

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480038962.0

G01N 33/68 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1997897A

[22] 申请日 2004.10.22

[21] 申请号 200480038962.0

[30] 优先权

[32] 2003.10.24 [33] US [31] 60/514,137

[86] 国际申请 PCT/US2004/035194 2004.10.22

[87] 国际公布 WO2005/039393 英 2005.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.26

[71] 申请人 梅德特龙尼克有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 L·L·沙弗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 健 黄可峻

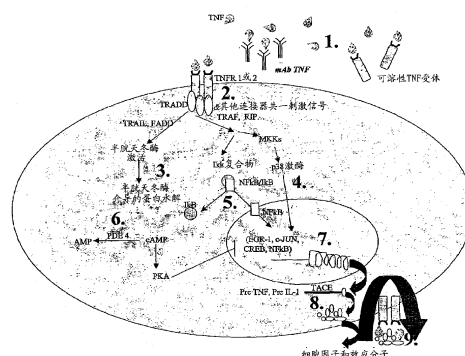
权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 7 页

[54] 发明名称

通过削弱促炎介质的产生治疗神经病症的技术

[57] 摘要

描述了削弱 CNS 中肿瘤坏死因子(TNF)和其它促炎介质以治疗神经学病症、神经变性病症、神经精神病学病症、疼痛和脑损伤的医疗装置和方法。尤其是,描述了以与 TNF 产生和分泌相关的细胞内信号和下游效应为靶的 TNF 阻断剂。所述装置包括治疗递送装置,它包含能够容纳 TNF 阻断剂的贮器和与装置可操纵地连接并适合于将 TNF 阻断剂递送到患者靶位的导管。



1. 医疗装置, 包括:

泵;

与泵可操纵地连接的贮器;

在贮器中容纳并以有效量被递送到患者靶位以治疗 CNS 病症的细胞内 TNF 调节剂; 和

与泵可操纵地连接并被配置将细胞内 TNF 调节剂递送到靶位的导管。

2. 根据权利要求 1 的医疗装置, 其中, 泵是程序控制泵。

3. 根据权利要求 1 的医疗装置, 其中, 泵是固定流量泵。

4. 根据权利要求 1 的医疗装置, 其中, 泵是渗透泵。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的医疗装置, 其中, 细胞内 TNF 调节剂选自: 阻断死亡结构域蛋白转运至或结合 TNF 受体复合物的药剂、阻断死亡效应结构域蛋白转运至或结合 TNF 受体复合物的药剂、和阻断 TNF 受体相关因子 (TRAF) 转运至或结合 TNF 受体复合物的药剂、阻断半胱天冬酶募集结构域蛋白转运至或结合 TNF 受体复合物的药剂、抗-凋亡剂、激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、NF κ B 抑制剂、I κ B 抑制剂、IKK 抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、阻断 TNF α 转录或翻译的药剂和 TACE 抑制剂。

6. 根据权利要求 5 的医疗装置, 其中, 细胞内 TNF 调节剂选自: SangStat 分子、RDP58、Efalizumab (抗-LFA1)、Antegren (那他珠单抗)、CDP 232、CTLA-4Ig、美罗华 I (抗-CD20 抗体)、Xanelim (抗-CD11b 抗体)、半胱天冬酶抑制剂、全半胱天冬酶抑制剂 z-VAD、Pralnacasan (VX-740, Vertex)、炎症靶半胱天冬酶-1 抑制剂 (ICE)、VX-765、VX-799、CV1013 (Maxim Pharmaceuticals)、IDN 6556 (Idun Pharmaceuticals)、IDN 6734 (Idun Pharmaceuticals)、Activase、Retavase、TNKase、Metalyse、替奈普酶、TNK-tPA、Pexelizumab、CAB2、RSR13 (Efaproxiral Sodium)、VP025、Gleevec、赫赛汀、Iressa、Imatinib (STI571)、除莠霉素 A、Tyrphostin47、癌基因抑活药、金雀异黄素、十字孢碱、PD98059、SB203580、CNI-1493、VX-50/702 (Vertex/Kissei)、SB203580、BIRB 796 (Boehringer Ingelheim)、Glaxo P38 MAP 激酶抑制剂、RWJ67657 (J&J)、UO126、Gd、SCIO-469

(Scios)、 RO3201195 (Roche)、 Semipimod (Cyotkine PharmaSciences)、 BMS345541 (IKK-B 抑制剂, Bristol)、 Millennium NF κ B 的 IKK-B 抑制剂、吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 衍生物, SPC600839 (Celgene/Serono), IKK-B 抑制剂 (Glaxo)、细胞核易位抑制剂、脱氧精脒菌素 (DSG)、PDE IV 抑制剂、罗氟司特、阿罗茶碱、Pentoxifylline、Ariflo (西洛司特, GSK)、CDC-801 (Celgene)、CD-7085 (Celgene)、咯利普兰、Propenofylline、TNF α 反义分子、Isis 104838、Isis 2302、以 TNF α mRNA 为靶的 siRNA、基质金属蛋白酶抑制剂、BMS561392 (Bristol-Myers Squibb)、PKF242-484 (Novartis)、PKF241-466 (Novartis) 和氨基吡嗪 (MW01-070C)。

7. 根据权利要求 1-6 任一项的医疗装置, 还包含可经由导管向靶位递送的细胞外 TNF 调节剂。

8. 权利要求 7 的医疗装置, 其中, 细胞外 TNF 调节剂容纳在贮器中。

9. 权利要求 7 的医疗装置, 还包括第二个贮器, 第二个贮器与泵可操纵地连接并容纳细胞外 TNF 调节剂。

10. 权利要求 7 的医疗装置, 还包括第二个泵和第二个贮器, 第二个泵与第二个贮器可操纵地连接, 导管与第二个泵可操纵地连接并被配置将细胞外 TNF 调节剂递送到靶位。

11. 根据任何权利要求 7-10 的医疗装置, 其中所述细胞外 TNF 调节剂选自: TNF 融合蛋白、针对 TNF 的抗体、针对 TNF 的单克隆抗体、TNF 结合蛋白、可溶性 TNF 受体、可溶性聚乙二醇化 TNF 受体、针对 TNF 的抗体片段、显性-负性 TNF 变形体、整合素拮抗剂、 α -4 β -7 整合素拮抗剂、细胞粘着抑制剂、干扰素 γ 拮抗剂、CTLA4-Ig 激动剂/拮抗剂、CD40 配体拮抗剂、抗-IL-6 抗体、抗-HMGB-1 抗体、抗-IL2R 抗体、抗-IL-8 抗体和抗-IL-10 抗体。

12. 根据权利要求 11 的医疗装置, 其中所述细胞外 TNF 调节剂选自: 依那西普、英夫利昔单抗、D2E7、奥那西普、CDP 870、CDP 571、PEGs TNF-R1、DN-TNF、BMS-188667、tocilizumab (Chugai)、达珠单抗、basilicimab、ABX (抗 IL-8 抗体) 和 HuMax IL-15 (抗-IL15 抗体)。

13. 根据权利要求 1-12 任一项的医疗装置, 还包括第二个导管、

第二个泵和第二个贮器，第二个贮器与第二个泵可操纵地连接并容纳细胞外 TNF 调节剂，第二个导管与第二个泵可操纵地连接并被配置将细胞外 TNF 调节剂递送到第二个靶位，其中，靶位在患者体内，和其中，第二个靶位相同或不同。

14. 根据权利要求 1-13 任一项的医疗装置，还包括能够检测到与病症或病症治疗相关事件的传感器。

15. 根据权利要求 14 的医疗装置，其中，传感器与泵可操纵地连接。

16. 根据权利要求 15 的医疗装置，其中，泵参数能够被来自传感器的数据调节。

17. 根据权利要求 14 的医疗装置，还包含与传感器可操纵地连接并能够保存传感数据的存储器。

18. 根据权利要求 14 的医疗装置，其中，传感器能够检测有障碍的免疫或疾病的应答，或免疫应答是否已经被削弱或增强。

通过削弱促炎介质的产生治疗神经病症的技术

领域

本发明涉及削弱促炎介质的医疗装置和方法，尤其是治疗神经学病症、神经变性病症、神经精神病学病症、疼痛和脑损伤的医疗装置和方法。

背景

即使当最初的神经元变性原因或创伤已经消除，以神经变性疾病和创伤性脑损伤为特征的神经变性还可继续发展。认为神经元或神经胶质细胞释放的毒性物质可能会参与神经元变性的传播和永存。神经元变性和脑内其它疾病病理学已经归因于诸如肿瘤坏死因子 α 或 β (TNF)、白介素 (IL) - 1β 和干扰素 (IFN) - γ 的致炎细胞因子的毒害性。以抑制致炎细胞因子尤其是 TNF α 为目标的治疗可减弱与慢性痛、神经变性疾病、创伤性脑损伤和异常神经胶质生理学相关的病理学。此外，抑制致炎细胞因子的组成水平可为有发生某种脑疾病或脑病况风险的患者或者处于该疾病早期阶段的患者提供预防性治疗。

