



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111315388 A

(43)申请公布日 2020.06.19

(21)申请号 201880071679.X

R.蒂尔罗夫-埃克尔特

(22)申请日 2018.11.03

G.A.冯马尔特扎

(30)优先权数据

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

62/581,583 2017.11.03 US

62/673,754 2018.05.18 US

62/720,924 2018.08.21 US

代理人 余晓文

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2020.05.06

A61K 31/715(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 45/06(2006.01)

PCT/US2018/059102 2018.11.03

A61K 9/00(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/090182 EN 2019.05.09

(71)申请人 卡莱多生物科技有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M.K.吉布森 N.W.斯特宾斯

权利要求书17页 说明书107页 附图18页

(54)发明名称

聚糖制剂和用于高氨血症的使用方法

(57)摘要

提供了组合物,例如药物组合物、营养组合物、医疗食物、和食物成分,以及其使用方法,这些组合物和方法用于治疗与高氨血症相关的疾病,例如尿素循环障碍(UCD)和肝性脑病(HE,例如轻微型HE(MHE)和显现HE(OHE));和用于调节受试者的微生物组中的酶活性以及微生物和分类群、和代谢物(例如,氨)的水平。

1. 一种用于在受试者, 例如人受试者中治疗尿素循环障碍 (UCD) (例如, 氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症 (HHH)、或希特林蛋白 (CIT II) 缺乏症) 或肝性脑病 (HE) 的方法, 该方法包括:

以对于治疗该UCD或HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,

其中:

- i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;
- ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.1与0.4之间;
- iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度 (DP);
- iv) 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约5与8之间;
- v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间;
- vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;
- vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间;
- viii) 该聚糖制剂在23°C下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;
- ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量; 或者
- x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和ix) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

2. 一种鉴定或选择用于患有尿素循环障碍 (UCD) (例如, 氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症 (HHH)、或希特林蛋白 (CIT II) 缺乏症) 或肝性脑病 (HE) 的受试者的治疗方案的方法, 该方法包括:

- a) 获取该受试者中的细菌分类群或微生物代谢物或酶活性的存在或水平的值;
- b) 响应于该值, 选择包含聚糖制剂的治疗以治疗该受试者, 以及
- c) 以对于治疗该受试者而言有效的量和足够的时间来施用该聚糖制剂, 其中:
 - i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;
 - ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.1与0.4之间;
 - iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度 (DP);
 - iv) 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约5与8之间;
 - v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间;
 - vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;
 - vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间;
 - viii) 该聚糖制剂在23°C下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限; 并且/或者
 - ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中,该UCD是CPSI缺乏症。

4.如权利要求1或2所述的方法,其中,该UCD是OTC缺乏症。

5.如权利要求1或2所述的方法,其中,该UCD是ASS缺乏症。

6.如权利要求1或2所述的方法,其中,该UCD是ASL缺乏症。

7.如权利要求1或2所述的方法,其中,该UCD是NAGS缺乏症。

8.如权利要求1或2所述的方法,其中,该UCD是精氨酸酶缺乏症或者其中该UCD是HHH或者其中该UCD是CIT II缺乏症。

9.一种用于在受试者,例如人受试者中增加或减少酶活性(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白活性)的方法,该方法包括:

以对于增加或减少该酶活性(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白活性)而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,

其中:

i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;

ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1与0.4之间;

iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度(DP);

iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间;

v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间;

vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;

vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间;

viii) 该聚糖制剂在23°C下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者

ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

10.一种在受试者的胃肠道中

(a) 调节代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的加工,

(b) 调节,例如增加或减少酶活性(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白活性)的方法,该方法包括:

以对于调节该代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的加工,或调节,例如增加或减少该酶活性(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨

酸转氨甲酰酶 (OTC)、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白活性) 而言有效的量和足够的时间来施用聚糖组合物,

其中:

i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;

ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在 0.1 与 0.4 之间;

iii) 该聚糖制剂中的至少 50% 的这些聚糖聚合物具有至少 3 个且少于 10 个聚糖单元的聚合度 (DP);

iv) 该聚糖制剂的平均 DP (DP 均值) 在约 5 与 8 之间;

v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约 1:1 至约 3:1 之间;

vi) 该聚糖制剂包含在 20mol% 与 60mol% 之间的 1,6 糖苷键;

vii) 该聚糖制剂包含在 5mol% 与 25mol% 之间;

viii) 该聚糖制剂在 23°C 下在水中具有至少约 70Brix 的最终溶解度极限; 并且/或者

ix) 该聚糖制剂具有至少 70% 的膳食纤维含量;

任选地其中, 该聚糖制剂包含 i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和 ix) 的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

11. 如权利要求 2、9 和 10 中任一项所述的方法, 其中, 该酶活性是微生物酶活性。

12. 如权利要求 2、9 和 10 中任一项所述的方法, 其中, 该酶活性是动物宿主酶活性。

13. 如权利要求 2、9 和 10 中任一项所述的方法, 其中, 该酶活性是微生物酶活性和动物宿主酶活性。

14. 如权利要求 2 和 9-13 中任一项所述的方法, 其中, 该受试者相对于对照受试者, 例如不患有 UCD 或 HE 的受试者具有该酶活性的过量或缺乏。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其中, 该受试者相对于该对照受试者具有该酶活性的过量。

16. 如权利要求 14 所述的方法, 其中, 该受试者相对于对照受试者具有该酶活性的缺乏。

17. 如权利要求 2 和 9-16 中任一项所述的方法, 其中, 该酶活性是氨基甲酰磷酸合成酶 I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC)、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白的活性。

18. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 该酶活性是 CPSI 的活性。

19. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 该酶活性是 OTC 的活性。

20. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 该酶活性是 ASS 的活性。

21. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 该酶活性是 ASL 的活性。

22. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 该酶活性是 NAGS 的活性。

23. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 该酶活性是精氨酸酶的活性, 或者其中该酶活性是鸟氨酸移位酶的活性, 或者其中该酶活性是希特林蛋白的活性。

24. 如权利要求 2 和 9-23 中任一项所述的方法, 其中, 该方法包括例如相对于参考水平 (例如, 施用该聚糖制剂之前在该受试者中发生的加工水平) 使该酶活性增加或减少, 例如

至少25% (例如,至少25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、100%、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多)。

25. 如权利要求24所述的方法,其中,该方法包括例如相对于参考水平(例如,施用该聚糖制剂之前在该受试者中发生的加工水平)使该酶活性减少,例如至少25% (例如,至少25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、100%、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多)。

26. 如权利要求24所述的方法,其中,该方法包括例如相对于参考水平(例如,施用该聚糖制剂之前在该受试者中发生的加工水平)使该酶活性增加,例如至少25% (例如,至少25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、100%、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多)。

27. 一种用于在受试者,例如人受试者中减少代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的水平的方法,该方法包括:

以对于减少该代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的水平而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,

其中:

- i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;
- ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1与0.4之间;
- iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度(DP);
- iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间;
- v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间;
- vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;
- vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间;
- viii) 该聚糖制剂在23°C下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者
- ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

28. 如权利要求2、10和27中任一项所述的方法,其中,该代谢物通过微生物酶活性产生。

29. 如权利要求2、10和27中任一项所述的方法,其中,该代谢物通过动物宿主酶活性产生。

30. 如权利要求2、10和27中任一项所述的方法,其中,该代谢物通过微生物酶活性和动物宿主酶活性产生。

31. 如权利要求2、10和27-30中任一项所述的方法,其中,在施用聚糖组合物之前该代谢物的水平例如对于该受试者是毒性的。

32. 如权利要求2、10和27-31中任一项所述的方法,其中,在施用聚糖组合物之前的该代谢物的水平与疾病,例如尿素循环障碍(UCD),例如CPSI、OTC、ASS、ASL、NAGS、精氨酸酶缺

乏症、HHH、或CIT II，或肝性脑病(HE)的一种或多种症状相关联。

33. 如权利要求1-32中任一项所述的方法，其中，该受试者表现出障碍或疾病，例如UCD或HE的症状。

34. 如权利要求1-33中任一项所述的方法，其中，该受试者患有高氨血症。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法，其中，该受试者具有与UCD或HE相关的神经学症状，包括意识水平下降、精神状态改变、运动功能异常、痉挛状态、和癫痫发作中的一种或多种。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法，其中，该受试者具有与UCD或HE相关的胃肠症状，包括呕吐、进食不良、腹泻、恶心、便秘、和蛋白厌恶中的一种或多种。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的方法，其中，该受试者表现出嗜睡、无法保持正常体温、进食不良、呕吐、昏睡、和昏迷中的一种或多种。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的方法，其中，该受试者表现出慢性呕吐、发育迟缓、癫痫发作障碍、睡眠障碍、精神病、头痛、食欲缺乏、呕吐、昏睡、共济失调、行为异常中的一种或多种。

39. 如权利要求1-38中任一项所述的方法，其中，该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血相对于没有UCD或HE的受试者具有升高的氨水平。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法，其中，该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中的氨水平大于或等于100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、或150 $\mu\text{mol/L}$ ，例如100 $\mu\text{g/mL}$ 或150 $\mu\text{g/mL}$ 。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中，相对于不患有UCD，例如ASS缺乏症的受试者，在该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中，瓜氨酸的水平是升高的并且/或者精氨基琥珀酸的水平是减少或不存在的。

42. 如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中，相对于不患有UCD，例如ASL缺乏症的受试者，在该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中，瓜氨酸和/或精氨基琥珀酸的水平是升高的。

43. 如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中，相对于不患有UCD，例如CPSI缺乏症的受试者，在该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中，瓜氨酸、精氨酸、和/或乳清酸的水平是减少或不存在的并且/或者谷氨酰胺的水平是升高的。

44. 如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中，相对于不患有UCD，例如OTC缺乏症的受试者，在该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中，瓜氨酸和/或精氨酸的水平是减少或不存在的并且/或者乳清酸和/或谷氨酰胺的水平是升高的。

45. 如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中，相对于不患有UCD，例如NAGS缺乏症的受试者，在该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中，瓜氨酸和/或精氨酸的水平是减少或不存在的并且/或者谷氨酰胺的水平是升高的。

46. 如权利要求1-40中任一项所述的方法，其中，相对于不患有UCD，例如精氨酸酶缺乏症的受试者，在该受试者的血液，例如血浆、血清、或全血中，精氨酸的水平是升高的。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中，该聚糖制剂每日、每周、或每月施用。

48. 如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中，该聚糖制剂每天施用1、2、3、4、或5次。

49. 如权利要求1-46中任一项所述的方法，其中，该聚糖制剂每周施用1、2、3、4、或5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21次。

50. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中,聚糖制剂每月施用N次,其中N大于或等于1且小于或等于100。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂以对于在受试者中治疗该UCD或HE、增加或减少该酶活性、减少该代谢物的水平、调节该代谢物的加工、或调节该酶活性而言足够的频率施用。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂被配制为医疗食物、膳食补充剂、药物组合物、或食物成分。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂以经鼻、口服、经直肠方式、或通过经胃或经肠施用进行施用。

54. 如权利要求1-53中任一项所述的方法,其中,该受试者是人受试者。

55. 如权利要求12、13、29和30中任一项所述的方法,其中,该动物宿主是该受试者。

56. 如权利要求1-55所述的方法,其中,该受试者是新生儿(早产新生儿、足月新生儿)、最多一岁的婴儿、幼儿(例如,1岁至12岁)、青少年(例如,13-19岁)、成人(例如,20-64岁)、或老年人(例如,65岁和以上)。

57. 如权利要求56所述的方法,其中,该受试者是新生儿(早产新生儿、足月新生儿)或最多一岁的婴儿。

58. 如权利要求56所述的方法,其中,该受试者是幼儿(例如,1岁至12岁)。

59. 如权利要求56所述的方法,其中,该受试者是青少年(例如,13-19岁)。

60. 如权利要求56所述的方法,其中,该受试者是成人(例如,20-64岁)。

61. 如权利要求56所述的方法,其中,该受试者是老年人(例如,65岁和以上)。

62. 如权利要求1-61中任一项所述的方法,其中,该受试者具有该氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白基因的一个或多个(例如,两个)突变拷贝。

63. 如权利要求62所述的方法,其中,该受试者是双等位基因的,例如具有该氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、精氨酸酶、鸟氨酸移位酶、或希特林蛋白基因的两个突变拷贝(例如,纯合的(例如,两个相同的突变等位基因)或复合杂合的(例如,杂合但具有不同的突变等位基因))。

64. 如权利要求1-63中任一项所述的方法,该方法进一步包括用用于治疗UCD(例如,CPSI、OTC、ASS、ASL、NAGS、精氨酸酶缺乏症、HHH、或CITII)、HE、或UCD相关病症(例如,高氨血症)的另外疗法例如作为组合疗法治疗该受试者,例如人受试者。

65. 如权利要求64所述的方法,其中,该另外疗法与该聚糖制剂组合施用,例如与该聚糖制剂的施用并行地施用或与该聚糖制剂的施用顺序地施用(例如,在该聚糖制剂的施用之前或在该聚糖制剂的施用之后)。

66. 如权利要求64和65中任一项所述的方法,其中,该另外疗法选自以下中的一种或多种:补液;血液透析;苯乙酸钠;苯甲酸钠;苯乙酸钠和苯甲酸钠;精氨酸;瓜氨酸;卡谷氨酸;蛋白质限制(例如,最大程度地减少分解代谢并刺激合成代谢);拟杆菌属;以及肝移植。

67. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用补液。
68. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用血液透析。
69. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用苯乙酸钠。
70. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用苯甲酸钠。
71. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用拟杆菌属细胞或拟杆菌属培养物产品。
72. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用精氨酸。
73. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用瓜氨酸。
74. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用卡谷氨酸。
75. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用蛋白质限制(例如,最大程度地减少分解代谢并刺激合成代谢)。
76. 如权利要求66所述的方法,其中,该另外疗法是施用肝移植。
77. 如权利要求1-76中任一项所述的方法,其中,该方法包括与参考水平相比,使该受试者中例如该受试者的胃肠道中的微生物或微生物分类群的流行性改变,例如增加或减少,例如至少25%(例如,至少25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、100%、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多),该参考水平为例如基线水平、施用前的水平、或不施用该聚糖制剂时的水平。
78. 如权利要求1-77中任一项所述的方法,其中,该方法包括与参考水平相比,使该受试者中例如该受试者的胃肠道中的该酶活性的底物、代谢物或产物的量改变,例如增加或减少,例如至少25%(例如,至少25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、100%、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多),该参考水平为例如基线水平、施用前的水平、或不施用该聚糖制剂时的水平。
79. 如权利要求1-78中任一项所述的方法,其中,该方法包括调节该人受试者的胃肠道(例如,小肠或大肠,例如结肠)中的酶活性。
80. 如权利要求1-79中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂进一步包含多酚。
81. 如权利要求1-80中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂进一步包含益生菌或其制剂。
82. 如权利要求1-81中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、和鼠李糖中的至少两种不同的聚糖单元。
83. 如权利要求1-82中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、和鼠李糖中的至少三种不同的聚糖单元。
84. 如权利要求1-83中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物由葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元中的一种或多种组成。
85. 如权利要求1-83中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚

糖聚合物由葡萄糖、半乳糖、甘露糖、或阿拉伯糖聚糖单元中的一种或多种组成。

86. 如权利要求1-85中任一项所述的方法, 其中, 这些糖苷键中的至少两种独立地包括1-→2糖苷键、1-→3糖苷键、1-→4糖苷键、或1-→6糖苷键。

87. 如权利要求1-85中任一项所述的方法, 其中, 这些糖苷键中的至少三种独立地包括1-→2糖苷键、1-→3糖苷键、1-→4糖苷键、或1-→6糖苷键。

88. 如权利要求1-82中任一项所述的方法, 其中:

i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元; 并且

ii) 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约5与8之间。

89. 如权利要求1-88中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度 (DP)。

90. 如权利要求1-88中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂中的至少65%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度 (DP)。

91. 如权利要求1-90中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂中的至少65%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度 (DP)。

92. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键。

93. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含在25mol%与50mol%之间的1,6糖苷键。

94. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含在30mol%与45mol%之间的1,6糖苷键。

95. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的每一种。

96. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含在10mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的每一种。

97. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含在10mol%与20mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的每一种。

98. 如权利要求1-97中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限。

99. 如权利要求1-97中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约75Brix的最终溶解度极限。

100. 如权利要求1-99中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量。

101. 如权利要求1-99中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂具有至少80%的膳食纤维含量。

102. 如权利要求1-101中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.1与0.4之间。

103. 如权利要求1-102中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.15与0.4之间。

104. 如权利要求1-102中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB) 在0.2与0.4之间。

105. 如权利要求1-104中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约5与8之间。

106. 如权利要求1-105中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间。

107. 如权利要求1-105中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约2:1之间。

108. 如权利要求1-105中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约3:2至约3:1之间。

109. 如权利要求1-105中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约3:2至约2:1之间。

110. 如权利要求1-105中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率是约1:1。

111. 如权利要求1-110中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、和鼠李糖中的至少两种不同的聚糖单元。

112. 如权利要求1-110中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、和鼠李糖中的至少三种不同的聚糖单元。

113. 如权利要求1-110中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物由葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元中的一种或多种组成。

114. 如权利要求1-110中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物由葡萄糖、半乳糖、甘露糖、或阿拉伯糖聚糖单元中的一种或多种组成。

115. 如权利要求1-114中任一项所述的方法, 其中, 这些糖苷键中的至少两种独立地包括1 $\rightarrow$ 2糖苷键、1 $\rightarrow$ 3糖苷键、1 $\rightarrow$ 4糖苷键、或1 $\rightarrow$ 6糖苷键。

116. 如权利要求1-114中任一项所述的方法, 其中, 这些糖苷键中的至少三种独立地包括1 $\rightarrow$ 2糖苷键、1 $\rightarrow$ 3糖苷键、1 $\rightarrow$ 4糖苷键、或1 $\rightarrow$ 6糖苷键。

117. 如权利要求1-81中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包括FOS。

118. 如权利要求1-81中任一项所述的方法, 其中, 该聚糖制剂包括乳果糖。

119. 如权利要求1-118中任一项所述的方法, 其中, 施用包括自行施用。

120. 如权利要求52所述的方法, 其中, 该医疗食物、膳食补充剂、或食物成分包含植物雌激素或多酚。

121. 如权利要求120所述的方法, 其中, 该植物雌激素或多酚包括异黄酮或香豆素, 例如染料木黄酮和黄豆苷元、木酚素、鞣花单宁。

122. 如权利要求1-121中任一项所述的方法, 其中, 该方法包括获取生物标志物或其他受试者特征(例如, 年龄、性别、体重、疾病状态、先前治疗、或当前治疗)的值。

123. 如权利要求122所述的方法, 其中, 该值是基于对该受试者的评价, 该评价在以下

情况下做出:在该聚糖制剂的施用之前、在该聚糖制剂的施用之后、在该聚糖制剂的初始施用之后、在该聚糖制剂的随后施用之后、当该受试者包含该聚糖制剂的治疗水平时、或者当该受试者不包含该聚糖制剂的治疗水平时。

124. 如权利要求122所述的方法,该方法包括评价该值。

125. 如权利要求122所述的方法,其中,评价包括将该值与参考值进行比较。

126. 如权利要求122-125中任一项所述的方法,该方法包括响应于该值选择用于该受试者的治疗过程。

127. 如权利要求122-126中任一项所述的方法,该方法包括选择用于用该聚糖制剂进行治疗的受试者。

128. 如权利要求122-127中任一项所述的方法,该方法包括确定该值是否具有预选特征,例如该值存在、不存在、或以预选水平存在。

129. 如权利要求122-128中任一项所述的方法,该方法包括确定该值是否具有预选特征,例如,其中该值与该生物标志物或其他受试者特征存在、不存在或以预选水平存在相关联。

130. 如权利要求122-129中任一项所述的方法,该方法包括确定该值是否具有预选特征,例如,其中该值与该生物标志物或其他受试者特征存在、不存在或以预选水平存在相关联,并且响应于该确定,选择用于治疗过程的受试者。

131. 如权利要求122-130中任一项所述的方法,该方法包括确定该值是否具有预选特征,例如,其中该值与该生物标志物或其他受试者特征存在、不存在或以预选水平存在相关联,并且响应于该确定,选择用于治疗过程的受试者。

132. 如权利要求122-131中任一项所述的方法,该方法包括获取值,其中该值是基于对该受试者的评价,该评价在以下情况下做出:在该聚糖制剂的施用之后、在该聚糖制剂的初始施用之后、在该聚糖制剂的随后施用之后、当该受试者包含该聚糖制剂的治疗水平时、或者当该受试者不包含该聚糖制剂的治疗水平时,并且响应于该值,选择疗法过程,例如该聚糖制剂的随后施用。

133. 如权利要求132所述的方法,其中,该聚糖制剂的随后施用在与该聚糖制剂向该受试者的先前施用不同的剂量或不同的施用过程下。

134. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:gal100、glu10gal10man80、glu30gal30man40、gal33man33xyl33、glu40gal30man30、glu40gal20man40、glu45gal10man45、glu60gal20man20、果寡糖、glu40gal40man20、glu20gal20man20xyl20ara20、glu90gal5man5、glu80xyl20、glu20gal80、glu80ara20、glu40gal60、glu33gal33man33、man100、乳果糖、glu80gal10man10、man80glu20、glu50gal50、glu80gal20、glu80man20、glu45gal45man10、glu60gal40、glu60man40、man80gal20、man60glu40、glu100、Glu100-114、Lara100-1、Gal50Fru50-2、Glu100-3、Glu100-94、Fru100-9、Glu100-22、或Glu100-107。

135. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:gal100。

136. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu10gal10man80。

137. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu30gal30man40。

138. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:gal33man33xyl33。

139. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu40gal30man30。

140. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu40gal20man40。

141. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu45gal10man45。

142. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu60gal20man20。

143. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:果寡糖。

144. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu40gal40man20。

145. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu20gal20man20xyl20ara20。

146. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu90gal5man5。

147. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu80xyl20。

148. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu20gal80。

149. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu80ara20。

150. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu40gal60。

151. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu33gal33man33。

152. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:man100。

153. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:乳果糖。

154. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu80gal10man10。

155. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:man80glu20。

156. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由

以下组成:glu50gal50。

157. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu80gal20。

158. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu80man20。

159. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu45gal45man10。

160. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu60gal40。

161. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu60man40。

162. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:man80gal20。

163. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:man60glu40。

164. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:glu100。

165. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Glu100-114。

166. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Lara100-1。

167. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Gal50Fru50-2。

168. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Glu100-3。

169. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Glu100-94。

170. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Fru100-9。

171. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Glu100-22。

172. 如权利要求134所述的方法,其中,该聚糖制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:Glu100-107。

173. 一种在任一项前述权利要求中所述的聚糖制剂。

174. 一种药物组合物,该药物组合物包含在任一项前述权利要求中所述的聚糖制剂。

175. 一种药物套盒,该药物套盒包括:

i) 如权利要求174所述的用于使用的药物组合物,

ii) 选自下组的至少第二成分多酚的制剂、益生菌的制剂、药物或治疗剂、和膳食组分,

iii) 说明书材料,以及

iv) 包装。

176. 一种在受试者, 例如人受试者中减少肠道衍生氨的方法, 该方法包括:

以对于在该受试者中减少肠道衍生氨而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂, 其中:

i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;

ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在 0.1 与 0.4 之间;

iii) 该聚糖制剂中的至少 50% 的这些聚糖聚合物具有至少 3 个且少于 10 个聚糖单元的聚合度 (DP);

iv) 该聚糖制剂的平均 DP (DP 均值) 在约 5 与 8 之间;

v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约 1:1 至约 3:1 之间;

vi) 该聚糖制剂包含在 20mol% 与 60mol% 之间的 1,6 糖苷键;

vii) 该聚糖制剂包含在 5mol% 与 25mol% 之间;

viii) 该聚糖制剂在 23°C 下在水中具有至少约 70Brix 的最终溶解度极限; 并且/或者

ix) 该聚糖制剂具有至少 70% 的膳食纤维含量;

任选地其中, 该聚糖制剂包含 i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和 ix) 的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

177. 一种在受试者, 例如人受试者中治疗高氨血症的方法, 该方法包括:

以对于在该受试者中治疗高氨血症而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂, 其中:

i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;

ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在 0.1 与 0.4 之间;

iii) 该聚糖制剂中的至少 50% 的这些聚糖聚合物具有至少 3 个且少于 10 个聚糖单元的聚合度 (DP);

iv) 该聚糖制剂的平均 DP (DP 均值) 在约 5 与 8 之间;

v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约 1:1 至约 3:1 之间;

vi) 该聚糖制剂包含在 20mol% 与 60mol% 之间的 1,6 糖苷键;

vii) 该聚糖制剂包含在 5mol% 与 25mol% 之间;

viii) 该聚糖制剂在 23°C 下在水中具有至少约 70Brix 的最终溶解度极限; 并且/或者

ix) 该聚糖制剂具有至少 70% 的膳食纤维含量;

任选地其中, 该聚糖制剂包含 i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和 ix) 的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

178. 如权利要求 176 或 177 所述的方法, 其中, 该受试者患有尿素循环障碍 (UCD) (例如, 高鸟胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症 (HHH) 综合征、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、II 型瓜氨酸血症 (CIT II) 障碍、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、氨基甲酰磷酸合成酶 I (CPSase I) 缺乏症、或精氨酸酶缺乏症)。

179. 如权利要求 178 所述的方法, 其中, 该选择用于治疗的受试者是两岁或以上。

180. 如权利要求178所述的方法, 其中, 该选择用于治疗的患者小于两岁(例如, 新生儿或婴儿)。

181. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸血症(HHH)。

182. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是精氨酸琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症。

183. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症。

184. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症。

185. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是II型瓜氨酸血症(CIT II)障碍。

186. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSase I)缺乏症, 或者其中该UCD是N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症。

187. 如权利要求180所述的方法, 其中, 该UCD是精氨酸酶缺乏症。

188. 如权利要求176或177所述的方法, 其中, 该患者患有肝功能不全或肝障碍。

189. 如权利要求188所述的方法, 其中, 该患者患有肝硬化, 例如A型肝硬化、B型肝硬化、或C型肝硬化(基于Child-Pugh评分)。

190. 如权利要求188或189所述的方法, 其中, 该患者患有门脉高压。

191. 如权利要求188所述的方法, 其中, 该患者具有门体分流, 例如进行了门体分流手术或具有自发性产生的门体分流(例如, 先天性门体分流)。

192. 如权利要求188所述的方法, 其中, 该患者患有急性肝衰竭(ALF), 或者其中该患者患有慢加急性肝衰竭(ACLF)。

193. 如权利要求188所述的方法, 其中, 该患者具有门-体旁路。

194. 如权利要求188-193中任一项所述的方法, 其中, 该患者患有肝性脑病(HE)。

195. 如权利要求194所述的方法, 其中, 该患者患有A型HE, 该A型HE例如与急性肝损伤(ALF)相关或由其引起。

196. 如权利要求194所述的方法, 其中, 该患者患有B型HE, 该B型HE例如与门体分流相关或由其引起。

197. 如权利要求194所述的方法, 其中, 该患者患有C型HE, 该C型HE例如与肝硬化相关或由其引起。

198. 如权利要求194-197中任一项所述的方法, 其中, 该患者患有轻微型HE(MHE), 例如患有与MHE相关或由其引起的精神运动功能障碍(例如, 不能安全地操作机动车辆或机器)。

199. 如权利要求194-197中任一项所述的方法, 其中, 该患者患有发作性HE(包括单次发作)。

200. 如权利要求194-197中任一项所述的方法, 其中, 该患者患有持久性HE。

201. 如权利要求200所述的方法, 其中, 该患者处于肝性昏迷前的阶段。

202. 如权利要求200所述的方法, 其中, 该患者处于昏迷的阶段。

203. 如权利要求176-202中任一项所述的方法, 其中, 该患者患有神经精神病学异常, 例如人格改变、智能缺陷、和/或意识水平低下。

204. 如权利要求176-203中任一项所述的方法, 其中, 该患者先前已经用第二试剂, 例如用于治疗高氨血症或不同障碍(例如, 癫痫)的第二试剂、或用于减少肠道衍生氨的第

二试剂进行治疗,或者并行地在用该第二试剂进行治疗。

205. 如权利要求204所述的方法,其中,该第二试剂是乳果糖。

206. 如权利要求204所述的方法,其中,该第二试剂是利福昔明。

207. 如权利要求204所述的方法,其中,该第二试剂是氮清除剂或氮结合疗法(NBT),例如苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)、苯丁酸钠(NaPB)(例如,Buphenyl或Ammonaps),或者其中该第二试剂是L-鸟氨酸、L-天冬氨酸、L-肉碱和锌、支链氨基酸、或静脉内白蛋白中的任何一种或两种,或者其中该第二试剂是L-天冬酰胺酶,或者其中该第二试剂是抗癫痫发作药物,例如丙戊酸。

208. 如权利要求204-207中任一项所述的方法,其中,作为用该聚糖制剂治疗的结果,用该第二试剂的治疗的量、频率或水平是或可以是逐渐减少或降低的。

209. 如权利要求176-208中任一项所述的方法,其中,该受试者先前已经在接受或并行地在接受开处方或其他形式的(例如,自选的)限制饮食,例如,包含以下的饮食:a)膳食蛋白限制、b)氨基酸补充、c)全胃肠外营养(TPN)、和/或d)营养肉碱缺乏症。

210. 如权利要求209所述的方法,其中,作为用该聚糖制剂治疗的结果,该开处方或限制的饮食变得或可以变得限制更少,例如允许增加蛋白质摄入、减少氨基酸补充、和/或减轻营养缺乏症(或减少该营养缺乏症的症状)。

211. 如权利要求176-210中任一项所述的方法,其中,口服施用该聚糖制剂。

212. 如权利要求211所述的方法,其中,该聚糖制剂与管施用(例如,鼻-胃、口-胃或胃管施用)是相容的。

213. 如权利要求211所述的方法,其中,该聚糖制剂与婴儿配方食品,例如作为婴儿配方食品的全部或一部分的施用是相容的。

214. 如权利要求211所述的方法,其中,该聚糖制剂与食物,例如作为食物的一部分或另外组分的施用是相容的。

215. 如权利要求176-214中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂被配制为喷雾干燥的粉末,例如以囊剂形式进行配制或递送。

216. 如权利要求176-214中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂被配制为糖浆。

217. 如权利要求176-216中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂可以溶解在饮料中,或者其中该聚糖制剂被配制为可咀嚼的,或者其中该聚糖制剂被配制成营养棒。

218. 如权利要求176-217中任一项所述的方法,其中,该聚糖制剂每日施用一次,或者其中该聚糖制剂每日施用两次,或者其中该聚糖制剂每日施用至少两次。

219. 如权利要求218所述的方法,其中,每天(每名受试者)施用多达10g、20g、30g、40g、50g、60g、70g、80g、90g、或多达100g,例如在10-100g/天或30-80g/天之间的聚糖制剂。

220. 如权利要求219所述的方法,其中,施用10-100g/天的该聚糖制剂。

221. 如权利要求219所述的方法,其中,施用30-80g/天的该聚糖制剂。

222. 如权利要求219所述的方法,其中,每日施用两次(BID) 多达10g、20g、30g、40g、或多达50g的该聚糖制剂。

223. 如权利要求176-222中任一项所述的方法,其中,与预定或参考水平相比,该肠道中的氨水平降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、或80%,该预定或参考水平例如为用该聚糖制剂治疗之前的氨水平、未用该聚糖制剂治疗的受试者中的氨水平、或标

准水平(如例如通过如实例10中所述的尿液¹⁵N-氮排泄量所测量的)。

224. 如权利要求223所述的方法,其中,该肠道中的氨水平降低至少10%。

225. 如权利要求223所述的方法,其中,该肠道中的氨水平降低至少30%。

226. 如权利要求223所述的方法,其中,该肠道中的氨水平降低至少40%。

227. 如权利要求176-226中任一项所述的方法,其中,与预定或参考水平相比,该肠道中的氨水平降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、或70%至20%、30%、40%、50%、60%、70%、或80%,该预定或参考水平例如为用该聚糖制剂治疗之前的氨水平、未用该聚糖制剂治疗的受试者中的氨水平、或标准水平(如例如通过如实例10中所述的尿液¹⁵N-氮排泄量所测量的)。

228. 如权利要求227所述的方法,其中,该肠道中的氨水平降低10%-80%。

229. 如权利要求227所述的方法,其中,该肠道中的氨水平降低10%-40%。

230. 如权利要求227所述的方法,其中,该肠道中的氨水平降低30%-40%。

231. 如权利要求176-230中任一项所述的方法,其中,与预定或参考水平相比,血氨水平降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、或80%,该预定或参考水平例如用该聚糖制剂治疗之前的氨水平、未用该聚糖制剂治疗的受试者中的氨水平、或标准水平。

232. 如权利要求231所述的方法,其中,血氨水平降低至少10%。

233. 如权利要求231所述的方法,其中,血氨水平降低至少30%。

234. 如权利要求231所述的方法,其中,血氨水平降低至少40%。

235. 如权利要求176-234中任一项所述的方法,其中,与预定或参考水平相比,血氨水平降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、或70%至20%、30%、40%、50%、60%、70%、或80%,该预定或参考水平例如用该聚糖制剂治疗之前的氨水平、未用该聚糖制剂治疗的受试者中的氨水平、或标准水平。

236. 如权利要求235所述的方法,其中,血氨水平降低10%-80%。

237. 如权利要求235所述的方法,其中,血氨水平降低10%-40%。

238. 如权利要求235所述的方法,其中,血氨水平降低30%-40%。

239. 如权利要求176-238中任一项所述的方法,其中,例如,作为降低肠道衍生氨的水平的结果,该受试者所表现出的高氨血症危机的数目和/或严重程度相对于基线是降低的。

240. 如权利要求176-239中任一项所述的方法,其中,对该受试者进行慢性治疗,例如持续延长时间段。

241. 如权利要求240所述的方法,其中,对该受试者进行治疗,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月,或至少1、2、3、4或5年,例如至少6个月。

242. 如权利要求240所述的方法,其中,对该受试者进行治疗,持续时间为该受试者的一生。

243. 一种在任一项前述权利要求中所述的聚糖制剂。

244. 一种药物组合物,该药物组合物包含在任一项前述权利要求中所述的聚糖制剂。

245. 一种药物套盒,该药物套盒包括:

i) 如权利要求244所述的用于使用的药物组合物,

ii) 选自下组的至少第二成分多酚的制剂、益生菌的制剂、药物或治疗剂、和膳食组分,

iii) 说明书材料,以及

iv) 包装。

聚糖制剂和用于高氨血症的使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e) 要求以下临时申请的权益:2017年11月3日提交的标题为“GLYCAN PREPARATIONS AND METHODS OF USE IN UREA CYCLE DISORDERS[聚糖制剂和在尿素循环障碍中的使用方法]”的美国临时申请号62/581583、2018年5月18日提交的标题为“GLYCAN PREPARATIONS AND METHODS OF USE IN UREA CYCLE DISORDERS[聚糖制剂和在尿素循环障碍中的使用方法]”的美国临时申请号62/673754、和2018年8月21日提交的标题为“OLIGOSACCHARIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR REDUCING AMMONIA LEVELS[寡糖组合物及其用于降低氨水平的使用方法]”的美国临时申请号62/720,924,将这些临时申请中的每一个的全部内容通过援引并入本文。

背景技术

[0003] 维持或恢复人体健康面临大量挑战,其中许多是由于缺乏有效的治疗选择造成的。对新型疗法和治疗方案存在持续需求。

发明内容

[0004] 本发明部分地基于以下发现:聚糖制剂可用于:在受试者中治疗与高氨血症相关的疾病,例如尿素循环障碍(UCD)和肝性脑病(HE);在受试者中增加或减少酶活性;在受试者中增加或减少代谢物的水平;在受试者中调节代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的加工,或调节,例如增加或减少酶活性;以及鉴定或选择用于患有UCD的受试者的治疗方案。在一些实施例中,本文所述的聚糖制剂可用于治疗UCD。在其他实施例中,本文所述的聚糖制剂可用于治疗HE。

[0005] 因此,在一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障碍(UCD)(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症、高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸血症(HHH)综合征、II型瓜氨酸血症(CIT II)障碍或精氨酸酶缺乏症)的方法,该方法包括:

[0006] 以对于治疗该UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,

[0007] 其中:

[0008] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0009] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0010] iii) 该聚糖制剂中的至少50%(至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%)的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度(DP);

[0011] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之

间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间；

[0012] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间；

[0013] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键；

[0014] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种；

[0015] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50) Brix的最终溶解度极限；

[0016] ix) 该聚糖制剂具有至少50%(至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%)的膳食纤维含量；或者

[0017] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和ix) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

[0018] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者，例如人受试者中增加或减少酶活性(例如，氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC)、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)、鸟氨酸移位酶、希特林蛋白或精氨酸酶活性)的方法，该方法包括：

[0019] 以对于增加或减少该酶活性(例如，氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC)、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)、鸟氨酸移位酶、希特林蛋白或精氨酸酶活性)而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂，

[0020] 其中：

[0021] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元；

[0022] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间；

[0023] iii) 该聚糖制剂中的至少50%(至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%)的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度 (DP)；

[0024] iv) 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间；

[0025] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间；

[0026] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键；

[0027] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在

5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0028] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50)Brix的最终溶解度极限;

[0029] ix) 该聚糖制剂具有至少50%(至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%)的膳食纤维含量;或者

[0030] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

[0031] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中减少代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨酸琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的水平的方法,该方法包括:

[0032] 以对于减少该代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨酸琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的水平而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中:

[0033] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0034] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0035] iii) 该聚糖制剂中的至少50%(至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%)的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度(DP);

[0036] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0037] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间;

[0038] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0039] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0040] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50)Brix的最终溶解度极限;

[0041] ix) 该聚糖制剂具有至少50%(至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%)的膳食纤维含量;或者

[0042] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

[0043] 在另一个方面,本发明涉及一种在受试者的胃肠道中

[0044] (a) 调节代谢物,例如氨、瓜氨酸、精氨酸琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的加工,或

[0045] (b) 调节,例如增加或减少酶活性(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)、鸟氨酸转

氨甲酰酶 (OTC)、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)、鸟氨酸移位酶、希特林蛋白或精氨酸酶活性) 的方法, 该方法包括:

[0046] 以对于调节该代谢物, 例如氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸的加工, 或调节, 例如增加或减少该酶活性 (例如, 氨基甲酰磷酸合成酶 I (CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC)、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS)、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)、鸟氨酸移位酶、希特林蛋白或精氨酸酶活性) 而言有效的量和足够的时间来施用聚糖组合物,

[0047] 其中:

[0048] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0049] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 为 0、在 0.01 与 0.6 之间、在 0.05 与 0.5 之间、在 0.1 与 0.4 之间、或在 0.15 与 0.4 之间;

[0050] iii) 该聚糖制剂中的至少 50% (至少 60%、65%、70%、75%、80% 或 85%、或少于 50%) 的这些聚糖聚合物具有至少 3 个且少于 30 个聚糖单元、至少 3 个且少于 10 个聚糖单元、至少 5 个且少于 25 个聚糖单元、或至少 10 个且少于 35 个聚糖单元的聚合度 (DP);

[0051] iv) 该聚糖制剂的平均 DP (DP 均值) 在约 5 与 8 之间、在约 8 与 13 之间、在约 13 与 25 之间、在约 5 与 15 之间、在约 5 与 20 之间、或在约 5 与 15 之间;

[0052] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为 0、或在约 0.8:1 至约 5:1 之间、在约 1:1 至约 5:1 之间、在约 1:1 至约 3:1 之间、在约 3:2 至约 2:1 之间、或在约 3:2 至约 3:1 之间;

[0053] vi) 该聚糖制剂包含在 15mol% 与 75mol% 之间 (在 20mol% 与 60mol% 之间、在 25mol% 与 50mol% 之间、或在 30mol% 与 45mol% 之间) 的 1,6 糖苷键;

[0054] vii) 该聚糖制剂包含在 1mol% 与 40mol% 之间 (在 1mol% 与 30mol% 之间、在 5mol% 与 25mol% 之间、在 10mol% 与 20mol% 之间) 的 1,2 糖苷键、1,3 糖苷键、和 1,4 糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0055] viii) 该聚糖制剂在 23°C 下在水中具有至少约 50 (至少约 60、70、至少约 75、或小于 50) Brix 的最终溶解度极限;

[0056] ix) 该聚糖制剂具有至少 50% (至少 60%、70%、80%、或至少 90%、或小于 50%) 的膳食纤维含量; 或者

[0057] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和 ix) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

[0058] 在另一个方面, 本发明涉及一种鉴定或选择用于患有尿素循环障碍 (UCD) (例如, 氨基甲酰磷酸合成酶 I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸血症 (HHH) 综合征、II 型瓜氨酸血症 (CIT II) 障碍或精氨酸酶缺乏症) 的受试者的治疗方案的方法, 该方法包括

[0059] a) 获取该受试者中的细菌分类群或微生物代谢物或酶活性的存在或水平的值;

[0060] b) 响应于该值, 选择包含聚糖制剂的治疗以治疗该受试者, 以及

[0061] c) 以对于治疗该受试者而言有效的量和足够的时间来施用该聚糖制剂, 其中:

[0062] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0063] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0064] iii) 该聚糖制剂中的至少50% (至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%) 的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度(DP);

[0065] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0066] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间;

[0067] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0068] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0069] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50)Brix的最终溶解度极限;

[0070] ix) 该聚糖制剂具有至少50% (至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%) 的膳食纤维含量;或者

[0071] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

[0072] 在另一个方面,本发明涉及一种在受试者,例如人受试者中减少肠道衍生氨的方法,该方法包括:

[0073] 以对于在该受试者中减少肠道衍生氨而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,

[0074] 其中:

[0075] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0076] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0077] iii) 该聚糖制剂中的至少50% (至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%) 的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度(DP);

[0078] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0079] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、

或在约3:2至约3:1之间;

[0080] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0081] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0082] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50) Brix的最终溶解度极限;

[0083] ix) 该聚糖制剂具有至少50%(至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%)的膳食纤维含量;或者

[0084] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和ix) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。在一些实施例中,该聚糖制剂是实例10中描述或使用的聚糖制剂。

[0085] 在另一个方面,本发明涉及一种在受试者,例如人受试者中治疗高氨血症的方法,该方法包括:

[0086] 以对于在该受试者中治疗高氨血症而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,

[0087] 其中:

[0088] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0089] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0090] iii) 该聚糖制剂中的至少50%(至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或至少50%)的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度(DP);

[0091] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0092] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间;

[0093] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0094] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0095] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50) Brix的最终溶解度极限;

[0096] ix) 该聚糖制剂具有至少50%(至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%)的膳食纤维含量;或者

[0097] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和ix) 中的两个、三个、四个、五个、六个、

七个、八个或九个的任何组合。在一些实施例中，该聚糖制剂是实例10中描述或使用的聚糖制剂。

[0098] 在另一个方面，本发明涉及聚糖制剂，这些聚糖制剂包含聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含：

[0099] i) 葡萄糖聚糖单元；

[0100] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.05与0.25之间、或在0.1与0.2之间；

[0101] iii) 该聚糖制剂的 MW_w (g/mol) 在约700与1200之间、在约800与1100之间、或在约850与1050之间；

[0102] iv) 该聚糖制剂的 MW_n (g/mol) 在约500与800之间、在约550与750之间、或在约600与700之间；

[0103] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约1.5:1之间；

[0104] vi) 该聚糖制剂包含在30mol%与60mol%之间、在35mol%与55mol%之间、或在40mol%与50mol%之间的1,6糖苷键；

[0105] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与30mol%之间、在10mol%与25mol%之间、或在15mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的每一种；

[0106] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50、60、或至少约70Brix的最终溶解度极限；

[0107] ix) 该聚糖制剂具有至少约60%、70%、或至少80%的膳食纤维含量；

[0108] x) 该聚糖制剂具有小于15%、10%、或小于5%的葡萄糖单体含量；

[0109] xi) 该聚糖制剂具有至少约80%、85%、90%、或至少95%的DP2+含量；

[0110] xii) 该聚糖制剂具有在10与30、15与25或16与24之间的右旋糖当量 (DE) ，

[0111] xiii) 该聚糖制剂具有在1%与10%或2%与6%之间的总呋喃糖含量；或者

[0112] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii) 和xiii) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合。在一些实施例中，该聚糖制剂是实例10中描述或使用的聚糖制剂 (glu100) 。

[0113] 在另一个方面，本发明涉及聚糖制剂，这些聚糖制剂包含聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含：

[0114] i) 葡萄糖和半乳糖聚糖单元；

[0115] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.05与0.25之间、或在0.1与0.2之间；

[0116] iii) 该聚糖制剂的 MW_w (g/mol) 在约800与1300之间、在约900与1200之间、在约950约1150之间；

[0117] iv) 该聚糖制剂的 MW_n (g/mol) 在约600与900之间、在约650与850之间、在约700约850之间；

[0118] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约2:1之间；

[0119] vi) 该聚糖制剂包含在30mol%与60mol%之间、在35mol%与55mol%之间、或在

40mol%与50mol%之间的1,6糖苷键;

[0120] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与35mol%之间、在10mol%与30mol%之间、或在15mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的每一种;

[0121] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50、60、或至少约70Brix的最终溶解度极限;

[0122] ix) 该聚糖制剂具有至少约60%、70%、或至少80%的膳食纤维含量;

[0123] x) 该聚糖制剂具有小于15%、10%、或小于5%的葡萄糖单体含量;

[0124] xi) 该聚糖制剂具有至少约80%、85%、90%、或至少95%的DP2+含量;

[0125] xii) 该聚糖制剂具有在5与40、10与30或15与25之间的右旋糖当量(DE),

[0126] xiii) 该聚糖制剂具有在1%与25%、5%与25%、或15%与20%之间的总呋喃糖含量;或者

[0127] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii)和xiii)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合。在一个实施例中,该聚糖制剂是glu50gal50。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0128] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法,该方法包括:

[0129] 以对于治疗该HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中:

[0130] i) 该聚糖制剂包含聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0131] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0132] iii) 该聚糖制剂中的至少50% (至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%)的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少3个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元的聚合度(DP);

[0133] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0134] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间;

[0135] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0136] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0137] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50)Brix的最终溶解度极限;并且/或者

[0138] ix) 该聚糖制剂具有至少50% (至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%)的膳食纤维含量;

[0139] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

[0140] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障碍(UCD)的方法,该方法包括:

[0141] 以对于治疗该UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中:

[0142] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0143] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.05与0.5之间;

[0144] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP);

[0145] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与20之间;

[0146] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约0.8:1至约5:1之间;

[0147] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间的1,6糖苷键;

[0148] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与30mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0149] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者

[0150] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

[0151] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

[0152] 在一些实施例中,向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中,该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者对用氮清除剂(例如,苯丁酸甘油酯)的治疗没有应答。在一些实施例中,该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)接受肝移植。在一些实施例中,该受试者患有尿素循环障碍(UCD)(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症(HHH)、或希特林蛋白(CIT II)缺乏症)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。

[0153] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障碍(UCD)的方法,该方法包括:

[0154] 以对于治疗该UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中:

[0155] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

- [0156] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在 0.05 与 0.5 之间;
- [0157] iii) 该聚糖制剂中的至少 50% 的这些聚糖聚合物具有至少 3 个且少于 30 个聚糖单元的聚合度 (DP);
- [0158] iv) 该聚糖制剂的平均 DP (DP 均值) 在约 5 与 15 之间;
- [0159] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约 0.8:1 至约 5:1 之间;
- [0160] vi) 该聚糖制剂包含在 15mol% 与 75mol% 之间的 1,6 糖苷键;
- [0161] vii) 该聚糖制剂包含在 1mol% 与 30mol% 之间的 1,2 糖苷键、1,3 糖苷键、和 1,4 糖苷键中的至少一种、两种、或三种;
- [0162] viii) 该聚糖制剂在 23°C 下在水中具有至少约 70Brix 的最终溶解度极限; 并且/或者
- [0163] ix) 该聚糖制剂具有至少 70% 的膳食纤维含量;
- [0164] 任选地其中, 该聚糖制剂包含 i) 、ii) 、iii) 、iv) 、v) 、vi) 、vii) 、viii) 和 ix) 的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。
- [0165] 在一些实施例中, 向患有 UCD 的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率 (例如, 当与未施用该聚糖制剂的受试者 (包括同一受试者) 相比时)。在一些实施例中, 该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中, 该受试者并行地用苯丁酸甘油酯 (例如, Ravicti) (或类似氮清除剂疗法) 进行治疗。在一些实施例中, 该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯 (例如, Ravicti) (或类似氮清除剂疗法) 进行治疗。在一些实施例中, 该受试者对用氮清除剂 (例如, 苯丁酸甘油酯) 的治疗没有应答。在一些实施例中, 该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中, 该受试者没有 (还没有) 接受肝移植。在一些实施例中, 该受试者患有尿素循环障碍 (UCD) (例如, 氨基甲酰磷酸合成酶 I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症 (HHH)、或希特林蛋白 (CIT II) 缺乏症)。在一些实施例中, 该包括施用聚糖制剂的用于 UCD 的治疗是慢性的 (例如, 持续时间为 1 年、5 年、10 年、20 年、50 年、或持续一生)。
- [0166] 在另一个方面, 本发明涉及一种用于在受试者, 例如人受试者中治疗尿素循环障碍 (UCD) 的方法, 该方法包括:
- [0167] 以对于治疗该 UCD 而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂, 其中:
- [0168] i) 聚糖聚合物, 这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元;
- [0169] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在 0.1 与 0.4 之间;
- [0170] iii) 该聚糖制剂中的至少 50% 的这些聚糖聚合物具有至少 3 个且少于 10 个聚糖单元的聚合度 (DP);
- [0171] iv) 该聚糖制剂的平均 DP (DP 均值) 在约 5 与 8 之间;
- [0172] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约 1:1 至约 3:1 之间;
- [0173] vi) 该聚糖制剂包含在 20mol% 与 60mol% 之间的 1,6 糖苷键;
- [0174] vii) 该聚糖制剂包含在 5mol% 与 25mol% 之间的 1,2 糖苷键、1,3 糖苷键、和 1,4 糖

苷键中的至少一种、两种、或三种；

[0175] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限；并且/或者

[0176] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量；

[0177] 任选地其中，该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

[0178] 在一些实施例中，向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如，当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中，该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中，该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如，Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中，该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如，Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中，该受试者对用氮清除剂(例如，苯丁酸甘油酯)的治疗没有应答。在一些实施例中，该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中，该受试者没有(还没有)接受肝移植。在一些实施例中，该受试者患有尿素循环障碍(UCD)(例如，氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症(HHH)、或希特林蛋白(CIT II)缺乏症)。在一些实施例中，该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如，持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。

[0179] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者，例如人受试者中治疗尿素循环障碍(UCD)的方法，该方法包括：

[0180] 以对于治疗UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂，其中该聚糖制剂包含：

[0181] i) 聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元；

[0182] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1至0.8(例如，0.1-0.5或0.1-0.6)之间；

[0183] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP)；

[0184] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约DP3至约DP15之间(例如，约DP5至约DP10、约DP5至约DP15、约DP4至约DP12或约DP6至约DP12的DP均值)；

[0185] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约4:1(例如，约1:1至约2:1或约1:1至约3:1)之间；

[0186] vi) 该制剂包含约50%至约90% α 糖苷键(例如，约55%至约75%、或约50%至约70% α 糖苷键)；

[0187] vii) 该制剂包含约10%至约50% β 糖苷键(例如，约25%至约45%、或约30%至约50% β 糖苷键)；

[0188] viii) 该聚糖制剂包含在10mol%-70mol%(例如，30mol%-60mol%)之间的1,6-糖苷键(例如，对于含木糖、岩藻糖和阿拉伯糖的聚糖聚合物制剂：0mol%-60mol%的1,6-糖苷键，例如0mol%)；

[0189] ix) 该聚糖制剂包含在1mol%-30mol% (例如,3mol%-30mol%) 1,2-糖苷键; 1mol%-30mol% (例如,3mol%-30mol%) 1,3-糖苷键、和1mol%-30mol% (例如,3mol%-30mol%) 1,4-糖苷键;

[0190] x) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;

[0191] xi) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量(如通过方法A0AC2009.01所测量的);

[0192] xii) 该聚糖制剂具有在约1与2.8之间(例如,在约1.1与约2.2之间)的多分散性(PD);

[0193] xiii) 该聚糖制剂具有在约1%与约50%之间(例如,在约5%与30%之间、或在约1%与15%之间)的总呋喃糖含量;

[0194] 或者

[0195] xiv) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii)和xiii)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合,

[0196] 任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。在一些实施例中,这些聚糖聚合物包含葡萄糖聚糖单元。在一些实施例中,该聚糖制剂是glu100。在一些实施例中,glu100聚糖制剂具有表5a和5b中描述的glu100的特性。

[0197] 在一些实施例中,这些聚糖聚合物包含葡萄糖和半乳糖聚糖单元。在一些实施例中,该聚糖制剂是glu50gal50。在一些实施例中,glu50gal50聚糖制剂具有表5a和5b中描述的glu50gal50的特性。

[0198] 在一些实施例中,向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中,该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者对用氮清除剂(例如,苯丁酸甘油酯)的治疗没有应答。在一些实施例中,该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)接受肝移植。在一些实施例中,该受试者患有尿素循环障碍(UCD)(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症(HHH)、或希特林蛋白(CIT II)缺乏症)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。

[0199] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障碍(UCD)的方法,该方法包括:

