

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/13

A61P 25/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192572.8

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1123359C

[22] 申请日 1996.1.18 [21] 申请号 96192572.8

[30] 优先权

[32] 1995.1.20 [33] SE [31] 9500209-3

[86] 国际申请 PCT/SE96/00036 1996.1.18

[87] 国际公布 WO96/22104 英 1996.7.25

[85] 进入国家阶段日期 1997.9.15

[71] 专利权人 梅斯生物技术有限责任公司

地址 美国夏威夷

[72] 发明人 赵 齐 埃斯基尔·埃尔默

内野博之 马克斯·基普

迈拉卜·科考埃 赞尔·科考埃

汉肯·韦德纳 内野·启子

[56] 参考文献

ACTA NEUROCHIRURGICA, 1991, VOL112 1991-01-01 m. ryba et al, "cyclosporine a prevents neurological deterioration - tion of patients with sah - a preliminary

JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY, AND PSYCHIATRY, 1990, VOL53 1990-01-01 s j hodgkinson et al, "cyslospo - rine a in the treatment of chronic demyelinating polyadiculoneur - opat

审查员 任 怡

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 郑 霞

权利要求书 5 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 用神经保护剂治疗脑局部缺血和脑损伤

[57] 摘要

本发明提供了使用活性治疗药物环孢菌素 A、其变异体或其医药上可接受的衍生物用于治疗脑局部缺血、脑损伤及脑疾病的药物组合物和药物，其中在血脑屏障已被打开、破坏、形成旁路、越过、消除或穿过的状况、状态和方法中使用药物，如此环孢菌素 A、其变异体或医药上可接受的衍生物得以与神经元和神经元支持细胞接触。本发明还包括使用所说的药物组合物及药物的方法。另外本发明还包括活性治疗药物可与神经元和神经元支持细胞接触的状况、状态及方法。

ISSN 1008-4274

1. 环孢菌素化合物在制备用于治疗患有神经损伤的人的药物中的
5 用途，其中该病人的血脑屏障已被打开，或在其中所述的化合物能够
穿过血脑屏障，或者在其中所述的化合物通过使用机械，热，化学或
能量破坏血脑屏障而与神经组织接触起来。

2. 环孢菌素化合物在制备用于治疗患有神经局部缺血性损伤的
10 人的药物中的用途，其中该病人的血脑屏障已被打开，或在其中所述
的化合物能够穿过血脑屏障，或者在其中所述的化合物通过使用机械，
热，化学或能量破坏血脑屏障而与神经组织接触起来。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中含有环孢菌素是环孢菌素 A、
环孢菌素 C、环孢菌素 D、环孢菌素 G，和它们的结合物，代谢产物，
及盐。

15 4. 根据权利要求2所述的用途，其中含有环孢菌素是环孢菌素 A、
环孢菌素 C、环孢菌素 D、环孢菌素 G，和它们的结合物，代谢产物，
及盐。

5. 根据权利要求1所述的用途，其中该病人的血脑屏障已被打开
或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系
20 统接触起来，其是通过使用动脉内和静脉内高渗溶液、带电荷的化学
物质、微粒体、包装、或者化学上改变该环孢菌素以便改变其亲脂性，
或者通过将其偶联或者结合到使得转移通过屏障容易的另一种物质或
者载体上而进行的。

6. 根据权利要求2所述的用途，其中该病人的血脑屏障已被打开
25 或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系
统接触起来，其是通过使用动脉内和静脉内高渗溶液、带电荷的化学

物质、微粒体、包装、或者化学上改变该环孢菌素以便改变其亲脂性，或者通过将其偶联或者结合到使得转移通过屏障容易的另一种物质或者载体上而进行的。

5 7. 根据权利要求 3 所述的用途，其中该病人的血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用动脉内和静脉内高渗溶液、带电荷的化学物质、微粒体、包装、或者化学上改变该环孢菌素以便改变其亲脂性，或者通过将其偶联或者结合到使得转移通过屏障容易的另一种物质或者载体上而进行的。

10 8. 根据权利要求 1 所述的用途，其中血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用 P-糖蛋白多药转运蛋白的阻断或者中毒剂而进行的。

15 9. 根据权利要求 2 所述的用途，其中血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用 P-糖蛋白多药转运蛋白的阻断或者中毒剂而进行的。

10. 根据权利要求 3 所述的用途，其中血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用 P-糖蛋白多药转运蛋白的阻断或者中毒剂而进行的。

20 11. 根据权利要求 1 所述的用途，其中血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用注射到神经组织中或者其上，或者注射入脑脊髓液腔内而进行的。

25 12. 根据权利要求 2 所述的用途，其中血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用注射到神经组织中或者其上，或者注射入脑脊髓液腔内而进行的。

13. 根据权利要求 3 所述的用途，其中血脑屏障已被打开或在其中所述的化合物能够穿过血脑屏障或者所述的化合物与神经系统接触起来，其是通过使用注射到神经组织中或者其上，或者注射入脑脊髓液腔内而进行的。

5 14. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于治疗其中发生神经局部缺血性损伤的下列状况，状态和疾病：脑血管意外，脑血管疾病和功能不全，中风及局部缺血性损伤和颅内损伤和颅内来源，与压力相关的局部缺血，颅外来源，栓塞来源，血管病变，血管痉挛，凝血病，呼吸道病变，全身和其它缺氧，贫血，红血细胞和血红蛋白
10 机能障碍，低血压，放血，前脑局部缺血，颅内和颅外外科手术，心脏外科手术，为了诊断性或治疗性的颅内和颅外干预的血管内动脉导管插入术，和上述各种的继发和延迟的效应。

