(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 201125562 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：099130003 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 03 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *C07D213/02 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/09/04 美國 61/240,100
(71)申請人：艾可達醫療公司 (美國) ACORDA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
(72)發明人：威索 湯馬士C WESSEL, THOMAS C. (CA)；布萊特 安德魯 BLIGHT, ANDREW (GB)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：14 共 42 頁

(54)名稱

在具有多發性硬化症病患上之持續釋放氨吡啶（ＦＡＭＰＲＩＤＩＮＥ）治療

SUSTAINED RELEASE FAMPRIDINE TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

(57)摘要

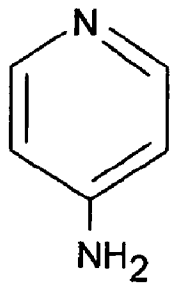
本發明揭示方法及組合物，其係關於使用胺基吡啶(諸如氨吡啶(fampridine))於改善患有脫髓鞘病症(諸如 MS)患者之損傷。

化學名稱： 4-胺基吡啶

美國命名協會： 氨吡啶

CAS登錄編號: 504-24-5

化學結構:



分子式: $C_5H_6N_2$

相對分子量: 94.1

外觀: 白色固體

溶解度: 水性溶解度≥50 mg/mL

熔點: 至 157 162 °C

(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 201125562 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：099130003 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 03 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *C07D213/02 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/09/04 美國 61/240,100
(71)申請人：艾可達醫療公司 (美國) ACORDA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
(72)發明人：威索 湯馬士C WESSEL, THOMAS C. (CA)；布萊特 安德魯 BLIGHT, ANDREW (GB)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：14 共 42 頁

(54)名稱

在具有多發性硬化症病患上之持續釋放氨吡啶（ＦＡＭＰＲＩＤＩＮＥ）治療

SUSTAINED RELEASE FAMPRIDINE TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

(57)摘要

本發明揭示方法及組合物，其係關於使用胺基吡啶(諸如氨吡啶(fampridine))於改善患有脫髓鞘病症(諸如 MS)患者之損傷。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案主張2009年9月4日申請之美國臨時專利申請案第61/240,100號之優先權，其全文以引用的方式併入本文中。

本發明關於一種影響大腦功能之病症。在特定實施例中，本發明關於一種持續釋放4-胺基吡啶以改善或穩定多發性硬化症(Multiple Sclerosis；MS)病患之用途。

【先前技術】

MS被認為是自體免疫疾病，且其特徵在於CNS中之脫髓鞘區域(病灶)。此特有的脫髓鞘作用及相關發炎反應會導致在跨越病灶神經纖維之異常脈衝傳導或傳導阻塞。病灶可遍佈CNS，但是某些部位(諸如視神經、腦幹、脊髓及腦室周圍區域)似乎特別容易受損。受損的動作電位傳導可能是最常被報導症狀(例如，麻痺、視覺異常、肌無力、眼球震顫、感覺異常及言語障礙)之主要因素。

隨著對醫療病症認知的不斷進步，認知功能障礙業已被視為MS患者之重要議題。控制性神經心理研究已顯示大部分多發性硬化症患者會經歷認知功能障礙。約50%患者的近期記憶、持續注意力、抽象概念之理解及信息處理速度會受損，但是語言功能相對未受到損傷(Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen 0, Comi G. Conference report: workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. Arch Neurol 1993;50:658-662.)。Rao等人證明患

有認知功能障礙之MS病患亞群比患有MS之認知正常之患者亞群不太可能受到雇用，不太可能參與交際及娛樂活動，且更需要個人協助，雖然該兩個亞群具有同等程度之身體缺陷(Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. 11. Impact on employment and social functioning. Neurology 1991;41:692-696.)。

除了控制釋放或持續釋放調配物以外，已使用靜脈內(i.v.)投藥及立即釋放(immediated-release；IR)口服膠囊調配物來進行氨吡啶(4-胺基吡啶)(fampridine)之研究。投與IR膠囊會導致氨吡啶在血漿中出現快速及短期的最高濃度。早期藥物動力學研究是利用口服投藥之立即釋放(IR)調配物進行的，該調配物係由氨吡啶粉末所組成，粉末含於明膠膠囊中或溶於口服溶液中。投藥會造成氨吡啶血漿濃度之快速改變，因此會引起不好的耐受性。隨後，持續釋放之基質錠劑(氨吡啶-SR)才被開發出來。若每天投與兩次，該氨吡啶-SR基質錠劑顯示具有經改良之安定性及合適的藥物動力學特性。

對患有多發性硬化症(MS)患者之研究(包括1、2及3期臨床試驗)顯示，藥物氨吡啶可改善多種受到此疾病損傷之神經功能，且該藥物對改善行走及腿力之作用特別受到關注。

此項技術中仍需要對改善大腦影響問題之方法，諸如MS患者及患有脫髓鞘病症及創傷症之其他患者群體中之認知障礙。

【發明內容】

在本專利說明書之描述、圖示及表格中，使用了許多術語。爲了清晰及統一理解說明書及請求項，提供以下定義：

定義

專業術語縮寫	解釋
ADME	吸收、分佈、新陳代謝及排泄
A_e	排藥量
APD_{30}, APD_{50}, APD_{90}	動作電位期間30%、50%、90%
AUC	濃度-時間曲線下方之面積
$AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$或$AUC_{(0-inf)}$	血漿濃度對時間曲線下方之面積，至最終計量濃度之面積，及外推至無窮大之面積
$AUC_{(0-12)}$, $AUC_{(0-24)}$	血漿濃度對時間曲線下方0至12小時，0至24小時之面積
b.i.d. (bid)	1日2次
^{14}C	放射性碳14
CHO	中國倉鼠卵巢
CI	信賴區間
CL/F	投藥後，視總體清除率
Cl_R	腎清除率
cm	釐米
C_{max}	所測定之血漿濃度最大值
CNS	中樞神經系統
CR	控制釋放
CrCl	肌酸酐清除率
$CumA_e$	累積排藥量
CYP, CYP 450	細胞色素p450同功酶

專業術語縮寫	解釋
ECG	心電圖
EEG	腦電圖
F	雌性
FOB	功能觀察電池組
4-AP	4-胺基吡啶
g, kg, mg, μg, ng	克、千克、毫克、微米、奈克
GABA	γ-胺基丁酸
GLP	優良實驗室操作規範
h, hr	小時
HDPE	高密度聚乙烯
hERG	人類ether-à-go-go相關基因
HPLC	高效液體層析
IC_{50}	50%抑制濃度
I_{Kr}	在hERG分析中測定之鉀離子通道之活性
改善	指明所希望方向中參數之變化。如本文所使用「改善」亦包含使原本將惡化或向不希望之方向移動之參數穩定
IND	新藥物研究應用
IR	立即釋放
i.v. (iv)	靜脈內
K^+	鉀
K_{el}	消除常數
L, mL	升，毫升
LCMS, LC/MS/MS	液相層析/質譜法
LD_{50}	半致死劑量
Ln	自然對數
LOQ	定量限制
M	雄性

專業術語縮寫	解釋
min	分鐘
mM, μM	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	無檢測
NDA	新藥應用
NE	無法評估
NF	美國國家藥品集
NOAEL	未觀察到不利作用之含量
NOEL	未觀察到作用之含量
norm	標準化
NZ	紐西蘭
P_{app}	視滲透係數
p.o.	口服
SAE	嚴重不良事件
SCI	脊髓損傷
SD	標準偏差
sec	秒
SEM	平均標準誤差
SPF	無特定病原
SR	持續釋放
SS	恆態
$t_{1/2}$	視終端消除半衰期
t.i.d. (tid)	1日3次
TK	毒物代謝動力學

專業術語縮寫	解釋
TLC	薄層層析
T_{max}	所測定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}	恆態下之分佈體積

當單詞「一」與單詞「包含」或其他請求項中之開放語言結合使用時，其表示「一或多個」。

【實施方式】

所附圖式是本說明書的部分，且所包含之圖示係為以更詳細說明本揭示內容某些態樣。參考此等圖式其中之一並配合本專利說明書所呈現詳細描述之特定實施例更可瞭解本發明。

氨吡啶(fampridine)係(K+)離子通道阻斷劑，其目前在臨床上被評估可作為改善多發性硬化症(MS)患者之神經及肌肉功能之療法。氨吡啶是美國命名協會(United States Adopted Name；USAN)所稱的化學物4-胺基吡啶(4 AP)，其分子式為$C_5H_6N_2$及分子量為94.1。本專利說明書全文所使用「氨吡啶」及「4-胺基吡啶」均係表示活性藥物物質。氨吡啶業已以自5至40 mg不同濃度調配成持續釋放(SR)基質錠劑。

