



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102143687 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201080002517. 4

(22) 申请日 2010. 08. 11

(30) 优先权数据

61/233, 069 2009. 08. 11 US

61/233, 077 2009. 08. 11 US

61/239, 877 2009. 09. 04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/045211 2010. 08. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/019845 EN 2011. 02. 17

(73) 专利权人 阿索尔达治疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 托马斯·C·韦赛尔 A·布莱特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/44(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20050228030 A1, 2005. 10. 13, 第 5 页第 0055 段、第 11 页 0101 段.

US 20050228030 A1, 2005. 10. 13, 第 5 页第 0055 段、第 11 页第 0101 段.

W0 02072025 A2, 2002. 09. 19, 第 1 页第 1 段.

Solari A, 等. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiplesclerosis(Review). 《The Cochrane Collaboration》. 2009, (第 1 期),

审查员 董玉轩

权利要求书1页 说明书24页 附图4页

(54) 发明名称

4-氨基吡啶在改善具有脱髓鞘和其它神经系统状况的患者的神经-认知和/或神经-精神病学损伤中的用途

(57) 摘要

本发明公开了涉及使用氨基吡啶,例如 4-氨基吡啶来改善有脱髓鞘状况例如 MS、外伤性脑损伤、大脑性麻痹、辐射后脑病患者的神经认知损伤和相关的神经精神病学损伤的方法和组合物。

1. 持续释放的 4- 氨基吡啶组合物在制备用于改善有需要的患者的神经认知或神经精神病学损伤的药物中的用途, 其中所述患者患有多发性硬化症。

2. 权利要求 1 的用途, 所述药物以 10mg 4- 氨基吡啶的剂量每天口服给药两次。

3. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中该药物呈片剂、丸剂或胶囊的形式。

4. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是可通过神经生理试验测定的损伤, 其中神经生理试验是韦氏成人智力量表 -III 的数字跨度子测验、Stroop 颜色文字测试、韦氏成人智力量表 -III 的字母数字排序子测验、修正的定速听觉连续增加实验、加利福尼亚言语学习试验 -II、Wechsler 记忆的逻辑记忆子测验、对照口语联想试验或北美成人阅读试验。

5. 权利要求 4 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是注意力跨度中的损伤。

6. 权利要求 4 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是工作记忆中的损伤。

7. 权利要求 4 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是记忆中的损伤, 且其中所述记忆中的损伤是直接回忆和 / 或延迟回忆中的损伤。

8. 权利要求 4 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是信息加工速度和 / 或过滤不相关信息的能力中的损伤。

9. 权利要求 4 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是口述的流畅性和 / 或言词修正速度中的损伤。

10. 权利要求 4 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是学习新信息的能力和 / 或保持学习的信息的能力中的损伤。

11. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中该神经认知或神经精神病学损伤是抑郁、改变的性欲或欣快感。

12. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中该患者已被诊断有神经认知或神经精神病学损伤。

13. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中该药物用于与第二治疗联合给药, 该第二治疗用于治疗该神经认知或神经精神病学损伤。

14. 权利要求 13 的用途, 其中该第二治疗是抗精神病化合物、胆碱酯酶抑制剂、烟碱样受体激动剂或烟碱样受体拮抗剂。

4-氨基吡啶在改善具有脱髓鞘和其它神经系统状况的患者的神经-认知和/或神经-精神病学损伤中的用途

[0001] 本申请要求 2009 年 8 月 11 日提交的美国临时申请序列号 61/233,069, 2009 年 8 月 11 日提交的美国临时申请序列号 61/233,077, 2009 年 9 月 4 日提交的美国临时申请序列号 61/239,877 的优先权,其全部内容作为参考并入本发明中。

技术领域

[0002] 本发明涉及影响脑功能的状况。在特定实施方案中,本发明涉及使用持续释放的 4-氨基吡啶来改善或稳定多发性硬化 (MS) 的患者的神经-认知和/或神经-精神病学损伤。

背景技术

[0003] MS 被认为是一种自身免疫性疾病,其特征在於 CNS 中的大面积脱髓鞘(损害)。这种特征性的脱髓鞘和关联的炎性反应在穿过该损害的神经纤维中导致异常的冲动传导或传导阻断。损害的发生可以遍及 CNS,但是某些位点例如视神经、脑干、脊髓和室周地区似乎特别容易受损。对于最常被报道的症状(例如麻痹、视觉异常、肌无力、眼球震颤、感觉异常和言语障碍),损伤的动作电位传导可能是主要原因。

[0004] 随着对医学状况了解的进步,认知机能障碍开始被看作 MS 患者的重大问题。对照的神经心理研究显示,相当大比例的多发性硬化患者会经历认知机能障碍。在大约 50% 的患者中,短期记忆、持续注意、概念-抽象推理以及信息处理速度存在损伤,然而语言功能的损伤相对较少。(Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Conference report: workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. Arch Neurol 1993 ;50 :658-662) Rao 等证明,与认知完整的 MS 患者群组相比,具有认知损伤的 MS 患者被雇用的可能性较小,参与到社交和娱乐活动中的可能性较小,并且需要更多的人身帮助,尽管两个群组都有相同程度的身体残疾。(Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. 5 Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. 11. Impact on employment and social functioning. Neurology 1991 ;41 :692-696)

[0005] 除控制释放或持续释放制剂以外,已经利用静脉内 (i. v.) 给药和立即释放 (IR) 口服胶囊剂型进行了 fampridine (4-氨基吡啶) 的研究。给药 IR 胶囊导致 fampridine 在血浆中快速和短暂的峰值。利用口服给药的立即释放 (IR) 制剂进行早期药代动力学研究,其中所述立即释放 (IR) 制剂由在基于明胶的胶囊或口服溶液中 fampridine 粉末构成。给药导致的 fampridine 血浆水平快速变化不能被良好耐受。然后开发了持续释放的骨架片 (fampridine-SR)。每天给药两次剂量的 Fampridine-SR 骨架片显示出改善的稳定性和合适的药代动力学特性。

[0006] 对多发性硬化 (MS) 人群的 1 期、2 期和 3 期临床试验研究表明,药物 fampridine 能改善被该种疾病损害的多种神经功能。

[0007] 目前用术语复发过程或更严重的发展过程来表征有症状的 MS。下面的表 1 展示

了四种临床亚型和它们的患病率 / 发生率。注意头三个亚型的发生率反映疾病的开始。继发 - 进展型 MS 的临床过程之前总是有复发 - 缓解型疾病。

[0008] 表 1 :MS 的临床亚型

[0009]	MS 亚型	发病率/发生率
	复发-缓解型(PR)MS	85%
	原发-进展型(PR)MS	10%
	进展-复发型(PR)MS	5%
	继发-进展型(SP)MS	所有 MS 患者中的 30%; 高至 80% 的未治疗的复发型 MS

[0010] 在改善 MS 以及其他有脱髓鞘和外伤状况的患者人群脑作用,例如认知损伤问题的方法领域仍然存在需求。

[0011] 发明概述

[0012] 一方面,本发明涉及在给药方案中应用氨基吡啶,例如 fampridine 或 Fampridine-SR 来改善或稳定患者精神状态参数。患者也许有脱髓鞘状态、外伤性脑损伤、大脑性麻痹或辐射后脑病。在一个实施方案中,该脱髓鞘状况是 MS。特别是,本发明公开了被发现能引发一个或多个脑功能参数例如抑郁、性欲、欣快感、精神活动下降、疲劳或认知损伤改善的给药方案。在某些实施方案中,本发明组合物或方法与另一用于神经 - 认知或神经精神病学障碍的治疗方式联合使用、开处方、给药;另一用于神经 - 认知或神经精神病学障碍的治疗方式可以包括本领域技术人员已知的其它药物、方案、草案和 / 或生理或心理疗法。在一个实施方案中,本发明的方法包括对患有 MS 的患者给药;该方法包括与用于 MS 的另一治疗方式联合给药。

[0013] 本发明所述方法对 MS 的 4 种临床亚型中的每一种都是有用的。本发明所述的方法对于复发 - 缓解型 (PR)MS 是有用的。本发明所述的方法对于原发 - 进展型 (PP)MS 是有用的。本发明所述的方法对于进展 - 复发型 (PR)MS 是有用的。本发明所述的方法对于继发 - 进展型 (SP)MS 是有用的。本发明所述的方法可用于进展型和非进展型疾病,本发明所述的方法可用于温度敏感型患者和无温度敏感性疾病的患者。对于 MS 疾病的持续期间,本发明所述的方法是无差别的有效。对于 MS 疾病的严重程度,本发明所述的方法是无差别的有效。当 MS 的其它症状不以临床有效的方式被任何氨基吡啶治疗影响,本发明所述的方法是有效的。

[0014] 在说明书中,使用图和表,以及若干术语。为了提供对于说明书和权利要求书的明确且一致的理解,提供下列定义:

[0015] 定义:

[0016] 本发明中,术语“大约”指加或减 15%、14%、13%、12%、11%、10% 或小于 10% 的正在使用的值。“大约”是包括在内的。因此,在一个例子中,当大约指 10% 时,“大约 50%”

指包括在 45% -55% 内的范围。在本发明范围内的是,本发明所述任意 ng/ml 值的“大约”值在本发明范围内;若没有限制,应理解为,某“大约”值是指某特定的 ng/ml,其包括加或减 0.6、0.5、0.4、0.3、0.2 或 0.1 ng/ml。

