



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116507325 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 28

(21) 申请号 202180028457.1

(22) 申请日 2021.02.12

(30) 优先权数据

62/976,958 2020.02.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/017981 2021.02.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/163580 EN 2021.08.19

(71) 申请人 拜奥吉瓦有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 米哈伊尔·谢尔盖维奇·什彻皮诺夫

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.

A61K 31/20 (2006.01)

权利要求书3页 说明书29页

(54) 发明名称

用于治疗tau蛋白病的方法

(57) 摘要

公开了同位素修饰的多不饱和化合物用于治疗、改善有需要的个体的与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况或抑制与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况的进展的用途。在某些实施方案中,同位素修饰的多不饱和化合物是氘代多不饱和脂肪酸或其衍生物。

1. 用于减少神经元中的脂质过氧化的方法, 其中所述脂质过氧化与tau蛋白病的异常tau蛋白特征相关, 所述方法包括:

使所述神经元与足够量的氘代多不饱和脂肪酸 (PUFA) 或其酯或其衍生物接触, 历时足以使所述氘代PUFA或其酯或其衍生物在所述神经元中累积的时间段;

其中在所述神经元中累积的所述氘代PUFA或其酯或其衍生物稳定所述神经元以对抗与异常tau相关的神经元死亡。

2. 用于减少患者的神经元中的脂质过氧化的方法, 其中所述脂质过氧化与tau蛋白病的异常tau蛋白特征相关, 所述方法包括:

向所述患者施用足够量的氘代多不饱和脂肪酸 (PUFA) 或其酯或其衍生物, 历时足以在所述患者的包括神经元膜在内的神经元中累积所述氘代PUFA或其酯或其衍生物的时间段,

其中所述累积的氘代PUFA或其酯或其衍生物减弱所述神经元中的脂质过氧化, 从而稳定所述神经元以对抗与异常tau相关的神经元死亡。

3. 治疗、改善个体中与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况或抑制个体中与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况的进展的方法, 所述方法包括: 在第一时间段内向所述个体施用第一有效量的一种或多种氘代多不饱和脂质或其药学上可接受的盐。

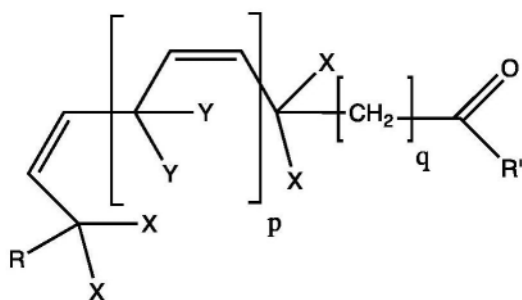
4. 如权利要求3所述的方法, 其中所述与tau蛋白病相关的所述神经变性疾病或病况选自嗜银颗粒病 (AGD)、慢性创伤性脑病 (CTE)、皮质基底节变性 (CBD)、额颞叶痴呆和帕金森综合征、神经节细胞胶质瘤、神经节细胞瘤、脂褐质沉积症、lytico-bodig病、脑膜血管瘤病、泛酸激酶相关的神经变性 (PKAN)、皮克病、脑炎后帕金森综合征、原发性年龄相关的tau蛋白病 (PART)、Steele-Richardson-Olszewski综合征 (SROS) (也称为进行性核上性麻痹-PSP)、亚急性硬化性全脑炎 (SSPE)、阿尔茨海默病或Lytico-bodig病。

5. 如权利要求4所述的方法, 其中所述神经变性疾病或病况是可疑的SROS。

6. 如权利要求1所述的方法, 其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物选自氘代脂肪酸、氘代脂肪酸酯、氘代脂肪酸硫酯、氘代脂肪酸酰胺、脂肪酸氘代磷酸酯或磷脂衍生物, 其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物的至少一个或多个双烯丙基位置是氘取代的位点。

7. 如权利要求6所述的方法, 还包括在至少一个另外的烯丙基位点的氘取代。

8. 如权利要求6所述的方法, 其中所述多不饱和脂质具有式(I)的结构:

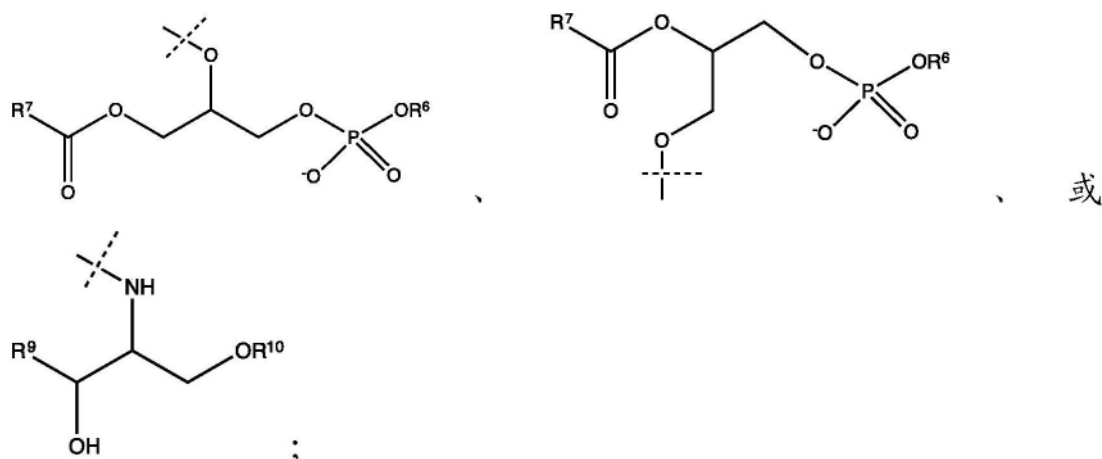


(I)

其中:

R为氢或任选取代的 C_1-C_{10} 烷基, 其中所述任选取代是至少一个氘;

R' 为 $-OR^1$ 、 $-SR^2$ 、 $-O(CH_2)CH(OR^3)CH_2(OR^4)$ 、 $-NR^5R^6$ 、



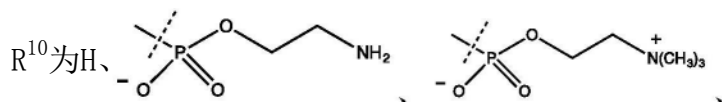
R^1 和 R^2 为H、任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的4至10元杂芳基或任选取代的3至10元杂环基；

R^3 和 R^4 各自独立地为H、任选取代的 $-C(=O)C_1$ - C_{21} 烷基、任选取代的 $-C(=O)C_2$ - C_{21} 烯基或任选取代的 $-C(=O)C_2$ - C_{21} 炔基；

R^5 和 R^6 各自独立地为H、任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的4至10元杂芳基或任选取代的3至10元杂环基；或者 R^5 和 R^6 与和它们所连接的氮原子一起形成任选取代的3至10元杂环基；

R^7 为任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基；

R^9 为任选取代的 C_8 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_8 - C_{21} 烯基或任选取代的 C_8 - C_{21} 炔基；



单糖、二糖或寡糖；

每个X和Y独立地为H或D,条件是X和任选地一个或多个Y中的至少一个是D;以及

p和q各自独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数；

或其混合物。

9.如权利要求8所述的方法,其中每个Y是D。

10.如权利要求8所述的方法,其中R是甲基、 C_4 烷基或 C_7 烷基,其各自被一个或多个D任选取代。

11.如权利要求1所述的方法,其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸、或其盐或其酯。

12.如权利要求2所述的方法,其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸、或其盐或其酯。

13.如权利要求8所述的方法,其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸、或其盐或其酯。

14.如权利要求8所述的方法,其中酯OR1是烷基酯、甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯。

15.如权利要求14所述的方法,其中R1是乙基。

16.如权利要求1所述的方法,其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物选自11,11-D2-亚

油酸、11,11,14,14-D4-亚麻酸、13,13-D2-花生四烯酸、7,7,10,10,13,13-D6-花生四烯酸、7,7,10,10,13,13,16,16-D8-二十碳五烯酸或6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-二十二碳六烯酸,或它们的乙酯。

17.如权利要求8所述的方法,其中所述氘代多不饱和脂质的混合物在所述双烯丙基位置具有至少50%的氘化度。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述氘代多不饱和脂质的混合物在所述双烯丙基位置具有至少70%的氘化度。

19.如权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种氘代PUFA或其酯或其衍生物与至少一种抗氧化剂共同施用。

20.如权利要求2所述的方法,其中所述一种或多种氘代PUFA或其酯或其衍生物与至少一种抗氧化剂共同施用。

21.如权利要求3所述的方法,其中所述一种或多种氘代PUFA或其酯或其衍生物与至少一种抗氧化剂共同施用。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述抗氧化剂包括辅酶Q、艾地苯醌、米托醌、米托醌醇、维生素C或维生素E、或它们的组合。

23.如权利要求4所述的方法,其中所述额颞叶痴呆和帕金森综合征与17号染色体相关(FTDP17)。

用于治疗tau蛋白病的方法

相关申请的交叉引用

本申请根据35 U.S.C. §119(e) (1)的规定要求2020年2月14日提交的美国临时专利申请序列号62/976,958的权益,该申请的全部内容通过引用并入本文。

发明背景

1. 发明领域

[0001] 本公开涉及用于治疗tau蛋白病的方法和组合物。在一些实施方案中,这些方法和组合物涉及氘代多不饱和脂肪酸或其衍生物在治疗由tau蛋白病介导的疾病中的用途。

2. 相关技术的描述

[0002] tau蛋白病是路易体疾病或蛋白病的亚组。tau蛋白病包括数种涉及tau蛋白聚集成不溶性缠结的神经变性病况,以及在人脑中由tau蛋白的过度磷酸化形成的聚集体。这些神经变性病况属于路易体疾病或蛋白病的更广泛类别。与tau蛋白病有关的具体病况包括但不限于嗜银颗粒病(AGD)、慢性创伤性脑病(CTE)、皮质基底节变性(CBD)、与17号染色体相关的额颞叶痴呆和帕金森综合征(FTDP-17)、神经节细胞胶质瘤、神经节细胞瘤、脂褐质沉积症、lytico-bodig病、脑膜血管瘤病、泛酸激酶相关的神经变性(PKAN)、皮克病、脑炎后帕金森综合征、原发性年龄相关的tau蛋白病(PART)、Steele-Richardson-Olszewski综合征(SROS)和亚急性硬化性全脑炎(SSPE)。Wang et al., Nature Rev. Neurosci. 2016;17:5 和Arendt et al., Brain Res. Bulletin 2016;126:238。tau蛋白病常与共核蛋白病重叠。

[0003] Steele-Richardson-Olszewski综合征或进行性核上性麻痹(PSP)是涉及脑特定体积的逐渐恶化和死亡的神经变性疾病。该病况导致包括平衡丧失、运动迟缓、眼睛移动困难和痴呆在内的症状。位于17号染色体上的被称为H1单倍型的tau蛋白的基因的变体已经与PSP关联。除tau蛋白病外,线粒体功能障碍似乎也是参与PSP的一个因素。特别地,线粒体复合体I抑制剂与PSP样脑损伤有关。

[0004] 众所周知,氧化应激在神经变性tau蛋白病中起主要作用。Ganguly et al., Drug Design, Dev. And Therapy 2017;11:797。更具体地,脂质过氧化(LPO)被认为是特别相关的tau蛋白病诱导因子。Porter NA, Methods Enzymol. 1(984) 105:273; Gomez-Ramos, et al., J. Neurosci. Res., (2003) 71:863; 和Liu, et al., Free Rad. Biol. Med., (2005) 38:746。

[0005] 线粒体功能障碍是各种蛋白病性神经系统疾病的另一个共通性,其与氧化应激和LPO密切相关。众所周知,这种功能障碍包含各种缺陷,包括线粒体分裂和融合、线粒体自噬、细胞自噬、细胞凋亡、信号传导、钙稳态和OxPhos通路故障,所有这些都与神经变性直接相关。Murphy, et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., (1999) 19:231-245; Lin, et al., Nature (2006) 443:787-795。这些和其它参数如线粒体形状和膜曲率直接受脂质双层环境和脂质代谢的影响。Aufschnaiter, et al., Cell Tissue Res., (2017) 367:125-140。线粒体脂质膜富含多不饱和脂肪酸(PUFA),其特别易受ROS引发的氧化。重要的是,PUFA的氧化通过链式反应形式进行,由此一个引发ROS-驱动的伤害事件产生显著的损害和多种毒性产物。这些反过来又引起更多的ROS,维持恶性循环。活性氧(ROS)和LPO的累积被认为在

Steele-Richardson-Olszewski综合征 (SROS) 的病理生理学中起关键作用。Odetti, et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., (2000) 59:393-397; and Zarkovic, Molec. Aspects Med., (2003) 24:293-303。仍然需要开发用于神经变性tau蛋白病的新的药物治疗。

[0006] 现已发现同位素修饰的多不饱和脂肪酸、其酯和其衍生物可用于治疗、减轻与tau蛋白病有关的神经变性疾病或病况或抑制与tau蛋白病有关的神经变性疾病或病况的进展。

