(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115996728 A
(43)申请公布日 2023.04.21

(21)申请号 202180043725.7
(22)申请日 2021.01.08
(30)优先权数据
63/014272 2020.04.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/012588 2021.01.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/216139 EN 2021.10.28
(71)申请人 乌尔塞制药公司
地址 美国佛罗里达州
(72)发明人 T·麦卡利斯特 S·雅各布森
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 罗文锋 彭昶
(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)

权利要求书1页 说明书19页

(54)发明名称

利用Rho激酶抑制剂治疗阿尔茨海默病的方法

(57)摘要

公开了使用rho激酶抑制剂治疗AD患者的方法。根据本发明使用的优选rho激酶抑制剂是法舒地尔,其典型地以70至140mg的总日剂量口服施用。优选的给药方案涉及将日剂量分成全天三等份施用。优选方法持续超过一个月且典型地持续至少2或3个月。一些优选方法并非治疗轻度认知障碍,并且患者具有≤23的MMSE分数和/或≥4.5的CDR-SOB分数。

CN 115996728 A

1.一种改善语义记忆的方法,其包括用治疗有效量的rho激酶抑制剂治疗存在语义记忆缺陷的患者。

2.一种改善阿尔茨海默病患者的认知的方法,其包括向患有阿尔茨海默病的患者口服施用药理学上有效量的rho激酶抑制剂。

3.一种改善阿尔茨海默病患者的记忆的方法,其包括向患有阿尔茨海默病的患者口服施用药理学上有效量的rho激酶抑制剂。

4.一种改善阿尔茨海默病患者的日常生活活动的方法,其包括向患有阿尔茨海默病的患者口服施用药理学上有效量的rho激酶抑制剂。

5.一种改善阿尔茨海默病患者的认知的方法,其包括向患有阿尔茨海默病的患者口服施用药理学上有效量的rho激酶抑制剂。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述rho激酶抑制剂是法舒地尔,并且法舒地尔通过速释型配制物口服施用的剂量在每天70mg与140mg之间。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述患者的MMSE分数≤23。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述患者的CDR-SOB分数≥4.5。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述方法持续至少2个月。

利用Rho激酶抑制剂治疗阿尔茨海默病的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年4月23日提交的美国临时申请第63/014,272号的优先权,其公开内容整体并入本文中。

背景技术

[0003] 阿尔茨海默病(AD)是造成超过70%痴呆症病例的慢性神经退化性疾病,影响着全世界近5千万人。约95%病例是偶发的,70岁之后出现症状。老年化是出现AD的最显著风险因素。有一小群以早期发作为特征的病例,年龄约50岁或更年轻,被认为是有遗传背景的家族病例。

[0004] AD患者出现认知变化,即进行性情景记忆障碍,最终导致患者的自主性损失。认知症状可以包括智力下降、思考和理解困难、傍晚时分迷茫、妄想、迷向、健忘、胡编乱造、心智惑乱、注意力集中困难、不能建立新记忆、不能做简单数学,或不能辨认常见事物。行为症状可以包括攻击性、躁动、自我护理困难、易怒、无意义的自言自语、人格改变、坐立不安、缺乏约束,或游荡和迷路。AD患者也可能经历愤怒、神气呆滞、普遍不满、孤独、情绪波动、抑郁、幻觉、妄想狂、肌肉移动不协调、言语讷吃或食欲不振。

[0005] AD的两个特征性病理学发现是淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结(NFT)。淀粉样蛋白斑发生于细胞外,神经元外部,并且由衍生自淀粉样蛋白前体蛋白质(APP)的聚集淀粉样蛋白β(Aβ)蛋白质构成。Aβ和APP的正常功能作用未知,但APP可能涉及突触功能。NFT发现于神经元自身内并且由聚集的磷酸化τ蛋白构成。τ通常涉及神经元轴突微管的稳定化。

[0006] 基于对涉及家族性疾病的基因的了解,人们认为Aβ起始神经退化过程是通过诱导τ病变、神经炎症,最终引起神经元损失,导致认知下降。

[0007] 神经炎症在AD中的作用不明,可能在疾病早期阶段中有益,但因参与促炎性细胞因子产生和氧化应激的环路而演变成危险因素。

[0008] 以这些过程中的任一种过程为目标进行干预的中心问题是相关性对因果关系的问题。为了使干预在治疗疾病中起作用,必须中断因果链。虽然Aβ、τ和神经炎症肯定与AD相关,但不清楚它们涉及因果关系,因此不清楚影响其中的任一种对治疗疾病有任何治疗益处。

[0009] 根据Aβ起始AD蛋白质病变级联并且在因果关系链中是第一要点的假设,这是研究最多的临床目标。尽管压倒性的文献显示了在动物模型中有前景,然而尚无产品已显示可对AD有作用(赛泽尔瑞(Ceyzériat)2020)。这些失败的产品尤其包括抗Aβ42+弗氏佐剂(Freud's adjuvant)、贝频珠单抗(Bapineuzumab)、索仑珠单抗(Solanezumab)、阿杜那单抗(Aducanumab)、福鲁斯塔(Verubecestat)、拉钠斯塔(Lanabecestat)、艾特斯塔(Atabecestat)、CNP520、爱能斯塔(Elenbecestat)、γ-分泌酶抑制剂、苔藓虫素(Bryostatin)和PBT2。

[0010] 由于证据表明τ位于Aβ的下游,从而无因果关系,因此τ是不太可能的目标,并且因此,试验的频率已降低。值得注意的是,在已开始的以τ为目标的15项试验中,其中四项已停

止。

[0011] 神经炎症是当前临床研究中开展最快速的领域,但神经炎症在AD中的作用和由此针对神经炎症的疗法尚远未弄清。虽然流行病学研究表明,使用非甾体类消炎药(NSAID)疗法可降低患AD的风险,并且它们可以降低转基因模型中的淀粉样蛋白负荷,但迄今为止,测试消炎药的前瞻性研究已表明对AD的认知没有无有益作用。针对神经炎症的研究正在进行中,但早期结果并不乐观。奈法莫德(Neflamapimod)(p38丝裂原活化蛋白激酶的选择性抑制剂)在动物模型中显示功效,但对人体中的Aβ沉积没有作用并且在2期未能达到改善情景记忆的主要终点,尽管减少了脑脊髓液中的τ。

[0012] 考虑到在AD动物模型中似乎有前景的化合物在临床上失败的次数,因此在解释动物数据时应持严重怀疑的态度。甚至除了啮齿动物和人之间脑复杂性差异的明显问题之外,许多现有模型仅具有一点与人类病症的相似性。许多事情可以导致动物的神经变性,并且许多推定的药品可以阻止该神经变性,但是潜在的病理生理学和因果链是未知的,并且在那里疾病调节干预必须起作用。因此,重要的是动物模型在最好的情况下具有已知的缺陷,在病理学和临床表现上尽可能与人类疾病相似。

[0013] 有许多出版物关注rho激酶抑制剂在AD的各种动物模型中的用途。已确定的模型是有缺陷的,甚至其基本特性也有缺陷。一些模型涉及用试剂例如链脲佐菌素直接诱导神经毒性或甚至将β-淀粉样蛋白直接注射到脑中。虽然这些模型可能表现出某些类似AD的特性,但它们只是神经退化的模型,不能预测AD本身的治疗。甚至转基因模型也有缺陷。举例来说,存在许多仅出现淀粉样斑块而没有NFT的转基因小鼠,例如APP/PS-1小鼠,这可能是报道最广泛的转基因模型。还存在出现不含淀粉样斑块的τ蛋白病变的小鼠,例如rTG4510τ小鼠。AD的特征是两者都存在。

