



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113473981 A

(43) 申请公布日 2021. 10. 01

(21) 申请号 202080016447.1

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(22) 申请日 2020.02.25

代理人 蔡文清 王颖

(30) 优先权数据

62/810,055 2019.02.25 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/235 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.24

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/019568 2020.02.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/176432 EN 2020.09.03

(71) 申请人 拉什大学医学中心

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 K·帕汉

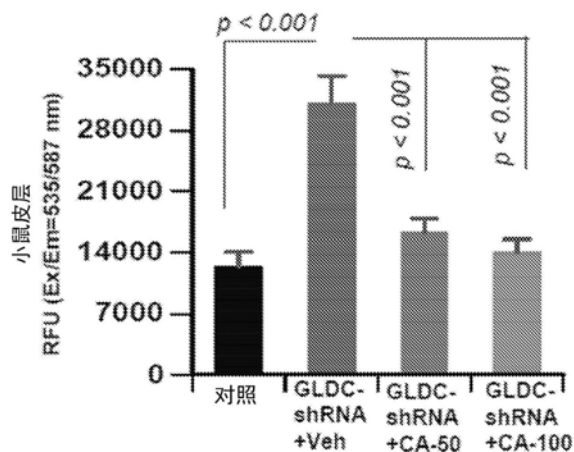
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

含肉桂酸的组合物及其使用方法

(57) 摘要

本公开涉及用于抑制神经变性疾病或甘氨酸脑病变进展的药物组合物。所述药物组合物可包含肉桂酸。药物组合物和制剂可以口服方式给予患者。



1. 一种抑制甘氨酸脑病变进展的方法,所述方法包括:向对此有需要的患者给予治疗有效量的包含肉桂酸的药物组合物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,每天给予所述患者所述药物组合物一次。

3. 如权利要求1所述的方法,其中,基于50kg患者,有效量是约1.25克/天至约15克/天。

4. 如权利要求1所述的方法,其中,药物组合物与药学上可接受的载体或赋形剂配制在一起。

5. 如权利要求1所述的方法,其中,所述药物组合物是以口服方式给予的。

6. 如权利要求5所述的方法,其中,每天给予所述患者所述药物组合物一次。

7. 如权利要求1所述的方法,其中,所述组合物选自下组:持续释放组合物和延迟释放组合物。

8. 如权利要求1所述的方法,其中,所述患者是人类患者。

9. 如权利要求8所述的方法,其中,所述人类患者小于三岁。

10. 如权利要求9所述的方法,其中,所述人类患者小于两岁。

11. 如权利要求10所述的方法,其中,所述人类患者小于一岁。

12. 如权利要求1所述的方法,其中,所述患者是儿科人类患者。

13. 如权利要求1所述的方法,其中,所述治疗有效量为使患者血液中苯甲酸钠水平升高的量。

14. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括:给予患者含有三苯甲酸甘油酯和二苯甲酸甘油酯中的至少一种的组合物。

15. 如权利要求14所述的方法,其中,含有三苯甲酸甘油酯和二苯甲酸甘油酯中的至少一种的组合物以口服方式给予患者。

16. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括:给予患者含有二苯甲酸甘油酯的组合物。

17. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括:给予患者含有三苯甲酸甘油酯的组合物。

18. 一种抑制克拉伯病进展的方法,所述方法包括:向对此有需要的患者给予治疗有效量的包含肉桂酸的药物组合物。

19. 如权利要求18所述的方法,其中,药物组合物与药学上可接受的载体或赋形剂配制在一起。

20. 如权利要求18所述的方法,其中,所述患者是小于一岁的人类患者。

含肉桂酸的组合物以及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2019年2月25日提交的美国临时专利申请号62/810,055的优先权,其公开内容通过引用全文纳入本文。

技术领域

[0003] 本公开大致涉及用于治疗疾病和病症的药物组合物。更具体地,本公开涉及包含肉桂酸的药物组合物以及使用该组合物用于治疗甘氨酸脑病变(glycine encephalopathy)或神经变性病变(neurodegenerative disorder)(例如,克拉伯病(Krabbe disease))的方法。

