



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105324108 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201480026815. 5

(22) 申请日 2014. 03. 11

(30) 优先权数据

13/793767 2013. 03. 11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/023748 2014. 03. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/164904 EN 2014. 10. 09

(71) 申请人 优势医疗公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 R. L. 麦克唐纳

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 赵胜宝 徐厚才

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

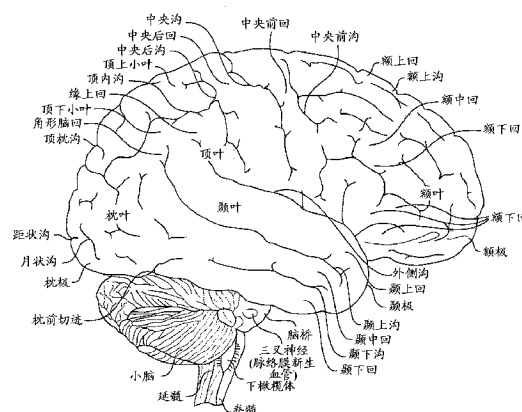
权利要求书5页 说明书131页 附图22页

(54) 发明名称

治疗动脉瘤性蛛网膜下出血并发症的组合物及其用途

(57) 摘要

本文描述的发明提供一种方法,所述方法用于在哺乳动物中治疗处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔脑动脉的中断,这种方法采用流动性持续释放颗粒组合物减少至少一种与脑损伤有关的迟发性并发症的体征或症状。



1. 一种用于在人受试者中治疗至少一个由于蛛网膜下出血 (SAH) 处于中断风险下的脑动脉的方法, 所述方法包括:

a) 提供一种流动性颗粒组合物, 该组合物包含:

(i) 包含多个大小均匀分布的粒子和治疗量的治疗剂的微粒制剂;

(ii) 和药用载体;

所述流动性颗粒药用组合物的特征在于:

治疗剂的分散遍及每个粒子、治疗剂吸附到每个粒子上、或者治疗剂存在于用包衣包围的每个粒子的芯中;

治疗剂自组合物持续释放;

作为分散体, 经注射局部递送后, 其在至少一个处于与脑损伤有关的迟发性并发症的风险下的脑动脉周围的流动性;

以下释放特性:

(1) 在 6 天-14 天内释放约 50%-100% 的第一治疗剂;

(2) 在释放时, 血浆中第一治疗剂的浓度 (血浆 $-C_{av}$) 小于约 30-40 ng/mL; 和

(3) 在释放时, 脑脊液 (CSF) 中第一治疗剂的浓度 (CSF- C_{av}) 为至少约 5 ng/mL- 约 5000 ng/mL; 和

有效减少迟发性并发症的体征或症状而没有以造成不必要副作用的量进入体循环的局部治疗作用,

和

b) 经注射装置, 向最接近处于中断风险下的脑动脉的池囊中的蛛网膜下腔脑池内;

脑室内; 或

鞘内;

局部给予流动性颗粒组合物,

以便接触至少一个由于蛛网膜下出血处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉,

其中脑动脉的中断与至少一种迟发性并发症有关。

2. 权利要求 1 的方法, 其中与脑动脉中断有关的所述迟发性并发症为血管造影性血管痉挛、多个微血栓栓塞、皮层扩散性缺血或迟发性脑缺血 (DCI) 中的至少一种。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所述脑动脉为大脑前动脉、大脑中动脉、颈内动脉、基底脑动脉、椎脑动脉或其组合。

4. 权利要求 1 的方法, 其中每个微粒具有约 40 μm - 约 100 μm 的粒度。

5. 权利要求 4 的方法, 其中平均粒度分布为约 70 μm 。

6. 权利要求 1 的方法, 其中每个微粒加载至少 65% (wt/wt) 的至少一种第一治疗剂, 其中所述治疗剂为钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位 (TRP) 蛋白拮抗剂或其组合。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述钙通道拮抗剂选自 L- 型电压依赖性钙通道抑制剂、R- 型电压依赖性钙通道抑制剂、N- 型电压依赖性钙通道抑制剂、P/Q- 型电压依赖性钙通道抑制剂、T- 型电压依赖性钙通道抑制剂或其组合。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述 L- 型电压依赖性钙通道抑制剂为选自以下的二氢吡啶类: 氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、非洛地平、伊

拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平或其组合。

9. 权利要求 8 的方法,其中所述二氢吡啶为尼莫地平。

10. 权利要求 1 的方法,其中所述药用载体包含按重量计 0%-5% 的透明质酸或其衍生物,其中所述透明质酸具有约 500 kDa 的平均分子量。

11. 权利要求 1 的方法,其中所述注射装置为针、插管、导管或其组合。

12. 权利要求 1 的方法,其中当脑池内给予时,所述流动性颗粒药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 100 cP- 约 1000 cp。

13. 权利要求 1 的方法,其中当脑室内给予时,所述流动性颗粒药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5 cP- 约 50 cp。

14. 权利要求 1 的方法,其中当鞘内给予脊髓蛛网膜下腔时,所述流动性颗粒药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5 cP- 约 50 cp。

15. 权利要求 1 的方法,其中当脑池内给予时,所述治疗剂的最大耐受剂量为 40 mg- 约 1000 mg。

16. 权利要求 1 的方法,其中当脑室内给予时,所述治疗剂的最大耐受剂量为 40 mg- 约 1000 mg。

17. 权利要求 1 的方法,其中当鞘内给予时,所述治疗剂的最大耐受剂量为 40 mg- 约 1000 mg。

18. 权利要求 1 的方法,其中所述脑室为侧脑室、第三脑室、第四脑室或其组合。

19. 权利要求 1 的方法,其中所述脑池为颈动脉池、视交叉池、侧裂池、半球间池、环池、大脑脚池、脚间池、桥脑前池、侧髓池、小脑延髓池或其组合。

20. 权利要求 1 的方法,其中所述颗粒制剂包含毫微微粒子、微微粒子、微米粒子或纳米粒子。

21. 权利要求 1 的方法,其中所述微粒制剂的每个粒子为微米粒子。

22. 权利要求 21 的方法,其中每个微米粒子包含基质。

23. 权利要求 22 的方法,其中所述基质包含可生物降解聚合物。

24. 权利要求 23 的方法,其中所述可生物降解聚合物为聚(丙交酯-共聚-乙交酯)(PLGA) 聚合物,其中丙交酯与乙交酯比例为 65:35 或 50:50。

25. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体包含基质。

26. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体包含纳米粒子。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述治疗剂分散遍及纳米粒子、吸附到纳米粒子中、在用包衣包围的纳米粒子芯中、或其组合。

28. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为缓慢释放载体。

29. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为局部释放载体。

30. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为储库释放载体。

31. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为延迟释放载体。

32. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为长期释放载体。

33. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体包含水性通道。

34. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为两相释放载体。

35. 权利要求 1 的方法,其中所述药学上可接受的载体为延长释放载体。

36. 权利要求 1 的方法,其中血浆中所述治疗剂的浓度(血浆- C_{av})在给予后至少 4 天为 0.200 ng/ml/天-30 mg/ml/天。

37. 权利要求 1 的方法,其中血浆中所述治疗剂的浓度(血浆- C_{av})在给予后至少 14 天为少于 5 ng/ml/天。

38. 权利要求 1 的方法,其中脑脊液(CSF)中所述治疗剂的浓度(CSF- C_{av})在给予后至少 14 天为 5 ng/ml/天-30 mg/ml/天。

39. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗量的治疗剂有效减小处于中断风险下的脑动脉的血管造影直径,使得至少一个脑动脉的血管造影直径与基线相比较的百分比变化小于 50%。

40. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗量的治疗剂在蛛网膜下出血(SAH)的症状发作 14 天内有效降低迟发性脑缺血(DCI)的发生率。

41. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗量的治疗剂在蛛网膜下出血(SAH)的症状发作 30 天内有效降低基于 CT 的迟发性脑梗塞的发生率。

42. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗量的治疗剂有效降低迟发性脑缺血的发生率。

43. 权利要求 42 的方法,其中迟发性脑缺血的发生率可评价为基于修改的格拉斯哥昏迷评分减少至少 2 分或基于简化的国立卫生研究院卒中量表增加至少 2 分,持续至少 2 小时。

44. 权利要求 1 的方法,其中所述治疗量的治疗剂有效减少对抢救治疗的需要。

45. 流动性颗粒组合物在制备用于在人受试者中治疗至少一个由于蛛网膜下出血(SAH)处于中断风险下的脑动脉的药物中的用途,其中所述脑动脉的中断与至少一种迟发性并发症有关,所述流动性颗粒组合物包含:

(i) 用于经注射装置向给予部位局部递送的微粒制剂,所述制剂包含多个大小均匀分布的粒子和治疗量的治疗剂;

(ii) 和药用载体;

所述药用组合物特征在于:

治疗剂的分散遍及每个微粒、治疗剂吸附到粒子上、或者治疗剂存在于用包衣包围的芯中;

治疗剂自组合物持续释放;

作为分散体,经注射局部递送后,其在至少一个处于与脑损伤有关的迟发性并发症的风险下的脑动脉周围的流动性;

所述流动性持续释放颗粒组合物的以下释放特性:

(1) 在 6 天-14 天内释放约 50%-100% 的第一治疗剂;

(2) 在释放时,血浆中第一治疗剂的浓度(血浆- C_{av})小于约 30-40 ng/mL;和

(3) 在释放时,脑脊液(CSF)中第一治疗剂的浓度(CSF- C_{av})为至少约 5 ng/mL-约 5000 ng/mL;

和

有效减少迟发性并发症的体征或症状而没有以造成不必要副作用的量进入体循环的局部治疗作用。

46. 权利要求 45 的用途,其中与脑动脉中断有关的所述迟发性并发症为血管造影性血管痉挛、多个微血栓栓塞、皮层扩散性缺血或迟发性脑缺血(DCI)中的至少一种。

47. 权利要求 45 的用途,其中所述脑动脉为大脑前动脉、大脑中动脉、颈内动脉、基底脑动脉、椎脑动脉或其组合。

48. 权利要求 45 的用途,其中每个微粒具有约 40 μm –约 100 μm 的粒度。

49. 权利要求 48 的用途,其中平均粒度分布为约 70 μm 。

50. 权利要求 45 的用途,其中每个微粒加载至少 65% (wt/wt) 的治疗剂,其中所述治疗剂为钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位 (TRP) 蛋白拮抗剂或其组合。

51. 权利要求 50 的用途,其中所述钙通道拮抗剂选自 L- 型电压依赖性钙通道抑制剂、R- 型电压依赖性钙通道抑制剂、N- 型电压依赖性钙通道抑制剂、P/Q- 型电压依赖性钙通道抑制剂、T- 型电压依赖性钙通道抑制剂或其组合。

52. 权利要求 51 的用途,其中所述 L- 型电压依赖性钙通道抑制剂为选自以下的二氢吡啶类:氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平或其组合。

53. 权利要求 52 的用途,其中所述二氢吡啶为尼莫地平。

54. 权利要求 45 的用途,其中所述药用载体包含按重量计 0%–5% 的透明质酸或其衍生物,其中所述透明质酸具有约 500 kDa 的平均分子量。

55. 权利要求 45 的用途,其中所述注射装置为针、插管、导管或其组合。

56. 权利要求 45 的用途,其中当脑池内给予时,所述流动性药用组合物在 20°C 下的粘度为约 100 cP–约 1000 cp。

57. 权利要求 45 的用途,其中当脑室内给予时,所述流动性药用组合物在 20°C 下的粘度为约 0.5 cP–约 50 cp。

58. 权利要求 45 的用途,其中当鞘内给予脊髓蛛网膜下腔时,所述流动性药用组合物在 20°C 下的粘度为约 0.5 cP–约 50 cp。

59. 权利要求 45 的用途,其中当脑池内给予时,所述治疗剂的最大耐受剂量为 40 mg–约 1000 mg。

60. 权利要求 45 的用途,其中当脑室内给予时,所述治疗剂的最大耐受剂量为 40 mg–约 1000 mg。

61. 权利要求 45 的用途,其中当鞘内给予时,所述治疗剂的最大耐受剂量为 40 mg–约 1000 mg。

62. 权利要求 45 的用途,其中所述给予部位为侧脑室、第三脑室、第四脑室或其组合。

63. 权利要求 45 的用途,其中所述给予部位为选自颈动脉池、视交叉池、侧裂池、半球间池、环池、大脑脚池、脚间池、桥脑前池、侧髓池、小脑延髓池的脑池或其组合。

64. 权利要求 45 的用途,其中所述颗粒制剂包含毫微微粒子、微微粒子、微米粒子或纳米粒子。

65. 权利要求 45 的用途,其中所述微粒制剂的每个粒子为微米粒子。

66. 权利要求 65 的用途,其中每个微粒包含基质。

67. 权利要求 66 的用途,其中所述基质包含可生物降解聚合物。

68. 权利要求 67 的用途,其中所述可生物降解聚合物为聚(丙交酯-共聚-乙交酯)(PLGA) 聚合物,其中丙交酯与乙交酯比例为 65:35 或 50:50。

69. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体包含基质。

70. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体包含纳米粒子。

71. 权利要求 70 的用途,其中所述治疗剂分散遍及纳米粒子、吸附到纳米粒子中、在用包衣包围的纳米粒子芯中、或其组合。

72. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为缓慢释放载体。

73. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为局部释放载体。

74. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为储库释放载体。

75. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为延迟释放载体。

76. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为长期释放载体。

77. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体包含水性通道。

78. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为两相释放载体。

79. 权利要求 45 的用途,其中所述药学上可接受的载体为延长释放载体。

80. 权利要求 45 的用途,其中血浆中所述治疗剂的浓度(血浆- C_{av})在给予后至少 4 天为 0.200 ng/ml/天-30 mg/ml/天。

81. 权利要求 45 的用途,其中血浆中所述治疗剂的浓度(血浆- C_{av})在给予后至少 14 天为少于 5 ng/ml/天。

82. 权利要求 45 的用途,其中脑脊液(CSF)中所述治疗剂的浓度(CSF- C_{av})在给予后至少 14 天为 5 ng/ml/天-30 mg/ml/天。

83. 权利要求 45 的用途,其中所述治疗量的治疗剂有效减小处于中断风险下的脑动脉的血管造影直径,使得至少一个脑动脉的血管造影直径与基线相比较的百分比变化小于 50%。

84. 权利要求 45 的用途,其中所述治疗量的治疗剂在蛛网膜下出血(SAH)的症状发作 14 天内有效降低迟发性脑缺血(DCI)的发生率。

85. 权利要求 45 的用途,其中所述治疗量的治疗剂在蛛网膜下出血(SAH)的症状发作 30 天内有效降低基于 CT 的迟发性脑梗塞的发生率。

86. 权利要求 45 的用途,其中所述治疗量的治疗剂有效降低迟发性脑缺血的发生率。

87. 权利要求 86 的用途,其中迟发性脑缺血的发生率可评价为基于修改的格拉斯哥昏迷评分减少至少 2 分或基于简化的国立卫生研究院卒中量表增加至少 2 分,持续至少 2 小时。

88. 权利要求 45 的用途,其中所述治疗量的治疗剂有效减少对抢救治疗的需要。

治疗动脉瘤性蛛网膜下出血并发症的组合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请权利要求 2013 年 3 月 11 日递交的美国非临时申请序列号 13/793767 的优先权,其整个公开通过参照结合到本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及一种用于向脑动脉局部递送治疗剂的系统,以预防或减少由疾病、障碍、病症或损伤造成的蛛网膜下出血 (SAH) 的不良后果的发生率或严重性。

[0004] 发明背景

[0005] 1. 中枢神经系统

[0006] 中枢神经系统为具有 7 个主要部分 (脊髓、延髓、脑桥、小脑、中脑、间脑和大脑两半球) 的两侧和基本上对称的结构。图 1 显示来自斯特德曼医学词典 (Stedman's Medical Dictionary), 第 27 版, A7 板 7 (2000) 的人脑侧视图。

[0007] 脊髓, 中枢神经系统的最尾部分, 接收并处理来自肢体和躯干的皮肤、关节和肌肉的感觉信息, 并控制肢体和躯干的运动。其被细分为颈、胸、腰椎和骶区。脊髓继续吻合脑干, 脑干包括髓质、脑桥和中脑。脑干接收来自头部的皮肤和肌肉的感觉信息, 并为头部肌肉提供运动控制。其也向大脑传递来自脊髓的信息和向脊髓传递来自大脑的信息, 并通过网状结构调节唤醒和意识的水平。脑干含有几个细胞体的集合, 颅神经核。其中一些接收来自头部的皮肤和肌肉的信息, 其它的控制向脸部、颈部和眼睛肌肉的运动输出。还有一些专门用于来自特殊感觉 (听觉、平衡和味觉) 的信息。(Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第 4 版, 第 8 页, 2000)。

[0008] 延髓, 其位于直接吻合脊髓, 包括几个负责至关重要的自主神经功能比如消化、呼吸和心率控制的中心 (Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第 4 版, 第 8 页, 2000)。

[0009] 脑桥, 其位于吻合髓质, 向小脑传递来自大脑半球的关于运动的信息 (Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第 4 版, 第 8 页, 2000)。

[0010] 小脑位于脑桥后面, 并通过称为茎的几个主要纤维束连接于脑干。小脑调节运动的力量和范围, 并参与运动技能的学习。其也有助于学习和认知 (Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第 4 版, 第 8 页, 2000)。

[0011] 中脑, 其位于吻合脑桥, 控制许多感觉和运动功能, 包括眼球运动以及视觉和听觉反射的协调 (Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第 4 版, 第 8 页, 2000)。

[0012] 间脑位于吻合中脑, 并含有两个结构。一个是丘脑, 处理来自中枢神经系统的其余部分到达大脑皮层的大部分信息, 并参与包括运动控制、自主神经功能和认知在内的其它功能。另一个是下丘脑, 调节自主神经、内分泌和内脏功能 (Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第 4 版, 第 8 页, 2000)。

[0013] 大脑半球包括严重起皱的外层、大脑皮层和处于深处的灰质结构 - 基底神经节

(其参与调节运动操作)、海马(其涉及学习和记忆存储方面)、以及杏仁核(其协调情绪状态的自主神经和内分泌反应)(Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第4版, 第8页, 2000)。

[0014] 大脑皮层分为四个叶:额叶、顶叶、颞叶和枕叶。大脑半球的表面含有许多沟或槽,称为裂隙和沟槽。位于这些凹槽之间的脑部分称为褶皱或脑回。侧脑裂(西尔维厄斯氏裂(fissure of Sylvius))分开颞叶与额叶。中央沟(中央沟(Rolandic sulcus))分开额叶与顶叶(Kandel, E. et al., 神经科学原理 (Principles of Neural Science), 第4版, 第8页, 2000)。

[0015] 1.1. 大脑、脊髓及其空间的脑脊膜

[0016] 脑脊膜,三个围封并保护大脑和脊髓的截然不同的结缔组织膜,称为(从外层到内层)硬脑膜、蛛网膜和软脑膜。图2显示人脑的说明性矢状视图(J. G. Chusid, 相关的神经解剖学和功能性神经学 (Correlative Neuroanatomy&Functional Neurology), 第18版, 第46页, 1982)。脑脊膜与三个空间或潜在空间(硬膜外潜在空间、硬膜下潜在空间和蛛网膜下腔)有关。图3为在蛛网膜和软脑膜的外细胞层之间覆盖大脑和蛛网膜下腔(SAS)的三个脑脊膜层的截面图。(Haines, D. E., Anatomical Record 230:3-21, 1991)。图4为描绘脑脊膜及其包围脊髓的空间的示意图。(Kulkarni, N. V., “学生临床解剖学:解决问题的方法 (Clinical anatomy for students:problem solving approach),”Jaypee 兄弟医学出版商(P)有限公司 (Jaypee Brothers Medical Publishers(P)Ltd.), 新德里, 第348-349页 (2006))。

[0017] 硬膜外腔为脊髓中的生理空间,其通常在大脑中不存在,但是其可应对动脉出血而形成,导致血液在颅骨和硬脑膜之间积聚(硬膜外出血或硬膜外血肿)。(Schuenke, M. 等, “蒂米阿特拉斯的解剖学:头部与神经解剖学 (Thieme Atlas of Anatomy:Head and Neuroanatomy),”Georg Thieme Verlag, 德国 (Germany), 第191页 (2007);斯特德曼医学词典 (Stedman's Medical Dictionary), 利平科特 (Lippincott), 威廉姆斯 & 威尔金斯 (Williams&Wilkins), 第27版 (2000))。在脊髓,硬膜外腔指的是硬脑膜与椎管衬里之间的空间。脊髓硬膜外腔含有疏松蜂窝组织、椎内静脉丛、脊神经根、脊柱区域动脉分支、脊神经脑脊膜返支和半流体脂肪。通常在硬膜外腔给予麻醉剂,用于与外科手术相关的疼痛处置,以麻痹穿过该腔的脊神经。(Kulkarni, N. V., “学生临床解剖学:解决问题的方法 (Clinical anatomy for students:problem solving approach)”Jaypee 兄弟医学出版商(P)有限公司 (Jaypee Brothers Medical Publishers(P)Ltd.), 新德里, 第348-349页 (2006))。

[0018] 硬膜下腔指的是自硬脑膜向蛛网膜延伸的潜在空间。其可由于桥静脉的血液外渗而形成,这人为地打开硬脑膜的脑脊膜层与蛛网膜的上层之间的硬膜下腔(硬膜下血肿或硬膜下出血)。(Schuenke, M. 等, “蒂米阿特拉斯的解剖学:头部与神经解剖学 (Thieme Atlas of Anatomy:Head and Neuroanatomy),”Georg Thieme Verlag, 德国 (Germany), 第191页 (2007);斯特德曼医学词典 (Stedman's Medical Dictionary), 利平科特 (Lippincott), 威廉姆斯 & 威尔金斯 (Williams&Wilkins), 第27版 (2000))。

[0019] 蛛网膜下腔(SAS)或蛛网膜下腔指的是位于蛛网膜和软脑膜之间的生理正常空间。其填充有脑脊液(CSF)并有血管穿过。(参见标题为1.1.3.“蛛网膜下腔(Subarachnoid

Cavity)”和“蛛网膜下池 (Subarachnoid Cisternae))”的部分)。自发性蛛网膜下腔出血 (蛛网膜下出血) 通常是由于动脉瘤的动脉出血, 尽管其也可能由于外伤而发生。(参见以下标题为“蛛网膜下出血 (Subarachnoid hemorrhage)”的部分 3)。脊髓中的蛛网膜下腔直到其扩展超出的脊髓下端具有均匀的大小。(Kulkarni, N. V., “学生临床解剖学: 解决问题的方法 (Clinical anatomy for students: problem solving approach),” Jaypee 兄弟医学出版商 (P) 有限公司 (Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.), 新德里, 第 348-349 页 (2006))。

[0020] 1.1.1. 硬脑膜

[0021] 硬脑膜向内长出四个突起, 把颅腔分成一系列自由连通的腔室, 并进一步为大脑的不同部分提供保护。硬脑膜为一种覆盖大脑和脊髓的致密纤维结构。其具有内脑膜和外骨膜或骨内膜层。大脑上的硬膜层通常是融合的, 除了当它们单独为静脉窦提供空间和当内层在大脑部分之间形成隔膜时。外层牢固地附着于颅骨的内表面, 并向骨内本身长出血管和纤维状延伸。在枕骨大孔的边缘周围 (颅底的大开口形成从颅腔到脊髓腔的通道), 其紧密地附着于骨头, 并与硬脊膜连续。

[0022] 颅硬膜由以扁平的薄层排列的成纤维细胞、丰富的细胞外胶原蛋白和一些弹性纤维组成, 其由腔隙性空间和血管不完全地分为两层: 紧密连接在一起的内部 (脑脊膜) 层和外部 (骨内膜) 层, 除了在某些情况下, 当它们单独形成用于静脉血通道的窦或者在大脑的各部分之间形成间隔。硬脑膜的外表面为粗糙和有原纤维的 (由纤维组成), 并紧密附着于骨的内表面, 这种粘附在颅缝 (颅骨或头盖骨之间的非动关节) 对面是最明显的。骨内膜层为颅骨的内部骨膜, 并含有用于其供给的血管。脑脊膜层通过一层称为硬脑膜边缘细胞的独特细长的、扁平的成纤维细胞排列在其内表面上。该层没有胶原蛋白, 并且细胞没有通过细胞连接来连接。它们通常通过充有无定形非丝状材料的细胞外隙分开。脑脊膜层进一步包含两个薄层: 紧密的薄层和松散的薄层; 前者通常含有致密的纤维组织和少量血管, 但是后者含有一些血管。

[0023] 通过复制膜的内 (或脑脊膜) 层形成伸入颅腔的颅硬膜突起。这些突起包括: (1) 大脑镰, (2) 小脑幕, (3) 小脑镰, 和 (4) 鞍膈。

[0024] 大脑镰是一个具有镰状形式的强大的、拱形突起, 其沿大脑两半球之间的大脑纵裂垂直向下。其前面狭窄, 其中其在鸡冠 (筛骨的三角形中线突起) 附着于筛骨 (在颅底和鼻根的骨); 和后面宽, 其中其与小脑幕 (覆盖小脑上表面的硬脑膜拱形褶皱) 的上表面连接。其上缘是凸的, 并在中线附着于颅骨的内表面, 远至枕内隆凸; 其含有上矢状窦。其下缘是自由和凹的, 并含有下矢状窦。

[0025] 小脑幕为一个拱形薄层, 中间升高, 并向四周倾斜向下。其覆盖小脑的上表面, 并支撑大脑的枕叶。其前缘是自由和凹的, 并且邻接大的椭圆形开口 (幕切迹), 用于传输大脑脚 (大量的皮层神经纤维束在中线的每一侧纵向越过中脑的腹侧面) 以及提升感觉和自主神经纤维及其它纤维束。小脑幕在后面通过其凸出缘附着于枕骨内表面上的横嵴, 并在那里围封横窦; 并且, 在前面, 附着于两侧颞骨岩部的上角, 围封岩上窦。在颞骨岩部的顶端, 自由和附着的边缘相遇, 并互相交叉, 继续向前分别固定于前、后床突。大脑镰的后缘附着于其上表面的中线。直窦位于大脑镰和小脑幕的交界处。

[0026] 小脑镰为一个分开两个小脑半球的硬脑膜的小三角形突起。其基底在上面附着于

小脑幕的下和后部；并且其后缘附着于枕骨内表面上垂直嵴的下部。当其下降时，其有时分为两个较小的褶皱，在枕骨大孔的侧面消失。

[0027] 鞍膈为小圆形水平褶皱，其以蝶鞍（颅骨的蝶骨上表面的鞍状突起，位于颅中窝，并把它分成两半）遮盖，并且几乎完全覆盖脑下垂体（脑下垂体）；可变大小的中央开口传输漏斗状器官（把脑下垂体连接至大脑底部的下丘脑的漏斗状延伸）。

[0028] 硬脑膜的动脉有很多。筛骨前后动脉和颈内动脉的脑膜支、以及来自脑膜中动脉的分支供给颅前窝的硬脑膜。上颌内动脉的中脑膜动脉和副脑膜动脉、来自咽升动脉的分支（其通过破裂孔进入颅骨）、来自颈内动脉的分支和来自泪腺动脉的返支供给颅中窝的硬脑膜。来自枕动脉的脑膜支，一个通过颈静脉孔和另一个通过乳突孔进入颅骨；来自椎动脉的脑膜后动脉、来自咽升动脉的偶尔的脑膜支通过颈静脉孔和舌下神经管进入颅骨；和来自中脑膜动脉的分支供给颅后窝的硬脑膜。

[0029] 使来自颅硬膜的血液返回的静脉与板障静脉汇合或在各窦结束。许多脑膜静脉未向窦直接打开，但是通过一系列的壶腹（称为静脉陷窝）间接打开。这些壶腹存在于上矢状窦的两侧，尤其是靠近其中间部分，并且通常通过蛛网膜颗粒凹入；它们还存在于横窦和直窦附近。它们与下面的脑静脉以及与板障和导静脉连通。

[0030] 颅硬膜的神经为衍生于三叉神经、舌咽神经、迷走神经、第二和第三脊髓、蝶腭、耳和颈上神经节的纤维，并供给无髓鞘和有髓鞘的感觉和自主神经纤维。

[0031] 1.1.2. 蛛网膜

[0032] 中间脑膜层（蛛网膜）为位于软脑膜和硬脑膜之间的精致的无血管膜。其通过硬膜下腔与上覆的硬脑膜和通过蛛网膜下腔与下层的软脑膜分开，其含有脑脊液。

[0033] 蛛网膜由低立方形间皮的外细胞层组成。有一个充有脑脊液并被小梁穿过的厚度可变的间皮及由胶原纤维和类似成纤维细胞的细胞组成的膜。内层和小梁被偏低型的立方形间皮覆盖，后者在某些地方变平成路面型，并在内部深层与软脑膜的细胞掺混。蛛网膜进一步含有衍生于三叉神经、面部和副颅神经的运动根的运动神经丛。

[0034] 颅部的脑蛛网（脑蛛网膜）松散地覆盖大脑，并且不浸入脑回（大脑表面升起的褶皱或隆起）之间的回间沟（大脑表面的凹陷或裂缝），也不浸入裂缝，除了纵向裂缝和几个其它较大的回间沟和裂缝以外。在大脑的上表面，蛛网膜是薄而透明的，其在基底较厚。其向着大脑的中央部分稍微不透明，此处其在脑桥前面两个颞叶之间延伸，以致在脑桥和大脑之间留下相当大的空间。

[0035] 蛛网膜包围颅和脊神经，并把它们围封在松散的鞘里直到其自颅骨的出口点。

[0036] 1.1.3. 蛛网膜下腔

[0037] 蛛网膜下腔或蛛网膜下空间为蛛网膜与软脑膜的外细胞层之间的空间，被由精致结缔组织的小梁和其中含有脑脊液的相互连通的通道组成的组织占据。这种腔在大脑半球的表面小；在每个脑回的顶峰，软脑膜和蛛网膜密切接触，但是在脑回之间的回间沟留下三角空间，其中存在蛛网膜下小梁组织，因为软脑膜浸入回间沟，而蛛网膜桥从脑回到脑回跨过它们。在大脑基底的某些部分，蛛网膜与软脑膜通过宽间隔分开，它们自由地相互连通并称为蛛网膜下池，这些池囊中的蛛网膜下组织不太丰富。

[0038] 蛛网膜下池（蛛网膜下池）

[0039] 小脑延髓池（枕池）在矢状切面为三角形的，并且由延髓与小脑半球下表面之间

的空间上的蛛网膜桥接造成,其在枕骨大孔的水平与脊髓的蛛网膜下腔连续。

[0040] 脑桥池为脑桥腹面上的相当大的空间。该空间含有基底动脉,并为具有脊髓蛛网膜下腔、和具有小脑延髓池的脑桥的连续尾部;在脑桥前面,它与脚间池连续。

[0041] 脚间池(底池)或基底池为其中蛛网膜在两个颞叶之间延伸的宽腔。它围封大脑脚和脚间窝中含有的结构,并含有韦利斯动脉环的一部分。在前面,脚间池跨过视交叉向前延伸,形成视交叉池,并进一步到胼胝体的上表面。蛛网膜从一个大脑半球延伸横跨到另一个紧接着的大脑镰独立缘的下面,并因此留下了其中含有大脑前动脉的空间。通过跨外侧裂的蛛网膜桥接在任何一个颞叶的前面形成大脑外侧窝池。这个腔含有大脑中动脉。大脑大静脉池占据胼胝体压部与小脑上表面之间的间隔,其在第三脑室的脉络组织层之间延伸,并含有大脑大静脉。蛛网膜下腔通过三个开口与大脑的一般脑室腔连通,一个为马让迪(氏)孔,在第四脑室顶下部的中线,其它两个(路施卡(氏)孔)在该脑室侧隐窝的末端,舌咽神经上根的后面。

[0042] 蛛网膜绒毛为突出通过硬脑膜的脑膜层并具有薄限膜的软膜-蛛网膜的簇状延长。穿透硬脑膜静脉窦并影响脑脊液向静脉系统转移的由无数蛛网膜绒毛组成的软膜-蛛网膜的簇状延长称为蛛网膜颗粒。

[0043] 蛛网膜绒毛代表硬脑膜通过蛛网膜的侵入,蛛网膜间皮细胞借以直接位于大的硬脑膜窦的血管内皮下面。每个绒毛由以下部分组成:(1)在内部是蛛网膜下组织的核心,通过窄蒂与一般蛛网膜下组织的网状组织连续,绒毛借以附着于蛛网膜;(2)包围该组织是一层蛛网膜,限制和围封蛛网膜下组织;(3)外部是腔隙的薄壁,通过潜在空间与蛛网膜分开,这种潜在空间对应于和与潜在的硬膜下腔连续;和(4)如果绒毛伸入矢状窦,它将被可能仅由内皮组成的大大减薄的窦壁覆盖。注入蛛网膜下腔的流体将找到其进入这些绒毛的方式。这种流体自绒毛进入它们伸入的静脉窦。

[0044] 1.1.4. 软脑膜

[0045] 软脑膜为一种应用于大脑和脊髓表面的薄结缔组织膜。供给大脑的血管穿过软脑膜进入大脑。软脑膜,在马让迪(氏)孔和两个路施卡(氏)孔与室管膜连续,当血管进入或离开神经系统时被所有这些血管穿孔,并因此被认为是不完整的膜。在血管周隙,软脑膜作为所述空间外表面的间皮衬里明显进入;自外部的不同距离,这些细胞变得无法识别和似乎缺少,而由神经胶质元素代替。血管周隙的内壁同样似乎由间皮细胞覆盖一定距离,反映当血管穿过蛛网膜下腔时来自这些血管通路的蛛网膜覆盖的血管。

[0046] 颅软膜(软脑膜;软脑膜)覆盖大脑的整个表面,浸在大脑回和小脑薄层之间,并凹入形成第三脑室的脉络组织、和侧脑室与第三脑室的脉络丛。当其越过第四脑室的顶部时,形成第四脑室的脉络组织和脉络丛。在小脑膜更精致,其深面的血管更短,并且其与皮质的关系不那么亲密。

[0047] 软脑膜形成颅神经的鞘。

[0048] 2. 脑循环

[0049] 图5、6、7和8显示脑血管的示意图。每个大脑半球由颈内动脉供给,颈内动脉源自下颌角下方的颈总动脉,通过颈动脉孔进入颅骨,穿过海绵窦,穿透硬脑膜(发出眼动脉)并分成大脑前和中动脉。大脑前动脉大的表面分支供给下额叶、额顶叶和前胼胝体的内侧面的皮质和白质。较小的穿透分支供给较深的大脑和间脑,包括边缘结构、尾状头部

和内囊前肢。大脑中动脉大的表面分支供给半球凸性（包括额叶、顶叶、颞叶和枕叶）以及脑岛的大部分皮质和白质。较小的穿透分支供给深部白质和间脑结构，比如内囊后肢、壳、外侧苍白球以及尾状体。在颈内动脉自海绵窦出现后，其还发出脉络膜前动脉，后者供给前海马体，和在尾部水平供给内囊后肢。每个椎动脉源自锁骨下动脉，通过枕骨大孔进入颅骨，并发出脊髓前动脉和小脑后下动脉。椎动脉在脑桥和髓质的交界处连接形成基底动脉，后者在脑桥的水平发出小脑前下动脉和内听动脉，并在中脑发出小脑上动脉。然后基底动脉分成两个大脑后动脉。大脑后动脉的大的表面分支供给下颞叶和内侧枕叶以及后胼胝体，这些动脉的较小穿透分支供给间脑结构，包括丘脑和丘脑底核以及中脑的一部分（参见神经科学原理 (Principles of Neural Sciences)，第 2 版，Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science 出版有限公司 (Elsevier Science Publishing Co., Inc.)，纽约 (New York)，第 854-56 页 (1985)）。

[0050] 血管之间的互相连接（吻合）在其部分血管供给受损时保护大脑。在韦利斯氏环，两个大脑前动脉通过前交通动脉连接，和大脑后动脉通过后交通动脉连接于颈内动脉。其它重要的吻合包括眼动脉与颈外动脉分支之间通过眼眶的连接，以及在大脑表面大脑中、前和后动脉的分支之间的连接（神经科学原理 (Principles of Neural Sciences)，第 2 版，Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science 出版有限公司 (Elsevier Science Publishing Co., Inc.)，纽约 (New York)，第 854-56 页 (1985)）。

[0051] 大脑底部的韦利斯氏环为大脑的主动脉吻合口。血液到达它主要通过椎动脉和颈内动脉（参见图 5），在大脑半球上并经通过各种小孔穿透颅骨的颅外动脉，在韦利斯氏环的动脉分支之间发生吻合。

[0052] 在颈内、基底、大脑前、前交通、大脑后和后交通动脉之间，通过吻合形成韦利斯氏环。颈内动脉在大脑前和大脑中动脉终止。接近其终端，颈内动脉产生后交通动脉，后者与大脑后动脉尾部连接。大脑前动脉经前交通动脉连接。

[0053] 2.1. 脑动脉

[0054] 向大脑皮层的血液供给主要是通过大脑前、大脑中和大脑后动脉的皮质分支，它们在软脑膜到达皮质。图 6 显示大脑皮质的动脉供给的说明性视图，其中 1 为眶额动脉；2 为中央前沟动脉；3 为中央沟动脉；4 为顶叶前动脉；5 为顶叶后动脉；6 为内眦动脉；7 为颞叶后动脉；8 为颞叶前动脉；9 为眼眶动脉；10 为额极动脉；11 为胼胝体缘动脉；12 为额后内动脉；和 13 为胼胝体周围动脉（相关的神经解剖学和功能神经学 (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology)，第 18 版，第 50 页，1982）。

[0055] 每个大脑半球的外侧面主要通过大脑中动脉供给。大脑半球的内侧和下表面通过大脑前和大脑后动脉供给。

[0056] 大脑中动脉、颈内动脉的终末分支，进入侧脑裂并分成供给邻近的额叶、颞叶、顶叶和枕叶的皮质分支。小的穿透动脉（豆纹动脉）源自大脑中动脉的基底部分，以供给内囊及邻近结构。

[0057] 大脑前动脉自其起点从颈内动脉向大脑纵裂内侧延伸至胼胝体膝部，此时其向后转接近胼胝体。其沿着这些叶的内侧面发出向内侧额叶和顶叶以及向邻近皮质的分支。

[0058] 大脑后动脉通常在中脑（大脑脚周围背侧曲线）的水平，在其喙端源自基底动脉，并向颞叶的内侧和下表面及向内侧枕叶长出分支。分支包括（鸟）距动脉及至后丘脑和丘

脑底部的穿通分支。

[0059] 基底动脉通过椎动脉的连接形成。其经短正中旁、短周和长周分支供给上脑干。

[0060] 中脑通过基底、大脑后和小脑上动脉供给。脑桥通过基底、小脑前、小脑下和小脑上动脉供给。延髓通过椎、脊髓前、脊髓后、小脑后下和基底动脉供给。小脑通过小脑动脉（小脑上、小脑前下和小脑后下动脉）供给。

[0061] 第三和侧脑室的脉络丛通过颈内和大脑后动脉的分支供给。第四脑室的脉络丛通过小脑后下动脉供给。

[0062] 脑静脉引流主要是进入硬脑膜窦，后者是位于硬脑膜柔韧结构中的血管通道。硬脑膜窦不含阀门，并且，在大多数情况下为三角形的形状。上矢状窦在大脑镰中。

[0063] 人脑仅占身体总重量的约 2%，但是其接收心输出量的约 15%，并且其耗氧量为全身耗氧量的约 20%。这些数值表明大脑的代谢速率和氧气需求高，这通过每单位脑重量相应高速率的血液流动来补偿。脑循环通过颈内动脉和椎动脉供给。向大脑的总血流量为约 750-1000ml/分钟，该量中约 350ml 流经每个颈内动脉和约 100-200ml 流经椎基底系统。静脉流出通过颈内静脉和椎静脉引流。

[0064] 本文使用的术语“中风”或“脑血管意外”指的是由涉及血管的疾病造成的神经系统症状和体征，通常为病灶和急性的。中风是闭塞的（由于血管闭合）或出血性的（由于血管出血）。本文使用的术语“局部缺血”指的是当异常变窄（狭窄）的血管远端的灌注压降低通过自身调节的阻力血管扩张不能补偿时发生的血液供给和氧气缺乏。当缺血足够严重且持久时，神经元和其它细胞元素死亡，这种病症称为“梗塞”。

[0065] 出血可能发生在大脑表面（实质外的），例如由于韦利斯氏环的先天性动脉瘤破裂，造成蛛网膜下出血（SAH）。出血也可在实质内的，例如由于长期高血压损伤的血管破裂，并可在大脑半球内、在脑干或在小脑造成凝块（脑内血肿）。出血可能伴有缺血或梗塞。脑内血肿的质量效应可能会影响邻近脑组织的血液供应，或者 SAH 可能造成大脑表面血管的反应性血管痉挛，导致进一步的缺血性脑损伤。梗塞的组织也可能变为继发性出血。动脉瘤偶尔会破裂进入大脑，造成脑内血肿，并进入脑室，造成脑室内出血。

[0066] 尽管大多数闭塞的中风是由于动脉粥样硬化与血栓形成，和大多数出血性中风与高血压或动脉瘤有关，每一种类型的中风可由于许多原因发生在任何年龄，这些原因非限制性地包括心脏疾病、创伤、感染、肿瘤、血质不调、血管畸形、免疫失调和外毒素。

[0067] 2.2. 血管收缩和血管舒张

[0068] 本文使用的术语“血管收缩”指的是由于血管的肌肉壁收缩造成的血管变窄。当血管收缩时，血流受到限制或减慢。本文使用的术语“血管舒张”（其为血管收缩的反面）指的是血管扩大。本文使用的术语“血管收缩剂”、“血管加压剂”或“加压剂”指的是引起血管收缩的因素。血管收缩通常导致血压升高，并可能是轻微或严重的。血管收缩可能是疾病、药物或心理状态造成的。造成血管收缩的药物非限制性地包括儿茶酚胺类、抗组胺类、减充血剂、哌甲酯、咳嗽和感冒的组合、伪麻黄碱以及咖啡因。

[0069] 血管扩张剂为松弛血管平滑肌，造成它们扩张的药物或化学品。动脉血管（主要是小动脉）的扩张导致血压下降。平滑肌松弛依赖于消除收缩的刺激，这主要取决于细胞内的钙离子浓度和肌球蛋白轻链（MLC）的磷酸化。因此，血管舒张主要通过以下起作用：1) 降低细胞内钙离子浓度，或 2) MLC 的去磷酸化，这包括刺激肌球蛋白轻链磷酸酶及诱导钙

同向转运体和逆向转运体（其把钙离子泵出细胞内腔室）。经交换剂把离子再摄取到平滑肌肌浆网并跨质膜排出离子也助于达到血管舒张。达到这些效果的具体机制从血管扩张剂到血管扩张剂不同，并可分组为内源性和外源性的。本文使用的术语“内源性的”指的是从内部进行或内部衍化的，或者由生物体内的状况造成的而不是外部引起的。本文使用的术语“外源性的”指的是源自于外部、外部衍化的、或者外部造成的而不是由生物体内的状况造成的。

[0070] 血管舒张直接影响平均动脉压和心输出量和总外周阻力 (TPR) 之间的关系。心输出量可通过乘以心率（以跳动 / 分钟表示）和每搏输出量（收缩期喷出的血液体积）来计算。TPR 取决于几个因素，非限制性地包括血管长度、血液粘度（通过血细胞比容计测定）和血管的直径。血管直径是测定阻力的最重要变量。心输出量或 TPR 的增大造成平均动脉压升高。血管扩张剂通过松弛大的动脉和较小小动脉的中膜层中的平滑肌细胞来起降低 TPR 和血压作用。

[0071] 当温血动物的周围环境是热的时，血管舒张发生在其浅表血管；这个过程把受热的血流转向动物皮肤，在这里热量可更容易释放到大气中。血管收缩是相反的生理过程。血管舒张和血管收缩通过内皮细胞产生的局部旁分泌剂（例如缓激肽、腺苷、一氧化氮、内皮素），以及通过生物体的自主神经系统和肾上腺（其两者分别分泌儿茶酚胺类，比如去甲肾上腺素和肾上腺素）自然调节。

[0072] 血管扩张剂用于治疗病症比如高血压（其中患者血压异常高）以及心绞痛和充血性心力衰竭（其中维持较低的血压减小患者出现其它心脏问题的风险）。

[0073] 脑室

[0074] 脑室，其为含有脑脊液的脑中腔室，包括两个侧脑室、一个第三脑室和一个第四脑室。侧脑室在大脑半球。它们经门罗孔排到第三脑室，后者位于大脑的两个间脑结构之间。第三脑室通过西耳维厄斯氏水管导向第四脑室。第四脑室在脑干和小脑之间的颅后窝。脑脊液通过路施卡（氏）和马让迪（氏）孔排出第四脑室至基底池。脑脊液然后通过蛛网膜下池渗出，并经蛛网膜绒毛排出进入静脉系统。

[0075] 图 9 为大脑的脑室系统图解。该系统为大脑中的一系列腔（脑室），并与蛛网膜下腔和脊髓的中央管两者连续。有 4 个脑室：右侧和左侧脑室、以及中线第三和第四脑室。两个侧脑室位于大脑内，并且每一个通过室间门罗孔连接于第三脑室。第三脑室位于间脑，并通过西耳维厄斯氏脑导水管连接于第四脑室。第四脑室位于后脑，并且至少在胚胎学上其与脊髓的中央管连续。3 个孔把第四脑室连接于蛛网膜下腔：正中孔或马让迪（氏）孔，以及左右侧路施卡（氏）孔（孔）。

[0076] 2.4. 大脑中的脑脊液流

[0077] 图 10 显示从脑室到蛛网膜下腔的 CSF 流的说明性视图。脑脊液 (CSF) 为占据大脑的脑室系统、蛛网膜下腔和脊髓中央管的澄明体液。CSF 由存在于整个脑室系统的脉络丛的改性室管膜细胞产生，其也在血管和脑室壁周围形成，大概来自大脑的细胞外空隙。CSF 自侧脑室经室间孔流入第三脑室。CSF 然后通过脑导水管流入第四脑室。CSF 在蛛网膜下腔经正中孔及左右侧孔流出。最后，CSF 通过蛛网膜颗粒和蛛网膜绒毛重吸收到硬脑膜静脉窦中。蛛网膜颗粒包括大量绒毛。绒毛为蛛网膜通过硬脑膜并进入上矢状窦和其它静脉结构的腔的可见突出。颗粒似乎起阀门作用，允许 CSF 自蛛网膜下腔单向流入静脉血。随

着流体离开的 CSF 的所有成分包括小分子、蛋白质、微生物和红血球。

[0078] CSF 以约 0.3-0.37ml/分钟或 20ml/小时或 500ml/天的速率产生。CSF 空间的体积为约 150mL 并且 CSF 一天回转超过 3.7 次。

[0079] 脉络丛采用毛细管过滤和上皮分泌机制保持 CSF 的化学稳定性。当穿过脉络丛的毛细血管对血浆溶质可自由渗透,屏障以组成脉络丛的上皮细胞的水平存在,其负责载体介导的主动转运。CSF 和大脑的细胞外液以稳态存在,并且血浆和 CSF 在正常生理条件下处于渗透平衡。

2.5. 血脑屏障

[0080] 血脑屏障 (BBB) 防止血源性物质进入大脑并保持神经元有效发挥作用的环境稳定。这由大脑微血管内皮细胞的特殊性质、BBB 的主要解剖部位、其细胞间连接以及膜泡运输的相对缺乏造成,这使得这种细胞不同于一般毛细血管的细胞。血脑屏障血管的内皮细胞也不是有孔的,相反它们是通过复杂排列的紧密连接相互连接,这阻止跨血管壁的扩散。

[0081] 3. 蛛网膜下出血

[0082] 术语“蛛网膜下出血”(也称为“SAH”)指的是出血进入蛛网膜下腔。SAH 可能会自发地发生,通常是由于脑动脉瘤,或者可能由创伤造成。脑动脉瘤是导致动脉局限性扩张的脑动脉壁薄弱,使得血管壁向外扩张。脑动脉瘤往往位于韦利斯氏环及其分支。当 SAH 由颅内动脉瘤的破裂即动脉瘤性 SAH (“aSAH”)造成时,看见蛛网膜下腔出血,并且在脑室内和脑内空间不太常见。由于 SAH 造成的出血可能会导致脑损伤、脑移位、脑灌注减少和脑积水。症状包括快速发作的剧烈头痛(有时称为“霹雳性头痛”)、呕吐和意识水平的改变。通常用计算机断层扫描(CT 扫描),或者偶尔通过腰椎穿刺作出诊断。图 11A 显示用于 SAH 后预后的流程图和图 11B 显示建议参与 SAH 后的迟发性并发症的途径的流程图。

[0083] SAH 为医疗紧急情况,并可能会导致死亡或重度残疾,即使在早期确认和治疗。全部 SAH 病例中约 35%是致命的,10-15%的患者在到达医院之前死亡。SAH 认为是中风的形式,并且在全部中风的 1%-7%之间造成 SAH。动脉瘤性 SAH 平均构成全部自发性 SAH 病例的约 85%。尽管大多数 SAH 病例是由于小动脉瘤的出血,但是较大的动脉瘤(这更加稀少)更有可能破裂。自发性 SAH 病例中的 15%在第一次血管造影没有检测到动脉瘤。非动脉瘤性中脑周围出血(其中血液限于脑桥前、脑脚间和邻近蛛网膜下池的区域)引起其中 67%的 SAH 病例没有检测到动脉瘤。其余的 33%病例是由于动脉的血管炎性损伤、影响血管的其它障碍、脊髓血管的障碍、各种肿瘤出血以及一些其它原因。大多数创伤性的 SAHs 发生在颅骨骨折或脑内挫伤附近。

[0084] 在美国,据估计由于颅内动脉瘤破裂造成的 SAH 发生率为每 10000 人 1 例,每年产生约 34000 个新的 SAH 病例。这些动脉瘤破裂具有约 35%的 30 天死亡率。约 15%的患者在到达医院之前死亡,和另外 20%左右在出血 30 天内死亡。(Nieuwkamp DJ et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血的病死率随着时间的推移,按年龄、性别和地域的变化:荟萃分析 (Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis),” *Lancet Neurol.*, 8:635-642 (2009))。估计 30%的幸存者具有中度至重度残疾。在幸存的那些人群中发病率显著,75%遭受永久性的神经或神经认知功能损害。(Al-Khindi T. et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血后的认知和功能预后 (Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” *Stroke*, 41:e519-e536, (2010))。因此,全部患

者中仅有约 20%在动脉瘤性 SAH 后幸存并恢复其先前的生活方式达 3-6 个月。动脉瘤性 SAH 的负担与缺血性中风相比较不成比例地高,因为永久性残疾的可能性很高和受影响的那些人群相对年轻(与缺血性中风的 75 岁相比较 aSAH 的年龄为 51 岁)。(Taylor, T. N. et al., “在美国中风的终生成本 (Lifetime cost of stroke in the United States),” *Stroke*, 27:1459-1466 (1996))。图 12 显示 7 项基于人群的 SAH 研究的 SAH 预后的时间趋势,其显示经 20 年死亡率下降 50%。

[0085] SAH 发生率的系统性综述显示 SAH 的总发生率为平均每年每 100000 人 9.1。来自日本和芬兰的研究显示在那些国家比率更高(分别为每 100000 人 22.7 和每 100000 人 19.7),原因并不完全理解。与此相反,南美洲和中美洲具有平均每 100000 人 4.2 的比率。处于 SAH 风险下的人群比通常受中风影响的人群更年轻,但是风险仍然随着年龄增加。年轻人比中年人不太可能患有 SAH(风险比 0.1 或 10%)。这种风险随着年龄持续上升,并且在高龄(超过 85 岁)比在 45-55 岁之间的那些人群高 60%。SAH 的风险在超过 55 岁的女性高约 25%,可能反映了由于更年期造成的激素变化 (de Rooij, N. K. et al., “蛛网膜下出血的发生率:着重于地域、年龄、性别和时间趋势的系统性综述 (Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends),” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2007, 78(12):1365-1372; Feigin, V. L. et al., “蛛网膜下出血的风险因素, 流行病学研究的更新的系统性综述 (Risk factors for subarachnoid hemorrhage an updated systematic review of epidemiological studies),” *Stroke*, 2005, 36(12):2773-2780)。

[0086] SAH 的症状

[0087] SAH 的典型症状是霹雳性头痛(描述为“史上最差”或“头部爆炸”的头痛,在数秒到数分钟内出现),尽管这是全部 SAH 患者中仅约三分之一的症状。约 10%对该症状寻求医疗护理的患者具有潜在的 SAH。患者还可出现呕吐,并且 14 人中有 1 个具有癫痫发作。当可能混淆、意识水平下降或昏迷时,可能存在颈强直和其它假性脑膜炎体征。对颅内压(颅内压)升高作出反应,可能发生眼内出血。眼底检查可能见到玻璃膜下(玻璃膜包封眼睛玻璃体)和玻璃体出血。这称为太尔松综合征(发生在 3-13%的病例),并且在更加严重的 SAH 更常见。在患有霹雳性头痛的患者,上述体征中没有一个在证实或排除出血方面是有帮助的,尽管如果出血是动脉瘤破裂的结果而不是其它原因,那么癫痫发作更常见。动眼神经异常(影响眼球向下和向外运动,无法在同一侧抬起眼睑但是瞳孔反射正常)可能表明由于后交通动脉附近出现动脉瘤造成的出血。孤立的瞳孔扩张也可能反映由于颅内压增高造成的脑疝。

[0088] 身体由于出血释放大量的肾上腺素和类似激素,这导致血压突然升高。开始出血后,心脏受到巨大压力,可能迅速发生神经源性肺水肿、心肌顿抑、心律失常、心电图改变(偶尔出现巨型倒置“脑”T波)、tsako tsubo 心肌病和心搏停止(3%)。

[0089] 在头部受伤的人也可发生 SAH。症状可包括头痛、意识水平下降或轻偏瘫。SAH 认为是头部损伤的严重并发症,尤其是如果其与格拉斯哥昏迷量表水平较低有关。

[0090] SAH 的诊断

[0091] 用于评价疑似 SAH 的人的初始步骤是获取病史并进行体格检查的步骤。因为仅有 10-25%伴有霹雳性头痛住进医院的患者患有 SAH,其它可能的原因通常是同时考虑的,比

如脑膜炎、偏头痛和脑静脉窦血栓形成。脑内出血,如同 SAH 两倍一样常见,偶尔被误诊为 SAH。单独基于临床基础不能做出 SAH 的诊断。通常,需要大脑的医学成像[通常是计算机断层扫描(CT)扫描,其具有高灵敏度(>95%的正确判别,尤其是在出血开始后的第一天)]来证实或排除出血。当与 CT 扫描相比较,磁共振成像(MRI)在几天后可能更加灵敏。在具有正常 CT 或 MRI 扫描的人,腰椎穿刺(其中用一根针从腰囊取出脑脊液(CSF))显示在发现 CT 正常的组中 3%有出血的证据,因此如果成像为阴性的那么腰椎穿刺视为强制性的。检查 CSF 样品的黄变症(离心液的黄色外观),或者通过对胆红素(CSF 中血红蛋白的分解产物)采用分光光度法。

[0092] 在 SAH 被确认后,需要确定它的起源。识别动脉瘤的 CT 血管造影术(“CTA”)(伴随基于 CT 扫描的放射性造影剂使血管可视化)通常为第一步,尽管更具侵入性的导管血管造影(通过达到脑动脉的导管注射放射性造影剂)为金标准检验,但是具有较高的并发症风险。如果有计划同时消除出血来源比如动脉瘤,那么后者是有用的。

[0093] SAH 的分类

[0094] 通过具有其预后的患者的回顾性匹配特征,已经获得可用于 SAH 的几个分级量表。

[0095] 格拉斯哥昏迷量表(GCS)已经无所不在地用于创伤后无意识的临床评价,其覆盖 3 个要素评价 15 分:对外部刺激最初反应的眼睛(E)、语言(V)和运动(M)。(Teasdale G.et al.,“昏迷和意识受损的评价(Assessment of coma and impaired consciousness),”Lancet,2(7872):81084(1974);Teasdale,G.et al.,“头部损伤后昏迷的评价和预后(Assessment and prognosis of coma after head injury),”Acta Neurochir.,34:45-55(1976))。

[0096] 表 1 显示格拉斯哥昏迷量表的分类。

[0097] 表 1. 格拉斯哥昏迷量表的分类

[0098]

要素	评价分
E-睁眼	C. 不能评价
	4. 自发的
	3. 对讲话
	2. 对疼痛
	1. 没有
V-语言反应	T. 不能评价
	5. 定向谈话
	4. 讲话混乱
	3. 用语不当
	2. 难以理解的声音
	1. 没有
M-运动反应	6. 服从简单的命令
	5. 定位疼痛
	4. 撤回(正常屈曲)
	3. 刻板的屈曲
	2. 刻板的延伸
	1. 没有

[0099] 格拉斯哥预后量表 (GOS) 及其扩展形式 (eGOS) 为测量患者状态的功能预后的全球尺度。格拉斯哥预后量表的 5 类扩展成扩展的格拉斯哥预后量表中的 8 类。(Jennett, B. and Bond, M., “严重脑损伤后的预后评价 (Assessment of outcome after severe brain damage),” *Lancet*, 1:480-484(1975); Teasdale, G. M. et al., “严重脑损伤的治疗结果分析:推进格拉斯哥预后量表使用的综述和更新 (Analyzing outcome of treatment of severe head injury:A review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale),” *Journal of Neurotrauma*, 15:587-597(1998); Wilson, J. T. L. et al., “格拉斯哥预后量表和扩展的格拉斯哥预后量表的结构式访谈 (Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale),” *Journal of Neurotrauma*, 15(8):573-585(1997); Wilson, J. T. et al., “创伤性脑损伤预后评价的观察者偏差:多中心、国际随机临床试验的经验 (Observer variation in the assessment of outcome in traumatic brain injury:experience from a multicenter, international randomized clinical trial),” *Neurosurgery*, 61(1):123-128(2007))。表 2 和 3 显示分别用于格拉斯哥预后量表 (GOS) 和用于扩展的格拉斯哥预后量表 (eGOS) 的分类方案。

[0100] 表 2. 格拉斯哥预后量表的分类

[0101]

分数	类别	符号
1	死亡	D
2	植物人状态 无法与环境相互作用; 无反应的	VS
3	重度残疾 能够遵循命令/不能独立生活	SD-
4	中度残疾 能够独立生活; 无法返回工作或学校	MD
5	恢复良好 能够重返校园	GR

[0102] 表 3. 扩展的格拉斯哥预后量表的分类

[0103]

分数	类别	符号
1	死亡	D
2	植物人状态	VS
3	低重度残疾	SD-
4	高重度残疾	SD+
5	低中度残疾	MD-
6	高中度残疾	MD+
7	较低的恢复良好	GR-
8	较高的恢复良好	GR+

[0104] 1968 年由 Hunt 和 Hess 描述了一种严重程度量表 (“Hunt and Hess 量表”), 并把患者的临床状况进行分类。Fisher Grade 基于 CT 扫描把 SAH 的外观进行分类。Fisher 量表已由 Claassen 和同事改进 (“Claassen 量表”), 反映由于 SAH 大小和伴随的脑室内出血造成的附加风险。世界神经外科医师联合会 (World Federation of Neurological Surgeons) 分类法采用 GCS 和局灶性神经功能缺损来计量症状的严重程度。Ogilvy 和 Carter 建议一种预测结果和规范治疗的综合分类方案。Ogilvy 系统具有 5 个等级, 对于存在或不存在以下 5 个因素中的每一个分配 1 分: (1) 年龄大于 50; (2) Hunt and Hess 4 或 5 级; (3) Fischer 评分 3 或 4; (4) 动脉瘤大小大于 10mm; 和 (5) 后循环动脉瘤 25mm 或更大。

[0105] 巴塞尔 (Barthel) 指数 (通常用于中风评价) 为测量患者日常生活活动

(ADL) 方面独立性的客观功能性量表, 这种日常生活活动包括进食、洗澡、梳理、穿衣、肠和膀胱控制、轮椅操纵以及上下楼梯。(Granger C.V. et al., “对于中风患者护理结果的测量 (Measurement of outcome of care for stroke patients),” *Stroke*, 6:34-41(1975))。蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment) (MoCA) 测试为一种用于轻度认知功能障碍的筛选工具。(Nasreddine Z.S. et al., “蒙特利尔认知评估 (MoCA): 一种用于轻度认知功能损害的简易筛选工具 (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment),” *J. Am. Geriatr. Soc.*, 53:695-699(2005))。改进的 Rankin 量表为 7 分量表 (0 为最好和 6 为最差分数), 该种量表基于他们或他们的护理者对关于其日常功能的简单问题的反应来评价患者状况 (van Swieten, J.C. et al., “对于中风患者障碍评价的观察者间一致性 (Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients),” *Stroke*, 19:604-607(1988))。国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale) (NIHSS) 为用于评价中风后神经功能缺损比如缺血性中风或 DCI 的严重程度的 15 项神经检查卒中量表。其评价意识、语言、疏忽、视野缺损、眼球外转动、运动强度、共济失调、构音障碍、感觉丧失的水平。

