



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105476997 B

(45)授权公告日 2019.06.21

(21)申请号 201510784785.0

(22)申请日 2010.07.09

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105476997 A

(43)申请公布日 2016.04.13

(30)优先权数据

61/270615 2009.07.10 US

61/270741 2009.07.13 US

(62)分案原申请数据

201080040828.X 2010.07.09

(73)专利权人 林齐·O·斯科特三世

地址 美国乔治亚州

(72)发明人 林齐·O·斯科特三世

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 罗文锋 彭昶

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/714(2006.01)

A61P 5/16(2006.01)

A61P 7/06(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

(56)对比文件

周晋.营养性贫血.《中国实用内科杂志》
.2009,第29卷(第7期),588-591.

郝光霞等.原发性甲状腺功能减退血浆
tHcy及血清叶酸、维生素B12、胆固醇的变化.《山
西临床医药杂志》.2010,第10卷(第8期),569-
570.

陈新等.妇女增补叶酸预防神经管畸形形成
果推广的成本——效果分析.《中华医学科研管
理杂志》.2001,第14卷(第2期),90-92.

审查员 崔义文

权利要求书1页 说明书16页

(54)发明名称

用于以还原叶酸治疗甲状腺相关医学病症
的方法和组合物

(57)摘要

本发明提供了用于治疗甲状腺相关医学病症的方法和组合物。存在许多未诊断和未治疗的甲状腺相关医学病症。这些病症可以用还原叶酸和维生素B12预防和治疗。施用还原叶酸和维生素B12将会预防或治疗与甲状腺相关医学病症关联的脑脊髓叶酸缺乏。施用还原叶酸和维生素B12还将预防或治疗与掩蔽型巨幼细胞性贫血和甲状腺功能减退症相关的病症和因不正常甲状腺功能所引起的其他病症。另外,用抗甲状腺药或甲状腺刺激药治疗许多甲状腺病是常见的。这种惯常做法单独也是造成或未有益地解决可以通过本文所讨论方法和组合物进行预防或治疗的不利病症的原因。

1. 一种组合物,所述组合物包含:(a)充当由甲状腺正常产生的激素的替代物的药物、药剂、药品或激素,其选自:左甲状腺素、左甲状腺素钠、碘塞罗宁钠、复方甲状腺素、甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸;和(b)还原叶酸。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述还原叶酸是5-甲基四氢叶酸。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述还原叶酸是6(S)-5-甲基四氢叶酸。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述还原叶酸本身并不含钙。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其另外包括维生素B12。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述维生素B12是甲基钴胺素。

用于以还原叶酸治疗甲状腺相关医学病症的方法和组合物

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请日为2010年7月9日,申请号为201080040828.X (PCT/US2010/041631),发明名称为“用于以还原叶酸治疗甲状腺相关医学病症的方法和组合物”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2009年7月10日提交的U.S.S.N.61/270,615和2009年7月13日提交的临时专利申请号61/270,741的优先权。

[0004] 背景

[0005] 与叶酸缺乏相关的发育问题是本领域熟知的。可能胎儿的神经管缺陷是与叶酸缺乏相关的最常见问题。常规地对充满期待的母亲安排叶酸用药方案。另外,授乳母亲也补充叶酸以继续向新生儿提供营养。在出生前和围产期期间,叶酸对于神经管由皮组织充分包围是必需的。在最近的研究中,已经显示,血浆高半胱氨酸水平增加和红细胞叶酸水平减低的妇女具有产下带有神经管缺陷的后代的更大风险。认为在妊娠早期(胎盘发育之前)期间,将叶酸输送至胎儿主要由母亲的红细胞执行。母亲红细胞中的不充足叶酸水平是缺少子宫内神经管闭合进程的重大因素。

[0006] 叶酸帮助产生和维持新的细胞;这在经历频繁细胞分裂的生长迅速的细胞中如在婴儿期和妊娠中是极其重要的。需要叶酸以形成DNA和RNA,并且成人和儿童均需要叶酸以产生正常的血细胞。重要的是,叶酸是用于人体充分健康的日营养消耗的部分。

[0007] 叶酸也在降低血浆高半胱氨酸水平方面发挥关键作用。血浆中增加量的高半胱氨酸已经与心脏病相关联。已经显示叶酸减少急性缺血性发作期间斑块钙化;因而减少心血管病的长期影响。因而,叶酸是心血管功能的主要组分。

[0008] 叶酸是食物中天然存在的一种必需的水溶性B族维生素。鉴于这些重要的代谢活动,制造了叶酸的几种膳食衍生物作为补充物。虽然大部分衍生物能够转化成代谢活性形式(6S) 5-甲基四氢叶酸,然而这种转化的酶动力学以及吸收率可能明显不同,并且正是这些差异在确定性能层级方面是重要的。

[0009] 叶酸是还原(添加电子)或氧化(移去电子)时结构上和功能上被改变的一组蝶酰谷氨酸。在人中,叶酸作为5-甲基四氢叶酸最容易吸收,并且它是叶酸的主要循环形式。其他衍生物在空肠和肝脏中水解成活性形式,伴有中间体稳定形式(5,10-亚甲基四氢叶酸)。

[0010] 5-甲基四氢叶酸是循环系统中叶酸的优势形式,并且是可以跨越血脑屏障的叶酸类型。5-甲基四氢叶酸对脑发育和正常精神健康是关键的。

[0011] 内分泌系统是腺体系统,每种所述腺体分泌一个类型的激素至血流中以调节身体。内分泌系统是如神经系统那样的信息信号系统。激素调节机体的许多功能,包括情绪、生长与发育、组织功能和代谢。

[0012] 已知甲状腺相关医学病症和伴随甲状腺病使用的药物在可能怀孕的个体中以及此类个体的胎儿或从患有甲状腺相关医学病症和/或服用甲状腺药物的此类个体接受母乳的儿童中引起血液学问题。此外,已知这些甲状腺相关医学病症和伴随甲状腺病使用的药物引起关于肝脏的不利肝病并且对其他器官产生不利影响。另外,除患有甲状腺相关医

学病症或正在服用甲状腺病用药物的那些人之外,还已知环境条件和环境污染物影响个体以及该个体的胎儿或由该个体哺乳的儿童甲状腺系统。因而,甲状腺系统可能受自身身体内部发展的甲状腺相关医学病症、受某些药物、和受环境影响。

[0013] 一般而言,甲状腺病用药物治疗以解决甲状腺病并且带给患者甲状腺机能正常状态。这是医学界和药学界的关注焦点。然而,带给患者甲状腺机能正常状态没有充分地解决与低叶酸以及维生素B12并且尤其与低脑脊髓叶酸相关的不利病症。医学界和药学界已经不能够充分地解决由甲状腺相关医学病症和/或伴随甲状腺病使用的药物引起的其他并发症。例如,抗甲状腺药已知引起(a)多种血液病(包括,但不限于巨幼细胞性贫血、全血细胞减少症、再生障碍性贫血、中性粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、血小板减少症、和白细胞减少症)、(b)骨髓抑制、和(c)肝功能障碍。此外,甲状腺相关医学病症已知引起相似的病症。例如,甲状腺功能减退症已知引起铁、叶酸和/或维生素B12缺乏症,其中就叶酸或维生素B12缺乏症而言,所述缺乏症可以引起“大红细胞”或“巨幼红细胞”血液学病,在一些情况下,这导致骨髓抑制和肝功能障碍以及其他器官的功能障碍(例如,多腺衰竭综合征)。

