



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116712423 A

(43) 申请公布日 2023.09.08

(21) 申请号 202310582394.5

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22) 申请日 2016.09.09

11105

## (30) 优先权数据

62/216,404 2015.09.10 US

专利代理人 何伟

62/290,287 2016.02.02 US

## (51) Int.CI.

62/302,027 2016.03.01 US

A61K 31/185 (2006.01)

62/365,809 2016.07.22 US

A61P 25/28 (2006.01)

## (62) 分案原申请数据

201680052760.4 2016.09.09

(71) 申请人 阿尔泽恩股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·阿布沙克拉 A·鲍尔

M·托拉尔 J·海伊 J·于  
P·科西斯

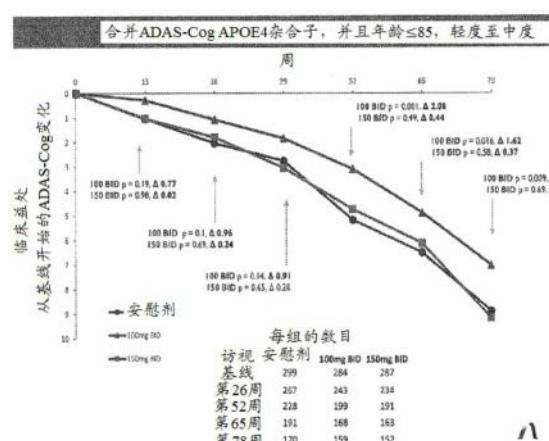
权利要求书2页 说明书19页 附图8页

## (54) 发明名称

治疗特定患者群体的神经变性病症的方法

## (57) 摘要

本申请涉及治疗特定患者群体的神经变性病症的方法。具体地，本文公开了基于APOE4状况和疾病严重性的组合，使用曲米沙特、缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或其药学上可接受的盐来治疗、改善和/或预防特定患者群体的阿尔茨海默氏病的方法。



1. 一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括向被确定(i)是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或(ii)是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病的受试者施用包含缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物。

2. 一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:

a. 向被确定(i)是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或(ii)是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病的受试者施用包含曲米沙特、缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或前述各物中的任一者的药学上可接受的盐的药物组合物;和

b. 当所述受试者被确定是(i)APOE4阴性的;(ii)APOE4杂合性的,并且不罹患中度阿尔茨海默氏病;或(iii)APOE4/4纯合性的,并且不罹患轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病时,不向所述受试者施用所述药物组合物。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者的阿尔茨海默氏病的严重性由在首次施用所述组合物之前六十天内获取的在简易精神状态测验(MMSE)中的评分确定,并且其中:

a. 当所述受试者具有在16-19的范围内的简易精神状态测验(MMSE)评分时,所述受试者被确定患有中度阿尔茨海默氏病;

b. 当所述受试者具有在20-26的范围内的简易精神状态测验(MMSE)评分时,所述受试者被确定患有轻度阿尔茨海默氏病;并且

c. 当所述受试者具有在18-19的范围内的简易精神状态测验(MMSE)评分时,所述受试者被确定患有轻度-中度阿尔茨海默氏病。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病,如由基线MMSE评分是16-19所指示。

5. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度-中度或轻度阿尔茨海默氏病,如由基线MMSE评分是18-26所指示。

6. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度阿尔茨海默氏病,如由基线MMSE评分是20-26所指示。

7. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者是APOE4<sup>+</sup>纯合性的,并且患有较高轻度的阿尔茨海默氏病,如由基线MMSE评分是22-26所指示。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述药物组合物递送在100mg-150mg/剂的范围内的剂量的曲米沙特。

9. 如权利要求8所述的方法,其中所述药物组合物包含在260与270mg之间的缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述组合物包含265mg缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸,并且其中所述组合物被配制成即时释放口服片剂或胶囊。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中每日两次施用所述药物组合物。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述受试者是85岁或更年轻。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述治疗使所述受试者的认知衰退降低。

14. 一种确定受试者关于用缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸进行治疗的适合性的方法,

其包括确定所述受试者的APOE4状况以及所述受试者的阿尔茨海默氏病的严重性,其中如果:a) 所述受试者是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或b) 所述受试者是APOE4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病,那么所述受试者被确定适合治疗。

15. 一种包含在260mg与270mg之间的缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸;和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述组合物被配制成即时释放口服片剂或胶囊。

16. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括向有此需要的受试者施用如权利要求15所述的药物组合物。

17. 如权利要求16所述的方法,其中一天两次施用所述药物组合物。

## 治疗特定患者群体的神经变性病症的方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2016年9月9日;申请号:201680052760.4(国际申请号:PCT/US2016/051091);发明名称:治疗特定患者群体的神经变性病症的方法)的分案申请。

[0002] 本申请要求2015年9月10日提交的美国临时申请号62/216,404、2016年2月2日提交的美国临时申请号62/290,287、2016年3月1日提交的美国临时申请号62/302,027和2016年7月22日提交的美国临时申请号62/365,809的权益,所述美国临时申请各自的公开内容据此以引用的方式整体并入本文。

### 发明领域

[0003] 本公开大体上涉及治疗神经病症,包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD),并且特别是特定患者群体的AD。

### 发明背景

[0005] AD是脑部的一种主要与衰老相关的进行性变性疾病。在2000年,美国的AD发病数接近于450万。据估计超过65岁者有约十分之一以及超过85岁者有几乎一半的个体受AD的影响。单独在美国,每年有约360,000名患者将被诊断有AD。

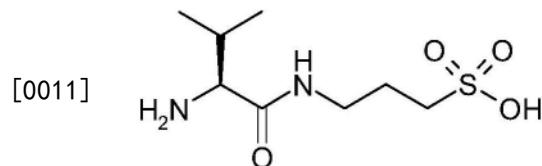
[0006] AD的临床表现的特征在于丧失记忆、认知、推理、判断和定向。随着疾病进展,运动、感觉和语言能力也受影响,直至存在对多种认知功能的整体损害。这些认知丧失逐渐和进行性发生,并且通常在诊断后十二年内导致重度损害和最终死亡。

[0007] AD的特征在于在脑中的两个主要病理性观察结果:神经原纤维缠结和主要包含称为 $\beta$ 淀粉样肽( $\text{A}\beta$ )的肽片段的聚集体的 $\beta$ 淀粉样(或神经炎性)斑块。患有AD的个体展现在脑中( $\text{A}\beta$ 斑块)和在脑血管中( $\beta$ 淀粉样血管病)的特征性 $\text{A}\beta$ 沉积物,以及神经原纤维缠结。神经原纤维缠结不仅存在于AD中,而且也存在于其它诱发痴呆的病症中。

### 发明概述

[0009] 本公开尤其基于发现高牛磺酸(homotaurine)(3-氨基-1-丙烷磺酸(3-APS)、曲米沙特(tramiprosate)或Alzhemed<sup>TM</sup>)和它的缬氨酸前药形式ALZ-801对特定子组的人患者具有较强治疗作用。特定来说,这些药物在就载脂蛋白(Apolipoprotein)E4(APOE4)基因而言是杂合的,并且患有中度AD的患者中;以及在就APOE4基因而言是纯合的,并且患有轻度-中度或轻度AD的患者中显示更大功效。

[0010] ALZ-801(缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸)是曲米沙特的一种具有超过曲米沙特而改进的药物动力学和口服可耐受性的新型口服生物可利用性小分子前药,如下所示:



[0012] 据我们所知,本领域中尚未提供任何理由来预测APOE4阳性患者可视AD的严重性而定对曲米沙特或其前药(例如ALZ-801)差异性地起响应。AD的严重性可通过使用简易精

神状态测验(Mini-mental State Examination, MMSE)来测量。如本文所用,“基线MMSE”是指在初始治疗之前60天内,优选30天内获得的MMSE评分。20-26的基线MMSE评分被视为轻度AD;而16-19的基线MMSE评分被视为中度AD。在本申请中,我们将中度AD再分成定义为基线MMSE评分是18-19的“轻度-中度AD”和定义为基线MMSE评分是16-17的“较高中度的AD”。我们也将轻度AD再分成定义为基线MMSE评分是20-21的“较低轻度的AD”和定义为基线MMSE评分是22-26的“较高轻度的AD”。

[0013] 申请人已基于临床数据惊人地发现相比于其他AD患者(例如APOE4阴性/中度AD患者;患有轻度AD的APOE4杂合性患者),罹患中度AD的APOE4杂合性患者出乎意料地对用曲米沙特或其前药(例如ALZ-801)进行的治疗更好地起响应。因此,本公开提供一种治疗患有中度AD的APOE4杂合性患者的AD的新型方法。

[0014] 此外,申请人已基于临床数据惊人地发现相比于其他AD患者(例如患有较高中度的AD的APOE4/4纯合性患者),罹患轻度AD或轻度-中度AD的APOE4/4纯合性患者出乎意料地对用曲米沙特或其前药(例如ALZ-801)进行的治疗更好地起响应。特定来说,相比于在基线时MMSE<18者,在150mg BID的曲米沙特的情况下,患有轻度AD(20-26的基线MMSE评分)和轻度-中度AD(18-19的基线MMSE评分)的APOE4/4纯合性患者倾向于显示更高改进。另外,历经研究的78周,相较于安慰剂,具有基线MMSE≥22的ApoE4/4纯合性患者显示最高功效和进行性认知益处增加。对于等效剂量(265mg BID)的ALZ-801--一种曲米沙特前药,预期相同结果。

[0015] 因此,本公开的一些方面涉及一种治疗受试者的AD的方法,所述方法包括以下步骤:(i)确定所述受试者的APOE4状况;(ii)确定所述受试者的AD的严重性;和(iii)当所述受试者被确定是APOE4杂合性的,并且患有中度AD时;或当所述受试者被确定是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度AD时,向所述受试者施用能够将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物(例如包含曲米沙特或其前药(例如ALZ-801或其药学上可接受的盐)的组合物)。

[0016] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括向被确定(i)是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或(ii)是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病的受试者施用包含缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0017] 在一相关实施方案中,本公开提供一种治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括以下步骤:

[0018] a.向被确定(i)是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或(ii)是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病的受试者施用包含曲米沙特、缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或前述各物中的任一者的药学上可接受的盐的药物组合物;和

[0019] b.当所述受试者被确定是(i)APOE4阴性的;(ii)APOE4杂合性的,并且不罹患中度阿尔茨海默氏病;或(iii)APOE4/4纯合性的,并且不罹患轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病时,不向所述受试者施用所述药物组合物。在这些实施方案的一个方面,当受试者被确定是(i)APOE4阴性的;(ii)APOE4杂合性的,并且不罹患中度阿尔茨海默氏病;或(iii)APOE4/4纯合性的,并且不罹患轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病时,向该受试者施用除曲米沙特、

缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或前述各物中的任一者的药学上可接受的盐以外的治疗剂。

[0020] 在相关实施方案中,本公开提供一种治疗受试者的AD的方法,其包括:(i)确定所述受试者的APOE4状况;(ii)确定所述受试者的基线MMSE评分;和(iii)当所述受试者被确定是APOE4杂合性的,并且具有16-19的基线MMSE评分时;或当所述受试者被确定是APOE4/4纯合性的,并且具有18-26的基线MMSE评分时,向所述受试者施用能够将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物(例如包含曲米沙特或其前药(例如ALZ-801或其药学上可接受的盐)的组合物)。

[0021] 如本文所用的术语“APOE4”状况意指确定受试者中APOE4等位基因的数目(例如0、1或杂合性、以及2或APOE4/4纯合性)。

[0022] 在一些实施方案中,当受试者被确定是APOE4阴性的,APOE4杂合性的且患有轻度AD(即20-26的基线MMSE评分),或APOE4/4纯合性的且患有较高中度的或重度AD(即<18的基线MMSE评分)时,不向受试者施用能够递送曲米沙特的药物组合物,并且任选地用不同治疗剂治疗患者。

[0023] 在其它相关实施方案中,本公开提供一种治疗受试者的AD的方法,其包括:(i)接收关于所述受试者的APOE4状况和AD疾病严重性的信息;和(ii)当所述受试者是APOE4杂合性的,并且具有16-19的基线MMSE评分时;或当所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且具有18-26的基线MMSE评分时,向所述受试者施用能够将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物(例如包含曲米沙特或其前药(例如ALZ-801或其药学上可接受的盐)的组合物)。

[0024] 在其它相关实施方案中,本公开提供一种治疗受试者的AD的方法,其包括向所述受试者施用能够将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物(例如包含曲米沙特或其前药(例如ALZ-801或其药学上可接受的盐)的组合物),其中所述受试者是APOE4杂合性的,并且具有16-19的基线MMSE评分;或其中所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且具有18-26的基线MMSE评分。

[0025] 在另一实施方案中,本公开提供一种确定受试者关于用缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸进行治疗的适合性的方法,其包括确定所述受试者的APOE4状况以及确定所述受试者的阿尔茨海默氏病的严重性,其中如果:a)所述受试者是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或b)所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病,那么所述受试者被确定适合所述治疗。

[0026] 在一相关实施方案中,本公开提供一种确定受试者关于用曲米沙特或缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸或前述各物中的任一者的药学上可接受的盐进行治疗的适合性的方法,其包括确定所述受试者的APOE4状况以及确定所述受试者的阿尔茨海默氏病的严重性,其中如果:a)所述受试者是APOE4杂合性的,并且患有中度阿尔茨海默氏病;或b)所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且患有轻度或轻度-中度阿尔茨海默氏病,那么所述受试者被确定适合所述治疗;并且如果(i)所述受试者是APOE4杂合性的,并且患有轻度阿尔茨海默氏病;(ii)所述受试者是APOE4阴性的;或(iii)所述受试者是APOE4/4纯合性的,并且患有较高中度的阿尔茨海默氏病,那么所述受试者被确定不适合所述治疗。

[0027] 在以上实施方案的某些方面,如果受试者是APOE4/4纯合性的,并且具有18-26、19-26、20-26、21-26或22-26的基线MMSE评分,那么他们被治疗或被确定适合治疗。在这些实施方案的更特定方面,如果受试者是APOE4/4纯合性的,并且具有20-26的基线MMSE评分,

那么他们被治疗或被确定适合治疗。在这些实施方案的甚至更特定方面,如果受试者是APOE4/4纯合性的,并且具有22-26的基线MMSE评分,那么他们被治疗或被确定适合治疗。

[0028] 在一些实施方案中,施用药物组合物以递送在每剂100mg至300mg的范围内的剂量的曲米沙特。在这些实施方案的一些方面,施用药物组合物以递送在100mg-150mg/剂的范围内的剂量的曲米沙特。在这些实施方案的更特定方面,施用药物组合物以递送150mg/剂。在这些实施方案的一些方面,药物组合物包含300-350mg ALZ-801/剂。在这些实施方案的更特定方面,药物组合物包含265mg ALZ-801/剂。

[0029] 在一些实施方案中,每日一次或每日两次施用药物组合物。在这些实施方案的一些方面,每日两次施用药物组合物。

[0030] 在一些实施方案中,向受试者施用药物组合物持续一段时期,例如13周或更久;26周或更久;52周或更久;65周或更久;或78周或更久。

[0031] 应了解如果相较于用抗胆碱酯酶抑制剂与或不与美金刚胺(memantine)一起进行的护理标准对照治疗(例如单独或与美金刚胺组合的多奈哌齐(donepezil)),认知能力的衰退得以减缓,那么本发明方法被视为有效。治疗功效可通过本领域中已知的量度例如ADAS-Cog评分或CDR-SB评分来确定。对于ADAS-Cog评分或CDR-SB评分,较高评分指示较低认知。在一些实施方案中,当被诊断为APOE4杂合性并且患有中度AD的受试者历经在52周与78周之间的时期用药物组合物治疗时,所述受试者具有的ADAS-Cog评分以每周不超过0.13的平均速率增加。在一些实施方案中,相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用52周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加不超过7。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期用药物组合物治疗时,受试者的CDR-SB评分以每周不超过0.05的平均速率增加。在一些实施方案中,相较于受试者的基线CDR-SB评分,在施用52周之后,受试者的CDR-SB评分增加不超过3.0。

[0032] 在一些实施方案中,受试者是85岁或更小,例如65-85岁。

[0033] 在一些实施方案中,治疗不诱发血管源性水肿。

[0034] 在一些实施方案中,本公开提供一种包含在260mg与270mg之间(例如265mg)的缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸;和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述组合物被配制成即时释放口服片剂或胶囊。

[0035] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括向有此需要的受试者施用以上所述的包含在260mg与270mg之间(例如265mg)的缬氨酰基-3-氨基-1-丙烷磺酸的即时释放口服药物组合物。在这些实施方案的一些方面,所述方法包括一天两次施用组合物。

[0036] 附图简述

[0037] 图1显示在100mg BID和150mg BID下,在APOE4杂合性群体中,根据ADAS-Cog的曲米沙特作用(最小二乘(LS)平均值)的时程(群体≤85岁年龄,轻度至中度AD)。

[0038] 图2显示在100mg BID和150mg BID下,在APOE4杂合性群体中,根据CDR-SB的曲米沙特作用(LS平均值)的时程(群体≤85岁年龄,轻度至中度AD)。

[0039] 图3显示在100mg BID和150mg BID下,在APOE4<sup>+</sup>群体中,根据ADAS-Cog的曲米沙特作用(LS平均值)的时程(群体≤85岁,轻度至中度AD)。

[0040] 图4显示在100mg BID和150mg BID下,在APOE4<sup>+</sup>群体中,根据CDR-SB的曲米沙特作

用(LS平均值)的时程(群体≤85岁年龄,轻度至中度AD)。

[0041] 图5显示在100mg BID和150mg BID下,在APOE4<sup>+</sup>群体中,根据ADAS-Cog的曲米沙特作用(LS平均值)的时程(群体≤85岁,中度AD)。

[0042] 图6显示在100mg BID和150mg BID下,在APOE4<sup>+</sup>群体中,根据CDR-SB的曲米沙特作用(LS平均值)的时程(群体≤85岁,中度AD)。

[0043] 图7图版A显示相较于安慰剂对照,历经52、65和78周,在APOE4/4纯合性患者中,150mg BID曲米沙特的根据ADAS-Cog评分的作用,根据疾病严重性(如由基线MMSE评分所度量)的各种范围来分类。图7图版B显示相较于安慰剂对照,历经52、65和78周,在APOE4/4纯合性患者中,150mg BID曲米沙特的根据CDR-SB评分的作用,根据疾病严重性(如由基线MMSE评分所度量)的各种范围来分类。

[0044] 图8描绘在被口服施用205mg或342mg呈即时释放制剂形式的ALZ-801的人中的血浆曲米沙特水平的时程,以及对256mg剂量的ALZ-801预测的时程。

[0045] 发明详述

[0046] 定义

[0047] 以下定义与本公开关联使用。

[0048] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,并且是指被诊断有阿尔茨海默氏病的人。

[0049] 如本文所用,术语“APOE4阳性”或“APOE4<sup>+</sup>”是指在受试者中存在至少一个APOE4等位基因,例如一个或两个APOE4等位基因。在一些方面,受试者可具有单一APOE4等位基因,即他们就APOE4而言是杂合的,并且将被表示为“呈APOE4杂合性”或表示为“APOE4杂合子”。在其它方面,受试者可具有2个APOE4等位基因,即他们就APOE4而言是纯合的,并且将被表示为“呈APOE4/4纯合性”或表示为“APOE4/4纯合子”。

[0050] 如本文所用,术语“APOE4阴性”是指在受试者中不存在APOE4等位基因。

[0051] 如本文所用,术语“安慰剂”和“对照”可互换用于指代单独Aricept<sup>®</sup>(即多奈哌齐)或Aricept<sup>®</sup>与美金刚胺组合。

[0052] 如本文所用,“有效量”在与另一治疗剂关联使用时是与某一化合物组合来有效治疗或预防病状的量。“与...组合”包括在同一组合物内进行施用,以及通过单独组合物进行施用;在后述情况下,另一治疗剂在所述化合物施加它的防治或治疗作用所处的时间期间有效治疗或预防病状,或反之亦然。

[0053] 如本文所用,术语“药学上可接受”是指所述术语描述的药物、药剂、惰性成分等适用于与人和低等动物的组织接触,而无过度毒性、不相容性、不稳定性、刺激、过敏应答等,与合理益处/风险比率相称。它优选是指化合物或组合物由联邦政府或州政府的管理机构核准或可由所述管理机构核准或列于美国药典或其它通常认可的药典中以在动物中,并且更特定来说在人中使用。

[0054] 如本文所用,术语“药物组合物”是指至少一种化合物和所述化合物与其一起向患者施用的至少一种药学上可接受的媒介物。

[0055] 术语“载体”是指化合物与其一起施用的稀释剂或填充剂、崩解剂、沉淀抑制剂、表面活性剂、助流剂、粘合剂、润滑剂、抗氧化剂以及其它赋形剂和媒介物。载体在本文中以及

