(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118678950 A
(43)申请公布日 2024.09.20

(21)申请号 202280091217.0
(22)申请日 2022.12.09
(30)优先权数据
63/287,552 2021.12.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/052331 2022.12.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/107658 EN 2023.06.15
(71)申请人 阿尔泽恩股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 S·阿布沙克拉
N·W·弗兰兹赖克 J·海伊
M·托勒
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平
(51)Int.Cl.
A61K 31/185(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗阿尔茨海默氏病的ALZ-801

(57)摘要

本文提供了使用增加剂量的ALZ-801治疗阿尔茨海默氏病的方法。

CN 118678950 A

1.一种治疗MMSE评分为21或更低的受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括向所述受试者施用至少约700mg/天的ALZ-801的步骤。

2.如权利要求1所述的方法,其中向所述受试者施用约700mg/天至约1.0g/天。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中向所述受试者施用约795mg/天的ALZ-801。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约265mg ALZ-801TID。

5.一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在50周或更长的第一时间段内向所述受试者施用约400mg/天至约600mg/天的ALZ-801;以及

b.此后施用至少约700mg/天的ALZ-801。

6.如权利要求5所述的方法,其中所述第一时间段为约52至约65周。

7.如权利要求5或6所述的方法,其中在所述第一时间段内向所述受试者施用约530mg/天的ALZ-801。

8.如权利要求7所述的方法,其中在所述第一时间段内向所述受试者施用约265mg ALZ-801BID。

9.如权利要求5至8中任一项所述的方法,其中此后向所述受试者施用约795mg/天的ALZ-801。

10.如权利要求9所述的方法,其中此后向所述受试者施用约265mg ALZ-801TID。

11.如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述受试者的MMSE评分为21或更低。

12.如权利要求11所述的方法,其中所述受试者的MMSE评分为16或更低。

13.如权利要求11所述的方法,其中所述受试者的MMSE评分为16至21。

14.如权利要求5至10中任一项所述的方法,其中所述受试者在此后施用所述至少约700mg/天的ALZ-801之前的MMSE评分为16或更低。

15.一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:

a.在第一时间段内向所述受试者施用约400mg/天至约600mg/天的第一剂量的ALZ-801,直至所述受试者表现出对所述第一剂量的治疗反应降低;以及

b.在第二时间段内施用比所述第一剂量高至少1.5倍的第二剂量。

16.如权利要求15所述的方法,其中所述第二剂量比所述第一剂量高1.5倍至小于2倍。

17.如权利要求16所述的方法,其中所述第二时间段直至所述受试者表现出对所述第二剂量的治疗反应降低;并且其中所述方法还包括在第三时间段内施用比所述第一剂量高至少2倍的第三剂量。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述第三剂量比所述第一剂量高2倍至小于2.5倍。

19.如权利要求18所述的方法,其中所述第三时间段直至所述受试者表现出对所述第三剂量的治疗反应降低;并且其中所述方法还包括施用比所述第一剂量高2.5倍或更多倍的第四剂量。

20.如权利要求19所述的方法,其中所述第四剂量比所述第一剂量高2.5倍至小于3倍。

21.如权利要求15-20中任一项所述的方法,其中ALZ-801的所述第二剂量为至少约700mg/天。

22.如权利要求21所述的方法,其中ALZ-801的所述第二剂量为约795mg/天。

23.如权利要求21或22所述的方法,其中ALZ-801的所述第二剂量以TID施用。

24.如权利要求17-23中任一项所述的方法,其中ALZ-801的所述第三剂量为至少约1000mg/天。

25.如权利要求24所述的方法,其中ALZ-801的所述第三剂量为约1060mg/天。

26.如权利要求24或25所述的方法,其中ALZ-801的所述第三剂量以TID或QID施用。

27.如权利要求26所述的方法,其中ALZ-801的所述第三剂量以QID施用。

28.如权利要求19-27中任一项所述的方法,其中所述第四剂量为至少约1300mg/天。

29.如权利要求28所述的方法,其中所述第四剂量为约1325mg/天至约1590mg/天。

30.如权利要求29所述的方法,其中所述第七实施方案中描述的ALZ-801的所述第四剂量以TID、QID、每天五次或每天六次施用。

31.如权利要求15至30中任一项所述的方法,其中所述治疗反应降低在至少约两周、约两周至约三周、至少约6个月、或约6个月至约1年的时间段内得到证实。

32.如权利要求15至31中任一项所述的方法,其中所述治疗反应降低通过以下一者或多者来证明:运动技能降低、言语表达减少、对话减少、理解力降低、自己进食的能力降低、食物消耗减少、活动能力降低、与看护者的合作减少、抑郁增加、躁动增加、异常运动行为增加或重复运动增加。

