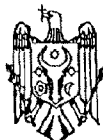




MD/EP 3347002 T2 2023.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3347002 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/185 (2006.01.01)
A61K 31/205 (2006.01.01)
C07C 309/02 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0700 (22) Data de depozit: 2016.09.09 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16845181.3, 2016.09.09 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3347002, 2018.07.18 (31) Numărul cererii prioritare: 201562216404 P; 201662290287 P; 201662302027 P; 201662365809 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.09.10; 2016.02.02; 2016.03.01; 2016.07.22 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2023, 2023.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 23/2023, 2023.06.07 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2018, 2018.08.31
(71) Solicitant: ALZHEON, INC., US (72) Inventatori: ABUSHAKRA Susan, US; POWER Aidan, US; TOLAR Martin, US; HEY John, US; YU Jeremy, US; KOCIS Petr, US (73) Titular: ALZHEON, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Tratamentul bolii Alzheimer într-o populație specifică de pacienți

(57) Rezumat:

1

Sunt dezvăluite metode pentru tratarea, ameliorarea și/sau prevenirea bolii Alzheimer la o populație specifică de pacienți folosindu-se tramiprosat, acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, bazată pe o combinație de starea APOE4 și severitatea bolii.

Revendicări: 13

2

Figuri: 8

MD/EP 3347002 T2 2023.10.31

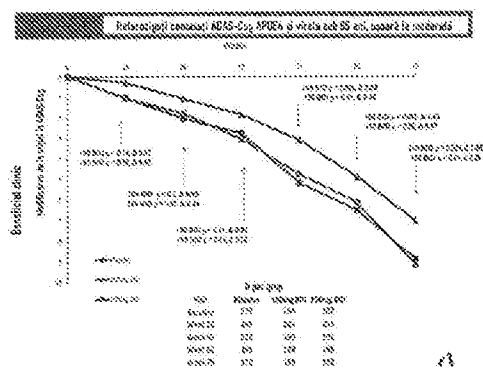


FIG. 1

(54) Treatment of Alzheimer's disease in a particular patient population

(57) Abstract:

Disclosed herein are methods for treating, ameliorating, and/or preventing Alzheimers Disease in a specific patient population using tramiprosate, valyl-3-amino-1-propanesulfonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof based upon a

combination of APOE4 status and disease severity.

Claims: 13

Fig.: 8

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

- 5 Prezența dezvoltării este în general legată de tratamentul bolii Alzheimer (AD) la o populație specifică de pacienți.

FONDUL INVENȚIEI

- 10 AD este o boală degenerativă progresivă a creierului asociată în principal cu îmbătrânirea. Prevalența AD în Statele Unite în 2000 a fost aproape de 4,5 milioane. S-a estimat că aproximativ unul din zece persoane peste 65 de ani și aproape jumătate dintre cei peste 85 de ani sunt afectați de AD. Aproximativ 360.000 de pacienți vor fi diagnosticați cu AD în fiecare an numai în Statele Unite.

- 15 Prezentarea clinică a AD este caracterizată prin pierderea memoriei, a cunoașterii, a raționamentului, a judecății și a orientării. Pe măsură ce boala progresează, abilitățile motorii, senzoriale și lingvistice sunt de asemenea afectate până când există o afectare globală a multiplelor funcții cognitive. Aceste pierderi cognitive apar treptat și progresiv și, de obicei, duc la afectare severă și eventual deces în decurs de doisprezece ani de la diagnostic.

- 20 AD este caracterizată prin două observații patologice majore la nivelul creierului: încurcături neurofibrilare și plăci de beta-amiloid (sau neuritice) compuse predominant dintr-un agregat al unui fragment peptidic cunoscut sub numele de peptidă beta-amiloidă (Aβ). Persoanele cu AD prezintă depozite caracteristice de Aβ în creier (plăci Aβ) și în vasele cerebrale de sânge (angiopatie beta-amiloidă), precum și încurcături neurofibrilare. Încurcăturile neurofibrilare apar nu numai în AD, ci și în alte tulburări care induc demența.

- 25 Abushakra și colab. raportează date din două studii de fază 3 referitoare la eficacitatea cognitivă a tramiprozatului la pacienții homozigoți APOE4/4 și heterozigoți APOE4.

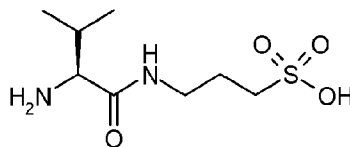
REZUMATUL INVENȚIEI

- Într-un aspect al invenției, sunt furnizate compoziții farmaceutice pentru utilizare în metode pentru tratamentul bolii Alzheimer, așa cum este definit în revendicarea 1 sau revendicarea 2.

- 30 Într-un alt aspect al invenției, sunt furnizate metode de determinare a caracterului adecvat al unui subiect pentru tratament, așa cum este definit în revendicarea 11 sau revendicarea 12.

- Prezența dezvoltării se bazează pe *printre altele*, descoperirea că homotaurina (acid 3-amino-1-propansulfonic (3-APS), tramiprozat sau Alzhemed™) și forma sa de promedicament cu valină, ALZ-801, au efecte terapeutice mai puternice asupra unor subseturi specifice de pacienți umani. În special, aceste medicamente arată mai multă eficacitate la pacienții care sunt heterozigoți pentru gena Apolipoproteinei E4 (APOE4) și au AD moderată; precum și la pacienții care sunt homozigoți pentru gena APOE4 și au AD ușoară-moderată sau ușoară.

- 40 ALZ-801 (acid valil-3-amino-1-propansulfonic) este un promedicament nou, biodisponibil oral, cu molecule mici de tramiprozat, cu farmacocinetică și tolerabilitate orală îmbunătățite față de tramiprozat, prezentate mai jos:



- 45 Din cunoștințele noastre, nimic din domeniu nu a furnizat vreun motiv pentru a prezice că un pacient APOE4-positiv poate răspunde la tramiprozat sau la un promedicament al acestuia (de ex., ALZ-801) diferit, în funcție de severitatea AD. Severitatea AD poate fi măsurată prin utilizarea Mini-mental State Examination (MMSE). Așa cum este utilizat aici, "MMSE de bază" se referă la un scor MMSE obținut în 60 de zile, de preferință în 30 de zile, înainte de tratamentul inițial. Un scor inițial MMSE de 20-26 este considerat a fi AD ușoară; în timp ce un scor inițial MMSE de 16-19 este considerat a fi AD moderată. În prezenta cerere, subdivizăm AD moderată în "AD ușoară-moderată" definită ca un scor MMSE inițial de 18-19 și "AD mai moderată" definită ca un scor MMSE inițial de 16-17. De asemenea, subdivizăm AD ușoară în "AD mai puțin ușoară" definită ca un scor MMSE inițial de 20-21 și "AD mai ușoară" definită ca un scor MMSE inițial de 22-26.

Solicitanții au descoperit în mod surprinzător, pe baza datelor clinice, că pacienții APOE4-heterozigoți care suferă de AD moderată răspund neașteptat mai bine la tratamentul cu tramiprozat sau un

promedicament al acestuia (de ex., ALZ-801) decât ceilalți pacienți cu AD (de ex., AD APOE4 negativ/moderat); APOE4 heterozigot cu AD ușoară).

În plus, solicitanții au descoperit în mod surprinzător, pe baza datelor clinice, că pacienții homozigoți APOE4/4 care suferă de AD ușoară sau AD ușoară-moderată răspund neașteptat mai bine la tratamentul cu tramiprozat sau un precursor al acestuia (de ex., ALZ-801) decât ceilalți pacienți cu AD. (de ex., pacienți homozigoți APOE4/4 cu AD mai moderată). În special, pacienții homozigoți APOE4/4 cu AD ușoară (scor inițial MMSE de 20-26) și AD ușoară-moderată (scor inițial MMSE de 18-19) tind să arate o îmbunătățire mai mare la tramiprozat la 150 mg BID decât cei cu MMSE < 18 la momentul inițial. În plus, pacienții homozigoți ApoE4/4 cu MMSE inițial ≥ 22 au prezentat cea mai mare eficacitate și o creștere progresivă a beneficiului cognitiv în comparație cu placebo în cele 78 de săptămâni ale studiului. Același lucru este de așteptat pentru doza echivalentă (265 mg BID) de ALZ-801 - un promedicament de tramiprozat.

În consecință, unele aspecte ale prezentei dezvoltări se referă la o metodă de determinare a caracterului adecvat al unui subiect pentru tratamentul cu tramiprozat sau acid valil-3-amino-1-propansulfonic, metoda cuprinzând următoarele etape: (i) determinarea stării APOE4 al subiectului; (ii) determinarea severității AD la subiect. Într-o variantă de realizare, subiectul este determinat a fi adecvat pentru tratamentul cu 150 mg BID tramiprozat sau 265 mg BID acid valil-3-amino-1-propansulfonic dacă subiectul este homozigot APOE4/4 și are un scor inițial la examenul mini-mental de ≥ 22 . Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este identificat a fi adecvat pentru tratamentul cu acid valil-3-amino-1-propansulfonic dacă subiectul este homozigot APOE4/4 și are un scor MMSE inițial de 18-26. Tratamentul subiecților identificați poate cuprinde administrarea, la subiect, a unei compoziții farmaceutice capabile să elibereze tramiprozat primitivului (de ex., o compoziție care conține tramiprozat sau promedicamentul-valină acestuia, adică ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia).

În unele exemple de realizare, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a bolii Alzheimer la un subiect, metoda cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice care cuprinde acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia unui subiect determinat a fi APOE4/4 homozigot și are boala Alzheimer moderată sau ușoară moderată, așa cum este definit în revendicări.

Într-o realizare înrudită, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a bolii Alzheimer la un subiect, metoda cuprinzând etapele de:

a. administrarea unei compoziții farmaceutice cuprinzând tramiprozat, acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a oricăreia dintre cele de mai sus unui subiect determinat a fi APOE4/4 homozigot și care are boala Alzheimer ușoară sau ușoară-moderată, așa cum este definit în revendicări; și

b. neadministrarea, la subiect, a compoziției farmaceutice atunci când subiectul este determinat a fi (i) APOE4 negativ; (ii) APOE4 heterozigot; sau (iii) APOE4/4 homozigot și care nu suferă de boală Alzheimer ușoară sau ușoară-moderată. Într-un aspect al acestor exemple de realizare, când subiectul este determinat a fi (i) APOE4 negativ; (ii) APOE4 heterozigot; sau (iii) APOE4/4 homozigot și care nu suferă de boală Alzheimer ușoară sau ușoară-moderată, subiectului i se administrează un alt agent terapeutic decât tramiprozatul, acidul valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a oricăreia dintre cele de mai sus.

În realizări înrudite, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a AD la un subiect, cuprinzând: (i) determinarea statutului APOE4 al subiectului; (ii) determinarea scorului inițial MMSE al subiectului; și (iii) administrarea, subiectului, a unei compoziții farmaceutice capabilă să elibereze tramiprozat primitivului (adică ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia) atunci când subiectul este determinat a fi homozigot APOE4/4 și are un scor MMSE inițial de 18-26.

Termenul de stare "APOE4" așa cum este utilizat aici înseamnă determinarea numărului de alele APOE4 la subiect (de ex., 0, 1 sau heterozigot și 2 sau APOE4/4 homozigot).

Atunci când subiectul este determinat a fi APOE4 negativ, APOE4 heterozigot sau APOE4/4 homozigot cu AD mai moderată sau severă (adică, scorul inițial MMSE <18), compoziția farmaceutică capabilă să elibereze tramiprozat nu este administrată subiectului și, opțional, pacientul este tratat cu o altă terapie.

În încă alte realizări înrudite, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a AD la un subiect, cuprinzând: (i) primirea de informații despre starea APOE4 și severitatea bolii AD a subiectului; și (ii) administrare subiectului a unei compoziții farmaceutice capabile să elibereze tramiprozat primitivului (adică ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia) atunci când subiectul este homozigot APOE4/4 și are un scor MMSE inițial de 18-26.

În încă alte realizări înrudite, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a AD la un subiect, cuprinzând administrarea la subiect a unei compoziții farmaceutice capabile să elibereze tramiprozat primitivului (adică ALZ-801 sau un medicament acceptabil farmaceutic sare a acestuia) în care subiectul este APOE4/4 homozigot și are un scor MMSE inițial de 18-26.

