ⁴		X	X	X	X			
MRS ⁵		X	X		X	X		
CSF NAC & GSH ⁶		X			X			
血浆 GSH、半胱氨酸、游		X	X		X	X		
离和总 NAC ⁷								
RBC GSH/GSSG ⁷		X	X		X	X		

缩写:ECG,心电图;GSH,谷胱甘肽;GSH/GSSG,还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽;MRS,

磁共振波谱;NAC,N-乙酰半胱氨酸;TNSS-M,改良总鼻症状量表;VAS-T,视觉模拟耐受性量表

¹筛查程序必须在第1天IP给药的28天内进行²有关要完成的测试列表,请参见实验室评估。

³在给药前的第1天和第7天进行ECG

⁴BID或TID给药取决于第1部分和第2部分。

⁵给药前以及第1天早上给药后和第7天早上给药后的1、3、6和24小时的MRS

⁶给药后6小时MRS后的第1天和第7天的CSF取样

⁷在每次MRS过程前采集血液样品用于分析NAC、半胱氨酸、GSH和RBC GSH/GSSG。

[0193] 研究者记录并审查首次NAC施用前30天期间服用的所有药物,包括非处方药、维生素和草药补充剂,以确定参与者是否适合纳入研究。在IP施用之前,与研究者和赞助者的MM讨论采用任何药物(包括处方药和非处方药)的事先治疗或合并治疗,但必要的AE治疗或需要在研究者可咨询MM之前开始治疗的适当医疗护理除外。禁止在筛查前30天内使用任何NAC或研究医疗装置。扑热息痛/对乙酰氨基酚(每周1-2个治疗剂量)可在研究过程中用于不严重的疾病,由研究者决定,无需事先咨询赞助者的MM。

实施例7:施用期间不同参与者体位的IN NAC的脑部生物利用度比较

[0194] 图4图示了研究在IP施用期间对象的体位的影响的示意图。基于实施例1-6的结果确定IN NAC的制剂、剂量和施用。参与者按1:1的比例随机化至不同的IN NAC给药参数序列,这些参数在IP施用期间的头部定位不同。参与者以仰卧位接受IN NAC,给药后允许进行有限活动,或以坐姿接受IN NAC,之后允许研究参与者在MRS过程之间保持坐姿、站立或行走。一个队列在第1天被分配到仰卧IP施用,第8天被分配到坐姿施用,另一队列被分配到交替的给药条件顺序。

[0195] 在仰卧位接受IP的参与者,从基线扫描到完成给药后6小时的MRS的时间内,需要尽可能保持卧位。坐姿时接受IP的参与者可以在MR过程之间保持坐姿、站立或行走,并鼓励他们从完成给药后1小时的MRS到完成给药后6小时的扫描之间,每小时站立或行走10分钟。

[0196] 在IP施用之前,进行MRS,并采集血液样品,以测定GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血浓度以及RBG GSH/GSSG比例,在给药后1、3、6和24小时重复MRS和血液样品分析。用在IN NAC施用期间处于两个体位之一的参与者评估IP施用后NAC衍生的神经代谢物的相对水平相对于基线的变化:1) 仰卧位——在参与者仰卧的情况下施用IP,参与者尽可能保持卧位,直到IP后6小时的MRS之后;和2) 坐姿——在参与者就座的情况下施用IP,之后鼓励参与者每小时站立或行走至少10分钟,直到完成IP后6小时的MRS。表7显示了NAC施用期间参与者体位比较的剂量队列。

表7

队列	第1天	第8天
4A	仰卧/限制行走	坐姿/允许行走
4B	坐姿/允许行走	仰卧/限制行走

[0197] 基于实施例1-6的结果确定用于施用的NAC剂量、制剂和施用装置。如表8所示监测安全性和耐受性。经历限制治疗的不良反应的参与者将停止研究。参与者在最后一次IP剂量后7天(第36天+3天)返回进行随访,并在第57天(±2天)接到随访电话进行安全评估。

表8

活动	筛查访问 ¹	剂量1	剂量2	研究随访	电话呼叫
	第-28天到	第1天	第8天	第15天	第36天
	第-1天				
筛查/施用/其他评估					
知情同意	X				
人口统计	X				
合格标准	X	X	X		
病史/用药史	X				
药物/酒精筛查	X	X	X		
实验室测试 ²	X				
随机化		X			
安全评估					
体格检查	X			X	
简要体格检查		X	X		
神经系统检查	X				X
简要神经系统检查		X	X	X	
生命体征 ³	X	X	X	X	
身高	X				
体重	X			X	
12导联 ECG	X			X	
实验室测试 ²		X	X	X	
尿液分析	X				

VAS-耐受性		X	X	X	
TNSS-M	X	X	X	X	X
不良事件监测	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X
研究药剂施用/药代动力学评估					
IP 给药		X	X		
MRS ⁴		X	X		
血浆 GSH、 半胱氨酸、 游离和总 NAC		X	X		
RBC GSH/GSSG ⁵		X	X		

¹筛查程序必须在研究药物施用的21天内进行。

²有关要完成的测试列表,请参见实验室评估。

³休息5分钟后的仰卧生命体征包括入院时以及每次MRS扫描前后的体温、脉搏、血压。

⁴给药前和给药后1、3、6和24小时的MRS

⁵每次MR过程前采集血液样品用于分析NAC、半胱氨酸、GSH和RBC GSH/GSSG。

实施例8:重复给药研究

[0198] 图5图示了研究鼻内N-乙酰半胱氨酸施用的重复给药的影响的示意图。评估10名健康志愿者在每天一至三次重复给药高达400mg的IN NAC 7天之前和之后,NAC衍生的神经代谢物的相对水平相对于基线的变化。10名研究参与者在每天一至三次重复给药高达400mg的IN NAC 7天之前和之后进行MRS和其他评估。基于实施例1-6的结果确定NAC剂量、制剂和施用。

[0199] 第1天,在给药前和IP施用后的1、3和6小时之前,进行MRS并采集血液样品,以测定GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血浓度以及RBG GSH/GSSG比例。在IN NAC给药后6小时,使用22号无创针收集CSF样品,以测量NAC浓度。第2天,进行给药后24小时的MRS和其他评估,参与者开始自我施用IN NAC,剂量高达400mg,每天一至三次。参与者在第3-8天继续自我施用IN NAC,共7天重复给药。第9天,研究参与者按照与第1天相同的时间表返回进行IN NAC施用、MRS和其他评估。在第10天进行24小时的给药后MRS并采集血液用于实验室测试。

[0200] 按照表9所示的评估时间表监测安全性和耐受性。经历限制治疗的不良反应的参与者将停止研究。在最后一次IP剂量后7天(第17天+3天)进行随访,对象在第38天(±2天)

接到随访电话进行安全评估。

表9

活动	筛查访问 ¹	剂量1	剂量2	研究随访	电话呼叫
	第 -28 天 到 第-1天	第1天	第8天	第15天	第36天
筛查/施用/其他评估					
知情同意	X				
人口统计	X				
合格标准	X	X	X		
病史/用药史	X				
药物/酒精筛查	X	X	X		
实验室测试 ²	X				
随机化		X			

安全评估					
体格检查	X			X	
简要体格检查		X	X		
神经系统检查	X				X
简要神经系统检查		X	X	X	
生命体征 ³	X	X	X	X	
身高	X				
体重	X			X	
12 导联 ECG	X			X	
实验室测试 ²		X	X	X	
尿液分析	X				
VAS-耐受性		X	X	X	
TNSS-M	X	X	X	X	X
不良事件监测	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X
研究药剂施用/药代动力学评估					
IP 给药		X	X		
MRS ⁴		X	X		
血浆 GSH、 半胱氨酸、 游离和总		X	X		
NAC					
RBC GSH/GSSG ⁵		X	X		

- ¹筛查程序必须在研究药物施用的21天内进行。
- ²有关要完成的测试列表,请参见实验室评估。
- ³休息5分钟后的仰卧生命体征包括入院时以及每次MRS扫描前后的体温、脉搏、血压。
- ⁴给药前和给药后1、3、6和24小时的MRS
- ⁵每次MR过程前采集血液样品用于分析NAC、半胱氨酸、GSH和RBC GSH/GSSG。

实施例9:IN、IV和口服给药NAC的比较

[0201] 图6图示了比较鼻内、静脉内和口服施用N-乙酰半胱氨酸的影响的示意图。确定IN、口服或IV NAC施用后,NAC衍生的神经代谢物的相对水平相对于基线的变化。12名研究参与者以1:1:1的比例通过以下3种不同的制剂随机化到不同的每周NAC给药顺序:IN NAC, 4,000mg口服NAC剂量,或150mg/kg IV NAC。4,000mg口服NAC剂量以20mL的200mg/mL的乙酰半胱氨酸(20%w/v)溶液的形式给予。IV NAC制剂以在200mL的无菌水、0.45%的生理盐水或5%的葡萄糖水溶液中的150mg/kg的剂量的NAC的形式给予。表10概述了按时间间隔的施用顺序。基于实施例1-6的结果确定IN NAC的制剂、剂量和施用。

[0202] 在每个给药日,在给药前和IP施用后的1、3、6和24小时之前,进行MRS并采集血液样品,以测定GSH、半胱氨酸、游离和总NAC的外周血浓度以及RBG GSH/GSSG比例。CSF样品在IP施用6小时后使用22号无创针通过腰椎穿刺采集。CSF样品用于测量给药后6小时的NAC浓度。

