

# 發明專利說明書

200300090

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：91133018 ※IPC分類：A61K 31/85

※ 申請日期：91.11.11

co 7D 223/26  
A61P 25/28  
25/24

## 壹、發明名稱

(中文) 單羥基氧基醯胺咪嗪於情感性與注意力疾病及神經病變性疼痛之用途

(英文) USE OF MONOHYDROXYCARBAMAZEPINE IN AFFECTIVE AND ATTENTION DISORDER AND NEUROPATHIC PAIN

## 貳、發明人(共1人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文)馬可士 史契慕茲

(英文)MARKUS SCHMUTZ

住居所地址：(中文)瑞士史裘恩南布契市包嘉坦維格路24號

(英文)BAUMGARTENWEG 24, 4124 SCHOENENBUCH, SWITZERLAND

國籍：(中文)瑞士

(英文)SWITZERLAND

## 參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文)瑞士商諾華公司

(英文)NOVARTIS AG

住居所或營業所地址：(中文)瑞士巴塞爾市利曲街35號

(英文)LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文)瑞士

(英文)SWITZERLAND

代表人：(中文)1.漢斯 魯道夫 豪斯 2.亨里特 布魯諾

(英文)1.HANS-RUDOLF HAUS 2.HENRIETTE BRUNNER

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

**捌、聲明事項**

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 英國 2001/11/12 0127177.4

2. 英國 2001/11/12 0127176.6

3. 英國 2001/11/12 0127178.2

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 英國 2001/11/12 0127177.4

2. 英國 2001/11/12 0127176.6

3. 英國 2001/11/12 0127178.2

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1.

2.

3.

主張專利法第三十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1.

2.

3.

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1.

2.

3.

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

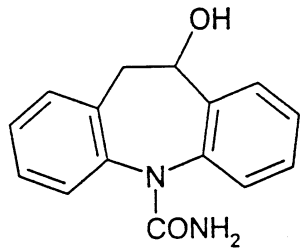
(1)

**玖、發明說明**

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

本發明係關於醯胺咪嗪衍生物之新穎醫藥用途。

更特定言之，本發明係關於式I單羥基醯胺咪嗪之新穎醫藥用途



I

單羥基醯胺咪嗪(10-羥基-10,11-二氫-醯胺咪嗪)為抗癲癇羧咪嗪(Trileptal®)之主要新陳代謝產物，其係為文獻上所習知[參閱，例如 Schuetz H. 等人, Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]，並可根據習用方法，以合成方式自羧咪嗪開始製備。單羥基醯胺咪嗪已首先揭示於GB 1310120中。此化合物係被指出適用於治療身心失調、癲癇、三叉神經痛及大腦痙攣。

根據本發明，目前已令人驚訝地發現，式I化合物可用於治療情感性與注意力疾病，包括例如抑鬱與兩極心情疾病；以及神經病變性疼痛及相關疾病。

式I化合物於治療情感性與注意力疾病及神經病變性疼痛上之活性，係藉由例如其抑制 $\gamma$ -胺基丁酸(GABA)轉換之能力而被証實。此係由於此等化合物對於GABA傳輸上之活化作用所造成之反饋抑制所致。

GABA在兩極及其他心情疾病上之角色，是無庸置疑的，且為數份回顧文之主題(例如 Emrich 等人, 法普酸鈉對於躁狂之作用, 情感疾病之GABA-假說, Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1980; 229

續次頁 (發明說明頁不敷使用時，請註記並使用續頁)

(2)

: 1-16; Petty, GABA 與心情疾病：簡略回顧與假說, J. Affect. Disord. 1995; 34: 275-81)。於(兩極)心情疾病以及於焦慮與抑鬱上有效之藥物，例如法普酸鋰與苯甲二氮革，已知其會抑制 GABA 轉換率。此係由於此等化合物對於 GABA 傳輸之活化作用所造成之反饋抑制所致。

