(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109890391 B
(45)授权公告日 2023.01.31

(21)申请号 201780067154.4
(22)申请日 2017.08.25
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109890391 A
(43)申请公布日 2019.06.14
(30)优先权数据
1614834.8 2016.09.01 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/071437 2017.08.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/041739 EN 2018.03.08
(73)专利权人 维斯塔实验室有限公司
地址 新加坡新加坡市
(72)发明人 C·M·威谢克 B·O·舍尔特
D·J·威谢克 J·M·D·斯托里
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉
(51)Int.Cl.
A61K 31/5415(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/136(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件
CN 101460222 A,2009.06.17
CN 103649061 A,2014.03.19
CN 101460222 A,2009.06.17
CN 103649061 A,2014.03.19
CN 101883567 A,2010.11.10
CN 101454009 A,2009.06.10
US 2013172398 A1,2013.07.04
CN 102936244 A,2013.02.20

审查员 甘露

权利要求书5页 说明书33页 附图11页

(54)发明名称

痴呆症的治疗

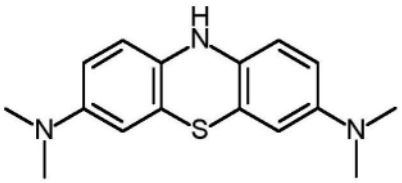
(57)摘要

本发明描述了基于使用甲基硫鎓化合物和直接调节脑中的突触神经传递的化合物(诸如症状性阿尔茨海默病治疗(例如乙酰胆碱酯酶和/或美金刚))的组合的改进的额颞叶痴呆治疗。

CN 109890391 B

1.作为甲基硫鎓(MT)化合物的第一化合物与第二化合物组合在制备用于治疗受试者中FTLD综合征的药物中的用途,该第二化合物直接调节该受试者脑中的突触神经传递,

其中该MT化合物是如下化合物的盐:



并且

(LMT),

其中该第二化合物是乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂。

2.权利要求1的用途,其中:

(a)该MT化合物和该调节神经传递的化合物在12小时内彼此相继施用;或

(b)用该MT化合物开始该治疗之前,该受试者用该调节神经传递的化合物进行预先治疗;或

(c)该MT化合物和该调节神经传递的化合物任选地在单一剂量单位内同时施用。

3.权利要求1的用途,其中:

(a)该受试者是已被诊断为患有所述FTLD综合征的人,或其中所述方法包括进行所述诊断,并且该治疗是治疗性的;或

(b)该受试者是基于家族或遗传分析被鉴定为处于FTLD综合征风险的人,并且该治疗是预防性的。

4.权利要求1的用途,

其中该调节神经传递的化合物是乙酰胆碱酯酶抑制剂。

5.权利要求4的用途,

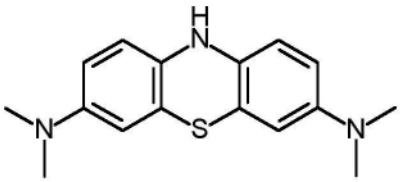
其中该调节神经传递的化合物选自多奈哌齐;卡巴拉汀;和加兰他敏。

6.权利要求1的用途,

其中该调节神经传递的化合物是NMDA受体拮抗剂。

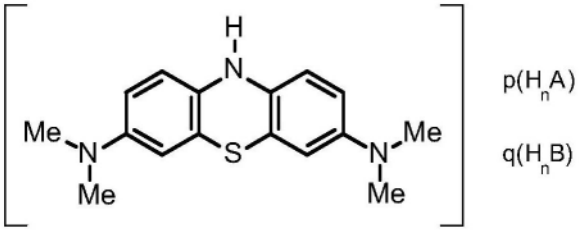
7.权利要求6的用途,其中该调节神经传递的化合物是美金刚。

8.权利要求1、5和7中任一项的用途,其中该MT化合物是以下化合物的盐:



(LMT)。

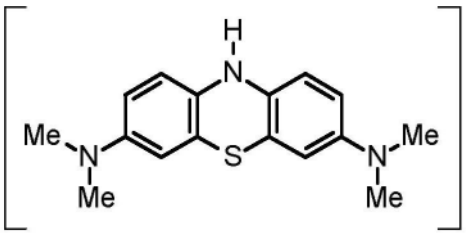
9.权利要求8的用途,其中该MT化合物是下式的LMTX化合物:



其中H_nA和H_nB中的每一个都是质子酸,所述质子酸可以是相同或不同的,

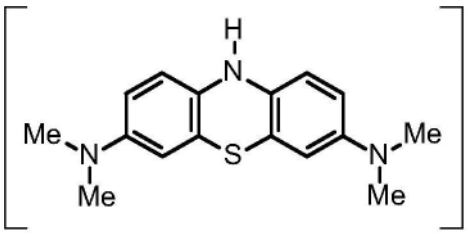
并且其中p＝1或2;q＝0或1;n＝1或2;(p+q)×n＝2。

10.权利要求9的用途,其中该MT化合物具有下式,其中HA和HB是不同的单质子酸:



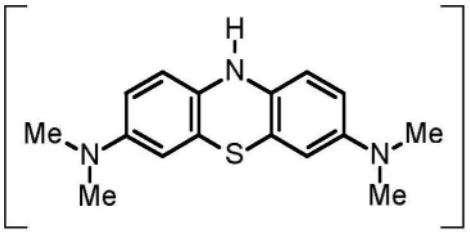
。

11.权利要求9的用途,其中该MT化合物具有下式:



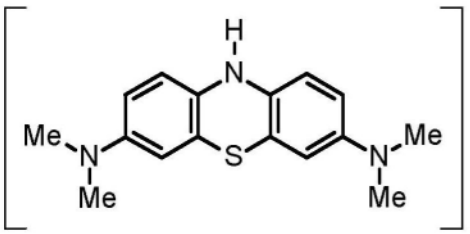
其中每个H_nX都是质子酸。

12.权利要求9的用途,其中该MT化合物具有下式并且H_2A是双质子酸:



。

13.权利要求11的用途,其中该MT化合物具有下式并且是二单质子酸:



。

14.权利要求9至13中任一项的用途,其中该质子酸或每个质子酸是无机酸。

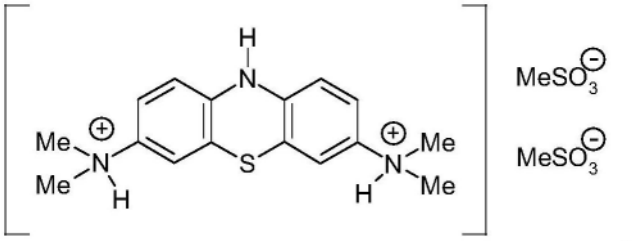
15.权利要求14的用途,其中每个质子酸是氢卤酸。

16.权利要求14的用途,其中该质子酸或每个质子酸选自HCl;HBr;HNO_3;H_2SO_4。

17.权利要求9至13中任一项的用途,其中该质子酸或每个质子酸是有机酸。

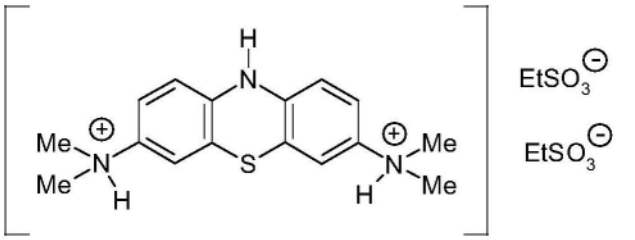
18.权利要求14的用途,其中该质子酸或每个质子酸选自H_2CO_3、CH_3COOH、甲磺酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、对甲苯磺酸。

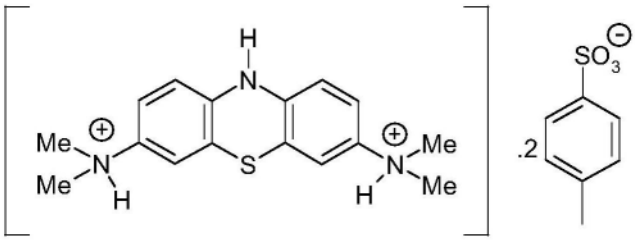
19.权利要求17的用途,其中该MT化合物是LMTM:

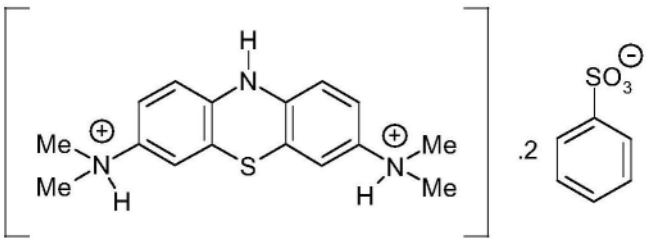


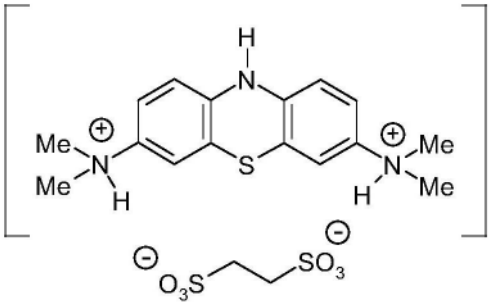
。

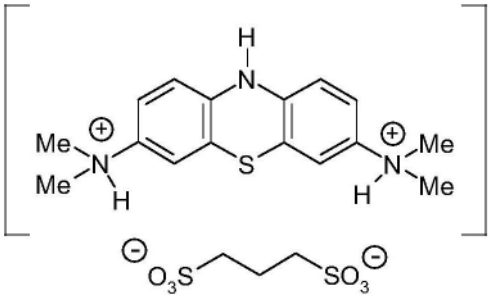
20.权利要求17的用途,其中该MT化合物选自:

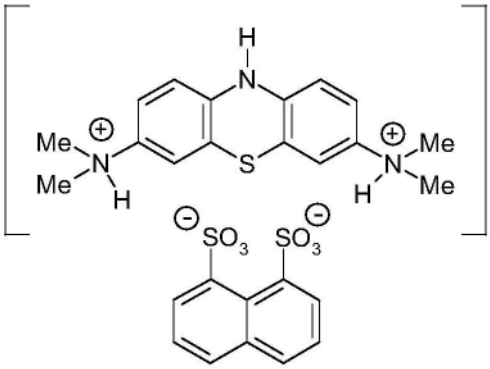












。

21.权利要求1、5、7、9-13、15-16和18-20中任一项的用途，其中该FTLD综合征是具有tau病理学的FTLD或具有TAR DNA结合蛋白43病理学的FTLD。

22.权利要求1、5、7、9-13、15-16和18-20中任一项的用途，其中该FTLD综合征选自行为变异型额颞叶痴呆、原发性进行性失语和语义性痴呆。

23.权利要求22的用途，其中该FTLD综合征是行为变异型额颞叶痴呆。

24.权利要求1、5、7、9-13、15-16、18-20和23中任一项的用途，其中由该MT化合物提供的MT的总每日剂量是从1至350mg；2至300mg；4至250mg；6至240mg；7至220mg；3至70mg中的任一种。

25.权利要求1、5、7、9-13、15-16、18-20和23任一项的用途，其中由该MT化合物提供的MT的总每日剂量是从0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4mg中的任一个至5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20mg中的任一个。

26.权利要求1、5、7、9-13、15-16、18-20和23中任一项的用途，其中该MT化合物的总每日剂量以每天两次或每天三次分开的剂量施用。

27.权利要求1、5、7、9-13、15-16、18-20和23中任一项的用途，其中该对应的调节神经传递的化合物的总每日剂量如下：多奈哌齐：5与23mg之间；卡巴拉汀：3与12mg之间；加兰他敏：4与24mg之间；美金刚：5与20mg之间。

28.权利要求1、5、7、9-13、15-16、18-20和23中任一项的用途，其中该组合治疗的持续

时间是至少6、7、8、9、10、11、12个月，或至少2、3、4、5年。

29.权利要求1、5、7、9-13、15-16、18-20和23中任一项的用途，其中该MT化合物以MT组合物形式提供，该MT组合物进一步包含药学上可接受的载体或稀释剂，其中单位中的MT的量是1至100mg。

30.权利要求29的用途，其中该MT组合物是片剂。

31.权利要求29的用途，其中该MT组合物是胶囊。

32.权利要求29的用途，其中该MT组合物包含以下的任一种：1至10mg；2至9mg；3至8mg；3.5至7mg；4至6mg的MT化合物。

33.权利要求29的用途，其中该MT组合物中的该MT化合物是至少97％纯。

34.权利要求29的用途，其中该MT组合物进一步包含任选地以2与25mg之间的量存在的该调节神经传递的化合物。

痴呆症的治疗

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及用于治疗或预防额颞叶痴呆疾病的方法和材料。

背景技术

[0002] FTD和FTLD综合征

[0003] 额颞叶痴呆(FTD)是一种临床概念,其描述了某些潜伏性发作、不可阻挡的进行性神经退行性病症,其中发病高峰在中年晚期。在一级亲属中通常存在类似病症的阳性家族史。

[0004] 行为变异型FTD的特征在于社交和人际功能的早期突出变化,通常伴随着重复行为和饮食模式的变化。

[0005] 在语义性痴呆中,尽管语言流利,但仍有明显的唤词问题,其中具有对象知识的退化和在认知评估时对单个词语理解受损。

[0006] 进行性非流利性失语表现为运动语言问题和语法缺陷的组合。

[0007] 作为临床概念的FTD可以通过随后的病理学分析得到支持,这导致使用“额颞叶变性”(FTLD)来描述FTD潜在的可识别的潜在病理学,其主要在Tau病(tauopathy)和TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)蛋白质病之间区分(Ferrari等人(2014)Frontotemporal dementia and its subtypes:a genome-wide association study.Lancet Neurol.13:686-699)。

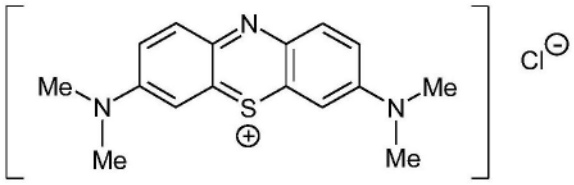
[0008] FTD的治疗

[0009] 尽管近年来关于诊断标准、临床评估工具、神经心理学测试、脑脊液生物标志物和脑成像技术方面取得了重大进展,但迄今为止,还没有针对FTLD的特定药理学治疗。已经为血清素再摄取抑制剂减少行为障碍提供了一些证据(Riedl,L,Mackenzie,IR,Forstl,H,Kurz,A,Diehl-Schmid,J(2014)Frontotemporal lobar degeneration:current perspectives.Neuropsychiatric Disease and Treatment 10:297-3)。

[0010] 甲基硫鎓(Methylthioninium,MT)在体外充当tau聚集抑制剂(TAI),溶解来自阿尔茨海默病脑组织的PHF,并且在与人口服给药一致的脑浓度下减少转基因小鼠tau模型中的tau病理学和相关行为缺陷(Wischik等人,(1996)PNAS 92,11213-11218;WO 96/30766;Harrington等人,J Biol Chem,2015,290 10862-10875)。此外,MT还显示抑制其他疾病相关的蛋白聚集,包括TDP-43(参见例如Yamashita等人(2009)FEBS Letters 583:2419-2424)。

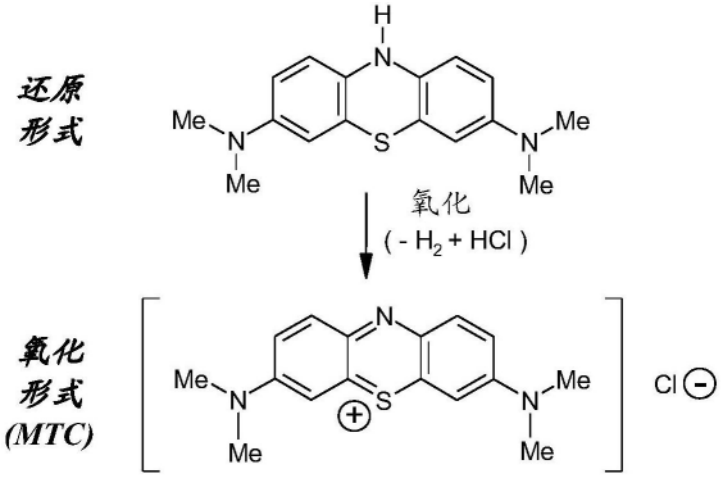
[0011] 由于它们在tau聚集和TDP-43聚集方面的活性,基于MT的化合物已被建议用于治疗FTD(参见WO 2007/110630;WO 2007/110627;WO 2009/044127;WO 2012/107706)。

[0012] 确切地说,WO 96/30766描述了含MT的化合物,其用于治疗和预防各种“Tau病”疾病。一种示例化合物是甲基硫鎓氯化物(methylthioninium chloride,“MTC”),通常称为亚甲蓝,其是甲基硫鎓(MT)的氧化形式(即MT^+)的氯盐。

[0013] 

[0014] MT是氧化还原分子，并且取决于环境条件(例如，pH、氧气、还原剂)，以还原的[无色甲基硫鎓(LMT)]与氧化形式(MT^+)之间平衡存在。

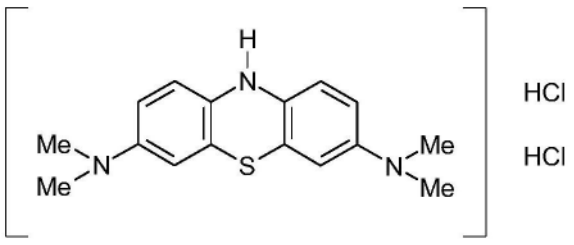
[0015] 相对于相应的10H-吩噻嗪化合物，N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺(其可被认为是“还原形式”)，MTC(吩噻嗪-5-鎓盐)可被认为是“氧化形式”：

[0016] 

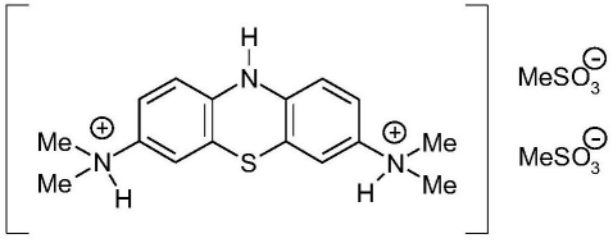
[0017] 已知“还原形式”(或“无色形式”)是不稳定的，并且可以容易地和快速地氧化以得到相应的“氧化”形式。

