

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102548555 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201080034207. 0

A61P 25/28(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 07. 30

(30) 优先权数据

61/230, 264 2009. 07. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2010/001185 2010. 07. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02011/011886 EN 2011. 02. 03

(71) 申请人 克莱拉有限公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚

(72) 发明人 P·西曼

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

A61K 31/4515(2006. 01)

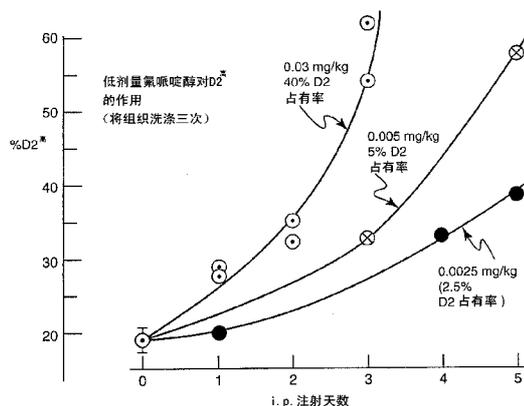
权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于治疗帕金森病的组合物和方法

(57) 摘要

本申请描述包括典型的抗精神病药例如氟哌啶醇在内的受体抑制剂的组合物和用于治疗帕金森病的临床体征或症状的使用方法。另外,本申请描述诱导与帕金森病相关的多巴胺 D2 受体和其它受体的超敏性的组合物和方法,其作为缓解帕金森病的临床体征或症状的手段。



1. 治疗帕金森病的方法,其包括向有此需要的个体给药受体抑制剂,所述受体抑制剂的量有效提高高亲和力状态的所述受体的量,从而诱导受体超敏性,其中所述受体与帕金森病的症状相关。

2. 权利要求 1 的方法,其还包括在诱导受体超敏性后停止给药所述受体抑制剂,然后在足以使受体超敏性的诱导开始降低的一段时间之后重新开始给药所述受体抑制剂,以及任选地重复所述停止给药和重新开始给药的循环持续有效治疗帕金森病的一段时间。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述受体是多巴胺 D2 受体。

4. 权利要求 3 的方法,其中用于刺激多巴胺 D2 受体的超敏性的多巴胺 D2 受体抑制剂是典型的抗精神病药。

5. 权利要求 4 的方法,其中所述典型的抗精神病药选自氟哌啶醇、氯丙嗪、氟奋乃静、吗茆酮、替沃噻吨、硫利达嗪、三氟拉嗪、洛沙平、奋乃静、丙氯拉嗪、匹莫齐特和珠氯噻醇。

6. 权利要求 5 的方法,其中所述典型的抗精神病药是氟哌啶醇。

7. 权利要求 3-6 中任一项的方法,其中有效提高多巴胺 D2<sup>高</sup>受体量从而诱导多巴胺超敏性的多巴胺 D2 受体抑制剂的量是引起多巴胺 D2 超敏性和 / 或减少帕金森病的症状的那些剂量。

8. 权利要求 7 的方法,其中有效提高多巴胺 D2<sup>高</sup>受体量从而诱导多巴胺超敏性的多巴胺 D2 受体抑制剂的量约是所述抑制剂的典型的抗精神病日剂量的百分之一。

9. 权利要求 8 的方法,其中所述多巴胺 D2 受体抑制剂是氟哌啶醇,并且将低剂量氟哌啶醇的口服制剂配制成片剂、胶囊剂或滴剂,每剂量单位包含约 0.005-1.0 毫克、约 0.01-0.5 毫克、约 0.025-0.1 毫克或约 0.025-0.05 毫克氟哌啶醇。

10. 权利要求 3-9 中任一项的方法,其中给药有效提高多巴胺 D2<sup>高</sup>受体量从而诱导多巴胺超敏性的量之后,所述多巴胺 D2 受体抑制剂的受体占有率为约 1% 或 2%。

11. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其包括

(a) 持续约 3 天 - 约 20 天、约 3 天 - 约 10 天或约 3 天 - 约 7 天给药低剂量的多巴胺 D2 受体抑制剂,然后持续约 3 天 - 约 20 天、约 3 天 - 约 10 天或约 3 天 - 约 7 天不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂;和

(c) 任选地重复 (a) 持续有效治疗帕金森病的症状的一段时间。

12. 权利要求 12 的方法,其中所述低剂量的多巴胺 D2 受体抑制剂是约 0.005mg/日 - 约 0.05mg/日或约 0.01mg/日 - 约 0.025mg/日。

13. 权利要求 1-9 中任一项的方法,其包括

(a) 在约 7 天 - 约 20 天或约 7 天 - 约 10 天内隔日给药高剂量的多巴胺 D2 受体抑制剂,然后约 7 天 - 约 20 天或约 7 天 - 约 10 天不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂;和

(c) 任选地重复 (a) 持续有效治疗帕金森病的临床症状的一段时间。

14. 权利要求 13 的方法,其中所述高剂量的多巴胺 D2 受体抑制剂是单次剂量或分次剂量形式的约 0.1mg/日 - 约 1.0mg/日或约 0.5mg/日。

## 用于治疗帕金森病的组合物和方法

### 技术领域

[0001] 本申请涉及包括抗精神病药例如氟哌啶醇在内的受体抑制剂的组合物和用于缓解帕金森病的临床症状的方法。另外,本申请涉及使用包括多巴胺受体抑制剂在内的受体抑制剂的组合物来提高与帕金森病相关的受体的超敏性的方法,所述方法作为缓解帕金森病的临床症状的手段。

### 背景技术

[0002] 帕金森病

[0003] 每二百人中大约有一人在他们的一生中罹患帕金森病。所述疾病可包括手和指震颤、全身运动不能、不能从椅子上站起、步态缓慢、驼背体位、无表情脸、便秘等症状。

[0004] 帕金森病是由脑,特别是调节对手臂、腿和身体运动的控制的重要区域尾状核和壳核内的多巴胺含量的显著减少引起的。

[0005] 抗帕金森药物的类型

[0006] 临床实践中使用许多类型的抗帕金森药物。这些药物包括:

[0007] 1. 口服的 L-DOPA。L-DOPA 进入多巴胺含量低的脑区域,并且 L-DOPA 在那些区域内被代谢从而产生多巴胺。可能需要每日几毫克的高剂量的 L-DOPA。可同时服用其它药物以将其它身体组织对 L-DOPA 的代谢最小化,由此提供更高浓度的循环 L-DOPA。

[0008] 2. 多巴胺 D2 受体激动剂,其包括溴隐亭、阿扑吗啡、N-丙基去甲阿扑吗啡、普拉克索、卡麦角林、培高利特和喹高利特。

[0009] 3. 还正在研究影响腺苷或胆碱能神经传递的许多其它药物对帕金森病的缓解作用。

[0010] 抗精神病药在帕金森病中的使用

[0011] 在包括精神分裂症在内的各种精神病的治疗中,有效剂量的抗精神病药占据患者脑纹状体中 60% -80% 的多巴胺 D2 受体,这通过人纹状体的 PET 或 SPET 测得。然而氯氮平和喹硫平一直都是明显的例外。例如,在服用治疗有效的抗精神病剂量的氯氮平的患者中,使用正电子断层摄影术或单光子断层摄影术通过各种放射性配体测得,该药物仅占据 0% ~ 50% 的脑多巴胺 D2 受体。

