

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491367 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/185* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.12.09

---

(54) ALZ-801 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

---

(31) 63/287,552

(32) 2021.12.09

(33) US

(86) PCT/US2022/052331

(87) WO 2023/107658 2023.06.15

(71) Заявитель:  
АЛЖЕОН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Абушакра Сьюзан, Фланзраич Нил  
Уильям, Хей Джон, Толар Мартин  
(US)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин  
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов  
В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.  
(RU)

---

(57) В настоящей заявке предложены способы лечения болезни Альцгеймера с помощью повышенных доз ALZ-801.

A1

202491367

202491367

A1

## **ALZ-801 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

### **РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/287552 от 9 декабря 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[0002]** Болезнь Альцгеймера (БА) в настоящее время занимает шестое место среди основных причин смерти в Соединенных Штатах. Симптомы БА со временем ухудшаются, хотя скорость прогрессирования болезни может быть разной. Стадии БА делятся на три категории: ранняя, средняя и поздняя (также обычно называемые легкой, умеренной и тяжелой формами БА). Поскольку болезнь Альцгеймера поражает людей по-разному, у каждого человека могут возникать разные симптомы или проходить разные стадии болезни.

**[0003]** ALZ-801, многообещающее новое средство для лечения БА, в настоящее время изучается в клинических испытаниях с участием субъектов с ранней стадией БА (MMSE > 22). Первоначальные данные с применением пероральной дозы ALZ-801 265 мг два раза в сутки (2 р/с) показали около 125 % улучшения когнитивных функций (ADAS-cog) и 81 % улучшения функциональной активности (CDR-SB) по сравнению с плацебо. См., Tolar, et al., Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 6355. ALZ-801 хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает способностью воздействовать на токсичные растворимые амилоидные олигомеры.

**[0004]** Несмотря на эти преимущества, сохраняется необходимость в лечении пациентов с умеренной и тяжелой формой БА (MMSE <22).

### **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0005]** В настоящее время установлено, что дозы ALZ-801, превышающие 530 мг/сутки (например, 265 мг 2 р/с), могут оказывать модифицирующее течение болезни действие у субъектов с умеренной и более тяжелой формой БА. Доказательства этого недавно обнаруженного эффекта были получены в ходе недавнего исследования сочувственного применения, проведенного в рамках программы расширенного доступа IND. См., например, приведенное ниже исследование сострадательного применения, в котором 73-летний субъект женского пола с диагнозом тяжелого нейрокognитивного расстройства типа болезни Альцгеймера (т. е. MMSE, предположительно <22 на основании симптомов)

изначально продемонстрировала улучшение и стабилизацию симптомов после лечения 265 мг ALZ-801 2 р/с, но затем продемонстрировала регресс когнитивного улучшения и/или связанных симптомов после или в конце 14-месячного периода лечения. Примечательно, что при увеличении дозы ALZ-801 у субъекта с 265 мг 2 р/с до 265 мг три раза в сутки (3 р/с) наблюдалось быстрое и явное улучшение мотивации субъекта, вербальной продукции, физической активности, повседневной деятельности (т. е. кооперативного взаимодействия с лицами, осуществляющими уход, способности выполнять мелкие задачи и т. д.), настроения и походки. Более высокая доза также хорошо переносилась. Этот начальный период клинического улучшения продолжался около года, после чего у субъекта началось снижение, характеризующееся ухудшением когнитивных функций, апатией и общим снижением активности. После около пятнадцати месяцев приема ALZ-801 по 265 мг 3 р/с, доза субъекта была увеличена до 265 мг четыре раза в сутки (4 р/с). Субъект получал эту дозировку 4 р/с в течение последних шести месяцев. Как и в случае с дозировкой 3 р/с, дозировка 4 р/с переносилась хорошо, и на более поздних этапах режима дозировки 3 р/с у субъекта наблюдалось улучшение, проявляющееся в повышении концентрации внимания, лучшей реакции и более позитивном настрое.

**[0006]** Таким образом, в одном аспекте предложены способы лечения болезни Альцгеймера у субъекта с умеренной или более тяжелой формой БА (например, балл по шкале MMSE ниже 22) путем введения субъекту по меньшей мере около 700 мг/сутки ALZ-801.

**[0007]** В других аспектах предложены способы лечения болезни Альцгеймера путем а) введения первой дозы ALZ-801 от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) субъекту в течение периода около 50 недель или более, или до тех пор, пока у субъекту не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на первую дозу; и б) введения второй дозы ALZ-801, которая по меньшей мере в 1,5 раза больше первой дозы (например, по меньшей мере около 700 мг/сутки) после этого.

**[0008]** В некоторых аспектах субъекту вводят третью дозу, которая по меньшей мере в 2 раза выше первой дозы (например, по меньшей мере около 1000 мг/сутки), когда у субъекта наблюдается снижение терапевтического ответа на вторую дозу.

**[0009]** Дополнительно предложены способы лечения болезни Альцгеймера у субъекта, принимающего по меньшей мере около 700 мг/сутки ALZ-801, например около 265 мг 3 р/с или по меньшей мере около 1000 мг/сутки ALZ-801, например около 265 мг 4 р/с.

**[0010]** В некоторых аспектах субъект, подлежащий лечению способами по настоящему изобретению, имеет балл по шкале MMSE ниже определенного порогового значения или в определенном диапазоне.

