(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115103676 A
(43)申请公布日 2022.09.23

(21)申请号 202180014077.2

(22)申请日 2021.02.13

(30)优先权数据
16/789,564 2020.02.13 US
17/076,069 2020.10.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2021/050172 2021.02.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/161319 EN 2021.08.19

(71)申请人 普瑞尼亚神经治疗有限公司
地址 以色列荷兹利亚

(72)发明人 米甲·杰瓦 迈克尔·海登

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞

(51)Int.Cl.
A61K 31/451(2006.01)
A61K 31/192(2006.01)
A61K 31/575(2006.01)
A61K 38/12(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 33/242(2006.01)
A61K 31/7016(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书33页 附图16页

(54)发明名称

使用普利多匹定和另一种激活剂治疗肌萎缩侧索的组合疗法

(57)摘要

本文提供了一种用于通过以下来治疗患有ALS的人受试者的方法:向所述受试者施用治疗有效量的普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005(海藻糖)、IC14或其组合的组合作为组合疗法或附加疗法。

CN 115103676 A

1.一种治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述受试者的包括普利多匹定(pridopidine)或其药学上可接受的盐的组合物和第二组合物,所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合(AMX0035)、齐芦克布仑(Zilucoplan)、维地泊司他(Verdiperstat)、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述ALS是散发性或家族性ALS。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和所述第二组合物有效延迟所述受试者的所述ALS的症状的发作、减少衰退或改善其症状。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述症状为肌肉僵硬、肌肉无力、肌肉萎缩、肌肉痉挛、说话困难、吞咽困难、呼吸困难、咀嚼困难、行走困难、自发性收缩、姿势恶化、呼吸功能恶化、肌肉强度恶化、延髓功能恶化、言语恶化、流涎恶化、吞咽困难、书写困难、切食物和处理器具困难、穿衣困难、呼吸困难、端坐呼吸。

5.根据权利要求1所述的方法,其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和所述第二组合物有效增强运动神经元中的BDNF轴突运输;增强运动神经元中的ERK激活;改善NMJ形成和保留;保留NMJ结构;增强NMJ功能;改善肌肉组织的神经支配率;增强运动神经元轴突生长;减少轴突变性;减少运动神经元轴突变性;增强肌细胞存活;增强肌纤维直径和功能;或者减少SOD1聚集。

6.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法进一步在所述患有ALS的受试者中减慢假性延髓疾病进展,减慢肌纤维萎缩进展,和/或改善肌肉收缩。

7.根据权利要求1到6中任一项所述的方法,其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和所述第二组合物每日施用一次、每日施用两次、每周施用两次、每周施用三次或每日施用多于一次。

8.根据权利要求1到7中任一项所述的方法,其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物口服或通过胃管施用。

9.根据权利要求1到8中任一项所述的方法,其中普利多匹定或其药学上可接受的盐的施用量为10mg每天到135mg每天。

10.根据权利要求1到9中任一项所述的方法,其中所述普利多匹定是盐酸普利多匹定。

11.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中苯丁酸钠的施用量为介于1-10克/天之间。

12.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中牛磺熊脱氧胆酸的施用量为介于0.1-5克/天之间。

13.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中包括牛磺熊脱氧胆酸和苯丁酸钠两者的第二组合物的施用量为0.1-5克/天的牛磺熊脱氧胆酸和1-10克/天的苯丁酸钠。

14.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中齐芦克布仑的施用量为介于0.05-0.5mg/kg/天之间,并通过皮下注射施用。

15.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中维地泊司他的施用量为介于200-2000mg/天之间,并口服施用。

16.根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中CNM-Au8金纳米晶体的施用量为介

于0.2-8之间,并静脉内施用。

17.根据权利要求1到16中任一项所述的方法,其中所述第二组合物的所述施用在所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物的所述施用之前。

18.根据权利要求1到16中任一项所述的方法,其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物的所述施用在所述第二组合物的所述施用之前。

19.根据权利要求1到16中任一项所述的方法,其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物与所述第二组合物辅助施用。

20.根据权利要求1到16中任一项所述的方法,其中所述第二组合物与所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物辅助施用。

21.一种药物组合物,其包括一定量的普利多匹定和一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合(AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

使用普利多匹定和另一种激活剂治疗肌萎缩侧索的组合疗法

技术领域

[0001] 本文提供了一种用于通过以下来治疗患有ALS的人受试者的方法:向所述受试者施用治疗有效量的普利多匹定(pridopidine)或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑(Zilucoplan)、维地泊司他(Verdiperstat)、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或ICI4的组合作为组合疗法或附加疗法。

背景技术

[0002] 肌萎缩侧索硬化症

[0003] 肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种毁灭性的神经退行性疾病,其特征在于运动皮层、脑干和脊髓的运动神经元的逐步丧失(Peters 2015)。这种迅速发展的致命疾病导致肢体、呼吸和延髓肌肉无力。患者逐渐丧失对随意肌的控制,导致肢体功能和咀嚼、吞咽、说话以及最终呼吸能力丧失。

[0004] ALS是一种罕见病状,在欧洲的平均发病率为2.8/100,000,并且在北美的平均发病率为1.8/100,000,并且在欧洲的平均患病率为5.40/100,000,并且在北美的平均患病率为3.40/100,000(Bozzoni 2016)。

[0005] 在约90%的病例中,所述疾病没有明显的基因突变(散发性ALS)。大约5%到10%的ALS病例是家族性的(fALS),并且是由基因突变引起的。>25基因被认为与ALS相关并导致ALS。最常见的致病突变是C9ORF72(占fALS的33.7%)和SOD1(占fALS的14.8%)(Zou等人,2017)。

[0006] ALS患者会经历进行性肌肉萎缩和无力、疲劳加重以及吞咽问题的体征和症状,这通常会导致吸入性肺炎、呼吸衰竭和死亡。进行性功能缺陷会导致丧失整体独立性和死亡。

[0007] 在约三分之二的患者中,ALS开始于肢体,最常见的是手臂。最初的症状通常是单侧和局灶性的。早期发现包含足下垂、行走困难、手的灵活性丧失或难以将手臂举过头顶。最终,肢体功能可能会丧失,从而依赖护理人员。患者可能会摔倒或完全丧失行走能力。延髓发作疾病通常发生于老年妇女,似乎预后较差(Chiò等人,2009)。

[0008] ALS的非运动症状包含行为障碍、性功能障碍和额颞叶痴呆。大约15%的患者发生明显的额颞叶痴呆,但多达50%的患者是因为神经心理学测试受损(Lomen-Hoerth等人,2003;Gordon等人,2011)。变化涉及语言、判断、性格、情感和执行功能。患有ALS和痴呆的患者的存活期较短,可能是决策能力差的结果(Olney等人,2005)。中值存活期为发作后2到4年;仅5-10%的患者存活超过10年(Chiò等人,2013)。

[0009] 目前还没有已知的用于治疗ALS的疾病修饰性疗法。两种经批准的药物是利鲁唑(riluzole)和依达拉奉(edatavone)。利鲁唑减缓疾病进展速率,并且将存活期延长2个月或3个月,并且依达拉奉减缓身体衰退(Jaiswal 2018)。

[0010] ALS的病理生理机制是多因素的,并且若干种机制导致神经退行性病变。这些包含自噬受损、线粒体功能障碍、谷氨酸兴奋性毒性、氧化应激和神经炎症。ALS的早期病理事件

包含轴突运输的扰动、毒性蛋白聚集体的形成和NMJ破坏。所有这些都会导致轴突变性和运动神经元死亡(Ionescu等人,2019)。

[0011] ALS的神经病理学特征包含肌肉萎缩、前角细胞丧失和脊髓外侧柱硬化(Martel2016)。神经胶质增生,被定义为星形胶质细胞和小神经胶质的激活,也是ALS的标志。

[0012] 普利多匹定

[0013] 普利多匹定(先前为ACR16,Huntexil®)是一种临床开发的用于治疗亨廷顿氏病(HD)和ALS的独特化合物。普利多匹定的化学名称为4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1-丙基哌啶,并且其化学注册号CAS 346688-38-8(CSID:7971505,2016)。盐酸普利多匹定的化学注册号为882737-42-0(CSID:25948790 2016)。美国专利第7,923,459号和PCT申请公开第WO 2017/015609号公开了普利多匹定和其药学上可接受的盐的合成方法。美国专利第RE46,117号公开了用于治疗多种疾病和病症的普利多匹定。

[0014] 普利多匹定是由Prilenia公司开发的用于治疗神经退行性障碍和神经发育障碍的高效和选择性σ-1受体(S1R)拮抗剂。

[0015] S1R是一种主要定位于线粒体相关膜(MAM)的胞内配体操作蛋白,并且参与脑的细胞分化、神经重构、神经保护和认知功能。

[0016] S1R在神经系统中广泛表达(Gundlach等人,1986),以及在脑干和脊髓的运动神经元中高表达(Mavlyutov等人,2010;2012;Waterhouse等人,1997)。

[0017] S1R调控与神经退行性疾病相关的关键细胞过程,如钙信号传导、细胞骨架动力学、神经营养因子释放、线粒体功能和ER应激(Ryskamp,Korban等人,2019;Hayashi 2019;Kleinert等人,2012;;Su等人,2010)。这些通路在ALS中受损。

[0018] 在许多非临床模型中,包含HD、ALS、帕金森氏病(PD)和阿尔茨海默氏病(AD),普利多匹定通过激活S1R发挥神经保护特性。普利多匹定以S1R依赖性方式增强成神经细胞瘤细胞系中神经保护脑源性神经营养因子(BDNF)的分泌(Geva 2016),并通过激活S1R挽救脊柱损伤和钙信号传导异常(Ryskamp 2017)。

[0019] PCT国际专利申请公开第WO2016/138135号公开使用S1R拮抗剂尤其治疗家族性成人肌萎缩侧索硬化症(ALS)和青少年肌萎缩侧索硬化症(ALS)。

[0020] 为ALS,具体地散发性ALS提供有效治疗的需求仍未得到满足。

发明内容

[0021] 在一实施例中,本发明提供了一种治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述受试者的包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和第二组合物,所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、ICI4、SLS-005或其组合。

[0022] 在一些实施例中,所述ALS是散发性ALS。

[0023] 在一些实施例中,所述ALS是家族性ALS。

[0024] 在一实施例中,本发明提供了一种延迟受试者的ALS的症状发作或减缓其症状进展或改善其症状的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用包括普利多匹定或其药学上

可接受的盐的组合物和第二组合物，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、ICI4或其组合，所述组合物有效延迟所述受试者的ALS的症状的发作或减缓其症状进展或改善其症状。

[0025] 在另一个实施例中，所述症状为肌肉僵硬、肌肉无力、肌肉萎缩、肌肉痉挛、说话困难、吞咽困难、呼吸困难、咀嚼困难、行走困难、自发性收缩、姿势恶化、呼吸功能恶化、肌肉强度恶化、延髓功能恶化、言语恶化、流涎恶化、吞咽困难、书写困难、切食物和处理器具困难、穿衣困难、呼吸困难、端坐呼吸或其组合。

[0026] 在一实施例中，本发明提供了一种治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和第二组合物，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、ICI4或其组合，其中所述方法进一步有效增强运动神经元中的BDNF轴突运输和线粒体轴突运输；增强ERK激活；改善(神经肌肉接头)NMJ形成和保留；保留NMJ结构；保留NMJ功能；改善肌肉组织的神经支配率；增强运动神经元轴突生长；减少轴突变性；减少运动神经元轴突变性；增强肌细胞存活；增强肌纤维直径和功能；减少SOD1和/或TDP43聚集。

[0027] 在一实施例中，本发明提供了一种治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和第二组合物，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、ICI4或其组合，其中所述方法进一步在所述患有ALS的受试者中减慢假性延髓疾病进展，减慢肌纤维萎缩进展，和/或改善肌肉收缩，减少肌肉僵硬，减少肌肉无力，减少肌肉萎缩，减少肌肉痉挛，改善说话困难，改善流涎，改善吞咽困难，改善书写困难，改善切食物和处理器具困难，改善穿衣和卫生困难，改善在床上翻身和调整被褥的困难，改善爬楼梯困难，改善呼吸困难，改善端坐呼吸，改善呼吸困难，改善咀嚼困难，改善行走困难，改善自发性收缩和/或改善姿势恶化，维持或降低血浆和CSF NFL水平、pNPH和尿P75水平。

[0028] 在一实施例中，本发明提供了一种治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和第二组合物，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、ICI4或其组合，其中所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和所述第二组合物每日施用一次、每日施用两次、每周施用两次、每周施用三次或每日施用通常多于一次。在另一个实施例中，所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物口服或通过胃管施用。在另一个实施例中，普利多匹定或其药学上可接受的盐的施用量为10mg/天到135mg/天。在另一个实施例中，所述普利多匹定为盐酸普利多匹定。

[0029] 在一些实施例中，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)。在其它实施例中，苯丁酸钠的施用量为介于1-10克/天之间(口服)。

[0030] 在一些实施例中，所述第二组合物包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)。在其它实施例中，牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)的施用量为介于0.1-6克/天之间。在其它实施例中，牛磺熊脱

氧胆酸(TUDCA)的施用量为介于0.5-3克/天之间(口服)。

[0031] 在一些实施例中,所述第二组合物包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)的组合,其指牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)各自的两个单独组合物,或指包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)两者的组合物,如AMX0035。在其它实施例中,所述包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)两者的组合物的施用量为介于0.1-5克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和介于1-10克/天之间的苯丁酸钠。在其它实施例中,所述包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)两者的组合物的施用量为介于0.5-3克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和介于1-10克/天之间的苯丁酸钠(口服)。

[0032] 在一些实施例中,所述第二组合物包括齐芦克布仑。在其它实施例中,齐芦克布仑的施用量为介于0.05-0.5mg/kg/天之间(皮下注射)。

[0033] 在一些实施例中,所述第二组合物包括维地泊司他。在其它实施例中,维地泊司他的施用量为介于200-2000mg/天之间(口服)。

[0034] 在一些实施例中,所述第二组合物包括CNM-Au8金纳米晶体。在其它实施例中,CNM-Au8金纳米晶体的施用量为介于5-50mg/天之间(口服)。

[0035] 在一些实施例中,所述第二组合物包括SLS-005。在其它实施例中,SLS-005的施用量为介于20-200克/天之间(口服或静脉内)。

[0036] 在一些实施例中,所述第二组合物包括IC14。在其它实施例中,IC14的施用量为介于0.2-8mg/kg/天之间(静脉内)。

[0037] 在一些实施例中,所述第二组合物的所述施用在所述普利多匹定或其药学上可接受的盐的所述施用之前。在其它实施例中,所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物的所述施用在所述第二组合物的所述施用之前。在其它实施例中,所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物与所述第二组合物辅助施用。在其它实施例中,所述第二组合物与所述包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物辅助施用。

[0038] 在一些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐和一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、ICI4或其组合。

[0039] 本发明提供了一种用于治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效治疗人受试者的一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、ICI4或其组合以及一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0040] 本发明还提供了用于治疗患有ALS的人受试者的普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、或维地泊司他、或CNM-Au8金纳米晶体、或ICI4、或SLS-005或其组合的组合疗法。

[0041] 在一些实施例中,所述受试者患有散发性ALS。

[0042] 在一些实施例中,所述受试者患有家族性ALS。

[0043] 本发明还提供了一种用于治疗患有ALS的人受试者的药物组合物,所述药物组合物包括有效量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及齐芦克布仑、或维地泊司他、或CNM-Au8金纳米晶体、或ICI4、或SLS-005、或苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)或其组

合。

[0044] 本发明还提供了一种与齐芦克布仑、或维地泊司他、或CNM-Au8金纳米晶体、或ICI4、或SLS-005、或苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)或其组合相组合的普利多匹定或其药学上可接受的盐在制造用于治疗ALS的药物中的用途。

[0045] 进一步提供了一种治疗患有ALS的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的齐芦克布仑、或维地泊司他、或CNM-Au8金纳米晶体、或SLS-005、或ICI4、或苯丁酸钠(PB)或牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)或其组合以及一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0046] 进一步提供了一种治疗患有ALS的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)以及一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0047] 进一步提供了一种治疗患有ALS的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的齐芦克布仑、或维地泊司他、或CNM-Au8金纳米晶体、或SLS-005、或ICI4、或其组合,以及一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0048] 在一些实施例中,本发明的用于治疗ALS的组合疗法包括:第一药物组合物,所述第一药物组合物包括齐芦克布仑、或维地泊司他、或CNM-Au8金纳米晶体、或SLS-005、或ICI4或苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)或其组合;以及第二药物组合物,所述第二药物组合物包括普利多匹定或其药学上可接受的盐。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与苯丁酸钠(PB)组合治疗患有ALS的受试者。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与牛磺熊脱氧胆酸组合治疗患有ALS的受试者。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)组合治疗患有ALS的受试者。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与齐芦克布仑的组合相组合。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与维地泊司他的组合相组合。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与CNM-Au8金纳米晶体的组合相组合。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与SLS-005的组合相组合。进一步提供了普利多匹定用作附加疗法或与IC14的组合相组合。

[0049] 本主题发明还提供了一种药物组合物,其包括一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合以及一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体。

[0050] 本主题发明还提供以下在制备用于治疗患有ALS的受试者的组合中的用途:

[0051] a)一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14;以及

[0052] b)一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐;

[0053] 其中苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8纳米晶金、SLS-005、IC14或其组合的量,以及普利多匹定的量同时或同时期施用。

[0054] 本主题发明还提供了一种用于通过以下治疗患有运动障碍的受试者的药物组合物:与一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐组合,向受试者施用药物组合物和一定

量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,所述药物组合物包括一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14。

[0055] 本主题发明还提供了一种用于通过以下治疗患有运动障碍的受试者的药物组合物:与一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、SLS-005、CNM-Au8金纳米晶体或IC14组合,通过向受试者分别定期施用药物组合物和一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、SLS-005、CNM-Au8金纳米晶体或IC14,所述药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0056] 在另一方面,本发明提供了一种普利多匹定或其药学上可接受的盐,以及苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14或其组合的组合用作治疗、预防或减轻ALS的药物。

