



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103977405 A

(43) 申请公布日 2014.08.13

(21) 申请号 201410166019.3

(22) 申请日 2010.09.17

(30) 优先权数据

61/243464 2009.09.17 US

(62) 分案原申请数据

201080052103.2 2010.09.17

(71) 申请人 北德克萨斯医学联合会

地址 德克萨斯州

(72) 发明人 I·E·丹霍夫

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 郭广迅

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61K 31/495(2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

(54) 发明名称

N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸
(HEPES)在疼痛控制和脱髓鞘损伤逆转中的作用

(57) 摘要

本文公开了 HEPES 和其衍生物的组合物以及 HEPES 和其衍生物在治疗与癌症相关的疼痛和包括化疗后认知损害的化疗后副作用的治疗用途。HEPES 也用于治疗神经变性疾病和神经疾病、脱髓鞘损伤以及与苯二氮䓬类、抗抑郁剂和其他神经药剂相关的副作用和脱瘾症状。

1. 药物组合物在制备用于在受试者中治疗采用抗抑郁剂、选择性血清素抑制剂 (SSRI) 或其他神经性药剂治疗后的脱瘾症状、副作用或者脱瘾症状和副作用两者的药物中的用途, 所述药物组合物包含:

N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物, 所述 N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以足以治疗采用一种或多种抗抑郁剂、一种或多种选择性血清素抑制剂 (SSRI) 或其他神经性药剂治疗之后的脱瘾症状、副作用或者脱瘾症状和副作用两者的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中; 和

一种或多种任选的赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合。

2. 权利要求 1 所述的用途, 其中, 基于体重计以 10-100mg/kg 每日一次给药所述组合物。

3. 权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述抗抑郁剂选自: 苯二氮䓬类、SSRIs、血清素-去甲肾上腺素重摄取抑制剂类 (SNRIs)、去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂 (NaSSAs)、去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (NRIs)、去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂 (NDRIs)、选择性血清素重摄取增强剂 (SSREs)、褪黑素能激动剂、三环类抗抑郁剂 (TCAs) 和单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)。

4. 权利要求 1 所述的用途, 其中, 所述 SSRIs 包括西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、齐美利定或它们的任意组合。

5. 药物组合物在制备用于在受试者中治疗一种或多种神经变性疾病、治疗一种或多种脱髓鞘疾病或治疗神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的药物中的用途, 所述药物组合物包含:

N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物, 所述 N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以足以治疗一种或多种神经变性疾病、一种或多种脱髓鞘疾病或神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中; 和

一种或多种任选的赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合。

6. 权利要求 5 所述的用途, 其中, 所述一种或多种脱髓鞘疾病包括: 多发性硬化、横贯性脊髓炎、德维克病、进行性多病灶性脑白质病、视神经炎、脑白质营养不良、格林-巴利综合征、夏科-马里-图思病或它们的任意组合。

7. 权利要求 5 所述的用途, 其中, 所述一种或多种神经变性疾病包括帕金森病、阿尔珀斯病、阿尔茨海默病、路格里克氏病、皮质基底节变性、克雅二氏病、额颞叶变性、亨廷顿舞蹈病、克拉伯病、多系统萎缩、多发性硬化、皮克病、原发性侧索硬化、进行性核上性麻痹、雷弗素姆氏病、山霍夫氏病、谢耳德氏病、脊髓性肌萎缩、斯-里-奥综合征或它们的任意组合。

8. 权利要求 5 所述的用途, 其中, 所述脱髓鞘疾病是多发性硬化。

9. 权利要求 5 所述的用途, 其中, 所述神经变性疾病是帕金森病。

10. 权利要求 5 所述的用途, 其中, 基于体重计以 10-100mg/kg 每日一次给药所述组合

物。

11. 药物组合物在制备用于在受试者中治疗与一种或多种神经疾病、一种或多种神经精神障碍或神经疾病和神经精神障碍两者相关的症状的药物中的用途,所述药物组合物包含:

N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸(HEPES)和其衍生物,所述N-2-羟基-乙基-哌嗪-N'-2-乙磺酸(HEPES)和其衍生物以足以治疗一种或多种神经变性疾病、一种或多种脱髓鞘疾病或神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中;和

一种或多种任选的赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合。

12. 权利要求11所述的用途,其中,所述一种或多种神经疾病或神经精神障碍包括脑性瘫痪、妥瑞综合征、舞蹈病、手足徐动症、双相情感障碍、精神分裂症或它们的任意组合。

13. 权利要求11所述的用途,其中,基于体重计以10-100mg/kg每日一次给药所述组合物。

N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 在疼痛控制 和脱髓鞘损伤逆转中的作用

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 9 月 17 日、申请号为 201080052103.2、发明名称为“N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 在疼痛控制和脱髓鞘损伤逆转中的作用”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明技术领域

[0003] 本发明一般涉及化疗后疼痛控制领域,更具体地,涉及 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 的组合物和 HEPES 作为疼痛控制剂的用途以及逆转脱髓鞘损伤的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 在不限定本发明范围的前提下,结合基于哌嗪的化合物和它们的衍生物的组合物和治疗用途来描述本发明的背景。

[0006] 授予 Bloomfield 的第 5,248,680 号美国专利 (1993) 描述了两性离子化合物,该两性离子化合物选自:牛磺酸 (2- 氨基乙磺酸)、2-(N- 吗啉) 乙磺酸 (MES)、N-(2- 乙酰氨基) 亚氨基二乙酸 (ADA)、哌嗪 -N,N' 二 (2- 乙磺酸) (PIPES)、N-(2- 乙酰氨基)-2- 氨基乙磺酸 (ACES)、N,N- 二 (2- 羟乙基)-2- 氨基乙磺酸 (BES)、3-(N- 吗啉) 丙磺酸 (MOPS)、N-N[三 (羟甲基)- 甲基]-2- 氨基乙磺酸 (TES)、N-2- 羟乙基哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES)、N-2- 羟乙基哌嗪 -N'-3- 丙磺酸 (HEPES)、2-(环己氨基) 乙磺酸 (CHES) 或 3-(环己氨基) 丙磺酸 (CAPS),以及它们的 N- 卤衍生物,所述 N- 卤衍生物可以通过刺激髓过氧化物酶活性,髓过氧化物酶反过来刺激在体内生成尤其导致增强的白三烯失活的次氯酸,来单独或联合用于治疗相关的临床疾病。

[0007] 授予 Theodore 和 Van Zandt 的第 5,716,959 号美国专利 (1998) 公开了取代的哌嗪两性离子组合物和用于治疗癌症、自身免疫性疾病、关节炎和其他哺乳动物疾病的方法,所述取代的哌嗪两性离子组合物含有例如,作为活性剂的 HEPES (N-2- 羟乙基哌嗪 -N'-2 乙磺酸)。