已经开发了数种 TNF 阻断剂用于全身给药，并被批准用于治疗各种外周疾病例如类风湿性关节炎和克罗恩病。当前提供的阻断剂作用于可溶性细胞外 TNF 或 TNF 受体。这些阻断剂在外周给药，不能够穿透血脑屏障。虽然这些阻断剂对上述适应症有效，但这类 TNF 阻断剂伴随有严重副作用的风险，例如机会感染、免疫抑制和脱髓鞘病。而且，最近的报告已经报告了在有中枢神经系统疾病史患者中全身、长期使用某些可商购的 TNF 阻断剂的禁忌症。

尽管有这种禁忌症，最近还是已经建议使用这种 TNF 阻断剂来治疗神经学和神经精神病学病症。US 2003/0049256A1 和 WO 03/2718A2 (Tobinick) 讨论了经由鼻内和髓周给药途径的细胞因子拮抗剂给药作为治疗神经学或神经精神病学病症或疾病的一种方法。Tobinick 专利没有公开给予该阻断剂可阻断参与 TNF 和其它细胞因子产生和细胞分泌的细胞内信号转导级联。他们也没有公开细胞外拮抗剂、细胞表面受体拮抗剂和以细胞内信号转导级联为目标的药剂的

联合给药。他们没有公开与贮库复合的该药剂的给药。此外，还仍然没有描述过该药剂心室内或脑实质内组织靶向给药的方法或装置。

Tobinick 描述的药剂仅限于阻断细胞外 TNF 及其细胞外或细胞表面受体。Tobinick 讨论的 TNF 阻断剂形成了由可溶性 TNF 及其阻断剂组成的复合物。这些复合物在外周是经由吞噬细胞的清除来分解和排出的。该作用机制在多种外周疾病中是有效的和可治疗的。然而，脑并不具有相同的清除机制。因此，有毒的 TNF 分子被阻断剂稳定，导致脑组织内更大的毒性作用，这更有可能。Tobinick 公开的方法在图 1 所示的 TNF 信号转导流程图中用 #1 表示。

此外，在外周，一些当前提供的阻断剂最终啮合了 TNF 受体，并在 TNF 产生细胞中启动了凋亡或程序性细胞死亡。这是外周 TNF 阻断治疗希望的效果，因为活化细胞的死亡是有益的，而且因为这些细胞能够自身补充。然而，当这些同样的药剂应用于中枢神经系统 (CNS) 细胞并且它们的作用机制导致神经元凋亡时，可以出现有害作用。因为神经元基本上不能使自己再生，神经元凋亡对脑是有害的。

此外，由于多种不同类型的脑细胞产生 TNF 和表达 TNF 受体，不加区别的阻断细胞表面的 TNF 受体可能导致非靶向的细胞组织结合。这种非特异性作用可能会对脑产生严重的后果。相对于外周，脑组织免疫活性较低，结果是这种非特异性作用不能补偿病况并且可能导致病况加重。

TNF α 是非糖基化的多肽，以跨膜蛋白或可溶性蛋白的形式存在。TNF α 增加了导致炎性级联启动的促炎分子和多种粘着分子的产生。经常地，TNF-启动的级联在细胞、组织和器官水平具有有害作用。可以通过多种方法达到 TNF 合成的抑制，包括：(1) 抑制转录；(2) 缩短 mRNA 半衰期；(3) 抑制翻译；和 (4) 在 TNF 基因产物转录之前和之后抑制信号分子。

通过与细胞表面的 TNF 受体结合启动 TNF α 信号。有两种 TNF α 受体 (TNFR1 和 TNFR2)。在这两种受体二聚以后出现多种信号转导事件。两种最具特征的 TNF-引起的效应是凋亡和 NF κ B 激活。凋亡导致细胞死亡。NF κ B 激活通过一系列其它事件导致进一步传播炎性级联的多种其它效应分子的产生 (即 IL-1、HMGB-1 和更多的 TNF 等)。这些效应被称为 TNF 启动级联的“下游效应”。

通过单独或彼此联合施用多种生物治疗剂或小分子治疗剂，可以在数个调节 TNF 启动的下游途径。已经开发或目前正在开发很多这些治疗剂用于外周给药来治疗由提高的 TNF 引起的外周疾病和病症。然而，这些类型药剂对脑或脊髓内靶区的给药之前还没有被建议过作为治疗或预防与脑损伤、疼痛、神经学疾病、神经精神病学疾病和神经变性疾病相关病症的途径。

TNF 和 TNF 受体在脑内星形胶质细胞、神经元、单核细胞、小胶质细胞和血管中表达。以这些细胞群内的细胞内 TNF 级联为靶的生物治疗剂或小分子药物治疗剂可能对中枢神经系统疾病和病况有治疗或预防作用。

TNF 的产生、释放和随后的作用依靠广泛的细胞内信号转导级联。先前还没有描述过细胞内 TNF 信号转导调节剂对脑给药有治疗和预防益处。另外，先前也还没有描述过细胞内和细胞外 TNF 调节剂对脑联合给药有治疗和预防益处。

发明概述

本文描述了与 TNF 产生和分泌相关的细胞内信号和下游效应为靶，还描述了削弱 CNS 内肿瘤坏死因子 (TNF) 和其它促炎介质来治疗神经学病症、神经变性病症、神经精神病学病症、疼痛和脑损伤的方法和装置。讨论了有可能更安全和更有效的给药方法，以及以阻断 TNF、它的信号转导级联和它的下游介质为目标的有可能更安全和更有效的药剂。一些这些药剂被认为是目前可商购用于外周疾病的细胞外 TNF 阻断剂的第二代治疗。然而，还没有描述过这些药剂用于脑或脊髓内或用于治疗 CNS 病症。

本发明的一个实施方案提供了用于治疗与需要治疗患者的促炎剂相关的 CNS 病症的系统。该系统包括：带有适合于容纳治疗组合物的贮器的装置，与装置连接并且适合于把治疗组合物向患者 CNS 施用的导管，和 CNS 病症治疗量的治疗组合物。该系统也可包括传感器。传感器可与装置连接以调节一个或多个输注参数，例如流量和速度。传感器可以检测有障碍的免疫或疾病的应答，或免疫应答是否已经被削弱或增强等等。治疗组合物包括治疗 CNS 病症有效量的细胞内 TNF 调节剂。治疗剂可直接对 CNS 给药（鞘内、脑室内和实质内

等), 或可外周给药, 例如髓周或鼻内。

在一些实施方案中, 本发明提供了包含细胞外和细胞内 TNF 调节剂组合的治疗组合物的给药系统和方法。在一个实施方案中, 包含细胞外和细胞内 TNF 调节剂组合的治疗组合物的给药系统是“控制给药系统”。“控制给药系统”是递送组合药剂的直接和局部的给药系统。控制给药系统可为贮库或泵系统, 例如渗透泵或输注泵。输注泵可为可植入的, 可为程序控制泵和固定流量泵等。导管可实行与泵连接, 设计将组合药剂向患者的靶组织区递送。控制给药系统可为药物贮库(药物递送组合物), 例如胶囊、微球、颗粒、凝胶、涂层、基质、薄膜和丸剂等。贮库可包含生物高分子。生物高分子可为缓释生物高分子。贮库可放置在靶位处或通常很接近于靶位的附近。

在一个实施方案中, 本发明提供了用于治疗与需要治疗患者的促炎剂相关的 CNS 病症的方法。该方法包括以治疗 CNS 病症的有效量给患者施用细胞内 TNF 调节剂。细胞内 TNF 调节剂可直接对患者的 CNS 给药, 或可外周给药, 例如髓周、鼻内和胃肠外等。该方法还可包括施用细胞外 TNF 调节剂来增强 CNS 病症的治疗。

本发明的不同实施方案可提供一个或多个优点。例如, 如本文所讨论的, 以细胞内 TNF 级联为靶相对于以可溶性 TNF 和 TNF 受体为靶具有很多优点。通过使用细胞内调节剂阻断脑内 TNF 及其下游效应分子的目标可提供更大的效力和特异性, 并且避免脑内可溶性 TNF 阻断剂的潜在有害作用。此外, 数种细胞内 TNF 调节剂可联合使用, 以对精确的细胞内途径更有选择性地直接抑制 TNF, 从而避免了凋亡。通过阅读本文提供的说明书, 这些和其它优点对本领域技术人员来说将更显而易见。

附图的简要说明

图 1 是 TNF 信号转导示意图。

图 2 是患者脑的图解说明, 包含脑脊液的相连空间, 和蛛网膜下腔内的脑脊液流。

图 3 是根据本发明实施方案的药物递送系统的图解说明。

图 4 是根据本发明实施方案的药物递送系统和植入患者的导管的图解说明。

图 5 是根据本发明实施方案的植入患者的导管和药物递送系统的图解说明。

图 6 是根据本发明实施方案的药物递送系统和植入患者的导管的图解说明。

图 7 是根据本发明实施方案包含传感器的药物递送系统的图解说明。

附图不必然符合比例。

发明详述

在下列说明书中，对附图作出了参考，它形成了本文的一部分，其中通过图解说明的方式显示了发明的多个特定实施方案。应当理解的是，本发明的其它实施方案是可以预期的，并且可实施而不背离本发明的范围或精神。因此下列详细说明不以限制性的方式作出。