[0011] В некоторых аспектах у субъекта, подлежащего лечению способами по настоящему изобретению, наблюдается средняя или тяжелая форма БА. В других аспектах у субъекта, подлежащего лечению способами по настоящему изобретению, была легкая форма БА, которая перешла в ухудшенную легкую форму БА или в умеренную или тяжелую форму БА (например, что было определено с помощью одного или более когнитивных тестов или других способов). В других аспектах у субъекта, подлежащего лечению способами по настоящему изобретению, наблюдалась умеренная форма БА, которая перешла в тяжелую форму БА.

[0012] В некоторых аспектах субъект, подлежащий лечению способами по настоящему изобретению, является АРОЕ4-положительным.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

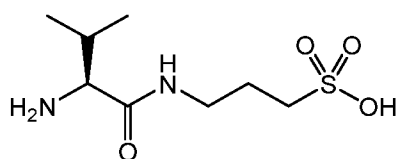
[0013] На фиг. 1А представлен график, показывающий площадь под кривой (AUC) трамипросата в плазме в устойчивом состоянии при различных частотах дозирования ALZ-801.

[0014] На фиг. 1В представлен график, показывающий  $C_{\text{макс}}$  для различных частот дозирования ALZ-801.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0015] Согласно первому варианту осуществления предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий стадию введения субъекту по меньшей мере около 700 мг/сутки (например, около 795 мг/сутки) ALZ-801.

[0016] ALZ-801 относится к валил-3-амино-1-пропансульфоновой кислоте, представленной следующей структурой:



[0017] Термины «субъект» и «пациент» применяются взаимозаменяемо. В одном аспекте субъект представляет собой человека. В некоторых аспектах субъект представляет собой человека в возрасте 100 лет или менее, 95 лет или менее, 90 лет или менее, или 85 лет или менее. В других аспектах субъект представляет собой человека в возрасте 65–100 лет, 65–95 лет, 65–90 лет или 65–85 лет. В еще других аспектах субъект представляет собой человека в возрасте 58 лет или более. В еще других аспектах человек нуждается в лечении.

[0018] В контексте настоящего документа термин «лечить», «процесс лечения» или «лечение» означает обращение вспять, облегчение, ингибирование или замедление прогрессирования болезни Альцгеймера (БА), включая снижение когнитивных функций или одного или более симптомов, связанных с ней.

**[0019]** Согласно второму варианту осуществления в настоящем документе предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии: а) введение субъекту от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) ALZ-801 в течение периода около 50 недель или более; и б) введение по меньшей мере около 700 мг/сутки (например, около 795 мг/сутки) ALZ-801 после этого. Альтернативно, в рамках стадии а) второго варианта осуществления субъекту вводят от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) ALZ-801 в течение периода около 52 недель или более. В другом альтернативном варианте, в рамках стадии а) второго варианта осуществления субъекту вводят от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) ALZ-801 в течение периода около 55 недель или более, около 60 недель или более, около 65 недель или более, около 70 недель или более, около 75 недель или более или около 80 недель или более. В другом альтернативном варианте, в рамках стадии а) второго варианта осуществления субъекту вводят от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) ALZ-801 в течение периода от около 50 недель до около 80 недель, от около 50 недель до около 75 недель, от около 50 недель до около 70 недель, от около 50 недель до около 65 недель, от около 52 недель до около 80 недель, от около 52 недель до около 75 недель, от около 52 недель до около 70 недель или от около 52 недель до около 65 недель.

**[0020]** Согласно третьему варианту осуществления в настоящем документе предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии: а) введение субъекту от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) ALZ-801 до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на такое введение; и б) введение по меньшей мере около 700 мг/сутки (например, около 795 мг/сутки) ALZ-801 после этого.

**[0021]** В некоторых аспектах первого, второго и третьего вариантов осуществления по меньшей мере около 700 мг/сутки ALZ-801, вводимого субъекту, относится к количеству по меньшей мере около 750 мг/сутки ALZ-801, около 750 мг/сутки ALZ-801, от около 700 мг/сутки до около 1,0 г/сутки, около 795 мг/сутки ALZ-801 или около 265 мг ALZ-801 3 р/с.

**[0022]** Согласно четвертому варианту осуществления в настоящем документе предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии: а) введение субъекту от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) ALZ-801 в течение первого периода продолжительностью около 50 недель или более; б) введение по меньшей мере около 700 мг/сутки (например, около 795 мг/сутки) ALZ-801 в течение второго периода продолжительностью 35 недель или более; и в) введение по меньшей мере около 1,0 г/сутки (например, около 1,06 г/сутки) ALZ-801 после

этого.

**[0023]** В некоторых аспектах четвертого варианта осуществления первый период составляет около 52 недель или более, около 55 недель или более, около 60 недель или более, около 65 недель или более, около 70 недель или более, около 75 недель или более, около 80 недель или более, от 50 недель до около 80 недель, от 50 недель до около 75 недель, от 50 недель до около 70 недель, от 50 недель до около 65 недель, от около 52 недель до около 80 недель, от около 52 недель до около 75 недель, от около 52 недель до около 70 недель или от около 52 недель до около 65 недель.