[0014] 甚至,与恶性贫血相关的自身免疫病如慢性自身免疫甲状腺炎和Hashimoto甲状腺炎可以引起更进一步的维生素B12缺乏,后者将无法仅通过甲状腺激素替代法矫正,而是还要求特效维生素B12补充。另外,使临床局面复杂的额外情况是(1)可以因铁和叶酸/维生素B12同时缺乏造成的“掩蔽型巨幼细胞性贫血”病、(2)缺少在叶酸转化成其生物学有用形式的代谢途径中起关键作用的维生素B12、和(3)常见的“多态性”。例如,亚甲基四氢叶酸(MTHFR)多态性是极常见的,涉及直至40%的美国人口。因而,基于是否具有所述多态性,一些个体比其他个体天然地更易出现脑脊髓叶酸问题或补充叶酸和/或维生素B12问题。然而,即使如前述,甲状腺相关医学病症和用来治疗甲状腺病的药物没有用足够预防或改善低脑脊髓叶酸的不利影响的合适叶酸和B12补充方案增进。

发明领域

[0015] 本发明总体上属于用叶酸和维生素B12治疗甲状腺病的领域。叶酸是适当营养所要求的重要维生素。叶酸在形成DNA和RNA方面是重要的,因而,它在正在生长或经历频繁细胞分裂的细胞中是重要的。叶酸缺乏已经在儿童以及成人中导致有害和严重的健康问题。因此,叶酸对于怀孕母亲、授乳母亲和新生儿是特别重要的。

[0016] 先前未知或至少未充分认识到甲状腺与血液中的叶酸以及维生素B12水平之间的关系。已经发现甲状腺功能减退的个体患有叶酸及维生素B12缺乏症;并且从而,他们易发生也与低叶酸水平相关的其他问题。现在发现,甲状腺功能减退症的病症已经导致脑脊髓液中叶酸缺乏。存在新发现的病例,该病例涉及治疗已经还导致脑脊髓液中叶酸缺乏的甲状腺功能亢进症。这是因为服用旨在治疗甲状腺功能亢进症的药物抑制甲状腺,并且在一些情况下抑制甲状腺至如此程度,即该药物导致甲状腺功能减退症和脑脊髓液中的叶酸缺乏。此外,这些抗甲状腺药可以引起不利的血液学病和肝病,所述病症也可以造成叶酸以及维生素B12的缺乏,从而导致脑脊髓液叶酸缺乏。

[0017] 这个出人意料的发现已经得到本发明。已经显示向已患有甲状腺相关医学病症或存在患有甲状腺相关医学病症的风险的个体提供叶酸和维生素B12有益地解决和减轻了与脑脊髓液中的低叶酸相关的不利后果。本发明也满足了必须服用抗甲状腺药或甲状腺刺激

药或激素的那些个体。连同抗甲状腺药或甲状腺刺激药一起补充叶酸和维生素B12可以提供预防和/或治疗叶酸缺乏症和源自此类缺乏症的相关问题的更好手段。

[0018] 鉴于甲状腺相关医学病症目前不是医学界和药学界关注焦点的部分,本发明将帮助预防一些个体的叶酸缺乏症并且进一步帮助诊断其原因。另外,脑脊髓叶酸缺乏领域的前沿研究人员主要关注于作为脑脊髓叶酸缺乏的病因的攻击叶酸受体的抗体或线粒体缺陷。

[0019] 明确地存在以下需求:获知甲状腺功能和脑脊髓液中叶酸缺乏之间的关系,从而可以预防和治疗所述的叶酸缺乏。本发明满足这种需求。

发明内容

[0020] 本发明提供了用于预防和/或治疗人的甲状腺相关医学病症的方法和组合物,所述甲状腺相关医学病症源自与叶酸缺乏症相关的发育问题。在一些实施方式中,本发明提供施用叶酸至患有甲状腺相关医学病症的人的方法。在一些实施方式中,本发明提供施用叶酸和维生素B12至患有甲状腺相关医学病症的人的方法。在一些实施方式中,本发明还提供施用还原叶酸至患有甲状腺相关医学病症的人的方法。在一些实施方式中,本发明还提供施用还原叶酸和维生素B12至患有甲状腺相关医学病症的人的方法。又在另一个实施方式中,本发明还提供施用亚叶酸和维生素B12至患有甲状腺相关医学病症的人的方法。并且,在一些实施方式中,叶酸和维生素B12的施用将治疗或预防脑脊髓叶酸缺乏、掩蔽型巨幼细胞性贫血、其他的大红细胞性贫血(其包括可以是掩蔽型大红细胞性贫血的贫血)或肝功能障碍。在一些实施方式中,本发明将包括叶酸和维生素B12的施用并且将与铁的施用配合。其他实施方式将包括施用L-肉碱和/或钙和/或维生素D,连同施用叶酸和维生素B12。就钙和维生素D而言,这些是还解决副甲状腺激素缺乏症的优选实施方式。

[0021] 在一些实施方式中,本发明提供施用叶酸和维生素B12至患有甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症的人的方法。在其他实施方式中,本发明提供了施用叶酸和维生素B12至人的方法,所述人已经用放射性碘治疗、或已经接受甲状腺手术或甲状腺相关手术、或者已经接受使其甲状腺大小或活动减少的任何程序。在另一个实施方式中,本发明提供了施用叶酸和维生素B12至个体的方法,所述个体患有低甲状腺素血症或经历甲状腺功能减退症的另一个短暂时期。又在另一个实施方式中,本发明提供了施用叶酸和维生素B12至个体的方法,所述个体是患有甲状腺相关医学病症的母亲或看护人的胎儿或哺乳儿童。

[0022] 在一些实施方案中,本发明提供了甲状腺刺激药、叶酸、和维生素B12的组合物。该实施方式将促进预防和治疗患有甲状腺功能减退症的人的叶酸缺乏症。在其他实施方式中,该组合物将还包含铁、和/或L-肉碱、和/或钙、和/或维生素D。在另一个实施方式中,本发明提供了抗甲状腺药、叶酸、和维生素B12的组合物。该实施方式将促进预防和治疗因甲状腺功能亢进症正在治疗的人的叶酸缺乏症,并且也可以由铁、和/或L-肉碱、和/或钙、和/或维生素D补充。

[0023] 在本发明的优选实施方式中,用于预防和治疗甲状腺相关医学病症的方法和组合物将要求5-甲基四氢叶酸或另一种还原叶酸和维生素B12。在本发明的另一个优选实施方式中,用于预防和治疗甲状腺相关医学病症的组合物将要求5-甲基四氢叶酸或另一种还原叶酸和维生素B12,连同抗甲状腺药或甲状腺刺激药。在另一个优选的实施方式中,抗甲状

腺药或甲状腺刺激药、叶酸或另一种还原叶酸和维生素B12的组合物还将包含铁、和/或L-肉碱、和/或钙、和/或维生素D。就钙和维生素D而言,这些是还解决副甲状腺激素缺乏症的优选实施方式。

具体实施方式

[0024] I. 定义

[0025] 如本文中所用,“叶酸”是还原时结构上和功能上被改变的一组蝶酰谷氨酸。术语“叶酸”指叶酸及其任意衍生物。

[0026] 叶酸(N-[4-(2-氨基-3,4-二氢-4-氧代-6-蝶啶基甲基氨基)-苯甲酰]-L-谷氨酸),又称作维生素B9或叶酸(folicin)以及N-蝶酰-L-谷氨酸(N-pteroyl-L-glutamic acid)和N-蝶酰-L-谷氨酸(N-pteroyl-L-glutamate),是非还原叶酸。