表10

队列	第 1 天	第 8 天	第 15 天
6A	优化的 IN NAC 剂量	4,000 mg 口服 NAC 剂量	IV NAC 150 mg/kg
6B	IV NAC 150 mg/kg	优化的 IN NAC 剂量	4,000 mg 口服 NAC 剂量
6C	4,000 mg 口服 NAC 剂量	IV NAC 150 mg/kg	优化的 IN NAC 剂量

[0203] 安全性和耐受性通过AE报告、ECG、生命体征、体格和神经系统检查以及血液和尿液安全性测试进行监测。使用视觉模拟耐受性量表(VAS-T)和改良鼻症状总分表(TNSS-M)进一步评估IP的IN施用的耐受性。经历限制治疗的不良反应的参与者将停止研究。在最后一次IP剂量后7天(第22天+3天)进行随访,患者在第43天(±2天)接到随访电话进行安全评估。表11显示了用于比较IN、IV和口服NAC施用的评估时间表。

表11

活动	筛查访问 ¹	剂量1	剂量2	研究随访	电话呼叫
	第 -28 天 到 第-1天	第1天	第8天	第15天	第36天
筛查/施用/其他评估					
知情同意	X				
人口统计	X				
合格标准	X	X	X		
病史/用药史	X				
药物/酒精筛查	X	X	X		

实验室测试 ²	X				
随机化		X			
安全评估					
体格检查	X			X	
简要体格检查		X	X		
神经系统检查	X				X
简要神经系统检查		X	X	X	
生命体征 ³	X	X	X	X	
身高	X				
体重	X			X	
12 导联 ECG	X			X	
实验室测试 ²		X	X	X	
尿液分析	X				
VAS-耐受性		X	X	X	
TNSS-M	X	X	X	X	X
不良事件监测	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X
研究药剂施用/药代动力学评估					
IP 给药		X	X		
MRS ⁴		X	X		

血浆 GSH、 半胱氨酸、 游离和总 NAC		X	X		
RBC GSH/GSSG ⁵		X	X		

¹筛查程序必须在研究药物施用的21天内进行。

²有关要完成的测试列表,请参见实验室评估。

³休息5分钟后的仰卧生命体征包括入院时以及每次MRS扫描前后的体温、脉搏、血压。

⁴给药前和给药后1、3、6和24小时的MRS

⁵每次MR过程前采集血液样品用于分析NAC、半胱氨酸、GSH和RBC GSH/GSSG。

实施例10:使用MEGA-PRESS优化治疗剂和药物递送

[0204] 用鼻内NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物或D-NAC、或其药学上可接受的盐治疗帕金森病患者。MEGA-PRESS用于量化脑部黑质和纹状体区域中的GSH的量。对治疗剂、剂量、给药间隔和剂量递送系统进行优化以将最大量的GSH递送至脑部黑质和纹状体区域以治疗帕金森病。

[0205] 用鼻内NAC、NACA、NAC衍生物、NAC代谢物、NAC同源物或D-NAC、或其药学上可接受的盐治疗出血性中风患者。MEGA-PRESS用于量化脑部各区域中的NAC的量。对治疗剂、剂量、给药间隔和剂量递送系统进行优化以在出血部位递送最大浓度的NAC。

实施例11:NAC代谢物的区域和时间变化

[0206] 使用Teleflex黏膜雾化器(MAD)向5名对象鼻内递送1mL的200mg/mL NAC溶液,每个鼻孔0.5mL。MRS分析用于测定给药前、NAC施用后的1小时、3小时和6小时的GSH、NAA、水和肌酸的浓度。测定GSH/水(I.U.)、GSH/肌酸、NAA/水和NAA/肌酸的比例。

[0207] 图7A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的GSH/水(I.U.)比例的变化。图7B显示了DLPF、OCC和纹状体中的GSH/水比例的百分比变化。

[0208] 图8A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的GSH/肌酸比例的变化。图8B显示了脑部的DLPF、OCC和纹状体区域中的GSH/肌酸比例的百分比变化。

[0209] 图9A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的N-乙酰天冬氨酸(NAA)/水比例。图9B显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的NAA/水比例的百分比变化。

[0210] 图10A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的N-乙酰天冬氨酸(NAA)/肌酸比例。图10B显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)、枕叶(OCC)和纹状体区域中的NAA/肌酸比例的百分比变化。

[0211] 图11A显示了脑部背外侧前额叶皮质(DLPF)区域中GSH/肌酸的百分比变化和NAA/肌酸的百分比变化。图11B显示脑部枕叶(OCC)区域中GSH/肌酸的百分比变化和NAA/肌酸的

百分比变化。图11C显示了脑部纹状体区域中GSH/肌酸的百分比变化和NAA/肌酸的百分比变化。

实施方案

[0212] 以下非限制性实施方案提供了本发明的说明性实例,但不限制本发明的范围。

[0213] 实施方案1.一种治疗病况的方法,包括:a)向有此需要的对象施用治疗有效量的治疗剂,其中所述施用为鼻内的;以及b)在所述施用后,通过磁共振波谱量化脑部区域中谷胱甘肽的浓度。

[0214] 实施方案2.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗剂为N-乙酰半胱氨酸(NAC)。

[0215] 实施方案3.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗剂为NAC酰胺(NACA)。

[0216] 实施方案4.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗剂是NAC衍生物或其药学上可接受的盐。

[0217] 实施方案5.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗剂为NAC同源物或其药学上可接受的盐。

[0218] 实施方案6.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗剂为NAC树枝状高分子或其药学上可接受的盐。

[0219] 实施方案7.如实施方案1-6中任一项所述的方法,其中所述病况是脑部病况。

[0220] 实施方案8.如实施方案1-7中任一项所述的方法,其中所述脑部病况是轻度创伤性脑损伤(mTBI)。

[0221] 实施方案9.如实施方案1-7中任一项所述的方法,其中所述脑部病况是癌症。

[0222] 实施方案10.如实施方案1-7中任一项所述的方法,其中所述脑部病况是中枢神经系统(CNS)病症。

[0223] 实施方案11.如实施方案1-7和10中任一项所述的方法,其中所述CNS病症是帕金森病。

[0224] 实施方案12.如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约100mg至约400mg。

[0225] 实施方案13.如实施方案1-12中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约100mg。

[0226] 实施方案14.如实施方案1-12中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约200mg。

[0227] 实施方案15.如实施方案1-12中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约400mg。

[0228] 实施方案16.如实施方案1-15中任一项所述的方法,其中使用鼻泵施用所述治疗剂。

[0229] 实施方案17.如实施方案1-15中任一项所述的方法,其中使用雾化器施用所述治疗剂。

[0230] 实施方案18.如实施方案1-17中任一项所述的方法,其中所述施用是在仰卧位下进行的。

[0231] 实施方案19.如实施方案1-17中任一项所述的方法,其中所述施用是在坐姿下进行的。

[0232] 实施方案20.如实施方案1-19中任一项所述的方法,还包括量化血浆样品中的游离NAC的量。

[0233] 实施方案21.如实施方案1-20中任一项所述的方法,还包括量化血浆样品中的总NAC的量。

[0234] 实施方案22.如实施方案1-21中任一项所述的方法,还包括量化血浆GSH的量。

[0235] 实施方案23.如实施方案1-22中任一项所述的方法,还包括量化还原GSH与氧化GSH的比例(GSH/GSSG)。

[0236] 实施方案24.如实施方案1-23中任一项所述的方法,还包括量化脑脊液样品中NAC或NAC代谢物的量。

[0237] 实施方案25.如实施方案1-24中任一项所述的方法,其中所述施用为每日一次。

[0238] 实施方案26.如实施方案1-24中任一项所述的方法,其中所述施用为每日两次。

[0239] 实施方案27.如实施方案1-24中任一项所述的方法,其中所述施用为每日三次。

[0240] 实施方案28.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中将所述施用重复至少一次。

[0241] 实施方案29.如实施方案1-28中任一项所述的方法,其中将所述施用重复一次。

[0242] 实施方案30.如实施方案1-28中任一项所述的方法,其中将所述施用重复两次。

[0243] 实施方案31.如实施方案1-30中任一项所述的方法,其中在约7天后重复所述施用。

[0244] 实施方案32.如实施方案1-31中任一项所述的方法,其中所述治疗剂在药物组合物中。

[0245] 实施方案33.如实施方案1-32中任一项所述的方法,其中所述治疗剂为水溶液。

[0246] 实施方案34.如实施方案1-33中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含约5%至约40%的所述治疗剂。

[0247] 实施方案35.如实施方案1-34中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含约20%的所述治疗剂。

[0248] 实施方案36.如实施方案1-35中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0249] 实施方案37.如实施方案1-36中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为依地酸二钠。

[0250] 实施方案38.如实施方案1-37中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为氢氧化钠。

[0251] 实施方案39.如实施方案1-38中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包括pH调节剂。

