



(21) 申請案號：104136399

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 04 日

(51) Int. Cl. : A61K31/145 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30) 優先權：2014/11/05 美國

62/075,536

(71) 申請人：雷普特製藥有限公司 (美國) RAPTOR PHARMACEUTICALS INC. (US)
美國

(72) 發明人：里歐 派堤斯 RIOUX, PATRICE (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：2 共 58 頁

(54) 名稱

使用半胱胺組合物治療亨廷頓氏病之方法

METHODS OF TREATING HUNTINGTON'S DISEASE USING CYSTEAMINE COMPOSITIONS

(57) 摘要

本發明大體係關於使用包括半胱胺或胱胺或其鹽或衍生物之組合物治療神經退化性疾病，諸如亨廷頓氏病(Huntington's Disease)之方法。

The present disclosure relates in general to methods for the treatment of neurodegenerative disease, such as Huntington's Disease, using compositions comprising cysteamine or cystamine or salts or derivatives thereof.

指定代表圖：

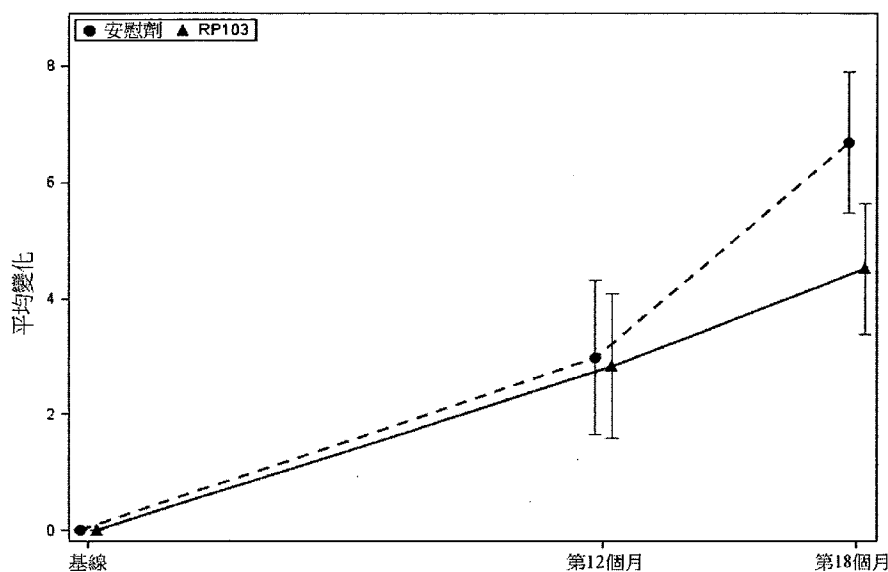


圖1A

發明摘要

※ 申請案號：104136399

※ 申請日：104.11.4

※IPC 分類：A61K 31/45 (2006.01)

A61P 25/4 (2006.01)

【發明名稱】

使用半胱胺組合物治療亨廷頓氏病之方法

METHODS OF TREATING HUNTINGTON'S DISEASE

USING CYSTEAMINE COMPOSITIONS

● 【中文】

本發明大體係關於使用包括半胱胺或胱胺或其鹽或衍生物之組合物治療神經退化性疾病，諸如亨廷頓氏病(Huntington's Disease)之方法。

● 【英文】

The present disclosure relates in general to methods for the treatment of neurodegenerative disease, such as Huntington's Disease, using compositions comprising cysteamine or cystamine or salts or derivatives thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1A）圖。

【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

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】

使用半胱胺組合物治療亨廷頓氏病之方法

METHODS OF TREATING HUNTINGTON'S DISEASE USING
CYSTEAMINE COMPOSITIONS

本申請案主張2014年11月5日申請的美國臨時專利申請案第62/075,536號的優先權，所述申請案以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明大體係關於使用包括半胱胺或胱胺或其鹽或衍生物的組合物治療神經退化性疾病，諸如亨廷頓氏病(Huntington's Disease)的方法。

【先前技術】

亨廷頓氏病(HD)為成人型神經退化病症，用於其的治療策略已幫助解決HD的某些症狀，但對於真正地治療所述疾病仍無效。HD為常染色體顯性基因病症，在白種人群體中具有每100,000人約5-10人的患病率。臨床症狀包含舞蹈病及行為障礙，但所述疾病的最有問題的特徵為緩慢進行性運動功能障礙及認知受損(1)。HD的病理學藉由神經元中的神經炎及核內包涵體及大腦皮質的紋狀體及更深層中的相對選擇性神經損失的存在表徵。HD由HTT基因的第一外顯子中的胞嘧啶-腺嘌呤-鳥嘌呤(CAG)三個一組重複擴展造成，導致亨廷頓蛋白中的擴展的多肽醯胺酸拉伸(2)。HD在多肽醯胺酸擴展超出35 CAG，將多肽醯胺酸拉伸放大超過傾向於聚集的臨界值的一點時產生。CAG數目與起始年齡之間存在逆相關(3)。突變亨廷頓蛋白已與許多細胞方法的中斷

有關，包含蛋白質清除、蛋白質-蛋白質相互作用、粒線體功能、軸突運輸、正甲基-D-天冬胺酸受體活化、基因轉錄以及轉譯後修飾(4,5)。儘管突變亨廷頓蛋白在神經元及非神經元組織中具有廣泛分佈，紋狀體的中型多棘GABA能神經元展現最顯著脆弱性(5)。

儘管HD的發病機制的理解中存在進展，神經保護性或治癒性策略仍為無效的，且平均壽命為疾病起始之後的10年至20年(6)。四苯納嗪為北美及一些歐洲國家特許的治療HD的唯一藥物，且治療與HD相關的舞蹈病但並不改善認知、減緩運動功能中的下降或顯示關於功能量表的益處(7)。患者通常經開具抗精神病劑及/或抗抑鬱劑處方以治療行為或情緒障礙，但不存在其改善運動功能或改變疾病進展的證據。

【發明內容】

本發明係關於使用包括半胱胺產品的組合物治療諸如亨廷頓氏病的神經退化性疾病，所述組合物經調配以每天投與小於四次，例如每天兩次。本文中發現投與半胱胺組合物對改善患有HD的患者的運動功能有效。

在各種實施例中，本發明提供治療患者中的亨廷頓氏病的方法，包括以每天1000 mg到1500 mg的總日劑量每天兩次地投與半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽。在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽以按兩個劑量給予的大致1200 mg的總日劑量投與。在各種實施例中，投與以各自大致600 mg的兩個日劑量給予。

在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽按一個、兩個或三個劑量以每天大致1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg的總日劑量投與。

在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽按每天一個、兩個或三個劑量以15 mg/kg到25

mg/kg、15 mg/kg到20 mg/kg或10 mg/kg到20 mg/kg的總日劑量投與。

在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽在延遲釋放或延長釋放調配物中。在各種實施例中，延遲釋放組合物經腸溶包衣。舉例而言，包衣可由以下所構成的族群中選出：聚合明膠、蟲膠、甲基丙烯酸共聚物類型CNF、鄰苯二甲酸丁酸纖維素、鄰苯二甲酸氫纖維素、鄰苯二甲酸丙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、鄰苯二甲酸醋酸纖維素(CAP)、醋酸苯偏三酸纖維素(CAT)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯、二氧基丙基甲基纖維素丁二酸酯、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、醋酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCAS)以及丙烯酸聚合物及共聚物，其通常由丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯及/或甲基丙烯酸乙酯及丙烯酸酯與甲基丙烯酸酯之共聚物形成。可經口或非經腸投與組合物。本文中涵蓋的其他腸溶衣及調配物另外論述於實施方式中。

在一些實施例中，延遲釋放調配物包括在調配物到達個體的小腸或胃腸道區域(其中pH大於約pH 4.5)時釋放半胱胺或胱胺的腸溶衣。在各種實施例中，調配物在約4.5至6.5、4.5至5.5、5.5至6.5的pH或約pH 4.5、5.0、5.5、6.0或6.5處釋放。

在各種實施例中，半胱胺、胱胺或其醫藥學上可接受之鹽以經腸溶包衣的錠劑或膠囊形式調配。

在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽產品進一步包括一醫藥學上可接受之載劑。進一步設想將半胱胺產品調配為無菌醫藥組合物。

在各種實施例中，投與導致相比於未接受半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的個體的總運動評分的下降的較慢進展。在一些實施例中，較慢進展為由下列者所構成的族群中

選出的一或多個運動評分中減少的改變的結果：舞蹈病分項評分、平衡及步態分項評分、手部運動分項評分、眼球運動分項評分以及最大肌張力障礙分項評分。

在某些實施例中，接受半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的患者中的一或多種症狀的改變顯示為比症狀的基線評估有益至少10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或大於75%。在某些實施例中，總運動評分的進展或下降速率減緩至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或大於75%。量測可使用統一亨廷頓氏病評定量表(UHDRS)進行。

HD的症狀中的較慢下降的其他標誌使用以下參數中的一或多者距基線的改變測量：使用用於下列者的標準化測試：(i)功能評估(UHDRS總功能能力，獨立量表)；(ii)神經心理學評估(認知評估，馬蒂斯癡呆(Mattis Dementia)評定量表，連線測試A及B，圖形劃消測試，霍普金斯(Hopkins)言語學習測試，發音速度測試)；及(iii)精神評估(UHDRS行為評估，蒙哥馬利及艾森貝格(Montgomery and Asberg)抑鬱評定量表)。

在某些實施例中，症狀在投與之後6個月、12個月、18個月或2年或更長時間處檢定。

本發明亦提供一種減緩罹患神經退化性疾病的個體的大腦及紋狀體萎縮症的進展的方法，包括向需要其之個體投與包括以按兩個劑量給予的大致1000 mg至1500 mg，或大致1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg的總日劑量的半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。

在各種實施例中，本發明涵蓋一種治療罹患神經退化性疾病的個體的肌張力障礙的方法，包括向需要其之個體投與包括以按兩個劑量

給予的大致1000 mg至1500 mg，或大致1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg的總日劑量的半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦涵蓋一種減少罹患神經退化性疾病的個體的轉麩胺醯胺酶的水準的方法，包括向需要其之個體投與包括以按兩個劑量給予的大致1000 mg至1500 mg，或大致1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg的總日劑量的半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。在各種實施例中，轉麩胺醯胺酶為Tgase 2。

在各種實施例中，罹患神經退化性疾病的個體罹患亨廷頓氏病。在各種實施例中，預期半胱胺或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療任何階段的亨廷頓氏病(階段1至階段5)，包含早期階段，諸如階段1或階段2，中間階段，諸如階段3及階段4，以及晚期亨廷頓氏病，諸如階段5 HD。HD的階段的其他論述提供於實施方式中。

對於本文中的方法或用途中的任一者，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽以按兩個劑量給予的大致1200 mg的總日劑量投與。在各種實施例中，投與以各自大致600 mg的兩個日劑量給予。

預期在治療期間可存在某一時段，其中半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的劑量需要在斜升或斜降期期間變化。

在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的總日劑量在500 mg至2000 mg、750 mg至1750 mg、1000 mg至1500 mg之間，或可在前述值中的任兩個之間的範圍內。在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的總日劑量為每天500 mg、600 mg、700 mg、800

mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg或2000 mg。預期前述劑量中的任一者每天投與兩次。另外預期前述劑量中的任一者每天投與兩個相同劑量。

在本發明的各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽以介於約10 mg/kg至約250 mg/kg，或約100 mg/kg至約250 mg/kg，或約60 mg/kg至約100 mg/kg或約50 mg/kg至約90 mg/kg，或約30 mg/kg至約80 mg/kg，或約20 mg/kg至約60 mg/kg，或約10 mg/kg至約50 mg/kg範圍內的日劑量投與。另外，有效劑量可為0.5 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg/25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、225 mg/kg、250 mg/kg、275 mg/kg、300 mg/kg、325 mg/kg、350 mg/kg、375 mg/kg、400 mg/kg、425 mg/kg、450 mg/kg、475 mg/kg、500 mg/kg、525 mg/kg、550 mg/kg、575 mg/kg、600 mg/kg、625 mg/kg、650 mg/kg、675 mg/kg、700 mg/kg、725 mg/kg、750 mg/kg、775 mg/kg、800 mg/kg、825 mg/kg、850 mg/kg、875 mg/kg、900 mg/kg、925 mg/kg、950 mg/kg、975 mg/kg或1000 mg/kg，或可在前述值中的任兩個之間的範圍內。在一些實施例中，半胱胺產品以大致0.25 g/m²至4.0 g/m²體表面積、約0.5-2.0 g/m²體表面積或1-1.5 g/m²體表面積，或1-1.95 g/m²體表面積，或0.5-1 g/m²體表面積，或約0.7-0.8 g/m²體表面積，或約1.35 g/m²體表面積，或每天約1.3至約1.95 g/m²，或每天約0.5至約1.5 g/m²，或每天約0.5至約1.0 g/m²，例如至少約0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2 g/m²，或至多約0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.2、2.5、2.7、3.0、

3.25、3.5或3.75 g/m²或可在前述值中的任兩個之間的範圍內的總日劑量投與。

在本文中描述為方法(尤其涉及治療的方法)的本發明的態樣可或者描述為半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的(醫藥)用途。舉例而言，在一個變化形式中，本文描述述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽治療亨廷頓氏病的用途。在另一變化形式中，本文描述用於治療亨廷頓氏病的包括半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物，其中組合物以按兩個劑量給予的大致1000 mg至1500 mg的總日劑量投與。

用於治療的本文所述的藥劑及組合物本身亦為本發明的態樣，例如以合成物質形式。

在本文所述的治療方法(或用途)中，方法視情況包括與半胱胺、胱胺或其醫藥學上可接受之鹽組合向個體投與輔助治療劑。在一些實施例中，輔助治療劑由下列者所構成的族群中選出：抗精神病劑、抗抑鬱劑、囊泡單胺轉運體(VMAT)抑制劑(諸如四苯納嗪)、多巴胺抑制劑、拉喹莫德(laquinimod)、CNS免疫調節劑、神經保護因子、BDNF及上調BDNF的藥劑、安帕金(ampakine)、AMPA型麩胺酸受體的陽性調節劑、BDNF受體TrkB的活化劑及基因治療劑。