33.如权利要求15至31中任一项所述的方法,其中所述治疗反应降低通过一种或多种认知测试来证明。

34.如权利要求33所述的方法,其中所述一种或多种认知测试选自简易精神状态检查(MMSE)、Mini-Cog测试以及临床痴呆评定量表-箱线总和(CDR-SB),或其组合。

35.如权利要求34所述的方法,其中所述治疗反应降低通过以下一者或多者来证明:

a.MMSE评分在约6个月至约1年的时间段内降低4至5分;或

b.CDR-SB在约6个月至约1年的时间段内增加0.5至1。

36.如权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述受试者为$APOE4^+$。

37.如权利要求36所述的方法,其中所述受试者为APOE4纯合的。

38.如权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述ALZ-801被配制成片剂、胶囊、液体、口腔溶解片剂、小袋或洒剂。

39.如权利要求38所述的方法,其中所述ALZ-801被配制成胶囊。

40.一种药物试剂盒,所述药物试剂盒包括彼此分开的单独剂量的ALZ-801,其中所述试剂盒中的ALZ-801的所述剂量以三的倍数或四的倍数存在。

用于治疗阿尔茨海默氏病的ALZ-801

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2021年12月9日提交的美国临时申请第63/287,552号的优先权权益,所述临时申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease,AD)目前被列为美国第六大死因。尽管疾病进展的速度可能有所不同,但AD的症状会随着时间的推移而恶化。AD的阶段分为三类:早期、中期和晚期AD(通常也称为轻度、中度和重度AD)。由于阿尔茨海默氏病对不同人的影响不同,每个人所经历的症状或进展阶段可能会有所不同。

[0004] ALZ-801是一种很有前景的AD新型治疗方法,目前正在针对早期AD患者(MMSE>22)进行临床试验。使用265mg ALZ-801每日两次(BID)口服剂量的初始数据显示,与安慰剂相比,认知(ADAS-cog)获益约125%,并且功能(CDR-SB)获益约81%。参见例如Tolar等人,Int.J.Mol.Sci.2021,22,6355。ALZ-801具有良好的血脑屏障穿透性,并具有靶向有毒的可溶性淀粉样蛋白低聚物的能力。

[0005] 尽管有这些好处,但仍然需要治疗患有中度至重度AD(MMSE<22)的患者。

发明内容

[0006] 现已发现,超过530mg/天(例如265mg BID)的ALZ-801剂量可能会对患有中度至重度AD的受试者产生疾病改善作用。在最近根据扩大获取(Expanded Access)IND进行的一项同情使用研究中,已经观察到这种新发现作用的证据。例如,参见下文的同情使用研究,其中一名73岁女性受试者被诊断为患有阿尔茨海默型严重神经认知障碍(即根据症状,MMSE被认为<22)在接受265mg ALZ-801BID治疗后最初表现出症状改善和稳定,但随后在14个月治疗期之后或治疗结束时表现出认知改善的倒退和/或相关症状。值得注意的是,将受试者的ALZ-801剂量从265mg BID增加至265mg TID后,受试者的动机、言语输出、身体活动、日常生活活动(即与看护者的合作互动、执行小任务的能力等)、情绪和步态均得到了快速而明显的改善。较高剂量也具有良好耐受性。这种最初的临床改善期持续了大约一年,此后,受试者开始表现出以认知恶化、冷漠和普遍活动减少为特征的衰退。总共服用ALZ-801 265mg TID约十五个月后,受试者剂量增加至265mg QID(每日四次)。受试者在过去六个月内一直在接受此QID给药。与TID给药一样,QID给药具有良好耐受性,并且受试者在TID剂量方案的后期阶段得到改善,警觉性提高,反应能力增强,并且性格更积极。

[0007] 因此,在一个方面,提供了通过向受试者施用至少约700mg/天的ALZ-801来治疗患有中度至更重度AD(例如MMSE评分低于22)的受试者的阿尔茨海默氏病的方法。