15 15. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于治疗创伤性脑损伤神经损伤，包括闭合性头颅损伤，穿透性损伤，脊髓损伤，颅内
15 团块，颅内压升高，外科手术和医源性损伤，和上述各种的继发和延迟的效应。

20 16. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于治疗神经损伤，其源自电解质，葡萄糖，维生素，代谢和止血生理异常，癫痫，代谢毒物，毒素，神经毒素，辐射，和血管痉挛，以及上述各种的继发和延迟的效应。

17. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于治疗神经损伤，其源自神经退行性变的疾病和过程及其继发效应，包括早老性痴呆、帕金森氏病、抗庭顿氏病，和衰老，以及上述各种的继发和延迟的效应。

25 18. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于治疗感染和感染后的神经学疾病，包括爱滋病相关性神经性后遗症，爱滋病脊髓病，和疱疹。

19. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于对用于细胞培养、生产和在人体内进行临床移植治疗的胚胎和胎儿神经组织的神经损伤的神经保护性处理。

20. 根据权利要求 1-13 中任何一项的用途，用于对神经细胞培养物，神经胶质细胞培养物，神经和神经胶质细胞培养物，神经和神经胶质源性肿瘤细胞培养物，转染的，基因工程化改造的细胞培养物、包括外周源，交感神经节，背根神经节，嗜铬细胞瘤及许旺氏细胞的细胞培养物的神经保护处理。

21. 一种制造物品，包括指示该药剂可用于减少或防止因创伤性、代谢性、局部缺血性或低氧性神经损伤引起的神经损害的标签；和包含于包装材料内的一种药剂，当所说的药剂能够以治疗有效量穿过血脑屏障接触到神经组织时，该药剂对于减少或阻止因创伤性、代谢性、局部缺血性和低氧性神经损伤而引起的神经损害是治疗上有效的，所说的药剂包括环孢菌素 A 或环孢菌素化合物，或其功能衍生物、代谢产物、变体或其盐，或其组合和包括一种或几种通过一种或几种机制打开血脑屏障的化合物的第二种药剂，这些化合物包括单独的或以与稀释剂或添加剂的混合物形式存在的高渗甘露醇溶液、带正电荷的鱼精蛋白及 P-糖蛋白多药运输蛋白系统的抑制剂，其中的一种或几种机制包括 P-糖蛋白多药转运蛋白的阻断或者中毒剂，高渗溶液，带电荷的化学物质、微粒体包装，或者化学上改变该环孢菌素以便改变其亲脂性，或者通过将其偶联或者结合到使得转移通过屏障容易的另一种物质或者载体上，其可单独或以与稀释剂或添加剂的混合物的形式使用。

22. 根据权利要求 21 所述的制造物品，其中含有环孢菌素 A 或环孢菌素化合物的药物呈口服给药的形式。

23. 根据权利要求 21 所述的制造物品，其中含有环孢菌素 A 或环孢菌素化合物的药物呈作为无菌可注射配方药经动脉内或静脉内途

径给药的形式。

24. 根据权利要求 21 所述的制造物品，其中含有环孢菌素 A 或或环孢菌素化合物的药物呈作为无菌可注射配方药经胃肠外途径给药的形式。

- 5 25. 根据权利要求 21 所述的制造物品，其中含有环孢菌素 A 或或环孢菌素化合物的治疗药物是呈作为无菌可注射配方药给药到或接近于脑、脑脊髓液或脊髓内的形式。

用神经保护剂治疗脑局部缺血和脑损伤

技术领域

本发明涉及使用活性治疗药物环孢菌素 A、其变异体或其医药上可接受的衍生物用于治疗脑局部缺血、脑损伤及脑疾病的药物组合物和药物，其中在血脑屏障已被打开、破坏、形成旁路、越过、消除或穿过的状况、状态和方法中使用药物，如此环孢菌素 A、其变异体或医药上可接受的衍生物得以与神经元和神经元支持细胞接触。本发明还涉及使用所说的药物组合物及药物的方法。另外本发明还涉及活性治疗药物可与神经元和神经元支持细胞接触的状况、状态及方法。

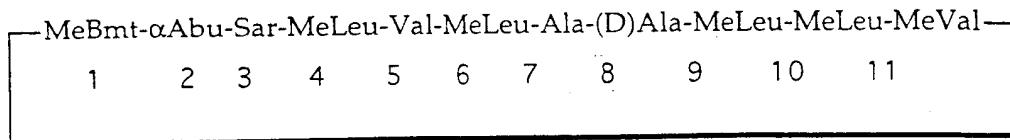
背景技术

中枢神经组织和在较小程度上的外周神经组织再生能力都很差。因此神经组织损伤可引起明显的永久性残疾，并且常常是导致死亡的原因。可以通过多种方式造成神经组织损伤，其中包括在脑血管意外中因代谢障碍，以及因各种形式的创伤造成的局部缺血、大脑循环障碍、绝对和相对低氧的发作。在局部缺血或损伤的区域中，有一个由较小损伤的病灶周半影环绕的，更为深重损伤的核心。半影中的神经元可以在一段时间内保持内环境稳定，并且很有可能在使用药剂之后得以挽救。

