



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103619348 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201280029946.X

(22)申请日 2012.04.20

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103619348 A

(43)申请公布日 2014.03.05

(30)优先权数据

61/477,988 2011.04.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/034489 2012.04.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/145651 EN 2012.10.26

(73)专利权人 柯尔马克有限责任公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 J·M·法伦 M·黑尔

J·F·西格斯 J·J·法伦

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 谢燕军

(51)Int.Cl.

A61K 38/46(2006.01)

A61K 38/43(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2007353895 A1, 2007.03.08, 全文.

W0 2010002972 A1, 2010.01.07, 说明书第
62, 64-65段, 权利要求书.

US 2010262857 A1, 2010.10.14, 全文.

审查员 刘超

权利要求书2页 说明书26页 附图5页

(54)发明名称

用于治疗神经精神障碍的化合物

(57)摘要

本文描述了组合物,其包括消化酶并且配制以减少神经精神障碍的一种或多种症状。本文还描述了用于使用消化酶和它们的衍生物治疗患有神经精神障碍的个体以缓解神经精神障碍的症状的方法。该方法包括以有效减少神经障碍的一种或多种症状的量向个体施用有效量的天然或重组来源的消化酶或它们的衍生物。

1. 包含治疗有效量的消化酶的组合物在制备用于治疗精神分裂症的药物中的用途,其中所述消化酶包含淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶。

2. 权利要求1的用途,其中待治疗的个体呈现所述精神分裂症的一种或多种症状,所述症状选自一种或多种阳性症状、一种或多种阴性症状、认知损害的一种或多种症状、及其组合。

3. 权利要求2的用途,其中所述一种或多种阳性症状包括幻觉、妄想、混乱的思想、混乱的言语、运动障碍、行为怪异、或其组合。

4. 权利要求2的用途,其中所述一种或多种阴性症状包括动机丧失、情感经历和表达的范围受限、享乐能力减少、情感冷淡、失语、无动机、或其组合。

5. 权利要求2的用途,其中所述认知损害的一种或多种症状包括执行功能差、不能使用学术信息和难以集中注意力、或其组合。

6. 权利要求1的用途,其中所述蛋白酶包含胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、或其组合。

7. 权利要求1的用途,其中所述消化酶作为胰液素提供。

8. 权利要求1的用途,其中所述消化酶源自选自动物酶、植物酶、合成酶及其组合的来源。

9. 权利要求8的用途,其中所述动物酶源自哺乳动物。

10. 权利要求9的用途,其中所述哺乳动物是猪。

11. 权利要求8的用途,其中所述动物酶源自胰腺。

12. 权利要求1的用途,其中所述包含消化酶的组合物使用选自肠溶包衣、脂质包封、直接压缩、干法造粒、湿法造粒及其组合的技术来制备。

13. 权利要求1的用途,其中所述组合物配制为用于口服施用。

14. 权利要求1的用途,其中所述组合物中的蛋白酶总量为10,000至1,500,000USP单位/剂量。

15. 权利要求14的用途,其中所述组合物中的蛋白酶总量为约5,000;约7,500;约10,000;约15,000;约20,000;约25,000;约30,000;约40,000;约50,000;约65,000;约75,000;约100,000;约140,000;约140,400;约150,000;约200,000;约250,000;约300,000;约350,000;约400,000;约450,000;约465,000;约500,000;约550,000;约600,000;约650,000;约700,000;约750,000;约800,000;约850,000;约900,000;约950,000;约1,000,000;约1,050,000;约1,100,000;约1,150,000;约1,200,000;约1,250,000;约1,300,000;约1,350,000;约1,400,000;约1,450,000;或约1,500,000U.S.P.单位/剂量。

16. 权利要求1的用途,其中所述组合物中的淀粉酶总量为1,000至15,000,000U.S.P.单位/剂量。

17. 权利要求16的用途,其中所述组合物中的淀粉酶总量为约1,000;约3,000;约5,000;约7,500;约10,000;约15,000;约20,000;约25,000;约30,000;约40,000;约50,000;约65,000;约75,000;约100,000;约144,000;约500,000;约1,000,000;约2,000,000;约3,000,000;约4,000,000;约5,000,000;约6,000,000;约7,000,000;约8,000,000;约9,000,000;约10,000,000;约11,000,000;约12,000,000;约13,000,000;约14,000,000;或约15,000,000U.S.P.单位/剂量。

18. 权利要求1的用途,其中所述组合物中的脂肪酶总量为1,500至282,000U.S.P.单

位/剂量。

19. 权利要求18的用途,其中所述组合物中的脂肪酶总量为约1,500;约1,880;约2,000;约3,000;约5,000;约7,500;约10,000;约15,000;约20,000;约23,000;约23,040;约25,000;约30,000;约40,000;约50,000;约65,000;约75,000;约100,000;约125,000;约150,000;约200,000;约250,000;或约282,000U.S.P.单位/剂量。

20. 权利要求2的用途,其中当所述药物施用于个体时,所述一种或多种症状在严重度或持续时间上减少约2%、约5%、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90%、约95%或约100%。

21. 权利要求1的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶1:1到20:1的比例存在。

22. 权利要求21的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶6:1的比例存在。

23. 权利要求21的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶7:1的比例存在。

24. 权利要求21的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶8:1的比例存在。

25. 权利要求21的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶9:1的比例存在。

26. 权利要求21的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶10:1的比例存在。

27. 权利要求1的用途,其中以USP单位计,所述药物中的蛋白酶和脂肪酶以蛋白酶对脂肪酶1:1到10:1的比例存在。

用于治疗神经精神障碍的化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2011年4月21日提交的美国临时申请号61/477,988的权益,所述申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 神经精神障碍是所有疾病中最衰弱、社会隔离和经济消耗的一些。经常被误认为故意或可控行为的神经精神障碍的表现引起疾病被误诊,并且因此治疗较差。神经精神障碍的大多数治疗具有严重和破坏性的副作用。这些副作用经常使患者放弃继续治疗,并且经常是复发的原因。

[0005] 精神障碍是所有神经精神障碍中最难控制的。这些障碍的症状的表现的不变性质,连同用于缓解这些症状的药物所呈现的副作用,使它们的治疗变得困难。

[0006] 1950年代抗精神病药物的引入预示着精神病药理学的“黄金时代”。它们的发展已经与用于感染性疾病的抗生素的发现相比较。以氯丙嗪和氟哌啶醇为代表的常规或“典型”的抗精神病药物已经在精神分裂症的治疗中具有经证实的跟踪记录。然而,下面描述的“典型”抗精神病药物有相当的限制。它们在其早期针对疾病的精神症状最有效,但是其副作用令人烦恼,并且明显引起不依从性,这导致复发和再次住院。

[0007] 发明概述

[0008] 临床医生中越来越相信“非典型”抗精神病药物是,或者应当成为精神分裂症的一线治疗。然而,非典型药物的确切性质和临床优点的程度是未知的。此外,它们可能花费老的“典型”抗精神病药物的十倍之多。尽管已经进行各种疗效和安全性的主张,但是它们往往基于不足的证据。

[0009] 这种情况的原因之一是传统临床试验已经排除了许多患有精神分裂症的患者,包括作为药物滥用者、暴力或不合作的那些患者,使得很难将这种研究的结果推广至现实世界患者。出于外部有效性的原因,治疗有效性研究已经试图使用更有代表性的采样技术。然而,即使有效性研究都很少具有提供者的代表性样品和护理系统,或很少具有足够大的样品以具有足够力量来研究外部因素影响治疗结果的作用。

[0010] 存在对于治疗神经精神障碍的一类新药的需求,所述药物具有至少等同的有效性,但具有明显降低的副作用,这将增强依从性和降低伴随疾病的症状(co-morbid symptomatology)。

[0011] 本文提供了可用于预防或治疗神经精神障碍的一种或多种症状的消化酶的组合物。本文还提供了可用于在预防或治疗精神分裂症的一种或多种症状中使用的消化酶的组合物。神经精神障碍(例如精神分裂症)的治疗包括停止一种或多种症状(即,它们不恶化),以及减少(部分或完全)一种或多种症状。在一个实施方案中,这种障碍的一种或多种症状的严重度或持续时间降低约2%、约5%、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90%、约95%、或约100%。在另一个实施方案中,这种障碍的一种或多种症状的严重度或持续时间降低约2倍、约5倍、约10倍、约15倍、约20倍、约25倍、约30倍、约35倍、约40倍、约45倍、约50倍、约55倍、约60倍、约65倍、约

70倍、约75倍、约80倍、约90倍、约95倍、约100倍或更多倍。组合物可以不仅包括一种或多种消化酶,而且包括一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、缓冲剂、填充剂、粘合剂、稳定剂、表面活性剂、稀释剂、掩味剂等。

[0012] 本文提供了使用消化酶和它们的衍生物以缓减神经精神障碍的一种或多种症状的方法。该方法包括以有效降低神经精神障碍的一种或多种症状的量向个体施用一种或多种天然或重组衍生的消化酶或它们的衍生物。消化酶通常包含所有蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶,以及哺乳动物中分泌的直接或间接影响消化过程的其他蛋白质。

[0013] 呈现可能适用于根据本方法来缓减的症状的障碍包括,但不限于:调节障碍、成瘾、阿尔茨海默氏病、焦虑障碍、双相情感障碍、认知障碍、痴呆症、解离性障碍、进食障碍、冲动控制障碍、情绪障碍、性功能障碍、睡眠障碍、精神病性障碍诸如精神分裂障碍、躯体形式障碍、药物滥用障碍和人格障碍。在一个实施方案中,根据本文所述的方法治疗精神分裂症样障碍(例如精神分裂症)。

[0014] 在另一个方面,本公开涉及包含治疗有效量的酶制剂的药物组合物,所述酶制剂包含有效治疗对所述酶治疗敏感的受试者(特别是患有神经精神障碍的那些受试者)的核心量的胰酶或消化酶。

[0015] 在另一个方面,本公开涉及包含治疗有效量的酶制剂的药物组合物,所述酶制剂包含有效治疗对所述酶治疗敏感的受试者(特别是患有精神分裂症的那些受试者)的核心量的胰酶或消化酶。

[0016] 在另一个方面,本公开涉及包含治疗有效量的酶制剂的药物组合物,所述酶制剂包含有效治疗对所述酶治疗敏感的受试者(特别是患有精神病的那些受试者)的核心量的胰酶或消化酶。

[0017] 在一个方面,本文提供了用于治疗表现出神经精神障碍的一种或多种症状的个体的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的消化酶。在一个实施方案中,神经精神障碍是精神分裂症样障碍或轻度焦虑状态。

[0018] 在另一个实施方案中,神经精神障碍的症状可以是阳性症状、阴性症状、认知损害的症状或其组合。阳性症状包括,但不限于,幻觉、妄想、混乱的思想、混乱的言语(例如,频繁出轨或不连贯)、运动障碍、怪异的行为及其任何组合。阴性症状包括,但不限于,动机丧失、情感体验和表达的范围受限、享乐能力降低、情感冷淡、失语、无动机及其任何组合。认知损害的症状包括,但不限于,执行功能差、不能使用学术信息、难以集中注意力和/或集中及其任何组合。

[0019] 可以用于本文所述的组合物中的消化酶包括淀粉酶、脂肪酶、蛋白酶及其任何组合。在另一个实施方案中,用于这种组合物中的消化酶可以进一步包括胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、胰液素、木瓜蛋白酶及其任何组合。消化酶可以源自诸如,例如,动物酶、植物酶、合成酶及其任何组合的来源。在一个实施方案中,动物酶源自哺乳动物。

[0020] 消化酶可以使用任何适当技术,包括但不限于,肠溶包衣、脂质包封、直接压片、干法造粒、湿法造粒及其任何组合来制备。制剂可以是口服剂型诸如,例如,丸剂、片剂、胶囊剂、微胶囊、迷你胶囊、时间释放胶囊、迷你片剂、喷淋剂(sprinkles)及其任何组合。在一个实施方案中,将消化酶作为药物组合物提供。在一个实施方案中,药物组合物是包封的喷淋剂形式。在一个实施方案中,包封是脂质包衣。在一个实施方案中,脂质包衣是大豆脂质包

衣。

[0021] 本文提供了用于治疗个体中神经精神障碍的症状的方法,包括向个体施用有效量的包含一种或多种消化酶的组合物。在一个实施方案中,神经精神障碍是精神分裂症、精神分裂症样障碍或轻度焦虑状态。

[0022] 在一个实施方案中,消化酶选自淀粉酶、脂肪酶、蛋白酶及其任何组合。在另一个实施方案中,消化酶进一步选自胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、胰液素、木瓜蛋白酶及其任何组合。在又一个实施方案中,消化酶源自选自下组的来源:动物酶、植物酶、合成酶及其任何组合。在一个实施方案中,消化酶是胰腺消化酶。在一个实施方案中,动物酶源自哺乳动物。在一个实施方案中,哺乳动物是猪。在一个实施方案中,消化酶源自哺乳动物的胰腺。在一个实施方案中,胰腺是猪的胰腺。

[0023] 在一个实施方案中,组合物中蛋白酶的总量范围为约5,000到约1,500,000 USP单位/剂量。在另一个实施方案中,组合物中淀粉酶的总量范围为约1,000到约15,000,000 U.S.P.单位/剂量。在另一个实施方案中,组合物中脂肪酶的总量范围为约1,500到约282,000 U.S.P.单位/剂量。在一个实施方案中,药物组合物包含约23,000 U.S.P.单位/剂量的脂肪酶、约144,000 U.S.P.单位/剂量的淀粉酶和约140,000 U.S.P.单位/剂量的蛋白酶。在另一个实施方案中,药物组合物含有23040 U.S.P.单位/剂量的脂肪酶、约144,000 U.S.P.单位/剂量的淀粉酶和约140,400 U.S.P.单位/剂量的蛋白酶。

