

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： 97100329
 ※ 申請日期： 97.1.4
 ※IPC 分類：A61K^{31/55} (2006.01),
 A61K^{31/165} (2006.01),
 A61K^{31/573} (2006.01),
 C07D^{233/22} (2006.01),
 C07D^{223/26} (2006.01),
 C07J^{5/00} (2006.01),
 COMPOSITIONS, AND
 A61P^{29/00} (2006.01),
 A61P^{25/02} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

抑制疼痛之方法、組合物及套組/METHODS,
 KITS FOR THE TREATMENT OF PAIN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

康拜那托雷克斯股份有限公司/COMBINATORX, INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

亞歷克西斯 伯里西/ALEXIS BORISY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州, 劍橋市, 16 樓, 第 1 街 245 號

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. 克莉絲汀 邦特/BUNT, CHRISTINE
2. 莫啦 T. 布雷希亞/BRESCIA, MAURA T.
3. 詹姆斯 M. 尼可拉斯/NICHOLS, M. JAMES
4. 珍妮佛 M. 西馬克/CERMAK, JENNIFER M.

國籍：(中文/英文)

1.~4. 美國/U.S.A.

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，其事實發生日為： 年 月 日。

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、2007/01/05、60/878,905

2. 美國、2007/01/16、60/880,556

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】

本發明係有關於疼痛的治療。

【先前技術】

疼痛的感覺是普遍的症狀，可為潛在的疾病或傷害的象徵，或是神經系統內的不正常功能的表現。疼痛通常是尋求治療的原始動機。

因為疼痛來源的不同，疼痛可具有多種形式。疼痛可被描述為周邊神經病變的(peripheral neuropathic)，如果起始的傷害存在係起因於神經的完全或部分切斷或損害、或神經叢(nerve plexus)的創傷。此外，疼痛被描述為中樞神經病變的(central neuropathic)，係由於中樞神經系統的損害，例如脊髓損傷或腦血管意外(cerebrovascular accident)。發炎性疼痛(Inflammatory pain)是另一種疼痛的形式，起因於組織損傷或發炎(例如，手術後疼痛或類風濕性關節炎)。伴隨著周邊神經損傷，症狀通常感受為慢性、遠離患部，而且特徵為感覺過敏(hyperesthesia，對自然刺激的增加感受性)、痛覺過敏(hyperalgesia，對於有害刺激的不正常感受性)、觸覺痛(allodynia，普遍的溫和(widespread tenderness)，與對於一般無害的觸覺刺激過敏有關)、及/或自發性的燒傷或槍傷刺痛(lancinating pain)。於發炎性疼痛，症狀很明顯，至少起初在損傷處或燒傷組織以及局部地伴隨關節炎

相關疼痛、肌肉-骨骼疼痛、以及手術後疼痛。傷害感受性疼痛(Nociceptive pain)是對於有害的刺激，例如針穿刺或經過創傷或手術而反應的疼痛。功能性疼痛(Functional pain)係指對於神經系統沒有顯著的周邊神經病變或損傷的情形。這種疼痛的特殊情形是透過神經系統的不正常功能而產生，特徵為這種疼痛包括纖維肌痛(fibromyalgia)、壓力型頭痛(tension-type headache)、以及腸激躁症(irritable bowel syndrome)。不同種類的疼痛可以同時存在，或是在疾病的自然過程中，疼痛可由發炎性轉變為神經病變的，例如疱疹後神經痛(post-herpetic neuralgia)。

【發明內容】

於一型態，本發明以一種治療個體疼痛的方法為特徵，包括口服地給予該個體皮質醇(corticosteroid)與三環化合物(tricyclic compound)。於本方法中，該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是互相於14天內被給予，其合起來的劑量足夠抑制該個體。