[0027] 在人中,叶酸作为最有活性形式6(R,S)-5-甲基四氢叶酸(6(S)-5-甲基四氢叶酸的生物活性最高)最容易吸收,并且它是叶酸的主要循环形式(在本文中称作“还原叶酸”)。其他还原叶酸(也包括在“还原叶酸”的定义中)的非排他性名单是10-亚甲基四氢叶酸、10-甲酰四氢叶酸、5-甲酰四氢叶酸、5-亚胺甲基四氢叶酸、5,10-次甲基四氢叶酸、5,10-甲基四氢叶酸、L-甲基叶酸盐、和6(R,S)-5-甲酰四氢叶酸(亚叶酸)、和四氢叶酸/四氢叶酸盐。

[0028] 如本文所指,术语“叶酸”作为一个类属使用,并且总体上指这些形式的叶酸中任意者:叶酸、任何形式的还原叶酸、和5-甲基四氢叶酸。

[0029] 维生素B12,也称作钴胺素,是水溶性维生素。维生素B12指称作钴胺素的一组含钴同效维生素化合物:这些化合物包括氰钴胺素、羟钴胺素、和人体中B₁₂的两种天然存在的辅因子形式:5'-脱氧腺苷钴胺素(腺苷钴胺素-AdoB₁₂)(甲基丙二酰辅酶A变位酶(MUT)的辅因子)和甲基钴胺素(MeB₁₂)(5-甲基四氢叶酸-高半胱氨酸甲基转移酶(MTR)的辅因子)。

[0030] 术语“脑脊髓叶酸缺乏”(也称作大脑叶酸缺乏)与5-甲基四氢叶酸在脑脊髓液(CSF)中的低水平相关。在一些情况下,叶酸在CSF中的低水平也与血浆和血红细胞中的正常叶酸水平相关。由脑中叶酸缺乏引起的症状通常在生命的第一年内开始发作,但是在本文中所含的实例中在出生时或紧随其后数月内自我表现。随之而来的是发育延迟,同时头部生长减速、低张力、和共济失调,在许多病例中接着出现运动失调(舞蹈手足徐动症、单侧颤搐)、痉挛状态、和语言障碍,以及其他的许多认知、社会、行为、心理和身体病症。

[0031] 术语“掩蔽型巨幼细胞性贫血”以伴有铁缺乏的叶酸和/或维生素B12缺乏同时出现为特征,从而铁缺乏掩蔽了巨幼细胞性贫血的血红细胞指标变化。

[0032] 术语“掩蔽型大红细胞性贫血”指大红细胞性贫血被掩蔽的病症,并且包括(a)掩蔽型巨幼细胞性贫血,(b)当大红细胞性贫血被随大红细胞性贫血同时出现的小红细胞贫血至正常红血球贫血掩蔽时,或(c)出生时部分被中性粒细胞计数和白血球值在出生后立即上升的现象所掩蔽的中性粒细胞减少症。

[0033] 术语“低甲状腺素血症”指与血液中存在异常低浓度的甲状腺素相关的病症。

[0034] 因其涉及营养补充,故术语“铁”指通常已知补充营养的任何形式的铁;例如,铁(II)盐、铁(III)盐、或羰基铁。

[0035] 术语“抗甲状腺药”是针对甲状腺的旨在降低甲状腺功能的药物、药剂或药品。抗甲状腺药包括,但不限于卡比马唑、甲巯咪唑、高氯酸钾、和丙硫氧嘧啶(PTU)。这些药物用

来治疗甲状腺功能亢进症(甲状腺过度活动),目的是在手术前降低过多的甲状腺活动并且治疗和维持不做手术的患者。

[0036] 术语“甲状腺刺激药”是充当由甲状腺正常产生以调节身体能量和代谢的激素的替代物的药物、药剂、药品或激素。使用这些药物旨在提高甲状腺功能,甲状腺刺激药包括但不限于:左甲状腺素、左甲状腺素钠、碘塞罗宁钠、复方甲状腺素(Liotrix)、甲状腺球蛋白、甲状腺剂(Thyroid)、甲状腺素(Thyroxine)、三碘甲状腺原氨酸、左甲状腺素钠制剂(Levoxyl)、Synthroid、Levo-T、Unithroid、左甲状腺素钠(Levothroid)、Levoxine、Levolet、Novothyrox、复方碘塞罗宁(Triostat)、碘塞罗宁钠和复方甲状腺素片剂(Thyrolar)。

[0037] 术语“甲状腺相关医学病症”指甲状腺没有正常地发挥作用时出现的医学病症。这可能包括甲状腺功能减退症(活性不足的甲状腺功能)、甲状腺功能亢进症(过度活跃的甲状腺功能)、解剖病、和肿瘤(包括甲状腺癌)。“甲状腺相关医学病症”也归因于并且包括使用治疗甲状腺的药剂、药物或药品或影响甲状腺的环境毒素或环境状况。术语“甲状腺相关医学病症”也包括与因没有正常发挥作用的甲状腺所致的糖尿病、甲状旁腺功能减退症和多腺衰竭综合征相关的并发症。

[0038] II. 简介

[0039] 本发明提供了用于预防和治疗甲状腺相关医学病症的方法和组合物。本发明基于以下发现:功能不正常的甲状腺可以引起有害病症。一些非排他性实例是脑脊髓叶酸缺乏症和掩蔽型大红细胞性贫血和肝功能障碍。这些病症可以通过施用叶酸和维生素B12预防或治疗。另外,存在某种个体群,所述个体也存在发生可通过施用叶酸和维生素B12予以治疗的病症的风险。一些甲状腺相关医学病症如甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症用抗甲状腺药或甲状腺刺激药治疗。抗甲状腺药可以引起有害病症如大红细胞血液病,其可以是掩蔽型大红细胞性贫血;以及肝功能障碍,所述肝功能障碍本身可以是特应性的或鉴于其不可预知性和突然发病是难以诊断的。前述血液学病和肝病也可以导致脑脊髓叶酸缺乏。因此,本发明包括在添加叶酸和维生素B12情况下的这些药物的组合物。

[0040] III. 患者群体

[0041] 为本发明的目的,患者是已患有甲状腺相关医学病症的那些患者或存在患有甲状腺相关医学病症风险的那些患者,所述甲状腺病或甲状腺病风险可以由多种情况引起,所述情况包括,但不限于患者身体内部的生物学状况,该患者已经暴露过的药剂、药物、或药品,或对毒素的环境暴露,或者其他不利的环境条件。

[0042] 在一个实施方式中,具有甲状腺相关医学病症的个体可以患有甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症。通常,甲状腺功能减退症是其中甲状腺不产生足够甲状腺激素的病症。通常,甲状腺功能亢进症是其中甲状腺产生过多甲状腺激素的病症。在优选的实施方式中,该患者正在服用抗甲状腺药或甲状腺刺激药。在这些类型的患者可能存在最高风险的同时,其他相似的病症产生了可以通过本发明方法和组合物治疗的风险。例如,可以用本发明的方法和组合物治疗患有甲状腺相关医学病症并且患有大红细胞血液病、掩蔽型巨幼细胞性贫血、掩蔽型大红细胞性贫血或肝功能障碍的那些人,和暴露于引起任何前述血液学病或肝病的药剂、药物、药品、毒素及环境条件的那些人。

[0043] 在另一个实施方式中,该患者患有与低甲状腺素血症相关的甲状腺相关医学病

症。

[0044] 在另一个实施方式中,该患者可以是用放射性碘治疗、接受甲状腺手术或甲状腺相关手术或者接受改变甲状腺正常功能的任何其他方法或程序的任何个体。

[0045] 在另一个实施方式中,该患者可以是患有甲状腺相关医学病症的母亲或看护人的胎儿或新生儿。

[0046] IV. 检测病症

[0047] a) 甲状腺

[0048] 本发明的重要发现之一是发现甲状腺相关医学病症可以引起脑脊髓叶酸缺乏并且患有甲状腺病的人易感于与脑脊髓叶酸缺乏相关的全部损害。在一个实施方式中,本发明治疗患有甲状腺相关医学病症的人。