也在由E.W.Martin所著的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中加以一般描述。载体的实例包括但不限于单硬脂酸铝、硬脂酸铝、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、异硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟基硬脂酸羟基二十八烷基酯、羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、乳糖单水合物、硬脂酸镁、甘露糖醇、微晶纤维素、泊洛沙姆124 (poloxamer124)、泊洛沙姆181、泊洛沙姆182、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆407、聚维酮、二氧化硅、胶体二氧化硅、硅酮、硅酮粘着剂4102和硅酮乳液。然而,应了解选择用于本公开中提供的药物组合物的载体以及所述载体在组合物中的量可视配制方法(例如干式粒化配制、固体分散配制)而变化。

[0056] 术语“稀释剂”或“填充剂”通常是指用于在递送之前稀释目标化合物的物质。稀释剂也可用于使化合物稳定。稀释剂的实例可包括淀粉、糖、二糖、蔗糖、乳糖、多糖、纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、微晶纤维素、碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖单水合物、磷酸二钙、纤维素、可压缩糖、磷酸氢钙脱水物、甘露糖醇、微晶纤维素和磷酸三钙。

[0057] 术语“崩解剂”通常是指在添加至固体制剂中后有助于它在施用之后分解或崩解,并且容许活性成分尽可能高效释放以允许达成它的快速溶解的物质。崩解剂的实例可包括玉米淀粉、淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、微晶纤维素、改性玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、聚维酮、预胶凝淀粉和海藻酸。

[0058] 术语“沉淀抑制剂”通常是指防止或抑制活性剂的沉淀的物质。沉淀抑制剂的一个实例包括羟丙基甲基纤维素。

[0059] 术语“表面活性剂”通常是指使两种液体之间或液体与固体之间的表面张力降低的化合物。表面活性剂的实例包括泊洛沙姆和月桂基硫酸钠。

[0060] 术语“助流剂”通常是指在片剂和胶囊制剂中用于在片剂压制期间改进流动性质以及用于产生防结块作用的物质。助流剂的实例可包括胶体二氧化硅、滑石、煅制二氧化硅、淀粉、淀粉衍生物和膨润土。

[0061] 术语“粘合剂”通常是指可用于将载体的活性组分和惰性组分粘合在一起以维持各个粘着和分立部分的任何药学上可接受的薄膜。粘合剂的实例可包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、共聚维酮、乙基纤维素、明胶和聚乙二醇。

[0062] 术语“润滑剂”通常是指添加至粉末掺合物中以在制片或囊封过程期间防止压紧粉末物质粘着于设备的物质。润滑剂可辅助片剂从模具喷出,并且可改进粉末流动。润滑剂的实例可包括硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅、脂肪、硬脂酸钙、聚乙二醇、硬脂基反丁烯二酸钠或滑石;以及增溶剂诸如脂肪酸,包括月桂酸、油酸和C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>脂肪酸。

[0063] 如本文所用,除非另外定义,否则如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是本文公开的化合物上的碱性基团诸如氨基或酸性基团诸如羧基的盐。碱性基团的说明性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。酸性基团的说明性盐包括但不限于锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐、铬盐、铁

盐、铜盐、锌盐、镉盐、铵盐、胍鎓盐、吡啶鎓盐和有机铵盐。

[0064] 如本文所用,在一些实施方案中,术语“治疗 (treating/treatment)”任何疾病或病症是指改善至少一种疾病或病症(即遏止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在某些实施方案中,“治疗”是指改善至少一种可由或可不由患者辨别的身体参数。在某些实施方案中,“治疗”是指在身体上(例如使可辨别症状稳定),在生理上(例如使身体参数稳定),或在两方面抑制疾病或病症。在某些实施方案中,“治疗”是指延迟疾病或病症的某些症状的发作。术语“治疗”是指在治疗或改善损伤、病变或病状方面的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数,诸如减轻;缓解;减弱症状或使得所述损伤、病变或病状更可为受试者所耐受;减缓变性或衰退的速率;使得变性终点的致衰弱性较小;改进受试者的身体或精神健康状态;或在一些情况下预防痴呆的发作。对症状的治疗或改善可基于客观或主观参数;包括身体检查、精神病学评估或认知测试的结果,所述测试诸如临床痴呆评级 (CDR) 量表、简易精神状态测验 (MMSE)、痴呆失能评估 (DAD)、阿尔茨海默氏病评估量表-认知子量表 (ADAS-Cog) 或本领域中已知的另一测试。举例来说,本发明方法通过减缓认知衰退的速率或减轻认知衰退的程度而成功治疗受试者的痴呆。

[0065] 如本文所用,术语“生物等效性”是指在向患者施用等剂量的药物或前药之后,所述药物的吸收速率和吸收程度的等效性。

[0066] 如本文所用,术语“统计显著”意指观察结果或事件不归因于随机可能性,  $p=0.05$  或更小。

[0067] 如本文所用的术语“基线评分”及其各种形式诸如“基线MMSE”、“基线ADAS-Cog评分”和“基线CDR-SB评分”是指在待确定其功效的治疗之前(或在用相应安慰剂或对照治疗之前)0-60天,优选0-30天,受试者在特定测试中获得的评分。

[0068] 如本文所用,“轻微重度AD”和“轻度AD”可互换使用,并且是指基线MMSE评分是20-26;“较低轻微重度的AD”和“较低轻度的AD”可互换使用,并且是指基线MMSE评分是20-21;并且“较高轻微重度的AD”和“较高轻度的AD”可互换使用,并且是指基线MMSE评分是22-26。

[0069] 如本文所用,“中等重度AD”和“中度AD”可互换使用,并且是指基线MMSE评分是16-19;“轻度-中等重度AD”和“轻度-中度AD”可互换使用,并且是指基线MMSE评分是18-19;并且“较高中等重度的AD”和“较高中度的AD”可互换使用,并且是指基线MMSE评分是16-17。

[0070] 术语“约”在与引用的数字示值关联使用时意指所述引用的数字示值加上或减去那个引用的数字示值的最多10%。举例来说,措辞“约100”涵盖90至110的范围。

[0071] 治疗AD的方法

[0072] 目前罹患AD的个体可根据特征性痴呆以及存在下述风险因素来认定。此外,基于认知和神经学测试的许多诊断测试可用于鉴定患有AD的个体。举例来说,罹患AD的个体可通过CDR量表、MMSE、ADAS-Cog或本领域中已知的任何其它测试来诊断,如本文所讨论。根据包括MMSE和ADAS的适合量度以及被设计来评估更普通群体的其它量度的基线评分可用于发现处于风险下的群体。较高ADAS-Cog、CDR-SB和NPI值指示较大严重性,而较低DAD和MMSE值指示较大严重性。

[0073] 用于鉴定处于风险下的群组的另一方法利用针对尿中的神经丝蛋白的测定;参见例如Munzar等,Neurology and Clinical Neurophysiology,第2002卷,第1期。也可通过针对以下进行筛选来从群体选择具有高AD风险的患者:记忆丧失或与前阿尔茨海默氏全部症

状相关的其它困难的早期征象、AD家族史、具有轻度认知损害(MCI)的患者、遗传风险因素、年龄、性别和被发现来预测高AD风险的其它特征。此外,可通过成像技术来诊断AD,例如使用 $\beta$ -淀粉样蛋白成像剂(例如氟比他班(florbetaben)、氟贝塔帕(florbetapir)或氟美他莫(flutemetamol))。

[0074] 对于患有晚期发作型AD的患者,载脂蛋白E基因的APOE4(即APOE $\varepsilon$ 4)等位基因是最强遗传风险因素。相对于在健康个体中的25%患病率,具有至少一个APOE $\varepsilon$ 4等位基因的APOE4 $^+$ 受试者占AD病例的50%-60%。APOE4 $^+$ AD患者呈现以AD发作年龄降低,严重性增加,以及进展加速。具有两个APOE $\varepsilon$ 4等位基因的受试者占AD的10%-14%,并且展现甚至更具侵袭性的疾病进展。APOE $\varepsilon$ 4等位基因导致脑部AB沉积增加,CSF $\tau$ 蛋白和p- $\tau$ 蛋白增加,以及更快认知衰退。此外,携带一个或两个APOE $\varepsilon$ 4等位基因的痴呆患者更可能患AD,从而导致在临床研究中的疾病误诊率显著降低(2%相对于在非APOE4患者中的42%)。

[0075] 鉴定APOE4阳性患者的方法在本领域中是已知的,并且可通过能够确定患者具有 $\varepsilon$ 4等位基因的一个或两个拷贝的任何方法来进行。在一些实施方案中,测序技术用于确定APOE4等位基因的存在性和/或数目。确定AD的严重性的方法可基于CDR量表、MMSE、ADAS-Cog或本领域中已知的任何其它测试。

[0076] 对来自基于曲米沙特的临床研究的数据的分析揭示特定响应性患者群体:患有中度AD的APOE4阳性受试者。举例来说,如表1和2中所示,在所有不足85岁的APOE4 $^+$ 患者(即包括纯合子与杂合子两者)中,发现相比于患有轻度AD的患者,患有中度AD的患者对曲米沙特更具响应性,如由中度组中超过轻度组的较大正 $\Delta$ 值所指示。类似地,如表3和4中所示,在不足85岁的杂合性APOE4 $^+$ 患者中,发现相比于患有轻度AD的患者,患有中度AD的患者对曲米沙特更具响应性。所有这些表格中的 $\Delta$ 值都通过以下方式来计算:测量治疗组中各患者的超过基线的评分增加,以及获得所述组的平均增加,接着将那个值从安慰剂组中所有患者的超过基线的平均评分增加中减去。因此,这些表格中的正 $\Delta$ 值代表超过安慰剂组而改进。

[0077] 在一些实施方案中,当受试者具有在16-19的范围内的基线MMSE评分时,受试者被确定患有中度AD。在一些实施方案中,当受试者具有在20-26的范围内的基线MMSE评分时,受试者被确定患有轻度AD。曲米沙特也显示有利安全性概况:最常见不利事件是恶心。基于生物等效性,来自3期曲米沙特研究的安全性数据支持向ALZ-801安全性数据库联结。临时申请序列号62/216,404(2015年9月10日提交)、62/290,287(2016年2月2日提交)和62/365,809(2016年7月22日提交)中的公开内容出于所有目的以及特别关于剂量和制剂并入本文。

