



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201010703 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098130503

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/44 (2006.01)

C07D213/73 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/10

美國

61/095,797

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

美國

(72)發明人：布萊特 安德魯 BLIGHT, ANDREW R. (US)；柯翰 隆 COHEN, RON (US)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：7 共 48 頁

(54)名稱

持續釋放型胺基吡啶組成物之用法

METHODS OF USING SUSTAINED RELEASE AMINOPYRIDINE COMPOSITIONS

(57)摘要

本文之揭示為關於使用胺基吡啶（例如胺吡啶（fampridine））之方法及組成物，以改善具有髓鞘脫失症狀之病患的損傷，例如 MS。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201010703 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098130503

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/44 (2006.01)

C07D213/73 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/10

美國

61/095,797

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

美國

(72)發明人：布萊特 安德魯 BLIGHT, ANDREW R. (US)；柯翰 隆 COHEN, RON (US)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：7 共 48 頁

(54)名稱

持續釋放型胺基吡啶組成物之用法

METHODS OF USING SUSTAINED RELEASE AMINOPYRIDINE COMPOSITIONS

(57)摘要

本文之揭示為關於使用胺基吡啶（例如胺吡啶（fampridine））之方法及組成物，以改善具有髓鞘脫失症狀之病患的損傷，例如 MS。

六、發明說明：

本申請案主張美國臨時申請案第 61/095,797 號(2008 年 9 月 10 日申請)之優先權，其全部內容於任何目的下併入本文作為參考。此申請案併入下列申請案作為參考：美國臨時申請案第 60/453,734 號(2003 年 3 月 17 日申請)；第 60/528,593 號、第 60/528,592 號及第 60/528,760 號(各於 2003 年 12 月 11 日申請)；美國申請案第 11/010,828 號(2005 年 12 月 15 日申請)；美國臨時申請案第 60/560,894 號(2004 年 4 月 9 日申請)、及美國申請案第 11/102,559 號(2005 年 4 月 8 日申請)。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用胺基吡啶治療與多發性硬化症(Multiple Sclerosis; MS)有關症狀之方法。在一些具體實施例中，將持續釋放型 4-胺基吡啶投與罹患 MS 引起之行動能力不足之病患。在一些具體實施例中，將持續釋放型 4-胺基吡啶投與罹患 MS 之病患，以改善其症狀，包括選自行走速度、平衡、腿部強健度及其組合。在一些具體實施例中，本發明係關於持續釋放型 4-胺基吡啶之用途，以改善或穩定具有多發性硬化症(MS)之病患。

【先前技術】

MS 被認為是一種自體免疫性疾病，且特徵為於 CNS 中脫髓鞘作用(病灶)的區域，此獨特的脫髓鞘作用及相關的炎症反應在跨越病灶之神經纖維上，導致不正常之衝動傳導或傳導阻滯。病灶可發生遍及 CNS，但某些部位，例

如視神經、腦幹、脊索、及周腦室區域似乎特別容易受侵害。最常被報告指出受損害的動作電位傳導可能是造成症狀的主要因素(例如麻痺、視覺異常、肌無力、眼球震顫、感覺異常、及言語障礙)。

已進行胺吡啶(fampridine; 4-胺基吡啶)之研究，其除了使用控制釋放型或持續釋放型調配物之外，還使用靜脈內(i.v.)投與及立即釋放型(IR)口服膠囊調配物。投與 IR 膠囊在血漿中導致快速且短暫持續的胺吡啶峰值。早期進行的藥物動力學研究使用口服投與用之立即釋放型(IR)調配物，其由含胺吡啶粉末之明膠系膠囊或口服溶液構成。投與造成並未被良好的耐受的快速地改變胺吡啶血漿濃度。之後研發出持續釋放型基質錠劑(胺吡啶-SR)，每日二次投藥的胺吡啶-SR 基質錠劑顯示改良的安定性及適當的藥物動力學輪廓。

在具有多發性硬化症(MS)之人的研究上，包括第 1、2 及 3 期臨床試驗，其指出藥劑胺吡啶改善各種受此疾病損害之神經學功能，且特別受矚目的集中於藥物改善行走及腿部強健度之效果。

在本項技術領域中，對於改善腦部影響的問題的方法上仍存有需求，例如 MS 之認知損傷，以及其他患有脫髓鞘及創傷症狀的病患族群。在本項技術領域中，對於治療 MS 及 MS 症狀的方法上仍存有需求。對於設計出用以評估藥物(包括胺吡啶-SR)於具有 MS 之病患的效力及/或安全性的適當臨床試驗上亦存有需求。

【發明內容】

本文揭示一種於病患治療多發性硬化症之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物。

本文揭示一種於病患治療復發-和緩性多發性硬化症之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物。

本文揭示一種於病患治療繼發性進行性多發性硬化症之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物。

本文揭示一種於病患治療原發性進行性多發性硬化症之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物。

本文揭示一種於病患治療進行性-復發性多發性硬化症之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物。

在一些具體實施例中，每日投與該病患二次含 10 毫克之 4-胺基吡啶。

在一些具體實施例中，每日投與該病患二次含 5 毫克之 4-胺基吡啶。

在一些具體實施例中，該持續釋放型胺基吡啶組成物包含 3-羥基-4-胺基吡啶及 3-羥基-4-胺基吡啶硫酸鹽之一或二者。

在一些具體實施例中，在治療期間每 12 小時投與持續

釋放型胺基吡啶組成物。

亦揭示一種於病患治療多發性硬化症之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物及免疫調節劑。在一些具體實施例中，免疫調節劑選自干擾素、那他珠單抗(natalizumab)及格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽。

進一步揭示一種於病患治療與多發性硬化症有關的痙攣之方法，包含每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物，其中該病患之痙攣會減少。

更進一步揭示一種於病患治療多發性硬化症之方法，包含量測病患之肌酸酐清除率；且若該病患之肌酸酐清除率大於或等於 30ml/min，則每日投與該病患二次含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物。病患之肌酸酐清除率的量測可發生在開始投與該 4-胺基吡啶之前，或可發生在該病患治療期間。在某些具體實施例中，治療期間可為一週或以上、二週或以上、四週或以上、八週或以上、或無限期之時間，以提供該病患維持療法。在某些具體實施例中，若該病患之肌酸酐清除率小於 30ml/min，可停止或減少投與 4-胺基吡啶(在數量上或頻率上)。在某些具體實施例中，若該病患之肌酸酐清除率等於或大於 30ml/min，可增加投與 4-胺基吡啶(在數量上或頻率上)，否則在穩定狀態期間或該治療期間，於該病患中 4-胺基吡啶之治療上有效量未被維持。

在另一具體實施例中，本發明提供一種於病患治療多發性硬化症之方法，包含量測該病患之肌酸酐清除率；並投與含 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物，其中投與至該病患的數量及頻率係根據所量測之肌酸酐清除率。

在一些具體實施例中，本發明提供一種增加行走速度之方法，包含每日二次投與約 10 毫克的持續釋放型胺基吡啶組成物於具有多發性硬化症之病患。在一些此等具體實施例中，持續釋放型胺基吡啶組成物包含 4-胺基吡啶。在其他具體實施例中，持續釋放型胺基吡啶組成物包含 3-羥基-4-胺基吡啶及 3-羥基-4-胺基吡啶硫酸鹽之一或二者。

一些具體實施例提供一種改善下肢肌肉緊張度之方法，包含每日二次投與約 10 毫克的持續釋放型胺基吡啶組成物於具有多發性硬化症之病患。在一些此等具體實施例中，持續釋放型胺基吡啶組成物包含 4-胺基吡啶。在其他具體實施例中，持續釋放型胺基吡啶組成物包含 3-羥基-4-胺基吡啶及 3-羥基-4-胺基吡啶硫酸鹽之一或二者。

本文進一步揭示一種測試用於治療多發性硬化症之含 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物的效力之方法，其包含：

根據特定的包攝及排除標準以評估研究之潛在病患，排除具有肌酸酐清除率低於約 30mL/min.之病患；

在接受“藥劑”之雙盲研究中，選定對於安慰劑及胺吡啶-SR 組別之已知部分病患，病患本身或評估者皆不知是投與安慰劑及胺吡啶-SR 何者；及

在經過 8 週治療過程，評估行走速度、腿部強健度及

痙攣中之一或多者。

在一些具體實施例中，測試程序進一步包括在各評估前獲得肌酸酐清除率。

在一些具體實施例中，在腿部強健度評估之前，評估痙攣。

另一具體實施例，提供一種評估含 4-胺基吡啶的持續釋放型組成物用於治療多發性硬化症之效力之方法。此方法可包括在接受“藥劑”之雙盲研究中，指定已知部分之具有多發性硬化症病患樣本為安慰劑及胺吡啶-SR 組別，病患本身或評估者皆不知是投與安慰劑及胺吡啶-SR 何者；及在治療過程，評估該病患行走速度、腿部強健度及痙攣中之一或多者；其中該病患樣本之大小應提供約 90%強度及 0.05 或以下之統計學上顯著程度。該方法可進一步包含評估在治療過程之有害事件。該方法可進一步包含根據特定的包攝及排除標準以評估研究之潛在病患，包括例如肌酸酐清除率低於約 30 mL/min 之排除標準。在此方法中，治療過程可約為 8 週。