[0024] 本文提供了用于预防或治疗个体中神经精神障碍的一种或多种症状的方法,其包括向所述个体施用包含一种或多种消化酶的组合物,其中所述神经精神障碍的一种或多种症状部分或完全减少。在一个方面,神经精神障碍是精神分裂样障碍,诸如,例如精神分裂症。可以用这种方法治疗的精神分裂症的症状包括,但不限于,阳性症状、阴性症状、认知损害及其任何组合。阳性症状包括,但不限于,幻觉、妄想、混乱的思想、混乱的言语(例如,频繁出轨或不连贯)、运动障碍、怪异的行为及其任何组合。阴性症状包括,但不限于,动机丧失、情感体验和表达的范围受限、享乐能力降低、情感冷淡、失语、无动机及其任何组合。认知损害的症状包括,但不限于,执行功能差、不能使用学术信息、难以集中注意力和/或集中及其任何组合。

[0025] 通过引用并入

[0026] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请都通过引用并入本文,其程度等同于特定并单独地指定每个单独的出版物或专利申请通过引用并入本文。

附图说明

[0027] 在所附的权利要求中具体阐明了本公开的新特征。通过参考阐明说明性实施方案(其中采用了本公开的原则)的下列详细说明和附图将更好地理解本发明的特征和优点。

[0028] 图1.测试物质。

[0029] 图2.剂量的描述。

[0030] 图3.酶组分的描述。

[0031] 图4.在自发性户外测定中用CM100治疗的ckr小鼠的移动距离。

[0032] 图5.在自发性户外测定中用CM100治疗的ckr小鼠的速率。

[0033] 图6.ckr小鼠中的阿立哌唑剂量依赖性响应。

[0034] 图7.雄性B6小鼠上的自发性户外测试的90min记录中的总移动距离。数据绘制为平均值±SEM。使用Student's t检验的成对比较。 $\alpha=0.05$.*, $p<0.05$;**, $p<0.01$ ***, $p<0.001$;N.S.,不显著。

[0035] 图8.雄性B6小鼠上的自发性户外测试的90min记录中的速率。数据绘制为平均值±SEM。使用Student's t检验的成对比较。 $\alpha=0.05$.*, $p<0.05$;**, $p<0.01$ ***, $p<0.001$;N.S.,不显著。

[0036] 发明详述

[0037] 本文提供了治疗涉及神经精神障碍的障碍的方法和诊断具有或发展神经精神障碍的可能性的方法。

[0038] 抗精神病药物分为两类：“典型”抗精神病药物和较新的“非典型”抗精神病药物。典型抗精神病药物由于其副作用特征在最近已经避免使用，所述副作用概况包括产生锥体外系症状，诸如面部抽搐、步态障碍、本体感受困难、僵化、持续性肌肉痉挛、颤抖、不安、神经过敏和不典型运动。

[0039] 落入“典型”类别的抗精神病药物的实例是：氯丙嗪、氟非那嗪、氟哌啶醇、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、替沃噻吨、硫利达嗪和三氟拉嗪。

[0040] 随着非典型抗精神病药物的出现和它们增强疗效和安全性的潜力，这种药物类型的风险/利益概况已经改变。在1990年重新引入第一个非典型抗精神病药氯氮平之后，几种新的非典型药物已经可供临床使用，并且现在占美国市场中抗精神病药的大于50%。这些药物包括利培酮(1994)、奥氮平(1996)和喹硫平(1997)。

[0041] “非典型”抗精神病药物的实例是：阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、伊潘立酮、鲁拉西酮、奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮等。

[0042] 最近的研究已经提供了非典型药物在精神分裂症中的疗效的强有力证据，并且证明它们极大地降低锥体外系副作用的风险，以及减少迟发性运动障碍。“运动障碍”是身体或脸部的重复、不可控和无目的运动。“迟发性”是指长期抗精神病药治疗(几年)后形成的那些症状。不像早期运动障碍症状，迟发性运动障碍可能成为永久性的，即使停止抗精神病药物。

[0043] 这些“非典型”抗精神病药物不是没有其副作用。尽管它们已经在很大程度上取代了老的药物，但是非典型药物相当昂贵，并且具有显著的体重增加(有时极端体重增加)和糖尿病的风险。然而，对于这些病症诸如精神分裂症和其他分裂情感性障碍以及多种类型的抑郁症和其他精神疾病，它们可能比“典型”抗精神病药物更有效。

[0044] 尽管抗精神病药物首先被开发用于精神分裂症，但是抗精神病药物目前广泛用于其他障碍，包括与阿尔茨海默氏病、痴呆症、抑郁症相关的行为体征和症状，并且被普遍应用于全部类别的神经精神障碍，包括：调整障碍、焦虑障碍、解离性障碍、进食障碍、冲动控制障碍、情绪障碍、性功能障碍、睡眠障碍、精神病性障碍、性功能紊乱、躯体形式障碍、药物滥用障碍和人格障碍。尽管它们广泛用于这些病症中，但是这些药物的总体有效性和安全性仍不清楚。

[0045] 神经和神经精神障碍

[0046] 根据本公开，提供了用于减缓神经障碍的症状的方法。在一个实施方案中，该方法包括以有效减少神经障碍的症状的量向个体施用天然或重组来源的消化酶或它们的衍生

物。

[0047] DSM-IV中列举了超过300种神经精神障碍,并且在不同的诊断中有重叠。神经精神障碍根据其主要特征进行分类。例如,恐惧症、社交焦虑和创伤后应激障碍都包括焦虑作为障碍的主要特征。精神分裂症和相关障碍,诸如妄想性障碍、短暂精神病性障碍、分裂情感性障碍、精神分裂症样障碍和共有的精神病性障碍(特征在于个体不能确定真正与虚幻的障碍)共有相似的特征。

[0048] 在一个实施方案中,呈现可能适用于根据本方法来缓减的症状的神经障碍包括,但不限于以下障碍和障碍类别:调整障碍、成瘾、阿尔茨海默氏病、焦虑障碍、双相情感障碍、认知障碍、痴呆症、解离性障碍、进食障碍、冲动控制障碍、情绪障碍、性功能障碍、睡眠障碍、精神病性障碍诸如精神分裂障碍(例如精神分裂症)、躯体形式障碍、药物滥用障碍和人格障碍。

[0049] 如本文所使用,精神分裂样障碍是指特征在于对现实的扭曲和思想和语言的干扰以及退出社会接触的精神病性障碍。

[0050] 使用本公开的方法治疗的焦虑病症的实例包括但不限于焦虑症、恐慌症、具有广场恐怖症的恐慌症、无广场恐怖症的恐慌症、无恐慌病史的广场恐怖症、社交恐惧症、单纯恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、广泛性焦虑症、焦虑症-未另有规定(NOS)、器质性焦虑症、精神活性物质焦虑症、分离焦虑症、童年或青春期的回避障碍和过度焦虑障碍。

[0051] 使用本公开的方法治疗的神经精神病症的实例包括,但不限于,精神分裂症,紧张性精神症,亚慢性;精神分裂症,紧张性精神症,慢性;精神分裂症,紧张性精神症,具有急性恶化的亚慢性;精神分裂症,紧张性精神症,具有急性恶化的慢性;精神分裂症,紧张性精神症,缓解中;精神分裂症,紧张性精神症,未指明;精神分裂症,紊乱的,亚慢性;精神分裂症,紊乱的,慢性;精神分裂症,紊乱的,具有急性恶化的亚慢性;精神分裂症,紊乱的,具有急性恶化的慢性;精神分裂症,紊乱的,缓解中;精神分裂症,紊乱的,未指明的精神分裂症,偏执型,亚慢性;精神分裂症,偏执型,慢性;精神分裂症,偏执型,具有急性恶化的亚慢性;精神分裂症,偏执型,具有急性恶化的慢性;精神分裂症,偏执型,缓解中;精神分裂症,偏执型,未指明;精神分裂症,未区分的,亚慢性;精神分裂症,未区分的,慢性;精神分裂症,未区分的,具有急性恶化的亚慢性;精神分裂症,未区分的,具有急性恶化的慢性;精神分裂症,未区分的,缓解中;精神分裂症,未区分的,未指明;精神分裂症,残余的,亚慢性;精神分裂症,残余的,慢性;精神分裂症,残余的,具有急性恶化的亚慢性;精神分裂症,残余的,具有急性恶化的慢性;精神分裂症,残余的,缓解中;精神分裂症,残余的,未指明;妄想症(偏执型)障碍;短暂的反应性精神病;精神分裂症样障碍;分裂情感性障碍;人格障碍,精神分裂样;和人格障碍,分裂型。在一个实施方案中,精神分裂症的临床特点或症状包括阳性症状,其包括但不限于精神病、幻觉、妄想、混乱的思想、混乱的言语(例如,频繁出轨或不连贯)、运动障碍和行为怪异。妄想包括但不限于明显阻碍人发挥功能的能力的错误信念。例如,个体可能在没有其证据时具有人们正试图伤害他们的错觉,或者个体具有他们是其他人的错觉。幻觉包括错误的感觉。幻觉可以是视觉(例如,看到不存在的东西),听觉(例如,听到不存在的东西),嗅觉(例如,闻到不存在的东西),触觉(例如,感觉到在皮肤上不存在的感觉,诸如虫子在皮肤上爬行的感觉),或味觉。关于别人阅读他们的思想或者能够在他们体内的听觉幻觉和偏执是精神分裂症患者所经历的症状的实例。这些症状似乎表达正常功能的过量或

扭曲。如本文所使用的精神病一般是指思想的异常状况,并且是在一些情况下,在患有精神分裂症的患者中观察到的可以描述为“与现实失去接触”的精神状态的术语。精神病是指精神疾病障碍的更严重的形式,在此期间可能出现幻觉和妄想和洞察力受损。

[0052] 在另一个实施方案中,精神分裂症的临床特征或症状包括阴性症状,其包括但不限于动机丧失、情感经历和表达的范围受限、享乐能力减少、情感冷淡、失语和无动机。可能经历阴性症状诸如“情感贫乏”、缺少享乐、交流受限和不能对计划的活动坚持到底、对每日活动诸如洗澡、打扮或穿衣失去兴趣;不接触其他人、家人或朋友;缺乏感觉或情感(冷漠);在某些情况下情感较少或感觉不当;和具有较少经历愉悦的能力。这些反映出似乎表达正常功能的损失或减少的症状。

[0053] 在又一个实施方案中,精神分裂症的临床特征或症状包括认知损害的一种或多种症状。例如,认知损害症状包括执行功能差、不能使用学术信息和难以集中注意力和/或集中。

[0054] 具有神经精神障碍的个体经常表现出特定障碍的一种或多种特征。此外,这些特征经常与神经障碍类别内的其他障碍以及表征为精神疾病的其他障碍诸如但不限于阿尔茨海默氏症和双相情感障碍的症状相重叠。本公开预期一个个体内的一种或多种症状以及症状的完全集合可以通过本方法减缓。

[0055] 本领域技术人员可以容易进行这些疾病的任何和所有症状的减少的识别和确定。本领域技术人员将认识到,这些精神病病症的特征在于幻觉、妄想或严重混乱的行为,其表明患者在现实中遭受总体损害。

[0056] 在另一个实施方案中,与用对照物质治疗的患者相比,用这种方法治疗的患者表现出一种或多种症状至少约5%、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%、约95%或约100%的改善。

[0057] 待通过本文所述的方法治疗的“患者”是指成人或儿童。在一个实施方案中,待治疗的患者是约2至约10岁龄、约11至约20岁龄或约21至约30岁龄的人。

[0058] 诊断

[0059] 在实施本方法之前、期间或之后个体中存在的一种或多种神经精神障碍的症状的识别和本方法可以缓解所述症状的确定完全在可以进行合适临床、诊断和或观察或其他所需技术的本领域普通技术人员的范围之内。

[0060] 用于精神分裂症的DSM IV诊断标准描述如下:

[0061] A. 特征性症状:以下中的两种(或更多种),每种存在1个月期间的大部分时间(或如果成功治疗则更短):妄想、幻觉、混乱的言语(例如,频繁出轨或不连贯)、严重混乱或紧张性精神症行为、阴性症状,即情感冷淡、失语或无动机。如果妄想是由保持对人的行为或想法的连续评论的一种声音或彼此转化的两种或更多种声音组成的离奇或幻觉,则只需要一种标准A症状。

[0062] B. 社会/职业功能障碍:对于从干扰发作以来的大部分时间,功能诸如工作、人际关系或自我护理的一个或多个主要区域明显低于发作前达到的水平(或当发作是在童年或青春期,未能达到人际、学术或职业成就的预期水平)。

[0063] C. 持续时间:干扰的连续迹象持续至少6个月。这6个月期间必须包括满足标准A(即,活动期症状)的至少1个月的症状(或如果成功治疗则更短),并且可以包括前驱或残余

期症状。在这些前驱或残余期,干扰的迹象可以表现为仅阴性症状或以减弱形式存在的标准A中列出的两种或更多种症状(例如,奇怪信念,不寻常的感知经验)。

[0064] 组合物和制剂

[0065] 消化酶由唾液腺、胃中的腺、胰腺和小肠中的腺产生。由胰腺产生的消化酶分泌入pH升至约5或6的十二指肠或小肠上段,且它们有助于消化食物组分,包括碳水化合物、脂质、蛋白质和核酸。

[0066] 向哺乳动物施用消化酶以治疗由影响胰腺的病症(诸如胰腺炎和胰酶缺陷)而引起的酶缺陷。向人施用的胰酶通常源自猪。患有囊性纤维化的个体在维持其病症中需要施用酶,特别是脂肪酶。用于这些个体的酶制剂的制造商已经使用肠溶包衣,用于靶向递送至其中脂肪酶活性重要的小肠的末端区。

[0067] 另一个方面,本公开涉及包含治疗有效量的酶制剂的药物组合物,所述酶制剂包含有效治疗对所述酶治疗敏感的受试者(特别是患有神经精神疾病的那些受试者)的核心量的胰酶或消化酶。