背景技术

[0004] 肉桂(cinnamon)是肉桂树的褐色树皮,是一种常用的香料和调味品,用于制作食品,如甜点(desert)、糖果和巧克力等。其也有很长的被用作药物的历史。中世纪的医生在药物中使用肉桂来治疗各种疾病,包括关节炎、咳嗽、声音嘶哑(hoarseness)和喉咙痛。除了含有锰、膳食纤维、铁和钙之外,肉桂还含有三种主要化合物——肉桂醛、乙酸肉桂酯和肉桂醇。摄入后,这三种活性化合物通过氧化和水解转化为肉桂酸。然后,肉桂酸在肝脏中 β -氧化成苯甲酸盐。苯甲酸盐作为钠盐(苯甲酸钠)或苯甲酰-辅酶A(benzoyl-CoA)的形式存在。

[0005] 苯甲酸钠由于其抗微生物性质是一种广泛使用的食品防腐剂。它作为UcephanTM的组分也具有医学重要性,UcephanTM是经食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准的药物,用于治疗与高氨血症相关的肝脏代谢缺陷,如尿素循环障碍。

[0006] 非酮症高甘氨酸血症(Nonketotic hyperglycinemia,NKH)或甘氨酸脑病变(glycine encephalopathy)是一种罕见的先天性代谢错误,由甘氨酸裂解体系的缺陷引起。大多数病例是由甘氨酸脱羧酶(glycine decarboxylase,GLDC)基因的突变所引起。由于血液和脑脊液中甘氨酸水平的增加,NKH的特征为复杂多样的表型,如癫痫、张力减退、认知障碍、发育迟缓和肌阵挛(myoclonic jerk),最终导致婴儿或幼儿呼吸暂停甚至死亡。甘氨酸与苯甲酸盐反应形成马尿酸,马尿酸通过尿液排出。苯甲酸钠是唯一可获得的用于治疗甘氨酸脑病变的药物。然而,苯甲酸钠本身也很快通过尿液排出体外。因此,患者必须每天多次服用高剂量苯甲酸钠,以保持其在血液中的有效浓度。由于苯甲酸钠的剂量非常高,患者经常出现恶心、呕吐和头痛,并感到困倦。

[0007] 溶酶体贮积症(LSD)是一组大约50种罕见的遗传性代谢紊乱,由溶酶体功能缺陷所引起。LSD的症状各不相同,这取决于具体病症和其他变量,如发病年龄,并且可以是轻度(mild)到重度。其可以包括发育迟缓、运动障碍、癫痫、痴呆、耳聋和/或失明。一些患有LSD的人具有增大的肝脏(肝肿大)和增大的脾脏(脾肿大),具有肺部和心脏问题,并且骨骼生长异常。

[0008] 溶酶体贮积症包括神经变性病变,例如,神经元蜡样脂褐质沉积症

[0009] (neuronal ceroid lipofuscinosis)、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis,ALS)、克拉伯病(Krabbe disease)、帕金森病(包括帕金森综合症(Parkinson's plus diseases)),如多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP),皮质基底节变性(corticobasal degeneration,CBD)或路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)。

[0010] 发明概述

[0011] 本公开的一个方面涉及用于治疗疾病(例如,神经变性病变和甘氨酸脑病变)的组合物和方法。一个实施方式公开了用于抑制甘氨酸脑病变进展的方法。另一实施方式公开了用于治疗神经变性病变(例如,克拉伯病(Krabbe disease))的方法。所述方法包括:向对此有需要的患者给予治疗有效量的包含肉桂酸的药物组合物。

[0012] 本公开还涉及药剂、药物组合物和/或制剂的制造。在一个方面中,本公开涉及了肉桂酸用于制造药剂、药物组合物和/或制剂的用途,所述药剂、药物组合物和/或制剂用于治疗神经变性病变或甘氨酸脑病变。

[0013] 在其它实施方式中,本公开涉及使用制剂抑制神经变性疾病或甘氨酸脑病变进展的方法。该方法包括:

[0014] 向对此有需要的患者给予有效量的制剂,

[0015] 所述制剂包含肉桂酸以及任选的三苯甲酸甘油酯和二苯甲酸甘油酯中的至少一种。

[0016] 前述内容相当宽泛地描述了本公开内容的特征和技术优点,使得能够更好地理解以下的详细说明。下文描述的本公开的其它特征和优点构成本申请权利要求的主题。本领域的技术人员应理解,所公开的概念和具体实施方式可以容易被用作修改或设计用于实现本公开的同样目的其它实施方式的基础。本领域的技术人员还应认识到这种等价实施方式没有偏离所附权利要求书中提出的本公开的精神和范围。