目前，治疗神经损伤的办法是很有限的。在神经损伤，例如卒中(stroke)或创伤后期间里在医院中通常采取支持疗法。已使用几种药物作保护神经功能免受损伤的保护剂，获得了不同程度的但也不尽人意的成功。在蛛网膜下腔出血后，临床上使用尼莫地平（一种钙通道阻断剂）治疗血管痉挛。很高剂量的甲基泼尼松龙（一种类固醇）有助于脊髓压缩症状的恢复。临床试验表明 Tirilazad（一种连接到自由基清除剂上的 21-氨基类固醇）可减少因卒中引起的损伤。神经损害导致高比率的残疾，以及目前尚缺乏真正有效的神经保护剂的事实证明了对这一类发现的需求。

发明内容

现已发现，具有下列结构式的治疗药物，即所谓环孢菌素 A(cyclosporin A)是有用的及有效的神经保护剂。



已经知道环孢菌素 A 是一种免疫抑制剂。美国专利 4, 117, 118 及许多专利文献中都描述了上述治疗药物，其中涉及其生产、配制及免疫抑制特性。

环孢菌素 A 是真菌 *Tolypocladium Inflatum* Gams 的产物。其为由 11 个氨基酸组成的环状多聚氨基酸分子。其中一个氨基酸是环孢菌素 A 所独有的，即称为丁烯基-甲基-苏氨酸 (MeBmt) 的 β 羟基氨基酸。该分子的分子量为 1202.6，化学组成为 $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ 。

该分子高度亲脂，并且实际上不溶于水。口服后的生物利用度在 8~60% 之间变化，部分取决于胆汁流。该药物主要在小肠内吸收。药物被在血液中运输，红血细胞内约达到 58%，约 10~20% 留在白细胞中，33% 结合到血浆蛋白上。在血浆中，环孢菌素 A 与高密度脂蛋白和低密度脂蛋白及极低密度脂蛋白结合，一小部分则与白蛋白结合。只有很小一部分游离于血浆中。

该药物主要在肝脏中由细胞色素 P450 系统进行广泛代谢。至少有 30 种经过各种化学修饰的，例如羟基化、去甲基化、氧化和环氧化物形成的环孢菌素 A 的已知代谢产物。有许多存在例如一个氨基酸差异的，但具有相似药理学性质的环孢菌素异体。

经过肠肝循环，肠道细菌可代谢药物，并在病人体内进一步摄入代谢物。于 95 小时内，95% 的单剂量口服药物可见于粪便中。其余部分通过肾脏排泄。正常情况下，环孢菌素 A 及其代谢产物并不通过血脑屏障。

下文中将整个环孢菌素家族、所有衍生物、变异体、氨基酸变异体、代谢产物，包括单、二和三羟化物、N-去甲基化物、醛、羧化物、共轭物、硫酸盐、葡萄糖苷酸、分子内环化产物，没有环结构的产物以及较短的肽及氨基酸，和它们的衍生物及盐的变异都被称为环孢菌素。本文中可将药理学上可接受形式的环孢菌素称为治疗药物。

本发明还公开了环孢菌素家族和所有的已知盐、变异体、氨基酸变异体、衍生物、代谢产物及其盐和衍生物的用于治疗下列疾病的治疗药物，以及这些治疗药物在治这类疾病中的应用。所说的药物包括环孢菌素 A、环孢菌素 C、环孢菌素 D、环孢菌素 G。其包括真菌 *Tolypocladium Inflatum*

Gams 的所有产物。环孢菌素 A 的某些已知代谢产物包括：（按照 Hawk's Cay 命名法）AM1、AM9、AM1c、AM4N、AM19、AM1c9、AM1c4N9、AM1A、AM1A4N、AM1Ac、AM1AL、AM1ld、AM69、AM4N9、AM14N、AM14N9、AM4N69、AM99N、二氢-CsA M17、AM1c-GLC、环孢菌素的硫酸盐共轭物、unfd1、BH11a、BH15a、B、G、E、（以及按照 Maurer's 命名法与上述 Hawk's 命名重叠的）M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9、M10、M11、M12、M13、M14、M15、M16、M17、M18、M19、M20、M21、M22、M23、M24、M25、M26、MUNDF1 和 MeBMT。环孢菌素 G 的某些代谢产物包括 GM1、GM9、GM4N、GM1c、GM1c9 和 GM19。

神经系统牵涉到包括下列成分的许多结构。这些成分是神经元、神经支持细胞、神经胶质、许万氏细胞(schwann cells)、包含在这些结构内并供给这些结构的脉管系统、中枢神经系统、脑、脑干、脊髓、中枢神经系统与外周神经系统的结合区、外周神经系统和相关联的结构，所有这些在本文中都被定义为神经组织。

神经系统和其部分的功能表现在对环境的感觉、意识、对环境的内环境稳定性及与环境相互作用。例如神经系统的功能表现为完成日常生活、工作、思考和谈话活动的的能力。神经系统的这些功能在本文中定义为神经功能。

可以通过许多方式和许多原因产生神经组织损伤，所说损伤可包括对神经组织的伤害和神经组织死亡、脑损伤和全部或部分的脑组织破坏，以及所造成的发病、残疾、神经学缺陷和死亡，所有这些在本文中都被定义为神经损伤。

可以因多种原因造成神经损伤，这些原因包括局部缺血、缺氧、脑血管意外、代谢失调、毒性作用、神经毒性作用、创伤、外科手术、医源性影响、压力、质量效应(msaa effect)、出血、热、化学因素、辐射、血管痉挛、神经变性疾病、神经变性病、感染、癫痫及它们的继发作用。

