



(21)申請案號：108122630

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/65 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/27 美國 62/690,736

2018/06/29 美國 62/691,910

2018/08/02 美國 62/714,012

2018/08/30 美國 16/118,349

(71)申請人：阿提巴 賈許華 O (美國) ATIBA, JOSHUA O. (US)

美國

(72)發明人：阿提巴 賈許華 O ATIBA, JOSHUA O. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Jankowsky et al. Persistent Amyloidosis following Suppression of Ab Production in a Transgenic Model of Alzheimer Disease PLOS MEDICINE 2 (12) 2005 e355

期刊 Aso et al. It may be possible to delay the onset of neurodegenerative diseases with an immunosuppressive drug (rapamycin) Expert Opinion on Biological Therapy 13(9) 2013 1215-1219

期刊 Yamasaki et al. Comparison of the Anti-Prion Mechanism of Four Different Anti-Prion Compounds, Anti-PrP Monoclonal Antibody 44B1, Pentosan Polysulfate, Chlorpromazine, and U18666A, in Prion-Infected Mouse Neuroblastoma Cells PLOS ONE 9(9) 2014 e106516

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：5 共 19 頁

(54)名稱

普里昂(PRION)蛋白複合物感染之療法及預防

(57)摘要

本發明揭示普里昂蛋白複合物感染之療法及預防。類澱粉前驅蛋白質基因及 PrP 基因之轉錄及 RNA 轉錄為速率限制步驟，且為最易於阻斷及控制類澱粉蛋白形成及 PrP^{Sc} 形成之過程。因此，用於普里昂蛋白複合物感染之療法及預防方案係在 DNA 轉錄至 RNA、RNA 運輸至粒線體用於蛋白質合成及沈積在大腦皮質神經元中的層級中斷此過程。

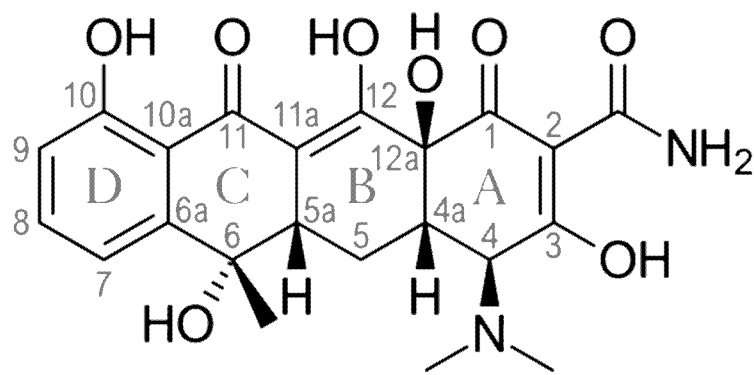
There are disclosed therapies and preventions of prion protein complex infections. The transcription of the amyloid precursor protein gene and PrP gene and the RNA transcript are the rate-limiting steps and are most susceptible for blockage and control of the process of amyloid protein formation and PrP^{Sc} formation. Thus, therapies and prevention regimes for prion protein complex infections interrupt this process at the

level of DNA transcription to RNA, RNA transport to the mitochondrion for protein synthesis and deposition in the cerebral cortex neurons.

指定代表圖：

符號簡單說明：

無



【圖1】



I831798

【發明摘要】

【中文發明名稱】

普里昂(PRION)蛋白複合物感染之療法及預防

【英文發明名稱】

THERAPY AND PREVENTION OF PRION PROTEIN COMPLEX
INFECTIONS

【中文】

本發明揭示普里昂蛋白複合物感染之療法及預防。類澱粉前驅蛋白質基因及PrP基因之轉錄及RNA轉錄為速率限制步驟，且為最易於阻斷及控制類澱粉蛋白形成及PrP^{sc}形成之過程。因此，用於普里昂蛋白複合物感染之療法及預防方案係在DNA轉錄至RNA、RNA運輸至粒線體用於蛋白質合成及沈積在大腦皮質神經元中的層級中斷此過程。

【英文】

There are disclosed therapies and preventions of prion protein complex infections. The transcription of the amyloid precursor protein gene and PrP gene and the RNA transcript are the rate-limiting steps and are most susceptible for blockage and control of the process of amyloid protein formation and PrP^{sc} formation. Thus, therapies and prevention regimes for prion protein complex infections interrupt this process at the level of DNA transcription to RNA, RNA transport to the mitochondrion for protein synthesis and deposition in the cerebral cortex neurons.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