本申请所用的所有科技术语都具有本领域通常使用的含义，除非特别说明。本文提供的定义是为了便于理解本文经常使用的某些术语的含义，而并不意味着限制本发明的范围。

在本发明上下文中，术语“治疗”意味着减轻、缓解疾病进程，预防、减弱或治愈被治疗的疾病。

当用于本文中时，“疾病”、“病症”和“病况”等当指代患者的健康时，可互换使用，具有彼此相同和所有这些术语都具有的含义。

当用于本文中时，“患者”是指被治疗的哺乳动物。哺乳动物包括小鼠、大鼠、猫、豚鼠、仓鼠(hampster)、狗、马、奶牛、猴子、猩猩和人。

当用于本文中时，“细胞内 TNF 调节剂”是指在 TNF 炎性级联中影响与信号转导相关的细胞内分子的药剂，包括小分子化学剂和生物试剂，例如多核苷酸和多肽，这包括抗体及其片段、小反义干扰 RNA (siRNA) 和核酶。细胞内 TNF 调节剂的非限制性实例包括作用于图 1 所示的第 2-8 位点的药剂。

当用于本文中时，“细胞外 TNF 调节剂”是指影响 TNF 对 TNF 细胞表面受体作用的药剂，和影响与 TNF 炎性级联相关的分泌分子例如 IL-1、IL-6 和 HMG-B1 的作用的药剂。细胞外 TNF 调节剂包括小分子化学剂和生物试剂，例如多核苷酸和多肽，这包括抗体及其片

如果希望施用多于一种治疗剂例如一种或多种 TNF 阻断剂，贮器 12 中的液体组合物可包含第二种、第三种和第四种治疗剂。或者，装置 30 可具有多于一个的贮器 12，用于容纳包含治疗剂的其它组合物。当装置 30 具有多于一个的贮器 12 的时候，泵 40 可从一个或多个贮器 12 排出液体，并将排出的液体递送到导管 38。装置 30 可包含与泵 40 可操纵地连接的阀，用于选择从哪个贮器 12 排出液体。此外，一个或多个导管 38 可与装置 30 相连。每个导管 38 可适合于从泵 40 的一个或多个贮器 12 中递送治疗剂。导管 38 可具有多于一个的内腔。每个内腔可适合于从装置 30 的一个或多个贮器 12 中递送治疗剂。也可以理解的是，如果想要递送多于一种治疗剂的话，可使用多于一个的装置 30。这种治疗递送装置、导管和系统包括描述在例如 2003 年 12 月 23 日提交的标题为“可植入药物递送系统和方法”的共同悬而未决的申请系列第 10/245,963 中的那些，该申请被引入本文作为参考。

根据本发明的实施方案，包含细胞内 TNF 调节剂的组合物可直接递送到患者的脑脊液 6。参照图 3，脑脊液 (CSF) 6 从马让迪孔和路施卡孔流出，绕着脑干和小脑流动。图 3 中蛛网膜下腔 3 内的箭头指示脑脊液 6 流。蛛网膜下腔 3 是中枢神经系统内的隔室，它包含脑脊液 6。脑脊液 6 在脑的脑室系统中产生，经由马让迪孔和路施卡孔与蛛网膜下腔 3 自由连通。包含细胞内 TNF 调节剂的组合物可传递给患者的脑脊液 6，无论如何，脑脊液 6 是易进入的。例如，组合物可鞘内或脑室内给药。

图 4 图解说明了适合于鞘内递送包含细胞内 TNF 调节剂的组合物的系统。如图 4 中所示，系统或装置 30 可植入患者皮下。优选地，装置 30 在植入物尽可能少地干扰患者活动的位置植入。植入装置 30 的一个合适的位置是在下腹部皮下。根据本发明的实施方案，导管 38 可定位，以便导管 38 的远端 39 位于脊髓的蛛网膜下腔 3 中，使得导管的递送区（没有显示）也定位于蛛网膜下腔 3 内。可以理解的是，递送区可以放置在多个位置，以将治疗剂直接递送到患者脑脊液 6 中的多个部位。可调节导管 38 的远端 39 和递送区的位置，以提高治疗效力。装置 30 如图 4 中所示，包含细胞内 TNF 调节剂的组合物递送到 CSF 内，例如用于治疗疼痛，可以通过经由孔 34 将治疗剂注射到导管 38 来完成。

根据本发明的实施方案，包含细胞内 TNF 调节剂的组合物可实质内地直接递送到患者的脑组织。治疗递送装置可用于将药剂递送到脑组织。导管与治疗递送装置可操纵地连接，导管的递送区可位于脑的靶区内或附近。

一个合适的将治疗剂对脑进行给药的系统在美国专利第 5,711,316 号 (Elsberry) 中讨论，如本文图 5 和 6 所示。参照图 5，系统或治疗递送装置 10 可植入患者皮下。装置 10 可具有孔 14，皮下注射针可以通过皮肤插到孔 14 内，以将一定量的包含治疗剂的组合物注入。组合物从装置 10 通过导管孔 20 递送到导管 22。将导管 22 定位，以将药剂递送到脑 (B) 内的特定注入部位。装置 10 可采用授权给 Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn 的美国专利第 4,692,147 号 (Duggan) 中所示的数字样 (like-numbered) 装置的形式。导管 22 的远端终止于圆柱状中空管 22A，它的远端 115 通过常规的定向外科手术植入脑的靶位。有关末端 115 的其它细节可从悬而未决的美国申请系列第 08/430,960 号中获知，它是 1995 年 4 月 28 日以 Dennis Elsberry 等人的名义提交的，标题为“实质内输注导管系统”，授权给与本申请相同的受让人。管 22A 通过颅骨 123 的孔外科植入，导管 22 植入到颅骨和头皮 125 之间，如图 1 中所示。导管 22 与植入的装置 10 按所示的方式结合，可通过例如将导管 22 上螺钉到导管孔 20 上，固定到装置 10 上。

参照图 6，治疗递送装置 10 在所示的位置植入人体 120，或可在任何其它合适的位置植入。人体 120 包括手臂 122 和 123。导管 22 可分成双管 22A 和 22B，它们被两侧植入脑内。或者，管 22B 可从单独的导管和泵提供药物。

参照图 7，治疗递送装置 30 可包括传感器 500。传感器 500 可检测与炎症免疫应答相关的 CNS 病症相关事件，例如有障碍的免疫或疾病的应答，或治疗病症，例如或者免疫应答是否已经被削弱或增强。传感器 500 可以传感器信号的形式将所检测事件的信息中继传递给装置 30 的处理器 42。传感器 500 可以任何方式与处理器 42 可操纵地连接。例如，传感器 500 可经由直接的电路联结例如通过导线或电缆与处理器相连。传感的信息无论是否经过处理都可被装置 30 记录，并保存在存储器（没有显示）中。保存的传感存储器可被中继传递给外

段、小反义干扰 RNA (siRNA) 和核酶。细胞外 TNF 调节剂的非限制性实例包括作用于图 1 所示的第 1 和第 9 位点的药剂。

当用于本文中时,“TNF 阻断剂”是指对 TNF、其细胞内炎性级联及其伴随的分泌物有抑制作用的任何药剂,包括细胞内和细胞外 TNF 调节剂。

递送系统

本发明的一个实施方案提供了将包含细胞内 TNF-信号转导-调节剂的治疗组合物递送到需要治疗患者 CNS 的系统。该系统包括治疗递送装置和与治疗递送装置可操纵地连接的导管。治疗递送装置可为泵装置。泵装置的非限制性实例包括渗透泵、固定流量泵和输注泵等。每个上述泵系统都包括用于容纳包含 TNF 阻断剂的液体组合物的贮器。导管包括一个或多个递送区,液体通过这些递送区可递送到患者的一个或多个靶区。泵装置可植入或可放置在患者外表面。

图 2 所示的治疗递送装置 30 包括用于容纳包含 TNF 阻断剂的组合物的贮器 12, 和与贮器 12 可操纵地连接的泵 40。图 2 所示的导管 38 具有与治疗递送装置 30 连接的近端 35, 和适合于植入患者的远端 39。在近端 35 和远端 39 之间或在远端 39 处, 导管 38 包括一个或多个递送区(没有显示), TNF 阻断剂可通过这些递送区传递。治疗递送装置 30 可具有孔 34, 皮下注射针可以插入该孔从而将一定量的 TNF 阻断剂注入贮器 12。治疗递送装置 30 可具有导管孔 37, 导管 38 的近端 35 可与之连接。导管孔 37 与贮器 12 可操纵地连接。连接器 14 可用于将导管 38 与治疗递送装置 30 的导管孔 37 连接。可操作治疗递送装置 30 来排出预定剂量的泵液到患者的靶区。治疗递送装置 30 可包含微处理器 42 或类似装置, 它们按程序设计来控制液体的递送量。可由外部编程员/控制单位经由遥测来完成程序设计。包含 TNF 阻断剂的控制量液体可经过指定的时间期限递送。使用受程序控制的递送装置 30, 可为特定患者编程设计不同的给药方案。另外, 可以为包含治疗的不同液体组合编程设计不同的治疗剂量。本领域技术人员将可以认识到, 受程序控制的治疗递送装置 30 可以较低的剂量适当地启动, 如果允许的话, 基于安全与有效因素, 可调节至较强的给药方案。

部程序员，然后医师可根据中继传递的信息调节与治疗相关的一个或多个参数。或者，处理器 42 可根据传感的信息调节与治疗递送相关的一个或多个参数。例如，处理器 42 可调节 TNF 阻断剂的量和设定输注时间。可使用能够检测与被治疗疾病或炎性免疫应答相关事件的任何传感器 500。优选地，传感器 500 是可植入的。可以理解的是，可采用两个或多个传感器 500。