氨吡啶-SR(可以商標Ampyra®購自Acorda Therapeutics, Hawthorne NY)可以10 mg濃度之錠劑使用。在一個實施例中，每一錠劑中通常包括下列的賦形劑：羥丙甲基纖維

素、USP；微晶纖維素、USP；膠體二氧化矽、NF；硬脂酸鎂、USP及白色膜衣配料(Opadry White)。

在藥理學上，4-胺基吡啶之阻斷K+通道性質及其對脫髓鞘神經纖維製劑中動作電位傳導之作用已進行詳盡的特徵分析。在與臨床實驗相關之0.2至2 μM(18至180 ng/mL)範圍內之較低濃度下，4-胺基吡啶會阻斷神經元中某些電壓依賴型之K+通道。此特徵似乎可解釋該藥物用以恢復動作電位在脫髓鞘神經纖維中傳導的能力。在較高的濃度(毫莫耳)下，氨吡啶會影響神經及非神經組織兩者中之其他類型之K+通道。再極化K+電流之阻斷封閉會藉由增加突觸前動作電位之持續時間而增加整個神經系統中的突觸傳輸。與突觸前神經末梢之興奮性增加一致的一系列所神經作用係伴隨臨床上相關劑量之氨吡啶而產生。

對軸突傳導阻斷之作用

經以低濃度4-胺基吡啶所阻斷之K+通道係造成神經元動作電位再極化之部分原因。此等原因似乎包括成年哺乳動物之髓鞘神經纖維的髓鞘下方所發現者。此等通道主要是位於軸突之神經副節或節間薄膜中(Waxman and Ritchie, 1993)，其中該等通道不會受到動作電位通過而顯著激活，因為髓鞘可作為電屏蔽之用。因此，正常成人髓鞘軸突之動作電位對濃度低於100 μM(9.4 μg/mL)之4-胺基吡啶幾乎不敏感或不敏感(Shi及Blight, 1997)。1 mM以上之濃度(94.1 μg/mL)可能藉由與泄漏通道相互作用而導致軸突靜止電位逐步去極化(Shi及Blight, 1997)。

當軸突脫髓鞘時，結間膜及其離子通道在動作電位期間暴露於較大電力瞬態。在此等條件下，離子電流通過K+通道之泄漏可造成動作電位傳導阻斷之現象(Waxman及Ritchie, 1993)。4-胺基吡啶可藉由阻斷此等暴露之通道及抑制再極化作用而延長神經動作電位(Sherratt等人，1980)。此係與該藥物在某些脫髓鞘嚴重之軸突(Bostock等人，1981; Targ及Kocsis, 1985)，包括在長期損傷及部分髓鞘再生之哺乳動物脊髓中者(Blight, 1989; Shi及Blight, 1997)，克服傳導阻斷及增加傳導安全因素之能力一致。另外的研究(Shi等人，1997)顯示，4-胺基吡啶在天竺鼠慢性受損脊髓中之作用出現在濃度閾值0.2至1 μM(19.1至94.1 ng/mL)之間，儘管在此組織中最有效在約10 μM(941 ng/mL)。

自發性或回應單一刺激之重複脈衝活性發生在某些暴露於活體外較高量[0.1至1 mM(9.4至94.1 μg/mL)]4-胺基吡啶之脫髓鞘軸突中(Blight, 1989; Bowe等人，1987; Targ及Kocsis, 1985)。較低濃度對敏感神經元或神經末梢之相似作用可解釋靜脈輸注區域之感覺異常及疼痛，這些已被報導為人類個體在臨床上暴露於4-胺基吡啶之副作用。但是，有些未發表之數據顯示，在0.25至1 μM(23.5至94.1 ng/mL)範圍內之較低臨床相關濃度，重複自發的活性發生在該等神經纖維中。

已瞭解，K+電流之阻斷會擴大整個腦及脊髓中之突觸傳輸。一系列神經作用隨著中樞神經系統(CNS)中4-胺基

吡啶之濃度增加而發生，直至及包括引發癲癇發作(seizures)。各種活體外腦切片實驗已顯示，當用含有5至500 μM(0.47至47 μg/mL)4-胺基吡啶之溶液傾注組織時，癲癇樣放電波產生於大鼠的杏仁核(Gean, 1990)及海馬體(Rutecki等人，1987)。在大劑量4-胺基吡啶後，可見動物癲癇發作活性，而癲癇發作活性係該藥物毒物學曲線之一部分。在投與極大劑量之4-胺基吡啶(5至20 mg/ kg)後，記錄除大腦貓的脊髓中同步爆發活性(synchronous bursting activity)，預計該區域中會產生數百ng/mL之血漿量(Dubuc等人，1986)。本專利說明書首次揭示此等神經作用為治療神經認知損傷(及相關之神經精神問題)之一個態樣，且藉由本發明之方法克服。

吸收

4-胺基吡啶經口服投藥可被快速地吸收。在原位研究中，4-胺基吡啶自小腸內之吸收比胃的吸收快。胃及小腸的吸收半衰期分別係108.8分鐘及40.2分鐘。在利用血管灌注大鼠腸道部分之活體外研究中，與滲透性較差之標記相比(阿替洛爾(atenolol)；小腸上部為1.9 cm/秒及大腸為0 cm/秒)，4-胺基吡啶之區域性視滲透係數($P_{app}\times10^{-6}$，cm/秒)在小腸上部較高(22.7 cm/秒)，且朝向大腸末端降低(2.9 cm/秒)(Raoof等人，1997)。

動物經口服投與4-胺基吡啶(非持續釋放)後，給藥1小時內會出現峰值血漿濃度。經以i.v.及p.o.投與4-胺基吡啶(2 mg/kg)後，根據血漿濃度對時間曲線($AUC_{(0-\infty)}$)下的面積

之比較，雄性大鼠中4-胺基吡啶的生物可利用性約66.5%，而雌性大鼠為55%(M 2001-03)。經以口服投藥，雌性大鼠之峰值血漿濃度係38%，低於雄性大鼠，雖然兩者($AUC_{(0-\infty)}$)及體重相似；經以i.v.投藥之雄性及雌性間的AUC值沒有不同。

利用^{14}C標記之4-胺基吡啶(1 mg/kg)投與大鼠及狗進行研究，^{14}C標記之4-胺基吡啶(1 mg/kg)係於溶液中以強飼法單次口服劑量投與。在這兩種物種中，^{14}C 4-胺基吡啶被快速地吸收。這兩種物種在0.5至1小時內血漿含量會達到頂峰。以AUC所表示之峰值血漿含量(Cmax)及吸收程度，狗所得之數值比投與相同mg/kg基礎劑量之大鼠中高約4倍。在此等研究中，兩物種任一種沒有明顯性別差異。此等結果摘錄在表1。

表1：大鼠及狗經以單次口服投與^{14}C-4-胺基吡啶1 mg/kg後之吸收數據之總結(研究編號HWI 6379-101及HWI 6379-102)

參數	大鼠 (HWI 6379-101研究)		狗 (HWI 6379-102研究)	
	雄性(N=3[1])	雌性(N=3[1])	雄性(N=3)	雌性(N=3)
C_{max} (μg/g)	0.189 ± 0.0202	0.168 ± 0.0157	0.574 ± 0.1230	0.635 ± 0.1028
T_{max}(小時)	1.0	0.5	1.0 ± 0	0.8 ± 0.3
AUC (μg·小時/mL)	0.498 ± 0.0176	0.506 ± 0.0633	2.03 ± 0.406	1.92 ± 0.150
$t_{½}$ (小時)	1.1 ± 0.04	1.4 ± 0.17	2.1 ± 0.14	1.8 ± 0.04

1.各時間點

當經口投藥時，氨吡啶可完全自腸胃道中吸收。兩種IR

錠劑調配物之絕對生物可利用性所記載係95%(Uges等人，1982)。氨吡啶-SR錠劑之絕對生物可利用性未經評估，但是相對生物可利用性(與口服水溶液相比)係95%。除非以經改質基質投藥，否則吸收是快速的。當將10 mg劑量之單次氨吡啶-SR錠劑投與呈禁食狀態之健康志願者時，在不同研究中平均峰值濃度是自17.3 ng/mL至21.6 ng/mL範圍之間，且會在投藥後3至4小時出現(T_{max})。相較之下，利用相同10 mg劑量之氨吡啶口服溶液所達到之C_{max}為42.7 ng/mL，其大約在投藥後1.1小時出現。暴露量與劑量成比例增加，且安定狀態之最大濃度係約29至37%，其高於單次劑量值。

