



(10) 授权公告号 CN 110770221 B

(45) 授权公告日 2023.09.08

(21) 申请号 201880040375.7

(22) 申请日 2018.04.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110770221 A

(43) 申请公布日 2020.02.07

(30) 优先权数据
62/490,377 2017.04.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.17

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/029616 2018.04.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/200850 EN 2018.11.01

(73) 专利权人 卡维昂公司
地址 美国弗吉尼亚州

(72) 发明人 由李·马里切尔

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家

(51) Int.Cl.
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101466676 A, 2009.06.24
WO 2017070680 A1, 2017.04.27
KR 20090044924 A, 2009.05.07
CN 101137380 A, 2008.03.05
US 2010137403 A1, 2010.06.03
WO 2012094612 A1, 2012.07.12
CN 105534977 A, 2016.05.04
CN 102065858 A, 2011.05.18
US 2010022555 A1, 2010.01.28

审查员 徐赤

权利要求书1页 说明书22页 附图1页

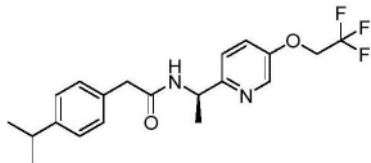
(54) 发明名称

用于改善记忆和认知以及用于治疗记忆和
认知障碍的方法

(57) 摘要

本公开提供通过施用药物化合物用于治疗
疾病的方法。特别地,本公开涉及通过施用T-型
钙通道拮抗剂以改善记忆或认知,或治疗记忆或
认知障碍,或治疗疾病或病况的认知症状的治
疗。

1. T-型钙通道拮抗剂在制备通过以下方法治疗在受试者中改善记忆和/或认知的药物中的用途,所述治疗增加在所述受试者中改善长时程增强作用,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的T-型钙通道拮抗剂,其中所述T-型钙通道拮抗剂是MK-8998:



或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述治疗在所述受试者中改善认知。

3. 权利要求1或2所述的用途,其中所述治疗在所述受试者中改善记忆。

4. 权利要求1所述的用途,其中所述T-型钙通道拮抗剂是选择性靶向T-型钙通道的钙通道拮抗剂。

5. 权利要求1所述的用途,其中所述T-型钙通道拮抗剂是相对于L-型钙通道选择性靶向T-型钙通道的钙通道拮抗剂。

6. 权利要求1所述的用途,其进一步包括向所述受试者施用额外的治疗剂。

7. 权利要求6所述的用途,其中所述额外的治疗剂是额外的T-型钙通道抑制剂。

用于改善记忆和认知以及用于治疗记忆和认知障碍的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年4月26日提交的美国专利申请序列号:62/490,377的权益。该在先申请的公开被认为是本申请的公开的一部分(且通过引用并入本申请)。

技术领域

[0003] 本公开涉及通过施用药物化合物治疗疾病。特别地,本公开涉及通过施用T-型钙通道拮抗剂以改善记忆或认知,或治疗记忆或认知障碍,或治疗疾病或病况的认知症状的治疗。

背景技术

[0004] T-型钙通道是低电压激活的钙通道,所述低电压激活的钙通道在膜去极化过程中开放,并在动作电位或去极化信号后介导钙流入细胞。T-型钙通道已知存在于心肌和平滑肌中,且也存在于中枢神经系统内的许多神经元细胞中。T-型钙通道(瞬时开放钙通道)因他们被更多的负膜电位激活的能力,他们的小的单通道电导,及他们对靶向L-型钙通道的传统钙通道拮抗剂药物无响应,而与L-型钙通道(持久钙通道)不同。

[0005] 小的膜去极化后,T-型钙通道开放。T-型钙通道已主要在神经元和心肌细胞功能的背景下进行了研究,并已涉及超兴奋性病症,诸如癫痫病和心脏功能异常。电压门控钙通道通常不在非可兴奋细胞中表达,但有证据表明T-型钙通道在非可兴奋谱系的癌细胞中表达。

[0006] T-型钙通道通过小的膜去极化被激活和失活,并展示缓慢的失活速度。因此,这些通道可在低膜电位下携带去极化电流并介导细胞“窗口(window)”电流,所述“窗口”电流在低或静息膜电位下,在激活和稳定状态失活之间的电压重叠内发生。T-型钙通道可将窗口电流维持在未受刺激或静息膜电位,从而允许一部分未失活的通道携带的持续的向内的钙电流。窗口电流的介导允许T-型钙通道在未受刺激或静息的细胞条件下,在电激发细胞(诸如神经元)和非可兴奋组织中调节细胞内钙水平。

[0007] 电压门控钙通道由几个亚基组成。 α_1 亚基是形成该通道的跨膜孔的主要亚基。 α_1 亚基还决定钙通道的类型。仅在某些类型的钙通道中存在的 β 、 $\alpha_2\delta$ 和 γ 亚基是在通道中起次要作用的辅助亚基。所述 α_1 亚基由四个结构域(I-IV)组成,每个结构域含有6个跨膜片段(S1-S6),且每个结构域的S5和S6片段之间的疏水环形成通道的孔。T-型钙通道的亚型由特定的 α_1 亚基定义,如表1所示。

[0008] 表1.T-型钙通道亚型

名称	α_1 亚基	基因
Cav3.1	α_1G	CACNA1G
Cav3.2	α_1H	CACNA1H
Cav3.3	α_1I	CACNA1I

[0010] 认知是通过思想,体验和感觉获得知识和理解的精神行为或过程。它涵盖诸如认

识,注意,记忆和工作记忆,判断和评估,推理和计算,解决问题与做出决定,语言的理解和产生等过程。在心理学中,该术语用于适用于诸如记忆,联想,概念形成,图像识别,语言,注意,感知(perception),行动,解决问题和精神意象等过程。神经认知功能是与细胞分子水平的神经学基质(matrix)的脑基质(substrate)层中特定区域,神经通路,或皮层网络的功能紧密相关的认知功能。痴呆中的认知受到严重损害。

[0011] 记忆是思维的才能,通过思维信息被编码,存储和检索(retrieved)。短时记忆是短时间内在脑海中保持少量的信息处于活跃的,随时可用的状态但不对其操纵的能力。工作记忆用作编码和检索处理器。刺激的形式的信息由工作记忆处理器根据明确的(explicit)或不明确的(implicit)功能编码。工作记忆还从先前存储的资料中检索信息。最终,长时记忆的功能是通过各种分类(categorical)模型或系统来存储数据。

[0012] 长时程增强作用(LTP)是基于近期活动模式突触的持续增强。这些是在两个神经元之间产生信号传输的持久增加的突触活动的模式。它是突触可塑性之下的几种现象之一,是化学突触以改变其强度的能力。由于记忆被认为是通过突触强度的修饰编码的,因此LTP被广泛认为是构成学习和记忆基础的主要细胞机制之一。

[0013] 认知障碍是一类精神健康病症,其主要影响学习,记忆,感知,和解决问题,且包括健忘症,痴呆,和谵妄。

[0014] 谵妄是一种病症,其会使情境意识和处理新信息对那些诊断出的人来说非常困难。它可能伴随着注意力转移,情绪波动,暴力或异常行为,以及幻觉。它可能是由以前的医疗状况恶化,药物或毒品的滥用,戒酒或停药,精神病,剧烈疼痛,活动抑制(immobilization),睡眠不足和催眠引起的。

[0015] 痴呆被认为是一种遗传的或创伤诱发的病症,其消除患者的记忆的部分或全部。痴呆可能有多种原因,诸如遗传,脑外伤,中风,和心脏问题。引起痴呆的疾病包括阿尔茨海默病,帕金森病和亨廷顿氏病。

[0016] 健忘症患者保留长时记忆有困难。顺行性健忘症是指创造新记忆的能力缺损,而逆行性健忘症是指一种现象,其中在长时记忆中已编码的记忆或被编码的过程中的记忆被消除。健忘症可能是由脑震荡,外伤性脑损伤,创伤后压力,和酒精中毒引起的,其可能对大脑的主要记忆编码部分(诸如海马体)引起损伤。

[0017] 认知障碍还可以包括通常与对认知和记忆功能有影响的焦虑障碍,心境障碍,和精神障碍相关的认知症状,尽管有时这些病况本身可能不被认为是认知障碍,因为认知功能的丧失不是主要的因果症状。

[0018] 记忆障碍是特征为通常作为神经解剖结构的损伤的结果的阻碍记忆的存储,保留和回忆(recollection)的病症。记忆障碍可以是进行性的,包括阿尔茨海默病,或他们可以是即时的,包括头部损伤引起的病症。

[0019] 尽管可以改善认知或记忆的一些治疗是可用的,特别是在特定病况或病症的情况下,但可用的治疗具有有限的功效和/或有限的适用性,并且特征是有副作用。因此,需要改善认知或记忆,或以治疗认知障碍,记忆障碍,或病症(诸如对认知和记忆功能有影响的焦虑障碍,心境障碍和精神障碍)的认知症状的新治疗。

发明内容

[0020] 本公开涉及通过施用T-型钙通道拮抗剂以改善记忆或认知,或治疗记忆或认知障碍,或治疗疾病或病况的认知症状的治疗。所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的T-型钙通道拮抗剂。还提供T-型钙通道拮抗剂用于治疗以改善认知和/或记忆的用途。本公开还提供T-型钙通道拮抗剂在制备用于治疗以改善记忆的药物中的用途。