[0252] 实施方案40.如实施方案39所述的方法,其中所述pH调节剂为盐酸。

[0253] 实施方案41.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为大脑。

[0254] 实施方案42.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为脑干。

[0255] 实施方案43.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为小脑。

[0256] 实施方案44.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为脑桥。

[0257] 实施方案45.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为髓质。

- [0258] 实施方案46.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为额叶。
- [0259] 实施方案47.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为顶叶。
- [0260] 实施方案48.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为枕叶。
- [0261] 实施方案49.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为颞叶。
- [0262] 实施方案50.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为左背侧纹状体。
- [0263] 实施方案51.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为枕叶皮质。
- [0264] 实施方案52.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为背外侧前额叶皮质(DLPF)。
- [0265] 实施方案53.如实施方案1-52中任一项所述的方法,还包括测定脑部区域中谷胱甘肽浓度经一段时间的变化。
- [0266] 实施方案54.如实施方案1-53中任一项所述的方法,其中所述施用将谷胱甘肽的浓度增加约20%至约300%。
- [0267] 实施方案55.如实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述施用将谷胱甘肽的浓度增加约30%。
- [0268] 实施方案56.如实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述施用将谷胱甘肽的浓度增加约50%。
- [0269] 实施方案57.如实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述施用将谷胱甘肽的浓度增加约100%。
- [0270] 实施方案58.一种治疗病况的方法,包括:a)向有此需要的对象施用治疗有效量的治疗剂;以及b)在所述施用后,通过至少两个磁共振波谱信号对所述对象脑部区域中的所述治疗剂或所述治疗剂的代谢物的浓度进行量化。
- [0271] 实施方案59.如实施方案58所述的方法,其中所述治疗剂为N-乙酰半胱氨酸(NAC)。
- [0272] 实施方案60.如实施方案58所述的方法,其中所述治疗剂为NAC酰胺(NACA)。
- [0273] 实施方案61.如实施方案58所述的方法,其中所述治疗剂为NAC衍生物。
- [0274] 实施方案62.如实施方案58所述的方法,其中所述治疗剂为NAC同源物或其药学上可接受的盐。
- [0275] 实施方案63.如实施方案58所述的方法,其中所述治疗剂为NAC树枝状高分子或其药学上可接受的盐。
- [0276] 实施方案64.如实施方案58-63中任一项所述的方法,其中所述治疗剂的代谢物为谷胱甘肽。
- [0277] 实施方案65.如实施方案58-64中任一项所述的方法,其中所述病况是脑部病况。
- [0278] 实施方案66.如实施方案58-64所述的方法,其中所述病况是轻度创伤性脑损伤(mTBI)。
- [0279] 实施方案67.如实施方案58-64所述的方法,其中所述病况是癌症。
- [0280] 实施方案68.如实施方案58-64所述的方法,其中所述病况是出血性中风。
- [0281] 实施方案69.如实施方案58-64所述的方法,其中所述病况是中枢神经系统(CNS)

病症。

[0282] 实施方案70.如实施方案69所述的方法,其中所述CNS病症是帕金森病。

[0283] 实施方案71.如实施方案58-70中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约100mg至约400mg。

[0284] 实施方案72.如实施方案58-71中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约100mg。

[0285] 实施方案73.如实施方案58-71中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约200mg。

[0286] 实施方案74.如实施方案58-71中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约400mg。

[0287] 实施方案75.如实施方案58-74中任一项所述的方法,其中所述施用通过鼻泵进行。

[0288] 实施方案76.如实施方案58-74中任一项所述的方法,其中所述施用通过雾化器进行。

[0289] 实施方案77.如实施方案58-76中任一项所述的方法,其中所述施用是所述对象在仰卧位下进行的。

[0290] 实施方案78.如实施方案58-76中任一项所述的方法,其中所述施用是所述对象在坐姿下进行的。

[0291] 实施方案79.如实施方案58-78中任一项所述的方法,还包括在施用后获得所述对象的血浆样品并量化血浆样品中的游离NAC的量。

[0292] 实施方案80.如实施方案58-79中任一项所述的方法,还包括在施用后获得所述对象的血浆样品并量化血浆样品中的总NAC的量。

[0293] 实施方案81.如实施方案58-80中任一项所述的方法,还包括在施用后获得所述对象的血浆样品并量化血浆样品中的GSH的量。

[0294] 实施方案82.如实施方案58-81中任一项所述的方法,还包括在所述施用后量化所述脑部区域中的还原GSH与氧化GSH的比例(GSH/GSSG)。

[0295] 实施方案83.如实施方案58-82中任一项所述的方法,还包括在施用后获得所述对象的脑脊液样品并量化所述脑脊液样品中的NAC或NAC代谢物的量。

[0296] 实施方案84.如实施方案58-83中任一项所述的方法,其中所述施用为每日一次。

[0297] 实施方案85.如实施方案58-84中任一项所述的方法,其中所述施用为每日两次。

[0298] 实施方案86.如实施方案58-85中任一项所述的方法,其中所述施用为每日三次。

[0299] 实施方案87.如实施方案58-86中任一项所述的方法,其中将所述施用重复至少一次。

[0300] 实施方案88.如实施方案58-87中任一项所述的方法,其中将所述施用重复一次。

[0301] 实施方案89.如实施方案58-87中任一项所述的方法,其中将所述施用重复两次。

[0302] 实施方案90.如实施方案58-89中任一项所述的方法,其中在约7天后重复所述施用。

[0303] 实施方案91.如实施方案58-90中任一项所述的方法,其中所述治疗剂在药物组合物中。

- [0304] 实施方案92.如实施方案58-91中任一项所述的方法,其中所述治疗剂为水溶液。
- [0305] 实施方案93.如实施方案58-92中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的约5%至约40%为所述治疗剂。
- [0306] 实施方案94.如实施方案58-93中任一项所述的方法,其中所述药物组合物的约20%为所述治疗剂。
- [0307] 实施方案95.如实施方案58-94中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。
- [0308] 实施方案96.如实施方案95所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为依地酸二钠。
- [0309] 实施方案97.如实施方案96所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为氢氧化钠。
- [0310] 实施方案98.如实施方案58-97中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包括pH调节剂。
- [0311] 实施方案99.如实施方案98所述的方法,其中所述pH调节剂为盐酸。
- [0312] 实施方案100.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为大脑。
- [0313] 实施方案101.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为脑干。
- [0314] 实施方案102.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为小脑。
- [0315] 实施方案103.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为脑桥。
- [0316] 实施方案104.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为髓质。
- [0317] 实施方案105.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为额叶。
- [0318] 实施方案106.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为顶叶。
- [0319] 实施方案107.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为枕叶。
- [0320] 实施方案108.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为颞叶。
- [0321] 实施方案109.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为左背侧纹状体。
- [0322] 实施方案110.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为枕叶皮质。
- [0323] 实施方案111.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为背外侧前额叶皮质(DLPF)。
- [0324] 实施方案112.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为黑质。
- [0325] 实施方案113.如实施方案58-99中任一项所述的方法,其中所述脑部区域为纹状体。
- [0326] 实施方案114.如实施方案58-113中任一项所述的方法,还包括在施用后测定所述对象的所述脑部区域中谷胱甘肽浓度经一段时间的变化。
- [0327] 实施方案115.如实施方案58-114中任一项所述的方法,还包括在施用后测定所述对象的所述脑部区域中NAC浓度经一段时间的变化。
- [0328] 实施方案116.如实施方案58-115中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的谷胱甘肽的浓度增加约20%至约300%。
- [0329] 实施方案117.如实施方案58-116中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部

区域中的NAC的浓度增加约20%至约300%。

[0330] 实施方案118.如实施方案58-117中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的谷胱甘肽的浓度增加约30%。

[0331] 实施方案119.如实施方案58-117中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的NAC的浓度增加约30%。

[0332] 实施方案120.如实施方案58-117中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的谷胱甘肽的浓度增加约50%。

[0333] 实施方案121.如实施方案58-117中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的NAC的浓度增加约50%。

[0334] 实施方案122.如实施方案58-117中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的谷胱甘肽的浓度增加约100%。

