



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115361944 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 18

(21) 申请号 202180020150.7

(22) 申请日 2021.01.11

(30) 优先权数据

62/959629 2020.01.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/012926 2021.01.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/142425 EN 2021.07.15

(71) 申请人 均衡生物制药私人有限责任公司

地址 荷兰阿姆斯特丹

(72) 发明人 S·D·瓦克萨尔

Y-E·曼德尔-波尔特诺伊 R·吴

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 李进 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

权利要求书3页 说明书7页

(54) 发明名称

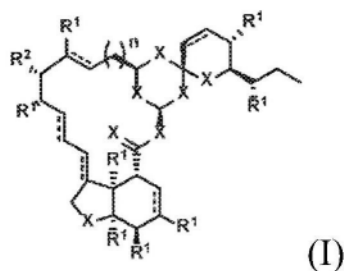
用阿维菌素治疗神经病症

(57) 摘要

本发明公开了使用伊维菌素预防、治疗和控制人的各种神经病症的方法以及包含伊维菌素的药物组合物的新制剂。

1. 一种用于治疗神经病症的方法,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用包含有效量的阿维菌素的组合物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述组合物包含式I的化合物,或其药学上可接受的盐,或它们的组合:



其中

每个R¹独立地选自H;OC₁₋₆饱和或不饱和烷基、环烷基或环杂烷基;C₁₋₆饱和或不饱和烷基、环烷基或环杂烷基;Cl;Br;F;I;OH;OAc;CF₃;NH₂;CM;CO₂H;CO₂C₁₋₆饱和或不饱和烷基;NHC₁₋₆饱和或不饱和烷基,或环烷基;N(C₁₋₆饱和或不饱和烷基,或环烷基)₂;芳基和杂芳基;

R²选自单糖苷、二糖苷或三糖苷或OC(O)C₃₋₅烯基;

每个X独立地选自CH₂、N、O、S、SO或SO₂;并且

其中n=0-6。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述阿维菌素是伊维菌素或伊维菌素衍生物。

4. 如权利要求1、2或3所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

5. 如权利要求4所述的方法,其中所述受试者是人。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述神经病症的特征在于癫痫发作和/或运动病症。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述神经病症以癫痫发作病症为特征。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述神经病症以运动病症为特征。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述神经病症以痉挛为特征。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述神经病症由GABA能或甘氨酸能功能障碍引起。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述神经病症由GABA能功能障碍引起。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述神经病症由甘氨酸能功能障碍引起。

13. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述神经病症由神经系统损伤引起。

14. 如权利要求1-10或13中任一项所述的方法,其中所述神经病症由脑损伤引起。

15. 如权利要求1-10或13中任一项所述的方法,其中所述神经病症由脊髓损伤引起。

16. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述神经病症由寄生虫引起。

17. 如权利要求1-10或16中任一项所述的方法,其中所述神经病症由感染引起。

18. 如权利要求1-10或16-17中任一项所述的方法,其中所述感染是细菌。

19. 如权利要求1-10或16-17中任一项所述的方法,其中所述感染是病毒。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述神经病症是难治性的。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述神经病症选自癫痫,难治性癫痫,

德拉维特综合征, 伦诺克斯-加斯托特综合征, 脊髓损伤, 童年失神性癫痫5型 (ECA5), 癫痫性脑病 (EE), 早期婴儿癫痫性脑病43 (EIEE43), 安格曼综合征, 脑损伤, 中风, 成瘾行为, 蛛网膜下出血, 缺氧性脑病, 感染性或代谢性脑病, 出血性、栓塞性/动脉粥样硬化性脑血管意外。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的方法, 其中所述神经病症是癫痫。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的方法, 其中所述神经病症是难治性癫痫。

24. 如权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中所述神经病症选自多发性硬化症; 多种形式的痉挛, 包括与脊髓损伤相关的痉挛、与包括寄生性轻瘫的其他疾病相关的痉挛、与脑瘫相关的痉挛; 脊髓损伤后失禁; 肌张力障碍; 侧索硬化; 强直性肌营养不良; 先天性 (遗传性) 肌营养不良症, 例如杜氏和贝氏肌营养不良症; 雷特综合征; 普拉德-威利综合征。

25. 如权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中所述神经病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症、孤独症、孤独症谱系病症、整体发育迟缓、精细和粗大运动控制降低、注意力缺陷多动病症 (ADHD)。