[0021] 在一些实施方案中,所述治疗在所述受试者中改善认知。

[0022] 在一些实施方案中,所述治疗在所述受试者中改善记忆。

[0023] 在一些实施方案中,所述治疗针对认知障碍。

[0024] 在一些实施方案中,所述治疗针对记忆障碍。

[0025] 在一些实施方案中,所述治疗用于选自以下各项组成的组的病况:年龄相关的认知缺损,失认症,健忘症,遗忘症,肌萎缩性侧索硬化,安格曼 (Angehnan) 综合症,阿斯伯格 (Asperger) 综合症,注意力缺陷症,注意力缺陷/多动症 (ADHD),孤独症,脑淀粉样血管病,认知功能障碍,酒精或药物引起的认知缺损,谵妄,痴呆,AIDS相关的痴呆,酒精性痴呆,阿尔茨海默病,与脑外伤相关的痴呆,克雅氏 (Creutzfeldt-Jakob) 病和其他朊病毒引起的痴呆,变性痴呆 (degenerative dementia),亨廷顿氏病,与颅内肿瘤相关的痴呆,路易体病,多发梗塞性痴呆,帕金森病;帕金森病-ALS痴呆复合病,皮克氏病,物质诱发的持续性痴呆,血管性痴呆,德拉韦 (Dravet) 综合征,头部创伤,局部缺血,学习障碍,学习缺损,记忆缺损,记忆丧失,智力迟钝,轻度认知缺陷,创伤后精神紧张性障碍,普拉德-威利 (Prader-Willi) 综合征,进行性核上性麻痹,中风,外伤性脑损伤,三体 (包括21三体 (唐氏综合症)) 和韦尼克-科尔萨科夫 (Wernicke-Korsakoff) 综合征。

[0026] 在一些实施方案中,所述治疗针对对认知和/或记忆功能有影响的病症。在一些实施方案中,所述对认知和/或记忆功能有影响的病症选自焦虑障碍,心境障碍和精神障碍。

[0027] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是选择性靶向T-型钙通道的钙通道拮抗剂。

[0028] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是相对于L-型钙通道选择性靶向T-型钙通道的钙通道拮抗剂。

[0029] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是小分子。

[0030] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是抗体。

[0031] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是siRNA。

[0032] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选择性靶向Cav3.1。

[0033] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选择性靶向Cav3.2。

[0034] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选择性靶向Cav3.3。

[0035] 在一些实施方案中,其中当细胞的膜电位在从约-60mV至约-30mV的范围内时,例如约-40mV时,所述T-型钙通道拮抗剂拮抗所述细胞中的T-型钙通道。

[0036] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选自以下各项组成的组:米非地尔 (mibefradil)、MK-8998、地尔硫卓、硝苯地平、尼群地平、尼莫地平、尼鲁地平、尼古地平、尼卡地平、尼索地平、阿莫洛地平 (amlodipine)、非洛地平、伊拉地平、柳的平、加洛帕米、维拉帕米、噻烷丙胺、匹莫齐特、硫利哒嗪、NNC 55-0396、TTL-1177、花生四烯酸乙醇胺 (anandamide)、匹莫齐特、五氟利多、氯哌莫齐、氟司必林、氟哌啶醇、氟哌利多、苯哌利多、

三氟哌多、美哌隆、仑哌隆、阿扎哌隆、多潘立酮、安拉非宁、阿立哌唑、环丙沙星、达哌拉唑、羟苯哌嗪、依托哌酮、伊曲康唑、酮康唑、左羟丙哌嗪、美吡哌唑、萘哌地尔、奈法唑酮、烟胺哌嗪、奥昔哌汀、泊沙康唑、曲唑酮、乌拉地尔(urpidil)、维司力农、马尼地平、尼伐地平、贝尼地平、依福地平、氟桂利嗪、花生四烯酸乙醇胺、洛美利嗪、唑尼沙胺、U-92032、四氢萘酚、米非地尔、NNC 55-0396、TTA-A2、TTA-A8、TTA-P1、4-氨基-4-氟哌啶(TTA-P2)、TTA-Q3、TTA-Q6、MK-5395、MK-6526、MK-8998、Z941、Z944、苯琥胺、甲琥胺、去甲基甲琥胺、依福地平、三甲双酮、二甲双酮、ABT-639、TTL-1177、KYS05044、镍和库尔毒素(kurtoxin)及其组合。

[0037] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是TTA-A2。

[0038] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂实质上穿过血脑屏障。

[0039] 在一些实施方案中,所述治疗进一步包括向所述受试者施用额外的治疗剂。

[0040] 在一些实施方案中,所述额外的治疗剂是额外的T-型钙通道抑制剂。

[0041] 尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或试验中,但下面描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用以其整体并入本文。在以引用方式给出参考文献的第一页编号的情况下,应当理解,是对所引用的整个文章进行参考。在有冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料,方法和实施例仅是说明性的,并不旨在是限制性的。

[0042] 自以下发明详述和权利要求,本发明的其他特征和优点将显而易见。

附图说明

[0043] 图1是显示与对照小鼠相比,单独用媒介物处理的认知缺陷小鼠(AS)具有LTP缺陷,但以30mg/kg或以60mg/kg施用MK-8998("CX")完全拯救(rescue)AS小鼠的LTP缺陷至与用媒介物处理的对照(wt)小鼠观察到的相似水平的图。

[0044] 发明详述

[0045] 本公开描述T-型电压门控钙通道参与Dravet综合征(即,婴儿严重肌阵挛性癫痫病;SMEI)。本公开进一步描述这种T-型电压门控钙通道的调节可有效用于治疗Dravet综合征。

[0046] I. 定义

[0047] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0048] 对于术语“例如”和“诸如”及其语法等同物,短语“且不限于”应理解为跟随其后,除非另有明确说明。

[0049] 单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数对象,除非上下文另有明确指出。

[0050] 术语“约”意指“大约”(例如,指示值的正或负大约10%)。

[0051] 术语“小分子”意指具有分子量约1000或更小的有机化合物。

[0052] 术语“受试者”是指治疗的受试者,意指任何动物,包括哺乳动物,例如人。

[0053] 短语“治疗有效量”是指引起研究人员、兽医、医师或其他临床医生在组织、系统、动物、个体或人类中寻求的生物或药物响应的活性化合物或药物制剂的量。

[0054] 术语“进行治疗”或“治疗”是指以下各项的一种或更多种:(1)预防疾病;例如,在可能易患疾病、病况或病症但尚未经历或未表现出该疾病的病理或复合症状的个体中,预

防该疾病、病况或病症；(2) 抑制疾病；例如，在正在经历或表现出疾病、病况或病症的病理或复合症状的个体中，抑制该疾病、病况或病症（即，阻止病理和/或复合症状的进一步发展）；和(3) 减轻疾病；例如，在正在经历或表现出疾病、病况或病症的病理或复合症状的个体中，减轻该疾病、病况或病症（即，逆转病理和/或复合症状），诸如降低疾病的严重程度或减少或减轻疾病的一种或更多种症状。

[0055] 术语“T-型钙通道拮抗剂”是指降低T-型钙通道活性的物质，例如通过与通道的结合或另外抑制或阻断其活性，或通过降低T-型钙通道的表达的物质。

[0056] 本文所采用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适合用于与人和动物的组织接触而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0057] 应当理解，为清楚起见，在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反，为简洁起见，在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独地或以任何合适的亚组合提供。

[0058] 以下缩写和符号可以用在本公开中：DNA（脱氧核糖核酸）；dsRNA（双链RNA）；g（克）；IC₅₀（半数最大抑制浓度）；kg（千克）；mg（毫克）；mRNA（信使RNA）；RNA（核糖核酸）；RNAi（RNA干扰）；siRNA（小干扰RNA），wt（重量）。

[0059] II. 治疗方法

[0060] 本公开提供用于改善认知，改善记忆，治疗认知障碍，治疗记忆障碍，治疗对认知和/或记忆功能有影响的病症的认知症状的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的T-型钙通道拮抗剂。所述治疗的受试者可以包括小鼠、大鼠、其他啮齿动物，兔子、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施方案中，所述受试者是人。

[0061] 本公开提供改善认知的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的T-型钙通道拮抗剂。

[0062] 本公开提供改善记忆的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的T-型钙通道拮抗剂。

[0063] 本公开提供治疗认知障碍的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中，认知障碍可以是发育性认知障碍或神经认知障碍。

[0064] 本公开提供治疗记忆障碍的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的T-型钙通道拮抗剂。

[0065] 本公开提供治疗对认知和/或记忆功能有影响的病症的认知症状的方法。对认知和/或记忆功能有影响的病症包括焦虑障碍，心境障碍和精神障碍。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的T-型钙通道拮抗剂。

[0066] 在一些实施方案中，所述治疗在所述受试者中改善认知。

[0067] 在一些实施方案中，所述治疗在所述受试者中改善记忆。在一些实施方案中，所述治疗在所述受试者中改善短时记忆。在一些实施方案中，所述治疗在所述受试者中改善工作记忆。在一些实施方案中，所述治疗在所述受试者中改善长时记忆。在一些实施方案中，所述治疗增加在所述受试者中改善长时程增强作用。

[0068] 在一些实施方案中,所述认知障碍,记忆障碍,发育性认知障碍,神经认知障碍,或对认知和/或记忆功能有影响的病症(包括焦虑障碍,心境障碍和精神障碍)可以是如在 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第五版(“DSM 5”) (美国精神病学协会编辑(2013年))中阐明的标准所定义的那些。

[0069] 在一些实施方案中,所述认知障碍和记忆障碍可包括年龄相关的认知缺损,失认症,健忘症,遗忘症,肌萎缩性侧索硬化,安格曼(Angelman)综合症,阿斯伯格(Asperger)综合症,注意力缺陷症,注意力缺陷/多动症(ADHD),孤独症,脑淀粉样血管病,认知功能障碍,酒精或药物引起的认知缺损,谵妄,痴呆(包括AIDS相关的痴呆,酒精性痴呆,阿尔茨海默病(包括早期,中期或晚期阿尔茨海默病),与脑外伤相关的痴呆,克雅氏(Creutzfeldt-Jakob)病和其他朊病毒引起的痴呆,变性痴呆,亨廷顿氏病,与颅内肿瘤相关的痴呆,路易体病,多发梗塞性痴呆,帕金森病;帕金森病-ALS痴呆复合病,皮克氏病,物质诱发的持续性痴呆,血管性痴呆,德拉韦(Dravet)综合征,头部创伤,局部缺血,学习障碍,学习缺损,记忆缺损,记忆丧失,智力迟钝,轻度认知缺陷,创伤后精神紧张性障碍,普拉德-威利(Prader-Willi)综合征,进行性核上性麻痹,中风,外伤性脑损伤,三体(包括21三体(唐氏综合症))和韦尼克-科尔萨科夫(Wernicke-Korsakoff)综合征。