[0078] 因此,在一个方面,本公开涉及一种基于确定受试者中的APOE4表型和AD严重性来治疗所述受试者的AD的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种包括以下步骤的方法:(i)确定在受试者中存在或不存在APOE4等位基因;(ii)确定受试者的AD的严重性;和(iii)当受试者被确定是APOE4阳性的,并且患有中度AD时,向受试者施用包含ALZ-801或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0079] 在某些方面,当受试者被测试为APOE4阴性时,可不向受试者施用将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物(例如包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物)。在其它方面,当受试者的AD的严重性被确定不是中度时,可不向受试者施用将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物。举例来说,当受试者患有轻度AD时,可不向受试者施用将曲米

沙特递送至接受者中的药物组合物。

[0080] 在某些方面,将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物包含ALZ-801。在替代性方面,将曲米沙特递送至接受者中的药物组合物包含曲米沙特。

[0081] 在一些实施方案中,当受试者被测试为APOE4阴性或受试者的AD的严重性不是中度(例如轻度)时,可向受试者施用除曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐或曲米沙特以外的疗法。

[0082] 在一个方面,本公开涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括以下步骤:(i)接收与在罹患阿尔茨海默氏病的人患者中存在或不存在APOE4等位基因相关的信息;(ii)接收与所述人患者的阿尔茨海默氏病的严重性相关的信息;和(iii)当所述信息指示所述患者具有至少一个APOE4等位基因,并且患有中度严重性的阿尔茨海默氏病时,向有此需要的所述患者施用曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐。

[0083] 在另一方面,本公开也涉及一种预测受试者对曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的响应性的方法,所述方法包括:(i)确定在所述受试者中存在或不存在APOE4等位基因;(ii)确定所述受试者的AD的严重性;和(iii)当所述受试者被确定是APOE4阳性的,并且患有中度AD时,将所述受试者鉴定为对曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐具有响应性。

[0084] 在另一方面,本公开涉及一种预测曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐在治疗罹患阿尔茨海默氏病的人患者方面的功效的方法,其包括以下步骤:(i)确定在所述患者中存在或不存在APOE4等位基因;和(ii)确定所述患者的阿尔茨海默病的严重性,其中存在至少一个APOE4等位基因以及确定所述患者患有中等重度阿尔茨海默氏病预示曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐在治疗方面具有功效。

[0085] 可使用本领域中已知的测试诸如ADAS-Cog、CDR量表、MMSE、DAD或其组合评估本文公开的药物组合物的治疗功效。

[0086] 在某些实施方案中,可通过ADAS-Cog量表来确定治疗功效。ADAS被设计来测量AD的最重要症状的严重性。它的子量表ADAS-Cog是促智药的临床试验中使用的最流行认知测试手段。它由测量常常被称为AD的核心症状的记忆、语言、行为、注意力和其它认知能力障碍的11个任务组成。ADAS-Cog量表帮助评估认知,并且区分正常认知功能与受损认知功能。它尤其适用于确定认知衰退的程度,并且可基于某人的回答和评分来帮助评估他处于AD的哪个阶段。ADAS-Cog量表可在临床试验中用于确定在认知功能方面的递增改进或衰退。

[0087] 在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的ADAS-Cog评分以每周不超过0.13的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的ADAS-Cog评分以每周不超过0.125的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的ADAS-Cog评分以每周不超过0.12的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的ADAS-Cog评分以每周不超过0.115的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的ADAS-Cog评分以每周不超过0.11的平均速率增加时,治疗被视为有效。

Cog评分以每周不超过0.11的平均速率增加时,治疗被视为有效。

[0088] 在一些实施方案中,当相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用52周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加小于约1.0,小于约2.0,小于约3.0,小于4.0,小于5.0,或小于6.0时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用52周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加在约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或1.0-3.0的范围内时,治疗被视为有效。

[0089] 在一些实施方案中,当相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用65周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加小于约3.0,小于约4.0,小于约5.0,小于约6.0,小于约7.0,或小于约8.0时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用65周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加在约0-8.0、1.0-7.0、2.0-6.0或3.0-6.0的范围内。

[0090] 在一些实施方案中,相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用78周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加小于约5.0,小于约6.0,小于约7.0,小于约8.0,小于约9.0,或小于约10.0。在一些实施方案中,相较于受试者的基线ADAS-Cog评分,在施用78周之后,受试者的ADAS-Cog评分增加在约0-10.0、1.0-9.0、2.0-9.0、3.0-9.0或4.0-9.0的范围内。

[0091] 在一些实施方案中,安慰剂可用于确定治疗功效。具体来说,在接受药物组合物的测试患者的ADAS-Cog评分与在一组接受安慰剂的患者(“安慰剂组”)中确定的平均ADAS-Cog评分之间的差异可用于确定治疗功效。应了解安慰剂组是其中各患者接受单独Aricept<sup>®</sup> (即多奈哌齐)或Aricept<sup>®</sup>以及美金刚胺的标准给药和剂量的群组。患者具有的ADAS-Cog评分统计显著低于安慰剂组意指治疗是有效的。类似地,相较于他们的基线ADAS-Cog评分,在一段时期的治疗之后,患者的ADAS-Cog评分增加统计显著小于在相同时期之后安慰剂组的平均ADAS-Cog评分增加意指治疗是有效的。

[0092] 在一些实施方案中,当相较于安慰剂组中的平均基线ADAS-Cog评分变化,在施用52周之后,受试者的基线ADAS-Cog评分变化小至少约2.5,至少约3.0,至少约3.5,至少约3.75,至少约4.0,或至少约4.25时,治疗被视为有效。

[0093] 在一些实施方案中,当相较于安慰剂组中的平均基线ADAS-Cog评分变化,在施用65周之后,受试者的基线ADAS-Cog评分变化小至少约2.5,至少约3.0,至少约3.5,至少约3.75,至少约4.0,或至少约4.25时,治疗被视为有效。

[0094] 在一些实施方案中,当相较于安慰剂组中的平均基线ADAS-Cog评分变化,在施用78周之后,受试者的基线ADAS-Cog评分变化小至少约2.5,至少约3.0,至少约3.5,至少约3.75,至少约4.0,或至少约4.25时,治疗被视为有效。

[0095] CDR-SB评分也可用于对治疗功效定量。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的CDR-SB评分以每周不超过0.055的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的CDR-SB评分以每周不超过0.050的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的CDR-SB评分以每周不超过0.045的平均速率增加时,治疗被视为有效。在一些实施方案中,当受试者历经在52周与78周之间的时期(例如52周、65周或78周)用药物组合物治疗时,当受试者的CDR-SB评分以每周不超过0.040的平均速率增加时,治疗被视为有效。

[0096] 在一些实施方案中,在施用52周之后,受试者的CDR-SB评分高于基线CDR-SB评分增加不超过3.0,不超过2.5或不超过2.1。在一些实施方案中,在施用65周之后,受试者的CDR-SB评分高于基线CDR-SB评分增加不超过3.5,不超过3.25或不超过3.0。在一些实施方案中,在施用78周之后,受试者的CDR-SB评分高于基线CDR-SB评分增加不超过4.5,不超过4.0或不超过3.5。

[0097] 在一些实施方案中,治疗不诱发血管源性水肿。在淀粉样蛋白抗体治疗的情况下,APOE4<sup>+</sup>患者处于血管源性水肿的风险下。通过对APOE4<sup>+</sup>患者提供替代性治疗,本文公开的治疗可降低血管源性水肿的风险。

[0098] 出于施用的目的,在某些实施方案中,曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐可以原始化学物质形式施用,或被配制成药物组合物。适用于本公开中的药物组合物包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体。曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐以有效治疗AD的量存在于组合物中。在一些特定实施方案中,以药物组合物形式施用曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐。

[0099] 可口服施用包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的药物组合物。包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的药物组合物也可通过任何其它适宜途径来施用,例如通过静脉内输注或团式注射,通过上皮或粘膜皮肤内衬(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)来吸收,并且可连同另一生物活性剂一起施用。施用可为全身性的或局部的。各种递送系统是已知的,例如囊封在脂质体中、微粒、微囊、胶囊等,并且可用于施用化合物。在某些实施方案中,向受试者施用超过一种化合物。施用方法包括但不限于真皮内、肌肉内(包括储库)、腹膜内、静脉内、皮下(包括储库)、鼻内、硬膜外、口服、舌下(包括快速溶解性片剂、胶状物或等效物)、鼻内、脑内、阴道内、经皮、经直肠、肺内(气雾剂或等效物,包括通过吸入)或局部,特别是向耳、鼻、眼或皮肤施用。

[0100] 在一特定实施方案中,包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物以松散填充胶囊形式口服施用,并且提供延长半衰期。在这个实施方案的一个方面,以松散填充胶囊形式供给的包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物提供约10至约18小时的半衰期。

[0101] 在另一特定实施方案中,以立即释放片剂制剂形式口服施用包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物。在这个实施方案的一个方面,以立即释放片剂形式供给的包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物提供12至约24小时的半衰期。

[0102] 在某些实施方案中,口服施用曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的剂量范围通常是每kg身体质量约0.001mg至约2000mg化合物。在一些实施方案中,口服剂量是每kg身体质量0.01mg至100mg,每kg身体质量0.1mg至50mg,每kg身体质量0.5mg至20mg,或每kg身体质量1mg至10mg。在一些实施方案中,口服剂量是每kg身体质量5mg化合物。

[0103] 在其它实施方案中,剂量是约10mg至约1000mg,包括其之间的所有范围和子范围,例如约10mg至约900mg、约10mg至约500mg、约10mg至约300mg、约50mg至约300mg、约50mg至约250mg或约100mg至约300mg。在其它实施方案中,组合物包含曲米沙特,并且剂量是100mg或150mg。在一些实施方案中,组合物包含ALZ-801,并且剂量是约250mg。在一些实施方案中,组合物包含ALZ-801,并且剂量是约265mg。在一些实施方案中,组合物包含ALZ-801,并且剂量是约165mg。在一些实施方案中,组合物包含ALZ-801,并且剂量是约175mg。

[0104] 在其它实施方案中,将ALZ-801配制成立即释放口服制剂。在其它方面,口服制剂是松散填充制剂。在这些实施方案的特定方面,以200mg至300mg的剂量范围施用ALZ-801。举例来说,剂量可为220mg至280mg;240mg至270mg、250mg至270mg、250mg至280mg或260mg至270mg。在某些方面,剂量是265mg。

[0105] 包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物可使用上述任何适合模式每日一次、两次、三次或四次加以施用。在一些实施方案中,一天两次施用ALZ-801。

[0106] 还有,在某些实施方案中,用包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物施用或治疗可持续许多周;举例来说,通常,治疗将持续至少2周、4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周或104周。在其它实施方案中,用包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物施用或治疗可持续许多个月;举例来说,通常,治疗将持续至少2个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、15个月、18个月、20个月或24个月。在其它实施方案中,用包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物施用或治疗可无限期地持续。