[0018] 然而，由于认为细胞摄取MT的还原形式，已经提出向患者施用还原形式。

[0019] WO 2007/110627披露了某些3,7-二氨基-10H-吩噻嗪盐，其有效地用作治疗包括Tau病在内的疾病的药物或前药。当考虑MTC时，这些化合物也呈“还原”或“无色”形式。这些无色甲基硫鎓化合物被称为“LMTX”盐，并且包括(其中包括)以下盐：

[0020] 

[0021] WO 2012/107706描述了具有优于上述LMTX盐的性质的其他LMTX盐，包括无色甲基硫鎓双(氢甲磺酸盐)(leuco-methylthioniniumbis(hydromethanesulfonate))(LMTM)：

[0022] 

[0023] WO 2012/107706描述了用于治疗FTLD病理学的那些盐。

[0024] 然而，鉴于它们在公共健康中的重要性，可以看出FTD的进一步或改进的治疗将为

本领域提供贡献。

发明内容

[0025] 本发明人进行了一项3期临床试验,其研究了使用LMTM治疗FTD疾病。

[0026] 结果表明,与历史对照中看到的认知下降相比,即使相对低剂量的MT化合物(其在试验中用作对照)也可在FTD中显示出的益处。

[0027] 此外,出乎意料的是,结果表明当MT与调节脑中的突触神经传递的阿尔茨海默病(AD)治疗共同医治时,具有强烈的相互作用效果。与单独的MT相比,在与这种AD治疗(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或美金刚)组合地摄入MT的FTD患者中出现显著的认知益处。

[0028] 先前在患有FTD的人中进行一些小型的用于治疗AD的药物试验(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和美金刚)。这些结果好坏参半。在一些情况下,这些药物使人的症状更加严重。尽管这些治疗有时在FTD疾病患者中“不贴标签”使用,但它们未被许可用于FTD并且未被广泛开处方(参见阿尔茨海默氏症协会2016年4月发布的字幕新闻4041p“What is frontotemporal dementia(FTD)?”)。

[0029] 尽管尚未完全理解有益组合的潜在基础,但是本文描述的发现对改进的基于MT的FTLD综合征治疗具有意义。

[0030] 因此,在本发明的一个方面,提供了一种治疗受试者的FTLD综合征的方法,该方法包括向所述受试者施用含甲基硫鎓(MT)的化合物以及调节脑中的突触神经传递的治疗。

[0031] 本文描述的治疗是治疗性治疗。然而,如下文所解释,还提供了FTLD综合征的相应预防性治疗的方法。应当理解,除非上下文另外要求,否则本文的治疗性治疗的公开内容经必要的变更适用于预防性治疗。

[0032] 本文在治疗病症(此处:FTLD综合征)的上下文中使用的术语“治疗”通常涉及治疗和疗法,无论是人还是动物(例如,在兽医应用中),其中可实现一些期望的治疗效果,例如对病症进展的抑制,并且包括进展速率的降低、进展速率的停止、病症的消退、病症的改善和病症的治愈。

[0033] 以下实施例教导了用于判断FTLD综合征的下降或改善的严重性或速率的认知评估和物理(成像)方法。

[0034] 本文使用的术语“治疗有效量”涉及用于实施本发明组合方法的药剂的量,当根据所需的治疗方案施用时,其有效用于产生一些与合理的益处/风险比相称的期望治疗效果。发明人已经证明,关于FTLD疾病的治疗有效量的MT化合物可以低于本领域迄今所理解的量,并且还证明通过使用AD治疗增强MT化合物的治疗效果。

[0035] 如上所解释,本发明还包括作为预防措施的治疗。例如,本发明提供了一种预防性治疗受试者的FTLD综合征的方法,该方法包括向所述受试者施用含甲基硫鎓(MT)的化合物以及直接调节脑中的突触神经传递的治疗。

[0036] 本文使用的术语“预防有效量”涉及本发明的化合物或包含所述化合物的材料、组合物或剂型的量,当根据所需的治疗方案施用时,其有效用于产生一些与合理的益处/风险比相称的期望预防效果。

[0037] 在本说明书的上下文中的“预防”不应被理解为限制完全成功,即完全保护或完全预防。相反,在本文中的预防是指在检测到症状状况之前施用的措施,其目的是通过帮助延

迟、减轻或避免该特定病症来保持健康。

[0038] 本发明还提供了作为MT化合物的第一化合物在治疗方案中治疗受试者中FTLD综合征的方法中的用途，该治疗方案额外地包括用第二化合物的治疗，该第二化合物直接调节受试者脑中的突触神经传递。

[0039] 本发明还提供了用于与本文描述的方法组合使用的MT化合物和直接调节脑中的突触神经传递的化合物。

[0040] 本发明还提供了作为MT化合物的第一化合物与第二化合物组合在用于本文所述的治疗的药物制备中的用途，该第二化合物直接调节受试者脑中的突触神经传递。

[0041] 本发明还提供了容器，其包括：

[0042] (i)直接调节脑中的突触神经传递的化合物和/或

[0043] (ii)MT化合物；

[0044] (iii)指示本文所述的组合治疗的标签或说明书。

[0045] 本发明还提供了新的组合剂型，其包含(i)直接调节脑中的突触神经传递的化合物和(ii)MT化合物。

[0046] 现在将更详细地描述本发明的这些方面和实施方案中的一些以及其他方面和实施方案：

[0047] 组合治疗

[0048] “组合”治疗和疗法是其中两种或更多种治疗或疗法例如相继地或同时地组合以用于治疗受试者中的单一适应症(这里:FTLD综合征)的那些。

[0049] 本发明涉及作为活性成分(也就是说其存在以提供所述治疗效果)的MT化合物和不同的另外的活性治疗化合物的组合，该另外的治疗剂直接调节脑中的突触神经传递-例如AD症状治疗，其是乙酰胆碱酯酶抑制剂或N-甲基-D-天冬氨酸受体[NMDA]拮抗剂中的一种或两种。本文中为了简洁起见，任何此类另外治疗可称为“AD治疗”。在下文中更详细地描述了此类治疗。

[0050] 在组合治疗中，药剂(即，如本文所述的MT化合物加上AD治疗)可以同时地、分开地或相继地施用，并且可以以单独变化的剂量方案和经由不同途径施用。例如，当相继地施用时，可以以紧密间隔(例如，经过5-10分钟的时间段)或以更长的间隔(例如，小于、等于或大于相隔1、2、3、4或更多小时，或需要时甚至相隔更长的时间段，例如相隔多至12或24小时)施用药剂。

[0051] 本发明的组合治疗的一个例子是为了治疗FLTD综合征的目的，向受试者定期施用作为含MT的化合物的药剂与作为乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂的药剂。每种药物的施用可以是慢性的-例如经中长期每日一次、两次或三次进行每种类型药物的至少一次施用。施用可以是错开的，例如在一天中的不同时间或隔天摄入化合物。

[0052] 因此，本发明的一个方面提供了一种组合治疗受试者的FTLD综合征的方法，该方法包括向所述受试者施用含甲基硫鎓(MT)的化合物以及直接调节脑中的突触神经传递的化合物。

[0053] 本发明还提供了一种增强MT化合物在治疗受试者的FTLD综合征中的治疗有效性的方法，该方法包括向受试者施用直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物。

[0054] 另一方面提供了一种化合物的用途，该化合物直接调节受试者脑中的突触神经传

递以增强MT化合物在治疗受试者的FTLD综合征中的治疗有效性。

[0055] 本发明还提供了MT化合物在治疗方案中治疗受试者的FTLD综合征的方法中的用途,该治疗方案另外地包括用直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物进行的治疗。

[0056] 在这些实施方案中,受试者优选地在用MT化合物开始治疗之前用AD治疗进行预先治疗。

[0057] 本发明的另一方面涉及用于治疗受试者的FTLD综合征的组合方法中的含MT的化合物和直接调节脑中的突触神经传递的化合物。

[0058] 如上所述,这些化合物可以同时地、分开地或相继地使用。

[0059] 本发明的另一方面涉及直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物,其用于增强MT化合物在治疗受试者的FTLD综合征中的治疗有效性的方法中。

[0060] 在这个实施方案中,受试者优选地在MT化合物之前用AD治疗进行预先治疗。

[0061] 本发明的另一方面涉及本文所述的MT化合物以及直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物在制备用于治疗受试者的FTLD综合征的药物中的用途。

[0062] 本发明的另一方面涉及本文所述的MT化合物在制备用于治疗受试者的FTLD综合征的药物中的用途,该治疗进一步包括使用直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物。

[0063] 本发明的另一方面涉及直接调节脑中的突触神经传递的化合物在制备用于治疗受试者的FTLD综合征的药物中的用途,该治疗进一步包括使用本文描述的MT化合物。

[0064] 换句话说,在每种情况下,药物用于组合治疗。如上所述,这些化合物可以同时地、分开地或相继地用于治疗。

[0065] 因此,本发明的另一方面涉及本文所述的MT化合物在制备用于治疗受试者的FTLD综合征的药物中的用途,其中MT化合物用于与直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物一起使用。

[0066] 并且本发明的另一方面涉及直接调节脑中的突触神经传递的化合物在制备用于治疗受试者的FTLD综合征的药物中的用途,其中直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物用于与本文所述的MT化合物一起使用。

[0067] 并且本发明的另一方面涉及直接调节受试者脑中的突触神经传递的化合物在制备用于增强MT化合物在治疗受试者的FTLD综合征中的治疗有效性的药物中的用途。

[0068] 受试者、患者和患者群

[0069] 在本发明的各个方面,受试者或患者是动物,优选地人。

[0070] 在优选的治疗实施方案中,受试者/患者是已被诊断为患有FTLD综合征的人。通常,受试者/患者是不患有AD的人(即,已诊断排除AD的人)。以下更详细地描述了FTLD综合征。FTLD综合征的诊断可以由医师通过本领域技术人员熟知的方法进行。

[0071] 患者可以任选地是对其他FTLD治疗没有应答的患者。

[0072] 对于预防性实施方案,受试者可以是被评估为易受FTLD综合征影响的受试者-例如基于家族或遗传或其他数据。如本文所解释,FTLD综合征通常显示出这种家族或遗传联系。

[0073] 如上所解释,在本发明中,受试者或患者群可以是在用MT化合物治疗之前已经用直接调节脑中的突触神经传递的化合物治疗的受试者或患者群。例如,在用根据本发明的

MT化合物治疗之前至少1、2、3、4、5、6、7、8、12或16周，例如之前的至少3个月，受试者或患者群可已经历史地接受AD治疗。

[0074] 调节突触神经传递的化合物

[0075] 本发明基于包括直接调节脑中的突触神经传递的治疗性化合物的组合治疗。此类化合物先前已被批准用于治疗AD，尽管先前尚未证实它们在FTLD中的益处。

[0076] 这些化合物的五个例子已被批准用于AD(Casey、David A.、Demetra Antimisiaris和James O'Brien."Drugs for Alzheimer's disease:are they effective?."Pharmacy and Therapeutics 35.4(2010):208)。这些药物中的四种被共同归类为乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEIs)-这四种包括他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏。

[0077] 随后排除他克林，因为它与显著的肝毒性相关。

[0078] 第五种AD药物美金刚通过阻断NMDA受体来抵抗谷氨酸活性。

[0079] 使用的四种药物简述如下：

[0080] 卡巴拉汀是非选择性伪可逆乙酰胆碱酯酶抑制剂，其抑制丁酰胆碱酯酶(BuChE)和乙酰胆碱酯酶两者(不同于选择性地抑制乙酰胆碱酯酶的多奈哌齐)。卡巴拉汀被认为通过抑制这些胆碱酯酶起作用，胆碱酯酶会分解大脑神经递质乙酰胆碱。

[0081] 加兰他敏在身体的所有区域都是弱竞争性和可逆的胆碱酯酶抑制剂，并且在脑的某些区域也是人烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)α4β2、α7/5-HT3、α3β4和α6β4的有效变构增强配体。加兰他敏使乙酰胆碱浓度增加，从而增加乙酰胆碱在脑某些部位的作用。它已显示出调节胆碱能神经元上的烟碱胆碱能受体以增加乙酰胆碱释放的活性。

[0082] 多奈哌齐可逆地和非竞争性地结合和灭活胆碱酯酶，从而抑制乙酰胆碱的水解。多奈哌齐对AChE的选择优于BuChE。这导致胆碱能突触处的乙酰胆碱浓度增加。除了作为乙酰胆碱酯酶抑制剂的作用外，已发现多奈哌齐可用作σ1受体的有效激动剂(Ki＝14.6nM)，并且已显示主要经由此作用在动物中产生特异性抗遗忘效应。

[0083] 美金刚是NMDA受体拮抗剂，其通过与大脑细胞上的NMDA受体结合并阻断神经递质谷氨酸的活性来减少某些类型的脑活动。在正常水平，谷氨酸有助于记忆和学习，但如果水平过高，谷氨酸似乎过度刺激神经细胞，从而通过兴奋毒性杀死它们。

[0084] 美金刚是谷氨酸能NMDA受体的低亲和力电压依赖性非竞争性拮抗剂。通过以比Mg^{2+}离子更高的亲和力结合NMDA受体，美金刚能够抑制Ca^{2+}离子的长时间流入，特别是来自突触外受体，其形成神经元兴奋性毒性的基础。

[0085] 美金刚在不同神经元烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)中作为非竞争性拮抗剂起作用，其效力可能类似于NMDA和5-HT3受体，但由于在这些实验中nAChR反应的快速脱敏，这难以准确确定。据报道，美金刚可增加伏隔核和腹侧被盖区中的细胞外乙酰胆碱(参见Shearman,E、Rossi,S、Szasz,B、Juranyi,Z、Fallon,S等人(2006)Changes in cerebral neurotransmitters and metabolites induced by acute donepezil and memantine administrations:A microdialysis study.Brain Research Bulletin 69:204-213)。

[0086] 在本发明的实施方案中，应当理解，直接调节脑中的突触神经传递的化合物优选地是乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA拮抗剂中的一种或两种。该化合物可以是上述任何的AD治疗剂，或任何这些的活性类似物或盐。

[0087] FTLD综合征

[0088] 术语额颞叶变性(FTLD)是指一组进行性脑疾病,其中发生总脑重轻度至严重下降以及额叶和颞叶萎缩。也可能存在皮质带变薄和白质变色。在其他情况下,萎缩可延伸到顶叶、杏仁核、海马、丘脑和基底神经节(尾状核头)。还观察到脑室扩大,以及黑质苍白、前神经根的萎缩和脊髓外侧索变色。

[0089] 在病理学中看到的大部分萎缩是由突触损失、树突萎缩和神经元损失引起的,通常在浅层中加重。

[0090] 剩余的神经元显示出两种不同的组织学特征:肿胀(称为"膨胀"或"Pick细胞")和在核周体内的包含物,最常见于II层(Pick体)中。Pick体通常在边缘(最大浓度在杏仁核和海马,包括齿状回)、旁边缘和腹侧颞叶皮质中发现,但也可见于前额叶和背侧颞叶。它们很少在脑的其他地方找到。Pick体由tau蛋白的随机排列的细丝组成。

[0091] 取决于萎缩的主要部位,临床表现主要是行为改变或语言障碍。症状的发作通常发生在60岁之前,并且距离诊断的平均存活期在3到10年之间变化。在45与65岁之间的人群中,患病率估计为每10万人中有15人。存在两种主要的临床亚型,行为变异型额颞叶痴呆和原发性进行性失语。第三种亚型是语义性痴呆(Riedl,L、Mackenzie,IR、Forstl,H、Kurz,A、Diehl-Schmid,J(2014)Frontotemporal lobar degeneration:current perspectives.Neuropsychiatric Disease and Treatment 10:297-3)。

[0092] 最常见的FTLD综合征的核心临床诊断特征如下表所示:

[0093] FTLD综合征的临床表现和核心诊断特征

[0094]

FTLD综合征-临床表现	核心诊断特征
额颞叶痴呆	1. 潜伏性发作和逐渐进展

[0095]

性格改变和无序的社会行为是最初和整个疾病过程中的主要特征。感知、空间技能、实践和记忆的工具功能是完整或相对保存完好的。	2. 社会人际行为早期下降 3. 个人行为调节的早期障碍 4. 早期情绪迟钝 5. 早期洞察力损失
语义性痴呆 语义障碍(对词义和/或对象身份的理解受损)是最初和整个疾病过程中的主要特征。认知的其他方面(包括自传记忆)是完整或相对保存完好的。	A) 潜伏性发作和逐渐进展 B) 语言障碍，其特征在于 1. 渐进、流畅但空洞的说话内容 2. 失去对语义的理解，表现为命名和理解受损 3. 语义性错语和/或 4. 感知障碍，其特征在于 1. 面孔失认症：对熟悉面孔身份的识别受损和/或 2. 联结困难型失认症：对象身份的识别受损 C) 保存的感知匹配和绘图再现力 D) 保存的单个词语重复力 E) 保存的大声朗读和用拼写地听写常规单词能力
进行性非流利性失语 表达语言障碍是最初和整个疾病过程中的主要特征。认知的其他方面是完整或相对保存完好的。	A) 潜伏性发作和逐渐进展 B) 不流利的自发言语，其中具有以下的至少一种：语法缺失，音位性失语或命名性失语

[0096] 约10-20％的患有FTD疾病的人也会在痴呆开始之前或之后出现伴随/重叠的病症，诸如运动障碍。最可能与FTD相关的运动障碍是：运动神经元疾病[肌萎缩侧索硬化，ALS]；进行性核上性麻痹；皮质基底节变性。嗜银颗粒病是有时会出现FTD疾病的另一种病症。

[0097] 由于这种关联,这些适应症也被认为是“FTLD综合征”。

[0098] 本发明中的MT化合物及其用途

[0099] 约40%或更多的FTLD患者具有带tau病理学的FTLD(FTLD-tau),约50%具有TDP-43(TAR DNA结合蛋白43)病理学(FTLD-TDP),并且剩余的10%具有对融合在肉瘤(FUS;FTLD-FUS)或泛素/p62(FTLD-UPS[泛素蛋白酶体系统])中阳性的包含物。

