



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108969514 A

(43)申请公布日 2018.12.11

(21)申请号 201810918599.5

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.01.18

A61K 31/23(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 1/12(2006.01)

61/588,165 2012.01.18 US

A61P 1/08(2006.01)

61/588,167 2012.01.18 US

A61P 1/14(2006.01)

61/588,162 2012.01.18 US

A61P 1/10(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 1/02(2006.01)

201380014940.X 2013.01.18

A61P 7/10(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

(71)申请人 华鸿新药公司

A61P 17/00(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 韩正涛 程宏峰

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 黄海波

权利要求书3页 说明书97页

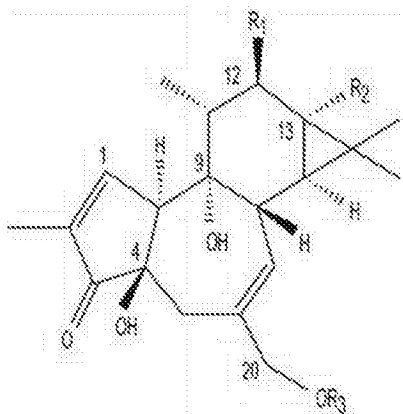
(54)发明名称

佛波醇酯的组合物和使用方法

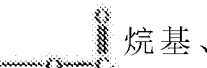
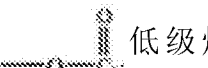
(57)摘要

本发明提供用于治疗慢性和急性病况的方法以及含有佛波醇酯或佛波醇酯衍生物的组合物。此类病况可能由疾病引起,其可为疾病的症状或后遗症。慢性和急性病况可能因病毒性感染诸如HIV和AIDS、瘤形成疾病、中风、肾病、尿失禁、自身免疫病症、帕金森氏病、前列腺肥大、衰老或此类疾病的治疗而产生。本发明提供另外的组合物和方法,这些组合物和方法组合使用佛波醇酯或衍生化合物与至少一种另外的药剂,以得到对抗哺乳动物受试者的急性和慢性病况更有效的治疗手段。

1. 有效量的式I的佛波醇酯或衍生物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药用于制备预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种放射副作用的药物中的用途



式 I

其中R₁和R₂选自由氢、羟基、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组，R₃为氢、和其经取代的衍生物，其中所述一种或多种放射副作用排除放射造成的皮肤损伤。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中R₁或R₂为烷基，其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二丁酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

4. 根据权利要求1所述的用途，其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

5. 根据权利要求1所述的用途，其进一步包括向所述受试者施用与所述式I的佛波醇酯或衍生物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防放射副作用的至少一种次要或辅助治疗剂。

6. 根据权利要求5所述的用途，其中在协同施用方案中，所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

7. 根据权利要求6所述的用途，其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自由类固醇类、

14. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述佛波醇酯是12-0-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

15. 根据权利要求11所述的组合物,其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防所述受试者的放射副作用的至少一种次要或辅助治疗剂。

16. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述一种或多种次要或辅助治疗剂是类固醇类、氨磷汀、氯己定、苄达明、硫糖铝、KGF、帕利夫明、Cu/Zn超氧化物歧化酶、白细胞介素11或前列腺素。

佛波醇酯的组合物和使用方法

[0001] 本申请是申请日为2013年1月18日、申请号为201380014940.X、名称为“佛波醇酯的组合物和使用方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请是2008年1月31日提交的美国专利申请序列号12/023,753的美国部分接续申请,其要求2007年1月31日提交的美国临时专利申请序列号60/898,810、2012年1月18日提交的美国临时专利申请序列号61/588,162、2012年1月18日提交的美国临时专利申请序列号61/588,165和2012年1月18日提交的美国临时专利申请序列号61/588,167的优先权权益,所述专利申请各自通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 本发明大体上涉及佛波醇酯的医药用途。

[0005] 发明背景

[0006] 植物长久以来已提供了许多医药用途。世界卫生组织 (WHO) 估计目前有40亿人 (世界人口的80%) 使用草药药品进行某一方面的初级卫生保健。(WHO情况说明书N°134情况说明书2008年12月)。然而,具有医用效果的特定化合物可能难以分离并以商业规模再造。另外,尽管可将所述活性化合物从植物中分离出来,但植物的其它部分诸如矿物质、维生素、挥发油、糖苷、生物碱、生物类黄酮和其它物质也可参与活性成分的作用发挥或该植物的已知医用效果,从而对基于植物的药剂的使用、纯化和商业化提出了挑战。

[0007] 佛波醇是一种天然植物来源有机化合物,属巴豆烷家族二萜类。其于1934年作为自巴豆 (*Croton tiglium*) (东南亚本土大戟科家族的一种多叶灌木) 的种子产出的巴豆油的水解产物首次被分离出来。佛波醇的各种酯具有重要的生物性质,包括已报道的能够模拟二酰甘油并活化蛋白激酶C (PKC) 以及调节下游细胞信号传导途径 (包括促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径)。另外认为佛波醇酯能结合嵌合蛋白 (chimaerin)、Ras活化子RasGRP和囊泡启动蛋白Munc-13 (Brose N, Rosenmund C., *JCell Sci*;115:4399-411 (2002))。一些佛波醇酯还可诱导细胞核因子- κ B (NF- κ B)。佛波醇酯最显著的生理学性质是已报道的其充当肿瘤促进剂的能力。(Blumberg, 1988; Goel, G等, *Int, Journal of Toxicology* 26, 279-288 (2007))。

[0008] 12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) (也称为佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯 (PMA)) 是一种在致癌作用模型中被用作多种细胞系和原代细胞的分化和/或凋亡的诱导剂的佛波醇酯。TPA也被报道能使骨髓功能受到化学疗法抑制的患者中的循环白血细胞和中性粒细胞增加 (Han Z.T.等 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 5363-5365 (1998)), 并且能抑制对MT-4细胞的HIV致细胞病变效应。(Mekkawy S.等, *Phytochemistry* 53, 47-464 (2000))。然而,由于多种因素,包括在与皮肤接触时的腐蚀性反应及其潜在毒性等问题,TPA尚未显示为用于治疗、管理或预防HIV或AIDS的有效工具或作为化学疗法佐剂。事实上,由于佛波醇酯在蛋白激酶C (PKC) 的活化中发挥关键作用,使得蛋白激酶C触发各种细胞反应而导致炎症反应及肿瘤形成 (Goel等, *Int, Journal of Toxicology* 26, 279-288 (2007)), 故佛波醇

酯通常被排除在癌症或炎性疾病(诸如类风湿性关节炎)或涉及炎性反应的病况(诸如中风、自身免疫病症或前列腺肥大)的可能治疗候选物之外。

[0009] 随着现代医学的发展,慢性疾病和急性疾病的存活率均有所增加,这在管理慢性病况和急性疾病后遗症以及治疗副作用方面带来了新的挑战。一直需要鉴定出可用于治疗疾病、防止急性发作的损伤、管理疾病后遗症情况以及管理疾病治疗的副作用的药剂,包括基于植物的药剂。尽管分子靶向已经产生了多种成功的药剂,但时常涉及多个信号传导途径,并且阻断一种途径时很容易产生其它方面的代价。显然需要用于患有多种病况(尤其慢性或潜在复发病况,诸如癌症、免疫病症、自身免疫病症、中风、类风湿性关节炎、炎症、子宫纤维瘤、前列腺肥大、尿失禁、帕金森氏病(Parkinson's disease)和肾病)的个体的新的且更有效的治疗和副作用管理。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明涉及含有佛波醇酯的组合物及其使用方法。这些组合物和方法可有效治疗慢性或潜在复发病况,或可有效修复特定疾病的急性发作留下的损伤。

[0012] 在一个实施方案中,佛波醇酯和佛波醇酯的衍生物用于治疗诸如HIV等疾病及相关病况诸如AIDS。本发明的组合物和方法可通过任何可能的方式实现治疗HIV及相关病况诸如AIDS。在一些实施方案中,所述组合物和方法可改善哺乳动物受试者中的HIV受体活性。在另一个实施方案中,如本文所述的所述组合物和方法可减少感染HIV的受试者中潜伏HIV储体的数量。在又一个实施方案中,如本文所述的组合物和方法可增强潜伏前病毒细胞中HIV活化。在其它实施方案中,它们可抑制HIV造成的细胞病变效应。

[0013] 在另一个实施方案中,含有佛波醇酯和佛波醇酯衍生物的组合物可用于治疗和管理哺乳动物受试者的HIV和AIDS的症状。使用本文所述组合物和方法治疗和管理的目标症状包括但不限于口腔病变、疲劳、皮肤鹅口疮、发烧、没有食欲、腹泻、口疮性溃疡、吸收不良、血小板减少、体重减轻、贫血、淋巴结肿大,易患严重的继发性病况,诸如鸟复合分枝杆菌(*mycobacterium avium complex*)、沙门氏菌病(*salmonellosis*)、梅毒、神经梅毒、肺结核(TB)、杆菌性血管瘤病、曲霉病、念珠菌病、球孢子菌病、利斯特菌病(*listeriosis*)、盆腔炎性疾病、伯基特氏淋巴瘤(*Burkitt's lymphoma*)、隐球菌性脑膜炎、组织胞浆菌病、卡波西氏肉瘤(*Kaposi's sarcoma*)、淋巴瘤、全身性非霍奇金氏淋巴瘤(*non-Hodgkin's lymphoma, NHL*)、原发性中枢神经系统淋巴瘤、隐孢子虫病(*cryptosporidiosis*)、等孢球虫病(*isosporiasis*)、微孢子虫病(*microsporidiosis*)、肺孢子虫病(*pneumocystis carinii pneumonia, PCP*)、弓形虫病(*toxoplasmosis*)、巨细胞病毒(CMV)、肝炎、单纯疱疹、带状疱疹、人乳头瘤病毒(HPV)、生殖器疣、宫颈癌、传染性软疣、口腔毛状白斑(OHL)和进行性多灶性白质脑病(PML)。

[0014] 在又一个实施方案中,含有佛波醇酯和佛波醇酯衍生物的化合物可用于治疗瘤形成疾病。此类赘生物可为恶性或良性。在一些实施方案中,赘生物可为实体或非实体癌症。在其它实施方案中,赘生物可为复发性。在另一个实施方案中,赘生物可为难治性。示例性赘生物包括但不限于血液恶性肿瘤/骨髓病症,包括但不限于白血病,包括急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性髓性白血病母细胞危象、脊髓发育不良和骨髓增生综合征;淋巴瘤,包括霍奇金氏(*Hodgkin's*)和非霍奇金氏淋巴瘤;皮下腺癌;卵巢畸胎瘤;肝癌;乳癌;骨癌;肺癌;、非小细胞肺癌和前列腺癌。适于使用如本文所述方法和组合物治疗的其

它瘤形成病况包括其它癌症病症和病况,包括各种类型的实体瘤。将根据常规方法判定成功治疗和/或缓解,诸如测定实体瘤的尺寸减小,和/或进行组织病理学研究以评估生长、阶段、转移状态或潜力、组织学癌症标记物的存在或表达水平等。

[0015] 还可使用本文组合物和方法治疗瘤形成疾病的症状,包括但不限于贫血;慢性疲劳;出血过多或易出血,诸如鼻、牙龈和皮下出血;易挫伤,尤其无明显原因的挫伤;呼吸急促;瘀斑;反复发烧;牙龈肿胀;割伤愈合慢;骨和关节不适;反复感染;体重减轻;搔痒;盗汗;淋巴结肿胀;发烧;腹部疼痛及不适;视觉障碍;咳嗽;缺乏食欲;胸痛;吞咽困难;面部、颈部和上肢肿胀;需要频繁排尿,特别是夜间;开始排尿时或憋尿困难;尿流微弱或中断;排尿疼痛或烧灼感;勃起困难;射精疼痛;尿液或精液中带血;腰部、髋部或大腿经常性疼痛或僵硬;和虚弱。

[0016] 本文组合物和方法可进一步用于治疗化学疗法和放射疗法的副作用,化学疗法和放射疗法通常用作瘤形成疾病的治疗手段。此类副作用包括但不限于脱发、恶心、呕吐、食欲不振、酸痛、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、头晕、疲劳、便秘、口腔溃疡、皮肤发痒、脱皮、神经和肌肉损伤、听觉变化、体重减轻、腹泻、免疫抑制、挫伤、心脏损伤、出血、肝损伤、肾损伤、水肿、口疮和喉疮、不育、纤维化、毛发脱落、湿性脱屑、粘膜干燥、眩晕和脑病。

[0017] 在又一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于调节细胞信号传导途径。该调节可具有多种结果,例如,在一些实施方案中,使用含有佛波醇酯和佛波醇酯衍生物的组合物可增加哺乳动物受试者中的白血细胞计数。在另一个实施方案中,含有佛波醇酯和/或佛波醇酯衍生物的组合物可改变哺乳动物受试者中Th1细胞因子的释放。在又一个实施方案中,含有佛波醇酯和/或佛波醇酯衍生物的组合物可改变哺乳动物受试者中白细胞介素2 (IL-2) 的释放。在另一个实施方案中,含有佛波醇酯和/或佛波醇酯衍生物的组合物可改变哺乳动物受试者中干扰素的释放。在又一个实施方案中,含有佛波醇酯和/或佛波醇酯衍生物的组合物可改变ERK磷酸化的速率。

[0018] 在又一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于预防和/或治疗中风及中风造成的损伤。可通过使用如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物预防或治疗的中风的影响,包括但不限于麻痹、空间障碍、判断力受损、左侧忽视、记忆丧失、失语、协调与平衡问题、恶心、呕吐、认知障碍、知觉障碍、定向力障碍、同侧偏盲和冲动。

[0019] 在又一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗类风湿性关节炎。可通过如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物预防或治疗的类风湿性关节炎症状包括但不限于关节酸痛、晨僵、手臂皮肤下方组织出现坚硬肿块、疲劳、缺乏精力、没有食欲、低烧或肌肉和关节痛。

[0020] 在其它实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗前列腺肥大。如本文所述的组合物和方法可用于预防或治疗前列腺肥大症状,包括但不限于排尿结束时余沥、尿潴留、膀胱不完全排空、尿失禁、过度尿频、排尿疼痛、血尿、排尿延迟、排尿费力、尿流微弱或强烈且突然的排尿欲望。

[0021] 在又一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗肾病。

[0022] 在另一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗尿失禁。

[0023] 在另一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗子宫纤维瘤。

[0024] 在另一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗痴呆。

[0025] 在另一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗糖尿病。

[0026] 在一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于减少个体可见的衰老迹象。

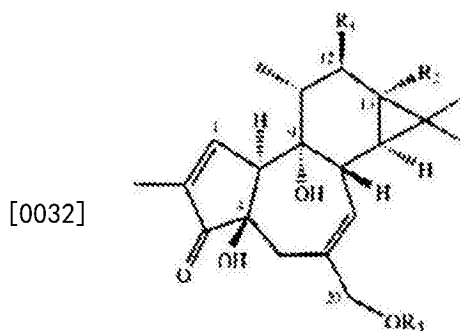
[0027] 在另一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于减少眼周肿胀。

[0028] 在又一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗自身免疫病症,包括但不限于重症肌无力。可通过使用本文所述组合物和方法预防或治疗的重症肌无力症状包括但不限于上睑下垂、复视、言语障碍、易疲劳、肌无力、吞咽困难或构音困难。

[0029] 在另一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗和预防中枢神经系统病症,诸如帕金森氏病。可通过使用本文所述组合物和方法治疗或预防的帕金森氏病症状包括但不限于静止性震颤、僵硬、运动徐缓、强直、言语障碍、认知障碍、痴呆、情绪障碍、瞌睡、失眠和姿势不稳。

[0030] 在又一个实施方案中,如本文所述的佛波醇酯和佛波醇酯衍生物可用于治疗和预防腕管综合征。

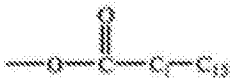
[0031] 本发明通过提供新颖且十分有效的方法和组合物来调节细胞信号传导途径和/或治疗疾病以及疾病或病况的症状,从而实现以上方面并满足另外的目标及优点,所述方法和组合物使用含有下文式I的佛波醇酯或衍生组合物的组合物:



式 I

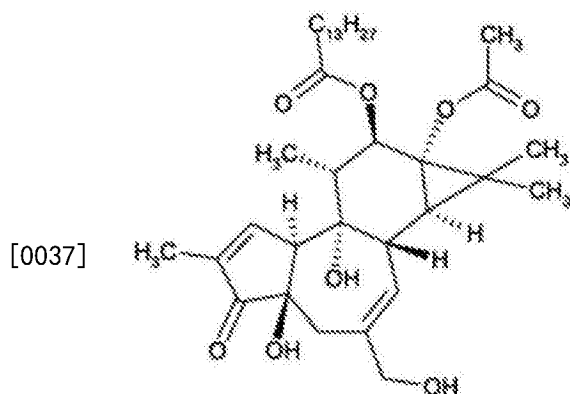
[0033] 其中 R_1 和 R_2 可为氢; 烷基,其中所述烷基含有1至15个碳原子; 低级烯基 苯基 苄基和其经取代的衍生物且 R_3 可为氢或 低级烯基和其经取代的衍生物。

[0034] 在一些实施方案中, R_1 和 R_2 中至少一者不同于氢且 R_3 为氢或 低级烯基和

其经取代的衍生物。在另一个实施方案中, R_1 或 R_2 为  烷基, 其余 R_1 或 R_2 为  低级烷基且 R_3 为氢。

[0035] 本文各式的烷基、烯基、苯基和苄基可未被取代或被卤素, 优选地, 氯、氟或溴; 硝基; 氨基; 和/或类似类型的基团取代。

[0036] 在又一个实施方案中, 本发明通过提供新颖且十分有效的方法和组合物来调节细胞信号传导途径和/或治疗疾病或疾病相关病况, 从而实现这些目标并满足另外的目标和优点, 所述方法和组合物使用诸如下文式II的12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) 的示例性佛波醇酯组合物:



式 II

[0038] 在本发明的制剂和方法中可用的佛波醇酯和相关化合物和衍生物包括但不限于所述化合物的其它药学上可接受的活性盐以及所述化合物的活性异构体、对映异构体、多晶型物、糖基化衍生物、溶剂化物、水合物和/或前药。可用于本发明的组合物和方法中的佛波醇酯的示例性形式包括但不限于佛波醇13-丁酸酯; 佛波醇12-癸酸酯; 佛波醇13-癸酸酯; 佛波醇12,13-二乙酸酯; 佛波醇13,20-二乙酸酯; 佛波醇12,13-二苯甲酸酯; 佛波醇12,13-二丁酸酯; 佛波醇12,13-二癸酸酯; 佛波醇12,13-二己酸酯; 佛波醇12,13-二丙酸酯; 佛波醇12-肉豆蔻酸酯; 佛波醇13-肉豆蔻酸酯; 佛波醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯 (也称为TPA或PMA); 佛波醇12,13,20-三乙酸酯; 12-脱氧佛波醇13-当归酸酯; 12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯; 12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯; 12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯; 12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯; 12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯; 12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯; 佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯; 12-脱氧佛波醇13-乙酸酯; 佛波醇12-乙酸酯; 和佛波醇13-乙酸酯。

[0039] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于患有HIV和AIDS的受试者、以及具有HIV和AIDS相关症状或者继发性或伺机性疾病 (诸如口腔溃疡、疲劳、皮肤鹅口疮、发烧、没有食欲、腹泻、口疮性溃疡、吸收不良、血小板减少、体重减轻、贫血、淋巴结肿大、鸟复合分枝杆菌、沙门氏菌病、梅毒、神经梅毒、肺结核 (TB)、杆菌性血管瘤病、曲霉病、念珠菌病、球孢子菌病、利斯特菌病、盆腔炎性疾病、伯基特氏淋巴瘤、隐球菌性脑膜炎、组织胞浆菌病、卡波西氏肉瘤、淋巴瘤、全身性非霍奇金氏淋巴瘤

(NHL)、原发性中枢神经系统淋巴瘤、隐孢子虫病、等孢球虫病、微孢子虫病、肺孢子虫病(PCP)、弓形虫病、巨细胞病毒(CMV)、肝炎、单纯疱疹、带状疱疹、人乳突瘤病毒(HPV、生殖器疣、宫颈癌)、传染性软疣、口腔毛状白斑(OHL)和进行性多灶性白质脑病(PML))的受试者。

[0040] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者包括但不限于患有瘤形成疾病(包括恶性瘤形成疾病,诸如实体和非实体癌症)的受试者。非实体癌症可包括血液恶性肿瘤/骨髓病症,包括但不限于白血病(包括急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性髓性白血病母细胞危象)、脊髓发育不良、骨髓增生综合征。实体癌症可包括但不限于淋巴瘤(包括霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤)、皮下腺癌、卵巢畸胎瘤、肺癌;骨癌;乳癌;肝癌;癌症;口腔癌;非小细胞肺癌和前列腺癌。

[0041] 适于用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的受试者进一步包括具有此类瘤形成疾病症状的受试者,所述症状诸如但不限于贫血;慢性疲劳;出血过多或易出血,诸如鼻、牙龈和皮下出血;易挫伤,尤其无明显原因的挫伤;呼吸急促;瘀斑;反复发烧;牙龈肿胀;割伤愈合慢;骨和关节不适;反复感染;体重减轻;搔痒;盗汗;淋巴结肿胀;发烧;腹部疼痛及不适;视觉障碍;咳嗽;缺乏食欲;胸痛;吞咽困难;面部、颈部和上肢肿胀;需要频繁排尿,特别是夜间;开始排尿时或憋尿困难;尿流微弱或中断;排尿疼痛或烧灼感;勃起困难;射精疼痛;尿液或精液中带血;腰部、髋部或大腿经常性疼痛或僵硬;和虚弱。在一些实施方案中,此类癌症可为复发性或难治性。

[0042] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者包括但不限于化学疗法或放射疗法以治疗瘤形成疾病(包括恶性瘤形成疾病,诸如实体和非实体癌症)而经受副作用的受试者。此类副作用包括但不限于脱发、恶心、呕吐、食欲不振、酸痛、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、头晕、疲劳、便秘、口腔溃疡、皮肤发痒、脱皮、神经和肌肉损伤、听觉变化、体重减轻、腹泻、免疫抑制、挫伤、心脏损伤、出血、肝损伤、肾损伤、水肿、口疮和喉疮、不育、纤维化、毛发脱落和湿性脱屑、粘膜干燥、眩晕和脑病。

[0043] 根据本发明的方法和组合物,适于用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括但不限于已患中风的个体。适于用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的受试者另外包括经受中风影响(包括但不限于麻痹、空间障碍、判断力受损、左侧忽视、记忆丧失、失语、协调与平衡问题、恶心、呕吐、认知障碍、知觉障碍、定向力障碍、同侧偏盲和冲动)的受试者。

[0044] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有类风湿性关节炎的个体。可通过式I的佛波醇酯、尤其TPA预防或治疗的类风湿性关节炎症状包括但不限于关节酸痛、晨僵、手臂皮肤下方组织出现坚硬肿块、疲劳、缺乏精力、没有食欲、低烧或肌肉和关节痛。

[0045] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有前列腺肥大的个体。如本文所述的组合物和方法可用于预防或治疗前列腺肥大症状,包括但不限于排尿结束时余沥、尿潴留、膀胱不完全排空、尿失禁、过度尿频、排尿疼痛、血尿、排尿延迟、排尿费力、尿流微弱或强烈且突然的排尿欲望。

[0046] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有肾病的个体。

[0047] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包

括人类)包括患有尿失禁的个体。

[0048] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括具有可见衰老迹象的个体。

[0049] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括眼周肿胀的个体。

[0050] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有子宫纤维瘤的个体。

[0051] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有痴呆的个体。

[0052] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有糖尿病的个体。

[0053] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括那些患有自身免疫病症(包括但不限于重症肌无力)者。可通过使用本文所述组合物和方法预防或治疗的重症肌无力症状包括但不限于上睑下垂、复视、言语障碍、易疲劳、肌无力、吞咽困难或构音困难。

[0054] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的其它哺乳动物受试者(包括人类)包括患有帕金森氏病的个体。可通过使用本文所述组合物和方法治疗或预防的帕金森氏病症状包括但不限于静止性震颤、僵硬、运动徐缓、强直、言语障碍、认知障碍、痴呆、情绪障碍、瞌睡、失眠和姿势不稳。

[0055] 在又一个实施方案中,可根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗具有腕管综合征的哺乳动物受试者。

[0056] 通过向这些和其它受试者施用有效量的式I的佛波醇酯在预防上和/或在治疗上有效地治疗此类受试者,所述量应足以预防或减少病毒载量、减少潜伏HIV储体、增加免疫反应性、增加Th1细胞因子的释放、预防或减轻HIV和AIDS相关症状和病况、减少和/或消除瘤形成细胞、增加白血细胞计数、诱导缓解、维持缓解、预防或减轻恶性肿瘤相关症状及病况、增加ERK磷酸化、减少或消除辐射损伤、加强免疫系统、减少恶心、减少或预防脱发、增加食欲、减少酸痛、增加精力水平、缓解胃肠痛、减少挫伤、消除口腔溃疡、减少或消除辐射造成的皮肤损伤、增加或维持中性粒细胞水平、增加或维持血小板水平、减少水肿、减少或消除湿性脱屑、预防或治疗麻痹、增加空间意识、减少记忆丧失、减少失语、增加协调与平衡、改善认知、减少或消除震颤、减少或消除僵硬和强直、改善睡眠质量、增加稳定性、改善灵活性、改善排尿控制、改善食欲、减轻肌肉或关节疼痛、改善视力和/或改善肌肉控制。

[0057] 本发明治疗上可用的方法和制剂将有效地使用呈多种形式的式I的佛波醇酯,如上文所述,包括所述化合物的任何活性药学上可接受的盐以及活性异构体、对映异构体、多晶型物、溶剂化物、水合物、前药和/或其组合。在下文实施例中使用时II的TPA作为本发明的说明性实施方案。

[0058] 在本发明的其它方面,提供组合制剂和方法,所述组合制剂和方法组合使用有效量的式I的佛波醇酯与一种或多种次要或辅助活性剂,所述次要或辅助活性剂是与所述式I的佛波醇酯化合物组合配制或协同施用以在受试者中产生有效反应。

[0059] 在病毒性细胞病变疾病(诸如HIV和AIDS)的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗

方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗HIV或AIDS的逆转录病毒或者另外指出的次要或辅助治疗剂。此类组合制剂和协同治疗方法可例如遵循或源于各种高活性抗逆转录病毒治疗方案(HAART方案)且包括诸如但不限于两种核苷类似物逆转录酶抑制剂加一种或多种蛋白酶抑制剂或非核苷类似物逆转录酶抑制剂等方案、以及其它组合。其它组合制剂和协同治疗方法可例如包括用于伺机性感染的治疗药物以及用于HAART方案的化合物。在这些实施方案中,与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与例如TPA组合而可具有直接或间接抗病毒作用;与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如预防HIV、治疗HIV、活化HIV储体、增加Th1细胞因子活性);或者单独或与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现可用于治疗HIV相关伺机性感染的辅助治疗活性。

[0060] 可用于这些组合制剂和协同治疗方法的辅助治疗剂包括例如蛋白酶抑制剂,包括但不限于沙奎那韦(saquinavir)、英地纳韦(indinavir)、利托那韦(ritonavir)、奈芬那韦(nelfinavir)、阿扎那韦(atazanavir)、地瑞纳韦(darunavir)、呋山那韦(fosamprenavir)、替拉那韦(tipranavir)和氨普那韦(amprenavir);核苷逆转录酶抑制剂,包括但不限于齐多夫定(zidovudine)、去羟肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、扎昔他宾(zalcitabine)、恩曲他滨(emtricitabine)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、AVX754和阿巴卡韦(abacavir);非核苷逆转录酶抑制剂,包括但不限于奈韦拉平(nevirapine)、地拉韦定(delavirdine)、胡桐内酯A(calanolide A)、TMC125和依法韦仑(efavirenz);组合药物,包括但不限于依法韦仑/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定/齐多夫定、阿巴卡韦/拉米夫定、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定、恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/甲氧苄啶(trimethoprim)和洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦;进入和融合抑制剂,包括但不限于恩夫韦肽(enfuvirtide)、AMD070、BMS-488043、福齐夫定替酯(fozivudine tidoxil)、GSK-873,140、PRO 140、PRO 542、肽T(Peptide T)、SCH-D、TNX-355和UK-427,857;AIDS和HIV相关伺机性感染和其它病况的治疗药物,包括但不限于阿昔洛韦(acyclovir)、阿德福韦二匹伏酯(adeфовir dipivoxil)、阿地白介素(aldesleukin)、两性霉素b(amphotericin b)、阿奇霉素(azithromycin)、羟基磷灰石钙(calcium hydroxylapatite)、克拉霉素(clarithromycin)、多柔比星(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、恩替卡韦(entecavir)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、依托泊甙(etoposide)、氟康唑(flucanazole)、更昔洛韦(ganciclovir)、免疫球蛋白类、干扰素 α -2、异烟肼(isoniazid)、伊曲康唑(itraconazole)、甲地孕酮(megestrol)、紫杉醇(paclitaxel)、聚乙二醇化干扰素 α -2(peginterferon alfa-2)、喷他脒(pentamidine)、聚左旋乳酸、利巴韦林(ribavirin)、利福布丁(rifabutin)、利福平(rifampin)、生长激素、睾酮(testosterone)、三甲曲沙(trimetrexate)和缬更昔洛韦(valganciclovir);整合酶抑制剂,包括但不限于GS 9137、MK-0518;杀微生物剂,包括但不限于BMS-378806、C31G、卡波姆974P(carbopol 974P)、角叉菜胶(carrageenan)、纤维素硫酸酯、蓝藻抗病毒蛋白-N(cyanovirin-N)、硫酸葡聚糖、羟乙基纤维素、PRO 2000、SPL7013、替诺福韦(tenofovir)、UC-781和IL-2。

[0061] 在瘤形成疾病的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇

酯化合物与一种或多种其它治疗瘤形成疾病或者另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与例如TPA组合而可具有直接或间接化学治疗作用;与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如细胞毒性、抗炎、抑制NF- κ B、诱导凋亡、增加Th1细胞因子的活性);或者单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗赘生物或相关症状的辅助治疗活性。

