201605443

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201605443 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：103130856 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 09 月 05 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4415(2006.01)*

(30)優先權：2013/09/09 美國 61/875,384

2013/09/26 美國 14/038,258

2014/05/09 美國 61/991,351

(71)申請人：亞克柏拉有限公司 (以色列) ALCOBRA LTD. (IL)

以色列

(72)發明人：達尼里 亞隆 DANIELY, YARON (IL)；美吉多 達利亞 MEGIDDO, DALIA (IL)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：16 共 57 頁

(54)名稱

治療X染色體脆折症及相關病症的方法

METHODS OF TREATING FRAGILE X SYNDROME AND RELATED DISORDERS

(57)摘要

本發明提供減輕 X 染色體脆折症及諸如自閉症類群疾患之相關病症之徵象或症狀的方法。

The present invention provides methods of alleviating a sign or a symptom of Fragile X Syndrome and relates disorders such as autism spectrum disorders.

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

治療 X 染色體脆折症及相關病症的方法

METHODS OF TREATING FRAGILE X SYNDROME AND RELATED DISORDERS

相關申請案

【0001】 本申請案請求於 2013 年 9 月 9 日提申之臨時申請案 USSN 61/875,384、於 2013 年 9 月 26 日提申之 USSN 14/038258 以及於 2014 年 5 月 9 日提申之臨時申請案 USSN 61/991,351 的優先權及權益，其內容以其整體內容各自併入本文中做為參考資料。

【技術領域】

【0002】 本發明大體上是有關於治療或減輕 X 染色體脆折症及相關病症之症狀的方法。

【先前技術】

【0003】 如其名所指，X 染色體脆折症(Fragile X Syndrome, FXS)是與中期染色體中於圖譜位置 Xq 27.3 處表現為同型染色分體缺口的脆折位點相關聯。X 染色體脆折症是一種遺傳病症，由 X 染色體上在脆性 X 智能障礙 1 (*FMR1*)基因的 5'-未轉譯區中的突變所致。造成 FXS 的突變與脆性 X 智能障礙基因 *FMR1* 中的 CGG 重複序列有關。在大多數健康個體中，CGG 重複序列的總數自少於 10 至 40，其中平均為約 29。在 X 染色體脆折症中，CGG 序列重複 200 次至超過 1,000 次。若個體具有超過 200 個 CGG 重複序列，則脆性 X 基因變成高度甲基化，其會使得基因默化。因此，脆性 X 智能障礙蛋白(FMRP)未被生產，或以低量生產，且個體表現 FXS 的徵象。

【0004】 *FMR1* 基因的突變前期擴展(55-200 CGG 重複序列)在一般群體中是常見的，其中盛行率估算為每 259 名女性有 1 名以及每 812 男性

5

有 1 名。突變前期攜帶者經常具有正常 IQ，儘管常見有情緒問題，諸如焦慮。突變前期的年長男性攜帶者(50 歲及更老)發生進行性意向性震顫與共濟失調。這些動作障礙常伴隨著進行性認知及行為困難，包括記憶喪失、焦慮及執行工作缺陷、隱遁或易受刺激的行為，與痴呆。這個病症已被命名為脆性 X 相關震顫/共濟失調症候群(FXTAS)。帶有 FXTAS 的個體中，核磁共振成像顯示在中間小腦柄及相鄰小腦白質中的 T2 加權訊號強度增加。

【0005】 FXS 如同具有低外顯率的 X 性聯顯性病症般分離。當帶有脆性 X 突變時，任何一種性別可能表現智能障礙，其在嚴重程度上是各異。帶有 FXS 的孩童與成人有不同程度的智能障礙或學習障礙還有行為和情緒問題，包括自閉症樣特徵及傾向。帶有 FXS 的年幼孩童通常在發展里程碑上會延遲，發展里程碑為諸如學習如何坐、走及說。患病孩童可能會時常發怒、難以專心、頻繁癲癇(例如顳葉癲癇)、經常過度焦慮、容易不知所措、可能感覺過度興奮病症、胃腸病症且可能有說話問題和不尋常行為，諸如擺頭與咬手。

【0006】 FXS 可以透過已經建立的遺傳檢驗對個體樣品(例如血液樣品、口頰樣品)進行診斷。檢驗是基於 CGG 重複序列數來決定個體的 *FMR1* 基因中是突變或突變前期(premutation)。

【0007】 帶有 FXS 的個體可能也會有自閉症。所有診斷為自閉症的孩童中約 5%在 *FMR1* 基因中有突變且亦患有 X 染色體脆折症(FXS)。大約在 30%帶有 FXS 的男性以及 20%帶有 FXS 的女性中可發現自閉症類群疾患(ASD)，而其他 30%的 FXS 個體表現自閉症症狀但沒有 ASD 診斷結果。儘管智能障礙是 FXS 的一個特徵，帶有 FXS 的個體通常會表現自閉症特性，範圍由害羞、少眼神交流，以及在輕度病例中有社交焦慮至嚴重者有擺頭、咬手與持續說話。帶有 FXS 的個體表現出其他與自閉症相關的症狀，諸如注意力缺乏與過動、癲癇發作、對感覺刺激過敏、強迫行為與胃腸功能改變。*FMR1* 突變制止或大幅降低單一蛋白(FMRP)的表現。在缺乏 FMRP 的情況下，腦部發育被認為會導致 FXS 的主要症狀。

【0008】 除了主要症狀以外，帶有 FXS 的孩童通常有嚴重的行為障礙，諸如容易興奮性(irritability)、攻擊性以及自殘行為。在帶有 FXS 的男

S

性(8 至 24 歲)的一個最近研究中，於兩個月觀察期期間在 79%的個體中報導有自殘行為，且在 75%的個體中有攻擊行為。

【0009】 用於帶有 FXS 之人類的現有可用治療方案包括，例如行為矯治與使用某個範圍醫藥治療(未經 FDA 核准用於治療 FXS)，該醫藥包括抗憂鬱藥以及抗精神病藥。認知行為療法已用於改善患有 FXS 與自閉症之個體的語言及社交化。近年來，使用非典型抗精神病理思培酮(risperidone)的藥理學治療在治療自閉症個體時一般用來放大非藥理學方法。在自閉症孩童中，理思培酮的隨機安慰劑對照試驗證明對異常行為量表及臨床整體印象改善(Aberrant Behavior Checklist and the Clinical Global Impressions-Improvement)的易興奮性次級量尺有顯著改善(McCracken, J. T., et al., N. Engl. J. Med. 347:314-321 (2002))。但是，不良事件包括增重、食慾增加、疲倦、嗜睡、暈眩與流口水。社交孤立以及溝通未因為投與理思培酮而獲得改善，且諸如錐體外症狀及運動困難的不良副作用與在自閉症孩童中使用理思培酮有關。因為目前的治療方案通常無效或在長期使用的情況下(尤其是抗精神病藥的情況下)可能產生不樂見的副作用，需要發展出新的治療。

【發明內容】

【0010】 在不同態樣中，本發明藉由向有需要的個體投與包含美他多辛(metadoxine)之組合物而提供治療或減輕 X 染色體脆折症或相關病症之症狀的方法。症狀為例如學習障礙(impaired learning)或社交性障礙(impaired sociability)。該名個體具有 X 染色體脆折症或自閉症類群疾患。相關病症為自閉症類群疾患。

【0011】 在一些態樣中，每天、每隔一天或每週投與介於 100-3000 mg 之每日美他多辛總劑量。

【0012】 另一選擇為，以每天一個、兩個或三個劑型投與美他多辛。在一些具體例中，以持續釋放口服劑型投與美他多辛，其中美他多辛經調配為緩慢釋放型式以及立即釋放型式的組合。

【0013】 舉例而言，緩慢釋放型式提供持續釋放美他多辛持續至少 8 小時。緩慢釋放美他多辛對立即釋放美他多辛的相對比率介於約 60：40 與

80：20 之間。較佳地，緩慢釋放美他多辛對立即釋放美他多辛的相對比率為約 65：35。

【0014】 除非另有定義，否則所有本文使用的技術以及科學術語具有與本發明所屬技藝中具有通常技藝者普遍理解的相同意思。儘管任何類似或等同於本文所述的方法以及材料可用於實施或測試本發明，下文將說明適宜的方法以及材料。本文提及的全部公開案、專利申請案、專利案以及其他參考資料以其整體併入本文做為參考資料。在有衝突的情況下，本說明書(包括定義)占優勢。此外，本文所述材料、方法及實例僅供說明之用而不意欲具有限制性。

【0015】 本發明的其他特徵及優點將因為下面詳細說明與申請專利範圍而變得清楚並且受詳細說明與申請專利範圍所含括。

【圖式簡單說明】

【0016】 圖 1 顯示每天一次腹膜內(ip)投與媒劑(V)或美他多辛(M)(100、150，或 200 mg/kg)七天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於情境恐懼制約的影響。具體而言，A 區顯示媒劑或 150 mg/kg 美他多辛的影響。B 區顯示媒劑或 100 mg/kg 美他多辛的影響。C 區顯示媒劑或 200 mg/kg 美他多辛的影響。數據顯示為平均值±平均值的標準偏差(sem)，每組 N=10 隻小鼠。* $p<0.05$，****$p<0.0001$，而 NS =不顯著。

【0017】 圖 2 顯示每天一次腹膜內投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)七天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於社交接近行為的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。* $p<0.05$ 而 ****$p<0.0001$。

【0018】 圖 3 顯示每天一次腹膜內投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)七天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於 Y 型迷宮自發性交替(A 區)、Y 型迷宮獎賞交替(B 區)或 Y 型迷宮水迷宮空間辨識(C 區)的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。*** $p<0.001$，****$p<0.0001$，而 NS = 不顯著。

【0019】 圖 4 顯示每天一次腹膜內投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)七天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於 T 型迷

S

宮獎賞交替的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。****p<0.0001。

【0020】 圖 5 顯示每天一次媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)處理七天在 2 個月大 N=10 的野生型(WT)小鼠或 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠組別中對於連續路徑活動中之行為的影響。裝置的連續路徑呈現對探索的小鼠來說逐漸致焦慮的環境。因而沿著路徑的動作評估焦慮。此外，總活動位準亦可在裝置中量化。

【0021】 圖 6 顯示每天一次腹膜內投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)七天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於 ERK 磷酸化(ERK 活性的指標)(A 區)以及 Akt 磷酸化(Akt 活性的指標)(B 區)之全腦位準的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=5 隻小鼠。** p<0.01，*** p<0.001，****p<0.0001，而 NS = 不顯著。

【0022】 圖 7 顯示每天一次 ip 投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)歷時 7 天在 6 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於情境恐懼制約的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。****p<0.0001 而 ns =不顯著。

【0023】 圖 8 顯示每天一次 ip 投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)歷時 7 天在 6 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於社交接近(A 區與 C 區)和社交記憶(B 區與 D 區)行為的影響，如藉由嗅聞較量次數或嗅聞持續時間所測量。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。* p<0.05，****p<0.0001，而 ns = 不顯著。

【0024】 圖 9 顯示每天一次 ip 投與媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M)歷時 7 天在 6 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於 ERK (A 區)及 Akt (B 區)的全腦磷酸化位準的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。* p <0.05，** p<0.01，****p<0.0001，而 ns =不顯著。

【0025】 圖 10 顯示每天一次以 150 mg/kg ip 美他多辛或經口投與(po)媒劑(V)或 150 mg/kg 和 300 mg/kg 美他多辛歷時 7 天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於情境恐懼制約的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。具體而言，A 區顯示在 *Fmr1* 剔除小鼠及野生型小鼠中以媒劑 ip 及口服處理。B 區顯示在野生型小鼠中以美他多辛 ip 及

