



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117377470 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 09

(21) 申请号 202280033173.6

(22) 申请日 2022.03.08

(30) 优先权数据

63/157,966 2021.03.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/019308 2022.03.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/192231 EN 2022.09.15

(71) 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 K·M·比格兰 K·A·I·斯文松

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 陈润杰 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/395 (2006.01)

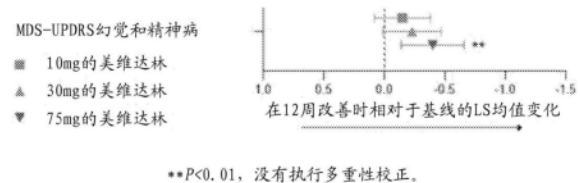
权利要求书3页 说明书20页 附图1页

(54) 发明名称

美维达林和其他D1正向别构调节剂在幻觉和痴呆相关精神病的治疗中的用途

(57) 摘要

本发明涉及使用美维达林,也描述为2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮和/或其药物组合物来治疗幻觉和/或精神病的治疗方法和给药方案,该幻觉和/或精神病包括痴呆相关的精神病。



1. 一种多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,用于预防或治疗幻觉或精神病。

2. 根据权利要求1所述使用的多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,其中所述精神病是痴呆相关的精神病。

3. 根据权利要求1所述使用的多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,其中所述患者的幻觉或精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

4. 根据权利要求2所述使用的多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,其中所述患者的痴呆相关的精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述使用的多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,其中所述D1正向别构调节剂是美维达林(mevidalen)或其药学上可接受的共晶体。

6. 根据权利要求5所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂5mg至60mg的剂量每日口服施用。

7. 根据权利要求6所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg至50mg的剂量每日口服施用。

8. 根据权利要求7所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以选自由每剂10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg和50mg组成的组的剂量每日口服施用。

9. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂50mg的剂量每日口服施用。

10. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂45mg的剂量每日口服施用。

11. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂40mg的剂量每日口服施用。

12. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂35mg的剂量每日口服施用。

13. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂30mg的剂量每日口服施用。

14. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂25mg的剂量每日口服施用。

15. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂20mg的剂量每日口服施用。

16. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂15mg的剂量每日口服施用。

17. 根据权利要求8所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg的剂量每日口服施用。

18. 根据权利要求5所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中所述美维达

林或其药学上可接受的共晶体与非典型抗精神病药物同时、分开或顺序地组合施用。

19. 根据权利要求18所述使用的美维达林或其药学上可接受的共晶体, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体与选自喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞那平、卡利拉嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平、利培酮、和/或它们的长效制剂组成的组的非典型抗精神病药物组合施用。

20. 一种在有需要的患者中预防或治疗幻觉或精神病的方法, 所述方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述精神病是痴呆相关的精神病。

22. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述患者的幻觉或精神病对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

23. 根据权利要求21中任一项所述的方法, 其中所述患者的痴呆相关的精神病对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

24. 根据权利要求20至22中任一项所述的方法, 其中所述D1正向别构调节剂是美维达林或其药学上可接受的共晶体。

25. 根据权利要求24所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂5mg至60mg的剂量每日口服施用。

26. 根据权利要求24所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg至50mg的剂量每日口服施用。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以选自每剂10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg和50mg组成的组的剂量每日口服施用。

28. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂50mg的剂量每日口服施用。

29. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂45mg的剂量每日口服施用。

30. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂40mg的剂量每日口服施用。

31. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂35mg的剂量每日口服施用。

32. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂30mg的剂量每日口服施用。

33. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂25mg的剂量每日口服施用。

34. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂20mg的剂量每日口服施用。

35. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂15mg的剂量每日口服施用。

36. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg的剂量每日口服施用。

37.一种在有需要的患者中预防或治疗幻觉或精神病的方法,所述方法包括向所述患者同时、分开或顺序地施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体与非典型抗精神病药剂的组合。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述非典型抗精神病药剂选自由以下组成的组:喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞那平、卡利拉嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平、利培酮、和/或它们的长效制剂。

美维达林和其他D1正向别构调节剂在幻觉和痴呆相关精神病的治疗中的用途

[0001] 本申请要求于2021年3月8日提交的美国临时专利申请号63/157,966的优先权权益,该美国临时专利申请的全部公开内容以引用方式并入本文。

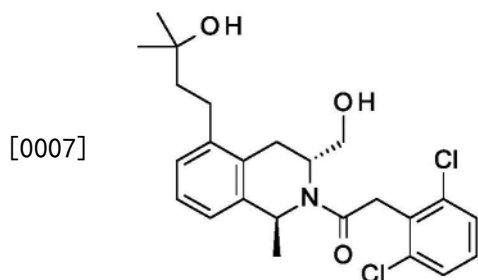
[0002] 本公开提供使用美维达林(mevidalen)(也被描述为2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮)和/或其共晶体和药物组合物和/或其他多巴胺D1正向别构调节剂来治疗幻觉和/或精神病的方法。

[0003] 几种神经精神病疾患与幻觉和精神病的发展相关联。精神病是痴呆的常见病理并且随着疾病进展而变得更频繁。可能患有幻觉和精神病的患者包括那些患有精神分裂症、双相障碍和抑郁以及神经退行性疾病(诸如阿尔茨海默氏病)、路易体痴呆、帕金森氏病(PD)和亨廷顿氏舞蹈病、血管性痴呆(VaD)和额颞叶痴呆(FTD)的患者。在患有PD的患者中,精神病在他们的疾病过程中在多达60%的患者中发生。精神病在痴呆类型中是常见的,发病率为20%至70%。神经退行性疾病中神经精神病体征和症状的存在预示着增加的护理者负担、降低的生活质量、更早进展为护理院护理、严重痴呆和死亡。痴呆相关的精神病(DRP)的临床表现与许多神经退行性疾病的发病率/死亡率之间存在密切关系。

[0004] 目前,Neuplazid是唯一批准用于痴呆相关的精神病的药物治疗。非典型抗精神病药物经常用于治疗这些疾患,尽管存在显著的安全性问题。(Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis, J. Cummings ET AL., The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease-JPAD, 第5卷, 第4期, 2018)。用于幻觉和/或痴呆相关的精神病的有效、安全和临床良好耐受的改进和/或替代治疗仍然是重要的未满足的医学需要。

[0005] 多巴胺受体D1亚型(D1)是中枢神经系统中最丰富的多巴胺受体,并且在多种CNS功能中发挥重要作用。多年来,一直在尝试使用直接作用D1受体激动剂来调节多巴胺能CNS病症中的多巴胺信号传导,但由于缺乏功效、安全性、耐受性,包含特别不可接受的副作用限制了此类药剂的效用,各种D1激动剂取得的成功非常有限。另外,D1激动剂在认知终点上具有钟形剂量响应曲线,这使临床使用复杂化和混淆。因此,由于受体脱敏、不良的ADME/PK性质和剂量限制性副作用(如低血压),先前开发临床有用的直接D1受体激动剂的尝试在很大程度上没有成功。直接作用多巴胺疗法的有效性也受到限制,部分原因是与高剂量相关的认知障碍、癫痫发作风险和耐受性发展。因此,对于幻觉和/或痴呆相关的精神病的安全、有效和临床上可耐受的治疗,仍然存在显著未满足的需求。

[0006] 美维达林是多巴胺D1受体正向别构调节剂(D1 PAM),并且表示幻觉和/或痴呆的潜在一流治疗。美维达林(CAS登记号1638667-79-4)在化学上可以描述为2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮,并且可以在结构上表示为:



[0008] 美维达林的有用形式包含结晶形式(参见W0 2017/070068)和共结晶形式,所述共结晶形式包括2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮和4-羟基苯甲酸(CAS登记号1638669-32-5)(参见W0 2014/193781)。作为正向别构调节剂,也被称为多巴胺D1受体亚型的“增效剂”,美维达林对D1具有高度选择性。美维达林对D1受体的直接激动作用非常弱,并且仅在多巴胺或D1激动剂存在时才具有活性,并且据信依赖于内源性基调并受正常反馈控制。因此,美维达林代表一种用于在可能缺乏D1信号传导的情况下调节幻觉和/或痴呆相关的精神病的精神病的D1信号传导途径的创新药剂和方法。

[0009] 对幻觉和精神病症状的基础病理生理学知之甚少,但涉及中枢多巴胺的激活,在某种程度上涉及D2受体和血清素受体。用于治疗精神病和幻觉的当前疗法包括非典型抗精神病药物,该非典型抗精神病药物通过阻断脑中的多巴胺D2受体和/或血清素5-HT_{2A}拮抗剂(参见例如用于帕金森氏病中的L-DOPA诱导的精神病/幻觉的NUPLAZID[®](匹莫范色林))起作用。然而,NUPLAZID[®]可增加患有精神病的老年人由于痴呆而死亡的风险,并且目前未被批准用于治疗患有与帕金森氏病精神病相关联的幻觉和妄想无关的痴呆相关的精神病的患者。

[0010] 美维达林的作用机制不同于其他多巴胺能药剂,诸如直接D1受体激动剂。美维达林与新发现的D1受体的细胞内环2上的别构结合位点结合,其中所述别构结合位点增加多巴胺对D1受体的亲和力。由于多巴胺能信号传导在正常生理和临床疾病中的复杂性,以及缺乏来自D1正构激动剂的临床药理学指导,所以对于使用美维达林和其他多巴胺D1正向别构调节剂进行治疗的新方法仍然存在重要的未满足的需要。仍然存在对用多巴胺D1正向别构调节剂(诸如美维达林)治疗幻觉和/或精神病的方法的未满足的需要,这些多巴胺D1正向别构调节剂提供有效、安全和临床上可耐受的药理学效应的组合特征。

[0011] 现在已经在患者的2期临床研究(称为PRESENCE(NCT03305809))中评估了D1PAM美维达林,以评定与安慰剂相比在患有轻度至中度路易体痴呆(帕金森氏病痴呆—PDD或路易体痴呆-DLB)的患者中的安全性和功效。该研究具有认知的主要终点和包括功能、运动、睡眠和其他非运动症状的次要终点。出乎意料地,发现美维达林在这些患者中显示出令人惊讶的幻觉改善。鉴于这种发现,推测美维达林的多巴胺D1特异性对于改善幻觉和/或精神病,特别是痴呆相关的精神病的治疗是重要的。本公开提供了使用美维达林和/或其药物组合物和/或其他多巴胺D1正向别构调节剂来治疗幻觉和/或痴呆相关的精神病的方法。

[0012] 在本公开的治疗方法中,并且如本文所使用的,美维达林是呈任何形式的2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮,并且包括其结晶和共结晶形式,具体地苯甲酸共结晶形式,和/或包括这些

药剂的药物组合物。本公开提供了使用美维达林来治疗有需要的患者的幻觉和/或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用每日约5mg至约60mg的剂量,至多60mg的最大总剂量的美维达林或其药物组合物。优选地,精神病是痴呆相关的精神病。本公开进一步提供了一种使用美维达林来治疗有需要的患者的幻觉和/或痴呆相关的精神病的方法,该方法包括向所述患者施用每日约10mg至约50mg的剂量,至多50mg的最大总剂量的美维达林或其药物组合物。使用美维达林和/或本文所述的其他D1 PAM药剂的治疗方法提供了预防和/或缓解精神病和/或幻觉的症状的新颖方法,而没有与多巴胺D2拮抗剂(诸如非典型抗精神病药物)相关联的副作用,并且可以在神经退行性疾患中用作单独疗法,或例如在精神分裂症和/或双相障碍中用作组合疗法。

[0013] 美维达林已经在帕金森氏病痴呆的2期临床研究(PRESENCE, NCT03305809)中进行了研究,并且发现其具有治疗幻觉和精神病的有利能力。具有实施例1中提供的概述的PRESENCE研究已导致发现当根据本公开的方法和给药方案使用时,美维达林可诱导幻觉和/或痴呆相关的精神病的体征和症状的令人惊讶且显著的改善。因此,当根据本发明的治疗方法和给药方案使用时,美维达林以为幻觉和/或痴呆相关的精神病的预防和/或治疗提供有效、安全且临床可耐受的治疗方案的方式提供改善多巴胺D1信号传导的手段。

[0014] 本公开的治疗方法和给药方案提供了令人惊奇的和不可预测的优点。具有幻觉或痴呆相关的精神病的患者需要避免躁动和/或不期望的心血管效应(诸如脉搏和血压升高)的实质性风险,与此同时受益于预防或治疗幻觉和/或痴呆相关的精神病的症状的D1 PAM活性。出乎意料地,已发现通过使用本公开的方法和临床给药方案,美维达林用于预防和/或治疗幻觉和/或痴呆相关的精神病的临床上有用且期望的效应实际上可以与某些不期望的效应分开。

[0015] 在美国有大约1%的成年人患有精神分裂症,精神分裂症是一种使人衰弱和终身的病症。参见例如NAMI、Mental Help、PsyCom、SAMHSA研究、NIMH资料巩固。根据美国精神病学协会(American Psychiatric Association),30%的精神分裂症患者(约700,000名)对他们的抗精神病药物疗法具有不充分的反应。在此上下文中,抗精神病药物疗法包括例如喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞那平、卡利拉嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平和利培酮,和/或它们的长效制剂,包括长效阿立哌唑或利培酮。

[0016] 本公开的一个方面涉及在患有精神分裂症的患者中预防或治疗幻觉和/或精神病的方法,其中该患者对其他抗精神病药物治疗具有部分但不充分的反应。在另一方面中,本公开涉及一种在对单独的抗精神病药物具有部分或完全不充分反应的患者中预防、治疗或减轻精神病症状的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的美维达林或本文所述的D1 PAM,以及继续施用初始抗精神病药物治疗。在某些实施方案中,待组合施用的其他抗精神病药物独立地选自由以下组成的组:喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞那平、卡立哌嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平和利培酮,和/或它们的长效制剂,包括长效阿立哌唑或利培酮。

[0017] 本公开提供了用于美维达林的每日施用,使得患有幻觉或精神病的患者将具有体征和症状的缓解,与此同时避免将抢占这些临床益处的其他D1PAM效应的某些临床给药方案。另外,本公开提供了美维达林的长期每日施用,使得患有幻觉或精神病的患者将进一步能够在本公开的方案内采用较低或较高剂量的美维达林,从而为个别患者实现有效的症状缓解,与此同时避免非期望的效应。通常,本公开的给药方案提供了用于使患者受益于D1

PAM活性,与此同时避免已经在临床上观察到并且可以表示针对作为一类的D1 PAM的在靶药理学的某些非期望的不良心血管活动的手段。进一步地,本公开的给药方案提供了一种治疗患有幻觉或精神病的患者,同时降低与Cyp3A4抑制剂的药物-药物相互作用的风险的手段。