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea furnizează o metodă de determinare a caracterului adecvat al unui subiect pentru tratamentul cu acid valil-3-amino-1-propansulfonic, cuprinzând determinarea stării APOE4 a subiectului și determinarea severității bolii Alzheimer a subiectului, în care dacă subiectul este homozigot APOE4/4 și are boala Alzheimer ușoară sau ușoară-moderată, așa cum este definit în revendicări, apoi subiectul este determinat a fi adecvat pentru tratament.

Într-o realizare înrudită, dezvoltarea furnizează o metodă de determinare a caracterului adecvat al unui subiect pentru tratamentul cu tramiprozat sau acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a oricăreia dintre cele de mai sus, cuprinzând determinarea stării APOE4 al subiectului, și determinarea severității bolii Alzheimer a subiectului, în care dacă subiectul este homozigot APOE4/4 și are boala Alzheimer ușoară sau moderată, așa cum este definită în revendicări, atunci subiectul este determinat a fi adecvat pentru tratament; și dacă (i) subiectul este APOE4 heterozigot; (ii) subiectul este APOE4 negativ; sau (iii) subiectul este homozigot APOE4/4 și are boala Alzheimer mai moderată, atunci subiectul este determinat a fi nepotrivit pentru tratament

În anumite aspecte ale realizărilor de mai sus, subiectul este tratat sau determinat a fi adecvat pentru tratament dacă este homozigot APOE4/4 și are un scor MMSE inițial de 18-26, 19-26, 20-26, 21-26 sau 22-26. În aspecte mai specifice ale acestor exemple de realizare, subiectul este tratat sau determinat a fi adecvat pentru tratament dacă este homozigot APOE4/4 și are un scor MMSE inițial de 20-26. În aspecte chiar mai specifice ale acestor realizări, subiectul este tratat sau determinat a fi adecvat pentru tratament dacă este homozigot APOE4/4 și are un scor MMSE inițial de 22-26.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică este administrată pentru a elibera o doză de tramiprozat într-un interval de la 100 mg până la 300 mg per doză. În unele aspecte ale acestor exemple de realizare, compoziția farmaceutică este administrată pentru a elibera o doză de tramiprozat într-un interval de 100 mg-150 mg/doză. În aspecte mai specifice ale acestor exemple de realizare, compoziția farmaceutică este administrată pentru a elibera 150 mg/doză. În unele aspecte ale acestor exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde 300-350 mg de ALZ-801/doză. În aspecte mai specifice ale acestor exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde 265 mg de ALZ-801/doză.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică este administrată o dată pe zi sau de două ori pe zi. În unele aspecte ale acestor exemple de realizare, compoziția farmaceutică este administrată de două ori pe zi.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică este administrată subiectului pentru o perioadă de timp, de ex. 13 săptămâni sau mai mult; 26 de săptămâni sau mai mult; 52 de săptămâni sau mai mult; 65 de săptămâni sau mai mult; sau 78 de săptămâni sau mai mult.

Ar trebui să se înțeleagă că metodele dezvoltate aici sunt considerate eficiente dacă declinul abilităților cognitive este încetinit în comparație cu un tratament standard de control cu un inhibitor de anticolinesterază cu sau fără memantină (de ex., donepezil singur sau în combinație cu memantină). Eficacitatea tratamentului poate fi determinată prin valori cunoscute în domeniu, de ex., scorul ADAS-Cog sau scorul CDR-SB. Pentru scorul ADAS-Cog sau scorul CDR-SB, un scor mai mare indică o cogniție mai scăzută. Într-un exemplu furnizat pentru referință, un subiect diagnosticat ca APOE4 heterozigot și având AD moderată are un scor ADAS-Cog care crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,13 pe săptămână atunci când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă de între 52 și 78 de săptămâni. În unele exemple, scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu cel mult 7 după administrare timp de 52 de săptămâni, în comparație cu scorul ADAS-Cog inițial al subiectului. În unele exemple, scorul CDR-SB al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,05 pe săptămână atunci când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni. În unele exemple, scorul CDR-SB al subiectului crește cu cel mult 3,0 după administrare timp de 52 de săptămâni, în comparație cu scorul CDR-SB inițial al subiectului.

În unele variante de realizare, subiectul are 85 de ani sau mai puțin, de ex., 65-85 de ani.

În unele variante de realizare, tratamentul nu induce edem vasogenic.

În unele exemple de realizare, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare conform invenției, în care compoziția farmaceutică cuprinde între 260 mg și 270 mg (de ex., 265 mg) acid valil-3-amino-1-propansulfonic; și un purtător acceptabil farmaceutic, în care compoziția este formulată ca o tabletă orală sau capsulă cu eliberare instantanee.

În unele exemple de realizare, dezvoltarea furnizează o compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a bolii Alzheimer la un subiect care: (i) este homozigot APOE4/4 și (ii) are un

scor MMSE inițial de 18-26 cu șaizeci de zile înainte de prima administrare a compoziției; în care metoda cuprinde administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta, compoziția farmaceutică orală cu eliberare instantanee cuprinzând între 260 mg și 270 mg (de ex., 265 mg) acid valil-3-amino-1-propansulfonic descris mai sus. În unele aspecte ale acestor exemple de realizare, metoda a cuprins administrarea compoziției de două ori pe zi.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

FIG. 1 demonstrează evoluția în timp a efectului tramiprozatalui (Media Least Square (LS)) asupra ADAS-Cog în populația heterozigotă APOE4 la 100 mg BID și 150 mg BID (Populație ≤ Vârsta 85 de ani, AD ușoară până la moderată).

FIG. 2 demonstrează evoluția în timp a efectului tramiprozatalui (Medie LS) asupra CDR-SB în populația heterozigotă APOE4 la 100 mg BID și 150 mg BID (Populație vârsta ≤ 85 de ani, AD ușoară până la moderată).

FIG. 3 demonstrează evoluția în timp a efectului tramiprozatalui (LS Medie) asupra ADAS-Cog în APOE4+ Populație la 100 mg BID și 150 mg BID (Populație ≤ 85 de ani, AD ușoară până la moderată).

FIG. 4 demonstrează evoluția în timp a efectului tramiprozatalui (LS Medie) asupra CDR-SB în Populație APOE4+ la 100 mg BID și 150 mg BID (Populație ≤ 85 de ani, AD ușoară până la moderată).

FIG. 5 demonstrează evoluția în timp a efectului tramiprozatalui (LS Medie) asupra ADAS-Cog în Populație APOE4+ la 100 mg BID și 150 mg BID (Populație ≤ 85 de ani, AD moderată).

FIG. 6 demonstrează evoluția în timp a efectului tramiprozatalui (LS Medie) asupra CDR-SB în Populație APOE4+ la 100 mg BID și 150 mg BID (Populație ≤ 85 de ani, AD moderată).

FIG. 7, panoul A, demonstrează efectul tramiprozatalui 150 mg BID asupra scorurilor ADAS-Cog la pacienții homozigoți APOE4/4 peste 52, 65 și 78 de săptămâni, defalcate pe diferite intervale de severitate a bolii (măsurată prin scorurile MMSE inițiale) în comparație cu un control placebo. FIG. 7, panoul B, demonstrează efectul a 150 mg BID de tramiprozat asupra scorurilor CDR-SB la pacienții homozigoți APOE4/4 peste 52, 65 și 78 de săptămâni, defalcate pe diferite intervale de severitate a bolii (măsurată prin scorurile MMSE inițiale) în comparație cu un control placebo.

FIG. 8 ilustrează evoluția în timp a nivelurilor plasmatice de tramiprozat la oameni, la care s-au administrat oral 205 mg sau 342 mg de ALZ-801 într-o formulare cu eliberare instantanee, precum și cursul de timp estimat pentru o doză de 256 mg de ALZ-801.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Definiții

Următoarele definiții sunt utilizate în legătură cu dezvăluirea.

Termenii "subiect" și "pacient" sunt utilizați în mod interschimbabil aici și se referă la un om diagnosticat cu boala Alzheimer.

Așa cum este utilizat aici, termenul "APOE4 pozitiv" sau "APOE4+" se referă la prezența a cel puțin unei alele APOE4 la un subiect, de ex., una sau două alele APOE4. În unele aspecte, subiectul poate avea o singură alelă APOE4, adică sunt heterozigoți pentru APOE4 și vor fi notați ca "APOE4 heterozigot" sau ca un "heterozigot APOE4". În alte aspecte, subiectul poate avea 2 alele APOE4, adică ele sunt homozigote pentru APOE4 și vor fi notate ca "homozigot APOE4/4" sau ca "APOE4/4 homozigot".

Așa cum este utilizat aici, termenul "APOE4 negativ" se referă la absența alelei APOE4 la un subiect.

Așa cum sunt utilizați aici, termenii "placebo" și "control" sunt folosiți interschimbabil pentru a se referi la Aricept® singur (adică donepezil) sau în asociere cu memantină.

Așa cum este utilizată aici, o "cantitate eficientă" atunci când este utilizată în legătură cu un alt agent terapeutic este o cantitate care este eficientă pentru tratarea sau prevenirea unei afecțiuni în combinație cu un compus. "În combinație cu" include administrarea în cadrul aceleiași compoziții și prin intermediul compozițiilor separate; în ultimul caz, celălalt agent terapeutic este eficient pentru tratarea sau prevenirea unei afecțiuni într-un timp în care compusul își exercită efectul profilactic sau terapeutic sau invers.

Așa cum este utilizat aici, termenul "acceptabil farmaceutic" se referă la droguri, medicamente, ingrediente inerte etc., pe care termenul le descrie, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile oamenilor și animalelor inferioare fără toxicitate nejustificată, incompatibilitate, instabilitate, iritare, răspuns alergic. și altele asemenea, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc. De preferință, se referă la un compus sau o compoziție care este aprobată sau aprobată de o agenție de reglementare a

Aşa cum este utilizat aici, termenul "compoziție farmaceutică" se referă la cel puțin un compus și cel puțin un vehicul acceptabil farmaceutic, cu care compusul este administrat unui pacient.

Termenul "diluant" sau "umplutură" se referă în general la o substanță care este utilizată pentru a dilua compusul de interes înainte de livrare. Diluanții pot servi și la stabilizarea compuşilor. Exemplele de diluanți pot include amidon, zaharide, dizaharide, zaharoză, lactoză, polizaharide, celuloză, eteri de celuloză, hidroxipropil celuloză, alcooli zaharici, xilitol, sorbitol, maltitol, celuloză microcristalină, carbonat de calciu sau de sodiu, lactoză, monohidrat de lactoză, fosfat dicalcic, celuloză, zaharuri compresibile, fosfat de calciu dibazic deshidratat, manitol, celuloză microcristalină și fosfat de calciu tribazic.

Termenul "inhibitori de precipitare" se referă în general la o substanță care previne sau inhibă precipitarea agentului activ. Un exemplu de inhibitor de precipitare include hidroxipropil metilceluloza.

Termenul "glidant" se referă în general la substanțe utilizate în formulările de tablete și capsule pentru a îmbunătăți proprietățile de curgere în timpul comprimării tabletei și pentru a produce un efect anti-aglomerare. Exemplele de agenți de alunecare pot include dioxid de siliciu coloidal, talc, silice pirogenă, amidon, derivați de amidon și bentonită.

Termenul "lubrifiant" se referă în general la o substanță care este adăugată la un amestec de pulbere pentru a preveni lipirea masei de pulbere compactată de echipament în timpul procesului de tabletare sau încapsulare. Un lubrifiant poate ajuta la ejectarea tabletei din matrițe și poate îmbunătăți curgerea pulberii. Exemplele de lubrifianți pot include stearat de magneziu, acid stearic, silice, grăsimi, stearat de calciu, polietilenglicol, stearil fumarat de sodiu sau talc; și solubilizanți cum ar fi acizii grași incluzând acid lauric, acid oleic și acizi grași C₈/C₁₀.

