



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115814055 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 21

(21) 申请号 202310034499.7

A61K 9/12 (2006.01)

(22) 申请日 2017.04.12

A61P 25/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/22 (2006.01)

62/321,654 2016.04.12 US

(62) 分案原申请数据

201780036185.3 2017.04.12

(71) 申请人 三叉神经股份公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·卡森 D·C·约曼斯

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

专利代理师 颜芳

(51) Int.Cl.

A61K 38/095 (2019.01)

A61K 33/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书34页

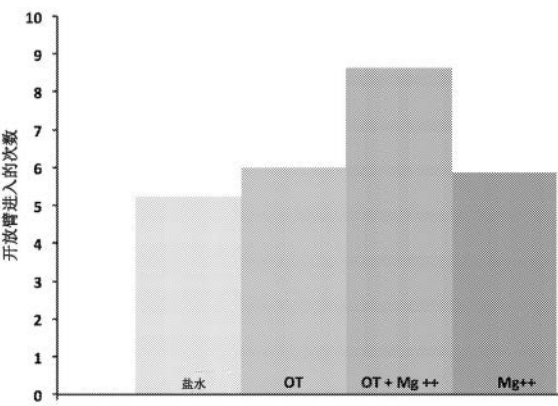
序列表(电子公布) 附图2页

(54) 发明名称

含镁催产素制剂和应用方法

(57) 摘要

本申请涉及含镁催产素制剂和应用方法。公开了用于治疗自闭症谱系障碍、相关障碍和这种障碍的症状的方法和组合物,包括共同给予催产素肽和镁离子。催产素肽和镁离子的共同给予导致对减小患有自闭症谱系障碍的患者中的社交和沟通缺陷的协同或增强效果。



1. 包含有效剂量的催产素肽和有效剂量的镁离子的组合物在制造用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的药物中的应用,其中所述药物被配制为水溶液,所述水溶液通过颅面粘膜给予而进行给予,其中所述有效剂量的催产素肽和所述有效剂量的镁离子的催产素肽/镁离子摩尔比在1:800至1:1600之间,并且其中所述有效剂量的所述催产素肽和所述有效剂量的所述镁离子产生协同效果。

2. 根据权利要求1所述的应用,其中所述催产素肽/镁离子摩尔比为约1:1400。

3. 根据权利要求1所述的应用,其中所述催产素肽/镁离子摩尔比为约1:1200。

4. 根据权利要求1所述的应用,其中所述催产素肽/镁离子摩尔比为约1:1000。

5. 根据权利要求1所述的应用,其中所述颅面给予是鼻内给予。

6. 根据权利要求1所述的应用,其中所述催产素肽的有效剂量在0.5 μ g至2000 μ g之间。

7. 根据权利要求1所述的应用,其中所述镁离子的有效剂量在50 μ g至68mg之间。

8. 根据权利要求1所述的应用,其中利用氯化镁和/或柠檬酸镁提供所述镁离子。

9. 根据权利要求1所述的应用,其中所述催产素肽是SEQ. ID NO:1的人催产素。

10. 根据权利要求1所述的应用,其中所述药物被用于治疗自闭症谱系障碍。

11. 根据权利要求1所述的应用,其中所述药物被用于治疗显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍。

12. 根据权利要求11所述的应用,其中所述障碍是社交焦虑障碍、强迫症、社交沟通障碍、注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、或Williams综合征。

13. 根据权利要求11所述的应用,其中所述障碍是神经发育障碍。

14. 根据权利要求1所述的应用,其中所述药物被用于治疗社交和沟通缺陷。

15. 根据权利要求1所述的应用,其中所述药物被用于治疗焦虑。

16. 根据权利要求5所述的应用,其中所述药物包含在鼻内给予装置中。

17. 根据权利要求16所述的应用,其中所述鼻内给予装置是鼻泵器件。

18. 根据权利要求17所述的应用,其中所述鼻泵器件包括附接至泵致动器的容器瓶。

19. 根据权利要求18所述的应用,其中所述泵致动器被计量以递送约50 μ L的指定体积。

20. 根据权利要求19所述的应用,其中所述鼻泵器件包括附接至气雾器的容器瓶。

21. 根据权利要求17至20中任一项所述的应用,其中所述鼻泵器件包括以下中的一个或多个:

(i) 用于阻止回流的过滤器,

(ii) 无金属流体路径,和

(iii) 对 γ -辐射稳定的塑料材料。

含镁催产素制剂和应用方法

[0001] 本申请是分案申请，原申请的申请日为2017年4月12日，申请号为201780036185.3，发明名称为“含镁催产素制剂和应用方法”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年4月12日提交的美国临时专利申请号62/321,654的优先权，其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于治疗自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder)、相关障碍和这种障碍的症状的方法和包含催产素肽和镁离子的组合物。

背景技术

[0005] 催产素是天然存在的九氨基酸神经肽，主要在哺乳动物下丘脑的室旁核和视上核中产生。它通过分布式神经通路释放到中枢神经系统，并通过垂体后叶进入外周循环。目前，美国批准肌肉注射或静脉输注合成催产素(Pitocin®)以产生或改善子宫收缩从而促进阴道分娩并控制产后出血。从1960年到1997年，鼻内催产素(Syntocinon®)已在美国批准用于刺激乳汁分泌以促进母乳喂养。虽然Syntocinon®的鼻喷雾剂应制造商的要求从美国市场撤出，但鼻内催产素是仍然在美国以外的国家诸如瑞士、葡萄牙或巴西等国家销售。最近已经证明了使用催产素肽治疗自闭症谱系障碍。参见W02004/030524A2和W02008/042452A1，其公开内容通过引用并入本文。

[0006] 自闭症谱系障碍在人群中变得越来越普遍，并且典型地由某些行为和特征所识别，如沟通技能和/或社交互动的缺损、缺乏目光接触、和/或无法形成和/或维持社会关系。被诊断患有自闭症谱系障碍的儿童和成人可以在不同程度上表现出上述一种或多种行为和特征。在患有自闭症谱系障碍的个体中经常观察到的症状是社交沟通和社交互动中的持续性缺陷、社交焦虑、和受限的重复行为、兴趣、和活动。在自闭症谱系障碍患者中也观察到的其他行为和特征包括对身体接触的厌恶、普遍的焦虑、单调的声音或无法调节声音的音量、未能发展同伴关系、缺乏共享的享受和兴趣以及缺乏社交或情感互惠。其它表现社交和沟通缺陷的障碍可包括社交焦虑障碍、强迫症、社交(语用)沟通障碍、和神经发育障碍，包括但不限于注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、或Williams综合征——其呈现类似于自闭症谱系障碍中呈现的那些症状。患有自闭症谱系障碍的人往往存在沟通缺陷，例如在谈话中不恰当地回应、误读非语言互动、或难以建立适合他们年龄的友谊。此外，患有自闭症谱系障碍的人可能过度依赖惯例、对其环境的变化高度焦虑和敏感、或者强烈关注不适当的物品(例如，无生命的物体和/或对特定主题的狭隘兴趣)。而且，患有自闭症谱系障碍的人的症状广泛变化并且连续，其中一些个体表现出轻微症状，而另一些个体症状非常严重。自闭症谱系障碍和相关障碍患者的社交沟通和社交互动中的核心障碍、或受限的重复行为、兴趣和活动并没有可用的药物治疗，并且仍然迫切需要这种治疗。

[0007] 催产素已显示改善了自闭症的核心症状,具体为社交和沟通缺陷和关联的焦虑症状。人临床试验已证明鼻内催产素在治疗自闭症谱系障碍、相关障碍和这种障碍的症状中的效力。参见,例如,Yatawara et al.,Mol.Psychiatry2015,1-9;Gorka et al.,Neuropsychopharmacology2015,40(2):278-286;Anagnostou et al.,Mol.Autism2012,3(1):16;Guastella et al.,Psychoneuroendocrinology2009,34(6):917-923。但是,这些试验已显示,自闭症谱系障碍和相关障碍患者必须用催产素治疗的响应变化性很大。因此,需要一种催产素肽制剂,其能够在治疗自闭症谱系障碍和相关障碍中提供更显著的效果。

发明内容

[0008] 提供了用于治疗自闭症谱系障碍、相关障碍和这种障碍的症状的方法和包含催产素肽和镁离子的组合物,包括通过颅面粘膜给予(例如,鼻内给予)共同给予催产素肽和镁离子。本文所述的方法和含镁催产素肽制剂(formulation)相比于只有催产素在治疗自闭症谱系障碍方面提供了增强的效力。

[0009] 在一方面,本发明提供用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。催产素肽和镁离子可被同时地或相继地共同给予。在一些实施方式中,催产素肽以相同的单位剂量或以分开的单位剂量或制剂与镁离子同时地给予。在一些实施方式中,催产素肽和镁离子被相继地给予。例如,催产素肽在给予镁离子后的一段时间被给予。在一些实施方式中,受试者是人。

[0010] 催产素肽和镁离子可以通过相同途径或不同途径给予至对其有需要的受试者。在一些实施方式中,催产素肽通过颅面粘膜给予(例如,鼻、颊、舌下或眼睛给予)进行给予。在一个实施方式中,催产素肽和镁离子均在相同制剂中鼻内地给予。

[0011] 在一些方面,根据本文所述的用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,白细胞介素-6(IL-6)被用作在受试者中给予催产素肽的潜在效力的生物标记;以及用于选择受试者以应用该方法。在一些实施方式中,方法包括测量受试者中的IL-6的水平并且向具有升高的IL-6水平的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。

[0012] 在一方面,用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法(包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果)进一步包括向受试者给予有效剂量的白细胞介素-6(IL-6),其中IL-6的给予引起催产素受体表达的升高。

[0013] 在一些实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly(SEQ.IDNO:1)组成的人催产素。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约0.5 μ g至约2000 μ g,优选约8 μ g至约1000 μ g,更优选约15 μ g至约120 μ g。在一些实施方式中,给予的镁离子的有效剂量为约50 μ g至约68mg,优选约50 μ g至约34mg,更优选约1mg至约3mg。在一些实施方式中,方法包括给予一定量的镁盐(例如,柠檬酸镁和/或氯化镁),从而提供约50 μ g至约68mg的镁,或约50 μ g至约34mg的镁,或约1mg至约3mg的镁。在一些实施方式中,方法包括给

予一定量的柠檬酸镁或氯化镁,从而提供约50 μ g至约68mg的镁,或约50 μ g至约34mg的镁,或约1mg至约3mg的镁。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽和镁离子包括约0.5 μ g至约2000 μ g,或约15 μ g至约120 μ g(例如,约60 μ g或约66 μ g)的催产素肽——以含有约0.11%至约2.8%(优选约1.1%至约1.6%,例如约1.36%)(w/v)镁的水溶液给予。

[0014] 在一些实施方式中,本发明提供减小与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的方法。由该方法可治疗的症状包括由催产素肽可治疗的任意社交或沟通缺陷,如目光接触、社交焦虑、普遍的焦虑、确定复杂社交暗示的准确性、同理心(empathy)、和包括表达语言功能的沟通能力中的缺陷。

[0015] 在一些实施方式中,本发明提供用于治疗显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍的方法。在一些实施方式中,障碍是社交焦虑障碍、强迫症、社交(语用)沟通障碍、和神经发育障碍,包括但不限于注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、或Williams综合征,其呈现类似于自闭症谱系障碍中所表现的那些症状。

[0016] 在一个实施方式中,本发明提供用于治疗自闭症谱系障碍的方法,包括向对其有需要的受试者给予(例如,鼻内地)有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗自闭症谱系障碍的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中有效剂量的催产素肽和镁离子以液体制剂形式鼻内地进行给予,和给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。

[0017] 在一个实施方式中,本发明提供用于治疗Prader-Willi综合征的方法,包括向对其有需要的受试者给予(例如,鼻内地)有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗Prader-Willi综合征的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中有效剂量的催产素肽和镁离子以液体制剂形式鼻内地进行给予,和给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。

[0018] 在一个实施方式中,提供的是用于治疗社交和沟通缺陷的方法,包括向对其有需要的受试者给予(例如,鼻内地)有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗社交和沟通缺陷的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中有效剂量的催产素肽和镁离子以液体制剂形式鼻内地进行给予,和给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。

[0019] 在一个实施方式中,提供的是用于治疗焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予(例如,鼻内地)有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中有效剂量的催产素肽和镁离子以液体制剂形式鼻内地进行给予,和给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。

[0020] 在这些实施方式中的一些中,有效剂量的催产素肽为约0.5 μ g至约2000 μ g。在这些实施方式中的一些中,有效剂量的镁离子为约50 μ g至约68mg。在这些实施方式中的一些中,有效剂量的催产素肽和镁离子包括约15 μ g至约120 μ g的催产素肽——以含有约1.1%至约

1.6% (w/v) 的镁的水溶液给予。在这些实施方式中的一些中,有效剂量的催产素肽和镁离子包括约66 μ g的催产素肽——以含有约1.36%镁的水溶液给予。在这些实施方式中的一些中,给予的催产素肽的剂量和给予的镁离子的剂量之间的重量比在约1:1至约1:1000之间。在这些实施方式中的一些中,给予的催产素肽的剂量和给予的镁离子的剂量之间的摩尔比在约1:40至约1:40000之间。在这些实施方式中的一些中,给予的液体制剂的体积在约50 μ L和约200 μ L之间。在这些实施方式中的一些中,利用计量鼻装置给予液体制剂1至4个单位,约50 μ L/单位(例如,喷雾(spray)或喷射(puff))。在这些实施方式中的一些中,催产素肽是人催产素(SEQ.ID NO:1)。

[0021] 在这些实施方式中的一些中,液体制剂被包含在鼻内给予装置中。在这些实施方式中的一些中,鼻内给予装置是鼻泵器件。在这些实施方式中的一些中,鼻泵器件包括附接至泵致动器的容器瓶。在这些实施方式中的一些中,泵致动器被计量以递送约50 μ L的指定体积。在这些实施方式中的一些中,鼻泵器件包括附接至气雾器的容器瓶。在这些实施方式中的一些中,鼻泵器件包括以下中的一个或多个:(i)用于阻止回流的过滤器、(ii)无金属流体路径、和(iii)对 γ -辐射稳定的塑料材料。

[0022] 进一步提供的是本文所述的含镁催产素肽制剂,其用于在对其有需要的受试者中治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法中。还提供了本文所述的含镁催产素肽制剂在制备用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的药物中的应用。

[0023] 还提供了包括本文所述的含镁催产素肽制剂的套装(kit),其包含在鼻内给予装置如鼻泵器件和适合包装中。套装可以进一步包括在对其有需要的受试者中给予含镁催产素肽制剂用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的说明。

附图说明

[0024] 图1显示了在大鼠模型中盐水、催产素、柠檬酸镁和催产素的组合、以及柠檬酸镁对社交行为的效果。

[0025] 图2显示了在大鼠模型中盐水、催产素、柠檬酸镁和催产素的组合、以及柠檬酸镁对焦虑的效果。

[0026] 图3A和3B显示了在高架十字迷宫(elevated plus maze)大鼠模型中柠檬酸镁、催产素、和柠檬酸镁和催产素的组合对焦虑的效果。

具体实施方式

[0027] 本发明尤其提供用于通过颅面给予(例如,鼻内给予)本文所述的催产素肽和镁离子,或含镁催产素肽制剂治疗对其有需要的受试者中的自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法。以相比于单独给予催产素肽产生协同或增强效果的有效剂量给予催产素肽和镁离子。

[0028] 定义

[0029] 如本文所使用的,“催产素肽”指代具有与天然催产素关联的生物活性的物质。催

产素肽可以为天然存在的内源性肽、其片段、类似物或衍生物。催产素肽还可以是非内源性肽、其片段、类似物或衍生物。在一方面，催产素肽是人催产素。在其它方面中，催产素肽可以是人催产素的类似物或衍生物。

[0030] 如本文所使用的，“类似物”或“衍生物”指代类似于天然存在的催产素的任意肽，其中肽内的一个或多个氨基酸已被取代、删除、或插入。该术语还指代其中一个或多个氨基酸（例如一个、两个或三个氨基酸）已被修饰（例如通过化学修饰）的任意肽。通常，该术语涵盖呈现催产素活性但可（如果需要）具有不同的效能 (potency) 或药理特征 (profile) 的所有肽。

[0031] 如本文所使用的，除非另有规定，术语“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”指代获得有益或期望结果，如临床结果的方法。针对自闭症谱系障碍和相关障碍，有益或期望的临床结果包括，但不限于，症状缓解和/或症状的程度减弱，例如，社交和/或沟通缺陷和/或重复行为和/或焦虑的程度减弱。社交和沟通缺陷可以包括但不限于沟通技能和/或社交互动的缺损、目光接触的缺乏、和/或不能形成和/或保持社交关系。

[0032] “增效作用 (Synergism)”、“协同作用 (synergy)”或“协同效果 (synergistic effect)”指代两种或更多种化合物的联合作用，这样的方式为一种化合物增补或增强另一种化合物的作用从而产生大于通过添加给定计量的两种或更多种化合物（如果单独给予）的效果会预期或期望的效果。当以组合方式使用的两种或更多种剂产生总体效果（例如，改善社交和沟通缺陷和/或减小焦虑）大于通过加和各个剂的效果会期望或预期的等量的任意它们的各个效果时，可以说实现了“协同效果”。当以组合方式使用两种或更多种剂导致以等量给予单独使用的各个剂后会发生更快的起效和/或更长的持续效果时，认为也实现了“协同效果”。