[0049] b) 甲状腺功能减退症

[0050] 在另一个实施方式中,本发明治疗患有甲状腺功能减退症的人。甲状腺功能亢进症,或不正常发挥作用、尤其不产生足够甲状腺激素的甲状腺,可以导致人患有脑脊髓叶酸缺乏。本发明的目的之一是治疗患有甲状腺功能减退症的人。

[0051] c) 甲状腺功能亢进症

[0052] 尽管已经发现脑脊髓叶酸缺乏更常见地与甲状腺功能减退症相关,然而患有甲状腺功能亢进症的人也是本发明的主题(subject),因为他们服用抗甲状腺药以治疗其甲状腺功能亢进病。这些药物具有降低甲状腺素的产生量至下述水平的潜力,即叶酸缺乏症可以在所述水平发生或所述水平引起不利的大红细胞血液学病或不利的肝病,从而导致脑脊髓叶酸缺乏。因此,甲状腺功能亢进症是与本发明相关的病症。

[0053] d) 糖尿病、甲状旁腺功能减退症和多腺衰竭综合征

[0054] 已经已知甲状腺相关医学病症引起或促进糖尿病、糖尿病(diabetes mellitus)、甲状旁腺功能减退症和多腺衰竭综合征。因此,由甲状腺相关医学病症引起的病症:糖尿病、糖尿病(diabetes mellitus)、甲状旁腺功能减退症和多腺衰竭综合征也是本发明的主题。

[0055] e) 怀孕

[0056] 怀孕和患有甲状腺相关医学病症的那些人也是本发明的主题,因为怀孕母亲患有的甲状腺病可以引起母亲以及胎儿和/或新生儿的并发症。

[0057] f) 胎儿

[0058] 因为甲状腺相关医学病症的并发症可以从母亲传递至胎儿,所以来自患有甲状腺相关医学病症的母亲的胎儿或新生儿也是本发明的主题。

[0059] g) 哺乳儿童

[0060] 因为甲状腺相关医学病症的并发症可以从哺乳母亲的乳传递至新生儿,所以来自患有甲状腺相关医学病症的母亲的新生儿也是本发明的主题。

[0061] h) 低甲状腺素血症

[0062] 当某人正患有低甲状腺素血症时,因甲状腺相关医学病症所致的并发症也可以短暂出现。低甲状腺素血症的时期已经在妊娠期间在母亲中或在胎儿中出现过。即便这可能仅是其中甲状腺没有正常发挥作用的短暂时期,然而可以在这个时间期间出现有害结果。因此,低甲状腺素血症也是本发明的主题。

[0063] i) 抗甲状腺药

[0064] 服用抗甲状腺药的人也是本发明的主题。已经发现在服用时,抗甲状腺药可以明显地降低甲状腺的功能,足以引起本发明将解决的脑脊髓叶酸缺乏。此外,此类药剂、药物或药品也引起不利的血液学病和肝病,它们也可以导致本发明解决的脑脊髓叶酸缺乏。

[0065] j) 甲状腺刺激药

[0066] 服用甲状腺刺激药的人也是本发明的主题。如本发明描述,甲状腺功能减退症已经与脑脊髓叶酸缺乏关联。在接受甲状腺刺激药物之前,人大多已经患有甲状腺相关医学病症。在某些情况下,在个体中新发现甲状腺功能减退症,并且在该个体尚未诊断的时间期间,该个体可能已经发生叶酸或维生素B12缺乏或脑脊髓叶酸缺乏。在其他情况下,该个体可能已经用针对甲状腺功能亢进症的抗甲状腺药治疗,并且该药物引起该个体发生甲状腺功能减退症,并且该个体随后不仅遭受与抗甲状腺药物相关的不利事件(所述不利事件的并发症已经在本文中解决),还遭受患有甲状腺功能减退症的不利状况。又在另一个实例中,该个体已经患有甲状腺功能减退症,但是在不同程度的甲状腺功能减退症之间波动,从而该个体可以在任何给定时间接受不充足量的甲状腺刺激药,因而仍引起甲状腺功能减退症的不利并发症出现。在全部前述情况下,本发明将预防或治疗这种个体。

[0067] k) 放射性碘、手术、或减少甲状腺大小或活动的任何其他方法

[0068] 本发明的方法也涉及这样的人,所述人已经接受放射性碘、或已经接受甲状腺手术或甲状腺相关手术、或者已经接受使其甲状腺大小减少并因而活动减少的任何其他程序。

[0069] l) 血液学病

[0070] 还已经发现包括掩蔽型大红细胞性贫血的大红细胞性血液病可以由患有甲状腺相关医学病症的人引起。因而,本发明旨在预防或治疗患有掩蔽型大红细胞性贫血的人的叶酸和维生素B12缺乏引起的病症。

[0071] m) 肝功能障碍

[0072] 还已经发现肝功能障碍可以由患有甲状腺相关医学病症的人引起,并且在一些情况下,肝功能障碍以是特应性的,或鉴于其不可预知性和突然发病是难以诊断的。因而,本发明旨在预防或治疗患有肝功能障碍的人的叶酸和维生素B12缺乏引起的病症。

[0073] V. 预防方法

[0074] 尽管叶酸的许多用途是通常熟知的,但是已经发现要求使用叶酸的新病症。本领域熟知,叶酸应当用于怀孕和授乳母亲的营养补充。这归因于以下事实:叶酸对DNA和RNA复制是必需的,并且因此,在授乳母亲和新生儿内占优势的正在生长和分裂的细胞中需要叶酸。还已知,叶酸以及维生素B12可以用来解决神经学病症,包括抑郁症。然而,未知的是一些甲状腺相关医学病症可以导致脑脊髓叶酸缺乏。因此,本发明的主题是公开了施用叶酸和维生素B12至易于发生脑脊髓叶酸缺乏的那些对象的方法和组合物并且因此预防因叶酸缺乏症造成的有害、不利病症。

[0075] 一些因脑脊髓叶酸缺乏造成的有害病症影响胎儿和新生儿的发育。然而,发育问题不限于胎儿和新生儿,较大儿童、青少年、年轻成人和成人也可能受到影响。与脑脊髓叶酸缺乏相关的一些最初症状是较低的IQ和认知功能障碍。随着病症进展,发育延迟、意识运动退行、癫痫发作、精神发育迟滞、自我中心特征、行为问题和社交问题可能自我展现。随着

病症恶化,身体功能受损。这些仅是可以因脑脊髓叶酸缺乏造成的病症中的几种,其中所述脑脊髓叶酸缺乏由甲状腺相关医学病症引起。本文中讨论的方法和组合物将预防这些症状并且已经显示减轻和帮助纠正这些症状。

[0076] 本发明的一个实施方式提供了预防因甲状腺相关医学病症造成的有害病症的方法。该实施方式包括施用叶酸和维生素B12至患有这种甲状腺相关医学病症的人。

[0077] 叶酸和维生素B12的施用可以以本领域已知的任何方式进行。

[0078] 在优选的实施方式中,本发明提供了预防和/或治疗因甲状腺功能减退症造成的有害病症的方法。甲状腺功能减退症导致甲状腺功能降低和激素产生降低,这调节内分泌系统。最近并且出人意料地发现,甲状腺功能减退症可以导致脑脊髓叶酸缺乏和因降低的叶酸水平造成的全部问题。甚至更令人担忧的是患有脑脊髓叶酸缺乏的这些患者中许多是其神经系统仍在发育并且在其发育中的关键点上缺乏叶酸的婴儿。在一些情况下,损伤不能完全消除。由于叶酸在发育中如此关键的时刻缺乏,因此不利病症可能是严重的。本发明的一个实施方式是施用叶酸和维生素B12至患有甲状腺功能减退症的人。叶酸和维生素B12的这种施用将帮助预防因脑脊髓叶酸缺乏造成的问题和病症。

