(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109310700 A
(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780034722.0

(22)申请日 2017.04.03

(30)优先权数据
62/317,983 2016.04.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.12.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/025788 2017.04.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/176652 EN 2017.10.12

(71)申请人 希诺皮亚生物科学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 阿拉什·伯德巴尔

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 贺淑东

(51)Int.Cl.
A61K 31/5513(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)

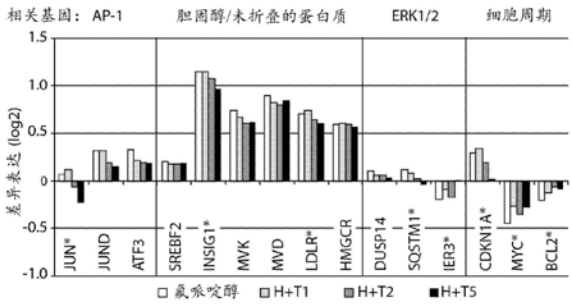
权利要求书2页 说明书49页 附图4页

(54)发明名称

使用曲匹地尔治疗锥体外系综合征

(57)摘要

本文公开了通过施用治疗有效量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或其药学上可接受的盐来预防或治疗锥体外系综合征，例如运动障碍、肌张力障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森症的方法、药物组合或试剂盒。



CN 109310700 A

1.一种在有需要的受试者中治疗锥体外系综合征的方法，包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐。

2.一种在有需要的受试者中预防锥体外系综合征的方法，包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐。

3.如权利要求1或2所述的方法，其中所述锥体外系综合征包括运动障碍、肌张力障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森症。

4.如权利要求3所述的方法，其中所述运动障碍是迟发性运动障碍(TD)。

5.如权利要求3所述的方法，其中所述运动障碍是左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。

6.如权利要求3所述的方法，其中所述运动障碍是双相运动障碍或峰值剂量运动障碍。

7.如权利要求3所述的方法，其中所述肌张力障碍是全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍或急性肌张力障碍。

8.如权利要求3所述的方法，其中所述静坐不能是急性静坐不能、慢性静坐不能、假性静坐不能，或者戒断性或“反弹性”静坐不能。

9.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中曲匹地尔是N,N-二乙基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺。

10.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中所述衍生物包括AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。

11.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中所述代谢物包括脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2。

12.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中所述药学上可接受的盐包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸、丙二酸或酒石酸形成的盐。

13.如权利要求1或2所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐经口服施用。

14.如权利要求1或2所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐经静脉内或皮下施用。

15.如权利要求1或2所述的方法，进一步包括施用额外的治疗剂。

16.如权利要求15所述的方法，其中所述额外的治疗剂包括氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪或苯海拉明。

17.如权利要求15所述的方法，其中所述额外的治疗剂经口服施用。

18.如权利要求15所述的方法，其中所述额外的治疗剂想静脉内或皮下施用。

19.如权利要求15所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂同时施用。

20.如权利要求15所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂依次施用。

21.如权利要求20所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之前施用。

22.如权利要求20所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之后施用。

23.如权利要求1所述的方法，其中所述受试者被诊断出患有锥体外系综合征。

24.如权利要求1或2所述的方法，其中所述受试者表现出至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。

25.如权利要求24所述的方法，其中所述至少一种标志物选自FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。

26.如权利要求24所述的方法，其中所述至少一种标志物上调。

27.如权利要求26所述的方法，其中所述至少一种上调的标志物选自FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC和ERK。

28.如权利要求24所述的方法，其中所述至少一种标志物下调。

29.如权利要求28所述的方法，其中所述至少一种标志物选自MYC和BCL2。

30.如权利要求24所述的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐调节所述至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。

31.如权利要求2所述的方法，其中所述受试者未被诊断出患有锥体外系综合征。

32.如权利要求1或2所述的方法，其中所述受试者是人。

使用曲匹地尔治疗锥体外系综合征

交叉引用

[0001] 本申请要求于2016年4月4日提交的美国临时申请62/317,983的权益，该美国临时申请通过引用并入本文。

关于联邦资助研究的声明

[0002] 本发明是根据美国国立卫生研究院的合同R43GM121117在美国政府的支持下完成的。

发明内容

[0003] 在某些实施方案中，本文公开了用于治疗锥体外系综合征的方法、药物组合、剂型和试剂盒。在某些情况下，该治疗包括使用治疗有效量的曲匹地尔(Trapidil)。在其他情况下，该治疗包括使用治疗有效量的曲匹地尔衍生物、代谢物、前药、类似物或其药学上可接受的盐。

[0004] 在某些实施方案中，本文公开了在有需要的受试者中治疗锥体外系综合征的方法，其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐。在某些情况下，向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述锥体外系综合征包括运动障碍、肌张力障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森症。在一些实施方案中，该运动障碍是迟发性运动障碍(TD)。在一些实施方案中，该运动障碍是左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。在一些实施方案中，该运动障碍是双相运动障碍或峰值剂量运动障碍。在一些实施方案中，该肌张力障碍是全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍或急性肌张力障碍。在一些实施方案中，该静坐不能是急性静坐不能、慢性静坐不能、假性静坐不能，或者戒断性或“反弹性”静坐不能。在一些实施方案中，曲匹地尔是N,N-二乙基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺。在一些实施方案中，所述衍生物包括AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。在一些实施方案中，所述代谢物包括脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇(piperidinole)或哌啶酮、TP1或TP2。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸(ocalic acid)、丙二酸或酒石酸形成的盐。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经口服施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，所述方法进一步包括施用额外的治疗剂。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂包括氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥

氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪(dutetrabenazine)或苯海拉明。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经口服施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂同时施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂依次施用。在一些实施方案中，曲匹地尔，其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之前施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之后施用。在一些实施方案中，所述受试者被诊断出患有锥体外系综合征。在一些实施方案中，所述受试者表现出至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。在一些实施方案中，所述至少一种标志物选自FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。在一些实施方案中，所述至少一种标志物上调。在一些实施方案中，所述至少一种上调的标志物选自FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC和ERK。在一些实施方案中，所述至少一种标志物下调。在一些实施方案中，所述至少一种标志物选自MYC和BCL2。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐调节所述至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。在一些实施方案中，所述受试者未被诊断出患有锥体外系综合征。在一些实施方案中，所述受试者是人。

[0005] 在某些实施方案中，本文公开了在有需要的受试者中预防锥体外系综合征的方法，其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐。在某些情况下，向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述锥体外系综合征包括运动障碍、肌张力障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森症。在一些实施方案中，该运动障碍是迟发性运动障碍(TD)。在一些实施方案中，该运动障碍是左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。在一些实施方案中，该运动障碍是双相运动障碍或峰值剂量运动障碍。在一些实施方案中，该肌张力障碍是全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍或急性肌张力障碍。在一些实施方案中，该静坐不能是急性静坐不能、慢性静坐不能、假性静坐不能，或者戒断性或“反弹性”静坐不能。在一些实施方案中，曲匹地尔是N,N-二乙基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺。在一些实施方案中，所述衍生物包括AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。在一些实施方案中，所述代谢物包括脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸、丙二酸或酒石酸形成的盐。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经口服施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，所述方法还包括施用额外的治疗剂。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂包括氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、

普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪或苯海拉明。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经口服施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂同时施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂依次施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之前施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之后施用。在一些实施方案中，所述受试者被诊断出患有锥体外系综合征。在一些实施方案中，所述受试者表现出至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。在一些实施方案中，所述至少一种标志物选自FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。在一些实施方案中，所述至少一种标志物上调。在一些实施方案中，所述至少一种上调的标志物选自FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC和ERK。在一些实施方案中，所述至少一种标志物下调。在一些实施方案中，所述至少一种标志物选自MYC和BCL2。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐调节所述至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。在一些实施方案中，所述受试者未被诊断出患有锥体外系综合征。在一些实施方案中，所述受试者是人。

[0006] 在某些实施方案中，本文公开了一种药物组合，其包含治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐；和额外的治疗剂。在一些实施方案中，曲匹地尔是N,N-二乙基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺。在一些实施方案中，所述衍生物包括AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。在一些实施方案中，所述代谢物包括脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4'-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4'-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸、丙二酸或酒石酸形成的盐。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂包括氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪或苯海拉明。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经口服施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经口服施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂同时施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂依次施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之前施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、

代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之后施用。

[0007] 在某些实施方案中，本文公开了一种用于治疗有需要的受试者的锥体外系综合征的剂量组合，该治疗包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐；以及额外的治疗剂；其中所述治疗量治疗有需要的受试者的锥体外系综合征。在一些实施方案中，该锥体外系综合征包括运动障碍、肌张力障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森症。在一些实施方案中，该运动障碍是迟发性运动障碍(TD)。在一些实施方案中，该运动障碍是左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。在一些实施方案中，该运动障碍是双相运动障碍或峰值剂量运动障碍。在一些实施方案中，该肌张力障碍是全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍或急性肌张力障碍。在一些实施方案中，该静坐不能是急性静坐不能、慢性静坐不能、假性静坐不能，或者戒断性或“反弹性”静坐不能。在一些实施方案中，曲匹地尔是N,N-二乙基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺。在一些实施方案中，所述衍生物包括AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。在一些实施方案中，所述代谢物包括脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸、丙二酸或酒石酸形成的盐。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂包括氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪或苯海拉明。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经口服施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经口服施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经静脉内或皮下施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂同时施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂依次施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之前施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在施用所述额外的治疗剂之后施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂以统一剂型施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂以单独剂型施用。在一些实施方案中，所述受试者被诊断出患有锥体外系综合征。在一些实施方案中，所述受试者表现出至少一种与锥体外系综合征相关的标志物。在一些实施方案中，所述受试者是人。

[0008] 在某些实施方案中，本文公开了一种试剂盒，其包含治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐；以及额外的治疗剂。

附图说明

[0009] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图，将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解，在这些附图中：

[0010] 图1显示曲匹地尔改善或逆转与氟哌啶醇——一种有效的第一代抗精神病药——诱发的锥体外系综合征相关的关键基因的表达变化的能力。*表示曲匹地尔诱发的变化在FDR<0.05时显著。

[0011] 图2显示曲匹地尔改善或逆转与利培酮——一种第二代抗精神病药——诱发的锥体外系综合征相关的关键基因的表达变化的能力。*表示曲匹地尔诱发的变化在FDR<0.05时显著。

[0012] 图3显示对于多种化合物的体外给药，由基因表达变化计算出的锥体外系综合征倾向性评分。曲匹地尔剂量依赖性地降低了与由第一代和第二代抗精神病药(氟哌啶醇和利培酮)诱发的锥体外系综合征相关的基因表达模式。

[0013] 图4显示在左旋多巴给药期间，在左旋多巴诱发的运动障碍模型中，化合物体外给药诱发的基因表达变化与大鼠纹状体中观察到的基因表达变化的相似性。曲匹地尔剂量依赖性地改变了多巴胺的基因表达模式，使其远离观察到的运动障碍的转录物组特征。

[0014] 图5举例说明了用于评价曲匹地尔在治疗和/或预防氟哌啶醇诱发的运动障碍中的功效的研究设计。

具体实施方式

[0015] 施用药物以用于治疗病理和缓解症状。药物不良反应(ADR)是药物的副作用。在某些情况下，ADR分为六种类型：1)剂量相关的，2)非剂量相关的，3)剂量相关和时间相关的，4)时间相关的，5)停药，和6)治疗失败。在某些情况下，ADR会造成临床和经济负担。根据美国食品药品监督管理局(FDA)的不良事件报告系统，美国每年有100000人死于ADR。例如，ADR约占入院数的6.5％。此外，ADR和药物安全性问题约占2期和3期临床试验失败的28％。在某些情况下，ADR还导致药物召回，例如Merck and Co.召回Vioxx，和Bayer A.G.召回Lipobay。ADR的其他管理包括，例如，剂量方案的改变或其效果的具体处理。

[0016] 锥体外系综合征、病症、症状或副作用是一组特定的ADR，这些ADR是药物诱发的运动障碍。根据所用药物的不同，锥体外系综合征影响到服用药物的患者的可达约30-40％。在某些情况下，锥体外系综合征进一步影响患者的生活质量，导致治疗非依从性，并且在极少数情况下导致死亡。

[0017] 在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与ERK途径(也称为MAPK途径或Ras-Raf-MEK-ERK途径)活性的增加相关联。例如，分析显示，受JUN、FOS、UBC、SREBF1、CEBPB和/或MYC蛋白调节或与之相互作用的基因的表达增加。在某些情况下，这些蛋白质被ERK信号传导蛋白直接上调。此外，通过计算分析检测炎症标志物，如IL-6、IL-12和TNF-α。此外，在左旋多巴诱发的运动障碍和迟发性运动障碍中观察到ERK活性和炎症的增加。例如，由ERK/MAPK调节的FOS和FOS相关蛋白(FRA)的上调与左旋多巴诱发的运动障碍有关(Thanvi等人，“Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features,pathogenesis,prevention and treatment,”Postgrad Med J.83

(980):384-388(2007))。

[0018] 在某些情况下,计算分析中显示曲匹地尔调节JUN、UBC和/或ERK信号传导蛋白的表达(例如,基因表达)。在某些情况下,曲匹地尔也与同炎症标志物如TNF-α、IL-1a和/或IL-1b相互作用的基因的表达减少相关,其中IL-1b已显示与左旋多巴诱发的运动障碍有关。

[0019] 在某些实施方案中,本文公开了在有需要的受试者中治疗ADR的方法。在某些情况下,该ADR是锥体外系综合征。在某些情况下,本文公开了在有需要的受试者中治疗锥体外系综合征的方法,其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐。

[0020] 在某些实施方案中,本文公开了在有需要的受试者中预防锥体外系综合征的方法,其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐。

[0021] 在某些实施方案中,本文公开了一种药物组合,其包含治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐;和额外的治疗剂。

[0022] 在某些实施方案中,本文公开了用于在有需要的受试者中治疗锥体外系综合征的剂量组合,该治疗包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐;和额外的治疗剂;其中所述治疗量治疗有需要的受试者的锥体外系综合征。

[0023] 在某些实施方案中,本文公开了一种试剂盒,其包含治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐;和额外的治疗剂。

定义

[0024] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与所请求保护的主题所属领域的技术人员通常理解的含义相同。应当理解,上述的一般描述和以下的详细描述仅是示例性和解释性的,并非限制请求保护的任何主题。

[0025] 在本申请中,除非另有特别说明,否则单数的使用包括复数。必须指出的是,如说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指称,除非上下文另有明确说明。在本申请中,除非另有说明,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,“包括”一词以及其他形式(例如“包含”和“含有”)的使用不是限制性的。

[0026] 如本文所用,范围和量可表示为“约”某个特定值或范围。约还包括确切的量。因此,“约5μL”意指“约5μL”和“5μL”。通常,“约”一词包括预计在实验误差范围内的量。

[0027] 本文使用的章节标题仅旨在组织,不应解释为限制所描述的主题。

[0028] 如本文所用,“药物”、“药”、“小分子药物”、“生物药物”、“生物药”和“治疗剂”可互换使用,是指为了治疗目的施用于患者的外源性化合物,其具有或没有药物不良反应(ADR)。这些化合物由患者通过医学专业人员的处方或作为非处方药获得。

[0029] 如本文所用,“药物不良反应”、“ADR”、“药物不良事件”、“不良事件”和“副作用”可互换使用,是指药物的非预期和有害后果。在某些情况下,ADR是一种疾病、症状、体征或诊断。例如,恶心是一种ADR。在某些情况下,ADR是一组密切相关的疾病、症状、体征或诊断。例如,恶心和呕吐的组合是一种ADR。

[0030] 如本文所用,“衍生物”是指从本文公开的化合物衍生或获得的化合物。在某些情

况下，衍生物提高其溶解度、吸收、生物半衰期等，或降低分子的毒性、消除或减弱分子的任何不良副作用，等等。

[0031] 在某些情况下，本文描述的化合物的衍生物包括同位素标记的(例如，用放射性同位素标记的)或通过其他方式标记的化合物，包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。本文所述的化合物包括同位素标记的化合物，它们与本文提供的各种通式和结构所述的化合物相同，但是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子代替。引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素，例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl。在某些情况下，本文所述的同位素标记的化合物，例如引入诸如^{3}H和^{14}C等放射性同位素的化合物，可用于药物和/或底物组织分布测定。

[0032] 在一些实施方案中，本文描述的化合物的衍生物是该化合物的氘化形式。在某些情况下，该化合物的氘化形式包含至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个氘取代。在某些情况下，用同位素如氘取代提供了由更大的代谢稳定性导致的某些治疗优势，例如，体内半衰期延长或剂量需求减少。

[0033] 在某些情况下，本文描述的化合物的衍生物包括AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。

[0034] 如本文所用，本文公开的化合物的“代谢物”是指在该化合物代谢时形成的该化合物的中间体和产物。在其他实施方案中，本文所述的化合物在向需要产生代谢物的生物体施用时代谢，然后该代谢物用于产生所需的效果，包括所需的治疗效果。在某些情况下，本文公开的化合物的代谢物是活性代谢物。术语“活性代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所用，术语“代谢的”是指生物体改变特定物质的过程(包括但不限于水解反应和酶催化的反应)的总和。因此，在某些情况下，酶对化合物产生特定的结构改变。

[0035] 在一些实施方案中，本文所述化合物的有机基团(例如烷基、芳环)上的位点易发生各种代谢反应。在有机基团上引入适当的取代基将减少、最小化或消除这种代谢途径。在具体的实施方案中，仅举例来说，降低或消除芳环对代谢反应的易感性的适当取代基是卤素、氘、烷基、卤代烷基或氘代烷基。

[0036] 在某些情况下，本文公开的示例性代谢物包括但不限于脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4’-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-]a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2。

[0037] 在一些实施方案中，本文公开的化合物的代谢物任选地通过将化合物施用于宿主并分析来自该宿主的组织样品，或通过将化合物与肝细胞在体外孵育并分析所得到的化合物来鉴别。

[0038] 如本文所用，本文公开的化合物的“前药”是指在体内转化为本文公开的化合物的药剂。前药通常是有用的，因为在某些情况下，它们比母体药物更容易施用。在某些情况下，前药通过口服给药是生物可利用的，而母体药物则不是。在某些情况下，前药在药物组合物中有比母体药物更高的溶解度。在某些实施方案中，在体内施用后，前药被化学转化为该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中，前药通过一个或多个步骤或过程

酶促代谢为该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。为了产生前药，修饰药学活性化合物，使活性化合物在体内给药后再生。在某些情况下，前药被设计成改变药物的代谢稳定性或转运特性，以掩盖副作用或毒性，改善药物的味道，或改变药物的其他特征或性质。在某些情况下，前药被设计为可逆的药物衍生物，用作修饰剂，以增强药物向位点特异性组织的转运。凭借体内药效学过程和药物代谢的知识，本领域技术人员一旦知道药学活性化合物，就可以设计出该化合物的前药。(参见，例如，Nogrady(1985)Medicinal Chemistry A Biochemical Approach,Oxford University Press,New York,第388-392页;Silverman(1992),The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,Academic Press,Inc.,San Diego,第352-401页;Saulnier等人(1994),Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,Vol.4,p.1985)。

[0039] 如本文所用，“类似物”是指在结构上和功能上类似于本文公开的化合物或模拟其效果的化合物。在某些情况下，类似物模拟本文公开的化合物的生物效应。在其他情况下，类似物模拟本文公开的化合物的物理效应。

[0040] 如本文所用，“药学上可接受的盐”是指本文公开的化合物的盐，该盐对所治疗的受试者的总体健康没有持久的有害影响，或不消除该化合物的生物活性或性质，并且相对无毒。在一些实施方案中，“药学上可接受的盐”包括与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸或碱性或酸性氨基酸形成的盐。无机碱的盐包括，例如，碱金属盐，如钠盐或钾盐;碱土金属盐，如钙盐、镁盐或铝盐;和氨盐。有机碱的盐包括，例如，三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺的盐。无机酸的盐包括例如盐酸、氢硼酸、硝酸、硫酸和磷酸的盐。有机酸的盐包括例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸的盐。碱性氨基酸的盐包括例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸的盐。酸性氨基酸包括例如天冬氨酸和谷氨酸。

[0041] 应当理解，提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施方案中，溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物，或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。此外，本文提供的化合物任选地以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。

[0042] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述化合物的N-氧化物(如果合适)或药学上可接受的盐，以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0043] 如本文所用，术语“个体”，“受试者”和“患者”是指任何哺乳动物。在一些实施方案中，该哺乳动物是人。在一些实施方案中，该哺乳动物是非人哺乳动物。这些术语均不要求或仅限于以卫生保健工作者(例如医生、注册护士、执业护士、医师助理、护理员或临终关怀工作者)的监督(例如，持续或间歇的)为特征的情况。