[0008] 第 20090149464 号美国专利申请 (Sergeant 等人,2009) 描述了 1,4- 二 (3- 氨基) 哌嗪衍生物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用来治疗神经变性疾病、相关的神经变性疾病、发育性疾病或癌症。本发明也涉及一些具体的 1,4- 二 (3- 氨基) 哌嗪衍生物和包含它们的药物组合物。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明描述了 HEPES 和其衍生物作为镇痛剂、抗肿瘤剂,用于稳定细胞膜,尤其是神经元膜和用于逆转脱髓鞘损伤的用途。本发明的分别的实施方案详述了 HEPES 在治疗神经变性疾病、脱髓鞘疾病、神经疾病中的用途以及还用于治疗如妥瑞综合征 (Tourette's syndrome) 的神经精神障碍的用途。如本文所描述的,HEPES 的组合物也用于治疗采用抗抑郁剂和选择性血清素抑制剂 (SSRI) 治疗之后的脱瘾症状 (withdrawal symptoms)、副作用或者脱瘾症状和副作用两者。HEPES 也用作镇痛剂去治疗与一种或多种癌症相关的疼痛和用于治疗化疗后的副作用,所述化疗后的副作用包括化疗后认知损害。

[0011] 在一种实施方案中,本发明公开了用于治疗在受试者中采用抗抑郁剂、选择性血清素抑制剂 (SSRI) 或其他神经药剂治疗之后的脱瘾症状、副作用或者脱瘾症状和副作用两者的药物组合物,所述药物组合物包含 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物,所述 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以足以治疗采用一种或多种抗抑郁剂、一种或多种选择性血清素抑制剂 (SSRI) 或其他神经药剂治疗之后的脱瘾症状、副作用或者脱瘾症状和副作用两者的量溶解于无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中。本发明的组合物可以任选地包含一种或多种赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合。在一个方面,将 HEPES 溶解在无菌水中用于口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药,并且基于体重计以 10-100mg/kg 每日一次给药所述组合物。在另一个方面,所述抗抑郁剂选自:苯二氮~~草~~类、SSRIs、血清素 - 去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (SNRIs)、去甲肾上腺素能和特异性 5- 羟色胺能抗抑郁剂 (NaSSAs)、去甲肾上腺素 (Norepinephrine, noradrenaline) 重摄取抑制剂 (NRIs)、去甲肾上腺素 - 多巴胺重摄取抑制剂 (NDRIs)、选择性血清素重摄取增强剂 (SSREs)、褪黑素能激动剂、三环类抗抑郁剂 (TCAs) 以及单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 并且所述 SSRIs 包括西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、齐美利定或它们的任意组合。

[0012] 在相关的实施方案中,本发明描述了在人受试者的受试者中治疗采用抗抑郁剂、选择性血清素抑制剂 (SSRI) 或其他神经药剂治疗之后的脱瘾症状、副作用或者脱瘾症状和副作用两者的方法,所述方法包括以下步骤:鉴定需要对采用抗抑郁剂、选择性血清素抑制剂 (SSRI) 或其他神经药剂治疗之后的脱瘾症状、副作用或者脱瘾症状和副作用两者进行治疗的受试者;和以 10-100mg/kg 体重的剂量每日一次给药溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中的 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物,其中所述药物组合物经口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药。在一个方面,所述抗抑郁剂包含苯二氮~~草~~类或其衍生物。

[0013] 在另一种实施方案中,本发明描述了用于在受试者中治疗一种或多种神经变性疾病、治疗一种或多种脱髓鞘疾病或治疗神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的药物组合物,所述药物组合物包含:N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以及一种或多种任选的赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合,所述 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以足以治疗一种或多种神经变性疾病、一种或多种脱髓鞘疾病或神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中。在一个方面,所述一种或多种脱髓鞘疾病包括:多发性硬化、横贯性脊髓炎、德维克病 (Devic's disease)、进行性多病灶性脑白质病、视神经炎、脑白质营养不良、格林 - 巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome)、夏科 - 马里 - 图思病 (Charcot-Marie-Tooth Disease) 或它们的任意组合。在另一个方面,所述一种或多种神经变性疾病包括帕金森病、阿尔珀斯病 (Alper's disease)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、路格里克氏病 (Lou Gehrig's Disease)、皮质基底节变性、克雅二氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶变性、亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease)、克拉伯病 (Krabbe's disease)、多系统萎缩、多发性硬化、皮克病 (Pick's

disease)、原发性侧索硬化、进行性核上性麻痹、雷弗素姆氏病 (Refsum's disease)、山霍夫氏病 (Sandhoff disease)、谢耳德氏病 (Schilder's disease)、脊髓性肌萎缩、斯-里-奥综合征 (Steele-Richardson-Olszewski disease) 或它们的任意组合。在具体方面,脱髓鞘疾病是多发性硬化,而神经变性疾病是帕金森病。在又一个方面,将 HEPES 溶解在无菌注射用水中用于口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药,基于体重计以 10-100mg/kg 每日一次给药所述组合物,并且所述组合物通过恢复、修复和 / 或再生髓鞘来治疗一种或多种脱髓鞘疾病。

[0014] 在又一种实施方案中,本发明描述了在人受试者中治疗一种或多种神经变性疾病、治疗受试者的一种或多种脱髓鞘疾病或神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的方法,所述方法包括以下步骤:(i) 鉴定需要对一种或多种神经变性疾病进行治疗、需要治疗一种或多种脱髓鞘疾病或神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的受试者;和(ii) 以 10-100mg/kg 体重的剂量每日一次给药溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中的包含 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物的药物组合物,其中所述药物组合物经口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药。在本发明方案的具体方面,所述脱髓鞘疾病是多发性硬化,而所述神经变性疾病是帕金森病,并且所述组合物通过恢复、修复和 / 或再生髓鞘来治疗一种或多种脱髓鞘疾病。

[0015] 本发明的另一种实施方案涉及用于在受试者中治疗与一种或多种神经疾病、一种或多种神经精神障碍或神经疾病和神经精神障碍两者相关的症状的药物组合物,所述药物组合物包含:以足以治疗一种或多种神经变性疾病、一种或多种脱髓鞘疾病或神经变性疾病和脱髓鞘疾病两者的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中的 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物。如本发明所描述的组合物可以任选地包含一种或多种赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合。在一个方面,所述一种或多种神经疾病或神经精神障碍包括脑性瘫痪、妥瑞综合征 (Tourette's syndrome)、舞蹈病 (chorea)、手足徐动症、双相紊乱、精神分裂症或它们的任意组合。在另一个方面,将 HEPES 溶解在无菌注射用水中用于口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药。在又一个方面,基于体重计以 10-100mg/kg 每日一次给药所述组合物。

[0016] 在一种实施方案中,本发明详述了用于在人受试者中治疗与一种或多种神经疾病、一种或多种神经精神障碍或神经疾病和神经精神障碍两者相关的症状的方法,所述方法包括以下步骤:鉴定需要对与一种或多种神经疾病、一种或多种神经精神障碍或神经疾病和神经精神障碍两者相关的症状进行治疗的受试者;和以 10-100mg/kg 体重的剂量每日一次给药溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中的 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物的药物组合物,其中所述药物组合物经口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药。在本发明方法的一个方面,所述神经疾病是脑性瘫痪、舞蹈病 (chorea) 或手足徐动症,而所述神经精神障碍是妥瑞综合征。