[0079] 在优选的实施方式中,将还原叶酸连同维生素B12一起施用至患有甲状腺相关医学病症的人。还原叶酸的实例的非排他性名单是:10-甲酰四氢叶酸、5-甲酰四氢叶酸、5-亚胺甲基四氢叶酸、5,10-次甲基四氢叶酸、和5,10-甲基四氢叶酸。在更优选的实施方式中,将5-甲基四氢叶酸连同维生素B12一起施用至患有甲状腺相关医学病症的人。

[0080] 通过本发明方法和组合物施用的叶酸的量将取决于该患者的体格大小、年龄、和病症的严重性。一般而言,美国国家卫生研究院膳食补充剂办公室(National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements, NIH)通常推荐的剂量指南将足够。这也适用于维生素B12、铁、钙、维生素D、和L-肉碱的施用。在严重病例中,可以增加所述量。在预防性措施的情况下,或在患者已经服用含有前述药物的补充剂的情况下,或在患者是早产婴儿或刚出生婴儿的情况下,给药量可以需要低于NIH通常推荐的剂量指南。

[0081] 在一个实施方式中,待通过本发明的方法和组合物施用的叶酸的量应当是每公斤(患者)体重每日0.5mg至0.1mg叶酸。在其他情况下,要求更高剂量的2-3mg/kg/日的叶酸以使脑脊髓叶酸水平正常化。然而,在采取预防性措施的其他情况下或当患者是胎儿、早产新生儿或足月新生儿时,则给药量可以低于前述量。

[0082] 在一个实施方式中,待通过本发明的方法和组合物施用的还原叶酸的量应当是每公斤(患者)体重每日0.1mg至1.0mg叶酸。

[0083] 在优选的实施方式中,待通过本发明的方法和组合物施用的还原叶酸的量应当是每公斤(患者)体重每日0.5mg至0.1mg叶酸。在其他情况下,要求更高剂量的2-3mg/kg/日的叶酸以使脑脊髓叶酸水平正常化。然而,在采取预防性措施的其他情况下或当患者是胎儿、早产新生儿或足月新生儿时,则给药量可以低于前述量。

[0084] 下表由NIH提供作为叶酸和其他维生素及矿物质的推荐膳食供给量。

[0085] 表1:婴儿的叶酸充足摄取量

[0086]

年龄(月)	男性和女性(μg/日)
0至6	65

7至12	80
------	----

[0087] 表2:儿童和成人的叶酸推荐膳食供给量

[0088]

年龄(岁)	男性和女性(μg/日)	妊娠(μg/日)	泌乳(μg/日)
1-3	150	N/A	N/A
4-8	200	N/A	N/A
9-13	300	N/A	N/A
14-18	400	600	500
19+	400	600	500

[0089] 表3:维生素B12的推荐膳食供给量(RDA)

[0090]

年龄	男性	女性	妊娠	泌乳
出生至6月*	0.4mcg	0.4mcg		
7-12月*	0.5mcg	0.5mcg		
1-3岁	0.9mcg	0.9mcg		
4-8岁	1.2mcg	1.2mcg		
9-13岁	1.8mcg	1.8mcg		
14+岁	2.4mcg	2.4mcg	2.6mcg	2.8mcg

[0091] 表4:铁的婴儿推荐充足摄取量和婴儿(7至12月)、儿童和成人的推荐膳食供给量

[0092]

年龄	男性(mg/日)	女性(mg/日)	妊娠(mg/日)	泌乳(mg/日)
婴儿	0.27	0.27	N/A	N/A
7至12月	11	11	N/A	N/A
1至3岁	7	7	N/A	N/A
4至8岁	10	10	N/A	N/A
9至13岁	8	8	N/A	N/A
14至18岁	11	15	27	10
19至50岁	8	18	27	9
51+岁	8	8	N/A	N/A

[0093] 表5:钙的充足摄取量(AI)

[0094]

年龄	男性	女性	怀孕	泌乳
出生至6月	210mg	210mg		

[0095]

7-12月	270mg	270mg		
1-3岁	500mg	500mg		
4-8岁	800mg	800mg		
9-13岁	1,300mg	1,300mg		
14-18岁	1,300mg	1,300mg	1,300mg	1,300mg

19-50岁	1,000mg	1,000mg	1,000mg	1,000mg
50+岁	1,200mg	1,200mg		

[0096] 表6:维生素D的充足摄取量 (A1)

[0097]

年龄	儿童	男性	女性	妊娠	泌乳
出生至13岁	5mcg (200IU)				
14-18岁		5mcg (200IU)	5mcg (200IU)	5mcg (200IU)	5mcg (200IU)
19-50岁		5mcg (200IU)	5mcg (200IU)	5mcg (200IU)	5mcg (200IU)
51-70岁		10mcg (400IU)	10mcg (400IU)		
71+岁		15mcg (600IU)	15mcg (600IU)		

[0098] 待施用的L-肉碱的推荐量对成人是400mg至3000mg,并且对于儿童是20mg至400mg。可能在预防性病例或早产/新生儿病例中需要较低的量。

[0099] 尽管可以使用这些范围作为指导,但是最佳做法是医师基于年龄、体重和病症严重程度确定该量。

[0100] 例如:一名从出生患有脑脊髓叶酸缺乏直至出生后接受治疗超过5年的患者(下文称作实施例2)。每日两次用5mg亚叶酸治疗该儿童。此剂量对于解决该儿童在子宫内开始发展的极度缺乏症是必需的。在其他病例中,尤其可能还未曾显示任何临床表现的新生儿,较低的供给量可能足够用于预防目的。

[0101] 在另一个实例中:出生时具有脑脊髓叶酸缺乏的临床体征的患者(下文称作实施例1,并且还是实施例2的孪生子)。实施例1接受含有维生素B12的婴儿配方乳。然而直至实施例1接受含有2mcg维生素B12(是0.4mcg NIH推荐的日供给量的500%)的单独的多维生素营养补充剂,实施例1才显示血液学缓解。如在下文实施例中进一步说明,虽然实施例1在出生时和在其后数月中显示脑脊髓叶酸缺乏的体征,但是随时间推移,实施例1因脑脊髓叶酸缺乏而遭受的损伤不如实施例2那样严重。这归因于实施例1在出生后接受额外的维生素B12补充并获得血液学缓解。

[0102] 就本发明治疗也可以从其他来源接受充足营养补充的胎儿、早产新生儿或足月新生儿而言,鉴于此个体当时的医学状态,痕量的叶酸和B12可能足以预防甲状腺相关医学病症。重要的是,在确定待通过本发明的这个实施方式施用的合适量时,确定来自全部母体营养摄取的这些维生素的总量。

