



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069463 B

(45) 授权公告日 2024.07.23

(21) 申请号 201780029480.6

(72) 发明人 M·法克拓尔 M·施特鲁普

(22) 申请日 2017.04.19

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109069463 A

专利代理人 张培源 庞东成

(43) 申请公布日 2018.12.21

(51) Int.CI.

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

1606834.8 2016.04.19 GB

(56) 对比文件

WO 2008032222 A2, 2008.03.20

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.13

Tatiana Bremova等.Acetyl-DL-leucine

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2017/051090 2017.04.19

in Niemann-Pick.《Neurology》.2015,第85卷

(第16期), 1-9.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 尹晴霞

W02017/182802 EN 2017.10.26

(73) 专利权人 内在生物技术有限公司

权利要求书1页 说明书21页 附图6页

地址 英国牛津郡

(54) 发明名称

用于改善运动能力和认知功能的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐

(57) 摘要

本公开涉及用于改善受验者，例如老年受验者的认知功能、运动能力、或认知功能和运动能力的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

1. 一种乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐在药物制备中的应用,所述药物应用于改善显示与年龄有关的运动能力降低的受验者的与衰老相关的运动障碍,并且所述受验者没有眩晕和共济失调,

其中,所述与年龄有关的运动能力降低是选自稳定性下降、行走时的不稳定、老年步态失调、步态速度和/或节奏变化增加和摔倒倾向的运动障碍。

2. 如权利要求1所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中所述乙酰亮氨酸呈外消旋形式。

3. 如权利要求1或2所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中所述药物的施用剂量为每日4g至10g的所述乙酰亮氨酸。

4. 如权利要求2所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中所述药物的施用剂量为每日大于4g至不超过6g的所述乙酰亮氨酸。

5. 如权利要求3所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中在两次或两次以上的施用中施用所述剂量。

6. 如权利要求5所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中在三次施用中使用所述剂量。

7. 如权利要求6所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中在两周或更久的治疗期施用所述乙酰亮氨酸。

8. 如权利要求7所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中在七周或更久的治疗期施用所述乙酰亮氨酸。

9. 如权利要求1或8所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中在两个月或更久的治疗期内,以每日4.5g至10g的剂量,每日三次施用所述乙酰亮氨酸。

10. 如权利要求2所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述外消旋形式具有对映体过量的L-对映体或D-对映体。

11. 如权利要求10所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述乙酰亮氨酸具有对映体过量的L-对映体。

12. 如权利要求1或2所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述药物以每日500mg至10g乙酰亮氨酸的剂量施用。

13. 如权利要求12所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述药物以每日大于500mg且不超过3g乙酰亮氨酸的剂量施用。

14. 如权利要求12所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述药物以每日大于500mg且不超过2g乙酰亮氨酸的剂量施用。

15. 如权利要求12所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述乙酰亮氨酸是L-对映体。

16. 如权利要求11所述的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述乙酰亮氨酸是L-对映体。

## 用于改善运动能力和认知功能的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐

[0001] 本公开涉及乙酰亮氨酸及其药学上可接受的盐,具体涉及它们在改善例如老年人的运动能力和认知功能中的应用。

[0002] 随着年龄的增长而发生的变化可能会导致人四处走动的能力出现问题。运动问题可能包括行走时的不稳定、在椅子上坐下和从椅子上站起来的困难或者跌倒。肌肉无力、关节问题、疼痛、疾病和神经上的(大脑和神经系统)困难-老年人的常见状况-都会导致运动问题。有时几个轻微的问题会同时发生,而合起来会严重影响运动能力。

[0003] 除了潜在的运动能力问题,所有老年人类的认知能力都会出现一定程度的下降,症状通常包括健忘、保持注意力的能力下降、解决问题的能力下降和/或空间意识下降。如果不加以控制,这些症状可能会发展到更严重的状态,诸如痴呆和抑郁症,甚至阿尔茨海默氏症。

[0004] 许多因素被认为是导致年龄相关的认知功能衰退的原因,包括氧化应激和自由基损伤、慢性低水平炎症、激素水平下降(如雌激素、睾酮、DHEA和孕烯醇酮)、内动脉内壁(内皮)功能障碍、胰岛素抵抗、体重过剩、营养不良、孤独、缺乏社交网络和高压力等等。

[0005] 不幸的是,目前只有很少的治疗选择提供给有衰老迹象和症状(例如运动能力受损和认知功能衰退)的患者。因此,仍然需要新的治疗方法,通过预防或减少诸如此类的症状,使老年人受益。

[0006] 此外,虽然运动能力受损和/或认知功能受损可能经常与衰老有关,但在任何具有较低基线水平的运动能力和/或认知功能的受验者身上也可观察到这类迹象。仍然需要新的治疗方法,以防止或减少患有这些症状的受验者的此类症状。

[0007] 本公开提供用在改善受验者的认知功能、运动能力或认知功能和运动能力的方法中的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0008] 在一个实施方式中,提供用在改善受验者的认知功能的方法中的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,提供用在改善受验者的运动能力的方法中的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0009] 在另一个实施方式中,所述受验者是老年受验者。

[0010] 此外,提供用在改善老年受验者的运动能力和/或认知功能的方法中的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0011] 在另一个实施方式中,提供用于改善老年受验者的运动能力和/或认知功能的方法,所述方法包括对所述受验者施用治疗有效量的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0012] 在一个实施方式中,认知功能是选自由知觉、记忆、意象创造、意识、推理、思维和判断能力组成的组的一种或多种。

[0013] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于治疗与年龄相关的认知功能和/或运动能力的下降。

[0014] 一个实施方式中,乙酰亮氨酸的使用剂量为每日1.5g至10g,例如,4g至10g。在另一个实施方式中,乙酰亮氨酸的使用剂量为每日大于4g至不超过6g。

[0015] 乙酰亮氨酸的剂量可以在,例如,两次或两次以上的施用中施用。在一个实施方式中,乙酰亮氨酸的剂量可以在三次施用中施用。

[0016] 在一个实施方式中,所述方法包括在两周或更久的治疗期施用乙酰亮氨酸。在另一个实施方式中,所述方法包括在七周或更久的治疗期施用乙酰亮氨酸。

[0017] 在一个实施方式中,所述方法包括在两个月或更久的治疗期内,以每日1.5g至10g,例如,每日4.5g至10g的剂量,每日分三次施用乙酰亮氨酸。

[0018] 在一个实施方式中,受验者是健康的老年受验者。除了运动能力和/或认知功能受损外,受验者在其他方面可能是健康的,在这种情况下,随着受验者年龄的增长,运动能力和/或认知功能减弱,即由于衰老过程而使运动能力和/或认知功能减弱。

[0019] 在一个实施方式中,受验者没有眩晕、和/或神经(系统)和/或神经变性疾病、失调或状况。在一个实施方式中,受验者没有眩晕。

[0020] 在另一个方面,本公开提供了乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐在改善受验者的认知功能、运动能力或认知功能和运动能力中的应用。

[0021] 在另一个方面,本公开提供了改善受验者的认知功能、运动能力、或认知功能和运动能力的方法,所述方法包括给所述受验者施用治疗有效量的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0022] 在另一个方面,本公开提供了乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐在制造用来改善受验者的认知功能、运动能力、或认知功能和运动能力的药物中的应用。

## 附图说明

[0023] 图1显示了在基线和治疗期间内的心理运动警戒任务表现。(A)数据显示为平均值 $\pm$ SD,n=13(基线),28(治疗)或11(清除),每日测量,\*\*\*\*-p<0.0001。用Tukey校正的单因素方差分析确定统计学显著性。(B)每个数据点是组成每日测试的10个试验的平均值(平均值 $\pm$ SD,n=10)。虚线表示基线/施用/清除期之间的划分。

[0024] 图2显示了在基线和治疗期间内的心理运动警戒任务表现。(A)数据显示为平均值 $\pm$ SD,n=11(基线),25(治疗)或8(清除),每日测量,\*-p<0.05。用Tukey校正的单因素方差分析确定统计学显著性。(B)每个数据点是组成每日测试的10个试验的平均值(平均值 $\pm$ SD,n=10)。虚线表示基线/施用/清除期之间的划分。

[0025] 图3显示了在基线和治疗期间内的心理运动警戒任务表现。(A)数据显示为平均值 $\pm$ SD,n=11(基线),18(治疗)或5(清除),每日测量。用Tukey校正的单因素方差分析确定统计学显著性。(B)每个数据点是组成每日测试的10个试验的平均值(平均值 $\pm$ SD,n=10)。虚线表示基线/施用/清除期之间的划分。

[0026] 图4显示了在基线和治疗期间内的心理运动警戒任务表现。(A)数据显示为平均值 $\pm$ SD,n=6(基线),10(治疗)或9(清除),每日测量。用Tukey校正的单因素方差分析确定统计学显著性。(B)每个数据点是组成每日测试的10个试验的平均值(平均值 $\pm$ SD,n=10)。虚线表示基线/施用/清除期之间的划分。

[0027] 图5显示了在基线和治疗期间内的心理运动警戒任务表现。(A)数据显示为平均值 $\pm$ SD,n=9(基线),20(治疗)或3(清除),每日测量。用Tukey校正的单因素方差分析确定统计学显著性。(B)每个数据点是组成每日测试的10个试验的平均值(平均值 $\pm$ SD,n=10)。虚

线表示基线/施用/清除期之间的划分。

[0028] 图6显示了在基线和治疗期间内的心理运动警戒任务表现。(A) 数据显示为平均值 $\pm$ SD,n=12(基线),23(治疗)或9(清除),每日测量。用Tukey校正的单因素方差分析确定统计学显著性。(B) 每个数据点是组成每日测试的10个试验的平均值(平均值 $\pm$ SD,n=10)。虚线表示基线/施用/清除期之间的划分。

## 具体实施方式

[0029] 根据本公开,已经发现乙酰-亮氨酸(N-乙酰基-亮氨酸),或其药学上可接受的盐改善了运动能力和认知功能。特别是,根据本公开,已经发现乙酰-亮氨酸,或其药学上可接受的盐改善了老年人的运动能力和认知功能。

[0030] 乙酰亮氨酸的外消旋体形式及其盐已知能有效治疗不同原因的眩晕,特别是美尼尔氏眩晕和炎症性眩晕(前庭神经炎)或中毒性眩晕。

[0031] 乙酰亮氨酸是皮埃尔·法布雷(Pierre Fabre)制药公司以外消旋体形式销售的抗眩晕药物,商品名为“坦格尼”(Tradename Tanganeil)。多位作者报告的与所述药物相关的临床结果显示,95%以上的病例眩晕症状有所改善,包括眩晕发作消失。