[0062] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于治疗瘤形成疾病的辅助或次要治疗剂包括多柔比星、维生素D3、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿糖核苷(cytosine arabinoside)、柔红霉素(daunorubicin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、吉妥单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、伊达比星、巯嘌呤(mercaptopurine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂(carboplatin)、磷酸依托泊甙(etoposide phosphate)、氟达拉滨(fludarabine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、依托泊甙、地塞米松(dexamethasone)和三水杨酸胆碱镁。另外,可使用辅助或次要疗法,诸如但不限于辐射治疗、激素疗法和手术。

[0063] 在化学疗法副作用的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它化学保护或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可具有直接或间接化学保护作用;与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如抗炎、刺激中性粒细胞、刺激红细胞生成、抑制骨质吸收、强健骨骼、止吐、缓解疼痛);或者单独或与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现可用于治疗或预防化学疗法副作用或相关症状的辅助治疗活性。

[0064] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者的化学疗法副作用的辅助或次要治疗剂包括但不限于培非司亭(pegfilgrastim)、依斯坦 α (epoietin α)、达依泊汀 α 、阿仑膦酸钠(alendronate sodium)、利塞膦酸盐(risedronate)、伊班膦酸盐(ibandronate)、G-CSF、5-HT₃受体拮抗剂、NK₁拮抗剂、奥氮平(olanzapine)、皮质类固醇类、多巴胺(dopamine)拮抗剂、血清素拮抗剂、苯二氮卓类、阿瑞吡坦(aprepitant)和大麻素(cannabinoid)。

[0065] 在如本文所涵盖的放射疗法副作用的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它辐射保护或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中,与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可具有直接或间接防辐射损伤作用;与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如抗肿胀、细胞保护、抗粘膜炎、刺激上皮细胞、抗纤维化、刺激血小板);或者单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防放射疗法副作用或相关症状的辅助治疗活性。

[0066] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者的放射疗法副作用的辅助或次要治疗剂包括但不限于类固醇类、氨磷汀(amifostine)、氯己定(chlorhexidine)、苄达明(benzylamine)、硫糖铝(sucralfate)、角质形成细胞生长因子(KGF)、帕利夫明(palifermin)、Cu/Zn超氧化物歧化酶、白细胞介素11或前列腺素。

[0067] 在中风的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它预防、治疗中风或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中

与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与所述佛波醇酯(例如,TPA)组合而可对中风的预防或恢复具有直接或间接作用;与例如,TPA组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如抗凝血、抗胆固醇血症、血管舒张、抗高血压);或者单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防中风或相关症状的辅助治疗活性。

[0068] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者中风的辅助或次要治疗剂包括但不限于组织型纤溶酶原激活剂、抗凝血剂、抑制素、血管紧张素II受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂。另外,可使用辅助或次要疗法,诸如但不限于颈动脉内膜切除术、血管成形术、支架置入术、开颅术、血管内弹簧圈栓塞术或卵圆孔未闭封堵术。

[0069] 在帕金森氏病的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗帕金森氏病的或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与例如TPA组合而可具有直接或间接抗帕金森病作用;与例如TPA组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(增加多巴胺、抑制儿茶酚-O-甲基转移酶、抑制芳族L-氨基酸脱羧酶、多巴胺激动剂、神经保护、抗胆碱能);或单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防化学疗法副作用或相关症状的辅助治疗活性。

[0070] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者帕金森氏病症状的辅助或次要治疗剂包括但不限于左旋多巴(levodopa)、托卡朋(tolcapone)、卡比多巴、多巴胺激动剂、MAO-B抑制剂、吡多辛(pyridoxine)、金刚胺(amantidine)、吡多辛、司来吉兰(selegiline)、雷沙吉兰(rasagiline)或抗胆碱能药。另外,可使用辅助或次要疗法,诸如但不限于深部脑刺激或针对病变形成的手术。

[0071] 在前列腺肥大的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗前列腺肥大或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或组合而可具有直接或间接作用;与例如TPA组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(II型5- α 还原酶抑制剂、肌肉松弛剂);或单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防前列腺肥大或相关症状的辅助治疗活性。

[0072] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者前列腺肥大的辅助或次要治疗剂包括但不限于非那雄胺(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、坦洛新(tamsulosin)、或 α 阻断剂。另外,可使用辅助或次要疗法,诸如但不限于经尿道前列腺切除术、经尿道前列腺切开术、激光手术或前列腺切除术。

[0073] 在类风湿性关节炎的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗类风湿性关节炎或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可具有直接或间接作用;与佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如抗炎、抑制免疫、抑制TNF、抗生素、钙神经素抑制剂、嘧啶合成抑制剂、5-L0抑制剂、抗叶酸剂、IL-1受体拮抗剂、T细胞共同刺激抑制剂);或单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防类风湿性关节炎或相关症状的辅助治疗活性。

[0074] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者类风湿性关节炎的辅助或次要治疗剂包括但不限于非类固醇类抗炎剂、类固醇、改善病情抗风湿药、免疫抑制剂、TNF- α 抑制剂、阿那白滞素(anakinra)、阿巴他塞(abatacept)、阿达木单抗(adalimumab)、硫唑嘌呤(azathioprine)、氯喹(chloroquine)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、环孢素(ciclosporin)、D-青霉胺(D-penicillamine)、依那西普(etanercept)、戈利木单抗(golimumab)、金盐类、英夫利昔单抗、来氟米特(leflunomide)、甲氨蝶呤、米诺环素(minocycline)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、利妥昔单抗(rituximab)或托珠单抗(tocilizumab)。

[0075] 在自身免疫病症的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗自身免疫疾病或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与佛波醇酯(例如,TPA)组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与所述佛波醇酯(例如,TPA)组合而可具有直接或间接作用;与所述佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如免疫抑制、抑制抗体、抗胆碱酯酶);或单独或与所述佛波醇酯(例如,TPA)组合而可展现可用于治疗或预防自身免疫病症(包括重症肌无力)或相关症状的辅助治疗活性。

[0076] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者自身免疫病症的辅助或次要治疗剂包括但不限于抗胆碱酯酶、皮质类固醇或免疫抑制剂。

[0077] 在肾病的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗肾病或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与例如TPA组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与例如TPA组合而可具有直接或间接作用,与例如TPA组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如抗胆碱能、抗抑郁);或单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防肾病或相关症状的辅助治疗活性。

[0078] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者肾病的辅助或次要治疗剂包括但不限于抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪(imipramine)或度洛西汀(duloxetine)。

[0079] 在尿失禁的治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与一种或多种其它治疗尿失禁或另外指出的次要或辅助治疗剂。在这些实施方案中与例如TPA组合使用的次要或辅助治疗剂单独或与例如TPA组合而可具有直接或间接作用,与例如TPA组合而可展现其它有用的辅助治疗活性(诸如抗胆碱能、抗抑郁);或单独或与例如TPA组合而可展现可用于治疗或预防尿失禁或相关症状的辅助治疗活性。

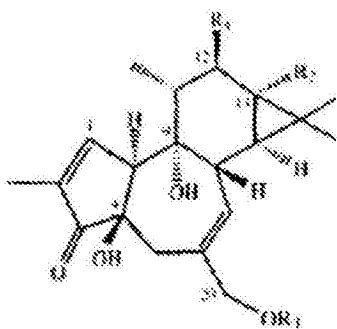
[0080] 在这些组合制剂和协同治疗方法中可用于预防或治疗哺乳动物受试者尿失禁的辅助或次要治疗剂包括但不限于抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀。

[0081] 本发明的上述和其它目标、特征、方面和优点将从以下详细说明中变得显而易见。

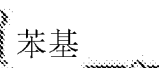
[0082] 本发明还涉及以下项目。

[0083] 1.一种治疗或预防哺乳动物受试者的赘生物的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0084]



式 I

[0085] 其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组，R₃选自氢、低级烯基和其经取代的衍生物；以及
与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防所述受试者的赘生物的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0086] 2. 根据项目1所述的方法，其中R₁或R₂为烷基，其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0087] 3. 根据项目1所述的方法，其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0088] 4. 根据项目1所述的方法，其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0089] 5. 根据项目1所述的方法，其中在协同施用方案中，所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0090] 6. 根据项目1所述的方法，其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自由以下组成的组：多柔比星、维生素D₃、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖核苷、柔红霉素、环磷酰胺、吉妥珠单抗奥佐米星、伊达比星、巯嘌呤、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂、磷酸依托泊甙、氟达拉滨、甲氨蝶呤、依托泊甙、地塞米松和三水杨酸胆碱镁。

[0091] 7. 根据项目1所述的方法，其中向所述受试者施用两种次要或辅助治疗剂。

[0092] 8. 根据项目7所述的方法，其中所述两种次要或辅助治疗剂是地塞米松和三水杨酸胆碱镁。

[0093] 9. 根据项目1所述的方法，其中所述有效量包含每天介于约10μg与1500μg之间的

所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0094] 10. 根据项目1所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约150 μ g至500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0095] 11. 根据项目1所述的方法, 其中所述赘生物是由血液恶性肿瘤/骨髓病症引起的。

[0096] 12. 根据项目11所述的方法, 其中所述血液恶性肿瘤/骨髓病症是白血病。

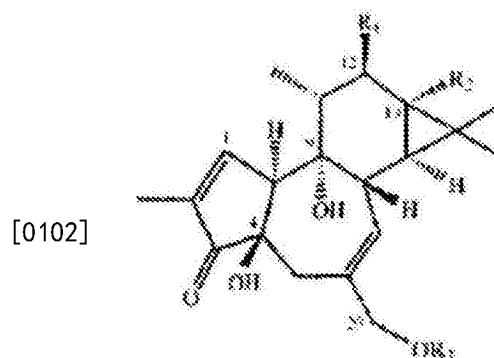
[0097] 13. 根据项目12所述的方法, 其中所述白血病是急性髓性白血病。

[0098] 14. 根据项目1所述的方法, 其中所述赘生物是实体瘤。

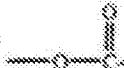
[0099] 15. 根据项目1所述的方法, 其中所述赘生物是复发性赘生物。

[0100] 16. 根据项目1所述的方法, 其中所述赘生物为难治性。

[0101] 17. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种瘤形成疾病症状或病况的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0103] 其中R₁和R₂选自由氢、 烷基、 低级烯基  苯基  苄基和其经取代的衍生物组成的组, R₃为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物; 以及与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防所述受试者的瘤形成疾病症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0104] 18. 根据项目17所述的方法, 其中R₁或R₂为  烷基, 其余R₁或R₂为  低级烷基且R₃为氢。

[0105] 19. 根据项目17所述的方法, 其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

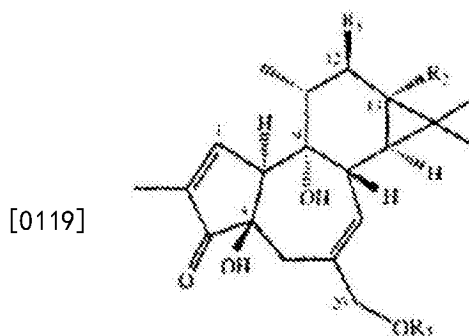
苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0115] 27. 根据项目24所述的方法,其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0116] 28. 根据项目24所述的方法,其中在协同施用方案中,所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0117] 29. 根据项目24所述的方法,其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自以下组成的组:多柔比星、维生素D3、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖核苷、柔红霉素、环磷酰胺、吉妥珠单抗奥佐米星、伊达比星、巯嘌呤、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂、磷酸依托泊甙、氟达拉滨、甲氨蝶呤、依托泊甙、地塞米松和三水杨酸胆碱镁。

[0118] 30. 一种诱导患有瘤形成疾病的哺乳动物受试者的赘生物凋亡的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式I

[0120] 其中R₁和R₂选自由氢、 烷基、 低级烯基  苯基  苄基和其经取代的衍生物组成的组,R₃为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物;以及与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效诱导所述受试者的赘生物凋亡的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0121] 31. 根据项目30所述的方法,其中R₁或R₂为  烷基,其余R₁或R₂为  低级烷基且R₃为氢以及与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防所述受试者的恶性肿瘤的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0122] 32. 根据项目30所述的方法,其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二

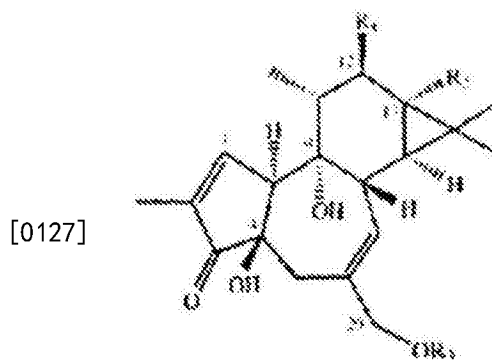
苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0123] 33. 根据项目30所述的方法,其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0124] 34. 根据项目30所述的方法,其中在协同施用方案中,所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0125] 35. 根据项目34所述的方法,其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自以下组成的组:多柔比星、维生素D3、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖核苷、柔红霉素、环磷酰胺、吉妥珠单抗奥佐米星、伊达比星、巯嘌呤、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂、磷酸依托泊甙、氟达拉滨、甲氨蝶呤、依托泊甙、地塞米松和三水杨酸胆碱镁。

[0126] 36. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的瘤形成疾病的组合物,其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0128] 其中R₁和R₂选自自由氢、 烷基、 低级烯基  苯基  萘基和其经取代的衍生物组成的组,R₃为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物;以及与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防所述受试者的赘生物的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0129] 37. 根据项目36所述的组合物,其中R₁或R₂为  烷基,其余R₁或R₂为  低级烷基且R₃为氢。

[0130] 38. 根据项目36所述的组合物,其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛

波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

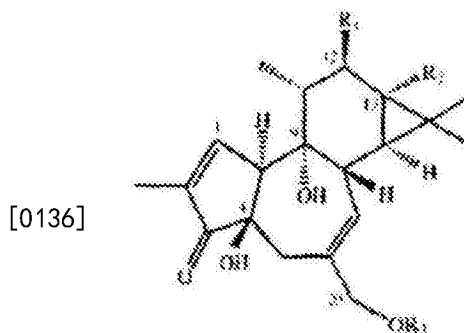
[0131] 39. 根据项目36所述的组合物,其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0132] 40. 根据项目36所述的组合物,其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自自由以下组成的组:多柔比星、维生素D3、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖核苷、柔红霉素、环磷酰胺、吉妥珠单抗奥佐米星、伊达比星、巯嘌呤、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂、磷酸依托泊甙、氟达拉滨、甲氨蝶呤、依托泊甙、地塞米松和三水杨酸胆碱镁。

[0133] 41. 根据项目36所述的组合物,其中所述组合物含有至少两种次要或辅助治疗剂。

[0134] 42. 根据项目41所述的组合物,其中所述至少两种次要或辅助治疗剂是地塞米松和三水杨酸胆碱镁。

[0135] 43. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种化学疗法副作用的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式I

[0137] 其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组,R₃为氢、低级烯基和其经取代的衍生物。

[0138] 44. 根据项目43所述的方法,其中R₁或R₂为烷基,其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0139] 45. 根据项目43所述的方法,其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇

13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0140] 46. 根据项目43所述的方法, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0141] 47. 根据项目43所述的方法, 其进一步包括向所述受试者施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防化学疗法治疗副作用的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0142] 48. 根据项目47所述的方法, 其中在协同施用方案中, 所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

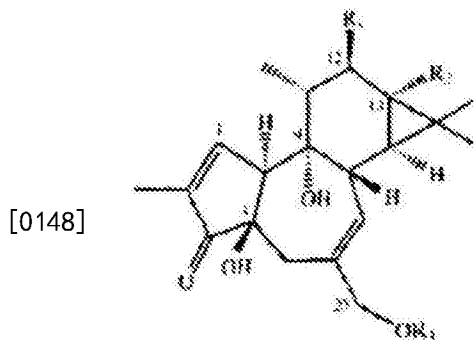
[0143] 49. 根据项目48所述的方法, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自培非司亭、依斯坦 α 、达依泊汀 α 、阿仑膦酸钠、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐、G-CSF、5-HT₃受体拮抗剂、NK1拮抗剂、奥氮平、皮质类固醇类、多巴胺拮抗剂、血清素拮抗剂、苯二氮卓类、阿瑞吡坦和大麻素组成的组。

[0144] 50. 根据项目43所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约10 μ g与约1500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0145] 51. 根据项目50所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约125 μ g至约500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0146] 52. 根据项目43所述的方法, 其中所述一种或多种化学疗法治疗副作用是脱发、恶心、呕吐、食欲不振、酸痛、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、头晕、疲劳、便秘、口腔溃疡、皮肤发痒、脱皮、神经和肌肉麻风、听觉变化、体重减轻、腹泻、免疫抑制、挫伤、有易于出血倾向、心脏损伤、肝损伤、肾损伤、眩晕或脑病。

[0147] 53. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种化学疗法副作用的组合物, 其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0149] 其中R₁和R₂选自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组, R₃为氢、低级烯基和其经取代的衍生物。

[0150] 54. 根据项目 53 所述的组合物, 其中 R_1 或 R_2 为  烷基, 其余 R_1 或 R_2 为  低级烷基且 R_3 为氢。

[0151] 55. 根据项目 53 所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是佛波醇 13-丁酸酯、佛波醇 12-癸酸酯、佛波醇 13-癸酸酯、佛波醇 12, 13-二乙酸酯、佛波醇 13, 20-二乙酸酯、佛波醇 12, 13-二苯甲酸酯、佛波醇 12, 13-二癸酸酯、佛波醇 12, 13-二癸酸酯、佛波醇 12, 13-二己酸酯、佛波醇 12, 13-二丙酸酯、佛波醇 12-肉豆蔻酸酯、佛波醇 13-肉豆蔻酸酯、佛波醇 12, 13, 20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇 13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇 13-当归酸酯 20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇 13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇 13-异丁酸酯 20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇 13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇 13-苯乙酸酯 20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇 13-十四烷酸酯、佛波醇 12-顺芷酸酯 13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇 13-乙酸酯、佛波醇 12-乙酸酯或佛波醇 13-乙酸酯。

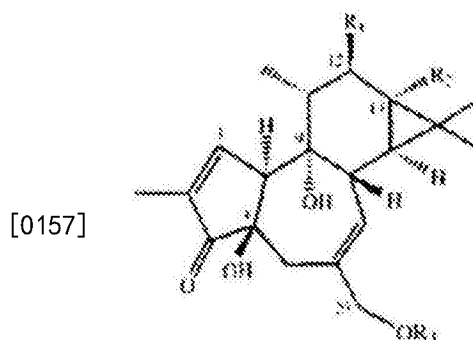
[0152] 56. 根据项目 53 所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是 12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0153] 57. 根据项目 53 所述的组合物, 其进一步包含与所述式 I 的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防所述受试者的化学疗法副作用的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0154] 58. 根据项目 57 所述的组合物, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是培非司亭、依斯坦 α 、达依泊汀 α 、阿仑膦酸钠、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐、G-CSF、5-HT3 受体拮抗剂、NK1 拮抗剂、奥氮平、皮质类固醇类、多巴胺拮抗剂、血清素拮抗剂、苯二氮卓类、阿瑞吡坦或大麻素。

[0155] 59. 根据项目 53 所述的组合物, 其中所述一种或多种化学疗法治疗副作用是脱发、恶心、呕吐、食欲不振、酸痛、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、头晕、疲劳、便秘、口腔溃疡、皮肤发痒、脱皮、神经和肌肉麻木、听觉变化、体重减轻、腹泻、免疫抑制、挫伤、有易于出血倾向、心脏损伤、肝损伤、肾损伤、眩晕或脑病。

[0156] 60. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种放射疗法副作用的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的式 I 的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0158] 其中 R_1 和 R_2 选自由氢、 烷基、 低级烯基  苯基  苄

基和其经取代的衍生物组成的组, R_3 为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物。

[0159] 61. 根据项目60所述的方法, 其中 R_1 或 R_2 为 烷基, 其余 R_1 或 R_2 为 低级烷基且 R_3 为氢。

[0160] 62. 根据项目60所述的方法, 其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0161] 63. 根据项目60所述的方法, 其中所述佛波醇酯是12-0-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0162] 64. 根据项目60所述的方法, 其进一步包括向所述受试者施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防放射疗法副作用的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0163] 65. 根据项目64所述的方法, 其中在协同施用方案中, 所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0164] 66. 根据项目65所述的方法, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂选自类固醇类、氨磷汀、氯己定、苄达明、硫糖铝、KGF、帕利夫明、Cu/Zn超氧化物歧化酶、白细胞介素11或前列腺素组成的组。

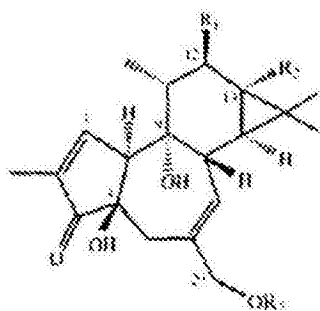
[0165] 67. 根据项目60所述的方法, 其中所述一种或多种放射疗法副作用是湿性脱屑、酸痛、腹泻、恶心、呕吐、食欲丧失、便秘、皮肤发痒、脱皮、口疮和喉疮、水肿、不育、纤维化、毛发脱落或粘膜干燥。

[0166] 68. 根据项目60所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约10 μ g与约1500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0167] 69. 根据项目60所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约125 μ g至约500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

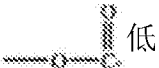
[0168] 70. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种辐射疗法副作用的组合物, 其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0178]



式 I

[0179]

其中R₁和R₂选自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组，R₃为氢、低级烯基和其经取代的衍生物。

[0180]

78. 根据项目77所述的方法，其中R₁或R₂为烷基，其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0181]

79. 根据项目77所述的方法，其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0182]

80. 根据项目77所述的方法，其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0183]

81. 根据项目77所述的方法，其进一步包括施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防所述受试者的中风影响的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0184]

82. 根据项目81所述的方法，其中在协同施用方案中，所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0185]

83. 根据项目81所述的方法，其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是组织型纤溶酶原激活剂、抗凝血剂、抑制素、血管紧张素II受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、β-阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂。

[0186]

84. 根据项目77所述的方法，其进一步包括手术干预与式I的佛波醇酯或衍生化合物组合治疗或预防所述受试者的中风影响。

[0187]

85. 根据项目84所述的方法，其中所述手术干预是颈动脉内膜切除术、血管成形术、支架置入术、开颅术、血管内弹簧圈栓塞术或卵圆孔未闭封堵术。

[0188]

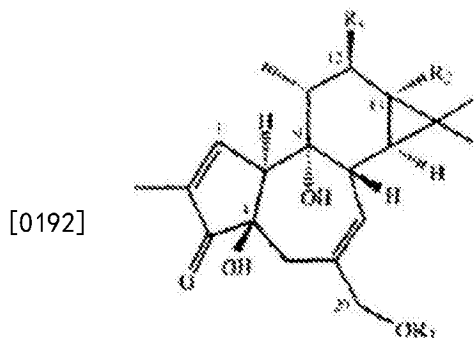
86. 根据项目77所述的方法，其中所述一种或多种中风影响是麻痹、空间障碍、判

断力受损、左侧忽视、记忆丧失、失语、协调与平衡问题、恶心、呕吐、认知障碍、知觉障碍、定向力障碍、同侧偏盲或冲动。

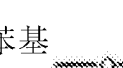
[0189] 87. 根据项目77所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约10 μ g与约1500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0190] 88. 根据项目87所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约125 μ g至约500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0191] 89. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种中风影响的组合物, 其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0193] 其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烷基、苯基、苯基和其经取代的衍生物组成的组, R₃为氢、低级烷基和其经取代的衍生物。

[0194] 90. 根据项目89所述的组合物, 其中R₁或R₂为烷基, 其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0195] 91. 根据项目90所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0196] 92. 根据项目90所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0197] 93. 根据项目90所述的组合物, 其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防所述受试者的中风影响的至少一种次要或辅助治疗剂。

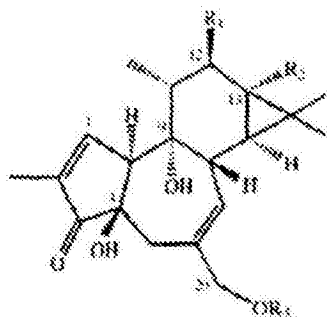
[0198] 94. 根据项目90所述的组合物, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是组织型纤

溶酶原激活剂、抗凝血剂、抑制素、血管紧张素II受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂。

[0199] 95. 根据项目90所述的组合物, 其中所述一种或多种中风副作用是麻痹、空间障碍、判断力受损、左侧忽视、记忆丧失、失语、协调与平衡问题、恶心、呕吐、认知障碍、知觉障碍、定向力障碍、同侧偏盲或冲动。

[0200] 96. 一种治疗或预防哺乳动物受试者的一种或多种帕金森氏病症状的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0201]



式 I

[0202] 其中R1和R2选自由氢、 烷基、 低级烯基、 苯基、 苄基和其经取代的衍生物组成的组, R3为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物。

[0203] 97. 根据项目96所述的方法, 其中R1或R2为  烷基, 其余R1或R2为  低级烷基且R3为氢。

[0204] 98. 根据项目96所述的方法, 其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0205] 99. 根据项目96所述的方法, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0206] 100. 根据项目96所述的方法, 其进一步包括施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防一种或多种帕金森氏病症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0207] 101. 根据项目100所述的方法, 其中在协同施用方案中, 所述至少一种次要或辅助

波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

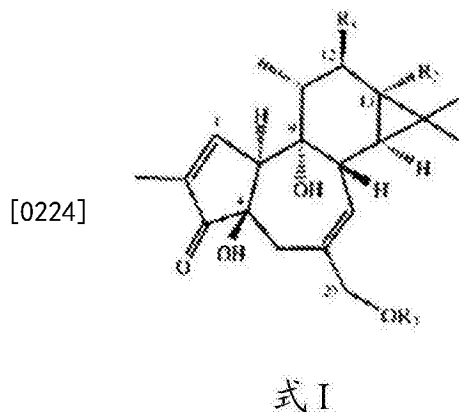
[0219] 111. 根据项目108所述的组合物,其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0220] 112. 根据项目108所述的组合物,其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防所述受试者的中风影响的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0221] 113. 根据项目112所述的组合物,其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是左旋多巴、卡比多巴、吡多辛、司来吉兰、雷沙吉兰、托卡朋、多巴胺激动剂、MAO-B抑制剂、金刚胺或抗胆碱能药。

[0222] 114. 根据项目108所述的组合物,其中所述一种或多种帕金森氏病症状是静止性震颤、僵硬、运动徐缓、强直、言语障碍、认知障碍、痴呆、情绪障碍、瞌睡、失眠或姿势不稳。

[0223] 115. 一种治疗或预防哺乳动物受试者的一种或多种前列腺肥大症状的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



[0225] 其中R₁和R₂选自由氢、 烷基、 低级烯基、 苯基、 萘基和其经取代的衍生物组成的组，R₃为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物。

[0226] 116. 根据项目115所述的方法, 其中R₁或R₂为  烷基, 其余R₁或R₂为  低级烷基且R₃为氢。

[0227] 117. 根据项目115所述的方法,其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯

为  低级烷基且R₃为氢。

[0241] 129. 根据项目127所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

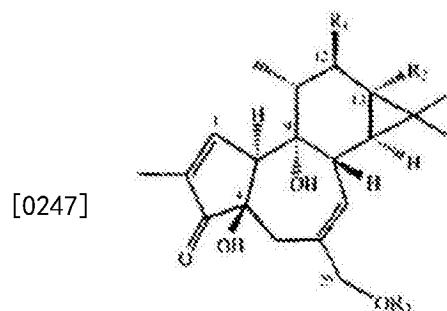
[0242] 130. 根据项目127所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0243] 131. 根据项目127所述的组合物, 其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防前列腺肥大症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0244] 132. 根据项目131所述的组合物, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是非那雄胺、度他雄胺、特拉唑嗪、多沙唑嗪、坦洛新或α阻断剂。

[0245] 133. 根据项目131所述的组合物, 其中所述一种或多种前列腺肥大症状是排尿结束时余沥、尿潴留、膀胱不完全排空、尿失禁、尿频、排尿疼痛、血尿、排尿缓慢或延迟、间歇尿流、排尿费力、尿流微弱或强烈且突然的排尿欲望。

[0246] 134. 一种治疗或预防哺乳动物受试者的一种或多种类风湿性关节炎症状的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0248] 其中R₁和R₂选自由氢、 烷基、 低级烯基、 苯基、 苄基和其经取代的衍生物组成的组, R₃为氢、 低级烷基和其经取代的衍生物。

[0249] 135. 根据项目134所述的方法, 其中R₁或R₂为  烷基, 其余R₁或R₂为  低级烷基且R₃为氢。

[0250] 136. 根据项目134所述的方法, 其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-

癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0251] 137. 根据项目134所述的方法,其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0252] 138. 根据项目134所述的方法,其进一步包括施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防一种或多种类风湿性关节炎症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0253] 139. 根据项目138所述的方法,其中在协同施用方案中,所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0254] 140. 根据项目139所述的方法,其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是非类固醇类抗炎剂、类固醇、改善病情抗风湿药、免疫抑制剂、TNF- α 抑制剂、阿达木单抗、硫唑嘌呤、氯喹、羟氯喹、环孢素、D-青霉胺、依那西普、戈利木单抗、金盐类、英夫利昔单抗、来氟米特、甲氨蝶呤、米诺环素、柳氮磺胺吡啶

[0255] 阿那白滞素、阿巴他塞、利妥昔单抗或托珠单抗。

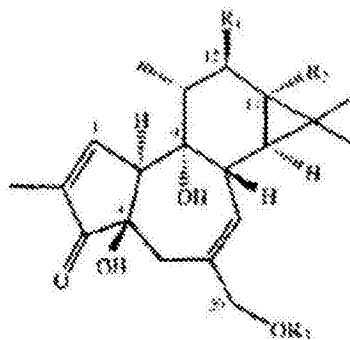
[0256] 141. 根据项目134所述的方法,其中所述一种或多种类风湿性关节炎症状是关节酸痛、晨僵、手臂皮肤下方组织出现坚硬肿块、疲劳、缺乏精力、没有食欲、低烧或肌肉和关节痛。