[0012] 尽管氯氮平的明显低的 D2 占有率可能表明 D2 不是氯氮平的主要的抗精神病靶,但是氯氮平和喹硫平快速从多巴胺 D2 受体解离这一事实容易地解释了这两种抗精神病药物的明显低的 D2 占有率。瑞莫必利和氨磺必利这两种非典型的药物也是如此。例如,克隆的人类多巴胺 D2 受体释放 [<sup>3</sup>H] 氯氮平、[<sup>3</sup>H] 喹硫平、[<sup>3</sup>H] 瑞莫必利和 [<sup>3</sup>H] 氨磺必利是它们释放 [<sup>3</sup>H] 氟哌啶醇或 [<sup>3</sup>H] 氯丙嗪得至少一百倍快。

[0013] 这些体外数据与临床上发现的氯氮平、喹硫平和氟哌啶醇在精神分裂症患者和志愿者中的那些数据匹配。例如,已通过 PET (使用 [<sup>11</sup>C] 雷氯必利) 发现喹硫平和氯氮平对人脑 (纹状体) D2 的占有率在 24 小时内迅速下降,与在 24 小时内 D2 占有率维持恒定的氟哌啶醇相反。

[0014] 因此,氯氮平和喹硫平从多巴胺 D2 受体的快速释放以及它们被内源性多巴胺代替会容易地解释这些非典型抗精神病药物所表现出的低 D2 受体占有率。重要的是应强调氯氮平和喹硫平的快速释放是迅速发生的分子事件,与使用的临床剂量无关。换言之,即使在患者中使用高剂量的氯氮平和喹硫平,这些药物仍继续与 D2 受体结合和迅速地解离,使得内源性多巴胺大量且频繁地接触所述受体。

[0015] 如上所述,非典型抗精神病药物作用的“快速解离 (fast-off)”理论是:所述非典型抗精神病药物对多巴胺 D2 受体具有低亲和力,与这些受体松散地结合并且快速地从这些受体释放。所述理论的一个重要方面是所述非典型抗精神病药物比多巴胺自身更松散地结合 D2,而常规的典型抗精神病药物比多巴胺结合得更紧密。

[0016] 典型抗精神病药物和非典型抗精神病药物之间的区分不是明显并精确的,因为解离常数(K 值)在 2nM 和 10nM 之间的抗精神病药物常常表现出剂量依赖性锥体外系体征。因此,典型抗精神病药物和非典型抗精神病药物之间的界限不是明显的分界而是连续的分界。当抗精神病药物与 D2 受体的结合变得越松散并且它们越快被地释放时,它们变得越来越非典型。尽管许多非典型抗精神病药物具有松散的结合(解离常数低于 1.8nM(纳摩尔每升)),但是它们仍然能够诱导剂量依赖性帕金森病。例如,已知解离常数为 5.1nM 的奥氮平在一些患者中并且特别是在较高的剂量下与锥体外系体征的剂量依赖性发病率相关。如果所述结合特别的“松散”,如氯氮平、瑞莫必利、喹硫平和美哌隆,则基本不出现 EPS(尽管确实存在甚至在这些药物表现出 EPS 的特别敏感的患者)。太“松散”的或者对 D2 受体的亲和力过低的药物不会表现出任何的抗精神病活性。而且,尽管非典型抗精神病药物在 D2 受体上的占有率对 EPS 具有直接影响,但是奥氮平和奥氮平的强效抗胆碱能作用提供另外的抗 EPS 机制。

[0017] L-DOPA 精神病

[0018] 上文所述的“快速解离 D2”理论预测低剂量的非典型抗精神病药物缓解 L-DOPA 精神病。最好结合非常松散的非典型抗精神病药物例如氯氮平或喹硫平治疗患有精神病(由 L-DOPA 治疗引起)的帕金森病患者,从而使得正常运动功能所需的多巴胺神经传递继续保持低水平。帕金森患者缺乏多巴胺,所以不阻断残余的低水平的多巴胺作用常常是重要的。该假说是:当内源性多巴胺能够替换松散结合的抗精神病药物时出现非典型的抗精神病作用(即低 EPS)。这与低剂量的非典型抗精神病药物可用于患有 L-DOPA 精神病的帕金森患者这一观察结果一致。

[0019] 用剂量约为正常用于治疗精神分裂症中的精神病的剂量的 10% 的氯氮平最佳地治疗帕金森病患者中的 L-DOPA 精神病。“快速解离 D2”假说容易且量化地预测到这一点。如上文所示,占据 D2 受体所需的抗精神病剂量与  $K \times [1+D/D^{\text{高}}]$  成比例,其中 K 是抗精神病药物的解离常数, D 是瞬时神经冲动过程中突触间隙内的多巴胺浓度(~ 200nM),并且其中  $D^{\text{高}}$  是在 D2 的高亲和力状态下多巴胺的解离常数(~ 1.75nM)。在帕金森病中,在 90% 或 95% 的多巴胺含量缺失的情况下, D 的值会在 ~ 20nM。因此,用于 L-DOPA 精神病的抗精神病剂量会低至用于精神分裂症精神病的剂量的  $\{1+D/D^{\text{高}}\}$  正常 /  $\{1+D/D^{\text{高}}\}$  帕金森、 $\{1+200/1.75\} / \{1+20/1.75\}$  或 1/10 (P. Seeman. *Canad. J. Psychiat.* 47 :27-38, 2002)。

[0020] 因此,尽管 500mg 氯氮平的日剂量可适用于治疗精神分裂症精神病,但是 50mg(或更低)的剂量对于治疗 L-DOPA 精神病来说绰绰有余。

[0021] 氟哌啶醇

[0022] 氟哌啶醇是第一代“典型的”抗精神病药物。这一类药物与许多副作用相关。长期使用每日 5-20mg 口服氟哌啶醇的常用日剂量时,此类副作用如下。心血管作用包括:心动过速、低血压和高血压、QT 延长和 / 或室性心律失常、指示尖端扭转型室性心动过速的 ECG 图形以及猝死和意外死亡。中枢神经系统作用包括锥体外系体征 (EPS), 例如帕金森样体征、静坐不能或张力失常 (包括角弓反张和动眼神经危象)、迟发性运动障碍和迟发性肌张力障碍。以下为与使用氟哌啶醇的标准抗精神病剂量相关的其它中枢神经系统作用:失眠、躁动、焦虑、欣快、兴奋、困倦、抑郁、嗜睡、头痛、意识错乱、眩晕以及癫痫大发作。已报道了与氟哌啶醇相关的神经阻滞剂恶性综合征 (NMS)、高烧和热休克。

