



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115916187 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202180036165.2

(22) 申请日 2021.01.08

(30) 优先权数据

62/994,527 2020.03.25 US

63/005,913 2020.04.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/012587 2021.01.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/194608 EN 2021.09.30

(71) 申请人 乌尔塞制药公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 T·麦卡利斯特 S·雅各布森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 黄登高 梅黎

(51) Int.Cl.

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书26页

(54) 发明名称

治疗蛋白病相关的游荡的方法

(57) 摘要

本发明基于以下发现:rho激酶抑制剂可用于治疗蛋白病相关的游荡。许多退行性神经疾病被认为至少部分是由蛋白聚集体的形成引起的,这些蛋白聚集体会引起神经毒性和功能的进行性减退。本发明的方法涉及rho激酶抑制剂在治疗患有蛋白病相关的游荡的患者中的用途。所述患者可能患有亨廷顿病、创伤性脑损伤、自闭症谱系障碍、唐氏综合征或蛋白病相关的痴呆,如阿尔茨海默病或额颞痴呆。

1. 一种治疗患有蛋白病相关的游荡的患者的方法,包含向所述患者施用治疗有效量的rho激酶抑制剂。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者有亨廷顿病或帕金森病。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者因痴呆而游荡。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述患者因阿尔茨海默病或额颞痴呆而游荡。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述患者没有血管性痴呆。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者患有持续性游荡。

7. 根据权利要求4所述的方法,其中所述患者至少20%的清醒时间在移动。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者不表现出寻路问题。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述治疗导致对所述简易精神状态检查的大于3分的改善。

10. 根据权利要求5所述的方法,其中所述治疗导致所述患者处于运动的时间减少至少50%。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述rho激酶抑制剂是异喹啉酮(isoquinolone)衍生物。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述异喹啉酮衍生物是法舒地尔、其盐或衍生物。

13. 根据权利要求9所述的方法,其中所述衍生物是M3。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述治疗持续至少6个月。

15. 根据权利要求10所述的方法,其中所述异喹啉酮衍生物以超过60mg/天的剂量施用。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述剂量在全天中以三等份施用。

17. 根据权利要求14所述的方法,其中所述总日剂量介于70mg和120mg之间。

18. 根据权利要求13所述的方法,其中所述总日剂量超过70mg并且以缓释制剂施用。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者由于颅脑损伤、帕金森病、自闭症谱系障碍或唐氏综合征而游荡。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中所述蛋白病以含有亨廷顿蛋白、FUS、TDP-43、tau、淀粉样蛋白- β 、视神经蛋白、泛素2、超氧化物歧化酶1、神经原基因座切口同系物蛋白3和/或 α -突触核蛋白的沉积物为特征。

治疗蛋白病相关的游荡的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年4月6日提交的美国临时申请第63/005,913号和于2020年3月25日提交的美国临时申请第62/994,527号的优先权,其全部内容以全文引入的方式并入。

背景技术

[0003] 游荡是一种“具有频繁、重复性、时间紊乱和/或空间紊乱性质的运动行为,其表现为兜圈、乱走和/或折返模式,其中一些模式与出走、企图出走或除非有人陪同,否则就会走丢”相关。游荡行为与许多退行性神经病症相关,如亨廷顿病(HD)、自闭症谱系障碍、唐氏综合征、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和痴呆。这些神经病症往往与蛋白病——通常由错误折叠的蛋白质组成的聚集体或沉积物有病理联系。例如,亨廷顿病与亨廷顿蛋白的聚集体相关。痴呆往往是与FUS、TDP-43、tau和/或Aβ42相关的聚集体。

[0004] 游荡最常见的根本原因是痴呆。痴呆可由例如,帕金森病(PD)、亨廷顿病(HD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、路易体痴呆(DLB)和额颞痴呆(FTD)、正常压力脑积水(NPH)和颅脑损伤等引起。虽然游荡发生在所有形式的痴呆中,但无论病因如何,其以不同的频率发生并根据痴呆的类型表现出不同的定量和定性特征(Cipriani 2014)。游荡也发生在自闭症谱系障碍和唐氏综合征等其它神经障碍中。

[0005] 没有用于诊断或评估游荡的标准化评估工具。游荡经常使用神经精神症状问卷(NPI)和柯恩-曼斯菲尔德激越问卷——两种用于评估痴呆的行为和心理症状的广泛工具来进行捕获(Yayama 2013)。作为示例,NPI具有关于游荡的单个项:“无端围绕设施折返或绕圈。”因此,说明其效用有限,NPI将仅检测重复性游荡,这是FTD的特点,但在AD中并不常见,在VaD中罕见(Bathgate 2001;Nakaoko 2010)。另一方面,Algase游荡量表(Algase 2001a)是唯一的游荡排他性评估工具,并不限于特定类型/维度的游荡(Yayama 2013)。

[0006] 游荡可以从各种维度来描述,包括频率(持续性)、模式(兜圈、乱走或折返)、越界(出走)和导航或寻路缺损(空间定向障碍)(Algase 2001a)。因此,游荡是用于描述许多不同动作的通用术语,并有充分证据表明,游荡在数量上和质量上随痴呆的不同形式和程度而变化(Cipriani 2014)。

[0007] 游荡往往是痴呆患者失去他/她的独立性并被安置于长期护理机构的原因,这不仅影响自尊并导致社会孤立,而且还造成巨大的社会成本(Logsdon 1998)。游荡以过度、漫无目的的走动为特征,其经常会造成滋扰,更重要的是,安全问题(Lai 2003;Aud 2004)。尤其是当患者能够逃离他/她的受控环境时,游荡增加了通过摔倒和其它事件甚至死亡而影响生活质量的损伤的风险(Algase 2001a;Wick 2006)。据报道,游荡患者使用抗精神病药或镇静剂进行“化学”约束,以防止逃跑并控制游荡等问题症状(《人权观察(Human Rights Watch)》2018)。显然,任何游荡治疗的目标都是避免化学约束。目前尚无任何可用于任何病因的游荡的治疗,因此对游荡的治疗方法有显著的需求。

[0008] 在痴呆中,VaD与其它形式的痴呆的区别在于存在一种或多种血管原因而通常不存在其它病理。具体地,与所有其它类型的痴呆不同,VaD不是神经变性疾病(Salardini

2019)。独特的是, VaD的病理生理学与潜在蛋白病没有联系。

[0009] Kamei (1996) 报道了在两位因VaD而游荡的患者中使用法舒地尔(fasudil)。经MRI成像证实, 1例患者被诊断为宾斯万格型脑梗死。治疗之前, 患者有超过3.5年的游荡症状史, 主要包括寻路问题。患者在拜访客户后找不到回家的路。然后, 在开始治疗之前约一年半的时间里, 患者每周有规律地出走大约2至3次。在开始治疗的几周内, 游荡症状消失并且在治疗期间一直不存在。当患者停止治疗时, 在数周内又重新出现游荡症状。经过再次治疗, 游荡再次得到解决。经MRI证实, 另一例患者被诊断为脑出血和多发腔隙性脑梗死后遗症。出血后大约5个月, 患者开始表现出寻路症状, 从几次走丢开始, 频率在几个月内增加到每周2至3次。游荡症状很快消失, 在治疗期间一直不存在, 每次治疗停止时都会回到原样。还应当注意, Kamei 1996提出了两种认知测量, 即简易精神状态检查(MMSE)和长谷川痴呆评分(HDS), 它们非常相似并且通常产生非常相似的结果。事实上, HDS通常对痴呆患者的评分比MMSE更严重(Kim 2005), 但不仅Kamei 1996a中的MMSE评分始终比HDS更差, 不同的评分导致对患者群体的理解有很大的不同。HDS提示患者只有轻度痴呆, 而MMSE提示他们有中度至重度痴呆。

[0010] Kamei还于1996年发表了另一篇论文(Kamei 1996b), 其发现基本相同。在这些出版物之前, Kamei基于出版物中相同的两位患者和第三位患者在日本提交了专利申请(专利申请6-293643)。

[0011] 尽管在少数皮质下血管性痴呆患者中取得了初步结果, 但没有证据表明, 即使得到了临床研究的证实, 这一观察结果也可外推到其它形式的痴呆, 尤其是以蛋白病为基础病理的痴呆的游荡, 毫无疑问就更不用说通常与蛋白病相关的游荡了。基于用心血管药物治疗因心血管病变所致游荡的改善并不能提供能够影响因完全不同的基础病理所致游荡的有用信息。

[0012] 皮质下痴呆和皮质痴呆(即, 大多数蛋白病相关的痴呆)的病因、病理和症状都有充分表征。皮质痴呆和皮质下痴呆倾向于产生不同种类的缺损。皮质下痴呆的特征性症状通常包括健忘、思维过程减慢、轻度智力损害、冷漠、缺乏活力、抑郁(有时伴有易怒)、回忆能力丧失和无法处理知识。另外地, 皮质下痴呆患者具有情感障碍。重复性和强迫性行为等其它行为异常发生在一些患有皮质下痴呆的患者中。通常, 皮质下痴呆的表现更为微妙且在时间上更为渐进, 往往被描述为皮质下痴呆执行功能的缺陷。这包括在记忆任务等任务中的速度和“战略”处理(即, 注意力、规划和监视)的缺损。

[0013] 相比之下, 皮质痴呆是由皮质多发梗塞引起的, 而症状包括失语症(失语)、健忘症、失认症和失用症。

[0014] 记忆在皮质下血管性痴呆和皮质血管性痴呆中均受到损害。但在皮质血管性痴呆中, 回忆异常是由于未能正确编码信息或记忆巩固衰退所致。相比之下, 皮质下障碍在自发性回忆中表现出缺损, 但编码和存储在很大程度上得以保留, 并且可以帮助回忆。此外, 在皮层痴呆中, 时间梯度明显的重度逆行性健忘症往往与由皮层关联区域的损伤引起的一般语义记忆缺损共存。虽然早期的记忆可能得以保存, 但后期的记忆却不会。相比之下, 皮质下障碍在自发性回忆中表现出缺损, 但编码和存储在很大程度上得以保留, 并且可以帮助回忆。皮质下痴呆以相对轻微的逆行性健忘症为特征, 其同样影响所有的时间周期, 因为这里存在对成功存储的信息的错误检索。正是回忆缺损导致了皮质下血管性痴呆的寻路问

