



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201642848 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：105110910

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/23 (2006.01)**A61K31/121 (2006.01)**A61P25/14 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/07 美國

62/144,036

2015/09/30 美國

62/234,860

(71)申請人：國家健康及醫學研究機構(法國) INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE
ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) (FR)

法國

(72)發明人：墨奇爾 芬妮 MOCHEL, FANNY (FR)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：2 共 31 頁

(54)名稱

用於治療運動病症之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF MOVEMENT DISORDERS

(57)摘要

本發明係關於藉由投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體來治療及預防運動病症。

The present invention relates to the treatment and prevention of movement disorders with the administration of one or more propionyl-CoA precursors.

發明摘要

※申請案號：105110910

※申請日：105 年 04 月 07 日

※IPC 分類：A61K ^{31/31}/_{33.121} (2006.01)
A61P ²⁵/₁₄ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療運動病症之組合物及方法

Compositions and methods for treatment of movement disorders

【中文】

本發明係關於藉由投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體來治療及預防運動病症。

【英文】

The present invention relates to the treatment and prevention of movement disorders with the administration of one or more propionyl-CoA precursors.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療運動病症之組合物及方法

Compositions and methods for treatment of movement disorders

相關申請案之交叉參考

[0001] 本申請案主張 2015 年 4 月 7 日申請之美國臨時申請案第 62/144,036 號及 2015 年 9 月 30 日申請之第 62/234,860 號之優先權及權益，該等臨時申請案各自以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本發明係關於運動病症之治療及預防。

【先前技術】

[0003] 第 1 型葡萄糖轉運體缺乏症候群(GLUT1-DS)係由穿過血腦屏障且進入星形膠質細胞之葡萄糖運送減少從而導致腦能量缺乏而引起的。GLUT1-DS 係歸因於 SLC2A1 活性受破壞，諸如編碼葡萄糖轉運體 GLUT1 之 *SLC2A1* 基因的突變。表型典型地包含精神運動性阻滯及永久性運動病症，其與包括癲癇發作及非癲癇陣發性事件之陣發性表現相關(Pons 等人，2010, *Mov Disord.* 25: 275-281)。隨著年齡增長，癲癇發作傾向於變得不太突出，而

非癲癇陣發性事件之頻率增加 (Gras 等人, 2014, *Rev Neurol (Paris)* 170(2): 91-99)。在具有較輕形式之疾病的患者中, 陣發性運動病症(尤其運動障礙及肌張力異常事件)可為主要或唯一之疾病表現且可在任何年齡發生。運動障礙可藉由運動誘發, 亦即, 陣發性運動誘發性運動障礙(稱為 PED) (Schneider 等人, 2009, *Mov Disord.* 24: 1684-8)。向腦部提供酮體且彌補葡萄糖之缺乏的產酮膳食有效控制 GLUT1-DS 中之癲癇發作, 但在控制運動病症中不太有效。此外, 許多患者(尤其青年及成人)遵從此等長期膳食及其副作用之艱難約束有困難。

[0004] 本發明係源自於以下發現: 三庚精(一種奇數鏈三酸甘油酯)顯著改良具有非癲癇陣發性表現之 GLUT1-DS 患者之陣發性運動病症。不同於僅代謝成乙醯輔酶 A 之偶數鏈脂肪酸, 奇數鏈三酸甘油酯三庚精可提供乙醯輔酶 A 與丙醯輔酶 A 兩者, 該兩者為克雷伯氏循環(Krebs cycle)之兩個主要碳源。在不受理論約束之情況下, 咸信本文所描述之驚人臨床反應係歸因於因三庚精之分解代謝而產生丙醯輔酶 A 且伴隨產生 C5-酮體。

【發明內容】

[0005] 本發明係關於適合用於治療運動病症之組合物及使用該等組合物來治療及/或預防運動病症之方法。

[0006] 本發明部分基於以下發現: 丙醯輔酶 A 前驅體(諸如三庚精)在罹患運動病症之 GLUT1-DS 患者中具有

顯著治療效果。本文所描述之臨床反應與顯著產生 C5-酮體及腦激活期間 f-MRS 生物能學型態之正常化有關。

[0007] 因此，在一個態樣中，本發明係關於一種治療具有運動疾病、病症或病狀之個體的方法，其中該方法包括投與治療有效量之至少一種丙醯輔酶 A 前驅體的步驟。在一些實施例中，該投與為運動疾病、病症或病狀之治療提供統計顯著性治療效果。

[0008] 在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之陣發性表現減少。在一些實施例中，在投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體之後陣發性表現之次數減少至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%。在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之陣發性表現統計顯著性減少。

[0009] 在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之肌張力異常事件減少。在一些實施例中，在投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體之後肌張力異常事件之次數減少至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%。在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之肌張力異常事件統計顯著性減少。

[0010] 在一些實施例中，在個體群中在投與至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之後與 GLUT1-DS 介導之運動病症

相關之至少一種臨床症狀之發生率降低至少 10%、20%、40%、60%或 80%。

[0011] 在一些實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體係在不存在產酮膳食之情況下投與。

[0012] 在一些實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體選自非偶數鏈脂肪酸、三酸甘油酯、C5 酮體、磷脂、分枝胺基酸及其組合。

[0013] 在某些示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為非偶數鏈脂肪酸之三酸甘油酯或磷脂。

[0014] 在一個示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

[0015] 在一些實施例中，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體係以包含個體之膳食熱量攝入量之至少約 20%、25%、30%、35%或至少約 40%之量提供給個體。