[0023] 以下是目前使用氟哌啶醇的适应症名单:急性精神病,例如药物诱导的精神病 (LDS、安非他命、苯环利啶)、急性躁狂、活动过度、攻击、兴奋和与脑硬化症相关的意识错乱、酒精和阿片戒断的辅助治疗、神经病症例如抽动症、多动秽语综合征和舞蹈症的治疗、严重的恶心 / 呕吐 (术后的,放射和癌症化疗的副作用) 的治疗、严重慢性疼痛的辅助治疗 (常常一起使用镇痛药)、人格障碍例如边缘型人格障碍以及顽固性呃逆的治疗。

## 发明内容

[0024] 在本申请中,证明了通过极低水平的多巴胺 D2 受体阻断 (例如增加处于功能性或“高亲和力”状态的受体的水平) 控制的低水平的额外的突触后受体超敏性能够缓解帕金森病的症状。

[0025] 因此,本申请包括治疗帕金森病的方法,其包括向有此需要的个体给药受体抑制剂,所述受体抑制剂的量有效提高高亲和力状态的所述受体的量,从而诱导受体超敏性,其中所述受体与帕金森病的症状相关。

[0026] 在另一方面,所述方法还包括在诱导受体超敏性后停止给药所述受体抑制剂,然后在足以使受体超敏性的诱导降低的一段时间之后重新开始给药所述受体抑制剂,以及任选地重复所述停止给药和重新开始给药的循环持续有效治疗所述帕金森病的症状的一段时间。

[0027] 本申请还包括受体抑制剂治疗所述帕金森病的症状的用途,其中使用的所述受体抑制剂的量和时间段有效提高高亲和力状态的所述受体的量,从而诱导受体超敏性,其中所述受体与帕金森病的症状相关。在一个实施方案中,在诱导受体超敏性后停止使用所述受体抑制剂,然后在足以使受体超敏性的诱导降低的一段时间之后重新开始使用所述受体抑制剂,并且任选地重复所述停止和重新开始的循环持续有效治疗所述帕金森病的症状的一段时间。

[0028] 在本申请的实施方案中,所述个体是正使用有效量的多巴胺激动剂进行治疗的帕金森患者。

[0029] 在本申请的实施方案中,与帕金森病的症状相关的受体是多巴胺 D2 受体。

[0030] 在本申请的实施方案中,有效提高多巴胺 D2<sup>高</sup>受体量从而诱导多巴胺超敏性的多巴胺 D2 受体抑制剂的量约是所述多巴胺 D2 受体抑制剂的典型的抗精神病日剂量的百分之一至十分之一。

[0031] 低剂量的所述多巴胺 D2 受体抑制剂会占据 1% 数量级或更少的所述多巴胺 D2 受

体,因此避免任何另外的帕金森病或锥体外系运动反应。这一低水平的多巴胺超敏性是由所述多巴胺 D2 受体抑制剂诱导的处于高亲和力状态的多巴胺 D2 受体或 D2<sup>高</sup>的比例增加来介导的。本申请的方法适用于氟哌啶醇和其它抗精神病药剂以及与帕金森病的症状相关的其它受体。

[0032] 通过以下详细说明,本申请的其它特征和优点会变得显而易见。但是应理解,所述详细说明和表明本申请的优选实施方案的具体实施例仅以举例说明的方式提供,因为通过该详细说明,本申请的精神和范围内的各种变化和改变对于本领域技术人员而言会是显而易见的。

#### 附图说明

[0033] 现参考附图更详细地描述本申请,其中:

[0034] 图 1 是显示低剂量氟哌啶醇对 D2<sup>高</sup>水平的作用的图。

[0035] 发明详述

[0036] 本申请描述低剂量氟哌啶醇的受体超敏性作用,这是基于其提高处于高亲和力状态的多巴胺 D2 受体的比例的能力。这引起精神运动性增加。

[0037] 尽管已知处于帕金森病早期阶段的患者可能具有低水平的多巴胺 D2 受体超敏性,但是本文的概念是:增加该超敏性的水平以缓解帕金森病的进展的症状具有临床益处。这是基于如下原理:通过极低水平的多巴胺 D2 受体阻断(例如增加处于功能性 D2<sup>高</sup>或“高亲和力”状态的 D2 受体的水平)控制的低水平的额外的突触后受体超敏性能够通过例如显著增强多巴胺激动剂的每日作用来缓解帕金森病的症状。因此,本申请的一个实施方案是在帕金森患者中向多巴胺激动剂的日剂量中添加极低剂量的氟哌啶醇。初步的数据表明了症状减少,包括运动障碍的改善(使用 Marinus 量表 (Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, Kraus PH, van Hilten JJ. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(3):388-395, 2004))。

[0038] 已发现所有抗精神病药物对多巴胺 D2 受体的阻断与它们的临床抗精神病效力的标准剂量直接相关 (P. Seeman 等人, PNAS, 1975)。

[0039] 本申请涉及产生受控的受体超敏性、对帕金森病的症状的治疗具有异常地低的毒性的新的并且迄今为止未公开的组合物和方法。

[0040] 本申请包括治疗所述帕金森病的症状的方法,其包括向有此需要的个体给药受体抑制剂,所述受体抑制剂的量有效提高高亲和力状态的所述受体的量,从而诱导受体超敏性,其中所述受体与帕金森病的症状相关。

[0041] 在另一方面,所述方法还包括在诱导受体超敏性后停止给药受体抑制剂,然后在足以使受体超敏性的诱导开始降低的一段时间之后重新开始给药所述受体抑制剂,以及任选地重复所述停止给药和重新开始给药的循环持续有效治疗所述帕金森病的症状的一段时间。“停止给药所述受体抑制剂”包括停止给药或使用所述化合物,或者以给药或使用安慰剂来代替给药或使用所述化合物。

[0042] 在本申请的实施方案中,所述个体是正使用有效量的多巴胺激动剂进行治疗的帕金森患者。在另一个实施方案中,所述多巴胺激动剂是已知可用于治疗帕金森病的多巴胺

激动剂,例如但不限于 L-DOPA、Sinemet、溴隐亭和普拉克索。

[0043] 本申请还包括受体抑制剂治疗所述帕金森病的症状的用途,其中使用的所述受体抑制剂的量和时间段有效提高高亲和力状态的所述受体的量,从而诱导受体超敏性。在一个实施方案中,在诱导受体超敏性后停止使用所述受体抑制剂,然后在足以使受体超敏性的诱导开始降低的一段时间之后重新开始使用所述受体抑制剂,并且任选地重复所述停止和重新开始的循环持续有效治疗所述帕金森病的症状的一段时间。

[0044] 在本申请的另一个实施方案中,将所述受体抑制剂与多巴胺激动剂组合使用,或将所述受体抑制剂进行制剂以与多巴胺激动剂组合使用。在另一个实施方案中,所述多巴胺激动剂是已知可用于治疗帕金森病的多巴胺激动剂,例如但不限于 L-DOPA、Sinemet、溴隐亭和普拉克索。

[0045] 诱导受体超敏性的化合物是本领域已知的。“诱导受体超敏性”指这样的化合物,其能够引起个体脑中的处于高亲和力状态的受体的数量增加、或者密度或量提高,特别是与对照水平相比。