[0057] 在另一方面,本发明提供了一种普利多匹定或其药学上可接受的盐,以及苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14的组合用作药物。

[0058] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包括治疗有效量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14以及一种或多种佐剂、赋形剂、载体和/或稀释剂。

[0059] 在另一方面,本发明提供了一种在包含人的活体动物体内治疗ALS的方法,所述方法包括以下步骤:以使用苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14的组合疗法,向施有需要的此类活体动物体内施用治疗有效量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0060] 在另一方面,本发明提供了一种成套试剂盒,所述成套试剂盒包括:至少两个单独的单位剂型(A)和(B),其中(A)包括普利多匹定或其药学上可接受的盐;并且(B)包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14;以及任选地(C)说明书,所述说明书用于说明同时或同时期向有需要的患者施用(A)的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及(B)的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14。

[0061] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有ALS的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005或IC14的组合,其中所述量当一起服用时有效治疗人患者。

附图说明

[0062] 图1A-1C:轴突运输测定。图1A:运动神经元(MN)轴突运输跟踪的实验系统(微流体室)的示意性图示。图1B:轴突运输测定的实验流程。图1C:MN轴突中Qdot-BDNF轴突运输的延时图像和波动曲线记录仪。

[0063] 图2A-2B:示出了普利多匹定对沿轴突的Qdot-BDNF的瞬时速度值和颗粒停止计数的影响的图图2A:普利多匹定对WT、SOD1G93A或σ-1受体敲除(S1R-/-)MN中Qdot-BDNF颗粒的瞬时速度(微米/秒)的影响。普利多匹定以S1R依赖性机制增加SOD1G93AMN中Qdot-BDNF的瞬时速度。图2B:普利多匹定对颗粒停止计数(每秒Qdot-BDNF的计数停止数)的影响。普利多匹定以S1R依赖性机制减少SOD1G93AMN中Qdot-BDNF的停止计数。数据显示为平均值±SEM。**p值<0.01;***p值<0.001(n=6个独立实验;每个实验的样品大小在条形图上表示;斯图登氏t测试(Student's t test))

[0064] 图3:测量肌肉神经支配和神经肌肉接头功能(NMJ)的神经肌肉共培养测定的实验程序的示意性图示。脊髓外植体在近侧隔室培养,并且原代肌细胞在远侧隔室中培养。将普利多匹定添加到近侧隔室和远侧隔室两者中。

[0065] 图4:示出了普利多匹定对SOD1G93A MN中轴突生长的影响的图,这测量了具有交叉进入到肌肉隔室的轴突的沟槽的数量。普利多匹定增加SOD1G93AMN中轴突生长。数据显示为平均值±SEM。*p值<0.05。

[0066] 图5A-5B:微流体隔室(MFC)共培养测定的结果图5A:微流体共培养室中神经肌肉接头的显微镜图像。上图:远侧隔室中由轴突(箭头)连接的肌细胞的相图像。下图:肌细胞:MN接触点的高放大率图像。通过用荧光标记的银环蛇毒素(Btx)对乙酰胆碱受体(AchR)进行荧光标记,使肌肉隔室可视化。神经元隔室通过在MN特异性基因标志物HB9上表达绿色荧光蛋白(GFP)来标记。(Hb9:GFP)插图:呈现共定位。图5B:在微流体共培养室从肌肉收缩随时间的强度测量结果中提取的肌肉收缩迹线。

[0067] 图6:示出了普利多匹定对WT和SOD1G93A(SOD1)ALS肌细胞中神经支配率的影响的图。普利多匹定增加SOD1G93AMN-肌共培养的神经支配率。

[0068] 图7:示出了MN-肌细胞共培养中收缩的肌细胞的水平的图。SOD1G93A肌细胞显示出降低的收缩性。同样,受S1R-/-神经元支配的WT和SOD1肌细胞两者显示出降低的收缩性。普利多匹定对来自WT或SOD1G93A小鼠的肌肉组织中神经肌肉接头(NMJ)和来自WT或S1R-/-小鼠的运动神经元的影响。普利多匹定以S1R介导机制恢复SOD1G93A肌肉的收缩性。*p值<0.05;**p值<0.01,***p值<0.001,****p值<0.0001。(n=3个或更多个独立实验的微流体室数量;斯图登氏t测试)

[0069] 图8A-8B:普利多匹定对ERK水平的影响。图8A:在来自WT、SOD1G93A和S1R-/-MN培养提取物的蛋白质印迹中示出了普利多匹定对总ERK(tERK)和磷酸化ERK(pERK)水平的影响。普利多匹定以剂量依赖性方式和S1R依赖性方式增加pERK。图8B:如通过tERK/pERK测量的普利多匹定对ERK激活的影响。数据显示为平均值pERK/ERK±SEM。普利多匹定以S1R介导机制增加pERK。*p值<0.05,~p值<0.1(n=3个独立实验;斯图登氏t测试。)

[0070] 图9A-9C:普利多匹定对SOD1聚集体的影响。图9A:用NSC500染料对荧光标记的脊髓进行可视化和定量,以标记WT和SOD1G93A脊髓中突变的SOD1聚聚集体,不论是否使用30mg/kg的普利多匹定处理。普利多匹定减少SOD1G93A肌肉中SOD1聚集。图9B:在灰质(GM)

中标识的每个区域聚集体数量的定量分析。普利多匹定减少脊髓灰质中SOD1聚集。图9C:在白质(WM)中标识的每个区域聚集体数量的定量分析。数据显示为平均值±SEM。普利多匹定减少脊髓白质中SOD1聚集。*p值<0.05;**p值<0.01(n=每组4只小鼠;单向ANOVA后是费希尔LSD事后测试。)

[0071] 图10A-10B:普利多匹定对肌肉组织的影响。图10A:来自用30mg/kg普利多匹定处理或未处理的WT或SOD1G93A小鼠的腓肠肌的苏木精和曙红(H&E)染色的横截面的代表性图像。普利多匹定挽救SOD1G93A肌肉的肌纤维萎缩。图10B:普利多匹定对肌纤维萎缩的影响的评估:普利多匹定对肌纤维直径的影响的定量分析。普利多匹定挽救SOD1G93A肌肉的肌纤维萎缩。数据示出为平均值±SEM(n=NMJ数量)。*p值<0.05;***p值<0.001(n=每组5只小鼠;斯图登氏t测试)

[0072] 图11A-11B:普利多匹定对NMJ的影响。图11A:普利多匹定对NMJ体内保留的影响。肌肉隔室通过荧光标记的Btx标记。神经元隔室通过神经丝重(NFH)蛋白和突触素(SynP)蛋白的免疫染色来标记。底图:神经元和肌肉标志物叠加显示在NMJ位点处重叠。普利多匹定保留SOD1G93A肌肉中NMJ的数量。图11B:普利多匹定对神经支配NMJ百分比的影响的定量分析。数据示出为平均值±SEM(n=NMJ数量)。_普利多匹定防止SOD1G93A肌肉中NMJ的丧失。*p值<0.05;**p值<0.01;(n=每组5只小鼠;斯图登氏t测试)。

具体实施方式

[0073] 本发明提供了一种用于治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法,所述方法包括定期向受试者施用有效治疗人受试者的一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0074] 在一实施例中,本发明提供了一种治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的受试者的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述受试者的包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合物和第二组合物,所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005(海藻糖)、IC14或其组合。

[0075] 本发明进一步提供了一种延迟患有肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的所述的ALS功能、呼吸功能、肌肉强度、延髓功能、言语或其任何组合的发作、改善或减轻其衰退的方法,所述方法包括向受试者施用治疗可接受量的普利多匹定。

[0076] 在本发明的实施例中,所述ALS是散发性ALS。

[0077] 在本发明的实施例中,所述ALS是家族性ALS(FALS)。在一些实施例中,所述ALS是青少年ALS(JALS)。

[0078] 在一些实施例中,所述ALS不是FALS。在一些实施例中,所述ALS不是青少年ALS(JALS)。

[0079] 在本发明的实施例中,ALS的类型为经典型、延髓型、连枷臂型、连枷腿型、锥体型和呼吸型ALS、进行性肌肉萎缩、原发性侧索硬化症或进行性延髓性麻痹。

[0080] 在本发明的实施例中,所述受试者携带导致或促成ALS发病机制的基因的突变版本。在一些实施例中,基因的突变版本选自由以下组成的基因的组:超氧化物歧化酶1(SOD1)、TAR DNA结合蛋白(TARDBP)编码TDP-43、融合于肉瘤(FUS)、p62(SQSTM1)、

ubiliquin-2(UBQLN2)、TANK结合激酶1(TBK1)、抑制蛋白1(PFN1)、VCP或p97(VCP)、血管生成素(ANG)、视神经蛋白(OPTN)、C9orf72、σ-1受体(S1R)、微管蛋白α-4A(TUBA4A)、动力蛋白激活蛋白(DCTN1)、hnRNPA1(HNRNPA1)、基质蛋白3(MATR3)、含卷曲螺旋螺旋卷曲螺旋螺旋结构域10(CHCHD10)基因和其任何组合。

[0081] 在本发明的一些实施例中,维持、改善ALS功能或减轻ALS功能的衰退包括维持、改善或减轻ALS患者的言语、流涎、吞咽、书写、切食物和使用器具、穿衣和卫生、在床上翻身和调整被褥、行走、爬楼梯、呼吸困难、端坐呼吸、呼吸功能不全或其任何组合的衰退。

[0082] 在本发明的实施例中,通过慢肺活量(SVC)评估呼吸功能的变化。

[0083] 在本发明的实施例中,使用手持式肌力测力法(HHD)、双侧手柄或其组合等量测量维持、改善肌肉强度或减轻肌肉强度的衰退。

[0084] 在本发明的实施例中,通过ALSFRS-R延髓子结构域(Q1-Q3)评分来测量维持、改善延髓功能或减轻延髓功能的衰退。

[0085] 在本发明的实施例中,通过CNS-BFS来测量维持、改善延髓功能或减轻延髓功能的衰退。

[0086] 在本发明的实施例中,受试者患有延髓功能障碍。

[0087] 在本发明的实施例中,受试者有快速的基线前进展。

[0088] 在本发明的实施例中,普利多匹定的量可有效地改变首次出现延髓功能障碍的时间。

[0089] 在本发明的实施例中,通过ALSFRS-R言语域评分(Q1)来测量维持、改善言语或减轻言语的衰退。

[0090] 在本发明的实施例中,通过数字收集的言语的自动算法评估来测量维持、改善言语或减轻言语的衰退,以检测早期变化并跟踪进展。在本发明的实施例中,通过经修订的ALS功能分级量表(ALSFRS-R)来测量维持、改善或减轻衰退。

[0091] 在本发明的实施例中,普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005(海藻糖)、IC14或其组合的量有效抑制或减少受试者的ALS症状的进展。

[0092] 在本发明的实施例中,ALS症状是ALS的临床症状。

[0093] 在本发明的实施例中,ALS症状是肌肉无力和萎缩、自发性收缩和痉挛、痉挛性张力过强、反射亢进、构音障碍、吞咽困难和呼吸衰弱、行为障碍、性功能障碍、功能、呼吸功能、肌肉强度、延髓功能、言语或其任何组合或额颞叶痴呆。

[0094] 在本发明的实施例中,ALS症状是神经病理学症状。

[0095] 在一些实施例中,症状是延髓性麻痹或假性延髓性麻痹(PBA)。

[0096] 在本发明的实施例中,ALS症状是肌肉萎缩、运动神经元丧失、前角细胞丧失、脊髓外侧柱硬化或神经胶质增生。

[0097] 在一个实施例中,ALS症状是(a)肺功能、(b)功能障碍或(c)下肢能力评分的衰退等级。在本发明的实施例中,普利多匹定的量有效增加受试者的存活率或激发受试者的神经保护。

[0098] 在本发明的一些实施例中,在以下域中的一个或多个域中,用普利多匹定或其药

学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005(海藻糖)、IC14或其组合的组合治疗受试者可延迟ALS症状的发作,减轻ALS症状的衰退或改善患者的ALS症状:

[0099] 1)言语;2)流涎;3)吞咽;4)书写;5)切食物和处理餐具(在进行或未进行胃造口的情况下)、6)穿衣和卫生、7)在床上翻身和调整被褥、8)行走、9)爬楼梯、10)呼吸、11)呼吸困难、12)端坐呼吸和13)机能不全。

[0100] 在一些实施例中,使用分级量表,例如肌萎缩侧索硬化症功能分级量表(ALSFRS)或经修订的ALSFRS(ALSFRS-R))监测患者的上述域中的变化,并随时间监测患者的功能变化。

[0101] 在一些实施例中,监测患者的假性延髓效应(PBA)(如通过CNS-LS测量)。在一些实施例中,通过普利多匹定治疗降低经历PBA的受试者情绪爆发的严重程度和/或频率。

[0102] 在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005(海藻糖)、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过经修订的ALS功能分级量表(ALSFRS-R)和/或ALSAQ-5测量的疾病严重程度或减少衰退。

[0103] 在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过慢肺活量(SVC)评估的呼吸功能或减轻所述呼吸功能的衰退。

[0104] 在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过手持式肌力测力法(HHD)测量的肌肉强度或减轻所述肌肉强度的衰退。

[0105] 在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持ALS患者的血浆和CSF中磷酸化神经丝重链(pNfH)和神经丝轻链(NfL)、降低或减少其增加。

[0106] 在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持ALS患者的泌尿神经营养蛋白受体p75胞外结构域($p75^{ECD}$)、降低或减少其增加。

[0107] 若干研究发现,ALS患者的言语特征,如抖动、闪烁、发音速率、说话速率和停顿速率都会受到影响。在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定维持、改善言语特性或减轻言语特性的衰退,所述言语特性如通过Stegmann,G.等人,2020描述的数字收集言语的自动算法评估来测量的,所述文献通过引用并入本文。

[0108] 在本发明的一些实施例中,使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过CNS-BFS言语亚域的斜率变化测量的言语特性,减轻言语特性的衰退,延迟言语特性的发作。

[0109] 在本发明的一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过听觉分析设置确定的语音特性、延迟语音特性的发作或减轻语音特性的衰退。

[0110] 在本发明的一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过爱丁堡认知和行为ALS筛查(ECAS)测量的认知功能、延迟认知功能的发作或减轻认知功能的衰退。

[0111] 在本发明的一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的基于家庭的临床评估(每周一次ALSFRS-R、SVC、捏力)、延迟其发作或减轻其衰退。

[0112] 在一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过ALSFRS-R总评分的CNS-BFS(神经研究中心延髓功能量表)和延髓亚域(Q1-Q3)评分测量的延髓功能、延迟延髓功能的发作或减轻延髓功能的衰退。

[0113] 在一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过使用手持式肌力测力法(HHD)和握力等距测量的肌肉强度、延迟肌肉强度的发作或减轻肌肉强度的衰退。

[0114] 在一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过CNS-BFS总评分的斜率变化测量的延髓功能、延迟延髓功能的发作或减轻延髓功能的衰退。

[0115] 在一些实施例中，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合维持、改善ALS患者的如通过CNS-BFS总评分的斜率变化测量的延髓功能、延迟延髓功能的发作或减轻延髓功能的衰退，所述总评分在基线处计算的ALSFRS-R斜率(基线处的48-ALSFRS-R总分/自发作以来的时间)等于或大于0.75pt/月。

[0116] 在一些实施例中，与安慰剂组相比，使用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合，在活动时在基线处没有延髓症状(如被定义基线处的CNS-BFS评分<30)的参与者中，降低了ALS患者在6个月内患上延髓症状的百分比。

[0117] 在本发明的实施例中，每日一次施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0118] 在本发明的实施例中，每日通常多于一次施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0119] 在本发明的实施例中，每日两次施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。在本发明的实施例中，每日三次施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0120] 在本发明的实施例中，每日通常少于一次，例如，隔日、每周三次、每周两次或每周一次施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0121] 在本发明的实施例中，每日一次、每周两次、每周三次或每天多于一次施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0122] 在本发明的实施例中，口服施用普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0123] 在一些实施例中，药物组合物的单位剂量含有10-250mg的普利多匹定或其药学上可接受的盐。在一些实施例中，组合物包括10mg、22.5mg、45mg、67.5mg、90mg、或112.5mg的普利多匹定。

[0124] 在一实施例中，每日向患者施用介于10-250mg之间的普利多匹定或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中，每日向患者施用介于45-180mg之间的普利多匹定或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中，每日向患者施用10mg、22.5mg、45mg、67.5mg、90mg、100mg、112.5mg、125mg、135mg、150mg或180mg的普利多匹定或其药学上可接受的盐。

[0125] 在一实施例中，药物组合物每日施用两次。在另一个实施例中，在每次施用时都施用等量的药物组合物。在一实施例中，两种剂量以至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少11小时的间隔施用。在一些实施例中，药物组合物施用至少12周、至少20周、至少24周、至少26周、至少52周或至少78周。

[0126] 在本发明的实施例中，普利多匹定盐选自由以下组成的组：盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐、萘-2-磺酸盐、邻苯二甲酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐和对甲苯磺酸盐。在一实施例中，普利多匹定盐是盐酸普利多匹定。

[0127] 在本发明的实施例中，受试者是人受试者。

[0128] 本发明还提供了用于治疗患有ALS的人受试者的普利多匹定。

[0129] 本发明还提供了一种用于治疗患有ALS的人受试者的药物组合物，所述药物组合物包括有效量的普利多匹定。

[0130] 本发明进一步提供了一种用于治疗ALS的方法，所述方法包括定期向有需要的受试者施用有效治疗ALS的一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐与苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合的组合。

[0131] 在一些实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0132] 在一些实施例中，本发明提供了一种用于治疗ALS的药物组合物，其包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0133] 在一实施例中，用于治疗患有ALS的受试者的药物组合物包括准备同时或同时期施用的普利多匹定或其药学上可接受的盐和第二组合物，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0134] 在一实施例中，用于治疗患有ALS的受试者的药物组合物呈单位剂型，所述药物组合物包括：

