



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106232110 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(21)申请号 201580020008.7

R.O.柯尔 G.F.肖特三世 R.珀尼

(22)申请日 2015.04.14

S.庞杜鲁

(30)优先权数据

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

61/979,349 2014.04.14 US

11105

62/073,131 2014.10.31 US

代理人 曹立莉

62/073,258 2014.10.31 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/165(2006.01)

2016.10.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/025811 2015.04.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/160843 EN 2015.10.22

(71)申请人 弗莱克斯制药股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 C.韦斯特法尔 J.瑟马克

权利要求书8页 说明书53页 附图8页

(54)发明名称

离子通道活化剂和使用方法

(57)摘要

本发明涉及离子通道活化剂的组合物和制备方法、配制品以及这些组合物的医疗用途。在一方面,本发明的特征在于一种经配制以用于口服的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。

1. 一种经配制以用于口服的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物为液体或固体,并且其中所述组合物经配制以用于延迟释放所述离子通道活化剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含多种离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

3. 根据权利要求1和2所述的组合物,其中所述组合物包含两种离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

4. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物包含离子通道活化剂和多种药学上可接受的赋形剂。

5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含离子通道活化剂的延迟释放剂,以使得当经口投与个体时,所述离子通道活化剂基本上不在所述个体的胃中释放。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述延迟释放剂选自自由以下组成的群组:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其混合物。

7. 根据权利要求5至76中任一权利要求所述的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含包衣。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述包衣选自自由以下组成的群组:肠溶包衣、糖包衣和聚合包衣。

9. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的组合物,其中所述离子通道活化剂包埋在可生物降解的微粒粒子或纳米粒子中以便持续释放。

10. 根据权利要求1至9中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物另外包含配制基质。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述配制基质包含油和亲脂性添加剂。

12. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述油选自自由以下组成的群组:植物油、矿物油、大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油、坚果油和液体石蜡。

13. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述亲脂性添加剂选自自由以下组成的群组:聚乙二醇、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷酸、聚乙二醇脂肪酸酯、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡和石油蜡。

14. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物另外包含着色剂、溶解剂、调味剂、甜味剂、粘度调节剂、电解质、维生素、矿物质、抗氧化剂或防腐剂。

15. 根据权利要求1至14中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物配制为液体。

16. 根据权利要求15所述的组合物,其中所述液体选自自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。

17. 根据权利要求1至14中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物配制为固体。

18. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述固体选自自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。

19. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述胶囊为硬或软胶囊。

20. 根据权利要求1至19中任一权利要求所述的组合物,其中所述离子通道活化剂包含TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合。

21. 根据权利要求20所述的组合物, 其中所述TRPV1通道活化剂为类辣椒素(capsaicinoid)、辣椒酯(capsinoid)、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯(capsiate)、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛(miogadial)、囊荷三醛(miogatrial)、水蓼二醛(polygodial)、具有 α , β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇(sanshool)、吴茱萸碱(evodiamine)、乙酰舒泛钾(acesulfame-K)、环磺酸盐(cyclamate)、CuSO₄、ZnSO₄、FeSO₄、阿凡尼(arvanil)、花生四烯酸乙醇酰胺(anandamide)、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺(flufenamic acid dopamide)、芬那酸(fenamic acid)的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇(gingerol)。

22. 根据权利要求21所述的组合物, 其中所述类辣椒素选自自由以下组成的群组: 辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺(nonivamide)、伪辣椒碱、树脂毒素(resiniferatoxin)、亭牙毒素(tinyatoxin)、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯(capsiconiate)、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物(capsiconinoid)和3-羟基乙酰苯胺。

23. 根据权利要求20所述的组合物, 其中所述TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛(cinnamaldehyde)、丙烯醛(acrolein)、法呢基硫代水杨酸、 Δ_9 -四氢大麻酚(Δ_9 -tetrahydrocannabinol)、丁香酚(eugenol)、姜烯酚(shogaol)、山椒醇、水杨酸甲酯、蒜素(allicin)、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。

24. 根据权利要求20所述的组合物, 其中所述ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。

25. 根据权利要求20至24中任一权利要求所述的组合物, 其中所述TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

26. 根据权利要求1至25中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物能够减少胃肠道副作用。

27. 一种经配制以用于个体口服的组合物, 所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂, 其中在投与后, 所述离子通道活化剂在所述个体的口腔中的停留时间大于约5秒。

28. 根据权利要求27所述的组合物, 其中所述组合物包含多种离子通道活化剂。

29. 根据权利要求27至28中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物包含两种离子通道活化剂。

30. 根据权利要求27至29中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物包含离子通道活化剂和多种药学上可接受的赋形剂。

31. 根据权利要求27至30中任一权利要求所述的组合物, 其中所述离子通道活化剂在个体的口腔中的停留时间大于约60秒。

32. 根据权利要求27至31中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物另外包含配制基质。

33. 根据权利要求32所述的组合物, 其中所述配制基质包含油和亲脂性添加剂。

34. 根据权利要求33所述的组合物, 其中所述油选自自由以下组成的群组: 植物油、矿物油、大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油、坚果油和液体石蜡。

35. 根据权利要求33所述的组合物, 其中所述亲脂性添加剂选自自由以下组成的群组: 聚乙二醇、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷酸、聚乙二醇脂肪酸酯、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡和石油蜡。

36. 根据权利要求27至35中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物另外包含着色剂、溶解剂、调味剂、甜味剂、粘度调节剂、电解质、维生素、矿物质、抗氧化剂或防腐剂。

37. 根据权利要求27至36中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物配制为液体。

38. 根据权利要求37所述的组合物, 其中所述液体选自自由以下组成的群组: 乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酞剂。

39. 根据权利要求27至36中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物配制为固体。

40. 根据权利要求39所述的组合物, 其中所述固体选自自由以下组成的群组: 片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。

41. 根据权利要求40所述的组合物, 其中所述胶囊为硬或软胶囊。

42. 根据权利要求27至41中任一权利要求所述的组合物, 其中所述离子通道活化剂包含TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合。

43. 根据权利要求42所述的组合物, 其中所述TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α, β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒芬钾、环磺酸盐、 CuSO_4 、 ZnSO_4 、 FeSO_4 、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇。

44. 根据权利要求43所述的组合物, 其中所述类辣椒素选自自由以下组成的群组: 辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

45. 根据权利要求42所述的组合物, 其中所述TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、水杨酸甲酯、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。

46. 根据权利要求42所述的组合物, 其中所述ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。

47. 根据权利要求27至46中任一权利要求所述的组合物, 其中所述TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合以约0.001%至约10% (w/w) 或约0.001%至约10% (v/v) 存在。

48. 根据权利要求27至47中任一权利要求所述的组合物, 其中所述离子通道活化剂由所述个体摄入。

49. 根据权利要求27至48中任一权利要求所述的组合物, 其中所述离子通道活化剂由所述个体含在口腔中。

50. 根据权利要求27至49中任一权利要求所述的组合物,其中所述离子通道活化剂在吞咽之前溶解于所述个体的口腔中或由所述个体咀嚼。

51. 一种用于治疗有需要的个体的疼痛性肌肉收缩的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

52. 根据权利要求51所述的组合物,其中所述疼痛性肌肉收缩为头部或颈部的肌肉收缩。

53. 根据权利要求51至52中任一权利要求所述的组合物,其中所述疼痛性肌肉收缩与紧张性头痛、丛集性头痛或偏头痛相关联。

54. 一种用于治疗有需要的个体的触觉敏感性的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

55. 根据权利要求54所述的组合物,其中所述触觉敏感性与自闭症、运用障碍、神经痛、焦虑症、有毒咬伤或有毒叮咬相关联。

56. 根据权利要求55所述的组合物,其中所述焦虑症选自由以下组成的群组:恐慌症、强迫症(OCD)、创伤后应激障碍(PTSD)、社交焦虑症、恐惧症和广泛性焦虑症(GAD)。

57. 一种用于治疗有需要的个体的肌张力障碍的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

58. 根据权利要求57所述的组合物,其中所述肌张力障碍选自由以下组成的群组:病灶性肌张力障碍、眼睑痉挛、颈肌张力障碍、颅部肌张力障碍、喉肌张力障碍和手肌张力障碍。

59. 一种用于治疗有需要的个体的外周神经系统(PNS)病状的方法的组合物,所述组合物包含对于所述个体有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

60. 根据权利要求59所述的组合物,其中所述PNS病状选自由以下组成的群组:痉挛肌束震颤综合征、艾萨克综合征(Isaacs' Syndrome)或神经性肌强直、外周神经病变、腕管综合征和埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)感染。

61. 一种用于治疗有需要的个体的喉病状的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

62. 根据权利要求61所述的组合物,其中所述喉病状与化学损伤、癌症、手术损伤或病原体感染相关联。

63. 根据权利要求61至62中任一权利要求所述的组合物,其中所述喉病状选自由以下组成的群组:酸反流、喉痉挛、吞咽困难和痉挛性发声困难。

64. 一种用于治疗有需要的个体的与电解质不平衡或维生素缺乏症相关联的病状的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

65. 根据权利要求64所述的组合物,其中所述病状选自由以下组成的群组:低钠血症、低钙血症、低镁血症、肾病、佝偻病、钙或镁缺乏症、硫胺素缺乏症、甲状旁腺功能减退、髓质囊性病和肾上腺皮质癌。

66. 一种用于治疗有需要的个体的中枢神经系统(CNS)病状的方法的组合物,所述组合物包含有效量离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

67. 根据权利要求68所述的组合物,其中所述CNS病状与肿瘤相关联。

68. 根据权利要求66至67中任一权利要求所述的组合物,其中所述CNS病状选自由以下组成的群组:多发性硬化症、大脑性麻痹、中风、运动神经元病、脊髓损伤和狭窄。

69.一种用于治疗有需要的个体的肌肉病状或病症的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

70.根据权利要求69所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症与肌肉疼痛、肌肉抽筋、肌肉痉挛、肌束震颤或其任何组合相关联。

71.根据权利要求69至70中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症为神经肌肉病症。

72.根据权利要求69至71中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症与运动神经元病相关联的肌肉疼痛、肌肉抽筋、痉挛状态或肌束震颤。

73.根据权利要求72所述的组合物,其中所述运动神经元病选自自由以下组成的群组:肌肉萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化症、进行性肌肉萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌肉萎缩、进行性脊髓延髓肌肉萎缩和脊髓灰质炎后综合征。

74.根据权利要求69至73中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症与用透析、利尿剂、 β -阻断剂、他汀类药(statins)、贝特类药(fibrates)、 β 2-促效剂、ACE抑制剂、ARB、抗精神病药或其任何组合治疗所述个体相关联。

75.根据权利要求74所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症与用他汀类药和贝特类药治疗所述个体相关联。

76.根据权利要求69至75中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症出现在一个或多个骨骼肌中。

77.根据权利要求69至76中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症为经批准治疗难治性的。

78.根据权利要求77所述的组合物,其中所述经批准治疗为肉毒杆菌(botox)、环苯扎林(cyclopenzaprine)、奥芬那君(orphenadrine)、巴氯芬(baclofen)或其任何组合。

79.根据权利要求69至78中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉病状或病症涉及肌肉跛行疼痛。

80.根据权利要求79所述的组合物,其中所述肌肉跛行疼痛与不活动、束缚、经济舱综合征、麻痹、外周动脉疾病或固定相关联。

81.一种用于治疗有需要的个体的呼吸道病状的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

82.根据权利要求78所述的组合物,其中所述呼吸道病状包含哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、肺气肿、肺炎、囊肿性纤维化、胸膜腔疾病、流感或感冒。

83.一种用于治疗有需要的个体的咳嗽的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

84.根据权利要求83所述的组合物,其中所述咳嗽由呼吸道病状、暴露于过敏原或化学刺激物或炎症造成。

85.一种用于治疗有需要的个体的结节病的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

86.一种用于治疗有需要的个体的结缔组织病的方法的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂。

87.根据权利要求86所述的组合物,其中所述结缔组织病选自自由以下组成的群组:埃勒

斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、大疱性表皮松懈、马方综合征(Marfan syndrome)、成骨不全、关节炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征(Sjögren's syndrome)、狼疮、血管炎、混合性结缔组织病、蜂窝组织炎、多发性肌炎和皮炎。

88. 根据权利要求87所述的组合物,其中所述关节炎为类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或牛皮癣性关节炎,或其中所述血管炎为韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)或查格-施特劳斯综合征(Churg-Strauss Syndrome)。

89. 根据权利要求51至88中任一权利要求所述的组合物,其中所述TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α , β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒芬钾、环磺酸盐、 CuSO_4 、 ZnSO_4 、 FeSO_4 、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇。

90. 根据权利要求51至88中任一权利要求所述的组合物,其中所述TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。

91. 根据权利要求51至88中任一权利要求所述的组合物,其中所述ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。

92. 根据权利要求51至88中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物配制为液体。

93. 根据权利要求93所述的组合物,其中所述液体选自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。

94. 根据权利要求51至88中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物配制为固体。

95. 根据权利要求94所述的组合物,其中所述固体选自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。

96. 根据权利要求95所述的组合物,其中所述胶囊为硬或软胶囊。

97. 一种用于治疗个体的不需要或异常的肌肉收缩或不存在正常肌肉收缩的方法的组合物,其包含:

获取关于投与测试等分试样的包含离子通道活化剂的组合物缓解所述个体的测试肌肉收缩的功效的测试结果的知识;

投与足以缓解所述个体不需要或异常的肌肉收缩或不存在正常肌肉收缩的量的包含离子通道活化剂的组合物。

98. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述肌肉收缩包含肌肉痉挛、肌肉抽筋、肌张力障碍或肌束震颤。

99. 根据权利要求97至98中任一权利要求所述的组合物,其中所述肌肉收缩出现在骨骼肌或平滑肌中。

100. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述测试肌肉收缩为测试肌肉痉挛或测试肌肉抽筋。

101. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述个体具有中枢神经系统病症或损伤。

102. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述个体已被诊断或鉴定为患有多发性硬化症。

103. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述个体已被诊断或鉴定为患有肌张力障碍。

104. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述个体已被诊断或鉴定为患有脊髓痉挛。

105. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述个体已被诊断或鉴定为患有与肌肉痉挛、肌肉疼痛、肌肉抽筋、痉挛状态或肌束震颤相关联的病症。

106. 根据权利要求97所述的组合物,其包含直接获取所述知识。

107. 根据权利要求97所述的组合物,其另外包含进行所述测试。

108. 根据权利要求97所述的组合物,其中所选择、治疗或诊断的所述肌肉收缩包含除所述测试肌肉收缩中收缩的肌肉以外的肌肉的收缩。

109. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述测试肌肉收缩包含脚部肌肉收缩,并且所述肌肉痉挛包含除脚部以外的肌肉的痉挛。

110. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述肌肉收缩并非通过所施加的电刺激而诱发。

111. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述肌肉收缩为夜间痉挛。

112. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述肌肉收缩与多发性硬化症相关联。

113. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述肌肉收缩与脊髓痉挛相关联。

114. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述肌肉收缩与肌张力障碍相关联。

115. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述测试包含通过施加电刺激诱发所述测试肌肉痉挛。

116. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述测试包含测定可通过施加电刺激在个体中诱发的肌肉收缩。

117. 根据权利要求97所述的组合物,其中所述测试包含:

a)向所述个体投与所述测试等分试样的组合物;

b)诱发测试肌肉收缩;以及

c)评估投与所述测试等分试样的组合物对于测试肌肉收缩的作用。

118. 根据权利要求117所述的组合物,其中步骤a在步骤b之前进行。

119. 根据权利要求117所述的组合物,其中步骤a在步骤b之后进行。

120. 根据权利要求97至119中任一权利要求所述的组合物,其中所述离子通道活化剂包含TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合。

121. 根据权利要求120所述的组合物,其中所述TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α, β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒泛钾、环磺酸盐、 CuSO_4 、 ZnSO_4 、 FeSO_4 、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇。

122. 根据权利要求120所述的组合物,其中所述TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、

姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。

123. 根据权利要求120所述的组合物, 其中所述ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。

124. 根据权利要求120所述的组合物, 其中所述TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

离子通道活化剂和使用方法

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请案要求2014年4月14日提申的美国临时申请案第61/979,349号、2014年10月31日提申的美国临时申请案第62/073,131号和2014年10月31日提申的美国临时申请案第62/073,258号的优先权,所述临时申请案中的每一个的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及离子通道活化剂的组合物和制备方法、配制品以及这些组合物的医疗用途。

背景技术

[0004] 瞬时受体电位(TRP)通道是充当细胞传感器的非选择性阳离子通道,所述细胞传感器对不同信号作出响应并且整合不同信号,所述信号包括温度、机械应力、外源性化学物质和内源性化学物质,如细胞内和细胞外信使。这些通道参与多个功能,包括疼痛、温度和机械感觉、钙和镁体内平衡、溶酶体功能、心血管调节以及细胞生长和增殖的控制。

[0005] 酸敏感离子通道(ASIC)是由细胞外质子活化的神经元电压不敏感阳离子通道。ASIC通道主要在神经系统中表达,并且大多传导 Na^+ 。由于参与多个细胞过程,所以TRP和ASIC通道在广泛多种神经病症中起主要促成作用,所述神经病症包括神经痛、在大脑局部缺血期间的细胞损伤以及IV型粘脂贮积症。

[0006] 本领域中存在对于经改善的方法和组合物的需要,所述方法和组合物用于治疗外周神经系统病状(例如,外周神经病变)、中枢神经系统病状、肌肉病状和病症(例如,纤维肌痛、肌肉抽筋和痉挛(例如,夜间痉挛)、疼痛性肌肉收缩(例如,头部或颈部的肌肉收缩)、神经肌肉病症(例如,运动神经元病)或肌张力障碍(例如,颈肌张力障碍、眼睑痉挛、背部痉挛或因椎管狭窄所致的腿痉挛)、结缔组织病(例如,退行性关节病)、喉病状(例如,吞咽困难或痉挛性发声困难)、触觉敏感性、电解质不平衡和/或维生素缺乏症、呼吸道病状(例如,哮喘)、咳嗽和结节病。如本文中所示,包括离子通道(例如,TRP或ASIC通道)活化剂的组合物可以用于治疗上文所提及的病状。

发明内容

[0007] 在一方面,本发明的特征在于一种经配制以用于口服的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,组合物另外包含多种药学上可接受的赋形剂。

[0008] 在一些实施例中,组合物经配制以用于调节释放(例如,延迟释放、延长释放或快

速释放)所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述药学上可接受的赋形剂包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的调节释放(例如,延迟释放、延长释放或快速释放)剂,以使得当经口投与个体时,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)基本上不在所述个体的胃中释放。在一些实施例中,调节释放(例如,延迟释放、延长释放或快速释放)剂选自由以下组成的群组:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其混合物。

[0009] 在一些实施例中,所述药学上可接受的赋形剂包含包衣。在一些实施例中,所述包衣选自由以下组成的群组:肠溶包衣、糖包衣和聚合包衣。在一些实施例中,所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)包埋在可生物降解的微粒粒子或纳米粒子中以便持续释放。

[0010] 在一些实施例中,组合物另外包含配制基质。在一些实施例中,配制基质包含油和亲脂性添加剂。在一些实施例中,所述油选自由以下组成的群组:植物油、矿物油、大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油、坚果油和液体石蜡。在一些实施例中,所述亲脂性添加剂选自由以下组成的群组:聚乙二醇、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷酸、聚乙二醇脂肪酸酯、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡和石油蜡。在一些实施例中,组合物另外包含着色剂、溶解剂、调味剂、甜味剂、粘度调节剂、电解质、维生素、矿物质、抗氧化剂或防腐剂。

[0011] 在本发明的任何实施例中,TRPV1通道活化剂为类辣椒素(capsaicinoid)、辣椒酯(capsinoid)、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯(capsiate)、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛(miogadial)、囊荷三醛(miogatrial)、水蓼二醛、具有 α,β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇(sanshool)、吴茱萸碱(evodiamine)、乙酰舒泛钾(acesulfame-K)、环磺酸盐(cyclamate)、 CuSO_4 、 ZnSO_4 、 FeSO_4 、阿凡尼(arvanil)、花生四烯酸乙醇酰胺(anandamide)、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺(flufenamic acid dopamide)、芬那酸(fenamic acid)的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇(gingerol)。

[0012] 在特定实施例中,类辣椒素为辣椒碱(capsaicin)。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0013] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为天然存在的或非天然存在的。在一些实施例中,所述天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺(nonivamide)、伪辣椒碱、树脂毒素(resiniferatoxin)、亭牙毒素(tinyatoxin)、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯(capsiconiate)、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物(capsiconinoid)和3-羟基乙酰苯胺。

[0014] 在一些实施例中,非天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、乙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丁酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-(((6E)-8-甲

基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、{4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、8-甲基壬酸高香草酯、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物、庚酰基异丁酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺、多合凡尼(dohavanil)、辣椒素地那铵(denatonium capsaicinate)、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(N-辛氧基)苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[4-N-辛氧基苯甲基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物、N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠)、N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、20-高香草基-密执毒素、20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(civamide)(N-[4-羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼(nuvanil)、卡萨凡尼(capsavanil)、奥伐尼(olvani)、阿凡尼和帕凡尼(palvanil)(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0015] 在本发明的一些实施例中,TRPV1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛(cinnamaldehyde)、丙烯醛(acrolein)、法呢基硫代水杨酸、 Δ_9 -四氢大麻酚(Δ_9 -tetrahydrocannabinol)、丁香酚(eugenol)、姜烯酚(shogaol)、山椒醇、蒜素(allicin)、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0016] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。

[0017] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0018] 在一些实施例中,组合物为液体或固体。在一些实施例中,组合物配制为液体。在一些实施例中,液体选自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酞剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0019] 在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.01%或更多,例如约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.075%、约0.1%或更多。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.1%或更多,例如约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.75%、约1%或更多。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约1%或更多,例如约2%、约3%、约4%、约5%、约7.5%、约10%或更

多。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.5%至5%。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.5%至2.5%。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约10%或更多,例如约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%或更多。

[0020] 在一些实施例中,组合物包含液体配制品(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂或酏剂)并且液体配制品的有效量为至少约1mL、约2mL、约4mL、约6mL、约8mL、约10mL、约12mL、约14mL、约16mL、约18mL、约20mL、约22.5mL、约25mL或更多。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约1mL与约10mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约5mL与约10mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约10mL与约25mL之间。

[0021] 在一些实施例中,组合物包含液体配制品(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂或酏剂)并且液体配制品的有效量为至少约25mL、约30mL、约35mL、约40mL、约45mL、约50mL、约60mL、约75mL、约100mL、约150mL、约200mL、约300mL、约400mL、约500mL、约600mL、约750mL、约1000mL或更多。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约25mL与约100mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约50mL与约500mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约100mL与约1000mL之间。

[0022] 在一些实施例中,组合物包含液体配制品(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂或酏剂)并且液体配制品的有效量为至少约1液盎司、约2液盎司、约3液盎司、约4液盎司、约5液盎司、约6液盎司、约7液盎司、约8液盎司、约9液盎司、约10液盎司、约11液盎司、约12液盎司或更多。在一些实施例中,液体配制品的有效量为至少约12液盎司、约16液盎司、约20液盎司、约24液盎司、约32液盎司、约40液盎司、约48液盎司、约56液盎司、约64液盎司或更多。

[0023] 在一些实施例中,组合物包含固体配制品(例如,片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、食品、溶解条、膜或半固体配制品)并且固体配制品的有效量为约0.5mg、约1mg、约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约250mg、约500mg、约750mg、约1g、约2g、约5g、约10g或更多。在一些实施例中,固体配制品的有效量在约0.5mg与约100mg之间。在一些实施例中,固体配制品的有效量在约100mg与约500mg之间。在一些实施例中,固体配制品的有效量在约500mg与约1000mg之间。

[0024] 在一些实施例中,包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物经配制以便一天使用一次。在一些实施例中,组合物经配制以便使用至少约1次/天、约2次/天、约3次/天、约4次/天、约5次/天或更多。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1-3次/天。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月或更长的时间。

[0025] 在另一方面,本发明的特征在于经配制以用于口服的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物为液体或固体,并且其中所述组合物经配

制以用于延迟释放所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0026] 在一些实施例中,所述药学上可接受的赋形剂包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的延迟释放剂,以使得当经口投与个体时,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)基本上不在所述个体的胃中释放。在一些实施例中,延迟释放剂选自自由以下组成的群组:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其混合物。

[0027] 在一些实施例中,所述药学上可接受的赋形剂包含包衣。在一些实施例中,所述包衣选自自由以下组成的群组:肠溶包衣、糖包衣和聚合包衣。在一些实施例中,所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)包埋在可生物降解的微米粒子或纳米粒子中以便持续释放。

[0028] 在一些实施例中,组合物另外包含配制基质。在一些实施例中,配制基质包含油和亲脂性添加剂。在一些实施例中,所述油选自自由以下组成的群组:植物油、矿物油、大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油、坚果油和液体石蜡。在一些实施例中,所述亲脂性添加剂选自自由以下组成的群组:聚乙二醇、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷酸、聚乙二醇脂肪酸酯、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡和石油蜡。在一些实施例中,组合物另外包含着色剂、溶解剂、调味剂、甜味剂、粘度调节剂、电解质、维生素、矿物质、抗氧化剂或防腐剂。