[0200] 以对于治疗UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

- [0201] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖聚糖单元;
- [0202] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1-0.5之间;
- [0203] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP);
- [0204] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约DP4至约DP12(例如,约DP5至约DP10)之间;
- [0205] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约2:1之间;
- [0206] vi) 该制剂包含约50%至约75% α 糖苷键;
- [0207] vii) 该制剂包含约25%至约50% β 糖苷键;
- [0208] vii) 该聚糖制剂包含在30mol%-70mol%之间的1,6-糖苷键;
- [0209] ix) 该聚糖制剂包含在1mol%-30mol%之间的1,2-糖苷键、3mol%-30mol%1,3-糖苷键、和3mol%-30mol%1,4-糖苷键;
- [0210] x) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;
- [0211] xi) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量(如通过方法A0AC2009.01所测量的);
- [0212] xii) 该聚糖制剂具有在约1.1与2.2之间的多分散性(PD);
- [0213] xiii) 该聚糖制剂具有在1%与约30%之间的总呋喃糖含量;
- [0214] 或者
- [0215] xiv) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii)和xiii)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合,
- [0216] 任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。
- [0217] 在一些实施例中,向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中,该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者对用氮清除剂(例如,苯丁酸甘油酯)的治疗没有应答。在一些实施例中,该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)接受肝移植。在一些实施例中,该受试者患有尿素循环障碍(UCD)(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症(HHH)、或希特林蛋白(CIT II)缺乏症)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。
- [0218] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障碍(UCD)的方法,该方法包括:
- [0219] 以对于治疗UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包

含：

[0220] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖和半乳糖聚糖单元；

[0221] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.1-0.6之间；

[0222] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度 (DP) ；

[0223] iv) 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约DP5至约DP15 (DP6至约DP12) 之间；

[0224] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间；

[0225] vi) 该制剂包含约55%至约75%；

[0226] vii) 该制剂包含约25%至约45% β 糖苷键；

[0227] vii) 该聚糖制剂包含在10mol%-70mol%之间的1,6-糖苷键；

[0228] ix) 该聚糖制剂包含在1mol%-30mol%之间的1,2-糖苷键、1mol%-30mol%1,3-糖苷键、和1mol%-30mol%1,4-糖苷键；

[0229] x) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限；

[0230] xi) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量 (如通过方法A0AC2009.01所测量的) ；

[0231] xii) 该聚糖制剂具有在约1.1与2.5之间的多分散性 (PD) ；

[0232] xiii) 该聚糖制剂具有在约1%与约50%之间 (例如,在约5%与30%之间) 的总呋喃糖含量；

[0233] 或者

[0234] xiv) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii) 和xiii) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合，

[0235] 任选地,其中该聚糖制剂是药用级 (例如,根据药物GMP制造的) ;或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级 (例如,根据食品GMP制造的) ;进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末 (例如,干粉) 或糖浆。

[0236] 在一些实施例中,向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率 (例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者 (包括同一受试者) 相比时)。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中,该受试者并行地用苯丁酸甘油酯 (例如,Ravicti) (或类似氮清除剂疗法) 进行治疗。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯 (例如,Ravicti) (或类似氮清除剂疗法) 进行治疗。在一些实施例中,该受试者对用氮清除剂 (例如,苯丁酸甘油酯) 的治疗没有应答。在一些实施例中,该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中,该受试者没有 (还没有) 接受肝移植。在一些实施例中,该受试者患有尿素循环障碍 (UCD) (例如,氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症 (HHH) 、或希特林蛋白 (CIT II) 缺乏症)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的 (例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生) 。

[0237] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障

碍 (UCD) 的方法,该方法包括:

[0238] 以对于治疗UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

[0239] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖聚糖单元;

[0240] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.1与0.4之间;

[0241] iii) 该聚糖制剂中的45%至55%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于或等于10个聚糖单元的聚合度 (DP);

[0242] iv) 该聚糖制剂的平均DP (DP均值) 在约5与8之间;

[0243] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约1.5:1之间;

[0244] vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;

[0245] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0246] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者

[0247] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

[0248] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个;任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。

[0249] 在一些实施例中,向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中,该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中,该受试者对用氮清除剂(例如,苯丁酸甘油酯)的治疗没有应答。在一些实施例中,该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)接受肝移植。在一些实施例中,该受试者患有尿素循环障碍 (UCD) (例如,氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症 (HHH)、或希特林蛋白 (CIT II) 缺乏症)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。

[0250] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗尿素循环障碍 (UCD) 的方法,该方法包括:

[0251] 以对于治疗UCD而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

[0252] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖和半乳糖聚糖单元;

[0253] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度 (DB) 在0.1与0.4之间;

[0254] iii) 该聚糖制剂中的45%至55%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于或等于10个聚糖单元的聚合度(DP)；

[0255] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间；

[0256] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约2:1至约3:1之间；

[0257] vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键；

[0258] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种；

[0259] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限；并且/或者

[0260] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量；

[0261] 任选地其中，该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个；任选地，其中该聚糖制剂是药用级(例如，根据药物GMP制造的)；或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如，根据食品GMP制造的)；进一步任选地，其中该聚糖制剂是粉末(例如，干粉)或糖浆。

[0262] 在一些实施例中，向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如，当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中，该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中，该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如，Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中，该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如，Ravicti)(或类似氮清除剂疗法)进行治疗。在一些实施例中，该受试者对用氮清除剂(例如，苯丁酸甘油酯)的治疗没有应答。在一些实施例中，该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中，该受试者没有(还没有)接受肝移植。在一些实施例中，该受试者患有尿素循环障碍(UCD)(例如，氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)缺乏症、或精氨酸酶缺乏症、鸟氨酸移位酶缺乏症(HHH)、或希特林蛋白(CIT II)缺乏症)。在一些实施例中，该包括施用聚糖制剂的用于UCD的治疗是慢性的(例如，持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。

[0263] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者，例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法，该方法包括：

[0264] 以对于治疗该HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂，其中：

[0265] i) 聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元；

[0266] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.05与0.5之间；

[0267] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP)；

[0268] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与20之间；

[0269] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约0.8:1至约5:1之间；

- [0270] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间的1,6糖苷键;
- [0271] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与30mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;
- [0272] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者
- [0273] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;或者
- [0274] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。
- [0275] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率)(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明(rifaximin)进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中,该受试者是成人(例如,20-64岁)或老年人(例如,65岁和以上)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该HE是显性肝性脑病(OHE)。在一些实施例中,该HE是轻微型肝性脑病(MHE)。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。
- [0276] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法,该方法包括:
- [0277] 以对于治疗该HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中:
- [0278] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;
- [0279] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.05与0.5之间;
- [0280] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP);
- [0281] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与15之间;
- [0282] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约0.8:1至约5:1之间;
- [0283] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间的1,6糖苷键;

[0284] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与30mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种；

[0285] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限；并且/或者

[0286] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量；

[0287] 任选地其中，该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

[0288] 在一些实施例中，向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率（例如，HE的严重程度和/或频率）（例如，当与未施用该聚糖制剂的受试者（包括同一受试者）相比时）。在一些实施例中，该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中，该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中，该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中，该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中，该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中，该受试者患有显性肝性脑病（OHE）或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中，该受试者没有（还没有）针对HE进行治疗（例如，在施用聚糖制剂之前）。在一些实施例中，该受试者具有轻微型肝性脑病（MHE）并且在一些实施例中，该受试者在很大程度上是非症状性的（例如，对于OHE症状）。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病（HE）。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关：酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中，该受试者是成人（例如，20-64岁）或老年人（例如，65岁和以上）。在一些实施例中，该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的（例如，持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生）。在一些实施例中，该HE是显性肝性脑病（OHE）。在一些实施例中，该HE是轻微型肝性脑病（MHE）。在一些实施例中，该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0289] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者，例如人受试者中治疗脑性肝病（HE）的方法，该方法包括：

[0290] 以对于治疗该HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂，其中：

[0291] i) 聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含葡萄糖或半乳糖聚糖单元；

[0292] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度（DB）在0.1与0.4之间；

[0293] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于10个聚糖单元的聚合度（DP）；

[0294] iv) 该聚糖制剂的平均DP（DP均值）在约5与8之间；

[0295] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间；

[0296] vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键；

[0297] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种；

[0298] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者

[0299] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;或者

[0300] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个。

[0301] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率)(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中,该受试者是成人(例如,20-64岁)或老年人(例如,65岁和以上)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该HE是显性肝性脑病(OHE)。在一些实施例中,该HE是轻微型肝性脑病(MHE)。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0302] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法,该方法包括:

[0303] 以对于治疗HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

[0304] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、岩藻糖、木糖或阿拉伯糖聚糖单元;

[0305] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1至0.8(例如,0.1-0.5或0.1-0.6)之间;

[0306] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP);

[0307] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约DP3至约DP15之间(例如,约DP5至约DP10、约DP5至约DP15、约DP4至约DP12或约DP6至约DP12的DP均值);

[0308] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约4:1(例如,约1:1至约2:1或约1:1至约3:1)之间;

[0309] vi) 该制剂包含约50%至约90% α 糖苷键(例如,约55%至约75%、或约50%至约

70%α糖苷键)；

[0310] vii) 该制剂包含约10%至约50%β糖苷键(例如,约25%至约45%、或约30%至约50%β糖苷键)；

[0311] vii) 该聚糖制剂包含在10mol%-70mol%(例如,30mol%-60mol%)之间的1,6-糖苷键(例如,对于含木糖、岩藻糖和阿拉伯糖的聚糖聚合物制剂:0mol%-60mol%的1,6-糖苷键,例如0mol%)；

[0312] ix) 该聚糖制剂包含在1mol%-30mol%(例如,3mol%-30mol%)1,2-糖苷键;1mol%-30mol%(例如,3mol%-30mol%)1,3-糖苷键、和1mol%-30mol%(例如,3mol%-30mol%)1,4-糖苷键；

[0313] x) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限；

[0314] xi) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量(如通过方法A0AC2009.01所测量的)；

[0315] xii) 该聚糖制剂具有在约1与2.8之间(例如,在约1.1与约2.2之间)的多分散性(PD)；

[0316] xiii) 该聚糖制剂具有在约1%与约50%之间(例如,在约5%与30%之间、或在约1%与15%之间)的总呋喃糖含量；

[0317] 或者

[0318] xiv) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii)和xiii)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合，

[0319] 任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。在一些实施例中,这些聚糖聚合物包含葡萄糖聚糖单元。在一些实施例中,该聚糖制剂是glu100。在一些实施例中,glu100聚糖制剂具有表5a和5b中描述的glu100的特性。

[0320] 在一些实施例中,这些聚糖聚合物包含葡萄糖和半乳糖聚糖单元。在一些实施例中,该聚糖制剂是glu50gal50。在一些实施例中,glu50gal50聚糖制剂具有表5a和5b中描述的glu50gal50的特性。

[0321] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率)(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型

肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中，该受试者是成人（例如，20-64岁）或老年人（例如，65岁和以上）。在一些实施例中，该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的（例如，持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生）。在一些实施例中，该HE是显性肝性脑病（OHE）。在一些实施例中，该HE是轻微型肝性脑病（MHE）。在一些实施例中，该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0322] 在另一个方面，本发明涉及一种用于在受试者，例如人受试者中治疗脑性肝病（HE）的方法，该方法包括：

[0323] 以对于治疗HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂，其中该聚糖制剂包含：

[0324] i) 聚糖聚合物，这些聚糖聚合物包含葡萄糖聚糖单元；

[0325] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度（DB）在0.1-0.5之间；

[0326] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度（DP）；

[0327] iv) 该聚糖制剂的平均DP（DP均值）在约DP4至约DP12（例如，约DP5至约DP10）之间；

[0328] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约2:1之间；

[0329] vi) 该制剂包含约50%至约75% α 糖苷键；

[0330] vii) 该制剂包含约25%至约50% β 糖苷键；

[0331] vii) 该聚糖制剂包含在30mol%-70mol%之间的1,6-糖苷键；

[0332] ix) 该聚糖制剂包含在1mol%-30mol%之间的1,2-糖苷键、3mol%-30mol% 1,3-糖苷键、和3mol%-30mol% 1,4-糖苷键；

[0333] x) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限；

[0334] xi) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量（如通过方法A0AC2009.01所测量的）；

[0335] xii) 该聚糖制剂具有在约1.1与2.2之间的多分散性（PD）；

[0336] xiii) 该聚糖制剂具有在1%与约30%之间的总呋喃糖含量；

[0337] 或者

[0338] xiv) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii)和xiii)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合，

[0339] 任选地，其中该聚糖制剂是药用级（例如，根据药物GMP制造的）；或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级（例如，根据食品GMP制造的）；进一步任选地，其中该聚糖制剂是粉末（例如，干粉）或糖浆。

[0340] 在一些实施例中，向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率（例如，HE的严重程度和/或频率）（例如，当与未施用该聚糖制剂的受试者（包括同一受试者）相比时）。在一些实施例中，该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中，该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中，该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中，该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治

疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中,该受试者是成人(例如,20-64岁)或老年人(例如,65岁和以上)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该HE是显性肝性脑病(OHE)。在一些实施例中,该HE是轻微型肝性脑病(MHE)。在一个实施例中,该聚糖制剂是glu100。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0341] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法,该方法包括:

[0342] 以对于治疗HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

[0343] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖和半乳糖聚糖单元;

[0344] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1-0.6之间;

[0345] iii) 该聚糖制剂中的至少50%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP);

[0346] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约DP5至约DP15(DP6至约DP12)之间;

[0347] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约3:1之间;

[0348] vi) 该制剂包含约55%至约75%;

[0349] vii) 该制剂包含约25%至约45% β 糖苷键;

[0350] viii) 该聚糖制剂包含在10mol%-70mol%之间的1,6-糖苷键;

[0351] ix) 该聚糖制剂包含在1mol%-30mol%之间的1,2-糖苷键、1mol%-30mol%1,3-糖苷键、和1mol%-30mol%1,4-糖苷键;

[0352] x) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;

[0353] xi) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量(如通过方法A0AC2009.01所测量的);

[0354] xii) 该聚糖制剂具有在约1.1与2.5之间的多分散性(PD);

[0355] xiii) 该聚糖制剂具有在约1%与约50%之间(例如,在约5%与30%之间)的总呋喃糖含量;

[0356] 或者

[0357] xiv) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、ix)、x)、xi)、xii)和xiii)中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或十三个的任何组合,

[0358] 任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。

[0359] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率)(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中,该受试者是成人(例如,20-64岁)或老年人(例如,65岁和以上)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该HE是显性肝性脑病(OHE)。在一些实施例中,该HE是轻微型肝性脑病(MHE)。在一个实施例中,该聚糖制剂是glu50gal50。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0360] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法,该方法包括:

[0361] 以对于治疗HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

[0362] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖聚糖单元;

[0363] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1与0.4之间;

[0364] iii) 该聚糖制剂中的45%至55%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于或等于10个聚糖单元的聚合度(DP);

[0365] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间;

[0366] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约1:1至约1.5:1之间;

[0367] vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;

[0368] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0369] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或者

[0370] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

[0371] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个;任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。

[0372] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率)(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中,该受试者是成人(例如,20-64岁)或老年人(例如,65岁和以上)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该HE是显性肝性脑病(OHE)。在一些实施例中,该HE是轻微型肝性脑病(MHE)。在一个实施例中,该聚糖制剂是glu100。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0373] 在另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者,例如人受试者中治疗脑性肝病(HE)的方法,该方法包括:

[0374] 以对于治疗HE而言有效的量和足够的时间来施用聚糖制剂,其中该聚糖制剂包含:

[0375] i) 聚糖聚合物,这些聚糖聚合物包含葡萄糖和半乳糖聚糖单元;

[0376] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖聚合物的平均支化度(DB)在0.1与0.4之间;

[0377] iii) 该聚糖制剂中的45%至55%的这些聚糖聚合物具有至少3个且少于或等于10个聚糖单元的聚合度(DP);

[0378] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约5与8之间;

[0379] v) 该聚糖制剂的这些聚糖聚合物中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率在约2:1至约3:1之间;

[0380] vi) 该聚糖制剂包含在20mol%与60mol%之间的1,6糖苷键;

[0381] vii) 该聚糖制剂包含在5mol%与25mol%之间的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0382] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约70Brix的最终溶解度极限;并且/或

者

[0383] ix) 该聚糖制剂具有至少70%的膳食纤维含量;

[0384] 任选地其中,该聚糖制剂包含i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)和ix)的所选特性中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个;任选地,其中该聚糖制剂是药用级(例如,根据药物GMP制造的);或者其中该聚糖聚合物制剂是食品级(例如,根据食品GMP制造的);进一步任选地,其中该聚糖制剂是粉末(例如,干粉)或糖浆。

[0385] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率)(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者)相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE)或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有)针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE)并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病(HE)。在一些实施例中,高氨血症至少部分地由以下引起或与以下相关:酒精和/或酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎、脂肪肝、丙型肝炎、丙型肝炎和酒精、铁超负荷和脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和乙型肝炎、或原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中,该受试者是成人(例如,20-64岁)或老年人(例如,65岁和以上)。在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。在一些实施例中,该HE是显性肝性脑病(OHE)。在一些实施例中,该HE是轻微型肝性脑病(MHE)。在一个实施例中,该聚糖制剂是glu50gal150。在一些实施例中,该聚糖制剂可以如实例10中描述的使用。

[0386] 在一些实施例中,提供了包含前述特性中的任一种的聚糖制剂。在一些实施例中,提供了通过前述方法(或过程)中的任一种可获得(或由其可生产)的聚糖制剂。

附图说明

[0387] 本专利或申请文件包含至少一个彩色附图。应请求并且支付必要的费用后,具有彩色附图的本专利或专利申请公开的副本将由专利局提供。

[0388] 图1是glu100样品在16与20.5分钟之间的代表性SEC曲线,示出了平均MW和该曲线的前缘和后缘上10%最大吸收时的MW。

[0389] 图2是glu100样品的 ^1H - ^{13}C HSQC光谱的代表性异头区,示出了 α -和 β -糖苷键的信号分布。

[0390] 图3A、3B和3C是glu100(图3A)、glu50gal150(图3B)和gal100(图3C)样品的 ^1H - ^{13}C HSQC光谱的一系列代表性异头区,展示了指纹峰的累加效应。

[0391] 图4是三种代表性全甲基化且水解聚糖的代表性GC色谱图,示出了如通过与已知

标准品比较分配的区域化学的分布。

[0392] 图5是glu100样品 ^1H - ^{13}C HSQC光谱的异头区中的峰的代表性部分分配,示出了 ^1H 轴中 α 异构体与 β 异构体之间的分离,其中 α 异构体在低场(在这种情况下 $^1\text{H}>4.8$)并且 β 异构体在高场(在这种情况下 $^1\text{H}<4.8$)。此外,末端糖和内部糖可以在 ^{13}C 轴中进行区分,其中末端糖在高场(在这种情况下对于 α , $^{13}\text{C}<94\text{ppm}$ 且对于 β , $^{13}\text{C}<100\text{ppm}$)并且内部糖在下场(在这种情况下对于 α , $^{13}\text{C}>94\text{ppm}$ 且对于 β , $^{13}\text{C}>100\text{ppm}$)。

[0393] 图6A和6B是man100(图6A)和xy1100(图6B)的 ^1H - ^{13}C HSQC光谱的一系列异头区。

[0394] 图7A是描绘粪便浆液中拟杆菌属的丰度与增加的氨减少相关联的图。

[0395] 图7B是描绘含葡萄糖的聚糖中的键分布对氨减少的影响的图。

[0396] 图7C是喂食聚糖的肝受损患者中的氨减少的图。将所有氨减少相对于水对照进行归一化。上图表示孵育24小时之后的氨减少;下图表示孵育45小时之后的氨减少。

[0397] 图8是获自尿素循环障碍患者的粪便样品中氨减少的热图。在将样品与聚糖一起孵育45小时之后,对于每种患者群落样品将相对于对照(水)的差异百分比根据聚糖制剂进行绘图。

[0398] 图9A至图9B提供了示出其中将粪便浆液与不同聚糖制剂一起孵育的离体氨减少测定中的氨减少结果(相对于水对照归一化)的非限制性图。图9A是展示了基于调节氨水平的有效性(相对于阴性对照(水)归一化)的聚糖制剂的等级次序的图。箭头指示阴性对照(水)和所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(glu100,组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)。图9B示出了对于所选寡糖组合物(glucose),相对于阴性对照(水)归一化的氨水平的条形图。

[0399] 图10提供了响应于食用寡糖组合物的患者耐受性的图。图10示出了在不同摄入量水平下报告腹泻的患者的数目(在每臂12名患者之中:麦芽糖糊精(安慰剂)、所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(glu100,组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)和阳性对照纤维)。

[0400] 图11A至图11B提供了示出其中将来自患者的粪便样品与所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(glu100)一起孵育的离体氨减少测定中的氨减少(相对于水对照归一化)的图。图11A是示出了在来自尿素循环障碍(UCD)患者的样品中通过所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(glu100)得到的氨减少的图。图11B是示出了在来自肝受损患者的样品中通过所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(glu100)得到的氨减少的图。

[0401] 图12描绘了未改性聚糖和已经通过胺柱快速色谱法脱单体化(如实例19中所述)的聚糖的重叠SEC-HPLC色谱图。

具体实施方式

[0402] 本发明部分地基于以下发现:聚糖制剂可用于:在受试者中治疗与高氨血症相关的病症,例如尿素循环障碍(UCD)和肝性脑病(HE,例如MHE或OHE);在受试者中增加或减少酶活性(例如,氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨酸琥珀酸合成酶(ASS)、精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)、N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、鸟氨酸移位酶、希特林蛋白或精氨酸酶活性);在受试者中增加或减少代谢物(例如,氨、瓜氨酸、精氨酸琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸)的水平;在受试者中调节代谢物的加工,或调节,例如增

加或减少酶活性;并且鉴定或选择用于患有UCD或患有HE (例如,MHE或OHE) 的治疗方案。

[0403] 在一些实施例中,UCD是由于受试者中一种或多种酶活性的过量或缺乏而引起的疾病和/或病症。由于酶活性的过量或缺乏,在受试者中积累一种或多种代谢物(例如,氨),从而引起疾病症状。受试者内,例如受试者的胃肠道内的微生物细胞也可以提供相同的在受试者中过量或缺乏的酶活性。不希望被理论所束缚,向受试者(例如,向患有UCD或HE (例如,MHE或OHE) 的受试者) 施用聚糖制剂可以调节(例如,增加或减少) 酶活性和/或调节(例如,增加或减少) 代谢物(例如,积累并与疾病症状相关联的代谢物,例如氨),例如代谢物的水平。在一些实施例中,施用聚糖制剂通过以下方式调节受试者(例如,受试者的胃肠道),例如患有UCD或HE (例如,MHE或OHE) 的受试者中的微生物(例如,微生物群落,例如微生物组):调节(例如,增加或减少) 微生物的酶活性和/或调节(例如,增加或减少) 代谢物(例如,累积并与疾病症状相关联的代谢物,例如氨),例如代谢物的水平。在一些实施例中,施用聚糖制剂调节(例如,增加或减少) 受试者(例如,受试者的胃肠道),例如患有UCD或HE (例如,MHE或OHE) 的受试者内的微生物的一个或多个分类群的水平,从而有效调节(例如,增加或减少) 微生物的酶活性和/或调节(例如,增加或减少) 代谢物(例如,累积并与疾病症状相关联的代谢物,例如氨),例如代谢物的水平。

[0404] 在一些实施例中,向患有UCD的受试者施用聚糖制剂降低了高氨血症危机的风险、严重程度和/或频率(例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者) 相比时)。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食。在一些实施例中,该受试者并行地用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti) (或类似氮清除剂疗法) 进行治疗。在一些实施例中,该受试者在接受低蛋白或其他补充饮食并且并行地在用苯丁酸甘油酯(例如,Ravicti) (或类似氮清除剂疗法) 进行治疗。在一些实施例中,该受试者对用氮清除剂(例如,苯丁酸甘油酯) 的治疗没有应答。在一些实施例中,该受试者是婴儿、儿童、或年轻人。在一些实施例中,该受试者没有(还没有) 接受肝移植。

[0405] 在一些实施例中,向患有HE的受试者施用聚糖制剂降低了HE的风险和/或再发率(例如,HE的严重程度和/或频率) (例如,当与未施用该聚糖制剂的受试者(包括同一受试者) 相比时)。在一些实施例中,该受试者并行地用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者并行地用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者患有显性肝性脑病(OHE) 或已经被诊断为患有该显性肝性脑病。在一些实施例中,该受试者没有(还没有) 针对HE进行治疗(例如,在施用聚糖制剂之前)。在一些实施例中,该受试者具有轻微型肝性脑病(MHE) 并且在一些实施例中,该受试者在很大程度上是非症状性的(例如,对于OHE症状)。

[0406] 在一些实施例中,该包括施用聚糖制剂的用于UCD或HE的治疗是慢性的(例如,持续时间为1年、5年、10年、20年、50年、或持续一生)。

[0407] 定义

[0408] 如本文所用,术语“丰度”或“流行性”在涉及到微生物分类群时是指在限定的微生物生态位(诸如胃肠道)中或在整个宿主生物体(例如,人或动物模型)中与另一个微生物分类群相比,一个微生物分类群的存在情况。

[0409] 如本文所用,术语“获取”(“acquire”或“acquiring”)是指通过“直接获取”或“间接获取”值或物理实体来获得值(例如,数值)或图像或物理实体(例如,样品)。“直接获取”意指执行一个过程(例如,执行合成或分析方法或方案)来获得值或物理实体。“间接获取”是指从另一方或来源(例如,直接获取物理实体或值的第三方实验室)接收值或物理实体。直接获取值或物理实体包括执行包括实物的物理变化的过程或使用机器或装置。直接获取值的实例包括从人受试者获得样品。直接获取值包括执行使用机器或装置(例如,NMR光谱仪)的方法以获得NMR光谱。

[0410] 如本文所用,“抗体”以最广义使用并且包括单克隆抗体(包括全长或完整单克隆抗体)、多克隆抗体、多价抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)以及抗体片段,只要它们表现出期望活性,典型地抗原结合即可。

[0411] 如本文所用,“组合疗法”、“组合治疗”或“组合施用”意指将两种(或更多种)不同试剂或治疗施用至受试者作为特定疾病或病症的限定治疗方案的一部分。治疗方案限定施用每种试剂使得独立试剂对受试者的效果重叠的剂量和周期。在一些实施例中,同时或并行递送两种或更多种试剂,并且这些试剂可以共同配制。在其他实施例中,这两种或更多种试剂不是共同配制,而是作为规定方案的一部分按顺序方式施用。在一些实施例中,组合施用两种或更多种试剂或治疗,使得症状或与障碍相关的其他参数的减少大于单独递送一种试剂或治疗或没有另一者的情况下将观察到的结果。两种治疗的效果可以部分累加、完全累加或大于累加(例如,协同)。顺序或基本上同时施用各治疗剂可以通过包括口服途径、静脉内途径、肌肉内途径以及通过粘膜组织直接吸收的任何适当途径来实现。这些治疗剂可以通过相同途径或通过不同途径施用。例如,可以通过静脉内注射施用该组合的第一治疗剂,同时可以口服施用该组合的第二治疗剂。在一些实施例中,组合疗法意指两种(或更多种)不同的试剂或治疗响应于与先前施用这两种(或更多种)不同试剂中的一种(或多种)相关的状况而作为限定的治疗方案的一部分施用至受试者。例如,第一试剂的施用可能在受试者中产生不希望的状况,从而促使施用包括第一试剂和第二(或另外)试剂(一起或分开服用/配制)的组合疗法,该组合疗法解决了不希望的状况,例如,治疗、缓解或减轻不希望的状况。

[0412] 如本文所用,“不同的”,例如,关于聚糖聚合物中的种类,意在表示在化学和/或结构上与另一种不同。例如,如果两种糖在化学上不同,例如岩藻糖和木糖,或在结构上不同,例如环状与无环、L型与D型,则它们是“不同的”。如果两种二聚体由相同的两个单体组成,但一对含有 α -1,4键而另一对含有 β -1,6键,则它们是不同的。不同的实体可以具有任何其他合适的区分特征或特性,该区分特征或特性可以通过本领域已知的和/或本文描述的方法检测。

[0413] 如本文所用,“剂量方案”、“给药方案”或“治疗方案”是实现治疗目标的药物施用模式。剂量方案包括以下中的一个、两个、三个或四个的定义:施用途径、单位剂量、剂量频率或治疗长度。

[0414] “有效量”的例如非药物组合物(例如,食物或食物成分、或补充剂或医疗食物)和“治疗有效量”的例如药物组合物或药剂意指该组合物或试剂足以提供期望效果(例如,调节(增加/减少)、治疗、改善等)的量。在一些实施例中,医师或其他健康专家决定适当的量和剂量方案。有效量还是指药物组合物或药剂预防医学病症发展或复发的量。如本文所用,

当是指可测量的值诸如量、时距等时,“约”意在涵盖自规定值的 $\pm 20\%$ 或在一些情况下 $\pm 10\%$ 、或在一些情况下 $\pm 5\%$ 、或在一些情况下 $\pm 1\%$ 、或在一些情况下 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为此类变化适于执行所披露的方法。

[0415] 如本文所用的“聚糖单元”是指本文披露的聚糖的单个单元,例如,制备聚糖的构建块。

[0416] 如本文所用,“分离的”或“纯化的”聚糖组合物(或其组分)基本上是纯的且不含污染物,例如病原体或其他不想要的生物材料,或毒素或其他不想要的有机或无机化合物。在一些实施例中,纯的或分离的化合物、组合物或制剂可以包含痕量溶剂和/或盐(诸如少于 10% 、 9% 、 8% 、 7% 、 6% 、 5% 、 4% 、 3% 、 2% 、 1% 、少于 0.5% 或 0.1% ,以w/w、w/v、v/v或摩尔%计)。纯化的化合物是或制剂包含至少约 60% (以w/w、w/v、v/v或摩尔%计)、至少约 75% 、至少约 90% 、至少约 95% 、至少约 97% 、至少约 98% 或至少约 99% (以w/w、w/v、v/v或摩尔%计)的感兴趣的一种或多种化合物。例如,纯化的(基本上纯的)或分离的聚糖组合物是至少 80% 、 85% 、 90% 、 91% 、 92% 、 93% 、 94% 、 95% 、 98% 、 99% 、 99.5% 、 99.8% 、 99.9% 或 100% 的聚糖治疗剂,以w/w、w/v、v/v或摩尔%计(即,不包括聚糖组合物可溶解于其中的任何溶剂,例如像水),并且在例如制造、提取/纯化和/或加工期间与伴随它的组分分离(例如使得聚糖组合物基本上不含非期望的化合物)。可以通过任何适当的标准方法测量纯度,例如,通过柱色谱法(例如,尺寸排阻色谱法(SEC))、薄层色谱法(TLC)、气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)或核磁共振(NMR)光谱法。纯化的或纯度也可以限定对施用至人受试者安全的无菌程度,例如缺少有生活力的感染剂或毒性剂。

[0417] 如本文所用,“微生物组”是指持续和暂时居住在受试者(例如人受试者)中和上的微生物群落的遗传内容物,这些微生物群落包括真核生物、古生菌、细菌和病毒(包括细菌病毒(例如,噬菌体)),其中“遗传内容物”包括基因组DNA、RNA(诸如核糖体RNA和信使RNA)、表观基因组、质粒和所有其他类型的遗传信息。在一些实施例中,微生物组具体是指生态位中微生物群落的遗传内容物。

[0418] 如本文所用的“微生物群”是指出现(持续或暂时)在受试者(例如,人受试者)中和上的微生物群落,包括真核生物、古细菌、细菌和病毒(包括细菌病毒,例如噬菌体)。在一些实施例中,微生物群具体是指生态位中的微生物群落。

[0419] 如本文所用的“调节微生物群”(“modulate the microbiota”或“modulating the microbiota”)是指改变微生物群的状态。改变微生物群的状态可以包括改变微生物群的结构和/或功能。微生物群结构的变化是,例如,分类群的相对组成的变化,例如在胃肠道的一个或多个区域,诸如盲肠、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、和/或直肠中。在一个实施例中,微生物群的结构变化包括一个分类群例如相对于另一个分类群或相对于在没有调节时将观察到的分类群的丰度变化。调节微生物群也可以或此外包括微生物群的功能变化,诸如微生物群基因表达、基因产物(例如, RNA或蛋白质)水平或微生物群的代谢输出的变化。微生物群的结构或功能的调节此外可以因微生物群或其功能的变化诱导宿主的一个或多个功能途径的变化(例如,基因表达、基因产物水平和/或宿主细胞的代谢输出或宿主过程的变化)。

[0420] 如本文所用,术语“寡糖”是指由多个(即,两个或更多个)共价连接的单个聚糖单元组成的分子。每个聚糖单元可以通过以 α 或 β 构型存在的糖苷键(例如, $1\rightarrow 2$ 糖苷键、 $1\rightarrow 3$

糖苷键、1-→4糖苷键、1-→5糖苷键或1-→6糖苷键)连接。

[0421] 如本文所用,“药物组合物”或“药物制剂”是对减轻、治疗或预防疾病具有药理学活性或其他直接效果的组合物或制剂,和/或其最终剂型或配制品,且是供人使用。药物组合物或药物制剂典型地在良好生产规范(GMP)条件下生产。药物组合物或制剂可以是无菌或非无菌的。如果是非无菌的,此类药物组合物满足如美国药典(USP)或欧洲药典(EP)中所述的非无菌药学产品的微生物指标和标准。药物组合物可以进一步包含另外的活性剂(例如像另外的治疗剂),或可以与这些另外的活性剂共同施用。药物组合物也可以包含药学上可接受的赋形剂、溶剂、载剂、填充剂或其任何组合。

[0422] 如本文所用,术语“多糖”是指由多个共价连接的单个聚糖单元组成的聚合分子。在一些实施例中,多糖包含至少10个或更多个聚糖单元(例如,至少10、至少15、至少20、至少25、或至少50、至少100、至少250、至少500、或至少1000个聚糖单元)。每个聚糖单元可以通过以 α 或 β 构型存在的糖苷键(例如,1-→2糖苷键、1-→3糖苷键、1-→4糖苷键、1-→5糖苷键和1-→6糖苷键)连接。在一些实施例中,多糖是包含相同重复单元的均质聚合物。在其他实施例中,多糖是由不同重复单元组成的异质聚合物。多糖还可以通过支化度(DB,每个残基的分支点)或聚合度(DP)表征。

[0423] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”通常是指任何人受试者。该术语不指示具体的年龄或性别。受试者可以包括怀孕妇女。受试者可以包括新生儿(早产新生儿、足月新生儿)、最多一岁的婴儿、幼儿(例如,1岁至12岁)、青少年(例如,13-19岁)、成人(例如,20-64岁)和老年人(65岁和以上)。通常,受试者包括宿主及其对应的微生物群。

[0424] 如本文所用的“大幅减少”是减少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、99.9%或100%。

[0425] 如本文所用的“大幅增加”是增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%、850%、900%、950%、1000%、或大于1000%。

[0426] 如本文所用的“合成的”是指并非天然存在的人造化合物或制剂,诸如聚糖组合物。在一个实施例中,在合适的反应条件下例如通过由添加到反应中的单个聚糖单元产生低聚物和聚合物的聚合反应,使用本文所述的聚合催化剂合成制剂的聚糖。在一些实施例中,聚合催化剂充当水解剂且可断裂糖苷键。在其他实施例中,聚合物催化剂可以形成糖苷键。

[0427] 如本文所用的术语“治疗”(“treating”和“treatment”)是指将试剂或组合物施用至受试者(例如,受不利病症、障碍或疾病困扰的无症状受试者或有症状受试者),以减轻症状的严重程度和/或频率,消除症状和/或其基础病因,和/或促进损伤改善或修复,和/或预防无症状受试者中的不利病症、障碍或疾病,该无症状受试者易受特定不利病症、障碍或疾病的影响或疑似发展该病症、障碍或疾病或处于发展该病症、障碍或疾病的风险下。

[0428] 术语“抗原”是指能够引发免疫应答的物质,并且通常这也是用于通过可用于证实抗原-抗体相互作用的许多体外和体内免疫程序中的一个来检测对应抗体的物质。类似地,术语过敏原用于表示具有诱导抗体和与抗体组合的能力的抗原;然而,该定义并不排除过敏原也可以诱导除IgE以外的类别的抗体的可能性。

[0429] 如本文所用,“衍生物”是指加工的外源物质的产物。衍生物可以包括本文所述的

任何酶促反应的代谢物和/或产物。

[0430] 如本文所用,术语“果寡糖”或“FOS”是指以下序列的果糖聚合物,任选地包含末端葡萄糖:由以下中的一种或多种组成的(Fru) n -Glc: β 2,1- β 2,6- α 1,2和 β -1,2糖苷键,其中 n 典型地是3-10。变体包括主链中果糖基单元之间的菊粉型 β -1,2和左聚糖型 β -2,6键联。在一个实施例中,FOS由来自以下的酶制备:浸麻芽孢杆菌(*B.macerans*)、运动发酵单胞菌(*Z.mobilis*)、罗伊氏乳杆菌(*L.reutri*)、黑曲霉(*A.niger*)、日本曲霉(*A.japonicas*)、臭曲霉(*A.foetidus*)、萨氏曲霉(*A.sydowi*)、黑色枪丝霉(*bA.Pullans*)、紫麦角菌(*C.purpurea*)、尖孢镰刀菌(*F.oxysporum*)、桔青霉(*P.citrinum*)、常现青霉(*P.frequentans*)、小刺青霉(*P.spinulosum*)、皱褶青霉(*P.rigulosum*)、寄生霜霉(*P.parasitica*)、短帚霉(*S.brevicaulis*)、酿酒酵母(*S.cerevisiae*)、或马克斯克鲁维酵母(*K.marxianus*)。在实施例中,FOS通过果糖基转移酶、 β -呋喃果糖苷酶(EC 3.2.1.26)、菊粉蔗糖酶(EC 2.4.1.9)、左聚糖蔗糖酶(EC2.4.1.10)或内切菊粉酶的酶促作用产生。

[0431] 如本文所用,“聚糖聚合物制剂”(也称为“聚糖的制剂”、“聚糖制剂”、“聚糖聚合物组合物”、“聚糖组合物”、“寡糖制剂”、“寡糖组合物”或“聚糖”)是表现出期望效果(例如,治疗效果或调节效果,例如关于外源物质,或有益效果,例如关于受试者的健康)的包含聚糖聚合物的制剂。在一些实施例中,聚糖聚合物的制剂不含一种或多种天然存在的寡糖,包括:葡寡糖、甘露寡糖、菊粉、剪秋罗糖、麦芽四糖、黑曲四糖、耐斯糖、赛斯糖(sesemose)、水苏糖、异麦芽三糖、黑曲三糖、麦芽三糖、松三糖、麦芽三酮糖(maltotriulose)、棉子糖、蔗果三糖、果寡糖、2'-岩藻糖基乳糖、半乳寡糖、糖基、依达肝素、异麦芽寡糖、麦芽糖糊精、木寡糖、琼脂、琼脂糖、海藻酸、多糖酸(alguronic acid)、 α 葡聚糖、支链淀粉、直链淀粉、阿拉伯木聚糖、 β -葡聚糖、胍胍质、卡苏兰(capsulan)、卡拉胶、纤维糊精、动物纤维素、纤维素、几丁质、几丁质纳米纤维、几丁质-葡聚糖复合物、壳聚糖、金藻昆布多糖、凝胶多糖、环糊精、 α -环糊精、右旋糖酐、糊精、双醛淀粉、聚蔗糖、果聚糖、岩藻多糖、半乳葡甘露聚糖、半乳甘露聚糖、半乳糖胺半乳糖(galactosamineogalactan)、结冷胶、葡聚糖、葡甘露聚糖、葡糖醛酸木聚糖(glucoronoxyland)、糖萼、糖原、半纤维素、羟丙甲纤维素、艾考糊精、开菲尔多糖(kefiran)、海带多糖、香菇多糖、左聚糖多糖、地衣淀粉、甘露聚糖、粘液、天然胶、裸藻淀粉、果胶酸、果胶、喷他淀粉(pentastarch)、植物糖原、皮鲁兰(pleuran)、降解型卡拉胶(poligeenan)、聚右旋糖、紫菜聚糖、普鲁兰多糖、裂裨菌素、琼脂糖凝胶、海葱糖、西佐喃、舒更葡糖、韦兰胶、黄原胶、木聚糖、木葡聚糖、酵母聚糖等。在一些实施例中,聚糖聚合物作为盐(例如,药学上可接受的盐)存在。在一些实施例中,聚糖制剂不含山梨糖醇。在一些实施例中,聚糖制剂不含柠檬酸。在一些实施例中,聚糖制剂不含环状聚糖。在一些实施例中,聚糖聚合物的制剂含有一种或多种天然存在的寡糖,包括:葡寡糖、甘露寡糖、菊粉、剪秋罗糖、麦芽四糖、黑曲四糖、耐斯糖、赛斯糖、水苏糖、异麦芽三糖、黑曲三糖、麦芽三糖、松三糖、麦芽三酮糖、棉子糖、蔗果三糖、果寡糖、2'-岩藻糖基乳糖、半乳寡糖、糖基、依达肝素、异麦芽寡糖、麦芽糖糊精、木寡糖、琼脂、琼脂糖、海藻酸、多糖酸、 α 葡聚糖、支链淀粉、直链淀粉、阿拉伯木聚糖、 β -葡聚糖、胍胍质、卡苏兰、卡拉胶、纤维糊精、动物纤维素、纤维素、几丁质、几丁质纳米纤维、几丁质-葡聚糖复合物、壳聚糖、金藻昆布多糖、凝胶多糖、环糊精、 α -环糊精、右旋糖酐、糊精、双醛淀粉、聚蔗糖、果聚糖、岩藻多糖、半乳葡甘露聚糖、半乳甘露聚糖、半乳糖胺半乳糖、结冷胶、葡聚糖、葡甘露聚糖、葡糖醛酸木聚糖、糖萼、糖原、半纤

纤维素、羟丙甲纤维素、艾考糊精、开菲尔多糖、海带多糖、香菇多糖、左聚糖多糖、地衣淀粉、甘露聚糖、粘液、天然胶、裸藻淀粉、果胶酸、果胶、喷他淀粉、植物糖原、皮鲁兰、降解型卡拉胶、聚右旋糖、紫菜聚糖、普鲁兰多糖、裂裉菌素、琼脂糖凝胶、海葱糖、西佐喃、舒更葡糖、韦兰胶、黄原胶、木聚糖、木葡聚糖、酵母聚糖等。在一些实施例中，聚糖聚合物作为盐（例如，药学上可接受的盐）存在。在一些实施例中，聚糖制剂含有山梨糖醇（例如，在约1%与10%之间）。在一些实施例中，聚糖制剂含有柠檬酸（例如，在约0.1%与1%之间、或在约0.1%与2%之间）。

[0432] 如本文所用，“动物宿主”是具有包括微生物（例如，微生物群落，例如，微生物组）的胃肠道（例如，肠，例如，小肠、大肠和/或结肠）的任何动物。在一些实施例中，动物宿主是哺乳动物，例如牛、马、绵羊、山羊、猪、狗、猫、雪貂、小鼠、大鼠、或人。在一些实施例中，动物宿主是人（例如，人患者或受试者）。

[0433] 如本文所用，“酶活性”是指一种或多种酶的功能性。酶活性可以包括单一酶的催化功能性（例如，催化代谢物A至代谢物B的反应的酶具有催化代谢物A至代谢物B的反应的酶活性）。酶活性可以包括多于一种酶（例如，共同催化代谢物A至代谢物B的反应的多种酶）的催化功能性。例如，包括多于一种酶的催化功能性的酶活性可以包括多种酶的活性，使得第一酶催化代谢物A至代谢物C的反应，第二酶催化代谢物C至代谢物D的反应，第三酶催化代谢物D至代谢物E的反应，并且第四酶催化代谢物E至代谢物B的反应。在所述实例中，这多种酶的酶活性将包括催化代谢物A至代谢物B的反应。同样在所述实例中，可以通过参考催化代谢物A至代谢物B反应的酶来等效地描述这多种酶的酶活性。因此，催化代谢物A至代谢物B的反应的酶的酶活性可以包括以下的催化功能性：催化代谢物A至代谢物B的反应的一种酶；或者共同构成催化代谢物A至代谢物B的反应的催化功能性的多种酶的催化功能性。酶活性可以与一种或多种酶相关联，该一种或多种酶包括辅因子、辅酶、另外亚基、离子、盐以及酶活性所必需的其他催化和非催化辅因子和辅酶。酶活性的功能不全可以包括受试者（例如，动物宿主、人受试者或人患者），例如受试者的胃肠道（例如，肠，例如小肠、大肠和/或结肠）中酶活性（例如，动物宿主酶活性、微生物酶活性、或两者）的缺乏或过量。在一些实施例中，酶活性的缺乏或过量是相对于不患有疾病或病症例如高草酸尿症，或不具有酶活性的功能不全的受试者。

[0434] 如本文所用，“动物宿主酶活性”是由通过动物宿主细胞产生的酶产生的酶活性。

[0435] 如本文所用，“微生物酶活性”是由通过微生物细胞，例如包含在动物宿主的胃肠道，例如小肠或大肠（例如，结肠）内的微生物细胞产生的酶的产生酶活性。

[0436] 如本文所用，“代谢物”是指酶催化反应的底物或产物（例如，酶活性的底物或产物）。在一些实施例中，代谢物是动物宿主酶活性的底物或产物。在一些实施例中，代谢物是微生物酶活性的底物或产物。在一些实施例中，代谢物是动物宿主酶活性和微生物酶活性两者的底物或产物。在一些实施例中，代谢物对于动物宿主和/或微生物是内源的，例如其天然存在于动物宿主和/或微生物中。代谢物的水平是受试者（例如，动物宿主）中代谢物丰度的量度。在一些实施例中，代谢物的水平可以与疾病或病症相关联。在一些实施例中，本文披露的方法可以调节例如增加或减少代谢物的水平。在一些实施例中，代谢物的水平而不是代谢物本身的存在可以与动物宿主（例如，人患者或受试者）中的一种或多种毒性作用、疾病、障碍或病症相关联。

[0437] 如本文所用,“胃肠耐受性”是关于聚糖或聚糖制剂如何影响例如下胃肠道中的气体产生以及如何影响诸如不适、肠胃胀气和/或腹胀的症状的值。下胃肠道中快速率的气体产生可能引起胃肠不适,诸如肠胃胀气和腹胀。据信,受试者中逐渐更多/低的气体产生(与快速的气体产生速率相反)导致较少的不适。据信,菊粉当施用(例如,口服)至受试者时增强气体产生,该气体产生是迅速且高的。在一些实施例中,本文所述的聚糖制剂导致受试者(向其施用了聚糖制剂)中的气体释放速率低于当量剂量(克可溶性纤维)下菊粉的气体释放速率。在一个实施例中,来自本文所述的聚糖制剂的气体产生速率不超过在类似条件下(例如,在当量剂量下)对菊粉观察到的速率,约等于或小于在类似条件下对菊粉观察到的速率,小于在类似条件下对菊粉观察到的速率,或比在类似条件下对菊粉观察到的速率小至少10%(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、50倍、100倍或更多)。在另一个实施例中,在1-36小时(例如,约3-24小时,例如约3小时或约24小时)内测量来自本文所述的聚糖制剂的气体形成速率。

[0438] 如本文所用,“可发酵度”是关于聚糖或聚糖制剂可以被微生物、微生物群落或微生物组(例如,在受试者的胃肠道中)用于发酵的容易程度的值。在一些实例中,“不可发酵的”是指具有相对低的可发酵度(例如按重量计少于40%,例如少于40%、35%、30%、20%、15%或更少(按重量计))的聚糖制剂。在一些实例中,“可发酵的”是指具有相对高的可发酵度(例如按重量计至少60%,例如按重量计至少60%、65%、70%、75%、80%、85%或更高)的聚糖制剂。可发酵度可以通过在AMERICAN JOURNAL CLINICAL NUTRITION[美国杂志临床营养],1991,53 1418-1424上的“Fermentability of Various Fiber Sources by Human Fecal Bacteria In Vitro[在体外人粪便细菌对各种纤维源的可发酵度]”;或美国专利5,085,883中描述的方法来确定,将这两个文献通过援引并入本文。

[0439] 如本文所用,“可消化度”是关于聚糖或聚糖制剂例如在受试者的胃肠道中的热量值的值。聚糖制剂可以具有不同的热量值,这取决于宿主(例如,宿主酶)消化它的程度可以有多大(如果有的话)。例如,宿主(例如,哺乳动物,例如人)酶难消化的聚糖制剂含有最小的热量值(例如,没有热量值并且是无热量的)。如本文所用的热量值不是指在弹式量热计或类似装置中确定的热量值,而是指由受试者可利用的热量值。在一些实例中,难消化的聚糖制剂不被吸收,并且因此在人体内不被同化或用于能量。热量值是指可用的热量值,例如在人体内被同化或用于能量的热量。可消化度可以如McCleary (AOAC方法2009.01,也称为AACC国际认可方法32-45.01) (McCleary等人(2010) J. AOAC Int. [AOAC国际期刊], 93(1), 221-233)中所述测量,例如使用胰腺 α -淀粉酶和接近于生理(pH 6, 37°C)的条件用于酶孵育步骤。在其他实施例中,可消化度可以如McCleary等人, (2012) J. AOAC Int. [AOAC国际期刊], 95(3), 824-844中所述测量,例如使用AOAC201 1.25(整合的总膳食纤维测定)。

[0440] 尿素循环障碍

[0441] 本文所述的方法治疗尿素循环障碍(UCD)。在一些实施例中,这些方法增加受试者中缺乏的酶活性。在一些实施例中,这些方法减少受试者中过量的酶活性。在一些实施例中,这些方法减少代谢物,例如在患有UCD的受试者中积累的代谢物的水平。在一些实施例中,这些方法减少或增加受试者中,例如受试者的胃肠道中微生物或微生物分类群的流行性。

[0442] 尿素循环是将氮转化为尿素以从体内排泄的代谢途径。途径中酶的缺乏会引起尿

素循环障碍 (UCD), 例如尿素循环的代谢物的积累和由此产生的症状。存在若干种UCD, 基于基础的酶缺乏对其进行命名 (Gene Reviews: Urea Cycle Disorders Overview [基因综述: 尿素循环障碍概观]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/> (在2011年6月14日访问))。

[0443] 这些技术包括但不限于:

[0444] -氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI) 缺乏症 (MIM#237300)

[0445] -鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症 (MIM#311250)

[0446] -精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症 (也称为经典瓜氨酸血症或I型瓜氨酸血症、CTLN1、MIM#215700) (Gene Reviews: Citrullinemia type 1 [基因综述: 1型瓜氨酸血症]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/> (在2011年6月14日访问))

[0447] -精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症 (也称为精氨基琥珀酸尿、MIM#207900) (Gene Reviews: Argininosuccinate lyase deficiency [基因综述: 精氨基琥珀酸裂解酶缺乏症]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/> (在2011年6月14日访问))

[0448] -N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症 (MIM#237310)

[0449] -高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸血症 (HHH) 综合征 (也称为鸟氨酸移位酶缺乏症) 是SLC25A15基因中的罕见的常染色体隐性尿素循环障碍, 该尿素循环障碍影响酶鸟氨酸移位酶 (Hommes FA等人 (1986年2月). *Neuropediatrics* [儿童神经病学]. 17 (1): 48-52)。

[0450] -II型瓜氨酸血症 (CIT II) 障碍是在希特林蛋白 (SLC25A13基因) 中具有突变的常染色体隐性尿素循环障碍 (例如, 在日本群体中发现) (Freedberg等人 (2003). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* [全科医学之菲茨帕特里克皮肤病学]. (第6版). McGraw-Hill [麦格劳-希尔集团])。

[0451] -精氨酸酶缺乏症 (MIM#207800) (Gene Reviews: Arginase deficiency [基因综述: 精氨酸酶缺乏症]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/> (在2011年6月14日访问))。

[0452] 如本文所用, “尿素循环障碍”或“UCD”是指本文叙述的任何特定UCD酶缺乏症 (例如, 氨基甲酰磷酸合成酶I (CPSI) 缺乏症、鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症、精氨基琥珀酸合成酶 (ASS) 缺乏症、精氨基琥珀酸裂解酶 (ASL) 缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症、高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸血症 (HHH) 综合征、II型瓜氨酸血症 (CIT II) 障碍或精氨酸酶缺乏症)。

[0453] 除精氨酸酶缺乏症外, UCD可能导致高氨血症和/或危及生命的代谢性失代偿。在一些实施例中, UCD在婴儿期中呈现。代谢性失代偿的幸存者经常患有严重的神经学损伤。

[0454] 尿素循环将来自周围 (肌肉) 和肠源 (蛋白质摄取) 的氮从转化为水溶性尿素并可以排泄出。在每个循环中, 将两摩尔氮 (一摩尔来自氨并且一摩尔来自天冬氨酸) 转化为尿素。氨氮衍生自循环氨基酸, 主要是谷氨酰胺和丙氨酸。天冬氨酸是精氨基琥珀酸合成的底物。

[0455] 循环中前四种酶 (CPSI、OTC、ASS或ASL) 的或NAGS (催化N-乙酰谷氨酸产生的酶) 的缺乏症导致氨和氨前体代谢物的积累 (Braissant O. *Mol Genet Metab* [分子遗传学与新陈代谢] 2010; 100增刊1: S3)。其次, 由于CPSI、NAGS和OTC位于线粒体中, 因此原发性线粒体疾病可能影响尿素循环活性, 例如在受试者中产生UCD或UCD症状。在患有精氨酸酶缺乏症的

