

1. 一种无菌微粒组合物在制备用于在患有创伤性蛛网膜下腔出血或自发性蛛网膜下腔出血的人主体中治疗迟发性脑缺血(DCI)的药物中的用途,所述微粒组合物包括:

(i)包括治疗量的至少一种治疗剂的微粒制剂,所述治疗剂选自由钙通道拮抗剂、内皮素(ET)受体拮抗剂和瞬时受体电位(TRP)通道拮抗剂所组成的组,和

(ii)药用载体;

其中,所述无菌微粒组合物被配制用于局部地递送到脑室;

所述微粒制剂的特征在于:

1)许多均匀大小分布的微粒,其中每个微粒均包括基质;

2)所述治疗量的治疗剂分散遍及每个微粒;

3)所述治疗剂在延长的时间段内从所述组合物逐渐释放;和

4)作为分散体,其在蛛网膜下腔中释放所述治疗剂之前,局部地递送到脑室中之后的从所述脑室中的脑脊液(CSF)到蛛网膜下腔中的脑脊液(CSF)的流动性,使得在治疗期间所述治疗剂保持在治疗范围内,而所述治疗剂的血浆浓度在治疗范围以下,从而避免了与全身性递送相关的不想要的副作用,

其中,所述治疗量对治疗发生在脑动脉中断之后的迟发性脑缺血(DCI)是有效的,所述迟发性脑缺血(DCI)归因于许多微血栓栓子的形成、皮质扩散性缺血、血管造影性血管痉挛或它们的组合。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述钙通道拮抗剂选自由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、或其组合所组成的组。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自由氨氯地平、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、或其组合所组成的组。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中,所述二氢吡啶是尼莫地平。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中,所述生物可降解聚合物选自由聚丙交酯-聚乙交酯、聚原酸酯和聚酞所组成的组。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述递送通过注射设备进行。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中,所述注射设备是针、套管、导管、或其组合。

11. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述微粒组合物有效地在所述迟发性并发症发作之前释放所述治疗量的所述治疗剂。

12. 根据权利要求1所述的用途,其中,从递送所述组合物至脑室起,所述治疗量的所述治疗剂的持续释放在范围从1天至30天的半衰期内进行。

13. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述脑室距离蛛网膜下腔中的所述脑动脉至少0.001mm。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述脑室是侧脑室、第三脑室、第四脑室、或其

组合。

15. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述微粒组合物在蛛网膜下腔中的所述脑动脉周围产生局部化的药理作用。

16. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述治疗量的所述治疗剂对增加蛛网膜下腔中的所述脑动脉的内径是有效的。

17. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述药用载体包括少于5.0%的透明质酸。

18. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述均匀大小分布在25 μm 至100 μm 之间。

19. 一种用于治疗蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根脑动脉的无菌套件,包括:

(i) 无菌注射设备;

(ii) 包括套筒和活塞的无菌第一注射器;

(iii) 包括套筒和活塞的无菌第二注射器;

(iv) 无菌母鲁尔帽;

(v) 无菌公鲁尔帽;

(vi) 无菌母注射器接头;

(vii) 用于递送至脑室中的无菌的根据权利要求1所述的微粒制剂,该微粒制剂包括治疗量的至少一种治疗剂,所述治疗剂选自钙通道拮抗剂、内皮素(ET)受体拮抗剂和瞬时受体电位(TRP)通道拮抗剂所组成的组,其中,所述治疗量对减少蛛网膜下腔中脑动脉中断的迟发性并发症是有效的;和

(viii) 无菌药学上可接受的载体。

20. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述注射设备是针、套管、导管、或其组合。

21. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。

22. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述微粒处于范围从30 μm 至100 μm 的直径。

23. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。

24. 根据权利要求23所述的套件,其中,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。

25. 根据权利要求24所述的套件,其中,所述生物可降解聚合物选自聚丙交酯-聚乙交酯、聚原酸酯和聚酐所组成的组。

26. 根据权利要求19所述的套件,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、或其组合所组成的组。

27. 根据权利要求26所述的套件,其中,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自氨氯地平、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、或其组合所组成的组。

28. 根据权利要求27所述的套件,其中,所述二氢吡啶是尼莫地平。

29. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述套件进一步包括至少两个无菌容器,其中,无菌第一容器适于容纳所述无菌微粒制剂并且无菌第二容器适于容纳无菌药用载体。

30. 根据权利要求29所述的套件,其中,所述容器是瓶子、管子、袋子、小包、垫子、或其组合。

31. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述微粒制剂预填充在第一注射器中。
32. 根据权利要求19所述的套件,其中,所述药用载体预填充在第二注射器中。
33. 根据权利要求30所述的套件,其中,所述瓶子是小瓶。
34. 根据权利要求30所述的套件,其中,所述瓶子是安瓿。
35. 一种制备根据权利要求1所述的无菌微粒组合物的方法,该方法依次包括:
- (a) 提供包括治疗量的至少一种治疗剂的无菌微粒制剂,所述治疗剂选自钙通道拮抗剂、内皮素(ET)受体拮抗剂和瞬时受体电位(TRP)通道拮抗剂所组成的组,其中,所述治疗量对减少蛛网膜下腔中脑动脉中断的迟发性并发症是有效的;
- (b) 将步骤(a)的所述无菌微粒制剂抽吸至包括第一注射器套筒、第一注射器活塞和母鲁尔帽的无菌第一注射器中,并且除去所述第一注射器内捕集的空气;
- (c) 提供无菌药学上可接受的载体;
- (d) 将步骤(c)的所述无菌药学上可接受的载体抽吸至装有公鲁尔帽的无菌第二注射器中,所述无菌第二注射器包括第二注射器套筒和第二注射器活塞;
- (e) 用无菌母注射器接头更换步骤(d)中的公鲁尔帽;
- (f) 通过步骤(e)的母注射器接头将步骤(b)的包含所述无菌微粒制剂的所述无菌第一注射器与包含步骤(c)的所述无菌药学上可接受的载体的所述无菌第二注射器连接;
- (g) 推动所述无菌第一注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药学上可接受的载体在所述无菌第二注射器套筒中混合;
- (h) 推动所述无菌第二注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药学上可接受的载体在所述无菌第一注射器套筒中混合;以及
- (i) 重复步骤(g)和(h)至少5-50次以产生用于递送至脑室中的无菌可流动的持续释放微粒组合物。
36. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。
37. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。
38. 根据权利要求37所述的方法,其中,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。
39. 根据权利要求38所述的方法,其中,所述生物可降解聚合物选自聚丙交酯-聚乙交酯、聚原酸酯和聚酞所组成的组。
40. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述治疗剂是选自由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、或其组合所组成的组的钙通道拮抗剂。
41. 根据权利要求40所述的方法,其中,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自由氨氯地平、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、或其组合所组成的组。
42. 根据权利要求41所述的方法,其中,所述二氢吡啶是尼莫地平。
43. 根据权利要求35所述的方法,其中,通过针、套管、导管、或其组合实现所述的递送至脑室中。

用于改善脑损伤后影响脑血流的结果的脑室内药物递送系统

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2011年4月5日提交的美国临时申请No.61/471,779的优先权权益,并且是2008年6月11日提交的名称为“用于预防脑血管痉挛的递送系统”的美国申请No.12/137,320的部分连续案,该美国申请要求美国临时申请No.60/976,902(2007年10月29日提交)和No.60/943,124(2007年6月11日提交)的优先权权益。这些申请的每一份的内容通过引用的方式全部并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种用于局部地递送到脑动脉以预防或降低由疾病、病症或病状、或损伤引起的蛛网膜下腔出血的不良后果的发生率或严重性的治疗剂的递送系统。

背景技术

[0004] 中枢神经系统

[0005] 中枢神经系统是双侧和基本上对称的结构,具有以下7个部分:脊髓、延髓、脑桥、小脑、中脑、间脑和大脑半球。图1显示来自Stedman's Medical Dictionary,第27版,plate7at A7(2000)的人脑侧视图。

[0006] 脊髓,中枢神经系统的最尾端部分,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且控制肢体和躯干的运动。它再细分为颈区、胸区、腰区和骶区。脊髓向前延续为由髓质、脑桥和中脑组成的脑干。脑干接收来自头部皮肤和肌肉的感觉信息并且为头部肌肉提供运动控制。它还将信息从脊髓传输至脑并且从脑传输至脊髓,并且通过网状结构调节觉醒和意识的水平。脑干含有几种细胞体集合(颅神经核)。这些集合中的一些接收来自头部皮肤和肌肉的信息;其他控制面部、颈部和眼部肌肉的运动输出。还有其他集合专用于来自特殊感觉:听觉、平衡感和味觉的信息。(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0007] 延髓,直接位于脊髓前部,包括负责重要自主功能(如消化、呼吸和心率控制)的几个中心(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0008] 脑桥,位于髓质前部,将关于运动的信息从大脑半球传输至小脑(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0009] 小脑位于脑桥之后并且通过称作脚的几个主要纤维束与脑干连接。小脑调节运动的力量和范围,并且参与运动技巧的学习。它还对学习和认知有贡献(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0010] 中脑,位于脑桥前部,控制许多感觉功能和运动功能,包括眼部运动和视反射和听觉反射的协调(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0011] 间脑位于中脑前部并且含有两个结构。一个结构,丘脑,处理从中枢神经系统的其余部分抵达大脑皮层的大部分信息并且参与其他功能,包括运动控制、自主功能和认知。另一个结构,下丘脑,调节自主功能、内分泌功能和内脏功能(Kandel,E.等人,Principles of

Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0012] 大脑半球由高度褶皱的外层(大脑皮层)和深埋的灰质结构——参与调节运动性能的基底神经节;参与学习和记忆储存各方面的海马;和协调情绪状态的自主反应和内分泌反应的杏仁核组成(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0013] 大脑皮层分成4个叶:额叶、顶叶、颞叶和枕叶。大脑半球的表面含有许多凹槽或沟槽,称作裂隙和沟。位于这些凹槽之间的脑部分称作脑回或回(gyri)。大脑外侧裂隙(西尔维厄斯裂隙)将颞叶与额叶分开。中央沟(Rolandic sulcus)将额叶与顶叶分开(Kandel,E.等人,Principles of Neural Science,第4版,第8页,2000)。

[0014] 1. 脑的脑膜

[0015] 脑膜,包围和保护脑及脊髓的三层不同结缔组织膜,命名为(从外层至内层)硬膜、蛛网膜和软膜。图2示出了人脑的图示性矢状面(J.G.Chusid,Correlative Neuroanatomy& Functional Neurology,第18版,第46页,1982)。图3是覆盖脑的这3个脑膜层的横截面图(Haines,D.E.,Anatomical Record230:3-21,1991)。硬膜向内发送四个突起,所述突起将颅腔分成一系列自由交通的间室并且为脑的不同部分进一步提供保护。

[0016] 1.1. 硬膜

[0017] 硬膜是覆盖脑和脊髓的致密纤维结构。它具有内脑膜层和外骨膜层或骨内膜层。在脑上的硬膜层总体上是融合的,除了它们分开以为静脉窦提供腔隙的地方和内层在脑部分之间形成间隔的地方之外。外层牢固地附着至颅骨的内表面并且将血管状和纤维状延长部分送至骨本身中。在枕大孔(头盖骨基部中形成从颅腔至脊髓腔的通道的大开口)的边缘周围,它紧密粘附于骨,并且与硬脊膜无间断。

[0018] 硬脑膜由排列于扁平层中的成纤维细胞、丰富的胞外胶原蛋白和少量弹性纤维组成,所述扁平层由腔隙空间和血管不完全地分割成紧密连接在一起的两个层:内层(脑膜层)和外层(骨内膜层),在某些情况下例外,在这些情况下它们分开以形成用于静脉血通过的窦或形成脑部分之间的隔膜。硬膜的外表面是粗糙的和原纤维化的(由纤维组成),并且紧密地附着至骨的内表面,粘附作用在颅缝(头颅或颅部的各骨之间的不动关节)对面是最明显的。骨内膜层是颅骨的内骨膜,并且含有供应它们的血管。脑膜层在其内表面上衬有一层独特的修长扁平的成纤维细胞,它们已经被称作硬脑膜边缘层细胞。在这个层中不存在胶原蛋白并且细胞不由细胞连接进行连接。它们经常被填充有无定形非丝状物质的胞外空间分开。脑膜层进一步包含两个层:致密层和疏松层;前者通常含有紧密的纤维组织和少许血管,但是后者含有一些血管。

[0019] 突入颅腔的硬脑膜突起通过该膜的内(或脑膜)层的再重复形成。这些突起包括:(1)大脑镰、(2)小脑幕、(3)小脑镰和(4)鞍膈。

[0020] 大脑镰是一个具有镰刀样形状的坚固弧形突起,该突起在大脑半球之间的纵裂隙垂直下降。它在前部狭窄,在这里它与筛骨(在颅基部和鼻根处的骨)在鸡冠(筛骨的三角形中线突起)处连接;并且在后部宽阔,在这里它与小脑的上表面(覆盖小脑上表面的弧形硬膜折叠)连接。它的上边缘是凸出的,并且与颅骨的内表面在中线连接,如枕内隆凸那样尽可能靠后;它含有上矢状窦。其下缘是游离和凹陷的,并且含有下矢状窦。

[0021] 小脑幕是一个弧形层,在中部升高并且向周边往下倾斜。它覆盖小脑的上表面并

且支撑脑的枕叶。其前缘是游离和凹陷的,并且结合大椭圆形开口(幕切迹)用于大脑脚(在中线的每一侧上在中脑腹面方纵向通过的大脑皮层神经纤维束)以及下行感觉纤维和自主纤维和其他纤维束的通过。小脑幕由其凸出缘在后方连附至枕骨内表面上的横嵴,并且在那里围绕横窦;并且在前方连附至任何一侧上颞骨岩部的上角,围绕岩上窦。在颞骨岩部的顶点,游离缘和附着缘吻合,并且彼此交叉,向前延续以分别固定至前床突和后床突。大脑镰的后缘连附至其上表面的中线。直窦位于大脑镰和小脑幕的交界处。

[0022] 小脑镰是硬膜的分隔两个小脑半球的小三角形突起。它的基础在上方连附至该幕的下部和背部;并且其后缘连附至枕骨内表面上的垂直嵴下部分裂。随着它下降,小脑镰有时分裂成两个较小折叠,它们在枕大孔的侧面上消失。

[0023] 鞍膈是一个小的圆形水平折叠,其在蝶鞍(在头盖骨的蝶骨的上表面上、位于颅中窝内并且将颅中窝分成两半的鞍样隆凸)中覆盖并且几乎完全覆盖脑垂体(脑下垂体);尺寸可变的中央开口透过漏斗(将脑垂体连接至脑基部的下丘脑的漏斗形延长部分)。

[0024] 硬膜的动脉是众多的。前和后筛骨动脉及颈内动脉的脑膜支和来自脑膜中动脉的分支供应颅前窝的硬膜。颌内动脉的脑膜中动脉和附属动脉;来自咽升动脉的经破裂孔进入颅骨的分支;来自颈内动脉的分支和来自泪腺动脉的返支供应颅中窝的硬膜。来自枕动脉的脑膜支,一条经颈静脉孔进入颅骨并且另一条经乳突孔进入颅骨;来自椎动脉的脑膜后动脉;来自咽升动脉的经颈静脉孔和舌下神经管进入颅骨的脑膜不定支;和来自脑膜中动脉的分支供应颅后窝的硬膜。

[0025] 使来自硬颅脑膜的血液返回的静脉与板障静脉吻合或止于多个窦中。许多脑膜静脉不直接开口通到窦中,但是通过一系列壶腹(称作静脉陷窝)间接地开放。这些壶腹存在于上矢状窦的任何一侧上,尤其接近其中央部分,并且经常被蛛网膜颗粒套叠;它们也存在于横窦和直窦附近。它们与下方的脑静脉交通并且还与板障静脉和导静脉交通。

[0026] 硬颅脑膜神经是源自三叉神经节、舌咽神经节、迷走神经神经节、第二及第三脊神经节、蝶腭骨神经节、耳神经节和颈上神经节的纤丝(filament)并且提供无髓鞘和有髓鞘的感觉纤维和自主纤维。

[0027] 1.2. 蛛网膜

[0028] 中脑膜层(蛛网膜)是位于软膜和硬膜之间的纤细的无血管膜。它通过硬膜下腔与上方的硬膜分隔并且通过含有脑脊液的蛛网膜下腔与下方的软膜分隔。

[0029] 蛛网膜由低立方间皮(low cuboidal mesothelium)的外细胞层组成。存在可变厚度的间隙,该间隙填充有脑脊液并且被小梁和由胶原蛋白纤维和类似于成纤维细胞的细胞组成的膜横穿。内层和小梁被或多或少地低类型的立方间皮覆盖,这种立方间皮在有些地方平化成铺路石型(pavement type)并且在深内层上与软膜的细胞混合。蛛网膜还含有源自三叉神经、面神经和颅副神经的运动根中的神经丛。

[0030] 蛛网膜的颅部分(脑蛛网膜)松散地包围脑,并且不伸入脑回(脑表面上升起的折叠或高地)之间的沟(脑表面上的凹陷或裂隙)中,也不伸入裂隙中,除纵裂隙和几个其他较大的沟和裂隙之外。在脑的上表面上,蛛网膜是薄且透明的;在基部,它较厚。它朝向脑的中央部分时略微不透明,在此处,它在脑桥之前的两个颞叶之间延伸,从而在脑桥和脑之间留下相当大的腔隙。

[0031] 蛛网膜围绕颅神经和脊神经,并且将它们包围在宽松的鞘内直至它们的端头离开

颅骨。

[0032] 蛛网膜下腔

[0033] 蛛网膜下腔(subarachnoid cavity)或蛛网膜下腔(subarachnoid space),作为蛛网膜外细胞层和软膜之间的腔隙,被由纤细的结缔组织小梁和其中含有脑脊液的互通过道组成的组织占据。这种腔体在脑半球的表面上是小的;在每个回的顶端上,软膜和蛛网膜紧密接触,但是三角形腔隙留在脑回之间的存在蛛网膜下小梁组织的沟中,因为软膜深入该沟中,而蛛网膜在脑回之间桥接这些三角形腔隙。在脑基部的某些部分,蛛网膜由宽间隙与软膜分隔,这些宽间隙彼此自由交通并且命名为蛛网膜下池;这些池中的蛛网膜下组织是较不丰富的。

[0034] 蛛网膜下池(cisternae subarachnoidales)

[0035] 小脑延髓池(小脑延髓池(cisterna magna))在矢状切面上是三角形的,并且因跨越延髓和小脑半球下表面之间的腔隙的蛛网膜产生;它在枕大孔的水平处与脊髓的蛛网膜下腔衔接。

[0036] 桥池是在脑桥腹面上的巨大腔隙。它含有基底动脉,并且在脑桥后与脊髓的蛛网膜下腔衔接,并且与小脑延髓池衔接;在脑桥前,它与脚间池衔接。

[0037] 脚间池(基底池)是其中蛛网膜跨越两个颞叶延伸的宽阔腔体。它包围大脑脚和脚间窝中所含的结构,并且含有Willis动脉环。在前部,脚间池向前延伸穿过视交叉,形成交叉池,并且直到胼胝体的上表面上。蛛网膜紧邻大脑镰游离缘下方伸展横跨一个大脑半球至另一个大脑半球,并且因此留下其中含有大脑前动脉的腔隙。大脑外侧窝池在任一个颞叶的前方由跨越外侧裂隙的蛛网膜形成。这个腔体含有大脑中动脉。大脑大静脉池占据胼胝体压部和小脑上表面之间的间距;它在第三脑室的脉络膜组织层之间延伸并且含有大脑大静脉。

[0038] 蛛网膜下腔与脑的总室腔通过3个开口交通;一个开口(马让迪孔)处于第四脑室的室顶下部处的中线内;其他两个(卢施卡孔)在这个脑室的侧隐窝末端处,在舌咽神经的上根之后。

[0039] 蛛网膜绒毛是软膜蛛网膜的簇集延长部分,其穿过硬膜的脑膜层凸出并且具有薄的界膜。由穿透硬膜静脉窦并且引起脑脊液转移至静脉系统的众多蛛网膜绒毛组成的软膜蛛网膜的簇集延长部分称作蛛网膜颗粒。

[0040] 蛛网膜绒毛代表硬膜被蛛网膜侵入,因此蛛网膜间皮细胞在大硬膜窦的血管内皮正下方存在。每个绒毛由以下部分组成:(1)在内部是蛛网膜下腔组织的核芯,其经狭蒂与总蛛网膜下腔组织的网状组织衔接,绒毛通过所述狭蒂连附至蛛网膜;(2)在这种组织周围是界定和包围蛛网膜下腔组织的蛛网膜层;(3)在这个蛛网膜层外是变薄的陷窝壁,它由潜在腔隙与蛛网膜分隔,所述潜在腔隙对应于并且衔接于潜在的硬膜下腔;和(4)如果绒毛突入矢状窦中,它将被明显变薄的窦壁覆盖,窦壁可以仅由内皮组成。注射入蛛网膜下腔的流体将进入这些绒毛。这种流体从绒毛进入这些绒毛突入的静脉窦中。

[0041] 1.3. 软膜

[0042] 软膜是施加至脑和脊髓表面的薄的结缔组织膜。供应脑的血管经软膜进入脑中。软膜在马让迪孔和两个卢施卡孔处不存在并且在全部血管进入或离开神经系统时被它们穿过并且因此认为是不完整的膜。在血管周隙中,软膜表面上作为该腔隙的外表面的间皮

衬层进入;与外部相隔可变的距离,这些细胞变得不可识别并且明显地缺少,被神经胶质单元替换。血管周隙的内壁通常似乎由间皮细胞覆盖一定距离,反映为当这些血管通道横穿蛛网膜下腔时来自这些血管通道的蛛网膜覆盖层的血管。

[0043] 软颅脑膜(软脑膜(pia mater encephali);脑软膜(pia of the brain))覆盖脑的整个表面,深入大脑回和小脑层之间,并且套叠以形成第三脑室的脉络膜组织和侧脑室及第三脑室的脉络丛。当软颅脑膜在第四脑室的室顶上通过时,它形成第四脑室的脉络膜组织和脉络丛。在小脑上,该膜更纤细;来自其深表面的血管较短,并且其与皮层的关系不是这样密切。

[0044] 软膜形成颅神经的鞘。

[0045] 2. 脑的循环

[0046] 图4、5、6和7示出了脑血管的示意图。每个大脑半球由一根颈内动脉供给,该颈内动脉起于颌角下的颈总动脉,经颈动脉孔进入颅,穿过海绵窦(分出眼动脉),进入硬膜并分叉为大脑前动脉和大脑中动脉。大脑前动脉的大的表面分支供给下额叶的皮质和白质、额叶和顶叶的内侧表面以及胼胝体前部。较小的穿透性分支供给更深的大脑和间脑,包括边缘结构、尾状头部、以及内囊前肢。脑中动脉的大的表面分支供给半球的凸面的大部分皮质和白质,包括额叶、顶叶、颞叶、枕叶和脑岛。较小的穿透性分支供给深层的白质和诸如内囊后肢、核、外侧苍白球和尾状体等间脑结构。在颈内动脉从海绵窦穿出后,它还分出脉络膜前动脉,其供给前部海马,并在尾部水平处供给内囊后肢。每根椎动脉起于锁骨下动脉,经枕骨大孔进入颅骨,并分出脊髓前动脉和小脑后下动脉。椎动脉在脑桥和延髓接合处结合以形成基底动脉,基底动脉在脑桥水平处分支为小脑下前动脉和内听动脉,并在中脑处分支为上小脑动脉。基底动脉随后分叉为两根脑后动脉。脑后动脉的大的表面分支供给下颞叶和内枕叶以及胼胝体后部;这些动脉的较小的穿透性分支供给包括丘脑和丘脑底核在内的间脑结构以及部分中脑(参见Principles of Neural Sciences,第二版, Eric R. Kandel和James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., 纽约, 第854-56页(1985))。

[0047] 当部分血流供给受损时,血管之间的互连(吻合)为脑部提供保护。吻合是当部分血流供给受损时保护脑部的血管之间的互连。在Willis环处,两根大脑前动脉通过前交通动脉连接,以及脑后动脉通过后交通动脉与颈内动脉相连。其他重要的吻合包括眼动脉和颈外动脉分支之间经眼眶连接,以及脑部表面大脑中、前和后动脉分支之间的连接(Principles of Neural Sciences,第二版, Eric R. Kandel和James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., 纽约, 第854-56页(1985))。

[0048] 在脑基部的Willis环是脑的主要动脉吻合干。血液主要经脊动脉和颈内动脉抵达它(见图4);吻合在大脑半球上的Willis环各动脉分支之间并且借助颅外动脉出现,这些颅外动脉经多个孔穿透颅骨。

[0049] Willis环由颈内动脉、基底动脉、大脑前动脉、前交通动脉、大脑后动脉和后交通动脉之间的吻合形成。颈内动脉止于大脑前动脉和大脑中动脉内。接近其终点,颈内动脉产生后交通动脉,它在尾部接合大脑后动脉。大脑前动脉经前交通动脉连接。

[0050] 2.1. 脑动脉

[0051] 抵达大脑皮层的血液供应主要借助大脑前动脉、大脑中动脉和大脑后动脉的皮层

支,所述皮层支抵达软膜中的皮层。图5示出了大脑皮层的动脉供应的示意图,其中,1是眶额动脉;2是中央前动脉;3是中央动脉;4是顶骨前动脉;5是顶骨后动脉;6是内眦动脉;7是颞后动脉;8是颞前动脉;9是眶动脉;10是额极动脉;11是胼胝体缘动脉;12是额后内动脉;13是胼周动脉。(Correlative Neuroanatomy&Functional Neurology,第18版,第50页,1982)。

[0052] 每个大脑半球的外侧面主要由大脑中动脉供应。大脑半球的内侧面和下面供应主要由大脑前动脉和大脑后动脉供应。

[0053] 大脑中动脉(颈内动脉的末端分支)进入大脑侧裂隙并且分裂成相邻额叶、颞叶、顶叶和枕叶的皮层支。穿透性小动脉(豆纹动脉)源自大脑中动脉的基部以供应内囊结构和相邻结构。

[0054] 大脑前动脉从其来自颈内动脉的起点内侧地延伸入大脑纵裂隙中至胼胝体膝,在此处它后转接近于胼胝体。它产生沿内侧额叶和顶叶的内侧面抵达这些脑叶和抵达相邻皮层的分支。

[0055] 大脑后动脉在其前端通常在中脑水平处源自基底动脉,围绕大脑脚背向弯曲,并且将分支发送至颞叶的内侧面和下面并至内侧枕叶。分支包括至后丘脑和底丘脑的距动脉和穿孔分支。

[0056] 基底动脉由椎动脉的交界形成。它经旁正中短支、短旋支和长旋支供应上脑干。

[0057] 中脑由基底动脉、大脑后动脉和小脑上动脉供应。脑桥由基底动脉、小脑前动脉、小脑下动脉和小脑上动脉供应。延髓由椎动脉、脊髓前动脉、脊髓后动脉、小脑后下动脉和基底动脉供应。小脑由小脑动脉(小脑上动脉、小脑前下动脉和小脑后下动脉)供应。

[0058] 第三脑室和侧脑室的脉络丛由颈内动脉的和大脑后动脉的分支供应。第四脑室的脉络丛由小脑后下动脉供应。

[0059] 来自脑的静脉流出主要是进入硬膜窦(位于硬膜坚固结构内部的血管通道)中。硬膜窦不合瓣膜并且对于大部分而言,在形状上为三角形。上矢状窦位于大脑镰中。

[0060] 人脑仅占身体总重量的约2%,但它接收约15%的心输出量,并且其氧消耗量约为全身氧消耗量的20%。这些数值表明脑的高新陈代谢速度和氧需求由每单位脑重相应的高血流速度来代偿。脑血液循环由颈内动脉和椎动脉供给。流向脑的总的血液流量约为750-1000毫升/分钟;其中约350毫升的流量流过每根颈内动脉,以及约100-200毫升流量流过椎基底系统。静脉流出物通过颈内静脉和脊椎静脉排出。

[0061] 本文所用的术语“脑卒中”或“脑血管意外”是指由涉及血管的疾病导致的通常局造性且急性的神经学症状和体征。脑卒中可以是闭塞性的(由于血管闭合)或出血性的(由于血管出血)。本文所用的术语“缺血”是指当阻力血管的自动调整性扩张不能代偿血管异常狭窄(缩窄)的远端减少的灌注压而发生的血液供给和氧的缺乏。当缺血十分严重并且持续很久时,神经元和其他细胞分子死亡;这种情形被称为“梗死”。

[0062] 出血可能发生在脑表面(实质外的),例如由Willis环处的先天性动脉瘤破裂而导致蛛网膜下腔出血(SAH)。出血也可能是实质内的,例如由受长期存在的高血压损坏的血管的破裂而可能导致半球内、脑干内或小脑内的血凝块(脑内血肿)。出血可能伴随有缺血或梗死。脑内血肿的肿块效应可能危及相邻脑组织的血液供给;或者蛛网膜下腔出血可能导致脑表面血管的反应性血管痉挛,引起进一步的缺血性脑损伤。梗死的组织也可能变成

继发性出血。动脉瘤有时可以破裂入脑内而引起脑内血肿,以及破裂入脑室中而引起脑室内出血。

[0063] 虽然大部分闭塞性脑卒中是由动脉粥样硬化和血栓形成引起,以及大部分出血性脑卒中与高血压或动脉瘤相关,但是任一类型的脑卒中可能在任何年龄由于多种原因而发生,这些原因包括但不限于心脏病、外伤、感染、肿瘤、血液恶液质、血管畸形、免疫失调、以及外源毒素。

[0064] 2.2. 血管收缩和血管舒张

[0065] 本文所用的术语“血管收缩”是指由血管的肌肉壁收缩引起的血管狭窄。当血管收缩时,血液的流动受到限制或变慢。与本文所用的血管收缩相对的术语“血管舒张”是指血管扩张。本文所用的术语“血管收缩药”、“血管加压药”或“加压药”是指引起血管收缩的因素。血管收缩通常导致血压升高,并可以是轻度的或重度的。血管收缩可能是由疾病、药物或心理状况引起的。引起血管收缩的药物包括但不限于儿茶酚胺、抗组胺剂、解充血剂、哌甲酯、咳嗽和感冒组合物、伪麻黄碱和咖啡因。

[0066] 血管舒张药是放松血管中的平滑肌而使其舒张的药物或化学品。动脉血管的舒张(主要是细动脉)导致血压降低。平滑肌的放松依赖于去除用于收缩的刺激物,所述收缩主要依赖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方式实现:1)降低细胞内的钙离子浓度;或2)MLC的去磷酸化,这包括肌球蛋白轻链磷酸酶的刺激和钙同向转运体和反向转运体(其将钙离子从细胞内的隔室泵出)的诱导。通过交换剂将离子再次摄入平滑肌的肌浆网以及通过质膜排出离子也有助于实现血管舒张。不同的血管舒张药实现这些作用的具体机制不同,并可以分类为内源的和外源的。本文所用的术语“内源的”是指来自于内部或内部起源的;或者由生物体内的状况产生而不是外部导致的。本文所用的术语“外源的”是指源于外部的、外部起源的、或外部引起的,而不是由生物体内的状况产生的。

[0067] 血管舒张直接影响平均动脉压和心输出量及总外周阻力(TPR)之间的关系。心输出量可以通过心率(次/分钟)乘以每搏输出量(在心脏收缩期射出的血液量)进行计算。TPR取决于几个因素,这些因素包括但不限于血管的长度、血液的粘度(由血球容量计测定)以及血管的直径。血管直径是确定阻力的最重要的变量。心输出量或TPR的增加引起平均动脉压的升高。通过大动脉和较小的小动脉的中膜层中平滑肌细胞的松弛,血管舒张药发挥降低TPR和血压的作用。

[0068] 当其周围环境炎热时,温血动物的表层血管中发生血管舒张;这一过程将热的血液流转向动物的皮肤,在那里热量可以更易于释放到空气中。血管收缩是相反的生理过程。通过由内皮细胞产生的局部分泌物质(例如,缓激肽、腺苷、氮氧化物、内皮素)以及通过分别地分泌诸如去甲肾上腺素和肾上腺素等的儿茶酚胺的生物体的自主神经系统和肾上腺对血管舒张和血管收缩进行天然调节。

[0069] 血管舒张药用于治疗如下病状:例如患者具有异常高的血压的高血压,以及心绞痛和充血性心力衰竭,其中维持较低的血压以降低患者发生其他心脏问题的风险。

[0070] 2.3. 脑室

[0071] 脑室是含有脑脊液的脑中的腔室,包括两个侧脑室、一个第三脑室和一个第四脑室。侧脑室在大脑半球中。它们经门罗孔通入第三脑室,该第三脑室位于脑的两个间脑结构

之间。第三脑室经由西耳维厄斯水管通向第四脑室。第四脑室在脑干和小脑之间的后窝中。脑脊液经卢施卡孔和马让迪孔从第四脑室流出到基底池。脑脊液随后渗入蛛网膜下池并经由蛛网膜绒毛流出进入静脉系统中。

[0072] 图8是脑的脑室系统的示意图。该系统是在脑内的一系列的腔体(脑室)并且与蛛网膜下腔和脊髓中央管相连。具有4个脑室:右侧脑室和左侧脑室,以及中线第三脑室和第四脑室。这两个侧脑室位于大脑内部,并且各自都经门罗脑室间孔连接到第三脑室。第三脑室位于间脑中并且通过西耳维厄斯水管连接到第四脑室。第四脑室位于后脑中并且至少在胚胎学上与脊髓中央管相连。三个孔将第四脑室连接到蛛网膜下腔:正中孔或马让迪孔,以及左侧和右侧卢施卡孔。

[0073] 2.4. 脑中CSF流

[0074] 图9示出了从脑室到蛛网膜下腔的CSF流的示意图。脑脊液(CSF)是占据脑室系统、脑的蛛网膜下腔和脊髓中央管的清澈体液。CSF由遍及脑室系统存在的脉络丛的修饰的室管膜细胞产生。此外,脑脊液也形成于血管和脑室壁周围,推测来自脑的细胞外间隙。CSF经脑室间孔从侧脑室流入第三脑室。CSF随后经大脑导水管流入第四脑室。CSF经正中孔、左侧孔和右侧孔流出到蛛网膜下腔。最后,CSF通过蛛网膜颗粒和蛛网膜绒毛被再吸收到硬膜静脉窦中。蛛网膜颗粒由绒毛集合组成。这些绒毛是蛛网膜的穿过硬膜并进入上矢状窦和其他静脉结构中的可见突出。肉芽似乎发挥允许CSF从蛛网膜下腔单向流动至静脉血的瓣膜的作用。CSF的全部组分随流体离开,包括小分子、蛋白质、微生物和红细胞。

[0075] CSF以大约0.3-0.37毫升/分钟或20毫升/小时或500毫升/日的速率产生。CSF腔隙的体积是约150毫升并且CSF每天循环3.7次。

[0076] 脉络丛使用毛细血管过滤和上皮分泌机制维持CSF的化学稳定性。尽管穿过脉络丛的毛细血管是自由地透过血浆溶质,但在组成脉络丛的上皮细胞水平上存在屏障,该屏障是载体介导的主动转运的原因。在正常生理条件下,脑的CSF和细胞外液处于稳态,以及血浆和CSF处于渗透平衡。

[0077] 2.5. 血脑屏障

[0078] 血脑屏障防止血源性物质进入脑中并为神经元有效地发挥作用维持稳定的环境。它由脑微血管内皮细胞的特化性、血脑屏障的主要的解剖部位、它们的细胞胞间的连接以及相对缺乏的囊泡转运产生,这使得这类细胞不同于那些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,它们由阻断跨血管壁扩散的复杂的紧密连接阵列互相连接。

[0079] 3. 蛛网膜下腔出血

[0080] 术语“蛛网膜下腔出血”(也称为“SAH”)指血液流入蛛网膜下腔。SAH可能自发地出现,通常由脑动脉瘤引起,或由创伤导致。症状包括快速发作的剧烈头痛(有时称为“霹雳性头痛”)、呕吐以及意识水平改变。通常采用计算机断层扫描(CT扫描)、或有时采用腰椎穿刺诊断。通过密切观察、药物治疗以及早期神经外科研究和处理进行治疗以防止复发和并发症。图10A示出了用于蛛网膜下腔出血预后的流程图,图10B示出了所提出的参与蛛网膜下腔出血后的迟发性并发症的途径的流程图。

[0081] SAH是医疗急症,并且即便在早期加以识别并治疗,也可能导致死亡或重度残疾。所有SAH病例的一半是致命的,其中10-15%的患者在到达医院前死亡。SAH被认为是脑卒中

的一种形式,并占全部脑卒中的1%-7%。在由颅内动脉瘤破裂引起的情况下,出血可见于蛛网膜下腔中,较少见于脑室内和脑内间歇中。SAH引发的出血可能导致脑损伤、脑移位、脑灌注降低和脑积水。据估计,在美国由颅内动脉瘤破裂引起的SAH的发病率为每10,000人中1个病例,这导致每年产生约34,000个新的SAH病例。这些破裂的动脉瘤具有45%的30天死亡率。此外,估计30%的存活者会具有中度至重度的残疾。图11示出了在7项基于群体的蛛网膜下腔出血(SAH)的研究中蛛网膜下腔出血结果的时间趋势图,表明在20多年里死亡率下降50%。

[0082] 一些研究表明,每年SAH的发生率为平均每100,000人9.1例。日本和芬兰的研究显示,由于并不完全了解的原因,这些国家具有更高的比率(分别为每100,000人22.7例和每100,000人19.7例)。相反,南美洲和中美洲具有平均每100,000人4.2例的比率。SAH的风险人群比通常受脑卒中影响的人群年轻,但该风险仍随着年龄增长而增加。年轻人患SAH的风险比中年人低得多(风险率为0.1或10%)。风险随年龄增长,并且非常年老的人(85岁以上)比那些45到55岁之间的人的患病风险高60%。55岁以上女性患SAH的风险高约25%,可能反映了更年期引起的激素变化。