[0106] SAH 的预后

[0107] 早期发病率和死亡率

[0108] SAH 的死亡率在 30% -40% 之间。在初次住院、治疗及并发症存活下来的那些患者中, 至少 25% 其生活方式有明显限制, 和少于 20% 没有任何残留症状。少数没有昏迷的 SAH 的诊断延误 (或者把突然头痛误解为偏头痛或一些其它不那么严重的疾病) 导致预后不良。预后不良的风险因素包括高龄、神经系统评级较差、基于初始 CT 扫描血液更多和动脉瘤更大、后循环中动脉瘤的位置、收缩性高血压、以及先前的心脏病发作、高血压、肝病或先前 SAH 的诊断。在住院期间, 由血管痉挛、出现脑内血肿或脑室内出血 (出血进入大脑的脑室中)、入院第八天存在发热造成的发生迟发性缺血也使预后恶化。

[0109] 有提示血管造影性血管痉挛在 20 世纪 70 年代造成多达 35% 的患者, 并且目前在少于 10% 的患者, 在动脉瘤性 SAH 后死亡。然而, 预后总体仍然不佳, 并且目前的抢救治疗, 比如血流动力学治疗、血管内气囊或药物血管成形术, 与显著的发病率有关, 并且昂贵和为人工密集的。(Clyde BL et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血后如通过经颅多普勒超声测量的血液流速与如通过稳定的氙气计算机断层研究测定的脑血流量的关系 (The relationship of blood velocity as measured by transcranial doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” *Neurosurgery*, 38:896-904(1996))。在动脉瘤性 SAH 的患者当中, 症状性血管痉挛的增量成本, 与 DCI 大致相同, 2010 年在美国为 \$39971。(Chou CH et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血患者的血管痉挛的成本 (Costs of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” *Neurosurgery*, 67:345-352(2010))。

[0110] 通过全导管血管造影没有显示动脉瘤的 SAH 可称为“血管造影阴性的 SAH”。这比由于动脉瘤造成的 SAH 具有更好的预后; 然而, 其仍然与局部缺血、再出血和脑积水的风险有关。中脑周围 SAH (大脑的中脑部分周围出血) 为血管造影阴性 SAH 的亚群。其具有很

低的再出血或延迟缺血率,并且该亚型的预后更好。

[0111] 长期预后

[0112] 症状,比如疲劳、情绪障碍、抑郁、执行功能障碍及相关的神经认知症状,在患有SAH的人中常见。甚至在已经进行了良好神经恢复的那些患者,焦虑、抑郁、创伤后应激障碍和认知损害是常见的。超过60%报告经常头痛。动脉瘤性SAH可导致下丘脑和脑下垂体损伤,大脑中这两个区域在激素调节与产生中起中心作用。研究表明,患有先前SAH的人中至少25%可能出现下丘脑-垂体激素比如生长激素、催乳激素或促甲状腺激素中的一种或多种不足。

[0113] 4. SAH的继发性并发症

[0114] SAH幸存的患者还处于继发性并发症的风险下。在这些并发症当中最明显的是动脉瘤性再出血、血管造影性脑血管痉挛和迟发性脑缺血(DCI)。(Macdonald RL et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血后预防血管痉挛改善预后:CONSCIOUS-2和CONSCIOUS-3试验的基本原理与设计 (Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage:rationale and design of CONSCIOUS-2and CONSCIOUS-3trials),”*Neurocrit. Care*, 13:416-424(2010);Macdonald RL et al., “计划的动脉瘤性蛛网膜下出血手术治疗后与出现血管痉挛有关的因素 (Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage),”*J. Neurosurg.*, 99:644-652(2003))。

[0115] 4.1. 迟发性脑缺血(DCI)

[0116] 在患有aSAH的患者中有30%发生迟发性脑缺血,并且这些患者中有一半造成死亡或永久性残疾。(Dorsch NWC and King MT, “动脉瘤性蛛网膜下出血的脑血管痉挛综述. 部分1:发生率与影响 (A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 1:Incidence and effects),”*Journal of Clinical Neuroscience*, 1:19-26(1994))。DCI的风险不容易预测,最重要的因素是入院颅计算机断层扫描(CT)见到的SAH体积。(Harrod CG et al., “在呈现动脉瘤性蛛网膜下出血患者的脑血管痉挛预测:综述 (Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage:a review),”*Neurosurgery*, 56:633-654(2005); Reilly C et al., “作为动脉瘤性蛛网膜下出血后血管痉挛的独立预测因子的凝块体积和清除率 (Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage),”*J. Neurosurg.* 101:255-261(2004))。

[0117] DCI为由于局部缺血造成的迟发性神经功能恶化,与局灶性神经功能缺损(比如轻偏瘫、失语症、失用症、偏盲或疏忽)和/或格拉斯哥昏迷评分(总分数或其单个要素[眼睛、两侧运动、语言]之一)降低有关。(Frontera JA et al., “定义蛛网膜下出血后的血管痉挛:什么是最临床相关的定义? (Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage:what is the most clinically relevant definition?),”*Stroke*, 40:1963-1968(2009);KassellNF et al., “关于动脉瘤手术时机的国际合作研究. 部分1:总体处置结果 (The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1:Overall management results),”*J. Neurosurg.*, 73:18-36(1990); Vergouwen MD et al., “对于动脉瘤性蛛网膜下出血患者的血管痉挛、迟发性脑缺血和功能

性预后的他汀类药物治疗效果：系统性综述和元分析更新 (Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update), "Stroke, 41:e47-e52 (2010))。这可能或可能不会持续至少 1 个小时,在动脉瘤闭塞后不明显,并且根据临床评价 (大脑 CT 或 MRI 扫描) 和适当的实验室研究不能归因于其它原因。DCI 和迟发性脑梗塞的出现是 SAH 后预后不良的其中最重要原因。

[0118] 脑梗塞可能是 DCI 的结果,由于 DCI 造成的梗塞定义为存在由于大脑动脉或静脉供血不足造成的脑细胞死亡区域。这通过 SAH 后 6 周内大脑 CT 或 MRI 扫描,或者基于死亡前 6 周内所做的最新 CT 或 MRI 扫描检测,或者以尸检证明,基于早期动脉瘤闭塞后 24-48 小时之间的 CT 或 MRI 扫描不存在,并且不能归因于其它原因比如手术夹闭或血管内治疗。脑室导管或脑实质内血肿造成的 CT 成像的低密度不认为是 DCI 造成的脑梗塞的证据。

[0119] 血管造影性血管痉挛是一种有助于 DCI 的方法。可助于 DCI 的其它方法是皮层扩散性缺血和微血栓栓塞形成。已在患有 SAH 和血管造影性血管痉挛的人检测到皮层扩散性缺血 (其在 SAH 的动物模型描述为可能引起 DCI 的新机制)。

[0120] 4.2. 血管痉挛

[0121] DCI 通常与血管造影性脑血管痉挛有关。术语“血管造影性脑血管痉挛”指的是出血进入蛛网膜下腔后大脑底部的大容量动脉 (即脑动脉) 变窄,导致远端脑区的灌注减少,并可通过 CT 血管造影术 [CTA]、MR 血管造影术 [MRA] 或导管血管造影术 [CA]) 检测。这是 SAH 后局灶性缺血的最常见原因,不利地影响 SAH 患者的预后,因为其最多占 SAH 相关的残疾和死亡的 23%。在所有类型的缺血性中风中,血管造影性血管痉挛是独特的,其中它在某种程度上是可预防和可治疗的 (参见 Macdonald, R. L. and Weir, B. 在脑血管痉挛 (Cerebral Vasospasm) 中. 学术出版社 (Academic Press), 伯灵顿市 (Burlington), MA, USA (2001))。

[0122] 通常,脑动脉的血管造影性血管痉挛在 SAH 后 3 天开始,最多 7 或 8 天后,并经 14 天消退。(Weir B. et al., “男性血管痉挛的时间进程 (Time course of vasospasm in man),” J. Neurosurg., 48:173-178 (1978))。患有 SAH 的患者中约 67% 出现血管痉挛, 33% 出现 DCI 和 15% 的 SAH 患者死亡或维持由 DCI 造成的永久性残疾。

[0123] 尽管血管造影性血管痉挛是 SAH 的结果,其也可发生在于蛛网膜下腔沉积血液的任何病症之后。血管痉挛导致脑血流量下降和脑血管阻力增大。不受理论的束缚,通常认为血管痉挛由局部血管损伤造成,比如由动脉粥样硬化和包括创伤性脑损伤、动脉瘤性蛛网膜下出血及其它 SAH 原因在内的其它结构性损伤造成的损伤。脑血管痉挛为自然发生的血管收缩,其也可通过 CSF 中存在血液引起,这通常在动脉瘤破裂后或创伤性脑损伤后发生。脑血管痉挛最终可导致以脑缺血和梗塞形式存在的脑细胞损伤 (由于供血中断造成)。由血管痉挛造成的症状的潜在表现仅发生在头几天过后仍存活的那些患者。

[0124] 血管痉挛的发生率少于 SAH 的发生率 (因为仅有一些 SAH 患者出现血管痉挛)。血管痉挛的发生率取决于给定的医院接收的患者类型和诊断血管痉挛的方法。

[0125] 非限制性的术语“血管痉挛”通常用于如以上定义的血管造影确定的动脉狭窄。“临床血管痉挛”最通常地与迟发性脑缺血 (DCI) 同义使用。当以另一种方式,例如基于血管痉挛的大脑中动脉经颅多普勒速度增大使用时,这应该是指定的 (Vergouwen, M. D. et

al., “作为临床试验和观察性研究中的结果事件的动脉瘤性蛛网膜下出血后的迟发性脑缺血的定义:一个多学科研究小组的建议 (Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies:proposal of a multidisciplinary research group),”*Stroke*, 41:2391-2395(2010))。

[0126] 在 SAH 后 4-12 天之间具有血管造影术的患者中至少三分之二将发生某种程度的血管造影性狭窄。由于血管造影性血管痉挛出现神经功能恶化的患者数量随着监控患者的努力和预防效果而变化,但是据估计为约三分之一。在住院的 SAH 患者中,约 5%死于血管痉挛。当与中等级别的 SAH 后患者相比较时,在非常良好状态下的 SAH 后患者不太可能出现血管痉挛,因为他们具有小体积的 SAH,而在非常不佳状态下的 SAH 后患者更可能早期死于最初的事件。存在厚的、广泛性蛛网膜下凝块为关键的预后因素,这种蛛网膜下凝块在很靠近出血事件实施的计算机断层 (CT) 扫描可以形象化。通过减少暴露于凝块的持续时间的因素来减小血管痉挛并因此减小 DCI 的机会。相反,通过使用抗纤溶药物增加血管痉挛和 DCI 的发生率,这种药物延长动脉与凝块接触,并可能通过其它机制造成局部缺血。入院临床评级不佳与 DCI 有关,大概因为他们两者表明 SAH 体积较大。年龄、高血压或性别与 DCI 之间的明确关系尚未建立。可能的是吸烟者更倾向于出现血管痉挛和 DCI。与出现血管痉挛无关的因素包括季节、地理、造影剂和糖尿病。

[0127] 出现血管痉挛的患者比不出现的那些更糟。如果早期(在第 1 天左右)实施破裂的动脉瘤开颅夹闭术或血管内栓塞,结果往往比治疗延迟更好。当优先地对血管痉挛在高峰期间实施手术,预后通常更糟。血管痉挛不是由早期手术或栓塞造成,早期手术或栓塞允许更积极的治疗出现的血管痉挛。如果存在厚的凝块,有时试图仔细清除凝块。术后残留凝块的量为 DCI 的预后因素。开放性手术使患者暴露于缩肌压力、静脉牺牲、暂时性夹闭缺血和动脉损伤。研究已经显示术后脑血流量、局部脑氧代谢率和氧提取率减少。与血管内栓塞相比较,血管痉挛和 DCI 可能在经历破裂的动脉瘤开颅夹闭术的患者更加常见。

[0128] 因变量,比如入院神经系统评级、年龄增大以及大量的颅内或脑室内出血,比血管痉挛与预后更密切相关。因为血管痉挛是一个分级的过程,在没有全身性低血压、心功能障碍、缺氧症和颅内压增高的情况下,预计只有极端情况会导致梗塞。先前存在的高血压和高龄还强烈影响大脑对缺血的脆弱性。在致命的情况下血管痉挛与梗塞之间的病因关系没有争议。

[0129] 有证据表明,血管痉挛可通过外科手术或药物清除凝块来减小。也有数据表明,DCI 可通过药物诱导的高血压和血容量过多以及通过钙拮抗剂减少。血管痉挛也可通过机械的或暂时通过药物血管成形术消除。

[0130] 血管痉挛的发生率

[0131] 血管造影性血管痉挛的发生率取决于 SAH 后的时间间隔。发病高峰发生在 SAH 后 6-8 天(范围 3-12 天)。除了 SAH 后的时间,影响血管痉挛患病率的其它主要因素是蛛网膜下血液的体积、密度、时间的持久性和分布。

[0132] 血管痉挛的预后因素

[0133] 血管造影性血管痉挛的预后因素包括:基于 CT 扫描的蛛网膜下血液的量、高血压、解剖及系统性因素、临床评级以及患者是否接受抗纤溶剂。

[0134] 血管痉挛的诊断

[0135] 血管造影性血管痉挛的诊断依赖于血管成像的比较研究。迟发性脑缺血 (DCI) 的诊断主要是临床的。血管造影性血管痉挛可能是无临床症状的,然而,当脑血流量低于缺血阈值时,症状变得明显,并且这称为 DCI。症状通常亚急性出现并且可能波动。症状可能包括过度嗜睡、嗜睡、昏迷、轻偏瘫或半身不遂、意志力丧失、语言障碍、视野缺损、凝视障碍和颅神经麻痹。尽管一些症状是局部的,但它们不是任何具体病理过程的诊断,因此备选的诊断,比如再出血、脑积水和癫痫发作,应采用影像学、临床和实验室评价迅速排除。脑血管造影术为脑动脉的可视化与研究的金标准,也采用经颅多普勒超声。

[0136] 血管造影性血管痉挛的病理生理学可能涉及血管内皮和平滑肌细胞内的结构变化和生化改变。蛛网膜下腔存在血液引发这些变化。另外,血容量过低和脑自动调节功能受损可能同时干扰脑灌注,并由于血管造影性血管痉挛而助于 DCI。这些过程的累积效应可能会导致脑血流量减少如此严重,以致造成脑缺血,导致梗塞。另外,一段时间的严重收缩可能导致脑动脉壁的形态学变化,这可能使它们在没有持续存在血管活性物质的情况下保持变窄。由受影响的动脉供给的大脑区域然后会经历缺血(意指供血限制)。

[0137] 其它并发症

[0138] 脑积水(一种病症,其标志是 CSF 过度积累,导致脑室扩张和颅内压增高)可能会在短期和长期两方面使 SAH 复杂化,并可基于 CT 扫描检测。如果意识水平下降,外科引流多余的液体(例如用脑室排液或分流)偶尔是必要的。

[0139] 在约 50% 患有 SAH 的住院患者发生血压波动和电解质紊乱,以及肺炎和心脏代偿失调,并且可能恶化预后。它们对症进行处置。

[0140] 在全部 SAH 病例中的大约十分之一发生癫痫发作。

[0141] 5. 电压门控离子通道

[0142] 电压门控离子通道是一类膜本体蛋白质,这种蛋白质通过响应跨膜电压的变化启闭使得所选择的无机离子穿过细胞膜。(Sands, Z. et al., “电压门控离子通道 (Voltage-gated ion channels),” *Current Biology*, 15(2):R44-R47 (2005))。这些类型的离子通道在神经元尤其关键,但是在许多类型的细胞常见。它们在兴奋性神经元和肌肉组织具有重要作用,因为它们使得响应触发电压变化快速和协调的去极化。沿着轴突定位和在突触处,电压门控离子通道定向传播电信号。

[0143] 结构

[0144] 认为电压门控的钾、钠和钙离子通道具有类似的总体架构。(Sands, Z. et al., “电压门控离子通道 (Voltage-gated ion channels),” *Current Biology*, 15(2):R44-R47 (2005))。电压门控离子通道通常由几个所排列的亚基组成,这种亚基排列使得存在离子可沿着它们的电化学梯度行进的中心孔。通道往往是相当离子特异性的,尽管类似大小和荷电的离子也可在某种程度上通过它们行进。

[0145] 机制

[0146] 钾通道的晶体结构研究(假定这个结构在相应的质膜中保持完好)提示,当引入膜电位差时,相关的电磁场诱导钾通道的构象变化。这种构象变化扭曲通道蛋白的形状,这种形状扭曲足以使得通道或腔打开,以允许离子沿着其电化学梯度发生跨膜流入或流出。这随后产生足以使细胞膜去极化的电流。

[0147] 电压门控的钠通道和钙通道由具有四个同源域的单一多肽组成。每个域含有 6 个跨膜 α -螺旋。电压敏感的螺旋 S4 有多个正电荷,使得细胞外的高正电荷排斥螺旋并诱导构象变化,以致离子可通过通道流动。钾通道以类似方式起作用,除了它们由 4 个独立的多肽链组成,每个链包含 1 个域。这些通道的电压敏感性蛋白质域(“电压感受器”)通常含有由 S3b 和 S4 螺旋组成的区域,由于其形状称为“桨”,这种区域似乎是一个保守序列。

[0148] 5.1. 电压依赖性钙通道

[0149] 电压依赖性钙通道 (VDCC) 为一组电压门控离子通道,这种通道响应膜电位变化控制钙进入细胞。(Van Petegem F. et al., Biochemical Society Transactions, 34(5):887-893(2006))。电压依赖性钙通道存在于可兴奋细胞(例如肌肉、神经胶质细胞、神经元等)。在生理或静息膜电位, VDCCs 通常是关闭的。在去极化膜电位下它们被激活(即打开)。特定 VDCCs 的激活使 Ca^{2+} 进入细胞,肌肉收缩、神经元兴奋、基因表达上调或者激素或神经递质释放结果取决于细胞类型。(Catterall W.A. et al., “国际药理学联合会 .XLVIII. 电压门控钙通道的命名和结构-功能关系 (International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels),” Pharmacol. Rev., 57(4):411-25(2005); Yamakage M. et al, “钙通道——其结构、功能和基因编码的基本方面;基于通道的麻醉作用——综述 (Calcium channels—basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels—a review),” Can. J. Anaesth., 49(2):151-64(2002))。

[0150] 电压依赖性钙通道作为几种不同亚基 (α_1 , $\alpha_2\delta$ 、 β_{14} 和 γ) 的复合物形成。

[0151] α 亚基形成离子导电孔,而相关亚基有几个功能,包括调节门控。(Dolphin A.C. “电压门控钙通道的简短历史 (A short history of voltage-gated calcium channels),” Br. J. Pharmacol., 147(增刊 1):S56-62(2006))。

[0152] α_1 亚基

[0153] α_1 亚基孔(分子量约 190kDa)为在 VDCC 起通道作用必要的主要亚基,并由独特的 4 个同源 I-IV 域组成,每个域含有 6 个跨膜 α -螺旋。 α 亚基形成 Ca^{2+} 选择性的孔,其含有电压传感机构和药物/毒素结合位点。已鉴别了人的 10 个 α 亚基。(Dolphin A.C. “电压门控钙通道的简短历史 (A short history of voltage-gated calcium channels),” Br. J. Pharmacol., 147(增刊 1):S56-62(2006))。

[0154] $\alpha_2\delta$ 亚基

[0155] $\alpha_2\delta$ 基因编码两个亚基 (α_2 和 δ)。它们经二硫键相互连接,并具有 170kDa 的复合分子量。 α_2 为与 α_1 亚基最多相互作用的细胞外糖基化亚基。 δ 亚基有一个具有短的细胞内部分的单跨膜区,其用于在质膜锚定蛋白。有 4 个 $\alpha_2\delta$ 基因: CACNA2D1 (CACNA2D1)、(CACNA2D2)、(CACNA2D3) 和 (CACNA2D4)。 $\alpha_2\delta$ 的共表达提高 α_1 亚基的表达水平,并造成电流幅值增大、激活和失活动力学更快及电压依赖性失活的超极化转变。在没有 β 亚基的情况下观察到其中一些影响,而在其它情况下需要 β 的共表达。 $\alpha_2\delta-1$ 和 $\alpha_2\delta-2$ 亚基为至少两种抗惊厥药(加巴喷丁和普瑞巴林)的结合位点,还发现在治疗慢性神经性疼痛方面具有用途。(Dolphin A.C. “电压门控钙通道的简短历史 (A short history of voltage-gated calcium channels),” Br. J. Pharmacol., 147(增刊 1):S56-62(2006))。

[0156] β 亚基

[0157] 细胞内 β 亚基 (55kDa) 为含有鸟苷酸激酶 (GK) 结构域和 SH3(src 同源 3) 结构域的细胞内膜相关的鸟苷酸激酶 (MAGUK) 样蛋白。β 亚基的鸟苷酸激酶结构域结合于 α 亚基 I-II 胞质环,并调节 HVGCC 活性。存在 β 亚基的 4 种已知同工型 :CACNB1、CACNB2、CACNB3 和 CACNB4。(Dolphin A.C. “电压门控钙通道的简短历史 (A short history of voltage-gated calcium channels),”Br. J. Pharmacol., 147 (增刊 1):S56-62(2006))。

[0158] 不受理论的束缚,假设细胞溶质 β 亚基在稳定最终 α 亚基构象并通过其以 α 亚基遮蔽内质网滞留信号的能力将其传递给细胞膜方面具有重要作用。在 β 亚基结合时变为遮蔽的 α 亚基的 I-II 环含有内质网滞留制动。因此 β 亚基最初功能是通过控制在细胞膜表达的 α 亚基的量来调节电流密度。

[0159] 除了这种潜在的输送作用,β 亚基增添了调节激活和失活动力学、以及超极化激活 α 亚基孔的电压依赖性的重要功能,使得为了更小的去极化通过更多的电流。β 亚基起通道电生理特性的重要调节剂作用。在结构域 I 和 II 之间的 α 1 亚基细胞内连接子上高度保守的 18 个氨基酸区域 (α 相互作用域 (Alpha Interaction Domain),AIDBP),与 β 亚基的 GK 结构域上的区域 (α 相互作用域结合口袋 (Alpha Interaction Domain Binding Pocket)) 之间的相互作用,负责 β 亚基发挥的调控效应。另外,β 亚基的 SH3 结构域也给予通道功能增添的调控效应,表明 β 亚基可能具有与 α 1 亚基孔的多重调控相互作用。α 相互作用域序列似乎不含内质网滞留信号,这可能位于 I-II α 1 亚基连接子的其它区域。

[0160] γ 亚基

[0161] 已知 γ 1 亚基与骨骼肌 VDCC 复合物有关,但是关于钙通道的其它亚型证据是不确定的。γ 1 亚基糖蛋白 (33kDa) 由 4 个跨膜螺旋组成。γ 1 亚基不影响输送,并且多半不需要调节通道复合物。然而,γ 2、γ 3、γ 4 和 γ 8 还与 α - 氨基 -3- 羟基 -S- 甲基 -4- 异噁唑丙酸 (AMPA) 谷氨酸受体有关,这是在 CNS 介导快速突触传递的谷氨酸的非 NMDA 型离子跨膜受体。NMDA 型受体为 NMDA (N- 甲基 -D- 天冬氨酸) 特异性结合的受体。存在 8 种 γ 亚基的基因 :γ 1 (CACNG1)、γ 2 (CACNG2)、γ 3 (CACNG3)、γ 4 (CACNG4)、(CACNG5)、(CACNG6)、(CACNG7) 和 (CACNG8)。(Chu P. J. et al., “钙通道 γ 亚基提供对该基因家族进化的深刻理解 (Calcium channel gamma subunits provide insights into the evolution of this gene family),”Gene, 280 (1-2):37-48(2002))。

[0162] 电压依赖性钙通道结构和形式差异很大。钙通道根据其药理学和电生理学特性分类为 L-、N-、P/Q、T- 和 R- 型。这些通道亚型具有不同的生理功能。分子克隆已阐明每个通道的 α 1 亚基序列。α 1 亚基在单个通道引发活性方面具有特定作用。尽管如此,需要这些通道亚型的选择性拮抗剂,用于明确参与每种活性的具体通道。神经 N 型通道被 ω - 芋螺毒素 GVIA 阻断 ;R- 型通道抗其它拮抗剂和毒素,并被 SNX-482 阻断,且可参与脑中过程 ;密切相关的 P/Q- 型通道被漏斗网蛛毒素阻断。二氢吡啶敏感的 L- 型通道负责骨骼、平滑肌和心肌的兴奋 - 收缩偶联和负责内分泌细胞的激素分泌,并且还被苯烷基胺类和苯并硫氮杂萆类拮抗。

[0163] 5. 2. 电压依赖性钙通道的类型**[0164] L- 型钙通道**

[0165] 当平滑肌细胞去极化时,L- 型电压门控钙通道打开。这种去极化可通过细胞伸展、

通过激动剂结合其G蛋白偶联受体(GPCR)或通过自主神经系统刺激引起。L-型钙通道的打开造成细胞外 Ca^{2+} 内流, Ca^{2+} 然后结合钙调蛋白。激活的钙调蛋白分子激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK),后者磷酸化以粗丝存在的肌球蛋白。磷酸化的肌球蛋白能够与肌动蛋白细丝形成横桥,并且平滑肌纤维(即细胞)经滑丝机制收缩。(Yamakage M. et al,“钙通道——其结构、功能和基因编码的基本方面;基于通道的麻醉作用——综述(Calcium channels—basic aspects of their structure,function and gene encoding;anesthetic action on the channels—a review),”Can. J. Anaesth., 49(2):151-64(2002))。

[0166] L-型钙通道还在横纹肌细胞比如骨骼和心肌纤维的t管中富含。当在平滑肌时,当这些细胞去极化时,L-型钙通道打开。在骨骼肌,因为L-型钙通道和钙释放通道(兰诺定受体,或RYS)相互机械门控,后者位于肌质网(SR),L-型钙通道的打开造成RYS打开。在心肌,L-型钙通道的打开允许钙内流进入细胞。钙结合于SR的钙释放通道(RYSs),打开它们(称为“钙诱导的钙释放”或“CICR”)。 Ca^{2+} 自SR释放,并能结合于肌动蛋白丝上的肌钙蛋白C,而不管RYSs如何打开,通过机械门控还是CICR。肌肉然后通过滑丝机制收缩,造成肌节缩短和肌肉收缩。

[0167] R-型电压依赖性钙通道

[0168] R-型电压依赖性钙通道(VDCC)参与调解钙流动。R-型VDCCs在降低SAH后观察到的脑血流量方面起重要作用。不受理论的束缚,可能位于小直径脑动脉的R-型电压依赖性 Ca^{2+} 通道可调节全球和局部的脑血流量,因为细胞内游离钙离子的浓度决定了血管平滑肌的收缩状态。(Yamakage M. et al,“钙通道——其结构、功能和基因编码的基本方面;基于通道的麻醉作用——综述(Calcium channels—basic aspects of their structure,function and gene encoding;anesthetic action on the channels—a review),”Can. J. Anaesth., 49(2):151-64(2002))。

[0169] R-型电压依赖性钙通道抑制剂为钙进入阻滞药物,其主要药理作用是防止或减缓钙经R-型电压门控钙通道进入细胞。基因 $\text{Ca}_v2.3$ 编码在神经元表达的R-型电压依赖性钙通道的主孔隙形成单位。

[0170] N-型钙通道

[0171] N-型(‘N’代表“神经型(Neural-Type)”)钙通道主要存在于突触前末梢,并参与神经递质释放。通过动作电位强烈去极化造成这些通道打开,并使得 Ca^{2+} 内流,引发囊泡融合和释放储存的神经递质。N-型通道被 ω -芋螺毒素阻断。(Yamakage M. et al,“钙通道——其结构、功能和基因编码的基本方面;基于通道的麻醉作用——综述(Calcium channels—basic aspects of their structure,function and gene encoding;anesthetic action on the channels—a review),”Can. J. Anaesth., 49(2):151-64(2002))。

[0172] P/Q-型钙通道

[0173] P-型(‘P’代表小脑浦肯野细胞(cerebellar Purkinje cells))钙通道在于突触前末梢释放神经递质、及在许多神经元类型的神经元整合方面起与N-型钙通道类似的作用。它们也存在于心脏电传导系统的浦肯野纤维(Winds, R., et al., J. Physiol. (Lond.) 305:171-95(1980);Llinds, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86(5):1689-93(1989))。Q-型钙通道拮抗剂似乎存在于小脑颗粒细胞。它们具

有高激活阈值和相对慢的动力学。(Yamakage M. et al., “钙通道 -- 其结构、功能和基因编码的基本方面;基于通道的麻醉作用 -- 综述 (Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding;anesthetic action on the channels--a review),” Can. J. Anaesth., 49(2):151-64(2002))。

[0174] T-型钙通道

[0175] T-型(‘T’代表瞬时的)钙通道拮抗剂为低电压激活的。它们最通常存在于具有起搏器活性的神经元和细胞及存在于骨细胞中。咪拉地尔对T-型显示一些超过其它类型VDCC的选择性。(Yamakage M. et al., “钙通道 -- 其结构、功能和基因编码的基本方面;基于通道的麻醉作用 -- 综述 (Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding;anesthetic action on the channels--a review),” Can. J. Anaesth., 49(2):151-64(2002))。

[0176] 5.3. 钙通道的拮抗剂和抑制剂

[0177] 钙通道拮抗剂为一类对身体的许多可兴奋细胞比如心脏的肌肉、血管的平滑肌或神经元细胞具有作用的药物和天然物质。许多钙通道拮抗剂的主要作用是经L-型钙通道阻滞降低血压。(Survase, S. et al., “钙通道阻滞剂对血管蛋白多糖合成的作用:与动脉粥样硬化的关系 (Actions of calcium channel blockers on vascular proteoglycan synthesis:relationship to atherosclerosis),” Vasc. Health Risk Manag., 1(3):199-208(2005))。

[0178] 钙通道拮抗剂对心脏和血管肌细胞的电压依赖性钙通道 (VDCCs) 起作用。通过阻滞钙通道,它们防止细胞中的钙水平在刺激时大幅增加,这随后导致肌肉收缩较少。在心脏,每次搏动可用的钙减少导致心肌收缩力减小。在血管,钙的减少导致血管平滑肌的收缩较少,并因此血管直径增大。所造成的血管舒张降低总外周阻力,而心肌收缩力减小减少心输出量。因为血压部分地由心输出量和外周阻力决定,所以血压下降。

[0179] 钙通道拮抗剂不减少心脏对来自交感神经系统的输入的反应性。因为通过交感神经系统(经压力感受性反射)实施血压调节,钙通道拮抗剂使得比 β -阻滞剂更有效地保持血压。然而,因为钙通道拮抗剂导致血压下降,压力感受性反射通常引发交感神经活动的反射性增加,导致增加心率和收缩性。血压下降也可能反映血管平滑肌中VDCC的直接拮抗效应,导致血管舒张。 β -阻滞剂可与钙通道拮抗剂组合,以使这些影响减至最小。

[0180] 钙通道拮抗剂可减小心肌收缩力,这种作用取决于拮抗剂的化学类别。这称为钙通道拮抗剂的“负性肌力作用”。(Bryant, B. et al., “健康专业人员的药理学 (Pharmacology for health professionals),” 第3版,爱思唯尔,澳大利亚 (Elsevier Australia) (2010))。大多数钙通道拮抗剂由于其负性肌力作用不是患有心肌病个体的优选治疗选择。(Lehne, R., “护理药理学 (Pharmacology for nursing care),” 第7版,圣路易斯 (St. Louis), 密苏里州 (Missouri), 桑德斯爱思唯尔 (Saunders Elsevier.), 第505页 (2010))。

[0181] 一些钙通道拮抗剂呈现负性传导作用,其中它们通过在心脏动作电位的平台期期间阻止钙通道而减慢心脏内电活动的传导。这种作用称为“负性传导作用”。一些钙通道拮抗剂还可造成心率降低,并可造成心传导阻滞(这称为钙通道拮抗剂的“负性变时作用”)。钙通道拮抗剂的负性变时作用使得它们成为用于在患有心房纤颤或扑动的个体控制心率

的常用药物类别。(参见例如 Murphy C.E. et al., “钙通道阻滞剂和心脏手术 (Calcium channel blockers and cardiac surgery),” J. Card. Surg., 2(2):299-325(1987))。

[0182] L、N 和 P/Q- 型钙通道的拮抗剂用于区分通道亚型。对于 R- 型钙通道亚型,例如 ω -漏斗网蛛毒素 IIIA 显示阻滞活性,即使其选择性相当低。这种肽结合于所有高电压激活的通道,包括 L、N 和 P/Q 亚型 (J. Biol. Chem., 275, 21309 (2000))。假定的 R- 型 (或 α 1E 类) 选择性阻滞剂 SNX-482 (一种来自狼蛛铁锈红巴布 (*Hysterocrates gigas*) 的毒素) 为一种具有 3 个二硫键 (1-4、2-5 和 3-6 排列) 的 41 个氨基酸残基的肽 (Biochemistry, 37, 15353 (1998), Peptides 1998, 748 (1999))。这种肽阻滞 E 类钙通道 ($IC_{50} = 15\text{nM}$ - 30nM) 和以 40nM 浓度阻滞神经垂体神经末梢的 R- 型钙离子流。R- 型 (E 类) 钙通道阻滞活性为高选择性的,没有观察到对 K^+ 和 Na^+ 离子流以及 L、P/Q 和 T- 型钙离子流的作用。N- 型钙离子流在 300nM - 500nM 仅微弱阻滞 30-50%。区域性地,观察到 R- 型离子流对 SNX-482 的不同敏感性,在制备神经元胞体、视网膜神经节细胞和海马锥体细胞中没有发生对 R- 型离子流的显著影响。采用 SNX-482,在小脑 R- 型钙通道识别了具有独特药理学特性的 3 种 α E- 钙亚基 (J. Neurosci., 20, 171 (2000))。类似地,已经证明,通过神经垂体末梢 R- 型钙离子流调节催产素而不是后叶加压素的分泌 (J. Neurosci., 19, 9235 (1999))。

[0183] 二氢吡啶类钙通道拮抗剂通常同于减小全身血管阻力和动脉压,但是不用于治疗心绞痛 (除了氨氯地平以外,其具有治疗慢性稳定型心绞痛以及血管痉挛性心绞痛的指征),因为血管水涨和低血压可导致反射性心动过速。这种钙通道拮抗剂类型通过后缀“-地平”易于识别。

[0184] 苯烷基胺类钙通道拮抗剂对心肌为相对选择性的。它们减少心肌需氧量和逆转冠状动脉血管痉挛。它们与二氢吡啶类相比较具有最小的血管扩张作用。其作用为细胞内的。

[0185] 苯并硫氮杂葑类钙通道拮抗剂在其对血管钙通道的选择性方面为苯烷基胺类和二氢吡啶类之间的中间类型。苯并硫氮杂葑类能够减小动脉压而不产生二氢吡啶类由于其心脏抑制剂和血管扩张剂作用造成的同样程度的反射性心脏刺激。

[0186] L- 型 VDCC 抑制剂为钙进入阻滞药物,其主要药理作用是防止或减缓钙经 L- 型电压门控钙通道进入细胞。这种 L- 型钙通道抑制剂的实例非限制性地包括:二氢吡啶类 L- 型拮抗剂比如尼索地平、AHF (比如 4aR, 9aS)-(+) -4a- 氨基 -1, 2, 3, 4, 4a, 9a- 六氢 -4a14- 茛, HCl)、依拉地平 (比如 4-(4- 苯并呋喃基) -1, 4- 二氢 -2, 6- 二甲基 -3, 5- 吡啶二羧酸甲基酯 1- 甲基乙基酯);钙抑蛋白 (比如分离自 (黑曼巴蛇 (*Dendroaspis polylepis ploylepis*)), H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH[SEQ ID NO:1];钙阻蛋白 (比如分离自绿曼巴蛇 (*Dendroaspis angusticeps*) (东部绿曼巴蛇 (eastern green mamba))), (H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH[SEQ ID NO:2];西尼地平 (比如也称 FRP-8653, 一种二氢吡啶型抑制剂)、Dilantizem (比如 (2S, 3S)-(+) - 顺 -3- 乙酰氧基 -5-(2- 二甲基氨基乙基) -2, 3- 二

氢-2-(4-甲氧基苯基)-1,5-苯并硫氮杂草-4(5H)-酮盐酸盐)、地尔硫草比如苯并硫氮杂草-4(5H)-酮,3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧基苯基)-(+) -顺式-单盐酸盐)、非洛地平(比如4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶羧酸乙基甲基酯)、FS-2(比如分离自黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis* *polylepis*)毒液)、FTX-3.3(比如分离自美洲漏斗网蛛(*Agelenopsis aperta*))、硫酸新霉素(比如 $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$) ;尼卡地平(比如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)甲基-2-[甲基(苯基甲基氨基)-3,5-吡啶二羧酸乙酯盐酸盐,也称YC-93;硝苯地平(比如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸二甲酯)、尼莫地平(比如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸2-甲氧基乙基酯1-甲基乙基酯)或(1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙基酯2-甲氧基乙基酯)、尼群地平(比如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸乙基甲基酯)、S-蜂斗菜素(比如(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-八氢-3-(2-丙烯基)-4a,5-二甲基-2-氧代-6-萘基]Z-3'-甲硫基-1'-丙烯酸酯);根皮素(比如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮,也称3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮,也称b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮);原阿片碱(比如 $C_{20}H_{19}NO_5Cl$)、SKF-96365(比如1-[b-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-4-甲氧基苯乙基]-1H-咪唑, HCl)、汉防己甲素(比如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基小檗胺)、(+/-)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(比如54N-(3,4-二甲氧基苯基乙基)甲基氨基]-2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-异丙基戊腈盐酸盐)和(R)-(+)-Bay K8644(比如R-(+)-1,4-二氢-2,6-二甲基-5-硝基-442-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶羧酸甲酯)。上述实例对L-型电压门控钙通道可为特异性的,或者可抑制更广泛范围的电压门控钙通道,例如N、P/Q、R和T-型。

[0187] 6. 内皮素

[0188] 内皮素是体内主要在内皮产生的小血管收缩肽(21个氨基酸),其增加血压和血管张力,并在血管内平衡方面起重要作用。该家族的肽包括内皮素-1(ET-1)、内皮素-2(ET-2)和内皮素-3(ET-3)。ET-1大部分由血管内皮细胞分泌。主要的ET-1同工型在脉管系统表达,并为最有效的血管收缩剂。ET-1还具有变力、趋化和促有丝分裂性质。它刺激交感神经系统,并通过其对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、后叶加压素和心房促利尿排泄肽的作用影响盐和水的体内平衡。内皮素是已知其中最强的血管收缩剂,并涉及包括心脏、体循环和大脑在内的几个器官系统的血管疾病。

[0189] 存在两种关键的内皮素受体类型(ETA和ETB)。ETA和ETB具有独特的药理学特征。ETA-受体对于ET-1比对于ET-3的亲合性高得多。ETA-受体位于血管平滑肌细胞,但不在内皮细胞。内皮素与ETA的结合增加血管收缩和钠潴留,导致血压升高。ETB受体主要位于排列在血管内部的内皮细胞。在平滑肌细胞上可存在介导收缩的ETB受体。内皮素结合于ETB受体通过增加尿钠排泄和利尿及释放一氧化氮降低血压。ET-1和ET-3同样地激活ETB-受体,这依次经产生NO和前列腺素导致血管扩张。还证实了内皮素-1(ET-1)经ETA-受体刺激造成血管平滑肌收缩和经ETB-受体诱导在内皮细胞产生一氧化氮(NO)。一些ETB-受体位于血管平滑肌,在此它们可介导血管收缩。一些内皮素受体受多种因素调节。血管紧张素II和佛波酯下调内皮素受体,而局部缺血和环孢菌素增加内皮素受体的数量。(综述于Aapitov, A. V. et al., “内皮素在心血管疾病中的作用(Role of endothelin

in cardiovascular disease), "Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 3(1):1-15(2002))。

[0190] 已经研究了一些肽和非肽 ET 拮抗剂。ETA- 受体拮抗剂可非限制性地包括: A-127722(非肽)、ABT-627(非肽)、BMS 182874(非肽)、BQ-123(肽)、BQ-153(肽)、BQ-162(肽)、BQ-485(肽)、BQ-518(肽)、BQ-610(肽)、EMD-122946(非肽)、FR 139317(肽)、IPI-725(肽)、L-744453(非肽)、LU 127043(非肽)、LU 135252(非肽)、PABSA(非肽)、PD 147953(肽)、PD 151242(肽)、PD 155080(非肽)、PD 156707(非肽)、RO 611790(非肽)、SB-247083(非肽)、克拉生坦(非肽)、阿曲生坦(非肽)、西他生坦钠(非肽)、TA-0201(非肽)、TBC 11251(非肽)、TTA-386(肽)、WS-7338B(肽)、ZD-1611(非肽)和阿司匹林(非肽)。ETA/B-受体拮抗剂可非限制性地包括:A-182086(非肽)、CGS 27830(非肽)、CP 170687(非肽)、J-104132(非肽)、L-751281(非肽)、L-754142(非肽)、LU 224332(非肽)、LU 302872(非肽)、PD 142893(肽)、PD 145065(肽)、PD 160672(非肽)、RO-470203(波生坦,非肽)、RO 462005(非肽)、RO 470203(非肽)、SB 209670(非肽)、SB 217242(非肽)和 TAK-044(肽)。ETB-受体拮抗剂可非限制性地包括:A-192621(非肽)、A-308165(非肽)、BQ-788(肽)、BQ-017(肽)、IRL 1038(肽)、IRL 2500(肽)、PD-161721(非肽)、RES 701-1(肽)和 RO 468443(肽)。(Aapitov, A. V. et al., "内皮素在心血管疾病中的作用 (Role of endothelin in cardiovascular disease), "Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 3(1):1-15(2002))。

[0191] ET-1 最初被翻译成 212 个氨基酸的肽(前内皮素原-1)。其在去除分泌序列后进一步转化为前内皮素-1。前内皮素-1 然后通过弗林蛋白酶裂解产生生物学惰性的前体大内皮素-1。在大内皮素-1 通过几种内皮素转换酶 (ECEs) 之一裂解时形成成熟的 ET-1。存在 ECE-1 的两种剪接变体,它们是 ECE-1a 和 ECE-1b。每一种功能上各有不同的作用和组织分布。ECE-1a 在内皮素生成细胞的高尔基网络表达并裂解大内皮素-1,形成 ET-1。ECE-1b 位于质膜并裂解细胞外大内皮素-1。ECE-1a 和 ECE-1b 两者被金属蛋白酶抑制剂磷氨米酮抑制。ECEs 还位于平滑肌细胞的 α -肌动蛋白丝。ECE 被磷氨米酮抑制完全阻断对大内皮素-1 的血管收缩。ECE 抑制剂可非限制性地包括:B-90063(非肽)、CGS26393(非肽)、CGS 26303(非肽)、CGS 35066(非肽)、磷氨米酮(肽)、PP-36(肽)、SM-19712(非肽)和 TMC-66(非肽)。(Aapitov, A. V. et al., "内皮素在心血管疾病中的作用 (Role of endothelin in cardiovascular disease), "Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 3(1):1-15(2002))。

[0192] 在健康的个体,通过一方面用内皮素和其它血管收缩剂和另一方面用一氧化氮、环前列腺素和其它血管扩张剂维持血管收缩和血管舒张之间的微秒平衡。内皮素拮抗剂可在治疗与局部或全身血管收缩和细胞增殖有关的心脏、血管和肾脏疾病比如原发性高血压、肺动脉高压、慢性心力衰竭、慢性肾衰竭和 SAH 方面具有作用。

[0193] 7. 瞬时受体电位通道

[0194] 瞬时受体电位 (TRP) 通道家族为钙通道组的成员。这些通道包括瞬时受体电位蛋白及其同系物、辣椒素受体亚型 I、拉伸可抑制的非选择性阳离子通道、嗅觉、机械感应通道、胰岛素样生长因子 I 调节的钙通道和维生素 D 响应顶端、上皮钙通道 (ECaC)。(参见例如, Montell C. et al., "果蝇 (*Drosophila*) trp 位点的分子表征:光传导需要的

假定膜本体蛋白质 (Molecular characterization of the *Drosophila trp* locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction), "Neuron, 2(4):1313-1323(1989); Caterina et al., "辣椒素受体: 疼痛途径中的热激活离子通道 (The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway), "Nature, 389(6653):816-824(1997); Suzuki et al., "拉伸可抑制的非选择性阳离子通道的克隆 (Cloning of a stretch-inhibitable nonselective cation channel), "J. Biol. Chem. 274:6330-6335(1999); Kiselyov et al., "InsP3 受体与储存操纵的 Htrp3 通道之间的功能性相互作用 (Functional interaction between InsP3 receptors and store-operated Htrp3 channels), "Nature 396(6710):478-482(1998); Hoenderop et al., "1, 25-二羟基维生素 D3- 响应性上皮的顶端 Ca²⁺ 通道的分子识别 (Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia), "J. Biol. Chem. 274(13):8375-8378(1999); 和 Chen et al., "多囊蛋白-L 为钙离子可渗透的钙调节的阳离子通道 (Polycystin-L is a calcium-regulated cation channel permeable to calcium ions), "Nature, 401(6751):383-386(1999)。这些分子中的每一种长度为至少 700 个氨基酸, 并共享某些保守的结构特征。在这些结构特征当中主要是 6 个跨膜域, 在第五和第六跨膜域之间存在另外的疏水环。相信这个环对膜插入时形成的通道孔的活性是不可或缺的。TRP 通道蛋白还包括一个或多个锚蛋白域, 并通常在 N- 末端呈现脯氨酸富集区。

[0195] 基于氨基酸同源性, TRP 超家族可进一步细分为亚家族。在哺乳动物, 这些亚家族包括 TRPC(典型)、TRPV(辣椒素)、TRPM(褪黑激素)、TRPP(多囊蛋白)、TRPML(粘脂蛋白) 和 TRPA(锚蛋白) 组。TRPC(典型) 亚家族包括 7 个 TRP 通道 (TRPC1-7); TRPM(褪黑激素) 亚家族包括 8 个不同的通道 (TRPM 1-8); TRPV(辣椒素) 亚家族包括 6 个成员 (TRPV1-6); TRPA(锚蛋白) 亚家族包括 1 个成员 (TRPA1) 和 TRPP(多囊蛋白) 与 TRPML(粘脂蛋白) 亚家族每一个包括 3 个哺乳动物成员。另外, 已在果蝇和斑马鱼鉴别了存在于听觉辅助感觉神经元的 TRPN(No mechanopotential)。 (Nilius, B. et al., "疾病的瞬时受体电位阳离子通道 (Transient receptor potential cation channels in disease), "Physiol. Rev. 87:165-217(2007))。

[0196] 瞬时受体电位 (TRP) 阳离子通道存在于血管平滑肌, 并参与平滑肌去极化对刺激比如膜拉伸的反应。三磷酸尿苷 (UTP) 引起膜去极化和血管平滑肌通过激活阳离子电流的收缩, 这种阳离子电流呈现内向整流、不能快速脱敏和被钆离子 (Gd³⁺) 阻滞。典型瞬时受体电位 (TRPC) 蛋白在各种哺乳动物组织形成 Ca²⁺ 渗透性的、非选择性阳离子通道。据报道抑制该通道家族的一个成员 TRPC6 在培养的兔门静脉肌细胞防止 α -肾上腺素能受体激活的阳离子电流。然而, 抑制脑血管平滑肌的 TRPC6 通道不减弱 UTP- 诱导的膜去极化和血管收缩。与此相反, 与 TRPC6 不同, 已经发现在 UTP 激活 P2Y 受体后, TRPC3 介导激动剂诱导的去极化, 如在大鼠脑动脉观察到的那样。因此, 血管平滑肌的 TRPC3 通道介导激动剂诱导的去极化, 这有助于阻力型脑动脉的血管收缩。

[0197] TRP1 通道家族包含介导一系列信号与感觉传导通路的一大组通道。哺乳动物 TRPC 亚家族的蛋白为编码阳离子通道的至少 7 个基因的产物, 这种阳离子通道似乎是响应于磷脂酶 C (PLC)- 偶联受体而激活。假定的离子通道亚基 TRPC3、TRPC6 和 TRPC7 包含

哺乳动物 TRPC 通道家族的结构相关的子组。由这些蛋白形成的离子通道似乎激活磷脂酶 C (PLC) 的下游。已经显示 TRPC6 和 TRPC7 的 PLC- 依赖性激活包括甘油二酯, 并且独立于 G 蛋白或肌醇 1, 4, 5 三磷酸酯 (IP3)。

[0198] TRPC 通道在细胞类型中广泛表达, 并可在受体介导的 Ca^{2+} 信号转导中起重要作用。已知 TRPC3 通道为响应于 PLC- 偶联受体激活的 Ca^{2+} 传导通道。已经显示 TRPC3 通道直接与细胞内肌醇 1, 4, 5 三磷酸酯受体 (InsP3Rs) 相互作用, 即通过偶联于 InsP3Rs 介导通道激活。

[0199] 用于增加动脉血流量、抑制血管收缩或诱导血管舒张的物质为抑制 TRP 通道的物质。这些抑制剂包括为 TRP 通道拮抗剂的化合物。这种抑制剂称为活性抑制剂或 TRP 通道活性抑制剂。本文使用的术语“活性抑制剂”指的是干扰或防止 TRP 通道活性的物质。活性抑制剂可干扰 TRP 通道结合激动剂比如 UTP 的能力。活性抑制剂可为与天然存在的 TRP 通道激活剂竞争与 TRP 通道上的激活结合位点的相互作用的物质。或者, 活性抑制剂可在不同于激活结合位点的位点结合于 TRP 通道, 但在这样做时, 其可例如造成 TRP 通道的构象变化, 这种构象变化转导至激活结合位点, 从而妨碍天然激活剂的结合。或者, 除了其干扰 TRP 通道的活性外, 活性抑制剂可干扰 TRP 通道的要素上游或下游。后一种类型的活动抑制剂称为功能性拮抗剂。为活性抑制剂的 TRP 通道抑制剂的非限制性实例为氯化钆、氯化镧、SKF 96365 和 LOE-908。

[0200] 8. 用于选择符合条件的受试者的回归分析

[0201] DCI 和脑梗塞与预后不良有关。实施了 21 个随机、双盲、安慰剂对照试验的系统综述与荟萃分析, 这些试验研究了药物预防策略在 SAH 患者 (包括 7788 名患者) 的效力, 并且具有脑梗塞和临床预后作为结果事件两方面。(Asano T et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血后羟基自由基清除剂对迟发性缺血性神经功能缺损的影响: 一项多中心、安慰剂对照的双盲试验结果 (Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial),” J. Neurosurg., 84:792-803 (1996); Chou SH et al., “一项辛伐他汀在动脉瘤性蛛网膜下出血的随机、双盲、安慰剂对照的初步研究 (A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” Stroke, 39:2891-2893 (2008); Fisher CM et al., “伴随囊状动脉瘤破裂的脑血管痉挛——临床表现 (Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—the clinical manifestations),” Neurosurgery, 1:245-248 (1977); Gomis P et al., “大剂量甲基强的松龙在动脉瘤性蛛网膜下出血的随机、双盲、安慰剂对照的初步试验 (Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” J. Neurosurg., 112:681-688 (2010); Haley EC, Jr. et al., “甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血患者的随机、双盲、媒介物对照试验: 一项在北美的合作研究 (A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America),” J. Neurosurg., 86:467-474 (1997); Haley EC, Jr. et al., “大剂量静脉注射尼卡地平在动脉瘤性蛛网膜下出血的随机对照试验。一

份合作性动脉瘤研究报告 (A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study), "J. Neurosurg., 78:537-547(1993); Hop JW et al., "术后阿司匹林在蛛网膜下出血的随机初步试验 (Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage), "Neurology, 54:872-878(2000); Kassell NF et al., "甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血患者的随机、双盲、媒介物对照试验: 一项在欧洲、澳大利亚和新西兰的合作性研究 (Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand), "J. Neurosurg., 84:221-228(1996); Lanzino G, and Kassell NF, "大剂量甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血女性的双盲、随机、媒介物对照研究. 部分 II. 一项在北美的合作性研究 (Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America), "J. Neurosurg., 90:1018-1024(1999); Lanzino G et al., "大剂量甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血女性的双盲、随机、媒介物对照研究. 部分 I. 一项在欧洲、澳大利亚、新西兰和南非的合作性研究 (Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa), "J. Neurosurg., 90:1011-1017(1999); Macdonald RL et al., "克拉生坦克服蛛网膜下出血后发生的神经缺血和梗塞 (CONSCIOUS-1): 随机、双盲、安慰剂对照的 2 期剂量发现试验 (Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial), "Stroke, 39:3015-3021(2008); Ohman J, and Heiskanen O, "尼莫地平对动脉瘤性蛛网膜下出血和手术后患者预后的影响 (Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery), "J. Neurosurg., 69:683-686(1988); Pickard JD et al., "尼莫地平对蛛网膜下出血后脑梗塞和预后的影响: 英国动脉瘤尼莫地平试验 (Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial), "BMJ, 298:636-642(1989); Saito I et al., "抗氧化剂依布硒啉于动脉瘤性蛛网膜下出血后在迟发性神经功能缺损患者的神经保护作用 (Neuroprotective effect of an antioxidant, ebselen, in patients with delayed neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage), "Neurosurgery, 42:269-277(1998); Shaw MD, et al. "内皮素受体拮抗剂 TAK-044 治疗蛛网膜下出血的效力和安全性: 一份关于英国 / 荷兰 / 爱尔兰 TAK-044 蛛网膜下出血研究小组代表的指导委员会报告 (Efficacy and safety of the endothelin, receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group), "J. Neurosurg., 93:992-997(2000); Springborg JB et al., "动脉瘤性蛛网膜

下出血患者的促红细胞生成素：一项双盲随机临床试验 (Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial), "Acta Neurochir. (Wien) 149:1089-1101 (2007) ; Tseng MY, et al., "动脉瘤性蛛网膜下出血后急性促红细胞生成素疗法的神经保护和造血效应与年龄、脓毒症和他汀类药物的相互作用 (Interaction of Neuroprotective and Hematopoietic Effects of Acute Erythropoietin Therapy with Age, Sepsis, and Statins Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage), "呈现于世界神经外科学会联合会第 XIV 届世界神经外科大会 (the XIV World Congress of Neurological Surgery of the World Federation of Neurosurgical Societies), 波士顿 (Boston), MA, 2009 年 8 月 30 号-9 月 4 号 (摘要) ; van den Bergh WM et al., "乙酰水杨酸在动脉瘤性蛛网膜下出血的随机对照试验 : MASH 研究 (Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study), "Stroke 37:2326-2330 (2006) ; Westermaier T et al., "预防性静脉注射硫酸镁用于治疗动脉瘤性蛛网膜下出血 : 一项随机、安慰剂对照的临床研究 (Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study), "Crit. Care Med. 38:1284-1290 (2010) ; Ertinir, N. et al., "药物治疗对动脉瘤性蛛网膜下出血患者的血管痉挛、迟发性脑缺血和临床预后的影响 : 一份系统综述与荟萃分析 (Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis), "J. Cereb. Blood Flow Metab. 31:1443-1451 (2011))。

[0202] 效应大小以对应 95% 置信区间 (CI) 的 (合并的) 风险比估值表达。对于具有低误差风险的研究和对于在 SAH 后 3 个月时报告结果的那些研究实施敏感性分析。对于“分配隐藏”和“盲法”评价误差风险 (Day, S. et al., "临床试验中的盲法, "BMJ, 321:504 (2000))。为了避免选择偏差, 随机对照试验的宗旨是不显示每位患者的治疗分组, 直到患者不可逆转地进入了试验。这类盲法称为“分配隐藏”。在对照试验中, 术语“盲法”, 并且特别是“双盲”, 通常指的是保持研究参与者 (参与其处置的那些参与者和收集并分析临床数据的那些参与者) 不知道被分配的治疗, 使得他们不受那些知识的影响。

[0203] 药物治疗降低脑梗塞 (相对风险 ("RR") 0.83 ; 95% CI 在 0.74-0.94 范围内) 和功能预后不良 (相对风险 ("RR") 0.91 ; 95% CI 在 0.85-0.98 范围内) 两者的发生率。(Vergouwen, M. D. et al., "脑梗塞的较低发生率与动脉瘤性蛛网膜下出血后功能预后的改善相关联 (Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage), "J. Cereb. Blood Flow Metab., 31:1545-1553 (2011))。因此, 在梗塞 (DCI 诊断的主要要素) 与预后之间存在关联。因为所采用的大多数药物的作用机制是逆转血管造影性血管痉挛或保护大脑, 这些数据表明, 脑梗塞与功能预后之间的关联意味着因果关系。

[0204] 对 1991-1997 之间具有 3567 名患者的随机临床试验数据实施逻辑回归分析, 以评价基于 WFNS、蛛网膜下凝块厚度、DCI 评价的入院神经系统评级与临床预后之间的关系和相互作用。(Haley EC, Jr. et al., "甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血患者的随机、双盲、媒介物对照试验 : 一项在北美的合作性研究 (A randomized, dou

ble-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America), "J. Neurosurg., 86:467-474, (1997); Kassell NF et al., "甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血患者的随机、双盲、媒介物对照试验: 一项在欧洲、澳大利亚和新西兰的合作性研究 (Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand), "J. Neurosurg., 84:221-228 (1996); Lanzino G, and Kassell NF, "大剂量甲磺酸替拉扎特在动脉瘤性蛛网膜下出血女性的双盲、随机、媒介物对照研究. 部分 II. 一项在北美的合作性研究 (Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America), "J. Neurosurg., 90:1018-1024 (1999))。

[0205] 临床预后为因变量并且基于格拉斯哥预后量表 (GOS) 在 SAH 后 3 个月进行评价。(Jennett B, and Bond M, "严重脑损害后的预后评价. 一种实用量表 (Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale)". Lancet 1:480-484, 1975)。所评价的因变量包括世界神经外科医师联合会 (World Federation of Neurosurgical Surgeons) (WFNS) 评级、年龄和蛛网膜下凝块厚度、被发现与预后有关的因素。(Rosengart AJ, et al. "动脉瘤性蛛网膜下出血患者的预后的预后因素 (Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage), "Stroke 38:2315-2321 (2007))。入院时具有类似重要性的其它变量为脑室内出血、脑内出血和高血压史。多变量逻辑回归理论上选择独立地与预后不良相关的变量。因此, 蛛网膜下凝块体积和 WFNS 评级两者是重要的。如果 DCI 为因变量, 那么变量与年龄显著相关, 再次显示在 40-59 岁龄患者当中与发病高峰呈倒 U 型关系。(Macdonald RL et al., "计划的动脉瘤性蛛网膜下出血手术治疗后与出现血管痉挛有关的因素 (Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage), "J. Neurosurg. 99:644-652 (2003)。其它重要变量为高血压史、WFNS 评级、蛛网膜下凝块厚度、动脉瘤大小和脑室内出血。因此, 神经系统评级和蛛网膜下凝块厚度两者预示 DCI 的随后出现。

[0206] 关于动脉瘤手术时机的合作性研究收集来自欧洲、北美、澳大利亚、日本和南非的 68 个中心的数据。(Kassell NF et al., "关于动脉瘤手术时机的国际合作性研究. 部分 1: 总体处置结果 (The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results), "J. Neurosurg., 73:18-36 (1990))。登记 SAH 3 天内的 3521 名患者。在入院时, 75% 的患者具有良好的神经系统评级 (定义为入院时有正常讲话)。逻辑回归分析显示, 如通过基于入院 CT 扫描的凝块厚度评价的 SAH 程度为出现 DCI 和梗塞的独立风险因素。研究发现, 具有正常 CT 扫描的患者具有低的出现 DCI 风险, 并且随着基于 CT 的血流量增加风险逐渐增大, 具有厚的局灶性血液的患者处于最高风险下。研究还显示, DCI 的出现不能根据入院时存在局灶性运动体征、脑神经麻痹、语言缺陷、反应受损、颈强直或头痛的严重程度来预测。基于这项研究的结果, DCI 的 CT 预测能力超过临床神经系统检查。