[0014] 具体地说,动物模型不能如实再现人类疾病,部分原因是神经解剖学的物种差异(筱栗(Sasaguri)2017),部分原因是上述模型的基本病理学基础不足。同样重要的是,注意到AD发病的标志是语义记忆的失败,这在任何动物模型中都无法测量,因此所有的动物模型也都有这种缺陷。举例来说,浜野(Hamano)等人(2019)向rTG4510τ转基因小鼠施用每天12mg/kg(68mg HED)并仅测量τ磷酸化/裂解和寡聚体,但没有结果。爱略特(Elliott)(2018)使用三重转基因小鼠模型(APP Swedish、MAPT P301L和PSEN1M146V),并在每天10mg/kg(腹膜内)法舒地尔(fasudil)(57mg HED)的剂量下观察到体内β-淀粉样斑块减少。赛勒(Sellers)(2018)使用AB42小鼠模型并以10mg/kg BID(226mg HED)的剂量腹膜内施用法舒地尔,但仅监测β-淀粉样树突状棘状突起丢失。科齐(Couch)等人(2010)使用脑室内输注并观察对树突状分支的影响,没有与游荡相关的结果。于(Yu)(2017)和侯(Hou)(2012)将每天5和10mg/kg的法舒地尔分别腹膜内施用于APP/PS1转基因小鼠(70、140mg HED)和链脲佐菌素大鼠(226mg HED),并观察到莫里斯水迷宫(Morris water maze)中的潜伏期距离和象限时间得到了改善。但与以上所述有冲突的报道也存在。举例来说,特克(Turk)(2018)(论文)使用了三重转基因小鼠,并且在以30mg/kg和100mg/kg施用存在于水中的法舒地尔的情况下,没有观察到在10或12月龄时存在空间记忆的改善。

[0015] 一些出版物使用不切实际的施用途径(例如脑室内注射)并且许多出版物没有使用适当的剂量。在这方面,存在将动物中使用的剂量转化为人类中的相同剂量的标准配方。举例来说,可使用莱尔(Nair)和雅各布(Jacob)《基础与临床药理学(J Basic Clin

Pharm.)》7:27-31(2016)的表1来计算人体等效剂量,这与美国FDA使用的换算相同。贝克(Becker)《阿尔茨海默病(Alzheimers Dis.)》15:303-325(2008)讨论了剂量在成功开发AD药品中的重要性,并指出其是AD药品开发中的失败点。

[0016] 基于当前可获得但有缺陷的动物模型,已测试了靶向AD的病理学标志的不同治疗策略,但这些治疗策略都不能对人类显示任何有益作用。目前,可用的药物限于乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,它们仅使一些认知症状显示出适度的改善。此外,已批准的药物仅在出现轻度认知障碍的患者中表现出益处,而在AD已确立的患者中未表现出益处。存在着未满足的重大需求,即提供对人类显示益处、而不仅仅是对动物显示益处的新颖疾病改善疗法。

[0017] 最后,卡梅(Kamei)(1996a和1996b)报道了因血管性痴呆症而出现游荡的两位患者使用法舒地尔的情况。经MRI成像证实,一名患者被诊断为宾斯旺格(Binswanger)型脑梗塞。经MRI证实,另一位患者经诊断存在大脑出血和多发性腔隙性脑梗塞的后遗症。尽管对于患有皮层下血管性痴呆症的几位患者的游荡已有初步结果,但没有证据表明,即使被临床研究证实的这个观察结果可以外推到脑皮层区域中的潜在痴呆症(如AD)的治疗。

发明内容

[0018] 本发明考虑了使用rho激酶抑制剂治疗AD患者。根据本发明使用的优选rho激酶抑制剂是法舒地尔,其典型地以70至140mg的总日剂量口服施用。优选的给药方案涉及将日剂量分成全天三等份施用。优选方法持续超过一个月且典型地持续至少2或3个月。

[0019] 优选可根据本发明治疗的患者是诊断为痴呆症、而不仅仅是轻度认知障碍的那些患者。优选方法涉及治疗CDR分数至少为2和/或CDR-SOB分数至少为4.5或甚至至少为6.5和/或MMSE分数≤23的患者,在一些优选实施例中,治疗MMSE分数≤20的患者。ADAS-COG分数通常≥21且有时≥37。除AD或“可能”AD的临床诊断之外,根据本发明治疗的患者通常还具有AD的生物标志证据,包括CSF中所测量的和/或利用PET所测量的aβ异常和/或τ病变。其它生物标志异常包括过度的和/或不对称的皮层萎缩和局部灌注不足。本发明的优选方面不包括患有纯血管性痴呆症的患者,不包括满足NINDS-AIREN准则且/或哈金斯基局部缺血分数(Hachinski ischemia score)＞7的那些患者。优选方法不考虑用尼莫地平(nimodipine)治疗患者。

[0020] 在本发明的一个实施例中,法舒地尔治疗的AD患者表现出延迟的疾病进展。在一个实施例中,法舒地尔使轻度认知下降向中等认知下降的进展延迟。在另一个实施例中,法舒地尔使中度认知下降向重度认知下降的进展延迟。

[0021] 在一个特定实施例中,法舒地尔疗法治疗患者使轻度AD向中度AD的进展延迟至少6个月,优选延迟至少一年,更优选延迟超过一年。

[0022] 在另一特定实施例中,法舒地尔疗法治疗患者使中度AD向重度AD的进展延迟至少6个月,优选延迟至少一年,更优选延迟超过一年。在一个特定实施例中,利用临床痴呆症评级(CDR-SOB)量表测量进展。

[0023] 在一个特定实施例中,法舒地尔治疗的患者表现出延迟的记忆丧失。在一个特定实施例中,根据MMSE或ADAS-Cog的改善来评估延迟的记忆丧失。

[0024] 在另一个实施例中,根据阿尔茨海默病合作研究-日常生活活动(ADCS-ADL)的统

计差异所评估,法舒地尔治疗延迟了除记忆之外的认知症状的恶化。

[0025] 在一个特定实施例中,法舒地尔治疗延迟了驾驶能力受损的进展。

[0026] 在又另一个实施例中,法舒地尔使基线时无症状的AD患者的非期望行为的出现率降低,包括例如攻击性、躁动、自我护理困难、易怒、无意义的自言自语、人格改变、坐立不安、缺乏约束,或游荡和迷路。

[0027] 在另一个实施例中,法舒地尔治疗减少了步态失调或平衡缺陷的发生。

[0028] 在另一特定实施例中,法舒地尔治疗消除或延迟了AD患者去专门机构治疗的需要。在一个特定实施例中,患者表现出躁动。

[0029] 在本发明的一个实施例中,对患者进行了治疗,其中治疗排除了利用化学药品约束来抗击行为症状,所述化学药品约束包括抗精神病药物治疗(例如阿立哌唑(aripiprazole)、氯氮平(clozapine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、利培酮(risperidone)和齐拉西酮(ziprasidone))。

[0030] 在另一个实施例中,用法舒地尔治疗的患者还用抗抑郁药(例如曲唑酮(trazodone))和SSRI(例如西它普兰(citalopram)或依地普兰(escitalopram)、帕罗西汀(paroxetine)、氟西汀(fluoxetine)或舍曲林(sertraline))治疗。在另一个实施例中,法舒地尔治疗减少了从内嗅皮层和海马体到额叶大脑皮层的神经退化的进展。

[0031] 在另一个实施例中,所治疗的患者患有边缘主导的相关AD疾病。在另一个实施例中,边缘主导型患者是女性。

[0032] 在另一个实施例中,法舒地尔治疗的AD患者的神经退化主要发生于脑海马体区域中。在另一个实施例中,所治疗的患者的神经退化主要发生于脑皮层区域中而非海马体区域中。在一个特定实施例中,海马体幸免型患者是男性。在另一个特定实施例中,所治疗的海马体幸免型AD男性患者患有早发型AD。

[0033] 在另一个实施例中,法舒地尔治疗的患者出现后部皮层萎缩(PCA)。

[0034] 在一个特定实施例中,患者是男性。在另一特定实施例中,患者患有早发型痴呆症。在一个特定实施例中,患者的早老素-1基因、淀粉样蛋白前体蛋白质(APP)基因和/或早老素基因存在缺陷。在另一个实施例中,所治疗的患者的ApoEε4等位基因存在缺陷或差异表达。

[0035] 在另一个实施例中,法舒地尔治疗的患者在记忆、执行功能、语言和视觉空间功能中的至少一个方面表现出缺陷。

[0036] 在另一个实施例中,法舒地尔治疗的患者在记忆、执行功能、语言和视觉空间功能所有方面都表现出缺陷。

[0037] 在另一个实施例中,与执行功能、语言和视觉空间功能相比,法舒地尔治疗的患者在记忆方面表现出更大缺陷。在一个特定实施例中,此类患者的ApoEε4等位基因存在缺陷或差异表达。在另一个实施例中,情景记忆方面存在记忆缺陷。

