



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112469408 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(21) 申请号 201980048687.7

(22) 申请日 2019.07.20

(30) 优先权数据

62/701,814 2018.07.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/042718 2019.07.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/023324 EN 2020.01.30

(71) 申请人 拜奥海芬治疗学有限公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 V·科里克 R·伯曼 I·库雷希

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 31/428 (2006.01)

G07D 277/82 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

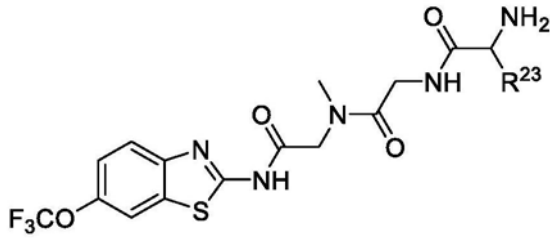
利鲁唑前药治疗阿尔茨海默氏病的用途

(57) 摘要

公开了通过向有需要的患者施用诸如曲鲁唑的利鲁唑前药来治疗阿尔茨海默氏病的方法。还公开了包含所述利鲁唑前药的药物组合物和试剂盒。

1. 一种治疗有需要的患者的阿尔茨海默氏病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的利鲁唑前药。

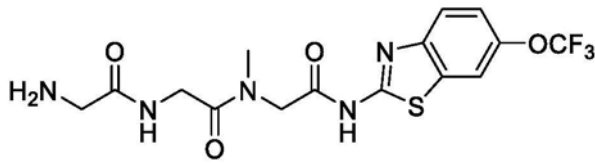
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述利鲁唑前药具有下式:



及其药学上可接受的盐,其中:

$R_{23}$ 选自H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CCH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2$ (环己基)、 $CH_2$ (4-OH-Ph)、 $(CH_2)_4NH_2$ 、 $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ 、 $CH_2$ (3-吡啶)、 $CH_2$ (5-咪唑)、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CONH_2$ 、和 $CH_2CH_2CONH_2$ 。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述利鲁唑前药具有下式:



4. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药以从约100至400mg/天的剂量施用于所述患者。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中将所述利鲁唑前药以约110、或140、或150、或210、或280、或350mg/天的剂量施用于所述患者。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中将所述利鲁唑前药以280mg的剂量每天一次施用于所述患者。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中将所述利鲁唑前药以140mg的剂量每天两次施用于所述患者。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药每天一次施用于所述患者。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药每天两次施用于所述患者。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药以胶囊的形式施用于所述患者。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药以片剂的形式施用于所述患者。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药施用于所述患者,持续时间为约8周至48周。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述利鲁唑前药施用于所述患者,持续时间为从治疗开始到所述患者的生命终止。

14. 一种用于改善患有阿尔茨海默氏病的患者的反应的方法,其包括向所述有需要的患者施用有效量的利鲁唑前药。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中改善的反应是以下中的一种或多种:总生存期、

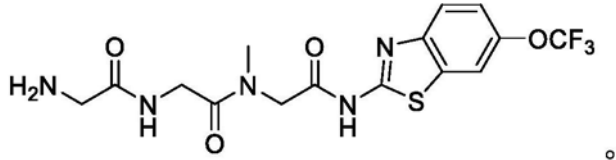
生活质量、总反应率、反应持续时间、发作的延迟、或患者报告的结局。

16. 一种用于治疗患有阿尔茨海默氏病的患者的试剂盒,所述试剂盒包含:

(a) 利鲁唑前药;和

(b) 用于在根据权利要求1-15中任一项所述的方法中施用所述利鲁唑前药的说明书。

17. 根据权利要求16所述的试剂盒,其中所述前药具有下式:



## 利鲁唑前药治疗阿尔茨海默氏病的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及利鲁唑前药治疗阿尔茨海默氏病的用途。

### 背景技术

[0002] 阿尔茨海默氏病是进行性致命性神经退行性痴呆症。它占痴呆症的80%。根据阿尔茨海默氏病协会 (Alzheimer's Association), 2016年美国大约有550万人患有这种疾病, 并且随着人口老龄化, 预期这一数字将在未来几年迅速上升。据报道患有阿尔茨海默氏病的个体的死后脑组织中谷氨酸摄取转运蛋白减少, 并且谷氨酸转运蛋白减少的水平与认知损伤以及突触密度和神经变性的标志物相关。

[0003] AD对患者、家庭成员和社会造成的情感和财务负担是巨大的, 并且随着群体年龄中位数的增长, 预计将以指数方式增长。维持或甚至改善由于AD而处于认知下降的高风险的成年人的认知的潜力显然不仅对受影响的个体, 而且还对承受长期照护的社会和财务负担的支持系统具有重要意义。

[0004] 目前存在批准用于对症治疗AD的医药, 但它们具有小的效应量和通常有限的临床益处。迫切需要找到针对AD的有效治疗, 所述治疗可以在疾病晚期之前阻止或逆转所述疾病。目的在于恢复突触和突触外谷氨酸水平的治疗策略在AD、认知以及对突触的神经保护方面提供了潜在的治疗益处, 从而赋予改变疾病的潜力。鉴于自2003年以来在对症治疗和疾病改变治疗方面治疗进展的缺乏, 针对这种经过临床前验证的突触靶标的临床研究的重要性不可低估。

[0005] FDA最初批准了利鲁唑 (RILUTEK®) 一天两次50mg (NDA#20-599) 用于治疗患有肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 的患者。利鲁唑仅被指示用于ALS, 并且具有限制其临床用途的许多不希望的属性。

[0006] 利鲁唑片剂具有60%的生物利用度, 这归因于在肝脏中高的首过代谢。认为这与异源表达的CYP1A2酶的代谢有关, 这也解释了与利鲁唑相关的高PK变化 (Carlsson, 2000; Pittenger, 2015a, 2015b)。另外, 当与餐食一起服用时, 利鲁唑与暴露减少相关 (即负面的食物作用), 从而导致在三小时禁食内 (餐前一小时或餐后两小时) 服用利鲁唑的指南。

[0007] 利鲁唑也一天两次给药, 对肝功能测试具有剂量依赖性作用, 并且药物物质本身具有其他固有的局限性, 包括: 在水中非常低的溶解度、差的口服适口性、pH依赖性化学稳定性、以及如果直接施用于口腔粘膜则有强烈的口腔麻木感。

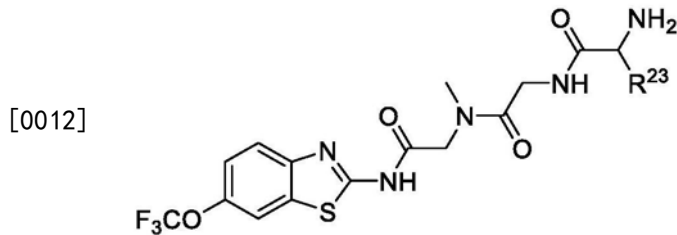
[0008] 因此, 希望有新的化合物、药物组合物和方法用于治疗阿尔茨海默氏病, 所述新的化合物、药物组合物和方法可以为患有所述疾病的患者提供益处。

### 发明内容

[0009] 本发明涉及用利鲁唑前药治疗阿尔茨海默氏病。凭借本发明, 现在可以为患者提供更有效的AD治疗。患者可以在一个或多个领域经历改善的反应, 所述一个或多个领域包括例如总生存期、生活质量、总反应率、反应持续时间、发作的延迟、或患者报告的结局。

[0010] 在本发明的一个方面,提供了一种治疗有需要的患者的AD的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的利鲁唑前药。

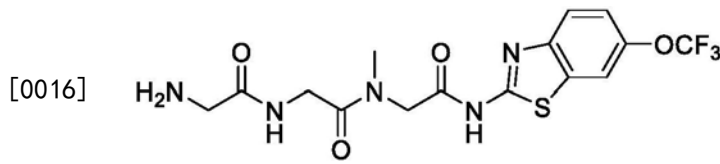
[0011] 在一方面,所述利鲁唑前药具有下式:



[0013] 及其药学上可接受的盐,其中:

[0014]  $R_{23}$ 选自H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CCH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2$ (环己基)、 $CH_2$ (4-OH-Ph)、 $(CH_2)_4NH_2$ 、 $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ 、 $CH_2$ (3-吡啶)、 $CH_2$ (5-咪唑)、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CONH_2$ 、和  $CH_2CH_2CONH_2$ 。

[0015] 在一方面,所述利鲁唑前药具有下式:



[0017] 在一方面,将所述利鲁唑前药以从约100至400mg/天的剂量施用于所述患者。

[0018] 在一方面,将所述利鲁唑前药以约110、或140、或150、或210、或280、或350mg/天的剂量施用于所述患者。

[0019] 在一方面,将所述利鲁唑前药以280mg的剂量每天一次施用于所述患者。

[0020] 在一方面,将所述利鲁唑前药以140mg的剂量每天两次施用于所述患者。

[0021] 在一方面,将所述利鲁唑前药每天一次施用于所述患者。

[0022] 在一方面,将所述利鲁唑前药每天两次施用于所述患者。

[0023] 在一方面,将所述利鲁唑前药以胶囊的形式施用于所述患者。

[0024] 在一方面,将所述利鲁唑前药以片剂的形式施用于所述患者。

[0025] 在一方面,将所述利鲁唑前药施用于所述患者,持续时间为约8周至48周。在一方面,将所述利鲁唑前药施用于所述患者,持续时间为从治疗开始到所述患者的生命终止。

[0026] 在本发明的一个方面,提供了一种用于改善患有AD的患者的反应的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的利鲁唑前药。

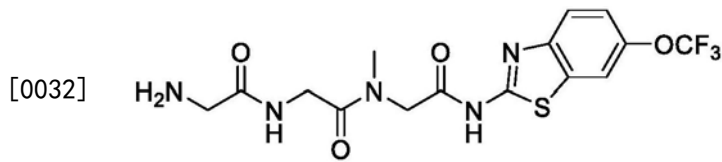
[0027] 在一方面,改善的反应是以下中的一种或多种:总生存期、生活质量、总反应率、反应持续时间、发作的延迟、或患者报告的结局。

[0028] 在本发明的一个方面,提供了一种用于治疗患有AD的患者的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0029] (a) 利鲁唑前药;和

[0030] (b) 用于在本发明方法中施用所述利鲁唑前药的说明书。

[0031] 在本发明的一个方面,提供了一种呈胶囊形式的药物组合物,其包含:



[0033] 作为活性成分的(troriluzole (曲鲁唑))以及选自以下的药学上可接受的赋形剂:甘露醇、微晶纤维素、磷酸二钙、羟丙基纤维素、交聚维酮、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。

[0034] 在本发明的一个方面,所述胶囊包含约40%-50%曲鲁唑、15%-20%甘露醇、3%-15%微晶纤维素、3%-15%磷酸二钙、5%-10%羟丙基纤维素、5%-10%交聚维酮、0.1%-1%胶体二氧化硅和0.1%-1%硬脂酸镁。百分比表示为重量百分比。

[0035] 在本发明的一个方面,所述胶囊包含约70-280mg曲鲁唑(优选140mg曲鲁唑)、60-90mg甘露醇、30-60mg微晶纤维素、5-20mg磷酸二钙、5-10mg羟丙基纤维素、5-20mg交聚维酮、0.5-5mg胶体二氧化硅和0.5-5mg硬脂酸镁。

### 具体实施方式

[0036] 提供以下详细描述以帮助本领域技术人员实践本发明。在不脱离本公开文本的精神或范围的情况下,本领域普通技术人员可以对本文所述的实施方案进行修改和变化。除非另外定义,否则在此所使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。说明书中使用的术语仅用于描述特定实施方案,而不旨在限制。

[0037] 如本申请中所用,除非本文另有明确规定,否则以下术语中的每一个应具有下文所述的含义。另外的定义在整个申请中阐述。在本文中沒有具体定义术语的情况下,所述术语由本领域普通技术人员在上下文中将所述术语应用于其在描述本发明中的用途而给出了本领域公认的含义。

[0038] 除非上下文另有明确指示,否则冠词“一个”和“一种”指的是所述冠词的一个/种或多于一个/种(即至少一个/种)语法对象。举例来说,“一个/种要素”意指一个/种要素或多于一个/种要素。

[0039] 术语“约”是指在本领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,其部分取决于如何测量或确定值或组成,即测量系统的局限性。例如,根据本领域实践,“约”可以表示在1个或多于1个标准偏差内。可替代地,“约”可以表示高达10%或20%(即±10%或±20%)的范围。例如,约3mg可以包括在2.7mg与3.3mg之间(10%)或在2.4mg与3.6mg之间(20%)的任何数量。此外,特别是关于生物系统或过程,所述术语可以意指值的高达一个数量级或高达5倍。当在本申请和权利要求中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则应当假定“约”的含义在所述特定值或组成的可接受的误差范围内。

[0040] 术语“施用”是指使用本领域技术人员已知的任何不同方法和递送系统将包含治疗剂的组合物物理引入受试者。利鲁唑前药的典型施用途径包括口服施用,例如通过胶囊或片剂。施用还可以例如一次、多次和/或经一个或多个延长的时间段来进行,并且可以是治疗有效剂量或亚治疗剂量。

[0041] 术语“AUC”(曲线下面积)是指受试者吸收或暴露于受试者的药物的总量。通常,AUC可以通过数学方法在受试者中药物浓度随时间(直到浓度可忽略不计)的曲线图中获

得。术语“AUC” (曲线下面积) 也可以指在特定时间间隔的部分AUC。

[0042] 术语“C最大”是指在第一剂量的施用与第二剂量的施用之间, 药物在受试者的血液、血清、指定隔室或测试区域中的最大浓度。术语C最大也可以指剂量归一化比率 (如果指定)。

[0043] 术语“给药间隔”是指在向受试者施用的多剂量的本文公开的配制品之间经过的时间量。因此, 给药间隔可以指示为范围。

[0044] 术语“给药频率”是指在给定时间内施用多剂本文公开的配制品的频率。给药频率可以指示为每给定时间的剂量数, 例如每周一次或两周一次。

[0045] 术语“有效量”是指足以实现预期结果的量。有效量将根据受试者和所治疗的疾病状态、病痛的严重程度和施用方式而变化, 并且可以由本领域普通技术人员常规确定。

[0046] 术语“与.....组合”和“与.....结合”是指除了一种治疗模态之外还施用另一种治疗方式。因此, “与.....组合”或“与.....结合”是指在向受试者施用一种治疗模态之前、期间或之后施用另一种治疗模态。

[0047] 术语“药学上可接受的盐”是指本文所述的一种或多种化合物或前药的盐形式, 其被呈现用于增加化合物在患者胃肠道的胃或胃肠液中的溶解度, 以便促进化合物的溶解和生物利用度。药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机或有机碱和酸 (适用时) 的盐的那些。合适的盐包括衍生自以下的那些: 除了制药领域中熟知的众多其他酸和碱外尤其是碱金属, 诸如钾和钠; 碱土金属, 诸如钙、镁和铵盐。

[0048] 术语“前药”是指药物的前体, 其可以以改变的或活性较低的形式施用。前药可以在生理环境中通过水解或其他代谢途径转化为活性药物形式。以下提供了对药物前体的讨论: T.Higuchi和V.Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S.Symposium Series, 以及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B.Roche编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press。

[0049] 术语“受试者”和“患者”指任何人类或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物, 诸如非人灵长类动物、绵羊、狗; 和啮齿动物, 诸如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中, 受试者是人类。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

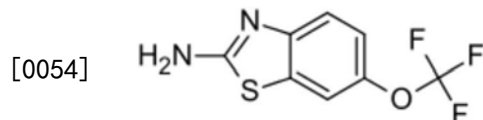
[0050] 术语“治疗有效量”、“治疗有效剂量 (therapeutically effective dosage)”和“治疗有效剂量 (therapeutically effective dose)”的药剂 (在本文中有时也称为“药物”) 是指当单独使用或与另一种药物组合使用时, 疾病症状的严重程度降低、疾病无症状期的频率和持续时间增加、或对由于疾病病痛引起的损伤或伤残的预防所证明的, 保护受试者免受疾病发作或促进疾病消退的任何量的药剂。可以使用熟练从业人员已知的各种方法评价药剂的治疗有效量, 诸如在临床试验期间在人类受试者中, 在预测在人体中的功效的动物模型系统中, 或通过体外测定中测定所述药剂的活性。

[0051] 术语“T最大”是指在施用药物后在受试者的血液、血清、指定隔室或测试区域中达到最大浓度 (C最大) 时的时间或时间段。

[0052] 术语“治疗”是指对受试者的病症或疾病的任何治疗, 并且包括 (i) 在可能易患疾病但尚未被诊断为患有所述疾病的受试者中预防所述疾病或病症发生; (ii) 抑制所述疾病或病症, 即阻止其发展; 缓解所述疾病或病症, 即引起所述病症消退; 或 (iii) 减轻或缓解由所述疾病引起的病症, 即所述疾病的症状。治疗可以与其他标准疗法组合或单独使用。对受