**[0024]** В некоторых аспектах четвертого варианта осуществления второй период составляет около 40 недель или более, около 50 недель или более, около 52 недель или более, около 55 недель или более, около 60 недель или более, около 65 недель или более, около 70 недель или более, около 75 недель или более, около 80 недель или более, от 35 недель до около 40 недель, от 35 недель до около 50 недель, от 35 недель до около 52 недель, от 35 недель до около 55 недель, от 35 недель до около 60 недель, от около 40 недель до около 50 недель, от около 40 недель до около 52 недель, от около 40 недель до около 55 недель, от около 40 недель до около 50 недель, от около 45 недель до около 50 недель, от около 45 недель до около 52 недель, от около 45 недель до около 55 недель, от около 45 недель до около 60 недель или от около 50 недель до около 55 недель, или от около 50 до около 60 недель.

**[0025]** Согласно пятому варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии: а) введение субъекту первой дозы от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки ALZ-801 в течение первого периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на первую дозу; и б) введение второй дозы, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше первой дозы в течение второго периода времени. В некоторых аспектах пятого варианта осуществления вторая доза в 1,5 или в менее чем 2 раза выше первой дозы.

**[0026]** Согласно шестому варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии: а) введение субъекту первой дозы от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки ALZ-801 в течение первого периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на первую дозу; б) введение второй дозы, которая в 1,5 или в менее чем 2 раза выше первой дозы в течение второго периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на вторую дозу; и с) введение третьей дозы, которая по меньшей мере в 2 раза выше первой дозы в течение

третьего периода времени. В некоторых аспектах шестого варианта осуществления третья доза в 2 или в менее чем 2,5 раза выше первой дозы.

**[0027]** Согласно седьмому варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии: а) введение субъекту первой дозы от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки ALZ-801 в течение первого периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на первую дозу; б) введение второй дозы, которая в 1,5 или в менее чем 2 раза выше первой дозы в течение второго периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на вторую дозу; с) введение третьей дозы, которая в 2 или в менее чем 2,5 раза выше первой дозы, в течение третьего периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на третью дозу; и d) введение четвертой дозы, которая в 2,5 раза или более выше первой дозы. В некоторых аспектах седьмого варианта осуществления четвертая доза в 2,5 или в менее чем 3 раза выше первой дозы.

**[0028]** В контексте настоящего документа термин «снижение терапевтического ответа» относится к наблюдаемому или измеренному снижению ранее наблюдаемого или измеренного терапевтического ответа субъекта на ALZ-801 в течение определенного периода времени. Например, если во время лечения ALZ-801 в дозе от 400 мг/сутки до 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) у субъекта наблюдается обращение вспять или остановка снижения когнитивных функций (по сравнению с состоянием до такого лечения), снижение терапевтического ответа будет представлять собой наблюдаемое или измеренное увеличение снижения когнитивных функций по сравнению с обратимыми или остановленными уровнями. Если во время лечения ALZ-801 в дозе от 400 мг/сутки до 600 мг/сутки (например, около 530 мг/сутки) у субъекта наблюдается замедление снижения когнитивных функций (по сравнению с периодом до такого лечения), увеличение скорости снижения когнитивных функций будет указывать на снижение терапевтического ответа.

**[0029]** Согласно восьмому варианту осуществления снижение терапевтического ответа, упомянутого в настоящем документе (включая любой из вариантов осуществления с четвертого по шестой), наблюдается в течение периода по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около

12 месяцев или по меньшей мере около 1 года. Альтернативно, согласно четвертому варианту осуществления снижение терапевтического ответа, упомянутого в настоящем документе (включая четвертый вариант осуществления), наблюдается в течение периода от около 1 недели до около 1 года, от около 1 месяца до около 1 года, от около 3 месяцев до около 1 года, от около 6 месяцев до около 1 года, от около 1 недели до около 6 недель, от около 1 недели до около 5 недель, от около 1 недели до около 4 недель, от около 1 недели до около 3 недель, от около 2 недель до около 6 недель, от около 2 недель до около 4 недель или от около 2 недель до около 3 недель.

**[0030]** Согласно девятому варианту осуществления снижение терапевтического ответа, упомянутого в настоящем документе (включая любой из вариантов осуществления с третьего по восьмой), демонстрируется наблюдаемым снижением одного или более видов повседневной деятельности, таких как снижение двигательных навыков, снижение вербализации, снижение разговорной речи, снижение понимания, снижение способности самостоятельно принимать пищу, снижение потребления пищи, снижение подвижности, снижение взаимодействия с лицами, осуществляющими уход, усиление депрессии, усиление беспокойства, усиление аномального двигательного поведения или усиление повторяющихся движений. Как правило, наблюдаемое снижение одного или более видов повседневной деятельности будет происходить со стороны одного или более лиц, чьи взаимодействия с субъектом достаточно часты и чьи знания о повседневной деятельности субъекта достаточно подробны, чтобы они могли дать обоснованную оценку снижения. Таким лицом обычно является лицо, осуществляющее уход, или член семьи субъекта (например, родитель, супруг(-а), ребенок, медсестра или другое профессиональное лицо, осуществляющее уход). Таким лицом также может быть врач, знакомый с повседневной деятельностью субъекта (например, со слов лица, осуществляющего уход, или члена семьи).

**[0031]** Согласно девятому варианту осуществления снижение терапевтического ответа, упомянутого в настоящем документе (включая любой из вариантов осуществления с третьего по восьмой), демонстрируется одним или более когнитивными тестами (например, краткой шкалой оценки психического статуса (MMSE), тестом Mini-Cog или шкалой оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB), любыми улучшениями или модификациями любого из вышеперечисленного, любыми недавно разработанными когнитивными тестами или комбинацией любых из вышеперечисленного).

