



(10) 授权公告号 CN 114340597 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 28

(21) 申请号 202080055332.3

(22) 申请日 2020.05.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114340597 A

(43) 申请公布日 2022.04.12

(30) 优先权数据
62/858,621 2019.06.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/031217 2020.05.02

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/247127 EN 2020.12.10

(73) 专利权人 帕克斯医学有限公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 H·S·坦 M·德比 Z·罗梅

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

专利代理师 黄琳娟

(51) Int.Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2018148262 A1,2018.08.16
Maliheh Ghadiri等.Strategies to
Enhance Drug Absorption via Nasal and
Pulmonary Routes.MDPI.2019,第11卷(第113
期),第4.7节.

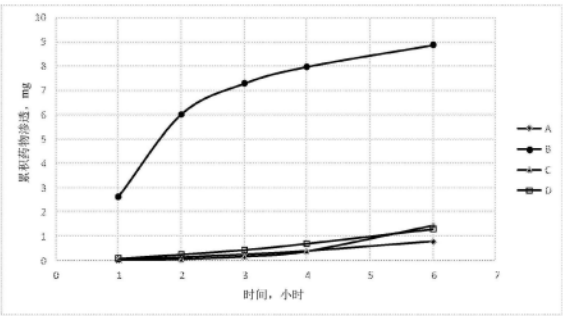
审查员 李玉婷

权利要求书4页 说明书25页 附图6页

(54) 发明名称
用于治疗中枢神经系统障碍的组合物和方法

(57) 摘要
本发明提供了用于治疗认知、社交或行为失能以及神经发育障碍诸如自闭症谱系障碍(ASD)和其他中枢神经系统障碍诸如脆性X综合征(FXS)、脆性X相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)、慢性疲劳综合征(CFS)和创伤后应激综合征(PTSD)的组合物和方法。本发明提供了用于鼻内递送(IN)治疗有效量的抗嘌呤能剂诸如苏拉明以治疗其患者障碍的组合物和方法。

累积药物渗透 (y轴, mg) 与时间 (x轴, 小时) 的关系



1. 药物组合物在制备用于治疗认知、社交或行为失能和神经发育障碍的药物中的用途,所述药物组合物包含治疗有效量的抗嘌呤能剂和渗透增强剂;

其中所述抗嘌呤能剂是苏拉明或其药学上可接受的盐;

所述渗透增强剂选自自由以下组成的组:甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇及其组合;

所述渗透增强剂具有按重量计从25%至50%或40%的浓度。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物用于人。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述认知、社交、行为失能或神经发育障碍选自自闭症谱系障碍、FSX、FXTAS、CFS和PTSD。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述认知、社交、行为失能或神经发育障碍是自闭症谱系障碍。

5. 根据权利要求3所述的用途,其中所述认知、社交、行为失能或神经发育障碍是FSX。

6. 根据权利要求3所述的用途,其中所述认知、社交、行为失能或神经发育障碍是FXTAS。

7. 根据权利要求3所述的用途,其中所述认知、社交、行为失能或神经发育障碍是CFS。

8. 根据权利要求3所述的用途,其中所述认知、社交、行为失能或神经发育障碍是PTSD。

9. 根据权利要求4所述的用途,其中所述自闭症谱系障碍选自自由以下组成的组:自闭障碍、儿童期崩解障碍、非特定型广泛性发育障碍和阿斯伯格综合征。

10. 根据权利要求4所述的用途,其中所述自闭症谱系障碍包括选自以下的一种或多种症状:沟通困难、与他人互动困难和重复行为。

11. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药学上可接受的盐选自碱金属盐、碱土金属盐和铵盐。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述盐是钠盐。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述盐是六钠盐。

14. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物是水性组合物。

15. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物是粉末状组合物。

16. 根据权利要求1所述的用途,其中所述渗透增强剂是甲基 β -环糊精。

17. 根据权利要求1所述的用途,其中所述渗透增强剂是辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯。

18. 根据权利要求1所述的用途,其中所述渗透增强剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

19. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物至少每天一次、至少每天两次、至少每周一次、至少每周两次、至少每双周一次、至少每月一次、或至少每4周一次施用,即给药。

20. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物至少每41天至78天一次递送,即给药。

21. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物至少每50天一次递送,即给药。

22. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物每个基于苏拉明平均半衰期的时间间隔至少一次递送,即给药。

23. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物,在患者中苏拉明的血浆水平维持在小于 $3\mu\text{M}$ 、小于 $2.75\mu\text{M}$ 、小于 $2.5\mu\text{M}$ 、小于 $2\mu\text{M}$ 、小于 $1\mu\text{M}$ 或小于 $0.5\mu\text{M}$ 。

24. 根据权利要求1所述的用途,其中在患者中苏拉明的脑组织水平为从1 ng/mL至1000 ng/mL。

25. 根据权利要求1所述的用途,其中在患者中苏拉明的脑组织水平为至少1 ng/mL、至少10 ng/mL、至少50 ng/mL、至少100 ng/mL、至少250 ng/mL或至少500 ng/mL。

26. 根据权利要求1所述的用途,其中苏拉明的脑组织与血浆分配比为至少0.05、至少0.1、至少0.25或至少0.50。

27. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从0.01 mg至200 mg/单位剂量的苏拉明。

28. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从0.01 mg至100 mg、或0.01 mg至50 mg/单位剂量的苏拉明、或0.01 mg至25 mg/单位剂量的苏拉明、或0.01 mg至10 mg/单位剂量的苏拉明。

29. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含从0.1 mg/kg/周至20 mg/kg/周的苏拉明。

30. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含从0.025 mg/kg至10 mg/kg/单位剂量的苏拉明或从0.05 mg/kg至6 mg/kg/单位剂量的苏拉明。

31. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含从0.0476 mg/kg至5.720 mg/kg/单位剂量的苏拉明。

32. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含小于1 mg/kg/单位剂量的苏拉明、小于0.5 mg/kg/单位剂量的苏拉明、小于0.25 mg/kg/单位剂量的苏拉明、或小于0.1 mg/kg/单位剂量的苏拉明。

33. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积,所述组合物包含小于400 mg/m²/单位剂量的苏拉明、小于200 mg/m²/单位剂量的苏拉明、小于100 mg/m²/单位剂量的苏拉明、小于50 mg/m²/单位剂量的苏拉明、或小于25 mg/m²/单位剂量的苏拉明。

34. 根据权利要求1所述的用途,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积,所述组合物包含从10 mg/m²至300 mg/m²/单位剂量的苏拉明。

35. 根据权利要求1所述的用途,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的AUC小于80 μg*天/L、小于75 μg*天/L、小于50 μg*天/L、小于25 μg*天/L或小于10 μg*天/L。

36. 根据权利要求1所述的用途,其中基于单剂量,患者的苏拉明活性物血浆水平的C_{max}小于75微摩尔、小于7.5微摩尔或小于0.1微摩尔,任选地至少0.01微摩尔。

37. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物呈鼻喷雾剂的形式,即用于鼻内施用的喷雾剂。

38. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物呈单位剂量的形式,所述单位剂量包含从0.01 mL至0.5 mL的液体。

39. 根据权利要求38所述的用途,其中所述单位剂量包含0.1 mL的液体。

40. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物展现出,即能够提供,基于苏拉明活性物,1微克/cm²/小时至200微克/cm²/小时的苏拉明通过培养的人呼吸道组织的渗透率。

41. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物进一步包含选择用于重量渗透压摩尔浓度控制的药剂。

42. 根据权利要求41所述的用途,其中选择用于重量渗透压摩尔浓度控制的药剂为盐。

43. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物进一步包含增稠剂。

44. 根据权利要求1所述的用途,其中所述自闭症谱系障碍、FXS或FXTAS的治疗包括相对于所述施用前所述患者的症状,改善一种或多种症状,其中所述一种或多种症状选自沟通困难、与他人互动困难和重复行为。

45. 根据权利要求1所述的用途,其中所述自闭症谱系障碍、FXS或FXTAS的治疗包括相对于所述施用前所述患者的得分,提高所述患者的评估得分。

46. 根据权利要求45所述的用途,其中相对于所述施用前所述患者的得分,所述患者的评估得分提高了10%或更多。

47. 根据权利要求45所述的用途,其中所述评估得分选自ABC、ADOS、ATEC、CARS CGI和SRS。

48. 根据权利要求47所述的用途,其中所述患者的ADOS得分相对于所述施用前的得分提高了1.6或更多,或者对应的表现改善。

49. 根据权利要求47所述的用途,其中所述ADOS得分的提高了的p-值为0.05或更小。

50. 根据权利要求47所述的用途,其中所述ADOS得分的提高了的大小效应为1或更大或者2.9或更大。

51. 一种用于治疗自闭症谱系障碍、FXS或FXTAS的鼻内递送药物组合物,其由以下组分组成:

(a) 治疗有效量的抗嘌呤能剂,和

(b) 渗透增强剂;

其中所述抗嘌呤能剂是苏拉明或其药学上可接受的盐;

所述渗透增强剂选自由以下组成的组:甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇及其组合;

所述渗透增强剂具有按重量计从25%至50%或40%的浓度。

52. 根据权利要求51所述的组合物,其进一步包含(c) 水。

53. 根据权利要求51所述的组合物,其中所述苏拉明具有从10 mg/mL至200 mg/mL的浓度。

54. 根据权利要求51所述的方法,其中所述渗透增强剂是甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯或2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。

55. 根据权利要求51所述的组合物,其中当所述组合物施用于有需要的人时,基于苏拉明活性物,在患者中苏拉明的血浆水平维持在小于3微摩尔、或小于1微摩尔、或小于0.5微摩尔。

56. 一种用于患者施用的装置,所述患者施用包括选自以下的施用:自我施用和由除患者以外的个体向患者施用;所述装置包括用于施用由抗嘌呤能剂和渗透增强剂组成的组合物的鼻喷雾剂吸入器,其中所述装置设计为分散一定量的抗嘌呤能剂以治疗有需要的患者的自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD;

其中所述抗嘌呤能剂是苏拉明或其药学上可接受的盐;

所述渗透增强剂选自由以下组成的组:甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇及其组合;

所述渗透增强剂具有按重量计从25%至50%或40%的浓度。

57. 根据权利要求56所述的装置,其中所述抗嘌呤能剂包括选自溶液、乳液或粉末的组合物。

用于治疗中枢神经系统障碍的组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明提供了用于治疗认知、社交或行为失能以及神经发育障碍诸如自闭症谱系障碍 (ASD) 和其他中枢神经系统障碍诸如脆性X综合征 (FXS)、脆性X相关震颤/共济失调综合征 (FXTAS)、慢性疲劳综合征 (CFS) 和创伤后应激综合征 (PTSD) 的组合物和方法。本发明提供了用于递送治疗有效量的抗嘌呤能剂 (antipurinergic agent, 例如苏拉明) 以及这些药剂的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和前药的组合物。所述药剂通过鼻内 (IN) 施用递送。

背景技术

[0002] 自闭症与遗传因素和环境因素的组合相关, 据报道在美国发病率为60名儿童中约1名。自闭症全球估计有约2500万个体。自闭症也称为自闭症谱系障碍 (ASD), 因为它包括范围广泛的以社交技能、重复行为、言语和非语言交流方面的挑战为特征的病症。在2013年, 美国精神病学协会 (American Psychiatric Association) 将四种不同的自闭症诊断合并为单一的自闭症谱系障碍诊断。这些诊断包括自闭障碍、儿童期崩解障碍、非特定型广泛性发育障碍 (PDD-NOS) 和阿斯伯格综合征。自闭症的体征通常在2岁或3岁时出现。自闭症谱系障碍是一种与脑部发育相关的病症, 其影响人如何感知其他人和与其他人社交, 引起社交互动和沟通的问题。这种障碍还可以包括有限和重复的行为模式。

[0003] 研究显示, 早期干预可以导致积极的结局。参见, Chaste P, Leboyer M (2012). "Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions". *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 14(3):281-92. PMC 3513682. PMID 23226953; 以及Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report, Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 Surveillance Summaries/April 27, 2018/67(6); 1-23。

[0004] 目前无法治愈自闭症谱系障碍, 并且没有美国FDA批准的药物来治疗核心症状。而所做的是用各种药物 (诸如抗精神病药) 治疗一些伴随的非核心症状。常表现的症状包括抑郁、癫痫、焦虑、睡眠障碍和聚焦困难。此外, 还采用行为疗法和其他药理学干预。然而, 自闭症的确切原因尚不完全了解, 这使新药开发具有挑战性。

[0005] 脆性X综合征 (FXS) 是一种罕见的遗传性神经发育障碍, 其在美国每4,000名男性和女性中影响约1人。它与高度可变的认知和行为表现相关, 并且与ASD具有许多重叠特征。它是一种X连锁障碍, 意味着在X染色体上发生基因突变。在FXS中, FMR1基因中存在三核苷酸重复扩展。三核苷酸扩展是一种特殊类型的基因突变, 其中三个核苷酸碱基对的序列不正确地重复多次。在FXS的情况下, 重复的三核苷酸序列是胞嘧啶-鸟嘌呤-鸟嘌呤 (CGG)。通常, 此DNA片段重复5至约40次。在患有FXS的人中, 片段重复超过200次。这典型地导致不产生功能性FMR1 mRNA转录物, 并且由此转录物正常编码的蛋白质 (脆性X智力低下蛋白 (FMRP)) 也不存在。

[0006] 脆性X相关震颤/共济失调(FXTAS)是一种不同的障碍,但在遗传上与FXS相关。它是一种“成人发病”的罕见遗传性神经退行性障碍,通常影响年龄50岁以上的男性。女性仅占FXTAS群体中的一小部分,并且其症状倾向于不太严重。FXTAS影响神经系统并且在不同个体中以不同的速率进展。