[0107] 在某些实施方案中,包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物可与至少一种其它治疗剂一起用于组合疗法中。曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐以及至少一种其它治疗剂可累加地起作用,或在某些实施方案中,协同地起作用。在某些实施方案中,包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物可与另一治疗剂的施用并行施用。在某些实施方案中,包含曲米沙特、ALZ-801或其药学上可接受的盐的组合物可在另一治疗剂的施用之前或之后施用。至少一种其它治疗剂可有效治疗相同或不同疾病、病症或病状。

[0108] 本发明方法包括施用一种或多种本发明的化合物或药物组合物以及一种或多种其它治疗剂,前提是组合施用不抑制一种或多种本发明化合物的治疗功效,和/或不产生不利组合作用。

[0109] 在某些实施方案中,本发明组合物可与另一治疗剂的施用并行施用,所述另一治疗剂可为同一药物组合物的一部分,或处于与含有本发明化合物的组合物不同的组合物中。在某些实施方案中,本发明化合物可在另一治疗剂的施用之前或之后施用。在组合疗法的某些实施方案中,组合疗法包括在施用本发明组合物和包含另一治疗剂的组合物之间交替,例如以使与特定药物相关的不利副作用最小化。当本发明化合物与潜在地可产生包括但不限于毒性的不利副作用的另一治疗剂并行施用时,所述治疗剂可有利地在低于引发不利副作用所处的阈值的剂量下施用。

[0110] 在某些实施方案中,本发明的化合物或药物组合物包括可以非处方方式或根据处方获得的另一治疗性药物,或可连同所述另一治疗性药物一起向患者施用。美国专利申请号2005/0031651(以引用的方式并入本文)提供可根据本发明以组合方式适用的“治疗性药物”的长但非详尽清单。待与本发明的化合物或药物组合物一起使用的优选治疗性药物是适用于预防或治疗AD或它的症状的治疗性药物,包括但不限于多奈哌齐(Aricept<sup>®</sup>)、美金刚胺(Namenda<sup>TM</sup>)、利伐斯的明(rivastigmine)(Exelon<sup>TM</sup>)、加兰他敏(Galanthamine)(Reminyl<sup>TM</sup>)和R-氟比洛芬(R-flurbiprofen)(Flurizan<sup>TM</sup>)。本发明的化合物和组合物也可与疫苗和抗体组合用于预防或治疗AD。

[0111] 应注意可施用其它曲米沙特组合物或曲米沙特的变体以靶向本文公开的经鉴定患者群体。示例性曲米沙特组合物或曲米沙特的变体公开于US 8,748,656中,所述专利的内容以引用的方式并入本文。

[0112] 各引用申请和期刊文章的内容好像在本文中充分阐述一样以引用的方式并入本文。

## 实施例

[0113] 实施例1: APOE4<sup>+</sup>轻度至中度群体相对于APOE4<sup>+</sup>中度群体

[0114] 在北美洲和欧洲(总计招募1691名患者)操作曲米沙特用以在100mg BID和150mg BID的剂量下持续多达78周治疗阿尔茨海默氏病的3期人临床试验。两个试验中的安慰剂均是用单独或与美金刚胺组合的多奈哌齐治疗。每13周获得保持在试验中的患者的ADAS-Cog评分和CDR-SB评分。在开始治疗之前分析患者的APOE4基因型,并且使用MMSE测量他们的疾病的严重性。将来自两个试验的数据合并以进行某些统计分析。对这些数据的初始统计分析集中于APOE4状况,并且在APOE4<sup>+</sup>子组中,就ADAS-Cog与CDR-SB两者而言,均观察到100mg治疗组与150mg治疗组两者相较于安慰剂均具有统计显著作用。

[0115] 我们接着进行额外子组分析,根据APOE4基因型/等位基因状况 (APOE4杂合性或APOE4纯合性) 以及根据疾病严重性(轻度相对于中度) 划分子组以确定 $\epsilon$ 等位基因的数目和/或疾病的严重性是否预示曲米沙特疗法的更好结果。我们发现存在更好疗法结果,如由在治疗之前被表征为患有中度严重性疾病的所有的ApoE4<sup>+</sup>患者中,ADAS-Cog评分和CDR-SB评分都较小增加(例如认知衰退较慢)所度量。

[0116] 表1.用曲米沙特治疗以及根据疾病严重性划分子组的所有 $\leq 85$ 岁的APOE4<sup>+</sup>患者的超过护理标准的ADAS-Cog评分变化

疾病严重性	52周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)*			65周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)			78周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)		
	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对照
轻度至中度(MMSE 16-26)	1.67 (n=257)	0.95 (n=242)	(n=28)	1.82 (n=219)	1.23 (n=209)	(n=22)	2.03 (n=206)	0.77 (n=195)	(n=228)

[0118]	轻度 (MM SE 20-26 )	0.82 (n=1 71)	0.17 (n=1 64)	(n=20 4)	0.99 (n=15 0)	0.71 (n=13 9)	(n=17 7)	1.3 (n=14 0)	0.27 (n=13 1)	(n= 160 )
	中度 (MM SE 16-19 )	3.45 (n=8 6)	2.52 (n=7 8)	(n=94 )	3.45 (n=69 )	2.23 (n=70 )	(n=75 )	3.32 (n=66 )	1.57 (n=64 )	(n= 68)

[0119] 在表1中,\*对照治疗是单独或与美金刚胺组合的多奈哌齐。正 $\Delta$ 值对对照组的ADAS-Cog评分分数高于基线的平均增加超过治疗组的ADAS-Cog评分分数高于基线的平均增加的量进行定量。负 $\Delta$ 值指示相比于对照组达成的增加,治疗组具有的ADAS-Cog评分超过基线的增加更大。

[0120] 结果证明相比于轻微重度AD组 (MMSE 20-26) 或合并中等和轻微重度组 (“轻度至中度”; MMSE 16-26), 患有中等重度AD (MMSE 16-19) 的APOE4<sup>+</sup>组显示对认知衰退的更大抑制, 如由ADAS-Cog所测量。未根据疾病严重性划分子组的所有APOE4<sup>+</sup>患者 (即轻度至中度组) 的由所施用剂量达成的基线ADAS-Cog评分变化显示于图3中。具有中度疾病严重性的APOE4<sup>+</sup>患者的由所施用剂量达成的基线ADAS-Cog评分变化显示于图5中。

[0121] 表2.用曲米沙特治疗以及根据疾病严重性划分子组的所有≤85岁的APOE4<sup>+</sup>患者的超过护理标准的CDR-SB评分变化

[0122]	疾病 严重 性	52周 ( $\Delta$ 改进相对 于对照)*		65周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)			78周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)			
		100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对 照
	轻度 至中 度	0.26 (n= 254)	0.44 (n=24 3)	(n=3 02)	0.5 (n=215)	0.5 (n=208)	(n=2 52)	0.55 (n=20 4)	0.6 (n=19 6)	(n= 23 0)

	(MM SE 16-2 6)									
[0123]	轻度 (MM SE 20-2 6)	0.14 (n=170)	0.16 (n=163)	(n=206)	0.34 (n=147)	0.2 (n=138)	(n=176)	0.35 (n=139)	0.18 (n=130)	(n=160)
	中度 (MM SE 16-1 9)	0.56 (n=84)	1.00 (n=80)	(n=96)	0.83 (n=68)	1.12 (n=70)	(n=76)	0.98 (n=65)	1.53 (n=66)	(n=70)

[0124] 在表2中,\*对照治疗是单独或与美金刚胺组合的多奈哌齐。正 $\Delta$ 值对对照组的CDR-SB评分分数高于基线的平均增加超过治疗组的CDR-SB评分分数高于基线的平均增加的量进行定量。负 $\Delta$ 值指示相比于对照组达成的增加,治疗组具有的CDR-SB评分超过基线的增加更大。

[0125] 结果再次证明相比于轻微重度AD组 (MMSE 20-26) 或合并中等和轻微重度组 (“轻度至中度”, MMSE 16-26), 患有中等重度AD (MMSE 16-19) 的APOE4<sup>+</sup>组显示对认知衰退的更大抑制, 如由CDR-SB所测量。未根据疾病严重性划分子组的所有APOE4<sup>+</sup>患者(即轻度至中度组)的由所施用剂量达成的基线CDR-SB评分变化显示于图4中。具有中度疾病严重性的APOE4<sup>+</sup>患者的由所施用剂量达成的基线CDR-SB评分变化显示于图6中。

[0126] 表3. 用曲米沙特治疗以及根据疾病严重性划分子组的≤85岁的杂合性APOE4<sup>+</sup>患者的超过护理标准的ADAS-Cog评分变化

	52 周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)*			65 周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)			78 周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)			
	疾病 严重 性	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对照
[0127]	轻度	2.0 (n=21)	0.5 (n=20)	(n=233)	0.8 (n=18)	0.0 (n=1)	(n=212)	1.1 (n=16)	-0.4 (n=1)	(n=178)

[0128]	至中度 (MM SE 16-26)	0)	1)	7)	74)		3)	57)	
	轻度 (MM SE 20-26)	0.9 (n=14 4)	0.1 (n=13 0)	(n=1 58)	-0.3 (n=12 8)	-0.6 (n=1 14)	(n=1 46)	0.8 (n=11 4)	-0.5 (n=1 02)
	中度 (MM SE 16-19)	4.4 (n=66 )	1.5 (n=71 )	(n=7 5)	3.4 (n=59 )	1.4 (n=6 0)	(n=6 6)	2 (n=49 )	0 (n=5 5)

[0129] 在表3中,\*对照治疗是单独或与美金刚胺组合的多奈哌齐。正 $\Delta$ 值对对照组的ADAS-Cog评分分数高于基线的平均增加超过治疗组的ADAS-Cog评分分数高于基线的平均增加的量进行定量。负 $\Delta$ 值指示相比于对照组达成的增加,治疗组具有的ADAS-Cog评分超过基线的增加更大。

[0130] 结果证明相比于轻微重度AD组 (MMSE 20-26) 或合并中等和轻微重度组 (“轻度至中度”;MMSE 16-26),患有中等重度AD (MMSE 16-19) 的APOE4杂合性群组显示对认知衰退的更大抑制,如由ADAS-Cog所测量。未根据疾病严重性划分子组的APOE4杂合性患者(即轻度至中度组)的由所施用剂量达成的基线ADAS-Cog评分变化显示于图1中。