传感器 500 可检测与 CNS 病症或炎性免疫应答相关的多肽；生理效应，例如膜电位的改变；临床响应，例如血压；等等。可使用任何适合的传感器 500。在一个实施方案中，使用生物传感器来检测患者中多肽或其它分子的存在。可使用任何已知的或将来开发的生物传感器。生物传感器可具有与例如能够将生物信号转变成点信号的适当的物理换能器可操纵地连接的例如酶、抗体、受体等。在一些实施方案中，可逆地结合被检测分子的受体或酶是优选的。在一个实施方案中，传感器 500 能够检测炎性细胞因子。在一个实施方案中，传感器 500 能够检测脑脊液中的 TNF。在一个实施方案中，传感器 500 可为例如以下所述的传感器：标题为“通过脑刺激和药物输注治疗癫痫的技术”的美国专利第 5,978,702 号，该专利被全文引入本文作为参考；或 2004 年 4 月 15 日提交的标题为“经由医疗装置收集睡眠质量信息”的美国专利申请系列第 10/826,925 号，该专利申请被全文引入本文作为参考；或 2004 年 4 月 8 日提交的标题为“减弱免疫应答的装置和方法”的美国专利申请系列第 10/820,677 号。

在一个实施方案中，检测 TNF 的脑脊髓水平。可获得 CSF 样品，样品中的 TNF 水平可通过酶联免疫吸附试验（ELISA）、微芯片或结合荧光等来检测。可提供反馈给治疗递送装置来改变 TNF 阻断剂的输注参数。

阻断剂

通过给患者施用包含细胞内 TNF 调节剂的组合物，本发明的实施方案提供了治疗与促炎剂相关的 CNS 疾病或病症的方法。下列编号章节中的讨论对应于图 1 的相同编号部分。

1. 细胞外 TNF 调节剂

虽然不是细胞内 TNF-信号转导调节剂, 细胞外 TNF 调节剂例如可溶性 TNF 抑制剂可用于与细胞内 TNF-信号转导调节剂联合治疗 CNS 疾病或病症。可溶性 TNF 抑制剂的实例包括融合蛋白(例如依那西普); 单克隆抗体(例如英夫利昔单抗和 D2E7); 结合蛋白(例如奥那西普); 抗体片段(例如 CDP 870); CDP571(人源化单克隆抗-TNF- α IgG4 抗体), 可溶性 I 型 TNF 受体, 聚乙二醇化可溶性 I 型 TNF 受体(PEGs TNF-R1)和诸如 DN-TNF 的显性-负性 TNF 变体, 还包括 Steed 等人(2003), "Inactivation of TNF signaling by rationally designed dominant-negative TNF variants", *Science*, 301 (5641): 1895-8 中所述的那些。细胞外 TNF 调节剂可单独或与细胞内 TNF-信号转导调节剂联合对患者进行给药。

随着信号转导途径变得愈加清楚, 干扰 TNF 的特定细胞内作用的治疗剂可为调节 TNF 产生提供更特异的治疗方法。以下剩余的编号章节讨论了通过各种细胞间方法削弱 TNF 产生和释放的方法。

2. 相关胞质蛋白的抑制

通过补充 TNF/TNFR 复合物的其它胞质蛋白测定 TNF 受体启动的信号。调节这些胞质蛋白的补充或结合的药剂的给药可以阻断 TNF 的有害作用, 同时有可能允许有益作用发生。有数种传播信号导致凋亡或程序性细胞死亡的胞质蛋白, 包括死亡结构域蛋白、死亡效应结构域蛋白、TNF 受体相关因子 (TRAF) 和半胱天冬酶(Caspase)募集结构域蛋白。例如, RDP58 (SangStat) 正处于炎症肠道疾病的临床试验中。RDP58 以包括 TRAF 的重要的细胞内蛋白复合物为靶。下一代 SangSat 分子的目标是抑制 TNF 合成, 正在开发用于 IBD 及其它外周疾病。抑制相关信号分子的其它药剂的实例包括但不限于 efalizumab (抗-LFA 1)、antegren (那他珠单抗)、CDP 232、CTLA-4Ig、美罗华 I (抗-CD20 抗体)、xanelim (抗-CD11b 抗体)。

通过施用阻断死亡结构域蛋白、死亡效应结构域蛋白、TNF 受体相关因子 (TRAF) 和半胱天冬酶募集结构域蛋白转运至或结合 TNF 受体复合物的药剂, 本发明的实施方案提供了阻断 TNF 效应的方法和装置。这些药剂可对靶区或靶细胞类型给药, 以阻止 TNF α 信号转导级联, 从而治疗 CNS 病症。通过使用包含治疗递送装置和可操作

连接导管的药物递送系统可实现靶向递送。

3. 抗凋亡剂

对多种神经变性疾病的死后脑组织的广泛研究揭示了凋亡细胞死亡的证据 (Jellinger & Stadelmann, 2001, "Problems of cell death in neurodegeneration and Alzheimer's Disease", J. Alzheimers Dis., 3 (1): 31-40)。启动凋亡信号的通常是 TNF。TNF 触发导致神经胶质细胞激活和死亡以及神经细胞死亡以至于神经变性的下游事件。这些事件通过半胱天冬酶——通过 TNFR 连接对于诱导细胞死亡很重要的关键的凋亡-诱导酶——的激活而发生。当外周给药时, 阻止凋亡事件发生的药剂已经对外周疾病显示出有效力。为了脑内的最大安全性和效力, 需要将凋亡抑制剂靶向递送到 CNS。在一个实施方案中, 使用药物递送系统的半胱天冬酶抑制剂的靶向递送是向实质内的。

本发明的实施方案提供了阻断 TNF-诱导的凋亡作用的方法和装置, 通过施用阻断凋亡的药剂, 例如全半胱天冬酶抑制剂 z-VAD, Pralnacasan (VX-740, Vertex), 炎症靶半胱天冬酶-1 抑制剂 (ICE), VX-765, VX-799, CV1013 (Maxim Pharmaceuticals), IDN 6556, IDN 6734 (Idun Pharmaceuticals-在人身上研究的第一个广谱半胱天冬酶抑制剂), Activase, Retavase, TNKase (Metalyse, 替奈普酶, TNK-tPA), Pexelizumab, CAB2, RSR13 (Efaproxiral Sodium), VP025。

4. 激酶抑制剂/细胞信号传导抑制剂

属于这一类别的治疗能够操纵第二信使系统。激酶的激活给多个下游效应器发出了信号, 包括包含磷脂酰肌醇 3-激酶和细胞分裂素活化蛋白激酶 (MAPK)、p38 MAPK、Src 和蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 在内的那些。在 TNF α 的信号传导中特别重要的效应是 MAPK 的下游激活。已经开发了主要的酪氨酸激酶抑制剂用于以固体肿瘤和癌细胞为靶。例如, 酪氨酸激酶抑制剂 PTK787/ZK 222584 和 GW572016 在临床试验中分别用于恶性间皮细胞瘤和转移性乳腺癌。在癌症治疗中, 诸如 Gleevec、赫赛汀和 Iressa 的激酶是特别流行的靶。

然而很多这些药剂目前的给药途径是口服或胃肠外, 它们在脑中

的效力可能需要通过药物递送系统靶向递送。此外，细胞内靶向药剂应该与细胞特异性标记物共轭连接，以产生更集中和特异的治疗。

本发明的实施方案通过施用激酶抑制剂提供了阻断 TNF-诱导效应的方法和装置。本发明的实施方案用药物递送系统将激酶抑制剂靶向递送到特定脑区。激酶抑制剂的实例可选自 Gleevec、赫赛汀、Iressa、imatinib (STI571)、除莠霉素 A、tyrphostin47、和癌基因抑活药、金雀异黄素、十字孢碱、PD98059、SB203580、CNI-1493、VX-50/702 (Vertex/Kissei)、SB203580、BIRB 796 (Boehringer Ingelheim)、Glaxo P38 MAP 激酶抑制剂、RWJ67657(J & J)、UO126、Gd、SCIO-469 (Scios)、RO3201195 (Roche)、Semipimod (Cytokine PharmaSciences) 或上述药剂的衍生物。共轭分子应该包括炎症细胞上的簇指示器或其它受体，这取决于在特定疾病状态中对于提高的 TNF 有主要贡献作用的细胞类型。例如，P 物质受体用于指示疼痛。

WO2003072135A2 证明了 CNI-1493 的脑室内给药显著地抑制了 LPS 诱导的 TNF 释放。然而为了对神经变性病症治疗有效，可能需要通过药物递送系统实质内靶向给药。

其作用基质还未完全阐明但抑制炎症级联的其它激酶抑制剂根据目前公开的教导也可使用。一种这样的激酶抑制剂是氨基吡嗪 (MW01-070C)，它已经显示抑制 IL-1b 和 INOS 的产生。参见 Watterson 等人(2002), "Discovery of new chemical classes of synthetic ligands that suppress neuroinflammatory responses", Journal of Molecular Neuroscience; 19 (1-2): 89-94.