[0016] 在一些實施例中，運動疾病、病症或病狀與第 1 型葡萄糖轉運體缺乏症候群有關。在一個實施例中，運動病症為陣發性運動病症。

[0017] 亦提供丙醯輔酶 A 前驅體在製造用於治療及/或預防運動疾病、病症或病狀之藥劑中的用途。

【圖式簡單說明】

[0018] 圖 1 說明在研究之各 2 個月之四個階段(基線、治療、退出及治療恢復)期間在 GLUT1-DS 患者中總陣發性表現之次數。當用三庚精治療患者 2 個月時(* p <

0.05)且當患者在退出後恢復治療時觀測到非癲癇陣發性表現之顯著減少。誤差線表示均值標準誤差(SEM)。

[0019] 圖 2 說明在研究之三個階段(基線、治療及退出)期間 f-MRS 研究之 Pi/PCr 比率的變化。在基線期間，f-MRS 顯示在 GLUT1-DS 患者中之異常腦能量型態，而在視覺刺激期間 Pi/PCr 比率沒有變化。在用三庚精治療 2 個月之後，型態得以校正且吾人觀測到在視覺刺激期間 Pi/PCr 比率增加，而在恢復期間則減小($p = 0.021$)。誤差線表示使用 Morey 之方法的個體內差異之 SEM。

【實施方式】

[0020] 本發明提供一種治療及/或預防運動疾病、病症或病狀之方法，其中該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之至少一種丙醯輔酶 A 前驅體的步驟。在一些實施例中，個體為人類個體。

[0021] 本文中亦提供一種用於治療及/或預防運動疾病、病症或病狀之丙醯輔酶 A 前驅體。

[0022] 亦提供丙醯輔酶 A 前驅體在製造用於治療及/或預防運動疾病、病症或病狀之藥劑及/或食品中的用途。

[0023] 如本文所描述，丙醯輔酶 A 前驅體可為治療運動病症而投與。能夠用本發明之組合物及方法治療之運動病症可包括但不限於運動障礙、肌張力障礙、共濟失調、肌陣攣、構音障礙、舞蹈病、震顫及痙攣狀態。在一

些實施例中，運動障礙為陣發性運動誘發性運動障礙。

[0024] 在某些實施例中，運動疾病、病症或病狀與第 1 型葡萄糖轉運體缺乏症候群有關。具有 GLUT1-DS 之個體通常呈現複雜的運動病症，其特徵可在於運動障礙、共濟失調、肌張力障礙及舞蹈病。此等病症可為連續及/或陣發性的且可響應於不同環境應激物而波動。最常見之應激物為空腹、感染、運動及焦慮或其他情緒。Pons 等人(Pons 等人 2010, *Mov Disord.* 25: 275-281)列舉了在 57 個 GLUT1-DS 患者中最常見之運動病症：步態障礙，諸如共濟失調伴有/不伴有痙攣狀態(89%)；動作性肢體肌張力障礙(86%)；舞蹈病(75%)；小腦動作性震顫(70%)；非癲癇陣發性事件(28%)；運用障礙(21%)；及肌陣攣(16%)。

[0025] 在一示例性實施例中，運動疾病、病症或病狀為陣發性運動病症。陣發性運動可包括但不限於肌抽躍、僵化及肌張力異常姿勢。陣發性舞蹈指痙病伴痙攣狀態(先前稱為肌張力障礙類型 9，DYT9)及 PED (先前稱為肌張力障礙類型 18，DYT18)現經識別為 GLUT1-DS 之表型譜的一部分。可觀測到之其他陣發性事件包括虛弱、昏睡、嗜眠、睡眠障礙、偏頭痛、書寫痙攣(writer's cramp)、帕金森氏病(parkinsonism)、運用障礙及非運動誘發性運動障礙。

[0026] 如本文所描述，本發明提供用丙醯輔酶 A 前驅體治療及/或預防運動病症、疾病及病狀之方法。丙醯輔酶 A 前驅體一般包括可藉由在體內進行之或多種代謝

反應形成丙醯輔酶 A 的物質。丙醯輔酶 A 前驅體之典型實例為奇數中鏈脂肪酸(尤其七碳脂肪酸)、三庚精(三庚醯基-甘油)、庚酸酯、C5 酮體(例如 β -酮戊酸酯(3-酮戊酸酯)及 β -羥基戊酸酯(3-羥基戊酸酯))。

[0027] 上文所描述之丙醯輔酶 A 前驅體之實例包括化合物本身以及其鹽、前藥、溶劑合物(若可適用)。前藥之實例包括酯、羥基鏈烷酸酯之寡聚物(諸如寡(3-羥基戊酸酯))及在向個體投與時能夠提供丙醯輔酶 A 之其他醫藥學上可接受之衍生物。溶劑合物係指上文所描述之丙醯輔酶 A 前驅體與醫藥學上可接受之溶劑之間形成的複合物。醫藥學上可接受之溶劑的實例包括水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

[0028] 在某些實施例中，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體為非偶數鏈脂肪酸且更佳為七碳脂肪酸。在其他較佳實施例中，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體為三酸甘油酯且更佳為非偶數鏈脂肪酸之三酸甘油酯。在其他實施例中，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體為包含一或兩種非偶數鏈脂肪酸之磷脂。在其他較佳實施例中，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體為 C5 酮體。

[0029] 在某些實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為非偶數鏈脂肪酸。本發明在其範疇內亦包括非偶數鏈脂肪酸之酯。熟習此項技術者將瞭解，非偶數鏈脂肪酸亦可稱為奇碳數脂肪酸。在一些實施例中，非偶數鏈脂肪酸選自由以下組成之群：丙酸、戊酸、庚酸、壬酸及十一烷酸。