锥体外系综合征

[0044] 锥体外系综合征包括由药物诱发的一类运动障碍。在一些实施方案中，已经确定诱发锥体外系综合征的药物类别包括但不限于:1)抗精神病药，2)左旋多巴，3)抗抑郁药，4)抗胆碱能药，其用于例如呼吸问题、膀胱控制问题或帕金森病，5)止吐药，6)抗焦虑药，例如用于焦虑症，7)抗癫痫药，8)抗帕金森药，9)抗疟疾药，和10)抗组胺药。

[0045] 在一些实施方案中，锥体外系综合征、症状、病症或副作用包括:动作失调、运动障

碍、静坐不能、迟发性运动障碍、精神运动活动过度、异常不自主运动、急性运动障碍、抽搐、急动、口腔运动受损、口腔运动障碍、舌头突出、面部抽搐、颤抖发作、坐立不安、运动躁动、左旋多巴诱发的运动障碍、精神安定药诱发的运动障碍、肌张力障碍、药物诱发的帕金森症、假性帕金森症、运动迟缓、震颤、僵硬和咂嘴。

[0046] 在一些实施方案中，本文公开了治疗有需要的受试者中由抗精神病药、左旋多巴、抗抑郁药、抗胆碱能药、止吐药、抗焦虑药、抗癫痫药、抗帕金森药、抗疟疾药或抗组胺药诱发的锥体外系综合征的方法，其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐。在其他实施方案中，本文公开了用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐治疗表现出一种或多种锥体外系症状的受试者的方法，该症状例如是动作失调、运动障碍、静坐不能、迟发性运动障碍、精神运动活动过度、异常不自主运动、急性运动障碍、抽搐、急动、口腔运动受损、口腔运动障碍、舌头突出、面部抽搐、颤抖发作、坐立不安、运动躁动、左旋多巴诱发的运动障碍、精神安定药诱发的运动障碍、肌张力障碍、药物诱发的帕金森症、假性帕金森症、运动迟缓、震颤、僵硬和咂嘴。

运动障碍

[0047] 在一些实施方案中，所述锥体外系综合征是运动障碍。在一些实施方案中，运动障碍是迟发性运动障碍(TD)、左旋多巴诱发的运动障碍(LID)、双相运动障碍或峰值剂量运动障碍。在一些实施方案中，运动障碍是迟发性运动障碍(TD)。在一些实施方案中，运动障碍是左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。在一些实施方案中，运动障碍是双相运动障碍。在一些实施方案中，运动障碍是峰值剂量运动障碍。

[0048] 在一些实施方案中，运动障碍是锥体外系综合征，其为药物诱发的运动障碍。运动障碍是指这样一类运动障碍，其特征是不自主肌肉运动，包括类似于抽搐或舞蹈病的运动和减少的自主运动。运动障碍包括例如从手的轻微震颤到上身或下肢的不可控的运动。运动障碍是通过其潜在原因而区分的几种医学疾病的症状。

[0049] 在一些实施方案中，运动障碍是迟发性运动障碍(TD)。迟发性运动障碍是指一种类型的运动障碍，其导致重复的、不自主的、无目的的身体运动，包括但不限于做鬼脸、舌头运动、咂嘴、唇起皱、噘嘴或过度眨眼。不自主的运动具有缓慢或迟发的发作。在一些实施方案中，该综合征由于长期或大剂量使用抗精神病药物而发生，或在儿童和婴儿中作为使用药物治疗胃肠道疾病的副作用而发生。在某些情况下，TD由抗精神病药、左旋多巴、抗抑郁药、抗胆碱能药、止吐药、抗癫痫药、抗疟疾药和抗组胺药引起。

[0050] 在一些实施方案中，运动障碍是左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。左旋多巴诱发的运动障碍是指与左旋多巴相关的运动障碍形式，左旋多巴用于治疗帕金森病的运动症状。LID通常涉及运动过度，包括舞蹈病、肌张力障碍和手足徐动症。

[0051] 在一些实施方案中，运动障碍是双相运动障碍。双相运动障碍是指一种类型的左旋多巴诱发的运动障碍，其在血浆左旋多巴水平升高或下降时发生，但与峰值水平无关。双相运动障碍主要发生在下肢，并且通常是肌张力障碍的或颤搐的(ballistic)。这种形式的运动障碍对左旋多巴剂量的减少没有反应。

[0052] 在一些实施方案中，运动障碍是峰值剂量运动障碍。峰值剂量运动障碍是指一种形式的左旋多巴诱发的运动障碍，其与左旋多巴的血浆峰值水平相关。峰值剂量运动障碍

涉及头部、躯干和四肢，有时还涉及呼吸肌。峰值剂量运动障碍对左旋多巴剂量的减少有反应，但代价是帕金森症的恶化。

[0053] 在一些实施方案中，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗运动障碍的方法。在一些实施方案中，运动障碍是迟发性运动障碍(TD)、左旋多巴诱发的运动障碍(LID)、双相运动障碍或峰值剂量运动障碍。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗迟发性运动障碍(TD)的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗左旋多巴诱发的运动障碍(LID)的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗双相运动障碍的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗峰值剂量运动障碍的方法。

肌张力障碍

[0054] 在一些实施方案中，所述锥体外系综合征是肌张力障碍。在一些实施方案中，肌张力障碍是全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍或急性肌张力障碍。在一些实施方案中，肌张力障碍是全身性肌张力障碍。在一些实施方案中，肌张力障碍是局灶性肌张力障碍。在一些实施方案中，肌张力障碍是节段性肌张力障碍。在一些实施方案中，肌张力障碍是急性肌张力障碍。

[0055] 在一些实施方案中，所述锥体外系综合征是肌张力障碍。肌张力障碍是指持续的肌肉收缩导致扭曲和重复运动或异常姿势的运动障碍。在某些情况下，所述运动类似于震颤。肌张力障碍通常由自主运动引发或恶化，并且症状“漫延”到相邻的肌肉中。在一些实施方案中，肌张力障碍是药物诱发的肌张力障碍。肌张力障碍反应的特征是面部、颈部、躯干、骨盆、四肢和喉部的肌肉间歇性痉挛性收缩或持续不自主收缩。

[0056] 在一些实施方案中，肌张力障碍是全身性肌张力障碍。全身性肌张力障碍是一种形式的影响身体大部分或全部的肌张力障碍。

[0057] 在一些实施方案中，肌张力障碍是局灶性肌张力障碍。局限性肌张力障碍是指一种形式的局限于身体特定部位的肌张力障碍。在某些情况下，局灶性肌张力障碍是多灶性肌张力障碍，其涉及两个或更多个不相关的身体部位。

[0058] 在一些实施方案中，肌张力障碍是节段性肌张力障碍。节段性肌张力障碍是指一种形式的影响身体两个或更多个相邻部位的肌张力障碍。

[0059] 在一些实施方案中，肌张力障碍是急性肌张力障碍。急性肌张力障碍是指一种形式的肌张力障碍，其由持续的、经常疼痛的肌肉痉挛组成，产生扭曲的异常姿势。

[0060] 在一些实施方案中，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗肌张力障碍的方法。在一些实施方案中，肌张力障碍是全身性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、节段性肌张力障碍或急性肌张力障碍。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗全身性肌张力障碍的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学

上可接受的盐来治疗局灶性肌张力障碍的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗节段性肌张力障碍的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗急性肌张力障碍的方法。

静坐不能

[0061] 在一些实施方案中，如本文所公开的，所述锥体外系综合征是静坐不能。在一些实施方案中，静坐不能是急性静坐不能、慢性静坐不能、假性静坐不能，或者戒断性或“反弹性”静坐不能。在一些实施方案中，静坐不能是急性静坐不能。在一些实施方案中，静坐不能是慢性静坐不能。在一些实施方案中，静坐不能是假性静坐不能。在一些实施方案中，静坐不能是戒断性或“反弹性”静坐不能。

[0062] 在一些实施方案中，所述锥体外系综合征是静坐不能。在一些实施方案中，静坐不能是一种运动障碍，其特征为感觉到内心不安和迫切需要持续运动，以及诸如站立或坐着时摇摆，像在现场行走那样抬脚，以及坐着时交叉和不交叉双腿等动作。在一些实施方案中，静坐不能是药物诱发的。

[0063] 在一些实施方案中，静坐不能是急性静坐不能。急性静坐不能是指在以下事件后不久发生的静坐不能：1)开始用药或增加剂量后，2)改用高效药物，或3)停药。在某些情况下，急性静坐不能的持续时间少于六个月，并且包括强烈的烦躁不安、意识到不安以及复杂的和半目的性的运动性躁动。

[0064] 在一些实施方案中，静坐不能是慢性静坐不能。慢性静坐不能是指在药物的最后剂量增加后持续超过六个月的一种形式的静坐不能。在某些情况下，慢性静坐不能包括轻度烦躁不安、意识到不安、伴有刻板动作的运动躁动以及肢体和口面部运动障碍。

[0065] 在一些实施方案中，静坐不能是假性静坐不能。在某些情况下，假性静坐不能是慢性静坐不能的晚期。典型症状包括具有主观成分的运动表现、伴有刻板动作的运动躁动以及肢体和口面部运动障碍。

[0066] 在一些实施方案中，静坐不能是戒断性或“反弹性”静坐不能。在某些情况下，戒断性或“反弹性”静坐不能是指与换药相关的静坐不能，其通常在停药或药物剂量减少后的六周内开始发作。

[0067] 在一些实施方案中，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗静坐不能的方法。在一些实施方案中，静坐不能是急性静坐不能、慢性静坐不能、假性静坐不能，或者戒断性或“反弹性”静坐不能。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗急性静坐不能的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗慢性静坐不能的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗假性静坐不能的方法。在某些情况下，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗戒断性或“反弹性”静坐不能的方法。

药物诱发的帕金森症

[0068] 在一些实施方案中，如本文所公开的，所述锥体外系综合征是药物诱发的帕金森

症。在某些情况下，药物诱发的帕金森症是一种运动障碍，其特征是僵硬、运动迟缓、震颤、假面、拖行步态、驼背、流涎和皮脂溢。在一些实施方案中，本文公开了一种通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗药物诱发的帕金森症的方法。

锥体外系综合征转录物组特征

[0069] 在一些实施方案中，本文公开了一组与锥体外系综合征相关的标志物。在一些实施方案中，该组包含与激活蛋白-1(AP-1)、胆固醇合成和未折叠蛋白质反应、ERK信号传导和细胞周期进展相关的标志物。在某些情况下，与AP-1相关的标志物包括FOSL2、JUN、JUND和ATF3。在某些情况下，与胆固醇合成和未折叠蛋白质反应相关的标志物包括SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR和HMGCR。在某些情况下，与ERK信号传导相关的标志物包括DUSP14、SQSTM1和IER3。在某些情况下，与细胞周期相关的标志物包括CDKN1A、MYC和BCL2。在一些实施方案中，与锥体外系综合征相关的标志物组包括FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。在一些实施方案中，与锥体外系综合征相关的组包括标志物JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。在一些实施方案中，与锥体外系综合征相关的组包括标志物FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。在某些情况下，与锥体外系综合征相关的组包括FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC和ERK。在某些情况下，与锥体外系综合征相关的组包括MYC和BCL2。

[0070] 在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与引起锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍的药物的转录物组特征相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与ERK信号传导活性的增加相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与同激活蛋白-1相关的转录因子和蛋白质的转录上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与FOS的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与JUN的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与JUND的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与ATF3的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与同胆固醇合成和未折叠蛋白质反应相关的转录因子和蛋白质的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与SREBF1的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与CEBPB的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与UBC的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与INSIG1的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与MVK的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与MVD的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与LDLR的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与HMGCR的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与ERK(例如，ERK1、ERK2)的上调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与同细胞周期进展相关的转录因子和蛋白质的下调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或

药物诱发的运动障碍与MYC的下调相关联。在某些情况下，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与BCL2的下调相关联。

[0071] 在一些实施方案中，计算分析将锥体外系综合征或药物诱发的运动障碍与逆转转录物组特征的化合物相关联。在某些情况下，该化合物是曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐。

[0072] 在一些实施方案中，施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐调节FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2的表达。在某些情况下，施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐下调FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC、ERK或其组合。在其他情况下，施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐上调MYC、BCL2或其组合。

在一些实施方案中，本文还公开了一种在施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐的受试者中监测治疗方案的方法。在某些情况下，该方法包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐；确定选自标志物组的标志物的表达：FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2，并根据标志物的表达水平，继续或停止治疗。在某些情况下，该方法包括使选自以下组的至少一种基因与一组引物接触：FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2，以产生扩增的核酸，其中在治疗启动后，从获自所述受试者的样品中分离所述至少一种基因，并测定该样品中扩增的核酸相对于对照的水平。在某些情况下，如果FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC、ERK或其组合的表达水平相对于对照下调，则治疗剂量任选地降低或中断。在某些情况下，如果MYC、BCL2或其组合的表达水平相对于对照上调，则治疗剂量任选地降低或中断。在某些情况下，确定蛋白质表达水平而不是核酸水平。在某些情况下，所述对照是来自正常样品或来自从未患有锥体外系综合征的受试者获得的样品的标志物组的表达水平。

[0073] 在一些实施方案中，本文还公开了一种基于标志物的表达水平为治疗选择受试者的方法，该标志物选自标志物组：FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC和BCL2。在某些情况下，与来自对照的表达水平相比，FOSL2、JUN、SREBF1、CEBPB、UBC、ERK或其组合的表达水平升高的受试者；和/或与来自对照的表达水平相比，MYC、BCL2或其组合的表达水平降低的受试者，用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物或药学上可接受的盐治疗。在某些情况下，该表达水平是核酸水平。在其他情况下，该表达水平是蛋白质表达水平。在某些情况下，该对照是来自正常样品或来自从未患有锥体外系综合征的受试者获得的样品的标志物组的表达水平

激活蛋白-1(AP-1)

[0074] AP-1(激活蛋白-1)是一种二聚体转录因子，其包含结合共同的DNA位点——AP-1结合位点——的Jun、Fos或ATF(激活转录因子)亚单位，并参与细胞增殖、分化和凋亡。

[0075] FOS

[0076] Fos基因家族包含4个成员：FOS、FOSB、FOSL1和FOSL2。这些基因编码与JUN家族的蛋白质二聚化的亮氨酸拉链蛋白质，从而形成转录因子复合物AP-1。在某些情况下，FOS蛋

白是细胞增殖、分化和转化的调节物。在某些情况下,FOS基因的表达与凋亡细胞死亡有关。

[0077] JUN

[0078] JUN是与Fos共同形成AP-1转录因子的蛋白质。它通过经由JNK途径的双磷酸化而被激活。

[0079] JUND

[0080] JUND,或称JunD原癌基因,是无内含子的基因,其编码作为JUN家族的成员并且是AP1转录因子复合物的功能组分的蛋白质。

[0081] ATF3

[0082] ATF3,或称激活转录因子3,编码哺乳动物激活转录因子/cAMP响应元件结合(CREB)蛋白质转录因子家族的成员。ATF3抑制从具有ATF位点的启动子开始的转录。

胆固醇合成和未折叠蛋白质反应

[0083] 胆固醇是一种重要的生物分子,其在膜结构中起作用,并且是合成类固醇激素、胆汁酸和维生素D的前体。

[0084] SREBF1

[0085] SREBF1,或称固醇调节元件结合转录因子1,编码与固醇调节元件-1(SRE1)结合的转录因子,SRE1是在低密度脂蛋白受体基因和参与固醇生物合成的一些基因侧翼的十聚体。该蛋白质是碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(bHLH-Zip)转录因子家族的成员。

[0086] SREBF2

[0087] SREBF2,或称固醇调节元件结合转录因子2,编码一种在各处表达的转录因子,该转录因子通过调节固醇调节基因的转录来控制胆固醇内稳态。所编码的蛋白质含有碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(bHLH-Zip)结构域并结合固醇调节元件1基序。

[0088] CEBPB

[0089] CEBPB是无内含子的基因,其编码含有碱性亮氨酸拉链(bZIP)结构域的转录因子。所编码的蛋白质作为同源二聚体起作用,但在某些情况下,还与CCAAT/增强子结合蛋白α、δ和γ形成异二聚体。该蛋白质的活性在参与免疫和炎症反应等过程的基因的调节中至关重要。

[0090] UBC

[0091] UBC,或称泛素C,编码聚泛素前体蛋白质。泛素化与蛋白质降解、DNA修复、细胞周期调节、激酶修饰、内吞作用和其他细胞信号途径的调节有关。

[0092] INSIG1

[0093] INSIG1,或称胰岛素诱导的基因1,编码调节胆固醇代谢、脂肪生成和葡萄糖内稳态的内质网膜蛋白。它通过控制SCAP和HMGCR来介导胆固醇合成的反馈控制,并通过阻断固醇调节元件结合蛋白(SREBP)的加工来发挥作用。

[0094] MVK

[0095] MVK,或称甲羟戊酸激酶,编码过氧化物酶体甲羟戊酸激酶。甲羟戊酸是关键的中间体,而甲羟戊酸激酶是类异戊二烯和固醇合成中的关键早期酶。

[0096] MVD

[0097] MVD,或称甲羟戊酸二磷酸脱羧酶,在胆固醇生物合成的一个早期步骤中催化甲羟戊酸焦磷酸转化为异戊烯焦磷酸。

[0098] LDLR

[0099] LDLR(或称低密度脂蛋白受体)基因家族由参与特异性配体的受体介导的内吞作用的细胞表面蛋白质组成。LDLR结合LDL——血浆中一种主要的携带胆固醇的脂蛋白,并通过内吞作用将其转运到细胞中。

[0100] HMGCR

[0101] HMGCR,或称HMG-CoA还原酶,是胆固醇合成的限速酶,并且通过由甲羟戊酸——由还原酶催化的反应的产物——衍生的固醇和非固醇代谢物介导的负反馈机制来调节。

ERK信号传导

[0102] 由细胞外信号调节激酶-1(ERK1)和ERK2定义的ERK信号传导级联在各种细胞过程的调节中发挥作用,这些细胞过程例如是增殖、分化、发育、学习、存活,以及在某些情况下,还有凋亡。

[0103] DUSP14

[0104] DUSP14,或称双特异性磷酸酶14,在MAP激酶的灭活中发挥作用,并且对ERK、JNK和p38MAP-激酶进行去磷酸化。

[0105] SQSTM1

[0106] SQSTM1,或称Sequestosome 1,编码结合泛素并调节核因子κ-B(NF-κB)信号传导途径的活化的多功能蛋白质。SQSTM1在细胞分化、凋亡、免疫应答和K(+)通道的调节中发挥作用。

[0107] IER3

[0108] IER3,或称立即早期反应3,在保护细胞免遭Fas或α型肿瘤坏死因子诱导的凋亡中发挥作用。在某些情况下,IER3通过抑制磷酸酶PP2A-PPP2R5C全酶对ERK的去磷酸化而在ERK信号传导途径中发挥作用。在某些情况下,IER3充当ERK下游效应物,介导存活。

细胞周期

[0109] CDKN1A

[0110] CDKN1A,或称细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物1A,编码细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物。所编码的蛋白质结合并抑制细胞周期蛋白-细胞周期蛋白依赖性激酶2或细胞周期蛋白-细胞周期蛋白依赖性激酶4复合物的活性,因此作为细胞周期进展的调节物在G1处发挥作用。在某些情况下,CDKN1A与增殖细胞核抗原——一种DNA聚合酶辅助因子——相互作用,并在S期DNA复制和DNA损伤修复中起调节作用。

[0111] MYC

[0112] MYC编码在细胞周期进展、凋亡和细胞转化中发挥作用的多功能核磷蛋白。它作为调节特定靶基因的转录的转录因子起作用。

[0113] BCL2

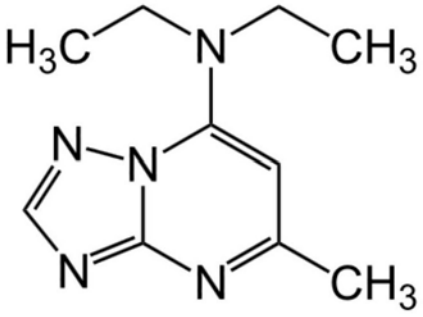
[0114] BCL2编码阻断一些细胞如淋巴细胞和神经细胞的凋亡的整合线粒体外膜蛋白。