[0135] a)一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐；

[0136] b)一定量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合，

[0137] 其中在向所述受试者相伴施用所述组合物的所述单位剂型中的一个或多个单位剂型时，所述组合物中的所述苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合以及所述普利多匹定或其药学上可接受的盐的相应量有效地治疗受试者。

[0138] 在一实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物苯丁酸钠(PB)的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物牛磺熊脱氧胆酸的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定，以用于治疗患有ALS的受试者作为苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物齐芦克布仑的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物维地泊司他的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物CNM-Au8金纳米晶体的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普利多匹定，以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物SLS-005的附加疗法。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的普

利多匹定,以用于治疗患有ALS的受试者作为第二化合物IC14的附加疗法。

[0139] 在一实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为苯丁酸钠(PB)的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为牛磺熊脱氧胆酸的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为齐芦克布仑的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为维地泊司他的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为CNM-Au8金纳米晶体的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为SLS-005的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐,以用于与作为IC14的第二化合物同时或同时期治疗患有ALS的受试者。

[0140] 在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的作为苯丁酸钠(PB)的化合物,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的作为牛磺熊脱氧胆酸的化合物,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括用于作为齐芦克布仑的化合物,以治疗患有ALS的受试者的一定量作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的作为维地泊司他的化合物,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的CNM-Au8金纳米晶体,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的SLS-005,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的IC14,以用于治疗患有ALS的受试者作为普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法。

[0141] 在一实施例中,药物组合物包括一定量的作为苯丁酸钠(PB)的化合物,以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的作为牛磺熊脱氧胆酸的化合物,以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035),以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中,药物组合物包括一定量的作为齐芦克布仑的化合物,以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或

同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的作为维地泊司他的化合物，以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的CNM-Au8金纳米晶体，以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或同时期治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的SLS-005的组合，以用于治疗患有ALS的受试者。在另一个实施例中，药物组合物包括一定量的IC14的组合，以用于与普利多匹定或其药学上可接受的盐同时或同时期治疗患有ALS的受试者。

[0142] 本发明还提供了一种作为苯丁酸钠(PB)的化合物用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0143] 本发明还提供了一种作为牛磺熊脱氧胆酸的化合物用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0144] 本发明还提供了一种苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0145] 本发明还提供了一种作为齐芦克布仑的化合物用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0146] 本发明还提供了一种作为维地泊司他的化合物用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0147] 本发明还提供了CNM-Au8金纳米晶体用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0148] 本发明还提供了SLS-005(海藻糖)用作普利多匹定或其药学上可接受的盐的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0149] 本发明还提供了IC14用作普利多匹定的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0150] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作作为苯丁酸钠(PB)的化合物的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0151] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作作为牛磺熊脱氧胆酸的化合物的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0152] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0153] 在一实施例中，附加疗法用于治疗、预防或减轻ALS症状。

[0154] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作齐芦克布仑的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0155] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作维地泊司他的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0156] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作CNM-Au8金纳米晶体的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0157] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作SLS-005的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0158] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用作IC14的附加疗法，以用于治疗患有ALS的受试者。

[0159] 本发明还提供了作为苯丁酸钠(PB)的化合物与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0160] 本发明还提供了作为牛磺熊脱氧胆酸的化合物与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0161] 本发明还提供了苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0162] 本发明还提供了齐芦克布仑与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0163] 本发明还提供了维地泊司他与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0164] 本发明还提供了CNM-Au8金纳米晶体与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0165] 本发明还提供了SLS-005与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0166] 本发明还提供了IC14与普利多匹定或其药学上可接受的盐的组合,以用于延迟ALS症状的发作、改善ALS症状或减少衰退。

[0167] 本发明还提供了普利多匹定或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗ALS的药物的用途。

[0168] 所述方法、用途和组合物进一步包含降低受试者的神经系统恶化的速率。

[0169] 在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的作为苯丁酸钠(PB)或牛磺熊脱氧胆酸的第二化合物。在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)。在另一个实施例中,第二化合物是苯丁酸钠(PB)或牛磺熊脱氧胆酸。在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的作为齐芦克布仑的第二化合物。在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的作为维地泊司他的第二化合物。在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的Au8金纳米晶体。在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的SLS-005。在一实施例中,本发明的方法进一步包括向受试者施用治疗有效量的IC14。在本发明的实施例中,普利多匹定或其药学上可接受的盐与第二化合物(例如,苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)以一个单位施用。在另一个实施例中,普利多匹定和第二化合物(例如,苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)以多于一个单位施用。

[0170] 在一实施例中,普利多匹定或其药学上可接受的盐的量和第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)的量同时施用。在一实施例中,普利多匹定或其药学上可接受的盐的量和第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)的量同时期施用。

[0171] 在另一个实施例中，第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、IC14或其组合)的施用在普利多匹定或其药学上可接受的盐的施用之前。在另一个实施例中，普利多匹定或其药学上可接受的盐的施用在第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)的施用之前。

[0172] 在一实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受苯丁酸钠(PB)。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受牛磺熊脱氧胆酸。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。

[0173] 在一实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受齐芦克布仑疗法。在一实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受维地泊司他疗法。在一实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受CNM-Au8金纳米晶体疗法。在一实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受SLS-005(海藻糖)疗法。在一实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受IC14疗法。

[0174] 在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受苯丁酸钠(PB)疗法至少1周、2周、4周或6周。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受牛磺熊脱氧胆酸疗法至少1周、2周、4周或6周。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)疗法至少1周、2周、4周或6周。

[0175] 在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受齐芦克布仑疗法至少24周、28周、48周或52周。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受维地泊司他疗法至少24周、28周、48周或52周。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受CNM-Au8金纳米晶体疗法至少24周、28周、48周或52周。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受SLS-005疗法至少24周、28周、48周或52周。在另一个实施例中，受试者在开始普利多匹定疗法之前接受IC14疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0176] 在一实施例中，受试者在开始苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)疗法之前接受普利多匹定疗法。在另一个实施例中，受试者在开始苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)疗法之前接受普利多匹定疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0177] 在一实施例中，受试者在开始齐芦克布仑疗法之前接受普利多匹定疗法。在另一个实施例中，受试者在开始齐芦克布仑疗法之前接受普利多匹定疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0178] 在一实施例中，受试者在开始维地泊司他疗法之前接受普利多匹定疗法。在另一个实施例中，受试者在开始维地泊司他疗法之前接受普利多匹定疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0179] 在一实施例中，受试者在开始CNM-Au8金纳米晶体疗法之前接受普利多匹定疗法。在另一个实施例中，受试者在开始CNM-Au8金纳米晶体疗法之前接受普利多匹定疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0180] 在一实施例中，受试者在开始SLS-005疗法之前接受普利多匹定疗法。在另一个实施例中，受试者在开始SLS-005疗法之前接受普利多匹定疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0181] 在一实施例中，受试者在开始IC14疗法之前接受普利多匹定疗法。在另一个实施例中，受试者在开始IC14疗法之前接受普利多匹定疗法至少24周、28周、48周或52周。

[0182] 在一些实施例中，所述第二组合物包括苯丁酸钠(PB)。在其它实施例中，苯丁酸钠的施用量为介于1-10克/天之间。

[0183] 在一实施例中，口服施用苯丁酸钠(PB)。在另一个实施例中，每日向患者施用介于1-10克/天之间的苯丁酸钠(PB)。在另一个实施例中，介于1-5克/天、1-3克/天、4-10克/天之间。在另一个实施例中，每日一次、每日两次或每次多于两次施用苯丁酸钠(PB)。

[0184] 在一些实施例中，所述第二组合物包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)。在其它实施例中，牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)的施用量为介于0.1-5克/天之间。在一实施例中，口服施用牛磺熊脱氧胆酸。在另一个实施例中，每日向患者施用介于0.1-5克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸。在另一个实施例中，每日向患者施用介于0.5-3克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸。在另一个实施例中，介于0.1-1克/天、0.1-2克/天、0.5-2克/天、1-3克/天之间。在另一个实施例中，每日一次、每日两次或每次多于两次施用牛磺熊脱氧胆酸。

[0185] 在一些实施例中，所述第二组合物包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)的组合，其指牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)各自的两个单独组合物，或指包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)两者的组合物，如AMX0035。在其它实施例中，包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)两者的组合物的施用量为介于1-10克/天之间的苯丁酸钠和介于0.1-5克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸。在其它实施例中，包括牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)和苯丁酸钠(PB)两者的组合物的施用量为介于1-10克/天之间的苯丁酸钠和介于0.5-3克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸。在一实施例中，AMX0035口服施用，并以包含介于0.5-5g之间的苯丁酸钠和介于0.2-5克/天之间的牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)的治疗组合施用于患者。在另一个实施例中，每日3克/天的苯丁酸钠和1克/天的牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)，或每日6克/天的苯丁酸钠和2克/天的牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)。在另一个实施例中，在包含介于1-10克/天之间的苯丁酸钠和介于0.5-3克/天之间牛磺熊脱氧胆酸的组合中。在另一个实施例中，每日一次、每日两次或每日多于两次施用AMX0035。

[0186] 在一实施例中，通过皮下注射施用齐芦克布仑。在另一个实施例中，以介于0.05-0.5mg/kg/天之间的日剂量施用齐芦克布仑。在另一个实施例中，以介于0.22-0.42mg/kg/天、0.1-0.3mg/kg/天或0.05-0.2mg/kg/天之间的日剂量施用齐芦克布仑。

[0187] 在一实施例中，口服施用维地泊司他。在另一个实施例中，以介于200-2000mg/天之间的日剂量施用维地泊司他。在另一个实施例中，以介于1200mg/天、200-1000mg/天、500-1100mg/天、1300-2000mg/天之间的日剂量施用维地泊司他。在另一个实施例中，以介于100-1000mg/bid之间的剂量一日两次施用维地泊司他。在另一个实施例中，以600mg/bid、介于100-500mg/bid、250-550mg/bid或650-1000mg/bid之间的剂量一日两次施用维地泊司他。在另一个实施例中，每日一次、每日两次或每日多于两次施用维地泊司他。

[0188] 在一实施例中，口服施用CNM-Au8金纳米晶体。在另一个实施例中，以介于5-50mg/天之间的日剂量施用CNM-Au8金纳米晶体。在另一个实施例中，以介于5-10mg/天、15-20mg/天、15-30mg/天、20-30mg/天之间的日剂量施用CNM-Au8金纳米晶体。在另一个实施例中，每

日一次、每日两次或每日多于两次施用CNM-Au8金纳米晶体。

[0189] 在一实施例中，口服或静脉内施用SLS-005。在另一个实施例中，以介于20-200mg/天之间的日剂量施用SLS-005。在另一个实施例中，以介于20-50mg/天之间的日剂量施用SLS-005。在另一个实施例中，以介于25-75mg/天、50-150mg/天、75-200mg/天、100-200mg/天之间的日剂量施用SLS-005。在另一个实施例中，每日一次、每日两次或每日多于两次施用SLS-005。

[0190] 在一实施例中，静脉内施用IC14。在另一个实施例中，以介于0.2-8mg/kg/天之间的日剂量施用IC14。在另一个实施例中，以介于1-4mg/kg/天、0.2-4mg/kg/天、0.2-0.9mg/kg/天、5-8mg/kg/天之间的日剂量施用IC14。在另一个实施例中，每日一次、每日两次或每日多于两次施用IC14。

[0191] 在一实施例中，单独服用时的第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)的量以及单独服用时的普利多匹定或其药学上可接受的盐的量有效治疗受试者。在另一个实施例中，单独服用时的第二化合物的量或单独服用时的普利多匹定或其药学上可接受的盐的量不太有效治疗受试者。

[0192] 在一实施例中，普利多匹定或其药学上可接受的盐与第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)辅助施用。在另一个实施例中，第二化合物与普利多匹定或其药学上可接受的盐辅助施用。

[0193] 在一实施例中，在周期施用开始时的一定时间段内，施用与预期剂量不同数量的负荷剂量。

[0194] 在一实施例中，提供了一种增强患有ALS的受试者的运动神经元中的BDNF轴突运输的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效增强受试者的运动神经元中的BDNF轴突运输的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0195] 在一实施例中，提供了一种增强患有ALS的受试者的运动神经元中的ERK激活的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效增强受试者的运动神经元中的ERK激活的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0196] 在一实施例中，提供了一种保留患有ALS的受试者的肌肉细胞中的神经肌肉接头(NMJ)结构的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效地保留受试者的肌肉中的神经肌肉接头结构的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0197] 进一步提供了一种改善患有ALS的受试者的肌肉收缩的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效改善受试者的肌肉收缩的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0198] 进一步提供了一种改善患有ALS的受试者的肌肉组织的神经支配率的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效改善受试者的神经支配率的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0199] 在一实施例中，提供了一种增强患有ALS的受试者的运动神经元轴突生长的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效增强受试者的运动神经元轴突生长的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0200] 在一实施例中，提供了一种增强患有ALS的受试者的肌细胞存活的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效增强受试者的肌细胞存活的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。

[0201] 在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0202] 在一实施例中，提供了一种减少患有ALS的受试者的肌纤维萎缩的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效减慢受试者的肌纤维萎缩进展的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0203] 在一实施例中，提供了一种减少患有ALS的受试者的轴突变性的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效减少受试者的轴突变性的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0204] 在一实施例中，提供了一种保留患有ALS的受试者的NMJ形成的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效保留受试者的NMJ形成的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0205] 在一实施例中，提供了一种保留患有ALS的受试者的NMJ结构和功能的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效保留受试者的NMJ结构和功能的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0206] 在一实施例中，提供了一种减少患有ALS的受试者的蛋白质聚集的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效减少受试者的蛋白质聚集的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0207] 在一实施例中，提供了一种在患有ALS的受试者中延迟假性延髓障碍的发作，减缓假性延髓障碍的进展或改善假性延髓功能的方法，所述方法包括向受试者施用一定量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及本文所提供的有效减弱受试者的假性延髓疾病进展的第二化合物。在另一个实施例中，第二化合物包括苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸或苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)。在另一个实施例中，第二化合物包括齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0208] 本发明进一步提供了一种用于治疗ALS的组合疗法的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的普利多匹定或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即，AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0209] 对于前述实施例，本文所公开的每个实施例被设想为适用于其它所公开的实施例中的每个实施例。例如，方法实施例中叙述的要素可以在本文所描述的药物组合物和用途实施例中使用，并且反之亦然。

[0210] 本文所描述的方法和用途的各种要素的所有组合、子组合和排列都是设想的，并且在本发明的范围内。

[0211] 药学上可接受的盐

[0212] 如本文所使用的，“普利多匹定”意指普利多匹定碱或其药学上可接受的盐以及衍生物，例如富含氘的普利多匹定和盐。富含氘的普利多匹定和盐以及其制备方法的实例可以在美国申请公开第2013-0197031号、第2016-0166559号和第2016-0095847号中找到，所述美国申请公开中的每个申请公开的全部内容特此通过引用并入。在某些实施例中，普利多匹定是药学上可接受的盐，如HCl盐或酒石酸盐。优选地，在如本文所描述的本发明的任何实施例中，普利多匹定呈其盐酸盐的形式。

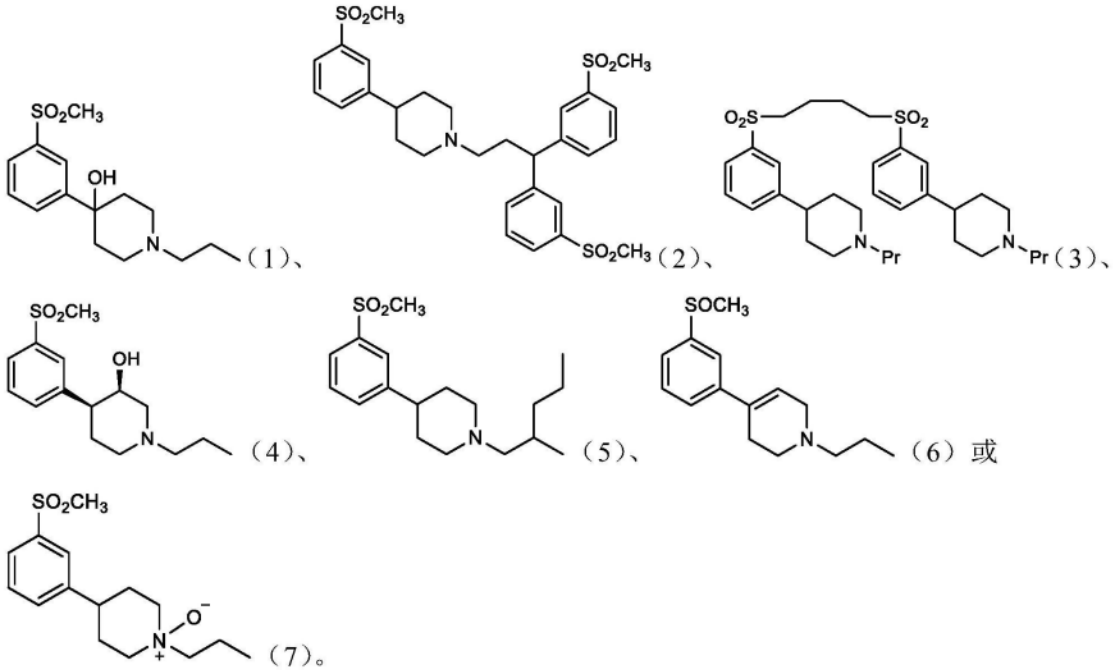
[0213] 药学上可接受的加成盐的实例包含但不限于无毒无机和有机酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐、萘-2-磺酸盐、邻苯二甲酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。此类盐可能通过在本

领域中熟知的且描述的程序形成。

[0214] “富含氘”意指化合物的任何相关位点处的氘的丰度大于所述位点处天然存在的一定量的化合物中的氘的丰度。氘的天然存在分布为约0.0156％。因此，在“富含氘”的化合物中，氘相关位点中的任何相关位点处的氘的丰度都超过0.0156％，并且可以在超过0.0156％到100％的范围内。可以通过将氢与氘交换或用富含氘的起始材料合成所述化合物来获得富含氘的化合物。