[0257] 142. 根据项目134所述的方法,其中所述有效量包含每天介于约10 μ g与约1500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

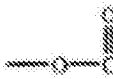
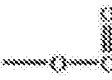
[0258] 143. 根据项目134所述的方法,其中所述有效量包含每天介于约125 μ g至约500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

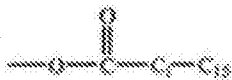
[0259] 144. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种类风湿性关节炎症状的组合,其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0260]



式I

[0261] 其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烷基、苯基、苯基和其经取代的衍生物组成的组，R₃为氢、低级烷基和其经取代的衍生物。

[0262] 145. 根据项目144所述的组合物，其中R₁或R₂为烷基，其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0263] 146. 根据项目144所述的组合物，其中所述佛波醇酯是佛波醇13-丁酸酯、佛波醇12-癸酸酯、佛波醇13-癸酸酯、佛波醇12,13-二乙酸酯、佛波醇13,20-二乙酸酯、佛波醇12,13-二苯甲酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二癸酸酯、佛波醇12,13-二己酸酯、佛波醇12,13-二丙酸酯、佛波醇12-肉豆蔻酸酯、佛波醇13-肉豆蔻酸酯、佛波醇12,13,20-三乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯、12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯、12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯、12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯、佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯、12-脱氧佛波醇13-乙酸酯、佛波醇12-乙酸酯或佛波醇13-乙酸酯。

[0264] 147. 根据项目144所述的组合物，其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

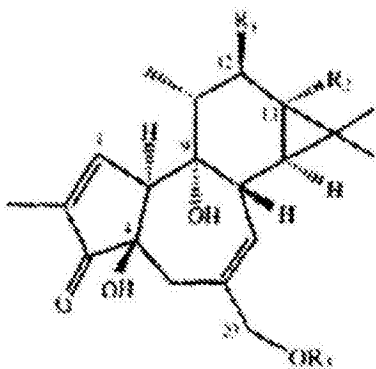
[0265] 148. 根据项目144所述的组合物，其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防类风湿性关节炎症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0266] 149. 根据项目148所述的组合物，其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是非类固醇类抗炎剂、类固醇、改善病情抗风湿药、免疫抑制剂、TNF- α 抑制剂、阿那白滞素、阿巴他塞、阿达木单抗、硫唑嘌呤、氯喹、羟氯喹、环孢素、D-青霉胺、依那西普、戈利木单抗、金盐类、英夫利昔单抗、来氟米特、甲氨蝶呤、米诺环素、柳氮磺胺吡啶、利妥昔单抗或托珠单抗。

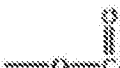
[0267] 150. 根据项目144所述的组合物，其中所述一种或多种类风湿性关节炎症状是关节酸痛、晨僵、手臂皮肤下方组织出现坚硬肿块、疲劳、缺乏精力、没有食欲、低烧或肌肉和关节痛。

[0268] 151. 一种治疗或预防哺乳动物受试者的一种或多种重症肌无力症状的方法，其包括所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0269]



式 I

[0270] 其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组,R₃为氢、低级烯基和其经取代的衍生物。

[0271] 152.根据项目151所述的方法,其中R₁或R₂为烷基,其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0272] 153.根据项目151所述的方法,其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0273] 154.根据项目151所述的方法,其进一步包括施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防一种或多种重症肌无力症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0274] 155.根据项目154所述的方法,其中在协同施用方案中,所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0275] 156.根据项目154所述的方法,其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是抗胆碱酯酶、皮质类固醇或免疫抑制剂。

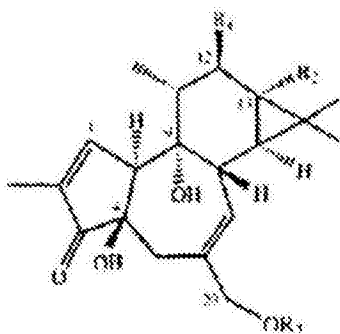
[0276] 157.根据项目151所述的方法,其中所述一种或多种重症肌无力症状是上睑下垂、复视、言语障碍、易疲劳、肌无力、吞咽困难或构音困难。

[0277] 158.根据项目151所述的方法,其中所述有效量包含每天介于约10μg与约1500μg之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0278] 159.根据项目151所述的方法,其中所述有效量包含每天介于约125μg至约500μg之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

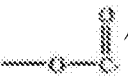
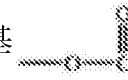
[0279] 160.一种预防或治疗哺乳动物受试者的一种或多种重症肌无力症状的组合物,其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0280]



式 I

[0281]

其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组，R₃为氢、低级烯基和其经取代的衍生物。

[0282]

161. 根据项目160所述的组合物，其中R₁或R₂为烷基，其余R₁或R₂为低级烷基且R₃为氢。

[0283]

162. 根据项目160所述的组合物，其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0284]

163. 根据项目160所述的组合物，其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防重症肌无力症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0285]

164. 根据项目163所述的组合物，其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是抗胆碱酯酶、皮质类固醇或免疫抑制剂。

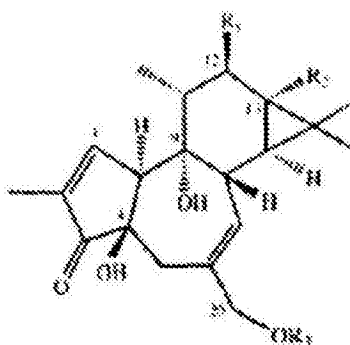
[0286]

165. 根据项目160所述的组合物，其中所述一种或多种重症肌无力症状是上睑下垂、复视、言语障碍、易疲劳、肌无力、吞咽困难或构音困难。

[0287]

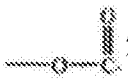
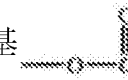
166. 一种治疗或预防哺乳动物受试者的肾病症状的方法，其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药

[0288]



式 I

[0289]

其中R₁和R₂选自自由氢、烷基、低级烯基、苯基、苄基和其经取代的衍生物组成的组，R₃为氢、低级烯基和其经取代的衍生物。

基和其经取代的衍生物组成的组, R_3 为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物。

[0290] 167. 根据项目166所述的方法, 其中 R_1 或 R_2 为 烷基, 其余 R_1 或 R_2 为 低级烷基且 R_3 为氢。

[0291] 168. 根据项目166所述的方法, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0292] 169. 根据项目166所述的方法, 其进一步包括施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防肾病症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0293] 170. 根据项目169所述的方法, 其中在协同施用方案中, 所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

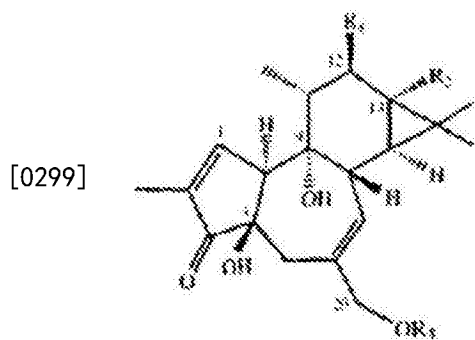
[0294] 171. 根据项目169所述的方法, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀。

[0295] 172. 根据项目166所述的方法, 其中所述肾病症状是尿失禁、排尿次数增多、尿毒症或少尿。

[0296] 173. 根据项目166所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约10 μ g与约1500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0297] 174. 根据项目166所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约125 μ g至约500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0298] 175. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的肾病的组合物, 其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



[0300] 式 I

[0301] 其中 R_1 和 R_2 选自由氢、 烷基、 低级烯基  苯基  苄基和其经取代的衍生物组成的组, R_3 为氢、 低级烷基和其经取代的衍生物。

[0302] 176. 根据项目175所述的组合物, 其中 R_1 或 R_2 为 烷基, 其余 R_1 或 R_2

为  低级烷基且R₃为氢。

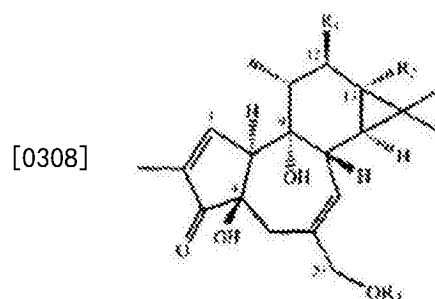
[0303] 177. 根据项目175所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0304] 178. 根据项目175所述的组合物, 其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防肾病症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

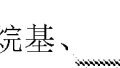
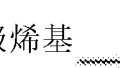
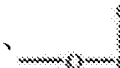
[0305] 179. 根据项目178所述的组合物, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀。

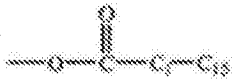
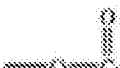
[0306] 180. 根据项目175所述的组合物, 其中所述肾病症状是尿失禁、排尿次数增多、尿毒症或少尿。

[0307] 181. 一种治疗或预防哺乳动物受试者的尿失禁的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



[0309] 式I

[0310] 其中R₁和R₂选自自由氢、 烷基、 低级烯基、 苯基、 苄基和其经取代的衍生物组成的组, R₃为氢、 低级烯基和其经取代的衍生物。

[0311] 182. 根据项目181所述的方法, 其中R₁或R₂为  烷基, 其余R₁或R₂为  低级烷基且R₃为氢。

[0312] 183. 根据项目181所述的方法, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0313] 184. 根据项目181所述的方法, 其进一步包括施用与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂或协同治疗方案可有效治疗或预防尿失禁症状的至少一种次要或辅助治疗剂。

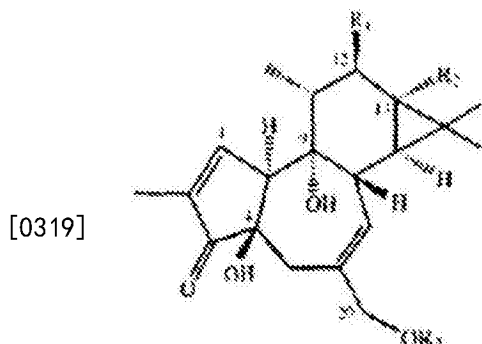
[0314] 185. 根据项目184所述的方法, 其中在协同施用方案中, 所述至少一种次要或辅助治疗剂是在所述佛波醇酯施用至所述受试者的同时、之前或之后施用至所述受试者。

[0315] 186. 根据项目184所述的方法, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀。

[0316] 187. 根据项目181所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约10μg与约1500μg之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0317] 188. 根据项目181所述的方法, 其中所述有效量包含每天介于约125 μ g至约500 μ g之间的所述式I的佛波醇酯或衍生化合物。

[0318] 189. 一种预防或治疗哺乳动物受试者的尿失禁的组合物, 其包含有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、水合物、多晶型物或前药



式 I

[0320] 其中R₁和R₂选自自由氢、 烷基、 低级烷基、 苯基、 苄基和其经取代的衍生物组成的组, R₃为氢、 低级烷基和其经取代的衍生物。

[0321] 190. 根据项目189所述的组合物, 其中R₁或R₂为 烷基, 其余R₁或R₂为 低级烷基且R₃为氢。

[0322] 191. 根据项目189所述的组合物, 其中所述佛波醇酯是12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯。

[0323] 192. 根据项目189所述的组合物, 其进一步包含与所述式I的佛波醇酯或衍生化合物的组合制剂可有效治疗或预防尿失禁的至少一种次要或辅助治疗剂。

[0324] 193. 根据项目192所述的组合物, 其中所述至少一种次要或辅助治疗剂是抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀。

[0325] 发明详述

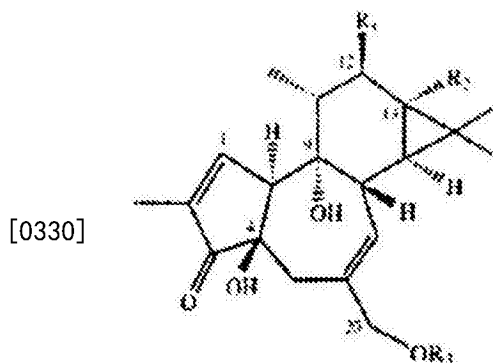
[0326] 新颖方法和组合物经鉴定可用于治疗慢性或复发病况, 或用于修复哺乳动物受试者(包括人类)的疾病发作或疾病治疗留下的损伤。

[0327] 在各种实施方案中, 所述方法和组合物可有效预防或治疗HIV和AIDS以及相关病况、由HIV和AIDS引起的疾病、HIV和AIDS的症状和/或因HIV或AIDS感染而获得的疾病。在其它实施方案中, 所述方法和组合物可有效预防或治疗瘤形成疾病和此类疾病的症状。此类瘤形成疾病可或可不为恶性。在一些实施方案中, 瘤形成疾病可为实体或非实体癌症。在其它实施方案中, 癌症可为难治性或复发性。在其它实施方案中, 所述方法和组合物可有效预防或改善化学治疗剂的损伤或副作用。在另外的实施方案中, 如本文所述的方法和组合物可有效预防或改善放射疗法的损伤或副作用。在其它实施方案中, 如本文所述的方法和组合物可有效预防或治疗中风损伤。在其它实施方案中, 如本文所述的方法和组合物可有效

治疗类风湿性关节炎。在其它实施方案中,如本文所述的方法和组合物可有效减少衰老迹象。在另一个实施方案中,如本文所述的方法和组合物可有效治疗前列腺肥大。在其它实施方案中,如本文所述的方法和组合物可有效治疗自身免疫病症。在另外的实施方案中,如本文所述的方法和组合物可有效治疗尿失禁。在其它实施方案中,如本文所述的方法和组合物可有效治疗肾病。在其它实施方案中,如本文所述的方法和组合物可有效治疗帕金森氏病。

[0328] 如本文所述的组合物和方法可预防或减少病毒载量、减少潜伏HIV储体、增加免疫反应性、增加Th1细胞因子的释放、预防或减轻HIV和AIDS相关症状和病况、减少和/或消除瘤形成细胞、增加白血细胞计数、诱导缓解、维持缓解、预防或减轻恶性肿瘤相关症状及病况、增加ERK磷酸化、减少或消除辐射损伤、加强免疫系统、减少恶心、减少或预防脱发、增加食欲、减少酸痛、增加精力水平、缓解胃肠痛、减少挫伤、消除口腔溃疡、减少或消除辐射造成的皮肤损伤、增加或维持中性粒细胞水平、增加或维持血小板水平、减少水肿、减少或消除湿性脱屑、预防或治疗麻痹、增加空间意识、减少记忆丧失、减少失语、增加协调与平衡、改善认知、减少或消除震颤、减少或消除僵硬和强直、改善睡眠质量、增加稳定性、改善灵活性、改善排尿控制、增加排尿自制力、改善食欲、减轻肌肉或关节疼痛、改善视力和/或改善肌肉控制、以及增强免疫系统。

[0329] 本文提供的制剂和方法使用式I的佛波醇酯或衍生化合物,如在2008年1月31日提交的美国专利申请号12/023,753中更详细地描述,该专利申请要求2007年1月31日提交的美国临时专利申请序列号60/898,810的优先权权益,每篇专利均通过引用整体并入本文,



式I

[0331] 其中R₁和R₂可为氢; 烷基,其中所述烷基含有1至15个碳原子; 低级烯基 苯基 苄基和其经取代的衍生物,且R₃可为氢或 低级烯基,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合作为新颖治疗HIV和AIDS的化合物。

[0332] 本文提供的减少病毒载量的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为新颖减少病毒载量的药剂。

[0333] 本文提供的增加免疫反应性的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为免疫刺激性化合物。

[0334] 本文提供的增加Th1细胞因子的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为新颖增加Th1细胞因子药剂。

[0335] 本文提供的制剂和方法还在瘤形成疾病的治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0336] 本文提供的诱导凋亡的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为诱导赘生物凋亡的化学治疗剂。

[0337] 本文提供的诱导缓解的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为抗赘生物药剂。

[0338] 本文提供的制剂和方法还在化学疗法副作用的预防或治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0339] 本文提供的制剂和方法还在放射疗法副作用的预防或治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0340] 本文提供的治疗中风的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为抗中风药剂。

[0341] 本文提供的治疗类风湿性关节炎的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为抗类风湿药剂。

[0342] 本文提供的抗帕金森氏病的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为抗帕金森氏病药剂。

[0343] 本文提供的制剂和方法还在前列腺肥大的治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生

化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0344] 本文提供的制剂和方法还在自身免疫病症的治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0345] 本文提供的制剂和方法还在腕管综合征的治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0346] 本文提供的制剂和方法还在肾病的治疗中使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物,包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合。

[0347] 本文提供的产生排尿自制力的制剂和方法使用上文式I的佛波醇酯或衍生化合物(包括本说明书的所有活性药学上可接受的化合物以及各种可预见的和容易提供的这些化合物的复合物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合)作为增加排尿自制力的药剂。

[0348] 多种哺乳动物受试者(包括人类受试者)适于使用本发明的制剂和方法进行治疗。这些受试者包括但不限于患有包括瘤形成疾病和病毒性疾病诸如HIV和AIDS在内的疾病或病况的个体以及患有帕金森氏病、中风、类风湿性关节炎、化学疗法副作用、放射疗法副作用、前列腺肥大、尿失禁、重症肌无力和肾病的个体。

[0349] 适于治疗的受试者包括HIV+人类和其它显现下述的哺乳动物受试者:口腔溃疡、疲劳、皮肤鹅口疮、发烧、没有食欲、腹泻、口疮性溃疡、吸收不良、血小板减少、体重减轻、贫血、淋巴结肿大,易患严重的继发性病况,诸如鸟复合分枝杆菌、沙门氏菌病、梅毒、神经梅毒、肺结核(TB)、杆菌性血管瘤病、曲霉病、念珠菌病、球孢子菌病、利斯特菌病、盆腔炎性疾病、伯基特氏淋巴瘤、隐球菌性脑膜炎、组织胞浆菌病、卡波西氏肉瘤、淋巴瘤、全身性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、原发性中枢神经系统淋巴瘤、隐孢子虫病、等孢球虫病、微孢子虫病、肺孢子虫病(PCP)、弓形虫病、巨细胞病毒(CMV)、肝炎、单纯疱疹、带状疱疹、人乳突瘤病毒(HPV、生殖器疣、宫颈癌)、触染性软疣、口腔毛状白斑(OHL)和进行性多灶性白质脑病(PML)。

[0350] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物是有效地配制或施用为可有效治疗HIV/AIDS和/或相关病症的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效治疗HIV/AIDS和相关病况。

[0351] 后天性免疫缺陷综合征或后天性免疫缺陷综合征(AIDS或Aids)是因感染人类免疫缺陷病毒(HIV)造成免疫系统损伤而引起的症状和感染的集合。免疫系统损伤使个体易患伺机性感染和肿瘤。尽管有针对AIDS和HIV的治疗来减慢病毒进展和症状的严重程度,但尚无已知治愈方法。

[0352] HIV是逆转录病毒,主要感染人类免疫系统的组分,诸如CD4+T细胞、巨噬细胞和树突细胞。当CD4+T细胞被破坏且其总计数减少至低于200个CD4+T细胞/ μ L血液或者CD4+T-细胞占总淋巴细胞的百分比降至小于14%,则丧失细胞免疫功能,从而导致AIDS。

[0353] 目前认为, T_h1 和 T_h2 细胞因子平衡的变化可促成HIV感染相关免疫失调。 T_h1 细胞产生刺激细胞毒性T细胞增殖的细胞因子。 T_h2 细胞产生负责活化健康人体内体液免疫反应的细胞因子。自HIV感染向AIDS进展的特征在于 T_h1 细胞因子IL-2、IL-12和IFN- γ 水平降低并伴随 T_h2 细胞因子IL-4、IL-5和IL-10水平增加。(Clerci, Immunology Today, 第14卷, 第3期, 第107-110页, 1993; Becker, Virus Genes 28:1, 5-18 (2004))。对HIV感染的抵抗力和/或对向AIDS进展的抵抗性因此可取决于 $T_h1 > T_h2$ 的支配方式。

[0354] 一部分CD4+记忆T细胞含有转录整合的非活性HIV前病毒。这些潜伏储体可受活化,经特异性抗原或细胞因子活化后产生活性感染病毒。这些CD4记忆T细胞的半衰期为至少44个月,而使得消灭HIV变得极其困难,并且需要延长抗逆转录病毒疗法的持续时间,即便外周血中的HIV水平为不可检测时亦是同样。

[0355] 据报道蔓生素(prostratin) (12-脱氧佛波醇13-乙酸酯,一种非肿瘤促进性佛波醇酯)对抑制HIV引起的细胞死亡和病毒复制已显示一些效果。据报道,蔓生素在潜伏感染的细胞系中活化病毒表达,但对慢性感染的细胞系几乎没有影响或没有影响。(Gulakowski等, Antiviral Research 第33卷, 87-97 (1997); Williams等, JBC 第279卷, 第40册, 第42008-42017页 (2004))。蔓生素代表蛋白激酶C活化剂的一个不同子类,其具有不同于肿瘤促进性佛波醇酯诸如TPA的独特生物活性。

[0356] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者另外包括但不限于患有瘤形成疾病的哺乳动物受试者,这些瘤形成疾病包括实体和非实体癌症,包括血液恶性肿瘤/骨髓病症,诸如白血病,包括急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性髓性白血病母细胞危象、脊髓发育不良、骨髓增生综合征;淋巴瘤,包括霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤;皮下腺癌;卵巢畸胎瘤;和前列腺癌。在一些实施方案中,此类癌症可为复发性或难治性。

[0357] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效治疗瘤形成疾病的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂有效治疗瘤形成疾病和此类疾病的症状。

[0358] 瘤形成疾病是由异常和不受控的细胞分裂所引起的任何肿块或肿瘤;其可经由淋巴系统或血流扩散至身体其它部分。此类生长可为恶性或良性、实体或非实体。

[0359] 在一些实施方案中,瘤形成疾病可为血液赘生物/骨髓病症,诸如急性髓性白血病(AML)。AML(亦称急性白血病、急性髓性白血病、急性粒细胞性白血病和急性非淋巴细胞性白血病)是成人最常见的急性白血病类型。在AML中,由骨髓产生的干细胞通常发展成一类不成熟的白血细胞,称为成髓细胞(或骨髓母细胞)。在患有AML的个体中,这些成髓细胞不能发育成熟为健康白血细胞。另外,患有AML的个体的干细胞可能发育成异常红血细胞或血

小板。正常血液细胞缺乏增加了感染、贫血和易出血的发生率。另外，白血病患者细胞可扩散到血液外到达身体其它部分，包括中枢神经系统(脑和脊髓)、皮肤和牙龈。

[0360] AML患者的平均年龄超过64岁。年龄超过60岁的患者用标准化学疗法治疗AML的缓解率低于20%。另外，在前期血液疾病之后或在引起白血病的化学疗法/放射疗法之后发展成AML的病患具有类似的不良结果。

[0361] 化学疗法是用抗癌形成药物或此类药物的组合来治疗癌症。化学疗法通过削弱正在快速分裂的细胞的繁殖(在癌细胞中常见的一种性质)起作用。然而，其无法自动区分也正在快速分裂的健康细胞与癌细胞并且其具有多种副作用，诸如但不限于脱发、恶心、呕吐、酸痛、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、头晕、疲劳、便秘、口腔溃疡、皮肤发痒、脱皮、神经和肌肉麻木、听觉变化、血液问题、体重减轻、腹泻、免疫抑制、挫伤、有易于出血倾向、心脏损伤、肝损伤、肾损伤、眩晕和脑病。

[0362] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者另外包括但不限于经历化学疗法的哺乳动物受试者。

[0363] 在本发明的方法和组合物中，如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗因化学疗法而产生的副作用的药剂。在示例性实施方案中，出于说明性目的，证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物，包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合，其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗因化学疗法而产生的副作用。

[0364] 放射疗法使用高能辐射来缩小肿瘤并杀死癌细胞。其可体外、体内或全身施用。其会产生急性或慢性副作用。在治疗期间出现急性副作用，且在治疗结束后数月或甚至数年出现慢性副作用。所发生的副作用取决于身体正经治疗的区域、每天给予的剂量、给予的总剂量、患者的一般医学病况和同时给予的其它治疗。(National Cancer Institute, 2011)。放射疗法的常见副作用为湿性脱屑、酸痛、腹泻、恶心、呕吐、食欲丧失、便秘、皮肤发痒、脱皮、口疮和喉疮、水肿、不育、纤维化、毛发脱落和粘膜干燥。

[0365] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者另外包括但不限于经历放射疗法的哺乳动物受试者。

[0366] 在本发明的方法和组合物中，如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗因放射疗法而产生的副作用的药剂。在示例性实施方案中，出于说明性目的，证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物，包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合，其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗因放射疗法而产生的副作用。

[0367] 美国人口的约1%受类风湿性关节炎影响。尽管原因不明，但目前认为其是由遗传因素和环境因素共同导致的。它是慢性形式的关节炎，通常发生在身体两侧关节中且也被视为自身免疫疾病。在类风湿性关节炎中，免疫系统作用于滑膜，在关节内产生体液聚积，引起疼痛并时常引起全身性炎症。尽管不同的人展现的症状有所不同，但其通常引起关

节疼痛、僵硬(尤其晨间或久坐后)、关节肿胀、发烧、肌痛、关节炎症和类风湿结节。

[0368] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者另外包括但不限于患有类风湿性关节炎的哺乳动物受试者。

[0369] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗类风湿性关节炎症状的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗类风湿性关节炎和其症状。

[0370] 据估计全世界有400万至600万人患有帕金森氏病,一种慢性的进行性神经变性脑部病症。认为其具有遗传和环境两种触发因素,但确切原因不明。帕金森氏病的许多症状缘于缺乏多巴胺以及去甲肾上腺素水平低。它的特征还在于存在路易体(Lewy body),但这些路易体的确切功能不明。帕金森氏病的特征在于震颤、运动徐缓、强直、言语障碍、姿势不稳和痴呆。

[0371] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于患有帕金森氏病的哺乳动物受试者。

[0372] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗帕金森氏病的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗帕金森氏病和其症状。

[0373] 在世界范围内,中风是死亡的第二大原因,每年5050万总死亡数中有440万(9%)由其造成。(http://www.theuniversityhospital.com/stroke/stats.htm University Hospital, Newark New Jersey, 2011) 90%的中风存活者患有某一类型的病损且它是美国成人残疾的主要原因。在脑血管被堵塞或破裂时会发生中风。在缺氧情况下,脑细胞开始死亡,导致突发性麻木、刺痛、虚弱或者面部、手臂或腿丧失运动能力。其还导致突发性视力变化、讲话困难、意识错乱、行走或平衡问题以及突发性剧烈头痛。中风后,个体可能经受麻痹、空间障碍、判断力受损、左侧忽视、记忆丧失、失语、协调与平衡问题、恶心、呕吐、认知障碍、知觉障碍、定向力障碍、同侧偏盲和冲动。

[0374] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于已患中风或处于中风风险中的哺乳动物受试者。

[0375] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗中风的影响的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶

型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗中风和其症状。

[0376] 六十多岁的男性半数以上有前列腺肥大症状且七十多岁和八十多岁的男性多达90%有此类症状。由于前列腺变大,其周围组织层阻止其膨大,而导致腺体挤压尿道。膀胱壁变厚且易受刺激,并且开始收缩,即便在其含有少量尿液时亦是,从而导致排尿更频繁。最终,膀胱变弱并丧失排空自身的能力。(NIH申请号07-3012,2006年) 前列腺肥大的最常见症状是迟疑的间断的微弱尿流;尿急和漏尿或余沥;和更频繁的排尿,特别是在夜间。另外的症状包括排尿结束时余沥、尿潴留、膀胱不完全排空、失禁、尿频、排尿疼痛、血尿、排尿缓慢或延迟、或排尿费力。

[0377] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于已患前列腺肥大或处于前列腺肥大风险中的哺乳动物受试者。

[0378] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗前列腺肥大的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗前列腺肥大和其症状。

[0379] 自身免疫病症是免疫系统错误地侵袭并损害健康身体组织时发生的病况。在患有自身免疫病症的个体中,免疫系统不能区分健康身体组织与抗原。结果是发生免疫反应而损坏正常身体组织。在重症肌无力中,抗体定向针对自身的蛋白质。自身抗体最常对烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)(运动终板中针对刺激肌肉收缩的神经递质乙酰胆碱的受体)起作用。(Patrick J,Lindstrom J.Autoimmune response to acetylcholine receptor.Science (1973) 180:871-2.) 重症肌无力的症状包括上睑下垂、复视、言语障碍、易疲劳、肌无力、吞咽困难或构音困难。

[0380] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于患有自身免疫病症或处于自身免疫病症风险中的哺乳动物受试者。

[0381] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗自身免疫病症(包括重症肌无力)的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗自身免疫病症(包括重症肌无力)和其症状。

[0382] 腕管综合征发生于手腕处的正中神经(其自前臂行走至手掌内)经受挤压或压挤时。有时,受刺激的肌腱增厚或其它肿胀使腕管变窄并造成正中神经受到压迫。结果可能为手部和腕部疼痛、薄弱或麻木并向上蔓延至手臂。尽管疼痛的感觉可能指示其它病况,但腕管综合征是最常见且最广为人知的身体周围神经受到压迫或创伤的神经卡压病。(NIH申请号03-4898,2002年)

[0383] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于患有腕管综合征或处于腕管综合征风险中的哺乳动物受试者。

[0384] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗腕管综合征的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗腕管综合征。

[0385] 慢性肾病是损伤肾以及使其调控水与电解质平衡、排出代谢废物和分泌人体必需激素的能力下降的病况。肾病的症状包括尿失禁、排尿次数增多、尿毒症和少尿。

[0386] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于患有肾病或处于肾病风险中的哺乳动物受试者。

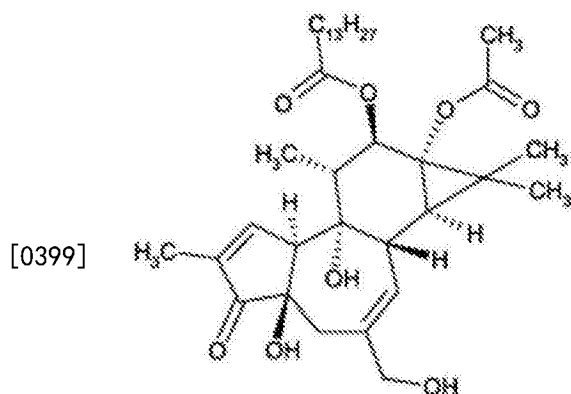
[0387] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗肾病的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗肾病和其症状。