神经保护作用在本文中定义为减少、停止或消除神经损伤的作用，并

且对遭受神经损伤的神经组织是有保护性、恢复性和重新激活作用。

本文中神经保护剂定义为减少、停止或消除神经损伤中有效的、并可为受到神经损伤的神经组织提供保护、恢复和重新存活作用的治疗药物、或含有神经损伤治疗剂量的治疗药物的配制药剂。

本发明涉及用环孢菌素为神经保护剂。

本发明还涉及用含有神经损伤治疗剂量之环孢菌素的治疗药物作为神经保护剂。

本发明进一步涉及用如下文限定的含有神经损伤治疗剂量之治疗药品的配制药剂作为神经保护剂。

在细胞内环境稳定丧失期间，环孢菌素通过保护细胞内生物化学活动、形式、功能和细胞器免受不可逆的损伤这一机制而发挥神经保护作用。该神经保护剂阻断从细胞损伤到细胞死亡的途径，从而，一旦造成生理学功能破坏，细胞便能够重建平衡并修复损伤，而不会使细胞死亡。没有治疗药物象环孢菌素一样阻断神经组织细胞死亡。环孢菌素阻断导致细胞死亡的最后共同途径，或阻断几个关键性的连续步骤，或阻断导致细胞死亡的平行生化途径和细胞器衰竭途径。在本领域，以前已知的任何脑损伤治疗药物中尚未见有这种强有力的脑神经保护作用。

本发明涉及环孢菌素的新颖的和全新的应用。环孢菌素作为环状肽，与以前发现可用作神经保护剂的物质相比，实为一类全新的物质。环孢菌素是用于治疗因各种原因导致的脑功能紊乱和功能不全的神经保护剂。环孢菌素是以可接受的生理和药理剂量使用的神经保护剂。环孢菌素特别适用于治疗因脑血管疾病和功能不全、缺氧及创伤性脑损伤造成的神经损伤。本发明牵涉到环孢菌素在所有危及神经组织细胞存活性的条件下的总体神经保护效应。

本发明涉及使用环孢菌素制取一种治疗药物及配方药物，其用于提供治疗发生神经损伤的下述状况、状态和疾病的治疗性神经保护作用：创伤（例如永久性损伤、闭合性头颅损伤、颅内团块和颅内压升高、外科手术和医源性损伤）、生理异常（例如电解质、葡萄糖、维生素、代谢、内环境稳定等的异常）、中毒（例如代谢物、毒素、神经毒素）、辐射（包括急性和延迟效应）及血管痉挛，和上述各种创伤、及其继发和延迟的作用，

这些作用包括对包括视觉和光学、听觉、前庭和嗅觉等特定系统的损伤；因神经退化（例如早老性痴呆、帕金森氏病、抗庭顿氏病等）、癫痫（包括癫痫状态）、感染（例如疱疹病毒感染、爱滋病相关神经性后遗症、爱滋病所致脊髓病变等）以及衰老等疾病和过程所致的除脑以外还包括脑干、脊髓（为脊髓炎和脊髓病变）及外周神经系统等神经组织之特定区域的损伤。

环孢菌素适于对用于进行细胞培养、生产和在人体内进行临床移植治疗的胚胎和胎儿神经细胞的神经损伤进行神经保护性处理。

环孢菌素适于对神经细胞培养物、神经胶质细胞培养物、神经和神经胶质细胞培养物、神经和神经胶质源性肿瘤细胞培养物、转染的、基因工程化改造的细胞培养物、包括由交感神经节、背根神经节、嗜铬细胞瘤及许万氏细胞等外周源的细胞培养物进行神经保护处理。

本发明涉及使用环孢菌素制得治疗药品和配方药，这些药物可用于对其中发生神经损伤的下列状况、状态和疾病进行神经保护性治疗：脑血管意外、卒中及局部缺血性损伤。脑血管意外的原因和来源包括颅内来源、与压力相关的局部缺血、颅外来源、栓塞来源、血管病变和凝血病。低氧的原因和来源包括呼吸道病变和全身缺氧、贫血、红血细胞和血红蛋白机能障碍及低血压。