[0017] 本发明的一种实施方案公开了用于在受试者中治疗与癌症相关的疼痛、癌症治疗之后的副作用或者与癌症相关的疼痛和癌症治疗后的副作用两者的药物组合物,所述癌症治疗后的副作用包括化疗后认知损害,所述药物组合物包含:N-2- 羟基 - 乙基 - 哌

啉-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以及一种或多种任选的赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合,所述 N-2-羟基-乙基-哌啉-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以足以治疗与癌症相关的疼痛、癌症治疗之后的副作用或者与癌症相关的疼痛和癌症治疗后的副作用两者的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中,所述癌症治疗后的副作用包括化疗后认知损害。在一个方面,所述组合物用于治疗与胰腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、黑色素瘤、脑瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌和膀胱癌相关的疼痛。在另一个方面,所述组合物用于治疗在乳腺癌治疗之后的化疗后认知损害。在又一个方面,将 HEPES 溶解在无菌注射用水中,用于口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药,并且基于体重计以 10-100mg/kg 每日一次给药所述 HEPES。

[0018] 在相关的实施方案中,本发明公开了在人受试者中治疗与癌症相关的疼痛、癌症治疗后的副作用或癌症相关的疼痛和癌症治疗后的副作用两者的方法,所述癌症治疗后的副作用包括化疗后认知损害,所述方法包括以下步骤:(i) 鉴定需要对与癌症相关的疼痛、癌症治疗后的副作用或癌症相关的疼痛和癌症治疗后的副作用两者进行治疗的受试者,所述癌症治疗后的副作用包括化疗后认知损害;和(ii) 以 10-100mg/kg 体重的剂量每日一次给药溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中的包含 N-2-羟基-乙基-哌啉-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物的药物组合物,其中所述药物组合物经口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药。在具体方面,所述组合物用于治疗与胰腺癌相关的疼痛并且用于治疗乳腺癌治疗后的化疗后认知损害。

[0019] 在一种实施方案中,本发明公开了用于在受试者中治疗胰腺癌的药物组合物,所述药物组合物包含:N-2-羟基-乙基-哌啉-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以及一种或多种任选的赋形剂、稀释剂、缓释剂或控释剂、着色剂、防腐剂或它们的任意组合,所述 N-2-羟基-乙基-哌啉-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物以足以治疗胰腺癌的量溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中。

[0020] 在另一种实施方案中,本发明是在人受试者中治疗胰腺癌的方法,所述方法包括以下步骤:鉴定需要对胰腺癌进行治疗的受试者和以 10-100mg/kg 体重的剂量每日一次给药药物组合物,所述药物组合物包含溶解在无菌水、缓冲液、盐水或其他药学上可接受的载体中的 N-2-羟基-乙基-哌啉-N'-2-乙磺酸 (HEPES) 和其衍生物,其中所述药物组合物经口服给药、皮下给药、肠胃外给药、静脉内给药、腹腔内给药或肌肉内给药。

[0021] 附图的简要说明

[0022] 无。

[0023] 发明详述

[0024] 尽管在下文中详细讨论了本发明的多种实施方案的制备和使用,但应当认识到本发明提供了多种可适用的发明构思,所述的发明构思可以在大量的具体环境下进行实施。在本文中讨论的具体实施方案仅仅是为了举例说明制备和使用本发明的具体方式,而不限制本发明的范围。

[0025] 为了便于理解本发明,在下文中定义了多个术语。本文中所定义的术语具有本发明相关领域的普通技术人员通常所理解的意义。术语例如“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”无意于仅指单个的实体,而是包括用具体例子举例说明的一般的类。本文的术语用

于描述本发明的具体实施方案,但是它们的使用不限制本发明,除非在权利要求中指出。

[0026] 如在本发明的各种实施方案中所使用的,术语“PEPES”是指 N-2- 羟乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 ($C_8H_{18}N_2O_4S$)。

[0027] 如本文所使用的术语“脱瘾症状”意图包括本领域技术人员已知的伴随麻醉物质或毒品摄取的强迫中止的那些症状,并且包括呕吐、重度肌肉 痉挛、激动、从鼻和双眼流泪 (lacrimation from the nose and eyes)、不可控制的排尿、恶心,以及在重度病例中抽搐、呼吸衰竭和心脏骤停。

[0028] 如本文所使用的,术语“神经变性疾病”(或“神经疾病”)是指尤其涉及脑的神经系统疾病或障碍,其表现为脑或神经机能障碍的症状特性,例如短期或长期记忆丧失或缺损、痴呆、认知缺损、平衡与协调问题以及情绪和行为缺陷。

[0029] 术语“脱髓鞘疾病”是指导致轴突周围髓磷脂降解或丢失的任何病理过程,包括但不限于:多发性硬化和格林 - 巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome)。如本文所使用的,术语“多发性硬化”是指解剖学特征为产生以下症状的脑和脊髓中的硬化斑块的中枢神经系统脱髓鞘紊乱,所述症状包括(但不限于):视力丧失、复视、眼球震颤、构音障碍、虚弱、感觉异常和膀胱异常。

[0030] 如本文所使用的,术语“神经精神障碍”是指具有减弱的 NMDA 受体介导的神经传递的病理生理组分 (pathophysiological component) 的疾病。该种障碍的实例包括精神分裂症、阿尔茨海默病、自闭症、抑郁症、良性健忘症、儿童学习障碍、闭合性颅脑损伤和注意力缺失症。

[0031] 如本文所使用的,术语“癌症”是指以不受控制或不受调节的细胞增殖、降低的细胞分化、不适当地侵害周围组织的能力和/或在异常位置建立新的生长为特征的细胞紊乱。该术语还包括但不限于:实体瘤和血行肿瘤。术语“癌症”涵盖皮肤、组织、器官、骨、软骨、血液和血管的疾病并且包括原发性癌症和转移性癌症。如本文所使用的,术语“化疗”被定义为采用化学物质治疗疾病。本文使用的化疗是指将抗肿瘤化学品应用于患有癌症的个体。化疗的目标是对于癌细胞具有选择性毒性。

[0032] 如本文所使用的,术语化合物的“给药 (administration)”或“给药 (administering)”是指将本发明的化合物以治疗上有用的形式和治疗上有用的量,以能够进入个体体内的形式提供给需要治疗的个体,所述形式包括但不限于:口服剂量形式,例如片剂、胶囊剂、糖浆剂、悬液剂等等;可注射剂量形式,例如静脉注射 (IV)、肌肉注射 (IM) 或腹腔注射 (IP) 等等;经皮剂量形式,包括乳膏剂、凝胶剂、粉剂或贴剂 (patches);颊剂量形式;吸入粉剂、喷雾剂、悬液剂等等;和直肠栓剂。

[0033] 术语“有效量”或“治疗上有效的量”表示将引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在探索的组织、系统、动物或人的生物反应或医学 反应的受试化合物的量。如本文所使用的,术语“治疗”是指所提及情况的治疗,尤其是在展现疾病或紊乱症状的患者中的疾病的治疗。

[0034] 如本文所使用的,术语“赋形剂”意图包括一种或多种适用于给予人受试者的相容的固体或液体填充稀释剂或包被物质。可以用作赋形剂的物质的一些实例包括:糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、醋酸纤维素;粉末状的西黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;硬脂酸;硬脂