[0030] 丙醯輔酶 A 之一種實際膳食來源為三庚精。如熟習此項技術者將瞭解，本發明在其範疇內包括三庚精化合物本身以及其鹽、前藥、類似物、衍生物、經取代不飽和分枝形式或其他非偶數鏈脂肪酸及衍生物(若可適用)。在腸道水解三庚精之後，庚酸酯在門靜脈中被吸收。在肝臟中，其部分轉化成 C5 酮體 β -酮戊酸酯(3-酮戊酸酯)及 β -羥基戊酸酯(3-羥基戊酸酯)。在周邊組織中 C5-酮體亦為丙醯輔酶 A 之前驅體。因此，在攝取三庚精之後，周邊組織得到兩種丙醯輔酶 A 前驅體，亦即，庚酸酯及 C5-酮體。如實例中所描述，三庚精投與之後的臨床反應與顯著產生 C5-酮體及在腦激活期間 f-MRS 生物能學型態之正常化有關。因此，三庚精代表尤其有益之適合用於治療運動疾病、病症以及病狀之 C5-酮體的來源。因此，在一示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。在其他示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為庚酸或庚酸酯。

[0031] 三庚精為藉由三個正庚酸分子及甘油之酯化而製備的三酸甘油酯。關於治療，在以下描述中術語庚酸、庚酸酯及三庚精可為可互換使用的。另外，熟習此項技術者應瞭解，庚酸、庚酸酯及三庚精為本發明之示例性丙醯輔酶 A 前驅體。可使用經取代、不飽和或分枝庚酸酯以及其他經修飾七碳脂肪酸，而不會背離本發明之範疇。

[0032] 本發明之丙醯輔酶 A 前驅體可經口、非經腸或腹膜內投與。較佳地，其可經由攝取以有效實現治療性含量之濃度含有丙醯輔酶 A 前驅體(諸如三庚精)之食品來

投與。或者，其可以溶液或懸浮液形式單獨或與其他養分、其他增甜及/或調味劑組合作為膠囊投與或俘獲於脂質體中。膠囊及錠劑可用糖、蟲膠及如所已知之其他腸內吸收劑包覆包衣。典型地，根據本發明之藥劑包含丙醯輔酶 A 前驅體以及醫藥學上可接受之載劑。熟習此項技術者將瞭解適合之載劑。適合用於藉由任何所需途徑投與之調配物可藉由標準方法來製備，例如參考熟知文本，諸如 Remington; The Science and Practice of Pharmacy。

[0033] 典型地，根據本發明之醫藥組合物包含至少一種丙醯輔酶 A 前驅體以及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在特定形式中，醫藥組合物為膳食調配物或營養補充物，且根據此等實施例，治療劑將可為食物級的或為食物級之調配物的成分。

[0034] 「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」意謂可安全用於全身性投與之固體或液體填料、稀釋劑或囊封物質。視特定投藥途徑而定，可使用此項技術中熟知之多種載劑。此等載劑可選自包括以下之群：澱粉、纖維素及其衍生物、麥芽、明膠、滑石、硫酸鈣、植物油、合成油、多元醇、海藻酸、磷酸鹽緩衝溶液、乳化劑、等滲鹽水及鹽(諸如無機酸鹽，包括鹽酸鹽、溴化物及硫酸鹽；有機酸，諸如乙酸鹽、丙酸鹽及丙二酸鹽)及無熱原水。

[0035] 可採用任何安全投藥途徑來為患者提供本發明之含有丙醯輔酶 A 前驅體之組合物。舉例而言，可採用

經腸道、經口、經直腸、非經腸、舌下、頰內、靜脈內、關節內、肌肉內、皮內、皮下、吸入、眼內、腹膜內、腦室內、經皮及類似途徑。較佳地，其可經由攝取以有效實現治療性含量之濃度含有三庚精之食品來投與。或者，其可以溶液或懸浮液形式單獨或與其他養分、其他增甜及/或調味劑組合作為膠囊投與或俘獲於脂質體中。膠囊及錠劑可用蟲膠及如所已知之其他腸內吸收劑包覆包衣。

[0036] 劑型包括錠劑、分散體、懸浮液、注射劑、溶液、糖漿、油片劑、膠囊、栓劑、氣溶膠、經皮貼片及類似物。此等劑型亦可包括特別為此目的而設計之注射或植入控制釋放裝置或經修改以額外地以此方式發揮作用之其他形式之植入物。治療劑之控制釋放可藉由將其例如用疏水性聚合物(包括丙烯酸樹脂、蠟、高碳脂族醇、聚乳酸及聚乙醇酸)及某些纖維素衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素)包覆包衣而實現。此外，控制釋放可藉由使用其他聚合物基質、脂質體及/或微球而實現。

[0037] 適合於經腸道、腹膜內、經口或非經腸投與之本發明組合物可以離散單元(諸如膠囊、香囊或錠劑，其各自含有預定量之本發明治療劑)形式；以粉末或顆粒形式；或以於水性液體、非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液之形式存在。較佳地，本發明試劑之投與係經由經口投與來進行。此類組合物可藉由任何制藥方法來製備，但所有方法均包括使如上文所描述之一或多種試劑與構成一或多種必需成分之載劑相關聯的

步驟。一般而言，藉由將本發明試劑與液體載劑或精細粉碎之固體載劑或兩者均勻且充分地混合且然後(如有必要)使產物成型為具有所需外觀來製備組合物。

[0038] 以上組合物可以與劑量調配物相容之方式且以醫藥學上有效之量投與。在本發明之情形下，向患者投與之劑量應足以在適當時間段內在患者中實現有益反應。所要投與之藥劑量可視所要治療之個體(包括其年齡、性別、體重及總體健康狀況)、將取決於從業者之判斷的因素而定。