本专利申请涉及在发生神经损伤之前、损伤期间及损伤之后投用环孢菌素，以其作为神经组织和神经功能的神经保护剂。这是神经损伤的一种新的治疗方法。

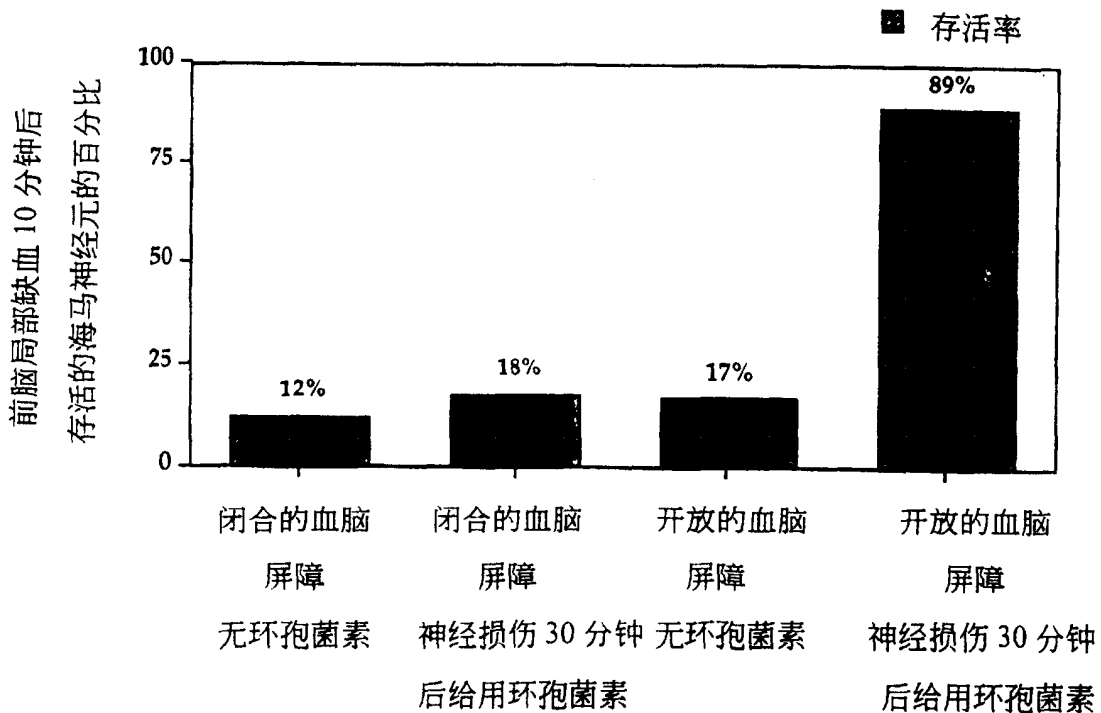
因为环孢菌素在正常情况下不能通过血脑屏障，所以以前还不知道环孢菌素的神经保护特性。本发明涉及在血脑屏障已被打开、破坏、形成旁路、穿越、消除或通过的状况、状态和方法中，用环孢菌素作为神经保护剂，从而使环孢菌素可与神经组织接触。

血脑屏障存在于脑毛细血管的内皮细胞衬里中。这些特殊的内皮细胞之间是称为密闭小带的紧密编织连接，其可阻止较大的分子从血管间隙扩散到脑中。毛细血管表面上的静电改变可排斥带电分子并阻止其进入。主动运输机制使某些分子进入脑，而使其他分子出来。高脂溶性药物通常很容易越过血脑屏障。破坏该屏障的方法是本领域已知的，并包括动脉内和

静脉内投用高渗溶液、投用带电荷的化学物质、机械破坏、创伤、将治疗药物包装在微粒体中、改变治疗药物使之更亲脂或将其结合到容易通过屏障的另一种物质上。

同样的原则也适用于其他输送方法。特别是在动脉内注射的情况下，可相继或同时通过导管将打开血脑屏障的药剂和治疗药物注射或输入导向脑部的脑动脉内。可以通过静脉途径投用环孢菌素，同时通过动脉途径投用打开血脑屏障的药物。

用驱血法给实验动物造成低血压，并将双侧颈动脉夹持 10 分钟以造成前脑局部缺血。海马 CA1 区域的神经元对缺血性损伤十分敏感，因而可导致其细胞死亡。接受药物载体的动物，不管是否打开了血脑屏障，均有 80% 以上细胞死亡。接受环孢菌素 A 但没有打开血脑屏障的动物也有 80% 以上细胞死亡。接受环孢菌素 A 并打开血脑屏障的动物则只有 11% 细胞死亡。这一显著的保护作用比任何一种其他已知的神经保护剂都要大得多。这种联合使用环孢菌素并开放血脑屏障以阻止低氧和缺血性损伤的神经保护是一个新的发现。下列图表中给出了用本发明的治疗药物进行神经保护的实验结果，其中在人神经局部缺血损伤的动物模型中已打开血脑屏障。



正常情况下环孢菌素不能透过血脑屏障。虽然它们是亲脂物质，但认为由于内皮细胞的紧密连接而阻止了它们的透过。令人感兴趣的是，一旦血脑屏障被破坏，例如在培养物中，环孢菌素便被特异地摄入并积聚于神经元中，25分钟后达到约为20的高的神经元对溶液的比例。这一点提示，如果血脑屏障被打开，即使时间很短，也可以有相当量的环孢菌素被摄入到脑神经元中。一旦血脑屏障重新关闭时，环孢菌素仍将保留在脑中。对于环孢菌素，脑毛细血管的内皮细胞也有一个在其管腔表面上由“多药物运输工”P糖蛋白介导的，ATP依赖性的主动流动机制。如果环孢菌素能够进入内皮细胞，它们就可借助其亲脂性质很容易地接近相邻接的神经胶质和神经元。在局部缺血后的关键性的最初几个小时里，如果用药物或抗体短期阻断这种P糖蛋白或使之“中毒”，便可能使环孢菌素通过血脑屏障，精确而简单地进入脑内。

环孢菌素可以借助许多方式穿过血脑屏障：在发生脑血管意外之后，局部出血本身即可在6小时内破坏血脑屏障，并且例如环孢菌素等分子便能够进入脑内；高渗放射对比剂、甘露醇、尿素、阿拉伯糖和蔗糖溶液等渗透剂能够暂时破坏血脑屏障，从而可使治疗药物释入脑内。为此，一般可通过主脑动脉在30秒钟内输注高渗溶液。可立即增加通透性并持续20分钟至2小时，同时在阻断小的分子之前阻止大的分子进入。已成功地使用这种为释放不在考虑之列的其他化学治疗药物而开放血脑屏障的方法来治疗人的脑肿瘤：可以经过较小侵害性的和更为常用的静脉注射途径（通过在前臂静脉插入的标准静脉内导管）注入甘露醇溶液，以开放血脑屏障；例如带正电荷的鱼精蛋白等化学物质可以破坏脑血管内皮上的负性相斥电荷，从而暂时打开血脑屏障。这些物质一般是颈动脉内注射给药的；可以通过（去）糖基化、阳离子化、脂质化包裹或与有利于跨越血脑屏障的物质或载体偶联或结合，来改变环孢菌素的化学组成，以使之脂溶性更强而得以更好地通过血脑屏障。