5. NFκB 抑制

NFκB 是参与炎症必需的细胞因子和趋化因子的产生的转录因子。它的复杂而又完全阐明了的信号传导功能提供了多个靶向治疗的可能性。正如生产了的，目前用于控制外周炎症/疾病的数种药剂直接减少了 NFκB，例如 NSAIDS、阿司匹林和皮质类固醇。然而，它们的效力不足和它们的副作用使得必需要开发以 NFκB 为靶的替换方法和更直接的途径。这些以 NFκB 为靶的直接方法先前还没有被建议用于治疗神经学、神经精神病学或神经变性病症。

当失活的时候，NFκB 被隔离在细胞质中，被多个 IκappaB (IκB)

家族的抑制剂蛋白结合。一旦适启动当的信号（即 TNF 与 TNFR 结合），I κ B 就在蛋白体中降解，释放出激活的不被隔离的 NF κ B。这引起核定位信号区（NLS）暴露于 NF κ B，分子随后转运到细胞核。一旦位于细胞核中，NF κ B 就充当转录因子的角色，导致多个基因包括 TNF α 和其它致炎因子的转录。抑制参与 NF κ B 激活的任何步骤的药剂最终抑制了由 TNF α 启动的破坏性信号转导级联。

本发明的实施方案通过施用 I κ B、和 IKK 或 NF κ B 抑制剂提供了阻断 TNF-诱导效应的方法和装置。在一个实施方案中，提供了使用药物递送系统递送到脑内的 I κ B、和 IKK 或 NF κ B 抑制剂的选择。抑制剂可选自 BMS345541（IKK-B 抑制剂，Bristol），Millennium NF κ B 的 IKK-B 抑制剂，吡咯烷二硫代氨基甲酸盐（PDTC）衍生物，SPC600839（Celgene/Serono），IKK-B 抑制剂（Glaxo）和细胞核易位抑制剂，例如脱氧精脒菌素（DSG）。

6. PDE 抑制剂

磷酸二酯酶（PDE）抑制剂通过抑制环 AMP（cAMP）的断裂来提高它的水平。环 AMP 通过减少 TNF α 的转录来调节 TNF α 的释放。当用于治疗哮喘和 COPD 患者时，多个磷酸二酯酶抑制剂尤其是 PDE IV 抑制剂已经显示出临床地减少了 TNF α 。然而，它们在治疗神经学、神经精神病学或神经变性疾病中的应用先前还没有被描述过。另外，它们在本文所述的靶向递送系统包括程序性药物递送系统中的应用先前还没有被描述过。

本发明的实施方案通过施用 PDE 抑制剂提供了阻断 TNF-诱导效应的方法和装置。在一个实施方案中，提供了使用治疗递送系统递送到脑内的 PDE IV 抑制剂的选择。抑制剂可选自罗氟司特、阿罗茶碱、pentoxifylline Ariflo（西洛司特，GSK）、CDC-801（Celgene）、CD-7085（Celgene）、咯利普兰、propenofylline。

7. 核内方法

基因沉默技术（反义，siRNA）和基因治疗方法提供了抑制或减少 TNF 产生的另一种方法。基因沉默技术可直接以 TNF 基因为靶，或可以参与凋亡或上述其它相关信号传导事件的基因为靶（例如

ISIS2302 和 GI 129471)。这些药剂可独立使用或联合使用以调节编码 TNF 的基因的表达。其它核内方法例如 crmA 基因抑制技术也可应用。

TNF α 反义方法在临床试验中用于治疗例如类风湿性关节炎 (Isis 104838)、克罗恩病 (Isis 2302)。先前还没有描述过将 Isis 104838 或 2302 靶向递送到特定脑区的方法。另外, Isis 104838 或 2302 使用递送系统例如本文所述的程序性治疗递送系统的递送先前还没有被描述过。WO 03/070897, "RNA Interference Mediated Inhibition Of TNF And TNF Receptor," 涉及通过 RNA 干扰 (RNAi), 使用短 15 干扰核酸 (siRNA) 分子, 用于调节与感染性休克、类风湿性关节炎、HIV 和 AIDS、银屑病、感染或自身免疫性疾病的发展或维持相关的 TNF 的化合物、组合物和方法。然而, WO 03/070897 没有公开使用治疗递送系统通过靶向给药途径使用这些技术。

当用实质内靶向药物递送系统给药和影响脑细胞核时, 本发明的实施方案提供了药剂在神经学病症、神经精神病学病症和神经变性疾病、脑损伤或疼痛中阻断 TNF α 的转录或翻译的应用。

8. TACE 抑制剂

TNF α 转化酶 (TACE) 是通过溶蛋白性裂解事件 (26 kDa $\Rightarrow$ 17 kDa) 产生 TNF 的可溶性形式的酶。虽然膜结合 TNF 和可溶性 TNF 都是生物学活性的, 但据报道可溶性 TNF α 更有效。抑制细胞内 TACE 的药剂将最终减少可溶性 TNF 的量。选择性 TACE 抑制剂目前在临床中开发用于通过口服给药治疗全身性炎性疾病例如关节炎。然而, 还没有描述过 TACE 抑制剂使用药物递送装置通过靶向递送到脑内治疗神经学、神经精神病学、神经变性疾病的应用。

在一个实施方案中, 抑制 TACE 的药剂例如 BMS561392 (Bristol-Myers Squibb)、PKF242-484、PKF241-466 (Novartis) 或其它基质金属蛋白酶抑制剂被施用以治疗神经学、神经精神病学和神经变性疾病。

9. 抑制 TNF α -后翻译效应

TNF α 信号传导级联的启动导致大量细胞因子产生的增加, 这些细胞因子随后以旁分泌和自分泌形式作用以进一步引起 TNF α 以及其

它促炎剂 (IL-6、IL-1、HMG-B1) 的产生。正在临床开发作用于 TNF 下游信号的细胞外 TNF 调节剂用于全身炎症性疾病。这些药剂中的一些被设计阻断其它效应器分子, 而其它则阻断进一步引起它们产生 (整合素和细胞粘着分子等) 所必需的细胞相互作用。虽然先前已经建议过它们在脑外使用以调节 TNF α -引起的炎症级联, 但还没有描述过使用靶向药物递送系统将这些药剂向脑内给药来治疗神经学、神经精神病学、神经变性病症。

本发明的实施方案提供了抑制 TNF-诱导效应的药剂的选择, 该 TNF-诱导效应是任何 TNF/TNFR 复合物效应的下游。然后使用药物递送系统将该药剂递送到患者的例如特定脑区内, 以治疗神经学、神经精神病学、神经变性疾病。这些药剂可选自以下: 整合素拮抗剂、 α -4 β -7 整合素拮抗剂、细胞粘着抑制剂、干扰素 γ 拮抗剂、CTLA4-Ig 激动剂/拮抗剂 (BMS-188667)、CD40 配体拮抗剂、人源化抗-IL-6 mAb (MRA、tocilizumab、Chugai)、HMGB-1 mAb (Critical Therapeutics Inc.)、抗-IL2R 抗体 (达珠单抗、basilicimab)、ABX (抗 IL-8 抗体)、重组人 IL-10、HuMax IL-15 (抗-IL15 抗体)。

可注射组合物

上述 TNF 阻断剂可作为可注射组合物给患者的 CNS 施用。可注射组合物包括溶液剂、混悬剂和分散体等。可注射溶液剂或混悬剂可根据本领域公知技术制备 (参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 43 章, 第 14 版, Mack 出版公司, 伊斯顿, 宾夕法尼亚州), 使用适当分散剂或润湿剂和助悬剂, 例如无菌的油, 包括合成的单-或二-甘油酯, 和脂肪酸, 包括油酸。

包含治疗剂的溶液剂或混悬剂可在水、盐水、等渗盐水和磷酸盐缓冲盐水等中制备, 可任选与无毒表面活性剂混和。分散体也可在甘油、液体聚乙烯、乙二醇、DNA、植物油和三醋汀等及其混合物中制备。在正常保存和使用条件下, 这些制剂可包含防腐剂以防止微生物生长。适合于注射或输注的药物剂型包括包含活性成分的无菌水溶液或分散体或无菌粉末, 该粉末适合作为无菌可注射的或不溶解的溶液剂或分散体的临时制剂。优选最终剂型在制造和保存调节下是无菌的、液体的和稳定的。溶液剂、混悬剂或分散体的液体载体或赋形剂

可为溶剂或液体分散介质，包括例如水，乙醇，多元醇例如甘油、丙二醇或聚乙二醇等，植物油，无毒的甘油酯及其适当混合物。溶液剂、混悬剂或分散体的适当流动性可例如通过形成脂质体、在分散体的情况下通过维持所需粒径或通过使用无毒表面活性剂来维持。通过各种抗菌剂和抗真菌剂可以实现预防微生物的作用，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞等。在很多情况下，想要包含等渗剂例如蔗糖、缓冲剂或氯化钠。可注射组合物的延迟吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收剂——例如单硬脂酸铝水凝胶和明胶来实现。可加入增加溶解度的辅料例如环糊精。

可通过将所需量治疗剂掺入含有以上所列各种其它成分的适当溶剂中，和如果需要的话，随后灭菌，来制备无菌可注射溶液剂。可使用任何灭菌方法。例如，溶液剂可高压灭菌或过滤除菌。对于制备无菌可注射溶液的无菌粉末来说，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，这产生了活性成分加存在于先前的无菌过滤溶液中的任何其它所需成分的粉末。