[0103] 在另一个实施方式中,本发明提供了预防和/或治疗因甲状腺功能亢进症造成的有害病症的方法。尽管更常见叶酸缺乏症因甲状腺功能减退症造成,然而患有甲状腺功能亢进症的患者因他们正在服用抑制甲状腺功能的药物的事实也存在风险。叶酸或还原叶酸和维生素B12的施用将帮助预防或治疗下述病症中的问题,其中所述病症在抑制甲状腺至会引起叶酸缺乏的水平时出现。本发明的发现之一是存在这样的事件,其中已经服用抗甲状腺药的人已经服用了实际上降低甲状腺功能至正常以下或已经不利影响患者的血液学或肝状况的量。本发明的优选实施方式预防和/或治疗了因这种异常功能造成的并发症。这种优选的实施方式将抗甲状腺药治疗与叶酸或还原叶酸和维生素B12的施用配合。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0104] 在一个实施方式中,因不适宜甲状腺功能引起的病症是脑脊髓叶酸缺乏。在另一个实施方式中,掩蔽型巨幼细胞性贫血或掩蔽型大红细胞性贫血或大红细胞性贫血是因不适宜甲状腺功能引起的病症。这些病症最近均已经与不适宜的甲状腺功能关联。本发明提供了预防和治疗已经在具有不适宜甲状腺功能的患者中出现的脑脊髓叶酸缺乏和掩蔽型大红细胞性贫血的方法和组合物。

[0105] 在一个实施方式中,施用叶酸和维生素B12以预防患有因甲状腺相关医学病症所致不利病症的人的掩蔽型巨幼细胞性贫血或掩蔽型大红细胞性贫血或大红细胞性贫血。在掩蔽型巨幼细胞性贫血或掩蔽型大红细胞性贫血或大红细胞性贫血的情况下,这种施用可以与铁的施用配合。必需的铁量将取决于铁贫血(iron anemia)的量。应当小心,过量服用铁也有害并且可能干扰某些甲状腺药物的吸收率。在另一个实施方式中,这种施用也可以与钙的施用配合,然而,也应当指出,钙可能干扰某些甲状腺药物的吸收率。铁和钙均可以通过本领域已知的任何方式施用。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的L-肉碱或维生素D的施用配合。

[0106] 在一个实施方式中,因甲状腺相关医学病症所致的病症是肝功能障碍。在甲状腺相关医学病症中,肝功能障碍可以是特应性的,或鉴于其不可预知性和突然发病是难以诊断的。肝脏是叶酸和维生素B12贮存和代谢的主要部位之一。本发明提供通过提供叶酸或还原叶酸和维生素B12预防和治疗由肝功能障碍引起的不利影响的方法和组合物。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0107] 因不适宜甲状腺功能引起的另一种病症是低甲状腺素血症或甲状腺功能减退症的其他短暂时期。低甲状腺素血症是人遭受血液中甲状腺素异常低浓度时的病症。也已经发现低甲状腺素血症与叶酸缺乏症关联。在本发明的一个实施方式中,将叶酸或还原叶酸和维生素B12施用至患有低甲状腺素血症的人以预防和/或治疗因低甲状腺素血症所致的并发症。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0108] 许多时候,当个体用放射性碘治疗时,这损害正常的甲状腺功能。本发明的一个实施方式通过施用叶酸或还原叶酸和维生素B12预防和/或治疗因放射性碘治疗造成的并发症。另外,人可以接受甲状腺手术或甲状腺相关手术或接受导致甲状腺大小或活动减少的其他医学程序。可以通过施用叶酸或还原叶酸和维生素B12减轻因此类治疗造成的并发症。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0109] 可能正在服用甲状腺刺激药以增加甲状腺激素的量的人可能遭受与天然降低量的甲状腺激素相关的病症。在本发明的优选实施方式中,将叶酸或还原叶酸和维生素B12随甲状腺刺激药一起施用至正在服用甲状腺刺激药的人。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0110] 源自怀孕或授乳妇女的异常甲状腺功能的临床病症可以一起传递至胎儿和/或晚期新生儿。本发明的一个实施方式将施用叶酸或还原叶酸和维生素B12至这些怀孕或授乳的妇女。一些甲状腺相关医学病症阻碍怀孕妇女的叶酸吸收和/或还原。因而,即便怀孕妇女可能正在服用包含叶酸盐(通常是叶酸)的出生前维生素补充剂,甲状腺相关医学病症一

直阻碍有生物活性的叶酸抵达胎儿。因而,胎儿随后遭受源自母亲甲状腺相关医学病症的不利病症。向患有甲状腺相关医学病症的怀孕妇女提供还原叶酸的本发明实施方式将通过为发育提供必需的还原叶酸而帮助预防胎儿遭受不利影响。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0111] 另外,其他甲状腺相关医学病症可以在怀孕妇女中引起维生素B12缺乏症。即便所述母亲正在随叶酸和/或维生素B12一起服用出生前维生素,甲状腺相关医学病症可能损害母亲将叶酸还原成生物活性形式的能力。因而,新生儿遭受不利病症。本发明的实施方式提供维生素B12至患有甲状腺相关医学病症的怀孕妇女,并且将通过提供能够使发育所需叶酸还原的必需维生素B12而帮助预防胎儿遭受不利影响。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0112] 甲状腺病的常见疗法是施用抗甲状腺药。抗甲状腺药是作用于甲状腺激素的激素拮抗物。实例包括:丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、卡比马唑、和高氯酸钾。

[0113] 由于服用抗甲状腺药的人易患与降低的叶酸水平相关的发育病症,故本发明的一个实施方式提供了包含与叶酸或还原叶酸和维生素B12配合的抗甲状腺药的组合物。连同所述药物施用这些营养物将防止叶酸缺乏症出现或治疗叶酸缺乏症。

[0114] 丙硫氧嘧啶是常见的抗甲状腺药。丙硫氧嘧啶是硫代酰胺药物,其用来通过减少甲状腺产生的甲状腺激素的量而治疗甲状腺功能亢进症(包括Graves病)。PTU抑制甲状腺过氧化物酶。将丙硫氧嘧啶划分为妊娠中的D类药物。D类表示存在人胎儿风险的确定证据。在危及生命的情况下,母体益处可能超过胎儿风险。因经胎盘传递PTU而对胎儿的主要影响是在接近足月使用该药物时产生轻微的甲状腺功能减退症。在不治疗的情况下,这通常在几日内消除。甲状腺功能减退状态可以在新生儿中作为甲状腺肿观察到,并且是胎儿垂体促甲状腺素水平增加的结果。在一个实施方式中,产生丙硫氧嘧啶、叶酸、或还原叶酸和维生素B12的组合物以施用至需要服用抗甲状腺药的人。

[0115] 甲巯咪唑是另一种常见的抗甲状腺药。在另一个实施方式中,产生甲巯咪唑、叶酸或还原叶酸和维生素B12的组合物以施用至需要服用抗甲状腺药的人。

[0116] 本发明不限于提到的具体抗甲状腺药,相反,任何抗甲状腺药的组合物可以与叶酸或还原叶酸和维生素B12配合。在另一个实施方式中,这种施用也可以与可通过本领域已知的任何方式施用的铁、L-肉碱、钙或维生素D的施用配合。

[0117] VI. 治疗方法

[0118] 本发明的许多实施方式要求施用叶酸或还原叶酸和维生素B12。施用叶酸以治疗由甲状腺相关医学病症引起的叶酸缺乏症。在一个实施方式中,叶酸是随维生素B12施用的叶酸。叶酸不是有生物活性的,但是对具有将叶酸转化成其四氢叶酸衍生物的能力的许多人而言,它是有效的疗法。

[0119] 在一些情况下,叶酸治疗不是充分的,因为叶酸不是生物活性形式的叶酸。一些个体难以将叶酸还原成其更有生物活性的形式,因此,需要为这些个体提供还原叶酸。本发明的优选实施方式是施用还原叶酸连同维生素B12。