[0008] 在其它方面,提供了通过以下来治疗阿尔茨海默氏病的方法:a)向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的第一剂量的ALZ-801,持续约50周或更长的时间段,或直到受试者表现出对第一剂量的治疗反应降低;和b)此后施用至少比第一剂量大1.5倍(例如至少约700mg/天)的第二剂量的ALZ-801。

[0009] 在某些方面,当受试者表现出对第二剂量的治疗反应降低时,向受试者施用比第一剂量至少大2倍(例如至少约1000mg/天)的第三剂量。

[0010] 进一步提供了治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法使用至少约700mg/天的ALZ-801(例如约265mg TID)或至少约1000mg/天的ALZ-801(例如约265mg QID)。

[0011] 在某些方面,通过本方法治疗的受试者的MMSE评分低于某个阈值或在特定范围内。

[0012] 在某些方面,通过本方法治疗的受试者患有中度至重度AD。在其它方面,通过本方法治疗的受试者患有轻度AD并且已经进展至轻度AD的恶化程度,或进展至中度或重度AD(例如,通过一种或多种认知测试或其它方法确定)。在其它方面,通过本方法治疗的受试者患有中度AD并且已进展为重度AD。

[0013] 在某些方面,通过本方法治疗的受试者呈APOE4阳性。

附图说明

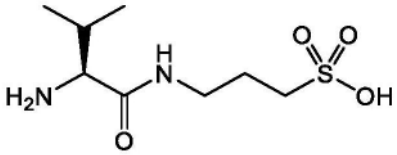
[0014] 图1A是显示ALZ-801给药的不同频率的稳态曲米酸血浆AUC的图。

[0015] 图1B是显示ALZ-801给药的不同频率的和C_{max}的图。

具体实施方式

[0016] 作为第一实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括向受试者施用至少约700mg/天(例如约795mg/天)的ALZ-801的步骤。

[0017] ALZ-801是指缬氨酰-3-氨基-1-丙磺酸,其结构如下:

[0018] 

。

[0019] 术语“受试者”和“患者”可互换地使用。在一个方面,受试者是人类。在一些方面,受试者是年龄为100岁或以下、95岁或以下、90岁或以下、或85岁或以下的人类。在其它方面,受试者是年龄为65-100岁、65-95岁、65-90岁或65-85岁的人类。在其它方面,受试者是58岁或以上的人类。在其它方面,人类需要治疗。

[0020] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指逆转、减轻、抑制或减缓神阿尔茨海默氏病(AD),包括认知衰退或与其相关的一种或多种症状的进展。

[0021] 作为第二实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:a)在约50周或更长的时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801;以及b)此后施用至少约700mg/天(例如约795mg/天)的ALZ-801。或者,作为第二实施方案的部分a),在约52周或更长的时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801。在另一替代方案中,作为第二实施方案的部分a),在约55周或更长、约60周或更长、约65周或更长、约70周或更长、约75周或更长、或约80周或更长的时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801。在另一替代方案中,作为第二实施方案的部分a),在约50周至约80周、约50

周至约75周、约50周至约70周、约50周至约65周、约52周至约80周、约52周至约75周、约52周至约70周、或约52周至约65周的时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801。

[0022] 作为第三实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:a)向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801,直到受试者表现出对此类施用的治疗反应降低;以及b)此后施用至少约700mg/天(例如约795mg/天)的ALZ-801。

[0023] 在第一、第二和第三实施方案的一些方面,向受试者施用至少约700mg/天ALZ-801是指至少约750mg/天ALZ-801、约750mg/天ALZ-801、约700mg/天至约1.0g/天、约795mg/天ALZ-801、或约265mg ALZ-801TID的量。

[0024] 作为第四实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:a)在约50周或更长的第一时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801;b)在约35周或更长的第二时间段内施用至少约700mg/天(例如约795mg/天)的ALZ-801;以及c)此后施用至少约1.0g/天(例如约1.06g/天)的ALZ-801。

[0025] 在第四实施方案的一些方面,第一时间段为约52周或更长、约55周或更长、约60周或更长、约65周或更长、约70周或更长、约75周或更长、约80周或更长、50周至约80周、50周至约75周、50周至约70周、50周至约65周、约52周至约80周、约52周至约75周、约52周至约70周、或约52周至约65周。