[0070] 在一些实施方案中,对认知和/或记忆功能有影响的病症可包括焦虑障碍,心境障碍和精神障碍。焦虑障碍包括广泛性焦虑障碍,恐怖症,惊恐性障碍,广场恐怖症,社交焦虑障碍,创伤后精神紧张性障碍,离别焦虑障碍,情境性焦虑,强迫症和选择性缄默症。情绪障碍包括抑郁症(例如,重度抑郁症,抑郁症,非典型性抑郁症,忧郁抑郁症,精神病性重度抑郁症,紧张性抑郁症,产后抑郁症,季节性情感障碍,精神抑郁症(dysthymia),双重抑郁症,未另作说明的抑郁症,抑郁型人格障碍,反复发作的短暂性抑郁症和轻度抑郁症),双相型障碍(例如,双相型障碍,双相I,双相II,循环性情感气质,未另作说明的双相型障碍),以及物质诱发的心境障碍(例如,酒精诱发的或苯二氮卓类诱发的心境障碍)。精神障碍包括精神分裂症,精神分裂样精神障碍,分裂情感性精神障碍,短时精神障碍,妄想性障碍,或慢性幻觉性精神病(chronic hallucinatory psychosis)。

[0071] 可影响认知和/或记忆功能的所述病症可能包括精神分裂症。认知能力的缺陷被广泛认为是精神分裂症的核心特征。影响认知功能的缺陷可能包括在工作记忆,长时记忆,言语陈述性记忆,语义处理,情节记忆,注意力,和学习(尤其是言语学习)方面的缺陷。

[0072] 所述治疗可以针对特定化合物以有效剂量施用。合适剂量的实例包括,在人中,包括从约1mg至约2000mg范围内的剂量,例如,约1mg至约2000mg,约2mg至约2000mg,约5mg至约2000mg,约10mg至约2000mg,约20mg至约2000mg,约50mg至约2000mg,约100mg至约2000mg,约150mg至约2000mg,约200mg至约2000mg,约250mg至约2000mg,约300mg至约2000mg,约400mg至约2000mg,约500mg至约2000mg,约1000mg至约2000mg,约1mg至约1000mg,约2mg至约1000mg,约5mg至约1000mg,约10mg至约1000mg,约20mg至约1000mg,约50mg至约1000mg,约100mg至约1000mg,约150mg至约1000mg,约200mg至约1000mg,约250mg至约1000mg,约300mg至约1000mg,约400mg至约1000mg,约500mg至约1000mg,约1mg至约500mg,约2mg至约500mg,约5mg至约500mg,约10mg至约500mg,约20mg至约500mg,约50mg至约500mg,约100mg至约500mg,约150mg至约500mg,约200mg至约500mg,约1mg至约250mg,约2mg至约250mg,约5mg至约250mg,约10mg至约250mg,约20mg至约250mg,约50mg至约250mg,

约100mg至约250mg,约1mg至约100mg,约2mg至约100mg,约5mg至约100mg,约10mg至约100mg,约20mg至约100mg,约50mg至约100mg。剂量可以是例如约1mg,约2mg,约5mg,约10mg,约20mg,约50mg,约100mg,约150mg,约200mg,约250mg,约300mg,约400mg,约500mg,约1000mg,约1500mg,或约2000mg。剂量可小于约2000mg,小于约1500mg,小于约1000mg,小于约5000mg,小于约400mg,小于约250mg,小于约200mg,小于约150mg,小于约100mg,小于约50mg,小于约20mg或小于约10mg。每个剂量可以是以每天一次,每天两次,每天三次或每天四次或少于每天一次的频率施用的剂量。每个剂量也可以是施用于成人的剂量,其具有与儿科患者施用的等量(按比例)的剂量。

[0073] 所述剂量可以是提供约100ng/mL,约200ng/mL,500ng/mL,约1 μ g/mL,约2 μ g/mL,约5 μ g/mL,约10 μ g/mL,约20 μ g/mL,约50 μ g/mL,约100 μ g/mL,约200 μ g/mL,约250 μ g/mL或约500 μ g/mL,约1000 μ g/mL,或在这些值之间的范围内,或小于这些值的浓度的血浆水平(例如稳定状态或最大水平)的剂量。

[0074] 在一些实施方案中,治疗持续约1周或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约2周或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约3周或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约4周或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约8周或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约12周,或约13周,或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约24周,或26周,或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约6个月或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约12个月或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约18个月或更长的一段时间。在一些实施方案中,治疗持续约24个月或更长的一段时间。

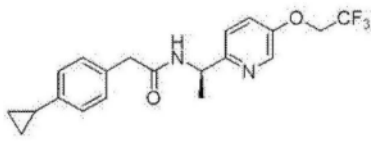
[0075] III. T-型钙通道拮抗剂

[0076] 在本文描述的任何方法中或其任何实施方案中使用的T-型钙通道拮抗剂可以是下述的一种或更多种T-型钙通道拮抗剂。

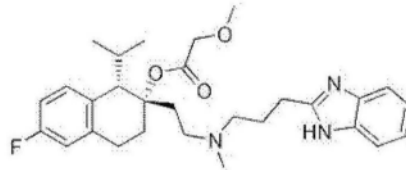
[0077] 当治疗的受试者是人时,所述T-型钙通道拮抗剂可以是人T-型钙通道拮抗剂。

[0078] 所述T-型钙通道拮抗剂可以是小分子。可用于本文提供的方法中的示例性小分子T-型钙通道拮抗剂包括但不限于米非地尔、地尔硫卓、硝苯地平、尼群地平、尼莫地平、尼鲁地平、尼古地平、尼卡地平、尼索地平、阿莫洛地平、非洛地平、伊拉地平、柳的平、加洛帕米、维拉帕米、噻烷丙胺、匹莫齐特、硫利哒嗪、NNC 55-0396、TTL-1177、花生四烯酸乙醇胺、苯并氮杂卓(benzazepine)衍生物、二苯丁基哌啶衍生物(例如,匹莫齐特、五氟利多、氯哌莫齐,和氟司必林)、丁酰苯衍生物(例如,氟哌啶醇、氟哌利多、苯哌利多、三氟哌多、美哌隆、仑哌隆、阿扎哌隆,和多潘立酮),和苯基哌嗪衍生物(例如,安拉非宁、阿立哌唑、环丙沙星、达哌拉唑、羟苯哌嗪、依托哌酮、伊曲康唑、酮康唑、左羟丙哌嗪、美吡哌唑、萘哌地尔、奈法唑酮、烟胺哌嗪、奥昔哌汀、泊沙康唑、曲唑酮、乌拉地尔,和维司力农)、二氢吡啶衍生物(例如,马尼地平、尼伐地平、贝尼地平,和依福地平)、氟桂利嗪、花生四烯酸乙醇胺、洛美利嗪、唑尼沙胺、U-92032、四氢萘酚、四氢萘酚衍生物(例如,米非地尔)、米非地尔衍生物(例如,NNC 55-0396二氢氯化物)、TTA-A2、TTA-A8、TTA-P1、4-氨基-4-氟哌啶(TTA-P2)、TTA-Q3、TTA-Q6、MK-5395、MK-6526、MK-8998、Z941、Z944、琥珀酰亚胺抗惊厥药衍生物(例如,乙琥胺、苯琥胺,和甲琥胺(mesuximide)(也称为甲琥胺(methsuximide)),N-去甲基甲琥胺(也称为 α -甲基- α -苯基-琥珀酰亚胺)),和依福地平(例如,(R)-依福地平),三甲双酮、二甲双

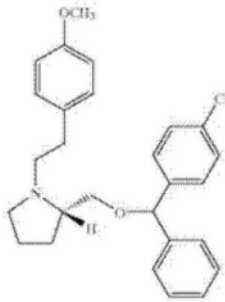
酮、ABT-639、TTL-1177、KYS05044、库尔毒素。任何T-型钙通道抑制剂可以是以药学上可接受的盐的形式。代表性的T-型钙通道抑制剂的结构如下所示。



TTA-A2



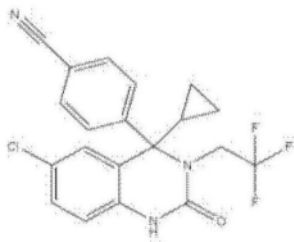
米非地尔



TTL-1177

MK-5395

[0079]



MK-6526

MK-8998

Z944

[0080] 在一些实施方案中，T-型钙通道小分子拮抗剂可以选自由在Giordanetto等人“T-型钙通道抑制剂：专利综述，”Expert Opin. Ther. Pat., 2011, 21, 85-101中列出的专利和已公开的专利申请中描述的那些组成的组，包括W02004035000、W09304047、W02006098969、W02009009015、W02007002361、W02007002884、W02007120729、W02009054982、W02009054983、W02009054984、US20090270413、W02008110008、W02009146539、W02009146540、US8,133,998、W02010083264、W02006023881、W02006023883、W02005007124、W02005009392、US2005245535、W02007073497、W0200707852、W02008033447、W02008033456、W02008033460、W02008033464、W02008033465、W02008050200、W02008117148、W02009056934、EP1568695、W02008007835、KR754325、US7319098、US20100004286、EP1757590、KRR2009044924、US2010094006、W02009035307、US20090325979、KR75758317、W02008018655、US20080293786，和US20100056545，他们中的每一个都通过引用以其全部内容并入本文。

[0081] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是小分子。在一些实施方案中,所述小分子具有分子量1000或更低,例如,约900或更低,约800或更低,约700或更低,约600或更低,约500或更低,约400或更低,或从约100至约500范围内,约200至约500,约200至约400,约300至约400或约300至约500。

[0082] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是选择性T-型钙通道拮抗剂。在此上下文中的“选择性”意指与其他类型的钙通道(例如,L-型、N-型、P-型、Q-型和/或R-型钙通道中的任何一种或更多种)相比(例如,与L-型钙通道相比),所述T-型钙通道拮抗剂在拮抗T-型钙通道钙通道方面更有效。选择性可以例如通过比较化合物在抑制T-型钙通道中的 IC_{50} 与其在抑制其他类型钙通道中的 IC_{50} 来确定:如果抑制T-型通道的 IC_{50} 低于抑制其他类型钙通道的 IC_{50} ,该化合物被认为是选择性的。0.1(或更低)的 IC_{50} 比例表示10倍(或更大)的选择性。0.01(或更低)的 IC_{50} 比例表示100倍(或更大)的选择性。0.001(或更低)的 IC_{50} 比例表示1000倍(或更大)的选择性。在一些实施方案中,与其他类型的钙通道(例如,L-型、N-型、P-型、Q-型和/或R-型钙通道中的任何一种或更多种)相比(例如,与L-型钙通道相比),所述T-型钙通道拮抗剂具有对T-型钙通道的10倍或更大,100倍或更大,或1000倍或更大的选择性。

