



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： 97176065

※ 申請日期： 97.7.10

※IPC 分類：

A61K31/437 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P25/28 (2006.01)

漸進性神經退化性疾病之以異丁司特(IBUDILAST)的治療

TREATMENT OF PROGRESSIVE NEURODEGENERATIVE DISEASE WITH IBUDILAST

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

梅迪西諾瓦股份有限公司 / MEDICINOVA, INC.

代表人：(中文/英文)

洛基 肯尼斯 W. / LOCKE, KENNETH W.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖地牙哥市拉喬拉鄉村道 4350 號 950 室

4350 La Jolla Village Drive, Suite 950, San Diego, CA 92122, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 卡拉弗 麥克 E. / KALAFER, MICHAEL E.

2. 洛基 肯尼斯 W. / LOCKE, KENNETH W.

3. 松田和子 / MATSUDA, KAZUKO

4. 甘曼斯 理查 E. / GAMMANS, RICHARD E.

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 4. 美國 / U.S.A.

3. 日本 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/07/11、 60/929,745
2. 美國、 2008/04/03、 61/042,181

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案

- 5 本案請求美國臨時專利申請案第60/929,745號，申請日2007年7月11日及美國臨時專利申請案第61/042,181號，申請日2008年4月3日之優先權，二案全文揭示以引用方式併入此處。

發明領域

- 10 本發明大致上係關於漸進性神經退化性疾病之治療方法。特別本發明係關於藉投予異丁司特(3-異丁醯基-2-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶)用於治療或預防漸進性神經退化性疾病及其相關症狀之方法。

【先前技術】

發明背景

- 15 小分子異丁司特(3-異丁醯基-2-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶)為環狀核苷酸磷酸二酯酶(PDE)3A,4,10A1及11A1之選擇性抑制劑(Gibson等人，Eur J Pharmacol 538:39-42, 2006)。異丁司特作為白三烯D4拮抗劑、抗發炎劑、PAF拮抗劑、及血管擴張劑(Thompson流行藥物報告)。一般認為
20 異丁司特於哺乳動物中樞神經系統具有神經保護角色推定係透過神經膠細胞活化之抑制作用而達成(Mizuno等人，神經藥理學46:404-411, 2004)。

異丁司特廣泛用於日本來緩解與缺血性中風或支氣管氣喘的相關症狀。晚近臨床試驗中，曾經探討異丁司特用

於一種中樞神經系統發炎之病亦即多發性硬化症(MS)之治療用途(醫藥新聞網；藥物新聞，2005年8月2日)。如於本公開文獻中揭示，本臨床試驗預期可治療「復發-緩解型MS」，但未曾述及進行性多發性硬化症。於美國專利案 5 6,395,747，揭示異丁司特作為多發性硬化症之治療，一般瞭解表示復發與緩解型多發性硬化症而非進行性多發性硬化症。美國專利申請案第20060160843號揭示異丁司特用於間歇性短期疼痛之治療，但並非漸進性神經退化性疾病之相關疼痛。

10 雖然至今為止已經報告異丁司特用於多種適應症之用途，但據申請人瞭解，至今為止異丁司特用於漸進性神經退化性疾病之治療上仍然大半未經探討。

【發明內容】

發明概要

15 本發明係關於一種治療漸進性神經退化性疾病之新穎辦法，且本發明係植基於出乎意外地發現經由投予異丁司特可成功地治療或預防漸進性神經退化性疾病。使用標準漸進性神經退化性疾病研究模型，發明人發現系統性投予異丁司特可有效預防及/或衰減(即使並未消除)慢性漸進性
20 神經退化性疾病，諸如與各種症狀相關之疾病。

如此，於一個面相中，本發明提供一種經由對個體投予治療上有效量之異丁司特來治療患有漸進性神經退化性疾病之人體之方法。

適合選用於治療之人類包括患有下列疾病之人類：不

存在有其它顯著神經學方面徵象之失智症、阿茲海默氏病、阿茲海默型老年失智症、或皮克氏病(腦葉萎縮)、包括進行性失智症與其它顯著神經學方面異常之組合症候群之神經退化性疾病、主要侵害成人之漸進性神經退化性疾病

5 且包括杭丁頓氏病之漸進性神經退化形式、組合失智症與共濟失調及/或巴金森氏病表徵之多重系統萎縮、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基(Steele-Richardson-Olszewski))、瀰漫性路威體病、或大腦皮質齒狀黑質退化。另一種人患有主要影響青少年及兒童之漸進性神經退化性疾病者，包

10 括哈勒福丹-史帕(Hallervorden-Spatz)病及進行性家族性肌陣攣性癲癇、包括逐漸出現步態與運動異常症候群之漸進性神經退化性疾病，或下列疾病包括震顫麻痺(巴金森氏病)、紋狀體黑質退化、進行性核上麻痺、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣；畸形性肌張力障礙)、痙攣性斜頸及其它受限制的運動困難、家族性震顫、或妥瑞氏症候群、進行性共濟失調症候群、小腦退化或脊髓與小腦退化、小腦皮質退化或橄欖體腦橋小腦萎縮(OPCA)、脊髓與小腦退化包括脊髓與小腦退化(費德區氏(Friedreich's)共濟失調及相關病症)。其它適應症包括中樞自主神經系統障礙(夏-德萊爾

15 (Shy-Drager)症候群)、無感覺變化之肌肉與消耗症候群(運動神經元病)、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、棘肌萎縮、嬰兒型棘肌萎縮(荷地-郝夫曼(Werdnig-Hoffmann))、幼年型棘肌萎縮(郝法-庫吉伯-衛蘭德(Wohlfart-Kugelberg-Welander))、或其它形式之家族性棘肌萎縮、原發性脊側索

20

硬化或遺傳性痙攣性截癱、肌肉虛弱及消耗與感覺變化組合之症候群(進行性神經肌肉萎縮；慢性家族性多發性神經病變)、腓肌萎縮(察可-馬立-吐司(Charcot-Marie-Tooth))、肥大性間質性多發性神經病變(迪飛林-索塔斯(Deferine-Sottas))、或多種形式之慢性進行性神經病變、包括進行性視覺喪失症候群之漸進性神經退化性疾病。其它可使用本發明治療之適應症為視網膜色素型退化(色素型視網膜炎)、或遺傳性視神經萎縮(里博氏(Leber's)病)、運動神經元病及進行性共濟失調；偶發性漸進性神經退化性疾病、帶有傳導阻斷之多病灶性運動神經病變、帶有變異性蛋白血症之運動神經病變、以運動為主之周邊神經病變、橄欖體腦橋小腦萎縮、阿左林(Azorean)(馬恰朵-傑森(Machado-Joseph))病、家族性漸進性神經退化性疾病諸如家族性脊萎縮性脊側索硬化、棘肌萎縮、家族性痙攣性輕截癱、遺傳性生物化學病症、先天性關節彎曲複合症、或進行性幼年型延髓麻痺(法里歐-倫德(Fazio-Londe))。遺傳性生物化學病症之實例為超氧化物歧化酶缺陷、己糖胺酶A及B缺陷、或雄激素受體突變(甘迺迪氏(Kennedy's)症候群)。此外，漸進性神經退化性疾病包括病毒性疾病及普利子(prion)疾病諸如HTLV-1引發之骨髓病變、進行性多病灶性腦白質病、庫賈氏病、葛曼-史特司勒-薛克(Gerstmann-Straussler-Scheinker)病、克魯病、致命性家族性失眠、或阿爾珀斯氏(Alper's)病。

於本方法之一個或多個實施例中，異丁司特係以於約

每日30毫克至240毫克，或每日約30毫克至180毫克，每日60毫克至120毫克，或每日20毫克至80毫克之範圍之每日劑量投予。

- 經由投予每日一次(亦即於單劑)、每日兩次(亦即分開
5 二劑)、每日三次投藥，或可以多劑經歷數日、數週或甚至數個月之時程投予可達成治療劑量。此等投予典型係經歷可有效導致減慢(抑制)或縮小(減少)且理想上可消除或甚至逆轉漸進性神經退化性疾病之時程。治療時間之實例包括至少約1個月，1至3個月，至多約6個月，至多約12個月，
10 或甚至更長，諸如24個月或更長。於一個特定實施例中，治療持續由1週至約52週。

於該治療方法之較佳實施例中，投藥係經歷可有效導致漸進性神經退化性疾病消除之一段時間。此種時間至少為一年，或至少為20個月或至少為2年。

- 15 於本發明之特定實施例中，說明一種方法，其中有效量之異丁司特投予患有進行性形式之復發緩解多發性硬化症(RRMS)病人，此種病人有疾病轉成續發性進行性多發性硬化症(SPMS)之風險，此種病人每日投予有效量之異丁司特歷經至少兩年時間(例如比較未經治療病人或比較每日
20 治療只歷經一年之病人)由RRMS轉成SPMS之轉變率降低至少約一半。如此，本發明包括一種將有效量之異丁司特投予某些病人族群歷經至少約兩年、至少約三年、至少約四年、或至少約五年且或許更久之方法。

於又另一個實施例中，異丁司特當單次投予或作為組

合治療之一部分經系統性投予或經中樞投予(例如藉鞘內投予，亦即投予脊索周圍的腦脊髓液內)。此種異丁司特之投予提供可能係透過遏止神經膠細胞之活化而衰減漸進性神經退化性疾病之新穎機轉。