[0026] 在第四实施方案的一些方面,第二时间段为约40周或更长、约50周或更长、约52周或更长、约55周或更长、约60周或更长、约65周或更长、约70周或更长、约75周或更长、约80周或更长、35周至约40周、35周至约50周、35周至约52周、35周至约55周、35周至约60周、约40周至约50周、约40周至约52周、约40周至约55周、约40周至约50周、约45周至约50周、约45周至约52周、约45周至约55周、约45周至约60周、或约50周至约55周、或约50周至约60周。

[0027] 作为第五实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:a)在第一时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天的第一剂量的ALZ-801,直到受试者表现出对第一剂量的治疗反应降低;和b)在第二时间段内施用至少为第一剂量的1.5倍的第二剂量。在第五实施方案的一些方面,第二剂量比第一剂量高1.5倍至小于2倍。

[0028] 作为第六实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:a)在第一时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天的第一剂量的ALZ-801,直到受试者表现出对第一剂量的治疗反应降低;b)在第二时间段内施用比第一剂量高1.5倍至小于2倍的第二剂量,直到受试者表现出对第二剂量的治疗反应降低;以及c)在第三时间段内施用比第一剂量高至少2倍的第三剂量。在第六实施方案的一些方面,第三剂量比第一剂量高2倍至小于2.5倍。

[0029] 作为第七实施方案的一部分,本文提供了一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:a)在第一时间段内向受试者施用约400mg/天至约600mg/天的第一剂量的ALZ-801,直到受试者表现出对第一剂量的治疗反应降低;b)在第二时间段内施用比第一剂量高1.5倍至小于2倍的第二剂量,直到受试者表现出对第二剂量的治疗反应降

低;c)在第三时间段内施用比第一剂量高2倍至小于2.5倍的第三剂量,直到受试者表现出对第三剂量的治疗反应降低;以及d)在第四时间段内施用比第一剂量高2.5倍或更多倍的第四剂量。在第七实施方案的一些方面,第四剂量比第一剂量高2.5倍至小于3倍。

[0030] 如本文所用,“治疗反应降低”是指在一段时间内观察到或测量到的受试者先前观察到或测量到的对ALZ-801的治疗反应的降低。例如,如果在用400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)ALZ-801治疗期间,受试者表现出认知衰退的逆转或停止(与此类治疗之前相比),则治疗反应降低将是观察到或测量到的认知衰退从那些逆转或停止的水平的增加。如果在用400mg/天至约600mg/天(例如约530mg/天)的ALZ-801治疗期间,受试者表现出认知衰退减缓(与此类治疗之前相比),则认知衰退速度的增加将表明治疗反应降低。

[0031] 作为第八实施方案的一部分,本文中(包括第四至第六实施方案中的任一者)提到的治疗反应降低在至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约12个月、或至少约1年的时间段内得到证实。或者,作为第四实施方案的一部分,本文中(包括第四实施方案)提到的治疗反应降低在约1周至约1年、约1个月至约1年、约3个月至约1年、约6个月至约1年、约1周至约6周、约1周至约5周、约1周至约4周、约1周至约3周、约2周至约6周、约2周至约4周、或约2周至约3周的时间段内得到证实。

[0032] 作为第九实施方案的一部分,本文中(包括第三至第八实施方案中的任一者)提到的治疗反应降低表现为一项或多项日常生活活动的可观察到的衰退,例如运动技能降低、言语表达减少、对话减少、理解力降低、自己进食的能力降低、食物消耗减少、活动能力降低、与看护者的合作减少、抑郁增加、躁动增加、异常运动行为增加或重复运动增加。典型地,一种或多种日常生活活动的可观察到的衰退将由一个或多个与受试者的互动足够频繁并且对受试者的日常活动有足够详细了解的人来做出,使得他们可以对衰退做出合理的评估。此人典型地是受试者的看护者或家庭成员(例如父母、配偶、子女、护士或其它专业看护者)。此人还可以是熟悉受试者日常活动(例如,由看护者或家庭成员报告)的医生。

[0033] 作为第十实施方案的一部分,本文中(包括第三至第八实施方案中的任一者)提到的治疗反应降低通过一种或多种认知测试(例如,简易精神状态检查(MMSE)、Mini-Cog测试、或临床痴呆评定量表-箱线总和(CDR-SB)、对前述任一者的任何改进或修改、任何新开发的认知测试、或前述任一者的组合)来证明。