[0032] 乙酰基-DL-亮氨酸自1957年起在法国被用于治疗急性眩晕。尽管有许多假设,包括膜电位的稳定,但其药理和电生理作用模式尚不清楚(1,2)。大鼠急性单侧迷路切除术模型的FDG- $\mu$ PET研究(3)显示出L-对映体N-乙酰基-L-亮氨酸通过激活前庭小脑和使后外侧丘脑失活而对体位补偿有显著影响(4)。在具有不同病因的小脑患者的一个病例系列中观察到小脑症状的改善(5)。然而,另一个病例系列却未发现益处(6)。在最近的第三个患有C型尼曼-皮克病的12个患者的病例系列中,这种药剂导致了共济失调症状的改善(7)。此外,对给与乙酰基-DL-亮氨酸的患有不同病因的小脑共济失调患者的PET研究表明应答者的中脑和下脑干的代谢增强(8),这可以解释所观察到的益处。

[0033] 令人惊讶的是,本发明人发现乙酰亮氨酸也可以用来帮助老年人,这些老人人除了显示出正常的衰老迹象外身体健康。具体而言,发现乙酰亮氨酸可以改善老年人的运动能力和认知功能。这是完全出乎意料的,因为这些好处此前没有被观察到,也无法从现有技术的教导中推断出来。

[0034] 本发明人表明,乙酰亮氨酸可用于治疗患有与共济失调不同(例如,诸如与小脑共济失调和尼曼皮克病等疾病不同),并与眩晕不同的疾病的受验者。例如,由本公开治疗的受验者可能在其他方面是健康的,除了他们在运动能力方面受损(运动能力因衰老过程而受到损害)。乙酰亮氨酸可用于治疗非眩晕性疾病发现令人惊讶。

[0035] 因此,本公开提供了用在改善老年受验者的运动能力和/或认知功能的方法中的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0036] 乙酰亮氨酸可以呈外消旋形式,这意味着化合物包含约等量的对映体。作为选择,它可以以L-对映体或D-对映体的对映体过量的形式存在。在一个实施方式中,乙酰亮氨酸以L-对映体的对映体过量的形式存在。外消旋形式和对映体形式可通过本领域中已知的步骤获得。

[0037] 本文中提及的“药学上可接受的盐”是适合在药物应用中使用的任何盐制剂。药学上可接受的盐包括但不限于胺盐,如N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺和

其他羟烷基胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、1-对氯苄基-2-吡咯烷酮-1'-基甲基苯并咪唑、二乙胺和其他烷基胺、哌嗪、三(羟甲基)氨基甲烷等；碱金属盐，如锂、钾、钠等；碱土金属盐，如钡、钙、镁等；过渡金属盐，如锌、铝等；其他金属盐，如磷酸氢钠、磷酸二钠等；矿物酸，如盐酸、硫酸盐等；有机酸盐，如乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐、富马酸盐等。

[0038] “运动能力”指的是受验者的移动能力。可以用一项或多项简单测试来评估老年人的运动能力。如实施例中所示，“站起来并走动”测试是能够测量运动能力的简单测试。在这项测试中，分析了从坐着至起立并步行到目标点的速度，适宜地如实施例中所描述的那样。例如，测试可以从受验者坐在椅子上开始。在计时器开始时，受验者应该在无帮助的情况下站起来并走到目标点。目标点可能在2至10米远处，也可以选择性地在4至6米远处。计时器应该在受验者到达目标点时停止。运动能力的任何变化（例如，随着时间的推移或通过治疗），都可以通过在两个或两个以上的时间点使用“站起来并走动”测试，并将结果进行比较来监测，同样如实施例中所示。其他适合测量运动能力的测试包括老年人运动能力量表（EMS）中使用的那些测试，这是一种经过20点验证的评估工具，用于评估身体虚弱的老年受验者（9），该评估考虑了运动、平衡和关键姿势的变化。

[0039] 本文中提及的术语“改善运动能力”意指受验者移动能力的积极变化。可以使用上述任何一项测试在两个或两个以上的时机下测试积极变化，例如，第一个时机中测试基线运动能力，第二个时机中测试一段时间（其中已经施用了治疗）后的运动能力。受验者由于稳定性的改善（例如，通过治疗）所致而感受到的信心越多，她/他完成测试的速度就越快。当观察到相关测试中在两个时间点之间的性能提高了至少约5%时，可以说运动能力得到改善。例如，观察到相关测试中在两个时间点之间的性能提高了至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。此外，例如观察到相关测试中在两个时间点之间的性能提高了至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。两个时间点可能相隔一周、相隔两周、相隔三周、相隔四周、相隔两个月、相隔三个月、相隔四个月、相隔五个月或乃至相隔六个月。治疗可以在间隔期内进行。因此，作为一个实例，“改善运动能力”可意味受验者将显示出自基线测量起的至少约5%的速度的提高，正如使用本文中定义的“站起来走动”测试所测定的那样。例如，受验者在该项测试中显示出速度的提高为至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。此外，例如，受验者在该项测试中显示出速度的提高可为至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。

[0040] 在一个实施方式中，受验者具有与衰老相关的运动障碍。

[0041] 本文中使用的术语“与衰老相关的运动障碍”指的是运动能力的损害（这是衰老进程的直接后果）；这与并非衰老进程的直接后果的运动能力的损害形成对比。具有与衰老相关的运动能力失调的受验者和患有并非衰老进程的直接后果的运动能力的损害的受验者（例如，共济失调的受验者）的临床表现可能不同。共济失调可能表现为受验者在行走过程中打滑，而与衰老相关的运动能力失调则可能表现为跌倒倾向增加。因此，例如，小脑共济

失调不是与衰老相关的运动能力失调。

[0042] 除了以上公开的运动能力的评估,具有与衰老相关的运动能力失调的受验者可以通过,例如使用平衡评估和/或通过监测受验者所经历的跌倒次数来测试运动能力。

[0043] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于改善受验者的平衡,其中所述受验者具有与衰老相关的平衡受损。根据本公开,与衰老相关的平衡受损不是眩晕。

[0044] 根据本公开,例如,受验者可能没有良性阵发性位置性眩晕(BPPV);前庭神经炎;与美尼尔氏病有关的眩晕、Wallenberg综合征、小脑缺血、外淋巴瘘或听神经鞘瘤;或创伤性或中毒性反复眩晕。

[0045] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于治疗与衰老相关的平衡失调。

[0046] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于增加受验者的稳定性(例如,当站立或行走时的稳定性),其中所述受验者具有与衰老相关的稳定性下降。

[0047] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于减少受验者行走时的不稳定性,其中所述受验者具有与衰老相关的不稳定性增加。

[0048] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于治疗步态受损的受验者,其中步态受损与衰老有关。所述受验者可能具有老年步态失调。

[0049] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于提高受验者的步态速度和或节奏,其中所述受验者具有与衰老有关的受损的步态速度和或节奏。

[0050] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于治疗有摔倒倾向的受验者,其中所述摔倒倾向与衰老有关。

[0051] “认知功能”可能意味着涉及符合操作的任何心理过程,例如,知觉、记忆、意象创造、意识、推理、思维和判断能力。认知功能的测定包括设计为测量下列的评估工具,例如:(a)一般智力,(b)非语言智力,(c)成就,(d)注意/执行功能,(e)记忆和学习,(f)视觉-运动和运动功能,和(g)语言。这种评估工具在本领域中是众所周知的,包括例如,韦氏成人智力量表和伍德科克-约翰逊III认知能力测验(均用于评估一般智力)、Raven推理母表(用于评估非言语智力)、广度成就测验和伍德科克-约翰逊III成就测验(用于评估学业成绩)、康纳斯连续表现测验II(用于评估注意力/执行功能)、记忆和学习的广泛评估(评估记忆和学习)、Bender视觉-运动格式测验、霍斯特德-赖坦握力测验、霍斯特德-赖坦手指测验敲击测试和拉斐特沟槽钉板测试(全部用于评估视觉-运动和运动功能)和皮博迪图片词汇测验(用于评估语言)。

[0052] 认知功能也可以使用反应速度和/或警觉性测试来评估,例如心理运动警戒任务(例如,如实施例中所公开的)。这项测试评估的组成部分包括良好的运动技能;精神运动速度;注意力的缺失;警觉性的不稳定性;以及疲劳引起的冲动。

[0053] 例如,心理运动警戒任务(PVT)是注意力持续的反应定时任务,用于测量受验者对视觉刺激的反应速度。受试者监视屏幕,并在视觉刺激出现时尽可能快地按压屏幕。视觉刺激随后将消失并重新出现(以不规则的时间间隔),例如测试过程中10次,在每次再现时,受试者尽可能快地触摸屏幕。测试性能由例如10次反应时间的平均值量化。

[0054] 认知功能的任何变化(例如,随着时间的推移或通过治疗)都可以通过在两个或两个以上的时间点使用一种或多种这些可靠的测试来监测,并将结果进行比较。

[0055] 本文中提及的术语“改善认知功能”意味着受验者执行符合操作的能力的积极变化,例如,感知能力、记忆、创造心理形象、有清晰的思想、意识能力,推理能力、思考或判断。使用上述任何一项测试在两个或两个以上的时机下测试积极变化,例如,第一次时机中测试基线认知功能,第二次时机中测试一段时间(其中已经施用了治疗)后的认知功能。当观察到相关测试中在两个时间点之间的性能提高了至少约5%时,可以说认知功能得到了改善。例如,观察到相关测试中在两个时间点之间的性能提高了至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。此外,例如观察到相关测试中在两个时间点之间的性能提高了至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。两个时间点可能相隔一周、相隔两周、相隔三周、相隔四周、相隔两个月、相隔三个月、相隔四个月、相隔五个月乃至相隔六个月。治疗可以在间隔期内进行。因此,作为一个实例,“改善认知功能”可意味受验者将显示出自基线测量起的至少约5%的性能的提高,正如使用完善的韦氏成人智力量表进行测量的那样。例如,受验者在该项测试中显示出性能的提高为至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。此外,例如,受验者在该项测试中显示出性能的提高为至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。

[0056] 根据本公开,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可用于改善反应速度,例如受验者对视觉刺激的反应速度。