曲匹地尔

[0115] 曲匹地尔是一种三唑并嘧啶,属于抗血小板药物类别。在某些情况下,已显示曲匹地尔可降低ERK活性。在某些情况下,已显示曲匹地尔具有抗炎性质,例如通过减少IL-6、IL-12和TNF-α的产生;并且降低NF-κB活性。此外,已观察到曲匹地尔降低脂质过氧化,并增加一氧化氮前体的可用性,例如,这两者都与迟发性运动障碍有关。在一些实施方案中,本

文公开了在有需要的受试者中治疗锥体外系综合征的方法和药物组合,其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔。在其他实施方案中,本文公开了在有需要的受试者中预防锥体外系综合征的方法和药物组合,其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔。在其他实施方案中,本文公开了在有需要的受试者中治疗或预防锥体外系综合征的方法和药物组合,其包括向该受试者施用治疗有效剂量的曲匹地尔的衍生物、代谢物、前药、类似物或其药学上可接受的盐。

[0116] 曲匹地尔的IUPAC名称为N,N-二乙基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺,化学结构如下:



[0117] 在某些情况下,曲匹地尔的名称还有AR 12008、Avantrin、Trapymin、Trapymine、Trapidilum、Angichromen、Estelinol、Karnachol、Perucarate、Rocornal、Trapidil Towa Yakuhin和Travisco。在其他情况下,曲匹地尔在本文中称为SB-0107。

[0118] 示例性的曲匹地尔衍生物包括但不限于AR 12455、AR 12456、AR 12460、AR 12463、AR 12464、AR 12465、AR 12560或AR 12565。

[0119] 示例性的曲匹地尔代谢物包括但不限于脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4'-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4'-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2。

[0120] 在一些实施方案中,曲匹地尔的示例性的药学上可接受的盐包括但不限于与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸、丙二酸或酒石酸形成的盐。

[0121] 在一些实施方案中,曲匹地尔是美国专利6,015,578、欧洲专利0301423或PCT公开号WO1993/009781中公开的曲匹地尔。

[0122] 在一些实施方案中,曲匹地尔是在以下文献中公开的曲匹地尔衍生物:Heinroth-Hoffmann等人(1990)"Influence of Trapidil and Trapidil Derivatives on the Content of Cyclic Nucleotides in Human Intima Cells Cultured from Atherosclerotic Plaques,"Drug Development Research,19(3),321-327;Heinroth等人(1983)"Influence of Trapidil derivatives on arachidonic acid-and prostaglandin endoperoxide analogue-induced platelet aggregation and thromboxane A2formation,"Biomedica biochimica acta,43(8-9),S389-92;或Krause等人(1985)Advances in Pharmacological Research and Practice:Proceedings of the 4th Congress of the Hungarian Pharmacological Society,Budapest,第139-142页。

[0123] 在一些实施方案中,曲匹地尔是在以下文献中公开的曲匹地尔代谢物:Thürmann等人(1997)"Pharmacokinetics of the PDGF-antagonist Trapidil in patients with

and without renal impairment,"Clinical nephrology,47(2),99-105;或Pfeifer等人(1990)"Biotransformation of the Trapidil(rocornal)derivative AR 12463in the rat,"Die Pharmazie,45(8),609-614。

[0124] 在一些实施方案中,曲匹地尔是在美国专利6,369,065中公开的曲匹地尔盐。

[0125] 在一些实施方案中,本文还公开了通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗具有上调的ERK途径相关蛋白质的患者的方法。在某些情况下,该ERK途径相关蛋白质包括JUN、FOS、UBC、SREBF1、CEBPB或MYC蛋白。在一些实施方案中,本文还公开了通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗具有上调的JUN、FOS、UBC、SREBF1、CEBPB或MYC蛋白的患者的方法。

[0126] 在某些情况下,本文公开了通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗具有上调的炎症标志物的患者的方法。在某些情况下,该炎症标志物包括TNF-α、IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-12或NF-κB。在某些情况下,本文公开了通过施用治疗有效剂量的曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐来治疗具有上调的炎症标志物如TNF-α、IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-12或NF-κB的患者的方法。

[0127] 在一些实施方案中,曲匹地尔包括曲匹地尔衍生物,如AR12455、AR12456、AR12460、AR12463、AR12464、AR12465、AR12560或AR12565;曲匹地尔代谢物,如:脱乙基-曲匹地尔、5-哌啶-4'-醇基-7-[N-戊基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、5-哌啶-4'-醇基-7-[N-戊-4-醇基-N-(β-羟基乙基)]氨基-s-三唑并[1,5-a]嘧啶、羟基-或酮戊基衍生物、哌啶醇或哌啶酮、TP1或TP2;曲匹地尔的药学上可接受的盐,如:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、草酸、丙二酸或酒石酸形成的盐。

[0128] 在一些实施方案中,曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐以约10mg/天至约3000mg/天的剂量施用。在某些情况下,剂量范围为约10mg/天至约2900mg/天、约10mg/天至约2800mg/天、约10mg/天至约2700mg/天、约10mg/天至约2600mg/天、约10mg/天至约2500mg/天、约10mg/天至约2400mg/天、约10mg/天至约2300mg/天、约10mg/天至约2200mg/天、约10mg/天至约2100mg/天、约10mg/天至约2000mg/天、约10mg/天至约1900mg/天、约10mg/天至约1800mg/天、约10mg/天至约1700mg/天、约10mg/天至约1600mg/天、约10mg/天至约1500mg/天、约10mg/天至约1400mg/天、约10mg/天至约1300mg/天、约10mg/天至约1200mg/天、约10mg/天至约1100mg/天、约10mg/天至约1000mg/天、约10mg/天至约950mg/天、约10mg/天至约900mg/天、约10mg/天至约850mg/天、约10mg/天至约800mg/天、约10mg/天至约750mg/天、约10mg/天至约700mg/天、约10mg/天至约650mg/天、约10mg/天至约600mg/天、约10mg/天至约550mg/天、约10mg/天至约500mg/天、约10mg/天至约450mg/天、约10mg/天至约400mg/天、约10mg/天至约350mg/天、约10mg/天至约300mg/天、约10mg/天至约250mg/天、约10mg/天至约200mg/天、约10mg/天至约150mg/天、约10mg/天至约100mg/天、约50mg/天至约3000mg/天、约100mg/天至约3000mg/天、约150mg/天至约3000mg/天、约200mg/天至约3000mg/天、约300mg/天至约3000mg/天、约400mg/天至约3000mg/天、约500mg/天至约3000mg/天、约600mg/天至约3000mg/天、约700mg/天至约3000mg/天、约800mg/天至约3000mg/天、约900mg/天至约3000mg/天、约1000mg/天至约3000mg/天、约

1100mg/天至约3000mg/天、约1200mg/天至约3000mg/天、约1300mg/天至约3000mg/天、约1400mg/天至约3000mg/天、约1500mg/天至约3000mg/天、约1600mg/天至约3000mg/天、约1700mg/天至约3000mg/天、约1800mg/天至约3000mg/天、约1900mg/天至约3000mg/天、约2000mg/天至约3000mg/天、约2100mg/天至约3000mg/天、约2200mg/天至约3000mg/天、约2300mg/天至约3000mg/天、约2400mg/天至约3000mg/天、约2500mg/天至约3000mg/天、约2600mg/天至约3000mg/天、约2700mg/天至约3000mg/天、约2800mg/天至约3000mg/天、约2900mg/天至约3000mg/天、约50mg/天至约2800mg/天、约100mg/天至约2800mg/天、约150mg/天至约2800mg/天、约200mg/天至约2800mg/天、约300mg/天至约2800mg/天、约400mg/天至约2800mg/天、约500mg/天至约2800mg/天、约600mg/天至约2800mg/天、约700mg/天至约2800mg/天、约800mg/天至约2800mg/天、约900mg/天至约2800mg/天、约1000mg/天至约2800mg/天、约1100mg/天至约2800mg/天、约1200mg/天至约2800mg/天、约1300mg/天至约2800mg/天、约1400mg/天至约2800mg/天、约1500mg/天至约2800mg/天、约1600mg/天至约2800mg/天、约1700mg/天至约2800mg/天、约1800mg/天至约2800mg/天、约1900mg/天至约2800mg/天、约2000mg/天至约2800mg/天、约2100mg/天至约2800mg/天、约2200mg/天至约2800mg/天、约2300mg/天至约2800mg/天、约2400mg/天至约2800mg/天、约2500mg/天至约2800mg/天、约2600mg/天至约2800mg/天、约2700mg/天至约2800mg/天、约50mg/天至约2500mg/天、约100mg/天至约2500mg/天、约150mg/天至约2500mg/天、约200mg/天至约2500mg/天、约300mg/天至约2500mg/天、约400mg/天至约2500mg/天、约500mg/天至约2500mg/天、约600mg/天至约2500mg/天、约700mg/天至约2500mg/天、约800mg/天至约2500mg/天、约900mg/天至约2500mg/天、约1000mg/天至约2500mg/天、约1100mg/天至约2500mg/天、约1200mg/天至约2500mg/天、约1300mg/天至约2500mg/天、约1400mg/天至约2500mg/天、约1500mg/天至约2500mg/天、约1600mg/天至约2500mg/天、约1700mg/天至约2500mg/天、约1800mg/天至约2500mg/天、约1900mg/天至约2500mg/天、约2000mg/天至约2500mg/天、约2100mg/天至约2500mg/天、约2200mg/天至约2500mg/天、约2300mg/天至约2500mg/天、约2400mg/天至约2500mg/天、约50mg/天至约2200mg/天、约100mg/天至约2200mg/天、约150mg/天至约2200mg/天、约200mg/天至约2200mg/天、约300mg/天至约2200mg/天、约400mg/天至约2200mg/天、约500mg/天至约2200mg/天、约600mg/天至约2200mg/天、约700mg/天至约2200mg/天、约800mg/天至约2200mg/天、约900mg/天至约2200mg/天、约1000mg/天至约2200mg/天、约1100mg/天至约2200mg/天、约1200mg/天至约2200mg/天、约1300mg/天至约2200mg/天、约1400mg/天至约2200mg/天、约1500mg/天至约2200mg/天、约1600mg/天至约2200mg/天、约1700mg/天至约2200mg/天、约1800mg/天至约2200mg/天、约1900mg/天至约2200mg/天、约2000mg/天至约2200mg/天、约2100mg/天至约2200mg/天、约50mg/天至约2000mg/天、约100mg/天至约2000mg/天、约150mg/天至约2000mg/天、约200mg/天至约2000mg/天、约300mg/天至约2000mg/天、约400mg/天至约2000mg/天、约500mg/天至约2000mg/天、约600mg/天至约2000mg/天、约700mg/天至约2000mg/天、约800mg/天至约2000mg/天、约900mg/天至约2000mg/天、约1000mg/天至约2000mg/天、约1100mg/天至约2000mg/天、约1200mg/天至约2000mg/天、约1300mg/天至约2000mg/天、约1400mg/天至约2000mg/天、约1500mg/天至约2000mg/天、约1600mg/天至约2000mg/天、约1700mg/天至约2000mg/天、约1800mg/天至约2000mg/天、约1900mg/天至约

2000mg/天、约50mg/天至约1800mg/天、约100mg/天至约1800mg/天、约150mg/天至约1800mg/天、约200mg/天至约1800mg/天、约300mg/天至约1800mg/天、约400mg/天至约1800mg/天、约500mg/天至约1800mg/天、约600mg/天至约1800mg/天、约700mg/天至约1800mg/天、约800mg/天至约1800mg/天、约900mg/天至约1800mg/天、约1000mg/天至约1800mg/天、约1100mg/天至约1800mg/天、约1200mg/天至约1800mg/天、约1300mg/天至约1800mg/天、约1400mg/天至约1800mg/天、约1500mg/天至约1800mg/天、约1600mg/天至约1800mg/天、约1700mg/天至约1800mg/天、约50mg/天至约1500mg/天、约100mg/天至约1500mg/天、约150mg/天至约1500mg/天、约200mg/天至约1500mg/天、约300mg/天至约1500mg/天、约400mg/天至约1500mg/天、约500mg/天至约1500mg/天、约600mg/天至约1500mg/天、约700mg/天至约1500mg/天、约800mg/天至约1500mg/天、约900mg/天至约1500mg/天、约1000mg/天至约1500mg/天、约1100mg/天至约1500mg/天、约1200mg/天至约1500mg/天、约1300mg/天至约1500mg/天、约1400mg/天至约1500mg/天、约50mg/天至约1200mg/天、约100mg/天至约1200mg/天、约150mg/天至约1200mg/天、约200mg/天至约1200mg/天、约300mg/天至约1200mg/天、约400mg/天至约1200mg/天、约500mg/天至约1200mg/天、约600mg/天至约1200mg/天、约700mg/天至约1200mg/天、约800mg/天至约1200mg/天、约900mg/天至约1200mg/天、约1000mg/天至约1200mg/天、约1100mg/天至约1200mg/天、约50mg/天至约1000mg/天、约100mg/天至约1000mg/天、约150mg/天至约1000mg/天、约200mg/天至约1000mg/天、约300mg/天至约1000mg/天、约400mg/天至约1000mg/天、约500mg/天至约1000mg/天、约600mg/天至约1000mg/天、约700mg/天至约1000mg/天、约800mg/天至约1000mg/天、约900mg/天至约1000mg/天、约50mg/天至约800mg/天、约100mg/天至约800mg/天、约150mg/天至约800mg/天、约200mg/天至约800mg/天、约300mg/天至约800mg/天、约400mg/天至约800mg/天、约500mg/天至约800mg/天、约600mg/天至约800mg/天、约700mg/天至约800mg/天、约50mg/天至约600mg/天、约100mg/天至约600mg/天、约150mg/天至约600mg/天、约200mg/天至约600mg/天、约300mg/天至约600mg/天、约400mg/天至约600mg/天、约500mg/天至约600mg/天、约50mg/天至约500mg/天、约100mg/天至约500mg/天、约150mg/天至约500mg/天、约200mg/天至约500mg/天、约300mg/天至约500mg/天、约400mg/天至约500mg/天、约50mg/天至约400mg/天、约100mg/天至约300mg/天、约100mg/天至约200mg/天、约200mg/天至约500mg/天、约300mg/天至约500mg/天或约400mg/天至约500mg/天。

[0129] 在某些情况下，剂量为约10mg/天、约15mg/天、约20mg/天、约30mg/天、约40mg/天、约50mg/天、约100mg/天、约150mg/天、约200mg/天、约250mg/天、约300mg/天、约350mg/天、约400mg/天、约450mg/天、约500mg/天、约550mg/天、约600mg/天、约650mg/天、约700mg/天、约750mg/天、约800mg/天、约850mg/天、约900mg/天、约950mg/天、约1000mg/天、约1100mg/天、约1200mg/天、约1300mg/天、约1400mg/天、约1500mg/天、约1600mg/天、约1700mg/天、约1800mg/天、约1900mg/天、约2000mg/天、约2100mg/天、约2200mg/天、约2300mg/天、约2400mg/天、约2500mg/天、约2600mg/天、约2700mg/天、约2800mg/天、约2900mg/天或约3000mg/天。

[0130] 在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐通过口服、肠胃外(例如，静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊部、局部、直肠或透皮给药来施

用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐通过口服给药来施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐通过肠胃外(例如，静脉内、皮下、肌肉内)给药来施用。在其他情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐通过透皮给药来施用。

[0131] 在一些实施方案中，口服施用曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，口服剂量范围为约10mg/天至约3000mg/天。在某些情况下，口服剂量范围为约10mg/天至约2900mg/天、约10mg/天至约2800mg/天、约10mg/天至约2700mg/天、约10mg/天至约2600mg/天、约10mg/天至约2500mg/天、约10mg/天至约2400mg/天、约10mg/天至约2300mg/天、约10mg/天至约2200mg/天、约10mg/天至约2100mg/天、约10mg/天至约2000mg/天、约10mg/天至约1900mg/天、约10mg/天至约1800mg/天、约10mg/天至约1700mg/天、约10mg/天至约1600mg/天、约10mg/天至约1500mg/天、约10mg/天至约1400mg/天、约10mg/天至约1300mg/天、约10mg/天至约1200mg/天、约10mg/天至约1100mg/天、约10mg/天至约1000mg/天、约10mg/天至约950mg/天、约10mg/天至约900mg/天、约10mg/天至约850mg/天、约10mg/天至约800mg/天、约10mg/天至约750mg/天、约10mg/天至约700mg/天、约10mg/天至约650mg/天、约10mg/天至约600mg/天、约10mg/天至约550mg/天、约10mg/天至约500mg/天、约10mg/天至约450mg/天、约10mg/天至约400mg/天、约10mg/天至约350mg/天、约10mg/天至约300mg/天、约10mg/天至约250mg/天、约10mg/天至约200mg/天、约10mg/天至约150mg/天、约10mg/天至约100mg/天、约50mg/天至约3000mg/天、约100mg/天至约3000mg/天、约150mg/天至约3000mg/天、约200mg/天至约3000mg/天、约300mg/天至约3000mg/天、约400mg/天至约3000mg/天、约500mg/天至约3000mg/天、约600mg/天至约3000mg/天、约700mg/天至约3000mg/天、约800mg/天至约3000mg/天、约900mg/天至约3000mg/天、约1000mg/天至约3000mg/天、约1100mg/天至约3000mg/天、约1200mg/天至约3000mg/天、约1300mg/天至约3000mg/天、约1400mg/天至约3000mg/天、约1500mg/天至约3000mg/天、约1600mg/天至约3000mg/天、约1700mg/天至约3000mg/天、约1800mg/天至约3000mg/天、约1900mg/天至约3000mg/天、约2000mg/天至约3000mg/天、约2100mg/天至约3000mg/天、约2200mg/天至约3000mg/天、约2300mg/天至约3000mg/天、约2400mg/天至约3000mg/天、约2500mg/天至约3000mg/天、约2600mg/天至约3000mg/天、约2700mg/天至约3000mg/天、约2800mg/天至约3000mg/天、约2900mg/天至约3000mg/天、约50mg/天至约2800mg/天、约100mg/天至约2800mg/天、约150mg/天至约2800mg/天、约200mg/天至约2800mg/天、约300mg/天至约2800mg/天、约400mg/天至约2800mg/天、约500mg/天至约2800mg/天、约600mg/天至约2800mg/天、约700mg/天至约2800mg/天、约800mg/天至约2800mg/天、约900mg/天至约2800mg/天、约1000mg/天至约2800mg/天、约1100mg/天至约2800mg/天、约1200mg/天至约2800mg/天、约1300mg/天至约2800mg/天、约1400mg/天至约2800mg/天、约1500mg/天至约2800mg/天、约1600mg/天至约2800mg/天、约1700mg/天至约2800mg/天、约1800mg/天至约2800mg/天、约1900mg/天至约2800mg/天、约2000mg/天至约2800mg/天、约2100mg/天至约2800mg/天、约2200mg/天至约2800mg/天、约2300mg/天至约2800mg/天、约2400mg/天至约2800mg/天、约2500mg/天至约2800mg/天、约2600mg/天至约2800mg/天、约2700mg/天至约2800mg/天、约50mg/天至约2500mg/天、约100mg/天至约2500mg/天、约150mg/天至约2500mg/天、约200mg/天至约2500mg/天、约300mg/天至约