[0038] 在另一个实施例中,与执行功能、记忆和视觉空间功能相比,法舒地尔治疗的患者在语言方面表现出更大缺陷。

[0039] 在另一个实施例中,与记忆、语言和视觉空间功能相比,法舒地尔治疗的患者在执行功能方面表现出更大缺陷。

[0040] 在另一个实施例中,与执行功能、语言和记忆相比,法舒地尔治疗的患者在视觉空

间功能方面表现出更大缺陷。

具体实施方式

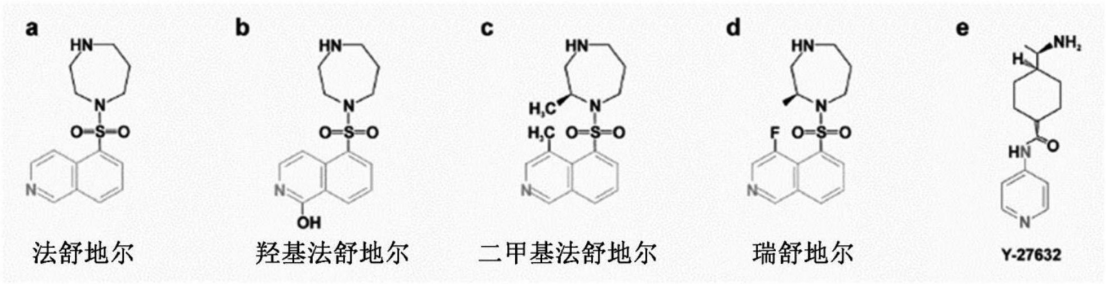
[0041] AD是神经退化性疾病，其表现为语义记忆的隐性进行性受损。在早期，当记忆受损是主要表现特征时，人格和社交技能通常似乎保持。随着AD进展，认知和行为的其它方面受损并且出现失语症和精神性运动不能。在早期，语言受损可以包括叫名字和找词困难，以及口语和书面理解和表达的进行性受损。视觉空间能力、分析和合成能力、判断和洞察力都进行性地受到影响，并且患者可能经历妄想和幻觉。行为变化的出现可包括坐立不安、易怒、躁动、言语或身体上的攻击性、游荡、踱步和抑制解脱。在最终阶段，认知功能完全恶化并且患者可能表现出显著的肢体僵硬，导致活动性丧失，最终引起小便和大便失禁，并且通常引起肺炎的感染典型地导致死亡。

[0042] ROCK抑制剂

[0043] 本发明的方法考虑了在疾病或病症的治疗中施用rho激酶(ROCK)抑制剂。已知两种哺乳动物ROCK同源物，ROCK1(又名ROKβ、rho激酶β或p160ROCK)和ROCK2(又名ROKα)(中川(Nakagawa)1996)。在人类中，ROCK1和ROCK2的基因都位于18号染色体上。两种ROCK同种型在其一级氨基酸序列中具有64％的一致性，而激酶结构域中的同源性甚至更高(92％)(雅各布(Jacobs)2006；山口(Yamaguchi)2006)。ROCK同种型都是丝氨酸/苏氨酸激酶并且具有类似的结构。

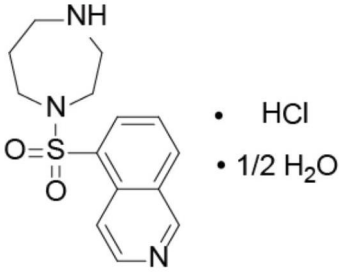
[0044] 已知多种药理学ROCK抑制剂(冯(Feng)，洛格拉索(LoGrasso)，迪福特(Defert)和李(Li)，2015)。异喹啉衍生物是一类优选的ROCK抑制剂。异喹啉衍生物法舒地尔是旭化成工业有限公司(Asahi Chemical Industry)(日本东京)开发的第一种小分子ROCK抑制剂。法舒地尔的特征化学结构由通过磺酰基与高哌嗪环连接的异喹啉环组成。法舒地尔是两种ROCK同种型的有效抑制剂。在体内，法舒地尔经肝代谢成其活性代谢物羟基法舒地尔(又名M3)。异喹啉衍生的ROCK抑制剂的其它实例包括二甲基法舒地尔(dimethylfasudil)和瑞舒地尔(ripasudil)。

[0045] 其它优选的ROCK抑制剂基于4-氨基吡啶结构。这些抑制剂首先由吉富制药株式会社(Yoshitomi Pharmaceutical)(上畑(Uehata)等人，1997)开发，并以Y-27632为例。其它优选的ROCK抑制剂包括吲唑、嘧啶、吡咯并吡啶、吡唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻吩、苯甲酰胺、氨基呋喃、喹唑啉和硼衍生物(冯(Feng)等人，2015)。一些示范性ROCK抑制剂如下所示：

[0046] 

[0047] 本发明的ROCK抑制剂可能对ROCK1或ROCK2具有更高的选择性活性，并且通常对PKA、PKG、PKC和MLCK具有不同水平的活性。一些ROCK抑制剂可能对ROCK1和/或ROCK2具有高度特异性，而对PKA、PKG、PKC和MLCK的活性低得多。

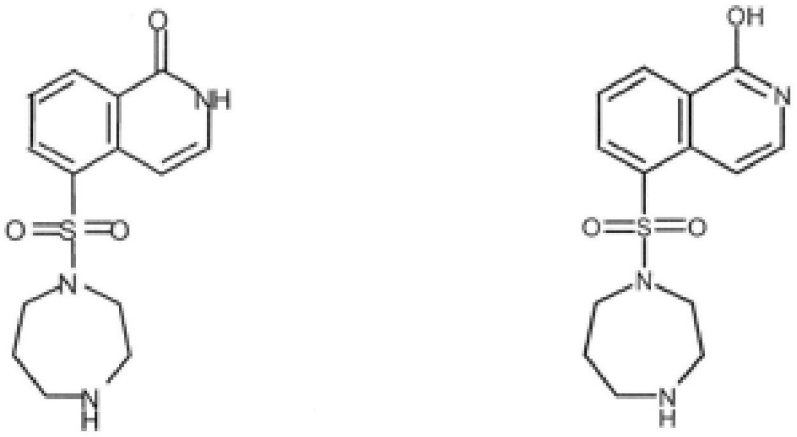
[0048] 特别优选的ROCK抑制剂是法舒地尔。法舒地尔可以游离碱或盐形式存在，并且可以采取水合物的形式，例如半水合物。除非特别提出，否则如本文所用，任何活性部分(例如法舒地尔)的名称应被视为包括活性部分的所有形式，包括活性部分的游离酸或碱、盐、水合物、多晶型物和前药。

[0049] 

[0050] 六氢-1-(5-异喹啉磺酰基)-1H-1,4-二氮呼一盐酸盐半水合物

[0051] 法舒地尔是一种蛋白激酶(例如ROCK、PKC和MLCK)的选择性抑制剂，并且治疗导致血管平滑肌的有效松弛，从而导致血流增加(涩谷(Shibuya)2001)。作为一种血管痉挛的特别重要的介质，ROCK通过磷酸化肌球蛋白轻链(MLC)磷酸酶的肌球蛋白结合亚基诱导血管收缩，从而降低MLC磷酸酶活性并增强血管平滑肌收缩。此外，有证据表明法舒地尔通过稳定eNOS mRNA增加内皮一氧化氮合酶(eNOS)表达，这有助于增加有效血管舒张剂一氧化氮(NO)水平，从而增强血管舒张(陈(Chen)2013)。

[0052] 法舒地尔具有约25分钟的短半衰期，但其在体内基本上转化为其1-羟基(M3)代谢物。M3具有与其法舒地尔母体分子类似的作用，具有略微增加的活性和约8小时的半衰期(涩谷(Shibuya)2001)。因此，M3可能负责分子的体内药理学活性的大部分。M3以如下描绘的两种互变异构体形式存在：

[0053] 

[0054] 用于本发明的ROCK抑制剂，例如法舒地尔，包括药学上可接受的盐和水合物。可通过与无机酸和有机酸反应形成的盐。这些无机酸和有机酸包括如下：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、马来酸、马来酸、草酸、草酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。

[0055] 医药组合物

[0056] 可用的ROCK抑制剂的医药组合物通常是口服的并且可采取片剂或胶囊形式，并且可以是速释型配制物(即如下那些配制物：在施用后，配制物中的成分不能设计成实质上控制或阻滞ROCK抑制剂的释放)或可以是控释型或延释型调配物，其可以含有药学上可接受