发明概述

[0007] 在一个方面,本公开涉及在有需要的患者中治疗或改善至少部分由tau蛋白病介导的神经变性疾病或病况;或者抑制与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况的进展的方法,其包括在第一时间段期间向个体施用第一有效量的一种或多种氘代多不饱和脂质或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法还包括在第二时间段期间向个体施用第二有效量的一种或多种氘代多不饱和脂质或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况选自嗜银颗粒病 (AGD)、慢性创伤性脑病 (CTE)、皮质基底节变性 (CBD)、与17号染色体相关的额颞叶痴呆和帕金森综合征 (FTDP-17)、神经节细胞胶质瘤、神经节细胞瘤、脂褐质沉积症、lytico-bodig病、脑膜血管瘤病、泛酸激酶相关的神经变性 (PKAN)、皮克病、脑炎后帕金森综合征、原发性年龄相关的tau蛋白病 (PART)、Steele-Richardson-Olszewski综合征 (SROS) 和亚急性硬化性全脑炎 (SSPE)。在一些其它实施方案中,神经变性疾病或病况不是阿尔茨海默病、帕金森病和额颞叶痴呆。

[0008] 这些疾病中的每一种疾病的病理学都涉及tau蛋白聚集成不溶性缠结,以及在人脑中由tau蛋白的过度磷酸化形成的聚集体。

[0009] 在一个实施方案中,本公开提供了用于减少神经元中的脂质过氧化的方法,其中所述脂质过氧化与tau蛋白病的异常tau蛋白 (abnormal tubulin associated units) 特征相关,所述方法包括:

[0010] 使表现出tau蛋白病的所述神经元与足够量的氘代多不饱和脂肪酸接触,历时足以使这种脂肪酸在神经元中,特别是在神经元膜中累积的时间段,

[0011] 其中并入所述神经元中的所述氘代多不饱和脂肪酸减弱所述神经元中的脂质过氧化,从而稳定所述神经元以对抗与异常tau相关的神经元死亡。

[0012] 在一个实施方案中,本公开提供了用于减少神经元中的脂质过氧化的方法,其中所述脂质过氧化与tau蛋白病的脑中异常tau蛋白特征相关,所述方法包括:向处于tau蛋白病风险或患有tau蛋白病的患者施用足够量的氘代多不饱和脂肪酸,历时足以在所述患者的神经元中并且特别地在神经元膜中累积足够量的氘代多不饱和脂肪酸的时间段,其中并入所述神经元中的所述氘代多不饱和脂肪酸减弱所述神经元中的脂质过氧化,从而稳定所述神经元以对抗与异常tau相关的神经元死亡。

[0013] 在一些实施方案中,提供了用于减少神经元中的脂质过氧化的方法,其中所述脂质过氧化与tau蛋白病的异常tau蛋白特征相关,所述方法包括使所述神经元与足够量的氘代多不饱和脂肪酸 (PUFA) 或其酯或其衍生物接触,历时足以在所述神经元中累积所述氘代 PUFA 或其酯或其衍生物的时间段;其中在所述神经元中累积的所述氘代 PUFA 或其酯或其衍生物稳定所述神经元以对抗与异常tau相关的神经元死亡。

[0014] 在一些实施方案中,提供了用于减少患者的神经元中的脂质过氧化的方法,其中

所述脂质过氧化与tau蛋白病的异常tau蛋白特征相关,所述方法包括向所述患者施用足够量的氘代多不饱和脂肪酸(PUFA)或其酯或其衍生物,历时足以在所述患者的包括神经元膜在内的神经元中积累所述氘代PUFA或其酯或其衍生物的时间段,其中所述累积的氘代PUFA或其酯或其衍生物减弱所述神经元中的脂质过氧化,从而稳定所述神经元以对抗与异常tau相关的神经元死亡。

[0015] 在一些实施方案中,提供了治疗或改善个体的与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况或抑制个体的与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况的进展的方法,所述方法包括在第一时间段期间向所述个体施用第一有效量的一种或多种氘代多不饱和脂质或其药学上可接受的盐。

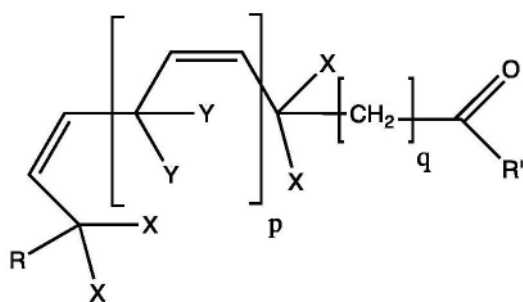
[0016] 在一些实施方案中,所述与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况选自嗜银颗粒病(AGD)、慢性创伤性脑病(CTE)、皮质基底节变性(CBD)、额颞叶痴呆和帕金森综合征、神经节细胞胶质瘤、神经节细胞瘤、脂褐质沉积症、lytico-bodig病、脑膜血管瘤病、泛酸激酶相关的神经变性(PKAN)、皮克病、脑炎后帕金森综合征、原发性年龄相关的tau蛋白病(PART)、Steele-Richardson-Olszewski综合征(SROS)(也称为进行性核上性麻痹-PSP)、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、阿尔茨海默病或Lytico-bodig病。

[0017] 在一些实施方案中,神经变性疾病或病况是可疑的SROS。

[0018] 在一些实施方案中,所述氘代PUFA或其酯或其衍生物选自氘代脂肪酸、氘代脂肪酸酯、氘代脂肪酸硫酯、氘代脂肪酸酰胺、脂肪酸氘代磷酸酯或磷脂衍生物,并且其中所述氘代PUFA或其酯或其衍生物的至少一个或多个双烯丙基位置是氘取代的位点。

[0019] 在一些实施方案中,所述组合物可以还包括在至少一个另外的烯丙基位点处的氘取代。

[0020] 在一些实施方案中,多不饱和脂质具有式(I)的结构:

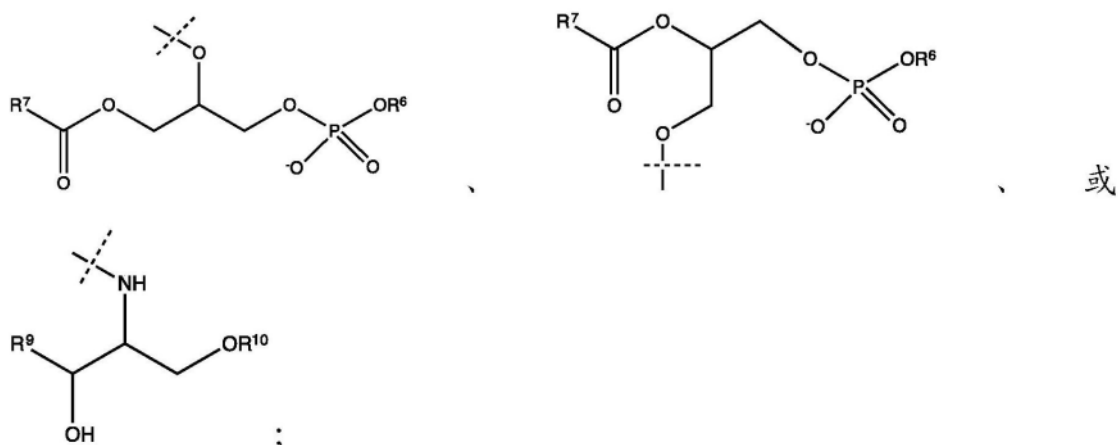


(I)

其中:

R为氢或任选取代的 C_1-C_{10} 烷基,其中所述任选取代是至少一个氘;

R'为 $-OR^1$ 、 $-SR^2$ 、 $-O(CH_2)CH(OR^3)CH_2(OR^4)$ 、 $-NR^5R^6$ 、



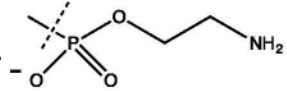
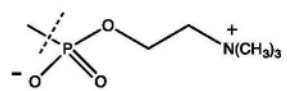
R^1 和 R^2 为H、任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的4至10元杂芳基或任选取代的3至10元杂环基；

R^3 和 R^4 各自独立地为H、任选取代的 $-C(=O)C_1$ - C_{21} 烷基、任选取代的 $-C(=O)C_2$ - C_{21} 烯基或任选取代的 $-C(=O)C_2$ - C_{21} 炔基；

R^5 和 R^6 各自独立地为H、任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的4至10元杂芳基或任选取代的3至10元杂环基；或者 R^5 和 R^6 与和它们所连接的氮原子一起形成任选取代的3至10元杂环基；

R^7 为任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基；

R^9 为任选取代的 C_8 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_8 - C_{21} 烯基或任选取代的 C_8 - C_{21} 炔基；

R^{10} 为H、、、单糖、二糖或寡糖；

每个X和Y独立地为H或D,条件是X和任选地一个或多个Y中的至少一个是D;以及p和q各自独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数;或其混合物。

[0021] 在一些实施方案中,Y各自为D。

[0022] 在一些实施方案中,R为甲基、 C_4 烷基或 C_7 烷基,各自被一个或多个D任选取代。

[0023] 在一些实施方案中,氘代PUFA或其酯或其衍生物是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸或其盐或其酯。

[0024] 在一些实施方案中,氘代PUFA或其酯或其衍生物是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸或其盐或其酯。

[0025] 在一些实施方案中,氘代PUFA或其酯或其衍生物是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸或其盐或其酯。

[0026] 在一些实施方案中,酯 OR^1 为烷基酯、甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯。

[0027] 在一些实施方案中, R^1 为乙基。

[0028] 在一些实施方案中,氘代PUFA或其酯或其衍生物选自11,11-D2-亚油酸、11,11,14,14-D4-亚麻酸、13,13-D2-花生四烯酸、7,7,10,10,13,13-D6-花生四烯酸、7,7,10,10,13,13,16,16-D8-二十碳五烯酸或6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-二十二碳六烯酸,或

它们的乙酯。

[0029] 在一些实施方案中,氘代多不饱和脂质的混合物在双烯丙基位置具有至少50%的氘化度。

[0030] 在一些实施方案中,氘代多不饱和脂质的混合物在双烯丙基位置具有至少70%的氘化度。

[0031] 在一些实施方案中,所述一种或多种氘代PUFA或其酯或其衍生物与至少一种抗氧化剂共同施用。

[0032] 在一些实施方案中,所述一种或多种氘代PUFA或其酯或其衍生物与至少一种抗氧化剂共同施用。

[0033] 在一些实施方案中,所述一种或多种氘代PUFA或其酯或其衍生物与至少一种抗氧化剂共同施用。

[0034] 在一些实施方案中,抗氧化剂包括辅酶Q、艾地苯醌、mitoquinone (米托醌)、mitoquinol (米托醌醇)、维生素C或维生素E或它们的组合。

[0035] 在一些实施方案中,额颞叶痴呆和帕金森综合征与17号染色体相关(FTDP17)。

详细说明

[0036] 本公开的实施方案涉及同位素修饰的多不饱和脂质如氘代多不饱和脂肪酸及其衍生物用于治疗或改善与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况的方法和用途。在一些实施方案中,此类tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况不是阿尔茨海默病、帕金森病或额颞叶痴呆。在一些实施方案中,此类tau蛋白病相关的神经变性疾病是Steele-Richardson-Olszewski综合征(SROS)或进行性核上性麻痹(PSP)。

[0037] 在一些情况下,本文所述的方法或用途还减少了与磷酸化-tau蛋白的异前列腺烷相互作用,使得前者可以被去磷酸化并清除。因此,其减少或减轻了由tau累积引起的毒性。

[0038] 在一些情况下,本文所述的方法或用途还防止SROS个体的中脑中的tau和磷酸-tau的交联。在一些情况下,所述方法或用途还通过防止神经元的线粒体细胞死亡来逆转SROS。

[0039] 在一些情况下,本文所述的方法或用途通过以协同方式防止神经元的线粒体细胞死亡并阻断异前列腺烷诱导的不能清除磷酸化tau的下游毒性效应来逆转SROS。

[0040] 然而,在提供更详细的描述之前,首先定义以下术语。

定义

[0041] 本文所用的章节标题仅用于组织目的,而不应解释为限制所述主题。

[0042] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。术语“包括(including)”以及其它形式,例如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”的使用不是限制性的。

[0043] 术语“具有(having)”以及其它形式,例如“具有(have)”、“具有(has)”和“具有(had)”的使用不是限制性的。

[0044] 本说明书中所用的术语“包含comprise(s)”和“包含(comprising)”无论在过渡性短语中还是在权利要求的主体中,都应被解释为具有开放式的含义。也就是说,上述术语应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。例如,当在方法的上下文中使用时,术语“包含”是指该方法至少包括所述步骤,但可以包括另外的步骤。当在化合物、组合物、制剂

或装置的上下文中使用时,术语“包含”是指化合物、组合物、制剂或装置至少包括所述特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。

[0045] 本文所用的术语“约”是指数量、值、数、百分比、量或重量与参考数量、值、数、百分比、量或重量相差本领域普通技术人员认为对于该类型的数量、值、数、百分比、量或重量可接受的变化。在各种实施方案中,术语“约”是指相对于参考数量、值、数、百分比、量或重量的20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的方差。