[0057] 在一个实施方式中,所述受验者具有与衰老相关的认知功能下降。

[0058] 本文中使用的术语“与衰老相关的认知功能下降”指的是作为衰老进程的直接后果的认知功能的下降;这与并非衰老进程的直接后果的认知功能的下降形成对比。具有与衰老相关的认知功能衰退的受验者和患有并非衰老进程的直接后果的认知功能下降的受验者的临床表现可能不同。

[0059] 术语“改善”可包括治疗和/或改进受验者的任何运动能力受损和/或认知降低。因此,使用如本文所述的乙酰亮氨酸可部分或完全逆转与年龄有关的运动能力和/或认知功能的衰退。

[0060] 本公开也设想和涵盖通过使用如本文所述的乙酰亮氨酸预防老年人的运动能力受损和/或认知功能衰退。因此,使用如本文中所述的乙酰亮氨酸可能永远也不会发生与年龄有关的运动能力和/或认知功能的降低。

[0061] 根据本领域中已知的教义,乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可配制后施用给受验者(例如,老年受验者)。

[0062] 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐因此可配制为药物组合物,可选地包含药学上可接受的载体。

[0063] 活性剂(组合物)可用作单一疗法(即,仅使用该活性剂)来改善受验者(例如老年受验者)的运动能力和/或认知功能。作为选择,活性剂(组合物)可用作已知疗法的辅助疗法,或与已知疗法结合使用,来改善受验者(例如,老年受验者)的运动能力和/或认知功能。

[0064] 活性剂(组合物)可采取多种不同形式中的任何一种,取决于例如其的使用方式。

因此,例如,试剂或组合物可以是粉末、片剂、胶囊、液体、软膏、乳霜、凝胶、水凝胶、气溶胶、喷雾、胶束溶液、透皮贴片、脂质体悬浮液或任何其他可以施用给需要治疗的人或动物的适宜的形式。将意识到的是,本发明的药物组合物的载体应当是要给与该载体的受验者能够很好容忍的载体。

[0065] 本文中提及的“药学上可接受的载体”是本领域的技术人员已知的可用于配制药物组合物的任何的已知化合物或已知化合物的组合。

[0066] 在其他的实施方式中,药学上可接受的载体可以是固体,组合物可以是粉末或片剂的形式。药学上可接受的固体载体可包括但不限于一种或多种也可用作调味剂、缓冲液、润滑剂、稳定剂、增溶剂、悬浮剂、润湿剂、乳化剂、染料、填料、胶质剂、压缩助剂、惰性粘合剂、甜味剂、防腐剂、染料、涂料或片剂崩解剂的物质。载体也可以是包封材料。在粉末中,载体是与本公开的细分活性剂混合在混合物中的细分固体。在片剂中,活性剂可与适当比例的具有必要压缩性能的载体混合,并压成所需的形状和尺寸。粉末和片剂例如包含高达99%的活性剂。适宜的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。在另一个实施方式中,药学上可接受的载体可以是凝胶,组合物可以是乳霜等的形式。

[0067] 在又一个实施方式中,载体可以包括但不限于一种或多种赋形剂或稀释剂。这类赋形剂的实例是明胶、阿拉伯胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、胶体二氧化硅等。

[0068] 不过,在另一个实施方式中,药学上可接受的载体可以是液体,并且药物组合物可以是溶液的形式。液体载体用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酏剂和压缩组合物。本公开的活性剂可以溶解或悬浮在诸如水、有机溶剂、二者的混合物或药学上可接受的油或脂肪等药学上可接受的液体载体中。液体载体可包含其他合适的药物添加剂,如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或调渗剂。用于口服和胃肠外施用的液体载体的合适实例包括水(部分含有上述的添加剂,例如纤维素衍生物,如羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇,例如乙二醇)及其衍生物,以及油(例如,分馏椰子油和花生油)。对于胃肠外施用,载体也可以是油性酯,如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用于胃肠外施用用无菌液体形式的组合物。压缩组合物的液体载体可以是卤代烃或其他药学上可接受的推进剂。

[0069] 液体药物组合物(无菌溶液或悬浮液)可用于例如肌肉、鞘内、硬膜外、腹腔内、静脉和皮下注射。活性剂可制成无菌固体组合物,可在施用时使用无菌水、盐水或其他适当的无菌注射介质溶解或悬浮。

[0070] 本公开的药剂和组合物可以以包含其他溶质或悬浮剂(例如,使溶液等渗的足够的盐或葡萄糖)、胆汁盐、阿拉伯胶、明胶、山梨单油酸酯、聚山梨酸酯80(山梨醇的油酸酯及其与环氧乙烷共聚的酸酐)等的无菌溶液或悬浮液的形式口服施用。根据本公开的药剂可以以液体组合物形式或固体组合物形式口服施用。适于口服施用的组合物包括固体形式,例如药丸、胶囊、颗粒、片剂、和粉末,以及液体形式,如溶液、糖浆、酏剂和悬浮液。用于胃肠外施用的形式包括无菌溶液、乳液和悬浮液。

[0071] 作为选择,乙酰亮氨酸和包含乙酰亮氨酸的组合物可通过吸入(如鼻内)施用。组合物也可配制用于局部使用。例如,乳霜或软膏可应用于皮肤。

[0072] 本公开的乙酰亮氨酸可以装入缓慢释放或延迟释放的装置中。这类装置例如可以插在皮肤上或皮肤下，药物可以释放数周乃至数月。当需要以根据本公开使用的乙酰亮氨酸进行长期治疗，并且通常需要频繁施用（例如，至少每日施用）时，可以使用这种装置。

[0073] 在一个实施方式中，药物组合物是片剂的形式。在片剂中，活性剂可以以适当比例与具有必要压缩性能的载体混合，并压成所需的形状和尺寸。片剂可包含高达99%的活性剂。

[0074] 因此，在一个实施方式中，乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐以适合于口服施用的固体剂型，尤其是以片剂的形式提供。

[0075] 固体口服剂型的药物制剂（例如片剂）可以通过制药领域中任何已知的方法制备。药物制剂通常是通过将活性物或其药学上可接受的盐与常规的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合而制备。

[0076] 片剂可以如本领域中已知的那样精确配制。例如，Tanganil<sup>®</sup>包含小麦淀粉、预糊化玉米（玉米）淀粉、碳酸钙和硬脂酸镁作为赋形剂。本公开中可以采用相同的或类似的赋形剂。

[0077] 每片700毫克的Tanganil<sup>®</sup>片剂的确切组成如下：500毫克乙酰-DL-亮氨酸、88毫克小麦淀粉、88毫克预糊化玉米（玉米）淀粉、13毫克碳酸钙和11毫克硬脂酸镁。本公开中可以采用相同的片剂。

[0078] 作为选择可以使用这类片剂的通用版本。

[0079] 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可以以每日500mg至10g，优选每日1.5g至10g（例如，每日1g至10g、2g至10g、3g至10g、4g至10g、1g至5g、2g至5g、3g至5g或4g至5g）的剂量施用，可选地通过固体口服或液体口服的途径。例如，Tanganil<sup>®</sup>适用于成年人的剂量是每日1.5g至2g（用于眩晕发作的对症治疗），即早晚分两剂服用3至4片。根据该处方，治疗时间根据临床进展而定（从10天到5或6周不等）。在治疗开始时，或在失败的情况下，剂量可以安全地增加到每日3克，甚至4克。

[0080] 根据本公开，乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐可以以高于先前已知的剂量和/或用于比先前已知的治疗时间更长的时间施用。

[0081] 例如，施用剂量可以是每日4g至10g，例如每日4.5g至10g。可以为每日5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9或9.5g至10g。可以为每日超过4g，但小于每日10、9.5、9、8.5、8、7.5、7、6.5、6、5.5或5g。例如，剂量可以在每日超过4g至不超过6g的范围内，例如，每日超过4g至不超过5g的范围内，例如，进而在每日4.25g至4.75g的范围内。在又一个实施方式中，这些剂量以固体口服剂型施用，尤其是片剂。在另一个实施方式中，这些剂量用于乙酰亮氨酸的外消旋形式。对映体过量存在时用于乙酰亮氨酸的剂量可低于此处列举的那些剂量，例如，大约低50%。以上列举的剂量在减半时因而也明确地包含在本公开内。

[0082] 日总剂量可分布在多次施用中，例如，可以一天需要两次或更多次施用才能达到所需剂量。作为一个实例，提供乙酰亮氨酸日总剂量所需的片剂数量可分为两次施用（例如，在上午和晚上）或三次施用（例如，在上午、中午和晚上）。每一剂可适当地与食物一起施用。因此，作为一个实例，日总剂量4.5g的乙酰基-DL-亮氨酸可作为三片Tanganil<sup>®</sup>（或等效物）片剂与早饭一起，另外三片随午饭一起，另外三片随晚饭一起施用。

[0083] 治疗时间可根据临床进展而定。可以是七天或更久、两周或更久、一个月或更久、六周或更久、七周或更久、或两个月或更久。例如，是三个月或更久、四个月或更久、五个月或更久、乃至六个月或更久。

[0084] 任何及所有剂型、剂量、投药时间表和治疗时间的组合均被设想并包括在本公开的范围内。示例性组合是日总剂量为每日4.5g至10g，每日分三次施用，治疗时间为两个月或更久。另一个示例性组合是日总剂量为每日超过4g至不超过5g，每日分三次施用，治疗时间为六个月或更久。剂型可以是例如固体口服剂型，尤其是片剂。

[0085] 治疗可以从，例如观察受验者的运动受损和/或认知缺损开始。

[0086] 治疗可以从，例如观察老年受验者的运动受损和/或认知缺损开始。

[0087] 本文中使用的“受验者”可以是脊椎动物、哺乳动物或家养动物。因此，本公开的组合物可用于治疗任何哺乳动物，例如牲畜（如马）、宠物，或可用于其他兽医应用。此外，例如，受验者是人类。

[0088] 本文中使用的“老年人”指的是高龄受验者。例如，可以指年龄为70岁以上、75岁以上、80岁以上、85岁以上、或90岁以上的男性和女性。相应晚年的非人类受验者也包含在该术语中。

[0089] 老年受验者可以是健康的老年受验者，即，除了显示正常的衰老迹象外，受验者身体健康。在一个实施方式中，除了正常的衰老迹象之外，受验者没有眩晕或任何（临床表现）神经和/或神经变性疾病、失调或状况。在替代性实施方式中，除了正常的衰老迹象之外，老年受验者可能具有眩晕或（临床表现）神经和/或神经变性疾病、失调或状况。