**[0032]** В одном аспекте десятого варианта осуществления снижение терапевтического ответа, упомянутого в настоящем документе, демонстрируется снижением по шкале MMSE на по меньшей мере два, на по меньшей мере три, на по меньшей мере четыре или на по



меньшей мере пять пунктов в течение периода по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев, по меньшей мере шести месяцев или по меньшей мере одного года. Альтернативно, в другом аспекте десятого варианта осуществления скорость снижения когнитивных функций субъекта демонстрируется снижением по шкале MMSE на по меньшей мере два, на по меньшей мере три, на по меньшей мере четыре или на по меньшей мере пять пунктов в течение периода от около трех месяцев до около одного года или от около шести месяцев до около одного года. В другом альтернативном аспекте десятого варианта осуществления скорость снижения когнитивных функций субъекта демонстрируется снижением по шкале MMSE от двух до пяти баллов, от двух до четырех баллов, от двух до трех баллов, от трех до пяти баллов, от трех до четырех баллов или от четырех до пяти баллов в течение периода по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев, по меньшей мере шести месяцев или по меньшей мере одного года. В еще одном альтернативном аспекте десятого варианта осуществления скорость снижения когнитивных функций субъекта демонстрируется снижением по шкале MMSE от двух до пяти баллов, от двух до четырех баллов, от двух до трех баллов, от трех до пяти баллов, от трех до четырех баллов или от четырех до пяти баллов в течение периода от около трех месяцев до около одного года или от около шести месяцев до около одного года.

**[0033]** В еще одном аспекте десятого варианта осуществления снижение терапевтического ответа, упомянутого в настоящем документе, демонстрируется увеличением CDR-SB от 0,5 до 1 в течение периода по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев, по меньшей мере шести месяцев или по меньшей мере одного года. В еще одном аспекте десятого варианта осуществления скорость снижения когнитивных функций субъекта демонстрируется увеличением CDR-SB от 0,5 до 1 в течение периода от около трех месяцев до около одного года или от около шести месяцев до около одного года.

**[0034]** В некоторых аспектах девятого и десятого вариантов осуществления наблюдения за снижением одного или более видов повседневной деятельности могут быть объединены с когнитивными тестами для определения и подтверждения того, что субъект испытывает снижение терапевтического ответа. Следует понимать, что в определенных обстоятельствах могут быть получены противоречивые результаты при сравнении результатов одного или более когнитивных тестов с наблюдениями за одним или более видами повседневной деятельности. Другими словами, хотя когнитивный тест может и не

показывать нарастающего снижения, наблюдения за повседневной жизнью могут указывать на то, что такое снижение происходит. Аналогичным образом, когнитивный тест может указывать на нарастающее снижение, в то время как наблюдения за повседневной жизнью не указывают на какое-либо снижение. В таких ситуациях решение об увеличении дозы ALZ-801 может принять лечащий врач субъекта, необязательно совместно с лицами, осуществляющими уход за субъектом, и его семьей.

**[0035]** Согласно одиннадцатому варианту осуществления вторая доза ALZ-801, описанная в пятом, шестом и седьмом вариантах осуществления, составляет по меньшей мере около 700 мг/сутки, по меньшей мере около 750 мг/сутки, по меньшей мере около 795 мг/сутки, от около 700 мг/сутки до около 1000 мг/сутки, от около 750 мг/сутки до около 1000 мг/сутки, от около 750 мг/сутки до около 800 мг/сутки или около 795 мг/сутки. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления вторую дозу ALZ-801, описанную в пятом, шестом и седьмом вариантах осуществления, вводят 3 р/с. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления вторая доза ALZ-801, описанная в пятом, шестом и седьмом вариантах осуществления, составляет около 265 мг ALZ-801, вводимого 3 р/с.

**[0036]** В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления третья доза ALZ-801, описанная в шестом и седьмом вариантах осуществления, составляет по меньшей мере около 1000 мг/сутки, по меньшей мере около 1050 мг/сутки, от около 1000 мг/сутки до менее около 1300 мг/сутки, от около 1000 мг/сутки до около 1100 мг/сутки, от около 1050 мг/сутки до менее около 1300 мг/сутки, от около 1050 мг/сутки до около 1100 мг/сутки или около 1060 мг/сутки. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления третью дозу ALZ-801, описанную в шестом и седьмом вариантах осуществления, вводят 3 р/с. В других аспектах одиннадцатого варианта осуществления третью дозу ALZ-801, описанную в шестом и седьмом вариантах осуществления, вводят 4 р/с. В других аспектах одиннадцатого варианта осуществления третья доза ALZ-801, описанная в шестом и седьмом вариантах осуществления, составляет 265 мг ALZ-801, вводимого 4 р/с.