题。

[0015] 对皮质下痴呆和皮质痴呆进行鉴别诊断。白质高强度(即,皮质下)使用磁共振成像进行检测,并被认为是由脑部小血管疾病,特别是大体积病变引起的。该损伤可使用Fazekas量表进行量化:0(无病变);1(点状病变);2(早期融合性病变);和3(融合性病变)。Fazekas评分为1视为正常,而评分2和3指示存在小血管疾病。评分为3在任何年龄均为异常。额叶和顶叶中融合性病变的存在指示大的白质病变(>25%),并可在诊断(皮质下)血管性痴呆中使用。累及多个基底神经节和额叶白质的腔隙性梗塞以及双侧丘脑病变也可诊断为皮质下血管性痴呆。

[0016] 当战略性大血管梗死累及以下区域时,可指示皮质性痴呆:双侧大脑前动脉、旁正中丘脑、内侧下颞叶、顶颞和颞枕相关区域和角回、优势半球的额上和顶分水岭区域。

[0017] 针对痴呆的干预的中心问题是关联对因果关系。为了使干预措施在治疗疾病方面发挥作用,必须中断因果链。AD,即最常见的痴呆形式,提供了非常有启发性的病例。AD的两个特征性病理学发现是细胞外淀粉样蛋白斑块和神经元间神经原纤维缠结(NFT)。

[0018] 虽然A β 、tau和神经炎症肯定与AD相关,但不清楚它们是否涉及因果关系,因此不清楚影响其中的任何一者是否将在治疗疾病中有任何疗效。基于对家族性疾病的理解,认为A β 通过诱导Tau病理、神经炎症和最终导致认知减退的神经元丢失而启动神经变性的过程。换言之,A β 位于因果链的起点。阻止A β 病理应该可以阻止疾病,到目前为止,大多数治疗方法都靶向A β 。

[0019] 尽管有大量文献显示了在动物模型中靶向A β 的前景,然而,还没有任何产品被证明对AD发挥作用(Ceyzériat等人,《当今的老年痴呆研究》17:1-13(2020)。这些失败的产品尤其包括抗A β 42+弗氏佐剂(Freud's adjuvant)、巴匹组单抗(Bapineuzumab)、苏兰组单抗(Solanezumab)、阿杜卡奴单抗(Aducanumab)、维罗司他(Verubecestat)、拉贝司他(Lanabecestat)、阿塔贝司(Atabecestat)、CNP520、依仑倍司他(Elenbecestat)、 γ -分泌酶抑制剂、苔藓抑素(Bryostatins)和PBT2。

[0020] Tau是不太可能的靶点,因为有证据表明它在A β 的下游,因此没有致病性,因此试验次数已减少。值得注意的是,在已经开始的15项靶向tau的试验中,其中四项已停止。

[0021] 神经炎症,即第三个推定的介入靶标,在AD中的作用尚不清楚,可能对早期疾病有益,但可能通过参与促炎细胞因子产生和氧化应激的循环而产生不利影响。虽然流行病学研究已经表明,用非甾体抗炎药(NSAID)治疗降低了发生AD的风险并且它们可以降低转基因模型中的淀粉样蛋白负荷,但迄今为止,测试抗炎药的前瞻性研究已表明对AD的认知没有有益作用。针对神经炎症的研究正在进行中,但早期结果并不乐观。奈夫拉莫德(Neflamapimod),即一种p38丝裂原活化蛋白激酶的选择性抑制剂,在动物模型中显示出功效,但其对人体中的A β 沉积没有作用,并且尽管减少了脑脊液中的tau,但未能在2期中改善情景记忆的主要终点。

[0022] 鉴于在动物模型中似乎有希望的化合物的临床失败的数量,在解释动物数据时应该持严重的怀疑态度。甚至除了啮齿动物和人类之间脑复杂性差异的明显问题之外,现有模型中的许多模型仅与人类病症有一点点相似。许多事情可以引起动物的神经变性,并且许多推定的药物可以阻止该神经变性,但基础病理生理学和因果链是未知的,并且必须采取疾病改善干预。因此,至关重要的是,在最佳情况下具有已知的缺陷的动物模型在病理学

和临床表现方面尽可能与人类疾病非常相似。

[0023] 有许多出版物关注rho激酶抑制剂在各种AD/痴呆模型中的用途。大多数模型在基本特性方面均存在不足。一些模型涉及用链脲佐菌素等试剂直接诱导神经毒性甚至将 β -淀粉样蛋白直接注射到大脑中。虽然这些模型可能表现出某些AD样特性,但它们基本上只是神经变性的模型,不能预测AD本身的治疗。甚至转基因模型也存在不足。例如,有许多转基因小鼠只在没有NFT的情况下形成淀粉样蛋白斑块,如APP/PS-1小鼠,可能是最广泛报道的转基因模型。也有小鼠出现tau病而没有淀粉样蛋白斑块,如rTG4510tau小鼠。AD以两者都存在为特征。一些出版物使用不切实际的施用途径(例如,脑室内注射)并且许多出版物不使用适当的给药量。就这一点而言,已有将在动物中使用的剂量换算为人类使用的等效剂量的标准公式。人体等效剂量(HED)可以,例如,使用Nair和Jacob,《基础与临床药理学和毒理学杂志(J Basic Clin Pharm.)》7:27-31(2016)的表1进行计算,这与美国FDA使用的换算相同。Becker,《阿尔茨海默氏病(Alzheimers Dis.)》15:303-325(2008)讨论了剂量在成功AD药物开发中的关键性,并指出其是AD药物开发中的失败点。

[0024] 存在法舒地尔施用于痴呆的动物模型的公开文献。但是这些研究由于许多相同的原因而存在不足。即,动物模型不能如实再现人类疾病,部分是由于神经解剖学的物种差异(Sasaguri 2017),部分是由于上述模型的基本病理学基础不足。另外,一些动物没有使用生理相关剂量,重要的是,在它们中的任何一者中没有测量到与游荡相关的结果。还需要重点注意的是,典型皮质痴呆,即AD,的发作标志是语义记忆的失败,这在任何动物模型中都无法测量,因此所有动物模型也共有这种缺陷。例如,Hamano等人,2019,向rTG4510 tau转基因小鼠施用12mg/kg/天(68mg HED)并仅测量tau磷酸化/裂解和寡聚体,但没有结果。Celliott 2018使用三重转基因小鼠模型(APP Swedish、MAPT P301L和PSEN1 M146V),并观察到以10mg/kg/天(腹膜内)法舒地尔(57mg HED)的剂量在体内减少 β -淀粉样蛋白斑块。Sellers 2018使用AB42小鼠模型并以10mg/kg BID(226mg HED)的剂量腹膜内施用法舒地尔,但仅监测 β -淀粉样树突棘丧失。Couch等人2010使用脑室内输注并观察对树突分支的作用,而没有与游荡相关的结果。撇开这些文献中没有任何行为结果不谈,脑室内施用不是人类的治疗选择。Yu 2017和Hou 2012分别以5和10mg/kg/天向APP/PS1转基因小鼠(70、140mg HED)和链脲佐菌素大鼠(226mg HED)腹膜内施用法舒地尔,并观察到在Morris水迷宫(空间学习和记忆的模型,而不是游荡)中潜伏期距离和象限时间均得到改善。记忆丧失和游荡之间没有明确的联系,因为不是所有皮质痴呆患者都游荡。

[0025] 也存在与上述冲突的报告。例如,Turk 2018(论文)使用三重转基因小鼠,并且在30mg/kg和100mg/kg的水中施用法舒地尔,在10或12月龄时没有观察到空间记忆的改善。

[0026] 基于目前可获得的动物模型,已经测试了针对痴呆的病理标志的不同治疗策略,但是在人类中没有显示任何有益效果。目前,可用的药物限于乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,它们在一些认知症状中仅显示出适度的改善。现有的或甚至提出的疗法没有解决痴呆的游荡问题。存在提供在人类而不仅仅是动物中显示出益处的新疗法的显著未满足的需要。

发明内容

[0027] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗患有蛋白病相关疾病的患者的方法。关

于该实施例,提供了治疗这种游荡的方法,其涉及施用治疗有效量的rho激酶抑制剂。

[0028] 一些实施例涉及治疗患有亨廷顿病的患者或患有痴呆的患者的游荡。优选治疗因阿尔茨海默病或额颞痴呆所致的患有痴呆的患者的游荡。一些实施例涉及治疗患有路易体痴呆、颅脑损伤、帕金森病、自闭症谱系障碍、唐氏综合征、正常压力脑积水,克-雅痴呆和后皮质萎缩的患者的游荡。

[0029] 在该实施例的某些方面,患者没有血管性痴呆,包括皮质下痴呆。在另一实施例中,患者有混合型痴呆(与蛋白病相关的痴呆相关的血管性痴呆)。在另一实施例中,患者没有混合性痴呆。

[0030] 在具体的实施例中,患者是男性。在另一具体的实施例中,患者有早发性痴呆。在具体的实施例中,患者具有早老素1基因、淀粉样前体蛋白(APP)基因和/或早老素2基因的缺陷。在进一步的实施例中,患者具有至少一个ApoE4等位基因。

[0031] 在进一步的实施例中,所治疗的患者有炎性相关蛋白病,如C反应蛋白增加或血清白蛋白与球蛋白比率增加。

[0032] 在进一步的实施例中,所治疗的患者有非炎性相关蛋白病。

[0033] 在另一实施例中,所治疗的患者有边缘优势相关蛋白病。在进一步的实施例中,边缘优势患者是女性。

[0034] 在另一实施例中,所治疗的患者主要在大脑的海马区有蛋白病。在另一实施例中,待治疗的患者主要在大脑的皮质区而不是海马区有蛋白病。在具体的实施例中,海马保留型患者是男性。在一个实施例中,所治疗的患者具有SNCA、LRRK2、Parkin、PINK1、DJ1、VPS35和/或ATP13A2基因的缺陷或差异表达。在另一具体的实施例中,用法舒地尔治疗的患者具有至少一个ApoE ϵ 4等位基因。