[0131] 表4.用曲米沙特治疗以及根据疾病严重性划分子组的≤85岁的杂合性APOE4<sup>+</sup>患者的超过护理标准的CDR-SB评分变化

[0132]	52周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)*			65周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)			78周 ( $\Delta$ 改进相对于对照)		
	疾病 严重	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID	对照	100 mg BID	150 mg BID

性									
[0133]	轻度 至中 度 (MMSE E 16-26)	0.5 (n=2 08)	0.4 (n=20 4)	(n=2 43)	0.5 (n=18 4)	0.3 (n=174)	(n=2 17)	0.6 (n=16 1)	0.50 (n=16 1) (n=187 )
	轻度 (MMSE E 20-26)	0.2 (n=1 43)	0.1 (n=13 0)	(n=1 60)	0.3 (n=12 5)	-0.1 (n=114)	(n=1 46)	0.3 (n=11 2)	0 (n=10 3) (n=127 )
	中度 (MMSE E 16-19)	1.00 (n=6 5)	1.00 (n=74 )	(n=8 3)	1.00 (n=59 )	1.1 (n=60)	(n=7 1)	1.00 (n=49 )	1.5 (n=58 ) (n=60)

[0134] 在表4中,\*对照治疗是单独或与美金刚胺组合的多奈哌齐。正 $\Delta$ 值对对照组的CDR-SB评分分数高于基线的平均增加超过治疗组的CDR-SB评分分数高于基线的平均增加的量进行定量。负 $\Delta$ 值指示相比于对照组达成的增加,治疗组具有的CDR-SB评分超过基线的增加更大。

[0135] 结果证明相比于轻微重度AD组 (MMSE 20-26) 或合并中等和轻微重度组 (“轻度至中度”;MMSE 16-26),患有中等重度AD (MMSE 16-19) 的APOE4杂合性群组显示对认知衰退的更大抑制,如由CDR-SB所测量。未根据疾病严重性划分子组的APOE4杂合性患者(即轻度至中度组)的由所施用剂量达成的基线CDR-SB评分变化显示于图2中。

[0136] 由于试验中的APOE4/4纯合性患者的数目较小而不可能根据疾病严重性对就APOE4而言是纯合的患者划分子组。尽管这样,但所有APOE4<sup>+</sup>患者(所有携带者)和APOE4杂合子的结果表明在患有中等重度AD的患者的情况下获得的超过患有轻微重度AD者的优越结果也可外推至APOE4/4纯合子。然而,对来自曲米沙特3期临床试验的数据的进一步分析惊人地显示如果APOE4/4纯合子患有轻度性更大形式的疾病,那么他们实际上更好地起响应,如以下在实施例2中所示。

[0137] 实施例2:患有较高轻度的AD的APOE4/4纯合性受试者显示对曲米沙特的更好认知响应

[0138] 进行基于基线MMSE的对曲米沙特在APOE4/4纯合性受试者中的功效的分析以评估在轻度患者与中度患者之间的药物响应差异。对以下基线MMSE种类进行MMRM分析:轻度至中度AD群体(基线MMSE 16-26,包括端值)、轻度AD群体(基线MMSE 20-26,包括端值)和较高轻度的AD群体(基线MMSE 22-26,包括端值)。数据在以下显示于图7图版A和B中。

[0139] 这些分析表明相比于在基线时具有较低MMSE者,在150mg BID的曲米沙特的情况下,患有轻度AD(基线MMSE $\geq 20$ )或较高轻度的AD(基线MMSE $\geq 22$ )的APOE4/4纯合性患者显示更高改进。另外,历经研究的78周,具有基线MMSE $\geq 22$ 的患者(较高轻度的患者)似乎显示最高功效和持续认知益处。尽管在APOE4/4纯合性患者中不存在足够受试者来分析某些其

它范围的基线MMSE,但趋势表明相比于患有较高中度的AD(基线MMSE=16-17)的APOE4<sup>+</sup>纯合性患者,患有轻度-中度AD(基线MMSE=18-19)的APOE4<sup>+</sup>纯合性患者也可显示更高改进。

[0140] 实施例3:ALZ-801

[0141] 为将ALZ-801的临床开发推进至3期,我们已在健康年长志愿者中完成单次剂量和14天多次升高剂量1期联结性研究以评估安全性、可耐受性和药物动力学。相较于口服曲米沙特,单次剂量的口服ALZ-801递送等效曲米沙特血浆暴露量,受试者间可变性降低50%以上(参见以下表5)。一旦达到稳态,口服ALZ-801也使血浆曲米沙特终末半衰期延长至~24小时(参见以下表6)。在多次升高剂量研究中观察到的较长久半衰期在BID给药14天之后获得,并且归因于以下事实:相较于单次剂量研究,在那个研究中有更多延长血液取样时间点被采用。在多次升高剂量研究中,截至BID给药的第7天达到ALZ-801的稳态,并且在稳态时C<sub>max</sub>与AUC两者的患者间可变性均在24-28%之间。

[0142] 表5.ALZ-801的I期单次剂量研究显示改进的PK概况

	曲米沙特	ALZ-801 松散填 充胶囊(N=12)	曲米沙特改进释放片剂 (N=12)
[0143]	C <sub>max</sub> (ng/ml)	628 ± 100	506 ± 187
	AUC <sub>0-t</sub> (h x ng/mL)	2,680 ± 448	2,355 ± 747
	T <sub>1/2</sub> (h)	14.9 ± 3.9	4.9 ± 2.6

[0144] 表6.ALZ-801的多次升高剂量I期研究确认改进的PK概况

	曲米沙特	ALZ-801 松散填充 胶囊(N=12)	曲米沙特改进释放片 剂(N=12)
[0145]	C <sub>max</sub> (ng/ml)	673 ± 127 [19%]	506 ± 187 [37%]
	AUC <sub>0-t</sub> (h x ng/mL)	2,440 ± 448 [17%]	2,355 ± 747 [32%]
	T <sub>1/2</sub> (h)	24.5 ± 3.4 [15%] <sup>1</sup>	4.9 ± 2.6 [53%]

<sup>1</sup> 半衰期基于 256.5 mg BID 的剂量在 14 天下测量。

[0146] 开发了ALZ-801的立即释放片剂制剂,其显示与松散填充胶囊制剂类似的暴露量和低可变性。相较于禁食状态,与食物一起施用呈所述片剂形式的ALZ-801使GI症状的发生显著降低,同时维持血浆曲米沙特暴露量,但在205mg的单次剂量之后,在供食受试者与禁食受试者之间在药物动力学参数方面不存在显著差异。与食物一起施用的单次剂量的呈片剂形式的ALZ-801的半衰期通过获取血液样品直至给药后24小时来测定,并且确认所述半衰期是约24小时。立即释放片剂制剂显示与对于松散填充胶囊观察到的结果类似的PK暴露量和低患者间可变性。ALZ-801也显示卓越剂量均衡性,历经14天无曲米沙特积累或血浆暴露量降低。

[0147] 基于ALZ-801的单次和多次剂量药物动力学,已测定在用ALZ-801立即释放片剂进行口服BID给药之后,活性药物曲米沙特的稳态血浆暴露量。数据指示在260与270mg之间

(例如265mg) BID的ALZ-801实现等效于150mg BID的口服曲米沙特的稳态曲米沙特暴露量。这些联结性数据支持对作为曲米沙特的优化前药的ALZ-801的3期开发,所述ALZ-801在APOE4/4纯合性AD受试者中具有改进的GI耐受性和低受试者间药物动力学可变性。

[0148] 基于由I期施用呈即时释放口服制剂形式的205mg和342mg ALZ-801获得的药物动力学结果,预测一天两次施用的呈即时释放口服制剂形式的包含265mg ALZ-801的片剂或胶囊将提供 $807\text{ng}/\text{ml} \pm 25\%$ 的 $C_{\text{max}}$ ;  $4473\text{ng}/\text{ml} \cdot \text{hr} \pm 25\%$ 的单次剂量 $AUC_{12\text{h}}$ 曲米沙特血浆水平;和 $4429\text{ng}/\text{ml} \cdot \text{hr} \pm 25\%$ 的稳态 $AUC_{12\text{h}}$ 曲米沙特血浆水平(参见图8)。