[0335] 实施方案123.如实施方案58-117中任一项所述的方法,其中所述施用将所述脑部区域中的NAC的浓度增加约100%。

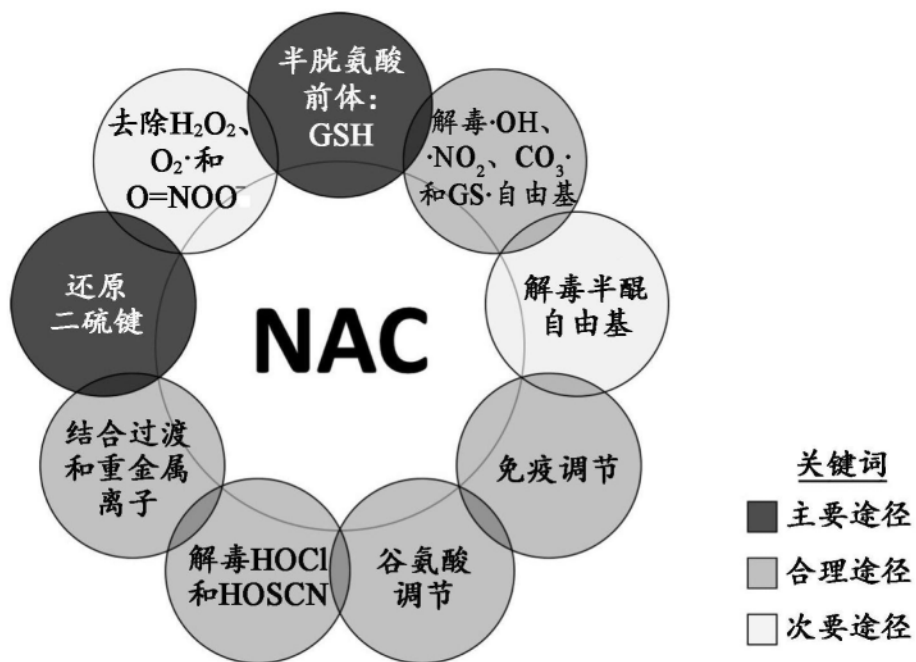
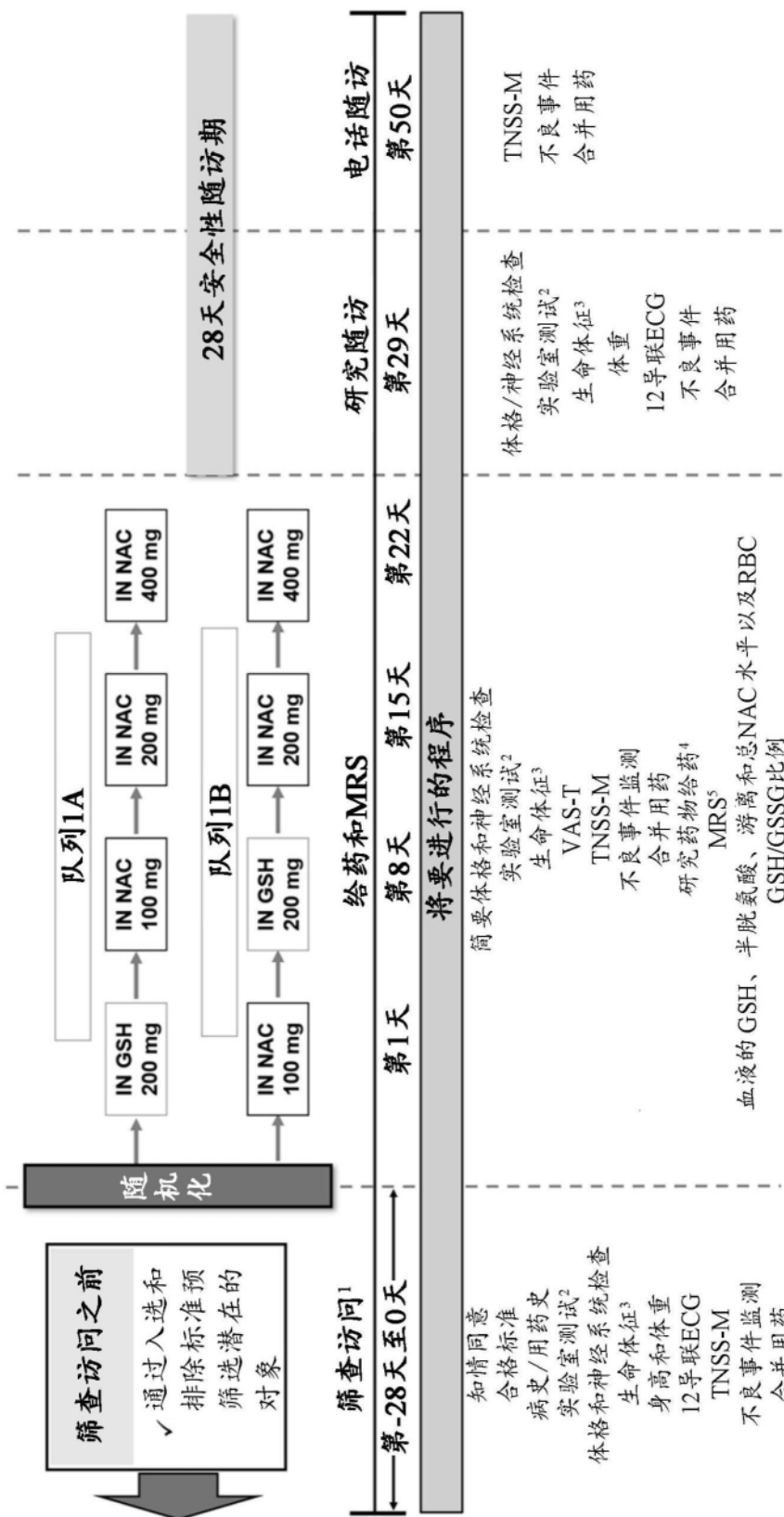


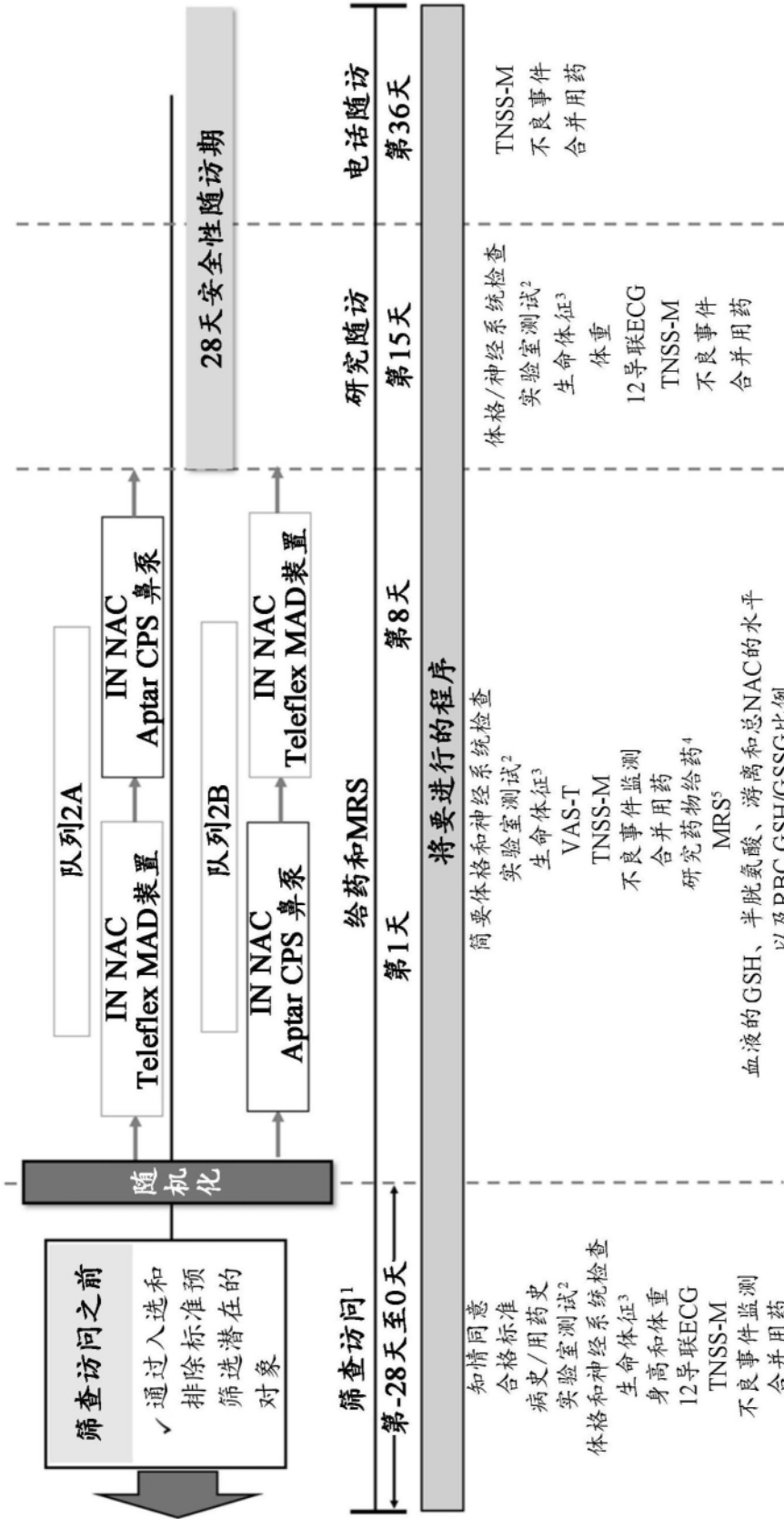
图1



缩写：ECG，心电图；GSH/GSSG，还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽；MRS，磁共振波谱；NAC，N-乙酰半胱氨酸；TNSS-M，改良总鼻症状量表；VAS-T，视觉模拟耐受性量表

[1] 筛查程序必须在研究药物施用的28天内进行；[2] 有关要完成的测试列表，请参见实验室评估；[3] 生命体征包括体温、脉搏和血压并且在每次MRS过程前后完成；[4] 给药前扫描后立即给予IN NAC；[5] 给药前以及给药后的1、3、6和24小时完成MRS。