的赋形剂，例如玉米淀粉、甘露糖醇、聚维酮、硬脂酸镁、滑石、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和类似物质。包含ROCK抑制剂和/或其盐的医药组合物可包含本领域已知的药学上可接受的一种或多种赋形剂。配制物包括口腔膜剂、口腔崩解片、泡腾片和颗粒或珠粒，它们可以撒在食物上或与液体混合成浆液或直接倒入口中漱下。

[0057] 含有ROCK抑制剂、其盐和水合物的医药组合物可通过制药学领域已知的任何方法制备。通常，此类制备方法包括使ROCK抑制剂或其药学上可接受的盐与载体或赋形剂和/或一种或多种其它辅助成分结合的步骤，然后，如果必要和/或需要，将产品成形和/或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0058] 药用组合物可以作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量大批制备、包装和/或销售。如本文所用，“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药用组合物的离散量。活性成分的量通常等于施用给受试者的活性成分的剂量和/或此类剂量的方便级分，例如此类剂量的二分之一或三分之一。

[0059] 本发明的医药组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分的相对量将取决于所治疗的受试者的身份、体型和/或条件并且进一步取决于组合物待施用的途径而变化。根据本发明方法使用的组合可以包含0.001％和100％(w/w)之间的活性成分。

[0060] 用于制备所提供的医药组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或制粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于组合物中。

[0061] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可包含稀释剂。示范性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0062] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可以包含制粒剂和/或分散剂。示范性的制粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(VEEGUM)、十二烷基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0063] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可以包含粘合剂。示范性的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然树胶和合成树胶(例如阿拉伯胶、褐藻酸钠、爱尔兰苔藓萃取物、潘瓦尔树胶(panwar gum)、印度树胶、伊沙波壳(isapol husk)的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烯基吡咯烷酮)、硅酸镁铝(VEEGUM.RTM.)和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0064] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可包含防腐剂。示范性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原虫防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐

剂和其它防腐剂。在某些实施例中，防腐剂是抗氧化剂。在其它实施例中，防腐剂是螯合剂。

[0065] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可包含抗氧化剂。示范性抗氧化剂包括α生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0066] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可包含螯合剂。示范性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸钙二钠、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物，以及酒石酸及其盐和水合物。示范性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝醇、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙烯乙二醇和硫柳汞。

[0067] 在某些实施例中，医药组合物可包含缓冲剂以及ROCK抑制剂或其盐。示范性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、醋酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、氢氧化磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、醋酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格溶液、乙醇及其混合物。

[0068] 在某些实施例中，用于本发明方法的医药组合物可包含润滑剂。示范性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0069] 在其它实施例中，含有ROCK抑制剂或其盐的医药组合物将作为液体剂型施用。用于口服和肠胃外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分外，液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂(例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺)、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物可包括佐剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在用于肠胃外施用的某些实施例中，将本发明的缀合物与增溶剂如Cremophor™、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物混合。

[0070] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒。在此类固体剂型中，将活性成分与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或(a)填充剂或增量剂(例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸)、(b)粘合剂(例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶)、(c)保湿剂(例如甘油)、(d)崩解剂(例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠)、(e)溶液阻滞剂(例如石蜡)、(f)吸收促进剂(例如季铵化合物)、(g)润湿剂(例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯)、(h)吸收剂(例如高岭土和膨润土)、和(i)润滑剂(例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠)，及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可包括缓冲剂。

[0071] 本发明的一些组合物涉及缓释或控释制剂。这些可以是例如扩散控制产品、溶解控制产品、侵蚀产品、渗透泵系统或离子树脂系统。扩散控制产品包含一种水不溶性聚合物，其控制水的流动和溶解的药品后续从剂量中的流出。溶出控制产品通过使用缓慢溶解的聚合物或通过药物的微囊化-使用不同的厚度以控制释放来控制药品的溶出速率。侵蚀产物通过载体基质的侵蚀速率控制药品的释放。渗透泵系统基于水穿过半透膜恒定流入到含有渗透剂的储层中而释放药品。离子交换树脂可用于结合药品，使得当摄入时，药品的释放由胃肠道内的离子环境决定。

[0072] 可治疗的患者

[0073] 本发明考虑了利用rho激酶治疗AD患者。相信所考虑的疗法可改善疾病，因此，本发明方法特别考虑了治疗或减轻疾病的各种临床表现和症状以及改善AD标志。

[0074] 可根据本发明治疗的AD患者可能显示以下缺陷中的一种或多种，并且本发明考虑了改善这些缺陷中的每一种的方法。缺陷可包括：语义记忆受损(人格和/或社交技能保持或不保持)；失语症；精神性运动不能；叫名字困难；找词困难；口语理解受损；书面理解受损；书面表达受损；视觉空间能力受损；分析能力受损；合成能力受损；判断力受损；洞察力受损；妄想；幻觉；坐立不安；易怒；躁动；言语攻击性；身体攻击性；游荡；踱步；及抑制解脱。

[0075] 美国精神病学会(American Psychiatric Association)将轻度神经认知受损与重度神经认知受损之间作了区分：

[0076] 轻度神经认知受损定义为根据正式的认知测试，从正常认知下降一个至两个标准差，所述认知下降不干扰独立性且不归因于谵妄或其它医学或精神病症。

[0077] 重度神经认知受损定义为根据正式的认知测试，从正常认知下降两个标准差或更多，所述认知下降确实干扰独立性且不归因于谵妄或其它医学或精神病症。

[0078] 根据这些准则，可根据本发明治疗的患者典型地将出现重度神经认知受损，以致所述受损干扰它们的独立性。利用测量日常生活活动(ADL)的量表(包括如Barthel指数等量表)能够评估独立性的受损。通常，可根据本发明治疗的患者的独立性受到限制之处在于，他们是辅助生活或记忆护理机构的居民，而非因其病症所致的社区或家居住者。

[0079] 精神病诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第五版(DSM-V)提供了适用于鉴定可根据本发明治疗的患者的框架。DSM-V提供了痴呆症综合征和可能阿尔茨海默病痴呆症的定义。

[0080] 痴呆症综合征要求以下中的至少两种出现客观的认知或行为受损：记忆；推理和处置复杂任务；视觉空间能力；语言功能；和人格、行为或举止。其还要求相对于此前的功能水平下降和功能受损。

[0081] 可能的阿尔茨海默病痴呆症要求：符合痴呆症综合征标准；起病隐袭；逐渐进展；失忆或非失忆(语言或执行)初始症状；和无其它严重程度能够干扰认知的神经、精神或普通医学病症。DSM-V指出，阳性生物标志(例如CSF Aβ/τ、淀粉样蛋白正电子发射断层摄影术，和基于MRI的海马体萎缩)能够增强诊断确定性。根据DSM-V，本发明特别考虑了治疗患有可能阿兹海默痴呆症的患者，其中所述患者的一或多种AD生物标志也显示为阳性的。

[0082] 国家老年化研究所(National Institute on Aging,NIA)和阿尔茨海默氏病协会(Alzheimer's Association)所召集的工作组阐述了广泛接受的AD痴呆症诊断标准(麦克汉(McKhann)2011)。NIA标准首次设定了用于诊断痴呆症的诊断框架(出现了对患者的功能

能力造成不良影响的认知或行为症状),不论何种病因。可能AD痴呆症的诊断依据不仅是症状的演进和某些认知缺陷的表现、最常见的失忆(学习力和最近信息回忆的受损),而且是各种非失忆缺陷,如找词、空间认知和执行功能障碍。可能的AD还要求排除VaD、路易体痴呆(DLB)、额颞叶型痴呆症行为变型(bvFTD)、原发进行性失语症的语义变型或原发进行性失语症的非流利/语法失能变型,以及其它病因,如另一种活跃性神经疾病,或非神经学医学共病或使用了可能不利地影响认知的药剂。当AD病变的一或多种生物标志显示存在时,可能AD痴呆症的诊断确定性更大。

[0083] 作为NIA或DSM-V诊断的一部分或不依赖于所述诊断,利用脑脊髓液(CSF)中的生物标志的成像和测量能够促进对根据本发明治疗的AD患者的诊断。使用最广泛的阿尔茨海默病CSF生物标志测量某些蛋白质:β-淀粉样蛋白42(脑中的淀粉样蛋白斑主要组分)、τ和磷酸化τ(脑中的τ缠结主要组分)。与不存在阿尔茨海默病或其它痴呆症病因的人相比,在阿尔茨海默病中,CSF中的β-淀粉样蛋白42水平低,而τ和磷酸化τ水平高。

