



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102781438 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 14

(21) 申请号 201080064952. X

A61P 25/28(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 23

A61K 31/20(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/25(2006. 01)

61/291, 276 2009. 12. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/062054 2010. 12. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/082111 EN 2011. 07. 07

(71) 申请人 贝勒研究院

地址 美国德克萨斯

(72) 发明人 T·G·博蒂利亚 C·R·罗

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 刘丹妮

(51) Int. Cl.

A61K 31/185(2006. 01)

A61K 31/23(2006. 01)

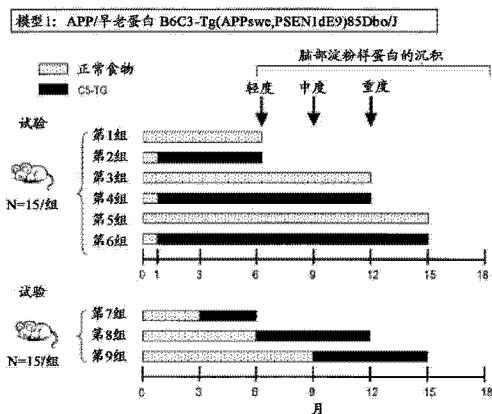
权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图 3 页

(54) 发明名称

用于阿尔茨海默病和脑衰老的补给疗法

(57) 摘要

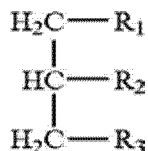
本发明描述了用于治疗神经退行性病症的方法和组合物,所述的神经退行性病症包括阿尔茨海默病(AD)和衰老。本发明公开了用于治疗AD的补充饮食疗法。在本发明的各种实施方案中描述的高脂肪、低碳水化合物的饮食在AD患者中提高了循环酮体,减少了淀粉样蛋白-β(Aβ)沉积,从而改进了认识和行为能力。



1. 一种治疗成年患者的方法,所述成年患者具有针对神经疾病或者神经退行性疾病的治疗需要,该方法包括以下步骤:

确定所述针对神经疾病或者神经退行性疾病有治疗需要的患者,并且

向该成年患者给予生理上有效量的制剂,其中所述制剂包含一种或多种具有以下通式的奇数链甘油三酯:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 被酯化到甘油骨架上,其各自独立地为包含具有 5 到 15 个碳原子的奇数碳链的脂肪酸,并且所述制剂包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。

2. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 碳链的长度为五个碳原子,其选自戊酸甘油酯(pentanoic)、戊酰肉毒碱(pentanoylcarnitine)、n-十五烷酸、五碳脂肪酸前体及其衍生物。

3. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 碳链的长度为七个碳原子。

4. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的奇数链甘油三酯是三庚酸甘油酯。

5. 权利要求 1 所述的方法,其中所述的神经退行性疾病是阿尔茨海默病(AD)或衰老。

6. 一种治疗患有阿尔茨海默病(AD)的成年患者的方法,该方法包括步骤:

确定所述针对 AD 具有治疗需要的成年患者;并且

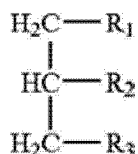
向该患者经肠内或者经胃肠外给予足以治疗或者减轻 AD 症状的量的三庚酸甘油酯的制剂。

7. 权利要求 6 所述的方法,其中所述的制剂包含一种或多种任选的添加剂,所述添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。

8. 权利要求 6 所述的方法,其中当给予组合物时提高人受试者的血液中的一种或多种循环酮体的水平。

9. 一种用于向人受试者提供高脂肪、低碳水化合物饮食的饮食组合物,其包含:

一种或多种具有以下通式的奇数链甘油三酯:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 被酯化到甘油骨架上,其各自独立地为包含具有 5 到 15 个碳原子的奇数碳链的脂肪酸;以及

所述组合物包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。

10. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 碳链的长度为五个碳原子,其选自戊酸甘油酯、戊酰肉毒碱、n-十五烷酸、五碳脂肪酸前体及其衍生物。

11. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 碳链的长度为七个碳原子。

12. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述的奇数链脂肪酸是三庚酸甘油酯。

13. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述的人受试者是健康的人受试者或者患有的一种或多种神经病症的人受试者,所述的神经病症选自阿尔茨海默病(AD)、老年性痴呆、血管性痴呆、皮克氏病、Creutzfeldt-Jacobs 病、帕金森病和衰老。

14. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述的组合物适于给药到怀疑具有 AD 的人受试者。

15. 权利要求 9 所述的组合物,其中的组合物在给予时提高人受试者的血液中一种或多种循环酮体的水平。

16. 一种适用于人消耗的饮食制剂,该饮食制剂包含中链甘油三酯、奇数碳链的脂肪酸,所述的奇数碳链的脂肪酸选自五、七和十五碳脂肪酸和其甘油三酯或五、七和十五碳脂肪酸和其甘油三酯两者。

17. 权利要求 16 所述的制剂,其中所述的脂肪酸是戊酸。

18. 权利要求 16 所述的制剂,其中所述的脂肪酸是庚酸。

19. 权利要求 16 所述的制剂,其中所述的奇数链甘油三酯是三庚酸甘油酯。

20. 权利要求 16 所述的制剂,其中所述的组合物用于治疗或者减轻与神经退行性疾病、阿尔茨海默病(AD)、老年性痴呆、血管性痴呆、皮克氏病、Creutzfeldt-Jacobs 病、帕金森病和衰老相关的症状。

21. 权利要求 16 所述的制剂,其中所述的制剂适用于递送到具有 AD 的患者。

22. 权利要求 16 所述的制剂,其中所述的制剂适用于经肠内给予。

23. 一种用于向人受试者提供高脂肪、低碳水化合物饮食的饮食组合物,所述饮食组合物包含位于感官载体中的经分离的和纯化的短链脂肪酸,所述的短链脂肪酸选自戊酸甘油酯、戊酰肉毒碱、n-十五烷酸、五碳脂肪酸前体及其衍生物,以及所述饮食组合物包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。

24. 权利要求 23 所述的组合物,其中所述的组合物适于给药到的人受试者,所述的人受试者怀疑患有的一种或多种神经病症,所述神经病症选自:阿尔茨海默病(AD)、老年性痴呆、血管性痴呆、皮克氏病、Creutzfeldt-Jacobs 病、帕金森病和衰老。

25. 权利要求 23 所述的组合物,其中所述的组合物在给予时提高人受试者的血液中一种或多种循环酮体的水平。

26. 权利要求 23 所述的组合物,其中所述的组合物当给予时提高乙酰辅酶 A 的血清水平。

27. 一种治疗患有阿尔茨海默病(AD)的成年患者的方法,该方法包括步骤:

确定所述针对 AD 具有治疗需要的成年患者;并且

向该患者给予足以治疗或减轻 AD 症状的量的奇数链脂肪酸或其甘油三酯的制剂,所述的奇数链脂肪酸包括 C5、C7、C9、C11、C13、C15 中的至少一种。

28. 权利要求 27 所述的方法,其中所述的制剂包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。

29. 权利要求 27 所述的方法,其中当给予组合物时提高人受试者的血液中的一种或多种循环酮体的水平。

30. 权利要求 27 所述的方法,其中所述的制剂适合于经肠胃外、肠内、静脉或者肌肉内给予。

用于阿尔茨海默病和脑衰老的补给疗法

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明总地来说涉及用于阿尔茨海默病 (AD) 和衰老的治疗剂的领域, 并且更具体地涉及使用包含奇数链甘油三酯的生酮饮食来改善认知, 提高循环酮体, 并且用于减少 AD 患者中的淀粉样蛋白 - β ($A\beta$) 沉积。

[0003] 联邦资助研究的声明

[0004] 无

[0005] 相关申请的交叉引用

[0006] 无

[0007] 以光盘递交的资料的参考引入

[0008] 无

[0009] 发明背景

[0010] 在不限制本发明范围的情况下, 结合补给饮食在治疗和减轻与神经退行性病症相关的症状中的应用来描述其背景, 所述的神经退行性病症包括 AD。

[0011] 授权给 Nathan (2002) 的第 6, 335, 361 号美国专利公开了治疗认知障碍的方法, 尤其是治疗那些与衰老相关的认知障碍的方法。该方法包括给予肉毒碱和氧化剂的组合。优选地, 该氧化剂是硫辛酸。优选地, 给予 0.12 克到 3 克的肉毒碱 (具体地 ALC) 和 0.12 和 1.5 克的 R- α -硫辛酸。任选地还给予辅酶 Q 和 / 或肌肉素。优选地, 给予 10mg 到 500mg/ 天的辅酶 Q10 和 1 到 30g/ 天的肌肉素。可以使用相同的方法来治疗一氧化碳中毒相关的认知损伤、轻度创伤性脑损伤、2 型糖尿病、强迫性精神障碍、环境毒素暴露和其他病症。

[0012] 第 20080287372 号美国专利申请 (Henderson, 2008) 涉及用于治疗年龄相关的记忆损伤 (AAMI) 的治疗剂领域。具体地, 该发明利用包含至少一种能够在哺乳动物中提升酮体浓度的化合物 (例如生酮化合物) 的组合物, 将其以有效治疗或预防认知功能丧失的量给予, 所述的认知功能丧失是由 AAMI 中降低的神经元代谢所导致的。在一个实施方案中, 该组合物包括了中链甘油三酯 (MCT)。在另一个实施方案中, 该组合物在碳水化合物的存在下进行给予。该发明还涉及口服剂型的形式, 具体地, 包含至少一种能够在哺乳动物体内提升酮体浓度的化合物的营养饮料。

[0013] 第 20090253781 号美国专利申请 (Veech, 2009) 公开了包含酮体和 / 或它们的代谢前体的组合物, 所述的组合物适用于给予人和动物, 并且所述的人和动物尤其具有以下属性: (i) 提高心脏效率, 尤其是葡萄糖应用的效率, (ii) 用于提供能量源, 尤其地在糖尿病和胰岛素抗性的状态下, 以及 (iii) 治疗由脑细胞损伤导致的障碍, 尤其是通过延迟或者预防记忆相关的脑区域的脑损伤, 例如在阿尔茨海默病和类似的病症中所发现的那些。这些组合物可以当作营养助剂, 例如用于运动员, 或者用于治疗医学上的病症, 胰岛素耐受和神经元损伤, 所述的病症尤其是与心脏效率差相关的那些。该发明还提供了治疗方法和用于包括到本发明的组合物中的新的酯和聚合物。

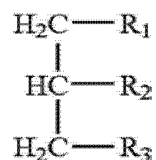
[0014] 发明概述

[0015] 本发明描述了补给饮食用于人受试者中神经病病症和神经退行性病症的疗法的

用途,所述的病症包括 AD 和衰老。

[0016] 本发明的一个实施方案是一种治疗成年患者的方法,所述成年患者针对神经疾病或者神经退行性疾病具有治疗需要,该方法包括步骤:确定所述针对神经疾病或者神经退行性疾病具有治疗需要的患者;并且向该成年患者经肠内或经胃肠外给予生理上有有效量的制剂,其中所述制剂包含一种或多种具有以下通式的奇数链甘油三酯:

[0017]

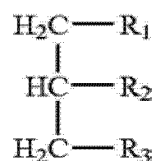


[0018] 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 被酯化到甘油骨架上,其各自独立地为包含具有 5 到 15 个碳原子的奇数碳链的脂肪酸,并且所述制剂包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。一方面,所述的 R₁、R₂ 和 R₃ 碳链的长度为五个碳原子,其选自戊酸甘油酯(pentanoic)、戊酰肉毒碱(pentanoylcarnitine)、n-十五烷酸、五碳脂肪酸前体及其衍生物。一方面,所述的奇数链甘油三酯是三庚酸甘油酯。一方面,所述的 R₁、R₂ 和 R₃ 碳链长度为七个碳原子。另一方面,所述的奇数链甘油三酯是三庚酸甘油酯。另一方面,所述的神经退行性疾病是阿尔茨海默病(AD)或者衰老。

[0019] 本发明的另一个实施方案是对患有阿尔茨海默病(AD)的成年患者进行治疗的方法,该方法包括步骤:确定所述针对 AD 具有治疗需要的成年患者;并且向该患者经肠内或者经胃肠外给予足以治疗或者减轻 AD 症状的量的三庚酸甘油酯的制剂。一方面,所述的制剂包含一种或多种任选的添加剂,所述添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。另一方面,将组合物给予到受试者,并且所述组合物使人受试者的血液中的一种或多种循环酮体的水平提高。

[0020] 本发明的另一个实施方案是用于向人受试者提供高脂肪、低碳水化合物饮食的饮食组合物和/或食物,所述组合物和/或食物包含:一种或多种具有以下通式的奇数链甘油三酯:

[0021]



[0022] 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 被酯化到甘油骨架上,其各自独立地为包含具有 5 到 15 个碳原子的奇数碳链的脂肪酸;以及所述组合物和/或食物包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。一方面,所述的 R₁、R₂ 和 R₃ 碳链的长度为五个碳原子,其选自戊酸甘油酯、戊酰肉毒碱、n-十五烷酸、五碳脂肪酸前体及其衍生物。另一方面,所述的 R₁、R₂ 和 R₃ 碳链的长度为七个碳原子。另一方面,所述奇数链脂肪酸化合物是三戊酸甘油酯或三庚酸甘油酯。另一方面,所述的人受试者是健康的人受试者或者患有一种或多种神经病症的人受试者,所述的神经病症选自阿尔茨海默病、老年性痴呆、血管性痴呆、皮克氏病、Creutzfeldt-Jacobs 病、帕金森病和衰老。

另一方面,所述的人受试者具有AD。另一方面,所述的组合物在给予时提高人受试者血液中一种或多种循环酮体的水平。

[0023] 本发明的另一个实施方案是适用于人消耗的饮食制剂,该饮食制剂包含中链甘油三酯、奇数碳链的脂肪酸,所述的奇数碳链的脂肪酸选自五、七和十五碳脂肪酸和其甘油三酯或五、七和十五碳脂肪酸和其甘油三酯两者。一方面,所述的脂肪酸是戊酸。另一方面,所述的脂肪酸是庚酸。另一方面,所述的奇数链甘油三酯是三戊酸甘油酯或三庚酸甘油酯。在另一个方面,所述的组合物适于治疗或者减轻与神经退行性疾病、阿尔茨海默病(AD)、老年性痴呆、血管性痴呆、皮克氏病、Creutzfeldt-Jacobs病、帕金森病和衰老相关的症状。另一方面,所述的组合物适于治疗AD。另一方面,所述的组合物适于经肠内提供。

[0024] 本发明另一个实施方案是用于向人受试者提供高脂肪、低碳水化合物饮食的饮食组合物,所述组合物包含位于感官上的载体中的经分离的和纯化的短链脂肪酸,所述的短链脂肪酸选自戊酸甘油酯、戊酰肉毒碱、n-十五烷酸、五碳脂肪酸前体及其衍生物,以及包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。一方面,所述的组合物适于给药到人受试者,所述的人受试者怀疑患有的一种或多种神经退行性疾病,所述神经退行性疾病选自:阿尔茨海默病(AD)、老年性痴呆、血管性痴呆、皮克氏病、Creutzfeldt-Jacobs病、帕金森病和衰老。另一方面,所述的组合物在给予时提高人受试者血液中一种或多种循环酮体的水平。另一方面,所述的组合物在给予时提高乙酰-CoA的血清水平。

[0025] 本发明再另一个实施方案是对患有阿尔茨海默病(AD)的成年患者进行治疗的方法,该方法包括步骤:确定所述针对AD具有治疗需要的成年患者;并且向患者给予足以治疗或减轻AD症状的量的奇数链脂肪酸或其甘油三酯的制剂,所述的奇数链脂肪酸包括C5、C7、C9、C11、C13、C15中的至少一个。一方面,所述的制剂包含一种或多种任选的添加剂,所述的添加剂选自调味剂、维生素、矿物质补充剂、蛋白质补充剂、着色剂和防腐剂。另一方面,当给予时组合物使人受试者的血液中的一种或多种循环酮体的水平提高。再另一方面,所述的制剂适合于经肠胃外、经肠内、经静脉或者经肌肉内给予。

[0026] 附图的简要说明

[0027] 为了更完全地理解本发明的特征和优点,在此参考本发明的详述和所附的图进行描述,并且其中:

[0028] 图1是模型1研究的示意图,所述的研究用于测定C5-TG在过表达APP和A β 的转基因小鼠模型中的疗效;

[0029] 图2是模型2研究的示意图,所述的研究用于测定C5-TG在没有其他包括A β 的因子存在下,过表达微管相关的磷酸化Tau(MAPT)的转基因小鼠模型中的疗效;以及

[0030] 图3是模型3研究的示意图,所述的研究用于测定衰老的小鼠中认知功能和移动的活动性。

[0031] 发明详述

[0032] 虽然以下详细讨论了本发明的各种实施方案的制备和使用,但应认识到本发明提供了许多在多种特定环境中可实现的适用的发明构思。本文所讨论的具体实施方案仅示例性描述制备和使用本发明的具体方式,并不限定本发明的范围。

[0033] 为了便于理解本发明,以下定义了多个术语。本文所定义的术语具有与本发明相

关领域的普通技术人员一般地理解的含义。术语如“一个(a)”,“一个(an)”和“该(the)”无意于仅指单个实体,而是包括一般类别,其中可以使用特定实例进行举例说明。本文所述术语用于描述本发明的具体实施方案,但除了在权利要求中概述外,其使用不限定本发明。

[0034] 本发明描述了用于治疗 AD 和其他神经退行性病症的补给的饮食疗法。本发明的高脂肪、充足的蛋白质和低碳水化合物的饮食提高了循环酮体,降低了 AD 患者中的淀粉样蛋白- β (A β) 沉积,从而改进了认知和运动技能。

[0035] 如本文中所使用的,术语“受试者”或“患者”期待包括可能具有一种或多种在本文中所指的病症的活有机体。受试者的实例包括人、猴子、马、牛、绵羊、山羊、犬、猫、小鼠、大鼠和其转基因物种。其他的受试者的实例包括了实验动物如小鼠、大鼠、犬、猫、山羊、绵羊、猪和牛。受试者可以是患有或者怀疑具有针对神经疾病或者神经退行性疾病的人。

[0036] 如本文中所使用的,术语“治疗上有效的剂量”或者“治疗上有效的量”是指化合物或者化合物的混合物的量,例如奇数链的脂肪酸和其前体或衍生物的量,该量在受到感染的受试者中将一种或多种病症的症状的量相对于未经治疗的具有神经疾病或者神经退行性疾病的患者,减少至少约 20%,至少约 40%,甚至至少约 60%、80% 或者甚至是 100%。活性化合物以治疗上有效的剂量给予,该剂量足以治疗与受试者的病症相关的病症。例如,化合物的疗效可以在患者或者动物模型系统中进行评估,该模型系统对人或动物中治疗该疾病的疗效可以有预测性。

[0037] 如本文所使用的,术语“奇数链脂肪酸”用于描述食物中由称作脂肪酸的基础单元构成的脂肪和油。总地来说,这些一般地三个地作为连接到甘油的脂肪酸链出现,形成甘油三酯。连接到甘油的奇数链脂肪酸在此描述为奇数链甘油三酯。奇数链脂肪酸和奇数链甘油三酯二者都是本发明的部分,并且经常互换使用。例如,当指奇数链脂肪酸时,有可能将其替代为或者表示为奇数链甘油三酯,反之亦然。

[0038] 基于其化学结构,将脂肪酸分成三个大类:一元不饱和的,多元不饱和的和饱和的脂肪。人和动物所食用的油和脂肪几乎都是这三种脂肪酸的混合物,而一种类型占主要。多元不饱和脂肪酸的两个具体类型,亚麻油酸和 α -亚麻油酸称作必需脂肪酸。其必须在饮食中以充足的量存在,由于其被认为对于适当的营养和健康而言是必须的。亚麻油酸(LA)是 ω -6 脂肪酸,并且在多种油中存在,例如玉米、红花、大豆和向日葵、全谷物和核桃油。 α -亚麻油酸(ALA)是二十二碳六烯酸(DHA)的植物前体。ALA 的来源包括了海藻和植物的绿叶(非常少量)、大豆、核桃、白胡桃(butternut)、一些种子(亚麻、芡欧鼠尾草、大麻、油菜籽)和从这些食物中提取的油。

[0039] 如本文中所使用的,术语“营养上有效的量”用于表示奇数链脂肪酸 / 奇数链甘油三酯提供有益的营养效果或者在哺乳动物中产生有益反应的量。例如,在哺乳动物之间,对含有维生素和矿物质的饮食补充的营养响应是变化的,应当理解奇数链脂肪酸的营养上有效的量会变化。因此,当一种哺乳动物可以需要特定的规定量的维生素和矿物质谱时,其他的动物可以需要不同的规定量的相同特定维生素和矿物质谱。

[0040] 当作为饮食补充或者添加剂提供时,本发明的奇数链脂肪酸和 / 或奇数链甘油三酯以粉状的可复水粉末、液体-固体悬浮液、液体、胶囊、片剂、囊片、乳液和乳膏剂型制备和给予哺乳动物。制剂科学中的技术人员能够使用本文中公开的奇数链脂肪酸作为饮食补充,该饮食补充可以适当配制,用于例如冲洗、眼部、耳部、直肠、舌下、透皮、口腔、阴道或者