[0017] 当与词语“包含”或权利要求中的其它开放式语言连用时,词语“某”表示“一个或多个”。

[0018] “给药”当与某治疗连接使用时,指直接给药或给向靶组织某治疗或给药某患者某治疗,从而使治疗积极地作用于或冲击或影响靶组织。因此,本发明中,术语“给药”当与某化合物连接时,可以包含但不限于,将化合物提供入或提供向靶组织;向患者全身性地提供化合物,例如通过静脉内注射(例如肠胃外的)或口服给药(例如肠内的)或局部(例如透皮、经皮、贴片、栓剂)或吸入(例如经粘膜)给药,从而使治疗剂到达靶组织。“给药”某组合物可以通过本发明描述的多种技术实现。进一步地,“给药”指通过患者他自己或她自己或照顾者如医疗专业人员给药或提供组合物或化合物给患者的动作;包括患者咽下或应用于患者的动作等,这样组合物或化合物能够发挥其效用。

[0019] 本发明中,术语“动物”包括但不限于,人和非人类脊椎动物例如野生动物、家畜和农畜。

[0020] 此外,本发明“化合物”可以以非溶剂化物形式,以及与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等形成溶剂化物的形式存在。通常,本发明中,溶剂化物形式被认为等同于非溶剂化物形式。

[0021] 术语“改善”指某参数在预期方向变化。本发明中,“改善”也包括稳定某参数,否则其将恶化或向非预期的方向移动。

[0022] 术语“抑制”包括给药本发明化合物以防止症状的出现、减轻症状或除去疾病状况或异常。

[0023] “局部给药”指在有痛苦、异常或可觉察的痛的位点或其附近通过非全身性途径直接给药。

[0024] “药学上可接受的”指载体、稀释剂或赋形剂必须与其它成分相容,并且对接受者是无害的。

[0025] 术语“前药”指化合物在体内迅速转化得到上式的母体化合物,例如通过在血液内水解。在 T.Higuchi 和 V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A. C. S. Symposium Series 第 14 卷,和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中有详尽的讨论,它们都作为参考并入本发明中。

[0026] 术语“患者”和“病人”指动物,包括哺乳动物,在一个实施方案中是人类。患者或病人的例子包括人类、牛、狗、猫、山羊、绵羊和猪。

[0027] 本发明中,术语“响应者”通常是统计学术语,在本发明中不是为了反应其有用性或可实施性的存在或缺乏。从而,某个体可以对本发明方法获得有用的响应,但并非同时满足特别设立的“响应者”的统计学标准。

[0028] 术语“盐”指本发明化合物的相对无毒的、无机酸加成盐和有机酸加成盐。这些盐可以在化合物的最终分离和提纯期间原地制备,或单独地使自由基形式的纯化化合物与适当的有机或无机酸反应并分离因此形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、

硫酸氢盐、硝酸盐、醋酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、安息香酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘基甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。这些可以包括基于碱和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等等,以及无毒的铵、四甲铵、四甲铵、甲铵、二甲铵、三甲铵、三乙铵、乙胺等等。(例如参见 S.M. Barge 等,“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 197766:1-19, 其作为参考并入本发明中。)

[0029] 本发明中,术语“稳定状态”指系统有一种或多种性质未随时间改变,或者“稳定状态”指系统有一种或多种性质随时间在有限范围内变化。往往,稳定状态是比动态平稳更一般的状况。如果系统在稳定状态中,则最近观察到的系统的行为通常将持续至未来。在许多系统中,在系统开始或启动后一段时间才达到稳定状态。该初期状况经常被称为过渡态、滴定期、启动或预热期。

[0030] 本发明中,术语“持续-释放”当涉及氨基吡啶组合物时,包括以持续速率从剂型释放氨基吡啶,这样在至少大约 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 小时,或者超过 18 小时,或者超过 24 小时,或者超过 30 小时的时间段内维持治疗有益的血浆水平。优选的,本发明实施方案口服剂型中氨基吡啶的量,通过每天三次、两次或四次给药药物组合物能建立治疗有效的血浆或 CNS 浓度。术语“持续释放”和“延长释放”一般是同义的,除非上下文清楚地做了相反指明。

[0031] 本发明中,术语“治疗剂”指用于治疗、抗击、改良、减轻、预防或改善患者不合需要的条件或疾病的药剂。部分地,本发明实施方案为治疗多发性硬化和 / 或其任意症状。部分地,本发明实施方案为获得对多发性硬化和 / 或其任意症状的治疗结果的方法。

[0032] “治疗有效量”指足以获得治疗或治疗剂结果的量。在一个实施方案中,“治疗有效”量的化合物任选地包括生理可相容的赋形剂。在一个实施方案中,“治疗有效”量是足以获得有效的全身浓度或组织中的局部浓度。在一个实施方案中,“治疗有效”量是足以获得对已知与疾病多发性硬化相关的一种或多种症状的改善;这些症状包括但不限于:自主功能、膀胱机能障碍、肠机能障碍、性机能障碍、力量、精力、痛、虚弱和疲劳(耐力损伤)、肌无力、感觉和动力症状、感觉异常、颤动、语言缺陷、活动范围改变、视力、视力障碍和眼球运动异常、协调和平衡症状、共济失调、精细手协调、上肢功能、走路、痉挛状态、认知和心理的紊乱、心情、认识和 / 或精神 / 心理因素。

[0033] 本发明中,“治疗”包括任意:改良、减轻、减少或预防与医疗情况或虚弱相关的症状的进行中的过程或结果;改善与医疗情况或虚弱相关的症状的进行中的过程或结果;使处于导致特定机体功能损伤的疾病或病症中的机体功能正常化的进行中的过程或结果;或者引发疾病的一种或多种临床可测定的参数改善的进行中的过程或结果。在一个实施方案中,治疗目的是预防或减慢(减轻)不希望的生理情况、病症或疾病,或获得有益的或期望的结果。该结果可以是,例如医学的、生理学的、临床的、物理治疗、职业治疗,面向保健人员或患者;或本领域理解为“生活品质”或日常生活活动的参数。本发明中,有益的或期望的临床结果包括但不限于,减轻症状;减小 / 缩小该情况、病症或疾病的程度;稳定(即非恶化)该情况、病症或疾病的状态;延迟该情况、病症或疾病的开始或减慢其进展;改善或缓和该情况、病症或疾病;和减轻(无论部分或总体)、无论可检测出的或不可检测出的;或增强或改善该情况、病症或疾病。在一个实施方案中,治疗包括引发临床有效响应而没有过度

水平的副作用。在一个实施方案中,治疗也包括与如果不接受治疗的预期的存活期相比延长存活期。在一个实施方案中,治疗指给药药物或对患者执行医疗程序。本发明中,治疗可以是预防(防止),治愈虚弱或病,或改良患者的临床情况,包括降低病程或疾病严重度,或主观改善患者的生活品质或延长患者的存活期。

[0034] 此外,术语“治疗”或“疗法”通常是同义词,除非上下文中另有说明;本发明中这些广泛地指任意治疗、预防、防止或治愈方法。应当理解,“治疗”或“治疗有效”的一种或多种实施方案可以一起发生。

[0035] 一般而言,术语“组织”指联合执行特定功能的任何相同特性细胞的聚集体。

[0036]

缩略语或专业术语	解释
ADME	吸收、分配、代谢和排泄
A_e	药物排泄量
APD ₃₀ , APD ₅₀ , APD ₉₀	作用潜在持续 30%、50%、90%
AUC	浓度-时间曲线下面积
AUC _(0-t) , AUC _(0-∞) 或 AUC _(0-inf)	血浆浓度对时间曲线下面积, 到最终可计量的水平, 和推至无限
AUC ₍₀₋₁₂₎ , AUC ₍₀₋₂₄₎	血浆浓度对时间曲线下面积, 0-12 小时, 0-24 小时
b.i.d(bid)	每天两次
^{14}C	放射性碳 14
CHO	中国仓鼠卵巢
CI	置信区间
CL/F	给药后的表观总体清除率
Cl _R	肾清除率
C _m	厘米
C _{max}	最大测量到的血浆浓度

[0037]

缩略语或专业术语	解释
CNS	中枢神经系统
CR	控制-释放
CrCl	肌酸酐清除率
CumA _e	药物排泄累积量
CYP, CYP 450	细胞色素 p450 同工酶
ECG	心电图
EEG	脑电图
F	女性
FOB	功能观测电池
4-AP	4-氨基吡啶(亦称 fampridine 或 dalfampridine))
g, kg, mg, µg, ng	克、千克、毫克、微克、纳克
GABA	γ-氨基丁酸
GLP	良好实验室规范
h, hr	小时
HDPE	高密度聚乙烯
hERG	人 ether-a-go-go 相关基因
HPLC	高效液相色谱法
IC ₅₀	50%抑制浓度
I _{Kr}	活性在 hERG 试验中测定的钾离子通道
改善	指参数向预期方向变化。本发明中,“改善”也包括稳定某参数,否则其将恶化或向非预期的方

[0038]

	向移动。
IND	研究中新药申请
IR	立即-释放
i.v.(iv)	静脉内
K ⁺	钾
K _{el}	消除常数
L, mL	升、毫升
LCMS,LC/MS/MS	液相色谱／质谱
LD ₅₀	半数致死量
Ln	自然对数
LOQ	定量极限
M	男性