2500mg/天、约400mg/天至约2500mg/天、约500mg/天至约2500mg/天、约600mg/天至约2500mg/天、约700mg/天至约2500mg/天、约800mg/天至约2500mg/天、约900mg/天至约2500mg/天、约1000mg/天至约2500mg/天、约1100mg/天至约2500mg/天、约1200mg/天至约2500mg/天、约1300mg/天至约2500mg/天、约1400mg/天至约2500mg/天、约1500mg/天至约2500mg/天、约1600mg/天至约2500mg/天、约1700mg/天至约2500mg/天、约1800mg/天至约2500mg/天、约1900mg/天至约2500mg/天、约2000mg/天至约2500mg/天、约2100mg/天至约2500mg/天、约2200mg/天至约2500mg/天、约2300mg/天至约2500mg/天、约2400mg/天至约2500mg/天、约50mg/天至约2200mg/天、约100mg/天至约2200mg/天、约150mg/天至约2200mg/天、约200mg/天至约2200mg/天、约300mg/天至约2200mg/天、约400mg/天至约2200mg/天、约500mg/天至约2200mg/天、约600mg/天至约2200mg/天、约700mg/天至约2200mg/天、约800mg/天至约2200mg/天、约900mg/天至约2200mg/天、约1000mg/天至约2200mg/天、约1100mg/天至约2200mg/天、约1200mg/天至约2200mg/天、约1300mg/天至约2200mg/天、约1400mg/天至约2200mg/天、约1500mg/天至约2200mg/天、约1600mg/天至约2200mg/天、约1700mg/天至约2200mg/天、约1800mg/天至约2200mg/天、约1900mg/天至约2200mg/天、约2000mg/天至约2200mg/天、约2100mg/天至约2200mg/天、约50mg/天至约2000mg/天、约100mg/天至约2000mg/天、约150mg/天至约2000mg/天、约200mg/天至约2000mg/天、约300mg/天至约2000mg/天、约400mg/天至约2000mg/天、约500mg/天至约2000mg/天、约600mg/天至约2000mg/天、约700mg/天至约2000mg/天、约800mg/天至约2000mg/天、约900mg/天至约2000mg/天、约1000mg/天至约2000mg/天、约1100mg/天至约2000mg/天、约1200mg/天至约2000mg/天、约1300mg/天至约2000mg/天、约1400mg/天至约2000mg/天、约1500mg/天至约2000mg/天、约1600mg/天至约2000mg/天、约1700mg/天至约2000mg/天、约1800mg/天至约2000mg/天、约1900mg/天至约2000mg/天、约50mg/天至约1800mg/天、约100mg/天至约1800mg/天、约150mg/天至约1800mg/天、约200mg/天至约1800mg/天、约300mg/天至约1800mg/天、约400mg/天至约1800mg/天、约500mg/天至约1800mg/天、约600mg/天至约1800mg/天、约700mg/天至约1800mg/天、约800mg/天至约1800mg/天、约900mg/天至约1800mg/天、约1000mg/天至约1800mg/天、约1100mg/天至约1800mg/天、约1200mg/天至约1800mg/天、约1300mg/天至约1800mg/天、约1400mg/天至约1800mg/天、约1500mg/天至约1800mg/天、约1600mg/天至约1800mg/天、约1700mg/天至约1800mg/天、约50mg/天至约1500mg/天、约100mg/天至约1500mg/天、约150mg/天至约1500mg/天、约200mg/天至约1500mg/天、约300mg/天至约1500mg/天、约400mg/天至约1500mg/天、约500mg/天至约1500mg/天、约600mg/天至约1500mg/天、约700mg/天至约1500mg/天、约800mg/天至约1500mg/天、约900mg/天至约1500mg/天、约1000mg/天至约1500mg/天、约1100mg/天至约1500mg/天、约1200mg/天至约1500mg/天、约1300mg/天至约1500mg/天、约1400mg/天至约1500mg/天、约50mg/天至约1200mg/天、约100mg/天至约1200mg/天、约150mg/天至约1200mg/天、约200mg/天至约1200mg/天、约300mg/天至约1200mg/天、约400mg/天至约1200mg/天、约500mg/天至约1200mg/天、约600mg/天至约1200mg/天、约700mg/天至约1200mg/天、约800mg/天至约1200mg/天、约900mg/天至约1200mg/天、约1000mg/天至约1200mg/天、约1100mg/天至约1200mg/天、约50mg/天至约1000mg/天、约100mg/天至约1000mg/天、约150mg/天至约1000mg/天、约200mg/天至约

1000mg/天、约300mg/天至约1000mg/天、约400mg/天至约1000mg/天、约500mg/天至约1000mg/天、约600mg/天至约1000mg/天、约700mg/天至约1000mg/天、约800mg/天至约1000mg/天、约900mg/天至约1000mg/天、约50mg/天至约800mg/天、约100mg/天至约800mg/天、约150mg/天至约800mg/天、约200mg/天至约800mg/天、约300mg/天至约800mg/天、约400mg/天至约800mg/天、约500mg/天至约800mg/天、约600mg/天至约800mg/天、约700mg/天至约800mg/天、约50mg/天至约600mg/天、约100mg/天至约600mg/天、约150mg/天至约600mg/天、约200mg/天至约600mg/天、约300mg/天至约600mg/天、约400mg/天至约600mg/天、约500mg/天至约600mg/天、约50mg/天至约500mg/天、约100mg/天至约500mg/天、约150mg/天至约500mg/天、约200mg/天至约500mg/天、约300mg/天至约500mg/天、约400mg/天至约500mg/天、约50mg/天至约400mg/天、约100mg/天至约300mg/天、约100mg/天至约200mg/天、约200mg/天至约500mg/天、约300mg/天至约500mg/天或约400mg/天至约500mg/天。

[0132] 在一些实施方案中，口服剂量为约10mg/天、约15mg/天、约20mg/天、约30mg/天、约40mg/天、约50mg/天、约100mg/天、约150mg/天、约200mg/天、约250mg/天、约300mg/天、约350mg/天、约400mg/天、约450mg/天、约500mg/天、约550mg/天、约600mg/天、约650mg/天、约700mg/天、约750mg/天、约800mg/天、约850mg/天、约900mg/天、约950mg/天、约1000mg/天、约1100mg/天、约1200mg/天、约1300mg/天、约1400mg/天、约1500mg/天、约1600mg/天、约1700mg/天、约1800mg/天、约1900mg/天、约2000mg/天、约2100mg/天、约2200mg/天、约2300mg/天、约2400mg/天、约2500mg/天、约2600mg/天、约2700mg/天、约2800mg/天、约2900mg/天或约3000mg/天。

[0133] 在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐以单剂量施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐以若干剂量施用，例如每天2、3、4、5、6个或更多个剂量。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐经静脉内或皮下施用。在这类情况下，静脉内或皮下给药剂量范围为约1mg/kg体重至约10mg/kg体重，约2mg/kg体重至约10mg/kg体重，或约4mg/kg体重至约8mg/kg体重。

联合治疗

[0134] 在一些实施方案中，本文公开了一种治疗锥体外系综合征的方法，其中曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与额外的治疗剂联合施用。

[0135] 在某些情况下，所述额外的治疗剂包括抗精神病药、左旋多巴、抗抑郁药、抗胆碱能药、止吐药、抗焦虑药、抗癫痫药、抗帕金森药、抗疟疾药或抗组胺药。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗精神病药、左旋多巴、抗抑郁药、抗胆碱能药、止吐药、抗焦虑药、抗癫痫药、抗帕金森药、抗疟疾药或抗组胺药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗精神病药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与左旋多巴联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗抑郁药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗胆碱能药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与止吐药联合施用。在某些情况下，曲匹地

尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗焦虑药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗癫痫药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗帕金森药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗疟疾药联合施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与抗组胺药联合施用。

[0136] 在一些实施方案中，所述额外的治疗剂包括氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪或苯海拉明。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经口服施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经静脉内或皮下施用。

[0137] 在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐与氯硝西泮、银杏、氯氮平、利培酮、喹硫平、维生素E、左旋多巴、苯并二氮杂䓬、肉毒杆菌毒素、利血平、丁苯那嗪、普萘洛尔、多巴胺消耗剂、昂丹司琼、佐替平、阿立哌唑、佐匹克隆、唑尼沙胺、苯海索(Broflex)、比哌立登、丙环啶、地西泮、巴氯芬、替扎尼定、卡马西平、加巴喷丁、劳拉西泮、米安色林、赛庚啶、米氮平、苯托品、苯海索、卡比多巴、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、司来吉兰、雷沙吉兰、齐拉西酮、奥氮平、金刚烷胺、valbenazine、氘化丁苯那嗪或苯海拉明联合施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经口服施用。在一些实施方案中，所述额外的治疗剂经静脉内或皮下施用。

[0138] 在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂同时施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂依次施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在所述额外的治疗剂之前施用。在某些情况下，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐在所述额外的治疗剂之后施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂以统一剂型施用。在一些实施方案中，曲匹地尔、其衍生物、代谢物、前药、类似物或药学上可接受的盐和所述额外的治疗剂以单独的剂型施用。

药物组合和制剂

[0139] 在某些实施方案中，本文公开了包含曲匹地尔和额外的治疗剂的药物组合物或组合。在某些情况下，使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制药物组合物或组合，所述载体包括有助于将活性化合物加工成可药用制品的赋形剂和助剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂都适当地并且如本领域所理解的那样使用。本文所述的药物组合物的概述见于例如，Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,

Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999),它们通过引用整体并入本文。

[0140] 如本文所用,药物组合物是指本文所述化合物(例如,曲匹地尔和额外的治疗剂)与其他化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。该药物组合物或组合有助于将化合物施用于生物体。在实施本文提供的治疗方法或用途时,将治疗有效量的本文所述化合物以药物组合物的形式施用于患有待治疗的疾病、病症或病况的哺乳动物。优选地,该哺乳动物是人。治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力和其他因素而广泛变化。该化合物可单独使用或与一种或多种治疗剂作为混合物的组分联合使用。

[0141] 在某些实施方案中,组合物或组合还包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸,如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;和缓冲液,如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。以将组合物的pH维持在可接受范围内所需的量包含这类酸、碱和缓冲液。

[0142] 在其他实施方案中,组合物或组合还以使该组合物的摩尔渗透压浓度处于可接受范围内所需的量包含一种或多种盐。这类盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0143] 本文所用的术语“药物组合”是指由一种以上的活性成分混合或组合而成的产品,并且包括活性成分的固定和非固定的组合。术语“固定组合”是指活性成分,例如,本文所述的化合物和联合药剂以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”是指活性成分,例如,本文所述的化合物和联合药剂作为单独的实体,同时、并行或依次施用于患者,而没有特定的间隔时间限制,其中这样的施用在患者体内提供了这两种化合物的有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如,施用三种或更多种活性成分。

[0144] 本文所述的药物制剂可通过多种给药途径施用于受试者,包括但不限于口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊部、局部、直肠或透皮给药途径。本文所述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉末、速释制剂、控释制剂、快速熔融制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及速释和控释混合制剂。

[0145] 在某些情况下,包含本文所述化合物的药物组合物以常规方式制备,例如,仅举例而言,通过常规混合、溶解、制粒、制锭、磨细、乳化、包封、截留或压缩工艺。

[0146] 在某些情况下,“消泡剂”减少了加工过程中的发泡,发泡导致水性分散体的凝结,成品膜中的气泡,或通常损害加工。示例性的消泡剂包括硅乳剂或失水山梨醇倍半油酸酯。

[0147] “抗氧化剂”包括,例如,丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠和生育酚。在某些实施方案中,抗氧化剂在需要时增强化学稳定性

[0148] 在某些实施方案中,本文提供的组合物还包含一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。合适的防腐剂包括含汞物质,如硝酸苯汞(merfen)和硫柳汞;稳定化的二氧化氯;和季铵化合物,如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲铵和氯化十六烷基吡啶。

[0149] 在其他实施方案中,本文所述的制剂受益于抗氧化剂、金属螯合剂、含巯基的化合

物和其他一般稳定剂。这类稳定剂的实例包括但不限于：(a)约0.5％至约2％w v的甘油，(b)约0.1％至约1％w/v的甲硫氨酸，(c)约0.1％至约2％w/v的硫代甘油，(d)约1mM至约10mM的EDTA，(e)约0.01％至约2％w/v的抗坏血酸，(f)0.003％至约0.02％w/v的聚山梨醇酯80，(g)0.001％至约0.05％w/v的聚山梨醇酯20，(h)精氨酸，(i)肝素，(j)硫酸葡聚糖，(k)环糊精，(l)多硫酸戊聚糖和其他类肝素，(m)二价阳离子，如镁和锌；或(n)其组合。

[0150] “粘合剂”赋予粘结性质，并且包括例如藻酸及其盐；纤维素衍生物，如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如Methocel®)、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如Klucel®)、乙基纤维素(例如Ethocel®)和微晶纤维素(例如Avicel®)；微晶右旋糖；直链淀粉；硅酸镁铝；多糖酸；膨润土；明胶；聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物；交聚维酮；聚维酮；淀粉；预胶化淀粉；黄蓍胶、糊精、糖，如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如Xylitab®)和乳糖；天然或合成树胶，如阿拉伯胶、黄蓍胶、茄替胶、isapol树皮的粘液、聚乙烯吡咯烷酮(例如Polyvidone® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0151] “载体”或“载体材料”包括制药学中任何常用的赋形剂，并且应根据与本文公开的化合物如曲匹地尔化合物和额外的治疗剂的相容性以及所需剂型的释放曲线性质来选择。示例性载体材料包括，例如，粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂等。“药学上相容的载体材料”包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、纤维素和纤维素缀合物、糖硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉等。参见，例如，Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995)；Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980；和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0152] “分散剂”和/或“粘度调节剂”包括通过液体介质或制粒方法或掺合方法控制药物的扩散和均匀性的材料。在一些实施方案中，这些试剂还有助于包衣或蚀解基质的有效性。示例性的扩散促进剂/分散剂包括例如亲水性聚合物、电解质、吐温®60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP；商品名为Plasdone)和基于碳水化合物的分散剂，例如羟丙基纤维素(例如，HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如，HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(例如，Pluronics F68®、F88®和F108®，它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物)；和泊洛

沙胺(例如,Tetronic908®,也称为泊洛沙胺908®,它是通过向乙二胺顺序添加环氧丙烷和环氧乙烷而产生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation,Parsippany,N.J.))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30,聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630),聚乙二醇,例如聚乙二醇的分子量可为约300至约6000,或约3350至约4000,或约7000至约5400,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯-80,藻酸钠,树胶,例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶,包括黄原胶,糖,纤维素制品,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠,聚山梨醇酯-80,藻酸钠,聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯,聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯,聚维酮,卡波姆,聚乙烯醇(PVA),藻酸盐,壳聚糖,及其组合。增塑剂如纤维素或三乙基纤维素也可用作分散剂。在脂质体分散体和自乳化分散体中特别有用的分散剂为二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自鸡蛋的天然磷脂酰胆碱、来自鸡蛋的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0153] 一种或多种蚀解促进剂与一种或多种扩散促进剂的组合也可用于本发明的组合物中。

[0154] 术语“稀释剂”是指用来在递送前稀释目标化合物的化合物。稀释剂也可用于稳定化合物,因为它们可以提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液中的盐(其也可提供pH控制或维持)用作本领域的稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。在某些实施方案中,稀释剂增加组合物的体积,以促进压缩或产生足够的体积以用于胶囊填充的均匀掺合物。这类化合物包括,例如,乳糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖、微晶纤维素如Avicel®;磷酸氢钙、二水合磷酸二钙;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥的乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖、如Di-Pac®(Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、基于蔗糖的稀释剂、糖果糖;一水合硫酸钙、二水合硫酸钙;三水合乳酸钙、葡萄糖结合剂;水解的谷物固体、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土等。

[0155] 术语“崩解”包括当与胃肠液接触时剂型的溶解和分散。“崩解剂”促进物质的分解或崩解。崩解剂的实例包括淀粉,例如,天然淀粉,如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶化淀粉,如National 1551或Amijel®,或羟基乙酸淀粉钠,如Promogel®或Explotab®,纤维素,如木材产品,甲基结晶纤维素,例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、MingTia®和Solka-Floc®,甲基纤维素,交联羧甲纤维素,或交联的纤维素,如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®)、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲纤维素,交联的淀粉,如羟基乙酸淀粉钠,交联的聚合物,如交聚维酮,交联的聚乙烯吡咯烷酮,藻酸盐,如藻酸或藻酸的盐,如藻酸钠,粘土,如Veegum® HV(硅酸镁铝),树胶,如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶,羟基乙酸淀粉钠,膨润土,天然海绵,表面活性剂,树脂,如阳离子交换树脂,柑橘浆,十二烷基硫酸钠,十二烷基硫酸钠复合淀粉,等等。

[0156] “药物吸收”或“吸收”通常是指药物从给药部位穿过屏障进入血管或作用部位的移动过程,例如,药物从胃肠道移动到门静脉或淋巴系统中。

[0157] “肠溶衣”是在胃中基本上保持完整，但在小肠或结肠中溶解并释放药物的物质。通常，肠溶衣包含防止在胃的低pH环境中释放，但在较高pH(通常为pH 6至7)下离子化的聚合物材料，从而在小肠或结肠中充分溶解以释放其中的活性剂。

[0158] “蚀解促进剂”包括控制特定材料在胃肠液中的蚀解的材料。蚀解促进剂通常为本领域普通技术人员所知。示例性的蚀解促进剂包括，例如，亲水性聚合物、电解质、蛋白质、肽和氨基酸。

[0159] “填充剂”包括诸如乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇等化合物。

[0160] 可用于本文所述制剂的“调味剂”和/或“甜味剂”包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰舒泛钾、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃乳、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘宾治、柑橘乳、棉花糖、可可、可乐、凉樱桃、凉柑橘、甜蜜素、环己氨磺酸盐、右旋糖、桉树、丁子香酚、果糖、水果宾治、生姜、甘草次酸盐、甘草(甘草精)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬乳、甘草酸单铵(MagnaSweet®)、麦芽酚、甘露醇、枫树、蜀葵糖、薄荷醇、薄荷乳、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙、梨、桃、薄荷、薄荷奶油、Prosweet®粉末、覆盆子、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黄樟脑、山梨醇、留兰香、留兰香乳、草莓、草莓乳、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、甘露醇、talin、sylitol、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇，或这些调味成分的任意组合，例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙-奶油、香草-薄荷及其混合物。

[0161] “润滑剂”和“助流剂”是防止、减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。示例性润滑剂包括例如硬脂酸，氢氧化钙，滑石，硬脂酰富马酸钠，烃如矿物油，或氢化植物油如氢化大豆油(Sterotex®)，高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐，如铝、钙、镁、锌盐，硬脂酸，硬脂酸钠，甘油，滑石，蜡，Stearowet®，硼酸，苯甲酸钠，乙酸钠，氯化钠，亮氨酸，聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇如Carbowax™，油酸钠，苯甲酸钠，山蒈酸甘油酯，聚乙二醇，十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠，胶体二氧化硅如Syloid™，Cab-O-Sil®，淀粉如玉米淀粉，硅油，表面活性剂，等等。

[0162] “可测定的血清浓度”或“可测定的血浆浓度”描述在给药后吸收到血流中的、通常以mg、μg或ng治疗剂/mL、dL或L血清为单位测定的血清或血浆浓度。如本文所用，可测定的血浆浓度通常以ng/ml或μg/ml为单位测定。

[0163] “药效学”是指决定相对于药物在作用部位的浓度而观察到的生物反应的因素。

[0164] “药代动力学”是指决定达到和维持药物在作用部位的适当浓度的因素。

[0165] “增塑剂”是用于软化微胶囊化材料或膜包衣以使其不易碎的化合物。合适的增塑剂包括，例如，聚乙二醇如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800，硬脂酸，丙二醇，油酸，三乙基纤维素，和三醋精。在一些实施方案中，增塑剂还可以用作分散剂或润湿剂。

[0166] “增溶剂”包括诸如三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇200-600、糖原质、二乙二醇单乙基醚、丙二醇和二甲基异山梨醇等化合物。

[0167] “稳定剂”包括诸如任何抗氧化剂、缓冲液、酸、防腐剂等化合物。

[0168] 如本文所用，“稳态”是当给药量等于在一个给药间隔内消除的药物量时，导致平稳或恒定的血浆药物暴露。

[0169] “悬浮剂”包括这样的化合物，如聚乙烯吡咯烷酮，例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30，乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)，聚乙二醇，例如，聚乙二醇的分子量可为约300至约6000，或约3350至约4000，或约7000至约5400，羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，乙酸羟甲基纤维素硬脂酸酯，聚山梨醇酯-80，羟乙基纤维素，藻酸钠，树胶，例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶，包括黄原胶，糖，纤维素制品，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素，聚山梨醇酯-80，藻酸钠，聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯，聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯，聚维酮，等等。

[0170] “表面活性剂”包括诸如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温60或80、三醋精、维生素E TPGS、失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物，例如Pluronic® (BASF)等化合物。一些其他表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油，例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚，例如辛苯昔醇10、辛苯昔醇40。在一些实施方案中，包含表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。

[0171] “粘度增强剂”包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。

[0172] “润湿剂”包括诸如油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、吐温80、维生素E TPGS、铵盐等化合物。

剂型

[0173] 在一些实施方案中，本文所述的组合物或组合被配制用于通过任何常规手段施用于受试者，包括但不限于口服、肠胃外(例如，静脉内、皮下或肌肉内)、颊部、鼻内、直肠或透皮给药途径。在一些实施方案中，将组合物配制成以组合剂型施用。在一些实施方案中，将组合物配制成以单独的剂型施用。