26. 如权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中所述神经病症选自惊恐病、僵人综合征。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法, 其中所述神经病症选自分枝杆菌感染、寨卡感染和脑型疟疾。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的方法, 其中所述组合物与另一种剂组合使用。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的方法, 其中施用途径为经口、鼻、眼内、静脉内、真皮下、透皮、皮下注射、外用或直肠施用。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的方法, 其中所述组合物以1mg/天至150mg/天的剂量施用。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的方法, 其中所述给药为1mg/天至40mg/天, 或5mg/天至40mg/天, 或10mg/天至40mg/天, 或10mg/天至100mg/天, 或10mg/天至150mg/天。

32. 如权利要求1-31中任一项所述的方法, 其中所述给药为每天一次, 或每周2-4次, 或每周3-5次, 或每周一次, 或每两周一次, 或每月一次, 或每两月一次, 持续90天, 或持续6个月, 或持续1年, 或连续给药。

33. 一种组合物, 其包含治疗有效量的阿维菌素或式I化合物或伊维菌素或其药学上可接受的盐或立体异构体。

34. 一种制剂, 其包含治疗有效量的阿维菌素或式I化合物或伊维菌素或其药学上可接受的盐或立体异构体, 以及一种或多种选自赋形剂、载体、填充剂、增量剂、粘合剂、保湿剂、崩解剂、溶解延迟剂、吸收促进剂、润湿剂、吸附剂、润滑剂和缓冲剂组成的组的材料。

35. 如权利要求33或34所述的制剂, 其中所述制剂是固体剂型。

36. 如权利要求33-35中任一项所述的制剂, 其中所述固体剂型是丸剂、片剂、液体胶囊、舌下溶解片剂、橡皮糖或胶囊。

37. 如权利要求33或34所述的制剂, 其中所述制剂是液体剂型。

38. 如权利要求33-34或37中任一项所述的制剂, 其中所述液体剂型是乳液、悬浮液、溶液、酏剂、糖浆或含液体胶囊。

39. 如权利要求33或34所述的制剂, 其中所述制剂是气雾剂。

40. 如权利要求33-34或40中任一项所述的制剂,其中所述制剂为舌下喷雾剂或鼻喷雾剂的形式。

用阿维菌素治疗神经病症

技术领域

[0001] 本发明涉及阿维菌素 (avermectin) 化合物用于预防、治疗和控制人的各种神经病症的用途。还公开了用于施用阿维菌素,特别是伊维菌素 (ivermectin) 的新制剂。

背景技术

[0002] 阿维菌素是具有强效驱虫和杀虫特性的16元大环内酯衍生物家族,并且用作治疗或预防寄生虫感染和其他寄生虫感染的活性剂。阿维菌素是一系列大环内酯类,它们中的每一种在13位处被4-(α -L-夹竹桃糖基)- α -L-夹竹桃糖基团取代。阿维菌素是通过细菌阿维链霉菌 (*Streptomyces avermitil*) 的培养物或通过合成或半合成方法生产的。阿维菌素家族的成员选择性地且高亲和力地结合至谷氨酸门控氯离子通道,这些谷氨酸门控氯离子通道存在于无脊椎动物神经和肌肉细胞中。这导致细胞膜对氯离子的渗透性随着神经或肌肉细胞的超极化而增加,从而导致寄生虫麻痹和死亡。所有阿维菌素家族的化合物在不同的效力水平下显示出相似的活性谱。

[0003] 伊维菌素(一种阿维菌素家族成员)是一种高效的抗寄生虫剂。伊维菌素是22,23-二氢阿维菌素B1a和22,23-二氢阿维菌素B1b的混合物。伊维菌素在历史上已被用作人类和兽医使用的广谱抗寄生虫药品。

[0004] 伊维菌素作为Merial的 **Cardomec®** (用于猫科动物)、**Eqvalane®** (用于马科动物) 和 **Ivomec®** (用于牛科动物)、作为Famam Companies, Inc的 **Zimecterin®** (用于马科动物) 市售用于动物使用。该药物可用于预防心丝虫的片剂和咀嚼剂、用于治疗耳螨的外用溶液,以及用于兽医使用的针对其他寄生虫的注射液、经口糊剂或溶液。伊维菌素也可用于人类治疗寄生虫感染。例如,由Merck&Co. 销售的Stromectol经美国食品和药品管理局批准用于治疗盘尾丝虫病(河盲症) 和类圆线虫病(非播散性肠线虫)。研究指出,伊维菌素即使当以相对较大的剂量施用给人时也不引起明显的副作用。伊维菌素的外用涂敷已被描述用于治疗头虱、与蠕形螨相关的红斑痤疮(美国专利N号5,952,372) 和玫瑰痤疮(美国专利号6,133,310) 和寻常痤疮(美国专利号6,399,652B1)。