抗抑鬱劑包括：SSRI抗抑鬱劑，諸如氟西汀(floxetine)、西他普蘭(citalopram)及帕羅西汀(paroxetine)；三環抗抑鬱劑，諸如阿米替林(amitriptyline)；其他類型的抗抑鬱劑，包含米氮平(mirtazapine)、度洛西汀(duloxetine)及文拉法辛(venlafaxine)。

抗精神病藥物包含利培酮、奧氮平、阿立哌唑、泰必利(tiapride)及喹硫平、苯并二氮吡，諸如氯硝西洋及安定(diazepam)，以及情緒穩定劑，諸如卡馬西平(carbamazepine)。

在一些實施例中，本文所述的方法(或用途)另外包括投與由下列者所構成的族群中選出的另一治療劑：四苯納嗪、拉喹莫德、BDNF、安帕金、氟西汀、西他普蘭、帕羅西汀、阿米替林、米氮平、度洛西汀、文拉法辛、利培酮、奧氮平、阿立哌唑、泰必利、喹硫平、氯硝西洋安定以及卡馬西平。

在各種實施例中，個體不同時服用四苯納嗪。

在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽非經腸或經口投與。在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽進一步包括一醫藥學上可接受之載劑。另外預期半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽調配為無菌醫藥組合物。

在各種實施例中，本文中的方法包括投與半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該鹽為半胱胺酒石酸氫鹽或半胱胺鹽酸鹽。在各種實施例中，半胱胺酒石酸氫鹽或半胱胺鹽酸鹽在延遲釋放調配物中。

就本文所述的任何組合治療而言，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽可與其他活性劑同時投與，該等活性劑可在與藥劑的摻和物中或可在單獨的組合物中。個組合物較佳包含一醫藥學上可接受之稀釋劑、佐劑或載劑。當藥劑分開投與時，其可按任何次序投與。

在另一態樣中，本文描述一種增加腦細胞或神經元細胞中的腦源性神經營養因子(BDNF)活性水準的方法，包括以有效增加細胞中的BDNF活性的量接觸細胞與半胱胺、胱胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，當相比於投與半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽之前的水準時，展示BDNF的增加的水準。

亦預期半胱胺在HD患者中具有其他活體內效應，包含(但不限於)

抑制轉麩胺醯胺酶2(TG2)活性；抑制卡斯蛋白酶3的促細胞凋亡活性；增加熱休克蛋白的產生，其防止蛋白質錯誤摺疊及幫助錯誤摺疊的蛋白質再摺疊；增加諸如麩胱甘肽的抗氧化劑的水準；增加BDNF的釋放，其可提昇紋狀體神經元生存率；增加熱休克含DnaJ蛋白1b(HSJ1b)的水準；以及增加大腦中的半胱胺酸的水準。

前述概述不意圖定義本發明的每一態樣，且其他態樣描述於其他部分，諸如實施方式中。整個文獻意欲以統一揭露內容形式相關，且應理解，涵蓋本文所述的特徵的所有組合，即使特徵組合未在此文獻的相同句子或段落或部分中發現在一起。

除前述以外，本發明包含以任何方式比藉由上文特定段落定義的變化形式範疇窄的本發明的所有實施例作為另一態樣。舉例而言，本發明的某些態樣描述為一類，且應理解一類的每一成員單獨地為本發明之一態樣。另外，描述為一類或一類的選擇成員的態樣應理解為涵蓋所述類的兩個或更多個成員的組合。儘管本申請人創造本文所述的本發明的整個範疇，本申請人不意欲對其他人的先前技術作品中所述的主題分段。因此，在段落範疇內的法定先前技術藉由專利局或其他實體或個人引起本申請人關注的情況下，本申請人保留在適用專利法下行使修正權以重新定義此類段落的主題以從此類段落的範疇特定排除此類法定先前技術或法定先前技術的明顯變化形式的權利。藉由此類修正段落定義的本發明的變化形式亦預期作為本發明的態樣。

【圖式簡單說明】

圖1A顯示藉由意向治療群體中的問診的UHDRS TMS的平均曲線圖改變。平均值從來自以基線、中心、CAG重複、年齡以及BMI作為共變量的重複量測混合效應模型的基線±標準誤差變化。圖1B顯示藉由不服用四苯納嗪的患者(NoTBZ)的符合方案群體中的問診的UHDRS TMS的平均曲線圖改變。平均值從來自以基線、中心、CAG重複、年

齡以及BMI作為共變量的重複量測混合效應模型的基線±標準誤差變化。

圖2為意向治療群體及不服用四苯納嗪的符合方案群體(NoTBZ)中的UHDRS TMS及子項評分的森林圖。一般線性混合模型以基線、中心、CAG重複、年齡以及BMI作為共變量隨時間推移反覆量測。所有終點經其基線值標準化以在相同標度上表示。虛線顯示無效應點且粗線顯示主要終點治療效應。

【實施方式】

本發明係關於使用調配用於每天投與(例如)兩次的半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽治療諸如亨廷頓氏病的神經退化性疾病。

定義

除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「所述」包含複數個指示物。因此，例如對「一種衍生物」的參考包含複數個此類衍生物且對「一個患者」的參考包含對一或多個患者的參考，諸如此類。

此外，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。類似地，「包括 (comprise/comprises/comprising)」及「包含 (include/includes/including)」為可互換的且並不意欲為限制性的。

更應理解在各種實施例的描述使用術語術語「包括」的情況下，本領域中的一般技術者將理解在一些特定情況中，可使用措辭「基本上由……組成」或「由……組成」替代地描述實施例。

除非另外定義，否則本文中所用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解相同的含義。儘管類似或等效於本文所述的彼等方法及材料的方法及材料可用於實施所揭露的方法及產品，但是例示性方法、裝置以及材料描述在本文中。

提供上文所論述且貫穿本文的文件僅僅出於其在本申請案的申請日期之前揭露。不應將本文中的任何內容解釋為承認本發明人無權先於藉助於先前發明的此揭示內容。在特別注意其所引用的揭露內容的情況下，各文件以全文引用的方式併入本文中。

以下參考文獻為本領域中的一般技術者提供用於本發明之許多術語之一般定義：辛格爾頓(Singleton)等人，微生物學與分子生物學辭典(DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY)(第2版，1994)；劍橋科技辭典(THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY)(沃克(Walker)編，1988)；遺傳學字典(THE GLOSSARY OF GENETICS)，第5版，R.里格爾(Rieger)等人(編)，斯普林格出版社(Springer Verlag)(1991)；以及黑爾(Hale)及馬哈姆(Marham)，哈珀柯林斯生物學辭典(THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY)(1991)。

如本文所用，「治療有效量」或「有效量」係指足以導致症狀改善，例如相關醫學病況的治療、治癒、預防或改善，或此類病況的治療、治癒、預防或改善速率的增加，通常提供經治療患者群體的統計顯著改善的半胱胺產品，例如半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的所述量。當參考單獨投與的個別活性成分時，治療有效劑量僅指所述成分。當參考組合時，治療有效劑量係指不論組合(包含連續或同時)投與的產生治療效果的活性成分的組含量。在各種實施例中，治療有效量之半胱胺產品改善與各種神經退化性疾病相關的症狀，包含(但不限於)動作遲緩、肌張力障礙、運動不足、認知功能障礙以及精神病發作，包含抑鬱症。

「治療」係指預防性治療或治療性治療。在某些實施例中，「治療」係指出於治療或預防目的，向個體投與化合物或組合物。

「治療性」治療為出於減輕或消除病理學病徵或症狀的目的，向

展示彼等病徵或症狀的個體投與治療。病徵或症狀可為生物化學、細胞、組織學、功能或物理、主觀或客觀的。

「預防性」治療為出於降低患病理學的風險的目的，向未展示疾病的病徵或僅展示疾病的早期病徵的個體投與治療。本發明的化合物或組合物可作為預防性治療提供以減少患病理學的可能性或以使病理學(若患有)的嚴重性最小化。

「診斷」意謂鑑定病理學病況的存在、程度及/或性質。診斷方法在其特殊性及選擇性方面不同。雖然特定診斷方法可能不提供病況的確定診斷，但若所述方法提供輔助診斷的正向指示，則其為足夠的。

「醫藥組合物」係指適合於在個體動物(包含人類及哺乳動物)中的醫藥用途的組合物。醫藥組合物包括治療有效量的半胱胺產品、視情況存在之另一生物活性劑以及視情況存在之醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。在一實施例中，醫藥組合物包涵包括活性成分及構成載劑的惰性成分的組合物，以及直接或間接由任何兩種或大於兩種成分的組合、複合或聚集或由一種或大於一種成分的解離或由一種或大於一種成分的其他類型的反應或相互作用產生的任何產物。因此，本發明的醫藥組合物涵蓋藉由將本發明化合物與醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑摻和製得的任何組合物。

「醫藥學上可接受之載劑」係指標準醫藥載劑、緩衝劑以及其類似物中的任一者，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、右旋糖的5%水溶液以及乳液(例如，油/水或水/油乳液)。賦形劑的非限制性實例包含佐劑、黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、濕潤劑、潤滑劑、助滑劑、甜味劑、調味劑以及著色劑。適合的醫藥載劑、賦形劑以及稀釋劑描述於雷明頓氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第19版(麥克出版公司(Mack Publishing Co.), 伊斯頓(Easton), 1995)中。較佳醫藥載劑視投與活性劑的預期模式而定。投與的典型模式包含經腸(例

如，經口)或非經腸(例如，皮下、肌肉內、靜脈內或腹膜內注射；或局部、經皮或經黏膜投與)。

「醫藥學上可接受之鹽」為可調配至用於醫藥用途的化合物中的鹽，包含(但不限於)金屬鹽(例如，鈉、鉀、鎂、鈣等)及氨或有機胺的鹽。半胱胺鹽的實例包含鹽酸鹽、酒石酸氫鹽以及磷酸半胱胺衍生物。胱胺及胱胺鹽衍生物包含硫酸化胱胺。

如本文所用，活性劑的「醫藥學上可接受之」或「藥理學上可接受之」鹽、酯或其他衍生物包括例如指並非生物學上或以其他方式非所需的材料的鹽、酯或其他衍生物，亦即材料可在不引起任何非所需生物效應的情況下或在不以有害方式與含有其的組合物的任一組分或存在於個體身體上或體內的任何組分相互作用的情況下向個體投與。

如本文所使用，術語「單位劑型」係指適合作為用於人類及動物個體的單一劑量的物理離散單元，各單元含有視需要與醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、載劑或媒劑結合的以足以產生所需效果的量計算的本發明的預定數量的化合物。本發明的新穎單位劑型的規格視使用的特定化合物及將實現的效果以及與主體中的各化合物相關的藥效學而定。

如本文所使用，術語「個體」包涵哺乳動物。哺乳動物的實例包含(但不限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人靈長類(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗以及貓；實驗室動物，包含啮齒動物，諸如大鼠、小鼠以及天竺鼠以及其類似動物。術語並不指示特定年齡或性別。在各種實施例中，個體為人類。

神經退化性疾病/亨廷頓氏病

亨廷頓氏病通常由運動及神經功能中之症狀的起始及下降的進展

定義或藉由其表徵。HD可分成五個階段：患有早期HD(階段1及階段2)的患者具有關於認知問題的增加的擔憂，且此等擔憂在中度/中間HD(階段3及階段4)期間保持恆定。患有末期或晚期HD(階段5)的患者具有認知能力的缺乏(胡(Ho)等人，臨床遺傳學(*Clin Genet.*) 2011年9月; 80(3): 235-239)。

階段的進展可觀測如下：早期階段(階段1)，其中個體診斷為患有HD且可在家及在工作兩者中完全發揮功能。早中期階段(階段2)，個體仍可雇傭但能力較低且能夠伴以一些困難地管理其日常事務。晚中期階段(階段3)，個體不再可工作及/或管理家庭責任且需要幫助或監督以處理日常財務及其他日常事務。早晚期階段患者(階段4)在日常活動中不再獨立但仍能夠由其家人或專業人員支持而在家生活。在晚期階段(階段5)中，個體在日常活動中需要完全支持且通常需要專業護理。患有HD的患者通常在其症狀第一次出現之後約15年至20年死亡。

在中間階段中，隨著疾病進展，初始運動症狀將逐漸發展為更明顯的非自主運動，諸如頭部、頸部、手臂以及腿的抽動及抽搐。此等運動可干擾行走、說話及吞咽。亨廷頓氏症的此階段的人通常看起來如同其喝醉了：其在行走時蹣跚且其話語含糊不清。其工作或管理家務具有增加的困難，但仍可處理大部分日常生活的活動。HD的晚期階段通常涉及較少非自主運動及更僵硬。此等HD階段中的患者不再可管理日常生活的活動。吞咽、交流困難及體重重損失位晚期階段中常見的。

舞蹈病為HD中可見的最常見運動障礙。起初，輕度舞蹈病類似於煩躁不安。嚴重舞蹈病可呈現為四肢不可控制的甩動。隨著疾病進展，舞蹈病逐漸移向肌張力障礙及帕金森氏(*parkinsonian*)特徵，諸如動作遲緩、僵硬以及姿勢不穩且經其替換。在晚期疾病中，患者罹患運動不能-強直症候群，伴以最低程度的舞蹈病或無舞蹈病。其他晚期特徵

為痙攣、陣攣以及足底伸肌反應。發音困難及吞咽困難為常見的。異常眼球運動可見於疾病早期中。其他運動障礙，諸如抽搐及肌陣攣可見於患有HD的患者中。定義為具有比20歲年輕的年齡的幼年型HD(威斯特法爾(Westphal)變異體)藉由帕金森氏特徵、肌張力障礙、長束體征、癡呆、癲癇症以及輕度或甚至不存在舞蹈病表徵。

認知下降亦為HD的特徵，且進展速率可在個別患者中變化。癡呆及HD的精神特徵通常為功能障礙中最早的。與HD相關的癡呆症候群包含早發性行為變化，諸如易怒、不整潔以及興趣喪失，接著為認知減緩、心智功能受損以及記憶障礙。此模式很好地對應於皮層下癡呆的症候群，且其已表明反映額葉皮層下神經元迴路的功能障礙。