[0039] 熟練技工將瞭解，治療有效量為至少一種丙醯輔酶 A 前驅體足以實質上緩解、改善、減輕及/或消除運動疾病、病症或病狀之一或多種症狀的量。

[0040] 根據本發明之一些實施例，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之投與為運動疾病、病症或病狀之治療提供統計顯著性治療效果。在一個實施例中，統計顯著性治療效果係基於由美國之一或多個管理機構(例如 FDA)或其他國家提供之一或多個標準或準則來確定。在另一實施例中，統計顯著性治療效果係基於獲自管理機構批准之臨床試驗裝備及/或程序之結果來確定。

[0041] 在一些實施例中，統計顯著性治療效果係基於在 α 值小於或等於約 0.05、0.04、0.03、0.02 或 0.01 之情況下的數據來確定。在一些實施例中，統計顯著性治療效果係基於置信區間大於或等於 95%、96%、97%、98% 或 99% 之數據來確定。在一些實施例中，統計顯著性治療

效果係基於 p 值小於或等於約 0.05、0.04、0.03、0.02 或 0.01 之數據來確定。在一些實施例中，統計顯著性治療效果係在例如由美國之 FDA 批准由本發明提供之組合物及方法之 III 期臨床試驗後確定。

[0042] 一般而言，統計分析可包括管理機構(例如美國之 FDA)或中國或任何其他國家允許之任何適合之方法。在一些實施例中，統計分析包括非分層分析、對數秩分析(例如來自 Kaplan-Meier、Jacobson-Truax、Gulliken-Lord-Novick、Edwards-Nunnally、Hageman-Arrindel)及分層線性模型化(HLM)及 Cox 回歸分析。

[0043] 如本文所描述，投與丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之陣發性表現減少。在一些實施例中，在投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體之後陣發性表現之次數減少至少約 5% (例如至少約 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或 95%)。與 GLUT1-DS 相關之陣發性表現可包括但不限於運動障礙、肌抽躍、僵化、震顫、肌張力異常運動、肌張力異常姿勢及舞蹈樣運動。在一些實施例中，運動障礙為陣發性運動誘發性運動障礙。在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之陣發性表現統計顯著性減少。在某些示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

[0044] 如此項技術中所理解，肌張力障礙為一種神經病學運動病症，其中持續肌肉收縮引起扭轉及重複運動

或姿勢異常。該等運動可類似於震顫。同時，運動障礙係指異常不自主運動。在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之肌張力異常事件或運動障礙減少。在一些實施例中，在投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體之後肌張力異常或運動障礙事件之次數減少至少約 5% (例如至少約 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%)。肌張力異常事件可包括盆底失弛緩、頸肌張力障礙、臉痙攣、動眼危象、口下頷肌張力障礙、喉肌張力障礙及局部手部肌張力障礙。在一些實施例中，投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 相關之肌張力異常事件或運動障礙統計顯著性減少。在某些示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

[0045] 在一些實施例中，陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件減少係如下確定：量測在治療之前的一段時間(亦即一時間窗口)(亦即「基線階段」或「基線期」)期間發生之陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件的量及/或頻率，且將該值與在用一或多種丙醯輔酶 A 前驅體治療期間的一段時間(亦即「治療期」)內發生之陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件的量及/或頻率(例如總次數、每天平均次數、每週平均次數、每月平均次數、頻率等)相比較。

[0046] 在一些實施例中，基線階段為在投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體之前 1 天、1 周、2 周、3 周、4 周、

6 周、8 周、12 周、16 周、20 周或 24 周之時間及其間之任何時間段。在一些實施例中，基線階段為在投與一或多種丙醯輔酶 A 前驅體之前 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、6 個月、8 個月、12 個月、16 個月、20 個月或 24 個月之時間及其間之任何時間段。在一些實施例中，治療期為在開始用一或多種丙醯輔酶 A 前驅體治療之後所量測之 1 天、1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、12 周、16 周、20 周或 24 周及其間之任何時間段。在一些實施例中，治療期為在開始用一或多種丙醯輔酶 A 前驅體治療之後所量測之 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、6 個月、8 個月、12 個月、16 個月、20 個月或 24 個月及其間之任何時間段。在某些示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

[0047] 在一些實施例中，陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件減少係藉由確定在單個患者中發生之陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件之次數來量測。在較佳實施例中，陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件減少係藉由確定在患者群中發生之陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件之平均次數來量測。

[0048] 在本發明之上下文中，術語「有效量」、「對.....有效之量」或「治療有效量」係指丙醯輔酶 A 前驅體使患者中之陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件減少(例如產生統計顯著性減少)的量。根據本發明，「有效量」可藉由向多個所測試之個體投與各種量之丙醯

輔酶 A 前驅體且然後隨所投與之丙醯輔酶 A 前驅體之量而變繪製生理反應(例如陣發性表現及/或肌張力異常或運動障礙事件之減少，或使用 CGI-I 量表確定之在治療之後的改良)曲線而容易地確定。或者，有效量有時亦可經在適當動物模型中進行實驗且然後使用多種轉化方法中之一者推廣至人類來加以確定。

[0049] 在一些實施例中，投與丙醯輔酶 A 前驅體使得與 GLUT1-DS 介導之運動病症相關之臨床症狀減輕。在一較佳實施例中，臨床症狀包括陣發性運動。片語「臨床症狀減輕」意謂但不限於在個體之群中投與至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之後至少一種臨床症狀發生之頻率比投與至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之前低至少 10%、較佳 20%、更佳 40%且甚至更佳 60%。在某些示例性實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

[0050] 本發明在其範疇內包括治療量之至少一種丙醯輔酶 A 前驅體，其低於 100%之膳食熱量攝入量且較佳地，在約 5%與約 90%之間的範圍內，在約 15%與約 80%之間的範圍內，在約 20%與約 60%之間的範圍內，在約 25%與 50%之間的範圍內且在約 30%與約 40%之間的範圍內。