酸镁；硬脂酸钙；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；琼脂；和藻酸；以及在药物制剂中使用的其他非毒性相容的物质。也可以存在湿润剂和润滑剂如十二烷基硫酸钠，以及着色剂、调味剂、甜味剂（包括无营养甜味剂，例如阿斯巴甜和糖精）、成片剂、稳定剂、抗氧化剂、制冷剂 and 防腐剂。

[0035] 所谓“药学上可接受的”应当理解的是，所述载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者没有害。

[0036] 本发明使用的 N-2- 羟基 - 乙基 - 哌嗪 -N'-2- 乙磺酸，商业上称为“HEPES”，是常规地并且广泛地用作动物源和人源细胞培养中的缓冲液的两性离子分子。研究已经证实，HEPES 在所有已知的缓冲液中具有最小的细胞毒性。HEPES 是基于哌嗪的两性离子分子。哌嗪化合物衍生自吩噻嗪。FDA 已经批准吩噻嗪作为抗焦虑和抗精神病药剂。FDA 已经批准非两性离子哌嗪化合物作为驱肠虫剂 (antihelminthic agents)。其他基于哌嗪的分子批准作为食品添加剂。HEPES 的作用机制包括以下：

[0037] (i) 镇痛活性，在与阿片类相比没有显著副作用的情况下，可能与延长的抗大麻素作用相关；

[0038] (ii) 抗肿瘤活性，可能与先前采用异丙嗪发现的机制相关；

[0039] (iii) 细胞膜，尤其是神经细胞膜的稳定作用，可能是通过各种离子通道的调节作用；和

[0040] (iv) 脱髓鞘损伤的逆转。

[0041] 产品 HEPES 以超纯形式制备并且可得自 GIBCOL Technologies, Inc.。基于体重计给药该产品，确定的最小有效日剂量为 70-75mg/kg。通过口服或肠胃外途径可以安全地给予该物质。本发明人多次观察到，可以通过这两种途径进行药物治疗，而没有任何显著的副作用。所给予的产品由配 方药商制备，并且每例患者接受者的剂量被个体化。

[0042] 各种神经障碍的临床病例

[0043] 脱髓鞘疾病：髓鞘包裹许多神经纤维，并由生命早期形成的脂蛋白层组成。在中枢神经系统 (CNS) 中由少突神经胶质形成的髓磷脂与通过雪旺细胞在周边形成的髓磷脂在化学和免疫学上不同，但两种类型的髓磷脂均提供促进神经冲动沿轴突传递的相同功能。

[0044] 1. 多发性硬化：许多先天性代谢失调可以导致有缺陷的髓鞘形成。生命后期的脱髓鞘是许多神经障碍的特征，脱髓鞘可以由很多原因引起，例如，来自局部损伤的损害、局部缺血、毒性剂或代谢失调。大量的髓磷脂损失常常跟着发生轴突变性并且常常通过细胞体变性发生，轴突变性和细胞体变性二者可以是不可逆的。

[0045] 幸运的是，自发髓鞘再生可以在许多情况下发生，并且修复、再生和完成回复在一些病例中可以伴随神经功能的快速回复而发生，而在其他病例中，存在持续不断进展和恶化的神经损伤，并且生理功能完全丧失。中枢脱髓鞘（即脊髓、脑或视神经脱髓鞘）是原发性脱髓鞘疾病中的主要发现，因为没有已知的病因。最熟知的疾病是多发性硬化 (MS)。MS 症状的加重和缓解充当损伤和恢复的主要实例。MS 的症状是高度变化和多种多样的，并且认为可以分为几个类别：(i) 精神 - 冷漠、判断力差、抑郁、情绪易变；(ii) 颅神经功能障碍 - 第三、第四和第六颅神经问题，其常与伴随疲劳的轻度眼球震颤相关；(iii) 感觉神经功能 - 减弱的位置感觉，尤其是涉及四肢、侧面躯干和脸两侧的多发性感觉异常；(iv)

运动神经功能 - 减弱的浅反射, 增加的, 常常显著增加的深部腱反射和巴宾斯基反射、意向性震颤以及全身性肌无力; (iv) 自主神经功能 - 尿急和尿流减弱 (urinary urgency and hesitation), 常轻微失禁, 便秘。

[0046] 实施例 1

[0047] B.F. 是一位 42 岁的公立小学教师, 当她 35 岁时被诊断患有 MS。每 4-6 个月, 她具有显著的复发病状并具有不同的症状特征, 暗示累及可变部位。

[0048] 精神上, 她常常经历缺乏集中力和缺乏即时项目的彻底完成 (follow-through of immediate projects) 的时间段、全身性肌肉僵硬、伴有步态蹒跚和不平衡发作的缺乏精细动作协调。非常麻烦的是她的手动失协调, 这对她在黑板上写字产生不良影响。事实上, 由于这些症状太频繁以至于她的教学合同没有重新签订。她随后获得了在学术上优秀的小主教学学校 (academically excellent small Episcopal school) 的工作, 在那里班级较小并且压力水平比公立学校系统少很多。

[0049] 尽管地点的这些改变, 她具有更加频繁的加重和缓解并与她非常关心的精神科医师一起经历了多种药物治疗计划。在黑板上她继续使用印刷体字母, 而不是草书黑板书写作为与她的学生交流的方式。

[0050] 在特别重度的问题出现之后, 由于手部感觉功能丧失和不稳定的运动动作, 她完全丧失了书写 (例如, 写支票) 的能力。本发明人通过作为她的朋友和知己的学校管理人员要求与她见面。她以每日 5000mg (5tsp) 的剂量 - 早餐 2tsp、下午三点左右 1tsp 和睡觉时 2tsp 开始用 HEPES。在治疗仅 3 天后, 她恢复了以可识别方式草书书写和签名的能力。她继续口服药物, 并且保持了她的运动功能以及没有新的加重。

[0051] 2. 脑性瘫痪: 术语脑性瘫痪 (CP) 鉴定了具有无进行性痉挛、共济失调或不自主运动的儿童。0.1-0.2% 的儿童具有 CP 症状, 同时高达 1% 的早产新生儿或那些小于胎龄儿受到影响。原因很难被发现, 但早产、子宫内疾病、新生儿黄疸和围产期窒息被认为对特别关注的产伤和围产期窒息或核黄疸有作用。CP 综合征被分成 4 个主要的类别, 痉挛形式、手足徐动形式、共济失调形式和混合形式。痉挛性截瘫在早产后尤其常见, 痉挛性四肢麻痹在围产期败血症之后常见, 以及手足徐动形式和肌张力障碍形式在围产期窒息或核黄疸之后常见。痉挛性病例在约 70% 的病例中发生。痉挛性是由于上运动神经元与轻度至重度的运动功能的影响, 例如偏瘫、截瘫、四肢麻痹或双侧瘫痪。做出 CP 类型的确定诊断可能花费两年的时间。治疗包括物理疗法、职业疗法、安矫形支架、矫形手术和言语训练。与所有残疾儿童一样, 父母需要在理解儿童的状态和潜能以及在释放他们自己的情感方面给予帮助和指导。

