

發明專利說明書

中文說明書替換頁(101 年 6 月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094138839

※ 申請日期：94.11.04

※IPC 分類：A61K

39/
385, 25/
28

一、發明名稱：(中文/英文)

由病毒樣粒子(VLP)及 A β -1-42 肽之一片段組成之構築體、包含其之組合及商業包裝及其用途

A CONSTRUCT CONSISTING OF A VIRUS-LIKE PARTICLE (VLP) AND A FRAGMENT OF A β -1-42 PEPTIDE, COMBINATION AND COMMERCIAL PACKAGE COMPRISING THE SAME AND USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡
CANONICA, ARTHUR
華納 帝提克
DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安娜 葛洛夫
GRAF, ANA
2. 馬西斯 史多芬畢爾
STAUFENBIEL, MATTHIAS
3. 湯瑪斯 柏拉勒
BLATTNER, THOMAS
4. 帕諾 帕格尼堤
PAGANETTI, PAOLO

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 德國 GERMANY
3. 瑞士 SWITZERLAND
4. 瑞士 SWITZERLAND

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2004 年 11 月 05 日；0424563.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一構築體(以下稱之為構築體)之新穎用途，該構築體由與A β -1-42肽之一片斷及其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的病毒樣粒子(VLP)結構所組成，特定言之，係關於投與構築體來治療患有癡呆，特定言之為阿爾茨海默氏(Alzheimer's)型癡呆之患者的給藥方案、模式及劑型。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一構築體(以下稱之為構築體)之新穎用途，該構築體由與A β -1-42肽之一片斷及其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的病毒樣粒子(VLP)結構所組成，特定言之係關於投與構築體來治療患有癡呆(特定言之為阿爾茨海默氏型癡呆，尤其為輕度至中度或重度阿爾茨海默氏病(AD)及具有澱粉樣血管病變之血管性癡呆)之患者的給藥方案、模式及劑型；本發明係關於一種分離由溫血動物(尤其為人)之免疫系統回應構築體之投與而產生的免疫細胞(尤其為抗體產生細胞)與抗體及其基因或片斷的方法、該等抗體之產生與該等抗體之醫藥用途。

本發明係關於一構築體(以下稱之為構築體)之新穎用途，該構築體由與A β -1-42肽之一片斷及其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的病毒樣粒子(VLP)結構所組成，特定言之係關於投與構築體來治療A β -含量升高的患者，包括(但不限於)與帕金森氏(Parkinson's)病相關之癡呆，路易體(Lewy Body)癡呆的患者之給藥方案、模式及劑型。

本發明亦係關於一構築體(以下稱之為構築體)之新穎用途，該構築體由與A β -1-42肽之一片斷及其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的病毒樣粒子(VLP)結構所組成，特定言之係關於投與構築體來預防性治療具有發展AD之危險之個體的給藥方案、模式及劑型，該等個體包括(但不限於)具有輕度認知損害的個體；具有已知與AD相關之基因型的個體，

諸如 ApoE4；具有第 21 對染色體三體症的個體及具有指示 AD 危險之替代標誌的個體。

【先前技術】

已積累了很多證據來說明作為老年性澱粉樣斑之主要組份的 β -澱粉樣肽為 AD 產生之原因。改變 AD 病情之成功療法可能包括影響腦中 β -澱粉樣蛋白沉積之產品。由免疫系統主動產生或被動投與之 $A\beta$ -特異性抗體一致減少 $A\beta$ -澱粉樣變性病之不同轉殖基因小鼠模型體內的斑塊負荷。然而，刺激 AD 患者之免疫系統產生 $A\beta$ -抗體的首次臨床嘗試卻因不可接受之副作用 (6% 之經治療患者發生腦膜腦炎，Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank F, Hock C (2003)， $A\beta$ 42 免疫後，AD 患者之亞類中發生亞急性腦膜腦炎，Neurology; 61: 46-54.) 而不得不暫停。

令人驚訝地，使用本文所揭示之構築體可觀察到較少之不利免疫反應及較少之微出血發生率。特定言之，使用與 $A\beta$ -1-6 肽化學偶合之 VLP 組成的構築體，觀察不到不利免疫反應，亦觀察不到微出血發生率之增加。