[0388] 尿失禁是一种常见且常令人尴尬的难题。其严重程度可从咳嗽或喷嚏时偶尔漏尿到完全失去控制。尿失禁可由多种情况引起,包括感染、妊娠、衰老、膀胱结石症、前列腺癌、膀胱癌症、闭塞、前列腺炎、子宫切除和药疗法。其可为短暂的或持久的。

[0389] 适于根据本发明方法用式I的佛波醇酯、尤其TPA治疗的哺乳动物受试者包括但不限于患有尿失禁或处于尿失禁风险中的哺乳动物受试者。

[0390] 在本发明的方法和组合物中,如本文所公开的一种或多种式I的佛波醇酯化合物有效地配制或施用为可有效预防或治疗尿失禁的药剂。在示例性实施方案中,出于说明性目的,证实TPA在药用制剂和治疗方法中单独或与一种或多种辅助治疗剂组合时为有效药剂。本公开进一步提供另外的呈天然或合成化合物形式的药学上可接受的佛波醇酯化合物,包括本文所公开的化合物的复合物、衍生物、盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物和前药及其组合,其作为本发明的方法和组合物中的治疗剂可有效预防或治疗尿失禁和其症状。

[0391] 佛波醇是一种天然植物来源多环状醇,属巴豆烷家族二萜类。其于1934年作为自巴豆种子产出的巴豆油的水解产物首次被分离出来。其极易溶于大多数极性有机溶剂和水。佛波醇的酯具有下文式I的一般结构:



式 II

[0400] 在本发明的制剂和方法中,其它可用的佛波醇酯和相关化合物和衍生物包括但不限于所述化合物的其它药学上可接受的活性盐以及所述化合物的活性异构体、对映异构体、多晶型物、糖基化衍生物、溶剂化物、水合物和/或前药。在本发明的组合物和方法中使用的其它示例性形式的佛波醇酯包括但不限于佛波醇13-丁酸酯;佛波醇12-癸酸酯;佛波醇13-癸酸酯;佛波醇12,13-二乙酸酯;佛波醇13,20-二乙酸酯;佛波醇12,13-二苯甲酸酯;佛波醇12,13-二癸酸酯;佛波醇12,13-二癸酸酯;佛波醇12,13-二己酸酯;佛波醇12,13-二丙酸酯;佛波醇12-肉豆蔻酸酯;佛波醇13-肉豆蔻酸酯;佛波醇12,13,20-三乙酸酯;12-脱氧佛波醇13-当归酸酯;12-脱氧佛波醇13-当归酸酯20-乙酸酯;12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯;12-脱氧佛波醇13-异丁酸酯-20-乙酸酯;12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯;12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-乙酸酯;12-脱氧佛波醇13-十四烷酸酯;佛波醇12-顺芷酸酯13-癸酸酯;12-脱氧佛波醇13-乙酸酯;佛波醇12-乙酸酯;和佛波醇13-乙酸酯。

[0401] 本文佛波醇酯组合物包含治疗HIV和AIDS的组合物,其包含抗-AIDS有效量的式I的佛波醇酯化合物,其可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的HIV、AIDS和/或HIV相关症状,包括伺机性感染。“抗-HIV”、“抗-AIDS”或“治疗AIDS”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种AIDS症状和/或减轻受试者的一种或多种HIV感染相关症状或病况。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗方法中可有效减轻人类和其它易患HIV感染的哺乳动物受试者的AIDS症状或其它HIV相关病况。

[0402] 本文佛波醇酯组合物还可包含化学治疗组合物,其包含抗癌形成有效量的式I的佛波醇酯或衍生化合物,从而有效维持并治疗哺乳动物受试者因癌症而产生的恶性肿瘤或症状。“化学治疗”、“抗肿瘤”、“治疗癌症”、“诱导凋亡”、“诱导缓解”、“维持缓解”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种恶性肿瘤症状和/或减轻该受试者的一种或多种恶性肿瘤相关症状或病况。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗方法中可有效减轻人类和其它易患恶性肿瘤的哺乳动物受试者的瘤形成疾病相关病况的症状。

[0403] 如本文所述的组合物包含化学保护组合物,其包含有效量的式I的佛波醇酯化合物以预防或减轻化学疗法副作用。“化学保护”、“抗炎”、“刺激中性粒细胞”、“刺激红细胞生成”、“抑制骨吸收”、“强健骨骼”、止吐”、“缓解疼痛”有效量的所述活性化合物在治疗上有

效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种化学疗法副作用。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗过程中可有效减轻人类和其它经历化学疗法的哺乳动物受试者的化学疗法副作用。

[0404] 如本文所述的组合物包含放射疗法保护组合物,其包含有效量的式I的佛波醇酯化合物以预防或减轻放射疗法副作用。“辐射保护(radiation protective)”、“辐射保护(radioprotective)”、“抗肿胀”、“细胞保护”、“抗粘膜炎”、“刺激上皮细胞”、“抗纤维化”、“刺激血小板”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种化学疗法副作用。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗过程中可有效减轻放射疗法人类和其它经历放射疗法的哺乳动物受试者的副作用。

[0405] 如本文所述的组合物包含治疗中风的组合物,其包含减轻或预防中风损伤有效量的式I的佛波醇酯化合物,从而可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的中风或中风相关症状或后遗症。“治疗中风”、“抗凝血”、“抗胆固醇血症”、“血管舒张”、“抗高血压”或“神经保护”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种中风症状或后遗症。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗过程中可有效预防或减轻易患或已患中风的人类和其它哺乳动物受试者的中风症状或中风后遗症。

[0406] 如本文所述的组合物进一步包含治疗帕金森氏病的组合物,其包含有效量的式I的佛波醇酯化合物,该组合物可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的帕金森氏病或相关症状。“治疗帕金森氏病”、“增加多巴胺”、“抑制儿茶酚-O-甲基转移酶”、“抑制芳族L-氨基酸脱羧酶”、“多巴胺激动剂”、“神经保护”或“抗胆碱能”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻或预防受试者的一种或多种帕金森氏病症状。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗过程中可有效预防或减轻患有帕金森氏病或处于帕金森氏病风险中的人类和其它哺乳动物受试者的帕金森氏病症状。

[0407] 如本文所述的组合物另外包含治疗前列腺肥大的组合物,其包含有效量的式I化合物的佛波醇酯,其可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的前列腺肥大或相关症状或后遗症。“治疗前列腺肥大”、“II型5- α 还原酶抑制剂”或“肌肉松弛剂”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种前列腺肥大症状或后遗症。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗过程中可有效预防或减轻患有前列腺肥大或处于前列腺肥大风险中的人类和其它哺乳动物受试者的前列腺肥大症状或后遗症。

[0408] 如本文所述的组合物进一步包含治疗类风湿性关节炎组合物,其包含抗类风湿有效量的式I化合物的佛波醇酯,其可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的类风湿性关节炎或相关症状。“抗类风湿”、“抗炎”、“抑制免疫”、“抑制TNF”、“抗生素”、“钙神经素抑制剂”、“嘧啶合成抑制剂”、“5-L0抑制剂”、“抗叶酸剂”、“IL-1受体拮抗剂”或“T细胞共同刺激抑制剂”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻一种或多种类风湿性关节炎症状。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗过程中可有效预防或减轻患有类风湿性关节炎或处于类风湿性关节炎风险中的人

类和其它哺乳动物受试者的类风湿性关节炎症状。

[0409] 如本文所述的组合物另外包含治疗自身免疫疾病的组合物,其包含治疗自身免疫疾病有效量的式I化合物的佛波醇酯,其可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的自身免疫疾病(诸如重症肌无力)或相关症状或后遗症。“治疗自身免疫病症”、“治疗重症肌无力”、“免疫抑制”、“抑制抗体”或“抗胆碱酯酶”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种自身免疫疾病(特别是重症肌无力)症状或后遗症。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗方法中可有效预防或减轻患有重症肌无力或处于重症肌无力风险中的人类和其它哺乳动物受试者的重症肌无力症状。

[0410] 如本文所述的组合物另外包含治疗肾病的组合物,其包含有效量的式I化合物的佛波醇酯,其可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的肾病或相关症状或后遗症。“治疗肾病”、“抗胆碱能”或“抗抑郁”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种肾病(包括尿失禁)症状或后遗症。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗方法中可有效预防或减轻患有肾病或处于肾病风险中的人类和其它哺乳动物受试者的肾病症状。

[0411] 如本文所述的组合物另外包含治疗尿失禁的组合物,其包含有效量的式I化合物的佛波醇酯,其可有效预防和/或治疗哺乳动物受试者的尿失禁。“增加排尿自制力”、“抗胆碱能”、“抗生素”或“抗抑郁”有效量的所述活性化合物在治疗上有效,以单个或多个单位剂量形式在指定治疗干预时间内明显地减轻受试者的一种或多种尿失禁症状。在示例性实施方案中,本发明组合物在治疗方法中可有效预防或减轻患有肾病或处于肾病风险中的人类和其它哺乳动物受试者的尿失禁症状。

[0412] 本发明治疗用(包括化学治疗、化学保护、辐射保护、缓和中风、治疗帕金森氏病、治疗前列腺肥大、治疗类风湿性关节炎、抗衰老、治疗肾病、增加排尿自制力、治疗自身免疫疾病和治疗HIV)的佛波醇酯组合物通常包含有效量或单位剂量的式I的佛波醇酯化合物,所述式I的佛波醇酯化合物可与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、媒介物、乳化剂、稳定剂、防腐剂、缓冲剂和/或其它添加剂一起配制,此类其它添加剂应可增强稳定性、递送、吸收、半衰期、功效、药物代谢动力学和/或药效学,减少不良副作用或提供其它用于药物用途的优点。本领域普通技术人员根据临床和患者特异性因素将容易地判定式I的佛波醇酯化合物或其相关或衍生化合物的有效量(例如,包含有效浓度/量的TPA或所选药学上可接受的TPA的盐、异构体、对映异构体、溶剂化物、多晶型物和/或前药的单位剂量)。用于施用至哺乳动物受试者(包括人类)的活性化合物的适合有效单位剂量范围可为约10 μ g至约1500 μ g、约20 μ g至约1000 μ g、约25 μ g至约750 μ g、约50 μ g至约500 μ g、约150 μ g至约500 μ g、约125 μ g至约500 μ g、约180 μ g至约500 μ g、约190 μ g至约500 μ g、约220 μ g至约500 μ g、约240 μ g至约500 μ g、约260 μ g至约500 μ g、约290 μ g至约500 μ g。在某些实施方案中,式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物治疗疾病的有效剂量可选择在较窄范围内,例如,10 μ g至25 μ g、30 μ g至50 μ g、75 μ g至100 μ g、100 μ g至300 μ g或150 μ g至500 μ g。这些和其它有效单位剂量可以单个剂量或以每日、每周或每月多个剂量的形式施用,例如在一种给药方案中包括每天、每周或每月施用1至5个或者2至3个剂量。在一个示例性实施方案中,每天一次、两次、三次、四次或五次施用10 μ g至30 μ g、30 μ g至50 μ g、50 μ g至100 μ g、100 μ g至300 μ g或300 μ g至500 μ g的剂量。在更

详细的实施方案中,每日一次或两次施用50-100 μg 、100-300 μg 、300-400 μg 或400-600 μg 的剂量。在又一个实施方案中,每隔一天施用50-100 μg 、100-300 μg 、300-400 μg 或400-600 μg 的剂量。在替代实施方案中,剂量是基于体重计算,且可以例如下述量施用,每天约0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约187.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至每天约175 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至每天约157 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约75 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 或每天3 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0413] 在其它实施方案中,剂量可以更低的频次施用,例如,每隔一天0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每隔一天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约187.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每隔一天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约175 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至每隔一天约157 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每隔一天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每隔一天约1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约75 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每隔一天1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每隔一天2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、每天2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 或每天3 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。在其它实施方案中,取决于临床和患者特异性因素,可3次/周、4次/周、5次/周、仅在工作日、仅与其它治疗方案一致、连续数天或以任何适当的剂量方案施用剂量。

[0414] 本发明包含治疗细胞病变疾病有效量的式I的佛波醇酯化合物(治疗AIDS、预防HIV、治疗HIV、活化HIV储体、增加Th1细胞因子、诱导ERK磷酸化、化学治疗、抗肿瘤、治疗癌症、诱导缓解、维持缓解、诱导凋亡有效量)的组合物的递送量、时程和模式将根据个体的基本情况(取决于诸如个体的体重、年龄、性别和个人情况)、疾病和/或相关症状的急剧程度、预防性抑或治疗性施用、并且依据其它已知影响药物递送、吸收、药物代谢动力学(包括半衰期)和功效的因素进行常规地调整。

[0415] 本发明的用于治疗紧急疾病(或者,“治疗AIDS”、“治疗HIV”、“预防HIV”、“活化HIV储体”、或“增加Th1细胞因子”、“诱导ERK磷酸化”、“化学治疗”、“抗肿瘤”、“治疗癌症”、“诱导凋亡”、“诱导缓解”、“维持缓解”、“化学保护”、“抗炎”、“刺激中性粒细胞”、“刺激红细胞生成”、“抑制骨吸收”、“强健骨骼”、“止吐”、“缓解疼痛”、“辐射保护”、“抗肿胀”、“细胞保护”、“抗粘膜炎”、“刺激上皮细胞”、“抗纤维化”、“刺激血小板”、“治疗中风”、“抗凝血”、“抗胆固醇血症”、“血管舒张”、“抗高血压”、“治疗帕金森氏病”、“增加多巴胺”、“抑制儿茶酚-O-甲基转移酶”、“抑制芳族L-氨基酸脱羧酶”、“多巴胺激动剂”、“神经保护”、“抗胆碱能”、“治疗前列腺肥大”、“II型5- α 还原酶抑制剂”、“肌肉松弛剂”、“抗类风湿”、“抗炎”、“抑制免疫”、“抑制TNF”、“抗生素”、“钙神经素抑制剂”、“嘧啶合成抑制剂”、“5-LO抑制剂”、“抗叶酸剂”、“IL-1受体拮抗剂”、“T细胞共同刺激抑制剂”、“治疗自身免疫病症”、“治疗重症肌无力”、“免疫抑制”、“抑制抗体”、“抗胆碱酯酶”、“治疗肾病”、“增加排尿自制力”、“抗抑郁”)的制剂的有效剂量或多剂量治疗方案通常将选择为接近必要且足够有效的最小给药方案,以大体上预防或减轻受试者的疾病(包括AIDS或瘤形成疾病诸如癌症和相关伺机性疾病、中风、自身免疫疾病、肾病、尿失禁、帕金森氏病、腕管综合征或前列腺肥大)症状和/或大体上预防或减轻受试者的AIDS、瘤形成疾病诸如癌症、中风、自身免疫疾病、衰老、尿失禁、肾病、帕金森氏病、腕管综合征、前列腺肥大、化学疗法治疗或辐射治疗相关的一种或多种症状。剂量和施用方案通常将包括在数天或甚至一或多周或者一或多年期间内重复给药疗法。有效治疗方案还可涉及在一天或者在数天、数周、数月或甚至数年期间内持续每天多剂量施用预防剂量。

[0416] 使用各种测定和模型系统可容易地判定对细胞病变疾病治疗的治疗效果。例如，在HIV或AIDS的治疗中，除了本领域技术人员已知的判定效果的方法外，还可通过病毒载量减少、CD4计数增加、CD3计数增加、IL-2和IFN的产生增加、IL-4和IL-10的产生减少以及AIDS的症状减少或消除来证实效果。

[0417] 本发明的组合物和方法的效果可例如通过针对HIV抗体、病毒载量、CD4水平、CD8计数和CD3计数的血液测试来证实。CD4的正常水平通常介于每微升600个与1200个之间，或占淋巴细胞的32-68%。CD4计数小于350的个体具有变弱的免疫系统。CD4计数小于200的个体被视为患有AIDS。健康个体的CD8水平通常介于每微升150个至1000个之间。健康个体的CD3水平通常介于每微升约885个至2270个之间。CD3、CD4和CD8细胞的水平可例如使用流式细胞术来测量。本发明组合物的有效量使CD3、CD4和CD8阳性细胞的水平增加至少10%、20%、30%、50%或更多的减少，多达75-90%、或95%或更多。有效量还将使个体CD3、CD4和CD8的数量程度移向每种类型糖蛋白的最佳范畴。

[0418] 还可使用 β_2 -微球蛋白 (β_2 -M) 测试来评价个体。 β_2 -微球蛋白是细胞死亡时释放到血液中的一种蛋白质。 β_2 -M血液水平的升高可用于衡量AIDS的进展。有效量的本发明组合物将减少或停止 β_2 -M量的增加。

[0419] 可使用完全血细胞计数 (CBC) 来进一步证实效果。在CBC中采用的量度包括白细胞计数 (WBC)、红血细胞 (RBC)、红血细胞分布宽度、血细胞比容和血红蛋白的量。在CBC中，特定AIDS相关迹象包括较低的血细胞比容、血小板数量急剧减少以及较低的中性粒细胞水平。本发明组合物的有效量将使于完全血细胞计数中测量的水平增加10%、20%、30%、50%或更多的增加，多达75-90%、或95%或更多。有效量还将使个体的血蛋白移向每种类型蛋白质的最佳范畴。

[0420] 本发明的组合物和方法的效果还可通过HIV或AIDS症状 (包括但不限于口腔溃疡、疲劳、皮肤鹅口疮、发烧、没有食欲、腹泻、口疮性溃疡、吸收不良、血小板减少、体重减轻、贫血和淋巴结肿大) 的减少来证实。

[0421] 本发明的组合物和方法的效果还可通过继发性或伺机性病况的易感性和严重程度降低来证实，所述病况诸如鸟复合分枝杆菌、沙门氏菌病、梅毒、神经梅毒、肺结核 (TB)、杆菌性血管瘤病、曲霉病、念珠菌病、球孢子菌病、利斯特菌病、盆腔炎性疾病、伯基特氏淋巴瘤、隐球菌性脑膜炎、组织胞浆菌病、卡波西氏肉瘤、淋巴瘤、全身性非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、原发性中枢神经系统淋巴瘤、隐孢子虫病、等孢球虫病、微孢子虫病、肺孢子虫病 (PCP)、弓形虫病、巨细胞病毒 (CMV)、肝炎、单纯疱疹、带状疱疹、人乳突瘤病毒 (HPV、生殖器疣、宫颈癌)、触染性软疣、口腔毛状白斑 (OHL) 和进行性多灶性白质脑病 (PML)。

[0422] 可通过感染HIV的受试者可检测的HIV减少、维持正常T细胞计数或维持正常p24抗原水平来进一步证实效果。

[0423] 治疗瘤形成疾病的效果还可通过多种方法来判定，诸如但不限于ECOG行为表现量表、Karnofsky行为表现量表、血细胞显微镜检查、骨髓穿刺和活组织检查、细胞遗传学分析、活组织检查、免疫表型分型、血液化学研究、完全血细胞计数、淋巴结活组织检查、外周血涂片、肿瘤或病变的目测分析、或任何其它本领域技术人员已知的评价和/或诊断恶性肿瘤和肿瘤进展的方法。

[0424] 例如，可使用绝对中性粒细胞计数 (ANC) 来评价本文组合物和方法在血液恶性肿

瘤/骨髓病症治疗中的效果。正常ANC介于1,500至8,000个/mm³之间。患有血液恶性肿瘤/骨髓病症的个体时常具有低于1500个/mm³的ANC,且甚至可达到低于500个/mm³的水平。本文组合物和方法的有效量将使个体的ANC增加10%、20%、30%、50%或更多的增加,多达75-90%、或95%或更多。有效量可使ANC水平增加而高于1500个/mm³。

[0425] 可使用例如血小板计数来进一步评价本文组合物和方法在血液恶性肿瘤/骨髓病症治疗中的效果。血小板计数通常介于每微升150,000个至450,000个血小板($\times 10^{-6}$ /升)之间。患有血液恶性肿瘤/骨髓病症的个体可具有低于每微升100,000个的血小板计数。本文组合物和方法的有效量将使个体的血小板计数增加10%、20%、30%、50%或更多的增加,多达75-90%、或95%或更多。有效量可使血小板水平增加高于每微升100,000个。

[0426] 还可例如通过测量成髓细胞数量来评价本文组合物和方法在血液恶性肿瘤/骨髓病症治疗中的效果。成髓细胞通常占骨髓内细胞的不到5%,但不应存在于循环血液中。本文组合物和方法的有效量将使成髓细胞数量减少10%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。有效量可使成髓细胞减少低于5%。

[0427] 可通过检验成髓细胞中奥尔氏杆(Auer rod)的存在来进一步评价本文组合物和方法在血液恶性肿瘤/骨髓病症治疗中的效果。本发明组合物的有效量将使可见奥尔氏杆的数量减少10%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少,直到奥尔氏杆完全消失。

[0428] 本发明的组合物和方法的效果还可通过患有瘤形成疾病的受试者的症状减少来证实,所述症状包括但不限于贫血;慢性疲劳;出血过多或易出血,诸如鼻、牙龈和皮下出血;易挫伤,尤其无明显原因的挫伤;呼吸急促;瘀斑;反复发烧;牙龈肿胀;割伤愈合慢;骨和关节不适;反复感染;体重减轻;搔痒;盗汗;淋巴结肿胀;发烧;腹部疼痛及不适;视觉障碍;咳嗽;缺乏食欲;胸痛;吞咽困难;面部、颈部和上肢肿胀;需要频繁排尿,特别是夜间;开始排尿时或憋尿困难;尿流微弱或中断;排尿疼痛或烧灼感;勃起困难;射精疼痛;尿液或精液中带血;腰部、髋部或大腿经常性疼痛或僵硬;和虚弱。

[0429] 本发明的组合物和方法的效果还可通过化学疗法治疗的症状减少来证实,所述症状包括但不限于脱发、恶心、呕吐、食欲不振、酸痛、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、头晕、疲劳、便秘、口腔溃疡、皮肤发痒、脱皮、神经和肌肉麻木、听觉变化、血液问题、体重减轻、腹泻、免疫抑制、挫伤、有易于出血倾向、心脏损伤、肝损伤、肾损伤、眩晕和脑病。

[0430] 本发明的组合物和方法的效果还可通过与其它接受类似放射疗法治疗者相比伴随放射疗法的症状(包括但不限于湿性脱屑、酸痛、腹泻、恶心、呕吐、食欲丧失、便秘、皮肤发痒、脱皮、口疮和喉疮、水肿、不育、纤维化、毛发脱落和粘膜干燥)的减少来证实。

[0431] 在类风湿性关节炎治疗中的效果可例如通过使用多种动物模型来证实,包括胶原蛋白诱导的关节炎模型(如下文实施例30中所述)、降植烷诱导的关节炎模型、佐剂诱导的关节炎模型、链球菌细胞壁诱导的关节炎模型、卵清蛋白诱导的关节炎模型、抗原诱导的关节炎模型或气囊模型。

[0432] 本发明的组合物和方法在类风湿性关节炎治疗中的效果还可通过类风湿性关节炎症状(包括但不限于关节疼痛、僵硬(尤其晨间或久坐后)、关节肿胀、发烧、肌痛、关节炎症和类风湿结节)的减少来证实。

[0433] 本发明的组合物和方法在类风湿性关节炎治疗中的效果还可通过红细胞沉降速

率的变化来证实。患有类风湿性关节炎的个体时常具有升高的红细胞沉降水平。有效量的本发明组合物将使红细胞沉降水平相较于初始诊断的红细胞沉降水平减少10%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。还可通过类风湿因子和抗环瓜氨酸抗体的水平变化来证实效果。

[0434] 本发明的组合物和方法在帕金森氏病治疗中的效果可通过帕金森氏病症状(包括但不限于震颤、运动徐缓、强直、言语障碍、姿势不稳和痴呆)的减少来证实。本发明佛波醇酯化合物在帕金森氏病治疗中的效果可通过多巴胺和/或去甲肾上腺素的水平增加来进一步证实。此类水平可增加正常水平的10%、20%、30%、50%或更多的增加,多达75-90%、或95%或更多。

[0435] 本发明的组合物和方法在帕金森氏病治疗中的效果可通过所存在路易体数的减少来进一步证实。还可通过使用动物模型来证实效果,诸如MPTP诱导的帕金森氏病模型、鱼藤酮诱导的帕金森氏病模型、手术诱导的帕金森氏病模型、百草枯(paraquat)诱导的帕金森氏病模型、6-OHDA诱导的帕金森氏病模型或 α -突触核蛋白过表达小鼠。使用本发明的组合物和方法将使在这些模型中所表现的帕金森氏病症状相较于对照动物减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多。

[0436] 可使用多种模型系统来证实本发明的组合物和方法在中风治疗中的效果,包括如实施例22中所示的暂时性大脑中动脉闭塞、如实施例21中所示的永久性大脑中动脉闭塞、血管内长丝大脑中动脉闭塞、如实施例20中所示的栓塞性大脑中动脉闭塞、内皮缩血管肽-1-诱导的动脉和静脉收缩或脑皮质光栓疗法。使用本发明的佛波醇酯组合物将使所述模型系统所展现的症状相较于对照动物减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。

[0437] 本发明的组合物和方法在中风治疗中的效果可通过在已患中风的个体中所展现的症状减少来进一步证实。此类症状包括但不限于麻痹、空间障碍、判断力受损、左侧忽视、记忆丧失、失语、协调与平衡问题、恶心、呕吐、认知障碍、知觉障碍、定向力障碍、同侧偏盲和冲动。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。

[0438] 本发明的组合物和方法在前列腺肥大治疗中的效果可通过前列腺肥大相关症状的减少来证实,所述症状包括但不限于迟疑的间断的微弱尿流;尿急和漏尿或余沥;更频繁的排尿;排尿结束时余沥;尿潴留;膀胱不完全排空;尿失禁;尿频;排尿疼痛;血尿;排尿缓慢或延迟;或排尿费力。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。

[0439] 本发明的组合物和方法在前列腺肥大治疗中的效果还可通过使用各种测试(诸如排尿后残余尿量测试、压力流率研究或细胞检查)来证实。使用本发明的佛波醇酯组合物将使残余尿液的量减少或使压力流率相增加0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多,均相较于用佛波醇酯化合物治疗前的结果而言。

[0440] 本发明的组合物和方法在重症肌无力治疗中的效果可通过重症肌无力相关症状(包括但不限于上睑下垂、复视、言语障碍、易疲劳、肌无力、吞咽困难或构音困难)的减少来证实。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。

[0441] 本发明的组合物和方法在重症肌无力治疗中的效果还可使用腾喜龙试验(Tensilon test)或冰块试验、神经传递研究、单纤维EMG或乙酰胆碱受体的血清抗体检测来判定。还可使用重症肌无力动物模型来判定效果,诸如通过用弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant)中的加利福尼亚电鳗乙酰胆碱受体(AChR)对动物进行免疫。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态和/或对照减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%,96%或更多的减少。

[0442] 本发明的组合物和方法在腕管综合征治疗中的效果可通过腕管综合征相关症状(包括但不限于手部和腕部疼痛、薄弱或麻木并向上蔓延至手臂)的减少来证实。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%、96%或更多的减少。

[0443] 本发明的组合物和方法在肾病治疗中的效果可通过肾病相关症状(包括但不限于尿失禁、排尿次数增多、尿毒症或少尿)的减少来证实。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%,96%或更多的减少。

[0444] 本发明的组合物和方法在尿失禁治疗中的效果可通过尿失禁相关症状的减少来证实。使用本发明的佛波醇酯组合物将使个体所展现的症状相较于初始状态减少0%、20%、30%、50%或更多,多达75-90%,96%或更多的减少。

[0445] 对于本文所述的每一种所示病况,与经安慰剂治疗的受试者或其它适合的对照受试者相比,测试受试者的一种或多种症状(由所述疾病引起或与其相关)或受试者的相关疾病或病况将展现10%、20%、30%、50%或更多的减少,多达75-90%、或96%或更多的减少。

[0446] 在本发明的其它方面,提供提供治疗疾病(“治疗AIDS”、“预防HIV”、“治疗HIV”、“活化HIV储体”、“增加Th1细胞因子”、“诱导ERK磷酸化”、“诱导凋亡”、“化学治疗”、“抗肿瘤”、“治疗癌症”、“诱导缓解”、“维持缓解”、“化学保护”、“抗炎”、“刺激中性粒细胞”、“刺激红细胞生成”、“抑制骨吸收”、“强健骨骼”、“止吐”、“缓解疼痛”、“辐射保护”、“抗肿胀”、“细胞保护”、“抗粘膜炎”、“刺激上皮细胞”、“抗纤维化”、“刺激血小板”、“治疗中风”、“抗凝血”、“抗胆固醇血症”、“血管舒张”、“抗高血压”、“增加尿失禁”、“治疗帕金森氏病”、“增加多巴胺”、“抑制儿茶酚-O-甲基转移酶”、“抑制芳族L-氨基酸脱羧酶”、“多巴胺激动剂”、“神经保护”、“抗胆碱能”、“治疗前列腺肥大”、“II型5- α 还原酶抑制剂”、“肌肉松弛剂”、“抗类风湿”、“抗炎”、“抑制免疫”、“抑制TNF”、“抗生素”、“钙神经素抑制剂”、“嘧啶合成抑制剂”、“5-L0抑制剂”、“抗叶酸剂”、“IL-1受体拮抗剂”、“T细胞共同刺激抑制剂”、“治疗自身免疫病症”、“治疗重症肌无力”、“抑制抗体”、“抗胆碱酯酶”、“治疗肾病”、“抗抑郁”)的组合制剂和协同施用方法,其使用有效量的式I的佛波醇酯化合物和与所述式I的佛波醇酯化合物组合配制或协同施用可产生复方多重活性治疗疾病的组合物或协同治疗方法的一种或多种次要或辅助药剂。

[0447] 在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯与所述一种或多种次要抗-AIDS药剂或在所选组合制剂或协同治疗方案中可用于治疗或预防目标(或相关)疾病、病况和/或症状的一种或多种辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于治疗受试者的HIV/AIDS和/或