[0018] 因此,本公开提供了使用某些剂量的美维达林向患有幻觉或精神病,特别是痴呆相关的精神病的患者每日口服施用美维达林的给药方案,这在下文进行了详细描述。

[0019] 在实施方案中,本公开提供了一种使用美维达林来预防或治疗有需要的患者的幻觉或精神病,特别是痴呆相关的精神病的方法,该方法包括向所述患者施用每日约5mg至约60mg的剂量,至多60mg的最大总剂量的美维达林或其药物组合物。

[0020] 在实施方案中,本公开提供了一种用于使用美维达林来预防或治疗有需要的患者的幻觉或精神病,特别是痴呆相关的精神病的方法,该方法包括向该患者施用每日约5mg至约60mg的剂量,至多60mg的最大总剂量的美维达林或其药物组合物。

[0021] 在实施方案中,本公开提供了一种多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,该多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体用于预防或治疗幻觉或精神病。

[0022] 在实施方案中,本公开提供了一种多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,该多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体用于预防或治疗幻觉或精神病,其中该精神病是痴呆相关的精神病。

[0023] 在实施方案中,本公开提供了一种多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,该多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体用于预防或治疗幻觉或精神病,其中该患者的幻觉或精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

[0024] 在实施方案中,本公开提供了一种多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体,该多巴胺D1正向别构调节剂或其药学上可接受的盐或共晶体用于预防或治疗痴呆相关的精神病,其中所述患者的痴呆相关精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

[0025] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于预防或治疗幻觉或精神病。

[0026] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于预防或治疗幻觉或精神病,其中该精神病是痴呆相关的精神病。

[0027] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于预防或治疗幻觉或精神病,其中该患者的幻觉或精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物疗法是难治的。

[0028] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂5mg至60mg的剂量每日口服施用。

[0029] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达

林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg至50mg的剂量每日口服施用。

[0030] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以选自由每剂10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg和50mg组成的组的剂量每日口服施用。

[0031] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂50mg的剂量每日口服施用。

[0032] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂45mg的剂量每日口服施用。

[0033] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂40mg的剂量每日口服施用。

[0034] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂35mg的剂量每日口服施用。

[0035] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂30mg的剂量每日口服施用。

[0036] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂25mg的剂量每日口服施用。

[0037] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂20mg的剂量每日口服施用。

[0038] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂15mg的剂量每日口服施用。

[0039] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg的剂量每日口服施用。

[0040] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体与非典型抗精神病药物同时、分开或顺序地组合施用。

[0041] 在实施方案中,本公开提供了美维达林或其药学上可接受的共晶体,该美维达林或其药学上可接受的共晶体用于根据上述实施方案中的任一实施方案使用,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体与选自由喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞那平、卡利拉嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平、利培酮和/或它们的长效制剂组成的组的非典型抗精神病药物

组合施用。

[0042] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体。

[0043] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体,其中该精神病是痴呆相关的精神病。

[0044] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体,其中该患者的幻觉或精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物治疗是难治的。

[0045] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的痴呆相关的精神病的方法,该方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体,其中该患者的痴呆相关的精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物治疗是难治的。

[0046] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中该精神病是痴呆相关的精神病。

[0047] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中该患者的幻觉或精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物治疗是难治的。

[0048] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的痴呆相关的精神病的方法,该方法包括向所述患者施用美维达林或其药学上可接受的共晶体,其中该患者的痴呆相关的精神病已经对两种或更多种先前的抗精神病药物治疗是难治的。

[0049] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂5mg至60mg的剂量每日口服施用。

[0050] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg至50mg的剂量每日口服施用。

[0051] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以选自每剂10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg和50mg组成的组的剂量每日口服施用。

[0052] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂50mg的剂量每日口服施用。

[0053] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂45mg的剂量每日口服施用。

[0054] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂40mg的剂量每日口服施用。

[0055] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂35mg的剂量每日口服施用。

[0056] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂30mg的剂量每日口服施用。

[0057] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中

该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂25mg的剂量每日口服施用。

[0058] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂20mg的剂量每日口服施用。

[0059] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法实施方案中任一项所述的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂15mg的剂量每日口服施用。

[0060] 在实施方案中,本公开提供了根据上述方法中的任一方法的方法,其中该美维达林或其药学上可接受的共晶体以每剂10mg的剂量每日口服施用。

[0061] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者中的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体与非典型抗精神病药物的组合。

[0062] 在实施方案中,本公开提供了一种预防或治疗有需要的患者的幻觉或精神病的方法,该方法包括向所述患者施用多巴胺D1正向别构调节剂或其盐或共晶体与非典型抗精神病药剂的组合,其中该非典型抗精神病药剂选自自由以下组成的组:喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞平、卡利拉嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平、利培酮和/或它们的长效制剂。

[0063] 除非另外指示,否则如以上所使用,并且在本发明的说明书通篇中的以下术语应理解为具有以下含义:

[0064] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”是本领域普遍接受的用于将生物活性剂递送到哺乳动物例如人的介质。

[0065] “剂量”是指经计算以在患者中产生期望的治疗效应的预定量或单位剂量的美维达林。如本文所使用的“mg”是指毫克。如本文所用,美维达林的剂量范围和提供的剂量表示活性药物成分2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮的重量,而无论以何种形式提供,诸如游离碱、共晶形式或任何其他组合物或形式。优选地,单位剂量包含呈共晶形式的2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮和4-羟基苯甲酸。如本文所使用的术语“约”意指在所述数值的合理附近,如所述数值的加或减10%。

[0066] 制备和调配美维达林和/或2-(2,6-二氯苯基)-1-((1S,3R)-5-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙烷-1-酮的方法在本领域中是已知的并且例如在W0 2014/193781和/或W0 2017/070068中陈述。制备美维达林和其共晶的方法以及其某些调配物和剂型的方法是技术人员已知的,并且描述于W0 2014193781和/或W0 2017/070068中。W0 2014/193781公开了某些3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基化合物作为多巴胺1受体(D1)的正向别构调节剂(PAM),包含2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮和共晶形式,其包括2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮和4-羟基苯甲酸及其组合物。W0 2017/070068公开了结晶2-(2,6-二氯苯基)-1-[(1S,3R)-3-(羟甲基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙酮。美维达林优选地被调配成通过使化合物生物可利用的任何途径施用的药物组合物,包含口服、静脉内和经皮途径。最优选地,此类药物组合物用于口服施用。美维达林可以单独施用或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂一起以药物组合物的形式施用。

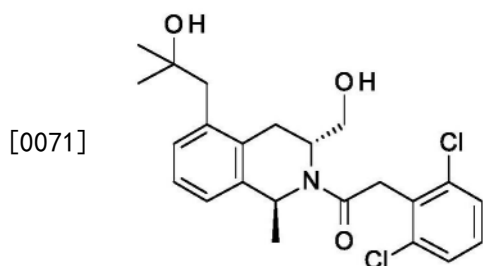
在整个说明书中,当组合物被描述为具有、包含或包括特定组分时,经考虑组合物也基本上由所述组分组成或由所述组分组成。此类药物组合物和其制备方法是本领域已知的(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,L.V.Allen,Editor,第22版,Pharmaceutical Press,2012)。在调配物中,美维达林通常与赋形剂混合,通过赋形剂稀释或封装在可以呈胶囊、小药囊、纸或其他容器形式的此类载体中。当该赋形剂作为一种稀释剂时,它可以是一种固体、半固体或液体材料,所述材料可以作为活性成分的媒剂、载体或介质而起作用。因此,调配物可以呈片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小药囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、含有例如至多10重量%的活性化合物的软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊剂、凝胶剂、栓剂、无菌可注射溶液以及无菌包装粉剂的形式。合适的赋形剂的一些实例包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆以及甲基纤维素。这些调配物可另外包括:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。可以对本发明的化合物进行调配,以便通过采用本领域中已知的程序施用于患者之后,提供活性成分的快速、持续或延迟释放。制备调配物的本领域的技术人员可以根据所选化合物和/或形式的特定特征、待治疗的病症或病状、病症或病状的阶段以及其它相关情况,容易地选择合适的施用形式和模式。下表提供了根据本发明的给药方案作为用于口服施用的片剂提供的所选单位剂型的实例。技术人员可以使用这些实例以及容易已知的调配方法来提供另外的调配物和/或单位剂型。