[0052] 实施例 2

[0053] M.S. 是一位中国血统的 17 岁男孩, 他的出生十分困难, 并且很可能与一定程度的新生儿窒息相关, 尽管这在 Apgar 评分中没有认真地反映出来。M.S. 在其整个生命中具有极好的医疗护理以及有爱心和支持性的父母能够提供被推荐的治疗。

[0054] 尽管治疗计划丰富, 但对于 M.S. 来说以独立方式缓慢行走需要近 5 年的时间。令人惊讶的是, 他的言语模式和智力能力具有显著功能。主要的问题是他的手具有显著的运动机能障碍。给予 M.S. 的 HEPES 的口服剂量为每日 5000mg (早餐 2tsp、下午三点左右 1tsp 和睡觉时 2tsp)。三周后, 他的行走模式显示相当大的改善, 并且共济失调特征显著减少, 他

的手的运动和控制,尤其是他的手指改善到他可以选择性(依据口头指令)按压计算机上的正确键的程度。治疗8个月后,他的行走和手机能提高到了正常的85%。他开始每日在计算机上投入几个小时,并且他获得并保持的知识量确实是惊人的。这位年轻男人的改变是显著的,并且真正令他的父母、他的兄弟姐妹,尤其是他的医师感到欣慰。

[0055] 3. 化疗后认知损害(PCCI):化疗后认知损害(也称为化疗诱导的认知功能障碍,化疗脑或化疗脑雾(brain fog))描述了认知损害,其可以由化疗治疗引起。接受化疗的大约30-40%的人具有一定水平的PCCI。现象开始出现,因为大量的乳腺癌生存者主诉记忆、流畅和其他认知倾向,阻碍了他们像他们化疗前一样工作的能力。在大多数病例中,没有减少与紫杉烷类、沙利度胺和基于铂的化合物相关的化疗剂作用的已知方式,但认知需要采用神经的先天能力至少在一定程度上修复它们自身,从而代谢和分泌这些化合物、改变血脑屏障的渗透性、逆转包括端粒减少和细胞氧化性应激的DNA损伤。其他理论表明了血管损伤、炎症、自身免疫性、贫血和载脂蛋白E基因ε4型的存在。受化疗药物影响最大的比较系统包括视觉记忆和语义记忆、注意力和运动协调。这些影响可以损害患者的智力理解和做出关于治疗的决定、在学校或工作中的表现的能力,并显著降低生活质量。

[0056] 认知障碍(或脑雾)通常与心智功能差相关,尤其是关于概念、单词、记忆的心智功能差,并且其特征是意识错乱、健忘、难以集中精力和保持注意力。睡眠型式常受到干扰,而有缺陷的REM(做梦)睡眠可以导致严重的抑郁障碍。一位护士的经历:“使我们认识到我们出了问题的首要事情之一是不能像我们曾经进行的那样进行智力活动。我们看来似乎接受了渐增的疼痛、肌肉痉挛、失眠,但当我们总是忘记我们自己的电话号码时,问题出现了。我们在我们知道的路线上丢三落四、我们迷路-我们忘记我们要去哪里-购物单失去了它们的意义,因为我们总是忘记带它们-我们一次又一次地在停车场弄丢我们的车-我们买东西回到家里才意识到我们在前一天买了完全一样的东西。我们忘记朋友的名字。我们在谈话中途停止因为我们忘记了我们正在谈论什么。为了记住我们正常的工作安排,我们开始使用小工具和记事簿。如果我们处理我们自己的支票簿,我们逐渐地遇到越来越多的麻烦。即使洗澡,也要做出努力,因为我们不记得我们是否冲洗掉了我们头发上的洗发剂-我们丢失了毛巾-我们弄丢了一切-我们忘记了我们是否清洗了所有难以达到的区域。曾经我们不需要思考处理的作用是什么,现在我们需要在它发生之前有意识地恢复该过程的每一个方面。我们对此一笑而过。我们学会了用笑来“掩盖”错误。但我们很尴尬并且默默地质疑我们自己的神智健全性。我们担心脑肿瘤和阿尔茨海默病,因为我们知道问题远比其他人所看到的广泛得多。如一位同事所说的,“我对自己再也没有信心了!”。因此我们就此来彼此开玩笑。这不是每个人有时经历的日常的健忘。这是24小时,七天一周连续努力才看起来正常和行动正常。已经通过脑的SPECT和PET扫描得到了证实。它确实全在我们的头脑中-并且是真的。”对脑雾的重复“治疗”表明医学专业人员掌握的信息不足。建议的治疗包括:抗氧化剂、认知行为矫正、促红细胞生成素注射剂、兴奋药物、催眠、甲状腺替代治疗、神经回馈治疗。

[0057] 实施例3

[0058] KL是一位45岁妇女,在她诊断为乳腺癌之前,她一直负责涉及许多必需业务的家族企业,包括维护财务记录和纳税义务。

[0059] 化疗后,她对于记住今天是星期几、现在是什么时间、她早上是否洗澡了、任何一

餐要做什么具有极度困难,忘记每日的家务杂事,将她的孩子送到学校主办的活动中,突然中断与她关心的母亲的电话谈话,而对于这件事没有任何回忆。主要的商业智慧缺失是不能进行简单的数学计算。这些缺点导致了她的完全不知道的税务后果。慢性、持续不断的身体疲劳在家庭排列,尤其是与她的丈夫的家庭排列中创造了严重的障碍,而她的丈夫并没有认识到发生了什么。她的丈夫认为她“疯了!”

[0060] 她母亲询问如何做可以缓和迅速恶化的家庭问题。推荐尝试 HEPES, 因为症状至少部分与脱髓鞘相关。她开始口服 HEPES, 每日 5,000mg, 分次服用。在三天内, 她表现出“乌云”“上升”了。于此同时, 而她的认知能力, 尤其是关于当前事件和她在实现她的目标中的义务得到了改善。再过些天内, 乌云上升得更高, 并且一个月后“乌云”消散了。她继续以令人满意的方式显示改善。

[0061] 帕金森病: 帕金森病是老年人的第四大最常见神经变性疾病, 影响约 1% 的 65 岁及以上老人和 0.4% 的 40 岁及以上的人。平均发病年龄是 57 岁, 但可以在童年和青少年时期 (少年型帕金森病) 开始。每年诊断的新病例有大约 50,000 例。由于不明的原因, 黑质、蓝斑和其他脑干多巴胺能细胞群的色素神经元丢失了。

[0062] 有症状地, 在 50-80% 症状患者中, 疾病悄然开始, 伴随一只手静止 4-8Hz 捻丸样震颤。震颤在休息时最大, 运动时减少, 而在睡眠时不存在; 其可以在情绪紧张和疲劳时显著增强。通常, 手、臂和腿受影响最大, 按次序, 颌、舌头和前额以及眼睑也可以受到影响, 而声音保持不受影响。

[0063] 在许多患者中, 仅发生僵直而没有明显的震颤。由于僵直进展和动作变慢、减少并难以开始, 肌肉疼痛和疲劳感觉显著增加。面部变成面具 (mask), 如张着嘴和减弱的裂纹 (diminished clinking)。姿势开始佝偻。患者开始行走具有困难并且步态变成小步滑移, 臂屈曲到腰部并且没有任何随步摆动。步子无意中加快, 而患者可以突然跑起来以避免跌倒 (急促步伐)。在各种方向的跌倒由受损伤的姿势反射引起。言语变得过弱, 伴随单调、口吃的发音困难。抑郁是常见的。