[0033] “颅面粘膜给予”指代递送至鼻子、鼻道、鼻腔的黏膜表面；口腔的黏膜表面，包括牙龈（牙龈）、口腔底、唇、舌、舌下口表面（包括舌的系带和口底）、和眼睛的或周围的黏膜表面，包括结膜、泪腺、鼻泪管、和上或下眼睑和眼睛的黏膜。

[0034] “鼻内给予”或“鼻内地给予”指代通过喷雾、滴剂、粉末、凝胶、膜、吸入剂或其它手段递送至鼻子、鼻道或鼻腔。

[0035] “鼻腔的下部区域”通常指代鼻腔中部和下鼻甲骨突出的部分，并且是鼻腔受到三叉神经显著支配的区域。“鼻腔的上部区域”由嗅觉神经支配位于其中的上部三分之一和筛状板区域限定。

[0036] 如本文所使用的“受试者”或“患者”指代哺乳动物，包括但不限于人。哺乳动物包括，但不限于，家畜（如奶牛）、运动动物、宠物（如豚鼠、猫、狗、兔和马）、灵长目动物、小鼠和大鼠。在一个实施方式中，受试者是人。

[0037] 应注意，如本文所使用的，除非另有说明，否则单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代。另外，如本文所使用的，术语“包含”及其同源词以它们的包容性意义使用；即，相当于术语“包括”及其相应的同源词。

[0038] 在提供数值范围的情况下，意图是该范围的上限和下限与该陈述范围内的任何其它陈述或中间值之间的每个中间值都包含在本公开中。例如，如果陈述了1 μ g至8 μ g的范围，意图是还明确公开了2 μ g、3 μ g、4 μ g、5 μ g、6 μ g、和7 μ g，以及大于或等于1 μ g的值的范围和小于或等于8 μ g的值的范围。如果陈述了10-14%的范围，意图是还明确公开了10%、11%、12%、

13%、和14%。此外,任意陈述值或中间值和该陈述范围中的任意其它陈述或中间值之间的陈述范围的每个更小范围包含在该公开内。这些较小范围的上下限可以独立地包括或排除于该范围,并且限值中的任一个、两者都不、或两者都包括在较小范围中的情况下的每个范围也包含在本公开内,受限于任意特别排除在陈述范围内的限值。在陈述范围包括限值中的一个或两个的情况下,排除那些包括的限值中的任一个或两个的范围也包括在本公开中。

[0039] 催产素肽

[0040] 催产素是被分离和测序的第一肽类激素之一。天然催产素是九氨基酸环状肽类激素,具有两个半胱氨酸残基——形成位置1和6之间的二硫桥。人催产素的氨基酸序列是 Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ ID NO:1)。

[0041] 存在描述用于生产催产素的方法,参见例如美国专利号2,938,891和美国专利号3,076,797;此外,催产素是可商购的。多种肽类似物和衍生物是可获得的,而其它可以被考虑用于本发明中并且可以根据已知方法进行生产并测试生物活性。催产素类似物可以包括,但不限于,4-苏氨酸-1-羟基-二氨基催产素、4-丝氨酸-8-异亮氨酸-催产素、9-脱酰胺基催产素、7-D-脯氨酸-催产素和其脱氨基类似物、(2,4-二异亮氨酸)-催产素、脱氨基催产素类似物、1-脱氨基-1-单卡巴(monocarba)-E12-Tyr(OMe)]-OT(dCOMOT)、4-苏氨酸-7-甘氨酸-催产素(TG-OT)、催产加压素、脱氨基-6-卡巴-氧化毒素(dC60)、L-371,257和含有邻三氟(trifluoro)乙氧基苯基乙酰基核的相关系列的化合物如L-374,943。其它示例性催产素类似物包括4-苏氨酸-1-羟基-脱氨基催产素、9-脱酰胺基催产素、含有甘氨酸残基代替甘氨酰胺残基的催产素类似物、(2,4-二异亮氨酸)-催产素、具有利钠(natriuretic)和利尿(diuretic)活性的催产素的类似物、脱氨基催产素类似物;长效催产素类似物、1-脱氨基-1-单卡巴-E12-[Tyr(OMe)]-OT(dCOMOT)、卡贝缩宫素、(1-丁酸-2-(0-甲基-L-酪氨酸)-1-卡巴催产素、脱氨基-1单卡巴-(2-0-甲基酪氨酸)-催产素[d(COMOT)])、[Thr4-Gly7]-催产素(TG-OT)、催产加压素,Ile-conopressin、脱氨基-6-卡巴-氧化毒素(dC60)、d[Lys(8)(5/6C-荧光素)]VT、d[Thr(4)、Lys(8)(5/6C-荧光素)]VT、[H0(1)][Lys(8)(5/6C-荧光素)]VT、[H0(1)][Thr(4)、Lys(8)(5/6C-荧光素)]VT、d[Om(8)(5/6C-荧光素)]VT、d[Thr(4)、Om(8)(5/6C-荧光素)]VT、[H0(1)][Om(8)(5/6C-荧光素)]VT、[H0(1)][Thr(4)、Om(8)(5/6C-荧光素)]VT、和1-脱氨基-催产素,其中残基1或6之间的二硫桥由硫醚代替,和脱氨基(desamino)-催产素类似物,其中二硫键由二硒键、二碲键、碲硒键、碲硫键或硒硫键代替(例如,PCT专利申请W02011/120,071(通过引用并入本文)中描述的催产素的肽类似物)。用于本发明中的肽可以是可通过天然存在的或天然肽序列中的氨基酸的部分取代、增加、或删除而获得的肽。肽可以被化学修饰,例如,通过羧基端(-NH₂)酰胺化、D氨基酸在肽中的应用、小的非肽部分的并入、以及氨基酸自身的修饰(例如侧链R-基团的烷基化或酯化)。这样的类似物、衍生物和片段应该基本上保留天然催产素肽的期望的生物活性。在一些实施方式中,催产素类似物是4-丝氨酸-8-异亮氨酸-催产素或9-脱酰胺基催产素。在一些实施方式中,催产素类似物是卡贝缩宫素。本公开还包括其它已知催产素类似物,例如,PCT专利申请W02012/042371和Wiśniewski,et al.J.Med.Chem.2014,57:5306-5317(其全部内容通过引用并入本文)中描述的肽类催产素受体激动剂。在一些实施方式中,催产素类似物是选自Wiśniewski,et al.J.Med.Chem.2014,57:5306-5317中的表1-3中描述的第1-65号化合物的

化合物。在一些实施方式中,催产素类似物选自第31号化合物([2-ThiMeGly7]dOT)、第47号化合物(卡巴-6-[Phe2,BuGly7]dOT)、第55号化合物(卡巴-6-[3-MeBzlGly7]dOT)和第57号化合物(卡巴-1-[4-FBzlGly7]dOT,也称为merotocin)。

[0042] 在一些实施方式中,催产素或催产素类似物通过具有由具有不同原子质量的同位素代替的一个或多个原子进行同位素标记。可以并入到所公开的化合物中的同位素的实例包括氢(例如, ^2H 和 ^3H)、碳(例如, ^{13}C 和 ^{14}C)、氮(例如, ^{15}N)、氧(例如, ^{18}O 和 ^{17}O)、磷(例如, ^{31}P 和 ^{32}P)、氟(例如, ^{18}F)、氯(例如, ^{36}Cl)和硫(例如 ^{35}S)的同位素。根据传统技术,同位素标记的化合物可以被给予至受试者或其它受试者并且随后被检测,产生有用的诊断和/或治疗管理数据。进一步,同位素标记的化合物可以被给予至受试者或其它对其有需要的受试者,产生治疗上有利的吸收、分布、代谢和/或消除特征。考虑催产素肽(例如人催产素或其类似物或衍生物)的所有同位素变型——无论是具有放射性还是不具有放射性。

[0043] 在一些实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. IDNO:1)组成的人催产素。

[0044] “国际单位”(IU、UI或IE)是用于定量维生素、激素和疫苗的国际上接收的活性单位。它定义了物质的量,其给出了如使用限定的生物测定法确定的活性单位,以标准化来自多种源材料的制备物。类似地,USP单位是由美国药典与食品药品监督管理局合作创建的限定的剂量单位,以便保证药物产品的特性、强度、质量、纯度和稠度。通常,由于协调努力,USP单位等于国际单位。按照惯例,对于催产素,1个活性单位通常被限定为大约等于2微克的合成催产素肽;或1mg等于500单位(斯蒂德曼医学词典,Stedman's Medical Dictionary)。因此,如本文所使用的,一“IU”或“国际单位”的催产素肽是具有与大约2微克的合成肽相同的生物活性或产生与大约2微克的合成肽相同的生物效果水平(例如大鼠子宫条(uterine strips)的收缩反应)的催产素肽量。具有较弱活性的类似物将需要更多的材料以实现相同的生物效果水平。药物效能的测定是本领域技术人员所熟知的并且可包括利用合成催产素作为参考的体外或体内试验。Atke and Vilhardt Acta Endocrinol.1987:115(1):155-60;Engstrom et al.Eur.J.Pharmacol.1998:355(2-3):203-10。

[0045] 含镁催产素肽制剂

[0046] 在用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的本发明的方法(包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子)中,可以含镁催产素肽制剂或组合物的形式给予催产素肽和镁离子。在一方面,含镁催产素肽制剂或组合物包括在用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑时产生协同或增强效果的量的催产素肽和镁离子。

[0047] 催产素肽和镁离子在含镁催产素肽制剂中的相对比例在实现最佳协同或增强效果中是重要的。催产素肽和镁离子的最佳量可取决于具体障碍或症状、期望的协同或增强效果的类型、和其它因素如给予途径。例如,镁的量可以对实现更快的起效是重要的;催产素的量可以对实现更长持续效果是重要的,以及催产素和镁之间的相对比可以对实现最大的社交功能改善、社交和沟通缺陷减小、和/或焦虑减少是重要的。

[0048] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间的催产素肽的液体制剂。在一些实施方式中,催产素肽在液体制剂中的量大于约(下

限) 0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1或2mg/mL。在一些实施方式中,催产素肽在液体制剂中的量小于约(上限) 16、12、10、8、6、4、2、1.6、1.2、1.0、0.8、0.6、0.4、0.3、0.2或0.1mg/mL。即,催产素肽在液体制剂中的量是约0.01至16mg/mL的范围中的任何处,其中下限小于上限。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物包括约0.01mg/mL和约12mg/mL之间、约0.05mg/mL和约16mg/mL之间、约0.1mg/mL和约12mg/mL之间、约0.1mg/mL和约8mg/mL之间、约0.1mg/mL和约4mg/mL之间、约0.1mg/mL和约2mg/mL之间、约0.1mg/mL和约1.6mg/mL之间、约0.1mg/mL和约1.2mg/mL之间、约0.1mg/mL和约1mg/mL之间、约0.1mg/mL和约0.8mg/mL之间、约0.1mg/mL和约0.4mg/mL之间、约0.1mg/mL和约0.3mg/mL之间、约0.2mg/mL和约16mg/mL之间、约0.2mg/mL和约12mg/mL之间、约0.2mg/mL和约10mg/mL之间、约0.2mg/mL和约8mg/mL之间、约0.2mg/mL和约6mg/mL之间、约0.2mg/mL和约4mg/mL之间、约0.2mg/mL和约2mg/mL之间、约0.2mg/mL和约1.6mg/mL之间、约0.2mg/mL和约1.2mg/mL之间、约0.2mg/mL和约1mg/mL之间、约0.2mg/mL和约0.8mg/mL之间、约0.2mg/mL和约0.6mg/mL之间、约0.2mg/mL和约0.4mg/mL之间、约0.2mg/mL和约0.3mg/mL之间、约0.3mg/mL和约16mg/mL之间、约0.3mg/mL和约12mg/mL之间、约0.3mg/mL和约10mg/mL之间、约0.3mg/mL和约8mg/mL之间、约0.3mg/mL和约4mg/mL之间、约0.3mg/mL和约3mg/mL之间、约0.3mg/mL和约1mg/mL之间、约0.3mg/mL和约0.5mg/mL之间、约0.5mg/mL和约16mg/mL之间、约0.5mg/mL和约10mg/mL之间、约0.5mg/mL和约5mg/mL之间、约0.5mg/mL和约1mg/mL之间、约1mg/mL和约16mg/mL之间、约1mg/mL和约10mg/mL之间、或约1mg/mL和约5mg/mL之间的催产素肽。在优选的实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物包括约0.1mg/mL和约2mg/mL之间、约0.15mg/mL和约1.5mg/mL之间、或约0.2mg/mL和约1.2mg/mL之间的催产素肽。在一个实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1) 组成的人催产素。

[0049] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间的催产素肽的液体制剂。在一些实施方式中,催产素肽在液体制剂中的量大于约(下限) 5、25、50、75、100、150、200、250、500、750或1000IU/mL。在一些实施方式中,催产素肽在液体制剂中的量小于约(上限) 8000、6000、5000、4000、3000、2000、1000、800、600、500、400、300、200、150、100或50IU/mL。即,催产素肽在液体制剂中的量是约5至8000IU/mL的范围中的任何处,其中下限小于上限。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物包括约500IU/mL和约6000IU/mL之间、约25IU/mL和约8000IU/mL之间、约50IU/mL和约6000IU/mL之间、约50IU/mL和约4000IU/mL之间、约50IU/mL和约2000IU/mL之间、约50IU/mL和约1000IU/mL之间、约50IU/mL和约800IU/mL之间、约50IU/mL和约600IU/mL之间、约50IU/mL和约500IU/mL之间、约50IU/mL和约400IU/mL之间、约50IU/mL和约200IU/mL之间、约50IU/mL和约150IU/mL之间、约100IU/mL和约8000IU/mL之间、约100IU/mL和约6000IU/mL之间、约100IU/mL和约5000IU/mL之间、约100IU/mL和约4000IU/mL之间、约100IU/mL和约3000IU/mL之间、约100IU/mL和约2000IU/mL之间、约100IU/mL和约1000IU/mL之间、约100IU/mL和约800IU/mL之间、约100IU/mL和约600IU/mL之间、约100IU/mL和约500IU/mL之间、约100IU/mL和约400IU/mL之间、约100IU/mL和约300IU/mL之间、约100IU/mL和约200IU/mL之间、约100IU/mL和约150IU/mL之间、约150IU/mL和约8000IU/mL之间、约150IU/mL和约6000IU/mL之间、约150IU/mL和约5000IU/mL之间、约150IU/mL和约4000IU/mL之间、约150IU/mL和约2000IU/mL之间、约150IU/mL和约1500IU/mL之间、约150IU/mL和约500IU/mL之间、约150IU/

mL和约250IU/mL之间、约250IU/mL和约8000IU/mL之间、约250IU/mL和约5000IU/mL之间、约250IU/mL和约2500IU/mL之间、约250IU/mL和约500IU/mL之间、约500IU/mL和约8000IU/mL之间、约500IU/mL和约5000IU/mL之间、或约500IU/mL和约2500IU/mL之间的催产素肽。在优选的实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物包括约50IU/mL和约1000IU/mL之间、约75IU/mL和约750IU/mL之间、或约100IU/mL和约600IU/mL之间的催产素肽。在一个实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. IDNO:1) 组成的人催产素。

[0050] 存在于制剂中的镁的量还可以以重量百分比(w/v)(每100mL溶液镁或 Mg^{2+} 的克数)、以mg/mL(每毫升溶液镁或 Mg^{2+} 的毫克数)、或以摩尔浓度(“M”-被定义为每升溶液镁或 Mg^{2+} 的摩尔数;或“mM”-被定义为每升溶液镁或 Mg^{2+} 的毫摩尔数)表示。