[0120] 估计施用还原叶酸连同维生素B12足以预防和治疗很大比例的患有甲状腺病的人。然而,实际比例(material percentage)的人必须仍接受5-甲基四氢叶酸和维生素B12以充分地预防和/或治疗由归因于甲状腺相关医学病症的叶酸缺乏症引起的病症。这是本

发明的最优选实施方式。实际上,即便处理某个体的血液叶酸水平并且使之达到正常,如果叶酸缺乏的程度明显或在持续的时间段内延续,从而该个体的叶酸贮备耗尽,则脑脊髓叶酸水平仍会低,尽管血液中的叶酸水平正常化。

[0121] 另外,尽管在一些情况下叶酸疗法可能足够治疗叶酸缺乏症,但在其他情况下,维生素B12的施用是必需的。维生素B12对叶酸变得有生物活性是必需的。已经观察到某人可以患有脑脊髓叶酸缺乏症但却具有正常的叶酸血液水平。这是因为存在处于血液中的叶酸,然而由于维生素B12缺乏,所述叶酸没有变得有生物活性。

[0122] 例如:实施例1和实施例2(如下文讨论)出生并且被诊断患有甲状腺功能减退症。在出生时,实施例1呈现比实施例2更严重的临床状况。然而,实施例1接受包含2mcg维生素B12的额外的多维营养素补充剂。实施例2未接受包含2mcg维生素B12的相同多维营养素补充剂。出生后大约5年,对实施例2检验脑脊髓叶酸缺乏并且发现脑脊髓叶酸缺乏。在实施例2的脑脊髓叶酸检验后大约4个月,检验实施例1,并且它具有正常的脑脊髓叶酸值。

[0123] VII. 组合物

[0124] 本发明的一个实施方式包括抗甲状腺药、叶酸、和维生素B12的组合物。在本发明的一个实施方式中,该组合物将施用至患有甲状腺功能亢进症的怀孕妇女。抗甲状腺药可以是已经被批准以治疗过度活动的甲状腺或抑制甲状腺功能的任何药物。非排他性名单包括:丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、卡比马唑、和高氯酸钾。抗甲状腺药的量将是医师开具的适合该患者状况的量。叶酸的量应当是NIH通常推荐的供给量的至少30%或更多,这取决于患者可能正在服用的额外补充剂。维生素B12的量应当是NIH通常推荐的供给量的至少30%或更多,这取决于患者可能正在服用的额外补充剂。根据此类因素,可能需要增加或减少给药量。例如,就实施例1(如上文和下文讨论)而言,实施例1要求每日2mcg的维生素B12以显示血液学改善,其等同于是NIH推荐的日供给量的500%。该组合物可以通过本领域已知需要的任何手段施用。在优选的实施方式中,该组合物将以含有全部三种成分的胶囊剂施用。该胶囊剂可以通过本领域已知需要的任何手段制备。

[0125] 抗甲状腺药和叶酸和维生素B12的组合将起到为患者提供叶酸和维生素B12和预防叶酸缺乏症(包括脑脊髓叶酸缺乏)的作用。需要维生素B12以帮助运输叶酸至脑脊液中。

[0126] 在本发明的更优选实施方式中,组合物将包含抗甲状腺药、还原叶酸、和维生素B12。还原叶酸的量应当是NIH通常推荐的叶酸供给量的至少30%或更多,这取决于患者可能正在服用的额外补充剂。根据此类因素,可能需要增加或减少给药量。由于还原叶酸更具有生物活性,故还原叶酸在治疗叶酸缺乏症方面更有效。另外,将叶酸还原的那些个体将通过服用还原叶酸受益。估计该组合物将对患有脑脊髓叶酸缺乏的显著比例的人有效。对于剩余群体,需要5-甲基四氢叶酸。

[0127] 在本发明的更优选实施方式中,组合物将包含抗甲状腺药、5-甲基四氢叶酸、和维生素B12。5-甲基四氢叶酸的量应当是NIH通常推荐的叶酸供给量的至少30%或更多。在另一个优选的实施方式中,5-甲基四氢叶酸的量应当基于0.1-1.0mg/kg/日的处方。取决于患者可能正在服用的额外补充剂,可能需要根据此类因素增加或减少给药量。

[0128] 由于其他并发症因甲状腺相关医学病症出现,故发明的另一个实施方式包括一种组合物,其包含抗甲状腺药、叶酸、维生素B12、和/或铁、和/或L-肉碱和/或钙和/或维生素D。已经显示L-肉碱以细胞代谢方式改善精神发育。这些功能对易患叶酸缺乏症的那些人是

需要的。此外,实施例2(下文描述)因母亲的抗甲状腺药疗法而变得甲状腺功能减退。在诊断实施例2患有脑脊髓叶酸缺乏时,实施例2还缺乏L-肉碱。已经显示抗甲状腺药引起甲状腺功能减退症,并且甲状腺功能减退症引起铁缺乏症;因此,铁补充剂可以适合矫正任何铁缺乏症。另外,就甲状腺功能亢进症疗法引起甲状腺功能减退症而言,已经发现甲状腺功能减退症与甲状旁腺功能减退症相关。钙有效治疗甲状旁腺功能减退症,并且维生素D辅助钙的吸收。

[0129] 在本发明的另一个实施方式中,组合物将包含甲状腺刺激药、叶酸、和维生素B12。在本发明的一个实施方式中,该组合物将施用至患有甲状腺功能减退症的个体。甲状腺刺激药可以是已经被批准以治疗活性不足的甲状腺功能的任何药物或激素。非排他性名单包括:左甲状腺素、左甲状腺素钠、碘塞罗宁钠、复方甲状腺素(Liotrix)、甲状腺球蛋白、甲状腺剂(Thyroid)、甲状腺素(Thyroxine)、三碘甲状腺原氨酸、左甲状腺素钠制剂(Levoxyl)、Synthroid、Levo-T、Unithroid、左甲状腺素钠(Levothroid)、Levoxine、Levolet、Novothyrox、复方碘塞罗宁(Triostat)、碘塞罗宁钠和复方甲状腺素片剂(Thyrolar)。甲状腺刺激药的量将是医师开具的适合该患者状况的量。叶酸的量应当是NIH通常推荐的供给量的至少30%或更多,这取决于患者可能正在服用的额外补充剂。维生素B12的量应当是NIH通常推荐的供给量的至少30%或更多,这取决于患者可能正在服用的额外补充剂。根据此类因素,可能需要增加或减少给药量。例如,就实施例1(如上文和下文讨论)而言,实施例1要求每日2mcg的维生素B12以显示血液学改善,其等同于是NIH推荐的日供给量的500%。该组合物可以通过本领域已知需要的任何手段施用。在优选的实施方式中,该组合物将以含有全部三种成分的胶囊剂施用。该胶囊剂可以通过本领域已知需要的任何手段制备。

[0130] 甲状腺刺激药和叶酸和维生素B12的组合将起到为患者提供叶酸和维生素B12和预防叶酸缺乏症(包括脑脊髓叶酸缺乏)的作用。需要维生素B12以帮助运输叶酸至脑脊液中。

[0131] 在本发明的更优选实施方式中,组合物将包含甲状腺刺激药、还原叶酸、和维生素B12。还原叶酸的量应当是NIH通常推荐的叶酸供给量的至少30%或更多,这取决于患者可能正在服用的额外补充剂。根据此类因素,可能需要增加或减少给药量。由于还原叶酸更具有生物活性,故还原叶酸在治疗叶酸缺乏症方面更有效。另外,将叶酸还原的那些个体将通过服用还原叶酸受益。估计该组合物将对患有脑脊髓叶酸缺乏的显著比例的人有效。对于剩余群体,需要5-甲基四氢叶酸。