口服處理。C區顯示在*Fmr1*剔除小鼠中以美他多辛ip及口服處理。** p<0.01，****p<0.0001，而 ns =不顯著。

【0026】 圖 11 顯示每天一次 ip 或經口投與(po)媒劑(V)或 150 mg/kg 或 300 mg/kg 美他多辛(M)歷時 7 天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠中對於社交接近(A 區)與社交記憶(B 區)的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。** p<0.01，****p<0.0001，而 ns =不顯著。

【0027】 圖 12 顯示每天一次 ip 或經口投與(po)媒劑(V)或 150 mg/kg 或 300 mg/kg 美他多辛(M)歷時 7 天在 2 個月大 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠及野生型(WT)小鼠中對於淋巴球生物標記的影響，如使用流式細胞儀所評估。顯示的生物標記在 *Fmr1* 剔除小鼠或野生型小鼠中為 pAkt (A 區)及 pERK (B 區)。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。****p<0.0001 而 ns =不顯著。

【0028】 圖 13 顯示每天一次媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M) ip 歷時 7 天在 2 個月大野生型(WT)小鼠和 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠的腦部區域中對於 pERK 位準的影響。所分析的區域為 *Fmr1* 剔除小鼠或野生型小鼠的海馬迴(A 區)、前額皮質(B 區)以及紋狀體(C 區)。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。****p<0.0001 而 ns =不顯著。

【0029】 圖 14 顯示每天一次媒劑(V)或 150 mg/kg 美他多辛(M) ip 歷時 7 天在 2 個月大野生型(WT)小鼠和 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠的腦部區域中對於 pAkt 位準的影響。所分析的區域為 *Fmr1* 剔除小鼠或野生型小鼠的海馬迴(A 區)、前額皮質(B 區)以及紋狀體(C 區)。數據顯示為平均值±sem，每組 N=10 隻小鼠。****p<0.0001 而 ns =不顯著。

【0030】 圖 15 顯示以媒劑(V)或 300 μM 美他多辛(M)在活體外處理 5 小時對於 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠的神經元海馬迴培養物中絲狀偽足密度(A 區)、長度(B 區)及寬度(C 區)的影響。數據顯示為平均值±sem，(野生型 N=20 個神經元而 *Fmr1* 剔除小鼠 N=20 個神經元)。** p<0.01，***p<0.001，而 ns =不顯著。

【0031】 圖 16 顯示以媒劑(V)或 300 μM 美他多辛(M)在活體外處理對於 *Fmr1* 剔除(KO)小鼠或野生型(WT)小鼠的 400 μM 海馬迴切片中基礎重

S

新蛋白質合成的影響。數據顯示為平均值±sem，每組 N=6 個切片。* p<0.001 而****p<0.0001。

【實施方式】

【0032】 本發明是與下列發現有關：美他多辛在 X 染色體脆折症的有效動物模型中顯著改善認知功能及社交功能。

【0033】 具體而言，美他多辛以劑量依賴性的方式在情境恐懼範例期間顯著增進記憶及學習，而兩個最高劑量位準(150 mg/kg 及 200 mg/kg)完全挽救了 Fmr1 KO 小鼠學習與記憶缺損，達到與 WT 小鼠位準相似的程度。此外，在經 150 mg/kg 美他多辛處理的 Fmr1 KO 小鼠中，於行為測試(諸如 T 型迷宮)中發現記憶有顯著增進，顯示認知結果有顯著改善。經 150 mg/kg 美他多辛處理的 KO 小鼠的社交互動有所改善補充了這些研究結果。重要的是，於 X 染色體脆折症的有效小鼠模型中，在使用美他多辛處理之後認知執行功能、工作記憶與社交互動有所改善是與反映出神經元訊號傳遞路徑及氧化壓力的生化標記正常化有關。

【0034】 X 染色體脆折症是自閉症最為廣泛的單基因病因且為男孩智能障礙(mental retardation)的遺傳性病因。帶有 FMR1 基因突變的任何人可能將其傳給他們的子女。依據疾病管制局(CDC)，在 4,000 名男性中大約有 1 名，而在 8,000 名女性中大約有 1 名帶有 X 染色體脆折症。不是帶有突變的每一個人都會表現出 X 染色體脆折症的徵象或症狀，而殘疾範圍從輕度至重度，還有諸如臉長、耳大或耳凸、睪丸大(巨大睪丸症(macroorchidism))的身體特徵，以及諸如刻板動作(例如拍手)與社交焦慮的行為特徵。X 染色體脆折症是因為在 X 染色體上發現到的脆性 X 智能障礙 1 (FMR1)基因的改變或突變。該基因通常製造名為 X 染色體脆折症智能障礙蛋白或 FMRP 的蛋白質。這個蛋白質對於在腦部與神經系統之細胞間產生並維持連結至關重要。突變致使身體僅會製造少量蛋白質或不製造蛋白質，其經常導致 X 染色體脆折症的症狀。

【0035】 X 染色體脆折症(FXS)通常伴隨諸如自閉症類群疾患的其他病況一起發生。自閉症類群疾患(ASD)是一類發展障礙，其可能造成顯著社交、溝通及行為挑戰。有 ASD 的人在其腦部處理資訊的方式異於其他人。

【0036】 ASD 是"類群疾患"。那表示 ASD 以不同方式影響每個人，而且範圍可從非常輕微至嚴重。有 ASD 的人都有一些類似症狀，諸如有社交互動的問題。但症狀何時開始、有多麼嚴重以及症狀的確切特性有所不同。ASD 包括自閉症(又稱為"典型"自閉症)、亞斯伯格症以及廣泛性發展障礙。

【0037】 目前，食品藥物管理局(FDA)尚未核准任何特定用於治療 X 染色體脆折症或其症狀的藥物。有藥品仿單核准適應症外(off label)使用來治療 X 染色體脆折症的某些症狀的藥品，但結果就患者來說大異其趣且這些藥品中有些有嚴重風險，一開始可能讓症狀更惡化，或者要花數週才會有效。本發明提供未滿足的需求以供治療 X 染色體脆折症或其症狀。

【0038】 因此，本發明藉由向個體投與含有美他多辛之組合物而提供治療、預防或減輕 X 染色體脆折症及/或自閉症類群疾患的徵象或症狀的方法。

【0039】 一般而言，X 染色體脆折症的徵象以及症狀分成五類：包括例如智能及學習；身體、社交及情感、說話及語言和感覺障礙，通常與 X 染色體脆折症有關或者與 X 染色體脆折症共有特性。有 X 染色體脆折症的個體的智能功能受損、社交焦慮、語言困難和對某些感覺過敏。使用美他多辛治療會增進帶有 X 染色體脆折症之個體的學習並提高其社交性。

【0040】 自閉症類群疾患通常與帶有 X 染色體脆折症的個體聯在一起。自閉症的徵象及症狀包括明顯語言遲緩(language delays)、社交及溝通挑戰，以及罕見行為和興趣。一些有自閉症的人也有智能障礙。有亞斯伯格症的個體通常有一些較為輕度的自閉症症狀。例如，他們有社交挑戰與罕見行為及興趣。有廣泛性發展障礙(PDD-NOS)人的個體符合自閉症或亞斯伯格症的一些要件，但不是全部，他們可診斷為患有 PDD-NOS。有 PDD-NOS 的人通常有比有自閉症者較少且較輕微症狀。該等症狀可能只會導致社交與溝通挑戰。使用美他多辛治療會改善自閉症的症狀。

【0041】 美他多辛是吡咯啶酮羧酸鹽(PCA)與吡哆醇(維生素 B6)間的一種離子對，其中兩個化合物藉由鹽化作用連結成一個單獨產物。與 PCA 配對會以協同的方式增加吡哆醇的藥理學活性(參見例如美國專利 4,313,952)。美他多辛在水中以及在胃液中充分地溶解。藥物的經口吸收快

S

速且有生物可利用率高(60-80%)。美他多辛在人類血清中的半衰期短(40-60分)且在經口投與及靜脈內投與之間沒有觀察到差異(Addolorato et al.，上文；Lu Yuan et al., *Chin. Med.* 1 2007 120(2) 160-168)。

【0042】 美他多辛行銷於數個國家作為處方藥，呈 500 mg 錠劑與 300 mg 注射劑的形式。錠劑含有 500 mg 美他多辛、微晶纖維素及硬脂酸鎂。安瓿含有 300 mg 美他多辛、偏二亞硫酸鈉、EDTA 鈉、甲基對羥基苯甲酸及水。

【0043】 在某些具體例中，本發明的美他多辛組合物例如全部或部分經調配供持續釋放或控制釋放用，使得在治療、預防及/或減輕 X 染色體脆折症之徵象或症狀及與其相關之病狀/病症(諸如自閉症類群疾患)上能更為有效使用美他多辛。

【0044】 在本發明的某些上述方法中，美他多辛或其可接受衍生物可經調配供在投與給個體後立即釋放。在本發明的某些上述方法中，美他多辛或其可接受衍生物可經調配供持續釋放及/或控制釋放，且可視情況調配成在投與給個體之後具有立即釋放與持續及/或控制釋放特質。在某些具體例中，美他多辛或其生理學上可接受衍生物經調配供非長期投與。下文更為詳細說明可用於本發明方法中的美他多辛調配物。

【0045】 在某些具體例中，本發明提供包含美他多辛或其衍生物的組合物，其經調配當投與給個體時供持續釋放及/或控制釋放以改善、治療、預防及/或減輕 X 染色體脆折症之徵象或症狀及/或與其有關之病況/病症，諸如自閉症類群疾患。

【0046】 在某些具體例中，本發明提供包含美他多辛或其衍生物的組合物，其中當投與給個體時一部分美他多辛或衍生物經調配供持續釋放及/或控制釋放，而一部分美他多辛或衍生物經調配供立即釋放，以改善、治療、預防及/或減輕 X 染色體脆折症的徵象或症狀及/或與其相關之病況/病症，諸如自閉症類群疾患。

【0047】 在某些具體例中，在美他多辛或美他多辛衍生物投與之後約 10 至約 20 或 30 或 40 或 50 或 60、90 分、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h 內達到活性成分的有效血清位準。在某些具體例中，在美他多辛或美他多辛投與之後約 5 至約 20 或 30 或 40 或 50 或 60、90 分、2h、3h、4h、

5h、6h、7h、8h、9h、10h 內於該個體體內達到活性成分的有效血清位準。在某些具體例中，在美他多辛或美他多辛衍生物投與之後約 20 至約 20 或 30 或 40 或 50 或 60 分、90 分、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h 內達到活性成分的有效血清位準。在某些具體例中，在約 5、10、15、20、30、40、50 或 60、90 分、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h 內達到活性成分的有效血清位準。

【0048】 基於腸內(經由消化道)及/或非經口(消化道以外的其他路徑)路徑(WO2009/004629，其內容以其整體併入本文做為參考資料)，發明人已開發出創新方法供投與美他多辛或美他多辛衍生物用。基於針對感興趣的遞送系統來謹慎篩選網獲活性成分或其他添加物或賦型劑之載劑(例如適當界面活性劑/共界面活性劑組合物或微/奈粒子，例如脂質體或奈米脂質體)，這些方法提供合理設計具有所需特性的遞送系統。腸內遞送系統可經設計供經口投與(錠劑、藥囊、含片、膠囊、膠囊錠(gelcap)、滴劑或其他可口的形式)或直腸投與(栓劑或(迷你)灌腸劑形式)用。此外，感興趣的遞送系統可呈例如滴劑溶液、糖漿的液體形式。另外，感興趣的遞送系統可呈飲料或食品的形式。因此，本發明所用活性成分(等)可包含於飲料，具體而言是軟性飲料中，如果汁、果泥、水、蘇打水與其他蘇打飲料、雪泡、奶昔及其他奶基飲料，和其他飲料。液體製品亦可呈濃縮糖漿的形式以供用水或蘇打水稀釋。或者，活性成分(等)可包含在食品中，諸如點心棒、健康棒、餅乾、脆餅、甜食、甜品、冰淇淋、冰棒與類似者。