[0174] 此外，将包含曲匹地尔和额外治疗剂的本文所述药物组合物配制成任何合适的剂型，包括但不限于水性口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液等，用于由待治疗的患者口服摄取，固体口服剂型，气雾剂、控释制剂、快速熔融制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖衣丸、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及速释和控释混合制剂。

[0175] 供口服使用的药物制品可以通过以下步骤获得：将一种或多种固体赋形剂与一种

或多种本文所述化合物混合，任选地研磨所得混合物，并在需要时在加入合适的助剂后加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂包括，例如，填充剂，如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制品，例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；或其他，如：聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要，可以加入崩解剂，如交联的交联羧甲纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐，如藻酸钠。

[0176] 为糖衣丸芯提供合适的包衣。为此，使用浓缩糖溶液，其任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。将染料或颜料加入片剂或糖衣丸包衣中，以标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0177] 口服使用的药物制品包括由明胶制成的推入配合式胶囊，以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的密封软胶囊。推入配合式胶囊可含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和可选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外，可以添加稳定剂。所有口服制剂均应为适用于这类施用的剂型。

[0178] 在一些实施方案中，本文公开的固体剂型可以是片剂(包括悬浮片剂、快速熔融片剂、咬合崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、粉末(包括无菌包装粉末、可分散粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊，例如由动物来源的明胶或植物来源的HPMC制成的胶囊，或“撒布胶囊”)、固体分散体、固溶体、可生物蚀解的剂型、控释制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、丹剂、颗粒或气雾剂的形式。在其他实施方案中，药物制剂是粉末形式。在其他实施方案中，药物制剂为片剂形式，包括但不限于快速熔融片剂。此外，本文所述的药物制剂可以作为单胶囊或多胶囊剂型施用。在一些实施方案中，药物制剂以两种或三种或四种胶囊或片剂施用。

[0179] 在一些实施方案中，通过将曲匹地尔和/或额外的治疗剂的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合以形成块状掺合组合物来制备固体剂型，例如片剂、泡腾片剂和胶囊。当提到这些块状掺合组合物为均相组合物时，是指曲匹地尔和/或额外的治疗剂的颗粒均匀地分散在整个组合物中，使得该组合物可以容易地细分为同等有效的单位剂型，如片剂、丸剂和胶囊。单独的单位剂量还可包括膜包衣，该膜包衣在口服摄入时或与稀释剂接触时崩解。这些制剂可以通过常规药理学技术来制备。

[0180] 常规药理学技术包括，例如，一种方法或方法的组合：(1)干混，(2)直接压制，(3)研磨，(4)干法或非水法制粒，(5)湿法制粒，或(6)融合。参见，例如，Lachman等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其他方法包括，例如，喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如，沃斯特包衣)、切向包衣、顶喷、压片、挤出等。

[0181] 在某些情况下，本文所述的药物固体剂型包含本文所述的化合物和一种或多种药学上可接受的添加剂，如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在其他方面，使用标准包衣程序，如Remington's Pharmaceutical Sciences，第20版(2000)中所述的那些包衣程序，在曲匹

地尔和/或额外的治疗剂的制剂周围提供膜包衣。在另一个实施方案中，曲匹地尔和/或额外的治疗剂的部分或全部颗粒没有微囊化，也未包衣。

[0182] 适用于本文所述固体剂型的载体包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇等。

[0183] 适用于本文所述固体剂型的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡聚糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0184] 为了尽可能有效地从固体剂型基质中释放曲匹地尔化合物和/或额外的治疗剂，通常在制剂中使用崩解剂，特别是当剂型用粘合剂压制时。当水分被吸收到剂型中时，崩解剂通过溶胀或毛细管作用使剂型基质破裂。适用于本文所述固体剂型的崩解剂包括但不限于天然淀粉，如玉米淀粉或马铃薯淀粉，预胶化淀粉，如National 1551或Amijel®，或羟基乙酸淀粉钠，如Promogel®或Explotab®，纤维素，如木材产品，甲基结晶纤维素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、MingTia®和Solka-Floc®，甲基纤维素，交联羧甲纤维素，或交联的纤维素，如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®)、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲纤维素，交联的淀粉，如羟基乙酸淀粉钠，交联的聚合物，如交聚维酮，交联的聚乙烯吡咯烷酮，藻酸盐，如藻酸或藻酸的盐，如藻酸钠，粘土，如Veegum®HV(硅酸镁铝)，树胶，如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶，羟基乙酸淀粉钠，膨润土，天然海绵，表面活性剂，树脂，如阳离子交换树脂，柑橘浆，十二烷基硫酸钠，十二烷基硫酸钠复合淀粉，等等。

[0185] 粘合剂赋予固体口服剂型制剂粘结性:对于粉末填充的胶囊制剂，它们有助于形成可以填充到软壳或硬壳胶囊中的填料(plug)，而对于片剂制剂，它们确保片剂在压缩后保持完整，并且有助于在压缩或填充步骤之前确保掺合均匀性。适于在本文所述的固体剂型中用作粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如，Methocel®)、羟丙基甲基纤维素(例如羟丙甲纤维素USP Pharmacoat-603、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯(Aqoate HS-LF和HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如Klucel®)、乙基纤维素(例如Ethocel®)和微晶纤维素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸、膨润土、明胶、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶化淀粉、黄蓍胶、糊精、糖，如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖、天然或合成树胶，如阿拉伯胶、黄蓍胶、茄替胶、isapol树皮的粘液、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(例如Povidone® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10和

Povidone®K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0186] 通常，在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用20-70％的粘合剂水平。无论是直接压缩、湿法制粒、辊压还是使用其他赋形剂，如本身可作为温和粘合剂的填料，片剂制剂中的粘合剂用量水平各不相同。本领域配制人员可以确定用于制剂的粘合剂水平，但片剂制剂中高达70％的粘合剂用量水平是常见的。

[0187] 适用于本文所述固体剂型的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸，氢氧化钙，滑石，玉米淀粉，硬脂酰富马酸钠，碱金属和碱土金属盐，如铝、钙、镁、锌盐，硬脂酸，硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌，蜡，Stearowet®，硼酸，苯甲酸钠，乙酸钠，氯化钠，亮氨酸，聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇，如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000，丙二醇，油酸钠，山萮酸甘油酯，棕榈酰硬脂酸甘油酯，苯甲酸甘油酯，十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠，等等。

[0188] 适用于本文所述固体剂型的稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糖糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨醇)、环糊精等。

[0189] 术语“非水溶性稀释剂”表示药物制剂中常用的化合物，如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素，以及微纤维素(例如，密度约为0.45g/cm^3，例如Avicel，粉状纤维素)和滑石。

[0190] 适用于本文所述固体剂型的润湿剂包括，例如，油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如，Polyquat10®)、油酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS等。

[0191] 适用于本文所述固体剂型的表面活性剂包括，例如，十二烷基硫酸钠、失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物，例如，Pluronic®(BASF)，等等。

[0192] 适用于本文所述固体剂型的悬浮剂包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮，例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30，聚乙二醇，例如聚乙二醇的分子量可为约300至约6000，或约3350至约4000，或约7000至约5400，乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)，羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素，藻酸钠，树胶，例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶，包括黄原胶，糖，纤维素，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素，聚山梨醇酯-80，藻酸钠，聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯，聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯，聚维酮，等等。

[0193] 适用于本文所述固体剂型的抗氧化剂包括，例如，丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0194] 应当理解，在本文所述的固体剂型中使用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此，对于可包含在本文所述固体剂型中的添加剂的类型，以上列出的添加剂应仅视为示例性的，而非限制性的。根据所需的特定性质，本领域技术人员可以容易地确定这类添加剂的量。

[0195] 在其他实施方案中，药物制剂的一层或多层被塑化。说明性地，增塑剂通常是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以按包衣组合物的约0.01％至约50％重量(w/w)加入。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0196] 压缩片剂是通过压制上述制剂的块状掺合物而制成的固体剂型。在多个实施方案中，设计用于在口腔中溶解的压缩片剂包含一种或多种调味剂。在其他实施方案中，压缩片剂包含围绕最终压缩片剂的膜。在一些实施方案中，膜包衣可以提供曲匹地尔和/或额外的治疗剂从制剂中的延迟释放。在其他实施方案中，膜包衣有助于患者依从性(例如，Opadry®包衣或糖衣)。包括Opadry®的膜包衣通常占片剂重量的约1％至约3％。在其他实施方案中，压缩片剂包含一种或多种赋形剂。

[0197] 例如，通过将上述曲匹地尔和/或额外治疗剂的制剂的块状掺合物置于胶囊内来制备胶囊。在一些实施方案中，将制剂(非水性悬浮液和溶液)置于软明胶胶囊中。在其他实施方案中，将制剂置于标准明胶胶囊或非明胶胶囊中，例如包含HPMC的胶囊中。在其他实施方案中，将制剂置于撒布胶囊中，其中该胶囊可以整个吞服，或者可以打开该胶囊，并在食用前将内容物撒在食物上。在一些实施方案中，治疗剂量被分入多个(例如，两个、三个或四个)胶囊中。在一些实施方案中，制剂的整个剂量以胶囊形式递送。

[0198] 在多个实施方案中，将曲匹地尔和/或额外的治疗剂的颗粒和一种或多种赋形剂干混并压制成团块，如片剂，其硬度足以提供这样的药物组合物，其在口服给药后少于约30分钟、少于约35分钟、少于约40分钟、少于约45分钟、少于约50分钟、少于约55分钟或少于约60分钟内基本上崩解，从而将制剂释放到胃肠液中。

[0199] 在另一方面，剂型可包括微胶囊化制剂。在一些实施方案中，微胶囊化材料中存在一种或多种其他相容性材料。示例性材料包括但不限于pH调节剂、蚀解促进剂、消泡剂、抗氧化剂、调味剂和载体材料，如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂和稀释剂。

[0200] 可用于本文所述微胶囊化的材料包括与曲匹地尔和/或额外的治疗剂相容的材料，该材料将曲匹地尔或额外的治疗剂的任何化合物与其他不相容的赋形剂充分分离。与曲匹地尔或额外的治疗剂的任何化合物相容的材料是那些在体内延迟曲匹地尔或额外的治疗剂的任何化合物释放的材料。

[0201] 可用于延迟包含本文所述化合物的制剂的释放的示例性微胶囊化材料包括但不限于羟丙基纤维素醚(HPC)，如Klucel®或Nisso HPC，低取代的羟丙基纤维素醚(L-HPC)，羟丙基甲基纤维素醚(HPMC)，如Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824和Benecel MP843，甲基纤维素聚合物，如Methocel®-A，乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯Aqoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)和Metolose®，乙基纤维素(EC)及其混合物，如E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®，聚乙烯醇(PVA)，如Opadry AMB，羟乙基纤维素，如Natrosol®，羧甲基纤维素和羧甲基纤维素(CMC)的盐，如Aqualon®-CMC，聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物，如KollicoatIR®，甘油

单酯(Myverol)，甘油三酯(KLX)，聚乙二醇，改性食品淀粉，丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物，如Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS30D、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D和Eudragit® NE40D，乙酸邻苯二甲酸纤维素，sepifilm，如HPMC和硬脂酸的混合物，环糊精，和这些物质的混合物。

[0202] 在其他实施方案中，向微胶囊化材料中掺入增塑剂，如聚乙二醇，例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800，硬脂酸、丙二醇、油酸和三醋精。在其他实施方案中，可用于延迟药物组合物释放的微胶囊化材料来自USP或美国国家处方集(NF)。在其他实施方案中，微胶囊化材料是Klucel。在其他实施方案中，微胶囊化材料是甲基纤维素。

[0203] 微胶囊化的曲匹地尔或额外的治疗剂的任何化合物可以通过本领域普通技术人员已知的方法配制。这些已知方法包括，例如，喷雾干燥法、旋转盘-溶剂法、热熔法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、液-气或固-气界面聚合、压力挤出或喷射溶剂萃取浴。除此之外，还可以使用几种化学技术，例如复合凝聚、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液体内干燥和液体介质内的去溶剂化。此外，还可以使用其他方法，如辊压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒涂覆。

[0204] 在其他实施方案中，曲匹地尔和/或额外的治疗剂的任何化合物的固体剂型用一层或多层塑化(涂覆)。说明性地，增塑剂通常是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以按包衣组合物的约0.01％至约50％重量(w/w)加入。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0205] 在其他实施方案中，可以配制包含具有本文所述曲匹地尔和/或额外的治疗剂的任何化合物的制剂的粉末，以包含一种或多种药物赋形剂和调味剂。例如，这样的粉末可以通过混合该制剂和可选的药物赋形剂以形成块状掺合组合物来制备。其他实施方案还包括悬浮剂和/或润湿剂。该块状掺合物被均匀地细分为单位剂量包装或多剂量包装单位。

[0206] 在其他实施方案中，还根据本发明制备泡腾粉末。泡腾盐已被用于将药物分散在水中以供口服给药。泡腾盐是在干混合物中含有药剂的颗粒或粗粉，通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当将本文所述组合物的盐加入水中时，酸和碱发生反应以释放出二氧化碳气体，从而引起“泡腾”。泡腾盐的实例包括，例如以下成分：碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠、柠檬酸和/或酒石酸的混合物。任何导致二氧化碳释放的酸-碱组合都可以代替碳酸氢钠、柠檬酸和酒石酸的组合而使用，只要这些成分适合于药物使用，并使pH值约为6.0或更高。

[0207] 在一些实施方案中，本文所述的固体剂型可以被配制为肠溶包衣的延迟释放口服剂型，即，本文所述药物组合物的口服剂型，其利用肠溶衣来影响在胃肠道的小肠中的释放。肠溶包衣剂型可以是压缩或模制或挤出的片剂/模具(包衣或未包衣的)，其含有活性成分和/或其他组合物组分的颗粒、粉末、丹剂、微珠或微粒，它们本身是包衣或未包衣的。肠溶包衣的口服剂型还可以是包含固体载体或组合物的丹剂、微珠或颗粒(其本身是包衣或未包衣的)的胶囊(包衣或未包衣的)。

[0208] 如本文所用的术语“延迟释放”是指这样的递送，使得释放可以在肠道中某些通常可预测的位置完成，该位置更远于在没有延迟释放改变时完成释放的位置。在一些实施方案中，用于延迟释放的方法是包衣。任何包衣都应适用足够大的厚度，使得整个包衣不溶解在pH低于约5的胃肠液中，但在pH约为5和更高时溶解。预期任何表现出pH依赖性溶解度曲线的阴离子聚合物都可用作本文所述方法和组合物中的肠溶衣，以实现向下胃肠道的递送。在一些实施方案中，本文描述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其他实施方案中，所述聚合物及其相容的混合物及其一些性质包括但不限于：

[0209] 虫胶，也称为纯化的虫胶，是从昆虫的树脂分泌物中获得的精制产品。该包衣溶解在pH>7的介质中；

[0210] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以根据取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS和NE(Rohm Pharma)可通过溶于有机溶剂中、作为水性分散体或干粉而获得。Eudragit系列RL、NE和RS不溶于胃肠道，但具有渗透性，并且主要用于结肠靶向。Eudragit系列E溶于胃。Eudragit系列L、L-30D和S不溶于胃，但溶于肠；

[0211] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例为：乙基纤维素；纤维素的偏乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。性能可因取代的程度和类型而变化。乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)在pH>6时溶解。Aquateric(FMC)是一种基于水的体系，是喷雾干燥的CAP假胶乳，颗粒<1μm。Aquateric中的其他成分可包括pluronics、吐温和乙酰化甘油单酯。其他合适的纤维素衍生物包括：乙酸偏苯三酸纤维素(Eastman)；甲基纤维素(Pharmacoat，Methocel)；羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)；羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCS)；和乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(例如AQOAT(Shin Etsu))。性能可因取代的程度和类型而变化。例如，诸如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F等级的HPMCP是合适的。性能可因取代的程度和类型而变化。例如，合适等级的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯包括但不限于在pH5时溶解的AS-LG(LF)，在pH5.5时溶解的AS-MG(MF)和在更高pH时溶解的AS-HG(HF)。这些聚合物以颗粒形式提供，或作为用于水性分散体的细粉提供；聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP在pH>5时溶解，并且其对水蒸气和胃液的渗透性低得多。

[0212] 在一些实施方案中，包衣可以含有，并且通常确实含有增塑剂和其他可能的包衣赋形剂，如着色剂、滑石和/或硬脂酸镁，它们是本领域熟知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、乙酰基柠檬酸三乙酯(Citroflec A2)、Carbowax 400(聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化甘油单酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。特别地，阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常含有10-25重量％的增塑剂，尤其是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋精。使用常规包衣技术如喷涂或锅包衣来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型保持完整，直至达到肠道中所需的局部递送部位。

[0213] 除了增塑剂之外，还可以将着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如巴西棕榈蜡或PEG)添加到包衣中，以溶解或分散包衣材料，并改善包衣性能和包衣产品。

[0214] 在其他实施方案中，包含曲匹地尔和/或额外的治疗剂的本文所述制剂使用脉冲剂型来递送。脉冲剂型能够在受控的滞后时间之后的预定时间点或在特定部位提供一个或多个立即释放脉冲。本领域普通技术人员已知的许多其他类型的控释系统适用于本文所述

的制剂。这类递送系统的实例包括，例如，基于聚合物的系统，如聚乳酸和聚乙醇酸、聚酐和聚己内酯；多孔基质，非基于聚合物的脂质系统，包括固醇，如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸，或中性脂肪，如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯；水凝胶释放系统；硅橡胶系统；基于肽的系统；蜡包衣，可生物蚀解的剂型，使用常规粘合剂的压制片剂，等等。参见，例如，Liberman等人，Pharmaceutical Dosage Forms，第2版，Vol.1，pp.209-214(1990)；Singh等人，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology，第2版，pp.751-753(2002)；美国专利4,327,725,4,624,848,4,968,509,5,461,140,5,456,923,5,516,527,5,622,721,5,686,105,5,700,410,5,977,175,6,465,014和6,932,983。

[0215] 在一些实施方案中，提供了药物制剂，其包含本文所述的曲匹地尔和/或额外的治疗剂的颗粒和用于口服施用于受试者的至少一种分散剂或悬浮剂。该制剂可以是用于悬浮的粉末和/或颗粒，并且在与水混合时，获得基本均匀的悬浮液。

[0216] 用于口服给药的液体制剂剂型可以是水性悬浮液，其选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散体、乳液、溶液、酏剂、凝胶和糖浆。参见，例如，Singh等人，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology，第2版，pp.754-757(2002)。此外，该液体剂型可包含添加剂，例如：(a)崩解剂；(b)分散剂；(c)润湿剂；(d)至少一种防腐剂，(e)粘度增强剂，(f)至少一种甜味剂，和(g)至少一种调味剂。在一些实施方案中，该水性分散体可进一步包含结晶抑制剂。

[0217] 根据美国药典(2005年版，第905章)中所定义的，本文所述的水性悬浮液和分散体可保持均匀状态至少4小时。均匀性应通过与确定整个组合物的均匀性一致的采样方法来确定。在一个实施方案中，可以通过持续少于1分钟的物理搅拌将水性悬浮液重新悬浮成均匀的悬浮液。在另一个实施方案中，可以通过持续少于45秒的物理搅拌将水性悬浮液重新悬浮成均匀的悬浮液。在另一个实施方案中，可以通过持续少于30秒的物理搅拌将水性悬浮液重新悬浮成均匀的悬浮液。在另一个实施方案中，不需要搅拌就可以保持均匀的水性分散体。

[0218] 用于水性悬浮液和分散体的崩解剂的实例包括但不限于淀粉，例如天然淀粉，如玉米淀粉或马铃薯淀粉，预胶化淀粉，如National1551或Amijel®，或羟基乙酸淀粉钠，如Promogel®或Explotab®；纤维素，如木材产品、甲基结晶纤维素，例如，Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®和Solka-Floc®，甲基纤维素，交联羧甲纤维素，或交联的纤维素，如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®)、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲纤维素；交联的淀粉，如羟基乙酸淀粉钠；交联的聚合物，如交聚维酮；交联的聚乙烯吡咯烷酮；藻酸盐，如藻酸或藻酸的盐，如藻酸钠；粘土，如Veegum® HV(硅酸镁铝)；树胶，如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶；羟基乙酸淀粉钠；膨润土；天然海绵；表面活性剂；树脂，如阳离子交换树脂；柑橘浆；十二烷基硫酸钠；十二烷基硫酸钠复合淀粉；等等。

[0219] 在一些实施方案中，适用于本文所述的水性悬浮液和分散体的分散剂是本领域已知的，并且包括例如亲水性聚合物、电解质、吐温®60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP；商品