- 5 根據又另一個實施例，異丁司特係經系統性例如透過腸道外、腸道、口服、肌肉、鼻內、舌下或其它系統性途徑系統性投予接受漸進性神經退化性疾病之治療之人體。

於另一個面相中，本發明提供一種有效用於治療漸進性神經退化性疾病之組成物或組合物。該組成物包含下列
10 之組合：(i)異丁司特，及(ii)至少一種有效用於治療漸進性神經退化性疾病之額外藥劑，此處組成分各自包含於單一組成物或單一劑型(例如於混合物)或存在呈獨立的或分開的實體(例如於套件組)。

- 本發明之組成物視需要可包括一種或多種藥學上可接
15 受之賦形劑。

於又另一個面相中，本發明涵蓋一種套件組包含用於漸進性神經退化性疾病或相關症候群之治療之組合物，包含(i)異丁司特，及(ii)至少一種有效用於治療漸進性神經退化性疾病之額外藥劑供同時、循序或分開使用。

- 20 除非另行指示，否則此處所述本發明之各項特徵同等適用於如此處所述之各個且每個實施例。

本發明之其它目的、優點及新穎特徵陳述於後文說明部分，熟諳技藝人士研讀後文時將部分變成顯然自明或可經由本發明之實施而習得。

圖式簡單說明

第1圖顯示於第II期臨床試驗中病人腦容積之變化百分比。每日投予60毫克異丁司特之病人具有平均腦容積損耗0.79%，而給予安慰劑病人經1年時間之腦容積損耗為1.2%。此乃具p值為0.0352之統計上顯著結果。

第2圖顯示每日使用60毫克MN-166治療之MS病人比較安慰劑組，經12個月後藉顱磁振造影(MRI)掃描測得腦容積損耗顯著減少($p=0.04$)。於復發-緩解型病人也觀察得類似的效果。

第3圖顯示臨床試驗結果，其中於試驗之前12個月期間接受安慰劑之病人隨機分配來於試驗的第二個12個月期間接受每日30毫克或60毫克MN-166(仍然維持雙盲式)；頭12個月時間每日接受30毫克或60毫克MN-166之病人於試驗之其次12個月仍然維持使用指定的劑量。試驗結果顯示藉顱磁振造影(MRI)掃描測量，每日使用60毫克MN-166治療病人比較安慰劑組(第2圖)12個月後觀察得腦容積損耗顯著減少($p=0.04$)於第二年再度獲得驗證，且於每日接受60毫克MN-166歷24個月之病人比較其它處理組(安慰劑歷12個月，30毫克MN-166歷12個月；安慰劑歷12個月，60毫克MN-166歷12個月；30毫克歷24個月)顯著減少($p=0.030$)。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

除非另行指示，否則本發明之實施例將採用於技藝界技巧範圍內之習知化學、生物化學、及藥理學方法。此等

技術完整說明於參考文獻。例如參考A.L.Lehninger，生物化學(沃斯出版公司(Worth Publishers, Inc.)，流行增補)；Morrison及Boyd，有機化學(艾林及貝肯公司(Allyn and Bacon, Inc.)，流行增補)；J. March，進階有機化學(麥克羅西爾，流行增補)；雷明頓：藥物科學與實務，A. Gennaro編輯，第20版；FDA橙皮書，Goodman & Gilman治療學之藥理基礎，J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman，第11版，2005年；默克手冊，第18版，2007年；及默克藥物資訊手冊，2003年。

10 此處引用之全部公開文獻包括網際網路文章、FDA橙皮書(可於FDA網站上取得)、書籍、手冊、期刊、專利案及專利申請案，包括上文及下文引用者全文皆以引用方式併入此處。

定義

15 於說明本發明之細節之前，須瞭解本發明並未圍限於特定投藥模式、病人族群等，由後文說明及圖式顯然易知可有變化。

須注意如於本說明書及申請專利範圍中使用，除非內文另行明白指示，否則單數形「一」及「該」包括複數形。

20 如此當述及「一藥物」時包括單一藥物以及兩種或多種相同或相異之藥物；當述及「一任選的賦形劑」時係指單一任選的賦形劑以及兩種或多種相同或相異的任選的賦形劑等。

於本發明之說明及請求專利範圍中，下列術語將根據

後文說明之定義使用。

「藥學上可接受之賦形劑或載劑」係指視需要可含括於本發明之組成物，且不會對病人造成顯著不良獨立效應之賦形劑。

- 5 「藥學上可接受之鹽」包括但非限於胺基酸鹽、與無機酸所製成之鹽諸如氯化物、硫酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、溴化物、及硝酸鹽、或由前述任一種之相對應之無機酸形式所製備之鹽例如鹽酸鹽等或與有機酸所製成之鹽諸如蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、丁二
10 酸鹽、乙基丁二酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、對甲苯磺酸鹽、巴母酸鹽(palmoate)、水楊酸鹽及硬脂酸鹽，及十二烷磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽及乳二酸鹽。含有藥學上可接受之陽離子之類似之鹽包括但非限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰、及銨(包括經取代
15 之銨)。

- 如此處使用「活性分子」或「活性劑」包括可提供於活體內或於試管內驗證之藥理功效經常為有利的藥理功效之任一種藥劑、藥物化合物、物質組成物或混合物。包括食物、食物補充物、營養品、健康食品、藥物、疫苗、抗
20 生素、維生素、及其它有利的化學作用劑。如此處使用，該等術語進一步包括可於病人體內產生局部效果或系統性效果之任一種生理上或藥理上活性物質。

「實質上」或「大致上」幾乎表示全部或完全例如95%或以上之給定數量。

「任選的」或「任選地」表示隨後說明之情況可能發生或可能不發生，因此該說明包括發生該情況及未發生該情況之案例。

- 5 「漸進性神經退化性疾病」表示任一種於進行性狀態或具有進行性特徵而非單純於復發情況及/或緩解情況之任一種神經退化性疾病。進行性狀態為症狀隨著時間而惡化。通常症狀係以徐緩速率惡化。

漸進性神經退化性疾病之實例包括阿茲海默氏病、巴金森氏病及肌萎縮性脊側索硬化。

- 10 「中樞神經系統」或「CNS」一詞包括脊椎動物腦部及脊索的全部細胞及組織。如此該術語包括但非限於神經元細胞、神經膠細胞、星狀細胞、腦脊髓液(CSF)、間質空間等。

- 15 「神經膠細胞」係指CNS之多種細胞，也稱作為微神經膠細胞、星狀細胞、及寡樹狀細胞。

「個體」、「個人」或「病人」等術語於此處互換使用，指脊椎動物，較佳為哺乳動物。哺乳動物包括但非限於鼠類、齧齒類、猴類、人類、牧場動物、運動動物及寵物。

- 20 「藥理上有效量」或「治療上有效量」之組成物或藥物一詞，如此處提供係指可提供期望之反應諸如減少或逆轉漸進性神經退化性疾病之組成物或藥劑之無毒的但足夠的數量。確切需要量依個人而改變，取決於個體之種屬、年齡、及一般狀況、欲治療之病情之嚴重程度、所使用之特定藥物、投藥模式等。於任一種個別情況下，適當「有

效量」可由熟諳技藝人士基於此處提供之資訊，使用例行實驗測定。

「約」一詞特別當述及給定數量時表示涵蓋加或減5%偏差。

- 5 「漸進性神經退化性疾病」表示處於漸進狀態(亦即比較基準線程度更惡化)或具有此種漸進特性之任一種神經退化性疾病。如此漸進狀態為症狀隨著時間之經過而惡化，可能為急促或可能徐緩。漸進性神經退化性疾病之實例包括巴金森氏病、肌萎縮性脊側索硬化、阿茲海默氏病、
- 10 及進行性多發性硬化症形式，復發/緩解型多發性硬化症除外。

- 有四種已經確認的多發性硬化症類型：(1)復發/緩解型多發性硬化症(RR多發性硬化症)，(2)繼發性進行性多發性硬化症(SP多發性硬化症)，(3)進行性復發性多發性硬化症
- 15 (RP多發性硬化症)，及(4)原發性進行性多發性硬化症(PP多發性硬化症)。RR多發性硬化症並非視為落入隨附之申請專利範圍，反而其它形式之多發性硬化症亦即SP多發性硬化症、PR多發性硬化症及PP多發性硬化症被視為構成本發明之一個面相。於全部進行性MS類別中，無論是否復發，
- 20 隨著時間的經過皆出現功能喪失。

「復發/緩解多發性硬化症(RR多發性硬化症)」之特徵為復發(也稱作為加劇)，復發期間可能出現新症狀且老症狀重新浮現或惡化。復發接著一段緩解期，於緩解期間個體由復發期間所引起的缺陷中完全或部分復原。復發可能持

續數日、數週或數月而復原可能緩慢、徐緩或幾乎為瞬間。大部分多發性硬化症病人首先被診斷為復發/緩解型。典型出現於20歲或30歲齡，但已知也有遠更早或遠更晚的診斷。女性比男性多兩倍。