受试者中,高氨血症可能罕见或与CPSI、OTC、ASS、ASL或NAGS缺乏症中的相比没那么严重(GeneReviews:Arginase Deficiency[基因综述:精氨酸酶缺乏症].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/>(在2011年9月21日访问))。

[0456] 症状和患者呈现

[0457] 大多数患有UCD的受试者(例如,患者)在儿童早期,例如新生儿(早产新生儿、足月新生儿)、最多一岁的婴儿、或儿童(例如,1年至12年)中呈现UCD的症状。具有部分酶缺乏症的受试者可能在儿童晚期或作为成人(例如,作为青少年(例如,13-19岁)或作为成人(例如,20-64岁))变得有症状。在某些研究中,确定了呈现UCD症状的中位年龄为2岁,范围为1日龄至53岁(Summar ML等人Acta Paediatr[儿科医学会杂志]2008;97:1420)。

[0458] 患有UCD的受试者(例如,患者)可能呈现出UCD的一种或多种(例如,一种、二种、三种、四种、五种、六种或更多)症状。UCD的症状包括神经学症状和胃肠症状。神经学症状包括例如意识水平下降、精神状态改变、运动功能异常、和癫痫发作。胃肠症状包括例如呕吐、进食不良、腹泻、恶心、便秘、和蛋白厌恶。在一些实施例中,婴儿受试者在进食后变得有症状,因为人乳或婴儿配方食品提供蛋白质负荷。当受试者(例如,患者)作为婴儿呈现时,UCD的初始体征可能包括嗜睡、无法保持正常体温和进食不良,通常随后是呕吐、昏睡、和昏迷(Burton BK.Pediatrics[儿科学]1998;102:E69;Summar M.J Pediatr[儿科学杂志]2001;138:S30)。患有高氨血症(例如,由于UCD引起的高氨血症)的新生儿可能具有中枢过度换气,从而导致呼吸性碱中毒。过度换气被认为是起因于由氨、谷氨酰胺和其他代谢物积累引起的脑水肿(Butterworth RF.J Inherit Metab Dis[遗传代谢性疾病杂志]1998;21增刊1:6)。脑水肿的增加也可能导致姿势异常和进行性脑病并伴有换气不足和呼吸停止。大约50%的患有重度高氨血症(例如,由于UCD引起的高氨血症)的婴儿具有癫痫发作(Brusilow SW,Maestri NE.Adv Pediatr[儿科学进展]1996;43:127)。

[0459] 尽管患有UCD的受试者(例如,患者)典型地作为婴儿呈现,但患有UCD的受试者终生具有并发高氨血症的代谢性失代偿的风险。代谢性失代偿可以发生在分解代谢增加,诸如感染(例如,肠胃炎、中耳炎)、禁食、手术或创伤的发作期间。

[0460] 患有来自部分酶缺乏症的UCD的受试者(例如,患者)可能具有非典型呈现,这些呈现在新生儿期后发生(Brusilow SW,Horwich AL.Urea cycle enzymes[尿素循环酶].在:The metabolic and molecular bases of inherited disease[遗传性疾病的代谢和分子基础],第8版,Scriver CR,Beaudet AL,Sly WS,Valle D(编),McGraw-Hill[麦格劳-希尔集团],纽约2001.第1909页;Leonard JV,Morris AA.Semin Neonatol[新生儿科学研讨会]2002;7:27)。这种延迟的呈现最常见于患有部分OTC缺乏症的受试者,诸如女性携带者,但是它也可能伴随任何尿素循环酶的部分活性而发生。UCD症状呈现延迟的受试者,例如患有部分尿素循环酶缺乏症的受试者可能呈现出以下中的一种或多种:慢性呕吐、发育迟缓、癫痫发作障碍、睡眠障碍、精神病、头痛、食欲缺乏、呕吐、昏睡、共济失调、行为异常(Brusilow SW,Horwich AL.Urea cycle enzymes[尿素循环酶].在:The metabolic and molecular bases of inherited disease[遗传性疾病的代谢和分子基础],第8版,Scriver CR,Beaudet AL,Sly WS,Valle D(编),McGraw-Hill[麦格劳-希尔集团],纽约2001.第1909页;Leonard JV,Morris AA.Semin Neonatol[新生儿科学研讨会]2002;7:27;Maestri NE等人Medicine[医学](Baltimore[巴尔的摩])1998;77:389;Serrano M等人J Child Neurol[儿

童神经病学杂志]2010;25:352;Sedel F等人J Inherit Metab Dis[遗传代谢性疾病杂志]2007;30:631;Houston B等人Am J Med[美国医学杂志]2011;124:303)。在一些实施例中,这些症状在蛋白质摄入增加之后或在分解代谢应激(例如,病毒性疾病、怀孕)期间出现或严重程度增加。UCD症状呈现延迟的受试者,例如患有部分尿素循环酶缺乏症的受试者可能更喜欢素食饮食,因为膳食蛋白摄入通常与头痛相关。

[0461] 患有UCD的受试者(例如,患者)也可能呈现出肝功能不全。肝功能不全的特征可能在于肝酶升高、凝血病和糖原代谢病的组织学证据(Iorio R等人J Gastroenterol[胃肠病学杂志]2005;40:820;Miles L等人J Pediatr Gastroenterol Nutr[儿科胃肠病学与营养杂志;]2005;40:471)。

[0462] 患有UCD的受试者(例如,患者)可能呈现出高氨血症。在一些实施例中,高氨血症可能是慢性的。在一些实施例中,高氨血症可以仅在与分解代谢应激相关的代谢性失代偿期间发生(Arn PH等人N Engl J Med[新英格兰医学杂志]1990;322:1652;Tuchman M, Yudkoff M.Mol Genet Metab[分子遗传学与新陈代谢]1999;66:10)。

[0463] 患有精氨酸酶缺乏症的受试者(例如,患者)典型地在婴儿后期或儿童早期(例如3个月至6岁)中呈现。在一些实施例中,呈现出由于精氨酸酶缺乏症引起的UCD的受试者(例如,患者)罹患特别是下肢的痉挛状态、肌张力障碍、和共济失调。在此类受试者中,常常疑似诊断为大脑性麻痹。患有由于精氨酸酶缺乏症引起的UCD的受试者(例如,患者)的其他呈现症状类似于患有部分缺乏症的那些受试者。

[0464] 氨测试和对患有高氨血症(例如,UCD和肝性脑病HE)的受试者的诊断

[0465] 氨测试

[0466] 患有、疑似患有高氨血症(例如,UCD和肝性脑病HE)、或处于患有该高氨血症的风险下的受试者可能相对于对照受试者(例如,不疑似患有高氨血症的受试者)具有升高的血氨水平,例如血浆氨水平、血清氨水平、或全血氨水平。在一些实施例中,健康成人受试者(例如,不疑似患有高氨血症的受试者)中的血氨水平小于15、20、25、30、35、40、45、或50 $\mu\text{mol/L}$,例如小于30 $\mu\text{mol/L}$ 。在一些实施例中,高于正常约0.5倍、约1倍、约1.5倍、约2倍、约2.5倍、或约3倍的血氨水平提示了UCD或HE。在一些实施例中,患有或疑似患有UCD或HE的受试者具有大于或等于90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、或180 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平。在一些实施例中,患有或疑似患有UCD或HE的受试者具有大于或等于100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、或150 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平。在一些实施例中,患有或疑似患有UCD或HE的受试者具有大于或等于100 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平。在一些实施例中,患有或疑似患有UCD或HE的受试者具有大于或等于150 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平。

[0467] 患有、疑似患有高氨血症(例如,UCD)、或处于患有该高氨血症的风险下的新生儿和儿童可能相对于健康的新生儿或儿童具有升高的血氨水平,例如血浆氨水平、血清氨水平、或全血氨水平。在一些实施例中,健康的新生儿或儿童具有 $45 \pm 10 \mu\text{mol/L}$ 的平均血氨浓度。在一些实施例中,健康的新生儿或儿童(例如,不疑似患有高氨血症的受试者)具有小于或等于70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、或95 $\mu\text{mol/L}$,例如80或90 $\mu\text{mol/L}$ 的平均血氨浓度。在一些实施例中,患有或疑似患有UCD或HE的新生儿或儿童具有大于或等于55、60、65、70、75、80、90、或95、100、105、110、

115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、或180 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平。

[0468] 在一些实施例中,可以在静脉和动脉血液样品中测量血氨浓度。在一些实施例中,测量血清氨水平可以用于监测本文所述的聚糖制剂的功效。在一些实施例中,可以通过测量例如大脑中的气态氨(pNH_3)的分压来评估高氨血症的等级或严重程度。 pNH_3 值可以由总氨和pH计算出。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者相对于对照受试者(例如,不疑似患有高氨血症的受试者)具有升高的 pNH_3 水平。

[0469] 在一些实施例中,在患有、疑似患有轻微型肝性脑病(MHE)或处于该轻微型肝性脑病的风险下的受试者中,3-硝基酪氨酸的血清水平可能升高。在一些实施例中,在患有、疑似患有MHE或处于该MHE的风险下的受试者具有大于约10nM、15nM、20nM、30nM、40nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM、或100nM的血清3-硝基酪氨酸水平。在一些实施例中,在患有、疑似患有MHE或处于该MHE的风险下的受试者具有大于约10nM或约15nM的血清3-硝基酪氨酸水平。神经成像

[0470] UCD急性呈现期间的神经成像可能显示出脑水肿的证据。在患有新生儿发病型UCD并伴有长期高氨血症的受试者(例如,患者)中的大脑磁共振成像(MRI)可能显示出与缺氧缺血性脑病或肝性脑病的成像相似的发现。例如,新生儿OTC缺乏症并伴有长期高氨血症可能导致慢性变化,包括皮质萎缩、白质囊性变化和髓鞘形成不良。即使在较轻度的迟发性病例中也可以看到可逆的白质病变。

[0471] 诊断

[0472] 患有UCD的受试者(例如,患者)可以在呈现出UCD症状(例如,本文所述或本领域已知的症状)之后,或基于家族病史或异常的新生儿筛查测试而被诊断。

[0473] 在一些实施例中,诊断的第一步是获取受试者(例如,患者)中氨水平,例如血氨水平的值。在一些实施例中,大于或等于100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、或150 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平提示了UCD。在一些实施例中,大于或等于100 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平提示了UCD。在一些实施例中,大于或等于150 $\mu\text{mol/L}$ 的血氨水平提示了UCD。

[0474] 在一些实施例中,氨测试应伴随(例如,在之前或之后)获取以下中的一种或多值的值:动脉pH、二氧化碳张力、血清乳酸、血清葡萄糖、血清电解质(例如,以计算阴离子间隙)、血浆氨基酸、以及尿液有机酸和尿液乳清酸。在一些实施例中,升高的血浆氨浓度(例如,与本文所述的参考值相比)与正常血糖和阴离子间隙相结合强烈提示了UCD。

[0475] 进一步的测试用于鉴定特定的酶缺乏症,包括酶分析和分子遗传学测试。该测试可以包括:

[0476] • 获取血浆氨基酸/尿液乳清酸水平的值,例如以使用定量氨基酸分析来区分UCD (Summar M.J Pediatr[儿科学杂志]2001;138:S30)

[0477] • 获取血浆瓜氨酸和血浆精氨基琥珀酸的值,其中瓜氨酸升高和精氨基琥珀酸减少或不存在提示了精氨基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症

[0478] • 获取血浆瓜氨酸和血浆精氨基琥珀酸的值,其中瓜氨酸升高和精氨基琥珀酸升高提示了精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症

[0479] • 获取血浆瓜氨酸、血浆精氨酸、血浆谷氨酰胺和血浆乳清酸的值,其中瓜氨酸减少或不存在、精氨酸减少、谷氨酰胺增加和/或乳清酸减少提示了氨基甲酰磷酸合成酶I(CPSI)缺乏症

[0480] • 获取血浆瓜氨酸、血浆精氨酸、血浆谷氨酰胺和血浆乳清酸的值,其中瓜氨酸减少或不存在、精氨酸减少或不存在、谷氨酰胺升高和/或乳清酸升高提示了鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC) 缺乏症;乳清酸可以增加超过1000微摩尔/mol肌酸酐 (正常情况下,乳清酸/肌酐为1至11微摩尔/mol)

[0481] • 获取血浆瓜氨酸、血浆精氨酸和/或血浆谷氨酰胺的值,其中瓜氨酸减少或不存在、精氨酸减少或不存在和/或谷氨酸升高提示了N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 缺乏症

[0482] • 获取血浆精氨酸的值,其中精氨酸升高 (例如,高于参考值,例如正常值3至4倍) 提示了精氨酸酶缺乏症 (GeneReviews:Arginase Deficiency[基因综述:精氨酸酶缺乏症].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/> (在2011年9月21日访问))。

[0483] 可以通过组织样品的酶活性分析来确认患有UCD的受试者 (例如,患者) 中特定酶缺乏症的诊断。在一些实施例中,肝活检样品的酶活性分析可以用于诊断CPSI、OTC和/或NAGS缺乏症。在一些实施例中,来自皮肤活检样品的成纤维细胞的酶活性分析可以用于诊断ASS和/或ASL缺乏症。在一些实施例中,红细胞样品的酶活性分析可以用于诊断精氨酸酶缺乏症。所测得的酶活性并不总是与体内残留酶活性或与表型 (例如,UCD症状) 严重程度相关联,因为大多数体外测定都是在过量的底物和无细胞提取物中进行的。此外,在X连锁障碍OTC缺乏症中,在患有UCD的女性中,肝活检中测得的OTC活性水平可能是正常的,这取决于肝脏中X失活的模式。在一些实施例中,例如通过开放或针刺活检获得的肝脏组织可以用作样品以获取与UCD相关的所有酶 (例如,本文披露的酶) 的活性值,任选地其中DNA测试是阴性的。

[0484] 其他诊断技术可用于检测患有UCD的受试者 (例如,患者),尤其是那些在无症状期间具有正常实验室值的患有部分酶缺乏症的受试者中的异常。在施用别嘌呤醇后获取乳清酸尿液排泄量的值可以用于为鉴定突变OTC等位基因携带者的女性 (Hauser ER等人N Engl J Med[新英格兰医学杂志]1990;322:1641;Burlina AB等人J Inherit Metab Dis[遗传代谢性疾病杂志]1992;15:707)。可以采用在体内施用同位素来评估经改变的尿素循环活性 (Scaglia F等人Pediatrics[儿科学]2002;109:150;Lee B等人Proc Natl Acad Sci U S A[美国国家科学院院刊]2000;97:8021)。稳定的同位素可以用于测量总的体内尿素合成速率和氮通量 (评估尿素循环活性),并且可以鉴定患有完全或部分酶缺乏症的受试者 (例如,患者) 和UCD相关等位基因的无症状携带者。

[0485] 基于DNA测序的突变测试也可以用于评价受试者 (例如,患者) 是否具有UCD相关突变。基于测序的方法可以用作诊断的一线方法。在疑似患有UCD的患者中可以考虑进行OTC缺乏症的DNA检测,尤其是在血浆氨基酸分析无法诊断的情况下。在一些实施例中,OTC缺乏症是最常见的UCD。据报道,基于OTC缺乏症,超过150种突变 (其中大多数是单碱基取代) 引起UCD (McCullough BA等人Am J Med Genet[美国医学遗传学杂志]2000;93:313)。但是,部分或全部OTC编码基因的微缺失可能导致DNA测序的假阴性结果。为了解决这个潜在问题,当初始DNA测序为阴性时,可以使用阵列比较基因组杂交 (aCGH) 或染色体微阵列分析来检测基因的微缺失 (Shchelochkov OA等人Mol Genet Metab[分子遗传学与新陈代谢]2009;96:97)。

[0486] 靶向DNA测序突变分析的替代性方法是将下一代DNA测序应用于临床全外显子组分析,这有可能鉴定大多数 (如果不是全部) 编码基因的变体 (Bamshad MJ等人Nat Rev

Genet[遗传学自然评论]2011;12:745)。通过这种技术,可以检测所有的UCD基因以及其他可能引起高氨血症的基因变体。然而,所述测序可能错过小的单或多外显子缺失;设计有单外显子分辨率的aCGH可以与DNA测序联合进行以解决此问题(Shchelochkov OA等人Mol Genet Metab[分子遗传学与新陈代谢]2009;96:97)。

[0487] 由于UCD症状通常在新生儿中呈现,因此可以在产前和新生儿阶段对受试者(例如,患者)进行测试。如果突变是已知的,则可以通过DNA分析针对所有UCD进行产前测试(Scaglia F等人J Nutr[营养学杂志]2004;134:2775S);可以在产前DNA测试之前确认父母双方的携带状态。ASS和ASL酶活性可以直接在羊水细胞和绒毛膜绒毛细胞中测量。升高的瓜氨酸和精氨基琥珀酸可以在羊膜液中测量。CPSI和OTC可以在胎儿肝脏中测量。由于X染色体的随机失活,无法预测具有OTC缺乏症的女性的临床表型。大多数新生儿筛查程序现在都包括通过串联质谱法进行对UCD和其他先天性代谢异常的测试(Wilcken B.J Inherit Metab Dis[遗传代谢性疾病杂志]2010;33:S205;Cavicchi C等人J Pharm Biomed Anal[药学与生物医学分析杂志]2009;49:1292;Huang HP等人J Formos Med Assoc[台湾医学杂志]2006;105:882)。

[0488] UCD的治疗

[0489] 用于治疗UCD的现有治疗选择包括补液和维持良好的尿液排出量(例如,没有过度水合)、使用药物和/或血液透析从体内去除氮(例如,氨)、减少/停止蛋白质摄入和/或最大程度地减少分解代谢、以及刺激肌肉的合成代谢和对氮前体的摄入。

[0490] 由于不良进食和/或反复呕吐的病史,患有UCD的受试者(例如,患者)典型地体积消减。优先补充血管内液。补液和维持良好的尿排出量可以通过静脉内施用液来完成。可以优选地经由中央导管建立静脉内通路,以进行血液采样以及施用液和药物。静脉内液可以由10%右旋糖水溶液组成,但是应避免显著且长期的高血糖。由于氮清除药物的盐含量较高,因此应最大程度地减少盐输注。

[0491] 患有UCD的受试者(例如,患者)可以通过从体内去除氮(例如,氨)来治疗。血液透析是最快且最有效的氮去除方法,并且如果受试者中的氨迅速增加,如果受试者患有对药物疗法有抗性的急性高氨血症,和/或氨水平持续高于350至400 $\mu\text{mol/L}$ 的范围,则可以使用血液透析(Schaefer F等人Nephrol Dial Transplant[肾脏病与透析肾移植]1999;14:910)。对于呈现出较轻度UCD症状(例如,高氨血症)的精氨酸酶缺乏症患者,常常静脉内液施用而不是血液透析是足够的疗法(GeneReviews:Arginase Deficiency[基因综述:精氨酸酶缺乏症].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/>(在2011年9月21日访问))。各种形式的血液透析可以用于治疗患有UCD的受试者(例如,患者),包括:连续性动静脉或静静脉血液透析和伴有血液透析的体外膜氧合(ECMO)。

[0492] 使用包含苯乙酸钠和苯甲酸钠的药物组合物也可以促进氮的去除。这些药物通过产生排泄氮前体的替代性途径来清除氨(Summar M.J Pediatr[儿科学杂志]2001;138:S30)。苯乙酸盐与谷氨酰胺结合形成苯乙酰谷氨酰胺,并且苯甲酸盐与甘氨酸结合形成马尿酸盐(Darmaun D等人Am J Physiol[美国生理学杂志]1998;274:E801;Green TP等人J Pediatr[儿科学杂志]1983;102:785)。苯乙酰谷氨酰胺和马尿酸盐是水溶性的并从尿液中排泄出。足够的肾功能对于这种治疗的有效性至关重要(Brusilow SW等人Lancet[柳叶刀]1979;2:452)。谷氨酰胺和甘氨酸的处理减少了总氮库。在一些实施例中,可以将苯乙酸钠

和苯甲酸钠分开(例如,顺序地或并行地)施用至患有UCD的受试者(例如,患者)。在一些实施例中,将苯乙酸钠和苯甲酸钠的组合制剂(例如,Ammonul)施用至患有UCD的受试者(例如,患者)。在一些实施例中,苯乙酸钠和苯甲酸钠的递送是肠胃外的。在一些实施例中,对于体重 $\leq 20\text{kg}$ 的受试者(例如,患者),苯乙酸钠和苯甲酸钠的负荷剂量为在10%右旋糖溶液的25至35mL/kg体积中的500mg/kg(每种药物250mg/kg),经90分钟输注。在一些实施例中,对于体重 $> 20\text{kg}$ 的受试者(例如,患者),给药是基于身体表面积,并且负荷剂量是 $11\text{g}/\text{m}^2$ (即,每种药物 $5.5\text{g}/\text{m}^2$)。在相同实施例中,苯乙酸钠-苯甲酸钠的维持输注对于 $< 20\text{kg}$ 患者可以为每24小时500mg/kg并且对于 $> 20\text{kg}$ 患者可以为作为连续输注的每24小时 $11\text{g}/\text{m}^2$ 。当负荷剂量完成时开始维持输注。Ammonul的维持输注可以继续直到可以耐受口服苯基丁酸钠。

[0493] 通过施用精氨酸也可以促进氮的去除。尿素循环中的酶缺乏症(精氨酸酶缺乏症除外)阻止精氨酸的形成,因此使其成为必需氨基酸(Kline JJ等人Am J Dis Child[美国儿童疾病杂志]1981;135:437)。精氨酸缺乏症导致分解代谢状态,从而刺激来自蛋白质分解的氮的进一步动员。在OTC、ASS和ASL缺乏症的情况下,还需要精氨酸来产生尿素循环中间体,包括鸟氨酸、瓜氨酸和精氨基琥珀酸。当提供精氨酸时,这些水溶性化合物可以形成并排泄出,从而使得额外去除氮(Brusilow SW,Batshaw ML.Lancet[柳叶刀]1979;1:124; Batshaw ML等人N Engl J Med[新英格兰医学杂志]1982;306:1387;Lee B等人Proc Natl Acad Sci U S A[美国国家科学院院刊]2000;97:8021)。在一些实施例中,在受试者(例如,患者)患有CPSI或OTC缺乏症的情况下,或者如果尚未鉴定出UCD的特定酶缺乏症,精氨酸的维持剂量对于 $\leq 20\text{kg}$ 患者可以为每24小时200mg/kg并且对于 $> 20\text{kg}$ 患者可以为每24小时 $4\text{g}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,在受试者(例如,患者)患有ASS或ASL缺乏症的情况下,精氨酸的维持剂量对于 $\leq 20\text{kg}$ 患者可以为每24小时600mg/kg并且对于 $> 20\text{kg}$ 患者可以为每24小时 $12\text{g}/\text{m}^2$,静脉内。

[0494] 通过施用瓜氨酸也可以促进氮的去除。在OTC或CPS缺乏症中,可以提供瓜氨酸的口服剂量(对于 $\leq 20\text{kg}$ 患者每24小时150至200mg/kg并且对于 $> 20\text{kg}$ 患者每24小时3至 $4\text{g}/\text{m}^2$),因为在ASS上游的障碍中掺入天冬氨酸氮以作为尿素清除可能是有利的。如果UCD的特定酶缺乏症未知,则不应给予瓜氨酸,因为在ASS和ASL缺乏症中瓜氨酸水平是升高的。

[0495] 通过施用卡谷氨酸也可以促进氮的去除。卡谷氨酸可以用于治疗高氨血症,例如与NAGS缺乏症相关的高氨血症。卡谷氨酸能够激活尿素循环(CPSI)的第一酶,从而使血浆氨迅速降低至正常水平。它被用于由于NAGS缺乏症引起的急性和慢性高氨血症。如果高氨血症是重度的,则除了卡谷氨酸还可以使用苯乙酸钠-苯甲酸钠(Ammonul);否则,可以单独使用卡谷氨酸。在一些实施例中,用于急性高氨血症的初始卡谷氨酸剂量范围为从100至250mg/kg/天口服(制备为液体并分为两至四个剂量,这些剂量在饭前即刻给予)。剂量可以根据患者的症状和血浆氨水平进行调整。在一些实施例中,用于维持治疗慢性高氨血症的卡谷氨酸剂量典型地为 $< 100\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。

[0496] 患有UCD的受试者(例如,患者)可以通过蛋白质限制,例如减少/停止蛋白质摄入和/或最大程度地减少分解代谢来治疗。必须适度使用这种处理方法,因为过度和长期限制蛋白质摄入将刺激氮的周围动员。在一些实施例中,例如关于急性高氨血症,例如关于脑病,可以停止口服喂食。反而可以使用缺乏蛋白质的脂质和葡萄糖的静脉内施用。在一些实

施例中,施用的每日蛋白质摄入量随年龄而变化,并且从出生时的2.0至2.5g/kg/天到成人小于0.6至0.8g/kg/天变化。患有UCD的儿童可能甚至需要少于正常生长的蛋白质每日推荐摄入量。患有尿素循环酶的部分缺乏症的受试者(例如,患者)可以耐受更大的蛋白质摄入量。在一些实施例中,根据患者的年龄、生长速率、监测实验室(例如,血液、前白蛋白、白蛋白和血红蛋白中的必需氨基酸水平)和临床过程来调整蛋白质和氨基酸的每日摄入量。

[0497] 患有UCD的受试者(例如,患者)可以用其他方法(包括肝移植、肝细胞移植和/或基因疗法)治疗。肝移植可以用于患有CPSI或OTC缺乏症UCD的新生儿、对药物治疗没有应答的受试者(例如,患者)、和与肝硬化相关的ASL缺乏症UCD。然而,如果其他治疗选择无法防止再发性高氨血症,则患有任何形式的UCD的受试者(例如,患者)都可以是肝移植的候选者。

[0498] 肝性脑病(HE)

[0499] 在一些实施例中,可以根据本文提供的方法治疗患有肝性脑病(HE)的受试者。肝性脑病涵盖一系列复杂的非特异性神经精神病学症状和影响患者及其亲属生活质量的临床体征。肝性脑病是晚期肝病(包括所有形式的肝硬化)的常见并发症,并且多达80%的肝硬化患者具有某种形式的HE,从轻微型肝性脑病(MHE)到显性肝性脑病(OHE)变化。

[0500] OHE被定义为临床医生无需特殊测试即可观察到的神经学异常。症状可以包括手或手臂的晃动、定向障碍和言语不清;患者可能进展为昏迷。OHE可以在患有肝病、肝硬化的患者中和在具有经颈静脉肝内门体分流(TIPS)的患者中发展。这种病症可能继起于胃肠出血或感染之后。OHE的发展与死亡率增加相关联。在患有终末期肝病(ESLD)的患者之中,经常因OHE而入院。

[0501] 患有MHE的患者有细微的症状,这些症状只有使用专门的心理测量测试才能被察觉,并且MHE通常是诊断不足的。目前在临床实践中尚无常见的诊断范式来定义MHE,并且也没有批准的MHE治疗方法。MHE可能引起失去独立的生活技能(例如,驾驶),并且预测了OHE的随后发展。具有通常由诱因引起的单次OHE发作并随后恢复的患者也可能具有一定水平的MHE。

[0502] 呈现和症状

[0503] 肝性脑病包括多种不良神经学症状,当肝脏无法从血液中去除了有毒物质诸如氨时会发生这些神经学症状。肝功能不全包括:肝硬化(和门脉高压),例如A型(由急性肝衰竭(ALF)导致)、B型(主要由PSS导致)或C型(由肝硬化导致)(肝硬化严重程度的Child-Pugh评分);在不存在肝硬化下-具有自发性或手术产生的门体分流(门体分流手术);门-体旁路、急性肝衰竭(ALF)、或慢加急性肝衰竭(ACLF)。

[0504] 用于管理HE的2014AASLD和EASL临床实践指南推荐根据基础肝病、表现的严重程度、时间进程和诱发因素对HE进行分类。HE的严重程度可以根据临床表现分级:轻微型(心理测量或神经生理学测试的结果异常,而无临床表现);I级(轻度混乱、言语不清、睡眠障碍、行为改变);II级(昏睡、轻度混乱);III级(明显的混乱(昏呆)、语无伦次、沉睡但可唤醒);和IV级(昏迷、对疼痛无应答)。HE可以根据疾病的时间进程进一步细分:发作性;再发性(一次HE持续6个月或更短);和持续性(总是存在行为改变的模式,并穿插有显性HE复发)。

[0505] 与术语“隐匿性肝性脑病”(CHE)可互换使用的“轻微型肝性脑病”(MHE)被定义为在没有定向障碍或显示出扑翼样震颤的慢性肝病(CLD)患者中存在脑功能不全的依赖于测

试的或临床的症状。术语“轻微”传达了没有HE的临床体征、认知体征或其他体征。术语“隐匿性”包括轻微型和1级HE。由于CLD患者中MHE和CHE的发病率可以高达50%，因此应对有风险的患者进行测试。

[0506] 患有HE的受试者可能呈现出认知缺陷，包括：混乱、健忘、焦虑或兴奋、性格或行为突然变化、睡眠模式改变、定向障碍、发出芳香或霉味气息、言语不清、和/或控制运动功能困难。该病症反映了由于晚期肝病或大型门体分流（例如，TIPS）引起的脑功能的弥散性紊乱。患者可能呈现出神经肌肉损害，包括动作迟缓、反射亢进、僵硬、肌阵挛、和扑翼样震颤。昼间睡眠紊乱（失眠和睡眠过度）是肝性脑病的常见初始表现，并且典型地先于其他精神状态改变或神经肌肉症状。

[0507] 诊断

[0508] 对HE的诊断可以是使用肝脏功能、血清氨水平、EEG测试以及其他血液和神经学测试来进行。用于诊断的心理测量测试包括：数字连接测试（瑞坦（Reitan）测试）（分两部分施用的计时连接数字测试，其中无肝性脑病的患者应在小于或等于其年龄的秒钟数内完成测试）；心理测量肝性脑病评分（PHES）（五个纸笔测试，评价认知和精神运动处理速度以及视觉运动协调性）；抑制性控制测试（ICT）（注意力和应答抑制的计算机测试，已用于表征注意力缺陷障碍、精神分裂症和创伤性脑损伤）；STROOP任务（精神运动速度和认知灵活性的测试，评价前注意力系统的功能，并且对检测轻微型肝性脑病的认知损害敏感）；评估神经心理状态的可重复成套测试（RBANS）（测量与轻微型肝性脑病相关的宽范围神经认知功能）；以及连续反应时间（CRT）测试（依赖于将运动反应时间（按下按钮）重复记录到听觉刺激（通过耳机））。

[0509] 用于诊断的神经生理学测试包括临界闪烁频率（CFF）测试（心理生理学工具，定义为熔融光（从60Hz向下呈现）看起来向观察者闪烁的频率）；脑电图检查（可以检测皮质大脑活动在整个HE谱中的变化，而无需患者配合或没有学习效果的风险）；和诱发电位（外部记录的电信号，反映响应于不同传入刺激，通过神经网络的同步齐放电）。在一些实施例中，使用两种或更多种心理测量或神经生理学测试的任何组合来诊断肝性脑病。

[0510] HE的治疗

[0511] 目前，HE的医学治疗包括治疗基础诱因（如果存在），诸如胃肠出血或感染。HE的标准护理包括乳果糖、乳糖醇和抗生素（例如，利福昔明或新霉素）。

[0512] 乳果糖是一种非吸收性二糖，已被用于降低OHE患者的高氨血症数十年。人们认为，乳果糖的作用机理主要是通过通粪便和酸化结肠环境来起作用，从而导致氨转化为铵，该铵不易穿过结肠屏障并且进入血流。乳果糖还显示出刺激细菌生长，从而促进氨同化成细菌蛋白。与安慰剂相比，乳果糖将OHE发作减少高达50%。

[0513] 利福昔明（一种衍生自利福霉素的吸收不良的抗生素）目前被批准用作OHE的二线治疗，并且在单独的乳果糖无法控制OHE时与乳果糖联合使用。当与乳果糖组合施用时，利福昔明将OHE发作减少大约50%。乳果糖和利福昔明均不能充分降低OHE再发的风险，每次发作均会显著增加死亡风险。

[0514] 治疗还可以包括膳食改变和益生菌。可以通过症状的消退或上文列出的诊断标准（例如，血清氨水平降低）、HE未来发作的发生率减小，或者，在处于HE风险下的受试者中通过HE初始发作的发病率减小来评估治疗效果。

[0515] 在一些实施例中,本文披露的方法(例如,用于治疗UCD的方法、用于治疗HE(例如,MHE或OHE)的方法、用于增加或减少酶活性的方法、用于减少代谢物(例如,氨)水平的方法、以及用于鉴定或选择例如用于UCD或HE(例如,MHE或OHE)的治疗方案的方法)可以与一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种或更多种)现有的治疗选择,例如本文所述的治疗选择组合以治疗患有UCD或HE(例如,MHE或OHE)的受试者。在一些实施例中,本文披露的方法可以与补液组合用于治疗UCD。在一些实施例中,本文披露的方法可以与使用血液透析组合用于治疗UCD。在一些实施例中,本文披露的方法可以与施用苯乙酸钠和苯甲酸钠组合用于治疗UCD。在一些实施例中,本文披露的方法可以与施用精氨酸、瓜氨酸或卡谷氨酸组合用于治疗UCD。在一些实施例中,本文披露的方法可以与蛋白质限制(例如,最大程度地减少分解代谢和刺激合成代谢)组合用于治疗UCD。在一些实施例中,本文披露的方法可以与肝移植组合用于治疗UCD。在一些实施例中,本文披露的方法可以与一种或多种基因疗法组合用于治疗UCD。

[0516] 在一些实施例中,本文披露的方法可以与任何适当的标准护理组合用于治疗HE。在一些实施例中,本文披露的方法可以与乳果糖组合用于治疗HE。在一些实施例中,本文披露的方法可以与抗生素(例如,利福昔明)组合用于治疗HE。在一些实施例中,受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗。在一些实施例中,受试者已经与聚糖制剂的施用并行地用乳果糖或抗生素(例如,利福昔明)进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用利福昔明进行治疗。在一些实施例中,该受试者在施用聚糖制剂之前已经用乳果糖和利福昔明进行治疗。在一些实施例中,本文披露的方法可以与乳糖醇组合用于治疗HE。在一些实施例中,本文披露的方法可以与膳食改变组合用于治疗HE。在一些实施例中,本文披露的方法可以与共生细菌或益生菌组合用于治疗HE。

[0517] 在一些实施例中,包含 α -1,6键,例如相对于其他聚糖增加数目的 α -1,6键,例如大于30%的聚糖制剂可以有助于例如在受试者中减少氨[例如,glu100-133包含32.33% α -1,6键并且将氨减少至1.35mM NH₃;glu100-17包含42.86% α -1,6键并且将氨减少至0.51mM NH₃]。在一些实施例中,包含较少的 β -1,6键和 β -1,4键,例如相对于其他聚糖减少数目的 β -1,6键和 β -1,4键,例如不超过35%的聚糖制剂可以有助于例如在受试者中减少氨[例如,glu100-133包含31.99% β -1,4/1,6键并且将氨减少至1.35mM NH₃;glu100-18包含27.35% β -1,4/1,6键并且将氨减少至0.22mM NH₃]。在一些实施例中,包含 β -1,3键,例如相对于其他聚糖增加数目的 β -1,3键,例如大于3%的聚糖制剂可以有助于例如在受试者中减少氨[例如,glu100-133包含4.76% β -1,3键并且将氨减少至1.35mM NH₃;glu100-78包含5.90% β -1,3键并且将氨减少至0.18mM NH₃]。在一些实施例中,包含 α 键,例如相对于其他聚糖增加数目的 α 键的聚糖制剂可以有助于例如在受试者中减少氨。在一些实施例中,包含增加的分支,例如相对于其他聚糖增加的分支水平的聚糖制剂可以有助于例如在受试者中减少氨。在一些实施例中,包含增加的键多样性,例如相对于其他聚糖增加的键多样性水平的聚糖制剂可以有助于例如在受试者中减少氨。在一些实施例中,这些特征适用于包含葡萄糖的聚糖和聚糖制品。

[0518] 患者群体

[0519] 在一些实施例中,受试者罹患高氨血症。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患尿素循环障碍(UCD)。在一些实施例中,患有高氨血症的受试者正罹患肝性脑病

(HE)。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由酒精和/或酒精性肝硬化引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由脂肪肝引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由丙型肝炎引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由丙型肝炎和酒精引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由铁超负荷和脂肪变性引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由非酒精性脂肪性肝炎引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由乙型肝炎引起或与其相关。在一些实施例中，高氨血症至少部分地由原发性胆汁性肝硬化引起或与其相关。

[0520] 在一些实施例中，患有高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。在一些实施例中，患有至少部分地由酒精、酒精性肝硬化、丙型肝炎和酒精、或非酒精性脂肪性肝炎引起或与其相关的高氨血症的受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗或被施用乳果糖或利福昔明。

[0521] 在一些实施例中，患有高氨血症的受试者具有至少5的Child-Pugh评分。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15的Child-Pugh评分。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者具有5-6的Child-Pugh评分。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者具有7-9的Child-Pugh评分。在一些实施例中，患有高氨血症的受试者具有10-15的Child-Pugh评分。

[0522] 在一些实施例中，相对于未患有高氨血症的受试者，患有高氨血症的受试者具有高氨水平，例如血氨水平。在一些实施例中，相对于未患有高氨血症的受试者，患有高氨血症的受试者不具有高氨水平，例如血氨水平。

[0523] 在一些实施例中，相对于未患有高氨血症的受试者，患有高氨血症的受试者具有高丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平。在一些实施例中，相对于未患有高氨血症的受试者，患有高氨血症的受试者不具有高丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平。

[0524] 在一些实施例中，相对于未患有高氨血症的受试者，患有高氨血症的受试者具有高 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 水平。在一些实施例中，相对于未患有高氨血症的受试者，患有高氨血症的受试者不具有高 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 水平。

[0525] 在一些实施例中，受试者患有至少部分地由酒精或酒精性肝硬化引起或与其相关的高氨血症，任选地其中受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗，并且任选地其中受试者具有高氨、高ALT、和/或高GGT水平。

[0526] 在一些实施例中，受试者患有至少部分地由自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎引起或与其相关的高氨血症，其中受试者先前没有用乳果糖或利福昔明进行治疗，并且其中受试者不具有高氨、高ALT、或高GGT水平。

[0527] 在一些实施例中，受试者患有至少部分地由脂肪肝或脂肪肝疾病引起或与其相关的高氨血症，其中受试者先前没有用乳果糖或利福昔明进行治疗，并且任选地其中受试者具有高ALT和/或高GGT水平。

[0528] 在一些实施例中，受试者患有至少部分地由丙型肝炎引起或与其相关的高氨血症，任选地其中受试者先前没有用乳果糖或利福昔明进行治疗，并且任选地其中受试者具有高氨、高ALT、和/或高GGT水平。

[0529] 在一些实施例中，受试者患有至少部分地由铁超负荷和脂肪变性引起或与其相关

的高氨血症,其中受试者先前没有用乳果糖或利福昔明进行治疗,并且其中受试者具有高ALT水平。

[0530] 在一些实施例中,受试者患有至少部分地由非酒精性脂肪性肝炎引起或与其相关的高氨血症,任选地其中受试者先前已经用乳果糖或利福昔明进行治疗,并且任选地其中受试者具有高氨、高ALT、和/或高GGT水平。

[0531] 在一些实施例中,受试者患有至少部分地由原发性胆汁性肝硬化引起或与其相关的高氨血症,其中受试者具有高GGT水平。

[0532] 聚糖组合物及其制造

[0533] 聚糖组合物可以包含本文所述的聚糖、膳食纤维(例如像FOS(果寡糖))、其他糖(例如,单体、二聚体,例如像乳果糖)和糖醇、和任选的其他组分(例如像,多酚、脂肪酸、肽、微量营养素等,诸如WO 2016/172658,“MICROBIOME REGULATORS AND RELATED USES THEREOF[微生物组调控剂及其相关用途]”中描述的那些)、和微生物,诸如细菌。

[0534] WO 2016/122889,“GLYCAN THERAPEUTICS AND RELATED METHODS THEREOF[聚糖治疗剂及其相关方法]”和WO 2016/172657,“GLYCAN THERAPEUTICS AND METHODS OF TREATMENT[聚糖治疗剂和治疗方法]”(将这些专利据此通过援引以其全文并入)中描述的聚糖制剂适用于本文所述的方法和组合物。

[0535] 包含聚糖的制剂可以利用非酶催化剂(例如,WO 2012/118767,“POLYMERIC ACID CATALYSTS AND USES THEREOF[聚合酸催化剂及其用途]”中所述的聚合催化剂)或通过其他合适方法生成。可以使用其他酸催化剂(例如固体催化剂)。制备本文所述的聚合和固体负载型催化剂的方法可见于WO 2014/031956,“POLYMERIC AND SOLID-SUPPORTED CATALYSTS,AND METHODS OF DIGESTING CELLULOSIC MATERIALS USING SUCH CATALYSTS[聚合和固体负载型催化剂以及使用此类催化剂消化纤维素材料的方法]”。例如通过使用催化剂(例如如WO 2016/007778,“OLIGOSACCHARIDE COMPOSITIONS AND METHODS FOR PRODUCING THEREOF[寡糖组合物及其制备方法]”中所述的)生成的聚糖适用于本文所述的方法和组合物。将所有专利申请通过援引以其全文并入本文。

[0536] 在一些实施例中,使用固相寡糖合成制备聚糖,例如使用多种保护基团来实现聚糖合成。示例性方法描述于“Solid-Phase Oligosaccharide Synthesis and Combinatorial Carbohydrate Libraries[固相寡糖合成和组合性碳水化合物文库]”,Peter H.Seeberger和Wilm-Christian Haase,American Chemical Society[美国化学会志],2000;和“Opportunities and challenges in synthetic oligosaccharide and glycoconjugate research[合成性寡糖和糖缀合物研究]”,Thomas J.Boltje等人,Nat Chem.[自然化学]2009年11月1日;1(8):611-622。

[0537] 在一些实施例中,聚糖可以使用酶催化剂(例如,在细菌中分离或表达的糖苷酶或糖基转移酶)合成,以通过由添加至反应中的单个聚糖亚基产生寡聚物的聚合反应合成聚糖。示例性方法描述于“Synthesis and Purification of Galacto-Oligosaccharides: State of the Art[半乳寡糖的合成和纯化:现有技术]”,Carlos Vera等人,World J.Microbiol Biotechnol.[世界微生物学与生物技术杂志]2016;32:197;“Synthesis of Novel Bioactive Lactose-Derived Oligosaccharides by Microbial Glycoside Hydrolases[通过微生物糖苷水解酶合成新颖的生物活性乳糖衍生的寡糖]”,Marina

Diez-Municio等人, Microbial Biotechnol. [微生物生物技术] 2014; 7 (4), 315-331; 和“Methods of Improving Enzymatic Trans-Glycosylation for Synthesis of Human Milk Oligosaccharide Biomimetics [改善用于合成人乳寡糖仿生制品的酶促转糖基化的方法]”, Birgitte Zeuner等人, J. Agric. Food Chem. [农业与食品化学杂志] 2014, 62, 9615-9631; WO 2005/003329 “NOVEL GALACTOOLIGOSACCHARIDE COMPOSITION AND THE PREPARATION THEREOF [新颖的半乳寡糖组合物及其制备]”, 将所有文献通过引用并入本文。

[0538] 在一些实施例中, 聚糖制剂可以使用聚糖聚合物, 诸如淀粉和其他纤维, 诸如膳食纤维 (诸如本文所述的) 制备, 并且使它们经受催化剂 (例如, 酸催化剂、固体或聚合催化剂、酶催化剂) 以改变一种或多种聚糖 (或纤维) 特性, 例如聚合度 (例如解聚度)、支化度 (例如脱支度) 或糖苷键分布 (例如, 通过添加新型糖苷键或去除现有键)。玉米糖浆的示例性方法描述于美国专利公开号 2016/0007642, 实例 101 中, 将该专利通过援引并入。可使用其他方法, 诸如用于制备抗性淀粉的那些方法 (例如, 描述于 M.G. Sajilata 等人, “Resistant Starch-A Review [抗性淀粉-综述],” Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety [食品科学与食品安全的综合性评论]-第 5 卷, 2006, 和美国专利公开号 2006/0257977 “Slowly digestible starch [可缓慢消化的淀粉]”), 例如像热处理、酶处理、化学处理或其组合来产生本文所述的聚糖制剂。

[0539] 聚糖制剂特性

[0540] 聚糖制剂可以具有 WO2016/122889、WO2016/172657、WO 2016/007778 和 WO2016/172658 (将其中的每一个通过援引以其全文并入本文) 中披露的特征和特性中的任何一种或多种, 以及本文披露的任何特征和特性。

[0541] 通过本文所述的方法生产的聚糖可以包括寡糖。在一些实施例中, 聚糖包括均寡糖 (或均聚糖), 其中聚合物中的所有单糖属于相同的类型。

[0542] 在一些实施例中, 聚糖包括杂寡糖 (或杂聚糖), 其中聚合物中存在多于一种类型的单糖。在一些实施例中, 聚糖具有本文所述的一种或多种特性。在一些实施例中, 聚糖制剂具有本文所述的一种或多种体特性。

[0543] 聚合度 (DP)

[0544] 在一些实施例中, 例如使用本文所述的方法产生具有多分散性 (即表现出一系列聚合度) 的聚糖制剂。

[0545] 任选地, 可将制剂分级, 例如代表 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、或大于 98% 的短 (约 DP1-2)、中等 (约 DP3-10)、长 (约 DP11-18) 或极长 (约 DP>18) 种类。在一个实施例中, 提供了具有多分散性的分级聚糖制剂, 其包括至少 85%、90%、或至少 95% 的 DP 为约 3-10 的中等长度种类。在一个实施例中, 提供了具有多分散性的分级聚糖制剂, 其包括至少 85%、90%、或至少 95% 的 DP 为约 11-18 的长长度种类。在一个实施例中, 提供了具有多分散性的分级聚糖制剂, 其包括至少 85%、90%、或至少 95% 的 DP 为约 18-30 的极长长度种类。

[0546] 任选地, 可将制剂分级, 例如代表制剂中 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、或大于 98% 的短 (约 DP1-2) 或中等 (约 DP3-10) 聚糖。替代性地, 或除分级之外, 将小 DP 级分 (例如单体和二聚体) 进行酶促发酵, 例如使用合适的酵母, 以分解这些

糖。在一个实施例中,使用本文所述的方法制备多分散性的分级聚糖制剂,该聚糖制剂包含至少85%、90%、或至少95%的DP为约3-10的聚糖。

[0547] 在一些实施例中,聚糖制剂的约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖具有至少DP3、DP4、DP5、DP6或DP7的DP。在一些实施例中,聚糖制剂的约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或约97%的聚糖具有约DP3至约DP10、约DP3至约DP8、约DP3至约DP6、约DP3至约DP5、约DP3至约DP4、约DP2至约DP4、约DP2至约DP5、约DP2至约DP6、约DP2至约DP8、或约DP2至约DP10的DP。在一些实施例中,聚糖制剂的少于1%、2%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或少于50%的聚糖具有DP2或更小的DP。

[0548] 在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有在2与25之间、在3与25之间、在4与25之间、在5与25之间、在6与25之间、在7与25之间、在8与25之间、在9与25之间、在10与25之间、在2与30之间、在3与30之间、在4与30之间、在5与30之间、在6与30之间、在7与30之间、在8与30之间、在9与30之间、或在10与30之间的DP。在一个实施例中,聚糖制剂具有至少3个且少于30个聚糖单元的聚合度(DP)。

[0549] 在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有至少5个且少于30个聚糖单元的DP。在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有至少8个且少于30个聚糖单元的DP。在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有至少10个且少于30个聚糖单元的DP。在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有3、4、5、6、7、8与10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个聚糖单元之间的DP。在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19与20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个聚糖单元之间的DP。在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有3、4、5、6、7、8、9、10与20、21、22、23、24、25、26、27、28个聚糖单元之间的DP。在一个实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有至少2的DP。在一个实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有至少3的DP。

[0550] 平均DP

[0551] 在一些实施例中,聚糖制剂具有约DP2、DP3、DP4、DP5、DP6、DP7、DP8或DP9的平均聚合度(平均DP)。在一些实施例中,聚糖制剂具有在约2与约10之间、在约2与约8之间、在约2与约6之间、在约2与约4之间、在约3与约10之间、在约3与约8之间、在约3与约6之间、或在约3与约4之间的平均聚合度(平均DP)。

[0552] 在一些实施例中,约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖制剂具有约DP5、DP6、DP7、DP8、DP9、DP10、DP11、或DP12的平均聚合度(DP)。在一些实施例中,聚糖制剂的平均DP在约DP5与DP10之间、在约DP6与DP10之间、在约DP6与DP12之间、在约DP6与DP14之间、在约DP8与DP12之间、在约DP8与DP14之间、在约DP8与DP16之间、在约DP10与DP16之间、在约DP10与DP18之间、在约DP4与DP18之间、在约DP6与DP18之间、或

在约DP8与DP18之间。

[0553] 平均分子量

[0554] 在一些实施例中,制剂的约55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或约97%的聚糖具有约200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800g/mol且小于400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900、4000、4100、4200、4300、4400、4500、4600、4700、4800、4900、和5000g/mol的平均分子量。

[0555] 支化度 (DB)

[0556] 在一些实施例中,聚糖制剂的结构从线性跨度到支化。支化聚糖可以含有至少一个经由 α 或 β 糖苷键连接以形成分支的聚糖亚基。支化率或支化度 (DB) 可以不同,使得制剂的聚糖在聚糖中包括至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、或至少约6个分支点。在一些实施例中,聚糖制剂的聚糖是非支化的 (DB=0)。

[0557] 在一些实施例中,聚糖制剂(例如寡糖或多糖)的结构从线性跨度到高度支化。非支化聚糖可以仅含 α 键联或仅含 β 键联。非支化聚糖可以含有至少一个 α 键联和至少一个 β 键联。支化聚糖可以含有至少一个经由 α 或 β 糖苷键连接以形成分支的聚糖单元。支化率或支化度 (DB) 可以不同,使得约每第2个、第3个、第4个、第5个、第6个、第7个、第8个、第9个、第10个、第15个、第20个、第25个、第30个、第35个、第40个、第45个、第50个、第60个、或第70个单元包括至少一个分支点。例如,动物糖原约每10个单元含有一个分支点。

[0558] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中该制剂包含支化聚糖的混合物,其中平均支化度 (DB, 每个残基的分支点) 是0 (非支化的)、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、0.95、0.99、1、或2。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中平均支化度是至少0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、或至少0.4。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中平均支化度在约0.01与0.1之间、在0.01与0.2之间、在0.01与0.3之间、在0.01与0.4之间、在0.01与0.5之间、在0.01与0.6之间、或在约0.01与0.7之间。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中平均支化度在约0.05与0.1之间、在0.05与0.2之间、在0.05与0.3之间、在0.05与0.4之间、在0.05与0.5之间、在0.05与0.6之间、或在约0.05与0.7之间。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中平均支化度不是0。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中平均支化度不在至少0.1与小于0.4之间或至少0.2与小于0.4之间。在一些实施例中,聚糖的制剂包含线性聚糖。在一些实施例中,聚糖的制剂包含表现出支化或分支上分支 (branch-on-branch) 结构的聚糖。

[0559] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中平均支化度 (DB) 不是0,而是至少0.01、0.05、0.1或至少0.2、或范围在约0.01与约0.2之间或在约0.05与0.1之间。

[0560] 糖苷键和键联

[0561] 存在于聚糖的制剂中的单个聚糖亚基之间的键联可以包括 $\alpha 1 \rightarrow 2$ 、 $\alpha 1 \rightarrow 3$ 、 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 、 $\alpha 1 \rightarrow 5$ 、 $\alpha 1 \rightarrow 6$ 、 $\alpha 2 \rightarrow 1$ 、 $\alpha 2 \rightarrow 3$ 、 $\alpha 2 \rightarrow 4$ 、 $\alpha 2 \rightarrow 6$ 、 $\beta 1 \rightarrow 2$ 、 $\beta 1 \rightarrow 3$ 、 $\beta 1 \rightarrow 4$ 、 $\beta 1 \rightarrow 5$ 、 $\beta 1 \rightarrow 6$ 、 $\beta 2 \rightarrow 1$ 、 $\beta 2 \rightarrow 3$ 、 $\beta 2 \rightarrow 4$ 、和 $\beta 2 \rightarrow 6$ 。

[0562] 在一些实施例中,聚糖制剂只包含 α 键联。在一些实施例中,聚糖只包含 β 键联。在

一些实施例中,聚糖包含 α 键联和 β 键联的混合物。

[0563] 在一些实施例中,制剂中 α : β 糖苷键比率是约1:1、2:1、3:1、4:1、或5:1。在一些实施例中,制剂中 β : α 糖苷键比率是约1:1、2:1、3:1、4:1、或5:1。

[0564] 在一些实施例中,制剂中 α : β 糖苷键比率是约0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.2:1、1.5:1、1.7:1、2:1、2.2:1、2.5:1、2.7:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、或约10:1。

[0565] 在一些实施例中,聚糖制剂的聚糖包含选自下组的 α -糖苷键和 β -糖苷键,该组由以下组成:1 $\rightarrow$ 2糖苷键、1 $\rightarrow$ 3糖苷键、1 $\rightarrow$ 4糖苷键的、1 $\rightarrow$ 5糖苷键和1 $\rightarrow$ 6糖苷键。在一些实施例中,聚糖制剂包含至少两个或至少三个 α 和 β 1 $\rightarrow$ 2糖苷键、 α 和 β 1 $\rightarrow$ 3糖苷键、 α 和 β 1 $\rightarrow$ 4糖苷键、 α 和 β 1 $\rightarrow$ 5糖苷键和/或 α 和 β 1 $\rightarrow$ 6糖苷键。