一种或多种伺机性或继发性疾病或病况症状的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自例如蛋白酶抑制剂,包括但不限于沙奎那韦、英地那韦、利托那韦、奈芬那韦、阿扎那韦、地瑞那韦、呋山那韦、替拉那韦和氨普那韦;核苷逆转录酶抑制剂,包括但不限于齐多夫定、去羟肌苷、司他夫定、拉米夫定、扎昔他宾、恩曲他滨、富马酸替诺福韦二吡呋酯、AVX754和阿巴卡韦;非核苷逆转录酶抑制剂,包括但不限于奈韦拉平、地拉韦定、胡桐内酯A、TMC125和依法韦仑;组合药物,包括但不限于依法韦仑/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定/齐多夫定、阿巴卡韦/拉米夫定、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定、恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶和洛匹那韦/利托那韦;进入和融合抑制剂,包括但不限于恩夫韦肽、AMD070、BMS-488043、福齐夫定替酯、GSK-873、140、PRO 140、PRO 542、肽T、SCH-D、TNX-355和UK-427,857;AIDS和HIV相关伺机性感染和其它病况的治疗药,包括但不限于阿昔洛韦、阿德福韦二匹伏酯、阿地白介素、两性霉素b、阿奇霉素、羟基磷灰石钙、克拉霉素、多柔比星、屈大麻酚、恩替卡韦、阿法依伯汀、依托泊甙、氟康唑、更昔洛韦、免疫球蛋白类、干扰素 α -2、异烟肼、伊曲康唑、甲地孕酮、紫杉醇、聚乙二醇化干扰素 α -2、喷他脒、聚左旋乳酸、利巴韦林、利福布丁、利福平、生长激素、睾酮、三甲曲沙和缬更昔洛韦;整合酶抑制剂,包括但不限于GS 9137、MK-0518;杀微生物剂,包括但不限于BMS-378806、C31G、卡波姆974P、角叉菜胶、纤维素硫酸酯、蓝藻抗病毒蛋白-N、硫酸葡聚糖、羟乙基纤维素、PRO 2000、SPL7013、替诺福韦、UC-781和IL-2。

[0448] 另外的示例性组合制剂和协同治疗方法还可组合使用式I的佛波醇酯与一种或多种次要抗肿瘤药剂或在所选组合制剂或协同治疗方案中可用于治疗或预防目标(或相关)疾病、病况和/或症状的一种或多种辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于治疗受试者的瘤形成疾病和一种或多种继发性疾病或病况症状的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自例如化学治疗剂、抗炎剂、多柔比星、维生素D3、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖核苷、柔红霉素、环磷酰胺、吉妥珠单抗奥佐米星、伊达比星、巯嘌呤、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂、磷酸依托泊甙、氟达拉滨、甲氨蝶呤、依托泊甙、地塞米松和三水杨酸胆碱镁。另外,可使用辅助或次要疗法,诸如但不限于辐射治疗、激素疗法和手术。

[0449] 在化学疗法副作用的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种其它化学保护或另外指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗受试者的化学疗法副作用的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自培非司亭、依斯坦 α 、达依泊汀 α 、阿仑膦酸钠、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐、G-CSF、5-HT₃受体拮抗剂、NK₁拮抗剂、奥氮平、皮质类固醇类、多巴胺拮抗剂、血清素拮抗剂、苯二氮卓类、阿瑞吡

坦和大麻素。

[0450] 在放射疗法副作用的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标病况和/或症状的一种或多种其它辐射保护或另外指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗受试者的辐射疗法副作用的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自类固醇类、氨磷汀、氯己定、苄达明、硫糖铝、角质形成细胞生长因子(KGF)、帕利夫明、Cu/Zn超氧化物歧化酶、白细胞介素11或前列腺素。

[0451] 在中风的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种其它神经保护或另外指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗中风或中风影响的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自组织型纤溶酶原激活剂、抗凝血剂、抑制素、血管紧张素II受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂。

[0452] 在帕金森氏病的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种其它神经保护或另外指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗帕金森氏病的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自MAO-B抑制剂、吡多辛、金刚胺、吡多辛、司来吉兰、雷沙吉兰或抗胆碱能药。

[0453] 在前列腺肥大的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种所指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗前列腺肥大的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自非那雄胺、度他雄胺、特拉唑嗪、多沙唑嗪、坦洛新、或 α 阻断剂。

[0454] 在类风湿性关节炎的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种其它抗类风湿或另外指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配

制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗类风湿性关节炎的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自非类固醇类抗炎剂、类固醇、改善病情抗风湿药、免疫抑制剂、TNF- α 抑制剂、阿那白滞素、阿巴他塞、阿达木单抗、硫唑嘌呤、氯喹、羟氯喹、环孢素、D-青霉胺、依那西普、戈利木单抗、金盐类、英夫利昔单抗、来氟米特、甲氨蝶呤、米诺环素、柳氮磺胺吡啶、利妥昔单抗或托珠单抗。

[0455] 在重症肌无力的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种所示次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗重症肌无力的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂,所述一种或多种次要或辅助治疗剂选自抗胆碱酯酶、皮质类固醇或免疫抑制剂。

[0456] 在肾病的预防或治疗中,示例性组合制剂和协同治疗方法组合使用所述式I的佛波醇酯化合物与可用于治疗或预防目标疾病、病况和/或症状的一种或多种抗失禁或另外指出的次要或辅助治疗剂。对于本发明的大多数组合制剂和协同治疗方法,将式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物与一种或多种次要或辅助治疗剂组合配制或协同施用,以产生组合可有效或协同可用于预防或治疗肾病的组合制剂或协同治疗方法。在此语境下,示例性组合制剂和协同治疗方法使用抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀。

[0457] 在某些实施方案中,本发明提供治疗疾病(“治疗AIDS”、“预防HIV”、“治疗HIV”、“活化HIV储体”、“增加Th1细胞因子”、“诱导ERK磷酸化”、“诱导凋亡”、“化学治疗”、“抗肿瘤”、“治疗癌症”、“诱导缓解”、“维持缓解”、“化学保护”、“抗炎”、“刺激中性粒细胞”、“刺激红细胞生成”、“抑制骨吸收”、“强健骨骼”、“止吐”、“缓解疼痛”、“辐射保护”、“抗肿胀”、“细胞保护”、“抗粘膜炎”、“刺激上皮细胞”、“抗纤维化”、“刺激血小板”、“治疗中风”、“抗凝血”、“抗胆固醇血症”、“血管舒张”、“抗高血压”、“治疗帕金森氏病”、“增加多巴胺”、“抑制儿茶酚-O-甲基转移酶”、“抑制芳族L-氨基酸脱羧酶”、“多巴胺激动剂”、“神经保护”、“抗胆碱能”、“治疗前列腺肥大”、“II型5- α 还原酶抑制剂”、“肌肉松弛”、“抗类风湿”、“抗炎”、“抑制免疫”、“抑制TNF”、“抗生素”、“钙神经素抑制剂”、“嘧啶合成抑制剂”、“5-L0抑制剂”、“抗叶酸剂”、“IL-1受体拮抗剂”、“T细胞共同刺激抑制剂”、“治疗自身免疫病症”、“治疗重症肌无力”、“免疫抑制”、“抑制抗体”、“抗胆碱酯酶”、“治疗肾病”、“抗抑郁”)的组合制剂,其包含佛波醇酯和一种或多种具有治疗疾病活性的辅助药剂。在此类组合制剂中,式I的佛波醇酯和具有治疗疾病活性的辅助药剂将单独或组合以治疗疾病(“治疗AIDS”、“预防HIV”、“治疗HIV”、“活化HIV储体”、“增加Th1细胞因子”、“诱导ERK磷酸化”、“诱导凋亡”、“化学治疗”、“抗肿瘤”、“治疗癌症”、“诱导缓解”、“维持缓解”、“化学保护”、“抗炎”、“刺激中性粒细”、“刺激红细胞生成”、“抑制骨吸收”、“强健骨骼”、“止吐”、“缓解疼痛”、“辐射保护”、“抗肿胀”、“细胞保护”、“抗粘膜炎”、“刺激上皮细胞”、“抗纤维化”、“刺激血小板”、“治疗中风”、“抗凝血”、“抗胆固醇血症”、“血管舒张”、“抗高血压”、“治疗帕金森氏病”、“增加多巴胺”、“抑制儿茶酚-O-甲基转移酶”、“抑制芳族L-氨基酸脱羧酶”、“多巴胺激动剂”、“神经保护”、“抗胆碱能”、“治疗前列腺肥大”、“II型5- α 还原酶抑制剂”、“肌肉松弛”、“抗类风湿”、“抗

炎”、“抑制免疫”、“抑制TNF”、“抗生素”、“钙神经素抑制剂”、“嘧啶合成抑制剂”、“5-LO抑制剂”、“抗叶酸剂”、“IL-1受体拮抗剂”、“T细胞共同刺激抑制剂”、“治疗自身免疫病症”、“治疗重症肌无力”、“增加尿自制力”、“抑制抗体”、“抗胆碱酯酶”、“治疗肾病”、“抗抑郁”))有效量存于组合制剂中。在示例性实施方案中,式I的佛波醇酯化合物和非佛波醇酯药剂将各自以治疗/预防疾病的量(即,以将单独引起受试者可检测的症状减轻的单剂量)存在。或者,所述组合制剂可包含低于单次治疗剂量的所述式I的佛波醇酯化合物和所述非佛波醇酯药剂一者或两者,其中包含两种药剂的组合制剂的特征为两种药剂的组合剂量共同有效引发减轻细胞病变疾病或病况症状的反应。因此,式I的佛波醇酯和非佛波醇酯药剂中一者或两者可以低于治疗剂量存于制剂中或施用于协同施用方案中,但在所述制剂或方法中其共同引发受试者可检测的细胞病变疾病症状减少。例如,在一些实施方案中,所述组合制剂可包括来自高活性抗逆转录病毒治疗方案(HAART方案)的一种或多种化合物与佛波醇酯的组合、以及其它组合。其它组合制剂可例如包括佛波醇酯和/或有效治疗AIDS伺机性感染的化合物以及来自HAART方案的化合物。在其它实施方案中,所述组合制剂可包括一种或多种其它化学治疗剂。在又一个实施方案中,所述组合制剂可包括一种或多种其它化学保护剂。在其它实施方案中,所述组合制剂可包括一种或多种辐射保护剂。在又一个实施方案中,所述组合制剂可包括一种或多种神经保护剂。在又一个实施方案中,所述组合制剂可包括一种或多种抗炎剂或其它如本文所述的次要或另外的治疗剂。

[0458] 为了实施本发明的协同施用方法,式I的佛波醇酯化合物在协同治疗方案中可与一种或多种本文所涵盖的次要或辅助治疗剂同时或相继施用。因此,在某些实施方案中,将一种化合物与非佛波醇酯药剂或本文所涵盖的任何其它次要或辅助治疗剂协同施用,使用单独制剂或如上文所述的组合制剂(即,包含式I的佛波醇酯化合物或相关或衍生化合物和非佛波醇酯治疗剂二者)。该协同施用可以任一顺序同时或相继进行,并且可存在供仅一种或两种(或全部)活性治疗剂个别地和/或共同发挥其生物活性的一段时间。

[0459] 在一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于各种高活性抗逆转录病毒治疗方案(HAART方案)且包括诸如但不限于两种核苷类似物逆转录酶抑制剂加一种或多种蛋白酶抑制剂或非核苷类似物逆转录酶抑制剂的方案与式I的佛波醇酯、以及其它组合。其它协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于伺机性感染的治疗以及来自HAART方案的化合物。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的减少AIDS症状的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0460] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗HIV的药剂或者另外指出的或辅助治疗剂协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂),所述治疗剂例如选自例如蛋白酶抑制剂,包括但不限于沙奎那韦、英地那韦、利托那韦、奈芬那韦、阿扎那韦、地瑞那韦、呋山那韦、替拉那韦和氨普那韦;核苷逆转录酶抑制剂,包括但不限于、齐多夫定、去羟肌苷、司他夫定、拉米夫定、扎昔他宾、恩曲他滨、富马酸替诺福韦二吡呋酯、AVX754和阿巴卡韦;非核苷逆转录酶抑制剂,包括但不限于奈韦拉平、地拉韦定、胡桐内酯A、TMC125和依法韦仑;组合药物,包括但不限于依法韦仑/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡

呋酯、拉米夫定/齐多夫定、阿巴卡韦/拉米夫定、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定、恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶和洛匹那韦/利托纳韦;进入和融合抑制剂,包括但不限于恩夫韦肽、AMD070、BMS-488043、福齐夫定替酯、GSK-873、140、PRO 140、PRO 542、肽T、SCH-D、TNX-355和UK-427,857;用于AIDS和HIV相关伺机性感染和其它病况的治疗药,包括但不限于阿昔洛韦、阿德福韦二匹伏酯、阿地白介素、两性霉素b、阿奇霉素、羟基磷灰石钙、克拉霉素、多柔比星、屈大麻酚、恩替卡韦、阿法依伯汀、依托泊甙、氟康唑、更昔洛韦、免疫球蛋白类、干扰素 α -2、异烟肼、伊曲康唑、甲地孕酮、紫杉醇、聚乙二醇化干扰素 α -2、喷他脒、聚左旋乳酸、利巴韦林、利福布汀、利福平、生长激素、睾酮、三甲曲沙和缬更昔洛韦;整合酶抑制剂,包括但不限于GS 9137、MK-0518;杀微生物剂,包括但不限于BMS-378806、C31G、卡波姆974P、角叉菜胶、纤维素硫酸酯、蓝藻抗病毒蛋白-N、硫酸葡聚糖、羟乙基纤维素、PRO 2000、SPL7013、替诺福韦和UC-781以及IL-2。

[0461] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于各种化学治疗方案。其它协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或针对瘤形成疾病另外的症状的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的减少瘤形成疾病症状的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0462] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗癌症的药剂或另外指出的或辅助治疗剂(例如多柔比星、维生素D3、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖核苷、柔红霉素、环磷酰胺、吉妥珠单抗奥佐米星、伊达比星、巯嘌呤、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿地白介素、天门冬酰胺酶、卡铂、磷酸依托泊甙、氟达拉滨、甲氨蝶呤、依托泊甙、地塞米松和三水杨酸胆碱镁)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。

[0463] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于化学疗法患者的各种姑息方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或针对化学疗法另外的副作用的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的减轻化学治疗副作用的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0464] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要减轻化学治疗副作用的化合物或其它所示或辅助治疗剂(例如培非司亭、依斯坦 α 、达依泊汀 α 、阿仑膦酸钠、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐、G-CSF、5-HT₃受体拮抗剂、NK₁拮抗剂、奥氮平、皮质类固醇类、多巴胺拮抗剂、血清素拮抗剂、苯二氮卓类、阿瑞吡坦和大麻素)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。

[0465] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于放射疗法患者的各种姑息方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或针对放射疗法另外的副作用的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的减轻放射疗法副作用的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要

或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0466] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要减轻放射疗法副作用的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如类固醇类、氨磷汀、氯己定、苄达明、硫糖铝、角质形成细胞生长因子(KGF)、帕利夫明、Cu/Zn超氧化物歧化酶、白细胞介素11或前列腺素)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。

[0467] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗中风的各种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗中风造成的损伤的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗中风的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0468] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗中风的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如组织型纤溶酶原激活剂、抗凝血剂、抑制素、血管紧张素II受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。另外,可使用辅助或次要疗法来治疗中风或中风影响,诸如但不限于颈动脉内膜切除术、血管成形术、支架置入术、开颅术、血管内弹簧圈栓塞术或卵圆孔未闭封堵术。

[0469] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗帕金森氏病的各种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗帕金森氏病的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗帕金森氏病的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0470] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗帕金森氏病化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如左旋多巴、托卡朋、卡比多巴、多巴胺激动剂、MAO-B抑制剂、吡多辛、金刚胺、吡多辛、司来吉兰、雷沙吉兰或抗胆碱能药)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。另外,可使用辅助或次要疗法来治疗帕金森氏病,诸如但不限于深部脑刺激或针对病变形成的手术。

[0471] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗前列腺肥大的各种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗前列腺肥大的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗前列腺肥大的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0472] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗前列腺肥大的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如非那雄胺、度他雄胺、特拉唑嗪、多沙唑嗪、坦洛新或 α 阻断剂)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。另外,可使用辅助或次要疗法来治疗前列腺肥大,诸如但不限于经尿道前列腺切除术、经尿道前列腺切开术、激光手术或前列腺切除术。

[0473] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗类风湿性关节炎的各种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗类风湿性关节炎的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗类风湿性关节炎的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0474] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗类风湿性关节炎的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如非类固醇类抗炎剂、类固醇、改善病情抗风湿药、免疫抑制剂、TNF- α 抑制剂、阿那白滞素、阿巴他塞、阿达木单抗、硫唑嘌呤、氯喹、羟氯喹、环孢素、D-青霉胺、依那西普、戈利木单抗、金盐类、英夫利昔单抗、来氟米特、甲氨蝶呤、米诺环素、柳氮磺胺吡啶、利妥昔单抗或托珠单抗)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。

[0475] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗自身免疫疾病的各种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗重症肌无力的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗重症肌无力的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0476] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗重症肌无力的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如抗胆碱酯酶、皮质类固醇或免疫抑制剂)协同施用(同时或相继,组合或单独制剂)。

[0477] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗肾病的各种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗肾病和肾病症状的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗肾病的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0478] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗肾病的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。

[0479] 在另一个实施方案中,此类协同治疗方法可例如遵循或源于用于治疗尿失禁的各

种方案。协同治疗方法可例如包括佛波醇酯和/或用于预防或治疗尿失禁的治疗。所有此类协同治疗方法的突出方面在于所述式I的佛波醇酯化合物发挥至少一些活性,从而与补充的预防或治疗尿失禁的药剂一起产生有利的临床反应,或不同于由所述次要或辅助治疗剂提供的临床反应。通常,式I的佛波醇酯化合物与次要或辅助治疗剂协同施用将在受试者中产生改善的治疗或预防结果,超过单独施用式I的佛波醇酯化合物或者次要或辅助治疗剂所得到的疗效。该评定涵盖直接效果以及间接效果二者。

[0480] 在示例性实施方案中,将式I的佛波醇酯化合物与一种或多种次要治疗尿失禁的化合物或另外指出的或辅助治疗剂(例如抗胆碱能药、局部用雌激素、丙咪嗪或度洛西汀)协同施用(同时或相继,以组合或单独制剂)。

[0481] 如上文所述,在所有本文所涵盖的本发明各种实施方案中,所述治疗疾病的方法和制剂可使用呈多种形式中任一种的式I的佛波醇酯化合物,包括标的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体、对映异构体、多晶型物、溶剂化物、水合物和/或前药中的任一种或组合。在本发明的示例性实施方案中,出于说明目的在治疗制剂和方法中使用TPA。

[0482] 本发明的药物组合物可通过任何能实现其预期治疗或预防目的方式施用。本发明组合物的适合施用途包括但不限于常规递送途径、装置和方法(包括可注射方法),例如但不限于静脉内、肌内、腹膜内、脊柱内、鞘内、脑室内、动脉内、皮下和鼻内途径。

[0483] 本发明组合物可进一步包括适合于所用具体施用模式的药学上可接受的载体。本发明组合物的剂型包括在药物配混领域中被公认为适于制备如上文所述的剂量单元的赋形剂。此类赋形剂包括但不欲限于粘合剂、填充剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、泡腾剂以及其它常规赋形剂和添加剂。

[0484] 视需要,本发明组合物可通过使用缓释载体(诸如亲水性缓释聚合物)以控释形式施用。在此语境下示例性控释剂包括但不限于粘度在约100cps至约100,000cps范围内的羟丙甲基纤维素或其它生物相容性基质(诸如胆固醇)。

[0485] 一些本发明式I的佛波醇酯组合物被设计为肠胃外施用,例如被设计为静脉内、肌内、皮下或腹腔内施用,包括水性和非水性无菌注射溶液,同许多其它所涵盖的本发明组合物一样,其可任选地含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和/或使制剂与哺乳动物受试者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬液,其可包括助悬剂和/或增稠剂。所述制剂可存于单位剂量或多剂量容器中。本发明的其它组合物和制剂可包括用于在肠胃外施用后延长释放的聚合物。肠胃外制剂可为适于此类施用的溶液、分散液或乳液。标的药剂还可配制到用于在肠胃外施用后延长释放的聚合物中。药学上可接受的制剂和成分通常将是无菌或可容易灭菌的、生物学上惰性的且易于施用。此类聚合材料为药物配混领域普通技术人员所熟知。肠胃外制剂通常含有缓冲剂和防腐剂、以及药学上和生理学上可接受的可注射流体,诸如水、生理盐水、平衡盐溶液、葡萄糖水溶液、甘油等。临时注射溶液、乳液和悬浮液可由先前所述种类的无菌粉剂、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有如上文所述日剂量或单位日亚剂量、或其适当分量的活性成分的那些。

[0486] 在更详细的实施方案中,本发明组合物可包含经包封以供递送的式I的佛波醇酯化合物,其是包封在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊、微粒或微球(分别例如羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中;包封在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒子和纳米胶囊)中;或包封在粗乳剂中。

[0487] 如上所述,在某些实施方案中,本发明的方法和组合物可使用药学上可接受的盐,例如,上述式I的佛波醇酯化合物和/或相关或衍生化合物的酸加成盐或碱式盐。药学上可接受的加成盐的实例包括无机和有机酸加成盐。适合的酸加成盐是由形成无毒盐(例如,盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐和磷酸氢盐)的酸形成。其它药学上可接受的盐包括但不限于金属盐,诸如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属,诸如钙盐、镁盐等;有机胺盐,诸如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等;有机酸盐,诸如乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、乙酸盐、二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐和甲酸盐;磺酸盐,诸如甲磺酸盐、苯磺酸盐和对-甲苯磺酸盐;和氨基酸盐,诸如精氨酸盐、天冬酰胺酸盐、谷氨酸盐、酒石酸盐和葡萄糖酸盐。适合的碱式盐由形成无毒盐(例如铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐和二乙醇胺盐)的碱形成。

[0488] 本发明的其它详细实施方案、方法和组合物使用式I的佛波醇酯的前药。前药被认为是体内释放活性母体药物的任何共价结合的载体。可用于本发明的前药的实例包括以羟烷基或氨基烷基作为取代基的酯或酰胺,并且它们可通过使如上文所述的此类化合物与酸酐(诸如琥珀酸酐)反应来制备。

[0489] 本文公开的发明还应理解为涵盖使用所述化合物的体内代谢产物(在施用受试者前体化合物后体内产生或直接以代谢产物自身形式施用)的方法和包含式I的佛波醇酯的组合物。此类产物可能由例如所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等而产生,主要因酶促过程而产生。因此,本发明包括使用由包括使式I的佛波醇酯化合物与哺乳动物受试者接触足以产生其代谢产物的时间的方法制备的化合物的本发明的方法和组合物。此类产物通常通过以下方式进行鉴定:制备经放射性标记的本发明化合物,将其以可检测的剂量肠胃外施用至动物(诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人),允许进行足够长时间的代谢并将其转化产物从尿液、血液或其它生物样本中分离出来。

[0490] 还应理解,本文公开的发明涵盖诊断组合物,其用于诊断哺乳动物受试者的疾病(包括但不限于瘤形成疾病(包括恶性肿瘤形成疾病,诸如白血病)、中风、帕金森氏病、重症肌无力、类风湿性关节炎、肾病、前列腺肥大和AIDS或相关疾病或病况)的风险水平、存在、严重程度或治疗指标,或者管理所述疾病,包括使标记(例如,同位素标记、荧光标记或以其它方式标记以允许使用常规方法检测所标记化合物)的式I的佛波醇酯化合物与处于癌症、中风、帕金森氏病、重症肌无力、类风湿性关节炎、肾病、前列腺肥大和/或AIDS风险中或呈现一种或多种所述疾病症状的哺乳动物受试者(例如,与细胞、组织、器官或个体)接触,及此后使用众多种已知测定和标记/检测方法中任一种来检测所述标记化合物的存在、位置、代谢和/或结合状态(例如,检测与参与HIV受体生理学/代谢或恶性细胞受体生理学/代谢的未标记结合配偶体的结合)。在示例性实施方案中,式I的佛波醇酯化合物是通过将一种或多个原子置换为原子质量或质量数不同的原子来进行同位素标记。可结合到所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。然后将经同位素标记的化合物施用至个体或其它受试者,且随后根据常规技术如上文所述进行检测,得到有用的诊断和/或治疗管理数据。

实施例

[0491] 文所述实验证实佛波醇酯和衍生化合物作为HIV治疗药物的新颖且强效的用途，其可有效减少的AIDS的症状。在示例性临床试验中，对HIV和AIDS的传统治疗无反应的个体对TPA治疗有反应。主治医师对TPA治疗予以“同情”且认为使一些患者恢复是在拯救生命。下文所述实验另外证实佛波醇酯和衍生化合物在瘤形成疾病的治疗中、作为化学保护剂、作为辐射保护剂、在中风、帕金森氏病、前列腺肥大、类风湿性关节炎、肾病、尿失禁和重症肌无力的治疗中的效果。佛波醇酯另外以减少黑眼圈出现和增加皮肤年轻态的形式提供了意外的美容结果。这些和其它发现将在以下实施例中进一步详述并阐明。

[0492] 实施例I

[0493] TPA对注射S180细胞的小鼠的外周白血细胞 (WBC) 和血红蛋白 (Hb) 计数的影响：

[0494] 将肉瘤180 (S180) 细胞注入Kwen-Ming小鼠中。在第三天，小鼠以50、100或200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /天腹腔内 (i.p.) 给予TPA，进行7天。在完成治疗后的第二天，从所治疗小鼠的尾部获取血液样本以供WBC和Hb分析。治疗组 (50、100或200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /天，进行7天) 的WBC计数分别为 16.1 ± 7.4 、 18.7 ± 3.0 和 $20.7 \pm 3.4 \times 10^9/\text{L}$ ；对照组的WBC计数为 $13.6 \pm 1.8 \times 10^9/\text{L}$ 。治疗组的Hb为 136 ± 11 、 149 ± 12 和 $149 \pm 10 \text{g}/\text{L}$ ，且对照组的Hb为 $134 \pm 15 \text{g}/\text{L}$ 。结果表明腹腔内注射TPA可以剂量依赖性方式增加小鼠的外周WBC计数，而经TPA治疗的小鼠的Hb水平与对照小鼠相比未受太大影响。

[0495] 实施例II

[0496] 剂量范围研究。

[0497] 因TPA施用时会产生强烈的局部刺激，故TPA是通过静脉内 (i.v.) 输注给予患者。将无菌注射器中的TPA溶液注入200ml无菌盐水中并充分混合以供静脉内输注。

[0498] 临床上施用不同TPA剂量的毒性和副作用：

[0499] (1) 以1mg/患者/周给予TPA：

[0500] 将溶液中的1mg TPA与200ml无菌盐水充分混合以供静脉内输注，静脉内输注是以16 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率在1h内完成。TPA施用后一小时，患者开始有持续约30分钟的畏寒，接着发烧 (患者体温达到 $37.5-39.5^\circ\text{C}$ ，持续3-5h，然后恢复正常) 且伴有轻重不等的出汗。以上症状可通过给予患者糖皮质激素而减轻。此剂量的TPA造成少数患者出血，一些患者经受短期呼吸困难，并在尿液中检测到Hb。然而，这些副作用是短暂的且可恢复的。发现心脏、肝、肾和肺功能均正常。

[0501] (2) 以0.5mg/患者 $\times$ 2/周给予TPA：(每周两个剂量)

[0502] 将溶液中的0.5mg TPA与200ml盐水充分混合以供静脉内输注，静脉内输注是以8 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率在1h内完成。施用后的反应类似于1mg TPA剂量的反应，但程度轻于1mg剂量。患者更易耐受较低剂量。偶尔在患者的尿液中检测到Hb。并未观察到呼吸困难。心脏、肝、肾和肺功能均正常。

[0503] (3) 以0.25mg/患者 $\times$ 4/周给予TPA：

[0504] 将溶液中的0.25mg TPA与200ml盐水充分混合以供静脉内输注，静脉内输注是以4 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率在1h内完成。施用后，也观察到诸如畏寒和发烧的症状，但程度远轻于使用较高剂量。在尿液中没有检测到Hb，且患者未经受呼吸困难。心脏、肝、肾和肺功能均正常。

[0505] 实施例III

[0506] 用TPA治疗HIV+患者的第一个临床研究

[0507] 将十二名有症状的患者(五名男性和七名女性)用TPA治疗,这些患者年龄在35岁到52岁之间,所有人均是在1995年经由输血而染有HIV,并且是HIV标准治疗难以治疗的。每名患者通过在1小时内静脉内施用200ml无菌盐水中的依体重调整的剂量的TPA (75 μ g/sq m)。此剂量在治疗的前三天,每日施用一次。然后从第4天到第18天每隔一天对每名患者给予此剂量,接着为6个月的休息期,之后按照相同的方案进行第二个疗程。

[0508] 在施用第一剂量的TPA之前以及治疗周期的第4天和第40天收集血液样本。使用单株抗体(Becton Dickson Scientific Co.,Franklin Lakes,NJ)和流式细胞仪(B.D.Bioscience, San Diego,CA)来测量外周血中CD3、CD4和CD8的水平。

[0509] 如在表1中可见,未观察到CD3、CD4或CD8水平有一致的变化和关联。

[0510]

表1				
十二名HIV患者的CD₄CD₈CD₃测试结果				
患者编号	测试时间	CD₄	CD₈	CD₃
01-1	TPA之前	3	196	341
01-2	TPA之后4天	3	180	299
01-3	TPA之后42天	2	111	203
02-1	TPA之前	26	614	687
02-2	TPA之后4天	105	<2000	2616
02-3	TPA之后42天	54	700	799
03-1	TPA之前	32	524	543
03-2	TPA之后4天	36	366	427
03-3	TPA之后42天	33	374	424

[0511]