[0035] 在另一实施例中,所治疗的患者表现出运动损害症状。在另一实施例中,所治疗的患者表现出非运动症状。在进一步的实施例中,所治疗的患者表现出运动损害和非运动症状。在另一实施例中,待治疗的患者不表现出运动功能减退。

[0036] 在又一实施例中,待治疗的患者表现出舞蹈病。

[0037] 在另一实施例中,待治疗的患者表现出精神病,包括幻觉和妄想。

[0038] 在本发明的优选实施例中,rho激酶抑制剂是异喹啉衍生物,如法舒地尔、其初级代谢物M3或其盐或衍生物。

[0039] 在本发明的某些实施例中,治疗方法持续最短的时间段。在一个优选的实施例中,治疗持续至少6个月。

[0040] 还有其它实施例考虑了以速释形式每天超过60mg的剂量,优选的给药量全天以三等份进行。最优选的日总剂量介于70mg和120mg之间,特别优选90mg/天。

[0041] 本发明的进一步的实施例涉及治疗蛋白病患者,该蛋白病以含有亨廷顿蛋白、FUS、TDP-43、tau、淀粉样蛋白- β (包括A β 42)、视神经蛋白、泛素2、超氧化物歧化酶1、神经原基因座切口同系物蛋白3(NOTCH3)和/或 α -突触核蛋白的沉积物为特征。

[0042] 在另一实施例中,本发明包括治疗阿尔茨海默型老年性痴呆(SDAT)患者的方法。在优选的实施例中,患者表现出顶叶功能缺损。

[0043] 在进一步的实施例中,本发明包括治疗患者的方法,其中在用法舒地尔治疗后,从寻路缺陷发展到出走、逃跑或越界被延迟或阻止。在另一实施例中,本发明包括治疗患者游

荡的方法,其中该治疗消除了化学约束的使用,如抗精神病用药(例如,阿立哌唑(aripiprazole)、氯氮平(clozapine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、利培酮(risperidone)和齐拉西酮(ziprasidone))的使用。

[0044] 在另一实施例中,待治疗的游荡的患者最近被安置于不熟悉的环境中,如从家中移入护理机构。

[0045] 在进一步的实施例中,所治疗的患者最近经历了用药改变,包括安定用药,特别是诱导静坐不能的用药。

[0046] 在另一实施例中,待治疗游荡的患者具有抑郁、焦虑或精神分裂症病史。

[0047] 在一个实施例中,所治疗的患者有慢性失眠。

[0048] 在进一步的实施例中,所治疗的患者有不宁腿综合征。

[0049] 在某些实施例中,排除情绪失禁、强迫性笑和/或哭泣的受试者。

具体实施方式

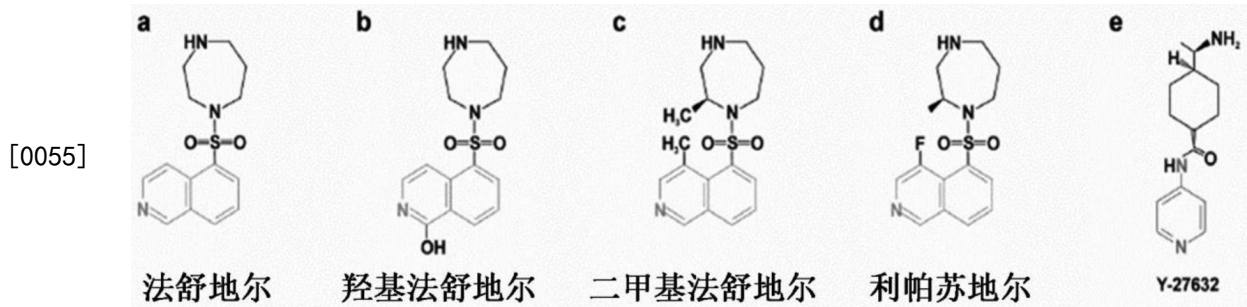
[0050] 本发明基于以下发现:rho激酶抑制剂可用于治疗与潜在蛋白病相关的游荡。蛋白病与许多神经疾病相关,这些神经疾病经常但不总是导致痴呆。因此,本发明考虑治疗与许多退行性神经病症相关的游荡行为,如亨廷顿病(HD)、帕金森病(PD)、自闭症谱系障碍、唐氏综合征和痴呆(例如,阿尔茨海默病、额颞痴呆、路易体痴呆、克-雅痴呆(CJD)、正常压力脑积水、HD痴呆和PD痴呆)。这些神经病症往往与蛋白病-通常由错误折叠的蛋白组成的聚集体或沉积物有病理联系。例如,亨廷顿病与亨廷顿蛋白的聚集体相关。痴呆往往是与FUS、TDP-43、tau和/或淀粉样蛋白- β 相关的聚集体。

[0051] ROCK抑制剂

[0052] 本发明的方法考虑在治疗疾病或病症时施用rho激酶(ROCK)抑制剂。已知两种哺乳动物ROCK同系物,ROCK1(又名ROK β 、rho激酶 β 或p160ROCK)和ROCK2(又名ROK α)(Nakagawa 1996)。在人类中,ROCK1和ROCK2的基因都位于18号染色体上。两种ROCK亚型在其一级氨基酸序列中有着64%的同一性,而激酶结构域中的同源性甚至更高(92%)(Jacobs 2006; Yamaguchi 2006)。两种ROCK亚型都是丝氨酸/苏氨酸激酶并且具有类似的结构。

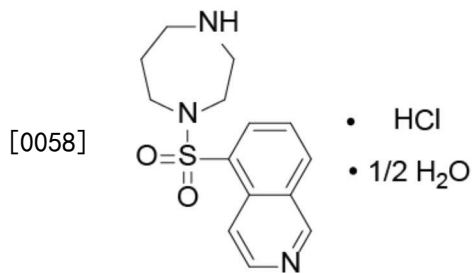
[0053] 已知很多药理学ROCK抑制剂(Feng、LoGrasso、Defert和Li,2015)。异喹啉衍生物是一类优选的ROCK抑制剂。异喹啉衍生物法舒地尔是由旭化成工业有限公司(Asahi Chemical Industry)(日本东京(Tokyo,Japan))开发的第一种小分子ROCK抑制剂。法舒地尔的特征性化学结构由经由磺酰基连接到高哌嗪环的异喹啉环组成。法舒地尔是两种ROCK亚型的强抑制剂。在体内,法舒地尔被肝代谢成其活性代谢物羟基法舒地尔(hydroxyfasudil)(又名M3)。异喹啉酮(isoquinolone)衍生的ROCK抑制剂的其它实例包括二甲基法舒地尔(dimethylfasudil)和利帕苏地尔(ripasudil)。

[0054] 其它优选的ROCK抑制剂基于4-氨基吡啶结构。这些抑制剂最初由吉富制药株式会社(Yoshitomi Pharmaceutical)(Uehata等人,1997),并以Y-27632为例。还有其它优选的ROCK抑制剂包括吲唑、嘧啶、吡咯并吡啶、吡唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻吩、苯甲酰胺、氨基咪唑、喹啉和硼衍生物(Feng等人,2015)。一些示范性ROCK抑制剂如下所示:



[0056] 根据本发明的ROCK抑制剂可对ROCK1或ROCK2具有更高的选择性活性,并且通常对PKA、PKG、PKC和MLCK具有不同水平的活性。一些ROCK抑制剂可能对ROCK1或ROCK2具有高度特异性,而对PKA、PKG、PKC和MLCK的活性低得多。

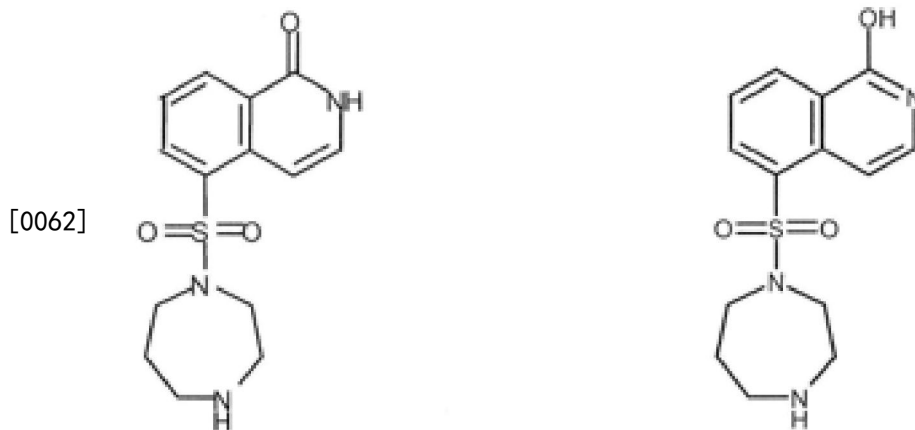
[0057] 特别优选的ROCK抑制剂是法舒地尔。法舒地尔可以以游离碱或盐的形式存在,并且可以是水合物的形式,如半水合物。



[0059] 六氢-1-(5-异喹啉磺酰基)-1H-1,4-二氮杂卓一盐酸盐半水合物

[0060] 法舒地尔是ROCK、PKC和MLCK等蛋白激酶的选择性抑制剂,并且治疗可有效松弛血管平滑肌,从而增强血流 (Shibuya 2001)。作为一种血管痉挛的特别重要的介质,ROCK通过磷酸化肌球蛋白轻链(MLC)磷酸酶的肌球蛋白结合亚基诱导血管收缩,从而降低MLC磷酸酶活性并增强血管平滑肌收缩。此外,有证据表明法舒地尔通过稳定eNOS mRNA增加内皮一氧化氮合酶(eNOS)表达,这有助于强血管舒张剂一氧化氮(NO)水平的增加,从而增强血管舒张 (Chen 2013)。

[0061] 法舒地尔具有约25分钟的短半衰期,但其在体内基本上转化为其1-羟基(M3)代谢物。M3具有与其法舒地尔母体分子类似的作用,具有略微增强的活性和约8小时的半衰期 (Shibuya 2001)。因此,M3可能负责分子的大部分体内药理学活性。M3作为两种互变异构体存在,如下所示:



[0063] 本发明中使用的法舒地尔等ROCK抑制剂包括药学上可接受的盐和水合物。可通过

与无机和有机酸反应形成的盐。那些无机酸和有机酸包括如下：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、马来酸、马来酸、草酸、草酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。

[0064] 药物组合物

[0065] 可用于本发明的ROCK抑制剂的药物组合物通常是口服的，可以是片剂或胶囊的形式，并且可以是速释制剂或可以是控释或缓释制剂，其可以含有药学上可接受的赋形剂，如玉米淀粉、甘露醇、聚维酮、硬脂酸镁、滑石、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和类似物质。包含ROCK抑制剂和/或其盐的药物组合物可包含一种或多种本领域已知的药学上可接受的赋形剂。制剂包括口腔膜剂、口腔崩解片、泡腾片和颗粒或珠粒，它们可以撒在食物上或与液体混合成浆液或直接倒入口中漱下。

[0066] 含有ROCK抑制剂、其盐和水合物的药物组合物可通过药物领域已知的任何方法制备。通常，此类制备方法包括以下步骤：使ROCK抑制剂或其药学上可接受的盐与载体或赋形剂和/或一种或多种其它助剂缔合，然后，如果必要和/或需要，使产品成形和/或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0067] 药物组合物可以作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量大批制备、包装和/或销售。如本文所用，“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于施用于受试者的活性成分的剂量和/或此剂量的方便分数，例如，此剂量的二分之一或三分之一。

[0068] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分的相对量会有所变化，这取决于所治疗的受试者的身份、体型和/或状况以及进一步取决于组合物待施用的途径。根据本发明的方法使用的组合包含介于0.001%和100% (w/w) 之间的活性成分。

[0069] 制造所提供的药物组合物时使用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂等赋形剂也可存在于组合物中。

[0070] 在某些实施例中，本发明的方法中使用的药物组合物可包含稀释剂。示范性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0071] 在某些实施例中，本发明的方法中使用的药物组合物可以包含成粒剂和/或分散剂。示范性成粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯烷酮) (交联聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羧基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(VEEGUM)、十二烷基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0072] 在某些实施例中，本发明的方法中使用的药物组合物可以包含粘合剂。示范性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然树胶和合成树胶(例如，阿拉伯胶、褐藻酸钠、爱尔兰苔藓

(Irish moss) 萃取物、潘瓦尔树胶 (panwar gum)、哥地胶 (ghatti gum)、伊萨波尔豆壳 (isapol husk) 的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烯基吡咯烷酮)、硅酸镁铝 (VEEGUM.RTM.) 和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0073] 在某些实施例中,本发明的方法中使用的药物组合物可包含防腐剂。示范性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原虫防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其防腐剂。在某些实施例中,防腐剂是抗氧化剂。在其它实施例中,防腐剂是螯合剂。

[0074] 在某些实施例中,本发明的方法中使用的药物组合物可包含抗氧化剂。示范性抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0075] 在某些实施例中,本发明的方法中使用的药物组合物可包含螯合剂。示范性螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐和水合物 (例如,依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸钙二钠、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物 (例如,柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物以及酒石酸及其盐和水合物。示范性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝醇、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0076] 在某些实施例中,药物组合物可包含缓冲剂以及ROCK抑制剂或其盐。示范性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、醋酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、氢氧化磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、醋酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

[0077] 在某些实施例中,本发明方法中使用的药物组合物可包含润滑剂。示范性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0078] 在其它实施例中,含有ROCK抑制剂或其盐的药物组合物将作为液体剂型施用。用于口服和肠胃外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分外,液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或乙醇、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、二甲基甲酰胺等其它溶剂、增溶剂和乳化剂、油 (例如,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂等佐剂。在用于肠胃外施用的某些实施例中,将本发明的缀合物与增溶剂,如CremophorTM、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物混合。

[0079] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,将活性成分与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体混合:如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或(a)填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸、(b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶、(c)保湿剂,如甘油、(d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠、(e)溶液阻滞剂,如石蜡、(f)吸收促进剂,如季铵化合物、(g)润湿剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、(h)吸收剂,如高岭土和膨润土、和(i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可包括缓冲剂。

[0080] 本发明的一些组合物涉及缓释或控释制剂。这些可以是例如扩散控制产品、溶出控制产品、侵蚀产品、渗透泵系统或离子树脂系统。扩散控制产品包含一种水不溶性聚合物,其控制水的流动和溶解后的药物后续从剂型中的流出。溶出控制产品通过使用缓慢溶解的聚合物或通过药物的微囊化,即使用不同的稠度来控制药物的溶出速率以控制释放。侵蚀产品通过载体基质的侵蚀速率来控制药物的释放。渗透泵系统基于水穿过半透膜不断流入到含有渗透剂的储液器中而释放药物。离子交换树脂可用于结合药物,使得当摄入时,药品的释放由胃肠道内的离子环境决定。

[0081] 治疗方法

[0082] 本发明考虑治疗具有潜在蛋白病的疾病的游荡,包括亨廷顿病、自闭症谱系障碍、唐氏综合征和痴呆。蛋白病相关的痴呆可由例如,阿尔茨海默病(AD)、路易体痴呆(DLB)、额颞痴呆(FTD)、颅脑损伤、正常压力脑积水、克-雅病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和帕金森病等引起。因此,在与蛋白病相关的神经病症中发生游荡的情况下,如上述情况,为了本发明的目的,这被认为是蛋白病相关的游荡,因此可根据本发明进行治疗。

[0083] 蛋白病相关的游荡的最常见的根本原因是痴呆。痴呆本身不是疾病,而是定义了一组与记忆和/或认知技能减退有关的症状,其严重性对日常生活活动有不利影响(Bruun2018)。认识到这一点,痴呆的明确分类基于基础神经病理学(Elahi 2017)。除了血管性痴呆(VaD),痴呆被认为是一种神经变性疾病。

[0084] 原发性神经变性痴呆AD、DLB、帕金森病痴呆、FTD和与朊病毒病(如CJD)相关的痴呆以进行性蛋白病为特征,其是导致神经元丧失、神经炎症和神经胶质反应的错误折叠蛋白的累积。神经变性痴呆由错误折叠的蛋白累积的位置和性质来区分。因此,理解痴呆的适用基础病理学对于了解被认为是不同的潜在病症的理性治疗是必要的。

[0085] 本发明方法涉及治疗与潜在蛋白病相关的游荡。如本文所用,蛋白病相关的痴呆是指任何形式的痴呆,其中蛋白病被认为是痴呆病理生理学的一部分。如本领域技术人员所认识到的,蛋白病是指由正常组织中不存在的蛋白聚集体或沉积物组成的病变。例如,阿尔茨海默病与由A β 4聚集体组成的淀粉样蛋白斑块和由磷酸化tau蛋白沉积物组成的纤维缠结相关。额颞痴呆与tau、TDP-43和/或FUS的沉积物相关。另一方面,纯血管性痴呆与蛋白病无关。因此,阿尔茨海默氏病和额颞痴呆包括在本发明的范围内,但是纯血管性痴呆不包括在内。本发明具体考虑治疗患有与以下相关的病症的患者的游荡:亨廷顿蛋白、FUS、TDP-43、tau、淀粉样蛋白- β (包括A β 42)、视神经蛋白、泛素2、超氧化物歧化酶1、神经原基因座切口同系物蛋白3(NOTCH3)和/或 α -突触核蛋白的异常沉积物。

[0086] 蛋白病相关的痴呆的诊断可以使用成像并测量脑脊液(CSF)中的生物标志物来完

成。阿尔茨海默病最广泛使用的脑脊液生物标志物测量某些蛋白： β -淀粉样蛋白42(大脑中淀粉样蛋白斑块的主要组分)、tau和磷酸tau(大脑中tau缠结的主要组分)。与没有阿尔茨海默氏病或其它痴呆病因的人相比，在阿尔茨海默氏病中，CSF中的 β -淀粉样蛋白42水平低，而tau和磷酸tau水平高。

[0087] 成像是一种在诊断痴呆中有用的工具，特别是计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和正电子发射光谱法(PET)。神经变性导致脑萎缩，这可以检测到并量化。可用于执行这些功能的自动化工具日益增加。

[0088] 氟脱氧葡萄糖(FDG)PET扫描测量出大脑中的葡萄糖使用。葡萄糖，即一种糖，是细胞能量的主要来源。研究表明，患有痴呆的人通常在大脑的特定区域具有葡萄糖使用减少的异常模式。FDG PET扫描可以显示一种可以支持对痴呆的具体原因的诊断的模式。

[0089] 淀粉样蛋白PET扫描测量出一种被称为 β -淀粉样蛋白的蛋白的异常沉积物。较高的 β -淀粉样蛋白水平与淀粉样蛋白斑块的存在(阿尔茨海默病的标志)一致。几种示踪剂可用于淀粉样蛋白PET扫描，包括氟倍他吡(flortetapir)、氟美他莫(flutemetamol)、氟倍他苯(flortetaben)和匹兹堡化合物B。

[0090] Tau PET扫描检测到蛋白tau的异常积累，其在阿尔茨海默病和许多其它痴呆中的神经细胞中形成缠结。几种tau示踪剂，如AV-1451、PI-2620和MK-6240，正在临床试验和其它研究环境中进行研究。

[0091] 正如痴呆不是单一病症一样，由各种潜在形式的痴呆所致的游荡显然不是单一病症。游荡不是认知减退的简单功能。事实上，虽然认知损害与游荡周期的频率相关联，但它与其它游荡结构域不相关(Algaese 2001b)。几条证据表明，游荡是痴呆类型或甚至亚型的具体基础病理学的反映。

[0092] 首先，游荡在某些类型的痴呆中比其它类型的更普遍。Cooper(1993)在1312位痴呆患者的研究中发现，26%的AD患者发生了游荡，而VaD患者为17%，该差异具备统计显著性，虽然游荡的严重性与痴呆的进展相关，但在疾病的早期、中期和晚期，AD的游荡发生率高于VaD是一致的。在一项对638位社区居住的痴呆患者的研究中，Klein(1999)证实了不同形式痴呆之间的游荡率差异，观察到14.1%的VaD患者游荡，而AD为21.4%。Knuffman(2001)发现在DLB中的游荡比在AD中更常见。