Aşa cum este utilizat aici, termenul "sare acceptabilă farmaceutic", așa cum este utilizat aici, dacă nu este definit altfel, este o sare a unei grupări bazice, cum ar fi o grupare amino, sau a unei grupări acidă, cum ar fi o grupare carboxil, pe compuşii dezaşului aici. Sărurile ilustrative ale unei grupări bazice includ, dar nu sunt limitate la săruri sulfat, citrat, acetat, oxalat, clorură, bromură, iodură, nitrat, bisulfat, fosfat, fosfat acid, izonicotinat, lactat, salicilat, citrat acid, tartrat, oleat, tanat, pantotenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, zaharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, camforsulfonat (şi pamoat (*adică*, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoat)). Sărurile ilustrative ale unei grupări acide includ, dar nu sunt limitate la săruri de litiu, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, aluminiu, crom, fier, cupru, zinc, cadmiu, amoniu, guanidiniu, piridiniu şi amoniu organic.

Așa cum este utilizat aici, termenul "tratare" sau "tratament" al oricărei boli sau tulburări se referă, în unele exemple de realizare, la ameliorarea a cel puțin unei boli sau tulburări (adică, oprirea sau reducerea dezvoltării bolii sau a cel puțin uneia dintre cele simptomele clinice ale acestora). În anumite variante de realizare "tratarea" sau "tratamentul" se referă la ameliorarea a cel puțin unui parametru fizic, care poate fi sau nu perceptibil de către pacient. În anumite exemple de realizare, "tratarea" sau "tratamentul" se referă la inhibarea bolii sau tulburării, fie fizic, (de ex., stabilizarea unui simptom perceptibil), fiziologic, (de ex., stabilizarea unui parametru fizic), sau ambele. În anumite variante de realizare, "tratarea" sau "tratamentul" se referă la întârzierea apariției anumitor simptome ale bolii sau tulburării. Termenul "tratare" se referă la orice indiciu de succes în tratamentul sau ameliorarea unei răni, patologii sau afecțiuni, inclusiv orice parametru obiectiv sau subiectiv, cum ar fi reducerea; ameliorarea; diminuarea simptomelor sau producerii leziunii, a patologiei sau a stării mai tolerabile pentru subiect; încetinirea ratei de degenerare sau declin; făcând punctul final al degenerării mai puțin debilitant; îmbunătățirea bunăstării fizice sau psihice a unui subiect; sau, în unele situații, prevenirea apariției demenței. Tratamentul sau ameliorarea simptomelor se poate baza pe parametri obiectivi sau subiectivi; inclusiv rezultatele unui examen fizic, o evaluare psihiatrică sau un test de cogniție, cum ar fi scala Clinical Dementia Rating (CDR), Mini-mental State Examination (MMSE), Disability Assessment for Dementia (DAD), Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale (ADAS-Cog) sau alt test cunoscut în domeniu. De exemplu, metodele din prezenta dezvoltare tratează cu succes demența unui subiect prin încetinirea ratei sau diminuarea gradului de declin cognitiv.

Așa cum este utilizat aici, termenul "bioechivalență" se referă la echivalența ratei și gradului de absorbție a unui medicament după administrarea de doze egale de medicament sau promedicament la un pacient.

Așa cum este utilizat aici, termenul "semnificativ statistic" înseamnă că o observație sau un eveniment nu este atribuit unei întâmplări aleatorii, $p = 0,05$ sau mai puțin.

Termenul "scor de bază" și formele acestuia, cum ar fi "MMSE de bază", "scor inițial ADAS-Cog" și "scor inițial CDR-SB", așa cum este utilizat aici, se referă la scorul unui subiect într-un anumit test obținut 0-60 de zile, de preferință 0-30 de zile, înainte de tratamentul pentru care urmează să fie determinată eficacitatea (sau înainte de tratamentul cu un placebo sau control corespunzător).

Așa cum se utilizează aici, "AD ușor severă" și "AD ușoară" sunt utilizate în mod interschimbabil și se referă la un scor MMSE inițial de 20-26; "AD mai puțin ușor severă" și "AD mai puțin ușoară" sunt utilizate în mod interschimbabil și se referă la un scor MMSE inițial de 20-21; și "AD mai ușor severă" și "AD mai ușoară" sunt utilizate în mod interschimbabil și se referă la un scor MMSE inițial de 22-26.

Așa cum se utilizează aici, "AD moderat severă" și "AD moderată" sunt utilizate interschimbabil și se referă la un scor MMSE de referință de 16-19; "AD ușoară-moderat severă" și "AD ușoară moderată" sunt folosite interschimbabil și se referă la un scor MMSE inițial de 18-19; și "AD mai moderat severă" și "AD mai moderată" sunt utilizate în mod interschimbabil și se referă la un scor MMSE inițial de 16-17.

Termenul "despre" atunci când este utilizat în legătură cu o indicație numerică la care se face referire înseamnă indicația numerică la care se face referire plus sau minus până la 10% din acea indicație numerică referită. De exemplu, limbajul "aproximativ 100" acoperă intervalul de la 90 la 110.

Metode de tratare a AD

Persoanele care suferă în prezent de AD pot fi recunoscute din cauza demenței caracteristice, precum și a prezenței factorilor de risc descriși mai jos. În plus, o serie de teste de diagnosticare bazate pe teste cognitive și neurologice sunt disponibile pentru identificarea persoanelor care au AD. De exemplu, persoanele care suferă de AD pot fi diagnosticate prin scara CDR, MMSE, ADAS-Cog sau orice alt test cunoscut în domeniu, așa cum este discutat aici. Scorurile de referință pentru valorile adecvate, inclusiv MMSE și ADAS, împreună cu alte valori concepute pentru a evalua o populație mai normală, pot fi utilizate pentru a găsi o populație cu risc. Valorile mai mari pentru ADAS-Cog, CDR-SB și NPI indică o severitate mai mare, în timp ce valori mai mici în DAD și MMSE indică o severitate mai mare.

O altă metodă pentru identificarea unui grup cu risc utilizează un test pentru proteina firului neural din urină; vezi, de exemplu, Munzar și colab., *Neurology and Clinical Neurophysiology*, Vol. 2002, nr. 1. Pacienții cu risc crescut de AD pot fi selectați dintr-o populație prin screening pentru semne precoces de pierdere a memoriei sau alte dificultăți asociate cu simptomatologia pre-Alzheimer, antecedente familiale de AD, pacienți cu Deficiență Cognitivă Ușoară (MCI), factori genetici de risc, vârsta, sexul și alte caracteristici s-au dovedit că prezic un risc ridicat pentru AD. În plus, AD poate fi diagnosticată prin tehnici imagistice, de exemplu, utilizarea agenților de imagistică β -amiloidi (de ex., florbetaben, florbetapir sau flutemetamol).

APOE4 (*adică*, alela APOE ε4) a genei apolipoproteinei E este cel mai puternic factor de risc genetic pentru pacienții cu AD cu debut tardiv. Subiecții APOE4⁺ cu cel puțin o alelă APOE ε4 reprezintă 50% - 60% din cazurile de AD față de prevalența de 25% la indivizii sănătoși. Pacienții APOE4⁺ cu AD prezintă vârsta de debut scăzută, severitate crescută și progresie accelerată a AD. Subiecții cu două alele APOE ε4 reprezintă 10% - 14% din AD și prezintă o progresie a bolii și mai agresivă. Alela APOE ε4 duce la o depunere crescută de Aβ în creier, la creșterea SCF tau și p-tau în LCR și la un declin cognitiv mai rapid. În plus, pacienții cu demență care poartă una sau două alele APOE ε4 au mai multe șanse de a avea AD, ceea ce duce la o rată semnificativ redusă de diagnosticare greșită a bolii în studiile clinice (2% față de 42% la pacienții non-APOE4).

Metodele de identificare a pacienților APOE4-pozitivi sunt cunoscute în domeniu și pot fi realizate prin orice abordare capabilă să determine că un pacient are una sau două copii ale alelei ε4. În unele exemple de realizare, tehnologia de secvențiere este utilizată pentru a determina prezența și/sau numărul de alele APOE4. Metodele de determinare a severității AD se pot baza pe scara CDR, MMSE, ADAS-Cog sau orice alt test cunoscut în domeniu.

Analiza datelor din studiile clinice bazate pe tramiprozat a evidențiat o populație specifică de pacienți sensibili: subiecți cu AD moderată care sunt APOE4 pozitivi. De exemplu, așa cum se arată în Tabelele 1 și 2, în toți pacienții APOE4⁺ (*adică*, incluzând atât homozigoți, cât și heterozigoți) sub 85 de ani, pacienții cu AD moderată se dovedesc a fi mai receptivi la tramiprozat decât pacienții cu AD ușoară, așa cum este indicat de o valoare a delta pozitivă mai mare în grupul moderat față de grupul cu ușoară. În mod similar, așa cum se arată în Tabelele 3 și 4, în pacienții APOE4 heterozigoți⁺ cu vârsta sub 85 de ani, pacienții cu AD moderată se dovedesc a fi mai sensibili la tramiprozat decât pacienții cu AD ușoară. Valoarea delta din toate aceste tabele este calculată prin măsurarea creșterii scorului față de momentul inițial pentru fiecare pacient dintr-un grup de tratament și obținerea creșterii medii pentru un astfel de grup și apoi scăzând acea valoare din creșterea medie a scorului față de momentul inițial pentru toți pacienții din grupul de tratament placebo. Astfel, o valoare delta pozitivă în aceste tabele reprezintă o îmbunătățire față de grupul placebo.

Subiectul este determinat că are AD moderată atunci când subiectul are un scor MMSE inițial în intervalul 16-19. Se determină că subiectul are AD ușoară atunci când subiectul are un scor MMSE inițial în intervalul 20-26. Tramiprozatul a arătat, de asemenea, un profil de siguranță favorabil: cel mai frecvent eveniment advers a fost greața. Datele de siguranță din studiile de fază 3 pe tramiprozat sprijină trecerea la baza de date de siguranță ALZ-801, bazată pe bioechivalență. Dezvăluirile din cererea provizorie seria nr. 62/216.404, înregistrată în 10 septembrie, 2015, 62/290.287, înregistrată în 2 februarie, 2016, și 62/365.809, înregistrată în 22 iulie, 2016, cărora acest brevet îi revendică prioritatea, conțin informații referitoare la doze și formulări.

Conform unui aspect care nu face parte din invenție, prezenta dezvăluire se referă la o metodă de tratare a AD la un subiect bazată pe determinarea fenotipului APOE4 și a severității AD la subiect. Metoda poate cuprinde următoarele etape: (i) determinarea prezenței sau absenței unei alele APOE4 la subiect; (ii) determinarea severității AD la subiect; și (iii) administrare subiectului, a unei compoziții farmaceutice care cuprinde ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia atunci când subiectul este determinat a fi APOE4 pozitiv și are AD moderată.

În anumite aspecte care nu fac parte din invenție, atunci când subiectul este testat negativ APOE4, compoziția farmaceutică care eliberează tramiprozat primitorului (de ex., o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia) nu poate fi administrată subiectului în alte aspecte care nu fac parte din invenție, atunci când severitatea AD la subiect este determinată ca nu este moderată, compoziția farmaceutică care eliberează tramiprozatul primitorului poate să nu fie administrată subiectului. De exemplu, când subiectul are AD ușoară, compoziția farmaceutică care eliberează tramiprozatul primitorului poate să nu fie administrată subiectului.

În anumite aspecte, compoziția farmaceutică care eliberează tramiprozatul primitorului cuprinde ALZ-801. În alte aspecte, compoziția farmaceutică care eliberează tramiprozatul primitorului cuprinde tramiprozatul.

Conform unui aspect care nu face parte din invenție, atunci când subiectul este testat APOE4 negativ sau severitatea AD la subiect nu este moderată (de ex., ușoară), o terapie diferită de tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau tramiprozatul poate fi administrat subiectului.

Conform unui aspect care nu face parte din invenție, prezenta dezvăluire se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer care cuprinde etapele de: (i) primirea de informații legate de prezența sau absența unei alele APOE4 la un pacient uman care suferă de boala Alzheimer; (ii) primirea de informații legate de severitatea bolii Alzheimer la pacientul uman; și (iii) administrare pacientului care are nevoie de acest tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia atunci când informațiile indică faptul că pacientul are cel puțin o alelă APOE4 și are o severitate moderată a bolii Alzheimer.

Conform unui aspect care nu face parte din invenție, prezenta dezvăluire se referă, de asemenea, la o metodă de prezicere a răspunsului unui subiect la tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, metoda cuprinzând: (i) determinarea prezenței sau absenței a unei alele APOE4 la subiect; (ii) determinarea severității AD la subiect; și (iii) identificarea subiectului ca fiind sensibil la tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia atunci când subiectul este determinat a fi APOE4 pozitiv și are AD moderată.