[0083] 幸免于SAH的患者也面临继发性并发症的风险。在这些并发症当中,最值得注意的是动脉瘤再出血、血管造影性脑血管痉挛和迟发性脑缺血(DCI)。

[0084] DCI是出现局灶性神经损伤(如轻偏瘫、失语症、失用症、偏盲或忽略症),和/或格拉斯哥昏迷量表评分下降(在总分上或其各个部分[眼、每侧的运动、语言]之一)。这可能持续或不持续至少1小时,在动脉瘤闭塞后不是立即明显可见的,并且不能归因于借助临床评估、脑CT或磁共振成像(MRI)扫描和适当的实验室研究的其他原因。脑梗死可能是DCI的结果,并且归因于DCI的梗死被限定为在SAH后的6周内脑CT或MRI扫描上,或在死亡前6周内所做的最新的CT或MRI扫描上,或在尸体解剖时被证明存在由突然的动脉或静脉血供应不足引起的脑细胞死亡区,在早期动脉瘤闭塞后的24和48小时之间的CT或MRI扫描上不存在,并且不可归因于其他诸如外科夹闭或血管内治疗的原因。由脑室导管或脑实质内血肿造成的CT成像上的低密度通常不被视为由DCI引起的脑梗死的体征。血管造影性脑血管痉挛是放射性试验(CT血管造影[CTA]、MR血管造影[MRA]MRA或导管血管造影[CA])的描述,并且可能是DCI的原因。术语“血管造影性脑血管痉挛”是指在脑基底处大容量动脉(即脑动脉)在出血进入蛛网膜下腔之后变窄,并导致远端脑区域的降低的灌注。血管造影性血管痉挛是SAH的结果,但也可能在蛛网膜下腔中沉积血液的任何病状之后发生。

[0085] 症状

[0086] SAH的典型症状是霹雳性头痛(被描述为在几秒至几分钟内发展的“最糟糕的”头痛或“头部爆炸”),虽然这是仅约三分之一的SAH患者的症状。约10%具有此症状寻求医疗护理的患者具有潜在的SAH。患者也可能出现呕吐,并且14例中有1例出现癫痫发作。可能出现颈部僵硬和假性脑膜炎的其他症状,如可能发生意识错乱、意识水平降低或昏迷。可能发生眼内出血以响应于脑周围升高的压力。眼底检查可见玻璃体膜下(玻璃体膜包裹眼睛的玻璃体)和玻璃体出血。这被认为是泰尔松综合症(发生于3-13%的病例中),并在较严重的SAH中更为常见。在患有霹雳性头痛的患者中,虽然如果出血是动脉瘤破裂而不是其他原因的结果时癫痫发作更为常见,但是上述体征都无益于确定或排除出血。动眼神经异常(向下和向外的受影响的眼睛运动,不能抬起同侧的眼睑,但瞳孔反射正常)可能表明发生在后交

通动脉附近的动脉瘤出血。单独的瞳孔扩张也可能反映出颅内压力升高导致的脑疝。

[0087] 出血导致身体释放大量的肾上腺素和类似的激素,这导致血压急剧升高。出血发作后,心脏出现实质损伤,并可能快速发生神经性肺水肿、心肌顿挫、心脏心律失常、心电图变化(出现偶发的巨大的反向“脑”T波)和心脏停搏(3%)。

[0088] SAH也可能发生在曾经遭受头部损伤的人中。症状可能包括头疼、意识水平下降或轻偏瘫。SAH被认为是头部损伤的严重的并发症,尤其如果它与较低的格拉斯哥昏迷量表水平相关时。

[0089] 诊断

[0090] 对具有疑似SAH患者进行评估的最初步骤是获得病历并进行身体检查的步骤。由于只有10-25%具有霹雳性头痛的就医患者遭受SAH,通常同时考虑其他可能的原因,诸如脑膜炎、偏头痛以及脑静脉窦血栓。有时会将比SAH常见两倍的脑内出血误诊为SAH。

[0091] 不能单独地在临床上对SAH作出诊断。通常,需要脑部的医学成像[通常是高灵敏度(特别是在出血发作后的第一天,具有95%以上的正确鉴定)的计算机断层扫描(CT扫描)]以确定或排除出血。在发作几天之后,与CT扫描相比磁共振成像(MRI扫描)可能更灵敏。在具有正常CT或MRI扫描的人中,用针从腰椎囊取出脑脊髓液(CSF)的腰椎穿刺表明,在CT发现正常的组中有3%有出血;因此,如果成像是阴性的,认为腰椎穿刺是必需的。CSF样本用于黄变(离心流体的黄色外观)检测,或使用分光光度法检测胆红素(CSF中血红蛋白的分解产物)。

[0092] 在确认SAH后,需要确定其起源。通常第一步是CT血管造影(用放射性造影剂在CT扫描上肉眼观察血管)以识别动脉瘤,虽然更侵入性的导管血管造影(经过导管将放射性造影剂推向脑动脉)是金标准测试,但其具有更高的并发症风险。如果计划同时消除诸如动脉瘤的出血源,后者是有益的。

[0093] 原因

[0094] 自发性SAH最通常是由于脑动脉瘤的破裂(85%)。脑动脉瘤是扩大的脑动脉壁中的薄弱点。它们趋向位于Willis环及其分支中。虽然大部分的SAH病例是由于小动脉瘤出血,但是较大的动脉瘤(较为罕见)更可能破裂。自发性SAH病例的15-20%从首次血管造影中检测不到动脉瘤。非动脉瘤性中脑周围出血(其中血液被局限于桥前池、脚间池和邻近的蛛网膜下池区域)导致SAH病例的另外10%。在这些病例中,通常没有发现动脉瘤。病例的剩余的5%是由于动脉的血管炎性损伤、影响血管的其他病症、脊髓血管的病症、以及各种肿瘤出血。大部分创伤性SAH发生在颅骨破裂或脑内挫伤位置附近。

[0095] 分级

[0096] 多种分级量表可用于SAH。这些量表是通过将患者的特征与其结果进行回顾性匹配得到的。除了广泛使用的格拉斯哥昏迷量表(GCS)以外,还使用另外三种专门的评分。在所有评分中,更大的数字与更坏的结果相关。严重性量表由Hunt和Hess在1968年记述(“Hunt和Hess量表”),并对患者的临床状况进行分类。Fisher等级在CT扫描上对SAH的外观进行了分类。Claassen及其合作者对Fisher量表进行了改进(“Claassen量表”),以反映来自SAH规模的附加风险和伴随的脑室内出血。世界神经外科医师联合会分类使用GCS和局造性神经功能缺损评估症状的严重性。Ogilvy和Carter提出了一种全面的分级方案以预测结果和评估治疗。Ogilvy体系具有5个等级,对于以下5个因素中每个因素的存在或不存在分

配1分:年龄大于50岁; Hunt和Hess等级4或5; Fischer量表3或4; 动脉瘤尺寸大于10mm; 以及后循环动脉瘤25mm或更大。

[0097] 治疗

[0098] 对SAH的处理包括稳定患者的一般措施, 通过消除出血源以防止再次出血的特别措施, 防止血管痉挛, 以及防止和治疗并发症。

[0099] 一般测量

[0100] 第一重点是稳定患者。那些意识水平下降的患者可能需要插管并机械性通气。频繁监测血压、脉搏、呼吸速度和格拉斯哥昏迷量表。一旦确诊, 进入重症监护室可能是优选的, 尤其是考虑到此类患者的15%在就医后最初的几小时内会有进一步的发作(再次出血)。营养是早期的重点, 其中口服或鼻管喂食优于胃肠外途径。镇痛(疼痛控制)通常仅限于诸如可待因的非镇静剂, 因为镇静可能影响精神状态并因此干扰对意识水平监测的能力。通过弹力袜、腓部的间歇充气加压、或同时采用这两种方式防止深静脉血栓症。

[0101] 防止再出血

[0102] 具有大的血肿并伴有意识水平下降或局灶性神经症状的患者可能是紧急外科手术除去血并封闭出血的动脉瘤的候选者。可以将导管或管子插入脑室以治疗脑积水。对剩余的患者进行更全面的稳定, 并随后进行经股动脉导管血管造影或CT血管造影。在最初的24小时后, 在随后的4周内还存在约40%的再出血风险, 表明干预应当针对降低这一风险。

[0103] 再出血是难以预测的, 但可以发生在任何时间并带来可怕的预后。因此尽可能早地进行防止再出血的干预。如果在血管造影上鉴定了脑动脉瘤, 可以使用两种措施以降低同一动脉瘤进一步出血的风险: 神经外科夹闭或血管内线圈栓塞。夹闭需要开颅术(打开头骨)以定位动脉瘤, 随后穿过动脉瘤的颈部放置夹具。通过大血管进行线圈栓塞: 将导管插入腹股沟中的股动脉, 并经过主动脉推向供给脑部的动脉(两根颈动脉和两根椎动脉)。当对动脉瘤定位后, 部署金属线圈以引导至动脉瘤中形成的血凝块并去除。典型地, 由通常包括一名神经外科医师和一名神经放射学家的多学科团队作出诸如采取何种治疗的决定。

[0104] 大脑中动脉及其相关血管的动脉瘤难以到达并具有不佳的用于血管内线圈栓塞的结构, 趋向用夹闭术处理, 而那些基底动脉和大脑后动脉的动脉瘤难以通过手术方式到达, 往往更适于血管内处理。线圈栓塞的主要缺点是动脉瘤再次发生的可能性; 在手术治疗中这一风险较低。进行了线圈栓塞手术的患者通常在以后的多年中用血管造影或其他措施确保动脉瘤复发被早期识别。

[0105] 预后

[0106] 早期发病率和死亡率

[0107] SAH的死亡率在40%和50%之间。从最初的住院、治疗和并发症中幸存的那些患者中至少25%在生活方式中具有很大的限制, 小于20%的患者没有任何遗留症状。小部分不具有昏迷症状的SAH患者的诊断延误(或将突发头痛误认为偏头痛)造成了不良结果。不良结果的风险因素包括较高的年龄、较差的神经学等级、在最初的CT扫描上较多的血和较大的动脉瘤、动脉瘤定位于后循环中、心脏收缩期高血压、以及先前诊断的心力衰竭、高血压、肝病或先前的SAH。在留院期间, 由血管痉挛造成的迟发性缺血的出现、脑内血肿或脑室内出血(流至脑室的出血)的发生、以及住院的第八天出现发烧也会使预后恶化。

[0108] 通过全面的导管血管造影没有发现动脉瘤的SAH可以称为“血管造影阴性SAH”。这

比由动脉瘤引起的SAH带来较好的预后；然而，它仍与缺血、再出血和脑积水的风险相关。然而，中脑周围SAH(脑部中脑部分周围出血)具有很低的再出血或迟发性脑缺血比率，这一亚型的预后是较好的。

[0109] 长期结果

[0110] 诸如疲劳、情绪紊乱、沮丧、执行功能障碍以及相关神经认知症状的症状在已经遭受SAH的人当中是常见的。即便在神经恢复良好的那些人中，焦虑、沮丧、创伤后应激障碍和认知损伤是常见的。60%以上报告经常性头痛。动脉瘤SAH可能导致下丘脑和脑垂体腺的损伤，脑的这两个区域在激素调节和产生中起核心作用。研究表明，至少25%的先前患有SAH的人可能发生一种或多种诸如生长激素、催乳素或甲状腺刺激激素的下丘脑-脑垂体激素缺乏。

[0111] 4. 血管痉挛

[0112] 血管造影性脑血管痉挛是SAH后局灶性缺血的最常见原因。由于它造成最多达23%的SAH相关性残疾和死亡，不利地影响具有SAH患者的结果。在所有类型的缺血性卒中中，血管痉挛的独特性在于它在一些程度上是可预测的、可预防的、并且可治疗的(参见Macdonald, R.L.和Weir, B. In *Cerebral Vasospasm*. Academic Press, Burlington, 美国马萨诸塞州(2001))。

[0113] 血管痉挛导致脑血流减少和脑血管阻力增加。不受理论的限制，通常认为血管痉挛是由血管诸如由动脉粥样硬化导致的局部损伤及包括创伤性头部损伤的其他结构性损伤、动脉瘤性蛛网膜下腔出血和其他原因的蛛网膜下腔出血引起。脑血管痉挛是自然发生的血管收缩，它也可以由CSF中血液的存在而触发，通常在动脉瘤破裂后或创伤性头部损伤后发生。由于血液供给中断，脑血管痉挛最终可以导致脑缺血和梗死形式的脑细胞损伤。

[0114] DCI是归因于至少三个过程以及早期脑损伤的多因素过程。血管造影性血管痉挛是导致DCI的一个过程。可以导致DCI的其他过程是皮质扩散性缺血和微血栓栓子的形成。在SAH的动物模型中描述了作为导致DCI的新机制的皮质扩散性缺血。它已经在患有SAH和血管造影性血管痉挛的人中被检测到。

[0115] 每年，10,000人中大约有1例出现动脉瘤破裂。死亡率和发病率随着出血量增加并反映患者的年龄和健康状况，并且发生动脉瘤的可能性随年龄稳定增长。由于SAH量增加以及扩展到脑和脑室的可能性增加，再出血是特别不利的。由于最初的出血或早期再出血的影响，动脉瘤破裂引起的大部分死亡发生在医院以外或入院后不久。血管痉挛引起的症状的可能表现仅发生在存活过最初几天的患者中。

[0116] 血管痉挛的发生率低于SAH的发生率(因为只有一些SAH患者发生血管痉挛)。血管痉挛的发生率会取决于具体医院所接收的患者类型以及诊断血管痉挛所采用的方法。

[0117] 非限制性术语“血管痉挛”通常用于表示通过血管造影确定的如上文所定义的动脉狭窄。临床血管痉挛最经常与迟发性脑缺血(DCI)同义地使用。在以另一种方式使用时，例如，对于在脑中动脉经颅多普勒速度提高的基础上的血管痉挛，这应当被详细说明。

[0118] 在至少2/3的SAH后4到12天之间进行血管造影的患者中将发生一定程度的血管造影狭窄。由于这种DCI发生神经功能恶化的患者数量随着对患者监测的细致程度和预防的有效性而变化，但据估计约为三分之一。在住院治疗的SAH患者中大约5%死于血管痉挛。当与中等评分的SAH后患者相比时，由于他们具有小量SAH，状态非常好的SAH后患者发生血

管痉挛的可能性较小,而状态很差的SAH后患者更可能过早地死于最初的发作。在紧邻出血发作位置进行的计算机断层(CT)扫描上可以看到广泛分布的厚的蛛网膜下血块的存在,这是关键的预后因素。血管痉挛和随后的DCI的可能性通过减少暴露于血块时间的因素而降低。相反地,通过使用延长动脉暴露于血块并可能通过其他机制可能导致缺血的抗纤维蛋白溶解药物,血管痉挛和DCI的发生率增加。不佳的入院临床评分与DCI相关,推测是由于这两者都表明较大量的SAH。在年龄、高血压、或性别和DCI之间还未建立起明确的关系。吸烟者可能更易于发生血管痉挛和DCI。与血管痉挛的发生无关的因素包括季节、地理环境、造影剂和糖尿病。

[0119] 发生血管痉挛的患者比没有发生血管痉挛的患者情况更严重。如果较早进行手术或动脉瘤线圈栓塞(在大约第1天),结果往往要好于治疗延迟的情况。当手术优选地在血管痉挛的高峰期内进行时,结果通常会更差。血管痉挛不是由早期的手术或线圈栓塞引起;如果发生血管痉挛,早期的手术或线圈栓塞允许更有力的治疗。如果存在厚血块,可以试图小心地移除。术后残留的血块的量是DCI的一个预后因素。开放性手术将患者暴露于牵开器压力、静脉损失、短暂夹闭缺血、脑移除和动脉创伤。研究显示了手术后脑血流量、局部脑的氧代谢速率和氧摄取率的降低。与血管内线圈栓塞相比,血管痉挛和DCI在经历破裂动脉瘤神经外科线圈栓塞的患者中更为常见。

[0120] 与血管痉挛相比,诸如入院神经学评分、年龄的增长以及大面积的颅内或脑室内出血等独立变量与结果的联系更为紧密。由于血管痉挛是一个分级的过程,预期的是在不存在全身性高血压、心脏功能障碍、缺氧症以及颅内高血压的情况下,只有极端情况会导致梗死。先前存在的高血压和年龄的增长也强烈地影响脑部对缺血的易损性。在致死病例中血管痉挛和梗死之间的病因关系不存在争议。

[0121] 有证据表明,通过手术或药物手段移除血块可以减少血管痉挛。也有数据显示,通过高血压和血容量过多以及钙拮抗药可以缓解DCI。通过机械可以消除血管痉挛或通过药物血管成形术也可以瞬时地消除血管痉挛。

[0122] 血管痉挛发生率

[0123] 血管造影性血管痉挛的发生率取决于SAH之后的时间间隔。峰值发生率发生在SAH后6-8天(范围为3-12天)。除了SAH后的时间,影响血管痉挛发生的其他主要因素是蛛网膜下血液的量和分布。

[0124] 血管痉挛的预后因素

[0125] 血管造影性血管痉挛的预后因素包括:在CT扫描上的血液;高血压;解剖学和全身性因素;临床评分;患者是否接受抗纤维蛋白溶解药;年龄;吸烟;生理学参数;以及脑积水。

[0126] 诊断

[0127] 血管造影性血管痉挛的诊断基于血管成像研究的比较。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症状的;然而,当脑血流量低于缺血阈值时,症状变得显现,这被称作DCI。症状通常亚急性地发展并可能产生波动。症状可能包括过度嗜睡、倦怠、木僵、轻偏瘫或半身不遂、意志缺乏、语言功能障碍、视野缺损、注视功能障碍、以及颅神经麻痹。虽然有些症状是局部的,但它们不是任何具体病理过程的诊断特征;因此,应当通过使用射线、临床和实验室评估快速地排除诸如再出血、脑积水和癫痫发作等的其他诊断。脑血管造影是观察并研究脑动脉的金标准;也采用经颅多普勒超声波检查。

[0128] 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。蛛网膜下腔内存在血液可能引发了这些变化。此外,血容量过低和受损的脑自我调整功能可能共同干扰脑灌注。这些过程的累积效应可能导致严重到以至于引起导致梗死的脑缺血的脑血流量降低。此外,严重缩窄期可能导致脑动脉壁中的形态学改变,这可能使其在没有血管活性物质持续存在的情况下保持狭窄状态。由受影响的动脉供给的脑部区域就会经历缺血(即血液供应限制)。

[0129] 其他并发症

[0130] 脑积水(以导致脑室扩张和颅内压升高的CSF过度积聚为特征的一种病状)可能与SAH短期及长期并发,并可能在CT扫描上检测到。如果意识水平下降,多余流体的手术排除(例如通过脑室引流或分流)有时是必需的。

[0131] 血压波动和电解质紊乱、以及肺炎和心脏代偿失调发生在约50%的患有SAH的住院病人中,并可能使预后恶化。对这些病症进行对症治疗。

[0132] 所有SAH病例中约1/3发生癫痫发作。

[0133] 治疗

[0134] 尼莫地平(一种口服钙通道拮抗剂)在临床试验中已经显示能降低不良结果的几率,但它可能没有显著降低在血管造影上检测到的血管造影性血管痉挛的数量。已经研究了其他钙通道拮抗剂和硫酸镁,但目前未被推荐。没有证据显示静脉内给予尼莫地平的益处,但是开展的研究包括的患者数量少。在创伤性SAH中,口服尼莫地平的功效仍然是不确定的。

[0135] 先前被称为“3H”疗法的血液动力学操作经常被用作治疗血管痉挛的一种措施。这需要使使用静脉内流体和血管收缩药以达到高血压(高的血压)、血容量过多(循环中的过量流体)和血液稀释(血液的适度稀释)的状态。虽然使用这一方法的依据还没有定论,并且还没有进行过足够大量的随机对照试验以证明其益处,但是诱导性高血压被认为是这一疗法中最重要的成分。

[0136] 如果症状性血管痉挛(也称作DCI)对医学治疗有抵抗力,可以尝试血管造影以鉴定血管造影性血管痉挛的位置并直接在动脉内(药物血管成形术)施用血管舒张药(松弛血管壁的药物),并可以进行机械血管成形术(用气囊打开收缩区域)。

[0137] 6.电压门控离子通道

[0138] 电压门控离子通道是一类整合型膜蛋白,这类整合型膜蛋白通过响应跨膜电压变化的打开和关闭允许选择的无机离子跨细胞膜通过。(Sands,Z.等人,“Voltage-gated ion channels,”*Current Biology*,15(2):R44-R47(2005))。这些类型的离子通道在神经细胞中是特别关键的,但是在许多类型的细胞中是常见的。由于在对触发电压变化的响应中能快速并协同去极化,它们在兴奋性神经细胞和肌肉组织中具有重要的作用。沿轴突以及在突触上分布,电压门控离子通道直接传播电信号。

[0139] 结构

[0140] 电压门控钾、钠和钙离子通道被认为具有相似的总体构造。(Sands,Z.等人,“Voltage-gated ion channels,”*Current Biology*,15(2):R44-R47(2005))。电压门控离子通道通常由几个亚基构成,该几个亚基这样排列:存在中心孔,使离子通过该孔可以沿着电化学梯度移动。虽然在某些程度上,类似大小和带电的离子也可以通过它们,但是该通道

趋向于高度离子特异性的。

[0141] 机制

[0142] 假定在相应的质膜中这一结构保持完整,钾通道的晶体学结构研究显示,当在该膜上引入电势差时,相关的电磁场引起钾通道的构象变化。所述构象变化使通道蛋白的形状充分变形,从而使得该通道或腔体打开以允许离子跨越所述膜沿着其电化学梯度流入或流出。这随后产生足以使细胞膜去极化的电流。

[0143] 电压门控钠通道和钙通道由具有4个同源结构域的单多肽组成。每个结构域包括6个跨膜 α 螺旋。电压感应螺旋S4具有多个正电荷,从而使得细胞外的高的正电荷排斥该螺旋并引起构象变化,使得离子可以经过该通道流动。除了是由4条独立的多肽链(每条链包括1个结构域)构成的之外,钾通道以类似方式发挥作用。这些通道的电压敏感性蛋白结构域(“电压传感器”)通常包括由S3b和S4螺旋构成的区域(由于其形状被称为“桨”),这似乎是一个保守序列。

[0144] 6.1.电压依赖型钙通道

[0145] 电压依赖型钙通道(VDCC)是一组响应于膜电位变化而控制钙进入细胞的电压门控离子通道。(Van Petegem F.等人,Biochemical Society Transactions,34(5):887-893(2006))。电压依赖型钙通道存在于兴奋性细胞中(例如,肌肉细胞、神经胶质细胞、神经细胞等)。在生理或静息膜电位下,VDCC通常是关闭的。它们在去极化的膜电位下激活(即开启)。特定VDCC的激活允许 Ca^{2+} 进入细胞;肌肉收缩、神经细胞激发、基因表达上调、或激素或神经递质释放,取决于细胞类型。(Catterall W.A.等人,“International Union of Pharmacology.XLVIII.Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels,”Pharmacol.Rev.,57(4):411-25(2005);Yamakage M.等人,“Calcium channels--basic aspects of their structure,function and gene encoding;anesthetic action on the channels--areview,”Can.J.Anaesth.,49(2):151-64(2002))。

[0146] 电压依赖型钙通道是由几个不同的亚基以复合物形式形成的: α_1 、 $\alpha_2\delta$ 、 β_{1-4} 和 γ 。 α 亚基形成离子传导孔,而相关的亚基具有包括门控调节在内的多种功能。(Dolphin A.C.“A short history of voltage-gated calcium channels,”Br.J.Pharmacol.,147(增刊1):S56-62(2006))

[0147] α_1 亚基

[0148] α_1 亚基孔(分子量约190kDa)是VDCC中通道发挥作用所必需的主要亚基,并由特征性的4个每个包括6个跨膜 α 螺旋的同源I-IV结构域构成。 α 亚基形成 Ca^{2+} 选择性孔,其包括电压感应装置和药物/毒素结合位点。在人体中已经鉴定了10种 α 亚基。(Dolphin A.C.“A short history of voltage-gated calcium channels,”Br.J.Pharmacol.,147(增刊1):S56-62(2006))

[0149] $\alpha_2\delta$ 亚基

[0150] $\alpha_2\delta$ 基因编码两个亚基, α_2 和 δ 。它们通过二硫键相互连接并具有170kDa的组合分子量。 α_2 是大部分与 α_1 亚基相互作用的胞外糖基化亚基。 δ 亚基具有含短的胞内部分的单一跨膜区,所述胞内部分起将该蛋白质锚定在质膜中的作用。存在四种 $\alpha_2\delta$ 基因:CACNA2D1(CACNA2D1)、(CACNA2D2)、(CACNA2D3)和(CACNA2D4)。 $\alpha_2\delta$ 的共表达能提高 α_1 亚基的表达水平

并引起电流幅值的提高、更快的活化和失活动力学以及电压依赖的失活中的超极化移位。这些作用中的一些作用在 β 亚基不存在的条件下可以观察到,但在其他情况下,需要 β 亚基的共表达。 $\alpha_2\delta-1$ 和 $\alpha_2\delta-2$ 亚基是至少两种抗痉挛药物,加巴喷丁和普瑞巴林,的结合位点,这两种药物也可用于治疗慢性神经性疼痛。(Dolphin A.C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147(增刊1):S56-62(2006))

[0151] β 亚基

[0152] 胞内 β 亚基(55kDa)是含有鸟苷酸激酶(GK)结构域和SH3(src同源序列3)结构域的胞内膜关联鸟苷酸激酶(MAGUK)类蛋白质。 β 亚基的鸟苷酸激酶结构域粘附在 α_1 亚基的I-II胞质环上并调节HVGCC活性。已知存在4种 β 亚基的同工型:CACNB1、CACNB2、CACNB3和CACNB4。(Dolphin A.C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147(增刊1):S56-62(2006))

[0153] 不受理论的限制,认为胞浆内 β 亚基在稳定最终的 α_1 亚基构象并通过其对 α_1 亚基中内质网滞留信号屏蔽的能力将其递送至细胞膜中发挥主要作用。 α 亚基的I-II环中含有内质网滞留制动,当结合 β 亚基时,这一制动被屏蔽。因此, β 亚基的功能最初为通过控制表达在细胞膜上的 α 亚基的数量调节电流密度。

[0154] 除了这一潜在的运输作用, β 亚基还具有更多重要的功能:调节活化和失活动力学,以及超极化的用于激活 α 亚基孔的电压依赖,从而更多电流通过以用于更小的去极化。 β 亚基起通道电生理性能的重要调节器的作用。 β 亚基发挥的调节作用依赖于I和II结构域之间 α_1 亚基胞内连接体(α 相互作用结构域,AIDBP)上的一个高度保守的18氨基酸区域和 β 亚基GK结构域上的一个区域(α 相互作用结构域结合袋)之间的相互作用。此外, β 亚基的SH3结构域也对通道功能发挥更多的调节作用,这表明 β 亚基与 α_1 亚基孔可能具有多种调节性相互作用。 α 相互作用结构域序列似乎并不包括内质网滞留信号;它可能位于I-II α_1 亚基连接体的其他区域。

[0155] γ 亚基

[0156] 已知 $\gamma 1$ 亚基与骨骼肌VGCC复合物相关联,但是关于其他亚型的钙通道还没有定论。 $\gamma 1$ 亚基糖蛋白(33kDa)由4个跨膜螺旋构成。 $\gamma 1$ 亚基并不影响运输,并且在极大程度上不是调节通道复合物所必需的。然而, $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 和 $\gamma 8$ 也与 α -氨基-3-羟基-S-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)谷氨酸受体(在CNS中介导快速突触传递的谷氨酸盐非NMDA-促离子型跨膜受体)相关联。NMDA-型受体是与NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)特异性结合的受体。存在用于 γ 亚基的8种基因: $\gamma 1$ (CACNG1)、 $\gamma 2$ (CACNG2)、 $\gamma 3$ (CACNG3)、 $\gamma 4$ (CACNG4)、(CACNG5)、(CACNG6)、(CACNG7)和(CACNG8)。(Chu P.J.等人, "Calcium channel gamma subunits provide insights into the evolution of this gene family," Gene, 280(1-2):37-48(2002))。

[0157] 电压依赖型钙通道在结构和形态上差别很大。按照其药理学和电生理学性能,将钙通道分成L-、N-、P/Q、T-和R-型。这些通道亚型具有不同的生理学功能。分子克隆已经阐明了每种通道的 α_1 亚基序列。 α_1 亚基在单独的通道中对引起活性具有特殊作用。但是,针对这些通道亚型的选择性拮抗剂对于限定每种活性所涉及的具体通道是必需的。神经N-型通道受 ω -芋螺毒素GVIA阻断;R-型通道对其他拮抗剂和毒素具有抵抗力,受SNX-482阻断,并可能参与脑部的过程;密切相关的P/Q-型通道受 ω -蜘蛛毒素阻断。二氢吡啶敏感的L-型通

道负责骨骼肌、平滑肌和心肌的刺激-收缩偶联以及内分泌细胞中的激素分泌,并且也受苯基烷胺和苯并硫氮杂的拮抗。

[0158] 6.2.电压门控钙通道的类型

[0159] L-型钙通道

[0160] 当平滑肌细胞去极化时,L-型电压门控钙通道打开。这一去极化可能是由细胞拉伸、其G蛋白偶联受体(GPCR)结合激动剂、或自主神经系统的刺激引起的。L-型钙通道的开启导致胞外 Ca^{2+} 的流入,其随后与钙调蛋白结合。激活的钙调蛋白分子激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK),它磷酸化粗丝中的肌球蛋白。磷酸化的肌球蛋白能与肌动蛋白细丝形成交联桥,并且平滑肌纤维(即,细胞)通过滑丝机制收缩。(Yamakage M.等人,“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))

[0161] 在诸如骨骼肌纤维和心脏肌纤维等横纹肌细胞的t-管中也富含L-型钙通道。象在平滑肌中一样,当这些细胞去极化时,L-型钙通道打开。在骨骼肌中,由于L-型钙通道和钙释放通道(斯里兰卡肉桂碱(ryanodine)受体或RyR)机械地相互门控,其中后者位于肌浆网(SR)中,L-型钙通道的打开引起RyR的开启。在心肌中,L-型钙通道的开启使得钙离子流入细胞。钙离子与肌浆网中的钙释放通道(RyR)结合,打开钙释放通道(称为“钙诱导的钙释放”或“CICR”)。无论RyR是如何打开的(通过机械门控或是CICR), Ca^{2+} 从肌浆网释放并能与肌动蛋白丝上的肌钙蛋白C结合。随后肌肉通过滑丝机制收缩,引起肌节缩短和肌肉收缩。

[0162] R-型电压依赖性钙通道

[0163] R-型电压依赖型钙通道(VDCC)参与钙离子流的调节。R-型VDCC在SAH后所观察到的脑血流降低中起重要作用。不受理论限制,由于胞内游离钙离子的浓度决定了血管平滑肌的收缩状态,可能位于小直径脑动脉中的R-型电压依赖型钙通道可以调节全部和局部的脑血流。Yamakage M.等人,“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)。

[0164] R-型电压依赖型钙通道抑制剂是钙离子进入的阻断药物,其主要药理作用是防止或减缓钙离子通过R-型电压门控钙通道进入细胞。基因Cav2.3编码在神经细胞中表达的R-型电压依赖型钙通道的主要孔形成单位。

[0165] N-型钙通道

[0166] N-型(‘N’表示“神经-型”)钙通道主要存在于突触前末端并参与神经递质释放。由动作电位产生的强去极化导致这些通道打开并使得 Ca^{2+} 流入,这启动囊泡融合并释放所存储的神经递质。N-型通道受 ω -芋螺毒素阻断。Yamakage M.等人,“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)。

[0167] P/Q-型钙通道

[0168] P-型(‘P’表示小脑浦肯野(Purkinje)细胞)钙通道在突触前末端的释放神经递质以及在多种类型神经元的神经细胞整合中发挥与N-型钙通道类似的作用。它们也存在于心脏电传导系统中的浦肯野纤维中(Winds,R.等人,*J.Physiol.(Lond.)*305:171-95(1980); Llinds,R.等人,*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*86(5):1689-93(1989))。Q-型钙通道拮抗剂

似乎存在于小脑粒细胞中。它们具有高阈值的活化和相对慢的动力学。Yamakage M.等人,“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] T-型钙通道

[0170] T-型(‘T’表示瞬时的)钙通道拮抗剂是低电压激活的。它们通常存在于神经元和具有起搏活性的细胞以及骨细胞中。相对于其他类型的VDCC,咪拉地尔(mibefradil)对T-型钙通道表现出一些选择性。Yamakage M.等人,“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)。

[0171] 6.3. 钙通道的拮抗剂和抑制剂

[0172] 钙通道拮抗剂是对身体的许多兴奋性细胞(如心肌、血管平滑肌或神经细胞)起作用的一类药物或天然物质。钙通道拮抗剂的主要作用是降低血压。

[0173] 一些钙通道拮抗剂降低心肌的收缩力。这被称为钙通道拮抗剂的“负性肌力作用”。由于其负性肌力作用,大部分钙通道拮抗剂不是对患有心肌病的个体进行治疗的优选选择。

[0174] 一些钙通道拮抗剂通过在心脏动作电位平台期内阻断钙通道,减缓心脏内的电活动的传导。这一“负性传导作用”引起心率降低并可能导致心传导阻滞(这被称为钙通道拮抗剂的“负性频率作用”)。钙通道拮抗剂的负性频率作用使其成为对控制患有房颤或房扑的个体进行心率控制的常用类型的药物。

[0175] 钙通道拮抗剂作用在心脏和血管的肌细胞中的电压门控钙通道(VGCC)上。通过阻断钙通道,它们防止在刺激时细胞内钙水平的大量提高,这随后导致较少的肌肉收缩。在心脏中,每次搏动可用的钙的减少导致心脏收缩性的降低。在血管中,钙的减少导致血管平滑肌较少的收缩并且由此引起的血管直径的增大。最终的血管扩张降低了总的外周阻力,而心脏收缩性的降低减少了心输出量。由于血压部分由心输出量和外周阻力决定,所以血压下降。

[0176] 钙通道拮抗剂不会降低心脏对来自交感神经系统的输入的反应。由于血压调节是由交感神经系统(通过压力感受性反射)完成的,钙通道拮抗剂比 β -阻断剂更有效地维持血压。然而,由于钙通道拮抗剂导致血压下降,压力感受性反射经常启动引起心率和收缩性提高的交感神经活性中的反射性增强。血压降低也可能反映了血管平滑肌中导致血管舒张的VDCC拮抗的直接作用。 β -阻断剂可以与钙通道拮抗剂组合使用以使这些作用最小化。

[0177] 在区分通道亚型中使用针对L-、N-、和P/Q-型钙通道的拮抗剂。对于R-型钙通道亚型, ω -蜘蛛毒素IIIA表现出阻断活性,虽然其选择性极低。这种肽与全部高电压激活的通道结合,所述通道包括L、N和P/Q亚型(*J. Biol. Chem.*, 275, 21309(2000))。一种推定性R-型(或 α 1E类)选择性阻断剂SNX-482,来自狼蛛喀麦隆红巴布(*Hysterocrates gigas*)的毒素,是具有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))。这种肽阻断E类钙通道($IC_{50}=15nM$ 至 $30nM$)并在 $40nM$ 浓度时阻断神经垂体神经末梢中的R-型钙流。R-型(E类)钙通道阻断活性是高度选择性的;对钾离子和钠离子流以及L、P/Q和T-型钙流没有观察到效果。在 $300nM$ 至 $500nM$ 时只微弱地

阻断N-型钙流(30-50%)。在区域上,观察到了R-型流对SNX-482的不同敏感性;在神经细胞、视网膜神经节细胞和海马锥体细胞的制备中没有发生对R-型流的显著作用。使用SNX-482,在小脑R-型钙通道中识别出了3种具有不同药理学性质的 α E-钙亚基(J.Neurosci., 20,171(2000))。同样地,已经表明催产素但不是血管加压素的分泌是由神经垂体末端的R-型钙流调节的(J.Neurosci.,19,9235(1999))。

[0178] 由于血管舒张和低血压可能引起反射性心动过速,所以二氢吡啶钙通道拮抗剂经常用于降低全身性血管阻力和动脉阻力,但不用于治疗心绞痛(除了氨氯地平,其用于指示治疗慢性稳定性心绞痛和血管痉挛性心绞痛)。通过后缀“地平”可以容易地识别此类钙通道拮抗剂”。

[0179] 苯基烷胺钙通道拮抗剂对于心肌具有相对选择性。它们降低心肌的氧需求并逆转冠状动脉血管痉挛。与二氢吡啶相比,它们具有最小的血管舒张作用。它们的作用是细胞内的。

[0180] 苯并硫氮杂钙通道拮抗剂就其对于血管钙通道的选择性而言是介于苯基烷胺和二氢吡啶之间的中间类型。由于其心脏镇静和血管舒张的作用,苯并硫氮杂能降低动脉压力而不会产生由二氢吡啶引起的相同程度的反射性心脏刺激。

[0181] L-型VDCC抑制剂是钙进入的阻断药物,其主要药理作用是防止或减缓钙通过L-型电压门控钙通道进入细胞。此类L-型钙通道抑制剂的例子包括但不限于:二氢吡啶类L-型拮抗剂,如尼索地平,尼卡地平和硝苯地平,AHF(如(4aR,9aS)-(+)-4a-氨基-1,2,3,4,4a,9a-六氢-4a14-苄,HCl),伊拉地平(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-1-甲基乙基酯),钙蛇毒(calciseptine)(如从黑曼巴蛇(Dendroaspis polylepsis polylepsis)中分离的),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,钙毒素(Calcicludine)(如从东非绿曼巴蛇(Dendroaspis angusticeps)中分离的),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,西尼地平(如也称为FRP-8653,一种二氢吡啶型抑制剂),狄兰汀(Dilantizem)(如(2S,3S)-(+)-顺式-3-乙酰氧基-5-(2-二甲基氨基乙基)-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-1,5-苯并硫氮杂-4(5H)-酮盐酸盐,地尔硫卓(如苯并硫氮杂-4(5H)-酮,3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-, (+)-顺式-,单盐酸盐),菲洛地平(如4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶羧酸乙基甲酯),FS-2(如来自黑曼巴蛇蛇毒的分离物),FTX-3.3(如来自漏斗网蜘蛛(Agelenopsis aperta)的分离物),硫酸新霉素(如C₂₃H₄₆N₆O₁₃·3H₂O₄),尼卡地平(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,也称为YC-93),硝苯地平(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(如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸-2-甲氧乙基-1-甲基乙基酯)或(2-甲氧乙基1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙酯),尼群地平(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-蜂斗精(Petasin)(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'-甲基硫代-1'-丙烯酸酯),根皮素(Phloretin)(如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮,以及3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮,以及b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮),原鸦片碱(如C₂₀H₁₉N₅O₅Cl),SKF-96365(如1-[b-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基]-1H-咪唑,HCl),粉防己碱(如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基汉防己乙素),(+)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(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),以及(R)-(+)-Bay K8644(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)。前述实例可能是对L-型电压门控钙通道特异性的或者可能抑制更广泛围的电压门控钙通道,如N,P/Q,R和T-型。

[0182] 7. 内皮素

[0183] 内皮素是主要在内皮细胞中产生的增加血压和血管紧张度的血管收缩肽。这一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)。这些小肽(21个氨基酸)在血管稳态中起着重要作用。ET-1主要由血管内皮细胞分泌。主要的ET-1同工型在血管系统中表达并且是最有效的血管收缩药。ET-1也具有变力、趋化和促有丝分裂的性质。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)、血管加压素和心房钠肽的作用影响盐和水稳态。内皮素属于已知的最强的血管收缩药,并与多个器官系统(包括心脏、体循环和脑)的血管疾病有关。