[0067]	单位剂量 (mg 美维达林, 活性成分)	5	10	25	30	50
	组分	mg	mg	mg	mg	mg
	美维达林-苯甲酸共晶(mg)	6.5	13.1	32.7	39.2	65.3
	微晶纤维素	109.7	126.4	81.1	142.8	162.2
	交联羧甲基纤维素钠	6.3	7.5	6.3	10	12.5
	硬脂酰醇富马酸钠	2.5	3	2.5	4	5
	二氧化硅,	0	0	2.5	4	5
[0068]	核心片剂重量(mg):	125	150	125	200	250
	包衣:	5	6	5	8	10

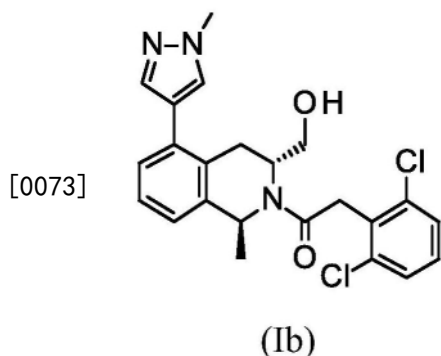
[0069] 本发明的单位剂量被调配成通过使化合物生物可利用的任何途径施用的药物组合物,优选地此类组合物用于口服施用。如本文所用,“施用(Administration/administering)”包括其中患者自我施用美维达林,和/或其中美维达林由另一个人施用和/或其中指导和/或引导患者根据特定方案服用美维达林。优选地在早晨施用美维达林。优选地,每日服用美维达林。优选地,如使用术语“每日”所指示的,美维达林的指定单位剂量每日服用,即每日一次。如本文所用,“每日施用”包含将美维达林作为特定治疗方案的施用,旨在通过以指定剂量长期和定期施用美维达林来提供有益作用。具体地,“每日施用”包含每日连续施用不少于连续二十一天或只要需要以防止患者的多巴胺能CNS病症的体征和症状。如果患者偶尔

错过,则患者可以简单地在指定施用的第二天恢复施用,并且此类实例将继续表示“每日施用”。如本文所用,“每日”意指美维达林每24小时时段施用一次或每个日历日施用一次。如本文所用,“每日”意指在持续连续基础上施用美维达林,其中施用包含如本文所使用的,包含当患者施用所述剂量时和/或其中指示患者施用所述剂量作为治疗方案的一部分。在将方法描述为具有、包含或包括特定方法步骤的情况下,这些方法也基本上由所述处理步骤组成或由所述处理步骤组成。此外,应当理解只要本发明保持可操作性,那么步骤的顺序或用于执行某些动作的顺序是无关紧要的。此外,可以同时两个或更多个步骤或动作。

[0070] 本公开的实施方案包括其他多巴胺D1正向别构调节剂,例如如在W0 2014193781和/或W0 2017/070068、以及W0 2019/204419和W0 2016/055479中描述和/或例示的那些,包括其任何盐和/或共晶体。例如,一种此类其他多巴胺D1正向别构调节剂被称为DPTQ,其是2-(2,6-二氯苯基)-1-((1S,3R)-5-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,如下所示。



[0072] 本公开的实施方案包括其他多巴胺D1正向别构调节剂,例如如下所列的那些,例如式Ib的化合物:



[0074] 或其药学上可接受的盐或共晶体,其游离碱形式也可称为2-(2,6-二氯苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮。

[0075] 本公开的实施方案包括其他多巴胺D1正向别构调节剂,例如如本文所公开的那些,或其药学上可接受的盐或其共晶体,以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0076] 本公开的实施方案包括其他多巴胺D1正向别构调节剂,例如如下所列的那些:

[0077] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2,6-二氯苯基)-1-((1S,3R)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0078] 本发明提供了一种化合物,该化合物是1-((1S,3R)-5-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-3-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(2,6-二氯苯基)乙-1-酮,或其药

学上可接受的盐。

[0079] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2,6-二氯苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0080] 本发明提供了一种化合物,该化合物是1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-氧化烯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(2-氯苯基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0081] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2-氯-6-氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0082] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2-氯苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0083] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2,6-二氯苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0084] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2-氯-6-氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0085] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2,6-二氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0086] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2-氯-5-氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0087] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2-氯-4-氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0088] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2-氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0089] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2,3-二氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0090] 本发明提供了一种化合物,该化合物是2-(2,5-二氟苯基)-1-((1S,3R)-3-(羟甲基)-1-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮,或其药学上可接受的盐。

[0091] 本公开的实施方案包括上述多巴胺D1正向别构调节剂和/或其盐或共晶体,以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0092] 如本文所用,术语“患者”是指人,并且待通过本发明给药方案治疗的患者是幻觉

和/或精神病患者,并且优选地痴呆相关的精神病患者,并且因此共享的病因病理学方面为多巴胺信号传导的紊乱导致这些幻觉和/或精神病。幻觉和/或精神病患者的鉴定可以通过本领域技术人员已知的和本文(例如在实施例1中)描述的已确立的方法实现。

[0093] 在本发明的实施方案中,患者是已经被诊断为具有医学风险、病症或疾患(诸如幻觉或痴呆相关的精神病)的人,其需要用D1 PAM(诸如美维达林)并且使用本文所述的给药方案进行治疗。在可以通过本发明的方法预防或治疗的疾患通过已建立和接受的分类(诸如幻觉和/或精神病)已知的那些情况下,它们的分类可以在各种众所周知的医学文本中找到。例如,目前,《精神病症诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》(DSM-5)的第5版提供了用于识别本文所描述的病症中的许多病症的诊断工具。此外,《国际疾病分类(International Classification of Diseases)》第十次修订(ICD-10)为本文所描述的病症中的许多病症提供了分类。技术人员将认识到,对于本文所描述的病症存在替代性命名法、疾病分类学和分类系统,包含如在DSM-5和ICD-10中描述的那些,并且术语和分类系统随着医学科学进步而发展。幻觉和妄想以及精神病已被充分描述并且是本领域技术人员已知的,并且本文以及医学文献中所述的诊断方法用于鉴定需要本发明的治疗和预防方法的患者。尽管痴呆相关的幻觉、痴呆相关的妄想和痴呆相关的精神病患者是本发明方法的优选患者,但具有幻觉、妄想和/或精神病的各种其他疾病起源的患者也是需要根据本文所述的方法进行预防和/或治疗的患者。DSM-5诊断标准(《精神疾患的诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》的第5版)描述了由幻觉、妄想和精神病引起的显著临床和生活质量影响的证据,并且病理学可能或可能不干扰日常活动中的独立性。