[0566] 在一些实施例中,聚糖制剂的聚糖包含基本上所有 α -或 β -构型的聚糖亚基,任选地包含约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或20%的对应的另一构型。

[0567] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、至少99.9%或甚至100%的具有 α 糖苷键的聚糖。在一些实施例中,聚糖的制剂包含至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、至少99.9%或甚至100%的具有 β 糖苷键的聚糖。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、或至少85%的聚糖具有为 α 糖苷键的糖苷键,至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、或至少85%的聚糖具有为 β 糖苷键的糖苷键,并且其中 α 糖苷键和 β 糖苷键的百分比不超过100%。

[0568] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、至少99.9%或甚至100%的聚糖糖苷键是以下中的一种或多种:1 $\rightarrow$ 2糖苷键、1 $\rightarrow$ 3糖苷键、1 $\rightarrow$ 4糖苷键和1 $\rightarrow$ 6糖苷键。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、至少20%、或25%的聚糖糖苷键各自是1 $\rightarrow$ 2、1 $\rightarrow$ 3、1 $\rightarrow$ 4和1 $\rightarrow$ 6糖苷键。任选地,聚糖的制剂进一步包含至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、或至少85%的选自下组的聚糖糖苷键,该组由以下组成: α 2 $\rightarrow$ 1、 α 2 $\rightarrow$ 3、 α 2 $\rightarrow$ 4、 α 2 $\rightarrow$ 6、 β 2 $\rightarrow$ 1、 β 2 $\rightarrow$ 3、 β 2 $\rightarrow$ 4、和 β 2 $\rightarrow$ 6糖苷键。

[0569] 在一些实施例中,聚糖制剂的聚糖包含选自下组的至少两个糖苷键,该组由以下组成: α 1 $\rightarrow$ 2和 α 1 $\rightarrow$ 3、 α 1 $\rightarrow$ 2和 α 1 $\rightarrow$ 4、 α 1 $\rightarrow$ 2和 α 1 $\rightarrow$ 6、 α 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 2、 α 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 3、 α 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 4、 α 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 6、 α 1 $\rightarrow$ 3和 α 1 $\rightarrow$ 4、 α 1 $\rightarrow$ 3和 α 1 $\rightarrow$ 6、 α 1 $\rightarrow$ 3和 β 1 $\rightarrow$ 2、 α 1 $\rightarrow$ 3和 β 1 $\rightarrow$ 3、 α 1 $\rightarrow$ 3和 β 1 $\rightarrow$ 4、 α 1 $\rightarrow$ 3和 β 1 $\rightarrow$ 6、 α 1 $\rightarrow$ 4和 α 1 $\rightarrow$ 6、 α 1 $\rightarrow$ 4和 β 1 $\rightarrow$ 2、 α 1 $\rightarrow$ 4和 β 1 $\rightarrow$ 3、 α 1 $\rightarrow$ 4和 β 1 $\rightarrow$ 4、 α 1 $\rightarrow$ 4和 β 1 $\rightarrow$ 6、 α 1 $\rightarrow$ 6和 β 1 $\rightarrow$ 2、 α 1 $\rightarrow$ 6和 β 1 $\rightarrow$ 3、 α 1 $\rightarrow$ 6和 β 1 $\rightarrow$ 4、 α 1 $\rightarrow$ 6和 β 1 $\rightarrow$ 6、 β 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 3、 β 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 4、 β 1 $\rightarrow$ 2和 β 1 $\rightarrow$ 6、 β 1 $\rightarrow$ 3和 β 1 $\rightarrow$ 4、 β 1 $\rightarrow$ 3和 β 1 $\rightarrow$ 6、以及 β 1 $\rightarrow$ 4和 β 1 $\rightarrow$ 6。

[0570] L型和D型

[0571] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少一种聚糖亚基是L型糖。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少一种聚糖亚基是D型糖。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中聚糖亚基是L型或D型糖,因为它们天然存在的或更常见(例如D-葡萄糖、D-木糖、L-阿拉伯糖)。

[0572] 在一些实施例中,聚糖(例如寡糖和多糖)的制剂包含例如期望比率的L型和D型聚糖单元的期望混合物,该比率为诸如:1:1、1:2、1:3、1:4、1:5的L型比D型或D型比L型。

[0573] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含例如期望比率的L型和D型聚糖单元的期望混合物,该比率为诸如:1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:14、1:16、1:18、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:85、1:90、1:100、1:150的L型比D型或D型比L型。

[0574] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含具有基本上所有L型或D型聚糖亚基的聚糖,任选地包含约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或20%的相应的另一种形式。

[0575] 聚糖单元含量

[0576] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少一种聚糖亚基是四糖、戊糖、己糖、或庚糖。任选地,参与形成聚糖制剂的聚糖的聚糖亚基是不同的。单糖聚糖亚基的实例包括己糖,诸如葡萄糖、半乳糖和果糖,以及戊糖,诸如木糖。单糖通常具有以下化学式: $C_x(H_2O)_y$,其中常规地 $x \geq 3$ 。单糖可以按它们含有的碳原子数 x 分类,例如:二糖(2) 三糖(3) 四糖(4)、戊糖(5)、己糖(6)、和庚糖(7)。单糖聚糖亚基可以以无环(开链)形式存在。具有相同分子图的开链单糖可以作为两种或更多种立体异构体存在。单糖也可以通过羰基基团与同一分子中的一个羟基之间的亲核加成反应以环状形式存在。该反应产生由一个桥联氧原子封闭的碳原子的环。在这些环状形式中,该环通常具有5(呋喃糖)或6个原子(吡喃糖)。

[0577] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含不同单糖聚糖亚基的期望混合物,诸如二糖(2)、三糖(3)、四糖(4)、戊糖(5)、己糖(6)或庚糖(7)的混合物。在一些实施例中,聚糖制剂的聚糖包含戊糖(5)和己糖(6)的期望混合物。

[0578] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含两种、三种、四种或五种不同聚糖亚基的期望混合物,诸如以下的混合物,例如,i)一种或多种选自单糖的聚糖单元,这些单糖选自葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、和鼠李糖;ii)一种或多种选自二糖的聚糖亚基,这些二糖选自acarviosin、N-乙酰乳糖胺、异乳糖、纤维二糖、壳二糖、半乳糖- α -1,3-半乳糖、龙胆二糖、异麦芽、异麦芽糖、异麦芽酮糖、曲二糖、乳糖醇、乳糖酸、乳糖、乳果糖、昆布二糖、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露二糖、蜜二糖、蜜二酮糖、新橙皮糖、黑曲霉糖、刺槐糖、芸香糖、山布双糖、槐糖、三氯蔗糖、蔗糖、乙酸异丁酸蔗糖酯、蔗糖八乙酸酯、海藻糖、松二糖、莱豆二糖、和木二糖;iii)一种或多种选自氨基糖的聚糖亚基,这些氨基糖选自阿卡波糖、N-乙酰甘露糖胺、N-乙酰胞壁酸、N-乙酰神经氨酸、N-乙酰塔罗糖胺糖醛酸、阿拉伯吡喃糖基-N-甲基-N-亚硝基脲、D-果糖-L-组氨酸、N-羟乙酰神经氨酸、酮胺、贵田霉素、甘露糖胺、1B-甲基硒基-N-乙酰-D-半乳糖胺、胞壁酸、胞壁酰二肽、磷酸核糖胺、PUGNAc、唾液酰-路易斯A、唾液酰-路易斯X、有效霉素、伏格列波糖、N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡糖胺、天门冬氨酰葡糖胺、巴利硫醇、六碳氨糖、红霉脱氧糖胺、果糖胺、半乳糖胺、葡糖胺、葡甲胺、和过骨胺;iv)一种或多种选自脱氧糖的聚糖亚基,这些脱氧糖选自1-5-脱水葡萄糖醇、克拉定糖、可

立糖、2-脱氧-D-葡萄糖、3-脱氧葡萄糖醛酮、脱氧核糖、双脱氧核苷酸、毛地黄糖、氟脱氧葡萄糖、箭毒羊角拗糖、和磺基鸡纳糖；v) 一种或多种选自亚氨基糖的聚糖亚基，这些亚胺糖选自栗树精胺、1-脱氧野尻霉素、亚氨基糖、米格列醇、美格鲁特、和苦马豆素；一种或多种选自糖酸的聚糖亚基，这些糖酸选自N-乙酰神经氨酸、N-乙酰塔罗糖胺糖醛酸、醛糖二酸、醛糖酸、3-脱氧-D-甘露-辛-2-酮糖酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖胺糖醛酸、甘油酸、N-羟乙酰神经氨酸、艾杜糖醛酸、异糖精酸、潘氨酸、唾液酸、蔗糖酸、酮糖酸、糖醛酸、木糖酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、酮脱氧辛酮糖酸、半乳糖醛酸、半乳糖胺糖醛酸、甘露糖醛酸、甘露糖胺糖醛酸、酒石酸、粘酸、葡萄糖二酸、乳酸、草酸、琥珀酸、己酸、富马酸、马来酸、丁酸、柠檬酸、氨基葡萄糖酸、苹果酸、琥珀酰胺酸、癸二酸、和癸酸；vi) 一种或多种选自短链脂肪酸的聚糖亚基，这些短链脂肪酸选自甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、和异戊酸；以及vii) 一种或多种选自糖醇的聚糖亚基，这些糖醇选自甲醇、乙二醇、甘油、赤藓糖醇、蔗糖醇、阿糖醇、核糖醇、木糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、半乳糖醇、艾杜醇、庚七醇、岩藻糖醇、肌醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、和聚葡萄糖醇。

[0579] 示例性聚糖通过代表单体糖组分的三字母代码随后是反映单体构成的材料的百分比的百分数来描述。因此，‘glu100’ 归于由100%D-葡萄糖(聚糖单元)输入产生的聚糖，并且‘glu50gal150’ 归于由50%D-葡萄糖和50%D-半乳糖(聚糖单元)输入或替代性地乳糖二聚体(聚糖单元)输入产生的聚糖。如本文所用：xyl=D-木糖；ara=L-阿拉伯糖；gal=D-半乳糖；glu=D-葡萄糖；rha=L-鼠李糖；fuc=L-岩藻糖；man=D-甘露糖；sor=D-山梨糖醇；gly=D-甘油；neu=NAc-神经氨酸。

[0580] 在一些实施例中，聚糖的制剂包含一种选自以上i)至vii)的聚糖单元A，其中聚糖单元A包括100%的聚糖单元输入。例如，在一些实施例中，聚糖制剂选自均聚糖xy1100、rha100、ara100、gal100、glu100、和man100。在一些实施例中，聚糖制剂选自均聚糖fuc100和fru100。

[0581] 在一些实施例中，聚糖的制剂包含两种独立地选自以上i)至vii)的聚糖单元A和B的混合物，其中A和B可以选自相同或不同的组i)至vii)，并且其中可以选择任何期望比率的A和B(例如1%-99%A和99%-1%B，不超过100%)。

[0582] 例如，在一些实施例中，聚糖制剂选自杂聚糖ara50gal150、ara50gal150、xyl75gal25、ara80xyl20、ara60xyl40、ara50xyl150、glu80man20、glu60man40、man80glu20、man60glu40、xyl75ara25、gal75xyl25、man80gal20、gal75xyl25、man66gal33、man75gal25、glu80gal20、glu60gal40、glu40gal60、glu20gal80、gal80man20、gal60man40、gal40man60、glu80xyl20、glu60xyl40、glu40xyl60、glu20xyl80、glu80ara20、glu60ara40、glu40ara60、glu20ara80、gal80xyl20、gal60xyl40、gal40xyl60、gal20xyl80、gal80ara20、gal60ara40、gal40ara60、gal20ara80、man80xyl20、man60xyl40、man40xyl60、man20xyl80、man80ara20、man60ara40、man40ara60、man20ara80、xyl80ara20、xyl60ara40、glu50gal150、和man62glu38。

[0583] 在一些实施例中，聚糖的制剂包含三种独立地选自以上i)至vii)的聚糖单元A、B和C的混合物，其中A、B和C可以选自相同或不同的组i)至vii)，并且其中可以选择任何期望比率的A、B和C(例如1%-99%A、1%-99%B、1%-99%C，不超过100%)。

[0584] 例如，在一些实施例中，聚糖制剂选自杂聚糖xy175glu12gal112、

xyl33glu33gal33、xyl75glu12gal12、glu33gal33fuc33、glu33gal33nman33、glu33gal33xyl33、glu33gal33ara33、gal33man33xyl33、gal33man33ara33、man52glu29gal19、glu33man33xyl33、glu33man33ara33、glu33xyl33ara33、gal33man33xyl33、gal33man33ara33、gal33xyl33ara33、man33xyl33ara33、glu90gal5man5、glu80gal10man10、glu60gal20man20、glu40gal30man30、glu20gal40man40、glu10gal45man45、glu5gal90man5、glu10gal80man10、glu20gal60man20、glu30gal40man30、glu40gal20man40、glu45gal10man45、glu5gal5man90、glu10gal10man80、glu20gal20man60、glu30gal30man40、glu40gal40man20、和glu45gal45man10。

[0585] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含四种独立地选自以上i)至vii)的聚糖单元A、B、C和D的混合物,其中A、B、C和D可以选自相同或不同的组i)至vii),并且其中可以选择任何期望比率的A、B、C和D(例如1%-99%A、1%-99%B、1%-99%C、1%-99%D,不超过100%)。

[0586] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含五种独立地选自以上i)至vii)的聚糖单元A、B、C、D和E的混合物,其中A、B、C、D和E可以选自相同或不同的组i)至vii),并且其中可以选择任何期望比率的A、B、C、D和E(例如1%-99%A、1%-99%B、1%-99%C、1%-99%D、1%-99%E,不超过100%)。

[0587] 本文提供了聚糖制剂(如本文所述的,例如,具有本文所述的任何DP、DB、 α : β 糖苷键比率、糖苷键数、键区域化学和键立体化学、以及其他特征(例如,溶解度、可发酵度、粘度、甜度等)),这些聚糖制剂包含聚糖,这些聚糖包含:

[0588] 葡萄糖聚糖单元,任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的葡萄糖,进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元(任选地,独立地选自木糖、阿拉伯糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、果糖或岩藻糖),进一步任选地,其中聚糖制剂是以下之一:gal50glu25fru25、gal57glu43、gal57glu43、glu100、glu10gal10man80、glu10gal45man45、glu10gal80man10、glu20ara80、glu20gal20man20xyl20ara20、glu20gal20man60、glu20gal40man40、glu20gal60man20、glu20gal80、glu20xyl80、glu25gal25man25ara25、glu25gal25man25xyl25、glu25gal25xyl25ara25、glu25man25xyl25ara25、glu30gal30man40、glu30gal40man30、glu33gal33ara33、glu33gal33fuc33、glu33gal33man33、glu33gal33xyl33、glu33man33ara33、glu33man33xyl33、glu33xyl33ara33、glu40ara60、glu40gal20man40、glu40gal30man30、glu40gal40man20、glu40gal60、glu40xyl60、glu45gal10man45、glu45gal45man10、glu50gal50、glu5gal5man90、glu5gal90man5、glu60ara40、glu60gal20man20、glu60gal40、glu60man40、glu60xyl40、glu66fru33、glu80ara20、glu80gal10man10、glu80gal20、glu80man20、glu80man20、glu80xyl20、glu90gal5man5、man52glu29gal19、man60glu40、man62glu38、man80glu20、xyl33glu33gal33、或xyl75glu12gal12;

[0589] 半乳糖聚糖单元,任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的半乳糖,进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元(任选地,独立地选自木糖、阿拉伯糖、葡萄糖、甘露糖、鼠李糖、果糖或岩藻糖),进一步任选地,其中聚糖制剂是以下之一:ara50gal50、gal100、gal20ara80、gal20xyl80、

gal25man25xyl25ara25、gal33man33ara33、gal33man33xyl33、gal33xyl33ara33、gal40ara60、gal40man60、gal40xyl60、gal50glu25fru25、gal57fru43、gal57glu43、gal60ara40、gal60man40、gal60xyl40、gal75xyl25、gal80ara20、gal80man20、gal80xyl20、glu10gal10man80、glu10gal45man45、glu10gal80man10、glu20gal20man20xyl20ara20、glu20gal20man60、glu20gal40man40、glu20gal60man20、glu20gal80、glu25gal25man25ara25、glu25gal25man25xyl25、glu25gal25xyl25ara25、glu30gal30man40、glu30gal40man30、glu33gal33ara33、glu33gal33fuc33、glu33gal33man33、glu33gal33xyl33、glu40gal20man40、glu40gal30man30、glu40gal40man20、glu40gal60、glu45gal10man45、glu45gal45man10、glu50gal50、glu5gal5man90、glu5gal90man5、glu60gal20man20、glu60gal40、glu80gal10man10、glu80gal20、glu90gal5man5、man52glu29gal19、man66gal33、man75gal25、man80gal20、xyl33glu33gal33、xyl75gal25、或xyl75glu12gal12；

[0590] 甘露糖聚糖单元，任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的甘露糖，进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元（任选地，独立地选自木糖、阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、果糖或岩藻糖），进一步任选地，其中聚糖制剂是以下之一：gal25man25xyl25ara25、gal33man33ara33、gal33man33xyl33、gal40man60、gal60man40、gal80man20、glu10gal10man80、glu10gal45man45、glu10gal80man10、glu20gal20man20xyl20ara20、glu20gal20man60、glu20gal40man40、glu20gal60man20、glu25gal25man25ara25、glu25gal25man25xyl25、glu25man25xyl25ara25、glu30gal30man40、glu30gal40man30、glu33gal33man33、glu33man33ara33、glu33man33xyl33、glu40gal20man40、glu40gal30man30、glu40gal40man20、glu45gal10man45、glu45gal45man10、glu5gal5man90、glu5gal90man5、glu60gal20man20、glu60man40、glu80gal10man10、glu80man20、glu80man20、glu90gal5man5、man100、man20ara80、man20xyl80、man33xyl33ara33、man40ara60、man40xyl60、man52glu29gal19、man60ara40、man60glu40、man60xyl40、man62glu38、man66gal33、man75gal25、man80ara20、man80gal20、man80glu20、或man80xyl20；

[0591] 阿拉伯糖聚糖单元，任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的阿拉伯糖，进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元（任选地，独立地选自木糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、果糖或岩藻糖），进一步任选地，其中聚糖制剂是以下之一：ara100、ara50gal50、ara50xyl50、ara60xyl40、ara80xyl20、gal20ara80、gal25man25xyl25ara25、gal33man33ara33、gal33xyl33ara33、gal40ara60、gal60ara40、gal80ara20、glu20ara80、glu20gal20man20xyl20ara20、glu25gal25man25ara25、glu25gal25xyl25ara25、glu25man25xyl25ara25、glu33gal33ara33、glu33man33ara33、glu33xyl33ara33、glu40ara60、glu60ara40、glu80ara20、man20ara80、man33xyl33ara33、man40ara60、man60ara40、man80ara20、xyl60ara40、xyl75ara25、或xyl80ara20；

[0592] 木糖聚糖单元，任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的木糖，进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元（任选地，独立地选自阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、果糖或岩藻糖），进一步任

选地,其中聚糖制剂是以下之一:ara50xyl50、ara60xyl40、ara80xyl20、gal20xyl80、gal25man25xyl25ara25、gal33man33xyl33、gal33xyl33ara33、gal40xyl60、gal60xyl40、gal75xyl25、gal80xyl20、glu20gal20man20xyl20ara20、glu20xyl80、glu25gal25man25xyl25、glu25gal25xyl25ara25、glu25man25xyl25ara25、glu33gal33xyl33、glu33man33xyl33、glu33xyl33ara33、glu40xyl60、glu60xyl40、glu80xyl20、man20xyl80、man33xyl33ara33、man40xyl60、man60xyl40、man80xyl20、xyl100、xyl33glu33gal33、xyl60ara40、xyl75ara25、xyl75gal25、xyl75glu12gal12、或xyl80ara20;

[0593] 果糖聚糖单元,任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的果糖,进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元(任选地,独立地选自木糖、阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、或岩藻糖),进一步任选地,其中聚糖制剂是以下之一:fru100、gal50glu25fru25、gal57fru43、或glu66fru33;

[0594] 岩藻糖聚糖单元,任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的岩藻糖,进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元(任选地,独立地选自木糖、阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、或果糖),进一步任选地,其中聚糖制剂是以下之一:glu33gal33fuc33;

[0595] 鼠李糖聚糖单元,任选地其中聚糖制剂包含1%与100%之间的任何量的鼠李糖,进一步任选地其中聚糖制剂包含第二聚糖单元、第三聚糖单元、第四聚糖单元或第五聚糖单元(任选地,独立地选自木糖、阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、果糖、或岩藻糖),进一步任选地,其中聚糖制剂是rha100;并且

[0596] 进一步任选地,其中聚糖制剂包含以下特性(包括体特性)中的一种或多种(例如,两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、或九种):

[0597] i) 该聚糖制剂包含聚糖,这些聚糖包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0598] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0599] iii) 该聚糖制剂中的至少50%(至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%)的这些聚糖具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少2个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元(任选地,其中该聚糖单元是单体,例如单糖)的聚合度(DP);

[0600] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约2与5之间、在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0601] v) 该聚糖制剂的这些聚糖中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间;

[0602] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0603] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键

中的至少一种、两种、或三种；

[0604] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50)Brix的最终溶解度极限；或者

[0605] ix) 该聚糖制剂具有至少50% (至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%) 的膳食纤维含量(例如,如通过AOAC 2009.01所测量的)；

[0606] x) 以下的任何组合：

[0607] -以下中的两种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；

[0608] -以下中的三种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；

[0609] -以下中的四种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；

[0610] -以下中的五种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；

[0611] -以下中的六种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；

[0612] -以下中的七种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；

[0613] -以下中的八种:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)；或者

[0614] -以下中的全部:i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii)、和ix)。

[0615] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少一种聚糖亚基选自下组,该组由以下组成:葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、和鼠李糖。在一个实施例中,提供了聚糖制剂,其中至少一种聚糖亚基是葡萄糖。在一个实施例中,提供了聚糖制剂,这些聚糖制剂包含至少90%、95%、至少99%或100%的由葡萄糖组成的聚糖。在一些实施例中,聚糖制剂包括glu100。

[0616] 在一些实施例中,用于在本文所述的方法,例如用于治疗UCD(例如,CPSI、OTC、ASS、ASL、NAGS、或精氨酸酶缺乏症)的方法、用于增加或减少酶活性的方法、用于减少代谢物(例如,氨、瓜氨酸、精氨基琥珀酸、谷氨酰胺、谷氨酸、乳清酸或精氨酸)的水平的方法、或用于鉴定或选择例如用于治疗UCD的治疗方案的方法中使用的聚糖的制剂包括以下、由以下组成、或基本上由以下组成:gal100、glu10gal10man80、glu30gal30man40、gal33man33xyl33、glu40gal30man30、glu40gal20man40、glu45gal10man45、glu60gal20man20、果寡糖、glu40gal40man20、glu20gal20man20xyl20ara20、glu90gal5man5、glu80xyl20、glu20gal80、glu80ara20、glu40gal60、glu33gal33man33、man100、乳果糖、glu80gal10man10、man80glu20、glu50gal50、glu80gal20、glu80man20、glu45gal45man10、glu60gal40、glu60man40、man80gal20、man60glu40、glu100、Glu100-114、Lara100-1、Gal50Fru50-2、Glu100-3、Glu100-94、Fru100-9、Glu100-22、和/或Glu100-107。

[0617] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含两种不同单糖聚糖亚基的期望混合物,诸如以下的混合物,例如,葡萄糖和半乳糖、葡萄糖和阿拉伯糖、葡萄糖和甘露糖、葡萄糖和果糖、葡萄糖和木糖、葡萄糖和岩藻糖、葡萄糖和鼠李糖、半乳糖和阿拉伯糖、半乳糖和甘露糖、半乳糖和果糖、半乳糖和木糖、半乳糖和岩藻糖、和半乳糖和鼠李糖、阿拉伯糖和甘露糖、阿拉伯糖和果糖、阿拉伯糖和木糖、阿拉伯糖和岩藻糖、和阿拉伯糖和鼠李糖、甘露糖和果糖、甘露糖和木糖、甘露糖和岩藻糖、和甘露糖和鼠李糖、果糖和木糖、果糖和岩藻糖、和果糖和鼠李糖、木糖和岩藻糖、木糖和鼠李糖、和岩藻糖和鼠李糖,例如比率为1:1、1:2、1:3、1:4或1:5或其反比,或比率为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:14、1:16、1:

18、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45、1:50、1:55、1:60、1:65、1:70、1:75、1:80、1:85、1:90或1:100或其反比。

[0618] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含三种不同的单糖聚糖亚基的期望混合物,诸如以下的混合物,例如对于含葡萄糖的聚糖制剂,葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖;葡萄糖、半乳糖和甘露糖;葡萄糖、半乳糖和果糖;葡萄糖、半乳糖和木糖;葡萄糖、半乳糖和岩藻糖;葡萄糖、半乳糖和鼠李糖;葡萄糖、阿拉伯糖和甘露糖;葡萄糖、阿拉伯糖和果糖;葡萄糖、阿拉伯糖和木糖;葡萄糖、阿拉伯糖和岩藻糖;葡萄糖、阿拉伯糖和鼠李糖;葡萄糖、甘露糖和果糖;葡萄糖、甘露糖和木糖;葡萄糖、甘露糖和岩藻糖;葡萄糖、甘露糖、鼠李糖;葡萄糖、果糖和木糖;葡萄糖、果糖和岩藻糖;葡萄糖、果糖和鼠李糖;葡萄糖、岩藻糖和鼠李糖,例如比率为1:1:1、1:2:1、1:3:1、1:4:1、1:5:1、1:1:2、1:2:2、1:3:2、1:4:2、1:1:3、1:2:3、1:3:3、1:1:4、1:2:4、1:1:5、1:2:5等,或比率为1:1:1、1:2:1、1:3:1、1:4:1、1:5:1、1:6:1、1:7:1、1:8:1、1:9:1、1:10:1、1:12:1、1:14:1、1:16:1、1:18:1、1:20:1、1:1:2、1:2:2、1:3:2、1:4:2、1:5:2、1:6:2、1:7:2、1:8:2、1:9:2、1:10:2、1:1:3、1:2:3、1:3:3、1:4:3、1:5:3、1:6:3、1:7:3、1:8:3、1:9:3、1:10:3、1:1:4、1:2:4、1:3:4、1:4:4、1:5:4、1:6:4、1:7:4、1:8:4、1:9:4、1:10:4、1:1:5、1:2:5、1:3:5、1:4:5、1:5:5、1:6:5、1:7:5、1:8:5、1:9:5、1:10:5等。

[0619] 在一些实施例中,聚糖的制剂不包含N-乙酰半乳糖胺或N-乙酰葡糖胺。在一些实施例中,聚糖的制剂不包含唾液酸。在一些实施例中,聚糖的制剂不包含脂质和脂肪酸。在一些实施例中,聚糖的制剂不包含氨基酸。

[0620] 呋喃糖:吡喃糖

[0621] 在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少一种聚糖亚基是呋喃糖。在一些实施例中,提供了聚糖的制剂,其中至少一种聚糖亚基是吡喃糖。在一些实施例中,聚糖包含呋喃糖和吡喃糖的混合物。在一些实施例中,制剂中呋喃糖:吡喃糖比率是约0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.2:1、1.5:1、1.7:1、2:1、2.2:1、2.5:1、2.7:1、3:1、4:1、5:1、或约6:1,或者制剂中呋喃糖:吡喃糖比率是约7:1、8:1、9:1、或约10:1。

[0622] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含基本上全部呋喃糖或吡喃糖,任选地包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或20%的对应的另一种糖。

[0623] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含基本上全部吡喃糖以及不超过约0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、或不超过5%呋喃糖形式的制剂中聚糖单元。在一些实施例中,制剂中不超过3%、2%或不超过1%的单体聚糖单元处于呋喃糖形式。

[0624] 盐类

[0625] 在一些实施例中,聚糖的制剂包含以盐形式(例如,药学上可接受的盐形式)存在的一种聚糖亚基或多种聚糖亚基,该盐形式例如像盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、葡萄糖酸盐、丙酮酸盐、富马酸盐、丙酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐。

[0626] 衍生化

[0627] 如果期望,聚糖的单糖或寡糖聚糖亚基被进一步取代或衍生化,例如,羟基基团可以被醚化或酯化。例如,聚糖(例如寡糖或多糖)可以含有修饰的糖单元,诸如其中的羟基基

团被去除的2'-脱氧核糖、其中的羟基基团被氟替代的2'-氟核糖、或N-乙酰葡萄糖胺(葡萄糖的含氮形式)(例如,2'-氟核糖、脱氧核糖和己糖)。取代度(DS,每个糖基单元的平均羟基基团数目)可以是1、2或3或另一个合适的DS。在一些实施例中,1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%的聚糖亚基被取代或衍生化。在一些实施例中,亚基之间的取代度有所差异,例如,某一百分比未衍生化,表现出1的DS,表现出2的DS,或表现出3的DS。可以产生任何期望的混合物,例如0-99%的亚基未衍生化,0-99%的亚基表现出1的DS,0-99%的亚基表现出2的DS,并且0-99%的亚基表现出3的DS,总体构成100%。可以通过调整添加到糖基部分中的取代基的平均摩尔数来控制取代度(摩尔取代度(MS))。可以通过调整反应条件、试剂类型和取代程度来控制取代基沿着聚糖寡糖或多糖链长度的分布。在一些实施例中,单体亚基被乙酸酯、硫酸半酯、磷酸酯或丙酮酸环缩醛基团中的一个或多个取代。

[0628] 溶解度

[0629] 在一些实施例中,制剂中的聚糖是高度可溶的。在一些实施例中,可以在23℃下将聚糖制剂浓缩到至少55Brix、65Brix、60Brix、65Brix、70Brix、75Brix、80Brix、或至少85Brix,而不会观察到明显固化或结晶(最终溶解度极限)。在一些实施例中,可以在23℃下将聚糖制剂浓缩到至少约0.5g/ml、1g/ml、1.5g/ml、2g/ml、2.5g/ml、3g/ml、3.5g/ml或至少4g/ml,而不会观察到明显固化或结晶(最终溶解度极限)。

[0630] 在一些实施例中,聚糖制剂(例如寡糖)具有分支,例如具有至少0.01、0.05或0.1的平均DB,且在23℃下在水中具有至少约70Brix、75Brix、80Brix或至少约85Brix的最终溶解度极限,或者最终溶解度极限是至少约1g/ml、2g/ml或至少约3g/ml。

[0631] 在一些实施例中,在去离子水中,或在合适的缓冲液(例如像磷酸盐缓冲盐水,pH 7.4或类似生理pH)中并且在20℃下,聚糖的制剂具有至少0.001g/L、0.005g/L、0.01g/L、0.05g/L、0.1g/L、0.2g/L、0.3g/L、0.4g/L、0.5g/L、0.6g/L、0.7g/L、0.8g/L、0.9g/L、1g/L、5g/L、10g/L、20g/L、30g/L、40g/L、50g/L、100g/L、200g/L、300g/L、400g/L、500g/L、600g/L、700g/L、800g/L、900g/L、1000g/L的最终溶解度极限。在一些实施例中,在去离子水中,或在合适的缓冲液(例如像磷酸盐缓冲盐水,pH 7.4或类似生理pH)中并且在20℃下,聚糖的制剂的溶解度大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于90%、大于95%、大于96%、大于97%、大于98%、大于99%、或大于99.5%,并且在大于0.001g/L、0.005g/L、0.01g/L、0.05g/L、0.1g/L、0.2g/L、0.3g/L、0.4g/L、0.5g/L、0.6g/L、0.7g/L、0.8g/L、0.9g/L、1g/L、5g/L、10g/L、20g/L、30g/L、40g/L、50g/L、100g/L、200g/L、300g/L、400g/L、500g/L、600g/L、700g/L、800g/L、900g/L、1000g/L的浓度下未观察到沉淀。

[0632] 甜度

[0633] 在一些实施例中,聚糖的制剂具有期望的甜度。例如,蔗糖(调味糖)是甜味物质的标准。蔗糖在溶液中具有1的甜味感知评级,并且相对于此对其他物质进行评级(例如,果糖被评定为蔗糖甜度的1.7倍)。在一些实施例中,聚糖的制剂的甜度相对于蔗糖在从0.1至500,000的范围内。在一些实施例中,相对于蔗糖(其中蔗糖评分为一),相对甜度是0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、

500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、25000、50000、75000、100000、150000、200000、250000、300000、350000、40000、450000、500000、或超过500,000。在一些实施例中,聚糖的制剂具有中等甜度,或同时具有甜味和苦味。

[0634] 在一些实施例中,聚糖物的制剂,例如基本上为DP2+或DP3+的制剂(例如至少80%、90%、或至少95%,或DP2+或DP3+的分级制剂)基本上无法感知到甜味,并且相对于蔗糖(其中蔗糖评分为一),相对甜度是约0.0001、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、或约0.8。

[0635] 聚糖制剂可以通过任何合适的方法表征,包括在W02016/122889、W02016/172657、W0 2016/007778和W02016/172658(将这些专利通过援引并入本文)中描述的那些。

[0636] 在实施例中,聚糖组合物和聚糖制剂可以包含以下特性(包括体特性)中的一种或多种(例如,两种、三种、四种、五种、六种或更多种):

[0637] 聚糖包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖或鼠李糖中的至少一种,

[0638] 高聚合度(DP),例如至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%的聚合物的DP范围为约30-100,000、约30-50,000、约30-10,000、约30-5,000、约30-1,000、约30-500、约30-200、约30-100、或约3-50,

[0639] 低聚合度,例如至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%的聚合物的DP范围为约2-29、约2-25、约2-20、约2-15、约2-10、约2-8、约2-6、约3-8、或约4-8,

[0640] 高粘度,例如,在20℃的水中在约100-10,000mPas、100-5,000mPas、100-1,000mPas、100-500mPas的范围内,

[0641] 低粘度,例如,在20℃的水中在约1-99mPas、1-50mPas、1-10mPas、1-5mPas、25-75mPas、或10-50mPas的范围内,

[0642] 在23℃下至少约60、70、或至少约75Brix的在水中的高最终溶解度极限,

[0643] 在23℃下不超过5、10、20、30、40、50Brix的在水中的低最终溶解度极限,或不溶性(例如不超过0.1Brix)

[0644] 约0.1cal/g至3cal/g、0.1cal/g至2cal/g、0.1cal/g至1.5cal/g、0.1cal/g至1cal/g、0.1cal/g至0.5cal/g的热量值,

[0645] 无热量值(例如、约0cal/g至0.09cal/g、0cal/g至0.05cal/g或约0cal/g至0.01cal/g)

[0646] 低可消化度,其中不超过约30%、20%、10%、5%、1%、0.5%的聚糖是人糖苷酶(例如 α -淀粉酶)可消化的

[0647] 高可消化度,其中至少50%、60%、70%、80%、90%、95%的聚糖是人糖苷酶(例如 α -淀粉酶)可消化的

[0648] 低可发酵度,其中不超过约40%、30%、20%、10%、5%、1%、0.5%的聚糖是人(例如,结肠)微生物群落或单一细菌菌株可发酵的,

[0649] 高可发酵度,其中至少50%、60%、70%、80%、90%、95%的聚糖是人(例如,结肠)微生物群落或单一细菌菌株可发酵的,

[0650] 慢发酵速率,其中不超过约0.5%、1%、2%、5%、10%或15%的聚糖在12-24小时

内被人(例如,结肠)微生物群落或单一细菌菌株发酵,

[0651] 快发酵速率,其中至少约15%、20%、30%、40%或50%的聚糖在12-24小时内被人(例如,结肠)微生物群落或单一细菌菌株发酵,

[0652] 高度胃肠耐受性(例如,受试者耐受高的日剂量,例如至少约5克/天、10克/天、15克/天、20克/天、30克/天、40克/天、50克/天、60克/天或70克/天,而没有实质性副作用,例如像腹胀、过量气体、胃肠不适、腹泻或便秘);

[0653] 以下的任何组合:

[0654] -以下中的两种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0655] -以下中的三种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0656] -以下中的四种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0657] -以下中的五种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0658] -以下中的六种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0659] -以下中的七种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0660] -以下中的八种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0661] -以下中的九种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);

[0662] -以下中的十种:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p);或者

[0663] -以下中的全部:a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)、j)、k)、l)、m)、n)、o)、p)。

[0664] 在实施例中,聚糖组合物和聚糖制剂可以包含以下特性(包括体特性)中的一种或多种(例如,两种、三种、四种、五种、六种或更多种):

[0665] i) 该聚糖制剂包含聚糖,这些聚糖包含葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、果糖、木糖、岩藻糖、或鼠李糖聚糖单元;

[0666] ii) 该聚糖制剂中的这些聚糖的平均支化度(DB)为0、在0.01与0.6之间、在0.05与0.5之间、在0.1与0.4之间、或在0.15与0.4之间;

[0667] iii) 该聚糖制剂中的至少50%(至少60%、65%、70%、75%、80%或85%、或少于50%)的这些聚糖具有至少3个且少于30个聚糖单元、至少2个且少于10个聚糖单元、至少5个且少于25个聚糖单元、或至少10个且少于35个聚糖单元(任选地,其中该聚糖单元是单体,例如单糖)的聚合度(DP);

[0668] iv) 该聚糖制剂的平均DP(DP均值)在约2与5之间、在约5与8之间、在约8与13之间、在约13与25之间、在约5与15之间、在约5与20之间、或在约5与15之间;

[0669] v) 该聚糖制剂的这些聚糖中存在的 α -糖苷键与 β -糖苷键的比率为0、或在约0.8:1至约5:1之间、在约1:1至约5:1之间、在约1:1至约3:1之间、在约3:2至约2:1之间、或在约3:2至约3:1之间;

[0670] vi) 该聚糖制剂包含在15mol%与75mol%之间(在20mol%与60mol%之间、在25mol%与50mol%之间、或在30mol%与45mol%之间)的1,6糖苷键;

[0671] vii) 该聚糖制剂包含在1mol%与40mol%之间(在1mol%与30mol%之间、在5mol%与25mol%之间、在10mol%与20mol%之间)的1,2糖苷键、1,3糖苷键、和1,4糖苷键中的至少一种、两种、或三种;

[0672] viii) 该聚糖制剂在23℃下在水中具有至少约50(至少约60、70、至少约75、或小于50)Brix的最终溶解度极限;或者

[0673] ix) 该聚糖制剂具有至少50% (至少60%、70%、80%、或至少90%、或小于50%) 的膳食纤维含量(例如,如通过AOAC 2009.01所测量的);

[0674] x) i)、ii)、iii)、iv)、v)、vi)、vii)、viii) 和ix) 中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个的任何组合。

[0675] 本文所述的聚糖组合物可以包含一种或多种糖和/或糖醇。组合物可以包含简单的糖(诸如单糖、二糖、三糖、四糖或戊糖)、糖醇或其任何组合。在一些实施例中,组合物包含可代谢的糖或可代谢的糖醇,其中糖或糖醇在宿主的胃肠道中代谢。WO 2016/172658(将该专利据此通过援引并入)中披露的糖和糖醇适于在本文所述的方法和组合物中使用。在实施例中,本文所述的组合物,例如本文所述的聚糖组合物,可以包含多酚、脂肪酸(例如,短链脂肪酸)、氨基酸、肽和微量营养素,例如,如本文和WO 2016/172658(将该专利据此通过援引并入)以及表1中所述的。

[0676] 本文所述的聚糖组合物和聚糖制剂可以具有表5的3-55行中任一行的特性。在一些实施例中,聚糖组合物和/或聚糖制剂具有Glu5Gal5Man90-2、Glu10Gal10Man80-1、Glu20Gal20Man20Xyl20Ara20-1、Glu20Gal20Man20Xyl20Ara20-2、Gal33Man33Ara33-8、Gal57Glu43-1、Glu100-87、Gal57Glu43-2、Glu50Gal50-11、Glu50Gal50-32、Glu50Gal50-14、Glu50Gal50-27、Glu50Gal50-23、Glu50Gal50-2、Glu100-129、Glu100-136、Glu100-17、Glu100-64、Glu100-76、Glu100-131、Glu100-83、Glu100-139、Glu100-84、Glu100-74、Glu100-98、Glu100-141、Glu100-29、Glu100-18、Glu100-99、Glu100-72、Glu100-82、Glu100-130、Glu100-78、Glu100-66、Glu100-89、Glu100-133、Glu100-68、Glu100-90、Glu100-94、Glu100-5、3-Obn Glu100-1、Gal100-30、Glu33Gal33Fuc33-3、Ara100-12、Xyl100-8、Xyl75Ara25-3、Glu80Man20-2、Glu60Man40-5、Man80Glu20-2、Man60Glu40-2、Man52Glu29Gal19-2、Man52Glu29Gal19-3、或Man100-17的特性,如表5中所述。

[0677] 表1:聚糖组合物的示例性成分:糖、糖醇、氨基酸、维生素、矿物质、脂肪酸和多酚

化合物	实例
糖	葡萄糖、半乳糖、N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰半乳糖胺、果糖、岩藻糖、甘露糖、N-乙酰甘露糖胺、葡萄糖醛酸、N-乙酰葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、N-乙酰半乳糖醛酸、木糖、阿拉伯糖、鼠李糖、核糖、蔗糖、山梨糖、乳糖、麦芽糖、乳果糖、塔格糖、曲二糖、黑曲霉糖、异麦芽糖、海藻糖、槐糖、昆布二糖、龙胆二糖、松二糖、麦芽酮糖、帕拉金糖、龙胆二酮糖 (gentiobiulose)、甘露二糖、车前二糖 (melibiulose)、芸香酮糖 (rutinulose)、木二糖
糖醇	山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇、赤藓糖醇、甘油、阿拉伯糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、核糖醇、苏糖醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇

[0679]

氨基酸	丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸
维生素	泛酸盐、硫胺素、核黄素、烟酸、吡哆醇、生物素、叶酸盐、4-氨基苯甲酸盐、钴啉醇酰胺、苯酚基钴胺酰胺 (phenyolyl cobamide)、5-甲基苯并咪唑基钴胺酰胺、钴胺素、吡哆素、吡哆胺、腺嘌呤核苷酸 (ergadenylic acid)、氰钴胺、胆碱、视黄醇、类胡萝卜素、玉米黄质
元素/矿物质	氯化物、钠、钙、镁、氮、钾、锰、铁、锌、镍、铜、钴
脂肪酸	乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸、辛酸、甲酸、草酸、乙醛酸、乙醇酸、丙烯酸、丙二酸、丙酮酸、乳酸、琥珀酸、乙酰乙酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、苹果酸、酒石酸、巴豆酸、戊二酸、 α -酮戊二酸、己酸、己二酸、柠檬酸、乌头酸、异柠檬酸、山梨酸、庚酸、庚二酸、苯甲酸、水杨酸、辛酸、邻苯二甲酸、壬酸、苯均三酸、肉桂酸、癸酸、癸二酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、十八碳四烯酸
多酚	花青苷、查耳酮、二氢查耳酮、二氢黄酮醇、黄烷醇、黄烷酮、黄酮、黄酮醇、异黄酮、木酚素、非酚类代谢物、烷基甲氧基苯酚、烷基苯酚、甜菜红素、类辣椒素、姜黄素、二氢辣椒素、喃香豆素 (Furano-coumarins)、羟基苯甲醛、羟基苯甲酮、羟基肉桂醛、羟基香豆素、羟基苯基醇、羟基苯基丙烯、甲氧基苯酚、萘醌、酚萜烯、酪醇、羟基苯甲酸、羟基肉桂酸、羟基苯乙酸、羟基苯基丙酸、羟基苯基戊酸、二苯乙烯、儿茶素、鞣花单宁、异黄酮、黄酮醇、黄烷酮、花青苷、木质素、烷基甲氧基苯酚、烷基苯酚、类姜黄素、呋喃香豆素、羟基苯甲醛、羟基苯并酮 (hydroxybenzoketone)、羟基肉桂醛、羟基香豆素、羟基苯基丙烯、甲氧基苯酚、萘醌、酚萜烯、酪醇

[0680] 益生菌

[0681] 在实施例中,本文所述的组合物,例如本文所述的聚糖组合物,可以包含共生或益生菌细菌分类群,例如通常被视为安全 (GRAS) 或已知的共生或益生菌微生物的细菌。在实施例中,本文所述的组合物,例如本文所述的聚糖组合物,可以包含表8-10中所述的细菌分类群。在一些实施例中,益生菌或共生细菌分类群 (或其制剂) 可以施用至接受聚糖制剂的受试者。

[0682] 在一些实施例中,组合物进一步包含至少约1% (w/w) 的益生菌或共生细菌或其组合 (例如,至少约2%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更多)。

[0683] 益生菌微生物也可以包含在聚糖组合物中,或与本文所述的聚糖组合物组合使

用。益生菌微生物也称为益生菌。益生菌可以包括益生菌微生物在发酵过程中产生的代谢物。这些代谢物可以释放到发酵培养基中,例如释放到宿主生物体(例如,受试者)中,或它们可以储存在微生物内。益生菌微生物包括细菌、细菌匀浆、细菌蛋白、细菌提取物、细菌发酵上清液及其组合,它们例如当以治疗剂量给予时对宿主动物发挥有益作用。

[0684] 有用的益生菌微生物包括至少一种产生乳酸和/或乙酸和/或丙酸的细菌,例如通过分解碳水化合物诸如葡萄糖和乳糖产生乳酸和/或乙酸和/或丙酸的微生物。优选地,益生菌微生物是乳酸菌。在实施例中,乳酸菌包括乳杆菌属、明串珠菌属、片球菌属、链球菌属、和双歧杆菌属。合适的益生菌微生物还可以包括通过改善宿主肠道微生物平衡而有益地影响宿主的其他微生物,诸如但不限于酵母诸如酵母属(*Saccharomyces*)、德巴利氏酵母属(*Debaromyces*)、假丝酵母属(*Candida*)、毕赤酵母属(*Pichia*)和球拟酵母属(*Torulopsis*),霉菌诸如曲霉属(*Aspergillus*)、根霉属(*Rhizopus*)、毛霉属(*Mucor*)以及青霉属(*Penicillium*)和球拟酵母属,以及其他细菌诸如但不限于拟杆菌属、梭菌属(*Clostridium*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)、蜜蜂球菌属(*Melissococcus*)、丙酸菌属、肠球菌属、乳球菌属、葡萄球菌属、消化链球菌属、芽孢杆菌属、片球菌属、微球菌属、明串珠菌属、魏斯氏菌属(*Weissella*)、气球菌属(*Aerococcus*)和酒球菌属(*Oenococcus*)、以及其组合。

[0685] 可用于本文披露内容的乳酸菌的非限制性实例包括以下的菌株:乳酸链球菌(*Streptococcus lactis*)、乳脂链球菌(*Streptococcus cremoris*)、二乙酰乳酸链球菌(*Streptococcus diacetylactis*)、嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*)、嗜酸乳杆菌、瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*)、双歧乳杆菌、干酪乳杆菌、乳酸乳杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbruekii*)、嗜热乳杆菌、发酵乳杆菌、唾液乳杆菌、副干酪乳杆菌、短乳杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、两歧双歧杆菌、动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis*)、乳酸双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)、短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)、青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)、和啤酒片球菌(*Pediococcus cerevisiae*)以及其组合,尤其是乳杆菌属、双歧杆菌属、以及其组合。

[0686] 尤其可用于本披露的益生菌微生物包括来源于人(或来源于正在被施用益生菌微生物的哺乳动物)(用于人施用),对宿主不致病、对技术过程具有抗性(即在加工期间和在递送媒介物中可以保持活力和活性),对胃酸和胆汁毒性具有抗性,粘附于肠道上皮组织,具有定殖在胃肠道中、产生抗菌物质、调节宿主的免疫应答并影响代谢活动(例如胆固醇同化、乳糖酶活性、维生素产生)的能力的那些。

[0687] 益生菌微生物可以作为单一菌株或多种菌株的组合包含在聚糖制剂中,其中一个剂量的益生菌微生物中的细菌总数为每剂量从约 1×10^3 至约 1×10^{14} 、或从约 1×10 至约 1×10^{12} 、或从约 1×10^7 至约 1×10^{11} CFU。

[0688] 可以将益生菌微生物掺入聚糖制剂中,同时益生菌微生物是活的但处于“休眠”或嗜睡状态。一旦冷冻干燥,对益生菌微生物的一种或多种活培养物进行处理,以使对水分的暴露(这将使培养物恢复活力)最小化,因为一旦恢复活力,培养物即可经历高发病率,除非很快在高水分环境或培养基中培养。另外,处理培养物以减少对高温的可能暴露(尤其是在水分存在下)以降低发病率。

[0689] 益生菌微生物可以粉末状的干燥形式使用。益生菌微生物也可以在聚糖制剂中或在单独的聚糖制剂中施用,与聚糖制剂同时或在不同时间施用。

[0690] 益生菌的实例包括但不限于酸化结肠的那些,诸如来自乳杆菌属或双歧杆菌属的那些,它们被认为通过产生有机酸(乳酸和乙酸)、过氧化氢和据报道能抑制肠道病原体的细菌素来维持肠微生物群的健康平衡。

[0691] 可以使用的其他乳杆菌属细菌包括但不限于卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌(*L. reuteri*)、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、生孢乳杆菌(*L. sporogenes*)、和保加利亚乳杆菌。适用于聚糖组合物的其他益生菌包括乳酸双歧杆菌、动物双歧杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、青春双歧杆菌、和婴儿双歧杆菌。

[0692] 在实施例中,可以在本文所述的组合物中使用和/或与其组合使用的共生细菌分类群包括阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)、厌氧球菌属(*Anaerococcus*)、拟杆菌属、双歧杆菌属(包括乳酸双歧杆菌、动物双歧杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、青春双歧杆菌、短双歧杆菌、和婴儿双歧杆菌)、劳特氏菌属(*Blautia*)、梭菌属、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)、小类杆菌属(*Dialister*)、真细菌属(*Eubacterium*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、芬戈尔德菌属(*Fingoldia*)、梭杆菌属、乳杆菌属(包括嗜酸乳杆菌、瑞士乳杆菌、双歧乳杆菌、乳酸乳杆菌、发酵乳杆菌、唾液乳杆菌、副干酪乳杆菌、短乳杆菌、德氏乳杆菌、嗜热乳杆菌、卷曲乳杆菌、干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、生孢乳杆菌和保加利亚乳杆菌)、消化球菌属、消化链球菌属、嗜蛋白脲菌属(*Peptoniphilus*)、普雷沃菌属(*Prevotella*)、罗斯氏菌属(*Roseburia*)、瘤胃球菌属、葡萄球菌属、和/或链球菌属(包括乳酸链球菌、乳脂链球菌、二乙酰乳酸链球菌、嗜热链球菌)。

[0693] 在实施例中,可以在本文所述的组合物中使用和/或与其组合使用的共生细菌分类群,例如GRAS菌株,包括凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*) GBI-30,6086;动物双歧杆菌乳酸亚种BB-12;短双歧杆菌养乐多(*Yakult*);婴儿双歧杆菌35624;动物双歧杆菌乳酸亚种UNO 19(DR10);长双歧杆菌BB536;大肠杆菌M-17;尼氏大肠杆菌(*Escherichia coli* Nissle) 1917;嗜酸乳杆菌DDS-1;嗜酸乳杆菌LA-5;嗜酸乳杆菌NCFM;干酪乳杆菌DN 114-001(免疫/防御干酪乳杆菌);干酪乳杆菌CRL431;干酪乳杆菌F19;副干酪乳杆菌St11(or NCC2461);约氏乳杆菌(*Lactobacillus johnsonii*) Lai(乳杆菌属LCI、约氏乳杆菌NCC533);乳酸乳球菌L1A;植物乳杆菌299V;罗伊氏乳杆菌ATTC 55730(罗伊氏乳杆菌SD2112);鼠李糖乳杆菌ATCC53013;鼠李糖乳杆菌LB21;酿酒酵母(布拉氏(*boulardii*)) 1yo;鼠李糖乳杆菌GR-1和罗伊氏乳杆菌RC-14的混合物;嗜酸乳杆菌NCFM和乳酸双歧杆菌BB-12或BL-04的混合物;嗜酸乳杆菌CL1285和干酪乳杆菌的混合物;以及瑞士乳杆菌R0052、鼠李糖乳杆菌R0011和/或鼠李糖乳杆菌GG(LGG)的混合物。

[0694] 益生元

[0695] 本文提供了微生物(例如,细菌分类群)与本文披露的聚糖组合物的组合,这些聚糖组合物可以例如被微生物用作其生长的底物。外源引入的微生物可以提供许多有益效果,例如像表8-10中描述的那些。这可以通过促进微生物的生长(使用聚糖)而发生,从而允许微生物在定殖部位处生长超过其他细菌。

[0696] 本文提供的方法包括与聚糖组合物组合地向受试者施用一种或多种(例如,一种或多种、两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种等等)细菌分类群,诸如表8-10中列出

的那些。这种组合可以增加、抑制、和/或改变某些细菌分类群。本文提供了方法,这些方法包括与本文所述的聚糖组合地向受试者施用一种或多种(例如,一种或多种、两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种等等)细菌分类群。受试者可以包括服用、正在服用或将服用抗生素的受试者。受试者可以包括不在服用或尚未服用抗生素的受试者。