[0090] 根据另一个实施方式，提供用于改善受验者、例如老年受验者的运动能力和/或认知功能的方法，所述方法包括对所述受验者施用治疗有效量的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐。

[0091] 药剂的“治疗有效量”是当对受验者施用时作为产生预期效果所需的药剂量的任何量。例如，使用的乙酰亮氨酸的治疗有效量可以为每日4g至10g，例如，每日4.5g至10g。此外，例如，药剂的量可以为每日超过4g至不超过5g，例如每日约4.25g至4.75g。

[0092] 本文中描述的所有特征（包括任何所附权利要求、摘要和附图），和/或由此公开的任何方法的所有步骤可以以任意组合与以上方面的任一项相结合，其中这些特征和/或步骤的至少一部分相互排斥的组合除外。

[0093] 实施例

[0094] 将通过以下实施例对本公开作进一步详细描述，所述实施例证明了乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐在改善例如老年人的运动能力和认知功能方面的应用。

[0095] 实施例1

[0096] 受验者

[0097] 受验者是一名90岁的男性，一位退休医生，没有任何痴呆的迹象。五年来他经历了进行性姿势失衡，没有锥体外区或小脑征候。在过去的两年里他经历不完全唤起觉醒，但睡眠模式正常。他在二十多岁的时候患上了脊髓灰质炎，并患有脊髓灰质炎后综合征的一些方面，包括部分声带麻痹、肌肉无力和脊柱失调。他生活独立活跃，阅读量大，使用笔记本电脑与家人交流。在进行这项研究时他唯一的药物是青光眼滴眼液。

[0098] 初始治疗

[0099] 治疗方案

[0100] 开始使用乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil<sup>®</sup>)进行治疗是因为患者患有失衡和步态障碍。受验者开始了为期一个月的过程,包括每日分三次(TID)随饮食服用9片500mg的片剂,即,日总剂量为4.5g。

[0101] 运动能力的测量

[0102] 在家庭环境中的“站起来并走动测试”中测定受验者的移动能力。该测试涉及到受验者在无辅助的情况下从椅子上起来并行走由其起居室到厨房的长度。对此在治疗前的连续七天内进行计时,一旦开始Tanganil<sup>®</sup>治疗接下来的七天内进行计时。

[0103] 结果

[0104] 经过7至10天的治疗,受验者由于平衡得到改善,行走更加自信。在家庭环境的“站起来并走动测试”中,受验者在无辅助的情况下从椅子上站起来并走动由其起居室到厨房的长度所花费的平均时间在Tanganil<sup>®</sup>治疗前是40±3秒。一旦开始治疗该测定所花费的平均时间为30±2秒。受验者的速度始终比治疗前快了25%。他过去曾挣扎着上下床,而这一问题同时得到解决。

[0105] 2至3周的治疗后,受验者突然描述了他对清醒的完全警觉,并且他的意识清晰。他的家人注意到他的认知功能、空间意识和一般举止得到明显改善。他能够在他的环境中定向,而没有任何在治疗之前明显出现的混乱。例如,他的房子里有许多门,在治疗之前,他常常不得不停下来反复考虑打开哪扇门才能进入某个房间。治疗后这一现象减少了,这表明除其它方面外,记忆也得到改善。

[0106] 一个月后受验者停止服用乙酰基-DL-亮氨酸。两周内他的平衡状态保持良好,然后恶化,而他的认知功能经过一个月的时间逐渐下降到其治疗前的状态。“站起来并走动”测试也与他治疗前的表现水平相似。

[0107] 第二次治疗

[0108] 治疗方案

[0109] 同一受验者随后开始另外一个月的治疗,即,再一次为期一个月的过程,包括每日分三次(TID)随饮食服用9个500mg的胶囊(日总剂量为4.5g)。

[0110] 结果

[0111] 在第一个月的治疗中受验者注意到的改善迅速重现。

[0112] 进一步的治疗

[0113] 治疗方案

[0114] 受验者现在仍然使用乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil<sup>®</sup>),剂量为每日4.5g。

[0115] 结果

[0116] 受验者在第一个月和第二个月的治疗中所注意到的改善仍在继续。治疗前明显的混乱现在完全没有。

[0117] 十八个月的时间里受验者没有经历任何副作用。

[0118] 结论

[0119] 受验者和他的家人一致认为,乙酰基-DL-亮氨酸治疗对多个神经系统,特别是运动能力和认知功能有显著的好处,极大地提高了他的生活质量。

[0120] 实施例2

[0121] 受验者为75岁男性患者,患有平衡失调/老年步态障碍和空间定向受损(非眩晕性头晕),导致后仰跌倒。另外,该受验者呈现出非常分散的对称性运动减退-强直综合征。该受验者在2016年被诊断为有平衡失调。DAT扫描为边缘性病理改变(即多巴胺受体减少,提示可能有帕金森病),但在采用L-Dopa治疗过程中未见改善。受验者的MRI表现为非特异性白质损害和右脑运动皮质轻度萎缩。

[0122] 第0天:患者开始采用乙酰基-DL-亮氨酸的治疗方案,第一周每日3克,随后每日5克。

[0123] 第14天:随后对该受验者进行了重新评估。发现头晕症状的改善,伴随跌倒次数的显著减少。运动减退-强直综合征的变化未见报道。

[0124] 第56天:治疗暂停。

[0125] 第62天:随后对该受验者进行了重新评估。患者报告说,暂停治疗两天后头晕症状增加(注意到醉酒的感觉)。

[0126] 研究仍在继续,受验者将重新进行连续治疗。

[0127] 实施例3

[0128] 86岁的男性患者在五年前被诊断为轻度的缓慢发展的姿势不平衡和步态障碍。这被描述为行走时感觉就像水手在船上。受验者不时得使用拐杖。受验者在坐或躺时没有症状。受验者还患有心房颤动,并有双侧髋关节假体。

[0129] 受验者的临床检查显示,行走缓慢,并伴有身体摇摆的增加。有轻度多发性神经病变的证据。没有前庭、眼动或小脑功能障碍的证据。

[0130] 前庭(迷路)系统的实验室检查正常。体位图显示身体摆动增加。步态分析显示步伐较小,步态速度减慢。

[0131] 大脑的MRI正常。

[0132] 患者用Tanganil<sup>®</sup>500mg治疗,每天采用3次单独的施用:醒来后1g,午餐前1g,晚餐前1g,持续一周;随后采用醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。

[0133] 在使用乙酰亮氨酸开始治疗后22天来自受验者配偶的反馈显示,头晕和不平衡明显减少,步态明显改善。据报道,治疗的第二周已经开始改善。药物的耐受性良好。

[0134] 由于受验者患上了无关的疾病(流感)导致进一步的检测还不可能,但治疗仍在继续。

[0135] 结论

[0136] 配偶和患者报告步态改善、头晕和不平衡减少。

[0137] 实施例4

[0138] 一位89岁男性患者出现步态问题及姿势不平衡三年。坐或卧时无症状。症状的进展缓慢。该患者有双侧听力问题,但在其他方面该患者的病史普通。

[0139] 患者的临床检查显示行走缓慢,且闭眼站立时身体的摇摆增加。没有前庭、眼动或小脑功能障碍的证据。

[0140] 前庭系统实验室检查(采用视频头脉冲试验、冷热灌注、前庭诱发肌源性电位)均正常。

[0141] 对患者的步态进行录像,并对步态进行定量分析(结果见表1)。

- [0142] 患者脑部的MRI显示轻度的皮质下血管性脑病。
- [0143] 患者随后用Tanganil®(500mg),每天次单独的施用治疗:醒来后1g,午餐前1g,晚餐前1g,持续一周,随后采用醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。
- [0144] 在开始乙酰亮氨酸治疗3周后的随访中,患者及其女儿报告说,他的步态和不平衡改善明显。他可以更容易且更快地站起来。他还报告说,爬楼梯的情况更为容易。
- [0145] 视频分析显示患者现在甚至可以跑动。药物的耐受性极好。
- [0146] 结论
- [0147] 患者及其女儿报告说,在以Tanganil®治疗期间步态改善、头晕和不平衡减轻,并进一步得到步态分析和视频的证实。药物的耐受性也非常好。
- [0148] 治疗前、后的步态定量分析结果如下:

[0149] 表1

	治疗前	治疗3周后	标准值(±SD)
自然行走速度(cm/秒)	88	96	88.03(25.96)
最大行走速度(cm/秒)	141	157	120.79(31.17)
节奏(步骤/分钟)	92	100	102.89(4.12)
展开宽度(一个足印的后跟中心到另一只脚的移动线的距离)(cm)	9.3	8.1	11.79 (3.53)
步进周期长度(一只脚在地面上连续两次接触之间的距离)(cm)	116	116	102.80(28.51)
步态周期中两只脚同时接触地面的两个周期时间的百分比	27.2	25.5	24.33 (2.77)
跨步时间的变异系数(CV): CV=(标准偏差/平均值)×100	1.6	1.8	3.25 (1.13)

- [0150] [0151] 总之,通过乙酰-亮氨酸的治疗:
- [0152] [0153] 自主选择的步态速度由88cm/秒增加至96cm/秒;
- [0153] 最大步态速度由141cm/秒增加至157cm/秒;并且
- [0154] 所谓的节奏(每分钟的步数)由92增加至100。
- [0155] [0156]总的来说,这些量化测定值证明了明显的改善。
- [0156] 实施例5
- [0157] 77岁的患者经历进行性步态失调(小步态和步态起始问题)超过5年。MRI显示皮质下血管性脑病(由于动脉性高血压多年所致)。DAT扫描显示多巴胺受体轻微减少。在采用L-Dopa的治疗过程中未观察到任何改善。
- [0158] 第0天:患者报告在过去三个月内有四次跌倒,而患者的配偶则报告病人有轻微认知缺损。确诊为严重的步态速度降低和步态起始障碍。
- [0159] 采用“步态仪式”的定量步态分析表明,最大步态速度(84cm/秒)和自选步态速度(55cm/秒)明显降低。
- [0160] 患者以每日3克的乙酰基-DL-亮氨酸治疗两周,患者及其配偶报告步态有明显改善。
- [0161] 然后,停止药物治疗,症状恶化。

[0162] 第28天:重新评估显示通过视频证明的步态障碍。再次开始每日3克的乙酰基-DL-亮氨酸治疗。

[0163] 第42天:在进一步的重新评估中,受验者的配偶报告对运转和生活质量的影响有了很大改善。据配偶报告,受验者的步态甚至比两年前还要好。未报告有更多的跌倒。