【發明內容】

在本發明之第一態樣中，令人驚訝地發現，可有利地將構築體皮下應用於患有癡呆之溫血動物，尤其為人。

在本發明之另一態樣中，令人驚訝地發現，可有利地將構築體肌肉內、鼻內與經口應用於患有癡呆之溫血動物，

尤其為人。

在本發明之第二態樣中提供皮下投與構築體之劑型。皮下投與構築體之較佳劑型為含有磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、0.25至0.75 mg/mL之間之構築體(較佳為0.4至0.6 mg/mL, 例如0.5 mg/mL之構築體)的水溶液, 且無另外賦形劑。該劑型可保持冷凍直至使用前不久。該劑型較佳藉由以注射器皮下注射入溫血動物(尤其注射入腹部)來投與。為使該劑型解凍, 可將其保持在周圍溫度下約15分鐘與45分鐘之間, 例如30分鐘。較佳地, 在取出藥物之前, 將瓶子輕輕顛倒幾次來分散潛在肉眼不可見之粒子。

本發明所使用之構築體以此得知。例如, Cytos之WO 00/3227揭示一用於提供構築體之技術, 該構築體包含一起形成有序且重複之抗原陣列之核心粒子(諸如VLP)、連接子與抗原。Cytos與Novartis之WO 02/056907描述包含VLP之構築體, 該VLP包含一起形成有序且重複之抗原陣列的噬菌體(諸如Q β)之重組蛋白, 連接子與抗原(如A β 1-42)或其片斷。本文所使用之構築體較佳由RNA噬菌體之衣殼蛋白組成, 更佳由RNA噬菌體Q β 之衣殼蛋白組成, 該衣殼蛋白自組裝為以二價連接子與A β 1-42肽之片斷化學偶合, 更佳與A β -1-6化學偶合之高度有序VLP結構。可如WO 00/3227、WO 02/056907或WO 2004/016282, 尤其為實例13中所揭示來製備、純化及投與構築體, 其中引用之專利檔案與文獻, 尤其為實例之終產物, 以引用的方式併入本專利申請案中。

本文所使用之術語"治療"特定言之係關於一種以停止導

致疾病發展及/或具有症狀效應之致病過程為目標的治療。

本文所使用之術語"預防性治療"特定言之係關於一種以停止導致疾病之致病過程為目標的治療。

本文所使用之術語"阿爾茨海默氏型癡呆"特定言之係關於根據 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第四版(DSM-IV)標準所定義之疾病。

本發明之第三態樣係關於一種治療人類患者之癡呆的方法，其包含約每4至8週，較佳為約每5至7週，特定言之為約每6週將5至175 μg ，較佳為15至125 μg ，更佳為約25至100 μg ，例如50 μg 或75 μg 之構築體投與需要其之人類患者。

本發明之第四態樣係關於一種治療人類患者之癡呆的方法，其包含約每4至8週，較佳為約每5至7週，特定言之約每6週將5至1000 μg ，較佳為5至300 μg ，更佳為約50至200 μg ，最佳為50至150 μg ，例如50 μg 或75 μg 、100 μg 、125 μg 、150 μg 之構築體投予需要其之人類患者。注射頻率可視患者反應而變化。

例如，若需投與注射劑，則投與頻率可視抗體力價而變化。

構築體在治療上述病症中之有用性可在合適的臨床研究中得到證明，例如實例中所描述之彼等，例如，每4至8週將全日劑量為25至100 μg 之構築體應用於患者。

合適之臨床研究特定言之係對阿爾茨海默氏患者隨機、雙盲、安慰劑對照、平行研究或開放標記研究。

本發明之另一態樣係關於一種包含至少一構築體與至少

一益智劑，較佳為一膽鹼酯酶抑制劑或美金剛胺(memantine)的組合。

本文所使用之術語"益智劑"包括(但不限於)益智性植物萃取物、鈣拮抗劑、膽鹼酯酶抑制劑、二氫麥角毒素(dihydroergotoxin)、麥角溴煙酯(nicergoline)、吡咯醋醯胺(piracetame)、嘌呤(purine)衍生物類、吡硫醇(pyritinol)、長春蔓胺(vincamine)與長春西汀(vinpocetine)。