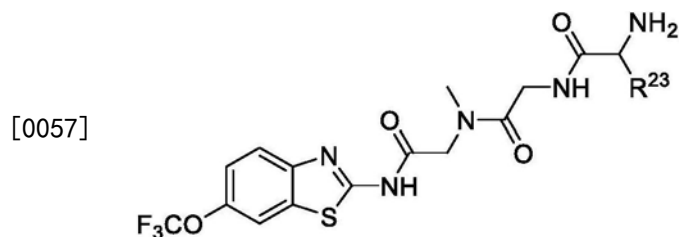
试者的治疗或“疗法”还包括对受试者进行的任何类型的干预或处理,或向受试者施用药剂,目标是逆转、缓和、减轻、抑制、减缓或预防症状、并发症或病症或者与疾病相关的生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。

[0053] 利鲁唑目前可在市场上以RILUTEK®(利鲁唑)获得,可从新泽西州布里奇沃特的Sanofi-Aventis获得,并具有以下所示的结构。



[0055] 6-(三氟甲氧基)苯并噻唑-2-胺。

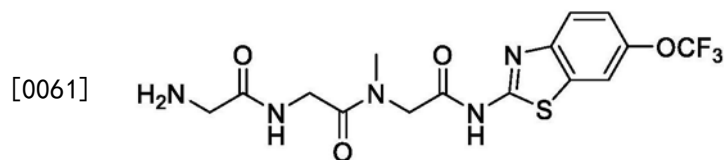
[0056] 根据本发明使用的某些优选的利鲁唑前药具有以下结构:



[0058] 包括其对映异构体、非对映异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、和络合物,其中:

[0059]  $R_{23}$ 选自H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CCH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2$ (环己基)、 $CH_2$ (4-OH-Ph)、 $(CH_2)_4NH_2$ 、 $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ 、 $CH_2$ (3-咪唑)、 $CH_2$ (5-咪唑)、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CONH_2$ 、和 $CH_2CH_2CONH_2$ 。此类药剂可以用作本发明组合的一部分。

[0060] 一种尤其优选的利鲁唑前药曲鲁唑(troriluzole)具有下式:



[0062] 例如以下描述了利鲁唑的前药:2017年8月8日发布的美国专利申请序列号9,725,427、2014年12月23日提交的美国专利申请号14/410,647、2017年8月5日提交的美国专利申请序列号15/549154、2016年2月26日提交的PCT申请序列号PCT/US2016/019773、和2016年2月26日提交的PCT申请序列号PCT/US2016/019787。

[0063] 利鲁唑前药可以作为本文详述的化合物的同位素标记形式存在。同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可以掺入本公开文本的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如但不限于 $^2H$ (氘、D)、 $^3H$ (氚)、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}F$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{35}S$ 、Cl和I。提供了本公开文本的各种同位素标记的化合物,例如其中掺入了诸如 $^3H$ 、 $^{13}C$ 和 $^{14}C$ 的放射性同位素的那些。此类同位素标记的化合物可以用于代谢研究;反应动力学研究;检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定;或用于对受试者(例如人类)的放射性治疗。对于本文所述的同位素标记的化合物,还提供了任何药学上可接受的盐或水合物,视情况而定。

[0064] 在一些变化中,本文公开的化合物可以变化,使得与碳原子附接的1至“n”个氢被氘取代,其中“n”是分子中氢的数量。此类化合物可以展现出增加的代谢抗性,并且因此当施用于受试者时可用于增加化合物的半衰期。参见例如Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的手段来合成,例如通过采用其中一个或多个氢被氘取代的原料。

[0065] 本公开文本的氘标记或取代的治疗性化合物可以具有改善的药物代谢和药代动力学(DMPK)特性,涉及吸收、分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(诸如氘)取代可以提供由更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点,例如体内半衰期增加、剂量需求减少和/或治疗指标改善。<sup>18</sup>F标记的化合物可以用于PET或SPECT研究。本公开文本的同位素标记的化合物通常可以通过以下方式制备:通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行本领域技术人员已知的程序。应理解,在此上下文中,氘被视为本文提供的化合物中的取代基。

[0066] 此类较重同位素(尤其是氘)的浓度可以通过同位素富集因子来定义。在本公开文本的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意在代表所述原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置特别指定为“H”或“氢”时,所述位置应理解为处于其天然丰度同位素组成的氢。

[0067] 本发明的利鲁唑前药可以口服、舌下、鼻内、经颊、皮下施用或以任何其他合适的递送手段给予。

[0068] 待施用的利鲁唑前药的剂量可以取决于待治疗的受试者,包括其年龄、性别、体重和总体健康状况。在这方面,待施用的一种或多种药剂的精确量将取决于从业者的判断。在确定有待在与症状和障碍相关的病症的治疗或减少中施用的利鲁唑前药的有效量时,医师可以评价临床因素,包括症状严重程度或障碍的进展。治疗的有效量将根据受试者和所治疗的疾病状态、病痛的严重程度和施用方式而变化,并且可以由本领域普通技术人员常规确定。

[0069] 用于治疗AD或症状的利鲁唑前药可以以有效治疗AD并且对于所治疗的特定患者而言具有可耐受量的副作用(如果有的话)的任何剂量给药。利鲁唑前药的典型给药频率包括一天一次、一天两次、一天三次、一天四次、每隔一天一次、一周一次、一周两次、一周三次、一周四次、每两周一次、每月一次或两次等。剂量的例子包括等于或低于约400mg/天、等于或低于约300mg/天、等于或低于约150mg/天、等于或低于约100mg/天、等于或低于约70mg/天、等于或低于约60mg/天、等于或低于约50mg/天、等于或低于约42.5mg/天、等于或低于约37.5mg/day等于或低于约35mg/天、等于或低于约20mg/天、等于或低于约17.5mg/天、等于或低于约15mg/天、等于或低于约10mg/天、等于或低于约5mg/天、或等于或低于约1mg/天。在一方面,将所述利鲁唑前药以约110、或140、或150、或210、或280、或350mg/天的剂量施用于所述患者。在一方面,将所述利鲁唑前药以280mg的剂量每天一次施用于所述患者。在另一方面,将所述利鲁唑前药以140mg的剂量每天两次施用于所述患者。

[0070] 包含利鲁唑前药的本发明药物组合物典型地还包含其他药学上可接受的载体和/或赋形剂,诸如粘合剂、润滑剂、稀释剂、包衣、崩解剂、屏障层组分、助流剂、着色剂、溶解度增强剂、胶凝剂、填充剂、蛋白质、辅因子、乳化剂、增溶剂、悬浮剂及其混合物。本领域技术

人员将了解根据本发明的配制品中可以包含哪些其他药学上可接受的载体和/或赋形剂。赋形剂的选择将取决于组合物的特性和配制品中其他药理活性化合物的性质。适当的赋形剂是本领域技术人员已知的(参见Handbook of Pharmaceutical Excipients,第五版,2005Rowe等人编辑,McGraw Hill)并且已经用于产生具有出乎意料的特性的新型舌下配制品。

[0071] 可用于制备本发明药物组合物的药学上可接受的载体的例子可包括但不限于填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,诸如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉;明胶;黄蓍胶;甲基纤维素;羟丙基甲基纤维素;羧甲基纤维素钠;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);滑石;硫酸钙;植物油;合成油;多元醇;海藻酸;磷酸盐缓冲溶液;乳化剂;等渗盐水;无热原水及其组合。如果希望,也可以组合崩解剂,并且示例性崩解剂可以是但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(诸如海藻酸钠)。组合物可以通过任何药学方法制备,但所有方法包括使一种或多种如上所述的化学药剂与构成一种或多种必需成分的载体缔合的步骤。通常,本发明的药物组合物可以用本领域已知的常规方法制备,例如借助常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、包封、包埋、冻干过程等。

[0072] 在本发明的一方面,将利鲁唑前药以用于舌下施用的口服溶解或崩解片剂(ODT)的形式提供。通常,将赋形剂(包括甘露醇和明胶)共混,用水溶解并且脱气,然后与单独研磨的活性药物成分(API)混合。API的粒度(D50)优选小于约2微米。通过快速冷冻将混合物冻干,并且然后冷冻干燥。可用于本发明的舌下配制品的利鲁唑前药的实现治疗有效剂量的有效量可以小于口服施用药剂的有效量。例如,利鲁唑前药的舌下配制品的有效剂量可以是在常规片剂或胶囊中的口服施用药剂的有效剂量的约1%-95%、优选50%-90%、更优选70%-85%、以及最优选约80%。在本发明的一方面,药物组合物以ODT形式制备,如2015年11月24日发布的美国专利号9192580中所述。Gregory等人在英国专利号1,548,022中进一步描述了ODT剂型,其使用鱼明胶作为载体。适用于本发明的鱼明胶是可商购的。

[0073] 典型地,ODT剂型在与流体接触后1至60秒、优选1至30秒、更优选1至10秒并且特别是2至8秒内崩解或分散。对于口服施用,流体优选地是在口腔中发现的流体,即唾液。