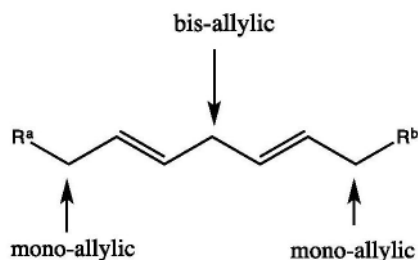
[0046] 如本文所用,单数形式的术语“tau蛋白病(tauopathy)”和复数形式的术语“tau蛋白病(tauopathies)”是指公认的一组临床、生化和形态学异质的神经变性疾病,其中这类疾病的病理学包括对神经元引起最大损伤的tau(tubulin associated unit)蛋白的可溶性原纤维聚集物和异常tau在脑中的沉积(统称为“异常tau”)。许多公认的神经变性疾病的特征在于与是否存在tau的沉积无关。因此,许多这些疾病的患者患有或不患有tau蛋白病。然而,如本文所定义的,只有那些具有异常tau的患者才被包括作为识别的疾病的子集。异常tau是流氓蛋白质,其导致对神经元的氧化损伤,特别是对神经元膜中的脂肪酸的氧化损伤,从而导致神经元死亡。

[0047] Esteras等人的以下概述(“Mitochondrial Calcium Deregulation in the Mechanism of Beta-Amyloid and Tau Pathology,”Cell,9:9 2135(2020).)提供了tau蛋白病的详细概述。tau蛋白(tubulin-associated unit(微管蛋白相关单位))是指微管相关蛋白。它是可溶性的、天然未折叠的和磷酸化的蛋白质,在大多数组织和器官中普遍表达。该蛋白以六种选择性剪接的同种型存在,并且由位于人17号染色体上的单个基因mapt编码。tau存在于所有细胞和亚细胞区室中,但在中枢神经系统的神经元的轴突中最为突出。tau蛋白在神经元生理学、微管组装和动力学、促进轴突生长、轴突运输和信号转导中起重要作用。tau的生理和病理活性取决于磷酸化(tau是磷蛋白质)和选择性剪接以及聚集水平。tau蛋白的可溶性原纤维聚集对神经元引起最大损伤。在疾病中,tau与微管解离并形成大的、主要是细胞内的、富含 β -片的原纤维。tau蛋白参与许多神经变性疾病的发病机理,特别是参与阿尔茨海默病和额颞叶痴呆的发病机理。神经系统的病理和痴呆与已经变得有缺陷并且不再适当稳定微管的tau蛋白有关。异常的tau功能导致快速轴突运输的缺乏、营养不良的神经突和异常的线粒体分布。线粒体的这种异常分布更可能是由tau损害线粒体的分裂和融合而引起的。还已经表明,在人tau转基因小鼠和苍蝇中,F-肌动蛋白增加,这破坏了线粒体和分裂蛋白DRP1的物理结合,导致线粒体伸长。通过减少线粒体融合,或通过增强分裂,或通过逆转肌动蛋白稳定化,可以拯救所产生的神经毒性。三倍敲除阿尔茨海默病小鼠线粒体中已经显示tau对线粒体复合体I的可能作用。MAPT基因(编码tau)中的10+16内含子突变增加了4R tau同种型的产生,其更易于聚集。具有这种突变的人iPSC衍生的神经元与导致F1Fo-ATP酶以反向模式被转换的部分抑制的复合体I-驱动的呼吸有关。这种组合增加了线粒体膜电位,其触发电子传输链中的ROS产生,其引起氧化应激和细胞死亡。(省略引用和附图标记)。

[0048] 临床上、生化上和形态学上异质的神经变性疾病,其中此类疾病的病理学可包括在至少一部分的患有所述疾病的患者中的tau蛋白病,所述疾病包括,仅作为实例,嗜银颗粒病(AGD)、慢性创伤性脑病(CTE)、皮质基底节变性(CBD)、额颞叶痴呆和帕金森综合征,包括与17号染色体相关的亚组(FTDP-17)、神经节细胞胶质瘤、神经节细胞瘤、脂褐质沉积症、

lytico-bodig病、脑膜血管瘤病、泛酸激酶相关的神经变性(PKAN)、皮克病、脑炎后帕金森综合征、原发性年龄相关的tau蛋白病(PART)、Steele-Richardson-Olszewski综合征(SROS)(也称为进行性核上性麻痹-PSP)、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、阿尔茨海默病、Lytico-bodig病和任何其它神经变性疾病,包括在疾病的病因学和/或病理学方面的tau蛋白病。

[0049] 如本文所用,“双烯丙基”位置是指本文所述的多不饱和脂质的1,4-二烯系统的亚甲基(例如,式(I)的多不饱和脂质的Y取代位置)。如本文所用,“单烯丙基”位置是指仅与一个双键相邻的亚甲基,但不是双烯丙基位置(例如,式(I)的多不饱和脂质的X取代位置)。在以下结构中进一步举例说明:



[0050] 本文所用的术语“多不饱和脂质”是指在其烃链中含有两个或更多个不饱和键,例如双键或叁键的脂质。这里的多不饱和脂质可以是多不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸酯、多不饱和脂肪酸硫酯、多不饱和脂肪酸酰胺、多不饱和脂肪酸磷酸酯或含有多不饱和脂肪酸残基的磷脂。

[0051] 在一些方面,同位素修饰的PUFA分子可以含有一个氘原子,例如当亚甲基中的两个氢中的一个氢被氘替代时,并且因此可以被称为“D1”PUFA。类似地,同位素修饰的PUFA分子可以含有两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个或十四个氘原子,可以被分别称为“D2”、“D3”、“D4”、“D5”、“D6”、“D7”、“D8”、“D9”、“D10”、“D11”、“D12”、“D13”或“D14”PUFA。

[0052] 如本文所用,术语“D2-花生四烯酸或其酯”是指在花生四烯酸或酯的一个或两个双烯丙基位置存在氘化。这种D2-花生四烯酸或其酯包括7,7-D2-花生四烯酸或其酯、10,10-D2-花生四烯酸或其酯、或13,13-D2-花生四烯酸或其酯,以及7,10-D2-花生四烯酸和相关化合物(例如,7,13-D2、10,13-D2-)。包括D2-花生四烯酸或其酯的混合物。这种D2-花生四烯酸或其酯可以在除双烯丙基位点以外的位点包括另外的氘化,例如包括至多6个总氘原子的烯丙基位点,条件是在双烯丙基位点存在氘原子。

[0053] 如本文所用,术语“D4-花生四烯酸或其酯”是指在花生四烯酸或酯的两个或三个双烯丙基位置存在氘化。这种D4-花生四烯酸或其酯包括7,7,10,10-D4-花生四烯酸或其酯、10,10,13,13-D4-花生四烯酸或其酯、或7,7,13,13-D4-花生四烯酸或其酯,以及7,7,10,13-D4-花生四烯酸或其酯,和相关化合物(7,10,13,13-D4-或7,10,10,13-D4)。包括D4-花生四烯酸或其酯的混合物。这种D4-花生四烯酸或其酯可以在除双烯丙基位点以外的位点包括另外的氘化,例如包括至多8个总氘原子的烯丙基位点,条件是在两个双烯丙基位点处存在2个氘原子。

[0054] 如本文所用,术语“D6-花生四烯酸或其酯”是指在花生四烯酸或酯的每个双烯丙基位置存在二-氘化。这种D6-花生四烯酸或其酯是7,7,10,10,13,13-D6-花生四烯酸或其

酯。这种D6-花生四烯酸或其酯可以在除双烯丙基位点以外的位点包括另外的氘化,例如包括至多10个总氘原子的烯丙基位点。

[0055] 如本文所用,“C_a至C_b”(其中“a”和“b”是整数)是指烷基、烯基或炔基中的碳原子数,或环烷基、芳基、杂芳基或杂环基的环中的碳原子数。即,烷基、烯基、炔基、环烷基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂环的环可以含有“a”至“b”(包括端值)个碳原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”或“C₁-C₄烷基”是指具有1-4个碳的所有烷基,即,CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。同样地,例如,环烷基可以在环中含有“a”至“b”(包括端值)个总原子,例如C₃-C₈环烷基,3至8个碳原子。如果关于烷基、环烷基或环烯基没有指定“a”和“b”,则假定在这些定义中描述的最宽范围。类似地,“4至7元杂环”基团是指具有4至7个总环原子的所有杂环基团,例如氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、噁唑啉、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉等。

[0056] 如本文所用,术语“C₁-C₆”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆,以及由两个前述数字中的任一个定义的范围。例如,C₁-C₆烷基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基、C₂-C₆烷基、C₁-C₃烷基等。类似地,C₃-C₈碳环基或环烷基各自包括含有3、4、5、6、7和8个碳原子的烃环,或由两个数字中的任一个定义的范围,例如C₃-C₇环烷基或C₅-C₆环烷基。作为另一个实例,3至10元杂环基包括3、4、5、6、7、8、9或10个环原子,或由两个前述数字中的任一个定义的范围,例如4至6元或5至7元杂环基。

[0057] 如本文所用,“烷基”是指包含完全饱和的(无双键和叁键)烃基团的直链或支链烃链。烷基可以具有1至20个碳原子(每当其在本文中出现时,数值范围如“1至20”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至20个碳原子”是指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等,直至并且包括20个碳原子组成,尽管本定义还涵盖了其中没有指定数值范围的术语“烷基”的出现。烷基还可以是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基还可以是具有1至6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基可以被指定为“C₁-C₄烷基”或类似的指定。仅作为实例,“C₁-C₄烷基”表示在烷基链中存在1至4个碳原子,即,该烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基可以是取代的或未取代的。

[0058] 如本文所用,“烯基”是指在直链或支链烃链中含有一个或多个双键的烷基。烯基可具有2至20个碳原子,尽管本定义还涵盖了未指定数值范围的术语“烯基”的出现。烯基还可以是具有2至9个碳原子的中等大小的烯基。烯基还可以是具有2至4个碳原子的低级烯基。化合物的烯基可以被指定为“C₂₋₄烯基”或类似的指定。仅作为实例,“C₂₋₄烯基”表示在烯基链中存在2-4个碳原子,即,烯基链选自乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、丁烯-4-基、1-甲基-丙烯-1-基、2-甲基-丙烯-1-基、1-乙基-乙烯-1-基、2-甲基-丙烯-3-基、丁-1,3-二烯基、丁-1,2-二烯基和丁-1,2-二烯-4-基。典型的烯基包括但决不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。烯基可以是未取代的或取代的。

[0059] 如本文所用,“炔基”是指在直链或支链烃链中含有一个或多个叁键的烷基。炔基可具有2至20个碳原子,尽管本定义还涵盖了未指定数值范围的术语“炔基”的出现。炔基还可以是具有2至9个碳原子的中等大小的炔基。炔基还可以是具有2至4个碳原子的低级炔基。化合物的炔基可以被指定为“C₂₋₄炔基”或类似的指定。仅作为实例,“C₂₋₄炔基”表示在炔

基链中存在2-4个碳原子,即,炔基链选自乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-3-基、丁炔-4-基和2-丁炔基。典型的炔基包括但决不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基等。炔基可以是未取代的或取代的。

[0060] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和的(无双键和叁键)单环或多环烃环系统。当由两个或更多个环组成时,环可以以稠合的方式连接在一起。环烷基可以在环中含有3至10个原子或在环中含有3至8个原子。环烷基可以是未取代的或取代的。典型的环烷基包括但决不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。环烷基可以是未取代的或取代的。

[0061] 如本文所用,“芳基”是指碳环(全碳)单环或多环芳族环系统(包括例如稠合、桥接或螺环系统,其中两个碳环共享化学键,例如一个或多个芳基环与一个或多个芳基或非芳基环),其在遍及至少一个环中具有完全离域的 π 电子系统。芳基中的碳原子数可以变化。例如,芳基可以是 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基的实例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基可以是取代的或未取代的。

[0062] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1、2或3个杂原子)的单环或多环芳族环系统(具有完全离域的 π 电子系统的环系统),所述杂原子是除碳以外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基的环中的原子数可以变化。例如,杂芳基可以在环中含有5至10个原子,在环中含有6至10个原子,或者在环中含有5至6个原子,例如九个碳原子和一个杂原子;八个碳原子和两个杂原子;七个碳原子和三个杂原子;八个碳原子和一个杂原子;七个碳原子和两个杂原子;六个碳原子和三个杂原子;五个碳原子和四个杂原子;五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;或两个碳原子和三个杂原子。此外,术语“杂芳基”包括稠合环系,其中两个环,例如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹啉和三嗪。杂芳基可以是取代或未取代的。

[0063] 如本文所用,“杂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元和十元单环、双环和三环环系,其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环系。杂环可以任选地含有一个或多个不饱和键,该不饱和键以这样的方式存在,即在遍及所有环中不出现完全离域的 π 电子系统(即,杂环基不是芳族的)。杂原子是除碳以外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环可还含有一个或多个羰基官能团,以便使该定义包括氧代系统,例如内酰胺、内酯和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环组成时,环可以以稠合、桥接或螺环的方式连接在一起。如本文所用,术语“稠合”是指具有共同的两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥接的杂环基”是指其中杂环基含有连接非相邻原子的一个或多个原子的连接的化合物。如本文所用,术语“螺环”是指具有一个共同原子的两个环,并且这两个环不通过桥连接。杂环基可在环中含有3至10个原子,在环中含有3至8个原子,在环中含有3至6个原子,或在环中含有5至6个原子。例如,五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;两个碳原子和三个