真皮给予。因此,可以使用其他剂型,例如可咀嚼的条状糖果、浓缩物、滴、酞剂、乳剂、薄膜、凝胶、颗粒、口香糖、果冻、油、糊剂、锭剂、小丸、香波、淋洗剂、香皂、海绵、栓剂、药签、糖浆、可咀嚼的明胶形式、可咀嚼的片剂等等。

[0041] 由于人们之间饮食不同,本发明的饮食奇数链脂肪酸可以按照大范围的剂量进行给予,并且配制成大范围的剂量单位强度。应当认识到的是,饮食补充的剂量可以根据哺乳动物在摄取此补充时所患的特定疾病或者异常进行变化。例如,患有慢性疲劳综合征或者纤维组织肌痛的人一般地与想要得到营养上的好处或者得到精神集中力的提高的运动员需要不同剂量。该饮食补充的合适剂量可以容易地通过监测患者反应即健康状况来确定,从而得到特定的补充剂量。该补充和各种试剂的合适剂量可以容易地通过监测患者的反应即健康状况以相同方式来确定,从而得到特定的各个剂量。

[0042] 奇数链脂肪酸可以同时地或者相继地以单个剂型或者组合剂型进行给予。尽管本文的饮食补充可能并且很可能提供即时的总体健康益处,该益处可以需要数天、数周或者数月才能实现。然而,此处的饮食奇数链脂肪酸补充在消耗其的哺乳动物中会产生有益的营养反应。

[0043] 本发明的奇数链脂肪酸可以例如经口服或者经皮下、静脉、腹膜内等给予(例如通过注射)进行给予。依据给予的途径,活性化合物可以是经中和的、制成可溶混的、至少部分或者完全水溶的,或者甚至涂布在材料中来保护奇数链脂肪酸免受可能使其有效性、摄取或者代谢用途受到干扰的碱、酸、酶和其他天然条件的作用。

[0044] 为了通过肠胃外给药之外的方法来给予治疗化合物,有必要用阻止其失活的物质涂布该化合物,或者将该化合物与阻止其失活的物质共同给予。例如,所述的治疗化合物可以在合适的载体中给予受试者,所述的载体例如乳化剂、脂质体或者稀释剂。药学上可接受的稀释剂包括盐水和含水的缓冲溶液。治疗用奇数链脂肪酸可以分散在甘油、液体聚乙二醇和其混合物中,以及分散在油中。在常规的储存和使用条件下,这些制剂可以含有防腐剂从而阻止微生物的生长。

[0045] 适用于可注射使用的,包括本发明的奇数链脂肪酸的药物组合物可以包含无菌的水溶液、分散液和用于即时制备无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有的情况下,组合物必须是无菌的,并且必须流体化到一定的程度,以至于有易于注射性。其必须在生产和储存的条件下是稳定的,并且必须针对微生物如细菌和真菌的污染作用进行保护。

[0046] 奇数链脂肪酸可以与溶剂或者分散介质中的载体一起提供,所述的溶剂或分散介质包含例如,水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等等),其适合的混合物和植物油。通过使用涂料如卵磷脂,在分散液的情况下通过保持需要的颗粒尺寸以及使用表面活性剂来可以保持合适的流动性。预防微生物的作用可以通过不同的抗细菌和抗真菌剂来实现,例如尼泊金、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫汞撒等等。在多种情况中,在组合物中可优选地包括等渗剂例如糖、氯化钠或者多元醇例如甘露醇或者山梨醇。在组合物中包括延迟吸收的试剂例如硬脂酸铝或者白明胶可以使得可注射的组合物吸收延长。

[0047] 奇数链脂肪酸能够与一种或多种水溶性聚合物按照患者的尺度和结构要求以一种或多种受控的尺寸和特征进行提供,例如,颗粒可以足够小从而当经静脉提供的时候能够穿透血管。可以使用合成的或者天然产生的聚合物,并且尽管不限于下面的组,可以使用的聚合物的一些种类是多糖(例如葡萄聚糖、聚蔗糖)、蛋白质(例如聚赖氨酸)、聚乙二醇或

者聚甲基丙烯酸酯。不同的聚合物由于其尺寸和形状不同,会使奇数链脂肪酸在靶向的组织或者器官中产生不同的扩散性质。

[0048] 可以按照要求通过将治疗化合物以需要的量与一种上文所述的成分或上文列举的成分的组合掺入到合适的溶剂中,随后过滤灭菌来制备无菌的可注射溶液。一般地来说,分散液通过将治疗化合物掺入到无菌载体中来制备,所述的无菌载体包含基础分散介质和需要的其他来自前文所列举的那些成分。在无菌粉末的情况下,为了制备无菌的可注射溶液,制备方法包括:真空干燥、喷雾冷冻、冷冻干燥等等,所述的方法从此前经无菌过滤的其溶液得到了活性成分(即所述的治疗化合物)和任意其他想要的成分的粉末。

[0049] 所述的奇数链脂肪酸可以经口服给予,例如与惰性稀释剂或者与可吸收的可食用载体一起给予。所述的治疗化合物和其他成分也可以装入硬或软壳的明胶胶囊中,压缩成片剂,或者直接掺入到受试者的饮食中。所述的奇数链脂肪酸可以与一种或多种赋形剂结合,用于例如可吸收的片剂、口含片、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆剂、晶片等等。在组合物和制剂中奇数链脂肪酸的量当然地可以例如根据所个体患者的年龄、体重、性别、状况、疾病和治疗疗程进行变化。如本领域技术人员所知道的,儿科的剂量很可能与成人剂量不同。治疗化合物在治疗上有用的组合物中的量是得到合适的剂量的量。

[0050] 用于本文公开的奇数链脂肪酸的剂量单位可以是单个化合物或其与其他化合物的混合物,所述的其他化合物例如为氨基酸、核酸、维生素、矿物质、维生素原(pro-vitamin)等等。可以将所述的化合物混合到一起,形成离子键或者甚至是共价键。出于制药目的,本发明中的奇数链脂肪酸(例如 C5、C7、C9、C11、C13 和 / 或 C15)可以经口服、静脉(大药丸或者输注)、腹膜内、皮下或者肌肉内的形式进行给予,所有使用的剂型对于在药学领域内的一般技术人员而言都是熟知的。根据具体的递送位置或者递送方法,可以使用不同的剂型来将本发明的奇数链脂肪酸递送到需要治疗的患者中,所述的剂型例如片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、酞剂、酞剂、悬浮液、糖浆剂以及乳液,所述的患者包括多种病症例如多糖储存疾病、疲劳、低能量、消瘦等等。所述的奇数链脂肪酸还可以作为已知盐形式的任意一种来给予。

[0051] 奇数链脂肪酸的总日量会根据患者的病症和需要来变化。例如,所述的奇数链脂肪酸可以作为即时的、短期的、中期的或者长期的能量补充来源进行提供,并且可以以立即起效、缓慢释放或者延长释放的制剂提供。剂量可以用克 / 日进行测量,以在一天中消耗的千卡路里数的百分比来表示,以每天卡路里摄取总量的百分比来表示,以随着时间变化的固定的部分、修饰部分或者饮食部分来表示。例如,患者可以需要即时的干预,该即时干预使得奇数链脂肪酸的量“锁定到”接近或者达到酮病的量。这些“生酮的”奇数链脂肪酸将随后发生变化从而不具有其他的副作用,例如从每天 40% 的总卡路里摄取开始,并且随后随着时间伴随着患者的病症、症状、临床病程和 / 或代谢病症的改进进行减少。卡路里摄取的百分比范围可以在 0.01、0.1、1、2、5、10、15、20、22、25、30、35、40 或者甚至更高的百分比的两两之间改变,其可以包括一种或多种的奇数链脂肪酸(例如 C5、C7、C9、C11、C13 和 / 或 C15)(可得自例如 Sassol, Germany)。一种用于测量奇数链脂肪酸的效果和 / 或剂量的方法是测量在身体的固体或者流体中可检测的量,所述的固体或者流体分别例如生物活检品和血液。大范围的奇数链脂肪酸代谢物可以从多种来源中检测到,所述的来源例如尿、眼泪、粪便、血液、汗、呼吸等等。

[0052] 例如,当将 C7 作为奇数链脂肪酸的来源时,其可以以甘油三酯的形式,例如三庚酸甘油酯的形式提供。在本发明的这一方面中,最有用的是甘油三酯三庚酸甘油酯以足以提供有益效果的浓度提供。七碳脂肪酸可以提供为,例如:

[0053]

婴儿	1-4 g/kg	35% 千卡路里
儿童	3-4 g/kg	33-37%千卡路里
青少年	1-2 g/kg	35%千卡路里
成人	0.1-2g/kg	35%千卡路里

[0054]

[0055] 目标设定为针对婴儿、儿童和一些青少年使用 4g/kg (在理想的体重 (IBW) 范围内)。目标已经设定为针对青少年使用 2g/kg (在 IBW 范围内)。目标已经设定为针对成年人使用 2g/kg (在 IBW 范围内);但是有 1-1.2kg 每千克的耐受性(这是 35% 千卡路里的估计的需要)。

[0056] 奇数链脂肪酸一般地与基于期待形式给予进行选择并且与常规药物实践一致进行选择的合适的药用盐、缓冲剂、稀释剂、填充剂、赋形剂和 / 或载体(在本文中总地指药学上可接受的载体或者载体材料)混合地给予。根据给予的最佳位置,可以将奇数链脂肪酸配制成用于口服的、经直肠的、局部的、静脉注射或者经肠胃外给予的,例如最大的和 / 或一致的剂量提供。尽管可以将奇数链脂肪酸单独或者纯地给予,也可以将其作为与药学上可接受的载体混合的稳定盐形式来给予。载体可以是固态的或者液态的,这取决于所选择的给予的类型和 / 或位置。

[0057] 用于制备在本发明中使用的有用剂型的技术和组合物在以下的一个或多个参考文献中进行描述:Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第二版 (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.) 等等,各个相关的部分引入本文作为参考。

[0058] 可以将奇数链脂肪酸以乳液和 / 或脂质体的形式进行给予,所述的脂质体例如无论是带电荷的或者不带电荷的小单室囊泡、大单室囊泡和多室囊泡。脂质体可以包括一种或者多种:磷脂(例如胆固醇)、硬脂胺和 / 或卵磷脂,其混合物,等等。用于本发明的乳化剂的实例包括:Imwitor 370、Imwitor 375、Imwitor 377、Imwitor 380 和 Imwitor 829。

[0059] 奇数链脂肪酸囊泡也可以偶联到一种或多种可溶的,生物可降解的,生物上可接

受的聚合物作为药物载体或者作为前药。该聚合物可以包括：聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚，或者由棕榈酰残基取代的聚乙烯氧化物-聚赖氨酸，其混合物等等。除此之外，所述的囊泡可以与一种或多种的生物可降解的聚合物连接，来实现奇数链脂肪酸的控制释放。用于本发明的生物可降解聚合物包括例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚-ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及交联的或者两亲性的水凝胶嵌段共聚物，其混合物等等。