表2闡述10 mg及25 mg單次劑量之劑量比例性及固態口服劑型及口服溶液之相對生物可利用性

表2：在健康成年志願者中實施之相對生物可利用性/生物等效性概括研究結果(N=26具數據)

參數	劑量			10 mg對溶液		10 mg對25 mg (經調節之劑量)	
	氨吡啶SR錠劑劑量		緩衝溶液(0.83 mg/mL)	幾何平均值*之比率	90% CI	幾何平均值*之比率	90% CI
	10 mg	25 mg	10 mg				
ln-C_{max}	2.91	3.77	3.73	43.6	41.07-46.35	104.3	98.07-110.88
ln-$AUC_{(0-t)}$	5.21	6.09	5.35	86.7	80.60-93.26	102.1	94.96-109.99
ln-$AUC_{(0-inf)}$	5.37	6.17	5.42	94.7	88.23-101.55	110.9	103.20-119.25

經以單次劑量投與氨吡啶-SR之暴露量劑量比例係在表3中闡述。經以多次劑量投與氨吡啶-SR之藥物動力學分佈係在表4中闡述。

表3：MS患者經以單次口服投與氨吡啶-SR錠劑之標準化劑量之藥物動力學參數值(平均值±SEM)

參數	劑量 (mg)			
	5 (n=24)	**10 (n=24)**	**15 (n=24)**	**20 (n=23)**
標準化C_{max}* (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
標準化AUC*(ng·小時/mL)	122.1 ± 9.4	122.1 ± 9.4	131.5 ± 7.4	127.8 ± 6.9
$t_{½}$(小時)	5.8 ± 0.5	5.6 ± 0.4	5.5 ± 0.4	5.1 ± 0.3
Cl/F(mL/分鐘)	619.8 ± 36.2	641.4 ± 39.1	632.4 ± 39.0	653.9 ± 37.1

*標準化至5 mg劑量

表4：20名MS患者經以多次投與氨吡啶-SR錠劑(40 mg/天，20 mg b.i.d)之藥物動力學參數值(平均值及95% CI)

天	參數				
	C_{max} (ng/mL)	**T_{max} (小時)**	**$AUC_{(0-12)}$ (ng·小時/mL)**	**$t_{½}$ (小時)**	**Cl/F (mL/分鐘)**
第1天	48.6 (42.0, 55.3)	3.8 (3.2, 4.3)	NE	NE	NE
第7/8天	66.7 (57.5, 76.0)	3.3 (2.8, 3.9)	531 (452, 610)	NE	700 (557, 844)
第14/15天	62.6(55.7, 69.4)	3.3(2.6, 3.9)	499(446, 552)	5.8(5.0, 6.6)	703(621, 786)

NE=未評估

分佈

大鼠處於安定狀態下之體積分佈(V_{dss})業已報導約為總體體積(未根據生物可利用性調整)。經將4-胺基吡啶(2 mg/kg)以單次p.o.劑量投至雄性及雌性大鼠後，雌性之V_{dss}

低於雄性13%(雄性為1094.4 mL，雌性為947.5 mL)；但是，該差異不具有統計學上明顯性。此外，當根據體重差異調整時，雄性及雌性之間並沒有不同(2%)。

在單次劑量投藥研究中，將^{14}C-標記4-胺基吡啶(1 mg/kg)以p.o.投與大鼠。在投藥後1、3、8及24小時之各時間點殺死三隻動物，收集血液並切除組織用於確定放射性。投藥後1小時(相當於峰值血漿濃度之時間)，檢測所收集之所有組織中的放射活性。該數量代表劑量之較小百分率；但是，該劑量僅占總體之58.3%。最高濃度係在肝臟(2.6%)、腎臟(1.6%)及血液(0.7%)中；51%放射性是在屠體(主要是腸胃道及肌骨系統)。自組織中排除之半衰期為1.1至2.0小時之間。投藥後3小時，所有組織中所檢測之放射性之量可忽略(除了屠體以外，其含有放射活性劑量15.4%)。

進行活體外研究，以評估結合在大鼠及狗血漿中之血漿蛋白質。使用5、50或500 ng/mL之4-胺基吡啶濃度。4-胺基吡啶主要是非結合的，且在三種測試濃度下皆具有較高的游離藥物部分。透析4小時後，大鼠血漿中游離藥物之平均百分率為73至94%之間，而狗血漿中為88至97%之間。

有關描述4-胺基吡啶之分佈穿過血液:大腦障壁、穿過胎盤進入乳汁中之特定研究尚未經證實。但是，在大鼠中，在組織對血液之比率分別為3.07及1.48之大腦及小腦中檢測到^{14}C-標記之4-胺基吡啶，其表明經口服投藥之4-胺基

吡啶可穿過血液大腦障壁。4-胺基吡啶係以自血液中消除之相似的速率自大腦中消除。特定而言，4-胺基吡啶自腦組織(小腦及大腦)及血液中之消除半衰期相似(分別為1.24、1.63及1.21小時)。

氨吡啶大部分未結合至血漿蛋白質(97至99%)。單一20 mg靜脈內劑量投藥之平均Vd係2.6 L/kg，大大超過全身含水量(Uges等人，1982)，其與接受氨吡啶-SR錠劑之健康志願者及SCI患者中的計算值相似。血漿濃度-時間曲線係具有快速起始分佈階段的兩或三個隔間之一。唾液中存在可測量之濃度。

毒物學

在單一及重複劑量毒性研究中，給藥方案大大地影響所有研究物種(可能小鼠除外)之死亡率及臨床症狀之發生率。通常，當以單一大劑量投與4-胺基吡啶與同樣之總劑量等分兩次、三次或四次分次劑量投藥相比時，顯示死亡率較高及不良臨床症狀發生率較多。經口投與4-胺基吡啶之毒性反應快速地發作，最常在投藥後2小時內發生。

單一大劑量或重複低劑量投藥後，所有研究物種的臨床症狀顯示相似，包括顫動、抽搐、失調症、呼吸困難、瞳孔散大、虛脫、發聲異常、呼吸急促、過度流涎、步態異常及興奮過度及過低。此等臨床症狀並不意外且表示4-胺基吡啶之誇大的藥理學。

在有關使用氨吡啶之控制性臨床研究中，身體系統最常見之不良事件發生於神經系統、「全身」及消化系統。頭

昏、失眠、感覺異常、疼痛、頭痛及虛弱係最常見之神經系統不良事件，而噁心係消化系統中所報導最頻繁之事件。

已經報導利用氨吡啶-SR於MS患者及包括脊髓損傷之其他群體中最常見的有關治療的不良事件可廣泛地分類為對神經系統之興奮作用，此與該化合物之鉀通道阻斷活性相符。此等不良事件包括頭昏、感覺異常、失眠、平衡紊亂、焦慮、混亂及癲癇發作。雖然該等事件發生率增加似乎某種程度與劑量相關，但個體易感性相當多變。用於降低MS患者癲癇發作閾值之電位似乎比用於脊髓損傷患者之電位更顯著，其可能是由於該藥物阻斷通道之性質與某些個體MS腦病理學之相互作用所造成。

調配物及投藥

為了便於投藥及藥劑均質性，調配成非經腸組合物係特別有利的。如本專利說明書使用之單位劑型意指適合作為待治療患者之單一劑量之物理性分離單位；每一單位含有預定數量之治療化合物以產生與所需之醫藥載劑相關之所希望的治療作用。藉由且直接根據(a)該治療化合物之獨特特徵及意欲達成之特定治療作用，及(b)化合用於治療患者中篩選症狀之治療化合物之技術中之固有限制，規定用於本發明單位劑型之說明書。單位劑型可為錠劑或氣泡包裝。在某些投藥流程中，患者每次可使用超過單次單位劑量，例如，消耗含於氣泡包裝之單獨氣泡中之兩片錠劑。

以足以治療與患者病症相關之病症治療上有效劑量投與

活性化合物。「治療上有效量」較佳使患者病症之症狀程度相對於未治療患者減少至少約20%，更佳至少約40%，甚至更佳至少約60%，及更佳至少約80%。例如，可在預測治療人體疾病之效力之動物模型系統(諸如本文描述之模型系統)中評估化合物之效能。

可藉由物理及生理因素(諸如年齡、性別、體重、病症之嚴重度、所治療疾病之類型、先前或並存的治療性干預、患者之自發病及投藥路徑)確定本揭示內容之化合物或包含投至患者之本揭示內容化合物之組合物之實際劑量。此等因素可藉由熟習此項技術者確定。通常負責投藥之醫生將確定組合物中活性成分之濃度及用於患者之合適劑量。在任一併發症事件中可藉由個人醫生調整劑量。