[0164] 临床检查显示步态和平衡都有明显改善,患者现在甚至可以跑动(由视频证明)。

[0165] 定量步态分析显示,最大步态速度从84cm/秒增加到130cm/秒(跑动未量化),而自选步态速度从55cm/秒增加到62cm/秒。

[0166] 该受验者目前正接受持续的治疗,并计划了进一步的随访检查。

[0167] 实施例6

[0168] 59岁的男性患者被诊断为姿势不平衡,偶尔跌倒和跌撞(频率为每月2到3次)。他的主要抱怨是上下楼时出现问题,以及在不平坦的地面上行走时的问题。受验者报告说没有出现特定方向的跌倒。患者还抱怨关于缓慢进行性认知衰退,尤其是在短记忆和认知灵活性方面。他的家人在与他沟通时注意到了他的语言持续和偶尔言语冗赘。关于他的并存病,他以前被诊断为胰岛素依赖型糖尿病和甲状腺素替代的低甲状腺病。

[0169] 通过以下临床评估对患者进行了临床检查:最大行走距离;定时的站起来和走动测试;共济失调的评估和评定量表(SARA)。

[0170] 在以Tanganil<sup>®</sup> 500mg(醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g)治疗1个月后,患者也通过姿势描记术进行了检查。药物在进餐前30分钟服用,或在进餐后至少2小时服用。

[0171] 基线(治疗开始前):患者因疲劳而无法再行走的最大行走距离为1公里。站起来-走动测试的结果为25.4秒。SARA的结果为6.5/40。临床检查显示有加重的体位不平衡,伴有意向性震颤和双侧辨距障碍。双脚并拢是有可能完成的,不过伴有增大的全方位摇摆,在背腹轴和前后轴的方向上尤其明显。由于跌倒的风险增加,不可能执行前后脚站立和步态。定时的8分钟行走测试的平均值是6.5秒。音叉检验显示有双侧内踝的本体感受减退。

[0172] 使用Tanganil<sup>®</sup>(醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g)治疗1个月,进行了下列评估:

[0173] 客观测量:行走的最大距离增加到1.5km。服药后的站起来并走动测试的结果为21.2秒。SARA的结果为2/40。先前经历的摇摆变得更加平静。双脚并拢站立以及前后脚站立和步态都是可能完成的,尽管全方位摇摆增加。定时的8米行走测试的平均值的结果是4.4秒。

[0174] 主观测量:患者更富活力,更灵活,互动性更强,尤其是在早晨服药之后。由于患者热衷于在家里和花园里做DIY,他描述说他更有动力去从事这些运动,并且他的日常工作要更快,更为有效。患者的家人注意到,他的沟通更有条理,他的执行功能也得到改善。他在行走和上下楼梯时,姿势在主观上都更为稳定。他不必握住两侧的扶手以稳定自己。此外,在为期1个月的治疗期间内他没有记录到任何跌倒。

[0175] 副作用:在每日2g/1.5g/1.5g的剂量方案下观察到嗜睡。在治疗1个月后,剂量减至为:每日醒来后1g,午餐前1g,晚餐前1g。这导致了这些副作用症状的停止。

[0176] 目前的状态:以上公开的改善在低剂量药物(1g/1g/1g)下保持了4个月未变。副作用未重现。跌倒频率目前为0至1次/月。

[0177] 实施例7

[0178] 受验者

[0179] 受验者是66岁男性,在认知能力或移动/平衡方面没有明显的障碍。

[0180] 研究设计

[0181] 受验者的反应速度和警觉性采用Mind Metrics应用程序(心理运动警戒任务,10次试验/测试)进行评估。心理运动警戒任务(PVT)是注意力持续的反应定时任务,用于测量受验者对视觉刺激的反应速度。受验者被要求监视屏幕,并在视觉刺激出现时尽可能快地按压屏幕。视觉刺激随后将消失并重新出现(以不规则的时间间隔),在测试过程中重复10次,在每次再现时,受验者尽可能快地触摸屏幕。测试性能由10次反应时间的平均值量化。测试每天在可比条件下进行。受验者在服用乙酰亮氨酸之前进行为期2周的评估,这构成基线期。

[0182] 从第15天开始,受验者每日服用5g乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil<sup>®</sup> 500mg,Pierre Fabre)。药物在进餐后至少2小时和进餐前30分钟服用。5g的日剂量按照每天三次单独的施用服用:醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。

[0183] 每日治疗和评估持续4周。受验者随后开始为期2周的清除期。

[0184] 由于报道了治疗时平衡的改善,研究人员测量了治疗期结束和清除期结束时的平衡能力。该评估要求受验者闭上眼睛,抬起其非优势足距地面约6英寸。然后对受验者计时以观察他们保持直立且没有明显晃动的时间。该测试重复三次,然后求取平均值。

[0185] 主观测量

[0186] 受验者报告说,他的总体警觉性有所提高,从“睡眠”到“完全清醒”所需的时间缩短。他还注意到自己的平衡有所改善。

[0187] 客观测量

[0188] 相较于基线期,以5g/天的乙酰基-DL-亮氨酸治疗与心理运动警戒任务性能的明显改善有关(0.444ms对0.307ms,p<0.0001)(图1A)。在第15天开始治疗时,测试性能开始改善,达到新的、较低的基线(从第19天一直保持到治疗期结束)(图1B)。开始清除后,测试性能明显降低(图1B),尽管与治疗期并没有显著差异(0.307ms(治疗)对0.3224ms(清除),p=0.4747)。清除期的测试性能也明显优于基线期(0.322ms(清除)对0.444ms(基线),p<0.0001)。

[0189] 在治疗期的最后一天进行平衡评估。受验者能够保持平衡7.27秒(3次测试的平均值)。在清除期结束时重复该测试。受验者能够保持平衡的时长降至4.01秒(3次测试的平均值)。

[0190] 不良事件

[0191] 受验者在服药的第一周有一次感到轻微头晕/头昏。受验者的日剂量从5g降至3g,只保持一天,报告头晕/头昏减少。第二天,日剂量增加回5g。在为期4周的治疗期的剩余时间里维持该水平,无头晕或头昏复发。

[0192] 实施例8

[0193] 受验者

[0194] 受验者是29岁男性,在认知能力或移动/平衡方面没有明显的障碍。

[0195] 研究设计

[0196] 受验者的反应速度和警觉性采用Mind Metrics应用程序(心理运动警戒任务,10

次试验/测试)进行评估。测试在可比条件下进行。受验者在服用乙酰亮氨酸之前进行为期2周的评估,这构成基线期。从第15天开始,受验者每日服用5g乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil® 500mg,Pierre Fabre)。药物在进餐后至少2小时和进餐前30分钟服用。5g的日剂量按照每天三次单独的施用服用:醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。每日治疗和评估持续4周。受验者随后开始为期2周的清除期。

[0197] 主观测量

[0198] 受验者报告说,总体警觉性有所改善。他还报告说焦虑有所减少,这可能与能够更清醒地思考有关。他报告说平衡没有差别。

[0199] 客观测量

[0200] 相较于基线期,以5g/天的乙酰基-DL-亮氨酸治疗与心理运动警戒任务性能的小而显著的改善有关(0.3145ms vs 0.3032ms,p<0.05)(图2A)。在清除期内,测试性能与基线值或治疗值均无显著差异(分别为0.3032ms对0.3145/0.3104ms)。

[0201] 不良反应

[0202] 未见报道。

[0203] 实施例9

[0204] 受验者

[0205] 受验者是55岁男性,在认知能力或移动/平衡方面没有明显的障碍。

[0206] 研究设计

[0207] 受验者的反应速度和警觉性采用Mind Metrics应用程序(心理运动警戒任务,10次试验/测试)进行评估。测试在可比条件下进行。受验者在服用乙酰亮氨酸之前进行为期2周的评估,这构成基线期。从第15天开始,受验者每日服用5g乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil® 500mg,Pierre Fabre)。药物在进餐后至少2小时和进餐前30分钟服用。5g的日剂量按照每天三次单独的施用服用:醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。每日治疗和评估持续4周。受验者随后开始为期2周的清除期。

[0208] 在治疗期结束和清除期结束测定平衡能力。该评估要求受验者闭上眼睛,抬起其非优势足距地面约6英寸。然后对受验者计时以观察他们保持直立且没有明显晃动的时间。该测试重复三次,然后求取平均值。

[0209] 主观测量

[0210] 受验者报告说从“睡眠”到“完全清醒”所需的时间缩短。治疗期与行走上班的时间一致,时差为8小时。

[0211] 客观测量

[0212] 相较于基线期,以5g/天的乙酰基-DL-亮氨酸治疗与心理运动警戒任务性能的明显改善无关(0.2983ms(基线)对0.3025ms(治疗),p=5105)(图3A)。在清除期,测试性能与基线值或治疗值均无显著差异(分别0.3053ms对0.2983/0.3025ms)。来自基线期和治疗期的各天结果的观察表明治疗期间数值变化相对较小(图3B)。

[0213] 心理运动警戒任务的表现没有显著变化,原因可能是受验者的基线反应速度相对较快。

[0214] 在治疗期的最后一天评估平衡。受验者能够保持平衡12秒(3次测试的平均值)。在

清除期结束时重复该测试。受验者能够保持平衡的时长降至8秒(3次测试的平均值)。

[0215] 不良反应

[0216] 未见报道。

[0217] 实施例10

[0218] 受验者

[0219] 受验者是50岁男性,在认知能力或移动/平衡方面没有明显的障碍。

[0220] 研究设计

[0221] 受验者的反应速度和警觉性经由Mind Metrics程序(心理运动警戒任务,10次试验/测试)进行评估。测试在可比条件下进行。受验者在服用乙酰亮氨酸之前进行为期1周的评估,这构成基线期。

[0222] 从第8天开始,受验者每日服用5g乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil<sup>®</sup> 500mg,Pierre Fabre)。药物在进餐后至少2小时和进餐前30分钟服用。5g的日剂量按照每天三次单独的施用服用:醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。每日治疗和评估持续2周。受验者随后开始为期1周的清除期。

[0223] 主观测量

[0224] 受验者报告说服药和停药没有差异。

[0225] 客观测量

[0226] 相较于基线期,以5g/天的乙酰基-DL-亮氨酸治疗与心理运动警戒任务性能的轻微的非统计意义上的下降有关(0.3112ms(基线)对0.3365ms(治疗),p=0.1545)(图4A)。在清除期,测试性能与基线值或治疗值均无显著差异(分别0.3129ms对0.3112/0.3365ms)。