[0064] 左旋多巴, 多巴胺的代谢前体穿过血脑屏障浸入基底神经节, 在基底神经节处其可以脱羧基形成多巴胺, 代替有缺陷的神经递质。在采用该药物治疗 2-5 年后, 超过 50% 的患者在他们对左旋多巴的响应中开始经历波动。金刚烷胺可以增加左旋多巴和多巴胺激动剂 (溴隐亭和培高利特) 直接刺激基底神经节中的多巴胺受体的作用。恶兆的三联疾病 (ominous triad of the disease)、抗帕金森药物的副作用以及无活性导致了显著程度的顽固性便秘, 尽管高纤维摄入、欧车前和大便软化剂, 顽固性便秘仍持续不断。

[0065] 实施例 4

[0066] F. S. 是一位 45 岁的园艺技师, 自从他将近 40 岁时就具有帕金森病症状。他的家族史是阳性的。他尝试了多种帕金森病药物, 这些帕金森病药物的有益作用在几个月内就似乎消失了。

[0067] 他的主诉是显著的肌无力和僵硬, 这些症状以显著干扰他的苗圃 / 园艺活动的程度存在。手震颤仅在小的程度上存在, 但头震颤和抽搐在非常显著程度上存在, 使得如果他保持他的视力瞄准, 他就变得恶心。

[0068] 他接受每日 5,000mg 的 HEPES, 分次给药, 而在三周的时间内他的肌肉疲劳、僵硬和抽搐全部消失。在另外几周后, 他说他感觉他回到了诊断之前的状态并且能够及时地完

成为委托方提供的所有他的草坪 / 庭院服务。

[0069] 实施例 5

[0070] B. S. 是一位 83 岁的男性,他从 75 岁开始具有帕金森病症状。他接受左旋多巴并逐渐增加至每日六次,以及大剂量的普拉克索和聚乙二醇用于他的便秘问题。他的便秘确实十分难治,伴随腹部膨胀和凸出,恶心和呕吐。还令人担忧的是他的减少的吞咽活动和咬舌癖及口腔出血。他不能在没有辅助下站立,并且慢吞吞的行走促进急促方面。由于他的疾病的显著性,他接受每日 6,000mg 的 HEPES,分次给药,该治疗在三天内除去了他的吞咽困难并消除他的咬舌癖。随着时间的过去,左旋多巴的日剂量从规定的 6 次 / 日减少到 2 次 / 日,向该药物中加入小剂量的多巴胺激动剂,溴隐亭,具有奇异的有益结果。他的疾病改善到他再次能够驾车去仓库,购买汽油和在外面吃饭。确实最最欣慰!

[0071] 他接受积极的肠治疗计划,结果良好,当需要时补充隔天一次的灌肠剂。他继续受到严密监测。他的精神水平得到了显著改善,他的面部僵化完全消失了,并且他的生活质量得到很大改善。

[0072] 基于 HEPES 作用机制的临床病例。HEPES 的镇痛和抗肿瘤活性 - 胰腺的癌症

[0073] 实施例 6

[0074] JWH 是一名 68 岁的白种男性,他拥有并操作商业供暖和空调业务,他在 2005 年 9 月之前一直都很健康,当他发生易疲劳症状和上腹直到背部疼痛的间歇性发作时,暗示胰腺问题。通过穿肠蠕动或任何其他努力,疼痛没有得到减轻。他的私人医生对他进行检查,他被诊断为 II 型糖尿病。他接受抗糖尿病药物和饮食。没有进行与腹部疼痛相关的其他研究,即使这些症状在糖尿病患者中是罕见的。几周内,他的糖尿病状态得到了令人满意的控制,但腹部疼痛问题依然存在。

[0075] 腹部疼痛的强度增加,在背部中央胸椎中具有新的重度疼痛。在 2005 年 12 月末,他遭受了突发事件,在急诊室观察到在脊柱区域非常强的疼痛,在急诊室,他的脊柱疼痛的起源被发现是继发于骨转移瘤。他住院进行病情检查并发现具有原发性胰腺癌,并转移到肝、肺、肩部和胸部脊柱。他接受针对胸部损害的放射治疗,该治疗在有限程度上使疼痛在该区域减轻。

[0076] 通过咨询位于 Houston, Texas 的 M. D. Anderson Hospital 的病人意见收集组,他的家人被告知当前的研究方案均不适合他的广泛扩散转移的胰腺癌的当前病情和这种晚期疾病。指出他可以存活 2-4 个月的时间。推荐他在 Dallas-Fort Worth 地区由当地机构采用疼痛方案治疗。他由他的私人医生治疗,使他接受阿片类镇痛剂用于疼痛控制。

[0077] 在 2006 年 2 月,当他接受最大水平的阿片药物,该阿片药物没有控制患者正在经历的疼痛时,他的私人医生就添加 HEPES 的可能性联系了本发明人。在 2006 年 3 月,他接受通过静脉输注给药的每日剂量的产品,同时继续他的最大水平的阿片镇痛药物。在添加 HEPES 5 天后,他的疼痛完全得到控制。在 2006 年的 4 月、5 月和 6 月期间,他的麻醉药物慢慢减少,因为过多的麻醉相关的副作用(表 1),以及使用最大剂量的约 25% 的阿片类镇痛剂产生的良好的疼痛控制。

[0078] 此时,他的生活质量显著改善。在 2006 年 7 月,他得了显著的厌食症,可能是继发于增加水平的内源性 TNF- α (恶病质因子)。推荐屈大麻酚,但由于该药物得自大麻而被患者拒绝。此后,推荐恶病质因子的天然源抑制剂(表 2),但患者拒绝服用任何这些药物,因

为他感觉这些药物可能干扰令人满意的疼痛控制。然后,他被给予非肠道营养支持,他拒绝了。

[0079] 他的生活质量相当好,并且他的状况是他能够每日在林荫路上行走 30 分钟,能够参加 2006 年 9 月他的 50 年中学重聚,在 2006 年 10 月出席给他专用的 VIP 中学停车场,在 2006 年 11 月初与他的妻子去跳舞,以及中学足球赛和与全家人庆祝他的 69 岁生日。

[0080] 从 2006 年 11 月中期开始,他出现了与连续重量损失相关的虚弱,并且从 11 月末他卧床不起。他继续遭受细胞因子诱导的(恶病质因子/TNF- α)厌食症,厌食症导致了几乎完全的营养不足,并且接着于 2006 年 12 月 19 日死亡。虽然死亡证明列出了死亡原因是胰腺癌,真实的死亡原因是晚期厌食症、营养不足和营养失调,并失去了超过 65 磅重量。

[0081] 然而,HEPES 给药与改进的疼痛控制、需要的阿片麻醉镇痛剂的量的减少、阿片副作用的消除、显著的抗肿瘤作用及几个月的生活质量相关,而几个月的生活质量受到家人的极大感激。