[0215] 普利多匹定类似物

[0216] 在一些实施例中，本发明的方法和用途使用包括普利多匹定或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一个实施例中，组合物包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及至少一种普利多匹定类似物或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中，普利多匹定类似物由化合物1-7的以下结构表示：

[0217] 

[0218] 在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物1或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物2或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物3或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物4或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物5或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物6或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物7或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包括普利多匹定或其药学上可接受的盐以及化合物1和化合物4或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.001％w/w到10％w/w。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.001％w/w

到0.05%w/w。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.001%w/w到0.5%w/w。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.001%w/w到0.15%w/w。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.01%w/w到0.15%w/w。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.01%w/w到0。5%w/w。在其它实施例中，组合物内的化合物1、2、3、4、5、6或7或药学上可接受的盐的浓度为0.01%w/w到1%w/w。

[0219] 在一实施例中，普利多匹定类似物盐选自由以下组成的组：盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐、萘-2-磺酸盐、邻苯二甲酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐和对甲苯磺酸盐。

[0220] 药物组合物

[0221] 虽然根据本发明使用的普利多匹定可以以原始化合物的形式施用，但普利多匹定的优选施用，任选地以生理上可接受的盐的形式施用，以连同一种或多种佐剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常用药物助剂的药物组合物的形式施用。

[0222] 在一实施例中，本发明提供了包括普利多匹定或其药学上可接受的盐或衍生物的药物组合物，连同因此的一种或多种药学上可接受的载体，以及任选地本领域已知和使用的其它治疗和/或预防成分，包含但不限于苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/的组合(即，AMX0035)、牛磺熊脱氧胆酸齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合。

[0223] 在与调配物的其它成分相容并且适于人受试者施用的意义上来讲，载体必须是“可接受的”。

[0224] 如本文所使用的并且除非另有说明，否则以下术语中的每个术语都应该具有以下所阐述的定义。

[0225] 如本文所使用的，“AMX0035”意指已使用的两种药物苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)的口服组合。

[0226] 苯丁酸钠(PB)-苯丁酸钠是苯丁酸钠盐，一种短链脂肪酸丁酸的衍生物，具有潜在的抗肿瘤活性。苯基丁酸可逆地抑制I类和II类组蛋白去乙酰化酶(HDAC)，这可能在易感肿瘤细胞群体中导致基因表达整体增加、细胞增殖减少、细胞分化增加并且诱导细胞凋亡。

[0227] 牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)-牛磺熊脱氧胆酸是一种从熊脱氧胆酸中衍生的胆汁酸牛磺酸缀合物。所述牛磺熊脱氧胆酸具有人体代谢物、抗炎剂、神经保护剂、细胞凋亡抑制剂、心脏保护剂和骨密度保护剂的作用。所述牛磺熊脱氧胆酸衍生自熊脱氧胆酸。所述牛磺熊脱氧胆酸是牛磺熊脱氧胆酸盐的缀合物酸。

[0228] 齐芦克布仑是一种合成的末端补体蛋白C5的大环肽抑制剂，具有潜在的抗炎和细胞保护活性。在皮下施用时，补体齐芦克布仑与末端补体蛋白C5的独特位点结合，这阻止了C5裂解成C5a和C5b，并防止攻膜复合物(MAC)的C5b依赖性组装。齐芦克布仑还抑制C5b与C6之间的相互作用，由此进一步阻止MAC组装。齐芦克布仑抑制病理性补体激活引起的组织损伤，并且先前已在另一种神经肌肉病状重症肌无力中显示出有益效果。

[0229] 维地泊司他,1-(2-丙-2-基氧乙基)-2-亚硫烷基-5H-吡咯[3,2-d]嘧啶-4-酮,以治疗多系统萎缩而闻名。维地泊司他是一种口服药物,其抑制髓过氧化物酶(MPO),这是一种存在于如小神经胶质等激活的免疫细胞中的强助氧化酶。维地泊司他治疗可能降低小神经胶质的激活。

[0230] CNM-Au8金纳米晶体是一种小型纳米晶体,其通过支持生物能量反应和消除细胞代谢的有害生物产物来提供能量辅助。CNM-Au8在临床前模型中显示出神经保护作用。CNM-Au8仅由金纳米颗粒组成,由悬浮在碳酸氢钠缓冲的药用级水中的干净表面的多面几何晶体构成。

[0231] SLS-005(海藻糖)是一种低分子量二糖((2R,3S,4S,5R,6R)-2-(羟甲基)-6-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)噁烷-2-基]氧基环氧乙烷-3,4,5-三醇),可使蛋白质稳定并激活自噬,所述自噬是清除来自细胞的废物材料的过程。SLS-005激活转录因子EB,所述EB是自噬相关基因表达的关键。

[0232] IC14是一种抑制免疫细胞上的CD14的单克隆抗体药物。CD14是免疫系统的主要调控因子。CD14的过度激活会导致损伤脑组织的破坏性炎症。

[0233] 如本文所使用的,以毫克为单位测量的普利多匹定的“量”或“剂量”是指制剂中存在的未衍生的普利多匹定碱的毫克数,与制剂的形式无关。“45mg普利多匹定剂量”意指制剂中的普利多匹定的量足以提供45mg的具有天然存在的同位素分布的未衍生的普利多匹定碱,与制剂的形式无关。因此,当呈例如盐酸普利多匹定等盐的形式时,由于另外的盐离子的存在,提供45mg未衍生的普利多匹定碱的剂量所需的盐形式的质量将大于45mg。同样,当呈富氘衍生物的形式时,由于另外的氘的存在,提供45mg的具有天然同位素分布的未衍生的普利多匹定碱所必需的衍生形式的质量将大于45mg。

[0234] 本文所公开的任何范围意指所述范围内的所有百分位、十位和整数单位量作为本发明的一部分被具体地公开。因此,例如,0.01mg到50mg意指0.02、0.03、...、0.09;0.1;0.2、...、0.9;以及1、2、...、49mg的单位量包含在本发明的实施例中。本文所公开的任何时间范围(即,几周、几个月或几年)意指范围内的所有天数和/或周数的时间长度都作为本发明的一部分被具体公开。因此,例如,3-6个月意指包含3个月零1天、3个月零1周以及4个月作为本发明的实施例。

[0235] 如本文所使用的,在数值或范围的上下文中的“约”意指所列举或要求保护的数值或范围的±10%。

[0236] 如本文所使用的,“单一疗法”意指使用单一活性剂进行治疗,例如单独使用普利多匹定进行治疗。

[0237] 如本文所使用的,“辅助地”意指用一种另外的化合物与主要化合物进行治疗或施用,例如为了增加主要化合物的功效或安全性或促进其活性。

[0238] 如本文所使用的,“周期性的施用”意指间隔一定时间段的重复/反复施用。施用之间的时间段优选地总是保持一致。周期性的施用可以包含例如每日一次、每日两次、每日三次、每日四次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次等等的施用。

[0239] 如本文中所使用的,“组合”意指通过同时或同时期施用用于疗法的试剂组合。同时施用是指施用普利多匹定和第二化合物(例如,AMX0035)的共混物(无论是真正的混合物、悬浮液、乳化剂还是其它物理组合)。在这种情况下,组合可以是仅在施用前进行组合的

普利多匹定和第二化合物(苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005、IC14或其组合)的混合物或单独容器。同时期施用或伴随施用是指普利多匹定和第二化合物(例如,AMX0035)的同时单独施用,或以观察到相对于单独的普多比啶或第二化合物的活性的加性活性或优选地协同活性的足够紧密的时间单独施用,或以近似允许每种药剂的单独治疗效果重叠的足够接近的时间单独施用。

[0240] 如本文所使用的,"附加"或"附加疗法"意指用于疗法中的试剂的组合,其中接受疗法的受试者在开始除了第一治疗方案之外的一种或多种不同试剂的第二治疗方案之前开始一种或多种试剂的第一治疗方案,使得并非所有用于疗法的试剂都同时开始。例如,向已接受AMX0035疗法的患者添加普利多匹定疗法。

[0241] 如本文所使用的,当提及普利多匹定的量时,"有效的"是指足以产生期望的治疗应答的普利多比啶的量。在优选实施例中,所施用的普利多匹定的量不会导致不良副作用(如毒性、刺激或过敏应答)。

[0242] "向受试者施用"或"向(人)患者施用"意指向受试者/患者给予、分配或应用药品、药物或补救措施以缓解、治愈或减轻与疾病、病症或病状,例如病理病状相关的症状。

[0243] 如本文所使用的,"治疗"涵盖疾病或病症的诱导抑制、消退或停滞,或减轻、遏制、抑制疾病或病症的症状、降低疾病或病症的症状的严重程度、消除或基本上消除或改善疾病或病症的症状。

[0244] 对受试者的疾病进展或疾病并发症的"抑制"意指预防或减少受试者的疾病进展和/或疾病并发症。

[0245] 与疾病或病症相关的"症状"包含与疾病或病症相关的任何临床或实验室表现,并且不限于受试者可以感觉或观察到的。

[0246] 如本文所使用的,"受试者患有"疾病、病状或病症意指受试者已被临床诊断为患有疾病、病状或病症。

[0247] 神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)是一种由GDNF基因编码的蛋白质,并且通常被认为可以促进其许多类型的神经元的存活。

[0248] 脑源性神经营养因子(BDNF)是一种由神经元产生的蛋白质,并且用于保持功能,并促进神经元的生长和神经发生。

[0249] 在整个本申请中,引用了某些公开和专利申请公开。对于这些出公开的全部引用可以在紧接权利要求书之前找到。这些公开和专利申请公开的公开内容特此通过引用整体并入本申请中,以便更全面地描述本发明涉及的现有技术。

[0250] 通过参考以下的实验细节将更好地理解本发明,但是本领域技术人员将容易理解,如下文权利要求中更详细地描述的,详述的具体实验仅仅是对本发明的说明。

[0251] 实验细节

[0252] 实验1:普利多匹定在轴突运输测定中的影响。

[0253] 健康运动神经元(MN)长距离延伸轴突并延伸穿过不同的细胞外微环境以与肌肉形成突触。神经元维持这种专门形态的能力依赖于细胞骨架元件以及蛋白质和细胞器进出细胞体的连续运输。细胞骨架改变是涉及影响轴突运输、生长和神经肌肉接头(NMJ)功能的ALS发病机制的主要途径(Eykens和Robberecht,2015)。轴突运输的改变是包含ALS的神经

退行性疾病最先发生的细胞过程之一。

[0254] 使用将神经元细胞体与其轴突和突触分离的微流体室(MFC)的体外分隔系统评估轴突运输,从而使得通过对细胞微环境的特定监测和操纵能够研究荧光标记的分子(例如,Qdot-BDNF)的逆行/顺行运输(图1A;Zahavi 2015;Ionescu 2016)。

[0255] 量子点标记的BDNF(Qdot BDNF)在微流体室(MFC)中在从脊髓外植体生长的运动神经元的轴突中逆行运输。MFC用于分析Qdot BDNF轴突运输(图1A)。ALS的SOD1模型(SOD1G93A)中BDNF的轴突运输被破坏(Bilsland 2010;Perlson 2009;De Vos 2007)。在来自胚胎日E12.5SOD1G93A和WT同窝仔小鼠(WT)的脊髓外植体中,评估了普利多匹定对Qdot BDNF沿运动神经元的轴突运输的影响。轴突运输测定的实验流程(从左到右,图1B):将SOD1G93A或野生型(WT)脊髓外植体铺板在MFC中。在铺板后约5天,轴突开始交叉进入到远侧隔室中。在铺板后第6天,向两个隔室添加一定量的普利多匹定。第7天,将Qdot-BDNF添加到远侧隔室,并使用高分辨率旋转盘共聚焦显微镜进行轴突运输成像。微流体室系统的示意性图示(图1A):铺板在近侧隔室的外植体将轴突延伸到远侧隔室,其中在可视化前仅应用Qdot-BDNF。

[0256] 旋转盘共聚焦显微术用于沿着运动神经元外植体培养物的轴突跟踪Qdot BDNF。如以60倍放大倍率获取的Qdot-BDNF轴突运输的延时图像(图1C)。箭头指向单个Qdot-BDNF颗粒,所述颗粒朝向细胞体逆行(左)运输。比例尺:10μm。底图示出了完整的Qdot-BDNF延时影片的波动曲线记录仪,其绘制了作为时间(y轴)的函数的轴突(x轴)的运动。比例尺:水平10μm;竖直100秒(图1C)

[0257] 在实验第6天,以2个浓度(0.1μM和1μM)向两个隔室中添加媒剂和普利多匹定,并且在与普利多匹定温育过夜之后,向远侧隔室添加Qdot BDNF(图1A和图1B)。对来自6种不同培养物的六个独立的生物重复序列进行测试,使得从每个培养物和具有神经元/神经胶质的外植体中,沿着沟槽中的轴突跟踪约250个BDNF颗粒。速度是指单个BDNF颗粒的运动。实验用来自σ1受体(S1R)基因缺失的小鼠(S1R KO或S1R-/-)的MN重复进行(Langa,2003)。如上文所描述的,将来自S1R-/-小鼠胚胎的腹侧脊髓切片在MFC中培养并在其中铺板,并分析Qdot-BDNF的轴突运输。

[0258] 将具有或不具有普利多匹定的SOD1G93和S1R-/-外植体与野生型同窝仔对照(WT)进行比较。

[0259] 使用半自动点跟踪函数,在Bitplane Imaris上进行Qdot-BDNF颗粒跟踪。颗粒分析的纳入标准:轨迹持续时间>10帧;平均速度≥0.2μm/秒;停止持续时间:3帧的速度<0.1μm/秒。将数据导出到MATLAB中,以进一步分析来自6个独立培养物的颗粒输运,包含瞬时速度(图2A);以及停止计数(图2B)。

[0260] 结果:

[0261] 图2A示出了普利多匹定增强SOD1G93A运动神经元中的BDNF轴突传输的瞬时速度。在SOD1G93A运动神经元中,BDNF逆行运输的瞬时速度降低。SOD1G93AMN比WT MN显示出更慢的速度。普利多匹定处理使SOD1G93AMN(0.1μM和1μM)的瞬时速度加快。ALS患者的标准护理,即25μM或100μM利鲁唑应用于SOD1G93AMN不会影响瞬时速度。S1R-/-MN显示BDNF轴突运输的速度降低。0.1μM或1μM的普利多匹定都不能恢复S1R KO MN中的这些缺陷,这表明普利多匹定的作用是由S1R介导的(图2A)。

[0262] 与WT MN相比，SOD1G93A MN的颗粒停止计数(每秒Qdot-BDNF的计数停止数)增加。普利多匹定减少SOD1G93A MN轴突运输期间的停顿次数(0.1μM和1μM两者)。普利多匹定无法挽救S1R-/-MN中Qdot-BDNF的颗粒停止计数p，这表明普利多匹定的作用是由S1R介导的(图2B)。数据显示为平均值±SEM。**p值<0.01，***p值<0.001，****p值<0.0001。(斯图登氏t测试)。

[0263] 这些结果表明，普利多匹定增强SOD1G93A运动神经元中的BDNF轴突运输，并校正ALS相关缺陷。

[0264] 实验2：普利多匹定对轴突-肌肉生长/变性测定的影响。

[0265] ALS发病机制的早期事件是轴突变性。隔室共培养微流体室系统用于确定普利多匹定是否改变轴突变性(图3)。培养来自病理症状前(P60)WT或SOD1G93A小鼠的原代肌细胞。第6天，在MFC的远侧隔室中培养原代骨骼成肌细胞。约六天后(第12天)，将来自表达HB9-GFP(特异性运动神经元标志物)的WT或SOD1G93A E12.5小鼠胚胎的腹侧脊髓外植体铺板在近侧隔室中，然后向两个隔室应用普利多匹定或媒剂。每隔一天更新一次普利多匹定。在外植体铺板后两天(第14天)，在旋转盘共聚焦系统上使用实时成像来评估运动轴突生长和变性。通过每10分钟成像一次跟踪轴突生长，持续8小时。实验重复三次。

[0266] 结果：

[0267] 数据表明，普利多匹定促进轴突生长(图4)。如与WT型肌细胞相比，携带SOD1G93A突变的肌细胞能够进入微流体隔室的远侧隔室的健康轴突数量减少。用1μM普利多匹定处理(最右侧条形图)显著增加SOD1G93A轴突交叉进入到远侧隔室(具有肌细胞的隔室)的数量。(Y轴为具有交叉进入到肌肉隔室中的轴突的平均沟槽数)。数据显示为平均值±SEM。*p值<0.05；(斯图登氏t测试)。

[0268] 这些结果表明，普利多匹定增强ALS神经元中的轴突生长。

[0269] 实验3：评估普利多匹定对神经肌肉接头(NMJ)形成及功能的影响。

[0270] 突触是ALS中最早被破坏的细胞室。为了测试普利多匹定影响ALS模型中的突触功能的能力，来自上述实验2的培养物生长大约另外四天(第18天)，直到轴突延伸到远侧隔室中并产生NMJ。在此共培养物中，MN轴突在完全分化的原代肌细胞上形成NMJ。这些可以通过定位于肌肉中的突触后标志物(AchR，乙酰胆碱受体)与Hb9:GFP神经元标志物的共同定位观察到。图5A：上图：远侧隔室中由轴突(箭头)连接的肌细胞的相衬显微镜图像。比例尺：20μm。下图：肌细胞:MN接触点的高放大率图像揭示了NMJ的形成，如通过突触后AChR与HB9:GFP轴突的共定位以及突触前和突触后标志物(共定位)的3维共定位所观察的。

[0271] 为了评估NMJ功能，以30帧每秒的帧速率获取1000帧的肌肉收缩影片(图5B)。从强度随时间变化的肌肉收缩测量结果中提取的肌肉收缩迹线显示无收缩静止肌细胞的扁平迹线(上图)，以及显示多个突发事件的收缩肌细胞的迹线(下图)。