[0083] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是选择性的T-型钙通道抑制剂,其选自以下各项组成的组:苯琥胺、甲琥胺、甲基-苯基-琥珀酰亚胺,依福地平的R异构体、三甲双酮、二甲双酮、米非地尔,TTA-A2、TTA-A8、TTA-P1、TTA-P2、TTA-Q3、TTA-Q6、MK-5395、MK-6526、MK-8998、Z941、Z944、ABT-639、TTL-1177、KYS05044、NC 55-0396二氢氯化物、库尔毒素或其衍生物。

[0084] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是相对于L-型钙通道选择性靶向T-型钙通道的钙通道拮抗剂。

[0085] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是TTA-A2。

[0086] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是维拉帕米。所述治疗可以在不施用维拉帕米的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与维拉帕米联合施用。

[0087] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是乙琥胺。所述治疗可以在不施用乙琥胺的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与乙琥胺联合施用。

[0088] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是唑尼沙胺。所述治疗可以在不施用唑尼沙胺的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与唑尼沙胺联合施用。

[0089] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是二甲双酮。所述治疗可以在不施用二甲双酮的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与二甲双酮联合施用。

[0090] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是丙戊酸盐。所述治疗可以在不施用丙戊酸盐的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与丙戊酸盐联合施用。

[0091] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是托吡酯。所述治疗可以在不施用托吡酯的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与托吡酯联合施用。

[0092] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以不是大麻素(诸如大麻二酚或四氢大麻酚)。所述治疗可以在不施用大麻素(诸如大麻二酚或四氢大麻酚)的情况下实施。在一些实施方案中,所述T-型钙拮抗剂与大麻素(诸如大麻二酚或四氢大麻酚)联合施用。

[0093] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是不充当T-型钙通道的孔阻断剂的分子。所述T-型钙通道拮抗剂可以是例如T-型钙通道的变构抑制剂。

[0094] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响一种或更多种钠通道(诸如具有Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8或Nav1.9 α 亚基,和/或Nav β 1、Nav β 2、Nav β 3、Nav β 4亚基的钠通道)的一种T-型钙通道拮抗剂。与钠通道的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以 K_i 表示)。所述T-型钙通道抑制剂可以是基本上不减少丘脑皮层神经元中的非失活的钠电流(例如,减少失活的钠电流约20%或更少,约10%或更少,约5%或更少,约2%或更少,或约1%或更少)的一种T-型钙通道抑制剂。

[0095] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响一种或更多种钾通道(诸如钙激活的钾通道(BK通道,SK通道,IK通道),内向整流的钾通道(ROMK,GPCR调节的,ATP敏感的),串联孔结构域钾通道((TWIK(TWIK-1,TWIK-2,KCNK7),TREK(TREK-1,TREK-2,TRAAK),TASK(TASK-1,TASK-3,TASK-5),TALK(TASK-2,TALK-1,TALK-2),THIK(THIK-1,THIK-2),TRESK)),或电压门控钾通道(hERG,KvLQT,KvLQT2))的一种T-型钙通道拮抗剂。与钾通道的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以 K_i 表示)。

[0096] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响一种或更多种GABA受体(诸如GABA_A受体,GABA_A- ρ 亚类(GABA_C)受体,或GABA_B受体)的一种T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响GABA_A受体的一种或更多种亚基(诸如 α -亚基(GABRA1,GABRA2,GABRA3,GABRA4,GABRA5,GABRA6), β -亚基(GABRB1,GABRB2,GABRB3), γ -亚基(GABRG1,GABRG2,GABRG3), δ -亚基(GABRD), ϵ -亚基(GABRE), π -亚基(GABRP), θ -亚基(GABRQ),尤其是GABARA5,GABRB3和GABRG5)的一种T-型钙通道拮抗剂。与GABA受体的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以 K_i 或结合亲和力表示)。

[0097] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响一种或更多种大麻素受体(诸如1型大麻素受体(CB1)或2型大麻素受体(CB2))的一种T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响CB1受体的一种T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响CB2受体的一种T-型钙通道拮抗剂。与CB1和/或CB2受体的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以 K_i 或结合亲和力表示)。

[0098] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响GABA的大脑水平(例如,CNS水平)的一种T-型钙通道拮抗剂。与增加GABA的浓度相比,所述T-型钙通道拮抗

剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以 K_i 或结合亲和力表示,与增加GABA浓度的有效剂量 ED_{50} 相比)。

[0099] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响一种或更多种AMPA或海人藻酸谷氨酸受体(诸如包含GluR1,GluR2,GluR3或GluR4的AMPA受体,例如,将两个GluR2单位与两个GluR1,两个GluR3或两个GluR4单位组合和/或包含GluR5,GluR6,GluR7,KA1和/或KA2受体的海人藻酸受体)的一种T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不影响AMPA和/或海人藻酸受体的一种或更多种亚基(诸如上述列出的那些)的一种T-型钙通道拮抗剂。与AMPA或海人藻酸受体的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以 K_i 或结合亲和力表示)。

[0100] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不抑制组蛋白去乙酰化酶的一种T-型钙通道拮抗剂。与组蛋白去乙酰化酶的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以与组蛋白去乙酰化酶的抑制的 IC_{50} 相比的 K_i 或结合亲和力表示)。

[0101] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不抑制GABA转氨酶的一种T-型钙通道拮抗剂。与GABA转氨酶的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以与GABA转氨酶的抑制的 IC_{50} 相比的 K_i 或结合亲和力表示)。

[0102] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不抑制琥珀酸半醛脱氢酶的一种T-型钙通道拮抗剂。与琥珀酸半醛脱氢酶的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以与琥珀酸半醛脱氢酶的抑制的 IC_{50} 相比的 K_i 或结合亲和力表示)。

[0103] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是基本上不抑制碳酸酐酶,或其一种或更多种同工酶的一种T-型钙通道拮抗剂。与碳酸酐酶的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的,例如,具有至少2倍,至少5倍,至少10倍,至少20倍,至少100倍,至少500倍或至少1000倍的选择性(例如,以与碳酸酐酶的抑制的 IC_{50} 相比的 K_i 或结合亲和力表示)。

[0104] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是在施用于动物(例如人)时不引起一种或更多种以下副作用或不良事件的一种T-型钙通道拮抗剂:肝损害,动物肝脏的形态学的变化,动物肝脏的功能的变化,肾脏损害,动物肾脏的形态学的变化,动物肾脏的功能的变化,系统性红斑狼疮,自杀想法,自杀行为,自杀观念作用,自杀风险的增加,抑郁症的出现或恶化,情绪或行为异常的变化,先天缺陷,过敏反应。

[0105] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂可以是在施用于动物时不引起一种或更多种以下副作用或不良事件的一种T-型钙通道拮抗剂:涉及肠胃系统的不良事件,诸如厌食,不明确的胃部不适,恶心和呕吐,腹部绞痛,上腹部和腹部疼痛,体重减轻,腹泻,齿龄增生和舌头肿胀;涉及造血系统的不良事件,诸如白血球减少症,粒细胞缺乏症,全血细胞

减少症,伴有或不伴有骨髓抑制,和嗜酸性粒细胞增多症;涉及神经系统的不良事件,包括神经学反应,感觉反应,或精神错觉或心理偏失,诸如嗜睡,头痛,头晕,欣快,呃逆,易激惹,活动过强,嗜眠,疲劳,共济失调,精神错乱,睡眠障碍,夜惊,无法集中注意力,进攻性(aggressiveness),偏执性精神病,性欲增加,或有明显的自杀意图的抑郁症的增加状态;涉及皮肤系统的不良事件,包括皮肤病学表现,诸如荨麻疹,史蒂文斯-约翰逊综合征,系统性红斑狼疮,瘙痒性红斑皮疹,和多毛症;涉及特殊感官的不良事件,诸如近视;以及涉及泌尿生殖系统的不良事件,诸如阴道出血或镜下血尿。

[0106] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是抗体。制备抗体的各种方法是本领域已知的。参见Antibodies:A Laboratory Manual,CSH Press,Eds.,Harlow,和Lane(1988);Harlow,Antibodies,Cold Spring Harbor Press,NY(1989)。例如,可以通过用分离自患者的全细胞样品免疫合适的哺乳动物宿主来制备抗体。抗体可以通过细胞培养技术产生,包括本文所述的单克隆抗体的生成,或通过将抗体基因转染到合适的细菌或哺乳动物细胞宿主中,为了允许重组抗体的产生。

[0107] 在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。“单克隆抗体”是从基本上均一的抗体的群体中获得的抗体(即,包含该群体的抗体是相同的,除了少量存在的可能天然发生的突变)。

[0108] 在一些实施方案中,本文提供的抗体可通过重组方式产生。在一些实施方案中,所述抗体是“人源化”或人抗体。“人源化”或人抗体也可以产生,并且优选用于治疗环境。通过用相应的人抗体序列置换一种或更多种非人抗体序列来人源化鼠类和其他非人抗体的方法是众所周知的。参见,例如,Jones等人,Nature,1986,321,522-25;Riechmann等人,Nature,1988,332,323-27;Verhoeyen等人,Science,1988,239,1534-36,Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1993,89,4285;和Sims等人,J.Immunol.,1993,151,2296。这些人源化抗体被设计为最小化对于啮齿动物抗人抗体分子的不需要的免疫应答,这限制那些部分在人受体中治疗应用的持续时间和有效性。因此,在本文所述的治疗方法中使用的优选的抗体完全是人的或人源化的具有高亲和力的但在受试者中表现出低抗原性或无抗原性的那些抗体。