名为Plasdone®)和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如,HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(Plasdone®,例如,S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如,Pluronics F68®、F88®和F108®,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和泊洛沙胺(例如Tetronic908®,也称为泊洛沙胺908®,它是通过向乙二胺顺序添加环氧丙烷和环氧乙烷而产生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation,Parsippany,N.J.))。在其他实施方案中,该分散剂选自不包含以下试剂之一的组:亲水性聚合物;电解质;吐温®60或80;PEG;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L);羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M和Pharmacoat®USP 2910(Shin-Etsu));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;乙酸羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯;非结晶纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇(PVA);4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物;泊洛沙姆(例如,PluronicsF68®、F88®和F108®,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);或泊洛沙胺(例如,Tetronic908®,也称为泊洛沙胺908®)。

[0220] 适用于本文所述的水性悬浮液和分散体的润湿剂是本领域已知的,并且包括但不限于鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯(例如,市售的吐温®,例如,吐温20®和吐温80®(ICI Specialty Chemicals)),和聚乙二醇(例如,Carbowaxs3350®和1450®,和Carbopol934®(Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS、牛磺胆酸钠、二甲基硅油、磷脂酰胆碱等。

[0221] 适用于本文所述的水性悬浮液或分散体的防腐剂包括,例如,山梨酸钾,对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯),苯甲酸及其盐,对羟基苯甲酸的其他酯,如对羟基苯甲酸丁酯,诸如乙醇或苯甲醇等醇,诸如苯酚等酚类化合物,或诸如苯扎氯铵等季铵化合物。本文所用的防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度掺入剂型中。

[0222] 适用于本文所述的水性悬浮液或分散体的粘度增强剂包括但不限于甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon®S-630、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。粘度增强剂的浓度取决于所选的试剂和所需的粘度。

[0223] 适用于本文所述的水性悬浮液或分散体的甜味剂的实例包括,例如,阿拉伯胶糖浆、乙酰舒泛钾、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃乳、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘宾治、柑橘乳、棉

花糖、可可、可乐、凉樱桃、凉柑橘、甜蜜素、环己氨磺酸盐、右旋糖、桉树、丁子香酚、果糖、水果宾治、生姜、甘草次酸盐、甘草(甘草精)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬乳、甘草酸单铵(MagnaSweet®)、麦芽酚、甘露醇、枫树、蜀葵糖、薄荷醇、薄荷乳、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙、梨、桃、薄荷、薄荷奶油、Prosweet®粉末、覆盆子、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黄樟脑、山梨醇、留兰香、留兰香乳、草莓、草莓乳、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、甘露醇、talin、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任意组合,例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙-奶油、香草-薄荷及其混合物。在一个实施方案中,水性液体分散体可包含甜味剂或调味剂,其浓度范围为水性分散体体积的约0.001%至约1.0%。在另一个实施方案中,水性液体分散体可包含甜味剂或调味剂,其浓度范围为水性分散体体积的约0.005%至约0.5%。在另一个实施方案中,水性液体分散体可包含甜味剂或调味剂,其浓度范围为水性分散体体积的约0.01%至约1.0%。

[0224] 除了以上列出的添加剂之外,所述液体制剂还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂。示例性乳化剂是乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、胆固醇、胆固醇酯、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、油,例如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油,甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、失水山梨醇脂肪酸酯,或这些物质的混合物,等等。

[0225] 在一些实施方案中,本文所述的药物制剂可以是自乳化药物递送系统(SEDDS)。乳液是一种不混溶相在另一种相中的分散体,通常以小液滴的形式存在。通常,乳液通过剧烈机械分散而产生。与乳液或微乳液相反,SEDDS在加至过量水中时自发形成乳液,而无需任何外部机械分散或搅拌。SEDDS的一个优点是,只需要轻柔混合就可以将小液滴分布在整个溶液中。另外,可以在临给药前加入水或水相,以确保不稳定的或疏水性的活性成分的稳定性。因此,SEDDS提供了用于口服和肠胃外递送疏水性活性成分的有效递送系统。SEDDS可以改善疏水性活性成分的生物利用度。制备自乳化剂型的方法是本领域已知的,并且包括但不限于,例如,美国专利5,858,401、6,667,048和6,960,563,其中每一篇都特别地通过引用而并入。

[0226] 应当理解,在本文所述的水性分散体或悬浮液中使用的上述添加剂之间存在重叠,因为给定的添加剂通常由本领域的不同从业者进行不同的分类,或者通常用于几种不同功能中的任何一种。因此,对于可包含在本文所述制剂中的添加剂的类型,以上列出的添加剂应仅视为示例性的,而非限制性的。本领域技术人员可根据所需的特定性质容易地确定这类添加剂的量。

[0227] 可注射制剂

[0228] 适于肌肉内、皮下或静脉内注射的包含曲匹地尔化合物或额外的治疗剂的制剂可包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于重建为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯,如油酸乙酯。例如,通过使用诸如卵磷脂的涂层,在分散体

的情况下通过保持所需的颗粒大小，以及通过使用表面活性剂，来保持适当的流动性。适用于皮下注射的制剂还可含有诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分配剂等添加剂。通过使用各种抗细菌剂和抗真菌剂，如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等，可以确保防止微生物生长。还可能希望包含等渗剂，例如糖、氯化钠等。通过使用延迟吸收的试剂，例如单硬脂酸铝和明胶，可以实现可注射剂型的延长吸收。

[0229] 对于静脉内注射，本文所述的化合物可以在水溶液中配制，优选在生理学上相容的缓冲液如Hanks溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液中配制。对于透粘膜给药，在制剂中使用适合于待渗透的屏障的渗透剂。这类渗透剂通常本领域已知的。对于其他肠胃外注射，合适的制剂可包括水性或非水性溶液，优选具有生理学上相容的缓冲液或赋形剂。此类赋形剂通常是本领域已知的。

[0230] 肠胃外注射可以包括推注或连续输注。用于注射的制剂可以以单位剂型提供，例如在安瓿或多剂量容器中，其中添加有防腐剂。本文所述的药物组合物可以是适合于肠胃外注射的形式，作为油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液，并且可以含有配制剂，如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液。另外，活性化合物的悬浮液可以制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油，如芝麻油，或合成脂肪酸酯，如油酸乙酯或甘油三酯，或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地，该悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂，以允许制备高度浓缩的溶液。或者，活性成分可以是用于在使用前用合适的媒介物(例如，无菌无热原水)重建的粉末形式。

[0231] 其他制剂

[0232] 在某些实施方案中，可以使用药物化合物的递送系统，例如脂质体和乳液。在某些实施方案中，本文提供的组合物还可包含粘膜粘附聚合物，其选自，例如，羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0233] 在一些实施方案中，本文所述的化合物可以局部施用，并且可以配制成多种可局部施用的组合物，如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香脂、乳膏或软膏。这些药物化合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0234] 在某些情况下，本文所述的化合物还被配制成直肠组合物，如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶冻栓剂或保留灌肠剂，其含有常规栓剂基质，如可可脂或其他甘油酯，以及合成聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮，PEG等。在组合物的栓剂形式中，任选地与可可脂组合的低熔点蜡，例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物，首先熔化。

治疗方案

[0235] 在一些实施方案中，施用本文所述的曲匹地尔药物组合物以供治疗应用。在一些实施方案中，该药物组合物每天施用一次、两次、三次或更多次。该药物组合物每天施用，每天施用一次、每隔一天、每周五天、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次、每月两次、每月三次，或者更多。该药物组合物施用至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、2年、3年或更长时间。

[0236] 在一些实施方案中，曲匹地尔和额外的治疗剂同时、依次或以间隔时间段施用。在

一些实施方案中，曲匹地尔和额外的治疗剂同时施用。在某些情况下，曲匹地尔和额外的治疗剂依次施用。在其他情况下，曲匹地尔和额外的治疗剂以间隔时间段施用(例如，在第一天第一次施用第一药物组合物(例如，曲匹地尔)，然后间隔至少1、2、3、4、5天或更多天后，施用至少第二药物组合物(例如，额外的治疗剂)。

[0237] 在患者状况确实好转的情况下，根据医生的酌情判断，连续施用组合物；或者，在一定长度的时间内(即，“休药期”)暂时减少或暂时停用所施用的组合物的剂量。在某些情况下，休药期的长度从2天至1年不等，包括，仅举例而言，2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在休药期的剂量减少为10％-100％，包括，仅举例而言，10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％。

[0238] 一旦患者的状况发生改善，如果有必要，将施用维持剂量。随后，根据症状的不同，可以将给药剂量或频率或两者降低到改善的疾病、病症或状况得到保持的水平。

[0239] 在一些实施方案中，对应于这样的量的给定药剂的量根据诸如具体化合物、疾病的严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如体重)等因素而变化，然而根据关于该病例的具体情况，以本领域已知的方式常规确定，所述具体情况包括，例如，所施用的具体药剂、给药途径、被治疗的受试者或宿主。在某些情况下，所需的剂量方便地以单剂量或同时(或在短时间内)或以适当间隔(例如每天两个、三个、四个或更多个子剂量)施用的分剂量的形式提供。

[0240] 上述范围仅是建议性的，因为关于个体治疗方案的变量数很大，而与这些推荐值存在相当大的偏离并不罕见。这样的剂量根据多个变量而改变，这些变量不限于所使用的化合物的活性、待治疗的疾病或病况、给药方式、个体受试者的要求、正在治疗的疾病或病况的严重程度和执业医生的判断。

[0241] 在一些实施方案中，这类治疗方案的毒性和治疗效力通过在细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定，包括但不限于LD50(使群体的50％致死的剂量)和ED50(在群体的50％中治疗有效的剂量)的确定。毒性与治疗效果之间的剂量比为治疗指数，其表示为LD50与ED50之比。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养试验和动物研究中获得的数据用于制定供人体使用的剂量范围。这类化合物的剂量优选处于包括具有最低毒性的ED50的循环浓度范围内。剂量根据所使用的剂型和所使用的给药途径而在此范围内变化。

检测方法

[0242] 在一些实施方案中，检测来自本文所述小组(panel)的一种或多种标志物的表达水平的方法包括但不限于Western印迹法、Northern印迹法、Southern印迹法、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀、免疫荧光、放射免疫测定、免疫细胞化学、核酸杂交技术、核酸反转录方法、核酸扩增方法，或其组合。在某些情况下，该小组包括FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC、BCL2或其组合。

[0243] 在一些实施方案中，本文描述的一种或多种标志物的表达水平在核酸水平上进行确定。用于评估表达的基于核酸的技术是本领域公知的，并且包括，例如，测定生物样品中

标志物mRNA的水平。许多表达检测方法使用分离的RNA。任何不反对分离mRNA的RNA分离技术都被用于RNA的纯化(参见,例如,Ausubel等人编(1987-1999)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons,New York))。此外,使用本领域技术人员熟知的技术,例如,美国专利4,843,155中公开的单步RNA分离过程,很容易处理大量的组织样品。

[0244] 如本文所用,术语“核酸探针”是指任何能够与特定目的的靶核酸分子,例如核苷酸转录物选择性结合的分子。在Caruthers,Science,230:281-285,(1985)中也描述了用于合成核酸探针的合适的方法。在某些情况下,适用于本文的探针包括由诸如RNA和/或DNA的核酸、核酸类似物、锁定核酸、修饰核酸形成的探针,以及混合类别的嵌合探针,包括具有另一种有机组分的核酸,如肽核酸。在某些情况下,探针是单链的。在其他情况下,探针是双链的。示例性的核苷酸类似物包括脱氧腺苷、脱氧胞苷、脱氧鸟苷、脱氧胸苷、腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷的磷酸酯。其他非天然核苷酸的实例包括黄嘌呤或次黄嘌呤;5-溴尿嘧啶、2-氨基嘌呤、脱氧肌苷或甲基化胞嘧啶,如5-甲基胞嘧啶和N4-甲氧基脱氧胞嘧啶。还包括多核苷酸模拟物的碱基,如甲基化核酸,例如,2'-O-methRNA、肽核酸、修饰的肽核酸,以及可以基本上类似于核苷酸或碱基起作用的任何其他结构部分,例如,通过表现出与DNA或RNA中存在的一个或多个碱基的碱基互补性。

[0245] 在某些情况下,用于检测的探针任选地包括可检测标记物,如放射性标记物、荧光标记物或酶标记物。参见例如Lancaster等人的美国专利5,869,717。在一些实施方案中,该探针是荧光标记的。荧光标记的核苷酸可以通过各种技术产生,例如Kambara等人,Bio/Technol.,6:816-21,(1988);Smith等人,Nucl.Acid Res.,13:2399-2412,(1985);和Smith等人,Nature,321:674-679,(1986)描述的那些技术。荧光染料可通过连接臂与脱氧核糖连接,该连接臂易于通过化学或酶促手段裂解。存在许多用于将标记物附接到核苷酸上的连接体和方法,如Oligonucleotides and Analogues:A Practical Approach,IRL Press,Oxford,(1991);Zuckerman等人,Polynucleotides Res.,15:5305-5321,(1987);Sharma等人,Polynucleotides Res.,19:3019,(1991);Giusti等人,PCR Methods and Applications,2:223-227,(1993);Fung等人(美国专利4,757,141);Stabinsky(美国专利4,739,044);Agrawal等人,Tetrahedron Letters,31:1543-1546,(1990);Sproat等人,Polynucleotides Res.,15:4837,(1987);和Nelson等人,Polynucleotides Res.,17:7187-7194,(1989)所示。在文献中存在关于衍生荧光团和猝灭剂分子以供通过可以添加到核苷酸上的常见反应性基团共价连接的广泛指导。还存在许多用于将荧光团部分附接到核苷酸上的连接部分和方法,如下所述:Oligonucleotides and Analogues,见前;Guisti等人,见前;Agrawal等人,见前;和Sproat等人,见前。

[0246] 在某些情况下,附接于探针上的可检测标记物可直接或间接检测。在一些实施方案中,确切的标记物可至少部分地基于所使用的检测方法的具体类型来选择。示例性检测方法包括放射性检测,光学吸光度检测,例如UV-可见光吸光度检测,光学发射检测,例如荧光;磷光或化学发光;拉曼散射。优选的标记物包括光学可检测的标记物,如荧光标记物。荧光标记物的实例包括但不限于4-乙酰氨基-4'-异硫氰酸基二苯乙烯-2,2'-二磺酸;吖啶和衍生物:吖啶、异硫氰酸吖啶;5-(2'-氨基乙基)氨基萘-1-磺酸(EDANS);4-氨基-N-[3-乙烯基磺酰基]苯基]萘二甲酰亚胺-3,5-二磺酸酯;N-(4-苯胺基-1-萘基)马来酰亚胺;邻氨基苯甲酰胺;BODIPY;Alexa;荧光素;缀合的多染料;亮黄;香豆素和衍生物;香豆素、7-氨基-

4-甲基香豆素(AMC,香豆素120)、7-氨基-4-三氟甲基香豆素(Coumaran 151);花青染料;焰红染料;4',6-二氨基-2-苯基吲哚(DAPI);5'5"-二溴连苯三酚-磺基萘(溴邻苯三酚红);7-二乙基氨基-3-(4'-异硫氰酸基苯基)-4-甲基香豆素;二乙烯三胺五乙酸酯;4,4'-二异硫氰酸基二氢-二苯乙烯-2,2'-二磺酸;4,4'-二异硫氰酸基二苯乙烯-2,2'-二磺酸;5-[二甲基氨基]萘-1-磺酰氯(DNS,丹磺酰氯);4-二甲基氨基苯基偶氮苯基-4'-异硫氰酸酯(DABITC);曙红及衍生物;曙红、曙红异硫氰酸酯、赤藓红和衍生物;赤藓红B、赤藓红、异硫氰酸酯;乙锭;荧光素和衍生物;5-羧基荧光素(FAM),5-(4,6-二氯三嗪-2-基)氨基荧光素(DTAF)、2',7'-二甲氧基-4'5'-二氯-6-羧基荧光素、荧光素、异硫氰酸荧光素、QFITC、(XRITC);荧光胺;IR144;IR1446;孔雀石绿异硫氰酸酯;4-甲基伞形酮原甲酚酞;硝基酪氨酸;副玫瑰苯胺;酚红;B-藻红蛋白;邻苯二醛;芘和衍生物:芘、丁酸芘、琥珀酰亚胺基1-芘;丁酸盐量子点;活性红4(Cibacron™亮红3B-A);罗丹明及衍生物:6-羧基-X-罗丹明(ROX)、6-羧基罗丹明(R6G)、丽丝胺罗丹明B磺酰氯罗丹明(Rhod)、罗丹明B、罗丹明123、罗丹明X异硫氰酸酯、磺酰罗丹明B、磺酰罗丹明101、磺酰罗丹明101的磺酰氯衍生物(德克萨斯红);N,N,N',N'-四甲基-6-羧基罗丹明(TAMRA);四甲基罗丹明;四甲基罗丹明异硫氰酸酯(TRITC);核黄素;玫红酸;铽螯合物衍生物;Atto染料、Cy3;Cy5;Cy5.5;Cy7;IRD 700;IRD 800;La Jolta Blue;酞菁;和萘菁。本发明考虑了荧光标记物以外的标记物,包括其他光学可检测的标记物。

[0247] 可以使用取决于所用标记物的多种技术中的任何一种,如本领域技术人员所知的技术,对结合的探针进行检测。示例性检测方法包括放射性检测、光学吸光度检测,例如UV-可见光吸光度检测、光学发射检测,例如荧光或化学发光。能够感测来自单分子的荧光的装置包括扫描隧道显微镜(siM)和原子力显微镜(AFM)。杂交图案还可以使用具有合适的光学器件(Ploem,于Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity Mason,T.G.编著,Academic Press,Landon,pp.1-11(1993))的CCD相机(例如,型号TE/CCD512SF,Princeton Instruments,Trenton,N.J.)来扫描,如在Yershov等人,Proc.Natl.Acad.Sci.93:4913(1996)中所述,或者可以通过电视监控来成像。对于放射性信号,可以使用磷光成像装置(Johnston等人,Electrophoresis,13:566,1990;Drmanac等人,Electrophoresis,13:566,1992;1993)。成像仪器的其他商业供应商包括General Scanning Inc.(Watertown,Mass.,万维网址为genscan.com)、Genix Technologies(Waterloo,Ontario,Canada;万维网址为confocal.com)以及Applied Precision Inc.。

[0248] 在某些实施方案中,使用本领域已知的方法对靶核酸或核酸配体或两者进行定量。例如,分离的mRNA用于杂交或扩增试验,包括但不限于Southern或Northern分析、聚合酶链反应分析和探针阵列。一种检测mRNA水平的方法包括使分离的mRNA与核酸分子(探针)接触,该核酸分子与被检测的基因所编码的mRNA杂交。核酸探针包含,例如,全长cDNA或其部分,例如长度为至少7、15、30、50、100、250或500个核苷酸且在严格条件下足以与编码上文所述标记物的mRNA或基因组DNA特异性杂交的寡核苷酸。mRNA与探针的杂交表明标志物或其他目的靶蛋白正在表达。

[0249] 在一个实施方案中,将mRNA固定在固体表面上并与探针接触,例如通过在琼脂糖凝胶上运行分离的mRNA,并将mRNA从凝胶转移至膜,如硝酸纤维素。在备选实施方案中,将探针固定在固体表面上,并使mRNA与探针接触,例如,在基因芯片阵列中。本领域技术人员

可以容易地修改已知的mRNA检测方法，以用于检测编码标记物或其他目的蛋白质的mRNA的水平。

[0250] 备选的确定样品中目的mRNA水平的方法涉及核酸扩增过程，例如，通过RT-PCR(参见，例如，美国专利4,683,202)、连接酶链反应(Barany(1991)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:189 193)、自持序列复制(Guatelli等人(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:1874-1878)、转录扩增系统(Kwoh等人(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:1173-1177)、Q-β复制酶(Lizardi等人(1988)Bio/Technology 6:1197)、滚环复制(美国专利5,854,033)或任何其他核酸扩增方法，然后使用本领域技术人员熟知的技术检测扩增的分子。如果这些分子以非常低的数目存在，则这些检测方案对于核酸分子的检测特别有用。在本发明的特定方面，通过定量荧光RT-PCR(即TaqMan System)评估标志物表达。

[0251] 目的RNA的修饰或表达水平使用膜印迹(例如用于杂交分析，例如Northern、斑点印迹等)或微孔、样品管、凝胶、微珠或纤维(或任何包含结合的核酸的固体支持物)来监测。参见美国专利5,770,722、5,874,219、5,744,305、5,677,195和5,445,934，其通过引用并入本文。表达的检测还包括在溶液中使用核酸探针。