HD的早期階段藉由短期記憶缺陷表徵，接著為癡呆的中間階段中的運動功能障礙及多種認知變化(羅伊(Loy)等人，公共科學圖書館現狀(PLoS Curr.) 2013; 5:Cleret de Langavant等人，公共科學圖書館綜合(PLoS One). 2013;8(4):e61676)。此等缺陷包含減少的言語流暢性、注意力問題、執行功能、視覺空間處理以及抽象推理。語言技能在疾病的最終階段中變得受影響，導致顯著的字詞提取缺陷。

HD亦可體現於行為障礙中，包含抑鬱症，其中較小百分比的患者經歷躁郁症的躁症特徵的發作、增加頻率的自殺及精神病、強迫症症狀、性及睡眠障礙以及人格變化。

本文中預期投與如本文所述的半胱胺產品或組合物可緩解及治療與神經退化性疾病相關的一或多種症狀。此類症狀包括(但不限於)一或運動技能、認知功能、肌張力障礙、舞蹈病、精神症狀(諸如抑鬱症)、大腦及紋狀體萎縮症、神經元功能障礙。

預期投與導致相比於未接受半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的個體的總運動評分的較慢進展。在一些實施例中，較慢進展為由下列者所構成的族群中選出的一或多個運動

評分的改進的結果：舞蹈病分項評分、平衡及步態分項評分、手部運動分項評分、眼球運動分項評分以及最大肌張力障礙分項評分。

HD的症狀中的較慢下降的其他標誌使用以下參數中的一或多者距基線的改變測量：使用用於下列者的標準化測試：(i)功能評估(UHDRS總功能能力，獨立量表)；(ii)神經心理學評估(認知評估，馬蒂斯癡呆(Mattis Dementia)評定量表，連線測試A及B，圖形劃消測試，霍普金斯(Hopkins)言語學習測試，發音速度測試)；及(iii)精神評估(UHDRS行為評估，蒙哥馬利及艾森貝格(Montgomery and Asberg)抑鬱評定量表)。

在某些實施例中，接受半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的患者中的一或多種症狀的改變顯示為比症狀的基線評估有益至少10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或大於75%。在某些實施例中，總運動評分的進展或下降速率減緩至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或大於75%。量測可使用統一亨廷頓氏病評定量表(UHDRS)進行。

在某些實施例中，症狀在投與之後6個月、12個月、18個月或2年或更長時間處量測。

本發明亦提供一種減緩罹患神經退化性疾病的個體的大腦及紋狀體萎縮症的進展及/或治療其肌張力障礙的方法，包括向需要其之個體投與包括半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。

亦涵蓋一種減少罹患神經退化性疾病的個體的轉麩胺醯胺酶水準的方法，包括向需要其之個體投與包括半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。在各種實施例中，轉麩胺醯胺酶為Tgase 2。

預期神經退化性疾病為亨廷頓氏病，包含階段1、階段2、階段3、階段4或階段5亨廷頓氏病。

半胱胺/胱胺

半胱胺(HS-CH₂-CH₂-NH₂)為由於其較小尺寸，能夠容易地穿過細胞膜的較小硫氫基化合物。半胱胺在形成蛋白質麩胱甘肽(GSH)前驅體中發揮作用，且目前經FDA認可用於治療胱胺酸症，一種溶酶體內胱胺酸儲存病症。在胱胺酸症中，半胱胺藉由將胱胺酸轉換成半胱胺酸及半胱胺酸-半胱胺混合二硫化物起作用，該等半胱胺酸及半胱胺酸-半胱胺混合二硫化物隨後均能夠分別經由半胱胺酸及離胺酸轉運體離開溶酶體(加爾(Gahl)等人，新英格蘭醫學雜誌(N Engl J Med) 2002; 347(2):111-21)。在細胞溶質內，混合二硫化物可藉由其與麩胱甘肽之反應還原且釋放之半胱胺酸可用於進一步GSH合成。已顯示用半胱胺治療導致循環白血球中的細胞內胱胺酸含量降低(多希爾(Dohil)等人，兒科學期刊(J. Pediatr) 148(6):764-9, 2006)。

半胱胺亦論述於(普勒斯科特(Prescott)等人，柳葉刀(Lancet) 1972;2(7778):652；普勒斯科特等人，英國醫學雜誌(Br Med J) 1978;1(6116):856-7；米切爾(Mitchell)等人，臨床藥理學與治療學(Clin Pharmacol Ther) 1974;16(4):676-84；毒理學與應用藥理學(Toxicol Appl Pharmacol). 1979 48(2):221-8；邱(Qiu)等人，世界胃腸病學雜誌(World J Gastroenterol). 13:4328-32, 2007。令人遺憾地，由於半胱胺自人體的快速代謝及清除，幾乎所有投與的半胱胺在幾小時內轉換成牛磺酸，治療效果必需的半胱胺的持續濃度難以維持。此等困難以高給藥含量及頻率形式轉移至患者，伴隨與半胱胺相關的所有隨之而來的不合意的副作用(例如胃腸痛及體味)。參見CYSTAGON®(半胱胺酒石酸氫鹽)的藥品說明書。國際公開案第WO 2007/079670號公開腸溶包衣半胱胺產品及減少半胱胺的給藥頻率的方法。

半胱胺闡述於國際專利申請案第 WO 2009/070781 號及第 WO 2007/089670 號以及美國專利公開案第 20110070272 號、第 20090048154 號以及第 20050245433 號中。

半胱胺在形成蛋白質麩胱甘肽(GSH)前驅體中發揮作用。在胱胺酸症中，半胱胺藉由將胱胺酸轉換成半胱胺酸及半胱胺酸-半胱胺混合二硫化物起作用，該等半胱胺酸及半胱胺酸-半胱胺混合二硫化物隨後均能夠分別經由半胱胺酸及離胺酸轉運體離開溶酶體(加爾等人，新英格蘭醫學雜誌 2002; 347(2):111-21)。在細胞溶質內，混合二硫化物可藉由其與麩胱甘肽的反應還原且釋放的半胱胺酸可用於進一步 GSH 合成。GSH 自半胱胺酸的合成藉由兩種酶， γ -麩胺醯半胱胺酸合成酶及 GSH 合成酶催化。此路徑出現在幾乎所有細胞類型中，其中肝臟為 GSH 的主要生產者及導出器。經還原的半胱胺酸-半胱胺混合二硫化物亦將釋放半胱胺，理論上其隨後能夠再進入溶酶體，結合更多胱胺酸且重複所述過程(多希爾等人，兒科學期刊 2006; 148(6):764-9)。在患有胱胺酸症的兒童的最近研究中，經腸投與半胱胺使得血漿半胱胺含量增加，其隨後引起在降低白細胞胱胺酸含量方面的延長功效(多希爾等人，兒科學期刊 2006; 148(6):764-9)。此可歸因於當足夠量藥物到達溶酶體時，半胱胺的「再循環」。若半胱胺以此方式起作用，則亦可顯著增強 GSH 產生。

半胱胺為已用於實驗室動物以誘發十二指腸潰瘍之強力胃酸促泌素；人類及動物研究已顯示半胱胺誘發的胃酸分泌過多最可能經由高胃泌素血症介導。半胱胺目前經 FDA 認可用於治療胱胺酸症，一種溶酶體內胱胺酸儲存病症。在罹患規律上胃腸症狀的患有胱胺酸症之兒童中進行的先前研究中，顯示單一口服劑量半胱胺(11 mg/kg-23 mg/kg)導致高胃泌素血症及胃酸分泌過多的 2 倍至 3 倍升高，以及血清胃泌素含量的 50% 升高。此等個人罹患的症狀包含腹痛、胃灼熱、噁

心、嘔吐以及食慾不振。美國專利申請案第11/990,869號及公佈的國際公開案第WO 2007/089670號(其中的每一者以全文引用的方式併入本文中)顯示半胱胺誘發性高胃泌素血症部分以對於敏感個體中的胃竇主要G細胞的局部效應形式產生。資料亦表明此亦為藉由半胱胺的胃泌素釋放的全身性影響。視投與途徑而定，血漿胃泌素含量通常在胃內輸送之後的30分鐘內達到峰值，而血漿半胱胺含量隨後達到峰值。

患有胱胺酸症的個體日夜每6小時攝取治療口服半胱胺(CYSTAGON®)或每12小時使用腸溶形式的半胱胺(PROCYSBI®)。當有規律地服用時，半胱胺可使細胞內胱胺酸耗乏高達90%(如在循環白血球中所量測)，且此顯示降低腎臟衰竭/移植的進展的速率且亦免除對甲狀腺置換療法的需要。由於服用CYSTAGON®之困難，減少所需給藥改良對治療方案的依附。國際公開案第WO 2007/089670號表明將半胱胺輸送至小腸減少胃疼痛及胃潰瘍且增加AUC。由於自小腸的改良吸收率，及/或當經由小腸吸收時經歷肝首渡消除的較少半胱胺，將半胱胺輸送至小腸為適用的。在治療一小時內觀察到白血球胱胺酸減少。

另外，硫氫基(SH)化合物，諸如半胱胺、胱胺以及麩胱甘肽為活性細胞內抗氧化劑。半胱胺保護動物免於骨髓及胃腸輻射症候群。SH化合物之重要抗氧化特性之基本原理由有絲分裂細胞中之觀測結果進一步支持。其對就細胞生殖死亡而言之輻射損傷最敏感且注意到其具有最低含量之SH化合物。相反，使用相同準則最抗輻射損傷之S相細胞展現最高含量之固有SH化合物。另外，當用半胱胺處理有絲分裂細胞時，其變得極抗輻射。亦注意到半胱胺可直接保護細胞免於誘發突變。所述保護被認為由直接或經由釋放蛋白結合GSH清除自由基引起。自輔酶A釋出半胱胺之酶已報導於禽類肝臟及肉豬腎臟中。最近，研究已報導半胱胺針對肝毒劑乙醯胺苯酚、溴苯以及鬼筆環肽之保護

作用。

除其作為輻射防護劑之作用以外，已發現肱胺緩解有亨廷頓氏症(HD)之基因突變的小鼠之震顫且延長其壽命。藥物可藉由增加保護神經細胞或神經元免於退化之蛋白質之活性而起作用。然而，歸因於肱胺之遞送的目前方法及調配，退化及不良吸收需要過量劑量。

半肱胺產品

在另一態樣中，本發明提供用於本文所述之方法中之半肱胺產品。

本發明中的「半肱胺產品」總體上係指半肱胺或其醫藥學上可接受之鹽或肱胺或其醫藥學上可接受之鹽，包含其生物學活性代謝物或衍生物，或半肱胺及肱胺之組合，且包含半肱胺或肱胺鹽、酯、醯胺、烷基化物化合物、前藥、類似物、磷酸化化合物、硫酸化化合物、亞硝基化及糖基化化合物或其其他化學修飾形式(例如藉由用放射性核素或酶標記製備之化學修飾形式及藉由連接諸如聚乙二醇之聚合物製備的化學修飾形式)。因此，半肱胺或肱胺可以藥理學上可接受之鹽、酯、醯胺、前藥或類似物形式或以其組合形式投與。在各種實施例中，半肱胺產品包含半肱胺、肱胺或其衍生物。在本文所述之任何實施例中，半肱胺產品可視需要排除N-乙醯半肱胺酸。

可使用合成有機化學領域中的技術人員已知且例如由J.馬徹(March)「高等有機化學：反應、機制以及結構(Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure)」第4版(紐約：威立-跨學科(Wiley-Interscience), 1992)所描述的標準程序製備活性劑的鹽、酯、醯胺、前藥以及類似物。舉例而言，鹼性加成鹽使用常規方法製備自中性藥物，其涉及活性劑的游離羥基中的一或多者與適合的鹼的反應。一般而言，中性形式的藥物溶解於諸如甲醇或乙醇的極性有機溶劑中且將鹼添加至其中。所得鹽沈澱或可藉由添加低極性溶劑將其引出溶液。形成鹼性加成鹽的適合的鹼包含(但不限於)無機鹼，

諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、三甲胺或其類似物。製備酯涉及使可存在於藥物的分子結構內的羥基官能化。酯通常為自由醇基團(亦即自式R-COOH之羧酸衍生的部分，其中R為烷基且通常為低碳烷基)的經醯基取代的衍生物。若需要，則可藉由使用習知氫解或水解程序將酯再轉化成游離酸。可以類似方式進行醯胺及前藥的製備。活性劑的其他衍生物及類似物可使用合成有機化學領域中的技術人員已知的標準技術製備或可參考相關文獻推演。

在各種實施例中,半胱胺產品不指包括半胱胺的奈米粒子(包含(但不限於)金、銀、鎘以及鐵奈米粒子)(例如吳(Wu)等人, 奈米醫學：奈米技術(Nanomedicine: Nanotechnology), 生物學與醫學(Biology and Medicine), 8:860,869, 2011 ; 高希(Ghosh)等人, 生物材料(Biomaterials), 34:807-816, 2013 ; 凡納克(Unak)等人, Surf. N. Niointerfaces, 90:217-226, 2012 ; 佩特科娃(Petkova)等人, 奈米研究快報(Nanoscale Res.Lett.), 7:287, 2012 ; 以及美國專利公開案第2010/0034735號或併入至另一活性劑中的半胱胺(例如弗里德金(Fridkin)等人, 組合化學雜誌(J. Comb. Chem.), 7:977-986, 2005)。

醫藥調配物

本發明提供適用於治療神經退化性疾病，諸如亨廷頓氏病的半胱胺產物(例如減緩或改善運動技能、認知功能以及促進神經元再生)。為向患者或測試動物投與半胱胺產品，較佳在包括一或多種醫藥學上可接受之載劑的組合物中調配半胱胺產品。醫藥學上或藥理學上可接受之載劑或媒劑係指當使用如下所述的本領域中熟知的途徑投與時不產生過敏或其他不利反應，或經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)或對應外國管制機構批准為經口或非經腸投與的醫藥的可接受的添加劑的分子實體及組合物。醫藥學上可接受之載劑包含任何及所有臨床上適用的溶劑、分散液介質、塗料、抗細菌劑及

抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑以及其類似物。

醫藥載劑尤其包含其中鹼性基團或酸性基團存在於化合物中的醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，當存在諸如--COOH之酸性取代基時，涵蓋銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽以及類似鹽用於投與。另外，在存在酸基之情況下，涵蓋化合物的醫藥學上可接受之酯(例如，甲基、第三丁基、特戊醯氧甲基、丁二醯基以及其類似基團)作為化合物的較佳形式，所述酯因改變溶解度及/或水解特性以用作持續釋放或前藥調配物在本領域中已知。