[0184] 有两种关键的内皮素受体类型,ETA和ETB。ETA和ETB具有不同的药理学特征。ETA受体对于ET-1的亲合力比ET-3高得多。ETA受体位于血管平滑肌细胞中,但不存在于内皮细胞中。内皮素与ETA的结合增强了血管收缩和钠滞留,导致血压升高。ETB受体主要位于分布在血管内部的内皮细胞上。通过提高尿钠排泄和利尿、以及释放一氧化氮,内皮素与ETB受体结合降低血压。ET-1和ET-3同等地激活ETB受体,这随后通过产生NO和前列腺素引起血管舒张。也已经证实,内皮素-1(ET-1)通过ETA受体刺激引起血管平滑肌收缩,并通过ETB受体促使内皮细胞内NO的产生。一些ETB受体位于血管平滑肌中,在那里它们可能介导血管收缩。许多内皮素受体受各种因素的调节。血管紧张素II和佛波酯下调内皮素受体,而缺血和环孢素增加内皮素受体的数量。

[0185] 已经研究了大量肽类和非肽类ET拮抗剂。ETA受体拮抗剂可以包括但不限于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(克拉生坦)(非肽)、阿曲生坦(非肽)、西他生坦钠(非肽)、TA-0201(非肽)、TBC11251(非肽)、TTA-386(肽)、WS-7338B(肽)、ZD-1611(非肽)、以及阿司匹林(非肽)。ETA/B受体拮抗剂可以包括但不限于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)、RO470203(非肽)、SB209670(非肽)、SB217242(非肽)、以及TAK-044(肽)。ETB受体拮抗剂可以包括但不限于:A-192621(非肽)、A-308165(非肽)、BQ-788(肽)、BQ-017(肽)、IRL

1038(肽)、IRL 2500(肽)、PD-161721(非肽)、RES701-1(肽)和RO 468443(肽)。

[0186] ET-1最初翻译成212个氨基酸的肽(前-内皮素原-1)。在去除分泌序列后进一步转变成内皮素原-1。内皮素原-1随后被弗林蛋白酶切割产生无生物活性的前体大内皮素-1。在由几种内皮素转化酶(ECE)中的一种对大内皮素-1切割后形成成熟的ET-1。ECE-1有两种剪接形式;分别是ECE-1a和ECE-1b。每种具有不同的功能和组织分布。ECE-1a在内皮素生成细胞的高尔基网络中表达并切割大内皮素-1形成ET-1。ECE-1b位于质膜处并切割细胞外的大内皮素-1。ECE-1a和ECE-1b都受金属蛋白酶抑制剂膦酰二肽的抑制。ECE也分布在平滑肌细胞中的 α 肌动蛋白细丝上。膦酰二肽对ECE的抑制完全阻断了大内皮素-1引起的血管收缩。ECE抑制剂可以包括但不限于B-90063(非肽)、CGS 26393(非肽)、CGS 26303(非肽)、CGS 35066(非肽)、膦酰二肽(肽)、PP-36(肽)、SM-19712(非肽)和TMC-66(非肽)。

[0187] 在健康个体中,一方面通过内皮素和其他血管收缩药,另一方面通过一氧化氮、前列环素和其他血管舒张药,来维持血管收缩和血管舒张之间的精妙平衡。在治疗与局部或全身性血管收缩和细胞增殖相关的心脏、血管和肾脏疾病(如原发性高血压、肺部高血压、慢性心力衰竭和慢性肾衰竭)中,内皮素拮抗剂可以发挥作用。

[0188] 8. 瞬时受体电位通道

[0189] 瞬时受体电位(TRP)通道家族是钙通道组的一个成员。这些通道包括瞬时受体电位蛋白及其同源物,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、机械敏感型通道,胰岛素类生长因子I调节的钙通道,以及维生素D反应型顶端上皮钙通道(ECaC)。每种分子的长度至少为700个氨基酸,并具有某些保守的结构特征。这些结构特征中主要的是6个跨膜结构域,其中在第5和第6跨膜结构域之间包括额外的疏水环。认为这一环在膜插入时对形成通道孔的活性是必需的。TRP通道蛋白也包括一个或多个锚蛋白结构域并经常在N末端具有富含脯氨酸的区域。

[0190] 瞬时受体电位(TRP)阳离子通道存在于血管平滑肌中,并参与平滑肌对诸如膜拉伸等刺激的去极化响应。尿苷三磷酸(UTP)通过激活表现为向内整流的阳离子流引起膜去极化和血管平滑肌的收缩,UTP不会快速脱敏,并能被 Gd^{3+} 阻断。在各种哺乳动物组织中,经典瞬时受体电位(TRPC)蛋白形成 Ca^{2+} 通透的、无选择性的阳离子通道。已经报道了对这一通道家族的一个成员TRPC6的抑制在培养的兔门静脉肌细胞中阻止 α 肾上腺素受体激活的阳离子流。然而,脑血管平滑肌中TRPC6通道的抑制不减弱UTP诱导的膜去极化和血管收缩。相反,不同于TRPC6,正如P2Y受体被UTP激活后在大鼠脑动脉中所观察到的,已经发现TRPC3介导激动剂诱导的去极化。因此,血管平滑肌中的TRPC3通道介导激动剂诱导的去极化,这有助于在阻力性脑动脉中的血管收缩。

[0191] TRP1通道家族包括大量介导一系列信号和感觉转导途径的通道。哺乳动物TRPC亚家族的蛋白质是编码似乎在对磷脂酶C(PLC)偶联受体响应中被激活的阳离子通道的至少7个基因的产物。推定性离子通道亚基TRPC3、TRPC6和TRPC7包括哺乳动物TRPC通道家族的结构上相关的亚族。这些蛋白质形成的离子通道可能在磷脂酶C(PLC)的下游被激活。已经显示,TRPC6和TRPC7的PLC依赖性激活涉及二酯酰甘油并且不依赖于G蛋白或1,4,5-三磷酸肌醇(IP3)。

[0192] TRPC通道在各种细胞类型中广泛表达并可能在受体介导的 Ca^{2+} 信号传导中发挥重要作用。已知TRPC3通道是在对PLC偶联受体响应中激活的 Ca^{2+} 传导通道。已经显示,TRPC3通

道与胞内1,4,5-三磷酸肌醇受体(InsP3Rs)直接相互作用,即,通道的激活通过与InsP3Rs的偶联介导。

[0193] 用于提高动脉血流、抑制血管收缩或诱导血管舒张的药剂是抑制TRP通道的药剂。这些抑制剂包括作为TRP通道拮抗剂的化合物。这类抑制剂称为活性抑制剂或TRP通道活性抑制剂。如本文所用的术语“活性抑制剂”是指干扰或阻止TRP通道活性的药剂。活性抑制剂可能干扰TRP通道结合诸如UTP的激动剂的能力。活性抑制剂可能是一种与TRP通道的天然存在激活剂竞争的药剂,用于与TRP通道上的激活结合位点相互作用。可选地,活性抑制剂可以在不同于该激活结合位点的位点与TRP通道结合,但这样的结合可能例如引起TRP通道中的构象变化,这被传导到激活结合位点,从而排除天然激活剂的结合。另外,活性抑制剂可以干扰TRP通道上游或下游的成分,但该成分影响TRP通道的活性。后一种类型的活性抑制剂称作功能拮抗剂。作为活性抑制剂的TRP通道抑制剂的非限制性的例子是氯化钆、氯化镧、SKF96365和LOE-908。

[0194] 目前预防或降低血管造影性血管痉挛和DCI的治疗方法包括预防或最小化继发性脑损伤、使用钙通道拮抗剂、血液动力学处理和血管内疗法等手段。治疗经常预防性地在患者中启动并可以包括:(在阶段1中)包括维持正常血量、控制血压、以及口服L-型电压门控钙通道拮抗剂在内的血液动力学稳定化;以及(在阶段2中)进一步的血液动力学控制或向发生血管痉挛的动脉内灌注血管舒张剂药物或用气囊使之扩张。然而,上述的治疗方法是昂贵的、费时的,且仅部分有效。

[0195] 35年多以来,医师们一直在努力防止或降低SAH包括血管造影性血管痉挛和DCI的不利后果的发生率,由于目前所用药物的副作用或缺乏有效性,仅获得了有限的效果。目前还没有FDA核准的用于预防血管痉挛或降低也称为迟发性脑缺血(DCI)的迟发性缺血性神经功能缺损的药物。由于缺乏功效或安全性问题(主要是低血压和脑水肿),目前预防血管痉挛的方法未能成功。目前,仅被FDA核准的可获得药剂是尼莫地平,尽管它改善了SAH患者中的结果,但以临床使用的剂量对减少血管造影性血管痉挛具有很小的作用。

[0196] 电压门控钙通道拮抗剂在某种程度上预防并逆转血管痉挛可能是有效的,然而,现有技术治疗施用的剂量太低而不能发挥最大的药理作用。内皮素受体拮抗剂在某些程度上对于预防和逆转血管造影性血管痉挛也可能是有效的,但这一对血管造影性血管痉挛的逆转或预防没有转化为通过减少血管造影性血管痉挛所预期的结果的显著改进。不受理论的限制,认为电压门控钙通道拮抗剂的全身性递送可能导致抵消了对血管造影性血管痉挛的有益作用的副作用,例如全身性低血压和伴以肺水肿的肺部血管舒张,这阻碍了更高的全身性剂量的施用。肺中血管的扩张也可能引起肺水肿和肺损伤。其次,不受理论的限制,认为电压门控钙通道拮抗剂的全身性递送可能限制导致DCI的SAH的其他结果,包括皮质扩散性缺血和微血栓栓子。

[0197] 尽管常规疗法一直将重点放在蛛网膜下腔出血后治疗脑血管痉挛上,但累积的证据表明存在源自蛛网膜下腔出血的另外的并发症,需要靶定这些并发症以便介入治疗,以改善蛛网膜下腔出血治疗后的预后。本发明提供这种方案。

发明内容

[0198] 根据一个方面,本发明提供了一种在人主体中治疗蛛网膜下腔中处于由脑损伤引

起的中断风险的至少一根脑动脉的方法,包括:a)提供可流动的持续释放微粒组合物,该组合物包括(i)包括治疗量的至少一种治疗剂的微粒制剂,其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,其中,所述治疗剂分散遍及每个微粒子,并且其中,所述治疗量对治疗脑动脉中断的迟发性并发症是有效的,(ii)和药用载体;和b)将所述组合物局部地施用至脑室中,从而使得在蛛网膜下腔中释放所述治疗剂之前,所述微粒制剂从脑室中的脑脊液(CSF)流动到蛛网膜下腔中的脑脊液(CSF),其中,所述治疗剂接触蛛网膜下腔中的所述至少一根脑动脉并在其周围流动,而并不以产生不想要的副作用的量进入全身性循环。根据一个实施方案,每个微粒子包括基质。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂、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,所述迟发性并发症选自自由血管造影性血管痉挛、许多微血栓栓子的形成、皮质扩散性缺血、迟发性脑缺血(DCI)、或其组合所组成的组。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是选自自由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、或其组合所组成的组的钙通道拮抗剂。根据一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自自由氨氯地平、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、尼非地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平、或其组合所组成的组。根据一个实施方案,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据另一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据另一个实施方案,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。根据一个实施方案,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述生物可降解聚合物选自自由聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酐)。根据另一个实施方案,施用通过外科注射设备进行。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是针、套管、导管或其组合。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在迟发性并发症发作之前释放所述治疗量的治疗剂。根据另一个实施方案,从递送所述组合物至脑室起,所述治疗量的治疗剂的持续释放在范围从1天至30天的半衰期内进行。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中的脑动脉至少0.001mm。根据另一个实施方案,所述脑室是侧脑室、第三脑室、第四脑室、或其组合。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物在蛛网膜下腔中的脑动脉周围产生优势局部化的作用。根据另一个实施方案,所述治疗量的治疗剂对增加蛛网膜下腔中的脑动脉的内径是有效的。根据另一个实施方案,所述药用载体是缓冲溶液。

[0199] 根据另一个方面,本发明提供一种可流动的持续释放微粒组合物,该组合物包括:(i)包括至少一种治疗剂的微粒制剂,和(ii)药学上可接受的载体,其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,其中,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒,并且其中,所述组合物适于递送到脑室中并且能够在脑脊液(CSF)从脑室流动到蛛网膜下腔中。根据一个实施方案,所述治疗剂是钙通道拮抗剂、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,所述微粒包括基质。根据另一个实施方案,当递送至脑室中时,在所述治疗剂在蛛网膜下腔中持续释放之前,所述可流动的持续释放微粒组合物能够从脑室中的脑脊液(CSF)流动到蛛网膜下腔中的脑脊液(CSF)中。根据另一个实施方案,所述治疗剂是选自自由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、或其组合所组成的组的钙通道拮抗剂。根据另一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自氨氯地平、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、或其组合所组成的组。根据另一个实施方案,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据另一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据另一个实施方案,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。根据一个实施方案,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述生物可降解聚合物选自聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酐)所组成的组。根据另一个实施方案,从递送所述组合物至脑室起,所述治疗量的治疗剂的持续释放能够在范围从1天至30天的半衰期内进行。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中的脑动脉至少0.001mm。根据另一个实施方案,所述脑室是侧脑室、第三脑室、第四脑室、或其组合。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在蛛网膜下腔中的脑动脉周围产生优势局部化的作用。根据另一个实施方案,所述治疗量的治疗剂对增加蛛网膜下腔中的脑动脉的内径是有效的。根据另一个实施方案,所述药用载体是缓冲溶液。

[0200] 根据另一个方面,本发明提供一种用于治疗蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根脑动脉的无菌套件,该套件包括:(i)无菌外科注射设备;(ii)包括套筒和活塞的无菌第一注射器;(iii)包括套筒和活塞的无菌第二注射器;(iv)无菌母鲁尔帽;(v)无菌公鲁尔帽;(vi)无菌母注射器接头;(vii)适于递送至脑室中的无菌微粒制剂,该微粒制剂包括治疗量的至少一种治疗剂,其中,所述治疗量对减少蛛网膜下腔中脑动脉中断的迟发性并发症是有效的,其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,并且其中,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒,和(vii)无菌药学上可接受的载体。根据一个实施方案,所述外科注射设备是针、套管、导管、或其组合。根据另一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据另一个实施方案,所述微粒具有范围从大约30 μm 至大约100 μm 的直径。根据另一个实施方案,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。根据一个实施方案,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。根据另一个实施方案,所述生物可降解聚合物是选自聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酐)所组成的组。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂、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,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、或其组合所组成的组。根据另一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自氨氯地平、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、或其组合所组成的组。根据另一个实施方案,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据另一个实施方案,所述药用载体是缓冲溶液。根据另一个实施方案,所述套件进一步包括至少两个无菌容器,其中,所述无菌第一容器适于容纳所述无菌微粒制剂并且所述无菌第二容器适于容纳所述无菌药用载体。根据另一个实施方案,所述容器是小瓶、瓶子、管子、袋子、小包、垫子、安瓿、或其组合。根据另一个实施方案,所述微粒制剂预填充在第一注射器中。根据另一个实施方案,所述药用载体是预填充在第二注射器中。

[0201] 根据另一个方面,本发明提供了一种制备无菌可流动的持续释放微粒组合物的方法,该方法包括:(a)提供包括治疗量的至少一种治疗剂的无菌微粒制剂,其中,所述治疗量对减少蛛网膜下腔中脑动脉中断的迟发性并发症是有效的,其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,并且其中,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒;(b)将步骤(a)的所述无菌微粒制剂抽吸至包括第一注射器套筒、第一注射器活塞和母鲁尔帽的无菌第一注射器中,并且除去所述第一注射器内捕集的空气;(c)提供无菌药学上可接受的载体;(d)将步骤(c)的所述无菌药用载体抽吸至装有公鲁尔帽的无菌第二注射器中,所述无菌第二注射器包括第二注射器套筒和第二注射器活塞;(e)用无菌母注射器接头更换步骤(d)中的公鲁尔帽;(f)通过步骤(e)的母注射器接头将步骤(b)的包含所述无菌微粒制剂的所述无菌第一注射器与包含步骤(c)的所述无菌药学上可接受的载体的所述无菌第二注射器连接;(g)推动所述无菌第一注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药用载体在所述无菌第二注射器套筒中混合;(h)推动所述无菌第二注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药用载体在无菌第一注射器套筒中混合;以及(i)重复步骤(g)和(h)至少5-50次以产生适于递送至脑室中的无菌可流动的持续释放微粒组合物。根据一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据另一个实施方案,每个微粒包括基质。根据另一个实施方案,所述微粒制剂进一步包括缓释化合物。根据一个实施方案,所述缓释化合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述生物可降解聚合物选自由聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酞)所组成的组。根据另一个实施方案,所述治疗剂是钙通道拮抗剂、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,所述治疗剂是选自由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、或其组合所组成的组的钙通道拮抗剂。根据另一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶,选自由氨氯地平、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,或其组合所组成的组。根据另一个实施方案,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据另一个实施方案,所述药用载体是缓冲溶液。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是针、套管、导管、或其组合。

附图说明

[0202] 图1示出了人脑的说明性侧视图(Stedman's Medical Dictionary,第27版,plate 7 at A7(2000))。

[0203] 图2示出了人脑的说明性矢状视图(Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology,第18版,第46页(1982))。

[0204] 图3示出了从颅骨内表面(上部)至脑外表面(下部)的完整脑膜横截面的说明性示意图。胶原蛋白存在于骨膜层和脑膜层(大圆点,未显示纤丝的方向)中并且存在于蛛网膜下腔(SAS)中,通常存在于小梁细胞的折叠中。硬脑膜边缘细胞层没有胞外胶原蛋白,具有少量细胞连接、扩展的胞外空间(但是无基膜)和与硬膜外侧部分的那些成纤维细胞不同的成纤维细胞。蛛网膜屏障细胞层基本上没有胞外空间,具有众多的细胞连接,更多外观丰满的细胞和在朝向SAS的表面上比较连续的基膜。注意细胞层从蛛网膜至硬膜的连续性(无居间

腔隙)、蛛网膜小梁的特征性外观和软脑脊膜的关系(来自Haines DE:On the question of subdural space.*Anat Rec*230:3-21,1991)。

[0205] 图4示出了脑的Willis环和主要动脉的示意图(*Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology*,第18版,第48页(1982))。

[0206] 图5示出了大脑皮层的动脉供应的说明性视图。1:眶额动脉;2:中央前动脉;3:中央动脉;4:顶骨前动脉;5:顶骨后动脉;6:内眦动脉;7:颞后动脉;8:颞前动脉;9:眶动脉;10:额极动脉;11:胼胝体缘动脉;12:额后内动脉;13:胼周动脉(*Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology*,第18版,第50页(1982))。

[0207] 图6示出了脑动脉的示意图。

[0208] 图7示出了脑动脉的示意图。(来自Netter FH.*The CIBA Collection of Medical Illustrations*:第1卷,Nervous System.Vol.1.第I部分.CIBA:USA.1986.第256页)。

[0209] 图8示出了脑室的示意图(第192页,Ross LM,Lamperti ED,Taub E(编著),Schuenke M,Schulte E,Schumacher U.*Thieme Atlas of Anatomy*.Georg Thieme Verlag:Stuttgart.2006.第541页)。

[0210] 图9示出了CSF从脑室流动到蛛网膜下腔的示意图(第194页,Ross LM,Lamperti ED,Taub E(编著),Schuenke M,Schulte E,Schumacher U.*Thieme Atlas of Anatomy*.Georg Thieme Verlag:Stuttgart.2006.第541页)。

[0211] 图10A示出了用于蛛网膜下腔出血预后的简单流程图。

[0212] 图10B示出了所提出的参与蛛网膜下腔出血后的迟发性并发症的途径的流程图。

[0213] 图11示出了在7项基于群体的蛛网膜下腔出血(SAH)的研究中蛛网膜下腔出血结果的时间趋势图,表明在20多年里死亡率下降了50%。

[0214] 图12示出了根据本发明的微粒尼莫地平制剂的扫描电子显微照片(SEM)图像。

[0215] 图13示出了表示为重量%随时间变化的示例性微粒尼莫地平制剂的体外累积释放。

[0216] 图14示出了通过脑室内导管将本发明的含有钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、或TRP蛋白拮抗剂、或其组合的微粒组合物施用到脑室的示意图(图来自Mccomb JG:*Techniques of CSF diversion*.In:Scott RM(编著).*Hydrocephalus*.Vol.3.Williams&Wilkins:Baltimore.1990.第48页,第128页)。

[0217] 图15示出了本发明的微粒组合物由CSF流从脑室携带到蛛网膜下腔动脉的示意图,所述微粒组合物包括在微粒中或微粒上的钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、或TRP蛋白拮抗剂、或其组合(Pollay M:脑脊液.In:Tindall GT,Cooper PR,Barrow DL(编著).*The Practice of Neurosurgery*.Vol.1.Williams&Wilkins:Baltimore.1996.第36页,第1381页)。

[0218] 图16示出了在用安慰剂微粒组合物(安慰剂,n=8)、口服尼莫地平外加安慰剂微粒组合物(口服尼莫地平,n=8)、或100mg脑室内尼莫地平微粒(n=8)处理的犬中,蛛网膜下腔出血(SAH)后第8日和15日基底动脉的血管造影直径的百分比变化的柱状图。方差分析表明了在用脑室内尼莫地平微粒($P < 0.05$,数值是均数±均数的标准误差)处理的犬中SAH后第8日和15日血管造影性血管痉挛显著地较少。

[0219] 图17示出了遭受蛛网膜下腔出血(SAH)的犬的平均行为评分图,所述犬安慰剂微

粒组合物(安慰剂, n=8)、口服尼莫地平外加安慰剂微粒组合物(口服尼莫地平, n=8)、或100mg脑室内尼莫地平微粒(n=8)处理。数值是均数±均数的标准误差(每次测量n=8)。

[0220] 图18示出了在用口服尼莫地平(施用持续21日[504小时])或用脑室内尼莫地平微粒处理的两个组中血浆尼莫地平浓度(ng/ml)图。两组均具有类似的血浆浓度,表明在脑室内微粒注射后全身性暴露于尼莫地平(数值是均数±均数的标准误差[每次测量n=8])。

[0221] 图19示出了CSF中的脑脊液(CSF)尼莫地平浓度图,所述CSF从用口服尼莫地平或用脑室内尼莫地平微粒处理的两个组中的小脑延髓池获得,数值是均数±均数的标准误差(每次测量n=8)。

[0222] 图20示出了在犬模型实验中使用的剖面图。

具体实施方式

[0223] 术语

[0224] 本文所用的术语“活性”指起预期治疗效果的本发明的组合物的成分、组分或组成。

[0225] 本文所用的术语“累加效应”指两种化学品的联合效应,该联合效应等于单独给予的各物质的效应总和。

[0226] 本文所用的术语“拮抗剂”指干预另一种物质的效应的物质。功能性或生理性拮抗作用在两种物质对相同的生理功能产生相反的效应时出现。化学拮抗或灭活是两种物质之间中和它们的效应的反应。配置拮抗作用(dispositional antagonism)是改变一种物质的配置(它的吸收、生物转化、分布、或排泄),从而使较少的物质到达靶点或它在那里的持续性降低。在用于一种物质的受体处的拮抗作用使得用竞争同一位点的适当拮抗剂阻滞拮抗剂的作用是必需的。

[0227] 本文所用的术语“施用”包括体内施用以及直接施用至离体(ex vivo)组织。通常,组合物可以通过口服方式、含服方式、胃肠外方式、外用方式、吸入或吹入方式(即经过嘴或经过鼻)、或用按照需要含有按常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位配方经直肠方式全身性施用,或可以通过诸如但不限于注射、植入、移植、局部施用或胃肠外方式的方法局部施用。

[0228] 本文所用的术语“激动剂”指能够激活受体以诱导全部或部分药理学反应的化学物质。受体可以由内源性或外源性激动剂和拮抗剂激活或失活,导致刺激或抑制生物学反应。生理激动剂是产生相同身体响应,但是不与相同受体结合的物质。特定受体的内源性激动剂是身体天然存在的化合物,其结合至并激活该受体。超激动剂是能够产生比用于靶受体的内源性激动剂更大的最大响应并且因而产生大于100%的功绩的化合物。这并不必然意指该化合物比内源性激动剂更有效,而是在受体结合后的细胞内可以产生的最大可能响应的比较。完全激动剂结合并激活受体,对该受体展现完全功效。部分激动剂也结合并激活给定受体,但相对于完全激动剂仅对该受体具有部分功效。反向激动剂是作为该受体的激动剂与相同受体结合位点结合并且逆转受体的组成活性的物质。反向激动剂产生相反的受体激动剂药理作用。不可逆性激动剂以永久地结合到受体的方式与受体结合以至于该受体被永久激活的一种激动剂。它与普通激动剂的区别在于普通激动剂与受体的结合是可逆的,而不可逆性激动剂与受体的结合被认为是不可逆的。这使得该化合物产生激动剂活性

的短暂突发,随后受体脱敏和内化,其在长期治疗的情况下产生更类似拮抗剂的作用。选择性激动剂对一种特定类型的受体是特异的。

[0229] 本文所用的术语“吻合术”和“吻合”可互换地指血管之间的互连。当部分血管的血流供给受损时,这些互连为脑部提供保护。在Willis环的位置,两根脑前动脉通过前交通动脉连接,并且大脑后动脉通过后交通动脉连接到颈内动脉。其他重要的吻合包括眼动脉和颈外动脉分支之间经眼眶连接,以及脑部表面大脑中、前和后动脉分支之间的连接(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel和James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., 纽约,第854-56页(1985))。

[0230] 本文所用的术语“血管造影性血管痉挛”指在血管造影检查时可以检测到的血管尺寸的减小,包括但不限于计算机断层血管造影、磁共振血管造影或导管血管造影,在蛛网膜下腔出血后大约50%的患者中发生。另一方面,本文所用的术语“临床血管痉挛”指与到脑实质血流降低相关的意识混乱和意识水平下降的综合征,在大约30%的患者中发生,并且被定义为DCI。

[0231] 本文所用的术语“拮抗剂”指抵消另一种物质的作用的物质。

[0232] 本文所用的术语“共济失调”指在有意运动期间无能力调整肌肉活动性。

[0233] 本文所用的术语“生物相容性”指不引起临床上相关的组织刺激、损伤、毒性反应或针对活组织的免疫反应。

[0234] 本文所用的术语“生物可降解的”指通过简单化学过程、通过身体酶的作用或通过其他相似的生物活性机制,主动或随时间推移被动分解的材料。

[0235] 本文所用的术语“血管”指诸如输送或容纳血液的管子或管道的结构。示例性血管包括但不限于动脉、小动脉、毛细血管、静脉和小静脉。

[0236] 如图1中所示,术语“脑动脉”或其多种语法形式是指前交通动脉、大脑中动脉、颈内动脉、大脑前动脉、眼动脉、脉络膜前动脉、后交通动脉以及基底动脉和脊椎动脉等。

[0237] 本文所用的术语“脑血管痉挛”是指延迟发生的蛛网膜下腔出血后脑部基底的大容量动脉狭窄,它经常与受影响的血管远端区域中的灌注减少相关。脑血管痉挛可以发生在动脉瘤破裂后的任何时间,但最常见的峰值发生在出血后7天并经常在14天内消退,此时血液已被身体吸收。

[0238] 本文所用的短语“邻近”指在蛛网膜下腔中距离处于中断风险的血管(包括但不限于由脑损伤导致的那些)在小于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的范围内。

[0239] 本文所用的术语“并发症”指在不是疾病的必要部分的失调期间的病理过程或事件, 尽管它可能由它或独立的原因引起。迟发性并发症是在触发效应后的一段时间发生的并发症。与蛛网膜下腔出血相关的并发症包括但不限于血管造影性血管痉挛、微血栓栓子和皮质扩散性缺血。

[0240] 本文所用的术语“病状”是指各种健康状态并意在包括由任何潜在机制或失调、损伤以及对健康组织和器官的促进引起的病症或疾病。

[0241] 本文所用的术语“接触”及其全部语法形式指接触或处于密切或局部接近的状态或状况。

[0242] 术语“控释”意指药物以控制的方式和形态从该制剂释放的任何含有药物的制剂。这指立即以及非立即释放的制剂, 其中非立即释放的制剂包括但不限于持续释放和延迟释放的制剂。

[0243] 本文所用的术语“皮质扩散性去极化”或“CSD”指当跨过细胞膜的被动阳离子内流超过ATP依赖性钠和钙泵活性时形成的接近完全的神经细胞去极化和脑中的神经细胞肿胀的波。继阳离子内流之后是水内流和胞外空间收缩约70%。如果正常离子稳态没有通过钠和钙泵活性的额外召集复原, 细胞肿胀被维持——一个因而被称作“细胞毒性水肿”的过程, 由于它通过延长的胞内钙波动和线粒体去极化潜在地导致细胞死亡。CSD引起健康组织中的阻力血管的扩张; 因此, 在神经细胞去极化阶段局部脑血流增加。(Dreier, J.P. 等人, Brain 132:1866-81(2009))。

[0244] 术语“皮质扩散性缺血”或“CSI”或“逆转血液动力学反应”指与神经细胞去极化期关联的严重的微血管痉挛。所产生的扩散性灌注不足延长了神经细胞去极化[如由延长的胞外直流电(DC)电位负移所反映的]和胞内钠和钙波动。灌注不足是显著到足以在神经细胞的能量需求和供给之间产生不匹配。(Id.)。

[0245] 本文所用的术语“迟发性脑缺血”或“DCI”指出现局造性神经功能缺损(如轻偏瘫、失语症、失用症、偏盲或忽略症), 或格拉斯哥昏迷量表评分下降(在总分上或其各个部分[眼、每侧的运动、语言])之一。这可能持续或不持续至少1小时, 在动脉瘤闭塞后不是立即明显可见的, 并且不能借助临床评估、脑CT或磁共振成像(MRI)扫描和合适的实验室研究归因于其他原因。血管造影性脑血管痉挛是放射性试验(CT血管造影[CTA]、MR血管造影[MRA] MRA或导管血管造影[CA])的描述, 并且可能是DCI的原因。

[0246] 术语“延迟释放”在本文中以其常规意义使用, 以指一种药物制剂, 其中在施用该制剂和该药物从其中释放之间存在时间延迟。“延迟释放”可以包括或不包括药物在延长的时间段内逐渐释放, 并且因而可以是或不是“持续释放”。

[0247] 本文所用的术语“扩散性药理作用”指在腔隙或表面广泛地扩散、分散或散开的药理作用。

[0248] 本文所用的术语“疾病”或“病症”是指健康的损伤或异常功能的状况。

[0249] 本文所用的术语“分散体”指其中一相作为粒子或小滴分散在另一相或连续相中的两相体系。在这些体系中,分散相通常被称作不连续相或内相,连续相被称作外相或分散质。例如,在粗分散体中,粒子大小是 $0.5\mu\text{m}$ 。在胶状分散体中,分散粒子的大小在大约 1nm 至 $0.5\mu\text{m}$ 的范围内。分子分散体是其中分散相由单独的分子组成的分散体;如果分子小于胶体大小,结果是真溶液。

[0250] 本文所用的术语“置于”指以特定的方式安置、布置或分布。

[0251] 本文所用的术语“药物”指治疗剂或除食物之外的用于预防、诊断、减轻、治疗或治愈疾病的任何物质。

[0252] 术语“有效量”指为实现期望的生物效果而必需或足够的量。

[0253] 本文所用的术语“乳液”指通过合并两种不混溶性液态载体所制备的双相体系,所述载体之一均匀地分散于另一种载体中并且由直径相等或大于最大胶粒的直径的小球组成。小球大小是关键的和必须使得这个体系实现最大的稳定性。通常,除非掺入第三种物质(乳化剂),否则这两个相的分离将出现。因此,基础乳液含有至少三种组分,两种不混溶性液态载体和乳化剂,以及活性成分。大部分乳液使水相掺入非水相中(或者反之亦然)。然而,制备基本上无水的乳液是可能的,例如,无水不混溶性体系甘油和橄榄油的阴离子表面活性剂和阳离子表面活性剂。

[0254] 本文所用的术语“可流动的”指能够通过相对位置的连续变化以流或如同流的方式运动。

[0255] 本文所用的术语“肉芽肿性炎症”指一种炎症反应,其特征是常规巨噬细胞相对于上皮巨噬细胞占优势,伴有或未伴有多核巨细胞和结缔组织。

[0256] 本文所用的术语“水凝胶”是指形成含有必需水性成分的固态、半固态、假塑性、或塑性结构以生成凝胶状或果冻状团块的物质。

[0257] 本文所用的术语“高血压”是指全身性血压高;全身性血压的短暂或持续升高至可能引起心脏血管损害或其他不利后果的水平。

[0258] 本文所用的术语“低血压”是指低于正常全身性动脉血压;任何种类的压力或张力下降。

[0259] 本文所用的术语“植入”指将物质、组合物或装置移植、包埋或插入到组织内的预定位置中。

[0260] 本文所用的多种语法形式的术语“浸渍”指使被输注或渗透到各处;以用物质填充间隙。

[0261] 本文所用的术语“梗死”指由产生坏死的宏观区域的栓塞、血栓、机理性因素或压力造成的突发性动脉或静脉血供应不足。本文所用的术语“脑梗死”指在到达脑的大脑区域的循环和/或氧输送短暂或永久丧失后脑组织的损失。

[0262] 本文所用的术语“炎症”指血管化组织响应损伤的生理过程。参见,例如, FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY, 第四版, William E. Paul 编著, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1999) 第1051-1053页, 该文献通过引用方式并入本文。在炎症过程期间, 参与解毒和修复的细胞由炎性介质动员到受损部位。炎症通常是以白细胞, 尤其是嗜中性粒细胞(多形核细胞), 在炎症部位的强烈浸润为特征。这些细胞通过在的血管壁或未损伤的

组织中释放有毒物质来促进组织损伤。传统上,炎症被分成了急性反应和慢性反应。

[0263] 本文所用的术语“损伤”指由外部因素或力所致的身体结构或功能的破坏或伤害,它可以是物理的或化学的。

[0264] 本文所用的术语“中断”及其各种语法形式指由血管扩张或收缩导致的经过血管的血流的连续性改变,所述血管扩张或收缩由化学、机械和/或物理效应引起。

[0265] 本文所用的术语“缺血”指当阻力血管的自动调整性扩张不能代偿血管的异常变窄(狭窄)的远端减少的灌注压时发生的血液供给和氧短缺。

[0266] 本文所用的术语“分离的分子”指这样的分子,它是基本上纯的并且不合在自然界或体内系统中与该分子一起通常存在的其他物质以使就其预期的用途而言可行且适合的程度。

[0267] 本文所用的术语“在体内”、“空隙体积”、“切除袋”、“挖除”、“注射部位”、“沉积部位”或“植入部位”或“递送部位”意指无限制地包括身体的所有组织,并可以指由于注射、手术切除、肿瘤或组织移除、组织损伤、脓肿形成等原因在其中形成的腔隙,或通过临床评估行为、治疗或对疾病或病理的生理反应而形成的任何其他类似空腔、腔隙或袋,这些都是其非限制性的例子。

[0268] 本文所用的短语“局部施用”指在体内的特定位置施用治疗剂,这种施用可以产生局部化药理作用或扩散性药理作用。

[0269] 本文所用的短语“局部化药理作用”指限于某一位置,即邻近某一位置、地方、区域或部位的药理作用。本文所用的短语“优势局部化的药理作用”指与全身性施用相比,用局部施用实现的高至少1至3个数量级的限于某一位置的药物的药理作用。

[0270] 本文所用的术语“长期”释放指构建并且安置植入物以递送治疗水平的活性成分至少7日并且可能直到大约30日至大约60日。

[0271] 本文所用的术语“微粒组合物”指包括微粒制剂和药学上可接受的载体的组合物,其中,所述微粒制剂包括治疗剂和许多微粒。

[0272] 本文中所用,术语“微血栓栓子(microthromboembolus)”(或复数形式的“微血栓栓子(microthromboemboli)”)指造成血管阻塞或闭塞的血凝块小片。

[0273] 本文所用的术语“调节”意指调节、改变、适应或调整到一定程度或比例。

[0274] 本文所用的术语“迟发性并发症的发作”指与迟发性并发症相关的症状的启动或开始。

[0275] 本文所用的术语“任选地”意指本发明的药物组合物可以含有或不含有药学上可接受的载体,并且包括含有电压门控钙通道拮抗剂的微粒制剂和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0276] 本文所用的术语“胃肠外”是指在胃肠道外通过注射方法(即注射给药)导入身体,包括,例如皮下地(即皮肤下注射)、肌内地(即肌肉内注射)、静脉内地(注射入静脉)、鞘内(即注射入脊髓周围间隙或脑部蛛网膜下腔)、胸骨内注射或灌注技术。胃肠外给药的组合物用针(如外科针)递送。本文所用的术语“外科针”指适于将流体(即,能够流动的)组合物递送至选择的解剖结构的任何针。注射用制剂(如无菌注射用水或油性悬液)可以按照已知技术采用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。

[0277] 本文所用的术语“轻瘫”指部分或不完全瘫痪。

[0278] 本文所用的术语“粒子”或“微粒”指可以全部或部分地含有本文所述的至少一种治疗剂的极小组分,例如,纳米粒子或微粒子。所述粒子可以在涂层包围的核芯中含有治疗剂。所述治疗剂也可以分散在整个所述粒子中。所述治疗药也可以吸附在所述粒子中。所述粒子可以具有任何级别的释放动力学,其中包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等等、及其任何组合。除了所述治疗剂,所述粒子可以包括在制药和医学领域内常规使用的任何材料,这包括但不限于可蚀的、不可蚀的、可生物降解的、或不可生物降解的材料或其组合。粒子可以是在溶液中以半固体状态含有电压门控钙通道拮抗剂的微胶囊。所述粒子可以是实际上任何形状。

[0279] 本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指适于对人或其他脊椎动物给药的一种或多种相容性固态或液态填充剂、稀释剂或包囊化物质。本文所用的术语“载体”是指不导致对生物体的显著刺激性并且不消除本发明的组合物的活性化合物的生物学活性和性能的天然或合成的有机或无机成分,所述活性成分与之组合以有利于施用。所述药物组合物的成分也能够以使得不存在会显著削弱期望的药理功效的相互作用的方式混合。载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使它们适合施用至正在治疗的哺乳动物。载体可以是惰性的,或它可以具有药学益处、美容益处或两者。术语“赋形剂”、“载体”或“溶媒”可互换地用来指适于配制和施用本文所述的药学上可接受的组合物的载体物质。本文中有用的载体和溶媒包括本领域已知无毒并且不与其他组分相互作用的任何此类材料。