[0034] 在第十实施方案的一个方面,本文中提到的治疗反应降低通过在至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月或至少一年的时间段内MMSE降低至少两分、至少三分、至少四分或至少五分来证明。或者,在第十实施方案的另一方面,受试者的认知衰退速度通过在约三个月至约一年或约六个月至约一年的时间段内MMSE降低至少两分、至少三分、至少四分或至少五分来证明。在第十实施方案的另一替代方面,受试者的认知衰退速度通过在至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月或至少一年的时间段内在两分至五分、两分至四分、两分至三分、三分至五分、三分至四分或四分至五分范围内的MMSE降低来证明。在第十实施方案的另一替代方面,受试者的认知衰退速度通过在约三个月至约一年或约六个月至约一年的时间段内在两分至五分、两分至四分、两分至三分、三分至五分、三分至四分或四分至五分范围内的MMSE降

低来证明。

[0035] 在第十实施方案的另一方面,本文中提到的治疗反应降低通过至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月或至少一年的时间段内CDR-SB增加0.5至1来证明。在第十实施方案的另一方面,受试者的认知衰退速度通过约三个月至约一年或约六个月至约一年的时间段内CDR-SB增加0.5至1来证明。

[0036] 在第九和第十实施方案的某些方面,可将对一种或多种日常生活活动的衰退的观察结果与认知测试相结合,以确定并确认受试者正在经历治疗反应降低。应理解,在某些情况下,将一种或多种认知测试的结果与一种或多种日常生活活动的观察结果进行比较可能会得到相互矛盾的结果。换句话说,虽然认知测试可能不会显示出衰退加剧的趋势,但对日常生活的观察可能表明这种衰退正在发生。同样地,认知测试可能表明衰退加剧,而对日常生活的观察确实表明存在任何形式的衰退。在这种情况下,增加ALZ-801剂量的决定可能由受试者的主治医生做出,任选地与受试者的看护者和家人共同做出。

[0037] 作为第十一实施方案的一部分,第五、第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第二剂量为至少约700mg/天、至少约750mg/天、至少约795mg/天、约700mg/天至约1000mg/天、约750mg/天至约1000mg/天、约750mg/天至约800mg/天、或约795mg/天。在第十一实施方案的一些方面,第五、第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第二剂量以TID施用。在第十一实施方案的一些方面,第五、第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第二剂量是以TID施用的约265mg ALZ-801。

[0038] 在第十一实施方案的一些方面,第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第三剂量为至少约1000mg/天、至少约1050mg/天、约1000mg/天至小于约1300mg/天、约1000mg/天至约1100mg/天、约1050mg/天至小于约1300mg/天、约1050mg/天至约1100mg/天、或约1060mg/天。在第十一实施方案的一些方面,第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第三剂量以TID施用。在第十一实施方案的其它方面,第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第三剂量以QID施用。在第十一实施方案的其它方面,第六和第七实施方案中所述的ALZ-801的第三剂量是以QID施用的265mg ALZ-801。

[0039] 在第十一实施方案的一些方面,第七实施方案中所述的ALZ-801的第四剂量为至少约1300mg/天、至少约1325mg/天、至少约1400mg/天、至少约1450mg/天、至少约1500mg/天、至少约1550mg/天、至少约1590mg/天、约1300mg/天至约1600mg/天、约1325mg/天至约1600mg/天、约1325mg/天至约1590mg/天、约1325mg/天、或约1590mg/天。在第十一实施方案的一些方面,第七实施方案中所述的ALZ-801的第四剂量以TID施用。在第十一实施方案的其它方面,第七实施方案中所述的ALZ-801的第四剂量以QID施用。在第十一实施方案的其它方面,第七实施方案中所述的ALZ-801的第四剂量以每天五次或六次施用。在第十一实施方案的其它方面,第七实施方案中所述的ALZ-801的第四剂量是以每天五次施用的265mg ALZ-801。在第十一实施方案的其它方面,第七实施方案中所述的ALZ-801的第四剂量是以每天六次施用的265mg ALZ-801。