- 5 於「繼發性進行性多發性硬化症(SP多發性硬化症)」中初步患有復發-緩解型多發性硬化症之病人開始於神經功能出現徐緩惡化，可有復發或可無復發。多年後，許多曾經患有復發/緩解型多發性硬化症病人將進入疾病之繼發進行期。其特徵為兩次復發間疾病的徐緩惡化。於繼發
- 10 進行的早期，病人仍然有數次復發，但隨後進入全面性進行性。復發後病人經常無法再回到其先前的功能水平。患有繼發性進行性病人可能好好壞壞經歷數日或數週，但除了於復發之後略為緩解之外並無真正的復原。經10年後，50%患有復發/緩解型多發性硬化症病人已經發展出繼發性
- 15 進行性。至25年至30年，數字更升高至90%。

- 「進行性復發性多發性硬化症(PR多發性硬化症)」從首次出現症狀開始，失能程度明顯進行，有清楚的復發可能帶有或可能未帶有於急性期之後的若干復原。此種形式之多發性硬化症接著為開始進行期，中間插入復發。恰在
- 20 復發後有顯著復原，但於兩次復發間，症狀徐緩惡化。

「原發性進行性多發性硬化症(PP多發性硬化症)」之特徵為由發病開始疾病徐緩進行而絲毫也無緩解或復發。可能有疾病活性程度降低之時間，如同繼發性進行性，好好壞壞數日或數週。PP多發性硬化症與復發/緩解型及繼發

- 進行性之差異典型在於發作出現於三十多歲晚期或四十多歲早期，男性發生率類似女性，初期疾病活性出現於脊索而非腦部。原發性進行性多發性硬化症常遷移入腦內，但比較復發/緩解型或繼發進行性較不可能損傷腦區，例如原
- 5 發進行性病人較不可能出現認知問題。

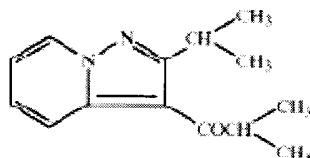
「處理」或「治療」漸進性神經退化性疾病包括停止漸進性神經退化性疾病之發展或逆轉期症狀。

「持續性神經元或軸突損傷」包括長期或永久性神經元損傷，諸如神經元死亡且消失。

- 10 「持續性黑孔」定義為強度較低之病變。於T1加權磁共振造影(MRI)掃描上的黑孔或暗區顯示髓鞘質的喪失及軸突的喪失。如熟諳技藝人士瞭解，T1加權掃描使用縱鬆弛時間、短鬆弛時間(TR)及短回音時間(TE)(TR<1000毫秒，TE<30毫秒)。

15 異丁司特

本發明用於治療漸進性神經退化性疾病之方法係基於投予分子異丁司特。異丁司特為小分子藥物(分子量230.3)，具有下示結構式。



- 20 異丁司特也出現於化學存庫ID3227，CAS#50847-11-5及貝斯坦(Beilstein)手冊參考號碼5-24-03-00396。其分子式為C₁₄H₁₈N₂O。異丁司特也已知有多個化學名包括2-甲基

-1-(2-(1-甲基乙基)吡唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-1-丙酮；3-異丁
 醯基-2-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶]；及1-(2-異丙基-吡唑并
 [1,5-a]吡啶-3-基)-2-甲基-丙-1-酮。其它異丁司特之名稱包
 括異丁司特恩(Ibudilastum)(拉丁文)，BRN0656579，KC-404
 5 及MN-166。商品名為奇它司(Ketas)。如此處所述，異丁司
 特一詞包括任一種及全部其藥學上可接受之鹽形式、前驅
 藥形式(例如相對應之縮酮)、溶劑合物等，適合用於其投藥
 調配部。

異丁司特為環狀核苷酸磷酸二酯酶(PDE) 3A、4、10A1
 10 及11A1之選擇性抑制劑(Gibson等人，Eur J Pharmacol
 538:39-42, 2006)，已經報告具有白三烯D4及PAF拮抗活
 性。其輪廓資料比較其它PDE抑制劑及抗炎劑顯然可有效
 抗炎且獨特。PDE催化3'-碳上磷酯鍵之水解來獲得相對應
 之5'-核苷酸一磷酸。如此，調節環狀核苷酸之細胞濃度。
 15 因多種激素及神經傳遞物質之胞外接受器係利用環狀核苷
 酸作為第二信使，PDE也調節細胞對此等胞外信號之反
 應。有至少八類PDE：Ca₂⁺/鈣調節蛋白相依性PDE
 (PDE1)；經cGMP刺激之PDE (PDE2)；經cGMP抑制之PDE
 (PDE3)；cAMP特異性PDE (PDE4)；cGMP結合PDE
 20 (PDE5)；光受體PDE (PDE6)；高度親和性cAMP特異性PDE
 (PDE7)；及高度親和性cAMP特異性PDE (PDE9)。異丁司
 特透過作用於發炎細胞(例如神經膠細胞)遏止發炎，結果導
 致前發炎媒介物質及神經活性媒介物質釋放的遏止。異丁
 司特也遏止前發炎細胞激素(IL-1 β ，TNF- α)之製造，且可

提升抗炎細胞激素(IL-4, IL-10)之製造。前文相關之參考文獻包括下列：Obernolte, R.等人(1993)「人淋巴細胞環狀AMP磷酸二酯酶(PDE IV)之cDNA顯示多基因家族」基因129:239-247; Rile, G.等人(2001)「於內皮細胞存在下異丁司特抑制血小板凝集之增強」, Thromb. Res. 102:239-246; Souness, J. E.等人(1994)「環狀AMP磷酸二酯酶於異丁司特作用於嗜伊紅細胞產生血栓烷及呼吸道平滑肌張力之作用可能扮演的角色」Br. J. Pharmacol. 111:1081-1088; Suzumura, A.等人(1999)「異丁司特遏止由神經膠細胞製造TNF.α.主要係用於CNS作為III型磷酸二酯酶抑制劑」腦部研究837:203-212; Takuma, K.等人(2001)「於試管試驗再度灌流研究模型中異丁司特透過環狀GMP傳訊徑路衰減星狀細胞之凋亡」Br. J. Pharmacol. 133:841-848。

如前文說明，述及此處所述藥物特別為異丁司特中之任一者或多者於適用時表示涵蓋任一種及全部對映異構物、對映異構物之混合物包括外消旋混合物、前驅藥、藥學上可接受之鹽形式、水合物(例如一水合物、二水合物等)、溶劑合物、不同的物理形式(例如結晶性固體、非晶形固體)、代謝產物等。

20 投予方法

如前文說明，本發明係針對藉投予治療上有效量之異丁司特來治療患有漸進性神經退化性疾病之人體之方法。如於隨附之實例中驗證，此種投予可有效減少個體之漸進性神經退化性疾病之程度，亦即導致漸進性神經退化性疾

病之顯著衰減或甚至逆轉。異丁司特較佳係以每日由約30毫克至240毫克，或每日由約30毫克至180毫克，或每日60毫克至120毫克範圍之每日劑量投予。

於某些情況下，本發明方法包含於投予異丁司特之前，選定患有漸進性神經退化性疾病之個體。此種個體典型係選自於患有下列病症之個體：阿茲海默氏病、阿茲海默型老年失智症、或皮克氏病(腦葉萎縮)、進行性失智症與其它顯著神經學異常組合之症候群、杭丁頓氏病、組合失智症與共濟失調及/或巴金森氏病表徵之多重系統萎縮、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基(Steele-Richardson-Olszewski))、瀰漫性路威體病、或大腦皮質齒狀黑質退化、哈勒福丹-史帕(Hallervorden-Spatz)病及進行性家族性肌陣攣性癲癇、徐緩出現步態及移動異常之症狀、震顫麻痺(巴金森氏病)、紋狀體黑質退化、進行性核上麻痺、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣；畸形性肌張力障礙)、痙攣性斜頸及其它受限制的運動困難、家族性震顫、或妥瑞氏症候群、進行性共濟失調、小腦退化或脊髓與小腦退化、小腦皮質退化或橄欖體腦橋小腦萎縮(OPCA)、脊髓與小腦退化(費德區氏(Friedreich's)共濟失調及相關病症)、中樞自主神經系統障礙(夏-德萊爾(Shy-Drager)症候群)、無感覺變化之肌肉與消耗症候群(運動神經元病)、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、棘肌萎縮、嬰兒型棘肌萎縮(荷地-郝夫曼(Werdnig-Hoffmann))、幼年型棘肌萎縮(郝法-庫吉伯-衛蘭德(Wohlfart-Kugelberg-Welander))、或其它形式之家族性棘肌

- 萎縮、原發性脊側索硬化或遺傳性痙攣性截癱、肌肉虛弱及消耗與感覺變化組合之症候群(進行性神經肌肉萎縮；慢性家族性多發性神經病變)、腓肌萎縮(察可-馬立-吐司(Charcot-Marie-Tooth))、肥大性間質性多發性神經病變(迪飛林-索塔斯(Deferine-Sottas))、或多種形式之慢性進行性神經病變、進行性視覺喪失症候群、視網膜之色素型退化(色素型視網膜炎)、或遺傳性視神經萎縮(里博氏(Leber's)病)、巴金森氏病及其它錐體外病症、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基症候群)、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣、畸形性肌張力障礙)、病灶性肌張力不足、家族性震顫、或妥瑞氏症候群、運動神經元疾病及進行性共濟失調、肌萎縮性脊側索硬化、原發性脊側索硬化、帶有傳導阻斷之多病灶性運動神經病變、帶有變異性蛋白血症之運動神經病變、以運動為主之周邊神經病變、橄欖體腦橋小腦萎縮、阿左林(Azorean)(馬恰朵-傑森(Machado-Joseph))病、家族性漸進性神經退化性疾病、家族性脊萎縮性脊側索硬化、棘肌萎縮、家族性痙攣性輕截癱、遺傳性生物化學病症、先天性關節彎曲複合症、或進行性幼年型延髓麻痺(法里歐-倫德(Fazio-Londe))病、嬰兒((荷地-郝夫曼(Werdnig-Hoffmann)病)、兒童期發作、或青春期的(郝法-庫吉伯-衛蘭德(Wohlfart-Kugelberg-Welander)病)、家族性HTLV-1肌病、個別的FSP、或複雜型FSP、超氧化物歧化酶缺陷、己糖胺酶A及B缺陷、或雄激素受體突變(甘迺迪氏(Kennedy's)症候群)、病毒性疾病及普利子(prion)疾病、骨髓病變、進行性