[0051] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是包含约1mg/mL和约30mg/mL之间的镁或镁离子(Mg^{2+})的液体制剂。在一些实施方式中,组合物包括约11mg/mL和约15mg/mL之间的镁或镁离子。在一些实施方式中,镁或镁离子在液体制剂中的量大于约(下限)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12mg/mL。在一些实施方式中,镁或镁离子在液体制剂中的量小于约(上限)30、25、20、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6或5mg/mL。即,镁或镁离子在液体制剂中的量是约1至30mg/mL的范围中的任何处,其中下限小于上限。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是这样的液体制剂,其包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间(优选约0.1mg/mL和约2mg/mL之间,更优选约0.15mg/mL和约1.5mg/mL之间,或约0.33mg/mL)的催产素肽和约1mg/mL和约30mg/mL之间(或约3mg/mL和约30mg/mL之间,约4mg/mL和约30mg/mL之间,约5mg/mL和约30mg/mL之间,约8mg/mL和约30mg/mL之间,约10mg/mL和约30mg/mL之间,优选约11mg/mL和约15mg/mL之间,或约13mg/mL,或约12mg/mL)的镁或 Mg^{2+} 。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是包含约50mM和约1500mM之间的镁或镁离子(Mg^{2+})的液体制剂。在一些实施方式中,镁或镁离子在液体制剂中的量大于约(下限)50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550或600mM。在一些实施方式中,镁或镁离子在液体制剂中的量小于约(上限)1500、1200、1000、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300或250mM。即,镁或镁离子在液体制剂中的量是约50至1500mM的范围中的任何处,其中下限小于上限。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是这样的液体制剂,其包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间(优选约50IU/mL和约1000IU/mL之间,更优选约75IU/mL和约750IU/mL之间,或约150IU/mL)的催产素肽和约1mg/mL和约30mg/mL之间(优选约11mg/mL和约15mg/mL之间,或约13mg/mL,或约12mg/mL)的镁或 Mg^{2+} 。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是这样的液体制剂,其包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间(优选约50IU/mL和约1000IU/mL之间,更优选约75IU/mL和约750IU/mL之间,或约150IU/mL)的催产素肽和约50mM和约1200mM之间(或约100mM和约1200mM之间,约150mM和约1200mM之间,约200mM和约1200mM之间,约300mM和约1200mM之间,约400mM和约1200mM之间,优选约400mM和约600mM之间,或约500mM)的镁或 Mg^{2+} 。

[0052] 任何镁盐(如水溶性镁盐)可用于在含镁催产素肽制剂中提供镁离子。用于含镁催产素肽制剂的镁盐可以基于多个因素选择,如可以在给予制剂时进行递送的游离镁离子的量、镁盐在液体制剂的介质中的溶解度、反离子的酸度/碱度、和/或盐的解离常数。例如,在液体制剂中,镁盐需要在液体介质中充分地可溶从而以与催产素肽产生协同或增强效果所需的浓度递送镁离子。在选择镁盐时,还可以考虑其它因素如与制剂中的其它物质的相容

性和反离子执行制剂中的其它功能的能力。例如,柠檬酸镁可充分地可溶于水溶液中以提供期望的镁量或期望的镁离子浓度;柠檬酸盐是药理学上可接受的;柠檬酸盐可以是缓冲剂的部分;以及柠檬酸镁可以为制剂添加可口的味道。含镁催产素肽制剂中的镁离子可以通过利用一种或多种镁盐进行提供。含镁催产素肽制剂中的镁盐可以是在制备含镁催产素肽制剂时初始使用的镁盐,或在含镁催产素肽制剂的制备期间原位形成的镁盐。例如,氯化镁可以最初在制备制剂时被使用;和在向制剂添加柠檬酸后,柠檬酸镁可以原位形成。在这样的实例中,通过氯化镁和柠檬酸镁提供含镁催产素肽制剂中的镁离子。

[0053] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物包括一种或多种镁盐,其选自柠檬酸镁、氯化镁、硫酸镁、醋酸镁、乳酸镁、硬脂酸镁、氧化镁、碳酸镁、甘氨酸镁、苹果酸(maltate)镁、牛磺酸镁、葡糖酸镁、琥珀酸镁、和焦磷酸镁。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是包含一定量镁盐(例如,柠檬酸镁或氯化镁)的液体制剂,从而提供约1mg/mL和约30mg/mL之间的镁。在一些实施方式中,组合物包括一定量的镁盐,从而提供约1mg/mL和约30mg/mL之间的镁离子(Mg^{2+})。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是包含一定量的一种或多种镁盐(例如,柠檬酸镁和/或氯化镁)的液体制剂,从而提供约1mg/mL和约30mg/mL之间的镁或镁离子(Mg^{2+})。在一些实施方式中,组合物包括定量的一种或多种镁盐,从而提供约11mg/mL和约15mg/mL之间的镁或镁离子。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是这样的液体制剂,其包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间(优选约0.1mg/mL和约2mg/mL之间,更优选约0.15mg/mL和约1.5mg/mL之间,或约0.33mg/mL)的催产素肽和一定量的镁盐(例如,柠檬酸镁或氯化镁),从而提供约1mg/mL和约30mg/mL之间(或约3mg/mL和约30mg/mL之间,约4mg/mL和约30mg/mL之间,约5mg/mL和约30mg/mL之间,约8mg/mL和约30mg/mL之间,约10mg/mL和约30mg/mL之间,优选约11mg/mL和约15mg/mL之间,或约13mg/mL,或约12mg/mL)的镁或 Mg^{2+} 。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是这样的液体制剂,其包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间(优选约50IU/mL和约1000IU/mL之间,更优选约75IU/mL和约750IU/mL之间,或约150IU/mL)的催产素肽和定量的一种或多种镁盐(例如,柠檬酸镁和/或氯化镁),从而提供约1mg/mL和约30mg/mL之间(优选约11mg/mL和约15mg/mL之间,或约13mg/mL,或约12mg/mL)的镁或 Mg^{2+} 。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物是这样的液体制剂,其包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间(优选约50IU/mL和约1000IU/mL之间,更优选约75IU/mL和约750IU/mL之间,或约150IU/mL)的催产素肽和定量的一种或多种镁盐(例如,柠檬酸镁和/或氯化镁),从而提供约50mM和约1200mM之间(或约100mM和约1200mM之间,约150mM和约1200mM之间,约200mM和约1200mM之间,约300mM和约1200mM之间,约400mM和约1200mM之间,优选约400mM和约600mM之间,或约500mM)的镁或 Mg^{2+} 。

[0054] 催产素肽和镁离子在本文所述的含镁催产素肽制剂或组合物中的相对量可以通过重量比或摩尔比进行限定。在制剂或组合物中的催产素肽的量和镁或镁离子的量之间的重量比称为“OT/Mg (w) 比”。例如,在具有约1:40的OT/Mg (w) 比的含镁催产素肽制剂或组合物中,针对存在于制剂或组合物中的每1mg的催产素肽,存在于制剂或组合物中的镁或镁离子为约40mg。在制剂或组合物中的催产素肽的量和镁或镁离子的量之间的摩尔比称为“OT/Mg (m) 比”。例如,在具有约1:1600的OT/Mg (m) 比的含镁催产素肽制剂或组合物中,针对存在于制剂或组合物中的每1 μ mol的催产素肽,存在于制剂或组合物中的镁或镁离子为约1600 μ

mol。

[0055] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物具有约1:1和约1:1000之间的OT/Mg (w) 比。在一些实施方式中,制剂或组合物中的OT/Mg (w) 比小于约(上限) 1:1、1:2、1:5、1:10、1:20、1:30、1:40、1:45、1:50、1:60、1:80、1:100或1:200。在一些实施方式中,制剂或组合物中的OT/Mg (w) 比大于约(下限) 1:1000、1:800、1:500、1:250、1:200、1:150、1:100、1:80、1:60、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10或1:5。即,制剂或组合物中的OT/Mg (w) 比为约1:1至1:1000的范围中的任何处,其中上限大于下限。在一些实施方式中,制剂或组合物具有约1:2和约1:200之间的OT/Mg (w) 比。在一些优选的实施方式中,制剂或组合物具有约1:30、约1:35、约1:40、约1:45、或约1:50的OT/Mg (w) 比。在一些实施方式中,制剂或组合物具有这样的OT/Mg (w) 比:约1:2和约1:1000之间、约1:2和约1:800之间、约1:2和约1:500之间、约1:2和约1:250之间、约1:2和约1:150之间、约1:2和约1:100之间、约1:2和约1:80之间、约1:2和约1:60之间、约1:2和约1:50之间、约1:2和约1:40之间、约1:2和约1:30之间、约1:2和约1:20之间、约1:2和约1:10之间、约1:2和约1:5之间、约1:5和约1:1000之间、约1:5和约1:800之间、约1:5和约1:500之间、约1:5和约1:200之间、约1:5和约1:100之间、约1:5和约1:80之间、约1:5和约1:60之间、约1:5和约1:50之间、约1:5和约1:40之间、约1:5和约1:30之间、约1:5和约1:20之间、约1:5和约1:10之间、约1:10和约1:1000之间、约1:10和约1:800之间、约1:10和约1:500之间、约1:10和约1:200之间、约1:10和约1:100之间、约1:10和约1:80之间、约1:10和约1:60之间、约1:10和约1:50之间、约1:10和约1:40之间、约1:10和约1:30之间、约1:10和约1:20之间、约1:20和约1:1000之间、约1:20和约1:800之间、约1:20和约1:500之间、约1:20和约1:200之间、约1:20和约1:100之间、约1:20和约1:80之间、约1:20和约1:70之间、约1:20和约1:60之间、约1:20和约1:50之间、约1:20和约1:40之间、约1:20和约1:30之间、约1:30和约1:1000之间、约1:30和约1:800之间、约1:30和约1:500之间、约1:30和约1:200之间、约1:30和约1:100之间、约1:30和约1:80之间、约1:30和约1:70之间、约1:30和约1:60之间、约1:30和约1:50之间、约1:30和约1:40之间、约1:35和约1:45之间、约1:40和约1:1000之间、约1:40和约1:800之间、约1:40和约1:500之间、约1:40和约1:200之间、约1:40和约1:100之间、约1:40和约1:80之间、约1:40和约1:70之间、约1:40和约1:60之间、约1:40和约1:50之间、约1:50和约1:1000之间、约1:50和约1:800之间、约1:50和约1:500之间、约1:50和约1:200之间、约1:50和约1:100之间、约1:50和约1:90之间、约1:50和约1:80之间、约1:50和约1:70之间、约1:50和约1:60之间、约1:60和约1:1000之间、约1:60和约1:800之间、约1:60和约1:500之间、约1:60和约1:200之间、约1:60和约1:100之间、约1:60和约1:90之间、约1:60和约1:80之间、约1:60和约1:70之间、约1:80和约1:1000之间、约1:80和约1:800之间、约1:80和约1:500之间、约1:80和约1:200之间、约1:80和约1:100之间、约1:100和约1:1000之间、约1:100和约1:800之间、约1:100和约1:500之间、约1:100和约1:200之间、约1:200和约1:1000之间、约1:200和约1:800之间、约1:200和约1:500、或约1:500和约1:1000之间。在一个实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1) 组成的人催产素。

[0056] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物具有约1:40和约1:40,000之间的OT/Mg (m) 比。在一些实施方式中,制剂或组合物中的OT/Mg摩尔比小于约(上限) 1:40、1:80、1:100、1:150、1:175、1:200、1:250、1:280、1:300、1:400、1:500、1:560、1:800、1:1000、1:

1100、1:1200、1:1600、1:1700、1:1800、1:2000、1:2400、1:3200、1:4000或1:8000。在一些实施方式中,制剂或组合物中的OT/Mg摩尔比大于约(下限)1:40000、1:30000、1:20000、1:10000、1:7500、1:5000、1:4000、1:3000、1:2500、1:2000、1:1600、1:1200、1:1100、1:1000、1:800、1:600、1:400或1:200。即,制剂或组合物中的OT/Mg (w) 比是约1:40至1:40000的范围中的任何处,其中上限大于下限。在一些实施方式中,制剂或组合物具有约1:80和约1:8000之间的OT/Mg (m) 比。在一些优选的实施方式中,制剂或组合物具有约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1200、约1:1400、约1:1600、约1:1700、约1:1800、或约1:2000的OT/Mg (m) 比。在一些实施方式中,制剂或组合物具有这样的OT/Mg (m) 比:约1:80和约1:40000之间、约1:80和约1:30000之间、约1:80和约1:20000之间、约1:80和约1:10000之间、约1:80和约1:7500之间、约1:80和约1:5000之间、约1:80和约1:3000之间、约1:80和约1:2000之间、约1:80和约1:1600之间、约1:80和约1:1200之间、约1:80和约1:800,之间约1:80和约1:400之间、约1:80和约1:200之间、约1:175和约1:40000之间、约1:175和约1:30000之间、约1:175和约1:20000之间、约1:175和约1:10000之间、约1:175和约1:5000之间、约1:175和约1:3000之间、约1:175和约1:2400之间、约1:175和约1:2000之间、约1:175和约1:1700之间、约1:175和约1:1600之间、约1:175和约1:1200之间、约1:175和约1:1100之间、约1:175和约1:800之间、约1:175和约1:560之间、约1:175和约1:400之间、约1:175和约1:280之间、约1:200和约1:40000之间、约1:200和约1:30000之间、约1:200和约1:20000之间、约1:200和约1:10000之间、约1:200和约1:5000之间、约1:200和约1:3000之间、约1:200和约1:2400之间、约1:200和约1:2000之间、约1:200和约1:1600之间、约1:200和约1:1200之间、约1:200和约1:800之间、约1:200和约1:400之间、约1:280和约1:40000之间、约1:280和约1:30000之间、约1:280和约1:20000之间、约1:280和约1:10000之间、约1:280和约1:5000之间、约1:280和约1:3000之间、约1:280和约1:2400之间、约1:280和约1:2000之间、约1:280和约1:1700之间、约1:280和约1:1600之间、约1:280和约1:1200之间、约1:280和约1:1100之间、约1:280和约1:800之间、约1:280和约1:560之间、约1:280和约1:400之间、约1:400和约1:40000之间、约1:400和约1:30000之间、约1:400和约1:20000之间、约1:400和约1:8000之间、约1:400和约1:4000之间、约1:400和约1:3000之间、约1:400和约1:2400之间、约1:400和约1:2000之间、约1:400和约1:1600之间、约1:400和约1:1200之间、约1:400和约1:800之间、约1:560和约1:40000之间、约1:560和约1:30000之间、约1:560和约1:20000之间、约1:560和约1:8000之间、约1:560和约1:4000之间、约1:560和约1:3000之间、约1:560和约1:2400之间、约1:560和约1:2000之间、约1:560和约1:1700之间、约1:560和约1:1600之间、约1:560和约1:1200、约1:560和约1:1100之间、约1:560和约1:800之间、约1:800和约1:40000之间、约1:800和约1:30000之间、约1:800和约1:20000之间、约1:800和约1:10000之间、约1:800和约1:5000之间、约1:800和约1:3000之间、约1:800和约1:2400之间、约1:800和约1:2000之间、约1:800和约1:1600之间、约1:800和约1:1200之间、约1:1100和约1:40000之间、约1:1100和约1:30000之间、约1:1100和约1:20000之间、约1:1100和约1:10000之间、约1:1100和约1:5000之间、约1:1100和约1:4000之间、约1:1100和约1:3000之间、约1:1100和约1:2400之间、约1:1100和约1:2000之间、约1:1100和约1:1700之间、约1:1100和约1:1600之间、约1:1200和约1:40000之间、约1:1200和约1:30000之间、约1:1200和约1:20000之间、约1:1200和约1:10000之间、约1:1200和约1:5000之间、约1:1200和约1:4000之间、约1:1200

和约1:3000之间、约1:1200和约1:2400之间、约1:1200和约1:2000之间、约1:1200和约1:1600之间、约1:1400和约1:1800之间、约1:1600和约1:40000之间、约1:1600和约1:30000之间、约1:1600和约1:20000之间、约1:1600和约1:10000之间、约1:1600和约1:5000之间、约1:1600和约1:3000之间、约1:1600和约1:2400之间、约1:1600和约1:2000之间、约1:1700和约1:40000之间、约1:1700和约1:30000之间、约1:1700和约1:20000之间、约1:1700和约1:10000之间、约1:1700和约1:5000之间、约1:1700和约1:3000之间、约1:1700和约1:2400之间、约1:1700和约1:2000之间、约1:2000和约1:40000之间、约1:2000和约1:30000之间、约1:2000和约1:20000之间、约1:2000和约1:10000之间、约1:2000和约1:5000之间、约1:2000和约1:4000之间、约1:2000和约1:3000之间、约1:2000和约1:2400之间、约1:2400和约1:40000之间、约1:2400和约1:30000之间、约1:2400和约1:20000之间、约1:2400和约1:10000之间、约1:2400和约1:5000之间、约1:2400和约1:4000之间、约1:2400和约1:3000之间、约1:3000和约1:40000之间、约1:3000和约1:30000之间、约1:3000和约1:20000之间、约1:3000和约1:10000之间、约1:3000和约1:4000之间、约1:4000和约1:40000之间、约1:4000和约1:30000之间、约1:4000和约1:20000之间、约1:4000和约1:10000之间、约1:8000和约1:40000之间、约1:8000和约1:30000之间、约1:8000和约1:20000之间、或约1:10000和约1:40000之间。在一个实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. IDNO:1) 组成的人催产素。

[0057] 在一些实施方式中,包含催产素肽和镁离子的含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括一种或多种药学上可接受的载体(因此构成药物组合物)和任选地其它成分,如赋形剂、媒介物(vehicle)、乳化剂、稳定剂、防腐剂、缓冲剂、和/或可以增强稳定性、递送、吸收、半衰期、效力、药代动力学、和/或药效学、减小不良副作用、或提供药物应用的其它优势的其它添加剂。示例性赋形剂包括增溶剂、表面活性剂和螯合剂。例如,制剂可包括甲基-β-环糊精(Me-β-CD)、依地酸二钠、精氨酸、山梨醇、NaCl、尼泊金甲酯钠(MP)、尼泊金丙酯钠(PP)、氯丁醇(CB)、苄醇、氯化锌、乙醇、二癸酰L-α-磷脂酰胆碱(DDPC)、聚山梨醇酯、乳糖、柠檬酸盐、酒石酸盐、醋酸盐、和/或磷酸盐。