[0207] Hijdra 等报告了 176 名在 SAH 72 小时内入院的患者,对这些患者进行前瞻性研究,以评价 DCI、再出血和预后的临床和影像学特征的预测价值。(Hijdra A et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血后迟发性脑缺血、再出血和预后的预测 (Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” *Stroke* 19:1250-1256(1988))。在基线,49%的患者为 Hunt and Hess 1-2 级,和 51%为 Hunt and Hess 3-5 级。Hunt and Hess 1-2 级大致相当于 WFNS I 级,和 Hunt and Hess 3-5 级相当于 WFNS 2-5 级。3 个月时,24%入院 Hunt and Hess 1-2 级的患者出现 DCI 和他们中的 51%死亡或呈植物人状态或有重度残疾 (GOS 不佳或不利)。逐步逻辑回归分析显示,死亡、植物人状态或重度残疾最好在破裂 ($p = 0.0001$) 和入院格拉斯哥昏迷量表 (GCS, $p = 0.0030$) 72 小时内根据基于 CT 扫描的蛛网膜下血液的量来预测。基于 CT 的血液为比 GCS 更强的预测因子。分析还显示,基于 CT 的 SAH 量是 DCI 的最重要预测因子,然后是脑室内出血量,并且这两个因素的预测能力不能进一步通过考虑患者的初始神经状态得到改善。

[0208] Öhman 等前瞻性地研究了 265 名患有动脉瘤性 SAH 的评级良好的患者,以检验哪一种放射学和临床因子可预测作为 DCI 结果的脑梗塞出现。(Öhman J et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血和手术后评级良好患者的脑梗塞的风险因素:一项前瞻性研究 (Risk factors for cerebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery:a prospective study),” *J. Neurosurg.* 74:14-20(1991))。在这些患者中,104 名患者随机接受尼莫地平,109 名接受安慰剂和 52 名接受无治疗。接受安慰剂或无治疗的 161 名患者在一起分析。在入院时,31%的患者为 Hunt and Hess 1 级,44%为 2 级和 25%为 3 级。基线 CT 显示 21%的患者基于 CT 没有或有小量血液,18%有薄层血液,42%有厚层血液和 18%有严重出血。在出血后 1-3 年时对患者随访,此时进行 CT 扫描并评价梗塞的存在与否,且同时评价 GOS。逻辑回归分析显示,按重要性的顺序,以下因素为梗塞的强烈预测因子:基于入院 CT 严重出血、高血压史和基于入院 CT 在基底池有厚层血液。对 213 名患者做了术后血管造影。78 名患者有中度或重度血管痉挛且其中 65%基于后续的 CT 扫描有梗塞。入院时的临床评级对脑梗塞无显著影响。3 级患者有一个明显趋势,即有更多梗塞但是神经系统评级之间的差异没有达到显著性。

[0209] Woertgen 和同事研究了 1995-2000 之间患有动脉瘤性 SAH (“aSAH”) 的 292 名患者,目的是比较临床评分和 CT 调查结果,以预测 DCI。(Woertgen C et al., “比较 Claassen 和 Fisher CT 分类量表以预测动脉瘤性 SAH 后的局部缺血 (Comparison of the Claassen and Fisher CT classification scale to predict ischemia after aneurysmal SAH)?” *Zentralbl Neurochir* 64:104-108(2003))。DCI 基于 CT 定义为新发脑梗塞。基于 CT 分析入院 Hunt and Hess 评级、Fisher 评级 39 和 Claassen 评级 23 与脑梗塞之间的相互关系。还基于 GOS 分析了 3 个月时的预后,预后不良定义为死亡、植物人状态或重度残疾,和预后良好定义为中度残疾或恢复良好。在分级量表的每个水平计算梗塞的优势比 (意指在一个等级出现梗塞的几率与对照组出现梗塞几率的比率)。对照组具有最低梗塞风险的等级,即为 Hunt and Hess 0 级。就 3 个月时梗塞对预后的影响而言,63%的患者 (183/292) 预后良好和 37%预后不良。在预后良好的那些患者中,仅有 9%基于 CT 有梗塞,而预后不

良的那些患者中,62%基于 CT 有梗塞 ($p<0.0001$)。根据该数据,临床评级和凝块厚度两者独立地与梗塞风险相关,并且梗塞与预后不良有关。

[0210] 分析来自关于动脉瘤手术时机的合作性研究的数据,以评价各种神经体征和 CT 参数对于预测生存和恢复程度的预后价值。(Adams HP, Jr. et al., “计算机断层扫描在预测动脉瘤性蛛网膜下出血后的预后方面的有用性:一项合作性动脉瘤研究的初步报告 (Usefulness of computed tomography in predicting outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report of the Cooperative Aneurysm Study),” *Neurology* 35:1263-1267(1985))。基线 CT 分级为正常或患有 SAH、脑室内出血、脑内出血、硬膜下血液、脑积水、水肿、动脉瘤或梗塞。如果存在 SAH,凝块厚度分级为弥散、局部厚或局部薄。采用 GOS,在 6 个月时通过盲法评价因子评价预后。单独评价每个参数的预后价值。然后逻辑回归分析用于确定 CT 因子是否能预测预后而不管入院时的意识水平。1778 名患者符合评价资格。44 名患者被排除在外,因为未在规定的时间内完成 CT。评价了其余的 1734 名患者。在基于 CT 有血的患者当中死亡率更高(与没有血的那些患者相比较)(5%对比 27%)。在具有弥散或局部厚的血液的患者死亡率更高(与具有局部薄的血液的那些患者相比较)(分别是 33%对比 32%对比 10%)。在具有局部薄的血液的患者死亡率大于没有血的那些患者(10%对比 6%)。在 124 名基于 CT 没有血液的警告患者当中,在 6 个月时死亡率为 2.4%和恢复良好为 93%。在 684 名基于 CT 有血液的警告患者当中,死亡率为 12%和恢复良好为 73%。

[0211] 总之,如通过基于 CT 扫描的凝块厚度半定量测量的那样,SAH 的严重程度是出现 DCI 和梗塞风险的最重要预测因子。因为 DCI 为对于预后不良证据充分的风险因素,由此可见,单独呈现的临床评级不能充分预测处于 DCI 和预后不良风险下的患者,并且在关于要治疗的患者作出判断时必须考虑到初始出血的量。

[0212] 9. 向大脑内靶位点的药物递送

[0213] 构成血脑屏障 (BBB) 的脑毛细血管内皮细胞壁的限制渗透性提出了开发向大脑内靶位点递送药物的方法的挑战。此类挑战可通过绕过 BBB 并在作用位点附近把药物局部给予大脑来克服。或者,药物可给予脊柱的蛛网膜下腔,即脊柱(鞘内)给予药物,使得药物自脊柱内的递送位点经脑脊液 (CSF) 运载至大脑内的作用位点。然而,这种局部颅内或脊柱给予为侵入性的,并与 CNS 感染的风险有关,如果必须给予更多的注射或者如果导管必须保留在适当位置以重复注射,那么风险增大。此外,大多数直接递送至脑脊液 (CSF) 的药物被快速清除,呈现很短的半衰期,因此需要频繁侵入性给予,以在靶作用位点维持治疗水平。这限制向中枢神经系统 (CNS) 局部递送药物的实用性。

[0214] 为了克服这种缺点,已经开发了绕过 BBB 的策略。这些策略包括例如 BBB 的渗透性破坏、向 CSF 递送药物的输液泵、静脉注射表面涂覆的纳米粒子、把药物偶联到经历受体介导的转胞吞作用通过 BBB 的载体、植入组织或细胞以及基因疗法(综述于 Tamargo, R. J. et al., “向中枢神经系统的药物递送:综述 (Drug delivery to the central nervous system: a review),” *Neurosurg., Quarterly* 2:259-279(1992))。载体可影响药物水平、部位、寿命和抗原性。(综述于 Langer, R., “药物递送新方法 (New methods of drug delivery),” *Science*, 249:1527-1533(1990);和 Langer, R., “药物递送和靶向 (Drug delivery and targeting),” *Nature*, 392(Supp.):5-10(1998))。例如,可将药物化学修饰以选择性

地改变这样的性质比如生物分布、药代动力学、溶解度或抗原性。例如,通过例如使得药物更具亲脂性或将其偶联于具有特定转运机制的分子,可使药物复合于使其能够跨过通常不能渗透的屏障的物质。(Bodor, N and Simpkins, Science 221 65(1983) ;Kumagai et al, J Biol Chem. 262, 15214(1987) ;Jacob et al, J Med. Chem. 33, 733(1990))。

[0215] 9.1. 控释聚合物药物递送系统

[0216] 以预定方式控制所含药物的释放速率的可生物降解聚合物药物递送系统可克服靶向脑递送的实践局限性。药物可经可降解的键合附着于可溶性大分子,比如蛋白质、多糖或合成聚合物。例如,在动物,抗肿瘤剂比如偶联于N-(2-羟基丙基)甲基丙烯酰胺共聚物的多柔比星显示导致毒性减少的根本性改变的药代动力学。血浆中药物的半衰期和肿瘤中的药物水平增加,而外周的浓度下降。(Kopecek and Duncan, J Controlled Release 6, 315(1987))。聚合物比如聚乙二醇(PEG)可附着于药物,以延长其寿命或改变其免疫原性,药物寿命和免疫原性还可受到包括蛋白质工程和改变糖基化模式在内的生物学方法的影响。

[0217] 控释系统已被开发用于向脑中靶位点局部递送以及用于向脊髓中的位点局部递送两方面。(综述于Fournier, E. et al., “植入式合成聚合物药物载体的生物相容性:着重于脑相容性(Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain compatibility),” Biomaterials, 24(19):331-333(2003) ;Lagarce, F. et al., “用于脊柱药物递送的持续释放制剂(Sustained release formulations for spinal drug delivery),” J. Drug Del. Sci. Tech., 14(5):331-343(2004))。控释系统以预定的速率递送药物明确的时间段。(综述于Langer, R., “药物递送新方法(New methods of drug delivery),” Science, 249:1527-1533(1990) ;和Langer, R., “药物递送和靶向(Drug delivery and targeting),” Nature, 392(增刊):5-10(1998))。通常,释放速率通过系统的设计来确定,并且几乎独立于环境条件,比如pH。这些系统也可递送药物长的时间段(数天或数年)。控释系统提供超过常规药物疗法的有利条件。例如,在摄入或注射标准剂型后,药物的血液水平升高、达到最高点并然后下降。因为每种药物具有一个治疗范围,高于这个范围其是有毒的而低于这个范围是无效的,药物水平振荡可造成无效和毒性的周期交替。控释制剂通过单次给予保持药物在期望的治疗范围内。控释系统的其它潜在优势包括:(i) 药物向特定的身体腔室局部递送,从而降低全身药物水平;(ii) 保护被身体快速破坏的药物;(iii) 减少对后续护理的需要;(iv) 增加舒适性;和(v) 改善依从性。(Langer, R., “药物递送新方法(New methods of drug delivery),” Science, 249: 在 1528 页)。

[0218] 如果把药物置于聚合物材料或泵中则提供最佳控制。聚合物材料通常通过以下机制释放药物:(i) 扩散;(ii) 化学反应,或(iii) 溶剂活化。最常见的释放机制是扩散。在这种方法中,药物被物理包裹在固体聚合物内,然后可注入或植入体内。药物然后自其在聚合物体系中的初始位置向聚合物的外表面迁移,并然后向身体迁移。存在两种类型的扩散控制系统:储库,其中药芯由聚合物膜包围,其产生近乎恒定的释放速率;和基质,其中药物均匀分布于聚合物体系。药物还可通过化学机制比如聚合物降解或药物自聚合物主链裂解来释放。暴露于溶剂也可激活药物释放,例如,药物可被聚合物链锁定到一定位置,并在暴露于环境流体时,外层聚合物区域开始膨胀,使药物能够向外移动,或者由于渗透压的结

果水分可渗透药物-聚合物体系,引起孔隙形成和带来药物释放。此类溶剂控制的系统具有独立于 pH 的释放速率。一些聚合物系统可以外部激活,以在需要时释放更多药物。自聚合物体系的释放速率可通过聚合物材料的性质(例如扩散控制系统的结晶度或孔隙结构、化学控制系统的键的不稳定性或单体的疏水性)和系统的设计(例如厚度和形状)来控制。(Langer, R., “药物递送新方法 (New methods of drug delivery),” *Science*, 249: 在 1529 页)。

[0219] 聚酯比如乳酸-乙醇酸共聚物呈现本体(均匀的)侵蚀,导致基质内部的显著降解。为了最大限度地控制释放,通常期望系统仅自其表面降解。对于表面侵蚀的系统,药物释放速率与聚合物侵蚀速率成正比,这消除剂量倾卸的可能性、改善安全性,释放速率可通过改变系统厚度和总药物含量、促进装置设计来控制。实现表面侵蚀需要聚合物基质表面的降解速率比向基质本体的水分渗透速率快得多。理论上,聚合物应是疏水性的,但应有连接单体的水不稳定性键合。例如,有人建议,由于酞键的不稳定性,聚酞应是一类有希望的聚合物。通过变化聚酞共聚物中的单体比率,设计、合成持续 1 周到几年的表面侵蚀聚合物,并用于向大脑局部递送亚硝基脲类。(Langer, R., “药物递送新方法 (New methods of drug delivery),” *Science*, 249: 在第 1531 页引用。Rosen et al, *Biomaterials* 4, 131(1983); Leong et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 19, 941(1985); Domb et al, *Macromolecules* 22, 3200(1989); Leong et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 20, 51(1986); Brem et al, *Selective Cancer Ther.* 5, 55(1989); Tamargo et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 23, 253(1989))。

[0220] 已经合成了几种不同的表面侵蚀性聚原酸酯系统。把添加剂置于聚合物基质内,这种添加剂造成表面以与基质的其余部分不同的速率降解。因为这些聚合物依 pH 而定以非常不同的速率侵蚀,并且添加剂把基质本体保持在不同于表面的 pH 下,所以可发生这种降解模式。通过变化添加剂的类型和量,可控制释放速率。((Langer, R., “药物递送新方法 (New methods of drug delivery),” *Science*, 249: 在第 1531 页引用。Heller, et al, 可生物降解聚合物作为药物递送系统 (Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems), M. Chasin and R. Langer, 编辑 (Dekker, New York, 1990), 第 121-161 页))。

[0221] 用于向 CNS 递送的所描述的控释药物递送系统的聚合物材料包括聚 α -羟基酸、丙烯酸、聚酞及其它聚合物,比如聚己内酯、乙基纤维素、聚苯乙烯等。已开发了广泛范围的适合于向大脑和脊髓递送的递送系统。这些递送系统包括:宏观植入、微胶囊、凝胶和纳米凝胶、微粒/微球、纳米粒子和复合水凝胶体系。不同类型的系统通过影响参与药物释放的不同物理和化学过程比如水分渗透、药物溶出及基质降解和药物扩散呈现药物的药代动力学和药效学特征差异。(综述于 Siepmann, J. et al., “向大脑的局部控制药物递送:基础质量传输机制的数学建模 (Local controlled drug delivery to the brain: mathematical modeling of the underlying mass transport mechanisms),” *International Journal of Pharmaceutics*, 314:101-119(2006))。

[0222] 10. 目前的治疗选项

[0223] 10. 1. SAH 的治疗

[0224] SAH 的处置包括稳定患者的一般措施、通过闭塞出血来源防止再出血的具体措施、预防血管痉挛以及预防和治疗并发症。

[0225] 一般措施

[0226] 第一要务是稳定患者。具有低下的意识水平的那些患者可能需要插管和机械通气。经常监控血压、脉搏、呼吸速率和格拉斯哥昏迷评分。一旦诊断确认,进入重症监护病房可能是可取的,尤其是考虑到 15%的这种患者在入院后的第一个小时有进一步的事件(再出血)。营养是早期的首要任务,口腔或鼻胃管喂养优于非肠道途径。为了允许良好的血压控制,镇痛(疼痛控制)是重要的,但是必须与患者过度服用镇静剂保持平衡,这影响精神状态并因此干扰监控意识水平的能力。用压力袜、小腿间歇气压疗法、药物或组合预防深静脉血栓形成。

[0227] 预防再出血

[0228] 患有与意识水平低下或局灶性神经系统症状有关的大的脑内血肿的患者可能成为紧急手术去除血液和闭塞动脉瘤出血的候选者。可向脑室插入导管或管子以治疗脑积水。其余的被稳定并随后经历经股导管血管造影或 CT 血管造影。第一个 24 小时后,再出血风险在随后的 4 周保持在约 20%,提示干预应旨在减小这种风险。

[0229] 再出血难以预测,但可发生在任何时候,并且预后悲观。因此尽可能早地实施预防再出血的干预措施。如果基于血管造影术确定了脑动脉瘤,可用两项措施减少自同一个动脉瘤进一步出血的风险:开颅夹闭术和血管内栓塞。夹闭术需要颅骨切开术(打开颅骨)以定位动脉瘤,随后跨越动脉瘤的颈放置一个或多个夹子。通过大的血管实施栓塞:把导管插入到腹股沟的股动脉,并向前通过主动脉至供给大脑的动脉(两个颈动脉和两个椎动脉)。当动脉瘤已经定位,配置金属线圈,导致在动脉瘤形成血凝块和闭塞。一般地由通常包括神经外科医生和神经系放射学家的多学科小组作出关于进行哪一种治疗的决定。

[0230] 大脑中动脉的动脉瘤及其相关血管难以到达,并且对于血管内栓塞配置不太好,且往往适合夹闭术,而基底动脉和后动脉的动脉瘤手术难以到达,且往往更易实现血管内处置。栓塞的主要缺点是动脉瘤复发的可能性,在手术方法中这种风险较低。已经历栓塞的患者一般地用血管造影术或其它措施随访许多年,以确保早期确认动脉瘤的复发。

[0231] 10.2. 动脉瘤性 SAH 的当前治疗选项

[0232] 认为动脉瘤性 SAH 患者的处置变化是由于动脉瘤性 SAH 造成的总死亡率减少,以及血管造影性血管痉挛和 DCI 对动脉瘤性 SAH 后的死亡与残疾的贡献减小的原因,这种处置包括早期神经外科动脉瘤夹闭术或血管内栓塞、尼莫地平和改善的重症监护。(Lovelock CE et al., “抗血栓药物的使用、脑微出血和脑内出血. 一份发表的和未发表的研究的系统综述 (Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies),” *Stroke*, 41 (6):1222-1228 (2010))。

[0233] Rhoney 等提供了关于动脉瘤性 SAH 处置方面的目前可用的治疗思路的综述。(Rhoney, D. H. et al., “在动脉瘤性蛛网膜下出血的处置方面当前和未来的治疗思路 (Current and future treatment considerations in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage),” *J. Pharm. Pract.*, 23 (5):408-424 (2010))。治疗通常分为三个类别:支持性疗法、并发症的预防及并发症的治疗。基于动脉瘤性出血的诊断的初始支持性疗法可非限制性地包括确保足够的氧化作用、预防血压波动、等渗或高渗 IV 液体以维持正常的颅内压等。通过保持收缩压低于从患者到患者不同的阈值,直到动脉瘤通过与用抗

纤溶剂比如氨甲环酸或氨基己酸治疗一起的血管内栓塞或开颅夹闭术是安全的,可减少再出血。在处于应激性溃疡风险下的患者用质子泵抑制剂或组胺 2 型阻断剂预防医疗并发症比如应激相关性的黏膜损伤。通过机械装置或化学抗凝剂比如肝素或依诺肝素实现静脉血栓栓塞 (VTE) 的预防。血糖控制用于把血清葡萄糖范围保持在 80-140mg/dL 之间。

[0234] 尼卡地平为短效二氢吡啶类钙通道拮抗剂,其对脑血管而不是维护颅内压具有更精确的效果。尼卡地平具有 1-5 分钟的作用起效和长达 3 小时的作用持续时间。与蛛网膜下出血有关的高血压或者可用 α/β 肾上腺素能拮抗剂比如拉贝洛尔治疗。氯维地平为备选的二氢吡啶类钙通道拮抗剂,其可降低血压,在 5-15 分钟内效果快速抵消。艾司洛尔为一种抗高血压剂,可用于在急性神经系统疾病患者治疗高血压。任何一种抗高血压剂对脑氧合的影响为另一个考虑因素。

[0235] 10.3. 与 SAH 有关的继发性并发症的治疗

[0236] 目前预防或减少血管造影性血管痉挛和 DCI 的治疗包括预防或使继发性脑损伤减至最小的措施、使用钙通道拮抗剂、血流动力学处置和血管内疗法。疗法通常是在患者预防性开始,并可包括:(在阶段 1) 包括保持血量正常、管控血压和口服给予 L-型电压门控钙通道拮抗剂在内的血流动力学稳定;和(在阶段 2) 进一步操控血流动力学或向血管痉挛的动脉输注血管扩张药物或用气囊使其扩张。然而,以上提及的治疗昂贵、耗时且仅部分有效。

[0237] 超过 35 年来,医生们一直试图预防或减少包括血管造影性血管痉挛和 DCI 在内的 SAH 不良后果的发生率,并且由于当前药物的副作用或缺乏疗效而效果有限。目前没有 FDA 批准的用于预防血管痉挛或减少迟发性脑缺血性神经障碍(也称为迟发性脑缺血(DCI))的药物。目前预防血管痉挛的方法由于缺乏疗效或安全性问题(主要是低血压和脑水肿)而已经失败了。目前,仅有的 FDA 批准的可用药物为尼莫地平,其以临床使用的剂量对血管造影性血管痉挛具有最小的影响,尽管其改善 SAH 患者的预后。

[0238] 电压依赖性钙通道拮抗剂在一定程度上预防和逆转血管痉挛方面可能是有效的,然而,先前技术治疗给予剂量太低,以致不能发挥最大的药理作用。内皮素受体拮抗剂在一定程度上预防和逆转血管造影性血管痉挛方面也可能是有效的,但是血管造影性血管痉挛的这种逆转或预防没有转变为如同血管造影性血管痉挛的减少预期的明显的预后改善。不受理论的束缚,假定电压依赖性钙通道拮抗剂的全身递送可造成减轻对血管造影性血管痉挛的有益作用的副作用,比如全身性低血压和伴有肺水肿的肺血管舒张,这妨碍给予较高的全身剂量。肺部血管扩张还可引起肺水肿与肺损伤。不受理论的束缚,假定电压依赖性钙通道拮抗剂的全身递送可能会限制有助于 DCI 的 SAH 的其它影响,包括皮层扩散性缺血和微血栓栓塞。

[0239] DCI 的治疗

[0240] 在北美和欧洲动脉瘤性 SAH 后出现的对 DCI 的治疗包括动脉瘤性 SAH 后口服或静脉注射尼莫地平长达 3 周。以通过升高血压和避免不利地影响脑血流量或增加脑代谢的因素优化脑血流量为导向的医疗处置被认为是重要的。如果,尽管有这些措施,但是患者由于 DCI 造成恶化,那么制定抢救治疗,包括诱导高血压、脑气囊血管成形术或者局部给予钙通道拮抗剂或其它血管扩张剂。

[0241] 血管痉挛的治疗

[0242] 尼莫地平,一种口服钙通道拮抗剂,已经在临床试验中显示减少预后不良的机会,然而,其可能不会显著减少基于血管造影术检测的血管造影性血管痉挛的数量。已经研究了其它的钙通道拮抗剂和硫酸镁,但是目前不推荐。没有证据显示如果静脉注射给予尼莫地平,但是进行的研究包括少量的患者的益处。在创伤性 SAH,口服尼莫地平的疗效仍然存在问題。

[0243] 当以用于临床口服或静脉注射给予的剂量给予时,尼莫地平在多达 50% 的患者与剂量限制性低血压有关。(Radhakrishnan D, and Menon DK, “动脉瘤性蛛网膜下出血后静脉注射尼莫地平的血液动力学效应:监测的影响 (Haemodynamic effects of intravenous nimodipine following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: implications for monitoring),” *Anaesthesia*, 52:489-491 (1997))。血浆浓度超过与低血压有关的那些浓度,然而 CSF 浓度远低于治疗浓度。(Allen G. S. et al., “脑动脉痉挛 -- 一项尼莫地平在蛛网膜下出血患者的对照试验 (Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage),” *N. Engl. J. Med.* 308:619-624 (1983))。低血压对动脉瘤性 SAH 患者有害,因为其可降低脑灌注压和恶化 DCI。(Dankbaar JW et al., “在动脉瘤性蛛网膜下出血患者的三 H 疗法的不同要素对脑灌注的影响:一份系统综述 (Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review),” *Crit. Care*, 14:R23 (2010); Darby J. M. et al., “蛛网膜下出血后急性脑血流量对多巴胺诱导的高血压的反应 (Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage),” *J. Neurosurg.*, 80:857-864 (1994))。

[0244] 尽管有一些证据表明尼莫地平可能有神经保护作用,但这不是决定性的。例如,Aslan 等发现,在治疗组相对于对照组,静脉注射给予患有严重创伤性脑损伤的患者尼莫地平导致脑灌注压 (CPP) 明显更高、颈静脉血氧饱和度更高和格拉斯哥昏迷量表的评分更高,同时颅内压、颈乳酸和葡萄糖水平更低。然而,研究限于具有严重头部创伤,同时格拉斯哥昏迷评分 ≤ 8 的患者,并且具有创伤性或慢性肺部病理或者需要手术治疗的脑损伤的患者自这项研究中排除。(Aslan, A. et al., “尼莫地平可改善具有严重头部创伤患者的脑代谢和预后 (Nimodipine can improve cerebral metabolism and outcome in patients with severe head trauma),” *Pharmacol. Res.*, 59 (2):120-124 (2008))。Zhao 等 (1) 报道称,在小脑延髓池静脉注射给予尼莫地平,SAH 大鼠模型能够恢复由于 SAH 明显减少的局部脑血流量;(2) 报道称,伴随尼莫地平诱导的由于 SAH 收缩的主要脑动脉血管造影性扩张。和 (3) 证明了血脑屏障的完整性 (由于 SAH 而破坏,与神经系统评级不良有关) 可用给予尼莫地平恢复。(Zhao, W. J. et al., “在大鼠小脑延髓池蛛网膜下出血 (SAH) 模型的早期脑功能障碍的尼莫地平衰减部分地与其逆转急性血管痉挛有关 (Nimodipine attenuation of early brain dysfunctions is partially related to its inverting acute vasospasm in a cisterna magna subarachnoid hemorrhage (SAH) model in rats),” *Int. J. Neurosci.*, PMID:22694164 (2012))。尼莫地平还被报道在兔子研究中提高海马神经元的兴奋性。(Disterhot. J. F. et al., “尼莫地平在衰老的兔子促进学习和提高海马神经元兴奋性 (Nimodipine facilitates learning and increases excitability of hippocampal neurons in aging rabbits),” *Drugs in Development*, 2:395-403; 讨论, 第 405 页

(1993))。

[0245] Dreier 等报道称,静脉注射给予大鼠尼莫地平可把 SAH 后由大鼠血红蛋白引起的皮层扩散性缺血逆转为皮层扩散性充血,但是承认关于 SAH 后的局部梗塞从他们的研究中不能得出结论,其可能包括其它的致病级联。(Dreier, J.P. et al., “通过在大鼠给予尼莫地平或适度扩容 / 血液稀释抑制由蛛网膜下腔内红细胞产物引发的局部缺血 (Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats),” *Neurosurgery*, 51(6):1457-1465(2002))。血流动力学操控, 先前称为“三H”疗法, 通常用作治疗血管痉挛的措施。这需要使用静脉注射液和血管收缩剂药物来达到高血压(高血压)、血容量过多(循环中的液体过多)和血液稀释(轻度稀释血液)的状态。诱导高血压被认为是这种治疗的最重要要素, 尽管使用这种方法的证据是不确定的, 并且没有足够大的随机对照试验曾经承诺证明其益处。如果症状性血管痉挛或 DCI 抵抗医药治疗, 那么血管造影术可以试图确定血管造影性血管痉挛的位点和直接向动脉(药物血管成形术)给予血管扩张剂药物(松弛血管壁的药物), 并可实施机械血管成形术(用气囊打开收缩区域)。

[0246] 据报道在动脉瘤性 SAH 患者用重组组织型纤溶酶原激活剂(r-t-PA) 去除蛛网膜下血凝块减少血管造影性血管痉挛和 DCI, 但是由于治疗的患者数量小和缺乏随机、盲法试验而结果不确定。(Amin-Hanjani, S. et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血后脑池内血栓溶解预防血管痉挛吗? 一项荟萃分析 (Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis),” *Neurosurgery*, 54(2):326-334; 讨论 334-335(2004); Kramer AH, Fletcher JJ: 动脉瘤性蛛网膜下出血后局部给予鞘内溶栓剂: 一项系统综述和荟萃分析 (Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis). *Neurocrit Care* 14:489-499(2011))。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类) 比如辛伐他汀、普伐他汀等, 由于其多重效应也已成为一些机构用于在动脉瘤性 SAH 后预防脑血管痉挛的常规做法。在实验模型, 他汀类通过抑制粘附分子的抗炎作用、自由基清除和抑制血小板聚集, 与内皮一氧化氮(NO) 合酶的产生增加有关。(McGirt, M. J. et al., “辛伐他汀增加内皮一氧化氮合酶和改善由于蛛网膜下出血造成的脑血管痉挛 (Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage),” *Stroke*, 33(12):2950-2956(2002); McGirt, M. J. et al., “实验性蛛网膜下出血发病后全身给予辛伐他汀减弱脑血管痉挛 (Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm),” *Neurosurgery*, 58(5):945-951; 讨论 945-951(2006))。

[0247] 镁, 起 NMDA 受体拮抗剂和钙通道阻滞剂作用导致平滑肌松弛和血管扩张, 已被研究对脑血管痉挛的预防作用。(Macdonald, R. L. et al., “镁与实验性血管痉挛 (Magnesium and experimental vasospasm),” *J. Neurosurg.*, 100(1):106-110(2004))。低镁症在动脉瘤性 SAH 后常见, 并与预后不良和出现血管痉挛有关。(van den Bergh, W. M. et al., “动脉瘤性蛛网膜下出血中的硫酸镁: 一项随机对照试验 (Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial),” *Stro*

ke, 36(5):1011-1015(2005))。包括 1204 明患者的一项随机临床试验未发现静脉注射硫酸镁改善 SAH 患者的预后 (Dorhout Mees, S.M. et al., “用于动脉瘤性蛛网膜下出血的镁 (MASH-2): 一项随机安慰剂对照试验 (Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial),” *Lancet* 380:44-49(2012))。镁在 SAH 的 7 项主要随机试验的荟萃分析证实了这一点, 使得不推荐常规静脉注射给予镁来把血清镁浓度升至高于正常值。

[0248] 克拉生坦 (一种选择性内皮素 (ET) 受体拮抗剂) 为 CONSCIOUS 试验中的调查对象。在 CONSCIOUS-1 研究中, 克拉生坦显著降低中风后血管痉挛的发生率。(Macdonald, R. L. et al., “克拉生坦克服蛛网膜下出血后发生的神经缺血和梗塞 (CONSCIOUS-1): 随机、双盲、安慰剂对照的 2 期剂量发现试验 (Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial),” *Stroke*, 39(11):3015-3021(2008))。CONSCIOUS-2 为随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究, 该研究把通过手术夹闭获得安全的 SAH 患者分配给克拉生坦 (5mg/h, n = 768) 或安慰剂 (n = 389) 长达 14 天。主要复合终点 (第 6 周) 包括全因死亡率、血管痉挛相关的新发脑梗塞、由于血管痉挛造成的迟发性缺血性神经功能缺损以及血管痉挛的抢救治疗。在所有处理的数据集, 主要终点发现在 764 名克拉生坦治疗的患者中有 161 名 (21%) 和 383 名安慰剂治疗的患者中有 97 (25%) (相对风险降低 17%, 95% CI -4 至 33; p = 0.10)。在克拉生坦治疗的患者中 224 名 (29%) 和安慰剂治疗的患者中 95 名 (25%) 发生功能预后不良 (GOSE 得分 ≤ 4) (-18%, -45 至 4; p = 0.10)。肺部并发症、贫血症和低血压对于克拉生坦更常见。两组的死亡率 (第 12 周) 为 6%。克拉生坦以 5mg/h 对死亡率和血管痉挛相关的发病率或功能预后没有显著影响。(Macdonald, R. L. et al., “克拉生坦 (一种内皮素受体拮抗剂) 在患有动脉瘤性蛛网膜下出血经历手术夹闭的患者: 一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验 (CONSCIOUS-2) (Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2)),” *Lancet Neurol.* 10:618-625(2011))。CONSCIOUS-3 为在通过血管内栓塞获得安全的 SAH 患者的双盲、安慰剂对照的、随机 III 期试验, 并把患者随机分配到 ≤ 14 天静脉注射克拉生坦 (5 或 15mg/h) 或安慰剂 (Macdonald, R. L. et al., “克拉生坦在患有动脉瘤性蛛网膜下出血经历血管内栓塞的患者的随机试验 (Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling),” *Stroke* 43:1463-1469(2012))。主要复合终点与 CONSCIOUS-2 相同。CONSCIOUS-3 在 CONSCIOUS-2 完成后过早停止; 登记了 577/1500 计划的患者 (38%), 并且治疗了 571 名 (安慰剂, n = 189; 克拉生坦 5mg/h, n = 194; 克拉生坦 15mg/h, n = 188)。与用克拉生坦 5mg/h 治疗的 47/194 (24%) 患者 (优势比 [OR], 0.786; 95% CI, 0.479-1.289; P = 0.340) 和用克拉生坦 15mg/h 治疗的 28/188 (15%) 患者 (OR, 0.474; 95% CI, 0.275-0.818; P = 0.007) 相比较, 在安慰剂治疗的患者 50/189 (27%) 发生主要复合终点。在用安慰剂的 24% 患者、用克拉生坦 5mg/h 的 25% 患者 (OR, 0.918; 95% CI, 0.546-1.544; P = 0.748) 和用克拉生坦 15mg/h 的 28% 患者 (OR, 1.337; 95% CI, 0.802-2.227; P = 0.266) 发生预后不良 (扩展的

格拉斯哥预后量表评分 ≤ 4)。肺部并发症、贫血症和低血压在接受克拉生坦的患者比接受安慰剂的那些患者更常见。克拉生坦 15mg/h 显著降低动脉瘤性 SAH 后血管痉挛相关的发病率 / 全因死亡率,然而,两种剂量都不改善预后(扩展的格拉斯哥预后量表)。克拉生坦目前还没有批准用于 SAH 患者。

[0249] 预防或减少 aSAH 后继发性并发症比如 DCI 和血管造影性血管痉挛的发生率的目的前疗法为有风险的、仅略微有效、昂贵和耗时。因此,存在大量对于安全、有效治疗的未满足的医疗需求,以减少对抢救治疗和改善功能预后的需要。尽管常规疗法已着重于治疗 SAH 后的脑血管痉挛,但是越来越多的证据表明,有源自于 SAH 的另外并发症需要靶向治疗干预,以改善 SAH 治疗后的预后。本描述的发明提供这种方法。

[0250] 概述

[0251] 根据一个方面,本描述的发明提供一种方法,这种方法用于在人受试者治疗至少一个由于蛛网膜下出血(SAH)处于中断风险下的脑动脉,所述方法包括:a)提供一种包含以下的流动性持续释放颗粒组合物:(i)一种包含多个大小均匀分布的粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂的微粒制剂,其中第一治疗剂分散于每个粒子、吸附到粒子上或在用包衣包围的芯中;(ii)和药用载体;和b)向最接近处于中断风险下的脑动脉的池囊中的蛛网膜下腔脑池内、脑室内(使得通过脑脊液流运载药用组合物)、或者向脊髓蛛网膜下腔鞘内(使得通过脑脊液流运载药用组合物),经注射装置,局部给予流动性持续释放颗粒组合物,以便接触至少一个由于蛛网膜下出血处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉,而第一治疗剂没有以造成不必要副作用的量进入体循环,其中脑动脉的中断与至少一种迟发性并发症有关,其中流动性持续释放颗粒组合物的释放特性如下:(1)约50%-100%的第一治疗剂在6天-14天内释放;(2)在释放时,血浆中第一治疗剂的浓度(血浆- C_{av})小于约30-40ng/mL;和(3)在释放时,脑脊液(CSF)中第一治疗剂的浓度(CSF- C_{av})为至少约5ng/mL-约5000ng/mL。

[0252] 根据一个实施方案,与脑动脉中断有关的迟发性并发症为血管造影性血管痉挛、多个微血栓栓塞、皮层扩散性缺血或迟发性脑缺血(DCI)中的至少一种。根据另一个实施方案,脑动脉是大脑前动脉、大脑中动脉、颈内动脉、基底脑动脉、椎脑动脉或其组合。根据另一个实施方案,每个微粒具有约40 μm -约100 μm 的粒度。根据另一个实施方案,平均粒度分布为约70 μm 。根据另一个实施方案,每个微粒加载至少65%(wt/wt)的至少一种第一治疗剂,其中第一治疗剂为钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂或其组合。根据另一个实施方案,钙通道拮抗剂选自L-型电压依赖性钙通道抑制剂、R-型电压依赖性钙通道抑制剂、N-型电压依赖性钙通道抑制剂、P/Q-型电压依赖性钙通道抑制剂、T-型电压依赖性钙通道抑制剂或其组合。根据另一个实施方案,L-型电压依赖性钙通道抑制剂为选自以下的二氢吡啶类:氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平或其组合。根据另一个实施方案,二氢吡啶类为尼莫地平。根据另一个实施方案,药用载体包含按重量计0%-5%的透明质酸或其衍生物,其中透明质酸具有约500kDa的平均分子量。根据另一个实施方案,注射装置为针、插管、导管或其组合。根据另一个实施方案,当脑池内给予时,流动性药物组合物在20°C下的粘度为约100cP-约1000cp。根据另一个实施方案,当脑室内

给予时,流动性药物组合物在 20℃下的粘度为约 0.5cP- 约 50cp。根据另一个实施方案,当鞘内给予脊髓蛛网膜下腔时,流动性药物组合物在 20℃下的粘度为约 0.5cP- 约 50cp。根据另一个实施方案,当脑池内给予时,至少一种第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。根据另一个实施方案,当脑室内给予时,至少一种第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。根据另一个实施方案,当鞘内给予时,至少一种第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。根据另一个实施方案,脑室为侧脑室、第三脑室、第四脑室或其组合。根据另一个实施方案,脑池为颈动脉池、视交叉池、侧裂池 (Sylvian cistern)、半球间池、环池、大脑脚池、脚间池、桥脑前池、侧髓池、小脑延髓池或其组合。根据另一个实施方案,颗粒制剂包含毫微微粒子、微微粒子、微米粒子或纳米粒子。根据另一个实施方案,微粒制剂的每个粒子为微米粒子。根据另一个实施方案,每个微粒包含基质。根据另一个实施方案,基质包含可生物降解聚合物。根据另一个实施方案,可生物降解聚合物为聚(丙交酯-共聚-乙交酯)(PLGA) 聚合物,其中丙交酯与乙交酯比例为 65:35 或 50:50。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含基质。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含纳米粒子。根据另一个实施方案,治疗剂分散于纳米粒子、吸附到纳米粒子上、在用包衣包围的纳米粒子芯中、或其组合。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为缓慢释放载体。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为局部释放载体。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为储库释放载体。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为延迟释放载体。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为长期释放载体。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含水性通道。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为两相释放载体。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为延长释放载体。根据另一个实施方案,血浆中第一治疗剂的浓度(血浆-C_{av}) 在给予后至少 4 天为 0.200ng/ml/天-30mg/ml/天。根据另一个实施方案,血浆中第一治疗剂的浓度(血浆-C_{av}) 在给予后至少 14 天为少于 5ng/ml/天。根据另一个实施方案,脑脊液(CSF) 中第一治疗剂的浓度(CSF-C_{av}) 在给予后至少 14 天为 5ng/ml/天-30mg/ml/天。根据另一个实施方案,第一治疗剂的治疗量有效减小处于中断风险下的脑动脉的血管造影直径,使得至少一个脑动脉的血管造影直径的百分比变化与基线相比较小于 50%。根据另一个实施方案,第一治疗剂的治疗量在蛛网膜下出血(SAH) 的症状发作 14 天内有效降低迟发性脑缺血(DCI) 的发生率。根据另一个实施方案,第一治疗剂的治疗量在蛛网膜下出血(SAH) 的症状发作 30 天内有效降低基于 CT 的迟发性脑梗塞的发生率。根据另一个实施方案,第一治疗剂的治疗量有效降低迟发性脑缺血的发生率。根据另一个实施方案,迟发性脑缺血的发生率可评价为基于修改的格拉斯哥昏迷量表减少至少 2 分或基于简化的国立卫生研究院卒中量表增加至少 2 分,持续至少 2 小时。根据另一个实施方案,第一治疗剂的治疗量有效减少对抢救治疗的需要。

[0253] 绘图的简述

[0254] 图 1 显示人脑的说明性侧视图(斯特德曼医学词典(Stedman's Medical Dictionary),第 27 版,A7 板 7(2000))。

[0255] 图 2 显示人脑的说明性矢状视图(相关的神经解剖学和功能性神经学(Correlative Neuroanatomy&Functional Neurology),第 18 版,第 46 页(1982))。

[0256] 图 3 显示从颅骨内表面(上面)到大脑外表面(下面)的完整脑膜的说明性截面视图。胶原蛋白存在于骨膜和脑膜硬脑膜(大点,纤丝取向未表示)以及位于蛛网膜下

腔 (SAS), 通常位于小梁细胞的褶皱。硬脑膜的边界细胞层没有细胞外胶原蛋白、有较少的细胞连接、扩大的细胞外空间 (但是没有基底膜)、以及不同于硬脑膜外部那些的成纤维细胞。蛛网膜屏障细胞层基本上没有细胞外空间、有许多细胞连接、更丰满呈现的细胞和在其对着 SAS 的表面比较连续的基底膜。注意从蛛网膜到硬脑膜的细胞层连续性 (没有介入空间)、蛛网膜小梁的特征外观以及软脑膜的关系 (来自 Haines DE: 关于硬膜下腔的问题 (On the question of subdural space). Anat Rec 230:3-21, 1991)。

[0257] 图 4 为描绘脑脊膜及其包围脊髓的空间的示意图。(Kulkarni, N. V., “学生临床解剖学: 解决问题的方法 (Clinical anatomy for students: problem solving approach)”, Jaypee 兄弟医学出版商 (P) 有限公司 (Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.), 新德里, 第 348-349 页 (2006))。脑脊膜与 3 个空间有关: 硬膜外腔、硬膜下腔和蛛网膜下腔。

[0258] 图 5 显示韦利斯氏环和大脑主动脉的说明性视图 (相关的神经解剖学和功能性神经学 (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology), 第 18 版, 第 48 页 (1982))。

[0259] 图 6 显示大脑皮层动脉供给的说明性视图。1: 眶额动脉; 2: 中央前沟动脉; 3: 中央沟动脉; 4: 顶叶前动脉; 5: 顶叶后动脉; 6: 内眦动脉; 7: 颞叶后动脉; 8: 颞叶前动脉; 9: 眼眶动脉; 10: 额极动脉; 11: 胼胝体缘动脉; 12: 额后内动脉; 13: 胼胝体周围动脉。(相关的神经解剖学和功能性神经学 (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology), 第 18 版, 第 50 页 (1982))。

[0260] 图 7 显示脑动脉的说明性视图。

[0261] 图 8 显示脑动脉的说明性视图。(来自 Netter FH. 医学插图的糍粑收藏: 第 1 卷, 神经系统 (The CIBA Collection of Medical Illustrations: 第 1 卷, Nervous System). 第 1 卷. 部分 I. CIBA: USA. 1986. 第 256 页)。

[0262] 图 9 显示脑室的说明性视图。(第 192 页, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (编辑), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. 蒂米阿特拉斯的解剖学 (Thieme Atlas of Anatomy). Georg Thieme Verlag: 斯图加特 (Stuttgart). 2006)。

[0263] 图 10 显示 CSF 从脑室流向蛛网膜下腔的说明性视图。(第 194 页, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (编辑), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. 蒂米阿特拉斯的解剖学 (Thieme Atlas of Anatomy). Georg Thieme Verlag: 斯图加特 (Stuttgart). 2006)。

[0264] 图 11A 显示用于 SAH 后预后的简单的流程图。

[0265] 图 11B 显示建议参与 SAH 后的迟发性并发症的途径的流程图。

[0266] 图 12 显示 7 项基于人群的 SAH 研究中蛛网膜下出血预后的时间趋势, 其显示经 20 年死亡率降低 50%。

[0267] 图 13 显示本发明颗粒尼莫地平制剂的扫描电子显微照片 (SEM) 图像。

[0268] 图 14 显示示例性颗粒尼莫地平制剂表示为随着时间的推移的重量%的体外累积释放。

[0269] 图 15 显示含有钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂或其组合的本描述发明的颗粒组合物通过脑室内导管应用于脑室的示例性视图 (图形来自 McComb JG: CSF 分流技术 (Techniques of CSF diversion). 在: Scott RM (编辑). 脑

积水 (Hydrocephalus). 第 3 卷. 威廉姆斯 & 威尔金斯 (Williams & Wilkins): 巴尔的摩 (Baltimore). 1990. 第 48 页, 第 128 页)。

[0270] 图 16 为描绘包含钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂或其组合的本发明描述的颗粒组合物在由 CSF 自脑室流向蛛网膜下腔动脉运载的粒子中或粒子上的示意图。(Pollay M: 脑脊液 (Cerebrospinal fluid). 在: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (编辑). 神经外科的实践 (The Practice of Neurosurgery). 第 1 卷. 威廉姆斯 & 威尔金斯 (Williams & Wilkins): 巴尔的摩 (Baltimore). 1996. 第 36 页, 第 1381 页)。

[0271] 图 17 显示在用低剂量 (10mg) 尼莫地平制剂、高剂量 (30mg) 制剂和安慰剂治疗 (给予蛛网膜下腔的小脑延髓池) 后平均基底动脉直径自基线的百分比 (%) 变化。(临床前研究 1)

[0272] 图 18 显示患有 SAH 的狗在用安慰剂、低剂量 (10mg) 的微粒尼莫地平制剂或高剂量 (30mg) 的微粒尼莫地平制剂治疗 (给予蛛网膜下腔的小脑延髓池) 后的平均行为评分的标绘图。(临床前研究 1)

[0273] 图 19 显示患有 SAH 的狗在用安慰剂、低剂量 (10mg) 的微粒尼莫地平制剂或高剂量 (30mg) 的微粒尼莫地平制剂治疗 (给予蛛网膜下腔的小脑延髓池) 后的血清药物浓度 (ng/mL) 随着时间的推移的标绘图。(临床前研究 1)

[0274] 图 20 显示用于狗模型试验的剖面。

[0275] 图 21 显示患有 SAH 的狗在用安慰剂治疗 (A) 和在用低剂量微粒尼莫地平制剂治疗 (B) 时的组织病理学。

[0276] 图 22 为显示通过以下治疗的狗在 SAH 后 8 和 15 天基底动脉的血管造影直径的百分比变化的柱状图: 脑池内给予安慰剂微粒组合物 (安慰剂, $n = 8$)、脑池内给予安慰剂微粒组合物随后口服尼莫地平 (口服尼莫地平, $n = 8$)、脑池内给予 40mg 尼莫地平微粒 (40mg 脑池内, $n = 8$)、脑池内给予 100mg 尼莫地平微粒 (100mg 脑池内, $n = 8$) 或脑室内给予 100mg 尼莫地平微粒 (100mg 脑室内, $n = 8$)。方差分析显示用脑池内或脑室内尼莫地平微粒治疗的狗在 SAH 后 8 和 15 天血管造影性血管痉挛明显更少 ($P < 0.05$, 数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差)。

[0277] 图 23 显示患有 SAH 并用以下治疗的狗的平均行为评分的标绘图: 安慰剂微粒组合物 (安慰剂, $n = 8$)、口服尼莫地平 + 安慰剂微粒组合物 (口服尼莫地平, $n = 8$)、40mg 脑池内尼莫地平微粒 (40mg 脑池内, $n = 8$)、100mg 脑池内尼莫地平微粒 (100mg 脑池内, $n = 8$) 或 100mg 脑室内尼莫地平微粒 (100mg 脑室内, $n = 8$)。数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差 (每个测量 $n = 8$)。

[0278] 图 24 显示 4 组用以下治疗的狗的尼莫地平血浆浓度 (ng/mL) 的标绘图: 口服尼莫地平 (给予 21 天 [504 小时])、40mg 脑池内尼莫地平微粒 (40mg 脑池内)、100mg 脑池内尼莫地平微粒 (100mg 脑池内) 或 100mg 脑室内尼莫地平微粒 (100mg 脑室内)。(数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差 [每个测量 $n = 8$])。

[0279] 图 25 显示得自 4 组用以下治疗的狗的小脑延髓池的脑脊液 (CSF) 中的尼莫地平浓度的标绘图: 口服尼莫地平、40mg 脑池内尼莫地平微粒 (40mg 脑池内)、100mg 脑池内尼莫地平微粒 (100mg 脑池内) 或 100mg 脑室内尼莫地平微粒 (100mg 脑室内)。数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差 (每个测量 $n = 8$)。

[0280] 图 26 显示用以下治疗的大鼠的血浆中尼莫地平浓度 (ng/ml) 随着时间推移的标绘图:皮下注射尼莫地平参比品、20mg/kg 低剂量尼莫地平微粒制剂 (#00447-098) 和 200mg/kg 高剂量尼莫地平微粒制剂 (#00447-098, #00447-102, #00447-104, #00447-108, #00447-110, #00447-116)。数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差 (每个测量 $n = 8$)。

[0281] 图 27 显示 3 组以下人患者的血浆中尼莫地平浓度 (ng/ml) 的标绘图:1 名患者用 40mg 尼莫地平微粒制剂脑池内 (IC) 治疗 (患者 1:40mg IC)、5 名患者用 100mg 尼莫地平微粒制剂脑池内 (IC) 治疗 (平均 100mg IC)、和 3 名患者用 100mg 尼莫地平微粒制剂脑室内 (IVC) 治疗 (平均 100mg IVC)。(数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差 [每个测量 $n = 3-4$])。

[0282] 图 28 显示脑池或脑室给予后尼莫地平微粒制剂的药代动力学的标绘图。深圆形代表 1 名用 40mg 尼莫地平微粒制剂治疗的患者;浅圆形代表 8 名用 100mg 尼莫地平微粒制剂治疗的患者;倒三角形代表 1 名用 200mg 尼莫地平微粒制剂治疗的患者;和三角形代表 1 名用 400mg 尼莫地平微粒制剂治疗的患者。

[0283] 发明详述

[0284] 术语表

[0285] 本文使用的术语“活性物质”指的是负责打算的治疗作用的本发明组合物的成分、组分或构成。

[0286] 本文使用的术语“急性致死剂量”或“LD50”指的是当给予时杀死 50% 受试者的药物量。

[0287] 本文使用的术语“相加效应”指的是等于单独给予的每种药物的作用总和的两种化学物质的并用效果。

[0288] 本文使用的术语“给予”意指给予或应用。本文使用的术语“给予”包括体内给予以及直接体外给予组织。通常,组合物可口服、颊、非肠道、局部、经吸入或吹入 (即通过口或通过鼻) 全身给予;以含有常规非毒性药学上可接受的载体、佐剂和媒介物 (需要时) 的剂量单位制剂直肠给予;或通过非限制性地比如注射、植入、移植、局部涂抹或非肠道的手段局部给予。

[0289] 本文使用的术语“不良事件”(AE) 指的是与在患者使用医疗产品有关的自患者的基线情况的任何不期望的变化。不期望的变化指的是任何不利或意外的体征,非限制性地包括异常实验检查所见、在研究过程期间发生的症状或疾病 (考虑是否与研究药物有关) 等。本文使用的术语“治疗引发的 AE”指的是当时与研究药物的使用有关的任何 AE,考虑是否与研究药物有关。

[0290] 示例性的不良事件非限制性地包括任何不利和意外的体征,包括异常实验检查所见、在研究过程期间发生的症状或疾病 (考虑是否与研究药物有关)、预先存在疾病的恶化、预先存在的偶发疾病或身体状况的频率或强度增加、在给予研究药物后检测或诊断的疾病或身体状况 (即使其在研究开始之前可能已经存在)、在研究开始之后恶化的于基线状态存在的连续持久的疾病或症状、在威胁生命的疾病的急性治疗中缺乏效力、被调查者认为与研究授权程序有关的事件;异常评价,例如心电图表现 (如果代表在基线状态不存在或在研究过程期间恶化的临床上重要的发现);实验室测试异常 (如果代表在基线状态不存在或在研究过程期间恶化或导致研究药物的剂量减少、中断或永久停止的临床上重要的发现)。不良事件不包括:医疗或手术治疗,例如外科手术、内窥镜检查、拔牙、输液;未恶

化的预先存在的疾病或身体状况;或者其中未发生不良变化的情况,例如由于整形美容手术而住院治疗。通过调查者对于与研究药物是否有合理的因果关系可能性并报告为相关或不相关来评价不良事件。术语“与研究药物相关的不良药物反应”可适用于与研究药物的使用似乎有合理的因果关系可能性的任何不良事件(包括严重不良事件)。术语“与研究药物不相关的不良药物反应”适用于与研究药物的使用似乎没有合理关系的任何不良事件(包括严重不良事件)。

[0291] 临床不良事件的强度基于3分量表(three-point scale)评级:轻度、中度、重度。如果不良事件的强度在给予研究药物期间恶化,只报告最坏的强度。如果不良事件强度减弱,则需要严重程度不变。轻度不良事件是受试者可以察觉的事件,但是不影响日常活动,并且通常不需要干预。中度不良事件是可能使受试者不适的事件,可能会影响日常活动的表现,并且可能需要干预。严重不良事件是可能会引起明显不适的事件,通常干扰日常活动,因此受试者可能无法继续学习,并且通常需要对此进行治疗或干预。

[0292] 本文使用的术语“激动剂”指的是能够激活受体以引起全部或部分药理学反应的化学物质。受体可被内源性或外源性的激动剂和拮抗剂激活或灭活,导致刺激或抑制生物反应。生理学激动剂为产生同样的身体反应但是不结合于相同受体的物质。特定受体的内源性激动剂为由身体自然产生的结合并激活该受体的化合物。超激动剂为能够产生比内源性激动剂对靶受体更大的最大反应,并因此效力大于100%的化合物。这并不一定意味着其比内源性激动剂更有效,而是可在受体结合后于细胞内产生的最大可能反应的比较。完全激动剂结合并激活受体,呈现对该受体的完全效力。部分激动剂也结合并激活给定的受体,但是相对于完全激动剂对该受体仅有部分效力。反向激动剂为作为该受体的激动剂结合于相同的受体结合位点并逆转受体的固有活性的物质。反向激动剂发挥受体激动剂的相反药理作用。不可逆的激动剂为以永久激活受体的这种方式永久性地结合于受体的激动剂类型。其不同于其中激动剂与受体的缔合为可逆的单纯激动剂,而是认为不可逆的激动剂与受体的结合是不可逆的。这导致化合物产生短暂的激动剂活性的爆发,随后是受体的脱敏与内化,其伴随长期治疗产生更像拮抗剂的效果。选择性的激动剂对一个特定类型的受体为特异性的。术语“吻合”和“吻合”可互换地用于指血管之间的互相连接。这些互相连接在其部分血管供给受损时保护大脑。在韦利斯氏环,两个大脑前动脉通过前交通动脉连接,和大脑后动脉通过后交通动脉连接于颈内动脉。其它重要的吻合包括眼动脉与颈外动脉的分支之间通过眼眶的连接,以及在大脑中、前和后动脉的分支之间大脑表面的连接(神经科学原理(Principles of Neural Sciences),第2版, Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science 出版有限公司(Elsevier Science Publishing Co., Inc.), 纽约(New York), 第854-56页(1985))。

[0293] 本文使用的术语“心绞痛”指的是严重的压缩性胸痛,通常从肩膀辐射到手臂。

[0294] 本文使用的术语“血管造影性血管痉挛”指的是在SAH后于约67%的患者发生的可基于血管造影检查进行检测的血管尺寸减小,这种血管造影检查非限制性地包括计算机断层摄影、磁共振或导管血管造影术。另一方面,本文使用的术语“临床血管痉挛”指的是在约30%的患者发生的与向脑实质的血流量减少有关的混淆综合征和意识水平下降,并且目前定义为DCI。

[0295] 本文使用的术语“拮抗剂”指的是干扰另一种物质的作用的物质。当两种物质对

相同的生理功能产生相反作用时发生功能性或生理性拮抗作用。化学性拮抗或灭活为两种物质之间抵消它们影响的反应。处置拮抗作用为物质的处置（其吸收、生物转化、分布或排泄）的改变，使得较少的物质达到靶标或其在那里的持久性减少。在受体对物质的拮抗作用需要用竞争相同位点的合适的拮抗剂阻断拮抗剂的作用。

[0296] 本文使用的术语“抗炎剂”指的是预防或减少与炎症有关的症状的物质。

[0297] 本文使用的术语“抗凝剂”指的是预防血凝块形成的物质。

[0298] 本文使用的术语“抗纤溶剂”指的是用于预防纤维蛋白凝块溶解的物质。

[0299] 本文使用的术语“共济失调”指的是在随意运动期间无法协调肌肉活动。

[0300] 本文使用的术语“生物相容性的”指的是对活组织不引起临床相关的组织刺激、损伤、毒性反应或免疫反应。

[0301] 本文使用的术语“可生物降解的”指的是通过简单的化学过程、通过体酶的作用或通过其它类似的生物活性机制，随着时间的推移主动或被动分解的材料。

[0302] 本文使用的术语“血管”指的是输送或含有血液的结构，例如管或导管。示例性的血管非限制性地包括动脉、小动脉、毛细血管、静脉和小静脉。

[0303] 本文使用的术语“载体”描述对生物体不造成显著刺激且不消除被描述发明组合物的活性化合物的生物活性和性质的材料。载体必须具有足够高的纯度和具有足够低的毒性，以使其适合于给予被治疗的哺乳动物。载体可为惰性的，或者其可具有药用益处、美容益处或两者。术语“赋形剂”、“载体”或“媒介物”可互换地用于指适合于配制和给予本文描述的药学上可接受的组合物的载体材料。本文有用的载体和媒介物包括本领域已知其为非毒性且不与其它组分相互作用的任何这样的材料。

[0304] 如在图 1 中显示的那样，术语“脑动脉”或其许多语法形式指的是前交通动脉、大脑中动脉、颈内动脉、大脑前动脉、眼动脉、脉络膜前动脉、后交通动脉、基底动脉和椎动脉等。

[0305] 本文使用的术语“脑血管痉挛”指的是 SAH 后延迟发生大脑底部的大容量动脉变窄，这通常与受影响血管的远端区域灌注减少有关。脑血管痉挛可发生在动脉瘤破裂后的任何时候，但是最常见高峰在出血后 7 天时，并且通常在 14 天内消退，此时血液已由身体吸收。

[0306] 本文使用的术语“并发症”指的是尽管其可能由障碍或由独立的原因造成，但是其不是疾病的基本部分的障碍期间的病理过程或事件。迟发性并发症为触发效应后一些时间发生的并发症。与 SAH 有关的并发症非限制性地包括血管造影性血管痉挛、微血栓栓塞和皮层扩散性缺血。

[0307] 本文使用的术语“组合物”指的是由两种或多种物质形成的材料。

[0308] 本文使用的术语“病症”指的是各种各样的健康状态，并且意味着包括由任何潜在的机制、障碍或损伤造成的障碍或疾病。

[0309] 本文使用的术语“接触”及其所有语法形式指的是触摸或者紧邻或局部邻接的状态或状况。

[0310] 本文使用的术语“控制释放”指的是其中药物自制剂中释放的方式和分布受到调节的任何含药制剂。这是指速释以及非速释制剂，非速释制剂非限制性地包括持续释放和延迟释放制剂。

[0311] 本文使用的术语“皮层扩散去极化”或“CSD”指的是大脑几乎完全的神经元去极化和神经元肿胀波,这种波动在阳离子跨细胞膜被动内流超过 ATP- 依赖性钠和钙泵活性时引发。这种阳离子内流之后是水内流和细胞外空间收缩达约 70%。如果正常的离子体内平衡没有通过另外恢复钠和钙泵活性而恢复,那么保持细胞肿胀 - 一种称为“细胞毒性水肿”的过程,因为其可能导致细胞通过细胞内钙激增延长和线粒体去极化而死亡。CSD 诱导健康组织中的阻力血管扩张,因此在神经元去极化阶段期间局部脑血流量增加。(Dreier, J. P. et al., Brain 132:1866-81 (2009))。

[0312] 术语“皮层扩散性缺血”或“CSI”或“逆流动力学反应”指的是偶合于神经元去极化阶段的严重微血管痉挛。造成的扩散性灌注缺损延长神经元去极化 [如通过细胞外直流 (DC) 电位的长期负移反映的那样] 及细胞内钠和钙激增。灌注不足明显足以产生神经元的能量需求和供给之间的不匹配。(同上)。

[0313] 本文使用的术语“迟发性脑缺血”或“DCI”指的是发生局灶性神经功能缺损 (比如轻偏瘫、失语症、失用症、偏盲或疏忽) 或格拉斯哥昏迷评分 (总分数或其单个要素 [眼睛、两侧运动、语言] 之一) 降低。这可能或可能不会持续至少 1 个小时,在动脉瘤闭塞后不明显,并且通过临床评价 (大脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 扫描) 和适当的实验室研究不能归因于其它原因。血管造影性脑血管痉挛为放射性试验 (CT 血管造影术 [CTA]、MR 血管造影术 [MRA] MRA 或导管血管造影术 [CA]) 的描述,并且可能是 DCI 的原因。