[0227] 心理运动警戒任务的表现没有显著变化,原因可能是受验者的基线反应速度相对较快。

[0228] 不良反应

[0229] 未见报道。

[0230] 实施例11

[0231] 受验者

[0232] 受验者是53岁男性,在认知能力或移动/平衡方面没有明显的障碍。

[0233] 研究设计

[0234] 受验者的反应速度和警觉性经由Mind Metrics程序(心理运动警戒任务,10次试验/测试)进行评估。测试在可比条件下进行。受验者在服用乙酰亮氨酸之前进行为期2周的评估,这构成基线期。

[0235] 从第15天开始,受验者每日服用5g乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil<sup>®</sup> 500mg,Pierre Fabre)。药物在进餐后至少2小时和进餐前30分钟服用。5g的日剂量按照每天三次单独的施用服用:醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。每日治疗和评估持续4周。受验者随后开始为期2周的清除期。

[0236] 研究人员在治疗期结束和清除期结束时测量的平衡稳定性。该评估要求受验者闭上眼睛,抬起其非优势足距地面约6英寸。然后对受验者计时以观察他们保持直立且没有明显晃动的时间。该测试重复三次,然后求取平均值。

[0237] 主观测量

[0238] 受验者报告说,总体警觉性有所改善,并且从“睡眠”到“完全清醒”所需的时间变短。

[0239] 客观测量

[0240] 相较于基线期,以5g/天的乙酰基-DL-亮氨酸治疗与心理运动警戒任务性能统计意义上的显著改善有关(0.3771ms(基线)对0.3385ms(治疗), $p<0.01$ ) (图5A)。测试性能表明清除期(0.423ms)相较于治疗(0.3385ms, $p<0.01$ )值统计意义上显著降低,但相对于基线(0.3771ms,ns)没有明显差异。

[0241] 在治疗期的最后一天评估平衡。受验者能够保持平衡7.9秒(3次测试的平均值)。在清除期结束时重复该测试。受验者能够保持平衡的时长降至3.1秒(3次测试的平均值)。

[0242] 不良反应

[0243] 未见报道。

[0244] 实施例12

[0245] 受验者

[0246] 受验者是48岁男性,在认知能力或移动/平衡方面没有明显的障碍。

[0247] 研究设计

[0248] 受验者的反应速度和警觉性经由Mind Metrics程序(心理运动警戒任务,10次试验/测试)进行评估。测试在可比条件下进行。受验者在服用乙酰亮氨酸之前进行为期2周的评估,这构成基线期。

[0249] 从第15天开始,受验者每日服用5g乙酰基-DL-亮氨酸(Tanganil® 500mg,Pierre Fabre)。药物在进餐后至少2小时和进餐前30分钟服用。5g的日剂量按照每天三次单独的施用服用:醒来后2g,午餐前1.5g,晚餐前1.5g。每日治疗和评估持续4周。受验者随后开始为期2周的清除期。

[0250] 主观测量

[0251] 受验者报告说相比于平常更不容易感到疲劳,从睡眠到完全清醒所花费的时间也比平常少。

[0252] 主观测量

[0253] 相较于基线期,以5g/天的乙酰基-DL-亮氨酸治疗与心理运动警戒任务性能的统计意义上的显著改善有关(0.3238ms(基线)对0.2996ms(治疗), $p<0.001$ ) (图6A)。测试性能表明清除期(0.3374ms)相较于治疗(0.2996ms, $p<0.001$ )值统计意义上显著降低,但相对于基线(0.3238ms,ns)没有明显差异。

[0254] 不良反应

[0255] 未见报道。

[0256] 综上所述,这些实施例证明乙酰亮氨酸有益于包括老年人在内的一系列受验者的运动能力和认知功能方面的效用。这是有利的,因为目前很少有治疗选择提供给具有这些非常频繁的衰老迹象和症状的患者。表2总结了来自实施例7到12中的数据。可以看出,乙酰-亮氨酸显示出可以提高认知功能和/或运动能力。此外,基线反应时间高的这些受验者显示出更多临床益处。

[0257]

年龄	性别	PVT性能是否有关于治疗时是否有显著改善?	治疗是否有主观改善?	平均基线反应时间(ms)	平均治疗反应时间	反应时间的变化%	主观改善的细节	不良反应
66	男性	有	有	0.444	0.307	-30.85585 586	一般警觉性改善。从睡眠到完全清醒所需时间减少。	一次轻微头晕。
29	男性	有	有	0.3145	0.3032	-3.593004 769	一般警觉性改善。从睡眠到完全清醒所需时间减少。焦虑减少，抑郁发作的频率可能减少。	不适用
55	女性	无	有	0.2983	0.3025	1.4079785 45	一般警觉性改善。从睡眠到完全清醒所需时间减少。	不适用
50	男性	无	无	0.3112	0.3365	8.1298200 51	不适用	不适用
53	男性	有	有	0.3771	0.3385	-10.23601 1668	一般警觉性改善。从睡眠到完全清醒所需时间减少。	不适用
48	女性	有	有	0.3238	0.2996	-7.473749 228	一般警觉性改善。从睡眠到完全清醒所需时间减少。	不适用

表 2

[0258] 通过以下带编号的段落进一步描述的本公开：

[0259] 1. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,应用于改善受验者的认知功能、运动能力、或认知功能和运动能力的方法。

[0260] 2. 根据段落1使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述应用是用于治疗年龄相关的认知功能和/或运动能力下降。

[0261] 3. 根据段落1或2使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述受验者具有与衰老相关的认知功能的下降和/或与衰老相关的运动障碍。

[0262] 4. 根据段落1至3中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述受验者是人类,年龄为40岁以上;50岁以上;60岁以上;70岁以上;75岁以上;80岁以上;85岁以上;90岁以上;或95岁以上。

[0263] 5. 根据段落1至4中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述受验者是老年受验者。

[0264] 6. 根据段落1至5中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述应用是用在改善所述受验者的认知功能的方法中。

[0265] 7. 根据段落1至5中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述应用是用在改善所述受验者的运动能力的方法中。

[0266] 8. 根据段落1至6中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述认知功能是选自由知觉、记忆、意象创造、意识、推理、思维和判断能力组成的组的一种或多种。

[0267] 9. 根据段落1至8中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述乙酰亮氨酸为外消旋体形式,L-对映体的对映体过量或D-对映体的对映体过量。

[0268] 10. 根据段落1至9中任一项使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述方法包括以每日1.5g至10g,例如4g至10g的剂量施用所述乙酰亮氨酸。

[0269] 11. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落1至9中任一项公开的方法,所述方法包括以每日500mg至10g,例如每日1g至10g、1.5g至10g、2g至10g、3g至10g、4g至10g、4.5g至10g、1g至5g、2g至5g、3g至5g、或4g至5g的剂量施用所述乙酰亮氨酸,可选地通过固体口服或液体口服途径。

[0270] 12. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落10中公开的方法,其中所述方法包括以每日超过4g至不超过6g的剂量施用所述乙酰亮氨酸。

[0271] 13. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落10至12中任一项公开的方法,其中所述方法包括在两次或两次以上的施用中施用所述剂量。

[0272] 14. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落13中公开的方法,其中所述方法包括在三次施用中施用所述剂量。

[0273] 15. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落1至14中任一项公开的方法,所述方法包括在两周或更久的治疗期施用所述乙酰亮氨酸。

[0274] 16. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落15中公开的方法,其中所述方法包括在七周或更久的治疗期施用所述乙酰亮氨酸。

[0275] 17. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落1至16中任一项公开的方法,其中所述方法包括在两个月或更久的治疗期,以每日4.5g至10g的剂量,每日分三次施用所述乙酰亮氨酸。

[0276] 18. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落1至16中任一项公开的方法,其中所述方法包括在两个月或更久的治疗期,以每日4.5g至10g的剂量,每日分三次施用所述乙酰亮氨酸,例如,在六个月或更久的治疗期,以每日超过4g至不超过5g的剂量,每日分三次施用所述乙酰亮氨酸。

[0277] 19. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落1至18中任一项公开的方法,其中所述受验者是健康的老人受验者。

[0278] 20. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于如段落19中公开的方法,其中所述受验者没有眩晕,或神经(系统)和/或神经变性疾病、失调或状况。

[0279] 21. 乙酰亮氨酸,或其药学上可接受的盐,用于缩短从睡眠到完全清醒的时间。

[0280] 22. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于改善受验者的平衡,诸如在所述受验者患有与衰老相关的平衡受损的情况下。

[0281] 23. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于治疗与衰老相关的平衡失调。

[0282] 24. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于增大受验者的稳定性,例如当站立和/或行走时的稳定性,诸如在所述受验者患有与衰老相关的稳定性下降的情况下。

[0283] 25. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于减少受验者行走时的不稳定性,诸如在所述受验者患有与衰老相关的不稳定性增加的情况下。

[0284] 26. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于改善受验者的步态,诸如在所述受验者具有与年龄有关的步态受损的情况下。

[0285] 27. 根据段落26使用的乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,其中所述应用增大了所述受验者的步态速度和/或节奏。

[0286] 28. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于防止或减少受验者跌倒,诸如在所述受验者具有与年龄有关的跌倒倾向的情况下。

[0287] 29. 乙酰亮氨酸或其药学上可接受的盐,用于提高反应速度,诸如用于提高受验者对视觉刺激的反应速度,例如,其中所述受验者经历与衰老有关的反应速度下降。

#### [0288] 参考文献

[0289] (1)Vibert N,Vidal PP.乙酰基-DL-亮氨酸(醋胺己酸乙醇胺盐)对豚鼠前庭中枢神经元和前庭眼网络的影响(*In vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig*).Eur J Neurosci 2001February;13(4):735-48。

[0290] (2)Ferber-Viart C,Dubreuil C,Vidal PP.乙酰基-DL-亮氨酸对前庭患者的影响:神经切断和迷路切除术后的临床研究(*Effects of acetyl-DL-leucine in vestibular patients:a clinical study following neurotomy and labyrinthectomy*).Audiol Neurotol 2009;14(1):17-25。

[0291] (3)Zwergal A,Schlichtiger J,Xiong G,Beck R,Gunther L,Schniepp R等.中枢前庭代偿的序贯[F]FDG微PET全脑显像:一种去传入诱导的脑可塑性模型(*Sequential [F]FDG microPET whole-brain imaging of central vestibular compensation:a model of deafferentation-induced brain plasticity*).Brain Struct Funct 2014October 1.