[0084] 成像是适用于诊断痴呆症的工具,具体地说,计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和正电子发射光谱法(PET)。神经退化导致脑萎缩并且这能够检测到和量化。可根据本发明治疗的患者可显示全脑萎缩,全脑萎缩可根据全脑皮层萎缩(GCA)量表测量。量表的分数为1对于老年人患者可被视为正常,但分数为2或3通常应该被视为异常。GCA分数为2或3的个体优选可根据本发明治疗。重度萎缩病例的脑室可显示明显扩大,并且此类患者适合利用本发明方法治疗。通过MRI检测到的不对称和/或局部萎缩(特别是颞叶区和/或顶叶区)高度暗示了AD。能够执行这些功能以便检测指示AD的异常脑萎缩的自动化工具越来越多地可以获得。

[0085] 氟脱氧葡萄糖(FDG)PET扫描测量脑中的葡萄糖使用。葡萄糖,一种糖类型,是细胞的主要能量来源。研究显示,患有痴呆症的人通常在脑的特定区域中存在葡萄糖使用减少的异常模式。FDG PET扫描显示的图案能支持痴呆症的特定病因的诊断。本发明考虑了治疗具有PET(包括但不限于FDG PET)检测到AD病变的证据的患者。FDG PET检测到葡萄糖低代谢区,表明代谢受损。可根据本发明治疗的AD患者通常显示颞叶和顶叶低代谢。

[0086] 淀粉样蛋白PET扫描测量出异常的蛋白质沉积物,称为β-淀粉样蛋白。较高的β-淀粉样蛋白水平与淀粉样蛋白斑的存在(阿尔茨海默病的标志)一致。淀粉样蛋白PET扫描可使用若干示踪剂,包括氟比他匹(florbetapir)、氟特米醇(flutemetamol)、氟比他班(florbetaben)和匹兹堡化合物B(Pittsburgh compound B)。本发明考虑了治疗具有淀粉样蛋白沉积物证据的患者,所述证据是通过使用一或多种上述示踪剂的PET扫描获得。

[0087] τPET扫描检测到蛋白质τ的异常积聚,其在阿尔茨海默病和多种其它痴呆症中形成神经细胞的缠结。若干τ示踪剂(例如AV-1451、PI-2620和MK-6240)正在临床试验和其它研究背景中研究。本发明考虑了治疗具有NFT证据的患者,所述证据是通过使用一或多种上述示踪剂的PET扫描获得。

[0088] 局部灌注不足也与AD中所发现的功能缺陷相关。灌注不足可通过多种方法检测,包括自旋标记MRI和单光子发射电脑断层摄影术(SPECT)。本发明考虑了治疗具有局部灌注不足证据的患者,所述证据是通过自旋标记MRI、SPECT和本领域技术人员已知的其它方法检测到。

[0089] 在一个方面中,本发明不包括血管性痴呆症(VaD)患者。然而一些患者可能存在混

合型病变:真实VaD,这是通过心血管事件(例如局部缺血或出血性中风)或慢性心血管病症(例如宾斯旺格氏病或腔隙性痴呆症)沉淀的痴呆症。排除的患者可容易利用国家神经病症和中风研究所(NINDS)和国际神经科学研究与教育协会(AIREN)的标准(NINDS-AIREN标准)(威特灵(Wetterling)1996;罗曼(Román)1993)鉴定出来。从而将根据NINDS-AIREN标准鉴定出来的患者排除在外。排除VaD患者的另一种适用工具是哈金斯基局部缺血分数(Hachinski Ischemia Score),其中所诊断的中风、快速发病、病程波动和病灶性征象和症状(都指示了中风)被赋予很大的权重。根据哈金斯基,痴呆症患者的以下特征被评为两分:突然发病;病程波动;中风历史;病灶性神经学症状;病灶性神经学征象。不大可能与心血管事件(因此VaD)有关的以下成分各评为一分:情绪失禁;逐步恶化;高血压历史;夜行性迷茫;相关动脉粥样硬化的证据;人格的相对保持;抑郁;和身体不适。典型地,分数>7将指示患者存在VaD。因此,根据本发明治疗的患者典型地具有≤7的哈金斯基分数,并且哈金斯基分数>7的患者将排除在外。

[0090] 根据本发明可治疗的患者通常在认知量表(例如简易精神状态检查(MMSE))上评分较差。MMSE的阈值≤23被设定为痴呆,评分≤15代表严重痴呆。MMSE分数为24至27的患者可能存在“前”AD或“有前驱症状”的AD,但他们尚未患有AD并且通常不根据本发明治疗。根据本发明治疗的患者优选具有小于23的MMSE分数,并且一些患者具有15的最低MMSE。在本发明的某些方面中,所治疗的患者将具有≤20或≤18或≤16的MMSE分数。一旦MMSE低于15,则严重损害量表(SIB)也是适用的评估。

[0091] 评估痴呆症/认知减弱以及用于测量认知改善的其它简短工具包括:区分衰老和痴呆症的知情者八项面诊(AD8);年度健康问诊(AWV);全科医生认知评估(GPCOG);健康风险评估(HRA);记忆受损筛选(MIS);蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment,MoCA);圣路易斯大学心智状况检查(St.Louis University Mental Status Exam,SLUMS);和关于老年人认知下降的知情者简短问卷(简短IQCODE)。

[0092] 针对阿尔茨海默病设计的其它认知或功能量度包括临床痴呆症评级(CDR)、阿尔茨海默病评估量表-认知分量表(ADAS-Cog)和阿尔茨海默病合作研究-临床总体变化印象(ADCS-CGIC),包括其变化形式。

[0093] 用于测量AD痴呆症的一些症状的另一种适用量表是柯亨-曼斯菲尔德躁动量表(Cohen-Mansfield Agitation Inventory,CMAI)。

[0094] CDR痴呆症分期工具是用于表征AD的认知和功能表现的六个领域的5点量表:记忆、定向、判断及问题解决、社区事务、居家习惯和个人护理。根据以下量表对其评分:0=正常;0.5=极轻度的痴呆症;1=轻度痴呆症;2=中度痴呆症;3=重度痴呆症。可根据本发明治疗的患者优选具有2或3的CDR分数。CDR通常根据对不同领域的分项分数(0、0.5、1、2或3)赋予不同权重的算法来评分。CDR还可以通过将各领域的分项分数简单地加总的替代方式来评分。所谓的求和(sum-of-boxes,SOB)方法同样有效,但具有较高分辨率,其产生的分数从0(正常)到18(每个领域的分数是3)。可根据本发明治疗的患者通常使用CDR-SOB评分法赋予4.5的最低分。

[0095] 给药方案

[0096] 本发明的治疗方法尽管考虑了各种施用途径,但特别适合于口服施用。根据本发明的治疗方法,用于一天施用一次或多次的ROCK抑制剂或其药学上可接受的盐的有效量可

包含约10mg至约1000mg。本发明方法优选使用以70mg与140mg之间的总日剂量口服施用的法舒地尔完成。举例来说，法舒地尔盐酸盐半水合物以约10mg至约500mg、约10mg至约400mg、约10mg至约200mg、约10mg至约100mg、约20mg至约10mg的每日量适当施用。一种优选的给药方案涉及使用速释配制物、用25、30或40mg法舒地尔盐酸盐半水合物进行治疗，每天三次，总日剂量为75至120mg。最优选的剂量超过60mg的每日剂量，每日剂量的最优选范围是70mg至120mg，一天内分三次等量施用。其它优选的日剂量将在每天90mg至120mg范围内或在每天80mg至140mg范围内。另一种给药方案涉及使用速释配制物、用35至60mg法舒地尔盐酸盐半水合物进行治疗，每天仅两次，总日剂量为70至120mg。基于ROCK抑制活性，本领域技术人员能够将针对法舒地尔提供的剂量范围容易地外推到其它ROCK抑制剂。优选的实施例是每天两次使用速释配制物的45mg法舒地尔盐酸盐半水合物。

[0097] 某些患者亚群，例如肾损伤患者和/或年长患者(例如65岁或以上)可能需要较低剂量或延释配制物而不是速释配制物。当以常规剂量给予肾病患者时，法舒地尔盐酸盐半水合物可具有较高的稳态浓度，并且可以要求降低剂量以降低Cmax或延迟达到Cmax的时间(增加Tmax)。