[0314] 本文使用的术语“延迟释放”在其常规意义上指的是其中在制剂给予与药物从中释放之间存在时间延迟的药物制剂。“延迟释放”可能或可能不会在延长的时间段涉及药物的逐渐释放,并因此可能或可能不是“持续释放”。

[0315] 本文使用的术语“弥散性药理作用”指的是在空间或表面广泛扩散、分散或散播的药理作用。

[0316] 本文使用的术语“疾病”或“障碍”指的是健康受损或异常功能的状态。本文使用的术语“分散体”指的是两相系统,其中一相作为粒子或液滴分布于第二或连续相中。在这些系统中,分散相通常称为非连续的或内相,和连续相称为外相或分散介质。例如,在粗粒分散体中,粒度为 $0.5\ \mu\text{m}$ 。在胶态分散体中,分散粒子的大小在约 1nm - $0.5\ \mu\text{m}$ 的范围内。分子分散体为其中分散相由单个分子组成的分散体,如果分子小于胶体大小,那么结果是真溶液。

[0317] 本文使用的术语“配置”指的是以一种具体方式放置、排列或分布。

[0318] 本文使用的术语“药物”指的是用于预防、诊断、缓解、治疗或治愈疾病的除了食物外的治疗剂或任何物质。

[0319] 术语“有效量”指的是实现期望的生物效应必要或足够的量。

[0320] 本文使用的术语“乳剂”指的是通过合并两种不能混溶的液体载体制备的两相系统,其中一种均匀分布于整个另一种中,并由具有等于或大于最大胶体粒子的直径的球状体组成。球状体大小是关键,并且必须使得系统获得最大稳定性。通常,将发生两相分离,除非加入第三种物质 (乳化剂)。因此,基本乳剂含有至少 3 种组分,两种不能混溶的液体载体和乳化剂,以及活性成分。大多数乳剂将水相加入到非水相中 (反之亦然)。然而,可以制备基本上非水性的乳剂,例如阴离子和阳离子型表面活性剂的非水性不能混溶的系统甘油和橄榄油。

[0321] 本文使用的术语“可流动的”指的是其能够通过相对位置的连续变化以或者好像以流动来运动的流动。

[0322] 本文使用的术语“制剂”指的是按照一定配方、处方或程序制备的混合物。

[0323] 本文使用的术语“肉芽肿性炎症”指的是特征在于在有或没有多核巨细胞和结缔组织下优势是对上皮样巨噬细胞是有规律的炎症反应。

[0324] 本文使用的术语“止血剂”指的是阻止血液在血管内流动的物质。

[0325] 本文使用的术语“组胺 2 型阻断剂”指的是通过阻断组胺 2 受体阻断胃壁细胞上的组胺作用,减少通过这些细胞产生胃酸的物质。

[0326] 本文使用的术语“脑积水”指的是在颅内压升高或不升高下脑脊液 (CSF) 过度积聚,导致脑室扩张为标志的病症。

[0327] 本文使用的术语“水凝胶”指的是导致含有必要的水组分以产生胶状或冻样物质的固体、半固体、假塑性或塑料结构的物质。

[0328] 本文使用的术语“过敏反应”指的是身体对外来物质的过度反应。过敏反应可为延迟或立即的。迟发性过敏反应为细胞介导的反应,该反应用初始激发中使用的相同抗原激发后约 24-48 小时出现免疫个体峰值。T-辅助 I 淋巴细胞 (Th-I) 与 MHC II 型阳性抗原提呈细胞的相互作用引发迟发性过敏反应。这种相互作用在位点诱导 T-辅助 I 淋巴细胞和巨噬细胞分泌细胞因子。立即性过敏反应为在使敏化的个体暴露于近似抗原后几分钟内发生的由抗体介导的过度免疫反应。

[0329] 本文使用的术语“高血压”指的是高的全身高血压,全身血压短暂或持续升高至可能诱发心血管损害或其它不良后果的水平。

[0330] 本文使用的术语“低血压”指的是低于正常的全身动脉血压或者任何种类的压力或紧张减少。

[0331] 本文使用的术语“植入”指的是向组织或空间内的预定位置移植、埋置或插入物质、组合物或装置。

[0332] 本文使用的术语“浸透”以其各种语法形式指的是导致整个被注射或渗透;或者用物质填补空隙。

[0333] 本文使用的短语“接近”指的是在蛛网膜下腔内自处于非限制性地包括由脑损伤造成的中断风险下的血管小于 10mm、小于 9.9mm、小于 9.8mm、小于 9.7mm、小于 9.6mm、小于 9.5mm、小于 9.4mm、小于 9.3mm、小于 9.2mm、小于 9.1mm、小于 9.0mm、小于 8.9mm、小于 8.8mm、小于 8.7mm、小于 8.6mm、小于 8.5mm、小于 8.4mm、小于 8.3mm、小于 8.2mm、小于 8.1mm、小于 8.0mm、小于 7.9mm、小于 7.8mm、小于 7.7mm、小于 7.6mm、小于 7.5mm、小于 7.4mm、小于 7.3mm、小于 7.2mm、小于 7.1mm、小于 7.0mm、小于 6.9mm、小于 6.8mm、小于 6.7mm、小于 6.6mm、小于 6.5mm、小于 6.4mm、小于 6.3mm、小于 6.2mm、小于 6.1mm、小于 6.0mm、小于 5.9mm、小于 5.8mm、小于 5.7mm、小于 5.6mm、小于 5.5mm、小于 5.4mm、小于 5.3mm、小于 5.2mm、小于 5.1mm、小于 5.0mm、小于 4.9mm、小于 4.8mm、小于 4.7mm、小于 4.6mm、小于 4.5mm、小于 4.4mm、小于 4.3mm、小于 4.2mm、小于 4.1mm、小于 4.0mm、小于 3.9mm、小于 3.8mm、小于 3.7mm、小于 3.6mm、小于 3.5mm、小于 3.4mm、小于 3.3mm、小于 3.2mm、小于 3.1mm、小于 3.0mm、小于 2.9mm、小于 2.8mm、小于 2.7mm、小于 2.6mm、小于 2.5mm、小于 2.4mm、小于 2.3mm、小于 2.2mm、小于 2.1mm、小于 2.0mm、小于 1.9mm、小

于 1.8mm、小于 1.7mm、小于 1.6mm、小于 1.5mm、小于 1.4mm、小于 1.3mm、小于 1.2mm、小于 1.1mm、小于 1.0mm、小于 0.9mm、小于 0.8mm、小于 0.7mm、小于 0.6mm、小于 0.5mm、小于 0.4mm、小于 0.3mm、小于 0.2mm、小于 0.1mm、小于 0.09mm、小于 0.08mm、小于 0.07mm、小于 0.06mm、小于 0.05mm、小于 0.04mm、小于 0.03mm、小于 0.02mm、小于 0.01mm、小于 0.009mm、小于 0.008mm、小于 0.007mm、小于 0.006mm、小于 0.005mm、小于 0.004mm、小于 0.003mm、小于 0.002mm、小于 0.001mm 内。

[0334] 本文使用的术语“梗塞 (infarction)”指的是由于栓子、血栓、机械因素或压力造成的动脉或静脉供血突然不足,产生宏观坏死区。本文使用的术语“脑梗塞 (cerebral infarction)”指的是继循环和 / 或向大脑的大脑区氧气输送的暂时或永久性丧失之后的脑组织损失。本文使用的术语“梗塞 (infarct)”指的是由动脉或静脉供血突然不足造成的坏死区。

[0335] 本文使用的术语“炎症”指的是血管化组织对损伤作出反应的生理过程。参见例如基础免疫学 (FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY), 第 4 版, William E. Paul 编辑. 利平科特 - 雷文出版公司 (Lippincott-Raven Publishers), 费城 (Philadelphia) (1999) 在第 1051-1053 页, 其通过参照结合到本文中。在炎性过程期间, 参与解毒作用和修复的细胞通过炎性介质被调动至损害的部位。炎症通常特征在于白细胞在炎症部位的强烈浸润, 特别是嗜中性粒细胞 (多形核细胞)。这些细胞通过在血管壁或在未受伤害的组织释放有毒物质促进组织损伤。传统上, 炎症分为急性和慢性反应。

[0336] 本文使用的术语“注射”指的是向皮下组织或肌肉组织、静脉、动脉或者体内的其它管或腔强行引入。

[0337] 本文使用的术语“损害”指的是由外部物质或力量 (其可为物理的或化学的) 造成的对身体结构或功能的损害或伤害。

[0338] 本文使用的术语“中断”及其各种语法形式指的是由化学, 机械和 / 或物理作用引起的血管的扩张或收缩造成的血流通通过血管的连续性的改变。

[0339] 术语“脑池内给予”、“脑池内位点”和“给予的脑池内位点”可互换地用于指给予大脑的蛛网膜下池物质, 例如药物制剂。

[0340] 术语“脑室内给予”、“脑室内位点”和“给予的脑室内位点”可互换地用于指给予脑室物质, 例如药物制剂。

[0341] 术语“鞘内给予”、“鞘内位点”和“给予的鞘内位点”可互换地用于指给予脊髓蛛网膜下腔物质, 例如药物制剂。

[0342] 本文使用的术语“局部缺血”指的是当异常变窄 (狭窄) 的血管远端的灌注压降低通过自身调节的阻力血管扩张不能补偿时发生的供血和氧气缺乏。

[0343] 本文使用的术语“分离的分子”指的是基本上纯的和不含其它物质的分子, 其通常在自然界或体内系统发现, 在一定程度上实用并适合于其打算的用途。

[0344] 本文使用的术语“在体内”、“空隙容积”、“切除囊肿”、“剝除 (excavation)”、“注射部位”、“沉积部位”或“植入部位”或“递送位点”意指非限制性地包括所有的身体组织, 并可指由于注射、手术切口、肿瘤或组织去除、组织损伤、脓肿形成在其中形成的空间, 或者通过作为其非限制性的实例对疾病或病理学的临床评价、治疗或生理反应的行动因此形成的任何其它类似的腔、空间或囊肿 (pocket)。

[0345] 本文使用的术语“亲脂剂”指的是能够溶解、溶解于或吸收脂质的物质。本文使用的短语“局部给予”指的是在体内特定位置给予治疗剂。

[0346] 本文使用的短语“局部药理作用”指的是局限于某个位置，即接近某个位置、地点、区域或位点的药理作用。本文使用的短语“主要局部药理作用”指的是通过局部给予实现的局限于某个位置的药物药理作用与全身给予相比较至少 1-3 个数量级。

[0347] 本文使用的术语“长期”释放指的是递送治疗水平的活性成分至少 7 天，并且可能长达约 30- 约 60 天。术语比如“长效”、“持续释放”或“控制释放”通常用于描述例如本领域用于实现生物活性剂向受试者的长时间或延长释放或生物利用度的技术的配方、剂型、装置或其它类型，其可指在包括（但不限于）细胞、组织、器官、关节、部位等在内的受试者提供生物活性剂向全身循环或受试者或局部作用部位的长时间或延长释放或生物利用度的技术。此外，这些术语可能指用于自制剂或剂型延长或延长释放生物活性剂的技术，或者它们可能指用于延长或延长生物活性剂对受试者的生物利用度或药代动力学或作用持续时间的技术，或者它们可能指用于延长或延长由制剂引起的药效学效应的技术。“长效制剂”、“持续释放制剂”或“控制释放制剂”（等）为用于提供生物活性剂向受试者的长效释放的药用制剂、剂型或其它技术。通常，长效或持续释放制剂包含以一种或另一种方式被加入或与生物相容性聚合物缔合的生物活性剂或多种物质（包括例如抗体或核酸、类固醇或尼莫地平）。通常用于制备长效制剂的聚合物非限制性地包括可生物降解聚合物（比如聚酯、聚（丙交酯）、聚（丙交酯-共聚-乙交酯）、聚己内酯、聚羟基丁酸酯等）和非降解性聚合物（比如乙烯醋酸乙烯酯（EVA）、硅酮聚合物等）。这种物质可均匀掺混到整个聚合物或聚合物基质中，或者这种物质可不均匀地（或者不连续或不均匀地）分布于整个聚合物或聚合物基质中（好像在微米胶囊、纳米胶囊、包衣或包囊化植入剂等的情况下，如同在加载生物活性剂的芯的情况下，芯用富含聚合物的包衣或聚合物壁形成材料包围）。剂型可以粒子、膜、纤维、纤丝、薄片、线、圆柱形植入体、不对称形状的植入体或纤维网（比如编织或无纺材料、毡、纱布、海绵等）的物理形态存在。当以粒子形式存在时，制剂可以微米粒子、纳米粒子、微米球、纳米球、微米胶囊或纳米胶囊（并且通常为粒子）及其组合的形式存在。因此，本发明的长效（或持续释放）制剂可包括本领域描述、使用或实践的任何种类的类型或设计。

[0348] 含有生物活性剂的长效制剂可用于向体循环递送那些物质，或者它们可用于实现向位于给予部位附近的细胞、组织、器官、骨骼等的局部或部位特异性地递送。进一步地，制剂可用于实现生物活性剂的全身递送和 / 或生物活性剂的局部递送。制剂可通过注射（通过例如针、注射器、套管针、插管等）或通过植入递送。递送可经通常用于医学、临床、手术的目的，除了包括鞘内、心脏内、骨内（骨髓）、立体定向引导的递送、注射递送、CNS 递送、立体策略给予的递送、整形外科递送（例如向关节、向骨骼、向骨质缺损等的递送）、心血管递送、眼内、眼内和对眼（包括玻璃体内和巩膜和眼球后和筋膜下递送等）递送以及向其它部位、位置、器官、组织等中任何多个的任何递送在内的向特定位置的递送（比如局部递送）外，非限制性地包括静脉注射、动脉内、肌内、腹膜内、皮下、皮内、注射和导管内递送（等）的任何种类的给予途径进行。

[0349] 本文使用的术语“最大耐受剂量”在毒性研究的背景下指的是不产生不可接受的毒性的药物最高剂量。

[0350] 本文使用的术语“脑脊膜炎”指的是大脑和脊髓的脑脊膜的炎症。

[0351] 本文使用的术语“微粒组合物”指的是包含微粒制剂和药学上可接受的载体的组合物,其中微粒制剂包含治疗剂和多个微粒。

[0352] 本文使用的术语“微血栓栓子”(或复数“微血栓栓塞”)指的是造成血管阻塞或闭塞的血凝块小碎片。

[0353] 本文使用的术语“调节”意指调节、改变、适应或调整至一定量度或比例。

[0354] 本文使用的术语“肌肉松弛剂”指的是减小肌张力或产生骨骼肌麻痹的物质。

[0355] 术语“心肌梗塞”指的是由于栓子、血栓、机械因素或压力造成的动脉或静脉供血突然不足,产生宏观坏死区。

[0356] 本文使用的术语“迟发性并发症的发作”指的是与迟发性并发症有关的症状开始或开始。

[0357] 本文使用的术语“非肠道”指的是在胃肠道外通过注射(即通过注射给予),包括例如皮下(即皮下注射)、肌肉内(即向肌肉内注射)、静脉内(即向静脉内注射)、鞘内(即向脊柱的蛛网膜下腔内注射)、脑池内、脑室内或通过注射技术向体内引入。采用针例如手术针递送非肠道给予的组合物。本文使用的术语“手术针”指的是适合于向选定的解剖结构递送流体组合物(即能够流动的那些)的任何针。可采用合适的分散或润湿剂和悬浮剂,按照已知技术配制注射制剂比如注射用无菌水或油混悬剂。

[0358] 本文使用的术语“局部麻痹”指的是部分或不完全麻痹。

[0359] 本文使用的术语“粒子”指的是可全部或部分含有至少一种本文描述的治疗剂的极小的构成,例如毫微微粒子(10^{15}m)、微微粒子(10^{12})、纳米粒子(10^9m)、微米粒子(10^6m)、毫米粒子(10^3m)。粒子可在由包衣包围的芯中含有治疗剂。治疗剂也可分散于整个粒子。治疗剂也可吸附到粒子中。粒子可具有任何数量级的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放等及其任何组合。除了治疗剂以外,粒子还可包括常规用于药学与医学领域的那些材料中的任何一种,那些材料非限制性地包括易受侵蚀的、不易侵蚀的、可生物降解的或不能生物降解的材料或其组合。粒子可为含有以溶液或以半固体状态存在的电压门控钙通道拮抗剂的微胶囊。粒子可具有几乎任何形状。

[0360] 本文使用的术语“药学上可接受的载体”指的是一种或多种适合于给予人或其它脊椎动物的相容性固体或液体填充剂、稀释剂或包囊物质。药用组合物的组分也能够以一种方式混合,以致没有明显损害期望的药用效力的相互作用。

[0361] 本文使用的术语“药用组合物”指的是用于预防、降低强度、治愈或治疗靶标病症或疾病的组合物。

[0362] 本文使用的术语“药理作用”指的是暴露于活性剂的结果或后果。

[0363] 本文使用的术语“呼气末正压通气”或“PEEP”指的是在呼气结束时跨肺压升高。

[0364] 本文使用的术语“预后”指的是疾病或障碍基于医学知识预期的未来原因和结果。

[0365] 本文使用的术语“质子泵抑制剂”指的是抑制胃酸分泌,导致酸相关症状缓解的化合物。(McDonagh, E. M. et al., “来自临床应用的药物基因组学知识获取:作为临床药物基因组学生物标志物资源的 PharmGKB(pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications:the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource),” *Biomarkers in Medicine*(2011)Dec ;5(6):795-806)。

[0366] 本文使用的术语“脉冲释放”指的是其中药物在一个或多个预定的时间间隔突发性释放的任何含药制剂。

[0367] 术语“释放”及其各种语法形式指的是通过以下过程的组合的活性药物组分溶出和溶解或溶解种类的扩散：(1) 基质的水合作用，(2) 溶液向基质中扩散；(3) 药物的溶出；和 (4) 溶解的药物从基质扩散出来。

[0368] 本文使用的术语“减少”或“减小”指的是在处于出现障碍风险下的个体减少、减小、减弱、限制或减轻障碍的等级、强度、程度、大小、数量、密度、数目或发生率。

[0369] 本文使用的术语“严重不良事件”指的是一种不良事件，这种不良事件具有一种或多种以下患者预后，或者基于合理的医学判断，需要医疗或手术干预，以预防以下患者预后中的一种：死亡、危及生命的体验、住院患者住院治疗、延长现有的住院治疗、持续性或重大残疾或丧失行为能力、先天畸形或出生缺陷。术语“危及生命的体验”指的是其中受试者/患者在事件的时间处于死亡风险下的事件。它不指假设如果事件更严重可能造成死亡的事件。当基于适当的医学判断事件可能危害患者和可能需要医疗或手术干预，以预防以上定义中列举的预后中的一种时，可能不会立即导致死亡的、威胁生命的或需要住院治疗的重要医学事件可认为是严重不良事件。本文使用的术语“住院患者住院治疗”指的是由于不良事件住宿在医院专科病房和 / 或急诊室。本文使用的术语“延长现有的住院治疗”指的是由于除了最初的住院患者住院治疗外的不良事件在医院专科病房和 / 或急诊室住宿至少一夜。基于急诊或门诊治疗未能满足以上给出的严重性定义和未能导致住院治疗的事件不认为是严重不良事件，并且仅报告为不良事件。对于以下住院治疗的原因不认为是不良事件或严重不良事件：由于整形美容手术、社交和 / 或便利的原因而住院治疗；没有恶化的预先存在的疾病或身体状况的标准监测，例如在患有稳定型心绞痛的患者由于冠状动脉造影而住院治疗；没有恶化的预先存在的疾病或身体状况的选择性治疗。本文使用的术语“他汀类”指的是抑制酶 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰 - 辅酶 (HMG-CoA) 还原酶的降低胆固醇药物。

[0370] 本文使用的术语“亚急性炎症”指的是特征在于嗜中性粒细胞、淋巴细胞和偶尔地巨噬细胞和 / 或浆细胞的混合物的通常继早期炎症过程之后看到的组织反应。

[0371] 术语“蛛网膜下出血”或“SAH”本文用于指其中血液在蛛网膜下面积聚的病症。该区域称为蛛网膜下腔，正常情况下含有脑脊液。血液在蛛网膜下腔积聚可能导致中风、癫痫发作及其它并发症。另外，SAH 可在大脑引起永久性脑损伤和一些有害的生化事件。SAH 的原因包括从脑动脉瘤出血、血管异常、创伤和从原发性脑内出血延伸到蛛网膜下腔。SAH 的症状包括例如突然和剧烈的头痛、恶心和 / 或呕吐、脑脊膜刺激的症状（例如颈强直、腰痛、双侧下肢痛）、畏光和视力变化和 / 或丧失意识。SAH 通常继发于头部损伤或称为动脉瘤的血管缺损。在一些情况下，SAH 可诱导血管造影性血管痉挛，后者可依次导致缺血性中风或 DCI。SAH 的常见表现是在 CSF 中存在血液。患有 SAH 的受试者可通过一些症状识别。例如，患有 SAH 的受试者将在蛛网膜下腔呈现血液。患有 SAH 的受试者也可通过颅内压接近平均动脉压、通过脑灌注压下降或通过突然的瞬时意识丧失（有时之前是痛苦的头痛）识别。在大约一半情况下，受试者呈现可能与体力活动有关的严重疼痛。与 SAH 有关的其它症状包括恶心、呕吐、记忆丧失、暂时或延长性意识丧失、轻偏瘫和失语症。患有 SAH 的受试者还可通过在其 CSF 中存在肌酸激酶 BB 同工酶活性来识别。该酶在大脑中富含，但是通常在 CSF 中不存在。因此，其存在于 CSF 中表明从大脑向蛛网膜下腔“泄漏”。CSF 中的肌酸激酶

BB 同工酶活性试验由 Coplin 等描述 (Coplin et al 1999 Arch Neurol 56, 1348-1352), 其通过参照结合到本文中。另外, 脊椎抽液或腰椎穿刺可用于证实血液是否存在于 CSF 中, 这是 SAH 的一种强烈指征。颅 CT 扫描或 MRI 也可用于识别蛛网膜下区域的血液。血管造影术也可用于不仅确定是否已经发生出血, 而且确定出血的位置。SAH 通常由于颅内囊状动脉瘤的破裂或者由于大脑中动静脉系统的畸形造成。因此, 处于患有 SAH 风险下的受试者包括具有囊状动脉瘤的受试者以及具有动静脉系统畸形的受试者。囊状动脉瘤的常见部位是前交通动脉、后交通动脉、大脑中动脉、颈内动脉、基底动脉尖和基底动脉与小脑上动脉或小脑前下动脉之间的连接。患有囊状动脉瘤的受试者可通过常规医疗成像技术比如 CT 和 MRI 识别。囊状或脑动脉瘤形成蘑菇样或浆果样形状 (有时称为“带颈圆顶”形状)。当 SAH 由动脉瘤引起时, 其称为“动脉瘤性 SAH” (aSAH)。

[0372] 术语“受试者”或“个体”或“患者”可互换地用于指包括人在内的哺乳动物起源的动物种类的成员。

[0373] 本文使用的短语“患有脑血管痉挛的受试者”指的是具有脑血管痉挛的症状或已经诊断具有脑血管痉挛和 / 或呈现血管造影性血管痉挛的诊断标志的受试者。“处于脑血管痉挛风险下的受试者”为具有一个或多个出现脑血管痉挛的诱发因素的受试者。诱发因素非限制性地包括 SAH 的存在。已经历最近 SAH 的受试者比最近没有患 SAH 的受试者处于明显更高的出现脑血管痉挛的风险下。MR 血管造影术、CT 血管造影术和导管血管造影术可用于诊断脑血管痉挛。血管造影术为一项技术, 其中向血流中引入造影剂, 以观察血流和 / 或动脉。因为血流和 / 或动脉在导管血管造影术的常规 MR 扫描、CT 扫描或射线照相胶片有时只是微弱地明显, 所以需要造影剂。合适的造影剂将依所采用的成像技术而变化。例如, 钆通常用作用于 MR 扫描的造影剂。其它 MR 合适的造影剂为本领域已知的。诊断标志非限制性地包括 CSF 中存在血液、最近的 SAH 史和 / 或 SAH 或 TBI 后 1-14 天基于导管、计算机断层摄影或磁共振血管造影观察的脑动脉的管腔直径减小。CSF 中存在血液可采用 CT 扫描检测。然而, 在其中血量这么小以致不能通过 CT 检测的一些情况下, 腰椎穿刺是有保证的。

[0374] 本文使用的短语“患有迟发性脑缺血的受试者”或“DCI”指的是呈现与 DCI 有关的诊断标志的受试者。诊断标志非限制性地包括 CSF 中存在血液和 / 或最近的 SAH 史和 / 或 SAH 后 1-14 天出现神经功能恶化, 此时神经功能恶化不是由于非限制性地包括癫痫发作、脑积水、颅内压增高、感染、颅内出血或其它系统性因素在内的可以诊断的另一种原因。DCI 相关的症状非限制性地包括身体的一侧麻痹、无法说话或者理解口头或书面文字、以及无法执行需要空间分析的任务。这样的症状可能过几天出现, 或者它们可能在其外观波动, 或者它们可能突然呈现。

[0375] 本文使用的短语“患有微血栓栓塞的受试者”指的是呈现与微血栓栓塞有关的诊断标志的受试者。这样的诊断标志非限制性地包括 CSF 中存在血液和 / 或最近的 SAH 史和 / 或 SAH 后 1-14 天出现神经功能恶化, 此时神经功能恶化不是由于非限制性地包括癫痫发作、脑积水、颅内压增高、感染、颅内出血或其它系统性因素以及基于脑传导大动脉 (large conducting cerebral arteries) 的经颅多普勒超声检测的栓子信号在内的可以诊断的另一种原因。微血栓栓塞有关的症状非限制性地包括身体的一侧麻痹、无法说话或者理解口头或书面文字、以及无法执行需要空间分析的任务。这种症状可能过几天出现, 或者它们可

能在其外观波动,或者它们可能突然呈现。

[0376] 本文使用的短语“患有皮层扩散性缺血的受试者”指的是呈现与皮层扩散性缺血有关的诊断标志的受试者。这样的诊断标志非限制性地包括 CSF 中存在血液和 / 或最近的 SAH 史和 / 或 SAH 后 1-14 天出现神经功能恶化,此时神经功能恶化不是由于非限制性地包括癫痫发作、脑积水、颅内压增高、感染、颅内出血或其它系统性因素以及通过脑皮层电图学检测的伴随血管收缩的去极化传播波的检测在内的可以诊断的另一种原因。皮层扩散性缺血有关的症状非限制性地包括身体的一侧麻痹、无法说话或者理解口头或书面文字、以及无法执行需要空间分析的任务。这样的症状可能过几天出现,或者它们可能在其外观波动,或者它们可能突然呈现。

[0377] 本文使用的术语“处于 DCI、微血栓栓塞、皮层扩散性缺血或血管造影性血管痉挛风险下的受试者”指的是具有一个或多个出现这些病症的诱发因素的受试者。诱发因素非限制性地包括 SAH 的存在。已经历最近 SAH 的受试者比最近没有患 SAH 的受试者处于明显更高的出现血管造影性血管痉挛和 DCI 的风险下。MR 血管造影术、CT 血管造影术和导管血管造影术可用于诊断 DCI、微血栓栓塞、皮层扩散性缺血或血管造影性血管痉挛中的至少一种。血管造影术为一项技术,其中向血流中引入造影剂,以观察血流和 / 或动脉。因为血流和 / 或动脉在导管血管造影术的常规 MR 扫描、CT 扫描或射线照相胶片有时只是微弱地明显,所以需要造影剂。合适的造影剂将依所采用的成像技术而变化。例如,钆通常用于 MR 扫描的造影剂。其它 MR 合适的造影剂为本领域已知的。

[0378] 本文使用的术语“适合于递送”指的是倾向于、合适于、被设计用于或者适合于仅在蛛网膜下腔释放。

[0379] 本文使用的术语“基本上纯的”指的是治疗剂的一种情况,使得其基本上与生命系统中或合成期间可能相关的物质分开。根据一些实施方案,基本上纯的治疗剂为至少 70% 纯的、至少 75% 纯的、至少 80% 纯的、至少 85% 纯的、至少 90% 纯的、至少 95% 纯的、至少 96% 纯的、至少 97% 纯的、至少 98% 纯的或至少 99% 纯的。

[0380] 本文使用的术语“持续释放”(也称为“延长释放”)在其常规意义上指的是在延长的时间段提供药物的逐渐释放的药物制剂,并且这种制剂优选地(尽管不一定)导致在延长的时间段基本上恒定的血药水平。或者,通过把药物溶解或悬浮于油性媒介物中实现非肠道给予的药物形式的延迟吸收。持续释放可生物降解聚合物的非限制性实例包括聚酯、聚酯聚乙二醇共聚物、聚氨基衍化的生物聚合物、聚酐、聚原酸酯、聚磷腈、蔗糖乙酸异丁酸酯(SAIB)、可光聚合的生物聚合物、蛋白质聚合物、胶原蛋白、多糖、壳聚糖和藻酸盐。

[0381] 本文使用的术语“综合征”指的是表明一些疾病或病症的症状模式。本文使用的术语“协同效应”指的是大于单独给予每种药物的作用总和的两种化学药品的并用效果。

[0382] 本文使用的短语“全身给予”指的是对整个身体给予具有药理作用的治疗剂。全身给予包括通过胃肠道的经肠给予(例如口服)和胃肠道外的非肠道给予(例如静脉内、肌内等)。

[0383] 术语一种或多种治疗剂的“治疗量”、“治疗有效量”或“有效量”为足以提供打算的治疗益处的量。与本文提供的讲授结合,通过在各种活性化合物和量化因子比如效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的严重程度和优选的给予模式中选择,有效预防或治疗的治疗方案可以计划哪一种不会造成显著毒性且仍然有效治疗具体的受试者。可使用的

治疗剂的治疗有效量通常在 0.1mg/kg 体重 - 约 50mg/kg 体重的范围内。对于任何具体应用的治疗有效量可依这样的因素像被治疗的疾病或病症、被给予的具体治疗剂、受试者的大小或者疾病或病症的严重程度而变化。本领域的普通技术人员可根据经验而不需要过度的试验来确定具体抑制剂和 / 或其它治疗剂的有效量。通常优选的是采用最大剂量,即根据一些医学判断的最高安全剂量。然而,剂量水平基于各种因素,包括患者的损伤类型、年龄、体重、性别、身体状况、病症的严重程度、给予途径和所使用的具体治疗剂。因此剂量方案可以广泛变化,但是可采用标准方法由外科医生常规确定。“剂量”和“剂量”本文可互换使用。

[0384] 本文使用的术语“治疗剂”指的是提供治疗作用的药物、分子、核酸、蛋白质、组合物或其它物质。术语“治疗剂”和“活性剂”可互换使用。本文使用的术语“第一治疗剂”包括钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、或瞬时受体电位 (TRP) 蛋白拮抗剂。本文使用的术语“第二治疗剂”可包括止血剂、质子泵抑制剂、组胺 2 型阻断剂、抗凝剂、血管扩张剂、他汀类、抗炎剂、肌肉松弛剂等。

[0385] 本文使用的术语“治疗要素”指的是以人口百分比表示的消除、减少或预防特定疾病表现的进展的治疗有效剂量 (即给予的剂量和频率)。常用的治疗要素的实例为 ED₅₀,该要素描述在 50% 人口对特定疾病表现治疗有效的以具体剂量表示的剂量。

[0386] 本文使用的术语“治疗作用”指的是一种治疗结果,其结果被判断为期望的和有益的。治疗作用可包括 (直接或间接地) 阻止、减少或消除疾病表现。治疗作用也可包括 (直接或间接地) 阻止、减少或消除疾病表现的进展。

[0387] 本文使用的术语“血小板减少症”指的是其中在血液中循环的血小板数量低于血小板的正常范围的病症。

[0388] 术语“局部”指的是在或紧接着应用点下面给予组合物。短语“局部应用”描述应用于包括上皮表面在内的一个或多个表面。与经皮给予形成对比,局部给予通常提供局部的而不是全身作用。

[0389] 本文使用的术语“瞬时受体电位 (TRP) 蛋白拮抗剂”指的是一种蛋白,该蛋白结构上不同于其它钙通道拮抗剂并且阻断或拮抗细胞内由于受体介导的钙内流造成的细胞内钙增加。瞬时受体电位 (TRP) 蛋白拮抗剂非限制性地包括 SK&F 96365 (1-(β-[3-(4-甲氧基-苯基)丙氧基]-4-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑盐酸盐) 和 LOE 908 (RS)-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉-1-γ1)-2-苯基-N,N-二-[2-(2,3,4-三甲氧基苯基乙基)乙酰胺)。

[0390] 术语“治疗”或“治疗”包括消除、基本上抑制、减缓或逆转疾病、病症或障碍的进展、基本上改善病症的临床或美观症状、基本上预防疾病、病症或障碍的临床或美观症状的外观和保护免受有害或恼人的症状。治疗进一步指的是实现以下中的一种或多种:(a) 减小障碍的严重程度;(b) 限制被治疗的障碍的症状特征的发展;(c) 限制被治疗的障碍的症状特征的恶化;(d) 在先前已患有障碍的患者限制障碍的复发;和(e) 在先前对障碍无症状的患者限制症状的复发。

[0391] 本文使用的术语“血管收缩”指的是由于血管的肌肉壁收缩造成的血管变窄。当血管收缩时,血流受到限制或减慢。本文使用的术语“血管收缩剂”、“血管加压剂”或“加压剂”指的是引起血管收缩的因素或物质。

[0392] 本文使用的术语“血管扩张”(其为血管收缩的反面)指的是血管扩大。本文使用的术语“血管扩张剂”指的是引起血管扩张的因素或物质。血管扩张剂的实例包括例如钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂等。

[0393] 本文使用的术语“血管痉挛”指的是由于动脉壁内的平滑肌收缩造成的脑动脉的内直径减小,这造成血流量减少,但是通常全身血管阻力没有增大。血管痉挛导致脑血流量下降和脑血管阻力增大。不受理论的束缚,通常认为血管痉挛由局部血管损伤造成,比如由创伤性脑损伤、动脉瘤性 SAH 及其它 SAH 原因造成的损伤。脑血管痉挛为自然发生的血管收缩,其也可通过 CSF 中存在血液引起,这通常在动脉瘤破裂后或创伤性脑损伤后发生。脑血管痉挛最终可导致以脑缺血和梗塞形式存在的脑细胞损伤(由于供血中断造成)。本文使用的术语“脑血管痉挛”进一步指的是 SAH 后延迟发生大脑底部的大容量动脉变窄,这通常与受影响血管的远端区域灌注减少有关。脑血管痉挛可发生在动脉瘤破裂后的任何时候,但是最常见高峰在出血后 7 天时,并且通常在 14 天内消退,此时血液已由身体吸收。血管造影性血管痉挛为 SAH 的后果,但是也可发生在于蛛网膜下腔沉积血液的任何病症之后。更具体地讲,术语“血管造影性脑血管痉挛”指的是出血进入蛛网膜下腔后大脑底部的大容量动脉(即脑动脉)变窄,并导致远端脑区的灌注减少。

[0394] 本文使用的术语“脑室炎”指的是脑室的炎症。

[0395] 本文使用的术语“脑室颅腔比”指的是脑室平均大小的比率,其中在门罗孔的水平测量脑室宽度,并与相同水平的颅骨宽度相比较。

[0396] 本文使用的术语“粘度”指的是抵抗趋于引起流体流动的力的流体性质。粘度为流体流动阻力的量度。这种阻力由在流体层试图彼此滑动时施加的分子间摩擦造成。粘度可具有两种类型:动态(或绝对)粘度和运动粘度。绝对粘度或绝对粘度系数为内部阻力的量度。动态(或绝对)粘度为当用流体保持分开单位距离时以单位速度相对于另一个水平面移动一个水平面需要的每单位面积的切向力。动态粘度通常以泊(P)或厘泊(cP)表示,其中 1 泊 = $1\text{g}/\text{cm}^2$,和 $1\text{cP} = 0.01\text{P}$ 。运动粘度为绝对或动态粘度与密度的比率。运动粘度通常以斯托克斯(Stokes)(St)或厘沲(Centistokes)(cSt)表示,其中 $1\text{St} = 10^{-4}\text{m}^2/\text{s}$,和 $1\text{cSt} = 0.01\text{St}$ 。解剖学术语

[0397] 当指涉动物时,其一般地具有一个带头和嘴的末端,相对的末端通常有肛门和尾巴,头端称为颅端,而尾端称为尾端。在头部本身,喙指的是朝向鼻子末端的方向,和尾用于指尾方向。通常取向向上的动物身体的表面或侧面(远离重力)为背侧;反面为腹侧,当靠所有的腿行走、游泳或飞行时一般地腹侧离地面最近。在肢体或其它附件,更接近主体的部位为“近端”;更远离的部位为“远端”。3 个基本参考面用于动物解剖学。“矢状”平面把身体分为左和右部分。“中央矢状”平面在中线,即其通过中线结构比如脊柱,并且所有其它的矢状平面与其平行。“冠状”平面把身体分为背侧和腹侧部分。“横向”平面把身体分为颅和尾部分。当指涉人时,身体及其部件总是采用假定身体直立来描述。更接近头端的身体部分为“上面的”(对应于动物的头颅),而更远离的那些为“下面的”(对应于动物的尾部)。接近身体前面的对象称为“前面的”(对应于动物的腹侧),接近身体后面的那些称为“后面的”(对应于动物的背侧)。横向、轴向或水平面为 X-Y 平面,平行于地面,该面把上面/头与下面/脚分开。冠状或正面为 Y-Z 平面,垂直于地面,该面把前面与后面分开。矢状平面为 X-Z 平面,垂直于地面和垂直于冠状平面,该平面把左和右分开。中央矢状平面为恰好在

身体中间的特殊矢状平面。

[0398] 中线附近的结构称为内侧,和动物侧面附近的那些称为外侧。因此,内侧结构更接近中央矢状平面,外侧结构距中央矢状平面更远。身体中线的结构为正中面。例如,人受试者的鼻尖在正中线上。

[0399] 身体同侧的意指在同一侧,对侧的意指在另一侧,和两侧的意指在两侧。接近身体中心的结构为近端或中央的,而更远距离的结构为远端或外周的。例如,手在手臂的远端,而肩膀是在近端。

[0400] I. 治疗方法

[0401] 根据一个方面,本发明提供一种方法,这种方法用于在人受试者治疗至少一个由于脑损伤处于中断风险下的脑动脉,所述方法包括:

[0402] a) 提供包含以下的流动性持续释放颗粒组合物:

[0403] (i) 包含多个大小均匀分布的粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂的颗粒制剂,其中第一治疗剂分散于每个粒子、吸附到粒子上或在用包衣包围的芯中;

[0404] (ii) 和药用载体;和

[0405] b) 经注射装置,局部给予流动性持续释放颗粒组合物,以便接触至少一个由于脑损伤处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉,而第一治疗剂没有以造成不必要副作用的量进入体循环,

[0406] 其中脑动脉的中断与脑损伤的至少一种迟发性并发症有关。

[0407] 根据一个实施方案,颗粒制剂包含微米粒子。根据另一个实施方案,颗粒制剂包含纳米粒子。根据另一个实施方案,颗粒制剂包含毫米粒子、毫微微粒子或微微粒子。

[0408] 根据一些实施方案,迟发性并发症为血管造影性血管痉挛、微血栓栓塞、皮层扩散性缺血、迟发性脑缺血 (DCI) 或其组合。根据一个实施方案,迟发性并发症为血管造影性血管痉挛。根据另一个实施方案,迟发性并发症为多个微血栓栓塞。根据另一个实施方案,迟发性并发症为皮层扩散性缺血。根据另一个实施方案,迟发性并发症为迟发性脑缺血 (DCI)。

[0409] 根据一些实施方案,脑损伤为潜在病症的结果。示例性的潜在病症非限制性地包括动脉瘤、突然的创伤性脑损伤、蛛网膜下出血 (SAH) 或其组合。根据一个实施方案,潜在病症为动脉瘤。根据另一个实施方案,潜在病症为创伤性脑损伤。根据另一个实施方案,潜在病症为蛛网膜下出血 (SAH)。根据另一个实施方案,潜在病症为动脉瘤、突然的创伤性脑损伤和蛛网膜下出血 (SAH) 的组合。

[0410] 根据一些实施方案,脑动脉为大脑前动脉、大脑中动脉、颈内动脉、基底动脉、椎动脉或其组合。根据一个实施方案,脑动脉为大脑前动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为大脑中动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为颈内动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为基底动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为椎动脉。

[0411] 任选的抢救治疗步骤

[0412] 根据一些实施方案,方法进一步包括抢救治疗步骤,这种抢救治疗步骤包括给予:(a) 一种血管加压剂,(b) 一种血管扩张剂,(c) 气囊血管成形术,或其组合。

[0413] 根据一个实施方案,方法进一步包括抢救治疗步骤,这种抢救治疗步骤包括给予血管加压剂。根据一个实施方案,血管加压剂通过静脉注射给予。根据一个实施方案,抢救

治疗步骤包括用或不用流体疗法的情况下开始或增加静脉注射给予的血管加压剂的剂量。用于抢救治疗的示例性血管加压剂可非限制性地包括多巴胺、多巴酚丁胺、苯肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素等。

[0414] 根据另一个实施方案,方法进一步包括抢救治疗步骤,这种抢救治疗步骤包括给予血管扩张剂。根据一个实施方案,血管扩张剂通过动脉内注射给予。根据一个实施方案,抢救治疗步骤包括用或不用流体疗法的情况下开始或增加通过动脉内注射给予的血管扩张剂的剂量。用于抢救治疗的示例性血管扩张剂药物可非限制性地包括尼卡地平、尼莫地平、维拉帕米、罂粟碱等。

[0415] 流动性持续释放颗粒组合物的特征

[0416] 本发明的流动性药用组合物的粘度可采用粘度计测量。根据一个实施方案,当脑池内、鞘内或脑室内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.1cP- 约 0.5cP。根据另一个实施方案,当鞘内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5cP- 约 50cP。根据另一个实施方案,当脑池内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5cP- 约 50cP。根据另一个实施方案,当脑室内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5cP- 约 50cP。根据另一个实施方案,当脑池内、鞘内或脑室内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 50cP- 约 100cP。根据另一个实施方案,当脑池内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 50cP- 约 100cP。根据另一个实施方案,当鞘内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 50cP- 约 100cP。根据另一个实施方案,当脑室内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 50cP- 约 100cP。根据另一个实施方案,当脑池内、鞘内或脑室内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 100cP- 约 1000cP。根据另一个实施方案,当脑池内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 100cP- 约 1000cP。根据另一个实施方案,当鞘内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 100cP- 约 1000cP。根据另一个实施方案,当脑室内给予时,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 100cP- 约 1000cP。

[0417] 根据另一个实施方案,在最接近处于中断风险下的脑动脉经向脑池中的蛛网膜下腔注射给予组合物,其中流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 100cP- 约 1000cP。根据一些这样的实施方案,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为至少约 100cP、至少约 150cP、至少约 200cP、至少约 250cP、至少约 300cP、至少约 350cP、至少约 400cP、至少约 450cP、至少约 500cP、至少约 550cP、至少约 600cP、至少约 650cP、至少约 700cP、至少约 750cP、至少约 800cP、至少约 850cP、至少约 900cP、至少约 950cP 或至少约 1000cP。

[0418] 根据另一个实施方案,脑室内给予组合物,使得药用组合物通过脑脊液运载,以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉,其中流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5cP- 约 50cP。根据一些这样的实施方案,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为至少约 0.5cP、至少约 1cP、至少约 5cP、至少约 10cP、至少约 20cP、至少约 30cP、至少约 40cP、至少约 50cP、至少约 60cP、至少约 70cP、至少约 80cP、至少约 90cP 或至少约 100cP。

[0419] 根据另一个实施方案,把组合物鞘内给予脊髓蛛网膜下腔,使得药用组合物通过脑脊液运载,以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉,其中流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为约 0.5cP- 约 50cP。根据一些这样的实施方案,流动性药用组合物在 20℃ 下的粘度为至少约 0.5cP、至少约 1cP、至少约 5cP、至少约 10cP、至少约 15cP、至少约 20cP、

至少约 25cP、至少约 30cP、至少约 35cP、至少约 40cP、至少约 45cP 或至少约 50cP。

[0420] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物的 pH 为 pH 6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5 或 7.6。

[0421] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物的同渗容摩为约 250mOsm/kg、约 258mOsm/kg、约 275mOsm/kg、约 300mOsm/kg、约 325mOsm/kg、约 350mOsm/kg、约 375mOsm/kg 或约 381mOsm/kg。根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,能够持续释放治疗量的至少一种第一治疗剂。根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,能够在 1 天 -30 天内持续释放约 50-100% 的第一治疗剂。根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,能够在 6 天 -14 天内持续释放约 50-100% 的第一治疗剂。

[0422] 根据一些实施方案,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,组合物能够持续释放至少一种第一治疗剂,使得在释放时,第一治疗剂的血浆浓度在约 0.200ng/mL - 约 200g/mL 的范围内。根据一些这样的实施方案,在给予后每 6 小时测量第一治疗剂的血浆浓度共 4 天。根据一些这样的实施方案,在给予后每 6 小时测量第一治疗剂的血浆浓度共 4 天,并然后每天测量直到出院。根据一些这样的实施方案,在给予后每 6 小时测量第一治疗剂的血浆浓度共 4 天,然后每天测量共 14 天。根据一些这样的实施方案,在给予后每 6 小时测量第一治疗剂的血浆浓度共 4 天,并然后每天测量直到出院共 14 天,在第 6 周随访。

[0423] 根据一些实施方案,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,组合物能够持续释放第一治疗剂,使得在释放时,第一治疗剂的血浆浓度少于约 30-40ng/mL。根据一个实施方案,在释放时,第一治疗剂的平均血浆浓度(血浆- C_{av})少于约 30-40ng/mL。根据一个实施方案,在给药后的血浆药物浓度相对于时间的曲线下面积(AUC)(其为给药后血流中的药物总量),对于第一治疗剂在 24 小时(血浆-AUC₂₄)少于约 960ng/mL 小时。

[0424] 根据一些实施方案,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,组合物能够持续释放第一治疗剂,使得在释放时,第一治疗剂在脑脊液(CSF)中的浓度(CSF- C_{av}) 在 5ng/mL - 约 5000mg/mL 的范围内。根据一些这样的实施方案,在经注射装置递送以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉时,组合物能够持续释放第一治疗剂,使得在释放时,第一治疗剂在脑脊液(CSF)中的浓度(CSF- C_{av}) 在为约 5ng/mL、约 10ng/mL、约 15ng/mL、约 20ng/mL、约 25ng/mL、约 30ng/mL、约 35ng/mL、约 40ng/mL、约 45ng/mL、约 50ng/mL、约 55ng/mL、约 60ng/mL、约 65ng/mL、约 70ng/mL、约 75ng/mL、约 80ng/mL、约 85ng/mL、约 90ng/mL、约 95ng/mL、约 100ng/mL、约 200ng/mL、约 300ng/mL、约 400ng/mL、约 500ng/mL、约 600ng/mL、约 700ng/mL、约 800ng/mL、约 900ng/mL、约 1 μ g/mL、约 5 μ g/mL、约 10 μ g/mL、约 15 μ g/mL、约 20 μ g/mL、约 25 μ g/mL、约 30 μ g/mL、约 35 μ g/mL、约 40 μ g/mL、约 45 μ g/mL、约 50 μ g/mL、约 55 μ g/mL、约 60 μ g/mL、约 65 μ g/mL、约 70 μ g/mL、约 75 μ g/mL、约 80 μ g/mL、约 85 μ g/mL、约 90 μ g/mL、约 95 μ g/mL、约 100 μ g/mL、约 200 μ g/mL、约 300 μ g/mL、约 400 μ g/mL、约 500 μ g/mL、约 600 μ g/mL、约 700 μ g/mL、约 800 μ g/mL、

约 900 $\mu\text{g/mL}$ 、约 1mg/mL、约 5mg/mL、约 10mg/mL、约 15mg/mL、约 20mg/mL、约 25mg/mL、约 30mg/mL、约 35mg/mL、约 40mg/mL、约 45mg/mL、约 50mg/mL、约 55mg/mL、约 60mg/mL、约 65mg/mL、约 70mg/mL、约 75mg/mL、约 80mg/mL、约 85mg/mL、约 90mg/mL、约 95mg/mL、约 100mg/mL、约 200mg/mL、约 300mg/mL、约 400mg/mL、约 500mg/mL、约 600mg/mL、约 700mg/mL、约 800mg/mL、约 900mg/mL、约 1000mg/mL、约 1100mg/mL、约 1200mg/mL、约 1300mg/mL、约 1400mg/mL、约 1500mg/mL、约 1600mg/mL、约 1700mg/mL、约 1800mg/mL、约 1900mg/mL、约 2000mg/mL、约 2100mg/mL、约 2200mg/mL、约 2300mg/mL、约 2400mg/mL、约 2500mg/mL、约 2600mg/mL、约 2700mg/mL、约 2800mg/mL、约 2900mg/mL、约 3000mg/mL、约 33100mg/mL、约 200mg/mL、约 3300mg/mL、约 3400mg/mL、约 3500mg/mL、约 3600mg/mL、约 3700mg/mL、约 3800mg/mL、约 3900mg/mL、约 4000mg/mL、约 4100mg/mL、约 4200mg/mL、约 4300mg/mL、约 4400mg/mL、约 4500mg/mL、约 4600mg/mL、约 4700mg/mL、约 4800mg/mL、约 4900mg/mL 或约 5000mg/mL。

[0425] 根据一些实施方案,注射装置为脑室导管。根据一些这样的实施方案,每天测量第一治疗剂在脑脊液 (CSF) 中的浓度,直到取出导管。根据一些实施方案,测量第一治疗剂在 CSF 中的浓度,直到 14 天。根据一个实施方案,第一治疗剂在脑脊液 (CSF) 中的平均浓度 (CSF- C_{av}) 为至少约 5ng/mL、至少约 50ng/mL、至少约 500ng/mL 或至少约 5000ng/mL。根据一个实施方案,在给药后的 CSF 药物浓度相对于时间的曲线下面积 (AUC_{CSF}),对于第一治疗剂在 14 天时 (CSF- AUC_{14}) 为至少约 1000ng/mL 天、至少约 5000ng/mL 天、至少 15000ng/mL 天、至少约 10000ng/mL 天。

[0426] 根据一个实施方案,注射装置为插入椎管的导管。根据一个这种实施方案,每天测量第一治疗剂在脑脊液 (CSF) 中的浓度,直到取出导管。根据一个这种实施方案,测量第一治疗剂在 CSF 中的浓度,直到 14 天。根据一个实施方案,第一治疗剂在脑脊液 (CSF) 中的平均浓度 (CSF- C_{av}) 为至少约 5ng/mL、至少约 50ng/mL、至少约 500ng/mL 或至少约 5000ng/mL。根据一个实施方案,在给药后的 CSF 药物浓度相对于时间的曲线下面积 (AUC_{CSF}),对于第一治疗剂在 14 天时 (CSF- AUC_{14}) 为至少约 1000ng/mL 天、至少约 5000ng/mL 天、至少 15000ng/mL 天、至少约 10000ng/mL 天。

[0427] 根据一些这样的实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 1 天 -30 天范围内的半衰期 ($t_{1/2}$) 内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 1 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 2 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 3 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 4 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 5 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 6 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 7 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 8 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 9 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 10 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 12

天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 14 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 16 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 18 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 20 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 22 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 24 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 26 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 28 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物能够在 30 天的半衰期内持续释放治疗量的第一治疗剂。

[0428] 根据一个实施方案,持续释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂可经期望量的时间产生主要局部的药理作用。根据一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 1 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 2 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 3 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 4 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 5 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 6 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 7 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 8 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 15 天。根据另一个实施方案,释放治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂产生主要局部的药理作用共 30 天。

[0429] 根据一些实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在与处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉接触释放时,有效预防或减少与由脑损伤造成的脑动脉中断有关的迟发性并发症的发生率或严重程度,其中迟发性并发症选自血管造影性血管痉挛、多个微血栓栓塞、皮层扩散性缺血、迟发性脑缺血 (DCI) 或其组合。根据一些这样的实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在与处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉接触释放时,在脑损伤的至少 7 天、14 天或 28 天内有效预防或减少与由脑损伤造成的脑动脉中断有关的迟发性并发症的发生率或严重程度。根据一些这样的实施方案,脑损伤为潜在病症的结果。示例性的潜在病症非限制性地包括动脉瘤、突然的创伤性脑损伤、蛛网膜下出血 (SAH) 或其组合。根据一个实施方案,潜在病症为动脉瘤。根据另一个实施方案,潜在病症为创伤性脑损伤。根据另一个实施方案,潜在病症为蛛网膜下出血 (SAH)。根据另一个实施方案,潜在病症为动脉瘤、突然的创伤性脑损伤和蛛网膜下出血 (SAH) 的组合。

[0430] 减少血管造影性血管痉挛

[0431] 根据一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在与处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉接触释放时,有效预防或减少血管造影性血管痉挛的发生率或严重程度。

[0432] 根据一些实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在释放治疗量的与处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂时,有效减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,至少一个脑动脉的血管造影直径增大。根据一些实施方案,至少一个脑动脉的血管造影直径与未治疗的对照组相比较的百分比变化为至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%或至少约 50%。根据一些实施方案,脑动脉选自大脑前动脉、大脑中动脉、颈内动脉、基底动脉、椎动脉或其组合。根据一个实施方案,脑动脉为大脑前动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为大脑中动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为颈内动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为基底动脉。根据另一个实施方案,脑动脉为椎脑动脉。

[0433] 根据一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉的血管造影直径增大。根据一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物有效减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉的血管造影直径增大。

[0434] 根据一个实施方案,治疗量的与蛛网膜下腔的脑动脉接触的第一治疗剂可产生主要局部的药理作用。根据一些实施方案,第一治疗剂为能够在脑脊液 (CSF) 中结合于血液的亲脂剂。

[0435] 根据一些实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉的内直径增大,其中蛛网膜下腔的至少一个脑动脉为距离释放位点至少 10mm、至少 9.9mm、至少 9.8mm、至少 9.7mm、至少 9.6mm、至少 9.5mm、至少 9.4mm、至少 9.3mm、至少 9.2mm、至少 9.1mm、至少 9.0mm、至少 8.9mm、至少 8.8mm、至少 8.7mm、至少 8.6mm、至少 8.5mm、至少 8.4mm、至少 8.3mm、至少 8.2mm、至少 8.1mm、至少 8.0mm、至少 7.9mm、至少 7.8mm、至少 7.7mm、至少 7.6mm、至少 7.5mm、至少 7.4mm、至少 7.3mm、至少 7.2mm、至少 7.1mm、至少 7.0mm、至少 6.9mm、至少 6.8mm、至少 6.7mm、至少 6.6mm、至少 6.5mm、至少 6.4mm、至少 6.3mm、至少 6.2mm、至少 6.1mm、至少 6.0mm、至少 5.9mm、至少 5.8mm、至少 5.7mm、至少 5.6mm、至少 5.5mm、至少 5.4mm、至少 5.3mm、至少 5.2mm、至少 5.1mm、至少 5.0mm。

[0436] 根据一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 10mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 9.9mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 9.8mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 9.7mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照

[illegible]

[illegible]

部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.6mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.5mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.4mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.3mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.2mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.1mm 的脑动脉的血管造影直径增大。根据另一个实施方案,主要局部的药理作用是减少血管造影性血管痉挛,使得与未治疗的对照组相比较,蛛网膜下腔中距离释放位点至少 5.0mm 的脑动脉的血管造影直径增大。

[0437] 减少多个微血栓栓塞

[0438] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效预防或减少多个微血栓栓塞的发生率或严重程度。根据一些实施方案,治疗量的组合物有效预防或减少微血栓栓塞的发生率或严重程度,使得在蛛网膜下出血 (SAH) 至少 7 天、14 天内或者 28 天内减少至少一种以下症状的发生率:神经功能恶化、癫痫发作或其组合。神经功能恶化可例如通过基于格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 降低至少 2 分、国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 或其组合来评价。

[0439] 减少皮层扩散性缺血

[0440] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效预防或减少皮层扩散性缺血的发生率或严重程度。

[0441] 根据一些实施方案,治疗量的组合物有效预防或减少皮层扩散性缺血的发生率或严重程度,使得在蛛网膜下出血 (SAH) 至少 7 天、14 天内或者 28 天内减少至少一种以下症状的发生率:脑脊液 (CSF) 中存在血液、神经功能恶化、癫痫发作或其组合。神经功能恶化可例如通过基于格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 降低至少 2 分、国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 或其组合来评价。

[0442] 减少迟发性脑缺血 (DCI)

[0443] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效预防或减少迟发性脑缺血 (DCI) 的发生率或严重程度。

[0444] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,在蛛网膜下出血 (SAH) 7 天、15 天内或者 30 天内有效减少基于计算机断层扫描 (CT) 扫描的迟发性脑梗塞的发生率。根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效减少迟发性脑缺血的发生率,这种迟发性脑

缺血的发生率可作为基于修改的格拉斯哥昏迷量表降低至少 2 分或基于简化的国立卫生研究院卒中量表增加至少 2 分持续至少 2 小时来评价。

[0445] 减少不良事件的发生率

[0446] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,在蛛网膜下出血(SAH)至少 7 天、14 天内或者 30 天内有效减少不良事件的发生率。根据一些这样的实施方案,不良事件选自低血压、新发脑梗塞的发生、癫痫发作、脑梗塞、颅内压增高、过敏反应、麻痹性肠梗阻、肝酶升高、血小板减少症、心脏节律紊乱、心绞痛、心肌梗塞或其组合。

[0447] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效减少低血压的发生率(定义为平均动脉压<60mm Hg 共 15 分钟)。根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,在蛛网膜下出血(SAH)至少 7 天、14 天内或者 30 天内有效减少新发脑梗塞的发生率。

[0448] 根据另一个实施方案,肝酶升高可通过测量血清或血浆中酶的水平来检测。可对于不良事件的发生率进行测量的示例性肝酶非限制性地包括转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)等。

[0449] 减少严重不良事件的发生率

[0450] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,在研究药物给予后长达 28 天有效减少严重不良事件的发生率。

[0451] 恢复脑代谢

[0452] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与为未治疗的对照组相比较,在恢复脑代谢方面是有效的,如通过颈静脉球血氧饱和度、乳酸、丙酮酸和谷氨酸的脑内微透析测量、脑组织氧或其组合测量的那样。根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,在恢复血脑屏障的完整性方面是有效的。减少对抢救治疗的需要

[0453] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效减少对抢救治疗的需要。

[0454] 根据一些实施方案,抢救治疗包括进一步给予:(a)一种血管加压剂,(b)一种血管扩张剂,(c)气囊血管成形术,或其组合。

[0455] 对临床预后的影响

[0456] 根据一些实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与预期或在用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较有效改善预后,如基于格拉斯哥预后量表(GOS)、扩展的GOS、改进的Rankin量表(mRS)或其它临床预后测量(蒙特利尔认知评估、神经认知评估)所测量的那样。根据一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较,有效改善基于格拉斯哥预后量表(GOS)的预后达至少 2 分。根据另一个实施方

案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较,有效改善基于扩展的格拉斯哥预后量表的预后达至少 2 分。根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较,有效改善基于改进的 Rankin 量表 (mRS) 的预后达至少 2 分。

[0457] 根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,有效减少蛛网膜下出血 (SAH) 后 90 天预后不良的发生率。根据一些实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与预期或在用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较有效减少预后不良的发生率,如基于格拉斯哥预后量表 (GOS)、扩展的 GOS、改进的 Rankin 量表 (mRS) 或其它临床结果测量 (蒙特利尔认知评估、神经认知评估) 所测量的那样。根据一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较,有效减少基于格拉斯哥预后量表 (GOS) 的预后不良的发生率达至少 2 分。根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较,有效减少基于扩展的格拉斯哥预后量表的预后不良的发生率达至少 2 分。根据另一个实施方案,治疗量的流动性持续释放颗粒组合物,在接近至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉释放第一治疗剂时,与用安慰剂颗粒组合物治疗的患者的预后相比较,有效减少基于改进的 Rankin 量表 (mRS) 的预后不良的发生率达至少 2 分。

[0458] 给予步骤

[0459] 根据一个实施方案,在最接近处于中断风险下的脑动脉经注射到脑池中的蛛网膜下腔给予组合物。根据另一个实施方案,脑室内给予组合物,使得药用组合物通过 CSF 流运载,以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉。根据另一个实施方案,鞘内给予组合物,使得药用组合物通过 CSF 流运载,以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉。根据另一个实施方案,把组合物鞘内给予脊髓蛛网膜下腔,使得药用组合物通过 CSF 流运载,以接触至少一个处于中断风险下的蛛网膜下腔动脉。