[0029] 在一些实施例中,组合物配制为液体。在一些实施例中,液体选自自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0030] 在一些实施例中,包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物经配制以便一天使用一次。在一些实施例中,组合物经配制以便使用至少约1次/天、约2次/天、约3次/天、约4次/天、约5次/天或更多。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1-3次/天。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月或更长的时间。

[0031] 在本发明的任何实施例中,TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α,β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒泛钾、环磺酸盐、CuSO₄、ZnSO₄、FeSO₄、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡

啶基)丙基]脲或姜醇。

[0032] 在特定实施例中,类辣椒素为辣椒碱。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0033] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为天然存在的或非天然存在的。在一些实施例中,所述天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

[0034] 在一些实施例中,非天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、乙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丁酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、{4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、8-甲基壬酸高香草酯、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物、庚酰基异丁酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺、多合凡尼、辣椒素地那铵、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(N-辛氧基)苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[4-N-辛氧基苯甲基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物、N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠)、N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、20-高香草基-密执毒素、20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼、卡萨凡尼、奥伐尼、阿凡尼和帕凡尼(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0035] 在本发明的其它实施例中,TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。在此实施例的一些方面,TRPA1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0036] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。在一些实施例中,ASIC通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0037] 在一些实施例中,组合物能够减少胃肠道副作用。

[0038] 在另一方面,本发明的特征在于一种组合物,其包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)、配制基质和药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂

(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)、配制基质和药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)、配制基质和多种药学上可接受的赋形剂。

[0039] 在一些实施例中,配制基质包含油和亲脂性添加剂。在一些实施例中,所述油选自自由以下组成的群组:植物油、矿物油、大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油、坚果油和液体石蜡。在一些实施例中,所述亲脂性添加剂选自自由以下组成的群组:聚乙二醇、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷酸、聚乙二醇脂肪酸酯、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡和石油蜡。在一些实施例中,组合物另外包含着色剂、溶解剂、调味剂、甜味剂、粘度调节剂、电解质、维生素、矿物质、抗氧化剂或防腐剂。

[0040] 在一些实施例中,组合物配制为液体或固体。在一些实施例中,组合物配制为液体。在一些实施例中,液体选自自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0041] 在一些实施例中,包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物经配制以便一天使用一次。在一些实施例中,组合物经配制以便使用至少约1次/天、约2次/天、约3次/天、约4次/天、约5次/天或更多。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1-3次/天。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月或更长的时间。

[0042] 在本发明的任何实施例中,TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α,β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒泛钾、环磺酸盐、 CuSO_4 、 ZnSO_4 、 FeSO_4 、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇。

[0043] 在特定实施例中,类辣椒素为辣椒碱。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0044] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为天然存在的或非天然存在的。在一些实施例中,所述天然存在的TRPV1通道活化剂选自自由以下组成的群组:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

[0045] 在一些实施例中,非天然存在的TRPV1通道活化剂选自自由以下组成的群组:甲酸4-[[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、乙酸4-[[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、丙酸4-[[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、丁

酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、{4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、8-甲基壬酸高香草酯、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物、庚酰基异丁酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺、多合凡尼、辣椒素地那铵、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(N-辛氧基)苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[4-N-辛氧基苯甲基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物、N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠)、N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、20-高香草基-密执安毒素、20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼、卡萨凡尼、奥伐尼、阿凡尼和帕凡尼(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0046] 在本发明的其它实施例中,TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。在此实施例的一些方面,TRPA1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0047] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。在一些实施例中,ASIC通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0048] 在一些实施例中,组合物能够减少胃肠道副作用。

[0049] 在另一方面,本发明的特征在于一种经配制以用于个体口服的组合物,所述组合物包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂,其中在投与后,所述离子通道活化剂在所述个体的口腔中的停留时间大于约5秒。在一些实施例中,所述组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0050] 在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间大于约5秒,例如大于约6秒、约7秒、约8秒、约9秒、约10秒、约11秒、约12秒、约13秒、约14秒、约15秒、约20秒、约25秒、约30秒、约45秒、约60秒、约90秒、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟或更长。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间在约5秒与约2分钟之间。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,

TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间在约5秒与约60秒之间。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间在约5秒与约30秒之间。

[0051] 在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间大于约60秒,例如大于约90秒、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟或更长。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间在约60秒与约5分钟之间。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间在约60秒与约3分钟之间。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在个体的口腔中的停留时间在约60秒与约2分钟之间。

[0052] 在一些实施例中,包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物经配制以便一天使用一次。在一些实施例中,组合物经配制以便使用至少约1次/天、约2次/天、约3次/天、约4次/天、约5次/天或更多。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1-3次/天。在一些实施例中,组合物经配制以便使用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月或更长的时间。

[0053] 在一些实施例中,组合物另外包含配制基质。在一些实施例中,配制基质包含油和亲脂性添加剂。在一些实施例中,所述油选自自由以下组成的群组:植物油、矿物油、大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油、坚果油和液体石蜡。在一些实施例中,所述亲脂性添加剂选自自由以下组成的群组:聚乙二醇、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、棕榈酸、硬脂酸、二十二烷酸、聚乙二醇脂肪酸酯、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡和石油蜡。在一些实施例中,组合物另外包含着色剂、溶解剂、调味剂、甜味剂、粘度调节剂、电解质、维生素、矿物质、抗氧化剂或防腐剂。

[0054] 在本发明的任何实施例中,TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α,β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒泛钾、环磺酸盐、 CuSO_4 、 ZnSO_4 、 FeSO_4 、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇。

[0055] 在特定实施例中,类辣椒素为辣椒碱。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0056] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为天然存在的或非天然存在的。在一些实施例中,所述天然存在的TRPV1通道活化剂选自自由以下组成的群组:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、

类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

[0057] 在一些实施例中,非天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、乙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丁酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、{4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、8-甲基壬酸高香草酯、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物、庚酰基异丁酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺、多合凡尼、辣椒素地那铵、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(N-辛氧基)苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[4-N-辛氧基苯甲基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物、N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠)、N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、20-高香草基-密执安毒素、20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(N-[4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼、卡萨凡尼、奥伐尼、阿凡尼和帕凡尼(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0058] 在本发明的一些实施例中,TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。在此实施例的一些方面,TRPA1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0059] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。在一些实施例中,ASIC通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0060] 在一些实施例中,包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物包含液体或固体配制品。在一些实施例中,液体配制品选自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。在一些实施例中,固体配制品选自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体配制品为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0061] 在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.01%或更多,例如约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.075%、约0.1%或更多。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.1%

或更多,例如约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.75%、约1%或更多。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约1%或更多,例如约2%、约3%、约4%、约5%、约7.5%、约10%或更多。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.5%至5%。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约0.5%至2.5%。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)占液体配制品的约10%或更多,例如约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%或更多。

[0062] 在一些实施例中,组合物包含液体配制品(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂或酞剂)并且液体配制品的有效量为至少约1mL、约2mL、约4mL、约6mL、约8mL、约10mL、约12mL、约14mL、约16mL、约18mL、约20mL、约22.5mL、约25mL或更多。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约1mL与10mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约5mL与10mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约10mL与25mL之间。

[0063] 在一些实施例中,组合物包含液体配制品(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂或酞剂)并且液体配制品的有效量为至少约25mL、约30mL、约35mL、约40mL、约45mL、约50mL、约60mL、约75mL、约100mL、约150mL、约200mL、约300mL、约400mL、约500mL、约600mL、约750mL、约1000mL或更多。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约25mL与100mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约50mL与500mL之间。在一些实施例中,液体配制品的有效量在约100mL与1000mL之间。

[0064] 在一些实施例中,组合物包含液体配制品(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂或酞剂)并且液体配制品的有效量为至少约1液盎司、约2液盎司、约3液盎司、约4液盎司、约5液盎司、约6液盎司、约7液盎司、约8液盎司、约9液盎司、约10液盎司、约11液盎司、约12液盎司或更多。在一些实施例中,液体配制品的有效量为至少约12液盎司、约16液盎司、约20液盎司、约24液盎司、约32液盎司、约40液盎司、约48液盎司、约56液盎司、约64液盎司或更多。

[0065] 在一些实施例中,组合物包含固体配制品(例如,片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜或半固体配制品)并且固体配制品的有效量为约0.5mg、约1mg、约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约250mg、约500mg、约750mg、约1g、约2g、约5g、约10g或更多。在一些实施例中,固体配制品的有效量在约0.5mg与约100mg之间。在一些实施例中,固体配制品的有效量在约100mg与约500mg之间。在一些实施例中,固体配制品的有效量在约500mg与约1000mg之间。

[0066] 在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)是由个体摄入,例如由个体吞咽。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)是由个体含在口腔中,例如不由个体吞咽。在一些实施例中,含在口腔中可以另外包含例如使离子通道活化剂在个体的口腔中有效地涡旋或将离子通道活化剂抵靠着放置在口腔的皮肤或表面上或舌头(例如,舌下递送)。在一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、

TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)在吞咽之前溶解于个体的口腔中或由个体咀嚼。

[0067] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的疼痛性肌肉收缩的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述疼痛性肌肉收缩为头部或颈部的肌肉收缩。在一些实施例中,所述疼痛性肌肉收缩与紧张性头痛、丛集性头痛或偏头痛相关联。

[0068] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的触觉敏感性的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述触觉敏感性与自闭症、运用障碍、神经痛、焦虑症、有毒咬伤或有毒叮咬相关联。在一些实施例中,所述焦虑症选自以下组成的群组:恐慌症、强迫症(OCD)、创伤后应激障碍(PTSD)、社交焦虑症、恐惧症和广泛性焦虑症(GAD)。

[0069] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的肌张力障碍的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述肌张力障碍选自以下组成的群组:病灶性肌张力障碍、眼睑痉挛、颈肌张力障碍、颅部肌张力障碍、喉肌张力障碍、背部痉挛、手肌张力障碍或因椎管狭窄所致的腿痉挛。

[0070] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的外周神经系统(PNS)病状的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述PNS病状选自以下组成的群组:痉挛

肌束震颤综合征、艾萨克综合征(Isaacs' Syndrome)或神经性肌强直(NMT)、外周神经病变、腕管综合征和埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus,EBV)感染。

[0071] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的喉病状的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述喉病状与化学损伤、癌症、手术损伤或病原体感染相关联。在一些实施例中,所述喉病状选自由以下组成的群组:酸反流、喉痉挛、吞咽困难和痉挛性发声困难。

[0072] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的与电解质不平衡或维生素缺乏症相关联的病状的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述病状选自由以下组成的群组:低钠血症、肾病、佝偻病、钙、镁缺乏症、硫胺素缺乏症、甲状旁腺功能减退、髓质囊性病和肾上腺皮质癌。

[0073] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的中枢神经系统(CNS)病状的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述CNS病状与肿瘤相关联。在一些实施例中,所述CNS病状选自由以下组成的群组:多发性硬化症、肌肉萎缩性侧索硬化症、大脑性麻痹、中风、运动神经元病、脊髓损伤和狭窄。

[0074] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的肌肉病状或病症的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接

受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述肌肉病状与肌肉疼痛、肌肉抽筋、肌肉痉挛、肌束震颤或其任何组合相关联。在一些实施例中,肌肉病状或病症为神经肌肉病症(例如,多发性硬化症、脊髓痉挛、脊髓性肌肉萎缩、重症肌无力、脊髓损伤、创伤性脑损伤、大脑性麻痹、遗传性痉挛性截瘫、运动神经元病(例如,肌肉萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化症、进行性肌肉萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌肉萎缩、进行性脊髓延髓肌肉萎缩(例如,肯尼迪病(Kennedy's disease))或脊髓灰质炎后综合征)、神经痛、纤维肌痛、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)、痉挛肌束震颤综合征、腕管综合征、肢端痛、神经纤维瘤、神经性肌强直(例如,病灶性神经性肌强直、艾萨克综合征)、外周神经病变、梨状肌综合征、丛病(例如,臂丛病或腰骶丛病)、神经根病(例如,下腰椎神经根病)和脑炎)。

[0075] 在一些实施例中,所述肌肉病状为与运动神经元病(例如,肌肉萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化症、进行性肌肉萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌肉萎缩、进行性脊髓延髓肌肉萎缩(例如肯尼迪病)或脊髓灰质炎后综合征)相关联的肌肉疼痛、肌肉抽筋、肌肉痉挛、痉挛状态或肌束震颤。

[0076] 在一些实施例中,所述肌肉病状与用透析、利尿剂、 β -阻断剂、他汀类药物(statins)、贝特类药物(fibrates)、 β_2 -促效剂、ACE抑制剂、ARB、抗精神病药或其任何组合治疗所述个体相关联。在一些实施例中,所述肌肉病状与用他汀类药物和贝特类药物治疗所述个体相关联。在一些实施例中,所述肌肉病状出现在一个或多个骨骼肌中。在一些实施例中,所述肌肉病状为经批准治疗难治性的。在一些实施例中,所述经批准治疗为肉毒杆菌(botox)、环苯扎林(cyclopenzaprine)、奥芬那君(orphenadrine)、巴氯芬(baclofen)或其任何组合。在一些实施例中,所述肌肉病状为纤维肌痛。在一些实施例中,所述肌肉病状涉及肌肉跛行疼痛。在一些实施例中,所述肌肉跛行疼痛与不活动、束缚、经济舱综合征、麻痹、外周动脉疾病或固定相关联。

[0077] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的呼吸道病状的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述呼吸道病状包含哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、肺气肿、肺炎、囊肿性纤维化、流感或感冒。

[0078] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的咳嗽的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述咳嗽与呼吸道病状(例如,哮喘、慢性阻塞性肺病、支

气管炎、肺气肿、肺炎、囊肿性纤维化、流感或感冒)、暴露于过敏原或炎症相关联。

[0079] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的结节病的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0080] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的结缔组织病的方法,所述方法包含向所述个体经口投与包含有效量的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂的组合物。在一些实施例中,所述结缔组织病选自由以下组成的群组:埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、大疱性表皮松懈、马方综合征(Marfan syndrome)、成骨不全、关节炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征(Sjögren's syndrome)、狼疮、血管炎、混合性结缔组织病、蜂窝组织炎、多发性肌炎和皮肌炎。在一些实施例中,所述关节炎为类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或牛皮癣性关节炎,或其中所述血管炎为韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)或查格-施特劳斯综合征(Churg-Strauss Syndrome)。

[0081] 在上述任一方面,在一些实施例中,治疗方法包含向个体经口投与包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物,其中所述TRPV1通道活化剂为辣椒碱、类辣椒素或辣椒酯,或选自由以下组成的群组:油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α , β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒泛钾、环磺酸盐、CuSO₄、ZnSO₄、FeSO₄、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛或1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲、姜醇和镁盐。

[0082] 在特定实施例中,类辣椒素为辣椒碱。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0083] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为天然存在的或非天然存在的。在一些实施例中,所述天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

[0084] 在一些实施例中,非天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:甲酸4-

[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、乙酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、丙酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、丁酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、{4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-[((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、8-甲基壬酸高香草酯、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物、庚酰基异丁酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺、多合凡尼、辣椒素地那铵、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(N-辛氧基)苯基)乙基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物、N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠)、N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、20-高香草基-密执安毒素、20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼、卡萨凡尼、奥伐尼、阿凡尼和帕凡尼(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0085] 在本发明的一些实施例中,TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。在此实施例的一些方面,TRPA1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0086] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。在一些实施例中,ASIC通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0087] 在一些实施例中,组合物配制为液体或固体。在一些实施例中,组合物配制为液体。在一些实施例中,液体选自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酞剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0088] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗个体的不需要或异常的肌肉收缩(例如,痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤)或不存在正常肌肉收缩(例如,步态异常,例如足下垂)的方法,其包含:例如直接或间接获取关于投与测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物缓解所述个体的测试肌肉收缩的功效的测试结果的知识;并且例如响应于所述结果投与足以缓解所述个体不需要或异常的肌肉收缩或不存在正常肌肉收缩的量的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物。在一些实施例

中,测试包含直接获取所述知识。在一些实施例中,测试包含进一步进行所述测试。

[0089] 在一些实施例中,所述肌肉收缩包含肌肉痉挛。在一些实施例中,所述肌肉收缩包含肌肉抽筋。在一些实施例中,所述肌肉收缩包含肌张力障碍。在一些实施例中,所述肌肉收缩包含肌束震颤。在一些实施例中,所述肌肉收缩出现在骨骼肌中。在一些实施例中,所述肌肉收缩出现在平滑肌中。在一些实施例中,测试肌肉收缩为测试肌肉痉挛或测试肌肉抽筋。

[0090] 在一些实施例中,所述组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0091] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为类辣椒素、辣椒酯、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、辣椒素酯、具有C18和C20不饱和以及C8-C12饱和脂肪酸的1-单酰基甘油、具有C18和C20不饱和脂肪酸的2-单酰基甘油、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、具有 α , β -不饱和1,4-二醛部分的类萜、山椒醇、吴茱萸碱、乙酰舒泛钾、环磺酸盐、CuSO₄、ZnSO₄、FeSO₄、阿凡尼、花生四烯酸乙醇酰胺、N-花生酰-多巴胺、氟芬那酸多巴酰胺、芬那酸的多巴胺酰胺、4-羟基壬烯醛、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲或姜醇。

[0092] 在特定实施例中,类辣椒素为辣椒碱。在此实施例的一些方面,TRPV1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0093] 在一些实施例中,TRPV1通道活化剂为天然存在的或非天然存在的。在一些实施例中,所述天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

[0094] 在一些实施例中,非天然存在的TRPV1通道活化剂选自由以下组成的群组:甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、乙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丁酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、{4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、8-甲基壬酸高香草酯、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物、庚酰基异丁酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺、多合凡尼、辣椒素地那铵、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(N-辛氧基)苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-

N'-[4-N-辛氧基苯甲基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物、N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠)、N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺(N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、20-高香草基-密执安毒素、20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼、卡萨凡尼、奥伐尼、阿凡尼和帕凡尼(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0095] 在本发明的一些实施例中,TRPA1通道活化剂为异硫氰酸烯丙酯、姜醇、肉桂醛、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、丁香酚、姜烯酚、山椒醇、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物或法呢基硫代乙酸。在此实施例的一些方面,TRPA1通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0096] 在一些实施例中,ASIC通道活化剂包含乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸或抗坏血酸。在一些实施例中,ASIC通道活化剂以约0.001%至约10%(w/w)或约0.001%至约10%(v/v)存在。

[0097] 在一些实施例中,个体具有中枢神经系统病症或损伤,例如脑损伤、中风或创伤性脊髓损伤。在一些实施例中,个体已被诊断或鉴定为患有多发性硬化症。在一些实施例中,个体已被诊断或鉴定为患有肌张力障碍,例如颈肌张力障碍。在一些实施例中,个体被诊断或鉴定为患有脊髓痉挛。在一些实施例中,所述个体已被诊断或鉴定为患有与肌肉痉挛相关联的病症,例如本文中所公开的任一病症,例如夜间痉挛、多发性硬化症、脊髓痉挛或肌张力障碍。

[0098] 在一些实施例中,所选择、治疗或诊断的所述肌肉收缩包含除测试肌肉收缩中收缩的肌肉以外的肌肉的收缩。在一些实施例中,所述测试肌肉收缩包含脚部肌肉(例如,拇短屈肌)收缩,并且肌肉痉挛包含除脚部(例如,拇短屈肌)以外的肌肉的痉挛。在一些实施例中,所述肌肉收缩并非通过所施加的电刺激而诱发。

[0099] 在一些实施例中,所述肌肉收缩为夜间痉挛。在一些实施例中,所述肌肉收缩与多发性硬化症相关联。在一些实施例中,所述肌肉收缩与脊髓痉挛相关联。在一些实施例中,所述肌肉收缩与肌张力障碍相关联。

[0100] 在一些实施例中,所述测试包含通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发所述测试肌肉痉挛。在一些实施例中,所述测试包含测定可通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)在个体中诱发的肌肉收缩。

[0101] 在一些实施例中,所述测试包含:a)向所述个体投与测试等分试样的组合物;b)例如通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发测试肌肉收缩;和c)评估投与测试等分试样的组合物对于测试肌肉收缩的作用。在一些实施例中,步骤a在步骤b之前进行。在一些实施例中,步骤a在步骤b之后进行。

[0102] 在一些实施例中,所述测试包含:a)向所述个体投与测试等分试样的组合物;b)例如通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发测试肌肉收缩;和c)例如通过评估所述测试肌肉的电活动(例如通过EMG)评估投与组合物对于测试肌肉收缩的作用。

[0103] 在一些实施例中,所述测试包含:a)例如通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发第一测试肌肉收缩;b)向所述个体投与测试等分试样的组合物;c)例如通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发第二测试肌肉收缩;和d)评估投与组合物对于所

述第二测试肌肉收缩的作用。在一些实施例中,步骤b在步骤c之前进行。在一些实施例中,步骤c在步骤b之前进行。在一些实施例中,步骤按a、b、c和d的次序进行。

[0104] 在一些实施例中,所述测试另外包含:e)例如通过评估所述测试肌肉的电活动(例如通过EMG)提供所述第一测试肌肉收缩的肌肉收缩参数值,例如参考值,例如的参考曲线,例如强度或持续时间的值;和任选地f)例如通过评估所述测试肌肉的电活动(例如通过EMG)提供所述第二测试肌肉收缩的肌肉收缩参数值,例如治疗值,例如的治疗曲线,例如强度或持续时间的值。在一些实施例中,测试包含比较步骤e的值与步骤f的值以评估测试等分试样的组合物对于测试肌肉收缩的有效性。在一些实施例中,所述肌肉收缩参数为测试肌肉收缩的曲线下面积、峰值振幅或持续时间。在一些实施例中,步骤f的值与步骤e的值相比降低指示缓解所述测试肌肉痉挛的功效。在一些实施例中,降低预选量,例如降低至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或50%指示缓解所述测试肌肉收缩的功效。

[0105] 在一些实施例中,所述测试包含:a)例如通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发第一测试肌肉收缩;b)向所述个体投与测试等分试样的组合物;c)例如通过施加电刺激(例如,经皮刺激或表面刺激)诱发第二测试肌肉收缩;d)评估投与组合物对于测试收缩痉挛的作用;e)例如通过评估所述测试肌肉的电活动(例如通过EMG)提供所述第一测试肌肉收缩的肌肉收缩参数值,例如强度或持续时间的值;和f)例如通过评估所述测试肌肉的电活动(例如通过EMG)提供所述第二测试肌肉收缩的肌肉收缩参数值,例如强度或持续时间的值。在一些实施例中,步骤b在步骤c之前进行。在一些实施例中,步骤b和c在彼此的预选时间内进行,例如,其以足够接近的时间进行,使得步骤b将调节步骤c。在一些实施例中,所述测试肌肉收缩包含脚部肌肉(例如,拇短屈肌)的收缩。在一些实施例中,步骤f的值与步骤e的值相比降低指示缓解所述测试肌肉收缩的功效。

[0106] 在一些实施例中,所述测试包含:a)施加第一电刺激至个体的测试肌肉以诱发测试肌肉收缩;b)例如通过EMG测量所述测试肌肉的电活动以提供参考曲线;c)投与测试等分试样的组合物;d)在投与测试等分试样的组合物之后,在预选时间段之后,施加第二电刺激至个体的测试肌肉;e)测量所述测试肌肉的电活动以产生治疗曲线;f)比较治疗曲线与参考曲线以确定在投与测试等分试样之后减少或预防测试肌肉收缩。在一些实施例中,步骤c与步骤d之间的时间段为至少约10分钟、15分钟、30分钟、1小时等。在一些实施例中,包含测定参考曲线和治疗曲线的曲线下面积,其中当治疗曲线的曲线下面积与参考曲线相比降低时,测试肌肉收缩经减少或预防。

[0107] 在一些实施例中,测试另外包含:a)测定诱发第一测试肌肉收缩的临界频率;b)投与测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物;c)测定诱发第二测试肌肉收缩的临界频率;d)比较临界频率以评估测试等分试样的组合物对于测试肌肉收缩的有效性。

[0108] 在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0109] 在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物包含TRP通道活化剂或ASIC通道活

化剂。在一些实施例中,所述TRP通道活化剂包含TRPV1活化剂和TRPA1活化剂。在一些实施例中,所述组合物包含TRP活化剂和ASIC通道活化剂。在某些实施例中,TRPV1促效剂为类辣椒素,例如辣椒碱。在一些实施例中,由所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)活化的TRPV1通道存在于口腔、食道和/或胃中的感觉神经元上。在一些实施例中,所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)增加抑制信号传导至 α 运动神经元。

[0110] 在一些实施例中,组合物配制为液体或固体。在一些实施例中,液体选自自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0111] 在另一方面,本发明的特征在于一种评估个体的异常或不需要的肌肉收缩或不存在正常肌肉收缩的方法,其包含:例如间接或直接获取关于投与测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物缓解所述个体的测试肌肉收缩的功效益的测试结果的知识;并且响应于所述结果,将所述个体分类。在一些实施例中,所述个体已被诊断或鉴定为患有与肌肉痉挛相关联的病症,例如本文中所公开的任一病症,例如夜间痉挛、多发性硬化症、脊髓痉挛或肌张力障碍。在一些实施例中,测试包含直接获取所述知识。在一些实施例中,测试另外包含进行所述测试。

