



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I592156 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：101136564

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4409 (2006.01)

C07D213/73 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30)優先權：2011/10/04 美國

61/543,150

2012/01/27 美國

61/591,833

2012/05/18 美國

61/648,695

(71)申請人：艾可達醫療公司(美國) ACORDA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：布萊特 安德魯 R BLIGHT, ANDREW R. (US)；卡吉亞諾 安東尼 O CAGGIANO, ANTHONY O. (US)；派瑞 湯姆 J PARRY, TOM J. (US)；艾希 珍妮佛 F IACI, JENNIFER F. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1529598A

Agoston, S., et al. "DIRECT ACTION OF 4-AMINOPYRIDINE ON THE CONTRACTILITY OF A FAST-CONTRACTING MUSCLE IN THE CAT." Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 9.1 (1982): 21-34.

江钟立等，脑卒中偏瘫患者躯干和下肢运动能力的预后分析，中国康复医学杂志 18.5 (2003)：261-263。

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：51 項 圖式數：13 共 193 頁

(54)名稱

使用胺基吡啶以治療與中風有關之感覺動作損傷之方法

METHODS FOR TREATING A STROKE-RELATED SENSORIMOTOR IMPAIRMENT USING AMINOPYRIDINES

(57)摘要

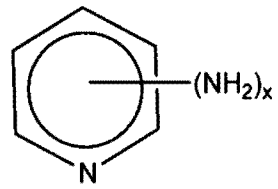
本文揭示一種與胺基吡啶在患有與中風有關之損傷之患者中(特定而言在患有與中風有關之感覺動作損傷之患者中)之治療用途有關的方法及組合物。

Disclosed herein are methods and compositions related to therapeutic use of aminopyridines in patients with a stroke-related impairment, in particular, in patients with a stroke-related sensorimotor impairment.

特徵化學式：

I592156

TW I592156 B



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101136564

※申請日：10/10/3

※IPC 分類：A61K31/4409 (2005.01)

C07D213/73 (2005.01)

A61P9/10 (2005.01)

A61P25/00 (2005.01)

A61P25/14 (2005.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

使用胺基吡啶以治療與中風有關之感覺動作損傷之方法

METHODS FOR TREATING A STROKE-RELATED SENSORIMOTOR
IMPAIRMENT USING AMINOPYRIDINES

二、中文發明摘要：

本文揭示一種與胺基吡啶在患有與中風有關之損傷之患者中(特定而言在患有與中風有關之感覺動作損傷之患者中)之治療用途有關的方法及組合物。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein are methods and compositions related to therapeutic use of aminopyridines in patients with a stroke-related impairment, in particular, in patients with a stroke-related sensorimotor impairment.

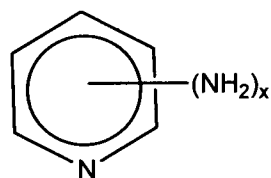
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與中風相關之損傷、特定而言感覺動作損傷之治療。

【先前技術】

中樞神經系統(CNS)損害係嚴重的健康問題。CNS損害通常不完全癒合，從而使個體具有一定程度的永久功能障礙。殘餘功能障礙可包括動作、感覺、認知、情緒及自主異常。

關鍵類別之CNS損害包含中風後腦損害。在西方世界，中風係死亡之第三主要原因及失能之主要原因。因此，中風造成巨大的社會經濟負擔。中風之病因可為缺血性(大多數中風係此情形)或出血性。缺血性中風可由在軀體中別處形成並經由血液運送至腦之凝塊引起(栓塞性中風)或由腦動脈內側形成之血凝塊引起(血栓形成性中風)。在直接梗塞核心中因缺乏葡萄糖及氧而死亡大量細胞後，梗塞區域會因二次機制(例如麩胺酸鹽興奮性中毒、細胞凋亡機制及自由基之產生)而擴大數天。在神經損害(例如缺血性事件)後，動物及人可在若干天、週、月內恢復功能而無需任何治療性干預。然而，此恢復時常僅係部分的，且動物及人罹患可包括動作、感覺及認知缺陷在內之長期或永久失能。因中風所致之動作、感覺及認知損傷可顯著影響日常生活活動及生活品質。中風存活者經常具有永久神經性缺乏，其中估計15-30%中風存活者變得永久失能

(Roger等人，Circulation 2012; 125:22-e220)。

增加個體患中風之可能性的風險因素為業內所熟知。該等因素包括且不限於不能改變之風險因素：高齡、遺傳性、種族、性別、先前中風或心臟病發作史；及能改變、治療或控制之風險因素：高血壓、吸菸、糖尿病、頸動脈或其他動脈疾病、心房震顫、其他心臟疾病、鐮形細胞疾病、高血液膽固醇、不良飲食以及體力活動缺乏及肥胖。

迄今為止，缺血性中風之直接藥物療法侷限於在中風後急性期中投與藥物。急性期係在損害(例如，中風)發作至損害後約6個小時之時間範圍內。當前尚無針對出血性中風之藥物療法。

除適於急性用途之組織胞漿素原活化物(「tPA」)及某些機械凝塊收回器件(參見Eesa等人，2011, Expert Rev Neurother. 11(8):1125-1139)外，當前在美國尚無批准用於治療中風之療法。在有效治療後，患者通常保持一定程度的功能障礙，其至多可以內源性方式稍微改善約60天且隨後極些微地維持至多1年或更長時間。此恢復僅可藉由物理療法來增強。不幸的是，許多患者具有改善希望極小之永久失能。

對急性中風之治療係藉由經由時間敏感性使用溶血栓劑(具體而言tPA)恢復堵塞血管中之血流來達成。tPA使將血液進給至腦之動脈中之血凝塊破裂，從而有助於恢復至腦之血流及供氧。然而，僅一小部分中風患者接受順利的tPA療法：tPA當前僅經FDA批准在中風症狀發作後3小時

內使用且僅給予約3%中風個體。許多患者並非tPA療法之候選者，未及時到達醫院服用tPA，或隨時間而具有多個不能用tPA治療之小梗塞。此外，即使彼等用tPA順利治療之患者亦通常具有一定程度的腦細胞損害。

tPA係將胞漿素原轉化為胞漿素之絲胺酸蛋白酶。然後，胞漿素使纖維蛋白斷裂，該蛋白係堵塞腦中之血管並引起中風之凝塊之組份。理想地，tPA係在堵塞後前3小時內投與，但可由一些臨床醫師在堵塞後遲至6小時投與。不幸的是，絕大多數經歷中風之患者無法及時到達醫院以考慮進行此治療。對於彼等在有效瞬時窗(temporal window)內到達醫院之患者而言，投與tPA以嘗試逆轉血流堵塞，恢復對腦之供氧並限制腦結構損失程度。然而，存在一些限制tPA使用之重要禁忌症。在3小時後接受tPA之患者發生嚴重出血之風險增加，同時tPA之有效性逐漸降低。出於此等原因，tPA限定於在急性期期間投與以達成任何治療功效。

迄今為止，FDA尚未批准其他藥物用於中風治療。現行實驗療法(例如經動脈遞送促尿激酶)作為破裂凝塊並恢復血流之潛在手段處於研究中。然而，科學文獻具有已證明在實驗動物中風模型中對於保護腦物質及恢復功能有益之所述藥劑。該等藥劑中之多數集中於減少急性細胞死亡、發炎及細胞凋亡且因此必須在缺血性事件後數小時(一些至多24小時)內遞送。

當個體罹患中風症狀時，若干組織亦推薦阿斯匹靈

(aspirin) (ASA)。使用一些其他抗血小板療法來幫助降低中風之可能性。

迄今為止，業內已公認，迫切需要對中風之治療(Abe等人，2008, *J Cereb Blood Flow Metab.* 7月23日，先於印刷版的電子版；Sun等人，2008, *Stroke* 7月10日，先於印刷版的電子版；Dohare等人，2008, *Behav Brain Res.* 193(2):289-97；Belayev等人，2001, *Stroke* 32(2):553-60)。幾乎沒有例外，例如除神經膠質生長因子2 (GGF2) 外(參見Iaci等人，2010, *Neuropharmacology* 59:640-649)，尚未顯示，藥劑當在中風後若干小時且在一些實驗動物模型中約一天之滯後時間後投與時限制對腦之損害，恢復功能或增強中風後之恢復。

在急性堵塞後，通常存在受破壞腦物質之由半影區包圍之局部區域，若未恢復循環，則該半影區將在數小時內死亡。在實驗模型中利用諸如以下等神經保護劑可將此半影區至死亡之時間延長數小時：NMDA拮抗劑、鈣通道阻斷劑、自由基清除劑及捕獲劑、抗細胞凋亡劑、半胱天冬酶抑制劑、parp抑制劑等。然而，在24至48小時後，保護細胞免於壞死性死亡之希望極小，且儘管細胞凋亡死亡持續若干天，但尚未證明，抗細胞凋亡療法之治療窗遠比急性保護療法寬(Schulz等人，1998, *Cell Death Differ.* 5(10): 847-57；Komjati等人，2004, *Int J Mol Med.* 13(3):373-82)。

中風存活個體之永久感覺動作缺乏通常係藉由利用物理

療法康復來僅部分地解決。儘管如此，卻很少有人注意到，利用藥理學干預來治療此等患者之永久功能缺乏之可能性。此可能係由於人們普遍認為幾乎不可能替換因中風而損失之神經細胞及迴路。

鉀通道阻斷劑

某些胺基吡啶之實例性性質係其為鉀通道阻斷劑。4-胺基吡啶(4-AP)係具有此等鉀通道阻斷性質之胺基吡啶之實例。在臨床研究中獲得之4-AP血漿濃度(其通常 <1 微莫耳(94 ng/mL^{-1}))下，4-AP之鉀通道阻斷活性似乎對該等通道中之某些類型具有選擇性。有趣的是，在高濃度下(例如在毫莫耳濃度下)，4-AP係鉀通道之廣譜阻斷劑。4-AP之臨床神經學效應與鉀通道阻斷之分子機制一致。

已使用靜脈內(i.v.)投與及即刻釋放(IR)口服膠囊調配物以及受控釋放或持續釋放調配物實施對4-胺基吡啶(達伐吡啶(dalfampridine)、胺吡啶(fampridine))之研究。投與IR膠囊使4-胺基吡啶在血漿中產生快速且短效之峰值。使用經口投與之即刻釋放(IR)調配物實施早期藥物代謝動力研究，該調配物係由存於基於明膠之膠囊中之4-胺基吡啶粉末或口服溶液組成。投與使耐受性較差之4-胺基吡啶血漿濃度快速改變。然後研發持續釋放基質錠劑(稱為胺吡啶-SR或AMPYRA®，Acorda Therapeutics, Hawthorne, NY)。持續釋放基質錠劑顯示改善穩定性及每天兩次給藥之適當藥物代謝動力學型態。4-胺基吡啶之持續釋放組合物及此等組合物之有關用途闡述於(例如)美國專利

5,370,879、美國專利 5,540,938、美國專利 8,007,826 及美國專利公開案 US2005-0228030 中。例如，適宜調配物、製造方法、持續釋放胺基吡啶組合物之藥物代謝動力學特性及治療各種神經性病徵之方法進一步闡述於 2011 年 8 月 30 日頒予之標題為「Sustained Release Aminopyridine Composition」之美國專利第 8,007,826 號及 2005 年 10 月 13 日公開之標題為「Methods of Using Sustained Release Aminopyridine Compositions」之美國專利公開案第 2005-0228030 號中；該等案件中每一者之內容皆以全文引用方式併入本文中。

化合物 4-胺基吡啶係由美國食品與藥品管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 批准作為治療 MS 患者之鉀 (K^+) 通道阻斷劑。如圖 1 中所述，達伐吡啶係化學品 4-胺基吡啶 (4AP) 之美國採用名稱 (United States Adopted Name) (USAN)，其具有 $C_5H_6N_2$ 之分子式及 94.1 之分子量；此化合物之先前 USAN 名稱係胺吡啶 (其仍為國際非專利名稱)。術語「達伐吡啶」、「胺吡啶」及「4-胺基吡啶」將在本說明書通篇中用於指活性藥物物質。

國際公開案第 WO 89/09600 號揭示鉀通道阻斷劑與膽鹼或膽鹼源之組合用於治療某些疾病之用途，該等疾病包括「影響記憶或認知之中風後或中毒後症候群」(參見第 6 頁)。

業內一直未滿足對有效治療由中風誘發之損傷 (例如，感覺動作損傷) 之需要。特定而言，在急性損害後數小

時、數天或數週以上之延遲之非急性情形下需要此治療。除急性期外之治療外，亦遠未滿足可在慢性期中遞送之將改善感覺、動作、認知、情緒或自主功能之任何療法的醫療需要。

【發明內容】

本文提供藉由投與治療有效量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽來治療已罹患中風之患者的方法。在某些實施例中，本文揭示患有中風之患者之與中風有關之損傷的治療。特定而言，本文揭示改善一或多種與中風有關或由其誘發之感覺動作損傷的治療。特定而言，揭示胺基吡啶在此等治療中之用途。在一個實施例中，在本文所揭示方法中使用一或多種胺基吡啶。在一個實施例中，胺基吡啶係單-或二胺基吡啶。在一些實施例中，單胺基吡啶係3-胺基吡啶或4-胺基吡啶。在一個實施例中，二胺基吡啶係3,4-二胺基吡啶。

在某些實施例中，根據本文所述方法治療之患者係哺乳動物。在較佳實施例中，根據本文所述方法治療之患者係人類。在某些實施例中，根據本發明治療之中風係缺血性中風。可根據本發明治療之缺血性中風之亞型包括(但不限於)大動脈動脈粥樣硬化(栓塞/血栓形成)、心源性栓塞(心源性栓塞性中風)、小血管堵塞(小洞中風)以及其他經確定或未經確定病因之中風。在某些實施例中，根據本發明治療之中風與非動脈粥樣硬化血管病變、高凝狀態或血液病相關。在另一實施例中，根據本發明治療之中風係出

血性中風。可根據本發明治療之出血性中風之亞型包括(但不限於)蛛網膜下腔出血及大腦內出血。

在一些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以持續釋放組合物投與。在其他實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以即刻釋放組合物投與。在某些實施例中，本發明方法包含每天一次、每天兩次或每天三次投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在一具體實施例中，胺基吡啶(例如，4-AP)或其醫藥上可接受之鹽係在持續釋放組合物中，且係每天一次或每天兩次較佳經口投與。在另一具體實施例中，胺基吡啶(例如，4-AP)或其醫藥上可接受之鹽係在即刻釋放組合物中，且係每天三次或三次以上較佳經口投與。

在具體實施例中，胺基吡啶本身且非其醫藥上可接受之鹽用於任一本文所述方法中。

在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽係經口、經靜脈內、經肌內或經皮下投與患者。在一個實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係經口投與患者。在胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係經口投與之一些實施例中，將其調配呈錠劑、丸劑或膠囊之形式。在一個實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係經靜脈內投與患者。

在一具體實施例中，胺基吡啶或醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽係以持續釋放組合物 b.i.d. (即，每天兩次)經口投與患者。在某些實施例中，每天兩

次投與包含每12小時投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在一具體實施例中，存於持續釋放組合物中之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽在人類中提供約2小時至約6小時之 T_{max} 。在另一具體實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽係以持續釋放組合物每天一次經口投與患者。

在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以在介於約4 mg與約17.5 mg之間或4 mg至17.5 mg (例如，約4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg或17.5 mg)範圍內之量投與，在具體實施例中，其係較佳以持續釋放組合物每天一次或兩次投與。在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以在介於約8 mg與約30 mg之間或8 mg至30 mg (例如，約8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg或30 mg)範圍內之量投與，在具體實施例中，其係較佳以持續釋放組合物每天一次或兩次投與。在一些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以在4 mg至40 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以在介於約5 mg與15 mg之間、5 mg與10 mg之間、5 mg與7.5 mg之間或7.5 mg與10 mg之間之量較佳以持續釋放組合物每天兩次投與，或以約

5 mg至15 mg、5 mg至10 mg、5 mg至7.5 mg或7.5 mg至10 mg之量較佳以持續釋放組合物每天兩次投與。在一個實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以5 mg之劑量較佳以持續釋放組合物每天兩次投與。在另一實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以10 mg之劑量較佳以持續釋放組合物每天兩次投與。在另一實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以10 mg之劑量較佳以持續釋放組合物每天一次投與。在該等實施例中之一些中，胺基吡啶係4-胺基吡啶。在其他實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以介於約8 mg與30 mg之間、8 mg與20 mg之間、10 mg與15 mg之間或10 mg與20 mg之間每天一次(例如，以持續釋放組合物)投與。

本申請案中所述劑量及劑量方案中之任一者可用作用於本發明方法中之治療有效量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明方法包含在中風後在慢性期早期及/或在穩定慢性期投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明方法包含在中風後在急性期投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，在中風後在急性期起始治療，且在慢性期早期及/或穩定慢性期持續治療。在一些實施例中，在慢性期早期起始治療且在穩定慢性期持續。在一個實施例中，在穩定慢性期起始治療。在具體實施例中，在中風後時段期間，當在患者中預計或觀察到感覺動作功能之自發恢復時，起始治

療。在其他具體實施例中，在中風後時段期間，當在患者中幾乎預計或觀察不到感覺動作功能之可量測自發恢復或改善時，起始治療。在一些實施例中，在中風後時段期間，當在患者中預計或觀察到感覺動作功能之自發恢復時，起始治療，但持續超出此時期之任一時間段(例如，持續超出此時期之6個月、1年、5年、10年、20年或持續所治療患者終生)。

在某些實施例中，在中風後以下時間時或之後開始本發明治療：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天或28天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週；或1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月。在某些實施例中，本發明治療持續自治療開始起以下時間以上：1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年或10年。在一些實施例中，在中風後任何時間開始本發明治療。

在一個實施例中，自患者患中風時起至少4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療

有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月以上開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少8週開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少4週開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在另一實施例中，自患者患中風時起至少1週開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在另一實施例中，自患者患中風時起介於2天與7天之間開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一些實施例中，自患者患中風時起至少1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少4個月開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少6個月開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少8個月開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少

12個月開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起4個月以上開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起6個月以上開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。

在特定實施例中，自患者患中風時起至少3小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時或48小時開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少6小時開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起至少12小時開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在另一實施例中，自患者患中風時起至少24小時開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在另一實施例中，自患者患中風時起至少48小時開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在一個實施例中，自患者患中風時起6小時以上開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之

步驟。在另一實施例中，自患者患中風時起24小時以上開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。

在另一實施例中，在中風後立即或在自患者患中風時起1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時、20小時、24小時、36小時或48小時內開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在具體實施例中，在自患者患中風時起1天或2天內開始投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽、較佳治療有效量之胺基吡啶或鹽之步驟。在某些實施例中，在中風後立即或在中風後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時、36小時或48小時內開始本發明治療，且持續自治療開始起至少1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年或10年。

在某些實施例中，本文提供治療已罹患中風之患者之一或多種感覺動作損傷的方法。在某些實施例中，本文提供治療已罹患中風之患者之一或多種動作或感覺損傷的方法。根據本文所述方法治療之感覺動作損傷包括(但不限

於)：運動失調、總體軀體控制損傷、協調或平衡損傷、軀體感覺損傷、耐力損傷、手功能損傷、精細手部協調損失或損傷、反射過強、握力損傷、手部力量損傷、手靈巧度損傷、肌無力、肌張力損傷、動作範圍損傷、痙攣狀態、力量損傷/無力、震顫、肢體功能損傷、上肢功能損傷、下肢功能損傷、下肢肌力損傷、步行損傷(例如，步行速度減慢或步態異常)、言語損傷(例如，發音不良)、顎功能損傷、咀嚼損傷及顎節損傷。

在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係步行損傷，例如步行速度減慢。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係本體感覺損傷。在其他實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係總體軀體控制或軀體感覺損傷。在另一實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係肢體功能損傷(例如，下肢功能損傷、下肢肌力損傷或上肢功能損傷)。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係下肢功能及/或下肢肌力損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係上肢功能損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係上肢痙攣狀態損傷。在另一實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係手部功能損傷、精細手部協調損傷或握力損傷。在另一實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係手部力量損傷。在另一實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係手靈巧度損傷。在特定實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係口腔動作功能損傷。在特

定實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係言語損傷(例如，發音不良、失用症或發音困難)。在特定實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係咀嚼及/或吞嚥損傷(例如，吞嚥困難)。在特定實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係面神經麻痺。在特定實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係肢體麻痺。在特定實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係手部麻痺。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係平衡損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係感覺損傷。在一些實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係視覺損傷，例如視覺功能之感覺及/或眼部動作損傷。

在具體實施例中，本發明治療可有效治療(例如，改善、改善、降低其嚴重程度或減少其持續時間)一或多種與中風有關之感覺動作損傷之症狀。在一些實施例中，本發明治療可有效治療(例如，改善、改善、降低其嚴重程度或減少其持續時間)一或多種與中風有關之動作損傷之症狀。在一些實施例中，本發明治療可有效治療(例如，改善、改善、降低其嚴重程度或減少其持續時間)一或多種與中風有關之感覺損傷之症狀。在一些實施例中，本發明治療恢復一或多種因中風而損傷之動作、感覺或感覺動作功能。在某些實施例中，進一步提供評估在重複投與胺基吡啶之後(或之前及之後)該動作、感覺或感覺動作損傷之程度之方法。此方法可為評估本文所述或業內已知之動作、感覺或感覺動作功能之任一方法。

在一些實施例中，用於本文所述方法中之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量應使得在人類中獲得至少約 11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml 或 20 ng/ml 之 C_{minss} 或平均 C_{minss} 。在一個實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量應使得在人類中獲得在約 12 ng/ml 至 20 ng/ml 範圍內之 C_{minss} 或平均 C_{minss} 。在該等實施例中之一些中，胺基吡啶係 4-胺基吡啶。

在具體實施例中，本申請案中所述任一方法、劑量及劑量方案可用於治療在中風後具有穩定動作缺乏之患者。

【實施方式】

術語

為提供對說明書及申請專利範圍之清晰且一致之理解，提供以下定義：

本文所用術語「約」包含指定值 + 或 - 指定值之 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14% 或 15%。在一個實施例中，「約」表示指定值之 98-102%。在一個實施例中，「約」表示指定值之 95-105%。然而，特定而言，值「約」特定 ng/ml 包括 + 或 - 0.6 ng/ml、0.5 ng/ml、0.4 ng/ml、0.3 ng/ml、0.2 ng/ml 或 0.1 ng/ml。術語「約」之含義將完全端視其所出現之背景而定。

如本文所用，若不提及流體或上下文不另外指示，則 C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss} 值通常係指血漿。

術語「改善」就損傷而言指定在治療方向上之參數變化。本文所用「改善」亦包含原本會在非治療方向上劣化或移動之參數之穩定。

「醫藥上可接受」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成份相容且不被諸如食品與藥品管理局或歐洲醫藥局(European Medicines Agency)等管理機構禁止用於人類或獸醫投與(視情況而定)。

本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」在參照胺基吡啶時係指自醫藥上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸或鹼或有機酸或鹼)製備之鹽。在一個實施例中，醫藥上可接受之鹽係自醫藥上可接受之可為無機或有機酸之無毒酸製得。在一個實施例中，無毒酸包括(但不限於)無機及有機酸，例如乙酸、海藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯基磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。在一個實施例中，無毒酸係鹽酸。適宜的醫藥上可接受之鹽將為彼等熟習此項技術者所明瞭且包括彼等闡述於S.M. Barge等人，「Pharmaceutical Salts」，1977，J. Pharm. Sci. 66:1-19中者，該文獻以全文引用方式併入本文中。

本文所用術語「穩態」指示具有一或多種隨時間不變之

性質之系統，或「穩態」指示具有一或多種隨時間在有限範圍內變化之性質之系統。通常，穩態係比動態平衡更一般之情形。若系統處於穩態，則系統最近觀察到之行為通常將持續至將來。在許多系統中，直至在開始或起始系統後已經過一段時間才達成穩態。此初始情形經常鑑別為瞬時狀態、滴定期、啟動或預熱期。

本文所用「中風」亦可稱作「腦發作」。中風發生於至腦區之血流阻塞時，因此至腦細胞之氧及營養素之供給斷絕，從而造成部分細胞死亡。存在兩種主要類型之中風：缺血性及出血性。缺血性中風係因至腦之血流阻斷(缺血)所致且幾乎總是由阻斷血管之血凝塊引起，而出血性中風係因破裂血管之出血(bleeding, hemorrhage)所致。

下文提供其他術語及/或縮寫：

縮寫或專業術語	解釋
b.i.d. (bid)	每天兩次
Cm	公分
C _{max}	最大量測血漿濃度
C _{maxss}	最大穩態量測血漿濃度
C _{min}	最小量測血漿濃度
C _{minss}	最小穩態量測血漿濃度
CNS	中樞神經系統系統
達伐吡啶	胺吡啶、4-胺基吡啶
DAP	二胺基吡啶
胺吡啶	達伐吡啶、4-胺基吡啶
g、kg、mg、μg、ng	克、公斤、毫克、微克、奈克

縮寫或專業術語	解釋
GLP	良好實驗室操作規範
h、hr	小時
HPLC	高效液相層析
IR	即刻釋放
IV、i.v.或iv	靜脈內
K ⁺	離子鉀
L、mL	升、毫升
LEMMT	下肢徒手肌力測試
LCMS、LC/MS/MS	液相層析/質譜
MCAO	中大腦動脈堵塞
Min	分鐘
mM、μM	毫莫耳、微莫耳
MS	多發性硬化
MSWS-12	12項多發性硬化步行量表
NF	官定處方書
p.o.	經口
q.d. (qd)	每天一次
SR	持續釋放
SS	穩態
T25FW	計時性25英尺步行量表
t.i.d. (tid)	每天三次
T _{max}	給藥後最大量測血漿濃度之時間
USP	美國藥典
WS	步行速度
3AP或3-AP	3-胺基吡啶
4AP或4-AP	4-胺基吡啶
3,4 DAP或3,4-DAP	3,4, 二胺基吡啶

作為中風後遺症，個體遭受神經損害，且因此經常具有一定程度之動作、感覺或感覺動作損傷。實驗治療學集中於保護神經元在缺血期間及之後不久免於死亡。除時間受限之tPA投與外，尚無恢復人在中風、TIA或多發性梗塞症候群後之功能之FDA批准藥物。

本發明提供對已患中風之患者之治療，且在一些實施例中，提供對已罹患因中風所致之神經損害之患者之治療。特定而言，本發明提供對中風後具有一定程度之動作、感覺或感覺動作損傷之患者之治療。此損傷可在極輕微至嚴重與致殘範圍內。此損傷可歸因於由缺血性事件或由缺血發作後發炎及免疫反應所致神經元及髓磷脂之損失。此損傷可歸因於因中風而對調節感覺動作功能之腦區(例如，皮質區、皮質下區或非皮質區)中之神經元或髓磷脂之損失或損害。例如，此損傷可歸因於對動作皮質、感覺皮質或軀體感覺皮質中之神經元或髓磷脂之損失或損害，或對感覺動作皮質或負責感覺動作功能之皮質區域中之神經元或髓磷脂之損失或損害。在一些實施例中，根據本文所述方法治療之患者已患有缺血性中風。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之患者已患有中大腦動脈中風(例如因中大腦動脈堵塞所致)。在其他實施例中，根據本文所述方法治療之患者已患有出血性中風。在一些實施例中，根據本文所述方法治療之患者患有因中風(例如出血性中風或缺血性中風，例如，中大腦動脈中風)所致之穩定或慢性感覺動作缺乏。在一個實施例中，根據本文所述方法

治療之患者未患有多發性硬化。

本文揭示胺基吡啶(例如，4-AP或3, 4-DAP)或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於治療特定而言調節感覺動作功能之腦區(例如，皮質區、皮質下區或非皮質區)中之與中風有關之神經元損失或損害。特定而言，本文揭示4-AP及其他胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽，其可用於恢復在中風事件後感覺動作功能之損失。如本文所述，在較佳實施例中，將胺基吡啶(例如，4-AP)或其醫藥上可接受之鹽投與已顯示與中風事件相關之感覺動作功能損失或在中風事件後顯示感覺動作功能損失之個體。在某些實施例中，本文闡述胺基吡啶(例如，4-AP或3, 4-DAP)或其醫藥上可接受之鹽用於治療與中風有關之神經學功能損傷之用途。在該等實施例中之一些中，利用有效量之胺基吡啶治療患者恢復或改善因中風而損傷之神經學功能。

在具體實施例中，根據本文所述方法治療之損傷不會影響記憶或認知。在其他具體實施例中，根據本發明投與患者之包含胺基吡啶之組合物不含有膽鹼、膽鹼源、乙醯基膽鹼前體或膽鹼前體。

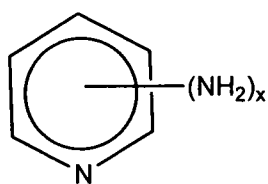
藉由本發明方法治療之患者或個體包括(但不限於)人類及非人類脊椎動物，例如野生、馴養及農場動物。在某些實施例中，根據本發明治療之患者係哺乳動物，例如，人類、奶牛、狗、貓、山羊、綿羊、馬或豬。在較佳實施例中，患者係人類。

如本文所述，本發明者顯示，胺基吡啶且具體而言4-胺

基吡啶可有效恢復大鼠在中大腦動脈堵塞後之神經學功能，此係人類缺血性中風之模型。實例2及實例17中所述研究使用中風之大鼠永久中大腦動脈堵塞(MCAO)模型來評估在內源性恢復已穩定時4-胺基吡啶對感覺動作功能之效應。如本文所述，本發明者已令人驚奇地發現，4-胺基吡啶可有效治療缺血性事件後之感覺動作損傷。由本發明者獲得及本文闡述之數據顯示即使在缺血性事件後在慢性期(例如，在缺血性事件後4週或8週)起始給藥時亦有功效。因此，在某些實施例中，本文闡述使用胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽治療患者之與中風有關之感覺動作損傷之方法。在特定實施例中，在中風後慢性期早期及/或穩定慢性期治療。在一些實施例中，本文闡述在中風時或在中風後1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月；或1年、2年、3年、4年、5年、10年、15年、20年或任何時間根據本文所揭示方法治療患者。在其他實施例中，本文闡述在中風後1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時或22小時；或1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天內或之後根據本文所揭示方法治療患者。