[0051] 在一些實施例中，至少一種丙醯輔酶 A 前驅體係以包含膳食熱量攝入量之至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 20.5%、至少約 21%、至少約 21.5%、至少約 22%、至少約 22.5%、至少約

23%、至少約 23.5%、至少約 24%、至少約 24.5%、至少約 25%、至少約 25.5%、至少約 26%、至少約 26.5%、至少約 27%、至少約 27.5%、至少約 28%、至少約 28.5%、至少約 29%、至少約 29.5%、至少約 30%、至少約 30.5%、至少約 31%、至少約 31.5%、至少約 32%、至少約 32.5%、至少約 33%、至少約 33.5%、至少約 34%、至少約 34.5%、至少約 35%、至少約 35.5%、至少約 36%、至少約 36.5%、至少約 37%、至少約 37.5%、至少約 38%、至少約 38.5%、至少約 39%、至少約 39.5%、至少約 40%、至少約 40.5%、至少約 41%、至少約 41.5%、至少約 42%、至少約 42.5%、至少約 43%、至少約 43.5%、至少約 44%、至少約 44.5%、至少約 45%、至少約 45.5%、至少約 46%、至少約 46.5%、至少約 47%、至少約 47.5%、至少約 48%、至少約 48.5%、至少約 49%、至少約 49.5%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、約至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%或更多之量提供給動物。

[0052] 丙醯輔酶 A 前驅體及相關組合物經調配以使得當向個體投與該組合物時其中所含之活性成分為生物可利用的。將向個體或患者投與之組合物通常呈一或多個劑量單位之形式，其中舉例而言，錠劑或膠囊(例如凝膠膠囊)可為單一劑量單位，且一容器可容納多個劑量單位。製備此類劑型之實際方法為已知的，或將為熟習此項技術者顯而易知的；例如，參看 Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 第 20 版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在某些態樣中，所要投與之組合物含有治療有效量之丙醯輔酶 A 前驅體，以便治療所關注之疾病或病狀，例如運動疾病、病症或病狀。

[0053] 在一些實施例中，單位劑量包含約或至少約 2 g 至約 150 g 或約 2 g、3 g、4 g、5 g、10 g、15 g、20 g、25 g、30 g、35 g、40 g、45 g、50 g、55 g、60 g、65 g、70 g、75 g、80 g、90 g、95 g、100 g、125 g 或 150 g 或更多之丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。

[0054] 本文所描述之組合物的投與頻率可自每天一次(QD)變化至每天兩次(BID)或每天三次(TID)等，精確投與頻率隨例如患者之狀況、劑量等而不同。

[0055] 在某些實施例中，劑量係根據個體之體重而計算。根據世界衛生組織(WHO)統計，出生至 5 歲之男孩的質量在約 2 kg 至 30 kg 範圍內。5 年至 10 歲之男孩的質量在約 10 kg 至 50 kg 範圍內。出生至 5 歲之女孩的質量在約 2 kg 至 30 kg 範圍內。5 年至 10 歲之女孩的質量在約 10 kg 至 52 kg 範圍內。參看例如 WHO 生長標準，其以引用之方式併入本文中。

[0056] 在某些實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)之劑量為嬰兒每公斤約 2-4 公克、幼小兒童每公斤 1-3 公克(例如青春前期或青春前期)或青年(例如青春後)及成人每公斤約 1-2 公克。在特定實施例中，劑量在嬰兒每公斤約 1-6、1-2、2-3、3-4、4-5 或 5-6 公克；幼小兒童

每公斤 0.5-4、0.5-1、1-1.5、1.5-2、2-2.5、2.5-3、3-3.5 或 3.5-4 公克；或青年及成人每公斤約 0.5-4、0.5-1、1-1.5、1.5-2、2-2.5、2.5-3、3-3.5 或 3.5-4 公克範圍內。

[0057] 在一些實施例中，單位劑量為所需日劑量(例如每公斤公克數)乘以個體群之平均體重，且視情況除以每天投與之次數。舉例而言，在一些實施例中，嬰兒之單位劑量為 2-4 公克/公斤乘以平均嬰兒體重，且針對每天投與視情況除以一、二、三、四、五或六。在特定實施例中，整個學齡之幼小兒童之單位劑量為 1-2 公克/公斤乘以平均幼小兒童體重，且針對每天投與視情況除以一、二、三、四、五或六。在一些實施例中，青年及成人之單位劑量為約 1 公克/公斤乘以平均青年或成人體重，且針對每天投與視情況除以一、二、三或四。在一些實施例中，單位劑量體積係以毫升或公升計。

[0058] 在一些實施例中，以溶液及/或油形式提供約 0.25 g/mL (亦即 0.25 g/cc)至約 2 g/mL (亦即 0.25 g/cc)之間的丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在某些實施例中，以約 0.25 g/mL、0.5 g/mL、0.75 g/mL、1g/mL、1.25 g/mL、1.5 g/mL、1.75 g/mL 或 2 g/mL 提供(例如以溶液及/或油形式)奇數鏈脂肪酸來源(例如三庚精)。

[0059] 在一些實施例中，以每 24 小時每公斤約 1 至約 10 公克、每 24 小時每公斤約 1 至約 5 公克或每 24 小時每公斤約 1 至約 2 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在一些實施例中，對於嬰兒，以每 24 小時每公斤