[0074] 除了活性成分和鱼明胶载体之外,根据本发明的ODT组合物还可含有其他基质形成剂和次级组分。适用于本发明的基质形成剂包括源自动物或植物蛋白的材料,诸如其他明胶,糊精以及大豆、小麦和车前草种子蛋白;树胶,诸如阿拉伯胶、瓜尔胶、琼脂和10黄原胶;多糖;海藻酸盐;羧甲基纤维素;角叉菜胶;葡聚糖;果胶;合成聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;和多肽/蛋白质或多糖复合物,诸如明胶-阿拉伯胶复合物。

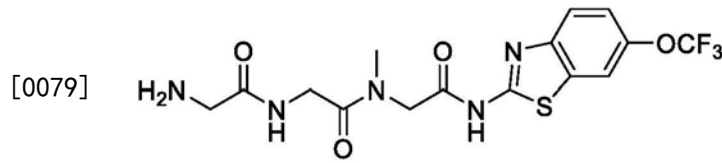
[0075] 也可以掺入本发明ODT组合物中的其他材料包括糖,诸如甘露醇、右旋糖、乳糖、半乳糖和海藻糖;环状糖,诸如环糊精;无机盐,诸如磷酸钠、氯化钠和硅酸铝;以及具有2至12个碳原子的氨基酸,诸如甘氨酸、L-丙氨酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-羟脯氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸和L-苯丙氨酸。可以在固化(冷冻)之前将一种或多种基质形成剂掺入溶液或悬浮液中。基质形成剂可以与表面活性剂一起存在或者不包括表面活性剂。除了形成基质外,基质形成剂还可以帮助保持任何活性成分在悬浮溶液内的分散。这在活性剂不能充分溶于水中并且因此必须悬浮而不是溶解的情况下尤其有用。次级组分(诸如防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、粘度增强剂、着色剂、调味剂、pH调节剂、甜味剂或掩味剂)也可以掺入快速溶解的组合物中。合适的着色剂包括红色、黑色和黄色的氧化铁以及可从Ellis&Everard获

得的FD&C染料,诸如FD&C蓝色2号和FD&C红色40号。合适的调味剂包括薄荷、覆盆子、甘草、橙子、柠檬、葡萄柚、焦糖、香草、樱桃和葡萄香料以及这些的组合。合适的pH调节剂包括食用酸和食用碱,诸如柠檬酸、酒石酸、磷酸、盐酸、马来酸和氢氧化钠。合适的甜味剂包括例如三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜K和索马甜。合适的掩味剂包括例如碳酸氢钠、离子交换树脂、环糊精包合化合物、吸附物或微囊化活性物。

[0076] 在本发明的优选方面,ODT组合物包含约50wt%-70wt%的利鲁唑前药、约10wt%-30wt%的鱼明胶、约10wt%-20wt%的一种或多种填充剂和0.1wt%-5.0wt%的一种或多种调味剂。

[0077] 可以不受限制地使用制备ODT的其他方法,并且对其通用方法的详细描述已经例如在以下中公开:美国专利号5,631,023;5,837,287;6,149,938;6,212,791;6,284,270;6,316,029;6,465,010;6,471,992;6,471,992;6,509,040;6,814,978;6,908,626;6,908,626;6,982,251;7,282,217;7,425,341;7,939,105;7,993,674;8,048,449;8,127,516;8,158,152;8,221,480;8,256,233;和8,313,768。

[0078] 在本发明的优选方面,提供了一种呈胶囊形式的药物组合物,其包含:



[0080] 作为活性成分的(troriluzole (曲鲁唑))以及选自以下的药学上可接受的赋形剂:甘露醇、微晶纤维素、磷酸二钙、羟丙基纤维素、交聚维酮、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。在本发明的一个方面,所述胶囊包含约40%-50%曲鲁唑、15%-20%甘露醇、3%-15%微晶纤维素、3%-15%磷酸二钙、5%-10%羟丙基纤维素、5%-10%交聚维酮、0.1%-1%胶体二氧化硅和0.1%-1%硬脂酸镁。百分比表示为重量百分比。在本发明的一个方面,所述胶囊包含约70-280mg曲鲁唑(优选140mg曲鲁唑)、60-90mg甘露醇、30-60mg微晶纤维素、5-20mg磷酸二钙、5-10mg羟丙基纤维素、5-20mg交聚维酮、0.5-5mg胶体二氧化硅和0.5-5mg硬脂酸镁。用于制造适合根据本发明使用的胶囊的技术是本领域技术人员已知的。

[0081] 用于治疗用途的包含利鲁唑前药(例如,曲鲁唑)的试剂盒也在本发明的范围内。试剂盒典型地包含标签,其指示试剂盒内容物的预期用途和使用说明。术语标签包括在试剂盒上或与试剂盒一起提供的任何书写或记录材料,或者以其他方式随试剂盒一起提供的任何书写或记录材料。

[0082] 实施例

[0083] 以下实施例说明了本发明,并且不旨在限制本发明的范围。

[0084] 实施例1

[0085] 使用以下参数进行临床研究。有关另外的信息,请参阅ClinicalTrials.gov Identifier NCT03605667, www.clinicaltrials.gov。

[0086] 研究描述

[0087] 简要概述:

[0088] 临床前模型表明,BHV-4157的活性代谢物利鲁唑可以保护免受AD相关病理和认知功能障碍。每天一次口服滴定剂量(至280mg)的BHV-4157或安慰剂。治疗的持续时间是48

周。还存在最多42天的筛选期和4周的治疗后观察期。

	病症或疾病	干预/治疗	阶段
[0089]	阿尔茨海默氏病	药物：曲鲁唑 药物：安慰剂口服胶囊	2期 3期

[0090] 研究设计

[0091]	研究类型：	干预（临床试验）
	估计招募：	292名参与者
	分配：	随机
	干预模型：	平行分配（Parallel Assignment）
	掩蔽：	无（开发标签）
	主要目的：	治疗
	正式标题：	评价BHV-4157在患有轻度至中度阿尔茨海默氏病的患者中的功效和安全性的2期随机双盲安慰剂对照试验

[0092] 组和干预

	组	干预/治疗
[0093]	实验：BHV-4157 曲鲁唑，280 mg胶囊，QD	药物：曲鲁唑 将每天给予口服BHV-4157，持续最多48周 其他名称：BHV-4157
	安慰剂对照品：安慰剂 匹配的 280 mg安慰剂胶囊，QD	药物：安慰剂口服胶囊 将每天给予口服匹配安慰剂，持续最多48周

[0094] 结局量度

[0095] 主要结局量度：

[0096] 1. 在BHV-4157治疗组与安慰剂组之间从基线到第48周的阿尔茨海默氏病评估量表认知子量表(ADAS-Cog 11)的变化[时间框架：基线到第48周]

[0097] 阿尔茨海默氏病评估量表认知子量表(ADAS-Cog 11)

[0098] ADAS-Cog 11评价记忆(词语回忆, 词语识别)、推理(根据命令)、语言(命名, 理解)、定向力、意向性实践(将信放在信封中)和构造性实践(复制几何设计)。还获得口语、语言理解、词语查找难度、和记住测试说明书的能力的等级。测试是根据错误进行评分的, 其中分数越高反映出性能越差以及损伤越大。得分的范围可以从0(最佳)至70(糟糕)。

[0099] 资格标准

[0100]	有研究资格的年龄：	50岁至85岁(成年人, 老年人)
	有研究资格的性别：	全部
	接受健康志愿者：	无

- [0101] 标准
- [0102] 关键入选标准
- [0103] • 在筛选时50岁至85岁(包括端点值)
- [0104] • 被诊断为患有可能的阿尔茨海默氏病痴呆症:根据NIA/阿尔茨海默氏病协会指南(NIA/Alzheimer's Association Guidelines)的核心临床标准。
- [0105] • 在社区中生活(包括辅助生活设施,但不包括长期护理看护设施)。
- [0106] • 能走动或能够用辅助设备(诸如拐杖或助行器)行走。
- [0107] • 参与者必须具有研究伙伴,所述研究伙伴与他们频繁互动(大约>3-4次/周),将在所有诊所访视中出现,并且可以协助遵守研究程序。
- [0108] • 在6个月的筛选内的脑MRI扫描与阿尔茨海默氏病的诊断相符。
- [0109] • 参与者应在筛选之前至少3个月内用FDA批准的AD医药(乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchEI)和/或美金刚胺)的稳定剂量方案治疗。预期参与者应在试验的持续时间内仍然保持这些医药的稳定剂量方案。
- [0110] • 在筛选时未用FDA批准的AD医药治疗的参与者(因为他们具有对这些医药的禁忌症或者因为他们以前用这些医药治疗无效),如果预期他们在试验的持续时间内将不用这些医药治疗,则也有资格入选。
- [0111] 关键排除标准:
- [0112] • 被定义为Child-Pugh A级的肝脏损伤或更严重的肝损伤。
- [0113] • 其他神经退行性疾病,以及痴呆症的病原,包括帕金森氏病和亨廷顿氏病、血管性痴呆症、CJD(克鲁伊茨费尔特-雅各布(Creutzfeldt-Jakob)病)、LBD(路易体痴呆症)、PSP(进行性核上性麻痹)、AIDS(获得性免疫缺陷综合症)或NPH(正常压力脑积水)。
- [0114] • 在过去6个月的筛选内有重大抑郁发作的病史。
- [0115] • 胰岛素依赖型糖尿病或HbA1c值>8.0%的不受控制的糖尿病。
- [0116] • 在过去3年内发生癌症或恶性肿瘤,但经受潜在治愈性疗法并且>3年内无复发迹象的患者除外。不排除患有稳定的前列腺癌或非黑素瘤皮肤癌的患者。
- [0117] • 参与另一项针对研究药物的临床试验,并且在筛选之前的12周内服用了至少一剂研究医药(除非已确认使用安慰剂)。先前研究试验的结束被定义为最后一剂研究药剂的日期。
- [0118] 实施例2
- [0119] 使用以下参数进行临床研究。
- [0120] 研究总结