組合治療

本發明組合物及方法可用於諸多治療或預防應用中。爲了增加利用本發明組合物(例如，胺基吡啶)治療之有效性或增強其他療法(第二療法)之防護，希望此等組合物及方法與其他在治療、改善或預防疾病及病理病症(例如認知功能障礙或損傷)中有效之試劑及方法組合。

可使用各種組合；例如，胺基吡啶或其衍生物或類似物係「A」，而第二種療法(例如，膽鹼酯酶抑制劑(諸如多奈哌齊(donepezil)、雷斯替明(rivastigmine)及加蘭他敏(galantamine)))係「B」，非限制性組合系列包括：

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

將本發明組合物投與患者將遵照用於本文所述投藥一般性流程，及若有毒性，則將治療毒性含量列入考量，遵照用於特定第二種療法之投藥一般性流程。當有需要時，重複治療週期是可預期的。亦預期諸多標準療法可應用於與所描述之療法組合中。

套組：

套組包含本發明示例性實施例。該套組可包含外部貯器或所配置之以容納一或多個內部貯器/容器、用具及/或說明書之容器。根據本發明用具可包含用於投與藥物之物件，諸如貼片、吸入裝置、流體容器杯、注射器或注射針。本發明組合物可包含在本發明之貯器內。本發明貯器可包含足夠數量之本發明組合物用於多次投藥，或可係呈單位或單次劑型。本發明套組通常包含根據本發明投藥說明書。本文主張或顯示之任意投藥方式可構成該說明書之若干部分。在一個實施例中，說明書表明一日兩次投用本發明組合物。可將說明書附至本發明之任意容器/貯器中。或者，可將說明書複印在本發明貯器上或壓印在其中或成為其組件。套組亦可包含使用套組組件之說明及任意未包含在套組中之其他試劑之用途。預計該等試劑係本發明套組之實施例。但是，該等套組不限於以上確定之特定物件，且可包括直接或間接用於治療認知功能障礙或認知損傷之任意試劑。

已自參與持續開放標籤延長研究之多發性硬化症患者中之口服持續釋放氨吡啶(氨吡啶-SR)之效力及安全性之臨時評估中獲得訊息。來自首次3期氨吡啶-SR試驗(稱為MS-F203)之長期延長研究之數據顯示，24.9%延長研究參與者符合治療一年後延長行走時間反應者(ETWR)之標準，並顯示在兩年時間內行走速度得到改善。此外，兩年內所觀察到之此研究中，氨吡啶-SR之安全性曲線與先前對照安慰劑試驗一致。

先前，氨吡啶在MS之3期研究顯示行走能力得到改善。目前之數據係來自延長研究(MS- MS-F203係雙盲、3期研究，在MS-F203中，將患者隨機分為3:1之比例，1日2次投用10 mg氨吡啶-SR或安慰劑)。主要結果在25英尺行走速度(行走時間反應)得到了一致性地改善。

在起初來自MS-F203之患者之開放標籤治療期間，F203EXT檢測效能及安全性。MS-F203 EXT研究(持續)係對於參與MS-F203之患者之延長研究，其涉及利用1日2次投用10 mg氨吡啶-SR之開放標籤治療。在該研究中，先經過門診篩選，隨後在第2週、第3個月、第6個月及以後之每6個月就診。在各次就診時進行安全性評估、25英尺行走時間評估、主治醫師及受試者整體感覺。每2年進行EDSS評估。MS-F203 EXT研究之時刻表及暴露情況(2008年11月30日截止數據)如下：首位患者在2005年12月13日參加。平均暴露時間係2.1年(9天至3年之間)。總暴露量係565患者-年。

203 EXT試驗設計

在MS-F203研究之14週控制安慰劑部分，在氨吡啶-SR群體中有34.8%之受試者定義為行走時間反應者(相較安慰劑群體有8.3%)。在控制安慰劑研究，在283名完成該研究參與者中有269名(包括定義為行走時間反應者、非反應者及來自安慰劑群體之參與者)加入開放標籤延長研究(203EXT)。所有該延長研究之參與者均以1天2次投與10 mg氨吡啶-SR治療，且在第2週、第14週、第26週、第52週、第78週及第104週進行臨床評估。

將延長研究之行走時間反應定義為在大多數前4次開放標籤就診(2、14、26及52週)時與未治療時最快速度相比，其行走較快，其係在控制安慰劑試驗期間之5個不同的時間點測定及延長研究起始再次測定。使用25英尺行走時間(T25W)測定行走速度。

在目前分析之時間上，參與者接受長達3年之治療，平均暴露時間為2.1年及總暴露量565患者-年。參與該延長試驗269名受試者中共有187名(69.7%)仍參與臨時分析。超過一半研究參與者被診斷為次發漸進型MS(52.8%)，及剩餘者被診斷為復發-緩解型MS(28.6%)、初發漸進型MS(14.9%)及惡化復發型(3.7%)。

203EXT結果

經1天2次10 mg氨吡啶-SR治療1年後，在269名研究參與者中有66名(24.9%)係為延長行走時間反應者(Extention Timed Walk Responder；ETWR)。ETWR顯示，與未接受

治療時所得之最佳速度相比，治療12個月後之行走速度就診觀察平均改善>30%而治療24個月則改善22%。延長行走時間非反應者顯示在24個月時間之平均行走速度下降8%。與非反應者相比，對於ETWR之患者及主治醫師整體印象分數在統計學上亦存在明顯改善($p<0.005$)。

在定義為行走時間反應者參與者之控制安慰劑試驗中，在延長研究中經1年後，有42.9%符合ETWR的標準。此外，定義為行走時間反應者參與者之控制安慰劑試驗中有19.7%符合ETWR標準，及控制安慰劑試驗中有16.2%接受安慰劑之受試者符合ETWR標準。

在控制安慰劑試驗之初始時，使用擴展殘疾狀態評分(Expanded Disability Status Score；EDSS)評估所有研究參與者之整體失能狀態，然後在延長研究2年後再次評估。基線處之平均EDSS評分為5.76，其代表明顯失能狀態。在延長研究2年後，與非反應者之EDSS基線+0.4相比，ETWR中變為-0.1($p=0.018$)。EDSS評分之增加代表失能狀態惡化。

設計/方法：患者以1天2次之10 mg氨吡啶治療，且在第2、14及26週及此後每6個月進行臨床評估。有資格之適任標準包括：確定為MS；年齡18至70歲；在MS-F203之篩選下25英尺行走時間(T25FW)為8至45秒。在多數就診期間，以比未治療時之最快速度快的延長行走時間反應者(ETWR)之比例來分析效能。

結果：完成MS-F203之283名患者中有269名參與MS-

F203EXT，且263名至少進行1項正在治療的評估。在此臨時分析，患者接受長達2.6年的治療(平均暴露時間1.9年)，196名依舊保持活動性，24名因為不良事件終止，而有59名經歷至少1次嚴重不良事件(最常見係MS復發)。共計66名(24.9%)係ETWR，並顯示在1年治療期內每次就診觀察之行走速度平均改善>30%，在24個月時，則平均改善降至22%。相反地，延長行走時間非反應者顯示2年內平均T25FW速度下降8%。與非反應者相比，對於ETWR之受試者及主治醫師總體印象分數在統計學上有明顯改善($p<0.005$)。

結論/相關性：開放標籤研究之保持力比率1年後為82.9%，而2年後為75%。反應者群體2年後亦發現持續行走速度改善。在開放標籤治療2年期間，經以4-胺基吡啶治療之MS患者顯示行走速度一貫性地提高，其在臨床上是具有意義的。此研究是以氨吡啶治療之長期效能之首個證據，未發現有新的安全性問題。因此，開放標籤研究中有高的保持力比率：1年時為82.9%，2年時為75.0%。有一小群病患在2年內之行走速度持續改善，未發現有新的安全性訊息。1天2次10 mg下之過度放電之發病率與所預期之背景比率及其他MS試驗是相符的。

氨吡啶-SR被認為是安全並可長期使用。特定言之，該藥物發現可用於(例如)一致性改善25英尺行走時間(行走時間反應)之行走速度。此等對於氨吡啶-SR之長期數據是重要的，因為此藥劑可作為MS患者之慢性療法。該數據顯

