



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0616192-8 A2**

(22) Data de Depósito: 20/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) Int.Cl.:
A61K 31/4439 2006.01
A61K 31/445 2006.01
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **MÉTODO PARA MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA**

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2005 US 60/719.353,
17/10/2005 US 60/727.377, 17/10/2005 US 60/727.377

(73) Titular(es): SB Pharmco Puerto Rico Inc.

(72) Inventor(es): ALLEN D. ROSES, ANN M. SAUNDERS

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006036603 de 20/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038115 de 05/04/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA. Um método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4, compreendendo as etapas de: (i) avaliar o indivíduo para determinar que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4; e em seguida (ii) administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista PPAR-gama ao referido indivíduo.

"MÉTODO PARA A MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA"

A presente invenção se refere ao tratamento ou prevenção do comprometimento cognitivo moderado e doença de Alzheimer como também outras demências e em particular à melhora da função cognitiva nesta.

A doença de Alzheimer (DC) foi descrita primeiramente em 1907 pela psiquiatra Alois Alzheimer Bávara. É uma doença progressiva, debilitante, e é a causa mais comum de demência. Os sintomas típicos incluem comprometimento da memória, função cognitiva desordenada, alterações comportamentais (incluindo paranóia, ilusões, perda de inibições) e diminuição da função da linguagem. Patologicamente, DC foi caracterizada tradicionalmente pela presença de dois tipos distintos de lesão do cérebro - placas neuríticas (às vezes referidas como placas senis) e complicação neurofibrilar.

As placas neuríticas são depósitos de β -proteína amilóide extracelular ($A\beta$), tipicamente em uma forma filamentosa, que tem cerca de 10 a 150 μ m em corte transversal e estão associadas com a lesão axonal e dendrítica. $A\beta$ é formada pela clivagem de proteína precursora amilóide (APP) por uma série de secretases. $A\beta_{40}$, um peptídeo de resíduo de quarenta, é a forma de $A\beta$ normalmente produzida em maior abundância por células, porém, muito do $A\beta$ encontrado dentro de placas neuríticas contém 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$). $A\beta_{42}$ é significativamente mais hidrofóbico do que $A\beta_{40}$, e é então mais propenso a agregação, embora $A\beta_{40}$ também esteja localizado com as placas. Acredita-se que as placas neuríticas se desenvolvam durante um período significativo de tempo (meses a

anos). As deposições de amilóide na forma de placas são conhecidas por ocorrerem antes do aparecimento de sintomas clínicos, entretanto a correlação entre a extensão de deposição de amilóide e comprometimento cognitivo permanece um
5 ponto de controvérsia.

As complicações neurofibrilares , normalmente são encontradas no citoplasma perinuclear de neurônios de sofrendores de DC. As complicações são formadas de pares de filamentos que são enrolados em hélices. Estes filamentos altamente insolúveis foram mostrados serem compostos da proteína associada ao microtúbulo tau em um estado anormalmente hiperfosforilado. Há alguma evidência que a formação de complicações é uma resposta por neurônios ao acúmulo gradual de A β .
10

15 DC clinicamente típica pode ser herdada de uma maneira dominante autossômica porém, a maioria dos casos da doença (aproximadamente 90%) é considerada ser esporádico. Estas duas formas da doença são fenotipicamente altamente semelhantes exceto a AD familiar mais raro geralmente presente muito mais cedo do que a DC esporádica (como tal, frequentemente conhecido como DC de começo tardio ou LOAD). Esta semelhança fenotípica geral sugere que a informação que caracteriza o mecanismo subjacente às formas dominantes autossômicas (tal como mutações em APP e os genes de presenilina 1 e 2) tem relevância à forma esporádica de AD começo
20
25 tardio. Geralmente, AD familiar está associada com a produção aumentada de A β , considerando que DC esporádica pode ser o resultado da liberação defeituosa de produção de A β

regular.

Um número grande de fatores contribuintes foi identificado para AD esporádica, incluindo: idade, baixa concentração de colesterol, pressão sanguínea sistólica alta, concentrações de glicose altas, concentrações de insulina altas, tolerância à glicose anormal e a presença de um alelo e4 de Apolipoproteína E (Kuusisto J e outros. *BMJ* 1997 315:1045-1049).

Para informação adicional sobre AD em geral veja:
 10 Selkoe *D Physiol. Rev.* 2001 81 (2):741 -766; Watson G e outros *CNS Drugs* 2003 17(1) :27-45.

O comprometimento cognitivo moderado é uma condição na qual is indivíduos têm um comprometimento leve na função cognitiva que é detectável de seu parâmetro pré-mórbido, porém que também não é suficientemente severo para atender aos critérios de diagnóstico para DC. Como tal, MCI pode ser considerado como um estado de transição entre a função cognitiva normal em um indivíduo de envelhecimento normal, e a função cognitiva anormal em demência. MCI pode ser subdividido em categorias com base nos tipos de déficits cognitivos que são descobertos. Um déficit de memória apenas tipifica MCI amnésico; considerando que outros tipos de MCI envolvem déficits em múltiplos domínios cognitivos incluindo memória, ou déficits em um domínio de não memória, único. A taxa de progressão de MCI amnésico para AD foi medida em estudos de coorte variar de 10-20% por ano (para mais informação veja Petersen e outros *Arch Neurol*/2001 58: 1985-1992).

Outras demências que semelhantemente dão origem aos déficits cognitivos incluem demência vascular, demência de corpo Lewy, demência frontotemporal e demência associada com a doença de Parkinson.

5 As apolipoproteínas são glicoproteínas que foram associadas com desenvolvimento de cérebro, sinaptogênese e resposta à lesão neuronal. A apolipoproteína E (ApoE) é um componente de proteína de lipoproteínas do plasma. Há três isoformas principais de ApoE (isto é, ApoE2, ApoE3 e ApoE4),
 10 que são produtos de três alelos em um único lugar do gene. Os indivíduos podem ser então homozigoto (APOE2/2, APOE3/3 ou APOE4/4) ou heterozigoto (APOE2/3, APOE2/4 ou APOE3/4). O alelo mais comum é APOE3, tendo uma frequência de alelo na população Caucasiana de aproximadamente 0,78 (Bales KR e ou-
 15 tros, *Mol. Interventions* 2002 2: 363-375), e o genótipo mais comum é APOE3/3.

A sequência de aminoácido das três isoformas mostra variações somente leves, que resumida na Tabela 1.

20 Tabela 1 - Variação de sequência de aminoácido nas isoformas de apolipoproteína.

	ApoE2	ApoE3	ApoE4
Resíduo 112	Cisteína	Cisteína	Arginina
Resíduo 158	Cisteína	Arginina	Arginina

Uma associação entre carruagem de um alelo APOE4 e o risco de desenvolver AD foi conhecida por algum tempo e bem documentada na literatura (Strittmatter WJ e outros. PNAS 1993 90: 1977-1981; Roses AD Ann Rev Med 1996 47: 387-
 25 400). Entretanto, a genotipagem de APOE sozinha não é um

teste de diagnóstico suficiente para AD uma vez que a presença do alelo e4 está um fator de suscetibilidade e não causa a doença (Mayeux R e outros. *New Engl J. Med.* 1998 338:506-511).

5 O risco ajustado à idade de AD em indivíduos que têm dois alelos de APOE4 foi mostrado ser mais de três vezes aquele de indivíduos que têm somente um alelo APOE4, que é sucessivamente quase três vezes do que de indivíduos que não têm um alelo APOE4 (Corder e outros *Science* 1993 261
10 (5123):921 -3; Kuusisto J e outros. *BMJ* 1994 309:636-638). Relativo a outros pacientes AD, aqueles que são homozigotos para APOE4 mostram uma idade precoce de começo, sobrecarga de amiloide aumentada e níveis de acetilcolina diminuídos. A frequência de alelo APOE4 varia por populações étnicas e
15 foi constatada ser aproximadamente 0,15 na população Caucasiana porém até 0,4 em pacientes com AD (Saunders e outros. *Neurology* 1993 43(8): 1467-72).

APOE2, o mais raro dos três alelos comuns, foi sugerido ter um efeito protetor relativo ao alelo APOE3 mais
20 comum, os indivíduos que têm um alelo APOE2 que geralmente mostram um começo tardio da doença do que aqueles sem (Corder e outros. *Nature Genetics* 1994 7(2): 180-4; Bales KR e outros, *Mol Interventions* 2002 2: 363-375). A frequência de alelo APOE2 foi constatada ser aproximadamente 0,07 na população
25 Caucasiana. Há dados mais recentes que estado de APOE4 não tem nenhuma relação com a taxa de progressão uma vez que os sintomas de possível AD estão presentes.

O metabolismo de glicose é de importância crítica

na função de células dentro do sistema nervoso central. As diminuições no metabolismo de glicose cerebral que são regionalmente específicas foram demonstradas em pacientes com AD (Reiman EM e outros, *New Eng J Med* 1996 334: 752-758; Alexander, GE e outros, *Am J Psychiatry* 2002 159:738-745), ambos em LOAD e em AD familiar (Small GW e outros, *PNAS* 2000 97: 6037-6042).

A diminuição no metabolismo de glicose cerebral em pacientes em risco de DC foi unida ao estado de APOE, porque o padrão regionalmente específico de metabolismo de glicose cerebral diminuído pode ser detectado muitos anos antes da idade predita de começo de sintomas clínicos, em indivíduos que portam um ou dois alelos APOE4 (Reiman EM e outros. *New Eng J Med* 1996 334: 752-758; Rossor M e outros., *Annals NY Acad Sci* 1996 772:49-56; Small GW e outros., *PNAS* 2000 97: 6037-6042).

A insulina também é de importância crítica no metabolismo de energia periférica e central. Segregada por β -células pancreáticas, a insulina de plasma serve para regular os níveis de glicose no sangue por períodos de alimentar e jejum, a taxa de absorção de glicose em tecidos sensíveis à insulina sendo controlada por transportadores de glicose sensíveis à insulina. Os aumentos de glicose do sangue resultam na liberação de insulina, ao mesmo tempo em que as diminuições na glicose do sangue resultam na liberação de hormônios contra-reguladores que aumentam a produção de glicose pelo fígado. A diabetes tipo II resulta de uma capacidade reduzida da insulina estimular a captação de glicose e

inibir a produção de glicose hepática (conhecido como, resistência à insulina) e uma resposta secretória à insulina insuficiente para compensar para a resistência à insulina.

A insulina é transportada pela barreira hematoencefálica por um processo de transporte mediado por receptor de insulina. Os níveis periféricos de insulina tendem a se correlacionar com os níveis no sistema nervoso central (CNS), isto é, a insulina periférica aumentada resulta em insulina do CSF aumentada. Evidência sugere que a insulina tenha algum envolvimento na função de memória normal, e que os distúrbios no metabolismo de insulina periférico, tal como resistências à insulina e hiperinsulinemia, possam ter uma influência negativa na memória. Aumentos promovidos pela insulina na utilização de glicose podem levar a produção glicolítica de acetil-CoA, o substrato fundamental na síntese da acetilcolina neurotransmissora. A redução em níveis de acetilcolina é uma característica fundamental de DC.

O Receptor Ativado por Proliferador de Peroxisoma gama (PPAR-gama) é um membro do órgão da superfamília de receptor da esteróide/tiróide/retinóide de fatores de transcrição ativados por ligando. PPAR-gama é um de uma subfamília de PPARs intimamente relacionados codificados por genes independentes (Dreyer C, e outros, *Cell* 1992 68:879-887; Schmidt A e outros, *Mol. Endocrinol.* 1992 6:1634-1641; Zhu e outros, *J. Biol. Chem.* 1993 268:26817 - 26820; Kliewer SA e outros, *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 1994 91 :7355-7359). Três PPARs de mamífero foram isolados e chamados de PPAR-alfa, PPAR-gama, e PPAR-delta (também conhecido como NUC-1). Estes

PPARs regulam a expressão de genes alvos ligando-se os elementos de sequência DNA, chamados elementos resposta de PPAR (PPRE). Até hoje, foram identificados PPREs como os realçadores de vários genes que codificam proteínas que regulam metabolismo de lipídio, sugerindo que PPARs desempenha um papel pivotal na cascata de sinalização adipogênica e homeóstase de lipídio (Keller H e outros. *Trends Endocrin. Met.* 1993 4:291 -296).