[0017] 附图的简要说明

[0018] 图1A-1B:肉桂酸(CA)治疗改进了Lenti-GLDC-shRNA受损小鼠的记忆和学习能力。C57/BL6小鼠(8-10周龄)通过尾静脉注射一次接受慢病毒GLDC shRNA(100 μ l汉克平衡盐溶液或HBSS中 1×10^7 IFU/小鼠)。因此,对照小鼠也通过尾静脉接受100 μ l HBSS。从lenti-GLDC shRNA注射后7天起,通过填喂每天用不同剂量(50和100mg/kg体重/天)的CA治疗小鼠。CA治疗7天后,通过巴恩斯迷宫(Barnes maze)监测空间学习和记忆(图1A,延迟;图1B,差错)。结果为每组5只小鼠的平均值 \pm SEM。

[0019] 图2:肉桂酸(CA)治疗降低了lenti-GLDC-shRNA受损小鼠的皮层中的甘氨酸水平。C57/BL6小鼠(8-10周龄)通过尾静脉注射一次接受慢病毒GLDC shRNA(100 μ l HBSS中 1×10^7 IFU/小鼠)。因此,对照小鼠也通过尾静脉接受100 μ l HBSS。从lenti-GLDC shRNA注射后7天起,通过填喂每天用不同剂量(50和100mg/kg体重/天)的CA治疗小鼠。CA治疗14天后,使用荧光试验试剂盒(Biovision)测量皮层中的甘氨酸水平。各小鼠样品一式三份。结果为每组5只小鼠的平均值 \pm SEM。

具体实施方式

[0020] 下面对各种实施方式进行描述。通过参考以下详细描述,可以更好地理解实施方式的各种要素的关系和功能。然而,实施方式不限于本文明确公开的那些。应当理解,在某些情况下,可以省略对于理解本文公开实施方式不必要的细节。

[0021] 定义

[0022] 除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有本领域普通技术人员通常所理解的同样含义。在抵触的情况下,以本说明书(包括定义在内)为准。虽然本发明的实践或测试中可以使用与本文所述方法和材料类似或等效的方法和材料,但下文描述了优选的方法和材料。本文中述及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过引用全文纳入本文。本文所公开的材料、方法和实施例都仅是说明性的,并不意在构成限制。

[0023] 本文所用术语“包括”、“包含”、“具有”、“有”、“可以”、“含有”及其变体旨在成为开放式过渡短语、术语或词,其并未排除附加行为或结构的存在。除非上下文另有明确规定,否则单数形式的“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数指代物。本公开还考虑了其他实施方式“包括”本文所示的实施方式或要素、“由”本文所示的实施方式或要素“组成”和“基本由”本文所示的实施方式或要素“组成”,无论是否明确阐述。

[0024] 如本文所用,术语“患者”指人类或兽类患者。在一个实施方式中,兽类患者是非人类哺乳动物患者。

[0025] 如本文所用,术语“治疗效果”是指诱导、改善或以其他方式导致与患者的疾病(例如甘氨酸脑病变)相关或抵抗病死(resistance to succumbing to a disorder)的病理症状、疾病进展或生理条件的改善的效果。与药物有关使用的术语“治疗有效量”是指给患者带来治疗效果的药物量。

[0026] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的制剂助剂。

[0027] 治疗神经变性疾病或甘氨酸脑病变的组合物和方法

[0028] 虽然苯甲酸钠可用于治疗某些疾病或病症,包括某些神经变性疾病和甘氨酸脑病变,但其会快速代谢并从体内排出。本发明人公开了一种包含肉桂酸的药物组合物,其作为前药,允许苯甲酸钠在患者体内持续释放。在一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的肉桂酸。当给予患者肉桂酸时,肉桂酸通过肝脏中的脂肪酸 β 氧化途径进行代谢,以释放苯甲酸盐/酯。肉桂酸的给予允许在患者血液中维持治疗有效剂量的苯甲酸盐/酯。

[0029] 神经变性疾病可以是:例如,神经元蜡样脂褐质沉积症(neuronal ceroid lipofuscinosis)、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis,ALS)、克拉伯病(Krabbe disease)、帕金森病(包括帕金森综合症(Parkinson's plus diseases),如多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP)),皮质基底节变性(corticobasal degeneration,CBD)或路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)。在一个方面中,本公开提供了通过给予包含肉桂酸的药物组合物来治疗神经变性疾病(例如克拉伯病)或甘氨酸脑病变。本发明人之前公开了肉桂酸和其他相关化合物用于治疗各种疾病或病症(包括溶酶体贮积症和某些神经变性疾病)的用途。参见2017年5月17日提交的题为“治疗溶酶体疾病的组合物和方法”(COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING LYSOSOMAL DISORDERS)的美国专利申请序列号15/527,506,其内容通过引用纳入本文。