[0007] FXS患者在FMR1基因中具有“完全突变”(典型地远超过200个CGG三核苷酸重复),但患有FXTAS的患者被认为是FMR1基因的前突变‘携带者’,因为他们具有在55-200范围内的CGG三核苷酸重复数。FMR1基因的工作是制造对脑部发育重要的蛋白质(FMRP)。研究人员认为(出于未知原因)具有前突变会导致FMR1 mRNA(其含有扩展的重复)的过量产生。研究人员还怀疑高水平的mRNA是引起FXTAS的体征和症状的原因,但需要更多研究来证实这些假设。

[0008] 患有FXTAS的个体通常在55岁后出现症状。随着前突变携带者年龄的增长,尤其是男性,出现症状的可能性会上升。对于前突变男性,到75岁时,这种可能性达到75%。症状(包括记忆力丧失、言语缓慢、震颤和曳行步态)的进展是渐进的,并且震颤和跌倒对日常活动的干扰发生在首次症状发作后大约十年。对拐杖或助行器的依赖发生在首次展现出障碍的症状后大约15年。一些患有FXTAS的人显示出逐步进展(即,症状在一定时间段内保持平稳,但然后突然恶化),其中急性病患、大手术或其他主要生活应激因素会导致症状更快恶化。

[0009] FXTAS的患病率未知,但目前的估计表明,在已知有人患有脆性X的家庭中,约30%-40%的超过50岁的男性FMR1前突变携带者最终将展现出FXTAS的一些特征。尚没有FDA批准的FXTAS疗法,并且目前使用的治疗仅针对病症的症状,而不是针对病理生理学本身。

[0010] 抗嘌呤能剂(Antipurinergic agent)构成作用于嘌呤能受体的化合物家族。这些受体是活生物体中最丰富的受体,并且出现在进化的早期,并且参与调节细胞功能。嘌呤能受体是特定类别的膜受体,其介导各种生理功能,诸如某些类型的平滑肌的松弛,作为对三磷酸腺苷(ATP)或腺苷释放的反应。已知有三种不同类别的嘌呤能受体,称为P1、P2X和P2Y受体。此外,嘌呤能信号传导是一种细胞外信号传导形式。此信号传导是由嘌呤核苷酸和核苷诸如腺苷和ATP介导的。此信号传导涉及激活细胞和/或附近细胞中的嘌呤能受体,从而调节细胞功能。

[0011] 对嘌呤能受体有作用的化学化合物是已知的。其中之一是化合物苏拉明,它于1900年代初首次合成。苏拉明是一种用于治疗寄生生物疾病锥虫病的药物,锥虫病是由布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)物种的原生动物引起的,更通常称为非洲昏睡病。所述药物还用于治疗河盲症。由于苏拉明不是口服生物利用的,因此它通过注射到静脉中来施用。然而,在治疗非洲昏睡病所需的剂量下,苏拉明会引起许多副作用。这些副作用包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛和全身不适感。其他副作用包括皮肤感觉,诸如爬行或刺痛感、手掌和脚底压痛、肢端麻木、流眼水和畏光。此外,肾毒性是常见的,当以高剂量施用药物时,周围神经病变也常见。关于药代动力学,苏拉明在血清中的蛋白结合为大约99%-98%,并且具有41-78天的半衰期,平均为50天。此外,苏拉明不被广泛代谢并且被肾脏消除。因此,为了使苏拉明更有效地作为用于诸如自闭症谱系障碍、FXS或FXTAS等病症的治疗方法,将希望通过靶向递送至脑组织来最小化苏拉明的全身水平。

[0012] 最近,据报道,在自闭症谱系障碍小鼠模型中,苏拉明对几种多系统异常展现出作用。此外,对诊断患有自闭症谱系障碍的年轻男孩进行了小型人类研究。参见, Antipurinergic Therapy Corrects the Autism-Like Features in the Poly(IC)Mouse Model Robert K.Naviaux, PLoS One.2013;8(3):e57380,在线公开于2013年3月13日.doi: 10.1371/journal.pone.0057380,PMCID:PMC3596371,PMID:23516405。还参见,PCT专利申请公开号W0 2018/148580 A1,Vaughn等人,公开于2018年8月16日。还参见,Naviaux, R.K.et al.,“Low-dose suramin in autism spectrum disorder:a small,phase I/II, randomized clinical trial”,Annals of Clinical and Translational Neurology, 2017May 26:4(7):491-505。

[0013] 由前述内容可见,自闭症谱系障碍的治疗仍然具挑战性。尽管从早期动物和人类研究中取得了有希望的结果,但认识到仍需要进行大量研究以提供安全且有效的抗嘌呤能剂(诸如苏拉明)递送用于治疗自闭症。需要将适当水平的药物递送到脑组织,同时还最小化血液和其他组织的水平。然而,难以跨越血脑屏障(“BBB”)递送药物,血脑屏障是包括人类在内的大多数哺乳动物的天然保护机制。血脑屏障是高度选择性半透性内皮细胞边界,其防止循环血液中的溶质非选择性地越入神经元所驻留的中枢神经系统的细胞外液。对于较高分子量的化合物,这种跨越血脑屏障的递送甚至更具挑战性。苏拉明具有大约1300g/mol的分子量。尝试最大化跨越血脑屏障的递送的途径是使用鼻内递送以在鼻粘膜处提供较高水平的药物,其目的是让药物进入密切接近脑部的血流中。

[0014] 在本发明中令人惊奇地发现,当使用某些渗透增强剂时,抗嘌呤能剂苏拉明潜在地可以安全且有效地鼻内施用,以达到脑组织中适当的药物水平。具体地,已令人惊讶地发现,诸如甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇等渗透增强剂特别可用于制备具有改善的粘膜组织渗透性的鼻内苏拉明制剂。这些组合物还具有靶向脑组织同时最小化苏拉明药物活性物的全身血液水平的进一步出乎意料的益处。因此,这些组合物将可用于治疗神经发育病症,包括但不限于自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、慢性疲劳综合征(CFS)和创伤后应激综合征(PTSD)。

发明内容

[0015] 描述了用于治疗认知、社交或行为失能和神经发育障碍诸如自闭症谱系障碍、FSX、FXTAS、CFS和PTSD的方法和组合物。更具体地,本发明提供了一种鼻内施用(即,经由鼻途径递送)组合物,其包含治疗有效量的抗嘌呤能剂(例如,苏拉明)及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和前药。有用的组合物的例子包括用于治疗自闭症谱系障碍的鼻内施用组合物,其包含治疗有效量的苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药;药学上可接受的载体;和用于向脑部递送治疗有效水平的苏拉明活性物的助渗透剂。据信这些组合物在靶向脑组织的同时使苏拉明的全身水平最小化,从而有助于最小化潜在的药物毒性和不良的副作用。

[0016] 本发明基于令人惊讶的发现,即如在体外试验中测定的苏拉明的透粘膜渗透在由包含各种渗透增强剂(诸如甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇)的制剂中递送时显著更高。当施用于小鼠时,发现本发明的组合物有效地将苏拉明递送至脑组织并且展示了脑组织与血浆分配比。这些组合物被设计为将苏拉明活性物跨

越血脑屏障递送至脑组织,同时将全身水平最小化至小于约3微摩尔血浆水平并且小于约0.5微摩尔。

[0017] 本发明的方法可以通过包括鼻内施用单剂量抗嘌呤能剂的方法来实现。可替代地,可以根据各种治疗方案施用多个剂量。

[0018] 本发明还提供了一种用于患者施用或自我施用抗嘌呤能剂的装置,其包括鼻喷雾剂吸入器,所述鼻喷雾剂吸入器含有抗嘌呤能剂气雾剂喷雾组合物。此组合物可以包含抗嘌呤能剂和药学上可接受的分散剂或溶剂体系,其中所述装置设计(或可替代地计量)为通过形成含有一定剂量抗嘌呤能剂的喷雾来分散一定量的气雾剂制剂。在其他实施方案中,吸入器可以包含呈细粉的抗嘌呤能剂,并且进一步与微粒分散剂和稀释剂组合,或可替代地所组合的抗嘌呤能剂被掺入分散剂颗粒内或包覆微粒分散剂。

[0019] 本发明提供了一种用于治疗认知、社交或行为失能的方法,其包括向有需要的患者鼻内递送治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的抗嘌呤能剂或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。

[0020] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者是人。

[0021] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述认知、社交或行为失能或神经发育障碍选自自闭症谱系障碍、FSX、FXTAS、CFS和PTSD。

[0022] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述认知、社交或行为失能或神经发育障碍是自闭症谱系障碍。

[0023] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述认知、社交或行为失能或神经发育障碍是FSX。

[0024] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述认知、社交或行为失能或神经发育障碍是FXTAS。

[0025] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述认知、社交或行为失能或神经发育障碍是CFS。

[0026] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述认知、社交或行为失能或神经发育障碍是PTSD。

[0027] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述抗嘌呤能剂是苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。

[0028] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述药学上可接受的盐选自碱金属盐、碱土金属盐、和铵盐。

[0029] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述盐是钠盐。

[0030] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述盐是六钠盐。

[0031] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物是水性组合物。

[0032] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物进一步包含渗透增强剂。

[0033] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述渗透增强剂选自由以下组成的组:甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇及其组合。

[0034] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述渗透增强剂是甲基 β -环糊精。

[0035] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述渗透增强剂是辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯。

- [0036] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述渗透增强剂是2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。
- [0037] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少每天一次施用。
- [0038] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少每天两次递送,即给药。
- [0039] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少每周两次递送,即给药。
- [0040] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少每周一次递送,即给药。
- [0041] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少每两周一次递送,即给药。
- [0042] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少每月一次或至少每4周一次递送,即给药。
- [0043] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少约每41至约78天一次递送,即给药。
- [0044] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物至少约每50天一次递送,即给药。
- [0045] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物每个基于苏拉明平均半衰期的时间间隔至少一次递送,即给药。
- [0046] 在另一方面,本发明提供的方法和组合物,其中苏拉明的量基于苏拉明活性成分(即,化学实体),使用1297.26克/摩尔的分子量(即,摩尔质量)。
- [0047] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,患者中苏拉明的血浆水平维持在小于约3微摩尔(μM)。
- [0048] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约2.75微摩尔。
- [0049] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约2.5微摩尔。
- [0050] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约2微摩尔。
- [0051] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约1微摩尔。
- [0052] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约0.5微摩尔。
- [0053] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为从约1ng/ml至约1000ng/ml。
- [0054] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为至少约1ng/ml。
- [0055] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为至少约10ng/ml。
- [0056] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为至少约50ng/ml。
- [0057] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为至少约100ng/ml。
- [0058] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为至少约250ng/ml。
- [0059] 在另一方面,本发明提供的方法,其中苏拉明的脑组织水平为至少约500ng/ml。
- [0060] 在另一方面,本发明提供的方法,其中脑组织与血浆分配比为至少约0.05。
- [0061] 在另一方面,本发明提供的方法,其中脑组织与血浆分配比为至少约0.1。

- [0062] 在另一方面,本发明提供的方法,其中脑组织与血浆分配比为至少约0.25。
- [0063] 在另一方面,本发明提供的方法,其中脑组织与血浆分配比为至少约0.50。
- [0064] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从约0.01mg至约200mg/单位剂量的苏拉明。
- [0065] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从约0.01mg至约100mg/单位剂量的苏拉明。
- [0066] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从约0.01mg至约50mg/单位剂量的苏拉明。
- [0067] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从约0.01mg至约25mg/单位剂量的苏拉明。
- [0068] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物,所述组合物包含从约0.01mg至约10mg/单位剂量的苏拉明。
- [0069] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含从约0.1mg/kg/周至约20mg/kg/周的苏拉明。
- [0070] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含从约0.025mg/kg至约10mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0071] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含从约0.05mg/kg至约6mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0072] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重(质量),所述组合物包含从约0.0476mg/kg至约5.720mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0073] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含小于约1mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0074] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含小于约0.5mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0075] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含小于约0.25mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0076] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体重,所述组合物包含小于约0.1mg/kg/单位剂量的苏拉明。
- [0077] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积(BSA),所述组合物包含小于约400mg/m²/单位剂量的苏拉明。
- [0078] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积(BSA),所述组合物包含小于约200mg/m²/单位剂量的苏拉明。
- [0079] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积(BSA),所述组合物包含小于约100mg/m²/单位剂量的苏拉明。
- [0080] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积(BSA),所述组合物包含小于约50mg/m²/单位剂量的苏拉明。
- [0081] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积(BSA),所述组合物包含小于约25mg/m²/单位剂量的苏拉明。
- [0082] 在另一方面,本发明提供的方法,其中基于苏拉明活性物和患者的体表面积

(BSA),所述组合物包含从约10mg/m²至约300mg/m²/单位剂量的苏拉明。

[0083] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的AUC为小于约80μg*天/L。

[0084] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的AUC为小于约75μg*天/L。

[0085] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的AUC为小于约50μg*天/L。

[0086] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的AUC为小于约25μg*天/L。

[0087] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的AUC为小于约10μg*天/L。

[0088] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的C_{max}为小于约75微摩尔/剂量药物组合物。

[0089] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的C_{max}为小于约7.5微摩尔/剂量药物组合物。

[0090] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的苏拉明活性物血浆水平的C_{max}为小于约0.1微摩尔。尽管没有最小C_{max},但所述量通常可以高于约0.01微摩尔/剂量药物组合物。