Conform unui aspect care nu face parte din invenție, prezenta dezvăluire se referă la o metodă de prezicere a eficacității tramiprozatului, ALZ-801 sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia în tratamentul unui pacient uman care suferă de boala Alzheimer, cuprinzând etapele de: (i) determinarea prezenței sau absenței unei alele APOE4 la pacient; și (ii) determinarea severității bolii Alzheimer a pacientului, în care prezența a cel puțin unei alele APOE4 și determinarea că pacientul are boala Alzheimer moderat severă este predictivă pentru eficacitatea tramiprozatului, ALZ-801 sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia în tratament.

Eficacitatea tratamentului compoziției farmaceutice dezvăluite aici poate fi evaluată utilizând teste cunoscute în domeniu, cum ar fi ADAS-Cog, scala CDR, MMSE, DAD sau combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, eficacitatea tratamentului poate fi determinată prin intermediul scalei ADAS-Cog. ADAS a fost conceput pentru a măsura severitatea celor mai importante simptome ale AD. Subscala ADAS-Cog este cel mai popular instrument de testare cognitivă utilizat în studiile clinice cu nootropice. Constă din 11 sarcini care măsoară tulburările de memorie, limbaj, praxis, atenție și alte abilități cognitive, care sunt adesea denumite simptomele inițiale ale AD. Scala ADAS-Cog ajută la evaluarea cogniției și diferențiază între funcționarea cognitivă normală și funcționarea cognitivă afectată. Este util în special pentru a determina amploarea declinului cognitiv și poate ajuta la evaluarea în ce stadiu al AD se află o persoană, pe baza răspunsurilor și scorului său. Scala ADAS-Cog poate fi utilizată în studiile clinice pentru a determina îmbunătățiri sau scăderi progresive ale funcționării cognitive.

În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,13 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,125 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,12 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,115 pe săptămână, atunci când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,11 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni).

În unele exemple de realizare, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu mai puțin de aproximativ 1,0, mai puțin de aproximativ 2,0, mai puțin de aproximativ 3,0, mai puțin de 4,0, mai puțin de 5,0 sau mai puțin de 6,0 după administrare pentru 52 de săptămâni în comparație cu scorul ADAS-Cog inițial al subiectului. În unele exemple de realizare, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește în intervalul de aproximativ 0-6,0, 0-5,0, 0-4,0, 0-3,0, 0,5-6,0, 0,5-5,0, 0,5-4,0, 0,5-3,0, 1,0-6,0, 1,0-5,0, 1,0-4,0 sau 1,0-3,0 după administrare timp de 52 de săptămâni, comparativ cu scorul ADAS-Cog inițial al subiectului.

În unele exemple de realizare, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu mai puțin de aproximativ 3,0, mai puțin de aproximativ 4,0, mai puțin de aproximativ 5,0, mai puțin de aproximativ 6,0, mai puțin de aproximativ 7,0 sau mai puțin de aproximativ 8,0 după administrare timp de 65 de săptămâni în comparație cu scorul inițial ADAS-Cog al subiectului. În unele realizări, scorul ADAS-Cog al subiectului crește în intervalul de aproximativ 0-8,0, 1,0-7,0, 2,0-6,0 sau 3,0-6,0 după administrare timp de 65 de săptămâni în comparație cu scorul ADAS-Cog inițial al subiectului.

În unele exemple de realizare, scorul ADAS-Cog al subiectului crește cu mai puțin de aproximativ 5,0, mai puțin de aproximativ 6,0, mai puțin de aproximativ 7,0, mai puțin de aproximativ 8,0, mai puțin de aproximativ 9,0 sau mai puțin de aproximativ 10,0 după administrare timp de 78 de săptămâni, în comparație cu scorul ADAS-Cog inițial al subiectului. În unele realizări, scorul ADAS-Cog

al subiectului crește în intervalul de aproximativ 0-10,0, 1,0-9,0, 2,0-9,0, 3,0-9,0 sau 4,0-9,0 după administrare timp de 78 de săptămâni în comparație cu scorul ADAS-Cog inițial al subiectului.

În unele realizări, un placebo poate fi utilizat pentru a determina eficacitatea tratamentului. În mod specific, diferența de scor ADAS-Cog între un pacient testat care primește compoziția farmaceutică și scorul mediu ADAS-Cog determinat la un grup de pacienți care primesc placebo ("grupul placebo") poate fi utilizată pentru a determina eficacitatea tratamentului. Trebuie înțeles că grupul placebo este un grup în care fiecare pacient a primit doze standard și doze de Aricept® singur (adică donepezil) sau împreună cu memantină. Un pacient care are un scor ADAS-Cog semnificativ mai scăzut din punct de vedere statistic decât grupul placebo înseamnă că tratamentul este eficient. În mod similar, un pacient a cărui creștere a scorului ADAS-Cog după o perioadă de tratament în comparație cu scorul ADAS-Cog inițial este semnificativ mai mică din punct de vedere statistic decât creșterea medie a scorului ADAS-Cog a grupului placebo după aceeași perioadă, înseamnă că tratamentul este eficient.

În unele exemple de realizare, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când modificarea scorului ADAS-Cog inițial al subiectului este de cel puțin aproximativ 2,5, cel puțin aproximativ 3,0, cel puțin aproximativ 3,5, cel puțin aproximativ 3,75, cel puțin aproximativ 4,0 sau la cu cel puțin aproximativ 4,25 mai puțin după administrare timp de 52 de săptămâni, comparativ cu modificarea medie a scorului inițial ADAS-Cog în grupul placebo.

În unele exemple de realizare, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când modificarea scorului ADAS-Cog inițial al subiectului este de cel puțin aproximativ 2,5, cel puțin aproximativ 3,0, cel puțin aproximativ 3,5, cel puțin aproximativ 3,75, cel puțin aproximativ 4,0 sau la cu cel puțin aproximativ 4,25 mai puțin după administrare timp de 65 de săptămâni, comparativ cu modificarea medie a scorului inițial ADAS-Cog în grupul placebo.

În unele exemple de realizare, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când modificarea scorului ADAS-Cog inițial al subiectului este de cel puțin aproximativ 2,5, cel puțin aproximativ 3,0, cel puțin aproximativ 3,5, cel puțin aproximativ 3,75, cel puțin aproximativ 4,0 sau la cu cel puțin aproximativ 4,25 mai puțin după administrare timp de 78 de săptămâni, comparativ cu modificarea medie a scorului inițial ADAS-Cog în grupul placebo.

Un scor CDR-SB poate fi, de asemenea, utilizat pentru a cuantifica eficacitatea tratamentului. În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul CDR-SB al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,055 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul CDR-SB al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,050 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul CDR-SB al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,045 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni). În unele realizări, tratamentul este considerat a fi eficient atunci când scorul CDR-SB al subiectului crește cu o rată medie de nu mai mult de 0,040 pe săptămână când subiectul este tratat cu compoziția farmaceutică pe o perioadă cuprinsă între 52 și 78 de săptămâni (de ex., 52 de săptămâni, 65 de săptămâni sau 78 de săptămâni).

În unele exemple de realizare, scorul CDR-SB al subiectului crește cu nu mai mult de 3,0, nu mai mult de 2,5 sau nu mai mult de 2,1 peste scorul inițial CDR-SB după administrare timp de 52 de săptămâni. În unele variante de realizare, scorul CDR-SB al subiectului crește cu nu mai mult de 3,5, nu mai mult de 3,25 sau nu mai mult de 3,0 peste scorul inițial CDR-SB după administrare timp de 65 de săptămâni. În unele variante de realizare, scorul CDR-SB al subiectului crește cu nu mai mult de 4,5, nu mai mult de 4,0 sau nu mai mult de 3,5 peste scorul CDR-SB inițial după administrare timp de 78 de săptămâni.

În unele variante de realizare, tratamentul nu induce edem vasogenic. Pacienții APOE4⁺ prezintă risc de edem vasogen cu tratamente cu anticorpi amiloizi. Prin furnizarea unui tratament alternativ al pacienților APOE4⁺, tratamentul dezvoltat aici poate reduce riscul de edem vasogenic.

Pentru scopurile administrării, în anumite realizări, tramiprozatul, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pot fi administrate ca substanță chimică brută sau formulate în compoziții farmaceutice. Compozițiile farmaceutice utile în prezenta dezvoltare cuprind tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic. Tramiprozatul, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent în compoziție într-o cantitate eficientă pentru tratarea AD. În unele realizări specifice, tramiprozatul, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat ca o compoziție farmaceutică.

Compozițiile farmaceutice cuprinzând tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pot fi administrate oral. Compozițiile farmaceutice care cuprind tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pot fi, de asemenea, administrate prin orice altă cale convenabilă, de exemplu, prin perfuzie intravenoasă sau injectare în bolus, prin absorbție prin căptușeli epiteliale sau mucocutanate (de ex., mucoasa bucală, rectală și mucoasa intestinală, etc.) și poate fi administrat împreună cu un alt agent biologic activ. Administrarea poate fi sistemică sau locală. Sunt cunoscute diferite sisteme de livrare, de ex., încapsulare în lipozomi, microparticule, microcapsule, capsule etc., și pot fi utilizate pentru a administra un compus. În anumite realizări, mai mult de un compus este administrat unui subiect. Metodele de administrare includ, dar nu se limitează la, intradermic, intramuscular (inclusiv depozit), intraperitoneal, intravenos, subcutanat (inclusiv depozit), intranasal, epidural, oral, sublingual (inclusiv tabletă cu dizolvare rapidă, gumă sau echivalent), intranasal, intracerebral, intravaginal, transdermic, rectal, intrapulmonar (aerosol sau echivalent, inclusiv prin inhalare) sau local, în special la urechi, nas, ochi sau piele.

Într-o variantă particulară, o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrată oral într-o capsulă umplută în vrac și asigură un timp de înjumătățire prelungit. Într-un aspect al acestui exemplu de realizare, o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia furnizată în capsula umplută în vrac asigură un timp de înjumătățire de aproximativ 10 până la aproximativ 18 ore.

Într-un alt exemplu de realizare particular, o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrată oral într-o formulare de tabletă cu eliberare imediată. Într-un aspect al acestui exemplu de realizare, o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia furnizată în tabelul cu eliberare imediată asigură un timp de înjumătățire de la 12 la aproximativ 24 de ore.

În anumite variante de realizare, intervalul de dozare pentru administrare orală a tramiprozatului, ALZ-801 sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia este în general de la aproximativ 0,001 mg până la aproximativ 2000 mg de compus per kg de masă corporală. În unele realizări, doza orală este de la 0,01 mg până la 100 mg per kg de masă corporală, 0,1 mg până la 50 mg per kg de masă corporală, 0,5 mg până la 20 mg per kg de masă corporală sau 1 mg până la 10 mg per kg de masă corporală. În unele variante de realizare, doza orală este de 5 mg de compus per kg de masă corporală.

În alte variante de realizare, doza este de aproximativ 10 mg până la aproximativ 1000 mg, incluzând toate intervalele și subintervalele dintre, de ex., aproximativ 10 mg până la aproximativ 900 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 250 mg sau aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg. În alte variante de realizare, compoziția cuprinde tramiprozat și doza este de 100 mg sau 150 mg. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde ALZ-801 și doza este de aproximativ 250 mg. În unele realizări, compoziția cuprinde ALZ-801 și doza este de aproximativ 265 mg. În unele realizări, compoziția cuprinde ALZ-801 și doza este de aproximativ 165 mg. În unele realizări, compoziția cuprinde ALZ-801 și doza este de aproximativ 175 mg.

În alte variante de realizare, ALZ-801 este formulat ca o formulare orală cu eliberare imediată. În alte aspecte, formularea orală este o formulare în vrac. În aspecte particulare ale acestor exemple de realizare, ALZ-801 este administrat într-un interval de doze de la 200 mg la 300 mg. De exemplu, doza poate fi de la 220 mg la 280 mg; 240 mg până la 270 mg, 250 mg până la 270 mg, 250 mg până la 280 mg sau 260 mg până la 270 mg. În anumite aspecte, doza este de 265 mg.

O compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrată o dată, de două ori, de trei sau de patru ori pe zi, utilizând orice mod adecvat descris mai sus. În unele realizări, ALZ-801 este administrat de două ori pe zi.

De asemenea, în anumite exemple de realizare, administrarea sau tratamentul cu o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi continuată timp de un număr de săptămâni; de exemplu, de obicei, tratamentul ar continua cel puțin 2 săptămâni, 4 săptămâni, 8 săptămâni, 12 săptămâni, 16 săptămâni, 20 săptămâni, 24 săptămâni, 28 săptămâni, 32 săptămâni, 36 săptămâni, 40 săptămâni, 44 săptămâni, 48 săptămâni, 52 săptămâni, 56 săptămâni, 60 săptămâni, 64 săptămâni, 68 săptămâni, 72 săptămâni, 76 săptămâni, 80 săptămâni, 84 săptămâni, 88 săptămâni, 92 săptămâni, 96 săptămâni, 100 săptămâni sau 104 săptămâni. În alte variante de realizare, administrarea sau tratamentul cu o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi continuată pentru un număr de luni; de exemplu, de obicei, tratamentul ar continua timp de cel puțin 2 luni, 4 luni, 6 luni, 8 luni, 10 luni, 12 luni, 15 luni, 18 luni, 20 de luni sau 24 de luni. În alte variante de realizare, administrarea sau tratamentul cu o compoziție care conține tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi continuată pe termen nelimitat.

În anumite exemple de realizare, o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi utilizată în terapia combinată cu cel puțin un alt agent terapeutic. Tramiprozatul, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cel puțin un alt agent terapeutic pot acționa aditiv sau, în anumite variante de realizare, sinergic. În anumite exemple de realizare, o compoziție care cuprinde tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrată concomitent cu administrarea unui alt agent terapeutic. În anumite exemple de realizare, o compoziție care conține tramiprozat, ALZ-801 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrată înainte sau după administrarea unui alt agent terapeutic. Cel puțin un alt agent terapeutic poate fi eficient pentru tratarea aceleiași sau diferite boli, tulburări sau afecțiuni.

Compușii sau compozițiile farmaceutice pentru utilizare conform prezentei invenții pot fi administrate cu unul sau mai mulți alți agenți terapeutici cu condiția ca administrarea combinată să nu inhibe eficacitatea terapeutică a unuia sau mai multor compuși ai prezentei invenții și/sau să nu producă combinații cu efecte adverse.

În anumite variante de realizare, compozițiile pentru utilizarea prezentei invenții pot fi administrate concomitent cu administrarea unui alt agent terapeutic, care poate face parte din aceeași compoziție farmaceutică ca sau într-o compoziție diferită de cea care conține compuși prezentei invenții. În anumite variante de realizare, compușii prezentei invenții pot fi administrați înainte sau ulterior administrării unui alt agent terapeutic. În anumite variante de realizare a terapiei combinate, terapia combinată cuprinde alternarea între administrarea unei compoziții conform prezentei invenții și a unei compoziții care cuprinde un alt agent terapeutic, de ex., pentru a minimiza efectele secundare adverse asociate cu un anumit medicament. Când un compus al prezentei invenții este administrat concomitent cu un alt agent terapeutic care poate produce efecte secundare adverse, inclusiv, dar fără a se limita la toxicitate, agentul terapeutic poate fi administrat în mod avantajos la o doză care scade sub pragul la care efectul advers este provocat.

În anumite variante de realizare, compușii sau compozițiile farmaceutice pentru utilizare conform prezentei invenții includ sau pot fi administrați unui pacient împreună cu un alt medicament terapeutic care poate fi disponibil fără prescripție medicală sau pe bază de prescripție medicală. Cererea de brevet U.S. nr. 2005/0031651 furnizează o listă lungă, dar neexhaustivă de "medicamente terapeutice" care pot fi utile, în combinație, conform invenției. Medicamentele terapeutice preferate pentru a fi utilizate cu compușii sau compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții sunt medicamentele terapeutice utile în prevenirea sau tratamentul AD sau simptomele acesteia, incluzând, dar fără a se limita la donepezil (Aricept®), memantină (Namenda™), rivastigmină (Exelon™), galantamina (Reminyl™ și R-flurbiprofen (Flurizan™). Compușii și compozițiile conform invenției pot fi, de asemenea, combinate cu vaccinuri și anticorpi pentru prevenirea sau tratamentul AD.

Trebuie remarcat faptul că pot fi administrate alte compoziții de tramiprozat sau variante ale tramiprozatului pentru a ținti populația de pacienți identificată dezbătută aici. Exemple de compoziții de tramiprozat sau variante de tramiprozat sunt dezbătute în US 8.748.656.

EXEMPLE

Aspectele următoarelor exemple referitoare la tratamentul pacienților homozigoți APOE4/4 cu MMSE inițial <18, sau la tratamentul pacienților heterozigoți APOE4, nu fac parte din prezenta invenție și sunt furnizate doar pentru referință.

Exemplul 1: Populația APOE4⁺ ușoară până la moderată vs. Populație APOE4⁺ moderată

Studiile clinice de faza 3 la om de tramiprozat pentru tratarea bolii Alzheimer la doze de 100 mg BID și 150 mg BID timp de până la 78 de săptămâni au fost efectuate atât în America de Nord, cât și în Europa (1691 de pacienți în total au fost înscrși). Placebo în ambele studii au fost tratamentul cu donepezil fie singur, fie în asociere cu memantină. Scorurile ADAS-Cog și scorurile CDR-SB au fost obținute la fiecare 13 săptămâni pentru pacienții care au rămas în studiu. Pacienții au fost genotipați pentru APOE4 și severitatea bolii lor a fost măsurată folosind MMSE înainte de începerea tratamentului. Datele din ambele studii au fost combinate pentru anumite analize statistice. Analizele statistice inițiale ale acestor date s-au concentrat pe starea APOE4 și un efect statistic semnificativ al ambelor grupuri de tratament cu 100 mg și 150 mg în comparație cu placebo a fost observat atât pentru ADAS-Cog, cât și pentru CDR-SB în subgrupul APOE4⁺.

Apoi am efectuat o analiză suplimentară de subgrup, subgrupând în funcție de starea genotipului/alelei APOE4 (APOE4 heterozigot sau APOE4 homozigot) și în funcție de severitatea bolii (ușoară versus moderată) pentru a determina dacă numărul de alele ε și/sau severitatea bolii au prezis un rezultat mai bun al terapiei cu tramiprozat. Am descoperit că a existat un rezultat al terapiei mai bun, măsurat printr-o creștere mai mică a scorurilor ADAS-Cog și a scorurilor CDR-SB (de ex., un declin

cognitiv mai lent) în toți pacienții ApoE4⁺ care au fost caracterizați ca având o severitate moderată a bolii chiar înainte de tratament.

Tabelul 1. Schimbarea scorului ADAS-Cog față de Standardul de îngrijire pentru toți Pacienții APOE4⁺ ≤ 85 de ani tratați cu tramiprozat și subgrupati în funcție de severitatea bolii

	52 săptămâni			65 săptămâni			78 săptămâni		
	(Îmbunătățire Δ vs control)*			(Îmbunătățire Δ vs control)			(Îmbunătățire Δ vs control)		
Severitatea bolii	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control
Ușoară până la moderată (MMSE 16-26)	1,67 (n=25 7)	0,95 (n=24 2)	(n=29 8)	1,82 (n=219)	1,23 (n=209)	(n=252)	2,03 (n=20 6)	0,77 (n=19 5)	(n=228)
Ușoară (MMSE 20-26)	0,82 (n=17 1)	0,17 (n=16 4)	(n=20 4)	0,99 (n=150)	0,71 (n=139)	(n=177)	1,3 (n=14 0)	0,27 (n=13 1)	(n=160)
Moderată (MMSE 16-19)	3,45 (n=86)	2,52 (n=78)	(n=94)	3,45 (n=69)	2,23 (n=70)	(n=75)	3,32 (n=66)	1,57 (n=64)	(n=68)

În Tabelul 1, *tratamentul de control este donepezil fie singur, fie în asociere cu memantina. Valorile delta pozitive cuantifică valoarea cu care creșterea medie a punctelor scorului ADAS-Cog peste valoarea inițială pentru grupul de control a depășit creșterea medie a punctelor scorului ADAS-Cog peste valoarea inițială pentru grupul de tratament. Valorile delta negative indică faptul că grupul de tratament a avut o creștere mai mare a scorului ADAS-Cog față de valoarea inițială decât grupul de control.

Rezultatele demonstrează că grupul APOE4⁺ cu AD moderat severă (MMSE 16-19) a arătat o inhibare mai mare a declinului cognitiv măsurat prin ADAS-Cog decât grupul cu AD moderat severă (MMSE 20-26) sau grupul combinat moderat și ușor sever ("Ușoară până la-Moderată"; MMSE 16-26). Modificarea scorului inițial ADAS-Cog în funcție de doza administrată pentru toți pacienții APOE4⁺ fără subgrupare în funcție de severitatea bolii (adică, grupul Ușoară până la Moderată) este prezentată în Fig. 3. Modificarea scorului inițial ADAS-Cog în funcție de doza administrată pentru pacienții APOE4⁺ cu severitate moderată a bolii este prezentată în Fig. 5.

Tabelul 2. Schimbarea scorului CDR-SB față de standardul de îngrijire pentru toți Pacienții APOE4⁺ ≤ 85 de ani tratați cu tramiprozat și subgrupați în funcție de severitatea bolii

	52 săptămâni			65 săptămâni			78 săptămâni		
	(Îmbunătățire Δ vs control)*			(Îmbunătățire Δ vs control)			(Îmbunătățire Δ vs control)		
Severitatea bolii	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control
Ușoară până la moderată (MMSE 16-26)	0,26 (n=254)	0,44 (n=243)	(n=302)	0,5 (n=215)	0,5 (n=208)	(n=252)	0,55 (n=204)	0,6 (n=196)	(n=230)
Ușoară (MMSE 20-26)	0,14 (n=170)	0,16 (n=163)	(n=206)	0,34 (n=147)	0,2	(n=176)	0,35 (n=139)	0,18 (n=130)	(n=160)
					(n=138)				
Moderat (MMSE 16-19)	0,56 (n=84)	1,00 (n=80)	(n=96)	0,83	1,12	(n=76)	0,98 (n=65)	1,53 (n=66)	(n=70)
				(n=68)	(n=70)				

În Tabelul 2, *tratamentul de control este donepezil fie singur, fie în asociere cu memantina. Valorile delta pozitive cuantifică valoarea cu care creșterea medie a punctelor scorului CDR-SB peste valoarea inițială pentru grupul de control a depășit creșterea medie a punctelor scorului CDR-SB peste valoarea inițială pentru grupul de tratament. Valorile delta negative indică faptul că grupul de tratament a avut o creștere mai mare a scorului CDR-SB față de momentul inițial decât grupul de control.

Rezultatele demonstrează din nou că grupul APOE4⁺ cu AD moderat severă (MMSE 16-19) a arătat o inhibare mai mare a declinului cognitiv măsurat prin CDR-SB decât grupul cu AD moderat severă (MMSE 20-26) sau grupul combinat moderat și ușor sever ("Ușoară până la -Moderată" MMSE 16-26)). Modificarea scorului inițial CDR-SB în funcție de doza administrată pentru toți pacienții APOE4⁺ fără subgrupare în funcție de severitatea bolii (adică, grupul Ușoară până la Moderată) este prezentată în Fig. 4. Modificarea scorului inițial CDR-SB în funcție de doza administrată pentru pacienții APOE4⁺ cu severitate moderată a bolii este prezentată în Fig. 6.