普里昂(PRION)蛋白複合物感染之療法及預防

【英文發明名稱】

THERAPY AND PREVENTION OF PRION PROTEIN COMPLEX
INFECTIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於普里昂蛋白複合物感染之療法及預防。

【先前技術】

【0002】 通常威信AD為一種局部大腦疾病。在美國，具有神經疾病之AD為僅次於心血管疾病及癌症的第三大死因。AD通常遵循之次序包含神經發炎(neuro-inflammation)、類澱粉蛋白及tau蛋白質錯誤摺疊病(proteopathy)、積累貯積病、神經毒性及神經元損傷、功能缺失(亦即，日常生活活動(ADL)及認知技能)及最終死亡。AD死亡係由於已人格解體且喪失生存意志之此等患者的生存意志無效及喪失，結合發育不良，通常在診斷為AD之五至十年內導致過早死亡。

【0003】 關於AD之病因，存在四種主要的盛行理論：(a)膽鹼能假設，(b)類澱粉蛋白沈積假設，(c)tau蛋白沈積假設及(d)神經血管假設。當前不存在能夠改變阿茲海默氏症之進展或預防其發病之有效治療。當前可用的療法僅作用於症狀改善，而開發能夠阻斷或延緩疾病進展之療法仍為一個具有挑戰性的未滿足之需求。

【0004】 根據膽鹼能假設，基底前腦中膽鹼能神經元之退化及大腦皮質及其他區域中膽鹼能神經傳遞之相關聯損失顯著促進在患有阿茲海默

氏症的患者中所見之認知功能惡化。

【0005】 在類澱粉蛋白沈積假設下，認為類澱粉蛋白斑塊及神經原纖維纏結之形成造成大腦中神經元(神經細胞)之降解及阿茲海默氏症之後續症狀。類澱粉蛋白為蛋白質之一較大群組，已描述其中六十種不同類型。三十六種類澱粉蛋白與人類疾病相關聯。類澱粉蛋白最初係由Rudolf Virchow發現及描述，其認為類澱粉蛋白為澱粉質物質，因此，名稱類澱粉蛋白與澱粉或拉丁語中之「澱粉素(amylin)」相關。接下來認為類澱粉蛋白為脂肪物質，但後來發現其為蛋白質物質。自從引入了簡單有效的蛋白質化學、質譜分析及x射線晶體學，已在各種人類疾病及病況中較好地表徵及分類類澱粉蛋白。

【0006】 曾經將類澱粉蛋白疾病分類為原發性或繼發性。將原發性疾病辨識為器官，諸如心臟、腎臟、皮膚、舌頭等中之蛋白質合成及沈積。在繼發性疾病中，將類澱粉蛋白沈積辨識為繼發於慢性化膿性病況(諸如結核)或其他不受控的細菌膿腫，其常見於世界之開發中國家中。類似地，慢性發炎病況，諸如類風濕性關節炎及腎透析，導致反應性類澱粉蛋白沈積。

【0007】 編碼於第21號染色體中之類澱粉前驅蛋白質(APP)在AD中具有作用。APP為穿透神經元之膜的跨膜蛋白質，且對神經元生長、存活及損傷後修復至關重要。因此，神經元之APP之損失可能影響生理缺陷，該等生理缺陷會造成癡呆。來自患有唐氏症候群(亦即，第21對染色體三體症)之個體的臨床資料顯示，該等個體在其40多歲時罹患AD，此係由於APP之基因在第21對染色體中，且其具有三個複本。此類似於患有發炎性腸病(IBD)之患者，相比於在其50至80歲時罹患結腸癌之正常群體，該等

患者在其30-40歲時罹患結腸癌。APP經複製且用於合成類澱粉蛋白。

【0008】類澱粉蛋白 β ($A\beta$)為涉及AD之特異性類澱粉蛋白。類澱粉蛋白斑塊由長度為39-43個胺基酸之小肽構成。類澱粉蛋白 β 係藉由 β 部位類澱粉前驅蛋白質-裂解酶1 (BACE-1)，隨後 γ 分泌酶而自APP之依序裂解產生。在AD中， γ 分泌酶及 β 分泌酶共同作用於蛋白質水解異化反應中，從而裂解APP之較小片段。接著此等蛋白質代謝片段形成類澱粉蛋白 β 之原纖維，其進一步形成被稱為老年斑之沈積在神經元外部的凝塊。