【實施方式】

本發明其他具體實施例揭示於本文，或對於熟悉該項技術者依據本文之揭示此等實施例將顯而易見的。

在本文之說明、圖式及表格中使用一些術語，為了提供清楚且一致性的理解說明書及申請專利範圍，提供下列定義：

縮寫或專有名詞	解釋
ADME	吸收、分佈、代謝及排泄
A_e	藥物排泄量
APD ₃₀ , APD ₅₀ , APD ₉₀	作用潛在持續期間 30%, 50%, 90%
AUC	濃度-時間曲線下方面積
$AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ 或 $AUC_{(0-inf)}$	血漿濃度相對於時間之曲線下方面積、至最後可計量程度的面積、及外推至無限的面積
$AUC_{(0-12)}$, $AUC_{(0-24)}$	血漿濃度相對於時間之曲線下方面積, 0-12 小時、0-24 小時
b.i.d. (bid)	每日二次
^{14}C	放射性碳 14
CHO	中國倉鼠卵巢
CI	信賴區間
CL/F	投與後之表面總體清除 (apparent total body clearance)
Cl _R	腎清除率
cm	公分
C _{max}	所量測血漿之最大值
CNS	中樞神經系統
CR	控制-釋放
CrCl	肌酸酐清除率
CumA _e	藥物排泄之蓄積量

縮寫或專有名詞	解釋
CYP, CYP450	色素細胞 p450 同功異構酶
ECG	心電圖
EEG	腦波圖
F	雌性
FOB	機能性觀測組 (Functional Observation Battery)
4-AP	4-胺基吡啶
g, kg, mg, µg, ng	公克、公斤、毫克、微克、奈克
GABA	γ-胺基丁酸
GLP	良好的實驗室實施
h, hr	小時
HDPE	高密度聚乙烯
hERG	人類 ether-à-go-go 相關基因
HPLC	高性能液體層析
IC ₅₀	50%抑制濃度
I _{Kr}	活性於 hERG 分析中量測之鉀離子通道
改善 (improvement)	表明在所欲方面參數之改變，如本文所使用，“改善”亦包含另一方面為在非所欲方面為減退或移除的參數之安定。
IND	試驗中新藥之申請
IR	立即釋放
i.v. (iv)	靜脈內
K ⁺	鉀

縮寫或專有名詞	解釋
K_{el}	排除常數
L, mL	升、毫升
LCMS, LC/MS/MS	液體層析/質譜測定
LD_{50}	半數致死劑量
L_n	自然對數
LOQ	定量極限
M	雄性
min	分鐘
mM, μ M	毫莫耳、微莫耳
MRT	平均滯留時間
MS	多發性硬化症
MTD	最大耐受劑量
NA	不適用
ND	未偵測到
NDA	新藥申請
NE	無法評估
NF	國家藥典
NOAEL	無可觀察到的副作用劑量
NOEL	無可觀察到的效應劑量
norm	常態化
NZ	紐西蘭
P_{app}	顯著滲透係數
p.o.	經口

縮寫或專有名詞	解釋
SAE	嚴重不良事件
SCI	脊髓損傷
SD	標準偏差
sec	秒
SEM	平均數之標準差
SPF	無特定病原
SR	持續釋放
SS	穩定狀態
$t_{1/2}$	顯著末端排除半衰期
t.i.d. (tid)	每日三次
TK	毒物代謝動力學
TLC	薄層層析
T_{max}	量測的血漿濃度最大值之時間
USP	美國藥典
UTI	尿道感染
V_d	分佈體積
V_{dss}	穩定狀態之分佈體積

當在申請專利範圍中與“包含”之詞連接使用或其他開放式語句時，“一”代表“一或多種”。

胺吡啶為鉀離子(K^+)通道阻斷劑，一般被臨床上評估作為於具有多發性硬化症(MS)之病患中改善神經及肌肉功能之治療。胺吡啶是化學藥品 4-胺基吡啶(4AP)之美國通用藥品名稱(United States Adopted Name; USAN)，其具有之

分子式爲 $C_5H_6N_2$ ，且分子量爲 94.1。“胺吡啶”與“4-胺基吡啶”二者將使用於此全篇之說明書中，稱爲活性藥劑物質。胺吡啶以 5 至 40mg 之各種效力被調配成持續釋放型 (SR) 基質錠劑。

在一具體實施例中，下列賦形劑一般被包括在各個錠劑中：羥丙基甲基纖維素，USP；微晶纖維素，USP；膠狀二氧化矽，NF；硬脂酸鎂，USP；及白色膜衣配料 (Opadry White)。胺吡啶之量較佳爲每錠 10 毫克。

藥理學上，在髓鞘脫失神經纖維製劑中，4-胺基吡啶之 K^+ 通道阻斷特性及其於動作電位傳導之效果已被廣泛的定性。與臨床經驗有關之低濃度之範圍爲 0.2 至 $2\mu M$ (18 至 $180 ng/mL$)，4-胺基吡啶能阻斷神經元中某些電壓依賴性 K^+ 通道。即，此特徵似乎解釋藥劑對於在髓鞘脫失神經纖維中恢復動作電位傳導之能力。在較高濃度 (毫莫耳)，胺吡啶對於在神經及非神經組織之其他形式的 K^+ 通道發生作用。藉由增加前突觸動作電位之期間，再極化 K^+ 流之阻斷可增加遍佈神經系統之突觸傳導。以胺吡啶臨床相關之劑量所發生之神經學效果的範圍，與突觸前神經末梢之增大的易激動性一致。

軸突傳導阻斷之效果

經低濃度之 4-胺基吡啶之 K^+ 通道阻斷，係部分造成神經元動作電位之再極化的原因，此等似乎包括那些在成年哺乳動物之髓鞘化神經纖維的髓鞘下所發現者，這些通道最初位於軸索之神經節旁及節間膜 (Waxman 及

Ritchie,1993), 其經由通過動作電位並未被顯著地活化, 因為髓鞘扮演一種電屏蔽。因此, 正常成人有髓鞘軸索之動作電位對於 4-胺基吡啶, 在濃度低於 $100\mu\text{M}$ ($9.4\mu\text{g/mL}$) 顯示少許或沒有敏感性 (Shi 及 Blight,1997)。濃度高於 1mM ($94.1\mu\text{g/mL}$) 傾向引起軸索休息電位之逐步去極化, 或許是經由與洩漏通道交互作用 (Shi 及 Blight,1997)。

當軸索被脫髓鞘, 節間膜及其離子通道在動作電位期間變得暴露於較大的電暫態 (electrical transient)。在這些條件下, 經由 K^+ 通道漏出離子流可促成動作電位傳導阻斷之現象 (Waxman 及 Ritchie,1993)。經由阻斷這些暴露的通道及抑制再極化, 4-胺基吡啶可延長神經之動作電位 (Sherratt 等人,1980)。此符合藥劑克服傳導阻斷之能力, 並在一些嚴重髓鞘脫失之軸索中, 增加傳導之安全因子 (Bostock 等人,1981; Targ 及 Kocsis,1985), 包括那些在慢性損傷及部分再髓鞘化哺乳動物脊索中者 (Blight,1989; Shi 及 Blight,1997)。另外的研究 (Shi 等人,1997) 顯示, 此 4-胺基吡啶在天竺鼠之慢性損傷脊索之效果出現在 0.2 至 $1\mu\text{M}$ (19.1 至 94.1ng/mL) 間之濃度閾值, 雖然在此組織中, 其最有效約在 $10\mu\text{M}$ (941ng/mL)。

在活體外, 自發性或對於單一刺激之反應的反覆衝動活性發生於暴露於較高濃度 4-胺基吡啶 [0.1 至 1mM (9.4 至 $94.1\mu\text{g/mL}$)] 下之一些髓鞘脫失軸索 (Blight,1989; Bowe 等人,1987; Targ 及 Kocsis,1985)。在易敏感的神經元或神經末梢上, 於較低濃度之相似效果可解釋皮膚感覺異常及在

靜脈灌注區域之疼痛，其已被報告為臨床上暴露於 4-胺基吡啶之人類病患的副作用。然而，並無發表的資料指出，以 0.25 至 1 μM (23.5 至 94.1 ng/mL) 範圍之較低、臨床上相關濃度上，在此類神經纖維中發生反覆自發性活性。