[0091] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物呈鼻喷雾剂的形式,即用于鼻内施用的喷雾剂。

[0092] 在另一方面,本发明提供的方法,其中每单位剂量包含约0.01ml至约0.5ml液体。

[0093] 在另一方面,本发明提供的方法,其中每单位剂量包含约0.1ml液体。

[0094] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物展现出,即能够提供,基于苏拉明活性物,通过培养的人呼吸道组织约1微克/cm²/小时至约200微克/cm²/小时的苏拉明的渗透率。

[0095] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物进一步包含选择用于重量渗透压摩尔浓度(osmolality)控制的药剂。

[0096] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物进一步包含选择用于重量渗透压摩尔浓度控制的药剂,其中所述药剂选自盐,诸如例如氯化钠。

[0097] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述组合物进一步包含增稠剂。

[0098] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述自闭症谱系障碍选自由以下组成的组:自闭障碍、儿童期崩解障碍、非特定型广泛性发育障碍(PDD-NOS)和阿斯伯格综合征。

[0099] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述自闭症谱系障碍包括选自以下的一种或多种症状:沟通困难、与他人互动困难、和重复行为。

[0100] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD的治疗包括相对于所述施用前所述患者的症状,改善一种或多种症状,其中所述一种或多种症状选自沟通困难、与他人互动困难、和重复行为。

[0101] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD的治疗包括相对于所述施用前所述患者的得分,提高所述患者的评估得分。

[0102] 在另一方面,本发明提供的方法,其中相对于所述施用前所述患者的得分,所述患

者的评估得分提高了10%或更多。

[0103] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述评估得分选自ABC、ADOS、ATEC、CARS CGI、和SRS。

[0104] 在另一方面,本发明提供的方法,其中患者的ADOS得分相对于所述施用前的得分提高了1.6或更多,或者在类似测试中对应的表现改善。

[0105] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述ADOS得分或类似测试的提高了的p-值为0.05或更小。

[0106] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述ADOS得分或类似测试的提高了的大小效应(size effect)为约1或更大。

[0107] 在另一方面,本发明提供的方法,其中所述ADOS得分或类似测试的提高了的大小效应为约2.9或更大。

[0108] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD的方法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的抗嘌呤能剂或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中抗嘌呤能剂的血浆水平维持在小于约3微摩尔、或小于约1微摩尔、或小于约0.5微摩尔。

[0109] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD的鼻内递送药物组合物,其包含:

[0110] (a) 治疗有效量的抗嘌呤能剂或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,和

[0111] (b) 渗透增强剂。

[0112] 在另一方面,本发明提供的组合物,其进一步包含(c) 水。

[0113] 在另一方面,本发明提供的组合物,其中所述抗嘌呤能剂是苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。

[0114] 在另一方面,本发明提供的组合物,使得当所述组合物施用于有需要的人时,基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约3微摩尔。

[0115] 在另一方面,本发明提供的组合物,使得当所述组合物施用于有需要的人时,基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约1微摩尔或小于约0.5微摩尔。

[0116] 在另一方面,本发明提供了苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药在制造药物中的用途,所述药物用于鼻内递送治疗有效量的苏拉明以用于治疗有需要的患者例如人的自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD。

[0117] 在另一方面,本发明提供的用途,使得基于苏拉明活性物,苏拉明的血浆水平维持在小于约3微摩尔、或小于约1微摩尔、或小于约0.5微摩尔。

[0118] 在另一方面,本发明提供了一种用于患者施用的装置,所述患者施用包括选自自我施用和由除患者以外的个体向患者施用的施用,所述装置包括用于施用包含抗嘌呤能剂的组合物的鼻喷雾剂吸入器,其中所述装置设计(或可替代地计量)为分散一定量的抗嘌呤能剂以用于治疗有需要的患者的自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD。

[0119] 在另一方面,本发明提供的装置,其中抗嘌呤能剂包括选自溶液、乳液或粉末的组合物。

[0120] 本发明的这些和其他方面将从本文公开文本中变得明显。

附图说明

[0121] 图1示出了含三种不同渗透增强剂的水性苏拉明组合物与不含渗透增强剂的对照组合物的累积药物渗透(以mg计)与时间(以小时计)的关系的图。

[0122] 图2示出了含五种不同渗透增强剂的水性苏拉明组合物与不含渗透增强剂的对照组合物的累积药物渗透(以mg计)与时间(以小时计)的关系的图。

[0123] 图3示出了当通过在9周龄时开始每周向小鼠腹膜内(IP)注射20mg/kg并且持续四周(即,在第9、10、11和12周龄时给予)施用小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。

[0124] 图4示出了当每天鼻内(IN)施用持续28天时,比较小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每天一次以一次喷雾/鼻孔(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续28天(在28天时间段内总共56次喷雾)来施用包含IN苏拉明的本发明组合物(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0125] 图5示出了当每隔一天鼻内(IN)施用持续28天时,比较小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每隔一天一次以一次喷雾/鼻孔(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续28天(在28天时间段内总共28次喷雾)来施用包含IN苏拉明的本发明组合物(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0126] 图6示出了当每周一次鼻内(IN)施用持续4周时,比较小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。

[0127] 在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每周一次以一次喷雾/鼻孔(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续4周(28天)(在28天时间段内总共8次喷雾)来施用包含IN苏拉明的本发明组合物(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0128] 图7示出了当每周一次腹膜内(IP)注射持续4周(28天)、每天一次鼻内(IN)持续28天、每隔一天一次鼻内(IN)持续28天以及每周一次鼻内(IN)持续4周(28天)施用小鼠血浆中的苏拉明总百分比的图。

[0129] 图8示出了当每周一次腹膜内(IP)注射持续4周(28天)、每天一次鼻内(IN)持续28天、每隔一天一次鼻内(IN)持续28天以及每周一次鼻内(IN)持续4周(28天)施用小鼠脑组织中的苏拉明总百分比的图。

[0130] 图9示出了当每周一次腹膜内(IP)注射持续4周(28天)、每天一次鼻内(IN)持续28天、每隔一天一次鼻内(IN)持续28天以及每周一次鼻内(IN)持续4周(28天)施用小鼠血浆与脑组织中的苏拉明总百分比的图。

[0131] 图10示出了当每周一次腹膜内(IP)注射持续4周(28天)、每天一次鼻内(IN)持续28天、每隔一天一次鼻内(IN)持续28天以及每周一次鼻内(IN)持续4周(28天)施用小鼠中苏拉明的脑组织与血浆分配比的图。

具体实施方式

[0132] 定义

[0133] 如本文所用,除非另有明确相反说明,否则以下术语和缩写具有所指示的含义。

[0134] 如本文所用,术语“ABC”也称为“异常行为检查表(Aberrant Behavior

Checklist)”,是用于评估自闭症的评定量表。

[0135] 如本文所用,术语“ADOS”也称为“自闭症诊断观察计划表(The Autism Diagnostic Observation Schedule)”,是用于诊断和评估自闭症的工具。方案由一系列结构化和半结构化任务组成,这些任务涉及检查者与被评估人之间的社交互动。

[0136] 如本文所用,术语“ATEC”也称为“自闭症治疗评价量表(The Autism Treatment Evaluation Scale)”,是在自闭症研究所(Autism Research Institute)开发的77项诊断评估工具。ATEC最初被设计用于评价自闭症治疗的有效性,但也用作筛查工具。

[0137] 如本文所用,术语“AUC”,也称为“曲线下面积”,是药理学、特别是药代动力学中的标准术语。该术语是指曲线的定积分,该曲线描述了血浆中药物浓度随时间的变化。在实践中,药物浓度是在某些离散时间点测量的,并且梯形法则用于估计AUC。AUC给出了生物利用度的量度,并且是指全身吸收药物的分数。知道了这一点,技术人员还可以确定药物的清除率。AUC反映了在施用一剂量药物后对药物的实际身体暴露,通常以 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 或 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ 表示(其中“h”代表小时)。可替代地,AUC可以以 $\text{mg}\cdot\text{天}/\text{L}$ 或 $\mu\text{g}\cdot\text{天}/\text{L}$ 表示。

[0138] 如本文所用,术语“基于苏拉明活性物”意在为基于1297.26克/摩尔的苏拉明分子量(即摩尔质量)确定或计算苏拉明的量提供基础。当苏拉明以盐或其他形式(具有不同的总分子量,诸如例如具有1429.15克/摩尔的分子量(即摩尔质量)的六钠盐)递送时,这是确定苏拉明量的重要考虑因素。

[0139] 如本文所用,术语“CARS”也称为“儿童期自闭症评定量表(The Childhood Autism Rating Scale)”,是旨在帮助诊断和评估自闭症的行为评定量表。

[0140] 如本文所用,术语“CFS”也称为“慢性疲劳综合征”。

[0141] 如本文所用,术语“CGI”也称为“临床总体印象(The Clinical Global Impression)”评定量表,是对患有心理障碍的患者在治疗研究中症状严重程度、治疗反应和治疗功效的量度。

[0142] 如本文所用,术语“ C_{max} ”是药理学、特别是药代动力学中的标准术语,用于定义在施用药物后并且在施用第二剂量前在身体的特定隔室或测试区域中药物达到的最大(或峰值)血清浓度。

[0143] 如本文所用,术语“FXS”意指脆性X综合征。

[0144] 如本文所用,术语“FXTAS”意指脆性X相关震颤/共济失调综合征。

[0145] 如本文所用,术语“IN”意指鼻内。

[0146] 术语“药学上可接受的”用于本文中关于本发明的组合物(换言之制剂)以及还关于苏拉明的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和前药。本发明的药物组合物包含治疗有效量的苏拉明和药学上可接受的载体。这些载体可以含有广泛的赋形剂。药学上可接受的载体是那些常规已知的具有可接受的安全性特征的载体。组合物是使用常用配制技术制造的。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,17th edition,edited by Alfonso R.Gennaro,Mack Publishing Company,Easton,PA,17th edition,1985。关于药学上可接受的盐,在下面对其进行描述。

[0147] 如本文所用,术语“PTSD”也称为“创伤后应激综合征”。

[0148] 如本文所用,术语“SRS”也称为本文所用的“社交反应量表(Social Responsiveness Scale)”,是自闭症谱系障碍的量度。

[0149] 术语“受试者”意指对于自闭症谱系障碍需要治疗或干预的人类患者或动物。

[0150] 术语“治疗有效”意指向受试者(诸如需要治疗的人类患者)提供有意义的或可证明的益处(如医疗从业者所理解的)所需的苏拉明量。旨在治疗的病症包括例如自闭障碍、儿童期崩解障碍、非特定型广泛性发育障碍(PDD-NOS)和阿斯伯格综合征。例如,可以使用各种临床参数来评估或量化有意义的或可证明的益处。益处的证明还可以包括由模型提供的那些,所述模型包括但不限于体外模型、体内模型和动物模型。此类体外模型的例子是使用培养的人呼吸道组织(EpiAirway AIR-100)模拟跨鼻粘膜透渗来研究的药物活性物的透渗。

[0151] 如本文所用,关于药物组合物和其中的活性物的术语“鼻内”(“IN”)意指通过鼻施用以跨鼻腔内粘膜递送的组合物。此膜是良好血管化的薄粘膜。此外,此粘膜密切接触脑部并且提供了使跨越血脑屏障的药物输送最大化的手段。血脑屏障是一种高度选择性的半透性边界,其将循环血液与脑部和中枢神经系统中的细胞外液分开。将治疗剂递送至脑部的特定区域为许多脑部障碍的治疗提出了挑战。应注意,透粘膜施用不同于局部施用和透皮施用。美国食品和药物管理局(U.S.Food&Drug Administration)提供了广泛的药物施用途径(即“施用途径”)的标准。FDA提供了以下定义,例如用于鼻窦内(endosinusial)、脑内(intracerebral)、鼻内(intranasal)、鼻腔(nasal)、局部(topical)、透皮(transdermal)和透粘膜(transmucosal)的药物施用途径。可用于本发明的施用途径包括鼻窦内、鼻内和经鼻腔,认识到也旨在包括通过鼻粘膜的透粘膜递送。这些施用途径区别于吸入,吸入旨在将药物递送到肺和支气管中。参见例如,2014年7月22日授权的Charney等人的美国专利号8,785,500,其公开了用于鼻内施用药物活性物的方法和组合物的例子。

[0152]	名称	定义	简称	FDA 代码	NCI* 概念 ID
	鼻窦内	在头部的鼻窦内施用。	E-SINUS	133	C38206
	脑内	在大脑内施用。	I-CERE	404	C38232
	鼻内	在鼻腔或眶周窦内施用。	I-SINAL	010	C38262
	鼻腔	施用于鼻; 通过鼻施用。	NASAL	014	C38284
	局部	施用于身体外表面上的特定定位点。	TOPIC	011	C38304
	透皮	通过皮肤的真皮层扩散施用于全身循环。	T-DERMAL	358	C38305
	透粘膜	跨粘膜施用。	T-MUCOS	122	C38283

[0153] *美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)

[0154] 参见,<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071667.htm>。

[0155] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括缓解、减弱或改善病症,例如自闭症和其他中枢神经系统障碍,或预防或降低染上病症或展现出病症的症状的风险,改善或预防症状的根本原因,抑制病症,阻止病症的发展,缓和病症,引起病症的消退,或停止病症的症状(预防性地和/或治疗性地)。

[0156] 在各种实施方案中,使用苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药或本发明药物组合物的治疗方法还包括苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药在制造用于所期望治疗(诸如针对自闭症谱系障碍)的药剂中的用途。