約 2-4 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在一些實施例中，對於嬰兒，以每 24 小時每公斤約 2、3 或 4 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在某些實施例中，對於整個學齡之兒童，以每 24 小時每公斤約 1-3 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在一些實施例中，對於整個學齡之兒童，以每 24 小時每公斤約 1、2 或 3 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在一些實施例中，對於青年及成人，以每 24 小時每公斤約 1-2 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。在一些實施例中，對於青年及成人，以每 24 小時每公斤約 1 或 2 公克投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。

[0060] 基於適合之劑量，可以各種適合之單位劑量提供丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)。舉例而言，丙醯輔酶 A 前驅體可包含用於每天投與一次或多次，每週 1-7 天之單位劑量。此類單位劑量可以每天、每週及/或每月投與一組之形式提供。

[0061] 在一些實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)係每天約六次、每天約五次、每天約四次、每天約三次、每天約兩次或每天約一次進行投與。

[0062] 在某些實施例中，日劑量分成 1 至 6 個日劑量、1 至 5 個日劑量或 1 至 4 個日劑量。在一些實施例中，日劑量分成 2、5、10、15、20、25、30、35、40 或 50 cc 之 1 至 4 個日劑量、1 至 5 個日劑量或 1 至 6 個日劑量。在一些實施例中，對於成人，日劑量分成 15 cc 至

20 cc 之 4 個日劑量。在特定實施例中，以 1 g/mL 提供丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)且 1 公克/公斤/天之日劑量分成 4 個日劑量。

[0063] 在一些實施例中，投與丙醯輔酶 A 前驅體(例如三庚精)持續一周、兩周、一個月、兩個月、六個月、十二個月、十八個月或更久。

[0064] 在一些實施例中，丙醯輔酶 A 前驅體係在不存在產酮膳食之情況下投與。

[0065] 「產酮膳食」意謂高脂肪且低碳水化合物及蛋白質之膳食。典型地，產酮膳食含有 3:1 至 4:1 重量比之脂肪與經組合之蛋白質及碳水化合物。產酮膳食可指主要包含天然脂肪(包括普通膳食脂肪及適當地長鏈三酸甘油酯)之經典產酮膳食或主要包含中鏈甘油三酯及適當地甚至中鏈甘油三酯之產酮膳食。

[0066] 在本發明之上下文中，「不存在產酮膳食」意謂與碳水化合物及蛋白質相比膳食攝入量不具有高於正常之脂肪含量。在一些較佳實施例中，「不存在產酮膳食」為膳食中脂肪與經組合之蛋白質及碳水化合物之重量比小於 3:1，且可能為 2:1、1:1、0.5:1 或其中脂肪含量甚至更低之比率或其中不存在脂肪。如上文所描述，產酮膳食可為經典產酮膳食或中鏈甘油三酯產酮膳食。

[0067] 本發明藉由以下實例而進一步說明，該等實例不應視為具限制性。本申請案通篇中所列舉之所有參考文獻、專利及公開之專利申請案的內容出於所有目的以引

用之方式併入本文中。

實例

實例 1：對三庚精之臨床及代謝反應

[0068] 此實例描述在八個具有非癲癇陣發性表現之 GLUT1-DS 患者(7-47 歲)中進行的具有各 2 個月之四個階段(基線、治療、退出及治療恢復)之開放性試點研究。

方法：

[0069] 以介入性臨床方案招募參與者。招募了具有 GLUT1-DS 的四個兒童及四個成人。其具有慢性非癲癇陣發性事件史，兩個患者與輕度認知障礙相關。所有患者在其登記之前均攝取正常膳食。如上文所提及，研究分成各 2 個月之四個階段(基線、治療、退出及治療恢復)。受過訓練之營養師確定患者之熱量攝入量且修改每天的菜單，因此當引入三庚精時膳食保持為等熱量的。

[0070] 在治療階段期間，患者每天每公斤體重攝取 1g 三庚精，在進餐期間分成 3 至 4 次攝入。各患者持有一本綜合日記以記錄所有運動及非運動陣發性事件，包括肌張力障礙、震顫、語言障礙、僵化、輕癱、頭疼、意識模糊及昏睡。在每次訪問時，以六分鐘行走測試(6MWT)、九孔釘板測試(NHPT)、臨床總體印象改良量表(CGI-I)及疲勞嚴重度量表(KFFS 或對於<15 歲之患者的視覺模擬量表)評估患者。在隔夜之後快速收集血液樣品進

行標準分析及對血漿 C3-肉毒鹼及 C5-酮體之量測(Mochel 等人, 2005, *Molecular Genetics and Metabolism* 84: 305-312)。

[0071] 在 > 15 歲之患者(n = 5)中，在各研究階段結束時在 3 T 下進行功能性 ^{31}P -核磁共振光譜學(f-MRS)。收集數據，休息時 4 分鐘，在視覺激活期間 8 分鐘，在刺激之後 8 分鐘，且如所描述進行分析(Adanyeguh 等人, 2015, *Neurology* 84: 490-495 及 Mochel 等人, 2012, *Mov Disord.* 27: 907-910)。計算 Pi/PCr 之比率以確定腦對皮層激活之反應。

[0072] 在治療之前及之後，使用配對 t 檢驗進行血漿分析。關於臨床參數，使用弗裏德曼測試(Friedman test)來測試所有研究階段均相同之總體假設。若顯著，則將威爾克森符號秩檢驗(Wilcoxon signed-rank test)應用於成對階段比較，其中 α 為 0.05。對於 Pi/PCr 比率，使用重複量測 ANOVA 來測試所有時間點(休息、激活及恢復)均相同之總體假設。若顯著，則將配對 t 檢驗應用於成對時間比較，其中 α 為 0.05。

結果——臨床反應：

[0073] 三庚精在所有患者中均良好耐受。儘管如此，兩個患者仍被認為不順從研究，因為其消耗小於 50% 之所建議劑量之三庚精且其(或其法定監護人)經常忽略填寫患者日記。因此，在最初所招募之八個患者中的六個中