應理解 K^+ 流之阻斷會增強遍及腦部及脊索的突觸傳送。經增加在中樞神經系統 (CNS) 中 4-胺基吡啶之濃度，發生神經學上效果的範圍及於並包括癲癇發作 (seizure) 之開始。當以含 5 至 500 μM (0.47 至 47 $\mu\text{g/mL}$) 4-胺基吡啶之溶液澆灌於組織上時，不同的活體外大腦切片實驗已顯示在大鼠扁桃腺 (Gean, 1990) 及海馬狀突起 (Rutecki 等人, 1987) 之癲癇樣放電 (epileptiform discharge)。於大劑量之 4-胺基吡啶後，已見動物之癲癇發作活性，且癲癇發作活性為藥物毒物學輪廓之一部分。在投與非常大劑量之 4-胺基吡啶 (5 至 20 mg/kg) 後，在切除大腦的貓的脊索之同步爆發活性 (Synchronous bursting activity) 已被記錄，其被預期產生在數百個 ng/mL 範圍之血漿濃度 (Dubuc 等人, 1986)。於本文首次揭示這些神經學上之作用為一種治療神經-認知損傷 (及相關的神經-精神病學問題) 的態樣，且依據本發明之方法克服。

吸收

4-胺基吡啶在口服投與之後被快速吸收，在一原位 (in situ) 研究中，4-胺基吡啶在小腸比在胃部更快速地被吸收。於胃及小腸之吸收半衰期各為 108.8 分鐘及 40.2 分鐘。在以血管灌注的大鼠腸道片段之活體外研究中，與不佳的

可滲透性標記(阿替洛爾(atenolol); 於小腸前段為 1.9cm/sec 及於大腸為 0cm/sec)相較之下, 4-胺基吡啶之局部表面滲透係數 (regional apparent permeability coefficient) ($p_{app} \times 10^{-6}$, cm/sec) 在小腸前段 (22.7cm/sec) 較高, 且朝著大腸後端漸減 (2.9cm/sec) (Raoof 等人, 1997)。

在口服投與(非持續釋放型)4-胺基吡啶於動物後, 峰值血漿濃度發生在投藥後 1 小時內。基於 i.v. 及 p.o. 投與 4-胺基吡啶 (2mg/kg) 後血漿濃度相對於時間曲線 ($AUC_{(0-\infty)}$) 下面積之比較, 4-胺基吡啶之生物可利用性被報告大致為雄性大鼠為 66.5% 及雌性大鼠為 55% (M2001-03)。口服投與後, 峰值血漿濃度為 38%, 在雌性比雄性低, 雖然 ($AUC_{(0-\infty)}$) 及體重相似; i.v. 投與後, AUC 值在雄性與雌性間並無不同。

於大鼠及犬中進行使用 ^{14}C -標記之 4-胺基吡啶 (1mg/kg) 的研究, 以單一經口胃導管灌食劑量之溶液給予。在兩種別中, ^{14}C 之 4-胺基吡啶快速地被吸收。兩種別之峰值血漿濃度在 0.5 至 1 小時內達到。在投與相等 mg/kg 基準的藥劑後, 經 AUC 所反映之峰值血漿濃度 (C_{max}) 及吸收程度上, 皆為犬大致上比大鼠高 4 倍。在這些研究中, 兩種別並無明顯性別差異。這些結果總結於表 1。

表 1：大鼠及犬於單一口服投與 1mg/kg 之 ^{14}C -4-胺基吡啶後之吸收數據之摘要（研究編號 HWI6379-101 及 HWI6379-102）

參數	大鼠 (研究 HWI6379-101)		犬 (研究 HWI6379-102)	
	雄性 (N=3 ¹)	雌性 (N=3 ¹)	雄性 (N=3)	雌性 (N=3)
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	0.189± 0.0202	0.168± 0.0157	0.574± 0.1230	0.635± 0.1028
$T_{\max}(\text{hr})$	1.0	0.5	1.0±0	0.8±0.3
$AUC(\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	0.498± 0.0176	0.506± 0.0633	2.03± 0.406	1.92± 0.150
$t_{1/2}(\text{hr})$	1.1±0.04	1.4±0.17	2.1±0.14	1.8±0.04

¹.每時間點

當口服投與時，胺吡啶完全自腸胃道吸收。IR 錠劑之二種調配物之絕對生物可利用性被報告為 95%(Uges 等人,1982)。胺吡啶-SR 錠劑之絕對生物可利用性尚未被評估，但相對生物可利用性(相較於水性口服溶液)為 95%。除非於改質基質被投與，吸收是快速的。當投與單一胺吡啶-SR 錠劑 10mg 劑量至健康之禁食狀態之自願受試者時，在不同研究中，發生在投藥後 3 至 4 小時($T_{\max}$)之平均峰值濃度範圍為 17.3ng/mL 至 21.6ng/mL。比較上，以相同 10mg 劑量之胺吡啶口服溶液所達到之 $C_{\max}$ 為 42.7ng/mL，其發生在投藥後約 1.1 小時。暴露與劑量成比例增加，且穩定狀態最大濃度大致高於單一劑量之 29-37%。

表 2 說明 10mg 及 25mg 單一劑量之劑量比例，及固體口服劑型與口服溶液之相對生物等效性。

表 2：於健康成人自願受試者進行之相對生物可利用性/生物等效性摘略的研究結果 (N=26 之數據)

參數	劑量			10mg vs. 溶液		10mg vs. 25mg (已調整劑量)	
	胺吡啶 SR 錠劑劑量		緩衝溶液 (0.83mg/mL)	幾何平均 比值*	90%CI	幾何平均 比值*	90%CI
	10mg	25mg	10mg				
ln-C _{max}	2.91	3.77	3.73	43.6	41.07-46.35	104.3	98.07-110.88
ln-AUC _(0-t)	5.21	6.09	5.35	86.7	80.60-93.26	102.1	94.96-109.99
ln-AUC _(0-inf)	5.37	6.17	5.42	94.7	88.23-101.55	110.9	103.20-119.25

投與單一劑量之胺吡啶-SR 後的暴露的劑量比例說明於表 3。投與多劑量胺吡啶-SR 後之藥物動力學配置 (pharmacokinetic disposition) 說明於表 4。

表 3：投與單一劑量之胺吡啶-SR 於具有 MS 之病患後的劑量常態化藥物動力學參數值 (平均值 ± SEM)

參數	劑量(mg)			
	5 (n=24)	10 (n=24)	15 (n=24)	20 (n=23)
C _{max} -norm*(ng/mL)	13.1±0.6	12.6±0.7	12.3±0.7	12.3±0.8
T _{max} (小時)	3.9±0.2	3.9±0.3	3.6±0.3	3.6±0.3
AUC-norm*(ng·hr/mL)	122.1±9.4	122.1±9.4	131.5±7.4	127.8±6.9
t _{1/2} (小時)	5.8±0.5	5.6±0.4	5.5±0.4	5.1±0.3
Cl/F(mL/min)	619.8±36.2	641.4±39.1	632.4±39.0	653.9±37.1

* 標準化至 5mg 劑量。

表 4：投與多劑量胺吡啶-SR 錠劑 (40mg/日，20mg b.i.d.) 於 20 位具有 MS 之病患後之藥物動力學參數值 (平均值及 95%CI)

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

NE=無法評估

分佈

大鼠之穩定狀態的分佈體積 (V_{dss}) 已被報告接近總身體體積 (未為生物可利用性而調整)。投與單一 p.o. 劑量之 4-胺基吡啶 (2mg/kg) 至雄性及雌性大鼠後，V_{dss} 為 13%，在雌性低於雄性 (雄性為 1094.4mL，雌性相對為 947.5mL)；然而，差異並非是統計上顯著的。此外，當於體重差異而調整時，在雄性與雌性之間並無差異 (2%)。

在單一劑量研究中，p.o. 投與大鼠 ¹⁴C-標示 4-胺基吡啶 (1mg/kg)。在投藥後 1、3、8 及 24 小時，每一時間點犧牲 3 隻動物，收集血液並摘取組織以測定放射性。投藥後 1 小時，在約相當於峰值血漿濃度之時間，偵測所有收集組織之放射性。數量表示少量百分比之劑量；然而，僅佔劑量全數之 58.3%。最高濃度在肝臟 (2.6%)、腎臟 (1.6%)、及血液 (0.7%)；51% 的放射性在軀體 (主要為腸胃道及肌肉

骨骼系統)。由組織排除之半衰期的範圍為 1.1 至 2.0 小時。經投藥後 3 小時，在所有組織所偵測到之放射性數量極為微量(軀體除外，其含有 15.4%放射性劑量)。