[0098] 肾功能障碍随着年龄的增长而发生并且是多种病症的结果，包括肝硬化、慢性肾病、急性肾损伤(例如因施用造影剂)、糖尿病(1型或2型)、自身免疫性疾病(例如狼疮和IgA肾病)、遗传性疾病(例如多囊肾病)、肾病综合征、尿路问题(由前列腺肥大、肾结石和某些癌症等病症导致)、心脏病发作、非法使用药品和药品滥用、缺血性肾病、尿路问题、高血压、肾小球肾炎、间质性肾炎、膀胱输尿管、肾盂肾炎、败血症。肾功能障碍可能发生在其它疾病和综合征中，包括可能与肾功能障碍一起发生的非肾脏相关疾病，例如肺动脉高血压、心力衰竭和心肌病等。

[0099] 肾功能最常使用血清(和/或尿)肌酸酐评估。肌酸酐是肌肉细胞中磷酸肌酸的分解产物，其以恒定的速率产生。它主要通过肾小球滤过以不变的方式由肾脏排泄。因此，升高的血清肌酸酐是肾功能障碍的标志，其用于估计肾小球滤过率。

[0100] 血液中肌酸酐的正常水平在成年男性中为大约0.6至1.2mg/dL，在成年女性中为大约0.5至1.1mg/dL。当肌酸酐水平超过这些数值时，受试者患有肾功能障碍，因此可根据本发明进行治疗。轻度肾损害/功能障碍发生在1.2mg/dL至1.5mg/dL的范围内。当肌酸酐水平超过1.5mg/dL时，认为发生中度肾功能损害/功能障碍。严重肾损害，包括被认为是肾衰竭的那些，被定义为血清肌酸酐水平为≥2.0mg/dL或使用肾替代疗法(例如透析)。特别考虑治疗患有轻度、中度和重度肾损害的受试者。

[0101] 正如所指出的，肌酸酐水平被认为是肾小球滤过率的替代物，而血清肌酸酐水平可单独用于使用考克罗夫特-高尔特方程式(Cockroft-Gault equation)估计肾小球滤过率。

[0102] 通常，肌酸酐清除率低于60mL/分钟(大致相当于肌酸酐>1.2mg/dL)被认为是中度肾功能障碍。肾小球滤过率低于40mL/分钟(大约相当于肌酸酐水平超过1.5mg/dL)或特别是30mL/分钟被认为是严重的肾功能障碍。

[0103] 通常，肌酸酐清除率(估计的肾小球滤过率)可使用考克罗夫特-高尔特方程式直接从血清肌酸酐得出：

[0104] 肌酸酐清除率＝((((140-岁数)×(体重kg))×1.23)/(血清肌酸酐μmol/L)

[0105] 对于女性,计算结果乘以0.85。

[0106] 通过观察血清肌酸酐和尿肌酸酐水平,经验测量的肌酸酐清除率也可直接用作肾小球滤过率的估计值。具体而言,在24小时内收集尿液,并应用以下等式确定肌酸酐清除率:

[0107] 肌酸酐清除率(mL/min)=尿肌酸酐浓度(mg/mL)×24小时尿量(mL)/血浆肌酸酐浓度(mg/mL)×24小时×60分钟

[0108] 在一个实施例中,用于轻度至中度肾损害的法舒地尔的剂量减少至50至80mg/天。在另一实施例中,法舒地尔的剂量不减少,而是以缓释剂型每天施用一次。

[0109] 在另一实施例中,对于轻度至中度肾损害不减少剂量。

[0110] 在一个实施例中,对于严重的肾损害,法舒地尔的剂量降低至30至45。在另一实施例中,法舒地尔的剂量不减少,而是改以缓释剂型每天施用一次。

[0111] 在另一实施例中,当血清肌酸酐(SCr)>2和/或SCr从基线增加>1.5x,和/或eGFR从基线降低>25%时,减少剂量。

[0112] 当使用基于肌酸酐的肾功能估计时,患者体型是考虑的重要因素。药品清除率的单位是体积/时间(mL/min),而慢性肾病的估计GFR的单位是体积/时间/标准体型(mL/min/1.73m^2)。通常,对于体型较小的患者,剂量可以下调(例如每天40至50mg),而对于肥胖患者,剂量可以上调(例如每天120mg)。较小的男性约为160磅或更少。较小的女性患者体重约为130磅或更少。体重指数为30和更高的患者被认为是肥胖的。

[0113] 此外,老年患者在开始时可能需要较低的剂量,几天或几周后逐渐增加至推荐剂量。在另一实施例中,老年患者在治疗期间可能需要较低剂量。老年人口包括65至74岁的“年轻老人”、75至84岁的“年老老人”和85岁及以上的“虚弱老人”。举例来说,起始剂量为每天30mg,持续两周,然后是每天60mg,持续4周,然后是每天90mg。滴定甚至可以保证高达约120mg/天。

[0114] 另一实施例涉及以缓释剂型每天一次用60至120mg法舒地尔盐酸盐半水合物治疗。优选每天一次用90mg法舒地尔盐酸盐半水合物的缓释总日剂量进行治疗。将要了解的是,如本文所描述的剂量范围为向成人施用所提供的医药组合物提供了指导。施用于例如儿童或青少年的量可由执业医师或本领域技术人员确定,并且可低于或与施用于成人的量相同。

[0115] 将要了解的是,如本文所描述的剂量范围为向成人施用所提供的医药组合物提供了指导。施用于例如儿童或青少年的量可由执业医师或本领域技术人员确定,并且可低于或与施用于成人的量相同。

[0116] 施用根据本发明的组合物的方法通常持续至少一天。一些优选的方法治疗长达30天或长达60天或甚至长达90天或甚至更长。优选治疗超过60天,特别优选治疗至少6个月。治疗的精确持续时间将取决于患者的条件和对治疗的反应。最优选的方法考虑了在症状发作或出现之后开始治疗。

[0117] 本发明的方法还考虑将ROCK抑制剂与用于治疗痴呆或痴呆的其化症状的其它化合物一起施用。它们可以在共同给药方案中以单一剂型组合施用或在一天的不同时间使用不同给药方案对同一患者施用。

[0118] 用于治疗痴呆症且已显示可改善认知的药物有两类:乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲

基-D-天冬氨酸盐(NMDA)受体拮抗剂。通常在疾病早期使用的乙酰胆碱酯酶抑制剂预防神经传递素乙酰胆碱分解。这些药物包括类似于哌啶的多奈哌齐(donepezil)(Aricept)、菲衍生物(如加兰他敏(galantamine)(Razadyne)),和类似于氨基甲酸酯的雷斯替明(rivastigmine)(Exelon)。NMDA受体拮抗剂包括非竞争性抑制剂美金刚胺(memantine)(Namenda)。也可以利用美金刚胺与多奈哌齐的组合(Namzaric)。

[0119] 在一些实施例中,法舒地尔与被批准用于治疗痴呆症的其它活性物质(包括但不限于胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂)组合施用于患者。在一个实施例中,胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、利斯的明(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine)组成的组。胆碱酯酶抑制剂的示范性剂量包括3至25mg/天,更优选6至12mg/天。在另一实施例中,NMDA受体拮抗剂是美金刚胺。在特定实施例中,美金刚胺以每天5至28mg,优选每天15至20mg的剂量施用。在另一实施例中,共同施用的活性物质是多奈哌齐和美金刚胺的组合,剂量为28mg美金刚胺和10mg多奈哌齐。

[0120] 在特定实施例中,法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂组合施用于AD患者。在另一实施例中,法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂组合施用于患有以AD型占主导的混合型痴呆症的患者。在又另一实施例中,未将法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂的组合施用于仅患有血管皮质性痴呆症的患者。

[0121] 右美沙芬氢溴酸盐(Dextromethorphan hydrobromide)是另一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,其也具有作为σ-1受体激动剂的活性。与奎尼丁硫酸盐(quinidine sulfate)(CYP450 2D6抑制剂)组合上市的Nudexta产品指定用于治疗多种形式的痴呆症中发生的假性延髓情绪。在一个实施例中,用适用于治疗假性延髓情绪的产品(如Nudexta)和法舒地尔治疗患者。

[0122] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗的患者还用包括情绪稳定剂、苯并二氮呯、抗精神病药、抗躁动药或助眠剂的活性剂治疗。在一个特定实施例中,法舒地尔治疗的患者不用利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、喹硫平(quetiapine)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、哌唑嗪(prazocin)、曲唑酮(trazodone)或劳拉西泮(lorazepam)治疗。