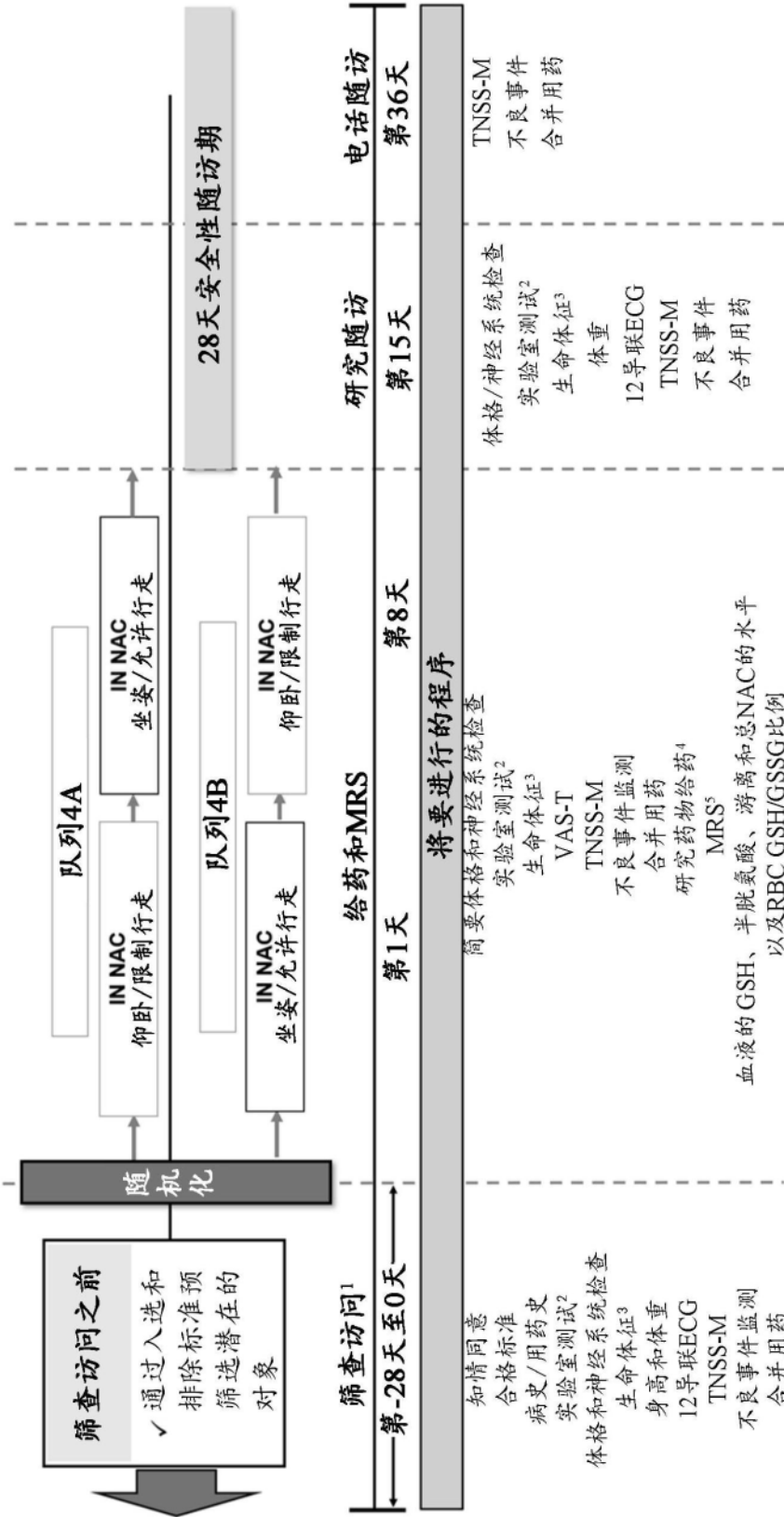
图2



缩写：ECG，心电图；GSH/GSSG，还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽；MRS，磁共振波谱；NAC，N-乙酰半胱氨酸；TNSS-M，改良总鼻症状量表；VAS-T，视觉模拟耐受性量表

[1] 筛查程序必须在研究药物施用的28天内进行；[2] 有关要完成的测试列表，请参见实验室评估；[3] 生命体征包括体温、脉搏和血压并且在每次MRS过程前后完成；[4] 给药前扫描后立即给予IN NAC，根据第一部分，单次递增剂量的结果确定剂量（100、200或400 mg）；[5] 给药前以及给药后的1、3、6和24小时完成MRS。

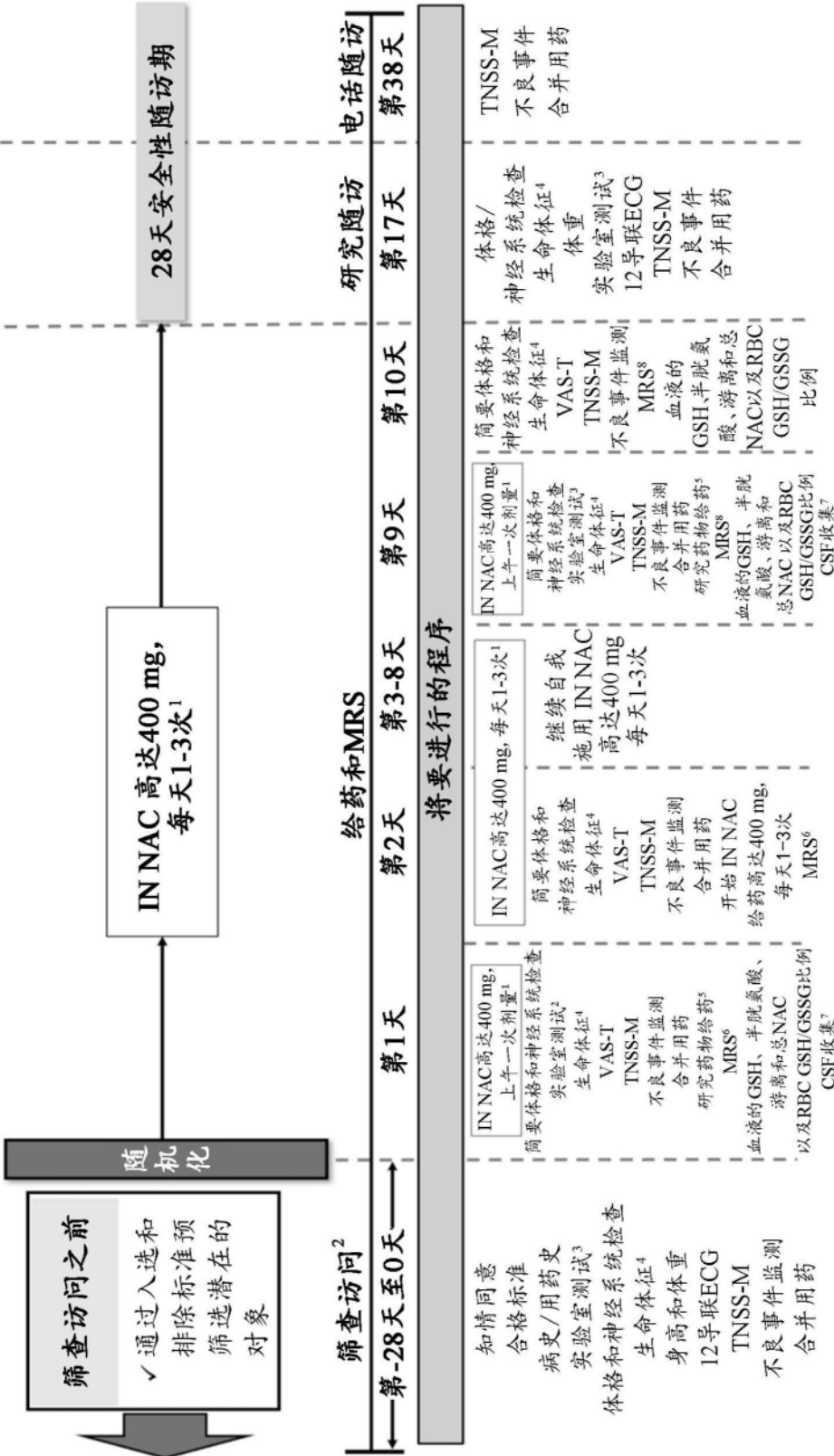
图3



缩写: ECG, 心电图; GSH/GSSG, 还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽; MRS, 磁共振波谱; NAC, N-乙酰半胱氨酸; TNSS-M, 改良总鼻症状量表; VAS-T, 视觉模拟耐受性量表

[1] 筛查程序必须在研究药物施用的28天内进行; [2] 有关要完成的测试列表, 请参见实验室评估; [3] 生命体征包括体温、脉搏和血压并且在每次MRS过程前后完成; [4] 给药前扫描后立即给予IN NAC, 根据第一部分, 单次递增剂量的结果确定剂量 (100、200或400 mg); [5] 给药前以及给药后的1、3、6和24小时完成MRS。

图4



缩写：CSF，脑脊液；ECG，心电图；GSH/GSSG，还原谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽；MRS，磁共振波谱；NAC，N-乙酰半胱氨酸；PK，药代动力学；TNSS-M，改良总鼻症状量表；VAS-T，视觉模拟耐受性量表

[1] 基于研究的第一-4部分的结果确定IN NAC施用参数，包括剂量、使用的装置、制剂和给药的其他方面；[2] 筛查程序必须在研究药物施用的28天内进行；[3] 有关完成的测试列表，请参见实验室评估；[4] 生命体征包括体温、脉搏和血压并且在每次MRS过程前后完成；[5] 给药前扫描后立即IP施用；[6] 给药前以及第1天的1、3、6小时完成MRS，其中在第2天早上（在上午IP给药之前）进行IP后24小时MRS；[7] 在第1天和第9天早上给药后6小时收集CSF；[8] 在第9天IP给药前和1、3、6小时MRS，其中在第10天早上进行IP后24小时MRS。