[0039]

缩略语或专业术语	解释
Min	分钟
mM, μ M	毫摩尔、微摩尔
MRT	平均滞留期
MS	多发性硬化
MTD	最大耐受量
NA	未应用
ND	未检测到
NDA	新药申请
NE	未评价
NF	国家药典
NOAEL	未及可观察到的副作用水平
NOEL	未及可观察到的作用水平
Norm	正常化
NZ	新西兰
P_{app}	表观渗透系数
p.o.	口服
SAE	严重不良事件
SCI	脊髓损伤
SD	标准偏差

[0040]

Sec	秒
SEM	标准平均误差
SPF	无特异病原
SR	持续-释放
SS	稳定状态
$t_{1/2}$	表观最终消除半衰期
t.i.d.(tid)	每天三次
TK	毒物动力学
TLC	薄层色层分析法
T_{max}	测量到血浆浓度最大值的时间
USP	美国药典
UTI	尿路感染
V_d	分配容积
V_{dss}	稳定状态的分配容积

[0041] 附图简要说明

[0042] 以下附图构成本说明书的一部分,其包括用于更详细地说明公开内容的某些方面。通过参考这些附图中的一个,结合本发明提供的特定实施方案的详细说明,本发明能够被更好的理解。

[0043] 图 1 显示与 fampridine 相关的信息。

[0044] 图 2 显示与 MS 的认知评定方案的示例性试验构成相关的信息。

[0045] 图 3 为十名患者的数据。对于这些患者,平均改善 = -0.183 ± 0.137 ; $P = 0.05$ (2-尾 t-检验)。EDSS- 扩充残疾状态量表;RR = 复发 - 缓解;SP = 继发进展。

[0046] 发明的详细说明

[0047] fampridine 是化合物 4-氨基吡啶 (4AP) 的通用名。fampridine 是钾 (K^+) 通道阻断剂,其已经被成功地确认作为改善多发性硬化 (MS) 患者神经和肌肉功能的治疗剂。fampridine 在美国被称作 dalfampridine,因为 dalfampridine 是化合物 4-氨基吡啶 (4AP) 的美国采用的名称 (USAN)。fampridine 的分子式为 $C_5H_6N_2$,分子量为 94.1。在本说明书中,当谈到活性药物物质时,术语“fampridine”、“dalfampridine”和“4-氨基吡啶”是或者可以被交替使用。fampridine 已经被制成从 5 到 40mg 规格的持续 - 释放 (SR) 骨架

片。

[0048] fampridine-SR(在美国有售, 商标名为 **Ampyra[®]**, Acorda Therapeutics, Hawthorne NY) 的 10mg 规格的片剂有售。在一个实施方案中, 以下赋形剂通常被包含在每个片剂中: 羟丙基甲基纤维素, USP ; 微晶纤维素, USP ; 胶体二氧化硅, NF ; 硬脂酸镁, USP ; 和欧巴代白色。

[0049] 药理学上, 4- 氨基吡啶的 K⁺ 通道阻断性质和它的对脱髓鞘神经纤维制剂中动作电位传导上的作用已经被广泛地表征。在低浓度, 有与之相关的临床试验, 在 0. 2-2 μ M (18 到 180ng/ml) 的范围, 4- 氨基吡啶能够阻断神经元中的某些电压依赖性 k⁺ 通道。该特征似乎能解释药物在脱髓鞘神经纤维中修复动作电位传导的能力。在较高的 (毫摩尔) 浓度, fampridine 影响神经元和非神经元组织两者中的其它类型的 k⁺ 通道。再极化 K⁺ 电流的阻断可以通过增加突触前动作电位的持续时间来增加遍及该神经系统的突触传递。当使用 fampridine 的临床相应剂量时, 发生与突触前神经末端增加兴奋性范围相一致的神经学效果。

[0050] 对轴突传导的阻断作用

[0051] 低浓度的 4- 氨基吡啶阻断 K⁺ 通道是造成神经元动作电位再极化的部分原因。这些似乎包括在成熟哺乳动物的有髓纤维中的髓鞘下发现的那些。这些通道主要位于轴突的节旁和节间薄膜中 (Waxman 和 Ritchie, 1993), 在这里他们并不主要是被动作电位通道激活, 因为髓鞘作为电屏障。因此, 在 4- 氨基吡啶的低于 100 μ M (9. 4pg/mL) 的浓度, 正常成熟有髓轴突的动作电位显示很低的敏感性或不敏感 (Shi 和 Blight, 1997)。超过 1mM (94. 1 μ g/ml) 的浓度倾向于引发轴突静息电位的逐渐去极化, 或许是通过与泄漏通道相互作用 (Shi 和 Blight, 1997)。

[0052] 当轴突脱髓鞘时, 在动作电位期间, 节间薄膜和它的离子通道变成暴露于较大的电瞬变。在这些条件下, 通过 K⁺ 通道的离子电流泄漏可以导致动作电位传导阻断的现象 (Waxman 和 Ritchie, 1993)。4- 氨基吡啶可以通过阻断这些暴露的通道和抑制再极化来延长神经作用电位 (Sherratt 等, 1980)。这与药物克服传导阻断和增加某些关键脱髓鞘轴突传导的安全系数相一致 (Bostock 等, 1981 ; Targ 和 Kocsis, 1985), 包括长期损害的那些和部分再髓鞘化的哺乳动物脊髓 (Blight, 1989 ; Shi 和 Blight, 1997)。另一项研究 (Shi 等, 1997) 显示, 4- 氨基吡啶在豚鼠长期受损的脊髓中的效果发生于 0. 2 到 1 μ M (19. 1 到 94. 1ng/ml) 的浓度阈, 但在该组织中最有效的在约 10 μ M (941ng/ml)。

[0053] 重复的冲动活动, 无论是自发的还是响应于单一刺激的, 发生于某些在体外暴露于 4- 氨基吡啶的较高水平 [0. 1 到 1mM (9. 4 到 94. 1 μ g/ml)] 的脱髓鞘轴突中 (Blight, 1989 ; Bowe 等, 1987 ; Targ 和 Kocsis, 1985)。在低浓度时在敏感神经元或神经末梢上的类似效果, 可以解释静脉输注区域的感觉异常和疼痛, 其已经被报告作为人类患者临床应用 4- 氨基吡啶的副作用。然而, 没有公开发表的资料指出重复的自发性活动存在于这种有较低的、临床相应浓度范围在 (23. 5 到 94. 1ng/ml) 之间的神经纤维中。

[0054] 已了解 K⁺ 电流的阻断放大了整个脑和脊髓的突触传递。提高中枢神经系统 (CNS) 中 4- 氨基吡啶的浓度, 神经元作用发生的范围扩大, 包括触发癫痫。不同的体外大脑切片试验显示, 当组织用包含 5 至 500 μ M (0. 47 至 47 μ g/mL) 的 4- 氨基吡啶溶液超灌注时, 大鼠扁桃体 (Gean, 1990) 和海马 (Rutecki 等, 1987) 中有癫痫样放电。已可见大剂量 4- 氨

基吡啶给药后动物中的癫痫活动,而癫痫活动是该药物的部分毒理特性。给药非常大剂量的 4-氨基吡啶 (5 至 20mg/kg) 后 (其预计将产生数百 ng/mL 范围的血浆水平),记录去脑猫的脊髓中的同步脉冲活性 (Dubuc 等,1986)。本发明首次公开这些神经学上的作用,是神经-认知损伤 (和相关的神经-精神问题) 治疗中的一个方面,其可通过本发明的方法来克服。

[0055] 吸收

[0056] 口服给药后 4-氨基吡啶快速吸收。在原位研究中,与从胃吸收相比,4-氨基吡啶从小肠吸收的更快。胃和小肠的吸收半衰期分别为 108.8 分钟和 40.2 分钟。在利用血管灌注大鼠肠部分的体外研究中,与渗透性差的标记物 (阿替洛尔;在小肠上端为 1.9cm/sec,在大肠中为 0cm/sec) 相比,4-氨基吡啶的局部表现渗透系数 ($P_{app} \times 10^6$, cm/sec) 在小肠上端中高 (22.7cm/sec),并向着大肠远端下降 (2.9cm/sec) (raoof 等,1997)。

[0057] 对动物口服给药 (非持续释放) 4-氨基吡啶后,血浆浓度峰值发生在给药 1 小时内。基于 i.v. 和 p.o. 给药 4-氨基吡啶 (2mg/kg) 后的血浆浓度对时间曲线下面积 ($AUC_{(0-\infty)}$) 的比较,报告的 4-氨基吡啶的生物利用率在雄性大鼠中约为 66.5%,在雌性大鼠中约为 55% (M 2001-03)。口服给药后,血浆浓度峰值在雌性中比在雄性中低 38%,尽管两者的 ($AUC_{(0-\infty)}$) 和体重相仿;i.v. 给药后,雄性和雌性之间的 AUC 值不同。

[0058] 利用 ^{14}C 标记的 4-氨基吡啶 (1mg/kg),以单一口服管饲法剂量以溶液给药,在大鼠和狗中进行研究。在这两个物种中, ^{14}C 4-氨基吡啶都被快速吸收。在两个物种中,都在 0.5 到 1 小时内获得血浆水平峰值。在以 mg/kg 为基准的相同剂量给药后,血浆水平峰值 (C_{max}) 和由 AUC 反映的吸收程度,在狗中都大约比在猫中高四倍。在这些研究中,在这两种物种中,都没有明显的性别差异。这些结果汇总在表 1 中。