而且，GABA 在慢性疼痛上之角色是無庸置疑的，且為數份回顧文之主題(例如 Stamford, 疼痛之下降控制, Br. J. Anaesth. 1995; 75: 217-21)。於慢性疼痛上有效之藥物，譬如法普酸鹽，已知其會抑制 GABA 轉換率。此係由於此等化合物對於 GABA 傳輸之活化作用所造成之反饋抑制所致。

式 I 化合物對於 GABA 轉換之活性，係於下述實驗中証實：

GABA 轉換之測定係以在  $\gamma$ -胺基丁酸轉胺基酶 (GABA-T) 之最大抑制後所發現之 GABA 含量上之線性增加為基礎。以此種對於 GABA 合成速率之研究途徑所獲得之數值，係與所使用之抑制劑無關，且係在涉及 GABA 旁路之酵素之催化能力內。

在此等條件下，式 I 化合物於 30 至約 300 毫克 / 公斤口服劑量下，會劑量依存性地抑制 GABA 轉換率。

式 I 化合物在治療情感性與注意力疾病上之活性亦被証實，例如在適合偵測具有潛在行為解除抑制及 / 或親社會作用之藥物之試驗中，該作用係被認為與自社會脫離情況中恢復有關，該社會脫離情況係為抑鬱及相關精神病學症狀之一項重要特徵。例如，對於入侵老鼠之社會脫離之藥物作用，可利用如 Triangle, 1982, 21: 95-105 與 J. Clin. Psychiatry, 1994, 55

(3)

: 9(補充B)4-7中所述之基本方法評估。

在1至約100毫克/公斤口服之劑量範圍內，於此種實驗條件下，式I化合物會增加經治療老鼠上之社會行為研究。

鑒於式I化合物對於GABA傳輸與親社會活性之類似解焦慮-/抗抑鬱-刺激作用，故其可用於治療其中需要行為安定化作用之情感疾病，包括抑鬱與兩極疾病，例如躁狂-抑鬱精神病，極端精神病狀態，例如躁狂、精神分裂症及過度心情擺動。此外，此化合物為在ADHD(注意力不足活動過度疾病)，及其他注意力疾病，例如孤獨癖，(及)在焦慮狀態，一般化焦慮與廣場恐怖上，以及其特徵為社會脫離之行為狀態例如負面病徵上所需要的。

式I化合物在治療神經病變性疼痛上之直接活性，係於例如下述天竺鼠神經病變性疼痛模式中証實：

以安氟醚(enflurane)(天竺鼠係在 $N_2O:O_2$ 中)使Dunkin Hartley天竺鼠麻醉，並使左邊之坐骨神經外露，且部份以絲線結紮。此程序會產生機械性痛覺過敏，其會在2-3天內發展，且至少保持4週。對壓力刺激之足掌縮回閾值，係使用痛覺缺失計度量。在藥物或媒劑投藥之前，及然後是在投藥後達到6小時，將機械性閾值採用於同側(經結紮)與對側(未經結紮)足掌兩者上。計算每個時間點下之痛覺過敏逆轉。可使用各6隻動物之組群。使用ANOVA，接著為Tukey HSD試驗，對於縮回閾值讀數進行統計分析。

在此模式中，式I化合物係於10至約100毫克/公斤口服，及3至約100毫克/公斤皮下之劑量下，顯著且劑量依存

(4)

性地逆轉神經病變性機械性痛覺過敏。

式I化合物在治療神經病變性疼痛及相關疾病上之活性，可於臨床試驗中確認，該試驗係評估化合物治療患有糖尿病神經病之病人中之慢性疼痛之功效。

於此種研究中，已發現式I化合物，相對於安慰劑，在維持與追蹤期間，係以統計上顯著之方式，減低疼痛嚴重性等級。

因此，式I化合物可用於治療神經病變性疼痛及有關聯之痛覺過敏，包括三叉神經與疱疹神經痛、糖尿病神經病變性疼痛、偏頭痛、灼痛神經痛，及去傳入神經徵候簇，譬如臂神經叢撕除，以及在痙攣狀態及相關疾病上。