04-1	TPA之前	173	735	975
04-2	TPA之后4天	123	770	941
04-3	TPA之后42天	44	493	581
05-1	TPA之前	106	1556	1646
05-2	TPA之后4天	119	1330	1282
05-3	TPA之后42天	191	1429	1643
06-1	TPA之前	232	865	1221
06-2	TPA之后4天	179	570	808
06-3	TPA之后42天	49	429	537
07-1	TPA之前	10	988	1022
07-2	TPA之后4天	7	570	598
07-3	TPA之后42天	1	139	146
08-1	TPA之前	524	725	1332
08-2	TPA之后4天	318	355	739
08-3	TPA之后42天	241	527	858
09-1	TPA之前	442	1021	1479
09-2	TPA之后	663	<2000	2920
10-1	TPA之前	407	328	778
10-2	TPA之后	445	591	1077
11-1	TPA之前	40	322	373
11-2	TPA之后	131	724	874
12-1	TPA之前	84	256	375
12-2	TPA之后	78	268	362

[0512] 如下文表2中可见,病毒载量的变化具有类似的不一致结果,其中五名患者的HIV增加且另外七名无变化或减少。

[0513]

表2				
在TPA治疗之前、期间和之后所述十二名患者的血液HIV计数				
患者编号	测试时间	结果(拷贝/ml)	对数值	附注
01-1	TPA之前3天	3.36×10^5	5.526	
01-2	首次TPA之后4天	1.41×10^4	6.151	
01-3	首次TPA之后15天	2.02×10^4	4.306	
01-4	首次TPA之后25天	2.60×10^4	4.416	
02-1	TPA之前3天	9.97×10^4	4.999	
02-2	首次TPA之后4天	7.92×10^6	6.899	
02-3	首次TPA之后15天	6.33×10^6	6.801	

[0514]

02-4	首次TPA之后25天	8.72×10^6	6.941	
03-1	TPA之前3天	3.77×10^5	5.577	
03-2	首次TPA之后4天	8.13×10^4	4.910	
03-3	首次TPA之后15天	6.11×10^3	3.786	
03-4	首次TPA之后25天	8.59×10^5	5.934	
04-1	TPA之前3天	1.11×10^6	6.045	
04-2	首次TPA之后4天	1.75×10^7	7.243	
04-3	首次TPA之后15天	1.11×10^6	6.614	
04-4	首次TPA之后25天	1.21×10^4	4.084	
05-1	TPA之前3天	2.49×10^4	6.637	
05-2	首次TPA之后4天	9.42×10^5	5.974	
05-3	首次TPA之后15天	2.34×10^7	7.369	
05-4	首次TPA之后25天	5.56×10^6	6.745	
06-1	TPA之前3天	4.57×10^5	5.660	
06-2	首次TPA之后4天	1.44×10^4	4.160	
06-3	首次TPA之后15天	1.88×10^5	5.274	
06-4	TPA之后7天	2.28×10^6	6.357	
07-1	TPA之前3天	2.40×10^5	5.623	
07-2	首次TPA之后4天	1.51×10^5	5.179	
07-3	在TPA期间第15天	9.74×10^4	4.988	
07-4	首次TPA之后25天	5.30×10^3	3.724	
08-1	TPA之前3天	8.02×10^5	5.904	
08-2	首次TPA之后4天	9.09×10^5	5.959	
08-3	首次TPA之后15天	5.46×10^6	6.737	
08-4	首次TPA之后25天	7.77×10^6	6.890	
09-1	TPA之前3天	不可检测		
09-2	TPA后25天	不可检测		
10-1	TPA之前3天	1.51×10^4	4.180	获取样本
10-2	首次TPA之后25天	2.79×10^4	4.446	第二周期治疗
11-1	TPA之前3天	1.59×10^5	5.201	获取样本
11-2	首次TPA之后25天	1.25×10^5	5.096	第二周期治疗
12-1	TPA之前3天	1.32×10^4	4.122	获取样本
12-2	首次TPA之后25天	6.27×10^3	3.798	第二周期治疗

[0515] 尽管与病毒水平以及CD3、CD4和CD9水平缺乏关联,但有十一名患者在治疗后显示明显的改善。八名患者已没有症状且其中五名已经缓解6至12个月。另外三名患者症状减少。

[0516] 实施例IV

[0517] 用TPA治疗HIV+患者的第二个临床研究

[0518] 对实施例III中的九名患者给予第二次TPA治疗。在这九人中，七人在第二次试验开始时无症状。第十名患者(患者编号2a)加入研究，该患者有症状且先前不曾用TPA治疗。每名患者在一小时内经静脉内施用200ml无菌盐水中的调整剂量的TPA (75 μ g/sq m)。对每名患者每天一次给予此剂量达连续十天，接着为十天的休息期，共三个循环且总计30个剂量的TPA。患者5a、6a和8a在开始TPA治疗的前一个月停止服用抗-AIDS药物且在第三个循环后一个月再次开始服用。患者1-4a、7a和9a-10a在整个治疗中持续服用抗-AIDS药物。

[0519] 在开始治疗的前三天、在完成第一个10天循环的TPA输注后且再次在最后一次TPA输注后获取血液样本并测量CD3、CD4、CD8、WBC、RBC、HGB和血小板。

[0520] 如在表3中所示，在第一次和第三次输注TPA后，所有患者的CD3均增加，且最高值出现在第三个循环之后，除了两名患者(5a和10a)。CD8和CD4有增多的趋势。这些结果表明用TPA治疗可增强免疫系统。获得HIV计数的不同结果(表4)。一些患者中的HIV测量值低于所述方法的检测限值(小于200)，而在其它患者中其略有增加。在WBC、RBC、HGB和血小板的测量中具有正常变化(表5)。

[0521]

表3				
10名HIV患者的CD₄CD₈CD₃测试结果				
患者编号	测试时间	CD₄	CD₈	CD₃
01-1	TPA之前	5	576	1071
01-2	在第一个10-天TPA输注循环后	7	907	1323
01-3	在第三个10-天TPA输注循环后	19	1129	2037
02a-1	TPA之前	26	307	339
02a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	76	335	476
02a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	137	543	625
03a-1	TPA之前	295	571	870
03a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	460	729	1200

[0522]

03a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	1002	980	2033
04a-1	TPA之前	152	672	896
04a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	189	584	823
04a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	205	916	1193
05a-1	TPA之前	92	1097	1175
05a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	91	1507	1598
05a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	94	1127	1257
06a-1	TPA之前	230	378	669
06a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	285	429	758
06a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	276	466	938
07a-1	TPA之前	567	1736	2258
07a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	729	>2000	3148
07a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	786	>2000	3347
08a-1	TPA之前	361	569	1023
08a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	519	547	1143
08a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	495	733	1295
09a-1	TPA之前	101	533	672
09a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	136	574	712
09a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	100	1221	1317
10a-1	TPA之前	49	178	240
10a-2	在第一个10-天TPA输注循环后	74	261	333
10a-3	在第三个10-天TPA输注循环后	63	208	308

表4

在三个10-天TPA输注之前、期间和之后十名患者的血液HIV计数

[0523]

患者编号	测试时间	结果(拷贝/ml)	对数值
01-1	TPA之前3天	4.57×10^6	6.660
01-2	在第一个循环TPA输注后	2.99×10^5	5.475
01-3	在第三个循环TPA输注后	9.41×10^5	5.973
02a-1	TPA之前3天	2.71×10^5	5.433
02a-2	在第一个循环TPA输注后	3.09×10^5	5.490
02a-3	在第三个循环TPA输注后	9.24×10^5	5.966
03a-1	TPA之前3天	不可检测	-
03a-2	在第一个循环TPA输注后	低于500	2.371
03a-3	在第三个循环TPA输注后	9.55×10^3	3.980
04a-1	TPA之前3天	低于500	2.312

[0524]

04a-2	在第一个循环TPA输注后	不可检测	-
04a-3	在第三个循环TPA输注后	2.38×10^3	3.376
05a-1	TPA之前3天	不可检测	-
05a-2	在第一个循环TPA输注后	不可检测	-
05a-3	在第三个循环TPA输注后	不可检测	-
06a-1	TPA之前3天	不可检测	-
06a-2	在第一个循环TPA输注后	不可检测	-
06a-3	在第三个循环TPA输注后	不可检测	-
07a-1	TPA之前3天	不可检测	-
07a-2	在第一个循环TPA输注后	不可检测	-
07a-3	在第三个循环TPA输注后	不可检测	-
08a-1	TPA之前3天	1.13×10^4	4.054
08a-2	在第一个循环TPA输注后	6.68×10^4	4.825
08a-3	在第三个循环TPA输注后	6.20×10^4	4.792
09a-1	TPA之前3天	1.38×10^5	5.139
09a-2	在第一个循环TPA输注后	1.65×10^5	5.217
09a-3	在第三个循环TPA输注后	2.35×10^5	5.371
10a-1	TPA之前3天	7.20×10^5	5.857
10a-2	在第一个循环TPA输注后	2.82×10^5	5.450
10a-3	在第三个循环TPA输注后	1.86×10^5	5.270

[0525]

表5					
在TPA三个10-天治疗之前和之后十名患者的外周血计数					
患者编号	测试时间	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	PLt ($\times 10^9/L$)
01-1	TPA之前	2.3	2.55	92	199
01-2	在第一个10-天TPA输注后	4.4	2.61	99	325
01-3	在第三个10-天TPA输注后	6.1	2.91	102	182
02a-1	TPA之前	5.7	2.44	114	227
02a-2	在第一个10-天TPA输注后	3.7	2.14	88	238
02a-3	在第三个10-天TPA输注后	11.1	2.52	100	124
03a-1	TPA之前	7.8	4.04	147	309

[0526]

03a-2	在第一个10-天TPA输注后	9.8	3.83	1.38	338
03a-3	在第三个10-天TPA输注后	13.6	4.54	140	549
04a-1	TPA之前	3.9	3.34	127	232
04a-2	在第一个10-天TPA输注后	3.6	2.92	107	306
04a-3	在第三个10-天TPA输注后	9.2	2.85	105	105
05a-1	TPA之前	5.1	3.54	146	243
05a-2	在第一个10-天TPA输注后	5.7	3.46	1.35	315
05a-3	在第三个10-天TPA输注后	10.1	3.61	144	130
06a-1	TPA之前	5.0	4.21	171	198
06a-2	在第一个10-天TPA输注后	4.2	3.48	142	256
06a-3	在第三个10-天TPA输注后	6.5	3.66	154	169
07a-1	TPA之前	6.6	3.62	102	306
07a-2	在第一个10-天TPA输注后	6.0	3.76	143	258
07a-3	在第三个10-天TPA输注后	6.0	3.92	123	293
08a-1	TPA之前	3.1	4.03	125	116
08a-2	在第一个10-天TPA输注后	4.3	3.86	128	221
08a-3	在第三个10-天TPA输注后	6.8	4.19	128	138
09a-1	TPA之前	3.5	1.43	41	114
09a-2	在第一个10-天TPA输注后	2.6	1.99	57	214
09a-3	在第三个10-天TPA输注后	4.0	2.33	67	170
10a-1	TPA之前	2.6	2.65	78	297
10a-2	在第一个10-天TPA输注后	2.9	2.58	92	187
10a-3	在第三个10-天TPA输注后	7.0	4.31	130	138

[0527]		注后				
--------	--	----	--	--	--	--

[0528] 在先前于第一个临床研究中用TPA治疗的九名患者中,仅一名(编号9a)在第二个临床研究开始之前呈现一些AIDS症状。在第二个研究中用三个循环的TPA进行治疗后,该患者和另一名患者(编号2a)(其不曾用TPA治疗)经历AIDS症状消失且二者均彻底恢复正常活动。另外八名患者在开始研究时没有AIDS症状且在研究结束时也没有症状。所有患者均仍在观察中。抗-AIDS药物的治疗持续未中断。

[0529] 如表4中可见,所有患者中的CD3、CD4和CD8水平均增加,且CD3水平的增加是最显著的且一致。HIV的病毒载量不同。在三名患者中不可检测(<200);在其它六名患者中略有增加,并且在一名患者中减少。

[0530] 实施例V

[0531] 用TPA治疗的HIV+患者的第三个临床研究

[0532] 将六名患者(两名男性和四名女性,年龄在37岁与52岁之间)(患者编号13-18)用TPA治疗。这些患者中有四名先前在所述前两个临床研究中接受TPA治疗与抗-HIV药物的组合。另两名患者不曾用TPA治疗,但先前已接受抗-HIV药物方案。所有的治疗均在第三个临床研究开始之前三天停止,且直到TPA治疗完成后60天才恢复。恢复标准HIV治疗为当地卫生部门所要求。

[0533] 在所述研究中,每名患者每日在1.5至2小时时间内通过静脉内输注接受200ml无菌盐水中的150 μ g TPA,进行60天,总施用剂量为9.0mg。在完成60天的TPA疗法后,这些患者仍再观察60天,但不接受进一步治疗。

[0534] 在开始治疗之前且再次在第30天和第60天,使用流式细胞术和适当抗体(获自B.D.Bioscience, San Diego, CA)对外周血中CD3、CD4和CD8水平进行定量。在中国北京的广安门医院(Kuang Ann men Hospital, Beijing, China)使用常规方法测定病毒载量。还测量了患者的RBC、WBC、血小板和血红蛋白水平。

[0535] 如在表6中可见,在开始试验时,六名患者中的病毒载量较低或不可检测,并且在整个临床试验期中仍然较低(尽管已中断传统抗逆转录病毒疗法)。另外,在停止抗逆转录病毒治疗后第6天至第15天病毒水平没有回升,如同先前所报道在血浆病毒载量低于50HIV拷贝/ml的患者中出现的情况一样。(Harrigan等, AIDS 13, F59-F62 (1999))。CD3、CD4和CD8水平是可变的且不确定的。

[0536]

表6					
研究3					
6名患者的CD4CD8CD3和HIV载量结果					
患者编号	*测试时间	CD3	CD4	CD8	**HIV(拷贝/ml)
13	1.	3500	1135	>2000	不可检测
	2.	2771	735	1938	0.533
	3.	2689	721	1897	0.133
14	1.	1415	677	664	0.374
	2.	1522	613	796	0.353
	3.	902	369	485	0.038
15	1.	759	9	542	0.533
	2.	1865	8	1408	1.99
	3.	2099	11	1507	不可检测
16	1.	1368	128	1166	不可检测
	2.	1477	105	1318	1.28
	3.	1305	46	1220	0.012
17	1.	428	95	297	0.002
	2.	594	112	424	0.152
	3.	317	31	246	0.056
18	1.	1041	392	457	不可检测
	2.	703	229	343	0.174
	3.	579	165	290	不可检测

[0537] *测试时间:

[0538] 1.TPA之前

[0539] 2.TPA之后三十天

[0540] 3.TPA之后六十天

[0541] **所有数值均以百万计

[0542] 在开始TPA治疗之前、开始TPA治疗后15天、30天、45天和60天以及停止TPA治疗后30天,测量白血细胞(WBC)、红血细胞(RBC)、血红蛋白(Rb)和血小板(PLt)。如在表7中可见,大多数值在正常范围内。

[0543] 参与第三个临床研究的患者未经历病毒载量回升,如同在中断抗逆转录病毒疗法时通常所见一样。另外,在120天观察和治疗期期间,这些患者的AIDS症状没有复发,感觉正常并且能够进行一般的生命活动。

[0544]

表7 研究3 6名患者的外周血概况					
患者编号	*测试时间	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Rb (g/L)	PLt ($\times 10^9/L$)
13	1.	9	3.75	139	246
	2.	9	3.88	140	240
	3.	8.9	4.35	148	275
	4.	4.6	3.9	125	304
	5.	8.8	4.55	126	221
	6.	7.5	4.55	130	272
14	1.	4.2	4.16	111	188
	2.	4.1	4.03	114	169
	3.	5.9	4.48	116	232
	4.	3.9	4.44	109	152
	5.	4.4	4.31	96	227
	6.	6.5	4.4	104	193
15	1.	5.9	3.67	110	397
	2.	5	3.41	101	219
	3.	5.2	3.83	113	247
	4.	6.2	4.13	110	262
	5.	6.2	4.04	99	239
	6.	8.4	3.9	110	278
16	1.	6	3.62	144	297
	2.	8.1	3.65	142	415
	3.	4.3	4.03	145	345
	4.	4.6	3.86	124	291
	5.	5.1	4.1	123	276
	6.	3.8	4.71	144	224
17	1.	5.5	3.06	124	242
	2.	6.4	2.98	118	151
	3.	4	3.2	121	177
	4.	3.9	3.49	116	131
	5.	7.7	3.34	99	121

[0545]

	6.	4.8	3.42	100	178
18	1.	7.4	3.91	156	240
	2.	8.1	3.69	141	208
	3.	4.5	4.32	154	228
	4.	4.9	4.14	131	149
	5.	3.5	4.56	136	222
	6.	NA	NA	NA	NA

[0546] *测试时间:

[0547] 1. TPA之前

[0548] 2. TPA之后十五天

[0549] 3. TPA之后三十天

[0550] 4. TPA之后四十天

[0551] 5. TPA之后六十天

[0552] 6. 停止TPA后三十天

[0553] 实施例VI[0554] 病例研究

[0555] 按照实施例III、IV和V的方案用TPA治疗起初有症状的AIDS患者的治疗结果。参与多个研究的患者在某些情况下通过一个以上患者编号加以识别。所有患者识别编号对应于表1-7中的患者编号。

[0556] 患者编号1和15:H.L.Y., 女性, 35岁, 三个临床试验皆有参与, 于2003年经诊断患有AIDS且有这种疾病的明显症状。在第一个研究开始时, 她有经常性发烧、腹泻、口腔溃疡、食欲不振、体重减轻、失去左眼视力(合胞体形成)和咳嗽(肺结核)。患者于2004年开始接受抗病毒药疗法, 司他夫定(D4T)、拉米夫定(3TC)、奈韦拉平(Nevirapine, NVP)和齐多夫定(AZT)。尽管使用了抗-AIDS药物, 但她的CD4计数为3且不能进行任何身体活动。

[0557] 在按照上文实施例III的方案进行第一个研究期间, 她在四个不同的偶然情况下经历38-39℃的体温升高, 持续2至4小时。用TPA治疗后, 症状逐渐改善。她的食欲改善且腹泻、口腔溃疡和疲劳消失, 但她的视力仍然受损。她的体重些微增加且据回报能够恢复做家务。她继续接受抗病毒疗法。症状的改善与她CD3、CD4、CD8水平和病毒计数的变化没有显示出关联。

[0558] H.L.Y. 参与上文实施例IV中所述的第二个研究。在第二个研究开始时, 她没有AIDS症状。在此后续的TPA治疗期间, 她没有经历副作用。在TPA治疗的第一个和第三个循环之后, 她的CD3、CD4和CD8水平增加, 她的白血细胞计数亦是同样。她的HIV计数偏高, 但她各项功能正常且持续没有AIDS症状。

[0559] H.L.Y. 参与上文实施例V中描述的第三个研究。在第三个研究开始时, 她的眼睛仍然有问题。在第三个研究期间, 她在TPA输注的第三天和第四天期间经历38-38.5℃的发烧。在研究或60天观察期期间, AIDS症状没有复发。除了她的视力以外, 她仍然没有症状, 感觉正常并能够进行正常活动。她在完成60天观察期后重新开始抗病毒疗法并继续接受医师照管。

[0560] 患者编号2:C.X.,女性,49岁,参与第一个临床研究,于2004年经诊断患有AIDS且具有这种疾病的明显症状。她具有轻度口腔溃疡、疲劳、皮肤鹅口疮、发烧和食欲不振。这些症状中的一些是因疱疹病毒所致。她曾用AZT、DDI和NVP进行治疗,但因副作用而终止药物治疗。她在TPA治疗三个月前没有接受过药物。她时常住院且无法工作。她在治疗前的CD4计数为26。

[0561] 在按照实施例III的方案进行TPA治疗期间,她在三个不同的偶然情况下经历37.5至38摄氏度的体温升高,持续1至2小时。用TPA治疗后,她的口腔溃疡、皮肤鹅口疮和发烧消失。她的食欲充分改善,以致她的体重增加并且有足够的精力恢复做家务。她维持五个月没有症状,并且在此期间未被给予任何抗-AIDS药物。症状的改善与她的CD3、CD4、CD8水平和病毒计数之间没有显示出关联。

[0562] 患者编号2a M.S.,男性,48岁,仅参与第二个临床研究,他有经常性发烧、腹泻、体重减轻、免疫系统弱、严重沮丧且无法工作。

[0563] 在按照实施例IV的方案用TPA治疗期间,他的体温在五个偶然情况下升高至38.5到39摄氏度,持续2至4小时。

[0564] 在第三个循环的TPA治疗后,再无发烧和腹泻问题。他的CD3、CD4和CD8计数趋于上升,WBC和HIV计数亦是同样。他的身体和精神状况恢复正常并且他能够工作。

[0565] 患者编号3:Y.P.,男性,51岁,仅参与第一个临床研究,于2004年经诊断患有AIDS且具有这种疾病的明显症状。他的主要症状为腹泻、疲劳、体重减轻、贫血和双腿皮肤淤青;且他仅能做轻量的工作。他一直在用AZT、DDI和NVP进行治疗,但在给予TPA四个月前,严重贫血导致药物治疗终止。他的初始CD4计数为32。

[0566] 在按照实施例III中所述方案进行TPA治疗期间,他在三个偶然情况下经历38℃至39℃的体温升高,持续1至2小时。用TPA治疗后,他的症状有明显改善,且他能够恢复做粗重的劳务并且正过着正常的生活。他在TPA疗法后持续五个月没有症状且在此期间未用抗病毒药物治疗。CD3、CD4和CD8水平与症状的改善之间没有显示出关联,但病毒计数有些许增加。

[0567] 患者编号4:L.W.,男性,34岁,仅参与第一个临床研究,于2004年测试为HIV阳性且具有这种疾病的明显症状。他的主要症状为腹泻、发烧、体重减轻、咳嗽(肺结核)、右侧颈部淋巴结肿大且他无法工作。他对治疗的初始反应不佳。3TC、DDI和NVP抗病毒药疗法的排程不规律且在TPA疗法期间停止。他的初始CD4计数为173。

[0568] 在按照实施例III的方案用TPA治疗期间,他在五个偶然情况下经历38℃至39℃的体温升高,持续0.5至1小时。治疗后,偶发的腹泻用抗腹泻药物成功治疗。食欲的改善已使得体重和精力的增加,从而使他回到规律的工作排程。淋巴结恢复到正常大小。他继续用抗-病毒药物进行治疗。症状的改善与CD3、CD4、CD8水平和病毒计数之间没有显示出关联。

[0569] 患者编号5和3a:H.S.,女性,37岁,参与前两个临床研究,于2004年测试为HIV阳性且具有这种疾病的明显症状。在第一个研究开始时,她的主要症状为皮肤鹅口疮、脱发、口腔感染、体重减轻和疲劳。她一直在用D4T、DDI和NVP进行治疗,但因肾功能损伤而停止治疗。她的初始CD4计数为106,但可处理一般的劳力工作。

[0570] 在按照实施例III的方案用TPA治疗期间,她在五个偶然情况下经历37.5℃至38℃的体温升高,持续0.5至1.0小时。用TPA治疗后,未出现症状改善。恢复用抗病毒药物治疗

后,先前的副作用未再发生,并且一个月后,她的症状强度有所减轻。此治疗正在继续且她已重返工作岗位。症状的改善与CD3、CD4和CD8水平或HIV计数的变化之间没有显示出关联。

[0571] 在第二个研究时,她没有AIDS症状且没有经受实施例IV中所述治疗过程的副作用。第二个研究之后,她的CD3、CD4和CD8水平趋于上升,她的白细胞计数和血小板水平亦是同样。她的HIV计数起初不可检测,但在第三个循环的治疗后增加。她目前能工作。

[0572] 患者编号6、编号4a和编号17:H.S.C.,男性,36岁,三个临床研究皆有参与,于2004年测试为HIV阳性且具有明显但轻度的症状。在第一个研究开始时,他经受头晕、头痛、食欲不振且易受上呼吸道感染,但能够如劳动者一般正常工作。他一直在用抗病毒药物AZT、DDI和NVP进行治疗,但因不良反应而停用。他的初始CD4水平为232。

[0573] 在按照实施例III的方案用TPA治疗期间,他未经历体温增加或任何其它副作用。治疗后,他的症状保持未变且显示出与TPA治疗不相关的血小板减少。他继续用抗病毒药物进行治疗并且能如从前一样工作。症状的改善与CD3、CD4和CD8水平以及病毒载量之间没有显示出关联。

[0574] 在第二个研究时,他没有症状且他的免疫系统显示出功能正常。在按照实施例IV进行第二个研究期间,他也没有经受TPA治疗的副作用。他的CD3、CD4和CD8计数略有增加,他的白血细胞计数亦是同样。病毒载量起初不可检测,但在第三个循环的治疗后增加。然而,他没有任何AIDS症状且已重返工作岗位。

[0575] 在第三个临床研究开始时,他没有症状。在根据实施例V的方案用TPA治疗期间,他在第32天因漏针而经历局部刺激事件,但在三天内成功治疗。他仍然没有症状,感觉正常并且能够做粗重的体力劳动。他在完成60天观察期后开始抗病毒疗法并继续接受医师照管。

[0576] 患者编号7、编号5a和编号16:H.C.L.,男性,49岁,三个临床研究皆有参与,于2004年测试为HIV阳性且具有这种疾病的明显症状。在第一个研究时,他的主要症状为体重减轻、皮肤鹅口疮、疲劳、食欲不振和咳嗽(肺结核),但他能做轻量的工作。他同时进行D4T、DDI、NVP和抗肺结核药疗法治疗。他的初始CD4计数为10。

[0577] 在按照实施例III概述的方案用TPA治疗期间,他在两个偶然情况下经历体温升高至38℃,伴发轻度头晕和头痛。治疗后,他的症状保持未变且在一个月后恢复抗病毒疗法。经过一定时间,他的咳嗽、食欲和精力水平改善且他能够工作。他继续同时进行抗病毒和抗肺结核药疗法。症状的改善与他的CD3、CD4和CD8水平或病毒载量之间没有显示出关联。

[0578] 在第二个临床研究时,他没有AIDS症状且他的免疫系统显示出功能正常。在第二个临床研究期间,他没有经受TPA治疗的副作用。治疗后,他的CD4水平未变,但他的CD3和CD8水平趋于上升,他的白血细胞计数亦是同样。他的病毒载量不可检测。他没有任何AIDS症状且已重返工作岗位。

[0579] 在第三个临床研究开始时,他未经历AIDS症状。在按照实施例V中概述的方案治疗期间,他在一个偶然情况下经受发烧。他仍然没有症状,感觉正常并且能够做粗重的体力劳动。在完成60天观察期后,他重新开始抗病毒药物并继续接受医师照管。

[0580] 患者编号8、编号6a和18:Y.X.O.,女性,36岁,三个临床研究皆有参与,于2004年测试为HIV阳性。在第一个研究时,她的主要症状为较易受上呼吸道感染。她用AZT、DDI和NVP进行治疗。在研究开始时,她的CD4水平为524且她能够处理一般的劳力工作。

[0581] 在按照实施例III的方案用TPA治疗期间,她在在一个偶然情况下经历体温升高至

38.5℃,持续4小时。治疗后,她感冒的频次降低且她没有其它症状。她继续用抗病毒药物治疗并且能够工作。症状的改善与她的CD3、CD4或CD8水平或病毒载量之间没有显示出关联。

[0582] 在第二个临床研究时,她没有AIDS症状且她的免疫系统显示出功能正常。在第二个研究期间,按照实施例IV的方案,在单次偶然情况下她的体温再次升高至38.5摄氏度(持续两小时)。治疗后,她的CD3和CD8水平略有增加,而她的CD4和白血细胞计数保持未变。她的病毒载量不可检测。她显示正常并且能够进行有体力要求的工作。

[0583] 在第三个临床研究时,她没有症状。按照实施例V的方案治疗所产生的唯一副作用是在治疗第二天持续两个小时发烧38-39℃以及在第36天漏针产生的皮肤刺激(于两天内消失)。她仍然没有症状,感觉正常并且能够做粗重的体力劳动。她在完成60天观察期后重新开始抗病毒疗法并继续接受医师照管。

[0584] 患者编号9和编号7a:C.T.F.,男性,44岁,参与前两次临床研究,于2004年测试为HIV阳性且具有这种疾病的明显症状。在第一个研究开始时,他的症状包括持续性腹泻、头晕、头痛、食欲不振、体重减轻和疲劳。他对AZT、DDI和NVP治疗具有正面反应且血液HIV计数接近最低限值。尽管具有正面反应,但他的症状持续,并且他因持续20天的腹泻而入院。他非常沮丧且无法做任何工作。

[0585] 在按照实施例III的方案用TPA治疗期间,他在六个偶然情况下经历37.5℃至38℃的体温升高,持续2至4小时。在有一次施用TPA期间,漏针引起严重的皮肤刺激,但已成功治疗。用TPA治疗八次后,轻度头晕和头痛持续,但腹泻的发生率开始降低且他的食欲改善。一周后,他的腹泻完全消失且他食欲正常。他能够重返工作岗位并且正在接受抗病毒药物治疗。CD3、CD4、CD8水平显示出有上升趋势且HIV计数不可检测。

[0586] 在第二个临床研究时,他没有AIDS症状且他的免疫系统显示出功能正常。在按照实施例IV的方案进行TPA治疗期间,他没有经受副作用。治疗后,他的CD3、CD4和CD8水平略有增加,而他的白血细胞计数保持未变。他的HIV计数仍不可检测。他能够做繁重的工作。

[0587] 患者编号10和编号8a:W.F.W.,女性,47岁,参与前两次研究,于2003年测试为HIV阳性且具有这种疾病的明显症状。在第一个研究开始时,她的症状包括体温低、腹泻、血小板计数低、咳血、排便时带血、头晕、头痛、食欲不振、体重减轻、疲劳伴轻度皮肤鹅口疮和深度忧郁。她在一个偶然情况下因排便时带血而住院两个月。她非常沮丧且无法工作。她对AZT、DDI和NVP治疗没有正面反应且她的症状未受到控制。

[0588] 在按照实施例III的方案对她进行第一次TPA治疗期间,她在一个偶然情况下经历体温升高至38.5℃,持续4小时。TPA治疗后,她的头晕、头痛和腹泻逐渐减轻。最终,她的食欲致使体重增加以及她精力水平的改善。她的血小板计数自每微升30,000个升至每微升110,000个且皮肤鹅口疮和腹泻消除。她能够再次工作并用抗病毒药物治疗。她偶尔有发烧和腹泻,这些情况利用药物能够控制。