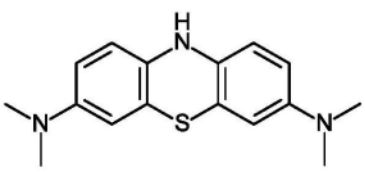
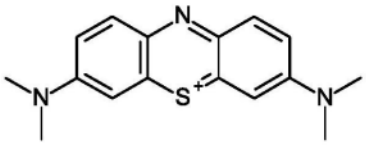
[0100] 如上文所解释,MT具有靶向的作用模式,并且可减少细胞中tau和TDP-43蛋白聚集(其是上述病症的病理学特征)。

[0101] 另外,实验室数据显示甲基硫鎓抑制SH-SY5Y细胞中TDP-43聚集体的形成。在用0.05μM MT处理细胞后,细胞内TDP-43聚集体的数量减少50%。通过免疫印迹分析证实了这些发现(Yamashita等人2009)。

[0102] 现在将更详细地描述可用于实施本发明的示例性MT化合物。

[0103] 甲基硫鎓部分

[0104]

结构		
IUPAC	N3,N3,N7,N7-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺	N3,N3,N7,N7-四甲基吩噻嗪-5-鎓-3,7-二胺
组成	分子量: 285.41(1) 精确质量: 285.1299683(1) 化学式: $C_{16}H_{19}N_3S$ 组成: C 67.33% H 6.71% N 14.72% S 11.23%	分子量: 284.40(1) 精确质量: 284.1215947(1) 化学式: $C_{16}H_{18}N_3S$ 组成: C 67.57% H 6.38% N 14.78% S 11.27%
同义词	无色甲基硫鎓(leucomethylthioninium, LMT)	氧化的甲基硫鎓(oxidized methylthioninium, MT^+)

[0105] 用于本发明的含MT化合物可含有还原或氧化形式的MT。

[0106] 确切地说,这些化合物可包含上述的MT部分中的任一种。上述MT部分本身是不稳定的。因此,它们将作为MT化合物施用-例如LMT或MT^+盐。

[0107] MT^+盐通常包括一种或多种阴离子抗衡离子(X^-)以实现电中性。化合物可以是MT^+盐的水合物、溶剂化物或混合盐。

[0108] 含LMT的化合物通常例如通过存在一种或多种质子酸,例如两种质子酸来稳定。

[0109] 基于化合物的分子量和MT部分的分子量，本领域技术人员可以容易地计算出此类盐的MT含量。本文给出了此类计算的例子。

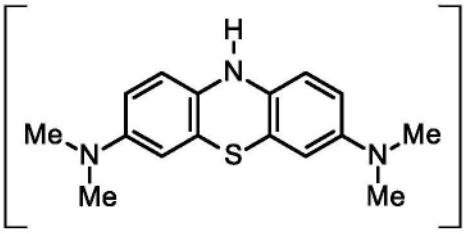
[0110] LMT化合物

[0111] 优选地，MT化合物是LMT化合物。

[0112] 优选地，MT化合物是WO 2007/110627或WO 2012/107706中描述的类型的“LMTX”化合物。

[0113] 因此，该化合物可选自下式的化合物、或其水合物或溶剂化物：

[0114]



$p(H_nA)$

$q(H_nB)$

选项：

$p = 1、2$

$q = 0、1$

$n = 1、2$

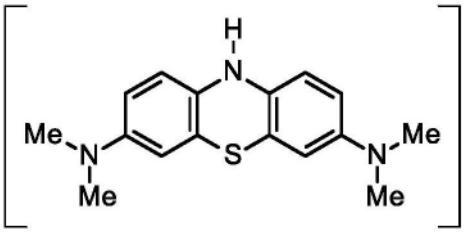
$(p + q) \times n = 2$

[0115] H_nA和H_nB(如果存在)中的每一个都是质子酸，它们可以是相同或不同的。

[0116] “质子酸”意指水溶液中的质子(H^+)供体。因此，质子酸A^-或B^-是共轭碱。因此，质子酸在水中的pH小于7(即水合氢离子的浓度大于10^{-7}摩尔/升)。

[0117] 在一个实施方案中，盐是具有下式的混合盐，其中HA和HB是不同的单质子酸：

[0118]



HA

HB

当：

$p = 1$

$q = 1$

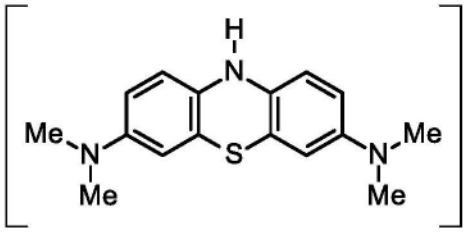
$n = 1$

[0119]

$(1 + 1) \times 1 = 2$时

[0120] 然而，优选地盐不是混合盐，并且具有下式：

[0121]



$p(H_nX)$

当：

$p = 1、2$

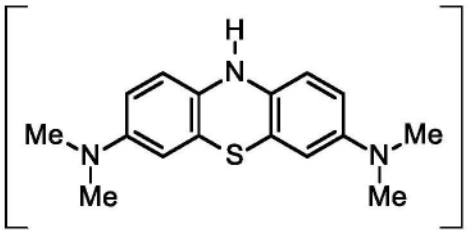
$n = 1、2$

$p \times n = 2$时

[0122] 其中各H_nX是质子酸，诸如双质子酸或单质子酸。

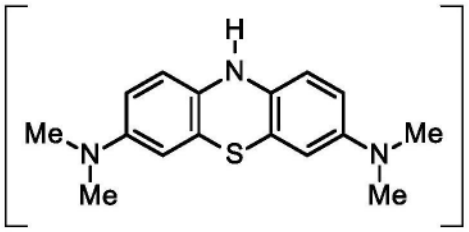
[0123] 在一个实施方案中，盐具有下式，其中H_2A是双质子酸：

[0124]

	H_2A	当： $p = 1$ $q = 0$ $n = 2$ $(1 + 0) \times 2 = 2$时

[0125] 优选地，盐具有下式，其是二单质子酸：

[0126]

	2(HA)	当： $p = 2$ $q = 0$ $n = 1$ $(2 + 0) \times 1 = 2$时

[0127] 可存在于本文使用的LMTX化合物中的质子酸的例子包括：

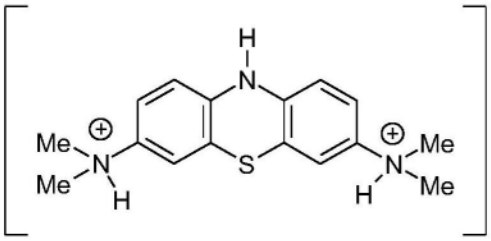
[0128] 无机酸：氢卤酸(例如，HCl、HBr)、硝酸(HNO_3)、硫酸(H_2SO_4)

[0129] 有机酸：碳酸(H_2CO_3)、乙酸(CH_3COOH)、甲磺酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、对甲苯磺酸。

[0130] 优选的酸是单质子酸，并且盐是二(单质子酸)盐。

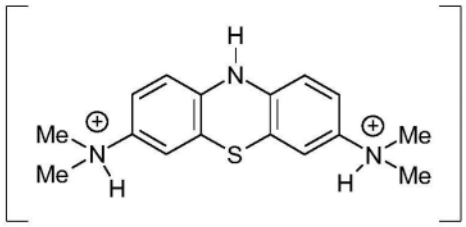
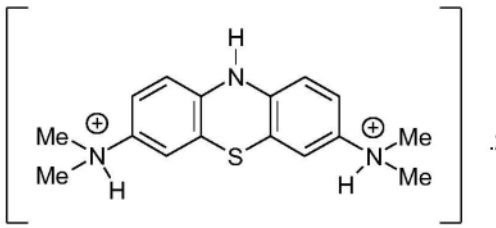
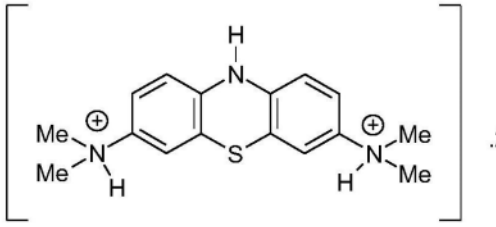
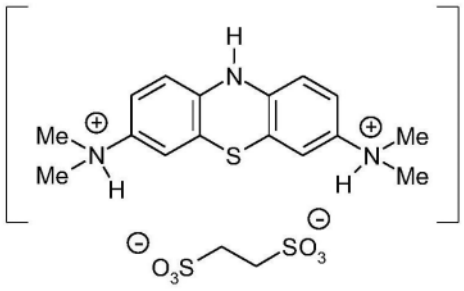
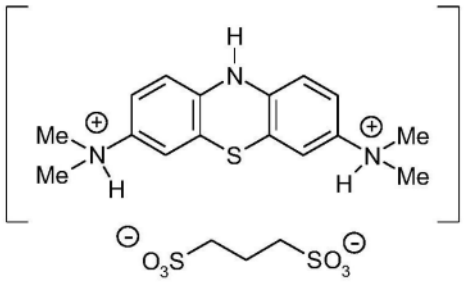
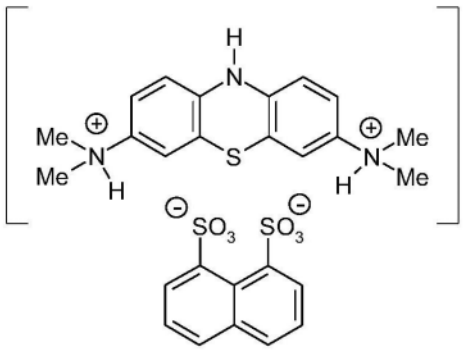
[0131] 优选的MT化合物是LMTM：

[0132]

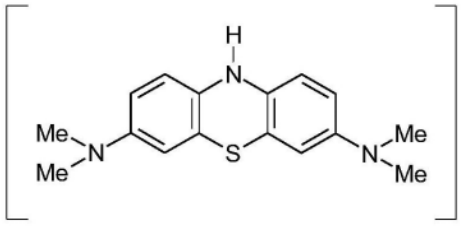
1		$MeSO_3^-$ $MeSO_3^-$	LMT.2MsOH (LMTM)

[0133] 其他示例性LMTX化合物如下：

[0134]

2		LMT.2EsOH
3		LMT.2TsOH
4		LMT.2BSA
5		LMT.EDSA
6		LMT.PDSA
7		LMT.NDSA

[0135]

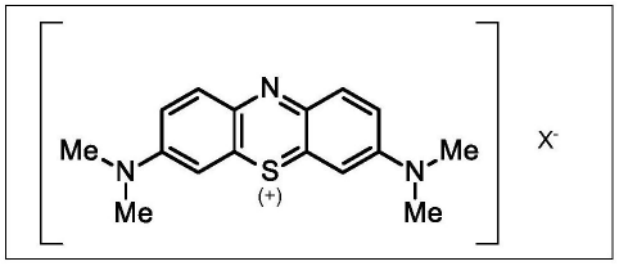
8	 HCl HCl	LMT.2HCl

[0136] 氧化的MT化合物

[0137] 在另一个实施方案中,MT化合物是MT^+化合物。

[0138] 优选地,MT化合物是WO 96/30766或WO 2007/110630中描述的类型的MT^+化合物。

[0139] 因此,该化合物可选自下式的化合物、或其水合物、溶剂化物或混合盐:

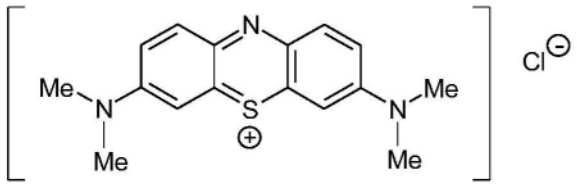
[0140] 

[0141] 其中X^-是阴离子抗衡离子。

[0142] 在本发明的一些实施方案中,MT^+化合物是MTC,例如如下所述的“高纯度”MTC。

[0143] 在本发明的一些实施方案中,MT^+化合物不是MTC。

[0144]

9	 甲基硫鎓氯化物	MTC

[0145] 如WO 2011/036561和WO 2011/036558中所解释,MTC以许多具有不同水合水平的多晶形式存在。

[0146] 用于本文描述的方法和组合物的优选MTC多晶型物是WO 2011/036561中描述的“形式A”,其为五水合物,具有上述的“高纯度”。该物质的分子量约为409.9。

[0147] 在本发明的一些实施方案中,MT^+化合物是高纯度MTC。在上下文中,“高纯度”由下面列出的标准中的一个或多个所定义。

[0148] 在一些实施方案中,MTC具有大于97%的纯度。

[0149] 在一些实施方案中,MTC具有大于98%的纯度。

[0150] 在一些实施方案中,MTC具有大于99%的纯度。

[0151] 在一些实施方案中,MTC具有少于2%的Azure B杂质。

[0152] 在一些实施方案中,MTC具有少于1%的Azure B杂质。

[0153] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.5%的Azure B杂质。

[0154] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.1%的Azure B杂质。

[0155] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.15%的Azure A杂质。

[0156] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.10%的Azure A杂质。

[0157] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.05%的Azure A杂质。

[0158] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.15%的Azure C杂质。

[0159] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.10%的Azure C杂质。

[0160] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.05%的Azure C杂质。

[0161] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.13%的MVB(亚甲基紫伯恩斯坦(Methylene Violet Bernstein))杂质。

[0162] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.05%的MVB杂质。

[0163] 在一些实施方案中,MTC具有少于0.02%的MVB杂质。

[0164] 本文所述的所有百分数的纯度都按重量计,除非另外规定。

[0165] 在一些实施方案中,MTC具有优于欧洲药典(EP)规定的元素纯度。

[0166] 如本文所用,术语“元素纯度”涉及由欧洲药典规定的十二种(12种)金属的量:Al、Cd、Cr、Cu、Sn、Fe、Mn、Hg、Mo、Ni、Pb和Zn。目前的欧洲药典版本(第8版补充篇8.8)规定了以下这些金属的限值:

[0167]

欧洲药典8.8 (EP8.8)	
元素	**最大含量(μg/g)**
铝(Al)	100
镉(Cd)	1
铬(Cr)	100
铜(Cu)	300
锡(Sn)	10
铁(Fe)	200
锰(Mn)	10
汞(Hg)	1
钼(Mo)	10

[0168]

镍(Ni)	10
铅(Pb)	10
锌(Zn)	100

[0169] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)上表中列出的EP8.8值的元素纯度(例如对于Al、Cd、Cr、Cu、Sn、Fe、Mn、Hg、Mo、Ni、Pb和Zn中的每一种)。

[0170] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于上表中列出的EP8.8值的0.9倍的元素纯度。

[0171] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于上表中列出的EP8.8值的0.8倍的元素纯

度。

[0172] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于上表中列出的EP8.8值的0.7倍的元素纯度。

[0173] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于上表中列出的EP8.8值的0.5倍的元素纯度。

[0174] (例如,以上列出的EP8.8值的0.5倍是50μg/g Al、0.5μg/g Cd、50μg/g Cr等。)

[0175] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)100μg/g的铬水平。

[0176] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)10μg/g的铬水平。

[0177] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)300μg/g的铜水平。

[0178] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)100μg/g的铜水平。

[0179] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)10μg/g的铜水平。

[0180] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)200μg/g的铁水平。

[0181] 在一个实施方案中,MTC具有等于或优于(即低于)100μg/g的铁水平。

[0182] 本文公开了上述纯度等级的所有合理且相容的组合,好像每个单独的组合被确切地和明确地叙述。

[0183] 在具体实施方案中,MTC是高纯度MTC,其中“高纯度”的特征在于纯度大于98%和以下的一种或多种:

[0184] (i)少于2%的Azure B杂质;

[0185] (ii)少于0.13%的MVB(亚甲基紫伯恩斯坦)杂质;或

[0186] (iii)优于欧洲药典限值的元素纯度:少于100μg/g铝(Al);少于1μg/g镉(Cd);少于100μg/g铬(Cr);少于300μg/g铜(Cu);少于10μg/g锡(Sn);少于200μg/g铁(Fe);少于10μg/g锰(Mn);少于1μg/g汞(Hg);少于10μg/g钼(Mo);少于10μg/g镍(Ni);少于10μg/g铅(Pb);以及少于100μg/g锌(Zn)。

[0187] 在具体实施方案中,MTC是高纯度MTC,其中高纯度的特征在于纯度大于98%和以下的一种或多种:

[0188] (i)少于1%的Azure B杂质;

[0189] (ii)少于0.15%的Azure A杂质;

[0190] (iii)少于0.15%的Azure C杂质;

[0191] (iv)少于0.13%的亚甲基紫伯恩斯坦(MVB)杂质;

[0192] (v)优于欧洲药典限值的元素纯度:少于100μg/g铝(Al);少于1μg/g镉(Cd);少于100μg/g铬(Cr);少于300μg/g铜(Cu);少于10μg/g锡(Sn);少于200μg/g铁(Fe);少于10μg/g锰(Mn);少于1μg/g汞(Hg);少于10μg/g钼(Mo);少于10μg/g镍(Ni);少于10μg/g铅(Pb);以及少于100μg/g锌(Zn)。

[0193] 在具体实施方案中,MTC是高纯度MTC,其中高纯度的特征在于纯度大于98%和以下的一种或多种:

[0194] (i)少于1%的Azure B杂质;

[0195] (ii)少于0.15%的Azure A杂质;

[0196] (iii)少于0.15%的Azure C杂质;

[0197] (iv)少于0.05%的亚甲基紫伯恩斯坦(MVB)杂质;或

[0198] (v)优于欧洲药典限值的元素纯度:少于100μg/g铝(Al);少于1μg/g镉(Cd);少于100μg/g铬(Cr);少于300μg/g铜(Cu);少于10μg/g锡(Sn);少于200μg/g铁(Fe);少于10μg/g锰(Mn);少于1μg/g汞(Hg);少于10μg/g钼(Mo);少于10μg/g镍(Ni);少于10μg/g铅(Pb);以及少于100μg/g锌(Zn)。