[0094] APA和世界卫生组织(World Health Organization)通过要求存在幻觉(没有对其病理性质的洞察)、妄想、或没有洞察的幻觉和没有妄想的幻觉两者来狭窄地定义精神病。在两种当前的诊断分类系统中,受损现实测试在概念上仍然对于精神病来说是中心。与早期的诊断分类系统相反,当前系统通过辨识提供这种损伤的证据的症状来实行受损现实测试。根据定义,妄想(即,固定的错误信念)是受损现实测试的证据:妄想信念是即使在面临与它们无争议地相矛盾的证据时也坚定地维持的信念。类似地,幻觉(即,在不存在对应的外部刺激或躯体刺激的情况下发生的感知)是当经历幻觉的个体不能识别这种经历的幻觉本质时现实受损的证据。目前的APA和世界卫生组织分类系统都承认“形式思维障碍”(即,思维混乱,包括矛盾、言不及义(tangentiality)、持续动作、新语症、思维中断、思维出轨、或这些思维障碍的一些组合)是精神病的几个通常共同出现的特征之一。DSM-5使形式思维障碍在伴有单独或组合的严重混乱行为、紧张症(对于精神分裂症、类精神分裂症(schizophreniform)、短暂性精神障碍和分裂情感性障碍)和/或阴性症状(对于精神分裂、类精神分裂症和分裂情感性障碍,但不是短暂性精神障碍)时在精神病疾患的诊断上取代幻觉和妄想。由于轻度紊乱的言语是常见的并且在诊断上非特异性的,因此满足此DSM-5标准所需的思维障碍程度必须具有足以实质上损害有效交流的严重性。如本文所用,术语精神病可指存在妄想、无洞察力的幻觉或两者。这些症状是精神病在精神疾患和神经病学病症中的明确定义的共同特征。它们是通过非正式的和结构化的临床评定获得的(参见 Psychosis, David B. Arciniegas, Continuum (Minneapolis, Minn) 2015; 21(3): 715-736)。

[0095] 幻觉被定义为在不存在对应的外部或身体刺激的情况下的感官知觉,并且根据其

发生的感官域来描述。幻觉可以在洞察或没有洞察其幻觉本质的情况下发生。缺乏对幻觉的洞察力将其定义为精神病症状,即,针对其实际测试受损的幻觉。没有洞察力的幻觉与个体识别为非真实的幻觉形成对比。具有保留的洞察力的幻觉的示例包括偏头痛先兆的视觉幻觉、与睡眠转变相关的入睡前发生(在入睡时)和觉醒前(在醒来时)的幻觉、以及被称为许多精神健康和神经健康个体偶尔经历的听到某人的名字的幻觉。

[0096] 幻觉或精神病患者的管理通常是不令人满意的,因为可用的急性和预防性疗法是无效的或不良耐受的。幻觉或精神病的急性治疗已限于使用非典型抗精神病药物和5HT-2A拮抗剂。美维达林代表了通过选择性靶向和正向调节多巴胺D1受体来急性治疗或预防幻觉或精神病的创新方法。虽然一些患者将能够通过使用单独的当前抗精神病药剂治疗来成功地控制幻觉和精神病,但是患者群体将不能使用这些药剂成功地控制他们的幻觉和精神病。这些患者每日或每月可能具有许多幻觉,这些幻觉继续显著地致残。进一步,一些患者(本文中称为难治性患者)将无法成功地控制其幻觉和精神病并且将患有对两种或更多种先前的抗精神病预防及/或治疗方案难治的幻觉和精神病。如本文所定义,难治性幻觉和/或精神病患者或难治性痴呆相关的精神病患者将是尽管有两种或更多种先前的预防或治疗方案,但仍在每月1天或更多天继续患有幻觉或精神病的那些患者。如本文所用,先前的预防或治疗方案意指使用单独或组合的抗精神病治疗方案(诸如喹硫平、氯氮平、阿立哌唑、阿塞那平、卡利拉嗪、依匹哌唑、鲁拉西酮、奥氮平、利培酮和/或它们的长效制剂)的先前不令人满意的治疗尝试。难治性患者还必须实现基本上无复发性幻觉或精神病,并且因此代表关键的未满足的需要。这些难治性患者不能从多种先前治疗方案中获得足够缓解,这表明他们的疾病特别难以治疗,并且在该人群中的功效代表了令人惊奇的和优异的结局。

[0097] 如本文所用的术语预防(prevention/preventing)是指其中可以显著减少和/或更优选消除幻觉和/或精神病的显著体征和症状的所有过程。

[0098] 术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”旨在指所有过程,其中可能存在减慢、中断、阻止、控制或停止现有病症和/或其症状的进展,但不一定指示完全消除所有症状。

[0099] 作为本领域技术人员的主治诊断师可以通过观察从治疗中获得的结果容易地确定选自本文所提供的给药方案的剂量。在从本发明的给药方案确定美维达林的特定剂量时,要考虑许多因素,包括但不限于患者所患有的多巴胺能CNS疾患,患者的体重、年龄和一般健康状况;疾患的累及程度或严重度;个别患者的反应;使用其他合并用药;以及其他相关情况。

[0100] 本发明的给药方案可以与用于治疗/预防/抑制或改善幻觉和/或痴呆相关的精神病的其他药物组合使用。可以通过途径并且因此以常用的量将一种或多种此类其他药物与美维达林同时或顺序地施用。例如,可与美维达林组合的有效治疗帕金森氏病的其他活性成分包括但不限于本文所述的非典型抗精神病药物和5HT-2A拮抗剂。

附图说明

[0101] 图1:美维达林治疗导致幻觉和精神病的显著改善。在PRESENCE研究中,将年龄为40-85岁且Hoehn和Yahr得分为0-4且蒙特利尔认知评定(Montreal Cognitive

Assessment) 得分为10-23的患有LBD的参与者以1:1:1:1随机分至每日一次10mg、30mg或75mg的美维达林或安慰剂,持续12周(参见实施例1)。

[0102] 实施例1:帕金森氏病痴呆的2期临床研究

[0103] (称为PRESENCE, NCT03305809)

[0104] 本研究的目的是评定美维达林在路易氏体痴呆(LBD)患者中的运动效应和非运动效应,如通过MDS-UPDRS测量的。美维达林是D1受体的正向别构调节剂(D1PAM)。在临床前和临床模型中,D1受体活化改善认知和运动功能并增强不眠。设计2期12周PRESENCE研究以评估美维达林对治疗认知和与LBD相关的其他结构域(包括运动功能、睡眠、情绪和情感淡漠)的症状效应。

[0105] 将年龄为40-85岁且Hoehn和Yahr得分为0-4且蒙特利尔认知评定(Montreal Cognitive Assessment)得分为10-23的患有LBD的参与者以1:1:1:1随机分至每日一次10mg、30mg或75mg的美维达林或安慰剂。主要认知结局是CDR-CoA。次要结局包括从基线到第12周的MDS-UPDRS总得分(部分I至部分III的总和)的变化以及MDS-UPDRS部分II(日常生活的运动经验)和部分III(运动检查)得分两者的变化。还针对疲劳、日间嗜睡、幻觉、抑郁心情和情感淡漠的部分I项目和运动波动和运动障碍的部分IV项目预先指定了分析。

[0106] 下面提供了用本文所述的治疗方法和给药方案的某些剂量在PD中研究美维达林的方案。技术人员将能够应用此实施例1的教导和本文所提供的其他公开内容,并且使用本发明的另外的剂量和给药方案进行类似研究。