可以通过任何一种适当的途径投用此治疗药物，这些途径包括口服、舌下、颊内、鼻腔、吸入、胃肠道外（包括腹腔内、器官内、皮下、皮内、肌肉内、关节内、静脉（中央静脉、肝静脉或外周静脉）、淋巴、心脏、

动脉、包括选择性或超选择性脑动脉途径、通过脑静脉系统的。逆向输注、通过导管注入脑实质或脑室）、直接暴露于或在压力下作用于或通过脑或脊髓组织，或任何脑脊髓液腔、直接注射到蛛网膜下，脑池、硬膜下或硬膜外腔、通过脑池或腰椎穿刺注射、眼内或眼周滴注，包括在眼周围、眼球内、其结构和各层内注射投用，耳内包括咽鼓管、乳突气室、外和内听道、鼓膜、中耳、包括耳蜗螺旋神经节和迷路器官在内的内耳，以及通过小肠、结肠、直肠、阴道、尿道或膀胱池。另外为了子宫内和阴道给药，则可注射到母体脉管结构中，或通过或注入包括子宫、子宫颈和阴道在内的母体器官中，以及注入胚胎、胎儿、新生儿及相联系的组织 and 间隙如羊水、脐带、脐动脉或静脉和胎盘中，其中胃肠道外途径是优选的给药途径。优选的途径可根据病人的状态而定。

本发明还包括通过任何手段有目的的破坏脑或脊髓实质，或通过机械、热、冷冻、化学、毒性、受体抑制剂或放大剂、渗透、电荷改变、辐射、光子、电或其他能量或方法破坏血脑障碍，以投用治疗药物。

本发明包括投用治疗药物的所有方法，连同打开、旁路开通或破坏血脑屏障，以同时或相继使治疗药物与神经组织接触的所有方法。

本发明包括定时和相继释放治疗药物以实现预治疗的可能性；为了使治疗药物具有防止神经组织免受神经损伤的最佳可能性，必须使之尽可能地在受影响的细胞中得到利用。这将包括在很可能发生局部缺血或卒中的情况下，于神经局部缺血损伤之前投用药物。已知并在先发生的状态包括外科手术（颈动脉内膜切除术、心脏、血管、主动脉矫型手术）、血管内处理例如为诊断或治疗目的而进行的任何类型的导管插入术（颈动脉、椎动脉、主动脉、心脏动脉、肾动脉、脊椎动脉、Adamkiewicz's 血管等），所说的诊断或治疗目的包括估测和治疗血管狭窄、动脉瘤或动静脉畸型和/或注射溶栓剂、用于止血的旋管或气球、破坏血管供应或治疗脑损伤、预先处理临床状态，包括逐渐加重的暂时性局部缺血发作、在先发生的血栓或继后的卒中：治疗后发作；就已在投用环孢菌素之前出现的卒中或局部缺血来说，重要的是在过程发生期间或发生之前使受影响的细胞尽可能快地得到药物。发作与诊断和治疗之间的时间要减少到最小，以挽救局部出

血细胞使之免于受损和死亡。理想的暂存关系应是同时打开血脑屏障并使环孢菌素在发作后尽可能快地进入脑和局部缺血组织。

虽然也可以单独投用待用的治疗药物，但较好是将其作为药理学配方药的一部分使用。本发明的配方药至少包含一种如上文限定的待投用治疗药，和其一种或几种适当的载体及可能的其他药理学治疗药物。所用载体必须容易与配方药的其他成分共存并且是对其接受者无害的。本文中如上文所述的，与本领域已知的其他适当药剂合用的这种治疗药物定义为配方药。

配方药包括适于经下述途径给药的药物，这些途径包括口服、舌下、颊内、鼻内、吸入、胃肠道外（包括腹腔内、器官内、皮下、皮内、肌肉内、关节内、静脉（中央静脉、肝静脉或外周静脉）、淋巴、心脏、动脉、包括选择性和超选择性脑动脉途径、通过脑静脉系统的逆向输注、通过导管注入脑实质或脑室）、直接暴露于或在压力下作用于或通过脑或脊髓组织，或任何脑脊髓膜液腔、注射到蛛网膜下、脑池、硬膜下或硬膜外腔、通过脑池或腰椎穿刺注射、眼内或眼周滴注，包括在眼睛周围、眼球内、其结构或各层内注射，耳内包括咽鼓管、乳突气室、外和内耳道、鼓膜、中耳、包括耳蜗螺旋神经节和迷路器官在内的内耳，以及通过小肠、结肠、直肠、阴道、尿道和膀胱池。另外，就子宫内和阴道内给药来说，则可注射到母体脉管系统中，或者通过或注入包括子宫、子宫颈及阴道的母体器官中，以及注入胚胎、胎儿、新生儿以及相关联系的组织 and 间隙如羊水、脐带、脐动脉或静脉和胎盘中，其中优选的是胃肠道外途径。