進行活體外研究以評估大鼠及犬血漿中之血漿蛋白結合，使用濃度為 5、50、或 500 ng/mL 之 4-胺基吡啶。在所有三種測試濃度中，4-胺基吡啶被大量釋放，並具有高游離藥物分率。4 小時透析期間後，在大鼠血漿中游離藥物之平均百分比範圍為 73 至 94%，而在犬血漿中為 88 至 97%。

描述 4-胺基吡啶分佈穿越血液：腦障壁，穿越胎盤，或進入乳汁中的特定的研究並沒有被證明。然而，在大鼠，於大腦及小腦中 ^{14}C -標示之 4-胺基吡啶在組織至血液比例被分別測定為 3.07 與 1.48，表示 4-胺基吡啶在口服劑量後穿過血腦障壁。4-胺基吡啶以相似於由血液排除之比例由腦中排除。具體而言，4-胺基吡啶由腦組織(小腦及大腦)之排除半衰期與血液之排除半衰期是相似的(各為 1.24、1.63 及 1.21 小時)。胺吡啶被大量釋放至血漿蛋白質(97 至 99%)，投與單一 20mg 靜脈內劑量，平均 V_d 為 2.6 L/kg，大大地超過總身體水分(Uges 等人, 1982)，相似於在健康自願受試者及接受胺吡啶-SR 錠劑之具有 SCI 的病患所計算之值。血漿濃度-時間輪廓為具有快速起始分佈相之二或三個間隔之一者，可量測的量存在於唾液。

毒物學

在單一-及重複-劑量毒性研究中，於被研究之所有種別，投藥攝生法(regimen)大大影響死亡率及臨床症狀之

發病率(小鼠可能例外)。一般而言，將以單一大劑量投與4-胺基吡啶者與分成二、三或四次等量之次劑量給予者相比較時，4-胺基吡啶以單一大劑量投與者被注意到有較高死亡率及較高之有害的臨床症狀之發病率。對於經口投與4-胺基吡啶的毒性反應於開始為快速，通常發生在最初投藥後前2小時。

投與大的單一劑量或重複的小劑量後顯而易見的臨床症狀在被研究之所有種別中是相似的，包括震顫、抽搐、運動失調、呼吸困難、瞳孔擴張、虛脫、發音異常、呼吸加速、唾液分泌過量、步伐異常、及過高及過低之刺激反應性。這些臨床症狀並不令人意外，表示4-胺基吡啶之過大的藥理學特性。

在涉及胺吡啶用途之經控制的臨床研究中，對於身體系統最常有之有害情況，“以身體整體而言”，發生在神經系統及消化系統。頭暈、失眠、感覺異常、疼痛、頭痛及無力為最常有之神經系統有害情況，且噁心是在消化系統種類中最常被報告的情況。

最常與以胺吡啶-SR治療有關之已被報告的有害情況，在MS病患與其他族群中包括脊索損傷，可被概括的分類為在神經系統之刺激性效果，其可符合化合物之鉀離子通道阻斷活性。這些有害情況包括頭暈、感覺異常、失眠、平衡失調、焦慮、慌亂及癲癇發作。當此類情況之漸增之發生率顯露出適度的劑量相關性時，個體的感受性相當變化不定的。在具有MS之人中降低癲癇發作閾值的潛在性比對於具有脊索損傷之人顯示更為明顯，其可能起因

於在某些個體中，藥物的通道阻斷性質與 MS 腦部病理學之交互作用。

調配物及投與

對於易於投與及劑量統一，以單位劑型調配非腸胃道組成物特別有利。本文所使用之單位劑型係指對於受治療病患適於作為單一劑量的物理上分離單位；每一單位含有預計產生所欲治療效果的預定量治療化合物及結合所需醫藥載劑。於本發明之單位劑型所詳載者係受下列支配及直接取決於下列者：(a)治療化合物之獨特特性及所達成之特定治療效果，及(b)合成此類用於治療病患經選擇之症狀的治療化合物之技術的先天限制。單位劑型可為錠劑或泡罩包裝。在某些投藥程序中，病患每次可利用多於一個的單一單位劑量，例如服用在泡罩包裝之分離泡罩中所含之二顆錠劑。

活性化合物以治療上有效劑量投與，其足以治療具有症狀之病患的症狀。相對於未受治療之病患，“治療上有效量”較佳地降低具有症狀之病患的症狀量至少約 20%，更佳為至少約 40%，再更佳為至少約 60%，又更佳為至少約 80%。例如，化合物之效力可在動物模式系統中估計，其可為治療人類疾病效力之預測，例如本文所述之模式系統。

本揭示化合物或含本揭示化合物之組成物，投與至病患的實際劑量可經由身體及生理因素決定，例如年齡、性別、體重、症狀之嚴重性、欲治療疾病之類型、預先或同時之干預療法、病患之自發性疾病、及投與路徑，這些因素可經由熟悉技術者所決定。負責投藥之開業醫師一般性

決定組成物中活性成分之濃度及對於病患個體之適當劑量。如果發生任何併發症，劑量可經由個別醫師調整。

合併治療

本發明之組成物及方法可被用於上下文中一些治療或預防應用，爲了增加以本發明組成物(例如胺基吡啶)治療之有效性，或加強另一療法之保護(第二療法)，其可視所欲地將這些組成物及方法合併其他治療、改善或預防疾病及病理症狀上有效之藥劑及方法，例如認知官能障礙或損傷、行動能力不足等。

可使用不同的組合；例如，胺基吡啶或其衍生物或類似物，爲“A”，而第二療法(例如，膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、及加蘭他敏(galantamine)，及免疫調節劑，例如干擾素等)爲“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		

考慮到治療之毒性(如果有的話)，投與本發明之組成物至病患將依循本文所述用於投與之一般程序，且特定第二療法之用於投與之一般程序亦將被依循。被預期的是，治療循環必需重複。亦被考量的是，不同的標準療法可與所述療法合併應用。

套組

套組包含本發明之一示範性具體實施例。套組可包含

外部儲存器或容器，成形來容納一或多個內部儲存器/容器、器具及/或說明書。依據本發明之器具可包含給予藥劑之細目，例如貼布、吸入器、液體容器杯、注射器或注射針。本發明之組成物可包含於本發明之儲存器中，本發明之儲存器可含有足夠量之本發明組成物以用於多劑量，或可為單位劑型或單一劑型。本發明之套組一般包含根據本發明投藥之說明。本文所提出或所支持之任何投藥模式可構成說明之一部分。在一具體實施例中，說明指出每日投與二次本發明之組成物。說明可被固定於本發明之任何容器/儲存器上。或者是，說明可印刷在或壓印於或形成本發明儲存器之元件。套組亦將包括使用該套組元件之說明，及不包含於套組中之任何其他試劑之用途說明。須考量的是，此類試劑為本發明套組之具體實施例。然而，此類套組並不限於上述所定義之特定細目，且可包括在所欲治療中直接或間接所使用之任何試劑。

實施例

持續釋放型胺吡啶一致地改善多發性硬化症之行走速度及腿部強健度，因此有利於治療與 MS 有關之行動能力不足。

胺吡啶(4-胺基吡啶)為一種鉀通道阻斷劑，根據臨床研究中所觀察，在髓鞘脫失神經纖維中增加的動作電位傳導之機制，已被研究作為治療 MS。持續釋放型、口服錠劑型式之胺吡啶(胺吡啶-SR)的二種先前第 2 期研究(Goodman 等人,2007a,2008)及第 3 期研究(Goodman 等人,2007b)顯示在 MS 病患行走及腿部強健度上明顯的改善。

因多發性硬化症(MS)導致行動能力不足之病患之第二個第3期研究顯示胺吡啉(胺吡啉-SR)之功效及安全性。

方法

此為一種隨機、雙盲、安慰劑對照、平行群組研究，包含10mg持續釋放型胺吡啉(胺吡啉-SR)b.i.d.及安慰劑。

功效評估期間(診察2-6)包括8週，每日二次之治療。併入另外一週以容許在診察7之藥效學評估，其並非主要端點之一部分(詳見第1圖之研究設計)。特別是，此研究為一種對於多發性硬化症病患的雙盲、安慰劑對照、平行群組、13週之研究(一週篩檢後、二週單盲安慰劑試行、八週雙盲治療、及二週後續處理)。來自美國及加拿大約35個中心大約200名病患被隨機給予10mg(b.i.d.)胺吡啉-SR或安慰劑，比例為1:1(活性治療組之一名病患相對於安慰劑治療組之每一名病患)。此研究目的之一在於證實第二前瞻性研究之主要成果指標(primary outcome measure)，且均等隨機化為測試此成果的最有效之方式。在最終投與藥劑後的第二後續診察四週並不包含在內，因為其似乎並不提供有用之資訊。以胺吡啉-SR10mg(b.i.d)治療之92名病患及以安慰劑治療之92名病患的樣本大小(全部184名病患)，在0.05之總顯著程度提供大約90%強度，以檢測30%之胺吡啉-SR10mg(b.i.d)反應率與10%之安慰劑反應率之間的差異。為了確保至少184名病患完成研究，每組隨機分配約100名病患。