[0107] 良好耐受的用于幻觉和/或痴呆相关的精神病的治疗仍然是未满足的医学需要。如本文所述已首次观察到美维达林在相对较短的长期每日给药时段(12周)内改善幻觉和/或痴呆相关的精神病。作为一种症状剂,美维达林对于继续患有幻觉和/或痴呆相关的精神病的患者是重要的。

[0108] PRESENCE研究评定了美维达林相对于安慰剂在12周治疗内的三种剂量(每日10mg、30mg和/或75mg(或基于期中分析为50mg)(QD)口服给药)。主要结局是认知的量度,并且还评定了本文所述的附加终点。PRESENCE是患有帕金森氏病痴呆的个体中的随机化安慰剂对照试验,用于评估(三剂量的研究药物)美维达林在12周内在所治疗的患有轻度至中度帕金森氏病痴呆的参与者中的安全性和功效。

[0109] 研究HBEH包括满足针对PD的修订MDS标准的受试者(Postuma等人2015)和认知功能下降所定义的轻度至中度痴呆的受试者,研究者认为这导致了功能障碍和MoCA得分在10与23之间(Trzepacz等人2015)。根据修订MDS标准,PDD可以在存在痴呆的情况下被诊断出来,而与相对于PD诊断的痴呆发作的定时无关。诊断为患有路易体痴呆(DLB)的受试者如果符合MDS PD标准,也应被视为患有PD。因此,受试者可以在诊断PD之前、之时或之后患有痴呆。与PDD中对症状法的登记试验(Emre等人2004)不同,当前的研究可包含一些将以其他方式基于受试者的痴呆的定时满足DLB的传统标准(运动发作之前或1年内的痴呆症)的受试者(Mckeith等人2005)。此标准是痴呆发生在帕金森氏症状之前或1年内。1年规则是任意的,并且基于PD与痴呆无关的历史信念;然而,关于这种分割诊断的传统方法的有效性存在越来越多的争论(Berg等人2014)。为支持所提出的方法,两种疾患均共享多种临床、遗传和病理特征(Lippa等人2007;Postuma等人2009;Johansen等人2010)。DLB和PDD均与主要有视觉知觉异常的类似认知障碍、通过提示对记忆的改善等相关。两者均与显著的精神病、抗精

神病药敏感性和唤醒改变相关。两种病状下的前驱特征(例如,快速眼动[REM]睡眠行为障碍、嗅觉丧失)是相同的。伴有抑郁症、焦虑、自主神经功能障碍和睡眠障碍的非运动症状在两者中的相对频率类似。相同的基因突变(α -突触核蛋白重复、葡萄糖脑苷脂酶突变)与其中一种病状的发展相关。最后,它们在脑干和皮质中具有 α -突触核蛋白和路易体形成的共同病理。因此,HBEH研究符合当前关于PDD和DLB的想法,即除了认知障碍的定时之外,它们在临床和病理上无法区分,并且可能会对类似的治疗方法作出响应(Aarsland等人2004; Ballard等人2006)。将安慰剂作为对照,以对研究者和现场工作人员和受试者不知情的方式包含在内,以允许对生成的安全性数据进行公正评估,这将允许在美维达林与安慰剂数据之间进行更可靠的比较。选择美维达林的3个剂量水平的比较来评估剂量暴露响应的安全性和功效。初始访视(访视3到访视7)被选择为每周发生一次,以提供对美维达林在初始治疗期间的功效和安全性的详细评估。选择12周的给药持续时间,因为据估计这是可以观察到对认知的有益作用的最短持续时间。

[0110] 主要目标是检验以下假设:与安慰剂相比,在10mg、30mg和/或75mg(或基于期中分析为50mg)(QD)每日口服给药下施用美维达林,持续12周将导致患有轻度至中度PDD的受试者的认知显著改善。主要终点是CDR-CCB的CoA综合评分从基线到第12周的变化。下文描述了次要目标。

[0111]	次要功效目标	次要功效终点
	为了评估美维达林的全局功效	从基线到第12周的 ADCS-CGIC 评分
	为了评估美维达林对认知结局的功效	CDR-CCB PoA 综合评分从基线到第12周的变化
	为了评估美维达林对认知结局的功效	ADAS-Cog13 评分从基线到第12周的变化
	为了评估美维达林对认知结局的功效	MoCA 评分从筛选到第12周的变化
	为了评估美维达林对神经精神症状的功效	NPI 总分和单项评分从基线到第12周的变化
	为了评估美维达林对日间嗜睡的效应	ESS 评分从基线到第12周的变化
	为了评估美维达林对PD严重程度的效应	MDS-UPDRS 总评分(I-III部分的总和)从基线到第12周的变化
	为了评估美维达林对功能结局的功效	PDAQ-15 总评分从基线到第12周的变化
	为了评估美维达林对语言流畅性的效应	D-KEFS 语言流畅性测试评分从基线到第12周的变化

[0112]	安全性目标	安全性终点
	为了评估美维达林在给药第一天对生命体征急性变化的效应	在访视 3(第 1 天停止规则)时在连续 3 个时间点满足潜在临床显著生命体征标准的受试者的数量
	为了评估美维达林在给药第一天对 SBP 的效应	在研究药物给药的第一天, 临床 SBP 从给药后 0 小时到 8 小时的变化
	为了评估美维达林在给药第一天对脉搏率的效应	在研究药物给药的第一天, 临床脉搏率从给药后 0 小时到 8 小时的变化
	为了评估美维达林从基线到第 12 周对 SBP 的效应	基线下临床平均 SBP 到第 12 周时平均 SBP 的变化
	为了评估美维达林从基线到第 12 周对脉搏率的效应	基线下临床平均脉搏率到第 12 周时平均脉搏率的变化
	药代动力学目标:	药代动力学目标:
	为了评估美维达林在患有 PD 导致的轻度至中度痴呆的受试者群体中的 PK	第 12 周时美维达林的稳态谷血浆浓度

[0113] 缩写: ADAS-Cog13=13 项阿尔茨海默病评定量表-认知子量表; ADCS-CGIC=阿尔茨海默病合作研究-临床医生总体印象变化; CDR-CCB=认知药物研究-计算机化认知电池; CoA=注意力连续性; D-KEFS=Delis Kaplan 执行功能系统; ESS=Epworth 嗜睡量表; MDS-UPDRS=运动障碍协会的统一帕金森氏病评定量表; MoCA=蒙特利尔认知评定; NPI=神经精神病调查表; PD=帕金森氏病; PDD=帕金森氏病痴呆; PDAQ-15=佩恩帕金森的日常活动问卷-15; PK=药代动力学; PoA=注意力能力; QD=每日一次; SBP=收缩压。

[0114] 参考文献:

[0115] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. “帕金森氏病的 MDS 临床诊断标准 (MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease)”《运动障碍》2015;30(12):1591-1601。

[0116] Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) “用于评估老年人轻度认知障碍的蒙特利尔认知评估与简易精神状态检查之间的关系 (Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults)”《BMC 老年病学 (BMC Geriatr.)》2015;15:107。

[0117] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. “用于与帕金森氏病相关的痴呆的卡巴拉汀 (Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease)”《新英格兰医学杂志 (N Engl J Med.)》2004;351(24):2509-2518。

[0118] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA,

Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; DLB联盟. “路易体痴呆的诊断和治疗:DLB联盟的第三报告 (Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies:third report of the DLB Consortium)”《神经学》2005;65(12):1863-1872。

[0119] Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. “是时候重新定义PD?MDS工作组关于帕金森氏病定义的介绍性声明 (Time to redefine PD?Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease)”《运动障碍》2014;29(4):454-462。