[0123] 在另一实施例中,用法舒地尔治疗的患者正在接受抑郁症治疗。在一个特定实施例中,用抗抑郁药物(例如西它普兰或依地普兰)治疗患者。

[0124] 在另一个实施例中,法舒地尔与抗氧化剂(例如α生育酚)组合施用。在一个特定实施例中,α生育酚是以每天1000至2000IU的剂量施用。

[0125] 在另一个实施例中,法舒地尔联合NSAID施用。在一个特定实施例中,NSAID是联合法舒地尔施用的布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、双氯芬酸(diclofenac)或吲哚美辛(indomethacin)。

[0126] 在某些实施例中,本发明方法(尤其是考虑了肠胃外给药的那些方法)不包括将抑制素(尤其是罗素他汀(rosuvastatin))施用于也接受rho激酶抑制剂的患者。在某些实施例中,本发明方法(尤其是考虑了肠胃外给药的那些方法)不包括将尼莫地平施用于也接受rho激酶抑制剂的患者。

[0127] 方法的结果

[0128] 本发明方法被认为可改善疾病,使得他们的所有相关征象和症状都被改善。此类

改善可以是绝对的,因为相对于前一次测量,所治疗的患者实际上随时间显示了改善。更典型地是相对于对照患者来测量改善。对照患者可以是病史且/或基于类似情形的患者的已知自然病史,或他们可以成为对照的意义在于,他们在这些相同临床试验中接受安慰剂或仅接受标准照护疗法。与对照比较特别具有指导意义,原因在于疾病过程不太可能完全逆转,因此就恶化相对于对照/期望减少而言,结果是一种量度。

[0129] 可以使用以下量表中的一或多种来评估改善:MMSE;SIB;AD8;AWV;GPCOG;HRA;MIS;MoCA;SLUMS;简短IQCODE;CDR;ADAS-Cog;ADCS-CGIC;和CMAI,包括其变化形式。

[0130] 绝对地或相较于对照,因本发明方法引起的改善通常是至少10%;15%;20%;25%;30%;35%;40%;45%或50%。在另一个实施例中,绝对地或相较于对照,因本发明方法引起的改善将是至少50%或更多。在优选实施例中,绝对地或相对于对照,因本发明方法引起的改善将是至少75%。在一个特定实施例中,改善是相对于法舒地尔治疗之前的同一患者而言。

[0131] 使用本发明方法的治疗通常会改善的认知功能。患者在早期治疗期间通常显示MMSE和/或SIB存在至少3分的改善,并且认知下降相对于对照患者而言减缓,治疗的患者与对照患者之间通常维持至少1分或2分的差异。

[0132] 根据本发明治疗的典型患者可以显示CDR-SOB存在至少0.5分的改善,但无论如何,下降速率都将减小,相对于未治疗的对照组,治疗至少6个月之后,CDR-SOB显示至少1分的差异。

[0133] 根据本发明治疗的患者还被预期可显示以下中的一或多种的改善:语义记忆(人格和/或社交技能保持或不保持);失语症;精神性运动不能;叫名字;找词;言语理解;书面理解;书面表达;视觉空间能力、分析能力;合成能力;判断;洞察力;妄想;幻觉;坐立不安;易怒;躁动;言语攻击性;身体攻击性;游荡;踱步;和抑制解脱。

[0134] 实例

[0135] 招募被诊断患有可能AD且存在至少一种阳性AD生物标志(aβ和/或τ异常)的八十位患者。患有VaD、DLB、bvFTD或原发进行性失语症的语义变型或原发进行性失语症的非流利/语法失能变型的患者以及患有另一种并发活跃性神经疾病的患者被排除在外。患有非神经学共病或使用可能对认知造成不利影响的药剂的患者也被排除在外。患者具有23的MMSE最高分和15的MMSE最低分。

[0136] 20位患者组以剂量递增方式口服法舒地尔或安慰剂加以治疗。向各组随机分配10位各服用安慰剂或药物的患者且治疗60天。30天结束时,基于不良事件的评估,下一组开始使用更高剂量。60天结束时,评估患者的功效和安全并且患者在剂量限制性副作用不存在的情况下再随机分配到下一个更高剂量组。使用10mg速释型片剂的起始口服剂量是:第一组为每天60mg(全天分3次等剂量施用),第二组为每天90mg(全天分3次等剂量施用),第三组为每天120mg(全天分3次等剂量施用)且第三组为每天150mg的计划最高剂量(全天分3次等剂量施用)。

[0137] 第60天观察到60mg剂量对认知无作用,而其它剂量中的每一种相对于对照组,在第60天显示改善。当第一组递增到每天90mg时,观察到治疗组与对照组之间存在认知上的差异。在所有剂量中,认知以剂量依赖性方式改善。肌酸酐出现剂量依赖性增加,表明经历了可能的肾脏功能障碍。递增到每天120mg剂量的个体中仅50%也递增到150mg剂量,并且

每天150mg治疗的患者中25％因肌酸酐水平升高而降低剂量。

[0138] 已确定用于改善AD痴呆症的认知的理想剂量介于每天90mg与120mg之间。在多位患者中,低于90mg时不存在功效,并且高于120mg时,升高的肌酸酐变得具有剂量限制性。

[0139] 参考文献清单

[0140] 贝克尔RE(Becker RE),格雷NH(Greig NH),吉考宾H(Giacobini H),为何阿尔茨海默病有如此多的药物在开发中不合格?(Why do so many drugs for Alzheimer'sdisease fail in development?)新方法和新实践的时间?(Time for new methods and new practices?)《阿尔茨海默病(Alzheimers Dis.)》15:303-325(2008)。

[0141] 赛泽尔瑞(Ceyzériat)等人,从过往中学习:以阿尔茨海默病中的淀粉样蛋白、τ和神经炎症为目标的临床试验的回顾(A Review of Clinical Trials Targeting Amyloid, Tau and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease).《当前阿兹海默研究(Current Alzheimer Research)》2020;17:1-13。

[0142] 陈M(Chen M),刘A(Liu A),欧阳Y(Ouyang Y),黄Y(Huang Y),赵X(Chao X),皮R(Pi R),2013,法舒地尔和其类似物:抵御中枢神经系统病症的长期战争中的新式强大武器?(Fasudil and its analogs:a new powerful weapon in the long war against central nervous system disorders?)关于研究药物的专家观点(Expert Opin Investig Drugs)22:537-50。

[0143] 库奇BA(Couch BA),德玛科GJ(DeMarco GJ),戈雷SL(Gourley SL),科勒斯克AJ(Koleske AJ),施用法舒地尔使AβPP/PS1小鼠的树枝状晶体分支增加以及树枝状晶体轴延长(Increased Dendrite Branching in AβPP/PS1 Mice and Elongation of Dendrite Arbors by Fasudil Administration)《阿尔茨海默病(Alzheimers Dis.)》2010;20(4):1003-1008。

[0144] 埃利奥特C(Elliott C),诺乔A(Rojo A),莱博E(Ribe E),布柔丝妥克M(Broastock M),夏W(Xia W),莫林P(Morin P),赛门诺M(Semenov M),贝列G(Baillie G),夸德拉多A(Cuadrado A),Al-沙威R(Al-Shawi R),巴拉德C(Ballard C),西蒙斯P(Simons P),奇力克R(Killick R),APP在Wnt信号传导中的作用使突触损失与β-淀粉样蛋白产生关联(A role for APP in Wnt signalling links synapse loss withβ-amyloid production)《转化精神病学(Translational psychiatry)》2018;8(179)。

[0145] 冯Y,诺格拉索P(LoGrasso P),德福特O(Defert O),李R(Li R),Rho激酶(ROCK)抑制剂和其治疗潜力(Rho Kinase(ROCK)Inhibitors and Their Therapeutic Potential),《药物化学杂志(J Med Chem)》2016;59(6):2269-2300。

[0146] 福尔斯坦MF(Folstein MF),福尔斯坦SE(Folstein SE),麦克休PR(McHugh PR),“简易心智状态评估”:临床医师对患者认知状态进行分级的实用方法("Mini-mental state":a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician),《精神病学研究杂志(J Psychiatr Res.)》1975;12:189-198。