药物贮库

在一个实施方案中，一种或多种以上治疗剂可置于药物贮库例如胶囊、微球、颗粒、凝胶、涂层、基质、薄膜和丸剂等中。贮库可包含生物高分子。生物高分子可为缓释生物高分子。贮库可放置在靶位处或通常很接近于靶位的附近，例如髓周部位。适当的缓释生物高分子的实例包括但不限于聚(α -羟酸)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚丙交酯(PLA)、聚乙醇酸(PG)、聚(α -羟酸)的聚乙二醇(PEG)化合物、多正酯类、多聚体阿司匹林、polyphosphagenes、胶原、淀粉、壳聚糖、明胶、藻酸盐、右旋糖酐、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT共聚物(polyactive)、甲基丙烯酸酯、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PPO-PEO(pluronic)、PEO-PPO-PAA共聚物、PLGA-PEO-PLGA或其组合。

剂量

在本文所述方法中使用的有效剂量可以由本领域技术人员确定，尤其是当已知特定治疗剂的有效全身剂量的时候。如果治疗剂以靶向

方式提供，剂量通常可减少至正常全身剂量的至少 90%。在其它实施方案中，对于给定病症和患者群，剂量是正常全身剂量的至少 75%、至少 80%或至少 85%。通常计算剂量以每日递送最大量的一种或多种治疗剂，尽管每日给药并不需要。如果施用多于一种药物组合物，要考虑相同药物之间的相互作用并计算剂量。例如鞘内剂量可以包含标准口服剂量的大约百分之十。可选择地，鞘内剂量是标准口服剂量的约 10%-约 25%。

CNS 病症

本发明的实施方案提供了通过给患者施用 CNS 病症治疗有效量的包含细胞内 TNF 调节剂的组合物来治疗与促炎剂相关的 CNS 病症的方法和装置。与促炎剂相关的 CNS 病症包括神经学病症、神经变性病、神经精神病学病症、疼痛和脑损伤。细胞内 TNF 调节剂可通过例如鞘内 (IT) 递送、脑室内 (ICV) 递送或实质内 (IPA) 递送直接向患者的 CNS 内给药。向 CNS 内靶向递送避免了可能的全身免疫抑制和与全身暴露于 TNF 阻断剂相关的其它危险因素。在不同实施方案中，使用程序控制泵将细胞内 TNF 调节剂递送到 CNS，该泵可以控制药剂递送速率和时间，并在需要的时候提供中断药剂递送的能力。在不同实施方案中，细胞外 TNF 调节剂也向患者递送以增强细胞内 TNF 调节剂的治疗效果。

以下提供了可被治疗的各种 CNS 病症和用于治疗该病症的治疗剂的优选递送位置的实例。

1. 中风

中风后在脑中观察到了血脑屏障断裂和炎症。炎症过程至少部分响应这种断裂。TNF 阻断剂在中风后长期或短期 ICV 给药。在一个实施方案中，TNF 阻断剂在由于中风造成的梗死部位给药。梗死部位可通过 MRI 或其它已知技术或将来开发的技术来鉴定。在一个实施方案中，治疗剂被递送到大脑中动脉的梗死部位或其它大脑动脉分布。这种递送可以通过将导管的递送区放置在动脉内并通过递送区递送药剂来完成。

除了在梗死部位或其附近 ICV 递送 TNF 阻断剂以外，TNF 阻断

剂可 IPA 递送到梗死周围区域，以减轻在缺血周围或半影中出现的如果不治疗可导致神经变性的炎症。

为了减轻中风后半身瘫痪患者出现的变性，TNF 阻断剂可以内服胶囊放置在后肢，例如。

另外，TNF 阻断剂可递送到中风后由于继发性局部缺血事件而可能受影响的其它脑区，包括但不限于脑桥、中脑和髓质等。

TNF 阻断剂可给药以治疗中风的其它部位包括在最初中风后可能出现继发炎症事件的部位。例如大脑中动脉中风可以在纹状体中产生特征的细胞型特异损伤。瞬间前脑缺血可以导致海马区内 CA1 神经元的延迟死亡。因此在中风事件之后，可将 TNF 阻断剂递送到纹状体或海马区。

2. 阿耳茨海默病

阿耳茨海默病 (AD) 患者的脑微血管已经显示出表达了高水平的促炎细胞因子。暗示脑脉管系统内的炎症过程可能导致空斑形成、神经元细胞死亡和与 AD 相关的神经变性。因此，本文关注于将 TNF 阻断剂靶向递送给患有 AD 的患者。在一个实施方案中，TNF 阻断剂被递送到淀粉样蛋白斑附近，AD 中的炎症响应主要位于那里。TNF 阻断剂可 IPA 给药到淀粉样 β 肽聚集、淀粉样 β 斑、神经原纤维缠结部位或与 AD 相关的其它病理部位。例如，受累部位可为皮质的或小脑的，可通过本领域已知的显像技术观察到斑。

其它 IPA 部位包括基底前脑胆碱能系统——在 AD 中易于变性的区域，颞叶区结构——负责 AD 患者认知减退的区域，特别是海马区、内嗅皮质和齿状回。

3. 癫痫

癫痫发作后在脑中观察到了血脑屏障断裂和炎症。炎症过程至少部分响应这种断裂。另外，在癫痫发作-诱导的神经元损伤期间，TNF 产生被上调了。在一个实施方案中，TNF 阻断剂在癫痫发作后长期或短期 ICV 给药。在一个实施方案中，TNF 阻断剂被 IPA 给药到癫痫发作焦点部位。在一个实施方案中，TNF 阻断剂被 IPA 给药到远离特定癫痫发作焦点部位的遭受神经元损伤的脑区。例如，在顽固性颞叶

癫痫患者中，海马区的 CA1 区域遭受到了与炎症过程相关的病理生理学改变，可最终导致该区域内神经元细胞丧失。因此，TNF 阻断剂可施用到癫痫患者的海马区。IPA 递送的其它部位与受中央颞硬化影响的脑区域有关，例如海马区或扁桃体，那里经常检测到炎症过程的迹象。也可以已知在致癫痫网状系统中发挥关键作用的其它 CNS 结构其它为靶，例如丘脑和底丘脑核。

4. 抑郁

TNF 阻断剂可 ICV 靶向给药到抑郁患者与炎症相关的脑区。一个适合的 ICV 部位是第四脑室底部，展神经核背侧，它包含 5-羟色胺能神经元。

在一个实施方案中，TNF 阻断剂被 IPA 给药到与下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）-轴相关的脑区，因为 HPA-轴功能异常在抑郁患者中很普遍。此外，与 HPA-轴相关的脑区内细胞免疫状态是异常的，认为它部分负责抑郁症状。常常在很可能影响了 HPA 轴正常功能的抑郁患者中发现诸如 TNF 的致炎细胞因子的增加。与 HPA-轴相关的脑区的实例包括但不限于下丘脑和脑垂体前叶。

在一个实施方案中，TNF 阻断剂被递送到与 5-羟色胺产生和排出相关的脑区，因为诸如 TNF 的致炎细胞因子可降低 5-羟色胺——情感稳定神经递质的循环水平。以控制方式递送到-羟色胺产生部位的 TNF 阻断剂可调节 5-羟色胺的产生，从而调节抑郁患者的 5-羟色胺产生水平。在脑内产生 5-羟色胺的主要部位是背缝神经核。沿着脑干中线定位的产生 5-羟色胺的其它细胞簇或族可作为 TNF 阻断剂 IPA 递送的靶。可作为靶的主要 5-羟色胺能细胞核包括锥体束腹侧面、中缝隐核、舌下神经核水平缝、围绕锥体束的面神经核水平缝、脑桥中缝核、中央灰质处纵向 fasciculi 的上方和之间、内侧脊核或内侧丘系核。

5. 疼痛

TNF 阻断剂可对患者给药治疗患者疼痛。可治疗任何类型的疼痛。在一个实施方案中，疼痛是慢性痛。在不同实施方案中，疼痛慢性腿痛或慢性背痛。TNF 阻断剂可鞘内给药。在一个实施方案中，TNF

阻断剂被髓周给药，这包括硬膜外、临近脊柱的解剖学区域、中室内、皮下、肌肉和腱内给药。一般地，当髓周给药时，髓周给药治疗疼痛的药剂应当以治疗浓度在解剖学上足够接近与疼痛相关的疼痛纤维处给药以到达脊髓内围绕疼痛纤维的脊柱或蛛网膜下腔。TNF 阻断剂可以药物贮库或经由导管的递送区髓周给药。导管可实行与治疗递送装置连接。递送 TNF 阻断剂以治疗疼痛的最佳位置可以由本领域技术人员很容易地确定。治疗慢性背痛和腿痛的递送位置的实例可以在例如 2004 年 3 月 24 日提交的标题为“治疗疼痛的鞘内加巴喷丁”的美国专利申请系列第 10/807,828 号中找到。本文提及的所有专利和出版物都特此全文引入作为参考。

在本文公开的启发下，可很容易地修改下列专利和出版物的教导，以生产本文所述的各种装置和实践本文所述的各种方法：

Hirsch 等人(2003), "The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease", Ann. N. Y. Acad. Sci.; 991: 214-28.

Ito, H. (2003), "Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease", Curr. Pharm. Des.; 9 (4): 295-305.