[0058] 液体载体包括,但不限于,水、盐水、右旋糖水溶液、和二元醇类(特别(在等渗时)用于溶液)。载体还可以选自各种油,包括石油、动物、蔬菜或合成来源(例如花生油、橄榄油、大豆油、矿物油、芝麻油等)中的那些。适合的药物赋形剂包括,但不限于,淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、干脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。组合物可以经历传统药物工艺,如灭菌,并且可以含有传统药物添加剂,如防腐剂、稳定剂、还原剂、抗氧化剂、螯合剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、胶凝剂、调节渗透压力的盐、缓冲剂等。液体载体可以是低渗的或与体液等渗的并且可具有3.5-8.5的范围内的pH。在制备肽和/或蛋白质基组合物,具体地药物组合物时利用添加剂是本领域所熟知的。在一些实施方式中,组合物具有约2至约7的pH。在一些实施方式中,组合物具有约4至约7的pH。在优选的实施方式中,制剂/组合物的pH为约4.5。

[0059] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物可以进一步包括选自(A)-(K)的一种或多种黏膜递送增强剂:(A)增溶剂;(B)电荷改性剂;(C)pH控制剂;(D)降解酶抑制剂;(E)粘液溶解剂或粘液清除剂;(F)纤毛稳定剂(ciliostatic agent);(G)膜渗透增强剂;

(H) 上皮连接生理学调节剂,如一氧化氮(NO)刺激剂、壳聚糖、和壳聚糖衍生物;(I) 血管扩张剂;(J) 选择性运输增强剂;和(K) 稳定递送媒介物、载体、支持物或复合形成物质(催产素肽有效地与其组合、缔合、包含、包封或结合以使活性剂稳定用于增强的黏膜递送)。第(G) 组中的膜渗透增强剂可以是(i) 表面活性剂、(ii) 胆盐、(iii) 磷脂或脂肪酸添加剂,混合胶束、脂质体、或载体、(iv) 醇、(v) 烯胺、(vi) NO供体化合物、(vii) 长链两亲性分子、(viii) 小疏水渗透增强剂;(ix) 钠或水杨酸衍生物;(x) 乙酰乙酸甘油酯、(xi) 环糊精或 β -环糊精衍生物、(xii) 中链脂肪酸、(xiii) 螯合剂、(xiv) 氨基酸或其盐、(xv) N-乙酰基氨基酸或其盐、(xvi) 降解成选择的膜组分的酶、(xvii) 脂肪酸合成的抑制剂、(xviii) 胆固醇合成的抑制剂;或(xiv) (i) - (xviii) 的膜渗透增强剂的任意组合。在本发明的各种实施方式中,催产素肽可以与(A) - (K) 中所述的一种、两种、三种、四种或更多种的黏膜递送增强剂组合。这些黏膜递送增强剂可以在药学上可接受的制剂或递送媒介物中单独混合,或与催产素肽一起混合,或以其它方式与其组合。本文所述的含镁催产素肽制剂或组合物在将其递送至哺乳动物受试者的黏膜表面(例如,在鼻腔中)后可提供催产素肽的增加的生物利用度。

[0060] 本文所讨论的载体和添加剂的列表并不是完整的并且本领域技术人员可以选择来自药物制备中允许的化学品GRAS(公认安全的)列表的载体和赋形剂以及在局部和肠胃外制剂中由美国食品药品监督管理局目前允许的那些载体和赋形剂,和在未来被允许的那些载体和赋形剂。(也参见Wang et al., (1980) J. Parent. Drug Assn., 34:452-462; Wang et al., (1988) J. Parent. Sci. and Tech., 42:S4-S26)。

[0061] 在一些实施方式中,包含催产素肽和镁离子(其中在用于治疗自闭症谱系障碍时催产素肽和镁离子为产生协同或增强效果的量)的含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括一种或多种溶剂或赋形剂,其选自氯丁醇、苯甲烃铵(benzalkonium)、4-羟基苯甲酸甲酯、4-羟基苯甲酸丙酯、乙酸、柠檬酸、甘油、氯化钠、磷酸一氢钠、山梨醇和水。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物进一步包含氯丁醇、乙酸和水。

[0062] 在一些实施方式中,包含催产素肽和镁离子的含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括含壳聚糖赋形剂(例如, **ChiSys®**, <http://www.archimedespharma.com/productArchiDevChiSys.html>)。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括约1%的含壳聚糖赋形剂。在一些实施方式中,壳聚糖谷氨酸盐可优选用于鼻递送——由于其优良的吸收增强能力。在一些实施方式中,可以使用壳聚糖共聚物纳米颗粒,如含有壳聚糖谷氨酸盐和带负电聚合物(例如,三聚磷酸五钠)的纳米颗粒。硫醇化壳聚糖(例如用2-亚氨基硫烷(iminothiolane)共价修饰的壳聚糖)——其已用于含有胰岛素和还原型谷胱甘肽的微粒——也可用作本文所述的含镁催产素肽制剂或组合物中的赋形剂。

[0063] 在一些实施方式中,包含催产素肽和镁离子的含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括一种或多种凝胶化剂,使得催产素肽制剂在鼻腔中形成凝胶,因此增强催产素肽的鼻吸收。可用于本文所述的制剂和方法的凝胶化系统可以包括任意已知的凝胶化系统,如化学反应性果胶(pectin)基凝胶化系统(例如, **PecSys™**, Archimedes Pharma)和热反应性聚合物凝胶化系统(例如, **Pluronic®F127**, BASF)。**PecSys™**是低粘度果胶水溶液基溶液,作为细雾进行递送,其中每滴凝胶与鼻黏膜中的钙离子接触。其它低甲氧基果胶也可以,例如,以约1%浓度利用。**Pluronic®F127**含有环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物。凝胶化温度依据组分比例和最终制剂中利用的共聚物的量而改变。在大约18-20%wt/vol下的**Pluronic®F127**

在人鼻腔中的凝胶化已被证明,例如,如维生素B12凝胶补充剂(EnerB,Nature's Bounty, NY)和凝胶化舒马曲坦中使用的,其含有18%wt/vol Pluronic®F127和0.3%wt/vol Carbopol(阴离子生物粘着剂聚合物C934P)。单体比例和浓度可以针对预期的催产素制剂进行调节以确保25-37°C(在鼻腔中的典型温度34°C附近)下的凝胶化。如果凝胶化温度低于25°C,则制剂可在室温凝胶化;如果凝胶化温度在37°C以上,则制剂在与鼻黏膜接触时将不会完全凝胶化。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物可以进一步包括黏膜粘着剂如Carbopol。黏膜粘着剂的添加(例如,上至0.5%Carbopol的添加)可进一步降低凝胶化温度。

[0064] 在一些实施方式中,包含催产素肽和镁离子的含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括表面活性剂,如非离子表面活性剂(例如,聚山梨醇酯-80),和一种或多种缓冲剂、稳定剂、或调节剂(张度剂,tonicifier)。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括推进剂。鼻喷雾溶液的pH任选地在约pH 3.0和8.5之间,但是当期望时调节pH以优化带电大分子物质(例如,治疗蛋白质或肽)以基本上未电离状态的递送。利用的药物溶剂还可以是微酸性缓冲剂水溶液(pH 3-6)。在这些组合物中使用的适合缓冲剂如以上所述或如本领域以其它方式所知道的。其它组分可以被添加以增强或保持化学稳定性,包括防腐剂、表面活性剂、分散剂、或气体。适合的防腐剂包括,但不限于,苯酚、甲基对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸酯、m-甲酚、乙基汞硫代水杨酸钠、苯扎氯铵等。适合的表面活性剂包括,但不限于,油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯、聚山梨醇酯、卵磷脂、磷脂酰(phosphatidyl)胆碱、和各种长链甘油二酯和磷脂。适合的分散剂包括,但不限于,乙二胺四乙酸(EDTA)等。适合的气体包括,但不限于,氮、氦、氯氟碳(CFC)、氢氟碳(HFC)、二氧化碳、空气等。适合的稳定剂和张力剂(tonicifying agent)包括糖和其它多元醇、氨基酸、和有机和无机盐。在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括柠檬酸盐、琥珀酸盐或焦磷酸盐。

[0065] 在一些实施方式中,包含催产素肽和镁离子的含镁催产素肽制剂或组合物进一步包括能够上调催产素受体表达的剂,如IL-6。

[0066] 为了进一步增强催产素肽的黏膜递送,酶抑制剂,具体地,蛋白酶抑制剂可进一步包括在制剂中。蛋白酶抑制剂可以包括,但不限于,抗痛素(antipain)、奥代美宁(arphamenine)A和B、盐酸苯甲醚、AEBSF、CA-074、钙蛋白酶抑制剂I和II、钙蛋白酶抑制剂(calpeptin)、胃酶抑制剂A、放线酰胺素、氨肽酶抑制剂、苯丁抑制素、硼亮氨酸(boroleucine)、卡托普利(captopril)、氯代乙酰基-HOLeu-Ala-Gly-NH₂、DAPT、抑二肽素(diprotin)A和B、厄比内酯(ebelactone)A和B、甲羟菌素、亮抑蛋白酶肽、胰酰二肽、牛胰蛋白酶抑制剂、嘌呤霉素、BBi、大豆胰蛋白酶抑制剂、苯甲磺酰氟、E-64、胰凝乳蛋白酶抑制剂、1,10-菲咯啉、EDTA和EGTA。其它酶抑制剂如杆菌肽还可以包括在制剂中。

[0067] 为了增强催产素肽和镁离子递送进入或穿过黏膜表面和/或吸收,吸收增强剂可以包括在制剂中。这些增强剂可以增强组合物的释放或溶解度(例如,从制剂递送媒介物中)、扩散速率、渗透能力和时间、摄取、残留时间、稳定性、有效半衰期、峰或持续浓度水平、清除和其它期望的黏膜递送特性(例如,如在递送位置处所测量的)。因此,黏膜递送的增强可以通过任意多种机制发生,例如通过增加催产素肽的扩散、运输、持久性或稳定性、增加膜流体性、调节钙和调节细胞内或细胞旁路渗透的其它离子的可用性或作用、使黏膜组分(例如,脂质)溶解、改变黏膜组织中的非蛋白质和蛋白质巯基水平、增加穿过黏膜表面的

水流量、调节上皮连接生理学、减小黏膜上皮上的粘液的粘度、减小黏膜纤毛清除速率、和其它机制。

[0068] 黏膜吸收增强化合物可以包括,但不限于,表面活性剂、胆盐、二氢夫西地酸盐(dihydrofusidates)、生物粘着剂/黏膜粘着剂、磷脂添加剂、混合胶束、脂质体、或载体、醇、烯胺、阳离子聚合物、NO供体化合物、长链两亲性分子、小疏水渗透增强剂;钠或水杨酸衍生物、乙酰乙酸甘油酯、环糊精或 β -环糊精衍生物、中链脂肪酸、螯合剂、氨基酸或其盐、N-乙酰基氨基酸或其盐、粘液溶解(mucolytic)剂、特别针对选择的膜组分的酶、脂肪酸合成抑制剂和胆固醇合成抑制剂。

[0069] 本文描述和/或考虑的所有肽可以利用本领域通常已知的自动或手动固相合成技术通过化学合成进行制备。肽还可以利用本领域已知的分子重组技术进行制备。

[0070] 递送系统

[0071] 含镁催产素肽制剂或组合物可以适于颅面粘膜给予(例如,鼻、颊、舌下或眼睛给予)。在一些实施方式中,组合物可以进一步包括用于黏膜递送的装置。在一些实施方式中,组合物适于颊和/或舌下黏膜递送,其可以进一步包括用于颊和/或舌下黏膜给予的装置,如单位剂量容器、泵喷雾器、点滴器(dropper)、塑料挤瓶、无空气和无防腐剂喷雾器、雾化器、剂量吸入器和加压剂量吸入器。在一些实施方式中,组合物适于眼部递送,其可以进一步包括用于结膜给予的装置,如点滴器或塑料挤瓶。在一些实施方式中,组合物适于鼻内给予,其可以进一步包括鼻内给予装置,如点滴器、泵喷雾、塑料挤瓶、无空气和无防腐剂喷雾器、或鼻泵器件,例如,包括附接至气雾器的容器瓶的鼻泵器件。

[0072] 多年来,鼻内药物递送一直是研究和开发的主题,尽管只是在过去的十年中才已经设计出了有效递送物质的载体系统。(Sayani and Chien, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 1996,13:85-184)。鼻内递送具有多个优势特征,包括相对高的生物利用度、快速的吸收动力学和肝中首过效应的避免。在一些方面,鼻内给予可以允许递送催产素肽至鼻腔,而在其它方面中,鼻内给予可以允许靶向递送至鼻子和/或脑的颅神经。不愿受任意特定理论的约束,催产素肽的鼻内给予可以靶向嗅神经系统或三叉神经系统或两者。催产素肽可以以任意可应用的形式——包括但不限于液体制剂、固体制剂(例如,干粉末制剂)、凝胶制剂或乳液制剂——鼻内地进行递送。

[0073] 在催产素和镁离子的组合被鼻内地给予的实施方式中,组合物可以被制备为与分散剂和/或药学上可接受的稀释剂组合的液体气溶胶制剂。可选地,干粉末气溶胶制剂被考虑,并且可以含有精细粉碎固体形式的主题化合物和分散剂,允许使干粉末颗粒易于分散。在液体或干粉末气溶胶制剂的情况下,制剂被气溶胶化成小的、液体或固体颗粒,以便确保气溶胶化的剂量到达鼻道或肺的粘膜。术语“气溶胶颗粒”在本文中使用以描述适合于足够小的粒径的液体或固体颗粒,用于经鼻(在约10微米的范围内)或经肺(在约2-5微米的范围内)分布到靶向粘膜或肺泡膜。其它考虑包括递送装置的结构、制剂中的额外组分、和颗粒特性。药物的鼻或肺给予的这些方面在本领域是熟知的,并且制剂的处理、气溶胶化手段、和递送装置的结构在本领域普通技术人员的水平内。

[0074] 在一些实施方式中,在本文所述的方法中可用的含镁催产素肽制剂或组合物(其中在用于治疗自闭症谱系障碍时催产素肽和镁离子为产生协同或增强效果的量)利用用于鼻内递送的装置进行给予。装置可以是适合于鼻内给予含镁催产素肽制剂的任意装置。在

一些实施方式中,装置适合于递送催产素肽和镁离子至鼻腔内的具体区域。在一些实施方式中,装置适合于递送催产素肽和镁离子至鼻腔的下三分之二处。在一些实施方式中,装置适合于递送催产素肽和镁离子至鼻腔的上三分之一处。在一些实施方式中,装置适合于递送催产素肽至整个鼻道。

[0075] 在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置是鼻泵器件。在一些实施方式中,鼻泵器件包括衔接至泵致动器的容器瓶。在一些实施方式中,泵致动器被计量从而以指定液滴分布尺寸递送指定体积(例如约5至约1000 μ L,优选约50至约150 μ L,更优选约50 μ L或约100 μ L)。在一些实施方式中,鼻泵器件包括衔接至气雾器的容器瓶,例如由Aptar Pharma出售的Equadel泵。在一些实施方式中,一旦达到阈值,无论施加至泵的压力如何,用于鼻给予的装置都起作用。在一些实施方式中,用于鼻给予的装置是可以添加至注射器的黏膜雾化装置(例如,LMA[®]MAD NASAL[™])。针对大的哺乳动物中的给予,鼻泵器件可以包括衔接至泵致动器的容器瓶,该泵致动器被计量以递送更大的体积(例如,约100 μ L至约600 μ L,或更高)。

[0076] 在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置被设计用于递送多剂量的药物制剂。例如,鼻泵器件可以包括衔接至泵致动器的容器瓶,其中容器瓶容纳多剂量的液体制剂并且泵致动器被计量以递送指定体积——其是容纳在容器瓶中的液体制剂的一部分。在一些实施方式中,泵致动器被计量以每次喷雾递送约50 μ L的液体制剂。鼻泵器件可以包括用于阻止回流的过滤器以便减小污染物(例如,细菌)进入容器瓶。在一些实施方式中,鼻泵器件包括无金属路径用于递送液体制剂(例如,塑料路径)。在一些实施方式中,泵器件利用对 γ 辐射(用于使鼻器件灭菌)稳定的塑料材料。在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置装备有多剂量泵,其在泵致动器中包括微生物过滤器和自动闭塞机构,例如,美国专利号5,988,449中描述的喷雾装置。

[0077] 在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置是呼吸致动的鼻递送装置,如美国专利号7,784,460和7,854,227中描述的装置。这种装置可以改善向深入鼻腔的目标位置的递送。在一些实施方式中,标准计量剂量喷雾装置被并入到壳中,所述壳允许患者吹入接口件(mouthpiece)以致动该装置。在一些实施方式中,装置由并入传统机械喷雾泵(例如由Aptar Pharma出售的Equadel泵)的锥形密封接鼻件(nosepiece)和接口件、可充电弹簧和呼吸致动机构构成。系统可以用于单一剂量或多剂量递送。这种液体递送装置的一个实例为由OptiNose出售的OptiMist[™]装置。在使用时,装置的接鼻件被插入至鼻孔中并且接口件被吹入。这关闭了软腭,传递压力至鼻孔,打开在鼻中隔后提供气流的通道和允许空气离开其它鼻孔(双向流动)。由于装置被呼吸致动,所以小颗粒不能进入肺。对流动速率和粒径的修正允许具体鼻区域的靶向。