[0040] 作为第十二实施方案的一部分,待通过本方法(包括第一至第十一实施方案中的任一者)治疗的受试者患有轻度至中度AD。或者,作为第十二实施方案的一部分,通过本方法(包括第一至第十一实施方案中的任一者)治疗的受试者患有中度至重度AD。在另一替代方案中,作为第十二实施方案的一部分,通过本方法(包括第一至第十一实施方案中的任一

者)治疗的受试者的MMSE评分为21或更低、20或更低、19或更低、18或更低、17或更低、16或更低、或15或更低。

[0041] 在第十二实施方案的一些方面,通过本方法(包括第一至第十一实施方案中的任一者)治疗的受试者的MMSE评分在以下范围内:15至21、16至21、17至21、18至21、19至21、15至20、16至20、17至20、18至20、15至19、16至19、17至19、15至18或16至18。在第十二实施方案的其它方面,通过本方法(包括第一至第十一实施方案中的任一者)治疗的受试者的MMSE评分为15、16、17、18、19、20或21。

[0042] 作为第十三实施方案的一部分,待通过本方法(包括第一至第十二实施方案中的任一者)治疗的受试者是具有至少一个APOE4等位基因的受试者,即APOE4阳性或$APOE4^{+}$受试者。在第十二实施方案的一些方面,待通过本方法(包括第一至第十一实施方案中的任一者)治疗的受试者是APOE4纯合的,即APOE4/4受试者。

[0043] 作为第十四实施方案的一部分,将本文定义的ALZ-801(包括第一至第十三实施方案中的任一者)口服施用于受试者。

[0044] 作为第十五实施方案的一部分,将本文定义的ALZ-801(包括第一至第十四实施方案中的任一者)配制成片剂、胶囊、液体、口腔溶解片剂、小袋或洒剂。在第十五实施方案的一些方面,ALZ-801被配制成胶囊。在第十五实施方案的一些方面,ALZ-801被配制成速释胶囊。在第十五实施方案的其它方面,ALZ-801被配制成缓释胶囊。在第十五实施方案的其它方面,每个胶囊包含约265mg ALZ-801。

[0045] 作为第十六实施方案的一部分,如果施用至少约700mg/天的增加剂量的ALZ-801(包括第一至第十五实施方案中的任一者)的受试者表现出不良副作用,例如胃部不适或恶心,则可在一段时间内将剂量减少至不会导致此类副作用的剂量,例如,高于先前向受试者施用的剂量水平并且低于导致不良副作用的剂量,例如,大于约530mg/天并且小于约795mg/天。一旦受试者可耐受ALZ-801的减少剂量,就可将剂量增加回至少约700mg/天。在此第二十三实施方案的一些方面,剂量增加回至少约700mg/天可以逐步的方式在数周内进行,例如每周、两周或三周将日剂量增加约50、约75、约100、约150、约200或约250mg,直至达到所需剂量。以此方式,受试者更好地提高了对增加剂量的耐受性。

[0046] 作为第十七实施方案(包括第一和第十二至第十五实施方案中的任一者)的一部分,未接受过ALZ-801治疗的受试者将接受至少约700mg/天(例如至少约795mg/天)的ALZ-801剂量,或将增加至所述剂量。换句话说,当前未接受任何ALZ-801的受试者最初在一段时间内施用较低日剂量的ALZ-801,例如约200-300mg/天,以确定受试者是否经历任何不良副作用。一旦确定耐受较低剂量,则在一段时间(例如,一周、两周或三周)内逐步增加日剂量(例如,增加约50、约75、约100、约125、约150、约175、约200、约250或约265mg),直至耐受逐步增加的剂量,并重复逐步增加过程直至达到所需日剂量。

[0047] 作为第十八实施方案的一部分,本文提供了用于任何前述方法的药物试剂盒。所述试剂盒包含根据任何上述实施方案供受试者一次服用的单独剂量的ALZ-801,其彼此分开,例如在单独的隔室中,例如箔包装或泡罩包装的单位剂量。例如,如果待服用的剂量是265mg ALZ-801,每天三次,则每265mg的剂量存在于一个单独的隔室中。可对单独的隔室进行标记,以指示一天中服用剂量的时间(例如,当受试者每天服用ALZ-801三次时的上午、下午和晚上)和/或一周中服用剂量的日期。试剂盒可进一步包括服用剂量的说明书。试剂盒