[0147] 浜野T(Hamano T),白藤N(Shirafuji N);严S(Yen S);吉田H(Yoshida H),迦南N(Kanaan N),林K(Hayashi K),井川M(Ikawa M),山村O(Yamamura O),藤田Y(Fujita Y);栗山M(Kuriyama M),中本Y(Nakamoto Y),Rho激酶ROCK抑制剂减少寡聚τ蛋白(Rho-kinase ROCK inhibitors reduce oligomeric tau protein),《衰老神经生物学(Neurobiology

of Aging)》;2020;89:41-54。

[0148] 侯Y(Hou Y),周L(Zhou L),杨QD(Yang QD),杜XP(Du XP),李M(Li M),袁M(Yuan M),周ZW(Zhou ZW),链脲佐菌素处理的大鼠模型的海马体突触和学习记忆能力的变化以及使用法舒地尔盐酸盐进行的干预(Changes in hippocampal synapses and learning-memory abilities in a streptozotocin-treated rat model and intervention by using fasudil hydrochloride),《神经科学(Neuroscience)》2012;200:120-129。

[0149] 雅各布M(Jacobs M),早川K(Hayakawa K),斯文森L(Swenson L),贝伦S(Bellon S),弗莱明M(Fleming M),泰丝丽米P(Taslimi P),多兰J(Doran J),二聚ROCK I结构揭露了配位体选择性的机制(The structure of dimeric ROCK I reveals the mechanism for ligand selectivity),《生物化学杂志(J Biol Chem.)》2006;281(1):260-68。

[0150] 卡梅S(Kamei S),大石M(Oishi M),高师T(Takasu T),1996a,利用31P磁共振光谱法和Xe电脑断层摄影术评价法舒地尔盐酸盐对脑血管痴呆症的游荡症状的治疗(Evaluation of fasudil hydrochloride treatment for wandering symptoms in cerebrovascular dementia with 31P-magnetic resonance spectroscopy and Xe-computed tomography),《临床神经药理学(Clin Neuropharmacol)》19:428-38。

[0151] 卡梅S(Kamei S),利明T(Toshiaki T),大石M(Oishi M),法舒地尔盐酸盐对脑血管痴呆症患者的游荡症状的作用(Effect of fasudil hydrochloride on wandering symptoms of c cerebrovascular dementia patients),《神经疗法(Neurotherapy)》1996b 13:43-50。

[0152] 纳尔(Nair)和雅各布(Jacob),动物与人之间的剂量换算的简单实用指南(A simple practice guide for dose conversion between animals and human),《基本临床药理学杂志(JBasic Clin Pharm)》7:27-31(2016)。

[0153] 中川O(Nakagawa O),渊泽K(Fukisawa K),石崎T(Ishizaki T),西都Y(Saito Y),中尾K(Nakao K),成宫S(Narumiya S),ROCK-I和ROCK-II:小鼠中的形成卷曲螺旋的Rho相关蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶的两种同种型(ROCK-I and ROCK-II,two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice),《欧洲生化学会联合会快报(FEBS Lett.)》1996年8月26日;392(2):189-93。

[0154] 中冈A(Nakaoka A),须藤S(Suto S),牧本K(Makimoto K),山川M(Yamakawa M),重信K(Shigenobu K),田伏K(Tabushi K),2010,在专门机构治疗的痴呆症患者的踱步和兜圈动作(Pacing and lapping movements among institutionalized patients with dementia),《美国阿尔茨海默病和其它痴呆症杂志(Am J Alzheimers Dis Other Demen)》25:167-72。

[0155] 罗曼GC(Román GC),立道TK(Tatemichi TK),厄金君替T(Erkinjuntti T),卡明斯JL(Cummings JL),玛斯度JC(Masdeu JC),加西亚JH(Garcia JH),阿玛杜慈L(Amaducci L),奥哥戈左JM(Orgogozo JM),布鲁恩A(Brun A),霍夫曼A(Hofman A)等人,1993,血管性痴呆症:用于研究型研究的诊断标准(Vascular dementia:diagnostic criteria for research studies),NINDS-AIREN国际研讨会报道(Report of the NINDS-AIREN International Workshop),《神经学(Neurology)》,43:250-60。

[0156] 篠栗H(Sasaguri H),尼尔松P(Nilsson P),桥本S(Hashimoto S),永田K(Nagata

K),西都T(Saito T),德斯曲普B(De Strooper B),哈地J(Hardy J),瓦萨R(Vassar R),温布拉德B(Winblad B),赛多TC(Saido TC),阿尔茨海默病临床前研究用的APP小鼠模型(APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies),EMBO J.2017;36(17):2473-2487。

[0157] 塞勒斯K(Sellers K),埃利奥特C(Elliott C),杰克逊J(Jackson J),高希A(Ghosh A),莱博E(Ribe E),诺乔A(Rojo A),杰罗兹-格里菲思HH(Jarosz-Griffiths HH),沃森AA(Watson AA),夏W(Xia W),赛门诺M(Semenov M),莫林P(Morin P),胡珀N(Hooper N),波特R(Porter R),普莱斯顿J(Preston J),Al-沙威R(Al-Shawi R),贝列G(Baillie G),拉夫斯顿S(Lovestone S),夸德拉多A(Cuadrado A),哈瑞特M(Harate M),西蒙斯P(Simons P),斯瑞瓦斯特娃DP(Srivastava DP),奇力克R(Killick R),淀粉样蛋白β突触毒性具有Wnt-PCP依赖性且被法舒地尔阻断(Amyloidβsynaptotoxicity is Wnt-PCP dependent and blocked by fasudil),《阿尔兹海默病和痴呆(Alzheimer's&Dementia)》2018;14:306-317。

[0158] 涩谷M(Shibuya M),浅野T(Asano T),佐佐木Y(Sasaki Y),2001,法舒地尔HCl(蛋白激酶抑制剂)对脑血管痉挛的作用(Effect of Fasudil HCl,a protein kinase inhibitor,on cerebral vasospasm),《神经外科杂志增刊(Acta Neurochir Suppl.)》77:201-4。

[0159] 特克M(Turk M),Rho激酶抑制剂对阿尔茨海默病的作用(The Effect of Rho Kinase Inhibitors on Alzheimer's Disease),论文,亚利桑那州立大学(Arizona State University),2017年5月。

[0160] 上畑M(Uehata M),石崎T(Ishizaki T),佐滕H(Satoh H),小野T(Ono T),川原T(Kawahara T),森下T(Morishita T),玉川H(Tamakawa H),山上K(Yamagami K),前川M(Maekawa M),成宫S(Narumiya S),Rho相关蛋白激酶在高血压中介导平滑肌的钙敏化(Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension),《自然(Nature)》1997年10月30日;389(6654):990-4。

[0161] 威特灵T(Wetterling T),康尼兹RD(Kanitz RD),伯吉斯KJ(Borgis KJ),1996,血管性痴呆症的不同诊断标准的比较(ADDTC、DSM-IV、ICD-10、NINDS-AIREN)(Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia(ADDTC,DSM-IV,ICD-10,NINDS-AIREN),《中风(Stroke)》27:30-6。

[0162] 威克JY(Wick JY),赞尼GR(Zanni GR),漫无目的的旅行:老年人的游荡(Aimless excursions:wandering in the elderly),《顾问药师(Consult Pharm)》2006;21(8):608-612,615-618。

[0163] 山口H(Yamaguchi H),美和Y(Miwa Y),卡萨M(Kasa M),北野K(Kitano K),天野M(Amano M),海渊K(Kaibuchi K),箱岛T(Hakoshima T),Rho激酶在诱导配合下结合到抑制剂Y-27632的结构基础(Structural basis for induced-fit binding of Rho-kinase to the inhibitor Y-27632),《生物化学杂志(J Biochem.)》2006年9月;140(3):305-11。

[0164] 余J(Yu J),谷Q(Gu Q),颜Y(Yan Y),余H(Yu H),郭M(Guo M),刘C(Liu C),宋G(Song G),柴Z(Chai Z),王Q(Wang Q),贾B(Zia B),张H(Zhang H),江Y(Jiang Y),春井MA(Cungen MA),法舒地尔经由抑制微神经胶质细胞的活化和将微神经胶质细胞表型从M1转

变成M2来改善APP/PS1转基因小鼠的认知(Fausidil improves cognition of APP/PS1 transgenic mice via inhibiting the activation of microglia and shifting microglia phenotypes from M1 to M2),《中国细胞与分子免疫学杂志(Chin J Cell Mol Immunol.)》2017;33(12):1585-1593。

[0165] 本文所列的每个参考文献的公开内容通过引用整体并入本文。