[0280] 术语“药物组合物”在本文中用来指用以预防、降低强度、治愈或治疗目标病状或疾病的组合物。

[0281] 本文所用的术语“药理作用”指暴露于活性药物的结果或后果。

[0282] 本文所用的术语“预后”指基于医学知识的疾病或病症的预期原因和结果。

[0283] 术语“释放”及其各种语法形式指通过以下过程实现的活性药物组分的溶出和所溶出或溶解的物质的扩散:(1)基质的水合,(2)溶液扩散到基质中;(3)药物的溶出;和(4)所溶出的药物扩散出基质。

[0284] 本文所用的术语“减少(reduce)”或“减少(reducing)”指在面临出现病症的风险的个体中病症的程度、强度、范围、大小、数量、密度、数目或发生率的减小、下降、衰减、限制或减轻。

[0285] 本文所用的术语“亚急性炎症”指继早期炎症过程后通常所见的组织反应,该组织反应以嗜中性粒细胞、淋巴细胞的混合物为特征和偶尔地以巨噬细胞和/或浆细胞的混合物为特征。

[0286] 术语“蛛网膜下腔出血”或“SAH”在本文中用于指血液在蛛网膜下聚集的一种病状。这一称为蛛网膜下腔的区域通常含有脑脊髓液。血液在蛛网膜下腔内的积累可能导致脑卒中、癫痫发作和其他并发症。此外,SAH可能引起永久性脑损伤和脑中很多有害的生化事件。SAH的原因包括脑动脉瘤出血、血管异常、创伤和原发性脑内出血扩展到蛛网膜下腔。SAH的症状包括例如突发性剧烈头疼、恶心和/或呕吐、脑膜刺激的症状(例如颈部僵硬、下背部疼痛、两侧腿疼)、畏光和视觉改变、和/或意识丧失。SAH通常是继发于头部损伤或被称为动脉瘤的血管缺陷。在一些情况下,SAH可以引起血管造影性血管痉挛,这可能转而导致缺血性脑卒中或DCI。SAH的常见表现是在CSF中存在血液。可以通过多种症状鉴定具有SAH的对象。例如,具有蛛网膜下腔出血的对象通常会在蛛网膜下存在大量血液。具有蛛网膜下

腔出血的对象也可以通过接近平均动脉压的颅内压、通过脑灌注压的下降、或通过意识的突然暂时性丧失(有时在这之前有头疼)进行鉴定。在约一半的病例中,对象表现出与强体力消耗相关的剧烈头疼。与蛛网膜下腔出血相关的其他症状包括恶心、呕吐、记忆丧失、轻偏瘫和失语。具有SAH的对象也可以通过在其CSF中存在肌酸激酶-BB同工酶活性进行鉴定。这种酶在脑中富集但在正常情况下在CSF中不存在。因此,它在CSF中的存在表明从脑“泄漏”到蛛网膜下腔中。Coplin等人描述了在CSF中的肌酸激酶-BB同工酶活性的检验(Coplin等人1999Arch Neurol56,1348-1352)。此外,可以使用脊椎穿刺或腰椎穿刺证明CSF中是否存在血液,这是蛛网膜下腔出血的强有力的标志。颅CT扫描或MRI也可以用于鉴定蛛网膜下区域中的血液。血管造影不仅可以用于确定是否已经发生了出血,而且可以确定出血的位置。蛛网膜下腔出血通常是由颅内囊性动脉瘤的破裂或脑内和通向脑的动静脉系统畸形导致的结果。因此,具有蛛网膜下腔出血风险的对象包括具有囊性动脉瘤的对象以及具有动静脉系统畸形的对象。囊性动脉瘤的常见位置是基底动脉的顶端和基底动脉与小脑上动脉或小脑前下动脉的交汇处。具有蛛网膜下腔出血的对象可以通过眼科检查进行鉴定,其中减缓的眼球运动可能表明脑损伤。具有囊性动脉瘤的对象可以通过诸如CT和MRI的常规医学成像技术进行鉴定。囊性或脑动脉瘤形成蘑菇状或浆果状形状(有时称为“有颈的圆顶”形状)。

[0287] 术语“对象”或“个体”或“患者”可互换地用来指哺乳动物(包括人类)源动物物种的成员。

[0288] 本文所用的短语“具有脑血管痉挛的对象”是指具有脑血管痉挛症状或已经被诊断为脑血管痉挛和/或表现出与血管造影性血管痉挛相关的诊断标记的对象。具有脑血管痉挛风险的对象是具有一个或多个发生脑血管痉挛的诱病因素的对象。诱病因素包括但不限于存在蛛网膜下腔出血。已经经历了近期SAH的对象比未经历近期SAH的对象具有显著更高的发生脑血管痉挛的风险。MR血管造影、CT血管造影和导管血管造影可以用于诊断脑血管痉挛。血管造影是将造影剂导入血流以观察血流和/或动脉的一种技术。由于血流和/或动脉有时在常规MR扫描、CT扫描或导管血管造影的射线胶片中仅是微弱可见,造影剂是必需的。取决于所使用的成像技术,合适的造影剂会有所不同。例如,钆是在MR扫描中常用的造影剂。其他合适的MR造影剂是本领域内已知的。诊断标记包括但不限于在CSF中存在血液、近期SAH病史和/或在SAH或TBI后1至14日导管血管造影、计算机断层血管造影或磁共振血管造影时观察到的脑动脉的管腔直径减小。可以使用CT扫描检测CSF中血液的存在。然而,在一些情况下,血液的量太少而不能通过CT进行检测,可以使用腰椎穿刺。

[0289] 本文所用的短语“患有‘迟发性脑缺血’或‘DCI’的对象”是指表现出与DCI相关的诊断标记的对象。诊断标记包括但不限于在CSF中存在血液和/或近期SAH病史和/或在SAH后1至14日出现神经功能恶化,此时所述神经功能恶化不是由于可以诊断的另一原因导致,所述原因包括但不限于癫痫发作、脑积水、颅内压升高、感染、颅内出血或其他全身性因素。DCI-相关的症状包括但不限于一侧身体瘫痪、不能发声说话或不能理解口头或书面语、以及不能完成需要空间分析的任务。这样的症状可能在几天内形成,或其表现可能发生波动,或可能突然出现。

[0290] 本文所用的短语“具有微血栓栓子的对象”是指表现出与微血栓栓子相关的诊断标记的对象。诊断标记包括但不限于在CSF中存在血液和/或近期SAH病史和/或在SAH后1至

14日出现神经功能恶化,此时所述神经功能恶化不是由于可以诊断的另一原因导致,所述原因包括但不限于癫痫发作、脑积水、颅内压升高、感染、颅内出血或其他全身性因素。另外的诊断标记可以是在脑传导大动脉经颅多普勒超声时检测到的栓塞性信号。微血栓栓子相关的症状包括但不限于:一侧身体瘫痪、不能发声说话或不能理解口头或书面语、以及不能完成需要空间分析的任务。这样的症状可能在几天内形成,或其表现可能发生波动,或可能突然出现。

[0291] 本文所用的短语“具有皮质扩散性缺血的对象”意指具有与皮质扩散性缺血相关诊断标记的对象。诊断标记包括但不限于在CSF中存在血液和/或近期SAH病史和/或在SAH后1至14日出现神经功能恶化,此时所述神经功能恶化不是由于可以诊断的另一原因导致,所述原因包括但不限于癫痫发作、脑积水、颅内压升高、感染、颅内出血或其他全身性因素。另一个诊断标记可以是检测到去极化的传播波,伴随由皮层脑电图检测到的血管收缩。皮质扩散性缺血相关的症状包括但不限于:一侧身体瘫痪、不能发声说话或不能理解口头或书面语、以及不能完成需要空间分析的任务。这样的症状可能在几天内形成,或其表现可能发生波动,或可能突然出现。

[0292] 面临DCI、微血栓栓子、皮质扩散性缺血或血管造影性血管痉挛风险的对象是具有出现这些病状的一个或多个诱病因素的个体。诱病因素包括但不限于存在SAH。已经经历了近期SAH的对象比未经历近期SAH的对象具有显著更高的发生血管造影性血管痉挛和DCI的风险。MR血管造影、CT血管造影和导管血管造影可以用来诊断DCI、微血栓栓子、皮质扩散性缺血或血管造影性血管痉挛的至少一种。血管造影是将造影剂导入血流以观察血流和/或动脉的一种技术。由于血流和/或动脉有时在常规MR扫描、CT扫描或导管血管造影的射线胶片中仅是微弱可见,造影剂是必需的。取决于所使用的成像技术,合适的造影剂会有所不同。例如,钆是在MR扫描中常用的造影剂。其他合适的MR造影剂是本领域内已知的。

[0293] 本文所用的短语“适于递送”指易于、适合于、设计用于、或适宜于仅在蛛网膜下腔中释放。

[0294] 本文所用的术语“基本上纯的”指治疗剂的这样的一种状态,在该状态其与在活的系统中或在合成过程中相关联的物质基本上分离。根据一些实施方案,基本上纯的治疗剂是至少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。

[0295] 术语“持续释放”(也称作“延长释放”)在本文中以其常规含义使用,以指一种药物制剂,它在延长的时间段内提供药物的逐渐释放,并且优选地,尽管并非必然地,在延长的时间段内产生药物的基本上恒定的血液水平。可选地,通过将药物在油溶媒中溶解或悬浮,实现胃肠外施用的药物形式的延迟吸收。持续释放的生物可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、聚氨基衍生的生物聚合物、聚酞、聚原酸酯、聚磷腈、SAIB、光聚合性生物聚合物、蛋白质聚合物、胶原蛋白、多糖、壳聚糖和藻酸盐。

[0296] 本文所用的术语“综合征”是指预示某些疾病或病状的症状模式。

[0297] 本文所用的术语“协同效应”指两种化学品的联合效应,该联合效应大于单独给予的各物质的效应总和。

[0298] 本文所用的短语“全身性施用”指在整个身体产生药理作用的治疗剂的施用。全身性施用包括经胃肠道的肠内施用(例如口服)和在胃肠道外部的肠胃外施用(例如静脉内

的、肌内的等)。

[0299] 术语一种或多种活性剂的“治疗量”、“治疗有效量”或“有效量”是足以提供期望的治疗效果的量。结合本文所提供的教导,通过在各种活性化合物和诸如效力、相对生物利用率、患者体重、不利副作用的严重性和优选的施用方式等权重因素中选择,可以计划有效的预防性或治疗性方案,该方案不会引起大的毒性并仍对治疗具体对象有效。可以采用的活性剂的治疗有效量范围通常可以在0.1mg/kg体重至约50mg/kg体重之间。任何具体应用的治疗有效量可以根据此类因素变动,如正在治疗的疾病或病状、正在施用的特定治疗剂、对象的体格大小或者疾病或病状的严重性。本领域技术人员可以凭经验确定一种具体抑制剂和/或其他治疗剂的有效量而不必需要过度的实验。通常优选使用最大剂量,即根据一些医学判断的最高安全剂量。然而,剂量水平取决于多种因素,包括损伤类型、年龄、体重、性别、患者的医学状况、病状的严重性、施用途径以及所用的具体治疗剂。因此,剂量方案可以变化很大,但可以由外科医生使用标准方法常规地确定。“用量”和“剂量”在本文中可互换地使用。

[0300] 本文所用的术语“治疗剂”是指提供治疗作用的药物、分子、核酸、蛋白质、组合物或其他物质。术语“治疗剂”和“活性剂”可互换地使用。所述活性剂可以是钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、或瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂。

[0301] 包括所述钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂的治疗剂可以以粒子形式提供。

[0302] 本文所用的术语“治疗要素”指以群体的百分比消除、减少或预防特定疾病表现进展的治疗有效剂量(即,施用剂量和频率)。常用治疗要素的一个实例是ED50,它描述在特定剂量中在50%的群体中对特定疾病表现治疗有效的剂量。

[0303] 本文所用的术语“治疗效果”指治疗的后果,所述后果的结果判定为是期望的和有益的。治疗效果可以直接或间接地包括阻止、减少或消除疾病表现。治疗效果也可以直接或间接地包括疾病表现的发展的阻止、减轻或消除。

[0304] 术语“局部的”指在施用点处或紧挨其下方施用组合物。短语“局部施用”描述了施用到一个或多个表面(包括上皮表面)上。与经皮施用相比,局部施用通常提供局部效果而非全身效果。

[0305] 本文所用的术语“瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂”是指结构上不同于其他钙通道拮抗剂并阻滞或拮抗由受体介导的钙离子内流导致的胞内钙增加的蛋白质。瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂包括但不限于SK&F 96365(1-(β-[3-(4-甲氧基-苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基)-1H-咪唑盐酸盐)和LOE 908(RS)-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉-1-γ 1)-2-苯基-N,N-dit2-[2-(2,3,4-三甲氧苯基乙基)乙酰胺)。

[0306] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”包括消除、基本上抑制、延缓或逆转疾病、病状或病症的进展、基本上改善病状的临床或美学症状、基本上防止疾病、病状或病症的临床症状或美学症状出现并且保护免遭有害或令人不快症状。治疗进一步指实现以下之一者或多者:(a)降低病症的严重性;(b)限制正在治疗中的病症特有的症状的发展;(c)限制正在治疗中的病症特有的症状的恶化;(d)限制曾患过该病症的患者中该病症的复发;和(e)限制曾对该病症无症状的患者中症状的复发。

[0307] 本文所用的术语“血管收缩”指由血管的肌肉壁收缩引起的血管变窄。当血管收缩

时,血液的流动受到限制或变慢。

[0308] 本文所用的与血管收缩相对的术语“血管舒张”是指血管变宽。本文所用的术语“血管收缩药”、“血管加压药”或“加压药”指引起血管收缩的因子。

[0309] 本文所用的术语“血管痉挛”是指由于动脉壁中平滑肌的收缩引起的脑动脉内径减小,这引起血流减少,但通常没有全身性血管阻力的增加。血管痉挛导致脑血流减少和脑血管阻力增加。不受理论的限制,通常认为血管痉挛是由对血管的如由动脉粥样硬化导致的局部损伤及包括创伤性头部损伤的其他结构性损伤、动脉瘤性蛛网膜下腔出血和其他原因的蛛网膜下腔出血引起。脑血管痉挛是自然发生的血管收缩,它也可以由CSF中存在血液而触发,通常在动脉瘤破裂后或创伤性头部损伤后发生。由于血液供应中断,脑血管痉挛最终可以导致以脑缺血和梗死形式的脑细胞损伤。本文所用的术语“脑血管痉挛”进一步指在蛛网膜下腔出血之后延迟发生的在脑部基底处大容量动脉的变窄,它经常与受影响的血管的远端区域中的灌注减少相关。脑血管痉挛可能发生在动脉瘤破裂后的任何时间,但最常见的峰值发生在出血后的7日并经常在14日内消退,此时血液已被身体吸收。血管造影性血管痉挛是SAH的后果,但也可以发生在蛛网膜下腔中沉积血液的任何病状之后。更具体地说,术语“血管造影性脑血管痉挛”是指在脑部基底处的大容量动脉(即,脑动脉)在出血进入蛛网膜下腔之后变窄,并导致远端脑区域的灌注降低。

[0310] 解剖学术语

[0311] 当谈及动物时,典型地在一个端部具有头和嘴、而在相反的端部通常具有肛门和尾巴,头部所在的端部称为颅端,而尾巴端部称为尾端。在头部自身内,喙部指示朝向鼻子端部的方向,而尾部用于指示尾巴的方向。通常朝上、远离重力牵引的动物躯体的表面或一侧是背侧;当用所有的腿行走、游泳或飞翔时通常与地面最接近的相对侧是腹侧。在肢体或其他附肢上,更接近于主体的点是“近端的”;远离的点是“远端的”。在动物解剖学中使用三个基础参考面。“矢状”平面将身体划分成左部和右部。“正中矢状”平面在中线中,即,它会穿过中线结构如脊柱,并且全部其他矢状平面与之平行。“冠状”平面将身体分为背部和腹部。“横断”平面将身体分为颅部和尾部。当谈及人类时,躯体及其局部总是通过假设身体垂直站立进行描述。更接近头端部的身体部分是“上部的”(对应于动物中的颅部),而那些远离的部分是“下部的”(对应于动物中的尾部)。靠近身体前部的对象称作“前部的”(对应于动物中的腹部);那些靠近身体后部的对象称作“后部的”(对应于动物中的背部)。横断、轴向或水平平面是X-Y平面,与地面平行,该平面将上部/头部与下部/脚部分开。冠状或额状平面是Y-Z平面,与地面垂直,该平面将前部与后部分开。矢状平面是X-Z平面,与地面以及冠状平面垂直,该平面将左部与右部分开。正中矢状平面是恰好位于身体中间的特定矢状平面。

[0312] 靠近中线的结构称为近中的,靠近动物侧面的结构称为外侧的。因此,近中的结构更靠近正中矢状平面,外侧的结构离正中矢状平面更远。身体的中线内的结构是正中的。例如,人主体的鼻子的顶端在中线中。

[0313] 同侧的意指在同一侧上,对侧的意指在对面一侧上,两侧的意指在两侧上。靠近身体中心的结构是近端的或中央的,而距离更远的结构是远端的或外周的。例如,手在手臂的远端处,而肩在近端处。

[0314] I. 组合物

- [0315] 在一个方面中,本发明提供了一种可流动的持续释放微粒组合物,该组合物包括:
- [0316] (i)包括至少一种治疗剂的微粒制剂,和
- [0317] (ii)药学上可接受的载体,
- [0318] 其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,
- [0319] 其中,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒,并且其中,所述组合物适于递送至脑室中并且能够在脑脊液(CSF)中从脑室流动到蛛网膜下腔中。
- [0320] 根据一个实施方案,当递送至脑室中时,所述可流动的持续释放微粒组合物能够从脑室扩散,而没有释放所述至少一种治疗剂至脑室中。
- [0321] 根据另一个实施方案,当递送至脑室中时,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在蛛网膜下腔中的释放部位持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,所述释放部位邻近蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根血管。根据一个实施方案,所述至少一根血管是蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉。
- [0322] 根据另一个实施方案,当递送至脑室中时,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在蛛网膜下腔中持续释放所述治疗剂之前从脑室中的脑脊液(CSF)流入到蛛网膜下腔中的脑脊液(CSF)。
- [0323] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够被递送到其中的所述脑室选自自由侧脑室、第三脑室、第四脑室、或其组合所组成的组。根据一些实施方案,所述脑室是侧脑室。根据一个实施方案,所述脑室是右侧脑室。根据另一个实施方案,所述脑室是左侧脑室。根据一个实施方案,所述脑室是第三脑室。根据另一个实施方案,所述脑室是第四脑室。
- [0324] 根据一些实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.001mm至至少10cm。根据一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.001mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.005mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.01mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.05mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.1mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.5mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少1.0mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少1.5mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少2.0mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少2.5mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少3.0mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少3.5mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少4.0mm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于

[0325] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在范围从1天至30天的半衰期内($t_{1/2}$)持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在1天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在2天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在3天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在4天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在5天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在6天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在7天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在8天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在9天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在10天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在12天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在14天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在16天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在18天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在20天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在22天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在24天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在26天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在28天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在30天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。

[0326] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在与由脑损伤引起的脑动脉的中断相关的迟发性并发症发作之前持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据一些实施方案,所述迟发性并发症选自血管造影性血管痉挛、许多微血栓栓子、皮质扩散性缺血、迟发性脑缺血(DCI)、或其组合所组成的组。根据一个实施方案,所述迟发性并发症是血管造影性血管痉挛。根据另一个实施方案,所述迟发性并发症是许多微血栓栓子。根据另一个实施方案,所述迟发性并发症是皮质扩散性缺血。根据另一个实施方案,所述迟发性并发症是迟发性脑缺血(DCI)。

[0327] 根据一些实施方案,所述脑损伤是潜在病状的结果。示例性潜在病状包括但不限于动脉瘤、突发创伤性头部损伤、蛛网膜下腔出血(SAH)、或其组合。根据一个实施方案,所述潜在病状是动脉瘤。根据另一个实施方案,所述潜在病状是创伤性头部损伤。根据另一个

实施方案,所述潜在病状是蛛网膜下腔出血(SAH)。根据另一个实施方案,所述潜在病状是动脉瘤、突发创伤性头部损伤和蛛网膜下腔出血(SAH)的组合。

[0328] 根据一些实施方案,当邻近蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根脑动脉释放时,所述可流动的持续释放微粒组合物对减少血管痉挛是有效的,从而使得与对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的至少一根脑动脉的内径增加。根据一些实施方案,当邻近蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根脑动脉释放时,所述可流动的持续释放微粒递送组合物对预防或降低与脑动脉中断相关的迟发性并发症的发生率或严重性是有效的。

[0329] 根据一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的至少一根脑动脉的内径增加。根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物对减少血管痉挛是有效的,从而使得与未处理的对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的至少一根脑动脉的内径增加。

[0330] 根据一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂能够产生优势局部化的药理作用。根据一些实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的至少一根脑动脉的内径增加,其中,所述至少一根脑动脉距离蛛网膜下腔中的释放部位至少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。根据一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少10mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.9mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.8mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.7mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.6mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.5mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.4mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.3mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作

用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.3mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.2mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.1mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.0mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。

[0331] 根据一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的持续释放能够在希望的时间内产生优势局部化的药理作用。根据一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续1天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续2天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续3天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续4天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续5天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续6天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续7天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续8天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续15天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续30天。

[0332] 治疗剂

[0333] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂、或其组合。

[0334] 根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂。根据一些实施方案,所述钙通道拮抗剂选自由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、或其组合所组成的组。根据一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是L-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是R-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是N-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是P/Q-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是T-型电压依赖性钙通道抑制剂。

[0335] 例如,L-型电压依赖性钙通道抑制剂包括但不限于:二氢吡啶类L-型拮抗剂,如尼索地平,尼卡地平和硝苯地平,AHF(如(4aR,9aS)-(+)4a-氨基-1,2,3,4,4a,9a-六氢-4aH-

芬, HCl), 伊拉地平(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-1-甲基乙基酯), 钙蛇毒(calciseptine)(如从黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)中分离的), 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, 钙毒素(Calciclude)(如从东非绿曼巴蛇(*Dendroaspis angusticeps*)中分离的), 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, 西尼地平(如也称为FRP-8653, 一种二氢吡啶类抑制剂), 狄兰汀(Dilantizem)(如(2S,3S)-(+)-顺式-3-乙酰氧基-5-(2-二甲基氨基乙基)-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-1,5-苯并硫氮杂-4(5H)-酮盐酸盐, 地尔硫卓(如苯并硫氮杂-4(5H)-酮, 3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-, (+)-顺式-, 单盐酸盐), 菲洛地平(如4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶羧酸乙基甲酯), FS-2(如来自黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)蛇毒的分离物), FTX-3.3(如来自(漏斗网蜘蛛(*Agelenopsis aperta*))的分离物), 硫酸新霉素(如 $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$), 尼卡地平(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, 也称为YC-93), 硝苯地平(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(如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸-2-甲氧乙基-1-甲基乙基酯)或(2-甲氧乙基-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙酯), 尼群地平(如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸乙基甲酯), S-蜂斗精(Petasin)(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'-甲基硫代-1'-丙烯酸酯), 根皮素(Phloretin)(如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮, 以及3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮, 以及b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮), 原鸦片碱(如 $C_{20}H_{19}NO_5Cl$), SKF-96365(如1-[b-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基]-1H-咪唑, HCl), 粉防己碱(如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基汉防己乙素), (.+-)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(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), 以及(R)-(+)-Bay K8644(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)。前述实例可以是对L-型电压门控钙通道特异性的或者可以抑制更广范围的电压门控钙通道, 如N,P/Q,R和T-型。

[0336] 根据一些实施方案, 所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶。示例性二氢吡啶包括但不限于氨氯地平、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, 所述二氢吡啶是尼莫地平。根据一个实施方案, 当如本文所述配制时所述尼莫地平具有7-10天的半衰期和适当的脂溶性。

[0337] 根据一些实施方案, 所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苯基烷胺。示例性苯基烷胺包括但不限于加洛帕米、维拉帕米等。根据一些实施方案, 所述L-型电压依赖性钙通道

抑制剂是1-4苯并硫氮杂。根据一个实施方案,所述1-4苯并硫氮杂是地尔硫卓。根据一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是茛普地尔。

[0338] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是内皮素拮抗剂。示例性内皮素拮抗剂包括但不限于A-127722,ABT-627,BMS182874,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,司他生坦钠,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。

[0339] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂。示例性瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂包括但不限于氯化钆,氯化镧,SKF 96365(1-(β -[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基)-1H-咪唑盐酸盐),和LOE 908((RS)-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉-1- γ 1)-2-苯基-N,N-二-[2-(2,3,4-三甲氧苯基乙基)乙酰胺])。

[0340] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是分离的分子。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂基本上是纯的。

[0341] 微粒制剂

[0342] 根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括许多微粒,所述微粒包括至少一种治疗剂。

[0343] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂以微粒形式提供。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂置于微粒上或微粒中。根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂浸渍在每个微粒的表面上。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂包含于由涂层包围的微粒的核芯内部。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂吸附到每个微粒中。

[0344] 根据一些此类实施方案,所述微粒呈均匀的大小分布。根据一些实施方案,所述微粒大小的均匀分布是通过均化工艺实现以形成包括微粒的均匀乳液。根据一些此类实施方案,每个微粒包括基质。根据一些实施方案,所述基质包括所述至少一种治疗剂。

[0345] 根据一些实施方案,所述微粒可以具有任何级别的释放动力学,其中包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等等、及其任何组合。除了治疗剂外,所述微粒可以包括在制药和医学领域内常规使用的任何材料,这包括但不限于可蚀的、不可蚀的、可生物降解的、或不可生物降解的材料或其组合。

[0346] 根据一些实施方案,所述微粒是在溶液中以半固体状态含有所述至少一种治疗剂的微胶囊。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂的纳米粒子。根据一些实施方案,所述微粒可以是几乎任何形状。

[0347] 根据一些实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%到以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少45%的所述至少一种治疗剂。根据

另一个实施方案,每个微粒载有至少以重量计50%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少55%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少60%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少63%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少65%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少70%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少75%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。

[0348] 根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约25 μm 至大约100 μm 之间。根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约30 μm 至大约80 μm 之间。根据一个实施方案,所述粒子大小是至少大约25 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约30 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约35 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约40 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约45 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约50 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约55 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约60 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约65 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约70 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约75 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约80 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约85 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约90 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约95 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约100 μm 。

[0349] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在线状物中。所述线状物可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂,或该至少一种治疗剂可以分散遍及所述线状物,或治疗剂可以吸附于线状物内。这种线状物可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除治疗剂之外,这种线状物还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解、或生物不可降解材料或其组合。

[0350] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在至少一个薄片上。该薄片可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂,或该至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂可以分散遍及所述薄片,或该至少一种治疗剂可以吸附于所述薄片上。该薄片可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂之外,这种薄片还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解、或生物不可降解材料或其组合。

[0351] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括微粒的悬液。根据一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据一些实施方案,所述药物组合物进一步包括助悬剂、稳定剂和分散剂中的至少一种。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为悬液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为溶液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为乳液。

[0352] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括水溶性形式的所述至少一种治疗剂的水溶

液。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的油性悬液。该所述至少一种治疗剂的油性悬液可以使用合适的亲脂性溶剂制备。示例性亲脂性溶剂或溶媒包括但不限于脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的水性悬液。水性注射悬液可以含有提高悬液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、透明质酸或右旋糖苷。任选地,所述悬液也可以含有适当的稳定剂或提高所述化合物溶解度以允许制备高度浓缩溶液的物质。可选地,该至少一种治疗剂可以处于使用前用于与合适的溶媒(例如无菌无热原水)重构的粉末形式。该微粒制剂分散在溶媒中以形成分散体,其中微粒作为分散相,溶媒作为分散介质。

[0353] 该微粒制剂可以包括例如微包囊剂型(并在适当情况下含有一种或多种赋形剂)、螺旋形(enochleated)、包被在微金粒子上、包括在脂质体中、用于植入组织的小球、或在待摩擦进组织的物体表面干燥。本文所用的术语“微包囊化”指这样的一种工艺,其中非常微小的液滴或粒子被生物相容性、生物可降解性聚合物材料或非聚合材料的连续薄膜包围或包被以产生固态结构,所述固态结构包括但不限于球状颗粒、小球、晶体、团块、微球或纳米粒子。该微粒制剂可以是颗粒、小珠、粉末、片剂、包衣片、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、悬液、霜剂、滴剂或活性化合物延迟释放的制剂的形式,其中制剂赋形剂和添加剂和/或诸如分解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂或增溶剂的辅剂通常如上所述使用。该微粒制剂适合在各种药物递送系统中使用。关于药物递送方法的简要综述,参见Langer(1990)Science 249,1527-1533,通过引用并入本文。

[0354] 微包囊工艺

[0355] 在美国专利No.5,407,609(名称为微包囊化工艺及其产品)、美国申请No.10/553,003(名称为用于生产乳液基微粒的方法)、美国申请No.11/799,700(名称为乳液基微粒及其生产方法)、美国申请No.12/557,946(名称为具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化)、美国申请No.12/779,138(名称为透明质酸(HA)注射溶媒)、美国申请No.12/562,455(名称为使用溶剂和盐的微包囊化工艺)、美国申请No.12/338,488(名称为用于制备具有低溶剂残留量的微粒的工艺)、美国申请No.12/692,027(名称为来自聚合物共混物的控释系统)、美国申请No.12/692,020(名称为具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法)、美国申请No.10/565,401(名称为“控释组合物”)、美国申请No.12/692,029(名称为“用于调整微粒性能的干燥方法”);美国申请No.12/968,708(名称为“用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头”);和美国申请No.13/074,542(名称为“组合物和用于改进药物组合物在局部施用部位的停留的方法”)中披露并描述了微包囊化工艺和产品;用于生产乳液基微粒的方法;乳液基微粒及其生产方法;具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化;使用溶剂和盐的微包囊化工艺;用于制造微粒的连续双乳液工艺;用于调整微粒性能的干燥方法,来自聚合物共混物的控释系统;具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法;以及用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头组件的例子。这些文献的每一份的内容通过引用的方式完整并入本文。

[0356] 根据一些实施方案,使用微粒技术递送所述至少一种治疗剂涉及生物可吸收的聚合物粒子,所述聚合物粒子包裹所述至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂。

[0357] 微粒聚合物基质

[0358] 根据一个实施方案,所述微粒包括基质。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂

浸渍在天然存在的生物聚合物基质、合成聚合物基质、或其组合中或其上。根据一个实施方案,所述微粒组合物包括聚合物基质,其中,所述至少一种治疗剂浸渍在聚合物基质中。根据一个实施方案,所述聚合物是缓释化合物。根据一个实施方案,所述聚合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述聚合物是聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(原酸酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(酞)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚丙交酯-聚乙交酯。

[0359] 不可生物降解的和可生物降解的聚合物材料都可以用于制造用以递送所述治疗剂的粒子。此类聚合物可以是天然的或合成的聚合物。在所希望的释放的时间段的基础上选择所述聚合物。特别令人感兴趣的生物粘合性聚合物包括但不限于Sawhney等人在*Macromolecules*(1993)26,581-587中所描述的生物可蚀性水凝胶,其教导并入本文中。示例性生物可蚀性水凝胶包括但不限于聚透明质酸、酪蛋白、凝胶、明胶、聚酞、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(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二烷基酯)、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,所述生物粘合性聚合物是透明质酸。在一些此类实施方案中,生物粘合性聚合物包括少于约2.3%的透明质酸。

[0360] 根据另一个实施方案,所述聚合物增强了微粒制剂的水溶性。合适的聚合物的示例包括但不限于聚乙二醇、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。可以使用分子量在约5,000和约100,000之间,以及分子量在约20,000和约80,000之间的聚谷氨酸,也可以使用分子量在约30,000和约60,000之间的聚谷氨酸。使用基本上如美国专利No.5,977,163(通过引用并入本文)所述的方案,将所述聚合物通过酯键连接到发明的埃博霉素(epothilone)的一个或多个羟基。在本发明的21-羟基-衍生物的情况下,具体的连接位点包括离开碳-21的羟基。其他的连接位点包括但不限于离开碳3的羟基和/或离开碳7的羟基。

[0361] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚乙交酯(PGA)基质中或聚乙交酯(PGA)基质上。PGA是开发用于缝合线中的线性脂肪族聚酯。研究已经报道了与三亚甲基碳酸酯、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以配制为用于持续药物释放的微粒。

[0362] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酯-聚乙二醇基质中或聚酯-聚乙二醇基质上。可以合成聚酯-聚乙二醇化合物;这些化合物是柔软的并且可以用于药物递送。

[0363] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚(氨基)衍生的生物聚合物基质中或聚(氨基)衍生的生物聚合物基质上。聚(氨基)衍生的生物聚合物可以包括但不限于含有乳酸和赖氨酸作为脂肪族二胺的那些(见例如,美国专利5,399,665)和酪氨酸衍生的聚碳酸酯及聚丙烯酸酯。聚碳酸酯的改性可以改变这种酯的烷基链的长度(乙基变成辛基),同时聚丙烯酸酯的改性可以进一步包括改变二酸的烷基链的长度(例如,琥珀酸变成癸二酸),这实现了聚合物的巨大变换和聚合物性能方面的巨大灵活性。

[0364] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酞基质中或聚酞基质上。聚酞通过熔融聚合使两个二酸分子脱水而制备(参见例如,美国专利4,757,128)。这些聚合物

因表面侵蚀而降解(与因整体侵蚀而降解的聚酯对比)。药物的释放可以受所选择单体的亲水性控制。

[0365] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在光聚合性生物聚合物基质中或光聚合性生物聚合物基质上。光致聚合性生物聚合物包括但不限于乳酸/聚乙二醇/丙烯酸酯共聚物。

[0366] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在水凝胶基质中或水凝胶基质上。术语“水凝胶”是指形成含有必需水性成分的固态、半固态、假塑性、或塑性结构以生成凝胶状或果冻状团块的物质。水凝胶总体上包括多种聚合物,包括亲水聚合物、丙烯酸、丙烯酰胺和2-羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。

[0367] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的生物聚合物基质中或天然存在的生物聚合物基质上。天然存在的生物聚合物包括但不限于蛋白质聚合物、胶原蛋白、多糖和光致聚合化合物。

[0368] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在蛋白质聚合物基质中或蛋白质聚合物基质上。蛋白质聚合物已经从自组装的蛋白质聚合物例如蚕丝蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白及其组合合成。

[0369] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的多糖基质中或天然存在的的多糖基质上。天然存在的的多糖包括但不限于壳多糖及其衍生物、透明质酸、右旋糖苷和纤维素(它们在未改性的情况下总体上不是生物可降解的)和蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB)。

[0370] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在壳多糖基质中或壳多糖基质上。壳多糖占优势地由2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖基团组成并且存在于酵母、真菌和海生无脊椎动物(虾、甲壳类)中,在那里它是外骨骼的主要组分。壳多糖不是水可溶性的并且脱乙酰化壳多糖,壳聚糖,仅可溶于酸性溶液(如,例如,乙酸)中。研究已经报道了水溶性、极高分子量(大于2百万道尔顿)、粘弹性、无毒、生物相容并且能够与过氧化物、戊二醛、乙二醛或其他醛类和碳二亚胺类交联形成凝胶的壳多糖衍生物。

[0371] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在透明质酸(HA)基质中或透明质酸(HA)基质上。透明质酸(HA),由交替的葡萄糖醛酸键和葡萄糖胺键组成并且存在于哺乳动物的玻璃体液、脑的胞外基质、滑液、脐带和雄鸡冠中(可以从中分离并纯化透明质酸,也可以通过发酵过程产生)。

[0372] 药学上可接受的载体

[0373] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括(ii)药学上可接受的载体。

[0374] 根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体是固态载体或赋形剂。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶相载体或赋形剂。载体或赋形剂的例子包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种单糖和多聚糖(包括但不限于透明质酸)、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物。示例性载体也可以包括盐水溶媒,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,所述药学上可接受的载体是缓冲溶液。示例性的缓冲溶液可以无限制地包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液。

[0375] 根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体赋予组合物粘合性。根据一个实施

方案,所述药学上可接受的载体包括透明质酸。根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体包括0%至5%的透明质酸。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.05%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小2.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于5.0%的透明质酸。

[0376] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体包括但不限于凝胶缓释固态或半固态化合物,任选地作为持续释放凝胶。在一些此类实施方案中,所述至少一种治疗剂被包埋至药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,所述至少一种治疗剂被包被在药学上可接受的载体中。所述涂层可以是任何希望的材料,优选聚合物或不同聚合物的混合物。任选地,所述聚合物可以在造粒阶段中使用,以与活性成分形成基质,从而获得活性成分的希望释放模式。所述凝胶缓释固态或半固态化合物能够在希望的时间内释放活性剂。可以将所述凝胶缓释固态或半固态化合物植入人脑的实质内的组织中,包括但不限于邻近血管,

如脑动脉。

[0377] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括缓释固态化合物。根据一个此类实施方案,所述至少一种治疗剂被包埋在缓释固态化合物中或包覆在缓释固态化合物上。根据又一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括含有所述至少一种治疗剂的缓释微粒。

[0378] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶化合物,如生物可降解水凝胶。

[0379] 额外的组分

[0380] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括防腐剂。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物呈现为单位剂量形式。示例性单位剂量形式包括但不限于安瓿或多剂量容器。

[0381] 用于胃肠外(包括但不限于皮下、皮内、肌肉、静脉内、动脉内、鞘内、脑室内和关节内)施用的可流动的持续释放微粒组合物包括可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质而使得所述制剂与意定受者的血液或CSF等渗的水性和非水性无菌注射溶液;以及可以含有助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬液。

[0382] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制用于肠胃外注射、外科植入或其组合。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物是药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬液或乳液或用于重构形成无菌注射用溶液或分散液的无菌粉末的形式。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的例子包括但不限于水、乙醇、二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、聚醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和注射用有机酯如油酸乙酯。可以例如通过使用涂层如卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需的粒子大小和通过使用表面活性剂,维持适宜的流动性。悬液还可以包括助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminummetahydroxide)、膨润土、琼脂、黄芪胶以及其的混合物。

[0383] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制可注射长效形式(depot form)。通过形成所述治疗剂在可生物降解的聚合物中的微包囊化基质来制备可注射长效形式。根据药物与聚合物的比率以及所使用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。此类长效制剂可以用适当的聚合或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂、或作为微溶性衍生物(例如微溶性盐)进行配制。生物可降解聚合物的例子包括但不限于聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酞)。也可以通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备可注射长效制剂。

[0384] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括辅助剂。示例性辅助剂包括但不限于防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等的各种抗菌和抗真菌物质可以保证对微生物作用的防腐。也可以包括等渗剂,例如,糖、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,实现所述注射用药物形式的延长吸收。

[0385] 所述可流动的缓释制剂组合物可以通过例如终端 γ 辐射、截留细菌的滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂灭菌,其中所述的灭菌剂可以在临用前溶解于或分散于无菌水或其他无菌的可注射介质中。注射用制剂,例如无菌注射用水性或油性悬液,可