[0046] “增加”指变量例如个体脑中的处于高亲和力状态的受体的量的任何可检测的升高。

[0047] 如本文所使用并且如本领域所熟知的,“治疗”是获得包括临床结果在内的有利的或期望的结果的方法。有利的或期望的临床结果可包括但不限于缓解或改善一种或多种症状或病症、缩小疾病范围、稳定(即不恶化)的疾病状态、预防疾病传播、延迟或减缓疾病进展、改善或减轻疾病状态以及缓解(不论部分缓解还是完全缓解),不论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可指与未接受治疗时的预期存活时间相比延长存活时间。

[0048] 所述帕金森病的症状是本领域已知的并且包括但不限于:

[0049] 原发性症状:

[0050] 运动徐缓:自主运动迟缓。它使得难以开始运动,以及一旦处于运动中难以完成。由于多巴胺减少引起的从脑到骨骼肌的延迟的信号传递导致运动徐缓。影响面部肌肉的运动徐缓和僵硬能够导致无表情的、“面具样”脸。

[0051] 震颤:当四肢静息时而非当患者正在执行动作时易出现手、手指、前臂或脚的震颤。震颤还可能出现在嘴和下巴。

[0052] 僵硬:或肌肉僵硬,可产生肌肉疼痛和面具脸。僵硬倾向于在运动的过程中加剧。

[0053] 平衡差:归因于调节姿势以保持平衡的反射受损或丧失。跌倒常见于患帕金森病的人中。

[0054] 帕金森步态:与帕金森病相关的明显的不稳定步态。倾向于不自然地向后或向前倾斜并且形成驼背的、头向下、肩膀低垂的姿势。摆臂减少或消失,并且患有帕金森病的人倾向于走小碎步(称作慌张步态)。帕金森病患者可能有迈步困难,当它们行走时可能表现出向前倒,可能在跨步中冻结,并且可能难以转身。

[0055] 继发性症状

[0056] 自主性和非自主性肌肉控制的进行性丧失产生许多与帕金森病相关的继发性症状。大多数患者不会经历所有的继发性症状,并且症状的强度因人而异。

[0057] 帕金森病的一些继发性症状包括以下:

[0058] ●便秘

[0059] ● 抑郁

[0060] ● 难以吞咽（吞咽困难）- 唾液和食物可聚集在口中或喉咙后面，可能引起窒息、咳嗽或流涎

[0061] ● 唾液分泌过多（多涎）

[0062] ● 出汗过多（多汗）

[0063] ● 丧失智力能力（痴呆）- 在该疾病的晚期

[0064] ● 社会心理方面：焦虑、抑郁、孤立

[0065] ● 皮肤鳞化，面部和头皮的皮肤干燥（皮脂溢出）

[0066] ● 对问题的反应迟缓（智力迟钝）

[0067] ● 笔迹小、难以辨认（写字过小症）

[0068] ● 声音柔软、轻声（发音过弱）

[0069] 例如使用 Marinus 量表 (Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, Kraus PH, van Hilten JJ. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(3):388-395, 2004), 可对帕金森病的症状进行分级。

[0070] “减轻”疾病或病症表示与不治疗所述病症相比减少了病症或疾病状态的范围和 / 或不良临床表现和 / 或减慢或延长了疾病进展的时程。

[0071] 本文使用的术语“防止”或“预防”或其同义词指患者罹患帕金森病的症状的风险或可能性降低。

[0072] 本文使用的术语“个体”或“患者”或其同义词包括动物界的所有成员，特别是哺乳动物，包括人。适合的个体或患者是人。

[0073] 在本申请的实施方案中，所述受体抑制剂是多巴胺受体抑制剂。在本申请的另一个实施方案中，所述受体抑制剂是多巴胺 D2 受体抑制剂。

[0074] 在本申请的实施方案中，用于刺激多巴胺 D2 受体的超敏性的多巴胺 D2 受体抑制剂是典型的抗精神病药剂，包括但不限于氟哌啶醇、氯丙嗪、氟奋乃静、吗茛酮、替沃噻吨、硫利达嗪、三氟拉嗪、洛沙平、奋乃静、丙氯拉嗪、匹莫齐特以及珠氯噻醇。在另一个实施方案中，所述多巴胺 D2 受体抑制剂是氟哌啶醇。

[0075] 在本申请的另一个实施方案中，有效提高多巴胺 D2<sup>高</sup>受体量从而诱导多巴胺超敏性的多巴胺 D2 受体抑制剂的量是引起多巴胺 D2 超敏性和 / 或减少帕金森病的症状的那些剂量。

[0076] 尽管已理解多巴胺 D2 受体抑制剂具有不同的效力并且应根据所述效力调节剂量，但是本公开的实施方案为：剂量可为实现约 1% 或 2% 的多巴胺 D2 受体的受体占有率所需的所述药剂的典型的抗精神病日剂量或量的约百分之一至十分之一、八十分之一至二十分之一、六十分之一至四十分之一、或五十分之一。在本公开的另一个实施方案中，例如可将低剂量氟哌啶醇的口服制剂适当地配制成片剂、胶囊剂或滴剂，每剂量单位包含约 0.005-1.0 毫克、约 0.01-0.5 毫克、约 0.025-0.1 毫克、0.025-0.045 毫克或约 0.040 毫克氟哌啶醇。可首先以适合的剂量给药本文所述的化合物，可根据临床反应按需要调节所述适合的剂量。

[0077] 在本申请的另一个实施方案中,将用于引起多巴胺 D2 超敏性的给药方案确定为与适当的剂量组合引起多巴胺 D2 超敏性的那些方案。预期根据所使用的具体的多巴胺 D2 受体抑制剂改变给药方案,以将临床作用最大化。

[0078] 在一个实施方案中,所述多巴胺 D2 受体抑制剂的给药或使用包括每日使用或给药有效量的所述多巴胺 D2 受体抑制剂,持续 3-20 天、4-19 天、5-18 天、6-17 天、7-16 天、8-15 天或 9-14 天。

[0079] 如上所述,在诱导多巴胺超敏性后停止给药或使用所述多巴胺 D2 受体抑制剂,然后在足以使多巴胺超敏性的诱导开始降低的一段时间之后重新开始给药所述多巴胺 D2 受体抑制剂,并且任选地重复所述停止给药和重新开始给药的循环持续有效治疗所述帕金森病的症状的一段时间。给药方案的实例包括但不限于:药活性多巴胺 D2 受体抑制剂约 3 天-约 20 天、适当地约 3 天-约 10 天、更适当地约 3 天-约 7 天,然后不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂约 3 天-约 20 天、适当地约 3 天-约 10 天、更适当地约 3 天-约 7 天,并且视需要重复活性多巴胺受体抑制剂和安慰剂的这一循环。

[0080] 因此,在一个实施方案中,本申请的方法包括

[0081] (a) 持续约 3 天-约 20 天、适当地约 3 天-约 10 天、更适当地约 3 天-约 7 天给药低剂量的多巴胺 D2 受体抑制剂,然后持续约 3 天-约 20 天、适当地约 3 天-约 10 天、更适当地约 3 天-约 7 天不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂;和