总共可含有足够一周、两周、三周、四周、一个月、两个月、三个月、六个月、九个月、一年或更长时间的总剂量。

[0048] 在第十八实施方案的一些方面,试剂盒中的ALZ-801的剂量以三的倍数存在。此类试剂盒对于以TID施用ALZ-801的受试者是有用的。在第十八实施方案的一些方面,试剂盒中的ALZ-801的剂量以四的倍数存在。此类试剂盒对于以QID施用ALZ-801的受试者是有用的。

[0049] 范例

[0050] 同情使用研究

[0051] 作为同情使用研究的一部分,一名被诊断为患有阿尔茨海默型严重神经认知障碍的72岁女性受试者接受了ALZ-801治疗。所述受试者呈APOE4纯合,并且曾接受过标准的认知增强药物治疗,并参加了淀粉样蛋白免疫治疗剂的试验,但没有益处,也没有治疗选择。

[0052] 受试者以265mg BID的剂量口服ALZ-801,持续大约14个月(61周2天)。到大约治疗的前13个月后期(约58周)时,她的症状有了明显改善和稳定。例如,当她努力刷牙、穿衣和洗澡时,她的运动技能得到了提高。她还能够把电话放在耳边,并且走路和吃饭也变得更好。在接受265mg BID ALZ-801治疗之前,她无法或不愿意执行以上操作。此外,她的情绪明显更加开朗和满足,并且她的言语交流也有所进步。然而,在前12个月的治疗后期,受试者症状的改善趋于平稳,并且认知状态衰退。她变得冷漠,不爱说话,并且不再能遵循指示。她还表现出身体活动减少和步态恶化。

[0053] 在治疗的第62周第6天时,ALZ-801的剂量从265mg BID增加至265mg TID。值得注意的是,她的平稳期和认知衰退在开始265mg TID剂量方案后结束。她变得更健谈、更快乐,不仅完成了服用265mg BID ALZ-801时完成的任务,而且还有进一步的进步。她理解谈话的背景并以更“正常”或“自然”的方式行事。总体而言,她的积极性、言语表达、日常生活活动(即与看护者的合作互动、执行小任务的能力等)、身体活动、情绪和步态都有了明显改善。受试者已服用265mg TID ALZ-801至少9个月,没有出现明显的副作用。与265mg BID的ALZ-801剂量所观察到类似的平稳期或认知状态衰退在开始265mg TID ALZ-801给药后大约12个月开始显现。受试者继续服用265mg TID ALZ-801大约三个月(总共15个月),直到她的剂量增加至265mg QID(每天四次)ALZ-801,她在过去的七个月内一直维持这个剂量。她的看护者报告说,新的(QID)给药方案耐受性良好,没有相关的恶心或明显的副作用。更重要的是,在QID的七个月内,受试者的认知状态和其它生活质量指标似乎有所改善并保持稳定。她的看护者注意到患者的性格和警觉性有所改善,反应更快,更愿意合作,并且与看护者的互动也得到了改善。

[0054] 已经对患者TID和QID给药方案的稳态药物动力学进行了血浆曲米酸(ALZ-801的活性形式)的曲线下面积(AUC)和最大浓度(C_{max})的测定,并将其与ALZ-801的2期人体临床试验中患者群体的BID给药值进行了比较。一旦患者按照特定给药方案达到稳定状态(特定给药方案的第7天之后的任何时间),就在即将施用AZL-801剂量之前采集血样,且接着在施用所述剂量后1、2和4小时再次采集血样。通过离心从样本中分离血浆,并将血浆样本冷冻并运送至生物分析实验室,以确定曲米酸浓度(ALZ-801的活性部分)并计算AUC和C_{max}。接着使用从血浆中获得的值来计算预计的脑AUC。结果列于下表1和图1中。结果显示,血浆AUC和C_{max}基于给药频率而呈剂量比例增加。

[0055] 表1.不同每日给药频率的血浆曲米酸AUC和Cmax。

[0056]