胺基吡啶及包含胺基吡啶之組合物

胺基吡啶之結構為業內所熟知。如美國專利第5,952,357號中所示，單-或二胺基吡啶具有以下結構：



，其中 x 係 1 或 2。

具有上述結構式(其中 x 為 1)之胺基吡啶係(例如) 2-胺基吡啶、3-胺基吡啶及 4-胺基吡啶。具有上述結構式(其中 x 為 2)之胺基吡啶化合物係(例如) 2,3-二胺基吡啶、2,5-二胺基吡啶、2,6-二胺基吡啶、3,4-二胺基吡啶、4,5-二胺基吡啶及 4,6-二胺基吡啶。

在一個實施例中，胺基吡啶係單-或二胺基吡啶。在一個實施例中，單胺基吡啶係 3-胺基吡啶或 4-胺基吡啶。在一個實施例中，二胺基吡啶係 3,4-二胺基吡啶。

如將瞭解，可代替或除胺基吡啶外在任一或全部本文所述治療方法中使用胺基吡啶之醫藥上可接受之鹽。因此，在具體實施例中，在本文所提供治療與中風有關之損傷(例如，感覺動作損傷)之方法中使用胺基吡啶之醫藥上可接受之鹽(即，任一上文所列示胺基吡啶化合物之任一醫藥上可接受之鹽)。該等鹽可在化合物最後分離及純化期間原位製備，或藉由使呈游離鹼形式之經純化化合物與適宜有機或無機酸單獨反應並分離由此形成之鹽來製備。在一些實施例中，在本發明方法中使用單-或二胺基吡啶之鹽。在另一實施例中，使用 3-胺基吡啶或 4-胺基吡啶之鹽。在另一實施例中，使用 3,4-二胺基吡啶之鹽。在一些實施例中，胺基吡啶之醫藥上可接受之鹽係使用以下酸製

得：乙酸、海藻酸、鄰氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯基磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、對氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸或對甲苯磺酸。在一個實施例中，本文所用一當量氨基吡啶可與小於一當量之酸或與一當量或一當量以上之酸形成酸式鹽。在一個實施例中，本文所用氨基吡啶可形成二鹽酸鹽。在一個實施例中，本文所用氨基吡啶可形成磷酸鹽。關於可用於本文所述方法中之醫藥上可接受之鹽的進一步說明，例如，參見 S.M. Barge 等人，「Pharmaceutical Salts」，1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19，其以全文引用方式併入本文中。

在較佳實施例中，氨基吡啶本身且非其醫藥上可接受之鹽用於本文所述治療與中風有關之損傷之方法中。

根據本發明使用之較佳氨基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係特定地抑制鉀通道之化合物。此等化合物較佳展現相對於其他組織選擇性抑制神經元鉀通道之型態或模式，此類似於4-氨基吡啶或3,4-二氨基吡啶之抑制型態，或展現相對於其他組織選擇性抑制神經元鉀通道之型態，此類似於3,4-二氨基吡啶及4-氨基吡啶所共有之抑制型態。較佳氨基吡啶包括(但不限於)4-氨基吡啶及3,4-二氨基吡啶。

根據本發明使用之氨基吡啶或其醫藥上可接受之鹽可在

持續釋放或即刻釋放組合物中。在某些實施例中，將根據本發明使用之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽調配用於經口、皮下、肌內或靜脈內投與。

在一具體實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之持續釋放組合物使胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽以一定持續速率自劑量調配物釋放，以使治療有益血液含量維持以下時段：至少約6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時、25小時、26小時、27小時、28小時、29小時、30小時或18小時以上或24小時以上或30小時以上。較佳地，本發明實施例之口服劑量調配物中胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之量經由t.i.d.、b.i.d.或q.d.投與醫藥組合物來確定治療有用血漿或CNS濃度。除非上下文另有明確指示，否則術語「持續釋放」及「延長釋放」通常同義。

在某些實施例中，治療有效量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係在介於4 mg與17.5 mg之間(例如，4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg或17.5 mg)或在4 mg至40 mg範圍內，且在一具體實施例中，其係較佳以持續釋放組合物每天一次或每天兩次投與。在具體實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以持續釋放組合物投與。在其他具體實施例中，胺基吡啶

或其醫藥上可接受之鹽係以即刻釋放組合物投與。在某些實施例中，治療有效量之4-胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係在介於4 mg與17.5 mg之間(例如，4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg或17.5 mg)或在4 mg至40 mg範圍內，且在一具體實施例中，其係較佳以持續釋放組合物每天一次或每天兩次投與。在一個實施例中，每天兩次投與係每12小時投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以在介於4 mg與17.5 mg之間(例如，4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg或17.5 mg)或4 mg至17.5 mg或4 mg至40 mg範圍內之量較佳以持續釋放組合物每天一次或每天兩次投與。在具體實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以持續釋放組合物投與。在其他具體實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以即刻釋放組合物投與。在某些實施例中，一定量之4-胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係在介於4 mg與17.5 mg之間(例如，4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg或17.5 mg)或4 mg至17.5 mg或4 mg至40 mg範圍內較佳以持續釋放組合物每天一次或每天兩次投與。在一個實施例中，每天兩次投與係每12小時投與胺基吡啶或

其醫藥上可接受之鹽。

在本文所述任一治療方法之具體實施例中，胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)係以在4 mg至17.5 mg (例如，4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17或17.5 mg)範圍內之量以持續釋放組合物每天兩次投與，或係以在8 mg至40 mg (例如，8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg或40 mg)範圍內之量以持續釋放組合物每天一次投與。

在一個實施例中，提供本發明方法，其中胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係10毫克以持續釋放組合物每天兩次。

在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係5毫克以持續釋放組合物每天兩次。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係7.5毫克以持續釋放組合物每天兩次。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係10毫克以持續釋放組合物每天兩次。在另一實施例中，提供方

法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係12.5毫克以持續釋放組合物每天兩次。在另一實施例中，提供方法0，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係15毫克以持續釋放組合物每天兩次。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係17.5毫克以持續釋放組合物每天兩次。

在一些實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量係20毫克以持續釋放組合物每天一次。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量係8毫克、10毫克、11毫克、12毫克、12.5毫克、13毫克、14毫克、15毫克、16毫克、17毫克、17.5毫克、18毫克、19毫克、20毫克、20.5毫克、21毫克、21.5毫克、22毫克、22.5毫克、23毫克、23.5毫克、24毫克、24.5毫克、25毫克、25.5毫克、26毫克、26.5毫克、27.5毫克、30毫克或35毫克以持續釋放組合物每天一次。

在另一實施例中，本發明方法包含以持續釋放組合物投與治療有效量之4-胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽，且總日量為8毫克、10毫克、11毫克、12毫克、12.5毫克、13毫克、14毫克、15毫克、16毫克、17毫克、17.5毫克、18毫克、19毫克、20毫克、20.5毫克、21毫克、21.5毫克、

22毫克、22.5毫克、23毫克、23.5毫克、24毫克、24.5毫克、25毫克、25.5毫克、26毫克、26.5毫克、27.5毫克、28毫克、29毫克、30毫克、31毫克、32毫克、33毫克、34毫克、35毫克、36毫克、37毫克、38毫克、39毫克或40毫克。實例性實施例包含每天兩次投與，其中在早上以持續釋放組合物投與15毫克；且在晚上以持續釋放組合物投與10毫克。實例性實施例包含每天兩次投與，其中在早上以持續釋放組合物投與12.5毫克；且在晚上以持續釋放組合物投與7.5毫克。另一實例性實施例包含以每天一次組合物投與總日量。

在另一實施例中，本發明方法包含以即刻釋放組合物投與治療有效量之4-胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽，且總日量為8毫克、10毫克、11毫克、12毫克、12.5毫克、13毫克、14毫克、15毫克、16毫克、17毫克、17.5毫克、18毫克、19毫克、20毫克、20.5毫克、21毫克、21.5毫克、22毫克、22.5毫克、23毫克、23.5毫克、24毫克、24.5毫克、25毫克、25.5毫克、26毫克、26.5毫克、27.5毫克、28毫克、29毫克、30毫克、31毫克、32毫克、33毫克、34毫克、35毫克、36毫克、37毫克、38毫克、39毫克或40毫克。在一些實施例中，包含胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之即刻釋放組合物係每天三次或每天三次以上(例如，每天4次、5次或6次)投與。

在某些實施例中，將胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽以不同強度調配成持續釋放(SR)或延長

釋放(ER)基質錠劑，例如，4 mg至40 mg，其中5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg及17.5 mg在當前較佳。4-胺基吡啶-SR之一個實施例係10 mg，其對於b.i.d給藥較佳，其他給藥方案係在本發明範圍內；因此持續釋放調配物中之活性成份之其他量亦涵蓋在本發明範圍內。

在其他實施例中，用於本文所述方法中之持續釋放調配物係4-胺基吡啶-SR或AMPYRA® (Acorda Therapeutics, Hawthorne, NY)或如以下專利中所述之4-胺基吡啶之持續釋放組合物：美國專利5,370,879、美國專利5,540,938、美國專利8,007,826或美國專利公開案US2005-0228030 (該等案件中每一者之內容皆以全文引用方式併入本文中)。

在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽可存在於醫藥組合物中，例如錠劑、可咀嚼錠劑、丸劑、膠囊、微膠囊、溶液、懸浮液、非經腸溶液、菱形錠劑、粉末、顆粒、口含錠、糖漿、栓劑、注射劑或泡罩包裝。組合物可經調配以在劑量單元中含有日劑量、半日劑量或日劑量之便利分數，該單元可為單一錠劑或膠囊或便利體積之液體。在一個實施例中，溶液係自水溶性鹽(例如鹽酸鹽)製得。一般而言，全部組合物係根據醫藥化學中已知之方法製得。膠囊可藉由混合胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽與適宜載劑或稀釋劑並在膠囊中填充適當量之混合物製得。一般載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉末物質，例如許多不同種類之澱粉、粉末纖維素(尤其結晶及微晶纖維素)、糖(例如果糖、甘露醇及蔗糖)、穀粉及相似食用

粉末。

適宜調配物可藉由常用方法使用習用有機或無機添加劑製得，該等添加劑係(例如)以下中之一或多者：賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石粉、磷酸鈣或碳酸鈣)、結合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠(gum arabic)、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、低取代羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石粉或月桂基硫酸鈉)、矯味劑(例如，檸檬酸、甲醇、甘胺酸或桔子粉)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸甲酯)、穩定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如，甲基纖維素、聚乙基吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如，羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如，水)及基質蠟(例如，可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。在一些實施例中，胺基吡啉或其醫藥上可接受之鹽之適宜調配物可使用以下添加劑中之一者、兩者、三者或更多者或全部製得：膠態二氧化矽、羥丙基甲基纖維素、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚乙二醇及二氧化鈦。

在一個實施例中，將用於本發明方法中之胺基吡啉或其醫藥上可接受之鹽調配成錠劑。錠劑可藉由直接壓縮、藉由濕式造粒或藉由乾式造粒製得。在某些實施例中，其調

配物納入稀釋劑、結合劑、潤滑劑及崩解劑以及化合物。典型稀釋劑包括(例如)各種類型之澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土(kaolin)、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(例如氯化鈉)及粉末糖。亦可使用粉末纖維素衍生物。在一個實施例中，醫藥組合物不含乳糖。典型錠劑結合劑係諸如以下等物質：澱粉、明膠及糖(例如乳糖、果糖、葡萄糖及諸如此類)。天然及合成膠亦便利，包括阿拉伯膠、海藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啶及諸如此類。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可用作結合劑。在某些實施例中，以下賦形劑可包括在錠劑中：羥丙基甲基纖維素，USP；微晶纖維素，USP；膠態二氧化矽，NF；硬脂酸鎂，USP；及/或 Opadry White。

用於本文所述方法中之醫藥組合物可如(例如) 2005年12月15日公開之美國專利申請公開案第2005/0276851號及2005年10月13日公開之美國專利申請公開案第2005/0228030號中所闡述，該等案件中每一者之內容皆以全文引用方式併入本文中。本發明胺基吡啶可以非溶劑合物形式以及與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)之溶劑合物形式存在。一般而言，出於本發明之目的，溶劑合物形式視為等效於非溶劑合物形式。

在另一實施例中，闡述本發明方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成至少或超過以下之 C_{minss} ：5 ng/ml、6 ng/ml、7 ng/ml、8 ng/ml、9 ng/ml、10 ng/ml、11 ng/ml、12 ng/ml、13

ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml。在另一實施例中，闡述方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成至少或超過以下之平均 C_{minss} ：5 ng/ml、6 ng/ml、7 ng/ml、8 ng/ml、9 ng/ml、10 ng/ml、11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml。在一些實施例中，闡述方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成約20 ng/ml之平均 C_{minss} ，該平均 C_{minss} 包含11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml之平均下限值及20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml、25 ng/ml、26 ng/ml或27 ng/ml之平均上限值。在一個實施例中，將一定量之藥物給予個別患者(例如，劑量量)，其中該劑量量對應於在投與規範或參考群體時獲得至少或超過以下之平均 C_{minss} 之量：10 ng/ml、11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml。參考群體中之流體或組織濃度(例如， C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss})可稱作規範值。在另一實施例中，闡述方法，其中胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成在約5 ng/ml至25 ng/ml、10 ng/ml至18 ng/ml、13 ng/ml至15 ng/ml或15 ng/ml至30 ng/ml範圍內之 C_{minss} 。在另一實施例中，闡述方法，其中胺基吡啶或其醫藥上可接

受之鹽之該治療有效量達成約 20 ng/ml 之 C_{minss} 。在另一實施例中，闡述方法，其中胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成約 20 ng/ml 之 C_{minss} ；在某些實施例中，約 20 ng/ml 之 C_{minss} 包含 11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml 或 20 ng/ml 之下限值及 20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml、25 ng/ml、26 ng/ml 或 27 ng/ml 之上限值。

在替代實施例中，提供治療患者之與中風有關之動作、感覺或感覺動作損傷的方法，其包含：向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，以獲得在 5 ng/ml 至 25 ng/ml、10 ng/ml 至 20 ng/ml、15 ng/ml 至 30 ng/ml 或 12 ng/ml 至 20 ng/ml 範圍內之 C_{minss} 。在另一實施例中，治療患者之與中風有關之動作、感覺或感覺動作損傷之方法包含向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，以獲得在至少 12 ng/ml 至 15 ng/ml 範圍內之 C_{minss} 。在另一實施例中，治療患者之與中風有關之動作、感覺或感覺動作損傷之方法包含向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，以獲得在至少 13 ng/ml 至 15 ng/ml 範圍內之 C_{minss} 。在一個實施例中，將一定量之藥物給予個別患者(例如，劑量量)，其中該劑量量對應於在投與規範或參考群體時獲得至少或超過以下之平均 C_{minss} 之劑量：5 ng/ml、6 ng/ml、7 ng/ml、8 ng/ml、9

ng/ml、10 ng/ml、11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml；參考群體中之血漿濃度(例如， C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss})可稱作規範值。在一個實施例中，本發明方法包含向患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，以獲得至少11 ng/ml或12 ng/ml之 C_{minss} 。

在某些實施例中，提供本發明方法，其中胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量在患者中達成約2小時至約6小時之 T_{max} 。在該等實施例中之一些中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以持續釋放組合物(例如，每天一次、每天兩次或每天三次)投與。在該等實施例中之一者中，胺基吡啶係4-胺基吡啶。4-胺基吡啶之治療有效量可為本文所揭示之任一量。在一個實施例中，患者係人類。在一些實施例中，以持續釋放組合物每天一次、每天兩次或每天三次投與之4-胺基吡啶之治療有效量在人類中達成約2小時至約6小時之 T_{max} 。

在另一實施例中，提供本發明方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成以下值或小於以下值之 C_{maxss} ：60 ng/ml、59 ng/ml、58 ng/ml、57 ng/ml、56 ng/ml、55 ng/ml、54 ng/ml、53 ng/ml、52 ng/ml、51 ng/ml、50 ng/ml、49 ng/ml、48 ng/ml、47 ng/ml、46 ng/ml、45 ng/ml、44 ng/ml、43 ng/ml、42 ng/ml、41 ng/ml、40 ng/ml、39 ng/ml、38

ng/ml、37 ng/ml、36 ng/ml、35 ng/ml、34 ng/ml、33 ng/ml、32 ng/ml、31 ng/ml、30 ng/ml、29 ng/ml、28 ng/ml、27 ng/ml、26 ng/ml、25 ng/ml、24 ng/ml、23 ng/ml、22 ng/ml、21 ng/ml或20 ng/ml。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成以下值或小於以下值之平均 C_{maxss} ：50 ng/ml、49 ng/ml、48 ng/ml、47 ng/ml、46 ng/ml、45 ng/ml、44 ng/ml、43 ng/ml、42 ng/ml、41 ng/ml、40 ng/ml、39 ng/ml、38 ng/ml、37 ng/ml、36 ng/ml、35 ng/ml、34 ng/ml、33 ng/ml、32 ng/ml、31 ng/ml、30 ng/ml、29 ng/ml、28 ng/ml、27 ng/ml、26 ng/ml、25 ng/ml、24 ng/ml、23 ng/ml、22 ng/ml、21 ng/ml或20 ng/ml。在一個實施例中，將一定量之藥物給予個別患者(例如，劑量量)，其中該劑量量對應於在投與規範或參考群體時獲得以下值或小於以下值之平均 C_{maxss} 之量：50 ng/ml、49 ng/ml、48 ng/ml、47 ng/ml、46 ng/ml、45 ng/ml、44 ng/ml、43 ng/ml、42 ng/ml、41 ng/ml、40 ng/ml、39 ng/ml、38 ng/ml、37 ng/ml、36 ng/ml、35 ng/ml、34 ng/ml、33 ng/ml、32 ng/ml、31 ng/ml、30 ng/ml、29 ng/ml、28 ng/ml、27 ng/ml、26 ng/ml、25 ng/ml、24 ng/ml、23 ng/ml、22 ng/ml、21 ng/ml或20 ng/ml。參考群體中之流體或組織濃度(例如， C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss})可稱作規範值。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可

接受之鹽之該治療有效量達成在約 15 ng/ml 至 30 ng/ml、25 ng/ml 至 35 ng/ml、25 ng/ml 至 40 ng/ml 或 35 ng/ml 至 55 ng/ml 範圍內之 C_{maxss} 。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成約 30 ng/ml 之 C_{maxss} 。在另一實施例中，提供方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成在包含以下之範圍內之 C_{maxss} ：15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml、20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml、25 ng/ml、26 ng/ml、27 ng/ml、28 ng/ml、29 ng/ml 或 30 ng/ml 之下限值及 25 ng/ml、26 ng/ml、27 ng/ml、28 ng/ml、29 ng/ml、30 ng/ml、31 ng/ml、32 ng/ml、33 ng/ml、34 ng/ml、35 ng/ml、36 ng/ml、37 ng/ml、38 ng/ml、39 ng/ml、40 ng/ml、41 ng/ml、42 ng/ml、43 ng/ml、44 ng/ml、45 ng/ml、46 ng/ml、47 ng/ml、48 ng/ml、49 ng/ml、50 ng/ml、51 ng/ml、52 ng/ml、53 ng/ml、54 ng/ml、55 ng/ml、56 ng/ml、57 ng/ml、58 ng/ml、59 ng/ml 或 60 ng/ml 之上限值。

在另一實施例中，闡述方法，其中胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之該治療有效量達成以下值或小於以下值之平均 C_{maxss} ：50 ng/ml、49 ng/ml、48 ng/ml、47 ng/ml、46 ng/ml、45 ng/ml、44 ng/ml、43 ng/ml、42 ng/ml、41 ng/ml、40 ng/ml、39 ng/ml、38 ng/ml、37 ng/ml、36 ng/ml、35 ng/ml、34 ng/ml、33

ng/ml、32 ng/ml、31 ng/ml、30 ng/ml、29 ng/ml、28 ng/ml、27 ng/ml、26 ng/ml、25 ng/ml、24 ng/ml、23 ng/ml、22 ng/ml、21 ng/ml或20 ng/ml。在一個實施例中，將一定量之藥物給予個別患者(例如，劑量量)，其中該劑量量對應於在投與規範或參考群體時獲得以下值或小於以下值之平均 C_{maxss} 之劑量：50 ng/ml、49 ng/ml、48 ng/ml、47 ng/ml、46 ng/ml、45 ng/ml、44 ng/ml、43 ng/ml、42 ng/ml、41 ng/ml、40 ng/ml、39 ng/ml、38 ng/ml、37 ng/ml、36 ng/ml、35 ng/ml、34 ng/ml、33 ng/ml、32 ng/ml、31 ng/ml、30 ng/ml、29 ng/ml、28 ng/ml、27 ng/ml、26 ng/ml、25 ng/ml、24 ng/ml、23 ng/ml、22 ng/ml、21 ng/ml或20 ng/ml；參考群體中之血漿濃度(例如， C_{minss} 、 C_{maxss} 、 C_{avss})可稱作規範值。

在另一實施例中，使用如本文實質上所述組合物之單位劑量。

投與個體之胺基吡啶、其醫藥上可接受之鹽或包含胺基吡啶之組合物之實際劑量量可藉由諸如以下等體格及生理因素確定：年齡、性別、體重、病況之嚴重程度、所治療疾病之類型、預先或同時治療性干預、個體之特發病及投與途徑。熟習此項技術者容易確定該等因素。負責投與之從業醫師通常將確定組合物中活性成份之濃度及用於個別個體之適當劑量。倘若出現任何併發症或患者狀態變化，則個別從業醫師可調節劑量。

以劑量單元形式來調配非經腸組合物尤其有利於方便投

與及達成劑量一致性。本文所用劑量單元形式意指適於作為單位劑量供擬接受治療之個體使用的物理分散單元；各單元含有預定量之治療化合物，此預定量經計算與所需醫藥載劑一起產生期望治療效應。本發明劑量單元形式之規格取決於且直接依賴於(例如)以下因素：(a)治療化合物之獨特特性及欲達成之特定治療效應，及(b)業內調配此一治療化合物以治療患者之所選病況之固有限制條件。單位劑型可為錠劑或泡罩包裝。在某些投與方案中，患者可一次利用一個以上單一單位劑量，例如，消耗含於泡罩包裝之單獨泡罩中之兩個錠劑。

光學異構物-非對映異構物-幾何異構物-互變異構物：本文所述化合物可含有不對稱中心且因此可以對映異構物形式存在。倘若本發明化合物具有兩個或更多個不對稱中心，則其另外可以非對映異構物形式存在。本發明包括全部諸如以下等可能立體異構物：實質上純淨之經拆分對映異構物、其外消旋混合物以及非對映異構物混合物。所顯示各式在某些位置處不具有界定立體化學。本發明包括此等式之全部立體異構物及其醫藥上可接受之鹽。對映異構物之非對映異構物對可藉由(例如)分段結晶自適宜溶劑分離，且由此獲得之對映異構物對可藉由習用手段分離成個別立體異構物，例如，藉由使用光學活性酸或鹼作為拆分劑或在對掌性HPLC管柱上進行。此外，通式化合物之任何對映異構物或非對映異構物皆可藉由立體特異性合成使用已知組態之光學純淨起始材料或試劑獲得。

本發明胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係以足以治療患者之與中風相關之損傷的治療有效劑量投與。在某些實施例中，該治療相對於未經治療個體將患者損傷之症狀量降低至少約10%、更佳20%、更佳至少約40%、甚至更佳至少約60%且仍更佳至少約80%。此百分比變化量化較佳應用於感覺動作功能之分析，該等分析提供連續線性量表(例如T25FW等)中之結果之量測值。感覺動作功能之其他測試將不表示為百分比變化，而是會利用適當統計學比較預測產生顯著變化。此等測試包括將值指派給實施某些技巧之能力之半定量量測。在一些實施例中，本發明治療與對照相比使與中風有關之感覺動作損傷在統計學上顯著改善(例如，如藉由患者實施某些任務或技術之能力所量測)。此對照可為患者在治療開始前實施所評估任務或技巧之能力。

感覺動作損傷及根據本發明投與胺基吡啶之結果

本發明提供治療哺乳動物之中風誘發之神經損害之方法，且特定而言治療與中風有關之感覺動作損傷之方法。在一些實施例中，根據本文所述方法治療之患者患有一或多種感覺動作損傷(例如，已診斷有或展現感覺動作損傷之一或多種症狀)。在某些實施例中，根據本文所述方法治療之患者患有因負責或參與感覺動作功能之皮質區或其他腦區中之神經元損害(例如，神經元損失或脫髓鞘)所致之損傷。本發明較佳實施例係關於使用4-胺基吡啶治療因中風所致之感覺動作功能損傷之方法。此治療可藉由投與

本申請案中所述任一劑量及劑量方案進行。

本發明治療之感覺動作損傷或感覺動作功能損傷包括(但不限於)：運動失調、總體軀體控制損傷、協調或平衡損傷、軀體感覺損傷、本體感覺損傷、步態損傷、反射損傷、靈巧度損傷、耐力損傷、手部功能損傷、精細手部協調損失或損傷、反射過強、手部力量損傷、手靈巧度損傷、握力損傷、肌無力、肌張力損傷、動作範圍損傷、痙攣狀態、力量損傷/無力、震顫、肢體功能損傷、上肢功能損傷、下肢功能損傷、下肢肌力損傷、步行損傷(例如，步行速度減慢)、言語損傷(例如，發音不良)、顎功能損傷、咀嚼損傷或顎節損傷。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係本體感覺損傷。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係口腔動作功能損傷。在特定實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係言語損傷(例如，發音不良、失用症或發音困難)或咀嚼及/或吞嚥損傷(例如，吞嚥困難)。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係視覺損傷，例如視覺功能之感覺及/或眼部動作損傷。在其他特定實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係步行速度損傷、手靈巧度損傷、手部力量損傷或上肢痙攣狀態。在一些實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係動作及/或感覺功能損傷，如使用傅格-梅爾評估(Fugl-Meyer Assessment)所量測。在特定實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係動作功能損傷、平衡

損傷、感覺損傷或關節功能損傷。在具體實施例中，根據本文所述方法治療之感覺動作損傷係面神經麻痺、肢體麻痺或手部麻痺。

在某些實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷包括(但不限於)步行損傷、肢體功能損傷、下肢功能損傷、下肢肌力損傷、肌張力損傷、痙攣狀態、上肢功能損傷、手部功能損傷、精細手部協調損傷、握力損傷、平衡或協調損傷、總體軀體控制損傷、顎功能損傷、咀嚼損傷或顎節損傷。

在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係下肢功能及/或下肢肌力損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係下肢動作功能損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係步行損傷(例如步行速度減慢)。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係上肢功能損傷(例如，上肢動作功能)。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係肢體麻痺。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係肌張力損傷或痙攣狀態(例如，上肢痙攣狀態)。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係平衡或協調損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係感覺損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係口腔動作功能損傷。在特定實施例中，口腔動作功能損傷係唇肌及舌肌力量損傷(例如在發音不良中)。在另一特定實施例中，口腔動作功能損傷係唇肌及舌肌力量協

調損傷(例如在失用症中)。在另一特定實施例中，口腔動作功能損傷係參與呼吸之肌肉之力量損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係言語損傷(例如，發音不良、失用症、發音困難)。在一些實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係面部肌、舌肌及/或舌咽肌之感覺動作失調。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係咀嚼及/或吞嚥損傷(例如，吞嚥困難)。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係顎功能或顎節損傷。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係面神經麻痺。在一個實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係手部功能損傷、手部協調損傷(例如，精細手部協調損傷)、握力損傷、手靈巧度損傷或手部麻痺。在一些實施例中，根據本發明治療之感覺動作損傷係視覺損傷或失調。根據本文所述方法治療之視覺損傷可為視覺功能之感覺及/或眼部動作損傷。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之視覺損傷係視覺功能感覺損傷。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之視覺損傷係視覺功能眼部動作損傷。

在一個實施例中，胺基吡啶投與恢復一或多種感覺動作功能。此係以下列來表現或量測：(例如)步行能力、平衡、站立能力、手部力量、靈巧度、反射、對業內已接受之生活品質量測之應答之改善或本文所述或業內已知任一其他感覺動作功能之改善。

在某些實施例中，藉由投與一定量之胺基吡啶或其醫藥

上可接受之鹽來治療患者可有效改善或預防與中風有關之感覺動作損傷。在一個實施例中，藉由投與一定量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽來治療患者可有效預防感覺動作損傷症狀之發作。在其他實施例中，藉由投與一定量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽來治療患者可有效緩和與中風有關之感覺動作損傷之症狀(例如，降低嚴重程度)。在其他實施例中，藉由投與一定量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽來治療患者可有效減少與中風有關之感覺動作損傷之持續時間。在一具體實施例中，藉由投與一定量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽來治療患者可有效消除與中風有關之感覺動作損傷，及/或有效恢復藉由中風損傷之感覺動作功能。在某些實施例中，投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽可有效恢復由中風損傷之感覺動作功能。在該等實施例中之一些中，中風係缺血性中風。在一個實施例中，中風係中大腦動脈中風(例如因中大腦動脈堵塞所致)。在其他實施例中，中風係出血性中風。

在另一實施例中，提供維持患者之感覺動作功能之改善之方法，其中此功能因中風而受損傷，該方法包含：在4-胺基吡啶投與期間在該患者中預先達成此受損感覺動作功能之改善後，向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，維持與中風有關之感覺動作功能損傷患者之此功能之改善的方法包含在延長時間段內向該患者

投與治療有效量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，達成與中風有關之感覺動作損傷患者之持續改善的方法包含在延長時間段內向該患者連續投與治療有效量之胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽。