本文所使用之術語"益智性植物萃取物"包括(但不限於)銀杏(Ginkgo)葉萃取物。本文所使用之術語"鈣拮抗劑"包括(但不限於)辛那伶(cinnarizine)與尼莫地平(nimodipine)。本文所使用之術語"膽鹼酯酶抑制劑"包括(但不限於)鹽酸多奈哌齊(donepezil hydrochloride)、雷斯替明(rivastigmine)與氫溴酸加蘭他敏(galantamine hydrobromide)。本文所使用之術語"嘌呤衍生物類"包括(但不限於)己基可可鹼(pentifyllin)。

銀杏葉萃取物可以例如市售形式(例如商標為GinkodilatTM)，根據包裝插頁所提供之資訊來投與。辛那伶可以例如市售形式(例如商標為Cinnarizin forte-ratiopharmTM)來投與。尼莫地平可以例如市售形式(例如商標為NimotopTM)來投與。鹽酸多奈哌齊可以例如市售形式(例如商標為AriceptTM)來投與。可如US 5,602,176所揭示之方法來製備雷斯替明。其可以例如市售形式(例如商標為ExelonTM)來投與。氫溴酸加蘭他敏可以例如市售形式(例如商標為ReminylTM)來投與。二氫麥角毒素可以例如市售形

式(例如商標為HyderginTM)來投與。麥角溴煙酯可以例如市售形式(例如商標為SermionTM)來投與。吡咯醋醯胺可以例如市售形式(例如商標為CerebroforteTM)來投與。己基可可鹼可以例如市售形式(例如商標為CosaldonTM)來投與。吡硫醇可以例如市售形式(例如商標為EncephabolTM)來投與。長春西汀可以例如市售形式(例如商標為CavintonTM)來投與。美金剛胺可以市售形式(例如商標為AxuraTM或NamendaTM)來投與。

由代碼號、通用或商品名確認之活性劑結構，可自正版標準目錄"默克索引"(The Merck Index)或自資料庫，例如Patents International(例如IMS, World Publication)中取得。其相應內容以引用的方式併入本文中。

因此，本發明亦係關於一種包含本發明之一構築體與至少一種益智劑之組合。該益智劑係選自由以下物質組成之群：益智性植物萃取物、鈣拮抗劑、膽鹼酯酶抑制劑、二氫麥角毒素、麥角溴煙酯、吡咯醋醯胺、嘌呤衍生物類、吡硫醇、長春蔓胺與長春西汀或美金剛胺。其中，活性成份在所有情況下以游離形式或以醫藥學上可接受之鹽與視情況之至少一種醫藥學上可接受的載劑形式存在，用於同時、單獨或連續使用，尤其用於治療癡呆之方法中。

該組合較佳為一種組合製劑。

可將其他藥劑與構築體組合使用，例如：抗抑鬱劑，諸如SSRI、SNRI、NRI；精神抑制劑，諸如利培酮(risperidone)；抗糖尿病治療藥物，諸如胰島素或二甲雙胍

(metformin); 抗氧化治療藥物，諸如司立吉林(selegiline)、維生素E; 抗炎治療藥物，諸如NSAID; 降脂劑，諸如士他汀(statin); 激素替代劑，諸如雌激素; 降澱粉樣蛋白劑，諸如A β 分泌酵素抑制劑; 凝集抑制劑，諸如 β -折疊阻斷劑; 螯合劑; 免疫調節劑，諸如醋酸格列太美(glatiramer acetate)。

本文所使用之術語"一種組合製劑"尤其定義為一種"組份之套組"，從這層意義上來說如上所定義之活性成份可獨立給藥或藉由使用成份量有區別之不同固定組合(意即同時或在不同時間點)來給藥。接著套組之組份可例如同時或按時間順序交叉投與，即組份之套組的任一組份在不同時間點且以相同或不同的時間間隔來投予。較佳選擇時間間隔以使得組合使用組份治療疾病之效果大於僅使用任一活性成份所獲得的效果。

因此，本發明亦提供：

- 本文所揭示之一種組合用於製備供治療癡呆，特定言之為阿爾茨海默氏病之藥劑的用途；及
- 一種商業包裝，其包含本文所揭示之一種組合及其在治療癡呆，特定言之為阿爾茨海默氏病中同時、單獨或連續使用之說明。