**[0037]** В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления четвертая доза ALZ-801, описанная в седьмом варианте осуществления, составляет по меньшей мере около 1300 мг/сутки, по меньшей мере около 1325 мг/сутки, по меньшей мере около 1400 мг/сутки, по меньшей мере около 1450 мг/сутки, по меньшей мере около 1500 мг/сутки, по меньшей мере около 1550 мг/сутки, по меньшей мере около 1590 мг/сутки, от около 1300 мг/сутки до около 1600 мг/сутки, от около 1325 мг/сутки до около 1600 мг/сутки, от около 1325 мг/сутки до около 1590 мг/сутки, около 1325 мг/сутки или около 1590 мг/сутки. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления четвертую дозу ALZ-801,

описанная в седьмом варианте осуществления, вводят 3 р/с. В других аспектах одиннадцатого варианта осуществления четвертую дозу ALZ-801, описанную в седьмом варианте осуществления, вводят 4 р/с. В еще других аспектах одиннадцатого варианта осуществления четвертую дозу ALZ-801, описанную в седьмом варианте осуществления, вводят пять или шесть раз в сутки. В еще других аспектах одиннадцатого варианта осуществления четвертая доза ALZ-801, описанная в седьмом варианте осуществления, составляет 265 мг ALZ-801, вводимого пять раз в сутки. В еще других аспектах одиннадцатого варианта осуществления четвертая доза ALZ-801, описанная в седьмом варианте осуществления, составляет 265 мг ALZ-801, вводимого шесть раз в сутки.

**[0038]** Согласно двенадцатому варианту осуществления субъекты, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), страдают легкой и умеренной формой БА. Альтернативно, согласно двенадцатому варианту осуществления субъекты, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), страдают от умеренной и тяжелой формой БА. В другом альтернативном варианте, согласно двенадцатому варианту осуществления, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), имеют балл по шкале MMSE 21 или менее, 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, или 15 или менее.

**[0039]** В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления субъекты, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), имеют балл по шкале MMSE от 15 до 21, от 16 до 21, от 17 до 21, от 18 до 21, от 19 до 21, от 15 до 20, от 16 до 20, от 17 до 20, от 18 до 20, от 15 до 19, от 16 до 19, от 17 до 19, от 15 до 18 или от 16 до 18. В еще других аспектах двенадцатого варианта осуществления субъекты, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), имеют балл по шкале MMSE 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21.

**[0040]** Согласно тринадцатому варианту осуществления субъекты, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по двенадцатый), представляют собой тех, у кого имеется по крайней мере один аллель APOE4, т. е. APOE4-положительные (APOE4<sup>+</sup>) субъекты. В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления субъекты, подлежащие лечению способами по настоящему изобретению (включая любой из вариантов осуществления с первого по одиннадцатый), являются гомозиготными по APOE4, т. е.

субъектами АРОЕ4/4.

**[0041]** Согласно четырнадцатому варианту осуществления ALZ-801, как определено в настоящем документе (включая любой из вариантов осуществления с первого по тринадцатый), вводят субъекту перорально.

**[0042]** Согласно пятнадцатому варианту осуществления ALZ-801, как определено в настоящем документе (включая любой из вариантов осуществления с первого по четырнадцатый), составляют в виде таблетки, капсулы, жидкости, таблетки для перорального применения, саше или обсыпки. В некоторых аспектах пятнадцатого варианта осуществления ALZ-801 составляют в виде капсулы. В некоторых аспектах пятнадцатого варианта осуществления ALZ-801 составляют в виде капсулы с мгновенным высвобождением. В других аспектах пятнадцатого варианта осуществления ALZ-801 составляют в виде капсулы с пролонгированным высвобождением. В еще других аспектах пятнадцатого варианта осуществления каждая капсула содержит около 265 мг ALZ-801.

**[0043]** Согласно шестнадцатому варианту осуществления, если у субъекта, которому вводят повышенную дозу ALZ-801 по меньшей мере около 700 мг/сутки (включая любой из вариантов осуществления с первого по пятнадцатый), проявляются нежелательные побочные эффекты, такие как желудочные расстройства или тошнота, доза может быть снижена на определенный период времени до дозы, которая не приводит к таким побочным эффектам, например, до количества, превышающего предыдущий уровень дозы, который вводился субъекту, и меньшего, чем доза, вызывающая нежелательные побочные эффекты, например, до более около 530 мг/сутки и менее около 795 мг/сутки. Как только пациент сможет переносить сниженную дозу ALZ-801, ее можно снова увеличить по меньшей мере до около 700 мг/сутки. В некоторых аспектах этого двадцать третьего варианта осуществления увеличение дозы обратно до по меньшей мере около 700 мг/сутки может осуществляться поэтапно в течение нескольких недель, например, путем увеличения суточной дозы каждую неделю, две недели или три недели на около 50, на около 75, на около 100, на около 150, на около 200 или на около 250 мг до тех пор, пока не будет достигнута желаемая доза. Таким образом, у субъекта улучшается переносимость повышенных доз.

**[0044]** Согласно семнадцатому варианту осуществления (включая любой из первого и двенадцатого варианта осуществления по пятнадцатый вариант осуществления) субъект, ранее не получавший лечение ALZ-801, будет получать дозу ALZ-801 по меньшей мере около 700 мг/сутки (например, по меньшей мере около 795 мг/сутки) или доза которого будет увеличена до этого уровня. Другими словами, субъекту, который в настоящее время не получает ALZ-801, первоначально вводят более низкую суточную дозу ALZ-801,

например, около 200–300 мг/сутки в течение определенного периода времени, чтобы определить, испытывает ли субъект какие-либо нежелательные побочные эффекты. После того, как установлено, что более низкая доза переносится, суточную дозу увеличивают (например, на около 50, на около 75, на около 100, на около 125, на около 150, на около 175, на около 200, на около 250 или на около 265 мг) в течение определенного периода времени (например, одной недели, двух недель или трех недель), пока эта повышенная доза не станет переносимой, и процесс увеличения повторяют до тех пор, пока не будет достигнута желаемая суточная доза.