[0030] 在一个实施方式中,本公开提供了治疗神经变性疾病(例如克拉伯病)或甘氨酸脑病变的方法,该方法仅需一天一次给予包含肉桂酸的药物组合物。在其它实施方式中,用于这些疾病的治疗包括一天两次给予药物组合物。在某些实施方式中,本文公开的药物组合物还包含三苯甲酸甘油酯(也称为三苯精)和/或二苯甲酸甘油酯。在一些方面中,本文公开的药物组合物包含肉桂酸以及三苯甲酸甘油酯和二苯甲酸甘油酯。三苯甲酸甘油酯和/或二苯甲酸甘油酯可以用作苯甲酸钠的缓释制剂,其公开于2107年10月5日提交的题为“使用含苯甲酸盐/酯的组合物治疗甘氨酸脑病变”(THE USE OF A BENZOATE CONTAINING COMPOSITION TO TREAT GLYCINE ENCEPHALOPATHY)的美国临时专利申请序列号62/569,251,其内容通过引用纳入本文。

[0031] 在一些实施方式中,公开了用于抑制神经变性疾病(例如克拉伯病)或甘氨酸脑病变进展的治疗。在甘氨酸脑病变的情况下,使体内甘氨酸水平升高。甘氨酸水平升高会导致许多有害情况。已知甘氨酸与苯甲酸盐反应形成马尿酸。然后,马尿酸可通过尿液排出。

[0032] 苯甲酸钠是用于甘氨酸脑病变的唯一目前治疗,但由于其从体内迅速排泄,患者需要经常(每天数次)用高剂量的该化合物治疗。例如,婴儿可能需要大约每6小时以约2.8gm/天的剂量进行治疗。由于如此高的剂量,接受治疗的患者通常会困倦,并出现其他问题。然而,肉桂酸可以作为一种前药给予,使患者体内的苯甲酸盐/酯维持临床有效水平。

[0033] 在本公开所设想的治疗方法中,包含肉桂酸和任选的三苯甲酸甘油酯和/或二苯甲酸甘油酯的组合物可单独使用或与药学上可接受的载体或赋形剂一起在组合物中使用。可用作药学上可接受的载体的物质的一些示例是: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,例如乙基纤维素、乙酸纤维素和羧甲基纤维素钠;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油,棉籽油,红花油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇,和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒相容性润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂,脱模剂,包衣剂,甜味剂,调味剂和芳香剂,防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中,根据配方师的判断。其他合适的药学上可接受的赋形剂见述于《雷明顿药物科学》“(Remington’s Pharmaceutical Sciences)”,麦克出版公司(Mack Pub.Co.),新泽西州,1991。

[0034] 在某些实施方式中,组合物可以口服方式给予人和兽类患者。在某些实施方式中,患者是人类患者,例如,儿科人类患者。例如,患者可以小于1岁、小于2岁或小于3岁。药物组合物可以口服方式给予。或者,所述组合物通过皮下、关节内、皮内、静脉内、腹膜内或肌肉内途径给予。在一些实施方式中,组合物每天给予一次。在其它实施方式中,组合物每天给予两次、三次、四次或更多次。

[0035] 该组合物可进行配置以用于给药,并且配制方法是本领域中众所周知的(例如,参见《雷明顿:药物科学和实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),麦克出版公司(Mack Publishing Company),Easton,Pa,第19版(1995))。

[0036] 本文公开的任意制剂可以用于治疗/抑制神经变性疾病(例如克拉伯病)或甘氨酸脑病变进展。在一些实施方式中,本公开涉及使用用于抑制神经变性疾病(例如克拉伯病)或甘氨酸脑病变进展的制剂的方法。所述方法包括:向对此有需要的患者给予有效量的制

剂。在一些实施方式中,制剂包含1克/1毫升的肉桂酸。在一些实施方式中,制剂还可以包含三苯甲酸甘油酯和/或二苯甲酸甘油酯。

[0037] 在一些实施方式中,制剂可以是持续释放的制剂,意味着其在较长的时间内稳定地释放肉桂酸。在其它实施方式中,制剂可以是延迟释放的制剂,意味着其释放肉桂酸的时间晚于给予后立即释放的时间。