[0132] 在本发明的更优选实施方式中,组合物将包含甲状腺刺激药、5-甲基四氢叶酸、和维生素B12。5-甲基四氢叶酸的量应当是NIH通常推荐的叶酸供给量的至少30%或更多。在另一个实施方式中,5-甲基四氢叶酸的量应当基于0.1-1.0mg/kg/日的处方。取决于患者可能正在服用的额外补充剂,可能需要根据此类因素增加或减少给药量。

[0133] 由于其他并发症因甲状腺相关医学病症出现,故本发明的另一个实施方式包括一种组合物,其包含甲状腺刺激药、叶酸、维生素B12、和/或铁、和/或L-肉碱和/或钙和/或维生素D。已经显示L-肉碱以细胞代谢方式改善精神发育。这些功能对易患叶酸缺乏症的那些人是需要的。此外,实施例2(下文描述)因母亲的抗甲状腺药疗法而变得甲状腺功能减退。在诊断实施例2患有脑脊髓叶酸缺乏时,实施例2还缺乏L-肉碱。甲状腺功能减退症引起铁缺乏症;因此,铁补充剂可以适合矫正任何铁缺乏症。另外,已经发现甲状腺功能减退症与

甲状旁腺功能减退症相关。钙有效治疗甲状旁腺功能减退症,并且维生素D辅助钙的吸收。

[0134] VIII. 实施例

[0135] 以下实施例说明了在诊断患有甲状腺功能亢进症的母亲产下的双胞胎中出现的医学病症,所述母亲在妊娠期间接受过多的抗甲状腺药治疗,因此,母亲产生甲状腺功能减退状态,以及双胞胎新生儿产生甲状腺功能减退状态。

[0136] 实施例1和实施例2均是婴儿患者。

[0137] 实施例1和实施例2均产自妊娠期间诊断患有甲状腺功能亢进症并且用过多抗甲状腺药治疗的母亲,从而母亲和胎儿均产生甲状腺功能减退状态。后来确定实施例1和实施例2均具有子宫内甲状腺功能减退。

[0138] 实施例1和2均在出生后接受甲状腺刺激药并且在出生大约1周内变成甲状腺机能正常。

[0139] 实施例1在出生后立即具有巨幼细胞性贫血和中性粒细胞减少症的证据。实施例2具有掩蔽型巨幼细胞性贫血的证据,以及可能已经被掩蔽的中性粒细胞减少症。值得注意的是,在实施例1的血液学检验后大约1小时进行实施例2的血液学检验,在此时间段中已经显示中性粒细胞值和白血球值上升。实施例1和实施例2均显示肝功能障碍的体征。值得注意的是,母亲在妊娠期间显示特应性肝功能障碍的体征,同时服用抗甲状腺药。

[0140] 实施例1和实施例2均因铁缺乏用铁补充剂治疗。

[0141] 就维生素B12而言,实施例1和实施例2接受不同的营养补充。虽然实施例2的确接受与实施例1相同的婴儿配方乳,所述婴儿配方乳含有维生素B12,但是实施例2接受比实施例1更少的婴儿配方乳,并且实施例2从甲状腺功能减退的母亲接受更多母乳替代婴儿配方乳。实施例1还接受包含2mcg维生素B12的额外的多维营养素营养补充剂。实施例2接受不包含维生素B12的不同形式的多维营养素营养补充剂。

[0142] 当实施例1接受含有2mcg维生素B12的额外营养补充剂时,实施例1因网状细胞增加(从正常以下至正常)显示迅速的血液学缓解,所述网状细胞增加是维生素B12和/或叶酸缺乏症受到治疗的证据。然而,实施例2显示网状细胞值退行并且保持低于正常,这说明持续的维生素B12和/或叶酸缺乏症。

[0143] 实施例1和实施例2在出生时和在随后年份中均显示与脑脊髓叶酸缺乏相关的体征,包括,但不限于发育停滞、嗜睡、苍白、舌炎、脓毒症和败血症,以及神经学表现,包括认知损害、运动障碍和周围神经病。大多数情况下,实施例2显示更激烈形式的症状,包括行为和社交问题和痛苦的运动障碍。

[0144] 总之,已经确定,受过多抗甲状腺药治疗、母亲的甲状腺功能减退症和恶性贫血改变的合适母体叶酸代谢决定性地影响叶酸输送至胚胎和完整叶酸的跨胎盘运输。这意味着实施例1和实施例2在子宫内开始患有全身性叶酸缺乏症,并且全身性叶酸缺乏症导致脑脊髓叶酸缺乏。实施例1和实施例2的叶酸病也受它们自身的甲状腺功能减退症和母体抗甲状腺药的胎盘转移影响。值得注意的是,实施例1和实施例2在出生后立即接受并且在大约1周内带给这二者甲状腺机能正常状态的甲状腺刺激药没有充分地解决脑脊髓叶酸缺乏,也没有在与甲状腺刺激药治疗相关的额外维生素B12补充后的实施例1中见到迅速的血液学缓解。

[0145] 实施例1和实施例2均表现众多符合脑脊髓叶酸缺乏的病症。实施例1和实施例2是相似的,在于实施例1和实施例2均拥有这样的母亲,该母亲用抗甲状腺药治疗过并且诊断

患有甲状腺功能减退症,因而导致实施例1和实施例2中的甲状腺功能减退症。另外,实施例1和实施例2在出生时均具有甲状腺肿,出生后在医院中接受相似的实验室治疗,并且从医院出院后过着或多或少相似的生活(食物、抚养、学校、相同的药物和维生素补充剂、接种等)。一个显著差异是实施例1比实施例2接受更过的维生素B12补充,并且实施例1显示迅速的血液学缓解。

[0146] 还原叶酸、尤其是5-甲基四氢叶酸或亚叶酸的重要性

[0147] 虽然实施例1患有并持续患有与脑脊髓叶酸缺乏发作相关的症状,但是实施例1的表现已经是比实施例2更轻的程度。实施例2已经患有并继续患有脑脊髓叶酸缺乏的症状的程度比实施例1严重。

[0148] 出生后大约5年又3个月,在实施例2中首次观察到脑脊髓叶酸水平。在检验实施例2后大约4个月,对实施例1检验脑脊髓叶酸缺乏。实施例1显示正常水平的脑脊髓叶酸,这与实施例1在出生后接受的额外维生素B12支持(及所产生的血液学缓解)和与实施例1已经患有的脑脊髓叶酸缺乏的发作相关的较小程度症状相符。研究已经显示,越早解决与脑脊髓叶酸缺乏相关的贫血,受不利影响的个体可以更好地克服相关叶酸缺乏症的更长期影响。即便存在实施例1的脑脊髓叶酸缺乏检验结果,实施例1仍具有因出生时脑脊髓叶酸缺乏所致的永久性神经学损伤,这表明需要本发明的方法和组合物。

[0149] 实施例2显示低于正常水平的脑脊髓叶酸,这与已知实施例2补充较少维生素B12而出生后实施例2缺少血液学缓解和与实施例2已经患有的脑脊髓叶酸缺乏相关的较高级度的症状相符。在实施例2的诊断后,安排实施例2服用亚叶酸形式的5-甲基四氢叶酸(5mg每日两次)。在大约4个月内,实施例2的脑脊髓叶酸水平从32L(优选的范围40-128)上升至大约88(该范围的中值)。因而在4个月治疗后,实施例2实现正常的脑脊髓叶酸水平,而实施例2不能在其生命的头五个年内实现这种正常水平,即便接受多种维生素连同叶酸和维生素B12。因而,还原叶酸是关键的。

[0150] 在5-甲基四氢叶酸治疗后,实施例2显示身体、行为和社交技巧的改善。