在具體實施例中，經歷與中風有關之感覺動作損傷之患者之改善在至少或超過以下之治療時段內發生：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年或大於5年。

感覺動作功能(包括感覺動作功能損傷及感覺動作功能改善)可使用業內已知任何方法來評估。例如，評估測試可包括(但不限於)計時性25英尺步行(T25FW)、2分鐘步行、6分鐘步行(6MW)、盒子與積木測試(Box & Block test)、6點逐步測試、針對下肢功能之徒手肌肉測試、LEMMT、Ashworth評分、經改進之Ashworth量表、握力測試、9孔插板測試(9-hole peg test)、精細手指活動、針對上肢功能之快速輪替之手指、針對感覺功能之功能系統

評分及針對運動失調之指-鼻及跟-脛。特定而言，T25W可用於量測步行，LEMMT可用於量測下肢肌力，經改進之Ashworth量表可用於量測痙攣狀態。業內接受之上肢功能評估包括(但不限於)表現量表-自陳式量測、手持式測力術及上肢指數(UEI)。可用於量測感覺動作功能之其他評估測試包括(但不限於)：伯格(Berg)平衡量表(BBS)、珂蘭(Kela)協調測試、姿勢穩定性測試、計時性10米步態測試、肩拖測試、握力測試、膝伸肌之最大等長力、肌耐力測試、被動直抬腿、TEMPA (老年人上肢表現測試)、積臣-泰萊(Jebsen-Taylor)手部功能測試、臂、肩及手失能(DASH)問卷及手動能力量測-36 (MAM-36)。可用於量測感覺動作功能之另一評估測試係傅格-梅爾評估。在一些實施例中，傅格-梅爾評估可用於量測動作功能(例如，下肢動作功能及/或上肢動作功能)、平衡、感覺及/或關節功能。在具體實施例中，傅格-梅爾評估用於量測下肢動作功能、上肢動作功能或感覺。此等評估可在根據本文所揭示方法向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之前及之後實施。例如，罹患與中風有關之感覺動作功能損傷之患者的此功能可在投與胺基吡啶之前及/或在投與胺基吡啶之後評估，例如，在自根據本文所述方法開始治療起在以下時間時或在以下時間之後評估：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月；或1

年、2年、3年、4年、5年。

在一具體實施例中，在利用胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽開始治療後在以下時間點中之任一者、兩者、三者、四者、五者或更多者或每一者時及/或在晚於以下時間點中之任一者之時間點時分析並檢測與中風有關之感覺動作損傷之治療結果：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月及66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年及6.5年。

胺基吡啶之投與模式

在一些實施例中，本發明方法包含每天一次、每天兩次或每天三次投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係經口投與。在其他實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係經靜

脈內投與。在其他實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係(例如)經肌內或經皮下投與。

在某些實施例中，本發明方法包含在中風後急性期投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。中風後急性期之特徵在於中風後對腦組織之持續損害(例如，缺血性病灶擴大)。例如，在急性期，對腦組織之持續損害可發生在包圍核心區之半影區域，其中已發生因中風所致之初始損害。此損害可包括因(例如)缺氧所致之細胞死亡。通常，急性期自中風發作時持續至中風後約6小時。在一些實施例中，本發明治療包含在持續對腦組織損害之中風後時段期間向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，此治療係在中風後時段期間在缺血性病灶仍在擴大時進行。例如，可在急性期在中風後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時或6小時內根據本發明治療患者。

在一些實施例中，本發明方法包含在中風後慢性期早期投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在中風後急性期後，存在神經學功能之自發恢復期，即慢性期早期，其可在齧齒類動物物種中持續若干週(例如，最長4週、5週或6週)且在人類中持續若干月(例如，最長4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、10個月、11個月或12個月)。慢性期早期之特徵在於由中風損傷之神經學功能且特定而言感覺動作功能之持續、持久內源性恢復。在一些實施例中，本發明治療包含在中風後時段期間向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽，在此期間觀察到神經學功能(例如，

感覺動作功能)之自發性或內源性恢復。例如，可在慢性期早期在中風後6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時；1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天；1週、2週、3週、4週、5週、6週或1個月、2個月、3個月或4個月時或之後且在中風後4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或1年之前根據本發明治療人類患者。

在其他實施例中，本發明方法包含在中風後穩定慢性期投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。中風後穩定慢性期之特徵在於由中風損傷之神經學功能、尤其感覺動作功能之自發性或內源性改善幾乎不可量測。通常，在齧齒類動物物種中，穩定慢性期係在中風後4至6週後達到；且在人類物種中，其係在中風後4至8個月後(且有時在1年後)達到。穩定慢性期經常表現為在不存在治療下不會以可測量程度改善之穩定終生失能且尤其穩定終生感覺動作損傷。在某些實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽在中風後穩定慢性期投與時可有效改善患者之與中風有關之感覺動作損傷。在一些實施例中，本發明治療包含在中風後時段期間向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽，在此期間幾乎觀察不到神經學功能(例如，感覺動作功能)之可量測自發性或內源性改善。例如，可在穩定慢性期在中風後4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月；1年、2年、3年、4年、5年、7年、

10年、12年、15年、20年或任何時間時或之後根據本發明治療人類患者。

在本發明之一個實施例中，在中風後急性期之後開始治療。在本發明之一個實施例中，在中風後急性期間開始治療且在此期後仍持續。在一個實施例中，在中風後慢性期早期後開始治療。在另一實施例中，在中風後慢性期早期期間開始治療且在此期後仍持續。在另一實施例中，在中風後穩定慢性期期間開始治療。

胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽之治療益處可藉由向哺乳動物投與治療有效量達成。在某些實施例中，在中風後1小時、2小時、6小時、8小時、12小時、24小時、30小時、36小時、42小時、2天、3天、4天、5天、1週、2週、3週、4週或更晚之前、之時或之後實施治療。在某些實施例中，在中風後3小時、6小時、8小時、12小時、24小時、30小時、36小時、42小時、2天、3天、4天、5天、1週、2週、3週、4週、8週或更晚時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後6小時時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後24小時時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後7天(1週)時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後14天(2週)時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後1個月時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後4個月時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後6個月時或之後實施治療。在一個實施例中，在中風後8個月時或之後實施治

療。在一個實施例中，在中風後12個月時或之後實施治療。在一具體實施例中，本發明方法包含向哺乳動物投與胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，其中在缺血性事件後至少兩天、三天、四天、七天或十天投藥，且投與之治療有效量足以在哺乳動物中在缺血性事件後，在慢性期早期及/或在穩定慢性期促進改善感覺動作功能。在某些實施例中，在中風後任何時間實施本發明治療法。在具體實施例中，本發明方法包含向哺乳動物投與胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，其中在中風後任何時間投與足以促進改善感覺動作功能之量。

在某些實施例中，本發明包含向哺乳動物投與胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽，該投與開始於中風後1天、2天或3天且長至且包括中風後4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天；中風後一週或一週以上、中風後兩週或兩週以上；中風後三週或三週以上；中風後四週或四週以上；中風後一個月或一個月以上；中風後兩個月或兩個月以上；中風後三個月或三個月以上；中風後四個月或四個月以上；中風後五個月或五個月以上；中風後六個月或六個月以上。在某些實施例中，胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽係在中風後1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週時或之後投與患者。

根據本發明另一態樣，提供在哺乳動物中在缺血性事件

後急性期外之時段期間促進神經學功能(例如，感覺動作功能)改善之方法。在一具體實施例中，可在急性期內開始本發明治療，但包括至少一次、兩次、三次、四次、五次、六次或六次以上超出急性期之治療。

在某些實施例中，在以下時間內開始投與步驟：中風後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時或24小時；1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、7年、8年、9年、10年、12年、15年、20年、25年或30年或更晚。在其他實施例中，在以下時間後開始投與步驟：

中風後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時或24小時；1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、7年、8年、9年、10年、12年、15年、20年、25年或30年或更晚。

在本發明之一些實施例中，治療患者之與中風有關之感覺動作損傷之方法包含在一段時間內向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，在以下時間內開始投與步驟：在中風事件後1小時、2小時、3小

時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時或24小時；1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、7年、8年、9年、10年、12年、15年、20年、25年或30年或更晚。在上文中之另一實施例中，投與步驟持續至少或超過以下之時段：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23或24週；2個月、3個

月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月及66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、7年、8年、9年、10年、12年、15年、20年、25年、30年或35年。

在一些實施例中，治療方案(特定投與劑量及頻率，其可選自本文所述任一者)在一段時間內穩定，例如，維持至少4天、至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月或至少6個月。

在一具體實施例中，本發明包含有效治療短期、初始或非慢性期內之患者之與中風有關之感覺動作損傷的方法，其包含向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽。在本文提供之某些實施例中，利用胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽將患者治療以下時段：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週；1個月、2個月、3個月或4個月。應理解，治療可持續超出此時段且仍在本發明範圍內。

在另一實施例中，本發明包含有效治療早期慢性及/或穩定慢性期內之患者之與中風有關之感覺動作損傷的方法，其包含在延長時間段內向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，本發明包含持久地治療與中風有關之感覺動作損傷之方法，其包含在延長時間段內向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如3,4-二胺基吡啶、4-胺基吡啶及諸如此類)或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，延長時段係至少以下時間或超過以下時間：10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或大於10年。

在某一實施例中，治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽係在中風後急性期經靜脈內投與。在一些實施例中，治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽係在中風後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或1週、2週、3週、4週、8週內經靜脈內投與。靜脈內投與可每天一次、每天兩次、每天三次、每兩天一次、每三天一次或每週一次進行。在一個實施例中，利用單一靜脈內投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽來治療患者。

在另一實施例中，治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽係在中風後急性期、慢性期早期及/或穩定慢性期經口投與。在一具體實施例中，治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽係僅在中風後慢性期早期及/或穩定慢性期經口投與。經口投與可以即刻或持續釋放組合物每天一次、每天兩次、每天三次或每天三次以上進行。

胺基吡啶化合物之投與可藉由如本文所述各種技術達成。本發明胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之投與可藉由(例如)以下方式來實施：將化合物投與至靶組織之中或之上；藉由(例如)靜脈內注射(例如，非經腸)或經口投與(例如，經腸)或局部投與(例如，經真皮、經皮、貼片、栓劑)或吸入(例如，經黏膜)將化合物全身性提供至患者，藉此化合物到達靶組織。可由患者本身或由看護者(例如醫學專業人員)向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽；包括患者之攝入作用或施加至患者或諸如此類，其中化合物可施加其效應。

在一個實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係局部投與，即，藉由直接投與藉由非全身性途徑在痛苦、病症或感知疼痛部位處或附近投與。

在某些實施例中，在中風後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時、22小時時開始或在中風後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7

天開始經靜脈內利用胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽以介於0.01 mg/kg/劑量與1.0 mg/kg/劑量之間之劑量每天一次、每天兩次、每隔一天或每週一次治療患者超過1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天、超過1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週或超過1個月、2個月、3個月、4個月、5個月(或介於1天與5天之間、介於2天與10天之間、介於10天與1個月之間、介於10天與6個月之間或介於10天與1年之間)。

或者，在中風後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天時(或在1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天之後)，在中風後1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週時或之後或在中風後1個月、2個月、3個月、4個月、6個月、8個月、10個月或12個月時或之後利用胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)或其醫藥上可接受之鹽以介於4 mg與17.5 mg之間(例如，4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17 mg)之量每天一次或每天兩次經口治療患者，且持續超過5天、10天、15天、20天、超過1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、超過1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、9個月或超過1年、2年、3年、4年、5年、10年、15年、20年(或介於10天與3個月之間、介於10天與6個月之間、介於10天與1年之間、介於3個月與1年之間、介於6個月與1年之間、介於6個月與5年之間或介於1年與50年之間)。在一些實施例中，在中風後4週時(或在中風後4週後)開始利用5 mg、7.5 mg、10 mg或12.5 mg 4-胺

基吡啶每天兩次治療患者。在其他實施例中，在中風後4個月時(或在中風後4個月後)開始利用5 mg、7.5 mg、10 mg或12.5 mg 4-胺基吡啶每天兩次治療患者。在其他實施例中，在中風後4週、5週、6週、7週、8週或3個月、4個月、5個月、6個月、7個月或8個月時或之後利用8 mg、10 mg、12 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg或25 mg 4-胺基吡啶每天一次治療患者。

組合治療

本發明之組合物及方法可用於諸多治療或預防應用之背景中。為增加利用胺基吡啶治療之有效性或增強另一療法(第二療法)之保護，可期望將該等組合物及方法與可有效治療與中風相關之疾病及病理病況(例如，感覺動作損傷等)之其他藥劑及方法組合。

因此，在一具體實施例中，可將胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽與一或多種用於治療與中風有關之損傷(例如，感覺動作損傷)之其他藥劑及/或物理或職業療法組合。在一些實施例中，向患者伴隨或依序投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他藥物或療法。例如，可在向患者投與對與中風有關之損傷有效之另一藥物之同時、之前或之後投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。此另一藥物可為(例如)膽鹼脂酶抑制劑，例如多奈派齊(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)或加蘭他敏(galantamine)；或免疫調節劑，例如干擾素。在特定實施例中，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種或更

多種其他藥物之組合係固定劑量組合。例如，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他藥物(例如彼等上述其他藥物闡述中之任一者)可調配成一種組合物，例如丸劑、錠劑或膠囊。在其他實施例中，伴隨物理療法、職業療法或言語療法等(例如，與其同時、在其之前或之後)向已罹患中風之患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，向使用支架、站立架或另一矯形器件(例如有輪助行器)或交流輔助器(例如附有語音合成器之電腦)之患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在一具體實施例中，胺基吡啶(或其鹽)及另一藥物或療法係在同一醫診時或彼此在1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時或12小時內或在1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天內投與。

可採用各種組合；例如，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽係「A」且次級療法(例如，膽鹼脂酶抑制劑，例如多奈派齊、利斯的明及加蘭他敏；及免疫調節劑，例如干擾素等)係「B」，非限制性組合循環包括：

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
B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A
B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A。

向個體投與本發明組合物應遵照本文所述投與用一般方案，且亦應遵照投與特定次級療法之一般方案，並考慮治療之毒性(若有)。預計將視需要重複治療週期。亦預期，各種標準療法可與所述療法組合應用。

在一些實施例中，伴隨職業或物理療法向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在其他實施例中，在患者已經受中風後職業或物理療法後向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，向患者投與胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽而無職業或物理療法。在一個實施例中，根據本文所述方法治療之患者不伴隨接受職業或物理療法。在另一實施例中，根據本文所述方法治療之患者尚未經受中風後職業或物理療法。在某些實施例中，本發明治療(使用或不使用職業或物理療法)比單獨職業或物理療法更有效。

套組

套組包含本發明之實例性實施例。套組可包含經組態以接受一或多個內部盛器/容器、器具及/或說明之外部盛器或容器。本發明器具可包含投與藥物之物項，例如貼片、吸入裝置、流體容器杯、注射器或針。含有胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之組合物可包含在本發明盛器內。本發明盛器可含有足量欲用於多次劑量之胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽，或可呈單位或單一劑型。在某些實施例中，套組包含呈錠劑、丸劑、泡罩包裝或膠囊形式之含有胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽的組合物。

本發明套組通常包含根據本發明投與之說明。說明可包含治療以下病況中之一或多者：運動失調、總體軀體控制損傷、協調或平衡損傷、軀體感覺損傷、耐力損傷、手部功能損傷、精細手部協調損失或損傷、反射過強、握力損

傷、肌無力、肌張力損傷、動作範圍損傷、痙攣狀態、力量損傷/無力、震顫、肢體功能損傷、上肢功能損傷、下肢功能損傷、下肢肌力損傷、步行損傷(例如，步行速度減慢)、發音不良、顎功能損傷、咀嚼損傷或顎節損傷。本文所述或支持之任何投與模式可構成說明之某部分。

在一個實施例中，說明指示，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽將每天服用兩次。在一個實施例中，說明指示，胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽將每天服用一次。在一個實施例中，說明指示，含有胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之組合物將在中風後急性期服用一次或一次以上。在一個實施例中，說明指示，組合物將在中風後在慢性期早期及/或在穩定慢性期服用一次或一次以上。

說明可貼附於本發明任一容器/盛器。在一個實施例中，說明指示，將服用胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽以達成本發明治療範圍。說明可貼附於本發明任一容器/盛器或可為本發明容器或盛器內之單獨紙張。或者，說明可印刷於本發明盛器上、壓花於其中或形成為其組件。或者，說明可印刷於封入本發明套組之盛器或容器內之材料上。在一個實施例中，套組具有外部盛器(例如盒)，在該盛器內存在容器，例如瓶；且說明提供於外部盛器及/或瓶之上及/或之內。套組亦可包括採用套組組件以及使用不包括在套組中之任何其他試劑之說明；預期，此等試劑係本發明套組之實施例。根據本發明，套組並不限於上文所鑑別之特定物項且可包括直接或間接用於所尋求治療之

任何試劑。

其他實施例：

本發明實施例包含在長期或延長(extended或prolonged或protracted)或持續時段內有效治療患者之與中風有關之感覺動作損傷的方法；此亦稱作「持久」治療或「持久」治療方法；此亦稱作「持續」治療或「持續」治療方法。本發明之另一實施例係關於維持患者之與中風有關之感覺動作損傷之改善的方法，其包含在連續或持續或預先投與胺基吡啶期間預先達成該患者之與中風有關之感覺動作損傷之改善後，向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)。此等方法中之任一者包含在延長、持續或長期時間段內向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)(除非上下文另有明確指示，否則本文所用延長(extended、prolonged、protracted)、持續及長期係同義詞)。在某些實施例中，延長或長期或持續時段係至少或超過：8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年或大於5年。在某些實施例中，延長、長期或持續時段維持患者終生。該等方法亦可包含根據本發明以治療濃度(例如 C_{minss} 或平均 C_{minss})或範圍(例如 C_{minss} 範圍或平均 C_{minss} 值之參考範圍)投與胺基吡啶或投與胺基吡啶達成治

療濃度(例如 $C_{\min ss}$ 或平均 $C_{\min ss}$)或範圍(例如 $C_{\min ss}$ 範圍或平均 $C_{\min ss}$ 值之參考範圍)。

在一個實施例中，將一定量之藥物給予個別患者(例如，劑量量)，其中該劑量量對應於在投與規範或參考群體時獲得至少或超過以下之平均 $C_{\min ss}$ 之劑量：6 ng/ml、7 ng/ml、8 ng/ml、9 ng/ml、10 ng/ml、11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml 或 20 ng/ml。

在某些實施例中，4-胺基吡啶之治療有效量係10毫克以持續釋放組合物每天兩次投與。投與方法亦可包含根據本發明以治療濃度(例如 $C_{\min ss}$)或範圍(例如 $C_{\min ss}$ 範圍)投與4-胺基吡啶或投與4-胺基吡啶達成治療濃度(例如 $C_{\min ss}$)或範圍(例如 $C_{\min ss}$ 範圍)。

本發明之另一實施例係關於維持患者之經改善感覺動作功能(例如，總體軀體控制、協調、平衡、軀體感覺、耐力、手部功能、精細手部協調、握力、肌張力、動作範圍、力量、肢體功能、上肢功能、下肢功能、下肢肌力、步行(例如，步行速度)、發音不良、顎功能、咀嚼或顎節)的方法，該患者患有該等感覺動作功能中一者之與中風有關之損傷，該方法包含在延長時間段內向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)。在某些實施例中，延長、持續或長期時段係至少或超過：8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6

個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年或大於5年。在某些實施例中，延長、長期或持續時段維持患者終生。此維持可相對一致，此乃因相對於參考或規範群體之百分比改善基本上均一，或此維持可相對變化，此乃因相對於參考或規範群體之百分比改善有所波動；當維持相對變化時，此可包括個別患者可比參考或規範群體表現更差時之時段。

本發明其他實施例係關於達成中風之任一或多種體徵或症狀(例如任一或多種由中風誘發或與其有關之感覺動作損傷)之持續或相對持續改善的方法，其包含在延長時間段內向該患者連續投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)。就對照或標準量或值而言，應理解，有時患者在中風後感覺動作功能有進行性下降，且可參照伴隨與中風有關之感覺動作病狀之固有進展之功能下降適當地考慮增加或相對增加。在某些實施例中，持續改善維持延長時段，例如維持至少或超過：8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年或大於5年。在某些實施例中，延長時段維持患者終生。在某些實施例中，4-胺基吡啶之

治療有效量係10毫克以持續釋放組合物。在某些實施例中，持續釋放組合物可每天兩次投與。在某些實施例中，持續釋放組合物可每天一次投與。該等方法亦可包含根據本發明以治療濃度(例如 C_{minss})或範圍(例如 C_{minss} 範圍)投與胺基吡啶或投與胺基吡啶達成治療濃度(例如 C_{minss})或範圍(例如 C_{minss} 範圍)。此持續改善可相對增加，此乃因百分比改善相對於參考或規範群體持續增加，或此改善可相對變化，此乃因百分比改善相對於參考或規範群體有所波動，以使得有比參考組表現更佳之傾向；當改善相對變化時，此可包括個別患者可比參考或規範群體表現更差時之時段。

在某些實施例中，治療有效量之胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)係穩定或恆定或一致或不變或不動搖或未改變給藥方案，該方案包含以統一模式(例如，毫克量或特定毫克量，在日間特定時間，例如早上劑量可較高且晚上劑量可較低或反之亦然)且按統一計劃表(例如，每天兩次)投與之治療有效量之胺基吡啶，其中在穩定或恆定或一致或不變或不動搖給藥方案期間，劑量量或計劃表不發生變化。除非上下文另有明確指示，否則本文所用術語「穩定」或「恆定」或「一致」或「不變」或「不動搖」或「未改變」係同義詞。例如，應理解，與原本穩定、恆定、一致、不變、不動搖或未改變之治療進程之偶爾患者不依從性或偏差係在此治療之定義內。在某些實施例中，在整個穩定給藥方案期間皆未發生胺基吡啶之劑量(例如，毫克

量)之滴定(增加抑或降低)。

本發明實施例亦係關於治療或改善患者之與中風有關之感覺動作損傷的方法，其包含向該患者投與一定量或範圍之4-胺基吡啶，以獲得在至少5 ng/ml至20 ng/ml、10 ng/ml至20 ng/ml或12 ng/ml至20 ng/ml範圍內之最小穩態濃度(C_{minss})，或在20 ng/ml範圍內之 C_{minss} 。本發明實施例亦係關於治療或改善患者之與中風有關之感覺動作損傷的方法，其包含向該患者投與一定量或範圍之4-胺基吡啶，以獲得在至少7 ng/ml至20 ng/ml或12 ng/ml至20 ng/ml範圍內之平均最小穩態濃度(平均 C_{minss})，或獲得在20 ng/ml範圍內之平均 C_{minss} 。在某些實施例中，在20 ng/ml範圍內之 C_{minss} 達成約20 ng/ml之 C_{minss} 。在其他實施例中，獲得約20 ng/ml之 C_{minss} ；在某些實施例中，在20 ng/ml範圍內之 C_{minss} 包含11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml之下限值及20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml、25 ng/ml、26 ng/ml或27 ng/ml之上限值。在某些實施例中，獲得在至少12 ng/ml至15 ng/ml範圍內之 C_{minss} 。在某些實施例中，獲得在至少13 ng/ml至15 ng/ml範圍內之 C_{minss} 。在某些實施例中，獲得在至少15 ng/ml至25 ng/ml範圍內之 C_{minss} 。在某些實施例中，獲得至少或超過11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml、20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml或25

ng/ml之 C_{minss} 。在其他實施例中，獲得約20 ng/ml之平均 C_{minss} ；在某些實施例中，在20 ng/ml範圍內之平均 C_{minss} 包含11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml或20 ng/ml之平均下限值及20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml、25 ng/ml、26 ng/ml或27 ng/ml之平均上限值。在某些實施例中，獲得在至少12 ng/ml至15 ng/ml範圍內之平均 C_{minss} 。在某些實施例中，獲得在至少13 ng/ml至15 ng/ml範圍內之平均 C_{minss} 。在某些實施例中，獲得在至少15 ng/ml至25 ng/ml範圍內之平均 C_{minss} 。在某些實施例中，獲得至少或超過11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml、20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml或25 ng/ml之平均 C_{minss} 。

或者，本發明方法(例如，治療與中風有關之感覺動作損傷之方法或改善患者之與中風有關之感覺動作損傷之症狀的方法或在與中風有關之感覺動作損傷患者中獲得治療有效量之胺基吡啶之方法)包含向該患者投與胺基吡啶(例如，4-胺基吡啶)，以獲得在5-12 ng/ml範圍內之 C_{minss} ；獲得在10-20 ng/ml範圍內之 C_{minss} ；獲得在15-25 ng/ml範圍內之 C_{minss} ；獲得在15-30 ng/ml範圍內之 C_{minss} ；獲得在17-23 ng/ml範圍內之 C_{minss} ；獲得在18-22 ng/ml範圍內之 C_{minss} ；或獲得在19-21 ng/ml範圍內之 C_{minss} 。在具體實施例中， C_{minss} 係在以下範圍內，其中下限值係選自以下之

群：5 ng/ml、6 ng/ml、7 ng/ml、8 ng/ml、9 ng/ml、10 ng/ml、11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml、20 ng/ml，且上限值係選自以下之群：20 ng/ml、21 ng/ml、22 ng/ml、23 ng/ml、24 ng/ml、25 ng/ml、26 ng/ml或27 ng/ml，應理解，此指示涵蓋任一特定組合，例如(但不限於)以下範圍：16-23 ng/ml、12-24 ng/ml、13-27 ng/ml等。

在某些實施例中，在延長時段內投與治療有效量之胺基吡啶(例如，4-AP)以獲得 $C_{\min ss}$ 或平均 $C_{\min ss}$ (或其各別範圍)，該延長時段係至少或超過：8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年或大於5年。在某些實施例中，延長時段維持患者終生。

另一本發明實施例係治療與中風有關之感覺動作損傷或其症狀之方法，其包含向該患者投與治療有效量之4-胺基吡啶，以獲得約13 ng/ml至約15 ng/ml之平均血漿濃度且平均最大血漿濃度不大於約15 ng/ml。

在某些實施例中，本文闡述治療與中風有關之感覺動作損傷或其症狀之方法，其包含向該患者投與治療有效量之4-胺基吡啶，以獲得約15 ng/ml至約27 ng/ml之平均穩態血

漿濃度(C_{avss})。在一些實施例中，本文闡述治療與中風有關之感覺動作損傷或其症狀之方法，其包含向該患者投與治療有效量之4-胺基吡啶，以獲得約20 ng/ml至約40 ng/ml之平均穩態血漿濃度(C_{avss})。在一個實施例中，本文闡述治療與中風有關之感覺動作損傷或其症狀之方法，其包含向該患者投與治療有效量之4-胺基吡啶，以獲得約10 ng/ml至約20 ng/ml之平均穩態血漿濃度(C_{avss})。在另一實施例中，本文闡述治療與中風有關之感覺動作損傷或其症狀之方法，其包含向該患者投與治療有效量之4-胺基吡啶，以獲得約5 ng/ml至約15 ng/ml之平均穩態血漿濃度(C_{avss})。

在本發明方法之某些實施例中，根據本文所述方法鑑別並治療患者，該患者患有或懷疑患有與中風有關之感覺動作損傷且未患有或未懷疑患有多發性硬化。

在某些實施例中，與中風有關之感覺動作損傷之改善可為至少約(或超過) 4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在某些實施例中，改善可為至少約(或超過) 20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在某些實施例中，改善可為至少約20%。在某些實施例中，改善可為至少約25%。在某些實施例中，改善可為至少約(或超過) 30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或40%。在某些實施例中，改善可為至少約40%。在某些實施例中，改善可為至少約45%。

在某些實施例中，改善可為至少約(或超過) 40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%。在某些實施例中，改善可為至少約50%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過55%。在某些實施例中，改善可為至少約60%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過65%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過70%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過75%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過80%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過85%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過90%。在某些實施例中，改善可為至少約或超過95%。在某些實施例中，改善可為至少約100%。在某些實施例中，改善可超過約100%。在某些實施例中，改善可超過約150%。在某些實施例中，改善可超過約200%。在某些實施例中，改善可超過約250%。在某些實施例中，改善可超過約300%。在某些實施例中，改善可為：4-100%、4-20%、5-20%、6-20%、7-20%、8-20%、9-20%、10-20%、10-30%、10-60%、20-30%、20-40%、20-50%、20-60%、20-100%、30-100%、50-100%、30-150%、50-150%、100-150%、100-200%、50-250%、100-250%或100-300%。此百分比變化量化較佳應用於感覺動作功能之分析，該等分析提供連續線性量表(例如T25FW等)中之結果之量測值。

本發明實施例亦係關於單調改善患者之與中風有關之感覺動作損傷之方法，其包含在延長時間段內向該患者投與

治療有效量之胺基吡啶(例如，4-AP)。在某些實施例中，延長時段係至少8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週或22週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月或18個月；或1年、2年、3年、4年、5年、6年或大於5年。在某些實施例中，延長時段維持患者終生。本文所用參數之單調增加係一致增加而無自基線(即，在利用胺基吡啶治療前)之任何降低。

稱為生活品質或日常生活活動之各種參數為業內已知。可量測該等參數以評估已罹患中風之患者之病況(例如，感覺動作功能)在根據本發明治療一段時間後的改善。該等參數包括(例如)損傷對日常生活之影響：

- 在自家內各房間之間走動
- 上廁所
- 沐浴
- 照顧小孩
- 安全過馬路
- 保有工作
- 購物
- 做飯
- 爬樓梯
- 做運動
- 參加社會活動。

在一些實施例中，本發明方法允許個體達成上述活動中之任一者，其中其在以前不能達成此(等)活性。在具體實施例中，本發明方法允許個體更好地達成上述活動中之任一者，其中其在以前達成此(等)活性之能力有限。