[0252] 在一些实施方案中，使用微阵列来确定一种或多种标志物的表达或存在。由于不同实验之间的可重复性，微阵列特别适合此目的。DNA微阵列提供了一种同时测量大量基因的表达水平的方法。每个阵列由附接至固体支持物上的捕获探针的可重现图案组成。标记的RNA或DNA与阵列上的互补探针杂交，然后通过激光扫描来检测。确定阵列上每种探针的杂交强度，并将其转换成代表相对基因表达水平的定量值。参见，美国专利6,040,138、5,800,992、6,020,135、6,033,860、6,344,316和美国专利申请20120208706。高密度寡核苷酸阵列特别适用于确定样品中大量RNA的基因表达谱。示例性微阵列芯片包括来自Foundation Medicine，Inc的FoundationOne和FoundationOne Heme；来自Affymetrix的GeneChip® Human Genome U133Plus 2.0阵列；和来自Myraid RBM的Human DiscoveryMAP®250+v.2.0。

[0253] 例如，美国专利5,384,261中描述了使用机械合成方法合成这些阵列的技术。在一些实施方案中，阵列在几乎任何形状的表面或甚至多个表面上制造。在一些实施方案中，阵列是平面阵列表面。在一些实施方案中，阵列包括在微珠、凝胶、聚合物表面、纤维如光纤、玻璃或任何其他合适的基底上的肽或核酸，参见美国专利5,770,358、5,789,162、5,708,153、6,040,193和5,800,992，其中每篇专利为了所有目的整体并入于此。在一些实施方案中，阵列以允许全包含装置的诊断或其他操作的方式包装。

[0254] 在某些情况下，定量方法是定量聚合酶链反应(QPCR)。如本文所用，“QPCR”是指在可控的条件下以某种方式进行的PCR反应，这种方式和条件使得该测定是定量的，即该测定能够对样品中存在的核酸配体的量或浓度进行定量。QPCR是一种基于聚合酶链反应的技术，并且用于扩增和同时量化靶核酸分子。QPCR允许对DNA样品中特定序列进行检测和定量(作为绝对拷贝数或当相对于DNA输入或额外的归一化基因进行归一化时的相对量)。该程序遵循PCR的一般原理，其附加特征是，在每个扩增循环后，当扩增的DNA在反应中累积时对其进行实时定量。例如，Kurnit等人(美国专利6,033,854)、Wang等人(美国专利5,567,583和5,348,853)、Ma等人(The Journal of American Science,2(3),(2006))、Heid等人

(Genome Research 986-994,(1996))、Sambrook和Russell(Quantitative PCR,Cold Spring Harbor Protocols,(2006))和Higuchi(美国专利6,171,785和5,994,056)描述了QPCR。

[0255] 在一些实施方案中,所述表达水平是蛋白质表达,并检测本文所述基因的蛋白质表达水平。在某些情况下,检测方法包括使生物样品与特异性识别或特异性结合蛋白质(例如,由FOSL2、JUN、JUND、ATF3、SREBF2、INSIG1、MVK、MVD、LDLR、HMGCR、ERK、DUSP14、SQSTM1、IER3、CDKN1A、MYC或BCL2基因编码的蛋白质)的抗体接触。在某些情况下,蛋白质表达水平通过免疫测定来确定,该免疫测定包括但不限于放射免疫测定、Western印迹测定、ELISA、免疫荧光测定、酶免疫测定、免疫沉淀、化学发光测定、免疫组织化学测定、斑点印迹测定和狭缝印迹测定。

试剂盒/制品

[0256] 在某些实施方案中,本文公开了用于本文描述的一种或多种方法的试剂盒和制品。此类试剂盒包括载体、包装或容器,其被分区以容纳一个或多个容器,如小瓶、管等,每个容器包含将在本文所述的方法中使用的一个单独元件。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。在一个实施方案中,该容器由多种材料如玻璃或塑料构成。

[0257] 本文提供的制品包含包装材料。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、袋、容器、瓶子以及适用于所选制剂和预期给药和治疗方式的任何包装材料。

[0258] 例如,容器包括曲匹地尔,任选地在组合物中或与本文公开的额外的治疗剂组合。此类试剂盒任选地包括关于其在本文所述方法中的使用的标识描述或标签或说明书。

[0259] 试剂盒通常包括列出内容物和/或使用说明的标签,以及具有使用说明的包装说明书。通常还包括一套说明书。

[0260] 在一个实施方案中,标签处于容器上或与容器相关联。在一个实施方案中,当构成标签的字母、数字或其他字符附着、模压或蚀刻到容器本身时,标签处于容器上;当标签存在于也容纳容器的接受器或载具内时,标签与容器相关联,例如,作为包装插页。在一个实施方案中,标签用于指示内容物将用于特定治疗应用。标签还指示内容物的使用说明,如在本文所述方法中的使用说明。

[0261] 在某些实施方案中,药物组合物在包装或分配器装置中提供,该包装或分配器装置包含一种或多种含有本文提供的化合物的单位剂型。例如,该包装包含金属或塑料箔,如泡置包装。在一个实施方案中,该包装或分配器装置附有给药说明。在一个实施方案中,该包装或分配器还附有与容器相关联的通知,其形式由管理药品制造、使用或销售的政府机构规定,该通知反映了该机构批准该药物形式用于人类或兽医给药。例如,此类通知是美国食品药品监督管理局批准的处方药标签或批准的产品插页。在一个实施方案中,也制备了包含在相容的药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将其放置在适当的容器中,并标记用于治疗指定的病况。

实施例

[0262] 给出以下实施例是为了说明本发明的各个实施方案,并不意味着以任何方式限制本发明。本发明的实施例以及本文所述的方法目前是优选实施方案的代表,是示例性的,并非意在限制本发明的范围。本领域技术人员将会想到其中的变化和其他用途,这包含在由权利要求范围所限定的本发明的精神内。

实施例1-用来发现锥体外系综合征转录物组特征的体外和计算分析。

[0263] 药物干扰的细胞系(MCF7、HL60和PC3)的基因表达数据获自公共资源Connectivity Map(Lamb,J.,The Connectivity Map:using gene-expression signatures to connect small molecules,genes,and disease.Science,2006.313(5795):p.1929-35),该数据代表超过1000种化合物,包括但不限于FDA和国际批准的药物。数据被质量控制、标准化和归一化。同时,使用药物标签、原始文献和FDA不良事件报告系统(https://open.fda.gov/data/faers)的统计分析将化合物的药物不良反应制表。

[0264] 输入约400种具有已知药物不良反应的药物的基因表达数据以供计算分析。将药物分为引起或不引起锥体外系综合征(如迟发性运动障碍和静坐不能)的两组。运行与特征选择相匹配的机器学习算法,其发现已知引起锥体外系综合征的化合物的转录物组特征。该特征可准确预测化合物是否具有引起锥体外系综合征的可能性(五倍交叉验证,AUROC=0.858)。使用随机化标签,在结果无效时验证该特征(五倍交叉验证,AUROC=0.552),从而确认准确性与生物数据有关,而不是算法的伪像。

[0265] 转录物组特征包括433个基因,并且在某些情况下,与引起锥体外系综合征的化合物诱导的ERK信号传导活性的增加有关。上调的转录因子和蛋白质包括与激活蛋白1(FOS和JUN)、胆固醇合成和未折叠蛋白质反应(SREBF1/2、CEBPB和UBC)和ERK2有关的那些。下调的转录因子和蛋白质与细胞周期进展相关:MYC和BCL2。

[0266] 所鉴定的体外特征与化合物及相关运动障碍的体外和体内动物科学数据一致(Deslauriers,J.等人,Implication of the ERK/MAPK pathway in antipsychotics-induced dopamine D2 receptor upregulation and in the preventive effects of (+/-)-alpha-lipoic acid in SH-SY5Y neuroblastoma cells.Journal of molecular neuroscience,2014.52(3):p.378-83;Cao,X.等人,Striatal overexpression of DeltaFosB reproduces chronic levodopa-induced involuntary movements.The Journal of neuroscience:the official journal of the Society for Neuroscience,2010.30(21):p.7335-43;Nguyen,T.V.等人,Differential expression of c-fos and zif268in rat striatum after haloperidol,clozapine,and amphetamine.Proc Natl Acad Sci USA,1992.89(10):p.4270-74)。

实施例2-用来阐述曲匹地尔治疗锥体外系综合征的体外和计算分析。

[0267] 在阐明引起锥体外系综合征的药物的转录物组特征后,以计算方式确定了当自身施用时在相同的体外条件下逆转转录物组特征的化合物。计算算法扫描同一组转录物组数据,但鉴别出最大和优先逆转针对锥体外系综合征确定的433个基因的化合物。在筛选的约1100种化合物中,曲匹地尔显示出逆转诸如迟发性运动障碍、运动障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森综合征等各种锥体外系综合征的转录物组特征。

[0268] 实施例3-用来评估曲匹地尔改善或逆转抗精神病药和多巴胺转录物组特征的能力的体外和计算分析。

[0269] 曲匹地尔与已知诱发迟发性和左旋多巴诱发的运动障碍的化合物共同施用,以评估曲匹地尔在被侵袭性化合物(或诱发锥体外系综合征如迟发性运动障碍、运动障碍、静坐不能或药物诱发的帕金森症的化合物)诱发时逆转所确定的转录物组特征的定性能力。表1显示双扰动实验设计。测试了氟哌啶醇和利培酮。在不具有将左旋多巴转化为多巴胺的必

需酶的细胞系(例如MCF7)中,选择多巴胺作为左旋多巴的替代物。

表1.体外研究设计。

	媒介物	曲匹地尔 (10 uM)	曲匹地尔 (20 uM)	曲匹地尔 (50 uM)
媒介物	V_V	V_T1	V_T2	V_T5
氟哌啶醇 (10 uM)	H_V	H_T1	H_T2	H_T5
利培酮 (10 uM)	R_V	R_T1	R_T2	R_T5
多巴胺 (1 uM)	D_V	D_T1	D_T2	D_T5

[0270] 使用MCF7细胞,在化合物施用前24小时接种细胞,并将细胞暴露于化合物6小时。所有条件均一式三份进行。曲匹地尔的剂量从初始浓度20μM双向变化。氟哌啶醇、利培酮和多巴胺浓度高于在脑和脑脊液中治疗使用的已知生理浓度(氟哌啶醇100x生理浓度,利培酮30x,多巴胺100x)。曲匹地尔浓度接近批准用于治疗的生理脑浓度(～13uM)。在某些情况下,在体外研究中使用高浓度,以获得快速而有力的细胞反应。在这类情况下,体外结果以多种浓度进行(曲匹地尔重复三次),并评估定性趋势。

[0271] 将化合物与MCF7细胞一起温育6小时后,提取总RNA。富集mRNA并完成测序文库制备。然后将样品在Illumina HiSeq X机器上测序,以产生RNA-seq数据,以评估转录变化。每个样品具有至少2000万次读取,其中至少80％的碱基对具有Q30评分。使用STAR将RNA-seq读取与基因组比对,并使用HTSeq在mRNA区域中计数。使用DESeq2确定差异表达。

[0272] 使用距离度量将单扰动RNA-seq结果(H_V、R_V、D_V和V_T2)与Connectivity Map数据集进行比较,以进行质量控制。氟哌啶醇、多巴胺和曲匹地尔RNA-seq数据与从Connectivity Map获得的各自微阵列数据相似。发现利培酮的RNA-seq数据与氟哌啶醇和利培酮的RNA-seq数据相似。利培酮RNA-seq和微阵列数据都具有类似不同的基因,但RNA-seq数据的幅度变化较大,因此该距离度量选择氟哌啶醇作为更接近的样品。

[0273] 作为第二质量控制,迟发性运动障碍的433个转录物组特征差异表达,这由氟哌啶醇(p＝1.57e-54)和利培酮(p＝9.20e-32)的RNA-seq数据来确定。为了评估多巴胺RNA-seq数据是否改变了与左旋多巴诱发的运动障碍有关的基因,将多巴胺数据与左旋多巴诱发的运动障碍大鼠模型中的RNA-seq表达模式进行比较(Smith,L.M.等人,Striatal mRNA expression patterns underlying peak dose L-DOPA-induced dyskinesia in the 6-OHDA hemiparkinsonian rat.Neuroscience,2016.324:p.238-51)。对于不同实验条件(体外对体内)和不同生物体(人对大鼠),在两个转录物组特征之间发现了一致性(p＝0.0166)。

[0274] 在质量检查后,评估曲匹地尔是否定性地改善或逆转实施例1中讨论的由氟哌啶醇和利培酮诱导的转录物组特征。在某些情况下,评估与SREBF1、FOS、CEBPB、UBC、ERK2和JUN相关的转录物。图1显示了氟哌啶醇加不同浓度的曲匹地尔的差异表达。图2显示了利培酮加不同浓度的曲匹地尔的差异表达。接近生理浓度的曲匹地尔降低或翻转了由高水平氟哌啶醇诱导的转录物组特征。曲匹地尔降低或翻转了由利培酮诱导的转录物组变化。利培酮的变化更明显,与更有效的第一代抗精神病药氟哌啶醇一致。图1和图2中以*示例表明了

FDR<0.05的变化。其余基因呈现出降低由抗精神病药诱导的表达变化的定性趋势。

[0275] 此外，应用计算分析来评估整个433基因转录物组特征如何变化。通过机器学习算法分析RNA-seq数据，该算法确定化合物是否导致锥体外系综合征，从而产生“倾向性评分”。“倾向性评分”是整个特征中转录物组变化的集合。预计评分小于或等于零的化合物不会引起药物不良反应，而具有更大和更大正值的药物有更大的机会导致锥体外系综合征。如图3所示，预计氟哌啶醇比利培酮以高得多的倾向性引起锥体外系综合征。添加曲匹地尔可降低氟哌啶醇和利培酮的药物不良反应倾向性评分。对于50μM曲匹地尔与利培酮，评分降低至零以下。

[0276] 为了评估曲匹地尔对左旋多巴诱发的运动障碍的影响，将多巴胺的转录物组特征与左旋多巴诱发的运动障碍大鼠模型中在左旋多巴峰值水平时的纹状体转录物组变化进行比较(Smith,L.M.等人,Striatal mRNA expression patterns underlying peak dose L-DOPA-induced dyskinesia in the 6-OHDA hemiparkinsonian rat.Neuroscience, 2016.324:p.238-51)。使用连接性评分作为各种基因表达模式相似程度的度量，可以看出，曲匹地尔剂量依赖性地降低了多巴胺基因表达模式与左旋多巴治疗期间在大鼠脑中记录到的变化的相似性(图4)。连接性评分用于评估差异基因表达模式的相似程度，较高的正分数反映相似性，而负分数反映相反的表达模式。

[0277] 使用来自体外测定的基因表达模式，观察到曲匹地尔剂量依赖性地降低由氟哌啶醇、利培酮和多巴胺诱导的与锥体外系综合征(包括迟发性运动障碍和左旋多巴诱发的运动障碍)相关的基因表达模式。

实施例4-用于动物模型试验的曲匹地尔和抗精神病药的初始给药水平。

[0278] 测定血浆和脑药代动力学以表征剂量-暴露关系：通过腹膜内(IP)注射向Long-Evans大鼠施用曲匹地尔，以测定血液和脑中的浓度(表2)。

[0279] 基于FDA异速生长标度指导和当前人类给药选择初始剂量。然后，计算的剂量(30mg/kg)在两个方向上变化两倍(15mg/kg和60mg/kg)。在8个时间点采集血浆样品，以确定PK参数(第1-3组)。根据得到的血浆谱，对于曲匹地尔的30mg/kg IP注射，选择三个时间点来测定脑浓度(第4-6组)。

表2:PK研究设计及动物数目。

组	治疗	样品组织	测定	时间点数目	大鼠数目
曲匹地尔血浆浓度					
1	T (15 mg/kg)	血浆	LC-MS/MS	8	3
2	T (30 mg/kg)	血浆	LC-MS/MS	8	3
3	T (60 mg/kg)	血浆	LC-MS/MS	8	3
曲匹地尔脑浓度					
4	T (30 mg/kg)	脑	LC-MS/MS	1	3
5	T (30 mg/kg)	脑	LC-MS/MS	1	3
6	T (30 mg/kg)	脑	LC-MS/MS	1	3
总计					**18**

[0280] 确定与抗精神病药的潜在药物-药物相互作用以设计合适的给药策略：曲匹地尔和抗精神病药之间的相互作用通过测定这两种化合物一起施用时与单独施用时的血浆浓

度来确定(表3)。作为示例,示出了第一代抗精神病药氟哌啶醇。其他抗精神病药以类似的方式进行研究,例如对于第二代利培酮。

[0281] 氟哌啶醇通过皮下植入的丸粒进行施用,因为对于TD动物模型,连续给药的相关性更大。在氟哌啶醇达到稳态后(植入后24、48小时和72小时)和IP注射曲匹地尔后8个时间点,进行氟哌啶醇和曲匹地尔血浆测量(表3)。将曲匹地尔浓度与单独施用药物的给药组进行比较,而将氟哌啶醇浓度与曲匹地尔注射前的初始时间点进行比较,以确定任何潜在的药物-药物相互作用。在某些情况下,已显示曲匹地尔调节CYP1A2,而CYP1A2未显示与氟哌啶醇相互作用。

表3:测试药物-药物相互作用。

组	治疗	样品组织	测定	时间点数目	大鼠数目
7	T (15 mg/kg) + H (1.5 mg/kg)	血浆	LC-MS/MS	12	3
8	T (30 mg/kg) + H (1.5 mg/kg)	血浆	LC-MS/MS	12	3
9	T (60 mg/kg) + H (1.5 mg/kg)	血浆	LC-MS/MS	12	3
总计					**9**

实施例5-使用已建立的氟哌啶醇诱发的运动障碍动物模型,曲匹地尔在预防或治疗迟发性运动障碍中的功效。

[0282] 使用实施例4的剂量,施用曲匹地尔,以检测治疗和预防TD的体内功效。在啮齿动物中,使用抗精神病药诱发被称为空咀嚼运动(VCM)的TD样症状。大量证据表明VCM适用于TD,而氟哌啶醇最常用于诱发。这是通过已建立的氟哌啶醇诱发的运动障碍啮齿动物模型完成的。尽管该实施例是关于氟哌啶醇的,但其他抗精神病药也可用于在大鼠中诱发VCM,如利培酮。其目的是将VCM降低至少30%,并为研究提供动力(每组n=10)。

[0283] 通过长期施用氟哌啶醇10周诱发迟发性运动障碍样症状。这是在包括大鼠在内的动物中建立的一种诱发方法。早期症状(约3周)反映急性锥体外系症状,而迟发症状(约10周)反映TD。为了获得人样氟哌啶醇稳态浓度,给大鼠植入皮下缓释丸粒(90天)。与口服和注射方法相比,该方法已显示在啮齿动物中诱发TD的可重现症状,具有最低的变异系数。先前的研究已经量化了平均运动次数和标准偏差,而n=10的组提供了检测TD症状下降30%的足够能力。

[0284] 在该研究中,向年龄匹配的Long-Evans雄性大鼠(每组n=10,~60天龄)连续施用氟哌啶醇。在大鼠中建立氟哌啶醇诱发的口面部运动障碍作为人TD的模型。选择Long-Evans大鼠,因为相对于其他大鼠品系,它们对氟哌啶醇表现出更强的反应。由于持续存在HAL时症状更明显,因此选择连续施用氟哌啶醇,而不是每日注射。

[0285] 测试曲匹地尔治疗和预防TD的能力(图5)。对于预防,曲匹地尔与氟哌啶醇在10周内共同施用至5组(图5A)。每隔一周由对治疗不知情的观察者定量评估运动障碍症状。为了测试更能指示TD的迟发症状的治疗,在用氟哌啶醇治疗大鼠10周后施用曲匹地尔。此时,以两个剂量向氟哌啶醇治疗组共同施用曲匹地尔,持续3周,并在此期间每周监测症状。重要的是在仍然使用氟哌啶醇的同时检测症状是否减少,因为TD患者通常仍服用抗精神病药。将该组的结果与仅保留1)氟哌啶醇和2)氟哌啶醇和阳性对照(例如丁苯那嗪)的大鼠进行

比较。丁苯那嗪通过IP注射以5mg/kg/天施用，这是大鼠中用于消耗纹状体多巴胺的有效剂量。对于这些实验中的每一个，测试曲匹地尔的两种不同剂量：15mg/kg/天(T)和30mg/kg/天(2T)。使用额外的给药方案和浓度来显示剂量依赖性反应。使用IP注射媒介物来维持各组间由注射引起的应激的一致性。