杂原子；一个碳原子和四个杂原子；三个碳原子和一个杂原子；或两个碳原子和一个杂原子。另外，杂环基中的任何氮可以被季铵化。杂环基可以通过杂环基中的碳原子(C-连接的)或通过杂环基中的杂原子(例如氮原子(N-连接的))与分子的其余部分连接。杂环基可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”基团的实例包括但不限于氮丙啶、环氧乙烷、硫杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烷、1,4-二氧杂环戊烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫杂戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫吗啉、硫吗啉亚砷、硫吗啉砷和它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑烷酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲二氧基苯基)。螺杂环基的实例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0064] 如本文所用,取代的基团衍生自未取代的母体基团,其中已存在一个或多个氢原子与另一个原子或基团的交换。除非另有说明,当基团被认为是“取代的”时,其意指该基团被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_7 碳环基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、 C_3 - C_7 碳环基- C_1 - C_6 -烷基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂环基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂环基- C_1 - C_6 -烷基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、芳基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、芳基(C_1 - C_6)烷基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂芳基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂芳基(C_1 - C_6)烷基(被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基任选取代)、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基(C_1 - C_6)烷基(即、醚)、芳基氧基、硫氢基(巯基)、卤代(C_1 - C_6)烷基(例如、 $-CF_3$)、卤代(C_1 - C_6)烷氧基(例如、 $-OCF_3$)、 C_1 - C_6 烷硫基、芳硫基、氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基、硝基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、酰基、氰酰基、异氰酰基、氰硫基、异氰硫基、亚磺酰基、磺酰基和氧代(=O)。当基团被描述为“取代的”时,该基团可以被上述取代基取代。在一些实施方案中,取代的基团被一个或多个取代基取代,所述取代基单独地且独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、氨基、羟基和卤素。

[0065] 如本文所用,术语“硫酯”是指其中羧酸和硫醇基团通过酯键连接或其中羰基碳与硫原子形成共价键的结构 $-C(=O)SR_A$,其中 R_A 可包括氢、任选取代的 C_{1-30} 烷基(支链或直链)、任选取代的 C_{2-30} 烯基(支链或直链)、任选取代的 C_{2-30} 炔基(支链或直链)、或任选取代的环结构,例如 C_{6-10} 芳基、杂芳基、碳环基、环烷基或杂环基。“多不饱和脂肪酸硫酯”是指结构 $P-C(=O)SR_A$,其中P是本文所述的多不饱和脂肪酸。

[0066] 如本文所用,术语“酰胺”是指结构 $-C(O)NR_A R_B$ 的化合物或部分,并且 R_A 和 R_B 可以独立地是氢、任选取代的 C_{1-30} 烷基(支链或直链)、任选取代的 C_{2-30} 烯基(支链或直链)、任选取代的 C_{2-30} 炔基(支链或直链)、或任选取代的环结构,例如 C_{6-10} 芳基、杂芳基、碳环基、环烷基或杂环基。“多不饱和脂肪酸酰胺”是指结构 $P-C(=O)NR_A R_B$,其中P是本文所述的多不饱和脂肪酸。

[0067] 本文所用的“任选取代的”是指先行基团可以是取代的或未取代的。当被取代时,“任选取代的”基团的取代基可以包括但不限于一个或多个取代基,该取代基独立地选自以下基团或特别指定的基团组(单独的或组合的):低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰基氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级羧酰氨基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰氨基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。两个取代基可连接在一起以形成由0至3个杂原子组成的稠合的5元、6元或7元碳环或杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任选取代的基团可以是未取代的(例如 $-CH_2CH_3$)、完全取代的(例如 $-CF_2CF_3$)、单取代的(例如 $-CH_2CH_2F$)、或在完全取代和单取代之间的任何水平上取代的(例如 $-CH_2CF_3$)。在列举取代基而没有限定取代的情况下,包括取代和未取代的形式。当取代基被限定为“取代的”时,取代的形式是特别预期的。另外,可根据需要定义特定部分的不同组的任选取代基;在这些情况下,任选的取代将按照所定义的,通常紧跟在短语“被……任选取代”之后。

[0068] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是广泛的术语,并且将被给予对本领域普通技术人员而言其普通且常规的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制性是指化合物的盐,其不引起对其所施用的生物体的显著刺激并且不消除化合物的生物活性和性质。

[0069] 如本文所用,术语“口服剂型”具有如本领域技术人员所理解的其一般含义,因此通过非限制性实例包括可施用于人的形式的一种或多种药物的制剂,包括丸剂、片剂、芯、胶囊、囊片、散粉、溶液和悬浮液。

[0070] 如本文所用,术语“患者”或“个体”是指人类患者。

[0071] 如本文所用,“提供”的行为包括供应、获得或施用(包括自我施用)本文所述的组合物。

[0072] 如本文所用,术语“施用”药物包括个体获得和靠自身服用药物。例如,在一些实施方案中,个体从药房获得药物并根据本文提供的方法自我施用药物。

[0073] 本文所用的术语“治疗有效量”是指本文所述的一种或多种同位素修饰的多不饱和和脂质的量足以治疗、改善与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况,或表现出可检测的治疗效果,例如预防、抑制或减缓与tau蛋白病相关的神经变性疾病或病况的进展。该效果可以通过本领域已知的任何方法来检测。在一些实施方案中,个体的精确有效量可取决于个体的体重、大小和健康;病况的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医生的技能和判断范围内的常规实验来确定。

[0074] 如本文所用,术语“与食物一起”被定义为通常是指在施用本文所述的同位素修饰

的化合物之前约1小时至施用此类化合物之后约2小时之间的时间段内已经食用食物的状况。在一些实施方案中,食物是具有足够的体积和脂肪含量的固体食物,其在胃中不会迅速溶解和吸收。优选地,食物是餐食,例如早餐、午餐或晚餐。在一些实施方案中,食物含有脂肪、未氘代的PUFA或其酯。

[0075] 如本文所用,术语“疾病进展速率的降低”是指与患者的自然史相比,疾病进展速率在治疗开始后被减弱。在一个实施方案中,通过使用进行性核上性麻痹评定量表或统一帕金森病评定量表测定在自然史期间的疾病进展速率,并且再次在开始治疗的间隔期间和此后一段设定时间段(例如,每3个月)之后再次测量任一评分,以测定疾病进展速率的降低。然后两种速率都被年度化,疾病进展速率的降低导致在之前和之后的任一评分有至少30%的百分比变化。

[0076] “治疗浓度”意指将疾病进展速率降低至少30%的氘代花生四烯酸的浓度。由于在患者的神经元或脑脊液中获得氘代花生四烯酸的浓度是不可行的或最佳的,治疗浓度是基于在红细胞中发现的氘代亚油酸或氘代花生四烯酸的浓度,如以下实施例所提供的。因此,本文提及的氘代花生四烯酸的治疗浓度是通过评估其在红细胞中的浓度来进行的。在一个实施方案中,氘代花生四烯酸的治疗浓度在下表1中提供。

[0077] 如本文所用,术语“周期性给药”是指基本上符合本文所述的给药的给药方案。换句话说,周期性给药包括在30天期间内至少75%的时间是顺应的患者,并且优选地至少80%的顺应性包含设计的暂停给药。例如,提供一周给药6天的给药方案是一种形式的周期性给药。另一个实例是允许患者由于个人原因停药约3天至7天,条件是患者是至少75%顺应的。

[0078] 术语“未氘代的”是指化合物仅包含天然存在量的氘。术语“氘代的”是指化合物已经被化学修饰以含有多于天然存在量的氘。

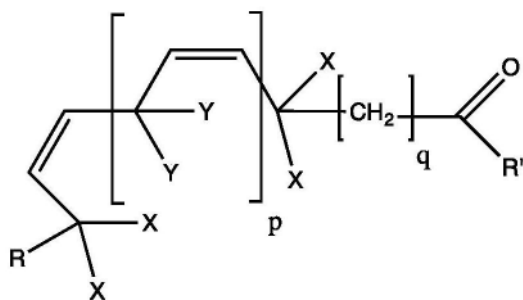
[0079] 在本文所述的任何实施方案中,治疗方法可替代用途权利要求,例如瑞士型用途权利要求。例如,治疗患有FRDA的个体的方法可替代化合物在制备用于治疗FRDA的药物中的用途或用于治疗FRDA的化合物。

同位素修饰多不饱和脂质

[0080] 在一些实施方案中,同位素修饰的多不饱和脂质包括脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸硫酯、脂肪酸酰胺、脂肪酸磷酸酯、或脂肪酸的磷脂衍生物、或它们的组合。在一些其它的实施方案中,在脂肪酸的羧基和磷脂的羟基或氨基之间的酯化或酰胺化反应之后,含有氘代多不饱和脂肪酸残基的磷脂。

[0081] 在一些实施方案中,同位素修饰的多不饱和脂质是氘代多不饱和脂肪酸或其衍生物(包括但不限于酯、硫酯、酰胺、磷酸酯或磷脂)。在一些这样的实施方案中,多不饱和脂质在一个或多个双烯丙基位置被氘化。在一些这样的实施方案中,多不饱和脂质在所有双烯丙基位置都被氘化。在一些其它的实施方案中,多不饱和脂质在一个或多个单烯丙基位置被进一步氘化。在一些实施方案中,氘代多不饱和脂质是氘代亚油酸、氘代亚麻酸、氘代花生四烯酸、氘代二十碳五烯酸、氘代二十二碳六烯酸或它们的盐或酯。在一些其它的实施方案中,酯是烷基酯、甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯。在其它的实施方案中,酯是乙酯。

[0082] 在一些实施方案中,多不饱和脂质具有式(I)的结构:

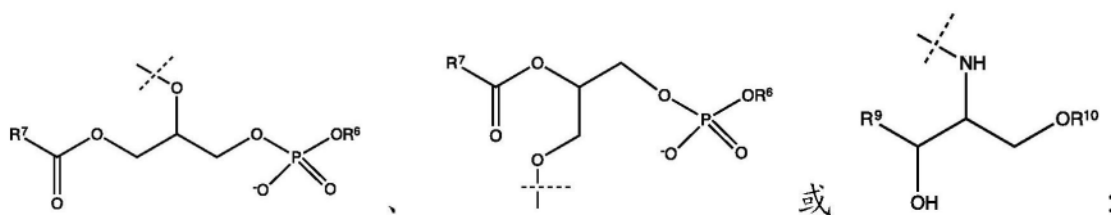


(I)

[0083] 其中：

R是任选取代的 C_1 - C_{10} 烷基；

R'是 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-O(CH_2)CH(OR^3)CH_2(OR^4)$ 、 $-NR^5R^6$ 、或



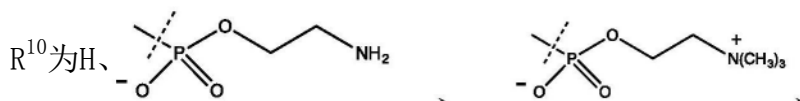
[0084] 每个 R^1 和 R^2 独立地为H、任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的4至10元杂芳基或任选取代的3至10元杂环基； R^3 和 R^4 各自独立地为H、任选取代的 $-C(=O)C_1$ - C_{21} 烷基、任选取代的 $-C(=O)C_2$ - C_{21} 烯基或任选取代的 $-C(=O)C_2$ - C_{21} 炔基；

[0085] R^5 和 R^6 各自独立地为H、任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的4至10元杂芳基或任选取代的3至10元杂环基；或者 R^5 和 R^6 与和它们所连接的氮原子一起形成任选取代的3至10元杂环基；

[0086] 每个 R^7 独立地为任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{21} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{21} 炔基；

[0087] 每个 R^8 独立地为H、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-CH_2CH(NH_2)C(=O)O^-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、单糖、二糖或寡糖；

[0088] R^9 为任选取代的 C_8 - C_{21} 烷基、任选取代的 C_8 - C_{21} 烯基或任选取代的 C_8 - C_{21} 炔基；



[0089] 单糖、二糖或寡糖；

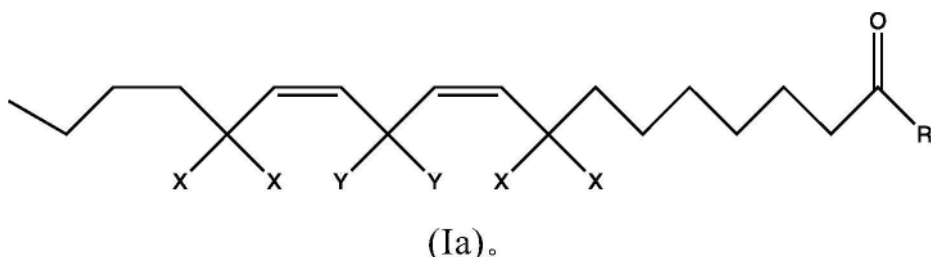
[0090] 每个X和Y独立地为H或D，条件是X和Y中的至少一个是D；并且p和q各自独立地为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数。