可以按含有本发明治疗药物的单位剂型如胶囊和安瓿的形式分配该配方药，并可按制药领域已知的任何一种方法制造并分配之。除了治疗药物外，该配方药还可含有与生产这类配方药相关的其他一些常用药剂。例如，该配方药可以是治疗药物在液体、无水或含水稀释剂、溶剂、溶解剂、乳化剂、糖浆、颗粒或粉末，或其混合物中制成的悬浮液、溶液和乳液。该配方药还可含有着色剂、防腐剂、香料、香味添加剂和甜味剂。除了治疗药物外，该配方药还可含有其他药理学上有活性的药物。可按本领域已知的技术制造和分配所说的配方药，例如将治疗药物均匀地并最终地与液体

或精制固体粉末或这两者混合在一起，然后必要时再将此配方药制成单位剂型。一般可借助适于临床给药的形状或包装来选用构成该配方药的不同剂量、部分和载体，并为此目的分配之。

可以作为单个剂量单位例如各含有已知量治疗化合物的胶囊、丸剂、片剂、糖衣片剂、可溶解的粉末剂或扁囊剂；例如粉末或颗粒剂；如加在糖浆、配剂如脂类、含水液体或不含水液体中的溶液或悬浮液；或如水包油型乳剂或油包水型乳剂来制造并分配适于口服给药的配方药。

可用模压方法由治疗药物及可能的一种或多种其他药理学活性化合物来制造并分配片剂。通过在本领域常用的机器中压制以可分散形式如粉末或颗粒形式存在的一定量治疗药物，并可能与包括粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂及分散剂在内的其他药剂混合，以制造并分配压缩片剂。可以在本领域常用的模压成型机器中，模压一定量的治疗药物加上用液体稀释剂润湿的药理学活性化合物及其他添加剂的混合物，以制造并分配模压的片剂。片剂可以是被包裹的、封装的或带糖衣的，所用包裹物质包括保护性基质，其可含遮光剂或甜性剂，并可被配制成使其缓释或控释，或者在消化道的某个部分释放其所包含的治疗药物的片剂。可以将已知量的治疗药物、附加的药理学活性化合物及添加剂包在明胶或其他水可溶性物质的两个部分内或密封的胶囊内，以生产和分配胶囊剂。也可以作为微胶囊包裹、微粒体、胶粒和微乳剂形式的配方药来生产并分配治疗药物。

可以作为含有治疗药物、其他药理学活性化合物和以加香味为基础的添加剂例如阿拉伯胶和黄耆胶、含有活性治疗药物与其他药理学活性化合物的锭剂，和惰性基质形式的添加剂例如明胶和蔗糖、含有治疗药物与其他药理学活性化合物，及可接受之液体形式的添加剂的漱口液和洗液来生产和分配适于经口局部给药的含治疗药物的配方药。

可以作为含有治疗药物、其他药理学活性化合物及可接受之液体形式的添加剂的油膏、油剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、糊剂和透皮贴片来生产和分配适于皮肤局部给药的含治疗药物的配方药。

可以作为吸入粉末、或适于鼻内喷雾或溶入的油状、含水或不含水液体，与其他药理学活性化合物和添加剂一起生产和分配适于鼻内给药的含

治疗药物的配方药。

可以作为栓剂、霜剂、泡沫剂、冲洗液或灌肠液，与其他药理学活性化合物、常用水溶性稀释的适当基质、脂肪及本领域实际工作者已知的添加剂一起生产和分配适于直肠给药的含治疗药物的配方药。

可以作为阴道栓剂、栓剂、软膏、凝胶剂、泡沫剂、冲洗液和喷雾剂，与其他药理学活性化合物、本领域实际工作者已知的适当基质和添加剂一起生产和分配适于阴道给药的含治疗药物的配方药。

可以由含水和不含水无菌注射液、其他药理学活性化合物，包括抗氧化剂、抑菌剂和溶剂及糖如甘露醇在内的添加剂来生产和分配适于胃肠道外给药的含治疗药物的配方药，其中用糖作添加剂旨在使所制得的配方药与接受者的血液呈等渗、呈低渗或高渗；另外配制中亦可使用包含悬浮剂和增稠剂的含水和不含水无菌悬液。可以作为装在单位剂量或多剂量容器例如密封的玻璃或塑料安瓿、小瓶、大瓶和袋中的液体制剂，以及作为只需要在贴用前加入无菌液体例如水、盐水或葡萄糖溶液的干燥状态药物来生产和分配该配方药。可由上述这种粉末和片剂制备适于注射的暂时溶液和悬液。

可以从含水和不含水无菌注射液、其他药理学活性化合物、包括抗氧化剂、抑菌剂和溶剂及糖如为了使所得配方药与脑脊髓液保持等渗、低渗或高渗所需的甘露醇，以及从可包含悬浮剂和增稠剂的含水和不含水无菌悬浮液来生产和分配适于向脑和相关结构内、脊髓和相关结构内、脑室系统和脑脊髓液空隙内给药的含有治疗药物的配方药。可以生产并在单位剂量或多剂量容器，如密封的玻璃或塑料安瓿、小瓶、大瓶袋内分配该配方药，并且可以，以只需临用前加入无菌液体例如水、盐水或右旋糖溶液的干燥状态生产并分配该配方药。可以由上述这种粉末和片剂制备暂时的注射用溶液和悬浮液。

配方药的所需单位剂量是指含有每日剂量或神经损伤治疗剂量或其适当部分的待投用之治疗药物的剂量。本发明的单位剂量形式也可包括更为复杂的系统，例如双桶注射器、带有一系列分隔区的注射器—其中一个可含有治疗药物，其他的则含有必须的稀释剂或载体，或打开血脑屏障的药