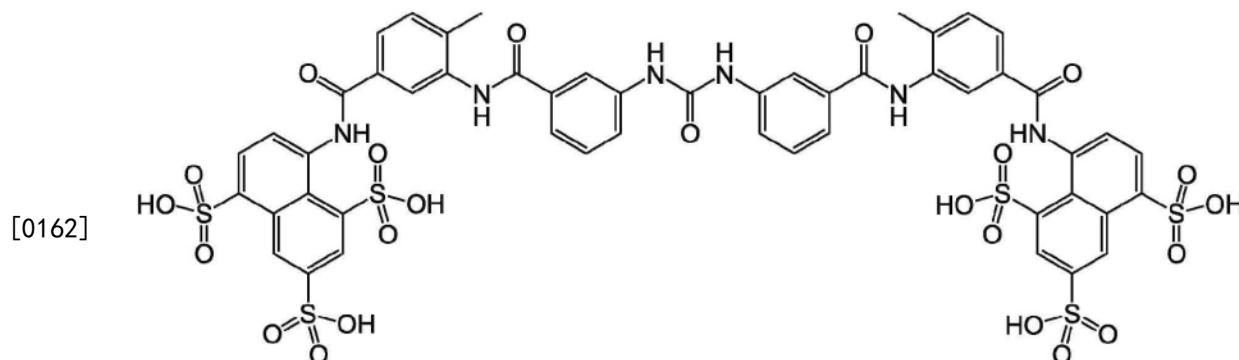
[0157] 苏拉明

[0158] 本发明利用治疗有效量的抗嘌呤能剂苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药;渗透增强剂;以及还有药学上可接受的载体来提供鼻内施用以用于治疗自闭症谱系障碍。

[0159] 苏拉明是一种磺酸药物化合物,对应于CAS登记号145-63-1和ChemSpider ID 5168。苏拉明的化学名称之一是:1,3,5-羧三磺酸,8,8'-[羰基双[亚氨基-3,1-亚苯基羰基亚氨基(4-甲基-3,1-亚苯基)羰基亚氨基]]双-。该化合物是用于治疗非洲昏睡病和河盲症的药物,并且以商品名Antrypol、309F、309Fournneau、Bayer 205、Germanin、Moranyl、Naganin和Naganine所知。然而,该药物未被美国FDA批准。该药物通过静脉注射施用。据报道,苏拉明已在自闭症小鼠模型和I/II期人类试验中进行了研究。参见,Naviaux,J.C.et al.,“Reversal of autism-like behaviors and metabolism in adult mice with single-dose antipurinergic therapy”.Translational Psychiatry.4(6):e400(2014)。还参见,Naviaux,R.K.et al.,“Low-dose suramin in autism spectrum disorder:a small,phase I/II,randomized clinical trial”,Annals of Clinical and Translational Neurology,2017年5月26日:4(7):491-505。

[0160] 据报道,苏拉明具有在约41至78天之间的半衰期,平均为50天。参见,Phillips,Margaret A.;Stanley,Jr,Samuel L.(2011).“Chapter 50:Chemotherapy of Protozoal Infections:Amebiasis,Giardiasis,Trichomoniasis,Trypanosomiasis,Leishmaniasis, and Other Protozoal Infections”.In Brunton,Laurence L.Chabner,Bruce A.;Knollmann,Bjorn Christian(eds.).Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(12th ed.).McGraw Hill.pp.1437-1438。

[0161] 苏拉明的化学式是 $C_{51}H_{40}N_6O_{23}S_6$ 。因此,苏拉明具有1297.26克/摩尔的分子量(即,摩尔质量)。苏拉明通常以磺酸钠盐(诸如六钠盐,其具有1429.15克/摩尔的分子量(即,摩尔质量))形式提供。注意,这些分子量值将略有变化,取决于用于计算的原子量值。苏拉明的化学结构紧接着在下面示出。



苏拉明

[0163] 苏拉明的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和前药可用于本发明的方法和组合物。

如本文所用,“药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和前药”是指苏拉明衍生物。药学上可接受的盐的例子包括但不限于碱金属盐、碱土金属盐、和铵盐。碱金属盐的例子包括锂盐、钠盐和钾盐。碱土金属盐的例子包括钙盐和镁盐。可以制备铵盐 NH_4^+ 本身,以及各种单烷基、二烷基、三烷基和四烷基铵盐。此外,此类铵盐的一个或多个烷基可以进一步被诸如羟基的基团取代以提供烷醇胺的铵盐。本文中考虑了衍生自二胺诸如1,2-二氨基乙烷的铵盐。本文中可用苏拉明六钠盐。

[0164] 苏拉明的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和前药可以由母体化合物通过常规化学方法制备。通常,盐可以通过使游离酸形式的化合物与化学计量的适当碱在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中反应来制备;通常,非水性介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。苏拉明的酯可以通过使母体化合物与醇反应并除去反应形成的水来制备。可替代地,可以使用其他方法。苏拉明的一个上至所有六个磺酸酯基团任何处可以被酯化以形成单酯上至六酯。这些酯的例子包括甲磺酸酯(mesylate, methanesulfonate), CH_3SO_3^- ; 三氟甲磺酸酯(triflate, trifluoromethanesulfonate), CF_3SO_3^- ; 乙磺酸酯(ethanesulfonate, esilate, esylate), $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3^-$; 甲苯磺酸酯(对甲苯磺酸酯), $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$; 苯磺酸(苯磺酸酯), $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$; 氯苯磺酸酯(closilate, closylate, chlorobenzenesulfonate), $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$; 樟脑磺酸酯(camphorsulfonate, camsilate, camsylate), $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O})\text{SO}_3^-$; 对碘苯磺酸酯(pipsylate) (对碘苯磺酸酯衍生物); 和硝基苯磺酸酯(nosylate) (对硝基苯磺酸酯衍生物)。

[0165] 苏拉明溶剂化物意指一个或多个溶剂分子与一个或多个苏拉明分子缔合,包括分数溶剂化物,诸如例如0.5和2.5溶剂化物。溶剂可以选自广泛的溶剂,包括水、乙醇、异丙醇等。苏拉明的前药可以使用常规化学方法来制备,取决于所选择的前药。前药是在施用后被代谢(即,在体内转化)为药理学活性药物的药物或化合物。当药物本身从胃肠道吸收很差时,前药可以被设计用于改善生物利用度。前药旨在包括共价键合的载体,当施用此类前药时,所述载体在体内释放本发明的活性母体药物。在一些分类中,酯被视为前药,诸如本文所述的苏拉明酯。其他类型的前药可以包括磺酰胺衍生物和酸酐。

[0166] 此外,各种酯和前药可以包括进一步衍生化以制造聚乙二醇(PEG)和聚丙二醇(PPG)衍生物和混合衍生物,其中一个例子是聚乙二醇化衍生物。

[0167] 剂量

[0168] 对于非洲昏睡病的治疗,典型地根据在4周的总时间段内每3-7天、五次静脉注射20mg/kg的药物的治疗方案施用苏拉明。注意治疗非洲昏睡病的此苏拉明剂量相对高,并且治疗方案需要相对频繁的给药,这两者都会潜在地引起药物毒性和不良反应。与急性且潜在地危及生命的非洲昏睡病相比,对于治疗诸如自闭症谱系障碍、FXS或FXTAS的病症(特别是儿童的)而言此类毒性和不良反应的潜在性将不太容许。

[0169] 对于本发明用于治疗自闭症谱系障碍,所施用的组合物中苏拉明的剂量将基于苏拉明活性物在约0.01mg至约200mg/剂量或约0.01mg至约100mg/剂量(诸如鼻喷雾剂的剂量)的范围内,其中每次施用的喷雾剂量将包含约0.1ml液体。

[0170] 组合物也可以基于重量来确定。在一个实施方案中,基于苏拉明活性物的重量,此处有用的组合物包含按重量计从约0.01%至约60%的苏拉明或其药学盐、酯、溶剂化物或前药。在另一个实施方案中,基于苏拉明活性物的重量,此处的这些组合物包含按重量计从

约0.1%至约25%的苏拉明或其药学盐、酯、溶剂化物或前药。

[0171] 对于包含指定量或重量百分比的苏拉明的这些前述组合物或者所述量或重量百分比的苏拉明是基于苏拉明部分(其具有1297.26克/摩尔的摩尔质量)的实际量来确定或计算的,并且不包括当使用苏拉明盐、酯、溶剂化物或前药时由任何抗衡离子或酯、溶剂化物或前药部分提供的额外重量。换言之,所述组合物基于苏拉明化学部分的量或重量百分比。

[0172] 此外,因为本发明涉及鼻内递送组合物并且因为非常希望限制全身暴露,因此可以配制单位剂量以限制苏拉明的全身血浆水平。通常,希望将苏拉明血浆水平维持在低于约3微摩尔的浓度。在进一步的实施方案中,希望将苏拉明血浆水平维持在低于约2微摩尔的浓度。在进一步的实施方案中,希望将苏拉明血浆水平维持在低于约1微摩尔的浓度。在进一步的实施方案中,希望将苏拉明血浆水平维持在低于约0.1微摩尔的浓度。在进一步的实施方案中,希望将苏拉明血浆水平维持在低于约0.05微摩尔的浓度。在进一步的实施方案中,希望将苏拉明血浆水平维持在低于约0.01微摩尔的浓度。尽管只要维持适当的脑血液和组织水平,可能不需要最低全身苏拉明血浆水平,但通常可能希望的是苏拉明血浆水平大于约1纳摩尔。

[0173] 此外,因为本发明涉及鼻内组合物和治疗方法,因此非常需要限制苏拉明的全身暴露以最小化药物毒性和不希望的副作用的潜在性并且保持适当的安全窗口。这种全身水平的限制可以通过控制PK/PD参数来实现。在一些实施方案中,单位剂量应展示出递送该单位剂量的以下血浆药代动力学参数中的至少一种: C_{max} 小于约75微摩尔(即, μM)、或小于约7.5微摩尔、或小于约0.1微摩尔,或者AUC小于约80 $\mu g \cdot \text{天}/L$ 、或小于约75 $\mu g \cdot \text{天}/L$ 、或小于约50 $\mu g \cdot \text{天}/L$ 、或小于约25 $\mu g \cdot \text{天}/L$ 、或小于约10 $\mu g \cdot \text{天}/L$ 。 C_{max} 可以高于至少约0.01微摩尔。 C_{max} 值可以从微摩尔转换为ng/ml(基于苏拉明活性物,使用1297.26克/摩尔的分子量),意味着1微摩尔相当于1297.26ng/ml。如果技术人员想要具有基于六钠盐的量,可以使用1429.15克/摩尔的值进行转换计算。

[0174] 治疗方法和给药方案

[0175] 本发明利用治疗有效量的苏拉明或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体来治疗自闭症谱系障碍、FXS或FXTAS和其他神经系统病症。

[0176] 所述方法包括向有需要的人类患者经鼻施用治疗有效量的苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。

[0177] 可以基于医生或其他从业者的技能和知识来制定和使用各种给药方案。在一些实施方案中,可以至少每天一次施用单位剂量的组合物,如本文所述。在其他实施方案中,可以至少每天两次、或至少每周一次、或至少每周两次施用单位剂量的组合物。基于苏拉明的药代动力学和药效学参数,可以适当改变给药量和方案。苏拉明在血清中的蛋白结合为大约99%-98%,并且具有41-78天的半衰期,平均为50天。

[0178] 可以根据医生或从业者的判断继续进行疗法,直到达到所希望的治疗效果。在一些情况下,可能希望继续长期或维持疗法。

[0179] 治疗的评价

[0180] 本发明提供的方法,其中所述自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD包括选自以下的一种或多种症状:沟通困难、与他人互动困难、破坏性行为和重复行为。可以使用各种

评定量表来评价患有自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD的患者以确定其障碍的严重程度水平以及在施用治疗后的任何改善或变化。

[0181] 例如,本发明提供的方法,其中自闭症谱系障碍、FXS、FXTAS、CFS或PTSD的治疗包括相对于疗法前的症状,改善患者的多种或多种症状。可以通过将患者症状的评估得分相对于在所述施用前患者症状的得分进行比较来确定改善程度。希望相对于在施用治疗前患者的得分提供10%或更多的改善。

[0182] 用于评价自闭症谱系障碍的评估量表的例子包括选自ABC、ADOS、ATEC、CARS CGI和SRS的那些。

[0183] 术语“ABC”也称为“异常行为检查表”,是用于评估自闭症的评定量表。术语“ADOS”也称为“自闭症诊断观察计划表”。方案由一系列结构化和半结构化任务组成,这些任务涉及检查者与被评估人之间的社交互动。术语“ATEC”也称为“自闭症治疗评价量表”,是在自闭症研究所开发的77项诊断评估工具。ATEC最初被设计用于评价自闭症治疗的有效性,但也用作筛查工具。术语“CARS”也称为“儿童期自闭症评定量表”,是旨在帮助诊断和评估自闭症的行为评定量表。术语“CGI”也称为“临床总体印象”评定量表,是对患有心理障碍的患者在治疗研究中症状严重程度、治疗反应和治疗功效的量度。术语“SRS”也称为本文所用的“社交反应量表”,是自闭症谱系障碍的量度。

[0184] 例如,本发明提供的方法,其中患者的ADOS得分相对于施用治疗前的得分提高了1.6或更多,或者在类似测试中对应的表现改善。此外,本发明提供的方法,其中ADOS得分或类似测试的提高了的p-值为0.05或更小。在另一方面,本发明提供的方法,其中ADOS得分或类似测试的提高了的大小效应为约1或更大或最多约2.9或更大。