[0697] 益生元

[0698] 在一些实施例中,聚糖组合物包含益生元物质。在一些实施例中,益生元可以施用至接受聚糖制剂的受试者。益生元是宿主基本上不可消化的物质,当食用时,这些益生元可以通过选择性地刺激肠道中有限数量的固有细菌的有利生长或活性而对宿主产生有益的生理作用(Gibson G R, Roberfroid M B. J Nutr. [营养学杂志] (1995) 125:1401-12.)。益生元诸如膳食纤维或益生元寡糖(例如结晶纤维素、麦麸、燕麦麸、锥纤维、大豆纤维、甜菜纤维等)可以通过向细菌提供可发酵剂量的碳水化合物而进一步促进肠道中益生菌和/或共生细菌的生长并提高胃肠道中那些微生物群体(例如乳杆菌和双歧杆菌)的水平。

[0699] 益生元可以包括但不限于各种基于半乳聚糖和碳水化合物的树胶,诸如欧车前、瓜尔胶、角叉菜胶、结冷胶、乳果糖、和魔芋。在一些实施例中,益生元是以下中的一种或多种:半乳寡糖(GOS)、乳果糖、棉子糖、水苏糖、乳蔗糖、果寡糖(FOS,例如低聚果糖或寡果聚糖)、菊粉、异麦芽寡糖、木寡糖(XOS)、帕拉金糖寡糖、异麦芽糖寡糖(IMOS)、反式半乳糖苷化寡糖(例如反式半乳寡糖)、反式半乳糖苷化二糖、大豆寡糖(例如大豆寡糖)、壳聚糖寡糖(chioses)、龙胆寡糖、大豆和果胶寡糖、葡寡糖、果胶寡糖、帕拉金糖缩聚物、二果糖酐III、山梨糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、多元醇、聚右旋糖、线性和支化右旋糖酐、普鲁兰多糖、半纤维素、还原帕拉金糖、纤维素、 β -葡萄糖、 β -半乳糖、 β -果糖、毛蕊花糖、甜菜苷、木聚糖、菊粉、壳聚糖、 β -葡聚糖、瓜尔胶、阿拉伯胶、果胶、高海藻酸钠、和 λ 卡拉胶或其混合物。

[0700] 在一些实施例中,提供了聚糖制剂,这些聚糖制剂包括gal100、glu10gal10man80、glu30gal30man40、gal33man33xyl133、glu40gal30man30、glu40gal20man40、glu45gal10man45、glu60gal20man20、果寡糖、glu40gal40man20、glu20gal20man20xyl20ara20、glu90gal5man5、glu80xyl20、glu20gal80、glu80ara20、glu40gal60、glu33gal33man33、man100、乳果糖、glu80gal10man10、man80glu20、glu50gal50、glu80gal20、glu80man20、glu45gal45man10、glu60gal40、glu60man40、man80gal20、man60glu40、glu100、Glu100-114、Lara100-1、Gal50Fru50-2、Glu100-3、Glu100-94、Fru100-9、Glu100-22、和/或Glu100-107。

[0701] 在一些实施例中,聚糖组合物包含普鲁兰多糖。普鲁兰多糖可以通过使葡萄糖源,例如玉米糖浆经受某些真菌,例如出芽短梗霉菌(*Aureobasidium pullulans*)来产生。普鲁兰多糖具有由麦芽三糖构成的线性结构,其中三个葡萄糖单元通过 α -1,4-葡糖苷键连接。麦芽三糖又通过 α -1,6-糖苷键与一系列其他三个麦芽三糖连接。普鲁兰多糖制剂可以具有范围为从大约5kDa至1.5mDa的分子量(例如,一些制剂的范围在50kDa与500kDa之间),并且如果期望可以进行分级(例如,HMW普鲁兰多糖(MW大约100kDa)和LMW(MW大约6kDa);日本林原(Hayashibara, Japan))。

[0702] 益生元可以存在于某些食物中,例如菊苣根、菊芋(Jerusalem artichoke)、蒲公英嫩叶(Dandelion greens)、大蒜、韭菜、洋葱、芦笋、麦麸、小麦粉、香蕉、牛奶、酸奶、高粱、牛蒡、花椰菜、球芽甘蓝(Brussels sprouts)、卷心菜、花椰菜、芥蓝菜(collard greens)、

羽衣甘蓝(kale)、萝卜和芜菁甘蓝、和味噌。在一些实施例中,将本文所述的聚糖制剂与包括富含益生元的食物的饮食联合施用至受试者。可溶性纤维和不溶性纤维的合适来源是可商购获得的。

[0703] 在一些实施例中,聚糖组合物包含至少约1% (w/w) 的益生元物质(例如,至少约2%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、或更多)。在实施例中,聚糖组合物包含FOS。在实施例中,聚糖组合物包含乳糖。

[0704] 细菌群体的变化可以通过“益生元指数”来测量。益生元指数将双歧杆菌、真细菌和乳杆菌生长速率的增加视为正效应,并且将梭菌、拟杆菌属、硫酸盐还原细菌和大肠杆菌的增加视为负效应。益生元指数(PI) 涉及以下之和: (双歧杆菌/总细菌) + (乳杆菌/总细菌) - (拟杆菌属/总细菌) - (梭菌/总细菌) (参见Palframan等人,2003, Lett Appl Microbiol [应用微生物学快报] 37: 281-284)。在实施例中,向受试者施用聚糖组合物可以导致益生元指数增加。向受试者施用聚糖组合物可以导致以下的增加: 拟杆菌属、劳特氏菌属、梭菌属、梭杆菌属、真细菌属、瘤胃球菌属、消化球菌属、消化链球菌属、阿克曼氏菌属、粪杆菌属、罗斯氏菌属、普雷沃菌属、双歧杆菌属、乳杆菌、小克里斯滕森氏菌(*Christensenella minuta*)、或克里斯滕森氏菌科(*Christensenellaceae*)。

[0705] 在一些实施例中,聚糖组合物包含抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、或抗炎剂(例如细胞因子、激素等)。

[0706] 在一些实施例中,聚糖组合物进一步包含第二治疗剂或其制剂,诸如药物。

[0707] 适于在本文所述的方法和组合物中使用的药物组合物、医疗食物、补充剂(例如,膳食补充剂)和单位剂型可见于WO 2016/122889、WO 2016/172657和WO 2016/172658,将这些专利据此通过援引并入。本文还提供了食物补充剂、食物成分和营养食品。

[0708] 在一些实施例中,聚糖组合物不含益生元物质。在一些实施例中,聚糖组合物不含益生菌。

[0709] 在一些实施例中,聚糖组合物包含一种或多种本文所述的聚糖制剂。

[0710] 本文所述的聚糖制剂可以配制成任何合适的剂型,例如,用于鼻腔、口服、直肠或胃部施用。在一些实施例中,本文所述的聚糖制剂可以配制用于肠内施用。在一些实施例中,本文所述的聚糖制剂可以配制用于管喂食(例如鼻-胃、口-胃或胃喂食)。本文所述的剂型可以用本领域技术人员已知的方法制造。

[0711] 剂型可以是小包,诸如任何单个容纳聚糖制剂的容器,该聚糖制剂的形式是例如液体(例如,饮料)、凝胶、乳膏、软膏、粉末、片剂、丸剂、胶囊、囊剂、树胶剂、栓剂、一次性涂药器或医疗装置(例如注射器)。例如,还提供了一种制品,诸如包括聚糖制剂的单位剂型的容器,以及含有这种聚糖的使用说明书的标签。

[0712] 可口服使用的组合物的形式包括片剂、由明胶制成的插接式胶囊类(push-fit capsule)、连同由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的密封式软胶囊类。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制而制备。可以通过在合适的机器中压缩呈自由流动形式的活性成分(诸如粉末或颗粒)来制备压缩片剂,该活性成分任选地与粘合剂(例如,聚维酮、明胶、羟丙甲基纤维素)、惰性稀释剂、防腐剂、抗氧化剂、崩解剂(例如,淀

粉乙醇酸钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、或润滑性表面活性剂或分散剂混合。模制型片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物而制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以配制以便提供其中的活性成分的缓慢或控制释放。片剂可以任选地提供有肠溶包衣,以提供在肠道(例如,结肠、下肠)而不是胃的部分中的释放。用于口服施用的所有配制品可以处于适于这种施用的剂量。插接式胶囊可以含有与填充剂(诸如乳糖)、粘合剂(诸如淀粉类)、和/或润滑剂(诸如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合的多种活性成分。在软胶囊中,活性化合物和/或其他试剂(例如,益生元或益生菌)可以溶解或悬浮在合适的液体,诸如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇中。此外,可以添加稳定剂。糖衣片核心提供有合适的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,这些糖溶液可以任选地含有阿拉伯树胶、云母、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、或二氧化钛、漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣片包衣中,以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0713] 口服使用的配制品还可以以硬明胶胶囊的形式呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或以软明胶胶囊的形式呈现,其中活性成分与水溶性载体(诸如聚乙二醇)或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0714] 在一个实施例中,提供的聚糖制剂包括软凝胶配制品。软凝胶可以包括基于明胶的壳,该壳包围着液体填充物。壳可以由明胶、增塑剂(例如,甘油和/或山梨糖醇)、改性剂、水、颜料、抗氧化剂或调味剂制成。壳可以用淀粉或卡拉胶制成。外层可以包肠溶包衣。在一个实施例中,软凝胶配制品可以包括水溶性或油溶性填充溶液、或由明胶层包覆的组合物的悬浮液。

[0715] 用于口服使用的固体配制品可以包括肠溶包衣,该肠溶包衣可以控制消化系统中吸收聚糖制剂的位置。例如,肠溶包衣可以被设计成使得聚糖制剂不在胃中溶解,而是行进到小肠中进行溶解。肠溶包衣在低pH下(诸如在胃中)可以是稳定的,而在较高pH下(例如在小肠中)可以溶解。可以用于肠溶包衣的材料包括例如海藻酸、邻苯二甲酸乙酸纤维素、塑料、蜡、紫胶、和脂肪酸(例如,硬脂酸、棕榈酸)。

[0716] 用于口服使用的配制品还可以以液体剂型(例如饮料)呈现。液体制剂可以呈例如水性或油性混悬液、溶液、乳液、糖浆或酞剂形式,或可以在使用前用水或其他合适的水性媒介物重构的干燥产品(例如囊剂)的形式呈现。此类液体制剂可以含有常规添加剂,诸如悬浮剂,例如山梨糖醇、甲基纤维素、葡萄糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪、乳化剂例如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、阿拉伯胶;非水性媒介物(可以包括食用油),例如杏仁油、油性酯诸如甘油、丙二醇或乙醇;防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸,以及常规调味剂或着色剂(如果期望)。在一些实施例中,液体配制品可以包含例如呈溶液包水和/或悬浮液形式的药剂;和媒介物,该媒介物包括聚氧基化蓖麻油、醇和/或聚氧基化脱水山梨糖醇单油酸酯,具有或不具有调味剂。每种剂型可以包含有效量的聚糖并且可以任选地包含药学上惰性试剂,诸如常规赋形剂、媒介物、填充剂、粘合剂、崩解剂、pH调整物质、缓冲剂、溶剂、增溶剂、甜味剂、着色剂、和用于施用的药物剂型中可以包含的任何其他无活性试剂。此类媒介物和添加剂的实例可见于Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第17版(1985)。

[0717] 本文提供的药物组合物可以呈单位剂型或多剂型。如本文所用,单位剂型是指适

合施用至有需要的人的物理离散单位。在一个实施例中,以包装件提供单位剂型。每个单位剂量可以含有预定量的足以与其他药物载体或赋形剂结合产生期望治疗效果的一种或多种活性成分。单位剂型的实例包括但不限于安瓿、注射器以及单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以按其分数或倍数施用。多剂型是包装在单个容器中的多个相同单位剂型,它们可以以分开的单位剂型施用。多剂型的实例包括但不限于片剂或胶囊的小瓶、瓶,或品脱或加仑的瓶。在另一个实施例中,多剂型包括不同药物活性剂。例如,可以提供多剂型,该多剂型包含第一剂量元素和第二剂量元素,该第一剂量元素包含有包含聚糖的组合物,该第二剂量元素包含益生元、治疗剂和/或益生菌,这些剂量元素可以呈修改的释放形式。在这个实例中,一对剂量元素可以构成单个单位剂量。在一个实施例中,提供了一种套盒,该套盒包括多个单位剂量,其中每个单位包含第一剂量元素和第二剂量元素,该第一剂量元素包含有包含聚糖制剂的组合物,该第二剂量元素包含益生菌、药剂、益生元或其组合,这些剂量元素可以呈修改的释放形式。在另一个实施例中,套盒进一步包括一套说明书。

[0718] 在一些实施例中,单位剂型包含在约1mg至约100g之间的聚糖制剂(例如,本文披露的聚糖)。例如,单位剂型可以包含约50mg至约50g、约500mg至约50g、约5g至约50g、约100mg至约100g、约1g至约100g、约10g至约100g、约1g至约10g、约1g至约20g、约1g至约30g、约1g至约40g、约1g至约50g、约1g至约60g、约1g至约70g、约1g至约80g、约1g至约90g、约1g至约100g、约1g至约150g、约1g至约200g的聚糖。

[0719] 在其他实施例中,单位剂型包含在约0.001mL至约1000mL之间的聚糖(例如,本文披露的聚糖)。例如,单位剂型可以包含约0.001mL至约950mL、约0.005mL至约900mL、约0.01mL至约850mL、约0.05mL至约800mL、约0.075mL至约750mL、约0.1mL至约700mL、约0.25mL至约650mL、约0.5mL至约600mL、约0.75mL至约550mL、约1mL至约500mL、约2.5mL至约450mL、约5mL至约400mL、约7.5mL至约350mL、约10mL至约300mL、约12.5mL至约250mL、约15mL至约200mL、约17.5mL至约150mL、约20mL至约100mL、或约25mL至约75mL的聚糖。

[0720] 在某些实施例中,单位剂型包含约0.001mL至约10mL、约0.005mL至约7.5mL、约0.01mL至约5mL、约0.05mL至约2.5mL、约0.1mL至约1mL、约0.25mL至约1mL、或约0.5mL至约1mL的聚糖。在其他实施例中,单位剂型包含约0.01mL至约10mL、约0.025mL至约7.5mL、约0.05mL至约5mL、或约0.1mL至约2.5mL的聚糖。在其他实施例中,单位剂型包含约0.1mL至约10mL、约0.25mL至约7.5mL、约0.5mL至约5mL、约0.5mL至约2.5mL、或约0.5mL至约1mL的聚糖。

[0721] 在一些实施例中,单位剂型,例如片剂、胶囊(例如,硬胶囊、插接式胶囊、或软胶囊)或软凝胶,具有在约0.1英寸至约1.5英寸之间(例如,在约0.5英寸与约1英寸之间)或约5mm至约50mm(例如,约10mm至约25mm)的主体长度。在一些实施例中,单位剂型,例如片剂、胶囊(例如,硬胶囊、插接式胶囊、或软胶囊)、或软明胶,具有约0.05英寸至约1英寸(例如,约0.1英寸至约0.5英寸)、或约1mm至约25mm(例如,约5mm至约10mm)的外径。

[0722] 聚糖的每个单位剂型可以具有在约0.01kcal至约1000kcal之间的热量值。例如,单位剂型可以具有约0.01kcal至约100kcal、约0.05kcal至约50kcal、约0.1kcal至约10kcal、约0.25kcal至约2.5kcal、约0.5kcal至约5kcal、约0.75kcal至约7.5kcal、约1kcal至10kcal、约5kcal至约50kcal、或约10kcal至约100kcal的热量值。在某些实施例中,聚糖的单位剂型具有在10kcal至约500kcal之间的热量值。在某些实施例中,聚糖的单位剂型具

有在1kcal至约100kcal之间的热量值。在某些实施例中,聚糖的单位剂型具有在0.1kcal至约10kcal之间的热量值。

[0723] 在其他实施例中,单位剂型可以具有约0.001kcal至约10kcal、约0.005kcal至约10kcal、约0.01kcal至约10kcal、约0.025kcal至约25kcal、约0.05kcal至约50kcal、约0.075kcal至约75kcal、约0.1kcal至100kcal、约0.25kcal至约10kcal、约0.5kcal至约5kcal、约0.25kcal至约25kcal、或约0.1kcal至约1kcal的热量值。

[0724] 聚糖的单位剂型可以配制成溶解于水性溶液(例如,水、牛奶、果汁等)中并且按饮料、糖浆、溶液或悬浮液形式口服施用。例如,聚糖的单位剂型可以包含被配制成在口服施用前溶解成水性溶液的立方体、小包、锭剂、丸剂、片剂、胶囊、糖果、粉末剂、酏剂或浓缩糖浆。在其他实施例中,聚糖的单位剂型可以包含被配制成在口服施用时在体内(例如,在受试者的口、胃、肠或结肠中)溶解的立方体、小包、锭剂、丸剂、片剂、胶囊、糖果、粉末剂、酏剂或浓缩糖浆。

[0725] 在一些实施例中,聚糖制剂经肠施用。这优选包括口服施用、或通过口管或鼻管(包括鼻胃管、鼻空肠管、口胃管或口空肠管)。在其他实施例中,施用包括经直肠施用(包括灌肠剂、栓剂或结肠镜检查)。

[0726] 本文所述的剂型可以用本领域技术人员已知的方法制造。例如,为了制造片剂,可以使用例如高剪切造粒、低剪切造粒、流化床造粒或通过共混进行直接压缩,将有效量的益生元均匀分散在一种或多种赋形剂或添加剂中。赋形剂和添加剂包括稀释剂、粘合剂、崩解剂、分散剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、表面活性剂、抗粘剂、吸附剂、甜味剂和着色剂、或其组合。稀释剂,也称为填充剂,可以用于增加片剂的体积,从而提供实用尺寸供压缩。稀释剂的非限制性实例包括乳糖、纤维素、微晶纤维素、甘露糖醇、干淀粉、水解淀粉、粉末状糖、滑石、氯化钠、二氧化硅、氧化钛、二水合磷酸二钙、硫酸钙、碳酸钙、氧化铝和高岭土。粘合剂可以赋予片剂配制品粘着性质,并且可以用于帮助片剂在压缩后保持完整。合适的粘合剂的非限制性实例包括淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖(例如,葡萄糖、右旋糖、蔗糖、乳糖和山梨糖醇)、纤维素、聚乙二醇、海藻酸、糊精、酪蛋白、甲基纤维素、蜡、天然和合成胶(例如,阿拉伯胶、黄蓍胶、海藻酸钠、阿拉伯树胶、黄原胶)、和合成聚合物(诸如聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、和聚乙烯吡咯烷酮)。润滑剂也可以有利于片剂制造;其非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、山嵛酸甘油酯、和聚乙二醇。崩解剂可以有利于片剂在施用后崩解,并且其非限制性实例包括淀粉、海藻酸、交联聚合物例如像交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钾或羟基乙酸淀粉钠、粘土、纤维素(例如,羧甲基纤维素(例如羧甲基纤维素(CMC)、CMC-Na、CMC-Ca))、淀粉、树胶等。合适的助流剂的非限制性实例包括二氧化硅、滑石等。稳定剂可以抑制或延迟药物分解反应,包括氧化反应。表面活性剂还可以包括且可以是阴离子的、阳离子的、两性的或非离子的。示例性甜味剂可以包括甜叶菊提取物、天冬甜素、蔗糖、阿力甜、糖精等。如果期望,片剂还可以包含无毒性辅助物质,诸如pH缓冲剂、防腐剂(例如,抗氧化剂)、润湿剂或乳化剂、增溶剂、包衣剂、调味剂(例如,薄荷、樱桃、茴芹、桃、杏、甘草、覆盆子、香草)等。另外的赋形剂和添加剂可以包括乙酸铝、苯甲醇、对羟基苯甲酸丁酯、丁基化羟基甲苯、乙二胺四乙酸二钠钙(calcium disodium EDTA)、二水磷酸氢钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、小烛树蜡、巴西棕榈蜡(carnauba wax)、氢化蓖麻油、氯化十六烷基吡啶、柠檬酸、胶体二氧化硅、共聚维酮、玉米淀

粉、半胱氨酸盐酸盐 (cysteine HCl)、聚二甲基硅氧烷、磷酸氢二钠、赤藓红钠、乙基纤维素、明胶、甘油、甘油单油酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘氨酸、HPMC邻苯二甲酸酯、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、氧化铁红或氧化铁、氧化铁黄、四氧化三铁或三氧化二铁、碳酸镁、氧化镁、硬脂酸镁、甲硫氨酸、甲基丙烯酸共聚物、对羟基苯甲酸甲酯、硅化微晶纤维素、矿物油、磷酸、纯磷酸钙、无水磷酸钙、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、纯泊洛沙姆、聚氧乙烯、聚氧140硬脂酸酯、聚山梨糖醇酯80、碳酸氢钾、山梨酸钾、马铃薯淀粉、聚维酮、丙二醇、对羟基苯甲酸亚丙酯、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、糖精钠、硒、二氧化硅、硅胶、煅制二氧化硅、苯甲酸钠、碳酸钠、柠檬酸钠二水合物、交联甲基纤维素钠、月桂基硫酸钠、焦亚硫酸钠、丙酸钠、淀粉钠、羟乙酸淀粉钠、硬脂酰富马酸钠、山梨酸、山梨糖醇、失水山梨糖醇单油酸酯、预胶化淀粉、琥珀酸、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、植物油、维生素A、维生素E、维生素C、或其组合。可以基于与其他组分的关系和制剂特性以及生产方法适当选择这些赋形剂和添加剂的量。

[0727] 有效量的聚糖制剂的立即释放配制品可以包含允许药物活性剂的快速释放 (诸如在施用后从1分钟至1小时) 的赋形剂的一种或多种组合。控制释放配制品 (也称为持续释放 (SR)、延长释放 (ER、XR或XL)、时间释放或定时释放、控制释放 (CR) 或连续释放) 是指在将剂型施用至受试者 (例如, 人受试者) 后, 在特定的期望时间点从剂型中释放聚糖制剂。

[0728] 在一个实施例中, 控制释放剂型开始释放, 并在延长时间段内持续释放。释放可以差不多立即开始或可以持续。释放可以是恒定的, 可以随时间推移增加或减少, 可以脉冲化, 可以连续或间歇等。在一个实施例中, 控制释放剂型是指从组合物或剂型释放试剂, 其中该试剂根据期望曲线在延长时间段内释放。在一个方面, 控制释放是指延迟从组合物或剂型释放试剂, 其中该试剂根据期望曲线释放, 其中释放在一定时间段后发生。

[0729] 适用于施用本文提供的化合物的药物载剂或媒介物包括本领域技术人员已知适合特定施用模式的所有此类载剂。此外, 这些组合物可以包含一种或多种不削弱期望作用的组分, 或补充期望作用的组分, 或具有另一种作用的组分。

[0730] 在另一方面, 剂型可以是泡腾剂剂型。泡腾剂意指在与液体 (包括水和唾液) 混合时产生气体的剂型。一些泡腾剂 (或泡腾剂对) 通过化学反应产生气体, 该化学反应在泡腾剂崩解剂暴露于水或口中唾液时发生。这个反应可以是可溶性酸源与碱性一元碳酸盐或碳酸盐源反应的结果。这两种一般化合物在接触水或唾液时反应产生二氧化碳气体。泡腾对 (或分别是单独的酸和碱) 可以包有溶剂保护或肠溶包衣以防过早反应。这种对还可以与预先冻干的颗粒 (诸如聚糖) 混合。酸源可以是对人食用来说安全的任何酸, 并且一般可以包括食物酸、酸和水解抗酸剂, 例如像: 柠檬酸、酒石酸、柔和酸 (amalic)、富马酸、己二酸、和琥珀酸。碳酸盐源包括干固体碳酸盐和碳酸氢盐, 诸如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸钾、碳酸镁等。还包括放出氧气或其他气体并且对人食用来说安全的反应物。在一个实施例中, 使用柠檬酸和碳酸氢钠。

[0731] 在另一个方面, 剂型可以呈糖果形式 (例如, 基质), 诸如棒棒糖或锭剂。在一个实施例中, 将有效量的聚糖分散在糖果基质中。在一个实施例中, 糖果基质包含一种或多种糖 (诸如右旋糖或蔗糖)。在另一个实施例中, 糖果基质是无糖基质。特定糖果基质的选择取决于宽变量。可以使用常规甜味剂 (例如, 蔗糖)、适合糖尿病受试者使用的糖醇 (例如, 山梨糖醇或甘露糖醇)、或其他甜味剂 (例如, 本文所述的甜味剂)。糖果基可以很软且快速溶解, 或

可以是硬的且较缓慢溶解。各种形式在不同情形下将各有优点。

[0732] 包含有效量的聚糖的糖果块组合物可以口服施用至有需要的受试者,使得糖果块溶解时将有效量的聚糖释放到受试者口中并被咽下。有需要的受试者包括成人或儿童。

[0733] 本文所述的剂型也可以表现为通过多种方法制造的药物颗粒的形式,包括但不限于高压均化、湿法或干法球磨或小颗粒沉淀。可用于制备合适的粉末配制品的其他方法是制备活性成分和赋形剂的溶液,然后沉淀、过滤和粉碎,或然后通过冷冻干燥去除溶剂,然后将粉末粉碎成期望粒度。在一个实施例中,药物颗粒具有3-1000微米,诸如至多3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000微米的最终尺寸。在另一个实施例中,药物颗粒具有10-500微米的最终尺寸。在另一个实施例中,药物颗粒具有50-600微米的最终尺寸。在另一个实施例中,药物颗粒具有100-800微米的最终尺寸。

[0734] 在另一个方面,本披露提供了一种制备本文所述的单位剂型的方法,该方法包括提供聚糖(例如,本文所述的聚糖);将聚糖配制成单位剂型(例如,本文所述的单位剂型);包装单位剂型;标记包装的单位剂型;和/或出售或供应以销售经包装且经标记的单位剂型。

[0735] 还可以加工本文所述的单位剂型。在一个实施例中,加工包括以下中的一个或多个:将剂型加工成药物组合物,例如与第二组分(例如,赋形剂或缓冲剂)一起配制、合并;分成较小或较大的等分试样;放到容器,例如,气密性或液密性容器中;包装;与标记相关联;运送或移动到不同位置。在一个实施例中,加工包括以下中的一个或多个:分类、选择、接受或丢弃、释放或保留、加工成药物组合物、运送、移动到不同位置、配制、标记、包装、投入商业中或出售或供应以销售,这取决于是否满足预定阈值。在一些实施例中,加工的剂型包含本文所述的聚糖。

[0736] 在一些实施例中,加工包括以下中的一个或多个:将剂型加工成药物组合物,例如与第二组分(例如,赋形剂或缓冲剂)一起配制、合并;分成较小或较大的等分试样;放到容器,例如,气密性或液密性容器中;包装;与标记相关联;运送或移动到不同位置。在一个实施例中,加工包括以下中的一个或多个:分类、选择、接受或丢弃、释放或保留、加工成药物组合物、运送、移动到不同位置、配制、标记、包装、投入商业中或出售或供应以销售,这取决于决定。

[0737] 在另一个实施例中,提供了一种口服剂型,该口服剂型包含聚糖制剂,其中口服剂型是糖浆。糖浆可以包含约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、或85%的固体。糖浆可以包含约15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%的液体,例如,水。固体可以包括聚糖制剂。固体可以是例如,约1%-96%、10%-96%、20%-96%、30%-96%、40%-96%、50%-96%、60%-96%、70%-96%、80%-96%、或90%-96%的聚糖制剂。在另一个实施例中,将聚糖制剂配制为粘性流体。

[0738] 在一个实施例中,组合物包含发泡组分、中和组分或不溶于水的膳食纤维。发泡组分可以是至少一种选自下组的成员,该组由以下组成:碳酸氢钠、碳酸钠、和碳酸钙。在一个实施例中,中和组分可以是至少一种选自下组的成员,该组由以下组成:柠檬酸、L-酒石酸、富马酸、L-抗坏血酸、DL-苹果酸、乙酸、乳酸、和无水柠檬酸。在一个实施例中,不溶于水的

膳食纤维可以是至少一种选自下组的成员,该组由以下组成:结晶纤维素、麦麸、燕麦麸、锥纤维、大豆纤维、和甜菜纤维。配制品可以含有蔗糖脂肪酸酯、糖粉、果汁粉和/或调味材料。

[0739] 在一些实施例中,将剂型配制用于将包含聚糖制剂的药物组合物释放在胃肠道的一个或多个特定区域,诸如小肠或大肠中。在一些实施例中,将剂型配制用于将包含聚糖制剂的药物组合物释放在胃肠道的一个或多个特定区域,诸如盲肠、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠和/或直肠中。

[0740] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是酶响应性递送系统。例如,可以使用通过由胰蛋白酶降解的肽交联的水凝胶制备胰蛋白酶反应性聚合物。胰蛋白酶在小肠中具有活性。胰蛋白酶响应性递送系统可以用于将聚糖制剂靶向递送至小肠。在另一个实例中,由与白蛋白交联的聚(乙烯基吡咯烷酮)组成的酶可消化的水凝胶在胃蛋白酶的存在下降解。

[0741] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是能够长期滞留在胃肠道的特定部位的递送装置。例如,胃滞留递送系统能够长期释放聚糖制剂到胃中。胃滞留递送可以用于调节胃中或小肠上部中的细菌的聚糖制剂。

[0742] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是粘附到胃的粘膜表面的粘膜粘附性递送系统。它们典型地由具有许多氢键合基团的聚合物构成,例如,交联聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、卡拉胶、卡波姆934P或硫醇化聚卡波非。

[0743] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是膨胀递送系统,该膨胀递送系统在胃中尺寸快速增大,这使得它通过幽门变慢。此类系统包括在胃中展开的系统。例如,可以将诸如四面体、环、圆盘等几何形状包装到明胶胶囊中。当胶囊溶解时,形状展开。系统可以由一种或多种可侵蚀聚合物(例如,羟丙基纤维素)、一种或多种不可侵蚀聚合物(例如,聚烯烃、聚酰胺、聚氨酯)构成。接着可以将聚糖分散在聚合物基质内。滞留时间可以通过聚合物共混物细调。替代性地,可以使用由弹性聚合物制成的装置,这些弹性聚合物在胃的酸性pH下稳定但沿着胃肠道深入在中性/碱性条件下溶解。此类聚合物配制品可以防止装置离开胃时阻塞肠道。还可以使用由羧基基团之间的氢键交联的超分子聚合物凝胶,例如由聚(丙烯酸基6-氨基己酸)(PA6ACA)和聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(EUDRAGIT L 100-55)构成。其他系统包括可溶胀的赋形剂,诸如胶原蛋白海绵。例如,水凝胶基质(例如可溶胀的核心:聚乙烯吡咯烷酮XL、卡波姆934P、碳酸钙)在胃中溶胀2至50倍。超多孔水凝胶复合物在几分钟内溶胀到其初始体积的数百倍。一些系统利用气体生成来实现膨胀,例如由亲水性膜包围的生成二氧化碳的可膨胀系统。

[0744] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是密度控制的递送系统。这些系统被设计成漂浮或沉没在胃液中,这延迟了从胃中排空这些系统。例如,高密度系统能够使装置下沉到胃底部、幽门以下,并由此避免胃排空。其他系统是低密度/漂浮系统。此类装置可以例如在空心室中包含截留的空气并可以掺入低密度材料,如脂肪、油或发泡粉。低密度可以通过溶胀实现,例如含有水解胶体的胶囊在接触胃液时溶解并且水解胶体溶胀形成粘性体。替代性聚合物包括:壳聚糖、海藻酸钠和单油酸甘油酯基质。可以通过气体生成实现低密度。例如,负载有碳酸盐和任选的柠檬酸的片剂在接触酸性水性介质后生成二氧化碳。生成的二氧化碳被截留在胶凝水解胶体内,从而引起系统漂浮。水解胶体包括羟丙基纤维素和卡波姆934P。

[0745] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型采用将装置滞留在小肠或大肠中的设计。通过特定触发方法(例如pH、酶等)提供装置的位置特异性。这些包括被设计用于粘膜粘附的系统以及微针丸剂。微针丸剂包含钉有微针的药物储集器,它被封装在pH反应性包衣中。当丸剂到达胃肠道中的期望位置并且包衣溶解时,微针能够使丸剂粘住胃肠道的内层。在其他实施例中,微针丸剂包括由分别填充有柠檬酸和碳酸氢钠的两个化学隔室组成的胶囊。当丸剂在消化系统中溶解时,两种物质之间的屏障侵蚀,使得这两种物质混合并发生化学反应,该化学反应推动糖的微针穿过胶囊外层到小肠内层中。糖针可以填充有药物,这些药物在糖被吸收时递送到邻近血管中。

[0746] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型采用pH敏感性聚合物包衣。例如,pH依赖性聚合物(两相或三相)可以在低pH水平(例如胃中抗酸性,pH 1-2)下不溶,并且随着pH上升,例如上升到十二指肠中约5.5-6.2、升结肠中约pH 5.7、盲肠中约pH 6.4、横结肠中约pH 6.6、降结肠中约pH 7.0、回肠中约7.2至7.5或远端小肠中约pH 7.5,变得逐渐可溶。在一个实例中,可以将TARGIT™技术用于聚糖制剂在胃肠(GI)道中的部位特异性递送。系统在注射模制的淀粉胶囊上采用pH敏感性包衣,以靶向末端回肠和结肠。

[0747] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是延迟释放系统或时间控制释放系统。此类系统通常采用肠溶包衣,肠溶包衣可与pH敏感性和时间释放功能组合。例如,可以使用ETP(包肠溶包衣、时间释放、压制包衣)片剂,这些片剂由三种组分构成:含聚糖的核心片剂(快速释放功能)、压制包衣的可溶胀疏水性聚合物层(例如羟丙基纤维素层(HPC))、和时间释放功能。停滞期的持续时间可以通过聚合物层和肠溶包衣层(抗酸性功能)的重量或组成来控制。

[0748] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型采用片剂和胶囊的Eudragit®肠溶包衣。其他合适的合成聚合物包括:紫胶、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯以及聚谷氨酸包衣,诸如聚- γ -谷氨酸(γ -PGA)。这些包衣将粘膜粘附策略和pH依赖性释放策略相组合。为了增强结肠靶向递送,Eudragits®是具有不同的侧基组成的甲基丙烯酸共聚物,这些侧基改变了共聚物溶解时的pH。例如,对于包覆Eudragit®的系统,在胃(例如pH 1.4)和小肠(例如pH 6.3)中未发生显著的药物释放,而在回盲肠区域中在pH 7.8下可以看到显著的药物释放。

[0749] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是微生物触发系统,诸如基于多糖的递送系统。基于多糖的递送系统含有生物可降解且粘膜粘附的聚合物包衣,包括壳聚糖和果胶的包衣。其他合适的天然聚合物包括例如瓜尔胶、菊粉、环糊精、右旋糖酐、淀粉酶、硫酸软骨素、和刺槐豆胶。这些递送系统可以用于将聚糖靶向小肠。具有如瓜尔胶、黄原胶、壳聚糖、海藻酸盐等天然存在的多糖的包衣由结肠肠道微生物群降解,例如酶,诸如木糖苷酶、阿拉伯糖苷酶、半乳糖苷酶等。例如,可以使用CODES™技术递送聚糖制剂。该系统将多糖包衣与pH敏感性包衣相组合。在一些实施例中,系统由包覆有三层聚合物包衣的核心片剂组成:外包衣由Eudragit L构成。此包衣在十二指肠中溶解并暴露出下一个包衣。下一个包衣由Eudragit E构成。此层允许存在于内核心中的乳果糖的释放。乳果糖代谢成短链脂肪酸,短链脂肪酸降低了周围的pH,Eudragit E层在该pH下溶解。Eudragit E的溶解导致聚糖的暴露。结肠中存在的细菌负责从核心片剂释放的多糖的降解。多糖的降解可引起有

机酸的形成,这降低了片剂周围的内含物的pH。

[0750] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是压力控制的递送系统。系统利用如下事实:结肠中遇到的压力比小肠中高。例如,对于不可溶于水的乙基纤维素系统来说,在不溶于水的聚合物胶囊崩解之后,由于结肠内腔中的压力,开始释放聚糖。释放曲线可以通过改变乙基纤维素的厚度、胶囊尺寸和/或胶囊密度来调整。

[0751] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是靶向结肠的脉冲式递送系统。例如,该系统可以是脉冲塞囊系统(pulsincap system)。所采用的胶囊包含放在胶囊中的塞子,该塞子控制聚糖的释放。可溶胀的水凝胶(例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚甲基丙烯酸甲酯或聚乙酸乙烯酯)密封药物内含物。当胶囊接触流体时,塞子被推离胶囊并且释放出聚糖。释放曲线可以通过改变塞子的长度和/或塞子与胶囊主体的相交点来控制。另一个系统是端口系统。将胶囊主体封闭在半渗透膜中。不溶性塞子由渗透活性剂和聚糖组成。当胶囊接触流体时,半渗透膜允许流体流入,增加胶囊主体中的压力。这导致塞子脱开并释放聚糖。

[0752] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是渗透控制的靶向结肠的递送系统。示范性系统OROS-CT由封装在硬明胶胶囊中的渗透单元(最多至5个或6个推拉单元(push pull unit))组成。推拉单元是双层的,具有外部肠不可渗透的膜和内部半渗透膜。推拉的内部中心部分由药物层和推动层组成。聚糖穿过半渗透膜释放。封闭推拉单元的胶囊主体在施用后立即溶解。在胃肠道中,肠不可渗透的膜防止吸水。肠溶包衣溶解于小肠(较高pH,>7)中,水穿过半渗透膜进入单元,引起推动层溶胀并将聚糖推出。

[0753] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是“聪明丸剂(smart pill)”,它可以用于在即将到达回盲瓣时释放聚糖。

[0754] 在一些实施例中,用于本文所述的聚糖制剂的剂型是经直肠施用的配制品。例如,灌肠剂将液体配制品中的聚糖制剂引入到直肠中。施用的体积典型地小于10mL。栓剂将聚糖制剂引入到直肠中。栓剂是固体剂型,它在插入到直肠中时融化或溶解,从而释放聚糖。用于栓剂配制品的典型赋形剂包括可可油、聚乙二醇和琼脂。

[0755] 剂型

[0756] 本文所述的聚糖组合物可以被配制成任何合适的剂型,例如,以用于口服或肠内施用或被配制用于注射。适合在本文所述的方法和组合物中使用的剂型可见于W0 2016/122889、W0 2016/172657和W0 2016/172658,将这些专利据此通过援引以其全文并入。

[0757] 本文所述的剂型可以用本领域技术人员已知的方法制造。剂型可以适于任何施用途径,包括口服或肠胃外施用,诸如静脉内、肌肉内、皮下、眼眶内、囊内、腹膜内、直肠内、脑池内、肿瘤内、血管内、皮内或通过透过皮肤的被动或易化吸收施用。

[0758] 剂型可以是小包,诸如任何单个容纳聚糖组合物的容器,该聚糖组合物的形式是例如液体(例如,饮料)、固体、凝胶、乳膏、软膏、粉末、囊剂、片剂、丸剂、胶囊、锭剂、树胶剂、栓剂、储存剂、一次性涂药器、软凝胶或医疗装置(例如注射器)。例如,还提供了一种制品,诸如包括聚糖组合物的单位剂型的容器,以及含有这种聚糖组合物的使用说明书的标签。

[0759] 本文提供的组合物可以呈单位剂型或多剂型。如本文所用,单位剂型是指适合施用至有需要的人的物理离散单位。在一个实施例中,以包装件提供单位剂型。每个单位剂量可以含有预定量的足以与其他药物载剂或赋形剂结合产生期望治疗效果的一种或多种活

性成分。单位剂型的实例包括安瓿、注射器以及单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以按其分数或倍数施用。多剂型是包装在单个容器中的多个相同单位剂型,它们可以以分开的单位剂型施用。

[0760] 套盒

[0761] 还设想了套盒。例如,套盒可以包括聚糖制剂的单位剂型和包含聚糖治疗胃肠障碍或病症的使用说明书的包装插页。套盒包括在合适包装中的聚糖制剂,以供有需要的受试者使用。本文所述的任何组合物都可以以套盒形式包装。套盒可以包含足够整个治疗过程或治疗过程的一部分的量的聚糖制剂(任选地另外包含益生元物质、益生菌、和/或第二治疗剂)。聚糖制剂的剂量可以单独包装,或聚糖制剂可以按散装形式提供,或其组合。因此,在一个实施例中,套盒以合适包装提供对应治疗方案中给药点的聚糖制剂的个别剂量,其中这些剂量包装在一个或多个小包中。

[0762] 在一个实施例中,聚糖制剂可以散装提供在单个容器、或在两个、三个、四个、五个或多于五个容器中。例如,每个容器可以包含足够进行一个月的治疗计划的特定一周使用的聚糖制剂。如果提供多于一个散装容器,这些散装容器可以适当地包装在一起,以提供足够所有或部分治疗期使用的聚糖制剂。该一个或多个容器可以用指示对有需要的受试者或对执行治疗方案(例如像给药时间表)的医师有用的信息的标记进行标记。

[0763] 可以将聚糖制剂与其他合适的物质(诸如如本文所述的益生菌、益生元物质或其他物质)一起包装。其他一种或多种物质可以与聚糖制剂分开包装,或与聚糖制剂混合,或其组合。因此,在一个实施例中,套盒包括这样的剂型,它包含旨在在治疗过程中或治疗过程的一部分中使用的所有成分,例如聚糖制剂和任选的缓冲剂、赋形剂等、益生菌、益生元或聚合物试剂。在一个实施例中,将聚糖制剂包装在一个包装件或一组包装件中,并且将另外组分(诸如益生菌、益生元和治疗剂)与聚糖制剂分开包装。

[0764] 套盒可以进一步包括书面材料,诸如说明书、预期结果、证明书、解释、警告、临床数据、健康专业人士的信息等。在一个实施例中,套盒包含指示该套盒只能在健康专业人士指导下使用的标记或其他信息。容器可以进一步包括匙、注射器、瓶、杯、涂药器或其他测量或服务装置。

[0765] 医疗食物

[0766] 本文还提供了被配制为医疗食物的聚糖的制剂。本文所述的任何聚糖制剂可以被配制为医疗食物以及包含聚糖制剂的药物组合物。

[0767] 医疗食物在Orphan Drug Act[孤儿药法案]的第5(b)(3)章节(21U.S.C.360ee(b)(3))中有定义。医疗食物被配制成在例如医师的医务监督下食用(口服摄入)或经肠施用(例如喂食管/鼻胃管)。预期将它用于疾病或病症(例如像菌群失调或胃肠道疾病)的特定膳食管理。如本文所用,医疗食物不包括医师所推荐的仅作为用于管理疾病或病症的症状或降低疾病或病症的风险的整体饮食的一部分的食物。包含聚糖的制剂的医疗食物是合成的(例如,经过配制和/或加工的产品,诸如被配制用于使受试者通过口服摄入或用管肠内喂食进行部分喂食或唯一喂食)并且不是以天然状态使用的天然存在的食品的食物。

[0768] 在一些实施例中,受试者摄入、消化、吸收或代谢普通食品或某些营养素的能力有限或受损。在其他实施例中,受试者具有其他特殊的医学上确定的营养需求,其膳食管理不可仅通过正常饮食的改变实现。包含聚糖的制剂的医疗食物在医务监督(可以是主动的和

持续的)下施用至有需要的受试者,并且受试者通常会收到医疗食物的使用说明书。医疗食物可以包含一种或多种食物添加剂、着色添加剂、GRAS赋形剂以及适合于医疗食物的其他试剂或物质。医疗食物制剂可以是营养学上完全或不完整的配方。

[0769] 膳食补充剂

[0770] 本文所述的任何聚糖制剂可以被配制为膳食补充剂,例如以用于在本文所述的方法中使用。根据1994年的Dietary Supplement Health and Education Act[膳食补充剂健康与教育法案](DSHEA)管理膳食补充剂。膳食补充剂是口服产品,含有旨在用于补充饮食的“膳食成分”。除了本文所述的聚糖制剂之外,这些产品中的“膳食成分”可以包括以下中的一种或多种:维生素、矿物质、药草或其他植物萃取类、氨基酸和诸如酶、器官组织、腺体和代谢物等的物质。膳食补充剂还可以是提取物或浓缩物,并且可以以许多形式存在,诸如片剂、胶囊、软凝胶、胶囊锭、液体、或粉末剂。它们还可以处于其他形式,诸如条状物,但是如果是其他形式,则其标签上的信息不得表示产品是常规食物或餐食或饮食的唯一项目。DSHEA要求每种补充剂都贴上膳食补充剂而不是通用食物的标记。

[0771] 食物成分

[0772] 本文所述的任何聚糖制剂可以被配制为食物成分或食物添加剂,例如以用于在本文所述的方法中使用。食物成分可以是普遍认为安全的(GRAS)或可能需要FDA批准。可以将聚糖制剂添加到任何希望的食物中,例如,饮料(包括例如果汁)、乳制品(例如,牛奶、酸奶、奶酪)、谷类(任何谷粒产品)、面包、涂抹酱等。

[0773] 聚糖制剂可以被配制为食物。如Federal Food, Drug and Cosmetic Act[联邦食物、药物和化妆品法案](21U.S.C.第321(a)(f)章节)中定义的术语“食物”是指用于人或其他动物的食物或饮料的制品、口香糖、和用于任何这种制品的组分的制品。食物被配制以被食用(口服摄入)。除了聚糖制剂之外,食物可以包含一种或多种食物添加剂、颜色添加剂、GRAS赋形剂以及适用于食物的其他试剂或物质。食物制剂可以是营养学上完全或不完整的配方。食物产品可以是例如饮料、粉末状饮料混合物、棒、糖果、乳制品、蜜饯、烘烤商品、树胶剂等。

[0774] 调节微生物分类群的方法

[0775] 本文提供的化合物和组合物可以在调节受试者的微生物群中存在的细菌分类群(例如1、2、3、4、5个或更多个分类群)的方法中使用。在一些实施例中,调节包括改变微生物群的结构,诸如改变分类群的相对组成或改变分类群的相对丰度,例如相对于另一个分类群而言或相对于在没有调节的情况下将观测到的结果而言。在其他实施例中,调节包括改变微生物群的功能,诸如改变微生物群的基因表达、基因产物(例如,RNA或蛋白质)的水平或代谢输出,或改变宿主的功能途径(例如,改变宿主细胞或宿主过程的基因表达、基因产物水平或代谢输出)。WO 2016/122889和WO2016/172657(将这些专利据此通过援引并入)中披露的调节微生物分类群的方法适合在本文所述的方法中使用。

[0776] 本文所述的方法包括以有效调节分类群的量向受试者施用本文所述的组合物,例如,包含本文所述的聚糖组合物。在一些实施例中,当施用组合物时,细菌分类群的丰度可相对于其他分类群(或一个时间点相对于另一个时间点而言)增加,并且增加可以是增加至少5%、10%、25%、50%、75%、100%、250%、500%、750%或增加至少1000%。当施用组合物时,细菌分类群的丰度也可相对于其他分类群(或一个时间点相对于另一个时间点而言)

减少,并且减少可以是减少至少5%、10%、25%、50%、75%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或减少至少99.9%。组合物的施用可以调节受试者的胃肠微生物群中期望和/或非期望的细菌分类群的丰度。

[0777] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)一种或多种细菌的生长,例如像属于以下各属的可在胃肠道中发现的那些细菌:拟杆菌属、臭味杆菌属(*Odoribacter*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、阿里氏菌属(*Alistipes*)、布劳特氏菌属、梭菌属、粪球菌属、多尔氏菌属(*Dorea*)、真细菌属、毛螺菌属、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属、粪杆菌属、颤螺旋菌属(*Oscillospira*)、和罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)。在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如,增加或减少)一种或多种细菌的生长,细菌例如像以下各属的细菌:阿克曼氏菌属、厌氧细杆菌属(*Anaerofilum*)、拟杆菌属、布劳特氏菌属、双歧杆菌属、丁酸弧菌属(*Butyrivibrio*)、梭菌属、粪球菌属、小类杆菌属、多尔氏菌属、梭杆菌属、真细菌属、粪杆菌属、毛螺菌属、乳杆菌属、考拉杆菌属(*Phascolarctobacterium*)、消化球菌属、消化链球菌属、普雷沃菌属、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属和链球菌属,和/或以下种中的一个或多个:嗜粘蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia municipiphilia*)、小克里斯滕森氏菌、球形梭菌(*Clostridium coccoides*)、柔嫩梭菌(*Clostridium leptum*)、梭状芽胞杆菌、隐蔽小杆菌(*Dialister invisus*)、直肠真杆菌(*Eubacterium rectal*)、挑剔真杆菌(*Eubacterium eligens*)、普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)、唾液链球菌和嗜热链球菌。

[0778] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如,增加或减少)选自以下的至少两个细菌分类群的生长:普雷沃菌属、阿克曼氏菌属、拟杆菌属、梭菌属(丹毒丝菌科(*Erysipelotrichaceae*))、梭菌属(梭菌科)、双歧杆菌属、凝聚杆菌属(*Aggregatibacter*)、梭菌属(消化链球菌科(*Peptostreptococcaceae*))、副拟杆菌属、乳杆菌属、和肠球菌属。

[0779] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)驻留在胃肠道中的一个或多个细菌分类群的生长,例如像属于以下各属的可在胃肠道中发现的那些:拟杆菌属、臭味杆菌属、副拟杆菌属、阿里氏菌属、布劳特氏菌属、梭菌属、粪球菌属、多尔氏菌属、真细菌属、毛螺菌属、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属、粪杆菌属、颤螺旋菌属、和罕见小球菌属。在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如,增加或减少)一个或多个细菌分类群的生长,诸如被认为与健康胃肠状态相关的那些,例如以下各属中的一种或多种:阿克曼氏菌属、厌氧细杆菌属、拟杆菌属、布劳特氏菌属、双歧杆菌属、丁酸弧菌属、梭菌属、粪球菌属、小类杆菌属、多尔氏菌属、梭杆菌属、真细菌属、粪杆菌属、毛螺菌属、乳杆菌属、考拉杆菌属、消化球菌属、消化链球菌属、普雷沃菌属、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属和链球菌属,和/或以下种中的一个或多个:嗜粘蛋白阿克曼氏菌、小克里斯滕森氏菌、球形梭菌、柔嫩梭菌、梭状芽胞杆菌、隐蔽小杆菌、直肠真杆菌、挑剔真杆菌、普氏粪杆菌、唾液链球菌、和嗜热链球菌。在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括含本文所述的聚糖组合物)调节(例如,增加或减少)一个或多个细菌分类群的生长,诸如疣微菌门的分类群,诸如阿克曼氏菌属的那些。

[0780] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于小肠中的一个或多个细菌分类群的生长。例如,本文所述的组合

物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节主要驻留于小肠中的一个或多个(2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)细菌分类群,例如像放线菌门、厚壁菌门(芽孢杆菌纲、梭菌纲)、和变形菌门(α -变形菌纲、 β -变形菌纲)。在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节主要驻留于小肠中的一个或多个(2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)细菌分类群,该一个或多个细菌分类群选自以下属:克拉菌属(*Cryocolla*)、分枝杆菌属(*Mycobacterium*)、肠球菌属、乳球菌属、链球菌属、苏黎世杆菌属(*Turicibacter*)、布劳特氏菌属、粪球菌属、霍尔曼氏菌属(*Holdemania*)、假枝杆菌属(*Pseudoramibacter*)真细菌属、农杆菌属、鞘氨醇单胞菌属、无色杆菌属(*Achromobacter*)、伯克氏菌属(*Burkholderia*)、和劳尔氏菌属(*Ralstonia*)。

[0781] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于大肠中的一个或多个细菌分类群的生长。例如,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节主要驻留于大肠中的一个或多个(2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)细菌分类群,例如像拟杆菌门、厚壁菌门(梭菌纲)、疣微菌门、和变形菌门(δ -变形菌纲)。在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节主要驻留于大肠中的一个或多个(2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)细菌分类群,该一个或多个细菌分类群选自以下属:拟杆菌属、丁酸弧菌属(*Butyricimonas*)、臭味杆菌属、副拟杆菌属、普雷沃菌属、厌氧棍状菌属(*Anaerotruncus*)、考拉杆菌属、瘤胃球菌属、嗜胆菌属、和阿克曼氏菌属。

[0782] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于盲肠中的一个或多个细菌分类群,例如像放线菌门、拟杆菌属、芽孢杆菌纲、梭菌纲、柔膜菌纲、 α -变形菌纲、和疣微菌门的生长。

[0783] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于升结肠中的一个或多个细菌分类群,例如像放线菌门、拟杆菌属、芽孢杆菌纲、梭菌纲、梭杆菌门、 β -变形菌纲、 δ/ϵ -变形菌纲、 γ -变形菌纲、和疣微菌门的生长。

[0784] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于横结肠中的一个或多个细菌分类群,例如像放线菌门、拟杆菌属、梭菌纲、柔膜菌纲、梭杆菌门、和 γ -变形菌纲的生长。

[0785] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于降结肠中的一个或多个细菌分类群,例如像拟杆菌属、梭菌纲、柔膜菌纲、梭杆菌门、 δ/ϵ -变形菌纲和疣微菌门的生长。

[0786] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于乙状结肠中的一个或多个细菌分类群,例如像放线菌门、拟杆菌属、芽孢杆菌纲、梭菌纲、柔膜菌纲、 α -变形菌纲、 β -变形菌纲、和疣微菌门的生长。

[0787] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如增加或减少)主要驻留于直肠中的一个或多个细菌分类群,例如像拟杆菌属、梭菌纲、柔膜菌纲、 α -变形菌纲、 γ -变形菌纲、和疣微菌门的生长。

[0788] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如,刺激/增加或抑制/减少)一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)细菌分类