[0078] 在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置是单位剂量计量喷雾装置,其适合于含镁催产素肽制剂或组合物的单次给予。在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置是多剂量计量喷雾泵器件,其适合于催产素肽的重复给予。

[0079] 液滴大小、羽流体积(plume volume)和流动速率可以被修正以靶向具体鼻区域。液体喷雾器可以提供5和50微米之间的液滴大小,以便靶向嗅觉和/或呼吸上皮。较大的液滴主要沿着鼻咽向下移动并被吞咽,而较小的液滴则被靶向至肺组织。质量中值等效空气动力学直径(Mass Median Equivalent Aerodynamic Diameter,MMAD)用于指定液滴大小。鼻喷雾的pH被优化从而以大部分未电离状态递送带电荷的肽。鼻子一般会忍受具有约3-8

的pH的溶液。在饱和发生以及液体开始溢出鼻子之前,鼻黏膜一般可以吸收大约100 μ L的体积。因此,羽流体积可以上至(并包括)100 μ L。针对在大的哺乳动物中的使用,羽流体积可以上至(并包括)150 μ L或更高(例如,600 μ L或更高)。针对婴幼儿使用,或针对小动物(例如,啮齿动物,猫)中的兽医使用,可以使用较小的羽流体积(5-50 μ L)。

[0080] 在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置被符合人体工程学地设计以促进患者依从性,如具有侧面致动触发机构的泵器件。在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置包括作为封闭系统工作的计量喷雾泵,其不允许空气进入泵器件从而阻止来自空气传播病菌的污染。在一些实施方式中,用于鼻内递送的装置包括与过滤器一起工作的计量喷雾泵。通过装配在泵内的过滤器吸入通风空气(venting air),使空气传播病菌保持在泵器件外。在一些实施方式中,包括鼻泵器件的鼻内递送装置可进一步包括可以促进数据传输和治疗监测的微电子装置。

[0081] 在一些实施方式中,含镁催产素肽制剂或组合物包括催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子包含在本文所述的用于鼻内递送的装置的任一个中,和其中催产素肽和镁离子的浓度处于任意本文所述的浓度范围内,如同装置和浓度的每个和每一个组合被单独描述。

[0082] 方法

[0083] 术语“自闭症谱系障碍(ASD)”或“自闭症”指代一组复杂的大脑发育障碍。这些障碍在不同程度上表现为社交互动、言语和非言语沟通和重复行为的困难。关于2013年5月出版的第五版精神障碍诊断和统计手册(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,DSM-5),所有自闭症障碍都合并为ASD的一个伞状诊断。以前,它们被认为是不同的亚型,包括自闭症、儿童期崩解症,广泛性发育障碍-未另行规定(PDD-NOS)和Asperger综合征。参见<http://www.autismspeaks.org/what-autism>。本领域技术人员将认识到,自闭症谱系障碍的症状与许多其他精神病症有相当大的重叠。表现出与自闭症谱系障碍中显示的相似的症状的障碍的实例包括,但不限于,社交焦虑障碍、强迫症、社交(语用)沟通障碍、和神经发育障碍——包括但不限于注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、和Williams综合征。

[0084] DSM-5提供了ASD的诊断标准,包括:(A)跨多种情境下的社交沟通和社交互动中的持续性障碍,如目前或历史上通过以下说明性实例所显示的:(1)社会-情感互惠(social-emotional reciprocity)中的缺陷,例如,范围从异常社交方法和正常来回对话的失败;至减少分享兴趣、情感或感情;至未能发起或响应社交互动;(2)用于社交互动的非语言交际行为的缺陷,例如,范围从不良地整合言语和非言语沟通;至目光接触和肢体语言的异常或对手势的理解和使用的不足;至完全缺乏面部表达和非语言沟通;和(3)在发展、维持和理解关系方面的缺陷,例如,范围从调整行为到适应各种社会情境的困难;至难以分享富有想象力的游戏或交朋友;至对同龄人缺乏兴趣;和(B)受限制的、重复的行为、兴趣或活动模式,如目前或历史上通过以下说明性实例中的至少两个显示的:(1)刻板或重复的运动、对象的使用或言语(例如,简单的运动肌刻板症(motor stereotypies)、排列玩具或翻转物体、模仿言语、古怪短语(idiosyncratic phrases));(2)坚持同一性、不灵活地坚持常规、或仪式化模式或言语非语言行为(例如,小变化时的极度痛苦、过渡困难、僵化的思维模式、问候仪式、需要采取相同路径或每天吃食物);(3)强度或焦点异常的高度限制、固定兴趣

(例如,对异常物体的强烈依附或专注、过度限制或持续的兴趣);和(4)对感觉输入的高反应性或低反应性或对环境感官方面的不寻常兴趣(例如,对疼痛/温度的明显冷漠、对具体声音或纹理的不良反应、对物体的过度嗅闻或触摸、对光或运动的视觉迷恋)。参见<http://www.autismspeaks.org/what-autism/diagnosis/dsm-5-diagnostic-criteria>。

[0085] 自闭症谱系障碍(ASD)的特点是社交互动困难、沟通挑战和参与重复行为的倾向。然而,这三个核心区域的症状及其严重程度差异很大。ASD可能与智力残疾、运动协调困难和注意力及机体健康问题如睡眠和胃肠道紊乱相关联。ASD可能与精神症状(包括焦虑和抑郁)相关。参见,例如, Kim et al., *Autism* 2000, 4(2):117-132。

[0086] 已知催产素治疗多种病况,包括自闭症谱系障碍中的焦虑和社交及沟通缺陷。然而,已经观察到催产素在治疗自闭症谱系障碍中的社交和沟通缺陷中的效果在患者之间变化很大。催产素的受体可用性和受体亲和力的变化可能是效果变化的原因。使用催产素的商业制剂(例如, Syntocinon®)治疗ASD的临床努力由于缺乏效力和差的耐受性而受到损害。由于目前可用的催产素制剂的低效能和高体积,所以当通过鼻喷雾给予时,药物吸收量不足以发挥效力。本发明提供了以更有效的制剂和更低的体积给予催产素肽的方法,使得可以使用用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、或社交和沟通缺陷的鼻装置来递送有效量的制剂。

[0087] 在一方面,提供的是用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效量的催产素肽和镁离子,其中有效量通过鼻内给予以在鼻腔中容易吸收的体积进行递送。在一些实施方式中,使催产素肽和镁离子在鼻腔中容易吸收的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。

[0088] 在一方面,提供的是包括向对其有需要的受试者给予有效量的催产素肽和镁离子的方法,其中有效量通过鼻内给予以约5 μ L和约1000 μ L之间的体积进行递送。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。在一些实施方式中,方法被用于治疗与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状。在一些实施方式中,方法被用于治疗显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍。在一些实施方式中,方法用于减小社交和沟通缺陷。在一些实施方式中,方法被用于治疗或减少焦虑。

[0089] 镁参与生命和健康的多个方面,如能量产生、氧摄取、中枢神经系统功能、电解质平衡、葡萄糖代谢和肌肉活动。镁也被发现临床上有效减少患有自闭症谱系障碍的儿童的社交和沟通缺陷。参见 Mousain-Bosc et al., *Magnes. Res.* 2006, 19(1):53-62。本发明的催产素和镁离子的共同给予导致相对于单独给予催产素协同或增强的社交行为改善和焦虑减少。这些效果的潜在机制尚不清楚,但可能涉及N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)神经递质受体的非竞争性阻断、或作为变构调节剂的催产素受体作用的亲和力的增加、或两者。

[0090] 在一些方面,提供的是用于治疗自闭症谱系障碍的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些方面,提供的是用于缓解或减小与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和

镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些方面,提供的是用于治疗显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生缓解或减小症状的总体效果大于单独给予等剂量的催产素肽和镁盐的效果的总和。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生相比于在以等量给予单独使用的各个剂后将发生的更快的起效和/或更长的持续效果。与自闭症谱系障碍关联的症状的实例包括但不限于社交沟通和社交互动中的持续性缺陷、社交焦虑、和受限的重复行为、兴趣和活动。在患有自闭症谱系障碍的患者中也观察到的其它行为和特征包括对身体接触的厌恶、普遍的焦虑、单调的声音或无法调节声音的音量、未能发展同伴关系、缺乏共享的享受和兴趣以及缺乏社交或情感互惠。呈现类似于自闭症谱系障碍中表现的障碍的实例包括但不限于社交焦虑障碍、强迫症、社交(语用)沟通障碍、和神经发育障碍——包括但不限于注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、和Williams综合征。

[0091] Prader-Willi综合症是一种复杂的遗传病况,影响身体的许多部位,并且是由于染色体15的特定区域中的基因功能丧失引起的。患有Prader-Willi综合症的个体通常有轻度至中度的智力缺损和学习困难,以及许多表现出行为问题,包括脾气暴躁、顽固、操纵行为、以及包括抓挠皮肤在内的强迫行为。在患有Prader-Willi综合症的个体中经常观察到的其它症状是社交沟通和社交互动中的持续性缺陷、焦虑和易怒以及睡眠问题。

[0092] 在一些方面,提供的是用于治疗Prader-Willi综合症的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。在一些实施方式中,催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生的总体效果大于单独给予等剂量的催产素肽和镁盐的效果的总和。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生相比于在以等量给予单独使用的各个剂后将发生的更快的起效和/或更长的持续效果。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗Prader-Willi综合症的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中以液体制剂鼻内地给予有效剂量的催产素肽和镁离子,和给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。

[0093] 在一些方面,提供的是用于缓解或减小与Prader-Willi综合症关联的一种或多种症状的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。与Prader-Willi综合症关联的症状的实例包括但不限于社交沟通和社交互动中的持续性缺陷、焦虑和易怒、和睡眠问题。在一些实施方式中,催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生缓解或减小症状的总体效果大于单独给予等剂量的催产素肽和镁盐的效果的总和。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生相比于在以等量给予单独使用的各个剂后将发生的更快的起效和/或更长的持续效果。与Prader-Willi综合症关联的症状的实例包括但不限于社交沟通和社交互动中的持续性缺陷、焦虑和易怒、和睡眠问题。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗Prader-Willi综合症的方法,包括向对其有需要的受试者给予有

效剂量的催产素肽和镁离子,其中以液体制剂鼻内地给予有效剂量的催产素肽和镁离子,以及给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。

[0094] 在一些方面,提供的是用于治疗与Prader-Willi综合征关联的焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。在一些实施方式中,催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生缓解或减小焦虑的总体效果大于单独给予等剂量的催产素肽和镁盐的效果的总和。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生相比于在以等量给予单独使用的各个剂后将发生的更快的起效和/或更长的持续效果。在一个实施方式中,本发明提供用于治疗与Prader-Willi综合征关联的焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中以液体制剂鼻内地给予有效剂量的催产素肽和镁离子,以及给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。

[0095] 在一方面,本发明提供用于治疗社交和沟通缺陷的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一方面,本发明提供用于治疗焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生减小社交和沟通缺陷和/或焦虑的总体效果大于单独给予等剂量的催产素肽和镁盐的效果的总和。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。在一些实施方式中,社交和沟通缺陷是沟通技能和/或社交互动中的缺损、缺乏目光接触、和/或无法形成和/或保持社交关系。

[0096] 在一些方面,提供的是用于治疗与自闭症谱系障碍关联的焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。在一些实施方式中,催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生缓解或减小焦虑的总体效果大于单独给予等剂量的催产素肽和镁盐的效果的总和。在一些实施方式中,以一定剂量给予催产素肽和镁离子,该剂量产生相比于在以等量给予单独使用的各个剂后将发生的更快的起效和/或更长的持续效果。在一些实施方式中,催产素肽的量 and 镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000,包括这些比例之间的任意范围。

[0097] 可以同时地或相继地给予催产素肽和镁离子。在一些实施方式中,催产素肽与镁离子以相同的单位剂量被同时地给予。在一些实施方式中,催产素肽与镁离子同时地但以分开的单位剂量或制剂进行给予。在一些实施方式中,相继地给予催产素肽和镁离子。在一些实施方式中,在第一给予中向受试者给予镁离子,以及随后在第二给予中向受试者给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予镁离子后的约10分钟和约2小时之间给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予镁离子后的约10分钟和约2小时之间、约10分

钟和约1小时之间、约10分钟和约30分钟之间、约20分钟和约2小时之间、约20分钟和约1小时之间、约30分钟和约2小时之间或约30分钟和约1小时之间给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予镁离子后的约10分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约45分钟、约60分钟、约90分钟或约120分钟给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予镁离子后的约10分钟、约15分钟、约20分钟、或约30分钟给予催产素肽。在一个实施方式中,首先向受试者给予催产素肽,以及随后向受试者给予镁离子。在一些实施方式中,受试者是人。

[0098] 白细胞介素-6 (IL-6) 已被证明引起催产素受体表达在各种组织中的升高(例如, Young et al., J. Neuroendocrinology, 1997; 9: 859-65)。因此,血清IL-6水平可以被用作催产素的潜在效力的生物标记,例如,在与镁一起经鼻给予时。

[0099] 在一些方面,根据本文所述的用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,IL-6被用作受试者中给予催产素肽的效力的生物标记;并用于选择受试者用于该方法。在一些实施方式中,IL-6被用于选择受试者(例如,人)用于给予催产素肽(例如,与镁离子组合经鼻给予催产素肽)。

[0100] 在一些实施方式中,基于具有高水平的IL-6的受试者选择受试者进行治疗。与对照或参照相比,IL-6的水平可以高。在一些实施方式中,如果通过适当的统计分析确定IL-6水平显著大于对照或参照,则IL-6水平高于对照或参照。在一些实施方式中,如果IL-6的水平是大于对照或参照至少一个标准偏差,则IL-6水平高于对照或参照。在一些实施方式中,对照是在年龄和性别匹配的健康受试者中测定的IL-6的水平值。在一些实施方式中,参照是IL-6水平的报告值,如在年龄和性别匹配的健康受试者中的IL-6的报告值。在一些实施方式中,IL-6的水平被确定为来自受试者的样本(例如组织或流体样本)中的IL-6的水平,包括但不限于全血、血清、血浆、眼泪等。样本中的IL-6水平可以通过本领域已知的任意方法测定,例如通过免疫测定,例如基于ELISA的测定。参见例如Yang, C-J., et al. Neuroscience 284: 290-296, 2015; Emanuele, E., et al. Neuroscience letters 471 (3): 162-165, 2010; Ashwood, P., et al. Brain, behavior, and immunity 25 (1): 40-45, 2011; 和Malik, M., et al. Immunobiology 216 (1): 80-85, 2011。

[0101] 在一些实施方式中,用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,包括测量受试者中的IL-6的水平(例如,IL-6的血清水平)以及向具有高IL-6水平的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。

[0102] 在一方面,用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法(包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果)进一步包括向受试者给予有效量的白细胞介素-6 (IL-6)。在一些实施方式中,有效量的IL-6导致催产素受体 (OTR) 在受试者中的表达增加。

[0103] 在一些实施方式中,根据本文所述的任意方法——其中IL-6被给予至受试者,催产素肽和IL-6可以被同时地或相继地给予。在一些实施方式中,催产素肽与IL-6以相同的单位剂量同时地给予。在一些实施方式中,催产素肽与IL-6同时地但以分开的单位剂量或制剂给予。在一些实施方式中,相继地给予催产素肽和IL-6。在一些实施方式中,在第一给予中向受试者给予IL-6,以及随后在第二给予中向受试者给予催产素肽。在这些实施方式

中的一些中,在给予IL-6后的约1分钟和约4小时之间给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予IL-6后的约1分钟和约4小时之间、约10分钟和约4小时之间、约10分钟和约3小时之间、约10分钟和约2小时之间、约10分钟和约1小时之间、约10分钟和约30分钟之间、约20分钟和约4小时之间、约20分钟和约3小时之间、约20分钟和约2小时之间、约20分钟和约1小时之间、约30分钟和约4小时之间、约30分钟和约3小时之间、约30分钟和约2小时或约30分钟和约1小时之间给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予IL-6后的约1分钟、约10分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约45分钟、约60分钟、约90分钟、约120分钟、约150分钟、约180分钟、约210分钟、或约240分钟给予催产素肽。在这些实施方式中的一些中,在给予IL-6后的约10分钟、约15分钟、约20分钟、或约30分钟给予催产素肽。在一个实施方式中,首先向受试者给予催产素肽以及随后向受试者给予IL-6。在一些实施方式中,受试者是人。在这些实施方式中的一些中,在催产素肽和IL-6中的任一者或两者之前,或在催产素肽和IL-6中的任一者或两者之后,镁离子与催产素肽和/或IL-6同时地给予。