【實施方式】

在本發明之一較佳實施例中，組合搭配物(b)為膽鹼酯酶抑制劑，特定言之為雷斯替明或美金剛胺。

若以單獨劑型投與組合搭配物，則可由包裝插頁中所提

供之說明來應用投與劑量與模式。特定言之，可對患者投與以下劑量之組合搭配物(b)：

可對患者投與全日劑量在約75至約150 mg之間之辛那伶。

可對患者投與全日劑量在約60至約120 mg之間之尼莫地平。

可對患者投與全日劑量在約5 mg與10 mg之間之鹽酸多奈哌齊。

可對患者投與全日劑量在約6與約12 mg之間之雷斯替明。

可對患者投與全日劑量在約12與24 mg之間(例如每日二次，每次12 mg)之加蘭他敏。

可以甲磺酸鹽之形式對患者投與全日劑量在約4 mg與10 mg之間(例如約8 mg)的二氫麥角毒素。

可藉由肌肉內注射以酒石酸鹽之形式對患者投與全日劑量在約4 mg與8 mg之間的麥角溴煙酯。

可對患者投與全日劑量在約1200與5000 mg之間(例如4800 mg/日)之吡咯醋醯胺。

可對患者投與全日劑量為約400與800 mg之間之己基可可鹼。

可以鹽酸鹽之形式對患者投與全日劑量為約600 mg之吡硫醇。

可對患者投與全日劑量在約10與15 mg之間之長春西汀。

可以鹽酸美金剛胺之形式對患者投與全日劑量為約20

mg之美金剛胺。

本發明之另一態樣提供由構築體誘導之對抗A β 1-42之人類單株抗體，較佳為識別A β 1-42之N端的A β 抗體。

Elisabetta Traggiai, Stephan Becker, Kanta Subbarao, Larissa Kolesnikova, Yasushi Uematsu, Maria Rita Gismondo, Brian R Murphy, Rino Rappuoli & Antonio Lanzavecchia在Nature Medicine 10, 871-875(2004)中描述了一種由分離自人類患者血液之B細胞製成人類單株抗體的有效方法，此公開案以引用的方式併入本說明書中。

實例

在下述之實例1至4中，包括年齡在50至80歲之間(包含50與80歲)，由MMSE計分在16至26(包含16與26)而證明患有輕度至中度AD之男女患者，其為有護理者(同住或者若單獨居住，則有每日接觸)之門診患者，其符合阿爾茨海默氏型癡呆的DSM-IV標準，且其滿足National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS-ADRDA)之疑似AD的臨床診斷標準。每一患者參加一4週之篩選期(28日至1日)，一基線期(在第0週第1日預給藥)，在第0、6與18週(第1、43、127日)無需臥床情況下之三個單劑量治療，間隔二至四週在第2、4、8、12、16、20、22、26、30與34週(意即在第15、29、57、85、113、141、155、183、211與239之研究日)之十次額外無需臥床的觀察，及在第42與52週(意即在第295與365之研究日)之兩次額外無需臥床的觀察。安全性評估包括全面體格檢查、

神經學檢查、12導程心電圖(ECG)、生命徵象、標準臨床實驗室評價(血液學、血液化學、尿分析)，血液與腦脊髓液(CSF)之特定免疫學實驗室評價，腦磁共振成像(MRI)及不利事件與嚴重不利事件之監控。另外，指示(口頭或書面)患者與護理者尋找健康狀況中任何未預料之惡化。

藉由使用ELISA方法測定血清與CSF中之 $A\beta$ -抗體力價(IgG與IgM)來量測 $A\beta$ -抗體反應。藉由免疫方法探測人類與 β -澱粉樣前驅蛋白(APP)轉殖基因小鼠之腦組織中的血清與CSF中之活體外 $A\beta$ -抗體結合性質。量測血清中VLP-抗體力價反應來研究與對 $A\beta$ 之免疫反應相關之對載劑化合物的免疫反應。