[0589] 六个月后,她经受轻度头痛和头晕并经历第二次TPA治疗。在她的第二次TPA治疗期间,她在五个偶然情况下经历体温升高至37.5℃至38℃,持续2至4小时。在第13次注射TPA后二十小时,她的体温达到40.5摄氏度且持续数小时。经断定,体温增加与TPA疗法无关。

[0590] 她的第二次TPA治疗后,她的症状消失、食欲改善且体重增加,使她能够恢复精力,重返工作岗位并过正常的生活。她一年没有症状并且在第二次TPA治疗后的前六个月内

几次感冒。CD3、CD4和CD8水平以及HIV计数显示出有上升趋势。

[0591] 在按照实施例IV的方案进行第二个临床试验时,这名患者仍未展示AIDS症状且她的免疫系统显示出功能正常。她在治疗期间没有经受副作用。治疗后,她的CD3、CD4和CD8计数略有增加,她的WBC亦是同样。她的HIV计数略有增加。自进行研究以来,她一直是健康的并从事劳务工作。

[0592] 患者编号11和9a:C.T.L.,女性,40岁,参与前两次研究,于2003年经诊断患有AIDS且具有这种疾病的明显症状。在第一个研究开始时,她患有持续性腹泻、体温低、口腔溃疡、严重的皮肤鹅口疮、瘙痒、她的面部和嘴唇上有紫斑、头晕、头痛、食欲不振和疲劳以及抑郁。她对AZT、3TC和NVP治疗反应不佳。她的症状不受控制且她无法工作。她的初始CD4计数为40。

[0593] 在她第一次用TPA治疗期间,她在四个偶然情况下经历体温升高至38℃至39℃,持续2至4小时。她在两个偶然情况下呼吸急促,每次持续20至30分钟。

[0594] 在第六个剂量的TPA后,她的皮肤鹅口疮开始消失,并且在完成TPA治疗后,头晕、头痛、发烧和皮肤鹅口疮均正在改善并逐渐褪去。她的食欲、身体状况和抑郁充分改善而使她重返工作岗位。

[0595] 18个月后因症状(包括轻度皮肤鹅口疮、腹泻和头晕)复发,这名患者进行第二次TPA治疗。在该第二次治疗期间,她经历三次体温升高至37.5℃至38℃,持续2至4小时。没有其它不良反应。用TPA治疗后,她的症状完全消失且她的身体状况充分改善而使她重返工作岗位。她一年没有症状并且她很少感冒。CD3、CD4和CD8水平显示出有上升趋势,但她的HIV计数未变。

[0596] 在按照实施例IV的方案进行第二个临床研究时,这名患者展现AIDS症状,包括头痛、头晕、食欲不振和免疫功能弱。她在治疗期间没有经受副作用。治疗后,她的CD3和CD8水平增加,而她的CD4计数未变。她的HIV计数略有增加,但未观察到其它变化。她的精神和身体状况均有显著改善并且她正在做繁重的体力工作。

[0597] 患者编号12和编号10a:C.C.L.,女性,39岁,参与前两次研究,于2003年经诊断患有AIDS且具有这种疾病的明显症状。在第一个研究开始时,她具有持续性体温低、皮肤鹅口疮、头晕、头痛、食欲不振、口腔溃疡、疲劳和深度忧郁。她用AZT、3TC和NVP进行治疗,但结果不佳且她无法工作。她的初始CD4计数为84。

[0598] 这名患者在2005年3月至2006年3月期间用TPA治疗两次。在第一次用TPA治疗期间,她在八个偶然情况下经历体温升高至38℃至38.5℃,持续2至4小时。她在一个偶然情况下经历呼吸急促15分钟并且经受因漏针而产生的皮肤刺激。

[0599] 第七次注射后,她的口腔溃疡消失。在完成所有注射后,所有症状均消失且她的身体状况充分改善而使她重返工作岗位。

[0600] 六个月后,这名患者因复发轻微腹泻和头晕而重新用TPA治疗。她在六个与TPA施用相关联的偶然情况下经历体温升高至37.5℃至38℃,持续2至6小时。自第八次注射开始,剂量自约150μg TPA增加至250μg TPA。未出现副作用。在完成TPA疗法后,她的所有症状均消失。她的身体情况恢复正常且她重返工作岗位并已经过上正常生活。她一年没有症状并且很少感冒。CD3、CD4或CD8水平没有变化,但她的HIV计数增加。

[0601] 在第二个临床研究时,这名患者没有AIDS症状,但她免疫系统很弱。她按照实施例

IV的方案进行治疗且没有经受副作用。治疗后,她的CD3、CD4和CD8略有增加,且WBC、RBC和HGB适度增加,而血小板显示出减少。HIV计数略有减少。自她进行治疗以来,她一直是健康的并且从事繁重的体力工作。

[0602] 患者编号13:L.F.L.,女性,53岁,于2004年经诊断患有AIDS,仅参与第三个临床研究。她呈现轻度的食欲不振和体重减轻症状。长期抗病毒药物是有效的且使她的病毒计数减少而低于可检测的水平,并且使CD3、CD4和CD8计数增加至较高水平。她在TPA治疗前没有症状且没有因其施用而产生副作用。她仍然没有症状,感觉正常并且能够进行正常的活动。她在完成60天观察期后重新开始抗病毒药物疗法。

[0603] 患者编号14:K.S.M.,女性,45岁,于2004年经诊断患有AIDS,仅参与第三个临床研究。她的症状较轻且包括食欲不振和经常感冒。她曾用抗病毒药物进行治疗,但因严重的肝毒性而停止。她在TPA治疗之前没有症状且唯一的TPA副作用是在第43天因漏针而产生的刺激,这容易治疗。在整个治疗和观察期期间均未出现AIDS症状。她感觉正常并且能够进行她的日常活动。在完成60天观察期后,她不再参与研究且未重新开始抗病毒疗法。

[0604] 实施例VII

[0605] 用TPA治疗复发性/难治性恶性肿瘤

[0606] 用TPA (Xichuan Pharmaceuticals, Nan Yang, Henan, China)、地塞米松和三水杨酸胆碱镁的组合治疗经组织学证实患有复发性/难治性血液恶性肿瘤/骨髓病症的患者。将采用如下文所述用于证实TPA在治疗急性髓性白血病(AML)中的治疗用途的类似方法来证实TPA用于治疗其它瘤形成病况和恶性肿瘤的用途。适于使用本发明的方法和组合物治疗的其它瘤形成病况和恶性病症包括各种形式的癌症,包括血液和骨的恶性肿瘤以及各种类型的实体瘤。除了本文特定方案以外,将使用众多种熟知癌症检测和评估方法中的任一种来判定不同的目标瘤形成和恶性病况的成功治疗和/或缓解,例如通过测定实体瘤的尺寸减小,进行组织病理研究以评价肿瘤生长、阶段、转移潜力、组织学癌症标记物的存在/表达水平等。

[0607] AML是通常需要进行紧急和强化治疗的一种侵袭性疾病。被诊断为AML的患者的平均年龄为64-68岁,且60岁以上以标准化疗治疗的患者当次疾病治愈的机率<20%。在前期血液病症之后或是在引起白血病的化疗/放疗之前产生AML的患者具有类似不良结果,疾病与特定不良细胞遗传及临床特征相关的患者同样如此。因此,大多数经诊断患有AML的患者具有与极差的预后相关的患者和/或疾病连带特征。对于有复发疾病的患者,尚无标准的非移植疗法经证实具有治愈的能力。对这些患者,AML常常是致命的疾病。需要新的治疗AML的方法。

[0608] 使用本发明的方法和组合物,将TPA研制为用于治疗AML患者的治疗剂,此是基于TPA在调节细胞内信号途径中的新颖作用、其诱导细胞系分化和/或凋亡的能力、以及表明TPA在治疗瘤形成和恶性病症(包括骨髓性恶性肿瘤)中的效果的临床数据。

[0609] 迄今,TPA的临床评价已证实,TPA在至少一个AML病例子集中产生直接的治疗性细胞毒性作用,如通过细胞活力和凋亡测定所测量。在通过Western分析予以分析的所有原代培养物中,在培养1小时后TPA强烈诱导ERK磷酸化。TPA对原代AML细胞的细胞毒性作用与24小时先体外后体内暴露后磷酸化-ERK促存活信号的后继损失相关。该观察结果与已报道通过MEK抑制剂(诸如PD98059、U0126和PD 184352)药理上干扰ERK信号传导后原代AML存活率

减少的其它研究很好地相符。在我们的研究中,ERK信号传导的损失与ERK磷酸酶的诱导相关。

[0610] 除了活化蛋白激酶C和ERK,TPA还是已知的NF- κ B诱导物,NF- κ B是在AML母细胞和白血病干细胞中时常持续活化的促存活转录因子。我们实验室的近期工作已证实,用地塞米松+三水杨酸胆碱镁(CMT)治疗48h可体内抑制AML细胞NF- κ B。另外,我们已证实地塞米松可诱导MKP-1ERK磷酸酶表达并增强TPA对原代AML样本的细胞毒性。在该背景下,我们已在下文示例性实施方案中选择使用地塞米松和CMT作为在TPA治疗前24h和治疗后24h使用的辅助药物。这些药物良好耐受且预期减少治疗的炎性副作用并通过增加ERK磷酸酶表达和抑制NF- κ B而增强TPA细胞毒性。将地塞米松和CMT用作辅助药物还因它们具抗炎性,可改善副作用,并且可通过抑制组成型NF- κ B表达的抗细胞凋亡作用和诱导磷酸酶降低信号传导途径活性而增强抗白血病活性。

[0611] 初步的TPA 1期研究招募35名患者[23名患有复发性/难治性AML,2名患有其它骨髓性恶性肿瘤(CML-母细胞危象、脊髓发育不良伴母细胞过多),3名患有霍奇金氏病,3名患有非霍奇金氏淋巴瘤且4名患有实体瘤]。大部分患者有复发性/难治性AML。我们的临床结果包括一名接受8次TPA输注持续>5个月病情稳定的AML患者。在另一名AML患者中,在TPA施用后看到循环母细胞数显著(5倍)下降。白血病母细胞的此下降持续4周,且所述患者最终死于真菌感染。最后,患有复发性/难治性霍奇金氏病的患者尽管被施予高剂量的化学疗法并辅以自体干细胞解救,但TPA施用后胸壁肿块仅部分缓解。TPA剂量递增已经完成,在最后一个小组中,3名患者中的2名第1-5天以0.188mg/m²的剂量治疗,第8-12天经历III级非血液学剂量限制性毒性(DLT),从而确立了在第1-5天和第8-12天作为单一药剂的最大耐受TPA剂量为0.125mg/m²/天。

[0612] 在AML和其它血液恶性肿瘤的情况下,给予患者初始剂量为1mg/周 $\times$ 3周(第1天、第8天、第15天)的TPA并配以施用连续/间歇脉搏血氧测定法达6小时。在开始TPA疗法之前24小时,对患者持续每6小时给予10mg地塞米松并每8小时给予1500mg三水杨酸胆碱镁(CMT)直到施用TPA之后24小时。施用初始剂量的TPA后,患者有2周的休息时间,此后他们会接受重新评价。因初始剂量的TPA具有疾病反应或稳定病情的患者均按照以下方案治疗长达6个28天的周期。

[0613] 2周的休息时间过后,患者在施用TPA之前30分钟以650mg Tylenol及25-50mg Benadryl(取决于患者体型和年龄)进行前驱用药。然后,他们通过中心静脉导管每天接受TPA静脉内输注,每周5天,连用2周,接着为2周的休息时间。TPA是以1mg的剂量于200ml生理盐水中在1小时内施用。在开始TPA疗法之前24小时,对患者持续每6小时给予10mg地塞米松并每8小时给予1500mg三水杨酸胆碱镁直到施用TPA之后24小时。

[0614] 在TPA输注之前和之后,使用可测量有机溶剂可提取的分化活性的生物测定来测量TPA的血液水平。将1ml血液用5ml乙酸乙酯萃取两次,将萃取残余物重新溶于50 μ L乙醇中并加入等分的HL60细胞。48小时后,测量粘附细胞。

[0615] 还对TPA输注前后的血液样本进行了测试,以判定白血细胞、血小板和中性粒细胞的水平。另外还对样本中髓母细胞和奥尔氏杆的出现进行了分析。这些实验和后续实验将进一步阐明在AML和其它瘤形成和恶性病况中TPA对瘤形成细胞引发的治疗性细胞毒性作用和其它效应。

[0616] 实施例VIII

[0617] 测量对ERK活化的调节

[0618] 测量白血患者的循环恶性细胞中和淋巴瘤/实体瘤患者的外周血单核细胞中的磷酸化-ERK水平。在施用TPA之前和之后,自依照实施例VII的方案治疗的患者取得血液样本。

[0619] 在WBC ≥ 1000 个/ μL 的白血患者中,使用与荧光团直接缀合的细胞表面抗原特异性抗体和磷酸化-ERK特异性抗体(BD Biosciences, San Jose, CA)对血液样本实施流式细胞术。在施用TPA之前、在按照实施例VII的方案的初次治疗的第1天、第2天和第11天输注TPA 1小时之后以及在后续周期的第1天和第11天采集样本。在绝对白血母细胞数目 ≥ 2500 个/ μL 的白血患者和其它非白血患者中,在按照实施例VII的首个周期的第1天、第8天和第15天在输注前以及输注后1小时和4小时采集外周血样本。还使用Western印迹分析对样本的磷酸化-ERK和总ERK1/2水平进行了分析,以确认自流式细胞术获得的结果和与临床反应相关的结果。

[0620] 上述分析将进一步阐明TPA在治疗瘤形成和恶性病况中的作用,包括TPA对恶性细胞(以原代AML细胞为例)的细胞毒性作用、以及TPA所致的磷酸化-ERK促存活信号的相关降低。

[0621] 实施例IX

[0622] NF- κ B调节的测量

[0623] 在先前的研究中,我们已证实在施用TPA与地塞米松后可调节患者中的NF- κ B活性。另外,已证实地塞米松可诱导MKP-1ERK磷酸酶表达并增强TPA细胞毒性。设计以下研究以进一步阐明如何在用TPA+地塞米松治疗的患者中治疗性地调节NF- κ B活性。

[0624] 使用基于ELISA的测定(BD Bioscience, San Jose, USA)测量基线时和输注前以及输注后患者外周血样本中的NF- κ B结合,所述患者外周血样本来自按照实施例VII用TPA治疗的患者。使用96孔形式在限定量的细胞萃取物中利用化学发光强度对NF- κ B水平进行定量以检测结合。另外,实施电泳迁移率变化测定以测量绝对白血母细胞数目 ≥ 2500 个/ μL 的白血患者和其它具有正常白血细胞计数的非白血患者外周血样本中的NF- κ B结合。

[0625] 上述研究将进一步显示PA为NF- κ B诱导物;然而,这些实验证明用塞米松和三水杨酸胆碱镁治疗可抑制AML细胞NF- κ B。

[0626] 实施例X

[0627] 白血病基因表达改变的判定

[0628] TPA诱导能够终止促存活ERK途径信号传导的数种双特异性磷酸酶的RNA水平。使用定量实时RT-PCR和寡核苷酸微阵列分析,使用输注之前和之后取自按照实施例VII用TPA治疗的AML患者的血液样本来研究AML信号传导组分(诸如MAPK特异性DUSP)的RNA表达。

[0629] 尽管为了理解清楚的目的已经以举例方式详细描述了上述发明,但对于技术人员显而易见的是,某些改变和修改可在所附权利要求的范围内实施且是以说明而非限制的方式呈现。在本文中,为了节省说明篇幅,各种出版文章和其它参考文献已由上述公开引用。这些参考文献中的每一者皆出于所有目的通过引用整体并入本文中。然而,应注意,本文所述及的各种出版文章仅为其在本申请提交日之前的公开内容而并入,并且发明人保留先于因先前发明所作的此类公开的权利。

[0630] 实施例XI

[0631] 淋巴瘤的治疗

[0632] 患者M.J., 60岁, 男性, 经诊断淋巴瘤复发且肿块直径为3.5cm。每隔一天对患者给予0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 注射, 计15次, 进行30天, 且肿块消失。从2011年起, 他已缓解三年。

[0633] 实施例XII

[0634] 乳癌的治疗

[0635] 患者M.L., 女性, 50岁, 经诊断患有晚期乳癌。她对辐射或化学疗法无反应且癌症已转移到骨中, 致使她需要坐轮椅。她每周三次到四次以0.18mg TPA ($1 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 至0.26mg TPA ($1.5 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 的递增剂量接受35次TPA注射, 并且如今已缓解并且能正常走路。

[0636] 实施例XIII

[0637] 肺癌的治疗

[0638] 患者J.L., 男性, 56岁, 经诊断患有化学疗法难以治疗的晚期肺癌。癌症已转移到他的骨中, 致使他无法走路。在每周三次到四次以0.19mg TPA ($1 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 至0.26mg TPA ($1.5 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 的递增剂量进行35次TPA注射后, 他已经缓解并且能正常走路。

[0639] 实施例XIV

[0640] 肝癌的治疗

[0641] 患者X, 男性, 年龄不详, 经诊断患有转移性肝癌。他的初始甲胎蛋白水平为48, 813。对他给予化学疗法和辐射治疗, 但他的甲胎蛋白水平在50,000+居高不下。然后他接受三次0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 注射, 并且他的甲胎蛋白水平开始下降并在四个月内恢复正常水平。

[0642] 实施例XV

[0643] TPA作为传统赘生物治疗的佐剂

[0644] 患者N.K., 女性, 54岁, 经诊断患有晚期转移性癌症。除了化学疗法以外, 她每周还接受五次0.18mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$) 注射, 进行12周。经治疗, 她胰脏中的肿瘤从6.3cm减小到2.4cm。这名患者保持食欲, 未脱发并且呕吐和恶心次数显著少于未使用TPA的先前化学疗法治疗。

[0645] 患者P.T., 男性, 42岁, 经诊断患有非小细胞肺癌。癌症已经转移并且用Tarceva® (埃罗替尼(erlotinib)) 和Iressa™ (吉非替尼(gefitinib)) 难以治疗。每个工作日按照标准方案用吉西他滨(gemcitabine) 与顺铂(cisplatin) 的组合治疗患者, 伴随注射0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$), 进行八周。在所述组合的化学疗法和TPA治疗期间, 他没有任何脱发情况并且恶心次数显著少于在先前化学疗法治疗期间所经历的次数。他从2010年6月30日以来已经缓解。

[0646] 患者B.L., 男性, 59岁, 经诊断患有晚期鼻咽癌并且同时用化学疗法和放射疗法进行治疗。在开始放射疗法之前, 他每天接受0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$ TPA), 进行五天, 且然后每隔一天接受0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$), 总计20次注射。他已经缓解达两年半并且没有经受辐射治疗造成的任何明显的皮肤损伤。

[0647] 实施例XVI

[0648] TPA的化学保护作用

[0649] 使用集落形成测定(包括以DMEM和0.5%琼脂配制的半固体培养基)。针对这些培养物,将单核细胞以约 2.5×10^5 个细胞/mL的浓度涂铺并以约100U/mL的浓度添加GM-CSF和G-CSF。将细胞在湿度为100%的5%CO₂培养箱中在37℃下培养14天。在培养期结束时,由两名独立的观察者使用倒置显微镜对50个或更多细胞的集落进行计数。(Hamburger,1977)

[0650] 将以 5×10^5 个细胞/mL的浓度于补充有10%胎牛血清的DMEM中的外周干细胞随机分成4组。组1和组4为未经处理的对照,且将组2和组3与0.05μg/mL TPA一起孵育24小时。24小时后,用DMEM 10%胎牛血清洗涤细胞。然后将组3和组4与25μg/mL 5-氟脱氧尿苷单磷酸盐(氟尿嘧啶(fluorouracil)的代谢物)一起孵育20小时。随后,将所有组洗涤两次并将细胞涂铺于半固体琼脂培养基中。在第14天对集落进行计数。

[0651] 实施例XVII

[0652] TPA防御辐射损伤的用途

[0653] 使用三个细胞系来判定TPA抗辐射损伤的作用:白细胞介素-3依赖性鼠定向造血干细胞系、人类骨髓间质细胞系KM101和支气管上皮(IB3)细胞。32D c1 3白细胞介素-3(IL-3)依赖性鼠定向造血干细胞系来源于C3H/HeJ小鼠的长期骨髓培养物,如Epperly,2008中所描述。使细胞在15%WEHI-3细胞条件培养基(作为IL-3的来源)、10%胎牛血清(FBS)(Hyclone Laboratories,Logan,UT)和麦科伊氏(McCoy's)补充培养基中进行传代。在24cm³Falcon塑料烧瓶中使人类骨髓间质细胞系KM101细胞在补充有10%FBS(Hyclone Laboratories,Logan,UT)的麦科伊氏5A改良培养基(GIBCO BRL,Gaithersburg,MD)中传代,每周一次。在5%CO₂培养箱中在37℃下使IB3细胞在补充有10%FBS(Hyclone laboratories,Logan,UT)、1%L-谷氨酰胺(GIBCO BRL,Gaithersburg,MD)和1%青霉素-链霉素(GIBCO BRL,Gaithersburg,MD)的标准达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's mediumz,DMEM)(Lonza,Allendale,NJ)中经48-72小时传代至未经涂布的75cm³Falcon组织培养烧瓶上以达到80%汇合度,每周两次,如Rwigema,2011中所描述。

[0654] 使来自每个细胞系的细胞以 1×10^5 个细胞/mL悬浮并以0至8Gy进行照射。在照射后10分钟,将TPA添加至受照射细胞中。然后将细胞以一式四份涂铺并在具有95%空气/5%CO₂的高湿度培养箱中在37℃下孵育7天,届时使用结晶紫对细胞进行染色并对多于50个细胞的集落进行计数。每个实验在不同的三天单独进行3次。使用线性二次模型和单击多靶模型来分析数据(参见Epperley,2001)。TPA的剂量减低系数(DRF)计算为在治疗组中产生50%细胞存活率的剂量除以在对照细胞组中50%存活率时的剂量的比率。

[0655] 实施例XVIII

[0656] TPA在小鼠中抗辐射损伤的保护作用

[0657] 使用γβ照射剂量率(74cGy/min)以9.5Gy TBI照射成年雌性C57BL/6NHsd小鼠(20至22g,Harlan Sprague Dawley,Chicago,IL)(每组n=15)以达成所述(LD 50/30)剂量并且10分钟后接受腹膜内注射0.125mg/m²TPA。监测小鼠的存活率(Rigwema,2011)。

[0658] 实施例XIX

[0659] 已患中风的个体的治疗.

[0660] 患者N.C.,男性,68岁,在用TPA治疗之前患中风18个月。在开始TPA治疗时,他需依靠拐杖行走,左手和左腿均活动困难并感到疲倦且虚弱。他接受1安瓿的含有以下物质的注射:0.19mg TPA(0.125mg/m²),每隔一天,进行4周;然后0.24mg TPA(1.25×0.125 mg/m²),每

隔一天,进行2周;且然后0.26mg TPA ($1.5 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),每隔一天,再进行3周。所述患者已完全康复。

[0661] 患者M.C.,男性,年龄为65岁,在开始用TPA治疗之前患中风7年。他每周接受3至4次的0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$)注射,进行10周,总计35次注射。他的面部已恢复灵活性且右侧的灵活性改善80%。

[0662] 实施例XX

[0663] 用TPA治疗栓塞性中风模型

[0664] 使用雄性Sprague-Dawley大鼠(Charles River Japan),每只的体重为280-350g。按照经过改进的Kudo等(1982)的方法诱导栓塞性中风。将用于血液采集的大鼠于自发呼吸下用1.0%氟烷(Fluorothane™;Takeda,Osaka,Japan)麻醉。将24号Surflo™(Terumo Medical Products,Elkton,MD)固定在股动脉中并用1-mL注射用注射器(Terumo Medical Products,Elkton,MD)采集0.1mL动脉血。将注射器中的动脉血在30℃下孵育2天以形成血凝块。此后,将0.1mL生理盐水加入到所述注射用注射器中并使其通过26号注射针头(Terumo Medical Products,Elkton,MD)(两次)以使血凝块破碎。

[0665] 将已诱发栓塞性中风的大鼠于自发呼吸下用1.0%氟烷麻醉。对大鼠颈部做正中切口并用双极电凝器(T-45;Keisei Medical Industrial Co.Ltd,Tokyo,Japan)电灼颈外动脉、甲状腺上动脉、枕动脉和翼腭动脉。通过将0.1mL粉碎的血凝块注入颈内来诱发脑栓塞。

[0666] 使用激光多普勒血流测定仪(laser Doppler flowmetry)(FloCl;Omegawave,Tokyo,Japan)来评价脑栓塞的形成。脑血流量下降到30%或更少的水平被视为形成栓塞的确凿证据。在输注血凝块后,监测脑血流量30分钟,并且监测到血流量保持在输注血凝块前的流量的50%或更少。此后,将用于施用药物的插管(PE50)固定在颈静脉中并唤醒动物。

[0667] 将已成功地形成脑栓塞的大鼠分成四组。第一组大鼠每隔一天给予盐水注射。第2-4组每隔一天给予 $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ 注射,进行四周。然后将第2组处死。第3-4组每隔一天给予更多即 $0.156\text{mg}/\text{m}^2$,进行两周,且然后处死第3组。第4组每隔一天给予 $0.18775\text{mg}/\text{m}^2$,进行三周,且然后处死。

[0668] 处死动物后切下脑后并使用McIwain组织切碎机(Mickle Laboratory Engineering,U.K.)以1mm间隔切成10段,并通过在37℃下在2%TTC(2,3,5-三苯基氯化四唑;Tokyo Kasei)中浸泡20分钟进行染色。使用数码相机(HC-2500;Fuji PhotoFilm)和Phatograb-2500(Fuji Photo Film)将经TTC染色的切片的图像上载到计算机中,并使用Mac Scope(Mitani,Japan)计算梗塞体积。梗塞体积由平均值±标准误差给出。关于梗塞体积结果的统计学检验,通过以下方式予以评价:对对照组以及每个TPA施用组进行Dunnett's检验,与对照组进行比较,且然后对TPA施用组进行t-检验。

[0669] 每日观察神经学症状直到处死并根据三个测试评价大鼠:(1)轻提大鼠尾部,悬吊于距地面一米处,并观察前肢弯曲;(2)将大鼠放置于一大张软的塑料涂布纸上,使其爪可牢牢抓住纸。拉住鼠尾,在大鼠肩部后施加轻微的侧向压力直到前肢滑行数英寸;(3)使大鼠自由移动并观察转圈行为。根据Bederson等(1986)开发的量表如下进行神经学症状的评分:0分:没有观察到缺陷;1分:前肢弯曲;2分:侧推抵抗力下降,不转圈;3分:行为与2分等级相同,转圈。

[0670] 使用Steel检验评价对照组以及每个TPA施用组的神经学症状,与对照组进行比较,且然后对TPA施用组进行Wilcoxon检验。在任一所述检验中, $p<0.05$ 的值均被定义为统计上显著的。

[0671] 实施例XXI

[0672] TPA在使用永久性大脑中动脉闭塞模型的中风治疗中的效果

[0673] 本研究使用雄性Wistar大鼠(250-320g)。用异氟烷麻醉动物(3%诱导,1-2%维持)。通过挤压脚趾来监测麻醉。在本研究期间所有程序均使用无菌技术。夹住手术部位并用酒精和外科擦洗液清洗。将动物放置于温水加热垫上以维持体温。在颈动脉上方的颈部上做旁正中切口。钝性切除组织以露出颈动脉和分叉部。将缝线围绕颈总动脉和颈外动脉的近端部分放置。将这些缝线打结。在结扎部位远端的颈总动脉中做切口。将预先准备的长丝(4-0单丝缝线或类似材料)放置于颈动脉中并前进至颈内动脉内。使长丝前进约20mm通过颈动脉分叉部,直到其楔入大脑中动脉中时感觉到轻微阻力。在插入长丝时必须小心不要破坏动脉。将长丝原位打结并封闭皮肤切口。在动物清醒时使用如前所述的Bederson量表来评价成功闭塞。(参见Bederson等,(1986)Stroke,17:1304-1308.)每15分钟量取体温以维持正常体温。已经历大脑中动脉闭塞程序的动物在手术后数小时可能难以进行体温调节,故视动物的体温将其放置于冷却或加热箱中。将体温维持在 37.5°C 下。在大脑中动脉术后监测动物6小时且然后置于笼中过夜。

[0674] 将大鼠分成四组。第一组大鼠每隔一天给予盐水注射。第2-4组每隔一天给予 $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ 注射,进行四周。然后将第2组处死。第3-4组每隔一天给予更多即 $0.156\text{mg}/\text{m}^2$,进行两周,且然后处死第3组。第4组每隔一天给予 $0.18775\text{mg}/\text{m}^2$,进行三周,且然后处死。

[0675] 处死动物后切下脑后并使用McIwain组织切碎机(Mickle Laboratory Engineering,U.K.)以1mm间隔切成10段,并通过在 37°C 下在2%TTC(2,3,5-三苯基氯化四唑;Tokyo Kasei)中浸泡20分钟进行染色。使用数码相机(HC-2500;Fuji PhotoFilm)和Photograb-2500(Fuji Photo Film)将经TTC染色的切片的图像上载到计算机中。对脑切片拍照并分析梗塞面积、梗塞体积、半影和水肿。

[0676] 每日观察神经学症状直到处死。每日观察神经学症状直到处死并根据三个测试评价大鼠。(1)轻提大鼠尾部,悬吊于距地面一米处,并观察前肢弯曲。(2)将大鼠放置于一大张软的塑料涂布纸上,使其爪可牢牢抓住纸。拉住鼠尾,在大鼠肩部后施加轻微的侧向压力直到前肢滑行数英寸。(3)使大鼠自由移动并观察转圈行为。根据Bederson等(1986)开发的量表如下进行神经学症状的评分:0分:没有观察到缺陷;1分:前肢弯曲;2分:侧推抵抗力下降,不转圈;3分:行为与2分等级相同,转圈。