[0121]

<b>标题</b>	评价BHV-4157在患有轻度至中度阿尔茨海默氏病的患者中的功效和安全性的2期随机双盲安慰剂对照试验
<b>基本原理</b>	BHV-4157是谷氨酸调节剂利鲁唑的新化学实体第3代前药，其被设计用于绕过其中的首过代谢，从而提供更大的生物利用度、降低的PK变化、较低的肝脏负担、缺乏食物作用、较长的半衰期以及每天一次的给药。临床前模型表明，BHV-4157的活性代谢物利鲁唑可以保护免受AD相关病理和认知功能障碍。
<b>目标群体</b>	被诊断为患有严重程度为轻度至中度（包括在筛选访视时MMSE得分为14-24）的阿尔茨海默氏病（根据NIA/阿尔茨海默氏病协会指南）的年龄在50岁至85岁（在筛选时，包括端点值）的男性和女性。 有资格的参与者应在筛选前至少3个月内正在接受稳定剂量的FDA批准的一种或多种AD医药（乙酰胆碱酯酶抑制剂（AChEI）和/或美金刚胺），并且愿意在试验的持续时间内仍然保持相同的一种或多种剂量。具有禁忌症或AChEI和/或美金刚治疗失败的那些参与者将有资格入选。
<b>参与者数量</b>	将使用1：1的分配将大约292名参与者随机分配到活性药物治疗或安慰剂。
<b>药物剂量和治疗持续时间</b>	每天一次口服滴定剂量（至280 mg）的BHV-4157或安慰剂。治疗的持续时间是48周。还存在最多42天的筛选期和4周的治疗后观察期。

[0122]

<p><b>目标</b></p>	<p>主要目标是：评价BHV-4157的功效，如通过ADAS-Cog 11测量。</p> <p>关键次要目标是：评价BHV-4157的功效，如通过CDR-总盒（Sum of Box）测量。</p> <p>次要目标是：(1) 评价BHV-4157的功效，如通过以下测量：Quarc体积MRI（双侧海马体积、双侧侧脑室、和全脑体积）、神经精神病学记录表（Neuropsychiatric Inventory）（NPI）、ADCS-ADL、神经心理学成套测试（Craft故事21回忆（Craft Story 21 Recall）（立即和延迟的）、班森图形（Benson Figure）（复制和延迟的回忆）、多语言命名测试（MINT）、字母和类别流利度（Letter &amp; Category Fluency）、连线测试（Trail Making Test）A和B、正序和逆序数字广度（Number Span Forward &amp; Backward）、简明精神状态检查（Mini-Mental State Examination）（MMSE）、和蒙特利尔认知评估（Montreal Cognitive Assessment）（MoCA）；(2) 评价BHV-4157的安全性和耐受性，如通过死亡率、严重不良事件、不良事件、临床安全性实验室、体格检查和显著的ECG变化测量。</p> <p>探索性目标是：(1) 评估BHV-4157的药代动力学；(2) 评估具有典型与非典型阿尔茨海默氏病表现以及Apo E基因型的参与者的治疗反应；(3) 在筛选时、第24周和第48周评价研究群体的子集（估计n=50活性药物，n=50安慰剂）中的一组CSF、血清和血浆生物标志物（AB42、AB42/40比、总tau、p-tau、神经粒蛋白、NFL、YKL-40、VILIP、SNAP-25、sTREM2）。</p>
<p><b>研究设计和统计计划</b></p>	<p>这是2期多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究。在筛选时和在站点的MMSE得分（14至19；20至24）将成为分层因素。</p> <p>当由每组的前50名随机参与者组成的前哨队列已接受24周或更久的治疗时，将进行用于概念验证的中期无效性分析（仅针对完成者的分析）。此时，将进行中期数据冻结（数据库快照），并且将使用冻结的数据集进行分析。</p> <p>如果在规定的显著性水平下使用单侧检验满足以下任一条件，则将继续进行研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 从基线到中期分析，ADAS-Cog 11的平均变化：治疗-对照在<math>p \leq 0.50</math>的水平下显著改善。</li> <li>• 从筛选到中期分析，MRI Quarc海马体积的平均变化：治疗-对照在<math>p \leq 0.20</math>的水平下显著改善。</li> </ul> <p>如果这两种条件都失败，则DSMB将表明，对于监督试验的研究指导委员会（Study Steering Committee）（SSC），已经满</p>

<p>[0123]</p>	<p>足无效性标准。SSC将具有作出停止试验的决定的最终责任。这种中期分析被设计用于在两个终点是独立的并且以上两种中期量度中组间不存在真实差异的假设下以40%的概率停止。</p> <p>最终分析中的总体研究能力 (power):                  鉴于中期分析具有86%的能力并且中期终点和最终终点具有至少20%的相关性, 总体研究具有80%的能力检测在双侧5%显著性水平下在第48周的ADAS-Cog 11的2.5分的差异 (SD 6分)。</p> <p>在最终分析中, 还有80%的能力检测在48周0.9分的CDR-SOB平均增加 (关键次要终点), 这对应于相对于安慰剂组下降, 活性药物组中约40%或更小的下降。</p> <p>将使用层次守门者 (gatekeeper) 策略来测试最终分析中的主要终点和关键次要终点: 如果ADAS-Cog 11在5%的水平下是显著的, 则CDR-SOB也将在5%的显著性水平下进行测试。如果主要结局和关键次要结局都显著, 则将使用Holm阶降测试 (Holm's step down test) 在总体5%的显著性水平下测试次要结局的剩余部分。对于测试的所有终点, 这将使<math>\alpha</math>保持在总体5%。</p> <p>统计方法:                  中期分析和最终分析都将使用混合效应重复测量模型。</p>
<p><b>主要终点</b></p>	<p>在BHV-4157治疗组与安慰剂组之间从基线到第48周ADAS-Cog 11的变化。</p>
<p><b>次要终点</b></p>	<p>在BHV-4157治疗组与安慰剂组之间从基线到第48周CDR-总盒的变化。</p> <p>从筛选到第48周MRI Quarc双侧海马体积、双侧侧脑室、和全脑体积的变化。</p> <p>从基线到第24周和第48周NPI总得分的变化。</p> <p>从基线到第24周和第48周ADCS-ADL的变化。</p> <p>从基线到第48周神经心理学成套测试 (Craft故事21回忆 (立即和延迟的)、班森图形 (复制和延迟的回忆)、多语言命名测试 (MINT)、字母和类别流利度、连线测试A和B、正序和逆序数字广度) 的综合得分的变化。</p> <p>从基线到第24周和第48周的MMSE的变化。</p> <p>从基线到第24周和第48周MoCA得分的变化。</p> <p>安全性和耐受性量度的变化, 所述量度包括: (1) 不良事件; (2) 临床实验室测试; (3) 生命体征; (4) 体格检查; (5) ECG。</p>