對上文指出之適應徵而言，適當藥劑當然係依例如所採用之化合物、宿主、投藥模式及被治療症狀之性質與嚴重性而改變。但是，一般而言，在動物中令人滿意之結果，經顯示係在約0.05至約150，較佳為約0.1至約100毫克/公斤動物體重之日服劑量下獲得。在較大哺乳動物中，例如人類，所指示之日服劑量為在約0.5至約5000，較佳為約1至約500毫克範圍內之本發明藥劑，以合宜方式投藥，例如以分離劑量，一天至高四次，或呈持續釋出形式，例如一天一次。

本發明之藥劑可藉任何習用途徑投藥，特別是經腸方式，較佳為口服方式，例如呈片劑或膠囊形式，或以非經腸方式，例如呈可注射溶液或懸浮液形式。

本發明藥劑可於活體內投藥，無論是單獨或併用其他藥

(5)

劑，例如有效治療其中人類 VR1 活化作用係扮演一項角色或有牽連之疾病與症狀之藥劑，包括環氧化酶-2 (COX-2) 抑制劑，譬如專一 COX-2 抑制劑 (例如塞拉庫西比 (celecoxib)、COX189 及羅費庫西比 (rofecoxib))，或一般非類固醇消炎藥物 (NSAID) (例如乙醯柳酸、丙酸衍生物)，三環狀抗抑鬱劑 (例如 Anafranil<sup>®</sup>、Asendin<sup>®</sup>、Aventyl<sup>®</sup>、Elavil<sup>®</sup>、Endep<sup>®</sup>、Norfranil<sup>®</sup>、Norpramin<sup>®</sup>、Pamelor<sup>®</sup>、Sinequan<sup>®</sup>、Surmontil<sup>®</sup>、Tipramine<sup>®</sup>、Tofranil<sup>®</sup>、Vivactil<sup>®</sup>、Tofranil-PM<sup>®</sup>)，抗搖搦藥 (例如加巴潘亭 (gabapentin))，GABA<sub>B</sub> 催動劑 (例如 L-氯苯胺丁酸 (baclofen))，類阿片，類凡尼 (Vanniloid) 受體拮抗劑，及類大麻苷 (CB) 受體催動劑，例如 CB<sub>1</sub> 受體催動劑。

用於組合配對物個別投藥及用於固定組合投藥之醫藥組合物，意即包含至少兩種組合配對物之單一蓋倫組合物，根據本發明，可以本質上已知之方式製備，且因此適於經腸，譬如口服或直腸，及非經腸投藥至哺乳動物，包括人類，其包含治療上有效量之至少一種具藥理學活性之組合配對物，單獨或併用一或多種藥學上可接受之載劑，尤其是適於經腸或非經腸應用者。

本發明進一步提供式 I 化合物於醫藥組合物製造上之用途，以治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病。

本發明進一步提供一種在需要治療之病患中治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之式 I 化合物。

#### 肆、中文發明摘要

本發明係關於醯胺咪嗪衍生物於治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病上之用途。

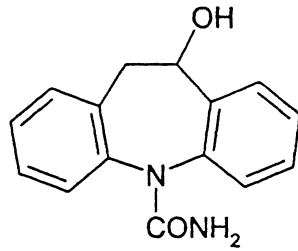
#### 伍、英文發明摘要

The invention relates to the use of a carbamazepine derivative for the treatment of affective and attention disorders, neuropathic pain and neurophatic pain related disorders.



**拾、申請專利範圍**

1. 一種式I單羥基醯胺咪嗪於治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病上之用途



2. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之式I化合物，且伴隨著至少一種醫藥載劑或稀釋劑，用於治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病。
3. 一種根據申請專利範圍第1項之式I化合物於醫藥組合物製造上之用途，該組合物係用於治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病。
4. 一種在需要治療之病患中治療情感性與注意力疾病、神經病變性疼痛及神經病變性疼痛相關疾病之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之根據申請專利範圍第1項之式I化合物。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