【0009】因為 $A\beta$ 在AD中過度積累，因此存在一個邏輯推斷：其前驅體APP將同樣升高。然而，研究已顯示，神經元細胞體隨著其與類澱粉蛋白斑塊之鄰近而含有較少APP。理論上認為，在 $A\beta$ 斑塊附近之此APP不足由產生之APP減少而引起，該APP通常回應於壓力而上升。

【0010】數種BACE-1抑制劑及可溶性類澱粉蛋白之人類化單株抗體已用於AD之臨床試驗中。此等試驗未能兌現成為AD之疾病改變藥物(DMD)藥劑(亦即，其改變疾病之基礎病理學)之承諾。類似地，已嘗試用疫苗清除AD中之類澱粉蛋白斑塊，但完全無效果。鑒於使用BACE抑制劑之臨床試驗之失敗及使用靜脈內蘇蘭珠單抗(Solanezumab)之類澱粉蛋白免疫療法之失敗，已對類澱粉蛋白沈積理論表示懷疑。

【0011】tau蛋白沈積假設提出，tau蛋白異常引發疾病級聯。在此模型中，過磷酸化之tau開始與tau之其他線配對。最終，其在神經細胞體內部形成神經原纖維纏結。當此發生時，微管崩解，從而毀壞細胞之細胞骨架的結構，此使神經元之傳輸系統崩塌。此可能首先導致神經元之間的生化通信功能障礙且可能稍後導致細胞死亡。

【0012】神經血管假設聲稱，阿茲海默氏症患者大腦中之大量 $A\beta$ 肽

源於全身性循環。根據此理論，涉及血腦障壁(BBB)之不佳功能。此不佳功能之一個副作用為產生類澱粉蛋白及tau過磷酸化。

【0013】 普里昂(PrP)為由正常蛋白質之錯誤摺疊產生的蛋白質。普里昂之兩種形式命名為PrP^c，其為正常摺疊之蛋白質；及PrP^{sc}，其為引起疾病之錯誤摺疊形式。兩種形式在其胺基酸序列上沒有差異，但病原性PrP^{sc}同功異型物在其二級及三級結構中與正常PrP^c形式不同。PrP^{sc}同功異型物較富集β褶板，而正常PrP^c形式富集α螺旋。構形之差異允許PrP^{sc}聚集，且對於藉由酶或藉由其他化學及物理手段之蛋白質降解極具抗性。另一方面，正常形式易於完全蛋白水解且可溶於非變性清潔劑中。已提出預先存在或獲得之PrP^{sc}可促進PrP^c轉化為PrP^{sc}，其繼續轉化其他PrP^c。此引發鏈反應，允許PrP^{sc}之快速繁殖，造成普里昂疾病之發病機制。PrP^c蛋白質為可溶性類澱粉蛋白β (Aβ)寡聚物之數種細胞受體之一。

【0014】 針對此普里昂蛋白複合物感染之背景，吾人轉向尚未提出用於普里昂蛋白複合物感染之治療應用的數種藥物。舉例而言，儘管已嘗試基因工程改造之抗體，但尚未將抗生素視為用於普里昂蛋白複合物感染之可能療法。先前未考慮的另一類別為免疫抑制劑。

【0015】 四環素為一群由四環素、去氧羥四環素及米諾四環素組成之極舊抑菌抗生素。該等四環素係藉由抑制細菌及原蟲細胞中及真核生物粒線體中之蛋白質合成，抑制胺基醯基-tRNA結合於mRNA核糖體複合物作用。其主要藉由結合至mRNA轉譯複合物中之30S核糖體次單位來實現。除了抑制蛋白質合成外，此等藥物為消炎，為脂溶性，且具有中樞神經系統高濃度。

【0016】 西羅莫司，亦稱為雷帕黴素，為由Pfizer以商品名

Rapamune出售之巨環內酯化合物。西羅莫司在人類中具有免疫抑制作用且用於預防腎臟移植之排斥反應。其藉由經由mTOR抑制減少其對介白素-2 (IL-2)之敏感性來抑制T細胞及B細胞之活化。藉由其對B細胞之作用，西羅莫司防止體液免疫系統合成腎移植物之體液抗體。