[0068] 另一个方面,本公开涉及包含治疗有效量的酶制剂的药物组合物,所述酶制剂包含有效治疗对所述酶治疗敏感的受试者(特别是患有精神分裂症的那些受试者)的核心量的胰酶或消化酶。

[0069] 另一个方面,本公开涉及包含治疗有效量的酶制剂的药物组合物,所述酶制剂包含有效治疗对所述酶治疗敏感的受试者(特别是患有精神病的那些受试者)的核心量的胰酶或消化酶。

[0070] 在本公开的一个实施方案中,消化酶包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶,以及其他在哺乳动物中分泌的直接或间接影响消化过程的蛋白质。在一个方面,组合物中存在的消化酶包括淀粉酶、蛋白酶或脂肪酶。

[0071] 在另一个方面,组合物中存在的消化酶包括两种或更多种淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶。

[0072] 在一个方面,组合物中存在的消化酶包括淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶。

[0073] 在另一个方面,组合物可以进一步包含一种或多种纤维素酶、木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶。

[0074] 在一个实施方案中,消化酶或胰酶组合物包含以下的一种或多种:淀粉酶、蛋白酶、纤维素酶、木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、脂肪酶、胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶。

[0075] 组合物可以包含以下量的蛋白酶:约5,000到约1,500,000USP单位/剂量,包括但不限于约5,000;约7,500;约10,000;约15,000;约20,000;约25,000;约30,000;约40,000;约50,000;约65,000;约75,000;约100,000;约140,000;约140,400;约150,000;约200,000;约250,000;约300,000;约350,000;约400,000;约450,000;约465,000;约500,000;约550,000;约600,000;约650,000;约700,000;约750,000;约800,000;约850,000;约900,000;约950,000;约1,000,000;约1,050,000;约1,100,000;约1,150,000;约1,200,000;约1,250,000;约1,300,000;约1,350,000;约1,400,000;约1,450,000;或约1,500,000;约1,200,000;约1,250,000;约1,300,000;约1,350,000;约1,400,000;约1,450,000;和约1,500,000U.S.P.单位/剂量,连同每剂量之间的所有值。

[0076] 组合物可以包含以下量的淀粉酶:约1,000到约15,000,000U.S.P.单位/剂量,包

括但不限于约1,000;约3,000;约5,000;约7,500;约10,000;约15,000;约20,000;约25,000;约30,000;约40,000;约50,000;约65,000;约75,000;约100,000;约144,000;约500,000;约1,000,000;约2,000,000;约3,000,000;约4,000,000;约5,000,000;约6,000,000;约7,000,000;约8,000,000;约9,000,000;约10,000,000;约11,000,000;约12,000,000;约13,000,000;约14,000,000;和约15,000,000U.S.P.单位/剂量,连同每剂量之间的所有值。

[0077] 组合物可以包含以下量的脂肪酶:约1,500到约282,000U.S.P.单位/剂量,包括但不限于约1,500;约1,880;约2,000;约3,000;约5,000;约7,500;约10,000;约15,000;约20,000;约23,000;约23,040;约25,000;约30,000;约40,000;约50,000;约65,000;约75,000;约100,000;约125,000;约150,000;约200,000;约250,000;和约282,000U.S.P.单位/剂量,连同每剂量之间的所有值。

[0078] 在另一个实施方案中,消化酶组合物由蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶构成,其中活性为:蛋白酶10,000至1,500,000USP单位/剂量,包括10,000;100,000;150,000;200,000;250,000;300,000;350,000;400,000;450,000;约465,000;500,000;550,000;600,000;650,000;700,000;750,000;800,000;850,000;900,000;950,000;1,000,000;1,050,000;1,100,000;1,150,000;1,200,000;1,250,000;1,300,000;1,350,000;1,400,000;1,450,000;和1,500,000,连同每剂量之间的所有值,并且其中蛋白酶与脂肪酶的比例使得脂肪酶的量从未超过蛋白酶的量的0.188倍,并且蛋白酶活性与淀粉酶活性的比例为1:0.1至1:10。

[0079] 在另一个实施方案中,药物组合物包含约23,000U.S.P.单位/剂量的脂肪酶、约144,000U.S.P.单位/剂量的淀粉酶和约140,000U.S.P.单位/剂量的蛋白酶。在另一个实施方案中,药物组合物包含约23,040U.S.P.单位/剂量的脂肪酶、约144,000U.S.P.单位/剂量的淀粉酶和约140,400U.S.P.单位/剂量的蛋白酶。

[0080] 在一些实施方案中,消化酶组合物包含至少一种蛋白酶和至少一种脂肪酶,其中总蛋白酶与总脂肪酶(以USP单位计)的比例范围为约5.371:1到约20:1,包括5.371:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1和20:1,连同在两者之间的所有值。在一些实施方案中,蛋白酶与脂肪酶的比例范围为约5.371:1到约10:1,包括5.371:1、6:1、7:1、8:1、9:1和10:1,连同在两者之间的所有值。

[0081] 在又一个实施方案中,消化酶组合物包含至少一种蛋白酶和至少一种脂肪酶,其中总蛋白酶与总脂肪酶(以USP单位/剂量计)的比例范围为约5.371:1到约20:1,包括5.371:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1和20:1,连同在两者之间的所有值。在另一个实施方案中,消化酶组合物包含至少一种蛋白酶和至少一种脂肪酶,其中总蛋白酶与总脂肪酶(以USP单位/剂量计)的比例范围为约1:1到约20:1。在又一个实施方案中,蛋白酶与脂肪酶的比例范围为约4:1到约10:1。在一个实施方案中,蛋白酶与脂肪酶的比例范围为约5.371:1到约10:1,包括5.371:1、6:1、7:1、8:1、9:1和10:1,连同在两者之间的所有值。在一个实施方案中,消化酶组合物包含至少一种蛋白酶和至少一种淀粉酶,其中总蛋白酶与总淀粉酶(以USP单位/剂量计)的比例范围为约1:0.1到约1:10,包括1:0.25、1:0.5、1:0.75、1:1、1:1.25、1:1.5、1:1.75、1:2、1:1.25、1:1.5、1:1.75、1:1.2、1:1.25、1:1.5、1:1.75、1:1.2、1:1.25、1:1.5、1:1.75、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9和1:10,连同在两者之间的所有值。

[0082] 本公开还涉及有或没有包衣、有或没有上述其他组分的酶的特定混合物,由此在患有神经或神经精神障碍的个体中进行酶施用,所述神经或神经精神障碍包括但不限于:调整障碍、成瘾、阿尔茨海默氏病、焦虑障碍、双相情感障碍、认知障碍、痴呆症、解离性障碍、进食障碍、冲动控制障碍、情绪障碍、性功能障碍、睡眠障碍、精神病性障碍诸如精神分裂障碍(例如精神分裂症)、躯体形式障碍、药物滥用障碍和人格障碍。本领域技术人员使用常规测定可以容易进行这些障碍的任何和所有症状的减少的识别和确定。

[0083] 在本公开的一个实施方案中,未包衣的消化酶包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶,以及其他在哺乳动物中分泌的直接或间接影响消化过程的蛋白质。在一个实施方案中,消化酶或胰酶组合物包含以下的一种或多种:淀粉酶、蛋白酶、纤维素酶、木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、脂肪酶、胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶。

[0084] 在一个实施方案中,施用由胰液素、胰脂肪酶或其组合组成的包衣或未包衣的消化酶。在一个实施方案中,可以使用包衣技术,诸如US6,835,397、USRE40059、US6,153,236或US2009-0004285中所描述的,其通过引用以其整体并入本文。

[0085] 具有非脂质肠溶包衣的酶制剂可以用于向需要脂肪酶施用的个体递送脂肪酶。用于治疗儿童或其他个体的某些方法和酶组合物可见于,例如,美国专利号7,138,123、6,660,831、6,632,429、6,534,063,其通过引用以其整体并入本文。

[0086] 所述剂型的组合物可以包括通常用于药物制剂中的其他组分,包括但不限于粘合剂、崩解剂、提取物、润滑剂、填充剂、调味剂、防腐剂、着色剂、掩味剂、稀释剂和包衣剂,诸如植物油、结晶油和其他包衣方法。

[0087] 在一个实施方案中,所述消化酶制剂的包衣可用于在选定的传送时间或在人胃肠道的选定的位置获得释放。在一个方面,本公开涉及向患有神经精神障碍的个体施用的控制释放的酶制剂。

[0088] 在又一方面,本公开涉及包含具有颗粒的包衣酶制剂的酶递送系统,所述颗粒包含:(a)包含胰酶或消化酶的核心,其中所述酶以颗粒的约5重量%到99重量%的量存在;和(b)用于提供酶的控制释放的总体均匀的包衣,所述包衣包含可乳化脂质。在一个方面,所述酶递送系统的包衣的酶制剂颗粒是不可雾化的。

[0089] 在一些实施方案中,包衣的消化酶制剂包含(a)含有消化酶颗粒的核心,其中所述酶以颗粒的约5重量%到95重量%的量存在,包括5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%和95重量%,连同在两者之间的所有值;和(b)含有可结晶脂质的包衣,其中所述包衣连续地包衣核心,且所述可结晶脂质在暴露于生理条件时释放酶。

[0090] 在一些实施方案中,具有颗粒的包衣酶制剂,所述颗粒包含:(a)包含胰酶或其他消化酶的核心,其中所述酶以颗粒的约5重量%到95重量%的量存在,包括5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%和95重量%,连同在两者之间的所有值;和(b)用于提供酶的控制释放的总体均匀的包衣,所述包衣包含可结晶脂质。在一些实施方案中,所述酶递送系统的包衣的酶制剂颗粒是不可雾化的。

[0091] 本公开还涉及通过消化酶的脂质包衣和/或包封制备酶制剂的方法。所述方法包括提供可乳化脂质,并用所述脂质包衣胰酶/消化酶颗粒。所述消化酶占到包衣酶制剂的5-99重量%。

[0092] 另一方面,如本文所述,发明人发现本公开的方法制备包含用单独的可乳化脂质或用脂质混合物包衣的消化酶和/或胰酶的包衣消化酶制剂,以在包衣制剂暴露于适当溶剂之后实现受控的酶释放速率,其中胰酶/消化酶的释放增加。发明人发现,在包衣复合物暴露于溶剂(诸如水)之后,具有基本上由一种或多种单甘油酯组成的包衣的包衣胰酶/消化酶制剂显示出胰酶/消化酶的时间敏感的生物学术上适合的释放,而同时在0.1N HCl或酸性胃液中避免释放。

[0093] 人消化道的性质对将消化酶递送至患有对消化酶治疗敏感的患者造成了挑战。该消化道的整个路线中多种温度和pH变化使得特异性递送成为挑战但是必要的。例如,胃中的pH低至1,但在近端小肠中迅速增加到5-6的更碱性的pH。例如,通常胃中的pH为约1.2,十二指肠中的pH为约5.0到6.0;空肠中的pH为约6.8,近端回肠中的pH为约7.2,远端回肠中的pH为约7.5。胃中的低pH在近端小肠中迅速变化至5-6的更碱性的pH,这要求一种基于酶待递送的位置的特异性递送方法。

[0094] 消化酶的递送也由于酶在环境室温下快速降解和变性,以及可能在高温、压力、湿度和/或光线暴露下发生的增强的降解和变性而具有挑战性。水分和热一起可以迅速使酶失稳,降低其有效性并削弱其效力,从而导致不准确的给药剂量和缩短贮存期。酶的变性或失稳可通过将活性酶剂量降至低于有效治疗所需的量而降低其效力。在一个实施方案中,为保护胰酶/消化酶免受不利条件(诸如氧化)的影响并使其稳定,将胰酶/消化酶(核心)包衣或包封在包含可乳化脂质的连续包衣中。在另一方面,本公开提供具有改善的贮存期的新型包衣酶制剂。

[0095] 酶制剂的制造商已使用肠溶包衣来将脂肪酶递送至需要施用脂肪酶的个体,诸如患有囊性纤维化的个体。因为猪的酶以蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶的混合物递送,且因为用于人消费的这些组合物制备用于递送脂肪酶,这些肠溶包衣(其包括如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、二甲基硅油1000和邻苯二甲酸二丁酯的物质)的使用阻碍了将蛋白酶递送至蛋白质消化的适当位置(其为十二指肠)。目前销售的所有其他酶制剂包含这些肠溶包衣物质中的至少一种和/或制剂中的其他添加剂。

[0096] 在一个实施方案中,本公开包括包衣的消化酶制剂和/或复合物,在一些实施方案中其是包封的胰酶/消化酶制剂。在其他方面,本公开包括含有包衣的胰酶/消化酶制剂的酶递送系统和药物组合物。这些包衣或包封的酶制剂包括含有胰酶或消化酶颗粒的核心和含有可乳化脂质的包衣。

[0097] 消化酶/胰酶制剂中的包衣产生对于降解和变性的屏障,并使得用于治疗个体的活性酶水平更加准确。本公开的脂质包衣通过形成物理屏障以及阻止和/或减少水解的屏障提供对于水分、湿度和光线暴露的显著屏障。由于脂质包衣的保护使其不受环境中水分的影响,所述包衣的酶制剂发生较少的水解。本公开的结果是提供可以长时间耐受贮存条件(例如,水分、热、氧气等)从而能够使得贮存期延长的胰酶/消化酶。包封酶制剂的包衣保护酶免受环境影响,并提供在溶剂中的乳化而不降低包衣的耐磨性。因此本公开还涉及更稳定的酶制剂。

[0098] 本公开的另一方面是制备不使用增量剂、着色剂、染料、流动增强剂及其他添加剂的酶制剂,从而降低儿童及其他治疗个体中对过敏原及其他敏感反应的可能性。已经发现,在一些实施方案中,消化酶可用单一脂质赋形剂包封以改善酶活性的保持、施用简易性、可耐受性和施用安全性,以及其他性质。意外地,包含脂肪酶的消化酶颗粒可由基本上仅由氢化大豆油组成的包衣成功地包封。