图5

56

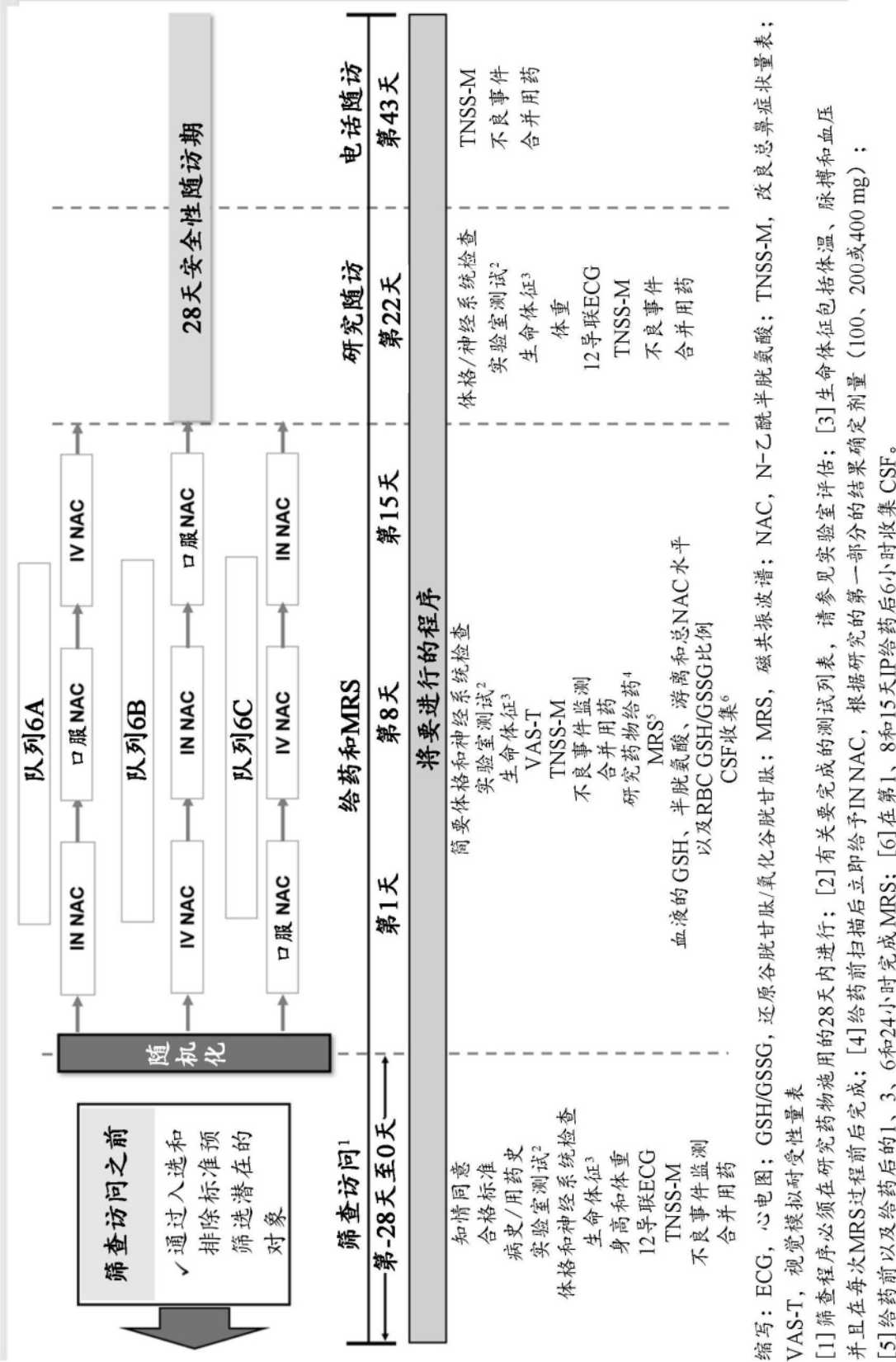


图6

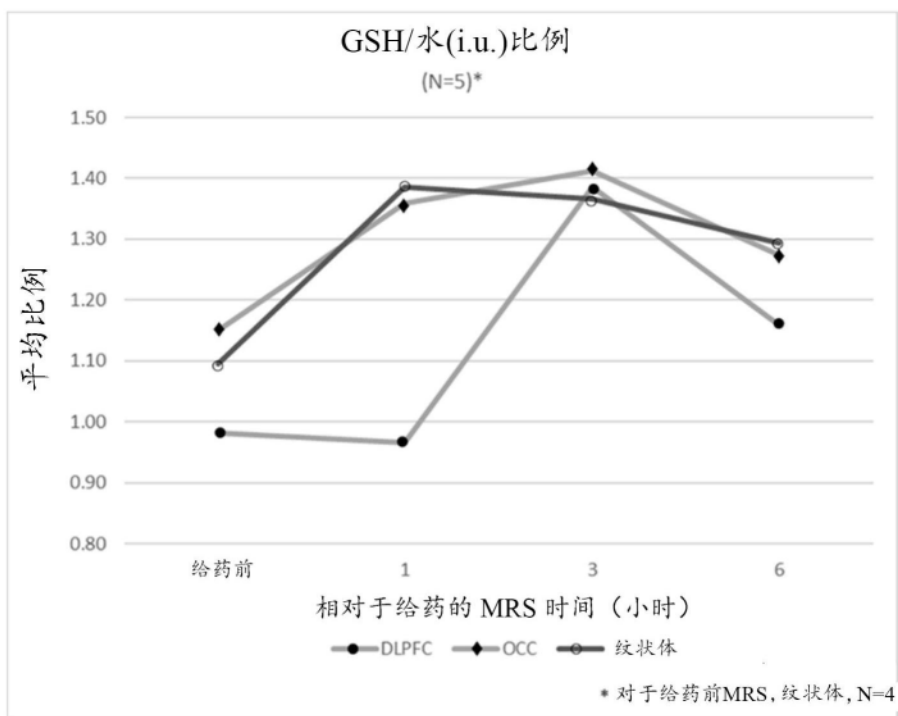


图7A

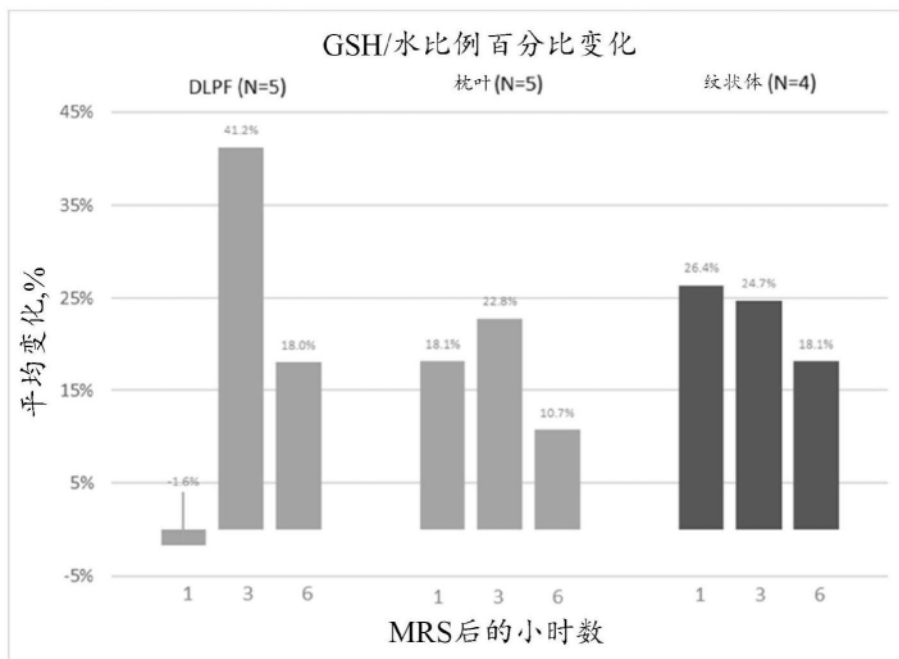


图7B

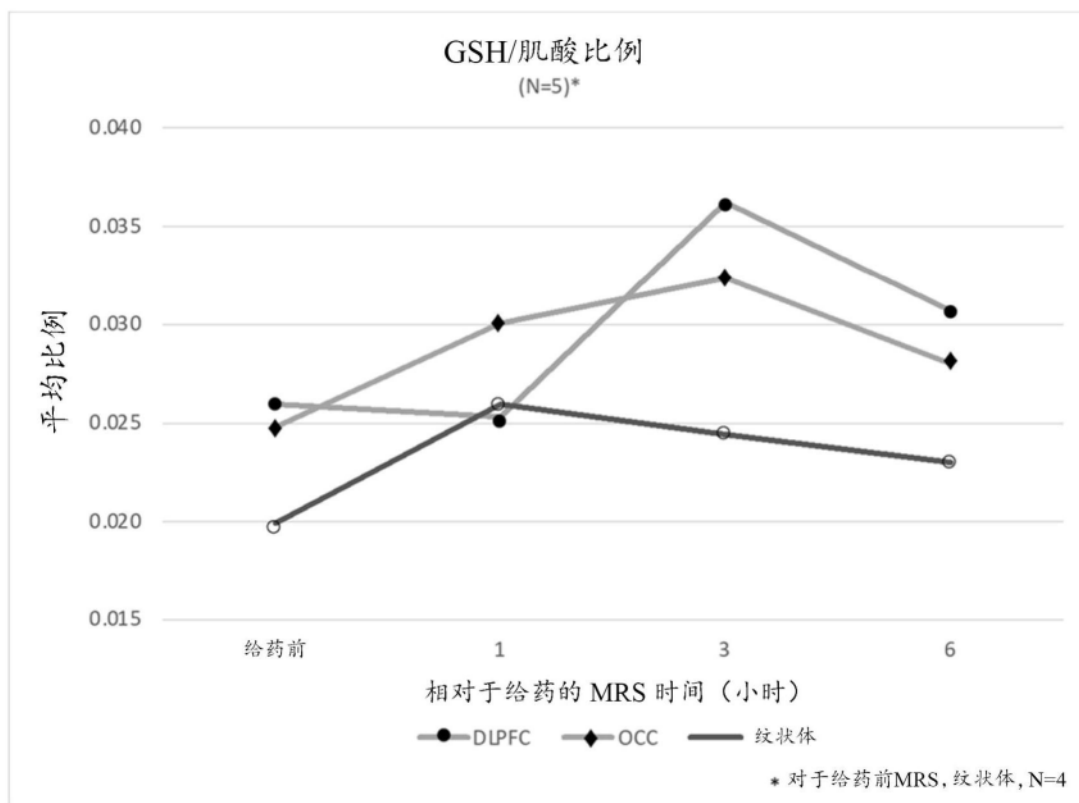