[0460] 根据一些实施方案,采用注射装置非肠道给予流动性持续释放颗粒组合物。根据一些这样的实施方案,注射装置为针、插管、导管或其组合。

[0461] 根据一些实施方案,给予为通过经导管或导管插入的通道。术语“导管插入”指的是一种微创手术,流动性持续释放颗粒组合物可借以进入期望的大脑区域,这可能意味着并发症的风险较小和恢复时间较短。根据一些实施方案,导管为一种硅胶导管。根据一些实施方案,导管为一种软导管。根据一些实施方案,导管为一种柔性导管。根据一些实施方案,导管为一种柔软的导管。

[0462] 根据一些实施方案,中枢神经系统 (CNS) 中的递送位点为选自脑池内位点、脑室内位点、鞘内位点或其组合的位点。

[0463] 根据另一个实施方案,中枢神经系统 (CNS) 中的递送位点为脑室内位点。根据一

个实施方案,脑室内位点为进入脑室,使得包含至少一种第一治疗剂的流动性持续释放颗粒组合物通过 CSF 循环运载到蛛网膜下腔,以致接触至少一个由于脑损伤处于中断风险下的脑动脉。根据一些实施方案,脑室选自侧脑室、第三脑室、第四脑室或其组合。根据一个实施方案,脑室为侧脑室。根据另一个实施方案,脑室为第三脑室。根据另一个实施方案,脑室为第四脑室。

[0464] 根据另一个实施方案,包含至少一种第一治疗剂的流动性持续释放颗粒组合物经注射装置非肠道局部给予脑室中,使得组合物通过 CSF 循环运载,以致在第一治疗剂以不造成不必要的副作用的量进入体循环的情况下接触并环流处于中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉。

[0465] 根据一些实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.001mm- 至少 10cm。根据一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.001mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.005mm。

[0466] 根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.01mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.05mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.1mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.5mm。

[0467] 根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.0mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.0mm。根据另一个实施方

案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.5mm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1cm。

[0468] 根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.0cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.5cm。根据另一个实施方案,脑室距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 10cm。

[0469] 脑室可如本领域熟知的那样和如在各种神经外科教科书中描述的那样插管或将导管插入。这称为插入脑室导管或排管或者脑室切开术。根据一些实施方案,可在颅骨和覆盖切开的大脑的硬脑膜外钻不同大小的孔。切开软脑膜并通过大脑向选择的脑室中插入导管(一种通常由硅酮弹性体或一些其它的生物相容性、不能吸收的化合物制成的空心管)。这通常是侧脑室,但可将导管插入任何脑室。导管可用于监测头内压力、排出 CSF 或向 CSF 中给予物质。图 15 显示含有钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂或其组合的本描述发明的颗粒组合物通过脑室内导管应用于脑室的示例性视图(图形来自 McComb JG:CSF 分流技术(Techniques of CSF diversion). 在:Scott RM(编辑). 脑积水(Hydrocephalus). 第 3 卷. 威廉姆斯 & 威尔金斯(Williams&Wilkins): 巴尔的摩(Baltimore). 1990. 第 48 页, 第 128 页)。图 16 为描绘包含钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂或其组合的本描述发明的颗粒组合物在由 CSF 流自脑室向蛛网膜下腔动脉运载的微粒中或微粒上的示意图。(Pollay M: 脑脊液(Cerebrospinal fluid). 在:Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL(编辑). 神经外科的实践(The Practice of Neurosurgery). 第 1 卷. 威廉姆斯 & 威尔金斯(Williams&Wilkins): 巴尔的摩

(Baltimore). 1996. 第 36 页, 第 1381 页)。

[0470] 根据一个实施方案,在蛛网膜下腔的 CSF 发生第一治疗剂自颗粒制剂的释放。由于在蛛网膜下腔存在血凝块,CSF 循环通常在 SAH 后减缓。因此,流动性持续释放颗粒组合物可变为包裹于血凝块中,从而促进药理活性物质自颗粒制剂的局部释放,实现对邻近动脉和大脑的药理作用。

[0471] 根据一个实施方案,通过向脑室插入导管并经导管注射流动性持续释放颗粒组合物,使得自导管末端局部向脑室局部放出组合物,可递送包含至少一种第一治疗剂的流动性持续释放颗粒组合物。

[0472] 根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物作为单次快速浓注给予。根据另一个实施方案,在预定的时间段后重复注射。根据一些这样的实施方案,预定的时间段在 1 分钟或者更多-10 天或者更多的范围内。例如,如果患者的监测显示患者仍然有脑动脉中断的证据,那么可给予重复注射。

[0473] 根据一个实施方案,中枢神经系统 (CNS) 中的递送位点为脑池内位点。根据一个实施方案,脑池内位点为最接近至少一个由于脑损伤处于中断风险下的脑动脉的脑池,使得在第一治疗剂以不造成不必要的副作用的量进入体循环的情况下,包含至少一种第一治疗剂的组合物环绕至少一个由于脑损伤处于中断风险下的脑动脉流动。

[0474] 根据一些实施方案,脑池为小脑延髓池、颈动脉池、视交叉池、侧裂池、半球间池、环池、大脑脚池、脚间池、桥脑前池和侧髓池中的至少一个。根据一个实施方案,脑池为小脑延髓池。根据另一个实施方案,脑池为颈动脉池。根据另一个实施方案,脑池为视交叉池。根据另一个实施方案,脑池为侧裂池。根据另一个实施方案,脑池为半球间池。根据另一个实施方案,脑池为环池。根据另一个实施方案,脑池为大脑脚池。根据另一个实施方案,脑池为脚间池。根据另一个实施方案,脑池为桥脑前池。根据另一个实施方案,脑池为侧髓池。

[0475] 根据另一个实施方案,通过把导管插入最接近至少一个由于脑损伤处于中断风险下的脑动脉的脑池中,可递送包含至少一种第一治疗剂的流动性持续释放颗粒组合物。

[0476] 根据一些实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.001mm- 至少 10cm。根据一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.001mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.005mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.01mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.05mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.1mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 0.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.0mm。根据另一个

实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.0mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.5mm。根据另一个实施方案,脑池距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的蛛网膜下腔的脑动脉至少 1cm。根据另一个实施方案,中枢神经系统 (CNS) 中的递送位点为鞘内位点。根据一个实施方案,鞘内位点为进入椎管的蛛网膜下腔,使得包含至少一种第一治疗剂的流动性持续释放颗粒组合物能够自椎管中的 CSF 流入脑蛛网膜下腔中的 CSF,以在第一治疗剂以不造成不必要的副作用的量进入体循环的情况下,接触至少一个由于脑损伤处于中断风险下的脑动脉。

[0477] 根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 1.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 2.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 3.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 4.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 5.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 6.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 7.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔

的脑动脉至少 8.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 8.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.0cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 9.5cm。根据另一个实施方案,鞘内位点距离至少一个处于由脑损伤造成的中断风险下的脑蛛网膜下腔的脑动脉至少 10cm。

[0478] 第一治疗剂

[0479] 根据一些实施方案,第一治疗剂为钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位 (TRP) 蛋白拮抗剂或其组合。

[0480] 根据一个实施方案,第一治疗剂为钙通道拮抗剂。根据一些实施方案,钙通道拮抗剂选自 L- 型电压依赖性钙通道抑制剂、R- 型电压依赖性钙通道抑制剂、N- 型电压依赖性钙通道抑制剂、P/Q- 型电压依赖性钙通道抑制剂、T- 型电压依赖性钙通道抑制剂或其组合。根据一个实施方案,钙通道拮抗剂为 L- 型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,钙通道拮抗剂为 R- 型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,钙通道拮抗剂为 N- 型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,钙通道拮抗剂为 P/Q- 型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,钙通道拮抗剂为 T- 型电压依赖性钙通道抑制剂。

[0481] 例如, L- 型电压依赖性钙通道抑制剂非限制性地包括:二氢吡啶 L- 型拮抗剂比如尼莫地平、尼索地平、尼卡地平和硝苯地平、AHF(比如 4aR, 9aS)-(+) -4a- 氨基 -1, 2, 3, 4, 4a, 9a- 六氢 -4aH- 茛, HCl)、依拉地平(比如 4-(4- 苯并呋喃基) -1, 4- 二氢 -2, 6- 二甲基 -3, 5- 吡啶二羧酸甲基酯 1- 甲基乙基酯); calciseptine/calciseptin(比如分离自(黑曼巴蛇 (*Dendroaspis polylepis ploylepis*)), H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH(SEQ ID NO.1); 钙阻蛋白(比如分离自绿曼巴蛇 (*Dendroaspis angusticeps*))(东部绿曼巴蛇 (*eastern green mamba*))), (H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH[SEQ ID NO:2]; 西尼地平(比如也称 FRP-8653, 一种二氢吡啶型抑制剂)、Dilantizem(比如 (2S, 3S)-(+) - 顺 -3- 乙酰氧基 -5-(2- 二甲基氨基乙基) -2, 3- 二氢 -2-(4- 甲氧基苯基) -1, 5- 苯并硫氮杂草 -4(5H) - 酮盐酸盐)、地尔硫草(比如苯并硫氮杂草 -4(5H) - 酮, 3-(乙酰氧基) -5-[2-(二甲基氨基) 乙基] -2, 3- 二氢 -2-(4- 甲氧基苯基) -, (+) - 顺式 -, 单盐酸盐)、非洛地平(比如 4-(2, 3- 二氯苯基) -1, 4- 二氢 -2, 6- 二甲基 -3, 5- 吡啶羧酸乙基甲基酯)、FS-2(比如分离自黑曼巴蛇 (*Dendroaspis polylepis ploylepis*) 毒液)、FTX-3.3(比如分离自美洲漏斗网蛛 (*Agelenopsis aperta*)), 硫酸新霉素(比如 $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$); 尼卡地平(比如 1, 4- 二氢 -2, 6- 二甲基 -4-(3- 硝基苯基甲基 -2-[甲基(苯基甲基氨基) -3, 5- 吡啶二羧酸乙酯盐酸盐, 也称 YC-93; 硝苯地平(比如 1, 4- 二氢 -2, 6- 二甲

基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸二甲酯)、尼莫地平(比如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸2-甲氧基乙基酯1-甲基乙基酯)或(1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙基酯2-甲氧基乙基酯)、尼群地平(比如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸乙基甲基酯)、S-蜂斗菜素(比如(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-八氢-3-(2-丙烯基)-4a,5-二甲基-2-氧代-6-萘基]Z-3'-甲硫基-1'-丙烯酸酯);根皮素(比如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮,也称3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮,也称b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮);原阿片碱(比如C₂₀H₁₉NO₅Cl)、SKF-96365(比如1-[b-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-4-甲氧基苯乙基]-1H-咪唑, HCl)、汉防己甲素(比如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基berbaman)、(+/-)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(比如54N-(3,4-二甲氧基苯基乙基)甲基氨基]-2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-异丙基戊腈盐酸盐)和(R)-(+)-Bay K8644(比如R-(+)-1,4-二氢-2,6-二甲基-5-硝基-442-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶羧酸甲酯)。上述实例对L-型电压门控钙通道可为特异性的,或者可抑制更广泛范围的电压门控钙通道,例如N、P/Q、R和T-型。

[0482] 根据一些实施方案,L-型电压依赖性钙通道抑制剂为二氢吡啶。示例性的二氢吡啶类非限制性地包括氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平等。根据一个实施方案,二氢吡啶为尼莫地平。根据一个实施方案,当如本文描述的那样配制时,尼莫地平具有7-10天的半衰期,和合适的脂溶性。

[0483] 根据一些实施方案,L-型电压依赖性钙通道抑制剂为苯烷基胺。示例性的苯烷基胺类非限制性地包括加洛帕米、维拉帕米等。根据一些实施方案,L-型电压依赖性钙通道抑制剂为1,4-苯并硫氮杂萘。根据一个实施方案,1,4-苯并硫氮杂萘为地尔硫萘。根据一个实施方案,L-型电压依赖性钙通道抑制剂为苕普地尔。根据另一个实施方案,L-型电压依赖性钙通道抑制剂为尼莫地平。

[0484] 根据另一个实施方案,第一治疗剂为内皮素拮抗剂。示例性的内皮素拮抗剂非限制性地包括A-127722、ABT-627、BMS 182874、BQ-123、BQ-153、BQ-162、BQ-485、BQ-518、BQ-610、EMD-122946、FR 139317、IPI-725、L-744453、LU 127043、LU 135252、PABSA、PD 147953、PD 151242、PD 155080、PD 156707、RO 611790、SB-247083、克拉生坦、阿曲生坦、西他生坦钠、TA-0201、TBC 11251、TTA-386、WS-7338B、ZD-1611、阿司匹林、A-182086、CGS 27830、CP 170687、J-104132、L-751281、L-754142、LU 224332、LU 302872、PD 142893、PD 145065、PD 160672、RO-470203、波生坦、RO 462005、RO 470203、SB 209670、SB 217242、TAK-044、A-192621、A-308165、BQ-788、BQ-017、IRL 1038、IRL 2500、PD-161721、RES 701-1、RO 468443等。

[0485] 根据另一个实施方案,第一治疗剂为瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂。示例性的瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂非限制性地包括氯化钆、氯化镧、SKF 96365(1-(β-[3-(4-甲氧基-苯基)丙氧基]-4-甲氧基苯乙基)-1H-咪唑盐酸盐)和LOE 908((RS)-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉-1-γ1)-2-苯基-N,N-二-[2-(2,3,4-三甲氧基苯基乙基)]乙酰胺)。

[0486] 根据一些实施方案,第一治疗剂为分离的分子。根据一些实施方案,第一治疗剂为基本上纯的。

[0487] 根据一些实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.000001mg/ml-颗粒制剂的约 1000mg/ml。根据一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.000001mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.00001mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.0001mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.001mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.01mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 0.1mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 1mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的至少一种第一治疗剂构成颗粒制剂的约 10mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 20mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 30mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 40mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 50mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 60mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 70mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 80mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 90mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 100mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 150mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 200mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 250mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 300mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 350mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 400mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 450mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 500mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 550mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 600mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 650mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 700mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 750mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 800mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 850mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 900mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 950mg/ml。根据另一个实施方案,治疗量的第一治疗剂构成颗粒制剂的约 1000mg/ml。

[0488] 根据一些实施方案,治疗量的第一治疗剂为至少约 40mg、至少约 50mg、至少约 60mg、至少约 70mg、至少约 80mg、至少约 90mg、至少约 100mg、至少约 120mg、至少约 140mg、至少约 160mg、至少约 180mg、至少约 200mg、至少约 220mg、至少约 240mg、至少约 260mg、至少约 280mg、至少约 300mg、至少约 320mg、至少约 340mg、至少约 360mg、至少约 380mg、至少约 400mg、至少约 420mg、至少约 440mg、至少约 460mg、至少约 480mg、至少约 500mg、至少约 520mg、至少约 540mg、至少约 560mg、至少约 580mg、至少约 600mg、至少约 620mg、至少

约 640mg、至少约 660mg、至少约 680mg、至少约 700mg、至少约 720mg、至少约 740mg、至少约 760mg、至少约 780mg、至少约 800mg、至少约 820mg、至少约 840mg、至少约 860mg、至少约 880mg、至少约 900mg、至少约 920mg、至少约 940mg、至少约 960mg、至少约 980mg 或至少约 1000mg 或者更多。

[0489] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物以至少 1 个给予剂量、至少 2 个给予剂量、至少 3 个给予剂量、至少 4 个给予剂量、至少 5 个给予剂量、至少 6 个给予剂量、至少 7 个给予剂量、至少 8 个给予剂量、至少 9 个给予剂量、至少 10 个给予剂量、至少 11 个给予剂量、至少 12 个给予剂量、至少 13 个给予剂量、至少 14 个给予剂量、至少 15 个给予剂量、至少 16 个给予剂量、至少 17 个给予剂量、至少 18 个给予剂量、至少 19 个给予剂量、至少 20 个给予剂量或者更多给予。

[0490] 根据一些实施方案,所给予的剂量含有至少约 40mg、至少约 50mg、至少约 60mg、至少约 70mg、至少约 80mg、至少约 90mg、至少约 100mg、至少约 120mg、至少约 140mg、至少约 160mg、至少约 180mg、至少约 200mg、至少约 220mg、至少约 240mg、至少约 260mg、至少约 280mg、至少约 300mg、至少约 320mg、至少约 340mg、至少约 360mg、至少约 380mg、至少约 400mg、至少约 420mg、至少约 440mg、至少约 460mg、至少约 480mg、至少约 500mg、至少约 520mg、至少约 540mg、至少约 560mg、至少约 580mg、至少约 600mg、至少约 620mg、至少约 640mg、至少约 660mg、至少约 680mg、至少约 700mg、至少约 720mg、至少约 740mg、至少约 760mg、至少约 780mg、至少约 800mg、至少约 820mg、至少约 840mg、至少约 860mg、至少约 880mg、至少约 900mg、至少约 920mg、至少约 940mg、至少约 960mg、至少约 980mg 或至少约 1000mg 或者更多的第一治疗剂。

[0491] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物被给予至少 2 个给予剂量,每个至少相隔 1 小时、至少相隔 2 小时、至少相隔 4 小时、至少相隔 6 小时、至少相隔 8 小时、至少相隔 10 小时、至少相隔 12 小时、至少相隔 14 小时、至少相隔 16 小时、至少相隔 18 小时、至少相隔 20 小时、至少相隔 22 小时、至少相隔 24 小时、至少相隔 2 天、至少相隔 3 天、至少相隔 4 天、至少相隔 5 天、至少相隔 6 天、至少相隔 7 天、至少相隔 14 天、至少相隔 1 个月或至少相隔 2 个月。

[0492] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物被给予至少 3 个给予剂量,每个至少相隔 1 小时、至少相隔 2 小时、至少相隔 4 小时、至少相隔 6 小时、至少相隔 8 小时、至少相隔 10 小时、至少相隔 12 小时、至少相隔 14 小时、至少相隔 16 小时、至少相隔 18 小时、至少相隔 20 小时、至少相隔 22 小时、至少相隔 24 小时、至少相隔 2 天、至少相隔 3 天、至少相隔 4 天、至少相隔 5 天、至少相隔 6 天、至少相隔 7 天、至少相隔 14 天、至少相隔 1 个月或至少相隔 2 个月。

[0493] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物被给予至少 4 个给予剂量,每个至少相隔 1 小时、至少相隔 2 小时、至少相隔 4 小时、至少相隔 6 小时、至少相隔 8 小时、至少相隔 10 小时、至少相隔 12 小时、至少相隔 14 小时、至少相隔 16 小时、至少相隔 18 小时、至少相隔 20 小时、至少相隔 22 小时、至少相隔 24 小时、至少相隔 2 天、至少相隔 3 天、至少相隔 4 天、至少相隔 5 天、至少相隔 6 天、至少相隔 7 天、至少相隔 14 天、至少相隔 1 个月或至少相隔 2 个月。

[0494] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物被给予至少 5 个给予剂量,每个

[illegible]

隔 20 小时、至少相隔 22 小时、至少相隔 24 小时、至少相隔 2 天、至少相隔 3 天、至少相隔 4 天、至少相隔 5 天、至少相隔 6 天、至少相隔 7 天、至少相隔 14 天、至少相隔 1 个月或至少相隔 2 个月。根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物被给予至少 20 个给予剂量,每个至少相隔 1 小时、至少相隔 2 小时、至少相隔 4 小时、至少相隔 6 小时、至少相隔 8 小时、至少相隔 10 小时、至少相隔 12 小时、至少相隔 14 小时、至少相隔 16 小时、至少相隔 18 小时、至少相隔 20 小时、至少相隔 22 小时、至少相隔 24 小时、至少相隔 2 天、至少相隔 3 天、至少相隔 4 天、至少相隔 5 天、至少相隔 6 天、至少相隔 7 天、至少相隔 14 天、至少相隔 1 个月或至少相隔 2 个月。根据一些实施方案,通过口服给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 1mg/kg- 约 10mg/kg。根据一些实施方案,通过静脉注射给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 14mg/kg- 约 20mg/kg。根据一些实施方案,通过脑池内给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 0.14mg/kg- 约 20mg/kg。根据一些实施方案,通过脑室内给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 0.14mg/kg- 约 20mg/kg。根据一些实施方案,通过鞘内给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 0.14mg/kg- 约 20mg/kg。

[0500] 根据一些实施方案,通过口服给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 1mg- 约 1000mg/kg。根据一些实施方案,通过静脉注射给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。根据一些实施方案,通过脑池内给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。根据一些实施方案,通过脑室内给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。根据一些实施方案,通过鞘内给予的第一治疗剂的最大耐受剂量为 40mg- 约 1000mg。

[0501] 任选的联合疗法

[0502] 根据一个实施方案,流动性持续释放微粒组合物进一步包含一种第二治疗剂。根据一些实施方案,第二治疗剂以 0.000001mg/kg 体重 - 约 10g/kg 体重的量存在。

[0503] 根据另一个实施方案,第二治疗剂为血管扩张剂。示例性的血管扩张剂非限制性地包括钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂、镁盐、一氧化氮供体(比如二亚乙基三胺(DDTA)-NO 和亚硝酸钠)、法舒地尔、血管活性肽(比如降钙素基因相关肽(CGRP)、神经肽 Y)、罂粟碱、米力农等。根据一个实施方案,血管扩张剂为镁盐。根据一个实施方案,镁盐为硫酸镁。

[0504] 根据另一个实施方案,第二治疗剂为他汀类。示例性的他汀类非限制性地包括阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀等。

[0505] 根据另一个实施方案,第二治疗剂为抗炎剂。示例性的抗炎剂非限制性地包括布洛芬等。

[0506] 颗粒制剂

[0507] 根据一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物包含多个粒子。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物包含多个含有至少一种第一治疗剂的粒子。根据另一个实施方案,流动性持续释放颗粒组合物进一步包含多个含有第二治疗剂的粒子。

[0508] 根据一个实施方案,颗粒制剂包含多个大小均匀分布的毫米粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂,其中第一治疗剂分散于每个毫米粒子、吸附到毫米粒子上或在用包衣包围的芯中。根据另一个实施方案,颗粒制剂包含多个大小均匀分布的微米粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂,其中第一治疗剂分散于每个微米粒子、吸附到微米粒子上或在用包

衣包围的芯中。根据另一个实施方案,颗粒制剂包含多个大小均匀分布的纳米粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂,其中第一治疗剂分散于每个纳米粒子、吸附到纳米粒子上或在用包衣包围的芯中。

[0509] 根据另一个实施方案,颗粒制剂包含多个大小均匀分布的微微粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂,其中第一治疗剂分散于每个微微粒子、吸附到微微粒子上或在用包衣包围的芯中。根据另一个实施方案,颗粒制剂包含多个大小均匀分布的毫微微粒子和治疗量的至少一种第一治疗剂,其中第一治疗剂分散于每个毫微微粒子、吸附到毫微微粒子上或在用包衣包围的芯中。

[0510] 根据一些实施方案,第一治疗剂以微米粒子的形式提供。根据另一个实施方案,治疗剂配置在微米粒子上或微米粒子中。根据一个实施方案,第一治疗剂分散于每个微米粒子。根据一些实施方案,第一治疗剂浸渍在每个微米粒子的表面上。根据另一个实施方案,第一治疗剂包含在用包衣包围的微米粒子的芯中。根据另一个实施方案,治疗剂吸附到每个微米粒子中。

[0511] 根据一些实施方案,第二治疗剂以微米粒子的形式提供。根据另一个实施方案,第二治疗剂配置在微米粒子上或微米粒子中。根据一个实施方案,第二治疗剂分散于每个微米粒子。根据一些实施方案,第二治疗剂浸渍在每个微米粒子的表面上。根据另一个实施方案,第二治疗剂包含在用包衣包围的微米粒子的芯中。根据另一个实施方案,第二治疗剂吸附到每个微米粒子中。

[0512] 根据一些实施方案,微粒可具有任何数量级的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放及其组合。除了治疗剂以外微粒还包括常规用于药学与医学领域的那些材料中的任何一种,那些材料非限制性地包括易受侵蚀的、不易侵蚀的、可生物降解的或不能生物降解的材料或其组合。

[0513] 根据一些实施方案,微粒为含有以溶液或以半固体状态存在的治疗剂的微胶囊。根据一些实施方案,微粒全部或部分含有治疗剂。根据一些实施方案,微粒可具有几乎任何形状。

[0514] 根据一些实施方案,每个微粒加载按重量计至少 40% – 按重量计至少 100% 的治疗剂。根据一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 40% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 45% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 50% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 55% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 60% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 63% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 65% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 70% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 75% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 80% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 85% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 90% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 95% 的治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒加载按重量计至少 100% 的治疗剂。

[0515] 根据一些这样的实施方案,微粒具有大小均匀的分布。根据一些实施方案,微粒大小的均匀分布通过均匀化过程形成包含微粒的均匀乳剂来实现。根据一些这样的实施方

案,每个微粒包含基质。根据一些实施方案,基质包含至少一种治疗剂。

[0516] 根据一些实施方案,微粒制剂包含粒度为约 40 μm –约 100 μm 的均匀分布的微粒。根据另一个实施方案,粒度为至少约 40 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 45 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 50 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 55 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 60 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 65 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 70 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 75 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 80 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 85 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 90 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 95 μm 。根据另一个实施方案,粒度为至少约 100 μm 。

[0517] 根据另一个实施方案,治疗剂可作为至少一个线(strign)状物来提供。这种线状物可在用包衣包围的芯中含有治疗剂,或者治疗剂可分散于线状物中,或者治疗剂可被吸收到线状物中。线状物可具有任何数量级的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放等及其任何组合。除了治疗剂以外线状物还可包括常规用于药学与医学领域的那些材料中的任何一种,那些材料非限制性地包括易受侵蚀的、不易侵蚀的、可生物降解的或不能生物的降解的材料或其组合。

[0518] 根据另一个实施方案,治疗剂可作为至少一个薄片来提供。这种薄片可在用包衣包围的芯中含有第一治疗剂和另外的治疗剂,第一治疗剂和另外的治疗剂可分散于整个薄片,或者第一治疗剂可吸收到薄片中。薄片可具有任何数量级的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放等及其任何组合。除了第一治疗剂和另外的治疗剂以外薄片还可包括常规用于药学与医学领域的那些材料中的任何一种,那些材料非限制性地包括易受侵蚀的、不易侵蚀的、可生物降解的或不能生物降解的材料或其组合。

[0519] 根据一些实施方案,颗粒制剂包含微粒的混悬剂。根据一个实施方案,颗粒制剂包含微粒的粉末混悬剂。根据一些实施方案,颗粒制剂进一步包含悬浮剂、稳定剂和分散剂中的至少一种。根据一些这样的实施方案,颗粒制剂作为分散体呈现。根据一些这样的实施方案,颗粒制剂作为混悬剂呈现。根据一些这样的实施方案,颗粒制剂作为溶液剂呈现。根据一些这样的实施方案,颗粒制剂作为乳剂呈现。

[0520] 根据一些实施方案,颗粒制剂包含以水溶性形式存在的治疗剂的水溶液剂。根据一些实施方案,颗粒制剂包含至少一种第一治疗剂的油性混悬剂。可采用合适的亲脂性溶剂制备至少一种第一治疗剂的油性混悬剂。示例性的亲脂性溶剂或媒介物非限制性地包括脂肪油比如芝麻油或者合成的脂肪酸酯类比如油酸乙酯或甘油三酯。根据一些实施方案,颗粒制剂包含治疗剂的水性混悬剂。水性注射混悬剂可含有增大混悬剂粘度的物质,比如羧甲基纤维素钠、山梨醇、透明质酸或葡聚糖。任选地,混悬剂还可含有合适的稳定剂或者增加化合物的溶解性以使得能够制备高浓度溶液剂的物质。或者,治疗剂可以用于在使用前用合适的媒介物例如灭菌无热原水构成的粉末形式存在。根据一些实施方案,颗粒制剂分散于媒介物中以形成分散体,微粒作为分散相,和媒介物作为分散介质。

[0521] 颗粒制剂可包括例如微囊剂型,并且如果适当的话,含有一种或多种赋形剂、使成螺旋状、包衣到微小的金粒子上、包含在用于植入到组织中的脂质体、小丸中、或者干燥到要揉入组织中的目标物上。本文使用的术语“微囊化”指的是一种方法,其中非常微小的

液滴或粒子用生物相容性的、可生物降解的聚合物或非聚合物材料包围或包衣,以产生非限制性地包括以下的固体结构:蔗糖小丸、小丸、晶体、聚结物、微球或纳米粒子。颗粒制剂可以颗粒剂、珠粒、粉剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊剂、栓剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、霜剂、滴剂或具有活性化合物的长时间释放的制剂的形式存在,在其制剂中习惯上使用如以上描述的赋形剂和添加剂和/或助剂比如崩解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂或增溶剂。颗粒制剂适合用于各种药物递送系统。对于药物递送方法的简要综述参见 Langer (1990) Science 249, 1527-1533,其通过参照结合到本文中。

[0522] 粒子聚合物基质

[0523] 根据一个实施方案,粒子包含基质。根据一些实施方案,治疗剂浸渍在天然存在的生物聚合物基质、合成聚合物基质或其组合中或之上。根据一个实施方案,颗粒组合物包含聚合物基质,其中治疗剂浸渍在聚合物基质中。根据一个实施方案,聚合物为缓慢释放的化合物。根据一个实施方案,聚合物为可生物降解的聚合物。根据一个实施方案,聚合物为聚(D,L)-丙交酯-共聚-乙交酯。根据另一个实施方案,聚合物为聚原酸酯。根据另一个实施方案,聚合物为聚酐。根据另一个实施方案,聚合物为聚丙交酯-聚乙交酯。

[0524] 不能生物降解的和可生物降解的聚合物材料两者可用于制造用于递送治疗剂的粒子。这样的聚合物可为天然的或合成聚合物。基于释放期望的时间段选择聚合物。特别感兴趣的生物粘附聚合物非限制性地包括如由 Sawhney 等在 Macromolecules (1993) 26, 581-587 中描述的可生物侵蚀的水凝胶,其讲授结合到本文中。示例性的可生物侵蚀的水凝胶非限制性地包括聚透明质酸、酪蛋白、明胶、明胶蛋白、聚酐、聚丙烯酸、藻酸盐、壳聚糖、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚甲基丙烯酸己酯、聚甲基丙烯酸异癸基酯、聚甲基丙烯酸月桂酯、聚甲基丙烯酸苯酯、聚丙烯酸甲酯、聚丙烯酸异丙酯、聚丙烯酸异丁酯和聚丙烯酸十八烷基酯。根据一个实施方案,生物粘附聚合物为透明质酸。根据一些这样的实施方案,生物粘附聚合物包括少于约 2.3% 的透明质酸。

[0525] 根据另一个实施方案,聚合物提高颗粒制剂的水溶性。合适聚合物的实例非限制性地包括聚乙二醇、聚(d-谷氨酸)、聚(L-谷氨酸)、聚(d-天冬氨酸)、聚(L-天冬氨酸)及其共聚物。也可采用具有约 5000-约 100000 之间的分子量、具有约 20000-约 80000 之间的分子量和具有约 30000-约 60000 之间的分子量的聚谷氨酸。采用如基本上由美国专利第 5977163 号描述的方案,将聚合物经酯键共轭于发明的埃博霉素的一个或多个羟基,其通过参照结合到本文中。在本发明的 21-羟基-衍生物的情况下,具体的共轭位点包括碳-21 的羟基。其它共轭位点非限制性地包括 3 位碳的羟基和/或 7 位碳的羟基。

[0526] 根据一些实施方案,治疗剂浸渍在聚乙交酯(PGA)基质中或之上。PGA 为开发用于缝合的线性脂肪族聚酯。有研究报道用三亚甲基碳酸酯、聚乳酸(PLA)和聚己内酯形成的 PGA 共聚物。这些共聚物中的一些可配制为用于药物持续释放的微粒。

[0527] 根据一些实施方案,治疗剂浸渍在聚酯-聚乙二醇基质中或之上。聚酯-聚乙二醇化合物可被合成,这些化合物是柔软的并可用于药物递送。根据一些实施方案,治疗剂浸渍在聚氨基衍化的生物聚合物基质中或之上。聚氨基衍化的生物聚合物可非限制性地包括含有乳酸和赖氨酸作为脂肪族二胺的那些聚合物(参见例如美国专利 5399665)和酪氨酸衍化的聚碳酸酯和聚丙烯酸酯。聚碳酸酯的修饰可改变酯的烷基链的长度(乙基至辛基),

而聚丙烯酸酯的修饰可进一步包括改变二酸的烷基链的长度（例如琥珀酸-癸二酸），这使得聚合物具有更大的变换和聚合物性质具有更大的柔性。

[0528] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在聚酞基质中或聚酞基质上。聚酞通过两个二酸分子经熔融聚合脱水来制备（参见例如美国专利 4757128）。这些聚合物通过表面侵蚀降解（同通过本体溶蚀降解的聚酯相比较）。药物的释放可通过所选择的单体的亲水性进行控制。

[0529] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在可光聚合的生物聚合物基质中或之上。可光聚合的生物聚合物非限制性地包括乳酸 / 聚乙二醇 / 丙烯酸酯共聚物。

[0530] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在水凝胶基质中或水凝胶基质上。术语“水凝胶”指的是导致含有必要的水组分以产生胶状或冻样物质的固体、半固体、假塑性或塑料结构的物质。水凝胶通常包含各种聚合物，包括亲水聚合物、丙烯酸、丙烯酰胺和 2- 羟基乙基甲基丙烯酸酯（HEMA）。

[0531] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在天然存在的生物聚合物基质中或之上。天然存在的生物聚合物非限制性地包括蛋白质聚合物、胶原蛋白、多糖和可光聚合的化合物。

[0532] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在蛋白质聚合物基质中或之上。蛋白质聚合物已经自自组装蛋白质聚合物比如丝纤蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白及其组合合成。

[0533] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在天然存在的多糖基质中或之上。天然存在的多糖非限制性地包括壳质及其衍生物、透明质酸、葡聚糖和纤维素制品（其通常在没有修饰情况下为不可生物降解的）和蔗糖乙酸异丁酸酯（SAIB）。

[0534] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在壳质基质中或壳质基质上。壳质主要由 2- 乙酰氨基 -2- 脱氧 -D- 葡萄糖基组成，并存在于其中其为外骨骼的主要组分的酵母菌、真菌和海洋无脊椎动物（虾，硬皮的）中。壳质不是水溶性的，并且去乙酰化壳质（壳聚糖）仅溶于酸性溶液（比如乙酸）中。有研究报道其为水溶性的、非常高分子量（大于 2 百万道尔顿）、粘弹性、非毒性、生物相容性和能够与过氧化物、戊二醛、乙二醛及其它醛和碳二亚胺交联形成凝胶的壳质衍生物。

[0535] 根据一些实施方案，治疗剂浸渍在透明质酸（HA）基质中或之上。透明质酸（HA）也可通过发酵过程产生，其由交替的葡萄糖苷酸和葡萄糖胺键组成，并存在于从中分离和纯化的哺乳动物玻璃体、大脑的细胞外基质、滑液、脐带和公鸡冠中。

[0536] 微囊化工艺

[0537] 微囊化工艺和产品的实例、用于产生基于乳液的微粒的方法、基于乳液的微粒及用于其产生的方法、具有可调萃取率的溶剂萃取微囊化、用溶剂和盐的微囊化工艺、用于制备微粒的连续双乳液法、用于调整微粒性质的干燥方法、自聚合物掺混物的控制释放系统、包含具有不同的非重复单元的聚合物的聚合物混合物及用于制备和使用它的方法、用于制备微粒的基于乳液的方法和使用它的工作头组件，非限制性地公开和描述于：美国专利第 5407609 号（标题为微囊化工艺及其产品（Microencapsulation Process and Products Thereof））、美国申请公开第 US 2007-0190154 A1 号（标题为用于生产基于乳液的微粒的方法（Method for the production of emulsion-based microparticles））、美国申请公开第 US 2007-0207211 A1 号（标题为基于乳液的微粒及用于其生产的方法（Emulsion-based microparticles and methods for the production thereof））、美国

申请公开第 US 2010-0063179 A1 号 (标题为具有可调萃取率的溶剂萃取微囊化 (Solvent Extraction Microencapsulation With Tunable Extraction Rates))、美国申请公开第 US 2010-0291027 A1 号 (标题为透明质酸 (HA) 注射媒介物 (Hyaluronic Acid(HA) Injection Vehicle))、美国申请公开第 US 2010-0069602 A1 号 (标题为用溶剂和盐的微囊化工艺 (Microencapsulation Process With Solvent And Salt))、美国申请第 US 2009-0162407 A1 号 (标题为用于制备具有低残留溶剂量量的微粒的方法 (Process For Preparing Microparticles Having A Low Residual Solvent Volume))、美国申请公开第 US 2010-0189763 A1 号 (标题为来自聚合物掺混物的控制释放系统 (Controlled Release Systems From Polymer Blends))、美国申请公开第 US 2010-0216948 A1 号 (标题为包含具有不同的非重复单元的聚合物的聚合物混合物及用于制备和使用它的方法 (Polymer Mixtures Comprising Polymers Having Different Non-Repeating Units And Methods For Making And Using Same))、美国申请公开第 US 2007-0092574 A1 号 (标题为“控制释放组合物 (Controlled release compositions)”)、美国申请第 12/692029 号 (标题为“用于调整微粒性质的干燥方法 (Drying Methods for Tuning Microparticle Properties)”)、美国申请公开第 US 2011-0204533 A1 号 (标题为“用于制备微粒的基于乳液的方法和使用它的工作头 (Emulsion Based Process for Preparing Microparticles and Workhead for Use with Same)”)以及美国申请公开第 US 2011-0236497 A1 号 (标题为“用于改善药用组合物在局部给予位点的滞留的组合物和方法 (Composition and Methods for Improved Retention of a Pharmaceutical Composition at a Local Administration Site)”)。这些专利和专利申请出版物中每一个的内容通过参照以其全部结合到本文中。

[0538] 根据一些实施方案,采用微粒技术递送活性治疗剂包括包囊第一治疗剂和另外的治疗剂的生物可吸收的聚合物粒子。

[0539] 通过基于乳液的方法,例如如在美国专利第 5407609 号中描述的那样,可制备含有大小均匀分布的微粒的颗粒制剂,其全部内容通过参照结合到本文中。

[0540] 根据一个实施方案,一种用于产生包囊到粒子中的生物活性剂的方法包括:(a) 提供一种基本上纯的晶形的生物活性剂;(b) 向聚合物溶液中加入基本上纯的晶形的生物活性剂,从而产生生物活性剂与聚合物溶液的混合物;(c) 使混合物均质化,以形成分散相;(d) 混合分散相与包含连续工艺介质的连续相,从而形成包含生物活性剂的乳液;(e) 形成并提取包含基本上纯的生物活性剂的粒子;和(f) 干燥粒子。

[0541] 应该理解并且本文考虑当聚合物溶液在(在分散相中形成油/水乳液的)有机溶剂中包含聚合物时,混合分散相与连续相导致形成双乳液(即水/油/水乳液)。当聚合物溶液在水性溶剂比如水中包含聚合物时,在混合分散相与连续相时仅形成单面乳剂。

[0542] 根据一个实施方案,连续工艺介质包含表面活性剂和以用于聚合物溶液的溶剂饱和的生物活性剂。

[0543] 根据另一个实施方案,上述方法的聚合物溶液包含聚合物和溶剂。应该理解并且本文考虑,所公开的聚合物在一个方面包含聚丙交酯、聚(丙交酯-共聚-乙交酯)、聚原酸酯和聚酐。根据一些实施方案,聚(丙交酯-共聚-乙交酯)可以 85:15、75:25、65:35 或 50:50 的丙交酯:乙交酯比率存在。在一个进一步方面,聚合物包含 8515 DLG 6A、8515

DLG5A、8515 DLG 4.5E、88515 DLG 5E、515 DLG 7A、7525 DLG 7A、7525 DLG 7E、7525 DLG 5E、6535DLG 5E、6353 DLG 2E、6535 DLG4A、5050DLG 4A、5050 DLG2A 和 2000 MW DLPL。在另一个方面,溶剂可包含乙酸乙酯或二氯甲烷。

[0544] 根据另一个方面,本文公开的方法包括经 10-48 小时的时间段干燥粒子

[0545] 药用载体

[0546] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物包含 (ii) 一种药用载体。根据一些这样的实施方案,包含多个粒子和治疗量的治疗剂的颗粒制剂与药用载体合并,形成流动性持续释放颗粒组合物。

[0547] 根据一个实施方案,药学上可接受的载体为固体载体或赋形剂。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为凝胶相载体或赋形剂。载体或赋形剂的实例非限制性地包括碳酸钙、磷酸钙、各种单体和聚合糖(非限制性地包括透明质酸)、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物。示例性的载体还可包括生理盐水媒介物,例如在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的羟丙基甲基纤维素(HPMC)。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为缓冲溶液。示例性的缓冲溶液可非限制性地包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液。

[0548] 用于本发明的合适的注射媒介物可发现于美国专利第 6495164 号、美国专利申请公开第 2010/0303900 号、美国专利申请公开第 2010/0330184 号和美国专利申请公开第 2010/0291027 号中,其全部公开通过参照结合到本文中。适合用于本发明的示例性的注射媒介物非限制性地包括水、生理盐水(氯化钠溶液、磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的羟丙基甲基纤维素(HPMC))及透明质酸和透明质酸衍生物或其组合。示例性的透明质酸衍生物可非限制性地包括盐、酯、酰胺和丙交酯衍生物。适合用于本发明的示例性的透明质酸衍生物提供于美国专利第 5527893 号、美国专利第 5017229 号和美国专利第 4937270 号中,其全部公开通过参照结合到本文中。根据一个实施方案,注射媒介物可与合适的表面活性剂结合。示例性的表面活性剂可非限制性地包括聚乙烯醇、羧甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、Tween 80、Tween 20 或其组合。

[0549] 根据一个实施方案,药用载体包含透明质酸或透明质酸衍生物。根据一些实施方案,透明质酸或其透明质酸衍生物具有在约 5KDa- 约 20000KDa 范围内的平均分子量。根据一些实施方案,透明质酸或其透明质酸衍生物具有约 5KDa、10KDa、20KDa、30KDa、40KDa、50KDa、60KDa、70KDa、80KDa、90KDa、100KDa、200KDa、300KDa、400KDa、500KDa、600KDa、700KDa、800KDa、900KDa、1000KDa、2000KDa、3000KDa、4000KDa、5000KDa、6000KDa、7000KDa、8000KDa、9000KDa、10000KDa、11000KDa、12000KDa、13000KDa、14000KDa、15000KDa、16000KDa、17000KDa、18000KDa、19000KDa 或 20000KDa 的平均分子量。根据一个实施方案,透明质酸或其透明质酸衍生物具有约 500KDa 的平均分子量。

[0550] 根据一些实施方案,药学上可接受的载体赋予组合物粘性。根据一个实施方案,药学上可接受的载体包含透明质酸。根据一些实施方案,药学上可接受的载体包含按重量计 0% -5% 的透明质酸或透明质酸衍生物。根据一个实施方案,药学上可接受的载体包含按重量计少于 0.01% 的透明质酸或透明质酸衍生物。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含按重量计少于 0.05% 的透明质酸或透明质酸衍生物。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含按重量计少于 0.1% 的透明质酸或透明质酸衍生物。根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含按重量计少于 0.2% 的透明质酸或透明质酸衍生物。根据另一

[illegible]

[0551] 根据一些实施方案,透明质酸或其透明质酸衍生物的 pH 为 6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5 或 7.6。

[0552] 根据一些实施方案,透明质酸或其透明质酸衍生物的同渗容摩为约 250mOsm/kg、

约 258mOsm/kg、约 275mOsm/kg、约 300mOsm/kg、约 325mOsm/kg、约 350mOsm/kg、约 375mOsm/kg 或约 381mOsm/kg。示例性的透明质酸衍生物可非限制性地包括盐、酯、酰胺和丙交酯衍生物。适合用于本发明的示例性的透明质酸衍生物提供于美国专利第 5527893 号、美国专利第 5017229 号和美国专利第 4937270 号中,其全部公开通过参照结合到本文中。根据一个实施方案,注射媒介物可与合适的表面活性剂结合。示例性的表面活性剂可非限制性地包括聚乙烯醇、羧甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、Tween 80、Tween 20 或其组合。

[0553] 透明质酸(透明质酸钠盐,“HA”)为存在于细胞外基质中的天然存在的糖胺聚糖,并且为大脑细胞外空间的丰富组分。(Laurent TC et al., “透明质酸(hyaluronan)的结构和功能:概述(The structure and function of hyaluronan:An overview),” *Immunol. Cell. Biol.*, (1996) 74:A1-A7)。其通常存在于滑液关节中,在那里据信其起润滑剂作用等功能。正常的 CSF 也含有 HA。其由分别经 β (1-3) 和 β (1-4) 糖苷键连接的 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰基-D-葡萄糖胺的重复的非硫酸化二糖单位组成。HA 可以不同的分子量组装,并冻干或醚化,以改变降解速率。用于大多数人用产品的 HA 衍生物通过细菌发酵法合成,克服由于与自鸟类来源自然衍生的 HA 有关的污染物造成的毒性、免疫反应和变态反应问题。HA 配制成为用于注射到关节中,以治疗骨关节炎的疼痛(Orthovisc®、Nuflexxa®、Hyalgan® 等等)、用于在眼科手术期间注射到眼内(Healon®、Viscoat®、Biolon®)、作为硬脑膜外注射膜(Seprafilm®)和用于耳鼻喉科(Merogel®)。透明质酸钠被列于用于经包括玻璃体内、关节内和肌内在内的几种非肠道途径给予的 FDA 的非活性成分列表中。

[0554] 根据一个实施方案,本描述的发明的尼莫地平颗粒制剂可与在含有 0.1% 聚山梨醇酯 20 的 PBS 中的 <2.3w/w% 细菌衍化的透明质酸钠溶液混合。根据一些实施方案, pH 为 6.8、或 6.9、或 7.0、或 7.1、或 7.2、或 7.3、或 7.4、或 7.5、或 7.6。根据一些实施方案,同渗容摩为约 250mOsm/kg、或约 258mOsm/kg、或约 275mOsm/kg、或约 300mOsm/kg、或约 325mOsm/kg、或约 350mOsm/kg、或约 375mOsm/kg 或约 381mOsm/kg。透明质酸钠的平均分子量为约 500kDa。2.3w/w% 溶液被批准使用。1% HA 向关节的注射体积一般地为 2ml。本发明尼莫地平颗粒制剂的最大体积(总计 6ml)含有类似量的 HA。

[0555] HA 的生物相容性和非免疫原性归因于其结构相对简单,其结构在所有哺乳动物为保守的,并且其与血液成分的相互作用差。(Amarnath LP et al., “UV 改性的透明质酸(hyaluronan)水凝胶的体外血液相容性试验(In vitro hemocompatibility testing of UV-modified hyaluronan hydrogels),” *Biomaterials*, 27:1416-1424(2006))。HA 在哺乳动物经 3 种类型的酶降解:透明质酸酶(hyaluronase)、 β -D-葡萄糖醛酸酶和 β -N-乙酰基-氨基己糖苷酶。通常,透明质酸酶(hyaluronase)在高分子量种类起还原多糖为寡糖的作用。 β -D-葡萄糖醛酸酶和 β -N-乙酰基-氨基己糖苷酶通过去除非还原性终端糖依次降解寡糖。(Chen WY, and Abatangelo G, “透明质酸(hyaluronan)在伤口修复方面的功能(Functions of hyaluronan in wound repair),” *Wound Repair Regen.*, 7:79-89(1999); Leach JB et al., “用于软组织工程的可光交联的透明质酸-聚乙二醇-肽复合水凝胶的进展(Development of photocrosslinkable hyaluronic acid-polyethylene glycol-peptide composite hydrogels for soft tissue engineering),” *J. Biomed.*

Mater. Res. A, 70:74-82(2004))。

[0556] 透明质酸盐已被证明是非致突变、非细胞毒性和非神经毒性的。Jansen 等发现当用作外周神经修复的渠道时 HA 没有细胞毒性。(Jansen K et al., “基于透明质烷 (hyaluronan) 的神经指南:在大鼠的体外细胞毒性、皮下组织反应和降解 (A hyaluronan-based nerve guide:in vitro cytotoxicity, subcutaneous tissue reactions, and degradation in the rat),” *Biomaterials*, 25:483-489(2004))。Orthovisc® (高分子量透明质酸盐) 的产品信息显示 HA 在包括姐妹染色单体交换试验、染色体畸变试验和艾姆斯沙门氏菌 / 哺乳动物微粒体致突变试验在内的几个试验中没有致突变。(Orthovisc®, 高分子量透明质烷 (High Molecular Weight Hyaluronan), 药品说明书 (Package insert), Anika Therapeutics, Inc., Distributed by DePuy Mitek, a Johnson and Johnson Company)。以高达 1.43mg/kg 每个治疗周期的剂量长期给予 HA 没有在大鼠和兔导致生殖毒性。

[0557] 据报道,透明质酸具有抗炎和抑菌作用。(Burns JW et al., “Seprafilm 生物可吸收膜的临床前评价 (Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane),” *Eur. J. Surg. 增刊*, 40-48(1997))。向 10 只兔子的硬膜外腔注射 0.2ml/kg 的 HA(10mg/ml, 分子量 1100kDa, pH6.3-8.3) 不产生任何临床可检测的异常或神经毒性。(Lim YJ et al., “硬膜外透明质酸在兔的神经毒性:光镜和电镜检查 (The neurotoxicity of epidural hyaluronic acid in rabbits:a light and electron microscopic examination),” *Anesth. Analg.*, 97:1716-1720(2003))。

[0558] 根据一些实施方案,药学上可接受的载体非限制性地包括凝胶、缓慢释放固体或半固体化合物,任选地为持续释放凝胶。在一些这样的实施方案中,至少一种第一治疗剂被嵌入到药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,至少一种第一治疗剂涂覆在药学上可接受的载体上。包衣可属于任何期望的材料,优选地为聚合物或不同聚合物的混合物。任选地,聚合物可在制粒阶段期间用于形成活性成分的基质,以致获得活性成分的期望释放模式。凝胶、缓慢释放固体或半固体化合物能够经期望的时间段释放活性剂。凝胶、缓慢释放固体或半固体化合物可植入人脑实质内的组织,非限制性地包括接近血管比如脑动脉。

[0559] 根据另一个实施方案,药学上可接受的载体包含缓慢释放的固体化合物。根据一个这种实施方案,至少一种第一治疗剂被嵌入缓慢释放的固体化合物中或者涂覆在缓慢释放的固体化合物上。根据仍然另一个实施方案,药学上可接受的载体包含含有至少一种第一治疗剂的缓慢释放微粒。

[0560] 根据另一个实施方案,药学上可接受的载体为凝胶化合物,比如可生物降解的水凝胶。

[0561] 另外的组分

[0562] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物进一步包含表面活性剂。示例性的表面活性剂可非限制性地包括聚乙烯醇、羧甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、Tween 80、Tween 20 或其组合。

[0563] 根据一些实施方案,流动性持续释放颗粒组合物进一步包含防腐剂。根据一些这样的实施方案,流动性持续释放颗粒组合物以单位剂型呈现。示例性的单位剂型非限制性

地包括安瓿或多剂量容器。

[0564] 用于非肠道给予的流动性持续释放颗粒组合物包括水和非水的无菌注射溶液剂（其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，使得制剂与打算的接受者的血液或 CSF 等渗）及水和非水的无菌混悬剂（其可包括悬浮剂和增稠剂）。

[0565] 根据一些实施方案，流动性持续释放颗粒组合物被配制为用于局部注射、非肠道注射、植入或其组合。根据一些这样的实施方案，流动性持续释放颗粒组合物以药学上可接受的无菌水或非水溶液剂、分散液、混悬剂、乳剂或者用于重构成为无菌注射溶液剂或分散液的无菌粉末的形式存在。合适的水和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例非限制性地包括水、乙醇、二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、多元醇类（丙二醇、聚乙二醇、甘油等）、其合适的混合物、植物油类（比如橄榄油）和注射用有机酯类比如油酸乙酯。例如通过使用包衣比如卵磷脂、通过在分散液的情况下保持需要的粒度和通过使用表面活性剂，可保持适当的流动性。混悬剂可进一步含有悬浮剂，例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂、黄蓍胶及其混合物。

[0566] 根据一些实施方案，流动性持续释放颗粒组合物以注射用储库形式配制。通过形成治疗剂在可生物降解聚合物中的微囊化基质制备注射用储库形式。依药物与聚合物的比率和所采用的具体聚合物的性质而定，可控制药物的释放速率。这样的长效制剂可用合适的聚合物或疏水材料（例如作为在可接受的油中的乳剂）或离子交换树脂，或者作为微溶性的衍生物例如作为微溶性盐配制。可生物降解聚合物的实例非限制性地包括聚丙交酯-聚乙交酯、聚原酸酯和聚酐。储库注射制剂还通过把药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳中制备。

[0567] 根据一些实施方案，流动性持续释放颗粒组合物进一步包含佐剂。示例性的佐剂非限制性地包括防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗菌和抗真菌剂例如尼泊金类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等可确保预防微生物的作用。还可包括等渗剂例如糖类、氯化钠等。通过使用延迟吸收的物质例如单硬脂酸铝和明胶可造成注射药用形式的延长吸收。

[0568] 流动性持续释放颗粒组合物可例如通过终端 γ 辐照、经保留细菌的过滤器过滤或通过以无菌固体组合物的形式加入灭菌剂（其可在临用前溶解或分散于无菌水或其它无菌注射用介质中）进行灭菌。注射用制剂，例如无菌注射用水或油性混悬剂可采用合适的分散或润湿剂和悬浮剂，按照已知技术配制。无菌注射用制剂也可在在非毒性、非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液剂、混悬剂或乳剂，比如在 1,3-丁二醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等中的溶液剂。可采用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格氏溶液、美国药典 (U.S.P.) 和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的固定油被常规使用，或者作为溶剂或悬浮介质。为了这个目的，可使用任何温和的固定油，包括合成的单-或二甘油酯。另外，脂肪酸比如油酸用于制备注射剂。

[0569] 示例性的缓冲剂包括：乙酸和盐（1-2% w/v）、枸橼酸和盐（1-3% w/v）、硼酸和盐（0.5-2.5% w/v）以及磷酸和盐（0.8-2% w/v）。示例性的防腐剂包括苯扎氯铵（0.003-0.03% w/v）、氯丁醇（0.3-0.9% w/v）、尼泊金类（0.01-0.25% w/v）和硫汞撒（0.004-0.02% w/v）。

[0570] 本文使用的单数形式“一个”、“一个”和“该”包括复数指涉，除非上下文另外明确规定。例如，指涉一种“多肽”意指一种或多种多肽。

[0571] 当提供一定范围的数值时,应该理解在该范围的上限和下限之间的每个介于中间的数值(至下限单位的十分之一,除非上下文另外明确规定)以及在规定范围内的任何其它规定的或介于中间的数值,包括在本发明内。可被独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限和下限也包括在本发明内,在规定的范围内受任何具体的排除限制。当规定的范围包括上下限中的一个或两个时,排除包括那些限制的两种情况中的任何一种的范围也包括在本发明内。

[0572] 除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。尽管与本文描述的那些相似或相当的任何方法和材料也可用于本发明的实践或试验,但是现在描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物通过参照结合,以公开和描述与列举的出版物有关的方法和/或材料。

[0573] 提供本文讨论的出版物仅为了其在本申请的提交日期之前的公开。本文没有什么被解释为承认本发明没有资格凭借之前的发明先于这种出版物(not entitled to antedate such publication by virtue of prior invention)。进一步地,所提供的出版物的日期可能不同于可能需要独立确认的实际出版日期。

实施例

[0574] 提出以下实施例以便提供给本领域的那些普通技术人员如何制备和使用本发明的完整公开和描述,并且不打算限制本发明者视为他们的发明的范围,它们也不打算代表以下试验是所实施的所有或唯一试验。已努力确保所采用数字(例如数量、温度等)的准确性,但是还应导致一些试验误差和偏差。除非另外指明,份是重量份,分子量为重均分子量,温度以摄氏度表示,和压力为在或接近大气压。

[0575] 实施例 1. 示例性的尼莫地平微粒制剂

[0576] 通过在尼莫地平存在下合并聚合物溶液(例如 50-50 乙交酯-丙交酯掺混物)与溶剂,并于悬浮于缓冲液中,制备含有大小均匀分布的微粒的微粒尼莫地平制剂。把混合物加入到含有表面活性剂的水溶液中,以形成乳液,并溶剂提取,产生流动性的微粒尼莫地平制剂。

[0577] 包含 50-50 乙交酯-丙交酯(PLGA)掺混物的、分散尼莫地平的每个微粒具有 65% 的初始载药量,即 65% 尼莫地平和 35% 聚合物。示例性的尼莫地平微粒制剂包含 63.2wt. % 的尼莫地平和 36.8wt. % 的 PLGA。

[0578] 平均粒径为约 70 μm , 在 40 μm -100 μm 范围内。图 13 显示本发明微粒尼莫地平制剂的扫描电子显微照片(SEM)图像。

[0579] 实施例 2. 体外释放动力学分析

[0580] 为了测量体外释放曲线,在特定的时间点(1 小时、2 小时、6 小时、24 小时并然后每天共 14 天),通过高效液相色谱法(HPLC)分析微粒尼莫地平制剂样品的尼莫地平含量。通过混合尼莫地平 PLGA 微粒(10mg)与 20ml PBS/十二烷基硫酸钠,评价体外释放特性。在指定的时间取出上清液(10ml)并进行分析。在每个时间用等体积的缓冲溶液替代所取出的上清液。试验进行优化以满足下沉条件的调整要求。示例性的微粒制剂能够在体外 6-14 天的时间框架内体外释放约 50%-100% 的尼莫地平。图 14 显示示例性微粒尼莫地平制剂表示为随着时间推移的重量%的体外累积释放。

[0581] 实施例 3. 微粒尼莫地平制剂的局部递送

[0582] 把微粒尼莫地平制剂与药用载体或注射媒介物合并,形成本描述的发明的流动性药用组合物。安慰剂制剂含有不用尼莫地平+媒介物产生的微粒。例如,媒介物(例如水、生理盐水(在 PBS 中的羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、透明质酸钠等)可与微粒尼莫地平制剂混合,形成流动性混悬剂。

[0583] 把微粒尼莫地平制剂填充到 10mL 注射器(无菌,无乳胶)中,并用聚丙烯帽封闭。然后将注射器/帽包装于复合箔袋中以避光保存。

[0584] 实施例 4. 临床前研究 1- 尼莫地平制剂在狗的蛛网膜下出血 (SAH) 模型对脑血管痉挛的影响

[0585] 材料和方法

[0586] 制剂包含包封于用于持续释放的 PLGA 微粒中的尼莫地平。用于示例性尼莫地平微粒制剂的赋形剂为聚(DL-丙交酯-共聚-乙交酯),也称为 PLGA,其具有相等比率的含有酸性端基的丙交酯和乙交酯。PLGA 为非毒性、耐受良好、生物相容和可生物降解的聚合物,用作用于延长释放/储库型制剂的控释剂。初始载药量为 65%,即 65%尼莫地平和 35%聚合物。平均粒径为约 70 μm ,在 40 μm -100 μm 范围内。

[0587] 治疗组

[0588] 6 只重量在 15-17kg 之间的杂种狗被随机分配接受微粒安慰剂制剂($n = 2$)或微粒尼莫地平制剂(10mg[$n = 2$]或 30mg[$n = 2$],表 4)。

[0589] 表 4. 治疗组分配

[0590]

表 4. 分组(研究 1)		
组编号	治疗	雄性动物的数目
1	微粒安慰剂制剂(安慰剂)	2
2	10 mg 的微粒尼莫地平制剂(低剂量)	2
3	30 mg 的微粒尼莫地平制剂(高剂量)	2

[0591] 给予

[0592] 图 15 显示含有钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂或其组合的微粒制剂的本描述发明的组合物经脑室内导管应用于脑室的示例性视图(图形来自 McComb JG:CSF 分流技术(Techniques of CSF diversion). 在:Scott RM(编辑). 脑积水(Hydrocephalus). 第 3 卷. 威廉姆斯 & 威尔金斯(Williams & Wilkins): 巴尔的摩(Baltimore). 1990. 第 48 页,第 128 页)。图 16 为描绘包含钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、TRP 蛋白拮抗剂或其组合的微粒制剂的本描述发明的组合物在由 CSF 流自脑室向蛛网膜下腔脑动脉运载的微粒中或微粒上的示意图(Pollay M: 脑脊液(Cerebrospinal

fluid). 在:Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL(编辑). 神经外科的实践(The Practice of Neurosurgery). 第1卷. 威廉姆斯&威尔金斯(Williams&Wilkins): 巴尔的摩(Baltimore). 1996. 第36页, 第1381页)。