[0099] 猪胰酶/消化酶具有类似于腌或熏猪肉的明显气味和味道。这种味道和气味对摄取酶替代物的一些个体特别是对于儿童而言是强烈和令人不快的。在一个实施方案中,添加脂质包衣为酶制剂提供明显的气味和味道的掩盖,这使得患者对味道能够耐受,因为脂质包衣是无嗅且无味的。不涉及使用颜料、染料、香精或其他物质的这种掩味方法的使用对于施用具有使人不愉快的或不受欢迎的味道和气味的药物而言是优选的。在另一个实施方案中,本公开涉及具有改善的味道和气味的包衣消化酶制剂。

[0100] 在一些实施方案中,消化酶颗粒核心上的包衣优选是连续包衣。“连续”是指胰酶/消化酶被完整地围绕。连续包衣完全围绕或包封胰酶/消化酶。所述包封提供胰酶/消化酶的保护使其免受诸如水分和氧化的环境影响。

[0101] 在药物的制备中,包封是指用来将药物装入相对稳定的称为胶囊的壳中的一系列技术,使它们能够,例如,可以口服或用作栓剂。本文所使用的“包封”是指包衣完全围绕胰酶/消化酶。包衣或包封制剂可以包含一个或多个包封在一层包衣内的消化酶颗粒,以形成包衣或包封的消化酶制剂中的一个包衣或包封的消化酶颗粒。

[0102] 两种主要类型的胶囊是通常用于干燥粉末成分的硬壳胶囊和主要用于油和用于溶解或悬浮在油中的活性成分的软壳胶囊。这两类胶囊由明胶和由基于植物的胶凝物质如角叉菜胶和淀粉和纤维素的改性形式制成,后者形式通常是无接缝的。胶囊通过将金属棒浸渍在熔融明胶溶液中而以两部分制成。胶囊作为封闭单元供应给药物制造商。使用前,将两半分开,用粉末填充胶囊(或者通过将经压缩的小块粉末置于一半胶囊中,或者通过用松散粉末填充一半胶囊),并且压上另一半胶囊。插入小块经压缩粉末的优点在于控制重量变化较佳,但涉及的机器更复杂。

[0103] 喷淋胶囊是由胶囊中含有的活性药物的小珠或颗粒组成的剂型,其可以通过简单打开胶囊和将内容物分布到待吞食的东西上而容易地施用。

[0104] 此外,所述包封也提供胰酶/消化酶的控制释放。在一个实施方案中,溶剂中包衣的乳化特性使得酶能够在胃肠(GI)系统中控制释放,优选在酶被利用的胃肠道区域中控制释放。例如,对于需要用蛋白酶治疗的病症,酶的蛋白酶部分的释放必须在近端小肠中,从而脂质包封是必要的,其具有显示10%至100%的活性物质在30至90分钟的时期内释放至溶液中的溶出曲线。在一个实施方案中,溶出曲线显示约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%和两者之间所有值的经包衣的物质在约30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90分钟和两者之间所有值的时期内释放至溶液中。溶出曲线可使用本领域技术人员已知的方法和条件获得。例如,溶出曲线可以在各种pH下测定,包括pH1、2、3、4、5、6、7、8、9、10下和两者之间所有值。

[0105] 生物活性物质的释放速率可通过添加如下所述的添加剂来控制。当所述制剂暴露于溶剂时,溶剂与包衣中的可软化脂质相互作用,导致包衣乳化并释放生物活性物质。

[0106] 悬浮液是含有足够大足以沉淀的固体颗粒的非均匀流体。通常,它们必须大于1微

米。在使用某些赋形剂或悬浮剂的情况下,通过机械搅拌将内相(固体)分散在整个外相(流体)。不像胶体,悬浮液将最终沉降。悬浮液的一个实例是在水中的沙。悬浮颗粒在显微镜下是可见的,如果保持静止,将随着时间推移而沉降。这将悬浮液与胶体区分开,在所述胶体中,悬浮颗粒更小并且不会沉降。胶体和悬浮液不同于溶液,在所述溶液中,溶解的物质(溶质)不作为固体存在,并且溶剂和溶质是均匀混合的。经常,可以包装活性成分的粉末,从而使得稀释剂的加入使粉末溶解并使其保持在液体悬浮液中。

[0107] 可以制备药物制剂,其中赋形剂提供了用于在递送前捕获和保护产品的基质。可以制备药物制剂,借此服用该制剂的个体可以使每剂量的胶囊/片剂的数量减少;即,该制剂是稳定的,并且可以含有治疗有效量的蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶。制剂可以包括,例如,基本上由固化的微晶纤维素组成的稳定基质,所述微晶纤维素捕获并保护稳定基质内的治疗有效量的消化酶颗粒。这可以,例如,通过使用本领域中称为**Prosolv®**技术来进行。

[0108] **Prosolv®**是允许优化流动、压缩和产品均匀性的赋形剂的组合。该技术允许该组合中的均匀性,以及制备将适合用于儿童的非常小的片剂。使用**Prosolv®**技术,成分不只进行混合,而且进行共处理,这确保等同颗粒均匀分布,并且这些结果是可容易地复制的。这允许稳定性和优异的产品质量。

[0109] 不管是否利用**Prosolv®**方法或其他方法,将配制和制备一种或多种消化酶,从而使得颗粒将均匀地分布,并且对于制剂中存在的酶量将不会过多。所述新制剂可以存在于,但不限于,有和没有利用**Prosolv®**技术的包括消化酶/胰酶的制剂中。

[0110] 在进一步实施方案中,直接压缩法可用于制备药物片剂制剂,包括步骤:(a)通过混合硅酸化微晶纤维素和包含一种或多种消化酶的治疗剂的紧密混合物而形成活性混合物;(b)如果需要颜色,通过混合一种或多种药学可接受的染料和硅酸化微晶纤维素的紧密混合物而形成颜色混合物;(c)将活性混合物、颜色混合物和崩解剂组合成预混合物;(d)将润滑剂添加至预混合物以形成最终混合物;和(e)将最终混合物压缩形成药物片剂制剂或时间释放的微片剂或时间释放的片剂的混合物。

[0111] 这可以通过将消化酶与专利**Prosolv®**技术之一,即:**Prosolv®** SMCC50或**Prosolv®** SMCC90或其他**Prosolv®**技术相组合而实现。当采用**Prosolv®**方法时,本发明的制剂中使用的硅酸化微晶纤维素(SMCC)可以是与胶体二氧化硅造粒的微晶纤维素的任何可商购组合。SMCC通常将如Sherwood等人,Pharm Tech.,October1998,78-88和美国专利号5,585,115所描述,其通过引用以其整体并入本文。SMCC可以从Edward Mendell Company, Inc. (Penwest Ltd.的子公司)以名称**ProSolv®** SMCC商业获得。有不同等级的SMCC可用,其中粒径在等级间具有区分特性。例如,**ProSolv®** SMCC90通过筛分析具有90微米左右的中值粒径。**ProSolv®** SMCC50通过筛分析具有约40-50微米左右的中值粒径。

[0112] 本文所述的药物组合物可以使用直接压缩法、干式造粒法或通过湿法造粒来制备。优选地,消化酶/胰酶制剂可以使用直接压缩法来制备。该优选的方法由两个主要步骤组成:混合和压缩。

[0113] 混合步骤由活性混合、颜色混合、预混合和最终混合(润滑)组成。本发明的制剂可

以包括多种用于药物组合物的最佳特征的其他成分。这种其他成分和待使用的量在本领域技术人员知识内,并且是药物领域已知的。这些可以包括崩解剂、润滑剂和/或着色剂等。合适的崩解剂包括,例如,羟基乙酸淀粉钠、其他淀粉诸如预胶化淀粉和纤维素。可以提供合适的润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石和硬脂酸。可以使用由FDA认证的任何着色剂,诸如FD&C Yellow#6等等。

[0114] 当用作药物制剂时,酏剂包含溶解在溶液中的活性成分,其包含一定百分比(通常为40%-60%)的乙醇,并且设计为口服。

[0115] 糖浆剂经常被用作用于医药目的的基质,并且由在蒸馏水中精制糖的浓缩或饱和溶液组成。

[0116] 气体中的液滴或精细固体颗粒的悬浮液被称为气溶胶。这可以采取口腔喷雾的形式。

[0117] 可以设计胶状物,借此活性成分被掺入植物树脂物质(例如阿拉伯树胶)并且经由咀嚼对胶状物本身的实际机械作用或唾液对胶状物本身的作用而释放。

[0118] 薄条(thin strip)是由设计用来在短时期内在口中溶解的脂质层包衣的活性药物产品。可以使用相同的技术来制备用于经粘膜递送的药化棒棒糖。

[0119] 在药物方面,颗粒是聚集成更大的永久聚集物的小颗粒,其中仍然可以鉴别初始颗粒。

[0120] 在一些方面,本公开涉及通过用之前未用于包衣的消化酶制剂中的脂质来包衣消化酶颗粒从而制备选定的包衣酶制剂。可乳化脂质和酶的单一混合物可将胰酶/消化酶的某些组分递送到递送到选定位置和/或在胃肠道转运中的选定时间递送。在一些方面,本公开涉及基于溶出曲线将消化酶递送给人的方法。

[0121] 所述可乳化脂质可以是当暴露于溶剂时发生乳化的任何脂质、脂质混合物或脂质和乳化剂的混合物,且具有使得所述脂质在典型贮存温度下是固体的熔点。所述可乳化脂质可以是植物或动物来源的脂质。在另一个实施方案中,所述可乳化脂质基本上由一种或多种单甘油酯、甘油二酯或甘油三酯,或其他组分(例如包括氢化植物油中发现的乳化剂)组成或包含它们。在另一个实施方案中,所述脂质是非极性脂质。

[0122] 如本文所使用的,动物和/或植物“来源”的脂质可以包括源自植物或动物来源和/或组织的脂肪和油,和/或基于源自植物或动物来源的脂肪和油的结构合成制备的脂肪和油。脂质材料可以通过已知的化学或机械过程精制、提取或纯化。在一个实施方案中,所述脂质可以包含I类USP-国家处方集(National Formulary)的植物油。

[0123] 用于本公开的消化酶可以由胰腺生成的消化酶类型(包括但不限于胰腺来源或其他来源的消化酶)的任何组合。本公开的范围不限于猪来源的胰酶,也可以是其他动物或植物来源以及合成衍生的那些。在一个实施方案中,所述消化酶源自哺乳动物来源,诸如猪源的消化酶。在另一个实施方案中,该酶包括一种或多种酶,且是植物来源的、合成来源的、由微生物、酵母或哺乳动物细胞重组产生的,或包括来自一种或多种来源的酶的混合物。例如,消化酶可以包括混合在一起的来自一种或多种来源的一种或多种酶。例如,这包括将单一消化酶添加到源自胰腺来源的消化酶中,以提供特定酶的适当水平,其为选定疾病或病症提供更有效的治疗。例如,消化酶的一种来源可以从科学蛋白实验室(Scientific Protein Laboratories)获得。在一个实施方案中,例如,消化酶是胰液素/胰脂肪酶组合

物。在另一个实施方案中,消化酶包含或基本上由25USP单位蛋白酶、2USP单位脂肪酶和25USP单位淀粉酶/毫克组成。术语消化酶可以指由胰腺产生类型的一种或多种酶。

[0124] 在一个实施方案中,目前使用的消化酶由具有各种大小的颗粒组成。在另一个实施方案中,通过去除太细或太大的颗粒对所述消化酶的颗粒进行筛选,从而获得具有用于包封的适当大小的颗粒。例如,可使所述颗粒过筛以获得具有用于包封的适当大小或更均匀的粒径范围的颗粒。

[0125] 在一个实施方案中,存在于核心中的胰酶的最小量为所述包衣酶制剂的至少约5重量%的活性酶,但在另一个实施方案中为至少约30重量%,或至少约50重量%。在一个实施方案中,存在于复合物中的胰酶/消化酶的最大量为至多约99重量%,且在另一个实施方案中为包衣酶制剂的至多约98%、95%、90%、85%、80%、75%或70%。在另一个实施方案中,存在于复合物中的胰酶量为约10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、35重量%、40重量%、45重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、72.5重量%、75重量%、77.5重量%、80重量%、82.5重量%、87.5重量%或92.5重量%,或两者之间的任何值。至少约或至多约某%的酶可以包括等于或大约该%的酶。术语“约”包括等于,以及考虑了给定测量的实验误差的范围。当用于粒径时,术语“约”可以指加上或减去10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%或两者之间的任何值。当用于可以筛分的%颗粒时,术语“约”可以指加上或减去10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%或两者之间的任何值。

[0126] 在一个实施方案中,包含包封的消化酶制剂或复合物的组合物作为喷淋剂、粉末、胶囊、片剂、小丸剂、锭剂或其他口服形式递送。在另一个实施方案中,将包封的酶制剂包装在还包含单剂量扁囊装的喷淋制剂的酶递送系统中使得能够通过每次剂量给药中递送特定量酶而易于递送以及准确地施用酶。将允许以特定单元剂量给药的酶制剂(其以比其他喷淋制剂增强的方式将酶活性维持在特定稳定性参数内)容纳于允许空气、水分和热破坏酶制剂并使酶制剂变性的多单元剂型中。在一个实施方案中,将粉末或扁囊容纳于三层袋(其中一层是箔)或类似屏障中,从而抵挡水分并保护酶制剂免受不良环境因素的影响。本公开还涉及由于脂质包封和包装的组合物(composition of package)使得水解减少而导致的稳定性改善。

[0127] 在另一个实施方案中,所述脂质包封方法减少了如果吸入可能腐蚀患者的酶制剂的雾化。在另一个实施方案中,本公开包括通过减少酶雾化量从而具有改善的施用安全性的消化酶递送。脂质包封减少雾化以及在患者和酶制剂服用者中腐蚀性烧伤、吸入和/或吸入性肺炎的可能性,从而减少在已患病儿童(例如患有囊性纤维化的儿童)中造成伤病的可能性,并实现更为安全的施用。