多病灶性腦白質病、庫賈氏病、葛曼-史特司勒-薛克 (Gerstmann-Straussler-Scheinker) 病、克魯病、致命性家族性失眠、或阿爾珀斯氏 (Alper's) 病，包括原發性進行性多發性硬化症或繼發性進行性多發性硬化症，但排除復發性、

5 緩解性多發性硬化症、額顳性失智症、威爾森氏 (Wilson's) 病、進行性神經病變性疼痛。於本發明之若干實施例中，排除投藥治療患有多發性硬化症之病人。

異丁司特也可與可有效用於治療漸進性神經退化性疾病之額外藥劑組合投予。於較佳實施例中，此等藥劑具

10 有與異丁司特不同的作用機轉。藥劑之實例包括膽鹼酯酶抑制劑(例如拉薩丁 (Razadyne)(前稱雷明尼 (Reminyl))(嘉蘭它明 (galantamine))、艾斯隆 (Exelon)(瑞法史堤明 (rivastigmine))、愛憶欣 (Aricept)(朵尼派錫 (donepezil))、及可涅 (Cognex)(塔奎恩 (tacrine))、N-甲基-D-天冬酸酯 (NMDA)

15 抑制劑(例如那明達 (Namenda)(米馬亭 (memantine)))、左多巴 (levodopa) 製劑(例如左多巴/卡多巴 (carbidopa)(希梅特 (Sinemet) 或阿它梅 (Atamet)))、左多巴/班色拉在 (benserazide)(馬朵帕 (Madopar))、左多巴/卡多巴(希梅特 CR)、左多巴/班色拉在(馬朵帕 HBS)、卡多巴/左多巴/恩它

20 卡朋 (entacapone)(史它列福 (Stalevo))、兒茶酚-O-甲基轉移酶 (COMT) 抑制劑(例如恩它卡朋 (康坦 (Comtan))、妥卡朋 (tolcapone)(塔司馬 (Tasmar))、多巴胺 (dopamine) 激動劑(例如布馬奎丁 (bromocriptine)(帕羅戴 (Parlodel))、派果萊 (pergolide)(帕馬斯 (Permax))、帕米派左 (pramipexole)(米拉

派(Mirapex))、羅平尼洛(ropinirole)(瑞奎(Requip))、卡柏果林(cabergoline)(朵汀涅(Dostinex))、阿朴嗎啡(阿朴凱恩(Apokyn))、里蘇萊(lisuride)(朵本金(Dopergine))、免疫調節藥(例如干擾素 β -1a(阿方涅(Avonex)、瑞畢(Rebif))、干擾素 β -1b(貝它色隆(Betaseron))、乙酸葛拉堤拉美(glatiramer)(可帕松(Copaxone))、那它里祖馬(natalizumab)(泰沙畢(Tysabri))、免疫抑制劑/化學治療藥(例如米妥山左(mitoxantrone)(諾凡左(Novantrone))、阿薩西平(azathioprine)(伊母蘭(Imuran))、克拉德冰(cladribine)(魯史塔丁(leustatin))、環磷醯胺(cyclophosphamide)(賽妥山(Cytosan))、環孢靈(cyclosporine)-A、胺甲喋呤(methotrexate))、復發-緩解型多發性硬化症之口服藥(芬果里木(fingolimod)(FTY720)、BG12、拉奎尼木(laquinimod)、泰瑞福諾麥(teriflunomide))等。

15 以異丁司特為主之治療性調配物用於治療漸進性神經退化性疾病之較佳遞送方法包括系統性遞送及局部遞送。此等投藥途徑包括但非限於經口、經動脈內、鞘內、椎骨內、肌肉、腹內、鼻內、及吸入途徑。

20 特定言之，本發明之以異丁司特為主之調配物可藉任一種適當途徑投予用於治療，包括但非限於經口、經直腸、經鼻、局部(包括經皮、噴霧、經頰及舌下)、陰道、腸道外(包括皮下、靜脈、肌肉、及皮內)、鞘內、及經肺等途徑。較佳途徑當然係隨接受者情況及年齡、接受治療之特定症候群、及所採用之特定藥物組合物而改變。

本發明之異丁司特組成物當包含多於一種活性劑時可呈包含異丁司特與可有效用於治療漸進性神經退化性疾病之至少一種額外活性劑之組合物之單一組合組成物投予。就病人順從性及投藥容易度而言，以此種辦法為佳，原因在於病人常於治療期間服用多個丸粒或多個劑型經常每日服用多次。另外，儘管為較不佳，本發明之組合物係呈分開劑型投予。於包含本發明之治療性組成物之藥物係呈分開劑型而要求共同投予時，異丁司特及額外活性劑各自可同時、循序以任一種順序、或分開投予。

10 劑量

治療劑量係由實驗決定，且將隨接受治療之特定病情、個體及組成物所含之各種活性劑之功效及毒性而改變。實際投藥劑量將依據個體之年齡、體重及全面情況以及接受治療之病情嚴重程度、健康照護專業人員之判定及所投予之特定組合物而改變。

治療上有效量可由熟諳技藝人士決定，且將調整至各個特定情況之要求。大致上，異丁司特之治療有效量係於0.1至200毫克/日，更佳1-240毫克/日，30-240毫克/日，1-120毫克/日，30-120毫克/日之總每日劑量，呈單劑或多劑投予。較佳劑量包括每日二次或每日三次大於約10毫克之劑量。換言之，較佳劑量為大於約20毫克/日或大於30毫克/日。劑量可選自於30毫克/日、60毫克/日、90毫克/日或120毫克/日或以上。依據劑量及欲治療之確切病情而定，投藥可為每日一次、二次、或三次歷經一日至數日、數週、數

月、及甚至數年時間，甚至病人服藥終身。說明性用法用量持續至少約1週，約1-4週、1-3個月、1-6個月、1-52週、1-24個月或更久。

實際上，本發明之任何給定組成物或單一藥劑可以多
5 種給藥計劃投予，取決於臨床醫師之判定、病人之需求等。
特定給藥計劃為熟諳技藝人士所已知，或可使用例行方法
實驗測定。給藥計劃之實例包括但非限制性每日投藥五
次、每日四次、每日三次、每日兩次、每日一次、每隔一
日一次、每週三次、每週兩次、每週一次、每個月兩次、
10 每個月一次等。

漸進性神經退化性疾病之治療辦法

異丁司特為神經膠細胞活化之強力遏止劑(Mizuno等
人(2004)神經藥理學46:404-411)。以劑量相依性方式，業已
顯示異丁司特可抑制氧化氮(NO)、反應性氧物種、介白素
15 (IL)-1 β 、IL-6、及腫瘤壞死因子(TNF)之製造，及加強抑制
作用細胞激素、IL-10、連同額外作用於神經之因子包括神
經營養因子(NGF)、神經膠細胞衍生之神經營養因子
(GDNF)、及神經營養素(neurotrophin)(NT)-4於經活化之微
神經膠細胞中的製造。如此，發現異丁司特媒介的神經保
20 護主要係由於發炎性媒介物質之抑制劑神經營養因子之向
上調節。

異丁司特於系統性投予時跨越血腦障壁(Sugiyama等
人1993)No To Shinkei 45(2):139-42；第5圖)，如此免除更高
侵襲性之投藥方法來接近漸進性神經退化性疾病之中樞部

位。

如實例1所示，本發明發明人於人類臨床實驗中意外地發現，投予異丁司特可縮小患有造成腦容積縮小之病症之病人的腦容積喪失。不欲受理論所限，本發明發明人相信
5 根據本申請專利範圍投予異丁司特將於造成腦縮小之漸進性神經退化性疾病減慢或逆轉由於神經元萎縮及死亡所導致的腦容積損失；此等變化可於腦MR或CT影像追蹤。減慢或逆轉腦容積縮小之發現可顯著應用於本案所述漸進性神經退化性疾病之治療。

10 動物研究模型

異丁司特治療進行性神經病變性疾病之能力已經藉技藝界已知之任一種標準進行性神經病變性疾病研究模型評估。此等研究模型之實例說明於神經學方面疾病之動物研究模型：神經退化性疾病(神經方法)作者Alan A.Boulton,
15 Glen B. Baker及Roger F. Butterworth (1992)；動物科學實驗室手冊，第二版：I-III卷(動物科學實驗室手冊) Jann Hau (編輯)、Jr., Gerald L. Van Hoosier (編輯)(2004)；運動障礙之動物研究模型，Mark LeDoux (編輯)(2005)；及認知受損之動物研究模型(神經科學先驅)(2006)，Edward D. Levin (編輯)，
20 Jerry J. Buccafusco (編輯)。