[0112] 在一些实施例中,所述结果指示通过投与测试等分试样的预选水平的测试肌肉收缩的缓解。在一些实施例中,所述结果指示通过投与测试等分试样缓解测试肌肉收缩。

[0113] 在一些实施例中,测试包含将所述个体分类为用包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物治疗的候选人。在一些实施例中,所述结果指示未能通过投与测试等分试样提供预选水平的测试肌肉收缩的缓解。在一些实施例中,所述结果指示通过投与测试等分试样未缓解测试肌肉收缩。在一些实施例中,测试包含将所述个体分类为并非用包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物治疗的候选人。在一些实施例中,所述方法是计算机实施的。

[0114] 在一些实施例中,所述组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0115] 在另一方面,本发明的特征在于一种计算机实施的评估个体的不需要或异常的肌肉收缩(例如,痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤)或不存在正常肌肉收缩(例如,步态异常,例如足下垂)的方法,其包含:a)例如直接或间接获取与投与测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物对于测试肌肉痉挛的作用相关的参数值,例如通过评估所述测试肌肉的电活动(例如通过EMG);b)例如通过比较测试值或曲线与治疗值或曲线在计算机上评估投与测试等分试样

的有效性;c)响应于评估,包含将所述个体分类为用包含类辣椒素、辣椒酯或相关类似物或其组合的组合物治疗的候选人。

[0116] 在一些实施例中,所述组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0117] 在一些实施例中,组合物配制为液体或固体。在一些实施例中,液体选自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0118] 在另一方面,本发明的特征在于一种系统,其包含存储器;和处理单元,所述处理单元可操作:a)评估投与测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物;的有效性;b)响应于评估,包含将所述个体分类为用包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物治疗的候选人。

[0119] 在另一方面,本发明的特征在于一种包含计算机可执行指令的计算机可读媒体,当在计算机处理器上执行时,进行包含以下行为的方法:a)评估投与测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物;的有效性;b)响应于评估,包含将所述个体分类为用包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物治疗的候选人。

[0120] 在一些实施例中,所述个体已被诊断或鉴定为患有与肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤相关联的病症,例如本文中所公开的任一病症,例如夜间痉挛、多发性硬化症、脊髓痉挛或肌张力障碍。

[0121] 在另一方面,本发明的特征在于一种包含液密容器的套组,所述液密容器包含以下各项中的一个或多个:一个或多个测试等分试样的包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物;一个或多个用于传导电流至个体并且诱发痉挛的引线;和一个或多个用于测量与痉挛相关联的电活动的引线。在一些实施例中,所述套组另外包含多个(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个)测试等分试样的组合物。

[0122] 在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物包含多种(例如,两种或三种)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物包含离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)和多种药学上可接受的赋形剂。

[0123] 在一些实施例中,所述测试等分试样的组合物包含TRP通道活化剂或ASIC通道活化剂。在一些实施例中,所述TRP通道活化剂包含TRPV1活化剂和TRPA1活化剂。在一些实施

例中,所述组合物包含TRP活化剂和ASIC通道活化剂。在某些实施例中,TRPV1促效剂为类辣椒素,例如辣椒碱。在一些实施例中,由所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)活化的TRPV1通道存在于口腔、食道和/或胃中的感觉神经元上。在一些实施例中,所述离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)增加抑制信号传导至 α 运动神经元。

[0124] 在一些实施例中,组合物配制为液体或固体。在一些实施例中,液体选自由以下组成的群组:乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂和酏剂。在一些实施例中,组合物配制为固体。在一些实施例中,固体选自由以下组成的群组:片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜和半固体配制品。在一些实施例中,所述固体为片剂或胶囊。在一些实施例中,所述胶囊为硬或软胶囊。

[0125] 在另一方面,本发明的特征在于一种评估用于治疗不需要或异常的肌肉收缩(例如,痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤)或不存在正常肌肉收缩(例如,步态异常)的组合物,其包含:a)例如间接或直接获取测试结果的知识,所述测试结果显示投与测试等分试样的所述组合物缓解测试个体的测试肌肉收缩;并且b)例如间接或直接获取向投与个体投与所述组合物在不需要或异常的肌肉收缩或不存在正常肌肉收缩的治疗中的有效性的知识;其中在步骤a和步骤b中的一个或两个中的治疗肌肉痉挛的有效性指示组合物用于治疗肌肉痉挛的实用性。在一些实施例中,投与测试等分试样缓解测试肌肉收缩。在一些实施例中,步骤b只有当在步骤a中组合物缓解测试肌肉收缩时才进行。在一些实施例中,步骤a包含进行所述测试。在一些实施例中,步骤b包含向所述投与个体投与所述组合物。在一些实施例中,步骤a包含进行所述测试且步骤b包含向所述投与个体投与所述组合物。

[0126] 在一些实施例中,所述测试个体和投与个体属于同一物种,例如都是啮齿类动物或都是灵长类动物,例如人类。在一些实施例中,所述测试个体和投与个体为同一个体。在一些实施例中,所述测试个体和投与个体为不同个体。在一些实施例中,所述测试个体和投与个体属于不同物种,例如,测试物种为非人类,例如啮齿类动物,并且投与个体为灵长类动物,例如人类。

附图说明

[0127] 图1是从大鼠的三叉神经节中分离的6个感觉神经元的一系列图形,说明其通过人类实验中所用的辣椒、肉桂和姜提取物活化。

[0128] 图2显示TRP-Stim饮品对于个体A的拇短屈肌(FHB)痉挛的作用。

[0129] 图3显示在诱发痉挛之后,TRP-Stim饮品对于第二个体的FHB痉挛的作用。

[0130] 图4显示经较长时间测试的TRP-Stim饮品对于第三个体的FHB痉挛的作用。

[0131] 图5显示TRP-Stim饮品对于第四个体的FHB痉挛的作用。

[0132] 图6是显示TRP-Stim饮品对于第五个体的腓肠肌(小腿肌肉)痉挛的作用的图形。

[0133] 图7显示TRP-Stim饮品对于第六个体的腓肠肌(小腿肌肉)痉挛的作用。

[0134] 图8是显示TRP-Stim饮品对于经历通过绷直脚趾诱发的自发性痉挛的第七个体的FHB肌肉痉挛的作用的图形。

具体实施方式

[0135] 本发明的方法和组合物是关于使用离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的组合物治疗外周神经系统病状(例如,外周神经病变)、中枢神经系统病状、肌肉病状和病症(例如,纤维肌痛、肌肉抽筋和痉挛(例如,夜间痉挛)、疼痛性肌肉收缩(例如,头部或颈部的肌肉收缩)、神经肌肉病症(例如,运动神经元病)或肌张力障碍(例如,颈肌张力障碍、眼睑痉挛、背部痉挛或因椎管狭窄所致的腿痉挛))、结缔组织病(例如,退行性关节病)、喉病状(例如,吞咽困难或痉挛性发声困难)、触觉敏感性、电解质不平衡和/或维生素缺乏症、呼吸道病状(例如,哮喘)、咳嗽和结节病。

[0136] 定义

[0137] 如本文所用,术语“酸化剂”是指用于降低组合物pH的酸性化合物(例如柠檬酸),例如pH可降低在2.5–6.5的范围内(例如,pH 2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0或6.5)。

[0138] “获取(Acquire/acquiring)”作为本文所用的术语,是指通过“直接获取”或“间接获取”值或物理实体而获得拥有的值(例如数值)或图像或物理实体(例如样品)。“直接获取”意指进行方法(例如,施加电流至个体或测量来自个体的电流,或捕获来自个体或样品的信号或进行合成或分析方法)以获得值或物理实体。“间接获取”是指从另一方或来源(例如,直接获取物理实体或值的第三方实验室)接受值或物理实体。直接获取值或物理实体包括进行包括物理物质中的物理变化或使用机器或装置的方法。示例性变化包括施加电流至个体肌肉或测量来自个体肌肉的电流。直接获取值包括进行使用机器或装置(例如诱发痉挛的装置或测量与痉挛相关的参数的装置)的方法。

[0139] 如本文所用,术语“促效剂”是指刺激生物反应的分子。在一些实施例中,促效剂为活化剂。举例来说,本文中提及的活化剂或促效剂活化TRP离子通道(例如,TRPV1离子通道)。

[0140] 当在本文中结合术语“包含”使用时,字词“一(a/an)”的使用可意指“一个”,但是其也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的含义相符。

[0141] 术语“投与(administering/administration)”是指一种递送模式。日剂量可以适合的形式分成一次、两次、三次或大于三次剂量以便在整个时段中投与一次、两次、三次或大于三次。在本发明的优选实施例中,组合物和溶液经口投与。当使用术语“组合物”描述包括离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的配制品时,所述术语是指适于个体(例如,人类个体)口服摄取的可食用配制品。包括离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的示例性组合物包括口服固体剂型(例如,胶囊、片剂、丸剂、糖衣药丸、晶体、糊剂、凝胶、散剂、胶、颗粒、咀嚼片、食品、膜等)、口服液体剂型(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂和酏剂)、即饮饮品、可用液体复原的干燥组合物(例如,可用水复原的散剂、颗粒或片剂)、凝胶、半固体(例如,冰淇淋、布丁或酸奶)、冷冻液体(例如,冰棒)、含片或硬糖果、溶解条(例如,含有普鲁兰多糖(pullulan)和本发明组合物的可食用条)和口香糖。本文中描述了其它组合物。

[0142] 如本文所用,术语“类似物”或“相关类似物”是指具有与另一化合物类似的化学结构,但在特定组分方面与其不同的物质。

[0143] 如本文所用,术语“衍生物”是指直接由另一物质制造或通过修饰或部分取代制造的物质。

[0144] 如本文所用,“肌肉痉挛”为用本文所述的组合物治疗的肌肉痉挛。在实施例中,其并非诱发的,而是由活动或潜在病因(例如,体育活动或夜间痉挛)自发产生的。在一实施例中,肌肉痉挛包含除测试肌肉痉挛的肌肉以外的肌肉的痉挛。肌肉痉挛可为骨骼肌或平滑肌的收缩。在一实施例中,肌肉痉挛最常发生在脚部、小腿、大腿前侧(例如四头肌)、大腿背侧(例如腓绳肌)、手、臂(例如,二头肌或三头肌)、腹部和沿着肋骨骨架的肌肉中。发生在小腿肌肉中的肌肉痉挛也通常称为“charley horse”。其它常见的肌肉痉挛包括运动诱发的肌肉痉挛、月经痉挛、“书写痉挛”、“音乐家痉挛”和夜间痉挛。在一实施例中,肌肉痉挛为除骨骼肌以外的肌肉(例如平滑肌)的收缩。

[0145] 如本文所用,“肌肉抽筋”是指肌肉或甚至肌肉的若干纤维的非自主收缩。抽筋的程度或持续时间常常小于痉挛。如果抽筋为强烈并且持续的,那么其变成痉挛。

[0146] 如本文所用,“肌张力障碍”是指造成扭曲和重复动作或异常姿势的持续肌肉收缩。

[0147] 如本文所用,“肌束震颤”是指小的局部非自主肌肉收缩和松弛。肌束震颤也通常称为“肌肉颤搐”。

[0148] 如本文所用,化合物的术语“有效量”为足以实现有益或所需结果,如有效治疗外周神经系统病状(例如,外周神经病变)、中枢神经系统病状(例如,肌肉萎缩性侧索硬化症)、肌肉病状和病症(例如,纤维肌痛、肌肉抽筋和痉挛、颈肌张力障碍、眼睑痉挛、背部痉挛或因椎管狭窄所致的腿痉挛)、结缔组织病(例如,退行性关节病)、喉病状(例如,吞咽困难或痉挛性发声困难)和结节病的量,并且因此,“有效量”取决于其所应用的情形。举例来说,在投与活化TRP通道(例如,TRPV1或TRPA1)或ASIC通道的药剂的情形下,药剂的有效量为例如与在不投与药剂的情况下所获得的反应相比,足以实现TRPV1、TRPA1和/或ASIC通道活性增加的量。用于实践本发明的活性化合物的有效量也可以基于例如个体的年龄和体重或运动的性质而改变。

[0149] 组合物也可以包括赋形剂,所述赋形剂并非TRPV1、TRPA1或ASIC通道的活化剂,并且在个体体内(例如,在人类个体体内)为无毒性或非发炎性的。在一些实施例中,赋形剂可提供所需或经改善的物理和/或化学特性,如稳定性、流动、粘度、崩解速率、味道、递送等。示例性、非限制性赋形剂可选自:崩解剂(例如,羧甲基纤维素、淀粉、结晶纤维素、经低取代的羟丙基纤维素等)、粘结剂(例如,阿拉伯胶、羧甲基纤维素、明胶、结晶纤维素、单糖浆、蜂蜜、羟丙基纤维素、聚维酮、甲基纤维素等)、表面活性剂(例如,聚乙二醇40硬脂酸酯、聚山梨醇酯80、聚氧化乙烯氢化蓖麻油等)、乳化剂(例如,聚乙二醇40硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、聚山梨醇酯80、月桂基硫酸钠、聚桂醇、阿拉伯胶、胆固醇、硬脂酸、聚维酮、单硬脂酸甘油酯等)、塑化剂(例如,甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、润滑剂(例如,硅酸镁、羧甲基纤维素、轻质无水硅酸、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、滑石等)、甜味剂(例如,绵白糖、蜂蜜、单糖浆、葡萄糖、糖精钠、乙酰磺胺酸钾、甘草酸二钠等)、pH调节剂(例如,盐酸、柠檬酸、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠等)、防腐剂(例如,苯甲酸、氯化苯甲羟铵、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯等)、调味剂(例如,茴香油、橙油、肉桂油、百里酚、橙皮甙、d1-薄荷醇、l-薄荷醇、桉树油等)或着色剂(例如,食品红

2号、3号、40号、102号、104号、105号或106号、食品黄4号或5号、食品绿3号、食品蓝1号或2号、二氧化钛、叶绿素铜钠、姜黄、栀子红、胭脂树红染料、高粱红染料等)或抗氧化剂(例如,抗坏血酸、硫代硫酸钠、生育酚、亚硫酸氢钠等)或其任何组合。

[0150] 如本文所用,术语“个体”是指哺乳动物,包括(但不限于)人类或非人类哺乳动物,如牛科、马科、犬科、绵羊科或猫科哺乳动物。

[0151] 如本文所用,并且当关于TRPV1、TRPA1和/或ASIC通道活化剂使用时,术语“实质上纯”是指包括通道活化剂的组合物,其中所述组合物不含不活化TRPV1、TRPA1和/或ASIC通道的有机和/或无机物质,并且其中所述组合物的60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或99.5%(w/w)为特定通道活化剂化合物。实质上纯的组合物可使用本领域中已知的标准方法(例如,色谱分离、提取等)制备和分析。实质上纯的组合物可包括通道活化剂的异构体杂质(例如,几何异构体)和/或盐或溶剂合物。

[0152] 如本文所用,“测试肌肉收缩”为通常例如通过施加电流诱发的个体的肌肉收缩。可施加刺激以诱发重现天然存在的肌肉痉挛、肌肉抽筋、肌张力障碍或肌束震颤的肌肉收缩,例如测试肌肉痉挛、测试肌肉抽筋、测试肌肉肌张力障碍或测试肌肉肌束震颤。在实施例如中,测试肌肉痉挛包含拇短屈肌痉挛。在一些实施例如中,诱发个体的测试肌肉痉挛的功效指示例如用本文所述的组合物治疗肌肉痉挛的功效。在其它实施例如中,治疗测试肌肉痉挛的功效指示治疗肌肉痉挛、痉挛状态、肌张力障碍或肌束震颤的功效。如本文所用,术语“治疗(treat/treating)”或“改善”是指出于治疗性目的投与组合物或向已罹患病症的个体投与治疗剂以改善个体的病状。

[0153] 如本文所用,术语“治疗病状或病症”或“改善病状或病症”是指使病状或病症(例如,外周神经系统病状(例如,外周神经病变)、中枢神经系统病状、肌肉病状和病症(例如,纤维肌痛、肌肉抽筋和痉挛(例如,夜间痉挛)、疼痛性肌肉收缩(例如,头部或颈部的肌肉收缩)、神经肌肉病症(例如,运动神经元病)或肌张力障碍(例如,颈肌张力障碍、眼睑痉挛、背部痉挛或因椎管狭窄所致的腿痉挛))、结缔组织病(例如,退行性关节病)、喉病状(例如,吞咽困难或痉挛性发声困难)、触觉敏感性、电解质不平衡和/或维生素缺乏症、呼吸道病状(例如,哮喘)、咳嗽和结节病)和与所述病状或病症相关联的症状例如得以缓解、减少、治愈或处于缓解状态。与等效未处理的对照物相比,如通过任何标准技术所测量,此类改善或治疗程度为至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或100%。

[0154] 如本文所用,术语“粘度”是指流体内部流动阻力(例如,“稠度”)的量度。粘度一般以厘泊(cP)或帕斯卡-秒表示。

[0155] 本发明的其它特征和优点将从详细描述和权利要求书显而易见。

[0156] 组合物

[0157] 本文所述的组合物为适于投与个体(例如人类)的可食用配制品并且如本文所述,包括一种或多种离子通道活化剂(例如,TRPV1、TRPA1或ASIC通道的活化剂)以及一种或多种任选的赋形剂。示例性、非限制性组合物包括口服固体剂型(例如,片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、膜等)、口服液体剂型(例如,乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂、喷雾剂、酏剂等)、即饮饮品、可用液体复原的干燥组合物(例如,可用水复原的散剂、颗粒或片剂)、凝胶、

半固体(例如,冰淇淋、布丁或酸奶)、冷冻液体(例如,冰棒)、含片或硬糖果、溶解条(例如,含有普鲁兰多糖和本发明组合物的可食用条)和口香糖。

[0158] TRP通道和ASIC通道

[0159] 瞬时受体蛋白(TRP)通道为一般在细胞表面上表达的离子通道家族。TRP通道家族的成员共有一些结构类似性并且组织成亚科,包含TRPA、TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRMPN和TRPP。这些亚科各自包含亚单位基因,其包括例如TRPV1、TRPV2、TRPV4、TRPV3、TRPV5、TRPV6、TRPV1、TRPP3、TRPP2、TRPP5、TRPC4、TRPC5、TRPC1、TRPC3、TRPC7、TRPC6、TRPM1、TRPM3、TRPM6、TRPM7、TRPM4、TRPM5、TRPM2、TRPM8、TRPML1、TRPML3和TRPML2。本文所述的组合物可以包含任一TRP通道的至少一种活化剂或促效剂。

[0160] 酸敏感离子通道(ASIC)是由细胞外质子活化的神经元电压不敏感阳离子通道。ASIC通道主要在神经系统中表达,并且大多传导 Na^+ 。存在四种ASIC通道基因ASIC1、ASIC2、ASIC3和ASIC4,其编码至少六种ASIC通道ASIC3、ASIC4以及ASIC1与ASIC2的剪接变体ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b。本文所述的组合物可以包含任一ASIC通道的至少一种促效剂。

[0161] TRPV1通道小分子活化剂

[0162] 可以用于本发明组合物中的活化TRPV1的化合物包括天然存在和非天然存在的化合物(例如,天然存在的化合物的合成类似物和衍生物),包括(但不限于)下文所述的那些化合物。

[0163] TRPV1的天然存在的小分子活化剂

[0164] TRPV1通道活化剂包括天然存在的化合物。实例包括:姜黄素、胡椒碱、胡椒林碱(piperlyline)、胡椒亭碱(piperettine)、胡椒油碱A(piperolein A)、胡椒油碱B、胡椒新碱、活乐木醛(warburganal)、N-花生四烯酰基-多巴胺(NADA)、N-酰基酚胺、水蓼二醛、异绒白乳菇醛(isovelleral)、愈创木酚、丁香酚、姜酮、三异戊烯基苯酚(例如,scutigeral)、姜醇、姜烯酚、N-油酰基乙醇胺、油酰乙醇胺、N-油酰多巴胺、3-甲基-N-油酰多巴胺、油酰胺、N-花生四烯酰基丝氨酸、N-酰基牛磺酸(例如,N-二十烷基牛磺酸、N-酰基猪毛菜酚(例如,N-花生四烯酰基猪毛菜酚)、囊荷二醛、囊荷三醛、水蓼二醛、山椒醇、吴茱萸碱、花生四烯酸乙醇酰胺和4-羟基壬烯醛。

[0165] TRPV1的非天然存在的小分子活化剂

[0166] TRPV1通道活化剂包括通过合成方法(例如,通过组合两个或大于两个如上所述的天然存在的小分子活化剂或通过形成自然界中不存在的人工化合物)而衍生的非天然存在的化合物。TRPV1的非天然存在的小分子活化剂的实例包括(但不限于):蓖麻油酸衍生物,包括12,4'-二苯基乙酰基蓖麻油碱、12-苯乙酰基蓖麻油碱、蓖麻油酸2',2',2'-三氯乙酯、12-苯乙酰基蓖麻油酸2',2',2'-三氯乙酯、12-苯乙酰基蓖麻油酸、12-苯乙酰基蓖麻油碱、12-苯甲酰基蓖麻油酸2',2',2'-三氯乙酯、12-苯甲酰基蓖麻油酸、12-苯甲酰基蓖麻油碱、9,10-亚甲基-12,4'-二苯基乙酰基蓖麻油碱、9,10-亚甲基-12-苯乙酰基蓖麻油碱、4'-(2-氨基乙基)-12-苯乙酰基蓖麻油碱(盐酸盐)和10-环氧基-12-苯乙酰基蓖麻油碱;N-香草基肉豆蔻酰胺;N-(3-甲氧基-4-羟基苯甲基)油酰胺;N-[(4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯基)甲基]-9Z-十八碳烯酰胺;N-(9Z-十八烯基)-3-甲氧基-4-羟基苯乙酰胺;辛基3,4-二羟基苯乙酰胺、辛基4-羟基苯乙酰胺;N-N'-(3-甲氧基-4-氨基乙氧基-苯甲基)-(4-叔丁基-苯甲

基)-脲;[1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲]、N-香草基-烷二烯酰胺、N-香草基-烷二烯基;N-香草基-顺式-单不饱和烯酰胺(例如,N-香草基-9Z-十八碳烯酰胺(N-香草基油酰胺)和N-[(4-乙酰氧基-3-甲氧基苯基)甲基]-9Z-十八碳烯酰胺);N-[(4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯基)甲基]-9Z-十八碳烯酰胺;N-油烯基-高香草基香草酰胺;乙酰舒泛钾;环磺酸盐;氟芬那酸多巴酰胺和芬那酸的其它多巴胺酰胺;和脲衍生物(例如,1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,3,3-三氟丙基)脲、1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[1-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲、(+)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲和(E)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯基]脲)。

[0167] 额外TRPV1通道活化剂描述于例如美国专利第8,642,775号;第8,546,352号;第8,338,457号;第8,263,093号;第8,252,816号;第7,632,519号;第7,446,226号;第7,429,673号;第7,407,950号;第6,872,748号;第6,022,718号;第5,962,532号;第5,762,963号;第5,403,868号;第5,290,816号;第5,221,692号;第5,021,450号;第4,812,446号;第4,599,342号;第4,564,633号;第4,544,669号;第4,544,668号;第4,532,139号;第4,493,848号;第4,424,205号;第4,313,958号;美国专利申请公开案第2013/0090359号;第2007/0293703号;第2007/0167524号;第2006/0240097号和第2005/0085652号;和WO 00/50387;Appendino等人《当今制药(Curr.Pharm.Des.)》2008,14:2-17;Huang等人,《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci USA)》2002,299:8400-8405;Högestätt等人,《生物化学杂志(J Biol Chem)》2005,280(36):31405-12;和Vriens等人《分子药理学(Mol Pharmacol)》2009,75-1262-1279;其各自以引用的方式并入。

[0168] 类辣椒素、辣椒酯和其类似物作为TRPV1通道活化剂

[0169] 类辣椒素和其类似物、辣椒酯和其类似物为可以活化TRPV1通道的化合物并且可以用于本发明组合物中。这些化合物可为天然存在和非天然存在的化合物(例如,天然存在的化合物的合成类似物和衍生物),包括(但不限于)下文所述的那些化合物。

[0170] 适用于本发明的组合物和方法的类辣椒素、辣椒酯和相关类似物与衍生物和其组合可为天然存在的并且包括:辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱、诺香草胺、伪辣椒碱、树脂毒素、亭牙毒素、辣椒素酯、二氢辣椒素酯、降二氢辣椒素酯、降辣椒碱、辣椒素松柏酯、二氢辣椒素松柏酯和其它松柏酯、类辣椒素类似物和3-羟基乙酰苯胺。

[0171] 类辣椒素和相关类似物与衍生物也包括通过合成方法(例如,通过组合两个或大于两个如上所述的天然存在的类辣椒素或通过形成自然界中不存在的人工化合物)而衍生的非天然存在的化合物。非天然存在的类辣椒素的实例包括(但不限于):类辣椒素的酯(例如,脂族酯、亲水酯等),包括甲酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、乙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、丁酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、2,2-二甲基丙酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯、十八烷酸4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基)-2-甲氧基苯酯和{4-(((6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)