【0049】 遞送系統還可為食品或飲品，其包含生理學上活性吡哆醇衍生物，具體而言為吡哆醇(pyridoxol) L,2-吡咯啶酮-5 羧酸鹽(美他多辛)。在某些具體例中，於食用本發明食品或飲品後約 10 至約 40-60 分鐘內可達到活性成分的血清位準。實例為甜食、巧克力、糖果及糖果棒、能量棒、冰淇淋、酥皮產品與類似者。

【0050】 非經口投與方式包括皮下、轉移(穿過完整皮膚擴散)、穿黏膜(穿過黏膜擴散)、舌下、頰內(穿過近頰齦腺)投與，或藉由吸入投與。在某些具體例中，本發明所用組合物不是藉由侵入性治療模式(例如非侵入性)來投與。在某些具體例中，美他多辛或美他多辛衍生物組合物不是藉由靜脈內注射來投與。

S

【0051】 在某些具體例中，本發明所用組合物有如適用於噴霧；適用於陰道內或直腸內投與、子宮托、栓劑、乳劑或泡沫劑的微晶粉末或溶液來遞送。較佳的調配物是用於經口投與的調配物。另一種較佳的調配物是用於局部投與。另一種較佳調配物是用於穿黏膜投與、舌下、頰內(透過近頰齦腺吸收)投與、經由吸入投與或眼內投與(例如呈眼滴劑)。

【0052】 醫學用美他多辛或美他多辛衍生物的投與需要安全且有效的遞送系統。本發明提供遞送系統，該等遞送系統因其特殊物理-化學性質(尤其是直接吸收、藉由非侵入性方式以及避免後續副作用)而用於安全遞送各種物質。基於其獨特物理化學性質，該等遞送系統使得呈生物活性形式被遞送給個體之活性物質濃度或數量更低而明顯提高美他多辛或美他多辛衍生物吸收的效率及特性。本發明之遞送系統提供活性物質至組織的直接使用並因而對受治療個體提供立即或近乎立即的美他多辛或美他多辛衍生物效用。因此，在某些具體例中，本發明使用非侵入性醫藥遞送系統供增進生理學活性吡哆醇(尤其是吡哆醇 L,2-吡咯啶酮羧酸鹽(美他多辛))或其生理學上可接受衍生物投與之用，其包含於適當載劑中的生理學活性吡哆醇作為活性成分。在某些具體例中，在投與之後約 10 至約 40-60 分內達到活性成分的血清位準。在另一個具體例中，本發明採用非侵入性醫藥遞送系統供增進生理學活性吡哆醇衍生物(尤其是吡哆醇 L,2-吡咯啶酮羧酸鹽(美他多辛))投與用、供改善有需要之個體的認知行為用，其包含於適當載劑中的該吡哆醇衍生物作為活性成分。在某些具體例中，在投與後約 10 至約 40-60 分內達到活性成分的血清位準。

【0053】 在某些具體例中，本發明所採用的藥物遞送系統可設計成用於經口、鼻、眼、直腸、皮下、轉移、穿黏膜、舌下、頰內或吸入投與。藥物遞送系統可提供呈控制釋放模式的活性物質。在某些具體例中，本發明的藥物遞送系統可進一步包含至少一種額外醫藥活性劑。本發明所用遞送系統大體上可包含緩衝劑、調節其滲透壓的藥劑，以及視情況選用的一或多種技藝中已知醫藥上可接受載劑、賦形劑及/或添加劑。補充性醫藥上可接受活性成分亦可併入組合物中。載劑可以是溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇，和類似物)、其適當混合物與植物性油脂。可藉由例如使用塗層(諸如卵磷脂)、在分散劑的

情況下藉由維持所需粒徑以及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。如本文所用，”醫藥上可接受載劑”包括任何以及所有溶劑、分散介質、塗層、抗菌劑與抗真菌劑以及類似者。使用此等醫藥上可接受物質的介質與藥劑為技藝中已知。除了與活性成分不相容的任何習知介質或藥劑以外，可預想其使用在治療組合物中。能夠預想活性劑可以藉由任何醫藥上可接受路徑並且呈任何醫藥上可接受劑型被遞送。經口形式包括，但不限於錠劑、膠囊、丸劑、藥囊、含片、滴劑、粉劑、粒劑、酏劑、酊劑、懸浮劑、糖漿及乳液。亦包括經口快速釋放、時控釋放以及延遲釋放醫藥劑型。活性藥物組分可呈單一劑型被投與或呈個別劑型一起或獨立地被投與。活性藥物組分可以與適當醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(本文總稱為”載劑”)、就所要投與形式經適當選定之材料一起呈混合物投與。若遞送系統是用於經口投與並呈錠劑或膠囊或類似物的形式，則活性藥物組分可以與非毒性醫藥上可接受惰性載劑(諸如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、修飾糖、修飾澱粉、甲基纖維素及其衍生物、磷酸氫鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇與其他還原糖和非還原糖、硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂醯基延胡索酸鈉、蓟酸甘油酯、硬脂酸鈣及類似物)合併。關於呈液體形式的經口投與，活性藥物組分可以與非毒性醫藥上可接受惰性載劑(諸如乙醇、甘油、水與類似物)合併。若需要或必需，適當黏合劑、潤滑劑、崩解劑與著色劑及調味劑亦可併入混合物中。亦可添加諸如抗氧化劑、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、檸檬酸、偏二亞硫酸鈣、氫醌和 7-羥基香豆素的穩定劑以穩定劑型。其他適當化合物可包括明膠、甜味劑、天然與合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻膠)、羧甲基纖維素、聚乙烯、甘油、蠟及類似物。

【0054】 可用於此等醫藥組合物中的額外適當醫藥上可接受載劑包括，但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、硬脂酸鎂、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠狀矽石、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。在一些具體例中，醫藥上可接受載劑為硬脂酸鎂。廣為接受並使用的額外醫藥賦形劑可

S

在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, A., ed., Mack Pub., 1990)中找到。

【0055】 就非經口投與而言，可採用適當油(諸如芝麻油或花生油)或丙二醇水溶液中的溶液，以及對應水溶性鹽的無菌水溶液。若需要的話，該等水溶液可經適當緩衝，且液體稀釋劑首先要利用足量鹽水或葡萄糖來使其為等張。此等水溶液尤其適用於靜脈內、肌肉內、皮下和腹膜內注射用途。關於這一點，所採用的無菌水性介質全為習於技藝者所知標準技術能輕易獲得。使用特定數量的活性成分來製備各種醫藥組合物的方法為已知，或由本揭示內容對於習於此技藝者來說為清楚的。美他多辛在人類血清中的半衰期極短。Lu Yuan 等人(*Chin. Med. J* 2007 120(2) 160-168)證實平均半衰期為約 0.8 小時。一個延長活性部分的血清半衰期的方法是透過投與呈持續釋放調配物形式的材料。因為美他多辛可充分地溶解於水中以及各種生物液中，要持續其釋放並延長其吸收時間有困難。因此，可以達到持續釋放是出乎意料之外。美他多辛或美他多辛衍生物的控制釋放劑型可基於預定漸進釋放生物液中的活性成分而產生持續作用，其中在長時間期間內的血漿位準波動小。

【0056】 在某些具體例中，本發明所用遞送系統可呈控制釋放調配物形式來投與。在某些具體例中，投與方法由臨床醫師或習於技藝的其他人在評估個體病況及規定之後來決定。本發明方法的一個具體例是投與本文所述呈持續釋放形式的治療化合物。技藝中具有通常技術者已知的任一種控制釋放方法或持續釋放方法可以與本發明組合物及方法一起使用，習知控制釋放方法或持續釋放方法係諸如描述於 Langer, *Science* 249(4976):1527-33 (1990)中者。此方法包含投與持續釋放組合物、栓劑，或經包覆可植入型醫學裝置，以使得治療有效劑量的本發明組合物被連續不斷地遞送至此一方法的個體。持續釋放也可以使用經設計並調配供此用途的貼片來達致。本發明組合物可以經由膠囊來遞送，該膠囊容許藥劑在時間期間內持續釋放。控制釋放組合物或持續釋放組合物包括呈親脂性貯器(例如脂肪酸、蠟、油)形式的調配物。本發明亦含括經聚合物(例如帕洛沙姆及帕洛沙胺)包覆的顆粒型組合物。持續釋放配方或裝置，或任一種局部調配物可額外含有安定組合物或穿透生理屏障(諸如皮膚或黏膜)的組合物。

例示性額外組分可包括任一種生理學上可接受清潔劑或溶劑，諸如例如二甲亞碸(DMSO)。

【0057】 在本發明的所有具體例中，本發明方法及用途可採用包含如本發明所定義之鹽加成物的組合物，該組合物經調配呈單一劑量。該單一劑量調配物可為習於技藝者已知的立即釋放調配物、突然釋放調配物、延長釋放調配物、持續釋放調配物或任何其他控制釋放調配物。

【0058】 在本發明方法及用途的其他具體例中，包含如本發明所定義之鹽加成物的組合物可為組合劑量調配物，其中不同類型的調配物被投與給個體，不同類型的調配物亦即習於技藝者已知的立即釋放調配物、突然釋放調配物、延長釋放調配物、持續釋放調配物或任何其他控制釋放調配物的任一種組合，其呈單一劑量或呈單獨劑量分別、相伴或依序給與，其中投與單獨劑量之間的時間間隔可基於個體疾病或病症的情況與嚴重性或該個體的身體狀況來限定。

【0059】 在一些具體例中，本發明方法所用組合物經調配有如組合劑型，其中本發明所定義之鹽加成物的至少一個劑型是呈立即釋放形式而本發明所定義之鹽加成物的至少一個劑型(與立即釋放調配物中調配之鹽加成物相同或不同)經調配為控制(緩慢及/或持續)釋放調配物。在其他具體例中，該至少一立即釋放調配物及該至少一控制釋放調配物中所含如本發明定義之鹽加成物的重量比可為 1：1、1：2、2：1、3：2、2：3、1：3、3：1、4：1、1：4、5：2、2：5、1：5、5：1。若在本發明方法或用途中採用此等組合劑型，則上文定義之鹽加成物的該至少一立即釋放形式及該至少一控制釋放形式可分別、相伴、依序、同時、連續等等的方式投與給個體。在一些具體例中，最初投與該至少一立即釋放形式。在其他具體例中，最初投與該至少一控制釋放調配物。

【0060】 在某些具體例中，本發明組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可調配為在至少 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時的期間內持續釋放或控制釋放。在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物經調配為在約 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時的期間內持續釋放或控制釋放。在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可調配為在介於約 0.5 或 1

S

或 2 或 3 或 4 小時與約 5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時期間內持續釋放或控制釋放。在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可調配為在介於約 5 或 6 或 7 或 8 小時與約 9、10、11 或 12 小時期間內持續釋放或控制釋放。

【0061】 在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可呈立即釋放、快速釋放或突然釋放形式。

【0062】 在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可經調配以在約 0.5、1、2、3、4、5、6、7 或 8 小時內釋放至多 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、99、99.5 或 100%總美他多辛或美他多辛衍生物。在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可經調配以在約 0.5、1、2、3、4、5、6、7 或 8 小時內釋放不少於 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、99、99.5 或 100%總美他多辛或美他多辛衍生物。