[0093] 其次，不同形式的痴呆中的游荡模式的差异表明不同病理学的基础。常规游荡，如重复折返和兜圈，在FTD中非常常见，而在AD中很少见，其中游荡倾向于无模式；VaD中的模式游荡甚至比AD或FTD中更少见(Bathgate 2001)。在晚期疾病中发展为固定路线的重复折返和兜圈强烈预示FTD，并可用于帮助区分FTD和AD(Nakaoka2010)。此外，AD患者在其家门外走丢的比率远高于VaD患者(41%对20%)(Ballard1991)。

[0094] 即使在AD的形式之间，模式也可以不同。Nakaoka(2010)观察到过度(>10km/天)、非模式化游荡限于认知损害水平显著的早发性AD患者。

[0095] 游荡通常可以由两个域进行表征。第一域是移动，通常是走动的形式，除非患者残疾，例如，被限制在轮椅上。第二域是有问题的行为，通常以越界和/或寻路问题的形式。然而，它可以反映在移动本身中，如折返或兜圈行为。它可能涉及不适当地跟随护理者。一种常见的有问题的行为是企图逃走或出走。一定量的移动也可以被认为是有问题的行为。正常的人在其清醒时间的大约10%的时间内处于运动中，因此超过该阈值量的移动可被认为

是有问题的行为。当患者在其清醒时间的至少20%的时间内处于运动中,但优选在其清醒时间的30%以上的时间内处于运动中时,患者将被认为患有游荡。随着患者在运动中花费更多时间,这种行为变得特别成问题,因为它们有精疲力尽的风险,因此会跌倒和严重损伤。因此,一些游荡患者处于运动超过其清醒时间的40%或50%,并且一些超过60%、70%或甚至80%。

[0096] 已经提出游荡可以是持续或偶发性的,并且本发明的方法可以用于治疗任一人群。持续性游荡者几乎每天表现出过度的移动,通常每周至少4至5天。另一方面,偶发性游荡者并不表现出过度的移动,而是通常久坐不动、偶尔移动,通常与出走、越界、逃走或寻路缺陷相关。偶发性游荡者可能不经常表现出该行为,每月一次或经常表现出该行为,每周2次、3次或甚至4次、5次、6次或更多次。持续性游荡者不同,偶发性游荡者在运动中不花费异常多的时间。

[0097] 在一个具体的实施例中,用法舒地尔治疗使患者的重复移动游荡(例如,兜圈、折返)的量减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使重复移动游荡的量减少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使重复移动减少至少75%。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗在清醒时间期间使重复移动游荡的量减少到正常的10%运动。

[0098] 在进一步的实施例中,用法舒地尔治疗使每天重复移动游荡发生的次数减少每天至少一次,优选每天至少两次,更优选每天至少三次。

[0099] 在进一步的实施例中,用法舒地尔治疗使重复移动游荡发生的天数减少每周至少一天,优选每周至少两天,更优选每周至少三天。

[0100] 在另一具体的实施例中,用法舒地尔治疗使持续性游荡减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使持续性游荡减少50%或更多。在优选的实施例中,用盐酸法舒地尔半水合物治疗使持续性游荡减少至少75%。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗在清醒时间期间使持续性游荡减少到正常的10%运动。

[0101] 在进一步的实施例中,用法舒地尔治疗使持续性游荡中发生的游荡天数减少每周至少一天,优选每周至少两天,更优选每周至少三天。

[0102] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使偶发性游荡减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使偶发性游荡减少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使偶发性游荡减少至少75%。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗在清醒时间期间使偶发性游荡减少到正常的10%运动。

[0103] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使折返或兜圈减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使折返或兜圈减少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使折返或兜圈减少至少75%。

[0104] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使出走行为减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使出走行为减少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使出走行为减少至少75%。

[0105] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使空间定向障碍减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使空间定向障碍减

少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使空间定向障碍减少至少75%。

[0106] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使与游荡相关的护理者负担减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使与游荡相关的护理者负担减少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使与游荡相关的护理者负担减少至少75%。

[0107] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使与持续性游荡、折返、出走和空间定向障碍中的一者或多者相关的护理者负担减少至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使与持续性游荡、折返、出走和空间定向障碍中的一者或多者相关的护理者负担减少50%或更多。在优选的实施例中,用法舒地尔治疗使与持续性游荡、折返、出走和空间定向障碍中的一者或多者相关的护理者负担减少至少75%。

[0108] 在进一步的实施例中,用法舒地尔治疗使偶发性游荡中发生的游荡天数减少每周至少一天,优选每周至少两天,更优选每周至少三天。

[0109] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗使日落期间或傍晚期间发生的游荡减少。在另一实施例中,用法舒地尔治疗使过夜期间发生的游荡减少。在一个实施例中,可以使用电子运动和/或活动跟踪设备(包括Fitbits等健身跟踪器)来测量确定减少的游荡量。健身跟踪器可单独使用或与GPS设备结合使用以测量位置。

[0110] 修订Algase游荡量表(长期护理版本)是一种用于测量游荡的优选仪器(Nelson和Algase)。基于三种主要游荡类型,将其分为三个不同的域:持续性游荡(PW);出走行为(EB);和空间定向障碍(SD)。每个域都在可以用1至4的评分量化的量表上评价各个项目。

[0111] 基于具有有效反应的问题的数量来计算总域评分。因此,将各个评分相加并除以域中具有有效反应的问题的数量。更优选地,域中至少75%的项目具有有效反应。结果将是1至4的评分。

[0112] 同样地,总量表评分可以通过对3个域中的每一个域进行平均来获得,从而得到1至4的整体评分。可替换地,对于最高级别的粒度,可以单独地评估域内的每个单独项目。

[0113] RAWS可以由工作人员或护理员填写。

[0114] PW域由9个单独的项目组成,这些项目关注自发性行走的绝对量和相对于其他类似情况的患者的自发性行走量、折返和不安行走(可能表示激越)以及相对于用餐时间的游荡时间,可能表示对游荡的刺激。

[0115] EB域由4个项目组成。它测量逃跑、进入未授权区域、离开授权区域以及在未被注意到离开后返回授权区域。

[0116] SD域由6个项目组成,这些项目评估走丢、无目标行走、撞上人和物体以及不能找到某些房间。

[0117] 在某些实施例中,根据本发明治疗的患者将在RAWS的至少1项方面显示出改善。在优选的实施例中,患者将在RAWS的至少一个域方面显示出改善。在特别优选的实施例中,患者将显示出RAWS的PW和/或EB域方面显示出改善。此类改善通常在10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%的范围内。

[0118] 修订ALGASE酶游荡量表

持续性行走 (PW)

[0119]

1. 居民自发性行走量减少

- 与/比相同年龄和能力的其他人行走的一样多或更多
- 比相同年龄和能力的其他人行走的更少
- 仅最小量地行走, 例如去卫生间
- 除非提示, 否则不会自发行走

[0120]

2. 居民自发性行走量增加
<input type="checkbox"/> 与相同年龄和能力的其他人一样走来走去
<input type="checkbox"/> 行走明显超过平均量，但会坐一段时间
<input type="checkbox"/> 行走明显超过平均量，很少坐
<input type="checkbox"/> 行走明显超过平均量，从不坐
3. 居民自行走来走去
<input type="checkbox"/> 仅在提示时
<input type="checkbox"/> 日间偶尔
<input type="checkbox"/> 日间经常
<input type="checkbox"/> 日间几乎不断
4. 居民不安地走来走去
<input type="checkbox"/> 从不
<input type="checkbox"/> 有时
<input type="checkbox"/> 定期但非每天
<input type="checkbox"/> 每天
5. 居民来回折返
<input type="checkbox"/> 从不
<input type="checkbox"/> 有时
<input type="checkbox"/> 定期但非每天
<input type="checkbox"/> 每天
6. 居民在醒来后早餐前走来走去
<input type="checkbox"/> 从不
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人少
<input type="checkbox"/> 与相同年龄和能力的其他人一样
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人多
7. 居民在早餐和午餐之间走来走去
<input type="checkbox"/> 从不
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人少
<input type="checkbox"/> 与相同年龄和能力的其他人一样
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人多
8. 居民在午餐和晚餐之间走来走去
<input type="checkbox"/> 从不
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人少
<input type="checkbox"/> 与相同年龄和能力的其他人一样
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人多
9. 居民在晚餐后就寝前走来走去
<input type="checkbox"/> 从不
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人少
<input type="checkbox"/> 与相同年龄和能力的其他人一样
<input type="checkbox"/> 比相同年龄和能力的其他人多

[0121]

出走行为 (EB)	
10. 居民企图离开他们的授权区域	<input type="checkbox"/> 从不 <input type="checkbox"/> 有时 <input type="checkbox"/> 定期但非每天 <input type="checkbox"/> 每天
11. 居民逃跑	<input type="checkbox"/> 从不 <input type="checkbox"/> 有时 <input type="checkbox"/> 定期但非每天 <input type="checkbox"/> 每天
12. 居民进入未授权区域	<input type="checkbox"/> 从不 <input type="checkbox"/> 有时 <input type="checkbox"/> 定期但非每天 <input type="checkbox"/> 每天
13. 居民未被注意到离开后被送回授权区域	<input type="checkbox"/> 从不 <input type="checkbox"/> 仅一次 <input type="checkbox"/> 多于一次, 但不经常 <input type="checkbox"/> 经常
空间定向障碍 (SD)	
14. 居民走丢	<input type="checkbox"/> 从不 <input type="checkbox"/> 有时 <input type="checkbox"/> 定期但非每天 <input type="checkbox"/> 每天
15. 居民在没有帮助的情况下无法找到卫生间	<input type="checkbox"/> 无需帮助 <input type="checkbox"/> 有时需要帮助 <input type="checkbox"/> 经常需要帮助 <input type="checkbox"/> 总是需要帮助
16. 居民在没有帮助的情况下无法找到餐厅	<input type="checkbox"/> 无需帮助 <input type="checkbox"/> 有时需要帮助 <input type="checkbox"/> 经常需要帮助 <input type="checkbox"/> 总是需要帮助
17. 居民在没有帮助的情况下无法找到自己的房间	<input type="checkbox"/> 无需帮助 <input type="checkbox"/> 有时需要帮助 <input type="checkbox"/> 经常需要帮助 <input type="checkbox"/> 总是需要帮助