[0109] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是寡核苷酸抑制剂。示例性的寡核苷酸抑制剂包括但不限于反义寡核苷酸,RNAi,dsRNA,siRNA和核酶。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是siRNA。如说明书中所用,“反义寡核苷酸”是指通常被化学修饰的单链DNA或RNA的一段,其序列(3'-5')与mRNA分子的有义序列互补。反义分子通过形成RNA/DNA双链体有效抑制基因表达。反义被理解为通过多种机制起作用,包括物理上阻断核糖体沿信使RNA移动的能力,以及加快mRNA在胞质溶胶中降解的速率。

[0110] 为了避免被DNA酶消化,反义寡核苷酸可以被化学修饰。例如,通过用硫部分置换DNA的非桥连的磷酸氧之一来稳定硫代磷酸酯寡脱氧核苷酸以抵抗核酸酶消化。使用具有2-甲氧乙基(MOE)取代的主链的分子也可以实现增加的反义寡核苷酸稳定性,如通常在美国专利No.6,451,991(通过引用并入本文)和美国专利申请公布No.2003/0158143-A1中所述。因此,相对于相同序列的未修饰的寡核苷酸,所述反义寡核苷酸能够被修饰以增强体内稳定性。所述修饰可以是例如(2'-O-2-甲氧乙基)修饰。寡核苷酸可以始终具有硫代磷酸酯主链,核苷酸1-4和18-21的糖部分可具有2'-O-甲氧乙基修饰,其余的核苷酸可以是2'-脱

氧核苷酸。

[0111] 在本领域中应理解,为了是有效的,反义寡核苷酸不需要与其靶序列的互补序列具有100%的同一性。因此,所述反义寡核苷酸可具有与靶序列的互补序列至少约70%同一的序列。在一个实施方案中,所述反义寡核苷酸具有与靶序列的互补序列至少约80%同一的序列。在其他实施方案中,它们具有与靶序列的互补序列至少约90%同一的或至少约95%同一的序列,允许多个碱基的缺口或错配。同一性可以例如通过使用威斯康星大学计算机团队(University of Wisconsin Computer Group)(GCG)软件的BLASTN程序确定。

[0112] 根据本发明的反义寡核苷酸的长度通常为7至100个核苷酸。在一个实施方案中,所述反义寡核苷酸包含从约7至约50个核苷酸,或核苷酸类似物。在另一个实施方案中,所述反义寡核苷酸包含从约7至约35个核苷酸,或核苷酸类似物。在其他实施方案中,所述反义寡核苷酸包含从约12至约35个核苷酸,或核苷酸类似物,和从约15至约25个核苷酸,或核苷酸类似物。

[0113] 根据本发明的寡核苷酸抑制剂可以是靶向感兴趣的基因的siRNA分子,使得该siRNA的序列对应于所述基因的一部分。用于本发明的RNA分子通常包含RNA部分和一些额外的部分,例如脱氧核糖核苷酸部分。

[0114] 本公开进一步考虑特异性靶向编码感兴趣的蛋白质(诸如包含T-型钙通道的蛋白质)的mRNA的核酶寡核苷酸调节剂。核酶是具有酶活性的RNA分子,所述酶活性使核酶能够以核苷酸序列特异性的方式重复剪切其他分离的RNA分子。这样的酶RNA分子实际上可以靶向任何mRNA转录物,并且可以在体外实现有效的切割。Kim等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1987,84,8788;Haseloff等人,Nature,1988,334,585;Cech,JAMA,1988,260,3030;和Jefferies等人,Nucleic Acids Res.,1989,17,1371。

[0115] 通常,核酶包含紧密邻近的两部分:具有与靶mRNA序列互补的序列的mRNA结合部分和起剪切靶mRNA的作用的催化部分。核酶通过凭借核酶的靶mRNA结合部分通过互补碱基配对的首要识别和结合靶mRNA起作用。一旦它与其靶标特异性结合,核酶催化所述靶mRNA的剪切。这种策略性的剪切破坏了靶mRNA指导编码的蛋白质的合成的能力。结合并剪切其mRNA靶标后,所述核酶被释放并可以重复地结合和剪切新的靶mRNA分子。

[0116] 在一些实施方案中,所述选择性T-型钙通道拮抗剂实质上穿过血脑屏障。

[0117] 在一些实施方案中,所述选择性的T-型钙通道拮抗剂没有实质上穿过血脑屏障。

[0118] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是选择性靶向T-型钙通道的钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是如本文所述的小分子。

[0119] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选择性靶向Cav3.1。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选择性靶向Cav3.2。在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂选择性靶向Cav3.3。在本文中,“选择性”意指所述T-型钙通道拮抗剂在拮抗一种类型的T-型钙通道相对于另一种类型的钙通道更有效,例如,在拮抗Cav3.1时比拮抗Cav3.2或Cav3.3或二者更有效;在拮抗Cav3.2时比拮抗Cav3.1或Cav3.3或二者更有效;在拮抗Cav3.3时比拮抗Cav3.1或Cav3.2或二者更有效。选择性可以例如通过比较化合物在抑制一种类型T-型钙通道中的 IC_{50} 与其在抑制其他类型T-型钙通道中 IC_{50} 来确定:如果抑制一种类型T-型通道的 IC_{50} 低于抑制其他类型T-型钙通道的 IC_{50} ,该化合物被认为是选择性的。0.1(或更低)的 IC_{50} 比例表示10倍(或更大)的选择性。0.01(或更低)的 IC_{50} 比例表示100倍

(或更大)的选择性。0.001(或更低)的 IC_{50} 比例表示1000倍(或更大)的选择性。在一些实施方案中,对Cav3.1、Cav3.2或Cav3.3的选择性是10倍或更大,100倍或更大,或1000倍或更大。

[0120] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂相对于钠通道(诸如具有Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8或Nav1.9 α 亚基,和/或Nav β 1、Nav β 2、Nav β 3、Nav β 4亚基的钠通道)选择性地靶向T-型钙通道(例如,Cav3.1、Cav3.2,和/或Cav3.3)。与钠通道的抑制相比,所述T-型钙通道拮抗剂对T-型钙通道是选择性的。选择性可以例如通过比较化合物在抑制一种或更多种类型的T-型钙通道中的 IC_{50} 与其在抑制一种或更多种类型钠通道中的 IC_{50} 来确定:如果抑制T-型钙通道的 IC_{50} 低于抑制钠通道的 IC_{50} ,该化合物被认为是选择性的。0.1(或更低)的 IC_{50} 比例表示10倍(或更大)的选择性。0.01(或更低)的 IC_{50} 比例表示100倍(或更大)的选择性。0.001(或更低)的 IC_{50} 比例表示1000倍(或更大)的选择性。在一些实施方案中,对T-型钙通道的选择性是10倍或更大,100倍或更大,或1000倍或更大。

[0121] 化合物抑制T-型钙通道的有效性可以根据T-型钙通道拮抗剂抑制的T-型钙通道的状态而变化。根据细胞膜电位,T-型钙通道可以以不同的状态出现。在本文所述的方法中有效的T-型钙通道拮抗剂可以包括当所述膜电位在从约-60mV至约-30mV(例如,优选约-40mV)范围内时阻断T-型钙通道的T-型钙通道拮抗剂。膜电位“在约-60至约-30mV范围内”可包括在-70mV至-20mV的范围内,或在-65mV至-25mV的范围内的膜电位,并且还可涵盖诸如约-40mV至约-30mV,约-50mV至约-30mV,约-70mV至约-30mV,约-50mV至约-40mV,约-60mV至约-40mV,约-70mV至约-40mV,约-60mV至约-50mV,约-70mV至约-50mV,以及约-30mV,约-40mV,约-50mV,和约-60mV的膜电位范围。在一些实施方案中,在本文所述的方法中有效的T-型钙通道拮抗剂可包括当所述膜电位在从约-100mV至约-80mV(例如,优选约-90mV)范围内时阻断T-型钙通道的T-型钙通道拮抗剂。膜电位“在约-100至约-80mV范围内”可包括在-110mV至-70mV的范围内,或在-105mV至-75mV的范围内的膜电位,并且还可涵盖诸如约-100mV至约-80mV,约-90mV至约-80mV和约-100mV至约-90mV,以及约-100mV,约-90mV,和约-80mV的膜电位范围。

[0122] 尽管不受任何理论的限制,但相信在本文所述的方法中有效的T-型钙通道拮抗剂可包括与当所述膜电位在从约-100mV至约-80mV(例如,约-90mV)范围内时所述T-型钙通道的阻断相比,当所述膜电位在从约-60mV至约-30mV(例如,约-40mV)范围内时选择性地阻断T-型钙通道的T-型钙通道拮抗剂。

[0123] 当膜电位为约-40mV时,有效的T-型通道抑制剂可以以抑制T-型钙通道的 IC_{50} 来抑制T-型钙通道,其为约10 μ M或更低,例如约1 μ M或更低,约500nM或更低,约100nM或更低,约50nM或更低,约10nM或更低,约5nM或更低,或约1nM或更低。与在膜电位为约-90mV情况下T-型钙通道的抑制相比,有效的T-型钙通道拮抗剂可在膜电位为约-40mV的情况下选择性地抑制T-型钙通道。例如,与在膜电位为约-90mV的情况下的T-型钙通道的抑制相比,在膜电位约-40mV的情况下选择性抑制T-型钙通道的T-型钙通道拮抗剂的 IC_{50} 比例可以为约1:2或更低,例如,约1:5或更低,约1:10或更低,约1:20或更低,约1:50或更低,约1:100或更低,约1:500或更低,约1:1000或更低。在一些实施方案中,与在约-90mV的情况下抑制T-型钙通道相比,在约-40mV的情况下抑制T-型钙通道的选择性为2倍或更大,5倍或更大,10倍或更大,

100倍或更大,或1000倍或更大。

[0124] 当所述膜电位为约-90mV时,有效的T-型通道抑制剂可以抑制T-型钙通道的 IC_{50} 来抑制T-型钙通道,其为约10 μ M或更低,例如约1 μ M或更低,约500nM或更低,约100nM或更低,约50nM或更低,约10nM或更低,约5nM或更低,或约1nM或更低。与在膜电位为约-40mV情况下T-型钙通道的抑制相比,有效的T-型钙通道拮抗剂可在膜电位为约-90mV的情况下选择性地抑制T-型钙通道。例如,与在膜电位为约-40mV的情况下的T-型钙通道的抑制相比,在膜电位约-90mV的情况下选择性抑制T-型钙通道的T-型钙通道拮抗剂的 IC_{50} 比例可以为约1:2或更低,例如,约1:5或更低,约1:10或更低,约1:20或更低,约1:50或更低,约1:100或更低,约1:500或更低,约1:1000或更低。在一些实施方案中,与在约-40mV的情况下抑制T-型钙通道相比,在约-90mV的情况下抑制T-型钙通道的选择性为2倍或更大,5倍或更大,10倍或更大,100倍或更大,或1000倍或更大。