[0038] 在一些实施方式中,制剂以口服方式给予患者。在一些实施方式中,总日剂量可以划分为多个剂量,例如,两次或三次基本相同的剂量,并且在一天中不同的时间给予。在一些实施方式中,基于50kg患者,患者可以每天给予约1.25克至约15克肉桂酸。

[0039] 根据本公开使用的药物组合物可以是无菌、无热原液体溶液或悬浮液、包衣胶囊、冻干粉末的形式或本领域已知的其他形式。

[0040] 口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,混合活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或a) 填料或填充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶,b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂,例如甘油,d) 崩解剂,例如琼脂-琼脂(agar-agar)、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液缓凝剂,例如石蜡,f) 吸收加速剂,例如季铵化合物,g) 湿润剂,例如乙酰醇和甘油单硬脂酸酯,h) 吸附剂,例如高岭土或膨润土,和i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型中还可含有缓冲剂。

[0041] 相似类型的固体组合物也可作为填充剂用于软填充和硬填充明胶胶囊中,其使用例如乳糖或乳糖分以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0042] 片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成有包衣和外壳的,如肠溶包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以是仅在肠道的某一或某些部分或优先在肠道的某一或某些部分释放活性成分的组合,所述释放可以是延迟释放方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0043] 活性化合物也可以是伴有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以制备成有包衣和外壳的,如肠溶包衣、控释包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。此类剂型还可常规地包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型中还可含有缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以是仅在肠道的某一或某些部分或优先在肠道的某一或某些部分释放活性成分的组合,所述释放可以是延迟释放方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0044] 用于口服给予的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂(microemulsion)、溶液剂、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,EtOAc,苜醇,苯甲酸苜酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油类(尤其是棉籽油,花生油,玉米油,胚芽油,橄榄油,蓖麻油和芝麻油),甘油,四氢呋喃醇,聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,这些口服组合物还可包含诸如湿润剂、乳化及悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂等佐剂。

[0045] 本公开组合物的有效量通常包括足以抑制(例如,减缓或停止)神经变性疾病或甘氨酸脑病变进展的任何量。可与载体材料组合以产生单一剂量形式的肉桂酸的量可以根据治疗的宿主和具体给予模式而变化。然而,应理解,针对任何特定患者的具体剂量水平取决于各种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速度、药物组合以及正在治疗的特定病症或疾病的严重程度。给定情况下的治疗有效量可以通过常规实验简单确定,并且在普通临床医生的技能和判断范围内。

[0046] 根据本公开的治疗方法,通过向患者(例如人类或兽类患者)给予有效量的肉桂酸(其量和时间视获得所需结果需要)来减缓或停止患者疾病的进展。有效减缓或停止疾病或病症进展的化合物量可以是指足够以适用于任何医学治疗的合理效益/风险比来治疗疾病或病症的化合物量。

[0047] 然而,应当理解,本公开化合物和组合物的总每日使用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者的具体治疗有效剂量水平取决于多种因素,包括正在治疗的疾病或病症和疾病的严重程度;所用特定化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;给予时间、给予途径和所用特定化合物的排泄率;治疗持续时间;与所用特定化合物联合或共同使用的药物;以及医学领域众所周知的类似因素。

[0048] 组合治疗的治疗剂可以相同的药物组合物给予对象。或者,组合治疗的治疗剂可以单独的药物组合物同时或相继给予对象。可通过相同或不同的给药途径向对象给予治疗剂。

[0049] 将被给予温血动物(例如人类)的本公开化合物(例如肉桂酸)的“治疗有效量”或剂量可根据待治疗的病症而变化。以50kg患者为基础,与克拉伯病或甘氨酸脑病变相关的肉桂酸有效量可为每天约1.25克至约15克。例如,有效量可以为约1.25克/50kg患者/天、约2.5克/50kg患者/天、约4克/50kg患者/天、约5克/50kg患者/天、约7.5克/50kg患者/天、约10克/50kg患者/天或约12克/50kg患者/天。在一些实施方式中,有效量可以为约1.25克/50kg患者/天至约10克/50kg患者/天、约1.25克/50kg患者/天至约7克/50kg患者/天、约1.25克/50kg患者/天至约4克/50kg患者/天,或约1.25克/50kg患者/天至约2克/50kg患者/天。