[0199] 在具体实施方案中,MTC是高纯度MTC,其中高纯度的特征在于至少98%的纯度和少于1%的Azure B杂质。

[0200] 在具体实施方案中,MTC是高纯度MTC,其中高纯度的特征在于:

[0201] (i)至少98%的纯度

[0202] (i)少于1%的Azure B杂质;以及

[0203] (ii)优于欧洲药典限值的元素纯度:少于100μg/g铝(Al);少于1μg/g镉(Cd);少于100μg/g铬(Cr);少于300μg/g铜(Cu);少于10μg/g锡(Sn);少于200μg/g铁(Fe);少于10μg/g锰(Mn);少于1μg/g汞(Hg);少于10μg/g钼(Mo);少于10μg/g镍(Ni);少于10μg/g铅(Pb);以及少于100μg/g锌(Zn)。

[0204] 在具体实施方案中,MTC是高纯度MTC,其中高纯度的特征在于至少98%的纯度和优于欧洲药典限值的元素纯度:少于100μg/g铝(Al);少于1μg/g镉(Cd);少于100μg/g铬(Cr);少于300μg/g铜(Cu);少于10μg/g锡(Sn);少于200μg/g铁(Fe);少于10μg/g锰(Mn);少于1μg/g汞(Hg);少于10μg/g钼(Mo);少于10μg/g镍(Ni);少于10μg/g铅(Pb);以及少于100μg/g锌(Zn)。

[0205] 用于生产“高纯度”二氨基吩噻嗪化合物(包括MTC)的方法描述于例如WO 2006/032879和WO 2008/007074(WisTa Laboratories Ltd)和WO 2008/006979(Provence Technologies)中。

[0206] 其他示例性MT化合物描述于WO 2007/110630中。还显示出其分子量(无水):

[0207]

	化合物	分子量
10	MTC.0.5$ZnCl_2$	388.0
11	MTI	411.3
12	MTI.HI	539.2
13	MT.NO_3	346.4

[0208] 因此,本文所述的关于MT的剂量经必要的变更适用于这些含MT的化合物,如对其分子量进行调整,以及适用于选择水合物(如果使用的话)。例如,MTC.0.5$ZnCl_2$(也称为“亚甲基蓝锌双氯化物盐”;CI 52015)可以作为一水合物通过若干个供应商而商业获得,其分子量高出18。据报道,MTI可作为半水合物形式得到。

[0209] 在本文描述的本发明的各个方面(因为它们涉及含MT的化合物),其可任选地是上述那些化合物中的任何一种:

[0210] 在一个实施方案中,它是化合物1。

[0211] 在一个实施方案中,它是化合物2。

[0212] 在一个实施方案中,它是化合物3。

[0213] 在一个实施方案中,它是化合物4。

[0214] 在一个实施方案中,它是化合物5。

[0215] 在一个实施方案中,它是化合物6。

[0216] 在一个实施方案中,它是化合物7。

[0217] 在一个实施方案中,它是化合物8。

[0218] 在一个实施方案中,它是化合物9。

[0219] 在一个实施方案中,它是化合物10。

[0220] 在一个实施方案中,它是化合物11。

[0221] 在一个实施方案中,它是化合物12。

[0222] 在一个实施方案中,它是化合物13。

[0223] 或者化合物可以是任何这些的水合物、溶剂化物或混合盐。

[0224] MT化合物的示例性剂量

[0225] 下文描述的剂量是基于患者是成年人(典型体重50至70kg)的前提。如果需要,可以通过使用受试者重量因子将相应剂量用于此范围之外的受试者,因而受试者体重除以60kg以提供该个体受试者的乘积因子。

[0226] 本文描述的剂量基于"MT"核的量。使用基于LMT核的分子量285(或MT^+核的分子量284)的"重量因子"可以容易地提供相应剂量的含MT化合物。

[0227] "重量因子"意指含纯MT的化合物与其含有的MT的重量的相对重量。例如,LMTM的重量因子是1.67。可以计算本文的示例性MT化合物的其他重量因子,并且可以由此计算相应的剂量范围。

[0228] 在实施本发明中,MT施用通常每天向受试者提供总共0.5与400mg之间的MT,任选地分成2个或更多个剂量。

[0229] 示例性剂量是1至350mg。

[0230] 进一步的示例性剂量是2至300mg。

[0231] 进一步的示例性剂量是4至250mg。

[0232] 进一步的优选剂量是6至240mg。

[0233] 进一步的优选剂量是7至220mg。

[0234] 如本文所解释,3期临床试验结果表明与历史对照中看到的认知下降相比,即使相对低剂量的MT化合物(每日两次4mg LMTM,每天总共8mg LMTM)(其在试验中作为对照)也可在FTD中显示出益处。这与AD治疗是否作为附加治疗无关。

[0235] 因此,在本实施方案的一个其他方面,提供了一种治疗(治疗性或预防性)受试者的FTLD综合征的方法,该方法包括向所述受试者施用含甲基硫鎓(MT)的化合物,所述施用MT化合物每天向受试者提供总共0.5与20mg之间的MT,任选地分成2个或更多个剂量。任选地,MT化合物与调节脑中的突触神经传递的治疗组合提供。

[0236] 总MT剂量可以是约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4mg中的任一个至约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20mg中的任一个。

[0237] 示例性MT剂量是1至20mg。

[0238] 进一步的示例性MT剂量是2至15mg。

[0239] 进一步的示例性MT剂量是3至10mg。

[0240] 进一步的优选MT剂量是3.5至7mg。

[0241] 进一步的优选MT剂量是4至6mg。

[0242] 吸附因子

[0243] 使用示例性LMTX盐证实了低剂量的MT盐在治疗FTLD综合征中显示治疗益处的意外发现。然而，这个发现对给药LMT和MT^{+}盐都有意义。

[0244] 本发明人已经确定，与MT^{+}盐相比，用LMTX盐给药允许更有效的吸附。当作为LMTX盐递送时，与MT^{+}盐相比，MT吸附通常可以高约1.5倍。这个1.5因子在本文中可称为“吸附因子”。

[0245] 因此，在本发明的某些实施方案中，MT^{+}盐的给药量可高于使用LMTX盐以达到类似血浆浓度时的量。

[0246] 因此，MT^{+}盐的一个优选剂量可以是约5.25至10.5mg MT，当作为LMTX递送时，其预期提供与3.5至7mg MT类似的吸附剂量。

[0247] 本文描述的任何MT化合物可用还原剂来配制。具体地说，MT^{+}盐诸如MTC可用还原剂诸如抗坏血酸盐来配制，然后冻干(如WO 02/055720中所述)。预期这将改进由该化合物递送的MT的吸附。

[0248] 积累因子

[0249] 如本领域技术人员所理解的，对于给定的每日剂量，更频繁的给药将导致更大的药物积累。

[0250] 本发明人已经得出MT的估计积累因子如下：

[0251]

给药	观察到的MT血浆积累	相对积累
每日一次	$1.29^{外推}$	1
每日两次	1.47	1.13
每日三次	1.65	1.28

[0252] 如下所解释，当以还原(LMT)形式施用MT时，与氧化(MT^{+})形式相比，可期望在所述范围内使用较小的总量。

[0253] 如下所解释，当以较大次数的剂量/天分开施用MT剂量时，与每日单次给药或每天较少次数的剂量相比，可期望在所述范围内使用较小的总量。

[0254] 调节神经传递的化合物的剂量

[0255] 用于组合FTD治疗的调节神经传递的化合物的剂量通常与施用相同化合物用于治疗AD时一般给定的剂量一致，尽管可以使用与有关药物的安全限值一致的更低或更高剂量。常用治疗的一些典型剂量总结如下。然而，应当理解，其他剂量也可以是合适的，例如对于非典型配制品或施用方式(例如延长释放配制品或“贴剂”形式)。

[0256] 多奈哌齐：通常在患者进行5mg的每日剂量至少4至6周后，每天一次施用10mg的剂量。通常在患者进行每日一次10mg剂量至少3周后，可每天一次施用23mg的剂量。

[0257] 卡巴拉汀：在AD中酒石酸卡巴拉汀胶囊的推荐剂量是每天6mg至12mg，每天分两次(每日剂量为每天两次3mg至6mg)。因此，初始剂量可以是例如每天两次口服4mg，优选地与早晚餐一起服用。

[0258] 加兰他敏：在最少四周的治疗后，如果初始剂量耐受良好，可以使用每天两次8mg的维持剂量。应仅在先前剂量最少4周后尝试进一步增加至每天两次12mg。最大剂量是16至24mg/天。

[0259] 美金刚：初始剂量：每天一次口服5mg，然后按每周5mg增加剂量。维持剂量：每天一次5mg，达至每天两次10mg最大剂量：每天20mg。

[0260] 治疗的持续时间和效果

[0261] 对于本文描述的FLTD综合征的治疗，基于的治疗方案将优选地延续持续的一段时间。具体的持续时间由医师判定。

[0262] 例如，治疗的持续时间可以是：

[0263] 至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长。

[0264] 至少2、3、4、5年或更长。

[0265] 6与12个月之间。

[0266] 1与5年之间。

[0267] 在优选的实施方案中，持续时间可以是这样的，以便实现用于评估FTLD综合征严重性的一个或多个标准的停滞或“减少下降”。例如，一年时期内下降的最小减少量可至少等于以下值：

[0268]

量度	(a)下降的优选减	(b)下降的更优选	(c)下降的最优选

[0269]

	少量	减少量	减少量
ACE-R (点)	3	8	12
FAQ (点)	1	2	5
FRTM (cm^3)	0.2	0.5	1.5
MMSE (点)	1	2	4

[0270] 这可以通过与接受使用安慰剂的相同方案的合适对照或对照受试者进行比较来评估。因此，例如，对照FTLD人群在规定时间(诸如1年)内显示出ACE-R下降15个点(-15)；优选下降减少3个点将显示出在此期间下降-12。

[0271] 在其他实施方案中，治疗可足以停滞下降，或实际上显示出一些认知益处。

[0272] 对于预防，治疗可正在进行中。

[0273] 在所有情况下，治疗持续时间通常将受到医生的建议和评论影响。

[0274] 口服剂型

[0275] 本文描述的活性成分化合物(MT和/或AD治疗)可以以包含该化合物的药物组合物的形式用于本发明的方面和实施方案中。优选地，向受试者/患者口服施用。

[0276] 因此，在一个方面，提供了包含以下物质组合(作为活性成分)的药物组合物：

[0277] (i)第一化合物，其为甲基硫鎓(MT)化合物；以及(ii)第二化合物，该第二化合物直接调节脑中的突触神经传递。

[0278] 药物组合物可以适于治疗如本文所述的FTLD综合征。

[0279] MT化合物和直接调节脑中的突触神经传递的化合物优选地选自本文给出的实施例，例如作为非限制性例子，LMT化合物与乙酰胆碱酯酶抑制剂组合。

[0280] 本发明人的初步实验显示出这些类型的化合物是物理相容的。

[0281] 组合物的特征在于它们是用于向人口服施用的单一组合物，例如以如下更详细描述的可摄入的片剂、口含片、锭剂胶囊、酏剂、混悬剂等的形式。

[0282] 根据本文描述的示例性剂量和期望效果，化合物可以治疗或预防有效量存在于药

物组合物中。

[0283] 例如,直接调节脑中的突触神经传递的化合物可存在如下:

[0284] 多奈哌齐:5与23mg之间,例如5、10、15、20、23mg。

[0285] 卡巴拉汀:3与12mg之间,例如3、4、5、6、8、10、12mg。

[0286] 加兰他敏:4与24mg之间,例如4、8、12、16、20、24mg。

[0287] 美金刚:5与20mg之间,例如5、10、15、20mg。

[0288] 例如,MT可存在如下:

[0289] 示例性剂量单位可含有0.5至60mg。

[0290] 进一步示例性的剂量单位可含有0.5至10mg。

[0291] 进一步示例性的剂量单位可含有1至10mg的MT。

[0292] 进一步示例性的剂量单位可含有2至9mg的MT。

[0293] 进一步示例性的剂量单位可含有3至8mg的MT。

[0294] 进一步优选的剂量单位可含有3.5至7mg的MT。

[0295] 进一步优选的剂量单位可含有4至6mg的MT。

[0296] 在一些实施方案中,量为约1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10mg的MT。

[0297] 如上所解释,LMTM的MT重量因子是1.67。由于使用单一或简单分数量的活性成分是方便的,非限制性示例性LMTM剂量单位可包括1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100mg等。

[0298] 如上所解释,MTC.5H_2O的MT重量因子是1.44。由于使用单一或简单分数量的活性成分是方便的,非限制性示例性MTC.5H_2O剂量单位可包括1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、15、18、20、40、50、60、70、80mg等。

[0299] 当每日两次摄入组合物时,这些量中的任何一种可以减少2倍。

[0300] 非限制性例子包括4mg LMTM加10或20mg多奈哌齐(Donepezil)。

[0301] 非限制性例子包括4mg LMTM加6或12mg卡巴拉汀。

[0302] 非限制性例子包括4mg LMTM加5、10或20mg美金刚。

[0303] 非限制性例子包括10mg LMTM加10或20mg多奈哌齐(Donepezil)。

[0304] 非限制性例子包括10mg LMTM加6或12mg卡巴拉汀。

[0305] 非限制性例子包括10mg LMTM加5、10或20mg美金刚。

[0306] 非限制性例子包括30mg LMTM加10或20mg多奈哌齐(Donepezil)。

[0307] 非限制性例子包括30mg LMTM加6或12mg卡巴拉汀。

[0308] 非限制性例子包括30mg LMTM加5、10或20mg美金刚。

[0309] 非限制性例子包括50mg LMTM加10或20mg多奈哌齐(Donepezil)。

[0310] 非限制性例子包括50mg LMTM加6或12mg卡巴拉汀。

[0311] 非限制性例子包括50mg LMTM加5、10或20mg美金刚。

[0312] 通常,本发明的药物组合物(例如,配制品、制剂、药物)将包含本文所述的一种或多种化合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0313] 如本文所用的术语“药学上可接受的”涉及在合理的医学判断范围内适合用于与有关受试者(例如,人)的组织接触使用而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。在与配制品的其

他成分相容的意义上，每种载体、稀释剂、赋形剂等也必须是“可接受的”。

[0314] 在一些实施方案中，组合物是药物组合物，其包含如本文所述的一种或多种化合物以及本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分，这些成分包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0315] 在一些实施方案中，组合物进一步包含其他活性剂，例如其他治疗剂或预防剂。

[0316] 合适的载体、稀释剂、赋形剂等可以在标准药学文献中找到。参见，例如药物添加剂手册(Handbook of Pharmaceutical Additives)，第2版(M.Ash和I.Ash编著)，2001(Synapse Information Resources公司，Endicott，New York，USA)、雷明顿的制药科学(Remington’s Pharmaceutical Sciences)，第20版，Lippincott，Williams&Wilkins出版，2000；以及药物辅料手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，第2版，1994。

[0317] 在一些实施方案中，剂量单位是片剂。

[0318] 在一些实施方案中，剂量单位是胶囊。

[0319] 在一些实施方案中，所述胶囊是明胶胶囊。

[0320] 在一些实施方案中，所述胶囊是HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊。

[0321] 可通过药学领域熟知的任何方法制备配制品。此类方法包括使一种或多种化合物与构成一种或多种辅助成分的载体关联的步骤。通常，通过将一种或多种化合物与载体(例如液体载体、细碎的固体载体等)均匀且紧密地结合，然后如果需要使产物成型来制备配制品。

[0322] 在一些实施方案中，药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂是或包括甘油酯(例如，Gelucire44/14 ®；月桂酰聚乙二醇-32甘油酯PhEur，USP)和胶体二氧化硅(例如，2％Aerosil200 ®；胶体二氧化硅PhEur，USP)中的一种或两种。

[0323] 优选地，包含本发明的一种或多种化合物的药物组合物以固体剂型形式。组合物优选地进一步包含至少一种适于干压缩的稀释剂。药物组合物的特征在于一种或多种化合物以基本上稳定的形式存在。

[0324] 药物组合物通常还包含润滑剂。润滑剂的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、甘油基山梨酸酯、聚乙二醇、环氧乙烷聚合物(例如，可从Union Carbide公司，Danbury，CT以注册商标Carbowax获得的那些)、硫酸月桂酸钠、月桂醇硬脂酸镁、硬脂酸镁与硫酸月桂酸钠的混合物以及氢化植物油。优选的润滑剂包括硬脂酸钙、硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠。最优选的润滑剂是硬脂酸镁。润滑剂通常占总(未包衣)片剂重量的约0.5％至约5.0％。所用润滑剂的量通常为约1.0％至约2.0％，优选地0.5％至2.0％w/w。

[0325] 除一种或多种稀释剂和一种或多种润滑剂外，其他常规赋形剂也可存在于本发明的药物组合物中。此类另外的赋形剂包括崩解剂、粘合剂、调味剂、着色剂和助流剂。一些赋形剂可以起到多种功能，例如作为粘合剂和片剂崩解剂两者。

[0326] 片剂崩解剂可以以实现快速溶解所需的量存在。崩解剂是当剂型置于水性环境中时，与片剂或胶囊中的颗粒结合的物理力相反的赋形剂。崩解剂的例子包括交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、羧基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠(可斯卡麦勒斯钠)和预胶凝淀粉。通常，崩解剂的量可以是组合物的0至约25％w/w，更通常为约1％至约15％w/w，并且通常少于10％或少于5％w/w。

[0327] 粘合剂是有助于固体配制品中颗粒粘合的赋形剂。粘合剂的例子包括纤维素衍生物(羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素)和糖诸如乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖、麦芽糖糊精和甘露醇、木糖醇、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、山梨糖醇、预胶凝淀粉、海藻酸及其盐,诸如海藻酸钠、硅酸铝镁、聚乙二醇、角叉菜胶等。通常,粘合剂的量可以广泛变化,例如从组合物的0%至95%w/w。如上所述,赋形剂可以起到多种功能。例如,压片稀释剂也可用作粘合剂。