[0185] 鼻内施用制剂和渗透增强剂

[0186] 本发明组合物的目标适应症涉及自闭症、FXS和FXTAS以及其他中枢神经系统疾病。因此,付出努力以提供可通过跨越血脑屏障容易地到达脑部区域的制剂。可行的施用途径是通过经鼻药物递送系统(即,鼻内(IN)制剂喷雾)经由鼻腔递送。

[0187] 用于鼻内递送的有用组合物可以呈鼻喷雾剂的形式。这些组合物可以具有呈水性组合物形式的活性物。在其他实施方案中,活性药剂可以是细粉,并且进一步与微粒分散剂和稀释剂组合,或可替代地组合形成或包覆微粒分散剂。这些组合物通常将近似为约0.01ml至约0.5ml,目标体积为约0.1ml/喷雾。可以应用一次至两次喷雾以提供单位剂量。

[0188] 本文的药物组合物可以包含渗透增强剂。令人惊讶地,发现以下渗透增强剂会增加苏拉明的透粘膜组织渗透:甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇。甲基 β -环糊精(methyl-beta-cyclodextrin)材料也已知为CAS登记号128446-36-6和商品名Methy betadex。辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯(caprylocaproyl macrogol-8glyceride)材料也称为辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯(caprylocaproyl polyoxyl-8glyceride)和PEG-8辛酸/癸酸甘油酯,CAS登记号85536-07-8和商品名Labrasol[®]。2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇材料也称为二乙二醇乙基醚,CAS登记号111-90-0以及商品名Carbitol[™]和Transcutol[®]P。

[0189] 渗透增强剂通常以按组合物重量计约40%使用。其他有用的范围是按组合物重量计从约0.1%至约90%、或按组合物重量计从约1%至约80%、或按组合物重量计从约10%

至约75%、或按组合物重量计从约25%至约50%。

[0190] 组合物中的水通常是适量的(Q.S.)。缩写QS代表适量,并且意指是添加尽可能多但不能更多的成分(在这种情况下是水)以达到所希望的结果。

[0191] 其他成分可以包括用于重量渗透压摩尔浓度控制的各种盐和增稠剂。

[0192] 在一些实施方案中,组合物可以包含以下功能成分:

[0193] 1. 活性成分: 苏拉明, 浓度为10至200mg/mL

[0194] 2. 溶剂/载体, 例如水

[0195] 3. 组织透渗增强剂

[0196] 4. 一种或多种防腐剂

[0197] 5. 用于改变喷雾溶液粘度的增稠剂, 以及

[0198] 6. 缓冲剂(pH调节剂)或容量渗透压摩尔浓度剂。

[0199] 这些制剂可以使用药物和制剂领域的普通技术人员熟悉的标准配制和混合技术来制造。

[0200] 在一个实施方案中,本发明的组合物或制剂包含苏拉明或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药和药学上可接受的载体。这些制剂可以使用药物和制剂领域的普通技术人员熟悉的标准配制和混合技术来制造。

[0201] 在一方面,所述药物组合物选自溶液、悬浮液或分散体,用于作为喷雾剂或气雾剂施用。在其他方面,所述制剂可以通过滴鼻器作为滴剂递送或直接施用于鼻腔。其他药物组合物选自由以下组成的组:凝胶、软膏、洗剂、乳液、乳膏、泡沫、摩丝、液体、糊剂、胶冻或胶带,其应用于鼻腔。

[0202] 本文可用这样的组合物,其中药学上可接受的载体选自水或水与其他水混溶性组分的混合物。在乳液的情况下,组分不必与水混溶。

[0203] 在其他实施方案中,所述组合物可以包含维持药物制剂pH的缓冲剂、药学上可接受的增稠剂、保湿剂和表面活性剂。适用于本发明的缓冲剂包括例如盐酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐和磷酸盐缓冲剂。

[0204] 可以使用药学上可接受的增稠剂将本发明组合物的粘度维持在所需的水平。可根据本发明使用的增稠剂包括例如黄原胶、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、阿拉伯树胶、壳聚糖、羧甲基纤维素钠(Na CMC)及其混合物。增稠剂的浓度将取决于所选择的药剂和所需的粘度。

[0205] 本发明的组合物还包含耐受性增强剂以减少或防止粘膜干燥(保湿剂)并且防止其刺激。可用于本发明的合适耐受性增强剂包括例如保湿剂、山梨糖醇、丙二醇、矿物油、植物油和甘油;舒缓剂、膜调理剂、甜味剂及其混合物。本发明组合物中一种或多种耐受性增强剂的浓度也将随所选药剂而变化。

[0206] 为了增强药物通过鼻粘膜的吸收,可以将治疗上可接受的表面活性剂添加到鼻内制剂中。可根据本发明使用的合适表面活性剂包括例如山梨糖醇酐的脂肪酸偏酯的聚氧乙烯衍生物(诸如例如吐温80)、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯50硬脂酸酯、梭链孢酸盐、胆汁盐和辛苯聚醇(Octoxynol)。合适的表面活性剂包括非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂和阳离子表面活性剂。这些表面活性剂可以以按重量计从约0.001%至约20%范围内的浓度存在于鼻内制剂中。

[0207] 在本发明中,还可以将其他任选成分掺入经鼻递送系统中,条件是它们不干扰药物的作用或不显著降低药物跨鼻粘膜的吸收。此类成分可以包括例如药学上可接受的赋形剂和防腐剂。可根据本发明使用的赋形剂包括例如生物粘附剂和/或溶胀/增稠剂。

[0208] 在本发明中,也可以使用如本领域已知的任何其他合适的吸收增强剂。

[0209] 也可以将防腐剂添加到本发明组合物中。可与本发明组合物使用的合适防腐剂包括例如苯甲醇、对羟基苯甲酸酯、硫柳汞、氯丁醇和苯甲羟铵,其中苯扎氯铵是优选的。典型地,防腐剂将以按重量计多至约2%的浓度存在于本发明组合物中。然而,防腐剂的确切浓度将根据预期用途而变化,并且可以容易地由本领域技术人员确定。

[0210] 吸收增强剂包括(i)表面活性剂;(ii)胆汁盐(包括牛磺胆酸钠);(iii)磷脂添加剂、混合胶束、或脂质体;(iv)醇(包括如上讨论的多元醇,例如丙二醇或聚乙二醇,诸如PEG3000等);(v)烯胺;(vi)一氧化氮供体化合物;(vii)长链两亲分子;(viii)小的疏水摄取增强剂;(ix)钠或水杨酸衍生物;(x)乙酰乙酸的甘油酯;(xi)环糊精或环糊精衍生物;(xii)中链或短链(例如,C1至C12)脂肪酸;(xiii)螯合剂;(xiv)氨基酸或其盐;和(xv)N-乙酰氨基酸或其盐。

[0211] 溶解度增强剂可以增加制剂中药物或其药学上可接受的盐的浓度。有用的溶解度增强剂包括例如醇类和多元醇。

[0212] 等渗剂(isotonizing agent)可以改善制剂在鼻腔中的耐受性。常见的等渗剂是NaCl。优选地,当制剂是等渗鼻内剂量制剂时,它包含在液体载体的水性部分中约0.9% NaCl (v/v)。

[0213] 增稠剂可以改善组合物的整体粘度,优选为接近鼻粘膜粘度的值。合适的增稠剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、和壳聚糖。

[0214] 保湿剂或抗刺激剂改善组合物在重复施用中的耐受性。合适的化合物包括例如甘油、生育酚、矿物油和壳聚糖。

[0215] 各种另外的成分可以用于本发明的组合物中。所述组合物可以包含选自防腐剂、抗氧化剂、乳化剂、表面活性剂或润湿剂、润肤剂、成膜剂或粘度改性剂的一种或多种其他成分。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至高达90%或甚至按重量计超过99%的范围内。

[0216] 在一方面,可以包含防腐剂。在另一方面,可以包含抗氧化剂。在另一方面,可以包含乳化剂。在另一方面,可以包含润肤剂。在另一方面,可以包含粘度改性剂。在另一方面,可以包含表面活性剂或润湿剂。在另一方面,可以包含成膜剂。在另一方面,所述药物组合物的形式选自由以下组成的组:凝胶、软膏、洗剂、乳液、乳膏、液体、喷雾剂、悬浮液、胶冻、泡沫、摩丝、糊剂、胶带、分散体、气雾剂。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。

[0217] 已令人惊讶地发现,诸如甲基 β -环糊精、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的渗透增强剂特别有益于制备具有改善的粘膜组织渗透的鼻内苏拉明制剂。

[0218] 在另一方面,至少一种防腐剂可以选自由以下组成的组:对羟基苯甲酸酯(包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、丙酮亚硫

酸氢钠、醇、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、硼酸、溴硝醇、丁基羟基茴香醚、丁二醇、乙酸钙、氯化钙、乳酸钙、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、依地酸、丙三醇、海克西定、咪脲、异丙醇、单硫代甘油、喷替酸、苯酚、苯氧乙醇、苯基乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、苯甲酸钾、焦亚硫酸钾、硝酸钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、丙二醇、对羟基苯甲酸丙酯钠、乙酸钠、苯甲酸钠、硼酸钠、乳酸钠、焦亚硫酸钠、丙酸钠、亚硫酸钠、山梨酸、二氧化硫、硫柳汞、氧化锌N-乙酰半胱氨酸或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至按重量计高达30%的范围内。

[0219] 在另一方面,至少一种抗氧化剂可以选自由以下组成的组:丙酮亚硫酸氢钠、 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、柠檬酸一水合物、没食子酸十二酯、异抗坏血酸、富马酸、苹果酸、甘露醇、山梨糖醇、单硫代甘油、没食子酸辛酯、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、甲醛合次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、二氧化硫、百里酚、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯和N-乙酰半胱氨酸或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至按重量计高达30%的范围内。

[0220] 在另一方面,至少一种乳化剂可以选自由以下组成的组:阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸铵、海藻酸钙、卡波姆、羧甲基纤维素钠、十六十八醇、鲸蜡醇、胆固醇、二乙醇胺、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、锂蒙脱石、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、羊毛脂、羊毛脂醇、月桂酸、卵磷脂、亚油酸、氧化镁、中链甘油三酯、甲基纤维素、矿物油、单乙醇胺、肉豆蔻酸、辛基十二烷醇、油酸、油醇、棕榈油、棕榈酸、果胶、磷脂、泊洛沙姆、聚卡波非、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、聚氧甘油酯、海藻酸钾、海藻酸丙二醇酯、二月桂酸丙二醇酯、单月桂酸丙二醇酯、皂石、硼酸钠、脱水柠檬酸钠、乳酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸钠、脱水山梨糖醇酯、淀粉、硬脂酸、蔗糖硬脂酸酯、黄蓍胶、三乙醇胺、氨丁三醇、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯、蜡和黄原胶或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至按重量计高达30%的范围内。

[0221] 在另一方面,至少一种润肤剂可以选自由以下组成的组:杏仁油、单硬脂酸铝、硬脂酸丁酯、菜籽油、蓖麻油、十六十八醇、鲸蜡醇、棕榈酸鲸蜡酯、胆固醇、椰子油、环甲硅油、油酸癸酯、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷、乙二醇硬脂酸酯、丙三醇、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、异硬脂酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、羊毛脂、羊毛脂醇、卵磷脂、矿物油、肉豆蔻醇、辛基十二烷醇、油醇、棕榈仁油、棕榈油、凡士林、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、二月桂酸丙二醇酯、单月桂酸丙二醇酯、红花油、角鲨烯、葵花油、三辛精、三油精、蜡、木糖醇、乙酸锌或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至按重量计高达60%的范围内。

[0222] 在另一方面,至少一种粘度改性剂可以选自由以下组成的组:阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、单硬脂酸铝、海藻酸铵、凹凸棒土、膨润土、海藻酸钙、乳酸钙、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维素、角豆胶、地蜡、十六十八醇、棕榈酸鲸蜡酯、壳聚

糖、胶体二氧化硅、玉米糖浆固体、环甲硅油、乙基纤维素、明胶、山嵛酸甘油酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、疏水胶体二氧化硅、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、硅酸铝镁、麦芽糊精、甲基纤维素、肉豆蔻醇、辛基十二烷醇、棕榈油、果胶、聚卡波非、聚葡萄糖右旋糖、聚氧化乙烯、聚氧乙烯烷基醚、聚乙烯醇、海藻酸钾、海藻酸丙二醇酯、普鲁兰多糖、皂石、海藻酸钠、淀粉、蔗糖、糖、磺丁基醚 β -环糊精、黄蓍胶、海藻糖和黄芪胶或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至高达60%的范围内。

[0223] 在另一方面,至少一种成膜剂可以选自由以下组成的组:海藻酸铵、壳聚糖、松香、共聚维酮、乙二醇和乙烯醇接枝共聚物、明胶、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚乙酸乙烯酯分散体、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇、聚维酮、普鲁兰多糖、硝酸纤维素和虫胶或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至高达90%或甚至按重量计超过99%的范围内。

[0224] 在另一方面,至少一种表面活性剂或润湿剂可以选自由以下组成的组:多库酯钠、磷脂、月桂基硫酸钠、苯扎氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、 α 生育酚、单油酸甘油酯、肉豆蔻醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、聚氧甘油酯、二月桂酸丙二醇酯、单月桂酸丙二醇酯、脱水山梨糖醇酯、蔗糖硬脂酸酯、三辛精和维生素E聚乙二醇琥珀酸酯或其组合。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至按重量计高达30%的范围内。