[0005] 早期的一项研究指出,当患有盘尾丝虫病的患者接受伊维菌素治疗时,通常以盘尾丝虫病为特征的癫痫发作次数减少了(Ndahura, M. 等人(2019)。PO 8576伊维菌素治疗对患有盘尾丝虫病相关癫痫的人的癫痫发作频率的影响:随机临床试验的初步结果 (Effect of ivermectin treatment on the frequency of seizures in persons with onchocerciasis-associated epilepsy: preliminary results of a randomized clinical trial), BMJ Global Health, 4(增刊3). doi:10.1136/bmjgh-2019-edc.150)。这可能归因于潜在寄生虫病的减轻。

[0006] 目前使用的用于以癫痫发作或运动病症为特征的神经病症的药物显示出明显的副作用,诸如行为改变、嗜睡、失眠、临床抑郁、精神病行为、呼吸抑制、昏迷和死亡,特别是当过量或长时期服用时。因此,对于开发可用于治疗此类引起很少或不引起不良健康风险的神经病症的替代药物的需求未得到满足。

发明内容

[0007] 本文公开了伊维菌素和其他阿维菌素,其用于治疗人的与GABA能或甘氨酸能功能障碍相关的各种神经病症,诸如精神分裂症、孤独症、帕金森病、阿尔茨海默病、僵人综合征(SPS)、过度惊吓反应症(惊恐病),特别是导致癫痫发作病症(诸如癫痫、伦诺克斯-加斯托特综合征(Lenox Gastaut syndrome))和运动病症(诸如肌张力障碍、多发性硬化症、多种形式的痉挛(包括与脊髓损伤相关的痉挛、与包括寄生性轻瘫的其他疾病相关的痉挛、与脑瘫相关的痉挛)、脊髓损伤后失禁)的神经疾病,但不会引起明显的副作用。伊维菌素还可用于治疗由感染引起的神经病症,诸如脑膜炎、脑膜脑炎、脑炎、脑型疟疾、寨卡感染(Zika infection)或中枢神经系统脓肿。伊维菌素和其他阿维菌素提供对神经病症的有效治疗,同时最大限度地减少常常与常规疗法相关的不良副作用。

[0008] 本公开提供了通过向患者施用包含阿维菌素的组合物来治疗神经疾病和病症的组合物和方法。阿维菌素可以是伊维菌素或伊维菌素衍生物。

[0009] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有GABA能功能障碍相关的神经病症的人的方法。

[0010] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有与甘氨酸能功能障碍相关的神经病症的人的方法。

[0011] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素的组合物,以及用于施用以治疗患有以癫痫发作或运动病症为特征的神经病症的人的方法。

[0012] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有由神经病症引起的痉挛的人的方法。

[0013] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有与多巴胺能失调相关的神经病症的人的方法。

[0014] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有由脑或脊髓损伤引起的神经病症的人的方法。

[0015] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有由感染引起的神经病症的人的方法。

[0016] 本公开提供了包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,以及用于施用以治疗患有难治性神经病症的人的方法。

[0017] 本公开提供了用于辅助或独立治疗以癫痫发作或运动病症,特别是癫痫为特征的神经病症的伊维菌素组合物和给药。例如,本文提供的组合物和方法可以允许减少施用给患者的额外抗癫痫药物的量,或者在其他情况下可以替代施用给患者的一种或多种抗癫痫药物。这种对用于管理所述病症的额外药物的需要的减少减少了与长期摄入常规疗法相关的副作用。

[0018] 还提供了阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,它们被专门地配制用于成人或儿科使用。在一个具体的方面,本公开提供了掩盖伊维菌素的苦味的伊维菌素制剂,从而增强了对于患者,特别是儿科患者的适口性。

[0019] 本公开提供了阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,其被专门地配制为用于经口施用的基于液体的制剂。该基于液体的制剂可以是乳液、悬浮液、溶液、酏剂或糖浆(阿维菌素溶解和/或悬浮于其中)的形式,或者是含液体胶囊(阿维菌素溶解