以按照已知技术使用适当的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。所述无菌注射用制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释液或溶剂中的无菌注射用溶液、悬液或乳液,如在1,3-丁二醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂包括水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,常规地使用无菌的、不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于该目的,可以使用任何刺激性低的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,也可采用诸如油酸的脂肪酸来制备注射剂。

[0386] 合适的缓冲剂包括:醋酸和盐(1-2%重量体积比);柠檬酸和盐(1-3%重量体积比);硼酸和盐(0.5-2.5%重量体积比);以及磷酸和盐(0.8-2%重量体积比)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%重量体积比);尼泊金酯(0.01-0.25%重量体积比)和硫柳汞(0.004-0.02%重量体积比)。

[0387] II. 治疗方法

[0388] 在另一个方面中,本发明提供了一种在人类对象中治疗蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根脑动脉的方法,该方法包括:

[0389] a)提供可流动的持续释放微粒组合物,该组合物包括:

[0390] (i)包括治疗量的至少一种治疗剂的微粒制剂,其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,其中,所述治疗剂分散遍及每个微粒,并且其中,所述治疗量对治疗脑动脉中断的迟发性并发症是有效的,

[0391] (ii)和药用载体;以及

[0392] b)将所述组合物局部地施用到脑室中,从而使得在蛛网膜下腔中释放所述治疗剂之前所述微粒制剂从脑室中的脑脊液(CSF)流动到蛛网膜下腔中的脑脊液(CSF),其中,所述治疗剂接触蛛网膜下腔中的所述至少一根脑动脉并在其周围流动,而并不以产生不想要的副作用的量进入全身性循环。

[0393] 根据一个实施方案,当递送到脑室时,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在蛛网膜下腔中或位于蛛网膜下腔中的释放部位持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,所述释放部位邻近蛛网膜下腔中处于中断风险的所述至少一根脑动脉。

[0394] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在范围从1天至30天的半衰期($t_{1/2}$)内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在1天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在2天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在3天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在4天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在5天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在6天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在7天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在8天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在9天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,

所述可流动的持续释放微粒组合物能够在10天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在12天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在14天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在16天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在18天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在20天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在22天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在24天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在26天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在28天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在30天的半衰期内持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。

[0395] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物能够在与脑损伤引起的脑动脉的中断相关的迟发性并发症发作之前持续释放治疗量的所述至少一种治疗剂。根据一些实施方案,所述迟发性并发症选自血管造影性血管痉挛、许多微血栓栓子、皮质扩散性缺血、迟发性脑缺血(DCI)或其组合所组成的组。根据一个实施方案,所述迟发性并发症是血管造影性血管痉挛。根据另一个实施方案,所述迟发性并发症是许多微血栓栓子。根据另一个实施方案,所述迟发性并发症是皮质扩散性缺血。根据另一个实施方案,所述迟发性并发症是迟发性脑缺血(DCI)。

[0396] 根据一些实施方案,所述脑损伤是潜在病状的结果。示例性潜在病状包括但不限于动脉瘤、突发创伤性头部损伤、蛛网膜下腔出血(SAH)或其组合。根据一个实施方案,所述潜在病状是动脉瘤。根据另一个实施方案,所述潜在病状是突发创伤性头部损伤。根据另一个实施方案,所述潜在病状是蛛网膜下腔出血(SAH)。根据另一个实施方案,所述潜在病状是动脉瘤、突发创伤性头部损伤和蛛网膜下腔出血(SAH)的组合。

[0397] 根据一些实施方案,当邻近蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉释放时,所述可流动的持续释放微粒组合物对减少血管痉挛是有效的,从而使得与未处理的对照相比所述至少一根脑动脉的内径增加。根据一些实施方案,当邻近蛛网膜下腔中处于中断风险的所述至少一根脑动脉释放时,所述可流动的持续释放微粒组合物对预防或降低与由脑损伤引起的脑动脉的中断相关的迟发性并发症的发生率或严重性是有效的。

[0398] 根据一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物对减少血管痉挛是有效的,从而使得与未处理的对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的所述至少一根脑动脉的内径增加。

[0399] 根据一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂能够产生优势局部化的药理作用。根据一些实施方案,所述优势局部化的药理作

用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比蛛网膜下腔中处于中断风险的所述至少一根脑动脉的内径增加,其中,所述至少一根脑动脉距离蛛网膜下腔中的释放部位至少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。根据一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少10mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.9mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.8mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.7mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.6mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.5mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.4mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.3mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.2mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.1mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少9.0mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少8.9mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少8.8mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少8.7mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少8.6mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作

6.6mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少6.5mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少6.4mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少6.3mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少6.2mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少6.1mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少6.0mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.9mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.8mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.7mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.6mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.5mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.4mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.3mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.2mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.1mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。根据另一个实施方案,所述优势局部化的药理作用是减少血管痉挛,从而使得与未处理的对照相比距离蛛网膜下腔中的释放部位至少5.0mm的所述至少一根脑动脉的内径增加。

[0400] 根据一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的持续释放能够在希望的时间内产生优势局部化的药理作用。根据一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续1天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续2天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生

优势局部化的药理作用持续3天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续4天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续5天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续6天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续7天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续8天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续15天。根据另一个实施方案,邻近蛛网膜下腔中的至少一根脑动脉的治疗量的所述至少一种治疗剂的释放产生优势局部化的药理作用持续30天。

[0401] 施用步骤

[0402] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物是使用外科注射设备通过肠胃外注射施用。

[0403] 根据一些实施方案,通过导管或导管插入的途径施用。术语“导管插入”指一种微创手术,通过这种手术所述可流动的持续释放微粒组合物可以到达希望的脑区域,这可以意味着更小的并发症风险和更短的恢复。根据一些实施方案,所述导管是硅胶导管。根据一些实施方案,所述导管是软导管。根据一些实施方案,所述导管是柔性导管。根据一些实施方案,所述导管是柔韧导管。

[0404] 更一般地,根据本发明的可流动的持续释放微粒组合物的脑室内递送提供了许多相对于全身性施用的优点。作为例子,尼莫地平被许可以静脉输注或每2至4小时给予丸剂的口服的方式施用。脑室内递送在脑脊液(CSF)中提供了局部较高的治疗剂浓度,在脑脊液中经微粒扩散的治疗剂可以发挥其作用。这产生局部化药理作用,而并不以导致全身性作用(例如低血压)的量进入全身性循环。此外,直接施用至脑室中克服了血脑屏障并且允许施用的治疗量低于全身性施用时所需的治疗量。不受理论上的限制,以持续释放制剂的形式将可流动的持续释放微粒制剂的治疗量的治疗剂施用至脑室中允许持续多天递送治疗量,可以预防DCI。

[0405] 根据另一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物是借助外科注射设备通过肠胃外注射被局部地施用至脑室中,从而使得所述组合物由CSF循环携带以接触蛛网膜下腔中处于中断风险的脑动脉并在其周围流动。

[0406] 根据一些此类实施方案,所述外科注射设备是针、套管、导管或其组合。

[0407] 根据一些实施方案,所述外科注射设备被插入到脑室中。根据一些实施方案,所述脑室选自由侧脑室、第三脑室、第四脑室或其组合所组成的组。根据一些实施方案,所述脑室是侧脑室。根据一个实施方案,所述脑室是右侧脑室。根据另一个实施方案,所述脑室是左侧脑室。根据一个实施方案,所述脑室是第三脑室。根据另一个实施方案,所述脑室是第四脑室。

[0408] 根据一些实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少0.001mm至至少10cm。根据一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下

引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少4.0cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少4.5cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少5.0cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少5.5cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少6.0cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少6.5cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少7.0cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少7.5cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少8.0cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少8.5cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少9.0cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少9.5cm。根据另一个实施方案,所述脑室距离蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的所述至少一根脑动脉至少10cm。

[0409] 可以对脑室插入套管或插入导管,如本领域熟知和如各种神经外科教科书中所描述的。这称作脑室导管的插入或引流或脑室造口术。根据一些实施方案,可以在颅中钻出不同大小的孔,并且切开覆盖脑的外硬膜。切开软膜并且将导管(通常由硅氧烷弹性体或一些其他生物相容的非吸收性化合物制成的中空管)经过脑插入到所选择的脑室中。这通常是侧脑室但是可以对任何脑室插入导管。导管可以用来监测头内部的压力以排出CSF或者以将物质施用到CSF中。图14示出了通过脑室内导管将本发明的含有钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、或TRP蛋白拮抗剂、或其组合的微粒组合物施用到脑室的示意图(图来自Mccomb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (编著). Hydrocephalus. Vol.3. Williams&Wilkins: Baltimore. 1990. 第48页, 第128页)。图15是示出了本发明的微粒组合物由CSF流从脑室携带到蛛网膜下腔动脉的示意图,所述微粒组合物包括在微粒中或微粒上的钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、或TRP蛋白拮抗剂、或其组合(Pollay M: 脑脊液. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (编著). The Practice of Neurosurgery. Vol.1. Williams&Wilkins: Baltimore. 1996. 第36页, 第1381页)。

[0410] 根据一些实施方案,包括所述至少一种治疗剂的可流动的持续释放微粒组合物可以被递送到脑室并且由脑脊液(CSF)流携带到蛛网膜下腔中的CSF。在SAH之后CSF的循环通常减慢并且蛛网膜下腔包含血块。因此,所述可流动的持续释放微粒组合物会变得捕集在血块中,从而促进药理物质从所述组合物的局部地释放,在那里它/它们将对邻近的动脉和脑部发挥药理作用。根据一个实施方案,治疗剂的释放在蛛网膜下腔的CSF中发生。

[0411] 根据一个实施方案,可以通过将导管插入到脑室中并且经导管注射所述可流动的持续释放微粒组合物递送包括至少一种治疗剂的所述可流动的持续释放微粒组合物,从而使该组合物从导管的末端局部地散发至脑室中。

[0412] 根据另一个实施方案,以单次大剂量注射方式施用所述可流动的持续释放微粒组

合物。根据另一个实施方案,在预定的时间段后重复所述注射。根据一些此类实施方案,所述预定的时间段范围从1分钟或更长至10天或更长。例如,如果对患者的监测表明患者仍然具有脑动脉中断的迹象,可以给予重复。

[0413] 治疗剂

[0414] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂或其组合。

[0415] 根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂。根据一些实施方案,所述钙通道拮抗剂选自由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所组成的组。根据一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是L-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是R-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是N-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是P/Q-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是T-型电压依赖性钙通道抑制剂。

[0416] 例如,L-型电压依赖性钙通道抑制剂包括但不限于:二氢吡啶类L-型拮抗剂,如尼索地平,尼卡地平和硝苯地平,AHF(如(4aR,9aS)-(+)4a-氨基-1,2,3,4,4a,9a-六氢-4aH-芴,HC1),伊拉地平(如4-(4-苯并咪唑基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸甲基1-甲基乙基酯),钙蛇毒(calciseptine)(如从黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)中分离的),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,钙毒素(Calciclude)(如从东非绿曼巴蛇(*Dendroaspis angusticeps*)中分离的),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,西尼地平(如也称为FRP-8653,一种二氢吡啶类抑制剂),狄兰汀(Dilantizem)(如(2S,3S)-(+)顺式-3-乙酰氧基-5-(2-二甲基氨基乙基)-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-1,5-苯并硫氮杂-4(5H)-酮盐酸盐,地尔硫卓(如苯并硫氮杂-4(5H)-酮,3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)--,(+)-顺式-,单盐酸盐),菲洛地平(如4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶羧酸乙基甲酯),FS-2(如来自黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)蛇毒的分离物),FTX-3.3(如来自(漏斗网蜘蛛(*Agelenopsis aperta*)的分离物),硫酸新霉素(如C₂₃H₄₆N₆O₁₃·3H₂SO₄),尼卡地平(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,也称为YC-93),硝苯地平(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(如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸-2-甲氧乙基-1-甲基乙基酯)或(2-甲氧乙基1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙酯),尼群地平(如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸乙基甲酯),S-蜂斗精(Petasin)(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'-甲基硫

代-1'-丙烯酸酯),根皮素(Phloretin)(如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮,以及3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮,以及b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮),原鸦片碱(如C₂₀H₁₉NO₅Cl),SKF-96365(如1-[b-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基]-1H-咪唑,HCl),粉防己碱(如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基汉防己乙素),(+/-)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(如54N-(3,4-二甲氧苯基乙基)甲基氨基]-2-(3,4-二甲氧苯基)-2-异丙基戊腈盐酸盐),以及(R)-(+)-Bay K8644(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)。前述实例可以是对L-型电压门控钙通道特异性的或者可以抑制更广范围的电压门控钙通道,如N,P/Q,R和T-型。

[0417] 根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶。示例性二氢吡啶包括但不限于氨氯地平、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,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据一个实施方案,当如本文所述配制时所述尼莫地平具有7-10天的半衰期和适当的脂溶性。

[0418] 根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苯基烷胺。示例性苯基烷胺包括但不限于加洛帕米、维拉帕米等。根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是1-4苯并硫氮杂。根据一个实施方案,所述1-4苯并硫氮杂是地尔硫卓。根据一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苾普地尔。

[0419] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是内皮素拮抗剂。示例性内皮素拮抗剂包括但不限于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,司他生坦钠,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。

[0420] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂。示例性瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂包括但不限于氯化钆,氯化镧,SKF96365(1-(β-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基)-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-(2,3,4-三甲氧苯基乙基)乙酰胺])。

[0421] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是分离的分子。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂基本上是纯的。

[0422] 微粒制剂

[0423] 根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括许多微粒,所述微粒包括至少一种治疗剂。

[0424] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂以微粒形式提供。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂置于微粒上或微粒中。根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂浸渍在每个微粒的表面上。根据另

一个实施方案,所述至少一种治疗剂包含于由涂层包围的微粒的核芯内部。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂吸附到每个微粒中。

[0425] 根据一些此类实施方案,所述微粒呈均匀的大小分布。根据一些实施方案,所述微粒大小的均匀分布是通过均化工艺实现以形成包括微粒的均匀乳液。根据一些此类实施方案,每个微粒包括基质。根据一些实施方案,所述基质包括所述至少一种治疗剂。

[0426] 根据一些实施方案,所述微粒可以具有任何级别的释放动力学,其中包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放及其任何组合。除了治疗剂外,所述微粒可以包括在制药和医学领域内常规使用的任何材料,这包括但不限于可蚀的、不可蚀的、可生物降解的、或不可生物降解的材料或其组合。

[0427] 根据一些实施方案,所述微粒是在溶液中或以半固体状态含有所述至少一种治疗剂的微胶囊。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂的纳米粒子。根据一些实施方案,所述微粒可以是几乎任何形状。

[0428] 根据一些实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%至以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少45%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有至少以重量计50%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少55%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少60%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少63%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少65%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少70%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少75%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。

[0429] 根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约25 μm 至大约100 μm 之间。根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约30 μm 至大约80 μm 之间。根据一个实施方案,所述粒子大小是至少大约25 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约30 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约35 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约40 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约45 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约50 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约55 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约60 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约65 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约70 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约75 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约80 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约85 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约90 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约95 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约100 μm 。

[0430] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在线状物中。所述线状物可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂,或该至少一种治疗剂可以分散遍及所述线状物,或治疗剂可以吸附于线状物内。这种线状物可以具有任何级别的释放动力学,包括零

级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除治疗剂之外,这种线状物还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解或生物不可降解材料或其组合。

[0431] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在至少一个薄片。该薄片可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂,或该至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂可以分散遍及所述薄片,或该至少一种治疗剂可以吸附于所述薄片。该薄片可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂之外,这种薄片还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解或生物不可降解材料或其组合。

[0432] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括微粒的悬液。根据一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据一些实施方案,所述药物组合物进一步包括助悬剂、稳定剂和分散剂中的至少一种。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为悬液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为溶液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为乳液。

[0433] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括水溶性形式的所述至少一种治疗剂的水溶液。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的油性悬液。该所述至少一种治疗剂的油性悬液可以使用合适的亲脂性溶剂制备。示例性亲脂性溶剂或溶媒包括但不限于脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的水性悬液。水性注射悬液可以含有提高悬液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、透明质酸或右旋糖苷。任选地,所述悬液也可以含有适当的稳定剂或提高所述化合物溶解度以允许制备高度浓缩溶液的物质。可选地,该至少一种治疗剂可以处于使用前用于与合适的溶媒(例如无菌无热原水)重构的粉末形式。该微粒制剂分散在溶媒中以形成分散体,其中微粒作为分散相,溶媒作为分散介质。

[0434] 微粒制剂可以包括例如微包囊剂型(并在适当情况下含有一种或多种赋形剂)、螺旋形、包被在微金粒子上、包括在脂质体中、用于植入组织的小球、或在待摩擦进组织的物体表面干燥。本文所用的术语“微包囊化”指这样的一种工艺,其中非常微小的液滴或粒子被生物相容性、生物可降解性聚合物材料或非聚合材料的连续薄膜包围或包被以产生固态结构,所述固态结构包括但不限于球状颗粒、小球、晶体、团块、微球或纳米粒子。该微粒制剂可以是颗粒、小珠、粉末、片剂、包衣片、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、悬液、霜剂、滴剂或活性化合物延迟释放的制剂的形式,其中制剂赋形剂和添加剂和/或诸如分解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂或增溶剂的辅剂通常如上所述使用。该微粒制剂适合在各种药物递送系统中使用。关于药物递送方法的简要综述,参见Langer(1990)Science 249,1527-1533,通过引用并入本文。

[0435] 微包囊工艺

[0436] 在美国专利No.5,407,609(名称为微包囊化工艺及其产品)、美国申请No.10/553,003(名称为用于生产乳液基微粒的方法)、美国申请No.11/799,700(名称为乳液基微粒及其生产方法)、美国申请No.12/557,946(名称为具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化)、美国申请No.12/779,138(名称为透明质酸(HA)注射溶媒)、美国申请No.12/562,455(名称

为使用溶剂和盐的微包囊化工艺)、美国申请No.12/338,488(名称为用于制备具有低溶剂残留量的微粒的工艺)、美国申请No.12/692,027(名称为来自聚合物共混物的控释系统)、美国申请No.12/692,020(名称为具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法)、美国申请No.10/565,401(名称为“控释组合物”)、美国申请No.12/692,029(名称为“用于调整微粒性能的干燥方法”);美国申请No.12/968,708(名称为“用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头”);和美国申请No.13/074,542(名称为“组合物和用于改进药物组合物在局部施用部位的停留的方法”)中披露并描述了微包囊化工艺和产品;用于生产乳液基微粒的方法;乳液基微粒及其生产方法;具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化;使用溶剂和盐的微包囊化工艺;用于制造微粒的连续双乳液工艺;用于调整微粒性能的干燥方法,来自聚合物共混物的控释系统;具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法;以及用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头组件的例子。这些文献的每一份的内容通过引用的方式完整并入本文。

[0437] 根据一些实施方案,使用微粒技术递送所述至少一种治疗剂涉及生物可吸收的聚合物粒子,所述聚合物粒子包裹所述至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂。

[0438] 微粒聚合物基质

[0439] 根据一个实施方案,所述微粒包括基质。根据一些实施方案,所述至少一种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、或其组合中或其上。根据一个实施方案,所述微粒组合物包括聚合物基质,其中,所述至少一种治疗剂浸渍在聚合物基质中。根据一个实施方案,所述聚合物是缓释化合物。根据一个实施方案,所述聚合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述聚合物是聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(原酸酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(酐)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚丙交酯-聚乙交酯。

[0440] 不可生物降解的和可生物降解的聚合物材料都可以用于制造用以递送所述治疗剂的粒子。此类聚合物可以是天然的或合成的聚合物。在所希望的释放的时间段的基础上选择所述聚合物。特别令人感兴趣的生物粘合性聚合物包括但不限于Sawhney等人在*Macromolecules*(1993)26,581-587中所描述的生物可蚀性水凝胶,其教导并入本文中。示例性生物可蚀性水凝胶包括但不限于聚透明质酸、酪蛋白、凝胶、明胶、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(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二烷基酯)、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,所述生物粘合性聚合物是透明质酸。在一些此类实施方案中,生物粘合性聚合物包括少于约2.3%的透明质酸。

[0441] 根据另一个实施方案,所述聚合物增强微粒制剂的水溶性。合适的聚合物的示例包括但不限于聚乙二醇、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。可以使用分子量在约5,000和约100,000之间,以及分子量在约20,000和约80,000之间的聚谷氨酸,也可以使用分子量在约30,000和约60,000之间的聚谷氨酸。使用基本上如美国专利No.5,977,163(通过引用并入本文)所述的方案,将所述聚合物通过酯键连接到发明的埃博霉素的一个或多个羟基。在本发明的21-羟基-衍生物的情况下,具体的连接位点包括离开碳-21的羟基。其他的连接位点包括但不限于离开碳3的羟基和/或离开

碳7的羟基。

[0442] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚乙交酯(PGA)基质中或聚乙交酯(PGA)基质上。PGA是开发用于缝合线中的线性脂肪族聚酯。研究已经报道了与三亚甲基碳酸酯、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以配制为用于持续药物释放的微粒。

[0443] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酯-聚乙二醇基质中或聚酯-聚乙二醇基质上。可以合成聚酯-聚乙二醇化合物;这些化合物是柔软的并且可以用于药物递送。

[0444] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚(氨基)衍生的生物聚合物基质中或聚(氨基)衍生的生物聚合物基质上。聚(氨基)衍生的生物聚合物可以包括但不限于含有乳酸和赖氨酸作为脂肪族二胺的那些(见例如,美国专利5,399,665)和酪氨酸衍生的聚碳酸酯及聚丙烯酸酯。聚碳酸酯的改性可以改变这种酯的烷基链的长度(乙基变成辛基),同时聚丙烯酸酯的改性可以进一步包括改变二酸的烷基链的长度(例如,琥珀酸变成癸二酸),这实现了聚合物的巨大变换和聚合物性能方面的巨大灵活性。

[0445] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酞基质中或聚酞基质上。聚酞通过熔融聚合使两个二酸分子脱水而制备(参见例如,美国专利4,757,128)。这些聚合物因表面侵蚀而降解(与因整体侵蚀而降解的聚酯对比)。药物的释放可以受所选择单体的亲水性控制。

[0446] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在光聚合性生物聚合物基质中或光聚合性生物聚合物基质上。光致聚合性生物聚合物包括但不限于乳酸/聚乙二醇/丙烯酸酯共聚物。

[0447] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在水凝胶基质中或水凝胶基质上。术语“水凝胶”是指形成含有必需水性成分的固态、半固态、假塑性、或塑性结构以生成凝胶状或果冻状团块的物质。水凝胶总体上包括多种聚合物,包括亲水聚合物、丙烯酸、丙烯酰胺和2-羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。

[0448] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的生物聚合物基质中或天然存在的生物聚合物基质上。天然存在的生物聚合物包括但不限于蛋白质聚合物、胶原蛋白、多糖和光致聚合化合物。

[0449] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在蛋白质聚合物基质中或蛋白质聚合物基质上。蛋白质聚合物已经从自组装的蛋白质聚合物例如蚕丝蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白及其组合合成。

[0450] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的多糖基质中或天然存在的多糖基质上。天然存在的多糖包括但不限于壳多糖及其衍生物、透明质酸、右旋糖苷和纤维素(它们在未改性的情况下总体上不是生物可降解的)和蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB)。

[0451] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在壳多糖基质中或壳多糖基质上。壳多糖占优地由2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖基团组成并且存在于酵母、真菌和海生无脊椎动物(虾、甲壳类)中,在那里它是外骨骼的主要组分。壳多糖不是水可溶性的并且脱乙酰化壳多糖,壳聚糖,仅可溶于酸性溶液(如,例如,乙酸)中。研究已经报道了水溶性、极

高分子量(大于2百万道尔顿)、粘弹性、无毒、生物相容并且能够与过氧化物、戊二醛、乙二醛或其他醛类和碳二亚胺类交联形成凝胶的壳多糖衍生物。

[0452] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在透明质酸(HA)基质中或透明质酸(HA)基质上。透明质酸(HA),由交替的葡萄糖醛酸键和葡萄糖胺键组成并且存在于哺乳动物的玻璃体液、脑的胞外基质、滑液、脐带和雄鸡冠中(可以从中分离并纯化透明质酸,也可以通过发酵过程产生)。

[0453] 药学上可接受的载体

[0454] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括(ii)药学上可接受的载体。

[0455] 根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体是固态载体或赋形剂。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶相载体或赋形剂。载体或赋形剂的例子包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种单糖和多聚糖(包括但不限于透明质酸)、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物。示例性载体也可以包括盐水溶媒,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,所述药学上可接受的载体是缓冲溶液。示例性的缓冲溶液可以无限制地包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液。

[0456] 根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体赋予组合物粘合性。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括透明质酸。根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体包括0%至5%的透明质酸。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.05%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,

所述药学上可接受的载体包括小于2.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于5.0%的透明质酸。

[0457] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体包括但不限于凝胶缓释固态或半固态化合物,任选地作为持续释放凝胶。在一些此类实施方案中,所述至少一种治疗剂被包埋至药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,所述至少一种治疗剂被包被在药学上可接受的载体中。所述涂层可以是任何希望的材料,优选聚合物或不同聚合物的混合物。任选地,所述聚合物可以在造粒阶段中使用,以与活性成分形成基质,从而获得活性成分的期望的释放模式。所述凝胶缓释固态或半固态化合物能够在期望的时间范围内释放活性剂。可以将所述凝胶缓释固态或半固态化合物植入人脑的实质内的组织中,包括但不限于邻近血管,如脑动脉。

[0458] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括缓释固态化合物。根据一个此类实施方案,所述至少一种治疗剂被包埋在缓释固态化合物中或包覆在缓释固态化合物上。根据又一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括含有所述至少一种治疗剂的缓释微粒。

[0459] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶化合物,如生物可降解水凝胶。

[0460] 额外的组分

[0461] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括防腐剂。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物呈现为单位剂量形式。示例性单位剂量形式包括但不限于安瓿或多剂量容器。

[0462] 用于胃肠外(包括但不限于皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、鞘内、脑室内和关节内)施用的可流动的持续释放微粒组合物包括可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质而使得所述制剂与受者的血液或CSF等渗的水性和非水性无菌注射溶液;以及可以含有助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬液。

[0463] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制用于肠胃外注射、外科植入或其组合。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物是药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬液或乳液或用于重构形成无菌注射用溶液或分散液的无菌粉末的形式。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的例子包括但不限于水、乙醇、二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、聚醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和注射用有机酯如油酸乙酯。可以例如通过使用涂层如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需的粒子大小和通过使用表面活性剂,维持适宜的流动性。悬液还可以包括助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维

素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄芪胶以及其的混合物。

[0464] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制成可注射长效形式。通过形成所述治疗剂在可生物降解的聚合物中的微包囊化基质来制备可注射长效形式。根据药物与聚合物的比率以及所使用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。此类长效制剂可以用适当的聚合或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂、或作为微溶性衍生物(例如微溶性盐)进行配制。生物可降解聚合物的例子包括但不限于聚丙烯酸-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酞)。也可以通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备可注射长效制剂。

[0465] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括辅助剂。示例性辅助剂包括但不限于防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等的各种抗菌和抗真菌物质可以保证对微生物作用的防腐。也可以包括等渗剂,例如,糖、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,实现所述注射用药物形式的延长吸收。

[0466] 所述可流动的缓释制剂组合物可以通过例如终端 γ 辐射、截留细菌的滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂灭菌,其中所述的灭菌剂可以在临用前溶解于或分散于无菌水或其他无菌的可注射介质中。注射用制剂,例如无菌注射用水性或油性悬液,可以按照已知技术使用适当的分散或润湿剂和助悬剂进行配制。所述无菌注射用制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释液或溶剂中的无菌注射用溶液、悬液或乳液,如在1,3-丁二醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂包括水、林格洛液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,常规地使用无菌的、不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于该目的,可以使用任何刺激性低的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,也可采用诸如油酸的脂肪酸来制备注射剂。

[0467] 合适的缓冲剂包括:醋酸和盐(1-2%重量体积比);柠檬酸和盐(1-3%重量体积比);硼酸和盐(0.5-2.5%重量体积比);以及磷酸和盐(0.8-2%重量体积比)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%重量体积比);尼泊金酯(0.01-0.25%重量体积比)和硫柳汞(0.004-0.02%重量体积比)。

[0468] III. 制备可流动的持续释放微粒组合物的方法

[0469] 在另一个方面中,本发明提供了一种制备无菌可流动的持续释放微粒组合物的方法,该方法包括:

[0470] (a)提供包括治疗量的至少一种治疗剂的无菌微粒制剂,其中,所述治疗量对减少在蛛网膜下腔中脑动脉中断的迟发性并发症是有效的,其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,并且其中,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒;

[0471] (b)将步骤(a)的所述无菌微粒制剂抽吸至包括第一注射器套筒、第一注射器活塞和母鲁尔帽的无菌第一注射器中,并且除去所述第一注射器内捕集的空气;

[0472] (c)提供无菌药学上可接受的载体;

[0473] (d)将步骤(c)的无菌药用载体抽吸至装有公鲁尔帽的无菌第二注射器中,所述无菌第二注射器包括第二注射器套筒和第二注射器活塞;

[0474] (e)用无菌母注射器接头更换步骤(d)中的公鲁尔帽;

[0475] (f)通过步骤(e)的母注射器接头将步骤(b)的包含所述无菌微粒制剂的所述无菌

第一注射器与包含步骤(c)的所述无菌药学上可接受的载体的所述无菌第二注射器连接；

[0476] (g)推动所述无菌第一注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药用载体在所述无菌第二注射器套筒中混合；

[0477] (h)推动所述无菌第二注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药用载体在所述无菌第一注射器套筒中混合;以及

[0478] (i)重复步骤(g)和(h)至少5-50次以产生适于递送至脑室中的无菌可流动的持续释放微粒组合物。

[0479] 根据一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括:

[0480] (A)提供包括至少一种治疗剂和许多大小分布均匀的微粒的无菌微粒制剂,其中,所述治疗剂分散遍及每个微粒或在每个微粒上,并且其中,所述微粒制剂预填充在包括第一注射器套筒、第一注射器活塞和母鲁尔帽的第一注射器中;

[0481] (B)除去捕集在所述第一注射器内的空气;

[0482] (C)提供无菌药学上可接受的载体,其中,所述无菌药学上可接受的载体预填充在包括第二注射器套筒、第二注射器活塞和公鲁尔帽的第二注射器中;

[0483] (D)用无菌母注射器接头更换步骤(C)中所述第二注射器的公鲁尔帽;

[0484] (E)通过步骤(D)的母注射器接头将步骤(B)的包含所述无菌微粒制剂的所述无菌第一注射器与包含步骤(C)的所述无菌药学上可接受的载体的所述第二注射器连接;

[0485] (F)推动所述第一注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药学上可接受的载体在所述第二注射器套筒中混合;

[0486] (G)推动所述第二注射器活塞,从而使所述无菌微粒制剂和所述无菌药学上可接受的载体在所述第一注射器套筒中混合;以及

[0487] (H)重复步骤(F)和(G)至少5-50次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。

[0488] 根据一个实施方案,所述无菌微粒制剂可以储存在冻结状态下,例如-20℃或-80℃下。根据另一个实施方案,所述无菌微粒制剂可以储存在冷藏状态下,例如4℃。根据另一个实施方案,所述无菌微粒制剂可以储存在室温下。

[0489] 根据一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体可以储存在冻结状态下,例如-20℃或-80℃。根据另一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体可以储存在冷藏状态下,例如4℃。根据另一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体可以储存在室温下。

[0490] 根据一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少5次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少10次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少15次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少20次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少25次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释

放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少30次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少35次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少40次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少45次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(i)重复步骤(g)和(h)至少50次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。

[0491] 根据一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少5次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少10次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少15次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少20次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少25次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少30次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少35次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少40次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少45次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。根据另一个实施方案,所述制备可流动的持续释放微粒组合物的方法包括(H)重复步骤(F)和(G)至少50次以产生呈易于施用形式的所述可流动的持续释放微粒组合物。

[0492] 治疗剂

[0493] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂、或其组合。

[0494] 根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂。根据一些实施方案,所述钙通道拮抗剂选自由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、或其组合所组成的组。根据一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是L-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是R-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是N-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是P/Q-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是T-型电压依赖性钙通道抑制剂。

[0495] 例如,L-型电压依赖性钙通道抑制剂包括但不限于:二氢吡啶类L-型拮抗剂,如尼索地平,尼卡地平和硝苯地平,AHF(如(4aR,9aS)-(+)4a-氨基-1,2,3,4,4a,9a-六氢-4aH-茛,HC1),伊拉地平(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-1-甲基乙基酯),钙蛇毒(calciseptine)(如从黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)中分离的),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,钙毒素(Calciclude)(如从东非绿曼巴蛇(*Dendroaspis angusticeps*)中分离的),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,西尼地平(如也称为FRP-8653,一种二氢吡啶类抑制剂),狄兰汀(Dilantizem)(如(2S,3S)-(+)顺式-3-乙酰氧基-5-(2-二甲基氨基乙基)-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-1,5-苯并硫氮杂-4(5H)-酮盐酸盐,地尔硫卓(如苯并硫氮杂-4(5H)-酮,3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-, (+)-顺式-,单盐酸盐),菲洛地平(如4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶羧酸乙基甲酯),FS-2(如来自黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)蛇毒的分离物),FTX-3.3(如来自(漏斗网蜘蛛(*Agelenopsis aperta*))的分离物),硫酸新霉素(如C₂₃H₄₆N₆O₁₃·3H₂SO₄),尼卡地平(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,也称为YC-93),硝苯地平(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(如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸-2-甲氧乙基-1-甲基乙基酯)或(2-甲氧乙基1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙酯),尼群地平(如1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸乙基甲酯),S-蜂斗精(Petasin)(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'-甲基硫代-1'-丙烯酸酯),根皮素(Phloretin)(如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮,以及3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮,以及b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮),原鸦片碱(如C₂₀H₁₉N₅OCl),SKF-96365(如1-[b-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基]-1H-咪唑,HC1),粉防己碱(如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基汉防己乙素),(+.-)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(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),以及(R)-(+)-Bay K8644(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)。前述实例可以是对L-型电压门控钙通道特异性的或者可以抑制更广范围的电压门控钙通道,如N,P/Q,R和T-型。

[0496] 根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶。示例性二氢吡啶包括但不限于氨氯地平、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,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据一个实施方案,当如本文所述配制时所述尼莫地平具有7-10天的半衰期和适当的脂溶性。

[0497] 根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苯基烷胺。示范性苯基烷胺包括但不限于加洛帕米、维拉帕米等。根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是1-4苯并硫氮杂。根据一个实施方案,所述1-4苯并硫氮杂是地尔硫卓。根据一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苜普地尔。

[0498] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是内皮素拮抗剂。示范性内皮素拮抗剂包括但不限于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,司他生坦钠,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。

[0499] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂。示范性瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂包括但不限于氯化钆,氯化镧,SKF 96365(1-(β -[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基)-1H-咪唑盐酸盐),和LOE 908((RS)-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉-1- γ 1)-2-苯基-N,N-二-[2-(2,3,4-三甲氧苯基乙基)乙酰胺)。

[0500] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是分离的分子。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂基本上是纯的。

[0501] 微粒制剂

[0502] 根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括许多微粒,所述微粒包括至少一种治疗剂。

[0503] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂以微粒形式提供。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂置于微粒上或微粒中。根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂浸渍在每个微粒的表面上。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂包含于由涂层包围的微粒的核芯内部。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂吸附到每个微粒中。

[0504] 根据一些此类实施方案,所述微粒呈均匀的大小分布。根据一些实施方案,所述微粒大小的均匀分布是通过均化工艺实现以形成包括微粒的均匀乳液。根据一些此类实施方案,每个微粒包括基质。根据一些实施方案,所述基质包括所述至少一种治疗剂。

[0505] 根据一些实施方案,所述微粒可以具有任何级别的释放动力学,其中包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等等、及其任何组合。除了治疗剂外,所述微粒可以包括在制药和医学领域内常规使用的任何材料,这包括但不限于可蚀的、不可蚀的、可生物降解的、或不可生物降解的材料或其组合。

[0506] 根据一些实施方案,所述微粒是在溶液中以半固体状态含有所述至少一种治疗剂的微胶囊。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂的纳米粒子。根据一些实施方案,所述微粒可以是几乎任何形状。

[0507] 根据一些实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%至以重量计至少80%的所述

至少一种治疗剂。根据一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少45%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少50%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少55%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少60%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少63%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少65%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少70%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少75%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。

[0508] 根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约25 μm 至大约100 μm 之间。根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约30 μm 至大约80 μm 之间。根据一个实施方案,所述粒子大小是至少大约25 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约30 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约35 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约40 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约45 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约50 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约55 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约60 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约65 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约70 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约75 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约80 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约85 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约90 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约95 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约100 μm 。

[0509] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在线状物中。所述线状物可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂,或该至少一种治疗剂可以分散遍及所述线状物,或治疗剂可以吸附于线状物内。这种线状物可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除治疗剂之外,这种线状物还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解或生物不可降解材料或其组合。

[0510] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在至少一个薄片。该薄片可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂,或该至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂可以分散遍及所述薄片,或该至少一种治疗剂可以吸附于所述薄片。该薄片可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂之外,这种薄片还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解或生物不可降解材料或其组合。

[0511] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括微粒的悬液。根据一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据一些实施方案,所述药物组合物进一步包括助悬剂、稳定剂和分散剂中的至少一种。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为悬液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为溶液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为

乳液。

[0512] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括水溶性形式的所述至少一种治疗剂的水溶液。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的油性悬液。该所述至少一种治疗剂的油性悬液可以使用合适的亲脂性溶剂制备。示例性亲脂性溶剂或溶媒包括但不限于脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的水性悬液。水性注射悬液可以含有提高悬液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、透明质酸或右旋糖苷。任选地,所述悬液也可以含有适当的稳定剂或提高所述化合物溶解度以允许制备高度浓缩溶液的物质。可选地,该至少一种治疗剂可以处于使用前用于与合适的溶媒(例如无菌无热原水)重构的粉末形式。该微粒制剂分散在溶媒中以形成分散体,其中微粒作为分散相,溶媒作为分散介质。

[0513] 该微粒制剂可以包括例如微包囊剂型(并在适当情况下含有一种或多种赋形剂)、螺旋形、包被在微金粒子上、包括在脂质体中、用于植入组织的小球、或在待摩擦进组织的物体表面干燥。本文所用的术语“微包囊化”指这样的一种工艺,其中非常微小的液滴或粒子被生物相容性、生物可降解性聚合物材料或非聚合材料的连续薄膜包围或包被以产生固态结构,所述固态结构包括但不限于球状颗粒、小球、晶体、团块、微球或纳米粒子。该微粒制剂可以是颗粒、小珠、粉末、片剂、包衣片、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、悬液、霜剂、滴剂或活性化合物延迟释放的制剂的形式,其中制剂赋形剂和添加剂和/或诸如分解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂或增溶剂的辅剂通常如上所述使用。该微粒制剂适合在各种药物递送系统中使用。关于药物递送方法的简要综述,参见Langer(1990)Science249,1527-1533,通过引用并入本文。