[0082] (b) 任选地重复 (a) 持续有效治疗帕金森病的临床症状的一段时间。

[0083] 在该实施方案中,术语“低剂量”表示约 0.005mg/日-约 0.05mg/日、约 0.01mg/日-约 0.050mg/日或约 0.040mg/日,适当地以单次剂量的形式。低剂量的抗精神病药剂和新的给药方案的这些组合引起与增加处于高亲和力状态的多巴胺 D2 受体的比例相关的持续的超敏性。处于高亲和力状态的多巴胺 D2 受体的比例的这一持续增加预期会通过使突触后受体对内源性多巴胺敏感而引起抗帕金森病活性。

[0084] 在另一个实施方案中,所述给药方案包括在约 7 天-约 20 天、适当地约 7 天-约 10 天的时间内隔日给药较大量的多巴胺 D2 受体抑制剂,然后约 7 天-约 20 天不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂,并且视需要重复隔日给药活性多巴胺受体抑制剂和不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂的这一循环。

[0085] 因此,在另一个实施方案中,本申请的方法包括

[0086] (a) 在约 7 天-约 20 天、适当地约 7 天-约 10 天内隔日给药高剂量的多巴胺 D2 受体抑制剂,然后约 7 天-约 20 天、适当地约 7 天-约 10 天不给药多巴胺 D2 受体抑制剂或给药安慰剂;和

[0087] (c) 任选地重复 (a) 持续有效治疗帕金森病的临床症状的一段时间。

[0088] 在该实施方案中,术语“高剂量”表示约 0.1mg/日-约 1.0mg/日、适当地约 0.5mg/日,适当地以单次剂量或分次剂量的形式。术语“隔日”表示每隔一天。

[0089] 提及天数的术语“约”表示 +/-1-5 天,适当地表示 +/-3 天。

[0090] 在动物中,多巴胺 D2<sup>高</sup>的增加导致超敏性 (P. Seeman 等人,PNAS Mar 1, 2005),其为运动激活作用的指标之一。

[0091] 除了它们在抑制由 L-DOPA 或其它多巴胺 D2 激动剂引起的精神病的症状中的用途外,临床上未将低剂量氟哌啶醇和低剂量的其它抗精神病药物用于缓解所述帕金森病的症

状。

[0092] 如本文所使用,术语“受体超敏性”指对多巴胺 D2 受体对内源性多巴胺或另一种外源性给药的前文提及的多巴胺受体激动剂药物的刺激的反应增强。与 G 蛋白(有许多类型)联系的 D2 受体能够以两种状态存在。一种状态对受体激动剂例如多巴胺具有高亲和力,与 D2 受体的解离常数为 1.5nM,并且这一状态被称作高亲和力状态或 D2<sup>高</sup>。另一状态对神经递质例如多巴胺具有低亲和力,与 D2 受体的解离常数约为 200-2000nM,并且这一状态被称作低亲和力状态或 D2<sup>低</sup>。根据体外或体内的局部条件,所述两种状态能够迅速地相互转换。由于所述高亲和力状态被视作功能性状态(S. R. George 等人, *Endocrinology* 117: 690, 1985),所以每当所述高亲和力状态转换成所述低亲和力状态时发生“脱敏”过程。

[0093] 尽管氟哌啶醇的常用抗精神病剂量为 5-20mg/天(口服剂量),但是本申请的方法建议每日给予(口服)约 0.005mg-约 0.5mg、约 0.01mg-约 0.1mg、约 0.025mg-约 0.05mg 的剂量,持续约 10-20 天。所述剂量可以维持,或停止约一周并且在约一周或两周后重新开始,视患者的临床状态而定。这些剂量和给药方案为示例性的并且不具有限制性。

[0094] 可以任何药学可接受的形式,包括盐、溶剂合物及其前药,使用包括氟哌啶醇在内的所述受体抑制剂。

[0095] 术语“药学可接受的”表示与动物特别是人类的治疗相容。

[0096] 术语“药学可接受的盐”表示适合用于患者的治疗或与其相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0097] 本文使用的术语“药学可接受的酸加成盐”表示任何碱性化合物的任何无毒的有机盐或无机盐。形成适合的盐的示例性的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及金属盐,例如磷酸氢二钠和硫酸氢钾。形成适合的盐的示例性的有机酸包括一元、二元和三元羧酸,例如羧乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸和水杨酸,以及磺酸例如对甲苯磺酸和甲磺酸。可形成一元酸盐或二元酸盐,并且此类盐可以水合物、溶剂合物或基本无水的形式存在。一般而言,酸加成盐比它们的游离碱形式更易溶于水和各种亲水性有机溶剂,并且一般具有更高的熔点。适当的盐的选择是本领域技术人员公知的。

[0098] 本文使用的术语“药学可接受的碱加成盐”表示任何酸性化合物的任何无毒的有机碱或无机碱加成盐。形成适合的盐的示例性的无机碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡。形成适合的盐的示例性的有机碱包括脂族、脂环族或芳香族有机胺,例如甲胺、三甲胺和甲基吡啶、烷基氨或氨水。适当的盐的选择是本领域技术人员公知的。

[0099] 使用标准的技术实现所需化合物盐的形成。例如,在适合的溶剂中用酸或碱处理所述中性化合物并且通过过滤、萃取或任何其它适合的方法分离所形成的盐。

[0100] 本文使用的术语“溶剂合物”表示其中适合的溶剂的分子掺入晶格中的化合物或化合物的药学可接受的盐。适合的溶剂在所给药的剂量下是生理学可耐受的。适合的溶剂的实例是乙醇、水等。当水是所述溶剂时,该分子被称作“水合物”。所述化合物的溶剂合物的形成会随所述化合物和所述溶剂合物而变化。一般而言,通过将所述化合物溶解于适当的溶剂中形成溶剂合物并通过冷却或使用反溶剂分离所述溶剂合物。通常在环境条件下将所述溶剂合物干燥或共沸。

[0101] 本申请在其范围内包括所述受体抑制剂的前药的使用。一般而言,此类前药为化合物的功能性衍生物,其可在体内容易地转化成其在理论上所衍生自的化合物。前药可为与可用的羟基或氨基形成的常规的酯。举例而言,可在存在碱的情况下,并且任选地在惰性溶剂中用活化的酸(例如,在吡啶中的酰基氯)将本发明化合物中可用的 OH 或 NH 基团酰化。一些被用作前药的常见的酯为苯基酯、脂族(C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>)酯、酰氧基甲基酯、氨基甲酸酯和氨基酸酯。在另一些实施方案中,所述前药是其中所述化合物的一个或多个羟基被保护成可在体内转化成羟基的基团的那些前药。选择和制备适合的前药的常规方法记载于例如“Design of Prodrugs” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

[0102] 将所述受体抑制剂适当地配制成以适合体内给药的生物学相容形式给药于人类个体的药物组合物。

[0103] 能够通过用于制备能够给药于个体的药学可接受的组合物的已知方法制备本文所述的组合物,使得有效量的所述活性物质与药学可接受的载体组合在混合物中。适合的载体记载于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA 1985)。基于这一点,所述组合物包括但不限于与一种或多种药学可接受的载体或稀释剂组合并且包含于具有适合的 pH 并与生理体液等渗的经缓冲的溶液中的物质的溶液剂。