图8A

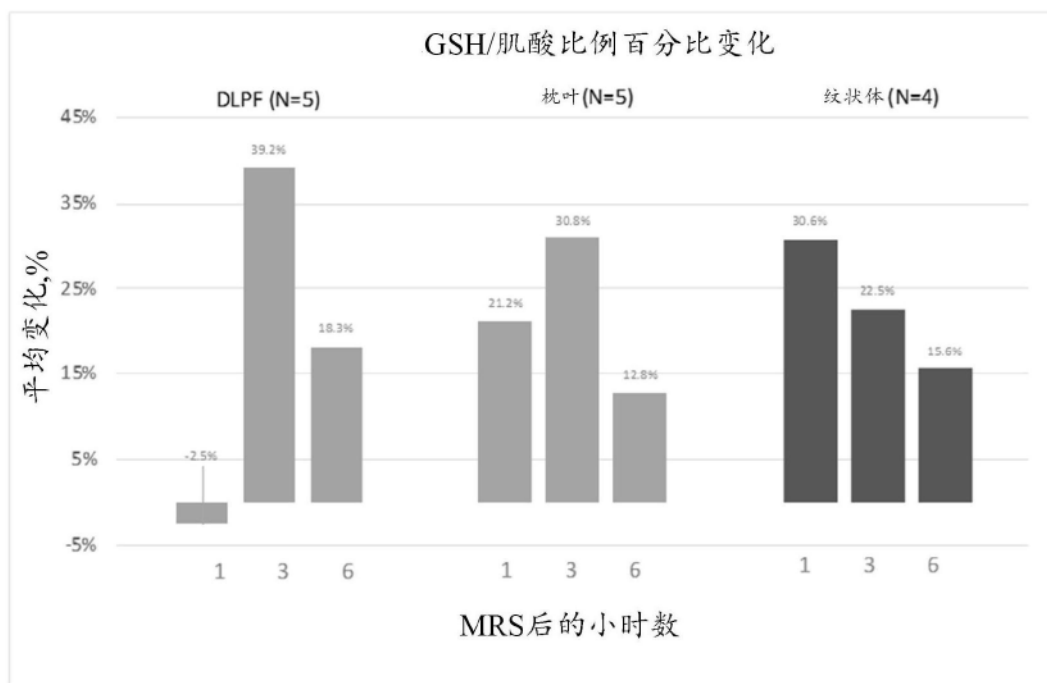


图8B

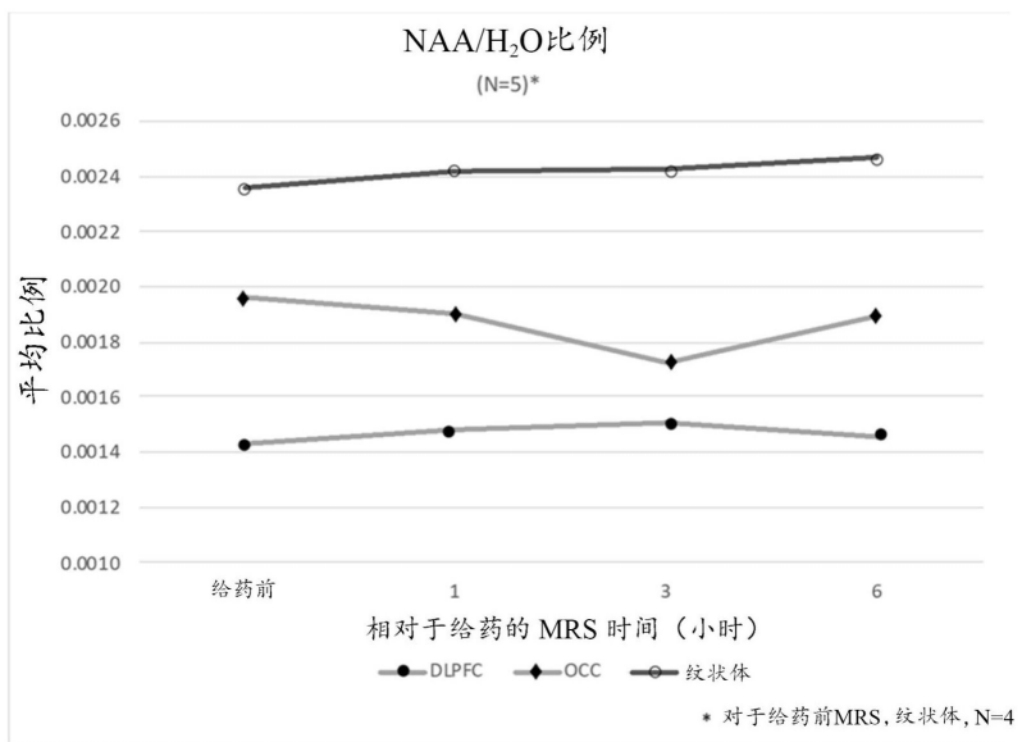


图9A

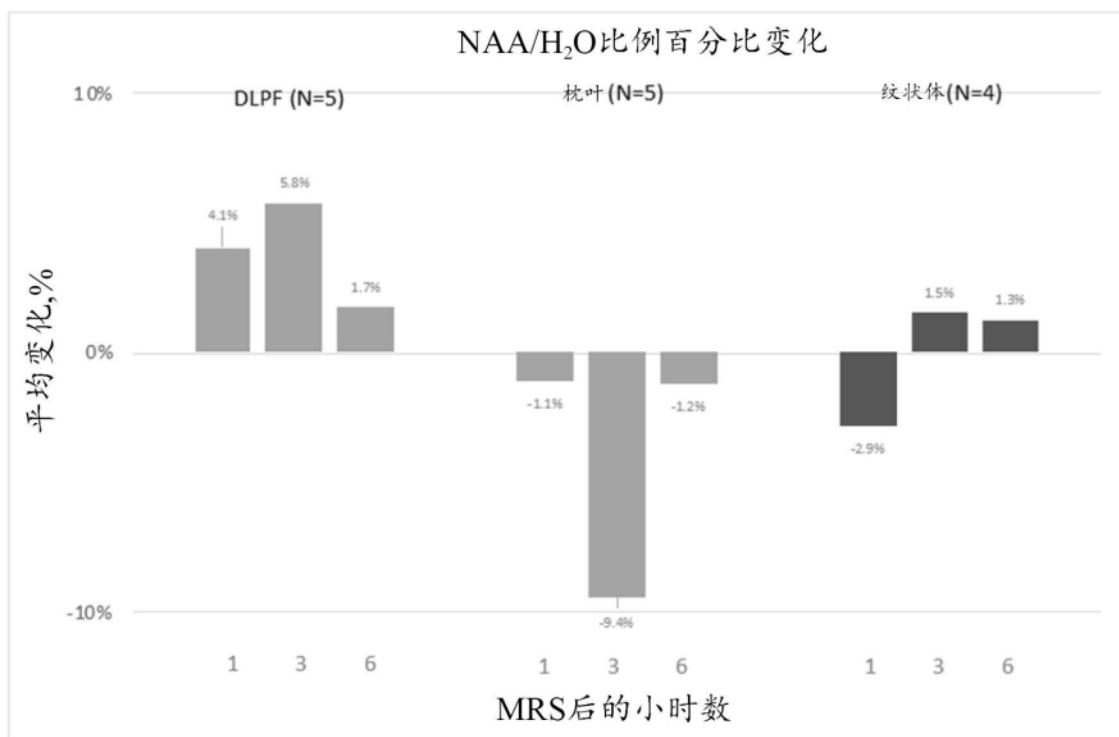


图9B

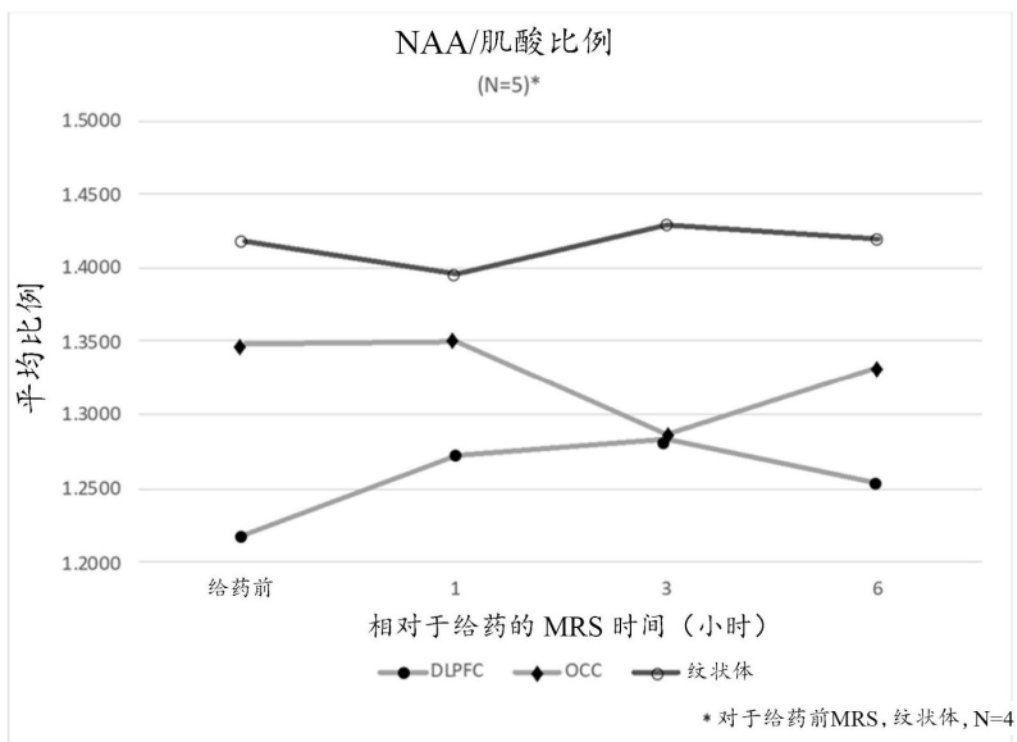


图10A