進行數據分析。

[0074] 在基線階段期間，GLUT1-DS 患者經歷平均 31 次陣發性表現(± 28 ，10-85)，包括 16 次肌張力異常事件(± 19 ，1-54)。當用三庚精治療 2 個月時，陣發性表現降至平均 3 次(± 3 ，0-7)，包括 2 次肌張力異常事件(± 3 ，0-7) ($p = 0.028$ ，圖 1)。在 CGI-I 量表上，所有患者均報導當治療時明顯改良(「很大程度上改良」)。其疲勞得分在使用三庚精後傾向於改良，不過未達至顯著；其在 6WMT 及 NHPT 期間之表現不變(資料未顯示)。在退出階段期間，患者經歷平均 24 次陣發性表現(± 22 ，5-63)，包括 13 次肌張力異常事件(± 15 ，1-40) ($p = 0.043$ ，圖 1)。在 CGI-I 量表上，六個患者中有五個報導在退出期間明顯惡化(「很大程度上惡化」)。其疲勞得分變差，但不影響其在 6WMT 及 NHPT 中之表現(資料未顯示)。在治療恢復之後，陣發性表現再次顯著下降。

結果——代謝反應：

[0075] 與基線相比，在使用三庚精後觀測到血漿 C3-肉毒鹼($p = 0.026$)及 C5-酮體($p = 0.008$)之顯著增加，反映其在六個順從 GLUT1-DS 患者中適當代謝。相反地，在兩個不順從之患者中三庚精代謝產物之含量不變。在基線期間，f-MRS 顯示在 GLUT1-DS 患者中在腦激活期間 Pi/PCr 比率無變化(圖 2)，此不同於在健康個體中所報導。

[0076] 在使用三庚精 2 個月之後，生物能學型態正常化且關於 Pi/PCr 比率的重複量測 ANOVA 為顯著的 ($p = 0.014$)。使用邦弗朗尼校正配對 t 檢驗 (Bonferroni corrected paired t-tests) ($p = 0.021$ ，圖 2) 觀測到 Pi/PCr 比率在視覺刺激期間增加而在恢復期間降低。在腦激活期間增加之 Pi/PCr 比率反映 ADP 成比例升高，從而使得在存在三庚精之情況下粒線體 ATP 產量增加。在治療退出之後，f-MRS 型態返回至異常(圖 2)。

[0077] 以上資料證實用三庚精治療使在具有 GLUT1-DS 之兒童及成人中非癲癇陣發性表現之次數快速地減少。此等驚人臨床反應與顯著產生 C5-酮體及腦激活期間 f-MRS 生物能學型態之正常化有關。儘管不存在對照組，但代謝反應所伴隨之臨床效應之量值排除了安慰劑效應。此研究證實三庚精在 GLUT1-DS 中之持續臨床改良以及使用經驗證之腦能量代謝生物標記物的穩健代謝反應。對此資料之長期驗證有希望獲得在 GLUT1-DS 治療中之產酮膳食之替代治療途徑。

[0078] 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本申請案所屬技術者通常所理解相同之含義。雖然類似或等效於本文所描述之方法及材料的任何方法及材料均可用於本申請案之實踐或測試中，但是本文描述了代表性方法及材料。

[0079] 雖然已結合本發明之特定實施例描述了本發明，但應瞭解其能夠進一步修改，且本申請案意在涵蓋本

發明之任何變化、使用或改進，其大體上遵循本發明之原理且包括對本發明之偏離，該等偏離在本發明所屬技術內在已知或慣用之範圍內且可適用於上文所闡述之基本特徵且屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

[0080] 本文所引用之每個專利、專利申請案及出版物之揭示內容(包括申請專利範圍、圖及/或圖式)以全文引用之方式在此併入本文中。在所引用之參考文獻與本說明書之間產生任何衝突之情況下，應以本說明書為準。在描述本申請案之實施例時，特定術語係為清晰起見而使用。然而，本發明不旨在限於如此所選之特定術語。本說明書中沒有內容應視為限制本發明範疇。所呈現之所有實例均為代表性且非限制性的。如熟習此項技術者根據以上教示所瞭解，可修改或改變以上所描述之實施例，而不會背離本發明。

申請專利範圍

1.一種治療及/或預防運動疾病、病症或病狀之方法，其中該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之至少一種丙醯輔酶 A 前驅體的步驟。

2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該個體為人類。

3.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該運動疾病、病症或病狀與第 1 型葡萄糖轉運體缺乏症候群有關。

4.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該運動疾病、病症或病狀係選自運動障礙、共濟失調、肌張力障礙、舞蹈病、運用障礙、肌陣攣、小腦動作性震顫、非癲癇陣發性事件及其組合。

5.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該丙醯輔酶 A 前驅體係選自三庚精、庚酸酯或 C5 酮體。

6.如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

7.如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該 C5 酮體係選自 β -酮戊酸酯及 β -羥基戊酸酯。

8.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該丙醯輔酶 A 前驅體係經口、非經腸或腹膜內投與。

9.如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該丙醯輔酶 A 前驅體係經口投與。

10.如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

11.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該丙醯輔酶 A 前驅體係在不存在產酮膳食之情況下投與。

12.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之投與為該運動疾病、病症或病狀之治療提供統計顯著性治療效果。

13.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在投與至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之後陣發性表現之次數減少至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中陣發性表現係選自運動障礙、肌抽躍、僵化、肌張力異常運動及肌張力異常姿勢。