【發明內容】

【圖式簡單說明】

【0017】 圖1為四環素之骨架式，其中編號且標記原子及四個環。

【0018】 圖2為去氧羥四環素之化學式。

【0019】 圖3為米諾四環素之化學式。

【0020】 圖4為西羅莫司之化學式。

【0021】 圖5為顯示A β 及PrP^{sc}存在之指數生長之基礎如何的示意圖。

【實施方式】

【0022】 AD不為局部大腦疾病。類似於其他普里昂蛋白複合物感染，AD為涉及體循環及末梢循環與B細胞之全身性疾病。AD包括新皮質中之局部反應。實際上，證明此之事實為可以藉由測試Ab42水準（用ELISA測試）、血液Ab42/40比率及腦脊髓Ab42水準來在唾液中診斷AD。

【0023】 AD中所見之類澱粉 β 蛋白質沈積繼發於大腦皮質之釋放乙醯膽鹼之神經元中的慢性神經發炎病況。此類澱粉蛋白沈積在患者之AD臨床診斷前十至十五年開始且持續直至患者死亡為止。APP基因之轉錄及RNA轉錄為速率限制步驟且最可能阻斷及控制類澱粉蛋白形成過程。因此，本文中描述一種用於AD之治療方法，其基於在DNA轉錄至RNA、

RNA運輸至粒線體以在大腦皮質神經元中合成及沈積蛋白質的層級上中斷此過程。此為吾人努力將DMD首次引入於AD中之主要推力。

【0024】新皮質中之此神經炎症伴隨類澱粉蛋白 β 局部分泌至分泌乙醯膽鹼之記憶體神經纖維中及分泌細胞普里昂蛋白(PrP^c)肽及tau蛋白肽。因為類澱粉蛋白寡聚物之神經毒性，存在 PrP^c 肽之錯誤摺疊，從而將其自 α 螺旋結構轉化為 β 螺旋結構(亦即， PrP^{sc})。 PrP^{sc} β 螺旋結構與A β 原纖維相互作用且開始鋪放A β 原纖維之薄片，其具有神經毒性且導致神經毒性及神經纖維及神經細胞死亡，產生特殊病徵性類澱粉蛋白斑塊及tau蛋白纏結。

【0025】用於普里昂蛋白複合物感染之本文中所描述之預防性及治療性療法具有雙重相互作用，且此雙重相互作用為停止疾病進展、復原其損傷中之至少一些及防止其再次出現或復發所必需。圖5表明存在A β 及 PrP^{sc} 之指數生長之基礎。圖5說明當將 PrP^{sc} 施加至 PrP^c 時， PrP^c 錯誤摺疊為 PrP^{sc} 。APP出現同一行為且A β :A β 為自APP產生較多A β 之種子。然而，此等兩個循環不為獨立的。其為相互依賴的。亦即，A β 種子引起 PrP^c 轉化為 PrP^{sc} ，且 PrP^{sc} 種子引起自APP產生A β 。因此，位於普里昂蛋白複合物感染中心之A β 及 PrP^{sc} 之此女巫釀造物(witch's brew)為死亡循環，其無法藉由僅干擾 PrP^c 錯誤摺疊為 PrP^{sc} ，或僅干擾自APP產生A β 之療法而停止。本文中所描述之療法解決兩種類型之錯誤摺疊。

【0026】可經由兩種治療形式治療及預防普里昂蛋白複合物感染。在此等感染中，存在於血液中之類澱粉 β 蛋白質擴散至沖刷大腦及新皮質之腦脊髓液中。此產生與鋪放薄片之二次新皮質反應及類澱粉蛋白 β 原纖維薄片，從而導致記憶體細胞之死亡及毀壞且產生類澱粉蛋白斑塊及神經元

纖維tau蛋白纏結。一種治療形式使用免疫抑制劑解決全身性體液B細胞反應及普里昂蛋白轉錄、轉譯及合成。另一治療形式使用抗生素解決類澱粉 β 蛋白質之合成。藉由組合該等治療形式來獲得益處。

【0027】 普里昂蛋白複合物感染係由頑劣(rogue)普里昂蛋白之複合物「女巫釀造物(witches brew)」引起。此頑劣普里昂蛋白複合物由A β 原纖維及普里昂蛋白 β (PrP^{Sc})原纖維組成。人體對頑劣普里昂蛋白複合物之自然反應為一種自我防衛機制，其自身不可修復地毀壞組織。此等防衛機制採取自組裝Pacman之形式，該自組裝Pacman攻擊且吞噬頑劣普里昂蛋白複合物。相應組織之損傷為AD及其他普里昂蛋白複合物感染之病原性的罪魁禍首。