群的生长,该一个或多个细菌分类群属于包括以下的属:例如阿里氏菌属、阿克曼氏菌属、厌氧细杆菌属、拟杆菌属、布劳特氏菌属、双歧杆菌属、丁酸弧菌属、梭菌属、粪球菌属、小类杆菌属、多尔氏菌属、梭杆菌属、真细菌属、粪杆菌属、毛螺菌属、乳杆菌属、臭味杆菌属、颤螺旋菌属、副拟杆菌属、考拉杆菌属、消化球菌属、消化链球菌属、普雷沃菌属、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属和链球菌属以及罕见小球菌属。

[0789] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如,刺激/增加或抑制/减少)一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)微生物分类群的生长,该一个或多个微生物分类群属于以下属:阿克曼氏菌属、厌氧细杆菌属、拟杆菌属、布劳特氏菌属、双歧杆菌属、丁酸弧菌属、梭菌属、粪球菌属、小类杆菌属、多尔氏菌属、梭杆菌属、真细菌属、粪杆菌属、毛螺菌属、乳杆菌属、考拉杆菌属、消化球菌属、消化链球菌属、普雷沃菌属、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属和链球菌属;以及以下种:嗜粘蛋白阿克曼氏菌、小克里斯滕森氏菌、球形梭菌、柔嫩梭菌、梭状芽胞杆菌、隐蔽小杆菌、直肠真杆菌、挑剔真杆菌、普氏粪杆菌、唾液链球菌、和嗜热链球菌。

[0790] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)调节(例如大幅增加或大幅减少)表8-10中所列的细菌分类群中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个)的生长(和总数)(或大幅增加或大幅减少总(胃肠)群落中的相对表示/丰度)。

[0791] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)大幅增加表8-10中所列的细菌分类群中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个)的生长,例如总数,或总(胃肠)群落中的相对表示/丰度)。

[0792] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)大幅减少表8-10中所列的细菌分类群中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个)的生长,例如总数,或总(胃肠)群落中的相对表示/丰度)。

[0793] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,包括本文所述的聚糖组合物)大幅增加和减少表8-10中所列的细菌分类群中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个)的生长,例如总数,或总(胃肠)群落中的相对表示/丰度)。

[0794] 在某些实施例中,某些细菌分类群的比率或它们的相对丰度可以转变。此类转变可以相对于在施用药物聚糖组合物之前在受试者中存在的比率,或相对于不服用药物聚糖组合物的对照组进行测量。

[0795] 本文所述的聚糖组合物和聚糖制剂相对于对照受试者降低了受试者中的氨水平,如表6中所示。在一些实施例中,选自表6的2-9行中任一行的聚糖组合物和/或聚糖制剂(例如,gal100、glu10gal10man80、glu30gal30man40、gal33man33xyl33、glu40gal30man30、glu40gal20man40、glu45gal10man45、glu60gal20man20、果寡糖、glu40gal40man20、glu20gal20man20xyl20ara20、glu90gal5man5、glu80xyl20、glu20gal80、glu80ara20、glu40gal60、glu33gal33man33、man100、乳果糖、glu80gal10man10、man80glu20、glu50gal50、glu80gal20、glu80man20、glu45gal45man10、glu60gal40、glu60man40、man80gal20、man60glu40、glu100)能够相对于对照受试者将受试者中的氨水平降低55- $<60\%$ 、60- $<65\%$ 、70- $<75\%$ 、75- $<80\%$ 、80- $<85\%$ 、85- $<90\%$ 、90- $<95\%$ 、或95- $<100\%$ 。

[0796] 微生物群体的蛋白质组学分析

[0797] 适用于微生物群体的蛋白质组学分析的方法可见于WO 2016/122889和WO 2016/172657,将这些专利据此通过援引并入。在一些实施例中,可以按照例如Cordwell, Exploring and exploiting bacterial proteomes[细菌蛋白质组的探索和利用], Methods in Molecular Biology[分子生物学方法],2004,266:115中描述的方案进行蛋白质组学分析。

[0798] 微生物(例如细菌)成分的鉴定

[0799] 可以使用本领域已知的和本文描述的任何数量的方法分析由本文所述的聚糖组合物进行的(例如,在胃肠道中体内发生的)微生物调节(例如,分类群的表示/丰度的调节)。合适的方法可见于WO 2016/122889、WO2016/172657和WO 2016/172658,将这些专利据此通过援引并入。在一些实施例中,可以使用定量PCR(qPCR)作为用于确定聚糖组合物是否可引起胃肠道中细菌群体的转变的方法。

[0800] 在一些实施例中,可以通过表征微生物16S小亚基核糖体RNA基因(16S rRNA基因)的DNA序列鉴定微生物成分。在其他实施例中,可以通过表征核苷酸标志物或基因,尤其是高度保守基因(例如,“管家”基因),或其组合,或全基因组鸟枪序列(WGS)来鉴定微生物组成。

[0801] 向受试者施用

[0802] 可以通过任何适当的手段将本文所述的聚糖组合物、药物组合物和治疗剂施用至有需要的受试者。在一些实施例中,聚糖组合物经肠施用。这包括口服施用、或通过口管或鼻管(包括鼻胃管、鼻空肠管、口胃管或口空肠管)。在其他实施例中,施用包括经直肠施用(包括灌肠剂、栓剂或结肠镜检查)。适合与本文所述的方法和组合物一起使用的施用至受试者的方法可见于WO2016/122889、WO 2016/172657和WO 2016/172658,将这些专利据此通过援引以其全文并入。

[0803] 活性化合物和药剂(例如,益生元物质、益生菌或药物)可以分开施用,例如,在施用聚糖组合物之前、与之并行或之后,并且不作为聚糖组合物的药物组合物或医疗食物或膳食补充剂的一部分(例如作为共同配制品)。在一些实施例中,包含聚糖组合物的制剂的药物组合物或医疗食物与推荐或处方饮食(例如富含含益生菌和/或益生元的食物的饮食,诸如它可以通过医师或其他健康专业人士判定)组合施用。

[0804] 本说明书中引述或引用的所有出版物、专利和专利申请都通过援引并入本文,如同每一独立的出版物、或专利公开案具体且单独地指明通过援引并入本文一样。

[0805] 实例

[0806] 通过以下实例进一步说明本发明。提供这些实例仅是出于说明的目的,并且不得以任何方式解释为限制本发明的范围或内容。除非另有说明,否则本发明的实施将使用本领域常规的蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药学方法。此类技术在文献中有充分说明。参见例如,T.E.Creighton,Proteins:Structures and Molecular Properties[蛋白质:结构和分子特性](W.H.Freeman and Company[弗里曼公司],1993);Green和Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],第4版(Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社],2012);Colowick和Kaplan,Methods In Enzymology[酶学方法](Academic Press[学术出版社]);Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第22版(Pharmaceutical

Press[医药出版社],2012);Sundberg和Carey,Advanced Organic Chemistry:Parts A and B[高等有机化学:部分A和B],第5版(Springer[施普林格出版社],2007)。

[0807] 实例1.聚糖制剂

[0808] 向配备有顶置式搅拌器和夹套式短路冷凝器的圆底烧瓶中添加一种或多种单糖或二糖以及按干重计3%-20%的一种或多种例如像在美国专利号9,079,171和W0 2016/007778(将这些专利通过引用以其全文并入本文)中描述的催化剂,例如含酸、离子、离子/酸的催化剂。将水或其他相容性溶剂(零或10当量)添加到干混合物中,并且使用大小匹配尽可能接近所选圆底烧瓶的轮廓的桨,将浆料以大约100rpm合并。然后将混合物加热至80℃-185℃。固体一旦实现熔融状态,就将容器置于10-1000毫巴真空压力下。将反应物搅拌30分钟至8小时,持续从反应物中去除水。通过HPLC监测反应进程。当发生足够的寡聚反应时,关闭搅拌器,将反应物冷却至室温并排气至大气压力,并将作为固体或糖浆的产物溶解于足以产生大约50Brix(克糖/100g溶液)的溶液的体积的水中。溶解完成后,通过过滤去除固体催化剂,并通过旋转蒸发将寡聚物溶液浓缩至大约50-75Brix。在使用有机溶剂的情况下,可以通过双相萃取去除与水不混溶的溶剂,并且可以在浓缩步骤的同时通过旋转蒸发去除水混溶性溶剂。

[0809] 其中,以多个批次制备以下聚糖,并且将这些聚糖在本文所述的各种测定中进行测试:

[0810] 单一聚糖单元(均聚糖):ara100、fru100、gal100、galA100、glcNac100、glu100、gluA100、Lglu100、man100、rha100、xyl100。

[0811] 两种聚糖单元(杂聚糖):Ara60Xyl140、Ara80Xyl120、Gal20Ara80、Gal20Xyl180、Gal40Ara60、Gal40Man60、Gal40Xyl160、Gal57Glu43、Gal60Ara40、Gal60Man40、Gal60Xyl140、Gal80Ara20、Gal80Man20、Gal80Xyl120、Glu20Ara80、Glu20Xyl180、Glu40Ara60、Glu40Gal60、Glu40Xyl160、Glu50Gal50、Glu50Lglu50、Glu60Ara40、Glu60Gal20Man20、Glu60Gal40、Glu60Man40、Glu60Xyl140、Glu66Fru33、Glu75Gala25、Glu75GluA25、Glu75GluN25、Glu80Ara20、Glu80Gal20、Glu80Lglu20、Glu80Man20、Glu80Xyl120、Glu90Lglu10、Man20Ara80、Man20Xyl180、Man40Ara60、Man40Xyl160、Man60Ara40、Man60Glu40、Man60Xyl140、Man75Gal25、Man80Ara20、Man80Gal20、Man80Glu21、Man80Xyl120、Xyl160Ara40、Xyl175Ara25、Xyl180Ara20、以及杂合聚糖glu90sor10和glu90gly10。

[0812] 三种聚糖单元(杂聚糖):Gal5Xyl15Ara90、Gal5Xyl190Ara5、Gal10Xyl110Ara80、Gal10Xyl145Ara45、Gal10Xyl180Ara10、Gal20Xyl120Ara60、Gal20Xyl140Ara40、Gal20Xyl160Ara20、Gal30Xyl130Ara40、Gal30Xyl140Ara30、Gal33Man33Ara33、Gal33Man33Xyl133、Gal33Xyl133Ara33、Gal45Xyl110Ara45、Gal45Xyl145Ara10、Gal50Glu25Fru25、Gal40Xyl120Ara40、Gal40Xyl130Ara30、Gal40Xyl140Ara20、Gal60Xyl120Ara20、Gal80Xyl110Ara10、Gal90Xyl15Ara5、Glu5Gal15Man90、Glu5Gal90Man5、Glu5Xyl15Ara90、Glu5Xyl190Ara5、Glu10Gal110Man80、Glu10Gal145Man45、Glu10Gal180Man10、Glu10Xyl110Ara80、Glu10Xyl145Ara45、Glu10Xyl180Ara10、Glu20Gal120Man60、Glu20Gal140Man40、Glu20Gal160Man20、Glu20Gal180、Glu20Xyl120Ara60、Glu20Xyl140Ara40、Glu20Xyl160Ara20、Glu30Gal130Man40、Glu30Gal140Man30、Glu30Xyl130Ara40、Glu30Xyl140Ara30、Glu33Gal133Ara33、Glu33Gal133Fuc33、Glu33Gal133Man33、

Glu33Gal33Xyl33、Glu33Man33Ara33、Glu33Man33Xyl33、Glu33Xyl33Ara33、Glu40Gal20Man40、Glu40Gal30Man30、Glu40Gal40Man20、Glu40Xyl20Ara40、Glu40Xyl30Ara30、Glu40Xyl40Ara20、Glu45Gal10Man45、Glu45Gal45Man10、Glu45Xyl10Ara45、Glu45Xyl45Ara10、Glu60Xyl20Ara20、Glu75GluNAc25、Glu80Gal10Man10、Glu80Xyl10Ara10、Glu90Gal5Man5、Glu90Xyl5Ara5、Man33Xyl33Ara33、Man52Glu29Gal19。

[0813] 四种聚糖单元(杂聚糖):Gal25Man25Xyl25Ara25、Glu25Gal25Man25Ara25、Glu25Gal25Man25Xyl25、Glu25Gal25Xyl25Ara25、Glu25Man25Xyl25Ara25。

[0814] 五种聚糖单元(杂聚糖):Glu20Gal20Man20Xyl20Ara20。

[0815] 聚糖通过代表单体糖组分的三至六字母代码随后是反映单体构成的材料的百分比的百分数来描述。因此,‘glu100’归于由100%D-葡萄糖(聚糖单元)输入产生的聚糖,并且‘glu50gal50’归于由50%D-葡萄糖和50%D-半乳糖(聚糖单元)输入或可替代地乳糖二聚体(聚糖单元)输入产生的聚糖。如本文所用:xyl=D-木糖;ara=L-阿拉伯糖;gal=D-半乳糖;glu=D-葡萄糖;rha=L-鼠李糖;fuc=L-岩藻糖;man=D-甘露糖;sor=D-山梨糖醇;gly=D-甘油;neu=NAc-神经氨酸;Lglu=L-葡萄糖;gluA=D-葡糖醛酸;gluN=D-葡糖胺;gluNAc=N-乙酰-D-葡糖胺;galA=D-半乳糖醛酸。3-Bn=苄基;3-Obn=3-苄氧基;6-TBDPS=6-叔丁基二苯基甲硅烷基;galnac=N-乙酰半乳糖胺;rib=D-核糖;Sor=山梨糖醇。

[0816] 实例2.纯化

[0817] 将寡糖和多糖溶解于去离子水中至终浓度为25-50Brix。然后将该物质暴露于至少2质量当量的Dowex Monosphere 88离子交换树脂。暴露可以通过在120-170rpm的烧瓶中涡旋或通过穿过湿浆料填充柱过滤来进行,只要停留时间足以使溶液实现3至5的最终pH。通过过滤(如在涡旋反应的情况下)或洗脱(如在柱过滤的情况下)分离寡聚物溶液,并且以类似方式用Dowex Monosphere 77离子交换树脂重复该过程,直至溶液pH高于5.5。最后,使溶液暴露于Dowex Optipore SD-2吸附剂脱色树脂,直至溶液充分澄清并通过0.2微米过滤器过滤以去除残留的树脂和树脂细粒。然后通过旋转蒸发将最终溶液浓缩至50-85Brix,或通过冻干法浓缩成固体。

[0818] 实例3.小规模的高通量制备

[0819] 将寡聚物和聚合物以平行方式在24孔、48孔或96孔板中或在容纳于铝加热块中的1打兰小瓶的类似尺寸阵列中合成。在该实例中,所有液体转移由可编程机器人操作或使用校准的移液管手动操作。向每个小瓶或孔中添加按干重计20%-100%的一种或多种例如像美国专利号9,079,171和W02016/007778中描述的催化剂,例如,含酸、离子、离子/酸的催化剂。将板或加热块无遮盖地放置在真空烘箱中,在10-800毫巴的真空下加热至50°C-150°C。烘箱真空泵由两级冷凝器保护,该两级冷凝器由循环冷却剂捕集器,然后是干冰/丙酮捕集器组成。将板或块在升高的温度和减压下加热30分钟至6小时,无需搅拌。在预先设定的一段时间后,将烘箱放空至大气压,将板或块冷却至室温,并且用去离子水将每个孔或小瓶稀释至大约50Brix。实例2中描述的固相萃取步骤通过顺序湿法填充柱进行洗脱来进行,其中使用蠕动泵或其他合适的小型泵使来自每个柱的洗脱液以2至6个床体积/小时的速率立即流动到下一个柱的顶部中。然后用去离子水冲洗柱堆,并且通过冻干法浓缩合并的流出物,以分离具有按质量计1%-10%的残留水含量的固体粉末。

[0820] 实例4.低分子量种类的去除

[0821] 改性寡聚物或聚合物以去除低分子量种类。

[0822] 在一个实施例中,通过渗透分离来实现分离。将来自光谱实验室(Spectrum Labs)的大约45cm的1.0kD MWC0 Biotech CE透析管(31mm平宽)置于去离子水中并浸泡10分钟,然后用透析管夹将一端密封。将8克干寡糖的25Brix溶液无菌过滤,并用第二夹连同几毫升空气密封入管中以使管漂浮。然后将填充管置于3加仑的去离子水槽中,用足够的力量搅拌以引起密封管缓慢涡旋。8小时后,更换槽中的水并允许将管再搅拌16小时。一旦透析完成并且材料具有大于95%的DP2+产率以及大于90%的DP3+产率,将稀溶液无菌过滤并真空浓缩至终浓度为大约65Brix或冻干成固体,其中残留水分在1%与10%之间。

[0823] 在第二实施例中,通过切向流过滤(TFF)来实现分离。在这种情况下,将100mL溶解在去离子水中并经过无菌过滤的25Brix聚糖样品置于根据制造商的建议制备的Spectrum Labs KrosFlo Research Iii TFF系统的进料瓶中。然后在25psig的跨膜压力下将样品渗滤通过1kD mPES MidiKros中空纤维过滤器。使用每0.5个渗滤体积取的原料的HPLC样品来确定何时该材料具有大于95%的DP2+产率以及大于90%的DP3+产率,此时将溶液无菌过滤并真空浓缩至65Brix糖浆或冻干成固体,其中残留水分含量按质量计为1%-10%。

[0824] 在第三实施例中,通过乙醇沉淀实现分离。在这种情况下,将100mL的25Brix聚糖样品以不高于10mL/分钟的速率倒入含有900mL纯USP级乙醇的剧烈搅拌的烧杯中。一旦加入完成,将沉淀的固体在室温或略低于室温下再搅拌15分钟。通过在氮气氛下以防止水合和生胶、通过细玻璃料烧结的玻璃漏斗过滤来分离沉淀的固体。将固体用乙醇冲洗一次,然后溶解于水中至终浓度为25Brix并再浓缩至>65Brix。然后将糖浆稀释回至25Brix并且再浓缩一次以确保去除残留的乙醇。

[0825] 实例5.用于分析制剂的方法

[0826] 通过液体折射测定来测量浓度

[0827] 设计该实验以定量任何给定水性溶液中聚糖的量。使用高纯度反渗透去离子水对Mettler-Toledo Refracto 30GS便携式糖折射仪进行校准。将几滴聚糖溶液通过0.2微米针筒式滤器直接过滤到折射仪的透镜上。在室温下进行测量,并报告为Brix。将聚糖常规浓缩至50、60、70或75Brix,在23℃下无明显固化或结晶。假设水的比密度等于1.0g/mL,则可以将Brix转化为溶解度。因此,75Brix(由75克聚糖和25克水组成的100克溶液)等于3.0g/mL的水溶解度。作为比较,据报道西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)的D-葡萄糖在25℃下的水溶解度为0.909g/mL(48Brix)。

[0828] 通过水解和GC-MS得到的单体组成

[0829] 设计该实验以定量给定寡糖中单体含量的比率。如先前由Santander等人(2013) Microbiology[微生物学]159:1471所述的,通过对通过酸性甲醇分解从样品产生的单糖甲基糖苷的全O-三甲基甲硅烷基(TMS)衍生物的组合气相色谱/质谱(GC/MS)法进行糖基组成分析。将100与200μg之间的样品冻干到合适的测试管中。将肌醇(20μg)作为内标添加至样品中,然后将样品在1M HCl/甲醇中加热至80℃,持续18小时。然后将所得的单糖使用吡啶和乙酸酐的MeOH溶液再乙酰化,并且用Tri-Sil(皮尔斯公司(Pierce))在80℃下全O-三甲基甲硅烷基化30分钟。在对接到5975C MSD的安捷伦7890A GC上,使用Supelco Equity-1熔融二氧化硅毛细管柱(30m×0.25mm ID)进行对TMS甲基糖苷的GC/MS分析。基于与已知标准

品的比较将每个峰指派给组分糖,并且各峰的整合允许清楚计算示例聚糖内单体的相对百分比。在所有列举的聚糖中,可以常规鉴定条件,其中给定寡糖的单体组成在实验误差内与输入相匹配,并且输出组合物在测量精度内与输入组合物匹配。

[0830] 通过尺寸排阻色谱法 (SEC) 得到的分子量分布

[0831] 设计该实验以定量给定寡糖内分子量的分布。使用美国药典专论 [Monograph of United States Pharmacopeia], 38 (6) In-Process Revision: Heparin Sodium [过程内修订: 肝素钠] (USP37-NF32) 中描述的方法通过HPLC进行测量。在安捷伦1200HPLC系统上经由GE superpose 12柱进行分离,使用50mM乙酸铵作为洗脱液(流速1.0mL/min)和ELSD检测器。柱温设定为30℃,并且使用右旋糖酐(1kD、5kD、10kD重量)来绘制标准曲线。制备样品的2mg/ml溶液并且将该溶液通过0.45μm旋转过滤器,随后40μl注射到HPLC中。基于所列标准品的对数分子量和洗脱体积构建三阶多项式曲线。通过与标准曲线进行比较来计算样品的重均分子量(Mw)、数均分子量(Mn)和多分散指数(PDI)。图1示出了glu100样品SEC评估期间产生的曲线,其中确定平均分子量为1212g/mol或大约DP7。如由在曲线前部的10%最大吸收时曲线上的点定义的材料分子量的上限被确定为4559g/mol或大约DP28。如由曲线后部的10%最大吸收定义的材料分子量的下限被确定为200g/mol或大约DP1。对glu50gal50样品的类似分析显示MW、高质量和低质量分别为1195g/mol(约DP7)、4331g/mol(约DP27)和221g/mol(约DP1)。

[0832] 通过离子亲和色谱法 (IAC) 得到的分子量分布

[0833] 可以通过离子亲和色谱法测定DP大于或等于2 (DP2+) 和3 (DP3+) 的聚糖的比例。将聚糖的样品稀释至50-100mg/mL,并且将10μL此溶液注射到配备有7.8x300 mm BioRad Aminex HPX-42A柱和RI检测器的安捷伦1260BioPure HPLC上。使用纯HPLC级水作为洗脱液,将样品以0.6mL/min通过80℃柱和保持在50℃的RI检测器进行洗脱。通过与参考标准品进行比较来分配代表DP1-6的峰,并使用安捷伦ChemStation软件进行整合。典型地将峰整合为DP1、DP2、DP3、DP4-7和DP8+。通过实例1中描述的反应可实现的DP在单体与单体之间变化,但如果遵循该程序则在各批次之间是一致的。例如,在17批glu100中,DP2+值范围为77%-93%并且DP3+值范围为80%-90%。相反,在6批ara100中,DP2+值范围为63%-78%并且DP3+值范围为48%-71%。单体的混合物表现为单个组分的平均值。

[0834] 通过2D NMR得到的α-/β-分布

[0835] 设计该实验以通过二维NMR定量给定样品内的α糖苷键和β糖苷键的比率。将大约150mg的65Brix寡糖溶液在45℃-95℃、400毫巴压力下在真空烘箱中干燥至稳定的质量。将样品在D₂O中进行两轮溶解并干燥以去除残留的H₂O。一旦干燥,将样品溶解于具有0.1%丙酮的750μL D₂O中,置于3mm NMR管中,并在配备有在21.1℃运行的布鲁克(Bruker)BBF0探头的在500.13MHz ¹H(125.77MHz ¹³C)下运行的布鲁克Avance-III中分析。使用标准布鲁克脉冲序列,使用杂原子单量子相干脉冲序列(HSQC)分析样品。如Roslund等人(2008) Carbohydrate Res. [碳水化合物研究] 343:101-112中报道的,通过类比葡萄糖分配4-6ppm (¹H) 和80-120ppm (¹³C) 之间的异头质子。光谱参考内部丙酮信号: ¹H-2.22ppm; ¹³C-30.8ppm。使用来自梅斯特实验室研究公司(Mestrelab Research) (圣地亚哥-德孔波斯特拉(Santiago de Compostela), 西班牙)的MNova软件包,通过整合它们各自的峰来定量异构体。图2示出了代表性光谱的异头区。以这种方式测定了300多个样品并且表2列出了单体

组合样品中的分布,显示出 α/β 比率如在rha100的情况下高至4:1,并且如在glu50gal50的情况下低至1:1。

[0836] 表2:在聚糖的各批次和各类型中的 α 键和 β 键的分布

聚糖	α 键 (%)	β 键 (%)	α/β 比率
[0837] Glu100	58	42	1.4
	61	39	1.6
	64	36	1.8
	64	36	1.8
	62	38	1.6
	61	39	1.6
	62	38	1.6
	63	37	1.7
	60	40	1.5
	65	35	1.9
	65	35	1.9
	60	40	1.5
Gal100	60	40	1.5
Gal33man33ara33	79	21	3.8
	75	25	3.0
Glu50gal50	50	50	1.0
	56	44	1.3
	61	39	1.6
	65	35	1.9
Glu33gal33fuc33	55	45	1.2
Man100	57	43	1.3
Man52glu29gal19	76	24	3.2
Ara100	67	33	2.0
Rha100	80	20	4.0
[0838] Xyl100	57	43	1.3
	59	41	1.4
	Xyl75gal25	56	44

[0839] 通过NMR鉴定组成

[0840] 设计该实验以通过2D-NMR鉴定组成单体来鉴定聚糖的组成。将大约150mg的65Brix寡糖溶液在45°C-95°C、400毫巴压力下在真空烘箱中干燥至稳定的质量。将样品在D₂O中进行两轮溶解并干燥以去除残留的H₂O。一旦干燥,将样品溶解于具有0.1%丙酮的750 μ L D₂O中,置于3mm NMR管中,并在配备有在70°C运行的布鲁克BBF0探头的在500.13MHz ¹H (125.77MHz ¹³C)下运行的布鲁克Avance-III中分析。使用标准布鲁克脉冲序列,使用杂原子单量子相干脉冲序列(HSQC)分析样品。然后检查衍生自单糖单体的每个聚糖光谱的异头区的代表该单体特征性的特定糖苷键的峰。对于任何给定的聚糖,HSQC光谱允许鉴定特定区域化学键和立体化学键排列所特有的峰。例如,图5示出了glu100制剂的光谱的部分分配,展示了这些峰可以如何用于鉴定特定的糖苷区域化学和立体化学。由于多糖内单个碳水化合物环的旋转分离性质,预测具有多于一种单体的聚糖的HSQC光谱由其每种组成糖的HSQC峰的总和表示。因此,每种组成单体具有独特的HSQC峰,这些独特的HSQC峰将出现在含

有该单体的任何聚糖中,而与其他组成单体无关,并且此外,用于合成聚糖的单体可以通过鉴定每种组成单体所特有的指纹峰来确定。例如,图3B显示glu50gal50的HSQC光谱是glu100(图3A)和gal100(图3C)的光谱的杂合体。表3列出了所选的聚糖单元的指纹峰。

[0841] 表3:针对每种组分糖的诊断性HSQC峰。

[0842]

单体	1H 位移	13C 位移	单体	1H 位移	13C 位移
葡萄糖	5.42	92.5	木糖	5.18	93.0
	5.21	92.8		5.10	94.3
	5.18	93.9		5.34	98.2
	5.08	97.0		5.31	99.6
	5.36	98.4		5.11	100.8
	5.34	99.8		4.91	99.4
	5.38	100.3		4.56	97.3
	4.95	98.6		4.64	104.2
	4.62	96.6		4.54	103.4
	4.70	103.6		4.44	102.6

[0843]		4.49	103.4		4.44	104.1
	半乳糖	5.37	92.9	阿拉伯糖	5.22	93.2
		5.24	93.1		5.13	93.2
		5.14	96.0		5.29	96.0
		4.96	99.3		5.26	97.2
		5.31	98.7		5.12	96.6
		5.39	101.4		5.18	99.6
		5.00	101.8		5.06	99.2
		4.80	101.3		4.99	100.0
		4.63	97.0		5.26	101.9
		4.56	97.2		5.06	102.1
		4.53	103.1		4.55	97.4
		4.43	104.1		4.54	105.2
	岩藻糖	5.18	92.9		4.50	105.5
		5.33	92.4		4.38	103.9
		5.04	96.3	鼠李糖	5.21	93.2
		4.90	99.7		5.10	94.5
		4.52	97.0		4.85	94.1
		4.39	103.6		5.01	95.8
	甘露糖	5.37	93.0		5.35	100.5
		5.16	94.6		5.15	102.2
		4.88	94.2		5.04	102.9
		5.39	101.7		4.78	97.9
		5.24	101.9		4.71	99.0
		5.13	102.8		4.72	101.0
		5.03	102.7			
		5.24	105.6			
		5.09	108.0			
		4.88	94.2			
		4.89	100.0			
		4.70	101.1			

[0844] 对于用作合成含有3种或更少种不同聚糖单元的聚糖的起始材料的每种聚糖单元出现至少5个峰。含有4种或更多种不同聚糖单元的聚糖的HSQC光谱对于每种组成聚糖单元具有至少4个峰。

[0845] 图6A和6B分别示出了针对man100和xyl100的HSQC光谱。

[0846] 糖苷键分析

[0847] 设计该实验以定量给定寡糖内糖苷区域异构体(分支)的分布。对于糖基键分析,将样品进行全甲基化、解聚、还原和乙酰化;并且通过气相色谱-质谱(GC-MS)分析所得部分甲基化糖醇乙酸酯(PMAA),如Heiss等人(2009) Carbohydr. Res. [碳水化合物研究]344:915中所述。将样品悬浮于200 μ l二甲基亚砷中并搅拌1天。通过用氢氧化钠(15min)和甲基碘

(45min) 处理两轮实现全甲基化。通过添加2M三氟乙酸并加热至121℃持续2小时将水溶液水解。将固体真空分离并在乙酸/三氟乙酸中乙酰化。在对接到5975C MSD (质量选择检测器, 电子碰撞电离模式) 的安捷伦7890AGC上分析所得PMAA; 在30m Supelco SP-2331键合相熔融石英毛细管柱上进行分离。图4示出了来自该分析的三个代表性GC光谱。这些分析显示, 聚糖具有至少0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、5%、10%或更多的1,2-糖苷键类型, 例如ara100=3.8%, gal100=7.2%; 至少0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、5%、10%或更多的1,3-糖苷键类型, 例如3-bn-glu100=1.7%, glu50gal50=10.4%; 至少0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、5%、10%或更多的1,4-糖苷键类型, 例如glu50gal50=5.9%, gal33man33ara33=10.1%; 以及至少0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%或更多的1,6-糖苷键类型, 例如gal33man33ara33=13.4%, glu100=25.4%。该材料还含有至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或更多的支链键类型 (包括但不限于1,3,6-; 1,4,6-; 或1,2,4-糖苷, 例如表4), 支化度 (DB) 为至少0.05。支化度定义为支化单体相对于单体单元的总数的平均数。例如, 其中20%的葡萄糖单体单元含有与三个或更多个其他葡萄糖单体的糖苷键的glu100聚糖聚合物的DB为0.20。聚糖还具有约3%–12%的呋喃糖形式的单体单元。源自单一单体的聚糖由至少12种不同的非末端取代模式组成。源自两种单体的聚糖由至少18种不同的非末端取代模式组成, 例如glu-1,2-glu; glu-1,2-gal; gal-1,2-glu; gal-1,2-gal; glu-1,2(glu), 6-glu; glu-1,3-glu; glu-1,3-gal; 等。源自三种或更多种单体的聚糖由至少24种不同的非末端取代模式组成。

[0848] 表4. 支化度 (DB) 测量的样品; 选自54种特征如本文所述的不同制剂的样品。

	组成	支化单体%	
		最高测量值	最低测量值
[0849]	glu100	40.4	10.4
	glu80man20	16.1	
	glu60man40	16.4	
	man80glu20	18.6	
[0850]	man60glu40	20.5	
	glu50gal50	22.4	12.6
	gal100	22.2	
	glu33gal33fuc33	41.8	
	ara100	16.6	
	xyl100	63.2	
	xyl75ara25	26.9	
	man52glu29gal19	22.7	9.8
	man100	40.0	

[0851] 表5a: 示例性聚糖聚合物制剂

[0852]

聚糖	键的总摩尔发生率 (%)				混杂糖苷总和 (%)		
	总计 1,2	总计 1,3	总计 1,4	总计 1,6	总计 分支	总计呋喃糖	总计末端糖
Glu5Gal5Man90-2	19%	15%	22%	43%	25.9	12	34.9
Glu10Gal10Man80-1	15%	16%	24%	45%	22.6	6.7	33.1
Glu20Gal20Man20Xyl 20Ara20-1	16%	18%	32%	34%	22.0	25.1	33.1
Glu20Gal20Man20Xyl 20Ara20-2	16%	19%	16%	48%	20.1	4.8	35.3
Gal33Man33Ara33-8	17%	26%	23%	34%	25.5	27.5	32.7
Gal57Glu43-1	4%	7%	73%	16%	2	2.7	50.9
Glu100-87	1%	3%	93%	4%	0	0	34.7
Gal57Glu43-2	2%	2%	1%	94%	1.3	1.5	46.6
Glu50Gal50-11	15%	20%	20%	45%	14.8	12.2	38.3
Glu50Gal50-32	15%	16%	26%	43%	13.1	17.9	45.2
Glu50Gal50-14	13%	17%	25%	44%	13.5	22.4	43.3
Glu50Gal50-27	15%	20%	22%	43%	19.5	9.6	29.5
Glu50Gal50-23	17%	20%	20%	44%	19.2	17.2	35.5
Glu50Gal50-2	16%	21%	18%	45%	19.4	15.6	35.5
Glu100-129	20%	19%	16%	46%	19.1	5.3	36.3
Glu100-136	19%	20%	16%	46%	19.6	4.7	34.8
Glu100-17	19%	20%	15%	47%	19.7	3.1	31.6
Glu100-64	19%	21%	15%	46%	19.6	3.3	34.6
Glu100-76	18%	19%	15%	47%	18.5	3.8	33.4
Glu100-131	18%	18%	17%	46%	16.4	7.4	39.2
Glu100-83	19%	20%	18%	44%	22.2	8.7	34.5
Glu100-139	19%	20%	15%	46%	19.4	4.5	34.5
Glu100-84	19%	20%	15%	46%	19	3.5	32.6
Glu100-74	19%	19%	17%	45%	22.2	6.7	27.9

[0853]

Glu100-98	19%	19%	18%	45%	18.5	6.9	36.4
Glu100-141	18%	24%	16%	41%	40.4	3.7	16.3
Glu100-29	19%	18%	16%	46%	19.5	3.8	30
Glu100-18	20%	21%	15%	45%	27.5	3.4	18.9
Glu100-99	18%	20%	16%	45%	20.1	6.5	35.4
Glu100-72	19%	20%	17%	44%	22.2	6.3	32.2
Glu100-82	18%	21%	17%	44%	22	6.4	30.6
Glu100-130	18%	21%	17%	44%	21.9	5.2	32.9
Glu100-78	18%	20%	17%	44%	21.6	4.5	32
Glu100-66	19%	20%	17%	44%	22	6.6	31.1
Glu100-89	18%	19%	16%	48%	18.6	6.7	35.9
Glu100-133	17%	18%	18%	46%	20.1	11.1	35.8
Glu100-68	18%	19%	17%	46%	18.7	7.4	36.3
Glu100-90	19%	20%	16%	45%	16.8	4.2	38.8
Glu100-94	19%	19%	14%	47%	17.7	3.1	35.1
Glu100-5	19%	19%	14%	48%	16.3	3	36.6
3-Obn Glu100-1	14%	5%	31%	50%	34.4	5.5	22.0
Gal100-30	16%	19%	24%	41%	17.2	32.6	30.4
Glu33Gal33Fuc33-3	15%	30%	29%	27%	41.8	15.2	22.5
Ara100-12	26%	42%	32%	NA	16.6	36.7	23.1
Xyl100-8	19%	35%	46%	NA	63.2	3.8	0.3
Xyl75Ara25-3	25%	32%	43%	NA	26.9	18.7	23.5
Glu80Man20-2	15%	19%	21%	45%	16.1	4.6	34
Glu60Man40-5	10%	24%	23%	43%	16.4	2.1	28.3
Man80Glu20-2	8%	25%	17%	50%	18.6	1.8	30.9
Man60Glu40-2	8%	22%	26%	43%	20.5	3.7	28.6
Man52Glu29Gal19-2	12%	19%	27%	42%	51.1	19	8.4
Man52Glu29Gal19-3	8%	18%	31%	44%	37.0	26.6	23.6
Man100-17	12%	27%	25%	36%	19.4	9.5	40.0

[0854] 表5b: 示例性聚糖聚合物制剂

[0855]

聚糖	通过 HSQC NMR 得到的 α/β 比率		SEC 数据				
	$\alpha\%$	$\beta\%$	DP2+ %	Mw	Mn	PD	DPn
Glu5Gal5Man90-2	80%	20%	98%	1842	946	1.95	11.26
Glu10Gal10Man80-1	81%	19%	98.60%	1978	1021	1.94	12.1
Glu20Gal20Man20X yl20Ara20-1	87%	13%	100%	1278	935	1.37	7.78
Glu20Gal20Man20X	63%	37%	100%	1845	1000	1.85	11.28

[0856]

yl20Ara20-2							
Gal33Man33Ara33-8	87%	13%	98%	1527	834	1.83	9.31
Gal57Glu43-1	33%	67%	94%	374	349	1.07	2.20
Glu100-87	69%	31%	100%	416	399	1.04	2.46
Gal57Glu43-2	65%	35%	98%	390	374	1.04	2.3
Glu50Gal50-11	64%	36%	91%	1456	675	2.16	8.88
Glu50Gal50-32	66%	34%	96%	1114	790	1.41	6.77
Glu50Gal50-14	70%	30%					
Glu50Gal50-27	61%	39%	99%	1776	945	1.88	10.85
Glu50Gal50-23	71%	29%	99%	1497	855	1.75	9.13
Glu50Gal50-2	65%	35%		1931	936	2.06	11.8
Glu100-129	62%	38%	99%	1712	1411	1.21	7.84
Glu100-136	64%	36%	99%	1834	1577	1.16	8.76
Glu100-17	61%	39%	98%	1797	1523	1.18	8.46
Glu100-64	62%	38%	98%	1871	1620	1.15	9.00
Glu100-76	62%	38%	99%	1702	1410	1.21	7.83
Glu100-131	61%	39%	98%	1520	1200	1.27	6.67
Glu100-83	64%	36%	99%	1849	1605	1.15	8.92
Glu100-139	64%	36%	98%	1819	1542	1.18	8.57
Glu100-84	62%	38%	99%	1726	1431	1.21	7.95
Glu100-74	61%	39%	98%	1697	1387	1.22	7.71
Glu100-98	62%	38%	98%	1690	1383	1.22	7.68
Glu100-141	63%	37%	99%	1898	1673	1.13	9.29
Glu100-29	60%	40%	98%	1624	1311	1.24	7.28
Glu100-18	65%	35%	99%	1946	1748	1.11	9.71
Glu100-99	64%	36%	99%	1876	1641	1.14	9.12
Glu100-72	64%	36%	99%	1929	1716	1.12	9.54
Glu100-82	65%	35%	99%	1927	1711	1.13	9.50
Glu100-130	63%	37%	99%	1967	1781	1.10	9.90
Glu100-78	63%	37%	99%	1926	1719	1.12	9.55
Glu100-66	62%	38%	98%	1763	1472	1.20	8.18
Glu100-89	61%	39%	98%	1638	1326	1.23	7.37
Glu100-133	65%	35%	97%	1567	1224	1.28	6.80
Glu100-68	60%	40%	98%	1701	1394	1.22	7.74
Glu100-90	51%	49%	96%	982	674	1.46	5.90
Glu100-94	54%	46%	100%	1369	978	1.40	8.30
Glu100-5	57%	43%	100%	1226	902	1.36	7.40
3-Obn Glu100-1	66%	34%	100%	1014	486	2.09	6.15
Gal100-30	74%	26%					
Glu33Gal33Fuc33-3	65%	35%					
Ara100-12	74%	26%					
Xyl100-8	70%	30%					
Xyl75Ara25-3	69%	31%					

[0857]	Glu80Man20-2	68%	32%					
	Glu60Man40-5	79%	21%					
	Man80Glu20-2	87%	13%					
	Man60Glu40-2	73%	27%					
	Man52Glu29Gal19-2	77%	23%					
	Man52Glu29Gal19-3	82%	18%					
	Man100-17	57%	43%					

[0858] 实例6:在聚糖制剂存在下来自人的粪便浆液中氨的减少。

[0859] 测试聚糖制剂在体外调节来自健康人受试者的粪便浆液中氨的水平的能力(也称为离体测定)。其特征在于钯催化剂的厌氧室(AS-580,厌氧菌系统公司(Anaerobe Systems))中处理粪便样品和浆液。将聚糖在水中以5%w/v制备、过滤灭菌并且添加至96孔深孔微板测定板中,以在测定中终浓度为0.5%或0.05%w/v,其中将水供应为阳性对照和阴性对照。

[0860] 将人粪便样品捐赠物在-80℃下储存。为了制备工作储液,将粪便样品转移到厌氧室中并将其解冻。将粪便样品在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)(P0261,天惠华公司(Teknova Inc.),加利福尼亚州霍利斯特(Hollister,CA))、15%甘油中制备成20%w/v,并且在-80℃下储存。将20%w/v粪便浆液+15%甘油以2,000xg离心,去除上清液,并且将团块在补充有750uM尿素的900mg/L氯化钠、26mg/L二水合氯化钙、20mg/L六水合氯化镁、10mg/L四水合氯化锰、40mg/L硫酸铵、4mg/L七水合硫酸铁、1mg/L六水合氯化钴、300mg/L磷酸氢二钾、1.5g/L磷酸氢二钠、5g/L碳酸氢钠、0.125mg/L生物素、1mg/L吡哆醇、1m/L泛酸盐、75mg/L组氨酸、75mg/L甘氨酸、75mg/L色氨酸、150mg/L精氨酸、150mg/L甲硫氨酸、150mg/L苏氨酸、225mg/L缬氨酸、225mg/L异亮氨酸、300mg/L亮氨酸、400mg/L半胱氨酸和450mg/L脯氨酸(Theriot CM等人Nat Commun.[自然通讯]2014;5:3114)中悬浮至1%w/v粪便浆液。

[0861] 在96孔深孔微板(每孔500μL终体积)中,在37℃下,使所制备的1%w/v粪便浆液厌氧暴露于终浓度0.5%w/v的聚糖3-Bn-glu50gal50-1、3-Obn-Glu100-1、6-TBDPS-glu100-1、6-TBDPS-glu50gal50-1、a-1,6-glu100-1、乙酰化-glu50gal50-1、Ara100-1、Ara100-10、Ara100-11、Ara100-2、Ara100-3、Ara100-4、Ara100-5、Ara100-6、Ara100-7、Ara100-8、Ara100-9、Ara60Xyl140-1、Ara80Xyl120-1、Ara88Gal3Rha2GalA3-1、丁酰化-glu50gal50-1、丁酰化-glu50gal50-2、Fru100-1、Fru100-10、Fru100-11、Fru100-2、Fru100-3、Fru100-4、Fru100-5、Fru100-6、Fru100-7、Fru100-8、Fru100-9、Fru50Glu50-1、Fuc100-1、Gal100-10、Gal100-11、Gal100-12、Gal100-13、Gal100-14、Gal100-15、Gal100-16、Gal100-17、Gal100-2、Gal100-3、Gal100-4、Gal100-5、Gal100-7、Gal100-8、Gal100-9、Gal10Xyl110Ara80-1、Gal10Xyl145Ara45-1、Gal10Xyl180Ara10-1、Gal20Ara80-1、Gal20Xyl120Ara60-1、Gal20Xyl140Ara40-1、Gal20Xyl160Ara20-1、Gal20Xyl180-1、Gal25Man25Xyl125Ara25-2、Gal30Xyl130Ara40-1、Gal30Xyl140Ara30-1、Gal33Man33Ara33-1、gal33man33ara33-1、Gal33Man33Ara33-10、Gal33Man33Ara33-11、Gal33Man33Ara33-12、Gal33Man33Ara33-13、Gal33Man33Ara33-14、Gal33Man33Ara33-15、Gal33Man33Ara33-17、Gal33Man33Ara33-18、Gal33Man33Ara33-2、gal33man33ara33-2、Gal33Man33Ara33-3、gal33man33ara33-3、Gal33Man33Ara33-4、gal33man33ara33-4、gal33man33ara33-5、gal33man33ara33-6、gal33man33ara33-7、gal33man33ara33-8、Gal33Man33Ara33-8、Gal33Man33Ara33-9、

Gal33Man33Xyl33-1、Gal33Man33Xyl33-2、Gal33Man33Xyl33-3、Gal33Xyl33Ara33-1、Gal33Xyl33Ara33-2、Gal40Ara60-1、Gal40Man60-1、Gal40Xyl20Ara40-1、Gal40Xyl30Ara30-1、Gal40Xyl40Ara20-1、Gal40Xyl60-1、Gal45Xyl10Ara45-1、Gal45Xyl45Ara10-1、Gal50Fru50-2、Gal50Fru50-3、Gal50Glu25Fru25-1、Gal57Fru43-1、Gal57Glu43-1、Gal57Glu43-2、Gal5Xyl5Ara90-1、Gal5Xyl90Ara5-1、Gal60Ara40-1、Gal60Man40-1、Gal60Xyl20Ara20-1、Gal60Xyl40-1、Gal80Ara20-1、Gal80Man20-1、Gal80Xyl10Ara10-1、Gal80Xyl20-1、Gal81Ara14-1、Gal85Ara15-10、Gal85Ara15-5、Gal85Ara15-6、Gal85Ara15-7、Gal85Ara15-8、Gal85Ara15-9、Gal90Xyl5Ara5-1、Gala100-2、Gala60Rha10Ara1Xyl1Gal23-1、galnac100-1、galnac100-2、galnac50GluA50-1、Glu~30Gal~70-1、Glu~50Man~50-1、Glu100-1、Glu100-10、Glu100-100、Glu100-101、Glu100-102、Glu100-103、Glu100-104、Glu100-105、Glu100-106、Glu100-107、Glu100-108、Glu100-109、Glu100-11、Glu100-110、Glu100-111、Glu100-112、Glu100-113、Glu100-114、Glu100-115、Glu100-116、Glu100-117、Glu100-118、Glu100-119、Glu100-12、Glu100-120、Glu100-121、Glu100-122、Glu100-123、Glu100-124、Glu100-126、Glu100-127、Glu100-128、Glu100-129、Glu100-13、Glu100-130、Glu100-131、Glu100-132、Glu100-133、Glu100-135、Glu100-136、Glu100-139、Glu100-140、Glu100-141、Glu100-143、Glu100-15、Glu100-17、Glu100-18、Glu100-2、Glu100-20、Glu100-21、Glu100-22、Glu100-23、Glu100-24、Glu100-26、Glu100-29、Glu100-3、Glu100-30、Glu100-33、Glu100-34、Glu100-35、Glu100-4、Glu100-40、Glu100-41、Glu100-49、Glu100-5、Glu100-53、Glu100-55、Glu100-56、Glu100-59、Glu100-6、Glu100-60、Glu100-63、Glu100-64、Glu100-65、Glu100-66、Glu100-68、Glu100-69、Glu100-7、Glu100-70、Glu100-72、Glu100-73、Glu100-74、Glu100-75、Glu100-76、Glu100-77、Glu100-78、Glu100-8、Glu100-82、Glu100-83、Glu100-84、Glu100-87、Glu100-89、Glu100-9、Glu100-90、Glu100-92、Glu100-94、Glu100-98、Glu100-99、Glu10Gal10Man80-1、Glu10Gal10Man80-2、Glu10Gal45Man45-2、Glu10Gal80Man10-1、Glu10Xyl10Ara80-1、Glu10Xyl45Ara45-1、Glu10Xyl80Ara10-1、Glu20Ara80-1、Glu20Gal20Man20Xyl20Ara20-1、Glu20Gal20Man60-1、Glu20Gal20Man60-2、Glu20Gal40Man40-1、Glu20Gal60Man20-1、Glu20Gal60Man20-2、Glu20Gal80-1、Glu20Xyl20Ara60-1、Glu20Xyl40Ara40-1、Glu20Xyl60Ara20-1、Glu20Xyl80-1、Glu25Gal25Man25Ara25-1、Glu25Gal25Man25Ara25-2、Glu25Gal25Man25Xyl25-1、Glu25Gal25Man25Xyl25-2、Glu25Gal25Xyl25Ara25-2、Glu25Man25Xyl25Ara25-1、Glu30Gal30Man40-1、Glu30Gal30Man40-2、Glu30Xyl30Ara40-1、Glu30Xyl40Ara30-1、Glu33Gal33Ara33-1、Glu33Gal33Ara33-3、Glu33Gal33Ara33-4、Glu33Gal33Ara33-5、Glu33Gal33Fru33-1、Glu33Gal33Man33-1、Glu33Gal33Man33-2、Glu33Gal33Man33-3、Glu33Gal33Man33-4、Glu33Gal33Xyl33-1、Glu33Gal33Xyl33-2、Glu33Gal33Xyl33-3、Glu33Man33Ara33-1、Glu33Man33Ara33-2、Glu33Man33Xyl33-1、Glu33Man33Xyl33-2、Glu33Xyl33Ara33-1、Glu40Ara60-1、Glu40Gal30Man30-1、Glu40Gal40Man20-1、Glu40Gal40Man20-2、Glu40Gal60-1、Glu40Xyl20Ara40-1、Glu40Xyl30Ara30-1、Glu40Xyl40Ara20-1、Glu40Xyl60-1、Glu45Gal45Man10-1、Glu45Gal45Man10-2、Glu45Xyl10Ara45-1、Glu45Xyl45Ara10-1、glu50fru50-1、glu50gal50-长-1、glu50gal50-

短-1、glu50gal50-1、Glu50Gal50-10、glu50gal50-11、Glu50Gal50-11、glu50gal50-12、glu50gal50-13、Glu50Gal50-13、glu50gal50-14、Glu50Gal50-14、glu50gal50-15、glu50gal50-16、glu50gal50-17、Glu50Gal50-17、Glu50Gal50-18、glu50gal50-18、glu50gal50-19、Glu50Gal50-19、Glu50Gal50-2、glu50gal50-20、Glu50Gal50-20、Glu50Gal50-21、glu50gal50-21、Glu50Gal50-22、glu50gal50-22、glu50gal50-23、glu50gal50-24、Glu50Gal50-24、Glu50Gal50-27、Glu50Gal50-28、Glu50Gal50-3、Glu50Gal50-30、Glu50Gal50-32、Glu50Gal50-33、Glu50Gal50-34、Glu50Gal50-36、Glu50Gal50-37、Glu50Gal50-39、Glu50Gal50-4、Glu50Gal50-40、Glu50Gal50-41、Glu50Gal50-42、Glu50Gal50-43、Glu50Gal50-45、Glu50Gal50-46、Glu50Gal50-7、Glu50Gal50-8、Glu50Gal50-9、Glu50Lglu50-1、Glu5Gal5Man90-2、Glu5Gal90Man5-1、Glu5Xyl5Ara90-1、Glu5Xyl90Ara5-1、Glu60Ara40-1、Glu60Gal20Man20-1、Glu60Gal40-1、Glu60Man40-1、Glu60Man40-2、Glu60Man40-4、Glu60Xyl20Ara20-1、Glu60Xyl40-1、Glu66Fru33-1、Glu75Gluac25-1、Glu80Ara20-1、Glu80Gal10Man10-1、Glu80Gal20-1、Glu80Lglu20-1、Glu80Man20-1、Glu80Xyl10Ara10-1、Glu80Xyl20-1、Glu90Gal5Man5-2、Glu90Lglu10-1、Glu90Xyl5Ara5-1、Glu100-1、Glu100-1、gly100-1、Lara100-1、Man100-1、Man100-10、Man100-11、Man100-12、Man100-13、Man100-15、Man100-2、Man100-6、Man100-7、Man100-8、Man100-9、Man20Ara80-1、Man20Xyl80-1、Man33Xyl33Ara33-1、Man33Xyl33Ara33-2、Man40Ara60-1、Man40Xyl60-1、Man52Glu29Gal19-1、Man60Ara40-1、Man60Glu40-1、Man60Xyl40-1、Man66Gal33-3、Man75Gal25-1、Man80Ara20-1、Man80Gal20-2、Man80Gal20-3、Man80Glu20-1、Man80Xyl20-1、Man100-1、Neu100-2、Rha100-1、Rib100-1、Sor100-1、Tbdps-Gal100-1、Xyl100-3、Xyl100-4、Xyl100-5、Xyl100-6、Xyl100-7、Xyl60Ara40-1、或Xyl80Ara20-1,持续45小时。“Man”、“glu”、“gal”、“xyl”等指示糖;紧跟着的数字指示制剂中糖的相对数量(例如,Man80gal20意指制剂含有80%甘露糖和20%半乳糖),并且破折号后的数字指示与另一种聚糖制剂(例如-3)具有不同特征的聚糖制剂(例如-1),它们在本文所述的聚糖制剂的范围内彼此不同。

[0862] 离体孵育后,通过以3,716x g离心10分钟使细胞沉淀,并且将上清液在-80℃下或干冰上储存直至对其进行分析。将样品以1,500xg在10kDa过滤器(AcroPrep Omega 10K,颇尔公司(Pall Corporation),纽约州华盛顿港(Port Washington))中过滤15分钟,并且在水中稀释至原始浓度的1/10。使用氨比色测定试剂盒II(K470,生物视野公司(Biovision Incorporated),加利福尼亚州米尔皮塔斯(Milpitas CA))分析样品。聚糖的氨比色法测定结果示出在表6中。