稳态血浆和预计脑曲米酸暴露	**2 期研究 BID (n=23)**	**扩大获取受试者，TID (n=1)**	**扩大获取受试者，QID (n=1)**

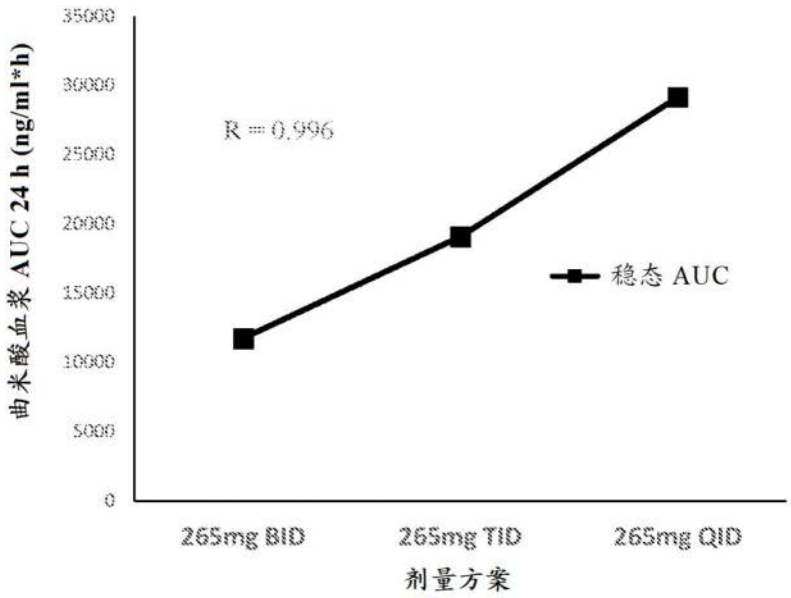
[0057]

剂量方案	265mg BID	265mg TID	265mg QID
日剂量(mg)	530	795	1060
血浆 Cmax (ng/ml)	**1126**	**1410**	**2210**
血浆 AUC24h (ng/ml*h)	**11747**	**19079**	**29154**
血浆 AUC24h (μM*h)	84	137	209
预计脑 AUC24h (μM*h)	34	55	83

[0058] 虽然我们已经描述了本发明的许多实施方案,但是显而易见的是可改变基本实施例以提供利用本发明化合物和方法的其它实施方案。因此,应当理解,本发明的范围将由所附权利要求书而非由以举例的方式表示的特定实施方案来限定。

[0059] 贯穿本申请中可引用的所有参考(包括文献参考、授权的专利、公布的专利申请以及共同未决的专利申请)的内容特此以引用的方式明确整体并入。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语符合本领域的普通技术人员通常已知的含义。

A.


35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
曲米酸血浆 AUC 24 h (ng/ml*h)
R = 0.996
稳态 AUC
265mg BID
265mg TID
265mg QID
剂量方案

B.

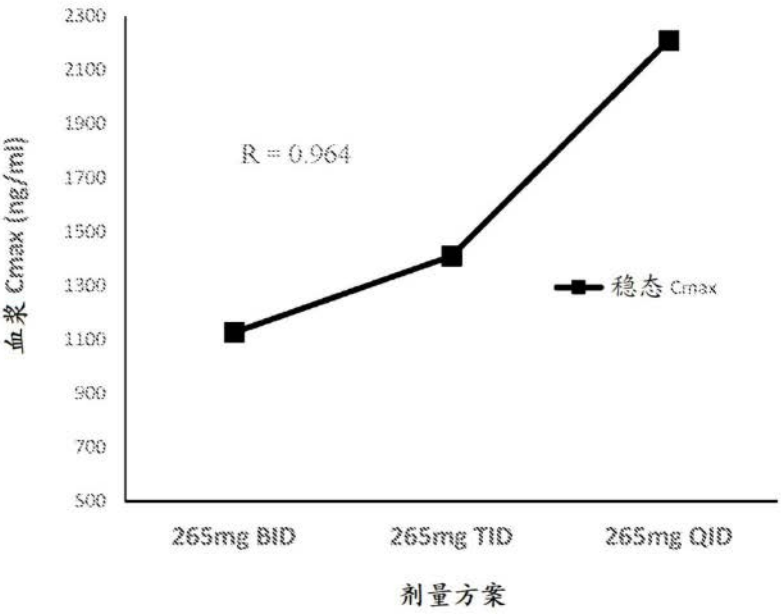

2300
2100
1900
1700
1500
1300
1100
900
700
500
血浆 Cmax (ng/ml)
R = 0.964
稳态 Cmax
265mg BID
265mg TID
265mg QID
剂量方案

图1