[0328] 助流剂是添加到粉末中以改进其流动性的物质。助流剂的例子包括硬脂酸镁、胶体二氧化硅(诸如作为Aerosil出售的等级)、淀粉和滑石。助流剂可以从0至约5%w/w的水平存在于药物组合物中。然而,再次应该注意,赋形剂可以起到多种功能。润滑剂例如硬脂酸镁也可以起助流剂的作用。

[0329] 可掺入本发明的药物组合物中的着色剂的例子包括二氧化钛和/或适用于食品的染料,诸如已知为FD&C染料和天然着色剂的那些。着色剂不太可能用于根据以上讨论的本发明的方面压缩的粉末混合物中,但可以形成如下所述的涂敷到组合物上的包衣的一部分,在这种情况下着色剂可以以多至约2.0%w/w的量存在于薄膜包衣中。

[0330] 期望片剂涂有常规的薄膜包衣,该薄膜包衣赋予最终产品韧性、易于吞咽和优雅的外观。许多聚合物薄膜包衣材料在本领域中是已知的。优选的薄膜包衣材料是羟丙基甲基纤维素(HPMC)或部分水解的聚乙烯醇(PVA)。HPMC和PVA可以例如在注册商标Opadry下从Colorcon商业上获得,其以含有充当包衣助剂的赋形剂的包衣配制品形式存在。Opadry配制品还可含有滑石、聚葡萄糖、三醋精、聚乙二醇、聚山梨醇酯80、二氧化钛和一种或多种染料或色淀。也可使用其他合适的成膜聚合物,包括羟丙基纤维素、乙烯基共聚物诸如聚乙烯吡咯烷酮和聚乙酸乙烯酯以及丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物。使用薄膜包衣有利于易于处理,并且因为蓝色的未包衣的核心可在吞咽期间染色口腔内部。包衣还改进了剂型的光稳定性。

[0331] 片剂的包衣可方便地使用常规包衣锅进行。在该方法的优选实施方案中,使用加热的入口空气预热包衣锅直到排气温度达到35℃-55℃,更优选地40-50℃。这可通常需要在45℃-75℃,优选地50-65℃的入口温度下施加加热的入口空气10-15分钟。然后将含有活性成分(例如LMTM)的片剂核心加入到包衣锅中并且施加水性薄膜包衣。控制喷雾速率使得床温保持在38℃-48℃,更优选地42℃-44℃,直到达到所需的重量增加(包衣重量)。

[0332] 可制备配制品以提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合。

[0333] 立即释放产品允许成分或活性部分溶解在胃肠道中,而不会引起药物溶解或吸收的任何延迟或延长。立即释放产品的溶解测试要求陈述于工业指南(CDER 1997)“立即释放固体口服剂型的溶解测试(Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms)”、(CDER 1997)“立即释放固体口服剂型-规模化和批准后更改(Immediate release solid oral dosage forms-Scale up and Post approval Changes)”、ICH指南Q6A说明:新药物和新药产品的测试程序和验收标准(Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products)中。USP和欧洲药典(第6版)中所述的最常用的溶解测试方法是篮法(USP 1)和桨法(USP 2)。所述的方法简单、稳健、标准化,并且在世界范围内使用。它们足够灵活以允许针对各种药物产品进行溶解测试。以下影响溶解行为的参数可例如与选择立即释放固体口服产品的适当体外溶解测试条

件相关:装置、搅拌速度、溶解介质和温度。

[0334] 仅MT的组合物

[0335] 对于仅含有MT作为活性成分的组合物,在一些实施方案中,单位中MT的量为约0.5至10mg。

[0336] 示例性剂量单位可含有1至10mg的MT。

[0337] 进一步示例性的剂量单位可含有2至9mg的MT。

[0338] 进一步示例性的剂量单位可含有3至8mg的MT。

[0339] 进一步优选的剂量单位可含有3.5至7mg的MT。

[0340] 进一步优选的剂量单位可含有4至6mg的MT。

[0341] 在一些实施方案中,量为约1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10mg的MT。

[0342] 使用本文描述或解释的重量因子,本领域技术人员可以选择适当量的含MT化合物用于口服配制品。

[0343] 如上所解释,LMTM的MT重量因子是1.67。由于使用单一或简单分数量的活性成分是方便的,非限制性示例性LMTM剂量单位可包括1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、15、16、17、18mg等。

[0344] 如上所解释,MTC.5H_2O的MT重量因子是1.44。由于使用单一或简单分数量的活性成分是方便的,非限制性示例性MTC.5H_2O剂量单位可包括1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、15、18、20mg等。

[0345] 多组分试剂盒

[0346] 本文描述的剂量组合物(例如含MT的化合物和/或直接调节脑中的突触神经传递的化合物)加上任选的其他成分可以连同其用于本文描述的组合治疗中的说明书一起提供在标记的包装中。

[0347] 在一个实施方案中,包装是瓶子,诸如在制药领域中众所周知的。典型的瓶子可以由药典级HDPE(高密度聚乙烯)制成,其具有儿童防护的HDPE推锁封口并且包含硅胶干燥剂,该硅胶干燥剂存在于小袋或罐中。瓶子本身可以包括标签,并且包装在纸板容器中,其中具有给我们的说明书和任选的标签的另外副本。

[0348] 在一个实施方案中,包装或小包是泡罩包装(优选地具有铝腔和铝箔),因此基本上不透水。在这种情况下,包装可以包装在纸板容器中,其中具有给我们的说明书并且容器上的标签。

[0349] 所述标签或说明书可提供关于药物所针对的相关FTLD综合征的信息。所述标签或说明书可提供指示使用者其中的组合物应用于本文描述的组合治疗中的信息。

[0350] 所述标签或说明书可提供关于本文所述的组合物的最大允许每日剂量的信息-例如基于每日一次、每日两次或每日三次。

[0351] 如本文所述,所述标签或说明书可提供关于建议的治疗持续时间的信息。

[0352] 氧化的MT化合物和还原的MT化合物的混合物

[0353] 用于本发明的MT化合物可包括氧化形式和还原形式的混合物。

[0354] 具体地说,含LMT的化合物可包括在合成过程中作为“杂质”的氧化(MT^+)的化合物,并且还可在合成后氧化(例如,自动氧化)以得到相应的氧化形式。因此,如果不是不可避免的话,包含本发明的化合物的组合物可能含有至少一些作为杂质的相应的氧化的化合

物。例如,“LMT”盐可包含10％至15％的MT^+盐。

[0355] 盐和溶剂化物

[0356] 虽然本文描述的含MT化合物本身是盐,但它们也可以以混合盐的形式提供(即本发明的化合物与另一种盐组合)。这些混合盐旨在涵盖在术语“及其药学上可接受的盐”中。除非另外规定,否则提到具体化合物也包括其盐。

[0357] 本发明的化合物也可以溶剂化物或水合物的形式提供。术语“溶剂化物”在本文中以常规含义使用,是指溶质(例如,化合物、化合物的盐)和溶剂的络合物。如果溶剂是水,则溶剂化物可合宜地称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物、五水合物等。除非另外规定,否则任何提到化合物还包括溶剂化物和其任何水合物形式。

[0358] 当然,化合物的盐的溶剂化物或水合物也涵盖在本发明中。

[0359] 本文引用了许多专利和出版物,以便更全面地描述和公开本发明以及本发明所属领域的现状。这些参考文献中的每一个以引用的方式整体并入本文的公开内容中,其程度如同每个单独的参考文献被具体和单独地指出以引用的方式并入。

[0360] 贯穿本说明书及其后的权利要求书,除非上下文另有要求,否则词语“包含(包括)(comprise)”以及变型如“包含(包括)(comprises)”或“包含(包括)(comprising)”应当被理解为是指包含一个提及的整体或步骤或者多个整体或步骤的组,但不排除任何其他整体或步骤或者多个整体或步骤的组。

[0361] 必须指出,如在说明书和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个/一种(a/an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地规定。因此,例如,提到“一种药物载体”包括两种或更多种这此类载体的混合物等。

[0362] 范围在本文中通常表达为从“约”一个具体值和/或到“约”另一个具体值。当表达这样的范围时,另一个实施方案包括从一个具体值和/或到另一个具体值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表达为近似值时,将理解该具体值形成另一个实施方案。

[0363] 本文中的任何子标题仅为了方便而包括,并且不应被解释为以任何方式限制本公开内容。

[0364] 现在将参考以下非限制性附图和实施例进一步描述本发明。鉴于这些,本领域技术人员将想到本发明的其他实施方案。

[0365] 本文引用的所有参考文献的公开内容,因为本领域技术人员可以使用它们来实施本发明,因此通过交叉引用特此确切地并入本文。

附图说明

[0366] 图1示出了用LMTM治疗bvFTD的52周平行组随机对照临床试验的研究设计。

[0367] 图2示出了研究处理。最初对369名患者进行了资格评估。149名筛选失败,其中75％在筛选前排除,并且25％在筛选时排除。这留下来的220名患者入选并且随机分组。

[0368] 图3显示了ACE-R、FAQ和全脑体积的主分析模型的变化。在两种MT-化合物剂量(每日两次以4mg的LMTM和每日两次以100mg)之间没有检测到差异。

[0369] 图4示出了ACE-R和MMSE在每日两次4mg和每日两次100mg下看到的下降显著小于历史对照。

[0370] 图5示出了ACE-R分析:用于如果考虑AD结合给药法状态的MT化合物的效果的

ANCOVA模型。

[0371] 图6示出了ACE-R分析:用于如果考虑AD结合给药法状态的MT化合物的效果的MMRM模型。

[0372] 图7示出了FAQ分析:用于如果考虑AD结合给药法状态的MT化合物的效果的ANCOVA模型。

[0373] 图8示出了FAQ分析:用于如果考虑AD结合给药法状态的MT化合物的效果的MMRM模型。

[0374] 图9示出了额颞体积分析:用于如果考虑AD结合给药法状态的MT化合物的效果的ANCOVA模型。

[0375] 图10示出了额颞体积:用于如果考虑AD结合给药法状态的MT化合物的效果的MMRM模型。

[0376] 图11示出了具有美金刚的LMTM的HPLC色谱图,其显示出5.5分钟处的LMT和14分钟处的MT(参见实施例11)。

实施例

[0377] 实施例1-含MT化合物的提供和配制

[0378] 用于化学合成本文描述的含MT化合物的方法是本领域已知的。例如:

[0379] 化合物1至7的合成可根据WO 2012/107706中描述的方法或类似于那些的方法进行。

[0380] 化合物8的合成可根据WO 2007/110627中描述的方法或类似于那些的方法进行。

[0381] 化合物9(MTC)的合成是本领域熟知的。高纯度MTC的示例性合成提供于WO 2006/032879和WO 2008/007074中。

[0382] 化合物10至13的合成可根据WO 2007/110630中描述的方法或类似于那些的方法进行。

[0383] 实施例2-AD治疗化合物的可用性

[0384] 可用于本发明的直接调节脑中的突触神经传递的化合物可作为乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)或NMDA受体拮抗剂商购获得。

[0385] AChEI的例子包括他克林(Cognex™,First Horizon)、多奈哌齐(Aricept™,Eisai/Pfizer)、卡巴拉汀(Exelon™,Novartis)和加兰他敏(Razadyne™,以前为Reminyl™,Ortho-McNeil)。美金刚可用作Ebixa™或Namenda™,例如来自Forest。

[0386] 实施例3-tau和TDP-43聚集抑制剂无色甲基硫鎓双(氢甲磺酸盐)(LMTM)用于治疗行为变异型额颞叶痴呆(bvFTD)的3期试验。

[0387] 行为变异型额颞叶痴呆(bvFTD)。

[0388] FTD是阿尔茨海默病后第二种最常见的年轻型痴呆症,占全世界所有痴呆症的10%-20%。年龄为55岁与65岁之间的每10万个体中约3至15人发生FTD。该疾病的发病缓慢而微妙:它在30%-50%的患者中是家族性的,并且对男性和女性的影响几乎相同。主要临床综合征是行为变异和语言变异(语义性痴呆和进行性非流利性失语症[PNFA]):

[0389] 临床综合征亚型患病率

[0390] -bvFTD 10,000中有1.47

[0391] -SD 10,000中有0.16

[0392] -PNFA 10,000中有0.25

[0393] FTLD病理谱显示36-50％tau(FTLD-Tau)和50％TDP-43(FTLD-TDP)。据信这两种病理学都可通过LMTM治疗。bvFTD被选择为目标FTD,因为它提供了在18个月的时间范围内招募的最大可行性。

[0394] 图1示出了52周平行组随机对照临床试验的研究设计。

[0395] 剂量选择:每日两次4mg作为对照组

[0396] 已知LMTM与尿和粪便变色相关。为了防止破盲,选择4mg BID作为对照组,作为在健康志愿者的14天和25天重复剂量研究中具有可比变色的最低剂量。

[0397] 剂量选择:活性治疗组

[0398] 选择LMTM 100mg BID(200mg/天)的活性剂量,参照用于使用MTC治疗轻度/中度AD的2期试验的经验(参见WO 2009/044127)。

[0399] 实施例4-试验终点

[0400] 以下为3期试验定义的终点:

[0401] 主要终点:

[0402] (1)艾登布鲁克的认知考试(Addenbrooke's Cognitive Examination)-修订版(ACE-R)和(2)社会功能活动问卷[Functional Activities Questionnaire,FAQ]或MRI(具有Bonferroni Holme校正)

[0403] 次要终点:

[0404] 额颞痴呆评定量表(Frontotemporal Dementia Rating Scale,FRS);阿尔茨海默病合作协会-临床总体印象变化[Disease Cooperative Society-Clinical Global Impression of Change,ADCS-CGIC];统一帕金森疾病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)(为安全起见,UPDRS第II部分和第III部分)。

[0405] 探索性终点:

[0406] ACE-III,作为ACE-R现已消除;MMSE;LMTM对已知与bvFTD相关的基因突变的受试者的影响

[0407] 实施例5-效能分析和样品大小

[0408] 选择ACE-R作为效能计算的主要终点。然而,进一步的要求是有MRI证据表明萎缩(≥Kipps 2)的病例,

[0409] 因为Kipps<2且异常PET的病例不可能进展超过12m(Mioshi等人(2006)Int J Geriat Psych 21:1078-1085;Kipps Neurology(2008)70:2046-2052)。

[0410] 假设ACE-R总分从基线变为第52周的13.4±13.8。

[0411] 如果样品为180个(每个治疗组90个),预期下降估计减少50％(6.7个单位),那么将有90％的效能检测6.7个单位的治疗差异(或预期的下降减少50％),双侧显著性水平为0.05。

[0412] 实施例6-主要入选标准

[0413] 1根据bvFTD的国际共识标准诊断可能的bvFTD(Rascovsky等人,2011,Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia.Brain 134:2456-2477)

[0414] 2中心评级的额颞叶萎缩得分为2或更高(Kipps等人,2007,Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia:application of an MRI visual rating scale.Dementia Geriat.Cognit.Disord.23:334-342)

[0415] 3在筛选访问时MMSE≥20

[0416] 4在筛选访问时年龄<80岁

[0417] 5在筛选访问时改良哈钦斯基缺血得分≤4

[0418] 6被调查者/护理人员(≥2小时/天,≥3天/周)

[0419] 7AD标记的治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂或美金刚),在服用时开始≥3个月,在筛选前稳定剂量≥6周

[0420] 实施例7-ITT群体

[0421] 最初对369名患者进行了资格评估。这些患者中有149名筛选失败,其中75%在筛选前排除,并且25%在筛选时排除。这留下来的220名患者入选并且随机分组。

[0422] 图2示出了总体的研究处理。

[0423] ITT群体的人口统计学特征如下:

[0424]

	对照(每日两次4 mg) (N = 111)	LMTM (每日两次100 mg)(N = 109)
年龄(岁)		
平均值(SD)	63.1 (7.35)	63.6 (7.52)
中值 (范围)	63.0 (43-78)	64.0 (42-79)
性别		
男性	67 (60.4%)	71 (65.1%)
女性	44 (39.6%)	38 (34.9%)
种族		
白种	102 (91.9%)	99 (90.8%)
其他	9 (8.1%)	10 (9.2%)

[0425] ITT群体的疾病特征基线如下:

[0426]

	对照 (每日两次4 mg) (N = 111)	LMTM (每日两次100 mg) (N = 109)
自诊断以来的年数		
平均值(SD)	1.81 (2.187)	1.98 (2.456)
中值(范围)	0.93 (0.0-14.9)	1.14 (0-17.6)
Kipps阶段n (%)		
2	37 (33.6%)	40 (38.5%)
3	55 (50.0%)	45 (43.3%)
4	18 (16.4%)	19 (18.3%)
由MMSE得到的严重性分类n (%)		
>26	37 (33.6%)	43 (41.3%)
20-26	74 (66.4%)	66 (58.7%)
Tau或TDP-43基因编码区的突变		
存在/不存在	1/26	0/29

[0427] 实施例8-主分析模型

[0428] ACE-R、FAQ和全脑体积的主分析模型显示出每日两次4mg与每日两次100mg之间没有差异。这示于图3中。

[0429] 对于ADCS-CGIC、FRS、MMSE、UPDRS(安全结果),每日两次4mg与每日两次100mg之间也没有差异。

[0430] 对此的一种可能解释是每日两次4mg和每日两次100mg具有类似的功效,这与在轻度至中度AD患者的3期试验(以测试LMTM的安全性和功效[数据未示出])中见到的单独结果一致。

[0431] 该结论由ACE-R和MMSE在每日两次4mg和每日两次100mg下看到的下降显著小于历史对照的观察结果所支持。这示于图4(参考文献如下:Kipps,CM,Nestor,PJ,Dawson,CE,Mitchell,J,Hodges,JR(2008)Measuring progression in frontotemporal dementia: Implications for therapeutic interventions.Neurology 70:2046-2052;Mioshi,E,Hodges,JR(2009)Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia.Dementia Geriat.Cognit.Disord.28:419-426;Vercelletto,M,Boutoleau-Bretonniere,C,Volteau,C,Puel,M,Auriacombe,S等人(2011)Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia:Negative Results.J Alzheimers Dis 23:749-759)。

[0432] 和下表中。

[0433]

	基线MMSE			ACE-R的12个月变化		
	历史	本研究	p值	历史	本研究(每日两次4/100 mg)	p值
Kipps等人(2008)	25.0 ± 0.7	24.6 ± 0.2	0.6523	15.3 ± 1.4	10.4 ± 1.4 10.7 ± 1.4	0.0067 0.0184
Mioshi & Hodges	25.6 ± 2.81	24.6 ± 0.2	0.3609	16.4 ± 3.1	10.4 ± 1.4 10.7 ± 1.4	0.0389 0.0469
	基线MMSE			MMSE变化12 m		
Kipps等人.(2008)	25.0 ± 0.7	24.6 ± 0.2	0.6523	24.5 ± 0.4	3.4 ± 0.5 3.0 ± 0.7	0.0429 0.0314
Vercelletto等人(2011)	25.0 ± 0.7	24.5 ± 0.2	0.5625	5.0 ± 1.0	3.4 ± 0.5 3.0 ± 0.7	0.0762 0.0507.