和/或悬浮于胶囊芯的液体部分中)的形式。

[0020] 本公开提供了阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物,其被专门地配制用于延长释放。

[0021] 还提供了设计用于儿科或成人使用的伊维菌素或伊维菌素衍生物组合物的给药方案。用于治疗儿科患者的伊维菌素组合物的优选剂量为约5mg/天至约40mg/天。用于治疗成人患者的伊维菌素组合物的优选剂量为约10mg/天至约100mg/天。在一个具体的方面,给药方案为每天一次,持续约30天、约60天、约90天或连续给药。在一个具体的方面,给药方案为每天一次、每周2-4次、每周3-5次、每周一次、每两周一次、每月一次、每两月一次或每年一次,持续约90天、持续约6个月、持续约1年或连续给药。

具体实施方式

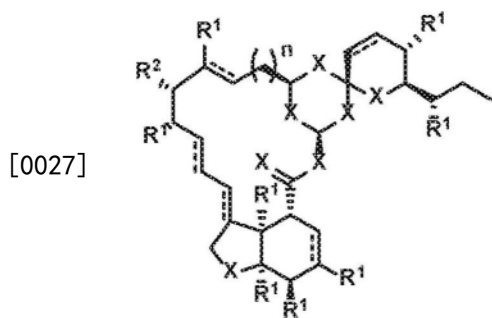
[0022] 本公开提供了用于治疗神经疾病和病症的组合物和方法。所述组合物一般包含C-076家族的化合物,即阿维菌素。更具体地,本公开提供了一种使用包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物、所述组合物的制剂、给药(dosage)和治疗方案来预防、治疗和控制人的与GABA能功能障碍(对于例如精神分裂症、孤独症、帕金森病、阿尔茨海默病)或甘氨酸能功能障碍(对于例如SPS、惊恐病)相关的各种神经病症,特别是导致癫痫发作病症(即癫痫、伦诺克斯-加斯托特综合征)和运动病症(即肌张力障碍、多发性硬化症、多种形式的痉挛(包括与脊髓损伤相关的痉挛、与包括寄生性轻瘫的其他疾病相关的痉挛、与脑瘫相关的痉挛)、脊髓损伤后失禁)的神经疾病的方法。本公开还提供了一种使用包含阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物、所述组合物的制剂、给药和治疗方案来预防、治疗和控制由感染(即脑膜炎、脑膜脑炎、脑炎、脑型疟疾、寨卡感染或中枢神经系统脓肿)引起的各种神经病症的方法。

[0023] 在一个方面,本公开提供了一种鉴定将最受益于本文公开的预防、治疗和控制方法的患者群体的方法。

[0024] 阿维菌素

[0025] 阿维菌素是四种密切相关的主要组分A1a、A2a、B1a和B2a以及四种次要组分A1b、A2b、B1b、B2b的家族,该四种次要组分A1b、A2b、B1b、B2b是相应主要组分的低级同系物。在四对同系化合物中分离出八种不同的阿维菌素,其中主要组分和次要组分的比例通常为80:20至90:10。衍生自阿维菌素(ivermectin)的驱虫剂包括伊维菌素(ivermectin)、西拉菌素(selamectin)、多拉菌素(doramectin)、依普菌素(eprinomectin)、莫西菌素(moxidectin)和阿佛菌素(abamectin)。该家族成员以不同程度的效力表现出驱虫和杀虫/杀螨活性。

[0026] 阿维菌素或衍生物可以是根据式I的化合物:



[0028] 其中

[0029] 每个 R^1 独立地选自 H ; OC_{1-6} 饱和或不饱和烷基、环烷基或环杂烷基; C_{1-6} 饱和或不饱和烷基、环烷基或环杂烷基; Cl ; Br ; F ; I ; OH ; OAc ; CF_3 ; NH_2 ; CM ; CO_2H ; CO_2C_{1-6} 饱和或不饱和烷基; NHC_{1-6} 饱和或不饱和烷基或环烷基; 或 $N(C_{1-6}$ 饱和或不饱和烷基或环烷基) $_2$; 芳基或杂芳基;