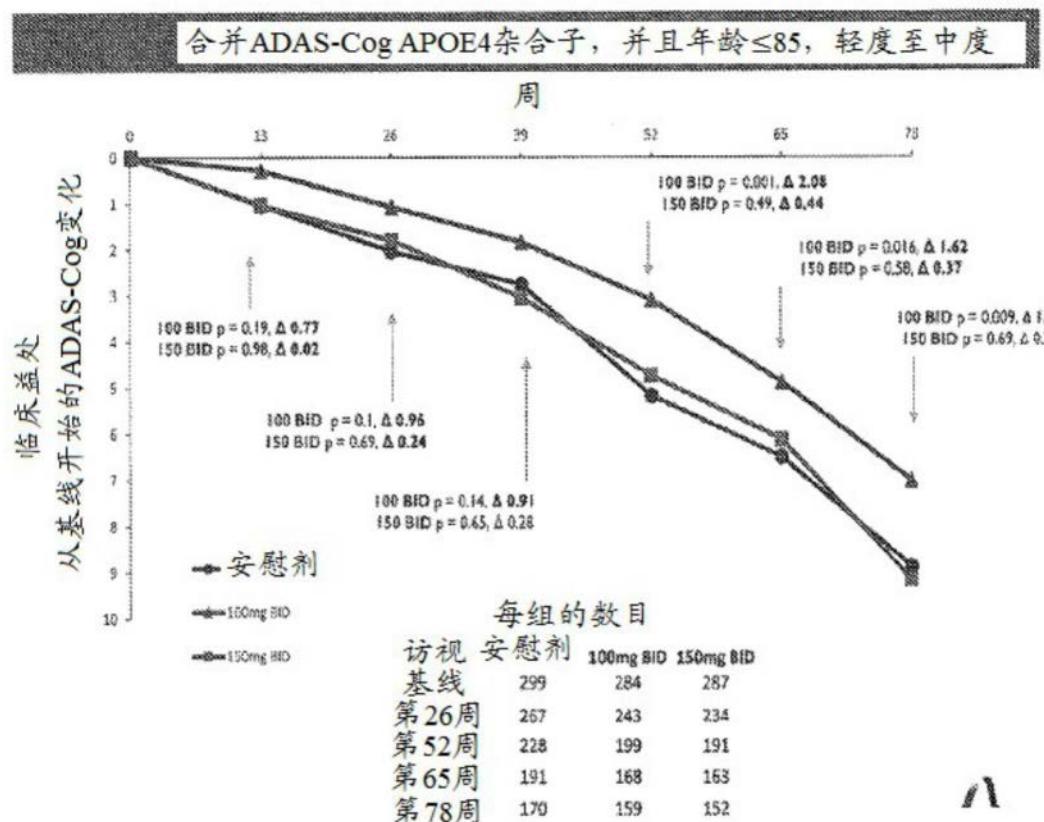


图1

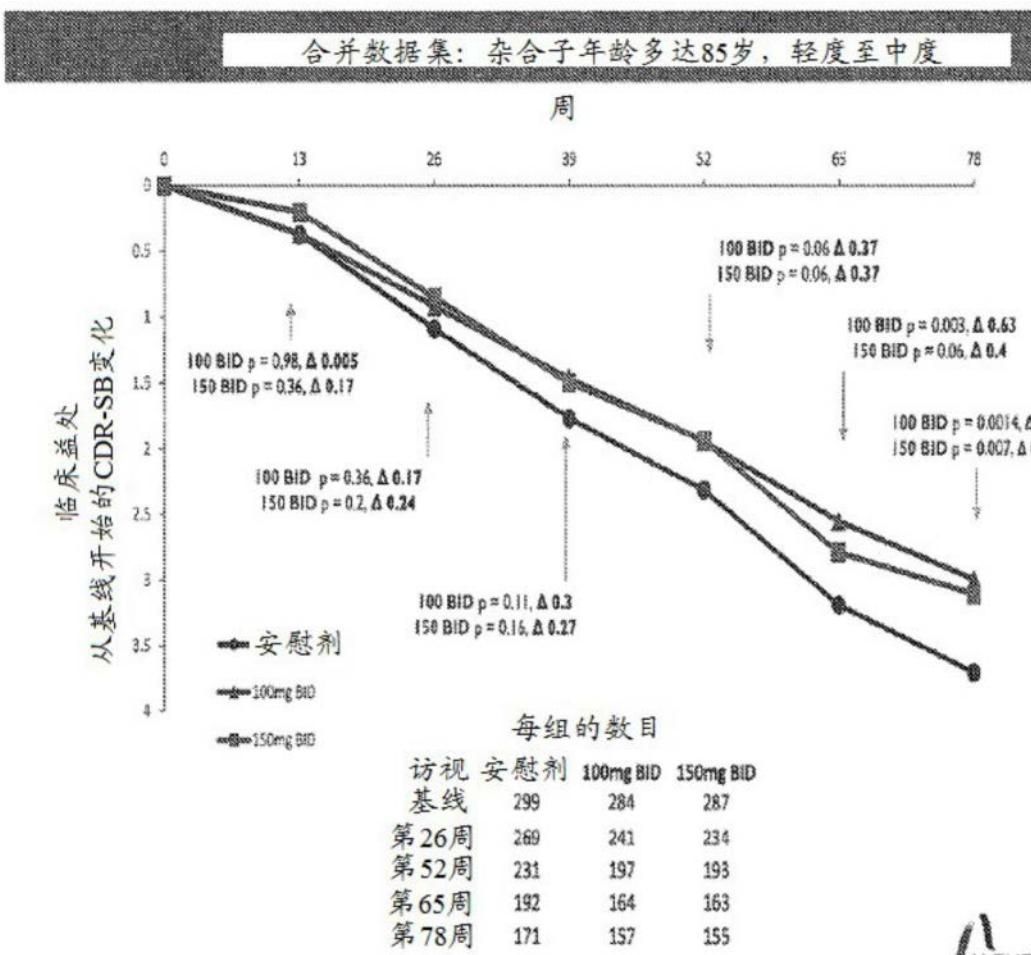


图2

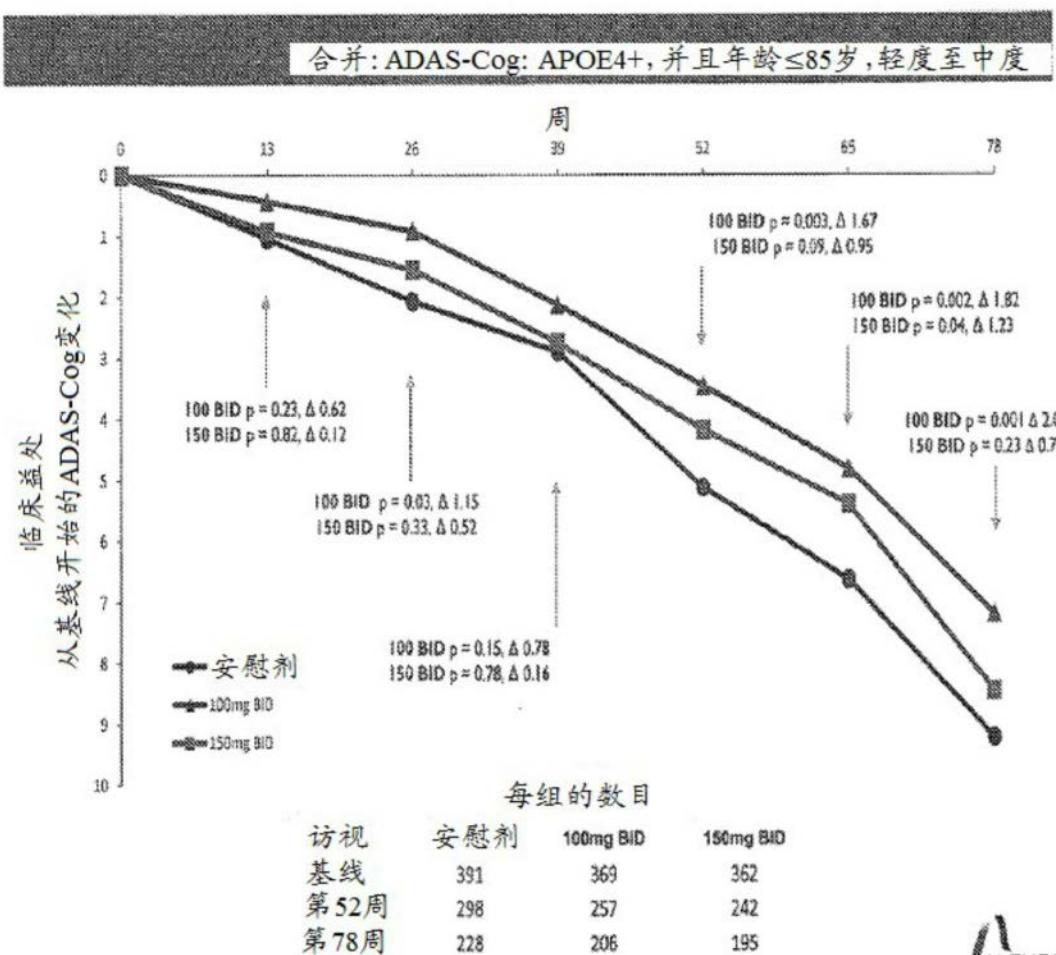


图3

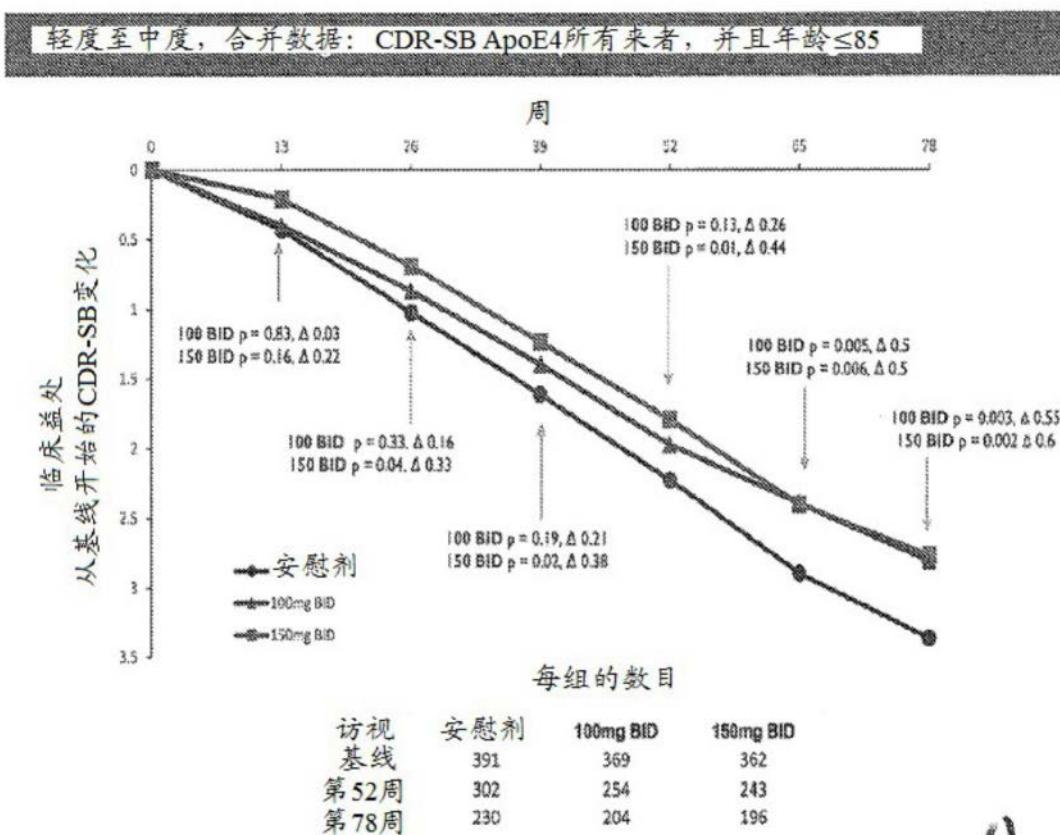


图4