[0125] 所有化合物及其药学上可接受的盐均能够与其他物质(诸如水和溶剂(例如水合物和溶剂化物))一起被发现,或能够被分离。在一些实施方案中,本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐是基本上分离的。“基本上分离的”意指该化合物从形成或检测到该化合物的环境中至少部分或基本上分离的。部分分离可以包括例如富含在本文提供的化合物中的组合物。基本上分离能够包括含有至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约90%,至少约95%,至少约97%或至少约99%的本文提供的化合物或其盐的组合物。分离化合物及其盐的方法是本领域常规的。

[0126] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转变为其盐形式而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的无机或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的可溶性无机盐(alkali)或有机盐;等等。本申请的药学上可接受的盐包括例如从无毒的无机酸或有机酸中形成的母体化合物的常规无毒盐。本申请的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的合适的碱或酸在水中或在有机溶剂中,或在两者的混合物中反应来制备;通常,优选非水介质,如醚,乙酸乙酯,醇(例如,甲醇,乙醇,异丙醇,或丁醇)或乙腈。合适的盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版.,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)。制备盐形式的方法描述于,例如,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection,and Use,Wiley-VCH,2002。

[0127] IV. 组合治疗

[0128] 一种或更多种额外的治疗剂与本文提供的化合物组合用于治疗以改善记忆和/或认知。示例性的额外的治疗剂包括但不限于钙通道拮抗剂(包括L-型和T-型钙通道拮抗剂)。药物组合可能比单独任一种药物更安全或更有效。另外,本发明的化合物可以与治疗,预防,控制,改善,或减少本发明的化合物的副作用或毒性的风险的一种或更多种其他药物组合使用。这样的其他药物可以与本发明的化合物同时或依次通过其通常使用的途径和量施用。因此,本发明的药物组合物包括除T-型钙通道抑制剂外还含有一种或更多种其他活性成分的那些。所述组合可以作为单位剂型组合产品的一部分,或作为试剂盒或治疗方案施用,其中一种或更多种额外的药物以单独的剂型作为治疗方案的一部分施用。

[0129] 在一些实施方案中,可以在不存在用于改善认知和/或记忆的额外的治疗剂的情况下提供用T-型钙通道拮抗剂的治疗。在一些实施方案中,可以用单个T-型钙通道拮抗剂进行治疗。在一些实施方案中,可以在不存在用于治疗疾病或所治疗的病况的额外的治疗剂的情况下提供用T-型钙通道拮抗剂的治疗。

[0130] 钙通道拮抗剂的实例包括但不限于本文所述的T-型钙通道拮抗剂和L-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂选自本文提供的T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂是L-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂是T-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂是选自由以下各项组成的组的T-型钙通道拮抗剂:米非地尔、MK-5395、MK-6526、MK-8998,和Z944。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂是T-型钙通道拮抗剂和L-型钙通道拮抗剂。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂是选自由以下各项组成的组的T-型钙通道拮抗剂或L-型钙通道拮抗剂:ACT-28077、米非地尔,和TTL-1177。在一些实施方案中,所述额外的钙通道拮抗剂是米非地尔。

[0131] 为了治疗阿尔茨海默病,轻度认知缺损,或相关病况,可将所述T-型钙通道抑制剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂(诸如多奈哌齐和雷发斯的明(rivastigmine)),NMDA拮抗剂(诸如美金刚胺),毒蕈碱受体调节剂,AMPA受体调节剂,mGluR3受体调节剂,烟碱 α -7和/或 α 4 β 2受体调节剂,5-HT₆或5-HT₄受体调节剂,磷酸二酯酶(PDE)调节剂, α 2c受体激动剂(anagonist),组蛋白脱乙酰基酶或抗氧化剂治疗组合使用。

[0132] 所述T-型钙通道抑制剂可与可能改变或修改疾病进展病程的治疗组合使用,所述可能改变或修改疾病进展病程的治疗包括 β -淀粉样蛋白调节治疗,诸如BACE1抑制剂, γ -分泌酶调节剂,tau和/或磷酸化-tau调节剂(phosphor-tau modulator),以及调节与神经学病症相关的斑块(plaque)的生物治疗,包括抗体,RNAi,miRNA和细胞治疗。

[0133] 在某些实施方案中(例如,用于认知障碍,和/或以神经变性为特征的病况(如阿尔茨海默病或帕金森病)的治疗),所述T-型钙通道抑制剂可以与以下各项组合使用:多奈哌齐,他克林,雷发斯的明,美金刚胺(**AXURA**®),

AKATINOL®, **NAMENDA**®, **EBIXA**®, **ABIXA**®),安理申,毒扁豆碱,泥古丁,槟榔碱,石杉碱(huperzine) α ,司来吉兰力如太®(利鲁唑),左旋多巴与卡比多巴(**SINEMET**®或**SINEMET CR**®),左旋多巴与苄丝肼(**PROLOPA**®或**MADOPAR**®),恩他卡朋(**COMTAN**®或**TASMAR**®),多巴胺激动剂(诸如普拉克索(**MIRAPEX**®)),罗匹尼罗(ropinerole)(**REQUIP**®),溴隐亭(**PARLODEL**®)和培高利特(**PERMAX**®),金刚烷胺(**SYMMETREL**®),苯扎托品(**COGENTIN**®),苯海索(**ARTANE**®),司来吉兰(deprenyl)(**ELDEPRYL**®)等。

[0134] 在某些实施方案中(例如,用于精神分裂症,双相型障碍等的治疗),神经药物可以是抗精神病药。抗精神病药的实例包括但不限于丁酰苯(例如,氟哌啶醇(**HALDOL**®)和氟哌利多(**DROLEPTAN**®));吩噻嗪(phenothiazine)(例如,氯丙嗪(**THORAZINE**®),氟奋乃静(**PROLIXIN**®),奋乃静(**TRILAFON**®),丙氯拉嗪(**COMPAZINE**®),硫利达嗪(**MELLARIL**®),三氟拉嗪(**STELAZINE**®),美索达嗪,丙嗪,三氟丙嗪(**VESPRIN**®),

左美丙嗪(NOZINAN®)和异丙嗪(PHENERGAN®);噻吨(例如,氯普噻吨(CLOXAN®, TARACTAN®, TRUXAL®),氯哌噻吨(SORDINAL®),三氟噻吨(DEPIXOL®, FLUANXOL®),替沃噻吨(NAVANE®)和珠氯噻醇(CLOPIXOL®, ACUPHASE®);氯氮平(CLOZARIL®);奥氮平(ZYPREXA®);利培酮(RISPERDAL®, RISPERDAL CONSTA®);喹硫平(SEROQUEL®);齐拉西酮(GEODON®);氨磺必利(SOLIAN®);阿塞那平(SAPHRIS®);帕潘立酮(INVEGA®);伊潘立酮(FANAPT®);佐替平(NIPOLEPT®, LOSIZOPILON®, LODOPIN®, SETOUS®);舍吡哌(SERDOLECT®);阿立哌唑(ABILIFY®);多巴胺部分激动剂(BIFEPRUNOX®, NORCLOZAPINE® (ACP-104));拉莫三嗪(LAMICTAL®);美金刚胺(AXURA®, AKATINOL®, NAMENDA®, EBIXA®, ABIXA®);丁苯那嗪(NITOMAN®, XENAZINE®);大麻二酚LY2140023等。

[0135] 在某些实施方案中(例如,用于抑郁症,惊恐性障碍,社交恐怖症,广泛性焦虑障碍(GAD)等的治疗),所述T-型钙通道抑制剂可与抗抑郁药和/或心境稳定剂组合使用。抗抑郁药的实例包括但不限于三环类抗抑郁药(例如,IMIPRAMINE®和变体);选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)(例如,氟西汀(PROZAC®),帕罗西汀(PAXIL®, SEROXAT®),依他普仑(LEXAPRO®, ESIPRAM®),西酞普兰(CELEXA®),舍曲林(ZOLOFT®)和氟伏沙明(LUVOX®));5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRT)(例如,文拉法辛(EFFEXOR®));米那普仑和度洛西汀(CYMBALTA®);去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能抗抑郁药(NASSA)(例如,米氮平(AVANZA®, ZISPIN®, REMERON®)和米安色林);去甲肾上腺素(norepinephrine)(去甲肾上腺素(noradrenaline))再摄取抑制剂(NRI)(例如,瑞波西汀(EDRONAX®));去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(例如,安非他酮(WELLBUTRIN®, ZYBAN®));阿米替林;去甲替林;普罗替林;地昔帕明;曲米帕明;阿莫沙平;安非他酮;安非他酮SR;S-西酞普兰;氯米帕明;多塞平;异卡波胂;文拉法辛(Velafaxine)XR;反苯环丙胺;曲唑酮;奈法唑酮;苯乙胂;拉莫三嗪(Lamotrigine);锂;托吡酯;加巴喷丁;卡马西平;奥卡西平(Oxacarbazepine);丙戊酸钠(Valproate);马普替林;米氮平;溴法罗明;吉哌隆;吗氯贝胺;异烟胂;异丙烟胂等。在某些实施方案中(例如,用于ADD或ADHD的治疗),所述T-型钙通道抑制剂可以与以下各项组合使用:ADHD药物,诸如斯达汀,安非他明,莫达非尼,去氧麻黄碱,甲基苯丙胺,可卡因,槟榔碱,右哌甲酯(Focalin, Focalin XR),右旋苯异丙胺(右旋苯丙胺,右旋苯丙胺长效胶囊(Spansules),右旋苯异丙胺ER,右旋苯异丙胺硫酸盐),哌甲酯(专注达(Concerta), Daytrana, Metadate CD, Metadate ER, Methylin, Methylin ER, 利他林, 利他林-LA, 利他林-SR), 甲磺酸赖氨酸安非他命(二甲磺酸赖右苯丙胺(Vyvanse)), 混合盐类安非他命(阿得拉(Adderall), 阿得拉XR), 阿托莫西汀(阿托西汀(Strattera)), 盐酸可乐定(可乐定(Catapres)), 盐酸胍法辛(Tenex), 槟榔碱, 或匹莫林。