[0120] Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. “DLB和PDD边界问题:诊断、治疗、分子病理学和生物标志物 (DLB and PDD boundary issues:diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers)”《神经学》2007;68(11):812-819。

[0121] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. “特发性REM睡眠行为病症向退行性疾病过渡 (Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease)”《运动障碍》2009;24(15):2225-2232. Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. “生物标志物:帕金森氏病痴呆和路易体痴呆 (Biomarkers:Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies)”《帕金森病相关病症 (Parkinsonism Relat Disord.)》2010;16(5):307-315. Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. “帕金森氏病痴呆和路易体痴呆是同一个实体吗? (Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity?)”《老年精神病学和神经病学杂志 (J Geriatr Psychiatry Neurol.)》2004;17(3):137-145. 美国精神病学协会 (American Psychiatric Association). 《精神障碍的诊断与统计手册》. 第5ed. Washington, DC; 2013。

[0122] Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D. “路易体痴呆谱中神经病理学特征的差异 (Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum)”《神经学》2006;67(11):1931-1934. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. “老年抑郁症筛查量表的开发和验证:初步报告 (Development and validation of a geriatric depression screening scale:A preliminary report)”《精神病学杂志 (J Psychiatr Res.)》1983;17:37-49。

[0123] Sheikh JI, Yesavage JA. “老年抑郁症量表 (GDS):近期证据和更短版本的发展 (Geriatric Depression Scale(GDS):Recent evidence and development of a shorter version)”《临床老年学家 (Clin Gerontologist.)》1986;5:165-173。

[0124] 研究设计的概要:研究I7S-MC-HBEH (HBEH) 是多中心的、随机化的、双盲平行组安慰剂对照固定剂量的2a期研究,该研究比较在12周内患有轻度至中度PDD的受试者中3个剂

量的美维达林(口服施用的10mg或30mg或75mg\一天一次[或基于期中分析的50mg][QD])与安慰剂。所述研究包含最少7天和至多14天的筛选时间段(访视1到2)、最少11天和至多17天的预处理时间段(访视2到3)、12周的治疗时间段(访视3到11)和14天的安全随访时间段(访视11到801或提前结束[ET]/终止[DC]访视到访视801)。符合入选标准的受试者将以1:1:1:1的比率随机分配美维达林(10mg或30mg或75mg QD)或安慰剂。该研究的主要目标是测试以下假设:在患有轻度至中度PDD的受试者中,与安慰剂相比,美维达林施用12周将导致认知的显著改进,如通过认知药物研究计算机化认知电池(CDR-CCB)的注意力持续性(CoA)综合评分从基线到第12周的变化所衡量的。CoA在对患有PDD的受试者的先前试验中已经表明了显著的治疗效应(Wesnes等人2005;Rowan等人2007)。

[0125] 治疗组和持续时间:HBEH研究涉及在12周内QD口服施用的10mg、30mg和75mg(或基于期中分析为50mg)的美维达林与安慰剂的比较。受试者的数量:将筛选大约400名受试者以实现340名随机分配并且估计每个治疗组共有85名可评估受试者。

[0126] 统计学分析:

[0127] 功效分析:将考虑可评估患者群体(EPP)中的所有受试者的功效分析。当所有受试者完成12周的治疗时,将发生对CoA的行主要分析。CoA的分析将利用贝叶斯MMRM模型(Bayesian MMRM model)。贝叶斯分析可以对模型中的所有项使用无信息先验。这些将是零为中心的弥散正态分布。方差的先验将遵循逆 γ 分布。贝叶斯分析的另外的细节将在SAP中提供。在给药1、2、4、6、8、10和12周之后,MMRM模型将考虑在整个研究中评估的纵向数据。CoA从基线到第12周的变化将是因变量。所述模型将包括固定(基线值、治疗、访视)和随机作用(受试者)以及交互项(访视治疗、访视基线值)。在模型中将应用非结构化方差结构,但如果无法收敛,则会研究其它合适的结构。主要比较将是针对相对于基线的第12周变化的治疗与安慰剂之间的对比(最小二乘平均值的差)。次要功效结果:阿尔茨海默氏病合作研究-临床整体印象变化(ADCS-CGIC)、CDR-CCB注意力(PoA)、13项阿尔茨海默氏病评估量表-认知分量表(ADAS-Cog13)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、神经精神量表(NPI)、爱泼沃斯嗜睡量表(ESS)、运动病症学会统一帕金森氏病评定量表(MDS-UPDRS)、佩恩·帕金森日常活动问卷15(PDAQ-15)和德利斯-卡普兰执行功能系统(D-KEFS)的总分(或合成值)在第12周时间点相对于基线的变化将遵循与上述相同的分析方法。一些量表(例如,ADAS-Cog)中的缺失记录将如统计分析计划中所详述的进行插补。对于未进行插补的量表,如果缺少任何项,则涉及所述项的任何总计或总和都将被视为缺失。将不进行多重比较的调整。

[0128] 安全性分析:安全性分析基于安全性群体,并且分析将包含以下的列表和/或概述:不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)、治疗中出现的不良事件(TEAE)、实验室措施、生命体征、心电图读数和在访视3(第1天停止规则)时在连续3个时间点满足潜在临床显著生命体征标准的受试者的数量。混合模型重复测量分析将用于比较在研究药物给药的第一天(V3)测量的从治疗前到给药后8小时的临床血压(BP)和脉搏率的变化。在基线分析的变化中将考虑两个基线:V3治疗前值和来自访视2的时间匹配基线(每小时值0小时到6小时)。对于第二基线,V3、7和8小时时间点将使用V2 6小时时间点作为它们的基线值。将针对每种基线方法完成对基线分析的单独变化。混合模型重复测量分析也将用于比较从V2(每日平均0小时到6小时)到第6周/访视8和第12周/访视11(每日平均0小时到6小时)的临床BP和脉搏率的变化,以评估给药12周内BP和脉搏率的变化。

[0129] 药代动力学(PK):将对接受至少1剂量研究药物且具有1种可测量浓度的受试者进行药代动力学分析。可以使用非线性混合效应建模(NONMEM)或其它适当的软件来实施基于模型的方法以估计PK参数。

[0130] 在研究期间收集的另外终点和生物标志物数据可以以探索性方式进行评估。

[0131] 期中分析:安全性期中分析将对每次治疗时在第3次访视(第1天停止规则)的3个连续时间点满足潜在临床显著的生命体征标准的受试者的数量进行。这将在50、100和150名受试者完成访视3之后进行。如果与安慰剂相比,对于75mg的美维达林,存在以下>60%的可能性:符合第1天停止规则的受试者的比率差异>0.3,则对于随后招募的受试者,75mg剂量水平将被50mg取代。那些已经服用75mg剂量并且通过第1天停止规则的受试者将继续服用75mg。在受试者在其它剂量下符合第1天停止规则的比率不可接受的情况下,可以根据内部评估委员会(Internal Assessment Committee, IAC)的判断对随后随机分配的受试者进行剂量调整。在进行这些安全性期中分析时可能会进行另外的功效分析。当170名随机分配的受试者完成访视11(第12周)评估时,将进行安全性和功效期中分析。所有潜在的功效分析都可以用于内部决策,但不打算停止研究。

[0132] HBEH研究将包含40岁到85岁患有轻度至中度PDD的男性和女性。只有在招募(访视1)时受试者满足以下所有标准的才有资格被纳入研究中(注意必须满足纳入标准[6]到[10]或在另外的访视[s]时):