[0082] 神经膜的稳定作用。与链霉素相关的儿科自身免疫神经性疾病(PANDAS)

[0083] 实施例 7

[0084] HSW 是一位由我们的儿科神经科专门医师之一推荐给本发明人的 8 岁男孩。从病史上看,该年轻男孩在三岁时患了由超强毒性的链球菌微生物引起的感染。在症状减退以前需要三个疗程的抗生素治疗,并且产生了明显恢复。约 6 周后,他开始具有不自主的抽搐,涉及他的头、颈和肩膀并且常乱摆手臂。起初,这些动作 10-15/天。在接下来的三个月内,手足徐动增加至 1,300-1,500/天。

[0085] 表 1:阿片类镇痛剂的副作用

[0086]

<u>心血管系统</u>	<u>皮肤系统</u>	<u>视觉障碍</u>
低血压	面部潮红	视力模糊
高血压	原发性荨麻疹	复视
心动过缓	皮疹	眼球震颤(Nystagamus)
心动过速		瞳孔缩小
心悸	<u>肌肉骨骼系统</u>	
足部水肿	肌僵化	
晕厥	肌肉运动不协调	
	肌无力	
<u>中枢神经系统</u>	<u>精神</u>	
激动	情绪改变	
镇静	欣快	
头晕目眩		

[0087]

头晕	做梦
震颤	
癫痫发作	<u>呼吸系统</u>
感觉异常	药物诱导的呼吸
	抑郁引导 CO ₂
<u>胃肠道系统</u>	潴留, 导致 CSF
口腔干燥	压力增加和 ICP
厌食	增加
恶心	发声困难
呕吐	喉痉挛
胆道痉挛	
便秘	<u>睡眠模式</u>
腹泻	失眠 2 ⁰ ↑ ICP
肠梗阻	
肠内阻塞	<u>全身作用</u>
肝酶水平升高	药物依赖性
	过敏反应
<u>泌尿生殖系统</u>	
开始尿流减弱	<u>温度调节</u>
尿潴留	发汗
抗利尿剂作用	寒冷
性欲降低	

[0088] 表 2: 恶病质因子 (TNF- α) 的天然源抑制剂 (部分列出)

[0089]

- | | |
|------------------|----------------------|
| 1. 阿司匹林 | 13. 秋水仙素 |
| 2. 水杨酸 | 14. 花生四烯酸乙醇胺 |
| 3. 二十二碳六烯酸 (DHA) | 15. 吗啡 |
| 4. 十二碳五烯酸 (EPA) | 16. 白藜芦醇 |
| 5. 槲皮素 | 17. 杨梅黄酮 |
| 6. 姜黄素 | 18. 羟基乙酸丁酯 (BHA) |
| 7. 表没食子儿茶素没食子酸酯 | 19. PGE ₂ |
| 8. 辣椒辣素 | 20. 对苯二酚 |
| 9. 柑橘黄酮 | 21. 福司柯林 |
| 10. 柚皮苷 | 22. 裂叶苣荬菜内酯 |
| 11. 表儿茶素 | 23. 四氢罂粟林 |
| 12. 奎宁 | 24. 4-羟基-2-壬烯醛 |

[0090] 咨询了许多医疗中心的儿科神经科专门医师,并开了多种药物,这些药物充其量降低到活动频率的最低限度,但其伴随许多不希望的副作用。在接下来的5年内,患者咨询了位于斯塔的纳维亚、德国、瑞士、以色列和英格兰的多个著名医疗中心的医师,均没有任何显著改善。就在他被介绍给我们之前,他在NIH进行了检查,在NIH完成了非常全面的病情检查,但给予患者的推荐是可以做的或者预期的微乎其微,因为世界上可用的药物都尝试过了,都没有成功。

[0091] 每日小心地将HEPES以分次静脉内给药的方式给予该少年,因为令人不知所措的1,300-1,500手足徐动动作的存在。在第一周结束时,完成了70-75mg/kg水平的HEPES给药,手足徐动动作的频率降低至10-15/天。在静脉注射产品第二周结束时,手足徐动进一步减少到了2-3动作/天。

[0092] 然后,该少年以相同的日剂量口服药物。在接下来的三周期间,具有由情绪或压力情况触发的很少发生的自主手足徐动动作。然后逐渐减少该产品,并且在没有给予任何产品的情况下,小男孩现在没有抽搐。所述的问题是否将再发生是个争论未决的问题,但我们希望由HEPES部分诱导的膜稳定作用将具有持久的疗效。他的父母和其他家庭成员、他的咨询神经科专门医师以及本发明人认为这种对于HEPES的响应太不可思议了。

[0093] 苯二氮~~草~~类脱瘾症状。

[0094] 实施例8

[0095] MS是一位48岁男性,他最初接受苯二氮~~草~~类药物治疗是因为他在11岁时存在的惊恐发作。他接受了构成该组的多种形式的药物超过三十年。存在的进退两难的局面是所开的苯二氮~~草~~类用来治疗的最初疾病常常被认为本质上是精神病。当与退瘾相关的疼痛和神经性症状出现时,常常误诊,并给予使问题更加复杂的另外的药物。这些药物推荐仅用于短期治疗(4-6周),但就该患者来说,使用持续了数年。与来自这些药物的退瘾相关的疼

痛表现显示于表 3 中。主要的退瘾症状之一包括剧烈的反复性“抽搐”，该症状伴随情绪状况和其他紧张性刺激而严重恶化。异常的构思能力常采取稀奇古怪的思维形式，因为超自我的功能被标记受损。因此这些患者做在正常情况下永远不会预料的事情，更不用说付诸行动了。由于这些因素，我们的患者丧失了他成功的生意、他的房子以及包括他的妻子和年龄分别为 14、11 和 7 的三个漂亮女儿的家庭。他行走时伴随与肩膀和手臂的奇怪挥动动作相关的跳跃动作。互联网上列出了超过 300 种退隐症状。就该患者以看我们是否可以改善他的极端疼痛问题咨询了本发明人。他的神经病学检查确实奇怪。一个突出特征是使他的右脚向背侧屈曲并升高 4 英寸的完全正常的能力，但他的左脚仅升高不到一英寸，左脚还显示拉紧的跖屈。

[0096] 他开始通过口服途径服用 HEPES。在使用该产品 4 天后，重复的神经病学检查显示他的左脚正常的向背侧屈曲，与右脚的相等，是确实令人吃惊的观察结果。继续采用每日 75mg/kg 的产品，他显示了慢慢改善，表现为手足徐动动作显著减少、改善的步态、更加使人信服的思维能力和他的疼痛显著减轻，该疼痛由颌和牙齿、肩关节和肌肉的剧痛，心前区胸痛和两侧鬓角的刺痛组成。关于他受到额外治疗的状况受到严密的监测。

[0097] 在美国，据估计有 5-6 百万人具有类似病史，而在英国另有 2 百万人。如果使用 HEPES 可以改善这些可怕的退瘾症状，将证明其对于减轻这些患者不断地经受的苦恼具有显著贡献，因为 HEPES 产品享有令人羡慕的不显示副作用的定位。

[0098] 表 3：与苯二氮~~草~~类相关的疼痛综合征部位

[0099]