[0286] 将大鼠置于隔离的笼中，并使其适应环境5分钟。然后在5分钟内计算VCM(不指向物理物体的口开口)、舌头突出和面部抽搐的次数。停止计数和时间以供修整。评定者对治疗条件不知情。

[0287] VCM的统计学显著变化表明曲匹地尔在影响人类TD中的潜在效用。

实施例6-使用已建立的动物模型，曲匹地尔在预防或治疗左旋多巴诱发的运动障碍中的功效。

[0288] 与实施例5类似，为更常用于左旋多巴诱发的运动障碍的Sprague-Dawley大鼠定制曲匹地尔的给药。曲匹地尔以15、30和60m/g/kg经IP注射施用以评估血浆浓度。在初始药代动力学曲线确定后的选定时间点，测定脑和CSF浓度。

[0289] 与实施例5类似，存在用于测试曲匹地尔对左旋多巴诱发的运动障碍(LID)的功效的已建立的动物模型。使用6-OHDA LID大鼠模型。(Cenci,M.A.和Lundblad,M.,Ratings of L-DOPA-Induced Dyskinesia in the Unilateral 6-OHDA Lesion Model of Parksinson's Disease in Rats and Mice.Current Protocols in Neuroscience,2007.doi:10.1002/0471142301.ns0925s41)。曲匹地尔经测试可预防和/或治疗LID。在本实施例中，使用金刚烷胺作为阳性对照。

实施例7-曲匹地尔在迟发性运动障碍中的临床研究

[0290] 该研究的目的是评价曲匹地尔在迟发性运动障碍中的功效。

[0291] 研究类型：介入性

[0292] 分配：随机化

[0293] 终点分类：功效研究

[0294] 干预模型：平行分配

[0295] 掩蔽：双盲(受试者、研究者、结果评估者)

[0296] 主要目的：治疗

[0297] 主要结果测量指标：

[0298] 测量对研究药物有反应的患者数[时间框架：从第一次剂量起8周]。参与者将被随访，直至疾病进展。主要疗效终点是至少两名对治疗分配不知情的受过训练的评审人员作出的AIMS总评分的改变。

[0299] 标准

[0300] 入选标准：

[0301] 男性和女性：年龄18-75岁；

[0302] 根据DSM-IV标准诊断精神分裂症/分裂情感障碍；根据SCID访视和来自医疗记录、以前的精神病治疗医生和家庭信息提供者的信息作出诊断；

[0303] 抗精神病药诱发的运动障碍的历史；

[0304] ≥3个月的抗精神病药物治疗史和目前至少4周的稳定剂量抗精神病药治疗；

[0305] 在进入研究之前2-12周进行第一次评估时，以及在分配实验治疗之前进行后续评

估时，符合Schooler-Kane TD研究标准；

[0306] 受试者必须具有提供知情同意的能力。

[0307] 排除标准：

[0308] 满足其他DSM-IV Axis I诊断的标准；

[0309] 存在神经障碍或重大头部损伤史；

[0310] 终生滥用药物或酗酒；

[0311] 在临床上被判定为有自杀或杀人风险；

[0312] 妊娠或哺乳期女性患者；没有妊娠或哺乳的女性患者，如果性生活活跃，必须使用医学上可接受的避孕措施。

[0313] 虽然本文已经展示和描述了本发明的优选实施方案，但对于本领域技术人员而言，显然这些实施方案仅以实例的方式提供。在不脱离本发明的情况下，本领域技术人员现在将会想到许多变化、改变和替换。应当理解，这里描述的本发明实施方案的各种替代方案可以用于实践本发明。以下权利要求旨在限定本发明的范围，并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

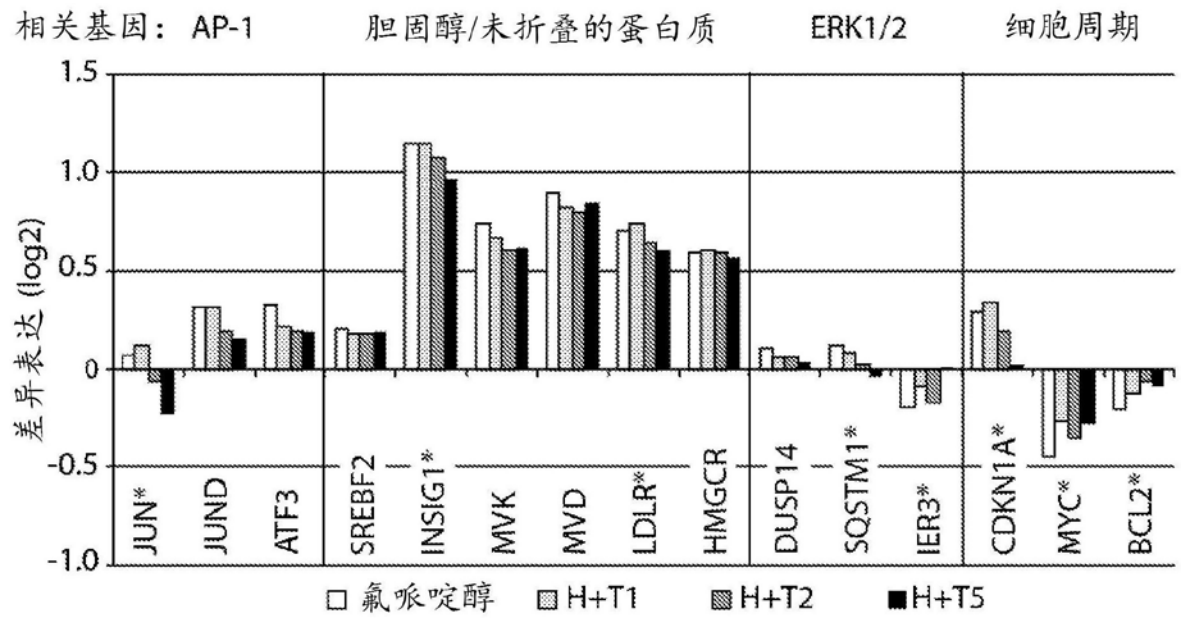

相关基因： AP-1
胆固醇/未折叠的蛋白质
ERK1/2
细胞周期
差异表达 (log2)
1.5
1.0
0.5
0
-0.5
-1.0
JUN*
JUND
ATF3
SREBF2
INSIG1*
MVK
MVD
LDLR*
HMGCR
DUSP14
SQSTM1*
IER3*
CDKN1A*
MYC*
BCL2*
氟哌啶醇
H+T1
H+T2
H+T5

图1

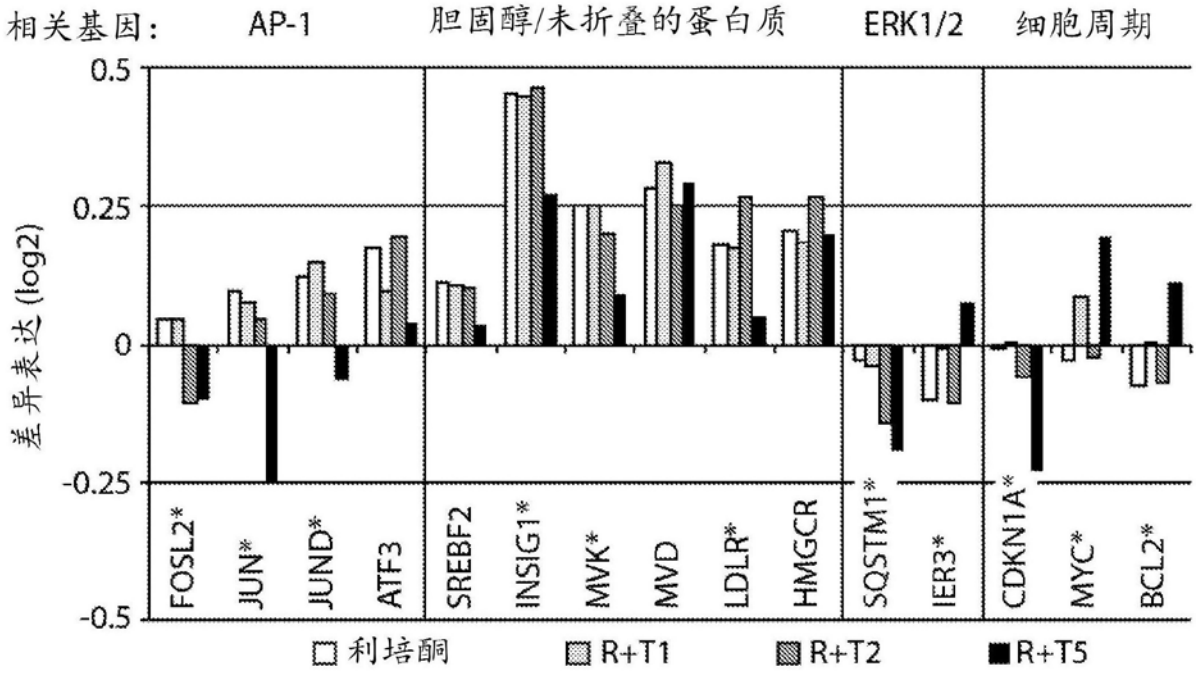

相关基因：
AP-1
胆固醇/未折叠的蛋白质
ERK1/2
细胞周期
差异表达 (log2)
0.5
0.25
0
-0.25
-0.5
FOSL2*
JUN*
JUND*
ATF3
SREBF2
INSIG1*
MVK*
MVD
LDLR*
HMGCR
SQSTM1*
IER3*
CDKN1A*
MYC*
BCL2*
利培酮
R+T1
R+T2
R+T5

图2

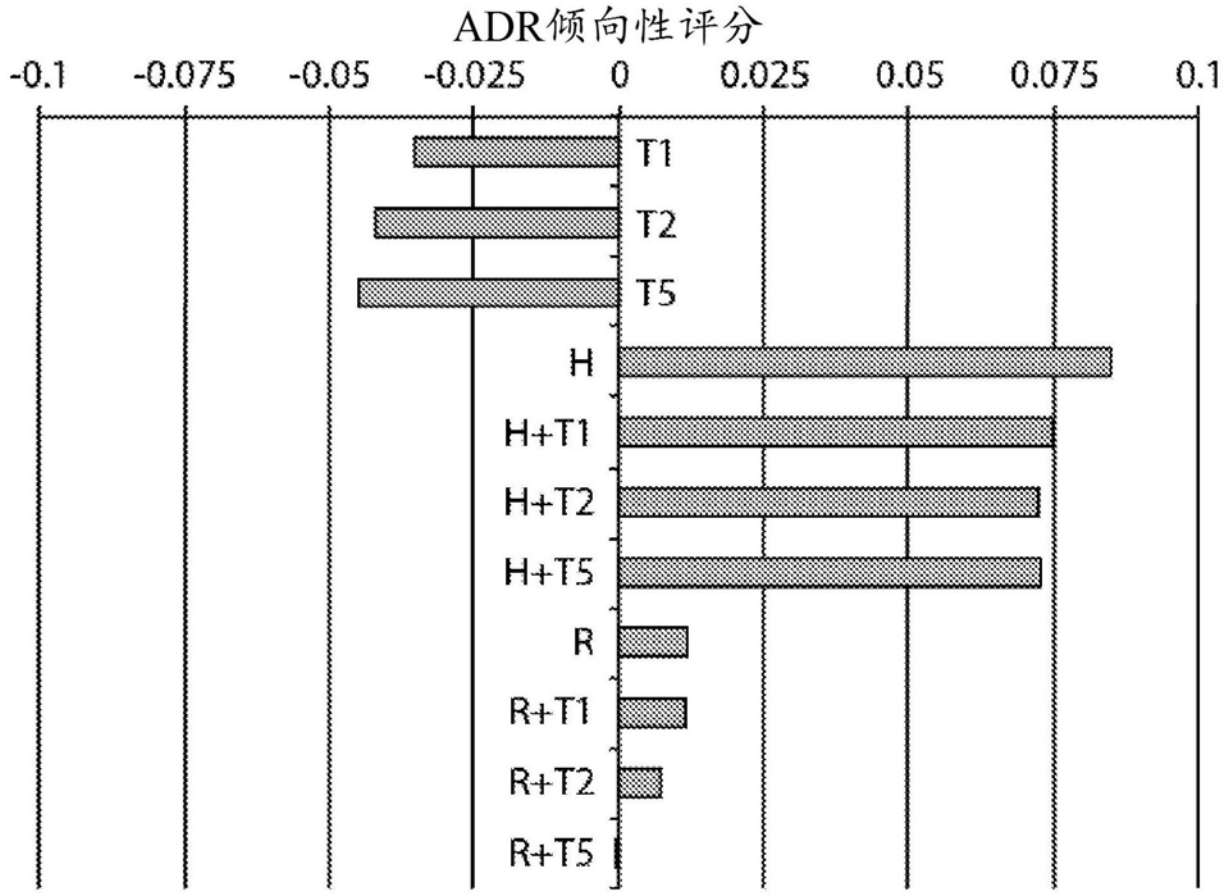

ADR倾向性评分
-0.1
-0.075
-0.05
-0.025
0
0.025
0.05
0.075
0.1
T1
T2
T5
H
H+T1
H+T2
H+T5
R
R+T1
R+T2
R+T5

图3

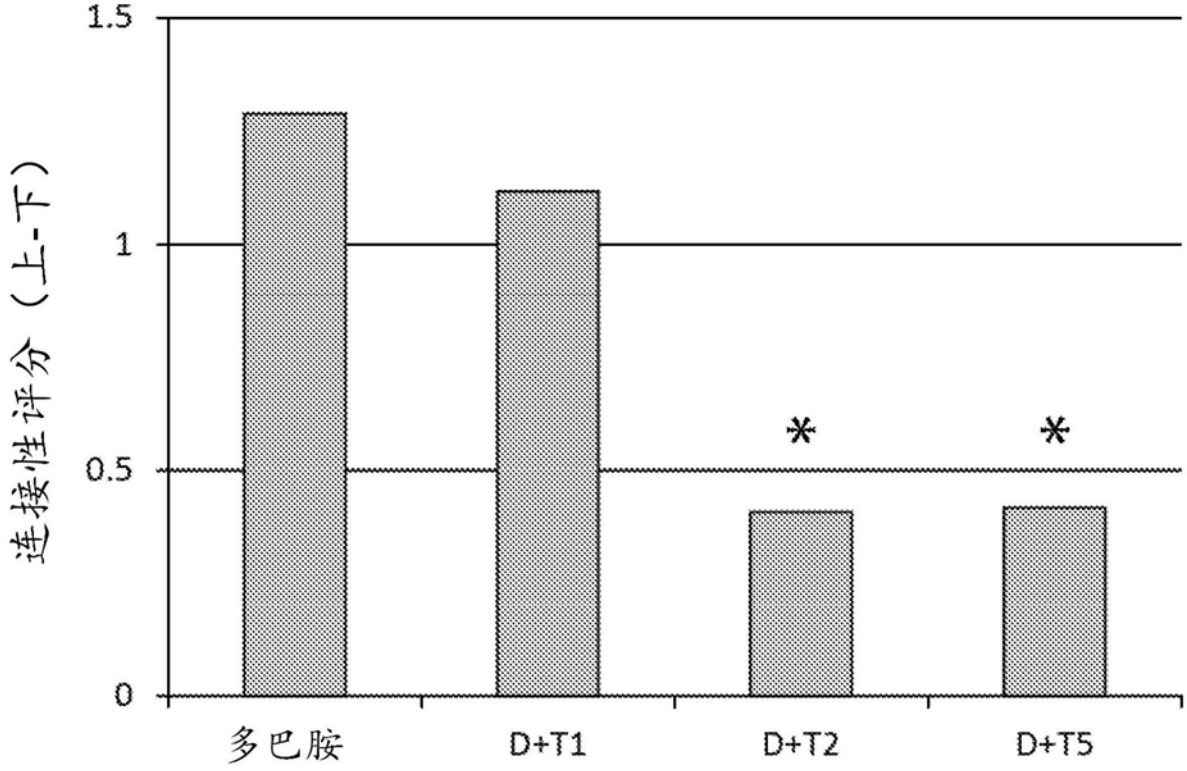

1.5
1
0.5
0
连接性评分（上-下）
*
*
多巴胺
D+T1
D+T2
D+T5
*上调的基因已被逆转，并且来自其原始定义（Lamb等人, Science 2006）的连接性评分为0。

图4

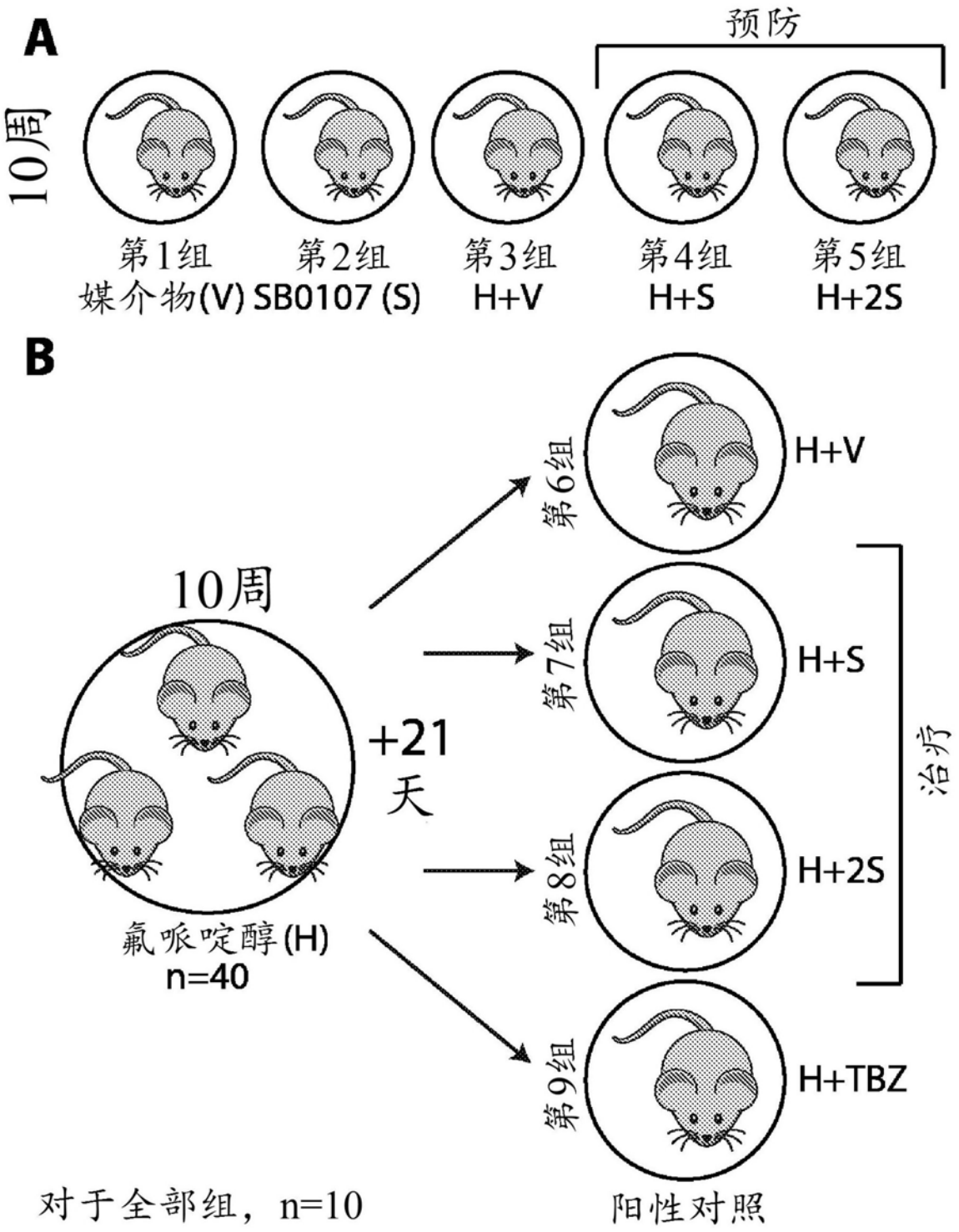

A
预防
10周
第1组
媒介物(V)
第2组
SB0107 (S)
第3组
H+V
第4组
H+S
第5组
H+2S
B
10周
+21
天
氟哌啶醇(H)
n=40
第6组
H+V
第7组
H+S
第8组
H+2S
第9组
H+TBZ
治疗
对于全部组，n=10
阳性对照

图5