示，在2年內氨吡啶-SR可持續性、臨床上有意義地改善一群小群體MS患者之行走速度。

【圖式簡單說明】

圖1顯示關於氨吡啶之資訊；

圖2 MS-F203主要指標：氨吡啶-SR會增加行走時間；

圖3患者配置處理情況；

圖4人數統計之基礎資料；

圖5 MS-F203總體患者保持力；

圖6 MS-F203總體患者保持力；

圖7延長行走時間；

圖8以延長行走時間之反應群體所測行走速度之改變；

圖9以延長反應群體所測之保持力；

圖10以延長反應群體所測之整體評分；

圖11行走時間反應在雙盲及延長研究間之關係；

圖12 MS F203 EXT：不良事件；

圖13 MS-F203 EXT：最常見之TEAEs；及

圖14緊急治療出現在>1名患者中之嚴重不良事件。

201125562

發明專利說明書

（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： 99130003 A61K 31/435 (2006.01)

※ 申請日： 99.9.3 ※IPC 分類： C07D 213/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

在具有多發性硬化症病患上之持續釋放氨吡啶(FAMPRIDINE)治療

SUSTAINED RELEASE FAMPRIDINE TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

二、中文發明摘要：

本發明揭示方法及組合物，其係關於使用胺基吡啶(諸如氨吡啶(fampridine))於改善患有脫髓鞘病症(諸如MS)患者之損傷。

三、英文發明摘要：

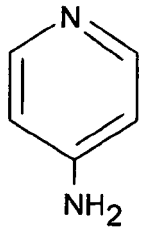
Disclosed herein are methods and compositions related to use of aminopyridines, such as fampridine, to improve impairments of patients with a demyelinating condition, such as MS.

七、申請專利範圍：

1. 一種4-胺基吡啶於長期間(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或18個月以上)之使用方法，其使脫髓鞘病症(諸如MS)患者獲得治療益處，如本說明書所述。
2. 一種4-胺基吡啶於長期間(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或18年以上)之使用方法，其使脫髓鞘病症(諸如MS)患者獲得治療益處，如本說明書所述。
3. 如請求項1或2之方法，其中行走速度改善。

八、圖式：

化學名稱：　4-胺基吡啶
美國命名協會：　氨吡啶
CAS登錄編號:　504-24-5
化學結構:



分子式:　$C_5H_6N_2$
相對分子量:　94.1
外觀:　白色固體
溶解度:　水性溶解度≥50 mg/mL
熔點:　至　157　162 °C

圖 1

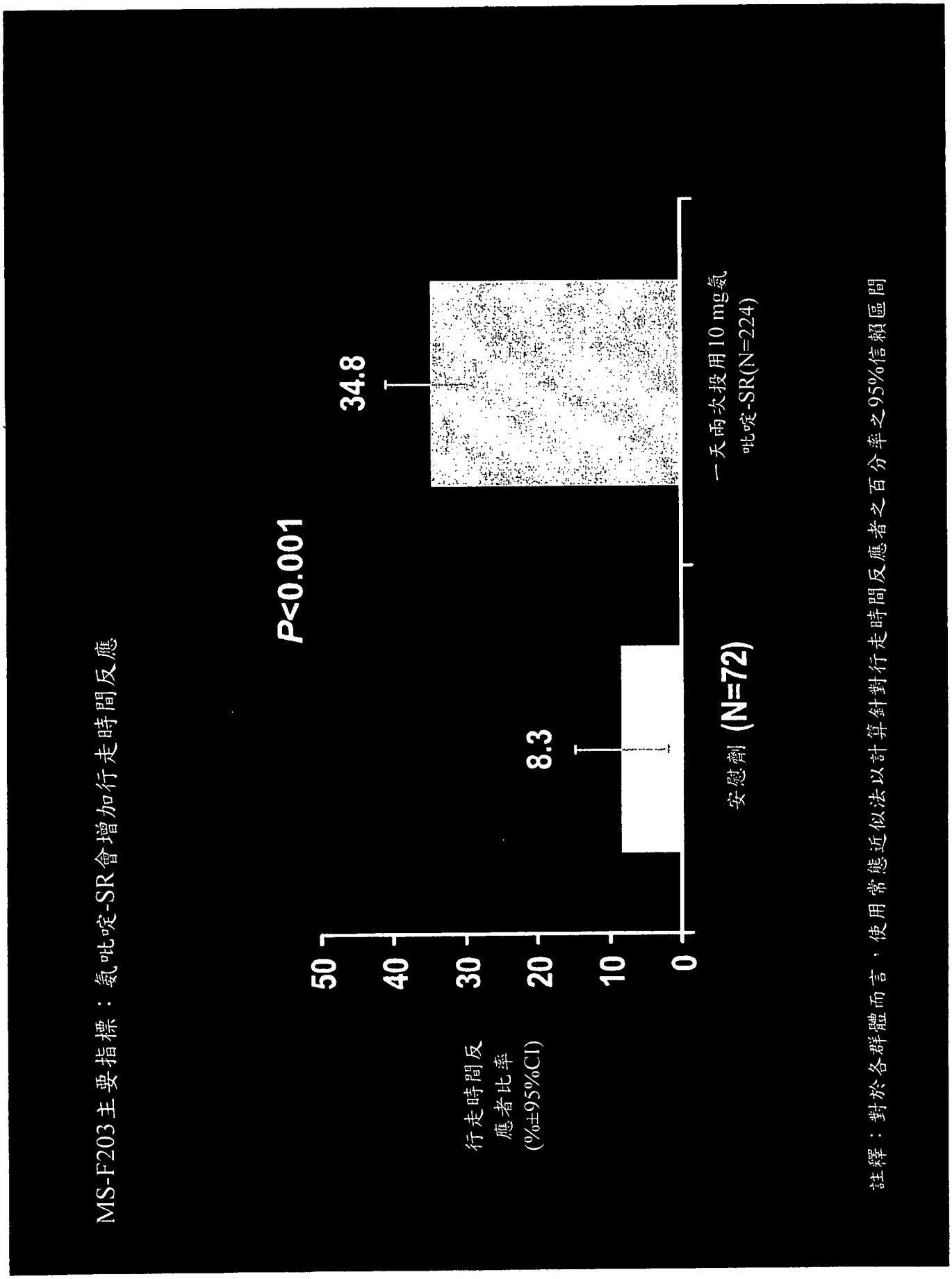

MS-F203主要指標：氨吡啶-SR會增加行走時間反應
P<0.001
34.8
8.3
行走時間反應者比率 (%±95%CI)
50
40
30
20
10
0
安慰劑 (N=72)
一天兩次投用10 mg氨吡啶-SR(N=224)
註釋：對於各群體而言，使用常態近似法以計算針對行走時間反應者之百分率之95%信賴區間