[0091] 在一些实施方案中，X取代位置也被称为单烯丙基位置，并且Y取代位置也被称为双烯丙基位置。在一些这样的实施方案中，至少一个Y为D。

[0092] 在式(I)的多不饱和脂质的一些实施方案中，至少一个Y是D(意指多不饱和脂质在一个或多个双烯丙基位置被氘化)。在一些其它的实施方案中，每个Y是D(意指多不饱和脂

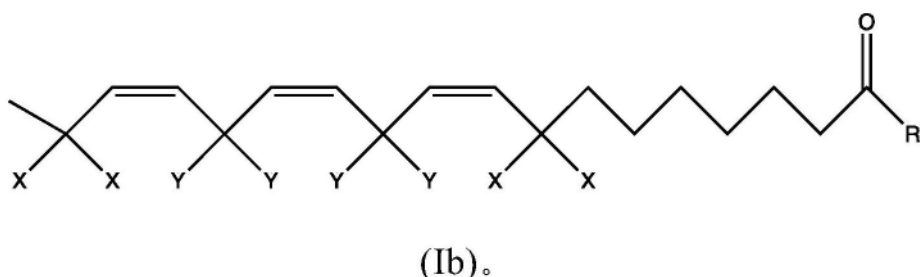
质在所有双烯丙基位置被氘化)。在一些这样的实施方案中,每个X是H。在一些其它实施方案中,至少一个X是D(意指多不饱和脂质在一个或多个单烯丙基位置也被氘化)。在一些实施方案中,R为甲基、 C_4 烷基或 C_7 烷基,各自被一个或多个D任选取代。在其它实施方案中,R为未取代的。

[0093] 在式(I)的多不饱和脂质的一些实施方案中,多不饱和脂质是式(Ia)的氘代亚油酸或其衍生物(其中R是正丁基, $p=1$,并且 $q=6$):



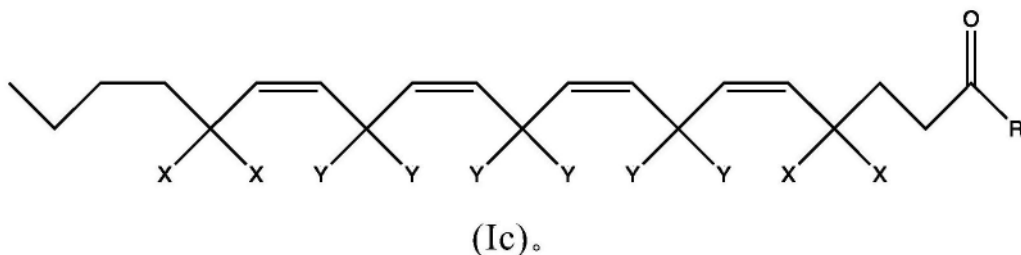
[0094] 在一些这样的实施方案中,一个或两个Y是D。在一些其它的实施方案中,每个X是H。在其它实施方案中,至少一个X是D。在一些这样的实施方案中, R' 为 $-OR^1$,其中 R^1 是H或任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基。在一个实施方案中, R^1 是乙基。在一个这样的实施方案中,氘代多不饱和脂质是11,11-D2-亚油酸(D2-Lin),其药学上可接受的盐,或其乙酯。

[0095] 在式(I)的多不饱和脂质的一些实施方案中,多不饱和脂质是式(Ib)的氘代亚麻酸或其衍生物(其中R是甲基, $p=2$,并且 $q=6$):



[0096] 在一些这样的实施方案中,至少一个Y是D。在一些其它的实施方案中,每个Y是D。在一些其它的实施方案中,每个X是H。在其它实施方案中,至少一个X是D。在一些这样的实施方案中, R' 为 $-OR^1$,其中 R^1 是H或任选取代的 C_1 - C_{21} 烷基。在一个实施方案中, R^1 是乙基。在一个这样的实施方案中,氘代多不饱和脂质是11,11,14,14-D4-亚麻酸,其药学上可接受的盐,或其乙酯。

[0097] 在式(I)的多不饱和脂质的一些实施方案中,多不饱和脂质是式(Ic)的氘代花生四烯酸或其衍生物(其中R是正丁基, $p=3$,并且 $q=2$):

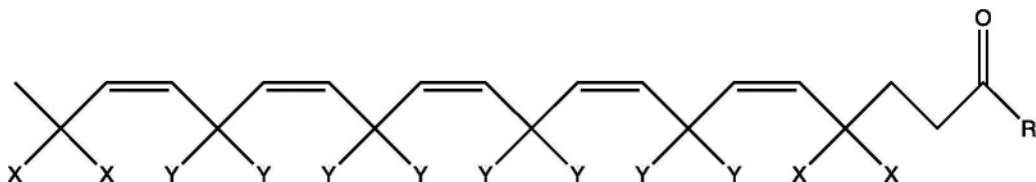


[0098] 在一些这样的实施方案中,至少一个Y是D。在一些其它的实施方案中,每个Y是D。在一些其它的实施方案中,每个X是H。在其它实施方案中,至少一个X是D。在一些这样的实

施方案中, R' 为 $-OR^1$, 其中 R^1 是 H 或任选取代的 C_1-C_{21} 烷基。在一个实施方案中, R^1 是乙基。在一个这样的实施方案中, 氈代多不饱和脂质是 7,7,10,10,13,13-D6-花生四烯酸, 其药学上可接受的盐, 或其乙酯。

[0099] 在式 (I) 的多不饱和脂质的一些实施方案中, 所述多不饱和脂质是式 (Id) 的氈代二十碳五烯酸或其衍生物

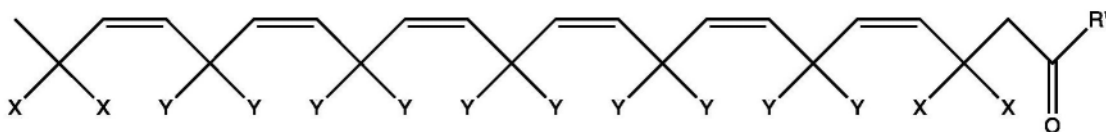
(其中 R 是甲基, $p=4$, 并且 $q=2$):



(Id).

[0100] 在一些这样的实施方案中, 至少一个 Y 是 D。在一些其它的实施方案中, 每个 Y 是 D。在一些其它的实施方案中, 每个 X 是 H。在其它实施方案中, 至少一个 X 是 D。在一些这样的实施方案中, R' 为 $-OR^1$, 其中 R^1 是 H 或任选取代的 C_1-C_{21} 烷基。在一个实施方案中, R^1 是乙基。在一个这样的实施方案中, 氈代多不饱和脂质是 7,7,10,10,13,13,16,16-D8-二十碳五烯酸, 其药学上可接受的盐, 或其乙酯。

[0101] 在式 (I) 的多不饱和脂质的一些实施方案中, 多不饱和脂质是式 (Ie) 的氈代二十二碳六烯酸或其衍生物 (其中 R 是甲基, $p=5$, 并且 $q=1$):



(Ie).

[0102] 在一些这样的实施方案中, 至少一个 Y 是 D。在一些其它的实施方案中, 每个 Y 是 D。在一些其它的实施方案中, 每个 X 是 H。在其它实施方案中, 至少一个 X 是 D。在一些这样的实施方案中, R' 为 $-OR^1$, 其中 R^1 是 H 或任选取代的 C_1-C_{21} 烷基。在一个实施方案中, R^1 是乙基。在一个这样的实施方案中, 氈代多不饱和脂质是 6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-二十二碳六烯酸, 其药学上可接受的盐, 或其乙酯。

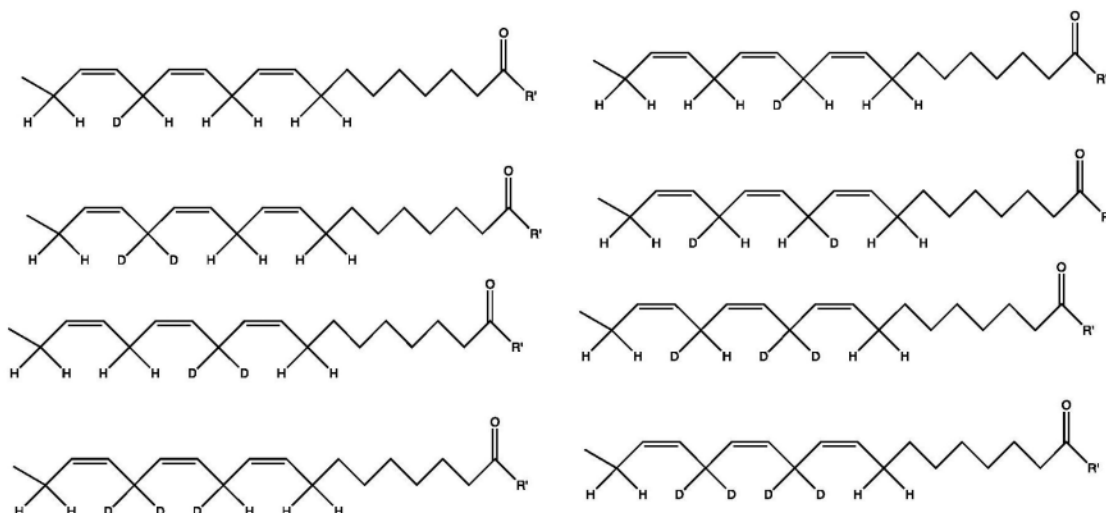
[0103] 在式 (I) (包括 (Ia) - (Ie)) 化合物的一个实施方案中, 多不饱和脂质是甘油酯的形式, 其中 $R' = -O(CH_2)CH(OR_3)CH_2(OR_4)$ 。

当 R^3 和 R^4 各自为 H 时, 这种酯为甘油单酯, 当 R^3 和 R^4 中仅有一个为 H 时, 这种酯为甘油二酯。当 R^3 和 R^4 都不是 H 时, 这种酯是甘油三酯。

氈代多不饱和脂质的混合物

[0104] 在一些实施方案中, 所述方法包括施用本文所述的多不饱和脂质的混合物。在一些这样的实施方案中, 混合物中的至少一种多不饱和脂质在所有双烯丙基位置被氈化。在一些其它的实施方案中, 混合物中的一种或多种多不饱和脂质在一个或多个单烯丙基位置被进一步氈化。在一些这样的实施方案中, 多不饱和脂质的混合物包含本文所述的两种或更多种相同脂肪酸或其衍生物, 其中各种种类之间的唯一差异是在双烯丙基位置和/或单

烯丙基位置的氘的数目。例如,当混合物包含氘代亚麻酸时,其可以包含以下种类:



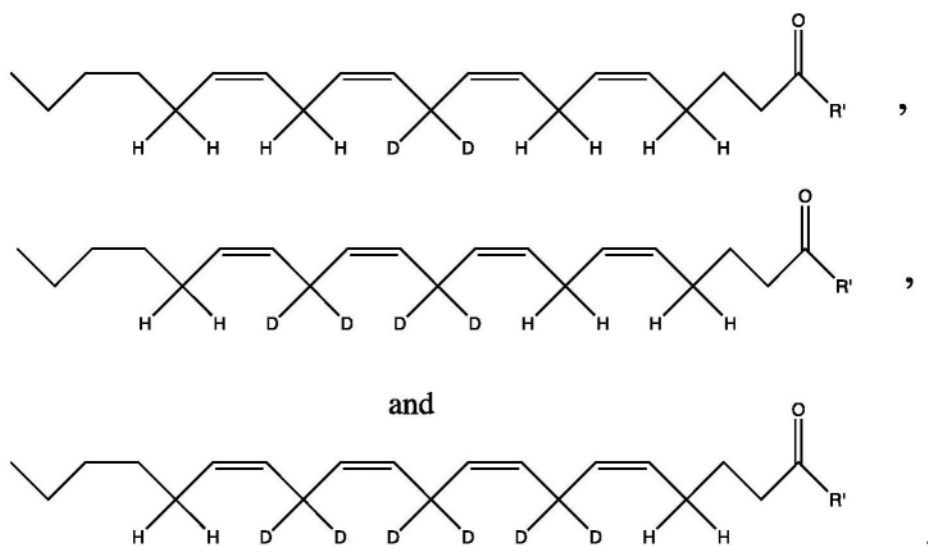
[0105] 类似地,当混合物包含氘代亚麻酸或其衍生物的种类时,混合物可包含各种亚麻酸的组合,其在各种双烯丙基和单烯丙基位置处含有1-8个氘原子中的任一个。当混合物包含氘代花生四烯酸或其衍生物的种类时,该混合物可以包含各种花生四烯酸的组合,其在各种双烯丙基和单烯丙基位置处含有1-10个氘原子中的任一个。当混合物包含氘代二十碳五烯酸或其衍生物的种类时,混合物可包含各种二十碳五烯酸的组合,其在各种双烯丙基和单烯丙基位置处含有1-12个氘原子中的任一个。当混合物包含氘代二十二碳六烯酸或其衍生物的种类时,该混合物可以包含各种二十二碳六烯酸的组合,其在各种双烯丙基和单烯丙基位置处含有1-14个氘原子中的任一个。

[0106] 在本文所述的多不饱和脂质混合物的一些实施方案中,混合物具有至少50%,例如至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的氘化度。在一些其它的实施方案中,氘化度为至少70%。本文所用的术语“氘化度”、“氘化的程度”和“氘化水平”是指与没有氘化的相同化合物相比,化合物的双烯丙基位置处的氘原子的百分比。它可以如下计算:

[0107] $\text{氘化度}(\%) = \frac{\text{化合物的双烯丙基位置处的氘原子数}}{\text{化合物的双烯丙基位置处的氢原子和氘原子的总数}}$ 。

[0108] 对于含有具有各种氘化度的氘代化合物的混合物(例如,含有等量的化合物A和B的混合物,分别具有33.3%和66.7%的氘化度),可以如下计算混合物的总氘化度或组合氘化度:

[0109] $\text{化合物A的摩尔百分比} \times \text{化合物A的氘化度} + \text{化合物B的摩尔百分比} \times \text{化合物B的氘化度}$,例如,如果混合物含有等摩尔量的以下三种化合物:



则氘化度为66.7%。测定总的氘化百分比的更实际的方法是依靠质子-碳¹³NMR双烯丙基峰积分测量和质谱方法。

[0110] 在本文所述的方法的一些实施方案中,一种或多种氘代多不饱和脂质的第一量是施用于个体或由个体摄取的氘代多不饱和脂质和任何的未氘代的脂肪、脂肪酸或脂肪酸酯的总量的至少约5%。在一些其它实施方案中,一种或多种氘代多不饱和脂质的第一量是施用于个体或由个体摄取的氘代多不饱和脂质和任何的未氘代的脂肪、脂肪酸或脂肪酸酯的总量的约1%或小于1%。

[0111] 在本文所述的方法的一些实施方案中,所述一种或多种氘代多不饱和脂质与至少一种抗氧化剂共同施用。在一些这样的实施方案中,抗氧化剂包括辅酶Q、艾地苯醌、米托醌、米托醌醇、维生素C或维生素E,或它们的组合。

[0112] 在本文所述的方法的一些实施方案中,在施用后氘代多不饱和脂质并入个体的组织(例如,脑组织)中。

方法

[0113] 本发明的方法包括向患有由tau蛋白病介导的疾病形式的患者施用一种或多种氘代脂肪酸或其酯。具体而言,本发明提供了施用足够量的所述脂肪酸或其酯,以稳定神经元膜以对抗由异常tau介导的降解。

[0114] 在一个实施方案中,维持氘代多不饱和脂肪酸或其酯的施用以确保神经元,特别是其膜中保留足够量的这些氘代脂肪酸,尽管膜中存在脂质/磷脂的天然转化。当以本文所述的方式施用时,患者表现出如实施例所示的疾病进展的显著降低。

[0115] 这种减少的证据表明异常的tau在患者中或者被清除或者被显著降低毒性。无论如何,这种施用的结果在保护神经元免受进一步损伤方面是实质性的改进。

[0116] 按照下面的实施例8,用11,11-D2-亚油酸乙酯治疗患者,11,11-D2-亚油酸乙酯在体内被肝转化为13,13-D2-花生四烯酸。花生四烯酸在CNS中,特别是在神经元中(包括它们的细胞膜)高度富集。为了评估13,13-D2-花生四烯酸在这些神经元中的治疗浓度,临床医生可以使用其在红细胞中的浓度作为替代物。在这种情况下,相对于红细胞中未氘代的花生四烯酸和氘代的花生四烯酸的总量,至少约3.0%的13,13-D2-花生四烯酸的浓度证明神经元中13,13-D2-花生四烯酸的治疗浓度。随着花生四烯酸的双烯丙基位点的氘化量增加,

实现治疗结果所必需的这些更高度氘化的花生四烯酸分子的量减少,因为这些分子将赋予对脂质过氧化的更大的稳定性。通常,这样的治疗浓度提供如下:

表1

氘代花生四烯酸 种类	治疗比率 % DxAA:(AA+DxAA)	优选的比率 % DxAA:(AA+DxAA)	更优选地 % DxAA:(AA+DxAA)
D2花生四烯酸	3.0%	5%	6%或8%
D4花生四烯酸	1.0%或1.5%	2%或2.5%	3%
D6花生四烯酸	0.5%或0.75%	1%或1.5%	3%

[0117] 下面的给药方案被设计成实现通过在红细胞中的替代物测量的氘代花生四烯酸的治疗浓度。

剂量和给药方案

[0118] 以下提供了用于治疗患有tau蛋白病的患者的给药方案。

[0119] 在本文所述的方法的一些实施方案中,在引物(primer)期和维持期中提供给药方案。引物期(第一个给药期)被设计成将在神经元中提供足够浓度的氘代多不饱和脂肪酸(PUFA)以稳定它们免受由异常tau引起的氧化损伤所需的时间量最小化。维持剂量被设计成维持神经元中氘代PUFA的治疗浓度。

引物给药量

[0120] 引物给药量构成神经元中氘代PUFA的载量,以便将治疗开始和实现神经元稳定性之间的时间量最小化。在一些实施方案中,施用于患者的一种或多种氘代PUFA的日量或周期量为约0.1g、0.2g、0.5g、1.0g、1.5g、2.0g、2.5g、3.0g、3.5g、4.0g、4.5g、5.0g、5.5g、6.0g、6.5g、7.0g、7.5g、8.0g、8.5g、9.0g、9.5g、10g、10.5g、11g、11.5g、12g、12.5g、13g、13.5g、14g、14.5g、15g、15.5g、16g、16.5g、17g、17.5g、18g、18.5g、19g、19.5g或20g,或由前述两个值中的任一个定义的范围。在一些实施方案中,施用于个体的一种或多种氘代多不饱和脂质的第一量为约0.1g至约20g、约1g至约10g、2g至约5g。在一个实施方案中,该量为约3g或2.88g。在一些实施方案中,在引物剂量中施用的量为约6g或5.78g。

[0121] 在一些实施方案中,施用的一种或多种氘代多不饱和脂质为单位剂型。单位剂量可以构成一个丸剂、片剂或药物剂量的其它可摄取形式。在一些其它实施方案中,氘代多不饱和脂质以1克丸剂或胶囊形式提供。例如,当剂量为约3g时,其可以以1至6个片剂或胶囊的形式提供,每个含有约0.5g或约1g的氘代多不饱和脂质。在一个实施方案中,第一量是在3个胶囊中施用的约3g,其中每个胶囊含有约1g的氘代脂肪酸或脂肪酸酯。在另一个实施方案中,第一量是在3个胶囊中施用的约2.88g,其中每个胶囊含有约0.96g的脂质。

[0122] 在本文所述的方法的一些实施方案中,氘代多不饱和脂质可以每日施用或周期性施用。在一些实施方案中,日剂量或周期剂量可以每天施用一次或两次或更多次,例如每天两次或每天三次。在一些这样的实施方案中,每天施用的脂质的量为约3g至约20g、约4g至约15g或约5g至约10g。在一个实施方案中,每天施用的脂质的量为约9g或8.64g,作为三个胶囊每天施用三次(其中每个胶囊含有3g或2.88g的脂质)。

[0123] 在优选的实施方案中,引物剂量构成约3至9克氘代PUFA的日剂量或周期剂量。更优选地,每日或周期的引物剂量为约5g至约7g。

[0124] 在本文所述的方法的一些实施方案中,引物剂量持续约1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周或12周(3个月)。在一个实施方案中,第一时间段为约3个月。

[0125] 通过完成第一给药期,至少20%的脂质体脂质双层中的所有氘代脂肪酸(例如,氘代亚油酸和氘代花生四烯酸)的浓度提供治疗浓度。在优选的实施方案中,脂质体脂质双层中的氘代脂肪酸的浓度为约20%至约60%,更优选约20%至约40%。

第二给药期

[0126] 在本文所述方法的一些实施方案中,给药方法还包括施用第二剂量或维持剂量的一种或多种氘代多不饱和脂质。在一些这样的实施方案中,第二给药时间段在第一时间段结束后立即开始。在一些这样的实施方案中,第二时间段比第一时间段长。在一些这样的实施方案中,每天施用的第二量比每天施用的第一量少约30%至70%。维持剂量的目的是为患者提供足够的氘代PUFA以维持脂质体脂质双层中氘代脂肪酸的治疗浓度为约20%至约60%,更优选约20%至约40%。

[0127] 在一些实施方案中,施用于个体的一种或多种氘代多不饱和脂质的维持有效量为引物剂量的约30%至70%,更优选为引物剂量的约35%至约65%。合适的维持剂量的实例是0.1g、0.2g、0.5g、1.0g、1.5g、2.0g、2.5g、3.0g、3.5g、4.0g,并且每半克增量,直至14g。优选的维持剂量为约0.1g至约10g或2g至约5g。在一个实施方案中,第二量为约3g或2.88g。

[0128] 在一些实施方案中,氘代多不饱和脂质的维持剂量以单一单位剂型施用。在一些其它实施方案中,氘代多不饱和脂质为两个或更多个单位剂型(即,分剂量)。在一些实施方案中,单位剂型是片剂、胶囊、丸剂或微丸剂。在一些其它的实施方案中,用于口服施用的单位剂型,即口服剂型。例如,当维持剂量为约3g时,其可以以1至6个片剂或胶囊的形式提供,每个含有约0.5g至3g的氘代多不饱和脂质。在一个实施方案中,第二量是在3个胶囊中施用的约3g,其中每个胶囊含有约1g的脂质。在另一个实施方案中,第二量是在3个胶囊中施用的约2.88g,其中每个胶囊含有约0.96g的脂质。

[0129] 在本文所述的方法的一些实施方案中,一种或多种氘代多不饱和脂质的维持剂量可以施用至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年的第二时间段或患者的剩余生命期。

[0130] 在本文所述的方法的一些实施方案中,第一量和/或第二量的本文所述的一种或多种多不饱和脂质可以与食物(例如早餐、午餐或晚餐)一起施用或在进餐后立即施用。在一些这样的实施方案中,个体还可以在施用本文所述的氘代多不饱和脂质的同时、之前或之后摄取一种或多种未同位素修饰的多不饱和脂质。在一些实施方案中,第一量的一种或多种氘代多不饱和脂质是施用于个体或由个体摄取的氘代多不饱和脂质和任何的未氘代的脂肪、脂肪酸或脂肪酸酯的总量的至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多递送该个体。在一些其它实施方案中,11,11-D₂-亚油酸或其酯的量等于或小于递送至个体的多不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸酯的总量的约5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在一些这样的实施方案中,未同位素修饰的PUFA或其衍生物可以在施用同位素修饰的PUFA的同时、之前或之后服用。

[0131] 在本文所述的方法的一些实施方案中,本文所述的一种或多种同位素修饰的多不

饱和脂质可以与至少一种抗氧化剂一起施用。在一些这样的实施方案中,抗氧化剂选自辅酶Q、艾地苯醌、米托醌、米托醌醇、维生素E和维生素C及它们的组合。在一些这样的实施方案中,至少一种抗氧化剂可以在施用多不饱和脂质的同时、之前或之后服用。在一些实施方案中,抗氧化剂和多不饱和脂质可以在单一剂型中。在一些实施方案中,所述单一剂型选自丸剂、片剂和胶囊。

[0132] 在11,11-D2-亚油酸乙酯的一个优选的第一和第二给药方案中,包括以下:

第一(引物)剂量	第二(维持)剂量
约9克 (例如, 8.64g)	约6克
约9克 (例如, 8.64g)	约5克
约6克 (例如, 8.64g)	约4克
约6克 (例如, 5.88g)	约3克
约4克 (例如, 3.92g)	约3克
约4克 (例如, 3.92g)	约2克

[0133] 在13,13-D2-花生四烯酸乙酯的一个优选的第一和第二给药方案中,包括以下:

第一(引物)剂量	第二(维持)剂量
约6克	约4克
约6克	约3.5克
约4.5克	约3克
约4.5克	约2.5克
约3克	约2克
约3克	约1.5克

[0134] 在7,7-10,10-D4-花生四烯酸乙酯或7,7,13,13-D4-花生四烯酸乙酯或10,10,13,13-D4-花生四烯酸乙酯的一个优选的第一和第二给药方案中,包括以下:

第一(引物)剂量	第二(维持)剂量
约3克	约2克
约3克	约1.5克
约2克	约1克
约2克	约0.75克
约1克	约0.66克
约1克	约0.5克

[0135] 在7,7,10,10,13,13-D6-花生四烯酸乙酯的一个优选的第一和第二给药方案中,包括以下:

第一(引物)剂量	第二(维持)剂量
约2.5克	约1.5克
约2克	约0.5至约1.5克
约1.5克	约0.5至约1克
约1.0克	约0.4至约0.8克
约0.75克	约0.5克
约0.5克	约0.25克

[0136] 在一些实施方案中,主治临床医生可以根据患者的情况,向上调整引物剂量。例如,最初使用约6克的11,11-D2-亚油酸乙酯的患者可根据患者的情况和主治医生的判断将引物剂量增加至约9克/天。

[0137] 在一些实施方案中,引物剂量持续25至120天,优选30天(1个月)或90天(3个月)的时间段。

[0138] 在一些实施方案中,患者的剩余生命期中持续服用维持剂量。

药物组合物

[0139] 一些实施方案包括药物组合物,其包含:(a)有效量的本文所述的一种或多种同位素修饰的多不饱和脂质或其药学上可接受的盐;和(b)药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。在一些实施方案中,多不饱和脂质是11,11-D2-亚油酸或其酯。在一个具体的实施方案中,多不饱和脂质是11,11-D2-亚油酸乙酯。