1. 作痛的颌骨
2. 作痛的关节
3. 作痛的肌肉
4. 背部疼痛
5. 乳房
6. 头皮、颈和肩膀灼痛
7. 耳朵作痛，频繁复发
8. 头痛，常重度
9. 强烈的颌疼痛
10. 肌肉抽筋和痉挛
11. 神经痛
12. 头皮感觉异常
13. 非常疼痛的牙齿
14. 胸痛
15. 伴随呼吸的疼痛
16. 鬓角针刺搏动痛
17. 腕部搏动痛
18. 重度腹部绞痛

[0100] 脱髓鞘过程的逆转

[0101] 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (CIDP)

[0102] CIDP 是影响外周运动神经和感觉神经的自身免疫性神经病。症状具有通常开始于脚部，但随后蔓延至腿和手的缓慢进行性麻木和麻刺感。患者还主诉一些无力，还是通常开始于下肢，但很快也累及到上肢。随着进一步累及感觉系统，感觉的其他模态例如平衡受到影响，并且患者主诉在黑暗中不能行走或保持平衡。通常没有牵涉到肠或膀胱。在极少情况下，累及到颅神经并且随后症状从难以吞咽到复视及累及面部的麻木。认知技能未受到 CIDP 的影响。

[0103] CIDP 的诊断怀疑具有进行性感觉运动神经病病史。体格检查符合上下肢的末端感觉缺失，伴随可以比末端更加接近支持临床诊断的运动无力。

[0104] 患者可以呈现疼痛、麻木或无力。早期体征之一是患者必须使用他们的手上楼或从蹲位上升。一些具有血管舒缩症状，如难以保持他们的血压、被误诊为反射性交感神经营养障碍的烧灼感。甚至复杂的区域性疼痛综合征更有可能是 CIDP。

[0105] 诊断一旦确认，便可以开始采用免疫抑制药物治疗。治疗的第一线保持静脉输注高剂量免疫球蛋白并依据患者的改善的症状随时间逐渐减少。在许多研究中 IV Ig 的使用显示改善 CIDP 的症状。

[0106] 实施例 9

[0107] MV 是一位 43 岁的男性,他具有多发性过敏、感染(包括病毒性脑膜炎/无菌性脑炎)、抗生素治疗的多次发作等病史。他描述他过去的体格状态如下:“我从 1991 年患重病,具有进行性神经性缺陷,该病在 1993 年随着运动控制的显著丧失而达到极点。疾病被误诊为多发性硬化,伴随 MRI 显示阴性结果。”他最初使用手杖能缓慢行走。在 1994 年他从颈部以下开始瘫痪。他接受静脉注射 Ig 治疗并在数周内恢复。五个月后,他经历了类似的发作。这时, Ig 治疗仅具有微弱的帮助,然后他接受每两周一次的治疗性血浆置换治疗。

[0108] 他最近经历了显著的肢体疼痛并开始经口服用 HEPES 用于疼痛控制和可能的生成髓鞘缺陷增强,因为我们在荷兰的医学同时在逆转脱髓鞘过程方面已经取得了显著成功。在每日口服产品三周后,他的疼痛完全得到控制,他的下肢无力几乎完全解决,并且他表达自己的感觉为他感觉比他几年来具有的感觉更好。

[0109] 预期的是,本说明书中所讨论的所有实施方案可以涉及本发明的任何方法、试剂盒、试剂或组合物来实施,反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0110] 应当理解,本文所述的具体实施方案是通过举例说明的方式来显示的,而不是限制本发明。本发明的主要特征可以在不脱离本发明范围的情况下用于各种实施方案中。本领域技术人员将认识到,或者仅仅利用常规的实验能够确定本文所述具体步骤的许多等同物。此种等同物被认为是在本发明的范围内,并且被权利要求所涵盖。

[0111] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请表明了本发明所涉及领域的技术人员的水平。所有的出版物和专利申请均引入本文作为参考,其引入的程度如同每个单独的出版物或专利申请具体并单独地被指明引入作为参考。

[0112] 词语“一个/一种(a/an)”当与权利要求书和/或说明书中的术语“包含(comprising)”结合使用时,可以指“一个/一种(one)”,但其也相当于“一个/一种或多个/多种”、“至少一个/一种”和“一个/一种或多于一个/一种”的意思。在权利要求书中所使用的术语“或者”是指“和/或”,除非明确指明仅仅是指替代物,或替代物相互排斥,尽管公开内容支持仅仅涉及替代物及“和/或”的定义。在整个本申请中,术语“大约”用于表明这样的值,其包括用来测定所述值的装置、方法的误差的固有变化,或者研究受试者之间存在的变化。

[0113] 如在本说明书和权利要求书中所使用的,词语“包含(comprising)”(以及任何形式的“包含”,如“包含(comprise)和包含(comprises)”),“具有(having)”(以及任何形式的“具有”,如“具有(have)”和“具有(has)”),“包括(including)”(以及任何形式的“包括”,如“包括(includes)”和“包括(include)”)或“含有(containing)”(以及任何形式的“含有”,如“含有(contains)”和“含有(contain)”)是包括在内或开放式的,且不排除额外的,未提及的元素或方法步骤。

[0114] 如本文所使用的术语“或它们的组合”是指在该术语之前所列举项目的全部排列和组合。例如,“A、B、C 或它们的组合”意图包括 A、B、C、AB、AC、BC 或 ABC 中的至少一种,并且如果在特定的上下文中顺序是重要的,那么还包括 BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC 或 CAB。继续这个例子,明显包括的是包含一种或多种项目或术语的重复的组合,如 BB、AAA、MB、BBC、AAABCCCC、CBAAAA、CABABB 等等。本领域技术人员将理解,通常对任何组合中的项目或术语的数目没有限制,除非从上下文中明显是另外的。

[0115] 根据本发明的公开内容,可以制备和实施本文所公开和要求保护的全部组合物和/或方法而不用过量实验。尽管已经以优选的实施方案描述了本发明的组合物和方法,但是对于本领域技术人员来说明显的是,在不脱离本发明的构思、精神和范围的情况下,可以改变本文所述的组合物和/或方法以及方法的步骤或方法的步骤的顺序。对于本领域技术人员而言明显的所有此种相似的替代和修改被认为是在如通过所附的权利要求所限定的本发明的精神、范围和构思内。

[0116] 参考文献

[0117] 第 5,248,680 号美国专利:Zwitterionic Compounds and Their N-Halo Derivatives for Use in the Treatment of Clinical Conditions.

[0118] 第 5,716,959 美国专利:Method of Treating Disease with Piperazine Zwitterion Compounds.

[0119] 第 20090149464 号美国专利申请:Use of 1,4-bis(3-Aminoalkyl)Piperazine Derivatives in the Treatment of Neurodegenerative Diseases.

Abstract

Compositions and therapeutic uses of HEPES and derivatives in the treatment of pain associated with cancers and side-effects including post-chemotherapy cognitive impairment are disclosed herein. HEPES is also used to treat neurodegenerative and neurological diseases, demyelination injuries, and side-effects and withdrawal symptoms associated with benzodiazepines, anti-depressants, and other neurological agents.