[0434] 实施例9-与AD治疗结合给药的效果

[0435] 评估了与调节脑中的突触神经传递的症状性AD治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂或NMDA拮抗剂“美金刚”)结合给药的效果。为简洁起见,这些治疗可在以下称为“AChEI/Mem”。

[0436] 所分析的受试者的总数为214,这214中的44个接受AChEI/Mem(即21%)。根据严重性将受试者分成52、82和80,分别具有<22、22-26和>26的MMSE值。从地理位置来看,这些患者来自欧洲(87%)、美国(80%)或亚洲(13%)。

[0437]

对于mITT的变量		N	%
AD ConMeds	具有AChEI/Mem	44	21%
	不具有AChEI/Mem	170	79%
严重性	MMSE < 22	52	24%
	MMSE 22-26	82	38%
	MMSE >26	80	38%
人口统计学特征	欧洲	100	47%
	美洲	86	40%
	亚洲	28	13%

[0438] 出乎意料的是,发现AD-结合给药法状态和严重性是显著的协变量。

[0439] 因此,考虑到这些协变量,进行了进一步预先规定的事后探索性分析。这些描述如下,并且表明在摄入LMTM与标示外AD治疗(AChEI/Mem)的患者中相比单独LMTM存在显著的益处(如在ACE-R上所测量的)。在FAQ、MMSE和额颞体积方面似乎也存在定向支持的益处。

[0440] 图5示出了ACE-R分析:考虑AD-结合给药法状态和严重性的ANCOVA模型。数据示于下表中。

[0441]

(关于单独的每日两次4 mg的比较)	治疗效果平均值(se)	p值
作为附加的每日两次4 mg	6.52 (2.42)	0.0073
作为附加的每日两次100 mg	9.69 (2.73)	0.0004
单独的每日两次100 mg	1.35 (1.71)	0.4300

[0442] 图6示出了ACE-R分析:考虑AD-结合给药法状态和严重性的MMRM模型。数据示于下表中:

[0443]

(关于单独的每日两次4 mg的比较)	治疗效果平均值(se)	p值
作为附加的每日两次4 mg	7.17 ± 3.25	0.0273
作为附加的每日两次100 mg	5.65 ± 3.57	0.1132
单独的每日两次100 mg	-1.12 ± 2.28	0.6228

[0444] 图7示出了FAQ分析:考虑AD-结合给药法状态和严重性的ANCOVA模型。数据示于下表中:

[0445]

(关于单独的每日两次4 mg的比较)	治疗效果平均值(se)	p值
作为附加的每日两次4 mg	2.15 ± 1.21	0.0777
作为附加的每日两次100 mg	1.90 ± 1.37	0.1649
单独的每日两次100 mg	-0.11 ± 0.87	0.9017

[0446] 图8示出了FAQ分析:考虑AD-结合给药法状态和严重性的MMRM模型。数据示于下表中:

[0447]

(关于单独的每日两次4 mg的比较)	治疗效果平均值(se)	p值
作为附加的每日两次4 mg	2.08 ± 1.31	0.1132
作为附加的每日两次100 mg	2.36 ± 1.45	0.1039
单独的每日两次100 mg	-0.03 ± 0.92	0.9747

[0448] 图9示出了额颞体积分析:考虑AD-结合给药法和严重性的ANCOVA模型。数据示于下表中:

[0449]

(关于单独的每日两次4 mg的比较)	治疗效果平均值(se)	p值
作为附加的每日两次4 mg	356 (237)	0.1337
作为附加的每日两次100 mg	481 (258)	0.0628
单独的每日两次100 mg	-98 (173)	0.5722

[0450] 图10示出了额颞体积分析:考虑AD-结合给药法和严重性的MMRM模型。数据示于下表中:

[0451]

(关于单独的每日两次4 mg的比较)	治疗效果平均值(se)	p值
作为附加的每日两次4 mg	240 (291)	0.4110
作为附加的每日两次100 mg	278 (313)	0.3745
单独的每日两次100 mg	-4 (207)	0.9831

[0452] 下表显示了摄入和不摄入标示外AD治疗的受试者的人口统计学和临床参数的基线比较:

[0453]

	bvFTD (不摄入)	bvFTD (摄入)	p值
年龄	63.6 ± 1.0	63.2 ± 0.6	0.7380
性别	34%女性	45%女性	0.2236
自诊断以来的时间	1.7 ± 0.2	2.5 ± 0.4	0.0856
地区(北美、亚洲、欧盟)	39%、13%、48%	45%、14%、41%	0.6726
ACE-R	69.2 ± 1.1	67.1 ± 2.3	0.4817
FAQ	13.5 ± 0.6	13.7 ± 1.1	0.8666
MMSE	24.6 ± 0.3	23.9 ± 0.6	0.2960
总FRS	0.47 ± 0.02	0.46 ± 0.05	0.8450
FRS – 行为项目	0.52 ± 0.02	0.50 ± 0.04	0.6928
FRS – 功能项目	0.45 ± 0.02	0.44 ± 0.03	0.8161

[0454] 下表显示了在摄入和不摄入标示外AD治疗的受试者中由脑体积的基线比较所示不存在显著差异

[0455]

	bvFTD (不摄入) (n = 164)	bvFTD (摄入) (n = 43)	p值
全脑体积(cm^3)	975 (10)	937 (18)	0.0745
侧脑室体积(cm^3)	53.3 (1.7)	50.9 (4.0)	0.5809
海马体积	3.12 (0.05)	3.06 (0.11)	0.6309
前扣带回体积	3.52 (0.06)	3.47 (0.13)	0.6874
后扣带回体积	2.61 (0.04)	2.58 (0.08)	0.7238

[0456] 实施例10-试验结论

[0457] 虽然未达到主要结果(基于预先规定的终点),但可以对结果进行一些观察。

[0458] 首先,安全性概况(未显示)与使用MT化合物的其他研究中所见的类似,并没有引起重大关注。

[0459] 第二,在每日两次4mg和每日两次100mg时见到的认知下降(如使用ACE-R所评估)比历史研究预测的要少。如果每日两次4mg(“对照”组)和每日两次100mg(“活性”组)都展示出功效,这可以解释。

[0460] 第三,发现AD-结合给药法状态和严重性是显著的协变量。考虑到这些协变量的进一步(预先规定的)探索性事后分析显示在摄入LMTM与标示外AD治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或美金刚)的患者中相比单独LMTM在ACE-R上的显著益处。在FAQ、MMSE和额颞体积方面似乎也存在定向支持的益处。

[0461] 总之,在FTD的背景下,LMTM与调节脑中的突触神经传递的AD治疗之间似乎存在强烈的相互作用。结果表明,当使用MT化合物与此类治疗组合时,在FTD的治疗中可以实现出乎意料的益处。

[0462] 实施例11-MT化合物和AD治疗的相容性

[0463] 研究了将加兰他敏、美金刚、多奈哌齐或卡巴拉汀片剂与LMTM独立地组合的效果,并在所得混合物中分析LMTM。

[0464] 将一片LMTM片剂(100mg)加入脱气的200ml琥珀色容量瓶中,连同一个处方剂量的每种试验药物(如下表所示)和100ml稀释剂(脱气的0.1%甲酸)。给予烧瓶氩气顶空并在手动摇筛机上以250次振荡/分钟振荡40分钟。然后将样品用稀释剂稀释至刻度标记,给予氩气顶空并倒置混合。将所得溶液的子样品以13,000rpm离心5分钟以除去任何未溶解的赋形剂,将上清液置于琥珀色HPLC小瓶中并注入高效液相色谱(HPLC)系统(Agilent 1260)以分离LMT和MT。通过255nm处的吸光度鉴定LMT峰和MT峰,其中保留时间分别为5.5分钟和14分钟(图11)。实验中的LMT和MT的回收率如下表所示。

[0465]

LMTM	片剂混合物加入	LMT (面积)	MT (面积)	LMT (与对照*的差异%)	MT (与对照*的差异%)
100 mg LMTM	无	22465.7	390.5473		

[0466]

100 mg LMTM	12 mg加兰他敏	22157.4	332.34845	-1.37	-14.90
100 mg LMTM	10 mg美金刚	22642.3	336.01703	2.19	1.10
100 mg LMTM	10 mg多奈哌齐	22058.4	313.9205	-2.58	-6.58
100 mg LMTM	6 mg卡巴拉汀	23302.4	320.62292	5.64	2.14

[0467] *与在没有AChEI或美金刚的情况下混合的LMTM片剂相比

[0468] 在HPLC分析后,在氧化形式中发现少于2%的LMTM。与任何AChEI或美金刚混合后,氧化的MT的量没有增加。如果LMTM要还原AChEI或美金刚,那么LMTM本身就会被氧化;这不会发生。

[0469] 上述实验说明了MT化合物可与乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或美金刚组合,而没有明显的不相容性。

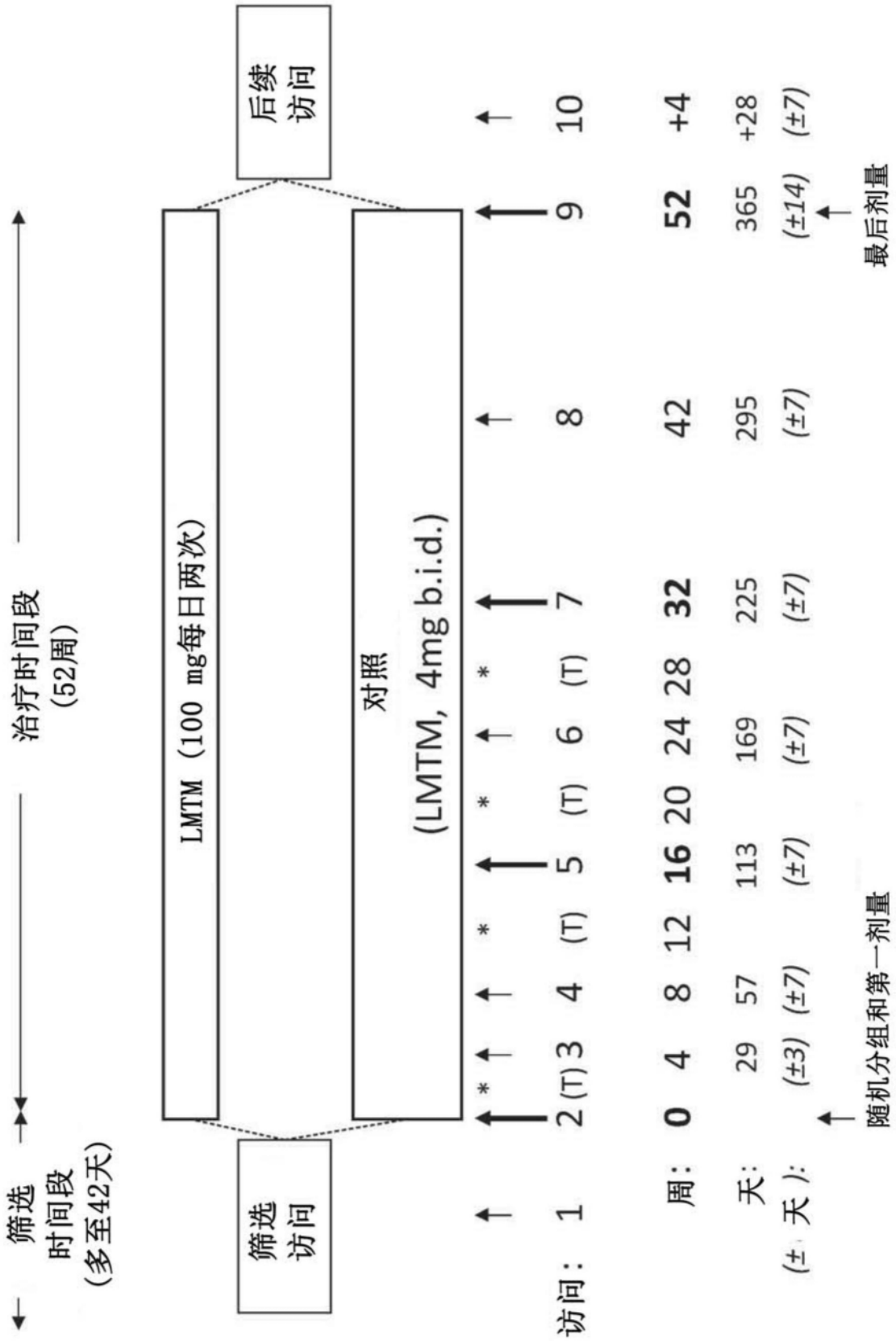

筛选
时间段
(多至42天)
治疗时间段
(52周)
筛选
访问
后续
访问
LMTM（100 mg每日两次）
对照
(LMTM, 4mg b.i.d.)
访问： 1 2(T) 3 4 (T) 5 (T) 6 (T) 7 8 9 10
周： 0 4 8 12 16 20 24 28 32 42 52 +4
天： 29 57 113 169 225 295 365 +28
(± 天): (±3) (±7) (±7) (±7) (±7) (±7) (±14) (±7)
随机分组和第一剂量
最后剂量

图1

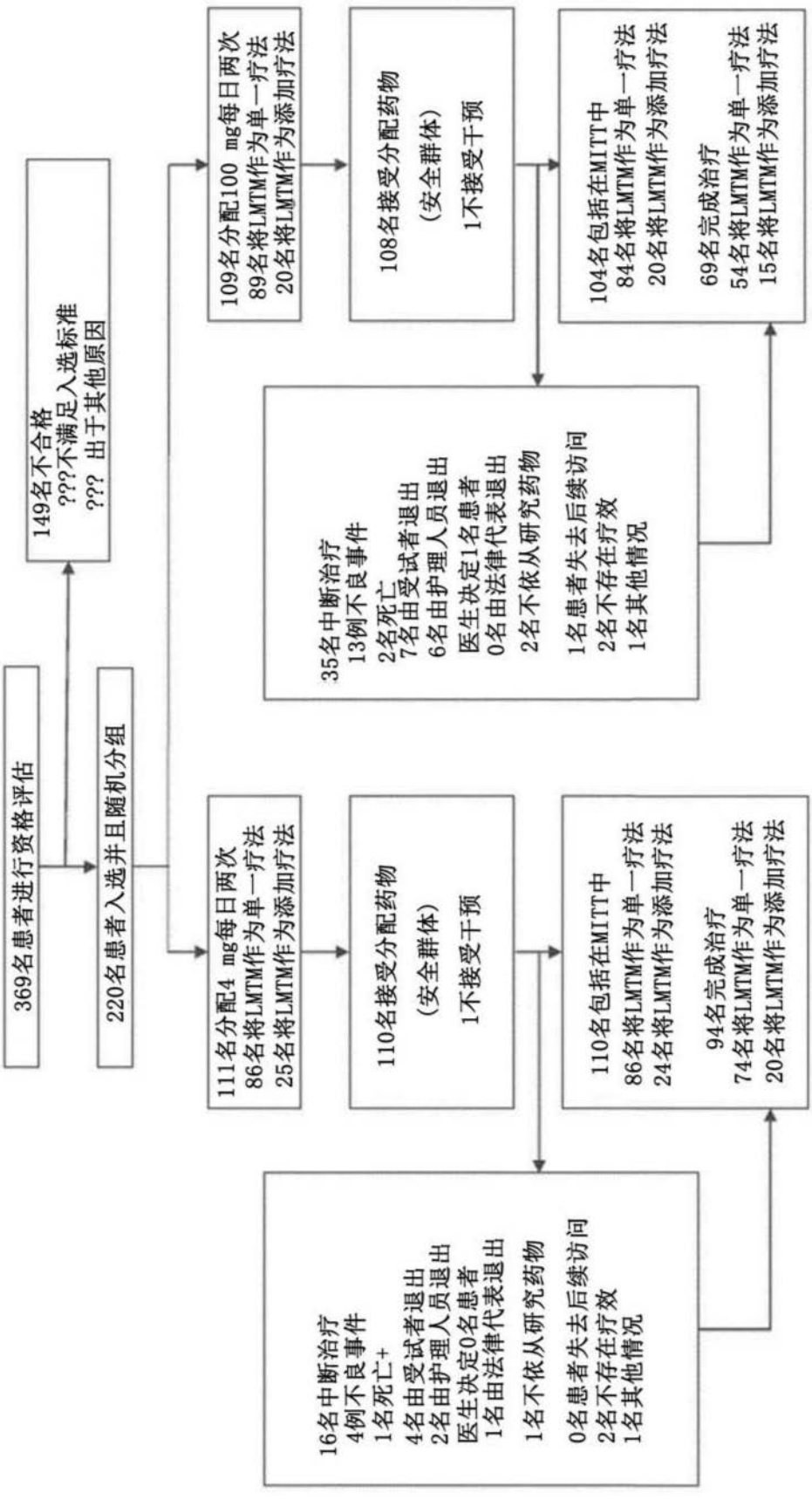

369名患者进行资格评估
149名不合格
???不满足入选标准
??? 出于其他原因
220名患者入选并且随机分组
109名分配100 mg每日两次
89名将LMTM作为单一疗法
20名将LMTM作为添加疗法
108名接受分配药物
(安全群体)
1不接受干预
104名包括在MITT中
84名将LMTM作为单一疗法
20名将LMTM作为添加疗法
69名完成治疗
54名将LMTM作为单一疗法
15名将LMTM作为添加疗法
35名中断治疗
13例不良事件
2名死亡
7名由受试者退出
6名由护理人员退出
医生决定1名患者
0名由法律代表退出
2名不依从研究药物
1名患者失去后续访问
2名不存在疗效
1名其他情况
111名分配4 mg每日两次
86名将LMTM作为单一疗法
25名将LMTM作为添加疗法
110名接受分配药物
(安全群体)
1不接受干预
110名包括在MITT中
86名将LMTM作为单一疗法
24名将LMTM作为添加疗法
94名完成治疗
74名将LMTM作为单一疗法
20名将LMTM作为添加疗法
16名中断治疗
4例不良事件
1名死亡+
4名由受试者退出
2名由护理人员退出
医生决定0名患者
1名由法律代表退出
1名不依从研究药物
0名患者失去后续访问
2名不存在疗效
1名其他情况