【0063】 在某些具體例中，本發明所用組合物中的美他多辛或美他多辛衍生物可呈持續釋放或緩慢釋放以及立即釋放或快速釋放形式的組合。在某些具體例中，持續釋放或緩慢釋放美他多辛或美他多辛衍生物相對於立即釋放或快速釋放美他多辛或美他多辛衍生物的相對比率為例如 1 至 99、5 至 95、10 至 90、15 至 85、20 至 80、25 至 75、30 至 70、35 至 65、40 至 60、45 至 55、50 至 50、55 至 45、60 至 40、65 至 35、70 至 30、75 至 25、80 至 20、85 至 15、90 至 10、95 至 5，或 99 至 1。

【0064】 在某些具體例中，聚合材料被用於美他多辛或美他多辛衍生物的持續釋放或控制釋放。在某些具體例中，聚合材料類型及其使用量對於美他多辛或美他多辛從本發明產品釋放出來的速率有強烈影響。聚合物的實例包括疏水性聚合物及親水性聚合物兩者。疏水性聚合物的實例包括，但不限於乙基纖維素與其他纖維素衍生物、脂質(諸如棕榈醯-硬脂酸甘油酯、蜂蠟、糖蠟、蓖麻蠟、棕櫚蠟、單硬脂酸甘油酯或硬脂醯醇)、疏水性聚丙烯醯胺衍生物與疏水性甲基丙烯酸衍生物，以及此等聚合物的混合物。親水性聚合物包括，但不限於親水性纖維素衍生物(諸如甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維

素鈉及羥乙基甲基-纖維素聚丙烯醇)、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚丙烯酸酯、聚胺甲酸酯、聚乙烯吡咯啶酮、聚甲基甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚羥乙基甲基丙烯酸酯，以及此等聚合物的混合物。此外，可視情況使用一或多種疏水性聚合物及一或多種親水性聚合物的任何混合物。

【0065】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為微晶纖維素，諸如由 FMC BioPolymer's 製造的"AVICEL PH 101"。

【0066】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為羥丙基甲基-纖維素，諸如由 Shin-Etsu Chemical Co. 製造的"METHOLOSE"。

【0067】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為乙基纖維素，諸如由 The Dow Chemical Company 製造的"ETHOCEL™"。

【0068】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為丙烯系聚合物，諸如由 Rohm GmbH 製造的"EUDRAGIT RS™"。

【0069】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為膠狀二氧化矽，諸如由 Degussa 製造的"AEROSIL™"。

【0070】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為聚(乙酸乙烯酯)，諸如由 BASF 製造的"KOLLICOAT SR"。

【0071】 在某些具體例中，本發明組合物中所用或本發明所用聚合材料為乙酸乙酯及乙酸乙烯酯溶液，諸如由 Delasco Dermatologic Lab & Supply, Inc.製造的"DURO-TAK"。

【0072】 在某些具體例中，本發明組合物或本發明所用組合物包含約 50、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800，或 900 mg 至約 1000、1500、2000、2500 或 3000 mg 美他多辛或美他多辛衍生物或基本上由約 50、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800，或 900 mg 至約 1000、1500、2000、2500 或 3000 mg 美他多辛或美他多辛衍生物組成。在某些具體例中，本發明組合物或本發明所用組合物包含約 5、100、500，或 1000 mg 至約 2000、4000、10,000、15,000，或 20,000 mg AVICEL PH 101™ 或基本上由約 5、100、500，或 1000 mg 至約 2000、4000、10,000、

15,000，或 20,000 mg AVICEL PH 101™ 組成。在某些具體例中，本發明組合物或本發明所用組合物包含約 25、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500，550 或 600 mg 至約 650、700、750、800、850、900、950、1000、5000、10,000、15,000 或 20,000 mg 聚合材料或基本上由約 25、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500，550 或 600 mg 至約 650、700、750、800、850、900、950、1000、5000、10,000、15,000 或 20,000 mg 聚合材料組成。在某些具體例中，聚合材料為 METHOLOSE、ETHOCEL E10™ 或 EUDRAGIT RS™。在某些具體例中，METHOLOSE 構成介於 1 及 90%調配物或基本上組成 1 及 90%調配物，較佳介於 5 及 70%。在某些具體例中，ETHOCEL™ 構成介於 1 及 30%調配物或基本上組成 1 及 30%調配物，較佳介於 2 及 20%。在某些具體例中，EUDRAGIT™ 構成介於 1 及 90%調配物或基本上組成 1 及 90%調配物，較佳介於 5 及 70%。

【0073】 在某些具體例中，本發明遞送系統或本發明所用遞送系統包含遞送裝置。在某些具體例中，本發明組合物或本發明所用組合物是藉由滲透過程以某個控制速率諸如透過滲透泵被遞送。該系統可藉由將滲透活性劑塗覆速率控制半可滲透性膜而被建構。此膜可含有粒子大小的小孔，而藥劑可以透過該等小孔被遞送。在與水性液體接觸之後，該劑型以由膜之流體滲透率以及核心調配物的滲透壓所決定的速率吸水。水的滲透吸收會在核心內形成活性材料的飽和溶液，該飽和溶液以控制速率從膜的遞送小孔被施給。

【0074】 在某些具體例中，本發明組合物或本發明所用組合物是使用生物可分解性微粒被遞送。在某些具體例中，製備微粒的系統由包含揮發性溶劑及溶解聚合物的有機相以及要被囊封的材料所組成，它們在水相中乳化。在某些具體例中，可供微粒基質使用的生物可分解性聚合物包含聚乳酸(PLA)或乳酸及乙醇酸的共聚物(PLAGA)。PLAGA 聚合物隨著時間以水解的方式分解成其單體組分，該等單體組分易於經由天然代謝從身體排除。

【0075】 本發明製品或本發明所用製品亦包含吸收增進劑以及其他選用成分。吸收增進劑的實例包括，但不限於環糊精、磷脂、幾丁質、DMSO、Tween、Brij、甘膽酸鹽、皂素、梭鏈孢酸及能量基增進吸收裝置。

【0076】 存在於劑型中的選用組分包括，但不限於稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、界面活性劑、著色劑、調味劑、緩衝劑、防腐劑、安定劑與類似者。

【0077】 稀釋劑(亦稱為”填料”)包括例如二水合磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾燥澱粉、水解澱粉、二氧化矽、膠狀矽石、氧化鈦、氧化鋁、滑石粉、微晶纖維素以及粉糖。關於呈液態形式的投與，稀釋劑包括例如乙醇、山梨醇、甘油、水與類似物。

【0078】 黏合劑用以賦與調配物黏合性質。適當黏合劑材料包括，但不限於澱粉(包括玉米澱粉及預糊化澱粉)、明膠、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖與山梨醇)、聚乙二醇、蠟、天然與合成樹膠(例如阿拉伯膠、黃耆膠、海藻酸鈉、纖維素與矽酸鎂鋁(Veegum))，以及合成聚合物(諸如聚甲基丙烯酸酯與聚乙烯吡咯啶酮)。

【0079】 潤滑劑用以幫助製造；適當潤滑劑的實例包括，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、蓖酸甘油酯與聚乙二醇。

【0080】 界面活性劑可以是陰離子、陽離子、兩性或非離子界面活性劑，其中較佳為陰離子界面活性劑。適當陰離子界面活性包括，但不限於彼等含有羧酸根、磺酸根及硫酸根離子與諸如鈉、鉀和銨離子的陽離子締合者。尤佳的界面活性劑包括，但不限於長烷基鏈磺酸酯以及烷基芳基磺酸酯，諸如十二烷基苯磺酸鈉；二烷基磺基丁二酸鈉，諸如雙-(2-乙基己基)-磺基丁二酸鈉；以及硫酸烷基酯，諸如硫酸月桂酸鈉。

【0081】 諸如抗氧化劑的安定劑包括，但不限於沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、檸檬酸、偏二亞硫酸鈣、氫醌以及 7-羥基香豆素。

【0082】 若需要的話，本發明組合物或本發明所用組合物亦可含有微量非毒性輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑與類似物。

【0083】 本發明組合物或本發明所用組合物中任一者可單獨使用或與一或多種額外治療劑組合使用供改善認知行為用。額外治療劑的實例為：安非他命、鹽酸哌甲酯、鹽酸右哌醋甲酯、阿托莫西汀、瑞波西汀、氟西汀、舍曲林、帕羅西汀、伏沙明、西酞普蘭、萬拉法新、丁氨苯丙酮、奈法唑酮以及米氮平。

S

【0084】 可與載劑材料組合以製成單一劑型的化合物與額外治療劑兩者的數量將取決於待治療宿主以及特定投與模式而改變。較佳地，本發明組合物應經調配以使得能夠投與介於 0.1-1 g/kg 體重/天，較佳 0.1-300 mg/kg 體重/天的劑量。化合物的劑量取決於患者的病況及患病狀態，以及所需要的日劑量。在人類療法中，口服日劑量為 10-3000 mg 或較佳 100-3000 mg。日劑量為例如 10、25、50、100、150、200、250、300、350、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900，或 3000 mg。這些劑量以單位劑型投與，其可呈單一日劑量或在某些情況下每天分成 2-3 個較小的劑量來投與。

【0085】 在某些具體例中，本發明組合物可彼此組合以協同的方式發揮作用，且可進一步在額外治療劑存在下以協同的方式發揮作用。因此，化合物(等)及額外治療劑(等)在此等組合物中的數量將少於在僅僅採用治療劑的單一療法中所需。在此等組合物中，可投與介於 0.1-1 g/kg 體重/天額外治療劑的劑量。

【0086】 定義

【0087】 為方便起見，說明書、實例以及隨附具體例中所採用的某些術語集中於此。除非另有定義，否則本文所用全部技術與科學術語具有本發明所屬技藝中具有通常技術者共同理解的相同意思。

【0088】 冠詞”一((a)及(an))”在本文中用於意指一或多於一個(例如至少一個)冠詞的文法對象。舉例而言，”一個元件”表示一個元件或多於一個元件。

【0089】 術語”包括”在本文用來表示片語”包括但不限於”且與其交替使用。

【0090】 除非上下文另有清楚指明，否則術語”或”在本文用來表示術語”及/或”且與其交替使用。

【0091】 術語”諸如”在本文用來表示片語”諸如但不限於”且與其交替使用。

【0092】 術語”預防性”或”治療性”處理意指對個體投與一或多個本發明組合物。若在不樂見病況的臨床病徵(例如宿主動物的臨床或其他非樂

見狀態)之前投與，則處理為預防性，亦即其提供預防，也就是保護個體免於發生不樂見的病況，而若在不樂見病況的病徵之後投與，則處理為治療性(亦即意欲減少、改善或預防不樂見病況的進展或其副作用)。

【0093】 術語”治療效用”意指在動物(尤其是哺乳動物，且尤其是人類)中因為藥理學活性物質(等)所產生的局部或全身性效用。因此，該術語表示任一種意欲用於在動物或人類中診斷、治癒、減輕、治療或預防疾病或提升所需身體或心理發展以及病況的物質。術語"治療有效量”表示在對任何處理來說在適合的合理效益/風險比下，產生若干所欲局部或全身性效用的此一物質的數量。在某些具體例中，化合物或組合物的治療有效量取決於其治療指標、溶解性及類似因素。例如，本發明的某些美他多辛或美他多辛衍生物調配物可呈產生適於選定處理的合理效益/風險比的充分數量被投與，而該效益/風險比是由習於技藝者所決定。