[0514] 微包囊工艺

[0515] 在美国专利No.5,407,609(名称为微包囊化工艺及其产品)、美国申请No.10/553,003(名称为用于生产乳液基微粒的方法)、美国申请No.11/799,700(名称为乳液基微粒及其生产方法)、美国申请No.12/557,946(名称为具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化)、美国申请No.12/779,138(名称为透明质酸(HA)注射溶媒)、美国申请No.12/562,455(名称为使用溶剂和盐的微包囊化工艺)、美国申请No.12/338,488(名称为用于制备具有低溶剂残留量的微粒的工艺)、美国申请No.12/692,027(名称为来自聚合物共混物的控释系统)、美国申请No.12/692,020(名称为具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法)、美国申请No.10/565,401(名称为“控释组合物”)、美国申请No.12/692,029(名称为“用于调整微粒性能的干燥方法”);美国申请No.12/968,708(名称为“用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头”);和美国申请No.13/074,542(名称为“组合物和用于改进药物组合物在局部施用部位的停留的方法”)中披露并描述了微包囊化工艺和产品;用于生产乳液基微粒的方法;乳液基微粒及其生产方法;具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化;使用溶剂和盐的微包囊化工艺;用于制造微粒的连续双乳液工艺;用于调整微粒性能的干燥方法,来自聚合物共混物的控释系统;具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法;以及用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头组件的例子。这些文献的每一份的内容通过引用的方式完整并入本文。

[0516] 根据一些实施方案,使用微粒技术递送所述至少一种治疗剂涉及生物可吸收的聚合物粒子,所述聚合物粒子包裹所述至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂。

[0517] 微粒聚合物基质

[0518] 根据一个实施方案,所述微粒包括基质。根据一些实施方案,所述至少一种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、或其组合中或其上。根据一个实施方案,所述微粒组合物包括聚合物基质,其中,所述至少一种治疗剂浸渍在聚合物基质中。根据一个实施方案,所述聚合物是缓释化合物。根据一个实施方案,所述聚合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述聚合物是聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(原酸酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(酞)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚丙交酯-聚乙交酯。

[0519] 不可生物降解的和可生物降解的聚合物材料都可以用于制造用以递送所述治疗剂的粒子。此类聚合物可以是天然的或合成的聚合物。在所希望的释放的时间段的基础上选择所述聚合物。特别令人感兴趣的生物粘合性聚合物包括但不限于Sawhney等人在*Macromolecules*(1993)26,581-587中所描述的生物可蚀性水凝胶,其教导并入本文中。示例性生物可蚀性水凝胶包括但不限于聚透明质酸、酪蛋白、凝胶、明胶、聚酞、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(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二烷基酯)、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,所述生物粘合性聚合物是透明质酸。在一些此类实施方案中,生物粘合性聚合物包括少于约2.3%的透明质酸。

[0520] 根据另一个实施方案,所述聚合物增强微粒制剂的水溶性。合适的聚合物的示例包括但不限于聚乙二醇、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。可以使用分子量在约5,000和约100,000之间,以及分子量在约20,000和约80,000之间的聚谷氨酸,也可以使用分子量在约30,000和约60,000之间的聚谷氨酸。使用基本上如美国专利No.5,977,163(通过引用并入本文)所述的方案,将所述聚合物通过酯键连接到发明的埃博霉素的一个或多个羟基。在本发明的21-羟基-衍生物的情况下,具体的连接位点包括离开碳-21的羟基。其他的连接位点包括但不限于离开碳3的羟基和/或离开碳7的羟基。

[0521] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚乙交酯(PGA)基质中或聚乙交酯(PGA)基质上。PGA是开发用于缝合线中的线性脂肪族聚酯。研究已经报道了与三甲基碳酸酯、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以配制为用于持续药物释放的微粒。

[0522] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酯-聚乙二醇基质中或聚酯-聚乙二醇基质上。可以合成聚酯-聚乙二醇化合物;这些化合物是柔软的并且可以用于药物递送。

[0523] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚(氨基)衍生的生物聚合物基质中或聚(氨基)衍生的生物聚合物基质上。聚(氨基)衍生的生物聚合物可以包括但不限于含有乳酸和赖氨酸作为脂肪族二胺的那些(见例如,美国专利5,399,665)和酪氨酸衍生的聚碳酸酯及聚丙烯酸酯。聚碳酸酯的改性可以改变这种酯的烷基链的长度(乙基变成辛基),同时聚丙烯酸酯的改性可以进一步包括改变二酸的烷基链的长度(例如,琥珀酸变成癸二酸),这实现了聚合物的巨大变换和聚合物性能方面的巨大灵活性。

[0524] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酞基质中或聚酞基质上。聚酞通过熔融聚合使两个二酸分子脱水而制备(参见例如,美国专利4,757,128)。这些聚合物因表面侵蚀而降解(与因整体侵蚀而降解的聚酯对比)。药物的释放可以受所选择单体的亲水性控制。

[0525] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在光聚合性生物聚合物基质中或光聚合性生物聚合物基质上。光致聚合性生物聚合物包括但不限于乳酸/聚乙二醇/丙烯酸酯共聚物。

[0526] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在水凝胶基质中或水凝胶基质上。术语“水凝胶”是指形成含有必需水性成分的固态、半固态、假塑性、或塑性结构以生成凝胶状或果冻状团块的物质。水凝胶总体上包括多种聚合物,包括亲水聚合物、丙烯酸、丙烯酰胺和2-羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。

[0527] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的生物聚合物基质中或天然存在的生物聚合物基质上。天然存在的生物聚合物包括但不限于蛋白质聚合物、胶原蛋白、多糖和光致聚合化合物。

[0528] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在蛋白质聚合物基质中或蛋白质聚合物基质上。蛋白质聚合物已经从自组装的蛋白质聚合物例如蚕丝蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白及其组合合成。

[0529] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的多糖基质中或天然存在的多糖基质上。天然存在的多糖包括但不限于壳多糖及其衍生物、透明质酸、右旋糖苷和纤维素(它们在未改性的情况下总体上不是生物可降解的)和蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB)。

[0530] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在壳多糖基质中或壳多糖基质上。壳多糖占优势地由2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖基团组成并且存在于酵母、真菌和海生无脊椎动物(虾、甲壳类)中,在那里它是外骨骼的主要组分。壳多糖不是水可溶性的并且脱乙酰化壳多糖,壳聚糖,仅可溶于酸性溶液(如,例如,乙酸)中。研究已经报道了水溶性、极高分子量(大于2百万道尔顿)、粘弹性、无毒、生物相容并且能够与过氧化物、戊二醛、乙二醛或其他醛类和碳二亚胺类交联形成凝胶的壳多糖衍生物。

[0531] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在透明质酸(HA)基质中或透明质酸(HA)基质上。透明质酸(HA),由交替的葡萄糖醛酸键和葡萄糖胺键组成并且存在于哺乳动物的玻璃体液、脑的胞外基质、滑液、脐带和雄鸡冠中(可以从中分离并纯化透明质酸,也可以通过发酵过程产生)。

[0532] 药学上可接受的载体

[0533] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括(ii)药学上可接受的载体。

[0534] 根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体是固态载体或赋形剂。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶相载体或赋形剂。载体或赋形剂的例子包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种单糖和多聚糖(包括但不限于透明质酸)、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物。示例性载体也可以包括盐水溶媒,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,所述药学上可接受的载体是缓冲溶液。示例性的

缓冲溶液可以无限制地包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液。

[0535] 根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体赋予组合物粘合性。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括透明质酸。根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体包括0%至5%的透明质酸。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.05%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小2.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于5.0%的透明质酸。

[0536] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体包括但不限于凝胶缓释固态或半固态化合物,任选地作为持续释放凝胶。在一些此类实施方案中,所述至少一种治疗剂被包埋至药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,所述至少一种治疗剂被包被在药学上可接受的载体中。所述涂层可以是任何希望的材料,优选聚合物或不同聚合物的混合物。任选地,所述聚合物可以在造粒阶段中使用,以与活性成分形成基质,从而获得活性成分的希望

的释放模式。所述凝胶缓释固态或半固态化合物能够在希望的时间内释放活性剂。可以将所述凝胶缓释固态或半固态化合物植入人脑的实质内的组织中,包括但不限于邻近血管,如脑动脉。

[0537] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括缓释固态化合物。根据一个此类实施方案,所述至少一种治疗剂被包埋在缓释固态化合物中或包覆在缓释固态化合物上。根据又一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括含有所述至少一种治疗剂的缓释微粒。

[0538] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶化合物,如生物可降解水凝胶。

[0539] 额外的组分

[0540] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括防腐剂。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物呈现为单位剂量形式。示例性单位剂量形式包括但不限于安瓿或多剂量容器。

[0541] 用于胃肠外(包括但不限于皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、鞘内、脑室内和关节内)施用的可流动的持续释放微粒组合物包括可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质而使得所述制剂与意定受者的血液或CSF等渗的水性和非水性无菌注射溶液;以及可以含有助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬液。

[0542] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制用于肠胃外注射、外科植入或其组合。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物是药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬液或乳液或用于重构形成无菌注射用溶液或分散液的无菌粉末的形式。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的例子包括但不限于水、乙醇、二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、聚醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和注射用有机酯如油酸乙酯。可以例如通过使用涂层如卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需的粒子大小和通过使用表面活性剂,维持适宜的流动性。悬液还可以包括助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄芪胶及其混合物。

[0543] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制可注射长效形式。通过形成所述治疗剂在可生物降解的聚合物中的微包囊化基质来制备可注射长效形式。根据药物与聚合物的比率以及所使用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。此类长效制剂可以用适当的聚合或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂、或作为微溶性衍生物(例如微溶性盐)进行配制。生物可降解聚合物的例子包括但不限于聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酐)。也可以通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备可注射长效制剂。

[0544] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括辅助剂。示例性辅助剂包括但不限于防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等各种抗菌和抗真菌物质可以确保防止微生物的作用。也可以包括等渗剂,例如,糖、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,实现所述注射用药物形式的延长吸收。

[0545] 所述可流动的缓释制剂组合物可以通过例如终端 γ 辐射、截留细菌的滤器过滤或

通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂灭菌,其中所述的灭菌剂可以就在临用前溶解于或分散于无菌水或其他无菌的可注射介质中。注射用制剂,例如无菌注射用水性或油性悬液,可以按照已知技术使用适当的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。所述无菌注射用制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释液或溶剂中的无菌注射用溶液、悬液或乳液,如在1,3-丁二醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂包括水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,常规地使用无菌的、不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于该目的,可以使用任何刺激性低的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,也可采用诸如油酸的脂肪酸来制备注射剂。

[0546] 合适的缓冲剂包括:醋酸和盐(1-2%重量体积比);柠檬酸和盐(1-3%重量体积比);硼酸和盐(0.5-2.5%重量体积比);以及磷酸和盐(0.8-2%重量体积比)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%重量体积比);尼泊金酯(0.01-0.25%重量体积比)和硫柳汞(0.004-0.02%重量体积比)。

[0547] IV. 用于制备可流动的持续释放微粒组合物的套件

[0548] 在另一个方面中,本发明提供一种用于治疗蛛网膜下腔中处于由脑损伤引起的中断风险的至少一根脑动脉的无菌套件,该套件包括:

[0549] (i)无菌外科注射设备;

[0550] (ii)包括套筒和活塞的无菌第一注射器;

[0551] (iii)包括套筒和活塞的无菌第二注射器;

[0552] (iv)无菌母鲁尔帽;

[0553] (v)无菌公鲁尔帽;

[0554] (vi)无菌母注射器接头;

[0555] (vii)适于递送至脑室中的无菌微粒制剂,该微粒制剂包括治疗量的至少一种治疗剂,其中,所述治疗量对减少蛛网膜下腔中脑动脉中断的迟发性并发症是有效的,

[0556] 其中,所述微粒制剂包括许多大小分布均匀的微粒,并且其中,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒,和

[0557] (vii)无菌药学上可接受的载体。

[0558] 根据一些实施方案,所述外科注射设备是针、套管、导管、或其组合。根据一个实施方案,所述外科注射设备是针。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是套管。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是导管。根据一些实施方案,所述外科注射设备的范围可以从18号至10号。根据一个实施方案,所述外科注射设备是18号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是17号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是16号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是15号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是14号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是13号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是12号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是11号外科注射设备。根据另一个实施方案,所述外科注射设备是10号外科注射设备。

[0559] 根据一些实施方案,每个注射器的容量均在1ml至10ml之间。根据一个实施方案,每个注射器均是1ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是2ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是3ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是4ml注射器。

根据另一个实施方案,每个注射器均是5ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是6ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是7ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是8ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是9ml注射器。根据另一个实施方案,每个注射器均是10ml注射器。

[0560] 根据一个实施方案,所述套件进一步包括至少两个无菌生物相容的容器,其中,所述微粒制剂储存在第一容器中,并且所述药学上可接受的载体储存在第二容器中。根据一些实施方案,所述容器可以是小瓶、瓶子、管子、袋子、小包、垫子、安瓿等。

[0561] 根据另一个实施方案,所述无菌微粒制剂预填充在所述无菌第一注射器中。根据另一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体预填充在所述无菌第二注射器中。

[0562] 根据一个实施方案,所述无菌微粒制剂可以储存在冻结状态下,例如-20℃或-80℃。根据另一个实施方案,所述无菌微粒制剂可以储存在冷藏状态下,例如4℃。根据另一个实施方案,所述无菌微粒制剂可以储存在室温下。

[0563] 根据一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体可以储存在冻结状态下,例如-20℃或-80℃。根据另一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体可以储存在冷藏状态下,例如4℃。根据另一个实施方案,所述无菌药学上可接受的载体可以储存在室温下。

[0564] 治疗剂

[0565] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂、内皮素拮抗剂、瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂、或其组合。

[0566] 根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂是钙通道拮抗剂。根据一些实施方案,所述钙通道拮抗剂选自由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、或其组合所组成的组。根据一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是L-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是R-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是N-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是P/Q-型电压依赖性钙通道抑制剂。根据另一个实施方案,所述钙通道拮抗剂是T-型电压依赖性钙通道抑制剂。

[0567] 例如,L-型电压依赖性钙通道抑制剂包括但不限于:二氢吡啶类L-型拮抗剂,如尼索地平,尼卡地平和硝苯地平,AHF(如(4aR,9aS)-(+)4a-氨基-1,2,3,4,4a,9a-六氢-4aH-苄, HCl),伊拉地平(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1-甲基乙基酯),钙蛇毒(calciseptine)(如从黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)中分离的),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,钙毒素(Calciclude)(如从东非绿曼巴蛇(*Dendroaspis angusticeps*)中分离的),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,西尼地平(如也称为FRP-8653,一种二氢吡啶类抑制剂),狄兰汀(Dilantizem)(如(2S,3S)-(+)顺式-3-乙酰氧基-5-(2-二

甲基氨基乙基)-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)-1,5-苯并硫氮杂-4(5H)-酮盐酸盐,地尔硫卓(如苯并硫氮杂-4(5H)-酮,3-(乙酰氧基)-5-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-2-(4-甲氧苯基)--,(+)-顺式-,单盐酸盐),菲洛地平(如4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶羧酸乙基甲酯),FS-2(如来自黑曼巴蛇(*Dendroaspis polylepis polylepis*)蛇毒的分离物),FTX-3.3(如来自(漏斗网蜘蛛(*Agelenopsis aperta*)的分离物),硫酸新霉素(如 $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$),尼卡地平(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,也称为YC-93),硝苯地平(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(如4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸-2-甲氧乙基-1-甲基乙基酯)或(2-甲氧乙基1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸异丙酯),尼群地平(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-蜂斗精(*Petasin*)(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'-甲基硫代-1'-丙烯酸酯),根皮素(*Phloretin*)(如2',4',6'-三羟基-3-(4-羟基苯基)苯丙酮,以及3-(4-羟基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)-1-丙酮,以及b-(4-羟基苯基)-2,4,6-三羟基苯丙酮),原鸦片碱(如 $C_{20}H_{19}NO_5Cl$),SKF-96365(如1-[b-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基]-1H-咪唑,HCl),粉防己碱(如6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基汉防己乙素),(+)-甲氧基维拉帕米或(+)-维拉帕米(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),以及(R)-(+)-Bay K8644(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)。前述实例可以是对L-型电压门控钙通道特异性的或者可以抑制更广范围的电压门控钙通道,如N,P/Q,R和T-型。

[0568] 根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是二氢吡啶。示例性二氢吡啶包括但不限于氨氯地平、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,所述二氢吡啶是尼莫地平。根据一个实施方案,当如本文所述配制时所述尼莫地平具有7-10天的半衰期和适当的脂溶性。

[0569] 根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苯基烷胺。示例性苯基烷胺包括但不限于加洛帕米、维拉帕米等。根据一些实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是1-4苯并硫氮杂。根据一个实施方案,所述1-4苯并硫氮杂是地尔硫卓。根据一个实施方案,所述L-型电压依赖性钙通道抑制剂是苜普地尔。

[0570] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是内皮素拮抗剂。示例性内皮素拮抗剂包括但不限于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,司他生坦钠,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。

[0571] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂是瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂。示例性瞬时受体电位(TRP)蛋白拮抗剂包括但不限于氯化钆,氯化镧,SKF96365(1-(β-[3-(4-甲氧苯基)丙氧基]-4-甲氧苯乙基)-1H-咪唑盐酸盐),和LOE 908((RS)-(3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉-1-γ 1)-2-苯基-N,N-二-[2-(2,3,4-三甲氧苯基乙基)乙酰胺])。

[0572] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂是分离的分子。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂基本上是纯的。

[0573] 微粒制剂

[0574] 根据一个实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括许多微粒,所述微粒包括至少一种治疗剂。

[0575] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂以微粒形式提供。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂置于微粒上或微粒中。根据一个实施方案,所述至少一种治疗剂分散遍及每个微粒。根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂浸渍在每个微粒的表面上。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂包含于由涂层包围的微粒的核芯内部。根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂吸附到每个微粒中。

[0576] 根据一些此类实施方案,所述微粒呈均匀的大小分布。根据一些实施方案,所述微粒大小的均匀分布是通过均化工艺实现以形成包括微粒的均匀乳液。根据一些此类实施方案,每个微粒包括基质。根据一些实施方案,所述基质包括所述至少一种治疗剂。

[0577] 根据一些实施方案,所述微粒可以具有任何级别的释放动力学,其中包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等等、及其任何组合。除了治疗剂外,所述微粒可以包括在制药和医学领域内常规使用的任何材料,这包括但不限于可蚀的、不可蚀的、可生物降解的、或不可生物降解的材料或其组合。

[0578] 根据一些实施方案,所述微粒是在溶液中或以半固体状态含有所述至少一种治疗剂的微胶囊。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂。根据一些实施方案,所述微粒是完全或部分地含有所述至少一种治疗剂的纳米粒子。根据一些实施方案,所述微粒可以是几乎任何形状。

[0579] 根据一些实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%至以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。根据一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少40%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少45%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有至少以重量计50%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少55%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少60%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少63%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少65%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少70%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少75%的所述至少一种治疗剂。根据另一个实施方案,每个微粒载有以重量计至少80%的所述至少一种治疗剂。

[0580] 根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约25μm至大约100μm之间。根据一些实施方案,所述粒子大小是在大约30μm至大约80μm之间。根据一个实施方案,所述粒子大小是至少大约25μm。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约30μm。根据另一个实施方案,

所述粒子大小是至少大约35 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约40 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约45 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约50 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约55 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约60 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约65 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约70 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约75 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约80 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约85 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约90 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约95 μm 。根据另一个实施方案,所述粒子大小是至少大约100 μm 。

[0581] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在线状物中。所述线状物可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂,或该至少一种治疗剂可以分散遍及所述线状物,或治疗剂可以吸附于线状物内。这种线状物可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除治疗剂之外,这种线状物还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解或生物不可降解材料或其组合。

[0582] 根据另一个实施方案,所述至少一种治疗剂可以提供在至少一个薄片上。该薄片可以在被涂层包裹的核芯中含有至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂,或该至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂可以分散遍及所述薄片,或该至少一种治疗剂可以吸附于所述薄片上。该薄片可以具有任何级别的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、快速释放等及其任意组合。除至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂之外,这种薄片还可以包括在医药领域中常规使用的那些材料中的任一种材料,包括但不限于可蚀性、不可蚀性、生物可降解或生物不可降解材料或其组合。

[0583] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括微粒的悬液。根据一个实施方案,所述微粒制剂包括微粒的粉末悬液。根据一些实施方案,所述药物组合物进一步包括助悬剂、稳定剂和分散剂中的至少一种。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为悬液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为溶液。根据一些此类实施方案,所述药物组合物呈现为乳液。

[0584] 根据一些实施方案,所述微粒制剂包括水溶性形式的所述至少一种治疗剂的水溶液。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的油性悬液。该所述至少一种治疗剂的油性悬液可以使用合适的亲脂性溶剂制备。示例性亲脂性溶剂或溶媒包括但不限于脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯。根据一些实施方案,所述微粒制剂包括所述至少一种治疗剂的水性悬液。水性注射悬液可以含有提高悬液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、透明质酸或右旋糖苷。任选地,所述悬液也可以含有适当的稳定剂或提高所述化合物溶解度以允许制备高度浓缩溶液的物质。可选地,该至少一种治疗剂可以处于使用前用于与合适的溶媒(例如无菌无热原水)重构的粉末形式。该微粒制剂分散在溶媒中以形成分散体,其中微粒作为分散相,溶媒作为分散介质。

[0585] 微粒制剂可以包括例如微包囊剂型(并在适当情况下含有一种或多种赋形剂)、螺旋形、包被在微金粒子上、包括在脂质体中、用于植入组织的小球、或在待摩擦进组织的物体表面干燥。本文所用的术语“微包囊化”指这样的一种工艺,其中非常微小的液滴或粒子

被生物相容性、生物可降解性聚合物材料或非聚合材料的连续薄膜包围或包被以产生固态结构,所述固态结构包括但不限于球状颗粒、小球、晶体、团块、微球或纳米粒子。该微粒制剂可以是颗粒、小珠、粉末、片剂、包衣片、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、悬液、霜剂、滴剂或活性化合物延迟释放的制剂的形式,其中制剂赋形剂和添加剂和/或诸如分解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂或增溶剂的辅剂通常如上所述使用。该微粒制剂适合在各种药物递送系统中使用。关于药物递送方法的简要综述,参见Langer(1990)Science 249,1527-1533,通过引用并入本文。

[0586] 微包囊工艺

[0587] 在美国专利No.5,407,609(名称为微包囊化工艺及其产品)、美国申请No.10/553,003(名称为用于生产乳液基微粒的方法)、美国申请No.11/799,700(名称为乳液基微粒及其生产方法)、美国申请No.12/557,946(名称为具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化)、美国申请No.12/779,138(名称为透明质酸(HA)注射溶媒)、美国申请No.12/562,455(名称为使用溶剂和盐的微包囊化工艺)、美国申请No.12/338,488(名称为用于制备具有低溶剂残留量的微粒的工艺)、美国申请No.12/692,027(名称为来自聚合物共混物的控释系统)、美国申请No.12/692,020(名称为具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法)、美国申请No.10/565,401(名称为“控释组合物”)、美国申请No.12/692,029(名称为“用于调整微粒性能的干燥方法”);美国申请No.12/968,708(名称为“用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头”);和美国申请No.13/074,542(名称为“组合物和用于改进药物组合物在局部施用部位的停留的方法”)中披露并描述了微包囊化工艺和产品;用于生产乳液基微粒的方法;乳液基微粒及其生产方法;具有可调提取速率的溶剂提取微包囊化;使用溶剂和盐的微包囊化工艺;用于制造微粒的连续双乳液工艺;用于调整微粒性能的干燥方法,来自聚合物共混物的控释系统;具有包括不同非重复单元的聚合物的聚合物混合物及其制造和使用方法;以及用于制备微粒的乳液基工艺及与其一起使用的工作头组件的例子。这些文献的每一份的内容通过引用的方式完整并入本文。

[0588] 根据一些实施方案,使用微粒技术递送所述至少一种治疗剂涉及生物可吸收的聚合物粒子,所述聚合物粒子包裹所述至少一种治疗剂和至少一种额外的治疗剂。

[0589] 微粒聚合物基质

[0590] 根据一个实施方案,所述微粒包括基质。根据一些实施方案,所述至少一种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、或其组合中或其上。根据一个实施方案,所述微粒组合物包括聚合物基质,其中,所述至少一种治疗剂浸渍在聚合物基质中。根据一个实施方案,所述聚合物是缓释化合物。根据一个实施方案,所述聚合物是生物可降解聚合物。根据一个实施方案,所述聚合物是聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(原酸酯)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚(酞)。根据另一个实施方案,所述聚合物是聚丙交酯-聚乙交酯。

[0591] 不可生物降解的和可生物降解的聚合物材料都可以用于制造用以递送所述治疗剂的粒子。此类聚合物可以是天然的或合成的聚合物。在所希望的释放的时间段的基础上选择所述聚合物。特别令人感兴趣的生物粘合性聚合物包括但不限于Sawhney等人在Macromolecules(1993)26,581-587中所描述的生物可蚀性水凝胶,其教导并入本文中。示例性生物可蚀性水凝胶包括但不限于聚透明质酸、酪蛋白、凝胶、明胶、聚酞、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(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二烷基酯)、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,所述生物粘合性聚合物是透明质酸。在一些此类实施方案中,生物粘合性聚合物包括少于约2.3%的透明质酸。

[0592] 根据另一个实施方案,所述聚合物增强微粒制剂的水溶性。合适的聚合物的示例包括但不限于聚乙二醇、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。可以使用分子量在约5,000和约100,000之间,以及分子量在约20,000和约80,000之间的聚谷氨酸,也可以使用分子量在约30,000和约60,000之间的聚谷氨酸。使用基本上如美国专利No.5,977,163(通过引用并入本文)所述的方案,将所述聚合物通过酯键连接到发明的埃博霉素的一个或多个羟基。在本发明的21-羟基-衍生物的情况下,具体的连接位点包括离开碳-21的羟基。其他的连接位点包括但不限于离开碳3的羟基和/或离开碳7的羟基。

[0593] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚乙交酯(PGA)基质中或聚乙交酯(PGA)基质上。PGA是开发用于缝合线中的线性脂肪族聚酯。研究已经报道了与三亚甲基碳酸酯、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以配制为用于持续药物释放的微粒。

[0594] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酯-聚乙二醇基质中或聚酯-聚乙二醇基质上。可以合成聚酯-聚乙二醇化合物;这些化合物是柔软的并且可以用于药物递送。

[0595] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚(氨基)衍生的生物聚合物基质中或聚(氨基)衍生的生物聚合物基质上。聚(氨基)衍生的生物聚合物可以包括但不限于含有乳酸和赖氨酸作为脂肪族二胺的那些(见例如,美国专利5,399,665)和酪氨酸衍生的聚碳酸酯及聚丙烯酸酯。聚碳酸酯的改性可以改变这种酯的烷基链的长度(乙基变成辛基),同时聚丙烯酸酯的改性可以进一步包括改变二酸的烷基链的长度(例如,琥珀酸变成癸二酸),这实现了聚合物的巨大变换和聚合物性能方面的巨大灵活性。

[0596] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在聚酞基质中或聚酞基质上。聚酞通过熔融聚合使两个二酸分子脱水而制备(参见例如,美国专利4,757,128)。这些聚合物因表面侵蚀而降解(与因整体侵蚀而降解的聚酯对比)。药物的释放可以受所选择单体的亲水性控制。

[0597] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在光聚合性生物聚合物基质中或光聚合性生物聚合物基质上。光致聚合性生物聚合物包括但不限于乳酸/聚乙二醇/丙烯酸酯共聚物。

[0598] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在水凝胶基质中或水凝胶基质上。术语“水凝胶”是指形成含有必需水性成分的固态、半固态、假塑性、或塑性结构以生成凝胶状或果冻状团块的物质。水凝胶总体上包括多种聚合物,包括亲水聚合物、丙烯酸、丙烯酰胺和2-羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。

[0599] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的生物聚合物基质中或天然存在的生物聚合物基质上。天然存在的生物聚合物包括但不限于蛋白质聚合物、胶

原蛋白、多糖和光致聚合化合物。

[0600] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在蛋白质聚合物基质中或蛋白质聚合物基质上。蛋白质聚合物已经从自组装的蛋白质聚合物例如蚕丝蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白及其组合合成。

[0601] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在天然存在的多糖基质中或天然存在的多糖基质上。天然存在的多糖包括但不限于壳多糖及其衍生物、透明质酸、右旋糖苷和纤维素(它们在未改性的情况下总体上不是生物可降解的)和蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB)。

[0602] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在壳多糖基质中或壳多糖基质上。壳多糖占优地由2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖基团组成并且存在于酵母、真菌和海生无脊椎动物(虾、甲壳类)中,在那里它是外骨骼的主要组分。壳多糖不是水可溶性的并且脱乙酰化壳多糖,壳聚糖,仅可溶于酸性溶液(如,例如,乙酸)中。研究已经报道了水溶性、极高分子量(大于2百万道尔顿)、粘弹性、无毒、生物相容并且能够与过氧化物、戊二醛、乙二醛或其他醛类和碳二亚胺类交联形成凝胶的壳多糖衍生物。

[0603] 根据一些实施方案,所述至少一种治疗剂被浸渍在透明质酸(HA)基质中或透明质酸(HA)基质上。透明质酸(HA),由交替的葡萄糖醛酸键和葡萄糖胺键组成并且存在于哺乳动物的玻璃体液、脑的胞外基质、滑液、脐带和雄鸡冠中(可以从中分离并纯化透明质酸,也可以通过发酵过程产生)。

[0604] 药学上可接受的载体

[0605] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物包括(ii)药学上可接受的载体。

[0606] 根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体是固态载体或赋形剂。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶相载体或赋形剂。载体或赋形剂的例子包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种单糖和多聚糖(包括但不限于透明质酸)、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物。示例性载体也可以包括盐水溶媒,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,所述药学上可接受的载体是缓冲溶液。示例性的缓冲溶液可以无限制地包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液。

[0607] 根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体赋予组合物粘合性。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括透明质酸。根据一些实施方案,所述药学上可接受的载体包括0%至5%的透明质酸。根据一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.05%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于0.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.0%的透明质酸。根据另一个实施方

案,所述药学上可接受的载体包括小于1.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于1.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.1%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.2%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小2.3%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.4%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.6%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.7%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.8%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于2.9%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于3.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.0%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于4.5%的透明质酸。根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括小于5.0%的透明质酸。

[0608] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体包括但不限于凝胶缓释固态或半固态化合物,任选地作为持续释放凝胶。在一些此类实施方案中,所述至少一种治疗剂被包埋至药学上可接受的载体中。在一些实施方案中,所述至少一种治疗剂被包被在药学上可接受的载体中。所述涂层可以是任何希望的材料,优选聚合物或不同聚合物的混合物。任选地,所述聚合物可以在造粒阶段中使用,以与活性成分形成基质,从而获得活性成分的期望的释放模式。所述凝胶缓释固态或半固态化合物能够在期望的时间范围内释放活性剂。可以将所述凝胶缓释固态或半固态化合物植入人脑的实质内的组织中,包括但不限于邻近血管,如脑动脉。

[0609] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括缓释固态化合物。根据一个此类实施方案,所述至少一种治疗剂被包埋在缓释固态化合物中或包覆在缓释固态化合物上。根据又一个实施方案,所述药学上可接受的载体包括含有所述至少一种治疗剂的缓释微粒。

[0610] 根据另一个实施方案,所述药学上可接受的载体是凝胶化合物,如生物可降解水凝胶。

[0611] 额外的组分

[0612] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括防腐剂。根据一些此类实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物呈现为单位剂量形式。示例性单位剂量形式包括但不限于安瓿或多剂量容器。

[0613] 用于胃肠外(包括但不限于皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、鞘内、脑室内和关节内)施用的可流动的持续释放微粒组合物包括可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质而使得所述制剂与意定受者的血液或CSF等渗的水性和非水性无菌注射溶液;以及可以含有助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬液。

[0614] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制成为用于肠胃外注射、外科植入或其组合。根据一些此类实施方案,所述所述可流动的持续释放微粒组合物是药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬液或乳液或用于重构形成无菌注射用溶液或分散液的无菌粉末的形式。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的例子包括但不限于水、乙醇、二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、聚醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和注射用有机酯如油酸乙酯。可以例如通过使用涂层如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需的粒子大小和通过使用表面活性剂,维持适宜的流动性。悬液还可以包括助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄芪胶以及其的混合物。

[0615] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物被配制成为可注射长效形式。通过形成所述治疗剂在可生物降解的聚合物中的微包囊化基质来制备可注射长效形式。根据药物与聚合物的比率以及所使用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。此类长效制剂可以用适当的聚合或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂、或作为微溶性衍生物(例如微溶性盐)进行配制。生物可降解聚合物的例子包括但不限于聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酐)。也可以通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备可注射长效制剂。

[0616] 根据一些实施方案,所述可流动的持续释放微粒组合物进一步包括辅助剂。示例性辅助剂包括但不限于防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等的各种抗菌和抗真菌物质可以保证对微生物作用的防腐。也可以包括等渗剂,例如,糖、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,实现所述注射用药物形式的延长吸收。

[0617] 所述可流动的缓释制剂组合物可以通过例如终端 γ 辐射、截留细菌的过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂灭菌,其中所述的灭菌剂可以在临用前溶解于或分散于无菌水或其他无菌的可注射介质中。注射用制剂,例如无菌注射用水性或油性悬液,可以按照已知技术使用适当的分散或润湿剂和助悬剂进行配制。所述无菌注射用制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释液或溶剂中的无菌注射用溶液、悬液或乳液,如在1,3-丁二醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂包括水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,常规地使用无菌的、不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于该目的,可以使用任何刺激性低的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,也可采用诸如油酸的脂肪酸来制备注射剂。

[0618] 合适的缓冲剂包括:醋酸和盐(1-2%重量体积比);柠檬酸和盐(1-3%重量体积比);硼酸和盐(0.5-2.5%重量体积比);以及磷酸和盐(0.8-2%重量体积比)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%重量体积比);尼泊金酯(0.01-0.25%重量体积比)和硫柳汞(0.004-0.02%重量体积比)。

[0619] 除非文中特别指出,本文所用的单数形式“一种”和“该”包括复数个所指对象。例

如,提到一种“多肽”指一个或者多个多肽。

[0620] 在提供数值范围的情况下,除非文中另外明确指明,应当理解为在该范围及任一其他所描述范围的上限和下限之间的每一个中间值,到下限单位的十分之一,或在所描述范围内的中间值均包括在本发明的范围内。被独立地包括在这些较小范围内的这些较小的范围的上限和下限也都包括在本发明的范围内,在所描述的范围可以有任何明确排除的界限。当所描述的范围包括一个或者两个界限时,排除这些所包括的界限的两者中任一个的范围也包括在本发明中。

[0621] 除非另有说明,在本文中使用的所有技术和科学术语如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的那样,具有相同的含义。尽管任何与本文中所述的那些类似或等同的方法和材料也可用在本发明的实施和试验中,但现在对优选的方法和材料进行描述。在本文中所提及的所有公开出版物通过引用的方式并入本文,以结合引用的公开出版物披露和描述这些方法和/或材料。

[0622] 本文中讨论的公开出版物的提供仅是因为它们公开于本发明的申请日之前。本文中并没有内容可理解为承认本发明由于在先发明而不能早于这样的出版物。此外,所提供的公开日也可能不同于需要独立核实的实际公开日。

[0623] 实施例

[0624] 提出以下的实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何做出和使用本发明的完整公开和描述,并不是用来限制发明人认为的本发明的范围,也不是用来代表下面的实验是所有实验或者仅做了的实验。已经为确保有关所用数值(例如数量、温度等等)的准确度作出了努力,但是应当考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明,份数为重量份,分子量为重均分子量,温度为摄氏温度,压力为大气压或接近大气压。

[0625] 实施例1.蛛网膜下腔出血(SAH)犬模型中尼莫地平制剂对脑血管造影性血管痉挛的作用

[0626] 处理组

[0627] 将总计24只杂种犬随机分配到如表1中所示的三组中的之一。

[0628] 表1.处理组分配

组编号	处理	动物的只数
1	微粒安慰剂制剂	4 只雄性 + 4 只雌性
2	微粒安慰剂制剂, 随后是口服尼莫地平 (0.86 mg/kg 剂量)	4 只雄性 + 4 只雌性
3	脑室内施用微粒尼莫地平测试制剂(100 mg 剂量)	4 只雄性 + 4 只雌性

[0630] 制剂

[0631] 在存在尼莫地平的情况下通过将聚合物溶液(例如,50-50乙交酯-丙交酯掺合物)与溶剂组合制备含有大小均匀分布的微粒的微粒尼莫地平制剂的测试制剂。将混合物添加到含有表面活性剂的水溶液以形成乳液,并且分离出溶剂以产生可流动的微粒尼莫地平制剂。对于63%尼莫地平(wt%)和1.3%水,粒子大小分布是66 μm (平均)、95 μm (95%)和39 μm (10%)。初始的药物载量是65%尼莫地平(重量/体积)。在不存在尼莫地平的情况下通过将聚合物溶液(例如,50-50乙交酯-丙交酯掺合物)与溶剂组合制备含有大小均匀分布的微粒的安慰剂微粒制剂。

[0632] 图12示出了根据本发明的微粒尼莫地平制剂的扫描电子显微照片(SEM)图像。图13示出了表示为重量%随时间变化的示例性微粒尼莫地平制剂的体外累积释放。为了测定体外释放曲线,通过高效液相色谱(HPLC)在特定的时间点(1小时、2小时、6小时、24小时并且随后每日持续14日)分析了微粒尼莫地平制剂样品的尼莫地平含量。示例性微粒制剂能够在体外6-14日的时间范围内体外释放大约50%至100%的尼莫地平。

[0633] 根据一些实施方案,对于脑池内施用,微粒制剂是与药学上可接受的载体混合。

[0634] 施用

[0635] 图14示出了通过脑室内导管将本发明的含有钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂或TRP蛋白拮抗剂、或其组合的微粒组合物施用到脑室的示意图(图来自Mccomb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM(编著). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. 第48页, 第128页)。图15是示出了本发明的微粒组合物由CSF流从脑室携带到蛛网膜下腔动脉的示意图,所述微粒组合物包括在微粒中或微粒上的钙通道拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、或TRP蛋白拮抗剂、或其组合(Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL(编著). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. 第36页, 第1381页)。