甲基]-2-甲氧基苯氧基}甲酸4-[(6E)-8-甲基壬-6-烯酰氨基)甲基]-2-甲氧基苯酯、辣椒酯的酯衍生物(例如,8-甲基壬酸高香草酯)、8-甲基壬酸3-(3-甲氧基-4-羟苯基)丙酯、高香草酸8-甲基壬酯、辣椒酯的经取代的苯甲酯衍生物(例如,8-甲基壬酸经取代的苯甲酯衍生物)、异丁基酰胺(例如庚酰基异丁酰胺)、愈创木基酰胺(例如庚酰基愈创木基酰胺)、卤代辣椒碱类似物、苯基辣椒碱(例如7-苯基庚-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺)、N-香草基脂肪酸酰胺(例如多合凡尼)、辣椒素地那铵、辣椒碱衍生物(例如N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-苯甲氧基苯基)乙基]硫脲、N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[2-(4-(正辛氧基)苯基)乙基]硫脲和N-[4-(2-氨基乙氧基)-3-甲氧基苯甲基]-N'-[4-正辛氧基苯甲基]硫脲、N-苯基甲基炔酰胺辣椒碱衍生物;N-壬酰基香草酰胺的醚连接并且相对非辛辣的类似物(例如N-(4-O-丙三醇-3-甲氧基苯甲基)壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-甘油基醚、N-(4-O-乙酸钠)-3-甲氧基苯甲基-壬酰胺、N-壬酰基香草酰胺-4-O-乙酸钠和N-(4-O-二醇-3-甲氧基苯甲基)-壬酰胺)、N-壬酰基香草酰胺-4-二醇醚)、通过在二萜的环外羟基处经由酯化组合佛波醇相关二萜与高香草酸类似物制备的化合物(例如20-高香草基-密执毒素和20-高香草基-12-去氧佛波醇-13-苯乙酸酯)、珠卡塞辛(N-[4-(羟基-3-甲氧基苯基)-甲基]-8-甲基-(Z)-6-壬酰胺)、努凡尼、卡萨凡尼、奥伐尼、阿凡尼和帕凡尼(N-棕榈酰基-香草酰胺)。

[0172] 额外类辣椒素描述于例如美国专利第8,652,497号;第8,642,657号;第8,420,600号;第8,309,060号;第8,212,068号;第7,981,460号;第7,943,666号;第7,446,226号;第7,034,058号;第6,333,421号;第5,891,919号;第5,403,868号;第5,290,816号;第5,221,692号;第5,021,450号;第4,812,446号;第4,493,848号;第4,564,633号及第4,313,958号中。

[0173] 额外类辣椒素和辣椒酯例示在美国临时申请案第61/979,405号及第61/797,423号中,所述申请案以引用的方式并入在此。适用于本文所述的组合物和方法的TRPV1通道活化剂也可以使用例如美国专利申请公开案第2003/0104085号中所述的标准方法鉴别,所述公开案以引用的方式并入在此。用于鉴别TRPV1通道活化剂的示例性分析包括(但不限于)受体结合分析;在表达TRPV1受体的细胞中刺激钙流入或膜电位的功能性评定;在此类细胞中诱发细胞死亡(例如选择性切除C纤维神经元)的能力的分析;和本领域中已知的其它分析。

[0174] 另外,TRPV1通道活化剂可以是酸化剂(例如,乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、酒石酸、乳酸、反丁烯二酸或抗坏血酸),从而维持在2.5-6.5范围内的低pH(例如,pH 2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0或6.5)。

[0175] TRPV1通道活化剂可以按组合物的总重量计约0.001%至10%(例如,0.001、0.005、0.01、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%)重量比重量(w/w)的浓度范围或按组合物的总体积计约0.001%至10%(例如,0.001、0.005、0.01、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%)重量比体积(w/v)的浓度范围存在于本发明组合物中,但TRPV1通道活化剂可以更低或更高的浓度(例如,小于0.01%,例如0.008%、0.005%、0.004%、0.001%(w/w)或(w/v),或大于10%,例如12%、15%、20%、30%、35%、40%、50%(w/w)或(w/v))存在。TRPV1通道活化剂可以每一单位剂量约20毫克至500mg(例如,23mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、

50mg、60mg、70mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、420mg或450mg)的浓度范围存在。

[0176] TRPA1通道小分子活化剂

[0177] 可以用于本发明组合物中的活化TRPA1的化合物包括天然存在和非天然存在的化合物(例如,天然存在的化合物的合成类似物和衍生物),包括(但不限于)下文所述的那些化合物。

[0178] TRPA1的天然存在的小分子活化剂

[0179] TRPA1通道活化剂包括芥子油、异硫氰酸酯化合物(例如异硫氰酸烯丙酯)、丙烯醛、法呢基硫代水杨酸、 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)、丁香酚、姜、姜醇、姜烯酚、肉桂醛、肉桂油、冬青油、丁香油、蒜素、二烯丙基硫醚、二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物、山椒醇、法呢基硫代水杨酸、法呢基硫代乙酸、百里酚、柠檬烯、缓激肽、烯醛4-HNE、环戊烯酮前列腺素(15dPGJ2,15-脱氧-A12,14-前列腺素J2)、乙醛、4-羟基-2-壬烯醛、异绒白乳菇醛和邻甲酚。

[0180] TRPA1的非天然存在的小分子活化剂

[0181] 在另一实施例中,TRPA1通道活化剂包括通过合成方法(例如,通过组合两个或大于两个如上所述的天然存在的小分子活化剂或通过形成自然界中不存在的人工化合物)而衍生的非天然存在的化合物。TRPA1的非天然存在的小分子活化剂包括(但不限于):二苯并吡啶和二苯并氧杂吡啶衍生物、二苯并[b,f]-1,4-氧杂吡啶、福马林(formalin)、6,11-二氢-5H-二苯并[b,e]吡啶-10-甲酸甲酯、异丙酚、依色林(icilin)、福马林、6,11-二氢-5H-二苯并[b,e]吡啶-10-甲酸甲酯和4-异丁氨基-2-[4-(四氢-吡喃-3-基甲基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-羧酸苯甲酰胺。

[0182] TRPA1的其它活化剂描述于例如Harteneck等人,《实验医学与生物学进展(Adv Exp Med Biol.)》2011,704:87-106;Viana等人《治疗术专利专家评论(Expert Opin.Ther.Pat.)》2009,19(12):1787-99;Bandell等人,《神经元(Neuron)》,2004,41(6):840-857;McNamara等人,《美国国家科学院院刊》2007,104(33):13525-13530;Trevisani等人,《美国国家科学院院刊》2007,104:13519-13524;Cruz-Orengo等人,《分子疼痛(Molecular Pain)》2008,4:30;Ryckmans等人,《生物有机化学与医药化学通讯(Bioorg Med Chem Lett)》2011,21:4857-4859;Macpherson等人《自然(Nature)》2007,445:541-545;Jordt等人,《自然》2004,427(6971):260-265;Escalera等人,《生物化学杂志》,2008,283:24136-24144;和美国专利第8,623,880号;第8,614,201号;第8,461,145号;第7,960,130号和第7,674,594号中,其各自以引用的方式并入。

[0183] 鉴别TRPA1通道活化剂的方法为本领域中已知的并且描述于例如美国专利第7,674,594号;第7,662,576号;第7,465,581号;和美国专利公开案第2014/0024725号和第2007/0196866号中。

[0184] TRPA1通道活化剂可以按组合物的总重量计约0.001%至10%(例如,0.001、0.005、0.01、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%)重量比重量(w/w)的浓度范围或按组合物的总体积计约0.001%至10%(例如,0.001、0.005、0.01、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%)重量比体积(w/v)的浓度范围存在于本发明组合物中,但TRPA1通道活化剂可以更低或更高的浓度(例如,小于0.001%,例如0.0008%、0.0005%、0.0004%、0.0001%(w/w)或

(w/v),或大于10%,例如12%、15%、20%、30%、35%、40%、50%(w/w)或(w/v))存在。TRPA1通道活化剂可以每一单位剂量约20毫克至500mg(例如,23mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、420mg、450mg)的浓度范围存在。

[0185] 其它TRP通道活化剂

[0186] 适用于本文所述的方法和组合物的其它TRP通道活化剂或促效剂为本领域中已知的。在一个实施例中,TRP通道促效剂可为非选择性的并且可以活化超过一种TRP通道。举例来说,香芹酚,一种存在于牛至(oregano)中的化合物,活化TRPA1和TRPV3。在另一个实例中,依色林和薄荷醇活化TRPA1和TRPM8。香芹酚、依色林或薄荷醇的天然存在的和合成的衍生物和类似物适用于本发明的组合物和方法中。适用于本发明的组合物或根据本发明的方法投与的TRP通道的促效剂或活化剂为本文中所公开的。以下列出的TRP通道家族成员的各种促效剂并不解释为包括全部的清单,而是仅呈现以提供额外TRP促效剂的实例。

[0187] TRPV4促效剂的实例包括(但不限于)4- α -佛波醇-12,13二癸酸酯(4 α -PDD)、GSK1016790A、5',6'-环氧二十碳三烯酸(5'6'-EET)、8',9'-环氧二十碳三烯酸(8'9'-EET)、APP44-1、R1747、花生四烯酸(AA)、12-O-十四酰基佛波醇-13-乙酸酯(TPA)、佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)、双穿心莲内酯(bisandrographalide, BAA)、花生四烯酸乙醇酰胺和WO 2006/029209中所公开的任何化合物(例如,式I、II、IIa或III化合物、N-((1S)-1-(((4R)-1-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H-吡啶-4-基)氨基)羰基)-3-甲基丁基)-1-苯并噻吩-2-甲酰胺、N-((1S)-1-(((4R)-1-[(4-氟苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H-吡啶-4-基)氨基)羰基)-3-甲基丁基)-1-苯并噻吩-2-甲酰胺、N-((1S)-1-(((4R)-1-[(2-氰基苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H-吡啶-4-基)氨基)羰基)-3-甲基丁基)-1-苯并噻吩-2-甲酰胺、N-((1S)-1-(((4R)-1-[(2-氰基苯基)磺酰基]-3-氧代六氢-1H-吡啶-4-基)氨基)羰基)-3-甲基丁基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酰胺)或N-(4-羟苯基)-5Z,8Z,11Z,14Z-二十碳四烯酰胺(AM404)。

[0188] TRPC6促效剂或活化剂的实例包括(但不限于)1-油酰基-2-乙酰基-sn-甘油(OAG)、卡巴胆碱(carbachol)、二酰甘油(DAG)、1,2-二癸酰基甘油、氟芬那酸酯/氟芬那酸、尼氟酸酯/尼氟酸、贯叶金丝桃素(hyperforin)和WO 2010/015965中所公开的化合物(例如,式IV化合物、化合物IX、化合物X、化合物XI、化合物XII)。

[0189] TRPM6促效剂或活化剂的实例包括(但不限于)硼酸2-氨基乙氧基二苯酯(2-APB)。

[0190] TRPV2促效剂或活化剂的实例包括(但不限于)二苯基硼酸酐(DPBA)、 Δ -9-四氢大麻酚(Δ^9 -THC或THC)、大麻酚(CBN)、大麻二酚(CBP)、2-APB、丙磺舒(probenecid)、0-1821、11-羟基- Δ^9 -四氢大麻酚、大麻隆(nabilone)、CPS5940、HU-210、HU-211/地塞米诺(dexanabinol)、HU-331、HU-308、JWH-015、WIN55,212-2、2-花生四烯酰甘油(2-AG)、Arvil、PEA、AM404、0-1918和JWH-133。

[0191] TRPV3促效剂或活化剂的实例包括(但不限于)因香酚(incensole)、因香酚乙酸酯、WO 2008/065666中所公开的化合物(式I或式II化合物、化合物IA)、薄荷醇、丁香酚、二氢香芹醇、香芹醇、百里酚、香草醛(vanillin)、乙基香草醛、肉桂醛、硼酸2-氨基乙氧基二苯酯(2-APB)、二苯胺(DPA)、二苯基硼酸酐(DPBA)、樟脑、(+)-冰片、(-)-异松蒎醇、(-)-葑酮、(-)-反式-松香芹醇、异冰片、(+)-樟脑酮、(-)- α -侧柏酮、 α -蒎烯氧化物、1,8-桉树脑/桉树

醇、6-叔丁基-间甲酚、香芹酚、对二甲苯酚、甲酚、异丙酚、对异丙基甲苯、(-)-异蒲勒醇、(-)-香芹酮、(+)-二氢香芹酮、(-)-薄荷酮、(+)-沉香醇、香草醇、焦磷酸法呢基酯、二磷酸法呢基酯、焦磷酸异戊烯酯和1-异丙基-4-甲基-双环[3.1.0]己-4-醇。

[0192] TRP通道促效剂或活化剂也可以是本文所述的任一TRP通道活化剂的类似物或衍生物。

[0193] TRP通道促效剂或活化剂可以按组合物的总体积计约0.001%至10%(例如, 0.001、0.005、0.01、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%)重量比重量的浓度范围存在于本发明组合物中,但TRP通道促效剂或活化剂可以更低或更高的浓度存在。

[0194] TRP通道促效剂或活化剂也可以使用标准方法鉴别。本领域中已知用于鉴别TRP家族中任何TRP通道的促效剂的示例性分析包括(但不限于)受体结合分析;在表达TRPV1受体的细胞中刺激钙流入或膜电位的功能性评定;在此类细胞中诱发细胞死亡(例如选择性切除C纤维神经元)的能力的分析;和本领域中已知的其它分析。

[0195] ASIC通道活化剂

[0196] ASIC通道由低pH活化。包括ASIC通道活化剂的本发明组合物的pH可以在2.5-6.5的范围内(例如,pH 2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0或6.5)。pH可以通过意欲由个体摄入的组合物可接受的任何手段在此范围内调节。示例性酸化剂为乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、丁二酸、乳酸、酒石酸、反丁烯二酸和抗坏血酸。酸化剂可以按组合物的总体积计约0.001重量%至10重量%(例如,约0.001、0.005、0.01、0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%)的浓度范围存在于本发明组合物中,但酸化剂可以更低或更高的浓度存在。

[0197] 组合物的额外组分

[0198] 本发明组合物可以额外包括例如电解质(例如,钾盐或其它盐)、甜味剂、调味剂和着色剂、维生素、矿物质、防腐剂、粘度调节剂和抗氧化剂,如下所述。

[0199] 其它示例性赋形剂描述于《医药赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》,第6版,Rowe等人编,医药出版社(Pharmaceutical Press)(2009)。

[0200] 粘度和粘度调节剂

[0201] 粘度为剪切应力与剪切速率的比率,以达因-秒/厘米或泊表示。厘泊(cP)为百分之一泊。

[0202] 本发明组合物的粘度可大于水(即,在20℃下约1.0cP),例如约100、200、300、400、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、6000、7000、8000、9000cP或更大。如果需要玉米糖浆的稠度,那么粘度在约2500cP范围内为合适的。如果需要软凝胶或蜂蜜的稠度,那么粘度在约10000cP至约15000cP范围内为合适的。对于类似布丁的产品,粘度在约30000cP至约38000cP范围内为合乎需要的。本发明组合物的粘度可以用例如流变仪或粘度计测量,但本领域中已知测量粘度的额外方法。

[0203] 粘度调节剂可以添加至本发明组合物中。此类粘度调节剂包括例如胶原蛋白、结冷胶、碳水化合物凝胶形成聚合物、角豆胶、刺槐豆胶、角叉菜胶、海藻酸盐(例如,海藻酸、海藻酸钠、海藻酸钾、海藻酸铵和海藻酸钙)、琼脂、瓜尔胶、黄原胶、羧甲基纤维素、透明淀粉、果胶、明胶、竹芋、玉米淀粉、猪苓淀粉、马铃薯淀粉、西米、木薯、红藻胶、玉米糖浆(例如,浅色玉米糖浆和深色玉米糖浆)和焦磷酸钠。粘度调节剂可以按组合物的总体积计约0.01重量%至约10重量%(例如,约0.01、约0.1、约0.5、约1、约2%、约3%、约4%、约5%、约

6%、约7%、约8%、约9%或约10%)的量存在于组合物中,但粘度调节剂可以更低或更高的浓度(例如,约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%)存在。在一些实施例中,粘度调节剂以约40%至约60%(例如约50%)存在于组合物中。

[0204] 电解质

[0205] 示例性电解质包括钾盐、氯盐、溴盐、钠盐、镁盐、钙盐、柠檬酸盐、乙酸盐、磷酸盐、水杨酸盐、碳酸氢盐、乳酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、亚硒酸盐、钼酸盐、碘盐、氧化物和其组合。电解质可以按组合物的总体积计约0.01重量%至约10重量%(例如,约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.1%、约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%)的浓度范围存在于本发明组合物中,但电解质可以更低或更高的浓度存在。

[0206] 在某些实施例中,本发明组合物包括高浓度的钾(例如氯化钾)。组合物中钾的浓度可为例如按组合物的总体积计约0.01重量%、约0.02重量%、约0.03重量%、约0.04重量%、约0.05重量%、约0.1重量%、约0.5重量%、约1重量%、约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%或约7重量%或更大。

[0207] 在某些实施例中,本发明组合物包括高浓度的镁(例如氯化镁)。组合物中镁的浓度可为例如按组合物的总体积计约0.01重量%、约0.02重量%、约0.03重量%、约0.04重量%、约0.05重量%、约0.1重量%、约0.5重量%、约1重量%、约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%或约7重量%或更大。

[0208] 甜味剂

[0209] 甜味剂可以包括于本发明的组合物中。示例性甜味剂包括玉米糖浆(例如,高果糖玉米糖浆)、甘露糖、麦芽糖、葡萄糖聚合物、蔗糖(例如,甘蔗糖或甜菜糖)、葡萄糖、右旋糖、乳糖、半乳糖、果糖、多糖(例如麦芽糖糊精)、大米糖浆、蜂蜜和天然水果汁(例如,橙汁、木瓜汁、菠萝汁、苹果汁、葡萄汁、杏汁、梨汁、番茄汁、龙舌兰蜜或蔓越莓汁)。另外,无热量或低热量甜味剂可以用于本发明组合物中。此类无热量或低热量甜味剂的实例包括(但不限于)糖精、环璜酸盐、安赛蜜、山梨糖醇、蔗糖素、木糖醇、赤藻糖醇、甜菊提取物、L-天冬氨酰基-L-苯基-丙氨酸酯(例如阿斯巴甜)、L-天冬氨酰基-D-丙氨酸烷基酰胺、L-天冬氨酰基-L-1-羟甲基烷酰胺和L-天冬氨酰基-1-羟乙基烷酰胺。甜味剂可以按组合物的总体积计约2重量%至约20重量%(例如,约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%或约20%)的浓度范围存在于本发明组合物中,但甜味剂可以更低或更高的浓度存在。

[0210] 调味剂和着色剂

[0211] 示例性调味剂包括杏仁油、苦杏仁油、茴香脑、茴香油、苯甲醛、黑莓、黑胡桃油、蓝莓、葛缕子、葛缕子油、小豆蔻油、小豆蔻子、樱桃汁、樱桃糖浆、肉桂、肉桂油、肉桂水、柠檬酸、柠檬酸糖浆、丁香油、可可、芫荽油、右旋糖、圣草、乙酸乙酯、乙基香草醛、小茴香油、姜、葡萄糖、甘油、甘草、葡萄、蜂蜜、薰衣草油、柠檬油、酸橙、甘露醇、水杨酸甲酯、肉豆蔻油、橙油、陈皮、橙皮糖浆、胡椒薄荷、胡椒薄荷油、胡椒薄荷水、苯乙醇、菠萝、覆盆子汁、覆盆子糖浆、迷迭香油、玫瑰油、玫瑰水、菝葜糖浆、山梨糖醇、绿薄荷、绿薄荷油、草莓、蔗糖、百里香油、妥鲁香脂、香草、香草醛和野樱桃糖浆。额外调味剂可见于《食品化学法典(Food Chemicals Codex)》和《福娜罗丽调味剂成分手册(Fenaroli's Handbook of Flavor

Ingredients)》。

[0212] 少量着色剂可以用于本发明组合中。着色剂包括例如 β -胡萝卜素、核黄素染料、FD&C染料(例如,黄色5号、蓝色1号、蓝色2号和红色40号)、FD&C色淀、叶绿素和叶绿酸、焦糖色素、胭脂树红、胭脂虫红、姜黄、藏红花、红辣椒以及水果、蔬菜和/或植物提取物(例如,葡萄、黑醋栗、野樱梅、胡萝卜、甜菜根、红甘蓝、接骨木果和木槿提取物)。所用着色剂的量将视组合中所用的药剂和成品所需的颜色强度而改变。有待使用的着色剂的量可易于由本领域技术人员确定。

[0213] 维生素和矿物质

[0214] 本发明组合中可以包括的维生素和矿物质的非限制性实例包括例如重酒石酸胆碱、烟酰胺、硫胺素、叶酸、d-泛酸钙、生物素、维生素A、维生素C、维生素B₁盐酸盐、维生素B₂、维生素B₃、维生素B₆盐酸盐、维生素B₁₂、维生素D、维生素E乙酸酯、维生素K和钙盐、钾盐、镁盐、锌盐、碘盐、铁盐和铜盐。当包括于本发明组合中时,组合含有此类维生素和矿物质的美国推荐日摄入量(RDI)的至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%。

[0215] 防腐剂

[0216] 防腐剂可以额外用于本文所述的组合中。示例性防腐剂包括例如山梨酸盐、苯甲酸盐和多磷酸盐防腐剂(例如,山梨酸、苯甲酸、山梨酸钙、山梨酸钠、山梨酸钾、苯甲酸钙、苯甲酸钠、苯甲酸钾和其混合物)。当包括于本发明组合中时,防腐剂是以按组合物的总体积计约0.0005重量%至约0.5重量%(例如,约0.0005%、约0.001%、约0.005%、约0.01%、约0.05%、约0.1%或约0.5%)的含量被包括,但防腐剂可以更低或更高的浓度存在。

[0217] 抗氧化剂

[0218] 抗氧化剂也可以包括于组合中以例如减少运动诱发的氧化应激。示例性抗氧化剂包括维生素C和维生素E; β -胡萝卜素、叶黄素或其它类胡萝卜素;花青素、花翠素、锦葵色素或其它花色素;芹黄素、木犀草素或其它黄酮;橙皮素、柚皮素或其它二氢黄酮;异鼠李素、槲皮素、槲非醇或其它黄酮醇;和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、表儿茶素、茶红素或其它黄烷-3-醇。当包括于本发明组合中时,抗氧化剂是以按组合物的总体积计约0.0005重量%至约0.5重量%(例如,约0.0005%、约0.001%、约0.005%、约0.01%、约0.05%、约0.1%或约0.5%)的含量被包括,但抗氧化剂可以更低或更高的浓度存在。

[0219] 本文所述的组合物的额外组分可以包括氨基酸(例如,亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸)、兴奋剂(例如,咖啡因)、乳化剂、二氧化碳(例如,相当于液体组合物的碳酸盐)、稳定剂、保湿剂、防结块剂或草本提取物。这些组分可以按组合物的总体积计约0.0005重量%至约25重量%(例如,约0.0005%、约0.001%、约0.005%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.5%、约1%、约5%、约10%、约15%、约20%或约25%)的含量被包括,但额外组分可以更低或更高的浓度存在。

[0220] 配制品和制备组合物的方法

[0221] 本发明的组合和溶液可以配制为即饮饮品、浓缩物(例如,糖浆)、干燥组合(例如,可用液体(例如水)复原的散剂、颗粒或片剂)、凝胶、固体、半固体(例如,冰淇淋、布丁或酸奶)、冷冻液体(例如,冰棒)、含片或硬糖果、溶解条(例如,含有普鲁兰多糖和本发明

组合物的可食用条)和口香糖。这些组合物的配制可能需要使用配制基质,配制基质是为了获得所需形式而与离子通道活化剂和药学上可接受的赋形剂混合或添加至其中的物质或材料。

[0222] 在口服固体剂型(例如,片剂、胶囊、散剂、晶体、糊剂、凝胶、含片(例如,液体填充的含片)、胶、糖果、咀嚼片、食品、溶解条、膜、半固体配制品、糖衣药丸等)中,本发明组合物与药学上可接受的载剂(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下任一项混合:(1)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液延迟剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物;(7)湿润剂,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸附剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,组合物还可以包含缓冲剂。也可以使用如乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0223] 在一些实施例中,组合物可以呈可在规定量液体中复原的干燥粉末、颗粒、片剂或胶囊形式。干燥组分可以混合在一起并研磨(例如以形成均匀粉末)或混合于水溶液中并通过使用本领域的技术人员已知的方法干燥。干燥粉末或颗粒可以是“松散的”或塑造成片剂。

[0224] 在其它实施例中,本发明组合物可以呈凝胶或糊剂形式,另外包含保湿剂(例如,甘油、丙二醇、氯化锂、 α 羟基酸、二醇、脲、皂树皮、多元醇、糖醇(例如,山梨糖醇、甘油、木糖醇、甘露醇)、三乙酸甘油酯或新琼二糖)、胶(例如,黄原胶、瓜尔胶)、磨料(例如,二氧化硅(例如Zeodent[®]))、塑化剂、添加剂(例如,甜味剂、防腐剂、缓冲剂、渗透剂、表面活性剂、着色剂、调味剂、清洁剂等)或增稠剂(例如,二氧化硅(例如Zeodent[®]))。这些额外组分可以按组合物的总体积计约0.5重量%至约99重量%(例如,约0.5%、约0.1%、约0.5%、约1%、约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约75%、约90%、约95%或约99%)存在于本发明组合物中,但这些组分可以更低或更高的浓度存在。