在某些實施例中，本發明方法允許維持與中風有關之感覺動作損傷之症狀、參數、特性、值、發現或表現之改善，其中此症狀、參數、特性、值、發現或表現係預先藉由胺基吡啶、藉由向該患者投與治療有效量之胺基吡啶(在預先達成此症狀、參數、特性、值、發現或表現之改善後)來有效地解決。先前功效時段可為10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週或18週；3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或13個月；1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或超過10年。

實例

實例1：齧齒類動物中風模型

雄性大鼠(約300-400 g, Sprague-Dawley)經歷手術以誘發腦缺血性損害。在缺血性損傷後1天、10天及4週起始，經單次給藥或每天給藥向動物給予4-AP (0.1 mg/kg、0.3 mg/kg及1 mg/kg) 2週。藉由在給藥(對於單次治療而言)或最後一次給藥(對於多次治療而言)後4 hr [等於C_{max}(約3 hr)後1 hr]時實施前肢放置、後肢放置、軀體擺動、圓筒測試及活動盒之測試來評估神經學行為。亦在停藥期後評估神經學功能。此外，在給予媒劑或4-AP後多個時間點自

側面尾部靜脈獲取少量血樣(100 μL)以使用 HPLC-MS/MS 方法來確定 4-AP 之血漿濃度。此血液抽樣允許在大約評估動物之神經學改善時測定血漿暴露。

在實驗結束時，利用戊巴比妥 (pentobarbital) 將動物深度麻醉並利用 PBS 及多聚甲醛經心灌注以供腦梗塞體積量測，且分別利用 H&E 染色及 Luxol 快藍染色評估神經元損害程度。

表 1 顯示治療組及端點之匯總。

表 1. 治療組及端點之匯總

給藥 頻率	給藥 開始時間	劑量 (mg/kg)	神經學評估	梗塞 量測	組織學評估
單次	第1天、 第10天、 第4週	0、 0.1、 0.3及1.0	前肢放置、後肢 放置、軀體擺 動、圓筒、活動 盒測試	H&E 染色	藉由Luxol快藍 染色之髓鞘生 成、軸突存活
多次 (連續 14天)	第1天、第10 天及第4週	0、 0.1、 0.3及1.0	前肢放置、後肢 放置、軀體擺 動、圓筒、活動 盒測試	H&E 染色	藉由Luxol快藍 染色之髓鞘生 成、軸突存活

在完成研究後，針對神經學功能改善、相對梗塞減少、相對髓鞘生成及/或軸突存活(如表 1 中所述)分析腦梗塞後之神經學功能。

實例 2：經口投與 4-AP 之效應：大鼠在 MCA 堵塞 (MCAO) 後之功能恢復。盲法、媒劑對照雙交叉研究。

在遠離具有穩定動作缺乏之大鼠之缺血性事件之時刻評估 4-AP 促進該等大鼠在缺血性中風後之功能性感覺動作改善之能力。動物模型模擬人類缺血性中風中之狀況且係藉

由中大腦動脈堵塞(MCAO)產生，該堵塞導致大鼠皮質及紋狀體(包括皮質脊髓束，白質))中之廣泛梗塞。

特定而言，用於下文所提供實驗中之Sprague Dawley大鼠之MCAO模型模擬人類缺血性中風中之狀況。在此模型中，病灶性大腦梗塞係藉由使用Tamura等人之方法之修正(No To Shinkei 1986; 38:747-51)使近端右側中大腦動脈(MCA)永久堵塞來達成。簡言之，經由在眼與耳道間之中間位置達成之切口來對切並顯露顳肌。經由顳下顳骨切除術但不移除顳弓且不橫切面部神經來暴露近端MCA。然後藉由自緊鄰嗅束近端處至大腦下靜脈之微雙極凝固堵塞該動脈並橫切之。

闡述於此實例中之MCAO模型產生之恢復模式以許多方式類似於中風後之神經性恢復之典型人類模式。在MCAO後，在手術後1天感覺動作功能立即且完全損失，如利用特定觸覺、本體感覺及感覺測試(前肢及後肢放置及軀體擺動對稱性)所量測。此後為前若干週內之相對快速之部分恢復期。在所述MCAO模型中，在MCAO後4週，恢復開始達到平穩期，此時感覺動作功能仍有可測量缺乏。相似但更緩慢之恢復模式發生於人類中風後前若干個月內(參見Cramer, Ann Neurol 2008; 63:272-87)。

實驗設計

在此實驗中，將Sprague Dawley大鼠麻醉，使其經受手術，以產生中大腦動脈堵塞(MCAO)，利用及不利用4-胺基吡啶治療且如下文所述實施行為評估。在中風後4週起

始治療。

動物：使用45只300 g至400 g雄性Sprague Dawley大鼠(自Charles River Laboratories獲得，其係在術前7至10天到達且重250 g至275 g)。將動物隨機分配至治療組。

命名：研究天數之命名如下：第0天係MCAO當天，且此後之各天係連續編號(第1天、第2天、第3天等)；第-1天代表MCAO前一天。

分組細節：此研究中之一些程序所需時間長度使得必需將3個治療組(如下文所列示)分成8個工作組(如計劃表中寫，參見下文)。每天6只動物接受中風手術。若動物在研究之8天手術期死亡，則用備用將其替換。若不死亡，則不替換動物。大多數動物死亡(<5%總體)發生在術後即時至7天時段中。

麻醉：存於 $N_2O:O_2$ (2:1)中之1-3%異氟烷。在具有存於 $N_2O:O_2$ (2:1)中之2-3%異氟烷之誘發室中誘發麻醉，且經由面罩維持具有1-1.5%異氟烷。藉由捏後肢時不縮回及眨眼反射喪失來評估麻醉之足夠深度。在麻醉後，動物接受頭孢唑林鈉(cefazolin sodium) (40 mg/kg，經腹膜內)及丁丙諾啡(buprenorphine) (0.1 mg/kg，經皮下)。使用頭孢唑林作為此程序之預防性抗生素(此乃因其確保可忽略感染率)。將獸醫眼用軟膏拉克魯(Lacrilube)施加至眼。

手術程序：藉由中大腦動脈堵塞(MCAO)在腦(大腦皮質)表面之右側上達成小病灶性中風(梗塞)。利用電剪剃除頭部右側毛髮(眼與耳間約3×5 cm之斑塊)。利用消毒液體

肥皂(septisol)小心地清潔該區域。使用無菌技術，在眼與耳道間之中間位置達成切口。分離、對切並顯露顳肌。經由鑽頭及骨鉗(顳下顳骨切除術)移除小骨窗以暴露中大腦動脈(MCA)。小心不要移除顴弓或不要橫切面神經，此會損傷動物術後咀嚼能力。使用解剖顯微鏡，切開硬腦膜，且使用微雙極電烙術使MCA自緊鄰嗅束近端處至大腦下靜脈(小心不要使靜脈破裂)電凝固。然後橫切MCA。隨後使顳肌復位，且利用縫線經皮下封閉切口。利用手術釘(需要2至3個)封閉皮膚切口。在整個程序中，使用連接至直腸溫度計之自調節加熱墊使體溫維持在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

術後監測：在手術後，動物保持在加熱墊上直至其自麻醉蘇醒。隨後其返回清潔飼養籠。在MCAO手術當天(第0天)且之後至少每天一次頻繁地對其進行觀察。

處置、手術及注射時間表：除非籠中配對者展示嚴重攻擊性或死亡，否則在手術之前及之後將動物以每籠2至3只圈養。將動物處置7天，然後手術。在即將術前經腹膜內投與頭孢唑林鈉(40 mg/kg)。在即將術前經皮下投與丁丙諾啡(0.1 mg/kg)。

給藥及治療：根據表2A、2B、3及圖2中所示給藥計劃表對大鼠實施治療，其中每一階段為兩週時間段。在此實驗中使用4-AP溶液。在缺血性事件後4週開始給藥。將4-胺基吡啶溶於注射用水(WFI, Cellgro)中並無菌過濾。藉由胃管飼以2 mL/kg遞送最終濃度為0.315 mg/mL或1.0 mg/mL之4-胺基吡啶，以獲得分別為0.63 mg/kg及2 mg/kg

之最終劑量。媒劑對照治療係藉由胃管飼以2 mL/kg遞送WFI。將此研究劃分成三個治療階段(1至3)，其中各隨機分配動物組在各治療階段期間接受不同劑量。在MCAO後30天(第30天，階段1開始)，動物接受溶液管飼給藥(2 mL/kg)，間隔約12小時，維持總共5次劑量。對於分別在研究之階段2及3之第44天及第58天之不同治療，重複相同計劃表。動物在階段間之10天期間(洗除時段)不接受治療。

表 2A：

治療ID	治療(劑量TBD)
V	媒劑(水)
L	低4-AP (0.63 mg/kg, b.i.d, p.o)
H	高4-AP (2.0 mg/kg, b.i.d, p.o)

表 2B：

群組(n=15)	階段1治療	階段2治療	階段3治療
1	H	L	V
2	L	V	H
3	V	H	L

治療組：在MCAO手術後4週開始給藥。在該4週期間，每週實施一次如下文所定義之行為評估。評估兩種劑量量之4-AP與媒劑對照，其中在缺血性事件後4週開始治療。所有給藥皆經由胃管飼進行，體積不超過2 mL/kg。向動物給予第一劑量且在給藥後60分鐘開始實施行為評估。然後動物在當天適當時間接受第二劑量且在之後額外2天b.i.d (較佳每12小時)接受劑量(總共3天給藥，5次總劑

量)。在第5次劑量後1小時，使動物經受行為評估，如下文所定義。在最終行為評估後，停藥10天或11天，對行為進行再評估，且隨後利用如表2A、2B及3中所述交叉治療(表2B之階段2)再次刺激動物，之後為相同行為測試及給藥方案。亦再次重複此交叉(表2B之階段3)(參見圖2)。

行為測試細節：由對治療分配不知情之評估者進行行為評估。在即將進行MCAO手術之前、在MCAO手術後24小時及之後每週使用肢體放置及軀體擺動行為測試實施感覺動作功能之盲法評估直至第一給藥階段。如上文所述，利用給藥時間對行為評估準確計時。在各階段之第1次及第5次劑量(即，第一階段之第30天及第32天、第二階段之第44天及第46天及第三階段之第58天及第60天)後1小時測試動物；亦在洗除時段於第42天及第56天測試動物。向動物給予第一劑量，60分鐘後開始實施行為評估，且在給藥後90分鐘採集血液。然後動物在當天適當時間接受第二劑量且在之後額外2天b.i.d (較佳每12小時)接受劑量(總共3天給藥，5次總劑量)。在第5次劑量後1小時，使動物經受行為測試。在最終行為評估後，停藥10天或11天，對行為進行再評估，且隨後利用如表2A、2B、3及圖2中所述交叉治療再次刺激動物，之後為相同行為測試及給藥方案。

肢體放置：在第-1天(術前)、第1天、第7天、第14天、第21天、第28天、第30天、第32天、第42天、第44天、第46天、第56天、第58天、第60天實施評估。將肢體放置測試劃分成前肢及後肢測試。對於前肢放置測試而言，檢查

者將大鼠靠近桌面固定並對大鼠因應鬚鬚、視覺、觸覺或本體感覺刺激將前肢置於桌面上之能力評分。類似地，對於後肢放置測試而言，檢查者評估大鼠因應觸覺及本體感覺刺激將後肢置於桌面上之能力。總之，該等測試反映感覺動作系統之功能及恢復(De Ryck等人，Brain Res 1992; 573:44-60)。獲得各感覺輸入模式之單獨子評分且將該等子評分相加以獲得總評分(對於前肢放置測試而言：0=正常，12=最大損傷；對於後肢放置測試而言：0=正常；6=最大損傷)。以半點增量獲得評分(參見下文)。通常，肢體放置行為在中風後第一個月期間有較低且穩定之恢復。

前肢放置測試(0至12)：

鬚鬚放置(0至2)；

視覺放置(向前(0至2)、側向(0至2))

觸覺放置(背側(0至2)、側面(0至2))

本體感覺放置(0至2)。

後肢放置測試(0至6)：

觸覺放置(背側(0至2)、側面(0至2))

本體感覺放置(0至2)。

對於各子測試而言，對動物評分如下：

0.0=立即反應

0.5=2秒內反應

1.0=2至3秒內反應

1.5=>3秒內反應

2.0=無反應

軀體擺動：在第-1天(術前)、第1天、第7天、第14天、第21天、第28天、第30天、第32天、第42天、第44天、第46天、第56天、第58天、第60天實施評估。藉由在由尾部懸掛時對頭部至一側或另一側之移動計數來評估軀體擺動。對於此測試而言，將大鼠在距其尾部基部約(1)英吋處固定。然後將大鼠升高至桌表面上方1英吋處。在垂直軸方向上固定大鼠，此垂直軸界定為偏離左側或偏離右側不超過 10° 。記錄每當大鼠將其頭部自該垂直軸移向任一側時之擺動。在嘗試另一擺動前，大鼠必須返回垂直位置以供對下一擺動計數。總計三十(30)次擺動。測試反映紋狀體功能之對稱性(Borlongan等人，J. Neurosci 1995; 15:5372-8)，且正常大鼠通常具有等次數之至任一側之擺動。在病灶性缺血後，大鼠往往會向對側(在此情形下為左側)擺動。軀體擺動評分表示為向右擺動相對於總擺動之百分比。在中風後第一個月期間，軀體擺動評分有自發部分恢復(接近50%)。在與肢體放置測試相同之時間實施軀體擺動測試。

圓筒測試：在第-1天(術前)、第7天、第21天、第30天、第32天、第44天、第46天、第58天、第60天實施評估。此測試評估肢體使用不對稱性。將大鼠置於透明圓筒(直徑為20 cm且高度為30 cm)中，維持3至6分鐘。在圓筒後面放置一面鏡子以確定當動物轉身離開相機時之前肢移動。動物所展示前肢使用不對稱性之程度係藉由在完全跳起(rear)期間對左前肢或右前肢接觸壁之次數計數來測定。

亦對在完全跳起期間同時使用左前肢及右前肢二者接觸壁評分。在試驗期間前肢放置之總次數計數為20次。數據以未受損傷及或受損傷前肢之使用相對於對於壁移動所觀察肢體使用總次數之百分比表示。

血液抽樣：在完成服藥行為評估(第30天、第32天、第44天、第46天、第58天及第60天)後，在給藥後恰好90 min獲取約300微升血樣以評估此時之4-AP血漿濃度。自各動物之隱靜脈採集血液。將血液採集至K3 EDTA管中且在4°C下以10,000 rpm離心10分鐘。獲得血漿，將其冷凍並儲存在約-80°C下。分析試樣之4-AP濃度。使用經驗證液相層析與串聯質譜檢測方法以正電噴射模式來測定4-AP濃度。

安樂死及死亡後處理：梗塞體積分析。在最後一次行為評估後，在第63天利用克他明(ketamine)/賽拉嗪(xylazine)(100 mg/kg克他明、10 mg/kg賽拉嗪，經腹膜內)將大鼠深度麻醉且經心灌注生理鹽水(具有肝素2單位/ml)、之後4%多聚甲醛或福爾馬林(formalin)。收穫腦並處理以供組織學評估。處理10個腦/組之亞群以供梗塞體積量測(H&E染色)。

梗塞量測：將腦包埋於石蠟中且使用切片機切下5微米厚冠狀部分。利用蘇木素及曙紅(H&E)使用標準方法將切片染色。用數位相機對來自各腦之七部分(分別距離前鹵點+4.7、+2.7、+0.7、-1.3、-3.3、-5.3及-7.3)拍照並藉由NIH Image (Image J)使用「間接法」(完整對側[左側]半球

面積-完整同側[右側]半球面積)以校正腦水腫來測定每個切片上之梗塞面積。然後將各切片內之梗塞面積加和並乘以切片厚度(切片間距離)以得出總梗塞體積，該體積表示為完整對側半球體積之百分比。

法規依從性：此研究係在非GLP環境中、在AAALAC認可之設備中且根據標準優良科學原理及規範實施。

品質保證(QA)：在研究進展期間，由實驗室中不參與該數據集採集之第二位科學工作者對數據採集進行確認。將此確認記錄於原始數據內，且對用於此研究之數據包維持此驗證。在完成研究後，針對最終報告對整個數據包(全部原始數據、量測、筆記本及計算)進行驗證並核對。

統計學方法

統計學方法：計算各治療組在各階段自基線行為值之變化。基線定義為動物在開始給藥階段前不接受治療時量測之行為值(分別為階段1、2及3之第28天、第42天及第56天)。使各整個給藥階段之平均行為參數數據經受方差分析(ANOVA)。亦使數據經受混合模型分析，以檢查實驗之劑量、次序、殘留效應及階段作為共變量，其中使用各對治療間之SAS成對比較且使用最小平方與平均值之差之方法。 $p < 0.005$ 之值視為統計學顯著。

在各階段內，基線定義為該階段第一天之量測，該第一天係第28天、第42天及第56天。自基線之變化視為其他天之量測與基線之差。藉由將各階段內(例如，階段1中之第30天及第32天)自基線值之兩個變化加和並除以2來計算自

各個體之基線之平均變化。

描述性統計(平均及標準偏差)提供於不同行為端點之 excel 表中。計算各治療組(N=15)在不同階段自基線之變化，而不論在階段內哪一天進行量測。在階段內，使用以治療作為唯一共變量之單因素ANOVA來比較不同治療下之平均值。虛無假設係平均值在不同治療下皆相同。就p值 <0.01 (對於軀體擺動而言)及 <0.0001 (對於後肢及前肢而言)而言，有力地顯示統計學顯著性。在99%置信水準下拒絕虛無假設，且因此推斷，三種劑量量顯示對所研究肌肉功能之顯著不同之治療效應。

已使用兩組混合模型來進一步研究對結果之其他效應。在第一組混合模型中，結果變量係自階段內兩個基線後量測之平均變化。固定效應包括共變量：「劑量」、「seq」、「co」及「階段」。「劑量」係指三種治療，且「seq」係指分配至各組之治療次序(即，「高-低-媒劑」)。「co」係殘留效應，定義為先前階段之劑量，其中階段1之殘留效應設定為0。僅有一種隨機效應id，其係嵌入次序中之個體id。在第二組混合模型中，結果變量係自階段內基線之原始變化(未取兩個基線後量測之平均值)。將天作為固定效應添加至該模型中，以使得固定效應包括共變量：「劑量」、「seq」、「co」、「階段」及「天」。「天」係進行量測時之天，且其嵌入該階段內。其餘固定效應與彼等先前混合模型中者相同。僅有一種隨機效應id，其係嵌入次序中之個體id。在兩種混合模型中，所提供SAS有兩部分輸

出。第一部分係「固定效應之3型測試」。就統計學顯著之 p 值(≤ 0.05)而言，可推斷，該效應顯著預測結果。第二部分係「最小平方與平均值之差」，其中在各對治療間實施成對比較，即，高對低。 p 值小於或等於0.05表明在不同治療下結果差異之統計學顯著性。

對於前肢功能而言，第一模型顯示，除次序之外，階段、劑量及殘留效應係顯著效應。高劑量與低劑量($p=0.0334$)及媒劑($p=0.001$)相比顯著改善前肢功能；而在水準0.05下，低劑量與媒劑相比不顯示統計學顯著改善。在第二混合模型中，天顯示為另一顯著效應且全部三種治療皆顯示彼此間顯著差異(即高對低、高對媒劑及低對媒劑)，且 $p<0.0001$ 。總之，對於前肢功能而言，兩種模型皆顯示，除次序之外，階段、劑量及殘留效應係顯著效應。兩種模型皆顯示，高劑量與較低劑量及媒劑相比會顯著改善前肢功能。基於較小 p 值，第二混合模型似乎更靈敏地檢測治療效應。

對於各結果量測(包括前肢、後肢及軀體擺動)，應用相同分析程序。

對於後肢功能而言，第一模型顯示，階段及劑量係顯著效應，但次序或殘留效應並不顯著。高劑量與媒劑相比顯著改善後肢功能($p<0.0001$)，低劑量亦與媒劑相比顯著改善後肢功能($p=0.0027$)，而在水準0.05下高劑量與低劑量相比不顯示統計學顯著性。在第二混合模型中，除次序外之全部效應皆顯示顯著效應，且全部三種治療皆顯示彼此

間顯著差異(即高對低、高對媒劑及低對媒劑)，且 $p<0.0001$ 。總之，對於後肢功能而言，兩種模型皆顯示，階段及劑量係顯著效應。兩種模型亦皆顯示，高劑量及低劑量與媒劑相比會顯著改善後肢功能。基於較小 p 值，第二混合模型似乎更靈敏地檢測治療效應。

對於軀體擺動功能而言，第一模型顯示，僅劑量係顯著效應。高劑量與媒劑相比顯著改善軀體擺動功能($p=0.0131$)，低劑量亦與媒劑相比顯著改善軀體擺動功能($p=0.033$)，而在水準0.05下高劑量與低劑量相比不顯示統計學顯著性。在第二混合模型中，階段顯示為另一顯著效應。高劑量與低劑量($p=0.006$)及媒劑($p<0.0001$)相比顯著改善軀體擺動功能；而在水準0.05下，低劑量與媒劑相比不顯示統計學顯著改善。總之，對於軀體擺動功能而言，兩種模型皆已顯示，劑量係顯著效應。

混合模型係自基線之變化=劑量seq co階段天，其中id嵌入seq中作為隨機效應。基線分別定義為各階段之第28天、第46天及第56天。劑量具有三個固定水準，即高、低及媒劑；seq(次序)具有三個固定值作為三種不同給藥次序，即「hlv」、「lvh」及「vhl」；co(殘留效應)定義為先前階段之劑量，其中階段1之殘留效應設定為0。Id係來自數據之大鼠id。*基於兩側測試基於 $\alpha=0.05$ 指示統計學顯著。

結果

表3顯示治療組間之動物分佈。表4至6顯示群組1至3中

每一者之前肢放置測試總評分。表7至9顯示群組1至3中每一者之後肢放置測試總評分。表10至12顯示群組1至3中每一者之軀體擺動測試總評分。表13至15顯示群組1至3中每一者中所測試時間點之動物之重量。表16至18顯示群組1至3中每一者之圓筒測試總評分(總體不對稱性%)。表19至21顯示群組1至3中每一者之圓筒測試總移動評分。

表3：治療組間之動物分佈

	群組1	群組2	群組3
階段1	H	L	V
階段2	L	V	H
階段3	V	H	L
	2	5	1
	3	9	4
	7	11	6
	12	13	8
	18	14	10
	21	19	15
	23	20	16
	24	27	17
	25	32	22
	28	33	26
	30	35	29
	31	39	34
	37	41	36
	38	44	40
	42	45	43

N

15

15

15

表 4：群組 1 之前肢放置總評分

群組 1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
2號	0.00	12.00	9.00	8.50	7.00	6.50	4.50	4.00	6.00	4.00	3.00	3.50	4.50	6.00
3號	0.00	11.50	9.00	7.50	6.50	6.00	4.50	3.00	5.00	3.00	2.50	2.50	2.50	2.50
7號	0.00	11.00	7.00	6.00	6.00	6.00	3.50	3.50	4.50	0.00	0.00	2.00	3.00	3.00
12號	0.00	11.50	6.00	4.50	4.50	4.00	1.50	0.50	1.50	0.50	0.00	1.50	1.50	1.50
18號	0.00	12.00	7.00	6.50	5.50	4.50	3.00	2.00	4.00	1.00	1.00	2.50	2.00	2.00
21號	0.00	12.00	9.50	7.00	6.50	6.00	4.50	3.00	5.00	3.50	3.50	4.00	4.00	3.00
23號	0.00	11.50	6.00	5.00	5.00	5.00	3.50	2.00	2.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
24號	0.00	11.50	7.50	7.00	6.50	6.00	4.00	3.50	4.50	4.00	3.00	3.00	3.50	3.50
25號	0.00	11.50	7.00	6.00	6.00	6.00	5.50	2.00	6.00	4.00	1.50	5.50	5.50	5.50
28號	0.00	11.50	8.00	7.00	6.00	6.00	4.50	3.00	5.00	3.00	3.50	5.00	5.50	4.00
30號	0.00	12.00	7.50	6.50	6.00	6.00	3.00	3.00	5.50	4.00	4.00	4.50	4.00	4.00
31號	0.00	11.50	7.00	6.50	6.00	6.00	3.50	2.50	5.00	2.00	2.50	3.50	3.50	3.00
37號	0.00	12.00	6.50	6.00	6.00	6.00	3.50	3.50	6.00	3.50	3.00	5.00	5.50	5.50
38號	0.00	10.50	7.00	5.00	3.50	3.50	0.50	0.50	2.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
42號	0.00	12.00	7.00	6.50	4.00	3.50	1.00	0.50	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	0.00	11.60	7.40	6.37	5.67	5.40	3.37	2.43	4.30	2.37	2.03	3.03	3.20	3.10
Sem	0.00	0.11	0.27	0.26	0.26	0.26	0.36	0.30	0.40	0.39	0.35	0.41	0.44	0.44
SD	0.00	0.43	1.06	1.03	0.99	1.02	1.41	1.16	1.56	1.52	1.36	1.59	1.69	1.70

表 5：群組 2 之前肢放置總評分

群組 2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
5號	0.00	11.50	9.50	6.50	6.00	5.50	4.00	3.00	3.50	3.50	3.00	2.50	0.50	0.50
9號	0.00	11.00	8.50	7.00	6.50	6.00	5.00	4.50	6.00	6.00	5.00	5.50	3.00	2.50
11號	0.00	12.00	7.00	6.00	5.50	5.50	3.00	3.00	4.50	4.00	3.50	3.50	1.00	0.00
13號	0.00	11.50	8.50	7.00	6.00	6.00	4.50	4.00	5.00	4.50	4.00	4.00	2.50	2.50
14號	0.00	12.00	9.00	6.50	7.00	6.00	6.00	5.50	6.00	6.00	6.00	5.50	3.50	3.00
19號	0.00	12.00	7.00	6.00	6.00	6.00	5.50	5.50	6.00	5.00	5.00	5.00	2.50	1.00
20號	0.00	12.00	9.00	6.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00	1.50	1.00	0.50	0.00	0.00
27號	0.00	12.00	7.50	6.00	6.00	6.00	3.50	2.00	5.00	4.50	4.50	4.50	1.50	1.00
32號	0.00	12.00	8.00	6.50	6.50	6.50	5.50	4.00	5.00	4.50	3.50	5.00	2.50	1.50
33號	0.00	12.00	8.50	6.50	6.00	6.00	5.00	5.00	6.00	6.00	5.50	5.00	3.00	0.00
35號	0.00	12.00	7.50	6.50	6.00	6.00	4.00	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	1.50	1.00
39號	0.00	11.00	7.00	6.00	6.00	6.00	4.50	4.50	4.50	5.00	5.00	5.00	5.00	3.50
41號	0.00	11.00	6.00	4.50	4.50	4.00	1.50	1.00	2.50	3.00	3.00	2.50	0.00	0.00
44號	0.00	11.00	6.50	4.50	4.50	3.00	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00
45號	0.00	11.00	6.00	6.00	6.00	6.00	5.50	3.00	6.00	6.00	6.00	6.00	2.00	1.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	0.00	11.60	7.70	6.10	5.77	5.50	4.20	3.43	4.40	4.23	3.93	3.90	1.90	1.17
Sem	0.00	0.12	0.29	0.19	0.21	0.26	0.35	0.38	0.42	0.41	0.41	0.43	0.38	0.31
SD	0.00	0.47	1.11	0.74	0.82	1.00	1.37	1.47	1.64	1.59	1.58	1.68	1.45	1.19

表 6：群組 3 之前肢放置總評分

群組3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
1號	0.00	12.00	9.00	7.00	6.50	6.00	6.00	6.00	6.00	5.00	1.00	4.50	3.00	3.00
4號	0.00	12.00	7.00	6.00	6.00	6.00	4.00	4.00	4.00	1.50	1.00	3.00	1.50	1.00
6號	0.00	11.50	8.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	4.50	3.00	1.50	3.50	3.00	3.00
8號	0.00	11.00	6.00	4.50	4.50	4.50	3.00	3.00	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10號	0.00	11.50	8.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	5.50	4.50	2.50	4.50	3.00	2.50
15號	0.00	12.00	8.00	7.00	6.00	6.00	6.00	6.00	5.50	4.00	3.00	4.00	3.00	3.00
16號	0.00	12.00	7.00	6.00	5.50	5.00	3.50	3.00	2.00	1.00	0.00	0.50	0.50	1.00
17號	0.00	11.50	8.50	7.00	6.50	6.00	5.50	6.00	5.50	4.00	2.00	3.00	2.00	2.00
22號	0.00	12.00	9.00	7.00	6.50	6.50	6.50	6.50	6.00	4.00	3.00	6.00	3.50	3.50
26號	0.00	12.00	9.00	6.00	5.00	5.50	5.00	4.00	3.00	2.50	1.50	3.00	1.50	0.50
29號	0.00	12.00	8.50	7.00	6.50	6.50	6.00	6.00	6.00	3.00	0.00	6.00	2.50	2.00
34號	0.00	12.00	8.50	6.50	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	4.50	1.50	6.00	4.00	3.00
36號	0.00	12.00	7.50	6.50	5.00	5.50	4.50	4.50	6.00	3.00	3.00	4.00	2.50	2.50
40號	0.00	11.00	6.50	6.00	5.00	4.00	3.00	1.50	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
43號	0.00	11.50	6.00	5.00	4.00	3.00	1.50	1.50	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	0.00	11.73	7.77	6.17	5.60	5.43	4.77	4.60	4.30	2.67	1.33	3.20	2.00	1.80
Sem	0.00	0.10	0.27	0.21	0.21	0.25	0.38	0.44	0.49	0.45	0.30	0.56	0.35	0.33
SD	0.00	0.37	1.05	0.82	0.81	0.98	1.47	1.70	1.89	1.76	1.18	2.18	1.35	1.26