[0272] 为研究普利多匹定对MN和NMJ形成和功能的影响，分添加0.1或1μM的普利多匹定或媒剂。如先前所报道的，使用活细胞成像评估肌管神经支配％和神经诱导收缩的测量(Ionescu 2015;Zahavi 2015)。简而言之，检查MFC的远侧隔室的肌肉收缩活动，所述肌肉被至少一个轴突重叠。肌肉被分类为两类：“收缩”或“未收缩”，这取决于其在影片期间的能动活动。通过生成每个肌肉的强度随时间变化的图来验证肌肉的能动性(图5b)。每个腔室的收缩肌纤维的数量除以同一腔室分析的肌纤维总数，从而产生作为NMJ活动的输出的收

缩肌管的百分比。

[0273] 结果：

[0274] 如通过增加收缩肌细胞％所测量的，普利多匹定增强肌肉神经支配并增加NMJ功能。携带SOD1突变的肌肉的神经支配率比WT(野生型)肌肉的神经支配率低(与WT的约40％神经支配率相比，其具有20％神经支配)。1μM普利多匹定使携带SOD1突变的肌肉的神经支配率显著增加到接近WT水平(图6)。

[0275] 与受WT MN神经支配的WT肌细胞相比，在受WT MN神经支配的SOD1肌细胞中，收缩肌管的百分比降低。通过与普利多匹定(0.1μM和1μM)共培养的SOD1G93A肌细胞的处理使肌细胞收缩百分百显著增加，并且将神经肌肉活性恢复到WT水平。当受S1R-/-MN神经支配时，WT和SOD1肌细胞两者均表现出降低的收缩性。与WT MN相比，S1R-/-MN与WT肌细胞的组合会导致收缩肌管数量减少。将0.1μM普利多匹定应用于S1R-/-共培养物中不能恢复神经肌肉活性，如将相同浓度的普利多匹定应用于与WT神经元的共培养物中，这表明普利多匹定的作用是通过S1R介导的。数据显示为平均值±SEM。*p值<0.05；**p值<0.01，***p值<0.001，****p值<0.0001。(斯图登氏t测试)。

[0276] 实验4：普利多匹定对WT和SOD1G93A MN中的ERK激活的影响

[0277] ERK通路促进多种细胞功能，包含增殖和分化。神经元中的ERK磷酸化(激活)与神经营养信号传导，如BDNF相关，这促进神经保护和神经元存活(Bonni 1999)。先前已确立的是普利多匹定通过S1R增强大鼠纹状体中的BDNF信号传导，这进而增强ERK激活(Geva 2016)。2DIV的原代MN培养物在无神经营养因子和无血清培养基(PNB)中饥饿过夜。次日，用普利多匹定或用BDNF处理培养物30分钟作为阳性对照，并测量ERK和磷酸化ERK蛋白的水平。

[0278] 结果：

[0279] 普利多匹定早在应用于WT(左图)和SOD1G93A(中图)MN培养物中后30分钟就诱导磷酸化ERK(pERK)(0.1μM和1μM)显著增加。普利多匹定在S1R-/-MN培养物中没有影响(右图)，这表明普利多匹定通过S1R介导ERK激活(图8A)。pERK定量揭示，在0.1μM和1μM普利多匹定后，WT MN分别增加约3.5倍和约4倍。SOD1G93A显示出，在0.1μM和1μM普利多匹定后，pERK分别增加约2.9和约8.5倍。数据显示为平均值pERK/ERK比率±SEM。*p值<0.05，～p值<0.1(斯图登氏t检验)(图8B)。

[0280] 实验5：普利多匹定对SOD1G93A小鼠的脊髓中的突变的SOD1聚集体的影响。

[0281] 如其对轴突运输、轴突变性、NMJ功能和ERK激活的影响所证明的那样，普利多匹定通过激活S1R来诱导神经保护特性。S1R驻留在紧邻线粒体外膜的ER膜上，其中突变的SOD1蛋白倾向于聚集在SOD1G93A小鼠的脊髓中(Millecamps和Julien 2013)。

[0282] 通过每日s.c.(皮下)施用，用生理盐水或30mg/kg普利多匹定处理症状前SOD1G93A小鼠(5周龄)和WT对照，持续11周(直到16周龄)。实验结束时，提取、固定和嵌入腰椎脊髓(L1-L6)，以进行冷冻切片。接下来，制备10μM切片，并用NSC500染料染色，以使SOD1聚集体可视化(Hammarström 2010)。评估了普利多匹定处理在体内对脊髓灰质(GM)和白质(WM)中的突变的SOD1聚集体数量的影响。

[0283] 结果：

[0284] 图9A-左图：3组小鼠的荧光标记的脊髓的低放大倍率代表性图像。右图：左图中由

正方形标记的区域的高放大倍率图像。比例尺:左图:500μm;右图:50μm。从上到下:WT媒剂、SOD1G93A媒剂、30mg/kg SOD1G93A,全部用NSC500染料染色以标记突变的SOD1蛋白聚集体。

[0285] 与WT小鼠相比,观察到SOD1G93A小鼠的脊髓灰质和白质两者中的mSOD1聚集体的数量显著增加。30mg/kg的普利多匹定将SOD1G93A脊髓的灰质(图9B)和白质(图9C)两者中的聚集体的数量显著减少约50%(图9A-9C)。数据显示为平均值±SEM。*p值<0.05;**p值<0.01(单向ANOVA后是费希尔LSD事后测试)。(图9B-9C y轴为每平方毫米NSC500-阳性SOD1聚集体的数量)。

[0286] 实验6:普利多匹定在体内对肌纤维萎缩和NMJ保留的影响。

[0287] NMJ破坏和随后的骨骼肌萎缩是ALS的两种主要病状。在体内评估了普利多匹定对NMJ的肌纤维萎缩和保留的影响。通过每日s.c施用,用生理盐水或30mg/kg普利多匹定处理症状前SOD1G93A小鼠和WT对照(5周龄),持续11周。从16周龄的SOD1G93A和WT小鼠中提取来自媒剂处理的小鼠或普利多匹定(30mg/kg s.c.)处理的小鼠的腓肠肌。用苏木精和曙红(H&E)染色肌肉横截面,并且对每组的平均肌纤维直径进行定量(图10a)。通过共定位前(神经元、NFH+突触蛋白-I)-和突触后(肌肉、AchR(BTX))标志物的共聚焦成像和计数腓肠肌中完全神经支配的NMJ的数量来评估NMJ保留(图11A)。

[0288] 结果:

[0289] 图10A:来自3组小鼠的腓肠肌的H&E染色的横截面的代表性图像:WT-媒剂处理的小鼠、SOD1G93A-媒剂处理的小鼠和SOD1G93A-30mg/kg普利多匹定处理的小鼠。与WT-媒剂相比,SOD1G93A-媒剂小鼠的肌肉组织学较差,并且揭示了更小的肌纤维直径(图10A-10B)。普利多匹定(30mg/kg,s.c每日施用)使SOD1G93A中的肌纤维直径显著增加约4μm(图10B)。

[0290] 与WT小鼠相比,SOD1G93A媒剂处理的小鼠的肌肉显示了预期大规模～60%的NMJ损失和突触后器官的形态学改变(图11A-11B)。引人注目的是,普利多匹定处理将SOD1G93A小鼠的NMJ损失限制到约20%。数据显示为平均值±SEM。*p值<0.05;**p值<0.01;***p值<0.001(双盲斯图登氏t检验)。

[0291] 总之,这些结果表明,普利多匹定在细胞和动物ALS模型中发挥神经保护作用。

[0292] 在体外,在SOD1G93A MN中,普利多匹定增强BDNF轴突运输、上调ERK激活、增强轴突生长、恢复肌肉神经支配并且改善NMJ形成和功能。这些神经保护作用是由S1R介导的,因为S1R基因的基因缺失消除了普利多匹定的作用。体内普利多匹定处理SOD1G93A ALS小鼠减少脊髓中的突变的SOD1聚集体(疾病表型标志之一),增加ALS减少的肌纤维直径,并保留患病的组织中观察到的变性的NMJ。这些数据支持使用普利多匹定作为神经保护剂和S1R作为治疗ALS患者的治疗靶标。

[0293] 在图中,缩写如下:Geno.=基因型(即,野生型(WT)、突变的SOD1);Prido.=普利多匹定;mpk=毫克每千克。

[0294] 实验7:普利多匹定对C9orf72iPSC衍生的运动神经元中的神经突长度和神经元存活的影响。

[0295] 独特的人转录因子诱导的多能干细胞(iPSC)分化系中,评估单独的普利多匹定对神经突长度和神经元存活的影响。具有ALS突变C9orf72的iPSC和同基因型对照通过多西环素诱导的整合转录因子盒(Ngn2、Isl1和Lhx3)的激活分化为运动神经元。使用Incucyte系统的高含量成像分析评估神经元存活和神经突长度。与健康同基因型对照细胞相比,

C9orf72细胞显示出降低的存活率以及减少的轴突生长。

[0296] 使用Incucyte系统在C9orf72iPSC衍生的MN和同基因对照中评估了普利多匹定的效果。

[0297] 实验8:普利多匹定与其它药物的组合对C9ORF72人iPSC衍生的运动神经元存活和神经突长度的影响。

[0298] 使用Incucyte系统中的高含量分析,评估了普利多匹定与另外的药物的组合对C9orf72iPSC衍生的MN的神经元存活和神经突长度的影响。经评估的药物将选自以下:(1)苯丁酸钠(PB)和牛磺熊脱氧胆酸的组合(AMX0035)、(2)齐芦克布仑、(3)维地泊司他、(4)CNM-Au8金纳米晶体、(5)SLS-005(海藻糖)或(6)ICI4。

[0299] 普利多匹定和另外的药物的组合显示出神经突向外生长和细胞存活的加性或协同作用。

[0300] 实验9:在本发明中用普利多匹定和另一种药物的组合治疗患有ALS的人受试者。

[0301] 本发明中定期口服施用普利多匹定与另外的药物在减少患有ALS的人受试者的症状方面提供临床意义优势。在没有过度不良副作用的情况下,普利多匹定组合疗法在治疗患者时提供功效,并且在以下实施例中的至少一个实施例中有效:

[0302] 1.所述疗法有效改善了ALS的症状;

[0303] 2.所述疗法有效增强了细胞存活率和神经突生长;

[0304] 3.所述疗法有效增强了运动神经元中的BDNF轴突运输和/或增强ERK激活;

[0305] 4.所述疗法有效改善了NMJ形成和保留、保留NMJ结构、保留NMJ功能和/或提高肌肉组织的神经支配率;

[0306] 5.所述疗法有效增强运动神经元轴突生长和/或减少轴突变性,包含运动神经元轴突变性;

[0307] 6.所述疗法有效增加肌细胞存活率、增加肌纤维直径和功能、减慢肌纤维萎缩的进展和/或改善肌肉收缩;和或

[0308] 7.所述疗法有效减少SOD1聚集体和/或减轻假性延髓疾病进展。

[0309] 在一些患者中,主治医师施用普利多匹定和第二化合物,其中第二化合物是苯丁酸钠(PB)、牛磺熊脱氧胆酸、苯丁酸钠(PB)/牛磺熊脱氧胆酸的组合(即,AMX0035)、齐芦克布仑、维地泊司他、CNM-Au8金纳米晶体、SLS-005(海藻糖)、IC14或其组合。

[0310] 参考文献

[0311] Bilsland等人,(2010)“体内轴突运输缺陷先于ALS症状(Deficits in axonal transport precede ALS symptoms in vivo.)”《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci U S A.)》107(47):20523-8。

[0312] Bonni A等人,(1999)“Ras-MAPK信号传导通路通过转录依赖性和非依赖性机制促进细胞存活率(Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and-independent mechanisms.)”《科学(Science)》286:1358-1362。

[0313] Bozzoni等人,(2016)“肌萎缩侧索硬化症与环境因素(Amyotrophic lateral sclerosis and environmental factors)”《功能神经病学(Funct.Neurol.)》31(1):7-19。

[0314] Chiò,A等人,(2009)“ALS的预后因素:评论综述(Prognostic Factors in ALS:A

Critical Review.)”《肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis)》10(5-6):310-323。

[0315] Chiò,A等人,(2013)“肌萎缩侧索硬化症的全球流行病学:已出版文献的系统综述(Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis:A Systematic Review of the Published Literature.)”《神经流行病学(Neuroepidemiology)》2013;41:118-130。

[0316] De Vos等人,(2007)“家族性肌萎缩侧索硬化症相关的SOD1突变体扰乱快速轴突运输以降低轴突线粒体含量(Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content.)”《人类分子遗传学(Hum Mol Genet.)》16(22):2720-2728。

[0317] Eykens C,Robberecht W(2015)“肌萎缩侧索硬化症的遗传基础:最近突破(Thegenetic basis of amyotrophic lateral sclerosis:recent breakthroughs.)”《基因遗传学进展(Adv Genomics Genetics)》5:327-345。

[0318] Geva等人,(2016).“普利多匹定激活亨廷顿氏病中的受损的神经保护通路(Pridopidine activates neuroprotective pathways impaired in Huntington Disease.)”HMG 25(18):3975-87。

[0319] Gordon,Paul H.等人,(2011)“患有ALS的法国患者的认知障碍的范围和临床影响:神经心理学测试表现的代表性研究(The Range and Clinical Impact of Cognitive Impairment in French Patients with ALS:A Cross-Sectional Study of Neuropsychological Test Performance.)”《肌萎缩侧索硬化症》12:372-378。

[0320] 行业指南。“体内药物代谢/药物相互作用研究-研究设计、数据分析以及剂量和标记的推荐(In vivo drug metabolism/drug interaction studies-study design,data analysis,and recommendations for dosing and labeling)”,美国卫生与人类服务部美国食品和药物管理局评价和研究中心、生物制品评价和研究中心(U.S.Dept.Health and Human Svcs.,FDA,Ctr.for Drug Eval.and Res.,Ctr.For Biologics Eval.and Res.),《临床药理学(Clin.Pharm.)》,1999年11月<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>。

[0321] Gundlach,A.L.等人,(1986)“用(+)3H-3-(3-羟苯基)-N-(1-丙基)哌啶在豚鼠和大鼠中枢神经系统中的σ受体结合位点进行放射自显影定位(Autoradiographic Localization of Sigma Receptor Binding Sites in Guinea Pig and Rat Central Nervous System with (+)3H-3-(3-Hydroxyphenyl)-N-(1-Propyl)Piperidine.)”《神经科学杂志(Journal of Neuroscience)》6(6):1757-1770。

[0322] Hammarström P等人,(2010)“荧光五聚噻吩衍生物检测体外形成的前纤维蛋白聚集体(A fluorescent pentameric thiophene derivative detects in vitro-formed prefibrillar protein aggregates.)”《生物化学(Biochemistry)》49:6838-45。

[0323] Ionescu等人,(2016)“用于研究肌肉-神经元通信以及神经肌肉接头维持的隔室微流体系统(Compartmental microfluidic system for studying muscle-neuron communication and neuromuscular junction maintenance.)”(2016)《欧洲细胞生物学杂志(European Journal of Cell Biology)》95(2)69-88。

[0324] Ionescu等人,(2019)“在SOD1G93A模型中,通过普利多匹定靶向σ-1受体改善ALS

病理的中心特征(Targeting the Sigma-1 Receptor via PridopidineAmelioratesCentralFeaturesof ALS Pathology in a SOD1G93A Model.)”《细胞死亡和疾病(Cell Death and Disease)》10:210。

[0325] Jaiswal,Manoj Kumar.(2019)“利鲁唑和依达拉奉:两种肌萎缩侧索硬化症药物的故事(Riluzole and Edaravone:A Tale of Two Amyotrophic Lateral Sclerosis Drugs.)”《药用研究综述(Medicinal Research Reviews)》1-16。

[0326] Kourrich S等人,(2012)“σ-1受体:在神经元可塑性和疾病中的作用(The Sigma-1 Receptor:Roles in Neuronal Plasticity and Disease.)”《神经科学趋势(Trends in Neurosciences)》35(12):762-71。

[0327] Langa F等人,(2003)“σ受体I型(σ1)敲除小鼠的产生和表型分析(Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I(sigma 1)knockout mice.)”《欧洲神经科学杂志(Eur J Neurosci.)》18:2188-96。

[0328] Lomen-Hoerth,C.等人,(2003)“肌萎缩侧索硬化症患者认知是否正常?(AreAmyotrophic Lateral Sclerosis Patients Cognitively Normal?)”《神经病学(Neurology)》60:1094-1097。

[0329] Martel等人,(2016)“从动物模型到人疾病:ALS个性化医疗的遗传方法(From animal models to human disease:a genetic approach for personalized medicine in ALS)”《神经病理学交流学报(Acta Neuropathol.Commun.)》4(1):70。

[0330] Mavlyutov,T.A.等人,(2010)“σ-1受体在小鼠运动神经元中的c端的突触后位点中富集:解剖学和行为学研究(The Sigma-1Receptor Is Enriched in Postsynaptic Sites of C-Terminals in Mouse Motoneurons.An Anatomical and Behavioral Study.)”《神经科学(Neurosciences)》167(2):247-55。

[0331] Mavlyutov,T.A.等人,(2012)“运动神经元的C端中的σ-1受体的发育和其与N,N’-二甲色胺形成酶、吲哚-N甲基转换酶的共定位(Development of the Sigma-1 Receptor in C-Terminals of Motoneurons and Colocalization with the N,N’-Dimethyltryptamine Forming Enzyme,Indole-N-Methyl Transferase.)”《神经科学(Neurosciences)》206:60-68。

[0332] Millecamps和Julien(2013)“轴突运输缺陷和神经退行性疾病(Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases.)”《自然综述神经科学(Nat Rev Neurosci.)》14:161-76。

[0333] Olney,R.K等人,(2005)“执行功能障碍和行为功能障碍对ALS病程的影响(The Effects of Executive and Behavioral Dysfunction on the Course of ALS.)”《神经病学》65:1774-1777。

[0334] Perlson等人,(2009)“在快速发作的神经退行性病变中逆行信号传导从存活到应激的切换(A Switch in Retrograde Signaling from Survival to Stress in Rapid Onset Neurodegeneration.)”《神经科学杂志》2009 29(31):9903-9917。

[0335] Peters等人,(2015)“ALS的分子病理学的新兴机制(Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS)”《临床研究杂志(J.Clin.Invest.)》125(5):1767-1779。