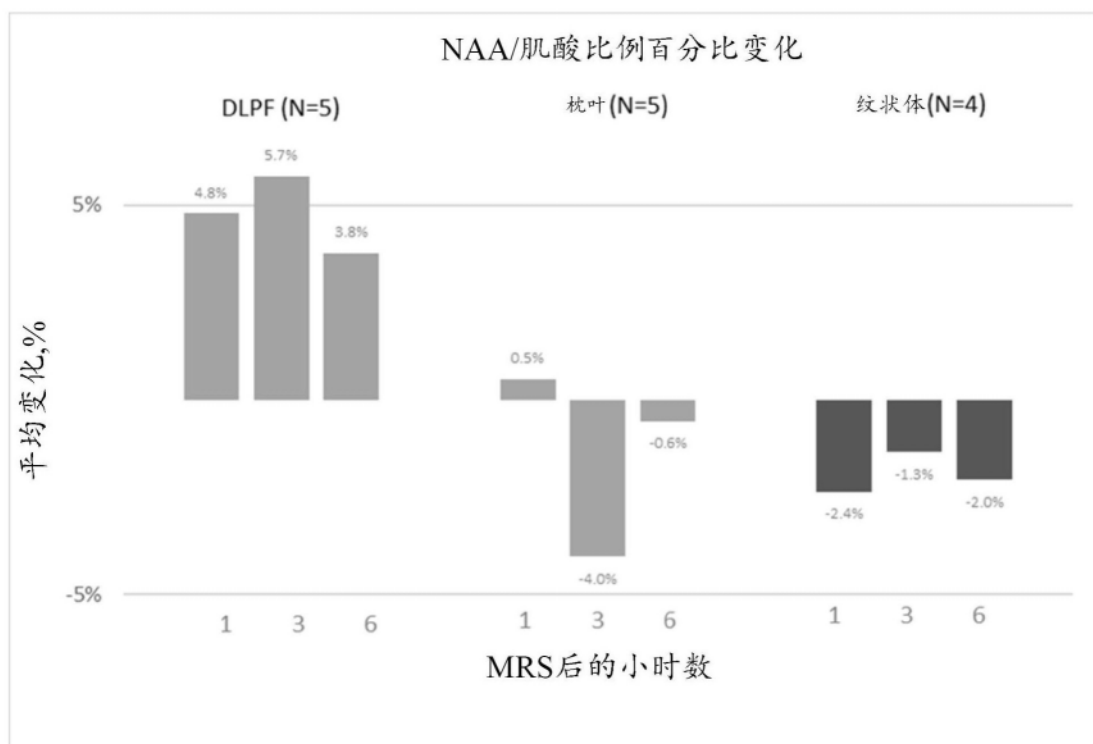


图10B

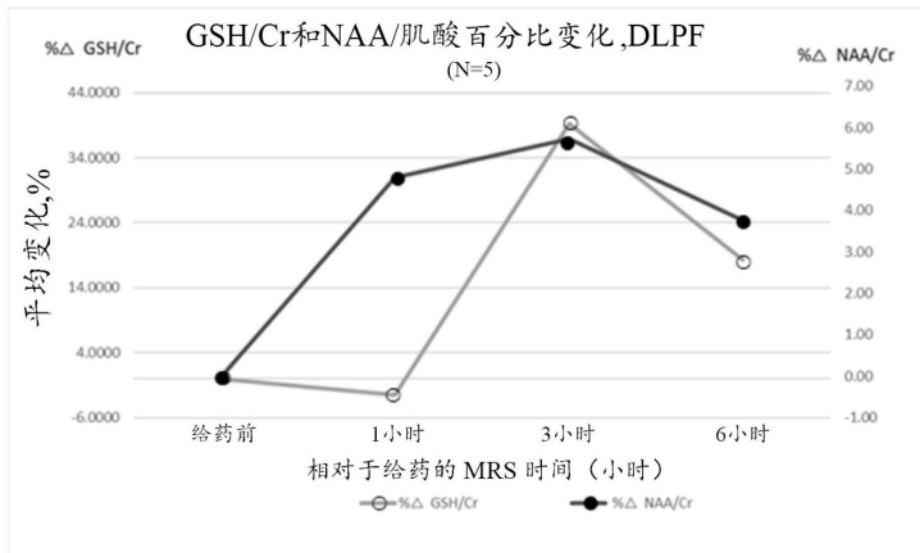


图11A

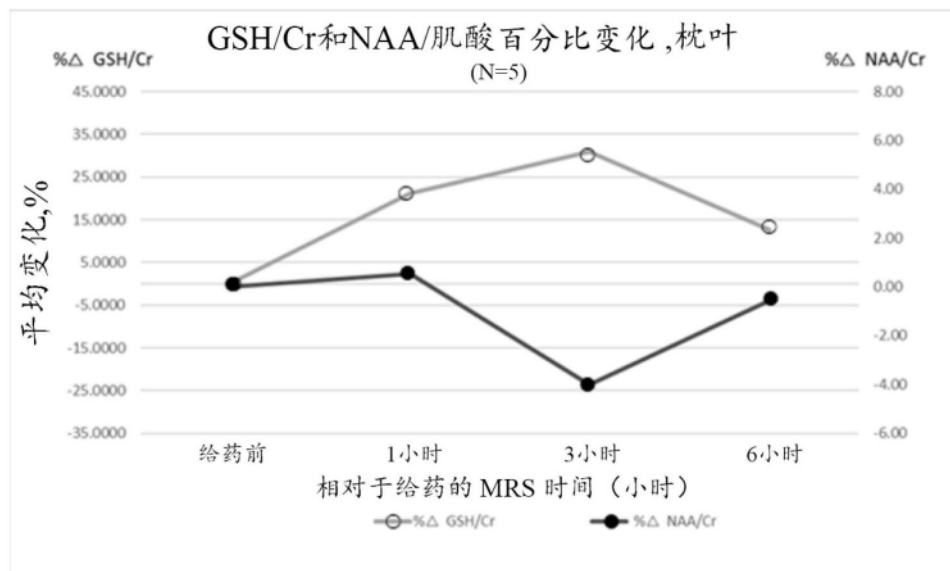


图11B

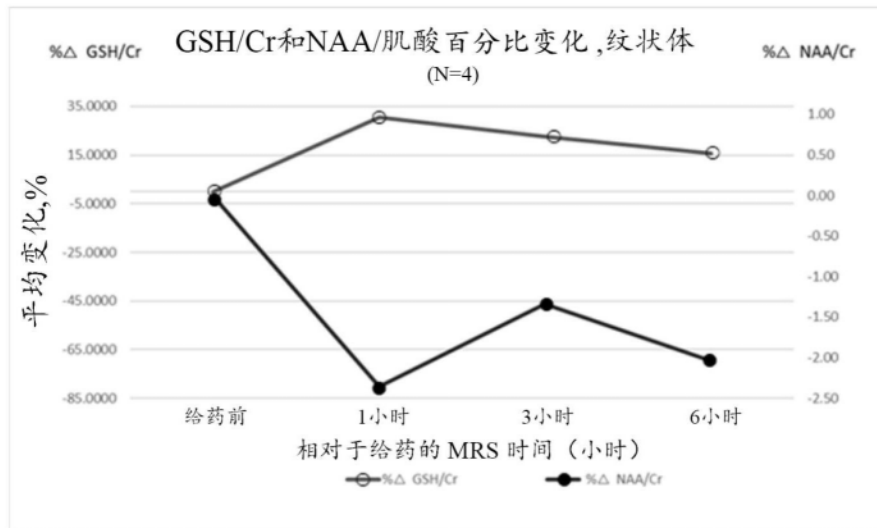


图11C