探測藥效之評估包括以下評估：1)測定CSF($A\beta$ 肽及其同功異型物、 τ 蛋白及其同功異型物、磷酸化- τ)與血漿($A\beta$ 肽及其同功異型物)中之疾病相關標記；2)容積MRI；及3)神經心理學成套測試、簡短精神狀態檢查(MMSE)，臨床癡呆等級(CDR)與阿爾茨海默氏病合作研究-日常生活活動(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, ADCS-ADL)；4)具有 ^{11}C -匹茲堡(Pittsburgh)化合物-B(^{11}C -PIB)之正電子放射斷層攝影術(PET)，此 ^{11}C -PIB為經開發以用於活體內偵測腦中 β -澱粉樣斑塊與 ^{18}F -氟脫氧葡萄糖(^{18}F FDG)之新穎 β -澱粉樣選擇性示蹤劑。

反應者被定義為最遲在第三次注射後顯示 $A\beta$ -特異性抗體力價在基線上顯著增長的彼等患者及血清中顯示自IgM轉變為IgG之抗體同型的彼等患者。 $A\beta$ -特異性抗體力價被

定義為在用於偵測與作為標準液之標準血清相關之特異性抗體的有效酶聯免疫吸附分析法(ELISA)中高於最低定量限度(LLOQ)之力價。

實例1：對於皮下注射三次25 µg構築體之輕度至中度阿爾茨海默氏病(AD)患者的單一或多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

總共30個患者隨機接受三次構築體或安慰劑皮下注射。在雙盲條件下，24個患者接受活性藥物構築體而6個患者接受安慰劑。在第0、6與18週，對每一患者投與三次25 µg構築體或安慰劑皮下注射。

實例2：對於皮下注射三次50 µg構築體之輕度至中度阿爾茨海默氏病患者(AD)的單一或多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

總共30個患者隨機接受三次構築體或安慰劑皮下注射。在雙盲條件下，24個患者接受活性藥物構築體而6個患者接受安慰劑。在第0、6與18週，對每一患者投與三次50 µg構築體或安慰劑皮下注射。

實例3：對於皮下注射三次100 µg構築體之輕度至中度阿爾茨海默氏病患者(AD)的單一或多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

總共30個患者隨機接受三次構築體或安慰劑皮下注射。在雙盲條件下，24個患者接受活性藥物構築體而6個患者接受安慰劑。在第0、6與18週，對每一患者投與三次100 µg構築體或安慰劑皮下注射。

實例 4：測定血清中之抗體力價。

藉由直接靜脈穿刺取得血液樣本。在空白障壁管中收集總共 10 mL 之靜脈血。在室溫下使樣本在 45 分鐘之內凝塊，且接著大約 2500 g 離心 10 分鐘。在靜脈穿刺後 60 分鐘內將血清管冷凍且保持在小於 -70°C 直至分析。

實例 5：對於皮下注射三次 150 µg 構築體之輕度至中度阿爾茨海默氏病患者 (AD) 的單一或多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

總共 30 個患者隨機接受三次構築體或安慰劑皮下注射。在雙盲條件下，24 個患者接受活性藥物構築體而 6 個患者接受安慰劑。在第 0、6 與 18 週，對每一患者投與三次 150 µg 構築體或安慰劑皮下注射。

實例 6：對於皮下注射三次 300 µg 構築體之輕度至中度阿爾茨海默氏病患者 (AD) 的單一或多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。

總共 30 個患者隨機接受三次構築體或安慰劑皮下注射。在雙盲條件下，24 個患者接受活性藥物構築體而 6 個患者接受安慰劑。在第 0、6 與 18 週，對每一患者投與三次 300 µg 構築體或安慰劑皮下注射。

101. 6. 29

十、申請專利範圍：

1. 一種構築體用於製造供治療人類癡呆之醫藥組合物的用途，該構築體係由與A β -1-42肽之一片斷或其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的病毒樣粒子(VLP)結構所組成，其中該醫藥組合物係以皮下或肌肉內投與，且其中約每4至8週投與5至1000 μ g之該構築體。
2. 如請求項1之用途，其中該構築體係以每4至8週投與5至300 μ g之總劑量投與。
3. 如請求項1之用途，其中該構築體係以每4至8週投與約5至175 μ g之總劑量投與。
4. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該構築體係每4至7週投與。
5. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該構築體係每6週投與。
6. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該癡呆係阿爾茨海默氏(Alzheimer's)型癡呆或具有澱粉樣血管病變之血管性癡呆。
7. 如請求項1至3中任一項之用途，其係用於製造供治療A β -含量升高之患者的醫藥組合物，該等A β -含量升高之患者包括患有與帕金森氏(Parkinson's)病相關之癡呆，路易體(Lewy Body)癡呆之患者。
8. 如請求項1至3中任一項之用途，其係用於製造預防性治療具有發展阿爾茨海默氏病危險之個體、具有已知與阿爾茨海默氏病相關之基因型的個體、具有第21對染色體