於另一型態，本發明以一種包括三環化合物與指示的套組為特徵，該指示為口服地給予該三環化合物以及同時或是於14天內給予給予皮質醇予疼痛個體。

於另一型態，本發明以一種包含皮質醇與指示的套組為特徵，該指示係為口服地給予該皮質醇以及同時或是互相於14天內給予三環化合物予疼痛個體。

於另一種型態，本發明以一種包含皮質醇與三環化合物以及指示的套組為特徵，該套組係為口服地同時給予該皮質醇與該三環化合物，或是互相於 14 天內給予疼痛個體。

於另一型態，本發明以一種包括皮質醇與三環化合物的化合物為特徵。於此型態中，該皮質醇（如，潑尼松龍 (prednisolone)，或三環化合物（如，去甲替林 (nortriptyline)）可被配製為延遲釋放（例如至少於給藥後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時後釋放）、控制釋放、及/或立即釋放。在此型態中，皮質醇及/或三環化合物的任一或兩者可被配製為同時立即或延遲釋放。

在前述任何型態中，疼痛的例子為臨床的疼痛，即發炎性疼痛、功能性疼痛、傷害感受性疼痛、以及神經病變疼痛（例如，周邊神經病變疼痛），不論其為急性或慢性的。在本發明前述型態可被抑制疼痛的其他範例為與下列疼痛有關的情形：軟組織、關節、骨骼的發炎及/或傷害（如急性創傷、骨關節炎或類風濕性關節炎）、肌筋膜疼痛症候群 (myofascial pain syndromes, 纖維肌痛)、頭痛（包括群發性頭痛 (cluster headache)、偏頭痛 (migraine)、以及壓力型頭痛 (tension type headache)）、殘肢痛 (stump pain)、心肌梗塞 (myocardial infarction)、心絞痛 (angina)、缺血性心血管疾病 (ischemic cardiovascular disease)、中風後疼痛 (post-stroke pain)、鐮刀型貧血

(sickle cell anemia)、周邊血管閉鎖疾病(peripheral vascular occlusive disease)、癌症、皮膚或關節的發炎反應、糖尿病神經病變(diabetic neuropathy)、手術或創傷造成的急性組織損害(例如燒傷、撕裂傷、或穿刺傷)、肌肉-骨骼疼痛(在創傷、感染及運動之後)、脊髓受傷造成的神經病變疼痛、腫瘤、壓力、發炎、牙痛、外陰切開術疼痛(episiotomy pain)、深層與內臟性疼痛(例如,心臟痛、膀胱痛、或骨盆痛)、肌肉痛、眼睛痛、口頰面痛(orofacial pain),例如,牙痛(odontalgia)、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)、舌咽神經痛(glossopharyngeal neuralgia)、腹部疼痛、婦科疼痛(gynecological pain),如經痛(dysmenorrhea)以及分娩疼痛(labor pain)、因創傷而與神經與根傷害有關的疼痛、壓力、發炎、有毒化學品、代謝疾病、遺傳疾病、感染、血管炎(vasculitis)與自體免疫疾病、中樞神經系統疼痛,例如因為脊髓或腦幹受損的疼痛、腦血管意外(cerebrovascular accidents)、腫瘤、感染、脫髓鞘病(demyelinating diseases),包括多發性硬化症(multiple sclerosis)、脊椎疼痛、慢性下腰痛(chronic lower back pain),例如僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、椎間盤退化症(degenerative disk disease)、神經根病變(radicular pathology)、以及神經根痛(radicular pain),坐骨神經痛(sciatica)、慢性頸痛(chronic neck pain)、手術後疼痛(例如,乳房切除術(mastectomy)以及幻肢痛

(phantom limb pain))，以及與疱疹後神經痛、癌症、纖維性囊腫、HIV 以及風濕性多發性肌痛症 (polymyalgia rheumatica) 有關的疼痛。

於另一型態，本發明的組合物、套組與方法包括三環抗抑鬱劑 (tricyclic antidepressant) 以及下列一或多種：抗驚厥劑 (anti-convulsants)、肌肉鬆弛劑 (muscle relaxants)、普瑞巴林 (pregabalin)、加巴噴丁 (gabapentin)、ketamide、止痛藥 (analgesics)，例如鴉片 (opioids)、NSAIDs、COX-2 抑制劑 (COX-2 inhibitors)，其他抗抑鬱劑 (例如，選擇性血清素回收抑制劑、大麻鹼 (cannabinoids)、鎮靜劑、以及抗焦慮藥物。

於另一型態，本發明的組合物、套組與方法包括皮質醇以及下列一或多種：抗驚厥劑、肌肉鬆弛劑、普瑞巴林、加巴噴丁、ketamide、止痛藥，例如鴉片、NSAIDs、COX-2 抑制劑，其他抗抑鬱劑 (例如，SSRIs)、大麻鹼、鎮靜劑、以及抗焦慮劑。