[0292] (4)Gunther L,Beck R,Xiong G,Potschka H,Jahn K,Bartenstein P等.N-乙酰基-L-亮氨酸通过小脑和丘脑的作用单侧迷路切除术后加速前庭补偿(*N-acetyl-L-leucine accelerates vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy by action in the cerebellum and thalamus*).PLoS One 2015;10(3):e0120891。

[0293] (5)Strupp M,Teufel J,Habs M,Feuerecker R,Muth C,van de Warrenburg BP等.乙酰基-DL-亮氨酸治疗患有小脑性共济失调的患者的效果:案例系列(*Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia:a case series*).J Neurol

2013October;260(10):2556-61。

[0294] (6) Pelz J0,Fricke C,Saur D,Classen J.未能证实乙酰基-DL-亮氨酸在退行性小脑共济失调中的作用:案例系列(Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine in degenerative cerebellar ataxia:a case series).J Neurol 2015May;262(5):1373-5。

[0295] (7) Bremova T,Malinova V,Amraoui Y,Mengel E,Reinke J,Kolnikova M等.乙酰基-dl-亮氨酸在Niemann-Pick C型中:案例系列(Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C:Acase series)Neurology 2015October 20;85(16):1368-75。

[0296] (8) Becker-Bense S,Feuerecker,R,Xiong G,Feil K,Bartenstein P,Strupp M,Dieterich M.小脑性共济失调患者应用乙酰基-DL-亮氨酸治疗前后的FDG-PET (FDG-PET in patients with cerebellar ataxia on-vs.off-treatment with Acetyl-DL-leucine).Abstract EAN 2015。

[0297] (9) Smith R.老年人运动能力量表的验证与可靠性(Validation and Reliability of the Elderly Mobility Scale.).Physiotherapy 1994;80(11):744-7。

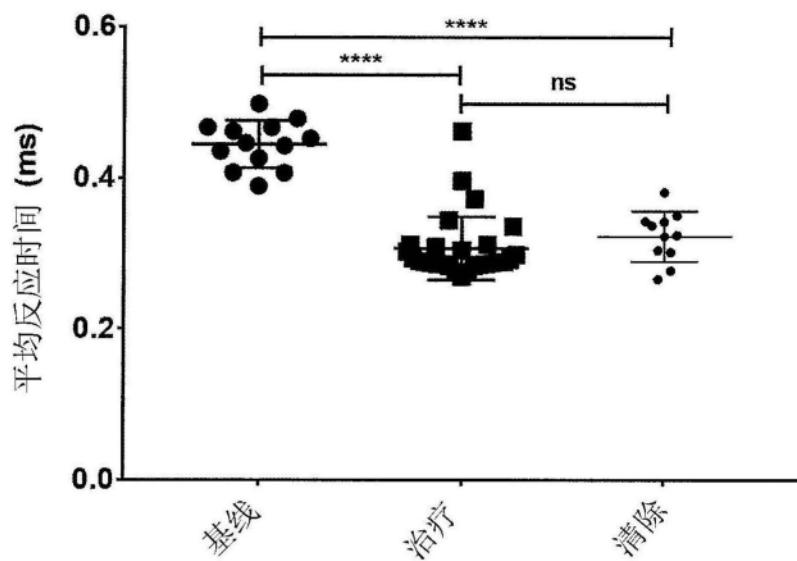
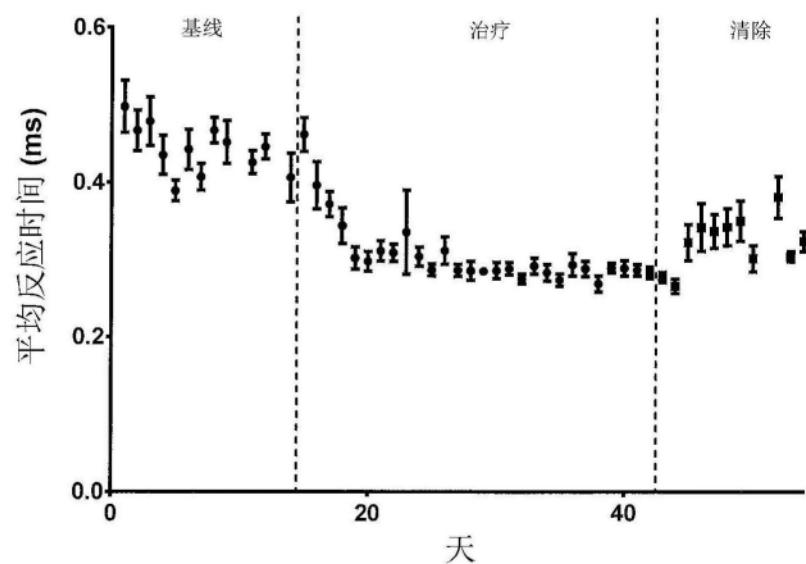
**A****B**

图1

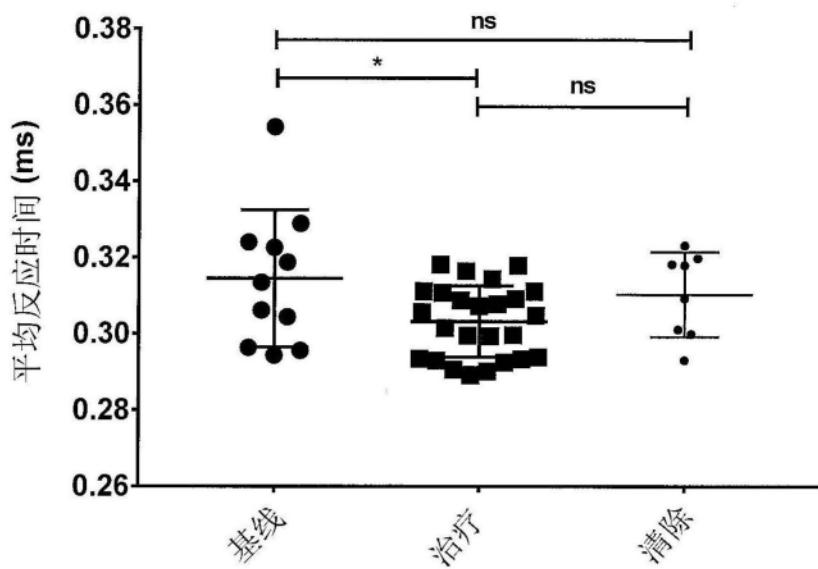
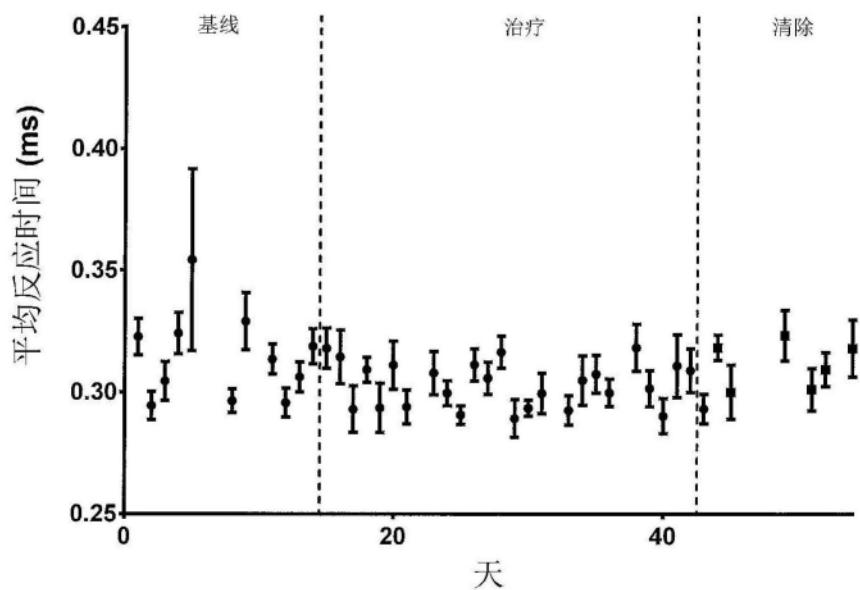
**A****B**

图2

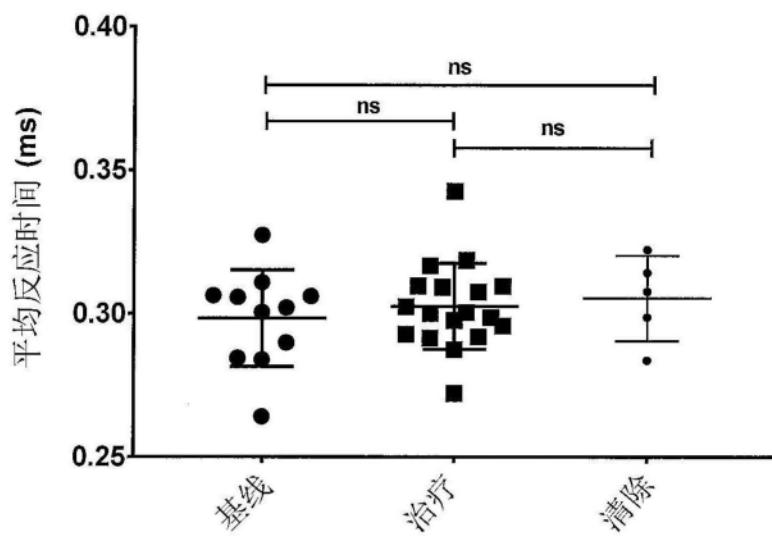
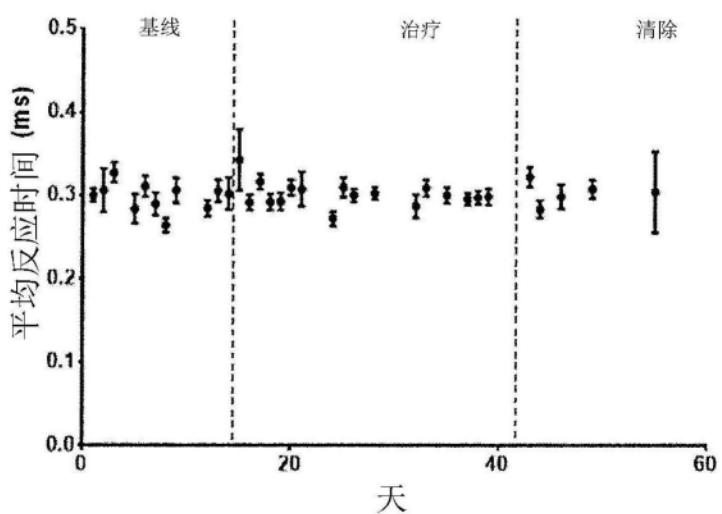
**A****B**