A Patente Européia 306228 descreve uma classe de agonistas de PPAR-gama que são derivados de tiazolidinadiona para uso como sensibilizadores de insulina no tratamento de diabetes melito Tipo II. Estas combinações têm atividade anti-hiperglicêmica. Um composto preferido descrito aqui é conhecido pelo nome químico 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etóxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona e foi dado o nome genérico rosiglitazona. Os sais deste composto, incluindo o sal de maleato, são descritos em WO94/05659. Os Pedidos de Patente Européias, Número de Publicação: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; Pedidos de Patente Internacionais, Números de Publicação 92/18501, 93/02079, 93/22445 e Patentes dos Estados Unidos Números 5104888 e 5478852, também descrevem certos agonistas de PPAR-gama de tiazolidinadiona. Os compostos específicos que podem ser mencionados incluem 5-[4-[2-(5-etila-2-piridil)etóxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona (também conhecido como pioglitazona), 5-[4-[(1-metilcicloexil)metóxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona (também

conhecido como ciglitazona), 5-[[4-[(3,4-diidro-6-hidróxi-
 2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi]fenil]metil]-
 2,4-tiazolidinadiona (também conhecido como troglitazona) e
 5 -[(2-benzila-2,3-diidrobenezopiran)-5-ilmetil]tiazolidina-
 2,4-dione (também conhecido como englitazona).

A Patente US 6.294.580, (a descrição da qual está
 aqui incorporada por referência) descreve uma série de com-
 postos agonistas PPAR gama não da classe de tiazolidinadiona
 porém que são ao contrário derivados substituídos por O e N
 10 de tirosina que não obstante é efetiva como sensibilizadores
 de insulina no tratamento de diabete melito Tipo II. Um tal
 composto tem o nome químico N-(2-benzoilfenil)-O-[2-(5-
 metil-2-fenil-4-oxazolil)etil]-L-tirosina (também conhecido
 como ácido 2(S)-(2-Benzoil - fenilamino)-3-{4-[2-5-metil-2-
 15 fenil-oxazol-4-il)-etóxi]-fenil}-propiônico, ou pelo nome
 genérico farglitazar).

Um corpo de evidência clínica sugere que o compro-
 metimento do metabolismo de glicose cerebral esteja presente
 durante DC, e em portadores de APOE4 antes do começo clínico
 20 de sintomas de AD (Reiman EM e outros. *New Eng J Med* 1996
 334: 752-758; Rossor M e outros., *Annals NY Acad Sci* 1996
 772:49-56; Small GW e outros, *PNAS* 2000 97: 6037 - 6042).

A evidência clínica e epidemiológica convergente
 também sugere que o risco de desenvolvimento de DC pode ser
 25 influenciado por resistência à insulina. Entretanto, a na-
 tureza exata da relação entre resistência à insulina e DC é
 complexa e não atualmente completamente entendida.

A hiperinsulinemia foi mostrada ser um fator de

risco para AD. Em um estudo ela foi concluída pelos autores ser independente do genótipo de APOE (Kuusisto J e outros. *BMJ* 1997 315:1045-1049), onde os indivíduos anciãos hiperinsulinêmicos sem um alelo APOE4 (APOE4-) tiveram uma prevalência AD de 7,5% em indivíduos hiperinsulinêmicos, comparado com 1,4% em indivíduos normoinsulinêmicos; ao mesmo tempo em que os indivíduos anciãos hiperinsulinêmicos com um alelo APOE4 (APOE4+) tiveram uma prevalência de AD de 7,0% de indivíduo hiperinsulinêmico, comparado com 7,1% em indivíduos normoinsulinêmicos. Outros estudos indicaram uma ligação entre o genótipo de APOE e resistência à insulina (Watson G e outros. *CNS Drugs* 2003 17(1) :27-45).

Por exemplo, os pacientes que não eram homozigotos para o alelo APOE4 têm anormalidades de metabolismo de insulina (especificamente níveis aumentados de insulina do plasma), sugerindo um possível fator no desenvolvimento de AD nestes pacientes, ao mesmo tempo em que esses que eram homozigotos para o alelo APOE4 demonstraram níveis periféricos normais de insulina. Ambos os grupos demonstraram níveis reduzidos de insulina de fluido cérebro-espinhal comparados a indivíduos de não AD (Craft S e outros. *Neurology* 1998 50:164-168).

Além disso, os pacientes sem um alelo APOE4 têm taxas reduzidas de disposição de glicose mediada por insulina relativo àqueles que são APOE4+ (Craft S e outros, *Neuroendocrinology* 1999 70:146-152).

É bem aceito que a sinalização colinérgica normal é uma necessidade para a função apropriada de processos men-

tais tal como memória. Um corpo grande de evidência indica que os pacientes de AD têm anormalidades na sinalização colinérgica, a extensão da qual se correlaciona com o nível de comprometimento cognitivo. Como com muitos aspectos de pesquisa de AD a ligação entre a progressão da doença e a disfunção colinérgica observada ainda não é completamente entendido. Até hoje, o uso de agonistas para receptores de acetilcolina muscarínicos ou nicotínicos não provaram ser de valor clínico, entretanto vários inibidores de colinesterase demonstraram eficácia suficiente com um grau aceitável de efeitos adversos a serem aprovados para uso no tratamento de AD, estes incluem tacrina (CognexTM), galantamina (Reminyl/RadazyneTM), rivastigamina (ExeionTM) e donepezil (AriceptTM). Para informação adicional veja, por exemplo, Terry AV e outros. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003 306(3):821-827.

Em um estudo recentemente publicado que investiga o uso de donepezil em indivíduos com comprometimento cognitivo moderado (um estado transitivo entre o envelhecimento normal e AD precoce), donepezil foi mostrado reduzir a taxa na qual os pacientes desenvolveram AD durante os primeiros doze meses de administração, embora em três anos não houvesse nenhuma separação entre os grupos. Adicionalmente, o efeito benéfico visto nos primeiros 12 meses foi então seguido por uma deterioração mais aguda nos 24 meses seguintes. Embora nenhuma diferença significativa na intenção geral para tratar população foi observada após três anos, comparado com placebo, pacientes que eram portadores de uma ou duas cópias de um alelo APOE4 tiveram um risco reduzido de progredir pa-

ra AD comparado com placebo (Petersen R e outros. *New Engl. J. Med.* 2005 352:2379-2387).

A super-estimulação do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) por glutamato é considerada contribuir com a patogênese de AD. Os antagonistas receptores de NMDA são então uma classe adicional de compostos que são de uso no tratamento clínico de AD: memantina AxuraTM, NamendaTM) é o primeiro antagonista receptor de NMDA para ser aprovado pelo FDA. Com base nos arredores de um núcleo de adamantana, memantina foi mostrada significativamente retardar a taxa de deterioração em pacientes com AD moderado a severo ao mesmo tempo em que tendo uma baixa incidência de efeitos adversos (Resiberg B e outros, *New Engl. J. Med.* 2003 348:1333-1341). Há dados mais recentes que o mecanismo de ação de memantina não é o bloqueio de NMDA sozinho, porém também pode envolver efeitos no receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ (Aracava e outros, *J Pharmacol Exper Therapeutics*, 2005 312(3): 1 195-1205).

Em um nível celular e molecular, vários processos inflamatórios podem ser observados nos cérebros de sofrendores de AD, e estes processos inflamatórios são considerados serem de importância no desenvolvimento e progressão de distúrbio. Há alguma evidência que drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) pode reduzir o risco de AD, reduzir a progressão da velocidade da doença e reduzir a severidade de sintomas cognitivos (em t'Veld BA e outros, *Epidemol. Ver.* 2002 24(2):248-268; Etminan M e outros, *BMJ* 2003 327:128-132). Porém, experiências clínicas têm que ainda

ser completadas prosperamente devido a uma ocorrência inesperada de efeitos cardiovasculares em indivíduos de experiência. Uma experiência clínica que usa rofecoxib foi completada para AD e MCI (Reines e outros, *Neurology* 2004 62: 66-71) porém falhou ao mostrar qualquer eficácia.

O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de AD foi previamente proposto. O Pedido de Patente Internacional W098/39967 descreve um método para o tratamento ou prevenção de AD administrando-se um agente que reduz os níveis de insulina do soro, tal como uma tiazolidinadiona. O Pedido de Patente Internacional W099/25346 descreve um método para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada por apoptose, tal como distúrbios neurodegenerativos incluindo AD e doença de Parkinson administrando-se um inibidor de apoptose, por exemplo, agente sensibilizante de insulina tal como rosiglitazona. O Pedido de Patente Internacional W000/32190 descreve um método para o tratamento ou prevenção de AD administrando-se um agonista de PPAR-gama, tal como as tiazolidinadionas pioglitazona e rosiglitazona. O Pedido de Patente Internacional W000/35437 descreve métodos para melhorar o desempenho mental em indivíduos sofrendo de desempenho mental reduzido pela administração de agentes de sensibilização de insulina, tal como as tiazolidinadionas pioglitazona e rosiglitazona.

Em modelos de doença de Parkinson, há evidência que tiazolidinadionas (incluindo rosiglitazona e pioglitazona) podem proteger células dopaminérgicas de vários insultos tóxicos incluindo acetaldeído (Jun e outros (2006) *Biochem*

Biophys Res Comm 340, 221-227), MPTP (Dehmer e outros (2004) J Neurochem 88, 494-501) e 8-OHDA (Chen e outros (2004) FASEB 18, 1162-1164).

Antes da data de prioridade anterior deste pedido
5 de patente, não houve nenhuma evidência definitiva que mostre que o uso de agonistas de PPAR-gama melhore a função cognitiva em indivíduos sofrendo de ou suscetíveis a MCI, AD ou outras demências, forneça benefício somente àqueles indivíduos que não são homozigotos para o alelo APOE4, e forneça
10 mais benefício para aqueles que não são portadores do alelo APOE4.

Breve Descrição das Figuras:

Figura 1 mostra a alteração de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência na intenção de tratar população do Exemplo 2.
15

Figura 2 mostra a alteração de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência na população genotipada do Exemplo 2 por regime de tratamento e estado de alelo APOE.

Figura 3 mostra uma alteração de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência nas populações de heterozigoto de APOE4 ("Het") e homozigoto APOE4 ("Homo") do Exemplo 2.
20

De acordo com a presente invenção é fornecido um método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4, compreendendo as etapas de:
25

(i) avaliar o indivíduo para determinar que o in-

divíduo não é homozigoto para o alelo APOE4; e então

(ii) administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista de PPAR-gama ao referido indivíduo.

Em uma modalidade da invenção, a etapa de avaliação (i) envolve determinar se o indivíduo porta uma única cópia do alelo APOE4. Por exemplo, o indivíduo pode ser determinado ser APOE3/APOE4.

Em uma modalidade mais preferida da invenção, a etapa de avaliação (i) envolve determinar que o indivíduo é APOE4- (isto é, não porta o alelo APOE4). A etapa de avaliação (i) pode, por exemplo, compreender determinar se o indivíduo tem um alelo APOE2 ou um alelo APOE3. Por exemplo, o indivíduo pode ser determinado ser APOE3/APOE3 ou APOE2/APOE3.

Por exemplo o indivíduo pode estar sofrendo ou pode ser suscetível a (por exemplo, pode estar sofrendo de) MCI ou AD. Em uma modalidade da invenção, o indivíduo está sofrendo de MCI (particularmente MCI amnésico). Em outra modalidade da invenção, o indivíduo está sofrendo da doença de Alzheimer. Em outra modalidade da invenção o indivíduo é suscetível a MCI (particularmente MCI amnésico). Em outra modalidade da invenção, o indivíduo é suscetível à doença de Alzheimer. Em outras modalidades, o indivíduo está sofrendo ou suscetível a outras demências tal como demência vascular, demência de corpo de Lewy, demência frontotemporal ou demência associada com doença de Parkinson.