[0124] 缩写列表

[0125] AB  $\beta$ -淀粉样蛋白

[0126] AchEI 乙酰胆碱酯酶抑制剂

[0127]	AD	阿尔茨海默氏病
[0128]	ADAS-Cog	阿尔茨海默氏病评估量表-认知(子量表)
[0129]	ADCS-ADL	阿尔茨海默氏病合作研究-日常生活活动记录表
[0130]	ADME	吸收、分布、代谢、排泄
[0131]	AICD	自动植入式心脏复律除颤器
[0132]	AUC	曲线下面积
[0133]	AE	不良事件
[0134]	AIDS	获得性免疫缺陷综合征
[0135]	ALS	肌萎缩性侧索硬化症
[0136]	ALT	丙氨酸转氨酶
[0137]	ApoE	载脂蛋白E
[0138]	AST	天冬氨酸转氨酶
[0139]	BDNF	脑源性神经营养因子
[0140]	BID	每天两次
[0141]	BUN	血尿素氮
[0142]	CDR-SOB	临床痴呆症等级-总盒
[0143]	CFR	联邦法规法典 (Code of Federal Regulations)
[0144]	CJD	克鲁伊茨费尔特-雅各布病
[0145]	CONSORT	报告试验的强化标准 (Consolidated Standards of Reporting Trials)
[0146]	CPK	肌酸酐磷酸激酶
[0147]	CSF	脑脊髓液
[0148]	CYP	细胞色素P450
[0149]	DMP	数据管理计划
[0150]	DSM	精神障碍诊断与统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
[0151]	DSMB	数据安全性与监查委员会 (Data Safety & Monitoring Board)
[0152]	eCRF	电子病历报告表
[0153]	ECG	心电图
[0154]	EDC	电子数据采集
[0155]	FDA	美国食品与药品管理局 (Food & Drug Administration)
[0156]	GCP	良好临床规范
[0157]	GGT	$\gamma$ -谷氨酰转氨酶
[0158]	GMP	良好制造规范
[0159]	HCV	丙型肝炎病毒
[0160]	HDL	高密度脂蛋白
[0161]	HIPAA	健康保险流通和责任法案 (Health Insurance Portability & Accountability Act)
[0162]	hr (单位)	小时

[0163]	ICF	知情同意书
[0164]	ICH	国际协调会议 (International Conference on Harmonization)
[0165]	IRB	机构审查委员会 (Institutional Review Board)
[0166]	ITT	意向治疗
[0167]	kg (单位)	千克
[0168]	LAR	合法授权代表
[0169]	LBD	路易体痴呆症
[0170]	LDH	乳酸脱氢酶
[0171]	LDL	低密度脂蛋白
[0172]	LFT	肝功能测试
[0173]	LP	腰椎穿刺
[0174]	MAD	多个递增剂量
[0175]	MCI	多发性脑梗塞
[0176]	MINT	多语言命名测试
[0177]	mITT	改良的意向治疗
[0178]	mg (单位)	毫克
[0179]	ml (单位)	毫升
[0180]	MMSE	简明精神状态检查
[0181]	MoCA	蒙特利尔认知评估
[0182]	MRI	磁共振成像
[0183]	NfL	神经微丝轻蛋白 (蛋白质)
[0184]	ng (单位)	纳克
[0185]	NIA	国家衰老研究所 (National Institute on Aging)
[0186]	NOAEL	未观察到有害作用的水平
[0187]	NPH	正常压力脑积水
[0188]	NPI	神经精神病学记录表
[0189]	OHRP	人类研究保护办公室 (Office of Human Research Protection)
[0190]	PHI	个人健康信息
[0191]	PI	主要研究者
[0192]	PK	药代动力学
[0193]	PP	遵循方案
[0194]	PSP	进行性核上性麻痹
[0195]	QD	每天一次
[0196]	Quarc	定量解剖区域变化
[0197]	ROI	目的区域
[0198]	RBC	红细胞
[0199]	SAD	单一升高剂量
[0200]	SAE	严重不良事件
[0201]	SAP	统计分析计划

- [0202] SCA 脊髓小脑性共济失调
- [0203] SD 标准偏差
- [0204] SSC 研究指导委员会
- [0205] sTREM2 在髓样细胞上表达的可溶性变体触发受体2
- [0206] ULN 正常值上限
- [0207] USPI 美国处方信息
- [0208] VILIP 视锥蛋白样蛋白
- [0209] vMRI 体积磁共振成像
- [0210] WBC 白细胞
- [0211] 1研究设计
- [0212] 这是患有轻度至中度阿尔茨海默氏病的患者的2期多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究。
- [0213] 参与者将随机分到以下两组之一:280mg BHV-4157或安慰剂。基于第1.8节中总结的证据选择280mg的BHV-4157治疗剂量,以在当前研究中进行评价。治疗持续时间是48周(12个月)。存在最多42天的筛选期和4周的治疗后观察期。
- [0214] 当在研究中由每组的前50名随机参与者组成的前哨队列已接受24周或更久的治疗时,将进行中期无效性分析(仅针对完成者的分析)。中期分析基于从基线到第24周两种量度的变化,所述两种量度包括:替代主要终点(ADAS-Cog 11)和海马体积变化。
- [0215] 2目标
- [0216] 2.1主要目标
- [0217] 主要目标是:评价BHV-4157的功效,如通过ADAS-Cog 11测量。
- [0218] 2.2次要目标
- [0219] 次要目标是评价BHV-4157的功效、安全性和耐受性,如下所概述。
- [0220] 2.2.1功效
- [0221] 将通过以下量度评估BHV-4157的功效:
- [0222] • CDR-总盒(关键次要目标),
- [0223] • 体积MRI(Quarc双侧海马体积、双侧侧脑室、和全脑体积),
- [0224] • 神经精神病学记录表(NPI),
- [0225] • 阿尔茨海默氏病合作研究(ADCS)-日常生活活动(ADCS-ADL),
- [0226] • 神经心理学成套测试(Craft故事21回忆(立即和延迟的)、班森复杂图图形(Benson Complex Figure)(复制和延迟的回忆)、多语言命名测试(MINT)、字母和类别流利度、连线测试A和B、正序和逆序数字广度),
- [0227] • 简明精神状态检查(MMSE),和
- [0228] • 蒙特利尔认知评估(MoCA)。
- [0229] 2.2.2安全性和耐受性
- [0230] 将通过以下量度评估BHV-4157的安全性和耐受性:
- [0231] • 死亡率,
- [0232] • 严重不良事件率,
- [0233] • 不良事件,

- [0234] • 临床安全性实验室，
- [0235] • 生命体征，
- [0236] • 体格检查，
- [0237] • ECG, 和
- [0238] • 伴随医药的使用。
- [0239] 3 终点
- [0240] 3.1 主要终点
- [0241] 主要功效终点是在治疗组与安慰剂组之间进行比较从基线到第48周ADAS-Cog 11 的参与者内变化。
- [0242] 3.2 次要终点
- [0243] 次要终点将衡量BHV-4157的功效、安全性和耐受性，如下所概述。
- [0244] 3.2.1 功效
- [0245] BHV-4157的功效将通过在治疗组与安慰剂组之间进行比较从基线到第48周以下项的参与者内变化来评估：
  - [0246] • CDR- 总盒 (关键次要终点) ，
  - [0247] • 体积MRI (Quarc 双侧海马体积、双侧侧脑室、和全脑体积)
  - [0248] • 神经精神病学记录表 (NPI) 得分
  - [0249] • 阿尔茨海默氏病合作研究 (ADCS) - 日常生活活动 (ADCS-ADL) 得分
  - [0250] • 神经心理学成套测试得分 (Craft 故事21回忆 (立即和延迟的)、班森复杂图形 (复制和延迟的回忆)、多语言命名测试 (MINT)、字母和类别流利度、连线测试A和B、正序和逆序数字广度) ，
  - [0251] • 简明精神状态检查 (MMSE) 得分, 和
  - [0252] • 蒙特利尔认知评估 (MoCA) 得分。
- [0253] 3.2.2 安全性和耐受性
- [0254] 将评估治疗组与安慰剂组之间以下安全性和耐受性量度的差异：
  - [0255] • 死亡率事件的发生，
  - [0256] • 严重不良事件 (SAE) 的发生，
  - [0257] • 不良事件 (AE) 的发生，
  - [0258] • 临床实验室测试，
  - [0259] • 生命体征，
  - [0260] • 体格检查，
  - [0261] • ECG, 和
  - [0262] • 伴随医药的使用。
- [0263] 4 研究药物
- [0264] 4.1 研究医药
- [0265] 研究医药将呈现为以下之一：
  - [0266] • BHV-4157, 1或2个胶囊 (1号) , 各140mg, 取决于分配的剂量
  - [0267] • 1或2个匹配的安慰剂胶囊
- [0268] 不应打开研究医药胶囊。

[0269] 将根据标签上指定的条件,将研究医药与其他药物分开地安全地储存在研究站点。研究医药不可用于除本研究以外的任何目的。

[0270] 4.2 设盲

[0271] 这是双盲安慰剂对照试验。在整个研究中,治疗将对于参与者和研究人员是盲目的。将通过使用匹配的安慰剂医药来保持治疗设盲。

[0272] 只有在紧急情况下,当了解到参与者是否已接受研究产品对于临床管理或参与者的福利至关重要时,研究者才可以解盲参与者的治疗任务。紧急解盲程序通过联系ADCS医疗监测者来启动。