關鍵納入標準(Key Inclusion Criteria)：

臨床上明確的MS；18至70歲；於篩選時之8-45秒，

彼此在 5 分鐘內能完成二次計時 25 步行走(Timed 25 Foot Walk ; T25FW)試驗。

關鍵排除標準 (Key Exclusion Criteria) :

懷孕或哺乳；在篩選 EEG 中有癲癇狀活動之癲癇發作或證據之病史；先前以胺吡啶治療；在篩選前 60 日內 MS 開始惡化；在篩選前 6 個月內環磷醯胺 (Cyclophosphamide)、米托蒽醌 (mitoxantrone) 或 (下肢) 肉毒桿菌中毒；在篩選前 90 日內開始免疫調節治療，或在篩選前 30 日內改變投藥攝生法；或在篩選前 30 日內投與皮質類固醇 (非局部) 或在研究期間安排皮質類固醇治療；以 $<30\text{mL/分鐘}$ 之肌酸酐清除率所定義之嚴重腎臟損傷。

主要成果

主要成果為於治療期間在 T25FW 行走速度上具有一致的改善之病患比例 (彼等具有在 4 個治療診察 (其具有比以計時行走反應者 (Timed Walk Responders) 定量之 5 個離開治療診察之最快者更快的速度) 中的至少 3 個)。反應標準之臨床上意義事先經由在 12 項 MS 行走尺度 (12-Item MS Walking Scale ; MSWS-12, 行走失能之經病患報告評價) 及病患與臨床醫師整體印象尺度 (Subject and Clinician Global Impression scales ; SGI, CGI) 二者之相關變化建立。

次要成果

預期定義的次要成果為腿部強健度，在 8 組肌肉組別中經下肢徒手肌力測試 (Lower Extremity Manual Muscle Test ; LEMMT) 量測，對照經治療之計時行走反應者 (Timed Walk Responders) 與經安慰劑治療之計時行走無反應者

(Timed Walk Non-Responders)病患。

其他指標

包含一些其他對於統計學對照上並非有力之指標，用於貫穿整個研究之合併分析：MSWS-12、SGI、CGI、用肌張力衡量(Ashworth score)。

摘要 研究可總結於下表 1。

	MS-F204
治療持續期間	9 週 (8 週效力期間)
排除標準：病患具有以 <30 mL/分鐘之肌酸酐清除率所定義之嚴重腎臟損傷	被包括
AE/SAE 報告期間	最後投藥後 14 日
PK 分析	胺吡啶及代謝分析 (3-羥基 4-胺基吡啶及 3-羥基 4-胺基吡啶硫酸鹽)
隨機比例	1 : 1
統計學強度	92FSR : 92 安慰劑
主要指標	證實在藥劑上相對於受安慰劑治療病患，以 10mg 胺吡啶-SR(b.i.d)治療之多數病患在行走速度上感受到一致的改善(臨床上有意義之有效指標)。
臨床上意義	非必需；
次要指標	八週、雙盲研究之次要目的為於下列中證實改善的腿部強健度： • 相對於安慰劑治療，10mg 胺吡啶-SR(b.i.d.)病患在行走速度上感受到一致的改善； • 相對於安慰劑治療，10mg 胺吡啶-SR(b.i.d.)病患在行走速度上並不感受到一致的改善。痙攣用肌張力衡量(Ashworth score) 收集之附帶指標，但並無效力；僅為描述性統計分析： 12 項多發性硬化症行走尺度 (MSWS-12)

	病患整體印象 (SGI) 臨床醫師整體印象 (CGI)
投藥間隔診視 結束-評估在最後 投藥 8-10 小時 後，效力上衰退 結果	被包括

結果

將全部 239 名病患隨機化；120 名接受胺吡啉，而 119 名接受安慰劑。227 名病患完成試驗（對於胺吡啉及安慰劑，n 各為 113 及 114）。第 3 圖顯示病患之配置，且表 2 顯示研究人數統計資料。

表 2. 人數統計資料基準及疾病特徵-安全性人數

	安慰劑 (N=119)	胺吡啉-SR (N=120)	P 值
性別-n(%)			0.077
男性	45(37.8%)	32(26.7%)	
女性	74(62.2%)	88(73.3%)	
年齡，平均(SD)	51.7(9.83)	51.8(9.55)	0.923
進程型式-n(%)			0.175
復發-緩和	40(33.6%)	43(35.8%)	
主要-進行性	21(17.6%)	10(8.3%)	
次要-進行性	56(47.1%)	62(51.7%)	
進行性-復發	2(1.7%)	5(4.2%)	
疾病期間(年)			0.212
平均(SD)	13.10(8.690)	14.43(9.509)	
EDSS 分數平均(SD)	5.55(1.186)	5.83(0.967)	0.024

在性別分佈及基線 EDSS 分數上輕微差異並不影響效

力成果。性別及進程型式之 P 值來自 CMH 一般連結試驗，控制合併中心 (pooled center)。年齡之 P 值、期間及 EDSS 來自對於治療組別及合併中心具有主要效果之 ANOVA 模式。

效力

計時行走反應

第 4 圖顯示相較於安慰劑組別，經胺吡啶治療之組別具有較高之計時行走反應者之比例。經 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)試驗分析，對中心控制。

第 5 圖顯示經胺吡啶治療之組別內的反應比例高於所有 MS 次組別，且不管病患是否以免疫調節劑治療 (42.9% 伴隨 (n=70) 或不伴隨 (n=49) 干擾素、那他珠單抗、或格拉替雷醋酸鹽治療之病患)。

在時間內行走速度之變化

第 6 圖顯示在計時行走者反應者中，行走速度比基線改善約 25%，治療期間始終一致。

腿部強健度之變化

第 7 圖顯示，在雙盲治療期間之分數變化經由計時行走反應者分析組別顯示 (相較於安慰劑組之 p 值)。相對於經安慰劑治療之病患，計時行走反應者中腿部強健度明顯的改善 (p=0.028)。經胺吡啶治療之計時行走無反應與經安慰劑或胺吡啶治療之計時行走反應者組別並無顯著差異 (藉由對於反應者分析組及中心具有效果之 ANOVA 模式，以使用均方誤差 (mean square error) 之最小平方平均值之 t-

檢定分析)。

其他效力指標

在其他效力指標上之變化與先前之研究一致，此包括在計時行走反應者之中，MSWS-12 分數、SGI、及 CGI 上之改善，但並非在計時行走無反應者之中，而且使計時行走反應之臨床意義產生效用。相較於經安慰劑治療組別，於經胺吡啶治療組別中，在用肌張力衡量中亦有改善，其在未經計畫之分析中係為顯著。

安全性

有文獻根據之有害事件：在篩選診視(Screening Visit)至診視 7(其為在研究藥物投與之最後一日後 14 日)期間，經病患報告或經研究人員觀察之所有有害事件被追蹤及記錄於有害事件照料報告表上，無論有或無，該事件經由相關研究藥物之研究人員認定。記錄並報告發生在研究期間(篩選診視至診視 7)或在研究藥物投與之最後一日後 14 日(若病患被中斷研究)之嚴重之有害事件。

表 3：發生在至少 5%之胺吡啶-SR 病患 (安全性人數)之治療-緊急有害事件

	安慰劑 (N=119)	胺吡啶-SR (N=120)
具有至少一次治療-緊急 AE 之病患	79(66.4%)	103(85.8%)
不具有治療-緊急 AE 之病患	40(33.6%)	17(14.2%)
MedDRA 較佳術語		
尿道感染	10(8.4%)	21(17.5%)
倒下	20(16.8%)	14(11.7%)
失眠	2(1.7%)	12(10.0%)
頭痛	1(0.8%)	11(9.2%)
無力	5(4.2%)	10(8.3%)
頭暈	1(0.8%)	10(8.3%)
噁心	1(0.8%)	10(8.3%)
背痛	3(2.5%)	7(5.8%)
平衡失調	2(1.7%)	7(5.8%)
上呼吸道感染	8(6.7%)	7(5.8%)
關節痛	5(4.2%)	6(5.0%)
鼻咽炎	5(4.2%)	6(5.0%)
感覺異常	2(1.7%)	6(5.0%)

大多數有害事件強度上是輕微或中等且短暫的。有害事件大多數相似於在 MS 之先前胺吡啶研究中所觀察到的。在倒下及 UTIs 之頻率上的不平衡並未見於先前研究 (即 MS-F203) 中。

表 4：嚴重治療-緊急有害事件(安全性人數)