[0863] 表6. 通过聚糖得到的氨减少百分比

	聚糖	氨减少百分比
	gal100	55 - < 60%
	glu10gal10man80、glu30gal30man40	60 - < 65%
	gal33man33xyl133、glu40gal30man30、 glu40gal20man40	70 - < 75%
	glu45gal10man45、glu60gal20man20、 果寡糖	75 - < 80%
[0864]	glu40gal40man20、 glu20gal20man20xyl20ara20、 glu90gal5man5、glu80xyl20、glu20gal80、 glu80ara20、glu40gal60、glu33gal33man33	80 - < 85%
	man100、乳果糖、glu80gal10man10、 man80glu20、glu50gal50、glu80gal20、 glu80man20	85 - < 90%
	glu45gal45man10、glu60gal40、glu60man40 man80gal20、man60glu40	90 - < 95%
	glu100	95 - < 100%

[0865] 孵育后,将测定样品用于DNA提取和测序。从用聚糖和对照处理的粪便浆液中提取基因组DNA并对16S rRNA基因的可变区4进行扩增和测序(Earth Microbiome Project protocol(地球微生物组计划方案)www.earthmicrobiome.org/emp-standard-protocols/16s/和Caporaso JG等人Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms[依诺米那(Illumina)HiSeq和MiSeq平台上的超高通量微生物群落分析].ISME J.[国际微生物生态学会杂志](2012)8月;6(8):1621-4)。将原始序列多路分解,并且使用UNOISE2(Edgar 2016)分别处理每个样品。简言之,将成对的末端读取合并并进行质量过滤。然后对独特的读取进行去噪,并且将未过滤的合并序列映射到去噪序列上。使用RDP分类器将分类法分配给去噪序列(Wang等人Appl Environ Microbiol.[应用与环境微生物学](2007)8月;73(16):5261-7)。

[0866] 发现粪便浆液中的拟杆菌属与增加的氨减少相关联(图7A)。这将表明通过使用聚糖操纵拟杆菌属分类群可以提供降低氨水平的策略。在这些研究中,发现许多含葡萄糖的聚糖与氨减少相关联。如图7B中所绘示,具有复杂键分布的含葡萄糖的聚糖制剂与更大的氨减少相关联。在更多的 α -而非 β 连接的葡萄糖聚糖键的情况下,有更大的氨减少的趋势。特别地,发现具有 α -1,4和 α -1,6-连接的葡萄糖单元的聚糖制剂与更大的氨减少相关联。此外,相比于 β 键的富集,更多的 α 糖苷键与更大的减少相关联。更大的氨减少与键分布的另外复杂性(例如,聚糖中含有增加数目的不同键类型)和另外的分支相关联(图7B)。

[0867] 实例7:在对于肝受损患者的离体测定中的氨产生的减少。

[0868] 进行了离体测定以评估从肝损害患者收集的人粪便群落利用不同聚糖并减少氨的产生或增加氨的消耗的能力。从19名被诊断为患有由酒精、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎、脂肪肝疾病/NASH、或铁超负荷和脂肪变性引起的肝性脑病(HE)的患者中收集粪便样品。患者的临床特征列于表7中。

[0869] 将人粪便样品捐赠物在-80℃下储存。为了制备工作储液,将粪便样品转移到厌氧室中并将其解冻。将每个粪便样品在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS) (P0261,天惠华公司,加利福尼亚州霍利斯特)、15%甘油中制备成20%w/v,并且在-80℃下储存。将20%w/v粪便浆液+15%甘油以2,000xg离心,去除上清液,并且将团块在补充有750mL尿素的900mg/L氯化钠、26mg/L二水合氯化钙、20mg/L六水合氯化镁、10mg/L四水合氯化锰、40mg/L硫酸铵、4mg/L七水合硫酸铁、1mg/L六水合氯化钴、300mg/L磷酸氢二钾、1.5g/L磷酸氢二钠、5g/L碳酸氢钠、0.125mg/L生物素、1mg/L吡哆醇、1m/L泛酸盐、75mg/L组氨酸、75mg/L甘氨酸、75mg/L色氨酸、150mg/L精氨酸、150mg/L甲硫氨酸、150mg/L苏氨酸、225mg/L缬氨酸、225mg/L异亮氨酸、300mg/L亮氨酸、400mg/L半胱氨酸和450mg/L脯氨酸(Theriot CM等人Nat Commun. [自然通讯]2014;5:3114)中悬浮以制备1%w/v粪便浆液。

[0870] 使所制备的1%w/v粪便浆液暴露于8种聚糖(Glu100-114、Lara100-1、Gal50Fru50-2、Glu100-3、Glu100-94、Fru100-9、Glu100-22、和Glu100-107)并且测试其病原体生长的有效减少。将聚糖以终浓度0.5%w/v添加在96孔深孔微板中,其中在没有添加聚糖的对照中包含水,其中每孔500μL终体积。将聚糖和浆液混合物在37℃下厌氧孵育24或45小时。如本文所述那样离体孵育后,通过以3,716x g离心10分钟使细胞沉淀,并且将上清液在-80℃下或干冰上储存直至对其进行分析。将样品以1,500xg在10kDa过滤器(AcroPrep Omega 10K,颇尔公司,纽约州华盛顿港)中过滤15分钟,并且在水中稀释至原始浓度的1/10。使用氨比色测定试剂盒II (K470,生物视野公司,加利福尼亚州米尔皮塔斯)分析样品。

[0871] 确定孵育之前的粪便浆液的微生物群落组成以鉴定预测在具有聚糖制剂下氨阳性减少的关键分类群。从聚糖孵育之前的粪便浆液中提取基因组DNA并对16S rRNA基因的可变区4进行扩增和测序(Earth Microbiome Project protocol (地球微生物组计划方案) www.earthmicrobiome.org/emp-standard-protocols/16s/和Caporaso JG等人Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms[依诺米那HiSeq和MiSeq平台上的超高通量微生物群落分析]. ISME J. [国际微生物生态学会杂志] (2012) 8月;6 (8) :1621-4)。将原始序列多路分解,并且使用UNOISE2 (Robert Edgar UNOISE2:improved error-correction for Illumina 16S and ITS amplicon sequencing[用于依诺米那16S和ITS扩增子测序的改善错误修正]. bioRxiv[生物预印本] (2016) 10月15日) 分别处理每个样品。简言之,将成对的末端读取合并并进行质量过滤。然后对独特的读取进行去噪,并且将未过滤的合并序列映射到去噪序列上。使用RDP分类器将分类法分配给去噪序列(Wang等人Appl Environ Microbiol. [应用与环境微生物学] (2007) 8月;73 (16) :5261-7)。

[0872] 在以24和45小时测试的粪便样品中,聚糖Glu100-114、Lara100-1、Gal50Fru50-2、Glu100-3、Glu100-94、Fru100-9、Glu100-22、和Glu100-107全部引起氨水平的降低(图7C)。这将表明这些聚糖中的任何一种的施用可以用于降低肝受损患者中的氨水平。此外,这些聚糖的组合也可以用于实现更大的氨减少。将对具有氨减少的聚糖疗法没有应答的受试者

鉴定为在粪便浆液开始时具有<1%拟杆菌属。在离体测定中,拟杆菌属已显示出在驱动氨减少中的重要作用(图7A)。将聚糖和益生菌(例如,拟杆菌属分类群)组合可能是降低缺乏拟杆菌属分类群的肝受损患者中氨水平的另一种策略。

[0873] 表7.用于在离体测定中评价在具有聚糖制剂下的氨减少的肝受损患者的特征。

受试者 ID	肝疾病的 HH 起因	乳果糖利福昔明	Child-Pugh 评分	高氨	高丙氨酸转氨酶(ALT)	高 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)
1	酒精	是	9	是	是	是
10	酒精	否	6	是	否	是
12	酒精	否	5	否	是	是
13	酒精	是	8	是	否	是
18	酒精	否	5	否	否	否
9	酒精性肝硬化	是	7	是	否	否
3	自身免疫性肝炎	否	5	否	否	否
24	慢性乙型肝炎	否	5	否	否	否
2	慢性丙型肝炎	否	5	否	否	否
25	脂肪肝	否	5	否	是	是
20	脂肪肝疾病	否	5	否	是	是
16	丙型肝炎	否	5	否	否	否
19	丙型肝炎	否	5	否	是	是
23	丙型肝炎	否	5	是	是	否
21	丙型肝炎和酒精	是	7	是	否	否
14	铁超负荷和脂肪变性	否	5	否	是	否
7	非酒精性脂肪性肝炎	是	7	是	是	是
17	非酒精性脂肪性肝炎	否	5	否	是	否
11	非酒精性脂肪性肝炎; 乙型肝炎	否	5	否	否	是
22	原发性胆汁性肝硬化	否	5	否	否	是

[0876] 实例8.在动物模型中在聚糖存在下评估氨水平和/或毒性降低。

[0877] 在动物模型中评估聚糖制剂在受试者(例如,尿素循环障碍患者)中降低氨和/或

氨毒性水平的治疗潜力。使用SPF-ash小鼠模型 (Hodges等人Proc Natl Acad Sci U S A [美国国家科学院院刊]. (1989) 6月;86 (11) :4142-4146) 评估氨水平和/或毒性的降低。SPF-ash小鼠具有鸟氨酸转氨甲酰酶 (例如,鸟氨酸氨甲酰转移酶或OTC) 基因中的错义突变,引起部分OTC缺乏症。在研究之前,在研究的第0天,对小鼠收集了血液(下颌下抽血)和粪便样品以使用手持式检查仪 (例如,来自英国兰开夏郡 (Lancashire,United Kingdom) 的伍德利实验室诊断公司 (Woodley Laboratory Diagnostics) 的PocketChem BA血液氨分析仪) 定量血氨。然后将小鼠随机分为两个研究组,这两个研究组接受:1) 媒介物或2) 聚糖。聚糖组以3g/kg的剂量经由口服管饲法接受聚糖7天。媒介物组接受相同体积但没有聚糖的水。在研究的第1、2、3、4、5、6和7天,从下颌下静脉抽取血液,将其分配在EDTA管中,并且使用手持式血液检查仪测试氨。在该小鼠模型中,对于接受聚糖制剂的小鼠组,观察到氨水平降低。

[0878] 实例9:微生物和化合物的表

[0879] 表8:胃肠道的属级细菌成分。

[0880]	门	纲	属
	放线菌门	放线菌门	放线菌属、粘放线菌属 (Adlercreutzia)、阿托波氏菌属 (Atopobium)、双歧杆菌属、柯林斯菌属 (Collinsella)、棒状杆菌属、埃格特菌属 (Eggerthella)、动弯杆菌属 (Mobiluncus)、丙酸杆菌属 (Propionibacterium)、罗氏菌属 (Rothia)、斯莱克氏菌属 (Slackia)

[0881]

拟杆菌门	拟杆菌纲	阿里氏菌属、拟杆菌属、营发酵单胞菌属 (<i>Dysgonomonas</i>)、臭味杆菌属、副拟杆菌属、卟啉单胞菌属、普雷沃菌属、坦纳菌属 (<i>Tannerella</i>)
	黄杆菌纲 (<i>Flavobacteria</i>)	嗜二氧化碳噬纤维菌属 (<i>Capnocytophaga</i>)
厚壁菌门	芽孢杆菌纲	芽孢杆菌属、肠球菌属、孪生球菌属 (<i>Gemella</i>)、颗粒链菌属 (<i>Granulicatella</i>)、乳杆菌属、乳球菌属、葡萄球菌属、链球菌属、苏黎世杆菌属、魏斯氏菌属
	梭菌纲	氨基酸球菌属 (<i>Acidaminococcus</i>)、厌氧球菌属、厌氧细杆菌属、厌氧棒形菌 (<i>Anaerofustis</i>)、厌氧棒状菌属 (<i>Anaerostipes</i>)、厌氧棍状菌属、厌氧贪食菌属 (<i>Anaerovorax</i>)、拟杆菌属、拟杆菌属、劳特氏菌属、梭菌属、粪球菌属、低嗜盐细菌属 (<i>Dehalobacterium</i>)、小类杆菌属、多尔氏菌属、真细菌属、粪杆菌属、芬戈尔德菌属、毛形杆菌属 (<i>Lachnobacterium</i>)、毛螺菌属、巨单胞菌属 (<i>Megamonas</i>)、巨球型菌属 (<i>Megasphaera</i>)、光冈菌属 (<i>Mitsuokella</i>)、毛利氏菌属 (<i>Moryella</i>)、 <i>Oribacterium</i> 、颤螺旋菌属、消化球菌属、嗜蛋白脲菌属、消化链球菌属、考拉杆菌属、假丁酸弧菌属 (<i>Pseudobutyrvibrio</i>)、罗斯氏菌属、瘤胃球菌属、瘤胃球菌属、月形单胞菌属 (<i>Selenomonas</i>)、罕见小球菌属、韦荣氏球菌属 (<i>Veillonella</i>)
梭杆菌门	梭杆菌门	梭菌属、纤毛菌属 (<i>Leptotrichia</i>)
	β -变形菌纲	丛毛单胞菌属 (<i>Comamonas</i>)、草螺菌属 (<i>Herbaspirillum</i>)、劳特罗普氏菌属 (<i>Lautropia</i>)、奈瑟氏球菌属 (<i>Neisseria</i>)、草酸杆菌属 (<i>Oxalobacter</i>)、萨特氏菌属 (<i>Sutterella</i>)

[0882]		δ -变形菌纲	嗜胆菌属、脱硫弧菌属、LE30
		ϵ -变形菌纲	弯曲杆菌属、螺杆菌属
		γ -变形菌纲	放线杆菌属 (Actinobacillus)、凝聚杆菌属、柠檬酸杆菌属、埃希氏菌属、嗜血杆菌属、克雷白氏杆菌属 (Klebsiella)、莫拉氏菌属 (Moraxella)、假单胞菌属、拉乌尔菌属 (Raoultella)
	螺旋体门	螺旋体门	密螺旋体属
	互养菌门	互养菌纲	氯酸杆菌 (Cloacibacillus)、互养菌属 (Synergistes)
	软壁菌门	产芽胞菌纲	布雷德菌属 (Bulleidia)、链杆菌属 (Catenibacterium)、梭菌属、粪芽孢菌属 (Coprobacillus)、霍尔德曼氏菌属、RFN20
		柔膜菌纲	无甾醇原体属、支原体属
	疣微菌门	疣微菌纲	阿克曼氏菌属
	广古菌门 (Euryarchaeota)	甲烷杆菌纲	甲烷短杆菌属 (Methanobrevibacter)

[0883] 表9:在健康人的大肠(与小肠相比)中占主导地位的属级细菌成分。

	门	纲	属
[0884]	拟杆菌门	拟杆菌纲	拟杆菌属、丁酸弧菌属、臭味杆菌属、副拟杆菌属、普雷沃菌属
	厚壁菌门	梭菌纲	厌氧棍状菌属、考拉杆菌属、瘤胃球菌属、
	变形菌门	δ -变形菌纲	嗜胆菌属
	疣微菌门	疣微菌纲	阿克曼氏菌属

[0885] 表10:在健康人的小肠(与大肠相比)中占主导地位的属级细菌成分。

	门	纲	属
[0886]	放线菌门	放线菌门	克拉菌属、分枝杆菌属
	厚壁菌门	芽孢杆菌纲	肠球菌属、乳球菌属、链球菌属、苏黎世杆菌属
		梭菌纲	劳特氏菌属、粪球菌属、霍尔德曼氏菌属、假枝杆菌属 真细菌属
[0887]	变形菌门	α -变形菌纲	农杆菌属、鞘氨醇单胞菌属
		β -变形菌纲	无色杆菌属、伯克氏菌属、劳尔氏菌属

[0888] 实例10:聚糖制剂在人中减少肠道衍生氨

[0889] 在一项用于测量在高蛋白饮食存在下的益生元活性的随机、双盲、安慰剂对照研究(n=47)中,在健康的成人中评价了所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(glu100,组合物特

性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)的安全性和耐受性。分四个阶段逐步增高剂量以最大化耐受性,伴随食物从9g每日两次(持续4天)开始到36g每日两次(持续6天);允许受试者基于耐受性减少剂量(剂量降阶梯)。

[0890] 肠道(例如,通过肠道细菌的食物发酵和肠上皮细胞的谷氨酰胺酶活性)向人体代谢贡献了大量氨。根据一些估计,高氨血症受试者中高达70%的过量氨会积累在胃肠道中(美国专利号9,487,764)。在肠道中,氨是通过微生物脲酶和氨基酸脱氨作用、和肠上皮细胞谷氨酰胺酶生成的(Romero-Gomez等人Metab Brain Dis[代谢性脑病](2009) 24:147-157)。减少源自肠道微生物群的氨的量可能在与高氨血症相关的疾病中具有治疗效果。高氨血症相关疾病肝性脑病(HE,包括显性HE(OHE))用乳果糖(4-O- β -D-半乳糖基-D-果糖)和/或利福昔明(衍生自利福霉素SV的抗生素)治疗。两种试剂均靶向对全身氨负荷的肠道细菌氨贡献。患有其他与高氨血症相关的疾病(例如,尿素循环障碍(UCD))的受试者和处于发展高氨血症的风险下的受试者(例如,表现出轻微型HE、MHE的受试者)也可能受益于对全身氨负荷的肠道细菌氨贡献的减少。然而,在这些受试者中不使用乳果糖和利福昔明。

[0891] 在人中进行了高蛋白激发研究,以测试本文所述的聚糖的口服施用是否可以减少肠道衍生氨的量。

[0892] 健康的受试者由于完整的肝脏代谢(例如,尿素循环能力和无肝脏旁路)和肾功能(例如,起尿素和氨排泄的作用)而不会在蛋白激发后发展高氨血症。血清氨水平高度可变,例如,部分原因是由于测量偏差(例如,静脉血在通过存储氨的肌肉后捕获氨)、分析物的挥发性、和受试者饮食的影响。将健康受试者用递送用于产生结肠氨的底物的高蛋白饮食(2g/kg蛋白质/天,持续4周)激发,并且对其施用稳定的同位素示踪剂(^{15}N 乳酰脲)以定量肠道细菌衍生氨。使受试者食用聚糖组合物“所选寡糖组合物”(glu100)、对照、可商购获得的纤维制剂(阳性对照)、或作为安慰剂或阴性对照的麦芽糊精(MDX)。MDX完全可消化并且不会到达结肠以作为细菌发酵的底物。在施用 ^{15}N -示踪剂之前,使受试者(N=12/组)接受高蛋白饮食7天(导入期)。在第二次施用 ^{15}N -示踪剂之前,在上调聚糖制剂阶梯剂量的情况下再继续食用饮食16天。将受试者的阶梯剂量从9g/d BID上调到36g/d BID(总计72g/天)。收集血液、尿液和粪便样品。

[0893] 这项研究的调查结果显示,所选寡糖组合物是安全的并且总体上是耐受良好的(如使用胃肠耐受性问卷(GITQ)评估的,其中在每日问卷中记录了肠胃胀气、恶心、呕吐、腹部绞痛、腹胀、腹鸣、打嗝和胃灼热的胃肠症状的严重程度和频率以及排便的频率和紧迫性)。

[0894] 还通过腹泻评分来评估所选寡糖组合物的耐受性(图10)。在每日7分布里斯托(Bristol)粪便评分问卷上评估每名受试者的粪便组合物。如图10所示,所选寡糖组合物具有与安慰剂相同或更少的报告腹泻的受试者,而可商购获得的阳性对照纤维引起报告腹泻的受试者增加,其中报告腹泻的12名受试者中有10名在最高剂量下。

[0895] 在高蛋白饮食的背景下,麦芽糊精对照增加了 ^{15}N -氮排泄量,而所选寡糖组合物和阳性对照纤维均使尿液 ^{15}N -氮排泄量相比于对照减少30%-40%($p=0.002$)。通过所选寡糖组合物和阳性对照纤维得到的尿液 ^{15}N -尿素排泄量减少相比于对照是显著的(分别为 $p=0.0343$ 和 $p=0.0002$),具有类似的效果大小(30%-40%减少)。 ^{15}N 尿液氨排泄量是可变的并且没有统计学意义,但显示出相似的减少趋势。

[0896] 在4周内2x10 g和2x15 g/天乳果糖使接受正常饮食的健康受试者的¹⁵N氮的尿液排泄量与基线相比减少12%–22% (De Preter等人Aliment Pharmacol Ther[营养药理学与治疗学] (2006) 23,963–974)。在HE患者的面对面试验中,乳果糖和利福昔明分别使血氨减少33%和32% (Paik等人Yonsei Medical Journal[延世医学杂志]第46卷,第3期,第399–407页,2005)。在一项研究中,乳果糖将动脉氨减少23% (60名HE患者),并且在10天内显示53%的患者中的HE完全逆转 (Sharma等人Journal of Gastroenterology and Hepatology[胃肠病学和肝病杂志]32 (2017) 1234–1239)。对于本文测试的所选寡糖组合物观察到的肠道衍生氨的减少、尿液¹⁵N-氮排泄量的30%–40%减少表明该减少是临床相关的,并且本文所述的所选寡糖组合物可以用于减少血氨。

[0897] 所选寡糖组合物不会引起明显的腹泻,这表明降氮效果不是由腹泻驱动的氮冲洗引起的,而是微生物分类群的变化和/或相关氮代谢的影响。阳性对照纤维的效果可能主要是由于阳性对照纤维引起的腹泻(以及物理冲洗出氮)。腹泻是不期望的副作用。

[0898] 所选寡糖组合物因此可以用于治疗患有与高氨血症相关的疾病(例如像HE(例如,OHE)和UCD)的受试者,以及处于发展高氨血症(例如,MHE)的风险下的受试者。

[0899] 实例11:在对于尿素循环障碍(UCD)患者的离体测定中的氨产生的减少。

[0900] 进行了离体测定以评估从尿素循环障碍患者收集的人粪便群落利用不同聚糖并减少氨的产生或增加氨的消耗的能力。从被诊断为患有尿素循环障碍(UCD)的12名患者收集粪便样品。

[0901] 将人粪便样品捐赠物在–80℃下储存。为了制备工作储液,将粪便样品转移到厌氧室中并将其解冻。将每个粪便样品在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS) (P0261,天惠华公司,加利福尼亚州霍利斯特)、15%甘油中制备成20%w/v,并且在–80℃下储存。将20%w/v粪便浆液+15%甘油以2,000xg离心,去除上清液,并且将团块在补充有750mL尿素的900mg/L氯化钠、26mg/L二水合氯化钙、20mg/L六水合氯化镁、10mg/L四水合氯化锰、40mg/L硫酸铵、4mg/L七水合硫酸铁、1mg/L六水合氯化钴、300mg/L磷酸氢二钾、1.5g/L磷酸氢二钠、5g/L碳酸氢钠、0.125mg/L生物素、1mg/L吡哆醇、1m/L泛酸盐、75mg/L组氨酸、75mg/L甘氨酸、75mg/L色氨酸、150mg/L精氨酸、150mg/L甲硫氨酸、150mg/L苏氨酸、225mg/L缬氨酸、225mg/L异亮氨酸、300mg/L亮氨酸、400mg/L半胱氨酸和450mg/L脯氨酸 (Theriot CM等人Nat Commun.[自然通讯]2014;5:3114)中悬浮以制备1%w/v粪便浆液。

[0902] 使所制备的1%w/v粪便浆液暴露于8种聚糖(Glu100–5、Glu100–94、Glu100–20、Glu50Gal50–27、Gal100–3、Ara100–4、Man52Glu29Gal19–1、和Man100–7)并且测试其氨水平的有效降低。将聚糖以终浓度0.5%w/v添加在96孔深孔微板中,其中在“没有添加聚糖”的对照中包含水,其中每孔500μL终体积。将聚糖和浆液混合物在37℃下厌氧孵育45小时。

[0903] 如本文所述那样离体孵育后,通过以3,716x g离心10分钟使细胞沉淀,并且将上清液在–80℃下或干冰上储存直至对其进行分析。将样品以1,500xg在10kDa过滤器(AcroPrep Omega 10K,颇尔公司,纽约州华盛顿港)中过滤15分钟,并且在水中稀释至原始浓度的1/10。使用氨比色测定试剂盒II (K470,生物视野公司,加利福尼亚州米尔皮塔斯)分析样品。聚糖制剂的氨比色法测定结果示出在图8中。将氨水平相对于阴性对照(水)进行归一化。

[0904] 在以45小时测试的粪便样品中,所有8种聚糖(Glu100–5、Glu100–94、Glu100–20、

Glu50Gal50-27、Gal100-3、Ara100-4、Man52Glu29Gal19-1、和Man100-7) 在尿素循环障碍(UCD) 患者样品中展示出氨水平的降低(图8)。特别地,在多种患者群落中,聚糖Glu100和Glu50Gal50(例如,具有表5A和5B中所述的特性)与对照相比产生大于约80%的氨水平降低(图8)。这将表明这些聚糖中的任何一种的施用可以用于降低尿素循环障碍患者中的氨水平。

[0905] 实例12. 在聚糖制剂存在下来自人的粪便浆液中氨的减少

[0906] 测试大约三百五十种聚糖制剂在体外调节来自健康人受试者的粪便浆液中氨的水平的能力(也称为离体测定)。在厌氧室(AS-580,厌氧菌系统公司)中在钯催化剂存在下处理粪便样品和浆液。将聚糖制剂在水中以5%w/v制备、过滤灭菌并且添加至96孔深孔微板测定板中,以在测定中终浓度为0.5%或0.05%w/v,其中将水供应为阴性对照。

[0907] 将人粪便样品捐赠物在-80℃下储存。为了制备粪便浆液的工作储液,将粪便样品转移到厌氧室中并将其解冻。然后将粪便样品在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS) (P0261,天惠华公司,加利福尼亚州霍利斯特)、15%甘油中以20%w/v制备。将20%w/v粪便浆液+15%甘油以2,000xg离心,去除上清液,并且将团块悬浮于1%PBS中,之后在由以下组成、进一步补充有750μM尿素的培养基中稀释:900mg/L氯化钠、26mg/L二水合氯化钙、20mg/L六水合氯化镁、10mg/L四水合氯化锰、40mg/L硫酸铵、4mg/L七水合硫酸铁、1mg/L六水合氯化钴、300mg/L磷酸氢二钾、1.5g/L磷酸氢二钠、5g/L碳酸氢钠、0.125mg/L生物素、1mg/L吡哆醇、1m/L泛酸盐、75mg/L组氨酸、75mg/L甘氨酸、75mg/L色氨酸、150mg/L精氨酸、150mg/L甲硫氨酸、150mg/L苏氨酸、225mg/L缬氨酸、225mg/L异亮氨酸、300mg/L亮氨酸、400mg/L半胱氨酸和450mg/L脯氨酸(Theriot CM等人Nat Commun.[自然通讯]2014;5:3114),以提供1%w/v粪便浆液的最终稀释液。

[0908] 在37℃下,使所制备的1%w/v粪便浆液厌氧暴露于终浓度0.5%w/v的聚糖制剂的96孔板(每孔350μL终体积),持续45小时。

[0909] 离体孵育后,使用以3,716xg持续10分钟的离心使细胞沉淀,并且在分析之前将上清液在-80℃下或干冰上储存。将样品使用10kDa过滤器(AcroPrep Omega 10K,颇尔公司,纽约州华盛顿港)以1,500xg过滤15分钟,并且在水中稀释至原始体积的1/10。然后使用氨比色测定试剂盒II(K470,生物视野公司,加利福尼亚州米尔皮塔斯)分析样品。寡糖组合物的氨比色法测定结果示出在图9A和图9B中。将氨水平相对于阴性对照(水)进行归一化。如图9A至图9B中所描绘,所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)相对于阴性对照展示出降低氨水平的大于95%效果。

[0910] 实例13:在对于获自尿素循环障碍(UCD) 患者的粪便样品的离体测定中的氨水平的降低

[0911] 进行了离体测定以评估从尿素循环障碍(UCD) 患者收集的人粪便群落利用所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(例如,组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)并减少氨的产生或增加氨的消耗的能力。从被诊断为患有尿素循环障碍(UCD) 的12名患者(Pt 1至Pt 12,图11A)收集粪便样品。

[0912] 将人粪便样品捐赠物在-80℃下储存。为了制备工作储液,将粪便样品转移到厌氧室中并将其解冻。将每个粪便样品在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS) (P0261,天惠华公司,加利福尼亚州霍利斯特)、15%甘油中制备成20%w/v,并且在-80℃下储存。将20%w/v粪便

浆液+15%甘油以2,000xg离心,去除上清液,并且将团块在补充有750mL尿素的900mg/L氯化钠、26mg/L二水合氯化钙、20mg/L六水合氯化镁、10mg/L四水合氯化锰、40mg/L硫酸铵、4mg/L七水合硫酸铁、1mg/L六水合氯化钴、300mg/L磷酸氢二钾、1.5g/L磷酸氢二钠、5g/L碳酸氢钠、0.125mg/L生物素、1mg/L吡哆醇、1m/L泛酸盐、75mg/L组氨酸、75mg/L甘氨酸、75mg/L色氨酸、150mg/L精氨酸、150mg/L甲硫氨酸、150mg/L苏氨酸、225mg/L缬氨酸、225mg/L异亮氨酸、300mg/L亮氨酸、400mg/L半胱氨酸和450mg/L脯氨酸 (Theriot CM等人Nat Commun. [自然通讯]2014;5:3114) 中悬浮以制备1%w/v粪便浆液。

[0913] 使所制备的1%w/v粪便浆液暴露于“所选寡糖组合物”(组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)并且测试其氨水平的有效降低。将所选寡糖组合物以终浓度0.5%w/v添加在96孔深孔微板中,其中在“没有添加聚糖”的对照中包含水,其中每孔500μL终体积。将聚糖和浆液混合物在37℃下厌氧孵育45小时。

[0914] 如本文所述那样离体孵育后,通过以3,716x g离心10分钟使细胞沉淀,并且将上清液在-80℃下或干冰上储存直至对其进行分析。将样品以1,500xg在10kDa过滤器(AcroPrep Omega 10K, 颇尔公司, 纽约州华盛顿港)中过滤15分钟,并且在水中稀释至原始浓度的1/10。使用氨比色测定试剂盒II (K470, 生物视野公司, 加利福尼亚州米尔皮塔斯) 分析样品。寡糖组合物的氨比色法测定结果示出在图3A中。将氨水平相对于阴性对照(水)进行归一化。

[0915] 在以45小时测试的粪便样品中,所选寡糖组合物(glu100)在所有尿素循环障碍(UCD)患者样品中展示出氨水平的降低(图11A)。特别地,在12种患者群落中的10种中,所选寡糖组合物与对照相比产生大于约50%的氨水平降低(图11A)。这将表明所选寡糖组合物(glu100)的施用可以用于降低尿素循环障碍患者中的氨水平。

[0916] 实例14:在对于肝受损患者的离体测定中的氨产生的减少

[0917] 进行了离体测定以评估从肝受损患者收集的人粪便群落利用所选聚糖制剂“所选寡糖组合物”(例如,组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5)并与现有处理相比减少氨的产生或增加氨的消耗的能力。在肠道中,氨是通过微生物脲酶和氨基酸脱氨作用、和肠上皮细胞谷氨酰胺酶生成的(Romero-Gomez等人Metab Brain Dis[代谢性脑病](2009) 24:147-157)。减少源自肠道微生物群的氨的量可能与高氨血症相关的疾病中具有治疗效果。高氨血症相关疾病肝性脑病(HE)用靶向对全身氨负荷的肠道细菌贡献的乳果糖(4-O-β-D-半乳糖基-D-果糖)治疗。从19名被诊断为患有由酒精、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎、脂肪肝疾病/NASH、或铁超负荷和脂肪变性引起的肝性脑病(HE)的患者中收集粪便样品。

[0918] 将人粪便样品捐赠物在-80℃下储存。为了制备工作储液,将粪便样品转移到厌氧室中并将其解冻。将每个粪便样品在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS) (P0261, 天惠华公司, 加利福尼亚州霍利斯特)、15%甘油中制备成20%w/v,并且在-80℃下储存。将20%w/v粪便浆液+15%甘油以2,000xg离心,去除上清液,并且将团块在补充有750mL尿素的900mg/L氯化钠、26mg/L二水合氯化钙、20mg/L六水合氯化镁、10mg/L四水合氯化锰、40mg/L硫酸铵、4mg/L七水合硫酸铁、1mg/L六水合氯化钴、300mg/L磷酸氢二钾、1.5g/L磷酸氢二钠、5g/L碳酸氢钠、0.125mg/L生物素、1mg/L吡哆醇、1m/L泛酸盐、75mg/L组氨酸、75mg/L甘氨酸、75mg/L色氨酸、150mg/L精氨酸、150mg/L甲硫氨酸、150mg/L苏氨酸、225mg/L缬氨酸、225mg/L异亮

氨酸、300mg/L亮氨酸、400mg/L半胱氨酸和450mg/L脯氨酸 (Theriot CM等人Nat Commun. [自然通讯]2014;5:3114) 中悬浮以制备1%w/v粪便浆液。

[0919] 使所制备的1%w/v粪便浆液暴露于所选寡糖组合物或乳果糖并且测试其氨水平的有效降低。将寡糖组合物和乳果糖以终浓度0.5%w/v添加在96孔深孔微板中,其中在“没有添加聚糖”的对照中包含水,其中每孔500μL终体积。将测试化合物和浆液混合物在37℃下厌氧孵育45小时。如本文所述那样离体孵育后,通过以3,716x g离心10分钟使细胞沉淀,并且将上清液在-80℃下或干冰上储存直至对其进行分析。将样品以1,500xg在10kDa过滤器 (AcroPrep Omega 10K, 颇尔公司, 纽约州华盛顿港) 中过滤15分钟,并且在水中稀释至原始浓度的1/10。使用氨比色测定试剂盒II (K470, 生物视野公司, 加利福尼亚州米尔皮塔斯) 分析样品。寡糖组合物和乳果糖的氨比色法测定结果示出在图3B中。将氨水平相对于阴性对照 (水) 进行归一化。

[0920] 在以45小时测试的粪便样品中,所选寡糖组合物 (例如glu100) 在19名肝受损患者样品的18名中展示出氨水平的降低 (图3B)。在19种患者群落中的14种中,所选寡糖组合物在降低氨水平方面胜过乳果糖 (图3B)。这将表明,所选寡糖组合物 (例如,组合物特性可见于例如表5A和5B中,例如Glu100-94和Glu100-5) 的施用可以用于降低肝受损患者中的氨水平。

[0921] 实例15:由一水右旋糖或70DS玉米右旋糖浆以100g规模生产聚糖制剂 (例如, glu100)

[0922] 开发了用于以100克规模合成glu100聚糖制剂 (表5a和5b中所述,例如Glu100-94和Glu100-5,两批相同的glu100制剂) 的程序。开发该程序以允许从一水右旋糖或玉米右旋糖浆开始合成,如下所述。该程序利用了带有加热罩的多颈反应容器,该加热罩被配置有顶置式搅拌器。探针热电偶通过隔板设置在容器中,以使得探针尖端位于搅拌叶片上方,并且不与反应容器的壁接触。

[0923] 该程序利用D (+) 葡萄糖,该葡萄糖呈以下形式:一水右旋糖 (100克,以干固体计) 或95DE、70DS玉米右旋糖浆 (100克,以干固体计)。对于使用一水右旋糖的生产,冷凝器最初被配置为回流反应配置。对于使用70DS玉米右旋糖浆的生产,该设备最初被配置用于蒸馏。

[0924] 该程序还使用了寡聚催化剂 (Dowex Marathon C) (7克,以干基计) 和用于淬灭的去离子水。

[0925] 根据该程序,首先向多颈反应容器中装入109.9g一水右旋糖粉末 (或142.9g 70DS 95DE玉米糖浆),以向反应中提供100g干葡萄糖。

[0926] 将温度控制器设置为130℃,并且在糖浆温度升至大约130℃时在环境 (大气压) 压力下开始搅拌容器的内容物,以促进糖固体的均匀传热和熔融。

[0927] 当从一水右旋糖开始时,一旦在大约130℃时,就将冷凝器回流系统转换为蒸馏配置。

[0928] 接下来,向容器中装入7克 (以干固体计) 催化剂以产生反应混合物。在某些情况下,催化剂应以湿形式,例如以45重量%-50重量% H₂O的标称水分含量处理。通常,使用例如水分分析天平 (例如, Mettler-Toledo MJ-33), 基于每一实验确定确切的催化剂水分含量。

[0929] 添加催化剂后,通过HPLC追踪反应确定,在连续混合下将体系在大约130℃下保持

约4小时。接下来,在保持恒定搅拌的同时关闭热量。

[0930] 然后通过缓慢添加大约60ml的热(约80℃)去离子(DI)水以稀释和冷却产物混合物来淬灭反应,以达到70重量%溶解固体的目标终浓度。通常,在冷却和稀释聚糖制剂时,实施水添加速率以控制混合物粘度。

[0931] 稀释后,将聚糖制剂冷却至大约60℃。然后通过通过100微米目筛或烧结玻璃过滤器进行的真空过滤去除催化剂,以获得最终的聚糖制剂。

[0932] 实例16:由一水右旋糖以10kg规模生产聚糖制剂

[0933] 本实例展示了在22L卧式混合反应器中以10kg规模合成glu100聚糖制剂(表5a和5b中所述,例如Glu100-94和Glu100-5,两批相同的glu100制剂)。

[0934] 将约10kg食品级一水右旋糖装入配备有热油夹套的22L卧式犁形混合器(利特福德公司(Littleford-Day),肯塔基州列克星敦市(Lexington,KY))中。通过在以30RPM的持续混合下逐渐加热至约120℃的温度来熔融右旋糖。然后将1.27kg(以干固体计0.70kg)固体酸催化剂(包含>3.0mmol/g磺酸部分和<1.0mmol/g阳离子部分的聚苯乙烯-共-二乙烯基苯)添加到反应混合物中,以形成混合悬浮液。在保持在30RPM的连续搅拌下,在大气压下经三小时的时段将反应温度逐渐升高至约130℃。将反应在130℃的温度下保持七小时。然后将热的去离子水以6mL/min的速率逐渐添加至反应混合物中,直到反应器内容物的温度降至120℃,然后以150mL/min添加,直到反应器内容物的温度降至110℃,然后以480mL/min添加,直到总共添加6kg的水并且反应器内容物的温度降至100℃以下。将反应器内容物进一步冷却至85℃以下,然后通过100目筛将反应器排空,以从聚糖制剂中去除固体酸催化剂。回收了大约12kg的产品材料。

[0935] 将聚糖制剂在去离子水中进一步稀释至约35重量%的浓度,并且然后通过流过阳离子交换树脂(Dowex®Monosphere 88H)色谱柱、阴离子交换树脂(Dowex®Monosphere 77WBA)色谱柱、和脱色的聚合物树脂(Dowex®OptiPore SD-2)进行纯化。然后通过真空旋转蒸发将所得的纯化物质浓缩至终浓度为约75重量%固体,以产生纯化的聚糖制剂。

[0936] 实例17:由一水右旋糖和半乳糖以10kg规模生产聚糖聚合物制剂(例如, Glu50Gal50)

[0937] 向反应容器(22L利特福德公司卧式犁形混合器)中添加5kg一水右旋糖、4.5kg半乳糖和0.892kg(以干固体计0.450kg)固体酸催化剂(包含>3.0mmol/g磺酸部分和<1.0mmol/g阳离子部分的聚苯乙烯-共-二乙烯基苯)。在大约30RPM下搅拌内容物,并且在大气压下经两小时的时段将容器温度逐渐升高至约130℃。将混合物在温度下维持一小时,之后停止加热并且将预加热的水以6mL/min的速率逐渐添加至反应混合物中,直到反应器内容物的温度降至120℃,然后以150mL/min添加,直到反应器内容物的温度降至110℃,然后以480mL/min添加,直到总共添加6kg的水并且反应器内容物的温度降至100℃以下。从容器中排出反应混合物,并且通过过滤去除固体,产生12kg的呈糖浆的产物物质。

[0938] 将聚糖组合物在去离子水中进一步稀释至约35重量%的浓度,并且然后通过流过阳离子交换树脂(Dowex®Monosphere 88H)色谱柱、阴离子交换树脂(Dowex®Monosphere 77WBA)色谱柱、和脱色的聚合物树脂(Dowex®OptiPore SD-2)进行纯化。然后通过真空旋转蒸发将所得的纯化物质浓缩至终浓度为约75重量%固体,以产生纯化的聚糖组合物,该聚糖组合物具有例如表5a和5b中例如对于glu50gal50-23所述的特性。

[0939] 实例18:在添加系列催化剂下由一水右旋糖和半乳糖以10kg规模生产聚糖聚合物制剂(例如,聚糖聚合物制剂glu50gal50)(10kg规模)

[0940] 本实例展示了在22L卧式混合反应器中以10kg规模(干的聚糖聚合物制剂)合成两个平行测定批次的包含葡萄糖和半乳糖亚单元的聚糖聚合物制剂。

[0941] 将约5kg食品级一水右旋糖和4.5kg食品级半乳糖装入配备有热油夹套的22L卧式犁形混合器(利特福德公司,肯塔基州列克星敦市)中。通过在以30RPM的持续混合下逐渐加热至约120℃的温度来熔融右旋糖和半乳糖混合物。然后将0.892kg(以干固体计0.450kg)固体酸催化剂(包含>3.0mmol/g磺酸部分和<1.0mmol/g阳离子部分的聚苯乙烯-共-二乙烯基苯)添加到反应混合物中,以形成混合悬浮液。在保持在30RPM的连续搅拌下,在大气压下经两小时的时段将反应温度逐渐升高至约130℃。然后将预加热的水以6mL/min的速率逐渐添加至反应混合物中,直到反应器内容物的温度降至120℃,然后以150mL/min添加,直到反应器内容物的温度降至110℃,然后以480mL/min添加,直到总共添加6kg的水并且反应器内容物的温度降至100℃以下。将反应器内容物进一步冷却至85℃以下,并且进行过滤以从聚糖聚合物制剂中去除固体酸催化剂。回收了大约12kg的产品材料。

[0942] 将聚糖聚合物制剂在去离子水中进一步稀释至约35重量%的浓度,并且然后通过流过阳离子交换树脂(Dowex®Monosphere 88H)色谱柱、阴离子交换树脂(Dowex®Monosphere 77WBA)色谱柱、和脱色的聚合物树脂(Dowex®OptiPore SD-2)进行纯化。然后将所得的纯化物质浓缩至终浓度为约75重量%固体,以产生纯化的聚糖制剂,该聚糖制剂具有例如表5a和5b中例如对于glu50gal50-23所述的特性。

[0943] 实例19:脱单体化程序

[0944] 在一个实例中,将聚糖制剂在旋转蒸发仪上浓缩至大约50Brix,如通过Brix折光仪所测量的。使用鲁尔尖端注射器将所得糖浆(200mg)加载到特利丹伊斯科公司(Teledyne ISCO)RediSep Rf金胺柱(11克固定相)上。也可以使用其他类似的色谱柱,诸如拜泰齐公司(Biotage)SNAP KP-NH柱体。在配备有ELSD检测器的拜泰齐公司Isolera上使用20/80至50/50(v/v)去离子水/ACN流动相梯度经55倍柱体积纯化样品。也可以使用其他快速色谱系统,诸如特利丹伊斯科公司Rf。流速是根据制造商的针对色谱柱和系统的说明书设置的。在约20倍柱体积下将单体级分完全洗脱后,将流动相设置为100%水,直到剩下的聚糖洗脱并收集。将含非单体的级分通过旋转蒸发浓缩,以得到脱单体化产物。(图12)。

[0945] 等效物和范围

[0946] 本申请提到了各种已授权的专利、公开的专利申请、期刊论文和其他出版物,将其中的每一个通过援引以其全文并入本文,并且以所提到的任何页面、章节或主题的形式据此通过援引并入。如果在任一个并入的参考文献和本说明书之间有冲突,以本说明书为准。另外,在现有技术之内的本发明的任何具体的实施例可以从任何一个或多个权利要求中明确排除。因为此类实施例被视为对于本领域的普通技术人员是已知的,因此它们可以被排除,即使该排除在本文没有被明确陈述。本发明的任何具体的实施例可以因为任何原因从任一权利要求中排除,不管是否与存在的现有技术有关。

[0947] 本领域的技术人员将认识到,或仅仅使用常规实验就能够确定本文描述的具体实施例的许多等同形式。本文描述的实施例的范围不旨在限于以上说明书、附图或实例,而是如所附权利要求中所陈述的。本领域的普通技术人员要认识到的是,在不脱离如在以下权