[0122]

18. 居民漫无目的走来走去
- 总是具有可识别的目的地/目标
 - 通常具有可识别的目的地/目标
 - 有时具有可识别的目的地/目标
 - 从不具有可识别的目的地/目标
19. 当居民独自行走时，撞到障碍物或其他人
- 从不
 - 有时
 - 定期但非每天
 - 每天

[0123] 另一种有用的游荡测量工具Woolsey游荡问卷(WWQ)，如下所示。WWQ的显著特点是它还捕获到了游荡行为给护理员的负担。将该负担整体评估为整体印象，并且还针对每个域进行评估。每周施用一次。问题1是负担的整体印象。问题2特别关注持续性或自发性游荡。问题3特别关注出走。问题4关注折返，一种可能与激动相关的自发性行走类型。问题5涉及空间定向障碍。

[0124] 每个反应都可以指定一个数值，越有问题的行为(第一反应)指定的评分越高。因此，问题1将被评分，例如，4表示非常有问题的行为，而1表示没有观察到游荡。问题2将按分量表进行评分，超过平均量并且不坐的行走被指定为5，而明显低于平均量的行走被指定为1。以这种方式，可以单独地评估每个问题，或者可以整体评估工具。整体评估可以是总体评分(所有问题)或负担评分(仅护理员负担问题)或游荡评分(仅问题2至5的行为部分)。

[0125] Woolsey游荡问卷

[0126]

1. **总体而言，如果观察到游荡，居民本周的游荡行为有多有问题？**
- 非常有问题
 - 有问题
 - 无问题
 - 未观察到游荡
2. **相对于本周具有类似能力的其他居民，该受试者**（问题目的：评估持续性游荡或游荡频率）
- 行走明显超过平均量并且
- 从不坐
 - 很少坐
 - 坐一段时间
- 行走没有明显超过平均量
- 行走平均量
 - 行走明显低于平均量

[0127]

- 2a) **如果居民行走超过平均量，有多频繁？**（问题目的：评估游荡频率）
- 每天
 - 定期而非每天
 - 有时
 - 不适用，居民行走没有超过平均量
- 2b) **作为护理员或工作人员，该行为对您来说有多有问题？**
- 非常有问题
 - 有问题
 - 无问题
3. **居民有多少次企图离开授权区域或进入未授权区域？**（问题目的：评估出走）
- 超过两次（估计次数：_____）
 - 两次
 - 一次
 - 无
- 3a.) **作为护理人或工作人员，该行为如何对您来说有多有问题？**
- 非常有问题
 - 有问题
 - 无问题
4. **如重复来回行走所证明的，是否观察到居民折返？**（问题目的：折返可能提示激越）
- 每天
 - 定期而非每天
 - 有时
 - 根本没有
- 4a) **作为护理员或工作人员，该行为如何对您来说有多有问题？**
- 非常有问题
 - 有问题
 - 无问题
5. **居民走丢过吗？**（问题目的：评估寻路和/或空间定向障碍）
- 每天
 - 定期而非每天
 - 有时
 - 根本没有
- 5a) **作为护理员或工作人员，该行为如何对您来说有多有问题？**
- 非常有问题
 - 有问题
 - 无问题

[0128]

[0129] 根据本发明的治疗方法，用于一天施用一次或多次的ROCK抑制剂或其药学上可接受的盐的有效量可包含约10mg至约1000mg。例如，盐酸法舒地尔半水合物以约10mg至约

500mg、约10mg至约400mg、约10mg至约200mg、约10mg至约100mg、约20mg至约10mg的每日量适当施用。一种优选的给药方案涉及使用速释制剂用20、30或40mg盐酸法舒地尔半水合物每天治疗三次,总日剂量为60至120mg。最优选的给药量超过60mg的每日剂量,每日给药量的最优选范围是70mg至120mg,一天内分三次等量施用。特别优选的日剂量是每天90mg。进一步的给药方案涉及使用速释制剂用30至60mg盐酸法舒地尔半水合物每天仅治疗两次,总日剂量为60至120mg。优选的实施例是使用速释制剂每天两次45mg盐酸法舒地尔半水合物。

[0130] 某些患者亚群,如肾损害患者和/或老年患者(例如,65岁或以上)可能需要较低剂量或缓释制剂而不是速释制剂。当盐酸法舒地尔半水合物以常规剂量给予肾病患者时,其可具有较高的稳态浓度,并且可以要求使用较低剂量以降低C_{max}或延迟达到C_{max}的时间(增加T_{max})。

[0131] 肾功能最常使用血清(和/或尿)肌酸酐进行评估。肌酸酐是肌细胞中磷酸肌酸的分解产物,并且其以恒定速率产生。它主要通过肾小球滤过以不变的方式通过肾脏排泄。因此,升高的血清肌酸酐是肾功能障碍的标志,并且其用于估计肾小球滤过率。

[0132] 血液中肌酸酐的正常水平在成年男性中为大约0.6至1.2mg/dL,在成年女性中为大约0.5至1.1mg/dL。当肌酸酐水平超过这些数值时,受试者有肾功能障碍,因此可根据本发明治疗。轻度肾损害/功能障碍发生在1.2mg/dL至1.5mg/dL的范围内。当肌酸酐水平超过1.5mg/dL时,认为发生中度肾损害/功能障碍。重度肾损害,包括被认为是肾衰竭的情况,被定义为血清肌酸酐水平 \geq 2.0mg/dL或使用肾替代疗法(如透析)。特别考虑治疗轻度、中度和重度肾损害的受试者。

[0133] 正如所指出的,肌酸酐水平被认为是肾小球滤过率的替代物,而单独的血清肌酸酐水平可用于使用Cockroft-Gault方程式估计肾小球滤过率。

[0134] 通常,肌酸酐清除率低于60mL/min(大致相当于肌酸酐 $>$ 1.2mg/dL)被认为是中度肾功能障碍。肾小球滤过率低于40mL/min(大约相当于肌酸酐水平超过1.5mg/dL)或尤其是30mL/min被认为是重度肾功能障碍。

[0135] 通常,肌酸酐清除率(估计的肾小球滤过率)可使用Cockroft-Gault方程直接从血清肌酸酐得出:

[0136] 肌酸酐清除率 $=(((140-\text{年龄}) \times (\text{体重kg})) \times 1.23) / (\text{血清肌酸酐}\mu\text{mol/L})$ 对于女性,计算结果乘以0.85。

[0137] 凭经验测量的肌酸酐清除率也可通过观察血清肌酸酐和尿肌酸酐水平而直接用作肾小球滤过率的估计值。具体而言,在24小时内收集尿液,并应用以下方程确定肌酸酐清除率:

[0138] 肌酸酐清除率(mL/min) = 尿肌酸酐浓度(mg/mL) \times 24小时尿量(mL) / 血浆肌酸酐浓度(mg/mL) \times 24小时 \times 60分钟

[0139] 在一个实施例中,用于轻度至中度肾损害的法舒地尔的剂量减少至50至80mg/天。在另一实施例中,法舒地尔的剂量不减少,而是以缓释剂型每天施用一次。

[0140] 在另一实施例中,对于轻度至中度肾损害不减少剂量。

[0141] 在一个实施例中,对于重度肾损害,法舒地尔的剂量减少至30至45。在另一实施例中,法舒地尔的剂量不减少,而是以缓释剂型每天施用一次。

[0142] 在进一步的实施例中,当血清肌酸酐(SCr) $>$ 2和/或SCr从基线增加 $>$ 1.5倍和/或

eGFR从基线减少>25%时,减少剂量。

[0143] 当使用基于肌酐酞的肾功能估计值时,患者体型是考虑的重要因素。药物清除率的单位是体积/时间 (mL/min),而慢性肾病的估计GFR的单位是体积/时间/标准体型 (mL/min/1.73m²)。对于体型较小的患者,通常可以将剂量下调(例如,每天40至50mg),而对于肥胖患者,通常可以将剂量上调高(例如,每天120mg)。体型较小的男性约为160磅或更少。体型较小的女性患者体重约为130磅或更少。体重指数为30和更高的患者被认为是肥胖的。

[0144] 另外,老年患者在开始时可能需要较低的剂量,几天或几周后逐渐增加至推荐剂量。在另一实施例中,老年患者在治疗期间可能需要较低剂量。老年人群包括65至74岁的“年轻老人”,75至84岁的“老老人”和85岁及以上的“衰弱老人”。例如,起始剂量为每天30mg,持续两周,随后是每天60mg,持续4周,然后是每天90mg。滴定甚至可以保证高达约120mg/天。

[0145] 另一实施例涉及以缓释剂型用60至120mg盐酸法舒地尔半水合物每天治疗一次。优选用90mg盐酸法舒地尔半水合物的缓释总日剂量进行治疗。

[0146] 将要认识到,如本文所述的剂量范围为向成人施用所提供的药物组合物提供了指导。施用于例如儿童或青少年的量可由执业医师或本领域技术人员确定,并且可低于或等于施用于成人的量。

[0147] 施用根据本发明的组合物的方法通常持续至少一天。一些优选的方法治疗长达30天或长达60天或甚至长达90天或甚至更长。优选治疗超过60天,特别优选治疗至少6个月。治疗的精确持续时间将取决于患者的病症和对治疗的反应。

[0148] 根据本发明可治疗的患者通常在认知量表(如简易精神状态检查(MMSE))上评分较差。MMSE上阈值≤23被设定为痴呆,评分≤15代表重度痴呆。一旦MMSE降到15以下,严重损害量表(SIB)也是有用的评估。使用本发明方法的治疗通常导致认知功能改善。在治疗的早期阶段,患者在MMSE和SIB上通常表现出至少3分的改善,并且认知减退相对于对照患者减慢。

[0149] MMSE详尽描述于Folstein(1975、1987和2007)。通常,MMSE评分24至30表示没有认知损害,评分18至23表示轻度认知损害,并且0至17表示重度认知损害。

[0150] 本发明的方法还考虑施用ROCK抑制剂与其它用于治疗痴呆或痴呆的其它症状的化合物。它们可以以单一剂型按照共同给药方案联合施用或在一天内的不同时间使用不同给药方案施用于同一患者。