WO 03/070897, 使用短干扰核酸 (siNA) 的 RNA 干扰介导的 TNF 和 TNF 受体超家族基因表达的抑制

US 2003/0185826, 治疗局部病症的细胞因子拮抗剂

US 6596747, 衍生自胺核的化合物和包含它的药物组合物

US 6180355, 诊断和治疗慢性骨盆疼痛综合征的方法

WO 2003/072135, 通过刺激脑毒蕈碱受体抑制炎性细胞因子的产生

WO 98/20868, 用于治疗与 T 细胞激活相关疾病的丙咪胍

WO 2002100330, 施用抗-TNF α 抗体的方法

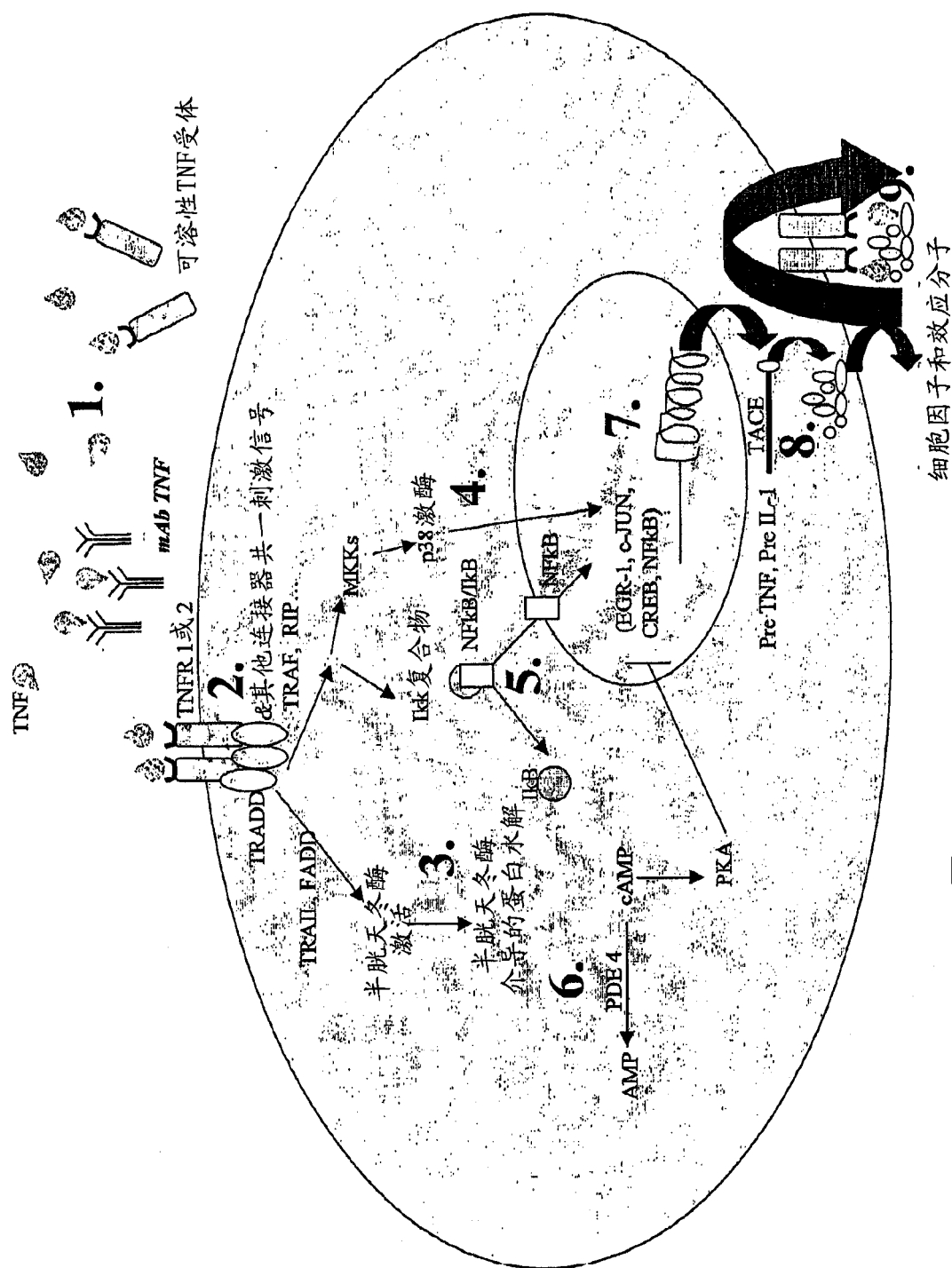


图 1

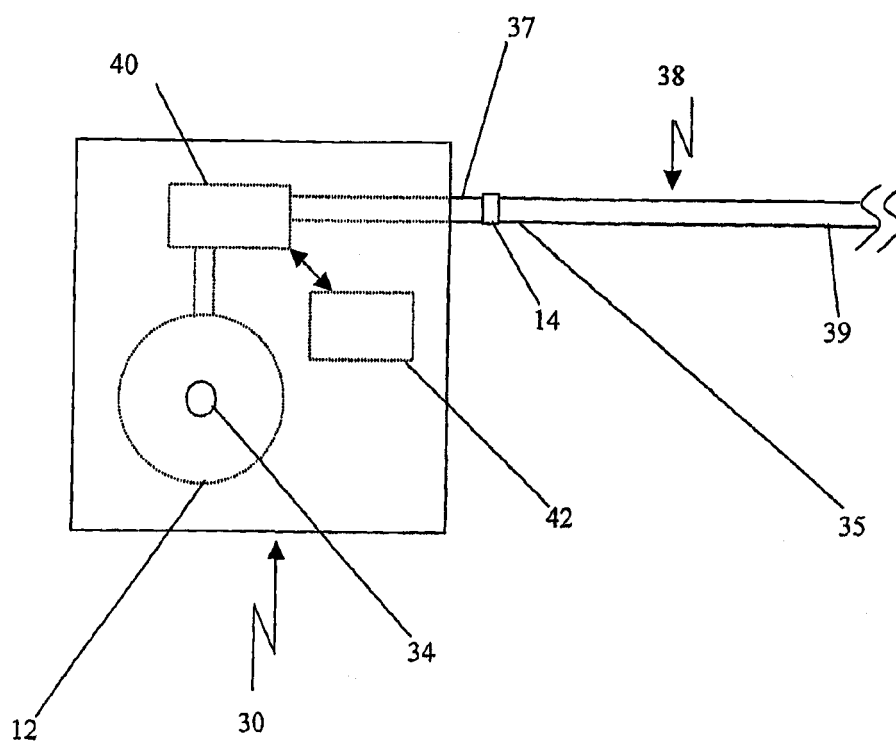


图 2

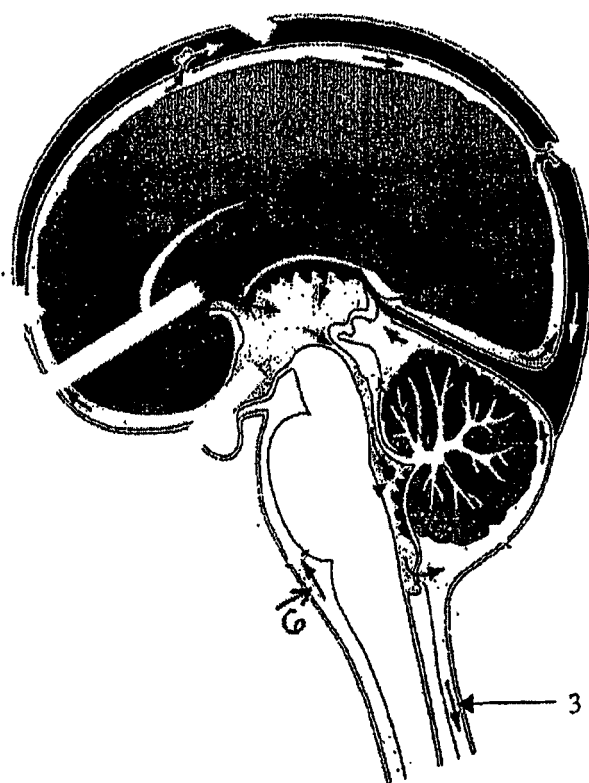


图 3

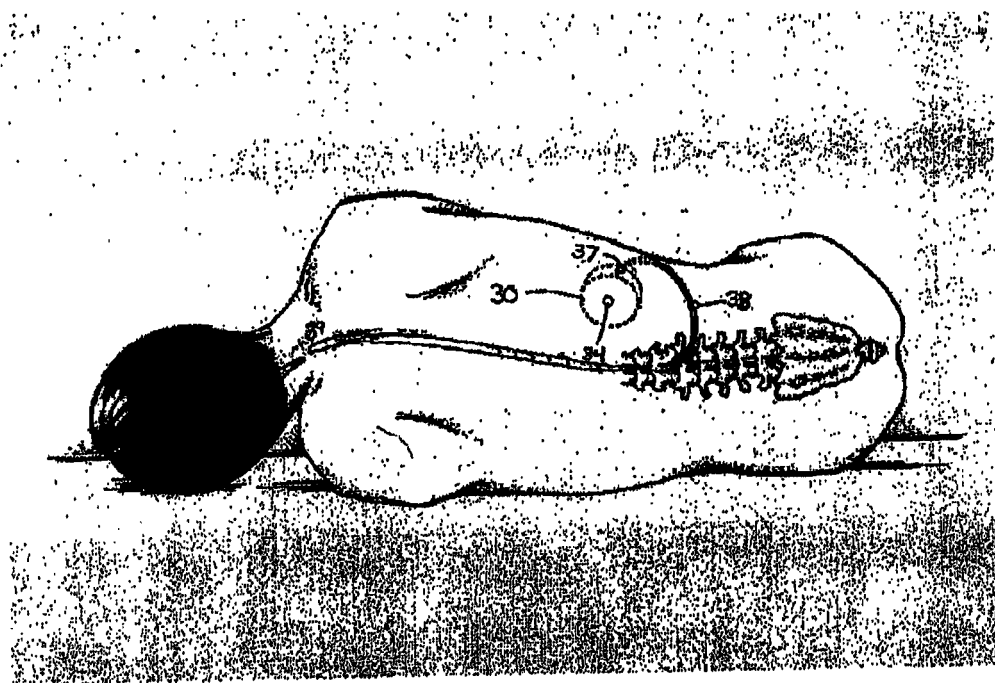


图 4

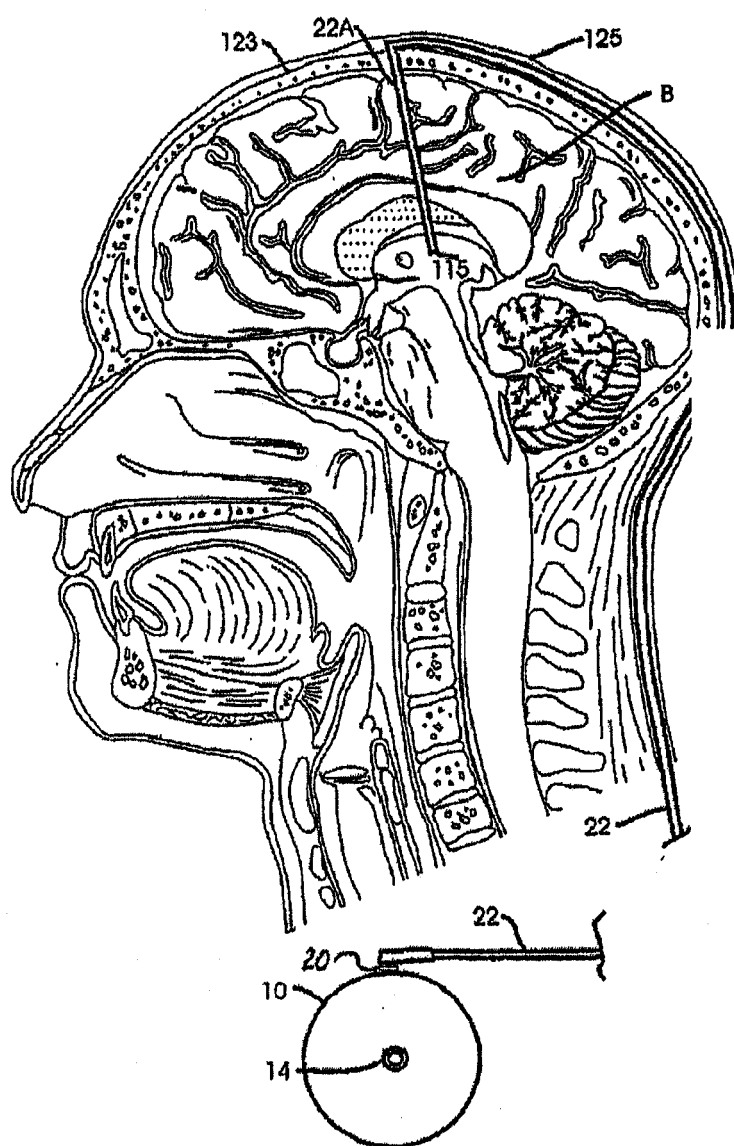


图 5

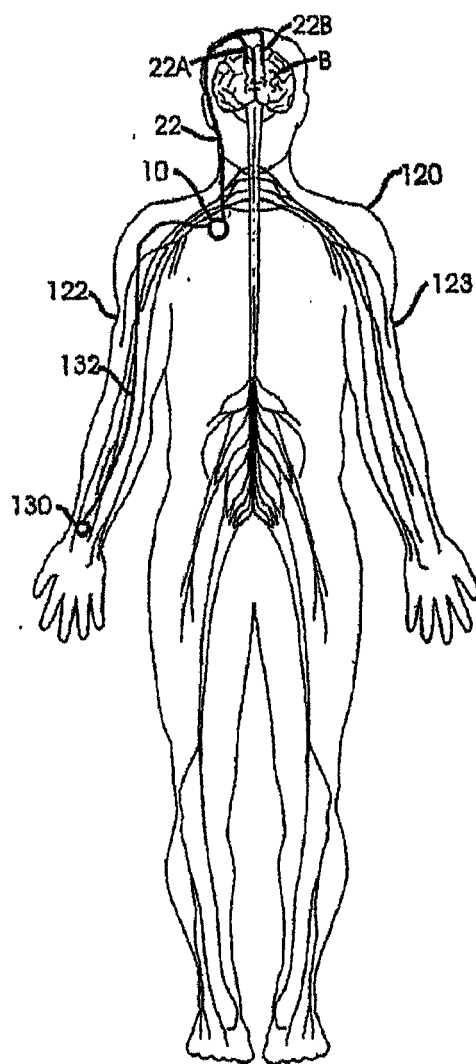


图 6

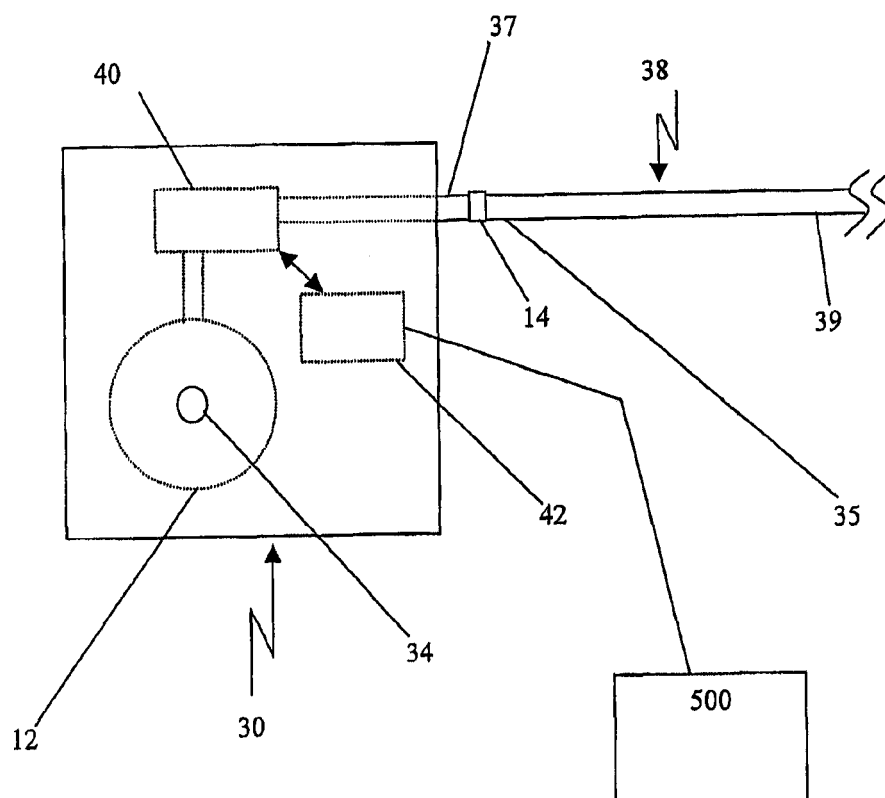


图 7

专利名称(译)	通过削弱促炎介质的产生治疗神经病症的技术		
公开(公告)号	CN1997897A	公开(公告)日	2007-07-11
申请号	CN200480038962.0	申请日	2004-10-22
[标]申请(专利权)人(译)	梅德特龙尼克有限公司		