當存在鹼基(諸如胺基或鹼性雜芳基，諸如吡啶基)時，則涵蓋酸性鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、雙羧萘酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽以及其類似物作為用於投與之形式。

另外，化合物可與水或常見有機溶劑形成溶合物。亦涵蓋此類溶合物。

可經口、非經腸、經眼、鼻內、經皮、經黏膜、藉由吸入噴霧、經陰道、經直腸或藉由顱內注射投與半胱胺產品。如本文所用的術語非經腸包含皮下注射、靜脈內、肌肉內、腦池內注射或輸注技術。亦涵蓋在特定部位藉由靜脈內、皮內、肌肉內、乳房內、腹膜內、鞘內、眼球後、肺內注射以及/或手術植入投與。一般而言，藉由以上方法中的任一者投與的組合物基本上不含熱原質，以及可對接受者有害的其他雜質。另外，非經腸投與的組合物為無菌的。

含有半胱胺產品，例如半胱胺酒石酸氫鹽作為活性成分的本發明的醫藥組合物可含有醫藥學上可接受之載劑或添加劑，其視投與途徑而定。此類載劑或添加劑的實例包含水、醫藥學上可接受之有機溶劑、膠原蛋白、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、海藻酸鈉、水溶性聚葡萄糖、羧甲基澱粉鈉、果膠、甲基纖維素、乙基纖維素、三仙膠、阿拉伯膠、酪蛋白、明膠、

瓊脂、二甘油、甘油、丙二醇、聚乙二醇、凡士林、石蠟、硬脂醇、硬脂酸、人血清白蛋白(HSA)、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、醫藥學上可接受之界面活性劑以及其類似物。視本發明的劑型而定，適當時，所使用的添加劑選自(但不限於)以上或其組合。

醫藥組合物的調配將根據所選擇的投與途徑變化(例如，溶液、乳液)。可以生理學上可接受之媒劑或載劑形式製備包括待投與的半胱胺產品的適當組合物。就溶液或乳液而言，適合的載劑包含例如水性或醇/水溶液、乳液或懸浮液，包含鹽水及緩衝介質。非經腸媒劑可包含氯化鈉溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖以及氯化鈉、乳酸林格氏液或不揮發性油。靜脈內媒劑可包含各種添加劑、防腐劑或流體、營養或電解質補充劑。

多種水性載劑，例如水、緩衝水、0.4%鹽水、0.3%甘胺酸或水性懸浮液，可含有與適合於製造水性懸浮液的賦形劑混雜的活性化合物。此類賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠以及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天然產生之磷脂，例如卵磷脂，或環氧烷與脂肪酸的縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯與長鏈脂族醇的縮合產物，例如十七伸乙基氧基十六醇，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐的偏酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或種調味劑；以及一或種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

在一些實施例中，可將本文中所揭露的半胱胺產品凍乾以用於儲存且在使用之前使其在適合載劑中復原。可採用任何適合的凍乾及復原技術。本領域中的技術人員應瞭解，凍乾及復原可引起不同程度的

活性損失且可必須調整使用水準以補償。

適合於藉由添加水製備水性懸浮液的分散性粉末及顆粒提供與分散或濕潤劑、懸浮劑以及一或多種防腐劑混雜的活性化合物。適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文已提及的試劑例示。亦可存在額外賦形劑，例如甜味劑、調味劑以及著色劑。

在一個實施例中，本發明提供腸溶包衣半胱胺產品組合物，例如半胱胺酒石酸氫鹽的用途。腸溶衣延長釋放直至半胱胺產品到達腸道，通常為小腸。由於腸溶衣，至小腸的輸送得到改良，藉此改良活性成分的吸收同時減少胃副作用。例示性包覆腸溶包衣半胱胺產品描述於國際公開案第 WO 2007/089670 號及國際專利申請案 PCT/US14/42607 以及國際專利申請案 PCT/US14/42616 中。

在一些實施例中，選擇塗佈材料以使得治療活性劑在劑型達到小腸或 pH 大於 pH 4.5 的區域時釋放。在各種實施例中，調配物在約 4.5 至 6.5、4.5 至 5.5、5.5 至 6.5 的 pH 或約 pH 4.5、5.0、5.5、6.0 或 6.5 處釋放。

包衣可為 pH 敏感材料，其在胃的較低 pH 環境中保持完整，但其在通常發現於患者的小腸中的 pH 下崩解或溶解。舉例而言，腸溶包衣材料在約 4.5 至約 5.5 之間的 pH 下在水溶液中開始溶解。舉例而言，pH 敏感材料將不經歷顯著溶解直至劑型已從胃清空。小腸的 pH 自約 4.5 逐漸增加至十二指腸球中的約 6.5 至小腸的末端部分中的約 7.2。為提供與約 3 小時(例如，2 小時-3 小時)的小腸運輸時間相對應的可預測溶解且准許其中的可再現釋放，包衣應開始在小腸內的 pH 範圍下溶解。因此，腸溶聚合物包衣的量應足以在小腸內(諸如近端及中腸)的大約三小時運輸時間期間實質上溶解。

腸溶衣已持續多年用於抑制藥物自可口服攝入的劑型的釋放。視組合物及/或厚度而定，在其開始崩解且准許在胃下部或小腸上部中釋放藥物之前，腸溶衣持續所需時段抗胃酸。一些腸溶衣的實例揭露於

美國專利第5,225,202號中，其以全文引用的方式併入本文中。如美國專利第5,225,202號中所闡述，先前採用的包衣的一些實例為蜂蠟及單硬脂酸甘油酯；蜂蠟、蟲膠以及纖維素；以及十六醇、膠以及蟲膠，以及蟲膠及硬脂酸(美國專利第2,809,918號)；聚乙酸乙烯酯及乙基纖維素(美國專利第3,835,221號)；以及聚甲基丙烯酸酯之中性共聚物(尤特奇(Eudragit)L30D)(F.W. 古德哈特(Goodhart)等人，醫藥技術(Pharm.Tech.)，第64-71頁，1984年4月)；甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物(尤特奇)或含有金屬硬脂酸鹽的聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物(梅塔(Mehta)等人，美國專利第4,728,512號及美國專利第4,794,001號)。此類包衣包括脂肪與脂肪酸的混合物、蟲膠及蟲膠衍生物以及纖維素酸鄰苯二甲酸酯，例如，具有自由羧基含量的彼等。關於適合的腸溶包衣組合物的描述，參見雷明頓氏，第1590頁，以及蔡托瓦(Zeitova)等人(美國專利第4,432,966號)。因此，歸因於半胱胺產品組合物的腸溶衣的小腸中的增加的吸收可產生改良功效。

一般而言，腸溶包衣包括防止半胱胺產品在胃的較低pH環境中釋放但在略高pH(通常4或5的pH)下離子化，且因此在小腸中充分溶解以在其中逐漸釋放活性劑的聚合材料。因此，在最有效腸溶包衣材料中的為pKa在約3至5範圍內的聚合酸。適合的腸溶包衣材料包含(但不限於)聚合明膠、蟲膠、甲基丙烯酸共聚物類型CNF、鄰苯二甲酸丁酸纖維素、鄰苯二甲酸氫纖維素、鄰苯二甲酸丙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、鄰苯二甲酸醋酸纖維素(CAP)、醋酸苯偏三酸纖維素(CAT)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯、二氧基丙基甲基纖維素琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、醋酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCAS)以及丙烯酸聚合物及共聚物，其通常由丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯及/或甲基丙烯酸乙酯及丙烯酸酯與甲基丙烯酸酯之共聚物(尤特奇NE、尤特奇

RL、尤特奇RS)形成。在一個實施例中，以口服輸送媒劑形式投與半胱胺產品組合物，所述口服輸送媒劑包含(但不限於)錠劑或膠囊形式。錠劑藉由首先將半胱胺產品包覆腸溶包衣製造。一種形成本文中的錠劑的方法為藉由直接壓縮含有視需要與稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、穩定劑或其類似物組合的包覆腸溶包衣半胱胺產品的粉末。作為直接壓縮的替代物，可使用濕式造粒製程或乾式造粒製程製備壓縮錠劑。亦可從含有適合水溶性潤滑劑的潮濕材料開始，模製而非壓縮錠劑。

製備具有所需藥物動力學特性的延遲、控制或持續/延長釋放形式的醫藥組合物在所屬技術領域中已知且可藉由多種方法實現。舉例而言，口服控制輸送系統包含溶解控制釋放(例如，囊封溶解控制或基質溶解控制)、擴散控制釋放(儲集器裝置或矩陣裝置)、離子交換樹脂、滲透控制釋放或胃滯留系統。可例如，藉由使藥物在胃腸道中的溶解速率減緩、將藥物併入於不溶性聚合物中以及用不同厚度的聚合材料包覆藥物粒子或顆粒來獲得溶解控制釋放。擴散控制釋放可例如藉由經由聚合膜或聚合基質控制擴散獲得。滲透控制釋放可例如藉由控制跨越半透膜之溶劑流入獲得，所述半透膜又經由雷射鑽孔之孔口運出藥物。在膜的任一側上的滲透壓力及流體靜力壓力差異控管流體傳輸。延長胃滯留可藉由例如改變調配物的密度、對胃黏膜的生物黏著或增加在胃中的浮動時間實現。關於更多細節，參見以全文引用的方式併入本文中的醫藥控制釋放技術手冊(*Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*), 懷斯(Wise)編, 馬塞爾德克公司(Marcel Dekker, Inc.), 紐約州紐約(New York, NY) (2000), 例如第22章(「控制釋放系統概述(*An Overview of Controlled Release Systems*)」)。

此等調配物中的半胱胺產品的濃度可廣泛變化，例如從按重量計少於約0.5%，通常約1%或至少約1%，至多達15%或20%，且主要基於

流體體積、製造特性、黏度等根據所選擇的特定投與模式來選擇所述濃度。製備可投予的組合物的實際方法為本領域的技術人員已知或顯而易知的且更詳細地描述於例如雷明頓氏醫藥科學，第15版，馬克出版公司，賓夕法尼亞州伊斯頓 (1980)及其其他版本中。

適用於投與的組合物可與攝入或吸收增強劑一起調配以增加其功效。此類增強劑包含例如水楊酸鹽、甘膽酸鹽/亞油酸鹽、羥乙酸鹽、抑肽酶、桿菌肽、SDS、癸酸鹽以及其類似物。參見例如，菲克斯(Fix)(醫藥科學期刊(J. Pharm. Sci.), 85:1282-1285, 1996)及奧利亞(Oliyai)與斯黛拉(Stella)(藥理學及毒物學年度評論(Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.), 32:521-544, 1993)。

腸溶包衣半胱胺產品可包含如醫藥領域中熟知之各種賦形劑，其限制條件為所述賦形劑不展示對組合物中的任何組分的去穩定化影響。因此，賦形劑，諸如黏合劑、膨化劑、稀釋劑、崩解劑、潤滑劑、填充劑、載劑以及其類似物，可與半胱胺產品組合。預期用於本文中的經口輸送媒劑包含錠劑、膠囊，包括產品。對於固體組合物，稀釋劑通常為增加錠劑或膠囊的體積以對於壓縮提供實用尺寸所必需的。適合的稀釋劑包含磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、乾澱粉以及粉末狀糖。黏合劑用於賦予經口輸送媒劑調配物黏著品質，且因此確保在壓縮之後錠劑保持完整。適合的黏合劑材料包含(但不限於)澱粉(包含玉米澱粉及預膠凝化澱粉)、明膠、糖(包含蔗糖、葡萄糖、右旋糖以及乳糖)、聚乙二醇、蠟、以及天然膠及合成膠，例如阿拉伯膠海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素聚合物(包含羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙甲纖維素以及其類似物)以及維格姆(Veegum)。潤滑劑用於促進經口輸送媒劑製造；適合的潤滑劑的實例包含例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣以及硬脂酸，且通常以相對於錠劑重量，不超過大致1重量百分比存

在。崩解劑用於促進經口輸送媒劑(例如錠劑)在投與之後崩解或「分解」且一般為澱粉、黏土、纖維素、褐藻素、膠或交聯聚合物。若需要，則待投與的醫藥組合物亦可含有少量無毒輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑以及其類似物，例如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯以及其類似物。若需要，則亦可添加調味劑、著色劑及/或甜味劑。用於併入本文中的口服調配物中的其他視情況選用之組分包含(但不限於)防腐劑、懸浮劑、增稠劑以及其類似物。填充劑包含例如不溶性材料，諸如二氧化矽、氧化鈦、氧化鋁、滑石、高嶺土、粉末狀纖維素、微晶纖維素以及其類似物，以及可溶材料，諸如甘露糖醇、脲、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化鈉、山梨糖醇以及其類似物。

醫藥組合物亦可包括如揭露於美國專利第4,301,146號中的穩定劑，諸如羥丙基甲基纖維素或聚乙烯吡咯啉酮。其他穩定劑包含(但不限於)纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、醋酸纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸苯偏三酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、微晶纖維素以及羧甲基纖維素鈉；及乙烯聚合物及共聚物，諸如聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯丁烯酸共聚物以及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。穩定劑以有效提供所需穩定效果的量存在；一般而言，此意謂半胱胺產品與穩定劑之比為至少約1:500 w/w，更通常約1:99 w/w。

錠劑、膠囊或其他經口輸送系統藉由對半胱胺產品腸溶包衣製造。一種形成本文中的錠劑的方法為藉由直接壓縮含有視需要與稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、穩定劑或其類似物組合的包覆腸溶包衣的半胱胺產品的粉末。作為直接壓縮的替代方案，可使用濕式造粒製程或乾式造粒製程製備壓縮錠劑。亦可從含有適合水溶性潤滑劑的潮濕材料開始，模製而非壓縮錠劑。

在各種實施例中，將腸溶包衣半胱胺產品粒化且將顆粒壓縮至錠劑中或填充於膠囊中。在某些實施例中，顆粒在壓縮至錠劑或膠囊之前經腸溶包衣。膠囊材料可為硬性的或軟性的，且通常諸如用明膠帶或其類似物密封。用於經口使用的錠劑及膠囊將一般包含如本文中所述的一或多種常用賦形劑。