表 7：群組 1 之後肢放置總評分

群組1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
2號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	1.50	1.50	2.50	2.50	2.00	2.50	2.50	2.50
3號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	2.50	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7號	0.00	6.00	3.50	3.50	3.00	2.50	1.50	1.50	2.50	0.00	0.00	1.50	1.50	1.50
12號	0.00	5.00	3.00	3.00	2.50	2.00	0.50	0.00	1.50	0.50	0.50	0.50	1.00	1.00
18號	0.00	6.00	4.00	3.50	3.00	3.00	1.50	0.50	2.50	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50
21號	0.00	6.00	4.50	3.00	3.00	3.00	1.50	1.00	2.50	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
23號	0.00	6.00	4.50	3.50	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	3.00	2.00
24號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	1.50	1.50	3.00	2.00	1.50	1.50	2.00	2.00
25號	0.00	6.00	4.00	3.00	3.00	3.00	2.50	1.50	3.00	2.00	0.00	2.00	2.50	2.50
28號	0.00	6.00	4.00	3.50	3.00	3.00	3.00	1.50	2.50	1.50	1.50	2.50	3.00	2.50
30號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	1.50	0.00	2.50	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00
31號	0.00	6.00	4.00	3.00	3.00	3.00	2.50	0.50	3.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
37號	0.00	6.00	4.00	3.00	3.00	3.00	2.00	1.50	2.50	1.50	1.50	2.50	2.50	2.50
38號	0.00	5.50	3.50	3.00	3.00	3.00	1.00	0.50	1.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
42號	0.00	6.00	3.00	3.00	3.00	2.50	0.00	0.00	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	0.00	5.90	3.73	3.13	3.00	2.83	1.67	0.97	2.27	1.33	1.13	1.57	1.77	1.67
Sem	0.00	0.07	0.12	0.06	0.05	0.08	0.22	0.22	0.21	0.25	0.24	0.24	0.27	0.24
SD	0.00	0.28	0.46	0.23	0.19	0.31	0.84	0.85	0.82	0.96	0.93	0.94	1.03	0.94

表 8：群組 2 之後肢放置總評分

群組2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
5號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	2.00	1.00	2.50	2.00	2.00	2.00	0.50	0.50
9號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	1.50	1.50	2.50	3.00	3.00	3.00	1.50	0.00
11號	0.00	6.00	3.50	2.50	2.50	2.00	1.50	1.50	1.50	1.50	2.00	1.50	0.00	0.00
13號	0.00	6.00	4.00	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50	2.50	2.00	0.50
14號	0.00	5.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	1.50	2.00	2.00	2.00	2.00	0.50	0.00
19號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	2.50	2.00	3.00	2.50	2.50	2.50	2.00	0.50
20號	0.00	6.00	4.50	3.00	3.00	3.00	1.50	1.00	2.50	1.50	0.50	0.50	0.00	0.00
27號	0.00	6.00	3.00	3.00	2.50	2.50	2.00	1.50	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00
32號	0.00	6.00	4.00	3.00	3.00	2.50	2.00	1.50	2.00	2.00	2.00	2.00	1.50	0.50
33號	0.00	6.00	4.50	3.50	3.00	3.00	2.00	1.50	3.00	3.00	3.00	3.00	1.50	0.00
35號	0.00	6.00	3.50	3.00	2.50	2.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	0.50	0.00	0.00
39號	0.00	5.50	3.00	3.00	3.00	3.00	1.50	1.00	1.50	2.00	1.50	1.50	1.50	0.50
41號	0.00	5.00	3.00	2.50	2.50	2.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.00	0.00	0.00
44號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	1.50	0.50	0.50	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00
45號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	1.50	1.50	2.00	2.00	2.00	2.00	0.50	0.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	0.00	5.87	3.57	2.97	2.87	2.67	1.73	1.37	2.07	2.00	1.93	1.80	0.83	0.23
Sem	0.00	0.08	0.13	0.06	0.06	0.13	0.15	0.10	0.15	0.15	0.18	0.21	0.20	0.08
SD	0.00	0.30	0.50	0.23	0.23	0.49	0.59	0.40	0.59	0.57	0.68	0.80	0.77	0.32

表 9：群組 3 之後肢放置總評分

群組3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
1號	0.00	6.00	4.00	4.00	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	1.50	3.00	1.50	1.50
4號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	2.50	2.00	2.00	0.00	0.00	1.50	0.00	0.00
6號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.50	0.50	0.00	0.50	0.50	0.50
8號	0.00	5.50	4.00	3.50	2.50	2.50	2.50	1.50	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10號	0.00	5.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.50	1.50	0.50	2.00	1.00	1.00
15號	0.00	6.00	3.50	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	1.00	2.00	1.50	1.50
16號	0.00	6.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.50	2.00	1.50	0.00	0.00	1.00	0.50	1.00
17號	0.00	5.50	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	0.50	1.50	1.00	1.00
22號	0.00	6.00	4.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	1.50	0.50	1.50	0.50	0.50
26號	0.00	6.00	3.50	3.00	2.50	3.00	2.50	2.00	1.50	1.00	0.50	1.50	1.00	0.50
29號	0.00	6.00	4.50	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	1.00	0.00	3.00	3.00	2.00
34號	0.00	6.00	3.50	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.50	0.50	0.00	2.50	1.00	1.00
36號	0.00	6.00	3.00	2.50	2.50	2.50	1.50	1.50	2.00	0.50	0.00	1.50	0.50	0.00
40號	0.00	5.50	4.00	3.00	2.50	2.50	2.00	1.50	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
43號	0.00	5.50	3.50	3.00	3.00	3.00	2.00	1.50	1.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	0.00	5.83	3.63	3.13	2.90	2.90	2.57	2.33	2.27	0.90	0.30	1.50	0.80	0.70
Sem	0.00	0.06	0.12	0.09	0.07	0.05	0.13	0.17	0.18	0.24	0.12	0.24	0.21	0.17
SD	0.00	0.24	0.48	0.35	0.28	0.21	0.50	0.67	0.68	0.93	0.46	0.93	0.80	0.65

表 10：群組 1 之軀體擺動測試(右擺動%)

群組1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
2號	50.00	0.00	6.67	13.33	23.33	36.67	33.33	33.33	40.00	46.67	53.33	50.00	46.67	43.33
3號	46.67	0.00	3.33	6.67	10.00	33.33	26.67	30.00	23.33	30.00	20.00	16.67	26.67	40.00
7號	50.00	0.00	10.00	16.67	10.00	13.33	36.67	40.00	16.67	40.00	20.00	26.67	13.33	20.00
12號	50.00	6.67	33.33	30.00	26.67	36.67	36.67	33.33	26.67	30.00	33.33	36.67	26.67	36.67
18號	50.00	0.00	0.00	23.33	26.67	33.33	46.67	50.00	30.00	43.33	40.00	43.33	30.00	26.67
21號	53.33	0.00	0.00	6.67	13.33	20.00	33.33	43.33	26.67	33.33	36.67	33.33	30.00	26.67
23號	50.00	0.00	20.00	46.67	46.67	46.67	53.33	50.00	46.67	56.67	43.33	43.33	40.00	43.33
24號	50.00	0.00	0.00	6.67	23.33	16.67	33.33	53.33	40.00	43.33	43.33	40.00	36.67	36.67
25號	46.67	0.00	6.67	26.67	10.00	16.67	40.00	53.33	33.33	26.67	33.33	23.33	30.00	33.33
28號	50.00	0.00	6.67	3.33	6.67	33.33	30.00	26.67	33.33	33.33	36.67	40.00	33.33	33.33
30號	50.00	0.00	0.00	13.33	30.00	23.33	36.67	43.33	33.33	33.33	36.67	30.00	30.00	30.00
31號	46.67	0.00	0.00	10.00	6.67	16.67	36.67	33.33	33.33	26.67	30.00	23.33	33.33	43.33
37號	50.00	0.00	0.00	26.67	20.00	13.33	43.33	53.33	50.00	50.00	43.33	33.33	33.33	33.33
38號	46.67	0.00	0.00	10.00	6.67	33.33	40.00	50.00	50.00	43.33	43.33	40.00	40.00	36.67
42號	50.00	0.00	0.00	3.33	3.33	13.33	36.67	40.00	43.33	40.00	33.33	33.33	36.67	30.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	49.33	0.44	5.78	16.22	17.56	25.78	37.56	42.22	35.11	38.44	36.44	34.22	32.44	34.22
Sem	0.48	0.44	2.44	3.15	3.08	2.81	1.70	2.38	2.54	2.30	2.29	2.33	1.96	1.77
SD	1.87	1.72	9.47	12.21	11.92	10.87	6.60	9.23	9.83	8.90	8.86	9.04	7.61	6.84

表 11：群組 2 之軀體擺動測試(右擺動%)

群組2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
5號	46.67	0.00	3.33	3.33	0.00	33.33	30.00	43.33	26.67	30.00	30.00	33.33	36.67	40.00
9號	50.00	0.00	6.67	13.33	20.00	30.00	43.33	46.67	33.33	33.33	36.67	40.00	50.00	40.00
11號	46.67	0.00	36.67	36.67	36.67	33.33	53.33	43.33	36.67	40.00	43.33	43.33	46.67	50.00
13號	50.00	3.33	0.00	20.00	16.67	26.67	26.67	33.33	10.00	23.33	30.00	26.67	33.33	40.00
14號	46.67	0.00	0.00	23.33	26.67	30.00	26.67	30.00	20.00	26.67	33.33	33.33	43.33	50.00
19號	50.00	0.00	6.67	16.67	26.67	23.33	20.00	33.33	33.33	33.33	33.33	36.67	46.67	43.33
20號	46.67	0.00	16.67	26.67	26.67	13.33	40.00	33.33	36.67	33.33	30.00	30.00	33.33	40.00
27號	53.33	0.00	0.00	16.67	16.67	16.67	16.67	33.33	26.67	16.67	33.33	23.33	26.67	33.33
32號	53.33	0.00	3.33	6.67	10.00	16.67	30.00	33.33	33.33	33.33	30.00	26.67	40.00	46.67
33號	50.00	0.00	0.00	16.67	16.67	23.33	36.67	33.33	30.00	20.00	20.00	33.33	33.33	36.67
35號	46.67	0.00	0.00	26.67	23.33	13.33	33.33	40.00	43.33	26.67	26.67	43.33	43.33	50.00
39號	50.00	0.00	23.33	23.33	26.67	30.00	23.33	43.33	46.67	43.33	43.33	43.33	46.67	50.00
41號	50.00	6.67	6.67	13.33	16.67	13.33	33.33	30.00	33.33	26.67	33.33	26.67	46.67	40.00
44號	50.00	0.00	13.33	6.67	20.00	30.00	53.33	46.67	46.67	50.00	46.67	50.00	50.00	46.67
45號	50.00	0.00	0.00	0.00	3.33	26.67	26.67	43.33	46.67	30.00	26.67	23.33	33.33	33.33
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	49.33	0.67	7.78	16.67	19.11	24.00	32.89	37.78	33.56	31.11	33.11	34.22	40.67	42.67
Sem	0.58	0.48	2.75	2.56	2.47	1.93	2.81	1.58	2.65	2.25	1.82	2.14	1.90	1.53
SD	2.25	1.87	10.67	9.92	9.55	7.47	10.90	6.13	10.27	8.70	7.07	8.31	7.37	5.94

表 12：群組 3 之軀體擺動測試(右擺動%)

群組3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
1號	50.00	0.00	20.00	23.33	30.00	23.33	30.00	33.33	33.33	43.33	43.33	33.33	30.00	26.67
4號	50.00	3.33	30.00	23.33	16.67	16.67	13.33	16.67	26.67	40.00	20.00	30.00	20.00	16.67
6號	46.67	0.00	6.67	10.00	3.33	10.00	13.33	10.00	6.67	23.33	23.33	26.67	20.00	23.33
8號	50.00	6.67	30.00	20.00	43.33	33.33	20.00	43.33	40.00	46.67	40.00	46.67	46.67	50.00
10號	53.33	0.00	0.00	23.33	20.00	30.00	26.67	30.00	26.67	33.33	30.00	33.33	33.33	36.67
15號	50.00	0.00	6.67	33.33	33.33	36.67	30.00	36.67	36.67	40.00	40.00	36.67	30.00	30.00
16號	46.67	0.00	30.00	30.00	36.67	40.00	33.33	20.00	26.67	43.33	43.33	43.33	46.67	43.33
17號	50.00	6.67	16.67	43.33	36.67	36.67	36.67	40.00	36.67	46.67	40.00	43.33	40.00	36.67
22號	53.33	0.00	0.00	10.00	26.67	13.33	16.67	33.33	30.00	53.33	50.00	43.33	40.00	36.67
26號	53.33	0.00	6.67	33.33	33.33	36.67	30.00	26.67	33.33	33.33	30.00	26.67	30.00	33.33
29號	50.00	0.00	6.67	6.67	10.00	16.67	26.67	16.67	20.00	13.33	53.33	10.00	20.00	33.33
34號	50.00	0.00	0.00	30.00	23.33	16.67	33.33	33.33	36.67	36.67	43.33	33.33	33.33	36.67
36號	50.00	3.33	20.00	36.67	36.67	40.00	40.00	46.67	46.67	50.00	53.33	46.67	53.33	50.00
40號	46.67	10.00	13.33	20.00	33.33	46.67	53.33	50.00	46.67	50.00	53.33	46.67	46.67	43.33
43號	46.67	0.00	6.67	10.00	10.00	16.67	13.33	40.00	40.00	40.00	43.33	33.33	33.33	30.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	49.78	2.00	12.89	23.56	26.22	27.56	27.78	31.78	32.44	39.56	40.44	35.56	34.89	35.11
Sem	0.61	0.85	2.83	2.84	3.07	3.06	2.90	3.05	2.67	2.74	2.72	2.60	2.72	2.39
SD	2.35	3.29	10.97	11.02	11.88	11.85	11.25	11.81	10.35	10.61	10.53	10.05	10.53	9.25

表 13：群組 1 之重量 (g)

群組1	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
2號	301	284	319	340	355	358	360	351	392	400	386	419	426	415
3號	305	297	322	358	388	413	422	404	436	440	442	457	463	470
7號	318	301	334	380	405	407	425	412	444	456	446	463	477	470
12號	326	323	359	421	457	487	496	477	490	494	490	516	516	513
18號	295	277	301	334	357	366	372	360	387	390	379	400	405	396
21號	305	291	328	375	399	427	425	411	448	455	448	476	480	475
23號	317	317	361	403	419	451	450	441	491	501	490	509	520	511
24號	311	306	359	394	416	436	435	417	449	447	440	452	460	456
25號	332	315	375	421	444	484	490	470	499	511	494	523	530	527
28號	340	323	369	436	494	525	544	515	565	566	570	612	625	615
30號	324	294	340	382	428	457	470	454	479	480	488	496	512	509
31號	330	317	366	422	469	506	512	496	543	545	552	576	585	587
37號	313	300	335	382	380	423	434	422	447	454	457	467	473	467
38號	322	315	359	404	440	466	482	453	499	502	494	524	530	521
42號	320	311	344	395	450	469	480	461	497	502	491	500	515	505
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	317.3	304.7	344.7	389.8	420.1	445.0	453.1	436.3	471.1	476.2	471.1	492.7	501.1	495.8
Sem	3.2	3.7	5.5	7.7	10.4	12.3	13.0	11.9	12.7	12.5	13.4	14.3	14.6	14.7
SD	12.4	14.2	21.4	30.0	40.3	47.6	50.2	46.1	49.2	48.6	51.9	55.2	56.6	57.1

表 14：群組 2 之重量 (g)

群組2	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
5號	303	278	329	364	409	418	434	424	460	470	465	486	499	488
9號	304	299	334	364	389	405	420	403	430	440	431	445	456	444
11號	311	305	330	370	398	415	416	412	454	455	447	464	470	447
13號	311	309	318	328	359	379	380	374	401	405	394	428	432	417
14號	316	304	339	381	399	413	431	428	460	455	461	480	483	471
19號	322	307	353	406	438	479	474	473	492	505	496	524	530	517
20號	296	278	315	333	364	373	380	369	394	402	391	415	425	410
27號	319	297	341	383	394	410	414	410	428	441	432	455	461	444
32號	330	292	338	388	418	434	444	426	458	460	448	472	477	460
33號	307	286	325	360	390	405	410	406	429	426	427	443	455	441
35號	332	308	353	401	436	466	480	455	500	505	499	529	540	519
39號	345	332	388	454	494	525	540	541	577	596	591	620	635	614
41號	323	322	362	412	444	467	475	467	500	510	510	530	535	508
44號	318	315	358	424	472	491	512	508	533	540	545	550	570	535
45號	338	342	362	402	443	470	480	476	515	521	522	538	546	530
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	318.3	304.9	343.0	384.7	416.5	436.7	446.0	438.1	468.7	475.4	470.6	491.9	500.9	483.0
Sem	3.5	4.7	5.1	8.6	9.8	11.3	12.0	12.4	13.1	13.8	14.5	14.3	14.9	14.1
SD	13.7	18.1	19.6	33.5	37.9	43.8	46.4	48.0	50.6	53.5	56.1	55.5	57.6	54.5

表 15：群組 3 之重量 (g)

群組3	D-1	D1	D7	D14	D21	D28	D30	D32	D42	D44	D46	D56	D58	D60
1號	311	306	345	384	418	438	445	445	455	463	446	480	492	468
4號	303	289	309	357	389	403	419	412	440	442	430	455	462	453
6號	307	290	337	372	403	413	429	427	440	445	430	452	469	456
8號	306	316	332	362	392	405	419	416	444	453	436	460	476	470
10號	306	287	309	350	381	397	411	413	438	445	412	446	461	447
15號	312	298	335	375	397	425	422	418	451	460	440	461	475	466
16號	319	316	341	371	392	414	427	425	451	461	436	467	486	479
17號	311	317	338	376	394	425	440	441	454	469	455	476	485	484
22號	315	296	339	382	405	430	430	430	455	451	435	462	467	463
26號	296	284	333	369	376	404	405	401	415	423	402	425	440	430
29號	307	298	327	371	405	430	436	429	460	462	442	466	472	465
34號	323	303	346	394	414	425	433	433	460	463	435	483	490	484
36號	332	317	370	422	467	498	500	504	515	532	502	535	550	550
40號	346	338	401	456	508	521	540	530	530	572	567	613	625	613
43號	318	297	350	412	458	487	500	496	523	538	497	553	573	549
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	314.1	303.5	340.8	383.5	413.3	434.3	443.7	441.3	462.1	471.9	451.0	482.3	494.9	485.1
Sem	3.2	3.8	5.8	7.1	9.4	9.7	9.9	9.8	8.6	10.7	10.7	12.5	12.8	12.5
SD	12.4	14.8	22.4	27.7	36.5	37.5	38.5	37.9	33.4	41.4	41.6	48.6	49.5	48.4

表 16：群組 1 之圓筒測試評分(總體不對稱性(%))

群組1	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
2號	24.49	36.51	53.85	50.00		40.00	50.00	28.57	50.00
3號	28.36	-38.89			50.00	33.33	33.33	43.75	53.13
7號	0.97	-6.45	-56.25	-100.00	-100.00	9.30	7.69	10.87	-10.81
12號	11.90	60.87	-32.00	80.00	16.67	10.00	-8.33	0.00	-9.52
18號	-11.76	34.62	28.13		-56.52	-28.57		75.00	28.57
21號	25.00	51.91	52.94		36.36	60.71	63.64	57.14	71.43
23號	0.00	40.00	24.49	9.33	24.07	25.81	14.89	27.74	32.10
24號	-1.23	48.05	41.94	0.00	22.73	39.58	30.23	33.33	39.39
25號	-5.77	22.81	28.36	50.00	5.13	22.81	33.33	32.10	29.55
28號	6.00	24.46	43.60		-30.00	31.91	36.96	39.62	42.86
30號	-9.43	-8.57	28.57	16.67	-100.00	33.33	-8.33	12.50	11.11
31號	0.00	36.84	34.29	50.00	50.00	39.02	33.33	43.24	36.47
37號	-7.14	26.67	-12.50	38.46	-60.00	-45.45	25.00		
38號	-6.45	37.50	-1.92			-60.00		9.09	-33.33
42號	-26.09	7.14	-22.73	-16.67	-65.79	-56.06	-100.00	-65.38	-100.00
N	15	15	14	10	13	15	13	14	14
平均值	1.92	24.90	15.05	17.78	-15.95	10.38	16.29	24.83	17.21
Sem	3.90	6.84	9.15	15.94	15.28	10.00	11.25	8.76	11.76
SD	15.09	26.48	34.24	50.40	55.10	38.73	40.58	32.79	43.99

表 17：群組 2 之圓筒測試評分(總體不對稱性(%))

群組2	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
5號	-2.70	14.29	-25.00	20.00	-33.33	-20.00	2.86		-100.00
9號	-5.66	31.82	16.67	12.50	9.09	0.00	-11.54	42.86	0.00
11號	-9.52	40.54	0.00	6.90	50.00	-9.76	10.00	-6.67	23.08
13號	-14.08	20.00	-19.35	23.53	4.35	2.63	-16.67	33.33	-22.22
14號	-10.59	57.89	60.00	38.10	0.00	0.00	42.86		-100.00
19號	-15.58	55.47	56.25	51.72	63.29	58.33	56.67	29.17	64.00
20號	-1.96	28.85	-23.17	0.00	18.18	14.04	28.57	50.00	20.00
27號	-24.39	25.00	66.67	4.17	33.33	38.96	34.85	66.67	14.29
32號	2.38	51.56	49.06	56.64	54.78	52.53	31.40	54.76	62.50
33號	0.00	50.00	46.43	27.59	22.73	11.54	19.05	30.00	10.00
35號	1.65	58.33	66.67	75.00	62.50	54.93	29.33	88.00	76.47
39號	-2.20	42.36	25.32	20.99	16.00	7.14	40.35	-7.69	13.95
41號	-7.58	28.57	47.83	27.50	20.00	18.18	46.15		
44號	21.05	43.14	22.22	23.33	3.85	-27.08	16.95	-16.67	0.00
45號	8.45	24.32	17.86	16.67	27.66	17.65	42.86	62.50	0.00
N	15	15	15	15	15	15	15	12	14
平均值	-4.05	38.14	27.16	26.98	23.50	14.61	24.91	35.52	4.43
Sem	2.78	3.75	8.37	5.35	6.81	6.82	5.51	9.35	13.97
SD	10.76	14.51	32.41	20.70	26.38	26.40	21.35	32.38	52.26

表 18：群組 3 之圓筒測試評分(總體不對稱性(%))

群組3	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
1號	-17.65	28.57	25.00	35.59	16.67	48.28	19.23	23.91	16.00
4號	6.41	40.00	41.67	50.00	42.11	36.36	0.00	5.00	31.25
6號	0.00	28.13	12.96	21.57	42.11		36.36	14.29	-6.67
8號	0.00	25.81	8.33	8.57	0.00	-33.33	6.90	21.43	-5.71
10號	10.00	0.00	0.00	-7.41	57.14	28.57	-22.22	14.29	0.00
15號	-4.05	54.47	46.30	28.57	34.15	56.67	32.35	24.24	6.25
16號	4.82	46.67	-80.00	-21.31	-46.15	-16.67	-28.57	5.56	9.09
17號	3.75	41.89	15.52	30.89	29.68	40.00	32.73	17.95	16.13
22號	-7.55	44.74	64.81	56.82	46.88	20.00	50.00	55.56	52.70
26號	-4.55	36.51	0.00	-17.74	20.00	37.50		0.00	-23.33
29號	-20.00	42.35	46.94	49.18	23.91	100.00	-60.00	21.74	-25.00
34號	8.33	51.09	42.86	47.69	15.00	0.00	55.56	0.00	0.00
36號	-6.25	58.46	30.00	35.21	15.22	35.90	17.07	26.03	22.45
40號	-2.80	18.18	-10.87	-9.09	-10.81	10.53	-7.14	-8.82	-36.36
43號	0.97	26.09	21.74	2.27	28.57			-36.36	-8.33
N	15	15	15	15	15	13	13	15	15
平均值	-1.90	36.20	17.68	20.72	20.96	27.98	10.17	12.32	3.23
Sem	2.23	3.96	8.84	6.80	6.63	9.37	9.25	5.24	5.93
SD	8.65	15.32	34.25	26.33	25.68	33.78	33.36	20.29	22.96

表 19：群組 1 之圓筒測試(總移動)

群組1	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
2號	49.00	63.00	13.00	4.00	0.00	25.00	2.00	7.00	4.00
3號	67.00	18.00	0.00	0.00	2.00	6.00	6.00	16.00	32.00
7號	103.00	31.00	16.00	5.00	1.00	43.00	39.00	46.00	37.00
12號	42.00	46.00	25.00	5.00	6.00	20.00	24.00	16.00	21.00
18號	68.00	26.00	32.00	0.00	23.00	7.00	0.00	32.00	14.00
21號	64.00	131.00	51.00	0.00	11.00	28.00	11.00	14.00	14.00
23號	152.00	130.00	98.00	75.00	54.00	93.00	47.00	137.00	81.00
24號	81.00	77.00	31.00	2.00	22.00	48.00	43.00	18.00	33.00
25號	52.00	57.00	67.00	10.00	39.00	57.00	48.00	81.00	44.00
28號	100.00	139.00	172.00	0.00	10.00	47.00	46.00	53.00	28.00
30號	53.00	35.00	28.00	6.00	8.00	9.00	12.00	16.00	9.00
31號	47.00	57.00	70.00	10.00	14.00	123.00	63.00	74.00	85.00
37號	14.00	15.00	8.00	13.00	15.00	11.00	4.00	0.00	0.00
38號	31.00	32.00	52.00	0.00	0.00	5.00	0.00	11.00	3.00
42號	23.00	14.00	22.00	12.00	38.00	66.00	13.00	26.00	6.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	63.07	58.07	45.67	9.47	16.20	39.20	23.87	36.47	27.40
Sem	9.10	11.12	11.33	4.83	4.20	8.95	5.56	9.50	6.80
SD	35.25	43.05	43.89	18.71	16.27	34.66	21.53	36.78	26.32

表 20：群組 2 之圓筒測試(總移動)

群組2	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
5號	74.00	14.00	8.00	35.00	9.00	35.00	35.00	0.00	1.00
9號	53.00	44.00	6.00	8.00	11.00	31.00	26.00	7.00	1.00
11號	42.00	37.00	14.00	29.00	2.00	41.00	30.00	15.00	13.00
13號	71.00	50.00	31.00	17.00	23.00	38.00	24.00	3.00	9.00
14號	85.00	19.00	5.00	21.00	1.00	6.00	7.00	0.00	1.00
19號	77.00	137.00	64.00	87.00	79.00	60.00	60.00	24.00	25.00
20號	51.00	104.00	82.00	17.00	11.00	57.00	35.00	12.00	10.00
27號	41.00	4.00	15.00	24.00	3.00	77.00	66.00	9.00	7.00
32號	126.00	64.00	53.00	143.00	115.00	99.00	86.00	42.00	16.00
33號	46.00	24.00	56.00	29.00	22.00	26.00	21.00	10.00	20.00
35號	182.00	60.00	21.00	28.00	32.00	71.00	75.00	25.00	17.00
39號	91.00	144.00	79.00	81.00	75.00	84.00	114.00	13.00	43.00
41號	66.00	14.00	46.00	40.00	35.00	22.00	26.00	0.00	0.00
44號	95.00	51.00	108.00	120.00	78.00	48.00	59.00	6.00	28.00
45號	71.00	37.00	28.00	24.00	47.00	51.00	21.00	8.00	3.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	78.07	53.53	41.07	46.87	36.20	49.73	45.67	11.60	12.93
Sem	9.49	11.16	8.23	10.59	9.08	6.54	7.68	2.95	3.17
SD	36.77	43.22	31.87	41.02	35.18	25.34	29.74	11.41	12.26

表 21：群組 3 之圓筒測試(總移動)

群組3	D-1	D7	D21	D30	D32	D44	D46	D58	D60
1號	51.00	14.00	12.00	59.00	18.00	29.00	52.00	46.00	50.00
4號	78.00	50.00	36.00	80.00	57.00	11.00	11.00	20.00	16.00
6號	52.00	32.00	54.00	51.00	19.00	0.00	11.00	28.00	30.00
8號	36.00	31.00	24.00	35.00	52.00	27.00	29.00	28.00	35.00
10號	20.00	16.00	3.00	27.00	7.00	7.00	9.00	7.00	5.00
15號	74.00	123.00	54.00	63.00	82.00	60.00	34.00	33.00	32.00
16號	83.00	15.00	10.00	61.00	13.00	12.00	7.00	18.00	11.00
17號	80.00	74.00	58.00	123.00	155.00	60.00	55.00	78.00	31.00
22號	53.00	38.00	54.00	44.00	32.00	5.00	4.00	63.00	74.00
26號	22.00	63.00	71.00	62.00	10.00	8.00	0.00	12.00	30.00
29號	85.00	85.00	49.00	61.00	46.00	4.00	5.00	23.00	4.00
34號	48.00	92.00	7.00	65.00	60.00	6.00	9.00	11.00	10.00
36號	32.00	65.00	10.00	71.00	46.00	39.00	41.00	73.00	49.00
40號	107.00	22.00	46.00	22.00	37.00	19.00	14.00	34.00	11.00
43號	103.00	23.00	23.00	44.00	28.00	0.00	0.00	11.00	12.00
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
平均值	61.60	49.53	34.07	57.87	44.13	19.13	18.73	32.33	26.67
Sem	7.18	8.54	5.80	6.25	9.64	5.17	4.80	5.90	5.12
SD	27.82	33.06	22.46	24.22	37.32	20.03	18.58	22.86	19.83

MCAO導致感覺動作功能實質性急性損失，該功能部分恢復，在4週治療前時段結束時接近全部動物之穩定缺乏之平穩期。

全部群組(1至3)皆顯示對MCAO誘發之缺血之典型恢復反應，其中在即將進行術前(第-1天)為0之正常評分，之後為堵塞後24小時內(第1天)之功能完全損失(前肢評分為12；後肢評分為6)。在接下來4週(未經治療階段)期間，前肢及後肢評分分別改善至約5.5及3，且接近平穩恢復程度(圖3及4)。在軀體擺動測試中，動物在手術後當天展示小於5%向右擺動且在4週未經治療期結束時已恢復至約25%右擺動(圖5)。儘管不顯著，但基線行為量測相對於階段1與2及階段2與3間之無藥物期之治療前程度略有改善。此可歸因於緩慢持續內源性恢復、重複行為評估之訓練效應及治療之可能殘留效應。