申请(专利权)人(译)	梅德特龙尼克有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	梅德特龙尼克有限公司		
[标]发明人	LL沙弗		
发明人	L·L·沙弗		
IPC分类号	G01N33/68 A61K39/395 C07K16/18 A61M5/142 A61B A61K9/22 A61M5/172 A61M39/02 C07K16/24 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/743 A61M25/00 A61M39/0208 A61K38/206 A61M1/00 A61K2039/505 G01N2333/54 C07K16/241 A61M5/14276 G01N33/6863 A61M2210/0693 A61K31/00 G01N2500/00 A61M2205/04 A61K38/2066 A61K38/02 G01N33/6896 A61M5/1723 G01N33/948 A61K38/1709 A61P25/00 A61P25/04 A61P25/28		
代理人(译)	刘健		
优先权	60/514137 2003-10-24 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

描述了削弱CNS中肿瘤坏死因子(TNF)和其它促炎介质以治疗神经学病症、神经变性病症、神经精神病学病症、疼痛和脑损伤的医疗装置和方法。尤其是，描述了以与TNF产生和分泌相关的细胞内信号和下游效应为靶的TNF阻断剂。所述装置包括治疗递送装置，它包含能够容纳TNF阻断剂的贮器和与装置可操纵地连接并适合于将TNF阻断剂递送到患者靶位的导管。