[0593] 在给予之前把微粒安慰剂和微粒尼莫地平制剂与药用载体合并,形成本描述的发明的流动性药用组合物。对于每个治疗组,在给予之前把生理盐水注射媒介物(例如在PBS中的羟丙基甲基纤维素(HPMC))与微粒制剂混合。微粒安慰剂制剂含有不用尼莫地平+生理盐水媒介物产生的微粒。微粒尼莫地平制剂含有用低或高剂量尼莫地平+生理盐水媒介物产生的微粒。对每个相应的治疗组,在手术期间第1天经注射到小脑延髓池(小脑尾面与延髓背侧面之间扩大的蛛网膜下腔)给予每种流动性药用组合物一次。治疗组的剂量水平为在0.25mL(微粒安慰剂制剂)、0.17mL或0.18mL(低剂量的微粒尼莫地平制剂)或0.46mL(高剂量的微粒尼莫地平制剂)的固定剂量体积下的10mg或30mg。所提供的注射器分别加载16和40mg的低剂量微粒尼莫地平制剂和高剂量微粒尼莫地平制剂,这考虑到在递送系统中填充死体积需要的满溢。随着每个重构/注射程序给予材料,递送的剂量为约10mg和30mg。对照组以与治疗组相同的方式接受对照品(微粒安慰剂制剂)。

[0594] 对于重构/注射,把包含稀释剂的注射器经连接器连接于包含微粒尼莫地平制剂的注射器。运转活塞以把媒介物吸入微粒制剂中。把生成的药用组合物然后推入到剩下的注射器中,与连接器断开。对于递送,组合物可通过外科手术用针注射,或者可装有任何合适大小的插管或导管或通过这种插管或导管注射。

[0595] 手术操作

[0596] 在第1天,把狗称重,并皮下给予乙酰丙嗪0.1mg/kg镇静剂。然后它们皮下接受阿托品0.05mg/kg和静脉注射丙泊酚6mg/kg,之后它们气管插管并通风供给空气和异氟烷1-3%。收集基线血液,并在整个手术过程监测血压、体温、心率、氧饱和度和动脉血气(例如CO₂压力(pCO₂))。

[0597] 通过插入1个椎动脉(例如右股动脉)的5F导管实施脑血管造影术。具有0.035英寸导丝的导管在荧光镜导向下推进到1个椎动脉的近端部分。通过注射8ml不透射线的染料(泛影葡胺,美国药典,60%)得到前后血管造影。对于每个血管造影采用相同的曝光系数和放大率捕获视频图像(General Electric OEC 9800荧光镜检查装置,Waukesha, WI)。每个血管造影包括内部放大标准。

[0598] 在血管造影术后,动物变为俯伏并用18口径的3.5英寸脊椎穿刺针把小脑延髓池经皮穿刺。使得自然排出0.3mL/kg目标体积的CSF,之后自股骨导管取出0.5mL/kg新鲜、自体、动脉、非肝素化血液,并以约5mL/分钟的速率注射到小脑延髓池中。注射大约一半的血量,

[0599] 然后以约5mL/分钟的速率给予安慰剂或尼莫地平制剂。在完成给予微粒安慰剂或微粒尼莫地平制剂(低剂量和高剂量)时,注射剩余的血液。注射后立即取出针。在脑池注血期间动物头部向下倾斜30°,并在完成注射后把该姿态保持15分钟。然后动物变为仰卧,取出股骨导管,并把股动脉结扎。以标准方式闭合切口。

[0600] 在第3天,把狗置于全身麻醉下,并重复脑池注血。在第8和15天,把动物麻醉,并重复血管造影术和自小脑延髓池取出CSF。在血管造影术后第15天,动物没有从麻醉中恢复过来。将它们在麻醉下安乐死,先后用PBS和中性缓冲福尔马林灌注,并且大脑经受如

以上描述的组织学分析。

[0601] 生理观察

[0602] 每一次在狗各组内或者随着时间的推移在组间的生理参数没有显著差异。表 5 按组概述在第 0、7 和 14 天的生理参数。

[0603] 表 5 :狗在第 0、7 和 14 天按组别的生理参数

[0604]

参数	安慰剂(n=2)			尼莫地平 10 mg (n=2)			尼莫地平 30 mg (n=2)		
	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 0 天	第 7 天	第 14 天
体 重 (kg)	17.8 ± 0.8	17.8 ± 0.3	17.8 ± 1.3	16.8 ± 0.3	17.0 ± 1.0	15.5 ± 1.0	16.0 ± 0.5	16.5 ± 0	16.8 ± 0.3
心率	117 ±	124 ±	130 ±	107 ±	123 ±	107 ±	105 ±	102 ±	109 ±

[0605]

	1	1	4	7	18	13	2	4	5
PCO ₂ (mm Hg)	53.8 ± 0.4	55.5 ± 0.0	73.5 ± 0.0	58.2 ± 0.4	60.6 ± 1.0	66.0 ± 1.0	47.4 ± 0.1	43.0 ± 0.0	52.7 ± 1.3
O ₂ 饱和度	97 ± 1	99 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	98 ± 2	98 ± 2	95 ± 1	97 ± 2	97 ± 2

[0606] 血管造影性血管痉挛

[0607] 通过在第 1、8 和 15 天比较基底动脉的直径评价血管造影性血管痉挛。采用计算机软件（带有图像处理工具包的 Adobe Photoshop CS4, Adobe Systems, San Jose, CA），在预定的位置，采用导管血管造影术，自数字血管造影测量基底动脉的直径。对包括大脑前、中和后动脉区的区域在内的狗脑冠状部分，在 5 个固定的大脑皮层对称区域，进行纤维蛋白原染色定量。将来自每个固定区域的一个图像（来自每个半球 5 个（总共 10 个））拍照，并计数这部分的所有微血栓。由不知情的研究者采用体视学原理进行所有计数。由 4 名对动物组不知情的审核人独立分析血管造影数据。然后将每只动物的 5 个平均管腔直径算出平均数，得到每只动物在每个时间点的平均管腔直径。采用式 (1) 在第 8 和 15 天确定每只动物的单个百分比血管痉挛：

[0608]

$$\frac{[\text{后续的(第 8 或 15 天)平均管腔直径}] - [\text{基线(第 1 天)平均管腔直径}]}{\text{基线平均管腔直径}} \times 100 \quad (1)$$

[0609] 对于统计分析，成对 t 检验用于比较随着时间的推移的组内数值或者如果有超过 2 次进行方差分析 (ANOVA) (Sigmaplot, Chicago, IL)。通过 Holm-Sidak 检验进行事后 (Post-hoc) 成对比较。非配对 t 检验用于比较组间数值。在 t 检验中，如果正常测试失败，则采用 Mann-Whitney 秩和检验 (Mann-Whitney Rank Sum)。P<0.05 认为是显著的。所有

数据意指√平均数标准误差。

[0610] 也对每组测定第 8 和 15 天的平均百分比血管痉挛。图 17 显示在用低剂量 (10mg) 尼莫地平制剂、高剂量 (30mg) 制剂和安慰剂治疗蛛网膜下腔的小脑延髓池后平均基底动脉直径自基线的百分比 (%) 变化。表 6 概述百分比血管造影性血管痉挛的平均值、标准误差、中值和标准偏差。

[0611] 表 6. 来自血管痉挛的综述的百分比血管痉挛数据的概述 (临床前研究 1)

[0612]

	安慰剂 第 8 天	低剂量 第 8 天	高剂量 第 8 天	安慰剂 第 15 天	低剂量 第 15 天	高剂量 第 15 天
平均值	-24	-9.9	1.2	-17.3	-24	0.6
标准误差	2.5	1.6	6.0	5.7	1.8	2.1
中值	-25.0	-10.6	-3.2	-13.8	-25.6	-1.2
标准偏差	5.1	3.1	12.0	11.5	3.6	4.2

[0613] 在第 8 天,当与基线相比较时,对照组动物的平均基底动脉直径减小 24%。当与基线相比较时,用低剂量尼莫地平微粒治疗的动物基底动脉直径平均减小 -9.9%。当与基线相比较时,用高剂量尼莫地平微粒治疗的动物基底动脉直径平均增大 1.2%。

[0614] 在第 15 天,当与基线相比较时,对照组动物 (安慰剂治疗的) 的平均基底动脉直径减小 -17.3%。当与基线相比较时,用低剂量尼莫地平微粒治疗的动物基底动脉直径平均减小 -24%。当与基线相比较时,用高剂量尼莫地平微粒治疗的动物基底动脉直径平均增大 0.7%。由于研究的动物数量小,没有进行统计分析。

[0615] 该实例表明:(1) 在第 8 天,对照组的基底动脉变窄最高,随后是低剂量组,并且高剂量组最低;和 (2) 在第 15 天,对照组的基底动脉变窄最高,随后是低剂量组,并且高剂量组最低。由于这项研究中动物数量小,在第 15 天时低剂量组的基底动脉变化在预期的统计变化范围内。

[0616] 被认为与研究过程有关的临床所见限于活动减少和食欲不振的观察结果。所有 6 只动物在研究的第一周期间和 1 只安慰剂治疗组与 1 只低剂量尼莫地平微粒治疗的动物在第二周期间注意到活动减少。6 只动物中的 5 只在第一周期间和 6 只动物中的 4 只在第二周期间注意到食欲不振。这些研究结果存在于所有剂量组的动物,并因此认为是研究过程有关的。

[0617] 行为观察

[0618] 如在 Zhou, C. et al., “p53 和细胞凋亡在实验性蛛网膜下出血后脑血管痉挛的作用 (Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage),” J. Cereb. Blood Flow Metab. 25:572-582 (2005) 中描述的那样,基于已用于在狗确定 SAH 的影响和药物治疗对 SAH 的影响的 6 分量表进行行为评估。对所有动物每天两次观察发病率、死亡率、损伤及食物和水的利用度。在随机化之前和在研究期间每周测量并记录体重。通过助理兽医官的预先调查对所有动物实施全面体格检查。

[0619] 由助理兽医官每天对研究中登记的每只动物实施行为观察。每天由助理兽医官检查每只动物的行为。按照表 7-9 给予属于食欲、活动和神经功能缺损的行为类别的行为以

行为评分。

[0620] 表 7 提供对食欲给出的行为评分。

[0621] 表 7. 食欲的行为评分

[0622]

食欲	
评分	观察
2	吃完饭
1	剩餐未吃完
0	几乎不吃

[0623] 表 8 提供对活动的行为评分。

[0624] 表 8. 活动的行为评分

[0625]

活动	
评分	观察
2	活跃的、吠叫或站立
1	躺着、将由于一些刺激而站立和行走
0	几乎总是躺着

[0626] 表 9 提供对于神经功能缺损的行为评分。所评分的神经功能缺损为由于共济失调或局部麻痹的行走能力。

[0627] 表 9. 对于神经功能缺损的行为评分

[0628]

神经功能缺损	
评分	观察
2	没有缺陷
1	由于共济失调或局部麻痹不能行走
0	由于共济失调或局部麻痹不可能行走或站立

[0629] 图 18 显示患有 SAH, 用安慰剂、低剂量 (10mg) 的微粒尼莫地平制剂或高剂量 (30mg) 的微粒尼莫地平制剂治疗的狗的平均行为得分的标绘图。

[0630] 在食欲或活动方面没有一致的或显著的变化, 并且在神经系统功能方面没有变化。

[0631] 研究过程或者用安慰剂或尼莫地平微粒治疗都与体重的任何显著变化无关。在两种尼莫地平微粒剂量中的任何一种与安慰剂之间在血液学参数方面无明显差异。

[0632] 血清分析

[0633] 采用美国药典液相色谱 - 质谱 / 质谱 (LC-MS/MS) 法测量血清中的尼莫地平浓度。(美国药典专论 (USP Monograph), 尼莫地平 (Nimodipine), USP 30-NF 25, 第一次增补 (First Supplement), 第 1535 页, 2007 年 2 月发表)。所采用的标准为参比标准 (50 μ g/mL 未微细化的尼莫地平溶解于甲醇中, 并稀释至不同浓度, 用作校准标准) 和工作内部标准 (WIS) (400ng/mL 尼群地平溶解于甲醇中)。采用配备 Phenomenex, Luna C18 柱 (3 μ M, 100 Å, 2x 50mm) 和 Applied Biosystems/MDS SCIEX API 4000LC-MS/MS 系统的 Shimadzu LC-20AD HPLC 系统, 开发在 0.200-200ng/mL 范围内的尼莫地平浓度下, 分析含有 K₂EDTA 的杂种犬血浆中的尼莫地平的 LC-MS/MS 测定方法。具有高于定量上限 (ULOQ) 的浓度的样品在校准曲线的范围内稀释, 处理, 并然后分析。对于 HPLC, 0.1% 甲酸 (v/v/) 用作流动相 A, 甲醇 / 甲酸 (1000:1, v/v) 作为流动相 B, 甲醇 / NH₄OH (500:25v/v) 作为洗脱剂 1, 和甲醇 / H₂O (350:150, v/v) 作为洗脱剂 2。对于 MS/MS, 尼莫地平的前体 - 产物离子的质 / 荷 (m/z) 比分别为 419-343, 和尼群地平分别为 361-315。

[0634] 简而言之, 每种血浆样品 (含有 K₂EDTA 的杂种犬血浆)、标准或空白 (甲醇) 转移至 2% 氨 (v/v) 中的固相萃取板, 在最小的真空或正压下用甲基叔丁基醚 (MTBE) 处理, 直到所有的盘似乎干燥。然后在 N₂ 流下蒸发洗脱液, 加热至约 35°C。干燥的残余物用甲醇 / 水 (350:150v/v) 重构, 并转移至 96 孔自动进样器板, 且经 LC-MS/MS 分析。采用相对于校准标准的浓度的校准标准与内部标准的峰面积比, 通过最小平方分析, 自相对于分析物浓度的峰值响应率确定每个运行的校准曲线。

[0635] 采用校准曲线和对可变尼莫地平浓度求解计算分析物的浓度。

[0636] 分析血清样品的尼莫地平显示在第 3 天浓度较高, 在第 15 天仍然存在可检测水平的尼莫地平。表 10 列出当用安慰剂、低剂量 (10mg) 的微粒尼莫地平制剂或高剂量 (30mg) 的微粒尼莫地平制剂治疗时, 患有 SAH 的狗的血清药物浓度 (ng/mL)。图 19 显示当用安慰剂、低剂量 (10mg) 的微粒尼莫地平制剂或高剂量 (30mg) 的微粒尼莫地平制剂治疗时, 患有 SAH 的狗的血清药物浓度 (ng/mL) 随着时间的推移的标绘图。在用高剂量尼莫地平微粒治疗的动物血清尼莫地平浓度较高。在安慰剂动物, 在任何时间点都没有检测到尼莫地平。

[0637] 表 10. 血清药物浓度 (ng/mL)

[0638]

表 10: 血清药物浓度(ng/mL)(研究 1)					
组		第 1 天 0h	第 3 天 0h	第 8 天 0h	第 15 天 0h
安慰剂	平均	0	0	0	0
	SD	NA	NA	NA	NA
制剂 低剂量	平均	0	1.51	1.5	0.559
	SD	NA	0.184	0.148	0.257
制剂 高剂量	平均	0	3.18	2.4	1.19
	SD	NA	0.856	0.834	0.219
低于定量限<0.200 ng/mL					

[0639]

高于定量限>200 ng/mL
每个测量 N=2

[0640] 脑脊液 (CSF) 分析

[0641] 采用美国药典液相色谱 - 质谱 / 质谱 (LC-MS/MS) 法测量 CSF 中的尼莫地平浓度。(美国药典专论 (USP Monograph), 尼莫地平 (Nimodipine), USP 30-NF 25, 第一次增补 (First Supplement), 第 1535 页, 2007 年 2 月发表)。所采用的标准为参比标准 (50 μ g/mL 未微细化的尼莫地平溶解于甲醇中, 并稀释至不同浓度, 用作校准标准) 和工作内部标准 (WIS) (400ng/mL 尼莫地平 -d7 溶解于甲醇中)。采用配备 Phenomenex, Luna C18 柱 (3 μ M, 100 $\text{\AA}$, 2x 50mm) 和 Applied Biosystems/MDS SCIEX API 4000LC-MS/MS 系统的 Shimadzu LC-20AD HPLC 系统, 开发在 0.500-500ng/mL 范围内的尼莫地平浓度下, 分析杂种犬 CSF 中的尼莫地平的 LC-MS/MS 测定方法。具有高于定量上限 (ULOQ) 的浓度的样品在校准曲线的范围内稀释, 处理, 并然后分析。对于 HPLC, 0.1% 甲酸 (v/v) 用作流动相 A, 甲醇 / 甲酸 (1000:1, v/v) 作为流动相 B, 甲醇 / NH_4OH (500:25v/v) 作为洗脱剂 1, 和甲醇 / H_2O (350:150, v/v) 作为洗脱剂 2。对于 MS/MS, 尼莫地平的前体 - 产物离子的质 / 荷 (m/z) 比分别为 419-343, 和尼莫地平 -d7 分别为 426.1-350。

[0642] 简而言之, 每种在 1.5% 辛基 - β - 吡喃葡萄糖苷 (OG) 中的 CSF 样品、标准或空白 (甲醇) 转移至 2% 氨 (v/v) 中的固相萃取板, 在最小的真空或正压下用甲基叔丁基醚 (MTBE) 处理, 直到所有的盘似乎干燥。然后在 N_2 流下蒸发洗脱液, 加热至约 35 $^{\circ}\text{C}$ 。干燥的残余物用甲醇 / 水 (350:150v/v) 重构, 并转移至 96 孔自动进样器板, 且经 LC-MS/MS 分析。通过最小平方分析, 采用相对于分析物浓度的峰值响应率确定每个运行的校准曲线; 采用相对于校准标准的浓度的校准标准与内部标准的峰面积比。采用校准曲线和对可变尼莫地平浓度求解计算分析物的浓度。

[0643] 在给予低剂量尼莫地平微粒后发现, 在第 3 和第 8 天 CSF 样品中存在持续高浓度的尼莫地平, 在第 15 天存在的浓度较低。表 11 列出当用安慰剂、低剂量 (10mg) 的微粒尼

莫地平制剂或高剂量 (30mg) 的微粒尼莫地平制剂治疗时,患有 SAH 的狗的 CSF 中的药物浓度 (ng/mL)。

[0644] 给予低和高剂量的尼莫地平微粒的 CSF 尼莫地平浓度显著高于血清浓度,并且在第 15 天仍然存在可检测的浓度。高剂量第 3 天样品的浓度高于定量限 (>500ng/mL),并且由于缺乏另外的样品而不可再测试。由于样品数量低无法确定统计显著性。在安慰剂动物,在任何时间点都没有检测到尼莫地平。

[0645] 表 11. 每个治疗组的 CSF 尼莫地平浓度 (ng/mL)

[0646]

表 11: CSF 尼莫地平浓度(ng/mL)(研究 1)					
组		第 1 天 0h	第 3 天 0h	第 8 天 0h	第 15 天 0h
安慰剂	平均	0	0	0	0
	SD	NA	NA	NA	NA
制剂 低剂量	平均	0	380	379	156
	SD	NA	151	NA	132
制剂 高剂量	平均	0	5.78*	126	63.6
	SD	NA	NA	168	88.2
低于定量限<0.500 ng/mL					
高于定量限>500 ng/mL					
*两个高剂量制剂样品中的一个高于定量限, 并且没有剩下足够的样品用于另外的测试					
每个测量 N=2					

[0647] 显微分析

[0648] 所有动物通过在平均血压下经左脑室灌注 2L 冰冷的 PBS 而安乐死。取出大脑并在冠状平面以 12.5mm 片进行切片。对于狗,脑干也在轴面切片。图 20 显示用于犬模型试验的剖面。将来自大脑前 (ACA)、大脑中 (MCA)、大脑后和基底动脉区的大脑切片置于 10% 缓冲福尔马林中,并然后进行常规组织学处理。把组织学切片切割、用苏木精和曙红染色,并由不知情的研究者在光学显微镜下观察。

[0649] 图 21 显示患有 SAH 的狗在用安慰剂治疗 (A) 和在用低剂量微粒尼莫地平制剂治疗 (B) 时的组织病理学。仅有的微观发现包括在低剂量微粒尼莫地平制剂组的两只动物和高剂量微粒尼莫地平制剂组的两只动物中的一只的脑桥和 / 或髓质的蛛网膜下腔内存在最小至轻度的肉芽肿性炎症。炎症特征在于吞噬外来物质的巨细胞聚集。在这些组的一些动物还注意到最小的亚急性炎症或淋巴细胞性血管周围浸润。后一种发现与肉芽肿性炎症密切相关。

[0650] 在安慰剂组的两只动物中的一只和低剂量尼莫地平微粒组的两只动物注意到最小至轻度的变性。变性存在于脑桥和 / 或髓质的腹侧部分,并且特征在于空化的空间部分

充有出血、增生性小血管和神经胶质 / 星形细胞数量增加。偶尔存在泡沫状空泡细胞。在邻近的脑组织存在轴突肿胀 / 变性。这一发现被认为与注射程序有关, 并且不是所注射的组合物的影响。

[0651] 在所检查的大多数动物注意到脑脊膜出血和 / 或纤维素增生, 并且很可能和尸体剖检和 / 或注射程序有关。

[0652] 微观研究显示蛛网膜下腔内存在最小至轻度的肉芽肿性炎症、在所有治疗组 (即安慰剂、低剂量 (10mg) 微粒尼莫地平制剂和高剂量 (30mg) 微粒尼莫地平制剂) 存在最小至轻度的变性和脑脊膜出血和 / 或纤维素增生。

[0653] 实施例 5. 临床前研究 2 : 尼莫地平制剂在狗中的药代动力学与效力进行第二项临床前研究, 以评价在狗中的药代动力学与效力。

[0654] 治疗组

[0655] 如在表 12 中呈现的那样, 将总计 40 只杂种狗随机分配到 5 组中的 1 组。

[0656] 表 12. 治疗组分配

[0657]

表 12. 分组		
组号	治疗	动物数

[0658]

1	安慰剂: 微粒安慰剂制剂	4 只雄性+4 只雌性
2	阳性对照: 微粒安慰剂制剂, 随后口服尼莫地平(0.86 mg/kg 剂量)	4 只雄性+4 只雌性
3	脑池内 40 mg: 脑池内给予 40 mg 微粒尼莫地平制剂	4 只雄性+4 只雌性
4	脑池内 100 mg: 脑池内给予 100 mg 微粒尼莫地平制剂	4 只雄性+4 只雌性
5	脑室内 100 mg: 脑室内给予 100 mg 微粒尼莫地平制剂	4 只雄性+4 只雌性

[0659] 制剂

[0660] 安慰剂微粒为不含尼莫地平的 PLGA 微粒。通过在尼莫地平存在下合并聚合物溶液 (例如 50-50 乙交酯 - 丙交酯掺混物) 与溶剂并悬浮于缓冲液 (在 6.7mmol/l 磷酸盐缓冲盐水 +0.1% Tween 20 中的 0.24% 透明质酸钠) 中, 制备含有大小均匀分布的微粒的微粒尼莫地平制剂的受试制剂。把混合物加入到含有表面活性剂的水溶液中, 以形成乳液, 并溶剂提取, 产生流动性的微粒尼莫地平制剂。对于 63% 尼莫地平 (wt%) 和 1.3% 水的粒度分布为 66 μm (平均)、95 μm (第 95 百分位) 和 39 μm (第 10 百分位)。初始载药量为 65% 尼莫地平 (重量 / 体积)。通过在尼莫地平不存在下合并聚合物溶液 (例如 50-50 乙交酯 - 丙交酯掺混物) 与溶剂, 制备含有大小均匀分布的微粒的安慰剂微粒制剂。

[0661] 口服尼莫地平的剂量当基于身体表面积转化剂量时相当于在人每 4 小时 30mg, 或者当基于体重转化剂量时相当于每 4 小时 60mg。

[0662] (Reagan-Shaw S et al., “重新讨论从动物到人类研究的剂量转换 (Dose translation from animal to human studies revisited),” FASEB J., (2008) 22:659-661)。选择该剂量是因为这是已经与狗血压降低有关的剂量。

[0663] (Zabramski J et al., “慢性脑血管痉挛: 钙拮抗剂的作用 (Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists),” Neurosurgery, (1986) 18:129-135)。接受安慰剂制剂的第 2 组用口服尼莫地平治疗, 以确定受试微粒尼莫地平制剂与口服尼莫地平相比较的效力。

[0664] 根据一些实施方案, 对于脑池内给予, 使微粒制剂与药学上可接受的载体混合。

[0665] 给予

[0666] 在第 1 天, 所有的狗经受基线评价, 随后进行血管造影术和向小脑延髓池注射自体血 0.5ml/g。在注血后, 通过注射器经导管 (14 口径至 18 口径) 向脑室中把微粒尼莫地平制剂 (100mg) 给予治疗组 5。通过在蛛网膜下腔的小脑延髓池内注射, 用媒介物 (例如透明质酸) 把微粒安慰剂组合物给予治疗组 1 (安慰剂)、治疗组 2 (口服尼莫地平)、治疗组 3 和 4 (40mg 和 100mg 微粒尼莫地平制剂)。在第 1 天给予微粒尼莫地平安慰剂组合物后, 治疗组 2 (口服尼莫地平) 然后接受口服尼莫地平胶囊 (0.86mg/kg) 每天 6 次, 直到 21 天。考虑到在递送系统中填充死体积需要的满溢来加载注射器。口服对照组和安慰剂组以与治疗组相同的方式接受对照品。口服尼莫地平的剂量当基于身体表面积转化剂量时相当于在人每 4 小时 30mg, 或者当基于体重转化剂量时相当于每 4 小时 60mg (Reagan-Shaw, S. et al., “重新讨论从动物到人类研究的剂量转换 (Dose translation from animal to human studies revisited),” FASEB J., 22:659-661 (2008))。选择该剂量是因为这是已经与狗血压降低有关的剂量 (Zabramski J et al., “慢性脑血管痉挛: 钙拮抗剂的作用 (Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists),” Neurosurgery, (1986) 18:129-135)。

[0667] 对于重构 / 注射, 把包含稀释剂的注射器经连接器连接于包含微粒尼莫地平制剂的注射器。在治疗组 1 和 2 的情况下, 即对于脑池内给予, 运转活塞以把媒介物吸入微粒制剂中。把生成的微粒组合物然后推入到剩下的注射器中, 与连接器断开。对于递送, 组合物可通过外科手术用针注射, 或者外科手术用针可装有任何合适大小的插管或导管并通过这种插管或导管注射。

[0668] 在完成注射后, 将动物吊起 (suspended prone), 并且头部向下倾斜 30° 保持 15 分钟。动物被唤醒并返回到其笼子里。在第 3 天, 动物经受向小脑延髓池中重复注血 (0.5ml/kg)。

[0669] 终点

[0670] 在第 8 和 15 天, 把动物麻醉, 并重复血管造影术和自小脑延髓池取出 CSF 并采集血浆。其它终点包括每日血压测量、行为评价以及大脑和脊髓病理学。动物于第 28 或 49 天在麻醉下安乐死, 先后用 PBS 和中性缓冲福尔马林灌注, 并且大脑经受组织学分析。

[0671] 血管造影性血管痉挛

[0672] 对于血管造影测量, 实施重复的测量分析 (混合模型)。这种模型试验治疗、时间的影响以及治疗与时间的相互影响 (Littell, R. C. et al., “SAS 系统混合模型. Cary (NC):

SAS 研 究 所 有 限 公 司 (SAS System for Mixed Models. Cary (NC):SAS Institute Inc.)”(1996))。

[0673] 如果没有明显的 ($P>0.05$) 治疗 * 时间相互影响, 评价治疗和时间的主要影响。如果治疗效果显著 ($P<0.05$), 实施治疗与 Tukey 调整的成对比较。如果时间效应显著 ($P<0.05$), 实施时间与 Tukey 调整的成对比较。如果治疗与时间两者的影响不显著 ($P>0.05$), 认为结果不显著, 并且不对变量进行进一步的分析。

[0674] 如果相互影响显著 ($P<0.05$), 对每次治疗实施成对比较。此外, 对每次治疗的时间实施成对比较。Tukey 方法用于对多个比较进行调整。成对比较的这些简单效果得自 ‘治疗时间’ 的相互影响。所有成对比较的结果以 0.05 和 0.01 显著性报告。

[0675] 对于正态分布的数据, 通过 Holm-Sidak 方法对多个比较进行成对比较。对每只动物第 8 和 15 天采用以下式 (1) 确定单个百分比血管痉挛:

[0676]

$$\frac{[\text{后续的(第 8 或 15 天)平均管腔直径}] - [\text{基线(第 1 天)平均管腔直径}]}{\text{基线平均管腔直径}} \times 100 \quad (1)$$

[0677] 对每组还确定第 8 和 15 天与第 1 天的直径相比较的平均百分比血管痉挛。图 22 为显示用以下治疗的狗在 SAH 后 8 和 15 天基底动脉的血管造影直径的百分比变化的柱状图: 安慰剂微粒组合物 (安慰剂, $n=8$)、口服尼莫地平 + 安慰剂微粒组合物 (口服尼莫地平, $n=8$)、40mg 脑池内尼莫地平微粒 (40mg 脑池内, $n=8$)、100mg 脑池内尼莫地平微粒 (100mg 脑池内, $n=8$) 或 100mg 脑室内尼莫地平微粒 (100mg 脑室内, $n=8$)。方差分析显示用脑室内尼莫地平微粒治疗的狗在 SAH 后 8 和 15 天血管造影性血管痉挛明显更少 ($P<0.05$, 数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差)。

[0678] 由不知情的评价者测量血管造影, 并通过重复测量的方差分析 (ANOVA) 进行分析。这种模型试验治疗、时间的影响以及治疗与时间的相互影响。与接受口服尼莫地平或安慰剂的那些组相比较, 在用 40 或 100mg 脑池内或者 100mg 脑室内尼莫地平微粒治疗的组有明显更少的血管造影性血管痉挛 ($P<0.05$, 图 22)。在第 15 天, 与口服尼莫地平和安慰剂组相比较, 在用 40mg 脑池内尼莫地平微粒和 100mg 脑室内尼莫地平微粒治疗的组还有明显更少的血管痉挛 ($P<0.05$)。因此, 这些数据显示: (1) 脑池内或脑室内持续释放尼莫地平微粒减少血管造影性血管痉挛, 和 (2) 没有与含有 40mg 或 100mg 尼莫地平的脑池内尼莫地平微粒或含有 100mg 尼莫地平的脑室内尼莫地平微粒有关的毒性。有一个脑室内递送后比用脑池内递送对血管造影性血管痉挛更有效的趋势。

[0679] 行为观察

[0680] 如在 Zhou, C. et al., “p53 和细胞凋亡在实验性蛛网膜下出血后脑血管痉挛的作用 (Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage),” J. Cereb. Blood Flow Metab. 25:572-582 (2005) 中描述的那样, 基于已用于在狗确定 SAH 的影响和药物治疗对 SAH 的影响的 6 分量表进行行为评估。对所有动物每天两次观察发病率、死亡率、损伤及食物和水的利用度。在随机化之前和在研究期间每周测量并记录体重。每天对所有动物实施全面体格检查。

[0681] 每天对研究中登记的每只动物实施行为观察。每天检查每只动物的行为。按照实施例 1 中以上表 7-9 给予属于食欲、活动和神经功能缺损行为类别的行为以行为评分。

[0682] 图 23 显示患有 SAH 并用以下治疗的狗的平均行为评分的标绘图：安慰剂微粒组合物（安慰剂， $n = 8$ ）、口服尼莫地平 + 安慰剂微粒组合物（口服尼莫地平， $n = 8$ ）、40mg 脑池内尼莫地平微粒（40mg 脑池内， $n = 8$ ）、100mg 脑池内尼莫地平微粒（100mg 脑池内， $n = 8$ ）或 100mg 脑室内尼莫地平微粒（100mg 脑室内， $n = 8$ ）。数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差（每个测量 $n = 8$ ）。

[0683] 在 SAH 后的任何时候组间行为无显著性差异（图 23, ANOVA）。

[0684] 血浆和脑脊液（CSF）分析

[0685] 图 24 显示用以下治疗的 4 组的尼莫地平血浆浓度（ng/ml）的标绘图：口服尼莫地平（给予 21 天 [504 小时]）、40mg 脑池内尼莫地平微粒（40mg 脑池内）、100mg 脑池内尼莫地平微粒（100mg 脑池内）或 100mg 脑室内尼莫地平微粒（100mg 脑室内）。结果显示在脑池内或脑室内尼莫地平微粒注射后有全身暴露于尼莫地平（数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差 [每个测量 $n = 8$]）。

[0686] 图 25 显示得自以下治疗的 4 组的小脑延髓池的 CSF 中的尼莫地平的脑脊液（CSF）浓度的标绘图：口服尼莫地平、40mg 脑池内尼莫地平微粒（40mg 脑池内）、100mg 脑池内尼莫地平微粒（100mg 脑池内）或 100mg 脑室内尼莫地平微粒（100mg 脑室内）。数值为平均值 $\pm$ 平均数标准误差（每个测量 $n = 8$ ）。图 25 显示给予本发明的尼莫地平微粒制剂后 3-4 天 CSF 的峰值尼莫地平浓度。

[0687] 尼莫地平的血浆和 CSF 浓度证实，对于用脑池内和脑室内尼莫地平微粒治疗的组，尼莫地平的持续释放在 CSF 中比血浆中浓度更高。在 SAH 后长达 15 天 CSF 尼莫地平浓度高且保持在治疗范围内，而当给予口服尼莫地平时 CSF 尼莫地平浓度低或检测不到（图 24 和 25）。

[0688] 组织学观察

[0689] 图 20 显示用于狗试验的剖面。表 13 提供患有 SAH 并用安慰剂微粒（安慰剂）、口服尼莫地平 + 安慰剂微粒（口服尼莫地平）或 100mg 脑室内尼莫地平微粒治疗，在第 28 天或 49 天安乐死的狗的肉眼观察的概述。根据动物在计划外的时间死亡或安乐死（DOS）还是经受安排的尸体剖

[0690] 检（SNC）将动物分组。

[0691] 表 13：肉眼观察的概述

[0692]

组织观察	安乐死时间(第28天/第49天)	严重程度	安慰剂				口服				脑室内尼莫地平			
			雄性		雌性		雄性		雌性		雄性		雌性	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
动物#			0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	1	3
所有组织在正常限度内	第28天		0	2	0	3	0	2	0	2	0	2	0	1
	第49天		0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
大脑														
-褪色, 红	第28天	轻度	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-病灶/病灶, 红	第28天	轻度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-节结	第28天	呈现	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0693] 表 14 提供患有 SAH 并用安慰剂微粒（安慰剂）、口服尼莫地平 + 安慰剂微粒（口服尼莫地平）或 100mg 脑室内尼莫地平微粒治疗,并在第 28 天或 49 天安乐死的狗的显微观察的概述。根据动物在计划外的时间死亡或安乐死（DOS）还是经受安排的尸体剖检（SNC）将动物分组。

[0694] 表 14 :显微观察的概述

[0695]

组织观察	安乐死时间(第28天/第49天)	严重程度	安慰剂				口服				脑室内尼莫地平			
			雄性		雌性		雄性		雌性		雄性		雌性	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
动物#			0	4	0	4	0	4	0	3	0	4	1	3
大脑														
-染色度	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0696]

溶解, 中枢神经元的	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-变性	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	第28天	轻度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-变性, 轴突/髓磷脂	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第28天	轻度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-纤维增生	第28天	最低	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第28天	轻度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-肉芽组织	第28天	最低	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	第28天	轻度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	第28天	最低	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第28天	轻度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第28天	中度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-浸润, 淋巴, 血管周围的	第28天	最低	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 肉芽	第28天	最低	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

[0697]

肿性	天													
	第28天	轻度	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 脑脊髓的	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 亚急性/慢性	第28天	最低	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	第49天		0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	第28天	轻度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-巨噬细胞, 染色的	第28天	最低	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	第28天	轻度	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-矿化, 病灶	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-新血管形成	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-在正常限度内	第28天		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髓, 颈的														
-变性, 轴突/髓磷脂	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-纤维蛋白增生	第28天	最低	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第28天	轻度	0	3	0	1	0	1	0	2	0	2	1	1
	第49天		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	第28天	中度	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出	第28天	最	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0

[0698]

血	天	低												
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症, 肉芽肿性	第28天	最低	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第28天	中度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症, 亚急性/慢性	第28天	最低	0	2	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1
	第49天		0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	第28天	轻度	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
巨噬细胞, 染色的	第28天	最低	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
在正常限度内	第28天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脊髓, 腰椎														
纤维蛋白增生	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	第28天	最低	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
矿化	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
在正常限度内	第28天		0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
脊髓, 胸的														
纤维蛋白增生	第28天	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	第28天	最低	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	第49天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
炎症	第28天	最低	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

[0699]

症、 肉芽 肿性	天 第49 天	低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎 症、 亚急 性/ 慢性	第28 天	最 低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第49 天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-巨 噬细 胞、 染色 的	第28 天	最 低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第49 天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-在 正常 限度 内	第28 天		0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	第49 天		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

[0700] 实施例 6. 尼莫地平微粒制剂的毒性研究

[0701] 用于这些研究的尼莫地平微粒制剂的所有组分被美国食品和药物管理局 (FDA) 及欧洲药物管理局批准用于全身使用。

[0702] 尼莫地平毒性

[0703] 尽管尼莫地平的治疗与颅内压增高无关,但是在这样的情况下或当脑组织的含水量升高时建议密切监控。低血压 (收缩压低于 100mm Hg) 的患者需要谨慎。严重肝功能损害的患者可能需要减少剂量,并且如果低血压持续则应考虑中止治疗。口服或静脉注射尼莫地平(Nimotop®)的副作用包括血压下降、头痛和水肿。在静脉注射给予期间可能发生肝酶的瞬时升高,通常在完成治疗时恢复回到正常。还曾报道有血小板减少症和肠梗阻。(Nimotop®,药品说明书 (package insert), 2003 年 2 月更新, Bayer AG, 德国; Nimotop®,药品说明书 (package insert), 1996 年, 拜耳 (Bayer), 美国 (USA))。

[0704] 当口服或静脉注射给予用于治疗由国际医学科学组织委员会 (CIOMS) 分类的 III 组类别频率的动脉瘤性 SAH, 自己已经发表的尼莫地平临床试验报告的不良反应 (安慰剂对照试验: 尼莫地平 N = 703, 安慰剂 N = 692, 非对照研究: 尼莫地平 N = 2496, 安慰剂 N = 692 状态 (state)), 包括血小板减少症、急性过敏反应、变态反应、皮疹、非特异性脑血管症状、疼痛、非特异性心律失常、心动过速、心动过缓、非特异性心血管症状、低血压、血管舒张、恶心、肠梗阻、轻度至中度肝反应和肝酶的可逆性升高。(Allen, G. S. et al., “脑动脉痉挛——蛛网膜下出血患者的尼莫地平对照试验 (Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage),” N. Engl. J. Med., 308:619-624(1983); Jan, M. et al., “颅内动脉瘤破裂后患有确认的脑血管痉挛的患者的静脉注射尼莫地平治疗试验 (Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms),” Neurosurgery, 23:154-157(1988); Mee, E. et al., “尼莫地平在蛛网膜下出血后早期治疗的动脉瘤患者的对照研究 (Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage),” Neurosurgery, 22:484-491(1988); Neil-Dwyer, G. et al., “尼莫地平对蛛网膜下出血的早期干预 (Early intervention with nimodipine in subarachnoid haemorrhage),” Eur. Heart

J., 8 增刊 K:41-47(1987); Ohman, J. et al., “尼莫地平对动脉瘤性蛛网膜下出血和手术后患者预后的影响 (Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery),” J. Neurosurg. 69:683-686(1988); Petruk, K. C. et al., “尼莫地平对低分动脉瘤患者的治疗. 一项多中心双盲安慰剂对照试验的结果 (Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial),” J. Neurosurg., 68:505-517(1988); Philippon, J. et al., “预防蛛网膜下出血中的血管痉挛. 一项尼莫地平对照研究 (Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine),” Acta Neurochir., 82:110-114(1986); Pickard, J. D. et al., “口服尼莫地平对蛛网膜下出血的脑梗塞和预后的影响: 英国动脉瘤尼莫地平试验 (Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial),” BMJ 298:636-642(1989)。

[0705] 已经报道有心绞痛发作或者在具有心绞痛史的患者这种发作的频率增加, 尤其是当开始治疗或增大剂量时。可能会有癫痫发作的频率、持续时间和严重程度的增加。也报道有心肌梗塞。对于在此给予尼莫地平的潜在疾病不一定给出与疗法的因果关系, 但是因果关系不能排除。

[0706] 基于单次剂量后和多剂量后的常规毒性研究的数据, 临床前数据显示对人没有特殊风险, 比如基因毒性、致癌性以及男性和女性的生育能力。(Nimotop®, 2007 药品说明书 (package insert), 拜耳 (Bayer) 美国 (USA); Scriabine, A. et al., “尼莫地平 (Nimodipine),” New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs 3:197-218(1985))。

[0707] 已报道急性 LD₅₀ 值 (表 15)。(Scriabine A et al., “尼莫地平 (Nimodipine),” New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs 3:197-218(1985))。对拮抗钙通道的二氢吡啶类典型的是与口服相比较, 当静脉注射给予时毒性更高。对该类药物也典型的是与小鼠和大鼠相比较, 在兔和狗静脉注射注射毒性更高。在致死剂量下在死亡之前有强直-阵挛性发作。尼莫地平以 0、10、30 或 100mg/kg/ 天经管饲法口服给予大鼠 3 个月。没有不良反应。在狗中, 尼莫地平以 0、1、3 或 10mg/kg/ 天口服给予 3 只雄性和 3 只雌性狗 13 周。最高剂量降低体重增加的速度、减少食欲、产生流涎和镇静以及降低血细胞比容、血红蛋白和红细胞数。开始尼莫地平后 1 小时心率增加, 但是在 13 周结束时显著下降。这与心电图的 PQ 间期延长有关。

[0708] 表 15. 尼莫地平的急性毒性

[0709]

表 15: 尼莫地平急性毒性

种类	性别	给予途径	LD ₅₀ (mg/kg)	95%置信区间
小鼠	雄性	口服	3562	2746-4417
小鼠	雄性	静脉注射	33	28-38
大鼠	雄性	口服	6599	5118-10033
大鼠	雄性	静脉注射	16	14-18
兔	雌性	口服	5000	
兔	雌性	静脉注射	2.5	
狗	雄性和雌性	口服	1000-2000	

[0710]

狗	雄性和雌性	静脉注射	4	
---	-------	------	---	--

[0711] 尼莫地平在食物中以 0、50、300 或 1800ppm 给予大鼠 2 年。最高剂量减缓生长速度、减少食物摄取和增加水的摄入。在最高剂量下仅观察到组织病理学变化,并且球状带肥大和肾上腺的重量增加。(Scriabine A et al., “尼莫地平 (Nimodipine),”New Drugs Annual:Cardiovascular Drugs 3:197-218(1985))。

[0712] 在狗(4 只雄性和 4 只雌性)中,尼莫地平以 0、1、2.5 和 5.25mg/kg/天给予 52 周。在研究结束时,给予最高剂量的动物心率下降,并且这与绝对和相对心脏重量的略微增加有关。在接受最高剂量的 2 只动物,在不同时期观察到心电图的 ST 段压低,尽管组织病理学显示没有心肌损伤。(Scriabine A et al., “尼莫地平 (Nimodipine),”New Drugs Annual:Cardiovascular Drugs 3:197-218(1985))。

[0713] 尽管尼莫地平有一些长期疗效,但是其快速代谢。目前的指征包括单次给予药物。

[0714] 聚(乳酸-乙醇酸)(PLGA) 毒性

[0715] PLGA 在动物还没有或有最小的毒性。

[0716] PLGA 微粒的生物降解很大程度上取决于水吸收到粒子中和酯键的水解,其速率由聚合物的物理和化学特性决定。(Anderson JM, “可生物降解聚合物的体内反应的观点展示 (Perspectives on the in vivo responses of biodegradable polymers),”在 Hollinger JO(编辑):合成聚合物的生物医学应用 (Biomedical Applications of Synthetic Polymers). 纽约 (New York):CRC 出版社 (CRC Press), 第 223-233 页 (1995) 中;Fournier E et al., “植入式合成聚合物药物载体的生物相容性:着重于大脑的生物相容性 (Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers:focus on brain biocompatibility),”Biomaterials, 24:3311-3331(2003);Gopferich A, “聚合物降解和侵蚀的机制 (Mechanisms of polymer degradation and erosion),”Biomaterials, 17:103-114(1996);Shive MS et al., “PLA 和 PLGA 微球的生物降解和生物相容性 (Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres),”Adv. Drug Deliv. Rev., 28:5-24(1997))。细胞和酶机制起较小作用。(Devereux DF, and O'Connell SM, “用于疝修补术、腹壁置换和肠悬吊术的生物材料 (Biomaterials used in hernia

repair, abdominal wall replacement, and the intestinal sling procedure),” 在 Greco RS(编辑): 植入生物学. 对生物医学设备的宿主反应 (Implantation Biology. The Host Response to Biomedical Devices). 波卡拉顿 (Boca Raton), FL: CRC 出版社 (CRC Press), 第 229-314 页 (1994) 中; Holland SJ et al., “用于可生物降解医疗设备的聚合物. 1. 聚酯作为控制大分子释放系统的潜力 (Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems),” *Journal of Controlled Release*, 4:155-180 (1986); Lewis DH, “生物活性剂自丙交酯/乙交酯聚合物的控制释放 (Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers),” 在 Chasin M, Langer R(编辑): 作为药物递送系统的可生物降解聚合物 (Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems). 纽约 (New York), NY: 马塞尔德克尔 (Marcel Dekker), 第 1-41 页 (1990) 中)。PLGA 的体内降解速率与链长和丙交酯与乙交酯比率负相关。对于给定分子量的聚合物, 在聚合物的末端具有羧基的 PLGAs 比其酯末端的对应物降解更加快速。最终降解产物为单体、乳酸和乙醇酸。(Holland SJ et al., “用于可生物降解医疗设备的聚合物. 1. 聚酯作为控制大分子释放系统的潜力 (Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems)”. *Journal of Controlled Release*, 4:155-180 (1986))。实验证据表明, 微粒降解也由于吞噬作用而加速, 但是吞噬作用影响降解的程度取决于粒子的尺寸和聚合物的化学。(Tabata Y, and Ikada Y, “用于巨噬细胞抗肿瘤激活的药物递送系统 (Drug delivery systems for antitumor activation of macrophages),” *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 7:121-148 (1990); Visscher GE et al., “粒度对聚 DL-丙交酯-共聚-乙交酯微胶囊的体外和体内降解速率的影响 (Effect of particle size on the in vitro and in vivo degradation rates of poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules),” *J. Biomed. Mater. Res.*, 22:733-746 (1988))。大于 10 μm 的粒子不易被吞噬。(Lemperle G et al., “不同大小的注射微球在小鼠的迁移研究和组织学 (Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice),” *Plast. Reconstr. Surg.*, 113:1380-1390 (2004))。因为本描述的发明的尼莫地平微粒直径在 40-100 μm 的范围内, 平均直径为 70 μm , 它们不可能经受吞噬作用。由典型临床剂量的微粒降解生成的 L-乳酸盐、D-乳酸盐、D, L-乳酸盐和乙醇酸盐的量远低于在人和动物造成毒理效应的那些量。

[0717] 在实验用动物的调查和安全性研究中没有遇到归因于 PLGA 微粒的全身作用。(Fournier E et al., “植入式合成聚合物药物载体的生物相容性: 着重于大脑的生物相容性 (Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility),” *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003))。

[0718] 依使用的方式而定, PLGA 聚合物的研究表明, 它们可完全生物降解并且没有明显的抗原或免疫原性潜力。

[0719] PLGA 的大脑毒性

[0720] PLGA 小丸和微粒已被植入蛛网膜下腔和大脑中而没有报告的毒性。(Camarata PJ et al., “神经生长因子自可生物降解聚合物微球的持续释放 (Sustained release

of nerve growth factor from biodegradable polymer microspheres), "Neurosurgery, 30:313-319(1992) ;Fournier E et al., "植入式合成聚合物药物载体的生物相容性:着重于大脑的生物相容性 (Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers:focus on brain biocompatibility),"Biomaterials, 24:3311-3331(2003) ; Shive MS, and Anderson JM, "PLA 和 PLGA 微球的生物降解和生物相容性 (Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres),"Adv. Drug Deliv. Rev., 28:5-24(1997))。

[0721] 初步的安全性数据 - 在大鼠中结合尼莫地平的 PLGA

[0722] 44 只具有颈静脉插管,收到时约 9 周龄的雄性试验用 naïve Wistar 大鼠,用于研究尼莫地平自本描述的发明的尼莫地平 PLGA 微粒的各种制剂向皮下空间的释放。把大鼠分为不同的治疗组:一个用尼莫地平参比溶液治疗的对照组(对照组)和几个用本描述的发明的示例性尼莫地平制剂治疗的受试组(微粒测试组)。把尼莫地平参比溶液或示例性尼莫地平微粒制剂以约 20mg/kg 或 200mg/kg 的剂量水平,在每只动物的左后肢的皮肤与组织底层之间,经单次皮下注射(快速浓注)给予治疗组。受试品用 0.15 或 0.70ml 的量的注射媒介物重构,并且每个重构小瓶的整个容量被立即吸出并单独给予每只动物。自微粒制剂注射组中每组的 2 或 3 只动物两组交替采集血样。注射之前立即采集,并然后在给药后 1、12 和 24 小时、以及在第 4、8、11 和 15 天采集。最后一次血样采集间隔后,存活的动物经吸入二氧化碳安乐死。通过颈椎错位和麻醉确证安乐死(Euthanasia)。

[0723] 没有来自微粒制剂的明显毒性。对于对照组和微粒测试组中每一组的 1 只动物,在注射 20 分钟内记录肢体功能受损(前肢/右侧)的阳性发现。这一发现是短暂的,并且出现在几个组,且没有呈现出剂量依赖性。它似乎是与尼莫地平或微粒无关。在第 10 和 14 天发现 2 只动物(尼莫地平参比组和 20mg/kg 低剂量动物)死亡,和在第 8 天采血期间 1 只动物死亡(200mg/kg 剂量动物)。全部 3 只动物受到尸体剖检,用于肉眼可见的死后评价。在采血期间死亡的动物没有发现。其它 2 只有非特异性病理变化。

[0724] 随着时间的推移血浆尼莫地平浓度,并且显示对于全部尼莫地平微粒制剂以及尼莫地平参比,尼莫地平随着时间的推移持续释放。图 26 显示在尼莫地平参比组以及在 20mg/kg 低剂量动物组和 200mg/kg 高剂量尼莫地平组,尼莫地平随着时间的推移在血浆中(ng/ml)持续释放。

[0725] 透明质酸或透明质酸钠盐

[0726] 微粒尼莫地平制剂与药用载体或注射媒介物合并,形成本描述的发明的流动性药用组合物。所采用的药用载体或注射媒介物包含在含有 0.1% 聚山梨醇酯 20 的 PBS 中的约 2.3% w/w 细菌衍化的透明质酸钠。注射媒介物的 pH 为 6.8-7.6 和同渗容摩为 258mOsm/kg-381mOsm/kg。对于脑室内或鞘内给予,透明质酸钠的平均分子量为约 500kDa 和注射媒介物的粘度为小于约 500 泊。对于脑池内给予,透明质酸钠的平均分子量为约 1000KDa-2000KDa 和注射媒介物的粘度为高于约 1000 泊。当与微粒尼莫地平制剂合并时,生成的流动性药用组合物的粘度对于脑室内或鞘内给予为小于约 500 泊,和对于脑池内给予为高于约 1000 泊。

[0727] 实施例 7.1/2a 期剂量递增研究 (Phase 1/2a dose-escalation study),以评价尼莫地平微粒制剂在患有动脉瘤性蛛网膜下出血 (aSAH),经受开颅夹闭术或血管内栓塞的患

者的安全性和耐受性

[0728] 研究目的

[0729] 第 I 阶段调查者 – 开始研究的主要目的是确定尼莫地平微粒制剂在 aSAH 患者中的安全性和耐受性。

[0730] 次要目的如下：

[0731] • 测量尼莫地平的血浆和脑脊液 (CSF) 浓度；

[0732] • 基于以下评价微粒尼莫地平制剂的安全性和耐受性：

[0733] ○ 低血压（在给药后平均动脉血压 <60mm Hg 共 15 分钟，直到 14 天后）；

[0734] ○ aSAH 后长达 90 天死亡和死亡的原因；

[0735] ○ 在给予研究药物 28 天内发生特殊重要性的不良事件（即脑积水、脑膜炎、脑室炎、低血压、肝酶升高 [丙氨酸转氨酶或碱性磷酸酶增加 > 正常上限的 2 倍]、肾损伤 [血清肌酐增加 > 基线的 2 倍]）。

[0736] ○ 收缩压、舒张压和心率经 14 天或直到排泄自基线的平均每天变化。

[0737] • 测量微粒尼莫地平制剂对以下的影响：

[0738] ○ 基于 SAH 30 天内计算机断层扫描 (CT) 上的迟发性脑梗塞，其在基线成像不存在并且不是由于导管血管造影或动脉瘤的修复，作为 SAH 后 28-42 天 (4-6 周) 在 CT 上存在的梗塞数量和体积测量，其在动脉瘤修复程序后 <24 小时在 CT 上不存在；

[0739] ○ 在患者的迟发性脑缺血 (DCI)，其中其它医疗或手术原因（例如脑积水、癫痫发作等）被排除在外；

[0740] ○ 定义为诱导高血压的抢救治疗；

[0741] • 测量微粒尼莫地平制剂对 aSAH 后 3 个月 (83-97 天) 临床预后的影响，如通过以下测量的那样：

[0742] ○ 巴塞尔 (Barthel) 指数

[0743] ○ 改进的 Rankin 量表 (mRS)

[0744] ○ 扩展的格拉斯哥预后量表 (GOS)

[0745] ○ 认知状态的电话访问 (TICS)

[0746] ○ 蒙特利尔认知评估 (MoCA)。

[0747] I 期研究符合条件受试者的选择

[0748] 总计 15 名患者，每个剂量 3 名参加这项研究，另外的患者处于选定的剂量下。符合条件的受试者满足所有以下临床条件（“入选标准”）：

[0749] • (1) 年龄 18-75 岁的男性或女性；

[0750] • (2) 世界神经外科医师联合会 (WFNS) 2-4 级。

[0751] • (3) 通过血管造影术（导管或 CTA）确证和通过开颅夹闭术或血管内栓塞治疗的囊状动脉瘤破裂。

[0752] • (4) 基于入院 CT 扫描 SAH 为弥散（在两个半球存在凝块）、厚 (>4mm) 或薄或者局部厚的。

[0753] • (5) 能够在 aSAH 的 48 小时内接受微粒尼莫地平制剂。

[0754] • (6) 体重 >45kg。

[0755] • (7) 历史上改进的 Rankin 量表 (mRS) 为 0 或 1。

- [0756] • (8) 复苏后血流动力学稳定 (收缩压 >100mm Hg)。
- [0757] • (9) 患者或其代理人或法定代理人的知情同意。
- [0758] 满足下列标准中任何一种的受试者从研究中排除 (“排除标准”)：
- [0759] • (1) 由于除了囊状动脉瘤以外的原因 (比如创伤或者梭形或感染性动脉瘤的破裂) 造成的 SAH。
- [0760] • (2) 世界神经外科医师联合会 (WFNS) SAH 1 级。
- [0761] • (3) 入院期间服镇静剂大于 4 小时的患者颅内压增高 >30mm H₂O。
- [0762] • (4) 在没有 SAH 或仅有局部、薄的 SAH 下脑室内或脑内出血。
- [0763] • (6) 在开颅夹闭术过程或血管内栓塞之前的血管造影性血管痉挛。
- [0764] • (7) 开颅夹闭术期间的主要并发症, 比如术中大量出血、脑肿胀、动脉闭塞或无法夹闭或栓塞破裂的动脉瘤。
- [0765] • (8) 在给予研究药物之前血流动力学不稳定 (例如需要 >6L 胶体或晶体液复苏)。
- [0766] • (9) SAH 后需要的心肺复苏。
- [0767] • (10) 筛查中尿妊娠试验阳性的女性。
- [0768] • (11) 过去 6 个月内的历史和 / 或入院时失代偿性心力衰竭的体检发现 (需要住院治疗的纽约心脏协会 (New York Heart Association) [NYHA] III 和 IV 类或心力衰竭)。
- [0769] • (12) 在前 3 个月内由于急性心肌梗塞的住院治疗或诊断。
- [0770] • (13) 入院时急性心肌梗塞或不稳定型心绞痛的症状或心电图 (ECG) 迹象。
- [0771] • (14) 与二度或三度心传导阻滞相配的或者与血流动力学不稳定有关的心律失常的 ECG 证据和 / 或体检发现。
- [0772] • (15) 治疗之前实施的揭示左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction) <40% 的心回波图。
- [0773] • (16) 严重或不稳定的伴随病症或疾病 (例如已知的显著神经功能缺损、癌症、血液病或冠心病)、或慢性病症 (例如精神障碍), 这些病症或疾病在调查者看来将影响尼莫地平微粒制剂的安全性评价。
- [0774] • (17) 在随机化之前 28 天内已接受试验用药物或参加了另一项临床试验的患者, 或者已参加了目前研究的那些患者。
- [0775] • (18) 服用了 β 阻滞剂 / 拮抗剂的患者。
- [0776] • (19) 如通过血浆肌酸酐 $\geq 2.5\text{mg/dl}$ ($221\text{ }\mu\text{mol/l}$) 和 / 或总胆红素 $>3\text{mg/dl}$ ($51.3\text{ }\mu\text{mol/l}$) 定义的肾脏和 / 或肝脏疾病, 和 / 或肝硬化的已知诊断或临床怀疑。
- [0777] • (20) 在 SAH 之前已服用钙通道拮抗剂或者已知对尼莫地平或其它二氢吡啶类钙通道拮抗剂过敏或者对聚 D, L- 丙交酯 - 共聚 - 乙交酯或透明质酸过敏的患者。
- [0778] • (21) 服用利福平、西咪替丁、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、氟西汀、 β 阻滞剂 / 拮抗剂、肾毒性物质、头孢菌素类、氟哌啶醇、齐多夫定 (AZT) 或去甲替林的患者。
- [0779] 儿科患者被排除在外, 因为他们仅包括约 1% 的动脉瘤性 SAH 患者, 并且关于在儿科患者使用尼莫地平知识有限。 (Proust F et al., “小儿脑动脉瘤 (Pediatric cerebral aneurysms),” J. Neurosurg., 94:733-739 (2001))。考虑到高死亡率, WFNS 5 级的患者被排除在外。总的说来, 70% (166 名) WFNS 4 级和 5 级的患者死于一个系列。

(Wilby MJ et al., “治疗低分蛛网膜下出血的成本效益结果 (Cost-effective outcome for treating poor-grade subarachnoid hemorrhage),” *Stroke* 34:2508-2511(2003))。60% (83 名) Hunt and Hess 5 级的患者死于另一个系列, 其中已经排除了判定不符合治疗资格的非指定数目的患者。通常是在 SAH 的 3 天内以及在 SAH 后中位数为 5 天或更少天数死亡。(Le RP et al., “预测患有蛛网膜下出血的低分患者的预后:159 例积极处置病例的回顾性综述 (Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage:a retrospective review of 159 aggressively managed cases),” *J. Neurosurg.* 85:39-49, (1996))。包括 5 级患者应不允许为该研究收集必要的的数据, 并且将损害安全性评价。

[0780] 基于入院导管血管造影 (CA) 或计算机断层血管造影 (CTA) 患有血管造影性血管痉挛的患者被排除在外, 以避免对于与继发性 SAH (the second SAH) 无关的梗塞的研究结果的混淆解释。在动脉瘤破裂的开颅夹闭术或血管内栓塞期间患有主要并发症的患者也被排除在外, 因为这些并发症可能造成与本发明的尼莫地平微粒制剂不相关的不良事件以及与 SAH 或与本发明的尼莫地平微粒制剂不相关的梗塞和其它并发症。

[0781] 打算包括患有局部厚、弥散性薄或弥散性厚的 SAH 的患者和排除患有局部薄或基于入院 CT 扫描未见 SAH 的那些患者, 以把目标确定为治疗处于血管造影性血管痉挛和 DCI 的最大风险下的那些患者。

[0782] 选择 48 小时的期限, 以使动脉瘤性 SAH 后迟发性脑缺血 (DCI) 发作之前的尼莫地平浓度达到最大。DCI 的发作通常是在动脉瘤性 SAH 后 3 或更多天时。(Vergouwen MD et al., “作为临床试验和观察性研究中的结果事件的动脉瘤性蛛网膜下出血后的迟发性脑缺血的定义:一个多学科研究小组的建议 (Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies:proposal of a multidisciplinary research group),” *Stroke* 41:2391-2395(2010))。在狗的临床前研究的药代动力学数据显示给予尼莫地平微粒制剂后 3 天 CSF 的峰值尼莫地平浓度。(数据显示在以上实施例 5 和图 25 中)。因此, 假定在人具有类似的药代动力学特征, 在 aSAH 后 48 小时给予本发明的尼莫地平微粒制剂与 SAH 后 5 天 (即在血管造影性血管痉挛开始时和 DCI 发作高峰日之前的时间) 尼莫地平的高浓度有关。(Weir B et al., “男性血管痉挛的时间过程 (Time course of vasospasm in man),” *J Neurosurg* 48:173-178(1978))。