圖 2

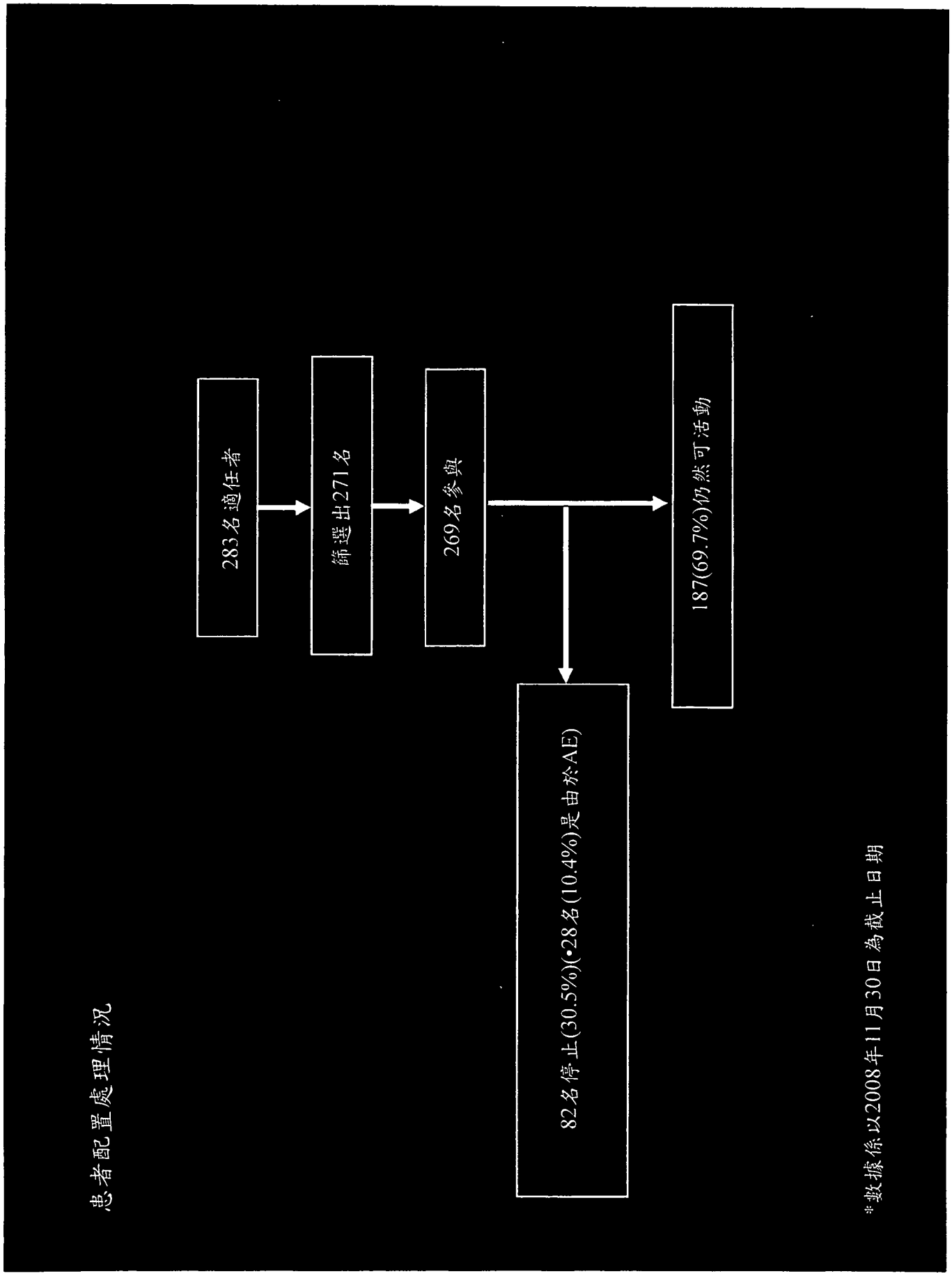

患者配置處理情況
283名適任者
篩選出271名
269名參與
187(69.7%)仍然可活動
82名停止(30.5%)(•28名(10.4%)是由於AE)
*數據係以2008年11月30日為截止日期

圖 3

MS-F203 EXT人數統計之基本資料

特徵	N=269
男性，n(%)	87 (32.3%)
女性，n(%)	182 (67.7%)
平均年齡，y(SD)	52.1 (8.8)
平均EDSS分數(SD)	5.76 (1.1)
診斷類型，n(%)	
復發-緩解型	77 (28.6%)
原發性漸進型	40 (14.9%)
次發性漸進型	142 (52.8%)
漸進復發型	10 (3.7%)

EDSS=擴展殘疾狀態評分；SD=標準偏差

圖 4

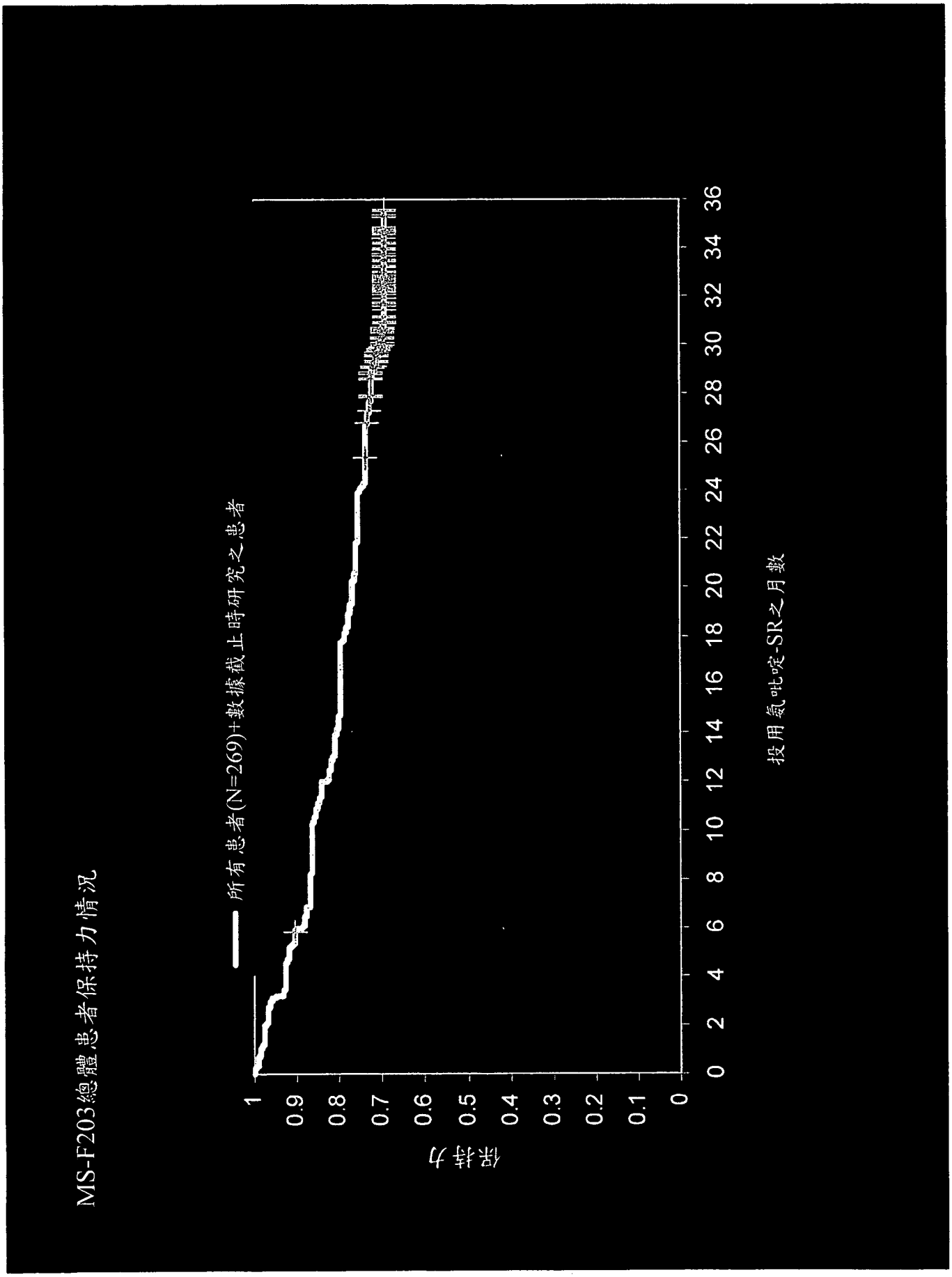

MS-F203總體患者保持力情況
所有患者(N=269)+數據截止時研究之患者
保持力
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36
投用氨吡啶-SR之月數