全部動物在研究結束時接受各治療。向大鼠投與4-AP每天兩次(在此研究中及實例17中所提供之研究中)。在1-1.5小時之半衰期(Hayes等人，J. Clin. Pharmacol. 2003; 43:379-85)下，此方案不會維持化合物之長期血漿濃度，但其允許在動物中重複每天暴露。在給藥後1小時實施行為評估以確保在評估期間充分暴露，且各給藥階段之3天間隔可在實施行為評估前幫助動物適應經口管飼之應激。在完成行為評估後30分鐘後抽取血液以確認達伐吡啉在動物中之劑量相關程度(表22)。應注意，不可能使本文所用劑量或所得血漿濃度與會在利用藥物之持續釋放調配物治

療之患者中所預計到者相等，其中藥物代謝動力學極為不同。腦脊液中量測之峰值濃度與血流中之峰值濃度相比亦有延遲，其在人類個體中約為1小時(Donovan等人，Spinal Cord 2000; 38:7-15)。因此，對於指定血漿濃度而言，中樞神經系統中所達成4-AP之濃度在管飼後之瞬時血漿峰值可能遠遠小於維持較長時間段之相似濃度。

前肢放置測試顯示治療對前肢功能之效應。圖3指示，在缺血性腦損害後4週，利用低劑量或高劑量4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之前肢功能。圖3亦指示，該效應具有劑量反應性。此效應亦係可逆的，此乃因其在停藥後有所減弱。

後肢放置測試顯示治療對後肢功能之效應。圖4A-D指示，在缺血性腦損害後4週，利用低劑量或高劑量4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之後肢功能。圖4A-D亦指示，該效應係可逆的。值得注意地，該效應具有劑量反應性，此乃因利用較高劑量治療相對於利用較低劑量或媒劑對照治療使行為評分改善。

軀體擺動測試顯示治療對總體軀體控制之效應。圖5顯示，利用低劑量或高劑量4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之向右擺動相對於總擺動之百分比，且因此，可有效改善缺血性中風之一種症狀。因此，圖5顯示，4-胺基吡啶可有效改善大鼠之總體軀體控制。圖5亦顯示，此效應係可逆的，且具有劑量依賴性。

在第一給藥階段期間以2 mg/kg接受4-胺基吡啶之群組1

動物(圖3-5)與治療前基線評分相比顯示顯著前肢、後肢及軀體擺動評分之改善(第28天對第32天； p 值 <0.05)。在給藥階段1與2之間(洗除時段，第33至42天)，對肢體放置之效應返回至靠近基線水準。在第二給藥階段期間，群組1中之動物以0.63 mg/kg接受4-胺基吡啶。全部行為評分與在即將給藥前之洗除時段間之評分相比皆顯著改善(第42天對第46天； p 值 <0.05)，但其未達成與在第一較高劑量階段期間相同之改善程度。在第二與第三階段間之洗除時段間(第47至56天)，行為評分下降至與基線評分相似之程度(第56天)。此群組中之動物在第三給藥階段期間接受媒劑且行為評分與在即將給藥前一天(在第56天)相比無變化。

在第一給藥階段期間接受0.63 mg/kg之4-胺基吡啶之群組2動物(圖3-5)與治療前基線評分相比，在全部量測中均顯示顯著改善之行為評分(第28天對第32天； p 值 <0.05)。在給藥階段1與2之間，此時動物未服用藥物，對行為之效應下降至與給藥階段前相似之程度(第42天)。在給藥階段2期間，此群組中之動物接受媒劑，且顯示行為測試評分無變化。其在階段2與3間之洗除時段間(第47至56天)保持在該基線功能水準。此群組中之動物在階段3給藥期間接受2 mg/kg之4-胺基吡啶且全部行為測試評分與階段前基線評分相比皆顯著改善(第56天對第60天； p 值 <0.05)。

在不同治療階段期間，群組3中之動物(圖3-5)之結果類似彼等在群組1及2中所發現之結果。該等動物在階段1期間接受媒劑。任何行為評分皆無變化且動物在階段1與2之

間之整個洗除期中皆保持在此功能水準。在階段2期間接受 2 mg/kg 且在階段3期間接受 0.63 mg/kg 之 4-胺基吡啶治療時，與在即將進行各階段之前之無藥期(off-drug)評估相比，肢體之放置產生顯著改善(分別為第42天對第46天及第56天對第60天； p 值 <0.05)。軀體擺動評分在階段2中之高劑量治療期間有所改善(第42天對第46天； $p<0.05$)，但在第三治療階段期間之低劑量治療無變化。在階段2與3間之洗除時段間，則恢復至基線行為(第56天)。

總之，全部動物對各別治療之反應皆相似，而不受其治療順序影響。在所有情形下，任一給藥階段期間之最高劑量與媒劑及較低劑量相比，皆產生顯著改善(p 值 <0.05)，且較低劑量與媒劑相比，在統計學上較佳或趨向於顯著性，此取決於所用統計學模型(ANOVA或混合模型分析，參見統計學方法)。

除在治療前每週評估一次外，亦在任一指定給藥階段期間(在第1次及第5次給藥後)實施兩次評估。注意到該等評分之間有些微改善(例如，群組3，介於第30天與第32天之間，此時動物接受媒劑治療)。此可歸因於已適應經口管飼之應激壓力，或可能代表出現學習反應，此乃因動物熟悉並預期該等測試。在實例17中提供之研究中未觀察到此效應(參見媒劑組，第56天及之後)，其中動物在每個3天給藥期中僅測試一次。由於基線仍有些微改善且由於未測試全部可能的給藥次序，因此當在稍後階段給予4-AP時，不可能確定預先暴露於4-AP是否使動物易產生較大或較小反

應。為消除給藥順序可變性之此潛在殘留效應，將實例17中提供之研究設計為無洗除時段之劑量遞增研究。

圓筒測試顯示治療對總體軀體控制(例如軀體對稱性及協調)之態樣之效應。圖7藉由顯示未受損傷前肢使用相對於總肢體使用之百分比增加顯示，利用4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之因中風所致肢體使用之不對稱性。因此，圖7顯示，4-胺基吡啶可有效改善大鼠之軀體對稱性及協調。圖7亦顯示，此效應係可逆的，且具有劑量依賴性。

圖9顯示，在群組1-3之間未觀察到梗塞體積差異。特定而言，平均梗塞體積(對側半球%)在任何群組之間皆相同。群組1中之平均梗塞體積(%)係45.0 (± 1.8)，群組2中係41.4 (± 2.3)，且群組3中係39.0 (± 3.3)。

4-胺基吡啶血漿濃度：在動物接受媒劑治療時所抽取血樣中4-胺基吡啶之濃度低於該方法之量化下限。在動物接受4-胺基吡啶時抽取之試樣確認行為測試時之暴露與劑量適當有關。4-胺基吡啶血漿濃度示於表22中。

表22：4-胺基吡啶血漿濃度。

群組	平均(SE) 4-胺基吡啶血漿濃度(ng/mL)		
	治療階段		
	階段1	階段2	階段3
群組1--H、L、V	142.4 (6.7)	64.0 (2.3)	BLOQ*
群組2--L、V、H	78.1 (10.3)	BLOQ*	144.1 (7.4)
群組3--V、H、L	BLOQ*	128.6 (5.6)	61.8 (3.3)

SE，標準誤差

*BLOQ=低於量化下限(<1.0 ng/mL)

數據顯示，在各單獨治療階段期間且總之，4-胺基吡啶治療使前肢、後肢及軀體擺動功能顯著改善。此外，本發明者所用若干交叉統計學模型顯示，高劑量一致地顯著優於(對於肢體放置測試而言， $p < 0.0001$ ，且對於軀體擺動而言， $p < 0.001$)媒劑對照及低劑量二者。低劑量與媒劑對照相比顯示強烈改善趨勢或達到改善顯著性。另外，在給藥階段內在第二評估期間之評分顯著優於第一服藥評估。因此，此實例顯示，在4-AP以可檢測血漿濃度存於動物中之時期期間，前肢及後肢感覺動作功能有顯著的可逆且劑量依賴之改善。軀體擺動測試數據亦指示對姿勢功能恢復之劑量依賴性效應。此可證明對紋狀體中神經束之效應或對皮質下白質區之可能效應。此外，此實例顯示在各群組內及各階段群組間，對利用4-AP治療之明確且劑量依賴之反應。

另外，圖3-8中之結果顯示，利用4-胺基吡啶進行持續治療可進一步改善感覺動作行為結果。特定而言，平均而言，投與多劑量4-胺基吡啶後之行為評分相對於單劑量4-胺基吡啶後之行為評分有所改善。

該等結果指示，利用4-胺基吡啶治療可有效改善罹患與中風有關之感覺動作功能損傷之哺乳動物之此等功能。該等結果亦顯示，當在慢性期起始治療時改善在中風事件後具有穩定動作缺乏之與中風有關之感覺動作損傷。基於此數據可推斷，4-胺基吡啶顯著改善中風後之慢性感覺動作缺乏。

實例3：缺血性中風之治療

患者因缺血性中風之體徵及症狀而出現在醫療機構。利用tPA或其他療法對患者重建血管以恢復血流。儘管已恢復血流，但已發生一定程度之腦損害。在中風後三天，對患者進行神經學評估且其顯示具有可量測感覺動作缺乏。在第2天及第3天之後於第4天開始，經靜脈內利用4-胺基吡啶以介於0.01 mg/kg/劑量與1.0 mg/kg/劑量間之劑量治療此患者10天至3個月。在治療期間及在治療後，評估感覺動作功能。

實例4：中風及所致右手麻痺之治療

患者因右手麻痺而出現在急診室。在評估及成像後確定，患者已罹患缺血性中風。患者根據批准方法接受tPA，且在整個血栓形成中恢復血流。然而，在tPA治療後一週，患者患有右手殘餘麻痺，如藉由手動作活動之標準神經學量測所量測。在中風事件後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個

月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長，此患者開始利用4-胺基吡啶(0.01 mg/kg至1.0 mg/kg，IV)進行每週一次治療，維持4週。由神經科醫師或其他醫師利用標準神經性測試(包括測力計及其他力量測試)週期性地量測手部功能之改善。在治療期間及在治療後，評估右手之感覺動作功能。

實例5：缺血性中風之治療

患者因缺血性中風之體徵及症狀而出現在醫療機構。發現其患有左側麻痺。患者未及時到達以進行血管重建療法。在臨床評估後發現，已發生一定腦損害。在中風後三天，對患者進行神經學評估且其顯示具有可量測感覺動作缺乏。在中風事件後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個

月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長，此患者開始每天經靜脈內利用4-胺基吡啶以介於0.01 mg/kg/劑量與1.0 mg/kg/劑量之劑量治療4週；之後其每週接受一次劑量，維持6個月。其亦接受物理療法。在治療期間(例如，在2週後)及在治療後，評估左側之感覺動作功能。

實例6：缺血性中風之治療

患者因左手麻痺而出現在急診室。患者報告，其手部問題開始於「超過一週以前」。在評估及成像後確定，患者已罹患缺血性中風。患者未接受tPA。在神經性檢查後發現，患者患有左手殘餘麻痺，如藉由手動作活動之標準神經性量測所量測；患者亦患有感覺缺乏。患者拒絕參加物理或職業療法。在中風事件後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個

月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長，此患者開始利用4-胺基吡啶(0.01 mg/kg至1.0 mg/kg，IV)進行每週一次治療，維持12週。由神經科醫師或其他醫師利用標準神經性測試(包括測力計及其他力量測試)週期性地量測手部功能之改善。在治療期間(例如，在2週治療後)及在治療後，評估左手之感覺動作功能。

實例7：出血性中風之治療

患者因與缺血性中風或大腦出血一致之體徵及症狀而出現在醫療機構。使患者穩定下來。在神經性評估後發現，已發生一定程度之腦損害。在中風後一週，再次對患者進行神經學評估且其顯示具有可量測感覺動作缺乏。在中風事件後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個

月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長，此患者開始每天經靜脈內利用4-胺基吡啶以介於0.01 mg/kg與1.0 mg/kg間之劑量治療10天，之後每週投與一次此劑量，維持2個月，此時停止全部治療。評估感覺動作功能(例如，在中風後及/或自療法開始起1週、2週、3週、4週、5週、6週及/或1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月後)。

實例8：與中風有關之損害之4-胺基吡啶治療，包括慢性期中之治療

對於綜合性試驗而言，納入準則包括：成人、男性及女性、具有神經損害之臨床跡象。

欲探索之適應症：

利用溶血栓劑之缺血性中風，

不利用溶血栓劑之缺血性中風，

出血性中風。

欲探索之劑量範圍：

0.001 mg/kg/劑量至10.0 mg/kg/劑量。

欲探索之劑量頻率：

每天一次

隔天一次

每4天一次

每週一次

每隔一週一次

每月一次。

混合週期性方案：

-每天一次，維持一或兩週，且隨後每週一次、每兩週一次或每月一次，維持其餘研究

-隔天一次，維持一或兩週，且隨後每週一次、每兩週一次或每月一次。

欲探索之治療之起始：

在中風事件後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長。

欲探索之治療持續時間：

治療1週、2週、4週、10週、30週。

治療1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月。

治療1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年。

欲探索之功能：

手動作功能，

面部動作功能，

存活，

復工時間。

藉由標準神經學量測來量測恢復。

結果：在如上文所述治療後，使用業內已知方法評估用4-胺基吡啶治療之患者及用安慰劑治療之患者之感覺動作功能，並比較測試結果。

在替代實施例中，探索的參數組合小於所有上述參數之組合。

實例9：具有單側手無力及/或麻痺之缺血性中風之4-胺基吡啶治療(不利用血栓溶解)

納入準則包括：成人、男性及女性、基於意識喪失、定向障礙、言語障礙、面部或肢體麻痺之中風跡象。利用放射照相成像確認缺血性中風。

選擇患有單側手無力及/或麻痺之患者，其並非tPA (或另一溶血栓劑)之候選者或未出於任何原因預先接受tPA。自患者及/或有權替患者簽名之某人獲得同意。

招募患者並將其隨機分配以在中風事件後以下時間接受4-胺基吡啶或安慰劑：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長，且在其出現在醫療機構(包括醫院或醫師辦公室)時即開始診斷，獲得成像。

對於此試驗，在損害後介於1小時與7天之間起始治療。治療持續3個月，其中隔天給藥一次，維持1週，且隨後每週給藥一次，維持其餘治療時段。經靜脈內、經肌內或經皮下向患者給予0.0001 mg/kg至1.0 mg/kg。

每隔一週藉由手感覺動作活性之標準神經學量測來量測恢復，維持研究持續時間。

結果：在如上文所述治療後，使用業內已知方法評估用4-胺基吡啶治療之患者及用安慰劑治療之患者之感覺動作

功能，並比較測試結果。

實例 10：單側面神經麻痺之中風之 4-胺基吡啶治療(不利用溶血栓劑)

選擇不會或不能接受溶血栓劑之患有單側面神經麻痺之患者。在 3 個月給藥時段期間每隔一週藉由業內已知方法評估功能。自患者及/或有權替患者簽名之某人獲得同意。

招募患者並將其隨機分配以接受 4-胺基吡啶或安慰劑。在中風事件後以下時間起始治療：1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天或 21 天；1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週或 24 週；2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、13 個月、14 個月、15 個月、16 個月、17 個月、18 個月、19 個月、20 個月、21 個月、22 個月、23 個月、24 個月、25 個月、26 個月、27 個月、28 個月、29 個月、30 個月、31 個月、32 個月、33 個月、34 個月、35 個月、36 個月、42 個月、48 個月、54 個月、60 個月或 66 個月；0.5 年、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、3 年、3.5 年、4 年、4.5 年、5 年、5.5 年、6 年或 6.5 年或更長。治療持續 3 個月，其中隔天給藥一次，維持 1 週，且隨後每週給藥一次，維持其餘治療時段。經靜脈內、經肌內或經皮下向患

者給予0.0001 mg/kg至1.0 mg/kg。

結果：在如上文所述治療後，評估用4-胺基吡啶治療之患者及用安慰劑治療之患者之面部移動；比較測試結果。

實例11：缺血性中風之4-胺基吡啶治療(利用血栓溶解)

納入準則包括：成人、男性及女性、基於意識喪失、定向障礙、言語障礙、面部或肢體麻痺之中風跡象。利用放射照相成像確認缺血性中風。

選擇已用tPA或另一溶血栓劑治療之患有單側手無力及/或麻痺之患者。自患者及/或有權替患者簽名之某人獲得同意。

招募患者並將其隨機分配以接受4-胺基吡啶或安慰劑，在其出現在醫療機構時即開始診斷，並完成成像。

在中風事件後以下時間開始治療：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月

或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長。治療持續3個月，其中隔天給藥一次，維持1週，且隨後每週給藥一次，維持其餘治療時段。經靜脈內、經肌內或經皮下向患者給予0.0001 mg/kg至1.0 mg/kg。

每隔一週藉由手感覺動作活性之標準神經學量測來量測恢復，維持研究持續時間。

結果：在如上文所述治療後，藉由業內已知方法量測用4-胺基吡啶治療之患者之手功能並將其與用安慰劑治療之患者進行比較。

實例12：具有發音不良之中風之4-胺基吡啶治療(不利用溶血栓劑)

選擇不會或不能接受溶血栓劑之具有發音不良之患者。在3個月給藥時段期間每隔一週藉由業內已知方法評估功能。自患者及/或有權替患者簽名之某人獲得同意。

招募患者並將其隨機分配以接受4-胺基吡啶或安慰劑。在中風事件後以下時間開始治療：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17

個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長。治療持續3個月，其中隔天給藥一次，維持1週，且隨後每週給藥一次，維持其餘治療時段。經靜脈內、經肌內或經皮下向患者給予0.0001 mg/kg至1.0 mg/kg。

結果：在如上文所述治療後，使用業內已知方法評估用4-胺基吡啶治療之患者因發音不良所致之言語損傷並將其與用安慰劑治療之患者進行比較。

實例 13：具有發音不良之患者之4-胺基吡啶治療(利用溶血栓劑)

納入準則包括：成人、男性及女性、基於意識喪失、定向障礙、言語障礙、面部或肢體麻痺之中風跡象。利用放射照相成像確認缺血性中風。選擇具有發音不良且接受溶血栓劑之患者。

在中風事件後以下時間開始治療：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個

月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長。治療持續3個月，其中隔天給藥一次，維持1週，且隨後每週給藥一次，維持其餘治療時段。經靜脈內、經肌內或經皮下向患者給予0.0001 mg/kg至1.0 mg/kg。

在3個月給藥時段期間每隔一週藉由業內已知方法評估功能。

結果：在如上文所述治療後，評估並比較用4-胺基吡啶治療之患者及用安慰劑治療之患者因發音不良所致之言語損傷。

實例14：患有出血性中風之患者之4-胺基吡啶治療

納入準則包括：成人、男性及女性、基於意識喪失、定向障礙、言語障礙、面部或肢體麻痺之中風跡象。利用放射照相成像確認出血性中風。自患者及/或有權替患者簽名之某人獲得同意。

選擇患有單側手無力之患者。

招募患者並將其隨機分配以接受4-胺基吡啶或安慰劑，在其出現在醫療機構(包括醫院或醫師辦公室)時即開始診

斷，獲得成像及同意。

在中風事件後以下時間開始治療：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長。治療持續3個月，其中隔天給藥一次，維持1週，且隨後每週給藥一次，維持其餘治療時段。經靜脈內、經肌內或經皮下向患者給予0.0001 mg/kg至1.0 mg/kg。

每隔一週藉由手感覺動作活性之標準神經學量測來量測恢復，維持研究持續時間。

結果：在如上文所述治療後，藉由業內已知方法量測用4-胺基吡啶治療之患者之手功能並將其與用安慰劑治療之患者進行比較。

實例15：患有出血性中風之患者之4-胺基吡啶治療

在人類中，使用以下方案評估在血栓形成性中風後以0.05及0.1之劑量量投與單劑量或多次日劑量之4AP對功能結果之效應。

目的：為評估經口或經靜脈內投與4AP在慢性缺血性中風中之功效及安全性。

設計：多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之安全性及功效研究。

納入準則：患者患有缺血性中風及肢體無力且在中風前功能完全獨立。

排除準則：患者患有預期壽命小於6個月之嚴重疾病，患有已知嚴重腎病，具有現行已知之酒精或非法藥物濫用或依賴性。排除患有出血性中風之患者。

患者參與：將患者隨機分配以在中風事件後以下時間開始接受單劑量之4AP或安慰劑或2週日劑量之4AP或安慰劑：1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天；1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週或24週；2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、25個月、26個月、27個月、28個月、29個月、30個月、31個月、32個

月、33個月、34個月、35個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月或66個月；0.5年、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年或6.5年或更長。於4AP治療後多個時間點採集血樣以確定大約在評估感覺動作功能結果時之血漿藥物濃度。

主要結果：藉由經改進之Rankin量表及NIH量表量測在治療後2天(單次給藥)或2週(多次給藥)感覺動作功能之總體恢復及恢復。

在用4-AP治療後，量測在單次或多次投與後中風患者之感覺動作功能並將其與基線功能及安慰劑治療進行比較。

實例16：在缺血性中風後患有長期缺乏之個體中研究10 mg達伐吡啶延長釋放錠劑

縮寫列表

在此研究方案中使用以下縮寫及專業術語：

縮寫或專業術語	解釋
ADL	日常生活活動
AE	不良事件
AST	天冬胺酸轉胺酶
BDI	貝克抑鬱量表(Beck Depression Inventory)
BMI	軀體質量指數
BUN	血液中之尿素氮
C	攝氏度
CFB	自基線之變化
CGI	臨床醫師總體印象
CP	大腦性麻痺
CRF	病例報告形式

縮寫或專業術語	解釋
EOS	早發性癲癇
ER	延長釋放
F	華氏度
FAP	全分析群體
FIM	功能獨立性量測
FMA	傅格-梅爾評估
GCP	優良臨床規範
HDPE	高密度聚乙烯
HEENT	頭耳眼鼻喉
ICH	國際協調會議 (International Conference on Harmonization)
IEC	獨立倫理委員會 (Independent Ethics Committee)
IND	研究中新藥
INN	國際非專利名稱
IRB	機構審查委員會 (Institutional Review Board)
LOS	遲發性癲癇
LEMMT	下肢徒手肌肉測試
mg	毫克
MRI	磁共振成像
MS	多發性硬化
MSWS-12	12項多發性硬化步行量表
PPP	符合方案群體
RBC	紅血球
SAE	嚴重不良事件
SGI	個體總體印象
SSRI	血清素再攝取抑制劑
T25FW	計時性25英尺步行
TMS	經顱磁刺激
UPT	尿妊娠測試
US	美國

縮寫或專業術語	解釋
USAN	美國採用名稱
UTI	尿路感染
WBC	白血球

研究目標

檢查間隔約12小時每天兩次投與之10 mg達伐吡啉-ER (即，10 mg 4-胺基吡啉之持續釋放調配物)對以下臨床功能之效應：

- 步行速度，如藉由計時性25英尺步行測試(T25FW)所量測
- 手靈巧度，如藉由盒子與積木測試所量測
- 手部力量，如藉由握持測試及捏持測試所量測
- 動作及感覺功能，如藉由傅格-梅爾評估(FMA)所量測
- 視情況，上肢痙攣狀態，如藉由失能評估量表(DAS)所量測
- 實施日常生活活動(ADL)所需輔助，如藉由功能獨立性量測(FIM)量表所量測
- 個體總體印象(SGI)量表
- 臨床醫師總體印象(CGI)量表
- 視情況，抑鬱，如藉由貝克抑鬱量表(BDI) (以排除嚴重抑鬱)所量測

研究計劃

此係在缺血性中風後患有長期穩定感覺動作缺乏之個體中研究間隔約12小時每天服用兩次之10 mg達伐吡啉-ER。將該研究設計為雙盲、安慰劑對照之2時段交叉研究。將

對計劃66名個體於多個部位實施該研究。8週研究持續時間包括2週篩選時段、第一時段中之2週治療、1週洗除時段、第二時段中之2週治療及1週治療後電話隨訪。將在整個研究持續時間中監測不良事件。另外，將在各研究時段期間實施簡要體格檢查及生命體徵量測以評估自基線之潛在變化。亦將執行一組下文所述之功能及主觀臨床評估。

在獲得個體知情同意後，將在篩選就診(第1次就診)時藉助審核用藥史、先前腦成像結果、SMA-12化學測試(包括對肌酸酐清除率之估計)、尿分析及用於具有生育可能之女性之尿妊娠測試(UPT)來確定合格性。將執行貝克抑鬱量表(BDI)以排除嚴重抑鬱。亦將在篩選時執行以下量測：步行速度(T25FW)、手靈巧度(盒子與積木)、手部力量(握持及捏持測試)、上肢及下肢動作功能(FMA)、上肢動作痙攣狀態(DAS)及實施日常生活活動(FIM)所需輔助。篩選時段(第-14天至第-1天)將在第2次就診時完成，第2次就診標誌合格個體之時段1之開始。

在第2次就診(第1天)時，個體將以2:1比率隨機分配成兩種盲法治療次序中之一者：安慰劑、之後達伐吡啶-ER(次序A)；或達伐吡啶-ER、之後安慰劑(次序B)。將實施先前就診中執行之相同臨床評估。將使個體出院回家，進行所指定研究治療之一週供給。將指導其在當天晚上服用其第一劑量且大約每12小時服用一劑量直至其下一就診之早上。在此時段期間，其將以一週間隔就診額外兩次：第3次就診(第8天)及第4次就診(第15天)。在該等就診中之每一者中，將實施一系列相似臨床評估，以增加個體總體印

象(SGI)及臨床醫師總體印象(CGI)。關於每次就診時之詳細評估計劃表，參見表23。將在第3次就診研究程序完成時分配新研究產品供給。

在第4次就診(其係時段1之結束)研究程序完成時，將開始一週洗除時段，在此期間全部個體將服用安慰劑。將使個體出院回家，供給單盲安慰劑並指導其在當晚服用其第一劑量且大約每12小時服用一劑量直至其下一次就診之早上。

第5次就診(第22天)標誌兩組之研究時段2之開始。在此就診期間，個體將進行一組新臨床評估，此後其將根據各組所建立之次序開始其交叉治療。在此時段期間，將於額外兩次每週就診時實施一組相似評估：第6次就診(第29天)及第7次就診(第36天)。將於每次就診(除時段2結束時之第7次就診)研究程序完成時分配研究產品。給藥說明將與先前就診時相同。

隨訪電話就診、即第8次就診(第43天)將在一週後進行以評估不良事件。參加研究將在電話隨訪後完成。

將指導個體依照給藥計劃表，該計劃表之目標在於在治療評估就診(第3次、第4次、第6次及第7次就診)期間在計劃研究評估開始前2小時服用研究產品之早上劑量，以對應於達伐吡啉-ER之近似峰值血漿濃度。

為監測治療依從性，將獲得血樣以測定在篩選就診後全部臨床就診之血漿研究藥物濃度。

研究設計以圖形方式展示於圖10中。研究程序之就診計劃表提供於表23中且程序說明可參見下文。

表 23：評估計劃表

		時段1				洗除	時段2			
	篩選	安慰劑或 達伐吡啉-ER				安慰劑	安慰劑或 達伐吡啉-ER			電話隨訪
	第1次 就診	第2次 就診	第3次 就診	第4次 就診		第5次 就診	第6次 就診	第7次 就診	第8次 就診	
程序	第-14 天	第1 ¹ 天	第8±1 天	第15±1 天		第22 ¹ ±1 天	第29±1 天	第36±1 天	第43±1 天	
書面知情同意	X									
納入/排除準則	X									
用藥史	X									
審核先前成像發現 (MRI/CAT掃描)， 以確認缺血性中風/	X									
體格檢查，包括生命體 徵 ²	X	X	X	X		X	X	X		
伴隨藥物治療/療法	X	X	X	X		X	X	X		
SMA-12 ³	X			X				X		
尿分析 ^{3,4}	X									
尿妊娠測試 ³	X	X								
隨機分組		X								
SGI			X	X		X	X	X		
T25FW	X	X	X	X		X	X	X		
盒子與積木 ⁵	X	X	X	X		X	X	X		
握持及捏持測試 ⁶	X	X	X	X		X	X	X		
FMA	X	X	X	X		X	X	X		
DAS	X	X	X	X		X	X	X		
FIM	X	X	X	X		X	X	X		
CGI			X	X		X	X	X		
BDI	X	X		X		X		X		
血漿達伐吡啉濃度 ³		X	X	X		X	X	X		
AE審核	X	X	X	X		X	X	X	X	
分配研究產品 ⁷		X	X	X		X	X			
藥物可歸責性(drug ccountability)			X	X		X	X	X		
最終狀態評估 ⁸									X	

¹ 全部量測皆將在第1天第一治療開始前及第22天交叉治療開始前進行

² 僅在篩選時進行完整體格、高度及重量檢查；在隨後就診時進行簡要體格檢查

³ 全部抽樣皆係在已實施功能臨床評估後進行

⁴ 若結果為陽性，則需要確認性培養

⁵ 測試每只手，優勢手居先

⁶ 每只手進行三次試驗，包括握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持(key pinch)測試及手掌測試