[0273] 5 患者选择

[0274] 5.1 入选标准

[0275] 参与者必须满足以下所有入选标准才具有招募资格:

[0276] 1. 在筛选时50岁至85岁(包括端点值)

[0277] 2. 被诊断为患有可能的阿尔茨海默氏病痴呆症:根据NIA/阿尔茨海默氏病协会指南的核心临床标准。

[0278] 3. 在社区中生活(包括辅助生活设施,但不包括长期护理看护设施)。

[0279] 4. 能走动或能够用辅助设备(诸如拐杖或助行器)行走。

[0280] 5. 参与者必须具有研究伙伴,所述研究伙伴与他们频繁互动(大约>3-4次/周),将在所有诊所访视中出现,并且可以协助遵守研究程序。

[0281] 6. 女性患者必须是绝经后至少连续2年的或在筛选前至少6个月内是手术无菌的(双侧输卵管结扎、子宫切除术或双侧卵巢切除术)。

[0282] 7. 在筛选时改良的哈金斯基(Hachinski)得分为4或更小。

[0283] 8. 在筛选时MMSE得分为14至24(不包括端点值)。

[0284] 9. 在6个月的筛选内的脑MRI扫描与阿尔茨海默氏病的诊断相符。

[0285] 10. 在筛选时身体质量指数(BMI)  $\leq 35\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0286] 11. 参与者应在筛选之前至少3个月内用FDA批准的AD医药(乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchEI)和/或美金刚胺)的稳定剂量方案治疗。预期参与者应在试验的持续时间内仍然保持这些医药的稳定剂量方案。

[0287] a. 在筛选时未用FDA批准的AD医药治疗的参与者(因为他们具有对这些医药的禁忌症或者因为他们以前用这些医药治疗无效),如果预期他们在试验的持续时间内将不用这些医药治疗,则也有资格入选。

[0288] 12. 能够(患者及其研究伙伴)阅读、说和理解英语或西班牙语,以确保符合认知测试和研究访视程序。

[0289] 13. 提供来自参与者(或参与者的合法授权代表(LAR)(如果无法提供同意的话))和研究伙伴的知情同意。

[0290] 5.2 vMRI评估

[0291] 在正常衰老中看到脑结构变化,但脑结构变化在神经退行性疾病(包括AD)中加速。AD中的萎缩源于神经元和突触损失,其开始于内嗅皮层。病理然后传播到颞叶的边缘区域(包括海马结构)。随后,在整个颞叶、顶叶和额叶的新皮质关联区域中观察到神经元损失和萎缩。

[0292] vMRI允许对脑结构体积进行体内评估,并且提供萎缩率量度。来自vMRI研究的结果表明,可以可靠地跨时间检测和跟踪AD的萎缩模式(其反映了疾病的病理进展)。对AD的vMRI研究中已经描述了内侧颞叶(包括海马和内嗅皮层)的萎缩。源自MRI的海马体积与组织学海马体积和神经元损失程度以及AD病理学相关,并且内嗅皮层厚度变化似乎是与AD相关的神经变性的早期和敏感指示(Holland等人,2009;Jack等人,2004)。区域和全脑体积变化的纵向MRI量度为认知量度提供了有价值的补充,因为它们不受暂时性症状改善的影响,并且它们提供了研究药物到达靶器官的能力的早期指标并且对AD相关萎缩具有影响。

[0293] 参与者将在筛选、第24周和第48周时经受脑vMRI扫描,以便评估脑体积变化,其可能与由于用BHV-4157治疗而引起的临床变化相关。

[0294] 体积MRI扫描将使用相同的成像方案,所述成像方案将包括定位器扫描、3D T1加权矢状面采集(MPRAGE或IR-SPGR)、T2加权FLAIR轴向采集、T2\*梯度回波轴向采集磁化率、以及扩散加权轴向采集以评估受限扩散。

[0295] 将检查图像的图像质量以及对扫描方案的依附性。3D T1加权数据集通过质量检查将针对空间变形和强度变化进行修正。将使用刚体配准将各参与者的筛选和随访数据集在空间上相互配准,然后进行非线性配准和神经解剖学分割,以逐患者地量化全脑和分区区域体积变化。

[0296] 局部MRI结果将决定各参与者的试验资格。PI负责在审查MRI后做出此决定,并且在局部报告上签字和注明日期以承认其审查,并且确认MRI结果与AD一致并且不符合排除标准。PI有权咨询局部神经放射学家,然而对于从神经放射学家理解的正式MRI没有要求。ADCS医疗安全团队或ADCS成像核心可用于解决有关MRI资格的任何问题。如果在此MRI上鉴定出存在安全问题,则PI应与参与者的初级保健医师沟通并且咨询ADCS医疗监测者、ADCS主管、和ADCS成像核心。

[0297] 将测量全脑体积(WBV,不包括小脑)、双侧脑室体积和双侧海马体积。定量解剖区域变化(Quarc)将用作计算MR图像处理应用。统计分析计划(SAP)中给出了统计计算细节。

[0298] 如果在腰椎穿刺的同一天执行,则vMRI应在腰椎穿刺之前进行。否则,在vMRI与腰椎穿刺之间至少需要3天的窗口。将使用已通过研究认证程序的扫描仪。在整个研究中,参与者必须用同一扫描仪进行扫描。

[0299] 在筛选时有MRI禁忌症的参与者被认为没有资格参加此研究。如果参与者已经随机分配,但在研究的过程期间产生MRI禁忌症,则他们可以继续参与研究。

[0300] 5.3 CSF、血清和血浆子研究评估

[0301] 将在第一剂研究药物之前14天内以及在第24周和48周之前14天内筛选时取得CSF、血清和血浆以测量生物标志物(A $\beta$ 42、A $\beta$ 42/40比、总tau、p-tau、神经粒蛋白、NfL、YKL-40、VILIP、SNAP-25、sTREM2)。

[0302] 应在一天的同一时间(早晨(上午8点与10点之间)或下午(下午1点与3点之间))收集CSF样品。第一次腰椎穿刺必须在研究药物的开始之前进行。应在腰椎穿刺时绘制血浆样品的PK。在腰椎穿刺当天和前一天的剂量的日期和时间应收集在案例报告表中,以录入EDC系统。

[0303] 在构成用于无效性分析的研究样品的前哨队列中的估计的100名参与者(n=50活性药物,n=50安慰剂)也将有机会参与CSF、血清和血浆子研究,其中在筛选期和第24周采

取样品,并且第三采样时间点选择在第48周。

[0304] 除了前哨子研究参与者外,还将接触其他同意的试验参与者以经受抽血,以提供血清和血浆生物标志物。对于CSF,同意的参与者将在第一剂研究药物之前14天内以及在第48周之前14天内筛选时经受腰椎穿刺,以测量CSF生物标志物。

[0305] 以上(禁止的伴随药物)中提出了抗血小板医药和抗凝血医药以及腰椎穿刺。服用抗凝剂或双抗血小板药物的参与者被排除在CSF子研究之外。

[0306] CSF采样的细节包含在研究程序手册(Study Procedures Manual)中。

[0307] 可以将未使用的CSF部分转移到阿尔茨海默氏病国家细胞储存库(National Cell Repository for Alzheimer's Disease)(NCRAD)中,用于未来研究。将给予参与者选择允许保留此类样品以及进一步研究其CSF。

[0308] 6研究专用工具

[0309] 6.1认知量度

[0310] 6.1.1阿尔茨海默氏病评估量表认知子量表(ADAS-Cog 11)

[0311] ADAS-Cog 11(Rosen,Mohs和Davis,1984)是结构化量表,其评价记忆(词语回忆,词语识别)、推理(根据命令)、语言(命名,理解)、定向力、意向性实践(将信放在信封中)和构造性实践(复制几何设计)。还获得口语、语言理解、词语查找难度、和记住测试说明书的能力的等级。测试是根据错误进行评分的,其中分数越高反映出性能越差以及损伤越大。得分的范围可以是0(最佳)至70(糟糕)。

[0312] 6.1.2简明精神状态检查(MMSE)

[0313] MMSE是通常使用的用于阿尔茨海默氏病药物试验的筛选工具。它评价定向力、记忆、注意力、专注力、命名、重复、理解、和创建句子和复制两个相交的五边形的能力(Folstein,Folstein和McHugh,1975)。分数越低表明认知损伤越大。最高(最佳)得分是30。

[0314] 6.1.3蒙特利尔认知评估(MoCA)

[0315] MoCA是简短的精神状态测验,其被设计为对轻度认知损伤和早期痴呆症比MMSE更敏感(Nasreddine等人,2005)。它评估众多认知域,包括注意力和专注力、执行功能、记忆、语言、视觉构造技能、概念思维、计算、和定向力。与MMSE一样,最高(最佳)得分是30。在此试验中施用MoCA和MMSE两者将允许在临床试验环境中比较效用。