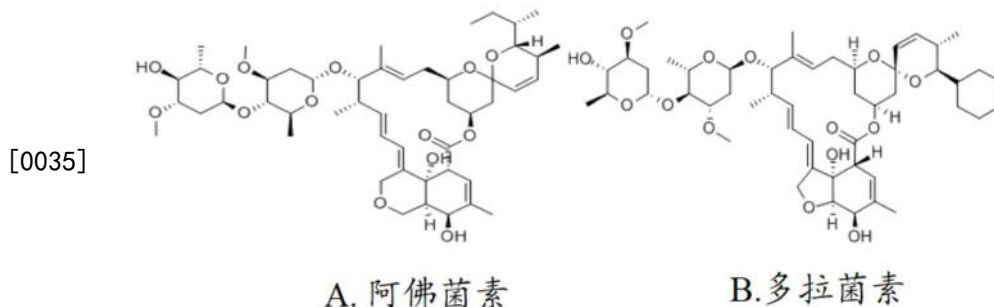
[0030] R^2 选自单糖苷、二糖苷或三糖苷或 $OC(O)C_{3-5}$ 烯基;

[0031] 每个 X 独立地选自 CH_2 、 N 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 ; 并且

[0032] 其中 $n=0-6$ 。

[0033] 用于本发明目的的优选的阿维菌素化合物包括伊维菌素或伊维菌素衍生物。伊维菌素通常包含70%-90%的22,23-二氢阿维菌素B1a和少于约30%的22,23-二氢阿维菌素B1b。

[0034] 伊维菌素的衍生物包括阿佛菌素和多拉菌素,以及伊维菌素的前药,并且在使用中具有与伊维菌素相似的性质和用途。阿佛菌素和多拉菌素均在伊维菌素的结构式中的C22-C23位具有一个双键。另外,在多拉菌素中,C25位在苯环的侧链上被取代。



[0036] 如本文所用,“衍生物”是指保留其衍生自的母体阿维菌素的生物活性的化合物,或者是母体阿维菌素的前药。衍生物可以包括衍生自阿维菌素的酯、酰胺、醚等。

[0037] 治疗方法

[0038] 在一个方面,本公开提供了一种治疗、预防以癫痫发作或运动病症为特征的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法,该方法通过向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种包含一种或多种阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物来进行。

[0039] 如本文所用,“治疗(treating)”、“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”是指减轻、缓解、改善或减弱疾病或病症的至少一种症状。

[0040] 术语“预防(prevent)”、“预防(prevention)”等是指在明显的疾病或病症发作之前起作用,以防止该疾病或病症发展或者以使该疾病或病症的程度最小化,或者减缓该疾

病或病症的发展过程。

[0041] 术语“治愈”等意指痊愈、恢复健康 (make well) 或恢复良好的健康, 或允许一段时间内疾病不复发以使得复发的风险小。

[0042] 短语“治疗有效量”在本文中用于意指足以例如通过延迟、减少、最小化或减轻与疾病或病症相关的一种或多种症状来产生受试者的期望的有益的生理学变化或引起受试者的临床显著状况改善的量。

[0043] 接受本文所述的疗法 (例如治疗有效量的一种或多种包含一种或多种伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物) 的受试者可能会由于该疗法而经历由病症引起的癫痫发作减少或完全消失和/或由病症引起的不自主肌肉运动减少/消失。

[0044] 神经疾病

[0045] 在一个方面, 本公开提供了一种用于治疗、预防以癫痫发作病症为特征的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法, 所述神经病症包括但不限于癫痫, 难治性癫痫, 德拉维特综合征 (Gravet syndrome), 伦诺克斯-加斯托特综合征 (Lenox Gastaut syndrome), 脊髓损伤、童年失神性癫痫5型 (ECA5), 癫痫性脑病 (EE), 早期婴儿癫痫性脑病43 (EIEE43), 安格曼综合征 (Angelman syndrome), 脑损伤, 中风, 成瘾行为, 蛛网膜下出血, 缺氧性脑病, 感染性或代谢性脑病, 出血性、栓塞性/动脉粥样硬化性脑血管意外和其他癫痫发作适应症。

[0046] 在另一方面, 本公开提供了一种用于治疗、预防与肌肉运动病症相关的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法, 所述神经病症包括但不限于多发性硬化症、多种形式的痉挛 (包括与脊髓损伤相关的痉挛、与包括寄生性轻瘫的其他疾病相关的痉挛、与脑瘫相关的痉挛)、脊髓损伤后失禁、肌张力障碍、侧索硬化、强直性肌营养不良、先天性 (遗传性) 肌营养不良症 (例如杜氏 (Duchenne's) 和贝氏 (Becker's) 肌营养不良症)、雷特综合征 (Rett syndrome)、普拉德-威利综合征 (Prader-Willi syndrome) 和任何孤儿运动神经元疾病。