[0140] 还预期将多不饱和脂质配制成盐形式可能是有用的。例如,使用盐形成作为调整药物化合物的性质的手段是众所周知的。参见Stahl et al., Handbook of pharmaceutical salts: Properties, selection and use (2002) Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA; Gould, Salt selection for basic drugs, Int. J. Pharm. (1986), 33: 201-217。盐的形成可用于增加或降低溶解度,改善稳定性或毒性,以及降低药物产品的吸湿性。

[0141] 将多不饱和脂质配制为盐包括但不限于使用碱性无机盐形成剂、碱性有机盐形成剂和含有酸性和碱性官能团的盐形成剂。用于形成盐的各种有用的无机碱包括但不限于碱金属盐,例如锂、钠、钾、铷、铯和铊的盐;碱土金属盐,例如铍、镁、钙、锶、钡和镭的盐;和金属,例如铝。这些无机碱可以还包括抗衡离子,例如碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、亚磷酸盐、亚磷酸氢盐、氢氧化物、氧化物、硫化物、醇盐,例如甲醇盐、乙醇盐和叔丁醇盐等。用于形成盐的各种有用的有机碱包括但不限于氨基酸,碱性氨基酸如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等,氨,烷基胺如甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺等,杂环胺如吡啶、甲基吡啶等;烷醇胺如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等,二乙氨基乙醇、二甲基氨基乙醇、N-甲基葡萄糖胺、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、乙二胺、哌嗪、胆碱、三乙醇胺、咪唑、二乙醇胺、甜菜碱、氨丁三醇、葡甲胺、氯普鲁卡因、普鲁卡因等。

[0142] 药学上可接受的盐是本领域熟知的,包括许多上述无机碱和有机碱。药学上可接受的盐还包括在由美国食品药品监督管理局和外国管理机构批准的药物中发现的盐和成盐剂。用于并入的药学上可接受的有机阳离子包括但不限于苄星(benzathine)、氯普鲁卡

因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、苯乙苄胺、克立咪唑、二乙胺、哌嗪和氨丁三醇。用于并入的药理学上可接受的金属阳离子包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌、钡和铋。另外的成盐剂包括但不限于精氨酸、甜菜碱、肉碱、二乙胺、L-谷氨酰胺、2-(4-咪唑基)乙胺、异丁醇胺、赖氨酸、N-甲基哌嗪、吗啉和可可碱。

[0143] 除了如上所述有用的所选化合物外，一些实施方案还包括含有药理学上可接受的载体的组合物。本文所用的术语“药理学上可接受的载体”是指一种或多种适合施用于哺乳动物的相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包封物质。本文所用的术语“相容的”是指组合物的组分能够与主题化合物混合，并且彼此以使得不存在相互作用的方式混合，该相互作用将在常规使用情况下显著降低组合物的药物功效。当然，药理学上可接受的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性，以使它们适于施用，优选施用于被治疗的动物，优选哺乳动物。

[0144] 药理学上可接受的载体包括，例如，固体或液体填充剂、稀释剂、水溶助长剂、表面活性剂和包封物质。可用作药理学上可接受的载体或其组分的物质的一些实例是糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；粉末状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；海藻酸；乳化剂，例如TWEENS；润湿剂，例如十二烷基硫酸钠；着色剂；矫味剂；制片剂，稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；和磷酸盐缓冲溶液。

[0145] 可以包括任选的药物活性物质，其基本上不干扰化合物的抑制活性。与所述化合物结合使用的载体的量足以提供每单位剂量的所述化合物的用于施用的实际量的材料。用于制备可用于本文所述方法的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中，其全部通过引用并入本文：Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 和 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)。

[0146] 可以使用各种口服剂型，包括诸如片剂、胶囊、颗粒和散装粉末的固体形式。片剂可以是压制的、研制片剂的、肠溶包衣的、糖包衣的、膜包衣的或多重压制的，含有合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、矫味剂、流动诱导剂和熔化剂。液体口服剂型包括水溶液、乳剂、悬浮液、由非泡腾颗粒重组的溶液和/或悬浮液和由泡腾颗粒重组的泡腾制剂，其含有合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、熔化剂、着色剂和矫味剂。

[0147] 适用于制备用于经口施用的单位剂型的药理学上可接受的载体是本领域熟知的。片剂通常包含常规的药理学上相容的辅料作为惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、甘露糖醇、乳糖和纤维素；粘合剂，例如淀粉、明胶和蔗糖；崩解剂，例如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。助流剂如二氧化硅可用于改善粉末混合物的流动特性。可以加入着色剂，例如FD&C染料，用于外观。甜味剂和矫味剂，例如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香料，是用于咀嚼片的有用辅料。胶囊通常包含一种或多种以上公开的固体稀释剂。载体组分的选择取决于次要的考虑因素，例如味道、成本和储存稳定性，它们不是关键的，并且可以由本领域技术人员容易地进行。

[0148] 经口组合物还包括液体溶液、乳剂、悬浮液等。适于制备此类组合物的药理学上可接受的载体是本领域熟知的。用于糖浆、酏剂、乳剂和悬浮液的载体的典型组分包括乙醇、甘

油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对于悬浮液，典型的助悬剂包括甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，AVICEL RC-591，黄蓍胶和海藻酸钠；典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80；典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物还可以含有一种或多种组分，例如以上公开的甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0149] 此类组合物也可通过常规方法包衣，通常用pH-或时间-依赖性包衣，使得主题化合物在所需的局部施用附近或在不同时间释放于胃肠道中以延长所需作用。这样的剂型通常包括但不限于邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、Eudragit包衣、蜡和虫胶中的一种或多种。

[0150] 本文所述的组合物可任选地包括其它药物活性剂或补充剂。例如，药物组合物与一种或多种抗氧化剂伴随地给药。在一些实施方案中，抗氧化剂选自辅酶Q、艾地苯醌、米托醌、米托醌醇、维生素E和维生素C及它们的组合。在一些这样的实施方案中，至少一种抗氧化剂可以在施用11,11-D2-亚油酸或其酯的同时、之前或之后服用。在一些实施方案中，抗氧化剂和11,11-D2-亚油酸或其酯可以在单一剂型中。在一些实施方案中，所述单一剂型选自丸剂、片剂和胶囊。

[0151] 本领域技术人员将理解，在不脱离本发明的精神的情况下，可以进行许多和各种修改。因此，应当清楚地理解，本文公开的本发明的实施方案仅仅是示例性说明的，而不是旨在限制本发明的范围。本文中所提及的任何参考文献通过引用并入本文中所讨论的材料，并且以其整体并入。

共同施用

[0152] 在一些实施方案中，本文公开的多不饱和脂质与一种或多种抗氧化剂组合施用。

[0153] 尽管抗氧化剂不能消除PUFA过氧化的负面影响，这是由于该过程的随机性质和PUFA过氧化产物(反应性羰基)对抗氧化剂处理的稳定性导致的，但是抗氧化剂与对氧化有抗性的组合物(例如本文所述的那些)的共同施用可以证明对于治疗氧化应激相关的病症是有益的。

[0154] 预期可用于共同施用的某些抗氧化剂包括以下：维生素，例如维生素C和维生素E；谷胱甘肽、硫辛酸、尿酸、胡萝卜素、番茄红素、叶黄素、花青素、草酸、植酸、鞣酸、辅酶Q、褪黑激素、生育酚、生育三烯酚、多酚包括白藜芦醇、类黄酮、硒、丁子香酚、艾地苯醌、米托醌、米托醌醇、泛醌、Szeto-Schiller肽和线粒体靶向抗氧化剂。当没有明确提及时，上述抗氧化剂的醌衍生物也被认为可用于共同给药。

[0155] 本公开的一些另外的实施方案涉及试剂盒，其包含药物组合物、处方信息和容器，其中所述药物组合物包含治疗有效量的本文所述的一种或多种同位素修饰的多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是氘代多不饱和酸(PUFA)或其酯、硫酸酯、酰胺、磷酸酯或其它前药(例如磷脂衍生物)。在一些其它的实施方案中，氘代PUFA是11,11-D2-亚油酸和/或其酯。在一个具体的实施方案中，同位素修饰的PUFA是11,11-D2-亚油酸乙酯。在一些实施方案中，处方信息建议个体随食物服用药物组合物或在两餐之间服用药物组合物。试剂盒可以包括一个或多个包含11,11-D2-亚油酸或其酯的单位剂型。单位剂型可以是口服制剂。例如，单位剂型可以包括丸剂、片剂或胶囊剂。试剂盒可以包括多个单位剂型。在一些实施方案中，单位剂型是在容器中。在一些实施方案中，剂型是包含11,11-D2-亚油酸或其酯(例如乙酯)的单一口服剂型。

[0156] 本文公开的方法、组合物和试剂盒可以包括信息。该信息可以是由管理药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,该通知反映了该机构对人用或兽用的药物形式批准。这种信息,例如,可以是美国食品药品监督管理局批准的用于处方药物的标签,或批准的产品说明书。该信息可包括关于剂量和剂型、施用方案和施用途径、不良事件、禁忌症、警告和预防措施、药物相互作用和在特定群体中的使用的所需信息(参见,例如,21C.F.R. § 201.57,将其以其整体通过引用并入本文中),并且在一些实施方案中,需要存在于药物上或与药物相关联以用于销售药物。在一些实施方案中,试剂盒用于销售处方药物,所述处方药物需要政府机构(例如美国食品和药品监督管理局)的批准并服从于政府机构的规定。在一些实施方案中,所述试剂盒包括所述机构(例如FDA)要求的标签或产品插页,以便向消费者(例如,在美国的消费者)销售所述试剂盒。在优选的实施方案中,所述信息指导个体在两餐之间或与食物一起服用11,11-D2-亚油酸或其酯,以减少可能的不良事件,例如胃肠道不良事件。

[0157] 指示和/或信息可以以各种形式存在,包括在合适的介质或基材上的打印信息(例如,其上打印有信息的一张或多张纸),计算机可读介质(例如,其上已经记录了信息的磁盘、CD等),或可经由因特网访问的网站地址。可以将打印信息例如提供于与药物产品相关联的标签上、用于药物产品的容器上,与药物产品一起包装,或者与药物产品分开给予患者,或者以患者可以独立获得信息的方式(例如网站)提供。还可以向参与治疗患者的医疗护理者提供打印信息。在一些实施方案中,信息被口头提供给人。

[0158] 一些实施方案包括适于商业销售的治疗包装。一些实施方案包括容器。容器可以是本领域已知的任何常规形状或形式,其由药学上可接受的材料制成,例如纸或纸板盒、玻璃或塑料瓶或广口瓶、可再密封的袋(例如,容纳用于放置到不同容器中的片剂的“重填装”),或具有单独剂量的泡罩包装以用于根据治疗方案从该包装中压出。所用的容器可取决于所涉及的确切剂型,例如,常规的纸板盒通常不用于容纳液体悬浮液。可行的是,可以在单个包装中一起使用一个以上的容器来销售单个剂型。例如,可以在瓶子中包含片剂,该瓶子又被包含在盒子中。

[0159] 所述信息可以与容器相关联,例如,通过:写在粘贴在容纳本文所述剂型的瓶子上的标签(例如,处方标签或单独的标签)上;包含在容器内作为书面包装插页,例如容纳单位剂量包的盒子内;直接应用到容器上,例如印刷在盒子的壁上;或者通过捆绑或缚系的方式附着,例如作为通过线、绳或其它线、挂绳或系绳型装置附接到瓶子颈部的指导说明卡。所述信息可以直接印刷在单位剂量包装或泡罩包装或泡罩卡上。

[0160] 在一个任选的排除性组成部分中,神经变性疾病或病况不是阿尔茨海默病、帕金森病或额颞叶痴呆。

实施例

[0161] 虽然为了清楚和理解的目的,已经通过示例性说明和实施例的方式对上述内容进行了详细描述,但是本领域技术人员应当理解,在不脱离本公开的精神的情况下,可以进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅是示例性说明的,并非旨在限制本公开的范围,而是还覆盖了属于本发明的真实范围和精神的所有修改和替换。

缩略语

[0162] 以下缩写用于以下实施例和整个申请中。这些缩写具有以下含义。如果没有定义，缩写具有它们接受的科学/医学含义。

BM=骨髓

cm²=平方厘米

D2-ADA=13,13-D2-花生四烯酸

D2-Lin=11,11-D2-亚油酸

D2-PUFA=在双烯丙基亚甲基处具有2个氧原子的多不饱和脂肪酸

DNA=脱氧核糖核酸

ER=内质网

g=克

GSH=谷胱甘肽

4-HNE=4-羟基壬烯醛

Lin=亚油酸

H2-LA=非氧代的亚油酸

LPO=脂质过氧化

MAM=线粒体相关的ER膜

MCB=单氯二胺

MMP or $\Delta \Psi_m$ =线粒体膜电位

MSC=间充质干细胞

mV=毫伏

nM=纳摩尔/升

nm=纳米

PSP=进行性核上性麻痹

PSPRS=进行性核上性麻痹评定量表

ROS=活性氧

SEM=平均值标准误差

SOD1=自由基清除酶-1

SOD2=自由基清除酶-2

SR0S=Steele-Richardson-Olszewski综合征(进行性核上性麻痹-PSP)