[0225] 在另一方面,可以包含缓冲剂。在另一方面,可以包含润肤剂。在另一方面,可以包含乳化剂。在另一方面,可以包含乳液稳定剂。在另一方面,可以包含胶凝剂。在另一方面,可以包含保湿剂。在另一方面,可以包含软膏基质或油质媒介物。在另一方面,可以包含悬浮剂。在另一方面,可以包含酸化剂。在另一方面,可以包含碱化剂。在另一方面,可以包含生物粘附材料。在另一方面,可以包含着色剂。在另一方面,可以包含微囊化剂。在另一方面,可以包含硬挺剂。基于药物和制剂领域的普通技术人员的知识,可以以适于制剂的水平采用和使用这些组分。用量可以在按重量计低于1%至高达90%或甚至按重量计超过99%的范围内。

[0226] 当活性成分以粉末形式递送时,通常将粉末状材料与粉末状分散剂组合。在其他实施方案中,可以将活性物与分散剂组合以形成含有活性物和分散剂两者的颗粒。在其他实施方案中,活性物可以包覆在分散剂的表面上。分散剂的例子包括多种多样的成分,包括糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖。

[0227] 药物和制剂领域的普通技术人员可以确定本发明组合物的基本和任选组分的适当水平。

[0228] 制备苏拉明组合物的方法也旨在作为本发明的一部分并且对于使用标准配制和混合技术的药物和制剂领域的普通技术人员来说是显而易见的。

[0229] 本发明还提供了一种用于患者施用或自我施用抗嘌呤能剂的装置,其包括鼻喷雾剂吸入器,所述鼻喷雾剂吸入器含有抗嘌呤能剂和药学上可接受的分散剂或溶剂体系的气雾剂喷雾制剂,其中所述装置设计(或可替代地计量)为通过形成含有一定剂量抗嘌呤能剂

的喷雾来分散一定剂量的气雾剂制剂。在其他实施方案中,所述吸入器可以包含呈细粉的抗嘌呤能剂,并且进一步与微粒分散剂和稀释剂组合,或可替代地组合形成或包覆微粒分散剂。

[0230] 实施例

[0231] 以下实施例进一步描述和展示了在本发明范围内的实施方案。给出的实施例仅用于说明的目的,而不应被解释为对本发明的限制,因为在不背离本发明的精神和范围的情况下,其许多变化是可能的。

[0232] 实施例1:鼻内递送组合物

[0233] 使用标准混合设备和程序制备以下组合物。

	<u>成分</u>	<u>量</u>
[0234]	苏拉明六钠盐	10-200 mg/ml*
	甲基 β -环糊精 (Methy betadex)	40%重量
	水	适量, 以达到指示的成分水平

[0235] *基于具有1429.15克/摩尔的分子量的苏拉明六钠盐

[0236] 通过轻轻混合将苏拉明钠盐溶解在水中。在混合下添加环糊精直至溶解。允许在使用前将所得溶液静置2小时。

[0237] 可以将组合物包装在用于鼻内施用的喷雾瓶中。

[0238] 可替代地,用等重量的辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯或和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇替代甲基 β -环糊精来制备组合物。

[0239] 所述组合物可用于治疗自闭症谱系障碍。

[0240] 实施例2:鼻内递送组合物

[0241] 使用标准混合设备和程序制备以下组合物。

	<u>成分</u>	<u>量</u>
[0242]	苏拉明六钠盐	10-200 mg/ml*
	甲基 β -环糊精 (Methy betadex)	40%重量
	氯化钠	0.75%重量
	羟丙基甲基纤维素	0.1%重量
	水	适量, 以达到指示的成分水平

[0243] *基于具有1429.15克/摩尔的分子量的苏拉明六钠盐

[0244] 通过轻轻混合将苏拉明钠盐溶解在水中。在混合下添加氯化钠和羟丙基甲基纤维素。在混合下添加环糊精直至溶解。允许在使用前将所得溶液静置2小时。

[0245] 可以将组合物包装在用于鼻内施用的喷雾瓶中。

[0246] 可替代地,用等重量的辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯或和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇替代甲基 β -环糊精来制备组合物。

[0247] 所述组合物可用于治疗自闭症谱系障碍。

[0248] 实施例3:苏拉明的组织透渗

[0249] 使用实施例1和2的方法制备四种制剂A-D,发现在25°C和60%相对湿度下三个月内稳定至少4周。

[0250] 制剂A-在水中的100mg/mL苏拉明六钠盐(无赋形剂)

[0251] 制剂B-在水中的100mg/mL苏拉明六钠盐,含40%甲基 β -环糊精(Methy betadex)

[0252] 制剂C-在水中的100mg/mL苏拉明六钠盐,含40%HP(羟丙基)-环糊精

[0253] 制剂D-在水中的160mg/mL苏拉明六钠盐(无赋形剂)

[0254] 这些制剂还含有0.1%羟丙基甲基纤维素(即,HPMC E5,来自Dow Chemicals)作为溶液增稠剂;和0.75%氯化钠作为容量渗透压摩尔浓度剂。

[0255] 在体外透渗研究中使用培养的人呼吸道组织(EpiAirway AIR-100,购自MatTek Corporation)遵循已建立的药物透渗性方案(EpiAirwayTM药物透渗方案,MatTek Corporation,2014)评价这四种制剂。EpiAirway代表了从气管延伸到主支气管的上呼吸道,因此它用于测量源于鼻制剂的药物递送。

[0256] 对于接受液(receiver fluid)制备,技术人员将EpiAirway试验培养基预温热至37°C。使用无菌技术,技术人员将0.3mL培养基移液到无菌24孔板的每个孔中。将孔标记。在组织上使用0.2mL供体溶液(donor solution)。

[0257] 透渗性实验:过夜平衡后,将细胞培养插件移动至1h孔中,并且将供体溶液移液到组织上。将板放回培养箱。经过30分钟的透渗时间后,将组织移动至2小时孔中。类似地,在经过2.0、3.0、4.0和6.0小时的总时间后移动组织。将不需要补充供体溶液。可替代地,技术人员可以在适当的时间完全除去接受溶液,并且用新鲜的预温热的接受液替代。使用HPLC分析溶液并且在238nm处检测。

[0258] 下表1提供了已渗透的苏拉明的平均累积量(以mg计)随时间的变化。

[0259]	表 1	总累积的苏拉明（mg）			
		制剂			
	时间 （小时）	A	B	C	D
	1	0.047	2.629	0.000	0.082
	2	0.145	6.011	0.055	0.249
	3	0.258	7.276	0.171	0.436
	4	0.391	7.969	0.386	0.692
	5	0.773	8.863	1.443	1.278
	6	0.047	2.629	0.000	0.082

[0260] 研究结果也以图形方式示出在图1中,其中绘制了透渗的药物的累积量(mg)与时间(小时)的关系。

[0261] 这些数据证明,在组织透渗试验中,与制剂A、C和D相比,含有甲基 β -环糊精(Methy betadex)的制剂B提供了显著更好的渗透。此外,正如由制剂A和D的比较看出,具有较高的药物浓度可能有利于增加渗透。

[0262] 实施例4:苏拉明的组织透渗

[0263] 使用实施例1和2的方法制备六种制剂A-F,发现在环境条件下稳定至少4周。

- [0264] 制剂A-在水中的200mg/mL苏拉明(无赋形剂)
- [0265] 制剂B-在水中的140mg/mL苏拉明,含40%聚山梨醇酯80(Tween 80)
- [0266] 制剂C-在水中的140mg/mL苏拉明,含40%甲基 β -环糊精(Methy betadex)
- [0267] 制剂D-在水中的140mg/mL苏拉明,含40%磺丁基醚 β -环糊精(Captisol)
- [0268] 制剂E-在水中的140mg/mL苏拉明,含40%2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(Transcutol P)
- [0269] 制剂F-在水中的140mg/mL苏拉明(Labrasol)
- [0270] 使用实施例3的方法进行组织透渗性研究。
- [0271] 下表2提供了已渗透的苏拉明的平均累积量(以mg计)随时间的变化。

表 2	总累积的苏拉明 (mg)					
	制剂					
时间 (小时)	A	B	C	D	E	F
1	0.09	0.05	3.69	0.05	1.47	3.20
2	0.40	0.39	12.22	0.45	5.03	6.77
3	1.01	0.65	15.57	1.12	8.67	8.23
4	2.16	1.08	19.11	2.41	13.32	9.74
6	5.93	1.88	22.24	5.63	17.90	13.17

[0272] 研究结果也以图形方式示出在图2中,其中绘制了透渗的药物的累积量(mg)与时间(小时)的关系。这些数据证明,在组织透渗试验中,与制剂A、B和D相比,含有甲基 β -环糊精(Methy betadex)的制剂C、含有2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(Transcutol P)的制剂E和含有辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯(Labrasol)的制剂F提供了显著更好的渗透。

[0273] 此外,来自实施例3和4的结果令人惊讶。

[0274] 环糊精是一起结合成各种大小的环的糖分子。具体地,糖单元称为吡喃葡萄糖苷——以吡喃糖(六元)环构型存在的葡萄糖分子。6、8或10个吡喃葡萄糖苷彼此结合分别形成 α -、 β -和 γ -环糊精。环糊精形成圆环面(toroid)(截锥)构型,多个羟基位于每个末端。这允许其包封疏水化合物而不损失其在水中的溶解度。在其他应用中,环糊精可以用于将疏水药物分子带入生物系统,作为组织透渗增强剂。据报道,环糊精与多种疏水药物形成包合配合物,从而增加其在组织膜中的分配和溶解度。甲基 β -环糊精(betadex)是一种类型的环糊精。甲基 β -环糊精用于至少一种市售的鼻内产品雌二醇(Aerodiol)中以增强药物分子雌二醇(MW=272.4)的透组织透渗。由于其尺寸小(MW=272.4),雌二醇分子可以容易地被包封到环糊精环中,并且因此实现向生物组织的递送的增强。

[0275] 然而,我们发现了甲基 β -环糊精可以也能够包封苏拉明的方式,苏拉明是比通常认为相容的大得多的分子。令人惊讶的是发现甲基 β -环糊精对苏拉明有效。本领域普通技术人员不会预期到如此大的分子可以被包封到环糊精环中。

[0276] 另一种有用的渗透增强剂是Transcutol P(二乙二醇单乙基醚)。这是一种赋形剂,据报道其增强各种局部/透皮制剂中一些小分子药物化合物的皮肤透渗性。尽管如此,它尚未被作为赋形剂用于鼻内产品。此外,它不常用于增强大分子,诸如苏拉明。

[0277] 另一种有用的渗透增强剂是Labrasol(辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯)。这是一种赋

形剂,据报道其增强一些局部/透皮制剂中一些药物化合物的皮肤透渗性。它尚未被作为赋形剂用于鼻内产品。

[0279] 实施例5:血浆和脑组织中苏拉明的确定

[0280] 以下实施例描述了小鼠研究,该研究是为了确定当根据不同的治疗方案,经腹膜内 (IP) 或鼻内 (IN) 施用,苏拉明向血浆和脑组织中的递送而进行的。对于该研究,雄性 Fmr1-敲除B6.129P2-Fmr1tm1Cgr/J TG小鼠购自缅甸州巴尔港的Jackson Laboratories。这些小鼠大约8周龄。这些小鼠在脑部的多个区域展现出树突棘异常。这些小鼠中FMRP的缺失会引发RAC1的过度激活,RAC1是Rho GTP酶亚家族的一种蛋白质,其在树突形态和突触功能中起着关键作用。这些B6.129P2-Fmr1tm1Cgr/J TG小鼠提供了认知失能和神经发育障碍的动物模型。

[0281] 将小鼠维持在组笼(基于治疗组,6只小鼠/笼)中,在受控环境(温度:21.5°C±4.5°C和相对湿度:35%-55%)中在标准的12小时光照/12小时黑暗的光照循环(光照在06:00开启)下。将小鼠安置在研究设施中大约一周。出于健康监测的目的,记录所有小鼠的体重。

[0282] 将小鼠分为以下5个测试组,每组6只小鼠。

[0283] 组1:在第9周龄开始通过腹膜内 (IP) 注射每周一次向动物施用苏拉明20mg/kg,并且持续四周(即,在第9、10、11和12周龄时给予)。苏拉明配制在生理盐水中。

[0284] 组2:在第9周龄开始通过腹膜内 (IP) 注射每周一次向动物施用盐水5mL/g,并且持续四周(即,在第9、10、11和12周龄时给予)。这是对照组。

[0285] 组3:在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每天一次以一次喷雾/鼻孔施用(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续28天(在28天时间段内总共56次喷雾)来鼻内 (IN) 施用下述苏拉明制剂(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0286] 组4:在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每隔一天一次给予)每隔一天一次以一次喷雾/鼻孔施用持续28天(在28天时间段内总共28次喷雾)来鼻内 (IN) 施用下述苏拉明制剂(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0287] 组5:在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每周一次给予)每周一次以一次喷雾/鼻孔施用持续4周(28天)(在28天时间段内总共8次喷雾)来鼻内 (IN) 施用下述苏拉明制剂(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0288] 以下是施用于以上组3、4和5的苏拉明鼻内 (IN) 制剂。

	重量 (克)	组成百分比
[0289]	苏拉明六钠盐	16.6
	甲基 β 环糊精	50
	苯扎氯铵 (50%水溶液)	0.04
	HPMC E5*	5.6
[0290]	柠檬酸	0.3
	亚硫酸钠	0.15
	水	89.13
	总计	161.82

[0291] *HPMC E5是可从DuPont获得的水溶性纤维素醚聚合物[羟丙基甲基纤维素

(HPMC)]。

[0292] 以上制剂是通过轻轻混合将苏拉明钠盐溶解在水中制成的。在混合下添加除环糊精外的剩余成分。然后在混合下添加环糊精直至溶解。允许在使用前将所得溶液静置2小时。