三體症的個體及具有指示阿爾茨海默氏病危險之替代標誌的個體的醫藥組合物。

9. 如請求項8之用途，其中具有發展阿爾茨海默氏病危險之個體包括具有輕度認知損害的個體。
10. 如請求項8之用途，其中具有已知與阿爾茨海默氏病相關之基因型的個體包括具有ApoE4者。
11. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該構築體係由RNA噬菌體之衣殼蛋白自組裝為以二價連接子與該A β 1-42肽之一片斷化學偶合之高度有序VLP結構所組成。
12. 如請求項11之用途，其中該等衣殼蛋白係取自該RNA噬菌體Q β 。
13. 如請求項11之用途，其中該A β 1-42肽之片斷為A β -1-6。
14. 一種用於治療人類癡呆之組合，其包含至少一個由與該A β -1-42肽之一片斷或其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的VLP結構所組成之構築體及至少一種選自下列物質之藥劑：益智劑、抗抑鬱劑、精神抑制劑、抗糖尿病治療藥物、抗氧化治療藥物、維生素E、抗炎治療藥物、降脂劑、激素替代劑、降澱粉樣蛋白劑、凝集抑制劑、螯合劑及免疫調節劑，其中該由與A β -1-42肽之一片斷或其醫藥學上可接受之鹽化學偶合的VLP結構所組成之構築體係以約每4至8週投與5至1000 μ g之總劑量皮下或肌肉內投與。
15. 如請求項14之組合，其中：
 - (i) 益智劑係選自益智性植物萃取物、鈣拮抗劑、膽鹼酯酶抑制劑、二氫麥角毒素(dihydroergotoxin)、麥角溴

煙酯 (nicergoline)、吡咯醋醯胺 (piracetame)、嘌呤 (purine) 衍生物類、吡硫醇 (pyritinol)、長春蔓胺 (vincamine)、長春西汀 (vinpocetine) 及美金剛胺 (memantine)；

(ii) 抗抑鬱劑係選自由 SSRI、SNRI 及 NRI；

(iii) 精神抑制劑係利培酮 (risperidone)；

(iv) 抗氧化治療藥物為司立吉林 (selegiline)；

(v) 降脂劑為士他汀 (statin)；

(vi) 激素替代劑為雌激素；

(vii) 降澱粉樣蛋白劑為 A β 分泌酵素抑制劑；

(viii) 凝集抑制劑為 β -折疊阻斷劑；及

(ix) 免疫調節劑為醋酸格拉太美 (glatiramer acetate)。

16. 如請求項 14 或 15 之組合，其中該構築體係由 RNA 噬菌體之衣殼蛋白自組裝為以二價連接子與該 A β 1-42 肽之一片斷化學偶合之高度有序 VLP 結構所組成。

17. 如請求項 14 或 15 之組合，其中該等衣殼蛋白係取自該 RNA 噬菌體 Q β 。

18. 如請求項 14 或 15 之組合，其中該 A β 1-42 肽之片斷為 A β -1-6。

19. 一種商業包裝，其包含如請求項 14 或 15 之組合及其在治療癡呆中同時、分開或連續使用之說明。

20. 如請求項 19 之商業包裝，其中該構築體係由 RNA 噬菌體之衣殼蛋白自組裝為以二價連接子與該 A β 1-42 肽之一片斷化學偶合之高度有序 VLP 結構所組成。

21. 如請求項19之商業包裝，其中該等衣殼蛋白係取自該RNA噬菌體Q β 。
22. 如請求項19之商業包裝，其中該A β 1-42肽之片斷為A β -1-6。