在另一實施例中，以膠囊形式調配半胱胺產品。在一個實施例中，膠囊包括半胱胺產品且膠囊然後經腸溶包衣。使用本領域中已知的技術製備膠囊調配物。

適合的pH敏感聚合物為將溶解於在更高pH水準(pH超過4.5)下的腸環境中(諸如在小腸內)且因此准許將藥理學上活性的物質釋放於小腸區域中且不釋放於胃腸道的上部，諸如胃中的聚合物。

在各種實施例中，預期用於本發明方法的例示性半胱胺或胱胺產品調配物描述於國際專利申請案PCT/US14/42607及國際專利申請案PCT/US14/42616中。

就劑型(亦即包括腸溶包衣半胱胺產品的錠劑或膠囊)的投與而言，使用在大約100 mg至1000 mg範圍內的總重量。在各種實施例中，錠劑或膠囊包括25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、400 mg或500 mg活性成分，且投與多個錠劑或膠囊以達到所需劑量。劑型向需要其之個體經口投與。

另外，可藉由使用腸溶包衣半胱胺「活化」各種前藥。前藥為藥理學上惰性的，其本身不在體內起作用，但一旦其已吸收，前藥分解。已在包含抗生素、抗組織胺以及潰瘍治療的多個治療領域中成功地使用前藥方法。使用前藥的優勢為將活性劑以化學方式偽裝且不釋放活性劑直至藥物已離開消化道腸且進入身體細胞中。舉例而言，多種前藥使用S-S鍵。諸如半胱胺的弱還原劑還原此等鍵且釋放藥物。因此，

本發明的組合物適用於與用於定時釋放藥物的前藥組合。在此態樣中，可投與前藥隨後投與本發明的腸溶包衣半胱胺組合物(在所需時間)以使前藥活化。

先前已描述半胱胺的前藥。參見例如，安德森(Andersen)等人，靶向 γ -羧基轉肽酶之新穎半胱胺前藥之活體外評估 (*In Vitro Evaluation of Novel Cysteamine Prodrugs Targeted to γ -Glutamyl Transpeptidase*)(海報展示)，其描述 S-特戊酰基半胱胺衍生物、S-苯甲酰基半胱胺衍生物、S-乙酰基半胱胺衍生物以及 S-苯甲酰基半胱胺)羧基半胱胺-乙酯)。奧姆蘭(Omran)等人，生物有機及醫藥化學快報(Bioorg Med Chem Lett.) 2011年4月15日; 21(8):2502-4將胱胺之葉酸前藥描述為腎病胱胺酸症之治療物。

亦涵蓋噻唑啉前藥且其可如先前所述製得。參見例如，威爾莫耳(Wilmore)等人，醫藥化學期刊(J. Med. Chem.), 44 (16):2661-2666, 2001及卡德威爾(Cardwell), WA, 「新穎半胱胺前藥之合成及評估 (*Synthesis And Evaluation Of Novel Cysteamine Prodrugs*)」 2006, 論文(Thesis), 桑德蘭大學(Univ. of Sunderland)。

給藥及投與

半胱胺產品以治療有效量投與；通常，組合物呈單位劑型。當然，投與的半胱胺產品的量視患者的年齡、體重以及一般病況，治療的病況的嚴重性以及處方醫師的判斷而定。適合的治療量將為本領域中的技術人員已知且/或描述於相關參考文本及文獻中。當前未經腸溶包衣的劑量為約 1.35 g/m^2 體表面積且每天投與 4 次-5 次(列夫欽科(Levtchenko)等人，兒科腎病學(Pediatr Nephrol.) 21:110-113, 2006)。在一個態樣中，每天一次或每天多次投與劑量。

半胱胺產品可每天少於四次，例如每天一次、每天兩次或每天三次投與。在各種實施例中，用於治療亨廷頓氏病或本文所述的其他適

應症的半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的總日劑量在500 mg至2000 mg、750 mg至1750 mg、1000 mg至1500 mg之間或可在前述值中的任兩個之間的範圍內。在各種實施例中，半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的總日劑量為每天500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg或2000 mg。預期前述劑量中的任一者每天投與兩次。另外預期前述劑量中的任一者每天投與兩個相同劑量。視情況，日劑量以三個劑量投與。

在一些實施例中，半胱胺產品之有效劑量可在每日每公斤體重0.01 mg至每公斤體重1000 mg(mg/kg)範圍內。在一些實施例中，半胱胺、胱胺或其醫藥學上可接受之鹽以介於約10 mg/kg至約250 mg/kg，或約100 mg/kg至約250 mg/kg，或約60 mg/kg至約100 mg/kg或約50 mg/kg至約90 mg/kg，或約30 mg/kg至約80 mg/kg，或約20 mg/kg至約60 mg/kg，或約10 mg/kg至約50 mg/kg，或約15 mg/kg至約25 mg/kg，或約15 mg/kg至約20 mg/kg或約10 mg/kg至約20 mg/kg範圍內的日劑量投與。另外，有效劑量可為0.5 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、225 mg/kg、250 mg/kg、275 mg/kg、300 mg/kg、325 mg/kg、350 mg/kg、375 mg/kg、400 mg/kg、425 mg/kg、450 mg/kg、475 mg/kg、500 mg/kg、525 mg/kg、550 mg/kg、575 mg/kg、600 mg/kg、625 mg/kg、650 mg/kg、675 mg/kg、700 mg/kg、725 mg/kg、750 mg/kg、775 mg/kg、800 mg/kg、825 mg/kg、850 mg/kg、875 mg/kg、900 mg/kg、925 mg/kg、950 mg/kg、975 mg/kg或1000 mg/kg，或可在前述值中的任兩個之間的範圍內。

在一些實施例中，半胱胺產品以大致0.25 g/m²至4.0 g/m²體表面積，例如至少約0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2 g/m²，或至多約0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.2、2.5、2.7、3.0、3.25、3.5或3.75 g/m²或可在前述值中的任兩個之間的範圍內的總日劑量投與。在一些實施例中，可以約0.5-2.0 g/m²體表面積，或1-1.5 g/m²體表面積，或1-1.95 g/m²體表面積，或0.5-1 g/m²體表面積，或約0.7-0.8 g/m²體表面積，或約1.35 g/m²體表面積，或每天約1.3 g/m²至每天約1.95 g/m²，或每天約0.5 g/m²至每天約1.5 g/m²，或每天約0.5 g/m²至每天約1.0 g/m²的總日劑量，較佳以每天少於四次(例如每天三次、每天兩次或每天一次)的頻率投與半胱胺產品。相同活性成分的鹽或酯的分子量可視鹽或酯部分的類型及重量而定變化。就投與腸溶劑型，例如，錠劑或膠囊或包括包覆腸溶包衣的半胱胺產品的其他口服劑型而言，使用在大致100 mg至1000 mg範圍內的總重量。在各種實施例中，錠劑或膠囊包括25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、400 mg或500 mg活性成分，且投與多個錠劑或膠囊以達到所需劑量。

投與可持續至少3個月、6個月、9個月、1年、2年或更久。

組合療法

治療組合物可單獨或與諸如下列者的輔助治療劑組合以治療有效劑量投與：抗精神病劑、抗抑鬱劑、囊泡單胺轉運體(VMAT)抑制劑(諸如四苯納嗪)、多巴胺抑制劑、拉喹莫德、CNS免疫調節劑、神經保護因子、BDNF及上調BDNF的藥劑、安帕金、AMPA型麩胺酸受體的陽性調節劑、BDNF受體TrkB的活化劑及基因治療劑。

抗抑鬱劑包括：SSRI抗抑鬱劑，諸如氟西汀(floxetine)、西他普蘭(citalopram)及帕羅西汀(paroxetine)；三環抗抑鬱劑，諸如阿米替林

(amitriptyline)；其他類型的抗抑鬱劑，包含米氮平(mirtazapine)、度洛西汀(duloxetine)及文拉法辛(venlafaxine)。

抗精神病藥物包含利培酮、奧氮平、阿立哌唑、泰必利(tiapride)及喹硫平、苯并二氮呋，諸如氯硝西洋及安定(diazepam)，以及情緒穩定劑，諸如卡馬西平(carbamazepine)。

在一些實施例中，本文所述之方法(或用途)進一步包括投與另一由下列者所構成的族群中選出之治療劑：四苯納嗪、拉喹莫德、BDNF、安帕金、氟西汀、西他普蘭、帕羅西汀、阿米替林、米氮平、度洛西汀、文拉法辛、利培酮、奧氮平、阿立哌唑、泰必利、喹硫平、氯硝西洋安定以及卡馬西平。

半胱胺產品及其他藥物/療法可同時以單一組合物形式或以單獨組合物形式組合投與。或者，投與為依序的。同時投與藉由投與包含半胱胺產品及其他治療劑之單一組合物或藥理學蛋白質調配物實現。或者，其他治療劑與半胱胺產品之藥理學調配物(例如錠劑、注射劑或飲料)在大致相同之時間單獨服用。

在各種替代方案中，半胱胺產品可以投與其他治療劑之前或之後數分鐘至數小時範圍內之時間間隔投與。舉例而言，在各種實施例中，更預期以單獨調配物形式投與藥劑且在並行參考在彼此30分鐘內給予之藥劑之情況下並行投與所述藥劑。

在單獨投與其他治療劑及半胱胺產品之實施例中，吾人一般應確保半胱胺產品及其他治療劑在彼此合適時間內投與以使得半胱胺產品及其他治療劑可協同或疊加地對患者施加有利影響。舉例而言，在各種實施例中，半胱胺產品在其他治療劑之約0.5小時-6小時(之前或之後)內投與。在各種實施例中，半胱胺產品在其他治療劑之約1小時(之前或之後)內投與。

在另一態樣中，在投與半胱胺組合物之前投與第二藥劑。預先投

與係指在用半胱胺治療之前的一週至投與半胱胺之前的30分鐘範圍內投與第二藥劑。更預期在投與半胱胺組合物之後投與第二藥劑。後續投與意欲描述在半胱胺治療之後30分鐘至在投與半胱胺之後一週的投與。

在各種實施例中，半胱胺產品對亨廷頓氏病或如本文所述的其他神經疾病的症狀的效應量測為上文所述的疾病症狀中的改善，或量測為疾病症狀的進展時間中的減緩或減少，例如總運動評分的減緩的進展可視為疾病症狀中的改善。

套組

本發明亦為實施本發明之方法提供套組。在各種實施例中，套組含有例如包括液體(例如無菌可注射)調配物或固體(例如凍乾)調配物的瓶子、小瓶、安瓿、套管、套筒及/或注射器。套組亦可含有醫藥學上可接受之媒劑或載劑(例如溶劑、溶液及/或緩衝液)，其用於將固體(例如凍乾)調配物復原為溶液或懸浮液以用於投與(例如藉由注射)，包含(但不限於)復原注射器中的凍乾調配物以用於注射或將濃縮物稀釋至較低濃度。此外，可自例如包括含有產品半胱胺的組合物的無菌粉末、顆粒或錠劑製備臨時注射溶液及懸浮液。套組亦可包含散佈裝置(諸如噴霧或注射散佈裝置)、筆式噴射器、自動噴射器、無針噴射器、注射器及/或針。在各種實施例中，套組亦提供用於所述方法的半胱胺產品的本文所述的口服劑型，例如錠劑或膠囊或其他口服調配物。套組亦提供使用說明書。

雖然已結合本發明的特定實施例描述本發明，但前述描述以及在其之後的實例意欲說明且不限制本發明之範疇。在本發明的範疇內的其他態樣、優勢以及修改對於本領域中的技術人員將為顯而易見的。

實例

實例1

臨床試驗的方案

研究組織

在此雙盲、安慰劑對照多中心試驗中，評估腸溶包衣半胱胺在修改HD進展中的功效、安全性以及耐受性，其如藉由統一亨廷頓氏病評定量表(UHCRS)的總運動評分(TMS)的改變所量測。患者自整個法國的神經學及遺傳學的九個部門募集。方案及同意書根據法國法律經機構審核委員會核準。

參與者

18歲與65歲之間、HTT基因中的CAG重複數>38的男性及女性HD患者經登記。入選標準為統一亨廷頓氏疾病評定量表(UHDRS)(18)的兩個分量的最小評分：總運動評分(TMS)≥5及總功能能力(TFC)>10。UHDRS為評估臨床表現及能力的四種區域的經認證量表：運動功能、認知功能、行為異常以及功能能力(18)。TMS為運動障礙的多個區域中的31個項目的總和：眼動功能、發音困難、舞蹈病、肌張力障礙以及步態及姿勢穩定性。測量運動評分的其他標準包含手部運動、動作遲緩-身體或手臂僵硬以及舌出。運動評分的總和可在0至124範圍內變化且較高評分指示更受損的運動功能。TFC評估個人的獨立性水準且在0至13範圍內的評分以及較大評分指示較高功能。

所有患者允許在整個研究中繼續其基線藥物方案，包含抗抑鬱劑、四苯納嗪以及其他抗精神病劑，諸如奧氮平、阿立哌唑、利培酮以及泰必利。書面、知情同意書在起始任何研究相關程序之前獲自所有患者。

研究程序

基於前述出版物(19)及受HD侵襲的患者中的前述4個月試驗(資料未公開)，決定使用速釋調配物(20，21)的最大耐受劑量的70%處的半胱胺酒石酸氫鹽(RP103)的延遲釋放調配物。符合條件的患者以雙盲、

1:1比率隨機分組以持續18個月每隔12小時口服接受安慰劑或600 mg RP103。患者隨後在此研究的仍在進行中的18個月開放階段中登記。

研究的主要終點在UHDRS的TMS中自基線至18個月改變。TMS對於各患者在順便問診(M-1)處、基線處以及12個月及18個月處評估於各患者中。

研究的次要終點使用用於下列者的標準化測試自基線至18個月改變：(i)功能評估(UHDRS總功能能力，獨立性量表)；(ii)神經心理學評估(UHDRS認知評估,馬蒂斯癡呆評定量表，連線測試A及B，圖形劃消測試，霍普金斯言語學習測試，發音速度測試，類別言語流暢性，圖形消除測試)；及(iii)精神評估(UHDRS行為評估，蒙哥馬利及艾森貝格抑鬱評定量表，MADRS；及腦源性神經營養因子(BDNF)濃度)。