[0050] 根据本公开,本文公开和权利要求的所有组合物和方法无需过多实验即可进行和执行。虽然本发明可以以许多不同形式来实施,但本文详细描述了本发明的具体优选实施方式。本公开是发明原理的示例,并不意图将该发明限制为所示具体实施方式。

[0051] 以绝对术语或近似术语给出的任何范围旨在涵盖两者,本文使用的任何定义旨在澄清而非限制。虽然限定本发明广义范围的数值范围和参数是近似值,但是具体实施例中所示出的数值是尽可能准确的记录。然而,任何数值不可避免地包含由其各自的测量过程中所存在的标准偏差所必然造成的某些误差。此外,本文公开的所有范围应理解为包括其中包含的任何和所有子范围(包括所有分数和整数值)。

[0052] 实施例

[0053] 慢病毒甘氨酸脱羧酶 (GLDC) shRNA治疗C57/BL6小鼠:C57/BL6小鼠(8-10周龄)通过尾静脉注射一次接受慢病毒GLDC shRNA(100 μ l汉克平衡盐溶液或HBSS中的 1×10^7 IFU/小鼠)(图1)。因此,对照小鼠组通过尾静脉注射仅接受100 μ l HBSS。

[0054] 肉桂酸的口服给予:从lenti-GLDC shRNA注射后7天起,通过填喂每天用不同剂量(50和100mg/kg体重/天)的肉桂酸来治疗小鼠。在填喂前,肉桂酸(西格玛公司(Sigma))溶解于100 μ l 0.5%甲基纤维素中。因此,一组lenti-GLDC shRNA-受损的小鼠也用100 μ l 0.5%甲基纤维素作为载体对照进行治疗。

[0055] 在肉桂酸治疗7天后,通过巴恩斯迷宫监测小鼠的空间学习和记忆(图1)。与HBSS治疗的对照小鼠相比,在lenti-GLDC shRNA-受损小鼠中看到了显著的认知障碍(cognitive impairment)(图1A-B)。与HBSS治疗的对照小鼠相比,lenti-GLDC shRNA-受损小鼠需要更长的时间来找到正确的孔(图1A),并产生更多的错误(图1B)。然而,两种剂量测试的口服肉桂酸均显著降低了lenti-GLDC shRNA-受损小鼠到达目标孔的延迟(latency)和差错(error)(图1A-B),表明口服肉桂酸也提高了lenti-GLDC shRNA-受损小鼠的认知功能。

[0056] 在治疗第14天,处死小鼠并测量大脑(皮层)中的甘氨酸水平。

[0057] 正如预期的那样,与仅接受HBSS的对照小鼠相比,我们观察到lenti-GLDC shRNA-受损小鼠皮层中的甘氨酸水平显著增加(图2)。然而,口服肉桂酸治疗坚定抑制了lenti-GLDC shRNA受损小鼠皮层中的甘氨酸水平(图2)。即使在50mg/kg体重/天的剂量下,肉桂酸在降低甘氨酸水平方面也非常有效(图2)。

[0058] 我们没有发现肉桂酸治疗期间(剂量为50至100mg/kg体重/天)所使用的小鼠有任何副作用(例如脱发、体重减轻、腹泻、不良感染等)。因此,在这些剂量下,肉桂酸不应表现出任何毒性作用。总之,这些数据表明肉桂酸可对NKH有治疗意义。

[0059] 此外,本发明涵盖了本文所述的一些或所有不同实施方式的任意和所有可能的组合。还应当理解,对本文描述的当前优选实施方式的各种改变和修改对于本领域技术人员来说是显而易见的。这种改变和修改可以在不背离本发明的精神和范围并且不降低其预期优点的情况下进行。因此,希望所附权利要求涵盖此类改变和修改。