**[0045]** Согласно восемнадцатому варианту осуществления в настоящем документе предложен фармацевтический набор для применения в любом из вышеупомянутых способов. Набор содержит индивидуальные дозы ALZ-801, которые субъект должен принимать за один раз в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления, разделенные друг от друга, например, в отдельных отсеках, такие как упакованные в фольгу или блистерные единичные дозы. Например, если доза ALZ-801 составляет 265 мг три раза в сутки, то каждая доза 265 мг находится в отдельном отсеке. Отдельные отсеки могут быть помечены для указания времени суток для приема дозы (например, утром, днем и вечером, когда субъект должен принимать ALZ-801 три раза в сутки) и/или дня недели для приема дозы. В набор могут также входить инструкции по приему доз. В общей сложности набор может содержать достаточные дозы на неделю, две недели, три недели, четыре недели, месяц, два месяца, три месяца, шесть месяцев, девять месяцев, год или более.

**[0046]** В некоторых аспектах восемнадцатого варианта осуществления дозы ALZ-801 в наборе присутствуют в количествах, кратных трем. Такие наборы полезны для субъектов, которым введение ALZ-801 назначается 3 р/с. В некоторых аспектах восемнадцатого варианта осуществления дозы ALZ-801 в наборе присутствуют в количествах, кратных четырем. Такие наборы полезны для субъектов, которым введение ALZ-801 назначается 4 р/с.

## **ИЛЛЮСТРАЦИЯ НА ПРИМЕРАХ**

**[0047] Исследование сострадательного применения**

**[0048]** 72-летний субъект женского пола, у которого диагностировано тяжелое нейрокогнитивное расстройство типа болезни Альцгеймера, проходила лечение ALZ-801 в рамках исследования сострадательного применения. Субъект был гомозиготен по APOE4 и получал стандартные препараты, улучшающие когнитивные функции, а также был включен в исследование препарата амилоидной иммунотерапии, но безрезультатно, и не имел никаких вариантов лечения.

**[0049]** Субъекту вводили ALZ-801 перорально в дозе 265 мг 2 р/с в течение приблизительно 14 месяцев (61 неделя, 2 дня). Примерно к концу первых 13 месяцев лечения (около 58 недель) наблюдалось значительное улучшение и стабилизация симптомов. Например, ее двигательные навыки улучшились, когда она приложила усилия, чтобы самостоятельно почистить зубы, одеться и принять ванну. Она также смогла держать телефон у уха, стала лучше ходить и принимать пищу. Она не могла или не хотела делать вышеперечисленное до лечения ALZ-801 в дозе 265 мг 2 р/с. Кроме того, ее настроение стало заметно более веселым и довольным, а ее вербальная коммуникация улучшилась. Однако к концу первых 12 месяцев лечения улучшение симптомов у субъекта прекратилось, и наблюдалось снижение его когнитивного статуса. Она стала апатичной, менее разговорчивой и больше не могла следовать инструкциям. У нее также наблюдалось снижение физической активности и ухудшение походки.

**[0050]** Через 62 недели и 6 дней лечения доза ALZ-801 была увеличена с 265 мг 2 р/с до 265 мг 3 р/с. Примечательно, что плато и снижение когнитивных функций прекратились после начала приема ALZ-801 в дозе 265 мг 3 р/с. Она стала более разговорчивой, счастливой и не только выполнила задания, которые решала во время приема ALZ-801 в дозе 265 мг 2 р/с, но и достигла большего. Она понимает контекст разговора и ведет себя более «нормально» или «естественно». В целом, наблюдаются явные улучшения в ее мотивации, вербальной продукции, повседневной деятельности (т. е. кооперативном взаимодействии с лицами, осуществляющими уход, способности выполнять мелкие задачи и т. д.), физической активности, настроении и походке. Субъект принимал ALZ-801 по 265 мг 3 р/с в течение по меньшей мере 9 месяцев без каких-либо заметных побочных эффектов. Аналогичное плато или снижение когнитивного статуса, наблюдаемое при дозе ALZ-801 265 мг 2 р/с, начало проявляться приблизительно через 12 месяцев после начала приема ALZ-801 в дозе 265 мг 3 р/с. Субъект продолжал принимать ALZ-801 по 265 мг 3 р/с еще приблизительно три месяца (всего 15 месяцев), пока его доза ALZ-801 не была увеличена до 265 мг 4 р/с (четыре раза в сутки), которую он принимал в течение последних семи месяцев. Ее лица, осуществляющие уход, сообщают, что новый режим дозирования (4 р/с) хорошо переносится, не вызывает тошноты или заметных побочных эффектов. Что еще более важно, когнитивный статус субъекта и другие показатели качества жизни, по-видимому, улучшились и остаются стабильными в течение семи месяцев при режиме дозирования 4 р/с. Ее лица, осуществляющие уход, отметили, что настроение и концентрация внимания пациентки улучшились, она стала более отзывчивой, более склонной к сотрудничеству и улучшила взаимодействие с лицами, осуществляющими уход.