[0128] 如本文所使用的,术语“不可雾化的”将用于指基本上所有的颗粒都足够大以在倾倒包衣酶制剂时与未包衣酶颗粒相比能消除或减少雾化的包衣或包封酶制剂。

[0129] 如本文描述和提及的,适当的胰酶/消化酶和适当的包衣可用于本公开的组合物和方法中。适当的酶和适当的脂质包衣的选择,包括酶或包衣的类型或含量的选择,由个体以及待治疗的选定疾病的特定酶需要来指导。作为本公开一个方面的包封酶制剂是之前没有描述过的。

[0130] 在另一个实施方案中,本公开涉及控制在暴露于溶剂时胰酶/消化酶从包封酶制剂中释放的速率的方法。在一个方面,所述方法包括将可乳化脂质与一定量的一种或多种

添加剂混合,以获得脂质混合物;并用所述混合物包衣消化酶颗粒,以形成包含颗粒的包封消化酶制剂,该颗粒包含含有酶的核心和含有脂质的包衣。在一个实施方案中,可乳化脂质是其中可乳化脂质与添加剂不相同的混合物,且其中随着添加剂量增加,在暴露于溶剂时酶从包封复合物中释放的速率降低。或者,随着添加剂量减少,在暴露于溶剂时酶从包封复合物中释放的速率增加。

[0131] 令人意外地,脂质包衣似乎不被存在于胃中的盐酸(HCl)分解或破坏,因此在施用后保护酶不被降解直到酶制剂到达其胃肠道中的目标区域。此外,脂质包衣减少酶对水侵袭的暴露,因此降低水解,并进一步保护消化酶不被降解。此外,发明人发现仅包含脂质的赋形剂可用于包衣或包封含脂肪酶的消化酶颗粒。

[0132] 由API供应商提供的酶制剂可以以带有不平滑边缘和许多结块,并包含一些晶体盐颗粒的形状不规则的且多尺寸的颗粒提供。不均匀粒径和形状降低了流动性能,并干扰包装。此外,将未包衣酶倒入个体的口中将是困难的,且潜在地可能引起递送太多或太少的酶。在一个实施方案中,根据本公开的一个方面的方法,消化酶颗粒的加工产生非粉末状的、自由流动的微粒制剂,其适用于扁囊包装并适于倒在食品或饮料上。此外,如始终讨论的,使用脂质包封来防止雾化(因此增加安全性),并且增加流动性(其改善药物的制备)是本公开的一种实施方案。

[0133] 本文所使用的“可乳化脂质”是指包含至少一个亲水基团和至少一个疏水基团,并具有能够形成亲水和疏水界面的结构的那些脂质。可乳化脂质的上述提及的这些化学和/或物理性质允许乳化作用。界面的实例例如包括胶束和双层。亲水基团可以是极性基团且可以是带电或不带电的。

[0134] 在一个实施方案中,可乳化脂质源自动物或植物来源,例如,棕榈仁油、大豆油、棉籽油、菜籽油和家禽脂肪,包括I型氢化植物油。在一个实施方案中,所述脂质是氢化的。在另一个实施方案中,所述脂质是饱和的或部分饱和的。可乳化脂质的实例包括但不限于单甘油酯、甘油二酯、脂肪酸、脂肪酸酯、磷脂、它们的盐及其组合。

[0135] 可乳化脂质优选是食品级可乳化脂质。食品级可乳化脂质的一些实例包括失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三硬脂酸酯和硬脂酰乳酸钙。作为可乳化脂质的食品级脂肪酸酯的实例包括乙酸单甘油酯和甘油二酯、柠檬酸单甘油酯和甘油二酯、乳酸单甘油酯和甘油二酯、脂肪酸聚甘油酯、脂肪酸丙二醇酯及二乙酰酒石酸单甘油酯和甘油二酯。例如,脂质可以包括氢化大豆油。任何可乳化脂质可用于本公开的方法和产品中。在一个实施方案中,所使用的可乳化脂质将产生非团聚、非雾化的酶制剂颗粒。

[0136] 在另一个实施方案中,本方法涉及制备用于治疗患有神经障碍或神经精神障碍的个体的具有增强的流动性能的包封的控制释放消化酶制剂,所述方法包括:a)将可乳化脂质与一种或多种添加剂混合以获得混合物;和b)用所述混合物包衣筛选的消化酶以形成包封的消化酶,其含有包含消化酶的核心和包含可乳化脂质的混合物的包衣。

[0137] 酶用脂质包衣使得酶的大小和形状变得更加均匀,而减少了与粗酶有关的锯齿状边缘,并使得易于施用和易于包衣,因为与包被的酶有关的流动性能将允许包衣机器容易用酶装填扁囊/药袋,并减少扁囊的过量装填或装填不足。

[0138] 在另一个实施方案中,本公开涉及通过使用脂质混合物来包衣消化酶从而控制消化酶从包封制剂中释放的速率的方法。所述方法包括使可乳化脂质与一种或多种添加剂混

合以获得混合物,并用所述混合物包衣消化酶以形成包封的消化酶,其含有包含消化酶的核心和包含可乳化脂质混合物的包衣。随着添加剂的量增加,在暴露于溶剂时酶从包封制剂中释放的速率降低。或者,随着添加剂的量减少,在暴露于溶剂时酶从包封复合物中释放的速率增加。因此,包衣的性质允许酶从包封物中控制释放。

[0139] 不同的剂型具有不同的益处。由于易于制备、包装和施用,片剂和胶囊是用于口服施用的最常见的剂型。已经主要设计不同形式的片剂,以满足选择群体的需求,同时维持活性药物成分的完整性。一些群体,特别是婴儿和年幼儿童,无法吞咽片剂或胶囊,或者发现难以这样做。在这些情况下,溶解在舌下、在口中或在指定液体中,或者可以无害地咀嚼的片剂将是有益的。可以打开并且其内容物喷淋在少量食物上或在液体中的胶囊也将是有益的。简化必需药物的施用或者减少与所述施用相关的拮抗而不损害活性药物成分的有效性的任何改进都是值得的。

[0140] 其他类型的固体剂型诸如细条、棒棒糖或口香糖为向儿童施用药物带来了新的概念。除了从照顾者的观点来看明显易于施用以外,可以有额外的益处。药物的施用时常是私人问题,并且照顾者以似乎实事求是的形式提供了一剂药物的能力可以保持该观念,并且向使用者灌输以下心态,即将施用视作是愉快的,而不是单调或负面的。

[0141] 液体剂型还提供了向婴儿和年幼儿童或吞咽能力受损的任何人施用的益处。糖浆剂、溶液和悬浮液易于吞咽。可以通过调味剂掩盖令人不愉快的味道。口腔喷雾剂允许快速施用预先测量剂量的药物,并且在一个便利装置中供应多个计量剂量。在没有必要帮助吞咽(诸如一杯水等)和不必在一瓶片剂中搜寻的便利的情况下,简化了施用。

[0142] 片剂是压制或压缩成固体、通常为粉末形式的活性物质和赋形剂的混合物。赋形剂包括粘合剂、助流剂(流动性助剂)和润滑剂以确保有效压片;崩解剂以确保片剂在消化道中破裂;甜味剂或调味剂以掩盖苦味活性成分的味道;和色素以使未包衣片剂具有视觉吸引力。可以应用包衣(糖包衣、肠溶包衣或膜包衣)以隐藏片剂组分的味道,使片剂对于吞咽更顺畅且更容易,并且使其对环境更耐受,延长其保质期。可以将片剂缓冲化(通过偏磷酸钾、磷酸钾、乙酸二氢钠(monobasic sodium acetate)等)来抗击pH变化。片剂可以是延迟释放的、持续释放的、延长释放的、控制递送的、长效的、口服崩解的或熔融物,等等,经常表示活性成分的药代动力学概况。胶囊型片剂是扁囊。

[0143] 一些片剂可以舌下摄入或使其溶解在口中。舌下施用的原理是简单的。当化学物质与舌下的粘膜或颊粘膜接触时,它扩散通过它。因为上皮下方的结缔组织含有丰富的毛细血管,然后物质扩散进它们,并且进入静脉循环。锭剂是设计用来在口中溶解的药制锭剂。可溶性片剂一旦与舌头接触就溶解。

[0144] 当将含有胶凝剂的可溶性片剂添加到液体中时,可以制备浆料。

[0145] 片剂也可以是微包衣的,并且置于用于施用的胶囊中。

[0146] 本文所述的组合物可以单独施用,或者更典型地与一种或多种常规药物载体、赋形剂、缓冲剂、稳定剂等组合施用。这种材料应该是无毒的,并且不应当干扰活性成分的功效。载体或其他材料的准确性质将取决于施用的途径。术语“赋形剂”在本文中用来描述除了一种或多种化合物(酶)以外在本文所述组合物中使用并且本领域中已知的任何成分。

[0147] 可接受的载体对于施用的患者是生理可接受的,并且保留与其一起施用/在其中施用其的化合物的治疗特性。可接受的载体和它们的制剂通常在,例如Remington'

pharmaceutical Sciences(第18版,ed.A.Gennaro,Mack Publishing Co.,Easton, Pa.1990)中描述。两种示例性的载体是水和生理盐水。如本文所使用的短语“药学可接受的载体”是指药学可接受的材料、组合物或溶媒,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其参与将主题化合物从施用部位携带或运输到机体的部分。每种载体在与制剂的其他成分相容并且对施用其的受试者无害的意义上是可接受的。可接受的载体也不应改变主题化合物的比活性。

[0148] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂是在所用剂量及浓度对接受者无毒的那些,并且包括:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐及其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸及甲硫氨酸;防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苄铵;氯化六烃季铵;氯苄烷铵、苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;及间甲苯酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他糖类,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖类,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐平衡离子,诸如钠;和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN®、 PLURONICS®或聚乙二醇(PEG)。

[0149] 术语“药学可接受的”是指当向人施用,其是生理可耐受的并且通常不产生过敏或类似不良反应诸如胃不适(gastric upset)、头晕等的分子实体和组合物。

[0150] 给药、施用和方法

[0151] 用于制备这种剂型的方法是已知的,或对本领域技术人员而言是显而易见的,例如参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。适当剂量取决于患者(年龄、体重、整体健康状态等)、病症的严重性、制剂类型及本领域技术人员已知的其他因素。应注意,浓度和剂量值可随着病症的严重性而改变。还应理解,对于特定患者而言,应该在一定时间内根据个体需要和施用组合物或指导组合物施用的人的专业判断调整具体的剂量方案。

[0152] 在一个实施方案中,在有或没有食物的情况下,组合物可以每天施用1次或多次,诸如1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次或10次。在另一个实施方案中,在有或没有食物的情况下,组合物可以每天口服3次。

[0153] 当关于治疗组合物使用时,术语“单位剂量”是指适于作为用于人的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算产生与所需稀释剂(即,载体或溶媒)相关的所需治疗效果的预定量的活性物质溶媒。

[0154] 本文提供了用于施用酶组合物/制剂的方法。在一个方面,所述方法包括施用作为包衣制剂的胰酶/消化酶。另一个方面,本公开涉及治疗方法,包括向患有神经或神经精神障碍的受试者施用至少两剂组合物,所述神经或神经精神障碍包括但不限于调整障碍、成瘾、阿尔茨海默氏病、焦虑障碍、双相情感障碍、认知障碍、痴呆症、解离性障碍、进食障碍、冲动控制障碍、情绪障碍、性功能障碍、睡眠障碍、精神病性障碍诸如精神分裂障碍(例如精神分裂症)、躯体形式障碍、药物滥用障碍和人格障碍,或其他需要用消化酶治疗的行为或神经病症,所述组合物包含治疗有效量的包衣或未包衣的消化酶制剂,所述消化酶制剂包含含有消化酶的核心。确定受试者是否需要用有效量消化酶治疗可以基于所述受试者具有酶缺陷的确定。

[0155] 在本公开的一个方面,确定化合物的剂量方案完全落入本领域技术人员范围内是众所周知的。通过举例的方式,如重量所测定的,剂量水平的范围为100毫克至10克。对于淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶的进一步的酶活性范围可以分别是100个单位活性至1,500,000单位活性/剂。

[0156] 在另一个实施方案中,本公开涉及治疗方法,所述方法包括向患有对消化酶治疗敏感的神经障碍或神经精神病症的受试者施用至少两剂包含治疗有效量的包衣消化酶制剂的组合物。在某些实施方案中,约80%的酶在pH6.0下进行的溶出试验中在约30分钟内释放。在其他实施方案中,约80%的酶在包衣消化酶制剂到达小肠后约30分钟内释放。

[0157] 另一方面,本公开还涉及具有提高的施用安全性的消化酶递送。脂质包衣增加了酶制剂的重量,这减少了雾化的可能性。之前的未包衣酶已表明形成雾化,并可因此被吸入并与鼻腔或肺接触,引起摄取和施用酶制剂者的黏膜损伤。

[0158] 本公开还涉及施用用于递送至儿童的扁囊制剂的改进。本公开尤其涉及施用容纳于扁囊中的包衣或未包衣的消化酶制剂,这允许特定类型的施用,包括但不限于,在食品、饮料中施用、或直接施用到口腔中或通过NG管、G管或其他胃肠输入装置直接施用到胃肠系统中。目前销售的酶制剂中还未使用酶的扁囊递送。在一个实施方案中,扁囊代表一天的单一单位剂量或多剂量。三层药袋的扁囊使得酶或酶/脂质粉末保持稳定,并使得易于施用。