	安慰劑 (N=119)	胺吡啉-SR (N=120)
具有至少一次治療-緊急 AE 之病患	3(2.5%)	5(4.2%)
MedDRA 較佳術語		
胃食道逆流疾病	1*(0.8%)	0
胸部不適	1*(0.8%)	0
膽石症	0	1(0.8%)
蜂窩性組織炎	0	1(0.8%)
肺炎	0	1(0.8%)
腎盂腎炎	0	1(0.8%)
尿道感染	1(0.8%)	0
髕骨骨折	0	1*(0.8%)
昏厥	0	1(0.8%)
複雜型部份性發作	1*(0.8%)	0

* 導致中止。

於三個病患中嚴重有害事件導致中止，僅有一人(髕骨骨折)在胺吡啉組。

結論

在八週治療期間，在顯著比例(42%)的 MS 病患中，以胺吡啉治療與一致地改善行走速度(計時行走反應)有關。

此改善可於所有 MS 亞型中發現，且不管病患是否以免疫調節劑治療。

在行走速度上一致的改善與經病患-及臨床醫師報告之成果中的顯著改善有關，包括 MSWS-12、及病患與臨床醫師整體印象尺度兩者。

腿部強健度在計時行走反應者中顯著地改善。

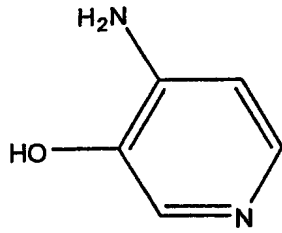
在此人口中安全性數據與以胺吡啶治療的先前經歷大部分一致。

腎臟功能

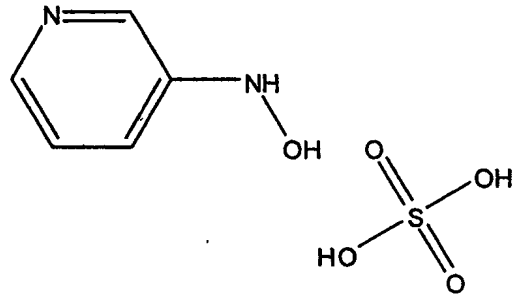
因為胺吡啶主要被腎臟清除，適當的腎臟功能是重要的。具有損傷腎功能之病患可能在其身體中累積過量之藥劑。肌酸酐清除率為一種量測及監控腎臟功能之方法。因此，在一些具體實施例中，投與 4-胺基吡啶之持續釋放型調配劑於具有肌酸酐清除率至少 30 mL/min 之病患。若腎臟功能受損，投藥程度可能需要調整，或停止治療。在一些具體實施例中，腎臟功能在第一次治療之前評估，經由肌酸酐清除率評估。為了確保在治療過程期間之適當的腎臟功能，可進行另外的監控。在一些具體實施例中，在持續釋放型錠劑中，劑量可降低至約 5 mg 之 4-胺基吡啶。在其他具體實施例中，在持續釋放型錠劑中，劑量可降低至約 5 mg 或以下之 4-胺基吡啶。如熟悉技術者所理解，肌酸酐清除率之定期監控將提供腎臟功能是否已受損之指標，然後開藥醫師可再評估所需之治療。

代謝物

已發現二種 4-胺基吡啶之主要代謝物：



3-羥基-4-胺基吡啶



3-羥基-胺基吡啶硫酸鹽

在一些具體實施例中，可投與有效量之一或多種代謝物，以治療關於 MS 之行動能力不足或其他症狀。較佳地，此類治療將投與至具有肌酸酐清除率至少 30 mL/分鐘之腎臟未受損之病患。代謝物或代謝物類可直接投與或經由本化合物投與。當直接投與時，代謝物或代謝物類之組合以相等於 4-胺基吡啶之有效劑量的劑量投與。在一些具體實施例中，此係為相等於持續釋放型調配物中 10 mg 之 4-胺基吡啶之劑量。

痙攣

痙攣之特徵為具有過大的、深部肌腱反射(例如膝跳反射)之僵直或不易彎曲的肌肉。痙攣一般由部分控制自主動作之腦的損傷所產生，其亦因損傷腦部至脊索之神經傳導而發生，或在 MS 病患中所見之脫髓鞘作用而發生。痙攣之症狀包括：過大的深部肌腱反射(膝跳或其他反射)；剪刀步態(像剪刀頂端靠攏的腿部交叉)；反覆的抽筋動作(抽筋)，尤其是當接觸或移動時；不正常姿勢，因肌肉緊張而保持肩、臂、腕、及指於不正常角度。症狀可妨害行走、移動或說話。嚴重、長期痙攣可導致肌肉攣縮，引起關節彎曲於一固定位置。

除了評價行走速度及腿部強健度之外，可評價痙攣。當評價時，在篩選診視及每一次後續的診視使用 Ashworth 痙攣分數評估痙攣。較佳地，在 LEMMT 之前評估，並包括評估六個下肢肌肉群組；身體右側及左側之膝屈肌、膝伸肌及髖部內收肌。在 LEMMT 之前獲得 Ashworth 分數。爲了一致性，評估者應在每一次診視使用相同程序。

投與持續釋放型 4-胺基吡啶在治療痙攣上亦可具有有利效果，特別是在下肢。在一些具體實施例中，投與含約 10mg 之 4-胺基吡啶之持續釋放型調配物於須此治療之 MS 病患。在一些具體實施例中，病患爲腎臟未受損，具有至少 30mL/min 之肌酸酐清除率。在一些具體實施例中，一或多種 4-胺基吡啶代謝物可以相等於 4-胺基吡啶持續釋放型調配物之有效劑量的劑量濃度被投與。

熟悉技術者將認定，本文所揭示之治療方法可用於罹患多發性硬化症之病患。更明確而言，該方法可用於治療罹患四種主要 MS 亞型之一的病患。尤其是，發明人考量治療病患之復發性-和緩性多發性硬化症之方法，包含每日二次投與含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物於該病患。另一方法被考量用於治療病患之次要進行性多發性硬化症，包含每日二次投與含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物於該病患。尤其是，該治療將處理伴隨行動能力不足之 MS。再者係爲一種治療病患之主要進行性多發性硬化症之方法，包含每日二次投與含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物於該病患。尤其

是，該治療將處理伴隨行動能力不足之 MS。最後，亦被考量的是一，一種治療病患之進行性復發性多發性硬化症之方法，包含每日二次投與含 10 毫克或以下之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物於該病患。尤其是，該治療將處理伴隨行動能力不足之 MS。

雖然本發明參照某些較佳具體實施例，已經敘述相當詳細，但其他變化形式仍屬可能。因此，附隨之申請專利範圍的精神及範疇並不受限於本說明，且較佳的變化形式包含於本說明書內。

【圖式簡單說明】

下列圖式構成本發明之一部分，並包括證明本揭示更詳細的某一面向。經由參考這些圖式中之一者，結合本文中特定具體實施例之詳細敘述可更加理解本發明。

第 1 圖顯示關於胺吡啶的資料。

第 2 圖為描述研究設計的流程圖。

第 3 圖為描述病患配置的流程圖。

第 4 圖為描述橫越治療群之計時行走反應率的圖。

第 5 圖為描述橫越期間形式之計時行走反應率的圖。

第 6 圖為描述計時行走反應者分析群之行走速度的變化的圖。

第 7 圖為描述下肢強度(LEMMT 分數)中自基線的變化的圖。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1095706/yo

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98130503

A61K31/44

(2009-10)

※申請日：98.9.10

※IPC 分類：

C07D213/13

(2009-10)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P37/00

(2009-10)

持續釋放型胺基吡啶組成物之用法

A61P43/00

(2009-10)

METHODS OF USING SUSTAINED RELEASE AMINOPYRIDINE

COMPOSITIONS

二、中文發明摘要：

本文之揭示為關於使用胺基吡啶（例如胺吡啶（fampridine））之方法及組成物，以改善具有髓鞘脫失症狀之病患的損傷，例如 MS。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein are methods and compositions related to use of aminopyridines, such as fampridine, to improve impairments of patients with a demyelinating condition, such as MS.