[0060] 在一个实施方案中，明胶胶囊(囊形片(gelcaps))可以包括原始形态的奇数链脂肪酸。为了以液体剂型进行经口服给予，口服的药物组分可以与任意的口服的、无毒性的、药学上可接受的惰性载体组合，所述的载体例如乳化剂、稀释剂或者溶剂(例如乙醇)、甘油、水等等。适用的液体剂型的实例包括油溶液或者水中的悬浮液，药学上可接受的脂肪和油、醇或者其他的有机溶剂，包括酯、乳液、糖浆剂或者酞剂、悬浮液、溶液和/或从不起泡的颗粒重新形成的悬浮液，以及甚至是从起泡的颗粒重新形成的起泡制剂。该液体剂型可以包含，例如适合的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、增稠剂和助熔剂、其混合物，等等。

[0061] 用于经口服给予的液体剂型还可以包括着色剂和调味剂，所述的着色剂和调味剂提高了患者的接受度以及因此提高了对给药方案的依从性。总地来说，可以将水、适用的油、盐水、含水的右旋糖(例如葡萄糖、乳糖和相关的糖溶液)以及乙二醇类(如丙二醇或聚乙二醇)用作肠胃外溶液的适用载体。用于经肠胃外给予的溶液一般地包括，活性成分的水溶性盐、适用的稳定剂，以及如果必要的话包括缓冲盐。抗氧化剂如重亚硫酸钠、亚硫酸钠和/或抗坏血酸单独或者组合时是适用的稳定化剂。也可以将柠檬酸和其盐以及EDTA钠盐包括在内以提高稳定性。此外，经肠胃外的溶液可以包括药学上可接受的防腐剂，例如氯化苯甲羟胺、甲基或丙基苯甲酸酯和/或氯代丁醇。在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company的多个版本中描述了适用的药用载体，该书籍是本领域内的标准参考文献，其相关的部分在此引入作为参考。

[0062] 为了直接递送到鼻道、鼻窦、口、咽喉、食道、气管、肺和肺泡，奇数链脂肪酸也可以作为鼻内形式通过使用适用的经鼻内载剂来递送。对于经皮递送和经透皮递送，如本领域技术人员所熟知的，奇数链脂肪酸可以使用洗剂、乳膏、油、酞剂、浆液、透皮贴剂等等来递送。肠胃外的和经静脉的形式也可以包括药学上可接受的盐和/或矿物质和其他的材料，从而使其与所选择的注射类型或者递送系统相容，例如为缓冲的等渗溶液。

[0063] 奇数链脂肪酸可以制成干燥的粉末的形式的程度时，其可以被包含于片剂中。片剂一般地包含，例如合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和/或助熔剂。例如经口服给予可以采用以片剂、囊形片、囊片或者胶囊的剂量单位形式，活性的药物组分与无毒的，药学上可接受的惰性载体组合，所述的载体如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸氢钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇、其混合物等等。适用于本发明的粘合剂包括：淀粉、明胶、天然糖(如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(如阿拉伯树胶，黄耆胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等等。用于本发明的润滑剂可以包括：油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠，其混合物等等。崩解剂可以包括：淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶，其混合物等等。

[0064] 胶囊。胶囊可以通过将标准的 2 件式硬明胶胶囊进行填充来制备,各个胶囊具有 10 到 500 毫克的粉末状活性成分,5 到 150 毫克的乳糖,5 到 50 毫克的纤维素和 6 毫克的硬脂酸镁。

[0065] 软明胶胶囊。奇数链脂肪酸可以溶解在油中,例如可消化的油例如大豆油、棉籽油或者橄榄油。不可消化的油也可以用于具有比油提供的总卡路里摄取更好的控制。制备活性成分,并将其使用正排量泵注射到明胶中从而形成含有例如 100-500 毫克的活性成分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤并干燥。

[0066] 片剂。大量的片剂按照传统规程制备,从而剂量单位是 100-500 毫克活性成分,0.2 毫克胶体二氧化硅,5 毫克的硬脂酸镁,50-275 毫克的微晶纤维素,11 毫克的淀粉和 98.8 毫克的乳糖。可以施加合适的涂布,从而提高风味或者推迟吸收。

[0067] 为了提供泡腾片剂,将合适量的例如柠檬酸单钠盐和碳酸氢钠混合在一起,并且随后辊压,在无水的情况下形成薄片,并随后将所述的薄片碾碎成为颗粒。所述的颗粒随后与活性成分、药物和 / 或其盐、传统的珠或填充剂,以及任选地和甜味剂、调味剂和润滑剂组合。

[0068] 可注射的溶液。通过将充足的活性成分在去离子水中搅拌,并与例如按体积计高达 10% 的丙二醇、盐和 / 或用于递送组合物的水混合来制备适用于通过注射给予的经肠胃外组合物,无论所述的组合物是浓缩的或者即用的形式。考虑到奇数链脂肪酸的性质(单独,部分或者完全可溶于水),奇数链脂肪酸的量和最终浓度可以进行变化,从而该液体可以使用注射器经静脉和 / 或标准的经静脉液体或流体提供。溶液一般使用氯化钠进行等渗,并使用例如超滤来灭菌。

[0069] 悬浮液。制备了用于经口服给予的含水悬浮液,从而每 5ml 含有 100mg 的精细地分开的活性成分,200 毫克的羧甲基纤维素钠,5 毫克的苯甲酸钠,1.0g 的山梨醇溶液, U. S. P. 和 0.025ml 的香草醛。

[0070] 微片剂。对于微片剂,将活性成分压缩成 6 到 12Kp 硬度。最终片剂的硬度受到在制备颗粒中所使用的线性辊的压力的影响,所述的颗粒受到例如碳酸一氢钠和碳酸氢钠粒子尺寸的影响。为了得到较小的颗粒尺寸,可以使用约 15 到 20KN/cm 的线性辊压力。

[0071] 试剂盒。本发明还包括了药物试剂盒,所述的药物试剂盒在例如于手术前、过程中和之后提供可选的细胞能量的即时来源中是有用的。剂量一般制成无菌的以及即用的,例如一个或多个可以打破的容器(例如密封玻璃安瓿瓶),使用注射器穿透用于即时的给药,或者甚至是加压的容器。当期待时,该试剂盒可以进一步地包括一种或多种常规的药物试剂盒组分,例如具有一种或多种药学上可接受的稀释剂、载体的容器,额外的容器等等,这对于本领域技术人员而言是显而易见的。也可以在试剂盒中包括表明所要给予的组分的量的,作为插入物或者标签的印刷说明书,用于给予的指南和 / 或混合组分的指南。应当理解的是,尽管具体的材料和条件在操作本发明中是重要的,未指明的材料和条件只要不阻碍本发明实施的益处,就不被排除在外。

[0072] 药物剂型。本发明的奇数链脂肪酸可以以液体形式提供,或者也可以以胶囊、囊形片或者其他密封的形式提供。一般来说,本发明的一种组合物是通过将例如一半的高岭土或者其他载体加入到共混物中,随后加入第一活性盐形式,例如在最终的液体悬浮液如作为水中的乳液较为不溶的盐形式。该方法尤其适用于非常大规模的混合物,例如 500、1000、

3000 或者甚至 5000 升。

[0073] 递送本发明的奇数链脂肪酸的一个具体方法是涂布用于经肠内递送的片剂、胶囊或者囊形片。肠溶涂布涉及将药学上可接受的赋形剂(或多种赋形剂)的混合物,所述的赋形剂被施加到载体、与载体组合、与载体混合或者添加到载体从而递送药物成分,在此情况下,一种或多种奇数链脂肪酸(例如 C5、C7、C9、C11、C13 和 / 或 C15,其混合物和组合)经过胃无变化地递送到小肠中。所述的涂布可以施加到载体或组合物的经压缩的或者模制的或者挤压的片剂、明胶胶囊和 / 或丸、珠、颗粒或者粒子。可以将所述的涂布通过含水的分散液进行施加,或者在溶解于合适的溶剂之后进行施加。附加的添加剂和其水平,以及主要涂布材料或多种材料的选择取决于以下的性质:在胃中对溶解和崩解的抗性;针对胃部流体以及在胃中时的药物 / 载体 / 酶的渗透性;在靶向的肠部位快速溶解或者崩解的能力;在储存过程中的物理和化学稳定性;无毒性;涂布的操作简单(基质友好的);以及经济的实用性。肠溶涂布的方法在本领域中是公知的。

[0074] Remington's Pharmaceutical Sciences 中公开了肠溶聚合物载体一般地在分子中包括羧基基团和疏水基团,并且所述的肠溶聚合物在具有特定 pH 的溶剂中通过所述羧基基团的解离而溶解。例如,市场上可得到的羟基丙基甲基纤维素乙酰琥珀酸酯是羟基丙基甲基纤维素的衍生物,其是由羧基基团(琥珀酰基团)和疏水基团(乙酰基基团)所取代的。海藻酸、海藻酸钠等其他材料也可以用于提供肠溶涂布。

[0075] 可以在部分水溶性的载体-活性奇数链脂肪酸混合物的制剂中加入其他的添加剂和赋形剂,例如在高岭土的混合物中加入聚维酮(例如聚维酮 30),黄原胶(或者其他的胶)和山梨醇,从而提供本发明的一种制剂的具体实例。对于本领域技术人员来说明显的是,部分赋形剂可溶的活性盐(例如水不可溶或者部分地水可溶的)的实际量可以根据活性物的溶解特性进行改变,该量还可以进一步地通过加入的影响活性物例如在水中的溶解性和 / 或溶解行为的试剂进行变化。对于儿科制剂,活性剂的量可以根据批准用于儿科使用的剂型来减少。

[0076] 液态的奇数链脂肪酸(或者多种脂肪酸)药物组合物的一个实例可以按照以下的组分制备用于经肠内的或者经肠胃外使用:

[0077]

组分	重量
奇数链脂肪酸(或多种脂肪酸)/甘油三酯	1.0 Kg
乳化剂 (例如 Imwitor 375)	100 gr
纯水 (USP)	2.0 Kg

[0078] 该制剂还可以包含,例如:

[0079]

甘油 (USP)	500.0 ml
山梨醇溶液, 70% (USP)	500.0 ml
糖精钠 (USP)	10.0 gr
柠檬酸 (USP)	10.0 gr
苯甲酸钠 (NF)	6.0 gr
聚乙烯吡咯烷酮 30	330.0 gr
黄原胶 200 目	20.0 gr
泡泡糖调味剂	11.1 gr
对羟基苯甲酸甲酯	1.0 gr
对羟基苯甲酸丙酯	100 mg
丙二醇 (USP)	75 ml
附加的 ddH ₂ O	QS 到 5 升。