安全性及耐受性藉由臨床評估、實驗室測試及不良事件報導在整個研究中評估。

評估半胱胺及腦源性神經營養因子(BDNF)濃度的血液樣品在基線處及6個月、12個月以及18個月處在緊鄰給予RP103或安慰劑之前進行。

意向治療及符合方案群體

意向治療(ITT)群體包含所有隨機化患者且對應於所有功效終點的分析的主要群體。符合方案(PP)群體包括來自不具有任何主要方案違反的ITT群體的所有患者。安全性群體定義為接受至少一個劑量的研究藥物的所有患者且用於分析安全性終點。

所有96個登記的患者包含於意向治療(ITT)中。如統計計劃中所定義，符合方案組的患者包含無重大方案偏離的85位患者、安慰劑組中的43位患者以及RP103組中的42位。

由於研究的18個月持續時間，患者允許連續其基線藥物方案，包含抗抑鬱劑、四苯納嗪(治療與HD相關的舞蹈病的唯一批准藥物)以及

抗精神病劑，諸如奧氮平、阿立哌唑、利培酮以及泰必利。由於投與四苯納嗪以治療舞蹈病(其為TMS的分項評分測試中的一者)，為控制四苯納嗪對TMS結果的可能影響，亦關於主要及次要終點對未在研究期間的任何時間用四苯納嗪處理的彼等患者(NoTBZ組)進行來自符合方案群體的事後子組分析。

統計分析

樣品大小的評估基於HD法語網路(HD French-speaking Network)收集的資料，其中平均年度TMS進展為 $+13.0(\pm 14.0)$ ²²。假設潛在的30%-40%丟失率，估計96位患者將必須關於研究經歷隨機分組以達到95%功率以在各組之間顯示顯著差異，假設RP103組與安慰劑組之間的改變的平均差為-13.0，標準差為14.0²²。

統計分析使用在鎖定資料庫之前批准的統計分析計劃進行。療效分析藉由包含以下共變量的一般重複混合模型進行：UHDRS運動評分的中心、CAG三個一組重複數、年齡以及身體質量指數(BMI)。中心為隨機化中的分層的一個因素，且年齡、CAG計數以及BMI由於其對運動、功能或心理調查表的預期中度至重要影響而經包含。對於功能及心理終點，性別由於其對反應的潛在影響而作為共變數添加。對於非正態分佈終點進行藉由中心分層的共變數的非參數分析(凡埃爾特侖測試(van Elteren test))。治療效應使用霍奇斯-萊曼方法(Hodges-Lehmann method)估計。所有統計測試為雙邊的，具有5%顯著性水準。所有模型關於基線值進行調節。為了在森林圖上視覺顯示主要及次要終點，對於標準化值進行一般混合線性模型；亦即各個別值經其平均基線調節且除以各終點的總體組的基線處的標準差。此方法在終點的正態性的假設下有效且對於可假設正態分佈的參數進行。

實例2

每天兩次半胱胺改進HD患者中的運動評分

自2010年10月至2012年6月，總共96位個體經隨機分為治療組且構成ITT組群。ITT及NoTBZ群體的基線特徵顯示於表1中。

表1

特徵	ITT安慰劑 (N=45)	ITT RP103(N=51)	總體 ITT(N=96)	NoTBZ安 慰劑(N=32)	NoTBZ RP103(N=34)
年齡(歲，平均值±標準差)	49.7 ± 9.7	45.8 ± 8.9	47.6 ± 9.4	51.3 ± 10.0	45.3 ± 8.2
女性(n, %)	25(56%)	21(41%)	46(48%)	16(50%)	14(41%)
體重(kg，平均值±標準差)	68 ± 16	68 ± 13	68 ± 15	68 ± 15	68 ± 12
起始年齡(歲，平均值±標準差)	44.6 ± 9.4	41.5 ± 8.4	42.9 ± 9.0	46.4 ± 9.3	40.6 ± 8.2
距起始的時間(年，平均值±標準差)	5.0 ± 2.9	4.3 ± 3.6	4.6 ± 3.3	4.9 ± 3.1	4.7 ± 3.6
CAG重複(平均值±標準差)	43.6 ± 2.8	44.6 ± 2.8	44.2 ± 2.8	43.2 ± 2.8	44.6 ± 2.7
UHRS TMS(平均值±標準差)	24.9 ± 10.4	23.5 ± 11.0	24.2 ± 10.7	24.0 ± 9.8	24.2 ± 12.1
總功能能力(平均值±標準差)	11.7 ± 0.8	11.9 ± 0.8	11.8 ± 0.8	11.7 ± 0.7	11.9 ± 0.9
馬蒂斯總評分(平均值±標準差)	132.4 ± 8.5	133.5 ± 7.7	133.0 ± 8.0	132.6 ± 8.5	134.7 ± 6.7
言語流暢性1分鐘(平均值±標準差)	25.0 ± 9.4	25.6 ± 11.6	25.3 ± 10.6	26.1 ± 10.4	28.1 ± 11.2
符號數字模式測試(平均值±標準差)	30.3 ± 10.9	31.4 ± 10.2	30.9 ± 10.5	30.8 ± 10.9	33.6 ± 10.4
斯特普顏色命名 (Stroop color naming)(平均值±標準差)	52.3 ± 14.6	53.9 ± 10.4	53.1 ± 12.5	50.3 ± 15.1	54.4 ± 10.8
斯特普單詞閱讀(平均值±標準差)	68.0 ± 16.7	71.6 ± 13.0	69.9 ± 14.8	66.0 ± 16.5	74.4 ± 13.4
斯特普干擾(平均值±標準差)	28.9 ± 9.7	32.1 ± 8.4	30.6 ± 9.1	28.1 ± 9.7	32.4 ± 9.1

對TMS的功效

試驗中登記的所有96位患者的ITT分析顯示用RP103治療的患者相對於接受安慰劑的患者的朝向TMS(研究的主要終點)的較慢進展的正趨勢。基線至18個月的TMS中的改變的主要終點在安慰劑組中為 6.68 ± 7.98 且在RP103組中為 4.55 ± 8.24 。當藉由主要分析方法分析時， 1.593 ± 1.709 的組間差異並非統計顯著(95%CI [-5.000; 1.815]； $p=0.3545$)。支持分析顯示ITT群體中的 2.33 ± 1.72 的組間差異(95% CI [-5.750; 1.085]； $p=0.1785$)及PP群體中的 2.20 ± 1.77 (95% CI [5.716; 1.324]； $p=0.2181$)(表2)。儘管並非統計顯著，歸因於RP103治療的經18個月的TMS進展的減少相比於接受安慰劑的彼等為34%(分別為距基線4.5點相對於6.7點， $p=0.19$)(表2及圖1A)。在基線處，平均值 \pm 標準差。在18個月處，從以基線、中心、CAG重複、年齡以及BMI作為共變量的重複量測混合效應模型的平均改變 \pm 標準誤差及治療效應(RP103-安慰劑)。

表2

治療	N	基線處的TMS	自基線的18個月改變	18個月治療效應
ITT群體				
安慰劑	45	24.9 ± 10.4	6.7 ± 1.2	-2.2 ± 1.6
RP103	51	23.5 ± 11.0	4.5 ± 1.1	$p = 0.19$
NoTBZ				
安慰劑	32	24.0 ± 9.8	6.8 ± 1.3	-3.9 ± 1.8
RP103	34	24.2 ± 12.1	2.8 ± 1.3	$p = 0.033$

在66位NoTBZ患者(安慰劑的32位及RP103的34位)中，相比於接受安慰劑的患者，接受RP103的患者經18個月的TMS的進展慢57%(分別為距基線2.8點相對於6.5點， $p=0.03$)(表2及圖1B)。

結果顯示ITT No TBZ子組(N=73)中朝向較慢TMS進展的趨勢，組間差異為 -3.52 ± 1.78 (95% CI [-7.067; 0.023]； $p=0.0514$)。統計顯著差異

發現於PP No TBZ子組(N=66)中，所述子組具有 -3.69 ± 1.74 (95% CI [-7.173; -0.210]； $p=0.0381$)的對TMS的治療效應，其對應於由用RP103治療所致的經18個月的TMS進展的57%減少。亦對於未用抗精神病劑治療的患者子組進行額外分析。患者數在各子組中較小(ITT No AP中的46位患者；PP No AP中的42位患者)且兩個治療之間的差異在任一子組中均不具統計顯著性。

NoTBZ中的TMS的較慢進展導致跨越多個區域的改進，所述區域包括UHDRS運動評分：舞蹈病分項評分(RP103的 1.0 ± 0.5 相對於安慰劑的 1.6 ± 0.6 ， $p=0.484$)、平衡及步態分項評分(RP103的 0.3 ± 0.2 相對於安慰劑的 0.5 ± 0.2 ， $p=0.538$)、手部運動分項評分(RP103的 0.1 ± 0.5 相對於安慰劑的 0.7 ± 0.5 ， $p=0.329$)以及眼球運動分項評分(RP103的 0.3 ± 0.5 相對於安慰劑的 2.1 ± 0.5 ， $p=0.016$)(圖2)。

對次要終點的效應

在ITT或NoTBZ群體中未觀測到RP103對次要終點的顯著效應。在ITT群體以及PP No TBZ子組中量測到RP103對UHDRS運動分量表的效應。在具有 -1.803 ± 0.726 (95% CI [-3.253; -0.353]； $p=0.0156$)的組間差異的PP No TBZ群體中關於眼球運動觀測到UHDRS運動分量表中的統計顯著差異。

半胱胺及BDNF的安全性及血液濃度

在試驗期間，38位來自安慰劑組的患者(86%)及48位來自RP103組的患者(92%)經歷至少一個不良事件。最頻繁不良事件為胃腸不適(RP103的61.5%患者及安慰劑的45.5%患者)。RP103的9位患者(17.3%)及安慰劑的3位患者(4.5%)抱怨口臭。總體而言，96位登記患者中的9位(10.4%)經歷一或多個嚴重不良事件(RP103的6位及安慰劑的4位)。5位患者(5.2%)由於不良事件而中斷研究(RP103的4位[7.7%]及安慰劑的1位[2.3%])。

正如所料，安慰劑患者具有定量限度以下的給藥前半胱胺濃度。對於49位來自RP103組的患者(3位缺失)，平均Q12h給藥前半胱胺濃度為 $2.26 \mu\text{mol/L} \pm 1.87 \mu\text{mol/L}$ 。未在RP103組與安慰劑組之間觀測到BDNF血液濃度的統計顯著改變。

在此雙盲安慰劑控制研究中，包含96位患者的ITT分析顯示相比於隨機分為安慰劑組的患者的朝向隨機分為RP103組的患者中的TMS的較慢進展的正趨勢($p=0.19$)。儘管缺乏ITT分析的統計顯著性，此結果為有前景的。近期研究報導 3.73 ± 0.26 的年度改變(23)。實際上，安慰劑組中的18個月TMS改變(6.7 ± 1.2)較接近此研究中報導的TMS改變而非包括較少患者的較早研究的TMS改變(22)。

為了在無四苯納嗪的可能的混雜效應的情況下評估RP103的效應，未接受四苯納嗪的患者(NoTBZ)關於子組分析中的TMS及次要終點分別分析。本文中發現相比於安慰劑，RP103在減緩TMS的惡化中有效($p=0.03$)。考慮未服用四苯納嗪的患者數目在治療組之間(安慰劑的32位及RP103的34位)及中心之間很好地平衡，咸信此結果為臨床相關的。另外，ITT及NoTBZ群體兩者中的RP103組及安慰劑組的基線TMS值類似且安慰劑下的TMS改變在兩個群體中類似。亦分析未接受任何抗精神病藥物(其亦可干擾TMS評估(24))的患者中的RP103效應且觀測到RP103引起相比於安慰劑的TMS的50%較慢進展(分別為2.2點相對於4.4點)。然而，此子組的患者較小(安慰劑的22位患者及RP103的20位)，不允許比較的統計驗證。值得注意的是在ITT及NoTBZ群體兩者中，RP103的效應在首先12個月較不顯著且在18個月的治療之後最顯著(圖2A及圖2B)。此延遲表明半胱胺可具有疊加的神經保護作用。然而，在此研究中，未觀測到關於功能及認知量表的改善。此可能由於此等量表相比於TMS的較低敏感性或由於半胱胺可比作用於皮質細胞上更有效地作用於紋狀體細胞上。

HD中的半胱胺的第一次臨床試驗在1986年在5位患者中經2週進行(25)。此試驗未顯示療效且未接著互補研究。此後，胱胺主要作為轉麩胺醯胺酶2(TG2)的抑制劑測試於HD動物模型中(9-13)。TG2為一種高度表現於中樞神經系統中的酶，其催化交聯且因此催化包含突變亨廷頓蛋白的多麩醯胺酸束的蛋白質的聚集(26, 27)。TG2活性在受HD侵襲的患者的大腦皮層、紋狀體、小腦以及皮質核提取物中增加(28, 29)。TG2活性的增加亦藉由導致形成含有細胞骨架蛋白肌動蛋白及絲切蛋白的核棒而獨立於亨廷頓蛋白聚集為有害的(30)。在動物模型中，胱胺治療減少TG2活性且顯示對於運動障礙、行為異常以及預期壽命的有前景的療效。另外，如藉由PET成像展示，胱胺治療減少突變亨廷頓蛋白聚集體(10)且增加紋狀體中的細胞保護(12)。

儘管所有此等實驗使用胱胺進行，可能的是半胱胺實際上造成活體內效應，因為胱胺細胞內還原為半胱胺(15)。此外，半胱胺越過血腦屏障而胱胺並不越過，或比半胱胺較不有效地越過(31)。

除TG2抑制以外的多種其他效應可解釋半胱胺在HD中的療效。第一，半胱胺獨立於TG2抑制地抑制卡斯蛋白酶3的促細胞凋亡活性(32)且增加熱休克蛋白的產生(9, 33)，其防止蛋白質錯誤摺疊且幫助錯誤摺疊蛋白質的再摺疊。第二，半胱胺可藉由增加諸如麩胱甘肽的抗氧化劑的含量而具有保護作用(14, 32, 34)。實際上，突變亨廷頓蛋白主要經由下調PGC-1 α ，過氧化物酶體增殖劑活化受體 γ 共活化劑-1 α ，粒線體生物合成及抗氧化劑防禦的關鍵調節子造成粒線體功能障礙，導致氧化損害的增加(35)。第三，半胱胺增加BDNF的釋放，BDNF為涉及紋狀體神經元的生存的關鍵營養因子且在HD中耗盡(14)。半胱胺刺激BDNF分泌的機制包括增加熱休克含DnaJ蛋白1b(HSJ1b)水準及抑制TG2(14)。最後，半胱胺可藉由增加大腦中的半胱胺酸水準而在HD中有效。實際上，近來的研究顯示HD中的神經退化藉由編碼胱硫醚 γ -