[0293] 在12周龄结束时从所有小鼠收集血液样品。在13-14周龄处死后从所有小鼠收获脑组织。使用标准样品制备和分析技术来获得数据。

[0294] 此研究的结果示出在表3中。数据呈现为每个动物组的平均血浆浓度(以ng/ml和 μ M两者计)和平均脑组织浓度(以ng/g和mmol/g计)。还呈现了每个组的平均脑组织与血浆分配比¹。注意,此类计算不可适用于施用生理盐水对照的组(组2),因为在脑组织中未检测到苏拉明并且小的血浆水平基本上是来自分析方法的噪声。

[0295]

表 3					
组	平均血浆浓度		平均脑组织浓度		平均脑组织与血浆分配比 ¹
	ng/ml	μM	ng/g	mmol/g	
1	18733	14.440	550	0.424	0.030
2	88.3	0.068	BQL ²	BQL ²	NA ³
3	1637	1.262	115.2	0.089	0.069
4	1578	1.217	127.5	0.098	0.089
5	278.7	0.215	91.3	0.070	0.235

[0296] ¹BQL意指低于可量化限。

[0297] ²NA意指不适用。

[0298] ³分配比是由原始数据直接计算的,而不是由表中呈现的平均值计算的。

[0299] 研究结果也示出在图3至10的图中。

[0300] 图3示出了当通过在9周龄时开始每周向小鼠腹膜内(IP)注射20mg/kg并且持续四周(即,在第9、10、11和12周龄时给予)施用小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。

[0301] 图4示出了当每天鼻内(IN)施用持续28天时,比较小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每天一次以一次喷雾/鼻孔(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续28天(在28天时间段内总共56次喷雾)来施用包含IN苏拉明的本发明组合物(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0302] 图5示出了当每隔一天鼻内(IN)施用持续28天时,比较小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每隔一天一次以一次喷雾/鼻孔(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续28天(在28天时间段内总共28次喷雾)来施用包含IN苏拉明的本发明组合物(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0303] 图6示出了当每周一次鼻内(IN)施用持续4周时,比较小鼠的血浆与脑组织中的苏拉明总浓度(以ng/ml计)的图。在第9周龄开始(即,在第9、10、11和12周龄期间每天给予)每周一次以一次喷雾/鼻孔(每次施用的间隔为大约2分钟以确保吸收)持续4周(28天)(在28天时间段内总共8次喷雾)来施用包含IN苏拉明的本发明组合物(浓度为100mg/mL x 6mL/喷雾)。

[0304] 图7示出了当每周一次腹膜内 (IP) 注射持续4周 (28天)、每天一次鼻内 (IN) 持续28天、每隔一天一次鼻内 (IN) 持续28天以及每周一次鼻内 (IN) 持续4周 (28天) 施用, 比较小鼠血浆中的苏拉明总百分比的图。

[0305] 图8示出了当每周一次腹膜内 (IP) 注射持续4周 (28天)、每天一次鼻内 (IN) 持续28天、每隔一天一次鼻内 (IN) 持续28天以及每周一次鼻内 (IN) 持续4周 (28天) 施用, 比较小鼠脑组织中的苏拉明总百分比的图。

[0306] 图9示出了当每周一次腹膜内 (IP) 注射持续4周 (28天)、每天一次鼻内 (IN) 持续28天、每隔一天一次鼻内 (IN) 持续28天以及每周一次鼻内 (IN) 持续4周 (28天) 施用, 比较小鼠血浆与脑组织中的苏拉明总百分比的图。

[0307] 图10示出了当每周一次腹膜内 (IP) 注射持续4周 (28天)、每天一次鼻内 (IN) 持续28天、每隔一天一次鼻内 (IN) 持续28天以及每周一次鼻内 (IN) 持续4周 (28天) 施用, 比较小鼠中苏拉明的脑组织与血浆分配比的图。

[0308] 这些结果证明, 抗嘌呤能剂诸如苏拉明可以鼻内递送以达到血浆和脑组织水平, 并且可以观察到脑组织与血浆分配比的变化。这些结果证明, 抗嘌呤能剂诸如苏拉明可以通过鼻内 (IN) 施用递送至哺乳动物的脑部。

[0309] 通过引用并入

[0310] 将每个专利文献的全部公开内容, 包括更正证明书、专利申请文件、科学文章、政府报告、网站和本文提及的其他参考文献, 出于所有目的通过引用将其整体并入本文。在术语冲突的情况下, 以本说明书为准。

[0311] 等效形式

[0312] 在不背离本发明的精神或本质特征的情况下, 本发明可以以其他具体形式实施。前述实施方案在所有方面都被认为是说明性的, 而不是限制本文所述的发明。在本发明的方法和组合物的各种实施方案中, 在所包含的术语是关于方法的列举步骤或组合物的组分而使用的情况下, 还考虑所述方法和组合物基本上由所列举的步骤或组分组成, 或者由所列举的步骤或组分组成。此外, 应理解, 只要本发明保持可操作, 那么步骤的顺序或执行某些动作的顺序是无关紧要的。此外, 可以同时执行两个或更多个步骤或动作。

[0313] 在说明书中, 除非上下文另有明确规定, 否则单数形式也包括复数形式。除非另有定义, 否则本文所用的所有技术术语和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在冲突的情况下, 将以本说明书为准。

[0314] 此外, 应认识到, 在某些情况下, 组合物可以被描述为由混合前的组分构成, 因为在混合时某些组分可能进一步反应或转化成另外的材料。

[0315] 除非另有指示, 否则本文所用的所有百分比和比率均按重量计。认识到, 物体的质量在日常使用中并且出于最常见的科学目的而通常被称为其重量, 但质量在技术上是指物体的物质量, 而重量是指物体由于重力而受到的力。此外, 在通常的使用中, 物体的“重量”(质量) 是当在秤或天平上“称重”(质量) 物体时所确定的。