發明之調配物

本發明之治療性調配物除了包含異丁司特之外，視需要可含有如下文說明之一種或多種額外組分。

賦形劑/載劑

除了異丁司特之外，本發明之用於治療漸進性神經退化性疾病之組成物進一步包含一種或多種藥學上可接受之賦形劑或載劑。賦形劑之實例包括但非限於聚乙二醇(PEG)、氫化蓖麻油(HCO)、奎莫福(cremophors)、碳水化合物、澱粉(例如玉米澱粉)、無機鹽類、抗微生物劑、抗氧化劑、黏結劑/填充劑、界面活性劑、潤滑劑(例如硬脂酸鈣或硬脂酸鎂)、滑動劑諸如滑石、崩散劑、稀釋劑、緩衝劑、酸、鹼、膜衣、其組合等。

本發明組成物可包括一種或多種碳水化合物諸如糖、衍生糖諸如醛糖醇、醛糖酸、酯化糖、及/或糖聚合物。特定碳水化合物賦形劑例如包括：單醣類諸如果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等；雙醣類諸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纖維二糖等；聚醣類諸如棉子糖、松三糖、麥芽糊精、右旋聚糖、澱粉等；及醛糖醇類諸如甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇(葡萄糖醇)、哌喃糖基山梨糖醇、肌糖醇等。

也適合用於本發明之組成物者為以馬鈴薯及玉米為主之澱粉諸如乙醇酸澱粉鈉及可直接壓縮之改性澱粉。

額外代表性賦形劑包括無機鹽或緩衝劑諸如檸檬酸、氯化鈉、氯化鉀、硫酸鈉、硝酸鉀、一鹼基磷酸鈉、二鹼基磷酸鈉、及其組合。

本發明之含異丁司特之組成物也包括例如用於預防或延緩微生物生長之抗微生物劑。適合用於本發明之抗微生物劑之非限制性實例包括氯化苄烷鎗、氯化苄乙鎗、苄醇、

氯化鯨蠟基吡啶鎗、氯丁醇、酚、苯乙醇、苯基硝酸汞、
硫柳汞、及其組合。

本發明組成物也含有一種或多種抗氧化劑。抗氧化劑
用於防止氧化，藉此防止藥物或製劑中之其它組分之降
5 級。用於本發明之適當抗氧化劑例如包括棕櫚酸抗壞血
酯、丁基化羥基茴香醚、丁基化羥基甲苯、次磷酸、一硫
代甘油、五倍子酸丙酯、亞硫酸氫鈉、甲醛次硫酸鈉、偏
亞硫酸氫鈉、及其組合。

其它賦形劑包括界面活性劑諸如「吞恩(Tween) 20」及
10 「吞恩80」及普隆尼克類(pluronic)諸如F68及F88(二者皆
係得自巴斯夫公司(BASF)，紐澤西州橄欖山)、山梨聚糖酯
類、脂質類(例如磷脂類諸如卵磷脂及其它磷脂基膽鹼類及
磷脂基乙醇胺類)、脂肪酸類及脂肪酯類、類固醇類例如膽
固醇、及螯合劑諸如EDTA、鋅及其它此等適當陽離子。

15 進一步，本發明之組成物視需要可包括一種或多種酸
類或鹼類。有用之酸類之非限制性實例包括選自於由鹽
酸、乙酸、磷酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、甲酸、三氯乙
酸、硝酸、過氯酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸、及其組合
所組成之組群之酸。適當鹼之實例包括但非限於選自於由
20 氫氧化鈉、乙酸鈉、氫氧化銨、氫氧化鉀、乙酸銨、乙酸
鉀、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉、甲酸鈉、硫酸鈉、硫酸
鉀、反丁烯二酸鉀、及其組合所組成之組群之鹼。

組成物中任一種個別賦形劑之含量將依賦形劑之角
色、活性劑組分之劑量需求、及組成物之特定需求而改變。

典型地，任一種個別賦形劑之最佳數量係透過例行性實驗決定，亦即經由製備含有不等量賦形劑(由低至高之範圍)之組成物，檢驗安定性及各項參數然後測定達成最佳效能而無顯著不良影響之範圍來決定最佳用量。

- 5 但大致上賦形劑於組成物中之存在量為約1%至約99%重量比，較佳由約5%至約98%重量比，更佳由約15%至約95%重量比賦形劑。大致上存在於本發明之異丁司特組成物中之賦形劑含量係選自於下列：至少約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、
10 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或甚至95%重量比。

前述藥學賦形劑連同其它賦形劑係說明於「雷明頓：製藥科學及實務」，第19版，Williams & Williams，(1995)；「醫師參考手冊」，第52增補版，醫藥經濟公司，紐澤西州
15 蒙維爾(1998)；及Kibbe, A. H.，藥學賦形劑手冊，第3增補版，美國藥學會，華盛頓特區，2000。

其它活性成分

- 根據本發明之調配物(套件組)除了異丁司特之外，可含有一種或多種可有效用於治療漸進性神經退化性疾病之額
20 外活性劑。較佳該活性劑為具有與異丁司特之作用機轉不同之活性劑。此等活性劑包括美國申請案第20060160843號所列舉之組合物以及已知用於治療標靶疾病之活性成分。此等活性成分列舉於FDA橙皮書；Goodman & Gilman治療學之藥理基礎，J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A.

Gilman，第11版，2005年；默克手冊，第18版，2007年；及默克醫藥資訊手冊2003年。

- 以上提供之劑量只作為指南之用；於與異丁司特組合治療期間投予之二次活性劑之精確數量當然將據此調整且
- 5 係依據多項因素決定，該等因素諸如期望使用之病人族群、欲治療之特定進行性神經病變疾病症狀或病情、所投予之活性劑間可能產生的協同增效性等且為熟諳技藝人士基於此處提供之指南方便確定。

持續遞送調配物

- 10 較佳組成物經調配來改良異丁司特之安定性及延長半生期。例如，異丁司特可於持續釋放調配物中遞送。控制釋放或持續釋放調配物較佳係經由將異丁司特摻混入載劑或載媒劑製備，該等載劑或載媒劑諸如微脂粒、非可吸收之不透性聚合物諸如乙烯乙酸乙烯酯共聚物及哈特
- 15 (Hytrel). RTM共聚物、可溶脹聚合物諸如水凝膠、或吸收性聚合物諸如膠原蛋白及某些聚合酸類或聚合酯類諸如用於製造吸收性縫線者。此外，異丁司特可囊封於、吸附於、或連結粒狀載劑。粒狀載劑之實例包括衍生自聚甲基丙烯酸甲酯聚合物者以及衍生自聚(丙交酯)及聚(丙交酯-共聚
- 20 合-乙交酯)稱作為PLG之微粒。例如參考Jeffery等人，Pharm. Res. (1993) 10:362-368；及McGee等人，J. Microencap. (1996)。

遞送形式

此處所述之異丁司特組成物涵蓋各型調配物，特別為

適合用於系統性投予或鞘內投予之調配物。口服劑型包括錠劑、菱形劑、膠囊劑、糖漿劑、口服懸浮液劑、乳液劑、顆粒劑、及丸粒劑。其它調配物包括噴霧劑、經皮貼片、膠漿劑、乳膏劑、軟膏劑、栓劑、可重新調配之散劑或凍乾製劑、以及液劑。例如於注射前用於重新調製固體組成物之適當稀釋劑之實例包括制菌注射用水、5%右旋糖於水、磷酸鹽緩衝食鹽水、林格氏溶液、食鹽水、無菌水、去離子水、及其組合。至於液體藥學組成物，包含溶液劑及懸浮液劑。較佳本發明之異丁司特組成物為適合供經口投藥者。

現在說明經口遞送之調配物，經由視需要使用一種或多種附屬成分或添加劑藉壓縮或模製可製造錠劑。壓製錠之製法例如係經由於適當打錠機壓縮呈自由流動形式之活性成分諸如粉末或顆粒，視需要可混合黏結劑(例如普維隆(povidone)、明膠、羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、保藏劑、崩散劑(例如乙醇酸澱粉鈉、交聯普維隆、交聯羧甲基纖維素鈉)及/或界面活性劑或分散劑而製備壓縮錠劑。

模製錠劑例如係經由於適當打錠機將以惰性液體稀釋劑濕潤之粉狀化合物混合物模製而製造。錠劑視需要可經包衣或加刻痕，錠劑可經調配例如使用不等比例之羥丙基甲基纖維素提供期望之釋放輪廓資料因而提供活性成分之緩慢釋放或控制釋放。錠劑視需要可提供包衣，諸如膜衣、糖衣、或腸衣來提供於胃以外之腸部釋放。製造錠劑及膠

囊劑之方法、設備之製造商為技藝界眾所周知。

局部投予口腔之調配物之實例包括菱形錠，菱形錠包含活性成分通常於經矯味之基劑諸如蔗糖及金合歡膠或西黃蓍膠及包含活性成分於惰性基劑諸如明膠及甘油或蔗糖
5 及金合歡膠之軟錠劑。