[0104] 可以通过相同途径或不同途径向对其有需要的受试者给予催产素肽和镁离子。在一些实施方式中,通过颅面粘膜给予(例如,鼻、颊、舌下或眼睛给予)给予催产素肽。在一个实施方式中,催产素肽和镁离子均在相同制剂中鼻内地给予。在一个实施方式中,通过颅面黏膜给予催产素肽以及系统地,例如,静脉内地、肌内地、口服地、皮下地、或鞘内地给予镁离子。

[0105] 在一些实施方式中,催产素肽通过鼻内给予进行给予。在一些实施方式中,催产素肽和镁离子通过鼻内给予进行给予。催产素肽和/或镁离子可以利用适合的用于鼻内递送的装置如本文所述的鼻递送装置给予至鼻腔内的黏膜组织。鼻腔内适合的区域包括,但不限于,鼻腔的下三分之二,或上三分之一,或整个鼻道。在一些实施方式中,催产素肽和/或镁离子给予至鼻腔的上三分之一。在一些实施方式中,催产素肽和/或镁离子给予至鼻腔的下三分之二。在一些实施方式中,催产素肽和/或镁离子具体地给予以到达鼻腔的下三分之二和上三分之一两者。在一些实施方式中,方法被提供用于治疗自闭症谱系障碍、与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状、或显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍,包括鼻内地向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中,方法被用于治疗社交和沟通缺陷或焦虑。

[0106] 在一些实施方式中,根据本文所述的任意方法——其中IL-6被给予至受试者,IL-6通过鼻内给予进行给予。可以利用适合的用于鼻内递送的装置如本文所述的鼻递送装置向鼻腔内的黏膜组织给予IL-6。在一些实施方式中,IL-6被系统地,例如,静脉内地、肌内地、口服地、皮下地、或鞘内地给予。

[0107] 在一些实施方式中,催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. IDNO:1)组成的人催产素。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约0.5 μ g至约2000 μ g。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约0.5 μ g至约1000 μ g、约1 μ g至约1000 μ g或约1 μ g至约2000 μ g。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约4 μ g至约1000 μ g、约8 μ g至约1000 μ g、约8 μ g至约800 μ g、约8 μ g至约500 μ g、约8 μ g至约400 μ g、约8 μ g至约300 μ g、约8 μ g至约200 μ g、约8 μ g至约100 μ g、约8 μ g至约80 μ g、约8 μ g至约50 μ g、约10 μ g至约1000 μ g、约10 μ g至约500 μ g、约10 μ g至约200 μ g、约10 μ g至约100 μ g、约16 μ g至约1000 μ g、约16 μ g至约800 μ g、约

16 μ g至约500 μ g、约16 μ g至约400 μ g、约16 μ g至约200 μ g、约16 μ g至约160 μ g、约16 μ g至约120 μ g、约16 μ g至约80 μ g、约20 μ g至约1000 μ g、约20 μ g至约800 μ g、约20 μ g至约500 μ g、约20 μ g至约200 μ g、约20 μ g至约100 μ g、约30 μ g至约1000 μ g、约30 μ g至约500 μ g、约30 μ g至约300 μ g、约30 μ g至约120 μ g、约30 μ g至约90 μ g、约50 μ g至约1000 μ g、约50 μ g至约500 μ g、约50 μ g至约250 μ g、约50 μ g至约100 μ g、或约50 μ g至约80 μ g。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约8 μ g、约16 μ g、约32 μ g、约48 μ g、约64 μ g、约80 μ g、约96 μ g、约128 μ g、约256 μ g、约10 μ g、约20 μ g、约30 μ g、约40 μ g、约50 μ g、约60 μ g、约70 μ g、约80 μ g、约90 μ g、约100 μ g、约120 μ g、约150 μ g、约200 μ g、约400 μ g、约600 μ g、约800 μ g或约100 μ g。在优选的实施方式中,有效剂量的催产素肽为约8 μ g至约120 μ g、约15 μ g至约120 μ g、约30 μ g至约120 μ g、或约66 μ g。

[0108] 在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约0.25IU至约1000IU。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约0.25IU至约500IU、约0.5IU至约500IU或约0.5IU至约1000IU。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约2IU至约500IU、约4IU至约500IU、约4IU至约400IU、约4IU至约250IU、约4IU至约200IU、约4IU至约150IU、约4IU至约100IU、约4IU至约50IU、约4IU至约40IU、约4IU至约25IU、约5IU至约500IU、约5IU至约250IU、约5IU至约100IU、约5IU至约50IU、约8IU至约500IU、约8IU至约400IU、约8IU至约250IU、约8IU至约200IU、约8IU至约100IU、约8IU至约80IU、约8IU至约60IU、约8IU至约40IU、约10IU至约500IU、约10IU至约400IU、约10IU至约250IU、约10IU至约100IU、约10IU至约50IU、约15IU至约500IU、约15IU至约250IU、约15IU至约150IU、约15IU至约60IU、约15IU至约45IU、约25IU至约500IU、约25IU至约250IU、约25IU至约125IU、约25IU至约50IU、或约25IU至约40IU。在一些实施方式中,有效剂量的催产素肽为约4IU、约8IU、约16IU、约24IU、约32IU、约40IU、约48IU、约64IU、约128IU、约5IU、约10IU、约15IU、约20IU、约25IU、约30IU、约35IU、约40IU、约45IU、约50IU、约60IU、约75IU、约100IU、约200IU、约300IU、约400IU或约50IU。在优选的实施方式中,有效剂量的催产素肽为约4IU至约60IU、约7.5IU至约60IU、约15IU至约60IU、或约30IU。

[0109] 在一个实施方式中,催产素在组合中的剂量或量是有效的,以提供自闭症谱系障碍或相关障碍的症状的临床上可测量的改善。催产素和镁离子的组合提供协同或增强效果以改善自闭症谱系障碍或相关障碍。在一些实施方式中,相对于作为单一剂给予的催产素的剂量以亚治疗(sub-therapeutically)有效剂量给予催产素。作为单一剂的催产素的剂量部分取决于给予途径。因此,本文所述的组合疗法中的催产素的剂量也将部分取决于给予途径。

[0110] 镁离子的最佳剂量可取决于具体障碍或症状、期望的协同或增强效果的类型、和其它因素如给予途径。可以在给予的镁离子的总量,或给予的制剂中的镁离子的浓度中测量最佳剂量。在一些实施方式中,给予的镁离子的有效剂量为约50 μ g至约68mg。在一些实施方式中,给予的镁离子的有效剂量为约50 μ g至约34mg、或约1mg至约3mg。在一些实施方式中,给予的镁离子的有效剂量为约1.3mg、或约2.6mg。在一些实施方式中,给予的镁离子的有效剂量为约1.2mg、或约2.4mg。在一些实施方式中,给予的镁离子的有效剂量为约50 μ g至约17mg、约50 μ g至约8mg、约50 μ g至约4mg、约50 μ g至约2mg、约50 μ g至约1mg、约50 μ g至约500 μ g、约100 μ g至约68mg、约100 μ g至约34mg、约100 μ g至约17mg、约100 μ g至约8mg、约100 μ g至约4mg、约100 μ g至约2mg、约100 μ g至约1mg、约100 μ g至约500 μ g、约200 μ g至约68mg、约200 μ g至

约34mg、约200μg至约17mg、约200μg至约8mg、约200μg至约4mg、约200μg至约2mg、约200μg至约1mg、约200μg至约500μg、约500μg至约68mg、约500μg至约34mg、约500μg至约17mg、约500μg至约8mg、约500μg至约5mg、约500μg至约4mg、约500μg至约3mg、约500μg至约2mg、约500μg至约1mg、约1mg至约68mg、约1mg至约34mg、约1mg至约17mg、约1mg至约8mg、约1mg至约6mg、约1mg至约5mg、约1mg至约4mg、约1mg至约3mg、约1mg至约2mg、约1.5mg至约8mg、约1.5mg至约6mg、约1.5mg至约5mg、约1.5mg至约4mg、约1.5mg至约3mg、约1.5mg至约2mg、约1.3mg至约2.6mg、或约1.2mg至约2.4mg。在一些实施方式中,利用镁盐(例如,柠檬酸镁和/或氯化镁)提供镁离子。

[0111] 在一些实施方式中,给予的镁盐包括氯化镁以及有效剂量的镁盐为约0.48mg至约600mg的氯化镁六水合物($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MW 203.3)。在一些实施方式中,有效剂量的氯化镁六水合物为约0.48mg至约300mg、约0.5mg至约150mg、约0.5mg至约75mg、约5mg至约150mg、约5mg至约75mg、约5mg至约50mg、约10mg至约600mg、约10mg至约300mg、约10mg至约150mg、约10mg至约75mg、约10mg至约50mg、约10mg至约30mg、或约12mg至约24mg。在一些优选的实施方式中,有效剂量的氯化镁六水合物为约6mg、约12mg、约18mg、约24mg或约30mg。

[0112] 在一些实施方式中,给予的镁盐是柠檬酸镁以及有效剂量的镁盐为约0.48mg至约600mg的柠檬酸镁。在一些实施方式中,柠檬酸镁(例如,二碱式无水柠檬酸镁, MW.214.4)的有效剂量为约0.48mg至约300mg、约0.5mg至约150mg、约0.5mg至约75mg、约5mg至约150mg、约5mg至约75mg、约5mg至约50mg、约10mg至约600mg、约10mg至约300mg、约10mg至约150mg、约10mg至约75mg、约10mg至约50mg、约10mg至约30mg、或约12mg至约24mg。在一些优选的实施方式中,柠檬酸镁(例如,二碱式无水柠檬酸镁, MW.214.4)的有效剂量为约6mg、约12mg、约18mg、约24mg或约30mg。在一些实施方式中,柠檬酸镁的有效剂量为约0.48mg至约12mg、约0.5mg至约10mg、约0.5mg至约8mg、约0.5mg至约5mg、约0.5mg至约2.5mg, 约0.5mg至约1mg、约1mg至约10mg、约1mg至约8mg、约1mg至约5mg、约1mg至约2mg、约2mg至约10mg、约2mg至约8mg、约2mg至约6mg、约2mg至约4mg、约3mg至约10mg、约4mg至约10mg、约4mg至约8mg、约4mg至约6mg、约5mg至约10mg、约5mg至约8mg、约5mg至约7mg、约5mg至约6mg、约6mg至约10mg、约6mg至约8mg、或约6mg至约7mg。如果其它镁盐取代柠檬酸镁,则该镁盐的有效剂量提供与柠檬酸镁提供的量相等的镁离子量。

[0113] 意图和理解的是,本文所述的每一和每一个剂量的镁离子可以与本文所述的每一和每一个剂量的催产素肽组合,如同每一和每一个组合被单独陈述。例如,在一些实施方式中,催产素肽的有效剂量为约0.5μg至约2000μg以及有效剂量的镁离子为约50μg至约68mg的镁。在一些实施方式中,催产素肽的有效剂量为约15μg至约120μg(例如,约60μg或约66μg)以及镁离子的有效剂量与约10mg至约30mg(例如,约12mg或约24mg)的柠檬酸镁提供的镁离子量相等。

[0114] 在一些实施方式中,提供的是用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予(例如通过鼻内给予)有效剂量的催产素肽和镁离子,其中给予的催产素肽的剂量和给予的镁离子的剂量之间的重量比在约1:1至约1:1000之间,优选约1:2至约1:200之间,更优选约1:20、约1:30、约1:35、约1:40、约1:45、约1:50、约1:60,或本文所述的用于含镁催产素肽制剂或组合物的任意OT/Mg(w)比。在一些实施方式中,方法被提供用于治疗自闭症谱

系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑，包括向对其有需要的受试者给予（例如通过鼻内给予）有效剂量的催产素肽和镁离子，其中给予的催产素肽的剂量和给予的镁离子的剂量之间的摩尔比在约1:40至约1:40000之间，优选约1:80至约1:8000之间，更优选约1:175、约1:280、约1:500、约1:560、约1:800、约1:1000、约1:1100、约1:1200、约1:1400、约1:1600、约1:1700、约1:1800、约1:2000、约1:2400、约1:3000，或本文所述的用于含镁催产素肽制剂或组合物的任意OT/Mg (m) 比。在这些实施方式中的一些中，催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID N0:1) 组成的人催产素。在这种实施方式中的一些中，由柠檬酸镁和/或氯化镁提供镁离子。在这些实施方式中的一些中，社交和沟通缺陷是沟通技能和/或社交互动中的缺损、缺乏目光接触、和/或无法形成和/或保持社交关系。

[0115] 在一个实施方式中，方法被提供用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑，包括向对其有需要的受试者鼻内地给予剂量为约0.5 μ g至约2000 μ g（例如，约8 μ g至约300 μ g、约15 μ g至约120 μ g或约66 μ g）的催产素肽和剂量为约50 μ g至约68mg、约50 μ g至约34mg、约1mg至约3mg、约1.3mg、或约2.6mg的镁或镁离子。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者鼻内地给予有效量的本文所述的含镁催产素肽制剂或组合物。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者以体积为约5 μ L和约1000 μ L之间的液体制剂鼻内地给予有效量的催产素肽和镁离子。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者鼻内地给予有效量的含镁催产素肽制剂或组合物——包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间（例如，约0.1mg/mL和约16mg/mL）的催产素和约1mg/mL和约30mg/mL之间的镁或镁离子。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者鼻内地给予有效量的含镁催产素肽制剂——包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间（例如，约0.1mg/mL和约16mg/mL或约0.15mg/mL和约1.5mg/mL）的催产素和约1%和约25%之间（按重量计）（例如，约1%至约15%或约10%至约14%）的柠檬酸镁。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者鼻内地给予有效量的含镁催产素肽制剂——包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间（例如，约50IU/mL和约8000IU/mL或约75IU/mL和约750IU/mL）的催产素和约1%和约25%之间（按重量计）（例如，约1%至约15%、约10%至约14%、或约12%）的柠檬酸镁。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者鼻内地给予有效量的含镁催产素肽制剂——包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间（例如，约0.1mg/mL和约16mg/mL或约0.15mg/mL和约1.5mg/mL）的催产素和约1%和约25%之间（按重量计）（例如，约1%至约15%、约8%至约12%、或约10%）的氯化镁六水合物。在一个实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者鼻内地给予有效量的含镁催产素肽制剂——包含约5IU/mL和约8000IU/mL之间（例如，约50IU/mL和约8000IU/mL或约75IU/mL和约750IU/mL）的催产素和约1%和约25%之间（按重量计）（例如，约1%至约15%、约8%至约12%、或约10%）的氯化镁六水合物。

[0116] 在一些实施方式中，有效剂量的催产素肽和镁离子包括在含有约0.1%至约2.8% (w/v) 的镁的水溶液中给予的约0.5 μ g (或0.25IU) 至约2000 μ g (或1000IU) 的催产素肽。在一些实施方式中，有效剂量的催产素肽和镁离子包括在含有约0.11%至约1.65% (w/v) 的镁的水溶液中给予的约8 μ g (或4IU) 至约1000 μ g (或500IU) 的催产素肽。在一些实施方式中，有效剂量的催产素肽和镁离子包括在含有约1.1%至约1.6% (例如，约1.2%或约1.35%) 镁

的水溶液中给予的约15 μ g (或7.5IU) 至约120 μ g (或约60IU) (例如, 约60 μ g或30IU) 的催产素肽。在一个实施方式中, 有效剂量的催产素肽和镁离子包括在含有约1.2%或约1.35%的镁的水溶液中给予的约60 μ g (或30IU) 的催产素肽。

[0117] 在一些实施方式中, 以液体制剂鼻内地给予有效剂量的催产素肽和镁离子, 和给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。在一些实施方式中, 给予的体积在约5 μ L和约500 μ L之间、约5 μ L和约250 μ L之间、约5 μ L和约100 μ L之间、约5 μ L和约50 μ L之间、约10 μ L和约1000 μ L之间、约10 μ L和约500 μ L之间、约10 μ L和约250 μ L之间、约10 μ L和约100 μ L之间、约25 μ L和约1000 μ L之间、约25 μ L和约500 μ L之间、约25 μ L和约250 μ L之间、约25 μ L和约100 μ L之间、约50 μ L和约1000 μ L之间、约50 μ L和约750 μ L之间、约50 μ L和约500 μ L之间、约50 μ L和约450 μ L之间、约50 μ L和约400 μ L之间、约50 μ L和约350 μ L之间、约50 μ L和约300 μ L之间、约50 μ L和约250 μ L之间、约50 μ L和约200 μ L之间、约50 μ L和约150 μ L之间、约100 μ L和约500 μ L之间、约100 μ L和约400 μ L之间、约100 μ L和约300 μ L之间、或约100 μ L和约200 μ L之间。在一些实施方式中, 给予的体积为约50 μ L、约100 μ L、约150 μ L、约200 μ L、约250 μ L、约300 μ L、约350 μ L、约400 μ L、约450 μ L、或约500 μ L。在一些实施方式中, 以包含在本文所述的鼻装置中的液体制剂鼻内地给予有效剂量的催产素肽和镁离子。