[0159] 本公开进一步涉及以扁囊或药袋制剂施用包衣或未包衣的酶制剂,从而易于递送给儿童和成人。在一些实施方案中,本公开尤其涉及施用容纳于扁囊或药袋中的包衣或未包衣的酶颗粒制剂。这有利于施用,包括但不限于,在食品或饮料中施用、直接施用入口腔中或通过NG管、G管或其他胃肠输入或递送装置直接施用到胃肠系统中。

[0160] 包含有效量的化合物的组合物可经由任何常规途径施用,包括但不限于口服、肠胃外、肌肉内、静脉内、经粘膜、经皮、栓剂或其他方法。此外,口服施用可以是颗粒、胶囊、扁囊、微粒、喷淋剂、片剂、软胶囊或其他载体的形式。

[0161] 也可以制备药物制剂用于肠胃外施用。根据标准药物实践,这种制剂通常采用活性成分的无菌等渗溶液的形式。

[0162] 在本公开的一个实施方案中,患有神经精神障碍的个体的蛋白消化的增加导致这种障碍的改善。在另一个实施方案中,患有或诊断有神经精神障碍的个体受益于施用消化酶,因为消化酶有助于蛋白消化过程。在一个实施方案中,患有或诊断有神经精神障碍的个体的神经精神症状从施用消化酶而得到改善或缓解。

[0163] 本发明提供了用于使用消化酶和它们的衍生物来缓解神经精神障碍的症状的方法。所述方法包括向个体施用有效减少神经障碍障碍的症状的量的天然或重组来源的消化酶或它们的衍生物。

[0164] 本文提供了通过施用本文所述的组合物来预防与神经精神障碍相关的一种或多种症状的方法。如本文所使用,“预防”是指预防、防止神经精神障碍的症状的发作,预防神经精神障碍的进展。如本文所使用,“抑制”、“预防”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”是指,例如,与神经精神障碍相关的症状的停滞,以及与神经精神障碍相关的一种或多种症状的部分或完全改善。本文所述的组合物可用于将与精神分裂症有关的发展中断(developmental disruption)最小化。可以评价患者的疾病的前驱症状(发病前)阶段,其可以在症状发作之前长达30个月进行检测。施用组合物可用于限制或减少在前驱症

状阶段过程中继续发展精神分裂症、经历社交退缩、易怒、烦躁不安和笨拙的短暂或自限性的精神病性症状和非特异性症状的患者的数量。

[0165] 可以向患者施用组合物,其中施用量通过以适用于任何医学治疗的合理的利益/风险比缓减与神经精神障碍相关的一种或多种症状而有效产生一些期望的治疗效果。治疗有效量是在组织受试者中实现至少部分所需治疗或预防效果的量。带来与神经精神障碍相关的一种或多种症状的缓减所必需的消化酶的量本身是不固定的。施用的消化酶的量可以随着障碍的类型、障碍的广泛性和患有障碍的患者的大小而不同。当患者经历疾病的一种或多种体征或症状的部分或完全缓解或减少时,实现了响应。患者的症状可以保持静态(即不变得更差)或者可以减少。

[0166] 医生可以容易地确定所需组合物的有效量(ED50)并开处方。例如,医生可以在低于实现所需治疗效果所需的水平开始组合物中采用的化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直到获得所需效果。或者,剂量可以保持恒定。

[0167] 在这种治疗方法中,在施用本文提供的组合物之后,一种或多种症状得到改善或减少。在一个实施方案中,这种障碍的一种或多种症状在严重度或持续时间上减少约2%、约5%、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90%、约95%或约100%。在另一个实施方案中,这种障碍的一种或多种症状在严重度或持续时间上减少约2倍、约5倍、约10倍、约15倍、约20倍、约25倍、约30倍、约35倍、约40倍、约45倍、约50倍、约55倍、约60倍、约65倍、约70倍、约75倍、约80倍、约90倍、约95倍、约100倍或更多倍。

[0168] 精神分裂症的DSM IV诊断标准也可以用来评估施用本文所述组合物是否减少精神分裂症的一种或多种症状的严重度和/或持续时间。

[0169] 在一个实施方案中,在施用本文所述的组合物之后,一种或多种特征性症状的严重度和/或持续时间减少。例如,以下中的两种(或更多种),各自存在少于半个月时期或少于四分之一个月时期(或如果成功治疗则更短):妄想、幻觉、混乱的言语(例如,频繁出轨或不连贯)、严重混乱或紧张性精神症行为、阴性症状,即情感冷淡、失语或无动机。

[0170] 在另一个实施方案中,在施用本文所述的组合物之后,社交/职业功能障碍的体征得到改善。也就是说,患者可以表现出一个或多个主要功能区诸如工作、人际关系或自理的改善。

[0171] 在又一个实施方案中,在施用本文所述的组合物之后,症状的持续时间在严重度和/或持续时间上减少。也就是说,符合标准A的干扰的连续体征可以持续少于6个月、5个月、4个月、3个月、2个月、1个月、3周、2周或1周。

[0172] 本文提供的另一个方面是用本文所述的组合物连同另一种治疗有效的药剂或康复联合治疗患者。

[0173] 在一个实施方案中,一种或多种药剂是抗精神病药物。示例性的抗精神病药物是多巴胺拮抗剂和5-羟色胺拮抗剂。

[0174] 多巴胺拮抗剂的实例包括但不限于:乙酰丙嗪、氨磺必利、阿莫沙平、阿扎哌隆、苯哌利多、溴必利、布他拉莫、氯丙咪嗪(温和)、氯丙嗪、氯普噻吨、氯哌噻吨、氯氮平、多潘立酮、氟哌利多、依替必利、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟司必林、氟哌啶醇、碘苯甲酰胺、洛沙平、美索达嗪、左美丙嗪、甲氧氯普胺、那法道曲(nafadotride)、奈莫必利、奥氮平、五氟利多、培

拉嗪、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、普马嗪、喹硫平、雷氯必利、瑞莫必利、利培酮、piperone、螺沙群、千金藤啶碱、舒必利、舒托必利、延胡索乙素、硫乙拉嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、硫必利、三氟拉嗪、三氟哌多、三氟丙嗪和齐拉西酮。

[0175] 5-羟色胺的实例包括但不限于：5-HT₃拮抗剂、5-HT_{2A}受体拮抗剂(例如，酮色林，其是5HT_{2A}、5HT_{2C}和 α ₁受体)。

[0176] 在另一个实施方案中，治疗有效的康复包括但不限于，心理治疗、职业康复、社会康复或它们的组合。

[0177] 在本公开的另一个实施方案中，利用由Ratty等人(专利5,723,719)描述并且通过引用引入本文的转基因小鼠在关于施用有效量的酶和评价酶对转基因小鼠的旋转表型(circling phenotype)方面检查消化酶制剂的功效。

[0178] 如应用于chakragati小鼠的这些高蛋白酶分类的酶的应用代表了酶用于神经精神障碍的新发现。

[0179] 在一个实施方案中，消化酶对旋转行为具有影响，并且因此对神经精神障碍包括病症诸如精神分裂症具有影响。

[0180] 小鼠模型的研究可以有效鉴定可以有效改变人的行为的分子或化合物。这种在小鼠中的发现的成比例放大是传统药物开发途径的一部分。

[0181] chakragati(ckr)小鼠(转基因插入突变的结果)表现出响应于环境应激刺激(cue)诸如撞笼的异常旋转行为。野生型同窝仔鼠和对于转基因插入杂合的那些没有表现出这种旋转表型。ckr小鼠基因组的分析表明在小鼠染色体16上的基因重排。关于chakragati小鼠的一项美国专利被授权(USPTO5,723,719)。

[0182] 由于其发现，已经在ckr小鼠上进行了广泛的遗传、药理学和行为研究。进行的研究指向ckr小鼠作为用于神经精神药物发现的筛选工具的效用。Cerca Insights Sdn Bhd已经开发了测定级联(ckr筛选)来表征新型抗精神病化合物的特征。也可以使用由ckr筛选生成的见解来增强在精神分裂症的阳性、阴性和认知域的功效的评估。

[0183] 在文献中报道的关于ckr小鼠的内表型如下：多巴胺能调(Dopaminergic Tone)的不对称上调、旋转、过度活跃、前脉冲抑制不足、潜在抑制(LI)、社交退缩、侧脑室扩大、胼胝体发育不全和纹状体的有髓神经元减少。

[0184] 上述小鼠内表型的人临床表现如下：左半侧空间偏好可能与所有精神病共有的不对称纹状体多巴胺能活性相关。精神分裂症患者的亚组具有潜在的右侧纹状体超多巴胺能。精神分裂症的优势半球和双相情感障碍的非优势半球具有更大的病理学参与。(Lyon等人1992;Bracha1989;Lohr&Caliguiri1995)

[0185] 上述内表型又一个人临床表现：在未治疗的精神分裂症患者中发现易于向左的旋转行为(忽略右侧转向)。注意到与非偏执型精神分裂症相比，在偏执型精神分裂症中旋转更频繁发生的倾向。(Bracha1987;Marder&Woods1987)

[0186] 上述内表型又一个人临床表现：默认区域的过度活跃(任务相关抑制的减少)和默认网络的超连通性可能促进精神分裂症中的思想干扰和疾病风险。(Whitfield-Gabrelli等人2009)

[0187] 上述内表型又一个人临床表现：前脉冲抑制(PPI)的损害通常被看作感觉运动不足。PPI破坏发生在精神分裂症的前驱阶段和具有分裂型人格障碍的患者中。(Quednow等人

2009;Kumari等人2008;Kunugi等人2007)

[0188] 在上述内表型又一个人临床表现中:在精神分裂症的急性期不存在潜在抑制(LI)。发现LI与疾病的持续时间相关。(Rascle等人2001;Gray&Snowden2005;Vaitl D等人2002)

[0189] 在上述内表型又一个人临床表现中:社交退缩的更长持续时间在未经治疗的疾病中是明显的。(Schultz等人2007;Iyer2008;Hoffman2007)

[0190] 在上述内表型又一个人临床表现中:心室扩大代表精神分裂症的形态测定内表型。在侧脑室的大小和尾状核的代谢活性的低估之间存在显著的相关性。(McDonald等人2006;Berkataki等人2006;Reig等人2007)

[0191] 在上述内表型又一个人临床表现中:前部胼胝体的厚度降低区分转变为精神病的高风险个体和未转变的个体,这高度预测转变。(Walterfang等人2008)

[0192] 在上述内表型又一个人临床表现中:髓鞘损伤是精神疾病和药物成瘾的致病环的关键因素。(Feng2008)

[0193] chakragati(ckr)小鼠已经被用来作为精神分裂症的模型。许多“典型”和“非典型”的抗精神病药物已经在批准用于人之前和之后在该小鼠模型上进行测试。

[0194] 旋转表型表现出影响运动功能的内源遗传基因座的破坏,并且旋转行为可能代表与脑黑质纹状体神经元相关的失常。这可以影响神经传递诸如多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、5-羟色胺或GABA的多种途径。

[0195] chakragati小鼠是测试新化合物的“抗精神病药物”效力的独特而经验证的动物模型。小鼠表现出由纹状体D₂受体亚型的选择性增加而引起的多巴胺系统的持续过度活性。通常,认为抗精神病药物通过以下机制减少多巴胺过度活性:1)刺激多巴胺神经元上的多巴胺自受体,从而降低多巴胺系统的功能活性和2)阻断多巴胺受体神经元(dopaminoreceptive neuron)上的突触后多巴胺受体或继发于多巴胺受体神经元的其他神经递质系统。

[0196] chakragati(ckr)小鼠已经被提议作为精神分裂症方面的模型。作为转基因插入突变的结果意外产生的小鼠表现出自发性旋转、过度活跃、多巴胺系统高张性(hypertone)、社会交往减少、侧脑室扩大、听觉惊吓的前脉冲抑制不足和条件性学习的潜在抑制不足。(Dawe等人2010)。2010年Dawe等人研究了抗精神病药物(氟哌啶醇、匹莫齐特、利培酮、氯氮平、奥氮平、齐拉西酮、喹硫平和阿立哌唑)对小鼠自发性过度活跃的剂量依赖性作用。所有测试的抗精神病药物都剂量依赖性地抑制自发性过度活跃。已知作为多巴胺D₂受体部分激动剂的阿立哌唑表现出三相的剂量-响应,最初在低剂量时抑制过度活跃,在中间剂量对过度活跃具有很小的影响,和在高剂量抑制活跃。这些数据表明,ckr小鼠的自发性旋转和过度活跃可能允许筛选候选抗精神病药物化合物,区分具有阿立哌唑样概况的化合物。

[0197] 阿立哌唑,(也称为**ABILIFY®**)是作为部分和选择性多巴胺激动剂的新类型的抗精神病药物,其在剂量间产生自发运动活动的变化的不同模式。在更低剂量(1.67-10mg/kg),其产生运动活动的明显剂量依赖性减少,随后运动活动增加(15mg/kg),随后运动活动的抑制(30mg/kg)。可能是这种剂量间运动活动变化的多相模式反映了阿立哌唑的多巴胺受体部分激动剂活性。因此,可以预期ckr小鼠中剂量依赖性响应的性质区分运动干扰的类

似的剂量依赖性模式,但是野生型小鼠中基础活动的低水平将使这很难检测。甚至与远强于阿立哌唑的锥体外系运动副作用相关的氟哌啶醇也没有产生在黑暗周期期间(此时它们是最活跃的)监控的对照小鼠的自发运动活动的显著抑制,(Neuroscience,Dawe等人2010)。

[0198] 阿立哌唑的施用剂量依赖性地降低ckr小鼠的自发运动活动($F_{6,54}=4.626$, $P_{0.001}$;图6B)。与溶媒对照的事后Dunnett检验比较揭示,3-10mg/kg的剂量显著降低自发运动活动。响应似乎是多相的,因为15mg/kg的更高剂量没有显著抑制自发运动活动,而30mg/kg的更高剂量再次显著抑制自发运动活动。根据观察,30mg/kg的剂量似乎与提示严重镇静的运动功能的显著整体抑制相关。尽管不可能将剂量响应曲线函数拟合至完整的数据集;但是可能用预测2.695mg/kg的ED50的曲线拟合描述1.67至10mg/kg剂量的初始活性抑制的数据子集(图6B)。然而,拟合的函数预测的响应未能与观察到的实际值关联($R^2=0.811$, $P_{0.189}$),(Dawe等人2010)。