[0059] 表 1:单次口服给药 ^{14}C -4-氨基吡啶 1mg/kg 后大鼠和狗的吸收数据汇总 (研究编号 HWI 6379-101 和 HWI 6379-102)

[0060]

参数	大鼠 (研究 HWI 6379-01)		狗 (研究 HWI 6379-102)	
	雄性 (N=3 ¹)	雌性 (N=3 ¹)	雄性 (N=3)	雌性 (N=3)
C_{max} (μg/g)	0.189 ± 0.0202	0.168 ± 0.0157	0.574 ± 0.1230	0.635 ± 0.1028
T_{max} (hr)	1.0	0.5	1.0 ± 0	0.8 ± 0.3
AUC (μg · hr/mL)	0.498 ± 0.0176	0.506 ± 0.0633	2.03 ± 0.406	1.92 ± 0.150
$t_{1/2}$ (hr)	1.1 ± 0.04	1.4 ± 0.17	2.1 ± 0.14	1.8 ± 0.04

[0061] 1. 每时点

[0062] 当口服给药时,fampridine 完全从胃肠道吸收。据报道,IR 片的两种剂型的绝对生物利用度是 95% (Uges 等,1982)。尚未评价 Fampridine-SR 片的绝对生物利用度,但是相对生物利用度 (与口服水溶液相比) 是 95%。吸收很快,除非以改良的骨架片给药。当给药处于禁食状况的健康志愿者单个 Fampridine-SR 10mg 药片时,在不同研究中平均峰

浓度在 17.3ng/mL 到 21.6ng/mL 之间变化,发生于给药后 3 到 4 小时 (T_{max})。与之相比,用同样 10mg 的 fampridine 口服溶液获得的 C_{max} 是 42.7ng/mL,发生在给药后大约 1.1 小时。暴露增加剂量比例,稳态最大浓度大约比单剂量高 29-37%。

[0063] 表 2 说明了 10mg 和 25mg 单一剂量的剂量比例,以及固体口服剂型和口服溶液的相对生物等效性。

[0064] 表 2:在健康成人志愿者中进行的相对生物利用度 / 生物等效性研究结果概要 (有数据的 N = 26)

[0065]

参数	剂量			10 mg vs. 溶液		10 mg vs. 25 mg (剂量-调整)	
	Fampridine SR 片剂量		缓冲溶液 (0.83 mg/mL)	几何平 均值的 比例*	90% CI	几何平 均值的 比例*	90% CI
	10 mg	25 mg	10 mg				
ln- C_{max}	2.91	3.77	3.73	43.6	41.07-46.35	104.3	98.07- 110.88
ln-AUC _(0-t)	5.21	6.09	5.35	86.7	80.60-93.26	102.1	94.96- 109.99
ln-AUC _(0-inf)	5.37	6.17	5.42	94.7	88.23-101.55	110.9	103.20- 119.25

[0066] 单一给药 Fampridine-SR 后暴露的剂量比例的说明见图 3。多种剂量给药 fampridine-SR 后的药代动力学分布的说明见表 4。

[0067] 表 3:在对 MS 患者但一口服给药 Fampridine-SR 片后的剂量标准化药代动力学参数值 (平均值 $\pm$ SEM)

[0068]

参数	剂量 (mg)			
	5 (n=24)	10 (n=24)	15 (n=24)	20 (n=23)
C_{max} -norm* (ng/mL)	13.1 $\pm$ 0.6	12.6 $\pm$ 0.7	12.3 $\pm$ 0.7	12.3 $\pm$ 0.8
T_{max} (小时)	3.9 $\pm$ 0.2	3.9 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.3
AUC-norm* (ng · hr/mL)	122.1 $\pm$ 9.4	122.1 $\pm$ 9.4	131.5 $\pm$ 7.4	127.8 $\pm$ 6.9
$t_{1/2}$ (小时)	5.8 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.3
Cl/F (mL/min)	619.8 $\pm$ 36.2	641.4 $\pm$ 39.1	632.4 $\pm$ 39.0	653.9 $\pm$ 37.1

[0069] *标准化至 5mg 剂量

[0070] 表 4:在对 20 个 MS 患者多个口服剂量给药 Fampridine-SR 药片 (40mg/ 天, 20mg 每日两次) 后的药代动力学参数值 (平均值和 95% CI)

[0071]

天	参数				
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (小时)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng.hr/mL)	t _{1/2} (小时)	Cl/F (mL/分钟)
第 1 天	48.6 (42.0, 55.3)	3.8 (3.2, 4.3)	NE	NE	NE
第 7/8 天	66.7 (57.5, 76.0)	3.3 (2.8, 3.9)	531 (452, 610)	NE	700 (557, 844)
第 14/15 天	62.6 (55.7, 69.4)	3.3 (2.6, 3.9)	499 (446, 552)	5.8 (5.0, 6.6)	703 (621, 786)

[0072] NE = 未评价

[0073] 分布

[0074] 在大鼠中稳定状态的分布容积 (V_{dss}) 被报道为近似总身体容积 (没有为生物利用度调整)。对雄性和雌性大鼠单一 p. o. 剂量给药 - 氨基吡啶 (2mg/kg) 后, 在雌性中的 V_{dss} 比在雄性中低 13% (雄性为 1094. 4mL, 雌性为 947. 5mL); 然而没有显著的统计学差异。此外, 当按体重差异调整时, 在雄性和雌性之间不存在差异 (2%)。

[0075] 在单一 - 剂量研究中, 大鼠 p. o 给药 ¹⁴C- 标记的 4- 氨基吡啶 (1mg/kg)。给药后 1、3、8 和 24 小时, 每时点处死三只动物。收集血液和切除组织来测定放射性。给药后一小时, 在大约相当于血浆浓度峰值的时刻, 在收集到的所有组织中检测到放射性。该量表示剂量的小百分比; 然而, 总共仅计算出 58. 3% 的剂量。最高浓度位于肝 (2. 6%)、肾 (1. 6%) 和血 (0. 7%) 中; 尸体中有 51% 的放射性 (主要是胃肠道和肌骨骼的系统)。从组织消除的半衰期在 1. 1 到 2. 0 小时时间变动。给药后 3 小时, 在所有组织中检测到的放射性是可以被忽略的 (除了尸体包含 15. 4% 的放射剂量)。

[0076] 进行体外研究来评定鼠和狗血浆中的血浆蛋白结合。以 5、50 或 500ng/ml 的浓度使用 4- 氨基吡啶。在所有三个试验的浓度, 4- 氨基吡啶都是大量未结合的, 并且有高游离药物部分。在 4 小时透渗期后, 大鼠血浆中的药物平均百分数从 73% 变动到 94%, 狗血浆中的从 88% 变动到 97%。

[0077] 描述 4- 氨基吡啶跨过血脑屏障、跨过胎盘或进入母乳的分布的特殊研究还未进行。然而, 在大鼠中, 在大脑和小脑中检测到了 ¹⁴C- 标记的 4- 氨基吡啶, 组织 - 对 - 血液的比率为分别为 3. 07 和 1. 48, 表明 4- 氨基吡啶在口服给药后跨越了血脑屏障。4- 氨基吡啶从脑清除的速度与从血中清除的速度相同。具体地, 4- 氨基吡啶从脑组织 (小脑和大脑) 的清除半衰期和从血液的相仿 (分别为 1. 24、1. 63 和 1. 21 小时)。

[0078] 大量的 fampridine 不与血浆蛋白结合 (97 到 99%)。单一 20mg 静脉内剂量给药, 平均 Vd 是 2. 6L/kg, 大大地超过机体总水量 (uges 等, 1982), 与接受 Fampridine-SR 片

的健康志愿者和 SCI 患者中计算的值相同。血浆浓度 - 时间表是快速初始分布阶段中两个或三个间隔中的一个。可测量的水平存在于唾液。

[0079] 毒理学

[0080] 在单一和重复 - 剂量毒性研究中, 给药方案极大地影响所有研究种类的死亡率和临床征象的发生率 (小鼠可能例外)。通常, 当与相同总剂量被等份拆分为二、三或四次给药时相比, 当 4- 氨基吡啶以单一大剂量给药时, 会注意到较高的死亡率和较大的不利临床征象发生率。口服给药 4- 氨基吡啶的毒性反应发生很快, 最常发生在给药后的第一个 2 小时内。

[0081] 大单一剂量或重复低剂量给药后的临床明显征象在所有研究的物种中是相同的, 包括颤动、惊厥、共济失调、呼吸困难、瞳孔扩张、衰竭、发声异常、呼吸增加、过度流涎、步态反常以及高和低兴奋性。这些临床征象是出乎意料的, 表现了 4- 氨基吡啶的夸大的药理学作用。

[0082] 在涉及应用 fampridine 的对照临床研究中, 机体系统最常见副作用发生于神经系统, “机体作为整体” 和消化系统。眩晕、失眠、感觉异常、疼痛、头痛和衰弱是最常见的神经系统副作用, 在消化系统类别中, 恶心是最常被报告的事件。