局部投藥用之藥學組成物可調配成軟膏劑、乳膏劑、懸浮液劑、洗劑、散劑、溶液劑、糊料、膠漿劑、噴灑劑、噴霧劑或油劑。

另外，調配物可呈貼片(例如經皮貼片)或敷料形式，諸
10 如繃帶或黏著性硬膏劑浸漬以活性成分及任選地一種或多
種賦形劑或稀釋劑。局部調配物可額外包括增強該等成分吸
收或穿透皮膚或其它患部區域之化合物，諸如二甲亞鑽畢沙
布羅(bisabolol)、油酸、肉豆蔻酸異丙酯、及D-檸檬烯等。

至於乳液劑，油相係藉已知方式由已知成分所組成。
15 雖然本相單純包含乳化劑(emulsifier)(又名乳化劑
(emulgent))，但較佳包含至少一種乳化劑與脂肪及/或油之
混合物。較佳親水性乳化劑係連同作為安定劑之親脂性乳
化劑一起含括。乳化劑含有或未含有安定劑共同組成為所
謂之乳化蠟，蠟與油及/或脂肪共同組成所謂之乳化軟膏劑
20 基劑，形成乳霜劑調配物之油性分散相。乳化劑及乳液安
定劑之說明例包括吞恩60、史班(Span) 80、鯨蠟基硬脂醇、
肉豆蔻醇、一硬脂酸甘油酯及硫酸月桂酯鈉。

直腸投藥用之調配物典型係呈帶有適當基劑例如包含
可可脂或水楊酸酯之栓劑劑型。

適合經陰道投藥之調配物通常係呈栓劑、塞劑、乳膏劑、膠漿劑、糊劑、發泡劑或噴灑劑劑型。

適合用於經鼻投予之調配物，其中載劑為固體，包括具有粒徑例如於約20微米至約500微米之範圍之粗粉。此種
5 調配物典型係例如從盛裝粉末之容器置於鼻孔附近，通過鼻道藉快速吸入投予此種調配物。另外，鼻內遞送之調配物可呈液體劑型，例如鼻噴灑劑或鼻滴劑。

吸入用之噴霧劑劑型可呈乾粉形式(例如適合藉乾粉吸入器投藥)，或另外可呈液體形式例如用於霧化器投藥。
10 遞送氣霧化溶液之霧化器包括艾羅(AERx). TM. (阿拉丁(Aradigm))、優凡特(Ultravent)(米林羅得(Mallinkrodt))、及愛康(Acorn) II (馬奎斯特醫療產品公司(Marquest Medical Products))。本發明組成物也可使用加壓經過計量劑量之吸入器(MDI)遞送，例如含有如此處所述之藥物組合物之溶液
15 或懸浮液於藥學上惰性液體推進劑例如氯氟碳化物或氟碳化物之凡特林(Ventolin)計量劑量吸入器。

適合用於腸道外投藥之調配物包括適合注射用之水性及非水性等張無菌溶液及水性及非水性無菌懸浮液。

本發明之腸道外調配物視需要可含於單劑或多劑密封
20 容器內，例如安瓿及小瓶，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，只須恰於使用前添加無菌液體載劑諸如注射用水即可。臨時調製之注射溶液劑及懸浮液劑可由前文說明之各類型無菌散劑、粒劑及錠劑製備。

本發明之調配物也可為持續釋放調配物，故比較非持

續釋放調配物，各個藥物組分係隨著時間之經過緩慢釋放或緩慢吸收。持續釋放調配物可採用活性劑之前驅藥形式、延遲釋放藥物遞送系統諸如微脂粒或聚合物基體、水凝膠類、或聚合物諸如聚乙二醇共價附接至活性劑。

- 5 除了前文特別說明之成分外，本發明之調配物視需要可包括製藥業界習用之其它成分及所採用之特定調配物類別，例如用於口服投藥劑型，口服投藥用組成物也可包括額外化學劑作為甜味劑、增稠劑或矯味劑。

套件組

- 10 此處也提供含有至少一種本發明之組合組成物件以使用指示之套件組。

- 舉例言之，於其中藥物本身係呈個別劑型或分開劑型投予之情況下，套件組除了組成本發明之組成物之各種藥物外包含異丁司特連同其使用指示。藥物組分可以任一種
15 適合投藥之方式包裝，只要連同投藥指示一起考慮時，該包裝明白指示其中各種藥物組分欲投予之方式即可。

- 舉例言之，對包含異丁司特及嘉巴潘亭(gabapentin)之套件組說明例，該套件組可以任一種適當時間例如逐日包裝。舉例言之，用於第1日，代表性套件組包含異丁司特及
20 嘉巴潘亭各自之單位劑量。若各藥物每日投予兩次，則與第一日相對應，套件組含有兩列異丁司特及嘉巴潘亭各自之單位劑型連同投藥時間指示。另外，若比較該組合物中之其它藥物成員，一種或多種藥物以不同時間或不同單位劑型投予，則將反映在包裝及指示上。根據前文說明之多

- 個實施例方便涵蓋於此處，除了異丁司特之外當然也係依據用於治療之特定藥物組成物、相對應之劑型、推薦劑量、期望使用之病人族群等決定。包裝可呈任一種常用於藥物包裝之形式，且可使用多項特徵中之任一者，諸如不同色彩、包裝紙、防偽包裝、泡胞罩板包裝、乾燥劑等。

須瞭解雖然已經就較佳特定實施例說明本發明，但前文說明及後文實施例僅供舉例說明而非圍限本發明之範圍。屬於本發明範圍內之其它面相、優點及修改為本發明相關技藝界之熟諳技藝人士顯然易知。

- 10 本案所述全部參考文獻包括任何專利案、公開之專利申請案、書籍、手冊、期刊公開、或FDA橙皮書全文皆以引用方式併入此處。

實例

實例1

- 15 於患有多發性硬化症病人，使用異丁司特進行第II期安慰劑對照組之隨機雙盲式研究。於第1年，藥物使用0毫克每日三次(安慰劑)、10毫克每日三次或20毫克每日三次異丁司特處理；於第二年，安慰劑組病人隨機分配接受10毫克每日三次或20毫克每日三次異丁司特(第一年研究期間接受10毫克每日三次或20毫克每日三次之病人於第二年期間持續該劑量)。治療前兩週作基準線MRI掃描。隨後每年進行MRI掃描評估腦容積變化。兩年期間每兩個月進行MRI掃描來評估T1及T2病灶變化。兩年期研究中之第一年結果摘述於下表1：

表 1

測量結果	p值 (安慰劑相對於 60毫克/日)
每年復發率： 安慰劑-0.8，60毫克-0.6 (完成者) 安慰劑-0.9，60毫克-0.7 (ITT)	0.0752 0.1106
第一次復發時間(ITT): 60毫克組之中間值>1年 安慰劑之中間值-244日	0.0438
歷1年時間無加劇個體百分比(ITT): 安慰劑-41%，60毫克-56.1%	0.033
EDSS (%惡化)(ITT): 安慰劑-30%，60毫克-21.4%	0.1771
IDSS (與基準線EDSS之變化AUC): 安慰劑: -0.05，60毫克: -0.24(完成者) 安慰劑: -0.05，60毫克: -0.16 (ITT)	0.0365 0.1761
失能進行(歷4個月時間EDSS之惡化 ≥ 1.0)(ITT) 安慰劑-8%，60毫克-4%	0.334

實例2

- 阿茲海默氏病之大鼠動物研究模型投予異丁司特，投
- 5 予異丁司特之動物組達成認知功能的改善，指示本模型可
有效用於人體治療阿茲海默氏病。

實例3

- 進行性多發性硬化症之動物研究模型投予異丁司特，
- 投予異丁司特之該組動物達成功能性結果的改良，因而指
- 10 示本研究模型可有效用於進行性多發性硬化症之治療。

實例4

巴金森氏病之動物研究模型投予異丁司特，投予異丁
司特之該組動物達成行動之改良，因而指示本研究模型可

有效用於巴金森氏病之治療。

實例5

下表2顯示於接受MN-166歷24個月之病人比較接受該藥物歷12個月之病人較不可能發生失能之進行(連續4個月擴大失能狀態尺規(EDSS)分數增加大於或等於1.0點，參考Kurtzke JF (1983)「於多發性硬化症評比神經學受損：擴大失能狀態尺規(EDSS)」，神經學33(11):1444-52) (p=0.026)。24個月之p值為：2年活性劑(30毫克劑量及60毫克劑量組之匯集資料)相對於安慰劑比活性劑(p=0.0264)；60毫克相對於安慰劑比活性劑(p=0.0516)；及30毫克相對於安慰劑比活性劑(p=0.0832)。業已顯示於MRI上腦容積的喪失係與MS病人之臨床進行及失能有交互關係。此等結果符合MN-166於復發型MS病人可能產生之神經保護效果。

表2
失能進行

時間	安慰劑對活性劑(N=100)		30毫克 (N=94)	60毫克 (N=98)
1年	8 (8.0%)		5 (5.3%)	4 (4.1%)
2年	(對30毫克/日) 8/51(15.7%)	(對60毫克/日) 13/49 (26.5%)	10 (10.6%) p=0.0832	10 (10.2%) p=0.0516
	21/100(21%)		20/194 (10.4%) p=0.0264	