【0028】 普里昂蛋白複合物感染之全身性疾病組分可用諸如西羅莫司之免疫抑制劑治療。西羅莫司藉由其對B細胞之作用削弱體液免疫系統合成體液抗體及APP。此消除AD病原性之全身性組分。

【0029】 普里昂蛋白複合物感染之中樞神經系統(CNS)局部作用可用諸如四環素之抗生素治療。四環素藉由其對轉錄、轉譯及與核糖體蛋白質複合物之結合的作用來阻斷蛋白質合成。四環素化合物可藉由抑制APP基因在第21對染色體上之轉錄及PrP基因在第20對染色體上之轉錄來處理AD病原性的CNS/新皮質組分。另外，四環素藉由結合至核糖體蛋白質複合物之30S及50S次單元來阻斷基因轉譯及蛋白質合成。

【0030】 經由治療全身性疾病組成與CNS局部作用兩者之雙重作用導致阻礙或消除頑劣普里昂蛋白複合物之作用。藉由在AD患者中抑制轉錄及阻斷類澱粉蛋白合成，吾人進一步停止類澱粉蛋白沈積在大腦皮質中及隨後的神經毒性及神經元損傷及記憶及功能之損失。患者因此重新獲得

功能且能夠參與其日常生活之活動且與家庭成員互動。類似地，藉由阻斷PrP^{sc}之轉錄及合成，破壞第二部分之頑劣普里昂蛋白複合物。

【0031】 對於患有AD之患者，療法可為抗生素單獨，或抗生素與免疫抑制劑組合。對於成人，適當療法可為以下中之一者：(a)每日兩次去氧羥四環素100 mg，諸如在上午及晚間；(b)第一劑量之去氧羥四環素100 mg及西羅莫司2 mg一起服用，諸如在上午，及另一劑量之去氧羥四環素100 mg在另一時間，諸如在晚間；(c)米諾四環素100 mg及西羅莫司2 mg同時服用，諸如在上午；(d)單一劑量之米諾四環素100 mg，諸如在上午。

【0032】 劑量可採取單位劑量形式。亦即，單位劑量為丸劑、錠劑或膠囊——一個且僅一個。

【0033】 此療法之有效性在三至十二個月內顯而易見。一旦治療為有效的，患者可在控制觀察復發及可能再治療下停止該療法。對於AD患者，有效性可藉由阿茲海默氏症評定量表-認知(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive；ADAS-Cog)分量表及阿茲海默氏症合作研究-日常生活之活動(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Life；ADCS-ADL)量表量測。兩種測試皆已發展多年，且預期將繼續改善。

【0034】 此等療法可以數種方式變化。首先，可使用在轉錄、轉譯及蛋白質組裝層級上之蛋白質合成的其他抑制劑。其次，劑量水準可為不同的，其中去氧羥四環素之每日劑量低至40 mg、米諾四環素之每日劑量低至25 mg且西羅莫司之每日劑量低至0.5 mg。在上端，劑量可高達400 mg（例如，200 mg，每日兩次）之去氧羥四環素、300 mg（例如，150

mg，每日兩次)之米諾四環素及4 mg (例如，2 mg，每日兩次)之西羅莫司。上文指定之劑量係針對普通成年人，且劑量可與體重相關，其中較重患者接受較大劑量且較輕患者接受較小劑量。劑量無需與年齡相關。劑量可緩慢釋放。

【0035】 服用丸劑之頻率可變化，如同一天中之時間。隔日對一些患者而言可為足夠的，或三天給藥及兩天停藥。此等為藥物假期之實例。劑量可每日不同。可基於具有空腹之患者選擇採取藥物之一天中之時間以用於較好吸收。

【0036】 就具有相對診斷有AD之第一或第二程度及藉由ELISA具有40 pg/ml或更高之陽性唾液類澱粉蛋白 β 42測試的個體而言，同一方案預防AD或有效地治療未診斷之AD且可用作預防性療法。