於另一型態，本發明的組合物、套組與方法包括三環抗抑鬱劑、皮質醇以及下列一或多種：抗驚厥劑、肌肉鬆弛劑、普瑞巴林、加巴噴丁、ketamide、止痛藥，例如鴉片、NSAIDs、COX-2 抑制劑，其他抗抑鬱劑 (例如，SSRIs)、大麻鹼、鎮靜劑、以及抗焦慮劑。

此外，任何前述型態之中，皮質醇可包括強體松 (prednisone) 或潑尼松龍 (prednisolone)，以及三環化合物可包括去甲替林 (nortriptyline)、丙咪嗪 (imipramine)

或去甲丙咪嗪(desipramine)。

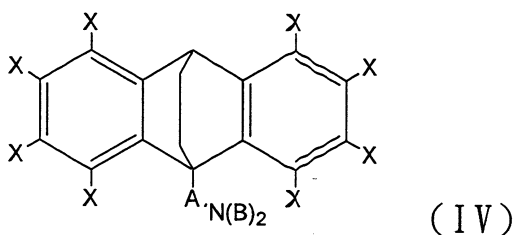
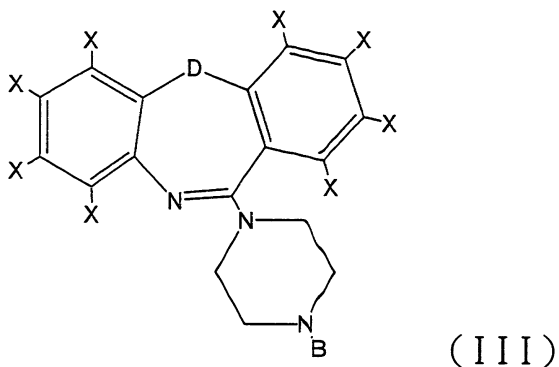
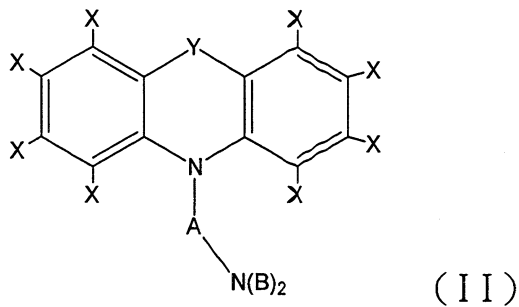
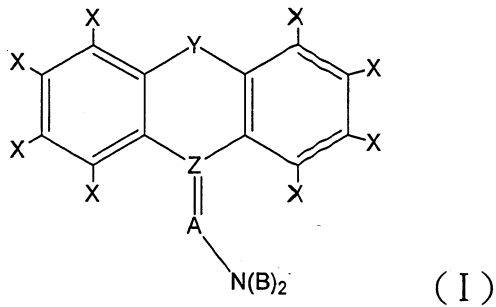
於本發明的組合物、套組與方法的部分實施例中，在組合物、或套組、或使用於方法中的唯一藥理學活性劑，係為那些被詳述者。於此實施例中，藥理學上非活性的賦形劑可能也會存在於化合物中。

可用於本發明的化合物包括那些此處所述者，以其任何一種藥理可接受的形式，包括異構物，例如非對映體與鏡像異構物，鹽類、酯類、醯胺(amides)、硫酯(thioesters)、溶合物(solvates)、及其同質異形體(polymorphs)，例如消旋混合物(racemic mixtures)以及此處所稱之化合物的純異構物。例如，所謂的“潑尼松龍”係指自由鹼基及其任何藥理學上可接受的鹽類，例如潑尼松龍醋酸鹽(prednisolone acetate)。

可用於本發明的話合物亦可為同位素標記的話合物。可用的同位素包括氫、碳、氮、氧、硫、磷與氯，例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F，以及³⁶Cl。同位素標記的化合物可藉由合成化合物而製備，其使用可得同位素標記反應試劑以取代非同位素標記的反應試劑。