Também fornecido de acordo com a presente invenção é um método para avaliar um indivíduo sofrendo ou suscetível

a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências como uma ajuda na predição da resposta do indivíduo a administração de um agonista de PPAR-gama, compreendendo avaliar para determinar se o indivíduo porta zero ou 1 cópia do alelo APOE4.

5 O método pode em particular incluir a avaliação para determinar se o indivíduo é APOE4-. O método de avaliação pode, por exemplo, compreender determinar se o indivíduo tem um alelo APOE2 ou um alelo APOE3.

10 Em outro aspecto da presente invenção é fornecido um agonista PPAR-gama para uso na melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4. O indivíduo pode, por exemplo, ter sido predeterminado ser APOE4-.

15 Em um outro aspecto da presente invenção, é fornecido o uso de um agonist PPAR-gama na melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4. O indivíduo pode, por exemplo, ter sido predeterminado ser APOE4-.

25 Em outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de um agonista de PPAR-gama na fabricação de um medicamento para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4. Por exemplo, o indivíduo pode ter sido predeterminado ser APOE4-.

Lá também é fornecido um método de melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4, cujo método compreende
5 administrar uma quantia segura e efetiva de um agonista de PPAR-gama ao referido indivíduo; e um agonista de PPAR-gama para uso na melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo
10 APOE4; e uso de um agonista de PPAR-gama que melhora a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4; e uso de um agonista de PPAR-gama na fabricação de um medicamento para melhorar a
15 função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4. De acordo com um aspecto particular da invenção, no referido método, agonista de PPAR-gama ou uso, o indivíduo é APOE4-.

20 Lá também é fornecido um método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agonista de PPAR-gama, em que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4 (por exemplo, o
25 indivíduo é APOE4-).

Lá também é fornecido um método para determinar se um indivíduo tendo ou provável de desenvolver uma doença que afeta o desempenho cognitivo, pode ser tratado com um ago-

nista de PPAR-gama, compreendendo determinar se um indivíduo em necessidade deste tem dois alelos APOE4, em que se o indivíduo não tem dois alelo APOE4 (isto é, indivíduo tem zero ou um alelo APOE4), o indivíduo pode ser tratado com um agonista de PPAR-gama. Um tal método particular compreende determinar se um indivíduo em necessidade deste tem zero alelos APOE4, em que se o indivíduo tiver zero alelo APOE4, o indivíduo pode ser tratado com um agonista de PPAR-gama.

Lá também é fornecido um *kit* que compreende (i) um agonista de PPAR-gama e (ii) instruções que orientam a administração do agonista de PPAR-gama (tipicamente na forma de uma composição farmacêutica) a um indivíduo que não é homozigoto para o alelo APOE4 (por exemplo, um indivíduo que tenha sido predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4). Por exemplo, as instruções orientam a administração do agonista de PPAR-gama a um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI ou doença de Alzheimer ou outras demências, o qual não é homozigoto para o alelo APOE4. De acordo com um aspecto particular da invenção, o indivíduo é APOE4- (por exemplo, o indivíduo foi predeterminado não ter qualquer cópia do alelo APOE4).

Lá também é fornecido um *kit* que compreende um agonista de PPAR-gama e um ou mais reagentes para determinar se um indivíduo tem um ou dois (por exemplo, dois) alelos APOE4. Em um tal *kit*, o um ou mais reagentes podem ser selecionados do grupo que consiste em uma sonda, um iniciador, um anticorpo ou uma combinação destes.

Alternativamente nos aspectos acima da invenção o

indivíduo pode portar, ou pode ser determinado ou predeterminado portar, uma única cópia do alelo APOE4. Por exemplo, o indivíduo pode ser ou pode ser determinado ou predeterminado ser APOE3/APOE4.

5 Como mostrado nos Exemplos abaixo, os inventores descobriram inesperadamente que o agonista de PPAR-gama rosiglitazona produz uma melhora clinicamente relevante na função cognitiva relativo ao placebo em indivíduos com AD
brando a moderado que não portam o alelo APOE4. Os resultados
10 sugerem que os pacientes que portam uma cópia do alelo APOE4 experimentem uma estabilização na função cognitiva (isto é, nem melhora significativa nem declínio) no tratamento com rosiglitazona. Os resultados sugerem que os pacientes que são homozigotos para o alelo APOE4 podem experi-
15 mentar um declínio clínico no tratamento com rosiglitazona, embora não esteja claro se ou não o declínio foi um resultado do tratamento ou devido à progressão natural da doença.

Sem estar limitado por teoria, o inventor tentou racionalizar esta invenção. De acordo com uma teoria, a se-
20 quência de aminoácido diferencia entre os resultados de isoformas em uma diferença em sua duplicação de proteína. Em particular ApoE2 e ApoE3 são caracterizados pela presença de Cys na posição 112 e Arg a posição 61. ApoE4 é caracterizado pela presença de Arg na posição 112 e Arg na posição 61.
25 Os resíduos 61 e 112 interagem na proteína dobrada e uma vez que Arg é positivamente carregado e Cys é negativamente carregado, a duplicação de proteínas ApoE2 e ApoE3 é mais concisa nesta região do que a duplicação da proteína ApoE4.

Embora todas as isoformas de ApoE experimentem degradação intracelular, acredita-se que como um resultado de diferenças conformacionais entre as isoformas, ApoE4 experimenta uma taxa mais rápida de degradação. Os fragmentos produzidos na degradação têm sítios de ligação de receptor e lipí-
dio que em conjunto causam toxicidade mitocondrial. O sítio de ligação de lipídio do fragmento de ApoE4 parece ser um aglutinante mais ávido de lipídios do que aquele dos fragmentos de ApoE2 ou ApoE3. O fragmento de ApoE4 então se lga
a e rompe as mitocôndrias a uma extensão maior do que os fragmentos de ApoE2 e ApoE3; este rompimento também afeta o transporte mitocondrial da soma a sinapse. Este rompimento também pode tornar as mitocôndrias menos responsivas ao aumento de glicose ou substrato de lactato, que é uma consequência do tratamento com agonistas de PPAR-gama. O efeito seria esperado ser maior para indivíduos com 2 cópias do alelo APOE4 do que aqueles com uma cópia e maior para indivíduos com uma cópia do alelo APOE4 do que aqueles que não portam nenhuma cópia.

A predeterminação se o indivíduo porta zero, uma ou duas cópias do alelo APOE4 pode, por exemplo, ser realizada pelos métodos de avaliação de APOE4 descritos aqui.

Em uma modalidade da invenção o indivíduo sofrerá de diabetes Tipo II. Em outra modalidade da invenção o indivíduo não sofrerá de diabetes Tipo II.

Os procedimentos para a avaliação do diagnóstico de indivíduos para determinar a presença ou ausência do alelo APOE4 (ou a presença ou ausência de um alelo APOE2 ou um

alelo APOE3), são bem documentado na literatura e estão dentro das capacidades de alguém versado na técnica.

A ausência do alelo APOE4 pode ser determinada diretamente, por um resultado negativo nos testes que indicam a presença do alelo, ou indiretamente, por exemplo, por resultados positivos em testes que indicam a presença dos alelos APOE2 e APOE3 (assim excluindo a possibilidade que um alelo APOE4 esteja presente).

A metodologia de avaliação pode ser com base em várias abordagens tal como métodos de focagem isoelétrica, métodos imunológicos, métodos imunoquímicos ou métodos de sequenciamento (ou da própria proteína de ApoE ou dos ácidos nucleicos que a codificam). Os métodos específicos incluem métodos com base em PCR que usa enzimas de fragmento de restrição ou iniciadores de TaqMan.

Os métodos imunológicos envolvem a detecção de isoformas de ApoE pelo uso de anticorpos específicos de isoform. Porém, os métodos de detecção imunológicos podem ser impedidos por problemas com a inter-reatividade de anticorpo, que pode impactar a confiança dos resultados.

Os métodos imunoquímicos incluem aqueles descritos no Pedido de Patente Internacional W094/09155 (relacionado às patentes concedidas EP0625212, JP03265577 e US5508167) que descreve métodos para detectar a presença ou ausência de ApoE4 pela diagnose de AD. Os métodos para detecção da presença ou ausência de ApoE4 descritos em W094/09155 também são de uso na prática da presente invenção. Resumidamente, uma amostra do indivíduo (por exemplo, uma amostra de san-

que) é contatada com um suporte sólido designado para reagir especificamente com os grupos de sulfidrila. A amostra líquida é então separada do suporte sólido e testada quanto à presença de ApoE pelo uso de um anticorpo apropriado. A
5 presença de ApoE4 na amostra separada indica que o indivíduo é portador do alelo APOE4. Diferente de ApoE2 e ApoE3, a proteína ApoE4 não contém nenhum resíduo de cisteína e então não reage com e se imobiliza sobre o suporte sólido. A presença de ApoE não ligado na amostra líquida após passar sobre o suporte sólido indica que o indivíduo é ApoE4+; a ausência de imunoreatividade de ApoE na amostra líquida após
10 passar sobre o suporte sólido indica que o indivíduo é ApoE-. As emissões com especificidade de anticorpo são amplamente negadas por esta abordagem, uma vez que não requer a diferenciação imunológica das isoformas de ApoE.
15

As abordagens de sequenciamento envolvem o isolamento e purificação de proteína de ApoE ou de ApoE de codificação de DNA do indivíduo, determinação da seqüência de aminoácido ou DNA por meios convencionais, e comparação dos
20 resultados com seqüências de aminoácido ou DNA conhecidas para os alelos diferentes.

O método preferido de determinar o genótipo de APOE envolve usar métodos com base em PCR - principalmente PCR de uma porção do gene de APOE seguido por digestão com
25 enzimas de restrição que reconhecem as substituições de DNA que distinguem os alelos e eletroforese de gel ou mais atualmente, que usa PCR em tempo real de TaqMan.

Especificamente, a genotipagem de APOE pode ser

realizada que usa um protocolo de Taqman estabelecido, um sistema de detecção de fluorescência que depende de um ensaio de 5'-nuclease com sondas fluorogênicas específicas de alelo. Estas sondas somente fluorescem quando elas estão ligadas ao modelo. Este método é descrito em Macleod e outros. *Eur J Clinical Investion* 2001 31 (7): 570-3. Os produtos comerciais para determinar genótipo de APOE estão disponibilizados por LabCorp e Atena Diagnostics.

A melhora na função cognitiva em um paciente pode ser determinada por um ou mais métodos estabelecidos, por exemplo, método ADAS-cog e/ou CIBIC+ e/ou DAD (detalhes de cada Dos quais está descrito em outro lugar aqui, e as referências associadas estão aqui incorporadas em sua totalidade por referência). O método preferido é ADAS-cog. Adequadamente a melhora em ADAS-cog é pelo menos 1 ponto, especialmente pelo menos 2 pontos durante um período de tratamento de 24 semanas.

Outro possível método é o Buschke Teste de Lembreça Seletiva (Grober E, e outros, *Neurology* 1988 38:900-903).

Por "melhora na função cognitiva" é entendida uma melhora no tratamento cognitivo com tratamento de droga com o passar do tempo relativo a um indivíduo sem tratamento. Uma vez que os pacientes com demência (por exemplo, AD) tipicamente declinem na função cognitiva com o tempo uma "melhora na função cognitiva" abrange uma redução na velocidade ou controle no declínio como também melhora absoluta. Como é mostrada no Exemplo 2, uma melhora absoluta na função cognitiva parece resultar de métodos preferidos de realização

da invenção.

O termo agonista de PPAR-gama como usado aqui é entendido incluir compostos ou composições que se comportam como agonistas ou agonistas parciais do receptor de PPAR-gama. Os agonistas de PPAR-gama adequados de uso na presente invenção incluem ácido docosaexanóico, prostaglandina J₂, análogos de prostaglandina J₂ (por exemplo, Δ^{12} -prostaglandina J₂ e 15-deóxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J₂), farglitazar (Gl 262570), oxazolidinadionas e tiazolidinadionas. Tiazolidinadionas exemplares incluem troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona (BRL 49653), darglitazona e englitazona.