【0037】 可使用抑制蛋白質基因轉錄、轉譯及合成之其他抗生素。

【0038】 可使用阻斷B細胞功能及類澱粉蛋白 β 及PrP^{sc}合成之其他免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司及依維莫司。

【0039】 不管BACE抑制劑在治療AD中如何失敗，類澱粉蛋白沈積假設為有效的。此等研究失敗了，因為抑制劑在類澱粉蛋白代謝之下游起作用。本文中所描述之療法藉由在DNA轉錄至RNA及RNA運輸至粒線體用於蛋白質合成的層級上結合至RNA之30S及50S次單元以阻斷類澱粉蛋白質合成起作用。外加，正常細胞代謝消除已沈積之類澱粉蛋白。

【0040】 上文所描述之療法亦對其他普里昂蛋白複合物感染有效。此等包括庫賈氏病(CJD)、路易體疾病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、大腦類澱粉蛋白血管病(cerebral amyloid angiopathy)及唐氏症候群。

【0041】 結束評語

【0042】 貫穿此描述，所示實施例及實例應被視為範例，而非對所揭示或所要求之設備及程序之限制。儘管文中所呈現之多個實例涉及方法動作或系統要素之特定組合，但應瞭解，彼等動作及彼等要素可以其他方式組合來實現相同目標。關於流程圖，可採取額外及較少步驟，且如所示之步驟可組合或進一步細化以實現本文中所描述之方法。並不意欲自其他實施例中之類似角色中排除所論述之僅與一個實施例相關的動作、要素及特徵。

【0043】 如本文中所使用，「複數個」意謂兩個或更多個。如本文中所使用，物品之「組」可包括此類物品中之一或多者。如本文中所使用，無論在書面描述或申請專利範圍中，術語「包含」、「包括」、「攜載」、「具有」、「含有」、「涉及」及其類似術語均應理解為開放式，亦即，意謂包括但不限於。僅過渡片語「由……組成」及「基本上由……組成」分別為關於申請專利範圍之封閉或半封閉式過渡片語。在申請專利範圍中使用諸如「第一」、「第二」、「第三」等序數術語修飾請求項要素本身不意味著一個請求項要素相對於另一請求項要素的任何優先權、優先性或次序或執行方法動作之時間次序，而僅用作標籤以區分具有某一名稱之一個請求項要素與具有相同名稱(但使用序數術語)之另一要素以區分該等請求項要素。如本文中所使用，「及/或」意謂所列出之物品為替代方案，但該等替代方案亦包括所列出之物品之任何組合。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物之用途，其係用以製備治療患有普里昂(prion)蛋白複合物感染之人類個體或預防人類個體被普里昂蛋白複合物感染之醫藥品，該感染之特徵為類澱粉蛋白 β 病理學及PrP^{sc}融合蛋白質病理學，

其中該醫藥品係在DNA轉錄至RNA、RNA運輸至粒線體用於蛋白質合成及沈積在大腦皮質神經元中的層級中斷類澱粉前驅蛋白質之基因的轉錄及RNA轉錄；且

其中該醫藥組合物係由以下組成：

抗生素或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗生素包含50 mg之米諾四環素(minocycline)；

免疫抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中該免疫抑制劑包含1 mg之西羅莫司(sirolimus)；及

一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於每日一次投與100 mg之米諾四環素。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該人類個體具有體液免疫系統，且其中該免疫抑制劑削弱(impairs)該體液免疫系統合成體液抗體、類澱粉蛋白 β 及PrP^{sc}蛋白質。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於每日一次投與2 mg之西羅莫

司。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該普里昂蛋白複合物感染係選自由以下組成之群：阿茲海默氏(Alzheimer's)症、CJD、路易體(Lewy body)疾病及帕金森氏(Parkinson's)病。

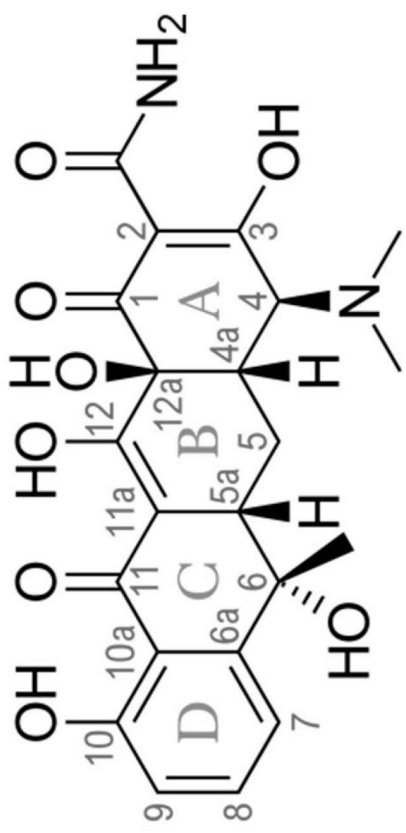
【請求項6】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於投與至少三個月。