[0199] 因此,对于转基因插入纯合的ckr小鼠显示类似于精神分裂症患者中经常报道的那些的解剖、生化和行为缺陷的集合,如下表所示。(Torres等人2008)。

[0200]

病症	精神分裂症	Ckr 小鼠
----	-------	--------

[0201]

异常行为 旋转行为&过度活跃 感觉运动门控缺陷	是 是	是 是
脑病理学 脑室扩大 髓鞘形成异常 代谢缺陷	是 是 是	是 是 是
对抗精神病药的响应 氯氮平和奥氮平	是	是
神经化学相关物 多巴胺系统中的变化 胆碱和 N-乙酰天冬氨酸的缺陷	是 是	是 是
病理学发作的典型年龄 成年早期	是	是**
疾病的性别依赖性患病率		
*人和小鼠共有重要的基因组、解剖和生理学相似性。这些相似性、尤其是参与脑发育的基因的相似性，可以提供疾病发病机理的见解。{...} **(对于异常行为的发作，出生后第 10 天)		

[0202] (Torres2008)

[0203] 用于理解精神分裂症的发病机制的ckr小鼠突变体的验证在ckr小鼠突变体对抗精神病药物治疗的响应的能力中得到了进一步支持。chakragati(ckr)小鼠的最突出的内表型是其旋转行为。在主观应激的条件下，突变小鼠显示一致的旋转行为，其中个别转弯为10至80全体转弯/每分钟。该行为综合征的特征还在于侧向旋转行为(即左偏好的群体偏好)、姿势不对称和对感官刺激的过度活跃。在该背景下，阻断谷氨酸受体的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)亚型的药物诸如苯环利定(PCP，也称为天使粉)和氯胺酮(游离麻醉剂)通常在疾病的临床前模型中引发类似于精神分裂症的精神病样状态。这种精神病样状态包括类似于对于ckr小鼠所列出的那些的异常行为综合征(即阳性症状)。应该指出的是，非典型精神抑制剂诸如氯氮平、奥氮平(选择性缓解精神分裂症的症状的抗精神病药物)也缓解由ckr小鼠表现出的侧向旋转行为和异常姿势不对称性(Torres等人2008)。

实施例

[0204] 实施例1：胰液素

[0205] 胰液素是包含酶、主要是淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶的物质,其从猪*Sus scrofa* Linné var.domesticus Gray(Fam.Suidae)或公牛*Bos taurus* Linné(Fam.Bovidae)的胰腺获得。胰液素每mg含有不小于25USP单位的淀粉酶活性,不小于2USP单位的脂肪酶活性,和不小于25USP单位的蛋白酶活性。更高消化能力的胰液素可以标记为三种最低活性的整数倍,或者可以通过与乳糖或与含有不超过3.25%淀粉的蔗糖或与较低消化能力的胰液素混合而稀释。

[0206] 实施例2:胰脂酶

[0207] 胰脂酶是包含酶、主要是脂肪酶与淀粉酶和蛋白酶的物质,其从猪*Sus scrofa* Linné var.domesticus Gray(Fam.Suidae)的胰腺获得。其每mg含有不小于24USP单位的脂肪酶活性,不小于100USP单位的淀粉酶活性,和不小于100USP单位的蛋白酶活性。

[0208] 药物物质、胰酶浓缩物(猪源)购自适当的供应商。适合用于本发明产品中的示例性的胰酶浓缩物(胰液素)的性质描述于下表中。

[0209]

参数	USP规范
蛋白酶(USP)	NLT25USP单位/剂量
脂肪酶(USP)	NLT2USP单位/剂量
淀粉酶(USP)	NLT25USP单位/剂量
脂肪(USP)	NMT6.0%*
干燥失重(USP)	NMT5.0%
大肠杆菌(USP)	Neg/10g
沙门氏菌物种(USP)	Neg/10g

[0210] *如果蛋白酶低于75U/mg,脂肪酶低于6U/mg或淀粉酶低于75U/mg,则规格是NMT3.0%。

[0211] 实施例3:小鼠模型研究I

[0212] 已经显示在ckr小鼠中过度活跃的衰减能够预测抗精神病药物效力。通过测试消化酶以确定它们对ckr转基因小鼠的旋转行为和过度活跃的影响,在小鼠上测试酶CM100的两种强度。(图1)。每天两次施用CM100,持续14天。

[0213] 将ckr小鼠的给药分成两种强度:悬浮在1mL水中的10mg胰液素和悬浮在1mL水中的20mg胰液素的第二剂量。(图2)。使用的溶媒是高压灭菌的反渗水。剂量方案由在0800小时和2000小时的每天两次给药(持续14天)组成。施用途径是灌胃。利用20G高压灭菌的灌胃针,并且以0.1ml/10g BW进行施用。所述方法可以由施用酶或经由灌胃法向小鼠施用的本领域技术人员相应地进行改变。本领域普通技术人员将能够施用酶。

[0214] 本公开由酶制剂构成,所述酶制剂由淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶构成。使用的剂量具有酶制剂的主要成分蛋白酶活性的155,000至310,000单位的人等效强度。(图3)

[0215] ckr小鼠的给药在第1天开始,并且继续至第14天。给药每天两次进行,持续14天,在早晨7点至8点进行一次,并且在晚上7pm至8pm进行一次(相隔12小时)。在6天进行户外测定:第1天、第3天、第7天、第14天、第15天和第18天。在20分钟监测期间过程中以10分钟进制(10min-bins)记录移动距离。将结果与在先前实验中对于未经处理的ckr小鼠测定的10分钟的相同参数的数据进行比较(n=54)。

[0216] 对于20mg/ml(高剂量),单因素ANOVA显示移动距离的显著变化($F_{6,87}=3.1713, p=0.0076$)。配对t检验显示UNTREATED/D1($t=1.98969, p=0.0011$)*、UNTREATED/D3($t=1.98969, p=0.0454$)**、UNTREATED/D7, ($t=1.98969, p=0.0157$)**和UNTREATED/D18, ($t=1.98969, p=0.0203$)**之间的速率的显著差异。Tukey-Kramer检验显示UNTREATED/D1之间的显著性, $p<0.05$ 。

[0217] 两因素ANOVA显示低剂量和高剂量受试者之间在时间间的移动距离的显著差异($F_{1,14}=5.3582, p=0.0363$)。在高剂量和低剂量受试者内,在时间间存在显著差异($F_{5,10}=4.4951, p=0.0209$)。

[0218] 对于20mg/ml(高剂量),单因素ANOVA显示速率的显著变化($F_{6,87}=3.1984, p=0.0072$)。配对t检验显示UNTREATED/D1($t=1.98969, p=0.0009$)*、UNTREATED/D3($t=1.98969, p=0.0399$)**、UNTREATED/D7, ($t=1.98969, p=0.0211$)**和UNTREATED/D18, ($t=1.98969, p=0.0201$)**之间的速率的显著差异。

[0219] 实施例4:小鼠模型研究II

[0220] 将ckr小鼠的给药分成两种强度:悬浮在1mL水中的10mg胰液素和悬浮在1mL水中的20mg胰液素的第二剂量。(图2)。使用的溶媒是高压灭菌的反渗水。剂量方案由在0800小时和2000小时的每天两次给药(持续14天)组成。施用途径是灌胃。利用20G高压灭菌的灌胃针,并且以0.1ml/10g BW进行施用。所述方法可以由施用酶或经由灌胃法向小鼠施用的本领域技术人员相应地进行改变。本领域普通技术人员将能够施用酶。

[0221] 本公开由酶制剂构成,所述酶制剂由淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶构成。使用的剂量具有酶制剂的主要成分蛋白酶活性的155,000至310,000单位的人等效强度。(图3)

[0222] 给药在第1天开始,并且继续至第14天。给药每天两次进行,持续14天,在早晨7点至8点进行一次,并且在晚上7pm至8pm进行一次(相隔12小时)。在6天进行户外测定:第1天、第3天、第7天、第14天、第15天和第18天。在20分钟监测期间过程中以10分钟进制记录速率。将这些与在先前实验中对于未经处理的ckr小鼠测定的10分钟的相同参数的数据进行比较($n=54$)。

[0223] 对于20mg/ml(高剂量),单因素ANOVA显示速率的显著变化($F_{6,87}=3.1984, p=0.0072$)。配对t检验显示UNTREATED/D1($t=1.98969, p=0.0009$)*、UNTREATED/D3($t=1.98969, p=0.0399$)**、UNTREATED/D7, ($t=1.98969, p=0.0211$)**和UNTREATED/D18, ($t=1.98969, p=0.0201$)之间的速率的显著差异。

[0224] Tukey-Kramer检验显示UNTREATED/D1之间的显著性, $p<0.05$ 。

[0225] 两因素ANOVA显示低剂量和高剂量受试者之间在时间间的速率的显著差异($F_{1,14}=5.0932, p=0.0405$)。在高剂量和低剂量受试者内,在时间间存在显著差异($F_{5,10}=4.6769, p=0.0184$)。

[0226] 实施例5:小鼠模型研究III

[0227] 作为精神分裂症的精神病模型的安非他明诱导的过度活跃已经在行业中良好建立。图7和8是描述将30mg/ml的CM-182(即约465,000单位的蛋白酶)施用于注射安非他明以诱导过度活跃的小鼠和作为对照的注射盐水的小鼠的结果的两个图。

[0228] 如图7中的总移动距离和图8中的速率在两组小鼠之间的显著差异所示,该剂量显著减弱安非他明诱导的过度活跃。还观察到,CM-182不影响这些小鼠中的基线活性,表明以

与镇静无关的方式发生过度活跃的减弱。本质上,施用的化合物是非镇静的。本发明人已经鉴定的是,在两个图中的两组之间(但不在30mg/ml组中)存在显著性,表明安非他明确实诱导过度活跃开始。

[0229] 尽管优选的实施方案在本文中已经显示和描述,但是这种实施方案仅通过实例的方式提供。在不脱离本公开的情况下,可以进行多种变化、改变和替换。应当理解的是,在实施本公开中可以采用本文所述的本公开的实施方案的各种替代方案。需要指出的是,以下权利要求限定了本公开的范围,并且因此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构和它们的等同物。

测试物品				
名称	代码号	强度	纯度	其他特征
胰液素 化合物	CM 100	低剂量: 悬浮于 1 ml 水中的 10 mg 胰液素 高剂量: 悬浮于 1 ml 水中的 20 mg 胰液素	未测定	测试物品是在水中 微溶, 在乙醇中不同, 热不稳定, 能够被冻 / 融的蛋白酶 供应的物品是淡棕色 粉末。