[0083] 已报道的, 在 MS 患者以及其它人群中, 使用 fampridine-SR 的最常见的与治疗相关的副作用包括脊髓损伤, 可能被广泛地归类于神经系统中的刺激性效果, 这可能是由于该化合物的钾通道阻断活动相一致。这些副作用包括眩晕、感觉异常、失眠、平衡病症、忧虑、混乱和癫痫。然而这些副作用的发生率的增加似乎与中等剂量有关, 个体的感受性是完全可变的。在 MS 患者中降低癫痫阈值的潜力似乎比在脊髓损伤患者中更重要, 这可能是由某些个体中药物的通道阻断作用与 MS 脑病理学之间的相互作用引起。

[0084] 本发明的实施方案涉及使用 4- 氨基吡啶治疗多发性硬化和其一个或多个该症状; 本发明治疗的 MS 相关症状包括神经认知和 / 或神经精神病学错乱。因此, 本发明的实施方案包括以下:

[0085] 经短期、初期或非长期时间段有效治疗患者多发性硬化的方法: 包括给药所述患者治疗有效量的 4- 氨基吡啶; 在某些实施方案中, 时段是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 天; 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 个星期; 1、2、3 或 4 个月。应当理解, 可以持续至超过所述时段, 但是仍然在本发明范围内。

[0086] 经长期时间段有效治疗多发性硬化患者的方法: 包括持续一段时间给药所述患者治疗有效量的 4- 氨基吡啶。在另一个实施方案中, 持久地治疗多发性硬化患者的方法, 包括持续一段时间给药所述患者治疗有效量的 4- 氨基吡啶。在另一个实施方案中, 方法中持续时间段至少是或超过: 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 个星期; 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 个月; 或者 1、2、3、4、5、6 或多于 5 年。

[0087] 在另一个实施方案中, 维持多发性硬化患者症状改善的方法, 所述方法包括: 在通过预先给药所述患者 4- 氨基吡啶获得多发性硬化症状改善之后, 给药所述患者治疗有效量的 4- 氨基吡啶。

[0088] 在另一个实施方案中, 维持多发性硬化患者神经认知、神经精神病学、认知和精神错乱、心情、认知、和 / 或精神 / 心理因素中的一种或多种改善的方法, 包括经持续时间段给药所述患者治疗有效量的 4- 氨基吡啶。

[0089] 在另一个实施方案中,获得多发性硬化患者选自下述任意的参数持续改善的方法,参数例如是神经认知、神经精神病学、认知和精神错乱、心情、认知、和 / 或精神 / 心理因素中的一种或多种;该方法包括经持续时间段持续给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶。

[0090] 在另一个实施方案中,按照本发明的方法,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是在持续释放组合物中大约 10mg 的范围,每天给药两次。在另一个实施方案中,按照本发明的方法,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是在持续释放组合物中大约 20mg 的范围,每天给药一次。

[0091] 在另一个实施方案中,按照本发明的方法,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得至少为或超过 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得至少为或超过 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 C_{minss} 。在一个实施方案中,将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量相当于当给药标准或参考人群时获得至少或高于 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 C_{minss} 的剂量。在参考人群中的体液或组织水平(例如 C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss}) 可以被认为是标准值。在另一个实施方案中,某方法中的 4-氨基吡啶的治疗有效量获得大约 13 到 15ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,某方法中 4-氨基吡啶的治疗有效量获得 20ng/ml 范围的 C_{minss} 。在某些实施方案中,20ng/ml 范围的 C_{minss} 获得大约 20ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,某方法中的 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 20ng/ml 的 C_{minss} ;在某些实施方案中,大约 20ng/ml 的 C_{minss} 包括低于 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的限值,和高于 20、21、22、23、24、25、26 或 27ng/ml 的限值。

[0092] 在另一个实施方案中,按照本发明的方法,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得下述或低于下述任一的 C_{maxss} :34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21 或 20ng/ml。在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得下述任一或低于下述任一的平均 C_{maxss} :34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21 或 20ng/ml。在一个实施方案中,将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量相当于当给药标准或参考人群时获得下述或低于下述的平均 C_{maxss} :34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21 或 20ng/ml。在参考人群中的体液或组织水平(例如 C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss}) 可以被认为是标准值。在另一个实施方案中,某方法中 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 25 到 35ng/ml 范围的 C_{maxss} 。在另一个实施方案中,某方法中 4-氨基吡啶的治疗有效量获得 30ng/ml 范围的 C_{maxss} 。在某些实施方案中,30ng/ml 范围的 C_{maxss} 获得大约 30ng/ml 的 C_{maxss} 。在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得包含低于 25、26、27、28、29、30ng/ml 的限值和高于 25、26、27、28、29、30、31、32、33、34 或 35ng/ml 的限值范围的 C_{maxss} 。下述任一或低于下述任一的平均 C_{maxss} :34、33、33、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21 或 35ng/ml。

[0093] 另一个实施方案是基本如本发明描述的组合物。另一个实施方案是基本如本发明描述的方法。

[0094] 另一个实施方案是基本如本发明描述的治疗多发性硬化的一种或多种症状的方法;这些症状可以包括下述中的任一个或多个:神经认知、神经精神病学、认知和精神错乱、心情、认知、和 / 或精神 / 心理因素。

[0095] 在另一实施方案中,由治疗多发性硬化患者的方法,包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,如此获得 12ng/ml 到 20ng/ml 范围内的 C_{minss} 。如此获得 12ng/ml 到 20ng/ml 范围内的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得 20ng/ml 范围的 C_{minss} 。在某些实施方案中,20ng/ml 范围的 C_{minss} 获得大约 20ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得大约 20ng/ml 的 C_{minss} ;在某些实施方案中,大约 20ng/ml 的 C_{minss} 包括低于 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的限值,和高于 20、21、22、23、24、25、26 或 27ng/ml 任一的限值。在另一个实施方案中,治疗多发性硬化患者的方法包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得至少或超过 10、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 任一的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,治疗多发性硬化患者的方法包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,如此获得至少 12ng/ml 到 15ng/ml 范围内的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,治疗多发性硬化患者的方法包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,如此获得至少 13ng/ml 到 15ng/ml 范围内的 C_{minss} 。

[0096] 在另一个实施方案中,本发明的方法包括每周、每隔三天、每隔两天、每隔一天、每天一次、每天两次或每天三次给药治疗有效量的 4-氨基吡啶。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 5mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 7.5mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 10mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 12.5mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 15mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 17.5mg 的持续释放组合物,每天给药两次。

[0097] 在另一个实施方案中,本发明的方法包括的治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 20mg 的持续释放组合物,每天给药一次。在另一个实施方案中,某方法中治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 10、11、12、13、14、15、16、17、17.5、18、19、20、20.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27mg 任一的持续释放组合物,每天给药一次。

[0098] 在另一个实施方案中,本发明方法包含的治疗有效量的 4-氨基吡啶是每日总量为大约 10、11、12、13、14、15、16、17、17.5、18、19、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27.5、28、29、30、31、32、33、34、35mg 的持续释放组合物。另一个示例性的实施方案包括每天两次给药,早晨给药含 15mg 的持续释放组合物,傍晚给药含 10mg 的持续释放组合物。另一个示例性的实施方案包括每天两次给药,早晨给药含 12.5mg 的持续释放组合物,傍晚给药含 7.5mg 的持续释放组合物。

[0099] 在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得至少为或超过 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 任一的平均 C_{minss} 。在一个实施方案中,将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量相当于当给药标准或参考人群时获得至少或高于 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 C_{minss} 的剂量。在参考人群中,血浆水平(例如 C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss})可以被认为是标准值。

[0100] 在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得下述或低于

下述任一的平均 $C_{\max ss}$:35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21 或 20ng/ml。在一个实施方案中,将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量相当于当给药标准或参考人群时获得下述或低于下述任一的平均 $C_{\max ss}$:35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21 或 20ng/ml。在参考人群中,,血浆水平(例如 $C_{\min ss}$ 、 $C_{\max ss}$ 、 $C_{av ss}$)可以被认为标准值。

[0101] 另一个实施方案是基本如本发明描述的组合物。另一个实施方案是基本如本发明描述的方法。另一个实施方案是基本如本发明描述的治疗多发性硬化的一种或多种症状的方法;这些症状可以包括下述中的任一个或多个:神经认知、神经精神病学、认知和精神错乱、心情、认知、和/或精神/心理因素。

[0102] 在某些实施方案中,治疗有效量的 4-氨基吡啶是稳定的或恒定的或一致的或不变的或不动摇的或不改变的给药方案,包括以均匀模式(例如白天特定时间点的毫克量或特定的毫克量,例如可以早晨给药较高剂量,傍晚给药较低剂量,反之亦然)、均匀日程(例如每天两次)给药治疗有效量的 4-氨基吡啶,其中在稳定的或恒定的或一致的或不变的或不动摇的给药方案期间没有给药量或日程的变化。本发明中,术语“稳定的”或“恒定的”或“一致的”或“不变的”或“不动摇的”或“不改变的”是同义词,除非上下文清楚地指出。应理解,例如偶然的病人不顺从或不符合另外的稳定的、恒定的、一致的、不变的、不动摇的或不改变的疗程在治疗之内。在某些实施方案中,在稳定的给药方案的整体期间不进行 4-氨基吡啶剂量(例如毫克量)的滴定(无论是增加还是减少)。在某些实施方案中,治疗有效量的 4-氨基吡啶是含大约 10mg 的持续释放组合物。在某些实施方案中,持续释放组合物每天给药两次。在某些实施方案中,持续释放组合物每天给药一次。按照本发明,这些方法可以包括在或向治疗水平(例如 $C_{\min ss}$)或范围(例如 $C_{\min ss}$ 范围)给药 4-氨基吡啶。