[0225] 凝胶或糊剂可以另外封装在如生物粘附条、贴片、膜的递送装置上或其内部,或可以提供以便直接施用至口腔(例如,粘膜表面(例如,口、鼻或喉中)、牙齿、牙龈或唇部)。举例来说,糊剂或凝胶可以封装在含有约0.1盎司至约16盎司糊剂或凝胶的单元中。举例来说,封装可以含有约0.1盎司、约0.25盎司、约0.5盎司、约1盎司、约2盎司、约3盎司、约4盎司、约5盎司、约6盎司、约7盎司、约8盎司、约9盎司、约10盎司、约11盎司、约12盎司、约13盎司、约14盎司、约15盎司或约16盎司。

[0226] 为了制造含有本发明组合物的丸剂,将粉末状成分与如阿拉伯胶或黄芪胶的粘合剂混合在一起,并接着通过并入任何液体药物和添加惰性液体而制成塑性体。所得块体称为丸块,接着辊压成球体并包覆有滑石、明胶或糖。

[0227] 为了制造片剂,将离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)与合适的稀释剂(如糊精、乳糖、盐、淀粉或合成物质)混合,经设计以确保片剂在体内崩解。为了防止粘在机器中,通常添加润滑剂,如液体石蜡、硬脂酸、滑石或合成物质。此外,压片机必需用呈自由流动形式的药物混合物供应以确保完全填充模

具。为此,组合物混合物惯常通过以机械方式迫使混合物团块穿过穿孔金属薄片而粒化。将粒化混合物供应至压片机中,将恰当剂量供应至腔体中,接着借助于配适于腔体中的冲头压缩混合物。为了取得成功,压片机必须选择恰当的稀释剂和润滑剂,制备合适的颗粒并且在压片机中获得正确的压缩程度。过度压缩可能意味着片剂在体内将不会崩解;不充分压缩产生可能破裂的易碎片剂,造成剂量不精确。不同类型的包衣可以施用于片剂以防止成分劣化、掩盖某些组分的味道、控制活性组分从片剂释放、或产生更有吸引力的片剂。对于糖包衣,施用含有悬浮淀粉、碳酸钙或碳酸镁或其它合适物质的浓缩蔗糖糖浆,在施用下一层之前干燥每一连续层。在干燥最后一层之后,高度抛光以得到优美的成品。糖包衣提供保护和甜味。也可以使用膜包衣,其中施用非常薄的透明膜,通常是纤维素衍生物。肠溶包衣经设计以抵抗胃液并在碱性更大的肠液中溶解。许多物质已用于肠溶包衣,其中之一为邻苯二甲酸乙酸纤维素。在制造并入两种或大于两种药物的分层片剂时,将压缩片剂供应至第二机器,围绕所述压缩片剂压缩另一层。以此方式,可以将通常不相容的药物配制在同一片剂中。

[0228] 其它固体剂量,如含片、糖果、糖衣药丸或锭剂在口腔中崩解或溶解,缓慢释放活性成分(例如,本文所述的TRPV1、TRPA1或ASIC通道活化剂中的任一个)。基质通常由糖和胶或明胶的混合物组成。含片一般通过压缩技术制造,而锭剂通过融合并使用模具制造。干燥提取物通过流体提取,接着通常减压蒸发至药丸稠度或干燥的方法制备。干燥提取物通常通过穿过筛网粒化并且可以用于制备片剂。

[0229] 口服液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆(例如,糖浆浓缩物)、甜浆剂、滴剂和酏剂。除活性成分(例如,本文所述的TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合中的任一个)以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体来说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯和其混合物。除活性剂以外,悬浮液可以含有悬浮剂,如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶和其混合物。

[0230] 本文所述的组合物和溶液可以装瓶或封装于例如玻璃瓶、塑料瓶和容器(例如,聚对苯二甲酸乙二酯或内衬有箔的乙烯乙烯醇)、金属罐(例如经涂布的铝或钢)、加衬的纸板容器、袋、包、封套或本领域的技术人员已知的任何其它封装。举例来说,即饮饮品可以装瓶或封装于含有约10-1000mL饮品的单元中。举例来说,封装可以含有约10mL、20mL、50mL、100mL、200mL、300mL、400mL、500mL、600mL、700mL、800mL、900mL或1000mL饮品。或者,封装可以含有200mL、250mL、330mL、350mL、355mL、375mL、440mL或500mL饮品。即饮饮品也可以装瓶或封装于含有约1-32液盎司饮品的单元中(例如,单元可以含有约1、2、5、6.75、8、8.3、8.4、8.45、9.6、10、12、15、15.5、16、18.6、20、23、24或32液盎司)。在需要货架稳定组合物或溶液的情况下,封装在填充经巴氏杀菌、超巴氏杀菌或灭菌组合物或溶液之前经适当灭菌。在需要两种或大于两种组分相互稳定(例如,如果组分在低pH下不稳定)的情况下,封装可以多个容器为特征,所述容器可以在摄入之前不久混合或可连续摄取。

[0231] 经口使用的配制品也可以咀嚼片剂形式、或以活性成分(例如,本文所述的任一离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合))与

惰性固体稀释剂(例如,马铃薯淀粉、乳糖、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合的硬明胶胶囊形式、或以活性成分与水或油介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合的软明胶胶囊形式提供。散剂、颗粒和丸剂可以使用上文在片剂和胶囊下所提及的成分,使用例如混合器、流化床设备或喷雾干燥设备以常规方式制备。

[0232] 油基配制品

[0233] 本发明组合物可以配制为口服油基配制品。

[0234] 在一个实施例中,油基配制品包括具有油和亲脂性添加剂的配制基质组合物,其在室温下可为固体或糊状。亲脂性添加剂可以包括蜡、脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯、脂肪酸和聚乙二醇和聚乙二醇脂肪酸酯以及其混合物,并且可以组合物的约5重量%至20重量%的范围存在(例如,约5%、约6%、约10%、约15%、约17%、约18%、约19%或约20%)。蜡可为蜂蜡、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、聚氧化乙烯蜡或石油蜡(或微晶蜡)。脂肪酸甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯可具有不同的酯化程度。脂肪酸可选自棕榈酸、硬脂酸或二十二烷酸和其钙、钠、钾或镁盐。聚乙二醇和脂肪酸聚乙二醇酯的分子量可在约600至6000之间。油可以包括植物油,如大豆油、葵花籽油、玉米油、橄榄油或坚果油;和矿物油,如液体石蜡;以及其混合物。油基配制品可以软或硬胶囊的形式存在并且可以通过本领域中已知的传统技术制备。在一个此类技术中,将亲脂性添加剂并入至油中,在足够高以完全熔化亲脂性添加剂的温度下加热并获得均匀的混合物。在冷却至大致50℃之后,在搅拌下将本文所述的其它组分,如离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)并入至此混合物中。将由此获得的混合物冷却至25℃至40℃的温度,并任选地用此混合物填充软或硬胶囊。关于脂质和基于脂质的配制品的详细论述,参见例如Porter等人,《自然评论药物发现(Nat Rev Drug Discov)》2007,6(3):231-248。

[0235] 在另一个实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)可以配制为油用于局部投与。一般来说,本文所述的活化剂在约>20%至95%(w/w)的浓度范围下溶解于能够溶解离子通道活化剂的溶剂中。可使用的溶剂包括挥发性溶剂(例如,甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正丙醇、环己烷和分子量小于十二烷(C12)的烷烃)、半挥发性溶剂(例如,挥发性精油,如丁香油、茶树油、芝麻油和桉树脑)和非挥发性溶剂(例如,聚乙二醇400、Lutrol®(可购自BASF的聚乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物)、单油酸甘油酯、甘油、羊毛脂、低熔点蜡、倍半萜和>C28的烷烃、烯烃、烷酸和烯酸)。油可以另外包括结晶抑制剂,例如聚乙烯吡咯烷酮、Luvitol®BD 10 P(BASF)、聚维酮和其衍生物;糊精衍生物、聚乙二醇、聚丙二醇、甘露醇和甘油、和精油的甘油单酯与甘油二酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖棕榈酸酯、木松香的季戊四醇酯(Pentalyn A®)和Eudagrits®。结晶抑制剂可介于约0.1至10%w/w的范围内。本文所述的离子通道活化剂的油可以油的形式经口投与。

[0236] 控制释放配制品

[0237] 提供经配制以调节释放(例如,延迟释放、长效和/或缓慢释放、延长释放或快速释放)离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)以减少胃肠道副作用的组合物也在本发明的范围内。此类组合物为此项技术中熟知的并且包括例如控制扩散的药物递送系统、渗透压控制的药物递送系统或可溶蚀的药物递送系统。示例性递送系统为SQZgel™(MacroMed公司),其包含与外部包衣组合的pH敏感性聚合物混合物,其中胃的酸性环境造成聚合物吸收水且膨胀,从而包覆离子通道活化剂。在进入

pH较高的肠后,聚合物以“拨入”速率缓慢收缩或“挤压”,从而以持续方式释放活性组合物);Egalet®基于挤压的技术(Egalet A/S),其包含可生物降解的包衣和包括离子通道活化剂的基质,其为表面可侵蚀的、疏水性的并且由PEG-硬脂酸酯构成);Diffucaps/Surecaps(可以并入至硬明胶胶囊中的大致1mm或更小直径的小珠粒,其中离子通道活化剂释放概况通过使药物分层于如糖球、晶体或颗粒的中性核上,接着为速率控制、功能膜来形成);和MeltDose®,其涉及将溶解的个别分子配制成片剂)。

[0238] 本文所述的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)可经配制以用于pH控制的释放。合适的配制原理的实例为例如具备美国专利第6,537,584号和第5,484,610号中所述类型的肠溶包衣或水凝胶的组合物,所述专利以引用的方式并入在此。

[0239] 另一合适的配制品包括离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)连同维生素E浓缩物一起在软或硬明胶胶囊中的配制品。合适配制品的另一特定实例包括离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)连同乙醇、生育酚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)、玉米油和蜡一起在软或硬明胶胶囊中的配制品。此配制品的变化形式可以包括乙醇、TPGS、玉米油和聚乙二醇化甘油酯(例如Gelucire)在软或硬明胶胶囊中。所得产物可为半固体或固体剂型。此配制品的释放速率取决于肠道中因脂肪酶所致的降解。

[0240] 合适配制品的另一实例为经口脉冲剂量药物递送系统。此剂型可被视为Schering Repetab片剂的修改形式。本发明组合物的一部分安置于片剂核心中。核心可例如通过常规湿式造粒或连续造粒(如挤压),接着将颗粒压制成片剂来制造。接着使用适当技术,例如使用肠溶包衣聚合物(如Eudragits)通过空气悬浮将核心包覆。将第一释放剂量压缩包覆在核心上或用肠溶包衣空气悬浮包覆或空气悬浮包覆在肠溶包衣的顶部上。在本发明的一实施例中,将第一释放剂量用肠溶包衣空气悬浮包覆。在本发明的另一实施例中,将第一释放剂量压缩包覆在核心上,以避免根据本发明的组合物在肠溶包衣降解之前释放,此类降解通常发生在高于胃室中所发现的pH值下(即,肠溶包衣的降解通常发生在通过胃室之后)。

[0241] 合适配制品的另一实例为经口持续药物递送系统。在此递送系统中,核心可例如通过常规湿式造粒或连续造粒(如挤压),接着将颗粒压制成片剂来制造。接着使用适当技术,例如使用乙基纤维素和如羟丙基纤维素(HPC)的亲水性赋形剂通过空气悬浮将核心包覆。

[0242] 在一些实施例中,本发明组合物可以包括呈具有亲水性表面的微晶体形式的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)。微晶体可以直接被膜包覆以便获得持续释放配制品。本发明组合物也可以与真环糊精和环糊精衍生物(例如,烷基和羟烷基衍生物或磺丁基衍生物)复合。复合是通过本领域中已知的方法来实现。复合可以产生较高溶解度和较高溶解速率以及较高生物利用率。

[0243] 在其它实施例中,组合物可以包括药学上可接受的赋形剂,即离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的延迟或控制释放剂。在一些方面,所述药剂为水溶性聚合物,包括(但不限于)羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素和羧甲基纤维素。

[0244] 本文所述的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通

道活化剂或其组合)可以经由使用生物粘附剂而靶向口腔、舌、鼻或胃肠道(GIT)的粘液/粘膜内层。生物粘附剂定义为能够粘附于生物底物或组织的合成或生物材料。当生物底物为粘液时,已采用术语“粘膜粘附”。当所涉及的生物组织为口腔或胃时,已采用术语“口腔粘附”或“胃粘附”。生物粘附剂可保持粘附于生物底物一段延长的时间。生物粘附剂需要保持粘附于生物底物的时间段将根据标靶部位和所治疗的病状而改变。可以使本文所述的TRP或ASIC通道活化剂靶向结肠的其它递送系统包括(但不限于):

[0245] (a)离子通道活化剂与载剂共价连接以形成在胃和小肠中稳定并在大肠中在通过肠道微生物菌群的酶转化后释放离子通道活化剂的前药;这些前药的实例包括偶氮结合物、环糊精结合物、糖苷结合物、葡糖醛酸结合物、葡聚糖结合物、多肽和聚合物结合物;

[0246] (b)递送完整分子至结肠的方法,如用pH敏感性聚合物包覆以在中性至碱性pH下释放离子通道活化剂,或用可生物降解的聚合物包覆,其在通过结肠中的细菌降解后释放离子通道活化剂;

[0247] (c)将离子通道活化剂包埋于可生物降解的基质和水凝胶中,其响应于pH或生物降解释放离子通道活化剂;

[0248] (d)时间释放系统,其中一旦多层包衣配制品通过胃,离子通道活化剂在3-5小时滞后时间之后(其相当于小肠通过时间)释放;

[0249] (e)使用氧化还原敏感性聚合物,其中偶氮和二硫化物聚合物的组合响应于结肠的氧化还原电势提供离子通道活化剂释放;

[0250] (f)渗透控制递送,其中离子通道活化剂由于渗透压而穿过半渗透膜释放。

[0251] 微米和纳米粒子配制品

[0252] 在一个实施例中,用于持续释放的负载离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的纳米和微米粒子是通过纳米沉淀或水包油单乳液溶剂蒸发/提取方法来配制。首先,负载离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)纳米粒子是通过纳米沉淀方法制备。可以调节油-水体积比(例如,约1:2至1:5,例如约1:2、1:3、1:4或1:5),可以选择纳米粒子的尺寸(例如,约162+/-3nm至153+/-3nm,例如约154、155、156、157、158、159、160、161或162)以增加药物负载效率和药物释放时间。为得到更加持续的释放,经修改的单乳液方法可与生物相容性聚合物一起应用,如聚乳酸(PLLA)、聚羟基丁酸酯(PHB)、聚乙醇酸(PGA)、PLGA和聚-ε-己内酯(PCL)。

[0253] 在另一个实施例中,胃特异性粘膜粘附纳米粒子(SSMN)可通过连续释放活化剂至其吸收部位一段延长时间以确保最佳生物利用率而用于改善离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)的控制递送。具有窄吸收窗的离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)主要在空肠和回肠处由于这些部位增强的吸收特性(例如,大表面积)或由于相较于胃肠道的较远端部分在胃中的溶解度增强而与改善吸收相关联。可受益于使用胃特异性粘膜粘附纳米粒子的离子通道活化剂包括在胃中局部起作用的离子通道活化剂、在高pH值下具有低溶解度的离子通道活化剂、主要在胃中吸收的离子通道活化剂、具有窄吸收窗的离子通道活化剂(例如,主要从小肠近端部分吸收的离子通道活化剂)、从胃肠道快速吸收的离子通道活化剂、在结肠中降解的离子通道活化剂和肠液中不稳定的离子通道活化剂。在胃中的停

留时间较长可能对于局部作用(尤其在小肠上部部分)为有利的。用于粘膜递送应用的微米和纳米载剂的清单描述在表1中。

[0254] 表1.用于粘膜递送的微米和纳米载剂

[0255]

载剂	尺寸 (μm)	ζ 电位 (mV)	负载方法
壳聚糖	0.215	20.7	囊封
壳聚糖			囊封
壳聚糖/HPMCPa	0.255	30.1	囊封
壳聚糖/硫酸葡聚糖	0.479-1.612	21.5 至 3.2	囊封
壳聚糖/硫酸葡聚糖	0.527. 1.577	20.6. 11.5	囊封
壳聚糖/cudragit L100-55	0.196	29.51	囊封
壳聚糖/卵磷脂	0.121-0.347	7.5-32.7	囊封
壳聚糖/海藻酸盐	0.779.1.858		囊封
壳聚糖/海藻酸盐	0.748	5.6	囊封
月桂基琥珀酰壳聚糖	0.315-1.090		囊封
TMCO-60%b			囊封
N-三甲基壳聚糖-半胱氨酸	0.102-0.168	12.3-18.8	自组装
聚(乳酸)-壳聚糖	0.065	5	囊封
MePEG-PLA-CSc	0.094	13	囊封
DEAPA-PVA-g-PLLAd	0.200-0.400	15-35	自组装
PLGAe	0.216-1.145		囊封
PLGAe	0.15		囊封
WGA 改性 PLGAf	0.232-0.240	-4.2 至 -2.6	囊封
聚丙烯酸/精胺	0.191-0.228	-29.3 至 -7.3	囊封
聚丙烯酸/MgCl ₂	0.278-23.4		囊封
脂质纳米粒子	0.2	-50.3	囊封
脂质纳米粒子/PEG	0.207-0.226	-36.6 至 -34.8	囊封
脂质纳米粒子/壳聚糖	0.538	29.2	囊封
固体脂质纳米粒子	0.050-0.064	-46.3 至 -38	囊封
WGA-N-glut-PE 改性 SLNsp	0.058-0.075	57.7-75.3	囊封

[0256] 投药途径

[0257] 本文所述的组合物可取决于所选投药途径以各种形式投与个体,如本领域的技术人员应了解并且与所治疗的特定疾病或病状相关。在本文所述的方法中所用的组合物可以例如通过局部、肠内或肠胃外施用投与。局部施用包括(但不限于)上表皮、吸入、灌肠、滴眼剂、滴耳剂和经由体内粘膜施用。肠内施用包括口服、经直肠投与、经阴道投与和胃饲管。肠胃外投与包括静脉内、动脉内、囊内、眶内、心内、皮内、经气管、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、脑干内、腹膜内、皮下、肌肉内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、经直肠和局部投与模式。肠胃外投与可以是通过经所选时间段连续输注。

[0258] 在本发明的一些实施例中,离子通道活化剂(例如,TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合)是经由口腔投与以达成粘膜作用和经粘膜作用。示例性施用包括经颊、经鼻、皮内、吸入、局部、皮下、舌下、唇下和吹入投与。本发明组合物可以包括渗透增强剂以增加离子通道活化剂在口腔内的生物利用率。示例性渗透增强剂包括表面活性剂(例如,阴离子型表面活性剂(例如月桂基硫酸钠)、阳离子型表面活性剂(例如氯化十六烷基吡啶鎓)和非离子型表面活性剂(例如泊洛沙姆(poloxamer)、Brij、Span、Myrj、

Tween))、胆盐(例如,甘氨酸胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠)、脂肪酸(例如,油酸、辛酸、月桂酸、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱)、环糊精(例如, α -、 β -或 γ -环糊精、甲基化环糊精)、螯合剂(例如,EDTA、柠檬酸、水杨酸钠、水杨酸甲酯)、聚合物(例如,带正电聚合物(例如壳聚糖、三甲基壳聚糖))和阳离子化合物(例如,聚L-精氨酸、L-赖氨酸)。

[0259] 对于静脉内或鞘内递送或直接注射,组合物必须无菌并且流动达到组合物可通过注射器递送的程度。除水以外,载剂可为等渗缓冲盐水溶液、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)和其合适的混合物。举例来说,可以通过使用如卵磷脂的包衣、通过在分散液的情况下维持所需粒度和通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情况下,组合物中优选包括等渗剂,例如糖、多元醇(如甘露醇或山梨糖醇)和氯化钠。通过使组合物中包括延迟吸收剂(例如单硬脂酸铝或明胶),可以实现可注射组合物的长期吸收。

[0260] 投药途径的选择将取决于是否达成局部或全身性作用。举例来说,对于局部作用,组合物可经配制以用于局部投与并直接施用在需要其作用的部位。对于全身性、长期作用,组合物可经配制以用于肠内投与并经由消化道给予。对于全身性、即时和/或短期作用,组合物可经配制以用于肠胃外投与并通过除经由消化道以外的途径给予。

[0261] 来自可生物降解聚合物的肠胃外储槽式系统也在本发明的范围内。将这些系统注射或植入至肌肉或皮下组织中并经范围介于数天至数月的延长时间段释放所并入的药物。聚合物的特征和装置结构都可以控制释放动力学,所述释放动力学可为连续或脉冲式的。基于聚合物的肠胃外储槽式系统可分类为植入物或微米粒子。前者为注射至皮下组织中的圆柱形装置,而后者定义为在10-100 μ m范围内的球形粒子。使用挤压、压缩或注入模制来制造植入物,而对于微米粒子,常常采用相分离方法、喷雾干燥技术和水包油包水乳液技术。最常用于形成微米粒子的可生物降解聚合物为来自乳酸和/或乙醇酸的聚酯,例如聚(乙醇酸)和聚(L-乳酸)(PLG/PLA微球体)。备受关注的是原位形成的储槽式系统,如通过凝固、通过冷却或由于溶胶-凝胶转变形成的热塑性糊剂和胶凝系统、交联系统和通过两亲性脂质形成的有机凝胶。前述系统中所用的热敏聚合物的实例包括N-异丙基丙烯酰胺、泊洛沙姆(环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物,如泊洛沙姆188和407)、聚(N-乙基己内酰胺)、聚(硅乙二醇)、聚磷脂衍生物和PLGA-PEG-PLGA。

[0262] 剂量

[0263] 将本发明组合物通过本领域的技术人员已知的常规方法配制成可接受的剂型。可以改变本发明组合物中活性成分的实际剂量水平,以对于特定个体、组合物和投与模式来说,获得有效达成所需治疗反应且对于个体无毒的活性成分的量。所选剂量水平将取决于多种药物动力学因素,包括所采用的本发明的特定组合物的活性、投药途径、投药时间、所采用的特定药剂的吸收速率、治疗持续时间、与所采用的特定组合物组合使用的其它药物、物质和/或材料、所治疗个体的年龄、性别、体重、病状、一般健康状况和先前病史以及医疗领域中熟知的类似因素。本领域中具有普通技术的医师或兽医可以易于确定并开处所需组合物的有效量。举例来说,医师或兽医可以低于为达成所需治疗作用所需水平的组合物中所用的本发明物质的剂量开始,并且逐渐增加剂量直至达成所需作用。一般来说,本发明组合物的合适日剂量应是有效产生治疗作用的最低剂量的物质质量。此类有效剂量将一般取决于上文所述的因素。优选地,治疗性组合物的有效日剂量可以任选地以单位剂型在全天中以适当间隔分开投与的二、三、四、五、六或更多个子剂量形式投与。

[0264] 优选的治疗性剂量水平为相对于罹患本文所述的大多数症状、综合征和病状的平均重量的成人,每天经口投与约500mg至约1000mg(例如,约500mg、520mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1000mg)的组合物。优选的预防性剂量水平为约100mg至约1000mg(例如,约110mg、140mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、460mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1000mg)。也可以滴定剂量(例如,剂量可以逐渐递增直至出现胃肠道毒性迹象,如腹泻或恶心)。

[0265] 治疗频率也可以改变。可以每天一次或多次(例如,一次、两次、三次、四次或更多次)或每隔数小时(例如,约每隔2、4、6、8、12或24小时)治疗个体。可以每隔24小时投与组合物1或2次。治疗时程可以具有变化的持续时间,例如二天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天或更多天、两周、1个月、2个月、4个月、6个月、8个月、10个月或超过一年。举例来说,治疗可为一天两次持续三天、一天两次持续七天、一天两次持续十天。治疗周期可以例如每周一次、两月一次或每月一次的间隔重复,其由不给予治疗的时段隔开。治疗可为单次治疗或可持续长达个体的寿命(例如许多年)。

[0266] 食品和食品补充剂

[0267] 本发明还涉及所述组合物作为食品、食品补充剂或膳食产品(打算用于特定膳食的食品)的用途。具体来说,组合物可并入至工业化生产或工匠制备的食品(如油、黄油、人造奶油、面包涂抹酱或烘焙制品)中。其也可以粉末形式提供以便稀释于水或食物棒中。

[0268] 本发明组合物可以另外与膳食补充剂组合投与以提高和/或维持一般健康状况。膳食补充剂的实例包括(但不限于)维生素(例如,维生素A、维生素B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、B₇、B₉、B₁₂、维生素C、维生素D、维生素E和维生素K)、矿物质(例如,钾、氯、钠、钙、镁、磷、锌、铁、锰、铜、碘、硒和钼)、药草或植物(例如,贯叶连翘(*St. John's-wort*)、卡瓦胡椒(*kava*)、喜来芝(*Shilajit*)和中草药)、氨基酸(例如,甘氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、色氨酸和苯丙氨酸)和以上任一种的浓缩物、成分、提取物和/或组合。