【0094】 術語”有效量”意指當呈適當劑量以及方案投與給個體時，產生至少一種所欲結果的治療試劑數量。

【0095】 本發明方法所治療的“個體”或”患者”可表示人類或非人類動物，較佳為哺乳動物。術語”個體”如本文所用可意指健康個體或患有 X 染色體脆折症或自閉症類群疾患的個體。在另一具體例中，術語”個體”及”健康個體”與”有需要的個體”及”有需要的患者”如本文所用排除在飲用任何形式的酒精之後受酒精影響的個體、酒癮者(酒精成癮)，與戒斷的酒癮者。

【0096】 如本文所用術語”鹽加成物”表示含括兩種或更多種不同離子直接加成的鹽產物，其中該鹽加成物的總電荷為零。在某些具體例中，該鹽加成物包含一個具有單正電荷官能基的帶正電部分(意即帶正電部分帶有+1 淨電荷)以及一個具有單負電荷官能基的帶負電部分(意即帶負電部分帶有-1 淨電荷)。在某些具體例中，該鹽加成物包含一個具有兩個相同或不同之正電荷官能基的帶正電部分(意即帶正電部分帶有+2 淨電荷)以及兩個相同或不同且各自具有單負電荷官能基之帶負電部分(意即各個帶負電部分帶有-1 淨電荷)。在某些具體例中，該鹽加成物包含兩個具有各一個正電荷官能基的相同或不同帶正電部分(意即各個帶正電部分帶有+1 淨電荷)，以及一個具有兩個相同或不同之負電荷官能基的帶負電部分(意即帶負電部分帶有-2 淨電荷)。在某些具體例中，該鹽加成物包含一個帶有+n 淨電荷的帶

S

正電部分(來自一或多個帶正電荷官能基，其可相同或不同)以及一個帶有-n淨電荷的帶負電部分(來自一或多個帶負電荷官能基，其可相同或不同)，其中 n 為等於 1、2、3、4、5 或 6 的整數。

【0097】 如本文所用，本發明"鹽加成物的帶正電部分"是吡哆醇的對應酸，或其任一種衍生物。在某些具體例中，帶正電部分的正電荷來自吡哆醇的質子化鹼性氮原子(如化合物(2)或其任何衍生物(諸如式(I)化合物))。在某些具體例中，帶正電吡哆醇衍生物經正電荷官能基取代，正電荷官能基為諸如例如$-NH_3^+$、$-CH_2NH_3^+$、NH_2R^+、$-NHR_2^+$ (其中各個 R 獨立為 C_1-C_6 烷基)，除了帶正電荷質子化鹼性芳香族氮原子外，其在一些具體例中可存在於吡啶環中。

【0098】 應理解本發明鹽加成物的部分可各自含有至少一個對掌中心，且因此以其任一種立體異構體的形式存在或如其任一種立體異構體的形式被分離，立體異構體包括鏡像異構體、非鏡像異構體或其任何混合物(包括但不限於外消旋混合物)。本發明包括任何可能的立體異構體(例如鏡像異構體、非鏡像異構體)、其任一種混合物(包括但不限於本發明鹽加成物之個別部分任一者的外消旋混合物)。若本文所述製備本發明鹽加成物之每一部分的程序產生立體異構體的混合物，此等異構體可藉由習知技術予以分離，習知技術為諸如製備型層析法。本發明鹽加成物的部分可呈其可能立體異構體的任一種混合物形式各自製備，混合物包括但不限於其外消旋混合物，或個別立體異構體(例如鏡像異構體、非鏡像異構體)可藉由鏡像特異性合成或藉由對掌層析分離外消旋物來製備。若提到胺基酸時，應理解為本發明含括天然及非天然胺基酸或其任何衍生物。

【0099】 本說明書通篇中，單字"包含("comprise"或諸如"comprises"或"comprising"的變化形式)應理解為意味包括所述事物或事物群，但不排除任何其他事物或事物群。

【0100】 術語"生物可利用"表示至少若干數量的特定化合物存在於全身性循環中。口服生物可利用率的正式計算是以 F 值來說明("Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics," John G. Wegner, Drug Intelligence Publications; Hamilton, Ill. 1975)。F 值是衍生自母體藥物於靜脈內投與之後在全身性循環(例如血漿)中的濃度對藉由非靜脈內路徑(例如口

服)投與之後在全身性循環中的母體藥物濃度比率。因此，本發明範疇內的口服生物可利用率預期口服投與後相比於靜脈內投與在血漿中可測得母體藥物數量的比率或 F 值。

【0101】 術語”治療(treating 或 treatment)”意指減輕、改善、解除或緩和哺乳動物(諸如人類)之病況、疾病或病症的至少一個症狀，或改善與病況、疾病或病症相關之可確定的度量。治療如本文所用亦含括治療健康個體。

【0102】 術語關於美他多辛或美他多辛衍生物的”可接受衍生物”意指美他多辛或包含美他多辛之任一部分的任何鹽、結合物、酯、複合物或其他化學衍生物，其在投與給個體之後能夠(直接或間接)提供美他多辛或其代謝物或功能殘餘物，或可測得的美他多辛活性。術語”生理學上可相容的美他多辛衍生物”在本文可與術語”可接受衍生物”交替使用並意指美他多辛的醫藥上可接受功能活性衍生物。

【0103】 術語”賦形劑”意指在調配物中用作為活性物質之載劑的不活化物質。

【0104】 術語”控制釋放”意指以控制速率在長時間內遞送藥劑的且被設計成達到所欲藥劑位準形態的任一種調配物。

【0105】 術語”持續釋放”以其習知意思用於意指一種在長時間期間內提供逐漸釋放活性材料的調配物，其在某些具體例中亦進一步在長時間期間內產生大體上穩定之血液位準，亦即控制釋放。

【0106】 術語”立即釋放”以其習知意思用於意指一種在投與之後提供非延遲或控制釋放活性材料的調配物

【0107】 術語物質的”半衰期”是物質喪失其一半藥理學活性、生理學活性或其他活性所花的時間。生物學半衰期是一個重要的藥物動力學參數且通常是由縮寫 tin.表示。

【0108】 術語”非侵入性”意指不會穿刺皮膚的治療模式。

【0109】 術語”非長期投與”在本文可與術語"短期投與”交替使用並意指以非規律基礎提供個體測量過或非測量過數量或部分醫藥。非長期投與可以是單劑量治療或多劑量治療，且可視情況隨時間提供。非長期投與通常但不總是提供來治療或預防非長期病況。某些長期病況亦可受益於非長期投與本文所述美他多辛或美他多辛衍生物組合物。

S

【0110】 術語"長期投與"意指以規律基礎對個體提供測量過數量的醫藥。在一些具體例中，長期投與是要治療或預防一或多種慢性病況、問題或疾病。慢性疾病具有一或多個下列特徵：它們是常在的、會留下後遺症、由非可逆病理改變所致、患者需要特殊訓練以康復，或可預期需要長期監督、觀察或照料。

【0111】 術語"單劑量治療"意指提供測量過數量之一次服用的醫藥。提供其以不規律為基礎來治療非慢性病況，取決於個人需要。

【0112】 術語"t_{max}"意指達到峰濃度的時間。在單劑量投與之後計算最大濃度的時間是依據下式進行：

$$t_{max} = \frac{2.303}{\lambda_a - \lambda_z} \log \frac{\lambda_a}{\lambda_z}$$

其中 λα 及 λz 分別為表觀吸收及排除速率常數。

實例

【0113】 實例 1：一般方法

【0114】 如本文所述實例是使用下文所概述之試劑及方法來進行。

實驗動物

【0115】 *Fmr1* 剔除小鼠(KO2)小鼠(The Dutch-Belgium Fragile X Consortium, 1994)最初是得自於 Jackson Laboratory，而野生型(WT)小鼠是以 C57BL/6J 為背景產生並重複地回交 C57BL/6J 背景超過八代。*Fmr1* 剔除小鼠以相同基因型分組住在溫度與濕度受到控制的具有 12 小時光亮 12 小時黑暗循環的房間內(光線自 7 am 至 7 pm；在光線期期間進行測試)。在待命室內持續記錄室溫及濕度，同時容許自由取用食物及水。在行為實驗期間，對 2 個月或 6 個月大的健康 *Fmr1* 剔除小鼠及其野生型對應小鼠進行測試(每個處理組 N=10 隻小鼠)。小鼠住在市售塑膠籠中並且遵循英國動物規定(科學程序)法令 1986 的規定進行實驗。在對於基因型以及藥物處理為隱蔽的實驗情況下進行所有實驗。容許動物在實施任何實驗之前有一週的最少適應期。在適應期期間未給予預防性或治療性處理。

藥物

【0116】 關於研究 1 (實例 2)，將美他多辛溶解於鹽水中並且以 100、150 或 200 mg/kg 每天一次的劑量腹膜內投與歷時 7 天。關於研究 2 (實例 3)，活體內測試，美他多辛溶解於鹽水中並以每天 150 mg/kg 的腹膜內劑量

或150或300 mg/kg/天的口服劑量(以0.1 ml的體積)每天一次投與歷時7天。關於研究2，活體外測試，美他多辛以300 μM的濃度投與歷時五小時。在所有情況下，鹽水用作為媒劑(對照)。

行為測試

【0117】 社交互動以及社會認知記憶：小鼠是一種忙於容易計分之社交行為的社會性物種，社交行為包括接近、追逐、嗅聞、照料、攻擊性衝突、性交、親代行為、築巢以及成群蜷縮睡眠。小鼠的社交接觸是藉由在對一隻新小鼠的嗅聞期間來進行評估。

【0118】 將小鼠安置在與成鼠的收容籠尺寸(40 x 23 x 12 cm籠，有個Perspex蓋子便於觀看小鼠)有同等量級的測試場所/籠，其中地板有新鮮木屑。背景小鼠氣味是藉由在測試前將一些非實驗小鼠放入裝置中而產生。測試前10-15分將小鼠轉移至實驗室。受試個體以及幼年者同時被放在測試籠中。社交調查之較量的總持續時間以及次數，定義為受試小鼠刺激幼年者之後的嗅聞以及緊緊追逐(自尾部起< 2 cm)，評估持續3 min。30 min之後，使用相同刺激幼年者重複測試。收集的數據參數是探知以及識別的嗅聞較量之總持續時間以及總次數。推導出社交記憶比率，定義為試驗 2/試驗1+2。因此，無記憶(例如20/(20+20)=0.5而記憶(例如10/(20+10)=<0.5。

【0119】 Y型迷宮交替：實施兩個作業。第一個為臂進入之間自發性交替的免學評估。第二個為空間參考記憶作業，其中動物必須學習兩個臂中何者有食物獎賞作為誘餌。開始訓練之前當日，容許小鼠自由探索迷宮歷時 5 分鐘。接著，小鼠接受兩個試驗，其中一者食物位於左臂上而其中另一者食物放置在右臂上。這個程序避免對兩個臂中的一者產生偏好。

【0120】 Y型迷宮水迷宮：一個透明的Perspex Y型迷宮填充2 cm呈20℃的水。這使得小鼠在涉水至一個臂的末端處出口隧道之後產生離開迷宮的動機。迷宮放置在房間中央，周圍是明顯的視覺線索。

【0121】 獎賞T型迷宮交替：使用呈T型的高架或密閉裝置(水平放置)。小鼠被放置在T型的基部並容許選擇緊鄰主幹臂的另一末端的目標臂之一。以快速接續的方式進行兩個試驗，第二個試驗需要小鼠選擇先前未曾逗留過的臂，反映出第一次選擇的記憶(自發性交替)。這個意向是藉由令動物飢餓並在其交替時使用偏好食物予以獎賞而獲得增強。具體而言，在T