[0151] 在一些实施例中,患者被联合施用法舒地尔与其它被批准用于治疗皮质性痴呆的活性物(包括但不限于胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂)。在一个实施例中,胆碱酯酶抑制剂选自以下组成的组:多奈哌齐(donepezil)、里斯的明(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine)。胆碱酯酶抑制剂的示范性剂量包括3至25mg/天,更优选6至12mg/天。在另一实施例中,NMDA受体拮抗剂是美金刚胺(memantine)。在具体的实施例中,美金刚胺以每天5至28mg,优选每天15至20mg的剂量施用。在进一步的实施例中,联合施用的活性物是多奈哌齐和美金刚胺的组合,剂量为28mg美金刚胺和10mg多奈哌齐。

[0152] 在具体的实施例中,将法舒地尔和胆碱酯酶抑制剂的组合施用于患有蛋白病相关的皮质性痴呆的游荡患者。在进一步的实施例中,将法舒地尔和胆碱酯酶抑制剂的组合施用于患有混合性痴呆的游荡患者,尤其是患有进行性蛋白病的患者。

[0153] 氢溴酸右美沙芬 (Dextromethorphan hydrobromide) 是另一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,其也具有作为 σ -1受体激动剂的活性。与奎尼丁硫酸盐 (quinidine sulfate) (CYP450 2D6抑制剂) 组合销售的产品Nudexta指定用于治疗多种形式的痴呆中发生的假性延髓情绪。

[0154] 在具体的实施例中,被联合施用法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂或NMDA拮抗剂的患者有阿尔茨海默氏痴呆。

[0155] 在具体实施例中,被联合施用法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂的患者有路易体痴呆。

[0156] 在另一实施例中,患者被联合施用法舒地尔和左旋多巴 (levodopa) 或多巴胺 (dopamine) 激动剂,包括但不限于普拉克索 (pramipexole)、罗匹尼罗 (ropinirole)、阿朴吗啡 (apomorphine) 和罗替戈汀 (rotigotine)。在具体实施例中,左旋多巴以约30至2500mg/天的剂量施用。在进一步的具体的实施例中,多巴胺激动剂以每天0.25至10mg的剂量施用。在另一实施例中,法舒地尔与金刚烷胺 (amantadine) 联合施用。在具体的实施例中,金刚烷胺以约100至400mg/天的剂量施用。

[0157] 在又一实施例中,患者以约50至100mg/天的剂量被联合施用法舒地尔与利鲁唑 (riluzole) 或依达拉奉 (edaravone)。

[0158] 在进一步的实施例中,用法舒地尔治疗的患者也不用包括情绪稳定剂、苯二氮卓类 (benzodiazepines)、抗精神病药、抗激越药物或睡眠助剂在内的活性剂治疗。在具体的实施例中,用法舒地尔治疗的患者不用利培酮、阿立哌唑、喹硫平、卡马西平 (carbamazepine)、加巴喷丁 (gabapentin)、哌唑嗪 (prazosin)、曲唑酮 (trazodone) 或劳拉西泮 (劳拉西泮) 治疗。

[0159] 在进一步的实施例中,用法舒地尔治疗的患者接受抑郁症治疗。在具体的实施例中,患者用西酞普兰 (citalopram) 或艾司西酞普兰 (escitalopram) 等抗抑郁药进行治疗。

[0160] 实例1

[0161] 进行临床试验以确定口服法舒地尔在减少患有阿尔茨海默氏痴呆 (AD) 和额颞痴呆 (FTD) 的患者的游荡频率中的有效性。

[0162] 本研究入组了20位具有游荡者特征的患者,其中10位患有AD,10位患有FTD,MMSE评分为 ≤ 23 ,并观察2周以确认游荡行为。经确认的游荡者以90mg/天 (30mg TID) 在为期6周的开放标签试验中服用法舒地尔,以评价任何对游荡的影响,然后进入双盲阶段,在此期间,他们接受为期6周的90mg/天 (30mg TID) 的测试药物或匹配的安慰剂 (TID)。双盲阶段之后是为期6周的另一治疗期,指定相反的治疗分配 (安慰剂或测试药物与食物一起服用)。

[0163] 应用以下纳入标准:

[0164] 1. 50岁至90岁的患者。

[0165] 2. 痴呆 (AD或VaD或混合型) 诊断进行至少6个月。

[0166] 3. 对于进入观察期和对于进入开放标签治疗期:

[0167] 游荡者:

[0168] a. 比其他相同年龄和能力的人行走明显超过平均量和/或

[0169] b. 研究者认为出走行为 \geq 每周3次

[0170] 对于进入第一双盲治疗期:

[0171] 游荡者:

[0172] a.行走小于观察期内测量的平均距离的一半和/或

[0173] b.研究者认为出走行为<每周1次和/或

[0174] c.研究者认为游荡有所改善。

[0175] 4.对于进入观察期和对于进入开放标签治疗期:

[0176] a.MMSE介于10和25之间。

[0177] 使用电子跟踪装置,根据处于运动的时间和行进的距离(持续性游荡的量度)、越界未遂和越界成功(出走的量度)和如折返和兜圈(指示持续性游荡和/或激越或焦虑)的模式来测量游荡。典型的跟踪装置将使用加速度测量与定位的组合,在室内环境中使用RFID或蓝牙技术,而在室外使用GPS。观察并手动记录其它寻路、定向和与记忆相关的游荡事件。

[0178] 使用电子跟踪装置根据处于运动的时间和越界未遂/成功来测量游荡。观察并手动记录其它寻路、定向和与记忆相关的游荡事件。

[0179] 在基线以及每个治疗期结束时执行简易精神状态检查(MMSE)、Woolsey游荡问卷和修正Algase游荡量表。在研究期间,任何可能影响移动的抗精神病药或抗焦虑药的使用变化都是强烈反对的。

[0180] 用法舒地尔治疗与游荡的显著减少相关。与安慰剂相比,持续性游荡者在服用药物时将活动水平减少约50%,并且这伴随着MMSE评分的平均增加大于3分。偶发性游荡者在服药时在寻路错误和其它有问题的行为方面表现出显著的减少,在MMSE方面具有类似的改善。

[0181] 参考文献

[0182] Algase DL、Beattie ER、Bogue EL、Yao L.2001a.“Algase游荡量表:新的护理人员报告工具的初始心理测量学(The Algase Wandering Scale:initial psychometrics of a new caregiver reporting tool.)”《美国阿尔茨海默病和其它痴呆杂志(Am J Alzheimers Dis Other Demen)》16:141-152。

[0183] Algase DL、Beattie ER、Therrien B.2001b.“认知损害对游荡行为的影响(Impact of cognitive impairment on wandering behavior.)”西方护理研究杂志《West J Nurs Res.》23:283-95。

[0184] Aud MA.“危险游荡:患有痴呆的老年人从长期看护机构的出走(Dangerous wandering:elopements of older adults with dementia from long-term care facilities.)”《美国阿尔茨海默病和其它痴呆杂志》2004;19(6):361-368。

[0185] Ballard CG、Mohan RNC、Bannister C、Handy S、Patel A.1991.“痴呆患者游荡(Wandering in Dementia Sufferers.)”《国际老年精神病学杂志(Int J Geriatr Psych)》6:611-614。

[0186] Bathgate D、Snowden JS、Varma A等人2001.“额颞痴呆、阿尔茨海默病和血管性痴呆的行为(Behaviour in frontotemporal dementia,Alzheimer's disease and vascular dementia.)”《斯堪的纳维亚神经学报(Acta Neurol Scand.)》103:367-378。

[0187] Ceyzériat K等人,“以史为鉴:阿尔茨海默病中淀粉样蛋白、Tau和神经炎症的临床试验综述(Learning from the Past:A Review of Clinical Trials Targeting Amyloid,tauand Neuroinflammation in Alzheimer's Disease.)”《当今的老年痴呆研究》2020;17:1-13。

- [0188] Chen M,Liu A,Ouyang Y,Huang Y,Chao X,Pi R.2013.“法舒地尔及其类似物:抵御中枢神经系统病症的长期战争中的新式强大武器?(Fasudil and its analogs:a new powerful weapon in the long war against central nervous system disorders?)”《临床试验药物专家见解 (Expert Opin Investig Drugs.)》22:537-50。
- [0189] Cipriani G,Lucetti C,Nuti A,Danti S.2014.“游荡和痴呆 (Wandering and dementia.)”《老年精神病学 (Psychogeriatrics.)》14:135-42。
- [0190] Cooper JK,Mungas D.1993.“血管性痴呆和阿尔茨海默痴呆的危险因素和行为差异:终末期疾病的通路 (Risk factor and behavioral differences between vascular and Alzheimer's dementias:the pathway to end-stage disease.)”《老年精神病学和神经病学杂志 (J Geriatr Psychiatry Neurol.)》6:29-33。
- [0192] Couch BA,DeMarco GJ,Gourley SL,Koleske AJ,“法舒地尔使用引起的A β PP/PS1小鼠的枝状晶体增加和枝状晶体轴延长 (Increased Dendrite Branching in A β PP/PS1 Mice and Elongation of Dendrite Arbors by Fasudil Administration.)”《阿尔茨海默氏病 (Alzheimers Dis.)》2010;20 (4) :1003-1008。
- [0193] Elliott C,Rojo A,Ribe E,Broastock M,Xia W,Morin P,Semenov M,Baillie G,Cuadrado A,Al-Shawi R,Ballard C,Simons P,Killick R,“APP在Wnt信号传导中的作用使突触损失与 β -淀粉样蛋白产生关联 (A role for APP in Wnt signalling links synapse loss with β -amyloid production.)”《转化精神病学 (Translational Psychiatry.)》2018;8 (179)。
- [0194] Erkinjuntti T,Inzitari D,Pantoni L,Wallin A,Scheltens P,Rockwood K,Desmond DW.2000.“临床试验中诊断血管性痴呆的临床标准的局限性 (Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials.)”“聚焦于皮质下血管性痴呆是一种解决方案吗? (Is a focus on subcortical vascular dementia a solution?)”《纽约科学院年鉴 (Ann N Y Acad Sci.)》903:262-72。
- [0195] Feng Y,LoGrasso P,Defert O,Li R,“Rho激酶 (ROCK) 抑制剂及其治疗潜力 (Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential.)”《药物化学杂志 (J Med Chem)》2016;59*6) :2269-2300。
- [0196] Folstein MF,Folstein SE,McHugh PR.“简易精神状态检查”:临床医师对患者认知状态进行分级的实用方法 (“Mini-mental state”:a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.)《精神病学研究杂志 (J Psychiatr Res.)》1975;12:189-198。
- [0197] Hamano T,Shirafuji N;Yen S;Yoshida H,Kanaan N,Hayashi K,Ikawa M,Yamamura O,Fujita Y;Kuriyama M,Nakamoto Y,“Rho激酶ROCK抑制剂减少寡聚tau蛋白 (Rho-kinase ROCK inhibitors reduce oligomeric tauprotein.)”《衰老神经生物学 (Neurobiology of Aging)》;2020;89:41-54。
- [0198] Hou Y,Zhou L,Yang QD,Du XP,Li M,Yuan M,Zhou ZW,“链脲佐菌素处理的大鼠模型的海马体突触和学习记忆能力的变化以及使用法舒地尔盐酸盐进行的干预 (Changes in hippocampal synapses and learning-memory abilities in a streptozotocin-

treated rat model and intervention by using fasudil hydrochloride.)”《神经科学 (Neuroscience)》2012;200:120-129。