[0136] 在一些实施方案中,所述治疗可以作为单一治疗施用。在一些实施方案中,所述治

疗可以在不存在额外的抗癫痫治疗的情况下施用。所述治疗可以在不存在本部分中所述的任何额外的药剂的情况下施用。例如,所述治疗可以在不存在额外的药剂的情况下施用。

[0137] 可以使用相同的给药方案或不同的给药方案将一种或更多种额外的治疗剂同时或依次施用于患者,这将由所使用的特定组合和处方医师的判断来确定。

[0138] V. 药物组合物

[0139] 本文所述的方法中使用的T-型钙通道抑制剂可以以药物组合物的形式施用。因此,本公开提供T-型钙通道抑制剂和用于要求保护的治疗方法的至少一种药学上可接受的载体,或用于治疗本文所述的病况的药物的制备。这些组合物可以以药学领域已知的方式制备,并且可以通过多种途径施用。施用可以是局部的(包括经皮的,表皮的,眼的和向黏膜施用,所述向黏膜施用包括鼻内的,阴道的和直肠的递送),肺部的(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器;气管内的或鼻内的),口服的或肠胃外的。肠胃外施用包括静脉内的,动脉内的,皮下的,腹膜内的肌内的施用或注射或输注;或颅内的施用,例如,鞘内的或脑室内的施用。肠胃外施用可以是单次丸剂给药的形式,或者可以是例如通过连续的灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂,软膏,洗剂,乳膏,凝胶,滴剂,栓剂,喷雾剂,液体和粉剂。常规药物载体,水性的、粉末或油性基质,增稠剂等可以是必需的或合意的。

[0140] 本申请提供含有作为活性成分的T-型钙通道抑制剂(其可以以药学上可接受的盐的形式)的药物组合物,所述T-型钙通道抑制剂与一种或更多种药学上可接受的载体(赋形剂)组合。在一些实施方案中,所述组合物适合于局部施用。在制备本发明的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或以例如胶囊,小药囊,纸或其他容器的形式封装在这样的载体中。当所述赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体,半固体或液体材料,它们充当用于活性成分的媒介物,载体或介质。因此,所述组合物可以是以片剂,丸剂,粉剂,锭剂,小袋,扁囊剂,酏剂,悬浮液,乳剂,溶液,糖浆,气雾剂(作为固体或在液体介质中),软膏(含有例如高达10%重量的活性化合物),软的和硬的明胶胶囊,栓剂,无菌注射液和无菌包装粉末的形式。

[0141] 在制备制剂时,在与其他成分组合之前可以将T-型钙通道抑制剂研磨以提供合适的颗粒大小。如果活性化合物基本上不溶,则可以将其研磨成小于200目的颗粒大小。如果活性化合物基本上是水溶性的,颗粒大小可以通过研磨来调整以在制剂中提供基本上均匀的分布,例如约40目。

[0142] 本发明的化合物可以使用已知的研磨程序研磨,诸如湿磨以获得适合于片剂形成和其他制剂类型的颗粒大小。可以通过本领域已知的工艺来制备本发明的化合物的精细分离的(纳米颗粒)制剂。

[0143] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖,右旋糖,蔗糖,山梨醇,甘露醇,淀粉,阿拉伯胶,磷酸钙,藻酸盐,西黄蓍胶,明胶,硅酸钙,微晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素,水,糖浆和甲基纤维素。此外所述制剂可以包括:润滑剂,诸如滑石,硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化和悬浮剂;防腐剂,诸如甲基-和丙基羟基-苯甲酸盐;甜味剂;和调味剂。

[0144] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含硅化微晶纤维素(SMCC)和本文所述的至少一种化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化微晶纤维素包含约98%的微晶纤维素和约2%的二氧化硅wt/wt。

[0145] 在一些实施方案中,使用湿法制粒工艺产生所述组合物。在一些实施方案中,使用干法制粒工艺产生所述组合物。

[0146] 所述组合物可被配制成单位剂型,每个剂量含有从约5至约1,000mg (1g),更通常从约100mg至约500mg的活性成分。在一些实施方案中,每个剂量含有约10mg的活性成分。在一些实施方案中,每个剂量含有约50mg的活性成分。在一些实施方案中,每个剂量含有约25mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单一剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算产生所需的治疗效果的预定量的活性物质,与合适的药物赋形剂缔合。

[0147] 用于配制药物组合物的组分是高纯度的,并且基本上不含潜在有害的污染物(例如,至少国家食品级,通常至少分析级,并且更通常至少药物级)。特别是对于人类消耗而言,所述组合物优选在如美国食品和药物管理局的适用法规中定义的良好生产规范标准下制备或配制。例如,合适的制剂可以是无菌的和/或基本上等渗的和/或完全符合美国食品和药物管理局的所有良好生产规范。

[0148] 活性化合物可以在宽的剂量范围内有效,并且通常以治疗有效量施用。但是,应该理解,实际施用的化合物的量通常由医师根据相关情况确定,所述相关情况包括要治疗的病况,选择施用的途径,施用的实际化合物,年龄,体重,以及个体患者的响应,患者症状的严重程度等。

[0149] 本发明的化合物的治疗剂量可以根据例如用于进行治疗的特定用途,化合物的施用方式,患者的健康和病况,以及处方医师的判断而变化。在药物组合物中本发明的化合物的比例或浓度可以根据许多因素而变化,所述因素包括剂量,化学特性(例如,疏水性),以及施用途径。例如,本发明的化合物可以在生理缓冲水溶液中提供,所述生理缓冲水溶液含有约0.1至约10%w/v的用于肠胃外施用的化合物。一些典型的剂量范围为每天从约1 μ g/kg体重至约1g/kg体重。在一些实施方案中,所述剂量范围为每天从约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。所述剂量可能取决于这样的变量:疾病的严重程度,特定患者的总体健康状况,所选化合物的相对生物学功效,赋形剂的配方,及其施用途径。有效剂量可以从源自体外或动物模型试验系统的剂量响应曲线推断出来。对人的有效剂量可以是,例如,约1mg、2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg。所述剂量例如一天一次,一天两次,一天三次或一天四次施用。

[0150] 在一些实施方案中,当所述T-型钙通道拮抗剂是米非地尔,并且米非地尔可以以例如约0.1mg、0.3mg、1mg、3mg、5mg、10mg、15mg、30mg的剂量施用。所述剂量可以例如一天一次,一天两次,一天三次或一天四次施用。

[0151] 在一些实施方案中,当所述T-型钙通道拮抗剂是MK-5395,并且MK-5395可以以例如约0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量施用。所述剂量可以例如一天一次,一天两次,一天三次或一天四次施用。

[0152] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是MK-6526,并且MK-6526可以以例如约0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量施用。所述剂量可以例如一天一次,一天两次,一天三次或一天四次施用。

[0153] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是MK-8998,并且MK-8998可以以例如约0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量施用。所述剂量可以例如一天一次,一天两次,一天三次或一天四次施用。

[0154] 在一些实施方案中,所述T-型钙通道拮抗剂是Z944,并且Z944可以以例如约0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg的剂量施用。所述剂量可以例如一天一次,一天两次,一天三次或一天四次施用。

[0155] 为了制备诸如片剂的固体组合物,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明的化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀的时,所述活性成分通常均匀地分散在整个组合物中,从而可以容易地将组合物细分为同等有效的单位剂型,诸如片剂,丸剂和胶囊。然后将该固体预制剂细分为上述类型的单位剂型,其含有从例如约0.1至约1000mg的本发明的活性成分。

[0156] 可以掺入本发明的化合物和组合物用于口服施用或通过注射的液体形式包括水溶液,适当调味的糖浆,水性或油性悬浮液,以及具有食用油(诸如棉籽油,芝麻油,椰子油,或花生油)的调味的乳剂,以及酞剂和类似的药物载体。

[0157] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的溶液和悬浮液,水性或有机溶剂,或其混合物,以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口服或鼻呼吸途径施用用于局部或全身作用。组合物可通过使用惰性气体雾化。雾化的溶液可以从雾化装置直接呼吸,或者所述雾化装置可连接到面罩,帐篷(tent),或间歇性正压呼吸机上。溶液,悬浮液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0158] 局部制剂可含有一种或更多种载体。在一些实施方案中,软膏可含有水和一种或更多种疏水性载体,所述疏水性载体选自例如液体石蜡,聚氧乙烯烷基醚,丙二醇,白凡士林等。乳膏的载体组合物可以基于水与甘油和一种或更多种其他组分(诸如单硬脂酸甘油酯,PEG-单硬脂酸甘油酯和十六烷基硬脂醇(cetylstearyl alcohol))组合。凝胶可以使用异丙醇和水,适当地与其他组分(诸如甘油,羟乙基纤维素等)组合配制。在一些实施方案中,局部制剂含有至少约0.1wt%,至少约0.25wt%,至少约0.5wt%,至少约1wt%,至少约2wt%或至少约5wt%的本发明的化合物。

[0159] 施用于患者的化合物或组合物的量将根据正在施用的物质,施用的目的(诸如预防或治疗),患者的状态,施用方式等变化。在治疗应用中,组合物可以向已患有疾病的患者施用足以消除或至少部分减轻疾病症状及其并发症的量。有效的剂量将取决于所治疗的疾病病况以及主治医生根据诸如疾病的严重程度,患者的年龄,体重和一般病况等因素的判断。

[0160] 施用于患者的组合物可以以上述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规的灭菌技术灭菌,或者可以无菌过滤。水溶液可以包装用于原样使用,或可以是冻干的,冻干的制剂在施用前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常为3和11之间,更优选从5至9,且最优选从7至8。应当理解,使用某些前述赋形剂,载体或稳定剂将导致药物盐的形成。