S

型迷宮上的四天習慣期間之後，小鼠被訓練成交替臂選擇以獲得加糖煉乳作為獎賞。

【0122】 連續路徑：該裝置由四個連續、呈直線排列之漸致焦慮的塗漆木製路徑所組成(每一個接續路徑塗繪比前一個路徑更淡的顏色，具有較低的牆及/或更窄)。各區段或路徑為 25 cm 長。路徑 1 具有 25 cm 高的牆，8.5 cm 寬，且塗繪黑色。有一個 0.5 cm 階梯下到路徑 2，其亦為 8.5 cm 寬，但具有 1.3 cm 高的牆且為灰色。有一個 1.0 cm 階梯下至路徑 3，其為 3.5 cm 寬，具有 0.8 cm 高的牆，且為白色。有一個 0.4 cm 階梯下至路徑 4，其亦為白色，但具有 1.2 cm 寬與 0.2 cm 高的牆。該裝置是藉由將路徑 1 的背部固定在一個 50 cm 高的立架而抬起。為防小鼠掉落，在臂 3 與 4 下提供墊料。每隻小鼠以面向牆的方式被置放在路徑 1 的封閉端。針對 1)測試的總長度(5 分)+進入各臂之意向，以及 2)在路徑 1 中所花費時間啟動計時器。當小鼠四隻腳都在下一個路徑上時，被視為進入該路徑。記錄在各個路徑中所花的總時間(所有四隻腳)。

【0123】 情境恐懼制約：在恐懼制約實驗中，將小鼠放入一個新的環境(暗室)中並且接受成對暗示與電子足部電擊(0.2 mA 歷時 1 sec (研究 1)或 0.7 mA 歷時 0.5 sec (研究 2))。接下來，當在原有訓練中進行測試時，小鼠展現稱為靜止(freezing)的自然防禦反應(Blanchard, 1969)或情境恐懼制約。靜止時間定義為除了呼吸以外，小鼠花在固定行為上的時間。數據表示為測試期間的百分率。訓練期之後 24 小時，在訓練室中於無電擊表現的情況下測試小鼠歷時 5 分鐘並觀察靜止行為。

【0124】 統計學：採用變量的多變量分析來評估數據的組別差異性。對行為數據進行重複度量法 ANOVA。在各個 ANOVA 中的統計學顯著影響接而為使用 Newman-Keuls 檢定(研究 1)或 Tukey 檢定(研究 2)的事後比較。少於 0.05 的 p 值視為顯著。

生化測試

【0125】 磷酸化 ERK 及 Akt：Ras-Mek-ERK 以及 PI3K-Akt-mTOR 訊號傳遞路徑涉及媒介活性依賴性基因轉錄方面的變化，其為突觸可塑性改變的主因(Klann and Dever, 2004)。磷酸化 ERK 及 Akt 蛋白質表現是藉由如 Lopez Verrilli (Lopez Verrilli et al., 2009)先前所述的西方墨點分析來測量。

所採用的抗體為針對 Akt (1/1000)及激酶(ERK) 1/2 (1/2000)的抗磷酸特異性抗體(Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA)。針對磷酸-ERK 的抗體偵測在磷酸-ERK1/2 處(Thr202/Tyr204)的磷酸化，而針對磷酸-Akt 的抗體偵測在磷酸-Akt 處(Thr308)的磷酸化。總 Akt 與 ERK 1/2 蛋白質含量以及磷酸化 ERK 與 Akt 是藉由使用抗磷酸-Akt (1/1000)與抗磷酸-ERK 抗體(1/2000) (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA)來染漬膜而進行評估。Akt 或 ERK 磷酸化是對相同樣品中的蛋白質含量來進行常規化且表示為相對基礎狀態的變化%，將基礎位準視為 100%。蛋白質加載是藉由洗去並使用 β-肌動蛋白抗體(1/1000) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)重新染漬膜來進行評估。血液淋巴球中的磷酸化 ERK 及 Akt 蛋白質表現是藉由流式細胞儀來測量。關於淋巴細胞生物標記測定，使用 FACStar plus (Becton Dickinson)，其中激發雷射轉至 488 nm 而 FITC 的綠色螢光(GST)是透過 515-545 nm 帶通濾波器來收集。平均 FITC 螢光強度是相對於參考細胞的螢光來計算。平均細胞螢光強度(MFI)與每個細胞結合的平均 Ab 分子數量呈直接比例。

【0126】 神經元形態：在妊娠胚胎日 17.5 (E17.5)由野生型及 *Fmr1* KO 胎小鼠製備海馬迴細胞培養物。藉由頸椎脫臼法殺死小鼠並將分離的海馬迴細胞置於 15 mm 多孔容器(Falcon Primaria)中。在活體外 5d 後，轉染綠色螢光蛋白(GFP)以助於在藥物處理後監測樹突棘形態發生(Ethell and Yamaguchi, 1999；Ethell et al., 2001, Henkemeyer et al., 2003)。樹突棘在活體外約 16 天(DIV)時形成。在活體外第 17 天時以 300 μM 濃度的美他多辛處理培養物歷時 5 小時。

【0127】 藉由實施多層蔡司共軛焦生成影像(40×物鏡，20×0.2μm 層)的 Sholl 分析來量化經 GFP 轉染之神經元的絲狀偽足密度。利用 Metamorph 軟體，在每個神經元的細胞體四周以同心等距(每 20 μm)畫圓，且接著計數每個圓的絲狀偽足數量。計數平均數是以不成對雙尾 Student 氏 T 檢定來進行比對。

【0128】 經 GFP 轉染神經元的棘成熟度是使用 Metamorph 軟體(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)來分析。每個神經元選定兩個 70-100 μm 的末端樹突段用於棘形態分析。測量每個棘的長度與寬度。長度定義為從基部至突出頂部的距離；而寬度定義為垂直於棘之長軸的最大距離。測量

S

值是以不成對雙尾 Student 氏 T 檢定來進行比對並經 ANOVA 校正以供多重比較。

【0129】 重新海馬迴蛋白質合成：海馬迴橫切片(400 μm)是得自於 6 週大 *Fmr1* 剔除小鼠及 WT 小鼠。如前述使用以非放射性螢光活化細胞分選為基礎的分析(轉譯的表面感測(SUnSET)法，其容許在個別哺乳動物細胞與異源性細胞群中監控並量化整體蛋白質合成)來進行蛋白質合成分析(Hoeffer, 2011)。這個研究中使用的美他多辛濃度為 300 μM。

實例 2：美他多辛(100 至 200 mg/kg)處理在 X 染色體脆折症的 *Fmr1* 剔除小鼠模型中對於學習與記憶缺陷與生化異常的影響(研究 1)

行為分析

【0130】 情境恐懼制約：初步實驗測試腹膜內投與媒劑或 150 mg/kg 美他多辛每天一次歷時七天在 N=10 WT 小鼠以及 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於情境恐懼制約的影響。經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠顯示於情境恐懼制約範例中在學習方面有缺陷，如在測試階段期間減少靜止所反映(圖 1，A 區($p<0.0001$))。美他多辛投與回復 *Fmr1* 剔除小鼠的學習缺陷影響，這個回復是不完全的，以至於經美他多辛處理的動物與經美他多辛處理的 WT 動物有所不同($p<0.05$)。重複這個實驗來研究腹膜內投與媒劑、100 或 200 mg/kg 美他多辛每天一歷時七天在 N=10 WT 小鼠以及 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於情境恐懼制約的劑量依賴性影響(圖 1，B 區與 C 區)。在這個實驗中，經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠相比於經媒劑處理的 WT 小鼠顯示學習缺陷($p<0.0001$)，重複驗證了第一個實驗。100 mg/kg 美他多辛在 *Fmr1* 剔除小鼠中回復缺陷($P<0.05$)，但此為不完全回復，因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠不同於經美他多辛處理的野生型小鼠($p<0.0001$)。這個在 *Fmr1* 剔除小鼠中看到的學習缺陷在以 200 mg/kg i.p.美他多辛處理之後完全地回復(經處理 *Fmr1* 小鼠不同於經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠($P<0.0001$)但未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠)。在任一實驗中，美他多辛處理對於 WT 小鼠沒有影響(圖 1，A-C 區)。

【0131】 社交接近：經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠如嗅聞較量所示顯示較少社交接觸(圖 2 ($p<0.0001$))。使用 150 mg/kg 美他多辛的每天一次腹膜內處理歷時七天會增加 *Fmr1* 剔除小鼠的社交接近(相較於經媒劑處理的

Fmr1 剔除小鼠為 p<0.0001)。經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠(p<0.05)，儘管有接近 WT 小鼠之效用的趨勢。美他多辛處理對 WT 小鼠沒有影響。

【0132】 Y 型迷宮自發性交替：每天一次以媒劑或 150 mg/kg 美他多辛處理七天在 N=10 WT 小鼠或 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於自發性交替的影響顯示於圖 3，A 區中。經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠顯示比經媒劑處理的 WT 小鼠還要少的自發性交替(p<0.0001)。相比於在 *Fmr1* 剔除小鼠中的媒劑處理，美他多辛處理增加自發性交替(p<0.0001)，儘管經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠相比於經美他多辛處理的 WT 小鼠顯示缺陷(p<0.01)。因此，美他多辛不完全地回復在 *Fmr1* 剔除小鼠中所看到的缺陷。

【0133】 Y 型參考記憶活動：每天一次以媒劑或 150 mg/kg 美他多辛處理七天在 N=10 WT 小鼠或 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於獎賞參考記憶學習的影響顯示於圖 3，B 區中。經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠比經媒劑處理的 WT 小鼠有較少的適宜臂進入(p<0.0001)。相較於經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠，美他多辛處理減少這個缺陷(p<0.0001)，以使得經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠。美他多辛處理對 WT 小鼠沒有影響。

【0134】 Y 型迷宮水迷宮左右辨識：每天一次以媒劑或 150 mg/kg 美他多辛處理七天在 N=10 WT 小鼠或 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於嫌惡動機空間辨識學習的影響顯示於圖 3，C 區中。經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠顯示比經媒劑處理的 WT 小鼠有更高次數的不正確臂進入。這個缺陷是藉由使用美他多辛處理而被降低。

【0135】 T 型迷宮獎賞交替活動：每天一次以媒劑或 150 mg/kg 美他多辛處理七天在 N=10 WT 小鼠或 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於獎賞交替工作記憶的影響顯示於圖 4 中。經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠顯示相比於經媒劑處理的 WT 小鼠有更高的延遲時間達到正確臂(p<0.0001)。相較於在 *Fmr1* 剔除小鼠中的媒劑處理，美他多辛處理降低這個缺陷(p<0.0001)，這個回復是不完全的，因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠比 WT 小鼠反應更慢(p<0.0001)。

S

【0136】 連續路徑：每天一次以媒劑或 150 mg/kg 美他多辛處理七天在 N=10 WT 小鼠或 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於連續路徑活動中的行為的影響顯示於圖 5 中並在下文進一步說明。

【0137】 連續路徑測試有效地測量焦慮(進入路徑 1 的等待時間)以及過動(路徑 2 至 4)。由路徑 1 前進穿過接續的路徑 2、3 與 4 伴隨著探索顏色逐漸變得明亮的環境與逐漸變低的壁，和更窄更加外露的開放臂。花在開放臂與進入開放臂的時間表示焦慮；相反地，花在更加開放之臂的時間增加反映過動。這些因素容許納入某個範圍的類焦慮行為和過動的敏感測試。

【0138】 路徑 1：*Fmr1* 剔除小鼠顯示比 WT 小鼠更為焦慮($p<0.001$)。經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠相較於經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠顯示焦慮改善($p<0.001$)而完全正常化。經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠與經美他多辛處理的 WT 小鼠之間沒有差異。美他多辛對 WT 小鼠亦不具有影響。