[0677] 使用Steel检验评价对照组以及每个TPA施用组的神经学症状,与对照组进行比较,且然后对TPA施用组进行Wilcoxon检验。在任一所述检验中, $p<0.05$ 的值均被定义为统计上显著的。

[0678] 实施例XXII

[0679] TPA在使用暂时性大脑中动脉闭塞模型的中风治疗中的效果

[0680] 在本研究中使用雄性C57B16小鼠(25-30g)。用异氟烷麻醉小鼠(3%诱导,1-2%维持)。夹住手术部位并用酒精和外科擦洗液清洗。在颈动脉上方做正中颈部切口,并将该动脉切开至其分叉部。将单丝缝线穿引至颈内动脉中并前进直到其进入大脑中动脉内。将缝

线原位打结并封闭切口。在闭塞后两小时,将小鼠重新麻醉并将缝线从MCA中去除。在手术期间和手术后均利用加热垫维持体温。在中脑动脉闭塞后监测动物4小时。

[0681] 将大鼠分成四组。第一组大鼠每隔一天给予盐水注射。第2-4组每隔一天给予 $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ 注射,进行四周。然后将第2组处死。第3-4组每隔一天给予更多即 $0.156\text{mg}/\text{m}^2$,进行两周,且然后处死第3组。第4组每隔一天给予 $0.18775\text{mg}/\text{m}^2$,进行三周,且然后处死。

[0682] 处死动物后切下脑后并使用McIwain组织切碎机(Mickle Laboratory Engineering,U.K.)以1mm间隔切成10段,并通过在 37°C 下在2%TTC(2,3,5-三苯基氯化四唑;Tokyo Kasei)中浸泡20分钟进行染色。使用数码相机(HC-2500;Fuji PhotoFilm)和Phatograb-2500(Fuji Photo Film)将经TTC染色的切片的图像上载到计算机中。对脑切片拍照并分析梗塞面积、梗塞体积、半影和水肿。

[0683] 每日观察神经学症状直到处死并根据三个测试评价大鼠。(1)轻提大鼠尾部,悬吊于距地面一米处,并观察前肢弯曲。(2)将大鼠放置于一大张软的塑料涂布纸上,使其爪可牢牢抓住纸。拉住鼠尾,在大鼠肩部后施加轻微的侧向压力直到前肢滑行数英寸。(3)使大鼠自由移动并观察转圈行为。根据Bederson等(1986)开发的量表如下进行神经学症状的评分:0分:没有观察到缺陷;1分:前肢弯曲;2分:侧推抵抗力下降,不转圈;3分:行为与2分等级相同,转圈。

[0684] 使用Steel检验评价对照组以及每个TPA施用组的神经学症状,与对照组进行比较,且然后对TPA施用组进行Wilcoxon检验。在任一所述检验中, $p<0.05$ 的值均被定义为统计上显著的。

[0685] 实施例XXIII

[0686] 使用TPA治疗中风的临床效果

[0687] 招募先前患中风不到一个月的年龄在30-72岁之间的男性和女性参与10周的TPA试验。

[0688] 被招募的个体签署知情同意书并使用下述予以评价:计算机体层摄影术(CT)、物理和神经学测试、神经学检查、镇静程度、美国国立卫生研究所中风调查(National Institute of Health Stroke Survey,NIHSS)、12导联心电图、心电图遥测术、脉搏氧值测量、生命体征、体重、患者的背景、怀孕测试、测量尿液中药物、血液学测试、凝固操作盘、一般临床测试、尿检。临床实验室测试包括全套代谢功能检测(Complete Metabolic Panel)(Na、K、Cl、 CO_2 、Glu、BUN、Cr、Ca、TP、Alb、TBili、AP、AST、ALT)、血液学CBC(Hgb、Hct、RBC、WBC、Plt、Diff)和针对所有女性的血清hCG。

[0689] 个体每隔一天施用 $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ TPA或安慰剂,进行4周,然后第5周和第6周每隔一天施用 $1.25\times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$ 或安慰剂,且第7至9周每隔一天施用 $1.5\times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$ 或安慰剂。在TPA或安慰剂施用期间监测个体并在施用后监测2小时。

[0690] 在第5周和第10周,使用NIHSS(NIH中风量表(NIH Stroke Scale))、Barthel ADL指数(Granger,1979)和改进的Rankin量表(Farrell,1991)来评价受试者,

[0691] 通过测量与安慰剂相比用TPA治疗的个体的NIHSS自基线的变化来测定功效。次要功效变量为Barthel ADL指数和改进的Rankin量表。通过所述试验来收集并评价安全性量度,特别地测量自基线访问至第5周的变化。这些量度包括不良事件报告、体检、生命体征、重量测量、ECG、临床实验室测试结果和生命体征以及自杀行为和/或意念的分数。不良事件

是在施用研究药物的受试者中出现的任何不利医学事件,不论其是否与所述研究药物有因果关系。不良事件因此可为任何不利的或不期望的体征(包括例如异常实验室结果)、症状或暂时伴随研究药物的病症,不论这种病症是否被认为与所述试验药物有关。

[0692] 如果受试者完成了全部访问,则认为其已完成研究。如果其不符合纳入/排除标准;遭受不良事件、治疗反应不足、撤回同意、违反方案、自行退出或死亡,则可终止对其的研究。

[0693] 实施例XXIV

[0694] 减少眶周过度色素沉着

[0695] 患有过度的眶周过度色素沉着的6名女性和1名男性用TPA治疗。所述治疗减少眶周区域的炎症和色素沉着过度。

[0696] 实施例XXV

[0697] 腕管综合征的治疗

[0698] 女性患者,50岁,她的手指灼热、刺痛、疼痛和麻木。用TPA对她进行治疗且已恢复充分利用她的手。

[0699] 实施例XXVI

[0700] TPA的抗衰老性质

[0701] 患者W.L,男性,82岁,每隔一天以1.25安甬($0.125\text{mg}/\text{m}^2$)治疗前列腺肥大,进行两个月。用TPA治疗后,他的皮肤变得更柔嫩且皱纹更少。

[0702] 实施例XXVII

[0703] 帕金森氏病的治疗

[0704] 患者S.K.,55岁,经诊断患有帕金森氏病。他每隔一天注射1安甬(含有 0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$)) TPA,进行四周,然后每隔一天注射 0.24mg TPA ($1.25 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),进行2周,并且每隔一天注射 0.26mg TPA ($1.5 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),再进行3周。所述患者不再显示出震颤。

[0705] 实施例XXVIII

[0706] 前列腺肥大的治疗

[0707] 患者W.L,男性,82岁,经诊断患有前列腺肥大。他每隔一天注射1安甬(含有 0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$)),进行四周,然后每隔一天注射 0.24mg TPA ($1.25 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),进行2周,并且每隔一天注射 0.26mg TPA ($1.5 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),再进行3周。他的PSA指数如今低于3.0。所述患者也显现出更年轻的外表。

[0708] 实施例XXIX

[0709] 类风湿性关节炎的治疗

[0710] 患者接受多次TPA注射并且看到关节僵硬减少且其手的功能性增加。

[0711] 实施例XXX

[0712] 用TPA治疗胶原蛋白诱导的关节炎

[0713] 如先前所述(Rosloniec 2001)并稍加修改,诱发胶原蛋白诱导的关节炎(CIA)。简而言之,在雄性DBA/1J小鼠的尾根部真皮内注射 0.05M 乙酸中的 $100\mu\text{g}$ 鸡II型胶原蛋白(Chondrex,Redmond,WA)(已于弗氏完全佐剂(Difco,Detroit,MI)中乳化)。在初次免疫后二十一天,以相同的剂量水平对小鼠施用II型胶原的加强注射。

[0714] 从第一次胶原注射后第18天起,每天仔细检查小鼠外周关节的关节炎视觉外观。关节炎的临床严重程度如下评分:除拇指外的每个肿胀趾得1分(最高4分),跗骨或腕关节得1分,以及跖骨或掌骨关节得1分,其中后爪最高分为6分,前爪最高分为5分。每个爪均个别地评分,每只小鼠的累积临床关节炎得分最高达22分。

[0715] 在接受加强注射后,小鼠被分成两组并且在第0天、第2天、第4天、第6天和第8天腹膜内接受媒介物或 $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ TPA。在初次注射后第30天,处死小鼠并切取膝盖并且在10%缓冲福尔马林中固定7天。使固定组织在15%EDTA中历时3周而脱去石灰质,脱水并包埋于石蜡中。将全膝关节的矢状切片($8\mu\text{m}$)用番红-0染色并用固绿/铁苏木精复染色。由两名不知道动物治疗的观察者使用已建立的评分系统对组织切片进行独立地评分,所述评分针对滑膜增生(从0分(无增生)到3分(增生最严重))和滑膜中的炎性细胞(0分(无炎症)到3分(关节严重发炎))。如Marty,2001中所描述,通过番红-0染色来判定软骨损伤(从0分(与正常非关节炎膝关节相比无变化,软骨完全染色)到3分(番红-0染色全部损失))。

[0716] 实施例XXXI

[0717] 重症肌无力的治疗

[0718] 患者C.L.,男性,63岁,患有重症肌无力40余年。他服用地塞米松并同时每隔一天注射1安甬(含有 0.19mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$),进行四周,然后每隔一天注射 0.24mg TPA ($1.25 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),进行2周,并且每隔一天注射 0.26mg TPA ($1.5 \times 0.125\text{mg}/\text{m}^2$),再进行3周,总计35次TPA注射。他不再需要地塞米松且如今无症状。

[0719] 实施例XXXII

[0720] 尿失禁的治疗

[0721] 患者W.C.,女性,61岁,已患尿失禁30余年。她接受六次 0.18mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$)的注射并且已恢复正常排尿频次。

[0722] 患者L.J.,女性,48岁,已患尿失禁15年。她接受九次 0.18mg TPA ($0.125\text{mg}/\text{m}^2$)的注射并且已恢复正常的排尿频次。

[0723] 参考文献

[0724] Abrahm J.L.,Gerson S.L.,Hoxie J.A.,Tannenbaum s.h.,Cassileth p.A.,Cooper R.A.Differential effects of phorbol esters on normal myeloid precursors and leukemic cells.Cancer Res.46,3711-3716(1986)。

[0725] Altuwaijri S,Lin H K,Chuang K H,Lin W J,Yeh S,Hanchett L A,Rahman M M,Kang H Y,Tsai M Y,Zhang Y,Yang L和Chang C.Interruption of nuclear factor kappaB signaling by the androgen receptor facilitates 12-0-tetradecanoylphorbolacetate-induced apoptosis in androgen-sensitive prostate cancer LNCaP cells.Cancer Res 2003;63:7106-12。

[0726] Ando I.,Crawford D.H.等Phorbol ester-induced expression and function of the interleukin 2receptor in human B lymphocytes.Eur J Immunol.15(4),341-4(1985)。

[0727] Aye M.T.,Dunne J.V.Opposing effects of 12-0-tetradecanoylphorbol 13-acetate on human myeloid and lymphoid cell proliferation.J Cell Physiol.114(2),209-14(1983)。

- [0728] Bauer I., Al Sarraj J. 等 Interleukin-I beta and tetradecanoylphorbol acetate-induced biosynthesis of tumor necrosis factor alpha in human hepatoma cells involved the transcription factors ATF2 and c-Jun and stress-activated protein kinases. *J Cell Biochem.* 100(1), 242-255 (先于印刷的电子出版), (2006)。
- [0729] Beaupre D M 和 Kurzrock R. RAS and leukemia: from basic mechanisms to gene-directed therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1071-9。
- [0730] Becker Y. The changes in the T helper I (TH1) and T helper (TH2) cytokine balance during HIV infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by TH2 cytokine inhibitors and immune response modifiers—a review and hypothesis. *Virus Genes* 28(1). 5-18 (2004)。
- [0731] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke.* 1986; 17: 472-476。
- [0732] Beetz A., Messer G. 等 Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: controlled by corticosteroids. *Int j Radiat Biol* 72(1), 33-43 (1997)。
- [0733] Berenblum I. A re-evaluation of the concept of co-carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 11, 21-30 (1969)。
- [0734] Blockland S. 等 Activation of latent HIV-1 expression by the potent anti-tumor promoter 12-dexyphorbol-13-phenylacetate. *Antiviral Res.* 59, 89-98 (2003)。
- [0735] Blumberg PM., Protein kinase C as the receptor for the phorbol ester tumor promoters: sixth Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res.* 1988年1月1日; 48(1): 1-8。
- [0736] Boutwell R.K. Biochemical mechanism of tumor promotion, in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis. Slaga, T.J., Sivak, A.J. 和 Boutwell, R.K. 编辑 Raven, New York, 49-58 (1978)。
- [0737] Boutwell R.K. The function and mechanism of promoters of carcinogenesis. *CRC Crit. Rev. Toxicol* 2, 419-443 (1974)。
- [0738] Brose N, Rosenmund C. Move over protein kinase C, you've got company: alternative effectors of diacylglycerol and phorbol esters. *J Cell Sci*; 115: 4399-4411 (2002)。
- [0739] *Cancer Chemother Pharmacol.* 6月; 57(6): 789-95 (2006)。
- [0740] Cheson B D, Cassileth P A, Head D R, Schiffer C A, Bennett J M, Bloomfield C D, Brunning R, Gale R P, Grever M R, Keating M J 等, Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-9。
- [0741] Chun T.W., Siliciano R.F. 等 Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 387(8), 183-188 (1997)。

- [0742] Clerici M.,Sheare G.M.A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection.Immunol.Today 14(3),107-110(1993)。
- [0743] Cui X X,Chang R L,Zheng X,Woodward D,Strair R和Conney A H.A sensitive bioassay for measuring blood levels of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients:preliminary pharmacokinetic studies.Oncol Res 2002;13:169-74。
- [0744] Deegan M.J.,Maeda k.Differentiation of chronic lymphocytic leukemia cells after in vitro treatment with Epstein-Barr virus or phorbol ester.Immunologic and morphologic studies.Am J Hermatol.17(4),335-47(1984)。
- [0745] Epperly MW,Gretton JE,Sikora CA等Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage.Radiat Res.2003;160:568-578。
- [0746] Epperly MW,Gretton JA,DeFilippi SJ等Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (SOD2-PL) gene therapy.Radiat Res.2001;155:2-14。
- [0747] Falcioni F.,Rautmann A.等Influence of TPA (12-O-tetradodecanoyl-phorbol-13-acetate) on human B lymphocyte function.Clin Exp Immunol.62(3),163-2(1985)。
- [0748] Farrell B,Godwin J,Richards S,Warlow C等(1991)。“The United Kingdom transient ischaemic attack(UK-TIA) aspirin trial:final results.”J Neurol Neurosurg Psychiatry 54(12):1044-1054。
- [0749] Forbes I.J.,Zalewski P.D.,Letarte M.Human B-lymphocyte maturation sequence revealed by TPA-induced differentiation of leukaemia cells.Immunobiology 163(1),1-6(1982)。
- [0750] Fujisawa K.,Nasu K.等Production of interleukin(IL)-6 and IL-8 by achorio-carcinoma cell line,BeWo.Placenta 21(4),354-60(2000)。
- [0751] Gunjan Goel,Harinder P.S.Makkar,George Francis和Klaus Becker.Phorbol Esters:Structure,Biological Activity,and Toxicity in Animals.International Journal of Toxicology,26:279-288,2007。Gogusev J.,Barbey S.,Nezelof C.Regulation of TNF-alpha and IL-1 gene expression during TPA-induced differentiation of“Malignant histiocytosis”DEL cell line t(5:6)(q35:P21).Anticancer Res.16(1),455-60(1996)。
- [0752] Granger CV,Devis LS,Peters MC,Sherwood CC,Barrett JE.Stroke rehabilitation:analysis of repeated Barthel Index measures.Arch Phys Med Rehabil.1979;60:14-17。
- [0753] Gulakowski R.J.,McMahon J.B.,Bukheit Jr.等Antireplicative and anti-cytopathic activities of prostratin,a non-tumor-promoting phorbol ester against human immunodeficiency virus(HIV).Antiviral Research 33,87-97(1997)。

- [0754] Hamburger,A.W.和Salmon,S.E.Primary bioassay of human tumor stem
- [0755] cells.Science (Wash.DC) ,797:461-463,1977。
- [0756] Han Z T,Zhu X X,Yang R Y,Sun J Z,Tian G F,Liu X J,Cao GS,Newmark H L,Conney A H和Chang R L.Effect of intravenous infusions of 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity.Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:5357-61。
- [0757] Han Z.T.,Tong Y.K.,He L.M.,Zhang Y.,Sun J.Z.,Wang T.Y.,Zhang H.,Cui Y.L.,Newmark H.L.,Conney A.H.,Chang R.L.12-0-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)-induced increase in depressed white blood cell counts in patients treated with cytotoxic cancer chemotherapeutic drugs.Proc.Natl.Acad.Sci.95,5363-5365 (1998)。
- [0758] Han Z.T.,Zhu X.X.,Yang R.Y.,Sun J.Z.,Tian G.F.,Liu X.J.,Cao G.S.,NewMark H.L.,Conney A.H.和Chang R.L.Effect of intravenous infusion of 12-0-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity.Pro.Natl.Acad.Sci.95,5357-5361 (1998)。
- [0759] Harada S.等:Tumor Promoter,TPA,Enhances Replication of HTLV-III/LAV.Virology 154,249-258 (1986)。
- [0760] Harrigan,P.R.,Whaley,M.,Montaner,J.S.G.Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy.AIDS 13,F59-F62 (1999)。
- [0761] Hecker E.In handbuch der allgemeinen pathologie,Grundmann,E.编辑 (Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg,第IV 16卷,651-676 (1975)。
- [0762] Hecker E.Structure-activity relationships in diterpene esters irritant and co-carcinogenic to mouse skin,in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis.Slagá,T.J.,Sevak,A.j.和Boutwell,R.K.编辑Raven,New York,11-49 (1978)。
- [0763] Hofmann J.The potential for isoenzyme-selective modulation of protein kinase C.FASEB J.11,649-669 (1997)。
- [0764] Huberman E.,Callahan M.F.Induction of terminal differentiation in human promyelocytic leukemia cells by tumor-promoting agents.Proc.Natl.Acad.Sci.76,1293-1297 (1979)。
- [0765] Hunter T.Signaling 2000and beyond.Cell 100,113-117 (2000)。
- [0766] Jordan C T.Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells.Leukemia 2002;16:559-62。
- [0767] Kassel O,Sancono A,Kratzschmar J,Kreft B,Stassen M和Cato A C.Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1.Embo J 2001;20:7108-16。
- [0768] Kawakami A.,Eguchi K.等Inhibitory effects of interleukin-10on synov

ial cells of rheumatoid arthritis. *Immunology* 81(2),252-9(1997)。

[0769] Kazanietz M.G.Eyes Wide Shut:protein kinase C isoenzymes are not the only receptors for the phorbol ester tumor promoters. *Mol.Carcinog.*28,5-12(2000)。

[0770] Keoeffler H.P.,Bar-Eli M.,Territo M.C.Phorbol ester effect on differentiation of human myeloid leukemia cells lines blocked at different stages of maturation. *Cancer Res.*41,919-926(1981)。

[0771] Kim S C,Hahn J S,Min Y H,Yoo N C,Ko Y W和Lee W J.Constitutive activation of extracellular signal-regulated kinase in human acute leukemias:combined role of activation of MEK,hyperexpression of extracellular signal-regulated kinase,and downregulation of a phosphatase,PAC1. *Blood* 1999;93:3893-9。

[0772] Kiyoi H,Naoy T,Nakano Y,Yokota S,Minami S,Miyawaki S,Asou N,Kuriyama K,Jinnai I,Shimazaki C,Akiyama H,Saito K,Oh H,Motoji T,Omoto E,Saito H,Ohno R和Ueda R.Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 1999;93:3074-80。

[0773] Kobayashi M.,Okada N.等Intracellular interleukin-1 α production in human gingival fibroblasts is differentially regulated by various cytokines. *J Dent Res.*78(4),840-9(1999)。

[0774] Koeffler H.P.Phorbol diester-induced macrophage differentiation of leukemic blasts from patients with human myelogenous leukemia. *J.Clin.Invest.*66,1101-1108(1980)。

[0775] Kulkosky J.,Merantz R.J.等Prostratin:activation of latent HIV-1 expression suggested a potential inductive adjuvant therapy for HAART. *Blood* 98(10),3006-3015(2001)。

[0776] Kudo M.,Aoyama A.,Ichimori S.和Fukunaga N.An animal model of cerebral infarction:homologous blood clot emboli in rats. *Stroke* 13:505-508(1982)

[0777] LeBien T.W.,Bollum F.J.等Phorbol ester-induced differentiation of a non-T,non-B leukemia cell line:model for human lymphoid progenitor cell development. *J Immunol.*128(3),1316-20(1982)。

[0778] Lehrman G.,Hogue I.B.,Palme S.等Depletion of Latent HIV-1 infection in vivo:a proof-of-concept study. *Lancet* 366(9485),523-524(2005)。

[0779] Lotem J.,Sachs L.Regulation of normal differentiation in mouse and human myeloid leukemia cells by phorbol esters and the mechanism of tumor promotion. *Proc.Natl.Acad.Sci.*76 5158-5162(1979)。

[0780] MD Iqbal Hossain Chowdhury等The Phorbol Ester TPA Strongly Inhibits HIV-1 Induced Syncytia Formation but Enhances Virus Production:possible involvement of protein kinase C pathway. *Virology* 176,126-132,(1990)。

[0781] Marty,Ingrid等,Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin

inhibition. J Clin Invest. 2001年3月1日;107(5):631-640. Meinhardt G, Roth J 和 Totok G. Protein kinase C activation modulates pro- and anti-apoptotic signaling pathways. Eur J Cell Biol 2000;79:824-33.

[0782] Meinhardt G., Roth J., Hass R. Activation of protein kinase C relays distinct signaling pathways in the same cell type: differentiation and caspase-mediated apoptosis. Cell Death Differ. 7, 795-803 (2000)。

[0783] Milella M, Kornblau S M, Estrov Z, Carter B Z, Lapillonne H, Harris D, Konopleva M, Zhao S, Estey E 和 Andreeff M. Therapeutic targeting of the MEK/MAPK signal transduction module in acute myeloid leukemia. J Clin Invest 2001;108:851-9。

[0784] Mochty-Rosen D., Kauvar L. M. Modulating protein kinase C signal transduction. Adv. Pharmacol. 44, 91-145 (1998)。

[0785] Morgan M A, Dolp O 和 Reuter C W. Cell-cycle-dependent activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK-1/2) in myeloid leukemia cell lines and induction of growth inhibition and apoptosis by inhibitors of RAS signaling. Blood 2001;97:1823-34。

[0786] Nagasawa K., Chechlik B. E. 等 Modulation of human T-cell differentiation markers by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. Thymus. 3(4-5), 307-18, (1981)。

[0787] Nakao Y., Matsuda S. 等 Paradoxical anti-leukemic effects of plant-derived tumor promoters on a human thymic lymphoblast cell line. Int J Cancer 30(6), 687-95 (1982)。

[0788] Nakao Y., Matsuda S. 等 Phorbol ester-induced differentiation of human T-lymphoblastic cell line HPB-ALL. Cancer Res. 42(9), 33843-50 (1982)。

[0789] Newton A. C. Protein kinase C: structure, function and regulation. J. Biol. Chem. 270, 28495-28499 (1995)。

[0790] Niederman T. M. J., Ratner L. 等 Human Immunodeficiency Virus Type I Nef Protein Inhibits NF- κ B Induction in Human T Cells. J. Virology 66(10), 6313-6219 (1992)。

[0791] Norwell P., Shankey T. V. 等 Proliferation, differentiation and cytogenetics of chronic leukemic B lymphocytes cultured with mitomycin-treated normal cells. Blood 57(3), 444-51 (1981)。

[0792] O'Banion M. K., Miller J. C. 等 Interleukin-1 β induces prostaglandin G/H synthase-2 (cyclooxygenase-2) in primary murine astrocyte cultures. J Neurochem 66(6), 2532-40 (1996)。

[0793] Okamura J., Geffand E. W., Letarte M. Heterogeneity of the response of chronic lymphocytic leukemia cells to phorbol ester. Blood 60(5), 1082-8 (1982)。

[0794] Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC 等 Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infe

ction.HIV Outpatient Study Investigators.N Engl J Med.338:853-860 (1998)。

[0795] Palombella V J,Rando O J,Goldberg A L和Maniatis T.The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B precursor protein and the activation of NF-kappa B.Cell 1994;78:773-85。

[0796] Persaud D.,Theodore P.,Siliciano R.F.等A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺T lymphocytes in infected children.J.Clini,Invest.11 5 (7),995-1003 (2000)。

[0797] Plataniias L C.Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies.Blood 2003;101:4667-79。

[0798] Polliack A.,Leizerowitz R.,Korkesh A.,Gurfel D.,Gamliel H.,Galili U.Exposure to TPA in vitro as an aid in the classification of blasts in human myelogenous and lymphoid leukemias.Am.J.Hematol.13,199-211 (1982)。

[0799] Redondo P.,Garci-Foncillas J.等Differential modulation of IL-8 and TNF-alpha expression in human keratinocytes by buffomedit chlorhydrate and pentoxifylline.Exp.Dermatol.6 (4),186-94 (1997)。

[0800] Rosloniec EF,Cremer M,Kang A,Myers LK.Collagen-induced arthritis.In: Coligan JE,KruisbeekAM,MarguliesDH,ShevachEM,StroberW编辑.Current protocols in immunology.New York:John Wiley&Sons;2001.第15.5.1章。

[0801] Rovera G.,Santoli D.,Damsky C.Human promyelocytic cells in culture differentiate into macrophage-like cells treated with a phorbol diester.Pro.Natl.Acad.Sci.7,2779-2783 (1979)。

[0802] Rullas J.,Alcami J.等Receptors in peripheral blood lymphocytes.Antivir.Ther.9 (4).545-554 (2004)。

[0803] Rwigema JC,Beck B,Wang W,Doemling A,Epperly MW,Shields D,Goff JP,Francicola D,Dixon T,Frantz MC,Wipf P,Tyurina Y,Kagan VE,Wang H,Greenberger JS.Two strategies for the development of mitochondrion-targeted small molecule radiation damage mitigators.Int J Radiat Oncol Biol Phys.2011年7月1日;80 (3):860-8.2011年4月13日电子版Sahar El-Mekka wy等Anti-HIV-1phorbol esters from the seeds of Croton tiglium.Phytochemistry 53,457-464 (2000)。

[0804] Schaar D,Goodell L,Aisner J,Cui XX,Han ZT,Chang R,Martin J,Grospe S,Dudek L,Riley J,Manago J,Lin Y,Rubin EH,Conney A,Strair RK.A phase I clinical trial of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate for patients with relapsed/refractory malignancies.

[0805] Scheinman R I,Cogswell P C,Lofquist AK和Baldwin A S,Jr.Role of Transcriptional Activation of IkappaBalpha in Mediation of Immunosuppression by Glucocorticoids.Science 1995;270:283-286。

[0806] Shkolnick T.,Schlossman S.F.,Griffin J.D.Acute undifferentiated leukemia:induction of partial differentiation by phorbol ester.Leuk.Res.9,11-17 (1985)。

- [0807] Shwarz M.等High-level IL-10production by monoclonal antibody-stimulated human T cells.Immunology 86,364-371(1995)。
- [0808] Siliciano J.D.,Siliciano R.F.等Longterm follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1in resting CD4⁺T cells.Nature Med.9 (6) 727-728 (2003)。
- [0809] Staber P B,Linkesch W,Zauner D,Beham-Schmid C,Guelly C,Scha uer S,Sill H和Hoefler G.Common alterations in gene expression and increased proliferation in recurrent acute myeloid leukemia.Oncogene 2004;23:894-904。
- [0810] Steube K.G.,Meyer C.,Drexler H.G.Constitutive excretion of hematopoietic cytokines by human carcinoma cell lines and its up-regulation by interleukin-1and phorbol ester.Oncol.Rep.6 (20) ,427-32(1999)。
- [0811] Strair R K,Schaar D,Goodell L,Aisner J,Chin K V,Eid J,Senzon R,Cui X X,Han Z T,Knox B,Rabson AB,Chang R和Conney A.Administration of a phorbol ester to patients with hematological malignancies:preliminary results from a phase I clinical trial of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate.Clin Cancer Res 2002;8:2512-8
- [0812] Sumitomo M,Shen R,Goldberg J S,Dai J,Navarro D和Nanus D M.Neutral endopeptidase promotes phorbol ester-induced apoptosis in prostate cancer cells by inhibiting neuropeptide-induced protein kinase C delta degradation.Cancer Res 2000;60:6590-6。
- [0813] Totterman T.H.,Nilsson K.,Sundstrom C.Phorbol ester-induced differentiation of chronic lymphocytic leukaemia cells.Nature 288 (5787) ,176-8(1980)
- [0814] Towatari M,Iida H,Tanimoto M,Iwata H,Hamaguchi M和Saito H.Constitutive activation of mitogen-activated protein kinase pathway in acute leukemia cells.Leukemia 1997;11:479-84。
- [0815] Van Duuren,B.L.Tumor-promoting agents in two-stage carcinogenesis.Prog.Exp.Tumor Res.11,31-68(1969)。
- [0816] Williams S.W.等Prostratin Antagonize HIV Latency by Activating NF-KB.J.Biol.Chem.279,42008-42017 (2004)。
- [0817] Yamamoto Y,Kiyoi H,Nakano Y,Suzuki R,Kodera Y,Miyawaki S,Asou N,Kuriyama K,Yagasaki F,Shimazaki C,Akiyama H,Saito K,Nishimura M,Motoji T,Shinagawa K,Takeshita A,Saito H,Ueda R,Ohno R和Naoe T.Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3in human hematologic malignancies.Blood 2001;97:2434-9。
- [0818] YIP,Y.K.等Stimulation of human gamma interferon production by diterpene esters.Infection and Immunity 34(1)131-139(1981)。
- [0819] Zhao J.,Sharma Y.,Agarwal R.Significant inhibition by the flavonoid antioxidant silymarin against 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-caused modulation of antioxidant and inflammatory enzymes and cyclooxygenase2 and

interlukin-I alpha expression in SENCAR mouse epidermis:implications in the prevention of stage 1 tumor promotion.Mol Carcinog.26(4),321-33(1999)。