[0104] 本领域技术人员会理解,根据本申请的使用方法,可根据所选择的给药途径以各种形式将所述化合物、其盐或溶剂合物给药于患者。可通过例如口服、肠胃外、含服、舌下、鼻腔、直肠、贴剂、泵或透皮给药来给药本申请的组合物和相应配制的药物组合物。肠胃外给药包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、鼻腔、肺内、硬膜内、直肠和局部给药方式。可通过在所选择的一段时间内连续输注进行肠胃外给药。

[0105] 本文所述的化合物可例如与惰性稀释剂或与可同化的食用载体一起口服给药,或者可包封于硬胶囊或软胶囊中,或可压成片剂,或可直接掺入日常饮食的食物中。对于口服治疗给药,可将所述化合物与赋形剂混合并且以可吸收的片剂、含服片剂、糖锭剂、胶囊剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)等形式使用。

[0106] 还可肠胃外给药本文所述的化合物。可在适当地与表面活性剂例如羟丙基纤维素混合的水中制备溶液剂。还可在甘油、液体聚乙二醇、DMSO 和它们的混合物中(包含或不包含醇)以及在油中制备分散液。在常规的保存和使用条件下,这些制剂包含防腐剂以抑制防止微生物的生长。本领域技术人员会知道如何制备适合的制剂。用于选择和制备适合的制剂的常规方法和成分记载于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990-第 18 版)和 1999 年出版的 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)。

[0107] 适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射液或分散液的无菌粉剂。在所有情况下,所述形式必须是无菌的并且其流动性必须达到容易注射的程度。安瓿是方便的单位剂量。

[0108] 用于鼻腔给药的组合物可方便地制备成喷雾剂、滴剂、凝胶剂和散剂。喷雾制剂通常包含所述活性物质在生理学可接受的水性溶剂或非水性溶剂中的溶液或微细悬浮液并且通常以无菌形式的单剂量或多剂量的量包装于密封容器中,其形式可为与雾化装置一起使用的药筒或再填充包装。或者,所述密封容器可为预期在使用后丢弃的单次分配装置,例

如单剂量鼻腔吸入器或者安装有计量阀的气雾剂分配器。当所述剂型包括气雾剂分配器时,它会包含抛射剂,其可为压缩气体例如压缩空气或者为有机抛射剂例如氟氯烃。所述喷雾剂剂型还可采用泵-雾化器的形式。

[0109] 适于含服或舌下给药的组合物包括片剂、锭剂 (lozenge) 和软锭剂 (pastille), 其中将所述活性成分与载体例如糖、阿拉伯胶、黄蓍胶或明胶和甘油一起配制。用于直肠给药的组合物适当地为包含常规的栓剂基质例如可可脂的栓剂形式。

[0110] 用于局部给药的组合物可包含例如丙二醇、异丙醇、矿物油和甘油。适合局部给药的制剂包括液体制剂或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、敷剂 (applicants)、水包油或油包水乳剂例如乳膏剂、软膏剂或糊剂;或溶液剂或混悬剂例如滴剂;或固体控释形式例如透皮贴剂。除了前述成分外,所述局部制剂可包含一种或多种另外的成分,例如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂例如羟基苯甲酸甲酯(包括抗氧化剂)、乳化剂等

[0111] 可配制缓释或直接释放组合物,例如脂质体或其中所述活性化合物用可差异降解的包衣例如通过微囊化、多层包衣等保护的那些。还可以将本申请的化合物冷冻干燥并且使用所获得的冻干物例如用于制备注射用产品。

[0112] 可单独或者与如上文所述的药学可接受的载体组合给药所述化合物,根据所述化合物的溶解度和化学性质、所选择的给药途径以及标准的药学实践确定所述载体的比例。

[0113] 本文所述的化合物和/或组合物的剂量可随许多因素而变化,例如所述化合物的药效学性质、给药方式、受者的年龄、健康状况和体重、所述症状的性质和程度、治疗的频率和合并治疗的类型(如果有的话)以及所述化合物在待治疗的个体内的清除率。本领域技术人员可基于以上因素和本申请中的教导确定适当的剂量。

[0114] 可将低剂量的氟哌啶醇的口服制剂适当地配制成片剂、胶囊剂或滴剂,每剂量单位包含约 0.005-1.0 毫克、适当地约 0.01-0.5 毫克、更适当地 0.025-0.1 毫克、更适当地 0.025-0.05 毫克本文所述的氟哌啶醇。可首先以适合的剂量给药本文所述化合物,可根据临床反应按需要调节所述适合的剂量。

[0115] 在理解本公开的范围时,本文使用的术语“包括 (comprising)”及其衍生词意指开放式术语,其指明所陈述的特征、元素、组分、基团、整数和/或步骤的存在但是不排除其它未陈述的特征、元素、组分、基团、整数和/或步骤的存在。前述内容还适用于具有相似含义的词,例如术语“包括 (including)”、“具有”以及它们的衍生词。本文使用的术语“组成”及其衍生词意指封闭式术语,其指明所陈述的特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤的存在,但是排除其它未陈述的特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤的存在。本文使用的术语“基本由...组成”旨在指明存在所陈述的特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤以及不会实质地影响特征、要素、组分、基团、整数和/或步骤的基本且新颖的特征的那些。

[0116] 除非另外指明,本文使用的程度术语例如“基本”、“约”和“大约”表示被修饰术语的合理量的偏差,使得不显著改变最终结果。应将这些程度术语解释为包括被修饰术语的至少  $\pm 5\%$  的偏差,如果这一偏差不会使其所修饰的词语的含义无效的话。

## 实施例

[0117] 实施例 1:向大鼠给药低剂量氟哌啶醇

[0118] 在治疗人类精神病中,氟哌啶醇的常用剂量为持续给药 5mg/日-20mg/日。如正电子发射断层摄影术所显示的,已知这些治疗剂量占据人脑中 60% -70% 的多巴胺 D2 受体。在大鼠中,5-20mg/日的人用剂量的氟哌啶醇对应 0.04-0.08mg/kg (S. Kapur, S. C. Vanderspek, B. A. Brownlee, J. N. Nobrega, Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: A suggested solution based on in vivo occupancy. J. Pharmacol. Exper. Therap. 305 :625-631, 2003)。

[0119] 然而,令人惊讶的发现是,在大鼠中使用大大低于临床使用的那些剂量的 0.03mg/kg 下至 0.0025mg/kg 的氟哌啶醇剂量引起 D2<sup>高</sup>受体的水平或比例被适度提高了 30% 或 40%。这些动物表现出与人类中的好奇心增加和健康状况改善类似的运动性提高和积极探索。例如,图 1 的数据表明,大鼠中 0.0025mg/kg/日的氟哌啶醇 (i. p.) 在 4 至 5 天内诱导 D2<sup>高</sup>受体增加 30-40%。具体而言,我们发现 0.0025mg/kg/日在 5 天内使 D2<sup>高</sup>增加了 38%,动物表现出运动性提高、积极探索和良好的理毛行为。