【0139】 路徑 2：當與 *Fmr1* 剔除小鼠相比時，WT 小鼠顯示在路徑 2 中的活動力較低($p<0.0001$)。使用美他多辛處理會降低 *Fmr1* 剔除小鼠的過動($p<0.001$)，儘管過動的這個回復因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠以及 WT 小鼠有別而為不完全的($p<0.001$)。美他多辛處理對 WT 小鼠不具有影響。

【0140】 路徑 3：相較於 WT 小鼠，*Fmr1* 剔除小鼠顯示過動($p<0.0001$)。這個過動不因美他多辛而回復，因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠未有別於經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠。美他多辛處理對 WT 小鼠不具有影響。

【0141】 路徑 4：相較於 WT 小鼠，*Fmr1* 剔除小鼠顯示過動($p<0.01$)。因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠顯示比經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠還低的活動力，美他多辛處理回復這個過動($p<0.01$)。這個效用反映正常化，因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠。美他多辛處理對 WT 小鼠不具有影響。

【0142】 總而言之，在不希望受限於理論的情況下，連續路徑測試顯示 *Fmr1* 剔除小鼠相較於 WT 小鼠有焦慮增加及過動。美他多辛處理在 *Fmr1* 剔除小鼠中降低這個焦慮及過動但對 WT 小鼠沒有影響。

生化分析

【0143】 ERK 及 Akt 的磷酸化：每天一次以媒劑或 150 mg/kg 美他多辛腹膜內處理七天在 N=5 *Fmr1* 剔除小鼠或 WT 小鼠中對於腦中 ERK 或 Akt 全腦磷酸化的影響顯示於圖 6 中。磷酸化位準經評估為磷酸化 ERK 對總 ERK 的比率。這個比率增加表示 ERK 活化。相較於媒劑對照，ERK 磷酸化在經媒劑處理 *Fmr1* 剔除小鼠中增加($p<0.001$)-這個效用重複驗證在 X 染色體脆折症人類患者中看到的異常 ERK 活化(Wang et al., 2012)。這個效用受美他多辛處理而降低($p<0.01$)，以使得相比於經美他多辛處理的 WT 小鼠沒有差異。美他多辛對 WT 小鼠的 ERK 磷酸化或任一小鼠的總 ERK 位準沒有影響。在經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠中，磷酸化 Akt 對總 Akt 的比率相比於經媒劑處理的 WT 小鼠亦增加($p<0.0001$)。使用美他多辛處理在 *Fmr1* 剔除小鼠中處理降低磷酸化 Akt 的相對位準($p<0.01$)，以使得 *Fmr1* 剔除小鼠未不同於對照。美他多辛處理對 WT 小鼠或對任何小鼠的總 Akt 位準沒有影響。

實例 3：美他多辛在 *Fmr1* 剔除 X 染色體脆折症小鼠模型中的評估(研究 2)

美他多辛在 6 個月大 *Fmr1* 剔除小鼠中的行為影響

【0144】 情境恐懼制約：初步實驗測試腹膜內投與媒劑或 150 mg/kg 美他多辛每天 1 次歷時七天在六個月大 N=10 WT 小鼠以及 *Fmr1* 剔除小鼠的組別中對於情境恐懼制約的影響。當相比於經媒劑處理的 WT 小鼠(WT-V)，經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠(KO-V)顯示於情境恐懼制約範例中在學習方面有缺陷，如在測試階段期間減少靜止所反映(圖 7 ($p<0.0001$))。美他多辛投與回復 *Fmr1* 剔除小鼠的學習缺陷影響(KO-M-150 對 KO-V，$p<0.0001$)。此為完全回復，以至於經美他多辛處理的 KO 小鼠未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠。

【0145】 社交接近與社交記憶：社交接近數據(初步試驗 1)顯示於圖 8、A 區中(嗅聞較量的次數)以及 C 區(嗅聞的持續時間)中。社交記憶數據(試驗 2，試驗 1 後 24 小時)顯示於圖 8、B 區(嗅聞較量的次數)及 D 區(嗅聞的持續時間)中。下文中進一步討論這些結果。

S

【0146】 在試驗 1 期間，*Fmr1* 剔除小鼠顯示相比於 WT 小鼠嗅聞較量的次數增加(p<0.0001) (參見圖 8，A 區)且嗅聞的持續時間降低(p<0.0001) (參見圖 8，C 區)。這些社交互動缺陷與由其他研究人員在 *Fmr1* 剔除小鼠中所報導者相符(Thomas et al., 2011)。關於嗅聞較量的次數與持續時間，使用美他多辛處理在 *Fmr1* 剔除小鼠中產生異常的回復(KO-M-150 對 KO-V 各自為 p<0.0001)，以致使經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠的嗅聞較量次數測量值未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠。儘管顯示解決嗅聞持續時間測量值，但這個效用是不完全的，因為 *Fmr1* 剔除小鼠在美他多辛處理之後相比於 WT 小鼠仍有差異(p<0.05)。美他多辛對於 WT 小鼠不具有影響。這些數據顯示，美他多辛解決 *Fmr1* 剔除小鼠的異常社交接近行為。

【0147】 在試驗 2 期間，*Fmr1* 剔除小鼠顯示相比於野生型小鼠的嗅聞較量次數增加以及嗅聞持續時間增加(各測量值 p<0.0001，圖 8、B 區與 D 區)。這反映了無法習慣化且因此為社交記憶缺陷。美他多辛處理減少這些差異(KO-M-150 對 KO-V 為 p<0.0001)。嗅聞較量次數的回復是不完全的，因為在經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠與經美他多辛處理的 WT 小鼠之間仍有差異(p<0.05)。這個因為美他多辛的回復對於嗅聞持續時間是完全的，因為在經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠與經美他多辛處理的 WT 小鼠之間沒有觀察到差異。美他多辛處理對 WT 小鼠沒有影響。這些數據顯示，美他多辛在 *Fmr1* 剔除小鼠中降低社交記憶損害。這個在社交記憶缺陷方面的降低於下文藉由計算社交記憶比率來說明(描述於實例 1 中)：

【0148】 社交記憶比率定義為嗅聞較量持續時間：試驗 2/試驗 1+2。因此，無記憶的實例為(例如 20/(20+20)=0.5，而記憶的實例為(例如 10/(20+10)=<0.5。

【0149】 計算出的社交記憶比率如下：

WT-V 試驗 2/試驗 1+試驗 2：12.4/12.4+ 26.8 = 0.3，<0.5 記憶

KO-V 試驗 2/試驗 1+試驗 2：325 / 325 + 24.1 = 0.9，無記憶

WT-M 試驗 2/試驗 1+試驗 2：12.5/38.5 + 12.5 = 0.2，< 0.5 記憶

KO-M 試驗 2/試驗 1+試驗 2：12.7/28.4 + 12.7 = 0.3，<0.5 記憶

美他多辛在 6 個月大 *Fmr1* 剔除小鼠中的生化影響

【0150】 每天一次以媒劑或150 mg/kg美他多辛i.p.處理七天在N=10 *Fmr1*剔除小鼠或WT小鼠中，於上文所述行為試驗之後對腦中的全腦pERK的影響(圖9，A區)以及對pAkt的影響(圖9，B區)顯示於圖9中。具體而言，圖9、A區顯示pAkt的腦位準，其相比於WT小鼠在*Fmr1*剔除小鼠中增加($p<0.0001$)，如先前實驗中所見。使用美他多辛的處理回復這個在腦部pAkt方面的增加(KO-M-150對KO-V為$p<0.0001$)，以使得經美他多辛處理的*Fmr1*剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的WT小鼠。圖9、B區顯示pERK的腦位準，其相比於WT小鼠在*Fmr1*剔除小鼠中增加(KO-M-150對KO-V為$p<0.0001$)，如先前實驗中所見。這個增加因美他多辛處理而回復($p<0.0001$)，以致使經美他多辛處理的*Fmr1*剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的WT小鼠。

在腹膜內或經口投與之後，美他多辛對2個月大小鼠之行為的影響

【0151】 圖10顯示在兩個月大*Fmr1*剔除小鼠與WT小鼠中，每天一次投與劑量呈ip 150 mg/kg或經口150與300 mg/kg的美他多辛歷時七天對於情境恐懼制約的影響。具體而言，圖10、A區顯示在使用媒劑ip與口服處理之後，*Fmr1*剔除小鼠與WT小鼠的情境恐懼制約數據。差異與媒劑的投與路徑無關。相比於WT小鼠在經由ip及口服路徑的媒劑處理之後，*Fmr1*剔除小鼠顯示靜止行為減少(在各例中$p<0.0001$)。圖10、B區顯示美他多辛處理經由兩個投與路徑在WT小鼠中的影響。沒有看到影響。圖10、C區顯示ip 150 mg/kg以及口服150與300 mg/kg美他多辛處理在*Fmr1*剔除小鼠中回復在*Fmr1*剔除小鼠中所見靜止行為的降低(KO-M-ip、KO-M-po150與KO-M-po 300對KO-V-ip與KO-V po分別為$p<0.01$、$p<0.0001$，及$p<0.0001$)。投與150 mg po美他多辛的影響未不同於投與300 mg/kg po美他多辛的影響。150與300 mg/kg口服美他多辛在*Fmr1*剔除小鼠中的影響並未不同於150 mg/kg ip美他多辛的影響。在各例中，回復是完全的，因為經美他多辛處理的*Fmr1*剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的WT小鼠。

【0152】 圖11顯示在*Fmr1*剔除小鼠與WT小鼠中，每天一次投與劑量呈ip 150 mg/kg或經口150與300 mg/kg美他多辛歷時七天對於社交接近與社交記憶的影響。具體而言，圖11、A區顯示媒劑或美他多辛(150 mg/kg

S

ip 或 150 與 300 mg/kg 口服)在 *Fmr1* 剔除小鼠或 WT 小鼠中對社交接近行為的影響。在以媒劑 ip 或口服處理之後，於 *Fmr1* 剔除小鼠中，嗅聞行為的持續時間相比於 WT 小鼠減少(各自為 p<0.0001)。呈任一劑量的美他多辛處理對 WT 小鼠沒有影響。但是，150 mg/kg ip、150 mg/kg 與 300 mg/kg 口服的美他多辛處理回復在 *Fmr1* 剔除小鼠中看到的社交接近缺陷(KO-M-po150 與 KO-M-po300 對 KO-V po 分別為 p<0.0001)。口服美他多辛的影響在 150 與 300 mg/kg 之間並非劑量依賴性。這個回復是完全的，因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠。150 mg/kg ip 美他多辛在 *Fmr1* 剔除小鼠中的影響未不同於 150 mg/kg 口服或 300 mg/kg 口服美他多辛的影響。圖 11、B 區顯示媒劑或 150 mg/kg ip 或 150 與 300 mg/kg 口服美他多辛對在 *Fmr1* 剔除小鼠或 WT 小鼠中社交記憶的影響。在以媒劑 ip 或口服處理之後，於 *Fmr1* 剔除小鼠中，嗅聞行為的持續時間相比於 WT 小鼠增加(各自為 p<0.0001)。呈任何劑量的美他多辛對 WT 小鼠沒有影響。但是 150 mg/kg ip、150 mg/kg 口服與 300 mg/kg 口服的美他多辛處理回復在 *Fmr1* 剔除小鼠中看到的社交接近缺陷(KO-M-ip150、KO-M-po150 與 KO-M-po 300 對 KO-V-ip 和 KO-V po 分別為 p<0.0001、p<0.05 與 p<0.01)。這個回復是完全的，因為經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠未不同於經美他多辛處理的 WT 小鼠。150 mg/kg ip 美他多辛在 *Fmr1* 剔除小鼠中的影響未不同於 150 mg/kg 口服或 300 mg/kg 口服美他多辛的影響。口服美他多辛處理的影響在 150 mg/kg 與 300 mg/kg 之間並無劑量依賴性。