[0080] 上述组分可以适当提高从而放大。

[0081] 在载体上的封装制剂中一批混合释放的奇数链脂肪酸, 所述的载体例如珠, 可以采用以下的组分进行制备:

[0082]

组分	重量
乳化的奇数链的脂肪酸/甘油三酯	8.0 mg
载体	51.7 mg
硬脂酸钙	4.0 mg
滑石	4.0 mg
药用糖浆	5.5 mg

[0083] 当将奇数链的脂肪酸(C5、C7、C9、C11、C13 和 / 或 C15) 进行组合时, 其可以按照下文进行制剂。用于将第一活性物和第二活性物在包封的制剂中延长释放的胶囊, 在单个胶囊中:

[0084]

第一珠	重量	第二珠	重量
奇数链脂肪酸 C7	6.0 mg	奇数链脂肪酸 C15	2.0 mg
珠	162.9 mg	珠	108.5 mg
漆	6 mg	漆	3.3 mg
滑石	12.6 mg	滑石	5 mg
硬脂酸钙	12.6 mg	硬脂酸钙	5 mg
胶囊	1		

[0085] 当将奇数链脂肪酸进行组合时, 其可以按照下文进行配制。用于将第一活性物和

第二活性物在包封制剂中延长释放的胶囊,在单个胶囊中:

[0086]

第一珠	重量	第二珠	重量
奇数链脂肪酸 C9	6.0 mg	奇数链脂肪酸 C11	2.0 mg
珠	162.9 mg	珠	108.5 mg
漆	6 mg	漆	3.3 mg
滑石	12.6mg	滑石	5mg
硬脂酸钙	12.6 mg	硬脂酸钙	5 mg
小型胶囊	1		

[0087] 在包封的制剂中用于将第二活性物的奇数链脂肪酸延长释放的制剂,在囊形片中:

[0088]

组分	重量	组分	重量
奇数链脂肪酸 C13	6.0 mg	奇数链脂肪酸 C15	2.0 mg
珠	162.9 mg	珠	108.5 mg
漆	6 mg	漆	3.3 mg
滑石	12.6mg	滑石	5 mg
硬脂酸钙	12.6 mg	硬脂酸钙	5 mg
囊形片	1		

[0089] 用于在栓剂中经直肠释放奇数链脂肪酸的制剂:

[0090]

组分	重量
奇数链脂肪酸	100 mg
载体	10 mg
滑石	12.6 mg
硬脂酸钙	12.6 mg
蜂蜡/甘油	1-2 gr

[0091] 包有肠溶衣的包含奇数链脂肪酸(有或者没有乳化剂)的软明胶胶囊是通过以下的方法制备:将奇数链脂肪酸用亲脂性材料涂布,从而得到颗粒,并将在此步骤中得到的颗粒与油基质、抗氧化剂和防腐剂混合形成液体悬浮液,将该液体悬浮液与软明胶薄膜内混合,并且涂布软明胶薄膜从而得到包有肠溶衣的软明胶胶囊。

[0092] 将奇数链脂肪酸(或多种脂肪酸)、硬脂酸和三乙醇胺加热并混合形成乳化的流体。使用均质器将所得到的乳化流体混合均匀,从而得到乳化的悬浮液并且进行肠溶涂布。制剂的实例包括了:

[0093]

	组分	重量
	奇数链脂肪酸	360.0 g
	硬脂酸	78.6 g
	乙醇胺	21.4 g
[0094]	组分	重量
	奇数链脂肪酸	360.0 g
	硬脂酸	30.0 g
	三乙醇胺	20.0 g
[0095]	组分	重量
	奇数链脂肪酸	400.0 g
	硬脂酸	77.0 g
	乙醇胺	23.0 g
	十六醇	50.0 g
[0096]	组分	重量
	奇数链脂肪酸	245.0 g
	硬脂酸	38.5 g
	乙醇胺	11.5 g
	十六醇	50.0 g
	羧甲基纤维素	25.0 g

[0097] 阿尔茨海默病(AD)在多种类型的痴呆症当中是最常见的,并且其临床上的特征在于重度认知损伤、记忆丧失、忘名病、失用症和人格改变。AD的特征还在于只能在尸检检查中确定的两种主要的神经病理学变化。第一种是由称作淀粉样蛋白- β ($A\beta$)^[1,2]的聚集物所构成的弥散性斑块。这些AP斑块在特定的脑区域中发现,并且作为细胞外沉积出现。第二种是Tau蛋白的磷酸化形式聚集形成神经纤维丝缠结,其是在神经元内累积的^[3,4]。AD脑中的其他变化,包括炎症反应和氧化压力也可以随之发生,并且组合的效果是重度神经元和突触障碍。淀粉样蛋白层叠的假说首先是由Hardy和Higgins在1992年提出的^[5],并且其假设了AP引发了AD的发展和其他表型上的变化,包括Tau的病理学。研究显示了家族性AD中,所有的突变导致提高的AP累积,这支持了上述假说。在分散的AD中,其他的未知来源的潜在诱因导致了相同事件的层叠。全部AD病例的最大比例(90-95%)都是晚发性以及在起源上是分散的。

[0098] 在衰老的群体中,AD患病率的统计数据令人警醒。在美国每72秒就有人患上此病。2007年据估计有510万美国人患有AD (Alzheimer's Report Facts and

Figures, 2007)。这一数量包括了 200000 名 65 岁以下的具有早发型 AD 的个体。美国人患有 AD 的比例如下所示:65-74 岁之间为 2%,75-84 岁之间为 19%,以及 85 岁及以上为 42%。更为令人震惊的是根据预测,到 2050 年 65 岁及以上患有 AD 的个体的数量将是 1100 万到 1600 万。在超过 65 岁的人中,阿尔茨海默病是第五大死亡原因。从 2000 年到 2004 年,AD 所引起的死亡增加了 32.8%,而其他主要疾病如心脏病降低了 8% (CDC, National Vital Statistics Reports)。这些统计结果体现了尽管大量的研究使得我们对于 AD 的病因学中涉及的风险因素和生物化学机制有了更多的理解,目前仍然没有改善疾病的疗法。最好的结果是, FDA 批准了在大约一半服药者中约 6-12 个月之内临时地减慢症状恶化的药物,并且当前治疗的目标是改善生活的质量。

[0099] 确定病理生理伤害的引发因素对于发现有效的治疗是决定性的。提出的几种理论包括, A β 沉积的增加、Tau 的磷酸化、氧化压力、金属离子调节异常和炎症。尽管这些方面是与 AD 相关的,并且很可能在 AD 中扮演角色,这些理论中没有哪一个单个地可以解释在此疾病中的异常谱。然而,线粒体能量代谢的调节异常可以是已知的主要神经病理学事件的引发因素。人脑是身体中代谢最为活跃的器官之一。其来自葡萄糖的 ATP 获得能量,对于 ATP 在很大程度上取决于循环的摄取。在脑中仅仅储存少量的糖原,并且根据估计仅足够提供用于正常功能大约 5 分钟的葡萄糖^[6]。可重复的和一致的发现是大脑的代谢效率 (CMRgIc) 在 AD 脑中下降了 17-24%^[7]。除此之外,低的 CMRgIc 显示为区域特异性的,并且和认知评分相关。还已知的是,低的 CMRgIc 在疾病的早期出现,早于 A β 的大量产生。由此推测能量代谢的不足先于 A β 所引起的层叠事件。有趣的是,在细胞培养物模型中,能量产生的抑制导致了可以形成 A β 的淀粉样前体蛋白 (APP) 增加了 80 倍。在使用胰岛素和 2-脱氧葡萄糖处理的野生型小鼠中诱导了能量损失,并且这导致了 13- 分泌酶 (BASE) 的活性提高,这是 A β 形成的限速步骤^[9]。该效果持续了 7 天,并且导致 A β 水平提高 2 倍。在 AD 中,脑中能量不足的诱因是未知的。

[0100] 特别地感兴趣的是最近证实了,在转基因小鼠模型中导致 A β 和磷酸化的 Tau 蛋白增加的基因突变与导致突触功能障碍和凋亡性细胞死亡的线粒体功能障碍相关,这表明有可靠的次级能量不足。线粒体功能障碍包括了线粒体氧化磷酸化(复合物 I、III 和 IV) 的损伤,细胞色素 C 氧化酶、丙酮酸脱氢酶 (PPH)、异柠檬酸脱氢酶 (mICDH) 和 α - 戊酮二酸脱氢酶 (α KGDH) 活性的下降都和 ATP 水平下降有关。该能量代谢的损害已经在多个神经元培养物的研究中得到证实,在所述的研究中神经元培养物暴露到由 β - 分泌酶的作用产生的淀粉样蛋白 β 1-42 片段。在神经元中线粒体能量学上的损伤会明显地导致突触的功能紊乱以及与该疾病的进展相关的细胞死亡。

[0101] 总之,早期的能量不足可以引发淀粉样蛋白的层叠,导致 A β 和磷酸化的 Tau 蛋白的沉积。这些蛋白质可以反过来抑制在能量代谢中涉及的酶,导致有害于神经元并且促进 AD 的病理生理学的能量损失。改进能量代谢在 AD 患者中是有极大的好处的。

[0102] 生酮饮食的使用:已经使用生酮饮食来为脑提供可供选择的能量来源。向身体提供高脂肪、充足蛋白质和低碳水化合物的饮食模拟了饥饿的方面,并且迫使身体燃烧脂肪而非碳水化合物。这导致了循环酮体 (KB) 的上升,所述循环酮体被脑摄取。这导致了循环酮体的上升 (KB: β - 羟基丁酸酯 [BHB] 和乙酰乙酸酯 [AcAc]), 其被脑摄取用于经柠檬酸循环的能量代谢,并且随后通过该呼吸链产生 ATP。生酮饮食已经被用于治疗多种神经疾病。

其还是 AD 的潜在治疗方法,并且已经用于一种转基因动物的 AD 模型中。Van der Auwera 和其合作者^[10]使用生酮饮食治疗过表达 APP 和 A β 的小鼠 43 天。这些小鼠早在 3 个月时就在脑中产生 A β 沉积,并且到了 12 至 14 个月时具有大量的沉积。所述的生酮饮食导致血清 BHB 大量提高,以及脑中 A β 水平显著下降了 25%。尽管有这些令人鼓舞的临床前结果,生酮饮食在 AD 中的研究是缺少的。已经发表的仅有一个关于在可能的 AD 受试者中使用中链甘油三酯(MCT)^[11]。将 20 名 AD 受试者给予单次剂量的 40g MCT,并且这在 90 分钟之后导致了认知(ADAS-cog)评分的显著改善,以及导致血清中 BHB 浓度提高 10 倍^[11]。作者总结,可达到的酮病水平对于 AD 患者可以是有益的。