[0161] 本文所述的方法中使用的T-型钙通道拮抗剂的治疗剂量可以根据例如用于进行治疗的特定用途,化合物的施用方式,患者的健康和病况,以及处方医师的判断而变化。在药物组合物中本发明的化合物的比例或浓度可以根据许多因素而变化,所述因素包括剂

量,化学特性(例如,疏水性),以及施用途径。例如,所述T-型钙通道拮抗剂可以在生理缓冲水溶液中提供,所述生理缓冲水溶液含有约0.1至约10%w/v的用于肠胃外施用的化合物。一些典型的剂量范围为每天从约1 μ g/kg体重至约1g/kg体重。在一些实施方案中,所述剂量范围为每天从约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。所述剂量可能取决于这样的变量;如疾病或病症进展的类型和程度,特定患者的总体健康状况,所选化合物的相对生物学功效,赋形剂的配方,及其施用途径。有效剂量可以从源自体外或体内模型试验系统的剂量响应曲线推断出来。

实施例

[0162] 在以下实施例中进一步描述本发明,所述实施例不限制权利要求中限定的本发明的范围。

[0163] 实施例1.T-型钙通道抑制剂(MK-8998)对认知缺陷小鼠中LTP缺陷的影响

[0164] 对于所有行为和电生理学实验,将雌性Ube3am⁻/p+KO小鼠(即AS小鼠)与野生型雄性杂交,以在F1杂种129S2-C57BL/6背景下产生杂合AS小鼠和同窝对照。AS小鼠具有认知缺陷,包括长时程增强作用(LTP)缺陷。

[0165] LTP方案

[0166] 对照小鼠(“wt”)用媒介物处理,而AS小鼠用媒介物或MK-8998(“CX”)处理,以30mg/kg或60mg/kg剂量早晨和下午每天两次口服给药。在试验之前进行给药一周,然后在5周时间内对所述动物进行行为试验。

[0167] 行为试验后,动物仍在处理直到在最后一次施药后一小时将其处死。动物被处死后,使用振动切片机制备矢状切片(400 μ m),并将其浸入冰冷的人工CSF(ACSF)中,并将海马解剖出来。开始实验之前,这些矢状海马切片维持在室温下至少1.5小时以恢复。然后将其置于浸没式记录室中,并在31 $^{\circ}$ C下用ACSF以2ml/min的速度连续灌注,用95%O₂和5%CO₂平衡。ACSF含有以下物质(以mM为单位):120NaCl,3.5KCl,2.5CaCl₂,1.3MgSO₄,1.25NaH₂PO₄,26NaHCO₃,和10D-葡萄糖。在带有铂/铱(Pt/Ir)电极(FHC)的CA1放射层中进行视野EPSP(field EPSP,fEPSP)的细胞外记录。使用双极Pt/Ir(FHC)以刺激谢弗(Schaffer)-侧支/连合(commisural)传入,刺激持续100 μ s。LTP是使用10 θ 波脉冲(Theta burst)方案(在100Hz下,10串4次刺激,间隔200ms)诱发的,以最大fEPSP的三分之二进行。每分钟记录一次fEPSP大小。增强作用是在基线持续时间内平均fEPSP斜率的标准化增加来衡量的。仅包括稳定的记录,并且该判断与基因型无关。在记录的最后10分钟内确定最终LTP。

[0168] LTP结果和结论

[0169] 行为试验后,动物仍在处理直到将该动物被处死以确定海马切片中的突触可塑性。将小鼠分为两组用于LTP测量。在这些实验之间更换电极。这种设计减少了实验变化性,但不允许药物之间的交叉比较。

[0170] LTP是使用10 θ 波脉冲方案(在100Hz下,10串4次刺激,间隔200ms)诱发的,以最大fEPSP的三分之二进行。在记录的最后10分钟内确定最终LTP。我们在两组实验中均观察到基因型的显著影响($F_{3,103}=6.6,P<0.001$;重复测量ANOVA)。

[0171] 与该组中的野生型动物相比,AS小鼠也显示出显著差异($F_{3,102}=5.0,P<0.01$;重复测量ANOVA)(图1)。此后Bonferroni多重比较分析显示,两种剂量的CX-8998处理后均显

著改善 (AS媒介物对比CX-8998 30mg/kg;P=0.01) (AS媒介物对比CX-8998 60mg/kg;P=0.02), 并且MK-8998处理的AS小鼠与对照 (“wt”) 小鼠没有区别。

[0172] CX-8998显示LTP的显著改善。两种剂量 (30和60mg/kg) 都观察到这一点, 且用CX-8998处理的AS小鼠与野生型小鼠没有区别。

[0173] 实验结果示于图1。该图显示, 与对照小鼠相比, 用媒介物处理的AS小鼠具有LTP缺陷, 但以30mg/kg或60mg/kg的MK-8998 (“CX”) 的施用完全拯救了AS小鼠的LTP缺陷。

[0174] 实施例2. 患有轻度认知障碍的患者的治疗

[0175] 患者具有轻度认知障碍, 所述轻度认知障碍的特征在于认知障碍的发作和发展超出了基于个体的年龄和教育预期的那些, 但其不足够明显以至于不妨碍其日常活动。使用一个或多个试验评估患者, 诸如阿尔茨海默氏病 (AD) 合作研究临床医生对MCI的总体印象变化 (ADCS CGIC-MCI), 诸如纽约大学 (NYU) 段落延迟回忆试验, 修改的AD评估量表认知分量表 (ADAS-cog), 和/或患者总体评估 (PGA)。

[0176] 单独或与其他治疗组合地施用于患者治疗有效量的本文提供的T-型钙通道拮抗剂 (例如, 米非地尔, 依福地平, MK-8998等)。在足够剂量的T-型钙通道拮抗剂已施用一段时间后 (例如, 在一个剂量后或一系列剂量后, 例如, 1-2周的期间内), 患者的认知功能被再次评估。患者在神经心理学评估中显示出在表现方面的改善。

[0177] 其他实施方案

[0178] 应当理解, 尽管已经结合发明详述描述了本发明, 但前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围, 本发明的范围由所附权利要求的范围限定。已经描述了本发明的多个实施方案。然而, 应当理解, 可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种修改。因此, 其他方面, 优点, 实施方案和修改都在以下权利要求的范围内。应当进一步理解, 为清楚起见, 在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反, 为简洁起见, 在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独地或以任何合适的亚组合提供。

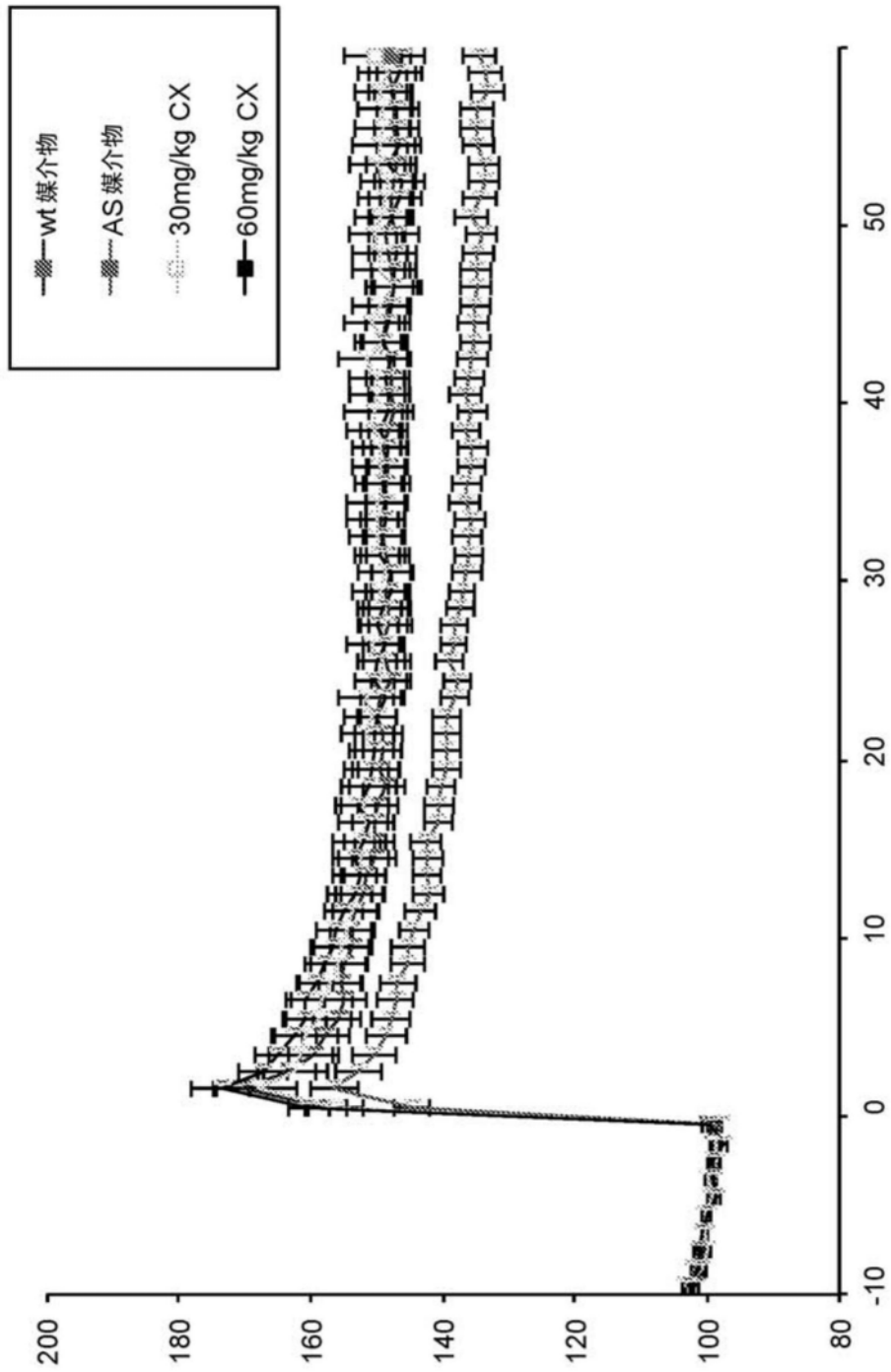


图1