Preferivelmente o agonista de PPAR-gama é um tiazolidinadiona. Mais preferivelmente a tiazolidinadiona é rosiglitazona ou pioglitazona, especialmente rosiglitazona. Farglitazar é também de interesse particular.

Abrangidos pela presente invenção são aqueles agonistas de PPAR-gama que são seletivos sobre outros receptores de PPAR (por exemplo, PPAR-alfa e PPAR-delta) (por "seletivo" sendo entendido que a atividade do agonista será, por exemplo, pelo menos 10 vezes maior, por exemplo, pelo menos 50 vezes maior para PPAR-gama do que para PPAR-alfa ou PPAR-delta). Uma medida adequada para avaliar a atividade de agonista relativa é o valor de EC50 obtido no Ensaio de Transfecção mencionado abaixo. Por exemplo um agonista de PPAR-gama seletivo pode ter um valor de EC50 no ensaio de PPAR-gama que é pelo menos 10 vezes menor do que o valor de EC50 obtido para ele nos ensaios de PPAR-alfa ou PPAR-delta.

Também abrangido pela presente invenção são aqueles agonistas de PPAR-gama que também têm atividade agonista notável contra um ou mais outros receptores de PPAR, por exemplo, PPAR-alfa e/ou PPAR-delta.

5 A atividade de agonista receptor de PPAR pode ser determinada por métodos de avaliação convencionais. As avaliações adequadas são, por exemplo, estas determinadas abaixo:

Ensaio de Ligação:

10 Os compostos podem ser testados quanto á sua capacidade de se ligar a hPPAR gama, hPPAR alfa ou hPPAR delta que usa um Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA). O domínio de ligação de ligando de PPAR (LBD) pode ser expresso em E. coli como proteínas de fusão rotuladas por polyHis e
15 purificadas. O LBD pode ser então rotulado com biotina e imobilizado em contas de proximidade de cintilação modificadas por estreptavidina. As contas podem então ser incubadas com uma quantidade constante do radioligando apropriado (5-{4-[2-(Metil-piridin-2-il-amino)-etóxi]-benzil}-tiazolidina-
20 2,4-diona (J.Med.Chem 1994, 37(23), 3977), para PPAR gama), e rotuladas por GW 2433 (veja Marrom, P. J e outros. *Chem. Biol.* 1997 4: 909-918), para a estrutura e síntese deste ligando) para PPAR alfa e PPAR delta) e concentrações variáveis de composto de teste, e após equilíbrio a radioatividade
25 de ligada às contas pode ser medida por um contador de cintilação. A quantia de ligação não específica, como avaliado por cavidades de controle contendo 50 μ M do ligando não rotulado correspondente, é subtraída de cada ponto de dados.

Para cada composto testado, os plots de concentração de ligando vs. CPM de radioligando ligado podem ser construídos e valores de K_i evidentes são calculados de ajuste de mínimos quadrados não lineares dos dados assumindo a ligação competitiva simples. Os detalhes deste ensaio foram reportados em outro lugar (veja, Blanchard, S. G., e outros, *Anal. Biochem.*, 998 257: 112-119).

Ensaio de Transfecção:

Os compostos podem ser avaliados por potência funcional nos ensaios de transfecção transitória em células CV-1 quanto à sua capacidade de ativar os subtipos de PPAR (ensaio de transativação). Um sistema receptor quimérico previamente estabelecido pode ser utilizado para permitir comparação da atividade transcricional relativa dos subtipos de receptor no mesmo gene alvo e impedir ativação de receptor endógena de complicar a interpretação dos resultados. Por exemplo, veja Lehmann, J. M e outros, *J. Biol. Chem.*, 1995 270: 12953-6. Os domínios de ligação do ligando para PPAR alfa, PPAR gama e PPAR delta de camundongo e humano são cada fundidos ao domínio de ligação de DNA de GAL4 de fator de transcrição de levedura. As células CV-1 são transitoriamente transfectadas com vetores de expressão para a respectiva quimera de PPAR junto com uma construção repórter contendo cinco cópias do sítio de ligação de DNA de GAL4 conduzindo a expressão de alcalino fosfatase placentário segregado (SPAP) e beta-galactosidase. Após 16 h, os meios são permutados para meio de DME suplementado com 10% de soro de bezerro fetal deslipidado e o composto de teste na concen-

tração apropriada. Após um adicional de 24h, os extratos de célula são preparados e ensaiados para atividade de alcalino fosfatase e beta-galactosidase. A atividade de alcalino fosfatase é corrigida para eficiência de transfecção que usa a atividade de beta-galactosidase como um padrão interno (veja, por exemplo, Kliewer, S. A., e outros, *Cell* 1995 83: 813-819). Rosiglitazona (BRL 49653) pode ser usado como um controle positivo no ensaio de hPPAR gama. O controle positivo nos ensaios de hPPAR alfa podem ser ácido 2-4-[2-(3-[4-fluorofenil]-1-heptilureído)etil]-fenóxi-(2-metil propiônico (WO 97/36579). O controle positivo para ensaios de PPAR delta pode ser ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-{trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenóxi}acético (WO 01/00603). Um EC50 pode ser determinado como a concentração na qual um composto alcança 50% de ativação relativa ao controle positivo apropriado.

Um "agonista" tipicamente terá um pKi de pelo menos 6,0, preferivelmente pelo menos 7,0 para o PPAR relevante no Ensaio de Ligação descrito acima, e alcança pelo menos 50% de ativação do PPAR relevante relativo ao controle positivo indicado apropriado no Ensaio de Transfecção descrito acima em concentrações de 10^{-5} M ou menos.

Opcionalmente, mais do que um agonista de PPAR-gama pode ser utilizado na presente invenção (por exemplo, uma combinação de dois agonistas de PPAR-gama). Em uma modalidade preferida da presente invenção, é utilizado um único agonista de PPAR-gama.

O agonista de PPAR-gama de acordo com a presente invenção, normalmente será formulados em uma composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica padrão.

Será claro para aqueles versados na técnica que os
5 medicamentos podem ser apresentados na forma de sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

Os solvatos adequados incluem hidratos.

Os sais adequados incluem aqueles formados com ácidos ou bases orgânicos e inorgânicos.

10 Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles formados de ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfâmico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maléico, málico,
15 co, glutâmico, aspártico, oxaloacético, metanossulfônico, etanossulfônico, arilsulfônico (por exemplo, p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, naftalenossulfônico ou naftalenodissulfônico), salicílico, glutárico, glucônico, tricarbalílico, cinâmico, cinâmico substituído (por exemplo,
20 fenila, metila, metóxi ou cinâmico substituído por halo, incluindo, ácido de 4-metila e 4-metoxicinâmico), ascórbico, oléico, naftóico, hidroxinaftóico (por exemplo, 1- ou 3-hidróxi-2-naftóico), naftalenoacrílico (por exemplo, naftalina-2-acrílico), benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- ou 4-
25 hidroxibenzóico, 4-clorobenzóico, 4-fenilbenzóico, benzenoacrílico (por exemplo, 1,4-benzenodiacrílico) e isetiônico.

Os sais de base farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, sais de metal de álcali, tal como a-

queles de sódio e potássio, sais de metal de terra alcalina, tal como aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas tal como dicicloexilamina e N-metil-D-glucamina.

Onde o agonista de PPAR-gama é rosiglitazona, é
5 preferido que a rosiglitazona esteja na forma de maleato de rosiglitazona. Onde o agonista de PPAR-gama é pioglitazona, é preferido que a pioglitazona esteja na forma de cloridrato de pioglitazona. Onde o agonista de PPAR-gama é farglitar, uma forma de sal exemplar é o sal de sódio.

10 As formulações adequadas incluem aquelas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inalação (incluindo pó ou névoa de partícula fina que podem ser gerados por meio de vários tipos de aerossóis pressurizados
15 de dose medida, nebulisadores ou insufladores), retal e tópico (incluindo dérmico, bucal, sublingual e intra-ocular), embora a rotina mais adequada possa depender, por exemplo, da condição do recipiente e do medicamento em questão. As formulações podem ser apresentadas convenientemente na forma
20 de dosagem de unidade e podem ser preparadas bem por quaisquer dos métodos conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de levar o ingrediente ativo em associação com o veículo que constitui um ou mais ingredientes adicionais. Em geral as formulações são preparadas uni-
25 formemente e intimamente levando-se em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finalmente divididos ou ambos e então, se necessário, moldar o produto na formulação desejada.

As formulações de uso na presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tal como cápsulas, sinetes ou comprimidos cada contendo uma quantidade determinada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso; ou como uma emulsão líqüida de óleo em água ou uma emulsão líqüida de água em óleo. O ingrediente ativo também pode ser apresentado como um bolo, eletuário ou pasta.

Um comprimido pode ser feito por compressão ou modelagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes adicionais. Os comprimidos prensados podem ser preparados comprimindo-se em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um agente aglutinante, lubrificante, diluente inerte, tensoativo ou dispersante. Os comprimidos modelados podem ser feitos moldando em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecida com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados, e podem ser formulados para fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo nele.

As formulações para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipi-

entes de dose de unidade ou multi-dose, por exemplo ampolas e frascos lacrados, e podem ser armazenadas em uma condição secada por congelamento (liofilizada) requerendo somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, salino ou
5 água para injeção, imediatamente antes de uso. As soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem estar preparadas de pós, grânulos e comprimidos estéreis do tipo previamente descrito.

As composições de pó seco para liberação tópica ao
10 pulmão por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou bolhas de, por exemplo, chapa de alumínio laminada, para uso em um inalador ou insuflador. As formulações de mistura de pó geralmente contêm uma mistura de pó para inalação do composto
15 da invenção e uma base de pó adequada (substância de veículo/diluyente/excipientes) tal como mono-, di- ou polisacarídeos (por exemplo, lactose ou amido). O uso de lactose é preferido.

As composições de pulverização para liberação tó-
20 pica ao pulmão podem, por exemplo, ser formuladas por inalação como soluções ou suspensões aquosas ou como aerossóis liberados de bolsas pressurizadas, tal como um inalador de dose medida, com o uso de um propulsor liquidificado adequado. As composições de aerossol adequadas para inalação po-
25 dem ser ou uma suspensão ou uma solução e geralmente contêm o composto da fórmula (I) opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapeuticamente ativo e um propulsor adequado tal como um clorofluorocarboneto contendo hidrogênio

ou fluorocarboneto ou misturas destes, particularmente hidrofluoroalcanos, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1 ,1 ,2-tetrafluoroetano, 1,1 ,1 ,2,3,3, 3-heptafluoro-n-propano ou uma mistura destes. Também pode ser usado gás carbônico ou outro gás adequado como propulsor. A composição de aerossol pode ser livre de excipiente ou pode opcionalmente conter excipientes de formulação adicional bem conhecidos na técnica, tal como tensoativos, por exemplo, ácido oléico ou lecitina e cosolventes, por exemplo, etanol. As formulações pressurizadas geralmente serão retidas em um canister (por exemplo, um canister de alumínio) fechado com uma válvula (por exemplo, uma válvula de medição) e enchido em um acionador fornecido com um bocal.

Os medicamentos para administração por inalação desejavelmente têm um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ideal para inalação no sistema bronquial normalmente é 1-10 um, preferivelmente 2-5 um. As partículas tendo um tamanho acima de 20 um são geralmente muito grandes quando inaladas para alcançar as vias aéreas pequenas. Para alcançar estes tamanhos de partícula, as partículas do ingrediente ativo quando produzidas podem ser de tamanho reduzido por meios convencionais, por exemplo, por micronização. A fração desejada pode ser separada ou por classificação por ar ou peneiramento. Preferivelmente, as partículas serão cristalinas. Quando um excipiente, tal como lactose, é empregado, geralmente, o tamanho de partícula do excipiente será muito maior do que o medicamento inalado

na presente invenção. Quando o excipiente é lactose, ela tipicamente estará presente como lactose moída, onde não mais do que 85% de partículas de lactose terão um MMD de 60-90 um e não menos do que 15% terão um MMD de menos do que 15 um.

As pulverizações intranasais podem ser formuladas com veículos aquosos ou não aquosos com a adição de agentes tal como agentes espessantes, sais de tampão ou ácido ou álcali para ajustar o pH, agentes de ajuste de isotonicidade ou anti-oxidantes.