實例6

表3顯示MN-166用於多發性硬化症(MS)為期兩年進行第II期臨床試驗，得自處理第一年之MRI資料之雙盲式分

析。分析結果顯示於MS病人之磁振造影(MRI)上，MN-166可減少黑孔的形成(黑孔為永久性腦損傷相信指示腦部神經細胞的死亡)。資料驗證比較安慰劑組，60毫克/日MN-166用藥計劃顯著減少於研究第二個月發現的新的T1鈎加強病變或新的T2病變之比例，該等病變涉及於第10個月時轉成持久的黑孔(RR 0.63， $p=0.011$)。比較安慰劑組，使用30毫克/日給藥計劃MN-166治療顯示新病變演變成持久性黑孔之風險降低(RR 0.735， $p=0.074$)。接受安慰劑($n=100$)、30毫克/日MN-166 ($n=94$)或60毫克/日MN-166 ($n=98$)之292位病人中72位安慰劑處理病人、64位接受30毫克/日MN-166病人及56位接受60毫克/日MN-166病人於研究第二個月出現新病變。演變成持久性黑孔之新病變比例於安慰劑組、30毫克/日MN-166處理組及60毫克/日MN-166處理組分別為0.24、0.20及0.16。比較安慰劑處理病人，新病變演變成持久性黑孔之相對風險(RR)於接受60毫克/日MN-166處理之MS病人顯著降低(RR 0.63， $p=0.011$)及於接受30毫克/日MN-166處理之病人傾向於降低(RR 0.735， $p=0.074$)。

本研究為投予MN-166一年時間之MRI資料之隨機分配雙盲式安慰劑對照分析結果。於一年處理期期間每兩個月收集一次MRI資料，以雙盲方式對本分析重新進行評估。預先界定之本評估終點為新病變演變成持久性黑孔及再度有髓鞘之病變。預定之統計終點為新病變(NL)演變成持久性黑孔(PBH)及再度有髓鞘病變(RL)之速率。新T1鈎加強的病變或新T2病變於第2個月初次研究之MRI定義

為NL。強度過低且無活性之病變定義為PBH。於第2個月或第4個月強度過低的病變於第10個月同等強度定義為RL。使用一般線性模型，誤差項係得自帕松分布，分析每位病人之NL演變成為PBH及RL之相對風險(RR)。

- 5 整體言之，長期(至少約兩年)異丁司特投予多發性硬化症病人之效果包括但非限於至復發之時間間隔延長(比較未經處理的病人平均約延長130天)，持續失能進行機率降低(比較治療少於兩年病人，降低比率達約50%)，腦容積喪失減少，及急性病變轉變成為持久性黑孔減少。

10

表3

持續性黑孔(PBH)形成減少

參數	處理組		
	安慰劑	30毫克/日	60毫克/日
2個月時有新病變之病人數目	72	64	56
演變成為PBH之病變之平均比例	0.24	0.20	0.16
演變成為PBH之病變之中間比例	0.17	0.08	0.04
相對於安慰劑組之相對風險(演變成為PBH)	-	0.74	0.63
p值	-	0.074	0.011

【圖式簡單說明】

- 第1圖顯示於第II期臨床試驗中病人腦容積之變化百分比。每日投予60毫克異丁司特之病人具有平均腦容積損耗0.79%，而給予安慰劑病人經1年時間之腦容積損耗為1.2%。此乃具p值為0.0352之統計上顯著結果。
- 15

第2圖顯示每日使用60毫克MN-166治療之MS病人比

較安慰劑組，經12個月後藉顱磁振造影(MRI)掃描測得腦容積損耗顯著減少($p=0.04$)。於復發-緩解型病人也觀察得類似的效果。

- 第3圖顯示臨床試驗結果，其中於試驗之前12個月期間
- 5 接受安慰劑之病人隨機分配來於試驗的第二個12個月期間接受每日30毫克或60毫克MN-166 (仍然維持雙盲式)；頭12個月時間每日接受30毫克或60毫克MN-166之病人於試驗之其次12個月仍然維持使用指定的劑量。試驗結果顯示藉顱磁振造影(MRI)掃描測量，每日使用60毫克MN-166治療
- 10 病人比較安慰劑組(第2圖)12個月後觀察得腦容積損耗顯著減少($p=0.04$)於第二年再度獲得驗證，且於每日接受60毫克MN-166歷24個月之病人比較其它處理組(安慰劑歷12個月，30毫克MN-166歷12個月；安慰劑歷12個月，60毫克MN-166歷12個月；30毫克歷24個月)顯著減少($p=0.030$)。

15 **【主要元件符號說明】**

(無)

五、中文發明摘要：

藉投予異丁司特(ibudilast) (3-異丁醯基-2-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶)用於治療漸進性神經退化性疾病及其相關症狀之組成物及方法。

六、英文發明摘要：

Compositions and methods for treating progressive neurodegenerative diseases, and their associated symptoms by administration of ibudilast (3-isobutyryl-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridine).

十、申請專利範圍：

1. 一種於患有漸進性神經退化性疾病之人類病人緩解該疾病之負面效應之方法，其包含對該病人投予治療上有效量之異丁司特(ibudilast)或其藥學上可接受之鹽。
- 5 2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該異丁司特或其藥學上可接受之鹽係每日至少投予一次。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該異丁司特或其藥學上可接受之鹽係每日至少經腸道投予一次。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該異丁司特或其藥學上可接受之鹽係每日至少經口投予一次。
- 10 5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該異丁司特或其藥學上可接受之鹽係每日至少經腸道外投予一次。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該異丁司特或其藥學上可接受之鹽係每日至少經靜脈投予一次。
- 15 7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包含神經系統。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括阿茲海默氏病、阿茲海默型老年失智症、或皮克氏病(腦葉萎縮)。
- 20 9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括進行性失智症與其它顯著神經學異常組合之症候群。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病主要侵犯成人且包括杭丁頓氏病、組合失智症與

共濟失調及/或巴金森氏病表徵之多重系統萎縮、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基(Steele-Richardson-Olszewski))、瀰漫性路威體病、或大腦皮質齒狀黑質退化。

- 5 11. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病主要侵犯青少年及兒童且包括哈勒福丹-史帕(Hallervorden-Spatz)病及進行性家族性肌陣攣性癲癇。
12. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括徐緩出現步態及移動異常之症狀。
- 10 13. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括震顫麻痺(巴金森氏病)、紋狀體黑質退化、進行性核上麻痺、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣；畸形性肌張力障礙)、痙攣性斜頸及其它受限制的運動困難、家族性震顫、或妥瑞氏症候群。
- 15 14. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括進行性共濟失調症候群。
15. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括小腦退化或脊髓與小腦退化。
16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中該小腦退化包括小
- 20 腦皮質退化或橄欖體腦橋小腦萎縮(OPCA)。
17. 如申請專利範圍第15項之方法，其中該脊髓與小腦退化包括脊髓與小腦退化(費德區氏(Friedreich's)共濟失調及相關病症)。
18. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化

性疾病包括中樞自主神經系統障礙(夏-德萊爾(Shy-Drager)症候群)。

19. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括無感覺變化之肌肉與消耗症候群(運動神經元病)。
20. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、棘肌萎縮、嬰兒型棘肌萎縮(荷地-郝夫曼(Werdnig-Hoffmann))、幼年型棘肌萎縮(郝法-庫吉伯-衛蘭德(Wohlfart-Kugelberg-Welander))、或其它形式之家族性棘肌萎縮、原發性脊側索硬化或遺傳性痙攣性截癱。
21. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括肌肉虛弱及消耗與感覺變化組合之症候群(進行性神經肌肉萎縮；慢性家族性多發性神經病變)。
22. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括腓肌萎縮(察可-馬立-吐司(Charcot-Marie-Tooth))、肥大性間質性多發性神經病變(迪飛林-索塔斯(Deferine-Sottas))、或多種形式之慢性進行性神經病變。
23. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括進行性視覺喪失症候群。
24. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括視網膜色素型退化(色素型視網膜炎)、或遺傳性視神經萎縮(里博氏(Leber's)病)。

25. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括巴金森氏病及其它錐體外病症。
26. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括巴金森氏病、進行性核上麻痺(史堤-里查-
5 歐斯基症候群)、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣、畸形性肌張力障礙)、病灶性肌張力不足、家族性震顫、或妥瑞氏症候群。
27. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括運動神經元疾病及進行性共濟失調。
- 10 28. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括肌萎縮性脊側索硬化、原發性脊側索硬化、帶有傳導阻斷之多病灶性運動神經病變、帶有變異性蛋白血症之運動神經病變、以運動為主之周邊神經病變、橄欖體腦橋小腦萎縮、阿左林(Azorean)(馬恰朵-傑森
15 (Machado-Joseph))病。
29. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病係以家族性為特徵。
30. 如申請專利範圍第29項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括家族性脊萎縮性脊側索硬化、棘肌萎縮、家
20 族性痙攣性輕截癱、遺傳性生物化學病症、先天性關節彎曲複合症、或進行性幼年型延髓麻痺(法里歐-倫德(Fazio-Londe))。
31. 如申請專利範圍第30項之方法，其中該棘肌萎縮係以嬰兒((荷地-郝夫曼病)、兒童期發作、或青春期的法-庫吉