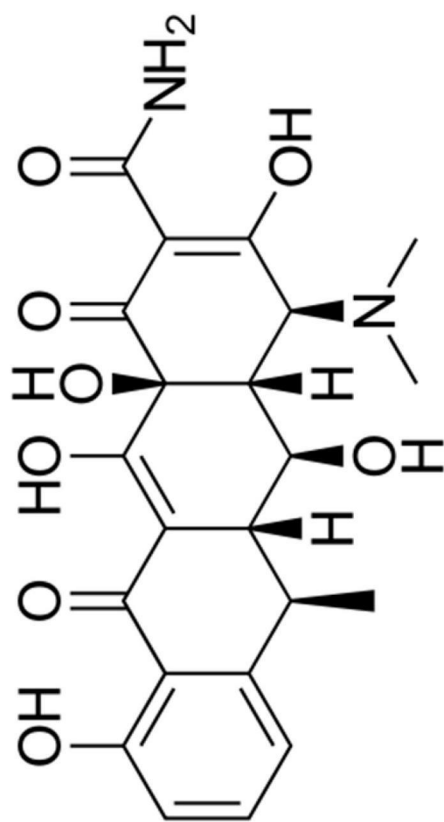
【請求項7】

如請求項1之用途，其中該人類個體罹患神經疾病或病症。

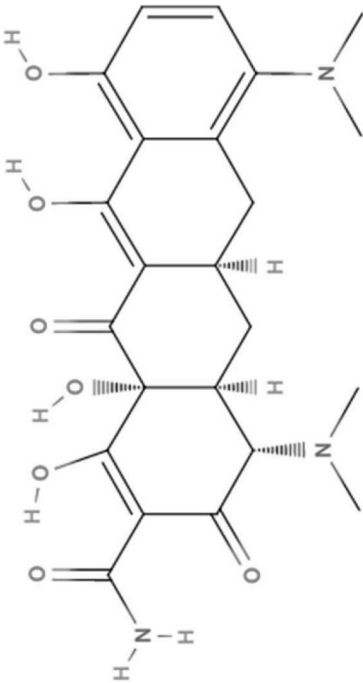
【發明圖式】