圖 5

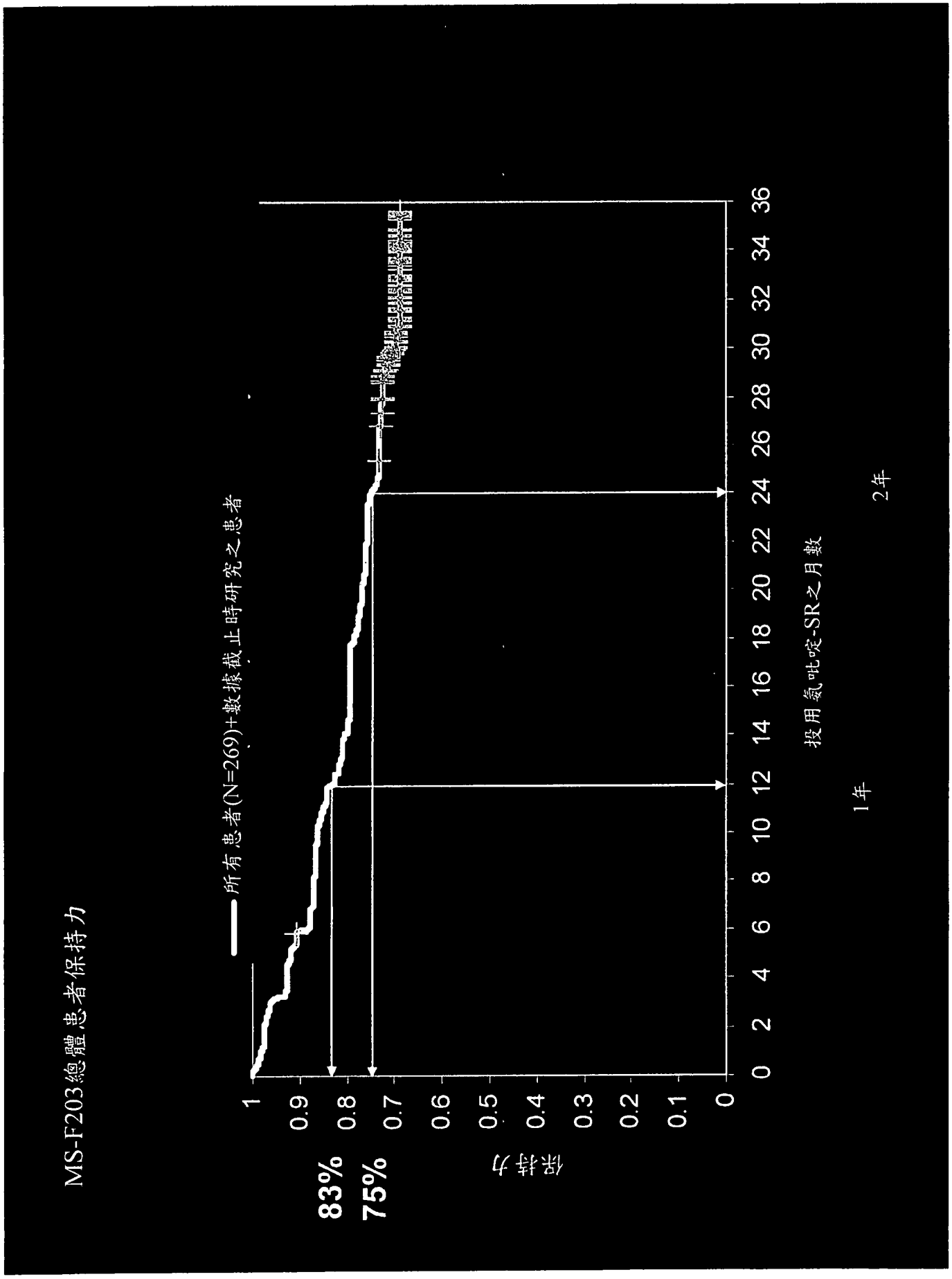

MS-F203總體患者保持力
所有患者(N=269)+數據截止時研究之患者
保持力
83%
75%
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36
投用氫吡啶-SR之月數
1年
2年

圖 6

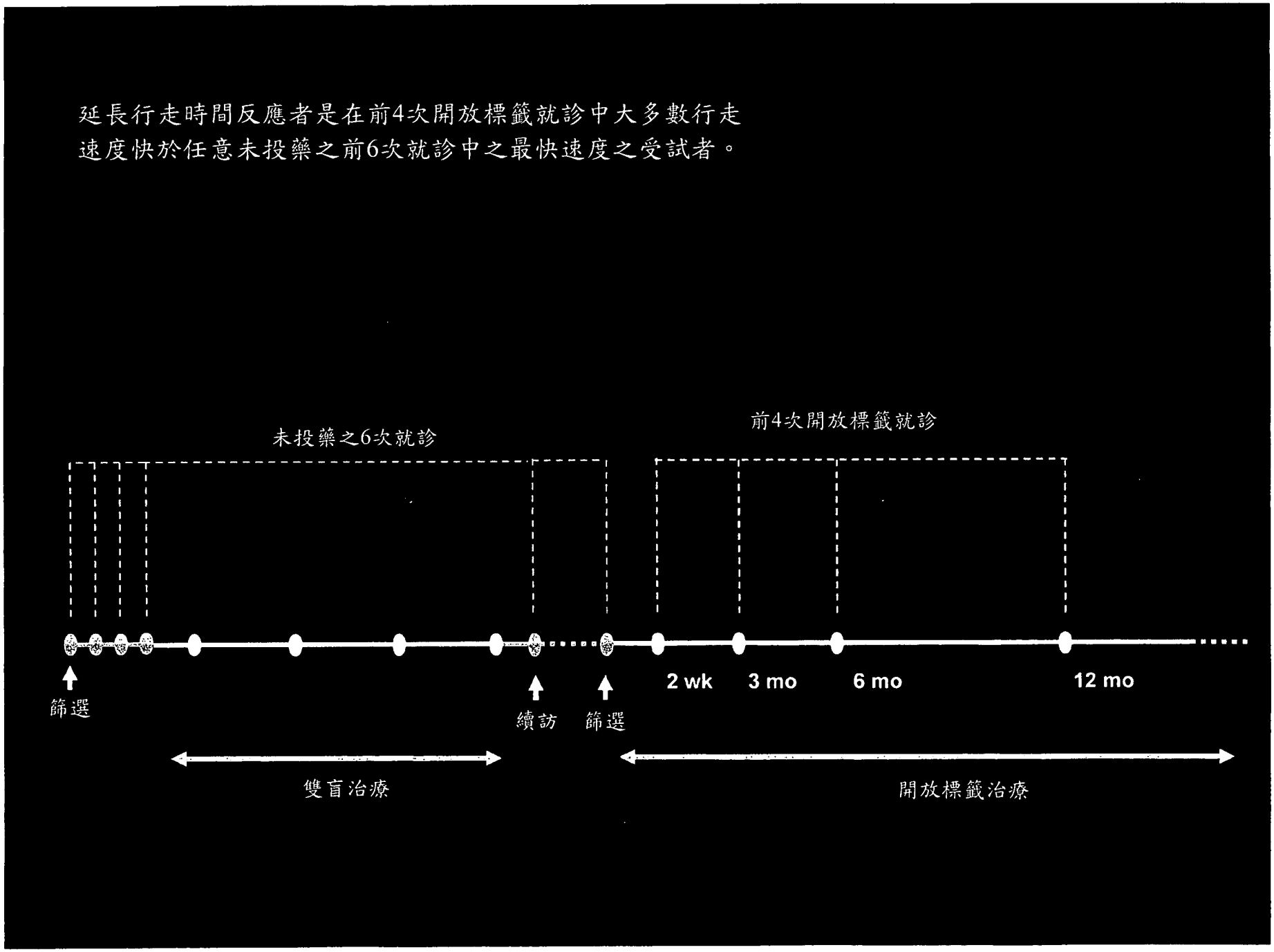

延長行走時間反應者是在前4次開放標籤就診中大多數行走速度快於任意未投藥之前6次就診中之最快速度之受試者。
未投藥之6次就診
前4次開放標籤就診
篩選
續訪
篩選
2 wk
3 mo
6 mo
12 mo
雙盲治療
開放標籤治療