[0133] 受试者的类型和疾病特征:[1]40岁到85岁男性和女性受试者(包含端值)。(2)根据MDS标准具有特发性PD(Postuma等人2015)伴有至少2年的PD症状。[3]患有如认知功能下降所定义的痴呆,研究者认为这导致了功能障碍。[4]筛选时的MoCA评分为10到23。[5]是经过修改的Hoehn和Yahr阶段1到阶段4。[6]在访视1和访视3时的BP或脉搏率,如通过坐姿下3个连续BP/脉搏率测量确定的:

[0134] 对于<60岁的受试者:小于或等于140mmHg的平均收缩压(SBP)、小于或等于90mmHg的平均舒张BP和坐姿时小于或等于90次跳动/分钟的平均脉搏率,并且3个SBP测量中的每一个都必须小于180mmHg。

[0135] 对于≥60岁的受试者:小于或等于150mmHg的平均SBP、小于或等于90mmHg的平均舒张BP和坐姿时小于或等于90次跳动/分钟的平均脉搏率,并且3个SBP测量中的每一个都必须小于180mmHg。

[0136] 作为受试者资格评估的一部分,将在访视1时进行以下PD严重程度和认知评估以及哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS):针对帕金森氏病招募的个体的移动障碍协会(MDS)临床诊断标准将满足临床可能PD的MDS标准(Postuma等人2015)。受试者必须有静止性震颤和/或僵硬的运动迟缓。受试者不得具有附录5中描述的任何绝对排除标准。受试者不得出现超过2个危险信号;如果出现1个危险信号,则它必须被1个支持标准抵消,并且如果出现2个危险信号,则它必须被2个支持标准抵消。

[0137] 除了满足PD的标准之外,受试者还必须满足如下文所描述的痴呆标准(蒙特利尔认知评估[MoCA]量表)。MDS标准不将痴呆视为PD的排除标准,因此相对于PD运动特征的发展,痴呆的定时将没有限制。

[0138] 经过修改的Hoehn和Yahr量表:招募的个体在筛选时必须处于Hoehn和Yahr阶段1到阶段4。Hoehn和Yahr量表(Hoehn和Yahr 1967)用于描述PD的症状进展。所述量表最初于

1967年描述,并且包含阶段1到阶段5。此后通过增加阶段1.5和2.5进行了修改,以说明PD的中间过程。经修改的Hoehn和Yahr量表如下:阶段0:无疾病体征,阶段1:单侧疾病,阶段1.5:单侧加轴向受累,阶段2:双侧疾病,无平衡障碍,阶段2.5:轻度双侧疾病,通过拉力试验恢复,阶段3:轻度至中度双侧疾病;某种姿势不稳定性;身体独立的,阶段4:重度残疾;仍然能够独立行走或站立,阶段5:除非有帮助,否则必须坐轮椅或卧床不起。

[0139] 蒙特利尔认知评估量表:招募的个体在筛选时MoCA评分必须是10到23。

[0140] 老年抑郁量表:招募的个体在筛选时老年抑郁量表-简表(GDS-S)评分必须 ≤ 6 。GDS是现场管理的老年人抑郁问卷(Yesavage等人1983)。用户以“是/否”格式响应。最初开发为30项的量表(长表),后来被缩短为15项的量表(简表),其可以在大约5分钟到7分钟内完成(Sheikh和Yesavage 1986)。在这15项中,在回答“是”时10项指示抑郁,并且在回答“否”时5项指示抑郁。

[0141] 哥伦比亚自杀严重程度评定量表-儿童版:C-SSRS是用于捕获对应评估时间段期间与自杀相关的想法和行为的发生、严重程度和频率的量表。包含在此处作为筛选评估的C-SSRS在章节9.4.4中详细描述。C-SSRS“基线”版本将用于筛选,并且结果将构成基线评估。C-SSRS将在认知和功能评估之后施用于受试者。在管理量表时将考虑受试者的响应。如果在此基线评估中确定受试者具有自杀意念或行为,则受试者不会被随机分配并且将从研究中中止。

[0142] 表1:美维达林对在PRESENCE中观察到的幻觉和精神病的剂量依赖性效应。

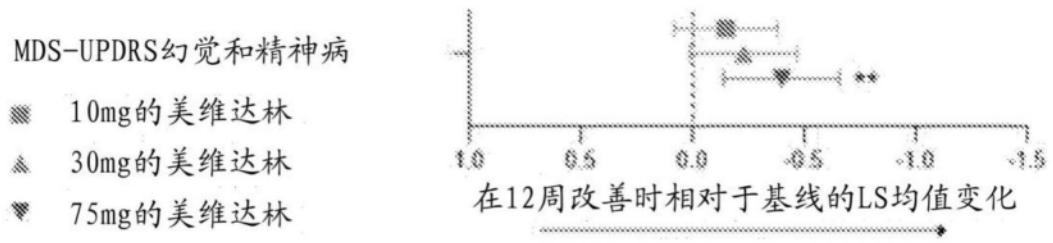
[0143] 下表提供了MDS-UPDRS部分I,项目水平数据,表示为具有P值的从基线到第12周的LS均值变化差异(治疗差异对比安慰剂),并且效应大小=相对于LS均值差异的治疗差异/相对于第12周的VAR-COV矩阵的SD。

10 mg 的美维达林			30 mg 的美维达林			75 mg 的美维达林		
LS 均值 变化 差异	p 值	效应 大小	LS 均值 变化 差异	p 值	效应 大小	LS 均值 变化 差异	p 值	效应 大小
-0.15	0.208	-0.221	-0.23	0.058	-0.348	-0.4	0.002	-0.6

[0145] PRESENCE试验还提供了观察到反映血压和心率急剧增加的心血管效应,以及这些效应在10mg和30mg的较低剂量下的适应的证据。然而,75mg剂量下的不良事件特征和心血管效应可能限制更高剂量的临床效用。其中,本发明的优选给药方案是每日10mg至50mg以用于预防和/或治疗幻觉和/或痴呆相关的精神病。

[0146] 上表1中呈现的数据提供了在每日施用指定剂量的美维达林后预防和/或减少幻觉和/或精神病的治疗效应的证据。还参见图1。该效应代表了一种令人惊讶的和特异性的反应,因为所研究的其他终点没有显示出类似的剂量依赖性反应(例如MDS-UPDRS部分I,关于情感淡漠、焦虑情绪和忧郁心情度量的项目水平数据没有显示出剂量依赖性治疗效应)。如本文所述施用美维达林提供了治疗在多种病理病症中出现的幻觉和/或痴呆相关的精神病的新颖方法,这些病理病症包括神经退行性疾病,诸如帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默氏病(AD)、血管性痴呆(VaD)和额颞叶型痴呆(FTD)。临床数据和大量研究表明精神病症状可以独立于潜在的痴呆亚型而表现出来。本发明的使用美维达林的治疗方法被设想用于治疗在一定范围的神经精神疾患,特别是痴呆疾患中出现的幻觉和/或精神病。本文所述的方法对患有前述神经退行性病症的患者特别有用,其中该患者已被进

一步诊断为经历幻觉和/或精神病。如本文针对幻觉和精神病所述,神经退行性疾病中神经精神体征和症状的改善有望为患病的患者的护理提供多种可能的现实世界临床益处,包括降低护理者负担、提高生活质量和潜在延迟进展至护理院护理或严重痴呆。



** $P < 0.01$, 没有执行多重性校正。

图1