[0636] 通过注射器经进入脑室的导管(14号至18号)将微粒尼莫地平制剂(100mg脑室内)施用到处理组3。通过在蛛网膜下腔的小脑延髓池内的外科注射,将微粒安慰剂组合物施用到处理组1(安慰剂)和处理组2(口服尼莫地平),伴有溶媒(例如,透明质酸)。在第1日施用微粒安慰剂组合物后,处理组2(口服尼莫地平)随后接受口服尼莫地平胶囊剂(0.86mg/kg),每日6次直至第21日。在考虑了填充递送系统中的死体积所需要的过量装填的情况下装载注射器。口服对照组和安慰剂组以与处理组相同的方式接受对照制品。当基于人体表面积转化剂量时口服尼莫地平的剂量相当于人体中每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.等人, "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J., 22:659-661(2008))。由于该剂量与犬中血压降低有关,因此选择了该剂量(Zabramski, J.等人, "Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists," Neurosurgery, 18:129-135(1986))。

[0637] 为了重构/注射,通过接头将包括稀释剂的注射器连接到包括微粒尼莫地平制剂的注射器。在处理组1和2的情况下,即,对于脑池内施用,柱塞循环以将溶媒抽吸到微粒制剂中。随后将所得到的微粒组合物推入与接头断开连接的左侧的注射器中。为了递送,该组合物或者通过外科针是可注射的或该外科针可以安装任何合适尺寸的套管或导管并且可以通过该套管或导管注射。

[0638] 外科手术

[0639] 在第1日,全部犬经历基线评估,接着进行血管造影并且向小脑延髓池中注射0.5ml/kg自体血液。在血液注射之后,将微粒安慰剂组合物注射至处理组1动物(安慰剂)和处理组2动物(口服尼莫地平)的小脑延髓池中,并且将微粒尼莫地平制剂注射至处理组3动物的右侧脑室(脑室内尼莫地平)中。

[0640] 在注射完成后,将动物倾斜悬吊并头朝下倾斜30°保持15分钟。使动物苏醒并返回其笼中。在第3日,动物经历向小脑延髓池中的重复血液注射(0.5ml/kg)。

[0641] 终点

[0642] 在第8和15日,将动物麻醉,并且重复血管造影、从枕大池移除CSF和血浆收集。其他终点包括每日血压测量、行为评估,以及脑和脊髓病理学。在第15日血管造影后,不使动物从麻醉恢复。将它们在麻醉下安乐死,用磷酸盐缓冲盐水灌注并且随后用中性缓冲福尔马林灌注,并且对脑进行组织学分析。

[0643] 血管造影性血管痉挛

[0644] 通过比较在第1、8和15日的基底动脉的直径评价血管造影性血管痉挛。血管造影由不知情的评估者评估,并且在组间在每个时间以及在组内随时间通过方差分析(ANOVA)进行分析。如果数值不是正态分布,如果发现显著性差异使用以两两比较(Dunn's post-test method)评级的Kruskal-Wallis单因素方差分析(ANOVA)。对于正态分布数据,两两比较通过Holm-Sidak方法进行以用于多重比较。对于每只动物,使用式(1)测量第8和15日的个体血管痉挛百分比:

$$[0645] \quad \frac{[\text{后续(第8或15日)平均管腔直径}] - [\text{基线(第1日)平均管腔直径}]}{\text{基线平均管腔直径}} \times 100 \quad (1)$$

[0646] 对于每组,也测量了与第1日的直径相比第8和15日的平均血管痉挛百分比。图16示出了在用安慰剂微粒组合物(安慰剂,n=8)、口服尼莫地平加安慰剂微粒组合物(口服尼莫地平,n=8)、或100mg脑室内尼莫地平微粒(n=8)处理的犬中,蛛网膜下腔出血(SAH)后第8日和15日基底动脉的血管造影直径的百分比变化的柱状图。方差分析表明在用脑室内尼莫地平微粒($P < 0.05$,数值是均数±均数的标准误差)处理的犬中SAH后第8日和15日血管造影性血管痉挛显著地更小。

[0647] 第8日的组间基底动脉直径的百分比变化的比较表明存在显著性差异(每组n=8, $P = 0.006$,图16)。两两比较表明与接受口服尼莫地平($P < 0.05$)或仅安慰剂微粒($P < 0.05$)的那些组比较,在用100mg脑室内尼莫地平微粒处理的组中血管造影性血管痉挛显著地更小。在第15日,与没有接受任何尼莫地平($P < 0.05$)的安慰剂组和与口服尼莫地平($P = 0.05$)比较,在用100mg脑室内尼莫地平微粒处理的组中,具有显著地更小的血管造影性血管痉挛的组间($P = 0.001$)也具有显著的差异。随时间在每个组内比较,在没有接受口服尼莫地平($P = 0.001$)的组中和在用口服尼莫地平($P < 0.001$)处理的组中在第8和15日存在显著的血管造影性血管痉挛,然而在用脑室内尼莫地平微粒处理的组中不存在显著性差异。因此,这些数据表明(1)脑室内持续释放的尼莫地平微粒减少血管造影性血管痉挛,和(2)不存在与含有100mg尼莫地平的脑室内尼莫地平微粒相关的毒性。

[0648] 行为观察

[0649] 通过3-分量量表评估行为,如在Cahill,J.等人,“Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage,”Stroke,37:

1868-1874(2006)中所描述的,该量表已经被用于确定在犬中SAH的作用和药物处理对SAH的作用。对于全部动物,对发病率、死亡率、损伤以及食物和水的可利用性每日进行两次观察。在随机化前和研究过程中每周测量体重并记录。每日对全部动物进行完全的身体检查。

[0650] 对研究所招募的每只动物每日进行行为观察。对各只动物每日进行行为检查。根据上表2-4对属于食欲、活动性和神经功能缺损行为类别的行为给予行为评分。

[0651] 表2提供了对食欲给予的行为评分。

[0652] 表2.对食欲行为评分

食欲	
评分	观察结果
[0653] 2	完成进食
1	未完成进食
0	很少进食

[0654] 表3提供了对活动性的行为评分。

[0655] 表3.对活动性的行为评分

活动性	
评分	观察结果
[0656] 2	有活动性,吠叫或站立
1	躺卧,受到一些刺激将站立和行走
0	几乎总是躺窝

[0657] 表4提供了对神经功能缺损的行为评分。评定的神经功能缺损是共济失调或轻瘫是否影响行走能力。

[0658] 表4.神经功能缺损的行为评分

神经功能缺损	
评分	观察结果
[0659] 2	无缺损
1	由于共济失调或轻瘫不能行走
0	由于共济失调或轻瘫不可能行走

[0660] 图17示出了遭受蛛网膜下腔出血(SAH)的犬的平均行为评分图,所述犬用安慰剂微粒组合物(安慰剂,n=8)、口服尼莫地平加安慰剂微粒组合物(口服尼莫地平,n=8)、或100mg脑室内尼莫地平微粒(n=8)处理。数值是均数±均数的标准误差(每次测量n=8)。

[0661] SAH后在任何时间各组间在行为方面不存在显著的差异(图17,ANOVA)。

[0662] 血浆和脑脊液(CSF)分析

[0663] 图18示出了在用口服尼莫地平(施用持续21日[504小时])或用脑室内尼莫地平微粒处理的两个组中尼莫地平的血浆浓度(ng/ml)图。两组均具有类似的血浆浓度,表明在脑室内微粒注射后全身性暴露于尼莫地平(数值是均数±均数的标准误差[每次测量n=8])。

[0664] 图19示出了CSF中尼莫地平的脑脊液(CSF)浓度图,所述CSF从用口服尼莫地平或用脑室内尼莫地平微粒处理的两个组中的小脑延髓池获得。数值是均数±均数的标准误差(每次测量n=8)。

[0665] 尼莫地平的血浆和CSF浓度显示了对于用脑室内尼莫地平微粒处理的组,尼莫地平以在CSF中比在血浆中高的浓度持续释放。直到SAH后15日,CSF尼莫地平浓度是高的并且保持在治疗范围内,然而当施用口服尼莫地平时CSF尼莫地平浓度是低的或无法检测到的(图18和19)。

[0666] 组织学观察

[0667] 图20示出了在犬模型实验中使用的剖面图。表5提供了对在第28日或49日恢复的遭受蛛网膜下腔出血(SAH)的犬的大体观察的总结,所述犬用安慰剂微粒(安慰剂)、口服尼莫地平加安慰剂微粒(口服尼莫地平)、或100mg脑室内尼莫地平微粒处理。根据动物是否死亡或安乐死(DOS)或是否经过预定的尸体剖检(SNC)对动物进行分组。

[0668] 表5:大体观察的总结

[0669]

组织观察	恢复日 (第28日/第49日)	严重性	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
动物的数量			0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	1	3
全部组织 -在正常限度内	28日		0	2	0	3	0	2	0	2	0	2	0	1
	49日		0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
脑														

[0670]

-脱色, 红色	28日	轻度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-病灶/灶, 红色	28日	轻度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-结节	28日	存在	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0671] 表6提供了对在第28日或49日恢复的遭受蛛网膜下腔出血(SAH)的犬的显微镜观察的总结,所述犬用安慰剂微粒(安慰剂)、口服尼莫地平外加安慰剂微粒(口服尼莫地平)、或100mg脑室内尼莫地平微粒处理。根据动物是否死亡或安乐死(DOS)或是否经过预定的尸体剖检(SNC)对动物进行分组。

[0672] 表6:显微镜观察的总结

[0673]

组织观察	恢复日(第28日)	严重性	安慰剂		口服		脑室内尼莫地平	
			注雄	注雌	注雄	注雌	注雄	注雌

[0674]

			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
动物的数量			0	4	0	4	0	4	0	3	0	4	1	3
脑														
-染色质溶解, 中央的, 神经元的	28日	轻微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-变性	28日	轻微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	28日	轻度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-变性, 轴突/髓磷脂	28日	轻微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28日	轻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

[0675]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
		度												
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-纤维增 生	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	28 日	轻 度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-肉芽组 织	28 日	轻 微	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	28 日	轻 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0676]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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	
-出血	28 日	轻 微	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28 日	轻 度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28 日	中 度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-浸润, 淋巴 的, 血 管周的	28 日	轻 微	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 肉芽肿	28 日	轻 微	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0

[0677]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
性的	49 日		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	28 日	轻度	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 脑膜的	28 日	轻微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 亚急性/ 慢性	28 日	轻微	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	49 日		0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	28 日	轻度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-巨噬细	28 日	轻	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0

[0678]

组织 观察	被复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
胞, 色 素性的		微												
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	28 日	轻 度	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-矿化, 病灶性 的	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-新生血 管化	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-在正常 限度内	28 日		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髓, 颈														

[0679]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
部的														
-变性, 轴突/髓 磷脂	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-纤维增 生	28 日	轻 微	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28 日	轻 度	0	3	0	1	0	1	0	2	0	2	1	1
	49 日		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	28 日	中 度	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28 日	轻	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0

[0680]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
		微												
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 肉芽肿性 的	28 日	轻 微	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28 日	中 度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 亚急性/ 慢性	28 日	轻 微	0	2	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1
	49 日		0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	28 日	轻 度	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0681]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
-巨噬细胞, 色素性的	28 日	轻微	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-在正常 限度内	28 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脊髓, 腰部的														
-纤维增生	28 日	轻微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28 日	轻微	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-矿化	28 日	轻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0682]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
		微												
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-在正常 限度内	28 日		0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
脊髓, 胸 部的														
-纤维增 生	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28 日	轻 微	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
-炎症, 肉芽肿性	28 日	轻 微	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

[0683]

组织 观察	恢复日(第 28 日/第 49 日)	严重性	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
的	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症, 亚急性/ 慢性	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-巨噬细 胞, 色 素性的	28 日	轻 微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-在正常 限度内	28 日		0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

[0684] 等同

[0685] 虽然参照其具体实施方案对本发明进行了描述,但是本领域技术人员应当理解的是,在不偏离本发明的真实精神和范围的情况下可以做出各种变化并且可以用等同物进行替换。另外,可以做出许多修改以使特定的情况、材料、物质的组成、工艺、工艺步骤适合本发明的客观精神和范围。所有这类修改均是在所附权利要求的范围之内。