圖 7

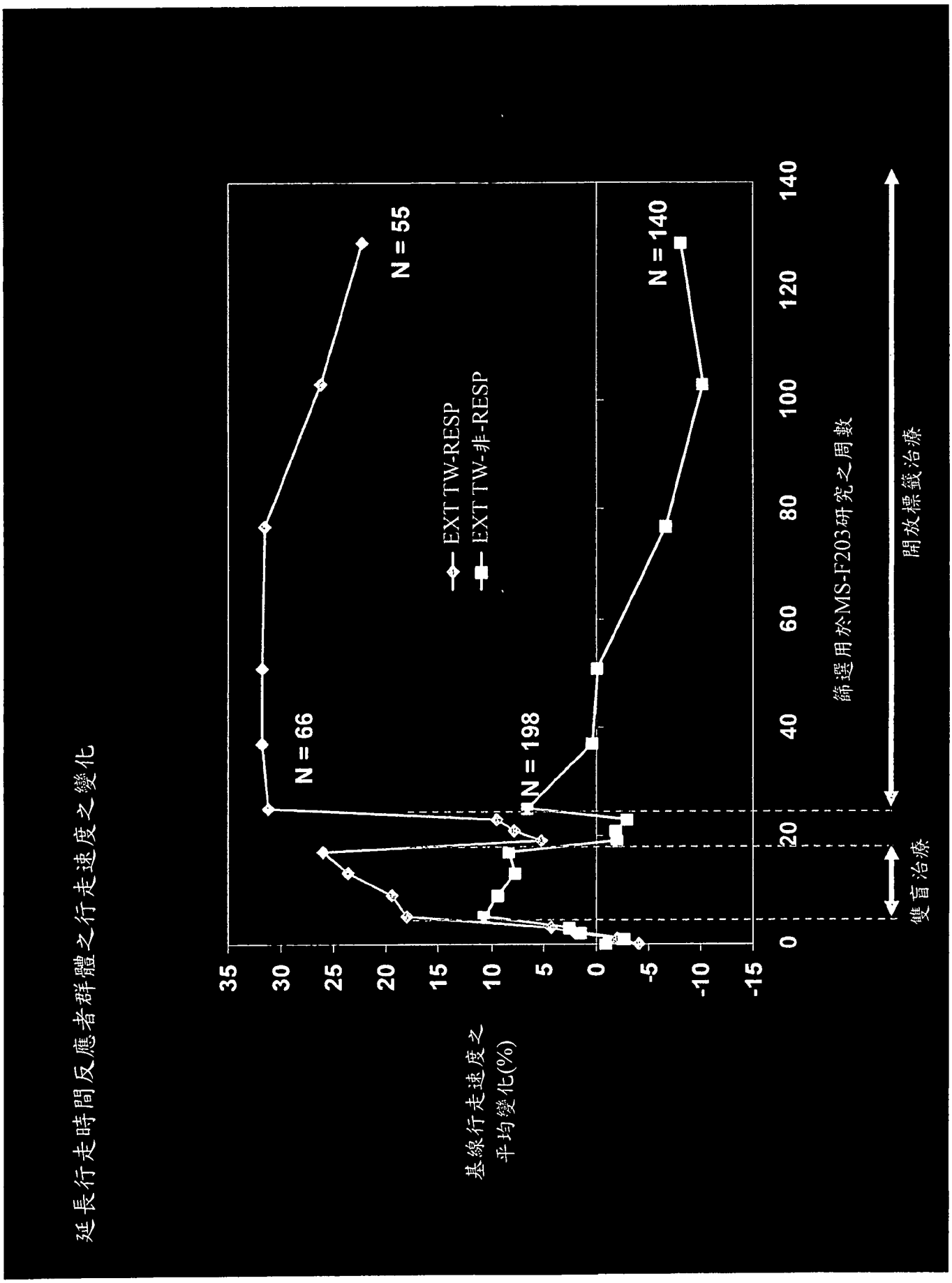

延長行走時間反應者群體之行走速度之變化
基線行走速度之平均變化(%)
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
0
20
40
60
80
100
120
140
篩選用於MS-F203研究之周數
雙盲治療
開放標籤治療
N = 66
N = 55
N = 198
N = 140
EXT TW-RESP
EXT TW-非-RESP

圖 8

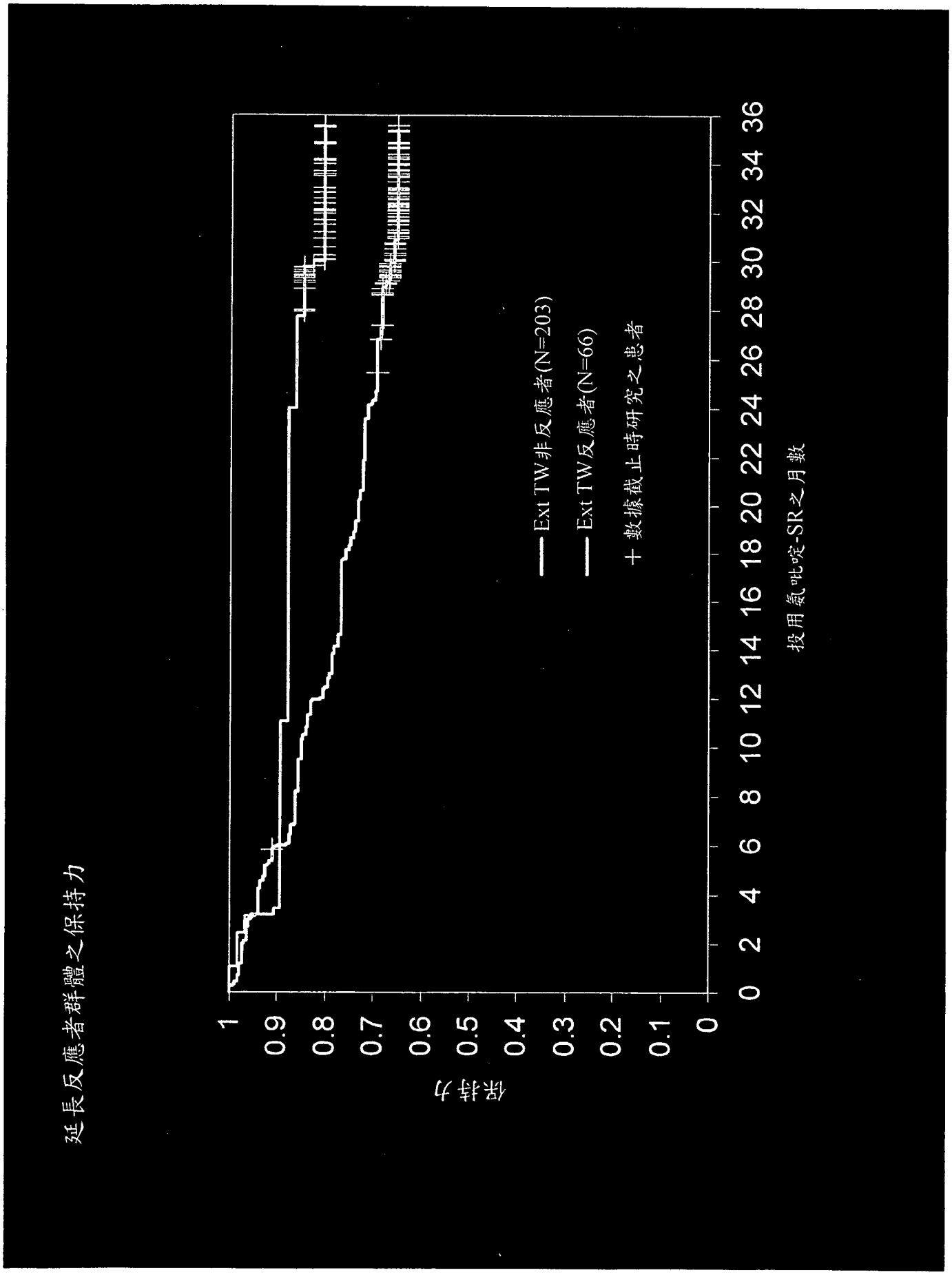

延長反應者群體之保持力
保持力
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36
投用氨吡啶-SR之月數
Ext TW非反應者(N=203)
Ext TW反應者(N=66)
+ 數據截止時研究之患者

圖 9

延長反應者群體之整體分數

	EXT TW反應者	EXT TW非反應	P值
N	66	199	
平均SGI分數(SD)	5.3 (0.90)	4.7 (0.88)	<0.001
平均CGI分數(SD)	3.2 (0.73)	3.7 (0.64)	<0.001
EDSS分數中之變化*	-0.1 (0.84)	0.4 (0.78)	=0.018

*來自雙盲研究之基線變化至2年之延長研究

圖 10

雙盲及延長研究所得行走時間反應之間的關係

雙盲研究 (MS-F203)	N	延長研究 (MS-F203 EXT) 延長TW反應者	延長TW非反應者
氨吡啶-SR			
行走時間反應者	70	30 (42.9%)	40 (57.1%)
行走時間非反應者	127	25 (19.7%)	102 (80.3%)
安慰劑	68	11 (16.2%)	57 (83.8%)
總和	265	66 (24.9%)	199 (75.1%)

圖 11

MS-F203 EXT：不良事件

至2008年11月之資料

	N=269
產生任何不良事件之患者	262 (97.4%)
產生任何嚴重不良事件之患者	63 (23.4%)
產生任意導致停藥之AE之患者	29 (10.8%)
死亡	4 (1.5%)
心肌梗塞	
顱內出血	
自殺	
未知原因	

圖 12

MS-F203 EXT：最頻繁之TEAE
至2008年11月之資料

較佳術語,N(%)	N = 269
尿道感染	93 (34.6%)
MS復發	84 (31.2%)
跌倒	80 (29.7%)
關節痛	44 (16.4%)
虛弱	43 (16.0%)
極度疼痛	36 (13.4%)
噁心	34 (12.6%)
周邊水腫	34 (12.6%)
呼吸道上部感染	34 (12.6%)
失眠	32 (11.9%)
鼻咽炎	31 (11.5%)
背部疼痛	29 (10.8%)
抑鬱	29 (10.8%)
疲勞	28 (10.4%)

*在≥10%之經氨吡啶-SR治療之患者中出現所有TEAE

圖 13

出現在>1名受試者中之治療緊急嚴重不良事件
至2008年11月之資料

較佳術語,N(%)	N=269
MS復發	11 (4.1)
蜂窩性組織炎	5 (1.9%)
痙攣	3 (1.1%)
膽石病	2 (0.7%)
跌倒	2 (0.7%)
損傷	2 (0.7%)
背部疼痛	2 (0.7%)
企圖自殺	2 (0.7%)

TE SAE=治療緊急嚴重不良事件
在>1之經氨吡啶-SR治療之患者中出現所有TE SAE

圖 14

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：

（無）