[0783] 需要血流动力学稳定性和不存在以下因素, 比如心肺复苏、心力衰竭、近期发生的心肌梗塞、急性心肌梗塞或心脏损伤、心电图 (ECG) 异常、射血分数低 (这种因素可能使随后不稳定), 以使低血压的风险减至最小。这通过排除判定为处于低血压风险增加的患者实现。患有动脉瘤性 SAH 的患者血压的通常趋势证据不充分, 尽管在几个试验报道了低血压的总发病率。(Haley ECJ et al., “两个剂量的尼卡地平在动脉瘤性蛛网膜下出血的随机试验. 一份合作性动脉瘤研究报告 (A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study),” *J. Neurosurg.* 80:788-796(1994); Macdonald RL et al., “克拉生坦克服蛛网膜下出血后发生的神经缺血和梗塞 (CONSCIOUS-1):随机、双盲、安慰剂对照的 2 期剂量发现试验 (Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction

occurring after subarachnoid hemorrhage(CONSCIOUS-1):randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial), "Stroke 39:3015-3021(2008))。处于低血压风险下的患者也从研究中排除,此时低血压和可能的低血压前期、心力衰竭,为DCI和预后不良的风险因素。例如,由国立卫生研究院(National Institutes of Health)资助的蛛网膜下出血中的白蛋白(ALISAH)试验排除了处于出现由于心力衰竭造成的肺部并发症和低血压的风险下的患者。(Suarez JI, and Martin RH, "用人白蛋白治疗蛛网膜下出血:ALISAH研究.基本原理与设计(Treatment of subarachnoid hemorrhage with human albumin:ALISAH study.rationale and design),"Neurocrit. Care 13(2):263-277(2010))。

[0784] 在这项研究中,在过去6个月有历史和/或入院时具有失代偿性心力衰竭的体检发现(需要住院治疗的NYHA III和IV类或心力衰竭)的患者被排除在外。(Hunt SA et al., "用于在成人评价和处置慢性心力衰竭的ACC/AHA指南:行动纲要.一份美国心脏病学会/美国心脏协会实践指南工作组(修订1995年心力衰竭的评价和处置指南的委员会)的报告):与国际社会合作开发用于心肺移植术;由美国心力衰竭协会签署(ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult:Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure):Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation;Endorsed by the Heart Failure Society of America),"Circulation 104:2996-3007(2001))。其它排除标准包括在前3个月内急性心肌梗塞的住院治疗或诊断、入院时表明急性心肌梗塞的症状或心电图的迹象、与二度或三度心传导阻滞相配的或者与血流动力学不稳定有关的心律失常的心电图证据和/或体检发现、以及治疗之前实施的揭示左心室射血分数 $\leq 40\%$ 的心回波图。(Suarez JI, and Martin RH, "用人白蛋白治疗蛛网膜下出血:ALISAH研究.基本原理与设计(Treatment of subarachnoid hemorrhage with human albumin:ALISAH study.rationale and design),"Neurocrit. Care 13(2):263-277(2010))。

[0785] 服用利福平、西咪替丁、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、氟西汀、 β 阻滞剂/拮抗剂、肾毒性物质、头孢菌素类、氟哌啶醇、齐多夫定(AZT)或去甲替林或者诱导肝酶比如细胞色素P450的其它药物的患者从该研究中排除,以使尼莫地平的血浆浓度达到最大。这些药物可能会增加尼莫地平的代谢。尽管没有可能影响尼莫地平微粒制剂颅内递送后的CSF浓度,但是这可降低血浆浓度并影响药代动力学数据。

[0786] 疗效终点

[0787] 根据一个实施方案,研究的主要安全性终点包括发生低血压(定义为平均动脉压 $<60\text{mm Hg}$ 共15分钟,在给予尼莫地平微粒后出现和在给予14天内发生)。低血压的比例在进入其它临床试验的患者群体中为约4%。(Macdonald RL et al., "克拉生坦克服蛛网膜下出血后发生的神经缺血和梗塞(CONSCIOUS-1):随机、双盲、安慰剂对照的2期剂量发现试验(Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage(CONSCIOUS-1):randomized, double-blind, placebo-co

ntrolled phase 2 dose-finding trial), "Stroke 39:3015-3021 (2008))。

[0788] 神经功能恶化是次要结果,并且定义为格拉斯哥昏迷量表从治疗前评价降低 2 分或者更多(这不能解释为镇静剂或安眠药的使用),持续 2 个小时,或者 NIH 卒中量表(NIHSS)下降 2 分或者更多,持续 2 个小时。调查者将做评价每个神经功能恶化事件的头部 CT 扫描以及认为适当的其它测试。在登记后的整个住院治疗期间查明神经功能恶化。受试者不期望经历由于给予尼莫地平微粒制剂的神经功能恶化。其它终点是发生各种神经系统并发症、化验值和 3 个月的功能预后。应确定症状发作 14 天内再出血、脑积水、癫痫发作和迟发性脑缺血的发生率。血管造影性血管痉挛应由调查者确定。再出血定义为基于 CT 扫描发生的邻近所治疗的动脉瘤的急性新鲜 SAH 或颅内出血。

[0789] 在 20-28% 的 SAH 患者可见由于脑室扩张给出的脑积水。脑积水的发生与脑室内和蛛网膜下存在血液有关,并且其存在增加死亡率,特别是如果不进行治疗。死亡率增加可能与存在脑梗塞和血管内容量减少有关。脑积水的目前治疗包括插入外部脑室导管。

[0790] 研究的次要终点包括以下:

[0791] (1) 在注射尼莫地平微粒后每天采集血浆(给予尼莫地平微粒后,自外周静脉或动脉导管,前 24 小时每 6 小时 4ml 全血,然后每天 4ml)和 CSF(每天 5ml)中的尼莫地平浓度,用于测量尼莫地平浓度。

[0792] (2) 在 SAH 的 30 天内由于任何原因造成的死亡发生。

[0793] (3) 在给予研究药物 28 天内发生特殊重要性的不良事件(即脑积水、脑膜炎、脑室炎、低血压、肝酶升高[丙氨酸转氨酶或碱性磷酸酶增加>正常上限的 2 倍]、肾损伤[血清肌酐增加>基线的 2 倍])。

[0794] (4) 收缩压、舒张压和心率经 14 天或直到排泄自基线的平均每天变化。基线为对于动脉瘤夹闭或栓塞诱导麻醉前实施的 3 次测量的平均值。

[0795] (5) 探索性的疗效终点。这些终点是:

[0796] (a) SAH 30 天内基于 CT 的迟发性脑梗塞,其在基线成像不存在并且不是由于导管血管造影(CA)或动脉瘤的开颅夹闭术或血管内栓塞,作为 SAH 后 28-42 天(4-6 周)在 CT 上存在的梗塞数量和体积测量,其在开颅夹闭术或血管内栓塞后 24-48 小时在 CT 上不存在。

[0797] (b) 其中其它医疗或手术原因(例如脑积水、癫痫发作等)被排除在外的患者的迟发性脑缺血(DCI)。在神经病学评分可评价为基于修改的格拉斯哥昏迷量表(GCS)减少至少 2 分或基于简化的国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)增加至少 2 分,持续至少 2 小时的患者,和在神经病学评分不能评价为调查者发起的抢救治疗的患者确定为 DCI。每当怀疑是 DCI 时应实施 CT 扫描和导管或 CT 血管造影术(CTA)。

[0798] (c) 包括以下的抢救治疗:诱导高血压(静脉注射血管加压剂比如多巴胺、多巴酚丁胺、苯肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素)、超选择性动脉内灌注血管扩张剂药物(尼卡地平、维拉帕米)或者对于 DCI 实施的气囊血管成形术。

[0799] (6) 如通过以下测量的 SAH 后约 12 周(74-104 天)评价的临床预后:巴塞尔(Barthel)指数(Loewen S.C. et al., "采用客观测量量表的中风预后的预测因子(Predictors of stroke outcome using objective measurement scales),"Stroke, 21:78-81(1990))、改进的 Rankin 量表(mRS)(Rankin, J. "超过 60 岁

患者的脑血管意外.II. 预后 (Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60.II.Prognosis),”Scott Med.J.2(5):200-215(1957))、扩展的格拉斯哥预后量表 (eGOS) (Sander,A. (2002) “扩展的格拉斯哥预后量表 (The Extended Glasgow Outcome Scale),” 脑损伤预后测量中心 (The Center for Outcome Measurement in Brain Injury),可访问 tbims.org/combi/gose website)、认知状态的电话访问 (TICS) 和蒙特利尔认知评估 (MoCA) (Ziad,S.et al., “蒙特利尔认知评估, MoCA:一种轻度认知功能障碍的简易筛查工具 (The Montreal Cognitive Assessment,MoCA:a brief screening tool for mild cognitive impairment),”Journal of American Geriatrics Society,53(4):695-699(2005))。

[0800] (7) 作为脑室颅腔比测量的脑积水。脑积水的存在确认为脑室颅腔比 (VCR) 增加, 其中在门罗孔的水平测量脑室宽度, 并且数值在表 16 中给出。

[0801] 表 16. 脑室颅腔比 (VCR) 的脑积水指南

[0802]

年龄 (年岁)	比率 (VCR)
<30	>0.16
<50	>0.18
<60	>0.19
<80	>0.21

[0803] 试验设计

[0804] 这是一项开放标签的研究。所有患者接受一些剂量的示例性尼莫地平微粒制剂。揭盲是不必要的。

[0805] 每个患者经受颅骨切开术和破裂动脉瘤的夹闭或血管内栓塞。如果手术期间没有符合排除标准的事件,符合条件的患者将在 SAH 48 小时内用剂量递增的示例性尼莫地平微粒制剂治疗,作为一个经颅骨切开部位向基底池内的脑池注射给予或者脑室内给予。收集安全性数据直到 SAH 后 30 天或自给予尼莫地平微粒制剂长达至少 28 天。患者群体 (每个剂量 $n = 3$) 以如在表 17 中呈现的常规的 3+3 剂量递增设计,用增大剂量的尼莫地平微粒制剂治疗。(Le Tourneau et al., “I 期癌症临床试验中的剂量递增方法 (Dose escalation methods in Phase I cancer clinical trials),”J.Natl.Cancer Inst.,101:708-720(2009))。3+3 剂量递增设计使得能够采用相对小的患者数目估算最大耐受剂量,而不需要估算剂量递增的不断重新评估方法 (CRM) 需要的参数。(Iasonos A et al., “I 期剂量发现研究中的标准 3+3 剂量递增方案的不断重新评估方法的综合比较 (A comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3+3dose escalation scheme in Phase I dose-finding studies),”Clin Trials 5:465-477(2008))。

[0806] 表 17. 尼莫地平微粒制剂的剂量递增表

[0807]

尼莫地平微粒制剂			
组	N	剂量	体积
1	3	200 mg	1.54 ml
2	3	400 mg	3.08 ml
3	3	600 mg	4.62 ml

[0808] 评价程序

[0809] 要监控的重要的主要不良事件为低血压。根据一个实施方案,当平均动脉压 <60mm Hg 共 >15 分钟时发生低血压。由研究助理以病例报告形式记录不良重要事件。另外的患者以最大耐受剂量参加进来,最多 15 名患者。

[0810] 第 0 天为动脉瘤破裂并伴 aSAH 的那一天。

[0811] 在资格标准的筛选期和研究患者的选择后,在 aSAH 48 小时内,在经开颅夹闭术治疗破裂的动脉瘤期间或在动脉瘤的血管内栓塞后,给予尼莫地平微粒制剂。

[0812] 在 aSAH 后持续 14 天每天收集关于临床、放射学、药代动力学和安全性信息的数据。如果患者准备早于 14 天出院回家,数据收集限于可在门诊获得的那些要素。随访期包括在 aSAH 后 28-42 和 74-94 天经患者医疗记录纸的回顾性调查进行访问。

[0813] 访问和评价表提供在表 18 中。所有的研究评价由包括医疗、护理或专业技术人员在内的有资格的工作人员来做。调查者或指定的医生在收到该信息的当天评审实验室报告、不良事件及其它安全性数据。

[0814] 以下数据进入临床数据库:

[0815] (a) 特殊的计划外实验室参数(例如电解质、生物化学、血液学、凝结、肝功能检查、动脉血气、微生物学培养)。

[0816] (b) 特殊试验(例如脑电图学、胸部 x 光、经颅多普勒、灌注 CT)的结果。

[0817] (c) 计划外的生命体征评价(即 SBP、DBP、心率、颅内压 [ICP])、体温。

[0818] (d) 给予抢救药物的剂量和持续时间、抢救治疗的预后、血流动力学抢救治疗期间对血压 (BP) 的影响、中央静脉导管的存在或不存在。

[0819] (e) 修改的格拉斯哥昏迷量表 (mGCS) 和简化的 NIH 卒中量表 (NIHSS) 评分。

[0820] (f) 到达医院时的临床状态、基线人口统计资料和药物治疗。

[0821] 另外的信息提供在表 18 中。

[0822] 表 18. 研究程序

[0823]

	研究周期		
程序	筛选(自 SAH<48 小时)	治疗(直到 SAH 后 14 天)	在 4 周和 12 周随访
知情同意	X		
妊娠试验	X		
基线人口统计资料、身高、体重、病史、世界神经外	X		

[0824]

科医师联合会 (WFNS)评级			
剂量分配	X		
心电图(ECG)	X		
合并用药	X	X (每天)	
血浆和脑脊液 (CSF)的药代动力 学(PK)分析		X	X (第 4 周的血浆)
血液学、血气、吸 入氧气分数(FiO_2)、 氧饱和度(SpO_2)和 生物化学	X	X (每天)	
液体平衡	X	X	
灌注计算机断层扫 描(PCT)、血管造影 (计算机断层扫描 血管造影(CTA)、 导管血管造影)	X	X ^A (在 7-11 天之间和 在怀疑 DCI 时)	
神经功能恶化、抢 救治疗		X	
生命体征(血压 (BP)、心率、体 温) ^B 、中心静脉压 (CVP)、颅内压 (ICP), 如果监测的 话	X	X (每 6 小时)	X
CT 扫描	X	X	X
改进的 GCS、简化 的 NIHSS	X	X	
巴塞尔(Barthel)、 扩展的 GOS、 mRS、TICS、MoCA			X

[0825]

^A在开颅夹闭术或血管内栓塞后 12-24 小时和在 SAH 后 7-11 天之间实施 CTA/PCT。也对神经功能恶化实施 CT 扫描和 CTA/PCT 或导管血管造影(aSAH 后长达 4 周)。对提示 DCI 的临床体征(不明原因的发热、不明原因的高白血球计数、混淆、睡意)或怀疑脑梗塞(aSAH 后长达 4 周)实施血管造影。如果实施 CTA 或 MRA 并且结果是不确定的或质量较差,那么实施导管血管造影。自 aSAH 后第 7 天需要不间断的镇静或者无意识的患者在 aSAH 后第 9±2 天必须继续血管造影。如果患者在 4 周前死亡,保留最后实施的 CT 扫描(不管 CT 发现结果)。

^B采用 BP 袖带(血压计)或动脉管路,以仰卧位测量收缩 BP (SBP)和舒张 BP (DBP)。对所有测量一致采用相同的测量方法。同时测量 ICP 和 CVP (如果监测)。还测量入院 BP。在注射微粒尼莫地平制剂前 30 分钟内,测量 SBP 和 DBP 和心率,如自麻醉记录获得的。如果血流动力学抢救治疗在长达 4 周的任何时间开始,那么在抢救治疗期间,以病例报告形式(CRF)每 6 小时记录生命体征、中心静脉压(CVP)和 ICP (如果测量)。

[0826] 重要的主要不良事件为低血压,因为这是尼莫地平的主要已知的,常见副作用。临床试验中注意到的其它副作用可包括颅内压增高、过敏反应、麻痹性肠梗阻、肝酶升高、血小板减少症、心脏节律紊乱、心绞痛和心肌梗塞。没有已知的与全身给予尼莫地平微粒制剂的其它组分相关的常见副作用。向关节注射 HA 与疼痛、红斑和水肿有关。把 HA 注射眼睛预防低眼压,这并不意味着引起全身性低血压。颅内暴露理论上可能导致脑积水、脑膜炎和脑室炎,所以这些不良反应也要寻找。在蛛网膜下或脑室内给予尼莫地平微粒制剂后有一些全身暴露于尼莫地平,但是血浆浓度应是 <30-40ng/ml,以避免低血压。调查者将报告所有其它不良事件 (AEs)。应收集给予研究药物 28 天内特别重要的 AEs (即脑积水、脑膜炎、脑室炎、低血压、肝酶升高、肾衰竭)。(Laursen J et al., “蛛网膜下出血的尼莫地平治疗 (Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage),” Clinical Neurology&Neurosurgery 90:329-337(1988))。

[0827] 处置包括避免低血压、缺氧及不利地影响脑血流量的其它因素、维持足够的血细胞比容、血量正常、用静脉快速浓注甘露醇 (20%, 0.25g/kg) 控制颅内压增高 (ICP)、维持正常体温、适当的使用抗生素、机械和药物预防静脉血栓栓塞、维持 ICP 低于 20mm Hg 和脑灌注压在 50-70mm Hg 之间、早期肠内喂养的习惯 (如果可能的话)、没有常规抗癫痫预防、没有皮质类固醇和没有注射长效镇静剂,除非需要减少 ICP 的增高和维持脑灌注压。其它的处置包括不给予诱导肝酶比如细胞色素 P450 的药物、以及其它药物 (利福平、西咪替丁、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、氟西汀、β 阻滞剂 / 拮抗剂、肾毒性物质、头孢菌素类、氟哌啶醇、齐多夫定 (AZT) 或去甲替林)。如果调查者认为抗癫痫预防是适应的,给予静脉注射或口服左乙拉西坦,因为其不诱导细胞色素 P450 系统,并且没有已知的药物-药物相互作用。

[0828] 不推荐非限制性地包括常规抗癫痫预防和皮质类固醇预防的合并用药。禁止通过任何给予方法包括尼莫地平、尼卡地平或其它二氢吡啶类的合并用药,静脉注射给予用于预防血管造影性血管痉挛和 / 或 DCI 的镁、溶栓剂和抗纤溶剂例如氨甲环酸及其它试验药物。

[0829] 不允许伴随口服或静脉注射给予尼莫地平,以避免混淆血浆尼莫地平的浓度。如果在研究期间诊断了血管造影性血管痉挛和 / 或 DCI,发病部位可以开始其对于血管造影性血管痉挛和 / 或 DCI 的标准治疗,包括血流动力学疗法、动脉内的血管扩张剂和 / 或血管内气囊扩张术。

[0830] 实施例 8. 在人患者的药效学和药代动力学

[0831] 应测量尼莫地平的血浆和脑脊液 (CSF) 浓度,用于药代动力学 (PK) 和药效学 (PD) 分析。

[0832] 给予后每 6 小时采集用于测量血浆尼莫地平浓度的血浆,共 24 小时,然后注射后每天采集,共 14 天或直到出院,并然后在 18-20 天时和在第 4 周时随访时采集。在第 6 周后续访问时采集血浆。经直接静脉穿刺或置于手臂对侧的肘前静脉的注射研究药物的导管,在含有 K_2EDTA 的管中采集约 4mL 血液。用脑室导管得到用于每天测量患者的尼莫地平浓度的 CSF,直到取出导管或直到 14 天。

[0833] 尼莫地平的血浆浓度采用验证的液相色谱 (LC-MS/MS) 分析进行测定。尼莫地平的血浆分析范围为 0.200ng/mL (定量下限)-200ng/mL (定量上限)。尼莫地平在 CSF 中的浓度采用验证的液相色谱 (LC-MS/MS) 分析进行测定。尼莫地平的 CSF 分析范围为 5.00ng/mL (定量下限)-5000ng/mL (定量上限)。浓度通过校准曲线上的插值计算。在整个研究中将分析质量控制样品,其测量的浓度用于确定分析的隔次操作及总体的精密度和精确度。

[0834] 采用药代动力学数据评价药效学,以评价暴露与安全性和 / 或效力测量之间的关系,这种关系包括尼莫地平暴露对血压 (主要安全性终点)、其它严重不良事件、其它次要终点、特殊重要性的不良事件发生概率 (即脑积水、脑膜炎、脑室炎、低血压、肝酶升高 [丙氨酸转氨酶或碱性磷酸酶增加 > 正常上限的 2 倍] 和肾损伤 [血清肌酐增加 > 基线的 2 倍]) 的影响。

[0835] 暴露基于以下参数测定:尼莫地平平均浓度 (C_{av})、从给予研究药物至 14 天的曲线下面积 ($AUC_{结束}$)、在完整的治疗时间内从给予研究药物至无限长时间的曲线下面积 ($AUC_{无限长}$)、以及在每个治疗日经 24 小时的 C_{av} 和 AUC (视情况而定,依可用的及基于血浆和 CSF 值实施的评价而定)。

[0836] 药代动力学分析使用混合效应群体 PK 建模,后者采用商品化软件。PK 评价不一定限制性地包括从给予研究药物至 14 天 ($AUC_{结束}$) 以及直到最后的测量 ($AUC_{无限长}$) 的 $C_{最大}$ 、 $T_{最大}$ 、 AUC 、血浆中药物的表观总清除率、血浆和 CSF 中的半衰期和平均滞留时间 (在适当情况下)。所使用的模型采用 4 个基本要素:

[0837] (1) 结构 PK 模型要素,其预测作为时间的函数的尼莫地平血浆浓度;或者结构 PK/PD 模型要素,其预测作为暴露于尼莫地平的函数的临床反应以及基线特征。分类效力和安全性终点 (存在或不存在) 遵循二项分布并通过逻辑回归进行分析。其遵循正态分布的连续安全性终点 (BP) 采用尼莫地平浓度的适当线性、对数线性或填充函数及协变量进行分析。建模分析将探索协变量对 PK 和 PK/PD 关系的影响。这些影响通过整个研究数据集的探索性分析来确定。

[0838] (2) 协变量模型要素,其描述固定效应 (人口特征、合并用药) 对 PK 或 PK/PD 模型群体参数的影响。

[0839] (3) 受试者间的方差要素,其描述 PK 或 PK/PD 参数的个体间差异 (校正固定效应

后)。

[0840] (4) 残差模型要素,其描述所测量的 PK 或 PK/PD 变量的潜在误差分布。

[0841] 对每个剂量组的患者进行分析。

[0842] 实施例 9 :个体治疗方法 (ITAs) 的体恤使用

[0843] 为了回应德国的海因里希 Hene 大学医院 (Heinrich Hene University Hospital) 医生的请求,11 名患有世界神经外科医师联合会 (World Federation of Neurosurgical Surgeons) (WFNS) 2-4 级和 Fisher 3 或 4 级 (弥散性厚 SAH) 蛛网膜下出血的患者,视情况而定,基于个体治疗方法 (ITAs) 的单个体恤使用,提供未经授权的尼莫地平制剂。患者年龄在 22-65 岁范围内 (表 19)。有 3 名男性和 8 名女性。基线世界神经外科医师联合会 (World Federation of Neurosurgical Surgeons) (WFNS) 在 2-4 级范围内。基线出血量为 Fisher 3 或 4 级,这对应于厚的弥散性凝块。5 名患者通过脑室内途径和 6 名患者通过脑池内途径接受尼莫地平微粒制剂。11 名 (11) 患者中的 10 名 (10) 在其动脉瘤破裂的 96 小时内接受尼莫地平微粒制剂。大多数患者接受 100mg 剂量的尼莫地平微粒制剂 (n = 8), 和 1 名患者每名接受 40mg、200mg 和 400mg。一旦已经给予本发明的尼莫地平微粒制剂,患者不再接受任何另外的口服或静脉注射尼莫地平。

[0844] 表 19 :视情况而定,基于单个体恤使用,接受未经授权的尼莫地平制剂的患者的患者特征和主要预后。

[0845]

患者 编号	病例#	年龄 (Y)	性别	WFNS 评分	动脉 瘤位 置	动脉 瘤修 复	剂量	途径	90 天 格拉 斯哥 预后 评分

[0846]

1293	1	54	M	4	Acom	夹闭	40 mg	脑池内	恢复良好
1891	2	62	F	4	Pcom	夹闭	100 mg	脑池内	恢复良好
3417	3	44	F	4	MCA	夹闭	100 mg	脑池内	恢复良好
9812	4	62	F	3	MCA	夹闭	100 mg	脑池内	恢复良好
8745	5	65	M	4	Acom	夹闭	100 mg	脑池内	恢复良好
3629	6	27	F	4	Pcom	夹闭	100 mg	脑室内	恢复良好
4527	7	59	F	4	Acom	栓塞	100 mg	脑室内	恢复良好
2430	8	37	F	4	Acom	夹闭	100 mg	脑室内	死亡
6659	9	49	F	2	MCA	夹闭	100 mg	脑池内	恢复良好
7601	10	22	M	4	PICA	栓塞	200 mg	脑室内	恢复良好
4356	11	44	F	2	Acom	夹闭	400 mg	脑室内	中度残疾

[0847] *WFNS：世界神经外科医师联合会 (World Federation of Neurosurgical Surgeons), Acom：前交通动脉；MCA：大脑中动脉；Pcom：后交通动脉；PICA：小脑后下动脉。

[0848] 个体患者叙述

[0849] 患者 1：1293 号患者 54 岁，男性，呈现 WFNS 4 级临床病症和继发于前交通动脉动脉瘤破裂的 SAH。CT 扫描显示弥散性、厚的 SAH。SAH 后 1 天通过开颅夹闭术修复动脉瘤。手术时向基底池内注射 40mg 单次剂量的尼莫地平微粒制剂。他接受静脉注射尼莫地平 1 天，在给予尼莫地平微粒制剂后停止静脉注射。他在 SAH 后被插管和服镇静剂 13 天。在 SAH 后 5 天开始他出现发热并用抗生素治疗。没有找到发热源，解决没有结果。通过脑室导管测量没有颅内压增高和没有全身性低血压事件。SAH 后 7 天实施的导管血管造影显示大脑前动脉直径与放置尼莫地平微粒制剂的位置的基线血管造影相同或者比之更大。有与神经功能恶化有关的大脑前和中动脉远端的血管造影性血管痉挛，其不满足 DCI 诊断标准，并且患者用诱导高血压治疗，不认为这是有效的抢救治疗。4-6 周时的 CT 扫描显示在 Huebner 氏回返动脉区为低密度，认为是与手术有关。他需要一个脑室腹膜分流术治疗脑积

水。90 天时基于 GOS 患者被归类为恢复良好。

[0850] 患者 2:1892 号患者为先前健康的 62 岁女性,呈现 WFNS 4 级临床病症和基于 CT 扫描的弥散性厚的 SAH。患者前两天接受静脉注射尼莫地平。SAH 后的第二天将破裂的后交通动脉动脉瘤夹闭,并给予 100mg 脑池内尼莫地平微粒制剂。SAH 后 2 天把患者拔管,并且她没有出现发热、颅内压增高、低血压或其它不良事件。SAH 后 7 天实施导管血管造影,并且没有显示血管造影性血管痉挛的任何证据。没有证据表明 DCI。SAH 后 4-6 周做的 CT 扫描显示沿着先前的脑室导管束的双侧额脑软化以及继发于手术回缩的基底右额叶的脑软化。这些不是梗塞,并且与尼莫地平微粒制剂无关。90 天时基于 GOS 患者被归类为恢复良好。

[0851] 患者 3:3417 号患者为有高血压史的 44 岁女性,呈现 WFNS 4 级临床病症和弥散性厚的 SAH,基于 CT 扫描有由于左侧大脑中动脉动脉瘤破裂造成的左侧脑内出血。她没有接受静脉注射尼莫地平。SAH 后 1 天将动脉瘤夹闭,并在手术时脑池内给予 100mg 尼莫地平微粒制剂。SAH 后 9 天她被插管。SAH 后 4 天的导管血管造影没有显示血管造影性血管痉挛。没有证据表明 DCI。SAH 后 4 天由于脑内出血周围的水肿出现颅内压增高并实施去骨瓣减压术。SAH 后 6 天她还出现了气胸,这与通气有关,并且得到解决而没有后遗症。SAH 后 6 周的 CT 扫描显示去骨瓣减压术、左侧大脑中动脉动脉瘤夹闭和不确定病因的左额叶深处的小的低密度。90 天时基于 GOS 患者被归类为恢复良好。

[0852] 患者 4:9812 号患者为有既往高血压病史和吸烟的 62 岁女性,呈现 WFNS 3 级临床病症和基于 CT 扫描的弥散性厚的 SAH。有右侧大脑中动脉动脉瘤破裂。没有给予静脉注射尼莫地平。在 SAH 那天将动脉瘤夹闭,并向脑池内给予 100mg 尼莫地平微粒制剂。SAH 后 3 天将她拔管。有若干超过 20mm Hg 的颅内压测量记录。所有这些是对治疗(打开脑室导管)的响应,并且未导致并发症。SAH 后 4 周的 CT 扫描在右侧大脑外侧裂(right perisylvian brain)显示低密度,这与厚的 SAH 后在塞尔维氏裂(Sylvian fissure)常见的变化一致。没有证据表明血管造影性血管痉挛或 DCI。她需要一个脑室腹膜分流术治疗脑积水,并且 90 天时基于 GOS 归类为恢复良好。

[0853] 患者 5:8745 号患者为先前健康的 65 岁男性,呈现 WFNS 4 级临床病症和由于前交通动脉动脉瘤破裂造成的弥散性厚的 SAH。没有给予静脉注射尼莫地平。他在 SAH 那天经受动脉瘤夹闭,随后脑池内给予 100mg 尼莫地平微粒制剂。SAH 后 5 天将他拔管。SAH 后 10 天有 1 个超过 20mm Hg 的颅内压记录。解决了颅内压变化而没有后遗症。SAH 后 6 天的导管血管造影没有显示血管造影性血管痉挛和没有出现 DCI。SAH 后 4 周做 CT,并且显示沿着脑室导管束的脑软化,并且没有其它低密度。他 90 天时基于 GOS 取得了良好的恢复。

[0854] 患者 6:3629 号患者为第一个要用脑室内尼莫地平微粒制剂治疗的患者。这是有吸烟史的 27 岁女性,呈现 WFNS 4 级临床病症和继发于后交通动脉动脉瘤破裂的弥散性厚的 SAH。在 SAH 的同一天将动脉瘤夹闭,并在第二天脑室内给予 100mg 尼莫地平微粒制剂。没有给予静脉注射尼莫地平。SAH 后 2 天将她拔管。SAH 后 2 和 6 天有暂时性颅内压增高事件,这是对治疗(打开脑室导管)的响应而没有并发症。没有证据表明血管造影性血管痉挛和没有检测到 DCI。她在没有 DCI 的诊断标准情况下在 SAH 后 10 天混淆。这导致了开始诱导高血压,尽管没有临床恶化。因此,这不应被归类为有效的抢救治疗。SAH 后 4 周的 CT 扫描没有显示出低密度。90 天时基于 GOS 预后恢复良好。

[0855] 患者 7:第二个脑室内治疗的患者(4527 号)为 59 岁先前健康的女性,承认具有

WFNS 4 级、基于 CT 扫描的弥散性厚的 SAH 和前交通动脉动脉瘤破裂。SAH 后第一天给予静脉注射尼莫地平。SAH 后那天通过血管内栓塞修复破裂的动脉瘤,之后 SAH 后一天给予 100mg 脑室内尼莫地平微粒制剂。SAH 后第一天给予静脉注射尼莫地平。在 SAH 后 5 天于导管血管造影上见到大脑前和中动脉区的中度至重度远端血管造影性血管痉挛。在 SAH 后 5 和 11 天给予动脉内尼莫地平。这被给予与临床变化或 DCI 无关的血管造影性血管痉挛,并且因此不符合有效的抢救治疗。在 SAH 后 10 天将她拔管。在 SAH 后 2、3、9、11 和 15 天记录到颅内压增高事件,其全部是暂时性的,并且是对治疗的响应。SAH 后 11-13 天有断断续续的发热,用退热药治疗而没有后遗症。SAH 后 4 周的 CT 显示沿着脑室导管束的脑软化,并且没有其它低密度。她需要一个脑室腹膜分流术治疗脑积水。90 天时基于 GOS 预后恢复良好。

[0856] 患者 8 :2430 号患者为先前健康的 37 岁女性,呈现 WFNS 4 级临床病症和基于 CT 扫描由于前交通动脉动脉瘤破裂造成的弥散性厚的 SAH。另外,她有 2 个另外的未破裂动脉瘤,位于后交通和大脑中动脉。她在 SAH 后 2 天经受左侧颅骨切开术及前交通和后交通动脉动脉瘤夹闭。住院治疗 3 天给予脑室内尼莫地平微粒制剂 100mg。入院后的第一天给予静脉注射尼莫地平。在入院前几天有可能的 SAH 史。入院后的一天做的导管血管造影显示轻度-中度的血管造影性血管痉挛,提示在指数事件之前有早期 SAH。在入院后 5 天重复导管血管造影,并显示重度远端大脑前动脉血管痉挛和右侧大脑前动脉的一些血管痉挛。注意到 DCI,并且患者在第 5、6 和 7 天接受如同动脉内尼莫地平输注那样的有效抢救治疗。在第 4 和 6 天记录到颅内压增高。因为基于 CT 扫描的脑移位增大,在第 11 天实施去骨瓣减压术。第 12 天的 CT 扫描显示左侧去骨瓣减压术、左侧大脑前和中动脉区的低密度、左向右的移位和脑肿胀。患者在入院后 12 天由于多发性脑梗塞和继发于血管造影性血管痉挛和 DCI 的脑肿胀而死亡。据主治医师的意见,死亡与尼莫地平微粒制剂无关。

[0857] 患者 9 :6659 号患者为先前健康的 49 岁女性,呈现 WFNS 2 级和基于 CT 扫描由于左侧大脑中动脉动脉瘤破裂造成的弥散性厚的 SAH。在 SAH 后第 1 天通过夹闭修复动脉瘤,并在那个时候给予 100mg 脑室内尼莫地平微粒制剂。在尼莫地平微粒制剂之前 SAH 后的前 2 天给予静脉注射尼莫地平。她保持插管 14 天。在 SAH 后 6、7 和 9-14 天发生了发热,没有确定的原因并得到解决而没有后遗症。在 SAH 后 7 天发生一个短暂的颅内压增高事件。SAH 后 7 天的导管血管造影未显示血管造影性血管痉挛。没有 DCI 或抢救治疗。90 天时基于 GOS 预后恢复良好。

[0858] 患者 10 :7601 号患者为具有吸烟史的先前健康的 22 岁男性,呈现 WFNS 4 级临床病症和基于 CT 扫描由于小脑后下动脉动脉瘤破裂造成的弥散性厚的 SAH。通过血管内栓塞修复动脉瘤。SAH 后给予静脉注射尼莫地平共 2 天,并然后当脑室内注射 200mg 尼莫地平微粒制剂时停止。由于在 SAH 后 1 天开始的肺炎,在 SAH 后前 10 天患者发热,并在抗生素治疗后得到解决而没有后遗症。认为肺炎的不良事件与尼莫地平微粒制剂无关。患者保持插管超过 14 天。在第 1 天和第 14 天记录到颅内压增高。没有记录证明血管造影性血管痉挛或 DCI。90 天时基于 GOS 预后恢复良好。

[0859] 患者 11 :4356 号患者为 44 岁女性,呈现 WFNS 2 级,但是由于入院后不久脑积水恶化成 4 级。她患有前交通动脉动脉瘤破裂,伴有基于 CT 扫描的弥散性厚的 SAH。她不接受静脉注射尼莫地平。在 SAH 后的那天通过开颅夹闭术修复动脉瘤,并在 SAH 后的第 2 天脑室

内注射 400mg 尼莫地平微粒制剂。第 7 天导管血管造影显示没有血管造影性血管痉挛。在 SAH 后 10 天患者恶化,并且发现从动脉瘤再出血。再探测动脉瘤,并施以更多的夹闭,以闭塞已经再出血的动脉瘤的残留部分。她出现一些短暂的颅内压增高事件,并插管,直到 SAH 后 25 天。尽管再出血,她从未出现血管造影性血管痉挛、DCI 或脑梗塞。SAH 后 6 周的 CT 扫描显示继发于再出血的右额基底脑软化。她需要一个脑室腹膜分流术,并在 SAH 后 90 天时被归类为中度残疾。

[0860] 安全性

[0861] 没有不良事件认为是与尼莫地平微粒制剂有关(表 20)。没有一个患者出现低血压事件(定义为平均血压 <60mm Hg)。

[0862] 表 20:视情况而定,基于单个体恤使用,接受未经授权的尼莫地平制剂的患者的患者临床预后概述。

[0863]

患者 ID	病例#	尼莫地平微粒制剂	血管造影性血管痉挛	迟发性脑缺血	抢救治疗	颅内压增高	全身性低血压	发热	去骨瓣减压术	死亡
1293	1	40 mg 脑池内	是	否	否	否	否	是	否	否
1891	2	100 mg 脑池内	否	否	否	否	否	否	否	否
3417	3	100 mg 脑池内	否	否	否	是	否	否	是	否
9812	4	100 mg 脑池内	否	否	否	是	否	否	否	否
8745	5	100 mg 脑池内	否	否	否	是	否	否	否	否
3629	6	100 mg 脑室内	否	否	否	是	否	否	否	否
4527	7	100 mg 脑室内	是	否	否	是	否	是	否	否

[0864]

2430	8	100 mg 脑 室内	是	是	是	是	否	否	是	是
6659	9	100 mg 脑 池内	否	否	否	是	否	是	否	否
7601	10	200 mg 脑 室内	否	否	否	是	否	是	否	否
4356	11	400 mg 脑 室内	否	否	否	是	否	否	否	否

[0865] 在 11 名患者中的 9 名 (82%) 发生短暂的颅内压增高事件 (定义为压力 >20mm Hg)。在患有 SAH 的患者常见颅内压增高, 并且在例如 WFNS4 级的患者几乎普遍存在 (Voldby B, Enevoldsen EM: 动脉瘤破裂后的颅内压变化. 部分 1: 临床和血管造影的相关性 (Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations). J Neurosurg 56:186-196, 1982)。此外, 所有事件发生在为了评价关闭脑室导管时 (无论其取出与否)。压力短暂增高, 并然后打开排管, 且颅内压下降至低于 20mm Hg。在一名患有脑内出血的患者需要减压, 这是 SAH 和出血的已知后遗症 (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: 动脉瘤性蛛网膜下出血后的去骨瓣减压术 (Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage). World Neurosurg 74:465-471, 2010)。在用尼莫地平微粒制剂治疗的 4 名患者发生了发热 (40%), 这在 aSAH 患者常见。所有发热得到解决而没有后遗症。一名患者死亡 (第 8 名患者)。评估为死亡与尼莫地平微粒制剂无关。临床过程与患有 aSAH 的患者一致, 并且最初没有就医。她不配合, 并且几天后到医院。这就解释了入院后的一天出现血管造影性血管痉挛, 此时由于 aSAH, 血管造影性血管痉挛不常见 (Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al: 动脉瘤性蛛网膜下出血患者基于入院血管造影的早期血管痉挛为住院期间并发症和预后不良的预测因子 (Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome). Stroke 35:2506-2511, 2004; Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: 男性血管痉挛的时间过程 (Time course of vasospasm in man). J Neurosurg 48:173-178, 1978)。在最初呈现 aSAH 的患者中多达 10% 报告了急性血管痉挛, 并且可能反映了之前未确认的 SAH, 如同在正在讨论中的患者。患者然后出现了严重的血管造影性血管痉挛、迟发性脑缺血 (DCI)、脑梗塞和脑肿胀。

[0866] 药代动力学

[0867] 每天的尼莫地平血浆浓度标绘在图 28 中。6 名患者在给予尼莫地平微粒制剂之前用静脉注射尼莫地平治疗。2 名患者在其住院治疗期间接受动脉内尼莫地平, 1 名在没有神经系统体征或症状的情况下血管造影性血管痉挛, 和 1 名为 DCI。这导致当与未接受

静脉内或动脉内尼莫地平的那些患者相比较时,在一些时间点零星更高的血浆浓度。所显示的数据排除患者正接受全身尼莫地平时得到的数值。总的说来,尼莫地平的血浆浓度保持低于已知 SAH 后引起低血压的那些浓度 (Porchet F, Chioloro R, de Tribolet N: 治疗动脉瘤性蛛网膜下出血期间尼莫地平的降压作用 (Hypotensive effect of nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid haemorrhage). *Acta Neurochir* 137:62-69, 1995 ; Ramsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R: 钙阻滞剂硝苯地平、尼群地平和尼莫地平的药代动力学和代谢 (Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine). *Am J Nephrol* 6Suppl 1:73-80, 1986)。采集脑脊液样品,然而,分析方法需要进一步开发和验证,并因此在这个时候可报告的结果无法使用。

[0868] 临床预后

[0869] aSAH 后的预后通常基于格拉斯哥预后评分 (GOS) 在出血后 3 个月进行分类。量表依次有 5 类 - 恢复良好、中度残疾、重度残疾、植物人状态或死亡。预后通常分为有利的 (恢复良好和中度残疾) 或不利的 (重度残疾、植物人状态或死亡)。这里治疗的 11 名患者在 10 个病例预后良好和在 1 个病例预后不良。

[0870] DCI 定义为格拉斯哥昏迷评分减少 2 分或国立卫生研究院卒中评分增加 2 分,而没有任何其它诊断的医学或神经系统原因 (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: 动脉瘤性蛛网膜下出血后预防血管痉挛改善预后 :CONSCIOUS-2 和 CONSCIOUS-3 试验的基本原理与设计 (Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage:rationale and design of CONSCIOUS-2and CONSCIOUS-3trials). *Neurocrit Care* 13:416-424, 2010 ; Vergouwen MD, Vermeulen M, van GJ, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al: 作为临床试验和观察性研究中的结果事件的动脉瘤性蛛网膜下出血后的迟发性脑缺血的定义 :一个多学科研究小组的建议 (Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies:proposal of a multidisciplinary research group). *Stroke* 41:2391-2395, 2010)。如果出现 DCI, 患者可用抢救治疗 (诱导高血压、气囊或药物血管成形术) 治疗。然而,在一些情况下,抢救治疗被给予不是由于 DCI 造成的神经功能恶化或没有神经系统体征或症状下的血管造影性血管痉挛,其不被认为是有效的 (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: 动脉瘤性蛛网膜下出血后预防血管痉挛改善预后 :CONSCIOUS-2 和 CONSCIOUS-3 试验的基本原理与设计 (Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage:rationale and design of CONSCIOUS-2and CONSCIOUS-3trials). *Neurocrit Care* 13:416-424, 2010)。在可进行神经系统评价的患者,有效的抢救治疗定义为在血管造影性血管痉挛存在下,治疗通常满足以上 DCI 定义的神经功能恶化给出的疗法。血管造影性血管痉挛严重到足以减少脑血流量。认为经颅多普勒或 CT 灌注异常单独不足以证明是先前研究中的有效抢救治疗,尽管 CT 灌注正变得更被接受。在服了镇静剂或不能进行神经系统评价的患者,认为有效的抢救治疗是与基于 CT 灌注的脑灌注减少的证据 (平均通过时间提高) 有关的血管造影性血管痉挛。这些情况下的有效抢救治疗为给予静脉内血管加压

剂、动脉内血管扩张剂或气囊血管成形术。

[0871] 5名患者用脑室内尼莫地平微粒制剂治疗,其中的3名用100mg尼莫地平微粒制剂治疗。3名患者中的2名在其动脉瘤破裂的96小时内接受尼莫地平微粒制剂,并且两者在aSAH后90天基于格拉斯哥预后评分(GOS)预后良好。1名患者出现血管造影性血管痉挛,并用动脉内尼莫地平治疗和1名在aSAH后10天有短暂的混淆而没有血管造影性血管痉挛的证据。这后一名患者用诱导高血压治疗。两名患者都不满足DCI的标准定义并且两名患者都未表现出DCI的症状或体征。因此,所采用的抢救治疗不认为作为抢救治疗是有效的,因为它们没有被给予DCI(Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: 动脉瘤性蛛网膜下出血后预防血管痉挛改善预后:CONSCIOUS-2和CONSCIOUS-3试验的基本原理与设计(Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage:rational and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials). Neurocrit Care 13:416-424, 2010)。在aSAH后几天接受100mg脑室内尼莫地平微粒制剂的第3名患者(第8名患者)死于与尼莫地平微粒制剂无关的原因。1名患者用200mg治疗,并且未出现血管造影性血管痉挛或DCI,且在90天时恢复良好。1名患者用400mg脑室内尼莫地平微粒制剂治疗,并且未出现血管造影性血管痉挛或DCI,且在90天时有中度残疾。

[0872] 6名患者用脑池内尼莫地平微粒制剂治疗,1名患者用40mg脑池内尼莫地平微粒制剂治疗。他出现远端血管造影性血管痉挛,用诱导高血压治疗。因为他不满足DCI的标准,这不符合有效的抢救治疗。患者在90天时恢复良好。在5名在其动脉瘤破裂后少于96小时内,以100mg的剂量用脑池内给予尼莫地平微粒制剂治疗的患者中,没有一名出现血管造影性血管痉挛、DCI或迟发性脑梗塞。全部患者在90天时基于GOS预后恢复良好。

[0873] 结果

[0874] 在动脉瘤破裂96小时内接受尼莫地平微粒制剂的10名患者中的10名,在aSAH后90天时实现预后良好(基于GOS恢复良好或中度残疾)。没有患者经历DCI。没有患者经历低血压。与患有弥漫性厚的SAH和WFNS 2-4级的类似患者的其它研究相比较,预计在48%的病例恢复良好或中度残疾(Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al: 用抗癫痫药物治疗的蛛网膜下出血患者的预后(Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs). J Neurosurg 107:253-260, 2007; Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL: 患有动脉瘤性蛛网膜下出血患者的预后的预后因子(Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage). Stroke 38:2315-2321, 2007)。另外的分析采用倾向评分匹配比较用尼莫地平微粒制剂治疗的患者与403名在另一项研究中用标准治疗或口服尼莫地平治疗的患者。多种方法给出类似的显著性结果,其中用尼莫地平微粒制剂治疗的患者在90天时基于GOS具有明显更好的预后(GOS的平均改善:1.3,自助法(bootstrap)95%置信区间0.5-2, $P < 0.05$)。

[0875] 1名在aSAH后治疗数天的患者(第8名患者)继发于严重的血管造影性血管痉挛、DCI、梗塞和脑肿胀而死亡,这与尼莫地平微粒制剂无关,并认为代表了自然病程,因为这些事件为已知的SAH并发症。7项基于人群的研究的荟萃分析发现,由于动脉瘤性SAH造成的死亡率在2006年为约35%(Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi SR, Sudlow

CL, Sorimachi T, et al: 抗血栓药物的使用、脑微出血和脑内出血. 发表的和未发表的研究的系统性综述 (Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies). Stroke 2010)。这项荟萃分析包括在到达医院之前死亡的患者。我们有来自海因里希海涅大学 (Heinrich Heine University) 实施的两项研究的数据。Etminan 等报告了与用尼莫地平微粒制剂治疗的患者住进同一家医院的 51 名动脉瘤性 SAH 患者的预后。在 18 名 (35%) 发生预后不良, 分类为重度残疾、植物人状态或死亡 (Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al: 脑动脉瘤: 形成、发展和发育年表 (Cerebral Aneurysms: Formation, Progression, and Developmental Chronology). Transl Stroke Res 2013)。Etminan 等描述了第二群 28 名患者, 其中一名 (4%) 死亡。在 2005 年 5 月和 2006 年 8 月之间, 在同一个中心研究并积累了另一个系列 40 名患者, 7 名 (18%) 死亡 (Hanggi D, Liersch J, Turowski B, Yong M, Steiger HJ: 严重蛛网膜下出血后大型脑室灌洗和同步低频头部运动疗法的作用: 单中心前瞻性 II 期试验的结果 (The effect of lumboventricular lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective Phase II trial). J Neurosurg 108:1192-1199, 2008)。这些 ITAs 包括 10 名有更高死亡机率的 WFNS 5 级患者。

[0876] 在一组 aSAH 的 96 小时内治疗的患者中, 在 2 名患者 (一名患者用 40mg 脑池内治疗和 1 名用 100mg 脑室内治疗) 检查到无临床 DCI 的血管造影性血管痉挛。尽管 100mg 剂量的尼莫地平微粒制剂是安全的, 并在 96 小时内治疗的所有患者导致预后良好, 但是有可能大于 100mg 的剂量会进一步减少血管造影性血管痉挛的发病率, 并提供最佳疗效。

[0877] 没有意想不到的或尼莫地平微粒制剂相关的不良事件, 并且在这种 ITA 期间没有安全性问题上升。在任何所治疗的患者中没有报告全身性低血压, 并且尼莫地平的血浆浓度低于被报道引起低血压的浓度。(Laursen J, Jensen F, Mikkelsen E, Jakobsen P: 蛛网膜下出血的尼莫地平治疗 (Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage). Clinical Neurology & Neurosurgery 90:329-337, 1988; Porchet F, Chiolerio R, de Tribolet N: 治疗动脉瘤性蛛网膜下出血期间尼莫地平的降压作用 (Hypotensive effect of nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid haemorrhage). Acta Neurochir 137:62-69, 1995; Ramsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R: 钙阻滞剂硝苯地平、尼群地平和尼莫地平的药代动力学和代谢 (Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine). Am J Nephrol 6 Suppl 1:73-80, 1986)。很少有研究把血压与尼莫地平血浆浓度关联起来。在一份 6 例患者的报告中没有发生低血压, 除非血浆尼莫地平浓度大于约 45ng/ml (Laursen J, Jensen F, Mikkelsen E, Jakobsen P: 蛛网膜下出血的尼莫地平治疗 (Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage). Clinical Neurology & Neurosurgery 90:329-337, 1988)。

[0878] 颅内压增高, 是一种在 WFNS 4 级的患者几乎普遍存在的 SAH 患者的常见事件, 在这些患者也常见, 发生于 10 例患者中的 8 例 (Voldby B, Enevoldsen EM: 动脉瘤破裂后的颅内压变化. 部分 1: 临床和血管造影的相关性 (Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations). J Neurosurg

56:186-196, 1982)。在一系列 26 名患者中(这些患者具有其关闭的脑室导管,当考虑其为候选者时取出)有 8 名(31%)必须重开排管(Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, et al: 动脉瘤性蛛网膜下出血患者快速和逐步脱离脑室外引流的比较(Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial). J Neurosurg 100:225-229, 2004)。在这个系列中, 10 名患者中有 2 名需要去骨瓣减压术, 这接近在类似的群体报道的 7% 的比率(Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: 动脉瘤性蛛网膜下出血后的去骨瓣减压术(Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage). World Neurosurg 74:465-471, 2010; Otani N, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, et al: 与大量的脑内或塞尔维氏血肿有关的患者低分动脉瘤性蛛网膜下出血的去骨瓣减压术后的手术效果(Surgical outcome following decompressive craniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with associated massive intracerebral or Sylvian hematomas). Cerebrovasc Dis 26:612-617, 2008)。尽管不可能确切地知道尼莫地平微粒制剂无助于脑肿胀, 但是在这个群体需要去骨瓣减压术是总所周知且频繁到足以在一些情况下在动脉瘤夹闭时实施预防性去骨瓣减压术(Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: 动脉瘤性蛛网膜下出血后的去骨瓣减压术(Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage). World Neurosurg 74:465-471, 2010)。

[0879] 在这个系列中有 40% 的患者报告有发热, 这仍然低于在其它系列报道的比例。在一项研究的 254 患者中, 72% 有发热(体温超过 38.3 摄氏度)(Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al: 蛛网膜下出血后的发热: 风险因素和对预后的影响(Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome). Neurology 68:1013-1019, 2007)。

[0880] 总之, 在这个小的患者群给予尼莫地平微粒制剂为安全的并且耐受性良好。以这些 ITAs 治疗的患者的临床预后良好, 并且与其他 SAH 患者的倾向评分匹配提示这些预后明显好于在这个群体所预期的。尽管治疗的患者数量少, 采用的剂量和途径不同, 并且缺乏对照组排除了关于效力要得出的任何实质性结论, 但是这些初步的数据表明, 位点特异性、持续释放、靶向递送的尼莫地平微粒制剂, 为 aSAH 后患者的潜在重要的新治疗。基于这些结果, 在 aSAH 患者的更大和更明确的尼莫地平微粒制剂试验为可行和合理的。未来的研究应该评价 100mg 和以上的剂量, 以进一步确定尼莫地平微粒制剂的最佳剂量和治疗潜力。

[0881] 等价物

[0882] 尽管本发明已经参照其具体实施方案进行描述, 但是本领域的技术人员应该理解, 可作出各种变化, 并且等价物可以替代, 而不背离本发明的真实精神和范围。另外, 可作出许多修改以使具体情况、材料、物质组成、方法、工序或工艺步骤适合本发明的目标精神与范围。所有这样的修改打算处于在此附加的权利要求书的范围内。