在腹膜內或口服投與之後，美他多辛在 2 個月大小鼠中對生化標記的影響

【0153】 周邊淋巴球：圖 12 顯示每天一次以 150 mg/kg ip 或 150 mg/kg 與 300 mg/kg 口服的劑量投與美他多辛歷時 7 天對淋巴球 pAkt (圖 12，A 區)與 pERK (圖 12，B 區)的影響，如藉由在兩個月大 *Fmr1* 剔除小鼠與 WT 小鼠中的流式細胞儀所測定。具體而言，圖 12、A 區顯示，經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠相較於接受相同媒劑處理的 WT 小鼠表現淋巴球 Akt 磷酸化增加(ip 與口服投與均為 p<0.0001)。每天一次呈 150 mg/kg ip 或 150 mg/kg 或 300 mg/kg 口服劑量之美他多辛的處理歷時 7 天讓過度活化的 Akt

回復正常，以使得經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠與接受相同處理之 WT 小鼠之間的 pAkt 位準並無不同。圖 12、B 區顯示，經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠相較於接受相同媒劑處理的 WT 小鼠顯示淋巴球 ERK 的磷酸化增加(ip 與口服投與均為 $p<0.0001$)。每天一次呈 150 mg/kg ip 或 150 mg/kg 或 300 mg/kg 口服劑量之美他多辛的處理歷時 7 天讓過度活化的 ERK 回復正常，以使得經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠與接受相同處理之 WT 小鼠之間的 pERK 位準並無不同。

【0154】 腦部區域：圖 13 顯示投與 150 mg/kg 美他多辛歷時七天對於海馬迴、前額皮質與紋狀體中的 pERK 位準的影響。相比於 WT 小鼠，在 *Fmr1* 剔除小鼠的所有三個腦部區域中的 pERK 位準增加(在所有情況中 $p<0.0001$)。相比於經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠，在經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠中的 pERK 位準降低(在所有情況中 $p<0.0001$)。於海馬迴及紋狀體中，KO-M 和 WT-M 組之間沒有差異，顯示 ERK 活化的完全回復。前額皮質中的效用為不完全的，KO-V 與 KO-M 組維持有別($p<0.05$)。美他多辛對 WT 小鼠沒有影響。

【0155】 圖 14 顯示投與 150 mg/kg 美他多辛歷時七天對於海馬迴、前額皮質與紋狀體中的 pAkt 位準的影響。相比於 WT 小鼠，在 *Fmr1* 剔除小鼠的所有三個腦部區域中的 pAkt 位準增加(在所有情況中 $p<0.0001$)。相比於經媒劑處理的 *Fmr1* 剔除小鼠，在經美他多辛處理的 *Fmr1* 剔除小鼠的所有三個腦部區域中的 pAkt 位準降低(在所有情況中 $p<0.0001$)。在所有情況中，KO-M 和 WT-M 組之間沒有差異，顯示 Akt 活化的完全回復。美他多辛對 WT 小鼠沒有影響。降低磷酸化 ERK 和 Akt 的腦部與血液之升高位準與 *Fmr1* 剔除小鼠的行為結果改善有關，暗示磷酸化位準是美他多辛處理反應的生物標記。

美他多辛在活體外對於 *Fmr1* 剔除小鼠之原始海馬迴神經元的樹突絲狀偽足密度與成熟的影響

【0156】 圖 15 (A-C 區)顯示以 300 μM 美他多辛處理歷時五小時的影響。樹突分成 10 個 10 μm 區段，個別以自細胞體的距離為基準(近端至遠端，左至右)。在 *Fmr1* 剔除小鼠的神經元中，脊密度相比於 WT 小鼠的神經元在區段 3 中增加。具體而言，圖 15、A 區顯示神經元絲狀偽足的密度。

S

Fmr1 剔除小鼠的原始海馬迴神經元展現絲狀偽足密度增加(p<0.001)。以 300 μM 美他多辛處理會降低 *Fmr1* 剔除小鼠之神經元絲狀偽足密度的異常增加(p<0.001)。*Fmr1* 剔除小鼠的神經元顯示絲狀偽足，特徵為未成熟、更長(圖 15，B 區(p<0.01))且更窄(圖 15，C 區(p<0.01))。使用美他多辛處理回復絲狀偽足長度的增加(圖 15，B 區(p<0.01))並回復寬度的降低(圖 15，C 區(p<0.001))。

美他多辛在活體外對於 *Fmr1* 剔除小鼠的重新海馬迴蛋白質合成的影響

【0157】 圖 16 顯示以媒劑或 300 μM 美他多辛處理在 *Fmr1* 剔除小鼠或 WT 小鼠的 400 μM 海馬迴切片中對於基礎重新蛋白質合成的影響。蛋白質合成在 *Fmr1* 剔除小鼠的經媒劑處理海馬迴中比經媒劑處理 WT 對照海馬迴還高(p<0.0001)。美他多辛處理在 *Fmr1* 剔除小鼠海馬迴中降低蛋白質合成速率。這個影響是不完全的，因為 *Fmr1* 剔除小鼠的海馬迴維持比 WT 小鼠之經美他多辛處理海馬迴還高的蛋白質合成速率(p<0.001)。

表 1：美他多辛(150 mg/kg)在 X 染色體脆折症小鼠模型中的影響的歸納

測試	路徑/劑量	在 *fmr1* KO 小鼠中為異常(Y/N)	缺陷減低(Y/N)	再次驗證先前研究
在 6 個月大小鼠中的行為影響				
情境恐懼制約	150 mg/kg i.p.	缺陷	Y	Y
社交接近	150 mg/kg i.p.	Y	Y	Y
社交記憶	150 mg/kg i.p.	Y	Y	未測試
在 6 個月大小鼠中的生化影響				
腦部 Akt 的磷酸化	150 mg/kg i.p.	在 *fmr1* KO 小鼠中增加	Y	Y
腦部 ERK 的磷酸化	150 mg/kg i.p.	在 *fmr1* KO 小鼠中增加	Y	Y
腦部 GSK3β (tyr219/tyr279)的磷酸化	150 mg/kg i.p.	在 *fmr1* KO 小鼠中增加	N	未測試
腦部 GST 位準	150 mg/kg i.p.	在 *fmr1* KO 小鼠中降低	Y	Y
美他多辛在腹膜內或經口投與之後於 2 個月大小鼠中的行為影響				
情境恐懼制約	150 mg/kg ip	Y	Y	Y
社交接近行為	150 mg/kg ip	Y	Y	Y
社交記憶	150 mg/kg ip	Y	Y	未測試
情境恐懼制約	150 mg/kg po	Y	Y	未測試
社交接近行為	150 mg/kg po	Y	Y	未測試
社交記憶	150 mg/kg po	Y	Y	未測試
情境恐懼制約	300 mg/kg po	Y	Y	未測試
社交接近行為	300 mg/kg po	Y	Y	未測試
社交記憶	300 mg/kg po	Y	Y	未測試
美他多辛在腹膜內或經口投與之後於 2 個月大小鼠中的生化影響				
淋巴球 pAkt 與 pERK	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試
淋巴球 pGSK3β (tyr219/tyr279)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
淋巴球 GST	150 mg/kg ip	降低	N	未測試
淋巴球 pAkt and pERK	150 mg/kg po	增加	Y	未測試
淋巴球 pGSK3β (tyr219/tyr279)	150 mg/kg po	增加	N	未測試
淋巴球 GST	150 mg/kg po	降低	N	未測試
淋巴球 pAkt 與 pERK	300 mg/kg po	增加	Y	未測試
淋巴球 pGSK3β (tyr219/tyr279)	300 mg/kg po	增加	N	未測試
淋巴球 GST	300 mg/kg po	降低	N	未測試
海馬迴 pERK	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試
前額皮質 pERK	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試

紋狀體 pERK	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試
海馬迴 pAkt	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試
前額皮質 pAkt	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試
紋狀體 pAkt	150 mg/kg ip	增加	Y	未測試
測試	**路徑/劑量**	**在 *fmr1* KO 小鼠中為異常(Y/N)**	**缺陷減低(Y/N)**	**再次驗證先前研究**
海馬迴 pGSK3 β (ser9)	150 mg/kg ip	正常位準	NA	未測試
前額皮質 pGSK3 β (ser9)	150 mg/kg ip	降低	N	未測試
紋狀體 pGSK3 β (ser9)	150 mg/kg ip	降低	Y	未測試
海馬迴 GST	150 mg/kg ip	降低	N	未測試
前額皮質 GST	150 mg/kg ip	降低	N	未測試
紋狀體 GST	150 mg/kg ip	降低	Y	未測試
海馬迴 pS6K1(ser235/236)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
前額皮質 pS6K1(ser235/236)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
紋狀體 pS6K1(ser235/236)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
海馬迴 pS6K1(ser240/244)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
前額皮質 pS6K1(ser240/244)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
紋狀體 pS6K1(ser240/244)	150 mg/kg ip	增加	N	未測試
美他多辛在活體外對於 *fmr1* 剔除小鼠之絲狀偽足密度及成熟的影響				
神經元絲狀偽足密度	300 μM	增加	Y	未測試
神經元絲狀偽足長度	300 μM	增加	Y	未測試
神經元絲狀偽足寬度	300 μM	降低	Y	未測試
美他多辛在活體外於 *fmr1* 剔除小鼠中對於重新海馬迴蛋白質合成的影響				
重新海馬迴蛋白質合成速率	300 μM	增加	Y	未測試

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

S

201605443

發明摘要

※ 申請案號：103130856

※ 申請日：103.9.5　　※IPC 分類：A61K 31/4415 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

治療 X 染色體脆折症及相關病症的方法

METHODS OF TREATING FRAGILE X SYNDROME AND RELATED DISORDERS

【中文】

本發明提供減輕 X 染色體脆折症及諸如自閉症類群疾患之相關病症之徵象或症狀的方法。

【英文】

The present invention provides methods of alleviating a sign or a symptom of Fragile X Syndrome and relates disorders such as autism spectrum disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種治療或減輕 X 染色體脆折症或相關病症之症狀的方法，包含向有需要的個體投與包含美他多辛(metadoxine)的組合物。
2. 如請求項 1 之方法，其包含投與介於 100-3000 mg 美他多辛之間的總每日劑量。
3. 如請求項 1 之方法，其中每天、每隔一天或每週投與美他多辛。
4. 如請求項 1 之方法，其中以每天投與一個、兩個或三個劑型之美他多辛。
5. 如請求項 1 之方法，其中以持續釋放口服劑型投與美他多辛，其中美他多辛經調配呈緩慢釋放形式與立即釋放形式的組合。
6. 如請求項 5 之方法，其中：
   (a)該緩慢釋放形式提供持續釋放美他多辛歷時至少 8 小時，以及
   (b)其中緩慢釋放美他多辛相對立即釋放美他多辛的相對比率介於約 60：40 及 80：20。
7. 如請求項 6 之方法，其中緩慢釋放美他多辛相對立即釋放美他多辛的相對比率為約 65：35。
8. 如請求項 1 之方法，其中該症狀為學習障礙或社交性障礙。
9. 如請求項 1 之方法，其中該個體帶有 X 染色體脆折症或自閉症類群疾患。
10. 如請求項 1 之方法，其中該相關病症為自閉症類群疾患。