伯-衛蘭德病)為特徵。

32. 如申請專利範圍第31項之方法，其中該家族性痙攣性截癱係以家族性HTLV-1肌病、個別的FSP、或複雜型FSP為特徵。

5 33. 如申請專利範圍第31項之方法，其中該遺傳性生物化學病症係以超氧化物歧化酶缺陷、己糖胺酶A及B缺陷、或雄激素受體突變(甘迺迪氏(Kennedy's)症候群)為特徵。

34. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化
10 性疾病包括病毒性疾病及普利子(prion)疾病。

35. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括HTLV-1相關之骨髓病變、進行性多病灶性腦白質病、庫賈氏病、葛曼-史特司勒-薛克(Gerstmann-Straussler-Scheinker)病、克魯病、致命性家族性失眠、或阿爾珀斯氏(Alper's)病。
15

36. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括原發性進行性多發性硬化症或繼發性進行性多發性硬化症，但排除復發性、緩解性多發性硬化症。

37. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化
20 性疾病包括額顳性失智症。

38. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括威爾森氏(Wilson's)病。

39. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該漸進性神經退化性疾病包括進行性神經病變性疼痛。

40. 一種於有需要之病人減少腦病變改變成持續性神經元或軸突損傷之方法，其包含對該病人投予治療上有效量之異丁司特或其藥學上可接受之鹽。
41. 一種於有需要之病人抑制腦病變改變成持久性黑孔(PBH)之方法，其包含對該病人投予治療上有效量之異丁司特或其藥學上可接受之鹽。
42. 如申請專利範圍第40項之方法，其中該異丁司特投予歷經至少一年。
43. 如申請專利範圍第40項之方法，其中該病人患有多發性硬化症。
44. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該病人之多發性硬化症已經進行超過復發緩解型多發性硬化症。
45. 如申請專利範圍第40項之方法，其中該病人係患有除了復發緩解型多發性硬化症以外之漸進性神經退化性疾病。
46. 如申請專利範圍第40項之方法，其中該病人患有多發性硬化症以外之漸進性神經退化性疾病。
47. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該病人患有多發性硬化症以外之漸進性神經退化性疾病。
48. 如申請專利範圍第40項之方法，其中該病人患有阿茲海默氏病、阿茲海默型老年失智症、或皮克氏病(腦葉萎縮)、進行性失智症與其它顯著神經學異常組合之症候群、杭丁頓氏病、組合失智症與共濟失調及/或巴金森氏病表徵之多重系統萎縮、進行性核上麻痺(史堤-里查-

- 歐斯基)、瀰漫性路威體病、或大腦皮質齒狀黑質退化、哈勒福丹-史帕病及進行性家族性肌陣攣性癲癇、徐緩出現步態及移動異常之症狀、震顫麻痺(巴金森氏病)、紋狀體黑質退化、進行性核上麻痺、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣；畸形性肌張力障礙)、痙攣性斜頸及其它受限制的運動困難、家族性震顫、或妥瑞氏症候群、進行性共濟失調、小腦退化或脊髓與小腦退化、小腦皮質退化或橄欖體腦橋小腦萎縮(OPCA)、脊髓與小腦退化(費德區氏共濟失調及相關病症)、中樞自主神經系統障礙(夏-德萊爾症候群)、無感覺變化之肌肉與消耗症候群(運動神經元病)、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、棘肌萎縮、嬰兒型棘肌萎縮(荷地-郝夫曼)、幼年型棘肌萎縮(郝法-庫吉伯-衛蘭德)、或其它形式之家族性棘肌萎縮、原發性脊側索硬化或遺傳性痙攣性截癱、肌肉虛弱及消耗與感覺變化組合之症候群(進行性神經肌肉萎縮；慢性家族性多發性神經病變)、腓肌萎縮(察可-馬立-吐司)、肥大性間質性多發性神經病變(迪飛林-索塔斯)、或多種形式之慢性進行性神經病變、進行性視覺喪失症候群、視網膜之色素型退化(色素型視網膜炎)、或遺傳性視神經萎縮(里博氏病)、巴金森氏病及其它錐體外病症、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基症候群)、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣、畸形性肌張力障礙)、病灶性肌張力不足、家族性震顫、或妥瑞氏症候群、運動神經元疾病及進行性共濟失調、肌萎縮性脊側索硬化、原發性脊側索硬

- 化、帶有傳導阻斷之多病灶性運動神經病變、帶有變異性蛋白血症之運動神經病變、以運動為主之周邊神經病變、橄欖體腦橋小腦萎縮、阿左林(馬恰朵-傑森)病、家族性漸進性神經退化性疾病、家族性脊萎縮性脊側索硬化、棘肌萎縮、家族性痙攣性輕截癱、遺傳性生物化學病症、先天性關節彎曲複合症、或進行性幼年型延髓麻痺(法里歐-倫德)病、嬰兒((荷地-郝夫曼病)、兒童期發作、或青春期(郝法-庫吉伯-衛蘭德病)、家族性HTLV-1肌病、個別的FSP、或複雜型FSP、超氧化物歧化酶缺陷、己糖胺酶A及B缺陷、或雄激素受體突變(甘迺迪氏症候群)、病毒性疾病及普利子疾病、骨髓病變、進行性多病灶性腦白質病、庫賈氏病、葛曼-史特司勒-薛克病、克魯病、致命性家族性失眠、或阿爾珀斯氏病，包括原發性進行性多發性硬化症或繼發性進行性多發性硬化症，但排除復發性、緩解性多發性硬化症、額顳性失智症、威爾森氏病、或進行性神經病變性疼痛。
49. 一種於有需要之病人減緩慢性神經退化性疾病之進展之方法，其包含對該病人投予治療上有效量之異丁司特或其藥學上可接受之鹽。
- 20 50. 如申請專利範圍第49項之方法，其中該病人患有復發緩解型多發性硬化症以外之多發性硬化症。
51. 如申請專利範圍第49項之方法，其中該病人患有阿茲海默氏病、阿茲海默型老年失智症、或皮克氏病(腦葉萎縮)、進行性失智症與其它顯著神經學異常組合之症候

- 群、杭丁頓氏病、組合失智症與共濟失調及/或巴金森氏病表徵之多重系統萎縮、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基)、瀰漫性路威體病、或大腦皮質齒狀黑質退化、哈勒福丹-史帕病及進行性家族性肌陣攣性癲癇、徐緩
- 5 出現步態及移動異常之症狀、震顫麻痺(巴金森氏病)、紋狀體黑質退化、進行性核上麻痺、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣；畸形性肌張力障礙)、痙攣性斜頸及其它受限制的運動困難、家族性震顫、或妥瑞氏症候群、進行性共濟失調、小腦退化或脊髓與小腦退化、小腦皮質退化
- 10 或橄欖體腦橋小腦萎縮(OPCA)、脊髓與小腦退化(費德區氏共濟失調及相關病症)、中樞自主神經系統障礙(夏-德萊爾症候群)、無感覺變化之肌肉與消耗症候群(運動神經元病)、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、棘肌萎縮、嬰兒型棘肌萎縮(荷地-郝夫曼)、幼年型棘肌萎縮(郝法-庫吉伯-衛蘭德)、或其它形式之家族性棘肌萎縮、原發性脊側索硬化或遺傳性痙攣性截癱、肌肉虛弱及消耗與感覺變化組合之症候群(進行性神經肌肉萎縮；慢性家族性多發性神經病變)、腓肌萎縮(察可-馬立-吐司)、肥大性間質性多發性神經病變(迪飛林-索塔斯)、或多種形式
- 15 之慢性進行性神經病變、進行性視覺喪失症候群、視網膜之色素型退化(色素型視網膜炎)、或遺傳性視神經萎縮(里博氏病)、巴金森氏病及其它錐體外病症、進行性核上麻痺(史堤-里查-歐斯基症候群)、扭轉肌張力不足(扭轉痙攣、畸形性肌張力障礙)、病灶性肌張力不足、
- 20

- 家族性震顫、或妥瑞氏症候群、運動神經元疾病及進行性共濟失調、肌萎縮性脊側索硬化、原發性脊側索硬化、帶有傳導阻斷之多病灶性運動神經病變、帶有變異性蛋白血症之運動神經病變、以運動為主之周邊神經病變、橄欖體腦橋小腦萎縮、阿左林(馬恰朵-傑森)病、家族性漸進性神經退化性疾病、家族性脊萎縮性脊側索硬化、棘肌萎縮、家族性痙攣性輕截癱、遺傳性生物化學病症、先天性關節彎曲複合症、或進行性幼年型延髓麻痺(法里歐-倫德)病、嬰兒((荷地-郝夫曼病)、兒童期發作、或青春期的(郝法-庫吉伯-衛蘭德病)、家族性HTLV-1肌病、個別的FSP、或複雜型FSP、超氧化物歧化酶缺陷、己糖胺酶A及B缺陷、或雄激素受體突變(甘迺迪氏症候群)、病毒性疾病及普利子疾病、骨髓病變、進行性多病灶性腦白質病、庫賈氏病、葛曼-史特司勒-薛克病、克魯病、致命性家族性失眠、或阿爾珀斯氏病，包括原發性進行性多發性硬化症或繼發性進行性多發性硬化症，但排除復發性、緩解性多發性硬化症、額顳性失智症、威爾森氏病、或進行性神經病變性疼痛。
52. 如申請專利範圍第50項之方法，其中該病人患有多發性硬化症以外之漸進性神經退化性疾病。

七、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)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：