[0103] 向脑提供能量来源的可选并且更为有效的方式是补充在本文中公开的三庚酸甘油酯(C7TG)。当经肠内给予时,该甘油三酯首先转化成 1 摩尔的甘油和 3 摩尔的庚酸盐,并通过门静脉循环递送到肝脏。庚酸盐进入到线粒体中,在此处 C7 被转化成 C5-CoA (戊酰-CoA),随后是 3-酮戊酰-CoA (BKPCoA)。随后 BKP-CoA 进一步经切割代谢成乙酰辅酶 A 和丙酰 CoA,从而在肝脏中将 CAC 作为燃料直接地供给,但是 BKP-CoA 也进入到 HMG 途径中,产生 C5-酮体(3-羟基戊酸盐和 3-酮戊酸盐)并输送到其他的器官系统,包括大脑中,在那里其再一次转变成丙酰-和乙酰-CoA,为 CAC 和 ATP 生成的提高提供所需要的底物^[12]。C7TG 已经成功地用于治疗具有肥胖和糖原代谢的遗传疾病,以及丙酮酸羧化酶不足的患者,从而对脑和外周器官如肌肉和心脏的能量代谢的间接策略有正面影响^[13,14]。AD 中能量不足的早期矫正对于成功的疾病改善疗法而言是关键的。清楚的是,早期干预在防止 A β 引发的事件层叠中是决定性的。在脑组织中一旦淀粉样斑块已经沉积,并且磷酸化的 Tau 已经发展成神经纤维丝缠结,对神经元和突触的不可逆损伤就会开始。在 AD 有症状前的阶段,提高能量代谢可以预防发展出成熟的病理学。

[0104] 饮食三庚酸甘油酯的现有益处和机制:目前 C7-TG 的益处是在人和动物两者的临床试验结果中已知的。治疗的假设是基于在具有这些遗传疾病的受试者中,能量代谢由柠檬酸循环(CAC)不能充分供给燃料能量而严重受到影响这一可能性。为了与 ATP 产生的呼吸链相关的 CAC 具有有效的功能,在柠檬酸合成酶反应中需要足够的丁酮二酸酯以及乙酰-CoA。由于葡萄糖和中链脂肪酸(C8 和 C10)仅能够提供乙酰-CoA, C7-TG 的作用是乙酰-CoA 和丁酮二酸酯(来自丙酰-CoA 部分)的优秀来源,所述的乙酰-CoA 和丁酮二酸酯两者都在线粒体内产生并且提供必需的底物从而向 CAC 提供燃料。当经肠内给予时,得自 C7-TG 的庚酸盐(C7)几乎全部由肝脏所摄取。C7 不组要 CPT I,肉毒碱-酰基肉毒碱移位酶或者 CPT II 来进入线粒体。其表现为被中链乙酰基-CoA 合成酶活化成庚酰-CoA。在 β 氧化一个循环后,产生了乙酰-CoA 和戊酰-CoA。后者随后氧化成 β -酮戊酰-CoA,其经历硫醇裂解,产生另一种乙酰-CoA 部分和丙酰-CoA。所产生的两种乙酰-CoA 可以转化成乙酰乙酰-CoA。乙酰乙酰-CoA 和 β -酮戊酰-CoA 均可以通过 HMG-CoA 途径加工,形成含有 4 个碳(乙酰乙酸酯和 4-羟基丁酸)和 5 个碳(β -酮戊酸盐 [BKP] 和 β -羟基戊酸盐 [BHP])的酮体。当从肝脏中输出时,包括脑在内的所有的外周器官摄取两类酮体。与乙酰乙酸盐和 β -羟基丁酸相同,利用其他器官的线粒体中的酶的酮将 BKP 和 BHP 两者活化成 CoA 硫酯。BHP-CoA 被转化成 BKP-CoA, BKP-CoA 被切割成乙酰-CoA 和丙酰-CoA 两者。丙酰-CoA 在琥珀酰-CoA 的水平上进入 CAC,并且被转化成丁酮二酸盐。乙酰-CoA 和丁酮二酸盐两者随后可以在 CAC 中进行柠檬酸合成酶的反应。结果是通过呼吸链的 ATP 的形

成量上升,潜在地矫正了能量不足。这就是“补给的”疗法的基础,——通过提供所需要的底物直接对 CAC 提供燃料。

[0105] 除了对充血性心力衰竭有益处之外,肥大型和扩张性心肌病、肝衰竭以及与复发性横纹肌溶解和低血糖症相关的疾病,在几例 CNS 损伤中观察到了快速的和剂量依赖的反应。这些已经包括了会被标记为“自闭症”和类似于阿尔茨海默病的痴呆症的设置。逐步地丧失对姓名的回忆、集中精力和集中阅读的能力、“知道”要说什么但是无法付诸语言,以及重复会话却不知道五分钟之前刚刚说过,这些都是阿尔茨海默病早期发作相关的认知不足。在本文中描述的 C7-TG 和其他的奇数链脂肪酸化合物可以用于治疗具有老年性痴呆和早期阿尔茨海默病的年长受试者,尝试抵消或者推迟在衰老中可能发生的代谢效果。

[0106] 三戊酸甘油酯(甘油基-三戊酸甘油酯-CSTG)的应用基本原理:如前文中所描述的,戊酰-CoA 是来自 C7TG 的庚酸盐的肝脏氧化的中间产物。戊酰-CoA 的进一步代谢与庚酸盐的相同,但是在达到提供用于肝脏能量产生的乙酰-CoA 和丙酰-CoA,以及产生用于输出到其他器官系统的 5-碳的酮体(BKP 和 BHP)相同的最终结果时需要更少的步骤。然而庚酸盐贡献出 2 摩尔的乙酰-CoA 和 1 摩尔的丙酰-CoA,但是戊酸盐仅提供 1 摩尔的乙酰-CoA 和 1 摩尔的丙酰-CoA。这使得 4 碳的酮体(BHB 和 AcAc)的产量减少,而有利于 5 碳的酮体(BKP 和 BHP)的产生。这消除了利用 BKP 和 BHP 中的竞争,从而从戊酸盐提供更为有效的回补。在小鼠脑中,在输注了丙酰-CoA 前体之后,从戊酸盐(刺激 CAC 和能量的产生)更高的回补明确地证明了比庚酸盐、BKP 或者丙酸盐都更好^[15]。出于上面的原因,本发明利用经肠内给予三戊酸甘油酯来为这些小鼠模型的脑提供优化的回补。

[0107] 晚发型的改变将 AbPP 的降解从非淀粉样蛋白途径改变为淀粉样蛋白途径,这可能与 α -和 β -分泌酶复合物的突变或者活性的修饰有关。这还可以与 β 淀粉样蛋白对线粒体功能在能量代谢中的潜伏性影响相关。此前已经证实,在阿尔茨海默病中的线粒体功能障碍可以与 CAC 的底物不足有关,该不足可以导致 ATP 的不足以及线粒体内氧化还原的改变,导致突触的功能障碍以及细胞死亡。由于此前的研究中显示了 AbPP 降解(血小板等等)的相同问题以及外周器官可以具有相同的累积 β 淀粉样蛋白的可能性,越来越多的证据表明 β 淀粉样蛋白也可以从外周器官的代谢到达大脑中,并且被结合到细胞内,在细胞内其影响线粒体的功能并导致神经元细胞的死亡。三戊酸甘油酯(C5-TG)通过其肝脏氧化可以产生充足的“5-碳酮”体,从而为脑提供充足的在此疾病中可以阻滞能量不足的底物。对“外周的”器官以及 CNS 的治疗中,看起来重要的是缓解 β 淀粉样蛋白的影响或者在阿尔茨海默病和可能地其他的老年发作痴呆的情形中牵涉的在神经元中缓解其产量的提高,该提高可以是脑中能量产生受到影响的结果。“生酮”饮食疗法的新改变——使用乙酰-CoA 和丙酰-CoA 两者直接向柠檬酸循环提供燃料。想要的结果可以是氧化还原异常行为的正常化,PDH、mICDH 和 uKGDH 的正常功能,以及 ATP 产量的上升。本公开列出了目标在于研究 C5TG 在转基因动物模型中的效果的研究,所述的动物模型概括了在 AD 脑中发生的一些神经病理学上的改变。

[0108] 本公开描述的研究指向了:(i)测定 C5-TG 在 AD 双转基因小鼠中对认知功能、运动活性和开放场域行为的影响,所述的小鼠过表达突变的人 APP 和早老蛋白,(ii)测定 C5-TG 在转基因小鼠中对认知功能、运动活性和开放场域行为的影响,所述的小鼠在没有其他因子包括 AP 的情况下过表达微管相关的磷酸化 Tau (MAPT),(iii)测定 C5-TG 在

C57BL16 和 22 月龄的小鼠中对认知功能、运动活性和开放场域行为的影响,并且(iv)评估在使用 C5-TG 治疗的 AD 和衰老小鼠模型中神经化学和代谢上的变化。在局部脑组织中定量分析包括:AP 片段 1-40 和 1-42,磷酸化的 Tau,高能磷酸盐化合物(AMP/ADP/ATP),乙酰胆碱(Ach)、多巴胺(DA)、血清素(5HT)、伽玛氨基丁酸盐(GABA)和完整的氨基酸分析。也测定了血浆氨基酸、酰基肉碱、氨基酸和尿有机酸。

[0109] 小鼠模型的原理:C5-TG 的疗效在两种转基因 AD 模型和一种衰老小鼠模型中进行测试。在模型 1(图 1)中,过表达 APP 和 AP 的小鼠在 6 个月时是明显的,并且在 12 个月时有大量的沉积。认知损伤早在六个月时已经是明显的,并且随着年龄变得更加显著。在模型 2(图 2)中,研究了在没有包括 AP 的其他因子的情况下过表达微管相关的磷酸化 Tau (MAPT) 的转基因小鼠。这一病理性 Tau 在细胞体和神经元树突中按照时空相关分布进行积累。在模型 3(图 3)中,研究了衰老的小鼠。此前 Baylor Institute of Metabolic Disease 表征了衰老的小鼠。在 22 月龄时,使用水迷宫评估得到与同一种系的 3 月龄小鼠相比,运动活性和认知功能有显著的下降。该模型用于检验 C5-GT 对年龄相关的认知下降的影响。在人中,这等价于轻度认知损伤(MCI),其中有约 40% 的患者进展为 AD。这些模型和有效性在下文中具体描述。