图2

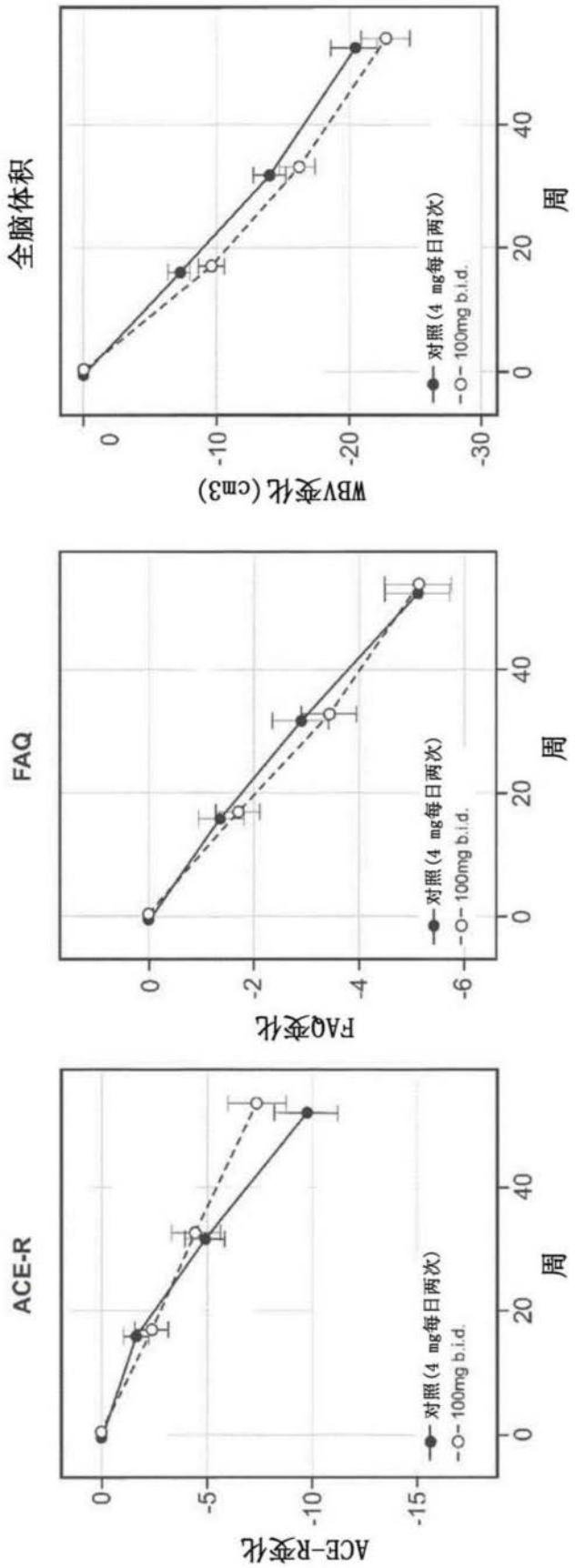

全脑体积
WBV变化 (cm3)
0
-10
-20
-30
0
20
40
周
对照 (4 mg每日两次)
100mg b.i.d.
FAQ
FAQ变化
0
-2
-4
-6
ACE-R
ACE-R变化
0
-5
-10
-15

图3

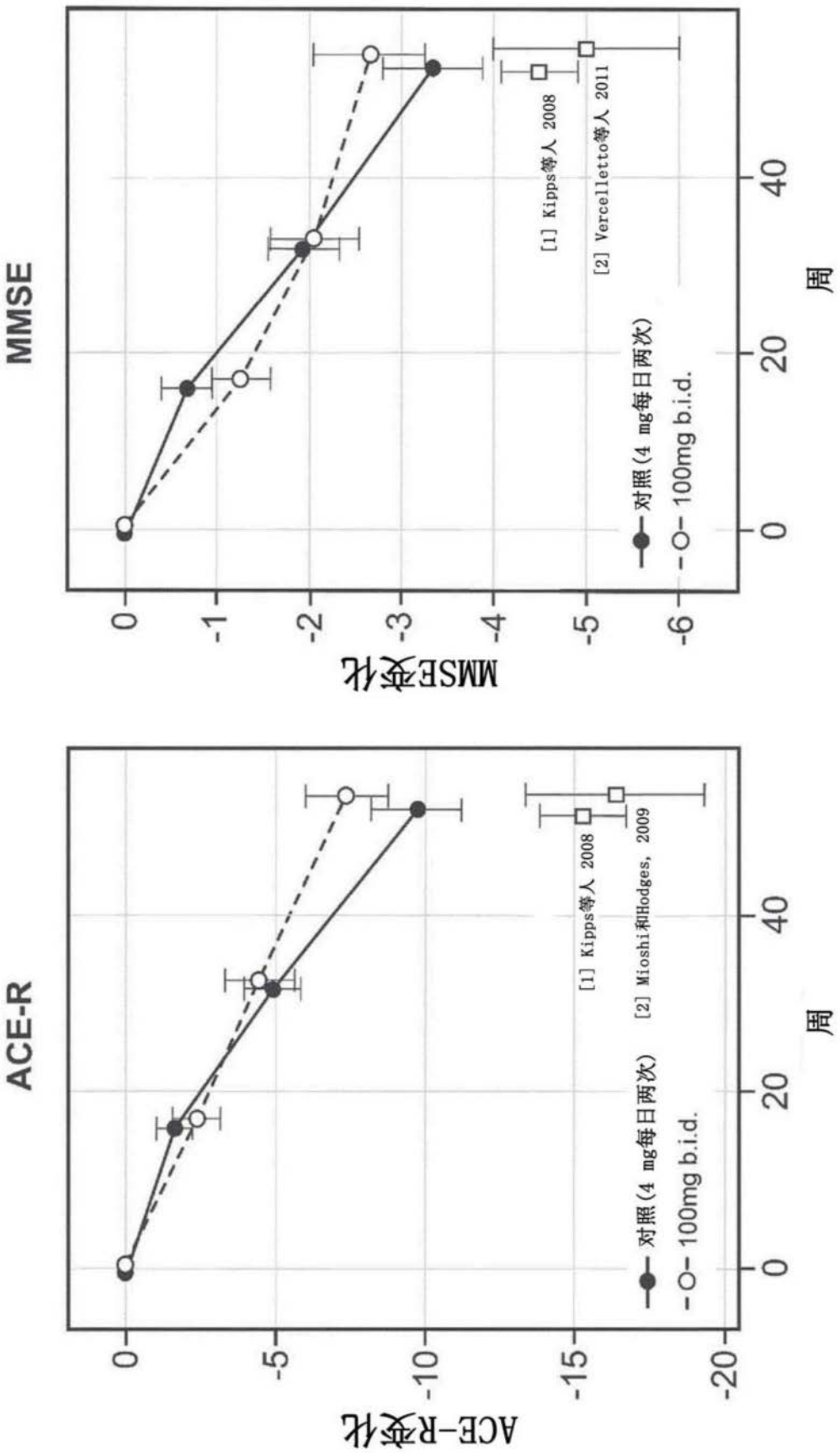

MMSE
MMSE变化
周
[1] Kipps等人 2008
[2] Vercelletto等人 2011
对照(4 mg每日两次)
100mg b.i.d.
ACE-R
ACE-R变化
周
[1] Kipps等人 2008
[2] Mioshi和Hodges, 2009
对照(4 mg每日两次)
100mg b.i.d.

图4

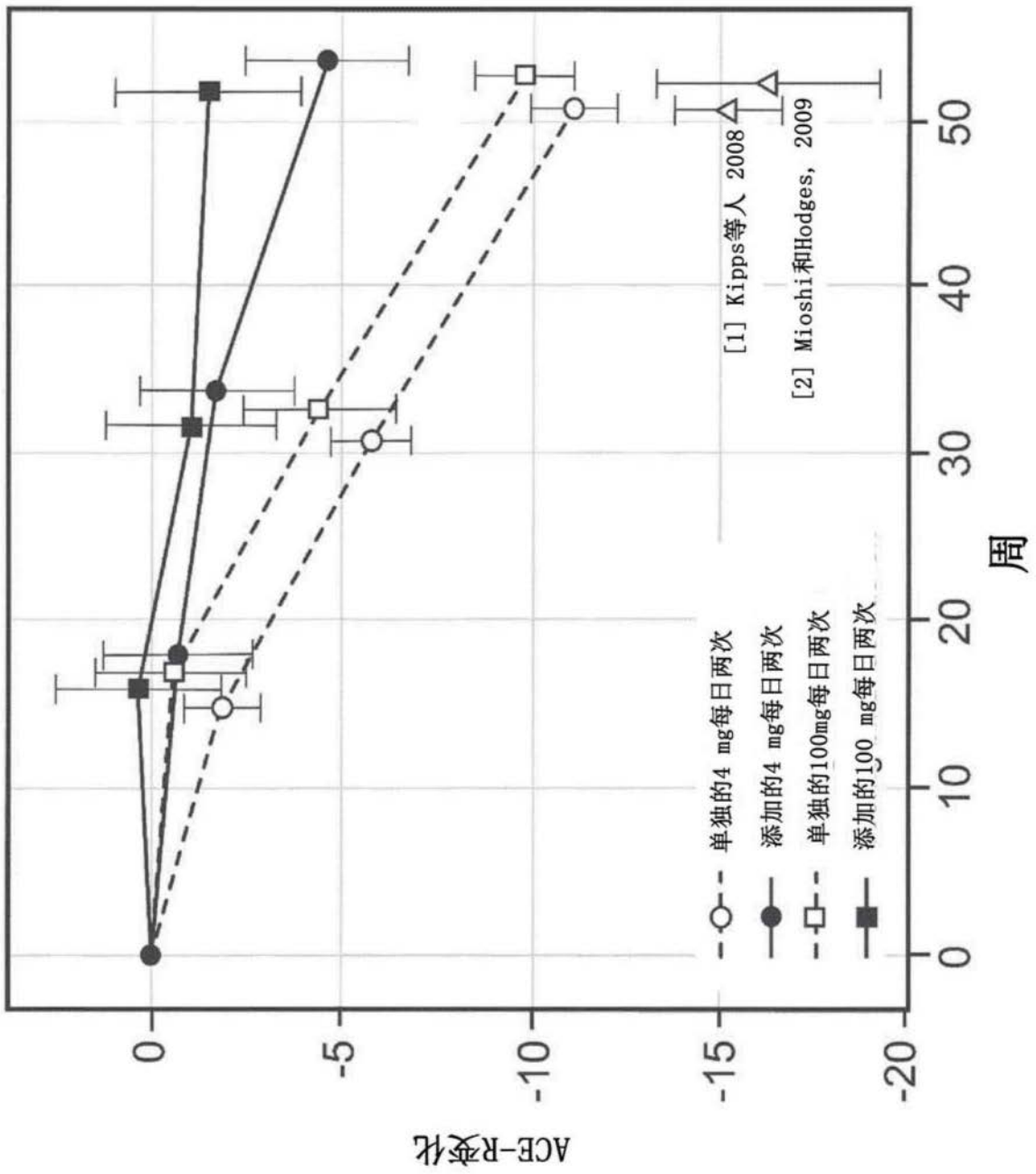

ACE-R变化
0
-5
-10
-15
-20
0
10
20
30
40
50
周
单独的4 mg每日两次
添加的4 mg每日两次
单独的100mg每日两次
添加的100 mg每日两次
[1] Kipps等人 2008
[2] Mioshi和Hodges, 2009

图5

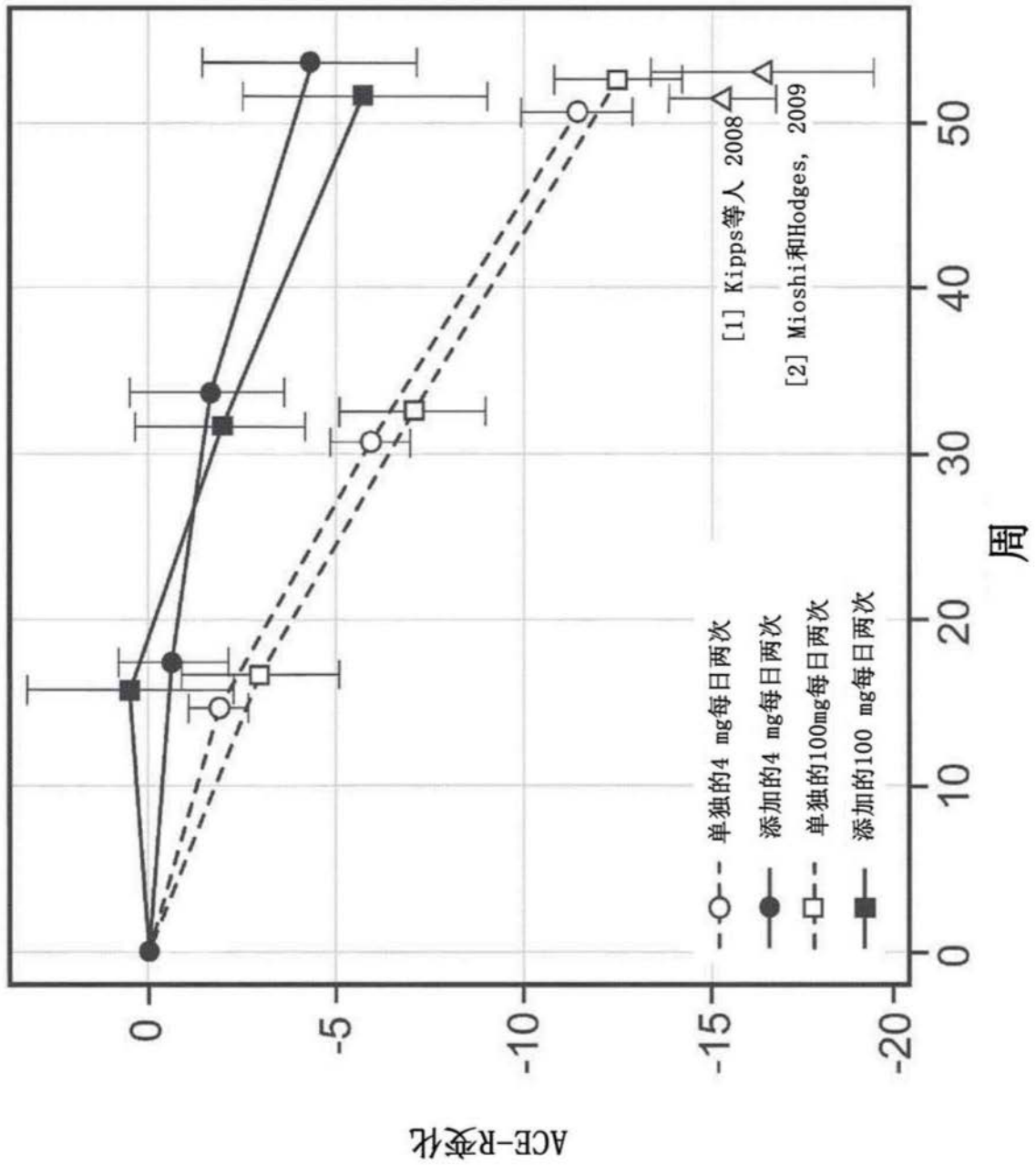

ACE-R变化
0
-5
-10
-15
-20
0
10
20
30
40
50
周
单独的4 mg每日两次
添加的4 mg每日两次
单独的100mg每日两次
添加的100 mg每日两次
[1] Kipps等人 2008
[2] Mioshi和Hodges, 2009