[0118] 本文所述的催产素肽和镁离子的组合可以用于治疗由催产素可治疗的任意社交和沟通缺陷, 如沟通技能和/或社交互动中的缺损、缺乏目光接触、和/或无法形成和/或保持社交关系。因此, 提供的是用于治疗社交和沟通缺陷的方法, 包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子, 其中社交和沟通缺陷是沟通技能和/或社交互动中的缺损、缺乏目光接触、和/或无法形成和/或保持社交关系。在一个实施方式中, 方法包括鼻内地向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子。在一些实施方式中, 催产素肽的量和镁或镁离子的量之间的摩尔比为约1:175、约1:280、约1:560、约1:1100、约1:1700、或约1:2000, 包括这些比例之间的任意范围。

[0119] 在一个实施方式中, 方法被提供用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑, 包括鼻内地向对其有需要的受试者 (例如, 人或兽医患者) 给予有效剂量的催产素肽和镁离子, 其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协同或增强效果。在一些实施方式中, 催产素肽是由Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1) 组成的人催产素。在一些实施方式中, 催产素肽的有效剂量为约0.5 μ g (或0.25IU) 至约2000 μ g (或1000IU), 优选约8 μ g (或4IU) 至约1000 μ g (或500IU), 更优选约15 μ g (或7.5IU) 至约120 μ g (或60IU)。在一些实施方式中, 镁离子的有效剂量为约50 μ g至约68mg。在一些实施方式中, 利用以提供约50 μ g至约68mg的镁的量给予的镁盐 (例如, 氯化镁和/或柠檬酸镁) 提供镁离子。在一些实施方式中, 通过利用约0.48mg至约600mg的柠檬酸镁提供有效剂量的镁离子。在一些实施方式中, 通过利用约0.42mg至约540mg的氯化镁六水合物提供有效剂量的镁离子。在一些实施方式中, 有效剂量的催产素肽和镁离子包括约15 μ g (或7.5IU) 至约120 μ g (或60IU) (例如, 约60 μ g或30IU) 的催产素肽——在含有约1.1%至约1.54% (例如, 约1.2%或约1.35%) (w/v) 镁的水溶液中给予。在一些实施方式中, 有效剂量的催产素肽和镁离子包括约10 μ g至约120 μ g (例如, 约66 μ g) 的催产素肽——在含有约10%至约14% (例如, 约12%) (w/v) 柠檬酸镁的水溶液中给予。

[0120] 套装

[0121] 本文提供的是用于进行本文所述的任意方法的套装。套装被提供用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑。在一些实施方式中,套装在适合的包装中包括催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子为用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑时产生协同或增强效果的量,和用于颅面粘膜给予(例如,鼻内给予)的装置。套装可以进一步包括蛋白酶抑制剂和/或至少一种吸收增强剂。套装可以进一步包括IL-6。其它套装可以进一步包括向用户和/或保健提供者提供用于进行本文所述的任意一种方法的信息的说明。套装可以进一步包括用于测量受试者中的IL-6水平的试剂/工具;和任选地用于预期鼻催产素和镁离子的效力的说明。

[0122] 还提供的是这样的套装,其包括包含在用于颅面粘膜给予的装置(例如,鼻内给予装置如鼻泵器件)和适合包装中的本文所述的含镁催产素肽制剂。套装可以进一步包括在对其有需要的受试者中给予含镁催产素肽制剂的说明。

[0123] 涉及将套装用于实施本发明的说明一般描述如何将套装的内容物用于实施本发明的方法。本发明的套装中提供的说明典型地为标签或包装插页(例如,包括在套装中的纸片)上的书面说明,但机器可读说明(例如,磁盘或光存储盘上携带的说明)也是可接受的。

[0124] 实施例

[0125] 可以通过参考以下实施例进一步理解本发明,所述实施例以示例的方式提供并且不意味着进行限制。

[0126] 实施例1:含镁催产素肽制剂的示例性制备

[0127] 实施例1A

[0128] 在pH4.5时为高渗且靶向的药物产品制剂由催产素USP(150IU/mL);氯化镁USP(作为六水合物或无水盐);柠檬酸USP(作为无水或一水合物形式);氢氧化钠NF;注射用无菌水USP组成。定量的组成在表1中提供。制剂中催产素与镁离子的摩尔比约为1:1679。所有成分均符合相应专论的药典(USP/NF)要求。

[0129] 表1

	组分	组成		功能
		mg/mL	wt %	
[0130]	催产素 USP ¹	150 IU	脚注 1	活性成分
	氯化镁 USP ²	101.7	10.2	螯合系统
	柠檬酸 USP ³	9.6	0.96	
	氢氧化钠 NF	qs pH 4.5	qs pH 4.5	pH 调节
	注射用无菌水 USP	qs	qs	溶剂
	总共	ca. 1000	100	

[0131] ¹使用的催产素的确切量是基于供应商分析证书的催产活性。

[0132] ²氯化镁的组成值代表六水合物的组成值;也可以使用无水盐,并相应调整组成。

[0133] ³柠檬酸的组成值代表无水形式的组成值;也可以使用一水合物,并相应调整组成。

[0134] 通过将成分溶解在注射用无菌水中,无菌过滤并在无防腐剂泵上快速填充到小瓶中来制造药物产品,并且通常根据2002年7月FDA鼻喷雾指导(FDA nasal spray guidance)进行测试。

[0135] 在一个实施例中,10-L批次(batch)的含镁催产素制剂根据表1中提供的组成进行

如下制备：用水将制剂容器填充至所需批次体积的约60%。在环境温度下搅拌的同时，以下面顺序添加所需量的：氯化钠、柠檬酸和氯化镁六水合物。材料容易地溶解。不需要加热，仅温和搅拌。随着添加1N NaOH，调节溶液的pH至4.5。（如果过度滴定，则可以使用10% HCl以反滴定至pH 4.5）。添加所需量的催产素并搅拌直至溶解。添加水以使该批次达到最终重量/体积。搅拌直到溶液均匀。

[0136] 实施例1B

[0137] 在pH 4.5时为等渗和靶向的药物产品制剂由催产素USP (150IU/mL)；柠檬酸镁；氯化钠USP；钠醋酸盐三水合物USP；冰乙酸USP；和注射用无菌水USP组成。定量的组成在表2中提供。制剂中的催产素与镁离子的摩尔比为约1:1992。选择4.5的目标pH——基于在此pH处或附近的最佳制剂稳定性 (Hawe, et al. Pharmaceut. Res. 2009, 26:1679-1688)。所有成分均符合相应专论的药典 (USP/NF) 要求。

[0138] 为了制备储备催产素溶液，在5mL玻璃容器中将冻干的催产素 (2mg) 添加至1mL的水 (USP)、0.9%生理盐水或磷酸盐缓冲盐水。搅拌溶液直至所有催产素溶解，并将pH调节至3.5和8.5之间，产生1mL的2mg/mL (约1000IU/mL) 液体催产素制剂。

[0139] 对于用作临床材料，催产素和赋形剂在现行的良好生产规范 (Good Manufacturing Practice) 下进行制造，并在填充到玻璃容器瓶中并用泵致动器密封之前进行最终灭菌 (通过0.2微米膜过滤器进行无菌过滤)。各种制剂浓度可以通过增加或减少催产素量经该实施例产生。大约从此1mL批次体积中获得10剂量的催产素。

[0140] 表2

成分	浓度 (mg/mL)
催产素USP	0.283
柠檬酸镁	120
氯化钠USP	4.675
钠醋酸盐三水合物USP	6.805
柠檬酸USP	pH 4.5
注射用无菌水USP	qs

[0142] 实施例2:大鼠社交行为模型

[0143] 用20μl (10μl/鼻孔) 的含有盐水、10μg催产素、12%柠檬酸镁和10μg催产素的组合 (催产素与镁离子的摩尔比为约1:1127)、或12%柠檬酸镁的溶液鼻内地治疗大鼠。在每个治疗组中使用八 (8) 只大鼠。在鼻药物给予后四十分钟，来自相同治疗组的两只动物被组成伙伴并放置在测试隔室中并记录它们的社交行为 (嗅闻、跟随、爬上和爬下、相互理毛 [修饰伙伴]、并打闹) 10分钟。社交互动上所花的时间显示在图1中。结果显示12%柠檬酸镁和10μg催产素的组合对改善社交行为的增强效果的证据。

[0144] 实施例3:大鼠焦虑模型

[0145] 实施例3A

[0146] 用20μl (10μl/鼻孔) 的含有盐水、10μg催产素、12%柠檬酸镁和10μg催产素的组合 (催产素与镁离子的摩尔比为约1:1127)、或12%柠檬酸镁的溶液鼻内地治疗大鼠。在每个治疗组中使用八 (8) 只大鼠。在鼻药物给予后五十分钟，将动物放置在八臂迷宫 (radial arm maze) 中并通过在5分钟时间段期间动物作出开放臂进入的次数来评估它们的焦虑。观

察到的开放臂进入的次数显示在图2中。结果显示12%柠檬酸镁和10 μ g催产素的组合对减小焦虑的协同效果的证据。

[0147] 实施例3B

[0148] 用20 μ l (10 μ l/鼻孔) 的含有盐水、3%柠檬酸镁、6%柠檬酸镁、16 μ g催产素、10 μ g催产素、3%柠檬酸镁和16 μ g催产素的组合(催产素与镁离子的摩尔比为约1:176)、或6%柠檬酸镁和10 μ g催产素的组合(催产素与镁离子的摩尔比为约1:563)的溶液鼻内地治疗大鼠。在每个治疗组中使用八(8)只大鼠。在鼻药物给予后三十分钟,将动物暴露于5分钟的升高的平台应激,随后立即放置在高架十字迷宫中持续5分钟。通过在5分钟时间段期间作出开放臂进入的次数来评估它们的焦虑。观察到的开放臂进入的次数显示在图3A和3B中。用3%柠檬酸镁和16 μ g催产素的组合(催产素与镁离子的摩尔比为约1:176)治疗的动物具有较低的焦虑——相比于用单独3%柠檬酸镁或单独16 μ g催产素治疗的动物,如通过增加的开放臂进入次数所指示的。相比之下,用6%柠檬酸镁和10 μ g催产素的组合(催产素与镁离子的摩尔比为约1:563)治疗的动物具有更大的焦虑——相比于用单独6%柠檬酸镁或单独10 μ g催产素治疗的动物,如通过减少的开放臂进入次数所指示的。

[0149] 为了进一步评估焦虑,测定开放臂进入的潜伏期、开放臂中所花的时间、和关闭臂进入的次数。

[0150] 用额外量的柠檬酸镁和催产素——包括,例如,单独6%柠檬酸镁、单独20 μ g催产素、和6%柠檬酸镁和20 μ g催产素的组合(催产素与镁离子的摩尔比为约1:281)——来重复这些实验。

[0151] 实施例4:单一受试者案例研究

[0152] 每天早晨和傍晚,诊断为自闭症谱系障碍的受试者(例如儿童)被鼻内地给予含有12和24IU之间的催产素液体制剂,持续3天的时间段。评估受试者的社交功能和焦虑。在4天冲洗后,每天早晨和傍晚,受试者被鼻内地给予含有3%和12%之间的柠檬酸镁液体制剂,持续3天的时间段,并评估受试者的社交功能和焦虑。在4天冲洗后,每天早晨和傍晚,受试者被鼻内地给予含有12和24IU之间的催产素和3%和12%之间的柠檬酸镁的组合物液体制剂,持续3天的时间段,并评估受试者的社交功能和焦虑。

[0153] 实施例5:人临床测试

[0154] 使用双盲、随机、安慰剂对照、平行设计,在年龄为18至55岁的诊断为自闭症谱系障碍的男性和女性受试者中测试利用催产素和镁的组合每天两次鼻内治疗6周疗程的效果。主要效力终点是在双盲治疗期之前和之后由自闭症诊断观察表-II(the Autism Diagnostic Observation Schedule-II)测量的社交互惠得分的变化。次要终点由以下一项或多项组成:

[0155] (1) 在双盲治疗期之前和完成时自闭症诊断观察表-II测量的沟通和限制及重复行为的分数的变化;

[0156] (2) 在双盲治疗期之前和完成时评估的由状态和特质焦虑量表(the State and Trait Anxiety Inventory)测量的焦虑变化;

[0157] (3) 在双盲治疗期之前和完成时评估的由流行病学研究中心抑郁量表(the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)测量的抑郁变化;

[0158] (4) 在双盲治疗期之前和完成时评估的对社交线索的眼睛注视变化;

- [0159] (5) 在试验期间由每两周记录的视频分析的面部和语音表达的变化;和
- [0160] (6) 试验期间由每两周评估的临床总体印象和全面功能评估分数(Clinical Global Impression and Global Assessment of Functioning scores)的变化。
- [0161] 研究纳入标准由以下组成:
- [0162] 1) 基于DSM-V诊断为自闭症谱系障碍;
- [0163] 2) 在自闭症诊断访谈-修订 (Autism Diagnostic Interview-Revised) 中互惠社交互动(领域A)的定性异常超过界限;和
- [0164] 3) 使用Wechsler成人智力量表III (Wechsler Adult Intelligent Scale-III) 测量的语言IQ85以上,全IQ 80以上。
- [0165] 研究纳入标准由以下组成:
- [0166] 1) 除纳入标准1) 外的初级精神病诊断;
- [0167] 2) 由于共患精神病诊断 (comorbid psychiatric diagnosis) 导致的当前不稳定性;
- [0168] 3) 随机化一个月内精神药物的药物或药物剂量变化的历史;
- [0169] 4) 目前用两类以上精神药物治疗;
- [0170] 5) 目前用阿托莫西汀 (atomoxetine) 或哌醋甲酯治疗;
- [0171] 6) 催产素持续治疗的历史;
- [0172] 7) 对催产素敏感的历史;
- [0173] 8) 癫痫发作或创伤性脑损伤意识丧失超过5分钟的历史;和
- [0174] 9) 酗酒或物质滥用或成瘾的历史。
- [0175] 实施例6:催产素和镁在社交焦虑障碍中的效果
- [0176] 符合第四版精神障碍诊断和统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 的广义社交恐怖症标准的受试者被随机化以用鼻安慰剂(盐水) 治疗——治疗A、单独用催产素 (30IU) 治疗——治疗B、单独用镁治疗 (10%) ——治疗C、或用催产素 (30IU) 加镁 (10%) 治疗——治疗D。
- [0177] 在1周的、单盲、安慰剂、磨合期(导入期,run-in period) 后,患者接受双盲、11周疗程的治疗A、B、C或D。患者每天两次,间隔大约12小时接受治疗。
- [0178] 任选地,在1周磨合期结束时和在11周疗程结束时采集血清IL-6水平。
- [0179] 测量基于临床全球印象全球改善项目 (the Clinical Global Impression Global Improvement Item) 的响应者数量(“大大改善”或“非常好的改善”);Liebowitz社交焦虑量表(the Liebowitz Social Anxiety Scale) 总分自基线的平均变化。任选地,IL-6的血清水平与IL-6作为效力的预测性生物标记来确定有效性的效力程度相关。
- [0180] 分析治疗组的效果。
- [0181] 示例性实施方式
- [0182] 本发明进一步通过以下实施方式描述。在适当和实际的情况下,实施方式中的每个的特征可与任意其它实施方式组合。
- [0183] 实施方式1. 在一个实施方式中,提供了用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中催产素肽和镁离子的共同给予产生协

同或增强效果。

[0184] 实施方式2.在实施方式1的进一步实施方式中,催产素肽与镁离子同时地给予。

[0185] 实施方式3.在实施方式1的进一步实施方式中,在给予镁离子之前或之后给予催产素肽。

[0186] 实施方式4.在实施方式1至3中任一项的进一步实施方式中,催产素肽通过颅面粘膜给予进行给予。

[0187] 实施方式5.在实施方式4的进一步实施方式中,催产素肽通过鼻内给予进行给予。

[0188] 实施方式6.在实施方式5的进一步实施方式中,催产素肽和镁离子通过鼻内给予进行给予。

[0189] 实施方式7.在实施方式1至6中任一项的进一步实施方式中,催产素肽的有效剂量为约0.5 μ g至约2000 μ g。

[0190] 实施方式8.在实施方式1至7中任一项的进一步实施方式中,镁离子的有效剂量为约50 μ g至约68mg。

[0191] 实施方式9.在实施方式1至8中任一项的进一步实施方式中,利用氯化镁和/或柠檬酸镁提供镁离子。

[0192] 实施方式10.在实施方式1的进一步实施方式中,有效剂量的催产素肽和镁离子包括约15 μ g至约120 μ g的催产素肽——在含有约1.1%至约1.6% (w/v) 的镁的水溶液中给予。

[0193] 实施方式11.在实施方式1的进一步实施方式中,有效剂量的催产素肽和镁离子的催产素与镁的摩尔比在约1:40至约1:40000之间。

[0194] 实施方式12.在实施方式1至11中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗自闭症谱系障碍。

[0195] 实施方式13.在实施方式1至11中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍。

[0196] 实施方式14.在实施方式13的进一步实施方式中,障碍是社交焦虑障碍、强迫症、社交(语用)沟通障碍、神经发育障碍、注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、或Williams综合征。

[0197] 实施方式15.在实施方式1至11中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗社交和沟通缺陷。