[0269] 病状和病症

[0270] 本发明组合物可以用于治疗本文所述的任一病状和病症。

[0271] 外周神经系统(PNS)病状

[0272] 本发明组合物可以用于治疗影响外周神经系统(PNS)的病状。这些病状包括:外周神经系统的疾病、病症或损伤,包括(但不限于):痉挛肌束震颤综合征、艾萨克综合征或神经性肌强直(NMT)、外周神经病变(例如糖尿病性神经病变)、腕管综合征或EBV感染。其它外周神经系统疾病和病状包括(但不限于):淀粉样变性神经病、糖尿病性神经病变、神经压迫综合征、外周神经系统赘瘤、臂丛神经病变、吉兰-巴雷综合征(*Guillain-Barre syndrome*)、神经痛、多发性神经病、复杂性区域疼痛综合征、单神经病、神经炎、肢端痛、神经纤维瘤、手臂振动综合征、痛觉不存在和塔洛夫囊肿(*Tarlov cyst*)。

[0273] 中枢神经系统(CNS)病状

[0274] 本发明组合物可以用于治疗影响中枢神经系统(CNS)的病状。这些病状包括:因肿瘤、多发性硬化症、因大脑性麻痹所致的痉挛状态、中风、运动神经元病、脊髓损伤或狭窄所致的中枢神经系统的疾病、病症和损伤。存在许多其它中枢神经系统疾病和病状,包括中枢神经系统感染(如脑炎和脊髓灰质炎)、早发型神经病症(包括ADHD和自闭症)、晚发性神经变性病(如阿兹海默氏病(*Alzheimer's disease*)、帕金森氏病(*Parkinson's disease*)和

特发性震颤)、自体免疫和发炎疾病(如多发性硬化症和急性播散性脑脊髓炎)、遗传病(如克拉伯氏病(Krabbe's disease)和亨廷顿氏病(Huntington's disease))以及肌肉萎缩性侧索硬化和肾上腺脑白质营养不良。其它CNS疾病包括(但不限于):僵住症、癫痫症、脑膜炎、偏头痛、热带痉挛性下肢轻瘫、蛛网膜囊肿、闭锁综合征和妥瑞氏综合征(Tourette's syndrome)。焦虑症也可以表征为CNS病状。焦虑症可以分类成:广泛性焦虑症、恐惧症、恐慌症、广场恐怖症、社交焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、分离焦虑症和情境性焦虑。

[0275] 触觉敏感性

[0276] 本发明组合物可以用于治疗触觉敏感性或触觉防御(TD)。TD是指厌恶、负面并且与常常被大多数人们视为不疼的某些类型的触觉刺激不相称的可观测行为和情绪反应模式。TD为大脑无法经由感觉加工和使用信息的感觉统合失调。触觉敏感性可以由如自闭症、运用障碍、神经痛、恐慌症或焦虑症的病状引起或由有毒咬伤或叮咬引起。

[0277] 电解质不平衡和/或维生素缺乏症

[0278] 本发明组合物可以用于治疗与电解质不平衡和/或维生素缺乏症相关联的病状。此类病状的实例包括(但不限于):低钠血症、高钠血症、高钾血症、低钾血症、高钙血症、低钙血症、高氯血症、低氯血症、高镁血症、低镁血症、高磷酸盐血症、低磷酸盐血症、肾病、佝偻病、坏血病、糙皮病、钙缺乏症、进食障碍、维生素D缺乏症、维生素A缺乏症、生物素缺乏症、核黄素缺乏症、维生素K缺乏症、低氰钴胺素血症、感觉异常、夜盲症、镁或硫胺素缺乏症、甲状旁腺功能减退、髓质囊性病和肾上腺皮质癌。

[0279] 肌肉病状和病症

[0280] 本文所述的组合物和方法包括治疗已被诊断或鉴定为患有肌肉病状或病症的个体。示例性病症包括夜间痉挛、多发性硬化症、肌张力障碍、脊髓痉挛、神经肌肉病症(包括与神经肌肉病症相关联的肌肉疼痛和痉挛)、中枢神经系统病症或损伤(例如,脊髓损伤、脑损伤或中风)、肌肉痉挛、肌肉抽筋和肌束震颤。

[0281] 在一些实施例中,本发明组合物还适用于治疗头部或颈部在拉伸时的疼痛性肌肉收缩、丛集性头痛或偏头痛、背部痉挛、因椎管狭窄所致的腿痉挛、骨骼肌疼痛、肌肉疼痛(例如纤维肌痛)和抽筋(例如夜间痉挛)、因用透析、利尿剂、 β -阻断剂、他汀类药、贝特类药、 β_2 -促效剂、ACE抑制剂、ARB和抗精神病药治疗所致的抽筋和痉挛、如“经济舱综合征”、麻痹、外周动脉疾病或固定中所见因不活动或束缚所致的肌肉跛行疼痛、和神经肌肉疾病。

[0282] 神经肌肉疾病可能由循环问题、中风、免疫和自身免疫病症、神经髓鞘周围的电绝缘失效、基因/遗传病症(如亨廷顿氏病)、某些罕见肿瘤、神经与肌纤维之间的连接失效和暴露于有害环境的化学物质、中毒(例如重金属中毒)造成。一些神经肌肉疾病是由病毒感染或由鲜为人知的称为朊病毒的有害蛋白侵袭造成。运动终板疾病包括重症肌无力、因针对乙酰胆碱受体的抗体所致的肌肉无力形式和其相关病状朗-爱二氏肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)。破伤风和肉毒中毒分别是细菌毒素造成肌张力增加或降低的细菌感染。肌病是主要导致肌肉退化症而本身不影响神经的所有疾病(例如,线状体肌病、中央核肌病、粒线体肌病、发炎性肌病、家族性周期性麻痹或药物诱发性肌病)。肌营养不良,包括杜氏(Duchenne's)肌营养不良和贝克(Becker's)肌营养不良,是一大类疾病,其中许多是遗传的或由基因突变引起,其中肌肉完整性被破坏。其导致力量逐步丧失和寿命缩短。吉兰-巴雷综合征和发炎性肌肉病症(如风湿性多肌痛、多发性肌炎、

皮肤炎、包涵体肌炎和横纹肌溶解症)的治疗也在本发明的范围内。额外神经肌肉病症包括(但不限于)多发性硬化症、脊髓痉挛、脊髓性肌肉萎缩、重症肌无力、脊髓损伤、创伤性脑损伤、大脑性麻痹、遗传性痉挛性截瘫、运动神经元病(例如,肌肉萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化症、进行性肌肉萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌肉萎缩、进行性脊髓延髓肌肉萎缩(例如肯尼迪病)或脊髓灰质炎后综合征)、神经痛、纤维肌痛、马查多-约瑟夫病、痉挛肌束震颤综合征、腕管综合征、肢端痛、神经纤维瘤、神经性肌强直(例如,病灶性神经性肌强直、艾萨克综合征)、外周神经病变、梨状肌综合征、丛病(例如,臂丛病或腰骶丛病)、神经根病(例如,下腰椎神经根病)和脑炎。

[0283] 肌张力障碍是影响身体特定部分的肌肉或肌肉群、造成非自主肌肉收缩和异常姿势的神经病状。肌张力障碍的类型包括:病灶性肌张力障碍、多灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍、全身性肌张力障碍(例如,扭转肌张力障碍或特发性扭转肌张力障碍)、偏身性肌张力障碍、眼睑痉挛、精神性肌张力障碍、颈肌张力障碍、急性肌张力障碍反应和营养血管肌张力障碍。本文所述的方法和组合物可以适用于颈肌张力障碍、颅部肌张力障碍、喉肌张力障碍和手肌张力障碍。所述病症的病因包括(但不限于)遗传、出生相关创伤或物理创伤、感染、中毒(例如铅中毒)或对一些药剂(例如精神安定剂)的反应。治疗是困难的并且已局限于使病症的症状(如肌肉痉挛)减到最少。本文所述的方法和组合物可以适用于病灶性肌张力障碍、眼睑痉挛、颈肌张力障碍、颅部肌张力障碍、喉肌张力障碍和手肌张力障碍。

[0284] 在一个实施例中,个体已被诊断或鉴定为患有多发性硬化症。多发性硬化症(MS)也称为播散性硬化症和播散性脑脊髓炎。MS是脑和脊髓中的神经细胞的绝缘鞘受损,由此扰乱神经系统通信的能力的发炎疾病。MS的三个主要特征是中枢神经系统中形成病变(也称为斑块)、炎症和神经元髓鞘的破坏。MS的症状可以包括肌肉抽筋和肌无力。

[0285] 在一些实施例中,个体已被诊断或鉴定为患有夜间痉挛。夜间痉挛是在睡眠期间发生的自发性肌肉收缩,可以是非常疼痛的,并且在整个夜间常常复发。老年人(例如超过50岁)经历夜间痉挛的风险越高。

[0286] 在一个实施例中,个体已被诊断或鉴定为患有脊髓痉挛。痉挛状态是在患有脊髓损伤和各种神经系统疾病的个体中常见的不受控肌肉紧张或收缩。痉挛状态通常定义为由牵张反射的过度兴奋性引起的具有夸张的肌腱急抽、阵挛和抽筋的紧张性牵张反射(肌张力)的速度相关性增加。约65%-78%的脊髓损伤群体具有一定程度的痉挛状态,并且相比胸(胸部)和腰(下背)损伤,在颈(颈部)损伤中更常见。在一个实施例中,个体已罹患中枢神经系统损伤,如脑损伤、中风或创伤性脊髓损伤。举例来说,中枢神经系统损伤与不需要或异常的肌肉收缩或抽筋或不存在正常肌肉收缩相关联。

[0287] 在一些实施例中,个体已被诊断或鉴定为罹患肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤(例如,不需要或异常的肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤)。肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤也可以由于其它疾病或病症而发生,如糖尿病(例如糖尿病性神经病变)、阿狄森氏病(Addison's disease)、外周动脉疾病、高血压、酒精中毒、肝硬化、肾衰竭、甲状腺功能减退、神经肌肉疾病(例如,肌肉萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化症、进行性肌肉萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌肉萎缩、进行性脊髓延髓肌肉萎缩(例如肯尼迪病)或脊髓灰质炎后综合征)和代谢障碍(例如,肾上腺脑白质营养不良、苯丙酮尿症或克拉伯病)。因此,本文所述的方法也适用于治疗或评估已被诊断为患有与本文所述的

肌肉痉挛相关联的其它疾病或病症的个体。

[0288] 肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤可能作为一些药物的副作用而发生。可能造成肌肉痉挛的药物包括：利尿剂、口服避孕药、血压药。本文所述的方法也可以适用于治疗或评估被开处或服用造成肌肉痉挛的药物的个体。可能诱发肌肉痉挛的示例性药物包括（但不限于）：利尿剂，例如Lasix（呋喃苯胺酸(furosemide)）、Microzide（氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)）；阿兹海默氏病药物，例如Aricept（多奈哌齐(donepezil)）；重症肌无力药物，例如Prostigmine（新斯的明(neostigmine)）；心血管药物，例如Procardia（硝苯地平(nifedipine)）；骨质疏松药物，例如Evista（雷诺昔酚(raloxifene)）；哮喘药物，例如Brethine（特布他林(terbutaline)）、Proventil和Ventolin（沙丁胺醇(albuterol)）；帕金森氏病药物，例如Tasmar（托卡朋(tolcapone)）；胆固醇药物，例如他汀类药，如Crestor（罗素他汀(rosuvastatin)）、Lescol（氟伐他汀(fluvastatin)）、Lipitor（阿托伐他汀(atorvastatin)）、Mevacor（洛伐他汀(lovastatin)）、Pravachol（普伐他汀(pravastatin)）或Zocor（辛伐他汀(simvastatin)）。

[0289] 在一实施例中，本文中所公开的组合物和方法适用于治疗或评估不存在正常肌肉收缩（如步态异常）的个体。步态异常偏离正常行走或是异常和不可控制的行走模式。步态异常的实例包括前冲步态、剪刀步态、痉挛步态、跨阈步态和蹒跚步态。举例来说，步态异常是“足下垂”，其中前脚由于肌无力、神经损伤或肌肉麻痹而发生下垂。步态异常常常与神经肌肉疾病或病症相关联。

[0290] 结缔组织病

[0291] 本发明组合物也适用于治疗结缔组织病。疾病的实例包括（但不限于）：退行性关节炎病(DJD)、马方综合征、埃勒斯-当洛斯综合征、成骨不全、斯蒂克勒综合征(Stickler syndrome)、奥尔波特综合征(Alport syndrome)、先天性挛缩性细长指、牛皮癣性关节炎、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征和混合结缔组织病。

[0292] 喉病状

[0293] 本发明组合物也可以治疗喉病症或喉损伤（例如，来自化学物质、癌症、手术或感染）。喉病症的实例包括（但不限于）酸反流、扁桃体炎、咽炎、因喉部手术所致的喉痉挛、喉炎、吞咽困难和痉挛性发声困难。

[0294] 结节病

[0295] 本发明组合物也适用于治疗结节病。结节病是涉及可能在多个器官中以结节形式形成的炎性细胞的异常汇集（肉芽肿）的疾病。肉芽肿最常位于肺或其相关联的淋巴结中，但是任何器官都可能患病。本发明组合物适用于治疗不同类型的结节病，包括（但不限于）：环状结节病、红皮病性结节病、鱼鳞癣样结节病、色素减退性结节病、洛夫格伦综合征(Löfgren syndrome)、冻疮样狼疮、硬斑性结节病、粘膜结节病、神经系统结节病、丘疹性肉样瘤、疤痕性肉样瘤、皮下结节病、全身性结节病和溃疡性结节病。

[0296] 呼吸道病状

[0297] 本发明组合物也可以用于治疗呼吸道病状或疾病。呼吸道病状涉及参与呼吸的器官和/或组织，包括肺、气管、支气管、细支气管、肺泡、胸膜、胸膜腔。不希望受理论所束缚，经由投与本发明的离子通道活化剂（例如，TRPV1通道活化剂、TRPA1通道活化剂、ASIC通道活化剂或其组合）活化TRPA1和/或TRPV1离子通道可影响气道感觉神经反应性，因此引起气

道平滑肌的支气管扩张。本发明组合物可以用于治疗的示例性呼吸道病状包括(但不限于)哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、肺气肿、肺炎、囊肿性纤维化、胸膜腔疾病、流感或感冒。

[0298] 咳嗽

[0299] 本发明组合物也可以用于治疗或减少个体咳嗽。咳嗽是本质上常常重复的反射并且可以有助于清除呼吸道的粒子、刺激物、分泌物等。咳嗽可以是自主或非自主的。与咳嗽相关的示例性病状包括呼吸道病状(例如,哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、肺气肿、肺炎、囊肿性纤维化、胸膜腔疾病、流感或感冒)、暴露于过敏原或化学刺激物、或炎症。在一些实施例中,本发明组合物可以是咳嗽抑制剂。

[0300] 焦虑症

[0301] 在一些实施例中,个体已被诊断或鉴定为患有焦虑症。焦虑症可以表征为涉及中枢神经系统的病状并且可以造成个体担心、焦虑和苦恼的感觉。这些病状可以导致可通过本发明组合物治疗的不需要或异常的肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍和肌束震颤。示例性焦虑症包括广泛性焦虑症、恐惧症、恐慌症、广场恐怖症、社交焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、分离焦虑症和情境性焦虑。

[0302] 评估个体的方法

[0303] 本发明提供多种评估个体关于肌肉痉挛治疗功效或治疗不需要或异常的肌肉收缩(例如,肌肉痉挛、痉挛状态、肌张力障碍或肌束震颤)的方法。在本文所述的方法中,个体的测试肌肉经电诱发以具有测试肌肉痉挛,并且记录测试肌肉的电活动。在一些实施例中,向个体投与测试等分试样的用于治疗肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤的组合物,并且诱发第二测试肌肉痉挛。也记录第二测试痉挛的电活动。第一和第二测试痉挛记录的比较和分析可以指示测试等分试样对于减少、缓解或预防痉挛的功效。记录的比较和分析也可以用于对个体进行分类或鉴别进行某些肌肉痉挛治疗的个体。

[0304] α 运动神经元从脑干和脊髓伸出并且使肌肉受神经支配。刺激 α 运动神经元使得由离子跨越细胞膜运动产生的电信号传递至肌肉。来自运动神经元的电刺激引起肌肉移动或收缩,例如肌肉痉挛或抽筋。当肌肉休息时,存在最小的电信号或无电信号。 α 运动神经元的活动可以通过来自自由感觉输入活化的初级感觉神经元的信号传导来调节。例如经由活化特定离子通道刺激在口腔、食道和胃中具有神经末梢的非味觉初级感觉神经元可诱发造成对 α 运动神经元的抑制信号的上调。经由此神经元间的负反馈机制,初级感觉神经元的活化经由抑制信号传导抑制或防止 α 运动神经元激发,并且由此抑制肌肉痉挛或抽筋的肌肉收缩。

[0305] 电刺激可以引发重现肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤的肌肉收缩在本文所述的方法中,使用电刺激诱发测试肌肉痉挛。检测、测量并且记录在测试肌肉痉挛之前、期间和之后的测试肌肉的电活动。分析经历电诱发痉挛的肌肉的电活动记录可以用于确定治疗对于缓解肌肉痉挛的功效。

[0306] 肌电描记术是用于测量和记录肌肉在休息和运动期间的电活动的技术。检测和记录由肌肉产生的电信号的仪器称为肌电描记器。由肌电描记器获得的电活动记录称为肌动电流图(或肌电图)。肌电描记器可以包含至少一个记录电极、至少一个参考电极、放大器部件、将模拟信号转化成数字信号的装置和产生并且显示记录的装置。任选地,所述仪器还可以包括至少一个检测额外生物反馈的机械装置,如通过皮肤热敏电阻检测身体或皮肤温度。

[0307] 通过电极或引线记录和检测肌肉(例如测试肌肉)的电活动。存在两种主要类型的电极:表面电极和插入电极。表面电极是非侵入性的并且置于皮肤上。插入电极包括针头和细线电极,并且直接插入至肌肉组织中。在一优选实施例中,本发明中所用的电极是表面电极。

[0308] 记录电极优选地置于测试肌肉上,并且参考电极置于附近,例如在有效电极的2-6英寸以内。优选地,参考电极置于协同肌肉上。协同肌肉是与测试肌肉一起辅助或参与运动,但在电诱发时不与测试肌肉一起痉挛的肌肉。在一些优选实施例中,使用一系列或一阵列的多个记录电极。举例来说,将8个记录电极的线性阵列应用在测试肌肉上,并且任选地,将4-8个记录电极的线性阵列用在协同肌肉上。在其它实施例中,讲栅格阵列的记录电极应用在目标肌肉上,例如使用6×5个电极栅格阵列。

[0309] 在本文所述的方法中,将电刺激施加至测试肌肉以诱发测试肌肉收缩。电刺激是由刺激电极传递。刺激电极优选地直接置于测试肌肉上方的皮肤上。电刺激是由多个参数定义,如刺激频率(赫兹或Hz)、电流强度(毫安或mA)、脉冲频率(秒脉冲或pps)和刺激的持续时间。电刺激可以由经皮电刺激或表面电刺激传递。

[0310] 优选的用于电诱发肌肉痉挛的测试肌肉包括拇短屈肌(FHB或大趾屈肌)和腓肠肌(小腿肌肉)。其它目标肌肉可以包括拇展肌(AH)、肱二头肌(二头肌)、小腿三头肌(三头肌)或股四头肌(四头肌)。

[0311] 诱发测试肌肉痉挛的电刺激的适当刺激频率可以根据肌肉的尺寸或位置或个体而改变。举例来说,电刺激可为至少1Hz、至少2Hz、至少3Hz、至少4Hz、至少5Hz、至少6Hz、至少7Hz、至少8Hz、至少9Hz、至少10Hz、至少11Hz、至少12Hz、至少13Hz、至少14Hz、至少15Hz、至少20Hz、至少25Hz、至少30Hz、至少35Hz、至少40Hz、至少50Hz、至少60Hz、至少70Hz、至少80Hz、至少90Hz或至少100Hz。在一些优选实施例中,FHB的刺激频率为8Hz、10Hz、12Hz、14Hz或18Hz。在一些实施例中,刺激频率可以随时间推移而改变。举例来说,刺激频率随时间推移增加,例如从2Hz以2Hz增量增加至24Hz。

[0312] 能够诱发痉挛的电刺激的最小频率已称为“临界频率”。研究已显示与不具有痉挛病史的个体相比,在易痉挛个体中诱发痉挛的临界频率更低。(Bertolasi等人,《神经病学年鉴(Ann.Neurol.)》1993,133:303-6;Miller和Knight,《肌肉神经(Muscle Nerve.)》2009,39:364-8;和Minetto等人,《肌肉神经》2009,40:535-44)。举例来说,Miller和Knight(《肌肉神经》2009,39:364-8)发现拇短屈肌的临界频率在具有痉挛病史的个体中为大致15Hz并且在易痉挛个体中为大致25Hz。

[0313] 电刺激的幅度或电流强度也可以根据肌肉的尺寸或位置或个体而改变。最大电流强度是指在M-波峰值振幅中达成平线区所需的电流强度。M-波是指所检测的EMG信号。在一优选实施例中,电流强度超最大电流强度30%或大于最大电流强度。在一些实施例中,在测试个体之前测定每一单独个体的最大电流强度。举例来说,电流强度为5mA、10mA、15mA、20mA、25mA、30mA、40mA、50mA或60mA。

[0314] 电刺激可以一系列脉冲形式施加一段持续时间。举例来说,刺激可以一系列至少100微秒脉冲、至少120微秒脉冲、至少150微秒脉冲、至少180微秒脉冲、至少200微秒脉冲、至少300微秒脉冲、至少400微秒脉冲、至少500微秒脉冲或至少600微秒脉冲形式施加。可以施加刺激1秒、2秒、3秒、4秒、5秒、6秒、7秒、8秒、9秒、10秒或更长时间。优选地,为了在FHB中

诱发痉挛,以一系列180微秒脉冲形式施加刺激7秒。

[0315] 在一些实施例中,可以调节欲施加至测试肌肉的电刺激的参数以降低或增加测试肌肉收缩的幅度以更好地重现肌肉痉挛、抽筋、肌张力障碍或肌束震颤。举例来说,施加至测试肌肉的电流的频率或强度可以根据所需测试肌肉收缩的类型而改变,例如与测试肌肉抽筋相比,增加刺激频率以诱发测试肌肉痉挛。

[0316] 在本文所述的方法中,在所诱发的痉挛之前、期间和之后通过记录电极检测和记录目标肌肉的电活动。电活动是以曲线或肌电图形式记录和显示。优选地,曲线含有在施加电刺激诱发肌肉痉挛之前、期间和之后的电活动。在一些实施例中,曲线含有在施加电刺激期间和在施加电刺激之后的电活动。在一些实施例中,将电活动转化成均方根(RMS)值并且随时间的变化而显示。在采用不止一个记录电极测量目标肌肉的电活动的情况下,曲线含有随时间而变的所有记录电极所检测的平均电活动。

[0317] 所记录的电活动或信号的图案可以指示存在或不存在所诱发的肌肉痉挛。所诱发的肌肉痉挛的指示包括在电刺激停止之后,经刺激肌肉的非自主电信号,优选地同时不存在协同肌肉的电信号。或者,比高于在刺激之前的目标肌肉或在刺激之后的协同肌肉的1秒基线信号幅度大2或3个标准差的信号幅度指示所诱发的痉挛。所诱发的肌肉痉挛可持续至少5秒、至少10秒、至少15秒、至少20秒、至少25秒、至少30秒、至少35秒、至少40秒、至少45秒、至少50秒、至少55秒、至少1分钟、至少2分钟、至少3分钟、至少4分钟或至少5分钟。

[0318] 在一些实施例中,在投与用于治疗肌肉痉挛的组合物之前,在个体中电诱发第一肌肉痉挛,并且在休息期之后,在投与组合物之后在个体中电诱发第二肌肉痉挛。在组合物投与之前获得的第一诱发痉挛的曲线称为参考曲线。在组合物投与之后获得的第二诱发痉挛的曲线称为治疗曲线。治疗曲线与参考曲线的比较可用于选择个体以用组合物治疗或鉴别将对于用组合物治疗作出响应的个体。具体来说,比较所诱发的痉挛在参考曲线和治疗曲线中的特性以确定所投与的组合物是否减少或预防第二诱发痉挛。

[0319] 或者,可以由参考曲线确定一值(例如参考值)并且可以由治疗曲线确定一值(例如治疗值)。可以比较参考值和治疗值以确定痉挛的减少或预防。在一个实施例中,由参考曲线和/或治疗曲线确定的值代表肌肉痉挛的参数。与参考值相比治疗值的降低指示所投与的测试等分试样有效缓解或预防肌肉痉挛。

[0320] 可以比较肌肉痉挛的参数以例如通过肌肉痉挛参数的降低确定缓解痉挛的治疗或痉挛预防的功效。可以由肌电图确定的肌肉痉挛参数包括曲线下面积、峰值振幅、痉挛持续时间和用于引发测试肌肉痉挛的临界频率的改变。

[0321] 可以使用本领域中已知的标准方法计算参考曲线和治疗曲线的曲线下面积值。与参考曲线相比,治疗曲线的曲线下面积值降低或缺少指示电诱发的痉挛已减少或得以预防。举例来说,与参考曲线的曲线下面积相比,治疗曲线的曲线下面积可以降低至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或50%。