[0120] 图 1 的数据表明,0.005mg/kg 的非常低剂量的氟哌啶醇在 3-5 天内将 D2<sup>高</sup>受体提高约两倍。在第 3-5 天或停止氟哌啶醇后,这些大鼠表现出自发增加的运动性和健康状况,到了它们更积极的给自己理毛并且自发活动性更强的程度。这些数据表明低剂量的氟哌啶醇具有提高大鼠中 D2<sup>高</sup>受体水平的作用,并且该测定可用于评价其它药剂提高动物中 D2<sup>高</sup>水平的能力。

[0121] 实施例 2 :竞争性结合测定

[0122] 用于测量处于高亲和力状态的 D2 受体的比例的方法如下。(所述通用方法还用于测量化合物在任何具体受体上的竞争效力)。

[0123] 用 CO<sub>2</sub> 实施安乐死之后,立即移取大鼠的脑并且将纹状体分离并冷冻于 -80°C 直到使用。用 Teflon-玻璃匀浆器将纹状体在缓冲液 (4mg 冷冻的纹状体/ml 缓冲液,其由 50mM Tris-HCl [pH 7.4, 20°C]、1mM EDTA、5mM KCl、1.5mM CaCl<sub>2</sub>、4mM MgCl<sub>2</sub>; 120mM NaCl 组成) 中匀浆,活塞转速为 500rpm,并且进行所述玻璃容器的上下冲程 10 次。不洗涤所述匀浆物,因为已知这一操作可导致损失 30-50% 的 D2 受体。

[0124] 由 PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA 将 [<sup>3</sup>H] 多潘立酮常规合成为 [苯基-<sup>3</sup>H(N)] 多潘立酮 (42-68Ci/mmol), 并且以 2nM 的终浓度使用。在大鼠纹状体中, [<sup>3</sup>H] 多潘立酮与多巴胺 D2 受体的解离常数 K<sub>d</sub> 为 0.47nM。

[0125] 如下通过多巴胺与 2nM [<sup>3</sup>H] 多潘立酮的竞争测定纹状体内 D2<sup>高</sup>受体的比例。向每一只温育试管 (12x 75mm, 玻璃) 按照如下顺序加入 0.5ml 缓冲液 (包含各种浓度的多潘立酮, 包含或不包含用于确定与多巴胺 D2 受体的非特异结合的终浓度为 10 μM 的 S-舒必利)、0.25ml [<sup>3</sup>H] 多潘立酮和 0.25ml 纹状体匀浆。在室温下 (20°C) 将包含 1ml 总体积的试管温育 2h, 然后使用 12-孔细胞收集器 (Titertek, Skatron, Lier, Norway) 和预先用缓冲液浸渍的玻璃纤维滤纸垫 (Whatman GF/C) 过滤所述温育物。将所述温育物过滤后,用缓冲液将所述滤纸垫洗涤 15s (7.5ml 缓冲液)。将所述滤纸推出并置于聚苯乙烯闪烁小瓶 (7ml, 16x 54mm; Valley Container Inc., Bridgeport, Conn.) 内。向所述小瓶内加入各 4ml 闪烁液 (Research Products International Corp., Mount Prospect, IL), 并且 6h 后在 Beckman LS5000TA 闪烁谱仪内以 55% 效率监测氚。将 2nM [<sup>3</sup>H] 多潘立酮的特异结合定义为总结合减去 10 μM S-舒必利存在下的结合。高亲和力相出现在 1-100nM 多巴胺, 而低

亲和力相出现在 100-10,000nM 多巴胺。这两相被明显且一致地区分开来,不需要在计算机辅助下将所述数据分成高亲和力和低亲和力部分。而且,高亲和力相的 D2 受体的比例在各实验之间非常一致,进一步避免了对计算机辅助分析的需要。

[0126] 使用 Cheng-Prusoff 等式 (Cheng 和 Prusoff, 1973) 用于从在多巴胺 / [<sup>3</sup>H] 多潘立酮竞争曲线中抑制 50% 高亲和力组分 (IC<sub>50</sub>) 或 50% 低亲和力组分的浓度得出多巴胺的解离常数 (k<sub>i</sub> 值)。所使用的 Cheng-Prusoff 等式的形式为  $K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$ , 其中 C 是配体的终浓度并且 K<sub>d</sub> 是 [<sup>3</sup>H] 多潘立酮的解离常数,这通过与所述组织的饱和结合的独立实验直接测定 (即 Scatchard 曲线)。

[0127] 尽管使用克隆受体研究非 D2 的受体的性质,但是将大鼠脑组织用于研究受体的高亲和力状态。

[0128] 通常将化合物解离常数 K 计算为  $C_{50\%} / [1 + C^* / K_d]$ , 其中 C<sub>50%</sub> 是将配体结合抑制 50% 的药物浓度,其中 C\* 是配体浓度,并且其中 K<sub>d</sub> 是所述配体的解离常数,这从使用一系列的配体浓度的独立实验获得。

[0129] 使用上文列出的体外方法,氟哌啶醇与多巴胺 D2 受体的 K<sub>i</sub> 值为 0.7nM。

[0130] 通过  $f = C / (C + K_i)$  得出被占据的 D2 受体的分数,其中 C 是被治疗患者的血浆或脊髓液中的氟哌啶醇的浓度,并且其中 K<sub>i</sub> 是氟哌啶醇与 D2 受体的解离常数 0.7nM。

[0131] 当使用低剂量的氟哌啶醇时,例如在人类中 0.001mg/kg/日,预计氟哌啶醇的血浆 (plasma water) 浓度是诱导抗精神病作用的常见浓度 (即在血浆和脊髓液 (spinal water) 中 1.5nM) 的百分之一。

[0132] 因此,在 0.001mg/kg 氟哌啶醇 / 日的剂量下,预计被占据的 D2 受体的分数为  $0.01nM / (0.01nM + 0.7nM)$  或 ~ 1.4%。

[0133] 因此,本文提出的低剂量氟哌啶醇的使用会占据约 1% 的 D2 受体,这不足以诱导帕金森病症状,但是足以诱导 D2 超敏性和运动激活,这与图 1 一致,图 1 中每一个点均是接受所示氟哌啶醇剂量 (i. p.) 的两只大鼠的平均值。纵座标表示匀浆的纹状体中处于高亲和力状态的多巴胺 D2 受体的比例,使用多巴胺与 [<sup>3</sup>H] 多潘立酮竞争的方法。非特异结合用 10 μM S-舒必利确定。

[0134] 实施例 3: 人体研究

[0135] 通过极低水平的多巴胺 D2 受体阻断 (例如增加处于功能性 D2<sup>高</sup>或“高亲和力”状态的 D2 受体的水平) 控制的低水平的额外的突触后受体超敏性能够通过例如显著增强多巴胺激动剂的每日作用来缓解帕金森病的症状。因此,本实施例的目的是在一小系列的帕金森患者中向多巴胺激动剂日剂量中添加极低剂量的氟哌啶醇。一个人的数据表明症状减少了至少 30% -40%,包括运动障碍的改善 (使用 Marinus 量表 (Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, Kraus PH, van Hilten JJ. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(3): 388-395, 2004))。