剂。在触动注射器柱塞后，注射器中的药剂应依次或作为两种成分的混合物或组合物释出。这样的系统是本领域中已知的。

配方药一般含有占总组合物重量 0.1 至 90% 的治疗药物。为了达到神经保护作用，胃肠道外给药剂量为每天每公斤体重 0.0001mg 至 50mg；或较好每天每公斤体重 0.001 至 25mg；且肠道给药的剂量为每天每公斤体重 0.001 至 100mg，较好 0.01 至 60mg。然而，可能有必要根据接受治疗者的状况、体重和个体反应借以投用治疗药物之配方药的剂型和给药方式，以及疾病过程所处的阶段或给药的间隔期来改变这些剂量比例。因此有时可能使用小于上文指出的最小剂量即可够用，而有时为了达到治疗效量则必须超过上限。

本发明涉及治疗药物在本申请说明书中描述的条件下的应用。因此本发明还包括有关使用治疗药物发挥其神经保护效应的所有宣传物、标签、包装、信息资料、插页、产品说明书、广告材料、书面记载包括信件、小册子、杂志和书籍，以及包括口头叙述、传真、照片、电话、收音机、影像、电视、电影、互联网络、电子邮件或基于计算机的其他一些交流媒体，以及临床试用的建议和临床试用的研究方法。

本发明涉及一种制造物品，包括指示该药剂可用于减少或防止因创伤性、代谢性、局部缺血性或低氧性神经损伤引起的神经损害的标签；和包含于包装材料内的一种药剂，当所说的药剂能够以治疗有效量穿过血脑屏障接触到神经组织时，该药剂对于减少或阻止因创伤性、代谢性、局部缺血性和低氧性神经损伤而引起的神经损害是治疗上有效的，所说的药剂包括环孢菌素 A 或环孢菌素类的一种化合物，或其功能衍生物、代谢产物、变体或其盐，或其组合和包括一种或几种通过一种或几种机制打开血脑屏障的化合物的第二种药剂，这些化合物包括单独的或以与稀释剂或添加剂的混合物形式存在的高渗甘露醇溶液、带正电荷的鱼精蛋白及 P-糖蛋白多药运输蛋白系统的抑制剂，其中的一种或几种机制包括 P-糖蛋白多药转运蛋白的阻断或者中毒剂，高渗溶液，带电荷的化学物质、微粒体包装，或者化学上改变该环孢菌素以便改变其亲脂性，或者通过将其偶联或者结合到使得转移通过屏障容易的另一种物质或者载体上，其可单独或以与稀释剂或添加剂的混合物的形式使用。

具体实施方式

下列实施例 1 至 10 举例说明本发明。

实施例 1 至 6 举例说明当血脑屏障被破坏或打开时，可达到或意味到使得本发明的治疗药物与神经组织接触的条件或状态。

实施例 1

在局部麻醉下，将导管穿皮插入股动脉中，然后向头侧通入其中一条颈内动脉内。向颈内动脉内以每秒 9 ml 的速度输注 270 ml 的 20% 甘露醇高渗溶液，共输注 30 秒钟，以破坏并打开血脑屏障。可用 MRI 或对照 CAT 扫描法观察到血脑屏障打开的程度。

实施例 2

在局部麻醉和镇静下，通过头皮进行手术切开，暴露出颅骨。用钻在颅骨上打孔。切开硬脑膜。使导管通过脑实质，破坏并打开血脑屏障。导管尖端将放置在脑室系统内。

实施例 3

患有脑血管意外之病人的血脑屏障，已破坏并打开血脑屏障。

实施例 4

患有头颅创伤的病人，破坏了脑组织，同时破坏并打开了血脑屏障。

实施例 5

患有脊髓创伤的病人，破坏了脊髓组织，破坏与打开了脊髓中的血脑屏障。

实施例 6

经受了脑外科手术的病人，破坏并打开了血脑屏障。

一旦血脑屏障被破坏或打开，即可投用下列实施例 7 至 10 举例描述的本发明的配方药。

实施例 7

无菌可注射浓缩物配方药

	每毫升含量
环孢菌素 A	5 0 m g
浓酒精	2 8 0 m g
聚氧乙基化蓖麻油	6 5 0 m g

经加热或照射消毒该配方药，然后以 1 或 5 m l 的剂量放在密封的容量如玻璃瓶中。

在 2 0 m l 盐水中稀释无菌的可注射浓缩物配方药 1 m l，从而可输注或注射到动脉、静脉、脑脊髓或脑脊髓液间隙中。

实施例 8

胶囊配方药

环孢菌素 A	1 0 0 m g
氧化铁 E172	1 m g
二氧化钛	3 m g
乙醇	1 0 0 m g
玉米油	4 1 5 m g
明胶	2 8 0 m g
Labrafil	3 0 0 m g
Andrisorb	1 0 5 m g
8 5 %甘油	3 m g

将配方药放在一或两份明胶胶囊中，以制备一或两份胶囊。

实施例 9

增强吸收的胶囊配方药

环孢菌素 A	1 0 0 m g
氧化铁 E172	1 m g
二氧化钛	2 m g
聚乙二醇	1 5 0 m g
生育酚	1 m g
乙醇	1 0 0 m g
玉米油	3 4 5 m g
明胶	3 0 0 m g
8 5 %甘油	4 0 m g
聚氧 4 0 氢化蓖麻油	4 0 5 m g

将配方药加在一或两份明胶胶囊中以制备一或两份胶囊。

实施例 1 0

液体口服配方药

	每毫升含量
环孢菌素 A	1 0 0 m g
乙醇	1 0 0 m g
玉米油	4 3 0 m g
Labrafil	3 0 0 m g