[0322] 可以比较参考曲线与治疗曲线之间在电刺激停止之后的峰值振幅。与参考曲线相比,治疗曲线的峰值振幅减小或不存在指示电诱发的痉挛已减少或得以预防。举例来说,与参考曲线的峰值振幅相比,治疗曲线的峰值振幅可以降低至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或50%。

[0323] 可以比较参考曲线与治疗曲线之间的测试痉挛的持续时间。痉挛持续时间的减少

或不存在指示减少或预防电诱发的痉挛。举例来说,与参考曲线的痉挛持续时间相比,痉挛持续时间可以降低至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或50%。

[0324] 临界频率是指引发痉挛所需的电刺激的最小频率。在一实施例中,引发测试肌肉痉挛所需的临界频率的改变指示治疗缓解痉挛的功效。举例来说,与例如参考曲线中在治疗之前所需的临界频率相比,临界频率的改变可以是增加至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或50%、100%、200%。举例来说,与例如参考曲线中在治疗之前所需的临界频率相比,临界频率的改变可以是降低至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或50%。

[0325] 在某些实施例中,在第一测试痉挛与第二测试痉挛之间的休息期为至少1分钟、2分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、35分钟、40分钟、45分钟、50分钟、55分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、16小时、20小时或24小时。在某些实施例中,在投与用于治疗肌肉痉挛的组合物之后至少1分钟、2分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、35分钟、40分钟、45分钟、50分钟、55分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、16小时、20小时或24小时再次施加电刺激以诱发第二肌肉痉挛。

[0326] 在一个实施例中,测试包含确定可以通过施加刺激在个体中诱发痉挛。举例来说,刺激为经皮电刺激或表面电刺激。在一些实施例中,例如由EMG曲线所测定的诱发肌肉痉挛的参数量值相对于治疗方案的选择鉴别个体或将个体分类,或预测个体对于特定治疗方案的反应。

[0327] 组合疗法

[0328] 在某些实施例中,额外治疗剂可以与本发明组合物一起投与以用于例如治疗外周神经系统病状(例如,外周神经病变)、中枢神经系统病状、肌肉病状和病症(例如,纤维肌痛、肌肉抽筋和痉挛(例如,夜间痉挛)、疼痛性肌肉收缩(例如,头部或颈部的肌肉收缩)、神经肌肉病症(例如,运动神经元病)或肌张力障碍(例如,颈肌张力障碍、眼睑痉挛、背部痉挛或因椎管狭窄所致的腿痉挛))、结缔组织病(例如,退行性关节病)、喉病状(例如,吞咽困难或痉挛性发声困难)、触觉敏感性、电解质不平衡和/或维生素缺乏症、呼吸道病状(例如,哮喘)、咳嗽和结节病。在一个实施例中,候选治疗剂为本领域中已知用于其它病状或病症的药剂,例如神经肌肉治疗剂。当采用组合疗法时,额外治疗剂可以作为另一配制品投与或可以与本文所述的任一组合物组合。

[0329] 举例来说,本文所述的任一组合物可以用于治疗夜间痉挛。在一些实施例中,所述组合物可以与睡眠助剂组合使用。可以与本文所述的组合物和方法组合使用的睡眠助剂包括:抗组胺剂(例如苯海拉明(diphenhydramine)和抗敏安(doxylamine));苯二氮(例如艾司唑仑(estazolam, ProSom)、弗拉西泮(flurazepam, Dalmane)、夸西泮(quazepam, Doral)、替马西泮(temazepam, Restoril)和三唑仑(triazolam, Halcion));非苯二氮镇静安眠药(例如右佐匹克隆(eszopiclone, Funesta)、扎来普隆(zalepon, Sonata)和唑吡坦(zolpidem, Ambien));和褪黑素受体促效剂安眠药(例如雷美替胺(ramelteon, Rozerem))。还可以与本文所述的组合物和方法组合使用的其它睡眠助剂包括:洋甘菊、缬草根、卡瓦胡椒、香蜂叶、西番莲、薰衣草、贯叶连翘、褪黑素、色氨酸(例如L-色氨酸)、5-羟色氨酸(5-

HTP)、猫薄荷、啤酒花、红景天、燕麦杆、薰衣草、GABA、L-茶氨酸、菩提树、人参(例如西伯利亚人参)、蜂蜜、肉豆蔻、艾草、款冬、萝芙木、毒麦(taumellolch)、美洲藜芦、苦木、郁金香树、啤酒酵母、肌醇、黄芩、磷脂酰丝氨酸、钙、镁、维生素B6、维生素B12和泛酸(B5)。

[0330] 在另一实施例中,本文所述的任一组合物可以用于治疗头部或颈部在拉伸时的疼痛性肌肉收缩、丛集性头痛或偏头痛。在一些实施例中,所述组合物可以与以下药剂一起使用:镇痛剂,包括阿司匹林、布洛芬(ibuprofen)、乙酰氨基酚(acetaminophen)或萘普生(naproxen);曲坦类(triptans),包括舒马曲坦(sumatriptan)、利扎曲坦(rizatriptan)、那拉曲坦(naratriptan);温和镇静剂,包括布他比妥(butalbital);抗抑制剂,包括阿米替林(amitriptyline);甲磺酸双氢麦角胺(dihydroergotamine mesylate);或酮咯酸(ketorolac)。

[0331] 本文所述的任一组合物还可以用于治疗病灶性肌张力障碍。在一些实施例中,所述组合物可以与以下药剂一起使用:肉毒杆菌毒素;抗胆碱剂,包括三己芬迪(trihexyphenidyl)和苯扎托品(benztropine);GABA能剂,包括苯二氮类;和多巴胺能剂,包括丁苯那嗪(tetrabenazine)和左旋多巴(levodopa)。

[0332] 在其他实施例中,本文所述的组合物还可以用于治疗如“经济舱综合征”、麻痹、外周动脉疾病或固定中所见因不活动或束缚所致的肌肉跛行疼痛。在一些实施例中,所述组合物可以与西洛他唑(cilostazol)或己酮可可碱(pentoxifylline)一起使用。本文所述的组合物还可以用于治疗结节病。在一些实施例中,所述组合物可以与以下药剂一起使用:非类固醇消炎药(NSAID),包括布洛芬和阿司匹林;皮质类固醇,包括泼尼松(prednisone)和泼尼松龙(prednisolone);和类固醇减量剂,包括硫唑嘌呤(azathioprine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、霉酚酸(mycophenolic acid)和来氟米特(leflunomide)。

[0333] 在其它实施例中,本文所述的任一组合物还可以与口腔相关疼痛或病症(如口腔病变、口腔溃疡、感冒疮、鹅口疮、牙龈炎、粘膜白斑病、口臭或口干)的治疗剂组合使用。在一些实施例中,所述组合物可以与抗菌剂或抗病毒剂一起使用以治疗或预防蛀牙或龋病。

[0334] 在其它实施例中,本文所述的任一组合物还可以与胃或胃肠道相关疼痛或病症(如消化不良、胃灼热、结肠炎、肠易激综合征、便秘、腹泻、乳糖不耐、胃食管反流病、溃疡、恶心或胃痉挛)的治疗剂组合使用。在一些实施例中,所述组合物可以与解酸剂(例如二甲硅油(simethicone)、镁加铝(magaldrate)、铝盐、钙盐、钠盐、镁盐、海藻酸)轻泻剂、H₂拮抗剂(例如雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)、尼沙替丁(nizatidine)、西咪替丁(cimetidine))或质子泵抑制剂(例如奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)、右兰索拉唑(dexlansoprazole)、雷贝拉唑(rabeprazole)或泮托拉唑(pantoprazole))和止泻药(例如次水杨酸铋)一起使用。

[0335] 在其它实施例中,本文所述的任一组合物还可以用于治疗外周神经系统的疾病、病症或损伤,如痉挛肌束震颤综合征、外周神经病变、腕管综合征或EBV。在一些实施例中,所述组合物可以与以下药剂一起用于治疗痉挛肌束震颤综合征:β-阻断剂;镇痛剂,包括布洛芬和乙酰氨基酚;镁;或卡马西平(carbamazepine)。在一些实施例中,所述组合物可以与以下药剂一起用于治疗外周神经病变:三环抗抑郁剂,包括阿米替林(amitriptyline);抗癫痫治疗剂,包括加巴喷丁(gabapentin)和丙戊酸钠(sodium valproate);合成大麻素,包

括纳比隆(nabilone);普瑞巴林(pregabalin);或血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂(SNRI),包括度洛西汀(duloxetine)。在一些实施例中,所述组合物可以与皮质类固醇一起用于治疗腕管综合征。

[0336] 实例

[0337] 通用程序

[0338] TRP-Stim溶液

[0339] 向志愿者投与的溶液(“TRP-Stim”)含有:水和浅色玉米糖浆(用于增加粘度)的1:1混合物的基质;0.075%欲用于人类使用的辣椒制剂(Clearcap Super Soluble Caspicum,alsec Inc.);1%欲用于人类食用的肉桂挥发油(Aquaesin Cinnamon,Kalsec Inc.);和1.5%欲用于人类使用的姜油树脂(Aquaesin Ginger,Kalsec Inc)。

[0340] 痉挛的肌电描记术(EMG)测量

[0341] 将刺激电极置于拇短屈肌(FHB)或腓肠肌上的方法遵循由Minetto等人,《肌肉神经》,40:535-544,2009所述的程序,其内容以全文引用的方式并入本文中。有效刺激电极(负极)是1.25”圆形网状背衬的银贴片电极(由Lead-Lok制造的Bio-Flex)并且经放置以便在最小刺激幅度下引起FHB收缩。刺激参考电极是2”方形贴片电极(由Fead-Fok制造的Bio-Flex),置于脚的相对侧,例如在外踝下。如由Minetto等人(同上)所述,使用电池供电的肌肉刺激器(EMS-7500,Current Solutions LLC)传递脉冲诱发FHB痉挛。在各种频率下施加一系列180微秒两相矩形脉冲电压以刺激肌肉。首先,使用缓慢(2Hz)刺激,将幅度调节至超过临界幅度~30%以引发肌肉的强烈收缩。接着,通过在各种频率下传递7秒的一连串此幅度的180微秒脉冲刺激肌肉。由刺激器传递的刺激包括在主要7秒刺激期之前和之后1秒的“斜升”期和“斜降”期,在此期间,脉冲幅度斜升至最终值或从最终值斜降。

[0342] 此前已显示,对使用类似电刺激方案的FHB痉挛的敏感性在每一个体内可高度再现(Minetto等人,《肌肉神经》2008,37:90-100,2008)并且与对“普通肌肉痉挛”的敏感性相关(Miller等人,《肌肉神经》2009,39:364-368)。

[0343] 痉挛是通过从FHB腹部进行EMG记录而定量。沿着FHB腹部放置两个外部EMG记录电极(Vermed SilverRest)。将相对于放置在脚踝处的第三接地电极的差分电压扩大、数字化和储存以便使用具有PhysioFab软件(J&J Engineering,华盛顿州波尔斯博(Poulsbo,WA))的1-330-C2+EMG单元计算。通过校正和整合加工原始宽带EMG信号(10-400Hz)以提供曲线下面积(RMS)。痉挛持续时间是通过RMS EMG恢复至高于基线值3个标准差的幅度所需的时间来定量。这将与通过恢复至脚趾休息位置所观测到的痉挛持续时间充分相关。

[0344] 使用类似程序进行小腿肌肉(内侧腓肠肌)的痉挛记录,其中刺激电极和记录电极的放置遵循Minetto等人,《肌肉神经》2009,40:535-544)。将由单一180微秒两相矩形脉冲刺激的幅度调节至最大肌肉收缩所需幅度的~30%。在短期缓慢刺激(2Hz)之后,刺激频率经~5秒斜升至22-24Hz并且在此频率下再保持5秒,随后终止刺激。此方案可靠地诱发30-90秒的痉挛。

[0345] 大鼠感觉神经元的活化分析

[0346] 监测从大鼠三叉神经节中分离的初级感觉神经元活化的方法遵循由Park等人(《生物化学杂志》2006,281:17304-17311)公开的那些方法。从大鼠三叉神经节中分离的细胞负载有荧光钙指示剂Fura-2AM(Fura-2-乙酰氧基甲酯),并且随着通过具有增强型CCD相

机的数字视频显微荧光测定法所测量的Fura-2荧光增加而测量出反映神经元活化的细胞内钙增加。将TRP-Stim饮品中所用的相同辣椒提取物、肉桂提取物和姜提取物在用于神经元灌注的平衡盐溶液(以mM为单位:145NaCl、5KCl、2CaCl₂、1MgCl₂、10HEPES和10葡萄糖)中稀释之后应用于神经元。辣椒提取物在1/800,000的稀释度下应用,肉桂提取物在1/5,000的稀释度下应用,并且姜提取物在1/12,000的稀释度下应用。在一些实验中,在用提取物进行测试之后,添加钙离子载体离子霉素(ionomycin)以产生大量进入的钙作为最大可能信号的指标,从而说明由高度稀释的提取物活化的强度。

[0347] 实例1:由辣椒、肉桂和姜提取物活化大鼠感觉神经元

[0348] 图1显示从大鼠的三叉神经节中分离的六个感觉神经元的图形,说明其通过人类实验中所用的辣椒、肉桂和姜提取物活化。活化是以由荧光钙指示剂所监测的细胞内游离钙的增量形式来定量。考虑到存在于口腔、食道或胃中神经末梢的浓度预计由于稀释于粘膜和间质液中而低于饮品,将提取物稀释于细胞外生理盐水(台氏液(Tyrode's solution))中并且在比饮品中所用更低的浓度下测试。全部三种提取物在比饮品中所用低50倍至15,000倍的浓度下应用时都能够活化个别神经元。每一迹线显示不同神经元的记录,说明一些神经元可以通过每一提取物活化并且在特定神经元中通过每一提取物活化的强度不同。这些记录说明每一药剂能够单独起作用而活化一些神经元并且药剂组合可以使较大部分的神经元产生较强活化。另外,最底部两个记录显示当组合应用时,可以通过辣椒提取物和姜提取物产生强烈的神经元协同活化。

[0349] 实例2:TRP-Stim投与人类个体的作用

[0350] 实例1的活体外数据显示,TRP-Stim溶液的每一个别组分本身能够活化感觉神经元。与此相符的是,人类实验显示仅具有辣椒的饮品(在1/2000稀释度下的ClearCap辣椒)抑制痉挛的功效在5分钟内达成。

[0351] 由图2-8说明的以下实验显示,通过投与经设计以使TRP刺激最大的含有辣椒、肉桂提取物和姜提取物的均一饮品组合物缓解痉挛并且其中通过EMG记录监测生理作用。这些实验展现使用EMG评估个体以测定组合物缓解电诱发的痉挛的功效的实用性。此实例中所展现的方法也可以用于已被诊断或鉴定为患有与肌肉痉挛相关联的病症(例如本文中所公开的病症,如夜间痉挛或神经肌肉病症,例如多发性硬化症、脊髓痉挛和肌张力障碍)的个体。

[0352] 图2-8是七名人类志愿者(四名女性和三名男性)肌肉收缩的EMG记录图形,显示摄取50mL经设计以刺激口腔、食道和胃中的TRP VI和TRPA1受体的溶液在预防和治疗痉挛方面的功效。肌肉痉挛是通过简单刺激脚趾或小腿肌肉诱发(图2-7)或自发出现的(图8)。在记录对照物中的痉挛之后,个体饮用50mL含有辣椒碱和类辣椒素(TRPV1促效剂)、肉桂醛(TRPA1促效剂)和姜醇(TRPA1和TRPV1促效剂)的TRP-Stim溶液。在摄入所述溶液之后,使用与对照物中相同的程序在摄入之后介于4分钟至11小时范围的时间测试个体的肌肉痉挛。

[0353] 使用TRP-Stim饮品测试八名人类志愿者。八人中的七人显示在摄入饮品之后痉挛消失或显著减少(图2-8)。在不同个体中通常在4-15分钟内完全起效并且持续2¹/₂至4小时。第八名个体显示FHB痉挛并未受TRP-Stim饮品显著影响。此个体中的痉挛具有比其它个体低得多的EMG幅度并且似乎涉及仅数个运动单位的重复收缩。

[0354] 图2是显示TRP-Stim饮品对于个体A的拇短屈肌痉挛的作用的图形。在对照条件

下,通过使用与用于FHB刺激的外部电极一起放置的电肌肉刺激器(EMS-7500,Current Solutions LLC)刺激肌肉来可靠地诱发痉挛。使用放置在肌肉腹部上并附接至EMG放大器(J&J Engineering I-330C2+)的外部电极记录肌肉活动。在对照物中,使用在18Hz下传递5秒的180微秒两相脉冲刺激可靠地并且可再现地产生肌肉痉挛,其在刺激停止之后通过EMG显而易见活动继续。在摄入TRP-Stim饮品之后,痉挛在11分钟之后非常短暂并且在摄入之后20分钟和2¹/₂小时测试时基本上不存在。

[0355] 图3是显示TRP-Stim饮品对于第二个体的拇短屈肌痉挛的作用的图形。在对照条件下,通过在10Hz下刺激5秒(180微秒脉冲,幅度设定成比肌肉收缩临界值高~30%)诱发痉挛,并且通过使频率增加至12Hz诱发较长痉挛。在TRP-Stim饮品摄入之后12分钟开始的记录中,在10Hz或12Hz下的刺激基本上不产生痉挛,并且增加刺激频率至14Hz也不诱发痉挛。在此个体中,痉挛显著减少在稍后的4小时仍存在。

[0356] 图4是显示经较长时间测试的TRP-Stim饮品对于第三个体的拇短屈肌痉挛的作用的图形。在对照条件下,通过在18Hz下刺激5秒(180微秒脉冲,幅度设定成比肌肉收缩临界值高~30%)诱发持续58秒的痉挛。在摄入TRP-Stim饮品之后,痉挛持续时间在8分钟之后减少到27秒并且在15分钟之后减少到8秒。痉挛在20分钟之后消除并且在2小时之后进行测试。在摄入之后11小时的测试中,恢复可靠的痉挛。在个体再次饮用50mL TRP-Stim饮品之后,在10分钟之后开始的测试中痉挛完全消除。

[0357] 图5是显示TRP-Stim饮品对于第四个体的拇短屈肌痉挛的作用的图形。此个体在稍早的四小时参加剧烈运动(三项全能运动)并且经历肌肉抽搐。此个体具有诱发FHB肌肉痉挛的不寻常的低频临界值(8Hz),并且所得痉挛不寻常地长(在8Hz刺激之后172秒和在10Hz刺激之后222秒)。在摄入TRP-Stim饮品之后13分钟开始的测试中,甚至当刺激频率增加至12Hz时,痉挛完全消失。痉挛在稍后的3小时仍消失。在4小时之后,痉挛在增加的频率临界值(10Hz)下恢复并且痉挛相比对照物较短。在个体再次饮用50mL TRP-Stim饮品之后,痉挛再次完全消失。

[0358] 图6是显示TRP-Stim饮品对于第五个体的腓肠肌(小腿肌肉)抽筋的作用的图形。通过使刺激频率从2Hz斜变至28Hz(180微秒脉冲,幅度设定成比肌肉收缩临界值高~30%)的方案刺激肌肉。在刺激停止之后,肌肉进行持续59秒的长时间痉挛。在摄入50mL TRP-Stim之后3分钟的测试中,痉挛消失。

[0359] 图7是显示TRP-Stim饮品对于第六个体的腓肠肌(小腿肌肉)抽筋的作用的图形。通过使刺激频率从2Hz斜变至24Hz(180微秒脉冲,幅度设定成比肌肉收缩临界值高~30%)的方案刺激肌肉。在刺激停止之后,肌肉进行持续96秒的长时间痉挛。在摄入50mL TRP-Stim之后4分钟的测试中,痉挛消失。在稍后40分钟进行的测试中,痉挛仍消失。

[0360] 图8是显示TRP-Stim饮品对于经历通过绷直脚趾诱导的自发性抽筋的第七个体的FHB肌肉抽筋的作用的图形。在对照条件中,自主脚趾弯曲持续~5秒可靠地产生在不同试验中持续5-8秒的FHB痉挛。在个体摄入50mL TRP-Stim饮品之后十分钟,痉挛消失。

[0361] 此实例中所述的方法可以用于评估患有与肌肉痉挛相关联的病症的个体,例如遭受夜间痉挛或已被诊断或鉴定为患有神经肌肉疾病(例如多发性硬化症、脊髓痉挛或肌张力障碍)的个体。举例来说,此实例中所述的方法可以用于评定本文所述的任一组合物在经诊断或鉴定为患有与肌肉痉挛相关联的病症的个体中缓解电诱发的肌肉痉挛的功效。另

外,此实例中所述的方法也可以用于评估经诊断或患有与肌肉痉挛相关联的病症的个体并将其分类。

[0362] 其它实施例

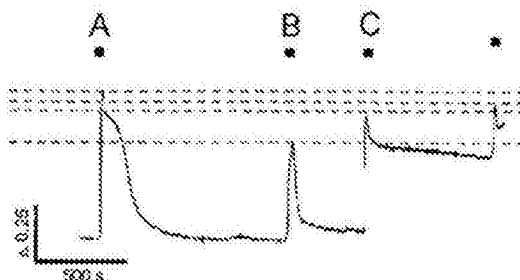
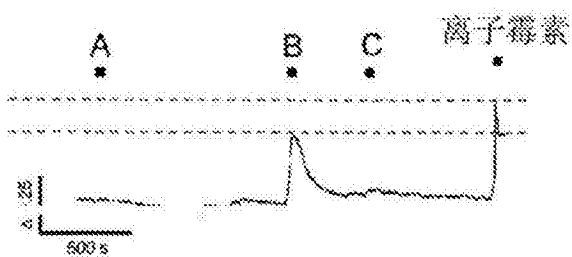
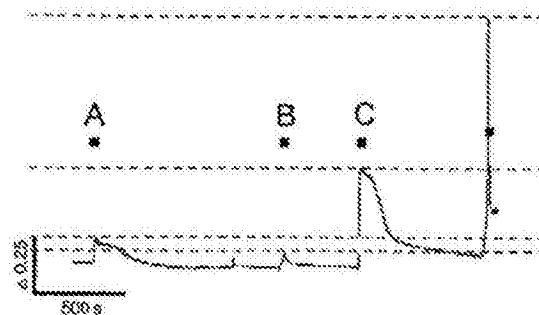
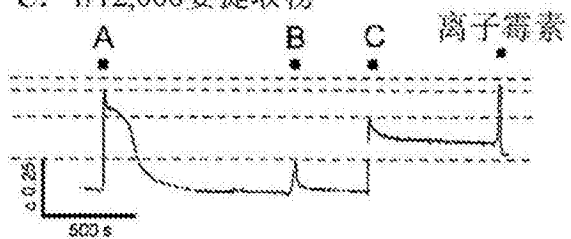
[0363] 根据以上描述,显而易见的是,可以对本文所述的发明作出变化和修改以使其适用于各种用途和条件。此类实施例也在以下权利要求书的范围内。

[0364] 本说明书中所提及的所有公开案、专利申请案和专利都以引用的方式并入本文中,其引用的程度如同每个独立的公开案、专利申请案或专利经特定并且单独地指示以引用的方式并入一般。

A: 1/800,000辣椒提取物

B: 1/5,000肉桂提取物

C: 1/12,000姜提取物



A: 1/20,000,000辣椒提取物

C: 1/2,000,000姜提取物

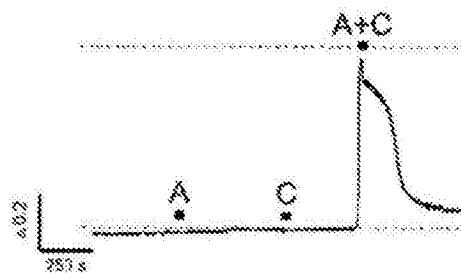
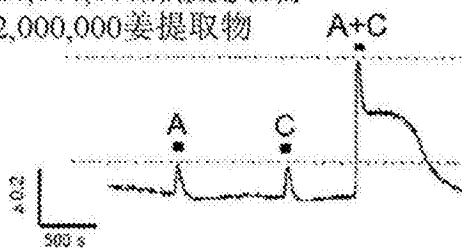