[0316] 6.1.4神经心理学成套测试(NTB)

[0317] 将施用来自国家阿尔茨海默氏病协调中心(National Alzheimer's Coordinating Center)(NACC)(Weintraub等人,2009)的统一数据集(v3.0-表格C2)的神经心理学成套测试,以提供更详细的认知评估。成套测试包括注意力、处理速度、执行功能、情节记忆、和语言的简短量度。基于在基线时神经心理学成套测试的表现模式,探索性分析将参与者分类为典型的(即突出的记忆损伤)或非典型的(即相对记忆缺失(relative sparing of memory))。如测试施用和评分手册(manual for test administration and scoring)(3.0版,2015年3月)中所述,NACC UDS成套测试的表格C2包括以下量度:

[0318] 6.1.4.1 Craft故事21回忆(立即和延迟的)

[0319] 这是语言情节记忆的量度(Craft等人,1996)。向参与者阅读简短的故事,然后要求参与者立即通过记忆将其复述。对表现的主要量度是回忆的故事单元的数量。在立即回忆后20分钟评估对故事的延迟回忆。在延迟间隔期间施用其他神经心理学量度(范围:对于

每次回忆试验,0-25)。

[0320] 6.1.4.2班森复杂图形复制和回忆

[0321] 此测试是Rey-Osterrieth复杂图形的简化形式(Possin,Laluz,Alcantar,Miller和Kramer,2011)。其目的是评估视觉构造功能和视觉记忆功能。在此测试中,将向参与者呈现由几何形状构成的图形。然后要求参与者在同一页上重现(即复制)图形。记录每种形状的准确性及其放置。对表现的主要量度是复制图形的总得分(范围:0-17)。在参与者复制图形后大约10-15分钟,通过要求参与者在空白页上通过记忆再次绘制图形来评估视觉记忆。记录每种形状的准确性及其放置。对表现的主要量度是延迟绘制班森图形的总得分(范围:0-17)。

[0322] 6.1.4.3多语言命名测试(MINT)

[0323] MINT是视觉对证命名测试(Ivanova,Salmon和Gollan,2013)。参与者需要识别(即,命名)对象的线条图。如果初始反应不正确,则视情况而定提供语义和/或语音提示。如果在语义提示后自发地命名,则将项目计为正确(范围:0-32)。

[0324] 6.1.4.4连线测试(迹线A和B)

[0325] 连线测试是处理速度和执行功能的测试。迹线A由分布在一张白纸上的编号为1至25的25个圆圈组成。指示参与者绘制一条线,以尽可能快地以递增的数字顺序将圆圈连接(最多150秒)。迹线B由含有数字(1至13)或字母(A至L)的25个圆圈组成,所述圆圈随机分布在整个页面上,并且指示参与者以交替和递增的顺序将圆圈连接(例如,1至A;2至B)。根据完成每个试验的时间来判断表现。完成迹线B的时间(最多300秒)(针对完成迹线A所花费的时间进行调节以控制任务的感觉运动需要)是执行功能和工作记忆的敏感量度。

[0326] 6.1.4.5语言流利度-类别流利度

[0327] 类别流利度评估语义记忆和语言流利度,其中参与者尽可能快地命名给定语义类别的许多不同示例。将给予参与者60秒来命名出以下两个类别的示例:动物和蔬菜。

[0328] 6.1.4.6语言流利度-语音流利度

[0329] 语音流利度是词语发生量度,所述量度可能对显性额叶功能异常敏感。将给予参与者60秒来命名来以以下两个字母中的每一个开始的示例:F和L。

[0330] 6.1.4.7正序和逆序数字广度

[0331] 数字广度评估两种不同的工作记忆构建:正序数字广度衡量出于确切地重复信息的目的而非常简短地保留信息的能力,而逆序数字广度衡量不仅保留信息而且还在精神上操纵数字并且以反向顺序背诵它们的能力。用于正序和逆序两种广度测试的数字以范围为从2至9个数字的序列来呈现。每种序列长度进行两次试验。每个任务报告两个得分:正确试验的数量和在相同长度的连续两次试验失败之前正确重复的最长序列。

[0332] 6.2行为和功能量度

[0333] 6.2.1临床痴呆症等级(CDR)量表-总盒(SOB)

[0334] CDR-SOB(Hughes,Berg,Danziger,Coben和Martin,1982)是用于纵向AD研究的经过验证的认知和日常功能的综合等级,其结合了告知者输入和直接评估的表现两者。它通过半结构化面谈评估3个认知域(包括记忆、定向力和判断/问题解决)以及3个日常功能域(包括社区事务、家庭和爱好以及个人护理)。存在5种损伤水平,从无CDR=0到严重CDR=3。添加单独的域得分以创建盒得分的总和。

[0335] 6.2.2 ADCS-日常生活活动(ADL)量表

[0336] ADCS-ADL量表是由ADCS开发的问卷,用于评估患有AD的参与者的功能表现(Galasko等人,1997)。得分范围为从0至75,并且得分越高表示功能越好。

[0337] 6.2.3神经精神病学记录表(NPI)

[0338] NPI是经过良好验证、可靠、多项目的工具,用于基于与研究伙伴的面谈结果评估AD痴呆症的精神病理学(Cummings,1997)。NPI评价10种神经精神病学特征的频率和严重程度两者并且评估睡眠和食欲/进食障碍,所述神经精神病学特征包括妄想、幻觉、激越/攻击、烦躁、焦虑、欣快、冷漠、脱抑制、易激惹和情绪不稳、以及异常运动行为。频率评估范围为从1(偶尔,每周少于一次)至4(非常频繁,每天一次或多次,或连续地)。严重程度评估范围为从1(轻度)到3(严重)。每个子量表的得分是严重程度和频率的乘积,并且总得分是所有子量表的总和。

[0339] 6.3改良的哈金斯基

[0340] 这种简短的问卷由临床医师进行,结合了由研究伙伴报告的有关病史、认知症状和中风特征的信息,以及神经学检查和神经成像研究(Rosen,Terry,Fuld,Katzman和Peck,1980)。

[0341] 6.4 Sheehan自杀倾向追踪量表(Sheehan STS)

[0342] Sheehan STS(S-STS)是前瞻性、患者自我报告或临床医师施用的等级量表,其含有16个问题,以追踪治疗诱导的自杀意念和行为两者(Sheehan,Alphs等人,2014;Sheehan,Giddens和Sheehan,2014)。将在站点在纸质表格上完成S-STS。在筛选访视时,完成S-STS的回忆期是12个月前;在所有其他访视时,完成S-STS的回忆期是自上次访视以来。S-STS得分>0的受试者应由研究者进行评价。如果研究者确定受试者处于自杀或自残的风险中,则必须实施适当措施以确保所述受试者的安全以及获得精神健康评价。所述受试者必须立即中止研究。所述事件应被记录为AE或SAE,如通过研究者确定,并且在24小时内向主办者报告。

[0343] 实施例3

[0344] 按以下比例制备用于实施例1和实施例2所述研究的含有140mg曲鲁唑的胶囊。

[0345] 140mg曲鲁唑胶囊的组成

组分	功能	每粒胶囊的含量
药物物质	活性成分	140 mg
甘露醇	粘合剂/填充剂	60-90 mg
[0346] 微晶纤维素 + 磷酸二钙 <sup>1</sup>	粘合剂/填充剂	20-40 mg
微晶纤维素	粘合剂/填充剂	15-40 mg
羟丙基纤维素	粘合剂/填充剂	5-10 mg
交聚维酮	崩解剂	5-20 mg
胶体二氧化硅	助流剂	0.5-5 mg
硬脂酸镁 (蔬菜级)	滑润剂	0.5-5 mg

[0347] 1以微晶纤维素和无水磷酸二钙的75:25混合物提供。

[0348] 在整个申请中,以作者姓名和日期或者专利号或专利公开号引用各出版物。将这些出版物的公开内容通过引用以其整体并入本申请,以便更全面地描述本领域技术人员已知的截至本文所述和要求保护的本发明的日期为止的本领域技术状态。然而,本文对参考文献的引用不应被解释为承认此类参考文献是本发明的现有技术。

[0349] 本领域的技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文所述的具体程序的许多等效方案。此类等效方案被认为是在本发明的范围内,并且由所附权利要求覆盖。例如,根据本发明,使用利鲁唑前药和其他治疗剂的组合疗法旨在可以用于治疗共济失调和其他相关疾病。此外,可以使用除本文说明书和实施例中明确公开的那些以外的利鲁唑前药。此外,旨在条款列表内的具体条款或较大条款组内的条款子集组可以与其他具体条款、条款子集组或较大条款组组合,无论本文是否存在识别此类组合的具体公开内容。