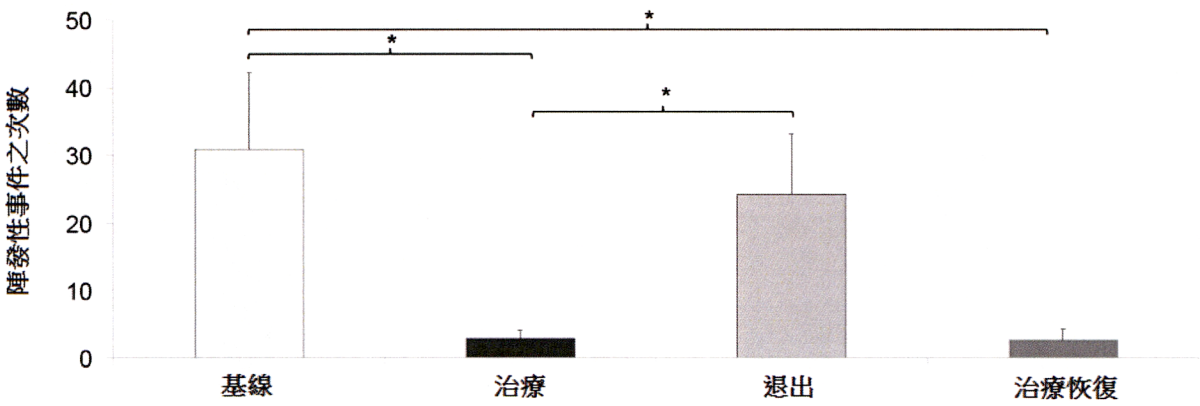
15.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在投與至少一種丙醯輔酶 A 前驅體之後運動障礙或肌張力異常事件之次數減少至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中肌張力異常事件係選自盆底失弛緩、頸肌張力障礙、臉痙攣、動眼危象、口下頷肌張力障礙、喉肌張力障礙、局限性手部肌張力障礙及肌張力異常姿勢。

17.如申請專利範圍第 13 項至第 16 項中任一項之方法，其中該至少一種丙醯輔酶 A 前驅體為三庚精。

18.如申請專利範圍第 4 項或第 14 項之方法，其中該運動障礙為陣發性運動誘發性運動障礙。

圖 式



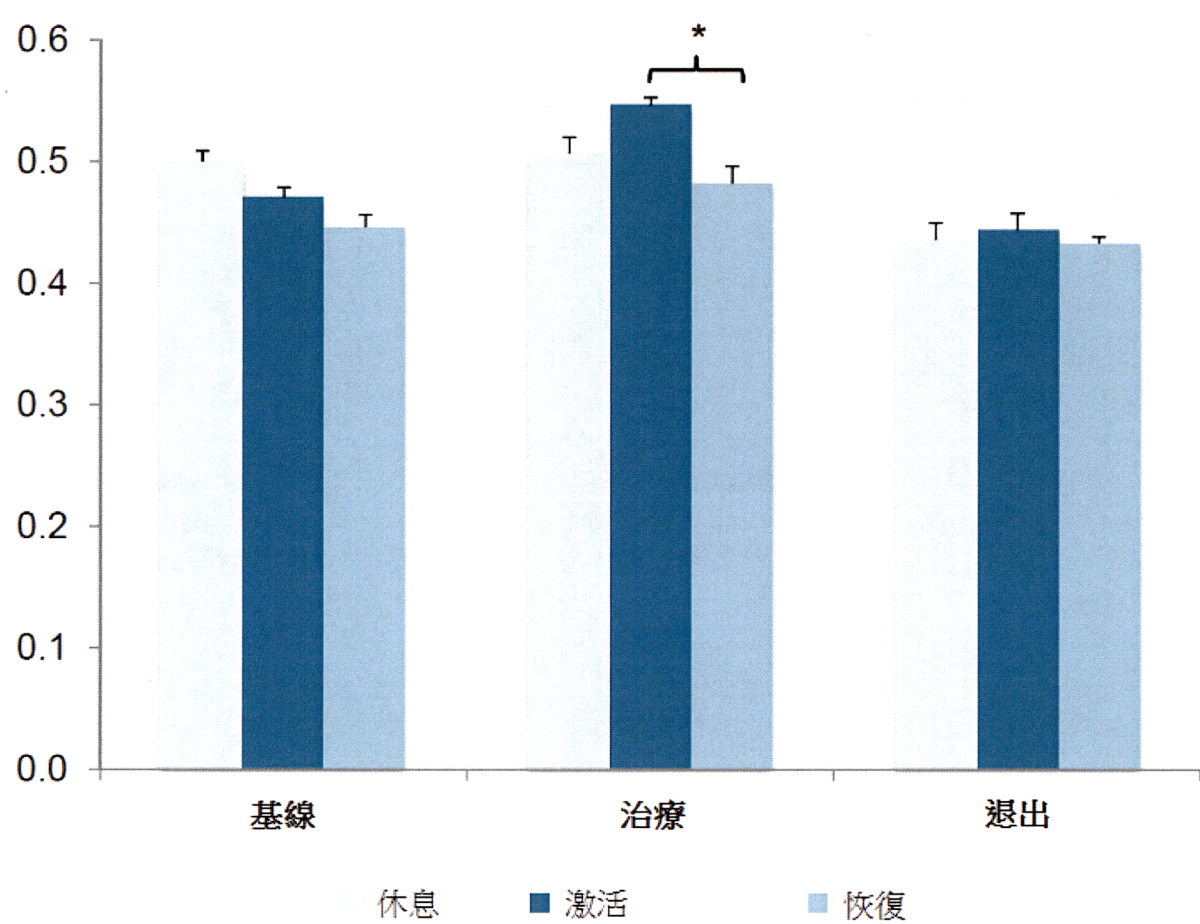


圖 2