[0198] 实施方式16.在实施方式1至11中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗焦虑。

[0199] 实施方式17.在实施方式1至16中任一项的进一步实施方式中,催产素肽是人催产素(SEQ.ID NO:1)。

[0200] 实施方式18.在一个实施方式中,提供了用于治疗自闭症谱系障碍、显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍、社交和沟通缺陷、或焦虑的方法,包括向对其有需要的受试者给予有效剂量的催产素肽和镁离子,其中有效剂量的催产素肽和镁离子以液体制剂鼻内地给予,以及给予的液体制剂的体积在约5 μ L和约1000 μ L之间。

[0201] 实施方式19.在实施方式18的进一步实施方式中,催产素肽的有效剂量为约0.5 μ g至约2000 μ g。

[0202] 实施方式20.在实施方式18的进一步实施方式中,镁离子的有效剂量为约50 μ g至

约68mg。

[0203] 实施方式21.在实施方式18的进一步实施方式中,有效剂量的催产素肽和镁离子包括约15 μ g至约120 μ g的催产素肽——在含有约1.1%至约1.6% (w/v) 的镁的水溶液中给予。

[0204] 实施方式22.在实施方式18的进一步实施方式中,有效剂量的催产素肽和镁离子的催产素与镁的摩尔比在约1:40至约1:40000之间。

[0205] 实施方式23.在实施方式21或22的进一步实施方式中,给予的液体制剂的体积在约50 μ L和约200 μ L之间。

[0206] 实施方式24.在实施方式23的进一步实施方式中,利用计量鼻装置以1至4个单位,约50 μ L/单位给予液体制剂。

[0207] 实施方式25.在实施方式18至24中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗自闭症谱系障碍。

[0208] 实施方式26.在实施方式18至24中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗显示与自闭症谱系障碍关联的一种或多种症状的障碍。

[0209] 实施方式27.在实施方式26的进一步实施方式中,障碍是社交焦虑障碍、强迫症、社交(语用)沟通障碍、神经发育障碍、注意缺陷多动障碍、Prader-Willi综合征、Timothy综合征、Fragile-X综合征、Rett综合征、或Williams综合征。

[0210] 实施方式28.在实施方式18至24中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗社交和沟通缺陷。

[0211] 实施方式29.在实施方式18至24中任一项的进一步实施方式中,方法被用于治疗焦虑。

[0212] 实施方式30.在实施方式18至29中任一项的进一步实施方式中,催产素肽是人催产素 (SEQ.ID NO:1)。

[0213] 实施方式31.在实施方式18的进一步实施方式中,液体制剂被包含在鼻内给予装置中。

[0214] 实施方式32.在实施方式31的进一步实施方式中,鼻内给予装置是鼻泵器件。

[0215] 实施方式33.在实施方式32的进一步实施方式中,鼻泵器件包括附接至泵致动器的容器瓶。

[0216] 实施方式34.在实施方式33的进一步实施方式中,泵致动器被计量以递送约50 μ L的指定体积。

[0217] 实施方式35.在实施方式32的进一步实施方式中,鼻泵器件包括附接至气雾器的容器瓶。

[0218] 实施方式36.在实施方式32至35中任一项的进一步实施方式中,鼻泵器件包括以下中的一个或多个:

[0219] (i) 用于阻止回流的过滤器,

[0220] (ii) 无金属流体路径,和

[0221] (iii) 对 γ -辐射稳定的塑料材料。

[0222] 实施方式37.在一个实施方式中,提供了包含催产素肽和镁离子的组合物,其中催产素肽和镁离子为用于治疗焦虑时产生协同或增强效果的量。

[0223] 实施方式38.在实施方式37的进一步实施方式中,催产素肽是人催产素(SEQ.IDN0:1)。

[0224] 实施方式39.在实施方式37的进一步实施方式中,组合物是包含约0.01mg/mL和约16mg/mL之间催产素肽的液体制剂。

[0225] 实施方式40.在实施方式37的进一步实施方式中,组合物是包含一定量的镁盐的液体制剂,该量提供约3mg/mL和约30mg/mL之间的镁。

[0226] 实施方式41.在实施方式37的进一步实施方式中,催产素肽和镁离子的摩尔比在约1:40至约1:40000之间。

[0227] 实施方式42.在实施方式41的进一步实施方式中,摩尔比在约1:40至约1:800之间。

[0228] 实施方式43.在实施方式41的进一步实施方式中,摩尔比在约1:800至约1:40000之间。

[0229] 实施方式44.在实施方式37至43中任一项的进一步实施方式中,组合物进一步包括用于颅面粘膜给予的装置。

[0230] 实施方式45.在实施方式44的进一步实施方式中,催产素肽和镁离子被包含在用于颅面粘膜给予的装置中。

[0231] 实施方式46.在实施方式45的进一步实施方式中,装置用于鼻内给予。

[0232] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实施例详细地描述了前述发明,但是对于本领域技术人员来说明显的是,可以在不脱离本发明的情况下实践某些改变和修正。因此,描述和实施例不应解释为限制本发明的范围。

[0233] 本文引用的所有专利、专利申请、文件和文章均通过引用整体并入本文。

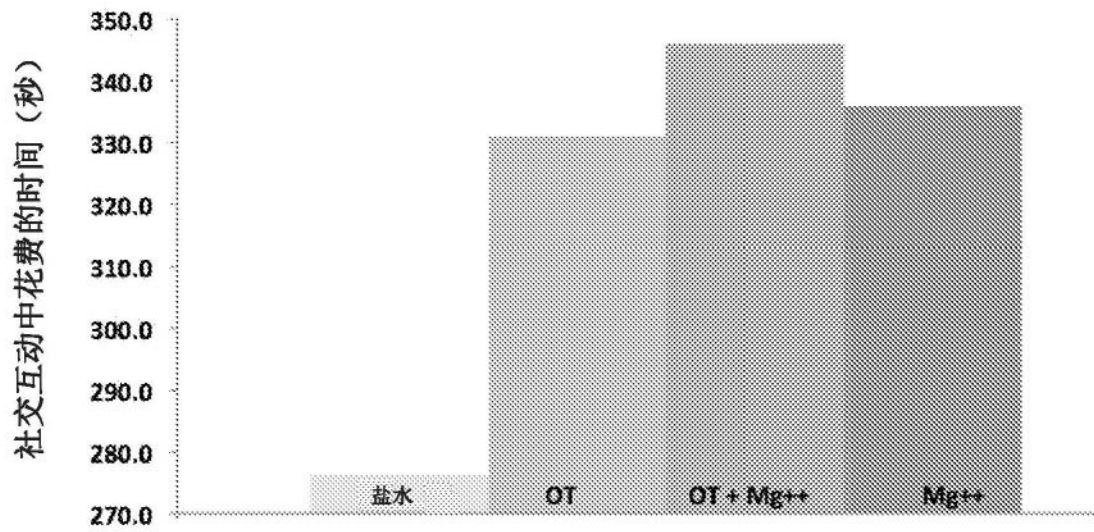


图1

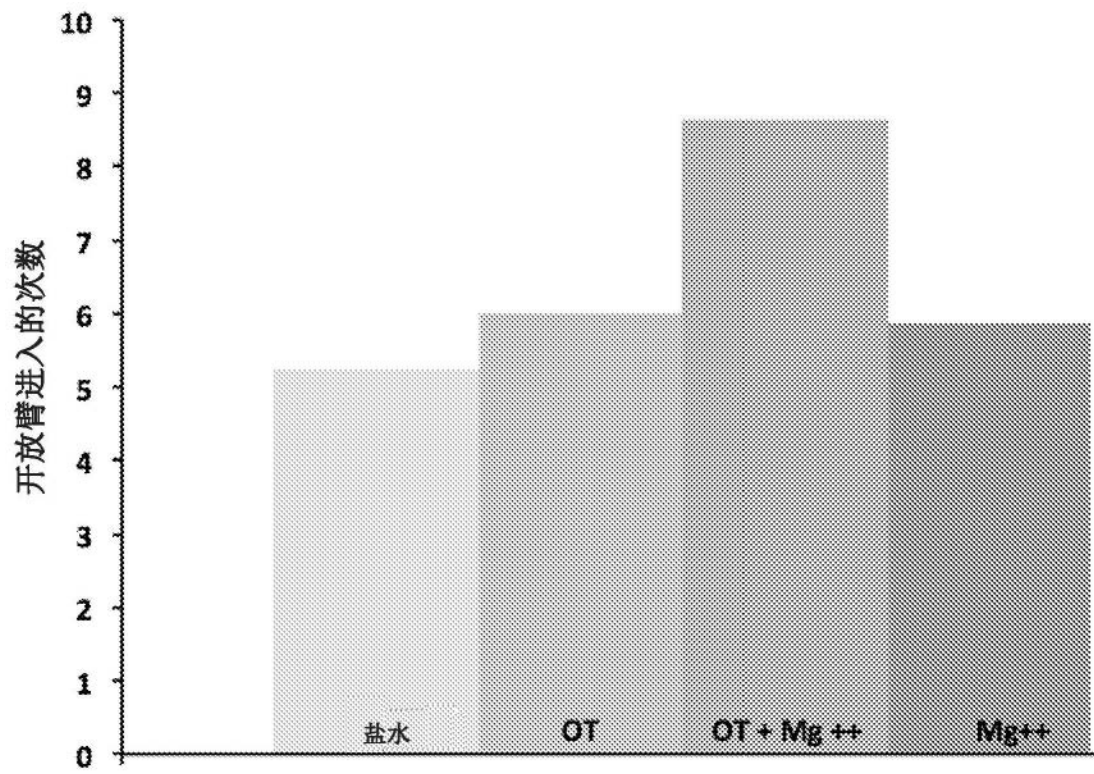


图2

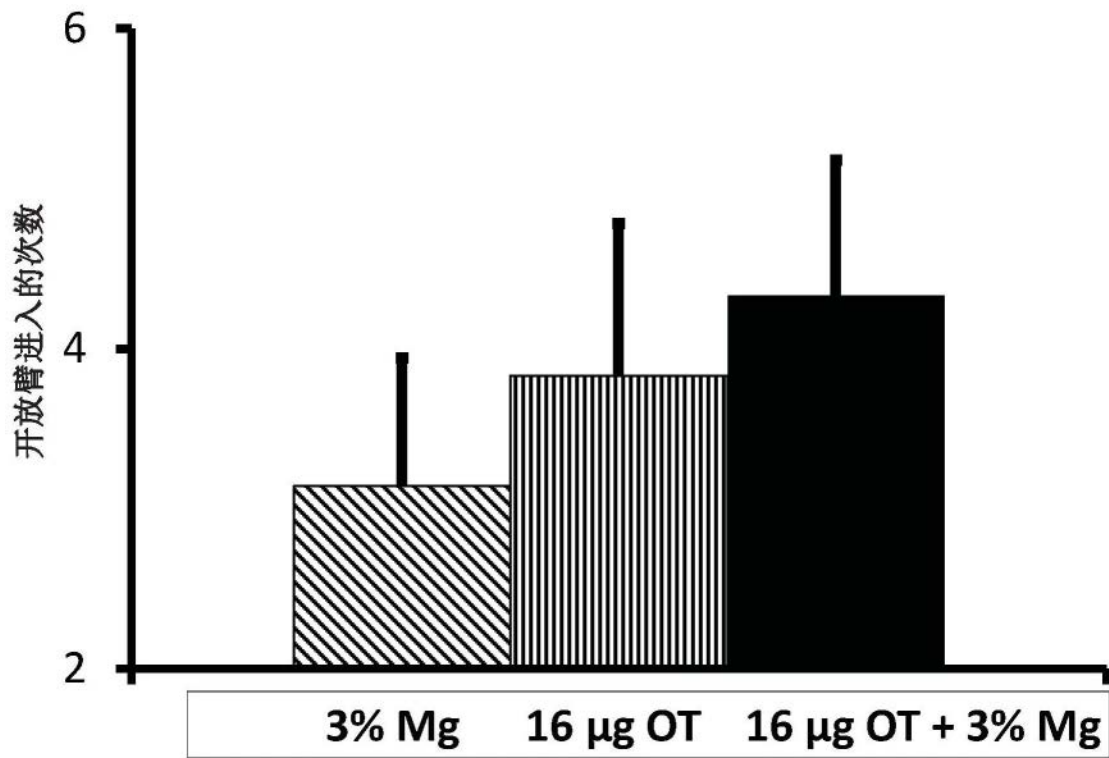


图3A

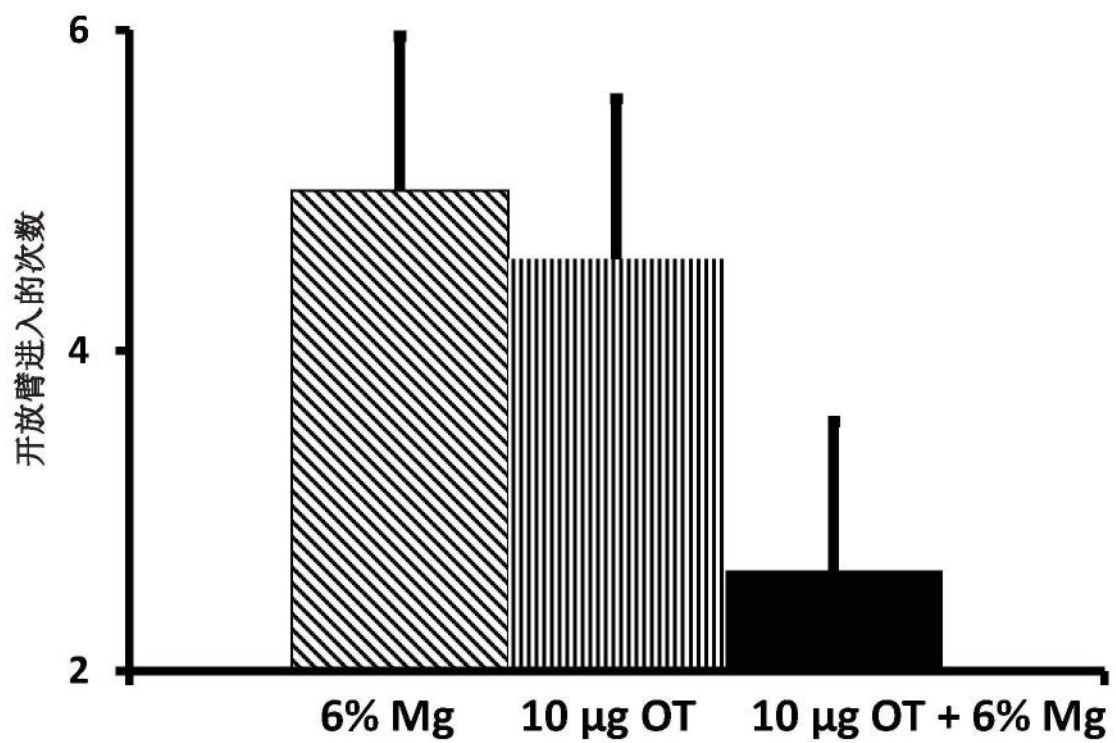


图3B

序列表

1	序列表信息	
1-1	文件名	Z18101156CPCN.D1.xml
1-2	DTD版本	V1_3
1-3	软件名称	WIPO Sequence
1-4	软件版本	2.0.0
1-5	生产日期	2023-02-01
2	基本信息	
2-1	当前申请: 知识产权局	CN
2-2	当前申请: 申请号	2023100344997
2-3	当前申请: 申请日	2017-04-12
2-4	当前申请: 申请人档案名	104545-0073-CN2
2-5	最早优先权申请: 知识产权局	US
2-6	最早优先权申请: 申请号	62/321,654
2-7	最早优先权申请: 申请日	2016-04-12
2-8zh	申请人姓名或名称	三叉神经股份公司
2-8en	申请人姓名或名称: 拉丁名称	TRIGEMINA, INC.
2-9zh	发明人姓名	D•卡森
2-9en	发明人姓名: 拉丁名称	Dean Carson
2-10zh	发明名称	含镁催产素制剂和应用方法
2-11	序列总量	1
3-1	序列	
3-1-1	序列号 [ID]	1
3-1-2	分子类型	AA
3-1-3	长度	9
3-1-4-1	特征 位置/限定符	source 1..9 mol_type=protein organism=synthetic construct
3-1-5	残基	CYIQNCPLG 9

摘要

本申请涉及含镁催产素制剂和应用方法。公开了用于治疗自闭症谱系障碍、相关障碍和这种障碍的症状的方法和组合物，包括共同给予催产素肽和镁离子。催产素肽和镁离子的共同给予导致对减小患有自闭症谱系障碍的患者中的社交和沟通缺陷的协同或增强效果。

Abstract

The present invention relates to MAGNESIUM-CONTAINING OXYTOCIN FORMULATIONS AND METHODS OF USE. Disclosed are methods and compositions for the treatment of autism spectrum disorder, related disorders and symptoms of such disorders, comprising co-administration of an oxytocin peptide and magnesium ions. Co-administration of an oxytocin peptide and magnesium ions results in a synergistic or enhanced effect on reducing social and communication deficits in a patient suffering from an autism spectrum disorder.