[0336] Ryskamp,Daniel A等人,(2019)“神经元σ1受体:神经退行性疾病中的信号传导功

能和保护作用(Neuronal Sigma-1Receptors:Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases.)”《神经科学前沿(Frontiers in Neuroscience)》13:862。

[0337] Ryskamp等人,(2017)“σ-1受体介导了在亨廷顿氏病的小鼠模型中普利多匹定的有益作用(The sigma-1receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease.)”《神经生物学疾病(Neurobiol of Disease)》97(Pt A):46-59。

[0338] Su,Tsung Ping等人,(2010)“σ-1受体伴侣作为细胞器间信号传导调节剂(The Sigma-1Receptor Chaperone as an Inter-Organelle Signaling Modulator)”《药理科学趋势(Trends in Pharmacological Sciences)》第31卷第12期。

[0339] Waterhouse,Rikki N等人,(1997)“卤代4-(苯氧基甲基)哌啶作为潜在的σ-1受体的潜在放射性标记探针:[123I]-1-(碘丙烯-2-基)-4-[(4-氰基苯氧基)甲基]哌啶的体内评估(Halogenated 4-(Phenoxymethyl)Piperidines as Potential Radiolabeled Probes forσ-1 Receptors:In Vivo Evaluation of[123I]-1-(Iodopropen-2-Yl)-4-[(4-Cyanophenoxy)Methyl]Piperidine.)”《药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry)》40,1657-1667。

[0340] Zahavi等人,(2015)“隔室微流体神经肌肉共培养系统揭示了GDNF功能的空间方面(A compartmentalized microfluidic neuromuscular co-culture system reveals spatial aspects of GDNF functions.)”《细胞科学杂志(J.Cell Sci.)》128,1241-1252。

[0341] Zou等人,(2016)“迈向肌萎缩侧索硬化症的精准医疗(Toward precision medicine in amyotrophic lateral sclerosis)”《转化医学年鉴(Ann.Transl.Med.)》4(2):27。

[0342] Zou等人,(2017)“肌萎缩侧索硬化症的遗传流行病学:系统综述和荟萃分析(Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis:a systematic review and meta-analysis.)”《神经病学、神经外科学与精神病学杂志(Journal of Neurology,Neurosurgery&Psychiatry)》88(7),540-549.利鲁唑-药物总结,PDR(《医师案头参考(Prescribers'Digital Reference)》),www.pdr.net/drug-summary/Rilutek-riluzole-526收录于2017年7月28日。

[0343] 依达拉奉-药物总结,PDR(《医师案头参考》),www.pdr.net/drug-summary/Radicava-edaravone-24080收录于2017年7月28日。

[0344] 氢溴酸右美沙芬/硫酸奎尼丁-药物总结,PDR(《医师案头参考》),http://www.pdr.net/drug-summary/Nuedexta-dextromethorphan-hydrobromide-quinidine-sulfate-1344.3281收录于2017年8月14日。

[0345] 美国专利第7,923,459号

[0346] 美国专利第RE46117号

[0347] PCT申请公开第WO 2016/138135号

[0348] PCT申请公开第WO 2017/015609号

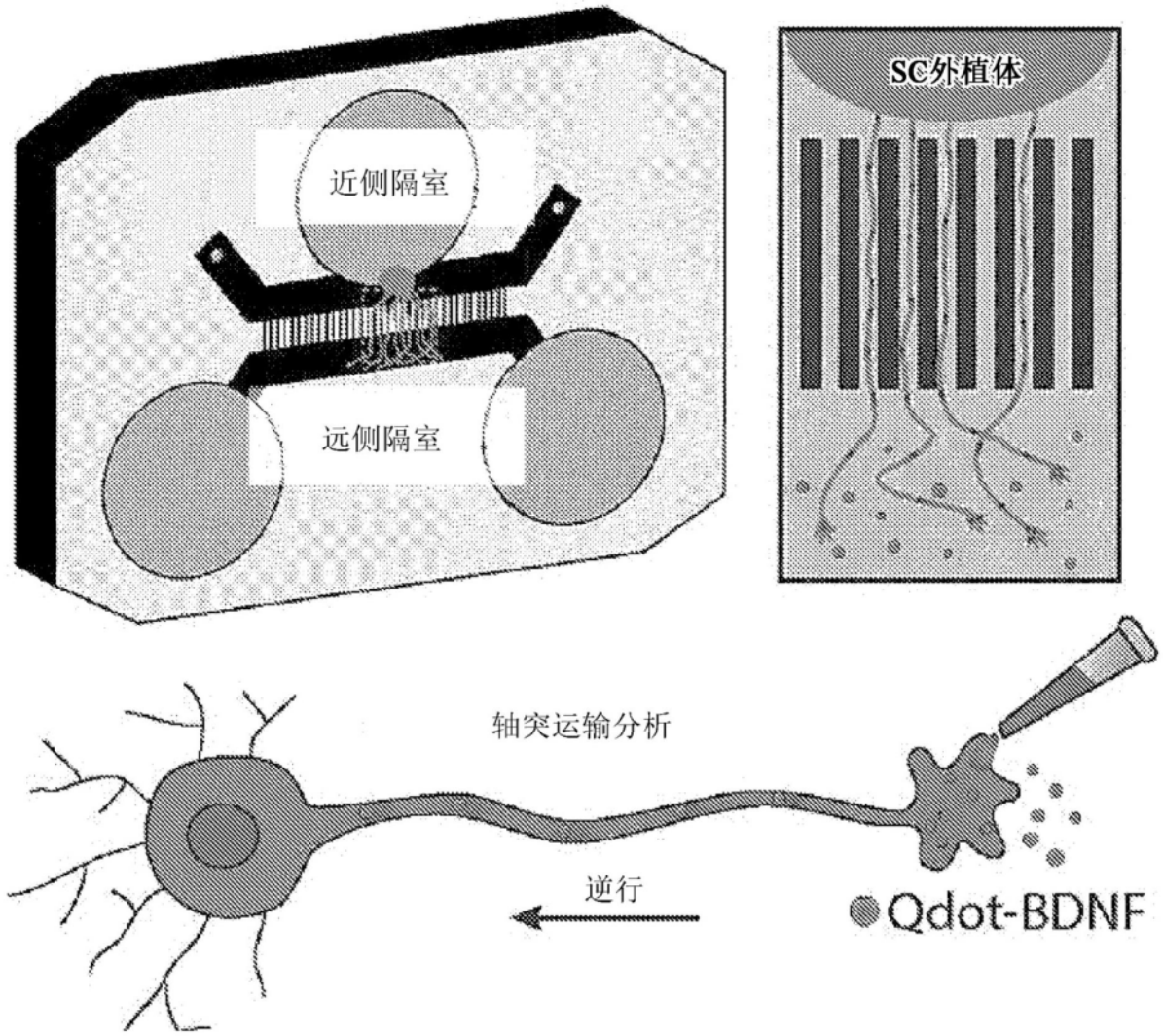

近侧隔室
远侧隔室
SC外植体
轴突运输分析
逆行
Qdot-BDNF

图1A

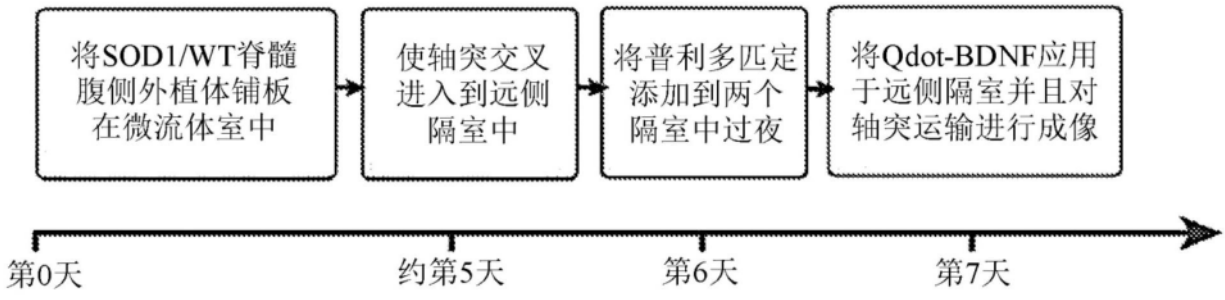

将SOD1/WT脊髓腹侧外植体铺板在微流体室中
使轴突交叉进入到远侧隔室中
将普利多匹定添加到两个隔室中过夜
将Qdot-BDNF应用于远侧隔室并且对轴突运输进行成像
第0天
约第5天
第6天
第7天

图1B

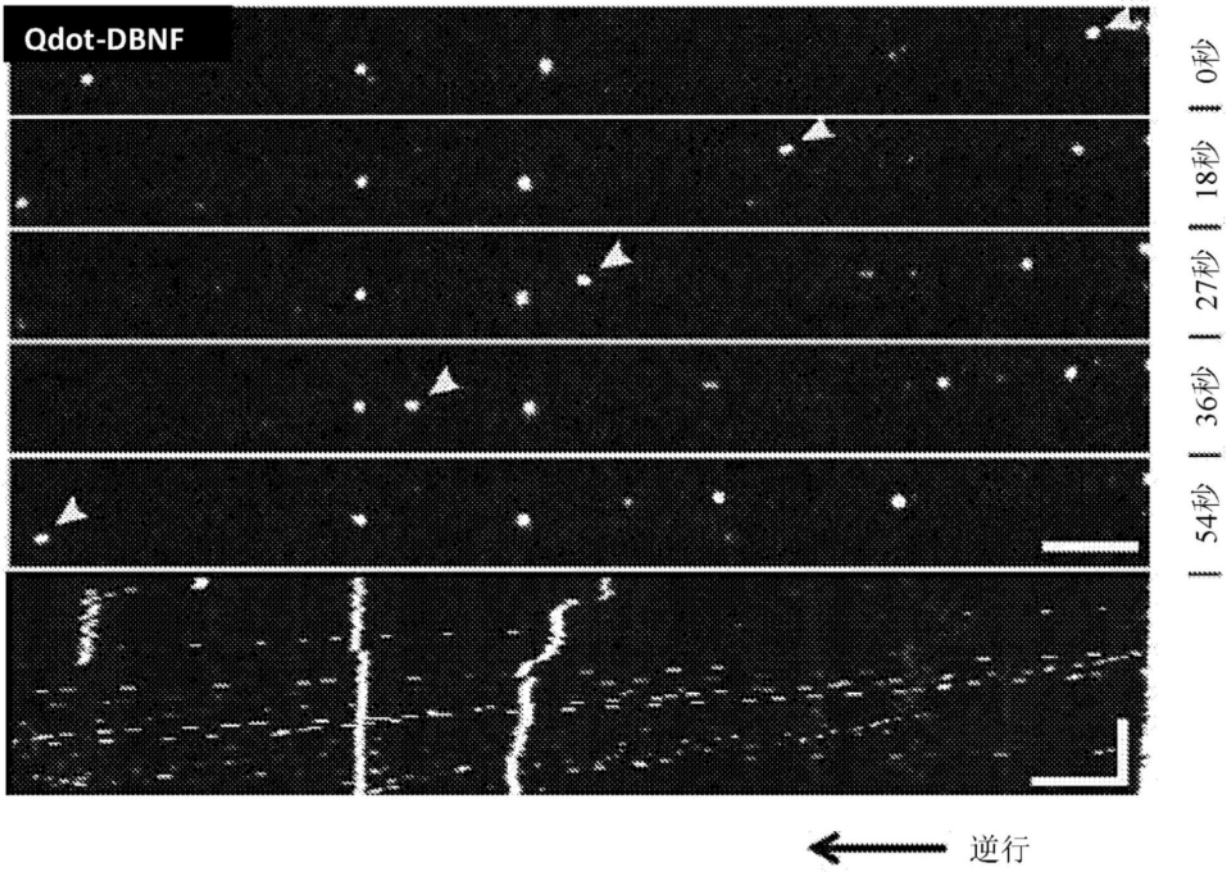


图1C

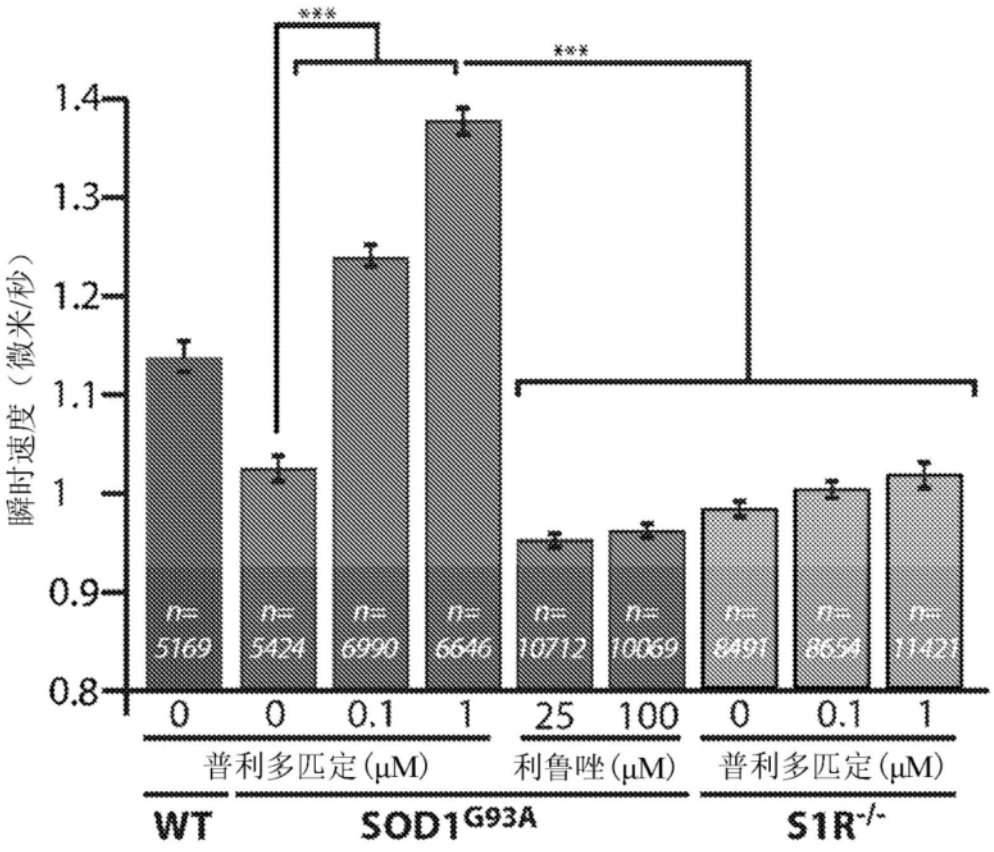

***
***
瞬时速度（微米/秒）
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
n= 5169
n= 5424
n= 6990
n= 6646
n= 10712
n= 10069
n= 8491
n= 8654
n= 11421
0
0
0.1
1
25
100
0
0.1
1
普利多匹定(μM)
利鲁唑(μM)
普利多匹定(μM)
WT
SOD1G93A
S1R-/-

图2A

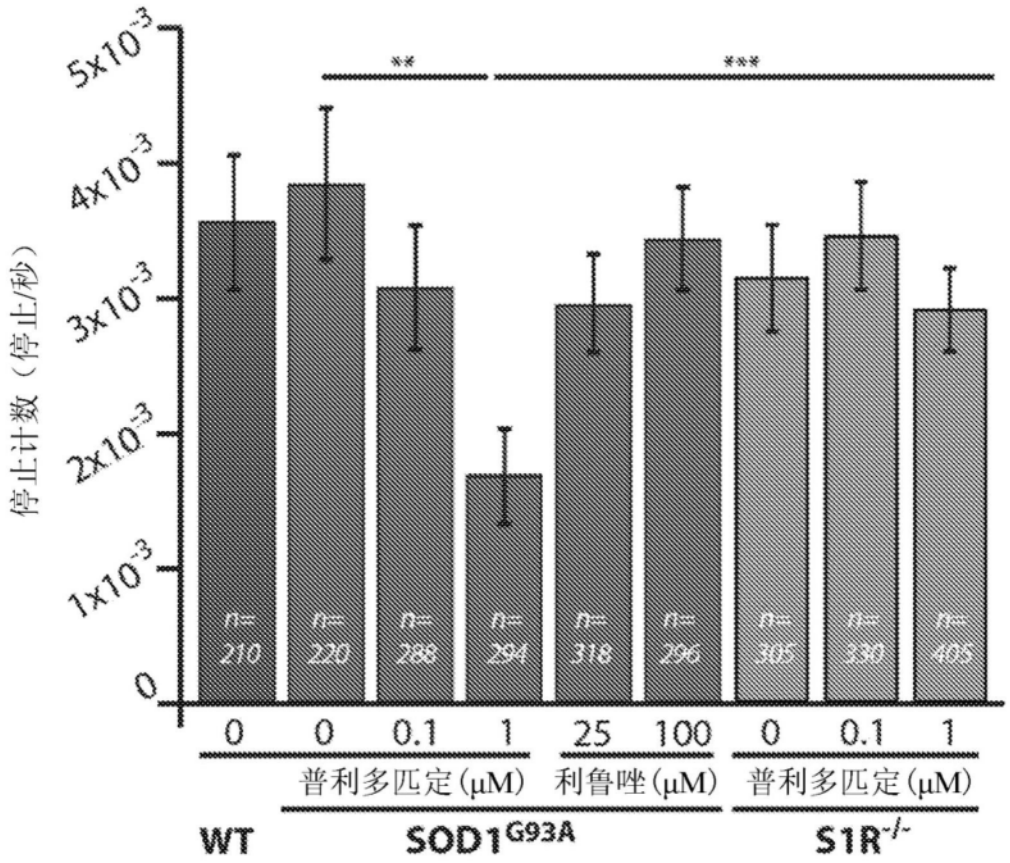

停止计数（停止/秒）
5x10-3
4x10-3
3x10-3
2x10-3
1x10-3
0
**
***
n= 210
n= 220
n= 288
n= 294
n= 318
n= 296
n= 305
n= 330
n= 405
0
0
0.1
1
25
100
0
0.1
1
普利多匹定(μM)
利鲁唑(μM)
普利多匹定(μM)
WT
SOD1G93A
S1R-/-