七、申請專利範圍：

- 1.一種於病患中治療多發性硬化症之方法，其包含每日二次投與含 10 毫克之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物於該病患，其中該多發性硬化症係選自復發性-和緩性多發性硬化症、次要進行性多發性硬化症、主要進行性多發性硬化症、及進行性-復發性多發性硬化症。
- 2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該持續釋放型胺基吡啶組成物包含 3-羥基-4-胺基吡啶及 3-羥基-4-胺基吡啶硫酸鹽之一或二者。
- 3.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中每日二次為每 12 小時。
- 4.一種於病患中治療多發性硬化症之方法，其包含
投與該病患免疫調節劑；及
每日二次投與該病患含 10 毫克之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物。
- 5.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該免疫調節劑選自干擾素、那他珠單抗(natalizumab)及格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽、及其之組合。
- 6.一種於病患中治療與多發性硬化症有關之痙攣之方法，其包含每日二次投與該病患含 10 毫克之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物，其中該病患之痙攣被減少。
- 7.一種於病患中治療多發性硬化症之方法，其包含
量測該病患之肌酸酐清除率；及
若該病患之肌酸酐清除率高於或等於 30ml/min，則每

日二次投與該病患含 10 毫克之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物。

8.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中量測該病患之肌酸酐清除率發生在開始投與該含 10 毫克之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物之前。

9.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中量測該病患之肌酸酐清除率發生在治療期間。

10.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中持續每日二次投與該病患含 10 毫克之 4-胺基吡啶持續釋放型組成物，除非該病患之肌酸酐清除率少於 30ml/min。

11.一種於病患中治療多發性硬化症之方法，其包含

量測該病患之肌酸酐清除率；及

投與含 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物，其中投與該病患之數量及頻率係根據所量測之肌酸酐清除率。

12.一種測試用於治療多發性硬化症之含 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物之效力之方法，其包含：

基於特定包攝及排除標準，評估研究之潛在病患，排除具有肌酸酐清除率低於約 30mL/min.之病患；

在接受安慰劑或胺吡啶-SR 之雙盲研究中，選定對於安慰劑及胺吡啶-SR 組別之已知部分病患，病患本身或評估者皆不知是投與安慰劑及胺吡啶-SR 何者；及

在經過 8 週治療過程，評估行走速度、腿部強健度及痙攣中之一或多者。

13.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中肌酸酐清除率係

在各評估之前獲得。

- 14.一種評估用於治療多發性硬化症之含 4-胺基吡啶之持續釋放型組成物之效力之方法，其包含

在接受安慰劑或胺吡啶-SR 之雙盲研究中，指定已知部分之具有多發性硬化症病患樣本為安慰劑及胺吡啶-SR 組別，病患本身或評估者皆不知是投與安慰劑及胺吡啶-SR 何者；及

在治療過程，評估該病患行走速度、腿部強健度及痙攣中之一或多者；

其中該病患樣本之大小應提供約 90%強度及 0.05 或以下之統計學上顯著程度。

- 15.如申請專利範圍第 14 項之方法，其進一步包含基於特定包攝及排除標準而評估研究之潛在病患。

- 16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該排除標準為肌酸酐清除率低於約 30mL/min。