裂解酶的基因的轉錄下調介導，所述轉錄轉錄下調導致此酶的缺乏且最後導致大腦半胱胺酸的喪失(36)。此研究亦展示HD的小鼠模型中的富含半胱胺酸的飲食改善的運動異常、部分逆轉的腦萎縮及紋狀體萎縮症以及增強的生存率(36)。已在細胞模型及HD小鼠模型的大腦兩者中觀測到藉由半胱胺補充的增加的半胱胺酸水準(11, 37)。

總之，此等結果指示半胱胺的RP103延遲釋放調配物在減緩HD的運動惡化中安全且潛在地有效。RP103對TMS進展的效應關於未經四苯納嗪治療惡的患者子集顯著。研究的開放標記階段仍在進行中且預期36個月處的結果顯示繼續用RP103治療的安慰劑組中的患者的演變。可進行涉及較大患者數的其他研究，以及症狀前HTT突變載體中的RP103的試驗。

上述說明性實例中闡述的本發明中的許多修改及變化形式預期為本領域中的技術人員所想到。因此，僅出現在隨附申請專利範圍中的此類限制應置於本發明中。

參考文獻

1. 哈AD(Ha AD), 馮VSC(Fung VSC). 亨廷頓氏病. 神經病學當前觀點(Curr Opin Neurol) 2012; 25(4):491-8。

2. 亨廷頓氏病協作研究小組(The Huntington's Disease Collaborative Research Group). 含有經擴展且在亨廷頓氏病染色體上不穩定的三核苷酸重複序列的新穎基因(A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes). 細胞(Cell) 1993; 72(6):971-83。

3. 安德魯SE(Andrew SE), 保羅戈德伯格Y(Paul Goldberg Y), 克雷默B(Kremer B)等人 三核苷酸(CAG)重複序列長度與亨廷頓氏病的臨床特徵之間的關係(The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease). 自然遺傳學

(Nat Genet) 1993; 4(4):398-403。

4. 祖卡托 C(Zuccato C), 瓦倫紮 M(Valenza M), 卡塔內奧 E(Cattaneo E). 亨廷頓氏病中的分子機制及潛在治療標靶(Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease). 生理學評論(Physiol Rev) 2010; 90(3):905-81。

5. 拉巴迪亞J(Labbadia J), 森本RI(Morimoto RI). 亨廷頓氏病：潛在分子機制及新興概念(Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts). 生物化學趨勢(Trends Biochem Sci) 2013; 38(8):378-85。

6. 魯斯RAC(Roos RAC). 亨廷頓氏病：臨床回顧(Huntington's disease: a clinical review). Orphanet罕見疾病雜誌(Orphanet J Rare Dis) 2010;5(1):40。

7. 亨廷頓研究小組(Huntington Study Group). 四苯納嗪作為亨廷頓氏病中的抗舞蹈病療法：隨機化控制試驗(Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial). 神經學(Neurology) 2006;66(3):366-72。

8. 波拉迪 MA(Pouladi MA), 莫耳頓 AJ(Morton AJ), 海登 MR(Hayden MR). 選擇用於亨廷頓氏病研究的動物模型(Choosing an animal model for the study of Huntington's disease). 自然評論-神經科學(Nat Rev Neurosci) 2013;14(10):708-21。

9. 卡普吉 MV(Karpuj MV), 比徹 MW(Becher MW), 斯普林格 JE(Springer JE)等人 在投與轉麩胺醯胺酶抑制劑胱胺的情況下亨廷頓氏病的轉基因模型中延長的生存期及減少的異常運動(Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the transglutaminase inhibitor cystamine). 自然醫學(Nat Med) 2002;8(2):143-9。

10. 德代奧盧A(Dedeoglu A), 庫比柳斯JK(Kubilus JK), 雅特納TM(Jeitner TM)等人. 胱胺在亨廷頓氏病的鼠類模型中的治療效應 (Therapeutic effects of cystamine in a murine model of Huntington's disease) 神經科學雜誌(J Neurosci) 2002;22(20):8942-50。

11. 福克斯JH(Fox JH), 巴伯爾DS(Barber DS), 辛格B(Singh B)等人. 胱胺增加亨廷頓氏病轉基因小鼠大腦及多麩醯胺酸聚集的PC12模型中的半胱胺酸水準 (Cystamine increases L-cysteine levels in Huntington's disease transgenic mouse brain and in a PC12 model of polyglutamine aggregation) 神經化學雜誌 (J Neurochem) 2004;91(2):413-22。

12. 王X(Wang X), 薩卡A(Sarkar A), 奇凱蒂F(Cicchetti F)等人. 亨廷頓氏病的轉殖基因R6/2小鼠模型中的轉麩胺醯胺酶抑制劑胱胺誘發性神經保護的大腦PET成像及組織學證據 (Cerebral PET imaging and histological evidence of transglutaminase inhibitor cystamine induced neuroprotection in transgenic R6/2 mouse model of Huntington's disease). 神經科學雜誌(J Neurol Sci) 2005;231(1-2):57-66。

13. 凡拉姆斯冬科JM(Van Raamsdonk JM), 皮爾森J(Pearson J), 貝雷CDC(Bailey CDC)等人. 胱胺治療在亨廷頓氏病的YAC128小鼠模型中具神經保護性 (Cystamine treatment is neuroprotective in the YAC128 mouse model of Huntington disease). 神經化學雜誌 (J Neurochem) 2005;95(1):210-20。

14. 伯雷爾-帕傑斯M(Borrell-Pagès M), 卡納爾斯JM(Canals JM), 戈多利雷斯FP(Cordelières FP)等人. 胱胺及半胱胺經由HSJ1b及轉麩胺醯胺酶增加亨廷頓氏病中的大腦BDNF水準 (Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSJ1b and transglutaminase). 臨床研究雜誌(J Clin Invest) 2006;116(5):1410-24。

15. 雅特納TM(Jeitner TM), 德利卡特內EJ(Delikatny EJ), 阿爾奎斯特J(Ahqvist J), 卡柏H(Capper H), 庫柏AJL(Cooper AJL). 藉由胱胺抑制轉麩胺醯胺酶2的機制 (Mechanism for the inhibition of transglutaminase 2 by cystamine). 生化藥理學(Biochem Pharmacol) 2005;69(6):961-70。

16. 加爾WA(Gahl WA), 特內JG(Thoene JG), 施奈德JA(Schneider JA). 胱胺酸症 (Cystinosis). 新英格蘭醫學雜誌 (N Engl J Med) 2002;347(2):111-21。

17. 甘戈蒂JA(Gangoiti JA), 菲德勒M(Fidler M), 卡佈雷拉BL(Cabrera BL), 施奈德JA(Schneider JA), 巴肖普BA(Barshop BA), 多希爾R(Dohil R). 健康成人中的腸溶包衣半胱胺酒石酸氫鹽的藥物動力學：預備試驗 (Pharmacokinetics of enteric-coated cysteamine bitartrate in healthy adults: a pilot study. Br J Clin Pharmacol). 英國臨床藥理學雜誌(Br J Clin Pharmacol) 2010;70(3):376-82。

18. 亨廷頓研究小組. 統一亨廷頓氏病評定量表：可靠性及一致性 (Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency). 運動障礙(Mov Disord) 1996;11(2)：136-42。

19. 杜賓斯基R(Dubinsky R), 格雷C(Gray C). CYTE-I-HD：亨廷頓氏病中的半胱胺 (Cystagon) 的第I階段劑量發現及耐受性研究 (CYTE-I-HD: Phase I dose finding and tolerability study of cysteamine (Cystagon) in Huntington's disease). 運動障礙 2006;21(4):530-3。

20. 蘭曼CB(Langman CB), 戈林鮑姆LA(Greenbaum LA), 薩瓦爾M(Sarwal M)等人 腎病胱胺酸症中藉由延遲釋放半胱胺酒石酸氫鹽的隨機化控制交叉試驗：對白血球胱胺酸水準的有效性及安全性比較(A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell

cystine levels and comparison of safety). 美國腎臟病學會臨床雜誌 (Clin J Am Soc Nephrol) 2012;7(7):1112-20。

21. 多希爾R, 卡佈雷拉BL, 甘戈蒂JA, 巴肖普BA, 里烏P(Rioux P). 半胱胺酒石酸氫鹽在十二指腸內輸送之後的藥物動力學 (Pharmacokinetics of cysteamine bitartrate following intraduodenal delivery). 基本和臨床藥理學 (Fundam Clin Pharmacol) 2014;28(2):136-43。

22. 巴舒-利未AC(Bachoud-Lévi AC), 梅森P(Maison P), 巴爾托洛梅奧P(Bartolomeo P)等人 患有早期HD的患者的縱向隨訪中的複驗效應及認知下降(Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD). 神經學 (Neurology) 2001;56(8):1052-8。

23. 大不里士SJ(Tabrizi SJ), 斯卡希爾RI(Scahill RI), 奧文G(Owen G)等人 TRACK-HD研究中的顯示前及早期階段亨廷頓氏病中的表現型進展及疾病起始的預測子：36個月觀測資料的分析 (Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data). 柳葉刀神經病學 (Lancet Neurol) 2013;12(7):637-49。

24. 德薩默里克G(Désaméricq G), 多爾博G(Dolbeau G), 韋爾尼C(Verny C)等人 抗精神病藥及相關藥物在亨廷頓法語組群中的有效性 (Effectiveness of anti-psychotics and related drugs in the Huntington French-speaking group cohort). 公共科學圖書館·綜合 2014;9(1):e85430。

25. 沙爾茨C(Shults C), 斯泰亞爾多L(Steardo L), 巴龍P(Barone P)等人 亨廷頓氏病：半胱胺，一種生長抑素消耗劑的效應 (Huntington's

S

disease: effect of cysteamine, a somatostatin-depleting agent). 神經學 1986;36(8):1099-102。

26. 讓蒂勒V(Gentile V), 塞佩C(Sepe C), 卡爾瓦尼M(Calvani M) 等人 長多麩醯胺酸域對活體外組織轉麩胺醯胺酶催化形成高分子量聚集體有利：導致 CAG 三聯體疾病的可能機制 (Tissue Transglutaminase-Catalyzed Formation of High-Molecular-Weight Aggregates in Vitro Is Favored with Long Polyglutamine Domains: A Possible Mechanism Contributing to CAG-Triplet Diseases). 生物化學與生物物理學集刊(Arch Biochem Biophys) 1998;352(2):314-21。

27. 卡勒姆P(Kahlem P), 格林H(Green H), 簡P(Djian P). 轉麩胺醯胺酶作用模擬亨廷頓氏病：含有擴展多麩醯胺酸的亨廷頓蛋白的選擇性聚合 (Transglutaminase action imitates Huntington's disease: selective polymerization of Huntingtin containing expanded polyglutamine). 分子細胞學(Mol Cell) 1998;1(4):595-601。

28. 卡普吉MV(Karpuj MV), 格連H(Garren H), 斯倫特H(Slunt H) 等人 轉麩胺醯胺酶將亨廷頓蛋白聚集至非澱粉源聚合物中，且其酶活性在亨廷頓氏病腦細胞核中增加 (Transglutaminase aggregates huntingtin into nonamyloidogenic polymers, and its enzymatic activity increases in Huntington's disease brain nuclei). 美國國家科學院院刊 (Proc Natl Acad Sci) 1999;96(13):7388-93。

29. 勒索爾M(Lesort M), 宗W(Chun W), 強森GV(Johnson GV), 菲蘭特RJ(Ferrante RJ). 組織轉麩胺醯胺酶在亨廷頓氏病大腦中增加 (Tissue transglutaminase is increased in Huntington's disease brain) 神經化學雜誌 1999;73(5):2018-27。

30. 蒙西L(Munsie L), 卡隆N(Caron N), 阿特瓦RS(Atwal RS) 等人 突變亨廷頓蛋白造成應激期間的有缺陷肌動蛋白重構：定義轉麩胺

醯胺酶2在神經退化性疾病中的新作用(Mutant huntingtin causes defective actin remodeling during stress: defining a new role for transglutaminase 2 in neurodegenerative disease). 人類分子遺傳學(Hum Mol Genet) 2011;20(10):1937-51。

31. 平托JT(Pinto JT), 霍緬科T(Khomenko T), 紹博S(Szabo S)等人 量測參與半胱胺及胱胺的代謝及運輸的含硫化合物.大腦代謝的區域差異(Measurement of sulfur-containing compounds involved in the metabolism and transport of cysteamine and cystamine. Regional differences in cerebral metabolism) 生物醫學及生命科學中的層析B分析技術雜誌(J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci) 2009;877(28):3434-41。

32. 勒索爾M, 李M(Lee M), 圖霍爾斯基J(Tucholski J), 強森GVW. 胱胺抑制卡斯蛋白酶活性.對治療多聚醯胺酸病症的影響(Cystamine inhibits caspase activity. Implications for the treatment of polyglutamine disorders) 生物化學雜誌(J Biol Chem) 2003;278(6):3825-30。

33. 查費卡SM(Chafekar SM), 丁瓦爾德ML(Duennwald ML). 表現全長多聚醯胺酸擴展亨廷頓蛋白的細胞中的削弱的熱休克反應(Impaired heat shock response in cells expressing full-length polyglutamine-expanded huntingtin). 公共科學圖書館·綜合 2012;7(5):e37929。

34. 凱斯勒A(Kessler A), 比亞西貝蒂M(Biasibetti M), 費克薩LR(Feksa LR)等人 半胱胺對大鼠的大腦皮質中的氧化狀態的效應(Effects of cysteamine on oxidative status in cerebral cortex of rats) 代謝性腦病(Metab Brain Dis) 2008;23(1):81-93。