**[0051]** Фармакокинетика устойчивого состояния при режиме дозирования 3 р/с и 4 р/с

у пациентки была проанализирована по площади под кривой (AUC) и максимальной концентрации ( $C_{\text{макс.}}$ ) трамипросата в плазме (активной формы ALZ-801) и сравнена со значениями дозировки 2 р/с у популяции пациентов в ходе клинического исследования ALZ-801 фазы 2 с участием людей. После того, как пациент достигал устойчивого состояния при определенном режиме дозирования (в любое время после дня 7 определенного режима дозирования), образец крови собирали непосредственно до введения дозы ALZ-801, а затем снова через 1, 2 и 4 часа после введения этой дозы. Плазму выделяли из образца центрифугированием, образцы плазмы замораживали и отправляли в биоаналитическую лабораторию для определения концентрации трамипросата (активной части ALZ-801) и расчета AUC и  $C_{\text{макс.}}$ . Полученные в результате анализа плазмы значения затем применяли для расчета прогнозируемой AUC головного мозга. Результаты представлены в таблице 1 ниже и на фиг. 1. Результаты показывают пропорциональное дозе увеличение AUC и  $C_{\text{макс.}}$  в плазме в зависимости от частоты дозирования.

Таблица 1. AUC и  $C_{\text{макс.}}$  трамипросата в плазме при различной частоте суточного дозирования.

<b>Устойчивое состояние плазмы и прогнозируемое воздействие трамипросата на головной мозг</b>	<b>Исследование фазы 2 2 р/с (n=23)</b>	<b>Субъект расширенного доступа, 3 р/с (n=1)</b>	<b>Субъект расширенного доступа, 4 р/с (n=1)</b>
Схема введения доз	265 мг 2 р/с	265 мг 3 р/с	265 мг 4 р/с
Суточная доза (мг)	530	795	1060
<b>Смакс плазмы (нг/мл)</b>	<b>1126</b>	<b>1410</b>	<b>2210</b>
<b>AUC плазмы за 24 ч (нг/мл*ч)</b>	<b>11747</b>	<b>19079</b>	<b>29154</b>
AUC плазмы за 24 ч (мкМ*ч)	84	137	209
Прогнозируемая AUC за 24 ч для головного мозга (мкМ*ч)	34	55	83

**[0052]** Хотя авторы изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что раскрытые основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по настоящему изобретению. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

**[0053]** Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно рассматриваемые

заявки на патенты), которые могут быть процитированы в данной заявке, настоящим полностью включены в данный документ посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, известные специалисту в данной области техники.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, имеющего балл по шкале MMSE 21 или менее, включающий стадию введения субъекту по меньшей мере около 700 мг/сутки ALZ-801.
2. Способ по п. 1, в котором субъекту вводят от около 700 мг/сутки до около 1,0 г/сутки.
3. Способ по п. 1 или 2, в котором субъекту вводят около 795 мг/сутки ALZ-801.
4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором субъекту вводят около 265 мг ALZ-801 3 р/с.
5. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии:
  - a. введение субъекту от 400 мг/сутки до 600 мг/сутки ALZ-801 в течение первого периода, составляющего 50 недель или более; и
  - b. введение по меньшей мере около 700 мг/сутки ALZ-801 после этого.
6. Способ по п. 5, в котором первый период составляет от около 52 до около 65 недель.
7. Способ по п. 5 или 6, в котором субъекту вводят около 530 мг/сутки ALZ-801 в течение первого периода.
8. Способ по п. 7, в котором субъекту вводят около 265 мг ALZ-801 2 р/с в течение первого периода.
9. Способ по любому из пп. 5–8, в котором субъекту вводят около 795 мг/сутки ALZ-801 после этого.
10. Способ по п. 9, в котором субъекту вводят около 265 мг ALZ-801 3 р/с после этого.
11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором субъект имеет балл по шкале MMSE 21 или менее.
12. Способ по п. 11, в котором субъект имеет балл по шкале MMSE 16 или менее.