[0047] 在一个方面, 本公开提供了一种用于治疗、预防由GABA能功能障碍引起的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法, 所述神经病症包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症、孤独症、孤独症谱系病症、整体发育迟缓、精细和粗大运动控制降低、注意力缺陷多动病症 (ADHD)。

[0048] 在一个方面, 本公开提供了一种用于治疗、预防由甘氨酸能功能障碍引起的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法, 所述神经病症包括但不限于僵人综合征、惊恐病。

[0049] 在一个方面, 本公开提供了一种治疗、预防由包括但不限于分枝杆菌感染、寨卡感染和脑型疟疾的感染引起的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法。

[0050] 在一个方面, 本公开提供了一种治疗、预防由损伤引起的神经病症和/或降低其严重性或程度的方法。

[0051] 药物组合物/制剂

[0052] 药物组合物包含一种或多种阿维菌素, 并且具体地包含伊维菌素或伊维菌素衍生物。这些组合物可以单独施用或与用于治疗本文所公开的病症和疾病的其他剂组合施用。

[0053] 药物组合物可以指包含治疗有效的化合物和药学上可接受的载体以及任选的其他材料, 例如一种或多种惰性组分 (例如, 可检测的剂或标记物) 或一种或多种活性组分的组合物。

[0054] 术语“载体”是指药物组合物在其中被施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。药学上可接受的载体可以包括生理学上相容的一种或多种溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。组合物可以包含诸如稀释剂、粘合剂、稳定剂、缓冲剂、盐、亲脂性溶剂、防腐剂或它们的混合物的组分。药学上可接受的载体的实例包括但不限于水、生理盐水、磷酸盐缓冲生理盐水、右旋糖水溶液、甘油溶液。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、右旋糖、明胶、甘露醇、纤维素麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0055] 载体还可以包括缓冲剂或pH调节剂，诸如由任选地与无毒表面活性剂混合的有机酸或碱制备的盐。缓冲剂的实例包括但不限于有机酸盐，诸如柠檬酸的盐、抗坏血酸的盐、葡糖酸的盐、碳酸的盐、酒石酸的盐、琥珀酸的盐、乙酸的盐或邻苯二甲酸的盐、Tris、盐酸氨丁三醇和磷酸盐缓冲剂。另外的载体可以包括聚合物赋形剂或添加剂，诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚蔗糖（聚合糖）、葡萄糖结合剂（例如，环糊精，诸如2-羟丙基-正交-环糊精）、聚乙二醇、调味剂（诸如樱桃或冬青调味剂）、抗微生物剂、甜味剂、抗氧化剂、抗静电剂。组合物可以包含药物载体或赋形剂和作为活性剂的阿维菌素，此外，可以包括其他药用剂、药物剂、载体、佐剂、粘合剂等。本发明的药物组合物还可以含有少量的辅助物质，诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等，诸如例如柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、丁基化羟基甲苯等。

[0056] 组合物可以采取固体、半固体、冻干粉末或液体剂型，诸如例如溶液、悬浮液、乳液、气雾剂、凝胶、植入物、微针、片剂、丸剂、胶囊、软弹性或硬明胶胶囊、皮肤贴剂、橡皮糖（gummy bear）、粉末、混悬液、缓释制剂等的形式，优选为适合于简单施用精确给药量的单位剂型的形式。在一个优选的实施方案中，组合物采取片剂、胶囊、液体胶囊（liquid caps）、舌下溶解片剂、舌下喷雾剂、鼻喷雾剂、橡皮糖和/或皮肤贴剂的形式。

[0057] 在优选的方面，组合物是基于液体的制剂，包括但不限于乳液、悬浮液、溶液、酞剂或糖浆（阿维菌素溶解和/或悬浮于其中），或者为含液体胶囊（阿维菌素溶解和/或悬浮于胶囊芯的液体部分中）的形式。组合物可以是填充有有效治疗量的液体药物制剂的胶囊。在其他方面，该剂型是包含阿维菌素的固体经口剂型（即片剂、胶囊等），其中该制剂在患者身体内以延长释放和/或延迟释放的形式释放。