[0103] 本发明的方法允许维持改善多发性硬化患者的症状、参数、特征、价值、发现或表现,这种症状、参数、特征、价值、发现或表示在之前是能被 4-氨基吡啶有效治疗的,通过给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶(在预先获得这些症状、参数、特征、价值、发现或表示的改善之后)。在一个实施方案中,维持的参数是神经认知和/或神经精神病学能力。之前有效的时间段可以是 10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 个星期;3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个月;1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或多于 10 年。

[0104] 精神状态和认知:

[0105] 神经认知机能障碍是许多神经学状况中的重要问题,例如脱髓鞘状况、外伤的脑损伤、大脑性麻痹或辐射后脑病。以前,已经研究过氨基吡啶对有神经病学状况患者认知的作用。特别地,已经在例如包括脱髓鞘神经病理过程的 MS 和包括不同神经病理机制的阿尔茨海默氏病的状况下评价了氨基吡啶。至今尚未确定研究结果是正面的还是负面的。

[0106] 例如,认知机能障碍是 MS 残疾的最常见原因之一。(例如参见 Rao SM 等, Neurology. 1991 ;41 :692-696)。对认知的 fMRI 研究结果显示,由于脱髓鞘区域(T2 损伤容积)中断从大脑的一个区域到另一个区域的传递,信息传递有重大延迟。(bobholz JA 等, Neurology. 2006 ;67 :1640-1645)然而,对 4-氨基吡啶的在先研究未显示对 MS 患者认知功能的益处。(smits RC 等, Neurology. 1994 ;44 :1701-1705)。

[0107] 本发明第一次公开了促进一种或多种脑功能改善和/或稳定的方案,通过例如氨

基吡啶,例如 4AP、fampridine 或 Fampridine-SR,状况例如是脱髓鞘状况、外伤的脑损伤、大脑性麻痹或辐射后脑病。在一个实施方案中,该脱髓鞘状况是 MS。特别地,公开了给药方法,被发现能引发神经认知功能的一种或多种改善或减少通常在患者身上观察到的相关神经精神病学并发症;相关的神经精神病学状况包括这些状况例如抑郁、性欲改变、欣快感或疲劳。

[0108] 患者识别或选择:

[0109] 在本发明优选的实施方案中,提供、识别或诊断的患者至少有如下之一:脱髓鞘状况、外伤的脑损伤、大脑性麻痹,或辐射后脑病;且该患者也有脑功能损伤或改变,例如神经认知能力降低。改善神经认知(和相关神经精神病学问题)功能的需求是令人特别有兴趣的领域,尤其是有脱髓鞘状况的患者,例如 MS。脑功能中的变化也可以包括与疾病相关的神经精神病学状况,例如抑郁、性欲改变、欣快感或疲劳。然后对这些病人给药本发明的组合物和实施给药方案。

[0110] 给药方案:

[0111] 简化的神经肌肉关系的说明包括:皮层运动神经元、脊柱运动神经元和肌肉。相反,涉及神经认知功能的解剖学及其各个方面没有这样简单的实施方案。神经认知功能和相关的神经精神病学状况是更扩散和综合的现象。因此,以前使用的方案,例如神经肌肉治疗,对于神经认知功能或相关神经精神病学状况不是处置性的治疗剂量。

[0112] 考虑到神经认知和相关神经精神病学现象的复杂性和综合性,本发明公开的控制稳定状态氨基吡啶浓度值范围有特定的优点和价值,例如在血浆中,特别是在血脑屏障内部,在 CNS 组织中,和 / 或在 CSF 中。在优选的实施方案中,通过开处方、给药、给药、消耗和 / 或使用组合物例如氨基吡啶、fampridine 或 fampridine-SR 获得必需的控制。在一个实施方案中,fampridine-SR 每天给药两次或者采用每 12- 小时给药的方案。在特定实施方案中,本发明的实施方案是每天给药两次 15、12.5、10、7.5、5 或 2.5mg 的 fampridine-SR。

[0113] 本发明首次公开了,当所期望的药物的主要作用是使神经认知或相关的神经精神病学参数改进或稳定时,来自氨基吡啶,例如 fampridine 给药的某些副作用就尤其成为了问题。例如,氨基吡啶引发某些神经相关的副作用例如震颤、忧虑、混乱、癫痫、惊厥、共济失调、兴奋性高、兴奋性低、癫痫、失眠、头痛、衰弱、眩晕、平衡紊乱和 / 或感觉异常;这些副作用在剂量增加时趋于更常见。这些作用,虽然不是所期望的,但也不必然直接与例如所期望的神经肌肉作用相对立。虽然,当所期望的作用是神经认知或神经精神病学方面的,但目前认为对这些副作用的控制对于有效结果尤其重要。给药氨基吡啶,例如 fampridine,引发副作用对预期的神经认知 / 神经精神病学益处的负面影响。当评估这些药物在神经认知和相关的神经精神病学紊乱范围内的功效时,当给药氨基吡啶的许多副作用是混杂可变的。本发明的方法对减少在治疗本发明患者的神经认知 / 精神病学问题时的这些副作用尤其重要;本发明避免了获得功效过程中的混杂变化。

[0114] 在本发明的优选实施方案中,向需要治疗的患者提供 Fampridine-SR,该需要是本领域普通技术人员能理解的。该患者被指导每天服用药物两次。通常,患者被指导以每天两次 2.0-13.0mg 范围内的剂量服用药物。通常剂量选自每天两次 2.5、5.0、7.5、10 或 12.5mg 的 fampridine-SR。在优选的实施方案中,fampridine-SR 的量是 10mg,每天两次。在另一个实施方案中,提供给患者包含 4AP 的制剂,其量是被发现能获得在标准人群中通过稳定

状态给药 4AP 引发血浆浓度的量。

[0115] 在另一个给药实施方案中,提供足够量的氨基吡啶,例如 fampridine,如此引发通过应用本发明 Fampridine-SR 获得的范围内的稳定状态水平。在一个实施方案中,稳定状态值由在稳定状态的最大浓度 ($C_{\max ss}$) 和在稳定状态的最小浓度 ($C_{\min ss}$) 划界。稳定状态值可以是血浆水平、血脑屏障脑侧面水平,或在脑组织或脑脊液中的水平。优选的,这些是血浆水平。

[0116] 在另一个实施方案中,提供足够量的氨基吡啶,例如 4-氨基吡啶,其引发差别不超过大约 15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5% 或 1% 的通过应用本发明的 Fampridine-SR 获得的 ($C_{\max ss}$) 和 ($C_{\min ss}$)。稳定状态值可以是血浆水平、血脑屏障脑侧面水平,或在脑脊液中的水平。在特定的实施方案中,这些是血浆水平。

[0117] 在另一个实施方案中,提供足够量的氨基吡啶,例如 4-氨基吡啶,其引发差别不超过大约 15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4.5%、4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5% 或 1% 的通过应用本发明的 Fampridine-SR 获得的平均稳定状态水平 (C_{avss})。稳定状态值可以是血浆水平、血脑屏障脑侧面水平,或在脑脊液中的水平。优选的,这些是血浆水平。

[0118] 此外,考虑到神经认知和相关的神经精神病学现象的复杂、综合的性质,本发明公开了对于某些患者而言有特定优点和价值的,按照本发明治疗足够的时间,这样可以解决精神状态的变化。目前理解该时间框架是高级脑功能,以及给药治疗剂例如氨基吡啶后的相关解剖学的各种组分形成的复杂调节的综合性质的副产物。因此,在某些实施方案中,本发明的治疗进行至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或超过 12 个星期。在某些实施方案中,本发明的治疗进行至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 或超过 18 个月。

[0119] 本发明的实施方案涉及使用 4-氨基吡啶治疗多发性硬化,特别是神经认知 / 神经精神病学的效应 / 症状的方法。本发明的实施方案包括以下:

[0120] 经长期时间段有效治疗多发性硬化 (例如神经认知 / 神经精神病学效应 / 症状) 患者的方法:包括持续一段时间给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶。在另一个实施方案中,持久地治疗多发性硬化患者的方法,包括持续一段时间给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶。在另一个实施方案中,方法中持续时间段至少是或超过:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 个星期;1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 个月;或者 1、2、3、4、5、6 或多于 5 年。

[0121] 在另一个实施方案中,维持多发性硬化患者症状改善 (例如神经认知 / 神经精神病学改善) 的方法,所述方法包括:在通过预先给药所述患者 4-氨基吡啶获得多发性硬化症状改善之后,给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶。在另一个实施方案中,维持多发性硬化患者改善的神经认知 / 神经精神病学能力的方法,包括持续一段时间给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶。在另一个实施方案中,获得多发性硬化患者神经认知 / 神经精神病学能力持续改善的方法,包括持续一段时间持续给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含 10mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得