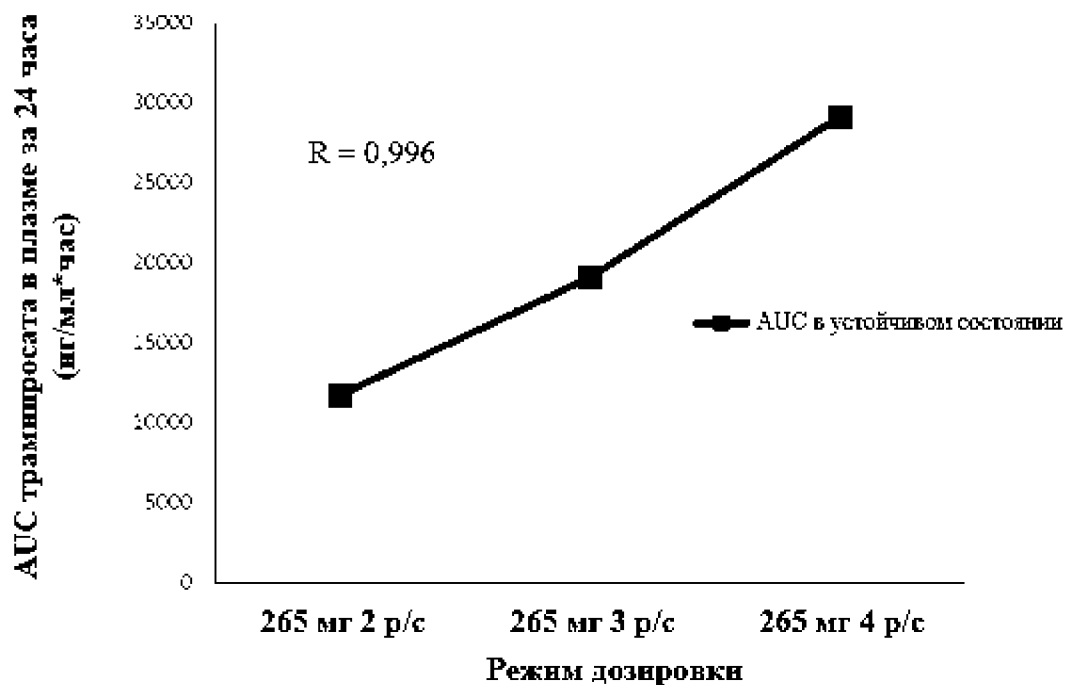
13. Способ по п. 11, в котором субъект имеет балл по шкале MMSE от 16 до 21.
14. Способ по любому из пп. 5–10, в котором субъект имеет балл по шкале MMSE 16 или менее до введения по меньшей мере около 700 мг/сутки ALZ-801 после этого.
15. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, включающий следующие стадии:
  - a. введение первой дозы от около 400 мг/сутки до около 600 мг/сутки ALZ-801 субъекту в течение первого периода времени до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на первую дозу; и
  - b. введение второй дозы, которая по меньшей мере в 1,5 раза выше первой дозы, в течение второго периода времени.
16. Способ по п. 15, в котором вторая доза в 1,5 или в менее чем 2 раза выше первой дозы.
17. Способ по п. 16, в котором второй период времени длится до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на вторую дозу; причем способ дополнительно включает введение третьей дозы, которая по меньшей мере в 2 раза выше первой дозы, в течение третьего периода времени.
18. Способ по п. 17, в котором третья доза в 2 или в менее чем 2,5 раза выше первой дозы.
19. Способ по п. 18, в котором третий период времени длится до тех пор, пока у субъекта не будет наблюдаться снижение терапевтического ответа на третью дозу; причем способ дополнительно включает введение четвертой дозы, которая в 2,5 раза выше первой дозы.
20. Способ по п. 19, в котором четвертая доза в 2,5 или в менее чем 3 раза выше первой дозы.
21. Способ по любому из пп. 15–20, в котором вторая доза ALZ-801 составляет по меньшей мере около 700 мг/сутки.
22. Способ по п. 21, в котором вторая доза ALZ-801 составляет около 795 мг/сутки.

23. Способ по п. 21 или 22, в котором вторую дозу ALZ-801 вводят 3 р/с.
24. Способ по любому из пп. 17–23, в котором третья доза ALZ-801 составляет по меньшей мере около 1000 мг/сутки.
25. Способ по п. 24, в котором третья доза ALZ-801 составляет около 1060 мг/сутки.
26. Способ по п. 24 или 25, в котором третью дозу ALZ-801 вводят 3 р/с или 4 р/с.
27. Способ по п. 26, в котором третью дозу ALZ-801 вводят 4 р/с.
28. Способ по любому из пп. 19–27, в котором четвертая доза составляет по меньшей мере около 1300 мг/сутки.
29. Способ по п. 28, в котором четвертая доза составляет от около 1325 мг/сутки до около 1590 мг/сутки.
30. Способ по п. 29, в котором четвертую дозу ALZ-801, описанную в седьмом варианте осуществления, вводят 3 р/с, 4 р/с, пять раз в сутки или шесть раз в сутки.
31. Способ по любому из пп. 15–30, в котором снижение терапевтического ответа наблюдается в течение периода, составляющего по меньшей мере около двух недель, от около двух до около трех недель, по меньшей мере около 6 месяцев или от около 6 месяцев до около 1 года.
32. Способ по любому из пп. 15–31, в котором снижение терапевтического ответа демонстрируется одним или более следующими признаками: снижение двигательных навыков, снижение вербализации, снижение разговорной речи, снижение понимания, снижение способности самостоятельно принимать пищу, снижение потребления пищи, снижение подвижности, снижение взаимодействия с лицами, осуществляющими уход, усиление депрессии, усиление беспокойства, усиление аномального двигательного поведения или усиление повторяющихся движений.
33. Способ по любому из пп. 15–31, в котором снижение терапевтического ответа демонстрируется одним или более когнитивными тестами.

34. Способ по п. 33, в котором один или более когнитивных тестов выбирают из краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста Mini-Cog, шкалы оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB) или их комбинации.
35. Способ по п. 34, в котором снижение терапевтического ответа демонстрируется одним или более из следующего:
- a. снижение балла по шкале MMSE с 4 до 5 в течение периода от около 6 месяцев до одного года; или
  - b. увеличение балла по шкале CDR-SB от 0,5 до 1 в течение периода от около 6 месяцев до одного года.
36. Способ по любому из пп. 1–35, в котором субъект является APOE4<sup>+</sup>.
37. Способ по п. 36, в котором субъект гомозиготен по APOE4.
38. Способ по любому из пп. 1–37, в котором ALZ-801 составляют в виде таблетки, капсулы, жидкости, таблетки для перорального применения, саше или обсыпки.
39. Способ по п. 38, в котором ALZ-801 составляют в виде капсулы.
40. Фармацевтический набор, содержащий отдельные дозы ALZ-801, отделенные друг от друга, причем дозы ALZ-801 в наборе присутствуют в количествах, кратных трем или кратных четырем.

ФИГ. 1

А.



В.