As soluções para inalação por nebulização podem ser formuladas com um veículo aquoso com a adição de agentes tal como ácido ou álcali, sais de tampão, agentes de ajuste de isotonicidade ou antimicrobianos. Eles podem ser esterilizados por filtração ou aquecimento em uma autoclave, ou apresentados como um produto não estéril.

As formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com os veículos habituais, tal como manteiga de cacau ou polietileno glicol.

As formulações para administração tópica na boca, por exemplo, bucalmente ou sublingualmente, incluem pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base flavorizada tal como sacarose e acácia ou tragacanto, e pastilhas compreendendo ingrediente ativo em uma base, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

Deveria ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica

que leva em consideração o tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas adequadas para administração oral podem incluir os agentes flavorizantes.

Onde o agonista de PPAR-gama é rosiglitazona ou
5 pioglitazona, as combinações são formuladas preferivelmente para administração oral, em particular como um comprimido.

Levando em conta as emissões cognitivas associadas com MCI, AD ou outras demências, pode ser desejável que o agonista de PPAR-gama seja formulado para liberação contí-
10 nua, assim reduzindo a frequência exigida de administração (por exemplo, para uma única dose diária).

Quando o agonista de PPAR-gama é rosiglitazona, as formulações de liberação prolongada, por exemplo, do tipo descrito em WO05/013935 são particularmente adequadas (embo-
15 ra estas formulações também possam ser aplicadas a outros agonistas de PPAR-gama). Os comprimidos descritos aqui são compreendidos de um núcleo que contém duas composições ativas diferentes, uma formulação de liberação imediata e uma formulação de liberação modificada. Além disso, o comprimi-
20 do é cercado por uma camada de metilcelulose de hidroxipropila (HPMC) através da qual dois buracos penetram, um para o depósito de liberação imediata e um para o depósito de liberação modificada. A disposição garante uma dissolução altamente controlada da rosiglitazona. Um único comprimido de 2
25 mg, 4 mg ou 8 mg (por exemplo, 8 mg) pode, por exemplo, ser administrado uma vez por dia.

Desse modo, é fornecido como um aspecto da invenção um método, agonista de PPAR-gama, uso ou kit como des-

crito previamente, onde o agonista de PPAR-gama é apresentado como um comprimido de liberação prolongada compreendendo um núcleo que contém um depósito de uma formulação de liberação imediata e um depósito de uma formulação de liberação modificada. Em particular, lá é fornecido um método, agonista de PPAR-gama, uso ou *kit* onde, o referido comprimido é cercado por um revestimento, por exemplo, de HPMC pelo qual os buracos penetram; pelo menos um (por exemplo, um) que penetra para o depósito de liberação imediata e pelo menos um (por exemplo, um) que penetra para o depósito de liberação modificada.

Um comprimido de liberação prolongada de 8mg de rosiglitazona deste tipo pode tipicamente conter 3mg de rosiglitazona no depósito de liberação imediata e 5mg de rosiglitazono no depósito de liberação modificada. Um comprimido de liberação prolongada de 4mg de rosiglitazona deste tipo pode tipicamente conter 1,5mg de rosiglitazona no depósito de liberação imediata e 2,5mg de rosiglitazona no depósito de liberação modificada. Um comprimido de liberação prolongada de 2mg de rosiglitazone deste tipo pode tipicamente conter 0,75mg de rosiglitazona no depósito de liberação imediata e 1,25mg de rosiglitazona no depósito de liberação modificada.

As doses diárias adequadas de agonista de PPAR-gama serão evidentes para aqueles versados na técnica e dependerão do agonista de PPAR-gama particular que foi escolhido. Por exemplo, no caso de rosiglitazona, a dose diária estará tipicamente na faixa de 0,01 mg a 12 mg (por exemplo,

2 mg, 4 mg ou 8 mg diariamente). Uma dose diária de 8 mg ou mais do que 8mg pode ser especialmente adequada.

No contexto do pedido da presente invenção para heterozigotos de APOE4, a administração de doses mais altas de rosiglitazona (por exemplo, 4mg ou mais, por exemplo, 4mg ou 8mg) pareceria ser vantajosa.

O agonista de PPAR-gama de uso na presente invenção pode ser administrado em combinação com um ou mais medicamentos adicionais de uso para o tratamento ou prevenção da doença de Alzheimer. Outros medicamentos para o tratamento ou prevenção da doença de Alzheimer incluem inibidores de colinesterase (por exemplo, tacrina, galantamina, rivastigamina ou donepezil) e inibidores de NMDA (por exemplo, memantina). O agonista de PPAR-gama de uso na presente invenção pode ser administrado em combinação com um ou mais medicamentos adicionais de uso para o tratamento ou prevenção de outras demências. Outros medicamentos adicionais incluem fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) tal como naproxeno, ibuprofeno, diclofenac, indometacina, nabumetona, piroxicam, celecoxib e aspirina. Outros medicamentos que podem ser combinados com o agonista de PPAR-gama na presente invenção incluem inibidores de HMG-CoA reductase, tal como estatinas (por exemplo, simvastatina (Zocor), atorvastatina (Lipitor), rosuvastatina (Crestor), fluvastatina (Lescol)).

A combinação do agonista de PPAR-gama de uso na presente invenção (particularmente rosiglitazona, por exemplo, maleato de rosiglitazona) com donepezil (por exemplo, cloridrato de donepezil), pode ser de interesse particular.

Dependendo dos medicamentos individuais utilizados em uma terapia de combinação para administração simultânea, eles podem ser formulados em combinação (onde uma formulação estável pode ser preparada e onde os regimes de dosagem desejados são compatíveis) ou os medicamentos podem ser formulados separadamente (para administração concomitante ou separada, pelas mesmas rotinas ou rotinas alternativas).

Será entendido que os métodos e usos da invenção podem ser empregados em profilaxia como também (mais adequadamente) no tratamento de indivíduos que sofrem de comprometimento cognitivo moderado, doença de Alzheimer ou outras demências.

O termo administração simultânea como usado aqui em relação à administração de medicamentos se refere à administração de medicamentos tal que os medicamentos individuais estejam ao mesmo tempo presentes dentro de um indivíduo. Além da administração concomitante de medicamentos (pelas mesmas ou rotinas alternativas), a administração simultânea pode incluir a administração dos medicamentos (pelas mesmas ou uma rotina alternativa) em tempos diferentes.

EXEMPLOS

Exemplo 1 - Preparação de comprimidos de liberação prolongada de maleato de rosiglitazona

Os comprimidos de liberação prolongada contendo 2 mg, 4 mg ou 8 mg do agonista de PPAR-gama rosiglitazona (na forma do sal de maleato) foram preparados de acordo com os métodos descritos em WO05/013935 (correspondendo ao Exemplo 3).

(a) Comprimido de liberação prolongada de rosiglitazone de 2 mg

Um núcleo foi formado das seguintes composições:

Tabela 2 - Primeira composição do comprimido de
5 rosiglitazona de 2 mg (camada de liberação imediata).

Componente	Proporção (% em peso/peso)
Rosiglitazona (como sal maleato)	1,99
Lactose	97,48
Oxido de ferro amarelo	0,03
Estearato de magnésio	0,5

Tabela 3 - Segunda composição do comprimido de rosiglitazona de 2 mg (camada de liberação modificada).

Componente	Proporção (% em peso/peso)
Rosiglitazona (como sal maleato)	1,1
HPMC	30,0
Lactose	66,9
Oxido de ferro amarelo	0,5
Estearato de magnésio	1,5

por compressão para formar comprimidos de bicamada côncavos normais de 7 mm de 200 mg (50 mg da camada de liberação imediata e 150 mg da camada de liberação modificada).

Os núcleos do comprimido foram cobertos com uma sub-cobertura com base em HPMC e uma resina de polimetacrilato solúvel em pH 5,5 para um peso total de 217,3 mg.

Uma abertura de diâmetro de 3,0 mm foi perfurada pelo revestimento em cada das duas superfícies primárias dos núcleos cobertos para expor a superfície do núcleo.

O comprimido final conteve 2 mg de rosiglitazona - 0,75 mg de rosiglitazona na camada de liberação imediata e 1,25 mg de rosiglitazona na camada de liberação modificada.

(b) Comprimido de liberação prolongada de 4 mg de rosiglitazona

Um núcleo foi formado das seguintes composições:

Tabela 4 - Primeira composição de comprimido de rosiglitazona de 4 mg (camada de liberação imediata).

Componente	Proporção (% em peso/peso)
Rosiglitazona (como sal maleato)	3,98
Lactose	95,49
Oxido de ferro amarelo	0,03
Estearato de magnésio	0,5

Tabela 5 - Segunda composição de comprimido de ro-

siglitzona de 4 mg (camada de liberação modificada).

Componente	Proporção (% em peso/peso)
Rosiglitazona (como sal maleato)	2,2
HPMC	30,0
Lactose	65,8
Oxido de ferro amarelo	0,5
Estearato de magnésio	1,5

por compressão para formar comprimidos de bicamada côncavos normais de 7 mm de 200 mg (50 mg da camada de liberação imediata e 150 mg da camada de liberação modificada).

5 Os núcleos do comprimido foram cobertos com uma sub-cobertura com base em HPMC e uma resina de polimetacrilato solúvel em pH 5,5 para um peso total de 217,3 mg.

Uma abertura de diâmetro de 3,0 mm foi perfurada pelo revestimento em cada das duas superfícies primárias dos
10 núcleos cobertos para expor a superfície do núcleo.

O comprimido final conteve 4 mg de rosiglitazona - 1,5 mg de rosiglitazona na camada de liberação imediata e 2,5 mg de rosiglitazona na camada de liberação modificada.

(a) Comprimido de liberação prolongada de maleato
15 de rosiglitazona de 8 mg

Um núcleo foi formado das seguintes composições:

Tabela 6 - Primeira composição de comprimido de

rosiglitazona de 8 mg (camada de liberação imediata).

Componente	Proporção (% em peso/peso)
Rosiglitazona (como sal de maleato)	7,95
Lactose	91,52
Oxido de ferro amarelo	0,03
Estearato de magnésio	0,5

Tabela 7 - Segunda composição de comprimido de rosiglitazona de 8 mg (camada de liberação modificada).

Componente	Proporção (% em peso/peso)
Rosiglitazona (como sal de maleato)	4,4
HPMC	30,0
Lactose	63,6
Oxido de ferro amarelo	0,5
Estearato de magnésio	1,5

por compressão para formar comprimidos de bicamada
5 côncavos normais de 7 mm de 200 mg (50 mg da camada de libe-

ração imediata e 150 mg da camada de liberação modificada).

Os núcleos do comprimido foram cobertos com uma sub-cobertura com base em HPMC e uma resina de polimetacrilato solúvel em pH 5,5 para um peso total de 217,3 mg.

5 Uma abertura de diâmetro de 3,0 mm foi perfurada pelo revestimento em cada das duas superfícies primárias dos núcleos cobertos para expor a superfície do núcleo.

O comprimido final conteve 8 mg de rosiglitazona - 3 mg de rosiglitazona na camada de liberação imediata e 5 mg
10 de rosiglitazona na camada de liberação modificada.

Exemplo 2 - Efeito do tratamento de agonista de PPAR-gama (maleato de rosiglitazona) em ADAS-cog e CIBIC+ nos pacientes de Alzheimer.

Método

15 A análise para a intenção total de tratar (ITT) população foi realizada em 511 indivíduos que foram alocados fortuitamente em um dos quatro regimes de tratamento específicos. A análise de Genotipagem foi realizada em 63% (323/511) da população de ITT.

20 A população de paciente incluiu machos e fêmeas Caucasiânos entre 50-85 anos de idade que tinha sido diagnosticados com AD brando a moderado, não estavam recebendo qualquer medicamento que poderia prejudicar o estudo adversamente (por exemplo, agonistas de PPAR-gamma ou medicamen-
25 tos de AD convencionais) ou tiveram qualquer outra doença potencialmente prejudicial (por exemplo, diabetes ou distúrbios psiquiátricos principais).