35. 約里A(Johri A), 比爾MF(Beal MF). 亨廷頓氏病中的抗氧化 5

劑(Antioxidants in Huntington's disease). 生物化學與生物物理學報 (Biochim Biophys Acta) 2012;1822(5):664-74。

36. 保羅BD(Paul BD), 斯波帝奧JI(Sbodio JI), 許R(Xu R)等人 胱硫醚 γ -裂解酶缺乏介導亨廷頓氏病中的神經退化(Cystathionine γ -lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease). 自然(Nature) 2014;509(7498):96-100。

37. 平托JT, 凡拉姆斯冬科JM, 萊維特BR(Leavitt BR)等人 用胱胺治療YAC128小鼠及其野生型同胎仔畜不導致其在血漿或大腦中的積聚：對治療亨廷頓氏病的影響(Treatment of YAC128 mice and their wild-type littermates with cystamine does not lead to its accumulation in plasma or brain: implications for the treatment of Huntington disease). 神經化學雜誌2005;94(4):1087-101。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種治療亨廷頓氏病之方法，包括以按兩個劑量給予的大致1000 mg至1500 mg之總日劑量向需要其之個體投與包括半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。
2. 如請求項1之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽以按兩個劑量給予的大致1200 mg之總日劑量投與。
3. 如請求項2之方法，其中所述投與以各自大致600 mg之兩個日劑量給予。
4. 如請求項1或2之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽在延遲釋放或延長釋放調配物中。
5. 如請求項1至4中任一項之方法，其中所述延遲釋放組合物包覆腸溶包衣。
6. 如請求項4或5之方法，其中所述延遲釋放調配物包括腸溶包衣，所述腸溶包衣在所述調配物到達個體之小腸或pH大於約pH 4.5之胃腸道區域中時釋放所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽。
7. 如請求項1至6中任一項之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽調配於包覆腸溶包衣之錠劑或膠囊中。
8. 如請求項1至7中任一項之方法，其中所述投與導致相比於未接受半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的個體之總運動評分之較慢進展。
9. 如請求項1至8中任一項之方法，其中所述較慢進展為一或多種由

下列者所構成的族群中選出之運動評分之改進的結果：舞蹈病分項評分、平衡及步態分項評分、手部運動分項評分、眼球運動分項評分以及最大肌張力障礙分項評分。

10. 如請求項1至9中任一項之方法，進一步包括向所述個體投與輔助治療劑。
11. 如請求項10之方法，其中所述輔助治療劑由下列者所構成的族群中選出：抗精神病劑、抗抑鬱劑、諸如四苯納嗪之囊泡單胺轉運體(VMAT)抑制劑、多巴胺抑制劑、拉喹莫德(laquinimod)、CNS免疫調節劑、神經保護因子、BDNF、安帕金(ampakine)、上調BDNF之藥劑、AMPA型麩胺酸受體之陽性調節劑、BDNF受體TrkB之活化劑及基因治療劑。
12. 如請求項1至10中任一項之方法，其中所述個體不同時服用四苯納嗪。
13. 一種減緩罹患神經退化性疾病之個體之大腦及紋狀體萎縮症的進展之方法，包括以按兩個劑量給予的大致1000 mg至1500 mg之總日劑量向需要其之個體投與包括半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。
14. 一種治療罹患神經退化性疾病之個體之肌張力障礙的方法，包括以按兩個劑量給予的大致1000 mg至1500 mg之總日劑量向需要其之個體投與包括半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。
15. 如請求項13至14中任一項之方法，其中所述個體罹患亨廷頓氏病。
16. 如前述請求項中任一項之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽為非經腸投與的。
17. 如前述請求項中任一項之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽為經口投與的。

18. 如前述請求項中任一項之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽進一步包括醫藥學上可接受之載劑。
19. 如前述請求項中任一項之方法，其中所述半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽或胱胺或其醫藥學上可接受之鹽調配為無菌醫藥組合物。
20. 如前述請求項中任一項之方法，其中所述方法包括投與半胱胺或其醫藥學上可接受之鹽。
21. 如請求項20之方法，其中所述鹽為半胱胺酒石酸氫鹽。

圖式

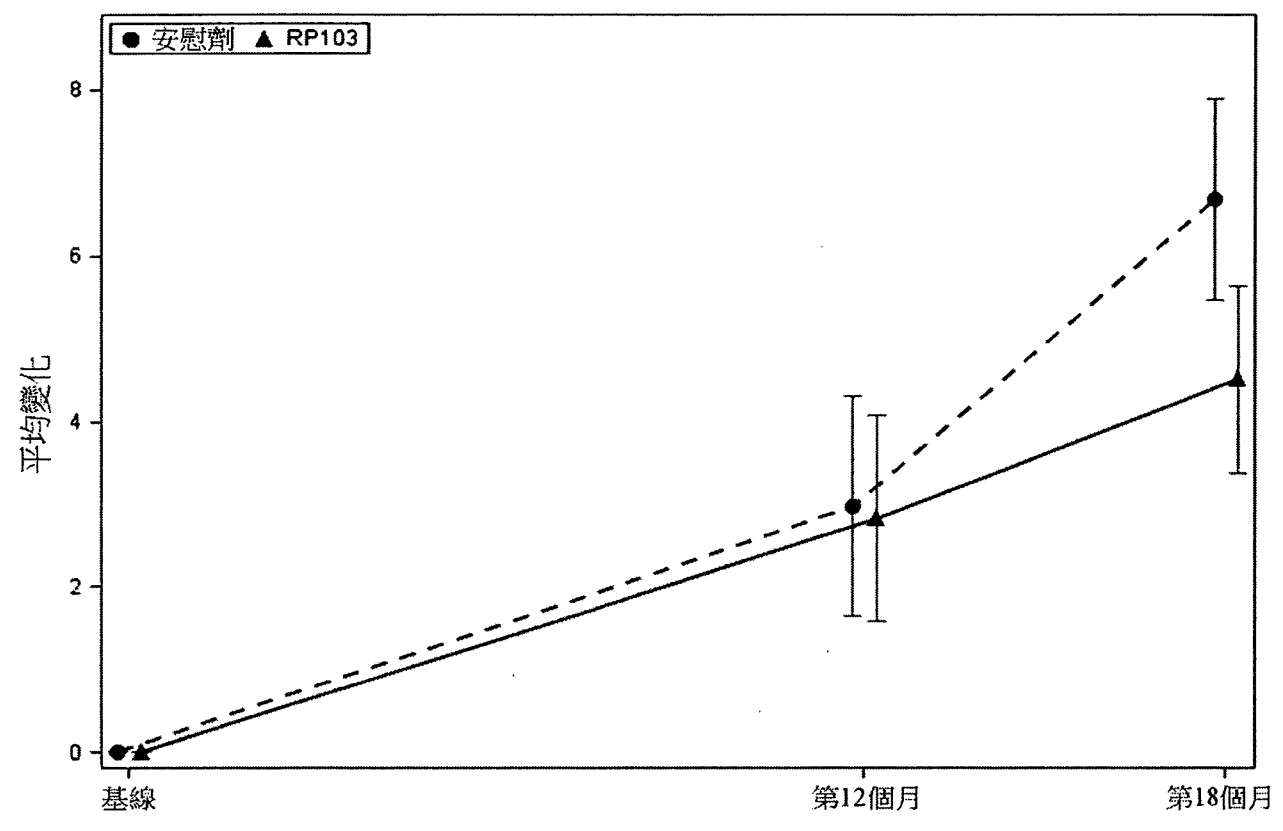


圖1A

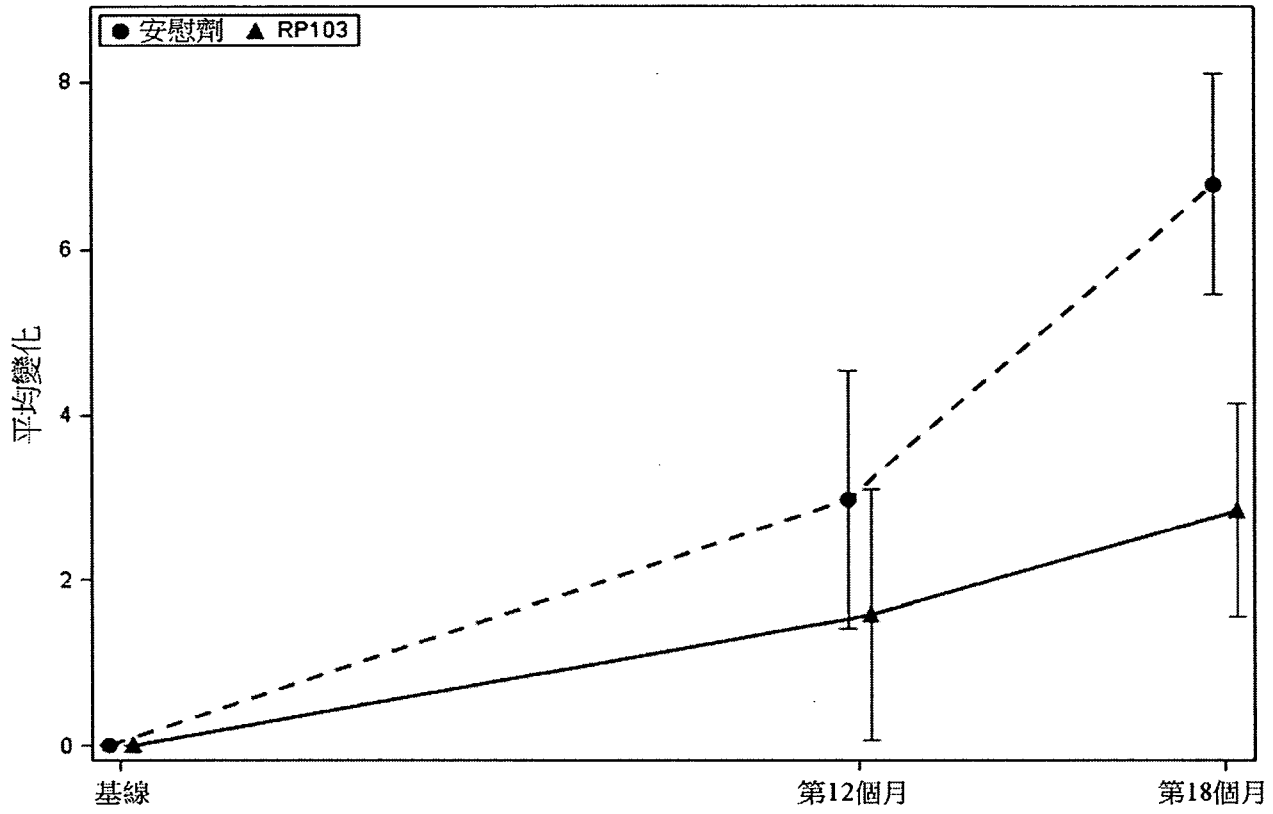


圖1B

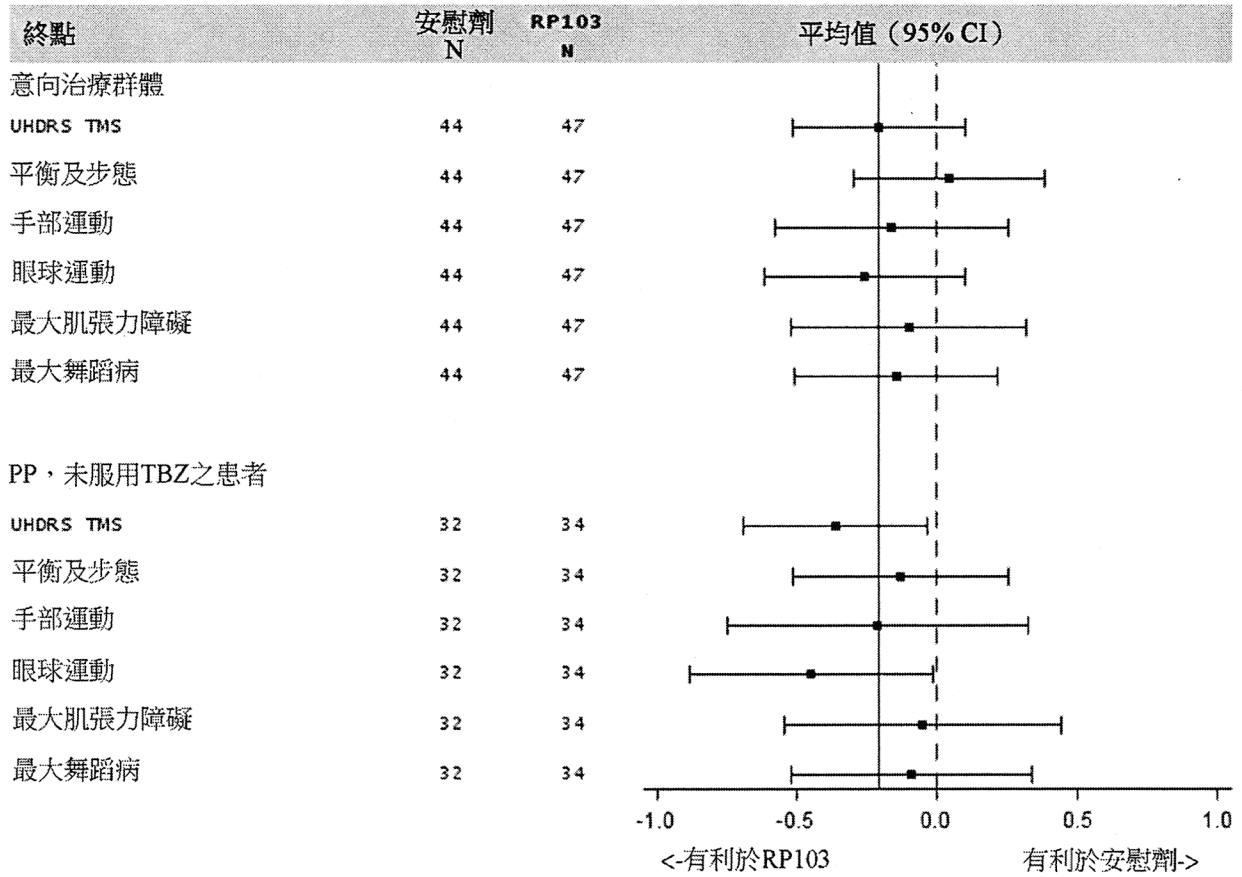


圖2