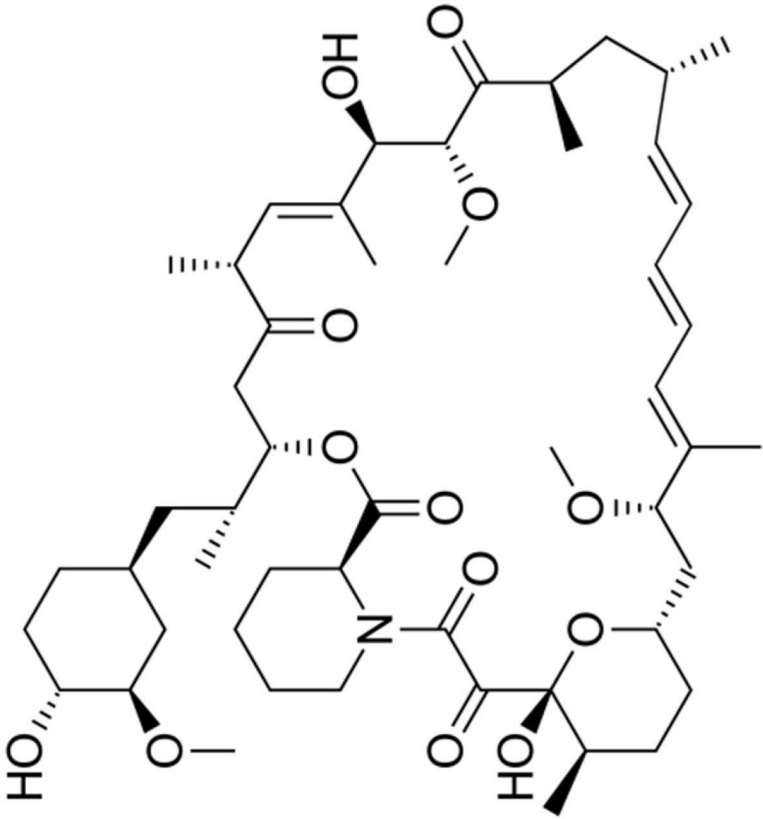
【圖1】



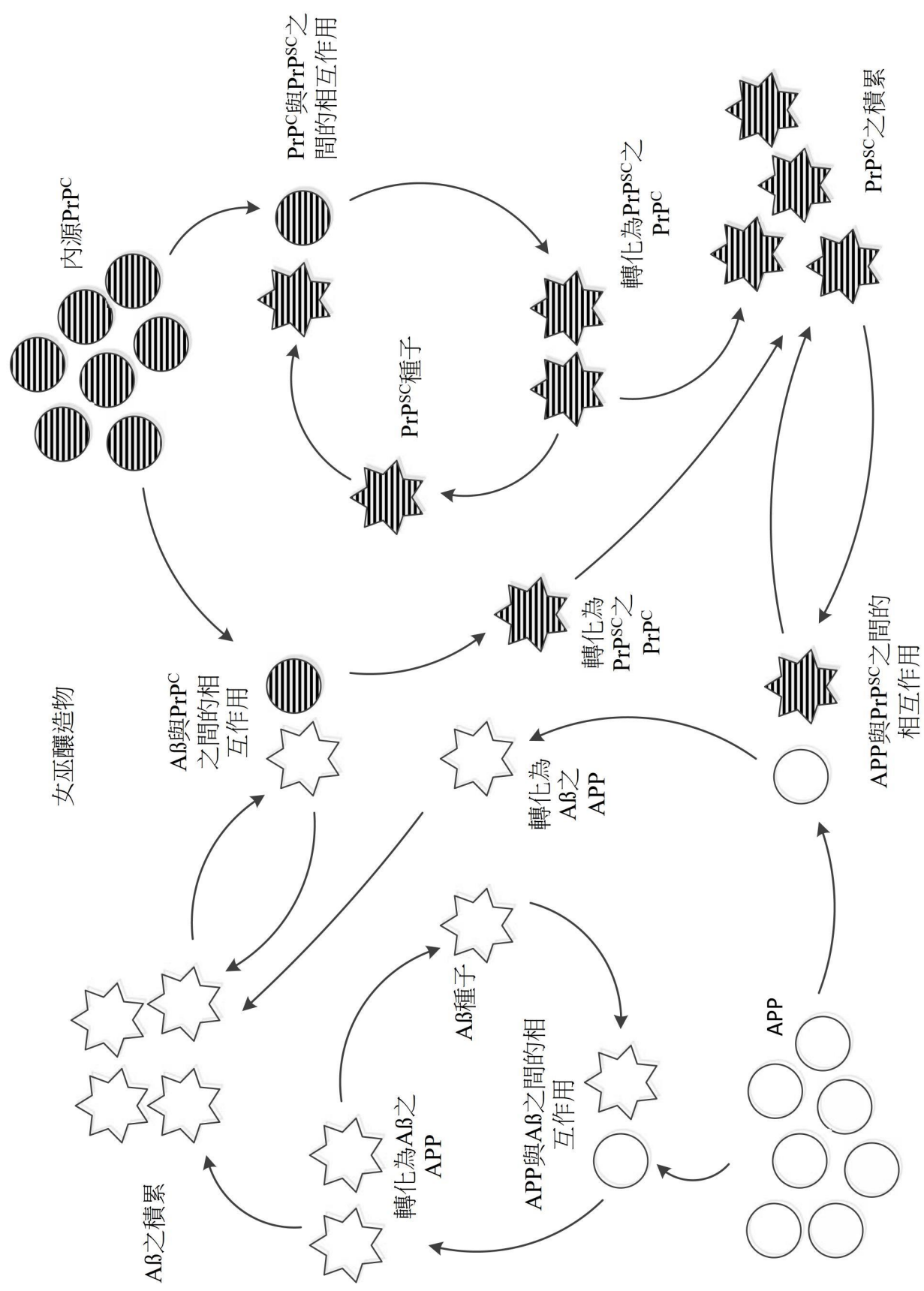
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】