Os pacientes receberam ou placebo ou um dos três

níveis de dosagem de rosiglitazone de liberação prolongada fornecida uma vez diariamente (comprimidos de 2 mg, 4 mg e 8 mg como descrito no Exemplo 1). Os pacientes foram examinados que usa a Escala de Avaliação de Doença de Alzheimer cognitiva (ADAS-cog; para informação adicional veja Rosen WG e outros, *Am. J. Psychiatry* J., 1984 141 :1356-1364) e a Impressão Com Base na Entrevista com Médico de alteração com informação do acompanhante (CIBIC+; para informação adicional veja, Knopman DS e outros, *Neurology* 1994 44: 2315-2321); e avaliações secundárias foram realizadas que usa: a Avaliação de Inaptidão para Demência (DAD, para informação adicional veja, Gelinas L e outros, *Am. J. Occup Ther* 1999 53: 471 -81) e o teste do Inventor Neuropsiquiátrico (NPI, para informações adicionais veja, Cummings e outros (1994) *Neurology* 44, 2308-2314) no começo do estudo (linha de referência) e durante o curso do estudo (após 8, 16 e 24 semanas de tratamento).

O genótipo de APOE foi determinado que usa o método com base em PCR de TaqMan de McLeod e outros 2001 infra.

Todas as estatísticas refletem as medições do último avanço conduzido de avaliação observado (LOCF).

As Tabelas 8 e 9 resumem os detalhes de idade e sexo do genotipado e populações de ITT totais por regime de tratamento.

Tabela 8 - Sumário da população genotipada.

Placebo N=122	Rosi- glita- zona	Rosigli- tazona 4mg	Rosigli- tazona 8mg	Total N=323

			2mg N=127	N=130	N=80	
Ida- de	Meio (SD)	71,2 (8,94)	70 (8,58)	68,8 (9,56)	70,5 (8,02)	70,1 (8,79)
Sexo	Femi- nino	51 (65%)	53 (62%)	47 (59%)	54 (68%)	205 (63%)
	Mas- culi- no	27 (35%)	32 (38%)	33 (41%)	26 (33%)	118 (37%)

Tabela 9 - Sumário da população com intenção total de tratar.

		Pla- cebo N=127	Rosigli- tazona 2mg N=127	Rosigli- tazona 4mg N=130	Rosigli- tazona 8mg N=80	Total N=511
Ida- de	Meio (SD)	71,8 (8,23)	70,9 (8,46)	69,7 (8,97)	70,5 (8,47)	70,7 (8,55)
Sexo	Femini- no	77 (63%)	71 (56%)	73 (56%)	87 (66%)	308 (60%)
	Mascu- lino	45 (37%)	56 (44%)	57 (44%)	45 (34%)	203 (40%)

Resultados

Deveria ser notado que no caso de ADAS-cog os es-
cores mais elevados indicam função cognitiva reduzida. Uma

mudança negativa da linha de referência durante o curso do estudo então mostra uma melhora, e uma mudança positiva da linha de referência mostra declínio. Semelhantemente uma diferença de tratamento negativo mostra que o tratamento re-
sultou na melhora relativa ao placebo e uma diferença de
tratamento positivo mostra que o tratamento resultou em de-
clínio relativo ao placebo.

Os escores de CIBIC+ mais altas indicam um nível mais elevado de declínio com escores abaixo de 4 que denotam o melhora clínica, e escores acima de 4 que denotam o declínio clínico. Uma diferença de tratamento CIBIC+ negativo então mostra que o tratamento resultou em uma melhora relativo ao placebo e uma diferença de tratamento positivo mostra que o tratamento resultou em declínio relativo ao placebo.

(i) População de ITT

A Tabela 10 resume a mudança ajustada ao modelo em ADAS-cog da linha de referência e os resultados de CIBIC+ no final da experiência de 24 semanas para cada dos quatro regimes de tratamento na população de ITT. A Figura 1 mostra a mudança de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência na população de ITT durante o curso do estudo (as análises incluíram ajustes para efeitos do escore de linha de referência, país, avaliação do exame do estado mini mental e índice de massa corporal de linha de referência).

Os dados de ADAS-cog na Tabela 10 e Figura 1 suportam uma tendência de melhora clínica (isto é, uma mudança negativa da linha de referência) como resultado do tratamen-

to que usa a rosiglitazona de agonista de PPAR-gama. Em todos os pontos de tempo há uma melhora líquida na população de analisada como um todo. Porém análise estatística do efeito de tratamento de rosiglitazona em pacientes AD indica

5 que esta tendência não é estatisticamente significativa. Os resultados de CIBIC+ não levaram a uma diferença distinguível entre os grupos de tratamento e placebo em 24 semanas.

Tabela 10 - Sumário da mudança de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência após 24 semanas por grupo de tratamento (LOCF - população de ITT).

10

Variável	Regime de tratamento	Meio LS (SE)	Diferença de Tratamento (95% de limites de confiança) Rosi -Placebo	P-valor para diferença de tratamento
ADAS-cog	Placebo (n=122)	-0,4 (0,55)	0,25 (-1,19, 1,68)	0,74
	Rosi 2mg (n=126)	-0,2 (0,54)	-0,46 (-1,90, 0,97)	0,52
	Rosi 4mg (n=128)	-0,9 (0,54)	-0,27 (-1,70, 1,16)	0,71
	Rosi 8mg (n=130)	-0,7 (0,53)		

CIBIC ₊	Placebo	4,0			
	(n=122)	(0,10)	-0,16	(-0,44,	0,23
	Rosi 2mg	3,8	0,11)		0,24
	(n=126)	(0,10)	-0,16	(-0,43,	0,11
	Rosi 4mg	3,8	0,11)		
	(n=128)	(0,10)	-0,22	(-0,49,	
	Rosi 8mg	3,8	0,05)		
	(n=130)	(0,10)			

(ii) População Genotipada

A Tabela 11 e Tabela 11a (que refletem a inclusão de 2 indivíduos adicionais) indicam os resultados da determinação de alelo APOE4 nos genótipos da população. Os regimes de tratamento foram alocados antes da determinação de alelo APOE4, apesar disto, geralmente há uma boa distribuição de fenótipos entre os vários agrupamentos como um resultado do calculo da média estatística, embora alguns dos fenótipos menos prevalentes mostrem algum agrupamento (por exemplo, uma proporção grande dos homozigotos de APOE4 está no grupo tratamento de 8 mg de rosiglitazona).

Tabela 11 - Sumário do estado de alelo APOE por grupo de tratamento.

		Placebo N=78	Rosi 2mg N=85	Rosi 4mg N=80	Rosi 8mg N=80	Total N=323
Genótipo	N	78	85	79	78	320
de APOE	4,4	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
	3,4	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12	27 (8%)

	2,4	27	31	27	(15%)	107
	3,3	(35%)	(37%)	(34%)	22	(33%)
	2,3	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	(28%)	7 (2%)
	2,2	35	43	37	2 (3%)	150
		(45%)	(51%)	(47%)	35	(47%)
		8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	(45%)	28 (9%)
		0	0	1 (1%)	7 (9%)	1 (<1%)
					0	
Cópias de APOE4	2	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12	27 (8%)
	1	30	32	28	(15%)	114
	0	(38%)	(38%)	(35%)	24	(36%)
		43	49	45	(31%)	179
		(55%)	(58%)	(57%)	42	(56%)
					(54%)	
Porte de APOE4	Sim	35	36	34	36	141
	Não	(45%)	(42%)	(43%)	(46%)	(44%)
		43	49	45	42	179
		(55%)	(58%)	(57%)	(54%)	(56%)

Tabela 11a - Sumário de estado de alelo APOE por grupo de tratamento.

		Placebo N=78	Rosi 2mg N=85	Rosi 4mg N=80	Rosi 8mg N=80	Total N=323
Genótipo de APOE	N	78	85	80	79*	322
	4,4	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
	3,4	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12	27 (8%)
	2,4	27	31	28	(15%)	108

		3,3	(35%)	(37%)	(35%)	22	(34%)
		2,3	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	(28%)	7 (2%)
		2,2	35	43	37	2 (3%)	151
			(45%)	(51%)	(46%)	36	(47%)
			8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	(46%)	28 (9%)
			0	0	1 (1%)	7 (9%)	1 (<1%)
						0	
Cópias de APOE4	2		5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12	27 (8%)
	1		30	32	28	(15%)	115
	0		(38%)	(38%)	(36%)	24	(36%)
			43	49	45	(30%)	180
			(55%)	(58%)	(56%)	43	(56%)
						(54%)	
Porte de APOE4	Sim		35	36	35	36	142
	Não		(45%)	(42%)	(44%)	(46%)	(44%)
			43	49	45	43	180
			(55%)	(58%)	(56%)	(54%)	(56%)

* nenhuma informação de genótipo disponível para um indivíduo

Uma quebra da mudança em ADAS-cog no final do estudo de 24 semanas por estado de alelo de APOE e regime de
5 tratamento é mostrada na Tabela 12 abaixo.

Um teste provavelmente definido para interação entre o estado do porte de APOE e mudança de escore total de ADAS-cog de linha de referência para semana 24 foi significativa ($P = 0,0194$). O teste exploratório subsequente revelou que pacientes APOE4- (aqueles sem um alelo APOE4), após
10 24 semanas, mostraram uma tendência geral de melhora na fun-

ção cognitiva como resultado de tratamento com o agonista de PPAR-gama rosiglitazona, havendo evidência que esta melhora foi devido ao tratamento na dosagem mais alta de rosiglitazone de 8 mg comparado com placebo ($P = 0,027$).

5 Os heterozigotos de APOE4 (aqueles com um único alelo APOE4) não mostram nenhuma tendência reconhecível. Embora há algum declínio no grupo recebendo 2 mg de rosiglitazona, ambos os regimes de dose de 4 mg e 8 mg mostram pequena mudança, e nenhum dos pontos são individualmente sig-
10 nificantes após 24 semanas de tratamento.

Homózigotos de APOE4 (aqueles com dois alelos de APOE4) mostram uma mudança positiva relativamente grande em escores de ADAS-cog como resultado de tratamento de rosiglitazona. Havia alguma evidência que este declínio foi devido
15 ao tratamento de todos os três níveis de dosagem após 24 semanas de tratamento (P não ajustado $< 0,05$), embora os números de amostra sejam pequenos. Porém, a extensão de declínio clínico como um resultado de tratamento diminui com nível de dosagem crescente. Não está claro se o declínio clí-
20 nico no grupo tratado é devido a rosiglitazona ou devido à progressão natural da doença de Alzheimer.

Tabela 12 - Sumário de mudança de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência após 24 semanas por estado de alelo APOE4 e grupo de tratamento (população de ITT
25 PGx).

Variável	Regime de tratamento	Meio LS (SE)	Diferença de tratamento (90%	P-valor para
----------	----------------------	--------------	------------------------------	--------------

			de limites de confidência) Rosi -Placebo	Dife- rença de tra- tamento
0	Placebo (n=43)	1,01 (0,95)	-2,39 (-4,43, -	0,74
	Rosi 2mg (n=49)	-1,38 (0,90)	0,36) -2,26 (-4,32, -	0,52
	Rosi 4mg (n=45)	-1,25 (0,90)	0,20) -2,86 (-4,98, -	0,71
	Rosi 8mg (n=42)	-1,85 (0,94)	0,74)	
1	Placebo (n=30)	-0,57 (1,10)	2,59 (0,10, 0,23	
	Rosi 2mg (n=32)	2,02 (1,10)	5,08) 0,36 (-2,18, 0,11	
	Rosi 4mg (n=28)	-0,21 (1,15)	2,90) 0,23 (-2,42,	
	Rosi 8mg (n=24)	-0,34 (1,25)	2,87)	
2	Placebo (n=5)	-4,58 (2,70)	10,26 (3,64, 0,011	
	Rosi 2mg (n=4)	5,67 (2,98)	16,87) 7,75 (1,79, 0,041	
	Rosi 4mg (n=6)	3,16 (2,44)	13,71) 6,50 (1,28,	
	Rosi 8mg (n=12)	1,91 (1,73)	11,71)	

Figura 2 mostra um plote da mudança de ADAS-cog ajustada ao modelo de linha de referência na população analisada por regime de tratamento e estado de alelo APOE (veículos de 1 ou 2 alelos APOE4 sendo mostrados juntos). A Figura 3 mostra um plote no qual os dados nos heterozigotos de APOE4 (indicados por 'Het E4+') foram separados dos dados nos homozigotos de APOE4 (indicado por 'Homo E4+').