Tabelul 3. Schimbarea scorului ADAS-Cog față de standardul de îngrijire pentru APOE4 heterozigot+ Pacienți ≤ 85 de ani tratați cu tramiprozat și subgrupați în funcție de severitatea bolii

	52 săptămâni			65 săptămâni			78 săptămâni		
	(Îmbunătățire Δ vs control)*			(Îmbunătățire Δ vs control)			(Îmbunătățire Δ vs control)		
Severitatea bolii	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control
Ușoară până la moderată (MMSE 16-26)	2,0 (n=210)	0,5 (n=201)	(n=233)	0,8 (n=187)	0,0 (n=174)	(n=212)	1,1 (n=163)	-0,4 (n=157)	(n=178)
Ușoară (MMSE 20-26)	0,9 (n=144)	0,1 (n=130)	(n=158)	-0,3 (n=128)	-0,6 (n=114)	(n=146)	0,8 (n=114)	-0,5 (n=102)	(n=127)
Moderată (MMSE 16-19)	4,4 (n=66)	1,5 (n=71)	(n=75)	3,4	1,4	(n=66)	2	0	(n=51)
				(n=59)	(n=60)		(n=49)	(n=55)	

În Tabelul 3, *tratamentul de control este donepezil fie singur, fie în asociere cu memantina. Valorile delta pozitive cuantifică valoarea cu care creșterea medie a punctelor scorului ADAS-Cog peste valoarea inițială pentru grupul de control a depășit creșterea medie a punctelor scorului ADAS-Cog peste valoarea inițială pentru grupul de tratament. Valorile delta negative indică faptul că grupul de tratament a avut o creștere mai mare a scorului ADAS-Cog față de valoarea inițială decât grupul de control.

Rezultatele demonstrează că grupul heterozigot APOE4 cu AD moderat severă (MMSE 16-19) a prezentat o inhibare mai mare a declinului cognitiv măsurat prin ADAS-Cog decât grupul AD ușor sever (MMSE 20-26) sau grupul combinat moderat și grupul ușor sever ("Ușoară până la moderată"; MMSE 16-26). Modificarea scorului inițial ADAS-Cog în funcție de doza administrată pentru pacienții heterozigoți APOE4 fără subgrupare în funcție de severitatea bolii (adică, grupul Ușoară până la Moderată) este prezentată în Fig. 1.

Tabelul 4. Schimbarea scorului CDR-SB față de standardul de îngrijire pentru Pacienții APOE4 heterozigoți⁺ ≤ 85 de ani tratați cu tramiprozat și subgrupăți în funcție de severitatea bolii

	52 săptămâni			65 săptămâni			78 săptămâni		
	(Îmbunătățire Δ vs control)*			(Îmbunătățire Δ vs control)			(Îmbunătățire Δ vs control)		
Severitatea bolii	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control	100 mg BID	150 mg BID	Control
Ușoară până la moderată (MMSE 16-26)	0,5 (n=20 8)	0,4 (n=20 4)	(n=24 3)	0,5 (n=184)	0,3 (n=174)	(n=217)	0,6 (n=16 1)	0,50 (n=16 1)	(n=18 7)
Ușoară (MMSE 20-26)	0,2 (n=14 3)	0,1 (n=13 0)	(n=16 0)	0,3 (n=125)	-0,1 (n=114)	(n=146)	0,3 (n=11 2)	0 (n=10 3)	(n=12 7)
Moderată (MMSE 16-19)	1,00 (n=65)	1,00 (n=74)	(n=83)	1,00 (n=59)	1,1 (n=60)	(n=71)	1,00 (n=49)	1,5 (n=58)	(n=60)

În Tabelul 4, *tratamentul de control este donepezil fie singur, fie în asociere cu memantina. Valorile delta pozitive cuantifică valoarea cu care creșterea medie a punctelor scorului CDR-SB peste valoarea inițială pentru grupul de control a depășit creșterea medie a punctelor scorului CDR-SB peste valoarea inițială pentru grupul de tratament. Valorile delta negative indică faptul că grupul de tratament a avut o creștere mai mare a scorului CDR-SB față de momentul inițial decât grupul de control.

Rezultatele demonstrează că grupul heterozigot APOE4 cu AD moderat severă (MMSE 16-19) a arătat o inhibare mai mare a declinului cognitiv măsurat prin CDR-SB decât grupul AD ușor severă (MMSE 20-26) sau grupul combinat moderat și grupul ușor sever ("Ușoară până la moderată"; MMSE 16-26). Modificarea scorului inițial CDR-SB în funcție de doza administrată pentru pacienții heterozigoți APOE4 fără subgrupare în funcție de severitatea bolii (adică, grupul Ușoară până la Moderată) este prezentată în Fig. 2.

Subgruparea pacienților homozigoți pentru APOE4 în funcție de severitatea bolii nu a fost posibilă din cauza numărului mic de pacienți homozigoți APOE4/4 din studii. În ciuda acestui fapt, rezultatele pentru toți pacienții APOE4⁺ (toți purtătorii) și heterozigoții APOE4 au sugerat că rezultatele superioare obținute la pacienții cu AD moderat severă față de cei cu AD ușor severă pot fi extrapolate și la homozigoții APOE4/4. Cu toate acestea, o analiză suplimentară a datelor din studiul clinic de fază 3 cu tramiprozat a arătat în mod surprinzător că homozigoții APOE4/4 au răspuns de fapt mai bine dacă au avut o formă mai ușoară a bolii, așa cum se arată mai jos în Exemplul 2.

Exemplul 2: Subiecții homozigoți APOE4/4 cu AD mai ușoară demonstrează un răspuns cognitiv mai bun la tramiprozat

Analiza eficacității sau a tramiprozatului la subiecții homozigoți APOE4/4, pe baza MMSE inițială, a fost efectuată pentru a evalua diferențele de răspuns la medicament între pacienții ușori și moderați. Analizele MMRM au fost efectuate pe următoarele categorii inițiale MMSE: populație AD ușoară până la moderată (MMSE inițial 16-26 inclusiv), populație AD ușoară (MMSE inițial 20-26 inclusiv) și populația AD mai ușoară (MMSE inițial 22-26 inclusiv). Datele sunt prezentate mai jos în Figura 7, panourile A și B.

Aceste analize sugerează că pacienții homozigoți APOE4/4 cu AD ușoară (MMSE inițial ≥20) sau AD mai ușoară (MMSE inițial ≥22) arată o îmbunătățire mai mare la tramiprozat la 150 mg BID decât cei cu MMSE mai scăzut la momentul inițial. În plus, pacienții cu MMSE inițial ≥22 (pacienți mai

ușori) par să prezinte cea mai mare eficacitate și un beneficiu cognitiv susținut în cele 78 de săptămâni ale studiului. Deși nu au existat destui subiecți pentru a analiza anumite alte intervale de MMSE inițial la pacienții homozigoți APOE4/4, tendința sugerează că Pacienții APOE4⁺ homozigoți cu AD ușoară-moderată (MMSE inițial = 18-19) pot prezenta, de asemenea, o îmbunătățire mai mare decât pacienții APOE4⁺ homozigoți cu AD mai moderată (MMSE inițial = 16-17).

Exemplul 3: ALZ-801

Pentru a avansa dezvoltarea clinică a ALZ-801 în faza 3, am finalizat studiile de fază 1 cu doză unică și 14 zile cu doze crescătoare multiple pe voluntari vârstnici sănătoși pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica. Comparativ cu tramiprozatul oral, o singură doză de ALZ-801 oral a eliberat o expunere plasmatică echivalentă a tramiprozatlui cu peste 50% mai mică variabilitate între subiecți (vezi Tabelul 5 de mai jos). ALZ-801 oral a prelungit, de asemenea, timpul de înjumătățire plasmatică terminală a tramiprozatlui la ~24 ore, odată ce a fost atinsă starea de echilibru (vezi Tabelul 6 de mai jos). Timpul de înjumătățire mai mare observat în studiile cu doze crescătoare multiple a fost obținut după 14 zile de administrare BID și s-a datorat faptului că au existat momente de prelevare de sânge mai prelungite luate în acel studiu în comparație cu studiul cu doză unică. Într-un studiu cu doze crescătoare multiple, starea de echilibru pentru ALZ-801 a fost atinsă până în ziua a 7-a de dozare BID și variabilitatea interpacient a ambelor C_{max} și ASC a fost între 24-28% la starea de echilibru.

Tabelul 5. Studiile cu doză unică de Fază I de ALZ-801 demonstrează un profil PK îmbunătățit

Tramiprozat	ALZ-801 capsule umplute în vrac (N=12)	Tramiprozat comprimat cu eliberare modificată (N=12)
C_{max} (ng/ml)	628 ± 100	506 ± 187
AUC_{0-t} (h x ng/mL)	2,680 ± 448	2,355 ± 747
$T_{1/2}$ (h)	14,9 ± 3,9	4,9 ± 2,6

Tabelul 6. Studiile de Fază I cu doze crescătoare multiple ale ALZ-801 confirmă profilul PK îmbunătățit

Tramiprozat	ALZ-801 capsule umplute în vrac (N=12)	Tramiprozat comprimat cu eliberare modificată (N=12)
C_{max} (ng/ml)	673 ± 127 [19%]	506 ± 187 [37%]
AUC_{0-t} (h x ng/mL)	2,440 ± 448 [17%]	2,355 ± 747 [32%]
$T_{1/2}$ (h)	24,5 ± 3,4 [15%] ¹	4,9 ± 2,6 [53%]

A fost dezvoltată o formulare de tabletă cu eliberare imediată de ALZ-801, care a afișat o expunere și o variabilitate scăzută similară cu formularea capsulei umplute în vrac. Administrarea ALZ-801 sub formă de tablete cu alimente a redus semnificativ incidența simptomelor gastrointestinale în comparație cu starea de repaus alimentar, menținând în același timp expunerea plasmatică la tramiprozat, dar după o singură doză de 205 mg, nu a existat nici o diferență semnificativă în parametrii farmacocinetici între subiecții hrăniți și postuți. Timpul de înjumătățire al unei doze unice de ALZ-801 sub formă de tablete administrată cu alimente a fost determinat prin prelevarea de probe de sânge la 24 de ore după administrare și a confirmat că acest timp de înjumătățire a fost de aproximativ 24 de ore. Formularea comprimatelor cu eliberare imediată a arătat expunere la PK și variabilitate scăzută între pacienți, similară cu cea observată pentru capsulele umplute în vrac. ALZ-801 a arătat, de asemenea, o proporționalitate excelentă cu doza, fără acumulare sau scădere a expunerii plasmatice la tramiprozat timp de 14 zile.

Pe baza farmacocineticii unei doze unice și multiple de ALZ-801, a fost determinată expunerea plasmatică la starea de echilibru a medicamentului activ tramiprozat după administrarea orală BID a comprimatului ALZ-801 cu eliberare imediată. Datele indică faptul că între 260 și 270 mg (de ex., 265 mg) BID de ALZ-801 realizează o expunere la tramiprozat la starea de echilibru care este echivalentă cu 150 mg BID de tramiprozat oral. Aceste date de legătură susțin dezvoltarea de fază 3 a ALZ-801, un promedicament optimizat al tramiprozatlui cu toleranță GI îmbunătățită și variabilitate farmacocinetică inter-subiecți scăzută, la subiecții AD homozigoți APOE4/4.

Pe baza rezultatelor farmacocinetice de la administrarea de Fază I a 205 mg și 342 mg de ALZ-801 într-o formulare orală cu eliberare instantanee, se prevede că o tabletă sau capsulă cuprinzând 265 mg de ALZ-801 într-o formulare orală cu eliberare instantanee, administrată de două ori pe zi va oferi un C_{max} de 807 ng/ml ± 25%; o singură doză de nivel plasmatic AUC_{12h} de tramiprozat de 4473 ng/ml* oră ±

25%; și o stare de echilibru AUC_{12h} nivel plasmatic de tramiprozat de $4429 \text{ ng/ml} \cdot \text{h} \pm 25\%$ (vezi FIG. 8).