利要求中所定义的本发明的精神或范围下,可以对本说明书进行多种改变和修饰。

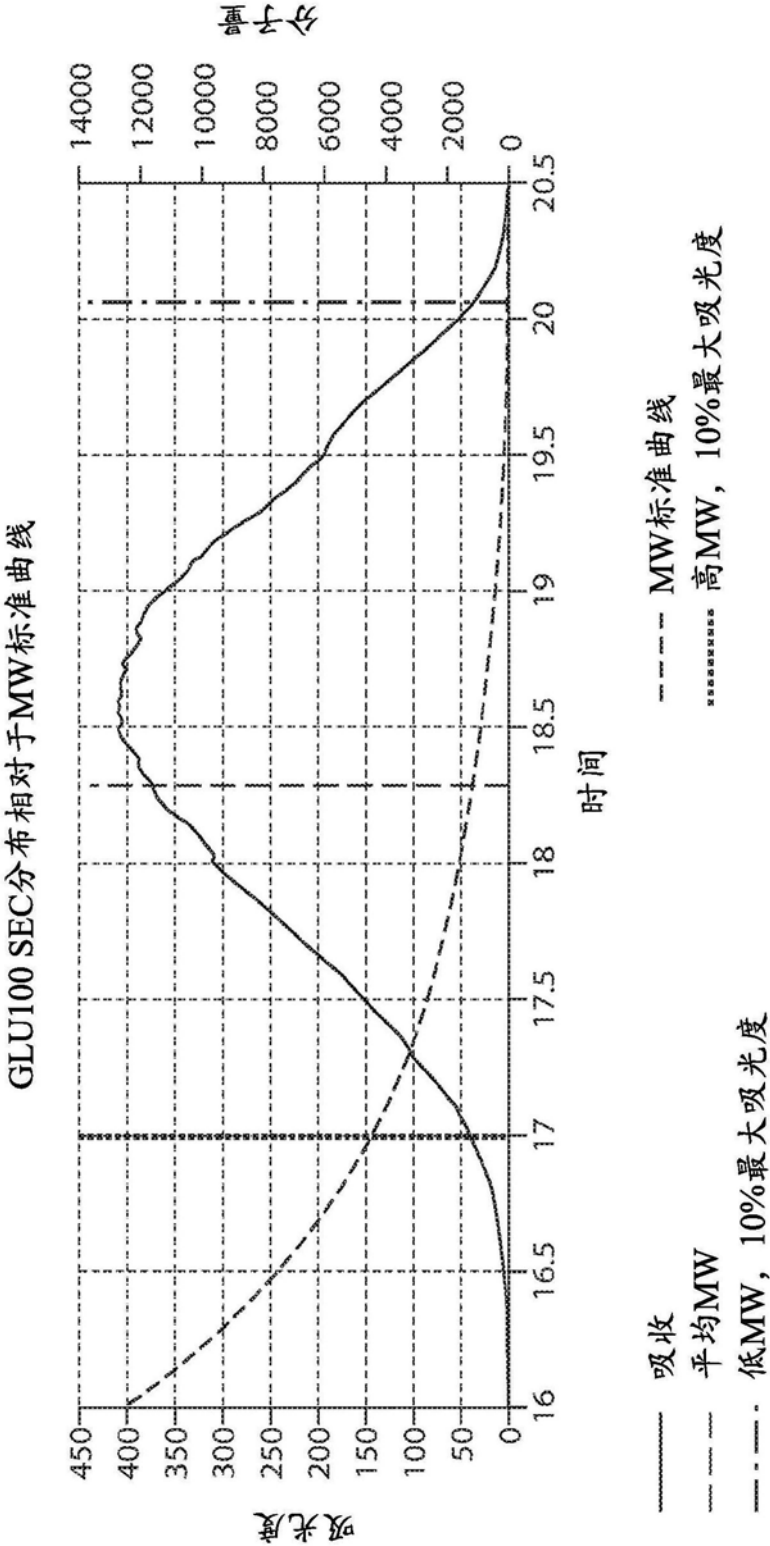


图1

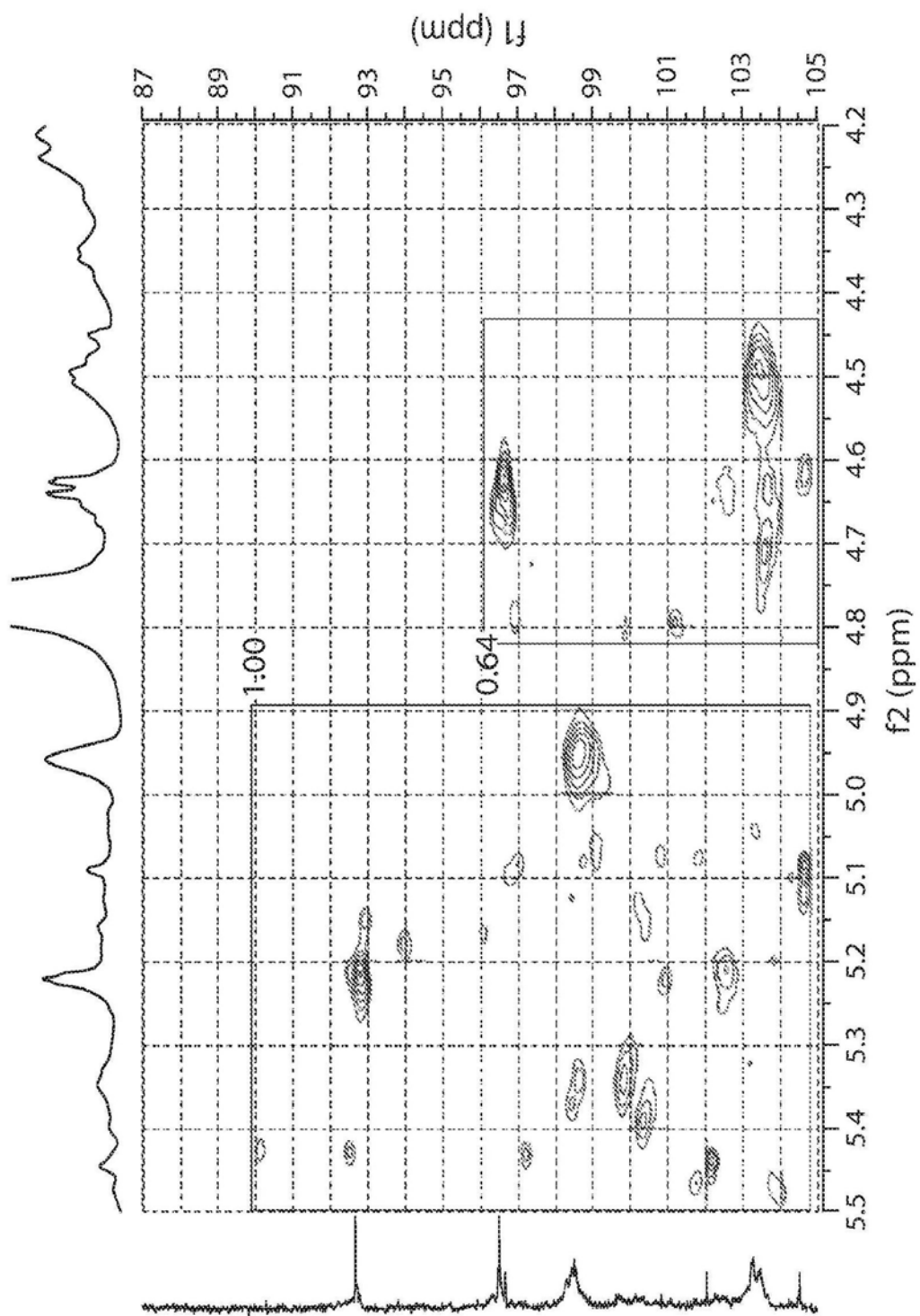


图2

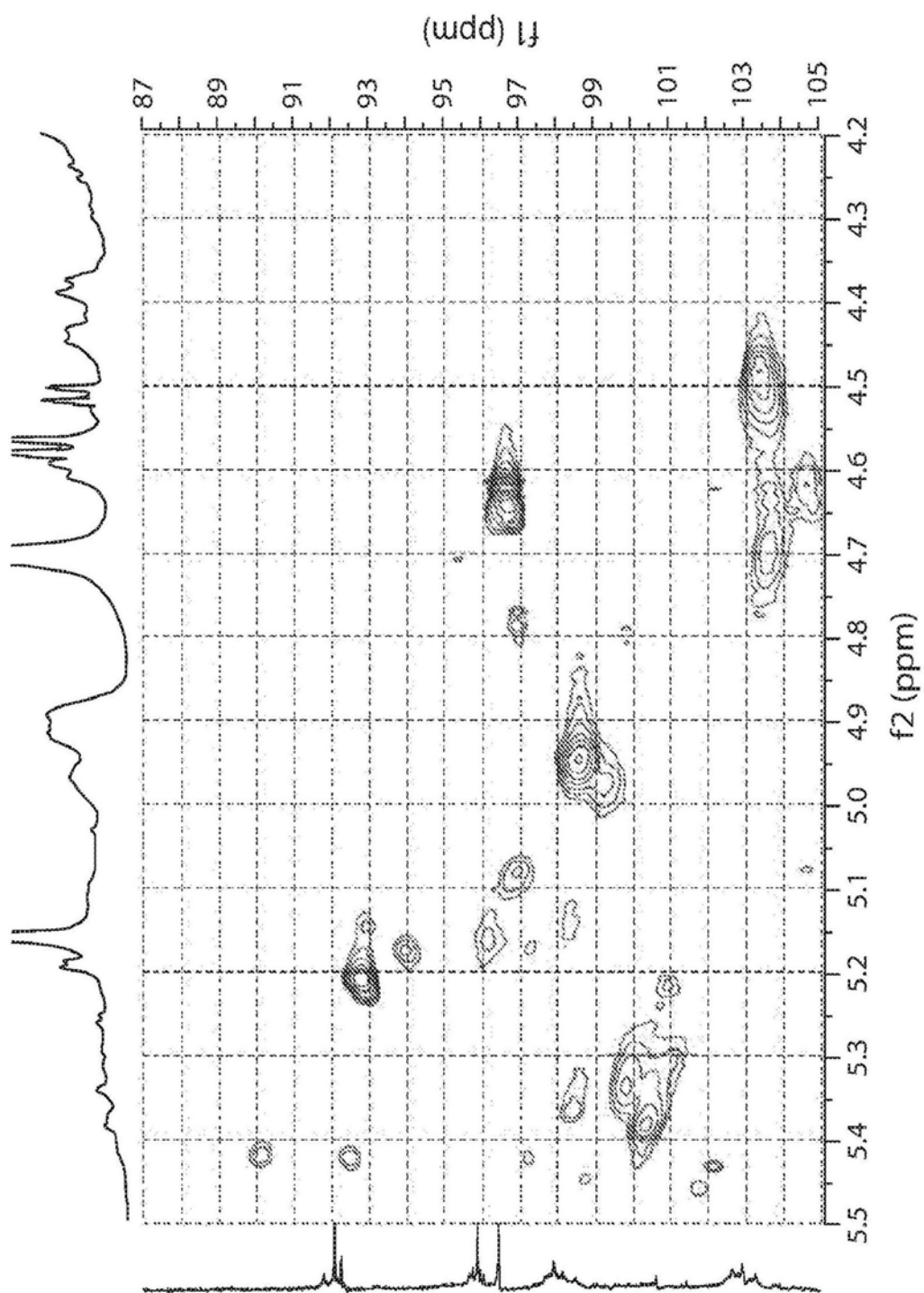


图3A

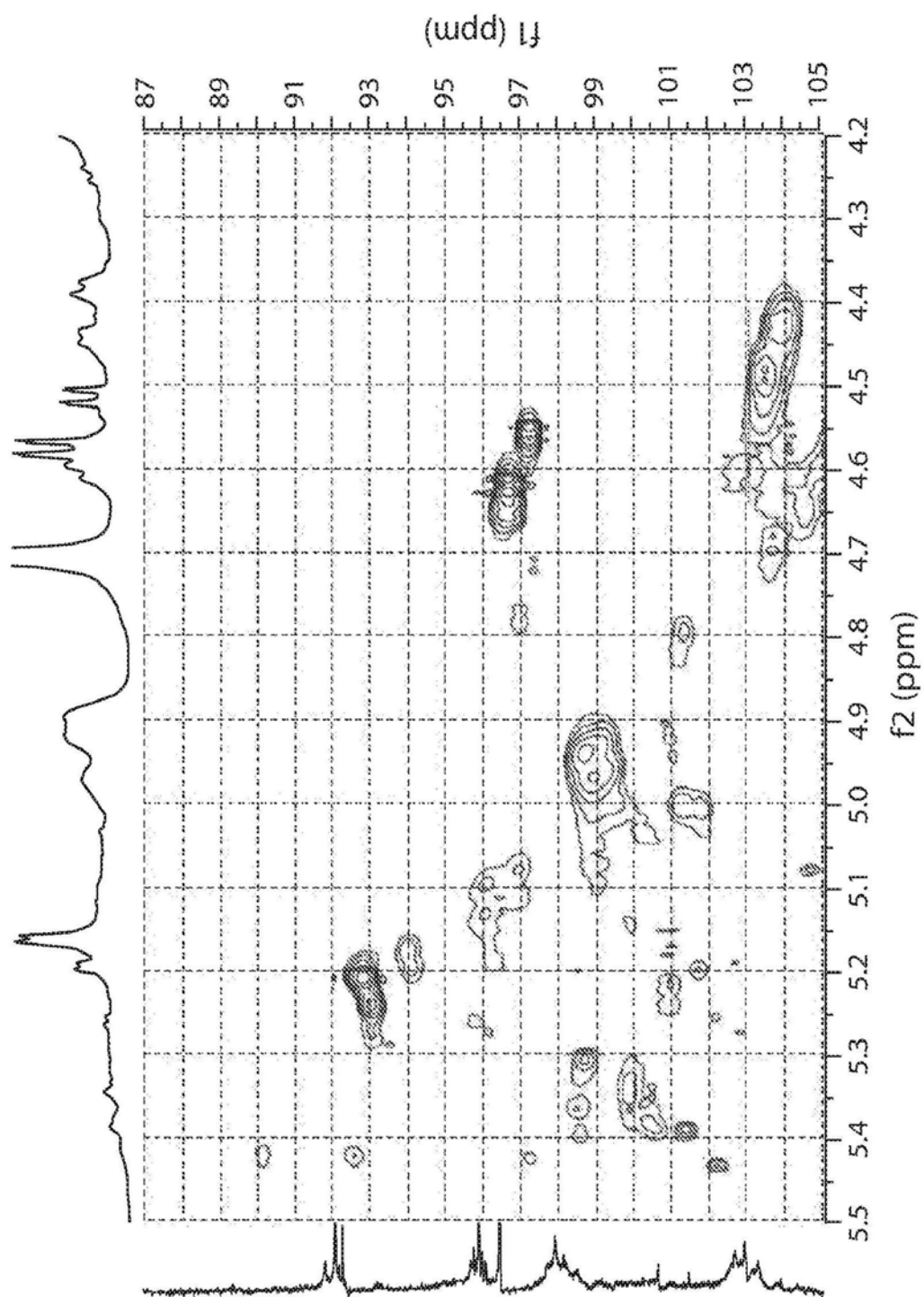


图3B

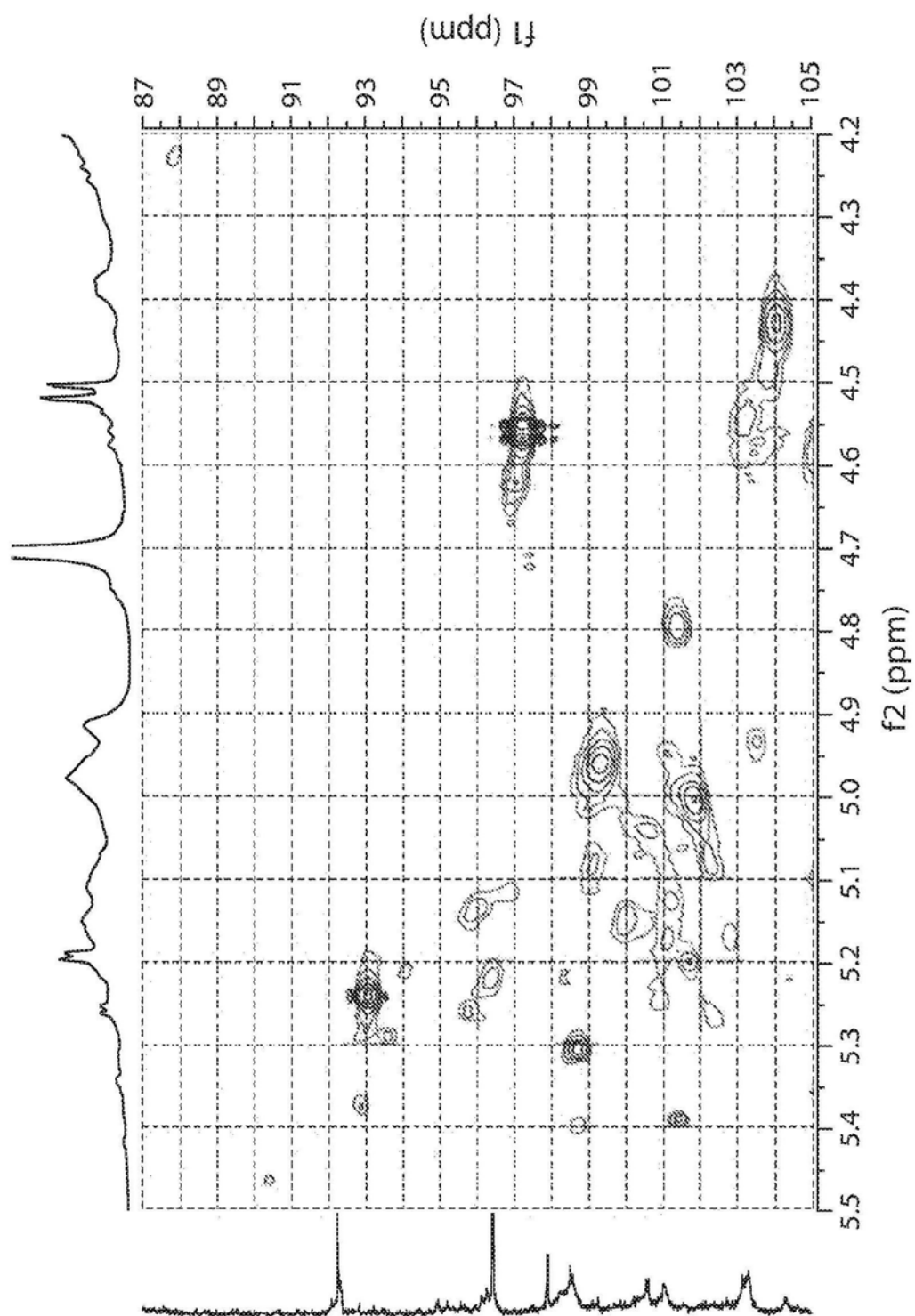


图3C

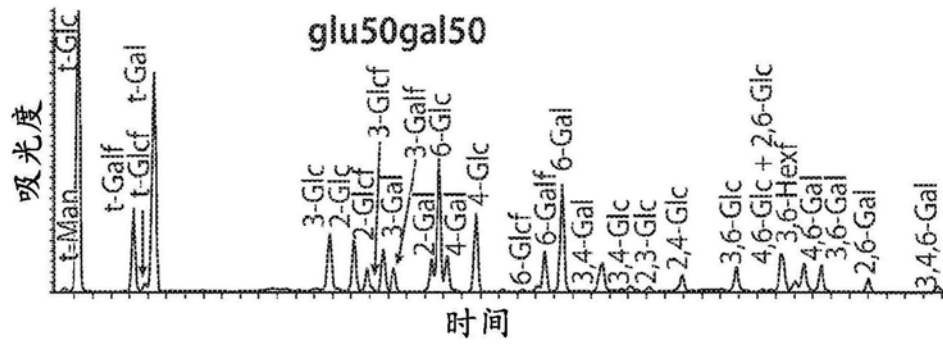


图4A

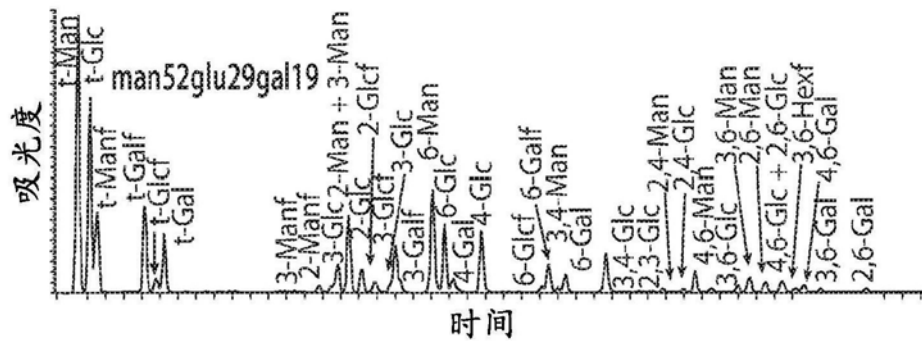


图4B

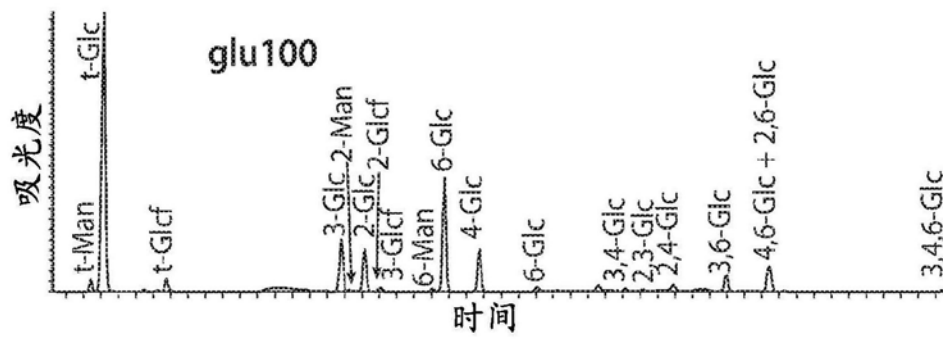


图4C

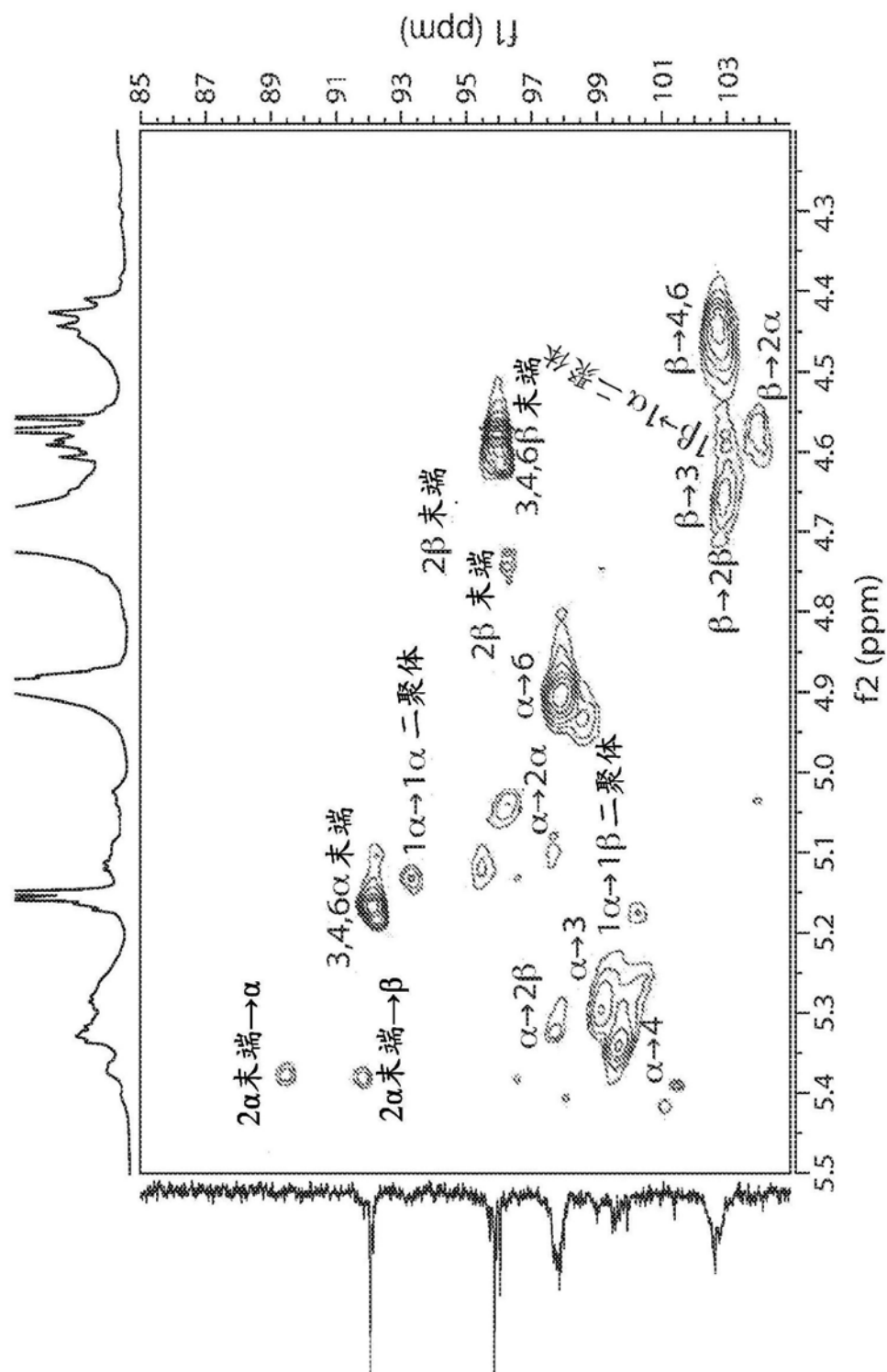


图5

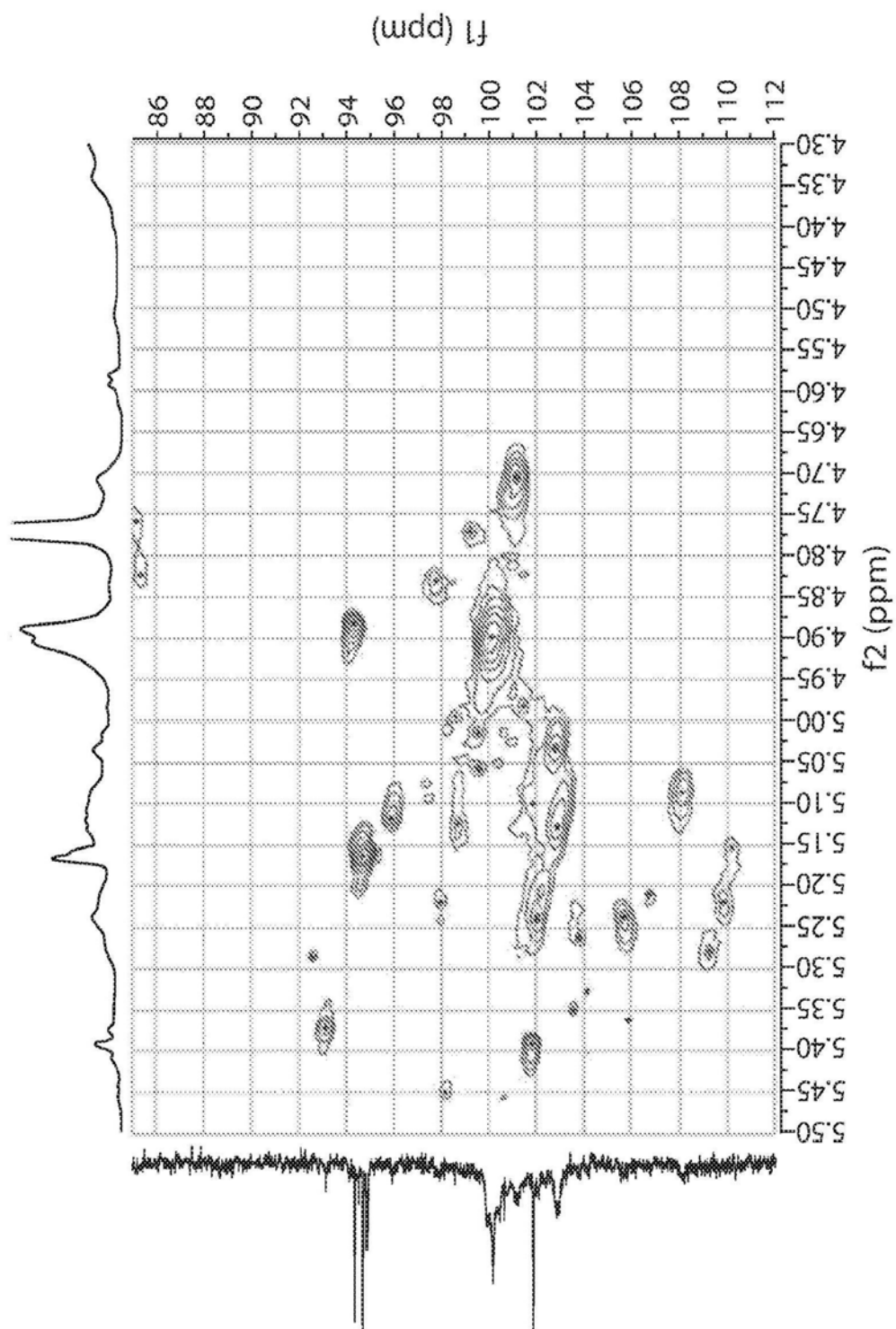


图6A

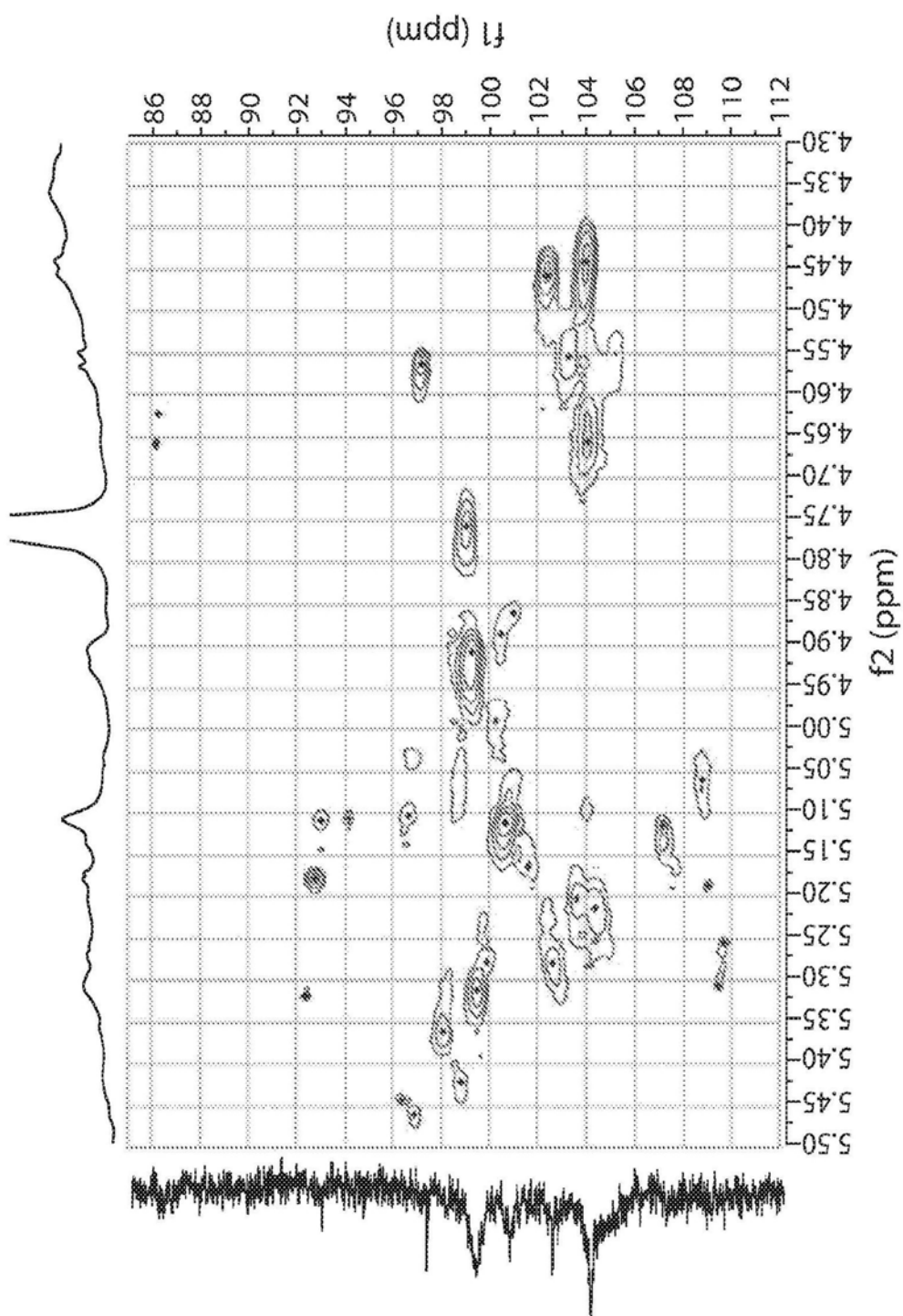


图6B

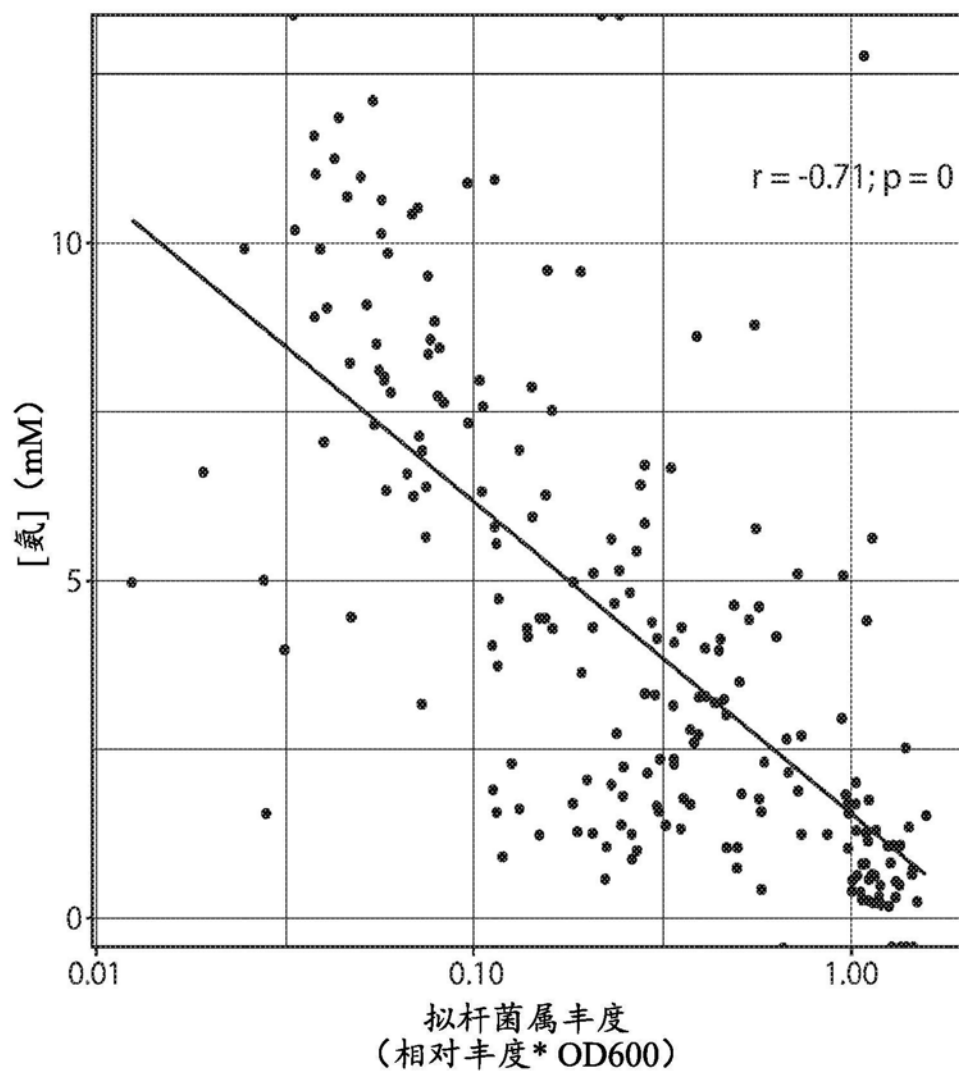


图7A

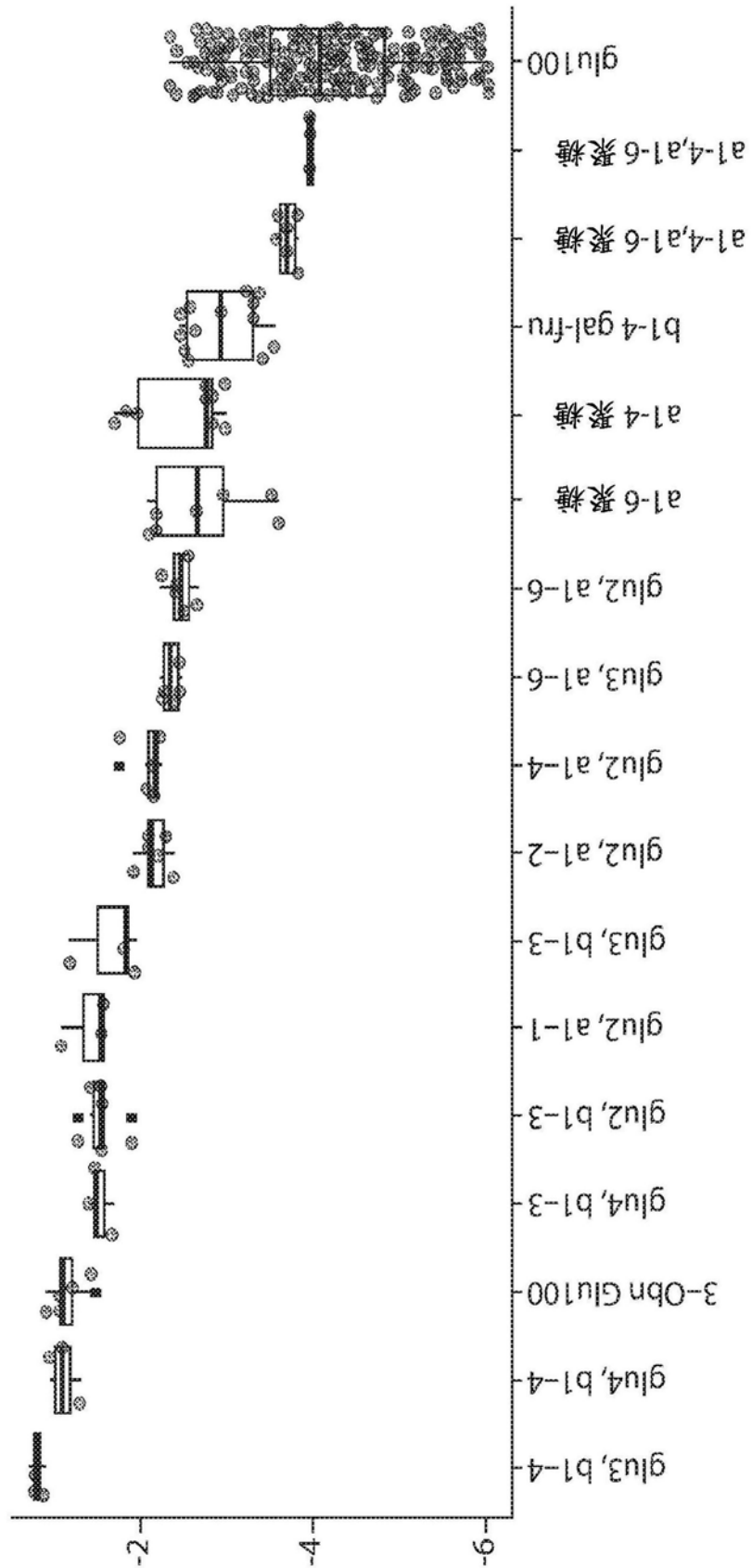


图7B

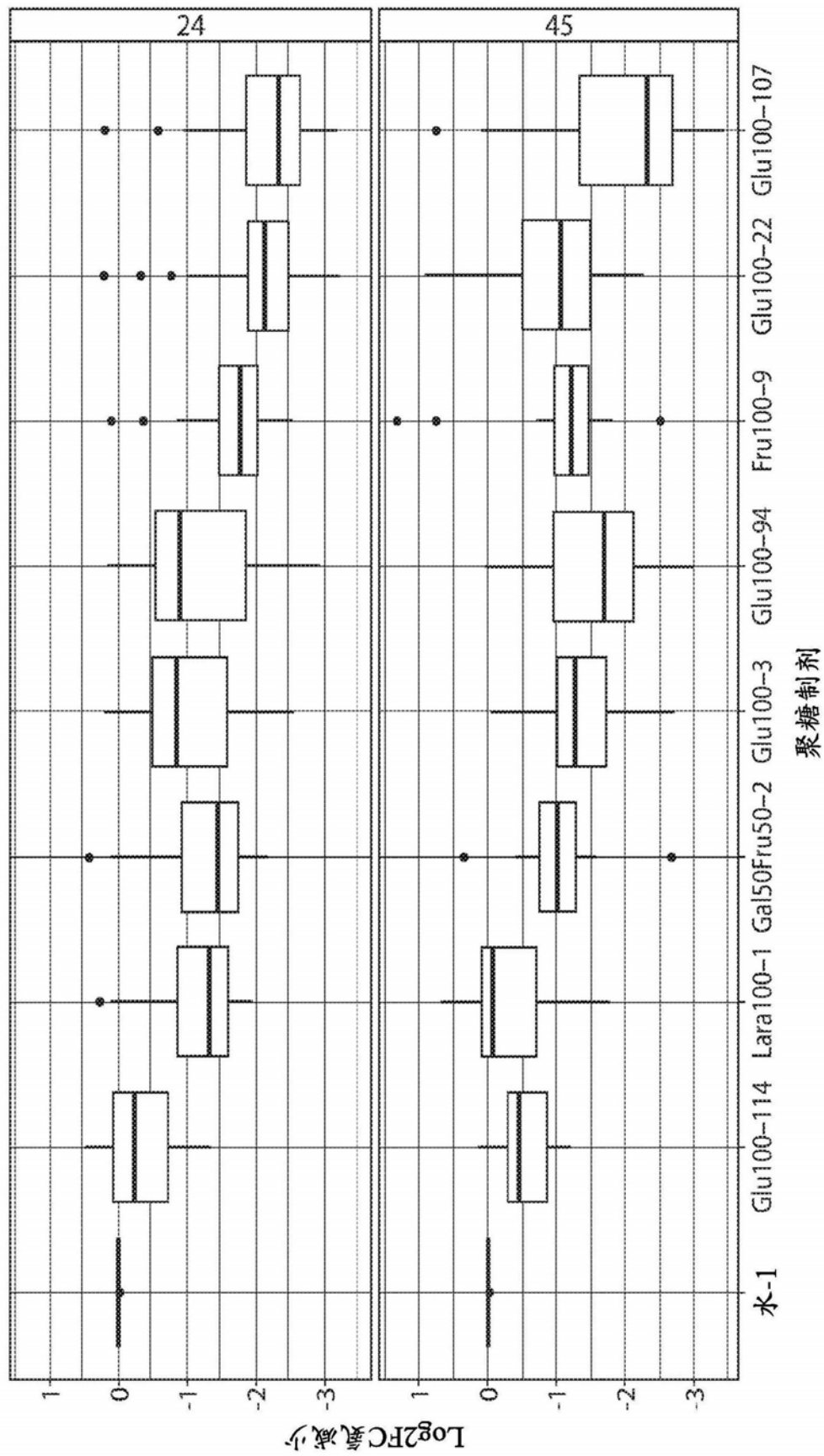


图7C

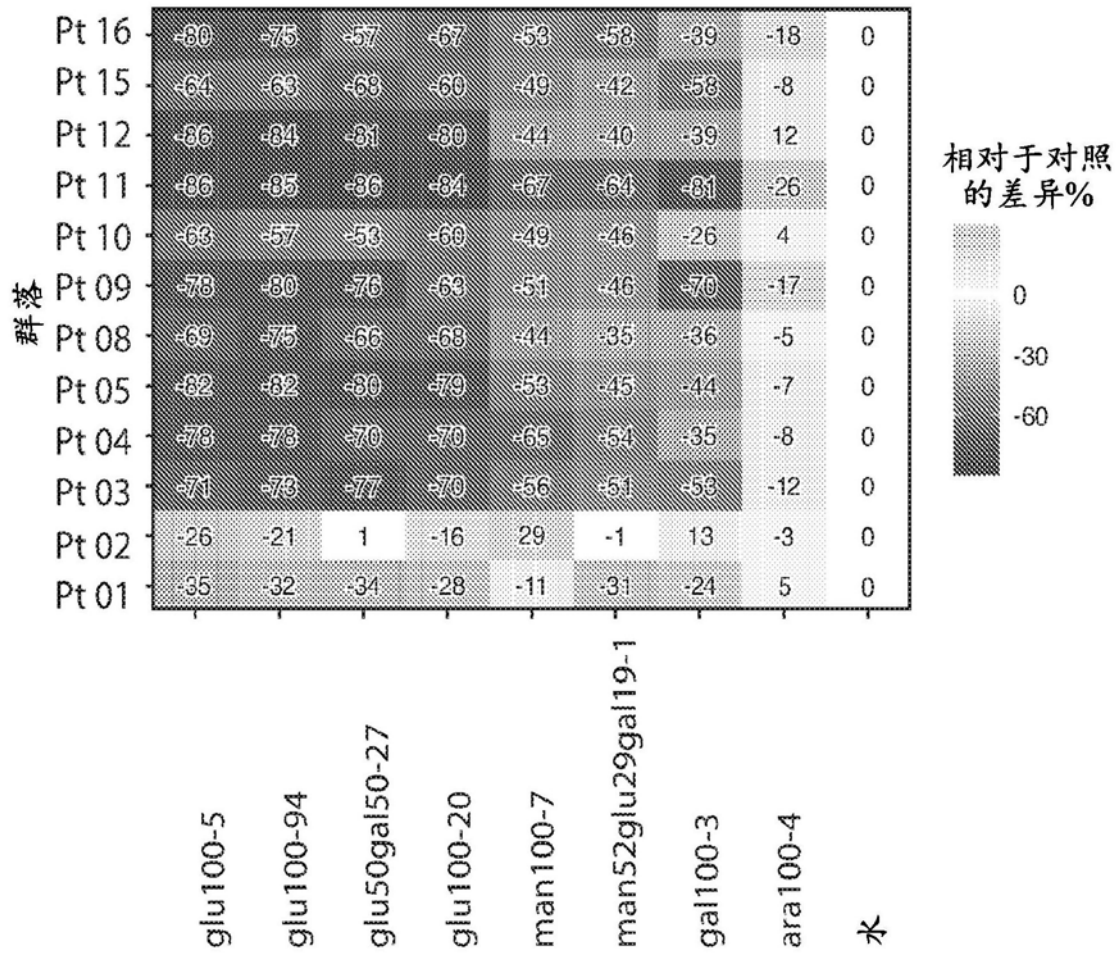


图8

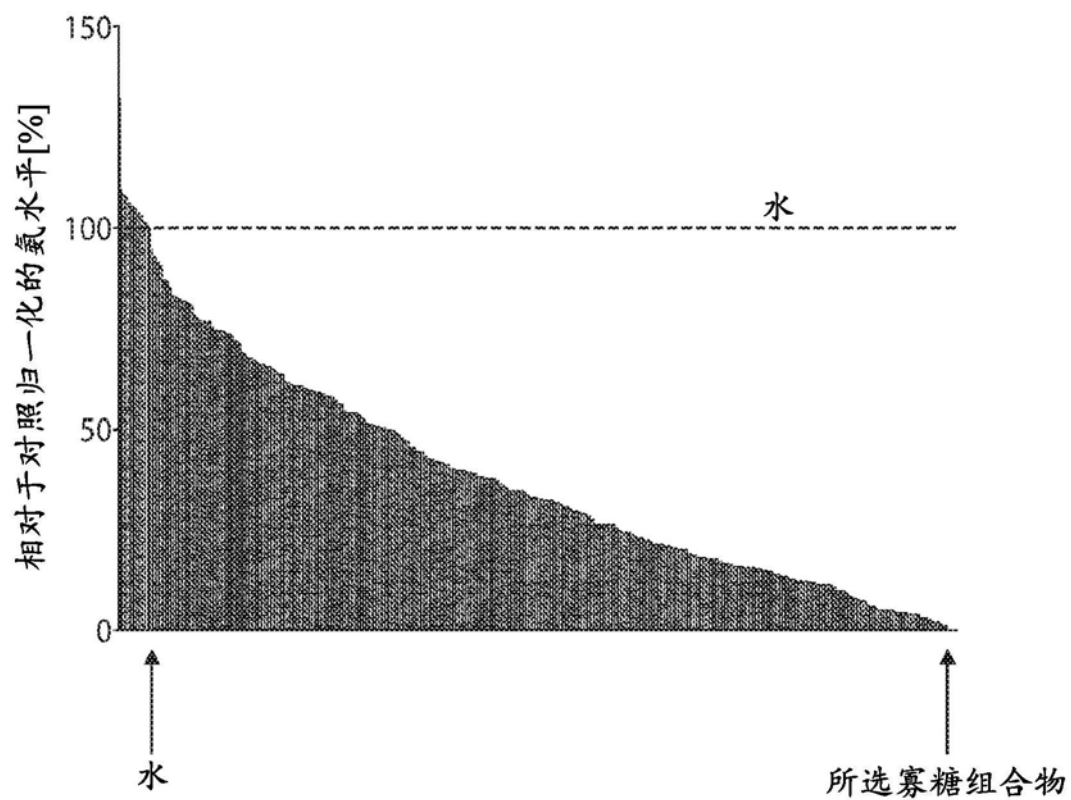


图9A

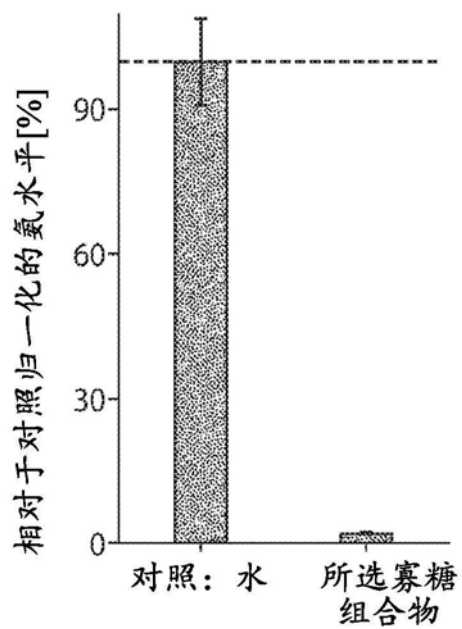


图9B

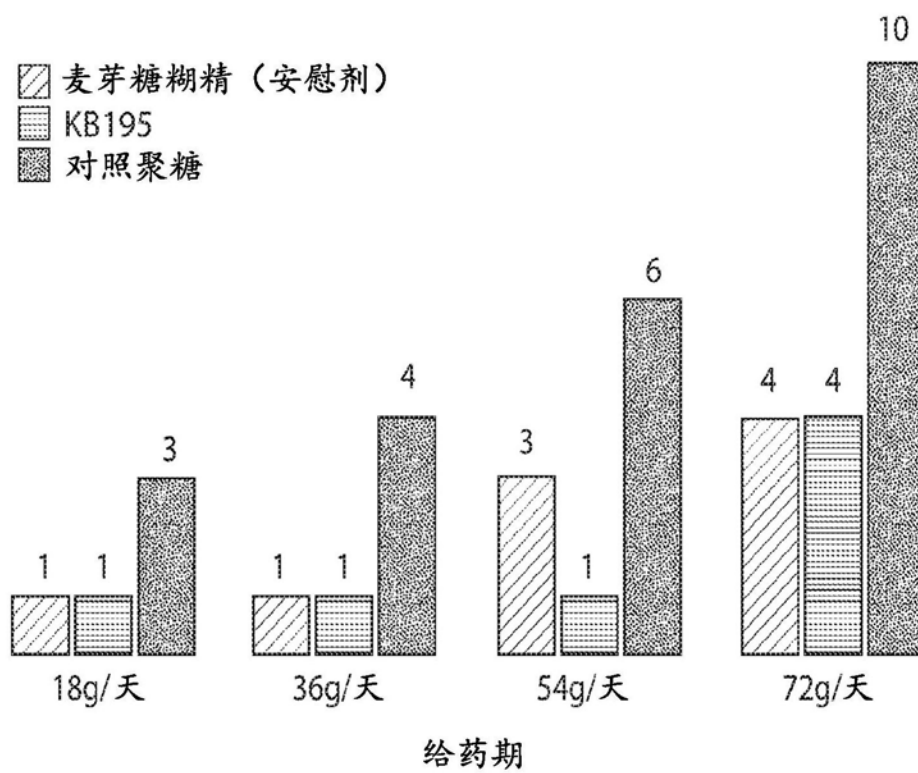


图10

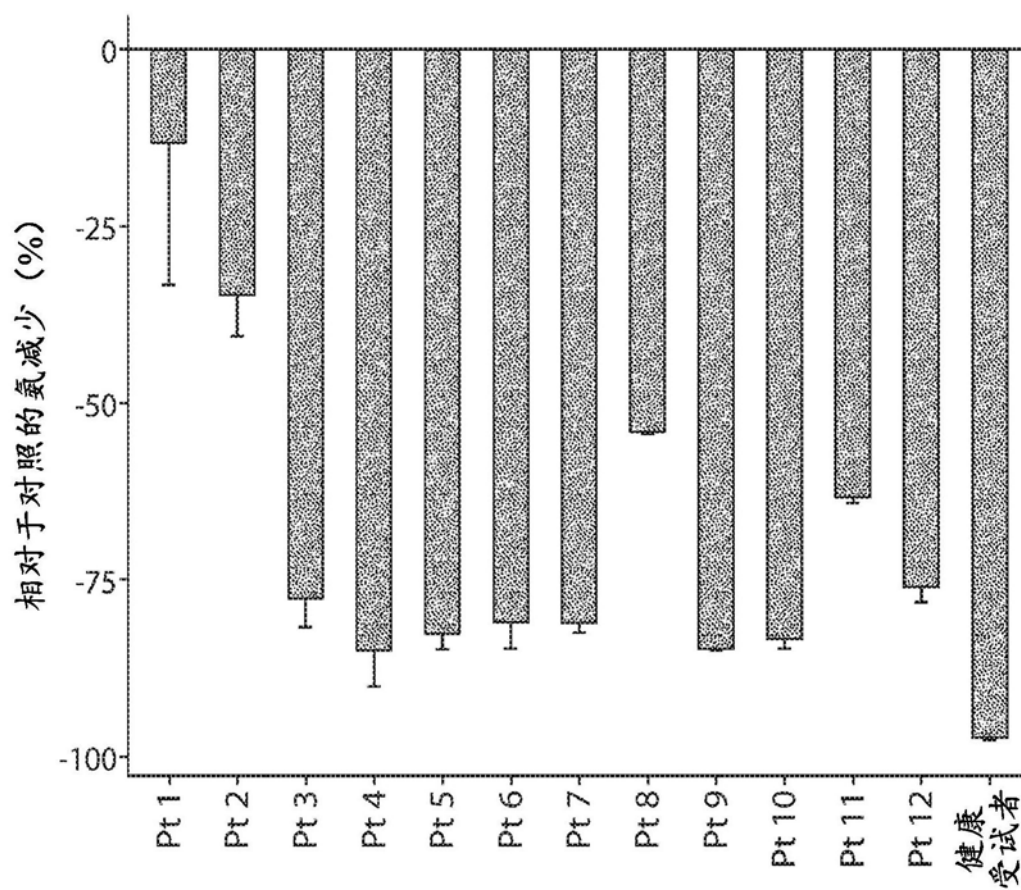


图11A

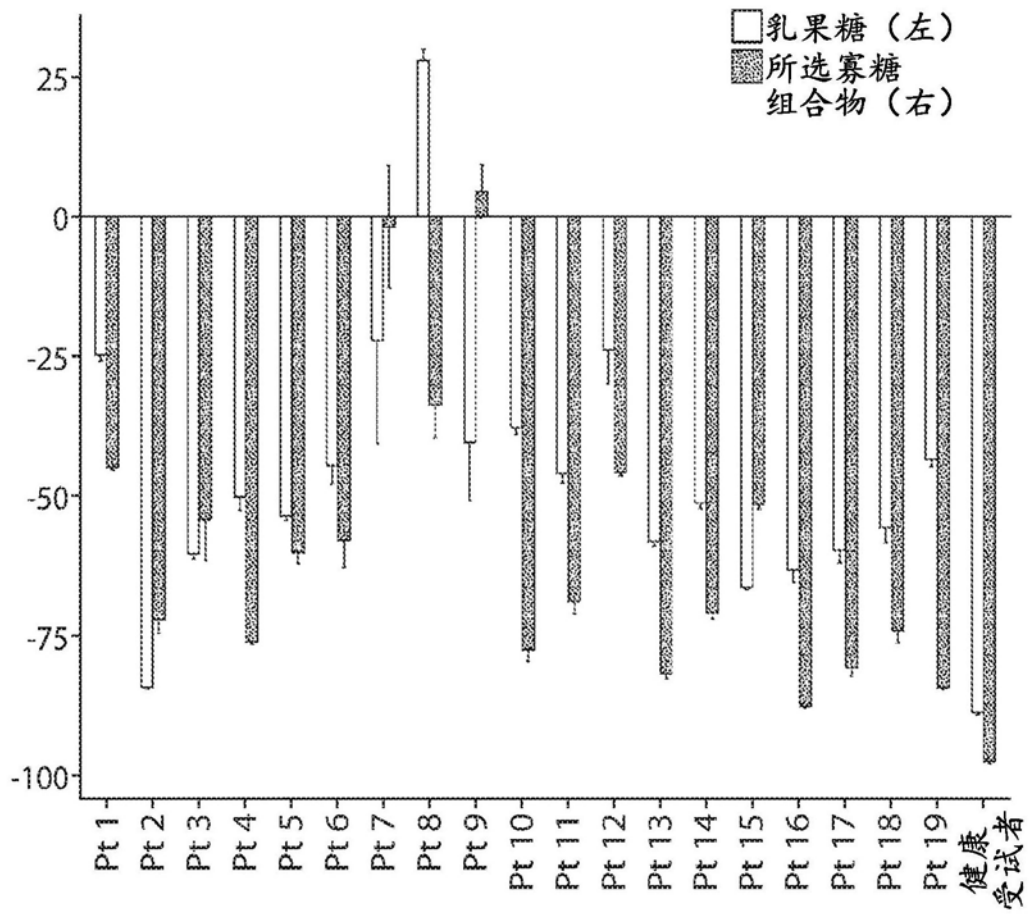


图11B

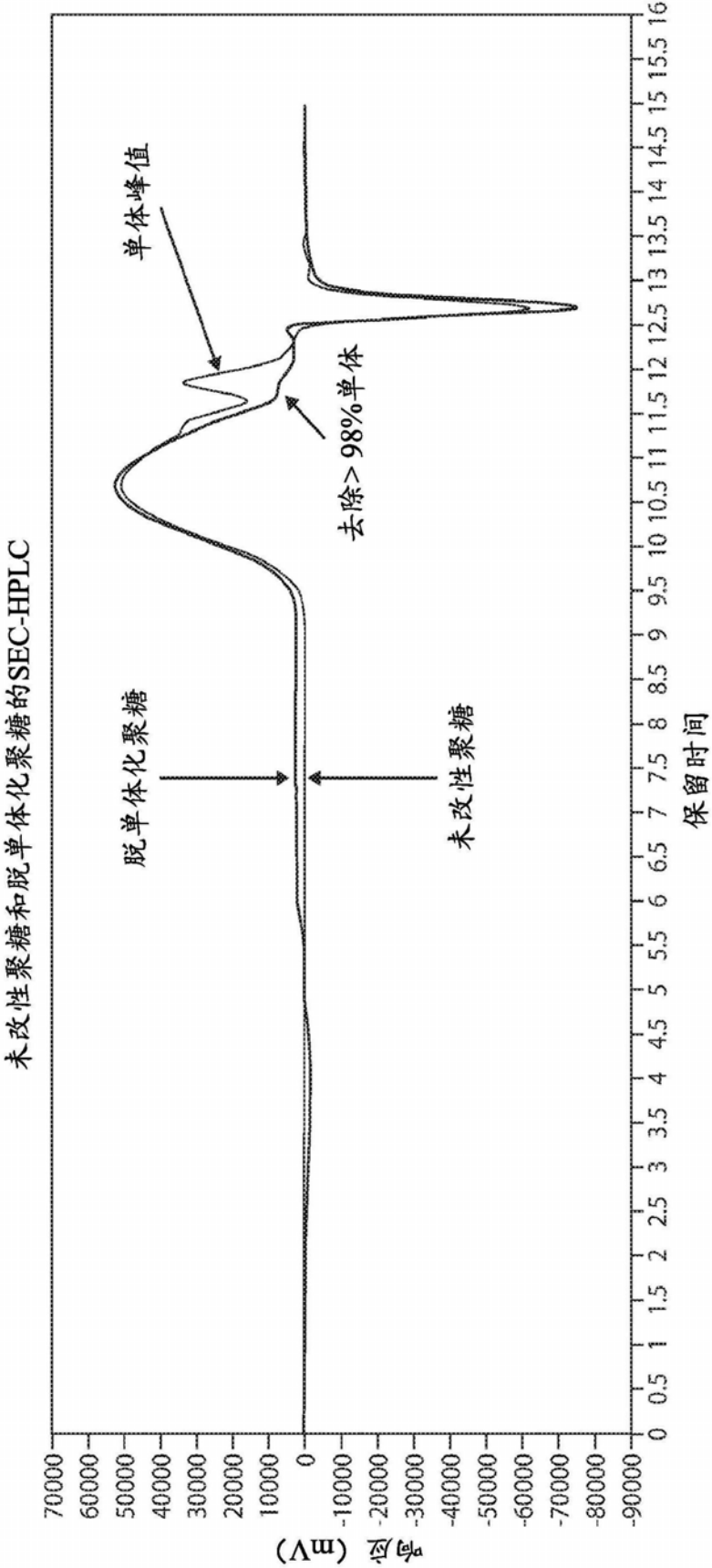


图12