Uma tendência clara da melhora cognitiva como um resultado do tratamento de rosiglitazona é particularmente evidente nos indivíduos APOE4-. Em todos os pontos de tempo (8, 16 e 24 semanas) o grupo de placebo mostra um declínio continuado na função cognitiva, considerando que aqueles tratados com 2 mg, 4 mg ou 8 mg do agonista de PPAR-gama mostram melhora acentuada.

A situação com respeito aos indivíduos de APOE4+ é menos clara. Após 8 semanas de tratamento, aqueles recebendo placebo mostram um declínio leve na função cognitiva, ao mesmo tempo em que todos aqueles recebendo rosiglitazona (2 mg, 4 mg ou 8 mg) mostram melhora.

Após 16 semanas de tratamento aqueles recebendo placebo mostram um declínio continuado na função cognitiva, embora o tratamento com 4 mg e 8 mg mostre o mesmo ou melhor estado clínico. O tratamento com 2 mg de rosiglitazona mostra um declínio maior do que o placebo. Finalmente, após 24 semanas de tratamento, uma melhora grande e surpreendente em portadores de APOE4 recebendo placebo é observada. Esta melhora evidente pode ter sido influenciada por um número pequeno de indivíduos com melhoras inesperadas e grandes em

escores de ADAS-cog. Todas as três armas de tratamentos de rosiglitazona acabam com um declínio clínico, e como um resultado da melhora incomum na arma de placebo neste ponto de tempo, o tratamento de rosiglitazona parece descrever um declínio clínico comparado ao placebo. É possível que o declínio clínico observou em alguns grupos de APOE4+ seja devido ao curso clínico natural de AD.

A Figura 3 mostra os resultados para os heterozigotos de APOE4 separados daqueles para os homozigotos de APOE4. Embora o número de homozigotos de APOE4 seja pequeno, pode ser visto que considerando que todos os homozigotos de APOE4 tratados com rosiglitazona sofreram um declínio clínico, os heterozigotos de APOE4 que receberam as doses mais altas de rosiglitazona (4, 8 mg) permaneceram próximos da linha de referência durante o curso do estudo.

Resultados semelhantes foram identificados que usa o teste de Avaliação de Inaptidão para Demência (DAD) (Gelinas L e outros, *Am. J. Occup Ther* 1999 53: 471 -81). Um teste provavelmente definido para interação entre o estado do porte de APOE4 e escores de DAD na semana 24 foi significativa ($P = 0,006$). O teste subsequente demonstrou um padrão de resultados que são qualitativamente semelhantes àquele para ADAS-cog: isto é, indivíduos APOE4- demonstraram melhora em DAD, considerando que os indivíduos de APOE4+ não demonstraram nenhuma melhora.

Resultados semelhantes foram identificados que usa o teste de Inventor Neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings e outros (1994) *Neurology* 44, 2308-2314). Um teste provavelmente

te definido para interação entre estado de porte de APOE4 e escores de NPI na semana 24 foi significativa ($P = 0,086$). O teste subsequente demonstrou um padrão de resultados que são qualitativamente semelhantes àquele para ADAS-cog: isto é, indivíduos APOE4- demonstraram melhora em NPI, considerando que indivíduos de APOE4+ não demonstraram nenhuma melhora.

A Tabela 13 e Tabela 13a (que é uma análise atualizada que leva em conta indivíduos adicionais) mostram os resultados de CIBIC+ após 24 semanas, separados por estado de alelo APOE4 e regime de tratamento. Não houve nenhuma evidência de uma interação entre o tratamento e cópias de APOE4, assim as diferenças descritas abaixo entre os subgrupos são prováveis serem devido ao erro aleatório no lugar de qualquer efeito diferencial.

Os pacientes APOE4- (aqueles sem um alelo APOE4) todos mostram melhora leve durante o período de 24 semanas, com a maior melhora observada no grupo tratado com 2 mg de rosiglitazona ($P = 0,052$ não adaptado).

Heterozigotos de APOE4 (aqueles com um único alelo APOE4) mostram um declínio no grupo tratado com 2 mg de rosiglitazona ($P = 0,056$). Menos declínio é mostrado no grupo recebendo 4 mg de rosiglitazona e uma melhora leve é vista no grupo recebendo 8 mg de rosiglitazona (embora nenhuma comparação se aproxime da significância na análise exploratória).

Os homozigotos de APOE4 (aqueles com dois alelos de APOE4) todos mostraram melhora leve no CIBIC+ em tratamento durante 24 semanas comparado com placebo, embora a ex-

tensão da melhora tenha diminuído com a dosagem de tratamento.

Tabela 13 - Sumário de CIBIC+ ajustado ao modelo após 24 semanas por estado de alelo APOE4 e grupo de tratamento (população de ITT PGx).

Variável	Regime de tratamento	Meio LS (SE)	Diferença de tratamento (90% de limites de confiança) Rosi -Placebo	P-valor de diferença de tratamento
0	Placebo	3,95		
	(n=41)	(0,19)	-0,49 (-0,89, -	0,051
	Rosi 2mg	3,47	0,08)	0,44
	(n=45)	(0,18)	-0,19 (-0,60, -	0,44
	Rosi 4mg	3,76	0,22)	
	(n=43)	(0,18)	-0,19 (-0,61, -	
1	Rosi 8mg	3,76	0,22)	
	(n=42)	(0,18)		
	Placebo	3,88		
	(n=28)	(0,22)	0,59 (0,08, 1,11)	0,056
	Rosi 2mg	4,47		0,45
	(n=28)	(0,23)	0,23 (-0,28, 0,74)	0,54
2	Rosi 4mg	4,11		
	(n=25)	(0,23)	-0,20 (-0,73, 0,34)	
	Rosi 8mg	3,68		
	(n=23)	(0,25)		
	Placebo	4,34		

	(n=5)	(0,53)	-0,92	(-2,20,	0,24
Rosi	2mg	3,42	0,37)		0,58
	(n=4)	(0,58)	-0,39	(-1,55,	0,91
Rosi	4mg	3,95	0,77)		
	(n=6)	(0,47)	-0,07	(-1,08,	
Rosi	8mg	4,27	0,95)		
	(n=12)	(0,34)			

Tabela 13a - Sumário de CIBIC+ ajustado ao modelo após 24 semanas por estado de alelo APOE4 e grupo de tratamento (população de ITT PGx).

Variável	Regime de tratamento	Meio LS (SE)	Diferença de tratamento (95% de limites de confiança) Rosi -Placebo	P-valor para Diferença de Tratamento
0	Placebo	3,97		
	(n=43)	(0,18)	-0,46 (-0,85, -	0,052
	Rosi 2mg	3,51	0,07)	0,37
	(n=49)	(0,17)	-0,22 (-0,62, -	0,38
	Rosi 4mg	3,75	0,18)	
	(n=44)	(0,17)	-0,22 (-0,62, -	
1	Rosi 8mg	3,75	0,19)	
	(n=43)	(0,18)		
1	Placebo	3,92		
	(n=30)	(0,21)	0,39 (0,09,	0,18
	Rosi 2mg	4,32	0,87)	0,88

	(n=31)	(0,21)	0,04	(-0,44,	0,48
	Rosi 4mg	3,97	0,53)		
	(n=29)	(0,22)	-0,22	(-0,74,	
	Rosi 8mg	3,70	0,29)		
	(n=23)	(0,24)			
2	Placebo	4,38			
	(n=5)	(0,52)	-0,91	(-2,19,	0,24
	Rosi 2mg	3,46	0,36)		0,52
	(n=4)	(0,57)	-0,45	(-1,59,	0,89
	Rosi 4mg	3,93	0,70)		
	(n=6)	(0,47)	-0,09	(-1,09,	
	Rosi 8mg	4,29	0,92)		
	(n=12)	(0,33)			

P-valor de interação de tratamento de cópias de APOE4* = 0,21

Descrição

Os resultados do Exemplo 2 mostram que tratamento de pacientes AD que usa o agonista de PPAR-gama rosiglitazona conduz a uma tendência não estatisticamente significativa para uma melhora geral na população de ITT como um todo.

Na população testada, houve evidência de uma melhora cognitiva (como medido em ADAS-cog) em pacientes sem o alelo APOE4 em rosiglitazona de 8 mg. A mudança média de placebo de durante 24 semanas em pacientes sem o alelo APOE4 em 8 mg de rosiglitazona foi -2,86, P=0,027.

Na população testada, não houve nenhuma evidência de melhora cognitiva no tratamento (quando medido por ADAS-cog) em pacientes que portam o alelo APOE4. Porém, a sepa-

ração de pacientes que portam uma cópia, daqueles que portam duas cópias do alelo APOE4 sugere maior declínio cognitivo (quando medido por ADAS-cog) em pacientes que portam duas cópias do alelo APOE4 (que pode, porém, ser devido à progressão natural da doença no lugar de resposta a rosiglitazona) sem tendência notável (por exemplo, possível estabilização da função cognitiva) em pacientes que portam uma cópia do alelo APOE4.

Todas as referências referidas neste pedido, incluindo patentes e pedidos de patente, estão aqui incorporadas por referência para a extensão completa possível. Ao longo da especificação e das reivindicações que seguem, a menos que o contexto requeira de outro modo, a palavra 'compreender', e variações tal como 'compreende' e 'compreendendo', serão pretendidas insinuar a inclusão de um número inteiro, etapa, grupo de números inteiros ou grupo de etapas declarado, porém não para a exclusão de qualquer outro número inteiro, etapa, grupo de números inteiros ou grupo de etapas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, a doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo de APOE4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) avaliar o indivíduo para determinar que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4; e então

(ii) administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista PPAR-gama ao referido indivíduo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa de avaliação (i) envolve determinar que o indivíduo é APOE4-.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa de avaliação (i) envolve determinar que o indivíduo carrega uma única cópia do alelo APOE4.

4. Método para avaliar um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, a doença de Alzheimer ou outras demências como um auxiliar na predição da resposta do indivíduo a administração de um agonista PPAR-gama, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende avaliar para determinar se o indivíduo carrega zero ou uma cópia do alelo APOE4.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a avaliação envolve avaliar para determinar se o indivíduo é APOE4-.

6. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a avaliação envolve avaliar

para determinar se o indivíduo carrega uma única cópia do alelo APOE4.

7. Método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4, cujo método inclui administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista PPAR-gama ao referido indivíduo.

8. Agonista PPAR-gama para uso na melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, a doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4.

9. Uso de um agonista PPAR-gama na melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4.

10. Uso de um agonista PPAR-gama na fabricação de um medicamento para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4.

11. Método, agonista PPAR-gama ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado ser APOE4-.

12. Método, agonista PPAR-gama ou uso de acordo

com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado carregar uma única cópia do alelo APOE4.

13. Método para melhorar a função cognitiva em um
5 indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4, cujo método inclui administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista PPAR-gama ao referido indivíduo.

10 14. Agonista PPAR-gama para uso na melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, a doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4.

15 15. Uso de um agonista PPAR-gama para melhora da função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4.

20 16. Uso de um agonista PPAR-gama na fabricação de um medicamento para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4.

25 17. Método, agonista PPAR-gama ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo é APOE4-.

18. Método, agonista PPAR-gama ou uso de acordo

com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo carrega uma única cópia do alelo APOE4.

19. Kit, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende
5 (i) um agonista PPAR-gama e (ii) instruções que direcionam a administração do agonista PPAR gama a um indivíduo que não é homozigoto para o alelo APOE4.

20. Kit, de acordo com a reivindicação 19,
CARACTERIZADO pelo fato de que as instruções direcionam a
10 administração do agonista PPAR gama a um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, o qual não é homozigoto para o alelo APOE4.