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- S. Abushakra ET AL: "Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect"", J Prev Alz Dis, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 219-228, XP055568838, DOI: 10.14283/jpad.2016.115 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.jpreventionalzheimers.com/al-1-issues.html?article=240>
- WO-A2-2015/143447
- ABUSHAKRA SUSAN ET AL: "Tramiprosate, an oral amyloid anti-aggregation agent, shows robust cognitive efficacy in APOE4/4 homozygous ad patients: efficacy and safety analyses from two Phase 3 trials", NEUROBIOLOGY OF AGING, vol. 39, March 2016 (2016-03), page S22, XP029452728, ISSN: 0197-4580, DOI: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2016.01.099
- WO-A2-2015/143447
- PAUL S. AISEN ET AL: "Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study)", ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE, vol. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 102-111, XP055568799, ISSN: 1734-1922, DOI: 10.5114/aoms.2011.20612
- US-A1- 2012 071 468
- CALTAGIRONE CARLO ET AL: "The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review", AGING CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH GERMANY DEC 2012, AGING CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH GERMANY DEC 2012, AGING CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH GERMANY DEC 2012, vol. 24, no. 6, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 580-587, XP009511863, ISSN: 1720-8319, DOI: 10.3275/8585
- US-A1- 2014 220 122
- SLEEGERS ET AL.: "The pursuit of susceptibility genes for Alzheimer's disease: progress and prospects' TRENDS IN GENETICS vol. 26, no. 2., pages 84 - 93, XP026877959
- US-A1- 2014 328 856

(57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică cuprinzând tramiprozat, acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul bolii Alzheimer la un subiect care

(i) este homozigot APOE4/4 și

(ii) are un scor inițial la Mini-mental Examination (MMSE) de ≥ 22 , în decurs de șaizeci de zile înainte de prima administrare a compoziției;

în care metoda cuprinde administrarea a 150 mg BID tramiprozat, 265 mg BID acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o cantitate echivalentă dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. Compoziție farmaceutică care cuprinde acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer la un subiect care

(i) este homozigot APOE4/4 și

(ii) are un scor inițial MMSE de 18-26 în decurs de șaizeci de zile înainte de prima administrare a compoziției.

3. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 2, în care subiectul are un scor MMSE inițial de 22-26.

4. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 2 sau revendicării 3, în care compoziția farmaceutică eliberează o doză de tramiprozat într-un interval de 100 mg-150 mg/doză.

5. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 4, în care compoziția farmaceutică cuprinde între 260 și 270 mg acid valil-3-amino-1-propansulfonic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

6. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 5, în care compoziția cuprinde 265 mg de acid valil-3-amino-1-propansulfonic și în care compoziția este formulată ca o tabletă orală sau capsulă cu eliberare instantanee.

7. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-6, în care compoziția farmaceutică este administrată de două ori pe zi.

8. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-7, în care subiectul are 85 de ani sau mai tânăr.

9. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care tratamentul scade declinul cognitiv la subiect.

10. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care MMSE inițial a fost obținut în termen de treizeci de zile înainte de prima administrare a compoziției

11. Metodă de determinare a caracterului adecvat al unui subiect pentru tratamentul cu 150 mg BID tramiprozat sau 265 mg BID acid valil-3-amino-1-propansulfonic, cuprinzând determinarea stării APOE4 al subiectului și a severității bolii Alzheimer a subiectului, în care subiectul este homozigot APOE4/4 și are un scor inițial la examenul Mini-mental de ≥ 22 , subiectul este determinat a fi potrivit pentru tratament.

12. Metodă de determinare a caracterului adecvat al unui subiect pentru tratamentul cu acid valil-3-amino-1-propansulfonic, cuprinzând determinarea stării APOE4 a subiectului și a severității bolii Alzheimer a subiectului, în care dacă subiectul este APOE4/4 homozigot și are un scor inițial MMSE de 18-26, subiectul este determinat a fi potrivit pentru tratament.

13. Metodă conform revendicării 12, în care subiectul este determinat a fi adecvat pentru tratament dacă subiectul are un scor MMSE inițial de 22-26.