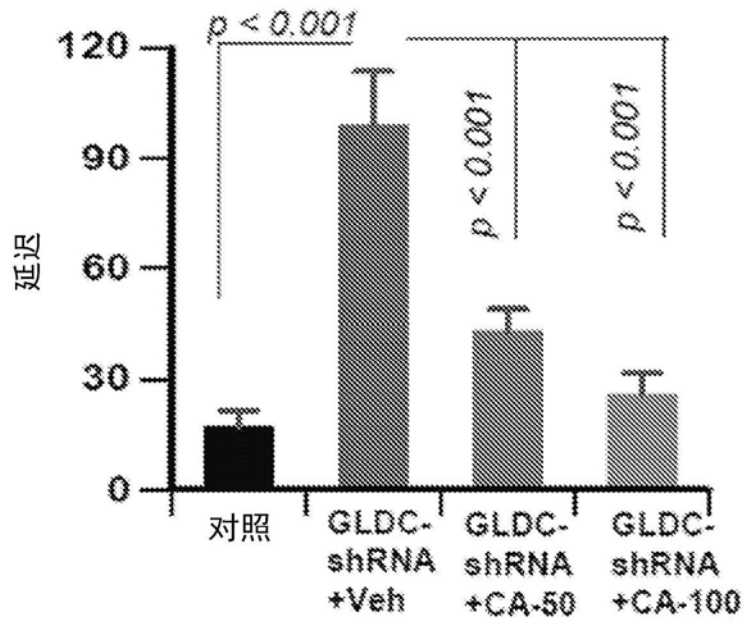


图1A

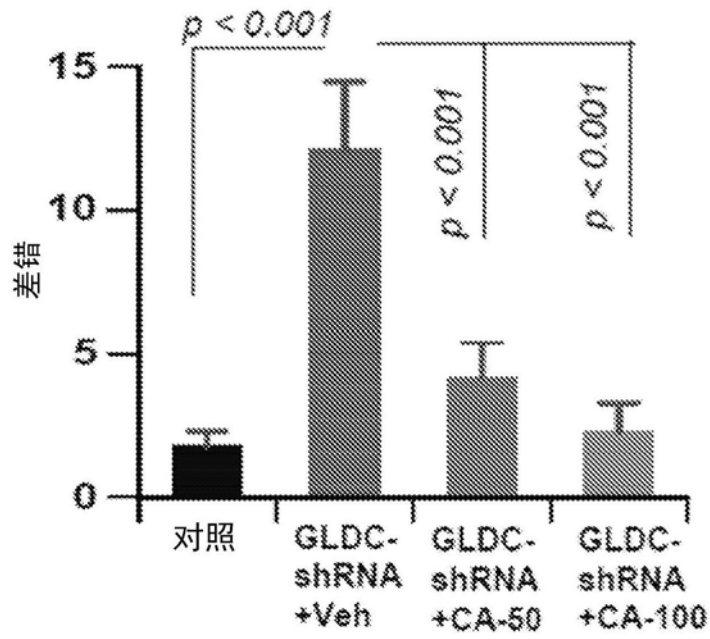


图1B

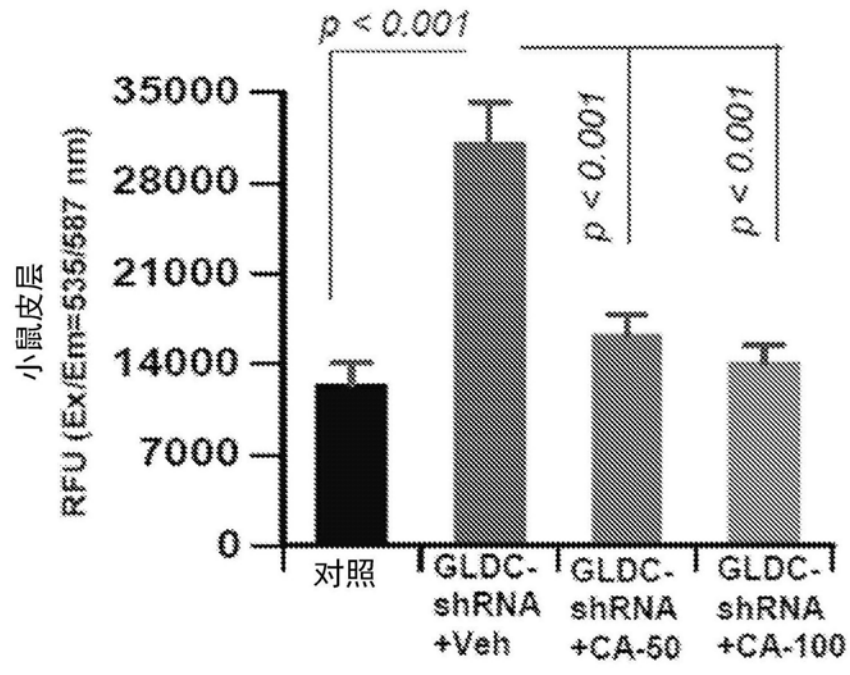


图2