图1

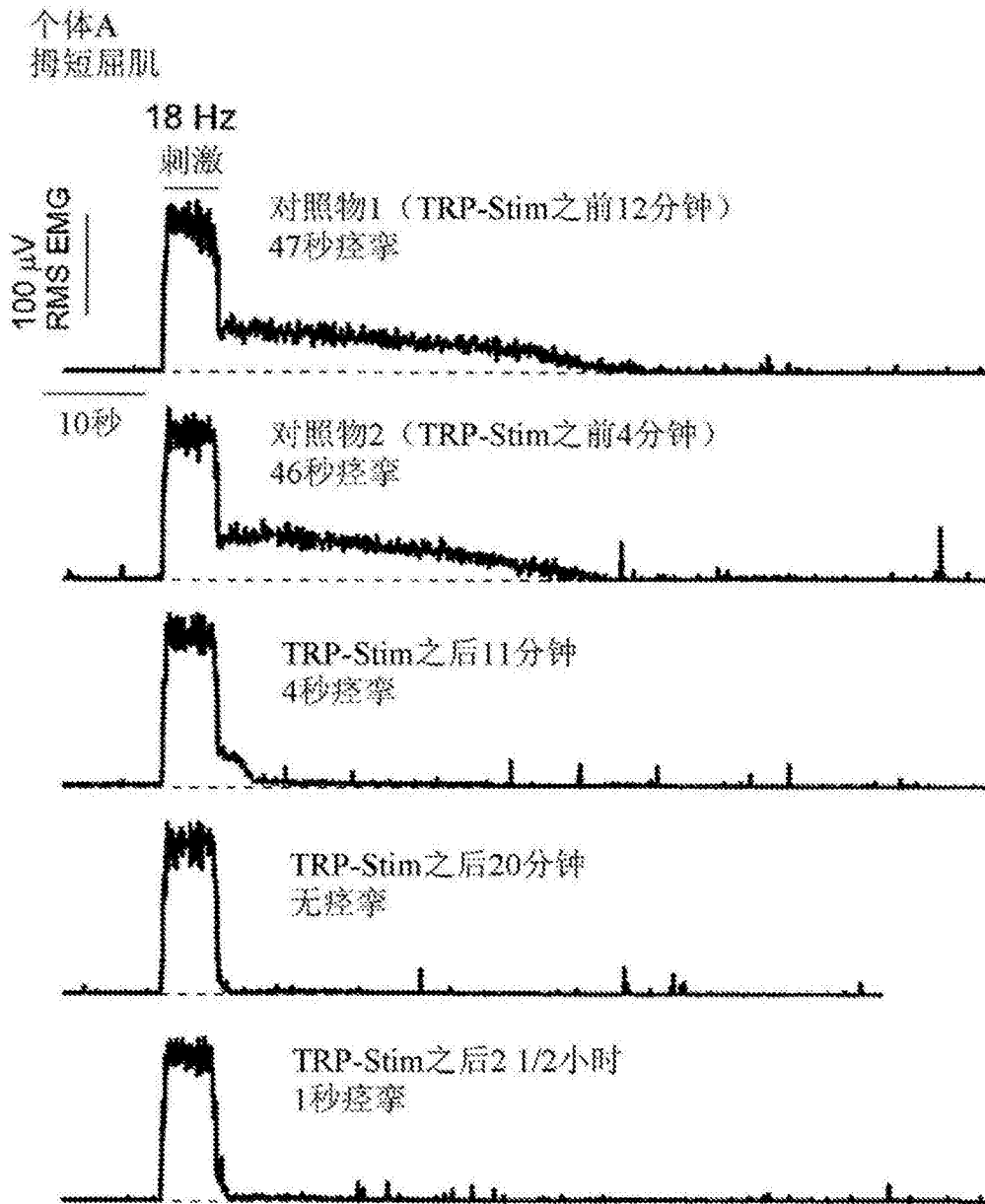


图2

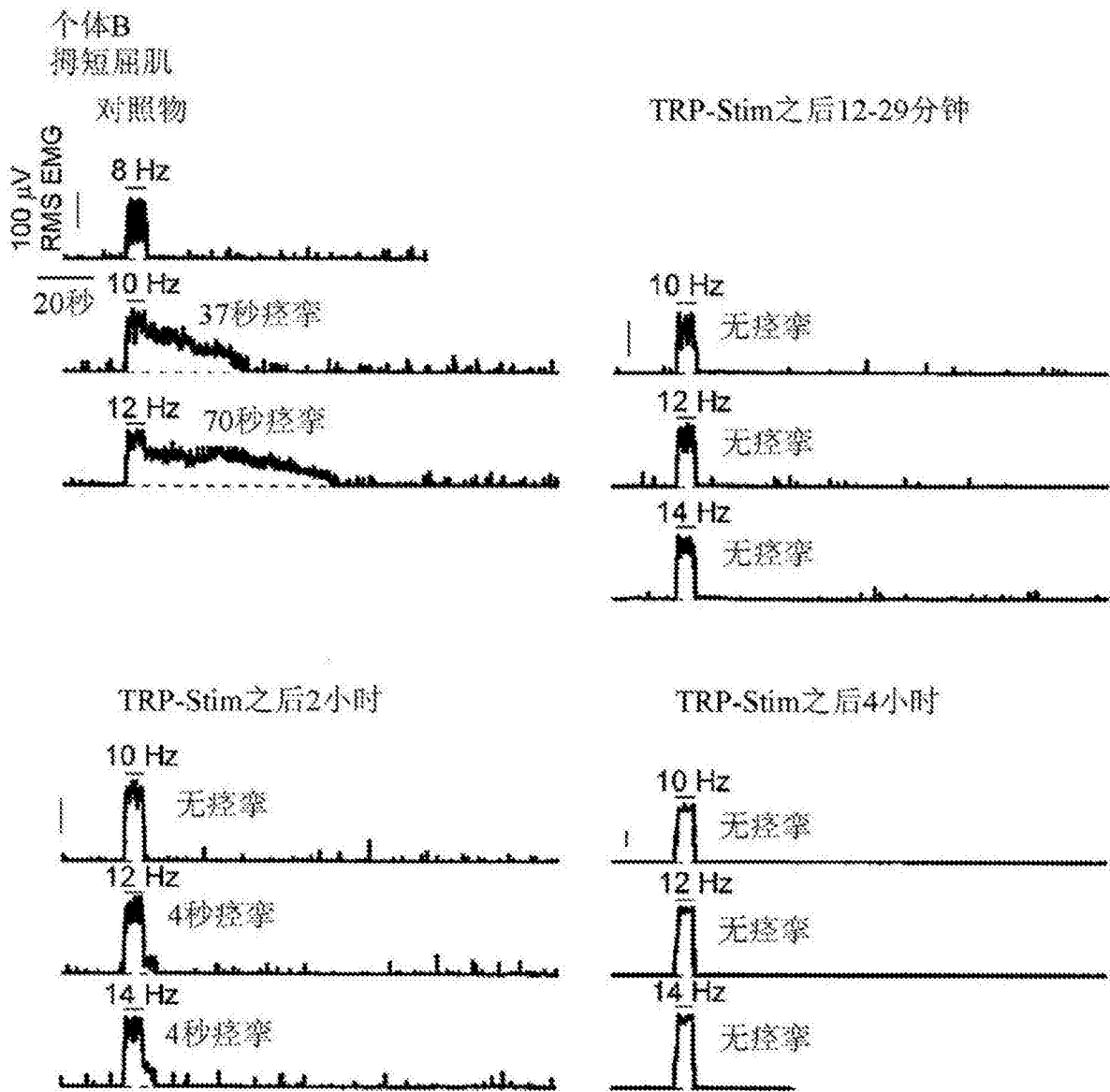


图3

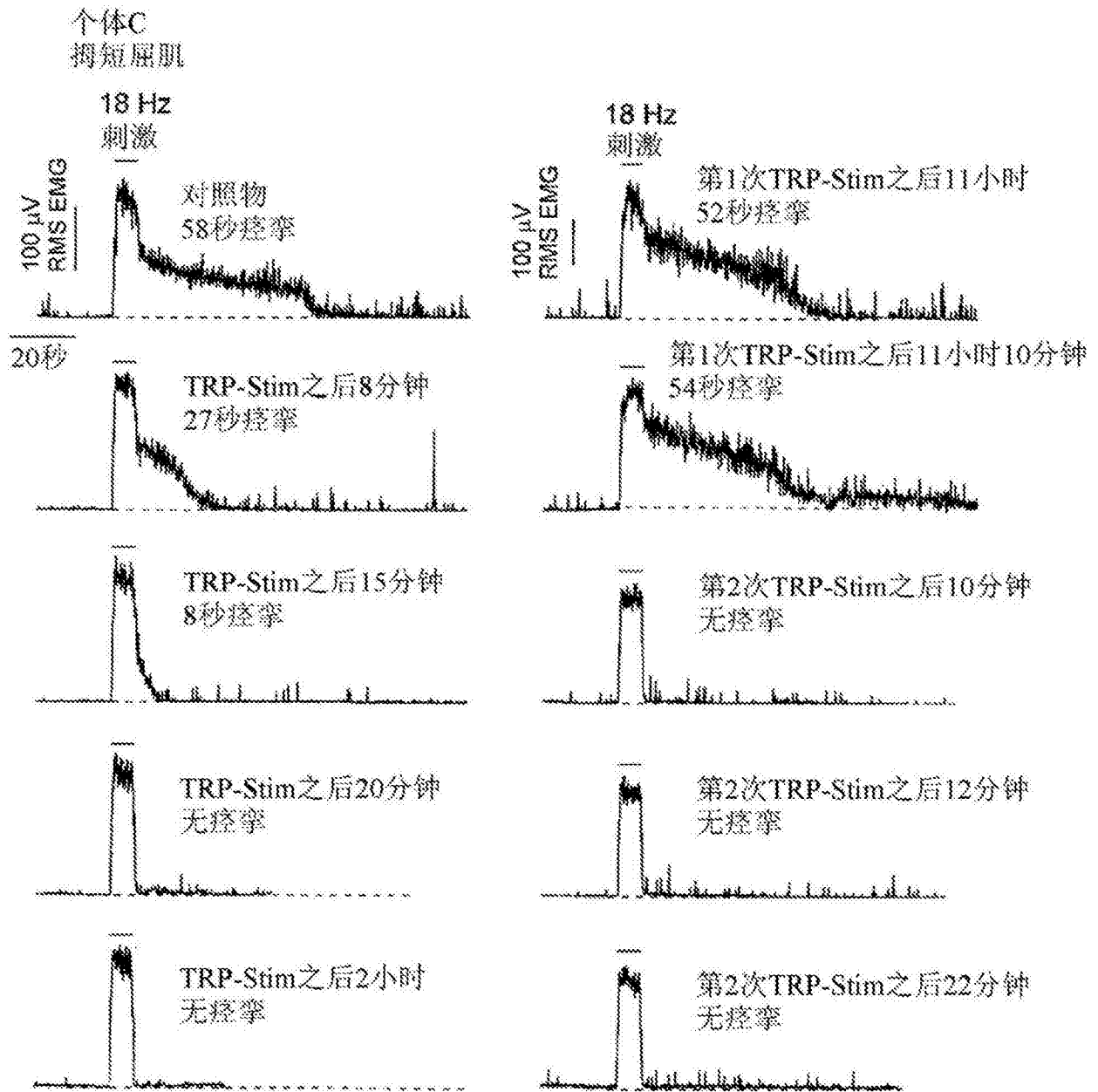


图4

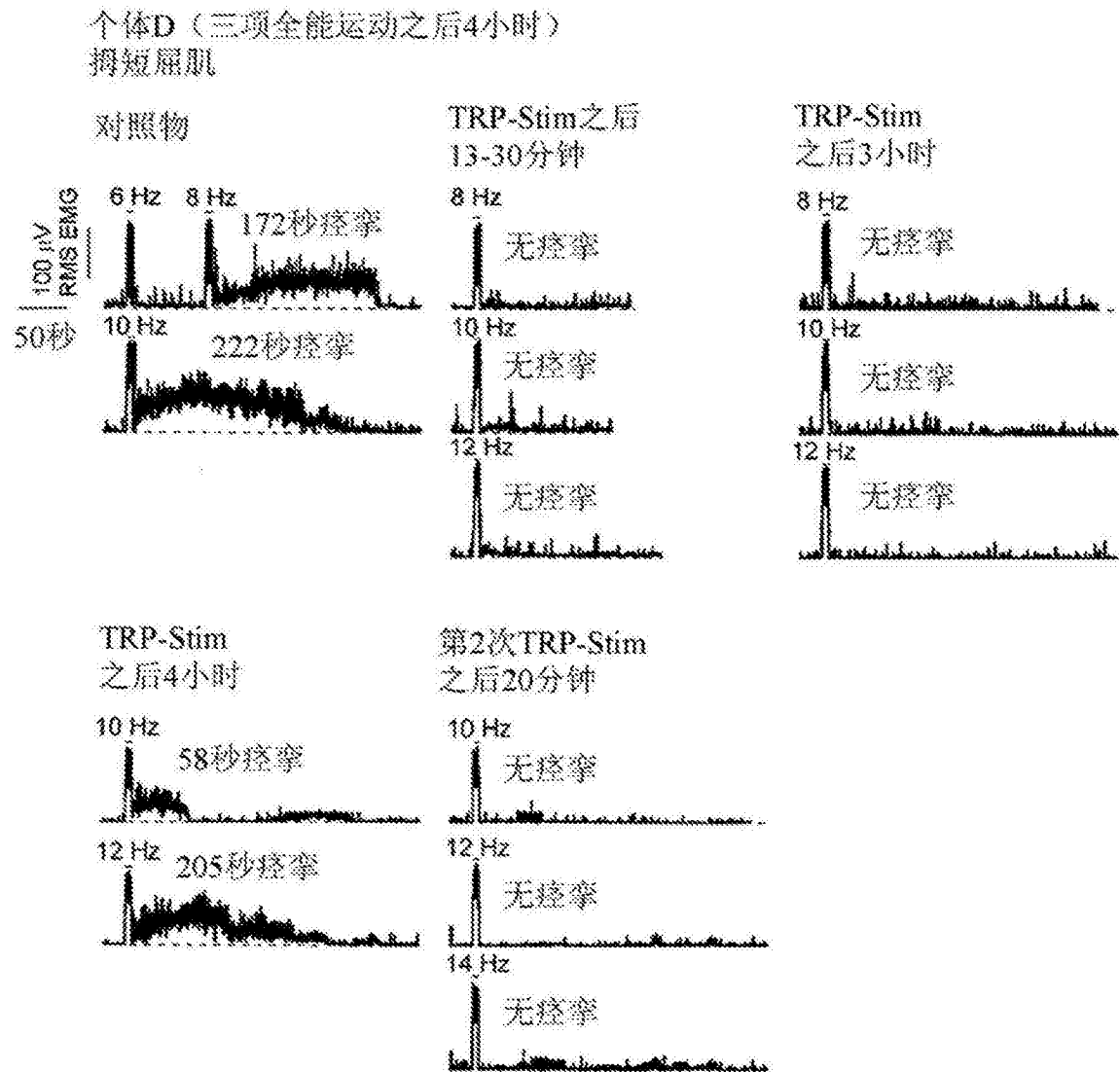


图5

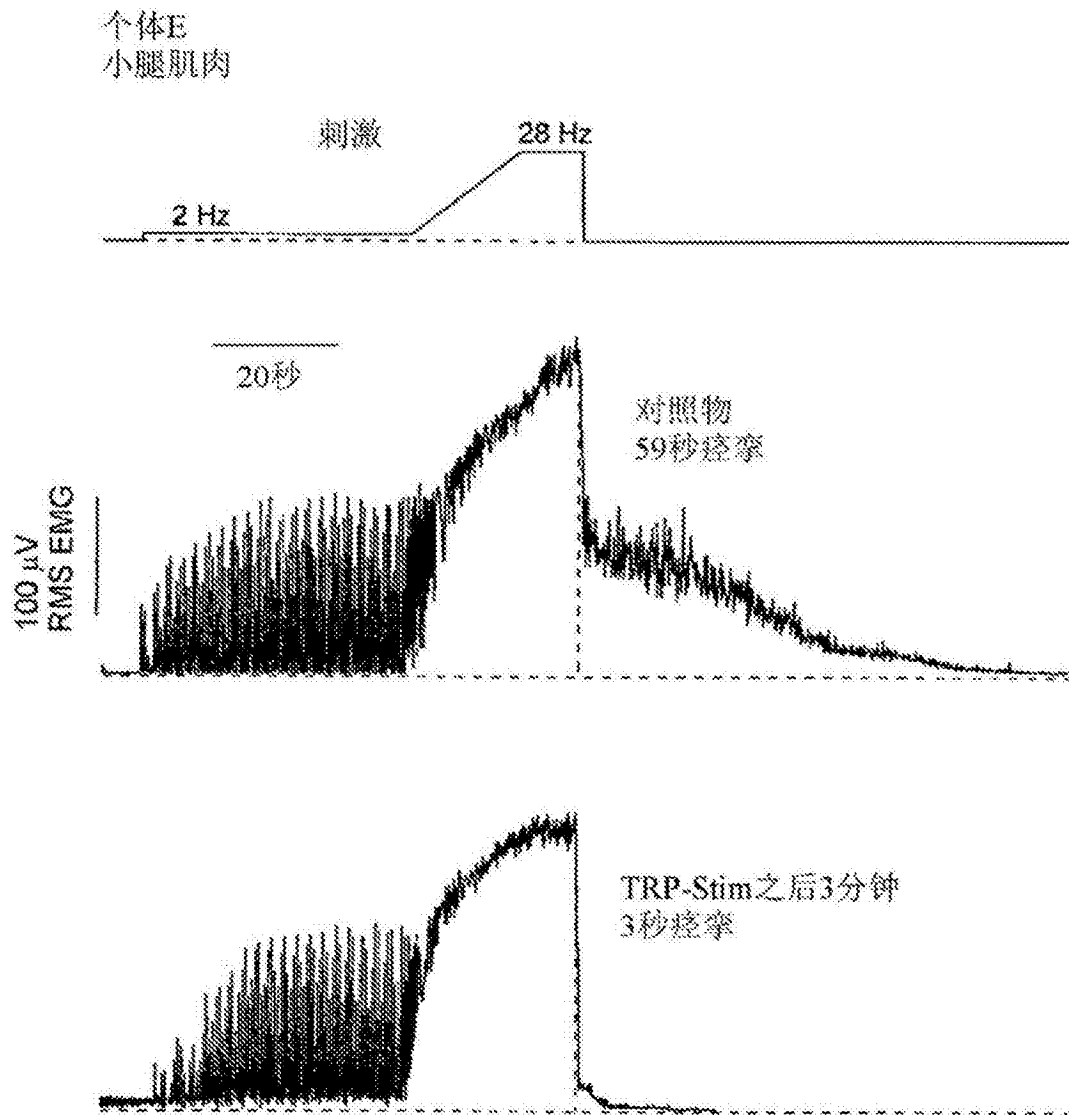


图6

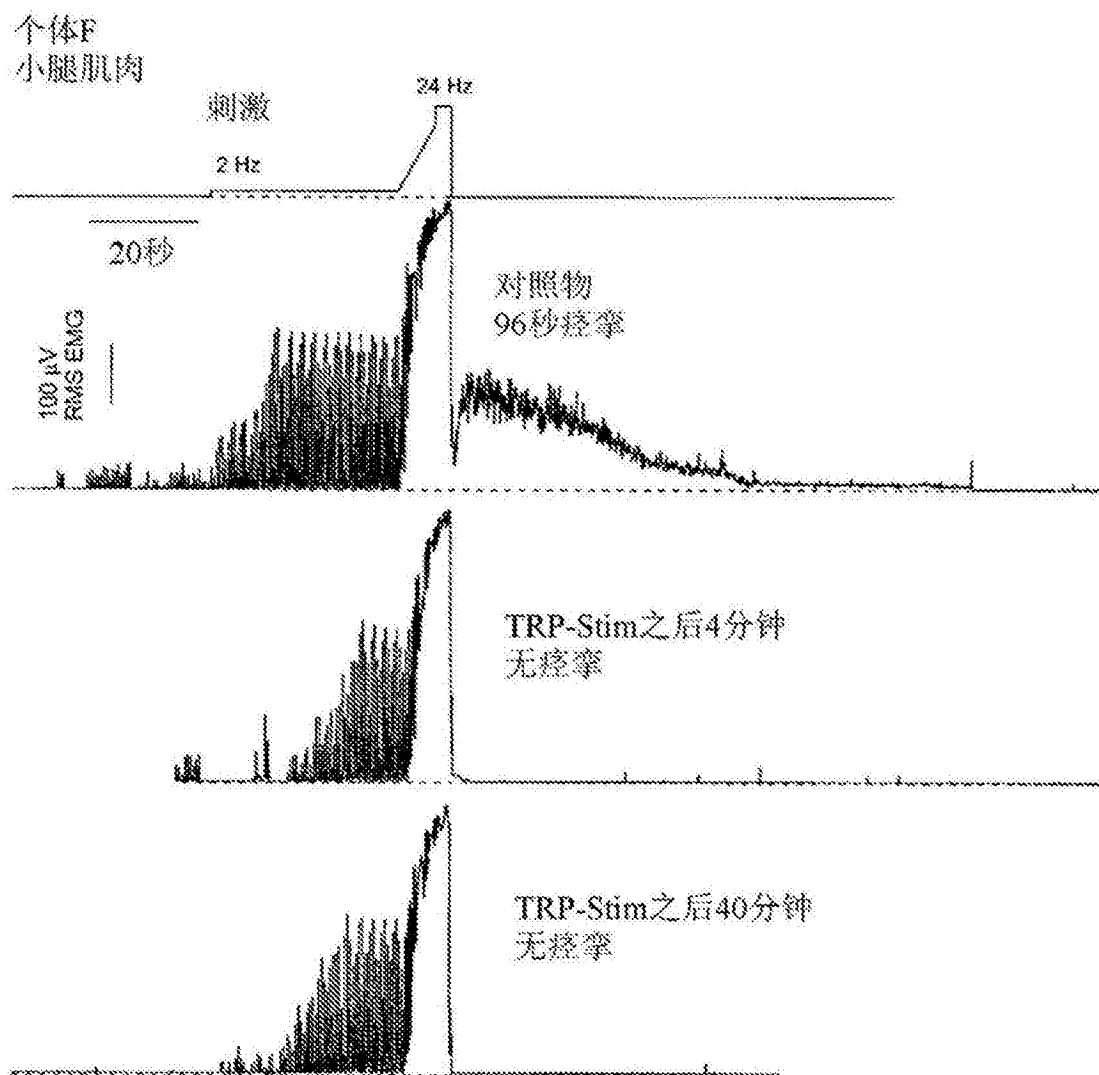


图7

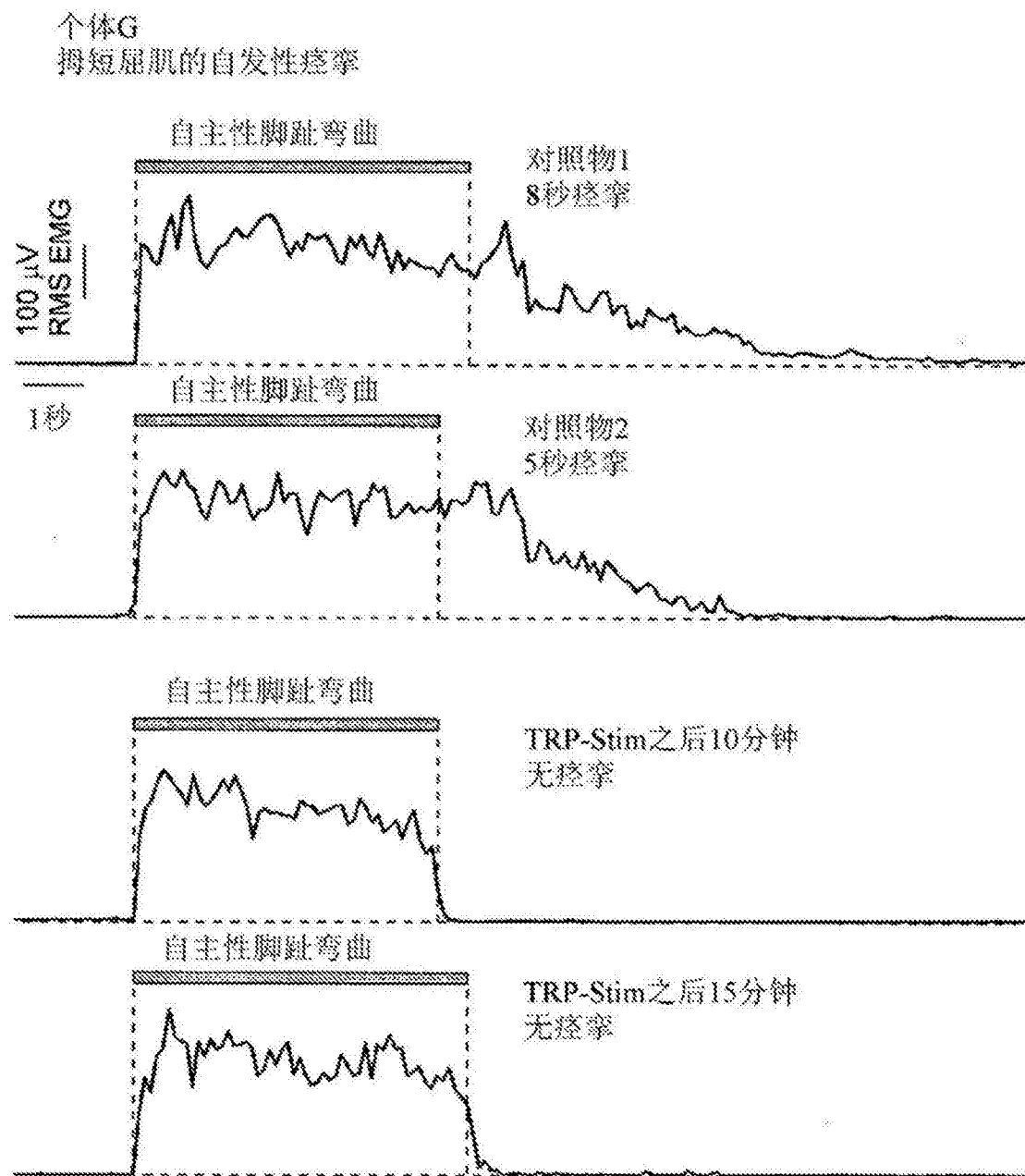


图8