图3

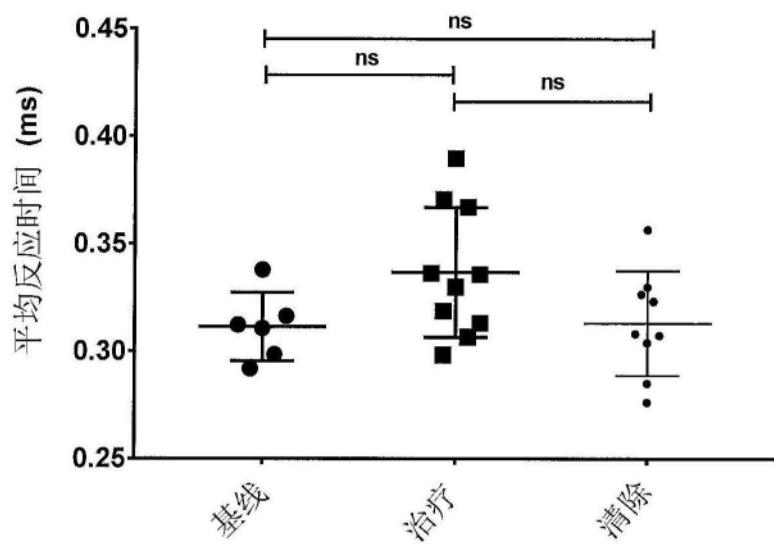
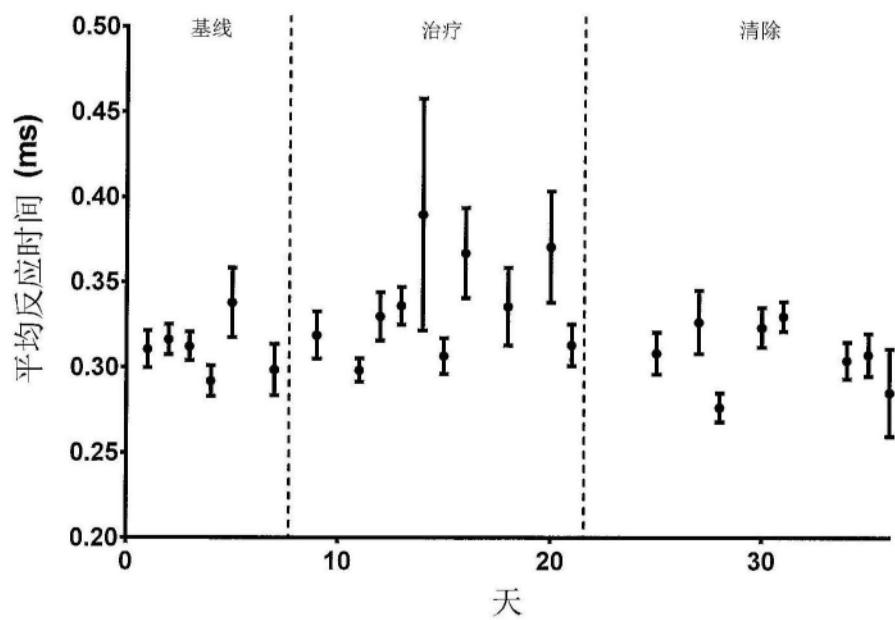
**A****B**

图4

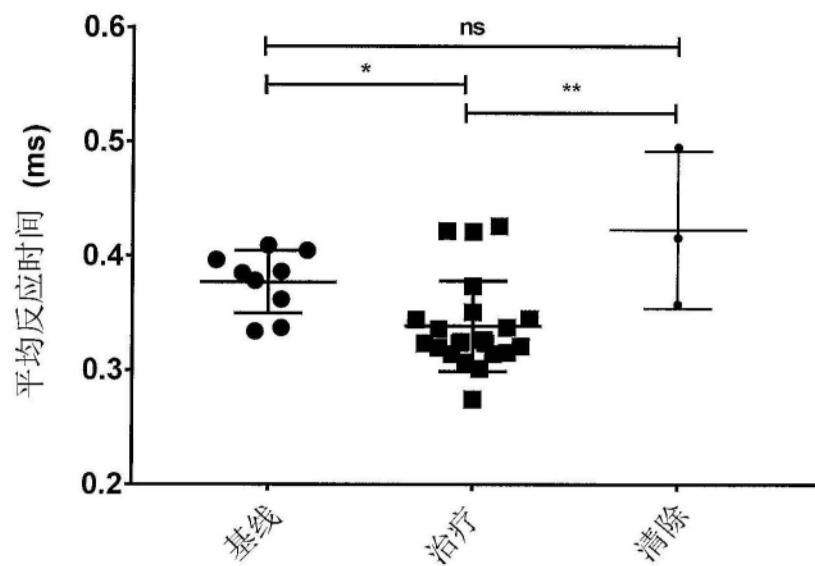
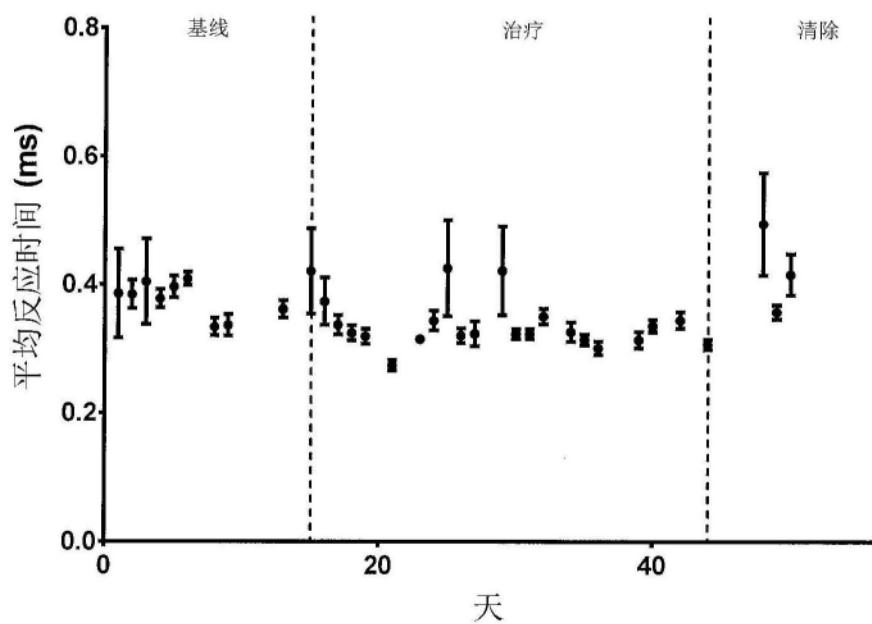
**A****B**

图5

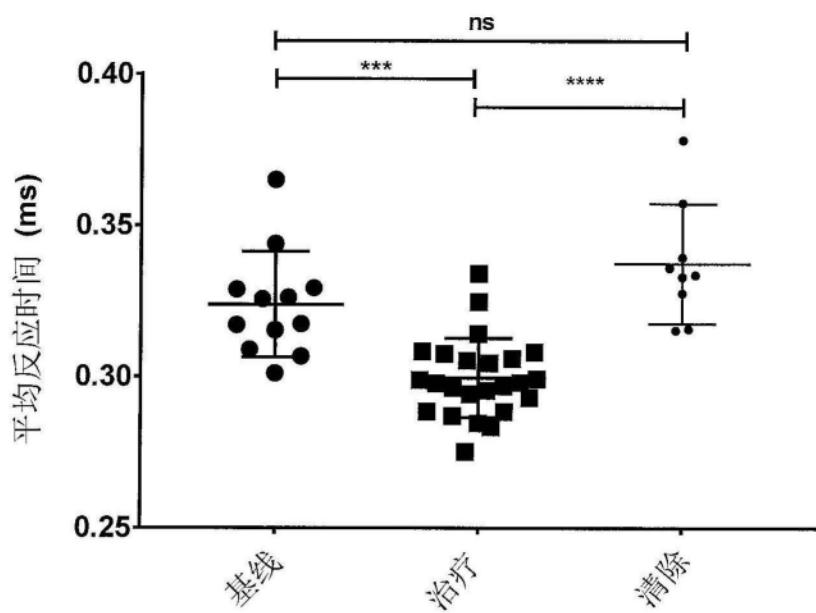
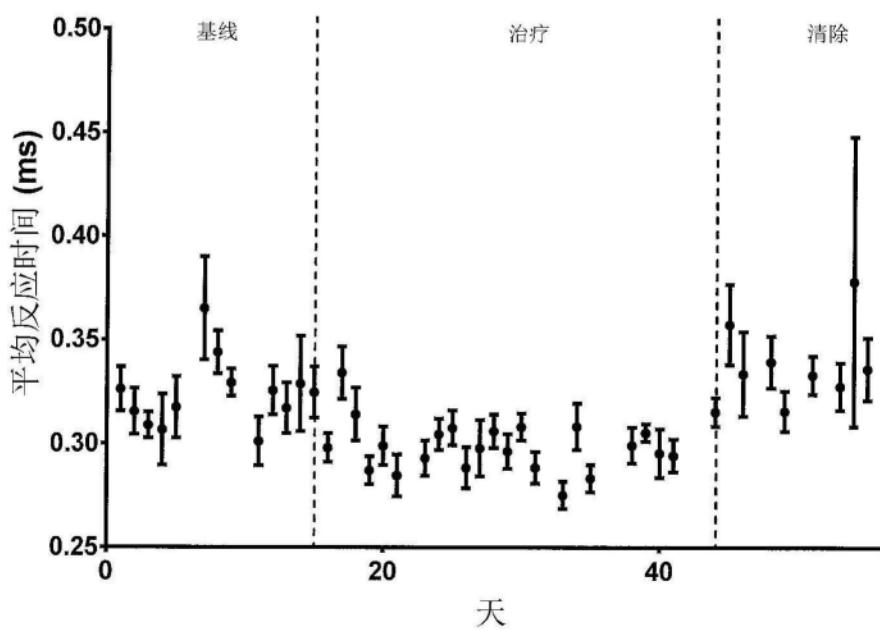
**A****B**

图6