图6

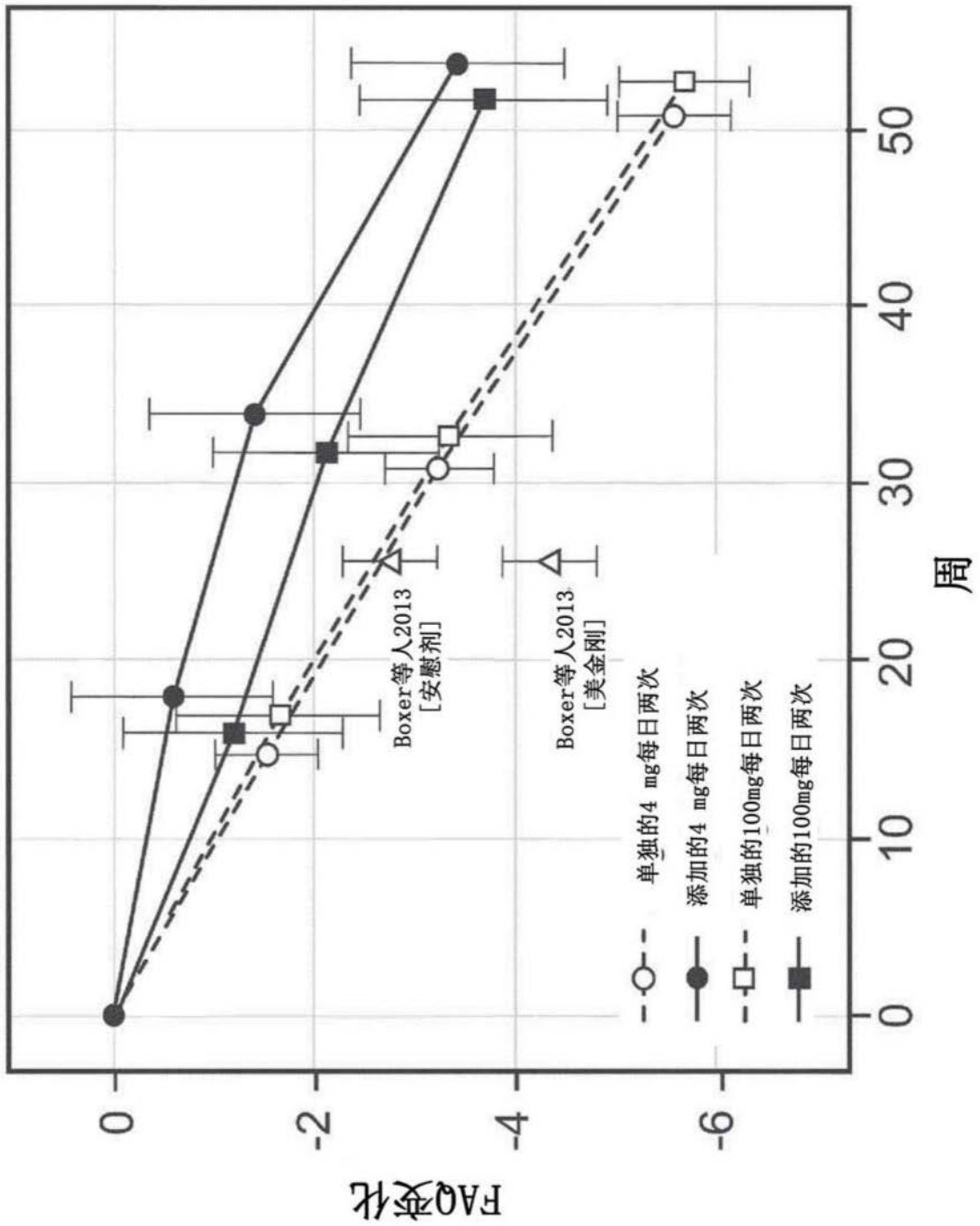

FAO变化
0
-2
-4
-6
0
10
20
30
40
50
周
Boxer等人2013
[安慰剂]
Boxer等人2013
[美金刚]
单独的4 mg每日两次
添加的4 mg每日两次
单独的100mg每日两次
添加的100mg每日两次

图7

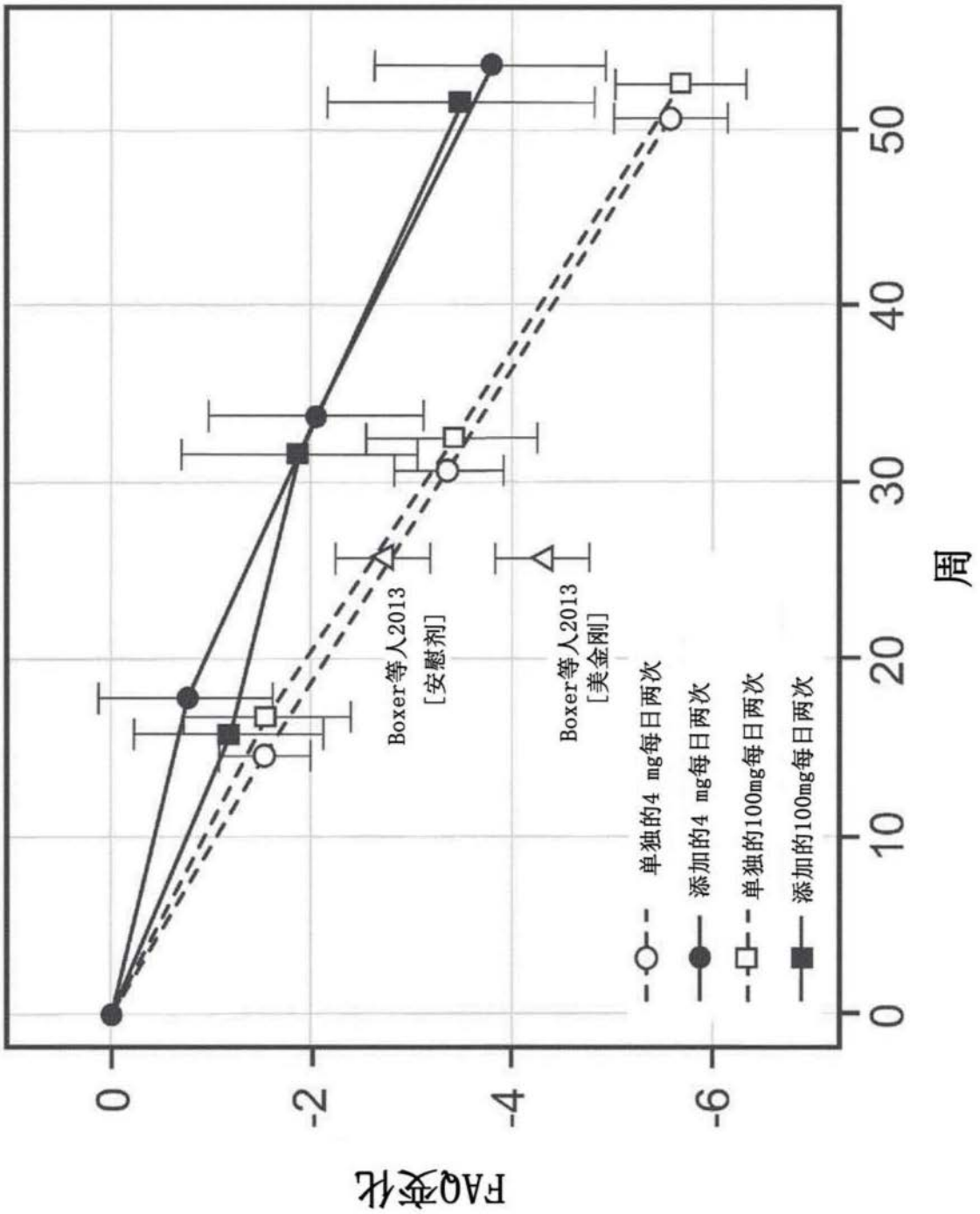

FAO变化
0
-2
-4
-6
0
10
20
30
40
50
周
Boxer等人2013
[安慰剂]
Boxer等人2013
[美金刚]
单独的4 mg每日两次
添加的4 mg每日两次
单独的100mg每日两次
添加的100mg每日两次

图8

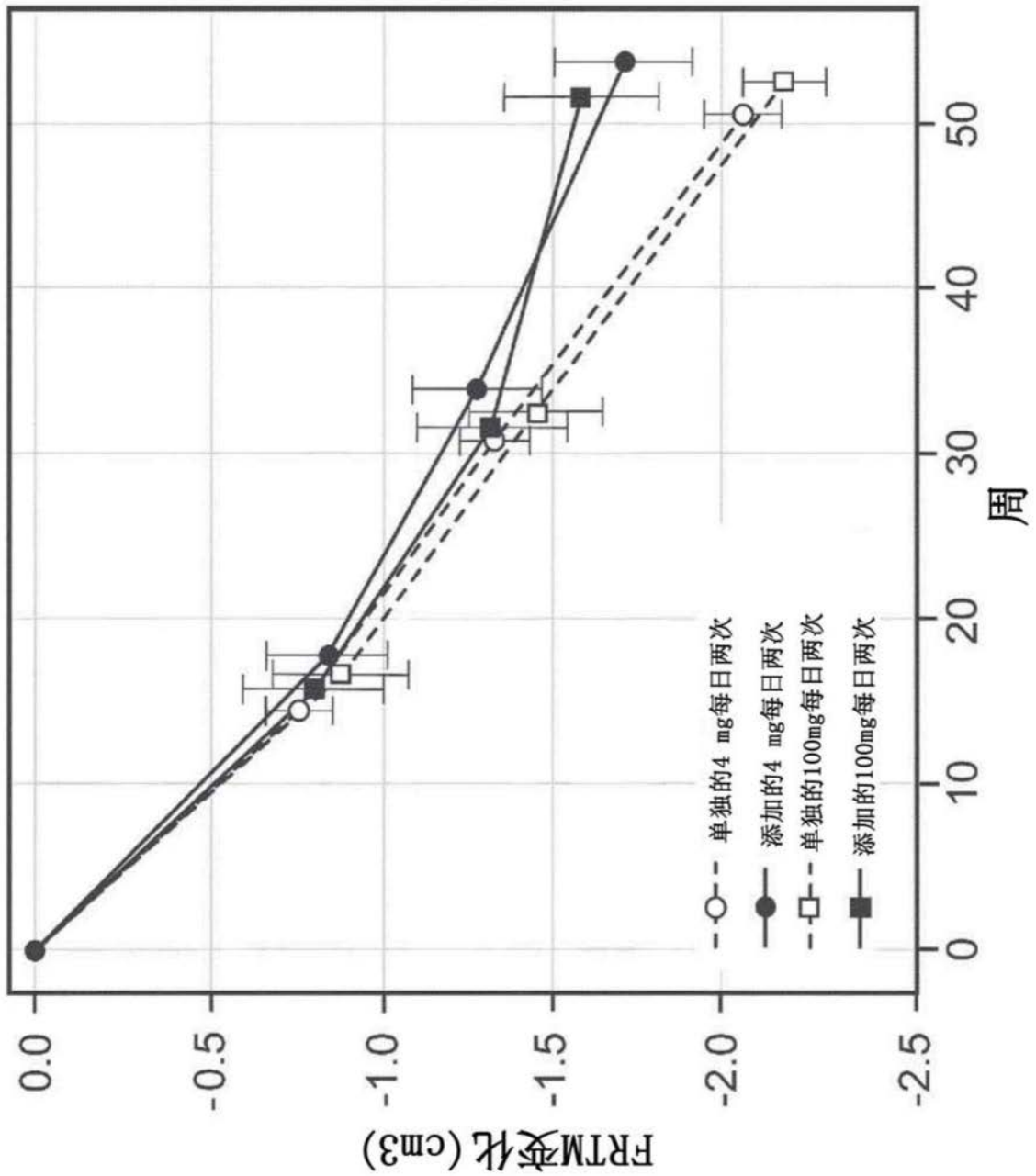

FRTM变化 (cm3)
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
0
10
20
30
40
50
周
单独的4 mg每日两次
添加的4 mg每日两次
单独的100mg每日两次
添加的100mg每日两次

图9

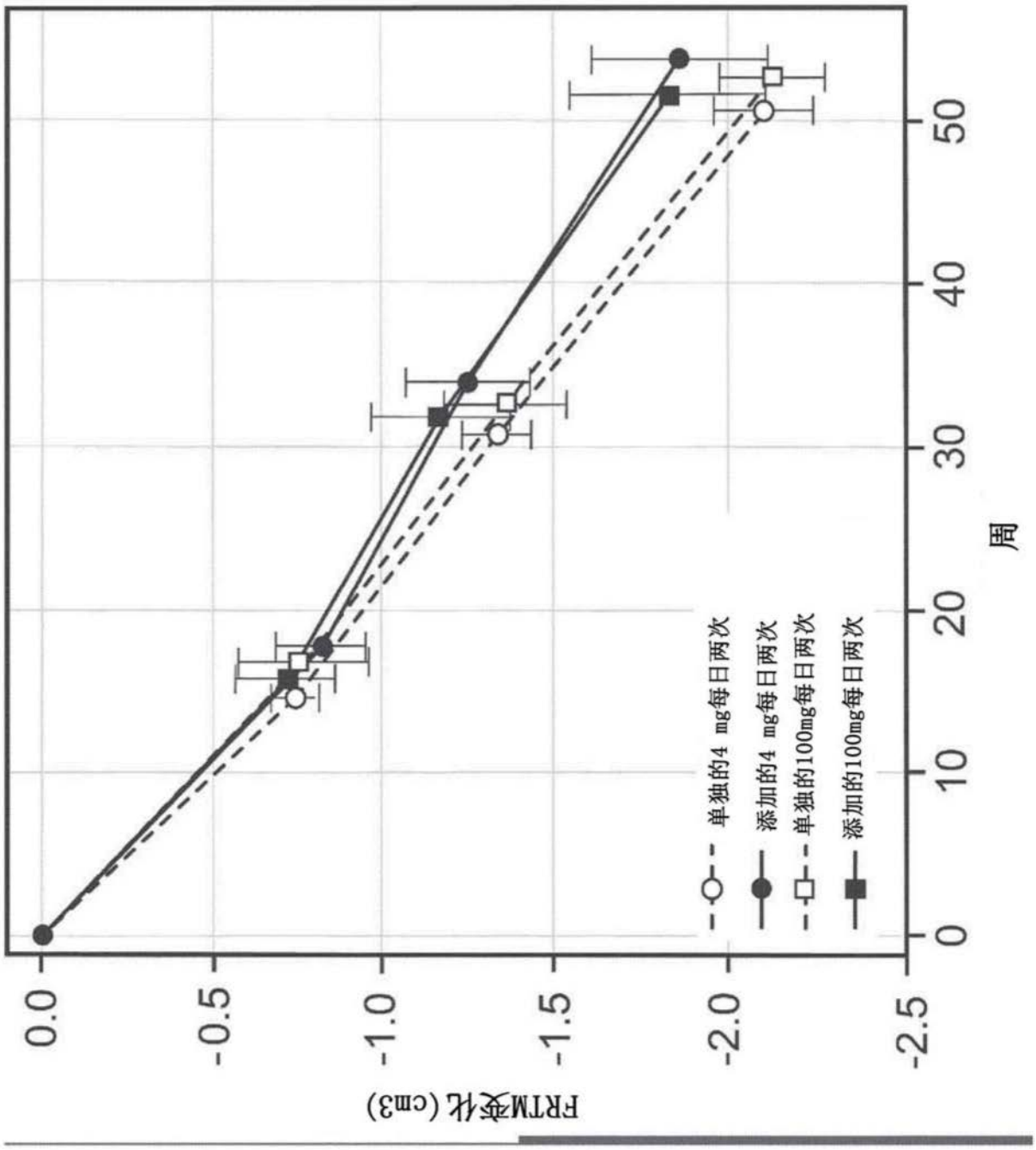

0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
FRTM变化 (cm3)
0
10
20
30
40
50
周
单独的4 mg每日两次
添加的4 mg每日两次
单独的100mg每日两次
添加的100mg每日两次

图10

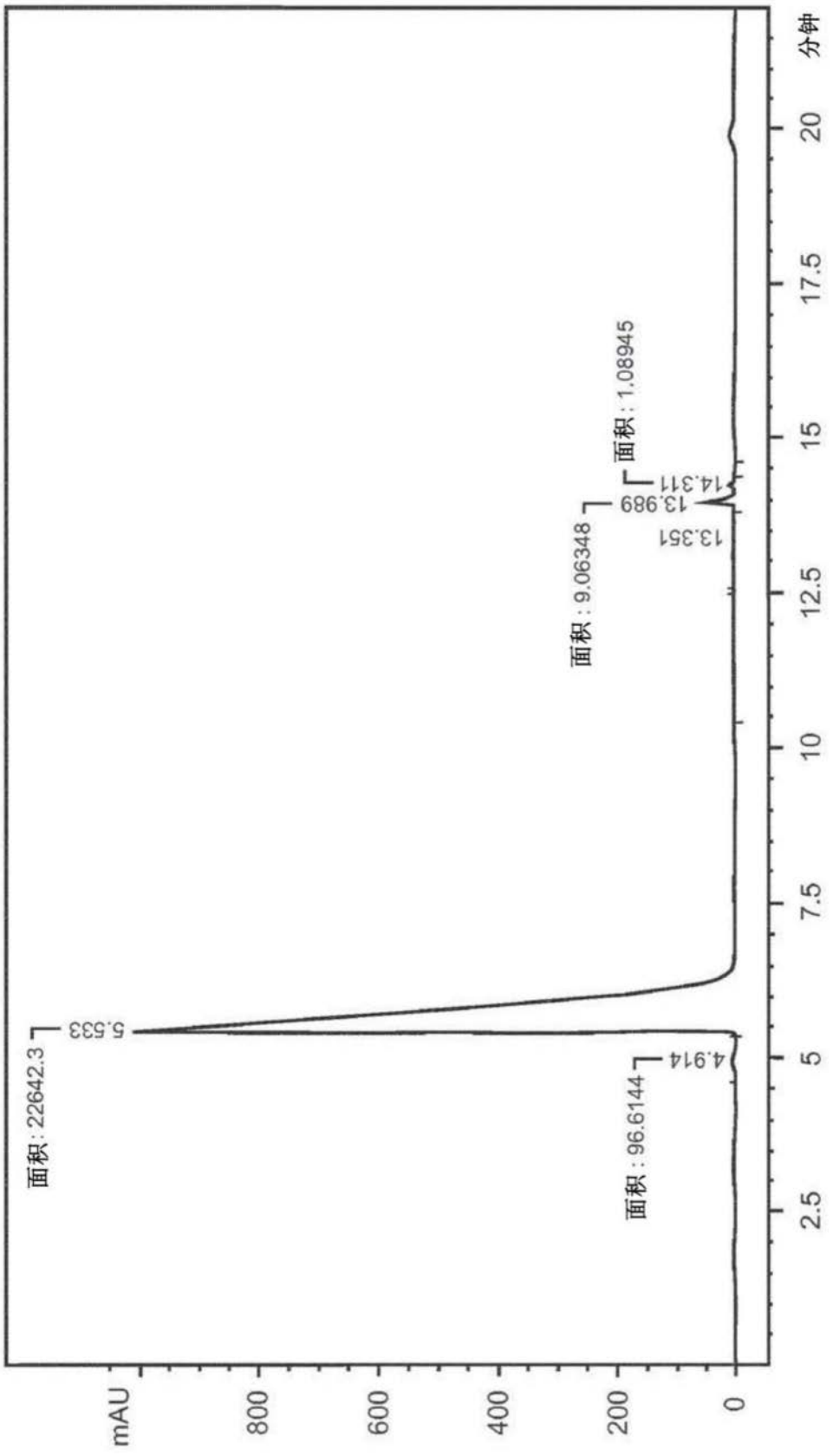

mAU
800
600
400
200
0
2.5
5
7.5
10
12.5
15
17.5
20
分钟
5.533
面积:22642.3
4.914
面积:96.6144
13.989
面积:9.06348
13.351
14.311
面积:1.08945

图11