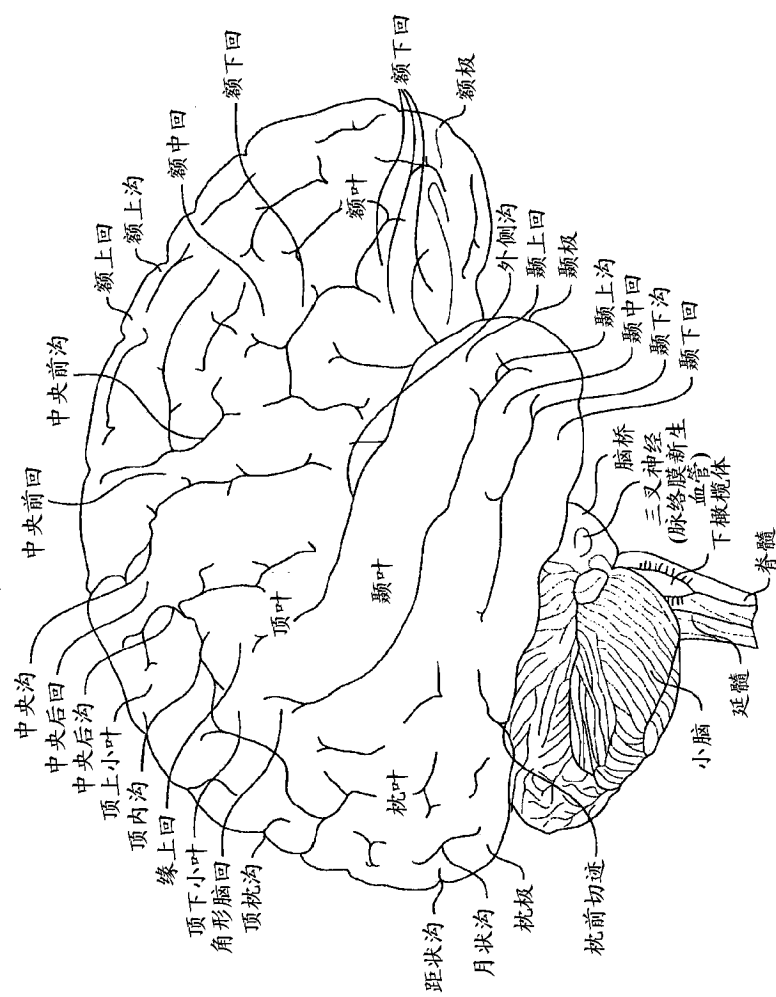


图 1

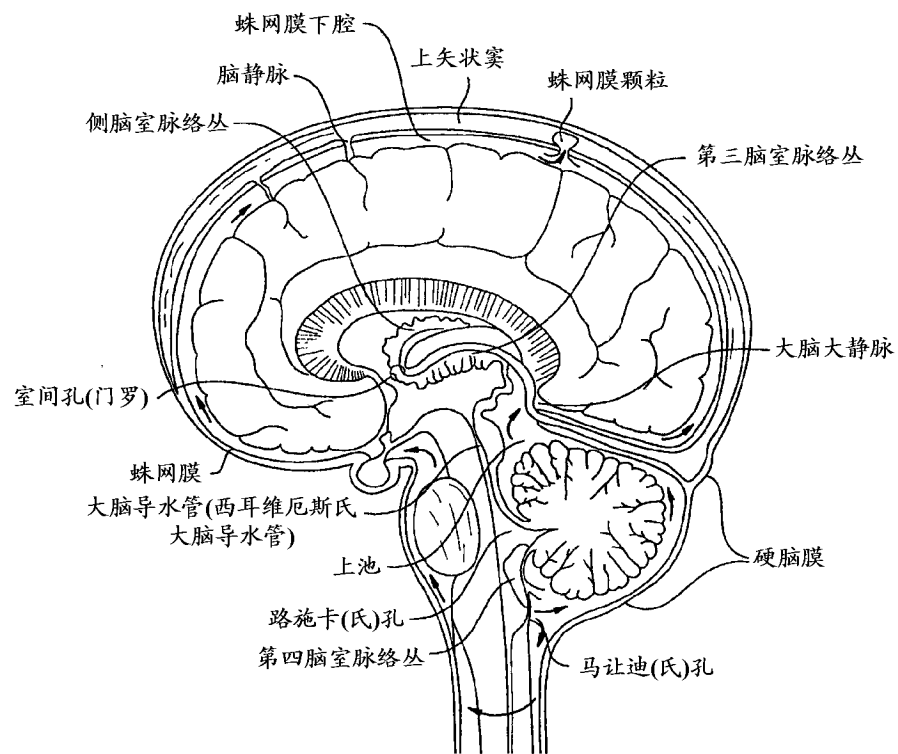


图 2

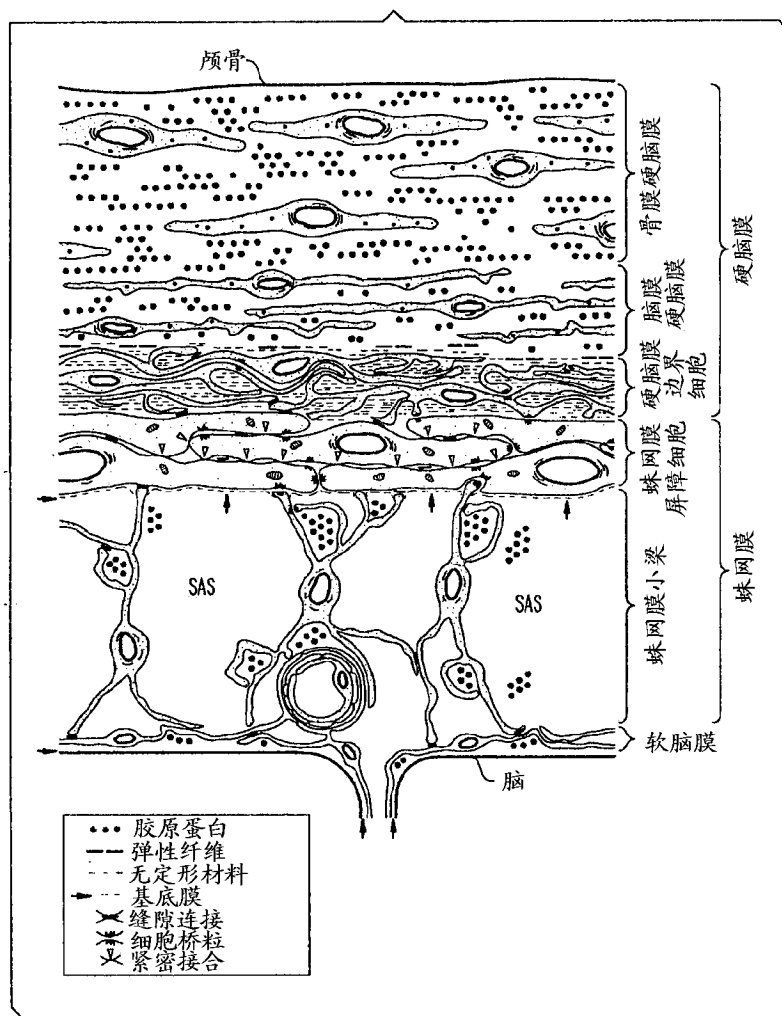


图 3

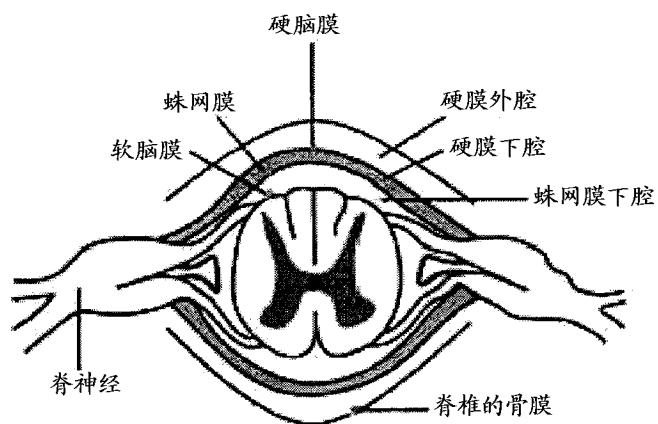


图 4

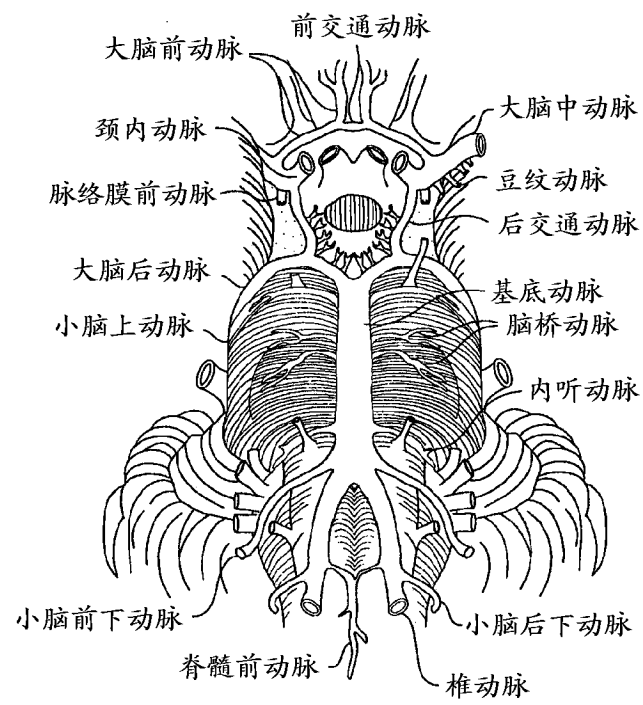


图 5

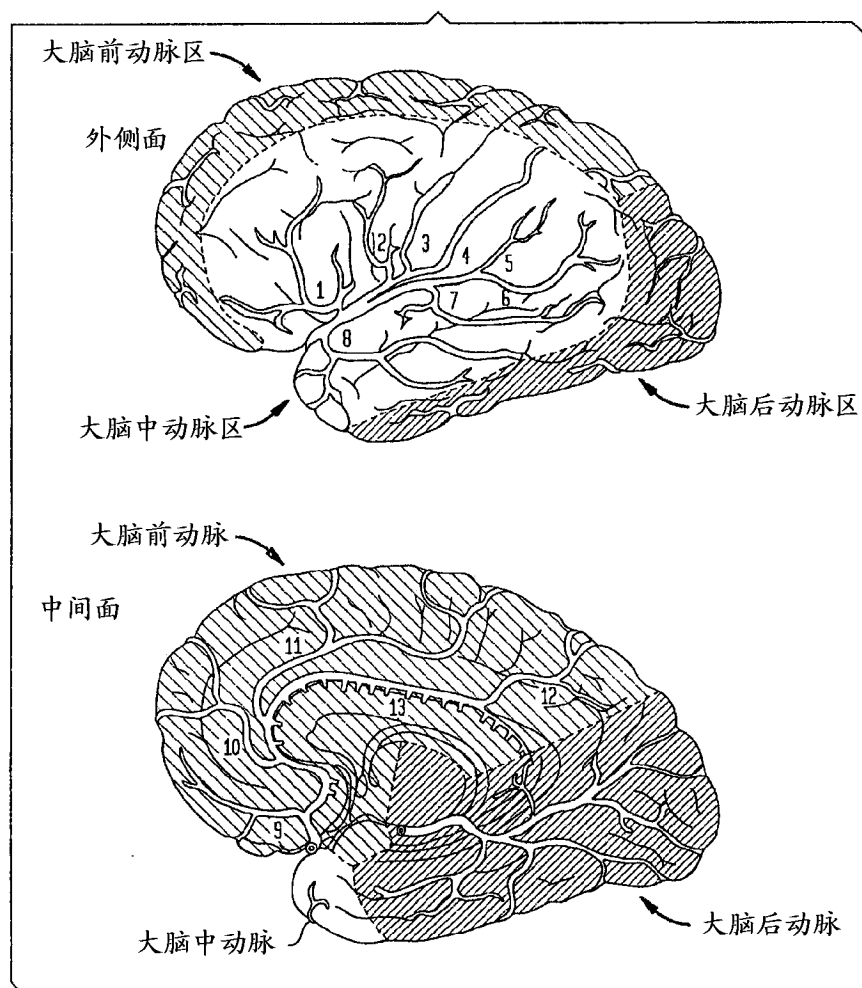


图 6

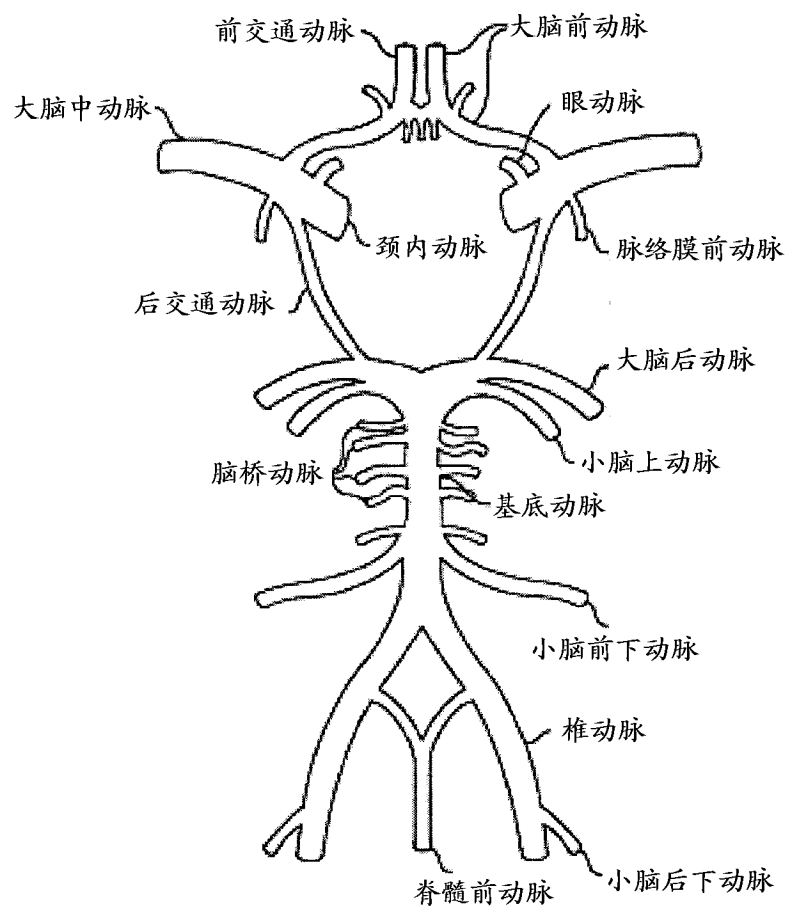


图 7

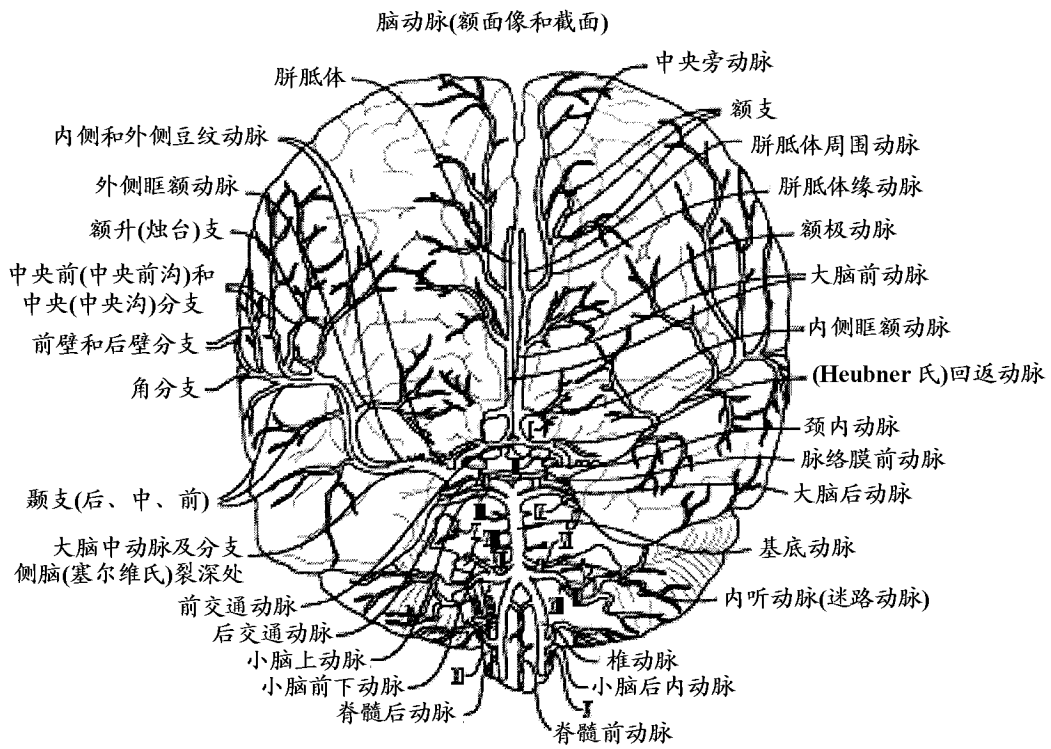


图 8

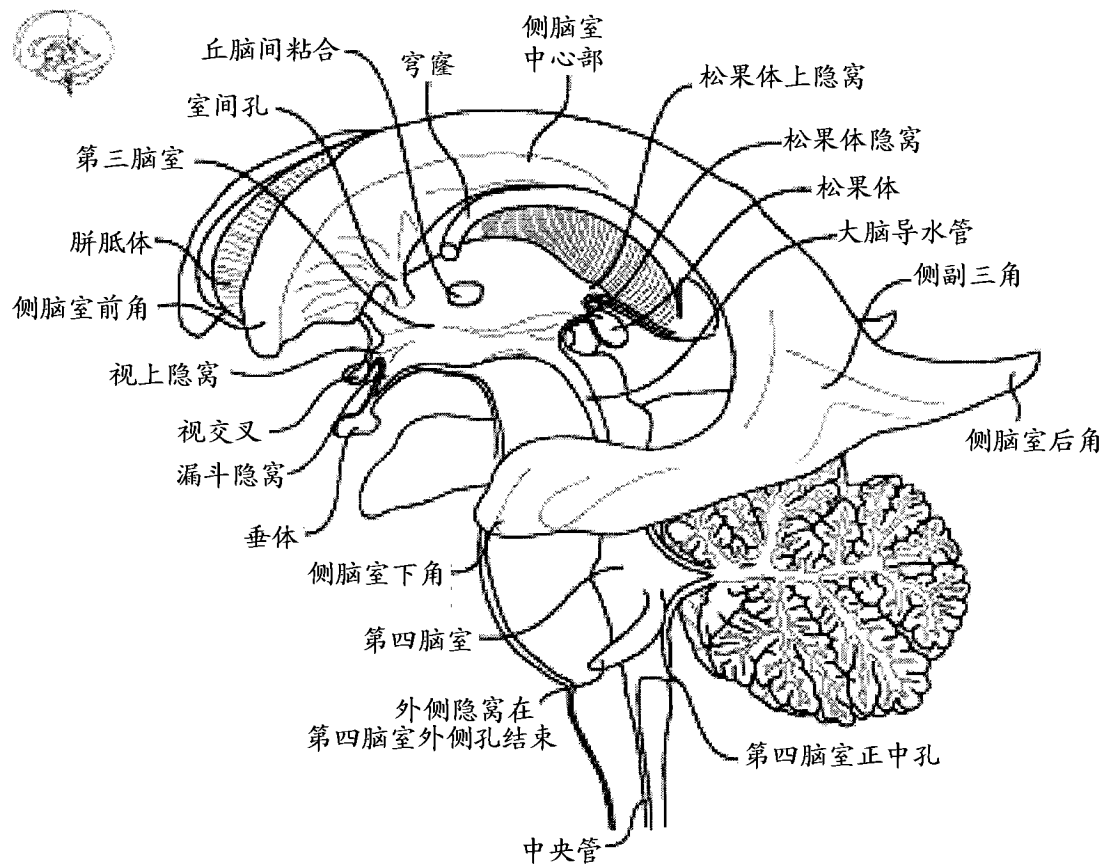


图 9

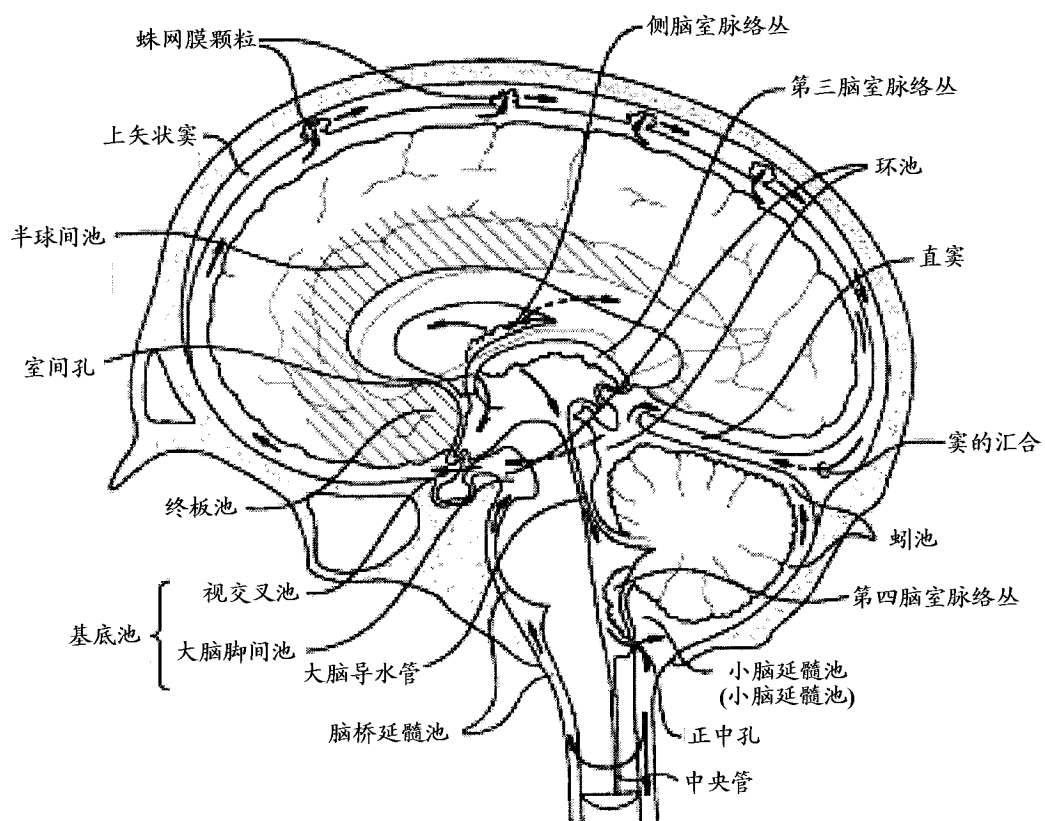


图 10

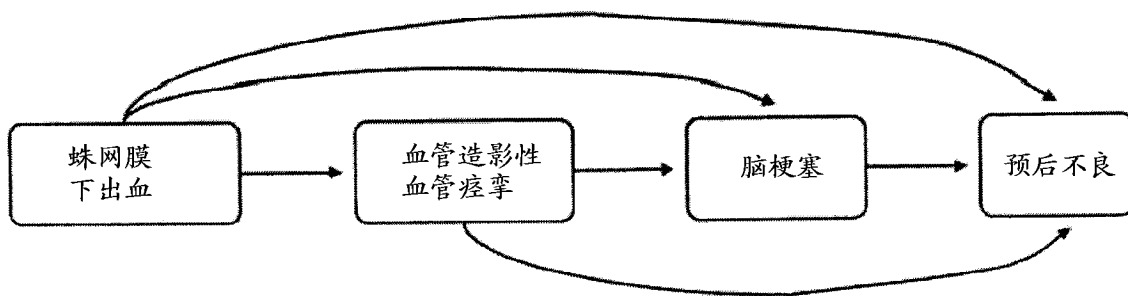


图 11A

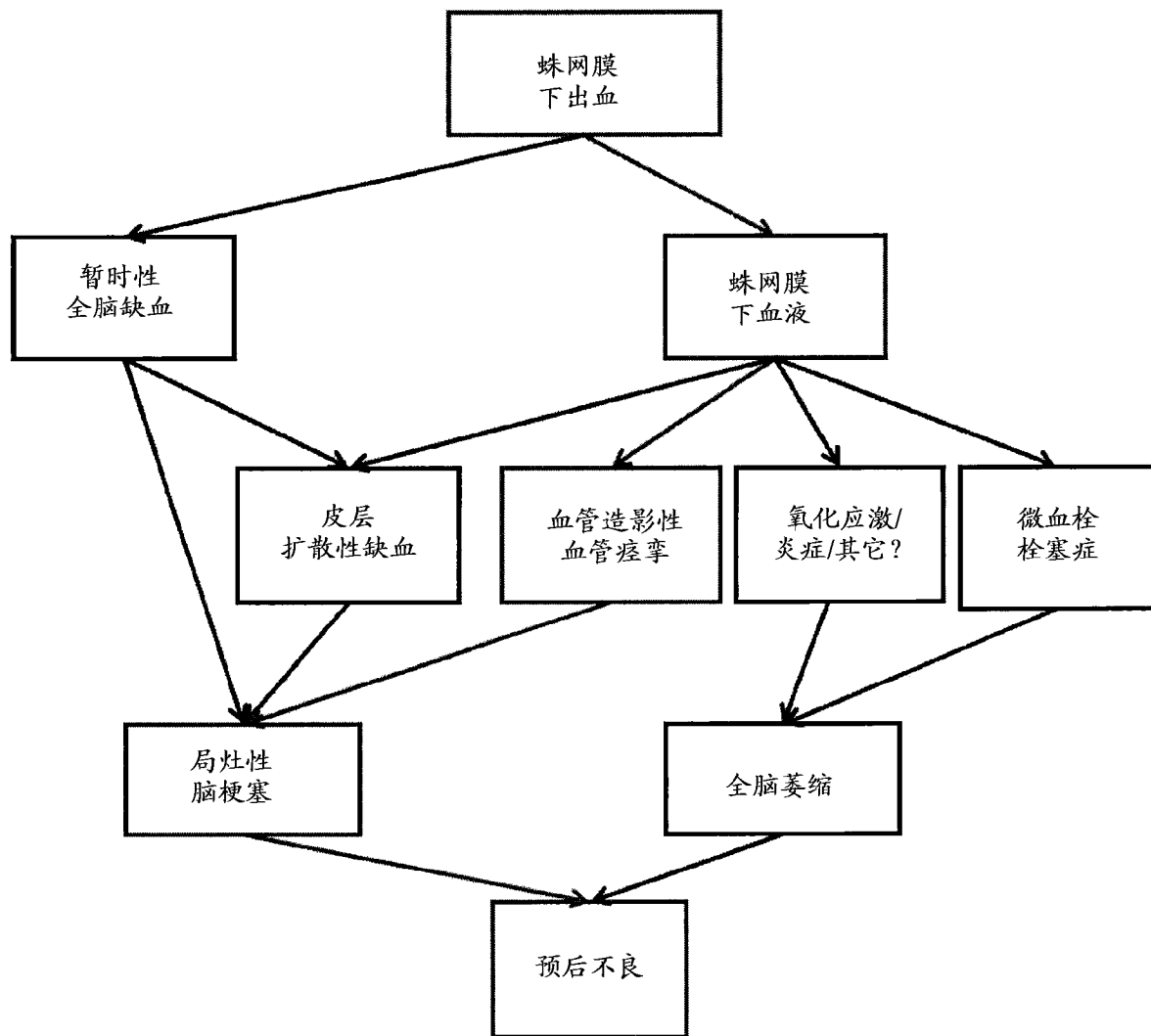


图 11B

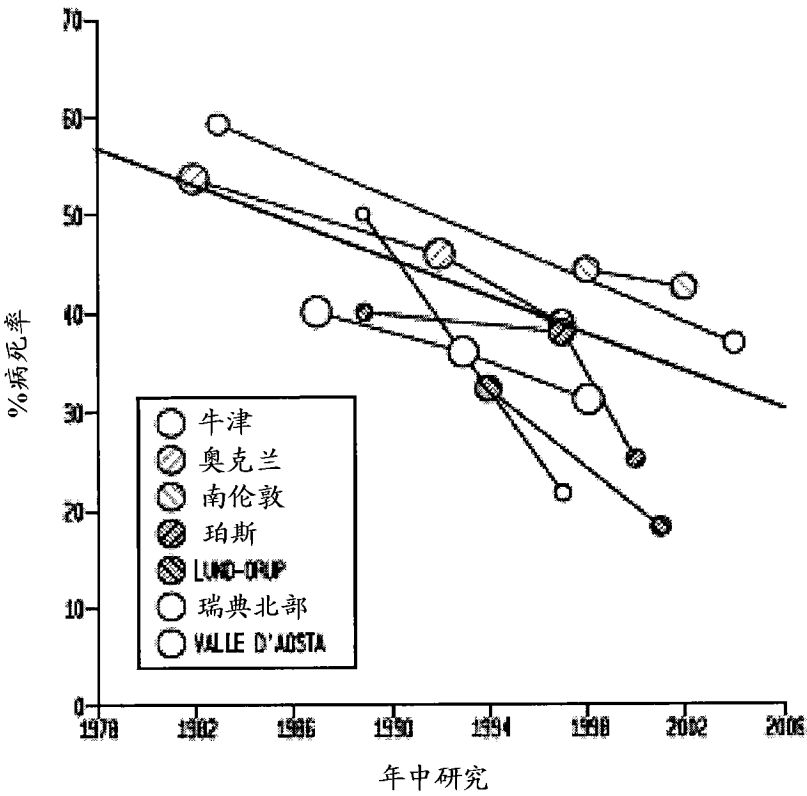


图 12

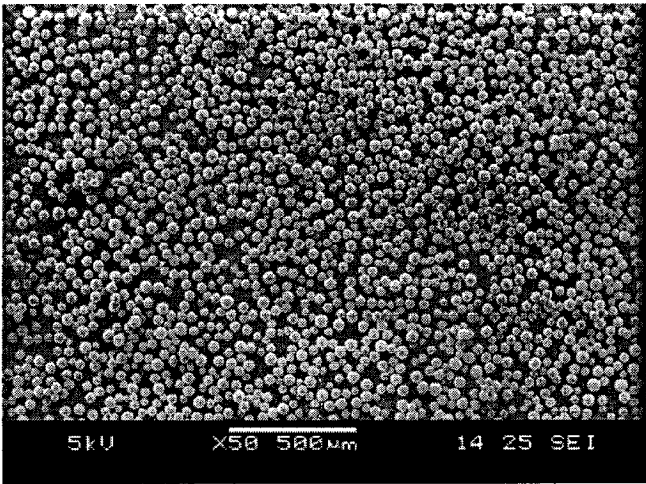


图 13

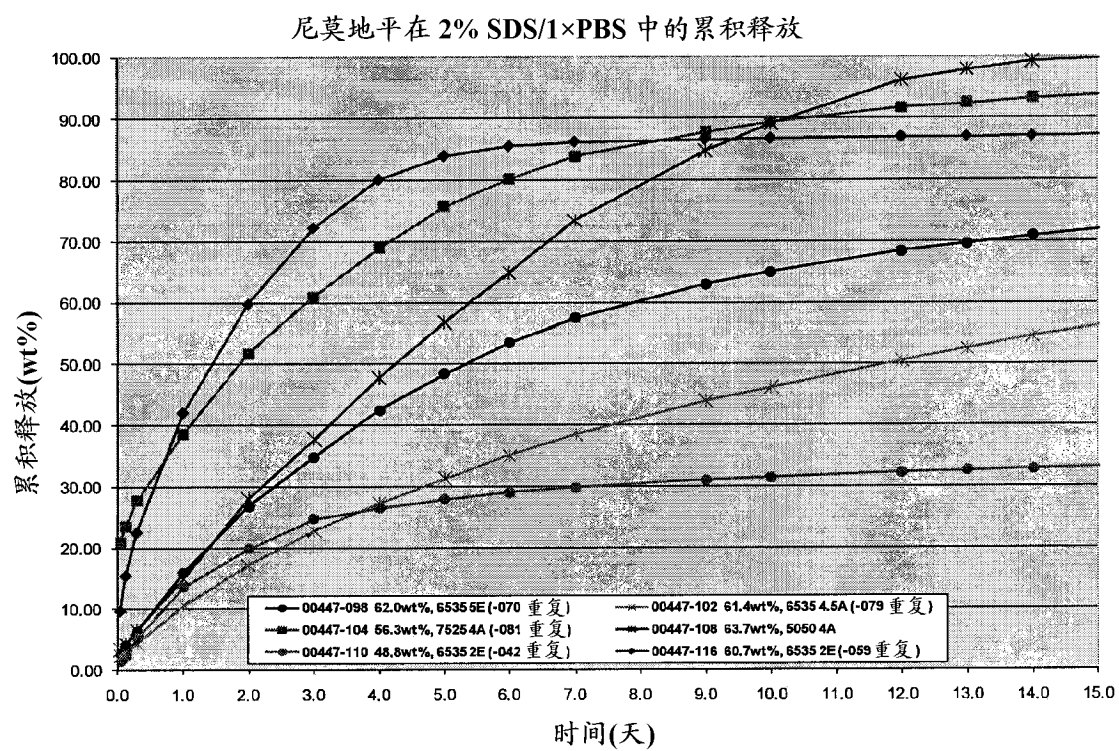


图 14

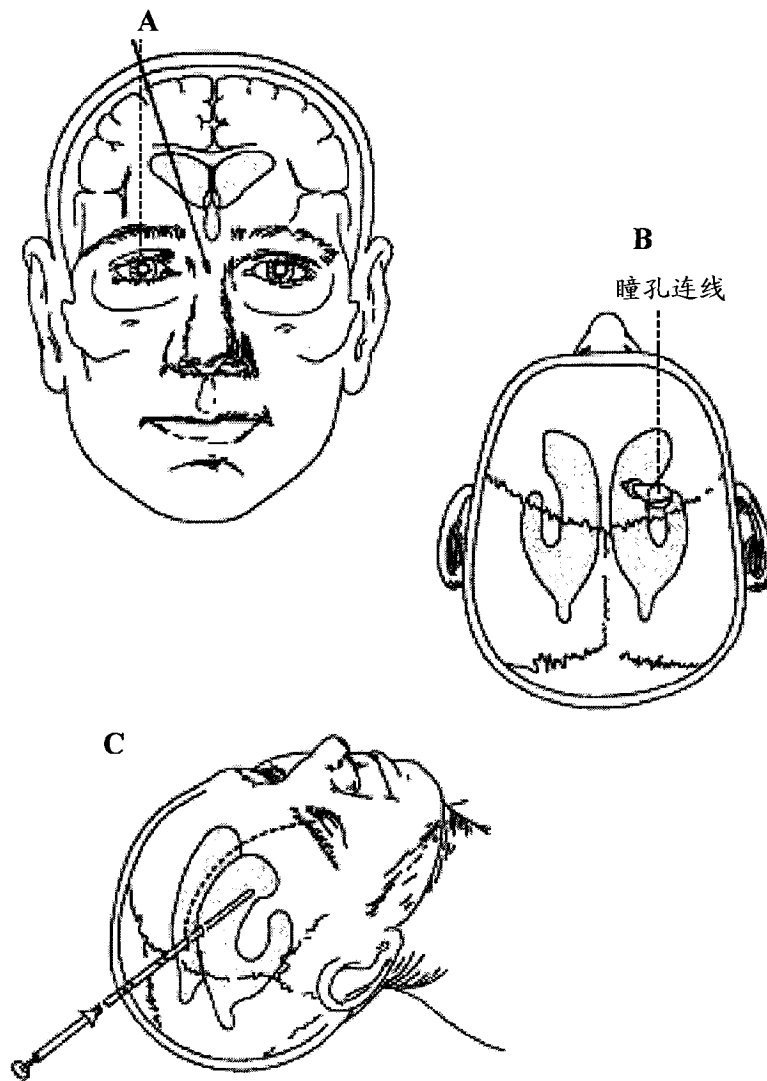


图 15

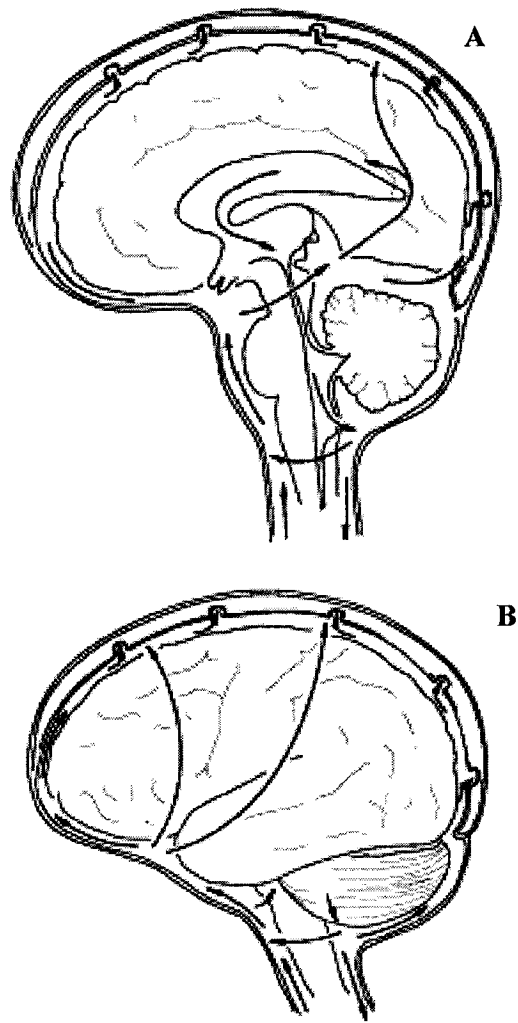


图 16

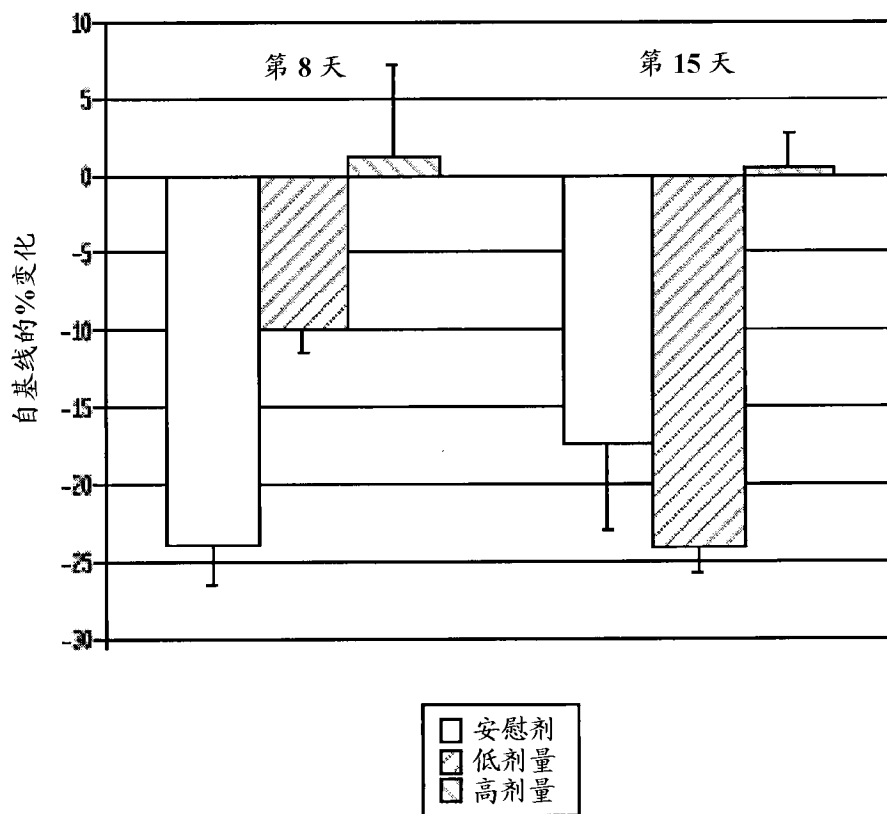


图 17

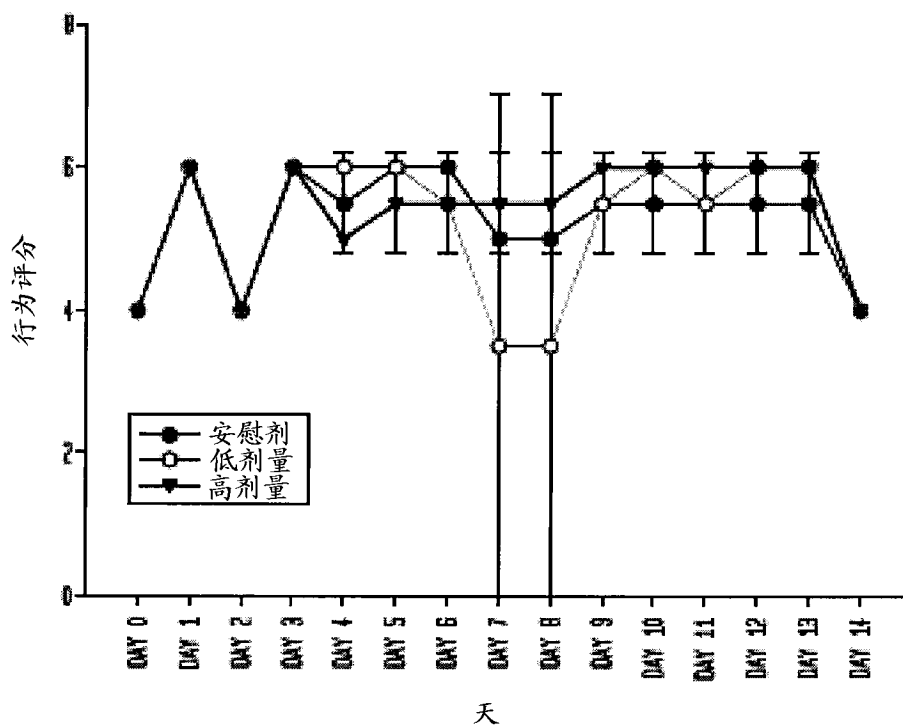


图 18

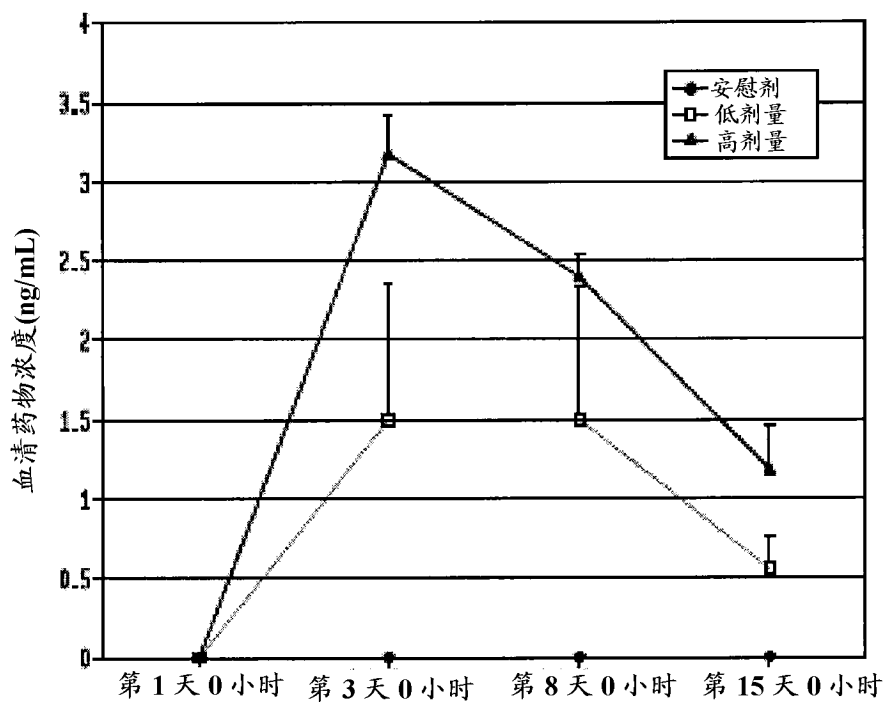


图 19

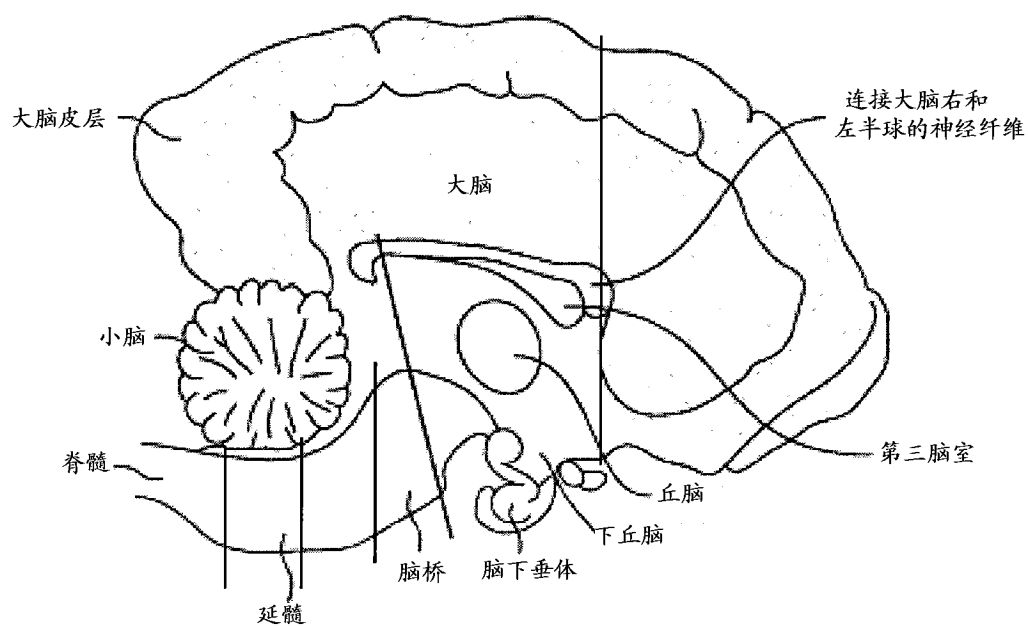


图 20

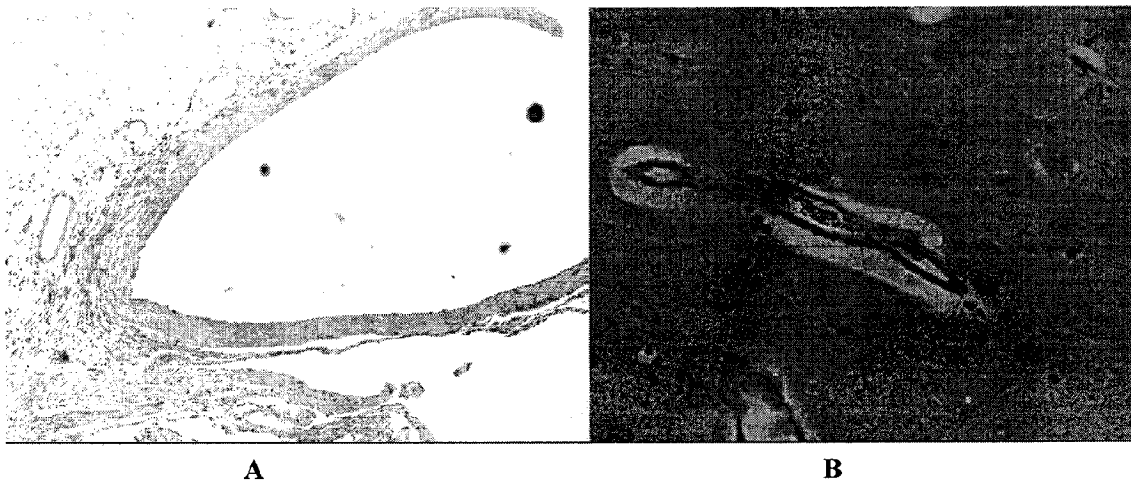


图 21

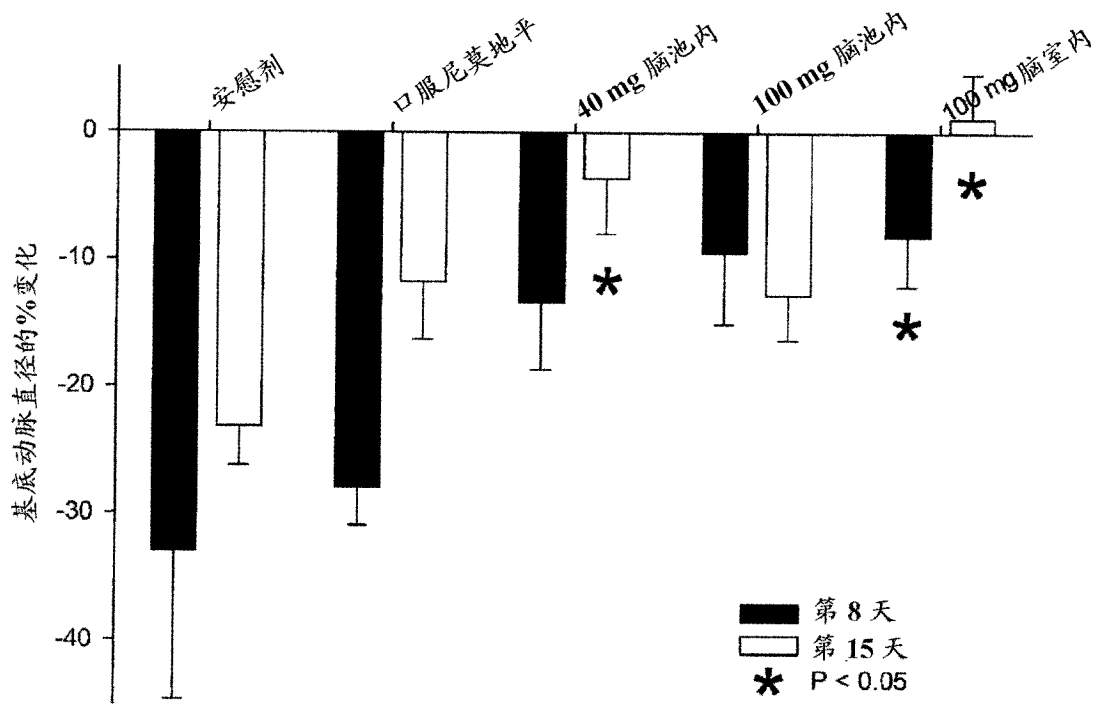


图 22

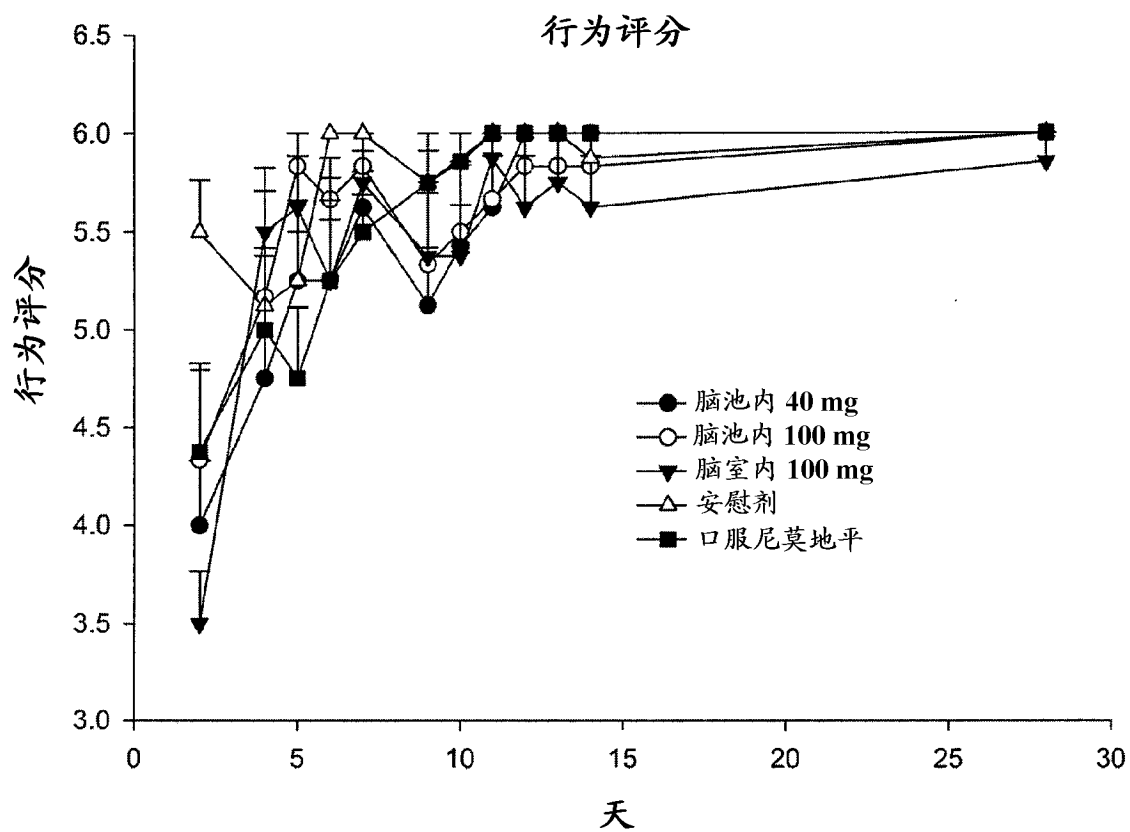


图 23

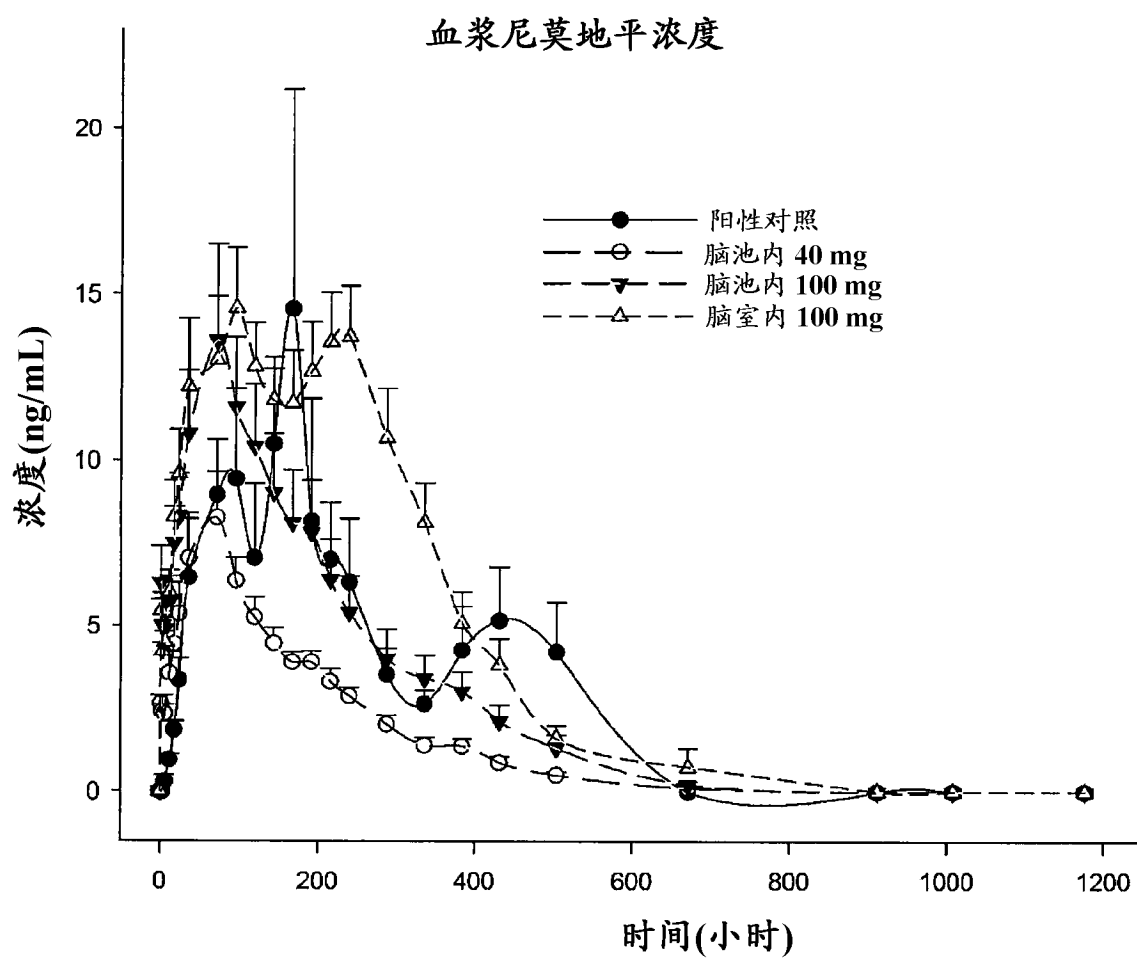


图 24

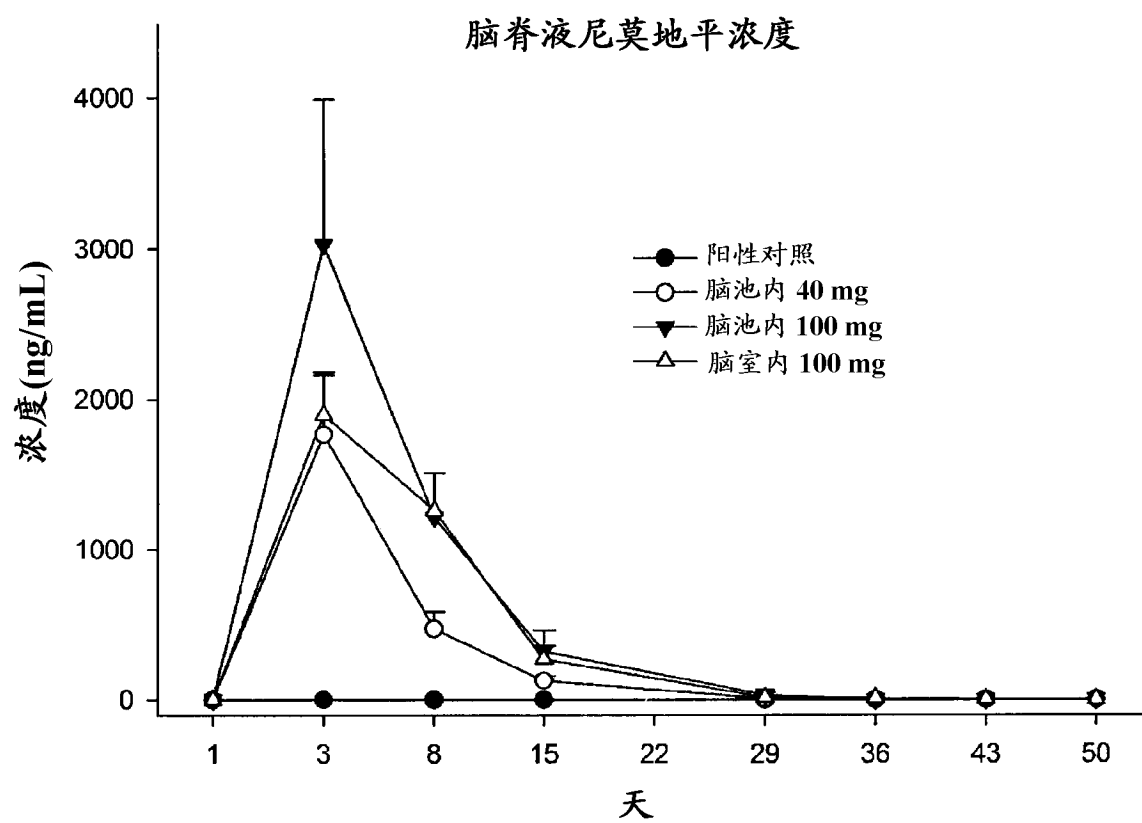


图 25

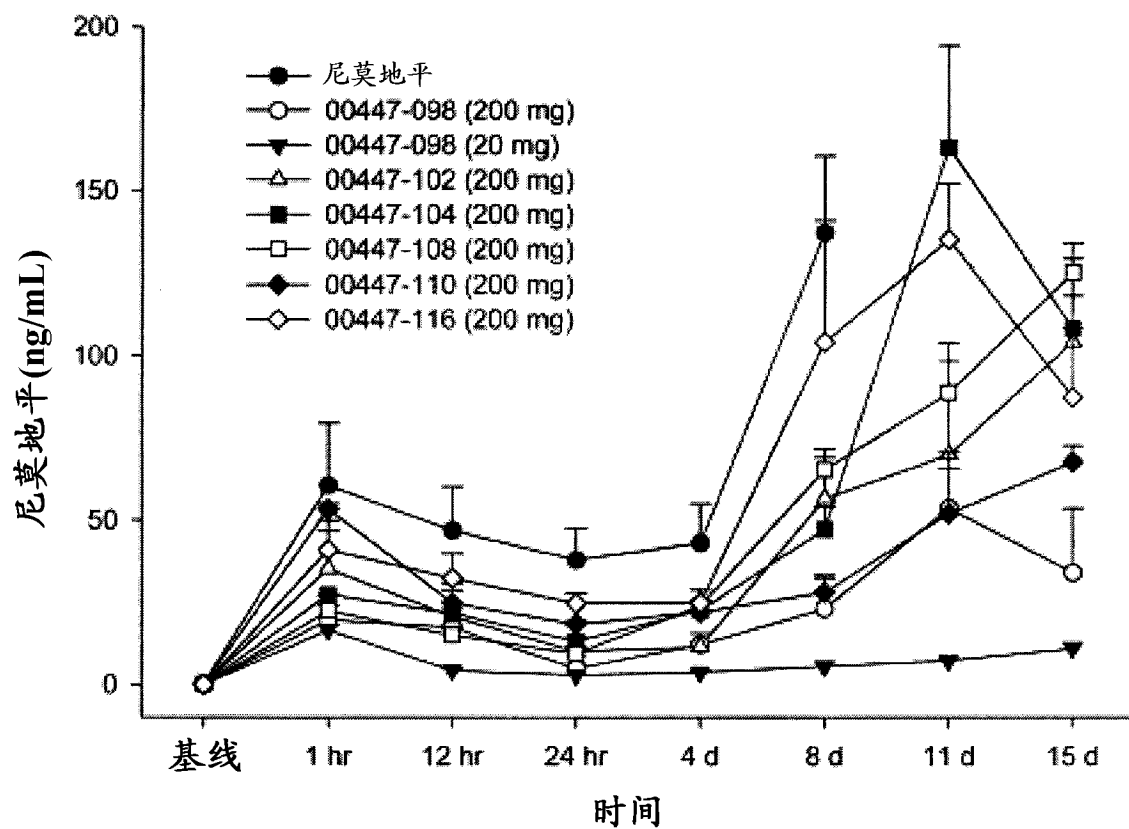


图 26

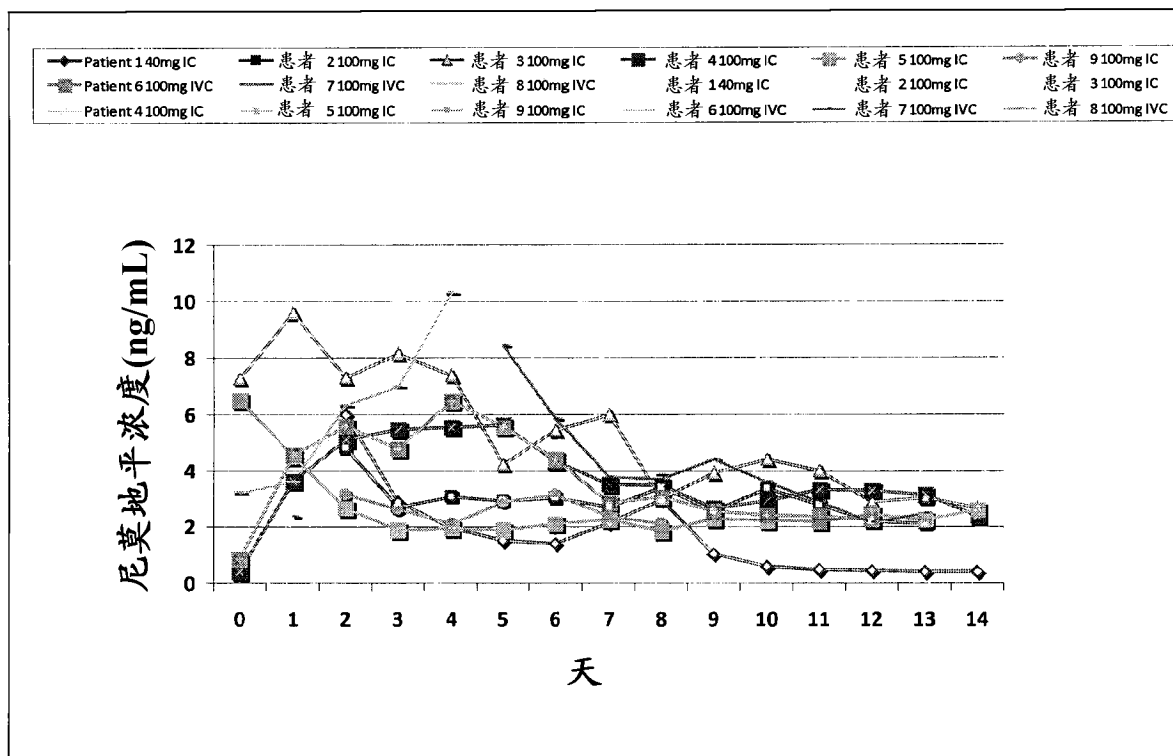


图 27

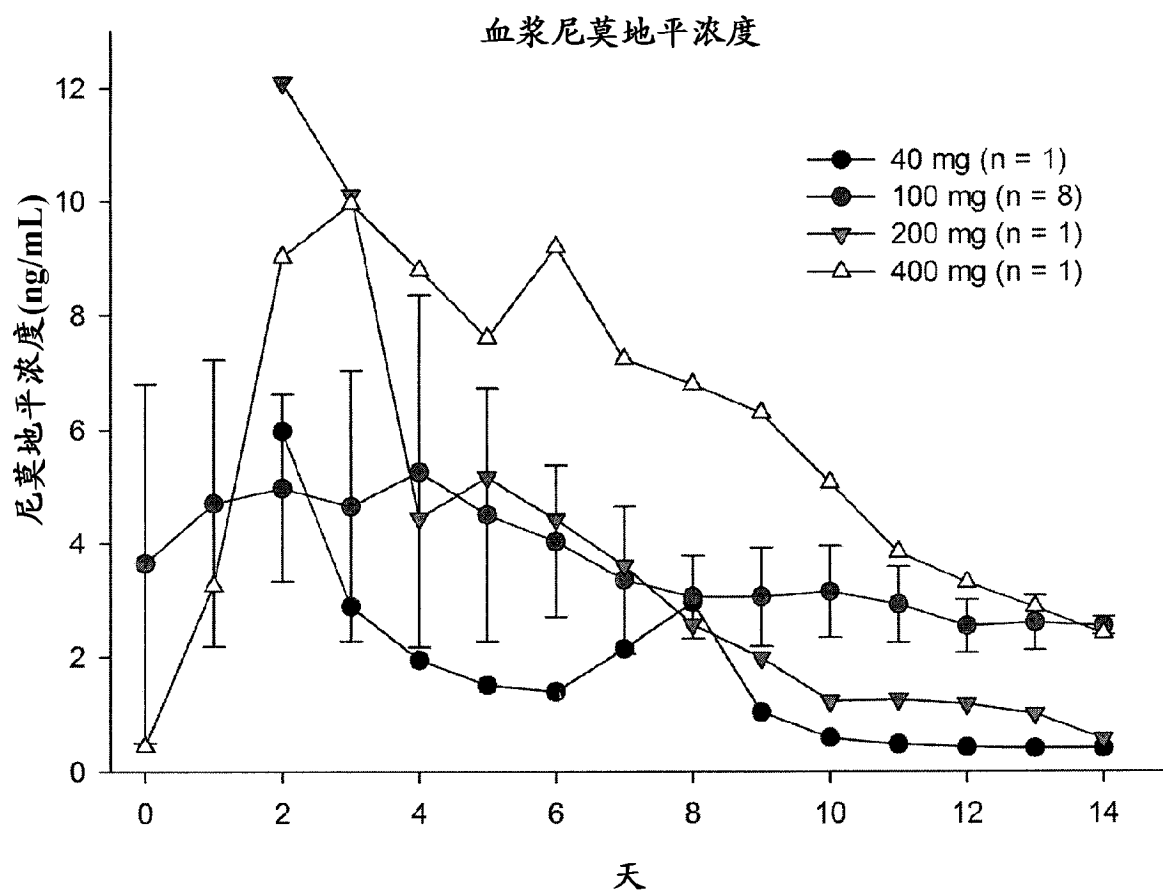


图 28