[0199] 《人权观察》2018。“他们想要驯服:美国疗养院如何过度治疗患有痴呆的人 (How Nursing Homes in the United States Overmedicate People with Dementia.)” ISBN: 978-1-623-135720。2019年5月17日从www.hrw.org下载。

[0200] Jacobs M、Hayakawa K、Swenson L、Bellon S、Fleming M、Taslimi P、Doran J, “二聚ROCK I结构揭露了配位体选择性的机制(The structure of dimeric ROCK I reveals the mechanism for ligand selectivity.)”《生物化学杂志(J Biol Chem.)》2006;281(1):260-68。

[0201] Kamei S、Oishi M、Takasu T.1996a。“利用³¹P磁共振光谱法和Xe电脑断层摄影术评价法舒地尔盐酸盐对脑血管性痴呆的游荡症状的治疗 (Evaluation of fasudil hydrochloride treatment for wandering symptoms in cerebrovascular dementia with ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and Xe-computed tomography.)”《临床神经药理学 (Clin Neuropharmacol.)》19:428-38。

[0202] Kamei S、Toshiaki T、Oishi M, “法舒地尔盐酸盐对脑血管性痴呆患者的游荡症状的作用 (Effect of fasudil hydrochloride on wandering symptoms of cerebrovascular dementia patients.)”《神经疗法 (Neurotherapy)》1996b 13:43-50。

[0203] Kim KW、Lee DY、Jhoo JH、Youn JC、Suh YJ、Jun YH、Seo EH、Woo JI, “阿尔茨海默病的简易精神状态检查和修订长谷川痴呆量表的诊断准确性 (Diagnost accuracy of mini-mental status examination and revised Hasegawa dementia scale for Alzheimer's disease.)”《痴呆及老年认知障碍 (Dement Geriatr Cogn Disord.)》2005; 19(5-6):324-30。

[0204] Klein DA、Steinberg M、Galik E、Steele C、Sheppard JM、Warren A、Rosenblatt A、Lyketsos C, “社区居住的患有痴呆的人的游荡行为 (Wandering behaviour in community-residing persons with dementia.)”《国际老年精神病学杂志》1999.14(4): 272-279。

[0205] Knuffman J、Mohsin F、Feder J、Grossberg GT.2001。“区分路易斯体痴呆和阿尔茨海默病:回顾性脑库研究 (Differentiating between lewy body dementia and Alzheimer's disease:a retrospective brain bank study.)”《美国医学会杂志 (J Am Med Dir Assoc.)》2:146-8。

[0206] Lai CK、Arthur DG. “患有痴呆的患者的游荡行为 (Wandering behaviour in people with dementia.)”《高级护理杂志 (J Adv Nurs.)》2003;44(2):173-182。

[0207] Logsdon R、Teri L、McCurry S、Gibbons LE、Kukull WA、Larson EB, “游荡:居住在社区的阿尔茨海默病个体的重大问题 (Wandering:A Significant Problem among Community Residing Individuals with Alzheimer's Disease.)”《老年学杂志系列B-心理科学与社会科学 (The Journals of Gerontology Series B Psychological Sciences and Social Sciences.)》1998;53(5):P294-9。

[0208] Nakagawa O、Fukisawa K、Ishizaki T、Saito Y、Nakao K、Narumiya S, “ROCK-I和ROCK-II:小鼠中Rho相关卷曲螺旋形成蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶的两种亚型 (ROCK-I and

ROCK-II,two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice.)”《欧洲生化学会联合会快报 (FEBS Lett.)》1996年8月26日; 392 (2) :189-93。

[0209] Nakaoka A,Suto S,Makimoto K,Yamakawa M,Shigenobu K,Tabushi K.2010.“在专门机构治疗的患有痴呆的患者的折返和兜圈移动 (Pacing and lapping movements among institutionalized patients with dementia.)”《美国阿尔茨海默病和其它痴呆杂志》25:167-72。

[0210] Nelson和Algase (编辑) “游荡行为的循证方案 (Evidence-based Protocols for Wandering Behaviour)” (2006), 纽约斯普林格: (Springer:NY.) 《风险模型 (Risk Model.)》

[0211] Román GC,Tatemichi TK,Erkinjuntti T,Cummings JL,Masdeu JC,Garcia JH,Amaducci L,Orgogozo JM,Brun A,Hofman A等人1993.“血管性痴呆:调研研究的诊断标准 (Vascular dementia:diagnostic criteria for research studies.)”“NINDS-AIREN国际研讨会报告 (Report of the NINDS-AIREN International Workshop.)”《神经学 (Neurology.)》43:250-60。

[0212] Román GC.2004.“血管性痴呆的真相、谬见和争议 (Facts, myths, and controversies in vascular dementia.)”《神经学杂志 (J Neurol Sci)》226:49-52。

[0213] Rovner BW,Folstein MF.“临床实践中的简易精神状态检查 (Mini-mental state exam in clinical practice.)”《医院实践 (Hosp Pract.)》1987;22 (1A) :99,103,106,110。

[0214] Salardini A.2019.“原发性痴呆作为临床病理学实体的概述 (An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities.)”《神经病学研讨会 (Semin Neurol.)》39:153-166。

[0215] Sasaguri H,Nilsson P,Hashimoto S,Nagata K,Saito T,De Strooper B,Hardy J,Vassar R,Winblad B,Saido TC,“阿尔茨海默病临床前研究用的APP小鼠模型 (APP mouse models for Alzheimer’s disease preclinical studies.)”《欧洲分子生物学学报 (EMBO J.)》2017;36 (17) :2473-2487。

[0216] Sellers K,Elliott C,Jackson J,Ghosh A,Ribe E,Rojo A,Jarosz-Griffiths HH,Watson AA,Xia W,Semenov M,Morin P,Hooper N,Porter R,Preston J,Al-Shawi R,Baillie G,Lovestone S Cuadrado A,Harate M,Simons P,Srivastava DP,Killick R,“淀粉样蛋白 β 突触毒性具有Wnt-PCP依赖性且被法舒地尔阻断 (Amyloid β synaptotoxicity is Wnt-PCP dependent and blocked by fasudil.)”《阿尔茨海默病和痴呆 (Alzheimer’s&Dementia)》2018;14:306-317。

[0217] Shibuya M,Asano T,Sasaki Y.2001.“蛋白激酶抑制剂盐酸法舒地尔对脑血管痉挛的作用 (Effect of Fasudil HCl,a protein kinase inhibitor,on cerebral vasospasm.)”《神经外科杂志增刊 (Acta Neurochir Suppl.)》77:201-4。

[0218] Turk M.“论文:Rho激酶抑制剂对阿尔茨海默病的作用 (The Effect of Rho Kinase Inhibitors on Alzheimer’s Disease,Dissertation.)”亚利桑那州大学 (Arizona State University.)2017年5月。

[0219] Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Maekawa M, Narumiya S, “高血压中由Rho相关蛋白激酶介导的平滑肌的钙致敏作用(Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension.)”《自然(Nature)》1997年10月30日;389(6654):990-4。

[0220] US Census(美国人口普查局):www.census.gov

[0221] Wick JY和Zanni GR, “漫无目的的游走:老年人的游荡(Aimless Excursions: Wandering in the Elderly)”,《咨询药师(The Consultant Pharmacist.)》2006;21(8):608-18。

[0222] Yamaguchi H, Miwa Y, Kasa M, Kitano K, Amano M, Kaibuchi K, Hakoshima T, “Rho激酶诱导结合到抑制剂Y-27632的结构基础(Structural basis for induced-fit binding of Rho-kinase to the inhibitor Y-27632.)”《生物化学杂志(J Biochem.)》2006年9月;140(3):305-11。

[0223] Yayama S, Yamakawa M, Suto S, Greiner C, Shigenobu K, Makimoto K. 2013. “由Algase游荡量表和集成电路标签监测系统测量的痴呆游荡行为的主观和客观评估之间的差异(Discrepancy between subjective and objective assessments of wandering behaviours in dementia as measured by the Algase Wandering Scale and the Integrated Circuit tag monitoring system.)”《老年精神病学(Psychogeriatrics.)》13:80-7。

[0224] Yu J, Gu Q, Yan Y, Yu H, Guo M, Liu C, Song G, Chai Z, Wang Q, Zia B, Zhang H, Jiang Y, Cungen MA, “法舒地尔经由抑制微神经胶质细胞的活化和将微神经胶质细胞表型从M1转变成M2来改善APP/PS1转基因小鼠的认知(Fausidil improves cognition of APP/PS1 transgenic mice via inhibiting the activation of microglia and shifting microglia phenotypes from M1 to M2.)”《中国细胞与分子免疫学杂志(Chin J Cell Mol Immunol.)》2017;33(12):1585-1593。

[0225] 本文阐述的每个参考文献的公开内容通过引用整体并入本文。