⁷ 分配研究產品之一週供給且指導個體在就診當晚開始大約每12小時在家服用一劑量

⁸ 電話隨訪就診以評估不良事件

個體之選擇及退出

(a) 納入準則

若個體滿足全部以下準則，則其可包括在研究中：

1. 因缺血性中風所致穩定感覺動作缺乏之病史，如由評估者利用支持性先前成像發現(MRI/CT掃描)所確認
2. 中風後 ≥ 6 個月
3. 年齡為18歲至85歲(包括18歲及85歲)之男性或女性
4. 軀體質量指數(BMI)在介於 18.0 kg/m^2 與 35 kg/m^2 (包括 18.0 kg/m^2 及 35 kg/m^2)間之範圍內
5. 先前未使用 Ampyra、達伐吡啉、胺吡啉或4-胺基吡啉(4AP)
6. 具有足夠行走能力來完成篩選就診及視需要每隔一次之就診時之T25FW
7. 下肢動作傅格-梅爾評分 ≤ 27
8. 具有實施全部所需研究程序之能力
9. 具有足夠認知能力來提供知情同意，如由評估者所確定。
10. 穩定伴隨之藥物治療方案，在篩選就診之4週內。

(b) 排除準則

滿足以下排除準則中任一者之個體無資格參加研究：

1. 未進行手術絕育、絕經後少於兩年或未使用有效節育方法之具有生育可能之性活躍女性
2. 妊娠或母乳餵養
3. 具有癲癇史，簡單熱性癲癇除外

4. 中度或嚴重腎損傷，如藉由使用 Cockcroft-Gault 公式算得 ≤ 50 mL/分鐘之肌酸酐清除率所界定
5. 在篩選就診時或在篩選就診前4週內有活動性尿路感染 (UTI) 跡象
6. 在篩選就診前4週內起始處方藥物治療方案或療法，及/或預計伴隨之藥物治療方案或伴隨療法在研究進程期間有變化
7. 在篩選就診前4週內起始巴氯芬 (baclofen) 或替紫尼定 (tizanidine)，或在篩選就診前4週內給藥方案有任何變化
8. 在篩選就診前3個月內起始血清素再攝取抑制劑 (SSRI)，或在篩選就診前3個月內給藥方案有任何變化
9. 在篩選就診前兩個月內使用肉毒桿菌毒素
10. 在過去一年內有藥物或酒精濫用史
11. 在過去6個月內四肢中任一部分有矯形外科手術程序
12. 個體具有異常實驗室值，依照評估者之判斷，該值在臨床上顯著且可能影響個體安全地完成研究之能力
13. 不穩定型心絞痛、不受控高血壓或任一其他顯著心血管異常，如由評估者所認定
14. 嚴重抑鬱，如藉由根據貝克抑鬱量表 (BDI) ≥ 30 之評分所指示
15. 任一其他醫學病況，依照評估者之判斷，其將干擾研究之實施或對研究結果之解釋
16. 在篩選就診前4週內參加研究介入性試驗

17. 診斷出多發性硬化

(c) 個體退出準則

退出準則係可選的，包括以下原因中之一或多者：

- 個體經歷不良事件(例如癲癇)
- 妊娠
- 個體不依從方案
- 個體錯過隨訪
- 個體濫用酒精或藥物或不再滿足另一合格性準則

個體之治療

(a) 欲執行之治療

各個體將接受28劑量之(A) 10 mg達伐吡啶-ER及42劑量之(B)安慰劑(包括安慰劑洗除時段期間之14劑量)。將在家用水服用錠劑。治療順序將如以下部分(b)中所述確定。

研究產品將在已完成評估後在第2次、第3次、第4次、第5次及第6次就診時分配至個體。將指導個體在就診當晚服用第一個劑量，且在約12小時後次日早上服用下一劑量。將指導個體持續每12小時服藥，且時間儘可能一致。將告知個體，其一定不能補償錯過的劑量。

來自各分配供給之最後一次劑量將為下一計劃就診早上服用之劑量。將指導個體依照給藥計劃表，該計劃表之目標在於在治療評估就診(第3次、第4次、第6次及第7次就診)期間在計劃研究評估開始前2小時服用研究產品之早上劑量。

(b) 分配個體至治療組之方法

個體將根據研究開始前產生之隨機在第1次就診時以2:1比率分別隨機分配成兩種盲法治療次序中之一者(A或B)：

A：安慰劑、隨後達伐吡啉-ER

B：達伐吡啉-ER、隨後安慰劑

(c) 盲法

藥物投與將為雙盲，此意味著個體或研究地點人員不瞭解治療次序。

洗除時段將為單盲，此意味著研究地點人員(但個體並非如此)將瞭解在此時段期間投與安慰劑。

(d) 治療依從性

將鼓勵個體服用所規定之全部劑量。將經由返回瓶中之錠劑計數清單並藉由獲得測定各治療時段期間之血漿達伐吡啉濃度之血樣來監測治療依從性。將記錄任何不依從之原因。

(e) 先前及伴隨藥物治療

出於研究持續時間且亦出於研究前之某一時間段、出於維持穩定症狀之目的排除以下藥物治療：

- 在篩選就診前少於4週起始巴氯芬或替紫尼定或修改給藥
- 在篩選就診前少於3個月起始SSRI或修改給藥
- 在篩選就診前不於兩個月投與肉毒桿菌毒素
- 在篩選就診前少於4週起始或改變其他處方藥物治療(或療法)

在研究期間將不改變伴隨治療，除非個體之安全性需要。

研究產品說明

活性成份：將使用市售藥物。AMPYRA (達伐吡啉)延長釋放錠劑係白色至灰白色、雙凸、橢圓形、膜包覆之無劃痕錠劑，具有扁平邊緣，在一側上具有「A10」凹形圖案，含有10 mg達伐吡啉。非活性成份係由膠態二氧化矽、羥丙基甲基纖維素、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚乙二醇及二氧化鈦組成。

安慰劑：安慰劑錠劑將在外觀上與AMPYRA錠劑相同且含有相同非活性成份。

研究程序

以下部分闡述將在此研究中獲得之基線及臨床功能量測。研究就診之詳細程序計劃表提供於下文且匯總於表23中。

在參與任何研究程序前，個體必須提供書面知情同意。

(a) 血漿達伐吡啉濃度

將在完成全部功能臨床評估後獲得用於測定血漿達伐吡啉濃度之血樣。該等量測之目的係用於評估治療依從性。將最少7 mL全血採集至以適當方式標記之肝素管中且保持冷卻(即，在濕冰上)直至離心。在採集後立即將管低速離心且將約3 mL血漿自各試樣轉移至經標記管中。將血漿儲存在-20°C下直至被要求運送至中心實驗室。此時，將冷凍血漿試樣採集在一起且於隔熱容器(在乾冰上)中由快遞業者(express carrier)連夜發送至指定中心實驗室。

(b) 臨床評估

計時性25英尺步行(T25FW)

T25FW測試係行走功能之定量量測。指導個體儘可能快地自清晰標記之無障礙25英尺行程之一端步行至另一端。T25FW將根據由國家多發性硬化協會(National Multiple Sclerosis Society)發行之執行及評分手冊(Administration and Scoring Manual)中提供之詳細說明實施(Fischer J等人, *National Multiple Sclerosis Society*. 2001; 1-410)。個體將用其鞋尖站立在經標記起跑線上, 且將在個體之腳之任一部分越過起跑線時開始計時。將在個體之腳之任一部分越過經標記終點線時結束計時。將使用針對此研究所提供之馬錶以秒記錄時間, 且將其舍入至一秒之十分位。藉由使個體向後步行相同距離來再次執行該任務, 在兩次試驗之間允許最大5分鐘之休息時段。若需要, 個體可使用適當輔助器件。必須指導個體在就診間維持其正常活動而無排練或實踐措施來不公平地改善其表現評分。在每次評估時, 將竭力使用同一測試室及同一指定區域進行T25FW。外部干擾之可能性將儘可能地保持至最小。

獲取步行速度之規範數據(Bohannon R., *Age and Ageing*. 1997; 26: 15-19)。對於年齡 ≥ 18 年且年齡 < 20 年之個體而言, 將使用20至29歲(20s decade)年齡組之規範數據。

盒子與積木測試

已使用盒子與積木測試(Mathiowetz V等人, *Am J Occup Ther*. 1985; 36(6): 386-391)作為手靈巧度之有效且可靠之量測。指導個體自盒子一側快速地拾起積木(一次一個),

將各積木越過隔板轉運至盒子之另一側，並扔掉。最初研發該測試來評估患有大腦性麻痺之成人之總的手靈巧度。獲取正常成人之數據(Bohannon R., *Age and Ageing*. 1997; 26: 15-19)。對於年齡 ≥ 18 年且年齡 < 20 年之個體而言，將使用20至24歲年齡組之規範數據。

將一貫地在捏持及握持測試前實施盒子與積木測試以將疲勞效應降至最低。將以優勢手開始測試優勢手及非優勢手二者。

藉由握持及捏持測試測定手部力量

使用握持測試(Mathiowetz V等人，*Arch Phys Med Rehabil*. 1985; 66:69-72)作為簡單、有效且可靠之量測來鑑別手部力量問題，檢測可因職業療法程式、疾病或損害進程所致之變化，或顯示患者之力量與一般群體之關係。使用測力計量測手部力量。

使用捏持測試(Mathiowetz V等人，*Arch Phys Med Rehabil*. 1985; 66:69-72)作為簡單、有效且可靠之量測來鑑別捏力問題，檢測可因職業療法程式、疾病或損害進程所致之變化，或顯示患者之力量與一般群體之關係。其具有三個組成部分：指尖捏持、鑰匙捏持及手掌捏持。使用捏力計量測捏力。

每只手在量測時將進行三次試驗，包括握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌測試。

獲取有關成人之握持及捏持測試之規範數據(Mathiowetz V等人，*Arch Phys Med Rehabil*. 1985; 66:69-72)。對於年

齡 ≥ 18 年且年齡 < 20 年之個體而言，將使用20-24歲年齡組之規範數據。

傅格-梅爾評估(FMA)

FMA係基於表現之損傷評估，其經設計用於評估患有中風後偏癱之患者之動作功能、平衡、感覺及關節功能(Fugl-Meyer AR等人，*Scand J Rehabil Med.* 1975; 7(1):13-31)。對於此研究而言，將評估上肢(UE)動作功能、下肢(LE)動作功能及感覺領域(參見表24)。

表24：傅格-梅爾評估評分表

上肢				下肢			
A. 肩/肘/前臂				E. 髖/膝/踝			
I. 反射活動				I. 反射活動			
屈肌	—	二頭肌	☐	屈肌	—	肌腱	☐
		指屈肌	☐			跟腱(Achilles)	☐
伸肌	—	三頭肌	☐	伸肌	—	髌骨	☐
II. a. 屈肌協同				II. a. 屈肌協同			
肩	—	後縮	☐	髖	—	屈曲	☐
		抬舉	☐	膝	—	屈曲	☐
		外展	☐	踝	—	背屈	☐
		向外旋轉	☐	b. 伸肌協同			
肘	—	屈曲	☐	髖	—	伸展	☐
前臂	—	旋後	☐			內收	☐
b. 伸肌協同				膝	—	伸展	☐
肩	—	內收/向內旋轉	☐	踝	—	蹠屈	☐
肘	—	伸展	☐	III. 膝			
前臂	—	旋前	☐	膝	—	屈曲	☐
III. 手至腰椎				踝	—	背屈	☐
手	—	移動至腰椎	☐	IV. 膝			
肩	—	屈曲 0° - 90°	☐	膝	—	屈曲	☐
肘 90°	—	旋前/旋後	☐	踝	—	背屈	☐
IV. 肩				V. 正常反射活動			
	—	外展 0° - 90°	☐	屈肌	—	肌腱	☐
	—	屈曲 90° - 180°	☐			跟腱	☐
肘 0°	—	旋前/旋後	☐	伸肌	—	髌骨	☐
V. 正常反射活動				總計	—	髖/膝/踝	☐
總計	—	肩/肘/前臂	☐	F. 協調/速度			
B. 腕				顫抖			☐
肘 90°	—	腕穩定性	☐	辨距不良			☐
肘 90°	—	腕屈曲/伸展	☐	速度			☐
肘 0°	—	腕穩定性	☐	總計 — 協調/速度			☐
肘 0°	—	腕屈曲/伸展	☐	下肢之總動作評分			☐
環動			☐	G. 平衡			
總計	—	腕	☐	無支持坐立			☐
				降落傘反應，非受影響側			☐

C. 手		降落傘反應：受影響側	☐
手指整體屈曲	☐	支持性站立	☐
手指整體伸展	☐	無支持站立	☐
抓a	☐	非受影響腿站立	☐
抓b	☐	受影響腿站立	☐
抓c	☐	總評分 — 平衡	☐
抓d	☐	H. 感覺	
抓e	☐	a. 輕觸覺	
總計—手	☐	臂	☐
D. 協調/速度		掌	☐
顫抖	☐	腿	☐
辨距不良	☐	蹠	☐
速度	☐		
總計—協調/速度	☐		
上肢之總動作評分	☐		

b. 位置			運動/疼痛
肩	☐	髖 屈曲	☐ ☐
肘	☐	外展	☐ ☐
腕	☐	向外旋轉	☐ ☐
拇指(指骨間)	☐	向內旋轉	☐ ☐
髖	☐	膝 屈曲	☐ ☐
膝	☐	伸展	☐ ☐
踝	☐	踝 背屈	☐ ☐
大趾	☐	蹠屈	☐ ☐
總評分—感覺	☐	足 旋前	☐ ☐
I. 被動關節運動/關節疼痛		旋後	☐ ☐
	運動/疼痛	總評分—被動關節運動/關節疼痛	☐ ☐
肩 屈曲	☐ ☐	匯總	
外展>90°	☐ ☐	A. 肩/肘/前臂	☐
向外旋轉	☐ ☐	B. 腕	☐
向內旋轉	☐ ☐	C. 手	☐
肘 屈曲	☐ ☐	D. 協調/速度	☐
伸展	☐ ☐	E. 髖/膝/踝	☐
前臂 旋前	☐ ☐	F. 協調/速度	☐
旋後	☐ ☐	總下肢	☐
腕 屈曲	☐ ☐	G. 平衡	☐
伸展	☐ ☐	H. 感覺	☐
指 屈曲	☐ ☐	I. 被動關節運動/關節疼痛	☐ M ☐ P
伸展	☐ ☐	總評分	☐

各項目係根據嚴重程度之3點量表評定。可單獨地確定各領域之總評分，且可將總UE及LE評分組合用於總動作評分。

失能評估量表(DAS)

視情況，實施DAS。

研發DAS來評估具有中風後上肢痙攣狀態之患者在通常

受影響之4個功能領域中的損傷：個人衛生、穿衣、疼痛及肢體位置。臨床醫師將使用在「無失能」至「嚴重失能」範圍內之4點量表來評定個體在該等領域中每一者中之損傷程度。4個功能領域之評估將根據以下指南實施 (Brashear A等人, *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83(10): 1349-54)：

衛生：評定者將評估軟化、潰瘍及/或手掌感染之程度；手掌及手之清潔度；易清潔性；指甲修剪之容易性；及因患者日常生活中與衛生有關之失能所引起干擾之程度。

穿衣：評定者將評估患者可穿上衣服(例如，襯衫、外套、手套)之難度或容易性及因患者日常生活中與失能有關之穿衣所引起干擾之程度。

肢體位置：評定者將評估上肢位置異常之總數。

疼痛：評定者將評估與上肢痙攣狀態有關之疼痛或不適之強度。

將使用以下量表來評定4個功能領域中之每一者：0=無失能；1=輕度失能(可觀察到，但不顯著干擾正常活動)；2=中度失能(正常活動需要增加努力及/或輔助)；3=嚴重失能(正常活動受限)。

功能獨立性量測(FIM)

FIM量表係廣泛使用的失能評估，其量測個體進行日常生活活動(ADL)所需之輔助程度。其包括18個項目：13個屬於體格領域且5個屬於認知領域。評定係基於臨床醫師

之直接觀察，各項目係根據在「完全輔助」至「完全獨立」範圍內之7點量表來評分。所評估量綱為：進食、梳洗、洗浴、上身穿衣、下身穿衣、上廁所、膀胱管控 (bladder management)、腸道管控 (bowel management)、床-椅轉移 (bed to chair transfer)、廁所轉移 (toilet transfer)、沐浴轉移 (shower transfer)、移動 (行走或輪椅層面)、爬樓梯、認知理解、表達、社會互動、解決問題、記憶。

評分準則如下 (參見 Rehabilitation Measures Database 網頁)：

7	完全獨立性
6	改進獨立性
5	監護或設定
4	最小接觸輔助(患者可實施75%或更大任務)
3	中等輔助(患者可實施50%至74%任務)
2	最大輔助(患者可實施25%至49%任務)
1	完全輔助

個體總體印象 (SGI)

SGI係治療反應之常用量測，其要求個體使用在「極差」至「欣喜」範圍內之7點量表來評定在前一週期間研究藥物對其身體健康狀況之效應。

給個體一張表格以完成以下陳述：「我們想查明你對研究藥物對你身體健康狀況之效應的感覺。你對研究藥物在過去7天內的效果有何感覺？」使個體對反應作出以下選擇：「極差」、「不快樂」、「多數不滿意」、「中性/混合

性」、「多數滿意」、「高興」及「欣喜」。要求個體用自己的語言對所給出之反應作出解釋。

臨床醫師總體印象(CGI)

CGI係治療反應之常用量測，其要求臨床醫師提供在用研究產品治療後，與個體之基線狀況相比(且不與前一就診比較)，個體神經狀態及一般健康狀態變化的總體印象。CGI係根據在「極大改善」至「極差」範圍內之7點量表來評定。

給臨床醫師一張表格以完成以下陳述：「總體而言，考慮到個體之症狀及其他神經學功能，你將如何評定個體今天相對於其篩選就診時的神經狀態？請僅考慮神經變化，而不考慮其他因素。」使臨床醫師對反應作出以下選擇：「極大改善」、「很大改善」、「有點改善」、「無變化」、「有點差」、「很差」及「極差」。若有可能，要求臨床醫師對任何變化跡象作出解釋。

貝克抑鬱量表(BDI)

BDI (參見表25)係廣泛使用的自陳式抑鬱問卷，其量測抑鬱症狀之嚴重程度。21個項目中之每一者係根據在最低至嚴重範圍內之4點量表來評定。患有如藉由在篩選時 ≥ 30 之評分所指示嚴重抑鬱之個體將不參加研究。BDI亦將在其他就診時執行作為臨床評估之一。

表 25：貝克抑鬱量表(BDI)

1. 悲傷 0 不感覺悲傷。 1 大部分時間感覺悲傷。 2 一直悲傷。 3 過於悲傷或不快樂而無法忍受。 2. 悲觀 0 對未來充滿信心。 1 對未來感覺比以前更灰心。 2 預計事情進展不順。 3 感覺未來無望且只會變差。 3. 過往失敗 0 不感覺失敗。 1 失敗比預期多。 2 回首過去，發現很多失敗。 3 感覺做人完全失敗。 4. 失去樂趣 0 從所享受事物中獲得的樂趣一如從前。 1 不再如從前一樣享受事物。 2 從過去享受的事物中獲得的樂趣極少。 3 不能從過去享受的事物中獲得任何樂趣。 5. 負罪感 0 沒有特別的負罪感。 1 對已經做的或本應當做的許多事情有負罪感。 2 負罪感在大部分時間相當強烈。 3 一直有負罪感。	6. 懲罰感 0 不感覺正受到懲罰。 1 感覺可能受到懲罰。 2 預計會受到懲罰。 3 感覺正受到懲罰。 7. 自我討厭 0 對自己的感覺一如從前。 1 已失去自信。 2 對自己失望。 3 討厭自己。 8. 自我批評 0 自我批評或責備不比平常多。 1 自我批評比過去多。 2 對自己的所有錯誤進行自我批評。 3 對發生的一切壞事進行自我責備。 9. 自殺想法或願望 0 沒有任何自殺想法。 1 有自殺想法，但不會實施。 2 意欲自殺。 3 若有機會，就會自殺。 10. 哭泣 0 不再如從前一樣哭泣。 1 哭泣比從前多。 2 為每件小事哭泣。 3 想哭，但不能哭。
---	--

11. 激動 0 不比平常不安或緊張。 1 感覺比平常更不安或緊張 2 過於不安或激動而難以保持不動。 3 過於不安或激動而必須保持活動或做事。 12. 失去興趣 0 未失去對其他人或活動的興趣。 1 對其他人或事的興趣比以前低。 2 已失去對其他人或事的大部分興趣。 3 難以對任何事感興趣。 13. 猶豫不定 0 仍如從前一樣作決定。 1 發現作決定比平常更難。 2 作決定的難度比以前大得多。 3 難以作任何決定。 14. 無價值 0 不感覺自己無價值。 1 認為自己不再如以前一樣有價值且有用。 2 與其他人相比感覺更無價值。 3 感覺完全無價值。 15. 損失精力 0 如從前一樣有很多精力。 1 精力比以前少。 2 沒有足夠精力做很多事。 3 沒有足夠精力做任何事。 16. 睡眠模式變化 0 睡眠模式未經歷任何變化。 1a 睡眠比平常略多。 1b 睡眠比平常略少。 2a 睡眠比平常多很多。 2b 睡眠比平常少很多。 3a 一天大部分時間睡覺。 3b 早醒1至2小時且不再能進入睡眠。	17. 易怒性 0 不比平常易怒。 1 比平常易怒。 2 比平常易怒得多。 3 一直易怒。 18. 食欲變化 0 食欲未經歷任何變化。 1a 食欲比平常略小。 1b 食欲比平常略大。 2a 食欲比以前小得多。 2b 食欲平常大得多。 3a 根本沒有食欲。 3b 一直想吃東西。 19. 集中困難 0 仍能如從前一樣集中。 1 不能如平常一樣集中。 2 難以極長時間專注於任何事。 3 發現不能集中於任何事。 20. 疲倦或疲勞 0 不比平常疲倦或疲勞。 1 比平常更易疲倦或疲勞。 2 過於疲倦或疲勞而不能做以前做的許多事。 3 過於疲倦或疲勞而不能做以前做的大多數事。 21. 失去性趣 0 未注意到性趣最近有任何變化。 1 性趣比以前少。 2 現在的性趣少得多。 3 已完全失去性趣。
--	---

(c) 研究次序

以下部分闡述欲在研究期間在每次臨床就診時實施之評估。

第1次就診，第-14天至第-1天(篩選就診)

評估者將在已實施以下程序後評估研究之合格性。該等程序將在隨機就診前14天內完成。其將以下述順序實施。

- 獲得經簽字之知情同意
- 完成用藥史，包括人口統計資訊
- 審核先前及伴隨藥物
- 使個體完成BDI
- 完成全整體格檢查
- 實施常規坐立生命體微量測，包括高度及重量
- 計算BMI
- 執行T25FW
- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌握持測試。該等測試將對每只手執行三次
- 執行FMA、DAS及FIM
- 取血液及尿液試樣用於實驗室評估(SMA-12、經計算肌酸酐清除率、尿分析及用於具有生育可能之女性之尿妊娠測試)
- 審核不良事件
- 若個體合格，則使個體按計劃在14天內返回研究中心

第2次就診，第1天(隨機就診，時段1開始)

以下評估及程序將以下述順序實施：

- 完成簡要體格檢查
- 實施坐立生命體徵量測
- 執行T25FW
- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌捏持測試。該等測試將對每只手執行三次
- 執行FMA、DAS及FIM
- 使個體完成BDI
- 獲得用於血漿達伐吡啶濃度之血樣
- 用於具有生育可能之女性之尿妊娠測試
- 審核不良事件及伴隨藥物
- 隨機分配成兩種治療次序中之一者
- 分配所指定雙盲研究產品之一週供給，指導當晚服用第一劑量。關於個體有關給藥方案之其他說明，參見部分6.16.5(a)
- 讓個體離開並安排在一週(± 1 天)內進行下一次就診的日期及時間。

第3次就診，第8天

以下評估及程序將以下述順序實施：

- 完成簡要體格檢查
- 實施坐立生命體徵量測
- 使個體完成SGI
- 執行T25FW

- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌捏持測試。該等測試將對每只手執行三次
- 執行FMA、DAS及FIM
- 完成CGI
- 獲得用於血漿達伐吡啉濃度之血樣
- 審核不良事件及伴隨藥物
- 採集最後一次就診之研究產品，並實施藥物可歸責性
- 分配所指定雙盲研究產品之一週新供給，指導當晚在最後一次劑量後約12小時服用劑量。關於個體有關給藥方案之其他說明，參見部分6.16.5(a)
- 讓個體離開並安排在一週(± 1 天)內進行下一次就診的日期及時間

第4次就診，第15天(時段1結束，洗除開始)

以下評估及程序將以下述順序實施：

- 完成簡要體格檢查
- 實施坐立生命體徵量測
- 使個體完成SGI
- 執行T25FW
- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌捏持測試。該等測試將對每只手執行三次
- 執行FMA、DAS及FIM
- 完成CGI

- 使個體完成BDI
- 獲得用於血漿達伐吡啉濃度及SMA-12之血樣
- 審核不良事件及伴隨藥物
- 採集最後一次就診之研究產品，並實施藥物可歸責性
- 分配單盲安慰劑之一週供給，指導當晚服用第一劑量。
關於個體有關給藥方案之其他說明，參見部分6.16.5(a)
- 讓個體離開並安排在一週(± 1 天)內進行下一次就診的日期及時間

第5次就診，第22天(洗除結束，時段2開始)

以下評估及程序將以下述順序實施：

- 完成簡要體格檢查
- 實施坐立生命體徵量測
- 使個體完成SGI
- 執行T25FW
- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌捏持測試。該等測試將對每只手執行三次
- 執行FMA、DAS及FIM
- 完成CGI
- 使個體完成BDI
- 獲得用於血漿達伐吡啉濃度之血樣
- 審核不良事件及伴隨藥物
- 採集最後一次就診之研究產品，並實施藥物可歸責性
- 分配交叉治療之一週供給，指導當晚服用第一劑量。關

於個體有關給藥方案之其他說明，參見部分6.16.5(a)

- 讓個體離開並安排在一週(± 1 天)內進行下一次就診的日期及時間

第6次就診，第29天

以下評估及程序將以下述順序實施：

- 完成簡要體格檢查
- 實施坐立生命體徵量測
- 使個體完成SGI
- 執行T25FW
- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌捏持測試。該等測試將對每只手執行三次。
- 執行FMA、DAS及FIM
- 完成CGI獲得用於血漿達伐吡啶濃度之血樣
- 審核不良事件及伴隨藥物
- 採集最後一次就診之研究產品，並實施藥物可歸責性
- 分配交叉治療之一週新供給，指導當晚在最後一次劑量後約12小時服用劑量。關於個體有關給藥方案之其他說明，參見部分6.16.5(a)
- 讓個體離開並安排在一週(± 1 天)內進行下一次就診的日期及時間

第7次就診，第36天(時段2結束)

以下評估及程序將以下述順序實施：

- 完成簡要體格檢查

- 實施坐立生命體徵量測
- 使個體完成SGI
- 執行T25FW
- 投與盒子與積木測試(優勢手及非優勢手，優勢手居先)
- 執行握持測試、指尖捏持測試、鑰匙捏持測試及手掌捏持測試。該等測試將對每只手執行三次
- 執行FMA、DAS及FIM
- 完成CGI
- 使個體完成BDI
- 獲得用於血漿達伐吡啉濃度及SMA-12之血樣
- 審核不良事件及伴隨藥物
- 採集最後一次就診之研究產品，並實施藥物可歸責性。
不分配研究產品
- 讓個體離開並安排在一週(± 1 天)內進行下一次就診(電話就診)的日期及時間

電話隨訪，第43 $\pm$ 1天

將於研究地點進行電話隨訪以審核藥物治療之任何不良事件或變化。電話隨訪可在第43天前或後最多2天實施以考慮週末/假期。

- 最終狀態評估

統計學

(a) 統計學功效(Statistical Power)

六十六(66)名個體將以2:1比率隨機分配成兩種治療次序中之一者：安慰劑、之後達伐吡啉-ER (次序A)；或達伐

吡啶-ER、之後安慰劑(次序B)。此試樣大小將提供足夠計劃估計以輔助設計將來研究。

(b) 所得端點及數據處置

分析用基線將定義為在第一劑量之雙盲藥物之前的最後一次非缺失評估。

將基於知情同意之日期計算自缺血性中風後之年齡及時間：

年齡將計算為：年齡=[知情同意日期-出生日期] / 365.25，其下舍至前一整數。

自缺血性中風後之天數將計算為：天數=知情同意日期-中風日期。

基線量測值之推導將依照下文標題為「所得變量及數據處置」之部分中所述之推導。

(c) 功能評估之分析

此部分中全部適用變量之推導之計算細節可參見下文標題為「所得變量及數據處置」之部分。

功能評估

此研究中將探索之功能評估係：

- 步行速度，如藉由計時性25英尺步行測試(T25FW)所量測
- 手靈巧度，如藉由盒子與積木測試所量測
- 手部力量，如藉由握持測試及捏持測試所量測
- 根據傅格-梅爾評估(FMA)之總體動作功能評分及個別動作評分：

- 上肢功能

- 下肢功能

- 上肢痙攣狀態，如藉由失能評估量表(DAS)所量測
- 實施日常生活活動(ADL)所需輔助，如藉由功能獨立性量測(FIM)量表所量測
- 個體總體印象(SGI)量表
- 臨床醫師總體印象(CGI)量表
- 抑鬱，如藉由貝克抑鬱量表(BDI)所量測

所得變量及數據處置

分析用基線將定義為在第一劑量之雙盲藥物之前的最後一次非缺失評估。

步行速度

在每次就診時，T25FW測試將有兩次試驗。個體試驗之步行速度(英尺/秒)將藉由用完成步行之時間之倒數(秒)乘以25 (英尺)獲得。特定研究就診之步行速度將藉由計算來自該研究就診之試驗1及試驗2之步行速度的平均值獲得。若缺失試驗，則該就診之步行速度將為來自非缺失性試驗之步行速度。