[0110] 模型 1:AD 转基因小鼠:Jackson 实验室(货号 004462),株系名称:B6C3-Tg(APP^{swe}, PSEN1^{dE9})85Dbo/J。双转基因小鼠表达嵌合的小鼠/人淀粉样前体蛋白(Mo/HuAPP695^{swe})和突变的人早老蛋白 1(PS 1-dE9),这两者均指向 CNS 神经元。两种突变都和早发性阿尔茨海默病相关。“人源化的”Mo/HuAPP695^{swe} 转基因使得小鼠分泌人的 A β 肽。转基因肽和全蛋白可以由对在此区域内的人序列有特异性的抗体来检测(Signet 实验室的单克隆 6E10 抗体)。所包括的 Swedish 突变(K595N/M596L)提高了通过有帮助地通过 β 分泌酶进行加工从转基因中产生的 A β 的量。在整个脑蛋白匀浆中免疫检测了该“人源化的”Mo/HuAPP695^{swe} 蛋白。高水平的转基因突变的人早老蛋白(PS1-dE9)替代了可检测的内源性小鼠蛋白,并也在全脑蛋白质匀浆中进行免疫检测。这些转基因小鼠在 6 到 7 月龄时,在脑中产生 β 淀粉样沉积,并且出现认知功能损伤。这些小鼠可以用于脑的神经疾病的研究中,所述的疾病尤其地为阿尔茨海默病、淀粉样斑块形成和衰老。

[0111] 模型 2:AD 转基因小鼠 Jackson 实验室(货号:05491),株系名称:小鼠 B6. Cg Map1m1(EGFP)K1t Tg(MAPT)8cPdav/J,其对于靶向的等位基因是纯合的,并且对于转基因是半合的,该小鼠是由生活力和生育力的。尽管没有检测到内源小鼠 MAPT,表达了人 MAPT 的所有六种同工型(包括 3R 和 4R 形式)。到三月龄时,在细胞体和树突中检测到过度磷酸化的 MAPT。在早达 2 月龄时,可以在从脑组织中分离到聚集的不可溶 MAPT 的成对螺旋丝。这些突变小鼠在检查人 MAPT 和阿尔茨海默病发病机理的研究中可以是有益的。

[0112] 模型 3:衰老的小鼠:NIH/NIA(保存于 Charles River 实验室),种系 C57BL16NIA 保持了衰老的大鼠和小鼠的群体,其用于科学团体进行直接与衰老和年龄相关疾病的研究中。该动物收容(housed)于无特定病原体的防护下,并且监控基因纯度和健康状态,并且每批次的动物都带有健康报告。在 22 月龄时与 3 月龄的同种系小鼠相比,通过疲劳旋转仪和水迷宫评估,其运动活性和识别功能明显下降。

[0113] 研究设计:将小鼠收容于 Baylor Institute of Metabolic disease 的动物设施内。从标准的酪蛋白纯化食物(Harland Teklad, MN)中特别地制备了含有 C5-TG 的测试食

物和对照食物。在测试食物中,41%的总热量需求由 C5-TG 供给。在模型 1 和模型 2 (Tg AD) (图 1 和 2) 中,将小鼠从 4 周龄时开始暴露于此食物,并且保持 6、12 或者 15 个月的时期。将分隔的动物组以 3 个月的间隔进行行为学、神经化学和代谢测试。该研究的目的是在任意的神经病理改变之前开始使用 C5-TG 对小鼠进行治疗,并且评估认知功能。在另一系列的研究中,将小鼠从 6 月龄或 12 月龄开始暴露于 C5-TG 测试食物。将小鼠以 3 个月的间隔进行评估直到 18 月龄。该研究的目的是确定在大脑中神经病理变化已经确立之后,C5-TG 在改变疾病进展中的影响。

[0114] 在模型 3 中(图 3),将小鼠在 12 月龄时暴露于 C5-TG 和对照食物,并且在 18 和 24 月龄时评估其行为学和神经化学的变化。本研究的目标在于确定在不存在任何异常地表达的 AP 或者磷酸化 Tau 蛋白的情况下,C5-TG 对年龄相关的认知损伤的影响。

[0115] 行为学的方法:在 Baylor Institute of Metabolic Disease 的神经药理学实验室建立并验证了以下的行为学方法:

[0116] 1. 用于短期空间记忆功能的水迷宫测试。

[0117] 2. 用于运动协调的 RotaRod 性能测试。

[0118] 3. 在闪光灯 (photobeam) 激活的场地上进行开放场域行为测试,从而评估探索行为、运动活性和焦虑。

[0119] 4. 后腿和后肢 (rear and hind legs) 的握力测试。

[0120] 神经化学的方法:在神经药理学实验室建立和验证了以下的神经化学方法:

[0121] 1. 使用 ELISA 测试试剂盒来测量脑匀浆中的淀粉样蛋白 β 片段 1-40 和 1-42。

[0122] 2. 使用 ELISA 测试试剂盒来测定脑匀浆中的磷酸化 Tau 蛋白。

[0123] 3. 通过带有 UV 检测的 HPLC 来测量局部脑组织中的脑 AMP/ADP/ATP 测量值。需要将小鼠通过微波固定来处死从而使得酶失活并防止死后的变化。

[0124] 4. 通过带有电化学检测的 HPLC 来测量局部脑组织中的脑乙酰胆碱 (Ach) 的测量值。需要将小鼠通过微波固定来处死从而使得酶失活并防止死后的变化。

[0125] 5. 通过带有电化学检测的 HPLC 来测量局部脑组织中的脑多巴胺、血清素和去甲肾上腺素。

[0126] 6. 通过带有 UV 检测的 HPLC 来进行血浆和脑组织中的完全定量氨基酸谱。测定了脑组织中的 GABA 和其他的兴奋性和抑制性的氨基酸。

[0127] 7. 通过 GC-MS 来测定尿有机酸和血液酰基肉毒碱。

[0128] 预期的是,本说明书中所讨论的任何实施方案可以通过关于本发明的任何方法、试剂盒、试剂或组合物来实施,反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0129] 要理解的是,本文所述的具体实施方案是通过举例说明的方式来显示而不是为了限制本发明。本发明的主要特征可以在不脱离本发明范围的情况下用于各种实施方案中。本领域技术人员将认识到,或者能够仅仅利用常规的实验确定本文所述具体步骤的许多等同物。这样的等同物被认为是在本发明的范围内,且被权利要求书所涵盖。

[0130] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请表明了本发明所涉及领域的技术人员的水平。所有的出版物和专利申请均引入本文作为参考,其引入的程度如同各个独立的出版物或专利申请具体并独立地被指明引入作为参考。

[0131] 词语“一个(a)”或“一种(an)”当与权利要求书和/或说明书中的术语“包含(comprising)”结合使用时,可以指“一种”,但其也与“一种或多种”、“至少一种”和“一种或多于一种”的意思相一致。在权利要求书中所使用的术语“或者”是指“和/或”,除非明确指明仅仅是指替代物,或替代物为相互排斥的,尽管公开内容支持仅仅指替代物及“和/或”的定义。在整个本申请中,术语“大约”用来说明这样的值,其包括用来测定所述值的装置和方法的误差的固有变化,或者研究受试者之间存在的变化。

[0132] 如在本说明书和权利要求书中所使用的,词语“包含(comprising)”(以及任何形式的“包含”,如“包含(comprise)和包含(comprises)”),“具有(having)”(以及任何形式的“具有”,如“具有(have)”和“具有(has)”),“包括(including)”(以及任何形式的“包括”,如“包括(includes)”和“包括(include)”)或“含有(containing)”(以及任何形式的“含有”,如“含有(contains)”和“含有(contain)”)是包括的或开放式的,且不排除额外的,未述及的元素或方法步骤。

[0133] 本文所使用的术语“或它们的组合”是指在该术语之前所列举项目的全部排列和组合。例如,“A、B、C或它们的组合”意在包括A、B、C、AB、AC、BC或ABC中的至少一种,并且如果在特定的上下文中顺序是重要的,那么还包括BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC或CAB。继续这个例子,明显包括的是包含一种或多种项目或术语的重复的组合,如BB、AAA、MB、BBC、AAABCCCC、CBAAAA、CABABB等等。本领域技术人员将理解的是,通常对任何组合中的项目或术语的数目没有限制,除非从上下文中另外是明显的。

[0134] 根据本发明的公开内容,在不过度的实验下可以制备和实施本文所公开和要求保护的全部组合物和/或方法。尽管以优选的实施方式的形式描述了本发明的组合物和方法,但是对于本领域技术人员来说明显的是,在不脱离本发明的构思、精神和范围的情况下,可以改变本文所述的组合物和/或方法以及方法的步骤或方法的步骤的顺序。对本领域技术人员而言明显的所有这样相似的取代和修饰被认为是在所附的权利要求书所限定的本发明的精神、范围和构思内。

[0135] 参考文献

[0136] 第6335361号美国专利:Method of treating benign forgetfulness.

[0137] 第20080287372号美国专利申请:Use of Ketogenic Compounds for Treatment of Age-Associated Memory Impairment.

[0138] 第20090253781号美国专利申请:Therapeutic compositions.

[0139] 1. Glenner GG, Wong CW, Quaranta V, Eanes ED. The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Appl Pathol.* 1984;2(6):357-69.

[0140] 2. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(12):4245-9.

[0141] 3. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(11):4051-5

- [0142] 4. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau(tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc Natl Acad Sci USA. 1986 ;83(13) :4913-7.
- [0143] 5. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease :the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992Apr 10 ;256(5054) :184-5. Review.
- [0144] 6. Clarke DO, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In :Siegel GJ, AgranoffBW, Albers RW, MolinoffPB, eds. Basic neurochemistry. New York :Raven Press, 1994 :645-680.
- [0145] 7. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network :anatomy, function, and relevance to disease. Ann NY Acad Sci. 2008 ;1124 :1-38. Review.
- [0146] 8. Gabuzda O, Busciglio J, Chen LB, Matsudaira P, Yankner BA. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. J Biol Chem. 1994 ;269(18) :13623-8
- [0147] 9. Velliquette RA, O'Connor T, Vassar R. Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice :possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis. J Neurosci. 2005 ;25(47) :10874-83.
- [0148] 10. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. Nutr Metab(Lond). 2005 ;2 :28.
- [0149] 11. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson OS, Hyde K, Chapman D, Craft S. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory impaired adults. Neurobiol Aging. 2004 ;25(3) :311-4.
- [0150] 12. Kinman RP, Kasumov T, Jobbins KA, Thomas KR, Adams JE, Brunengraber LN, Kutz O, Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. Brewer WU, Roe CR, Brunengraber H. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 ;291(4) :
- [0151] 13. Roe CR, Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease :therapeutic potential. J Inherit Metab Dis. 2006 ;29(2-3) :332-40. Review.
- [0152] 14. Roe, C. R. , Sweetman, L. , Roe, D. S. , David, F. , Brunengraber, H. Effective Dietary Treatment of Cardiomyopathy & Rhabdomyolysis in Long-Chain Fat Oxidation Disorders using an Anaplerotic Odd-Chain Triglyceride. J. Clin. Invest. 110(2) :259-269, 2002.
- [0153] 15. Xiao Wang, Guofang Zhang, Michelle A. Puchowicz, Takhar Kasumov, Frederick Allen Jr, Adam J. Rubin, Ming Lu, Xin Yu, Charles R. Roe, and Henri Brunengraber :Fatty acid oxidation and anaplerosis from(Intravenous) propionylCoA precursors in normal and the very-long-chain acyl-CoA

dehydrogenase deficient mouse brain. J. BioI. Chern. In Press 2009.