图2B

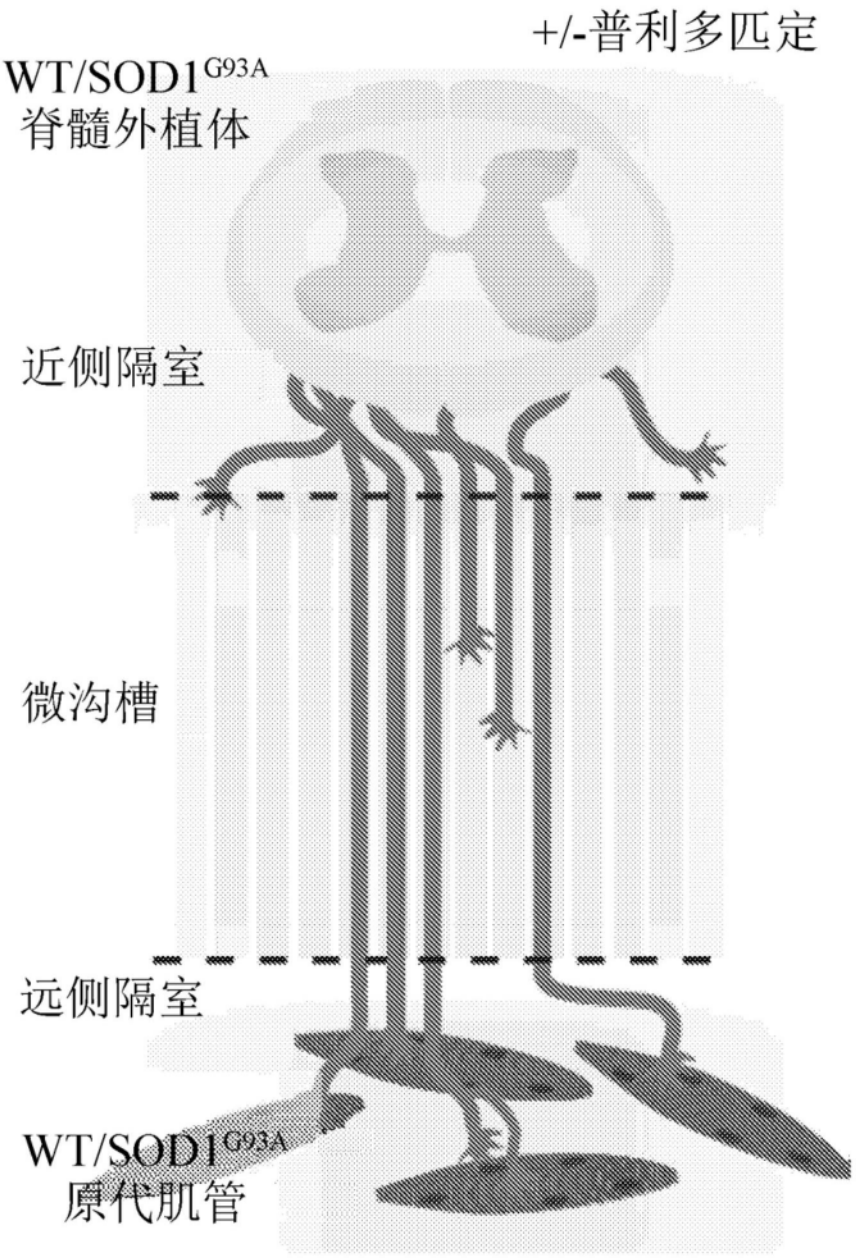


图3

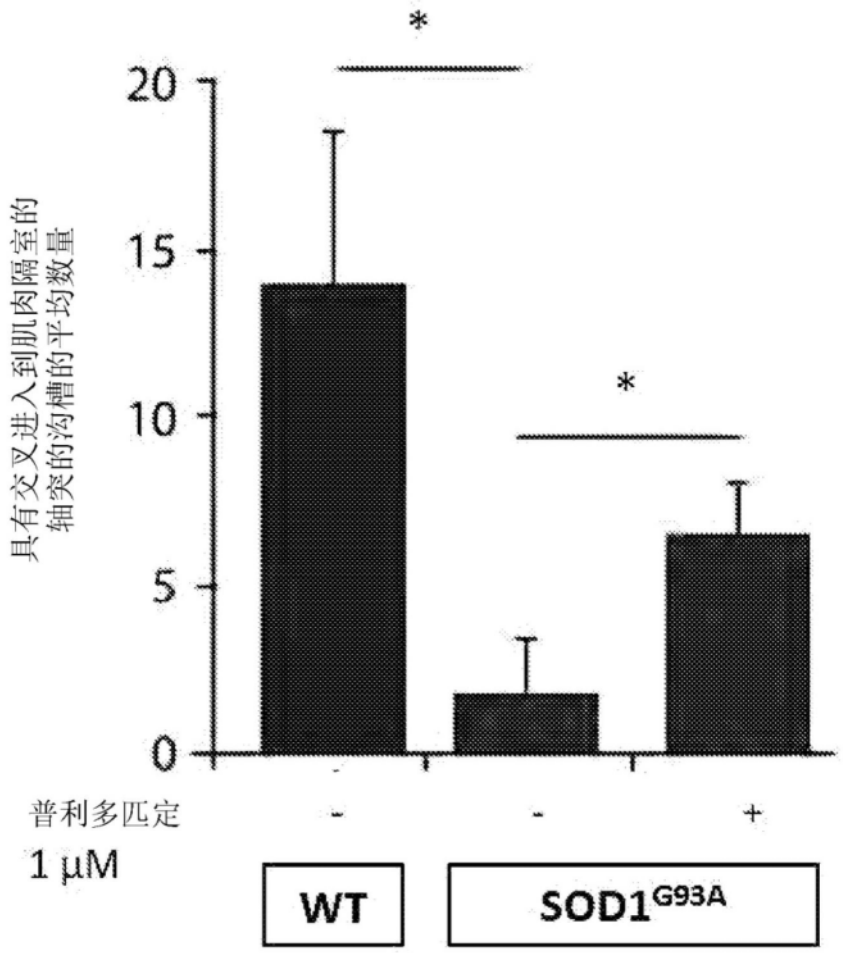


图4

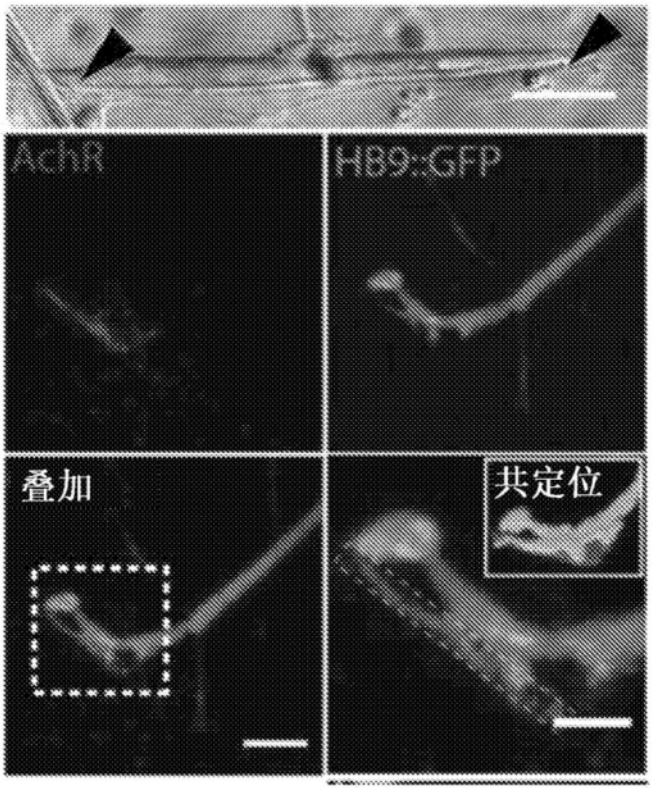

AchR
HB9::GFP
叠加
共定位

图5A

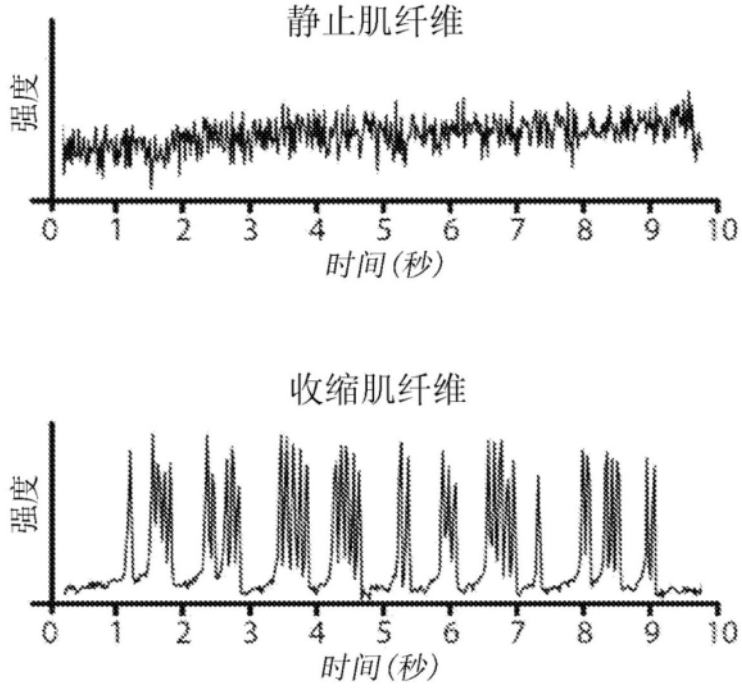

静止肌纤维
强度
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
时间(秒)
收缩肌纤维
强度
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
时间(秒)

图5B

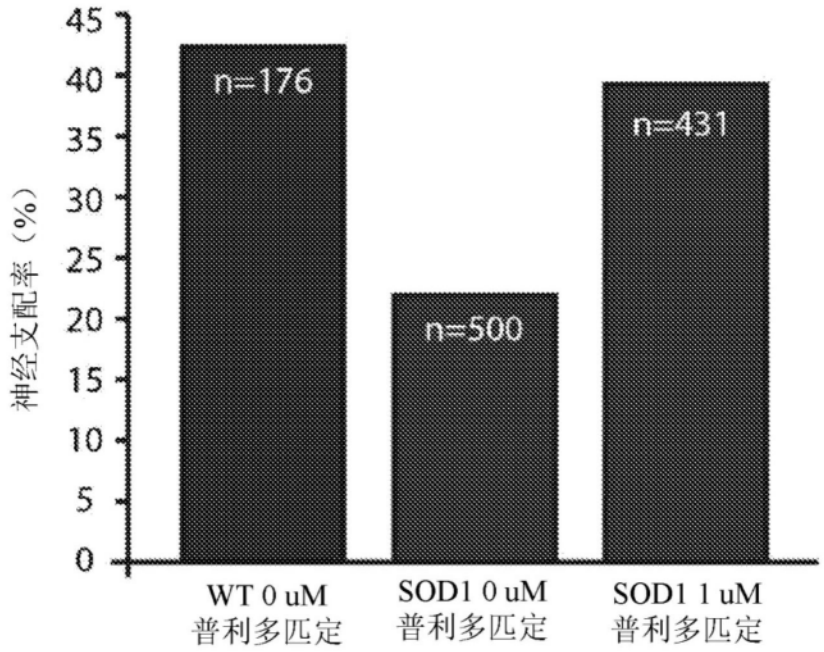

神经支配率（%）
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
n=176
n=500
n=431
WT 0 uM
普利多匹定
SOD1 0 uM
普利多匹定
SOD1 1 uM
普利多匹定

图6

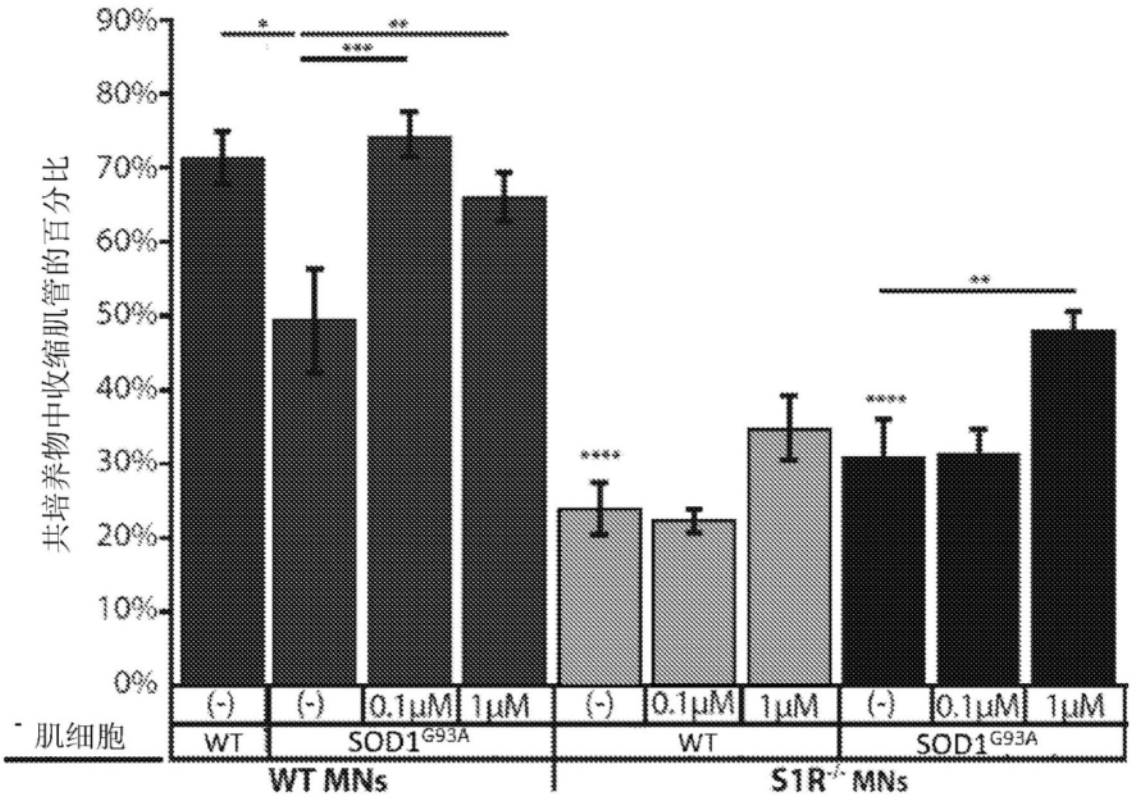

共培养物中收缩肌管的百分比
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
*
**
***
****
(-)
(-)
0.1μM
1μM
肌细胞
WT
SOD1G93A
WT MNs
S1R-/- MNs

图7

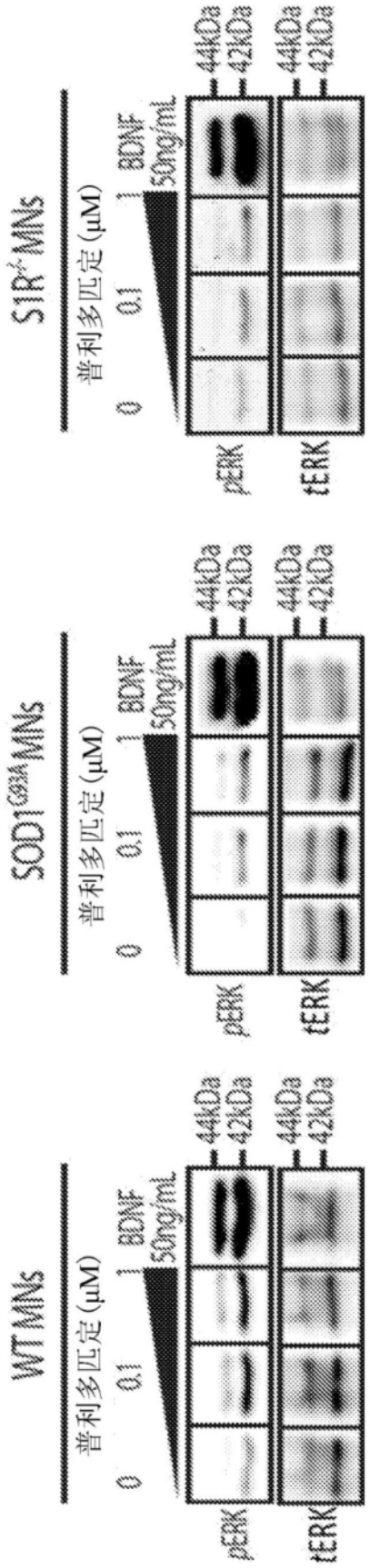

WT MNs
SOD1G93A MNs
S1R-/- MNs
普利多匹定 (μM)
0
0.1
1
BDNF 50ng/mL
44kDa
42kDa
pERK
tERK