握持及捏持測試

在每次就診時，各握持及捏持測試將有三次試驗。特定研究就診之反應係該特定測試之三次試驗之平均值。握持測試及捏持測試將單獨地藉由優勢手及非優勢手來匯總。

盒子與積木測試

盒子與積木測試之反應係60秒內轉運至隔板另一側之積木數。反應變量無需推導。盒子與積木測試將單獨地藉由

優勢手及非優勢手來匯總。

傅格-梅爾評估(FMA)

FMA係上肢及下肢動作及感覺損傷之量測，其係由5個領域中的155個項目組成。各領域之子評分可藉由將對相關個別項目之評分加和來確定。總體FMA評分可藉由將個別領域子評分加和來產生。FMA總體評分及個別領域子評分將單獨進行匯總。

失能評估量表(DAS)

DAS用於評估具有中風後上肢痙攣狀態之患者通常受影響之4個功能領域中的損傷。4個功能領域將單獨進行分析。反應變量無需推導。

功能獨立性量測(FIM)量表

FIM量表係體格及認知失能之評估，包括18個項目。對於每次就診而言，有關FIM量表之反應係對18個項目之個別反應之總和。總評分可在18(最低功能水準)至126(最高功能水準)範圍內。

個體總體印象(SGI)量表

對於每次就診而言，關於SGI之反應係個體在前一週期間研究產品對其身體健康狀況之效應的評定。反應變量無需推導。

臨床醫師總體印象(CGI)量表

對於每次就診而言，關於CGI之反應係在用研究產品治療後與基線相比，臨床醫師對個體之神經性狀態及一般健康狀態之變化的總體印象。反應變量無需推導。

貝克抑鬱量表(BDI)

BDI係量測抑鬱症狀之嚴重程度的自陳式21項抑鬱問卷。對於每次就診而言，關於BDI量表之反應係來自21個項目之個別反應之總和。總評分可在0至63範圍內。

統計學方法

將實施分析以確定達伐吡啉-ER對功能評估之效應。對於各功能評估(除SGI及CGI外)而言，將在各治療時段內計算自基線之個體內部變化：

時段1：第4次就診評估－第2次就診評估

時段2：第7次就診評估－第5次就診評估

對於SGI及CGI而言，第4次就診評估及第7次就診評估將用於分析。

對於任何功能評估而言，若缺失第4次就診評估，則其將使用第3次就診評估來估算。若缺失第7次就診評估，則其將使用第6次就診評估來估計。

對於全部臨床量測(除SGI及CGI)而言，將實施以下兩類分析。第一類分析將基於時段1(安慰劑)對時段2(達伐吡啉-ER)自基線之個體內部變化差，其中使用隨機分配成次序A之44名個體。兩種治療間自基線之變化將使用成對t-測試來比較。第二類分析將基於僅在時段1內自基線之變化之治療組間比較。兩種治療間自基線之變化將使用兩樣t-測試來比較。

對於SGI及CGI而言，亦將實施兩類分析。然而，分析將使用在第4次就診及第7次就診時SGI及CGI之結果來實

施，且不根據自基線之變化。上述統計學方法亦將用於SGI及CGI分析。

實例16之參考文獻

- Gubitz G. Acute stroke management and prevention of recurrences. In *Evidence-Based Neurology: Management of neurological diseases*. Blackwell Publishing, Malden (MA), 2007：第113-126頁。
- Demaerschalk, B, Hwang HM, Leung G. US cost burden of ischemic stroke: A systematic review. *Am J Manag Care*. 2010; 16(7): 525-33。
- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update*. Dallas, TX: American Heart Association; 2008:19。
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M等人，Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 209; 119: 480-486。
- Ovbiagele B, Lyden P, Saver J等人，Disability status at one month is a reliable proxy for final ischemic stroke outcome. *Neurology* 2010; 75: 688-692。
- Carod-Artal J, Egido JA, Gonzalez JL等人，Quality of Life among Stroke survivors evaluated 1 year after Stroke. *Stroke*. 2000; 31:2995-3000。

- Arene N, Hidler J. Understanding motor impairment in the paretic lower limb after Stroke: A review of the literature. *Top Stroke Rehabil.* 2009年9月至10月 ; 16(5): 346-356 。
- Dimyan M, Cohen L. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7: 76-85 。
- Forrester L, Wheaton L, Luft A. Exercise-mediated locomotor recovery and lower-limb neuroplasticity after stroke. *J Rehab Res Dev.* 2008; 45(2): 205-220 。
- Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ 等人 , Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10171 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41 。
- Adams HP, Del Zoppo G, Alberts M 等人 , Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38:1655-1711 。

- Wechsler L. Imaging Evaluation of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011; 42(增刊1): S12-S15。
- Taylor TN, Davis PH, Torner JC 等人，Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27(9): 1459-1466。
- Goodman AD, Brown TR, Cohen JA 等人，Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 71: 1134-1141。
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB 等人，Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373:732-38。
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR 等人，A Phase 2 trial of extended release oral dalfmapridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 373: 494-50。
- Menon B, Shorvon S. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009; 87: 1-11。
- Labovitz D, Hauser A, Sacco R. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001; 57:200。
- Spozhmy P, Neiman E, Andriola M 等人，A practical review and approach to poststroke seizures. *Rev Neurol Dis*. 2011; 8(1/2): 10-15。
- Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A 等人，Seizures

- after stroke: A prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1617-1622 .
- Szaflarski J, Rackley A, Kleindorfer D 等人 , Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia*. 2008;49(6):974-981 .
 - Krakow K, Sitzler M, Rosenow F 等人 , Predictors of acute post-stroke seizures. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30: 584-589 .
 - Wei L, Yu SP, Gottron F 等人 , Potassium channel blockers attenuate hypoxia and ischemia-induced neuronal death in vitro and in vivo. *Stroke* 2003; 34: 1281-1286 .
 - Huang H, Gao T, Gong L 等人 , Potassium channel blocker TEA prevents CA1 hippocampal injury following transient forebrain ischemia in adult rats. *Neurosci Lett*. 2001; 83-86 .
 - Bains J, Follwell M, Latchford K 等人 , Slowly inactivating potassium conductance (ID): A potential target for stroke therapy. *Stroke* 2001; 32:2624-2634 .
 - Fischer J 等人 , The Multiple Sclerosis Functional Composite Administration and Scoring Manual. *National Multiple Sclerosis Society*. 2001; 1-41 .
 - Bohannon R. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and

- determinants. *Age and Ageing*. 1997; 26: 15-19。
- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N 等人，Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther*. 1985; 36(6): 386-391。
 - Mathiowetz V, Kashman N, Volland G 等人，Grip and pinch strength; normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985; 66: 69-72。
 - Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient: a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975; 7(1):13-31。
 - Code of Federal Regulations, Title 21 Food and Drugs. In: Selected Regulations and Guidance for Drug Studies. Philadelphia, PA: Clinical Research Resources; Rev. 2006年4月1日。
 - World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Helsinki, Finland，1964年6月。
 - Brashear A, Zafonte R, Corcoran M 等人，Inter-and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002; 83(10):1349-54。

實例 17：經口投與 4-AP 之效應：大鼠在 MCA 堵塞

(MCAO)後之功能恢復。盲法、媒劑對照劑量遞增研究。

在遠離具有穩定動作缺乏之大鼠之缺血性事件之時刻評估4-AP促進該等大鼠在缺血性中風後之功能性感覺動作改善之能力。用於以此實例中之缺血性中風之動物模型(即，MCAO模型)與實例2中所述動物模型相同。

在MCAO模型中，在MCAO後4週，恢復開始達到平穩期，此時感覺動作功能仍有可測量缺乏。然而，MCAO後4週，仍可有緩慢持續的內源性恢復。出於該等原因，在MCAO後56天起始此實例中之治療，此時係在甚至更遠離初始缺血性事件之時間點以允許動物在內源性恢復後達到感覺動作缺乏之更穩定程度。

實驗設計

在此實驗中，使Sprague Dawley大鼠經受手術，以產生中大腦動脈堵塞(MCAO)，如下文所述用媒劑(水)或4-胺基吡啶治療，且如下文所述經受行為評估。

動物：使用30只300 g至400 g雄性Sprague Dawley大鼠(自Charles River Laboratories獲得，其係在術前7至10天到達且重250 g至275 g)。將動物隨機分配至治療組。

命名：研究天數之命名如下：第0天係MCAO當天，且此後之各天係連續編號(第1天、第2天、第3天等)；第-1天代表MCAO前一天。

分組細節：此研究中一些程序所需時間長度使得必需將2個治療組(參見下表26)分成4個工作組。每天6隻動物接受

中風手術。若動物在研究之8天手術期死亡，則用備用將其替換。若不死亡，則不替換動物。大多數動物死亡(<5%總體)發生在術後即時至7天時段中。

麻醉：如實例2中所述實施麻醉。

溫度： $37.0 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

手術程序：如實例2中所述實施手術程序。

術後監測：如實例2中所述實施術後監測。

處置、手術及注射時間表：處置、手術及注射時間表與實例2中所述相同。

治療及給藥：根據表26中所示治療計劃表治療大鼠。給藥示於表27中。將4-胺基吡啶溶於注射用水(WFI, Cellgro)中並無菌過濾。藉由胃管飼以2 mL/kg遞送0.25 mg/mL、0.5 mg/mL及1.0 mg/mL之4-胺基吡啶溶液，以分別達成0.5 mg/kg、1 mg/kg或2.0 mg/kg之最終劑量。媒劑對照治療係藉由胃管飼以2 mL/kg遞送WFI。在MCAO後56天開始，動物間隔約12小時接受胃管飼之溶液(2 mL/kg)。在第56至65天，對於全部劑量利用水治療媒劑對照組。對於治療組，在第56至59天內以0.5 mg/kg遞送6劑量之4-胺基吡啶，之後在第59至62天內以1.0 mg/kg遞送6劑量且在第62至65天內以2.0 mg/kg遞送6劑量。在第66至70天期間不治療全部組中之動物。P.O.=經口。

表 26：

	內源性恢復階段— 無治療(在第-1 天、第1天、第7 天、第14天、第21 天、第28天、第35 天、第42天、第49 天、第56天進行行 為測試)	第56天(晚上)至第 59天(早上)(在第 59天進行行為測 試)治療。經口 b.i.d.	第59天(晚上)至 第62天(早上) (在第62天進行 行為測試)治 療。經口b.i.d.	第62天(晚上)至 第65天(早上) (在第65天及第 70天進行行為測 試)治療。經口 b.i.d.
群組1 (n=15)	第1至56天	媒劑(水)	媒劑(水)	媒劑(水)
群組2 (n=15)	第1至56天	4-AP 低劑量	4-AP 中劑量	4-AP 高劑量

表 27：

治療ID	治療(劑量TBD)
V	媒劑(水)
低劑量	0.5 mg/kg 4-AP, b.i.d, p.o.
中劑量	1 mg/kg 4-AP, b.i.d, p.o.
高劑量	2.0 mg/kg, b.i.d, p.o. 4-AP

治療組：動物接受MCAO手術且允許恢復56天。隨後基於基線行為將動物隨機分配成2組。在MCAO後56天當晚起始經口給藥b.i.d.。給藥後1小時開始給藥時段期間之行為測試。在即將進行治療階段前及在治療階段期間在行為測試後即刻(給藥後90分鐘)經由隱靜脈採集血液。所有給藥皆經由胃管飼，體積不超過2 mL/kg。

血液抽樣：在第56天在即將進行各劑量量之第一劑量前且隨後在第6次劑量後恰好90 min自各動物之隱靜脈採集300微升血樣。採集血液，如實例2中所述離心，儲存並分析。

行為測試細節：由對治療分配不知情之評估者進行行為評估。在即將進行MCAO手術之前、在MCAO手術後24小時及之後每週使用肢體放置及軀體擺動行為測試實施感覺動作功能之盲法評估直至第一給藥階段。如上文所述，利用給藥時間對行為評估準確計時。給予動物第一劑量，在60分鐘後實施行為評估。在各劑量量之第6次劑量後一小時(在第59天、第62天及第65天)及在第70天在5天洗除結束時測試動物。

肢體放置：在第-1天(術前)、第1天、第7天、第14天、第21天、第28天、第35天、第42天、第49天、第56天、第59天、第62天、第65天、第70天評估。將肢體放置測試劃分成前肢及後肢測試。前肢及後肢放置測試及該等測試之評分闡述於上文實例2中。

軀體擺動：在第-1天(術前)、第1天、第7天、第14天、第21天、第28天、第35天、第42天、第49天、第56天、第59天、第62天、第65天、第70天評估。軀體擺動測試及此測試之評分闡述於實例2中。

安樂死及死亡後處理：在MCAO後70天，如實例2中所述將大鼠麻醉。

梗塞量測：如實例2中所述實施梗塞量測。

統計學方法：計算在給藥後所評估之各時間點之各行為評分自治療前基線值之變化(第56天)。使平均行為參數數據經受方差分析(ANOVA)。藉由ANOVA分析梗塞體積數據。全部數據表示為平均值 $\pm$ SEM。

法規依從性：研究之法規依從性與實例2中所述相同。

品質保證(QA)：研究之QA與實例2中所述相同。

結果

兩組動物(媒劑治療及4-胺基吡啶治療)皆顯示對MCAO誘發之缺血之典型恢復反應，其中在即將進行手術前(第-1天)為0之正常評分，之後為堵塞後24小時內(第1天)之功能完全損失(前肢評分為12；後肢評分為6)。在接下來8週(未經治療階段)期間，前肢及後肢評分改善至約4.5及2.5(分別)，且接近平穩恢復程度(參見圖11及12)。特定而言，在功能完全損失後，動物部分恢復且在約天30內達到平穩期。動物直至第56天在起始治療時仍保持此功能程度。

使用前肢及後肢放置及軀體擺動測試評估感覺動作功能。前肢放置測試顯示治療對前肢功能之效應(參見圖11)。後肢放置測試顯示治療對後肢功能之效應(參見圖12)。軀體擺動測試顯示治療對總體軀體控制之效應(參見圖13)。

媒劑組顯示，與劑量起始前之最後一次評估相比，行為有微小且在統計學上不顯著之變化。相比之下，與媒劑相比，接受0.5 mg/kg 4-胺基吡啶(低劑量)之動物在前肢放置方面有顯著改善($p < 0.001$) (參見圖11，第59天)。對低劑量而言，後肢放置評分有所改善，但未達到顯著性(參見圖12，第59天)。與媒劑相比，增加4-胺基吡啶之劑量至1 mg/kg在前肢測試與後肢測試二者方面皆產生可量測之改善(分別為 $p < 0.001$ 及 $p < 0.05$ ，圖11及12，第62天)。與媒劑

治療動物相比，最終劑量遞增至2 mg/kg 4-胺基吡啶與在前肢功能與後肢功能二者方面之顯著改善(分別為 $p<0.0001$ 及 $p<0.001$ ，圖11及12，第65天)相關。當治療停止5天時，原始評分之改善部分下降，但後肢評分保持大於媒劑治療組($p<0.05$ ，圖12，第70天)。此可能在於與媒劑治療組相比，延長且一致之劑量時段需要額外時間來完全洗除。然而，假定4-胺基吡啶之血清半衰期較短，則似乎更可能存在於相對較短時間段內發生之來自重複測試之訓練效應。媒劑治療動物在其缺乏方面保持穩定，此乃因在整個治療階段進程期間媒劑治療動物僅發現有些微改善。

因此，圖11指示，在缺血性腦損害後8週利用低劑量、中劑量或高劑量4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之前肢功能。圖11亦指示，該效應具有劑量反應性。此效應亦係可逆的，此乃因其在停藥後有所減弱。圖12指示，在缺血性腦損害後8週利用低劑量之4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之後肢功能，且指示，在缺血性腦損害後8週利用中或高劑量4-胺基吡啶治療可有效改善大鼠之後肢功能。此外，圖12指示，此效應具有劑量反應性，此乃因利用較高劑量治療相對於利用較低劑量或媒劑對照治療使行為評分改善。圖12亦指示，該效應至少部分可逆。

未於評估時間點對軀體擺動表現進行廣泛表徵。儘管第一服藥評估(第59天)與第56天之治療前評分相比在軀體擺動表現方面似乎存在治療效應，但總而言之不可自數據得出結論，此乃因在治療起始前在媒劑組與4-胺基吡啶組間

觀察到軀體擺動不對稱性之差異(圖13)。應注意，用於此實例中之動物之年齡及大小顯著大於實例2中所提供之研究，此可在此特定測試中動物之一般動機及表現能力方面發揮作用。

4-胺基吡啶血漿濃度：在動物接受媒劑治療時所抽取血樣中4-胺基吡啶之濃度低於該方法之量化下限。在動物接受4-胺基吡啶時抽取之試樣確認行為測試時之暴露與劑量適當有關。4-胺基吡啶血漿濃度示於表28中。

表 28：4-胺基吡啶血漿濃度

治療	平均(SE) 4-胺基吡啶血漿濃度(ng/mL)		
	劑量量(mg/kg)		
	0.5	1.0	2.0
4-胺基吡啶	68.3 (3.3)	114.0 (5.5)	184.7 (13.1)
媒劑(水)	BLOQ*	BLOQ*	BLOQ*

SE，標準誤差，*BLOQ=低於量化下限(<1.0 ng/mL)

因此，數據顯示，在4-AP以可檢測血漿濃度存於動物中之時期期間，前肢及後肢感覺動作功能有顯著的可逆且劑量依賴之改善。

表29顯示，在媒劑(水)與4-胺基吡啶之間未觀察到梗塞體積差異。SE=標準誤差

表 29：

群組	平均(SE)梗塞體積(%)
媒劑(水)	38.5 (2.4)
4-AP	40.0 (2.3)

在研究中包括腦組織之梗塞體積分析作為臨床前中風研

究之典型結果量測。在此研究內之任何群組之間皆未觀察到梗塞體積差異，且梗塞體積在此實例中提供之研究與實例2中提供之研究之間亦係相似的。

實例2及17之參考文獻

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM 等人，Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125: e2-e220。
2. Chida Y, Kokubo Y, Sato S 等人，The alterations of oligodendrocyte, myelin in corpus callosum, and cognitive dysfunction following chronic cerebral ischemia in rats. Brain Res 2011; 1414:22-31。
3. Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornek B 等人，Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62: 25-33。
4. Ho PW, Reutens DC, Phan TG 等人，Is white matter involved in patients entered into typical trials of neuroprotection? Stroke 2005; 36: 2742-4。
5. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. Neurology 2010; 74: 280-7。

6. Liou LM, Chen CF, Guo YC 等人, Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 22-7。
7. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 1996; 27: 1641-6。
8. Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK. The axon: structure, function, and pathophysiology. New York: Oxford University Press; 1995。
9. Waxman SG. Ion channels and neuronal dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1377-80。
10. Nashmi R, Fehlings MG. Mechanisms of axonal dysfunction after spinal cord injury: with an emphasis on the role of voltage-gated potassium channels. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 38: 165-91。
11. Nashmi R, Fehlings MG. Changes in axonal physiology and morphology after chronic compressive injury of the rat thoracic spinal cord. *Neuroscience* 2001;104:235-51。
12. Targ EF, Kocsis JD. 4-Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. *Brain Res* 1985; 328: 358-61。
13. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature* 1980; 283: 570-2。

14. Bostock H, Sears TA, Sherratt RM. The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol* 1981; 313: 301-15 .
15. Shi R, Blight AR. Differential effects of low and high concentrations of 4-aminopyridine on axonal conduction in normal and injured spinal cord. *Neuroscience* 1997; 77: 553-62 .
16. Jensen JM, Shi R. Effects of 4-aminopyridine on stretched mammalian spinal cord: the role of potassium channels in axonal conduction. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2334-40 .
17. Blight AR. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull* 1989; 22: 47-52 .
18. Hayes KC. The use of 4-aminopyridine (fampridine) in demyelinating disorders. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 295-316 .
19. Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V 等人 , Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 158-68 .
20. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA 等人 , Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1134-41 .

21. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR 等人 , A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 494-502 .
22. Belavic JM. Dalfampridine (Ampyra) for multiple sclerosis. *Nurse Pract* 2010; 35: 7-9 .
23. Guide to the care and use of laboratory animals. 2011 .
24. Tamura A, Gotoh O, Sano K. [Focal cerebral infarction in the rat: I. Operative technique and physiological monitorings for chronic model]. *No To Shinkei* 1986; 38: 747-51 .
25. De Ryck M, Van Reempts J, Duytschaever H, Van Deuren B, Clincke G. Neocortical localization of tactile/proprioceptive limb placing reactions in the rat. *Brain Res* 1992; 573: 44-60 .
26. Borlongan CV, Sanberg PR. Elevated body swing test: a new behavioral parameter for rats with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism. *J Neurosci* 1995; 15: 5372-8 .
27. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; 63: 272-87 .
28. Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP. Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;

23: 263-74 .

29. Petito CK, Olarte JP, Roberts B, Nowak TS, Jr., Pulsinelli WA. Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 231-8 .

30. Waxman SG. Demyelination in spinal cord injury and multiple sclerosis: what can we do to enhance functional recovery? *J Neurotrauma* 1992; 9 增刊 1:S105-17 .

31. Waxman SG, Utzschneider DA, Kocsis JD. Enhancement of action potential conduction following demyelination: experimental approaches to restoration of function in multiple sclerosis and spinal cord injury. *Prog Brain Res* 1994; 100: 233-43 .

32. Hayes KC, Kakulas BA. Neuropathology of human spinal cord injury sustained in sports-related activities. *J Neurotrauma* 1997; 14: 235-48 .

33. Kakulas BA. A review of the neuropathology of human spinal cord injury with emphasis on special features. *J Spinal Cord Med* 1999;22:119-24 .

34. Wu ZZ, Li DP, Chen SR, Pan HL. Aminopyridines potentiate synaptic and neuromuscular transmission by targeting the voltage-activated calcium channel beta subunit. *J Biol Chem* 2009; 284: 36453-61 .

35. Blight AR, Toombs JP, Bauer MS, Widmer WR. The

effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase I clinical trial. *J Neurotrauma* 1991; 8: 103-19 .

36. Goodman AD, Hyland M. Dalfampridine in multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:635-9 .

37. Hayes KC, Katz MA, Devane JG 等人 , Pharmacokinetics of an immediate-release oral formulation of Fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 379-85 .

38. Donovan WH, Halter JA, Graves DE 等人 , Intravenous infusion of 4-AP in chronic spinal cord injured subjects. *Spinal Cord* 2000; 38: 7-15 .

39. Brus-Ramer M, Carmel JB, Martin JH. Motor cortex bilateral motor representation depends on subcortical and interhemispheric interactions. *J Neurosci* 2009; 29: 6196-206 .

40. Cramer SC, Nelles G, Benson RR 等人 , A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2518-27 .

41. Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB 等人 , Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12766-71 .

本文引用各種參考文獻，例如專利、專利申請案及出版物，其揭示內容以全文引用方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖1顯示有關4-胺基吡啶之資訊。

圖2係顯示給藥及行為測試之時間表之示意圖。

圖3顯示前肢放置測試之結果：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分(0至12，0為正常功能且12為最大損傷)。圖表顯示各測試組(即，群組1至3)中之動物於D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60之平均行為評分，如實例中所述(「D」=天)。

圖4A-D顯示後肢放置測試之結果：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分(0至6，0為正常功能且6為最大損傷)。圖4A顯示各測試組(即，群組1至3)中之動物於D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60之平均行為評分，如實例中所述。圖4B顯示群組1中之動物於D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60之平均行為評分，如實例中所述。圖4C顯示群組2中之動物於D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60之平均行為評分，如實例中所述。圖4D顯示群組3中之動物於D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60之平均行為評分，如實例中

所述。

圖5顯示軀體擺動測試之結果：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分。圖表顯示各測試組(即，群組1至3)中之動物於D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60之平均行為評分，如實例中所述。

圖6顯示各測試組(即，群組1至3)中之動物在中風事件(即，MCAO)後於各天(即，D-1、D1、D7、D14、D21、D28、D30、D32、D42、D44、D46、D56、D58、D60)之平均重量(g)。

圖7顯示圓筒測試之結果：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分。圖表顯示各測試組(即，群組1至3)中之動物於第1天(術前)、第7天、第21天、第30天、第32天、第44天、第46天、第58天、第60天之平均行為評分，如實例中所述。

圖8顯示經受圓筒測試之動物之總移動評分：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分。圖表顯示各測試組(即，群組1至3)中之動物於第1天(術前)、第7天、第21天、第30天、第32天、第44天、第46天、第58天、第60天之平均行為評分。

圖9顯示群組1、2及3中之動物在MCAO後之平均梗塞體積(%)。

圖10顯示實例16中所述臨床方案之研究設計。

圖11顯示前肢放置測試之結果：X軸代表中風事件後之

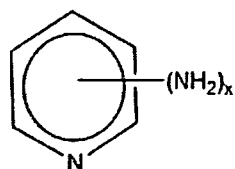
天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分(0至12，0為正常功能且12為最大損傷)。圖表顯示各測試組(即，媒劑及4-AP)中之動物之平均行為評分，如實例17中所述(「D」=天)。數據表示為平均值 $\pm$ SEM。 $\ast=p<0.05$ ； $\dagger=p<0.001$ ； $\ddagger=p<0.0001$ 。

圖12顯示後肢放置測試之結果：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分(0至6，0為正常功能且6為最大損傷)。圖表顯示各測試組(即，媒劑及4-AP)中之動物之平均行為評分，如實例17中所述(「D」=天)。數據表示為平均值 $\pm$ SEM。 $\ast=p<0.05$ ； $\dagger=p<0.001$ ； $\ddagger=p<0.0001$ 。

圖13顯示軀體擺動測試之結果：X軸代表中風事件後之天數(即，MCAO後之天數)。Y軸代表行為評分。圖表顯示各測試組(即，媒劑及4-AP)中之動物之平均行為評分，如實例17中所述(「D」=天)。數據表示為平均值 $\pm$ SEM。 $\ast=p<0.05$ ； $\dagger=p<0.001$ ； $\ddagger=p<0.0001$ 。

七、申請專利範圍：

1. 一種胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療已罹患中風之人類患者之與中風有關的感覺動作損傷之藥物，其中胺基吡啶具有下列結構：



，其中x為1或2。

2. 如請求項1之用途，其中該藥物係經口投與。
3. 如請求項2之用途，其中該與中風有關的感覺動作損傷係肢體功能損傷、手部功能損傷、平衡或協調損傷、總體軀體控制損傷、發音不良、顎功能損傷、咀嚼損傷或顎節損傷。
4. 如請求項2之用途，其中該與中風有關的感覺動作損傷係步行損傷。
5. 如請求項4之用途，其中該步行損傷係步行速度減慢。
6. 如請求項5之用途，其中該步行速度減慢係使用計時性25英尺步行(T25FW)測試來表示。
7. 如請求項2之用途，其中該與中風有關的感覺動作損傷係下肢功能損傷或上肢功能損傷。
8. 如請求項2之用途，其中該與中風有關的感覺動作損傷係精細手部協調損傷或握力損傷。
9. 如請求項2之用途，其中該藥物係在中風後穩定慢性期投與。
10. 如請求項4之用途，其中該藥物係在中風後穩定慢性期

投與。

11. 如請求項2之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起6個月時或之後投與。
12. 如請求項4之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起6個月時或之後投與。
13. 如請求項2之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少6個月開始投與。
14. 如請求項4之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少6個月開始投與。
15. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少8個月開始投與。
16. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少4個月開始投與。
17. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少8週開始投與。
18. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少4週開始投與。
19. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起至少1週開始投與。
20. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起介於2天與7天之間開始投與。
21. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該藥物係自該患者患中風時起6小時內或2天內開始投與。
22. 如請求項2之用途，其中該患者係(i)在中風後穩定慢性

- 期，或(ii)自中風時起6個月時或6個月後。
23. 如請求項22之用途，其中該患者係在中風後穩定慢性期。
24. 如請求項22之用途，其中該患者係自中風時起6個月時或6個月後。
25. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其中該胺基吡啶係單胺基吡啶或二胺基吡啶。
26. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其中該胺基吡啶係4-胺基吡啶。
27. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其係胺基吡啶而非其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途。
28. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其中該胺基吡啶係4-胺基吡啶，其中該藥物包含該胺基吡啶在經口投與之持續釋放組合物中，且其中該中風係缺血性中風。
29. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其中該藥物包含該胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽在持續釋放組合物中。
30. 如請求項29之用途，其中該持續釋放組合物在人類中提供2小時至6小時之 T_{max} 。
31. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其中該藥物包含該胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽在即刻釋放組合物中。
32. 如請求項1至14及22至24中任一項之用途，其中該中風

係 10 mg。

43. 如請求項 41 之用途，其中在該藥物中之該胺基吡啶之量係 15 mg。
44. 如請求項 1 至 14 及 22 至 24 中任一項之用途，其中在該藥物中之該胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之量當投與人類時獲得至少 11 ng/ml、12 ng/ml、13 ng/ml、14 ng/ml、15 ng/ml、16 ng/ml、17 ng/ml、18 ng/ml、19 ng/ml 或 20 ng/ml 之 C_{minss} 或平均 C_{minss} 。
45. 如請求項 1 至 14 及 22 至 24 中任一項之用途，其中在該藥物中之該胺基吡啶或其醫藥上可接受之鹽之量當投與人類時獲得在 12 ng/ml 至 20 ng/ml 範圍內之 C_{minss} 或平均 C_{minss} 。
46. 如請求項 1 至 14 及 22 至 24 中任一項之用途，其中該藥物不包含膽鹼或膽鹼源。
47. 一種 4-胺基吡啶之用途，其係用於製備改善已罹患中風且具有步行損傷之人類患者之步行之藥物，其中該藥物包含 4-胺基吡啶在經口投與之持續釋放組合物中。
48. 如請求項 47 之用途，其中在該藥物中之該 4-胺基吡啶係以 10 mg 之量每天兩次投與。
49. 如請求項 47 或 48 之用途，其中改善步行係增加步行速度。
50. 如請求項 47 之用途，其中該藥物係 (i) 在中風後穩定慢性期投與，或 (ii) 自該患者患中風時起 6 個月時或之後投與。

51. 如請求項47、48或50之用途，其中該中風係缺血性中風。