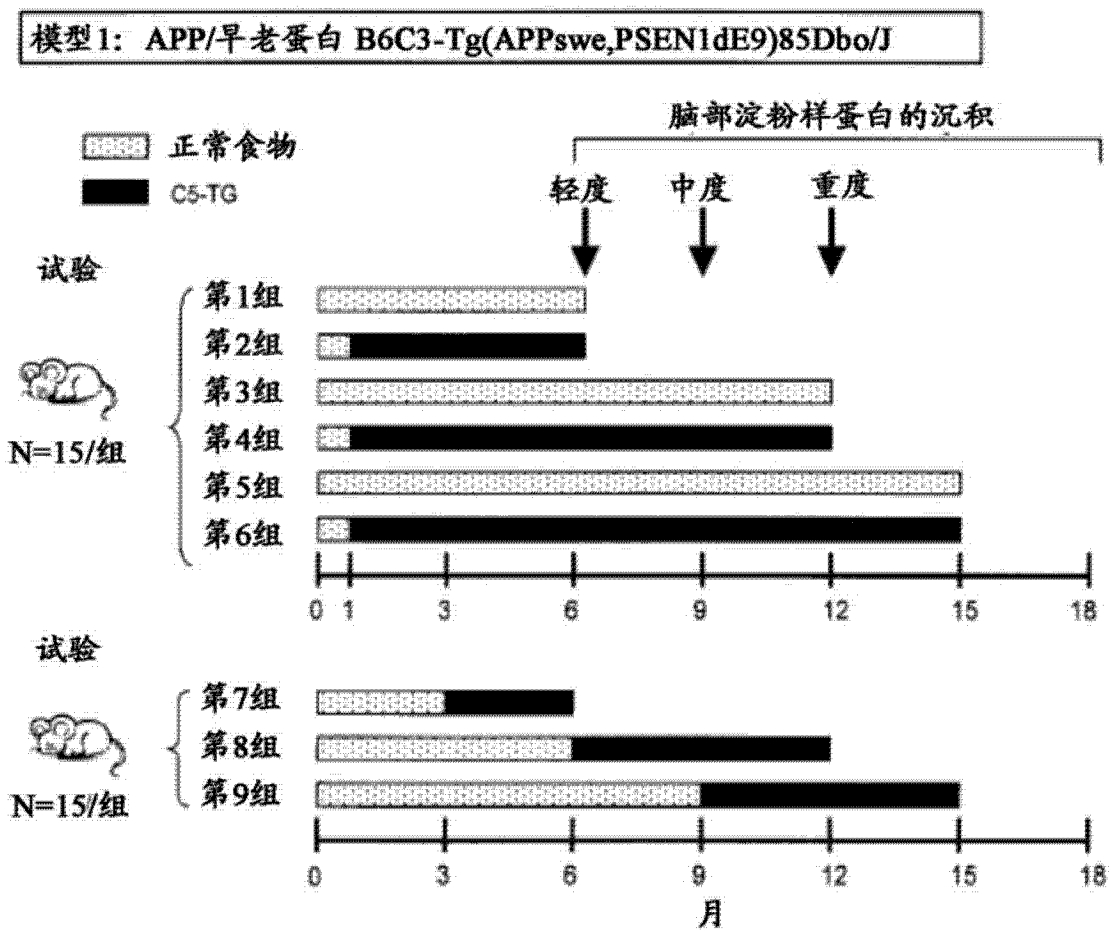


图 1

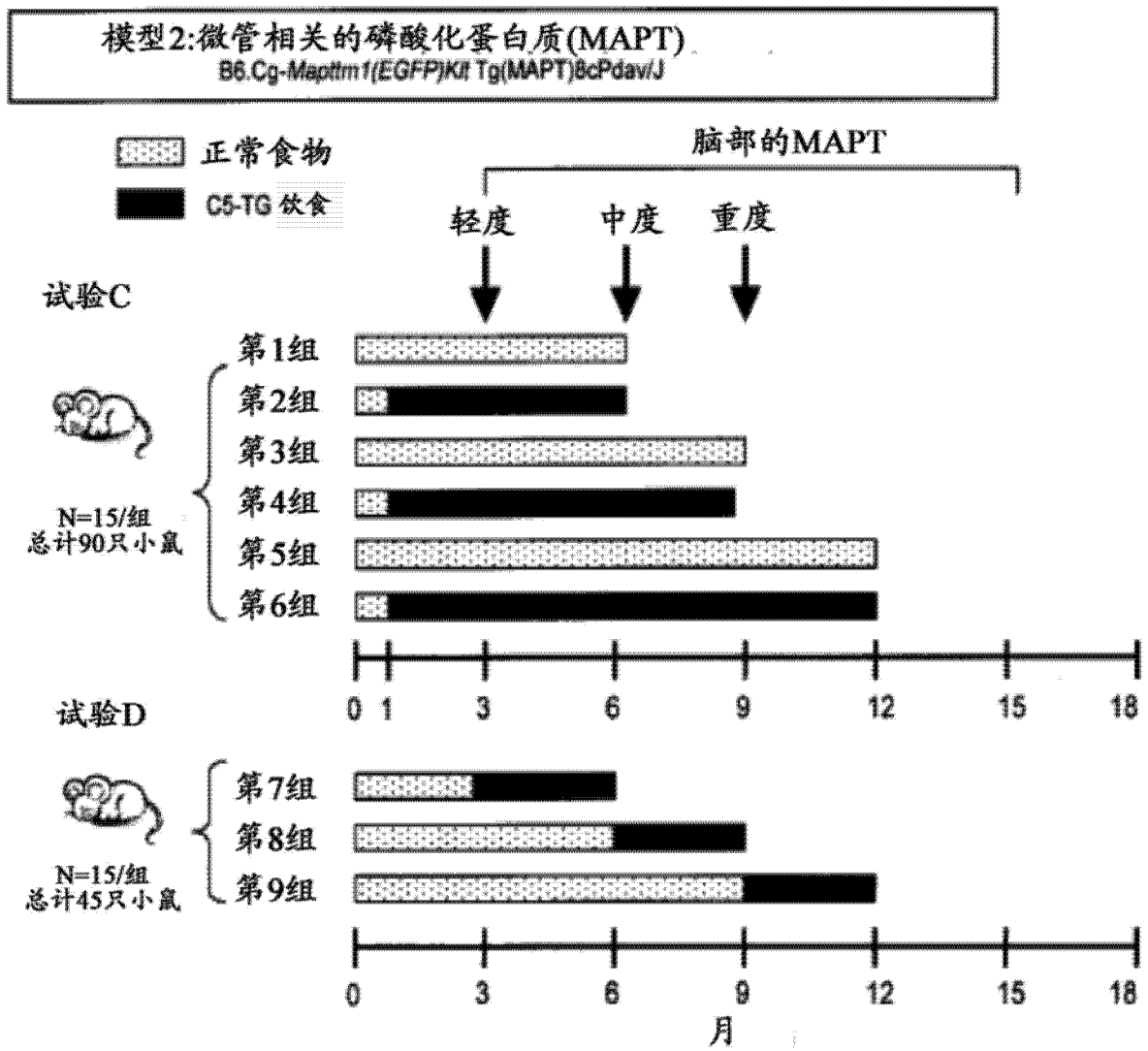


图 2

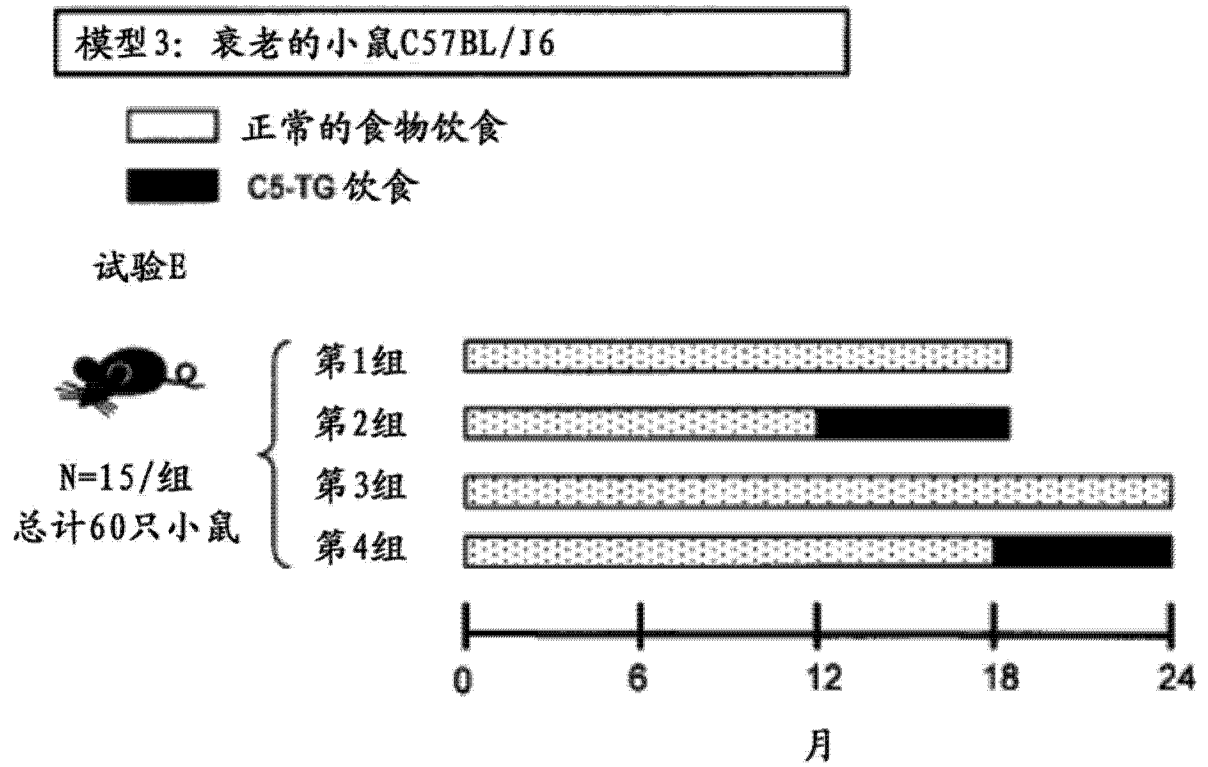


图 3