累积药物渗透 (y轴, mg) 与时间 (x轴, 小时) 的关系

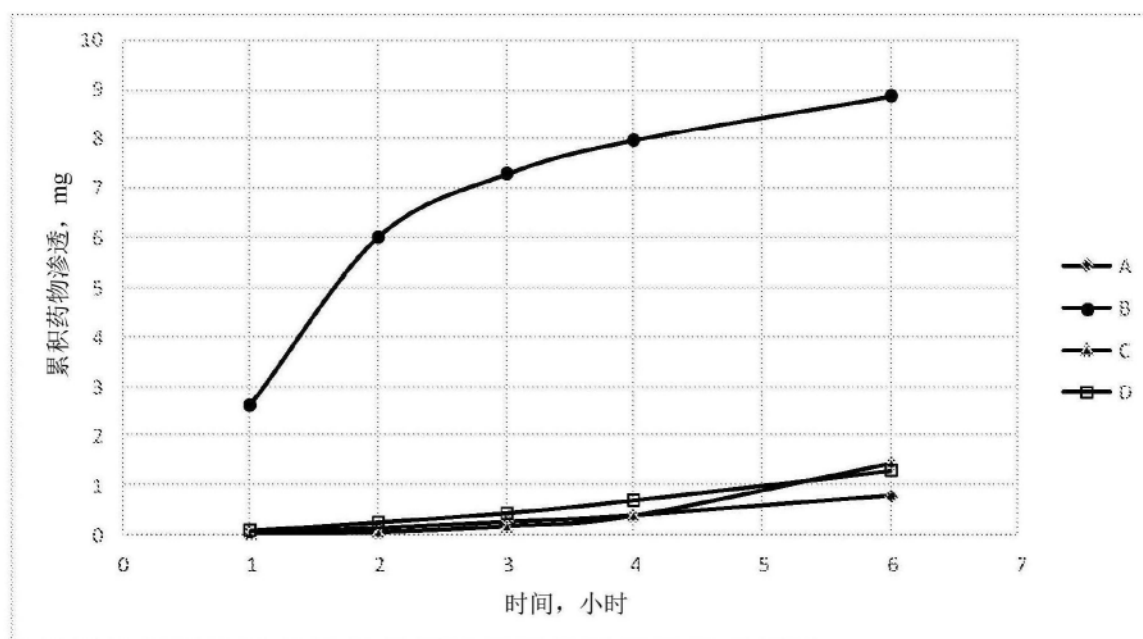


图1

累积药物渗透 (y轴, mg) 与时间 (x轴, 小时) 的关系

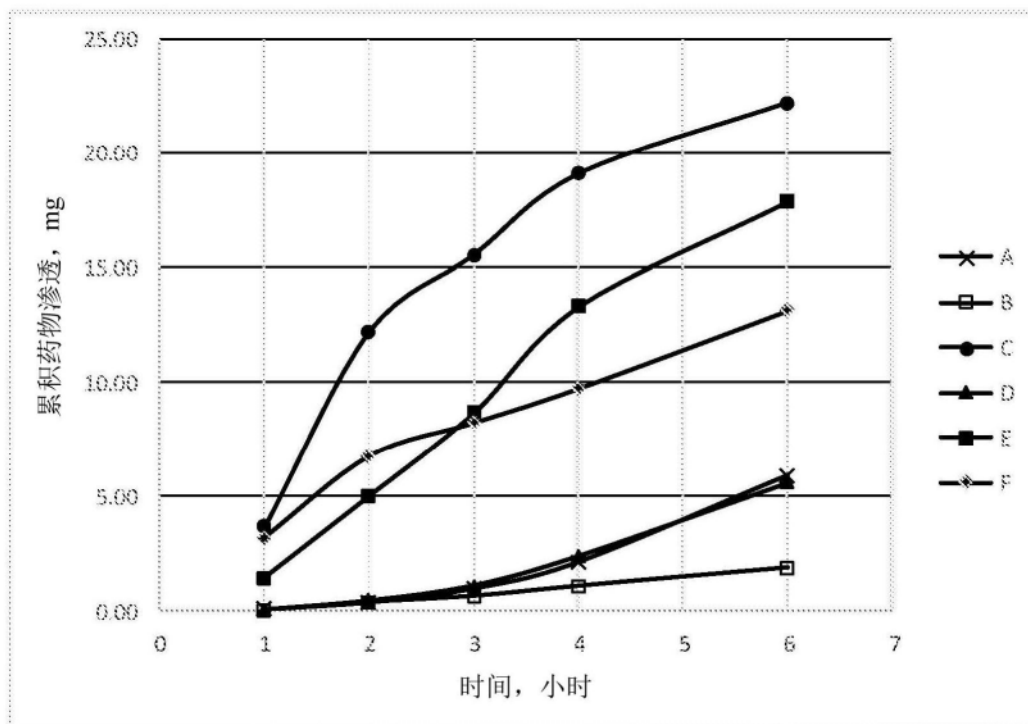


图2

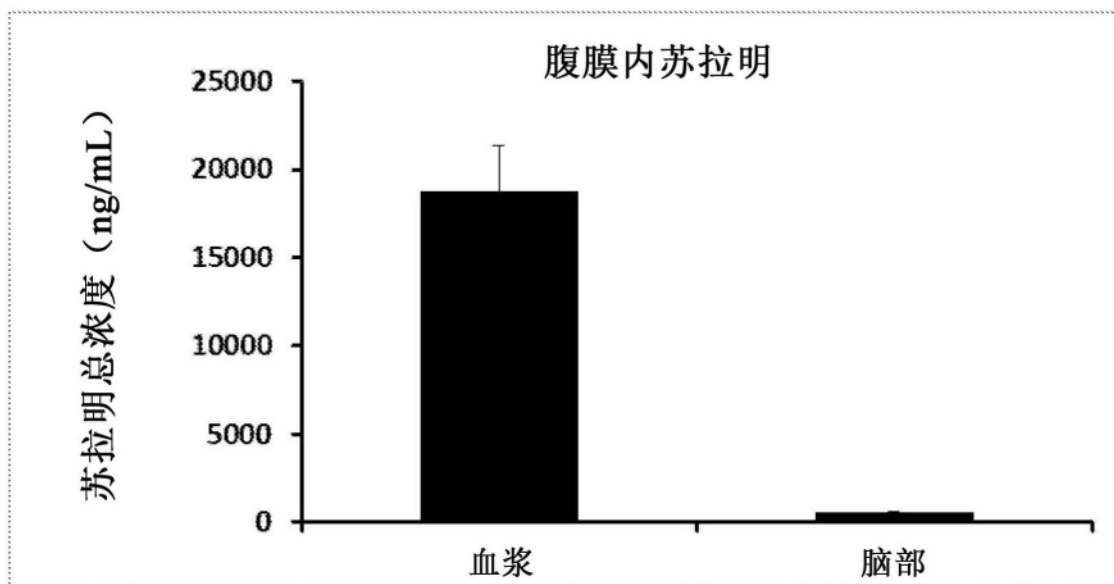


图3

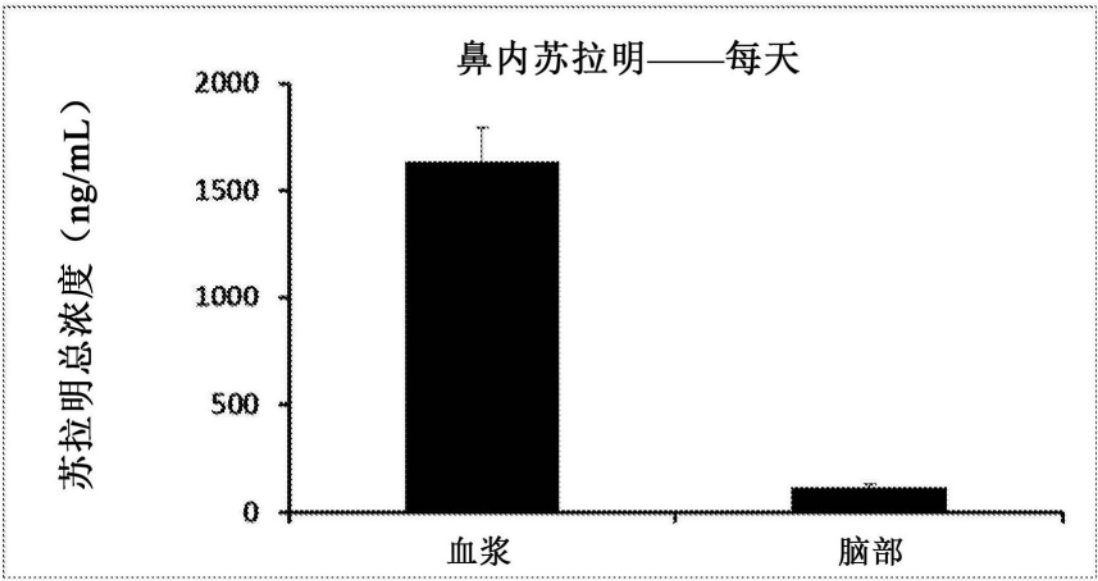


图4

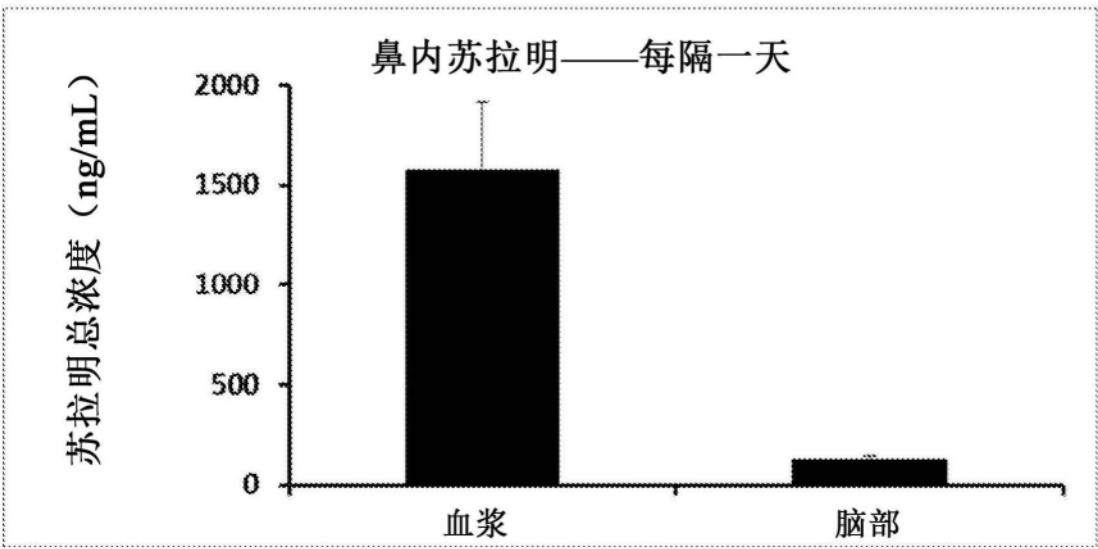


图5

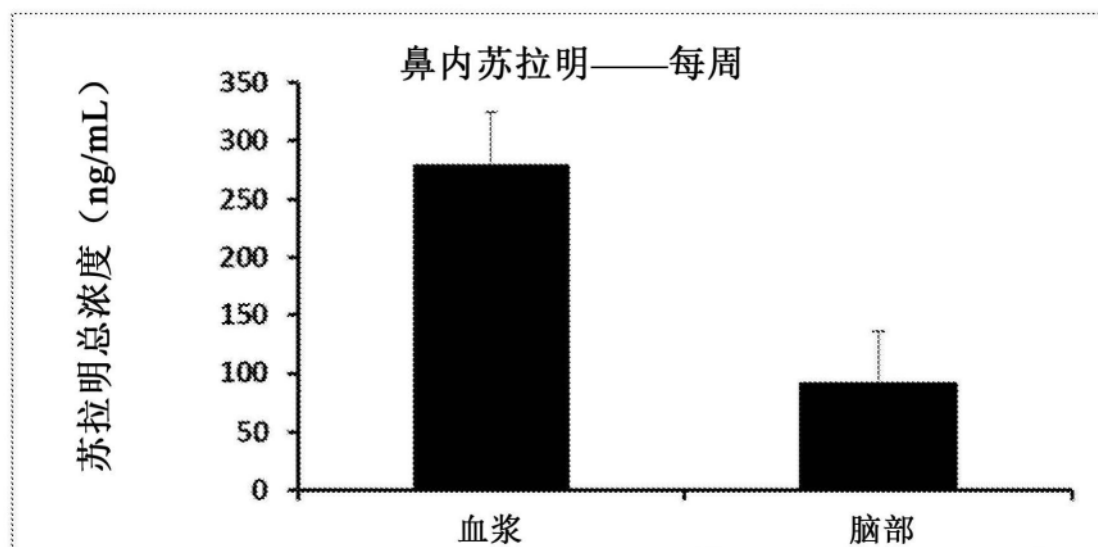


图6

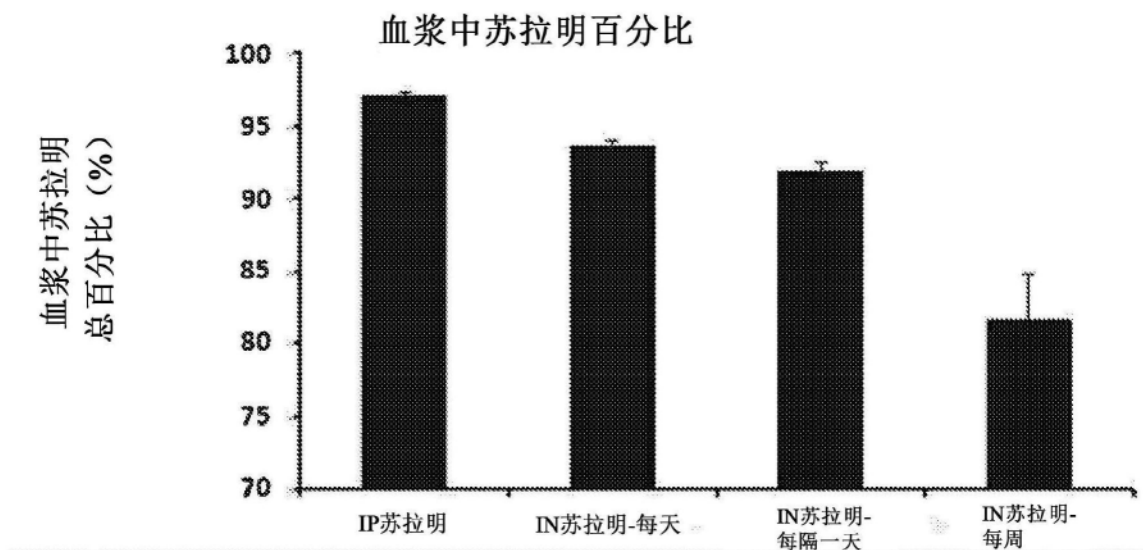


图7

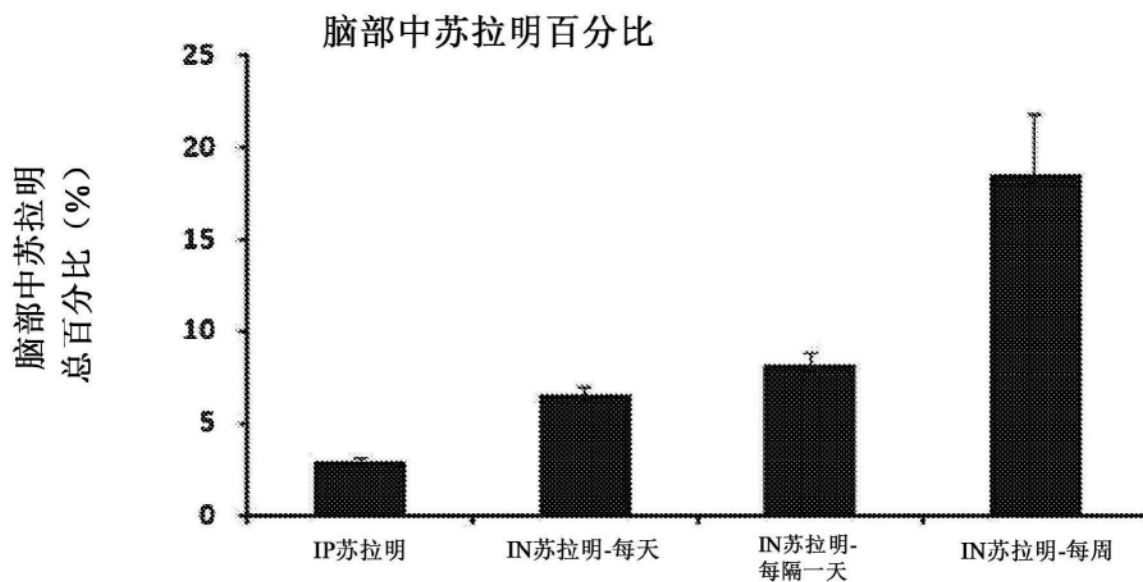


图8

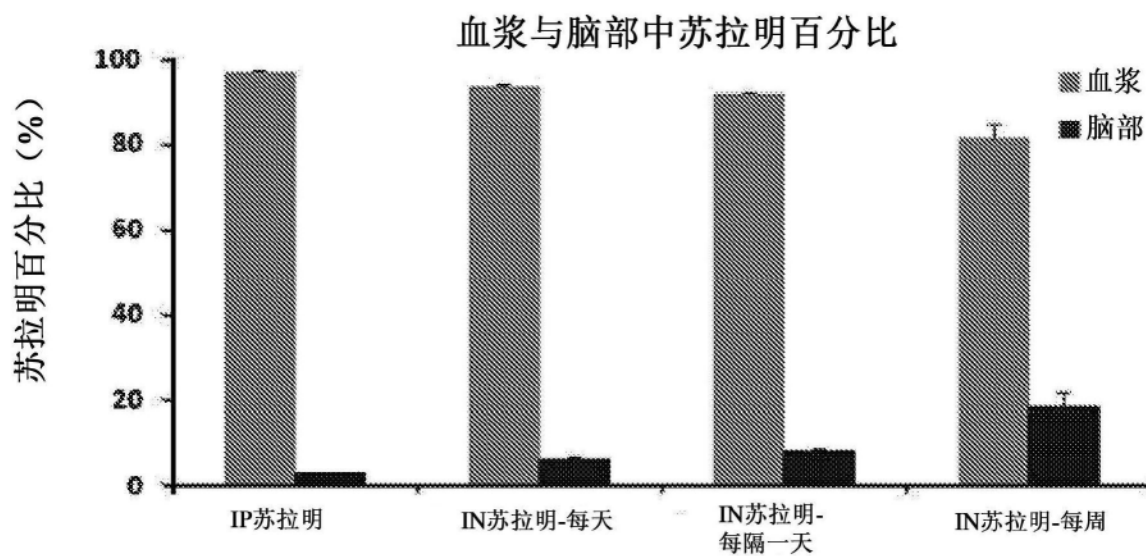


图9

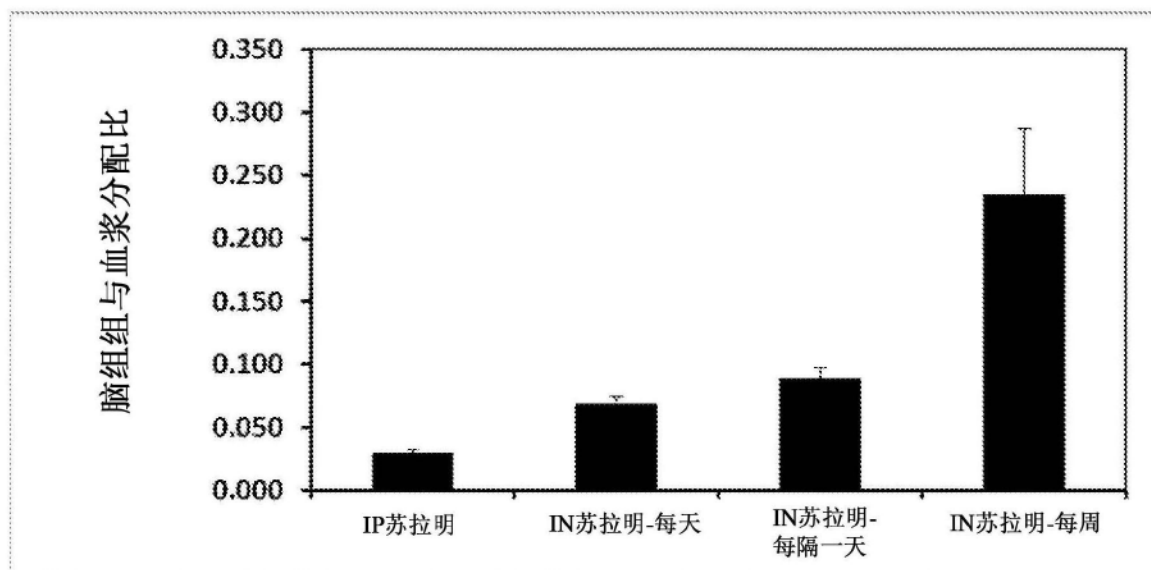


图10