[0058] 施用方法

[0059] 施用包含呈合适的药物组合物的伊维菌素或伊维菌素衍生物的组合物可以通过经口、鼻、眼内、静脉内、肌内、皮下（subcutaneous）、透皮、真皮下（subdermal）、舌下或直肠施用来进行。

[0060] 在一个方面，施用途径是使用可以根据待治疗的疾病状态的严重程度调节的给药方案以片剂、舌下溶解片剂、丸剂、胶囊、软弹性或硬明胶胶囊、橡皮糖和/或舌下溶解喷雾剂的形式经口施用。

[0061] 在一个方面，施用途径是使用可根据待治疗的疾病状态的严重程度调节的给药方案通过鼻施用。组合物可以是气雾剂、液体悬浮液、液体分散体、粉末或基于水溶液的制剂，其为鼻喷雾剂、鼻冲洗剂、吸入剂、滴鼻剂和/或扩散剂的形式。

[0062] 在一个方面，施用途径是包括但不限于外用、皮下、真皮下、透皮、皮内或皮肤贴剂的皮肤施用。

[0063] 有效量的组合物可以通过两种不同的施用途径,例如通过经口施用和通过皮肤施用用来共同施用。可以在大约相同的时间或在不同的时间执行共同施用。有效量的组合物可以与通常用于治疗神经病症的其他药物共同施用。

[0064] 患者群体

[0065] 患者可以是人或其他哺乳动物。人类患者通常患有以癫痫发作病症和/或运动病症为特征的神经病症。

[0066] 在一些实施方案中,患者患有难治性神经病症。本文使用的术语“难治性”意指这样的疾病,该疾病对用于该特定疾病的一种或多种治疗没有反应或反应降低。该疾病可能在治疗开始时无反应,或者在治疗期间变得无反应。

[0067] 在一些实施方案中,患者患有与感染或损伤相关的神经病症。

[0068] 在一些实施方案中,患者患有与GABA能功能障碍相关的神经病症。

[0069] 在一些实施方案中,患者患有与甘氨酸能功能障碍相关的神经病症。

[0070] 给药

[0071] 组合物的有效量是在施用后足以赋予患者治疗益处,例如足以改善受试者的疾病的一种或多种症状的量。有效量可以根据受试者的物种、年龄、体重、健康状况和疾病的性质或严重程度而变化。根据施用模式,有效量也可以变化。在一些情况下,施用多次剂量的组合物以达到预期治疗益处的有效量。在一些实施方案中,施用的阿维菌素,特别是伊维菌素或伊维菌素衍生物的剂量为约1mg/天至约150mg/天、约5mg/天至约150mg/天、约10mg/天至约150mg/天、约20mg/天至约150mg/天、约25mg/天至约150mg/天、约30mg/天至约150mg/天、约35mg/天至约150mg/天、约40mg/天至约150mg/天、约50mg/天至约150mg/天、约60mg/天至约150mg/天、约70mg/天至约150mg/天、约80mg/天至约150mg/天、约90mg/天至约150mg/天、约100mg/天至约150mg/天、约110mg/天至约150mg/天、约120mg/天至约150mg/天、约130mg/天至约150mg/天、约140mg/天至约150mg/天、约150mg/天。在一个优选的实施方案中,施用给儿科患者的伊维菌素或伊维菌素衍生物的剂量为约5mg/天至约40mg/天。在一个优选的实施方案中,施用给儿科患者的伊维菌素或伊维菌素衍生物的剂量为约10mg/天至约100mg/天。

[0072] 可以调整该疗法的给药方案以提供最佳的所需反应(例如,治疗性或预防性反应)。例如,可以施用单次剂量,可以在一段时间内施用几个分次剂量或者可以根据受试者对该疗法的反应性按比例减少或增加剂量。在一些实施方案中,给药方案为每天一次,持续约30天、持续约60天、持续约90天或连续给药。在一些实施方案中,给药方案为每天一次、每周2-4次、每周3-5次、每周一次、每两周一次、每月一次或每两月一次,持续约90天、持续约6个月、持续约1年或连续给药。

[0073] 本发明的试剂盒可以包括剂、组合物、组分、试剂、施用装置或机构或本文提供的其他实体的任何组合。例如,本发明的试剂盒可以包括一种或多种伊维菌素或伊维菌素衍生物和一种或多种载体组合物、施用装置和联合治疗剂。试剂盒还可以包括便于递送的装置。本文提供的任何试剂盒可以与施用说明一起包括在容器、包装或分配器中。