至少为或超过 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得至少为或超过 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 $C_{\min ss}$ 。在一个实施方案中,将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量相当于当给药标准或参考人群时获得至少或高于 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 $C_{\min ss}$ 的剂量。在参考人群中的体液或组织水平(例如 $C_{\min ss}$ 、 $C_{\max ss}$ 、 $C_{av ss}$)可以被认为标准值。在另一个实施方案中,某方法中的 4-氨基吡啶的治疗有效量获得大约 13 到 15ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法中的 4-氨基吡啶的治疗有效量获得大约 10 到 17ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法中 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 12 到 16ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法中 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 12 到 22ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得 20ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在某些实施方案中,20ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 获得大约 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法其中 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$;在某些实施方案中,大约 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 包括低于 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的限值,和高于 20、21、22、23、24、25、26、28、29 或 30ng/ml 的限值。本发明的另一个实施方案是基本如本发明描述的组合物。本发明的另一个实施方案是基本如本发明描述的方法。在另一个实施方案中,是基本如本发明描述的增加神经认知能力、神经精神病学能力、精神状态能力或认知能力的方法。在另一个实施方案中,是基本如本发明描述的治疗多发性硬化症状的方法。

[0122] 在另外的实施方案中,是治疗多发性硬化例如其神经认知或神经精神病学损伤的方法,包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得 11ng/ml 到 20ng/ml、10ng/ml 到 18ng/ml、12ng/ml 到 17ng/ml 或 11ng/ml 到 21ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得 20ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在某些实施方案中,20ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 获得大约 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,某方法其中 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$;在某些实施方案中,大约 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 包括低于 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的限值,和高于 20、21、22、23、24、25、26 或 27ng/ml 的限值。在另一个实施方案中,治疗多发性硬化患者的方法包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得至少或超过 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,治疗多发性硬化患者的方法包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,如此获得至少 12ng/ml、13ng/ml 或 15ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,治疗多发性硬化患者的方法包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得至少 10ng/ml 到 18ng/ml、10ng/ml 到 16ng/ml、11ng/ml 到 15ng/ml、12ng/ml 到 14ng/ml 或 13ng/ml 到 15ng/ml 范围的 $C_{\min ss}$ 。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是每天给药一次、每天给药两次或每天给药三次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含 10mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得至少为或超过 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 $C_{\min ss}$ 。在一个实施方案中,将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量相当于当给药标准或参考人群时获得至少或高于 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 $C_{\min ss}$ 的剂量;在参考人群中,血浆水平(例如 $C_{\min ss}$ 、 $C_{\max ss}$ 、 $C_{av ss}$)可以被认为标准值。

[0123] 在另外的实施方案中,公开了制备本发明药物的方法,所述药物用于治疗多发性硬化例如其神经认知或神经精神病学损伤的患者,所述方法包括制备药物用于给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得 11ng/ml 到 20ng/ml、10ng/ml 到 18ng/ml、12ng/ml 到 17ng/ml 或 11ng/ml 到 21ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,制备在方法中使用的药物,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得 20ng/ml 范围的 C_{minss} 。在某些实施方案中,20ng/ml 范围的 C_{minss} 获得大约 20ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,制备在方法中使用的药物,其中 4-氨基吡啶的所述治疗有效量获得大约 20ng/ml 的 C_{minss} ;在某些实施方案中,大约 20ng/ml 的 C_{minss} 包括低于 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的限值,和高于 20、21、22、23、24、25、26 或 27ng/ml 的限值。在另一个实施方案中,是制备用于治疗多发性硬化患者的药物的方法,包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得至少或超过 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,制备用于治疗多发性硬化患者的药物的方法,包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,如此获得至少 12ng/ml、13ng/ml 或 15ng/ml 范围的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,公开了制备用于治疗多发性硬化患者的药物的方法,包括:给药所述患者治疗有效量的 4-氨基吡啶,这样获得至少或超过 10ng/ml 到 18ng/ml、10ng/ml 到 16ng/ml、11ng/ml 到 15ng/ml、12ng/ml 到 14ng/ml 或 13ng/ml 到 15ng/ml 范围的 C_{minss} 。在另一个实施方案中,制备用于治疗 MS 的方法的药物的方法,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是每天给药一次、每天给药两次或每天给药三次。在另一个实施方案中,方法中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶是含 10mg 的持续释放组合物,每天给药两次。在另一个实施方案中,制备用于治疗方法的药物的方法,其中所述治疗有效量的 4-氨基吡啶获得至少为或超过 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 C_{minss} 。在另一个实施方案中,制备用于治疗的药物的方法,其中将一定量的药物给药个体患者(例如给药剂量),其中给药剂量是或相当于当给药标准或参考人群时获得至少或高于 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20ng/ml 的平均 C_{minss} 的剂量;在参考人群中,血浆水平(例如 C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss})可以被认为是标准值。

[0124] 另一个实施方案公开了基本如本发明描述的组合物。另一个实施方案公开了基本如本发明描述的方法。另一个实施方案公开了基本如本发明描述的增加行走能力的方法。另一个实施方案公开了基本如本发明描述的治疗多发性硬化症状的方法。

[0125] 制剂和给药

[0126] 为了方便给药和剂量的均匀性,以剂量单元形式制备肠胃外组合物是尤其有利的。本发明使用的剂量单元形式指对于被治疗的患者而言适合作为单元剂量的物理上的离散单元;每一单元包含适于产生期望治疗效果的预定量的治疗化合物和需要的药物载体。本发明剂量单元形式的规格决定于或直接取决于治疗化合物的独特性质和需获得的特定治疗效果,以及用于治疗患者的选定状况的治疗化合物的化合物领域中的固有限制。单元剂型可以是片剂或水泡包装。在某些给药方案中,患者单次可以使用多于单一单元剂量,例如使用包含在泡罩包装的分离水泡中的两个药片。

[0127] 活性化合物以足以治疗患者相关症状的治疗有效量来给药。相对于未接受治疗的患者,“治疗有效量”优选减少患者状况症状量的至少大约 20%,更优选至少大约 40%,甚至更优选至少大约 60%,并且更优选至少大约 80%。例如,化合物的效力可以在能预测治疗患者疾病有效性的动物模型体系中评价,例如本发明描述的模型系统。

[0128] 给药患者的本发明公开的化合物或包含本发明公开的化合物的组合物的实际给药剂量可以由身体和生理学因素决定,例如年龄、性别、体重、严重程度、被治疗的疾病种类、在先的或一起使用的治疗剂的介入、患者的自发病和给药途径。这些因素可以由技术人员确定。一般由负责给药的从业者决定组合物中活性成分的浓度和给药个体患者的适当剂量。遇到任何并发症时,可由个体医生调整剂量。

[0129] 组合治疗

[0130] 本发明的组合物和方法可以被用于上下文中的多种治疗或预防应用。为了增加用本发明组合物例如氨基吡啶治疗的有效性,或增加对另一治疗剂(第二治疗剂)的保护,可能需要在治疗中将这些组合物和方法与其它有效的治疗剂和方法联合,改善或预防疾病和病理状况,例如,认知机能障碍或损伤或精神病学机能障碍或损伤。

[0131] 可以使用不同的组合,例如氨基吡啶或其衍生物或类似物,被称为“A”,以及第二治疗剂(例如胆碱酯酶抑制剂例如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏),被称为“B”,非限定性的组合周期包括:

[0132] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0133] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

[0134] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0135] 本发明组合物对患者的给药遵循本发明描述的一般给药方案,也遵循特定第二治疗剂给药的一般方案,在治疗中如果有毒性的话,应当考虑毒性。可以根据需要来重复治疗周期。也考虑将各种标准治疗剂与描述的治疗剂组合使用。

[0136] 用于认知损伤的治疗或第二治疗包括:抗精神病化合物(例如,ziprasidone、奥氮平、氯氮平、利培酮、舍吲哚、奎硫平、阿立哌唑、amisulpride、帕潘立酮、bifeprunox);胆碱酯酶抑制剂(例如、多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏);和烟碱样受体激动剂或拮抗剂(例如,伐伦克林、如美国专利号 5,977,131 描述的氮杂吲哚-乙胺衍生物)。

[0137] 给出下述例子的目的是解释本发明的各种实施方案,而非意味着以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地理解本发明,能很好的适应应用对象并获得提到的结局和益处,以及本发明固有的那些对象、解决和益处。本实施例以及本发明描述的方法是目前优选实施方案的代表,是示例性的,并不意味着对本发明范围的限制。本领域技术人员知道包含在由权利要求的范围所界定的本发明主旨内的其中的变化和其它应用。

[0138] 警告、负面限制、除外:

[0139] 此外,本发明的方法的实施方案可以明确排除包含每天给药两次大约 10mg 的 4-氨基吡啶的持续释放制剂的实施方案。此外,本发明方法的实施方案可以明确排除包含每天给药两次大约 17.5mg 的 4-氨基吡啶的持续释放制剂的实施方案。本发明方法的实施方案可以明确排除包括每天给药两次,每天给药两次量为大约 10-17.5mg(澄清这样产生的 4-氨基吡啶的每日总剂量为 10-35mg)范围 4-氨基吡啶的持续释放制剂的实施方案。

[0140] 本发明方法的实施方案可以明确排除包含给药两次每日总剂量为约 20mg 的持续释放 4-氨基吡啶制剂。本发明方法的实施方案可以明确排除包含给药两次每日总剂量为约 35mg 的持续释放 4-氨基吡啶制剂。本发明方法的实施方案可以明确排除包含给药两次每日总剂量为在大约 20mg 到大约 35mg 范围内的 4-氨基吡啶的持续释放制剂的任意剂量持续释放氨基吡啶制剂的实施方案。