- 17.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中治療過程為 8 週。

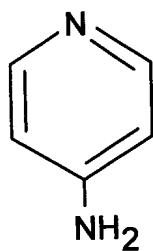
八、圖式：

化學名稱： 4-胺基吡啶

USAN： 胺吡啶

CAS 登記號： 504-24-5

化學結構：



分子式： $C_5H_6N_2$

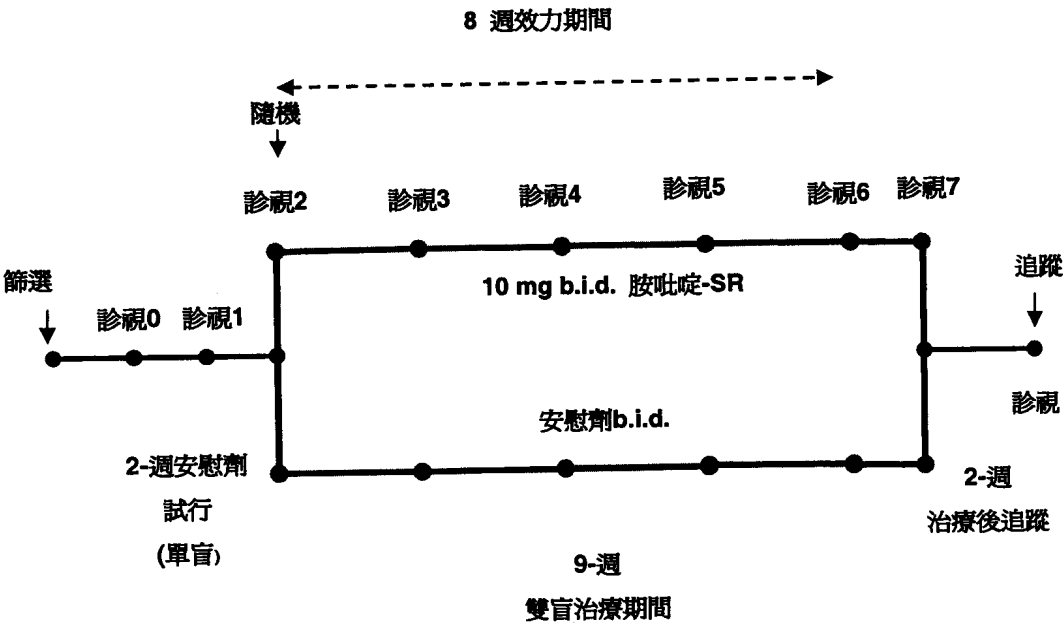
相對分子質量： 94.1

外觀： 白色固體

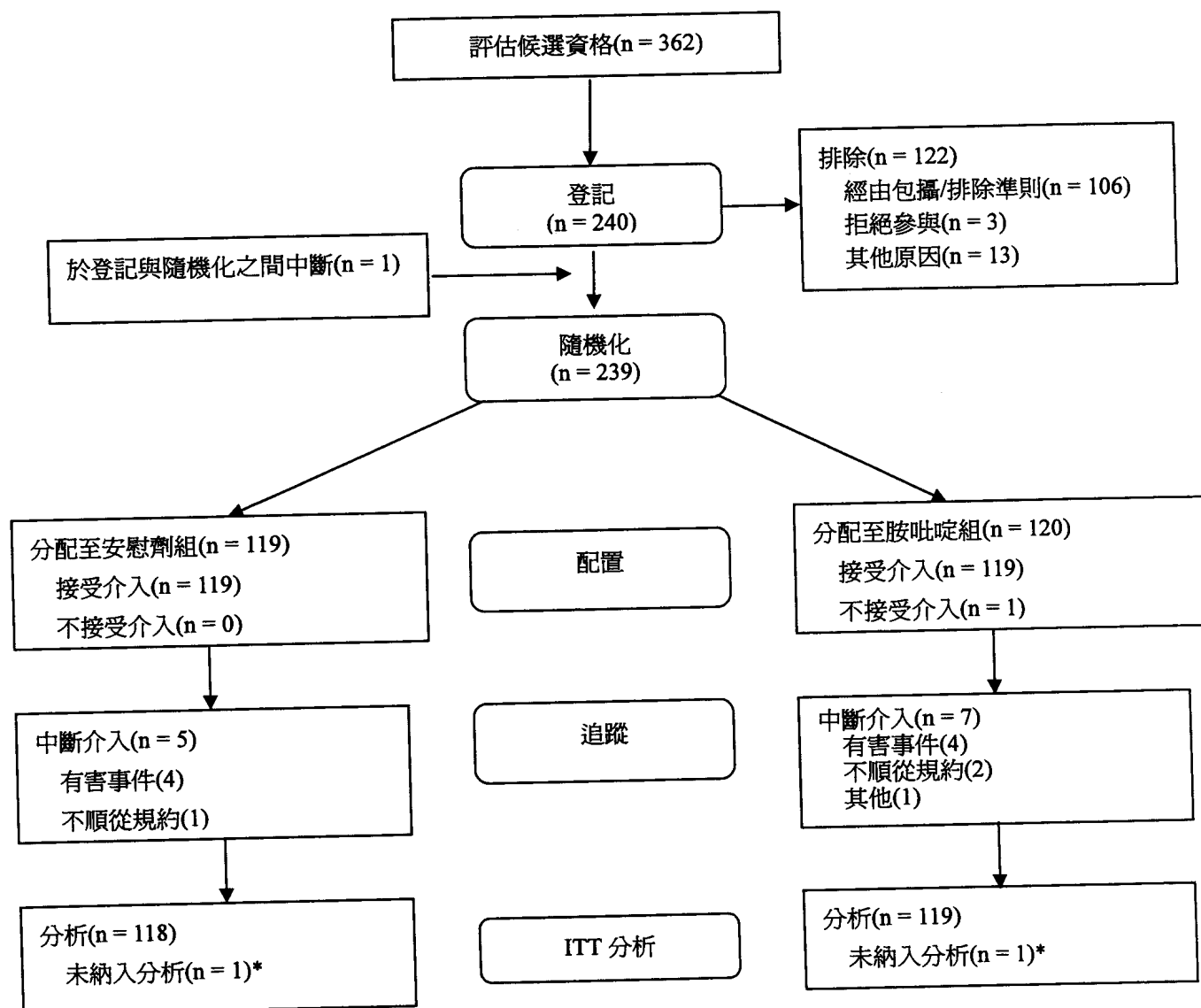
溶解度： 水溶解度 $\geq 50 \text{ mg/mL}$

熔點： 157 至 162°C

第1圖

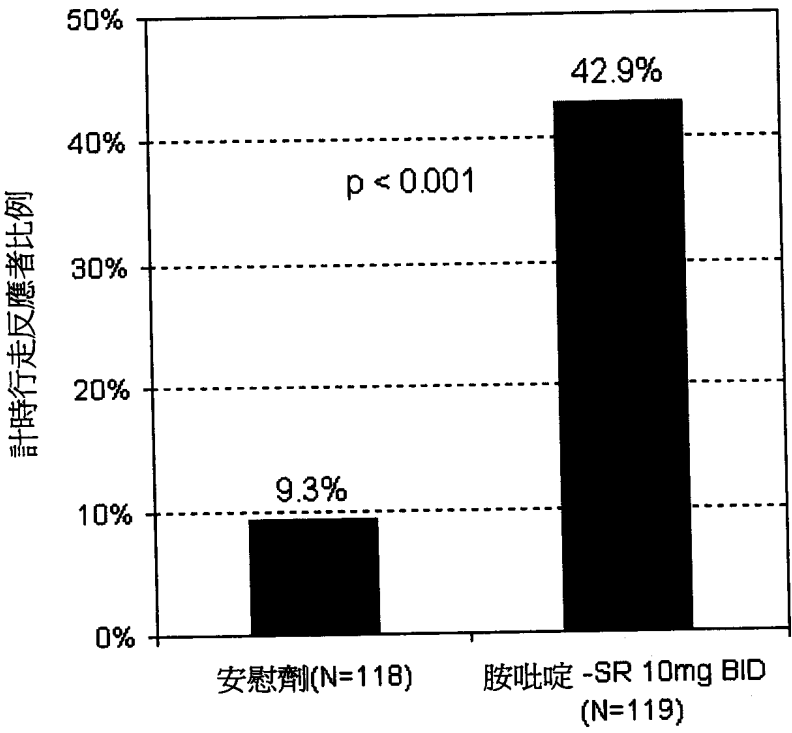


第 2 圖

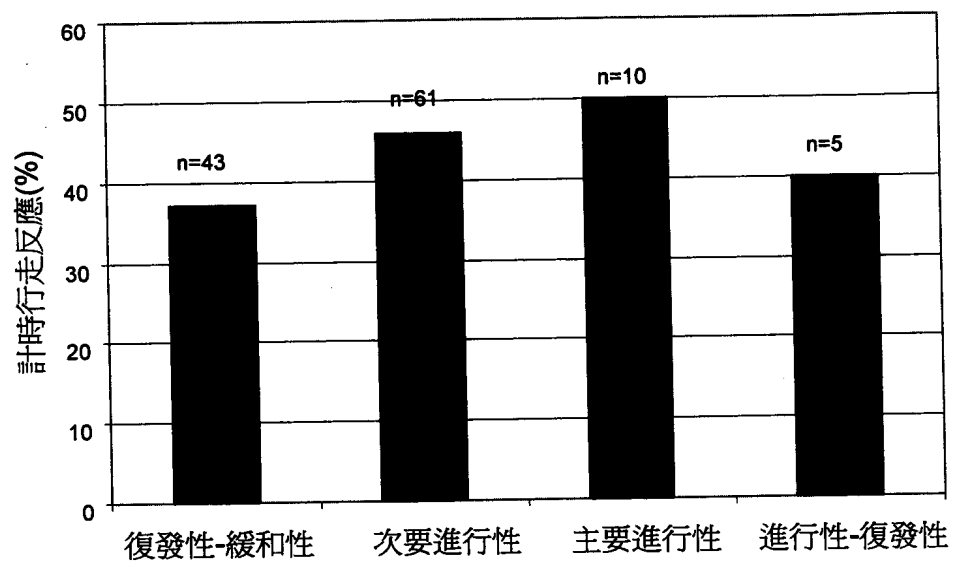


* 在完成任何預定雙盲評估之前中斷研究。

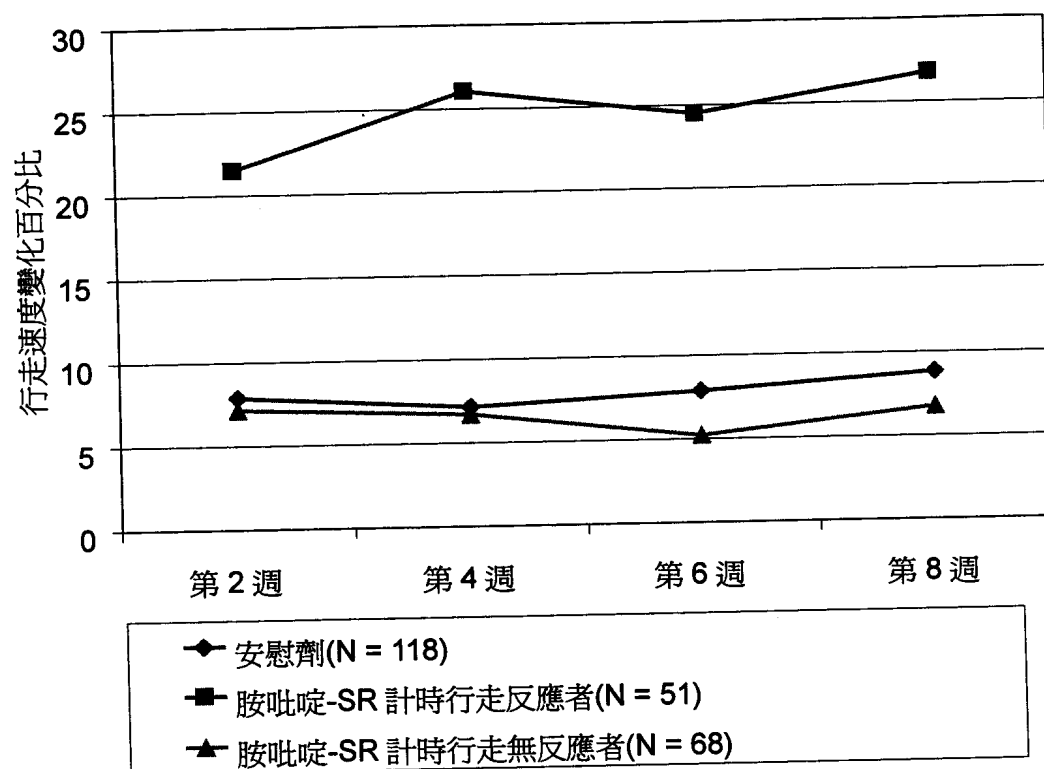
第 3 圖



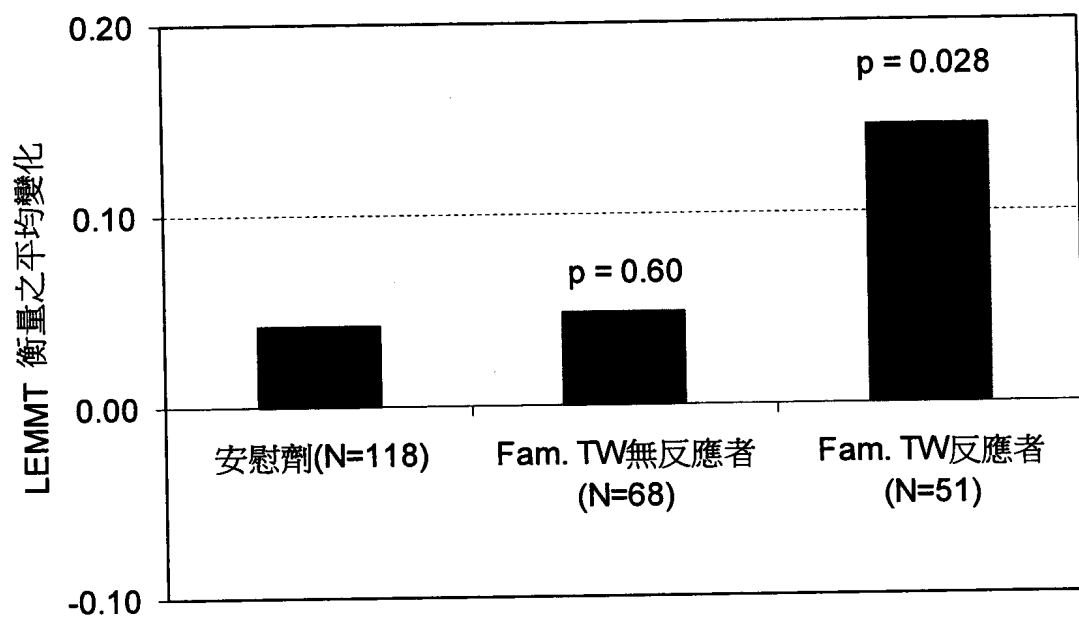
第 4 圖



第 5 圖



第6圖



第 7 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。