图8A

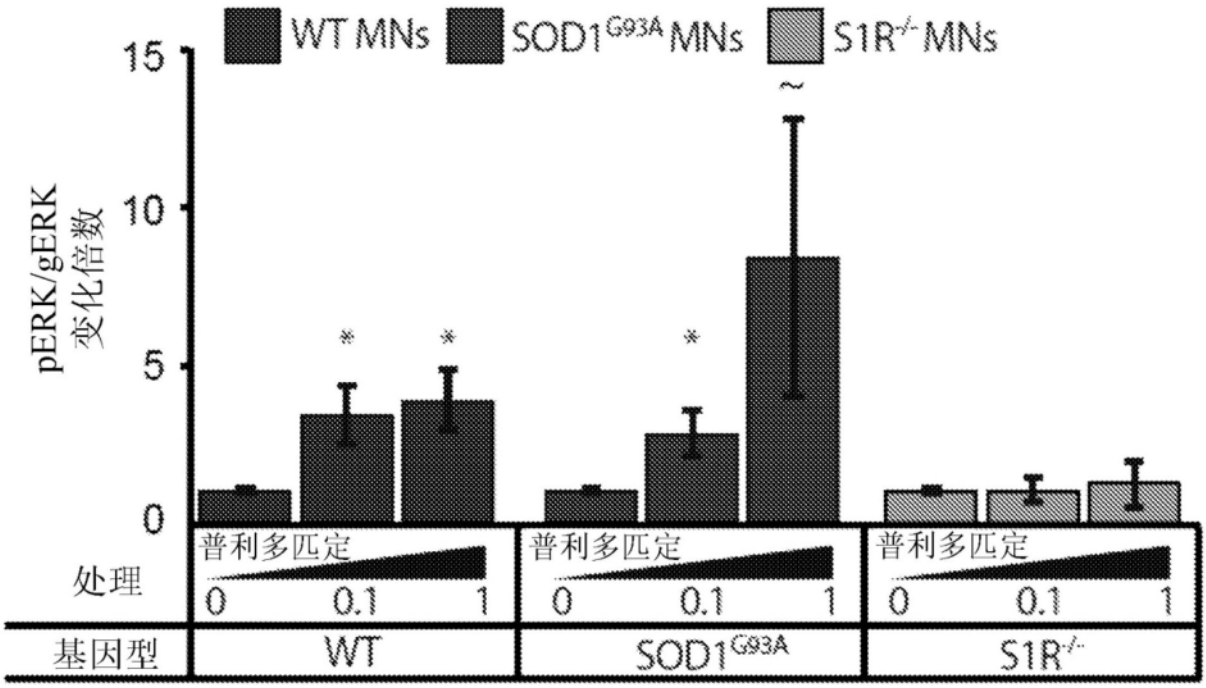

WT MNs
SOD1G93A MNs
S1R-/- MNs
pERK/gERK
变化倍数
15
10
5
0
*
*
*
~
处理
普利多匹定
0
0.1
1
普利多匹定
0
0.1
1
普利多匹定
0
0.1
1
基因型
WT
SOD1G93A
S1R-/-

图8B

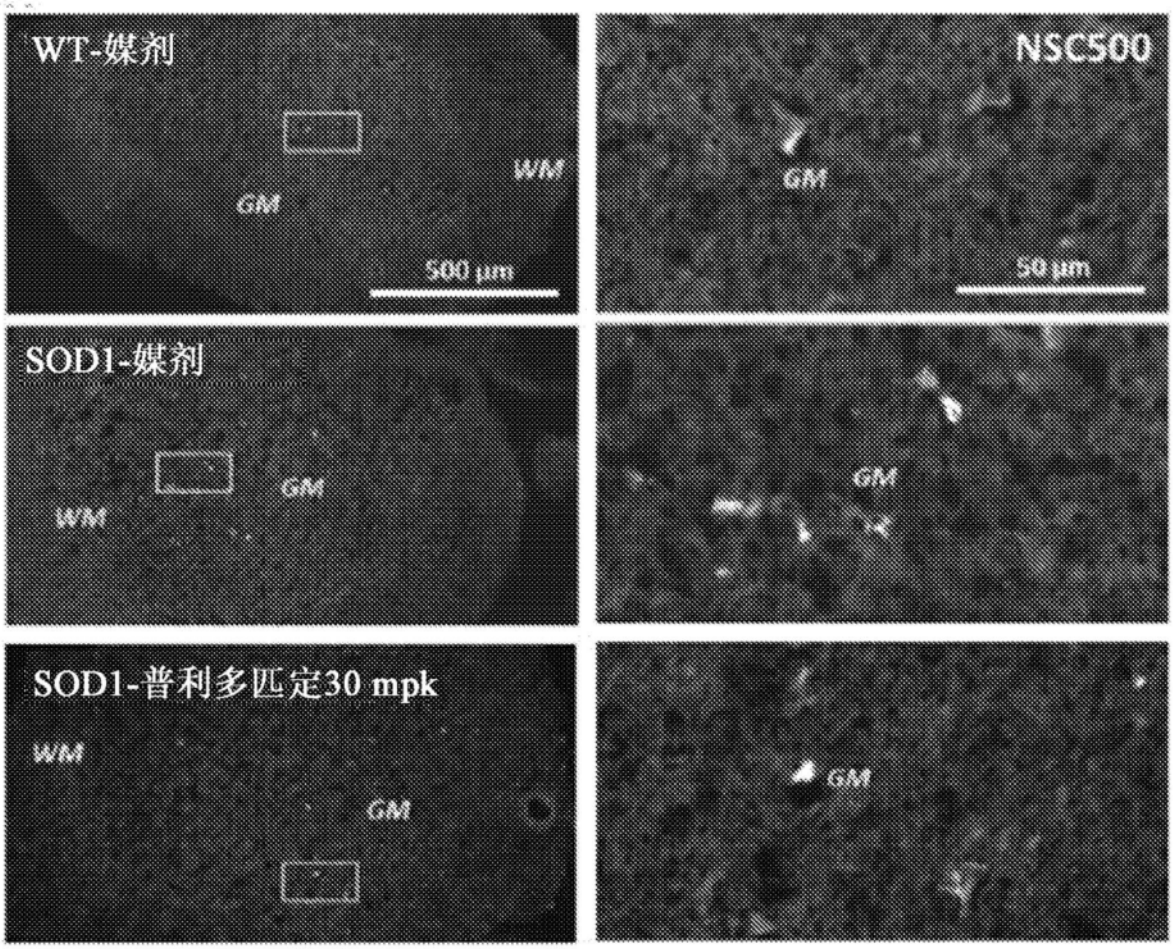

WT-媒剂
WM
GM
500 μm
NSC500
GM
50 μm
SOD1-媒剂
GM
WM
GM
SOD1-普利多匹定30 mpk
WM
GM
GM

图9A

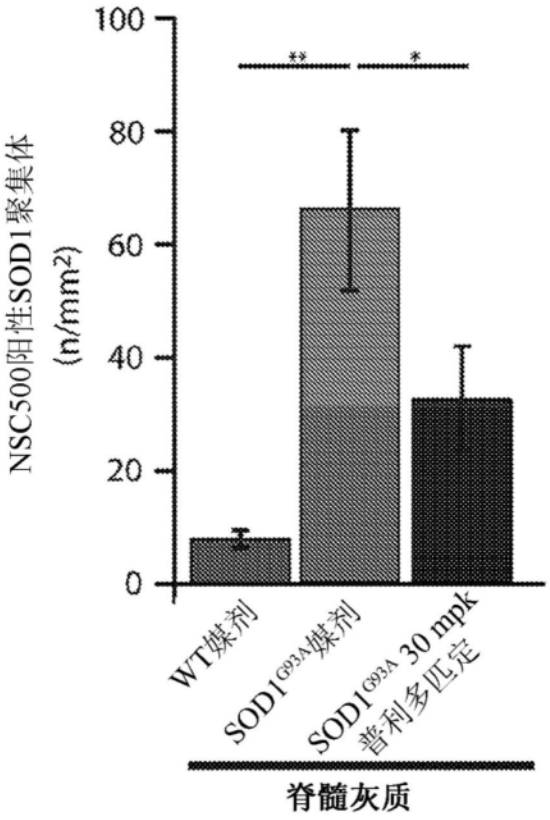

100
80
60
40
20
0
**
*
NSC500阳性SOD1聚集体
(n/mm²)
WT媒剂
SOD1G93A媒剂
SOD1G93A 30 mpk
普利多匹定
脊髓灰质

图9B

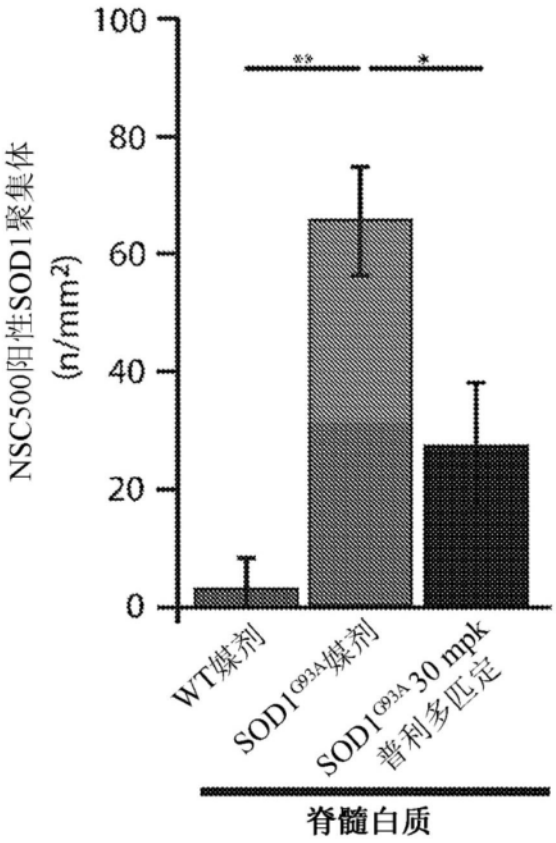

100
80
60
40
20
0
**
*
NSC500阳性SOD1聚集体
(n/mm²)
WT媒剂
SOD1G93A媒剂
SOD1G93A 30 mpk
普利多匹定
脊髓白质

图9C

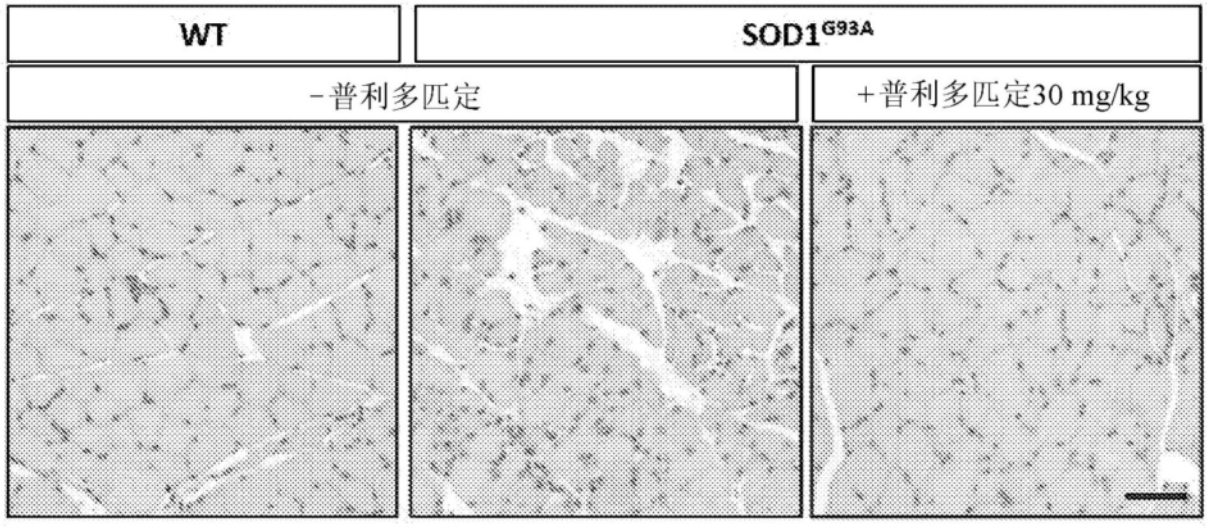

WT
SOD1G93A
-普利多匹定
+普利多匹定30 mg/kg

图10A

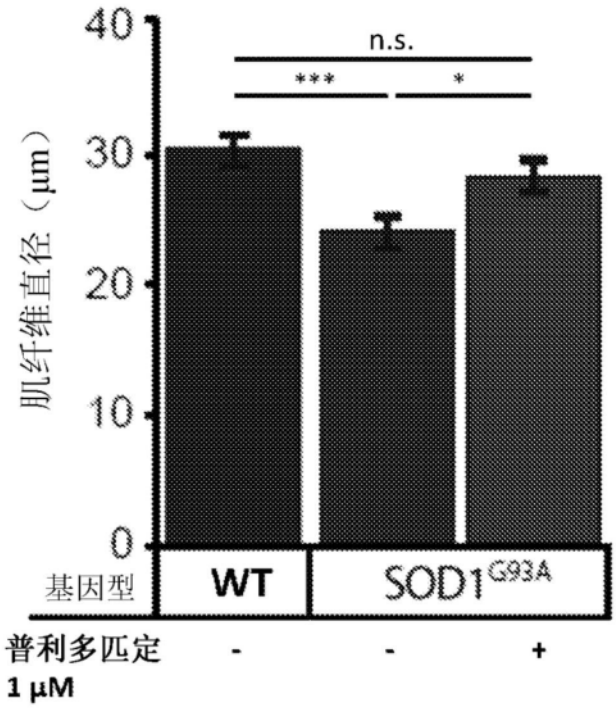


图10B

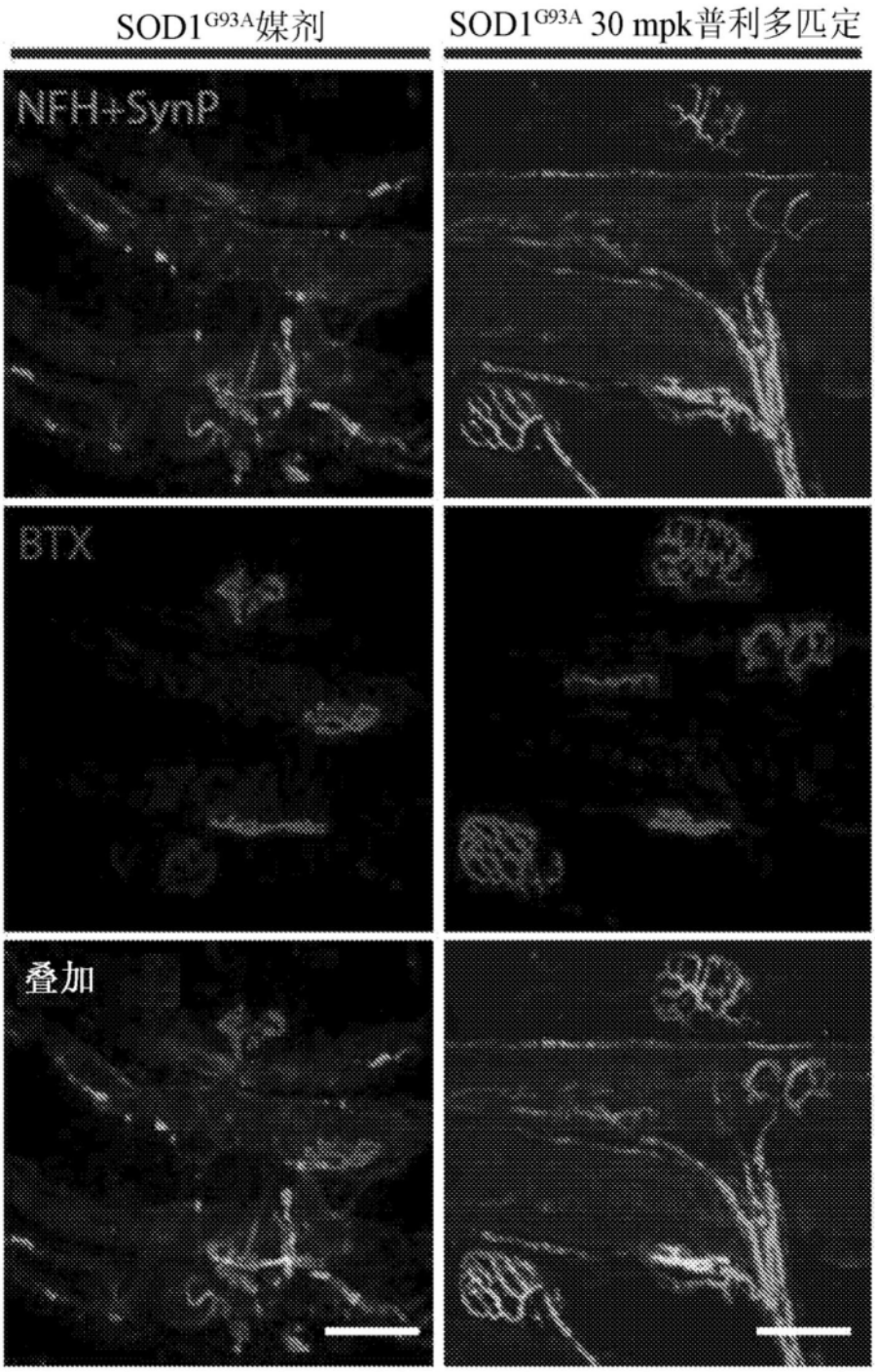


图11A

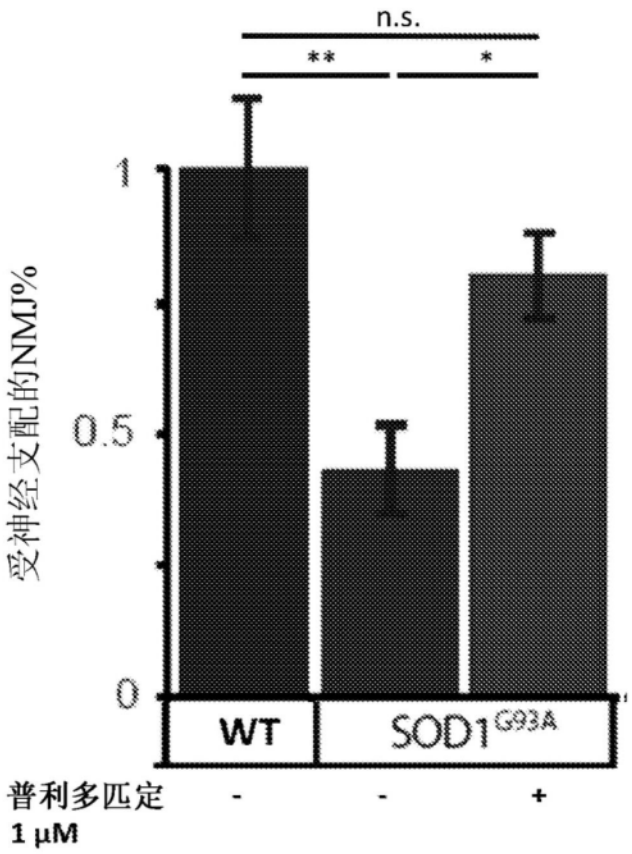


图11B