图1

剂量

剂量	描述
低	悬浮于 1 ml 水中的 10 mg 胰液素
高	悬浮于 1 ml 水中的 20 mg 胰液素

图2

剂量	蛋白酶水平活性
10 mg/ml	155,000 单位的人等同物
20 mg/ml	310,000 单位的人等同物

图3

在自发性户外测定中用 CM100 处理的 ckr 小鼠的移动距离

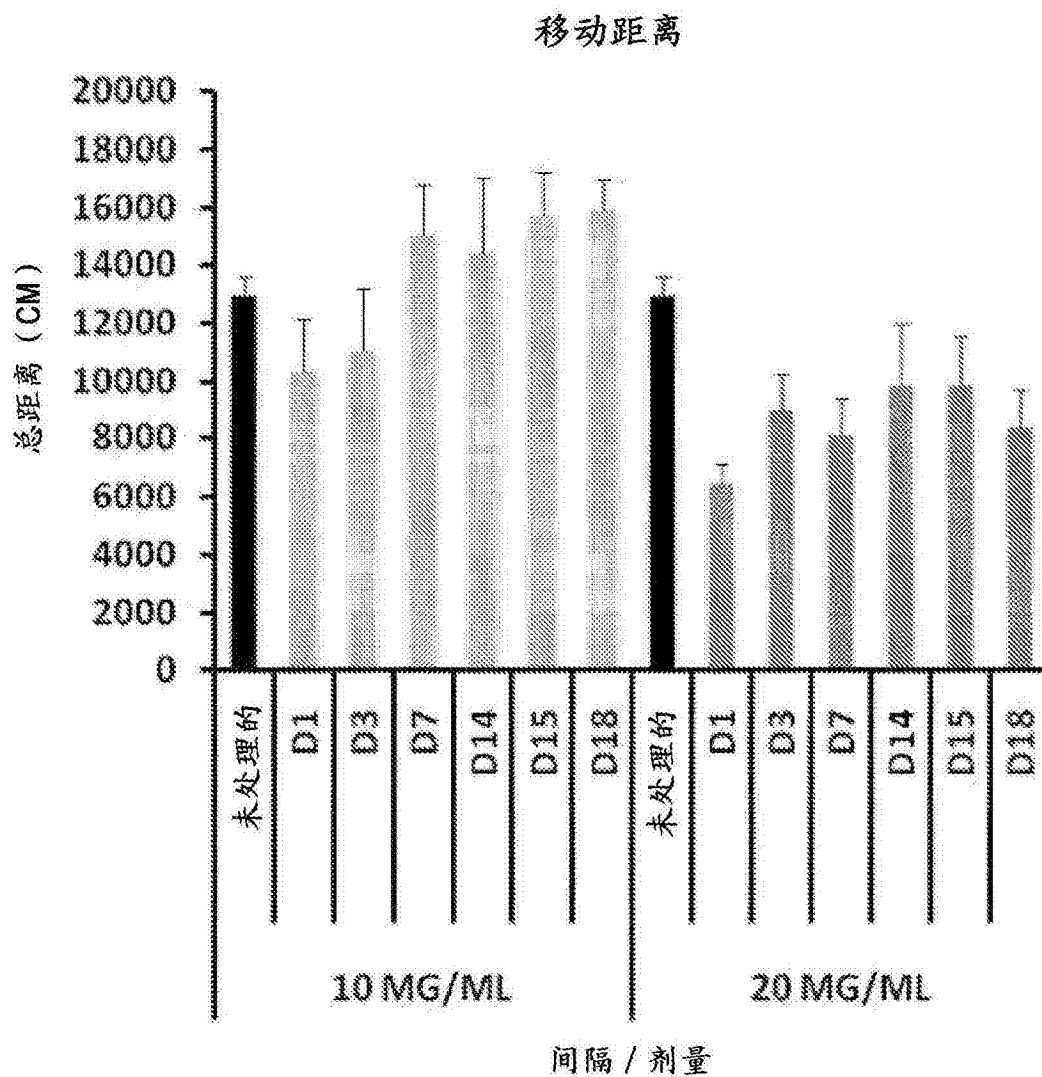


图4

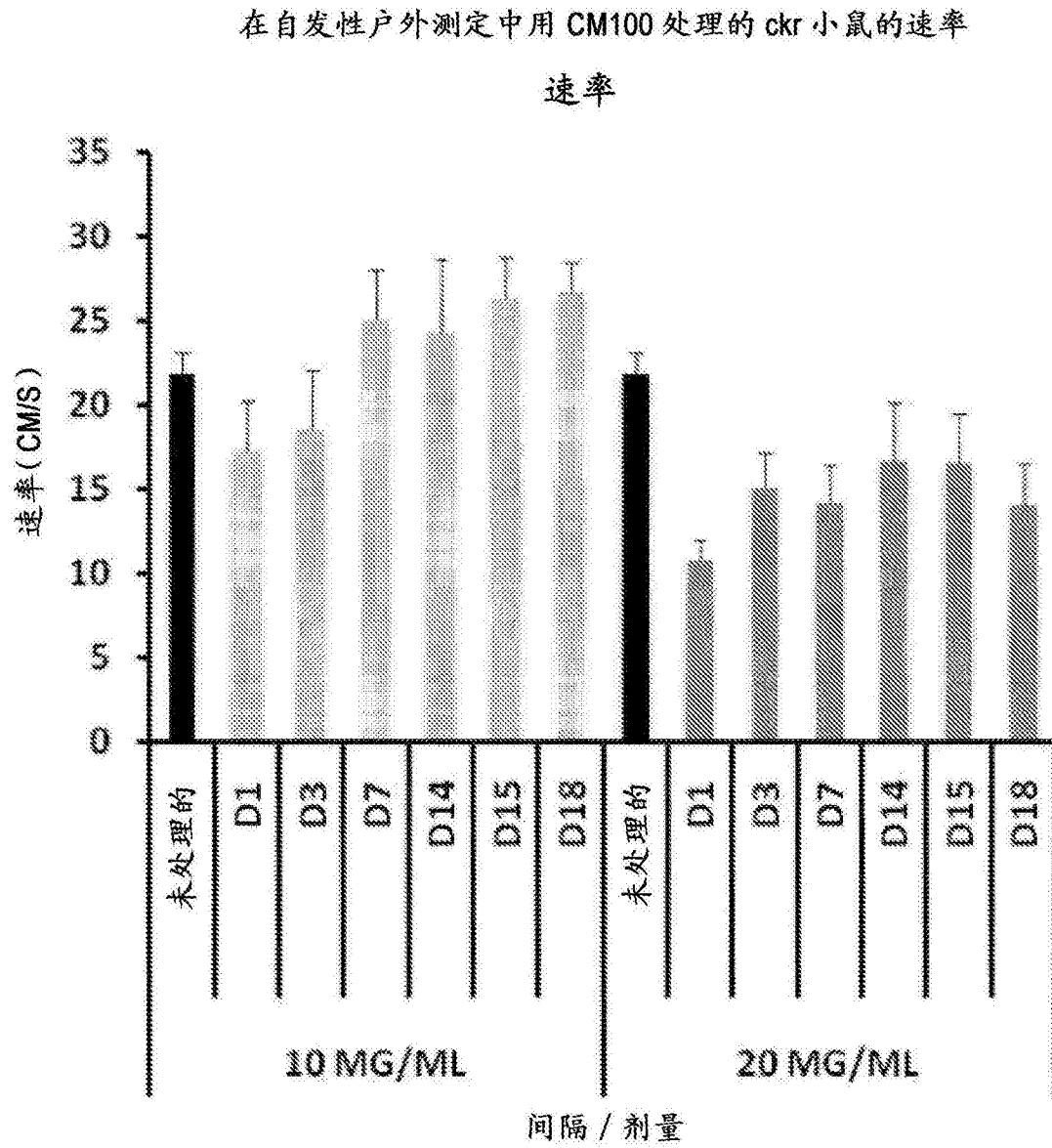


图5

ckr 小鼠中阿立哌唑剂量依赖性响应

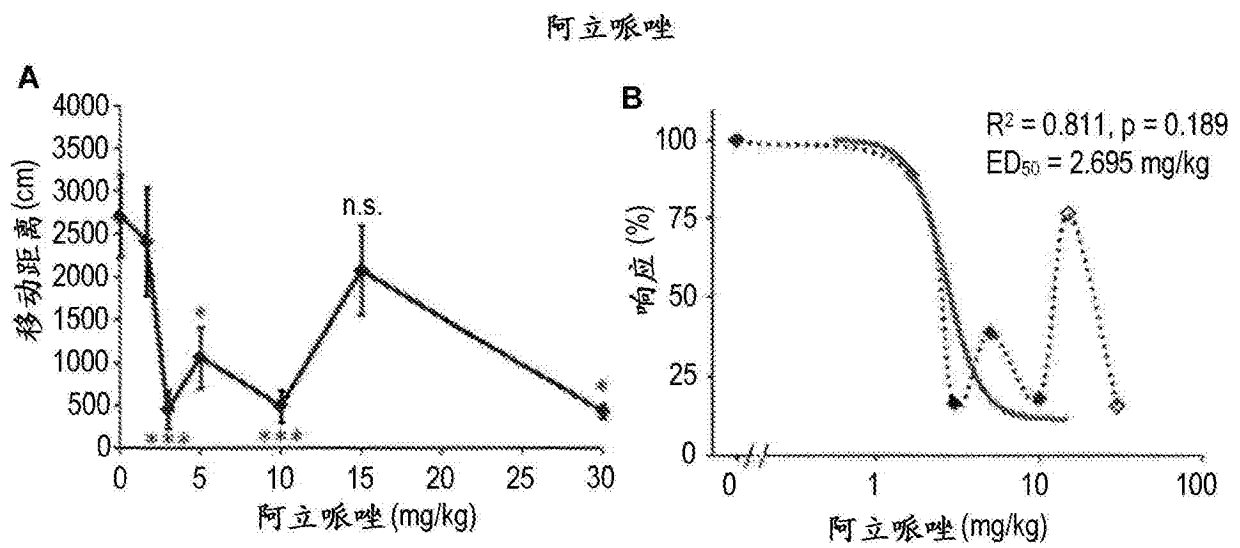


图6

总移动距离 (cm/90min)

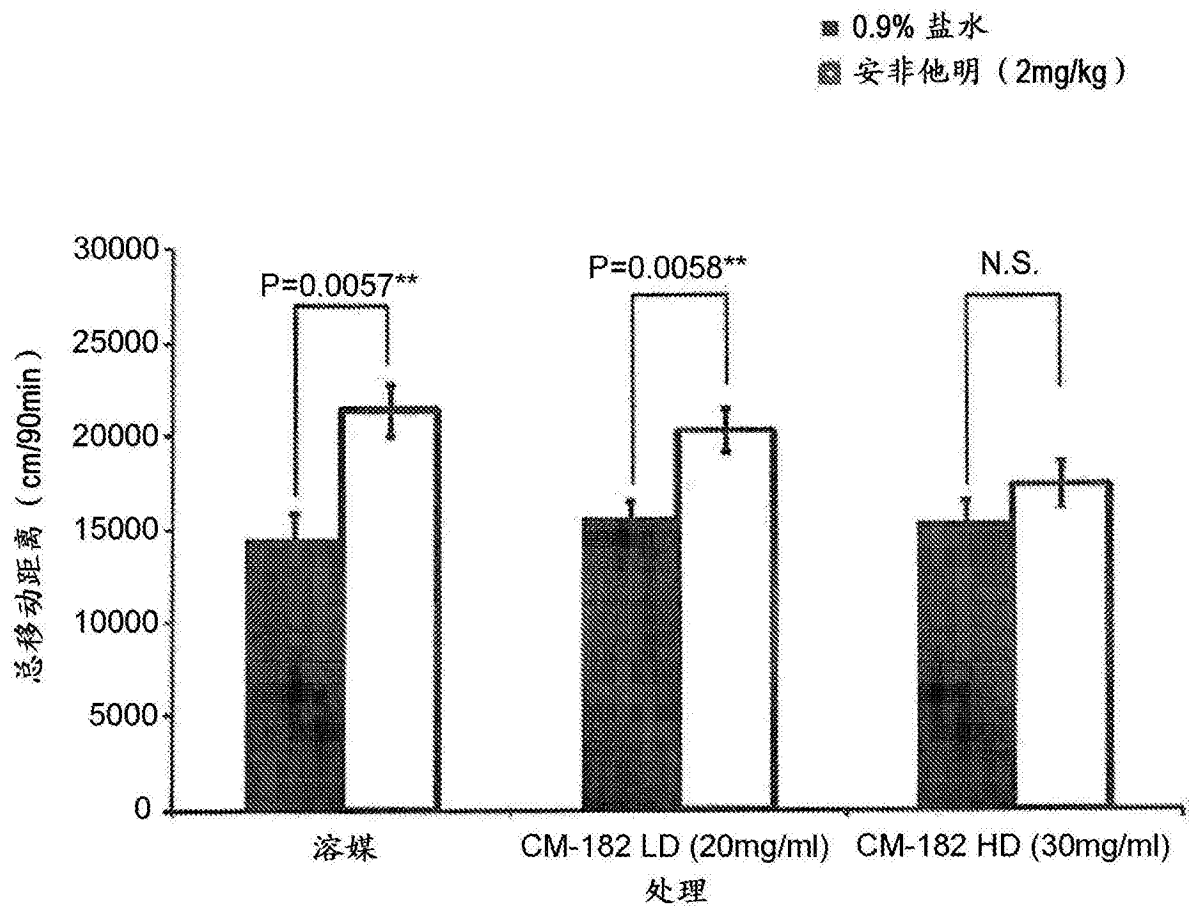


图7

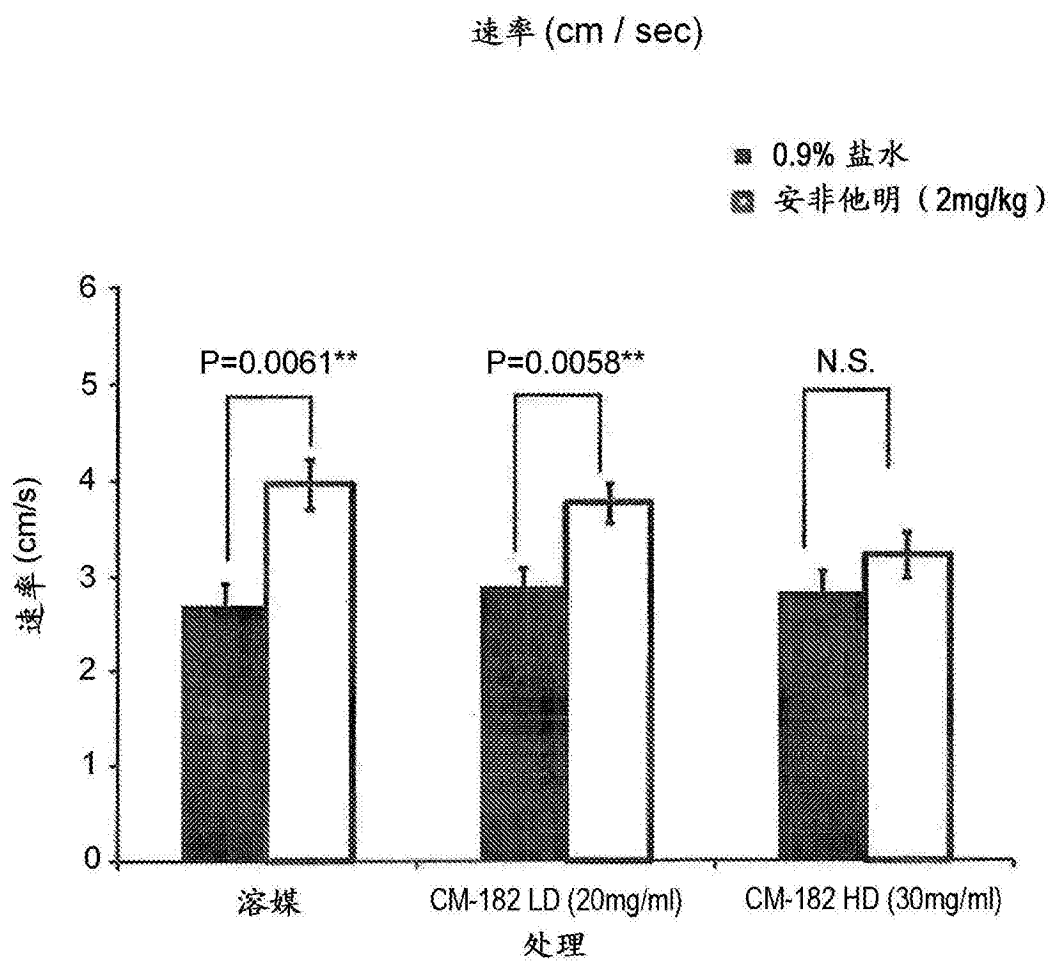


图8