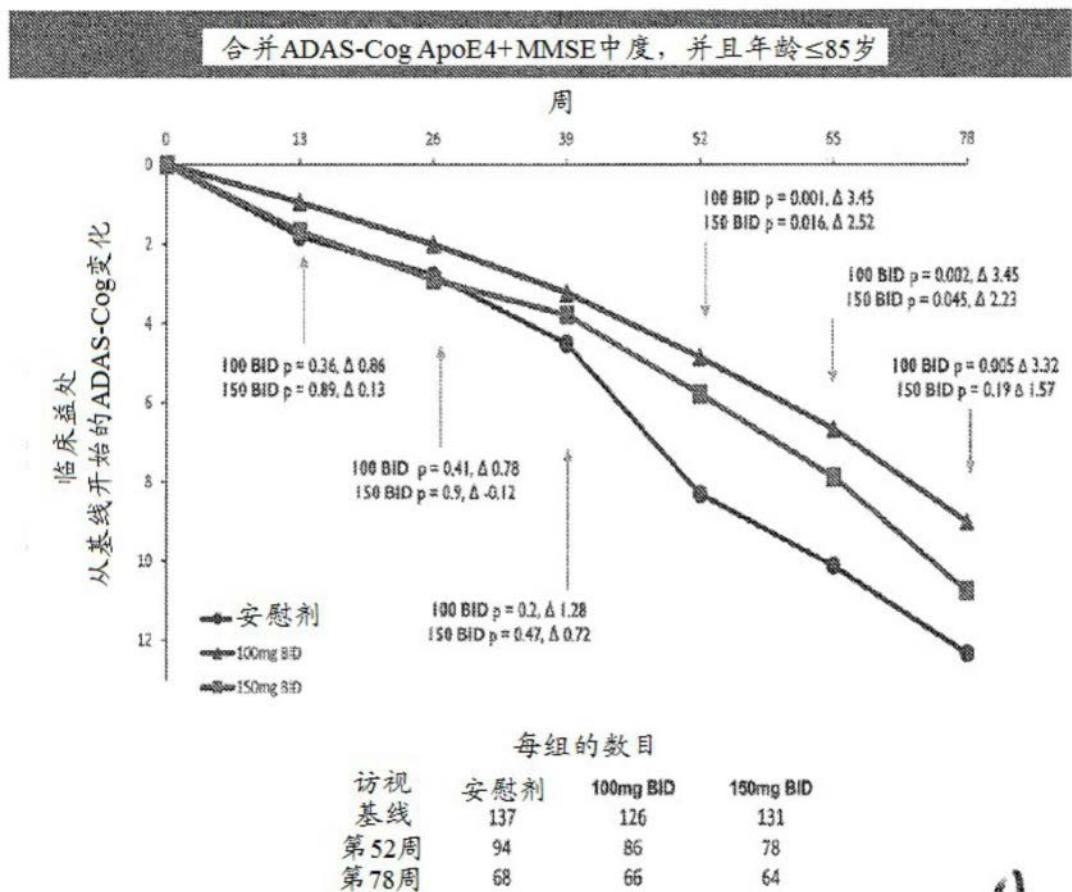


图5

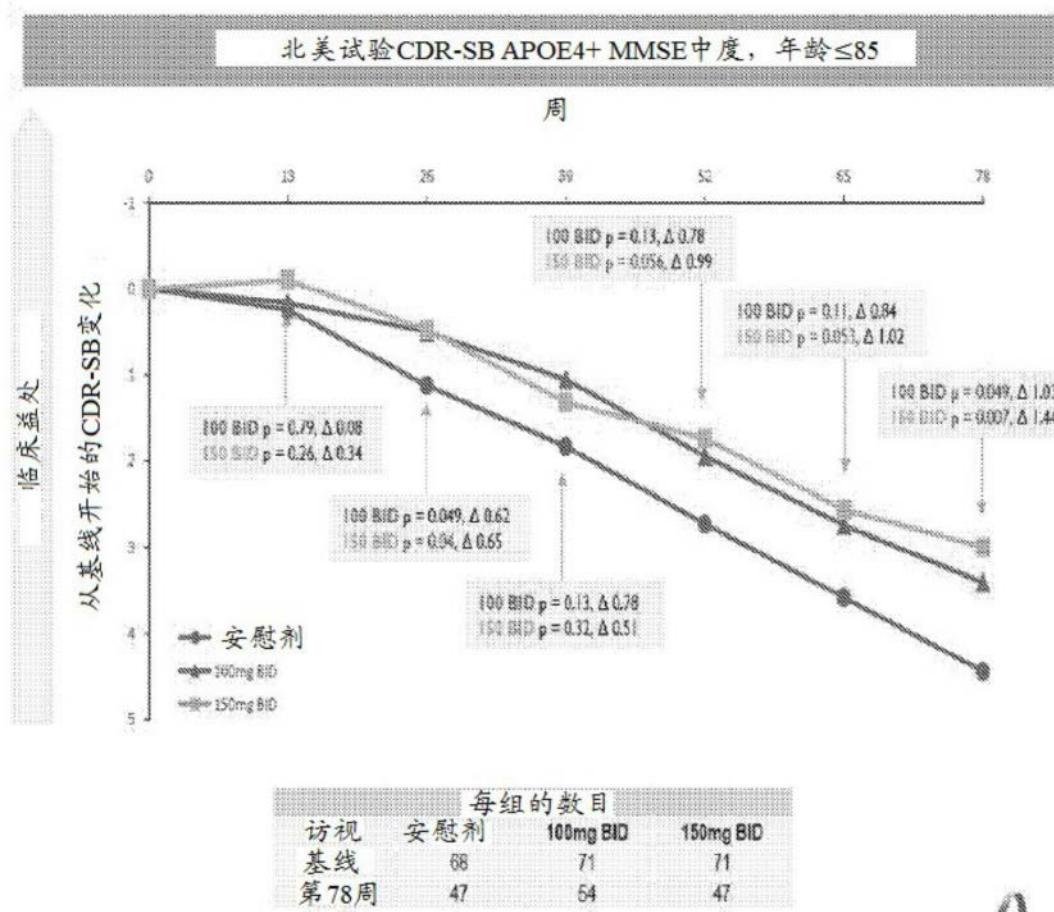


图6

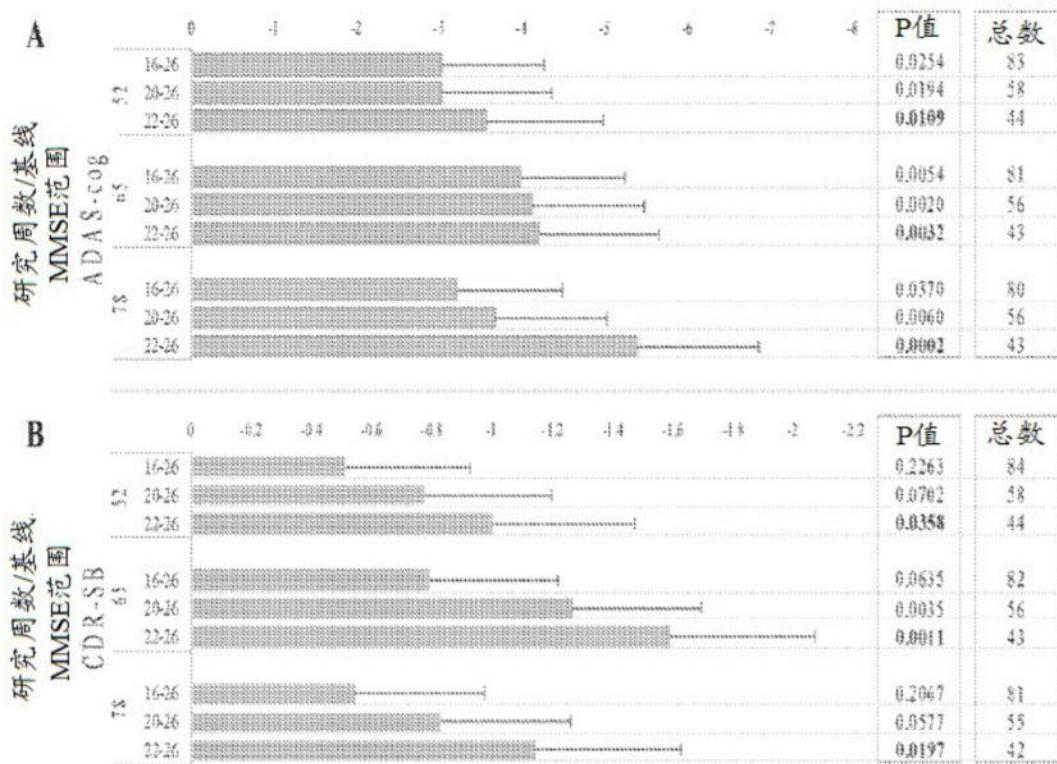


图 150 mg BID曲米沙特相对于安慰剂的LS平均值差异

图7

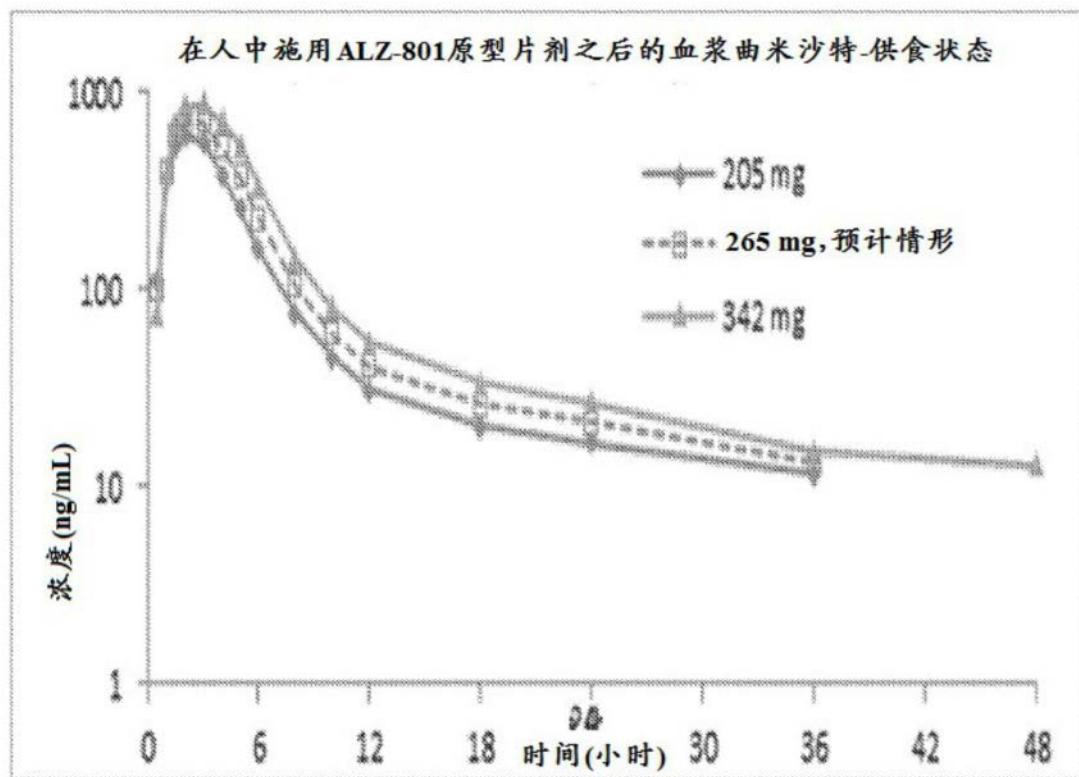


图8