TMRM=四甲基罗丹明甲酯

μM=微摩尔/升

μm=微米

UPDRS=统一帕金森病评定量表

[0163] 源自患有SR0S患者的间充质干细胞中活性氧产生及脂质氧化的逆转

[0164] 使用非氧代的Lin作为对照来评估D2-Lin对源自患有SR0S的患者的间充质干细胞的作用。将来自对照个体的骨髓抽吸物中的MSC制剂与患有SR0S的3个个体进行比较，遵循描述于Hill S., et al., Free Radic. Biol. Med. (2012) 53:893-906; and Cotticelli MG., et al., Redox Biol. (2013) 1:398-404的方案。

[0165] 当与来自年龄匹配的对照个体的MSC相比时，源自患有SR0S的患者的MSC表现出降

低的线粒体健康的特征。这些包括线粒体形态、数量和功能的变化。将这些SROS MSC与D2-PUFA孵育72小时,将这些参数恢复至对照MSC水平。

[0166] 源自SROS个体的线粒体的结构和功能变化与LPO的速率增加和谷胱甘肽水平的同时降低有关。用D2-Lin预处理也可逆转这些变化。先前已认识到与帕金森病和SROS有关的谷胱甘肽缺乏。Fitzmaurice, et al., Movement Disorders, (2003) 18:969-976。此外,先前报道了SROS相关的LPO。然而,在此报道的D2-Lin实验首次提供了GSH耗竭作为LPO水平升高的结果之间的明确联系。此外,谷胱甘肽-LPO轴与SROS细胞的恢复特别相关,因为它与被称为铁死亡的新的细胞死亡方式(LPO驱动的非凋亡细胞死亡机制)重叠。Sun, et al., Cell Death Disease (2018) 9:753-768。

实施例1.D2-Lin对线粒体膜电位的作用

[0167] MMP是线粒体健康的重要指标并且通常保持在低值(100-140mV)。正常MMP水平的长期下降或上升可诱导细胞存活力的丧失和各种病理状态。ROS水平和LPO水平与MMP直接相关,并且在MMP>140mV时呈指数方式增长。Zorova et al., Anal. Biochem. (2018) 552:50-59。使用MMP的荧光指示剂,SROS-MSC与对照MSC相比显示出显著增加的基础MMP。用D-PUFA孵育细胞72小时对对照的MMP没有影响,但是它降低了来自SROS患者的SROS细胞中的线粒体膜电位。

实施例2.D2-Lin对线粒体结构的作用

[0168] 突触前末梢通常含有多个线粒体。畸形的线粒体可阻塞沿着神经元并通过长轴突和复杂的树突结构运输它们的通路。Mattson et al., Neuron (2009) 60:748-766。因此,线粒体形状是线粒体健康的另一个特征。此外,在ER和线粒体之间通过MAM的通信通路在畸形的线粒体中受损,进一步干扰蛋白质折叠、脂质代谢、Ca²⁺体内平衡和细胞凋亡。Lee et al., Mol. Cells (2018) 41:1000-1007。与用D-PUFA孵育的MMP的改善相一致,用D-PUFA预处理改善了在SROS MSC中观察到的线粒体形状的异常,导致线粒体看起来更均匀。

实施例3.D2-Lin对线粒体数目的作用

[0169] 细胞内线粒体的数量由线粒体生物发生和线粒体自噬之间的平衡来调节。因此,为了正常维持线粒体平衡,SROS-MSC应该激活线粒体生物发生。然而,与对照MSC相比,细胞中线粒体DNA的水平(通过非核区域中的PicoGreen荧光测量,作为线粒体数量的估计)在SROS-MSC中显著更低(67.5%)。各种因素,例如过度融合可导致细胞中线粒体数量减少,这导致受损的呼吸、较低的ATP产生和增加的氧化损伤。Arun et al., Curr. Neuropharmacol. (2016) 14:143-154。然而,在细胞与D2-PUFA孵育72小时后,对照和SROS MSC两者的线粒体DNA都增加。这在SROS MSC中是特别显著的,其中水平的增加甚至高于其在对照中的水平的增加(从67.5%到105.4% vs. 100%到109%),强烈地表明D2-PUFA完全恢复了MSC中的线粒体数目。

实施例4.D2-Lin对线粒体功能的作用

[0170] 尽管SROS的原因是未知的,但涉及许多的编码在线粒体功能中重要的蛋白质的基因,包括SOD1和SOD2,这解释了线粒体功能障碍和过量ROS产生以及LPO升高。Angelova et al., FEBS Lett. 2018; 592:692-702。线粒体活性氧(ROS)的产生与呼吸速率有关,并且该参数可以使用线粒体特异性探针MitoTracker Red CM-H2xROS来测量,该探针在氧化时发出荧光。在对照与SROS MSC之间观察到明显的基础差异;当用D2-Lin孵育MSC时,这些差异被

逆转 (mitotracker ROS 荧光的比率, %: P1, 169 (对照) -106 (D2-Lin); P2, 288 (对照) -138 (D2-Lin), P3, 308 (对照) -124 (D2-Lin))。

实施例5. D2-Lin对脂质过氧化的作用

[0171] LP0已被认为是SROS的早期和关键因素。具体地, 据报道, 作为LP0链式反应的直接结果, n-6PUFA氧化产物如4-HNE的水平增加。因此, 通过LP0特异性探针BODIPY C11检测, 在对照和SROS MSC的3个细胞系之间的在基础MMP和ROS产生方面的差异与LP0的速率增加有关。SROS MSC具有明显更高的脂质过氧化率 (对照的 $161.8 \pm 8.2\%$; $N=7$; $p<0.001$)。同样, 用D2-Lin孵育细胞系72小时, 使SROS MSC恢复到正常水平。对照组MSC中的LP0率降低至处理前的数值的84.3%, 而在SROS MSC中的作用更明显 (161.8% 至 109.8% ; $N=8$)。

实施例6. D2-Lin对谷胱甘肽的作用

[0172] 谷胱甘肽相关的机制是参与减缓LP0链的抑制/传播以及清除LP0的毒性终产物的主要机制。内源性抗氧化剂谷胱甘肽的消耗是氧化应激的间接测量。采用单氯二胺 (MCB) 测量GSH水平, 与对照MSC相比, SROS-MSC中线粒体ROS的过度产生显著降低GSH水平。用非抗氧化剂D2-PUFA孵育显著增加SROS MSC中的GSH水平, 但不增加对照系中的GSH水平。该观察结果表明, D-PUFA对GSH的作用是由于这些脂质对线粒体代谢的调节作用, 这降低了线粒体ROS过度产生。

[0173] 以下体外和体内实施例利用PSP作为涉及tau蛋白病的代表性疾病。涉及tau蛋白病的其它疾病可通过其中所述的方法治疗。

实施例7. 体外结果

[0174] 按照先前描述的方案, 来自BM的MSC制剂得自对照个体和得自PSP个体[14-18]。简而言之, 从BM抽吸物中分离MSC, 在T75烧瓶中的补充有10%胎牛血清 (FBS; Thermo Fisher Scientific) 的 α MEM (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) 中接种50,000单核细胞/ cm^2 。将培养物在 37°C 、20% O_2 、5% CO_2 下孵育。每周进行两次培养基更换。在初始接种后两周, 通过在 37°C 下用TrypLE Select Enzyme (Thermo Fisher Scientific) 进行10分钟孵育来分离原代MSC集落, 并以4000细胞/ cm^2 在相同培养基中重新铺板。MSC身份先前已被评估。按照相同的步骤进行随后的传代。传代4-6MSC用于所有实验。来自PSP患者的BM在由Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Italy) 的当地伦理委员会授权的临床方案的背景下、由国立卫生研究院 (Istituto Superiore di Sanità) 的国家主管机关进行I期细胞疗法并且由意大利药品管理局 (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) 批准来收集。该试验在ClinicalTrials.gov (NCT01824121) 注册。所有BM捐助者都给出了他们的书面知情同意书。

活细胞成像

[0175] 使用共聚焦显微镜 (Zeiss 710LSM, 具有集成的META检测系统) 测量脂质过氧化。使用由488nm和543nm激光线激发的C11-BODIPY 581/591 (2 μM ; 分子探针) 测量脂质过氧化的速率, 以及使用从505nm到550nm的带通滤波器和560nm的长通滤波器测量荧光 (40 $\times$ 油-物镜)。将辐照强度保持为最小 (0.1-0.2%的激光输出) 以防止光毒性, 并设置针孔以得到 $\sim 2\mu\text{m}$ 的光学切片。添加明视野图像允许神经元和神经胶质之间的分离, 所述神经元和神经胶质视觉上是不同的并且位于不同的焦平面上。

[0176] 为了评估谷胱甘肽水平, 将PSP-MSC培养物与50 μM 单氯二胺 (MCB) (Molecular

Probes, Invitrogen) 在 HEPES 缓冲盐溶液中孵育 40 分钟, 然后成像。然后用 HEPES 缓冲盐溶液洗涤细胞, 使用 Zeiss 710CLSM 获得 MCB-GSH 的荧光图像, 在 405nm 激发并在 435-485nm 发射。使用在氧化时累积到线粒体中的 **MitoTracker® Red CM-H2XRos** (Thermo Fisher Scientific) 评估线粒体 ROS 产生速率。通过用 561nm 激光激发并在 580nm 以上检测到发射而获得荧光测量。使用 25nM 四甲基罗丹明甲酯 (TMRM, Thermo Fisher Scientific) 在 560nm 激发下评估线粒体膜电位 ($\Delta \Psi_m$), 并在 580nm 以上测量荧光。收集 Z-堆栈图像并使用 Zen 软件 (Zeiss) 分析 TMRM 的荧光强度。

[0177] 将 D2-Lin 对脂质过氧化、线粒体功能、谷胱甘肽、线粒体膜电位、线粒体数目和线粒体结构的作用与对来自健康对照年龄匹配的个体的 MSC 的作用进行比较。如上所述将 H2-LA 和 D2-Lin 加入到培养物中 [17]。

[0178] 使用 LPO-特异性探针 BODIPY C11, PSP MSC 与对照相比具有显著更高的 LPO 速率。在用 D2-Lin 孵育细胞系 72 小时后, PSP MSC 恢复到正常水平 (处理的), 而非氘代的亚油酸 (H2-LA) 孵育的 PSP MSC (对照) 保持升高的水平, 超过处理水平的两倍。

[0179] 使用 MCB 测量谷胱甘肽水平。与 HC 相比, PSP MSC 中的 MCB 强度降低。在用 D2-Lin 孵育 (测试) 后, 谷胱甘肽水平恢复到 HC 水平, 而在用 H2-LA 孵育后 PSP MSC 中的谷胱甘肽水平保持低水平, 或比测试中发现的水平低约 30%。

实施例 8. 体内结果

[0180] 使用 28 项进行性核上性麻痹评定量表 (PSPRS) [19] 和统一帕金森病评定量表 (UPDRS) [20, 21] 对诊断可能患有 PSP 的三名患者进行基线评估。然后用 D2-Lin (2.88g BID; 5.76g 总日剂量) 治疗他们, 并观察疾病进展。在第一年治疗后第二名男性患者的剂量增加 (2.88g TID; 8.64g 总日剂量)。在治疗期间, 每 3 个月测定 2 个评定量表中的评分。在第 3 个月进行药代动力学 (PK) 取样。这些分析物包括 (D2-LA) 及其中枢活性代谢物 D2-AA 的血浆水平和 RBC 膜水平。

[0181] 三名患者是 2 名男性 (66 岁和 73 岁) 和 1 名女性 (74 岁), 对于两名男性患者, 每名患者具有 6 年和 3 年的治疗前症状持续时间, 女性患者具有 2 年的治疗前症状持续时间。两名男性的基线 PSPRS 分别为 17 和 12, 女性为 13。两名男性的基线 UPDRS 分别为 44 和 36, 女性为 21。

[0182] 治疗 3 个月后, PSPRS 的斜率从 0.91 分/月的历史下降变化到 0.16 分/月的平均下降 (+/-0.23SEM)。UPDRS 斜率从 0.95 分/月的预期增加变化到 0.28 分/月的分数平均增加 (+/-0.41SEM)。

[0183] 在 3 个月时, 收集以下数据:

患者	11, 11-D2-AA 与 AA 的比率 %
1*	5.9%
2	3.3%
3	5%

*患者 1 在 4 个月评估

[0184] 在 12 个月时, 收集以下数据:

患者	11, 11-D2-AA 与 AA 的比率 %
1**	10.5%
2	6.9%

3	8.6%
---	------

**患者1在13个月时评估

[0185] 上述结果证明,在红细胞中11,11-D2-AA与AA的百分比比率为约3%,是实现治疗结果所必需的。该数据进一步证明,在红细胞中11,11-D2-AA与AA的百分比比率为约5%是优选的;并且更优选6%或8%。

[0186] 无论如何,数据作为整体表明,通过本文所述的方法显著降低在tau蛋白病的代表性实例中的疾病进展。