[0136] 方法: 对帕金森患者进行测试以判断添加到他们的多巴胺激动剂日剂量中的非常低的剂量的氟哌啶醇的十四天试验是否增强他们的运动体征并且改善他们的心理症状。

[0137] 入组条件: 服用多巴胺激动剂日剂量 (或多次剂量) 的帕金森患者,所述多巴胺激

动剂包括 L-DOPA、Sinemet、溴隐亭或普拉克索。排除标准：患有另外的重大疾病例如心脏病的患者。

[0138] 氟哌啶醇日剂量：早晨服用胶囊内的 40 毫克。该剂量预计占据 1-2% 的 D2 受体，这不足以增强帕金森病症状但是足以诱导 D2 超敏性和运动激活。研究方案的总结如下：

[0139] 第一天将患者的帕金森病 (PD) 分级，然后向患者的用于 PD 的常规药物中添加 40 毫克口服剂量的氟哌啶醇 (H)。

[0140] 第二天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0141] 第三天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0142] 第四天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0143] 第五天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0144] 第 6 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0145] 第 7 天：将患者的 PD 分级，然后服用 40 毫克 H。

[0146] 第 8 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0147] 第 9 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0148] 第 10 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0149] 第 11 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0150] 第 12 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0151] 第 13 天：不分级，仅服用 40 毫克 H。

[0152] 第 14 天：将患者的 PD 分级。不再服用 H。

[0153] 如果在任何时间 H 使患者的僵硬更严重，则停止给药 H。

[0154] 此时不需要安慰剂个体。由于在第 1 天进行了分级，所以每一名患者是其自身的对照。

[0155] 帕金森体征 / 症状的评价：使用 Marinus (同上) 的简式量表 (SPES/SCOPA 量表)。在基线时和试验结束时评价患者。在试验结束时，在基线评分和试验结束时的评分之间进行统计学比较。

[0156] 结果：

[0157] 在时间 1 和 2，患者表现得更聪明，无表情的面部特征减少。还是在时间 1 和 2，患者走路更快且信心更强并且不会被推到。右侧肘关节触诊发现僵硬略微增加（基线或时间 1 和 2 时均无左侧僵硬）。除了任何时间都存在的右手静止性震颤之外，在时间 1 或时间 2 未观察到不自主运动，

[0158] 整体结论：在某些指标上观察到从基线到时间 1 和 2 的轻微改善，最明显的是行走和他的整体表现，即他的面无表情的程度降低。结果总结于表 1。

[0159] 尽管已结合目前被视作优选实施例的实施例描述了本公开，但是应理解本公开不限于所公开的实施例。相反，本公开旨在涵盖包括于所附权利要求的精神和范围内的各种修改和等同排列。

[0160] 所有出版物、专利和专利申请以其整体通过援引加入本文，视同具体并且单独指明每一个出版物、专利或专利申请以其整体通过援引加入本文。当发现本申请中的术语在通过援引加入本文的文件中具有不同定义时，将本文提供的定义用作该术语的定义。

[0161] 表 1：帕金森研究的数据表

[0162]

运动功能项目	基线时间 1	评分时间 2	评分时间 3
静止性震颤	2	2	2
姿势性震颤	1	1	1
交替运动	1	0	1
僵硬	1	2	2
从椅子上站起	0	0	0
姿势稳定性	0	0	0
步态	1	0	1
言语	1	0	0
行走中冻结 (Freezing during "on")	0	0	0
吞咽	1	0	0
ADL 言语	1	0	0
进食	1	1	1
着装	1	1	1
个人卫生	1	1	1
改变位置, 即在床上翻身	1	1	1
行走	1	0	0
书写	1	1	1
运动障碍 (存在)	1	0	0
运动障碍 (严重)	1	0	0
运动波动 (存在)	0	0	0
运动波动 (严重)	0	0	0

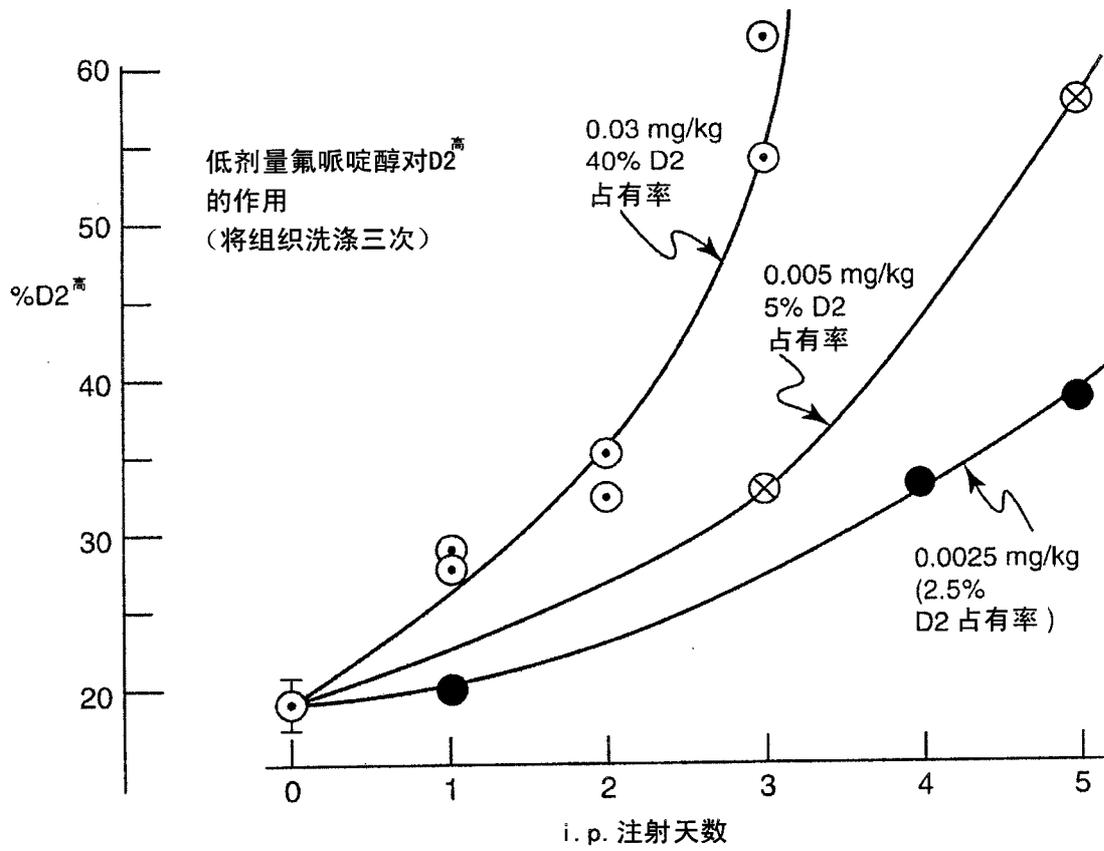


图 1