21. Kit, de acordo com a reivindicação 19 ou reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo
15 foi predeterminado não ser homozigoto para o alelo APOE4.

22. Kit, de acordo com a reivindicação 19 ou reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo é APOE4-.

23. Kit, de acordo com a reivindicação 19 ou reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo
20 carrega uma única cópia do alelo de APOE4.

24. kit, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado ser APOE4-.

25. 25. Kit, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo foi predeterminado carregar uma única cópia do alelo APOE4.

26. Método, agonista PPAR-gama, uso ou kit, de a-

cordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo está sofrendo de MCI.

27. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo está sofrendo da doença de Alzheimer.

28. Método, agonista PPAR-gama, uso ou equipamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo não sofre de diabetes Tipo II.

29. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo não sofre de diabetes Tipo II.

30. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista PPAR-gama é far-glitazar.

31. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista PPAR-gama é uma tiazolidinadiona.

32. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a tiazolidinadiona é pioglitazona.

33. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

a tiazolidinadiona é rosiglitazona.

34. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a rosiglitazona está na forma de maleato de rosiglitazona.

5 35. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 ou 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a rosiglitazona é dada diariamente em um nível de dosagem dentre 0,01 mg a 12 mg.

10 36. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a rosiglitazona é dada diariamente em um nível de dosagem de 2 mg, 4 mg ou 8 mg.

15 37. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a rosiglitazona é dada em um nível de dosagem de 8 mg ou mais diariamente.

20 38. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista PPAR-gama é apresentado como uma formulação de liberação prolongada.

25 39. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista PPAR-gama é apresentado como um comprimido de liberação prolongada que compreende um núcleo que contém um depósito de uma formulação de liberação imediata e um depósito de uma formulação de liberação modificada.

40. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de a-

cordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o comprimido é cercado por um revestimento pelo qual buracos penetram; pelo menos um que penetra para o depósito de liberação imediata e pelo menos um que penetra para o depósito de liberação modificada.

41. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista PPAR-gama é apresentado em uma forma adequada para administração como uma única dose diária.

42. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista PPAR-gama é administrado em combinação com um medicamento adicional para o tratamento ou prevenção da doença de Alzheimer ou outras demências.

43. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente o medicamento é um inibidor de colinesterase.

44. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de colinesterase é tacrina, galantamina, rivastigamina ou donepezil.

45. Método, agonista de PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente o medicamento é um antagonista receptor de NMDA.

46. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de a-

cordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista receptor de NMDA é memantina.

47. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
5 adicionalmente o medicamento é uma droga anti-inflamatória não esteroidal.

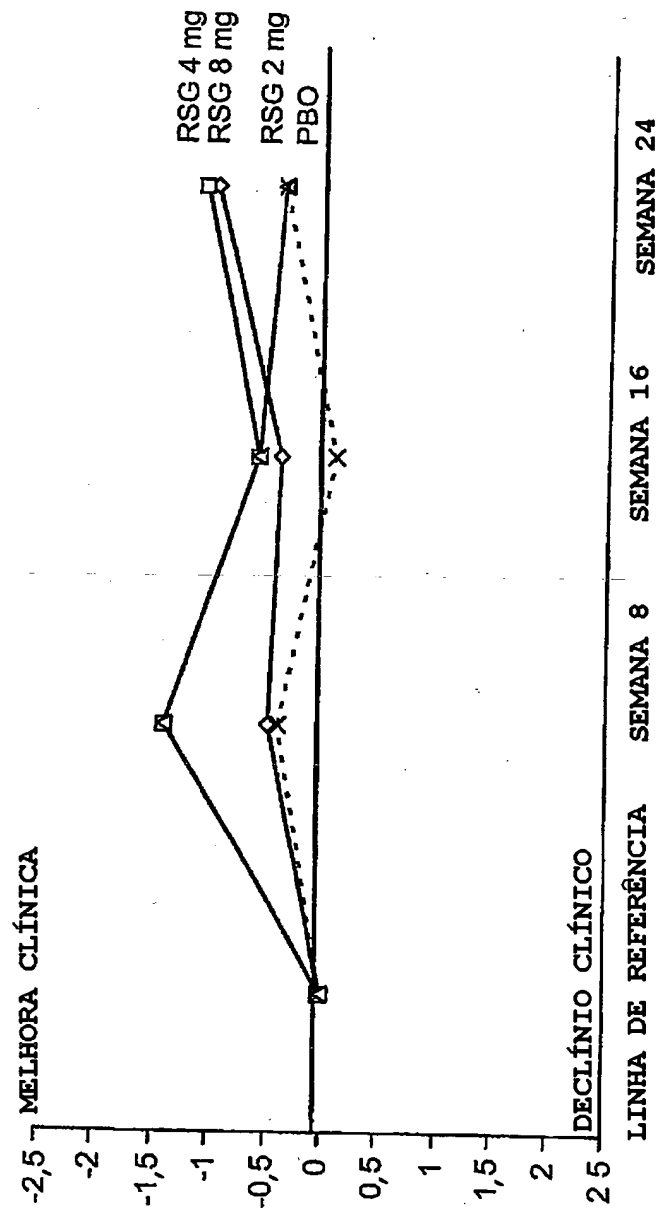
48. Método, agonista PPAR-gama, uso ou *kit*, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a droga anti-inflamatória não esteroidal é naproxeno, ibuprofeno, diclofenac, indometacina, nabumetona, piroxicam,
10 celecoxib ou aspirina.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a avaliar para determinar que o indivíduo não é homozigoto para o alelo
15 APOE4 compreende o uso de um método com base em PCR.

50. Método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de MCI ou a doença de Alzheimer, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

20 (i) avaliar o indivíduo para determinar que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4; e em seguida

(ii) administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista PPAR-gama ao referido indivíduo.

**FIG. 1**

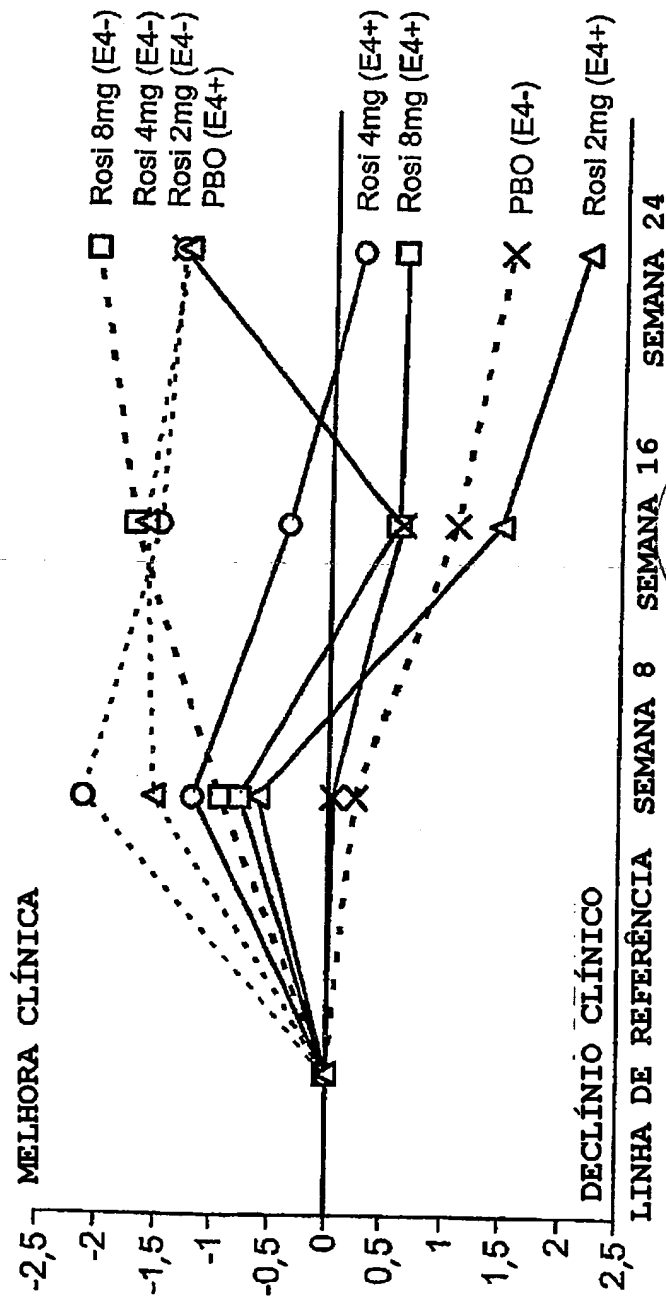


FIG. 2

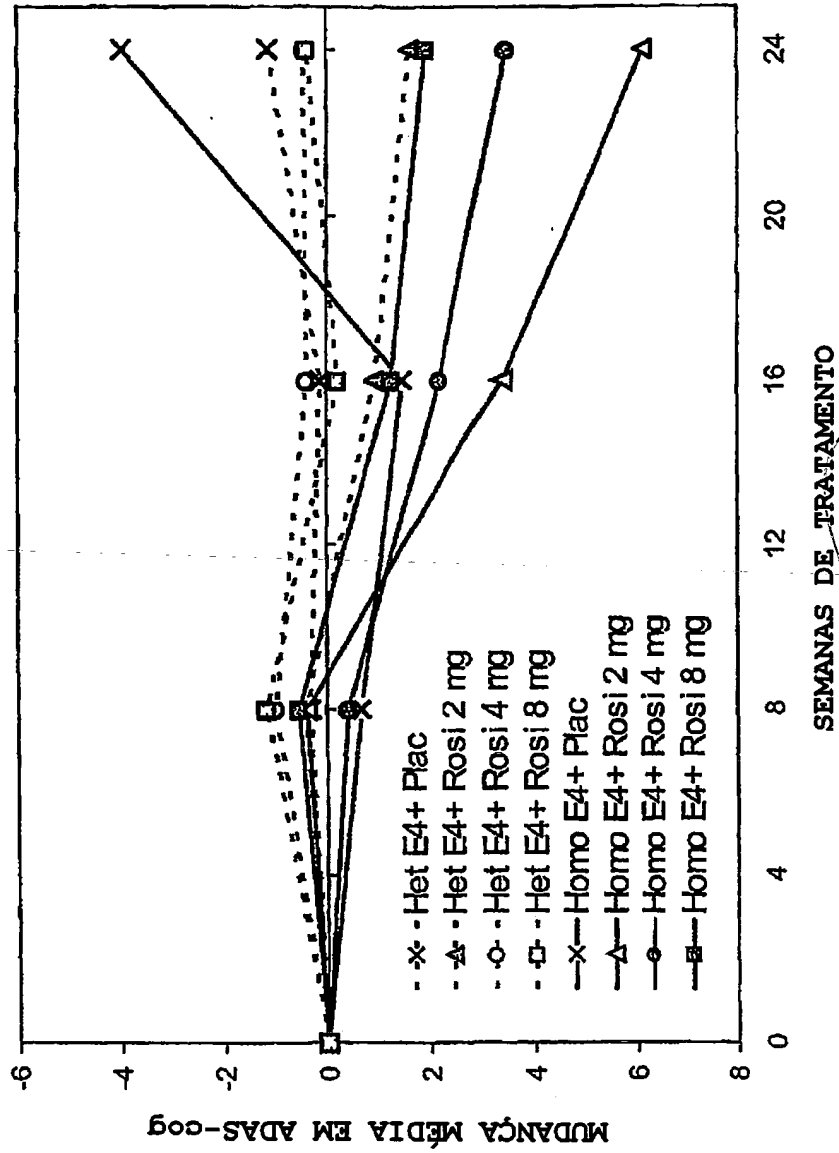


FIG. 3

RESUMO

"MÉTODO PARA MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA"

Um método para melhorar a função cognitiva em um indivíduo sofrendo de ou suscetível a MCI, doença de Alzheimer ou outras demências, cujo indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4, compreendendo as etapas de:

(i) avaliar o indivíduo para determinar que o indivíduo não é homozigoto para o alelo APOE4; e em seguida

(ii) administrar uma quantidade segura e efetiva de um agonista PPAR-gama ao referido indivíduo.