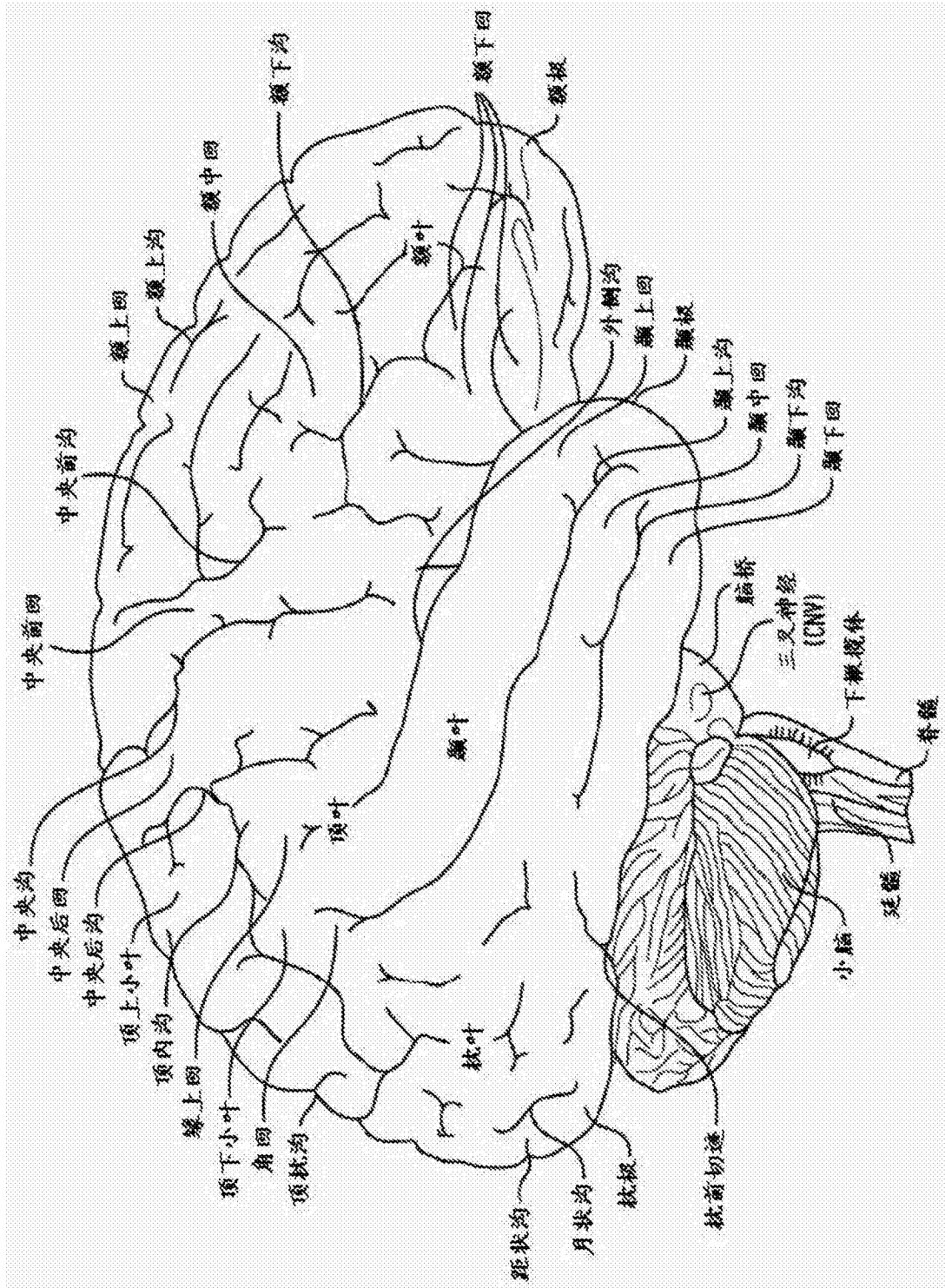


图1

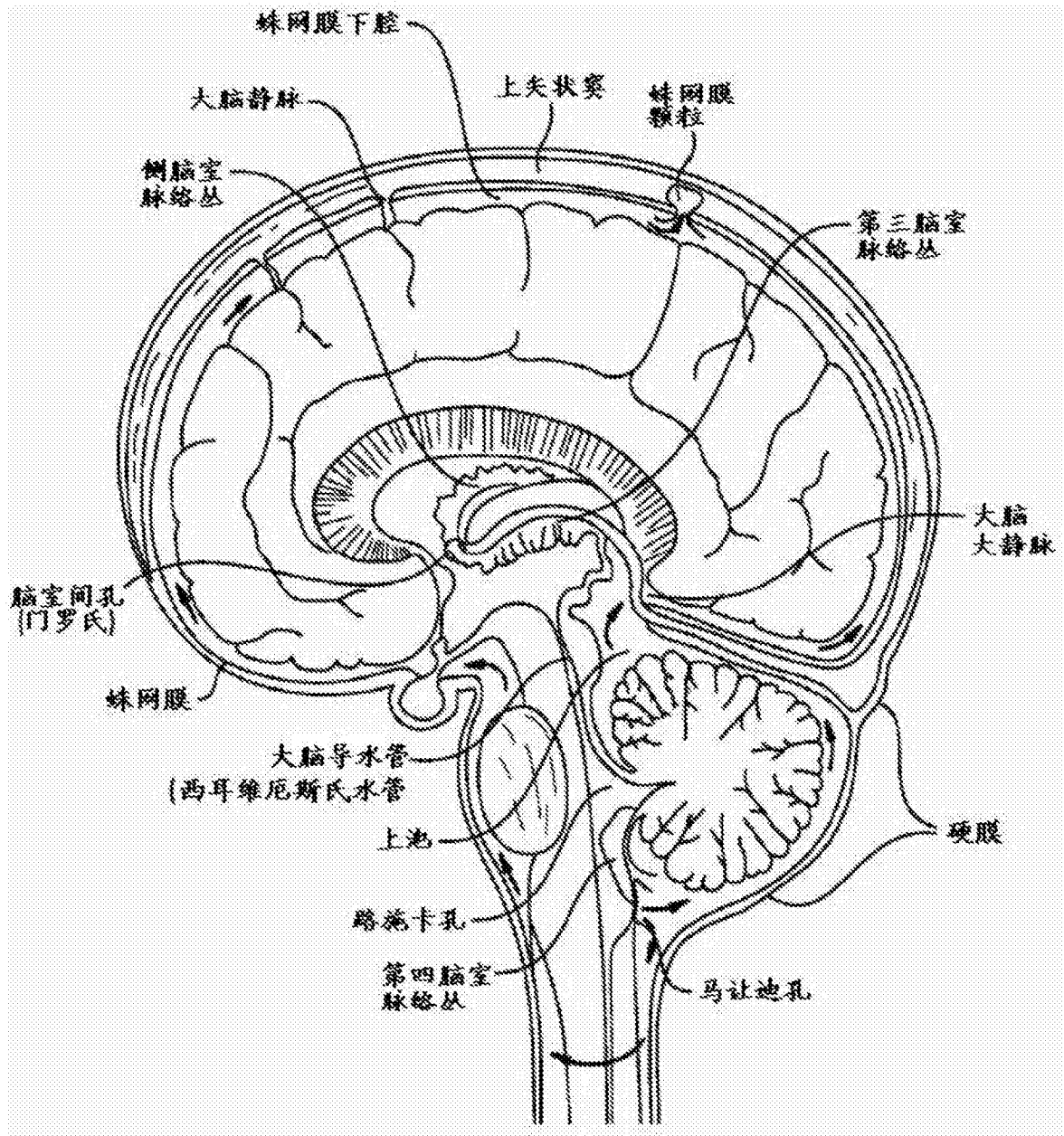


图2

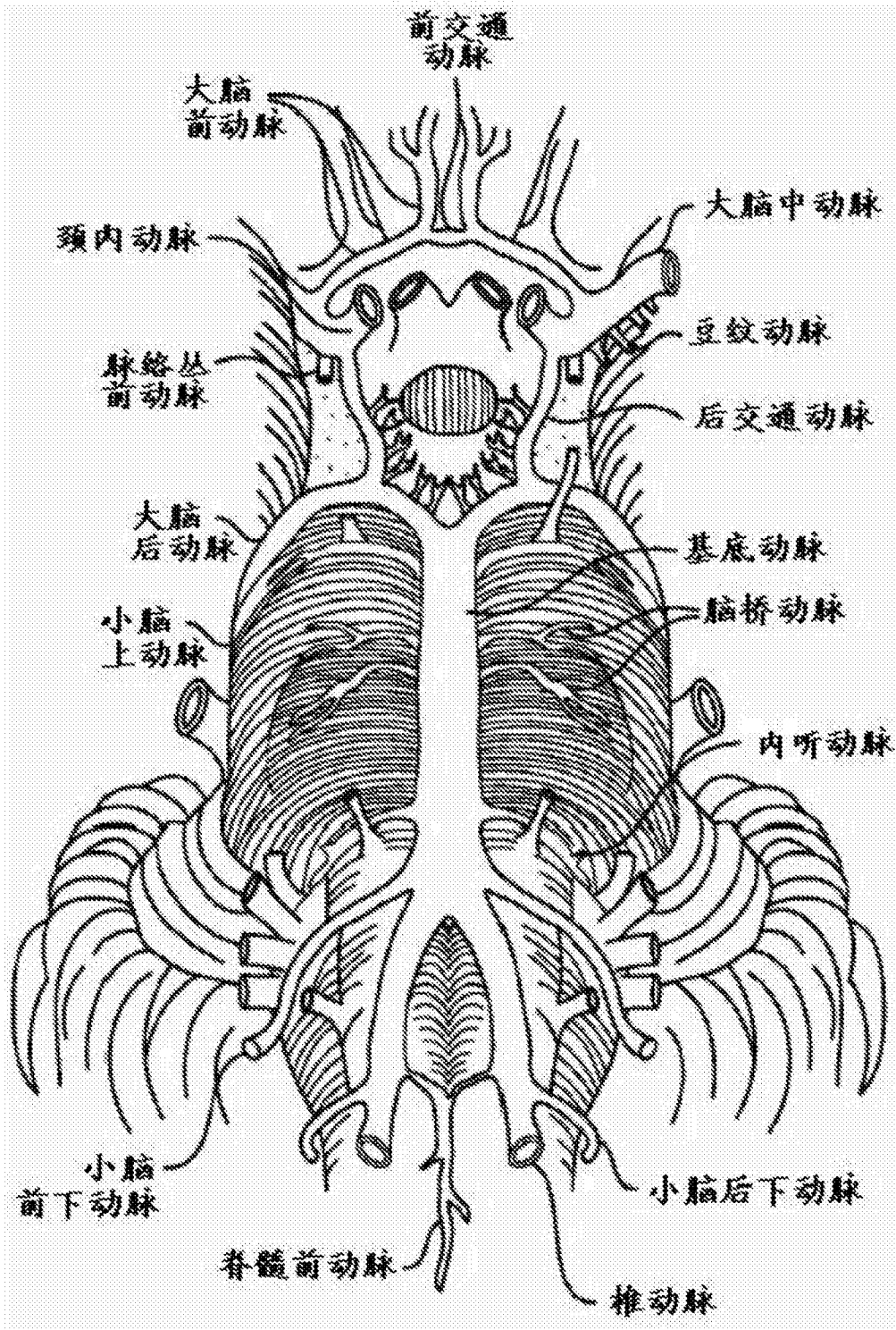


图4

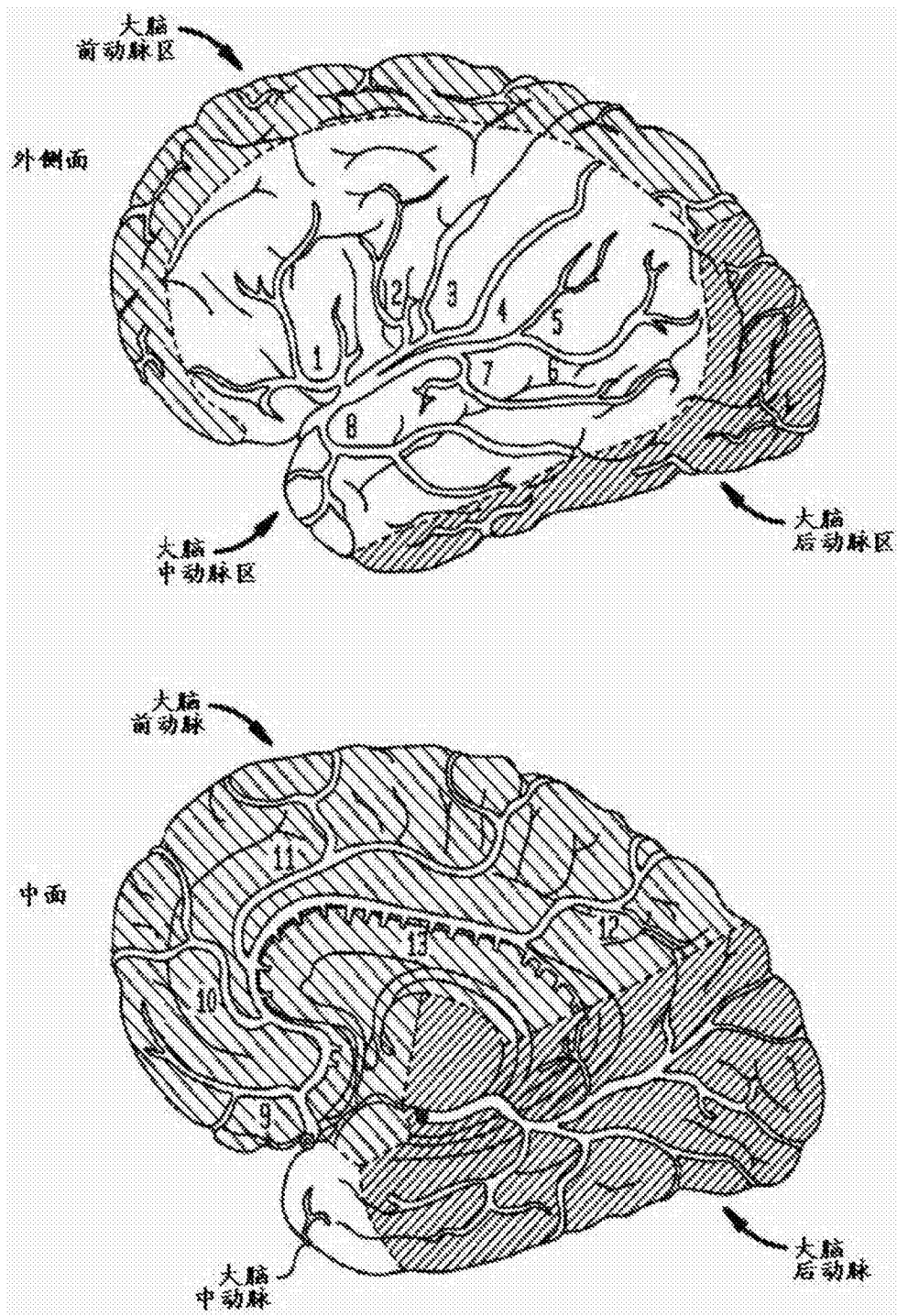


图5

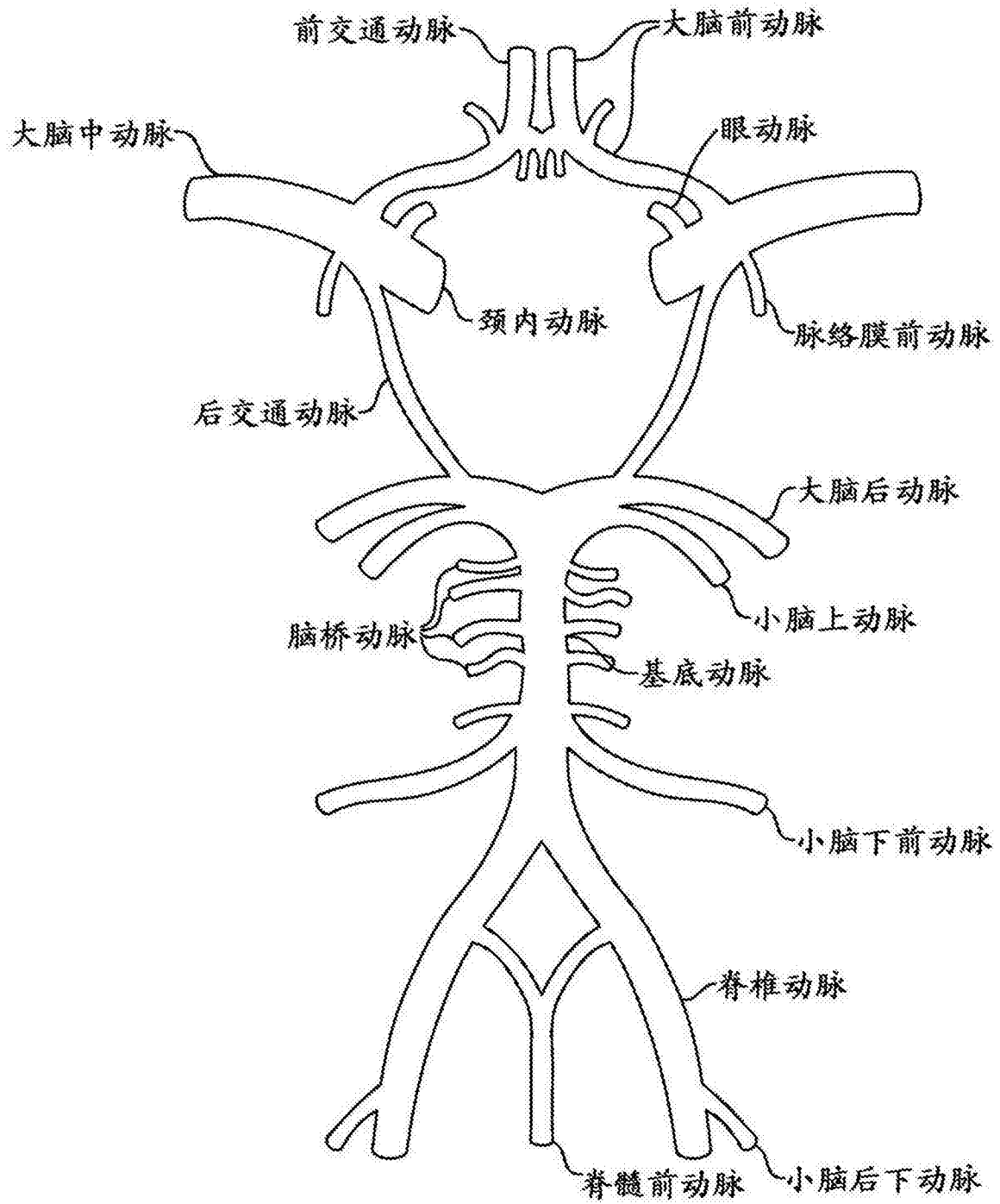


图6

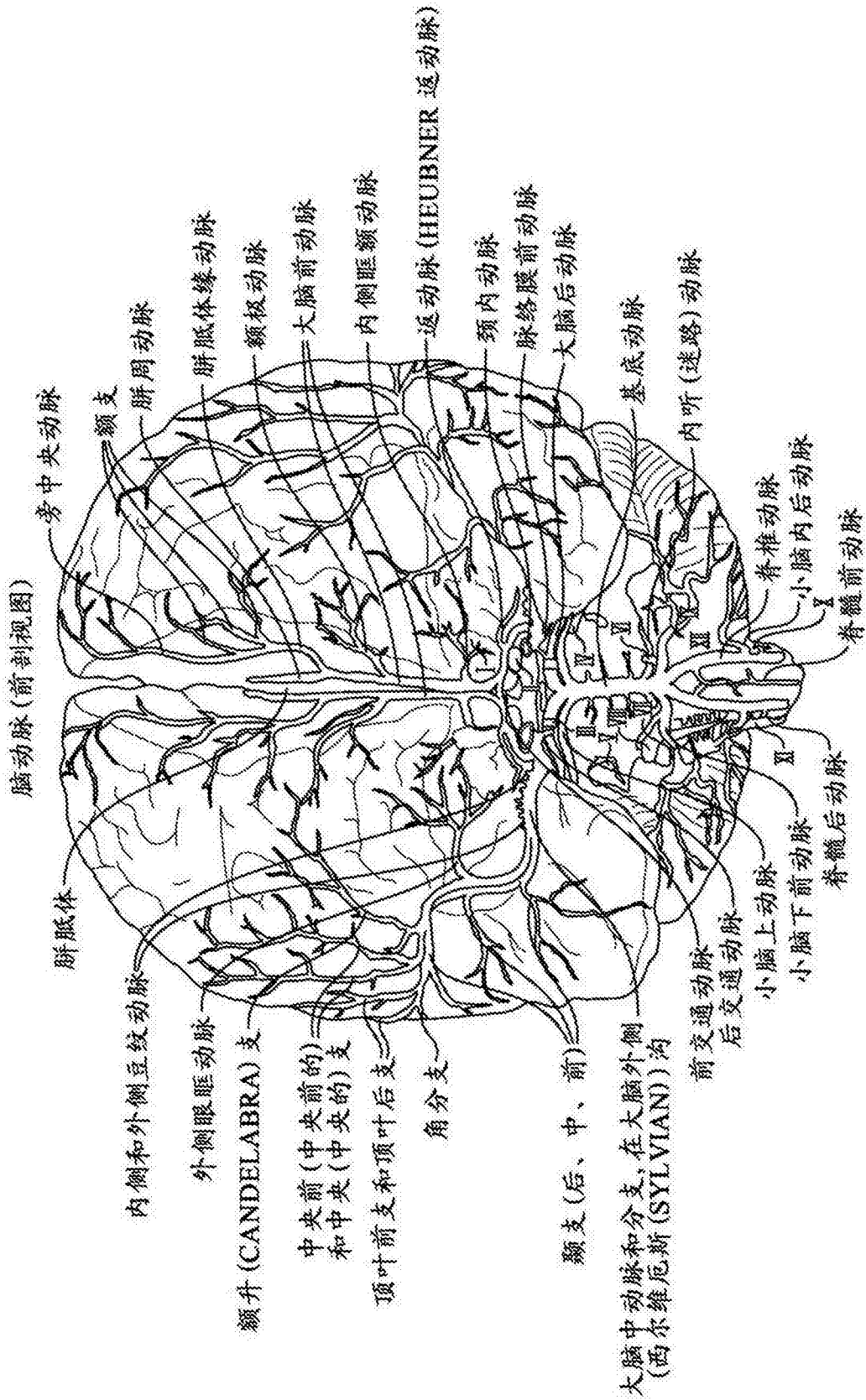


图7

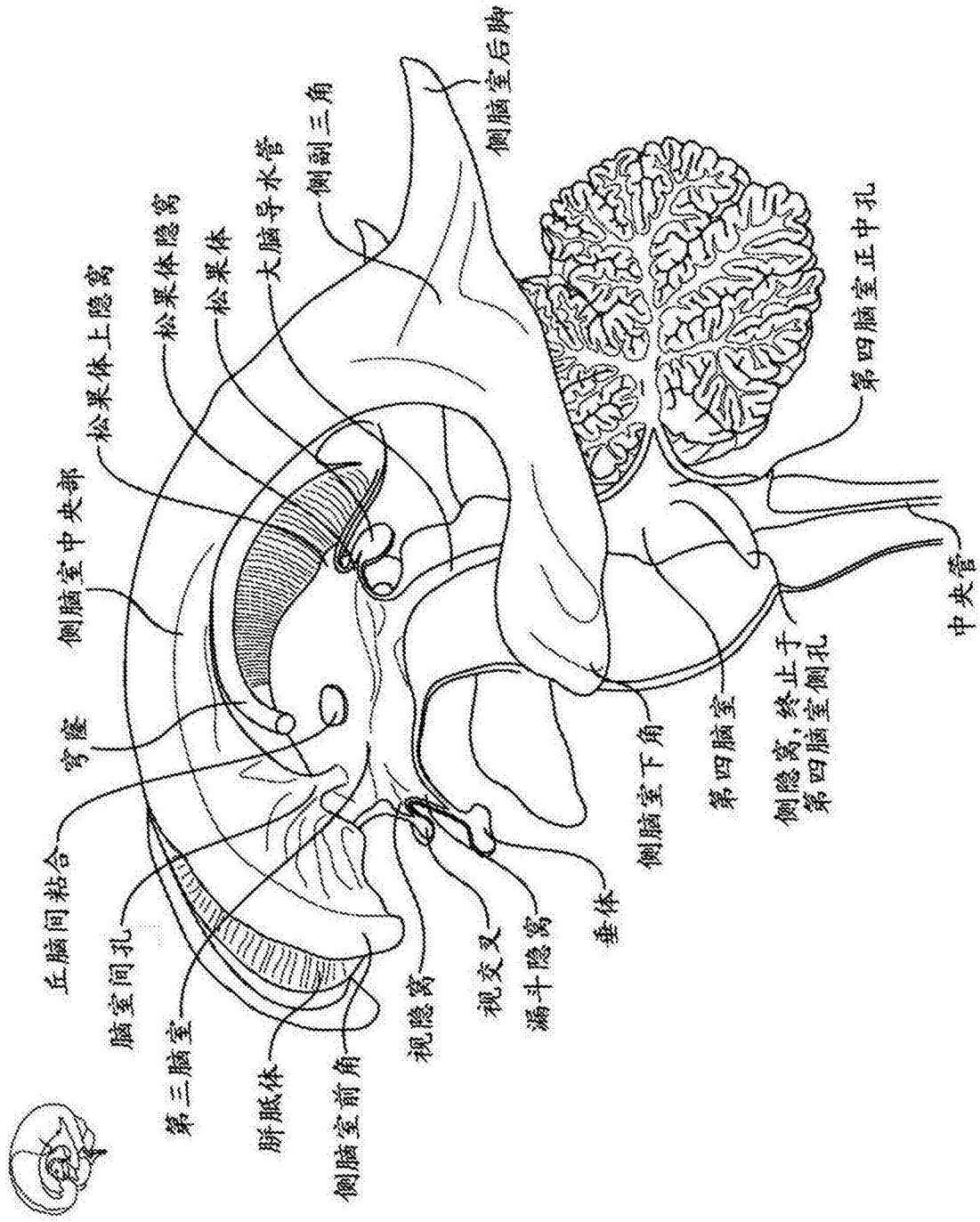


图8

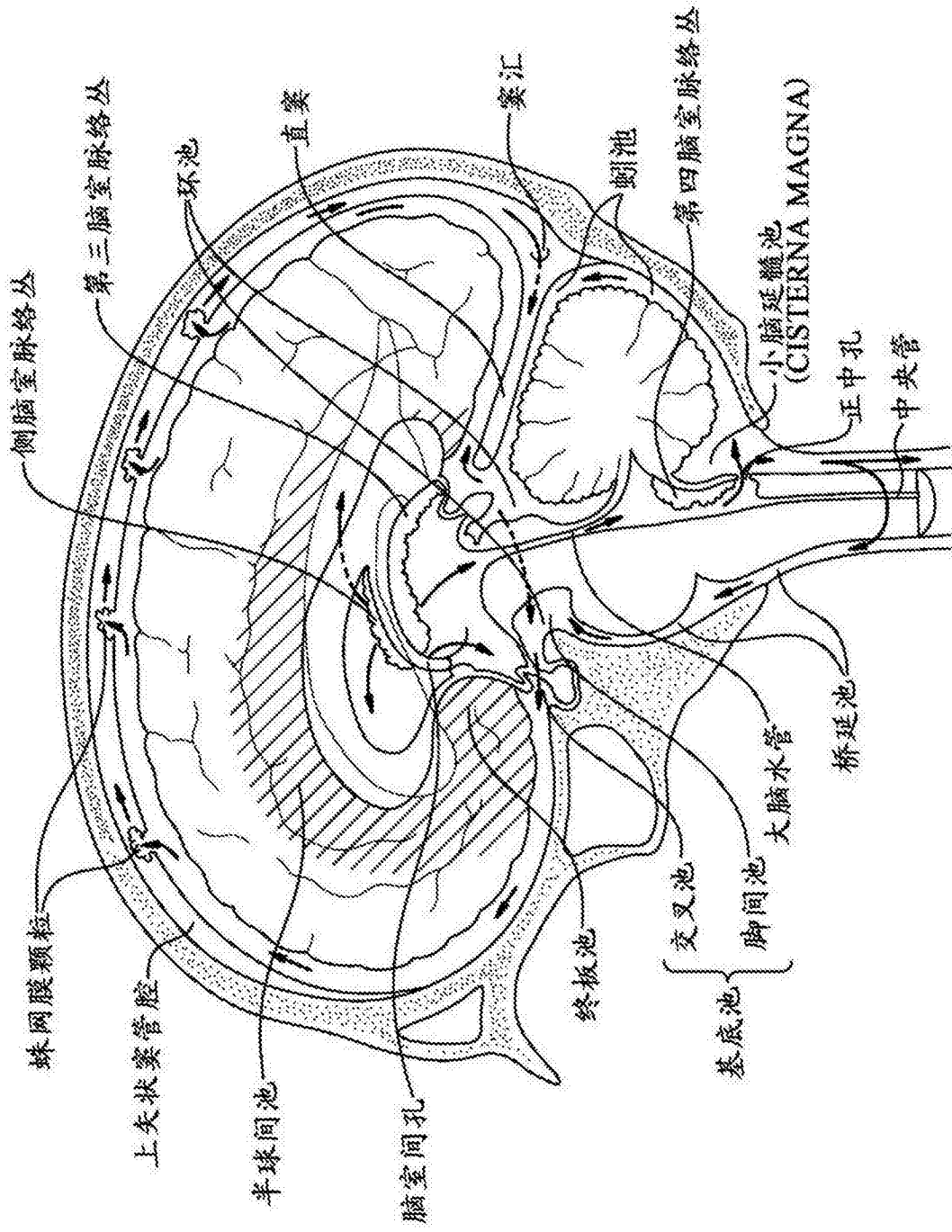


图9

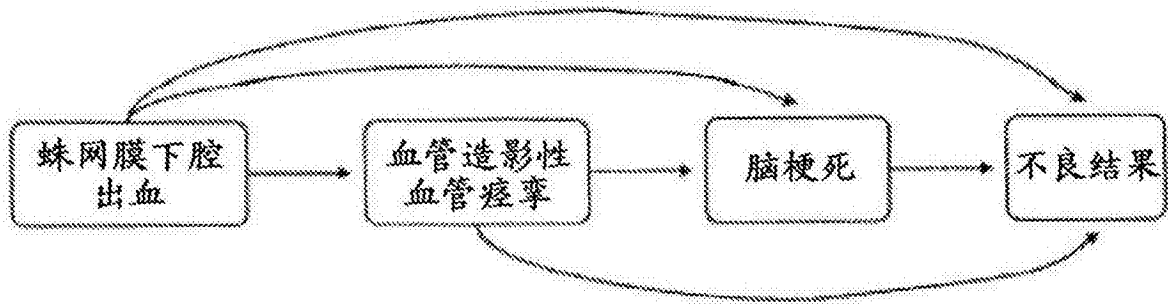


图10A

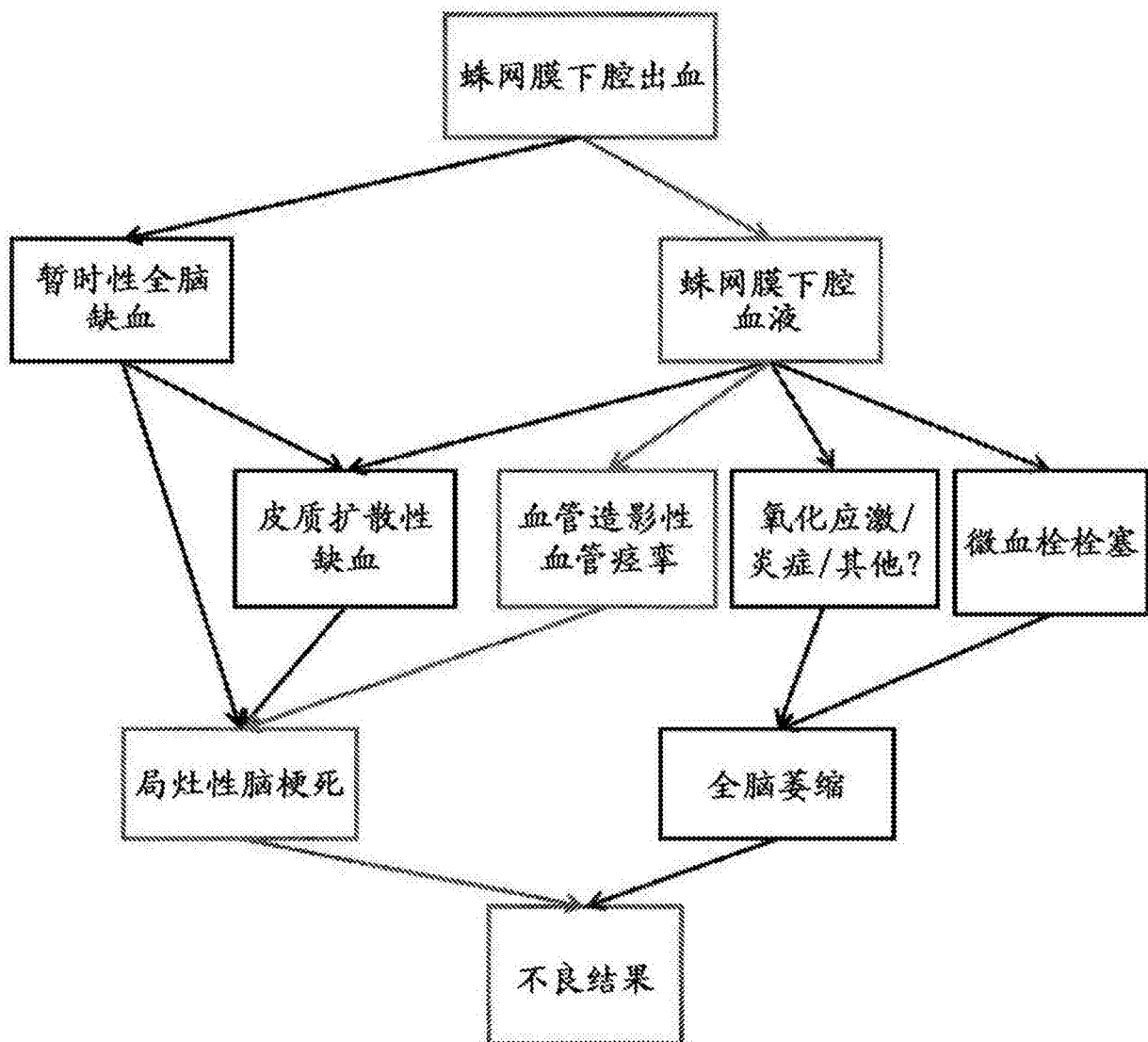


图10B

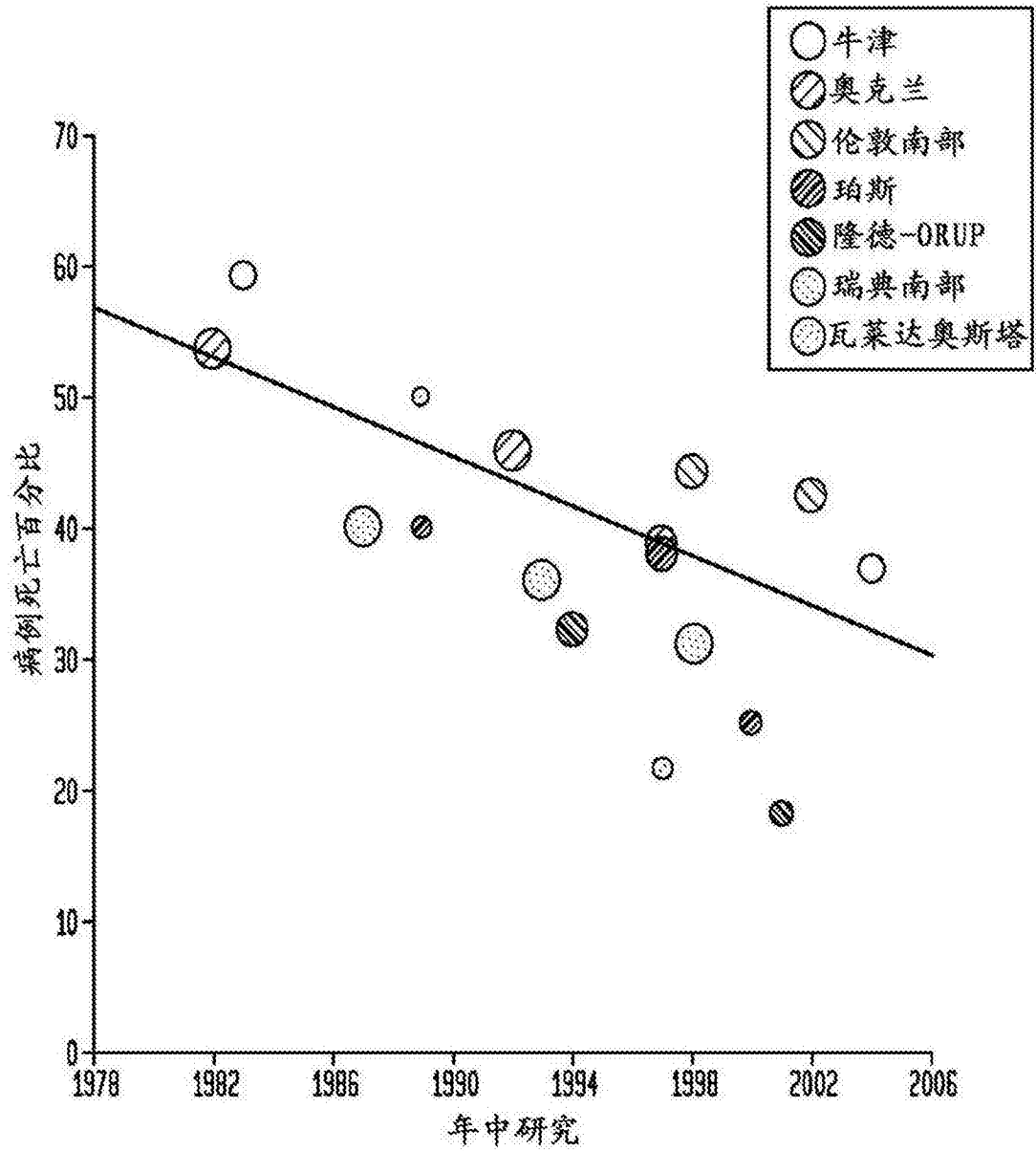


图11

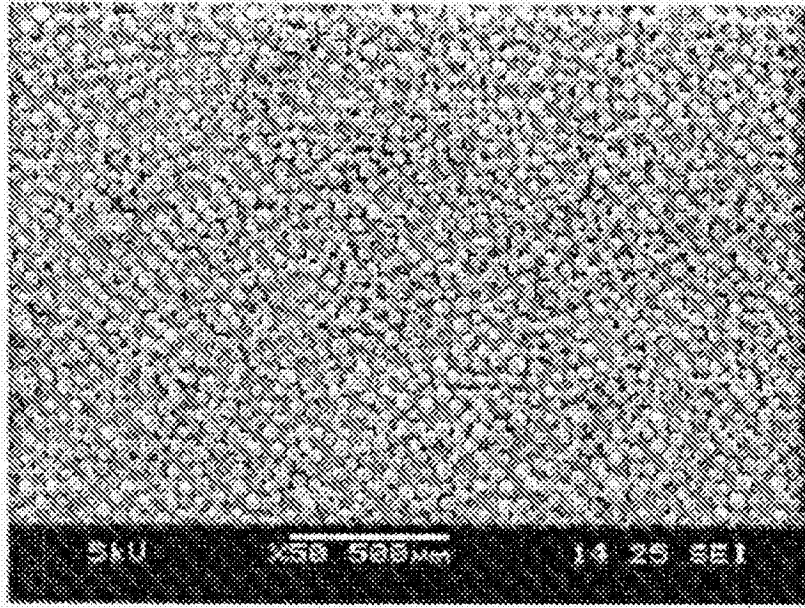


图12

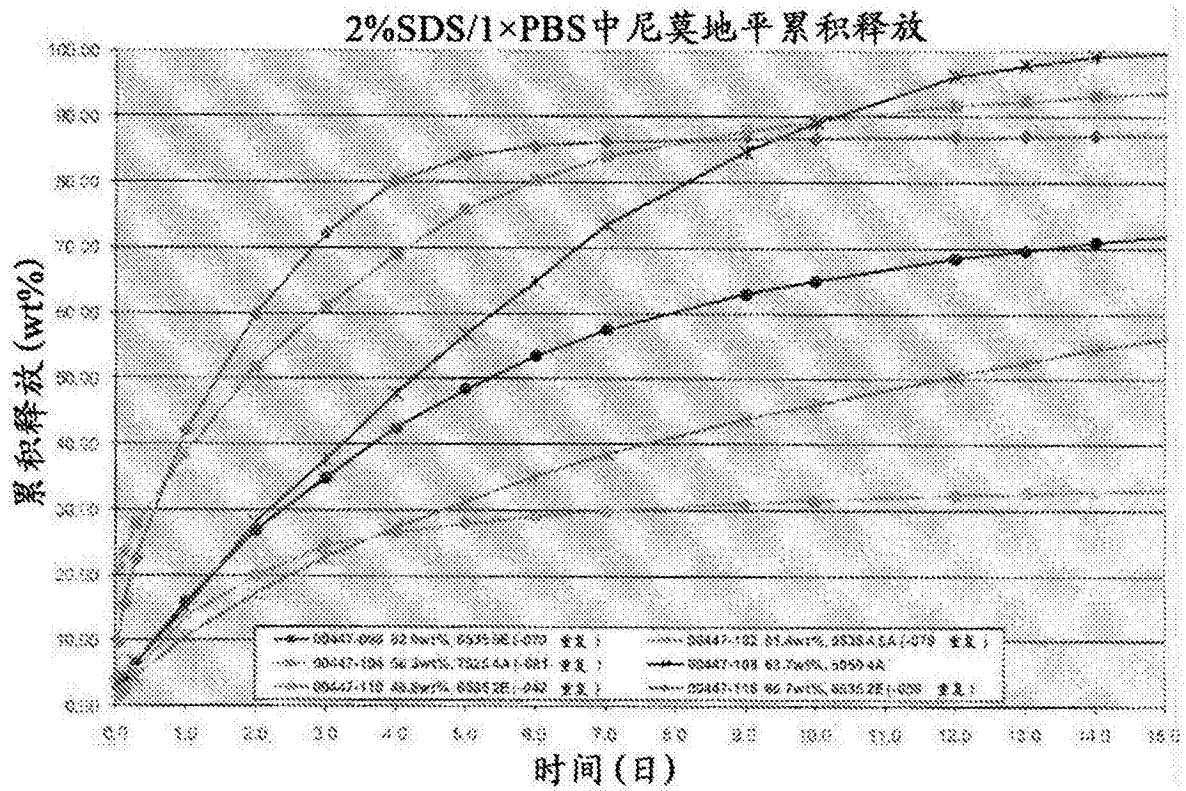


图13

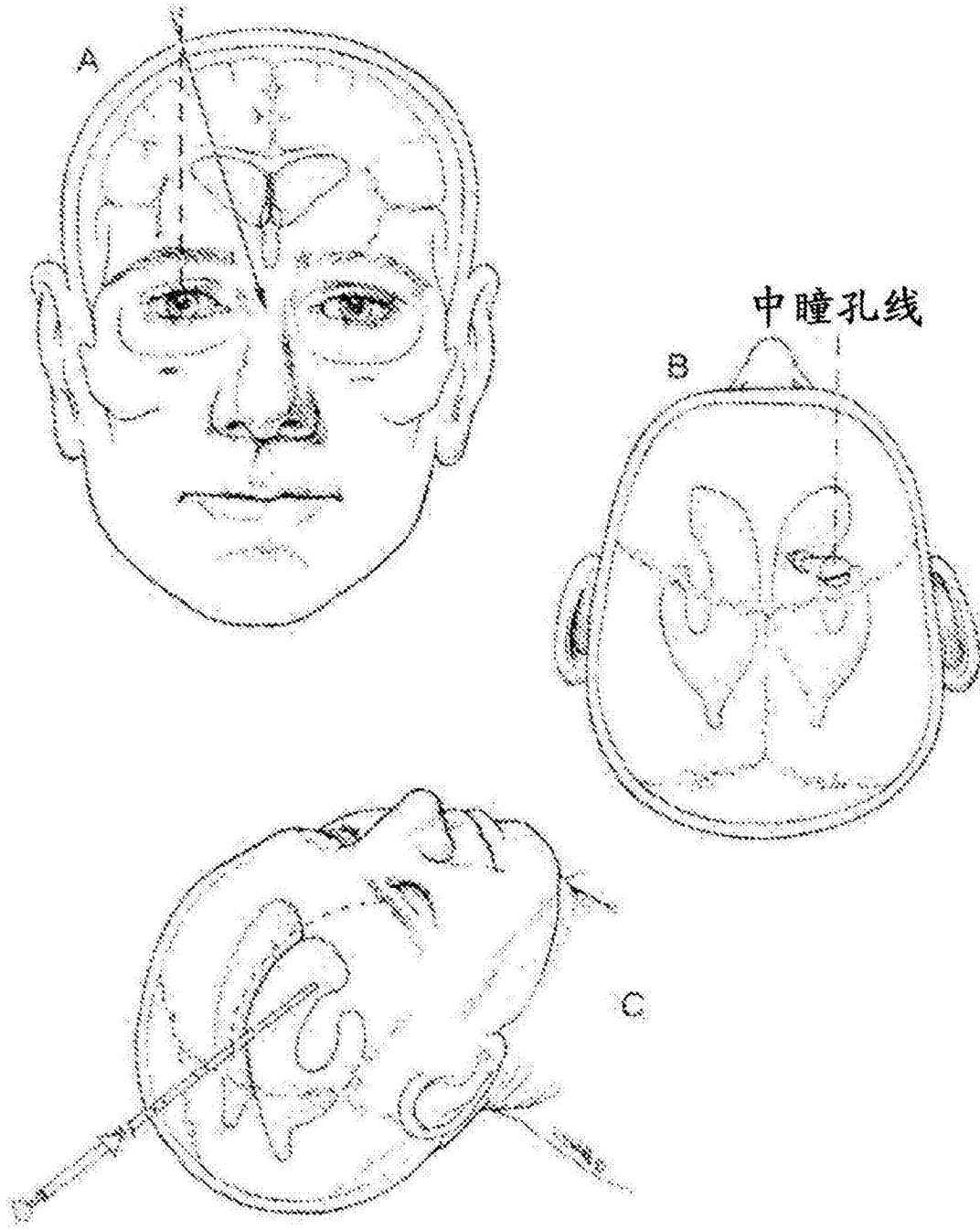


图14

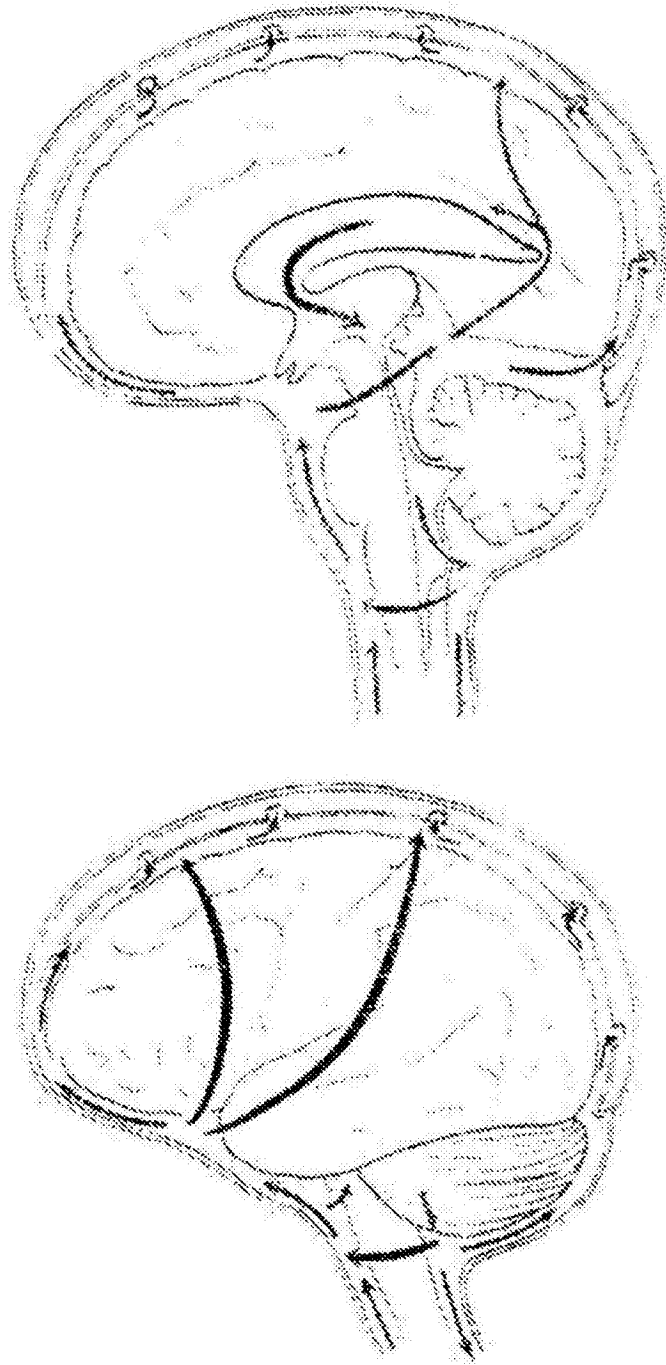


图15

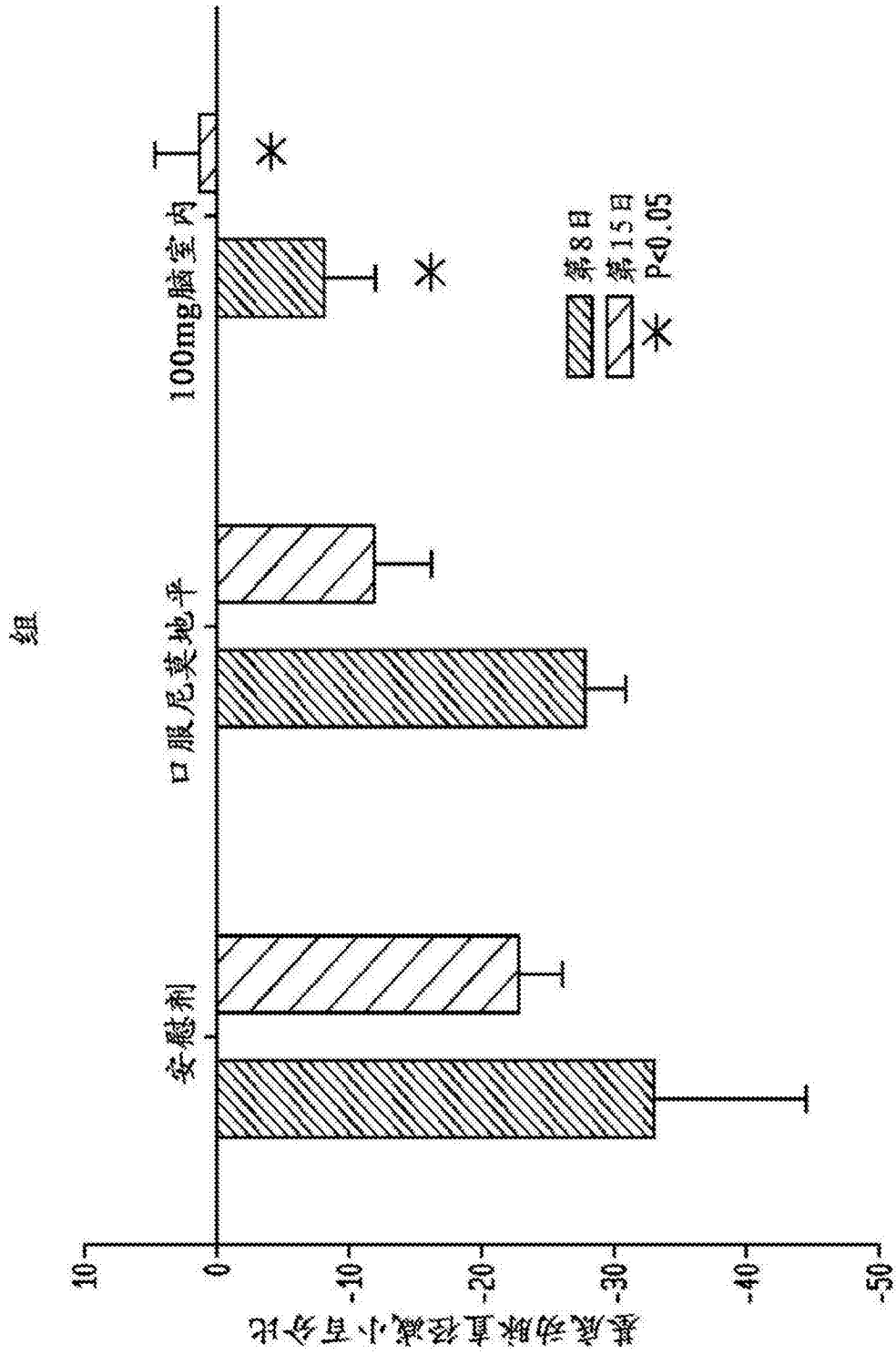


图16

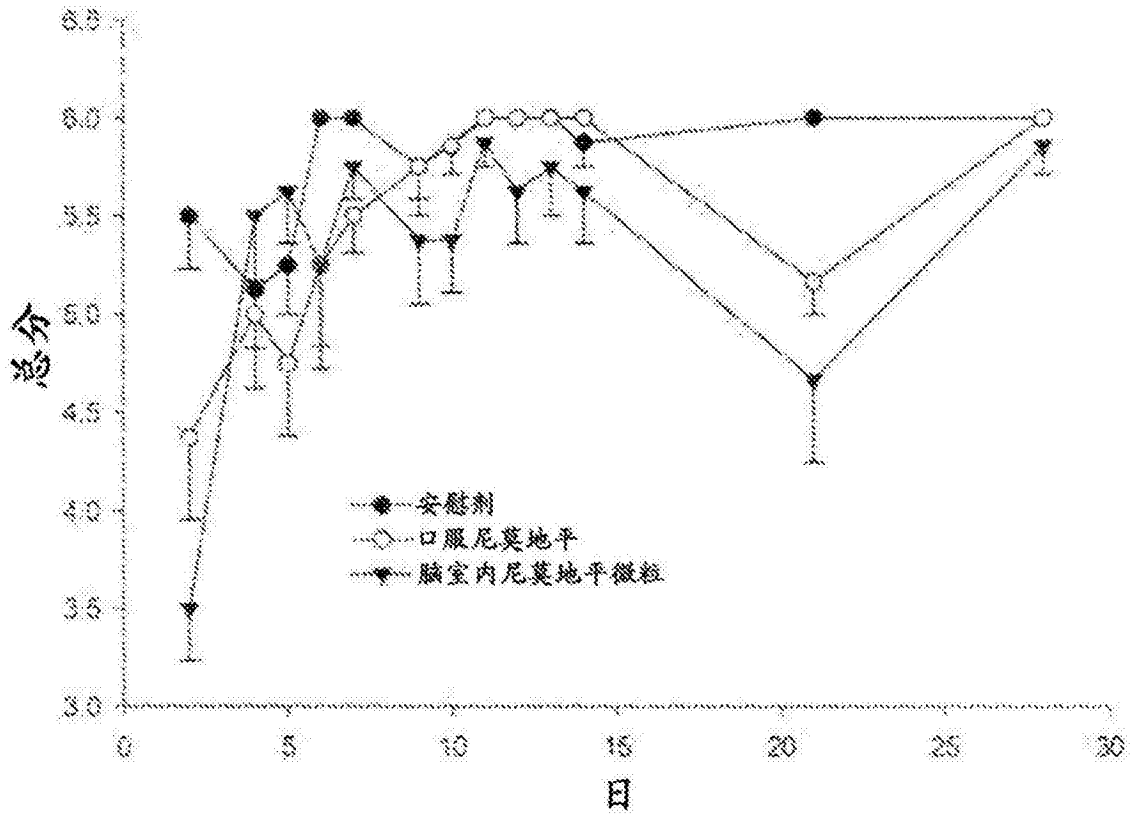


图17

血浆尼莫地平浓度

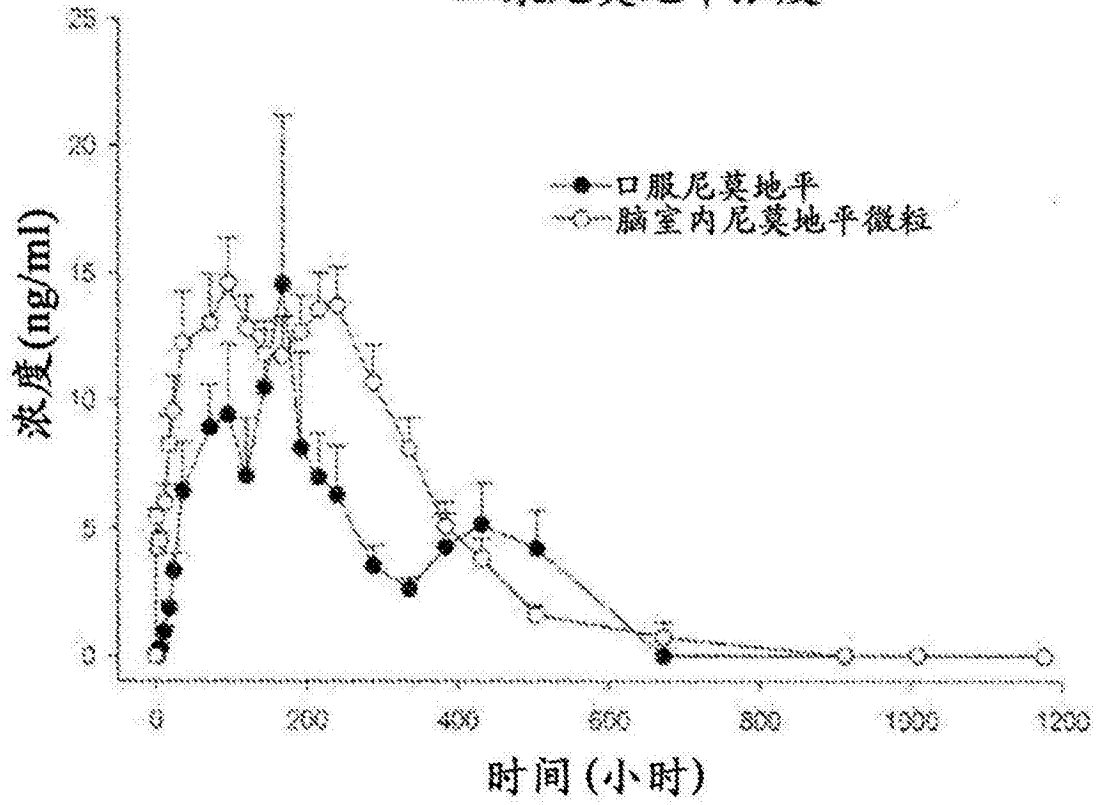


图18

脑脊液的尼莫地平浓度

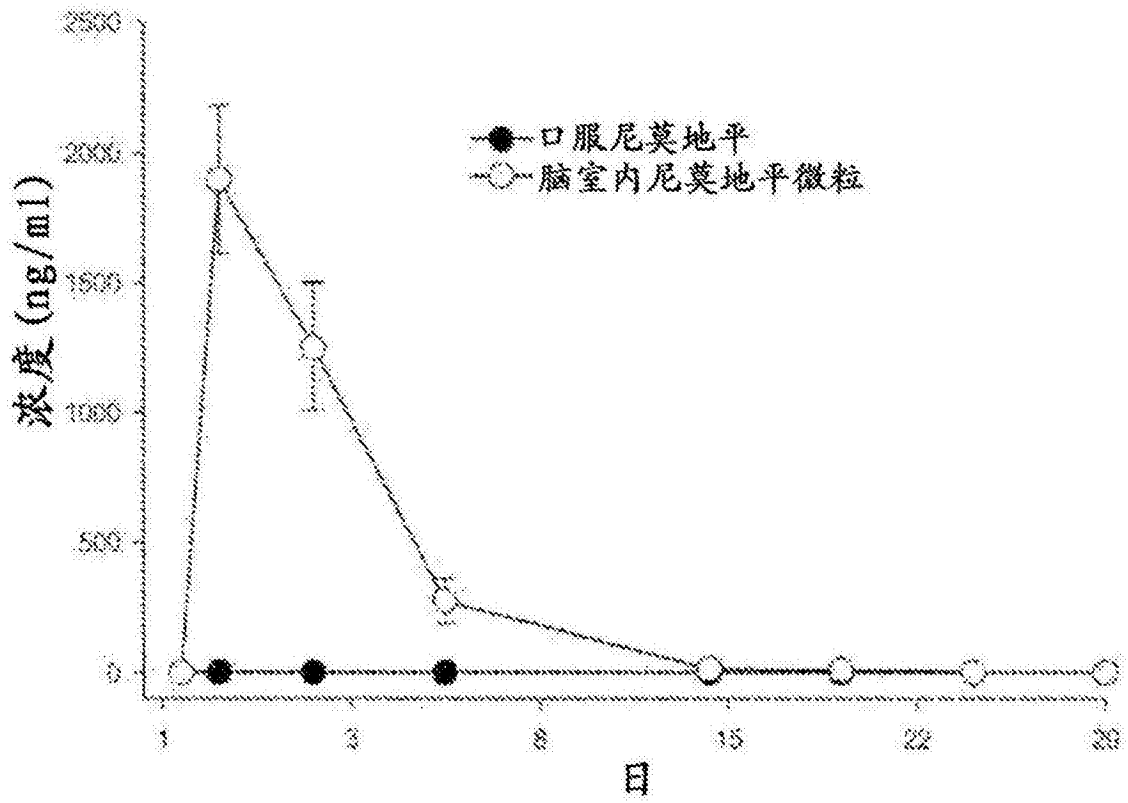


图19

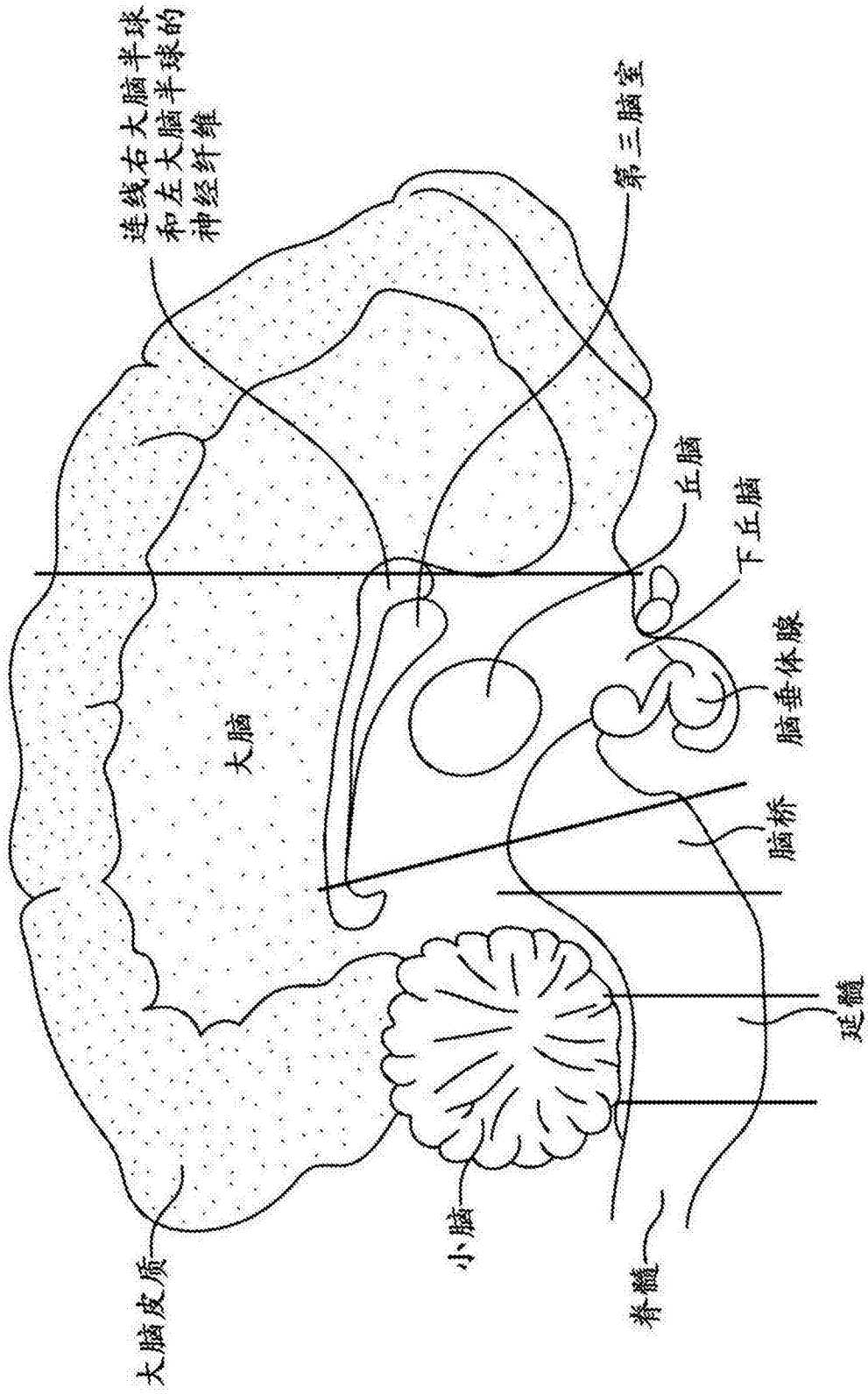


图20