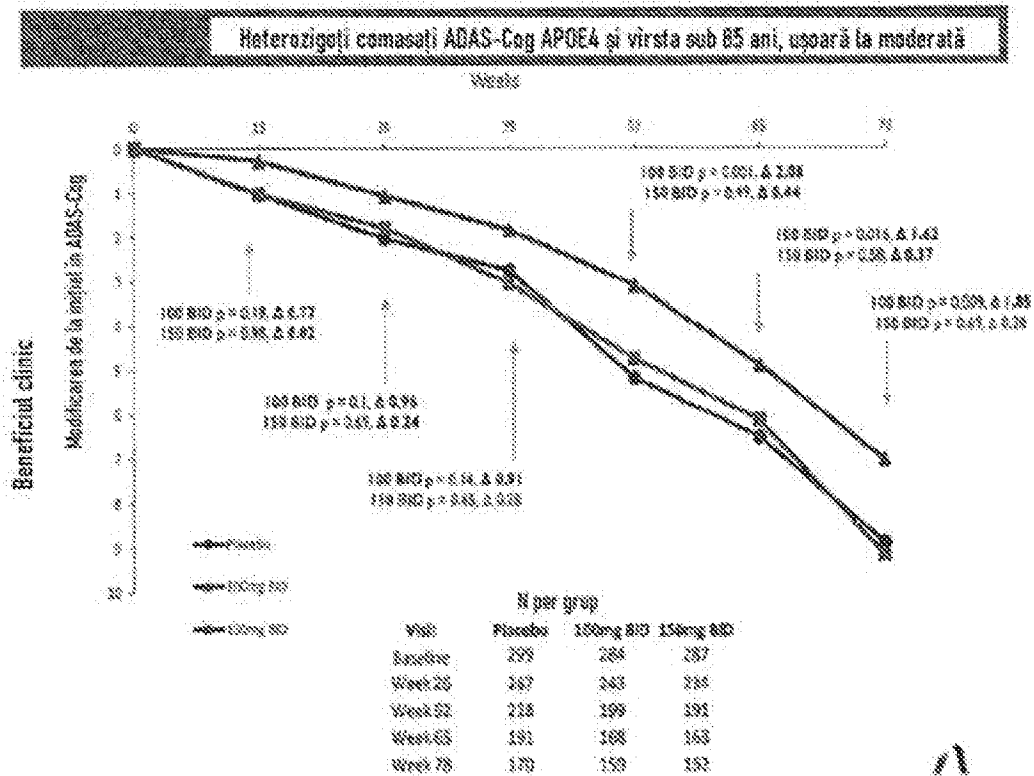


FIG. 1

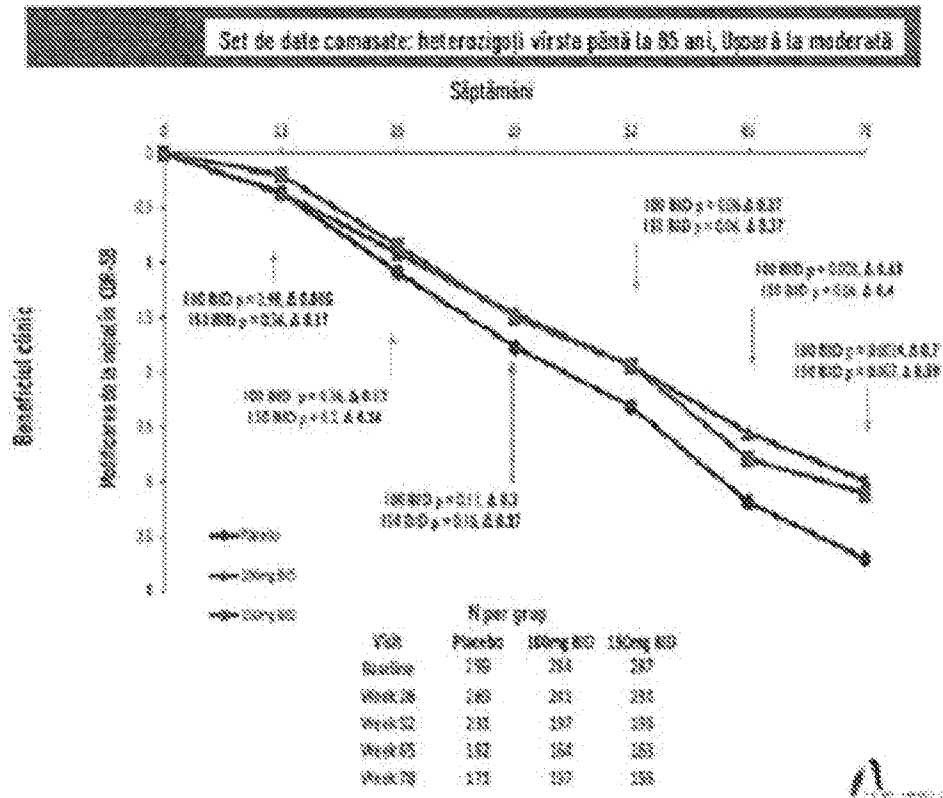


FIG. 2

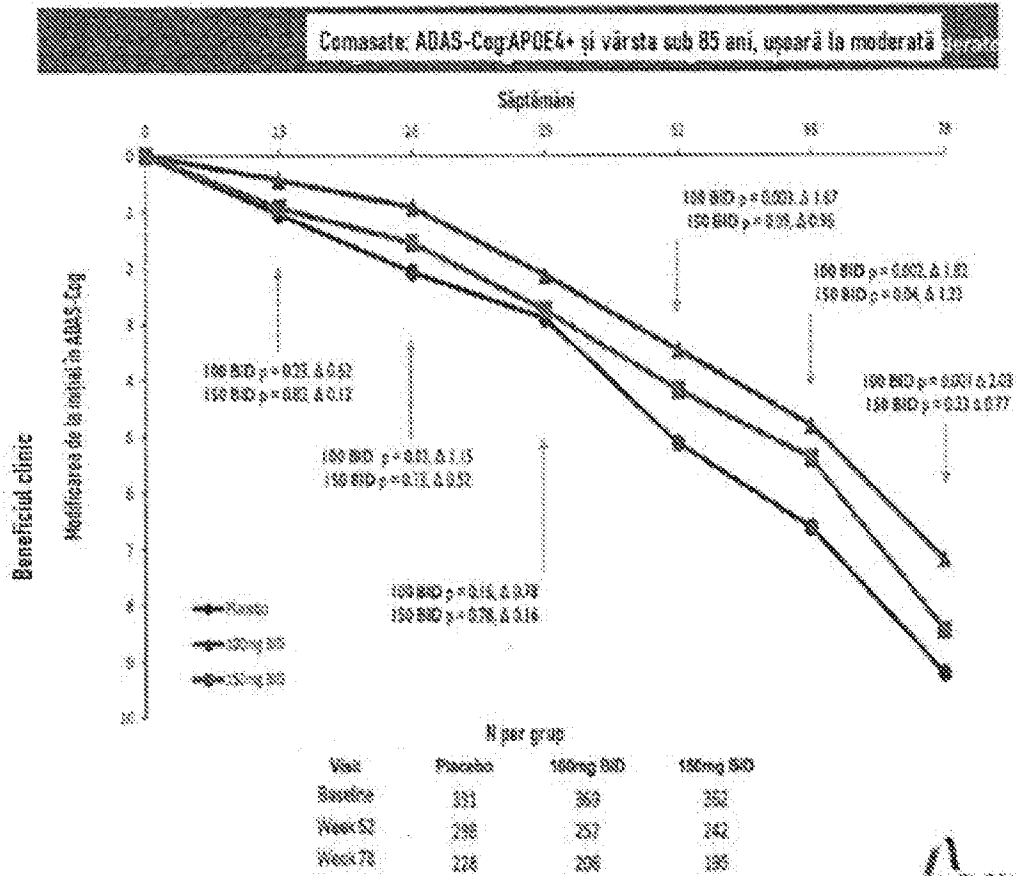


FIG. 3

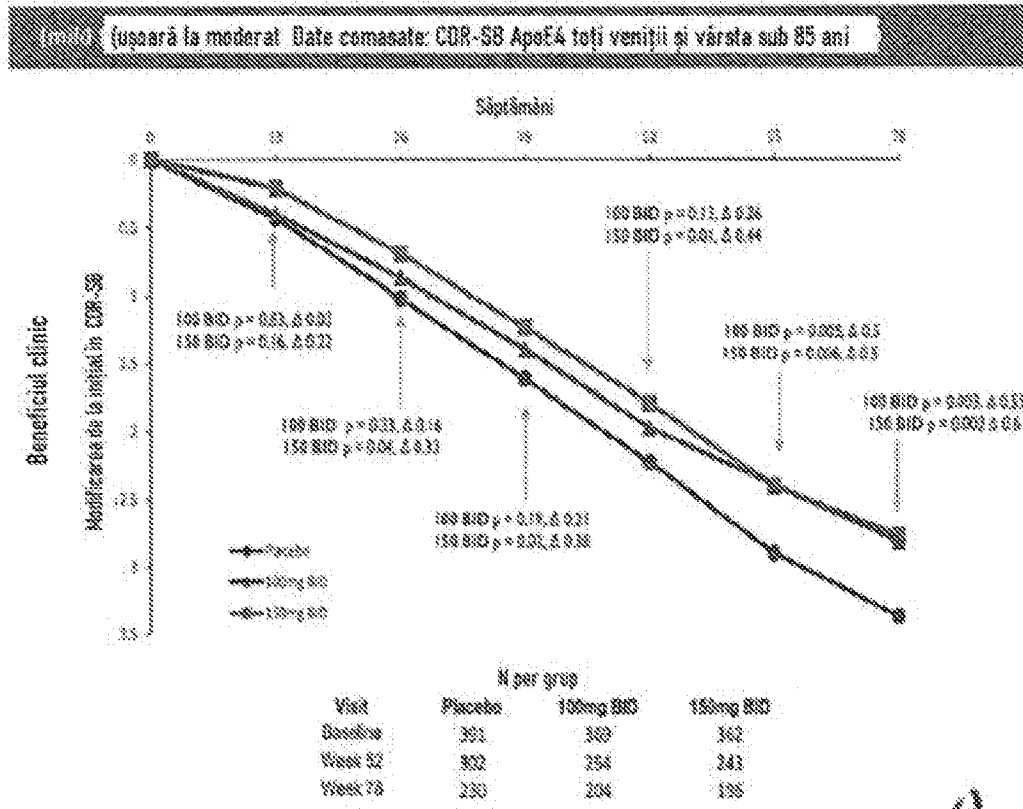


FIG. 4

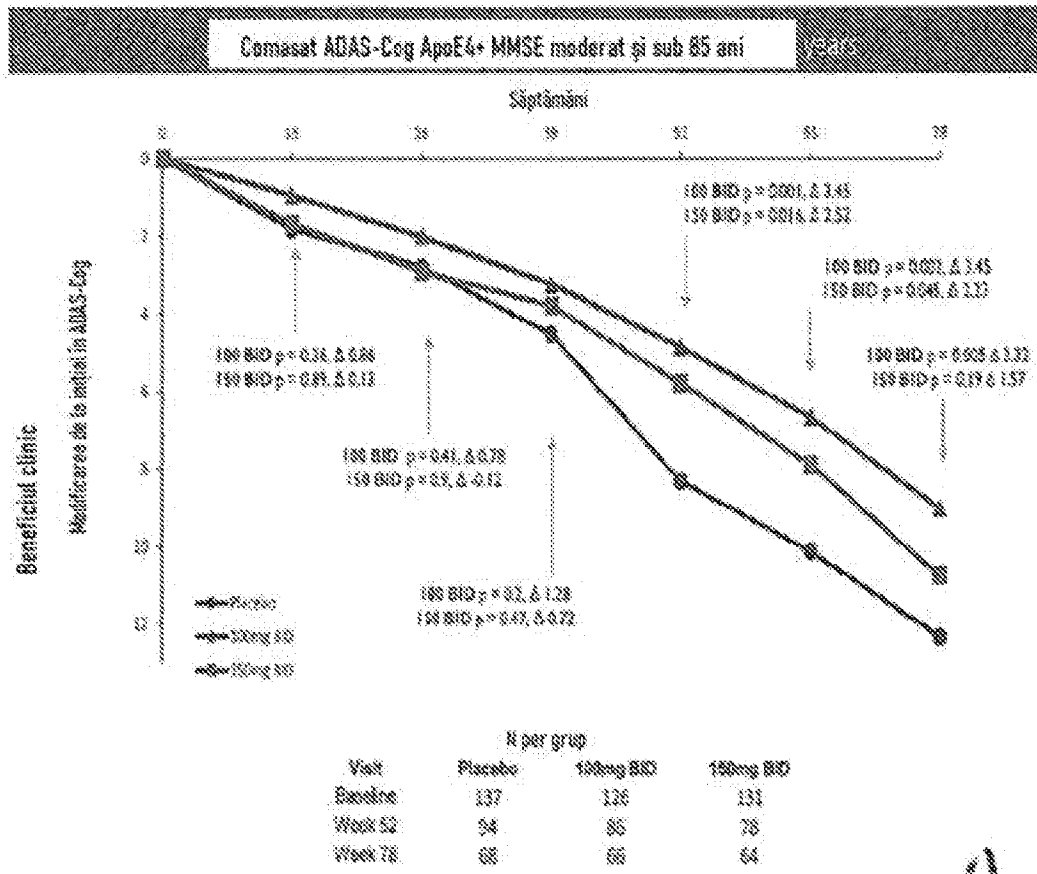


FIG. 5

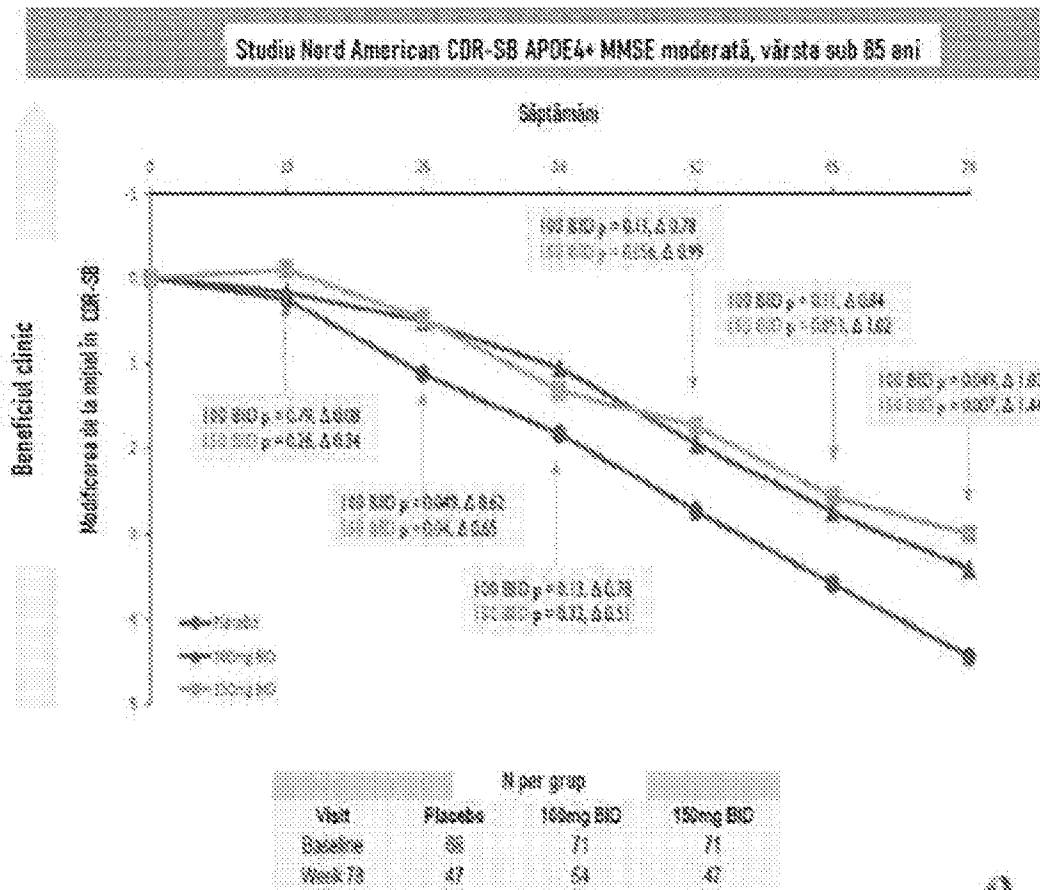


FIG. 6

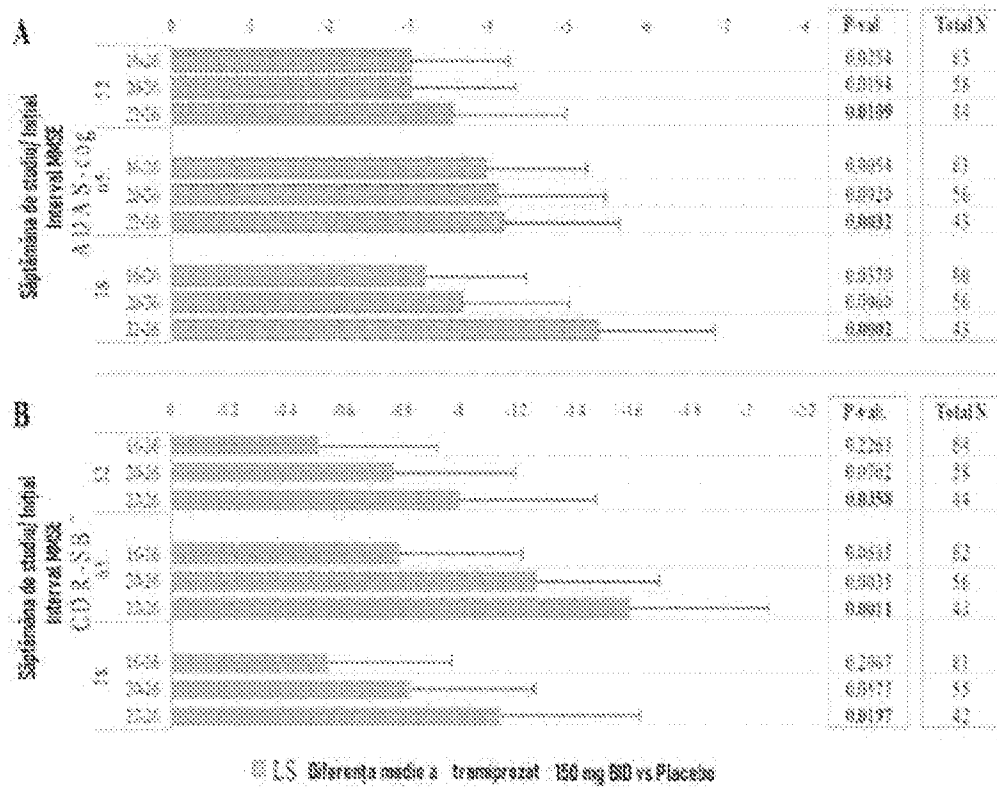


FIG. 7

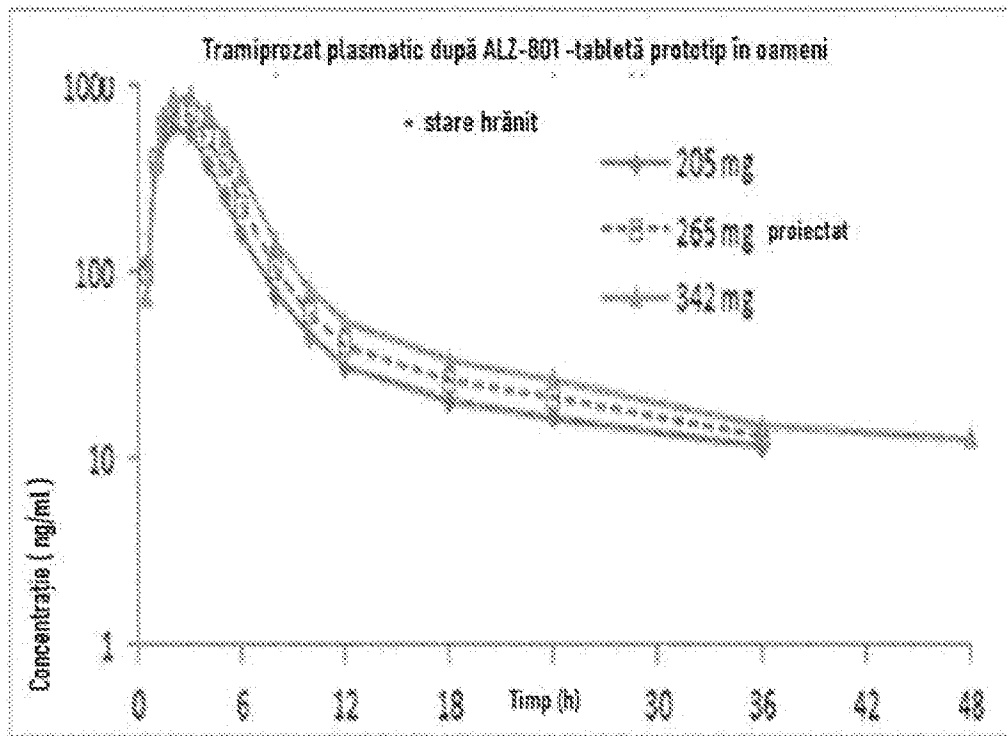


FIG. 8