[0141] 本发明方法的实施方案可以明确地排除的是改善的症状是行走、行走能力、增加行走速度、改善行走速度或痉挛状态的实施方案。本发明方法的实施方案可以明确地排除的是改善的症状被证明在下肢的实施方案。本发明方法的实施方案可以明确地排除的是改善的症状被证明是下肢的痉挛状态的实施方案。本发明方法的实施方案可以明确地排除的是改善的症状被证明是下肢的肌张力的实施方案。本发明方法的实施方案可以明确地排除的是改善的症状被证明是下肢的肌力的实施方案。在某些实施方案中,该改善的症状不是:行走、行走能力、行走速度、下肢肌张力、下肢肌力和 / 或下肢痉挛状态中的一个或多个。在某些实施方案中,该改善的症状不是认知。在某些实施方案中,该改善的症状不是痉挛状态。

[0142] 因此,在本发明所述的每一个实施方案中,进一步的实施方案可以包括负面的限制或警告或附带条件,其将排除如下:每天两次给药大约 10mg 的 4-氨基吡啶的持续释放制剂的实施方案;每天两次给药大约 17.5mg 的 4-氨基吡啶的持续释放制剂的实施方案;每天两次给药大约 10mg 到大约 17.5mg 范围的 4-氨基吡啶的持续释放制剂的实施方案;或者不是给药每日总剂量为大约 20mg 的每日两次持续释放氨基吡啶的制剂;或者不是给药每日总剂量为大约 35mg 的每日两次持续释放氨基吡啶的制剂;或者不是给药每日总剂量为在大约 20mg 到 35mg 范围内任意量的每日两次持续释放氨基吡啶的制剂;或改善或治疗的不是行走、不是行走能力、不是增加行走速度、不是改善行走速度、不是认知和 / 或不是痉挛状态;改善或治疗的不是被证明在下肢;改善或治疗的不是被证明是下肢的痉挛状态;改善或治疗的不是被证明是下肢的肌张力;改善或治疗的不是被证明是下肢的肌力。

[0143] 实施例:

[0144] 实施例 1:Fampridine-SR 改善认知和 / 或精神病学功能的应用

[0145] 在多发性硬化 (MS) 患者的大规模对照研究中,已显示 fampridine 能改善步行。作用机制被认为是沿脱髓鞘轴突阻断钾通道。在有损伤的神经心理功能的 MS 患者的认知机能障碍研究中,fMRI 研究显示通过脱髓鞘部分的传导存在延迟。

[0146] fampridine,当给药适当剂量时,能改善神经认知和 / 或神经精神病学功能;这些被认为是通过改善在大脑皮层和皮层下区域中的涉及认知和 / 或精神病学功能的相连神经元的传导速度而发生的。

[0147] 对于 MS 患者的认知已进行了纵向、多年的、神经心理 (NP) 研究,具体试验 MS 的典型 NP 不足;对于每名患者通常试验两年。NP 池包括八个 (8) 试验,其被评分为:无损伤的 = 0 或损伤的 = 0.11 (> 1 SD from the norm);八个试验构成图 2 列出的 MS 认知评定方案。

[0148] 为了分析,如果八个 (8) 试验的总分 > 0.44,某患者就被认为有认知损伤 (wilken JA 等, Mult Scler. 2003 ;9 :119-127)。The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) 被用于排除有临床重大抑郁的个体。

[0149] 纵向研究中的一小组患者也开始使用药物 fampridine-SR。因此,对用 Fampridine-SR 开放标记研究的患者实施回顾性图标评论,这些患者分别至少进行了 6 个月 NP 试验。被评论的患者小组已经接受了 Fampridine-SR 至少三个月。

[0150] 因此,鉴定参与某些 Fampridine-SR 研究 (例如 MS-F203 和 MS-F204) 的,在开始

不加标示的研究部分之前参与了广泛的神经心理池,以及参与开放标记的延伸研究后进行重复的神经心理池至少三个月的认知损伤患者。根据 MS 典型认知不足的特定八个神经生理试验中每一个的结果,对每个患者进行损伤评分。

[0151] 在进入 MS-F203 或者 MS-F204 Fampridine-SR 研究之前有过神经心理学试验的十名患者的结果列在图 3 中。在他们每天两次服用开放标记的 Fampridine-SR 10mg 三个月后,对这些患者重复神经心理学试验。需要注意,这 10 名患者具有有效的研究前 NP 试验,和用 Fampridine-SR 治疗三个月到一年后的后续 NP 试验,没有变更疾病疗法或其他重要的伴随药物。在这 10 名患者中,六名 (6) 认知改善,两名 (2) 未改变,两名 (2) 衰退;平均改善 = -0.183 ± 0.137 ; $P = 0.05$ (负值平均数改善)。

[0152] 在这 10 名患者中,六名 (6) 显示重大的认知改善,两名 (2) 未改变,两名 (2) 显示轻微的衰退,与 MS 进展中认知功能的正常衰退不一致。总体而言,与他们的预先治疗状态 ($p = 0.05$) 相比,当使用 Fampridine-SR 时,10 名患者的损伤评分都显示出改善。fampridine-SR 在有认知损伤的 MS 患者的对症治疗方面是有用的。患者和他们的家属报告了改善的 NP 功能,例如继续会话,停留在某主题,和完成某想法或任务的能力。在 NP 试验中,少量患者的回顾性分析显示出改善。

[0153] 实施例 2- 试剂盒:

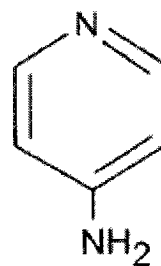
[0154] 试剂盒包括本发明的示例性实施方案。试剂盒可以包括外部贮器或容器用于装一个或多个内部贮器 / 容器、器具和 / 或说明书。本发明的贮器可以是瓶子、泡罩包装或箱子用于包装本发明的药丸、胶囊或药片。本发明的组合物可以被包含在本发明的贮器内。本发明的贮器可以包含足够量的本发明组合物用于多剂量,或可能是单元或单一剂量形式。本发明的器具可以包含给药药物的物品,例如贴片、吸入器械液体容器、杯子、注射器或针。本发明的试剂盒通常包含与本发明一致的给药说明书。本发明列出或支持的任意方式的给药可以构成说明书的部分。在一个实施方案中,说明书指出本发明组合物每天给药两次。在另一个实施方案种,指令指出本发明组合物是持续释放 4AP 的 10mg 药片,患者每天服用 10mg 药片两次。说明书可以附着于本发明的任意容器 / 贮器。另外,说明书可以被打印或压印在本发明的贮器上,或形成本发明贮器的一部分。试剂盒也包括使用试剂盒组分以及任意其它未包括在试剂盒中的其它试剂的说明书。这样的试剂被认为是本发明试剂盒的实施方案。说明书可以包括,例如与液体或食物同服药丸的信息。然而,这样的试剂盒不限于上面所述的特定种类,可以包括任何直接或间接治疗认知机能障碍或认知损伤的任意试剂。

化学名称：4-氨基吡啶

US AN : fampridine

CAS 登记号：504-24-5

化学结构式：



分子式：C₅H₆N₂

相对分子量：94.1

外观：白色固体

溶解度：水溶性>50 mg/ml

熔点:157 到 162℃

图 1

MS 认知评定方案**(评分为 0 或 0.11)**

- ◆ 韦氏成人智力量表-III 的数字跨度子测验
 - 前进：直接注意力跨度
 - 后退：直接注意力跨度、工作记忆
- ◆ 编组(Stroop)颜色文字测试
 - 加工速率，过滤不相关信息的能力
- ◆ 韦氏成人智力量表-III 的字母数字排序子测验
 - 注意跨度和工作记忆
- ◆ 定速听觉连续增加实验-修正的：2 和 3-第二版
 - 信息加工速度
- ◆ 加利福尼亚言语学习试验-II
 - 学习新信息的能力，得益于复述、保持学习的信息、延迟回忆的能力
- ◆ Wechsler 记忆的逻辑记忆子测验
度量-修正的
 - I：直接回忆
 - II：延迟回忆
- ◆ 对照口语联想试验
 - 口述的流畅性，言词修正的速度
 - 不评分
- ◆ 北美成人阅读试验
 - 评价发病前的智力

- 附加试验:
- ◆ BDI-II
- ◆ 神经行为功能库存
 - 自我报告的日常生活的活动

图 2

患者#	评分 1	评分 2	差值	NP 试验之间的时间 (月)	MS 类型	年龄	EDSS
1	0.77	0.44	-0.33	6	RR	53	6.5
2	0.88	0.66	-0.22	20	RR	63	5.0
3	0.22	0	-0.22	12	RR	48	3.5
4	0.22	0.11	-0.11	36	SP	55	4.0
5	0.33	0.22	-0.11	22	SP	57	6.5
6	0.22	0.11	-0.11	27	SP	73	3.0
7	0.66	0.66	0	20	SP	58	5.0
8	0.66	0.66	0	27	SP	71	6.0
9	0.66	0.77	0.11	16	RR	38	6.5
10	0.33	0.44	0.11	23	RR	60	4.0

平均改善 = -0.183 ± 0.137 ; $P = 0.05$ (2-尾 t 检验)

图 3