所謂的皮質醇(corticosteroid)係指任何自然產生或合成的化合物，其特徵在於氫化環戊醇全氫化菲環(hydrogenated cyclopentanoperhydro-phenanthrene ring)系統，以極具有免疫抑制及/或抗發炎活性。天然的皮質醇通常經由腎上腺皮質而被製造。合成的皮質醇可以被鹵素化(halogenated)。皮質醇的範例係如此處所提供。

所謂的三環化合物(tricyclic compound)係指具有下列化學式(I)、(II)、(III)或(IV)之一者的化合物：



其中，每個 X 係獨立地為氫、氯、氟、溴、碘、 CH_3 、 CF_3 、 OH 、 OCH_3 、 CH_2CH_3 或 OCH_2CH_3 ；Y 係為 CH_2 、氧、 NH 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、 $(\text{CH}_2)_3$ 、 $(\text{CH})_2$ 、 CH_2O 、 CH_2NH 、 CHN 或 CH_2S ；Z 係為碳或硫；A 係為分支或未分支、飽和或不飽和的具有包括 3 至 6 個碳之間的碳氫鏈；每個 B 係獨立地為氫、氯、氟、溴、碘、

CX_3 、 CH_2CH_3 、 OCX_3 或 OCX_2CX_3 ；以及 D 係為 CH_2 、氧、NH 或 $S(O)_{0-2}$ 。於較佳實施例中，每個 X 係獨立地為氫、氯或氟；Y 係為 $(CH_2)_2$ ，Z 係為碳 C；A 為 $(CH_2)_3$ ；以及每個 B 係獨立地為氫、氯或氟。其他三環化合物係如下所述。三環化合物包括三環的抗抑鬱劑，例如阿莫沙平(amoxapine)、8-羥基阿莫沙平(8-hydroxyamoxapine)、7-羥基阿莫沙平(7-hydroxyamoxapine)、洛沙平(loxapine)，例如丁二酸洛沙平(loxapine succinate)、鹽酸洛沙平(loxapine hydrochloride)、8-羥基洛沙平(8-hydroxyloxapine)、阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、多塞平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、去甲丙咪嗪(desipramine)、去甲替林(nortriptyline)、以及普羅替林(protriptyline)，然而化合物不必要有抗抑鬱劑活性才被認為屬於本發明的三環化合物。

所謂治療(treating)係指給予或處方化合物，以抑制或預防疼痛。

所謂患者或個體係指任何動物(例如，人類)。其他可使用本發明的方法、組合物與套組而被抑制的動物包括馬、狗、貓、豬、山羊、兔、倉鼠、猴子、天竺鼠、大鼠、老鼠、蜥蜴、蛇、綿羊、牛、魚、以及鳥。

所謂的有效劑量係指於本發明的組合中，在臨床相關的條件下，被需要用於抑制或預防疼痛的化合物劑量。用於實施本發明以有療效抑制疼痛的活性化合物有效劑量，

隨著給藥方式、年紀、體重、以及患者的通常健康情形而不同。最後，開立處方者將決定適當的劑量與給藥方案。此外，有效劑量可以是本發明化合物組合的劑量，該化合物劑量相較於單一藥劑獨自依照標準認證（例如美國食品藥物管理局）使用，更為安全且有效率以抑制疼痛的患者。

所謂系統性給藥係指所有非腹部途徑的給藥方式，尤其是排除局部或皮下的給藥方式。

所謂的控制釋放係指有療效的活性成分在預定的時間週期後，由配方中被釋放，因此在指定劑量下， C_{max} 值會降低。在控制釋放配方中， T_{max} 值可能或也可能不改變。

所謂的延遲釋放係指有療效的活性成分中，實質的部分是在給藥至少 2 小時後才由配方中被釋放。

所謂的藥理學上可接受的鹽類，係代表這些鹽類在合理的醫學判斷內適合用於與接觸人類組織或低等動物接觸，而不產生毒性、刺激、過敏反映及類似情形，以及相當的合理利益/風險比例。藥理學上可接受的鹽類係為該技術領域所習知的。鹽類可以在本發明的化合物最終分離與純化時被直接製備 (*in situ*)，或是藉自由鹼基與適合的有機酸反應而分離地製備。代表性的酸添加鹽類包括醋酸鹽 (acetate)、己二酸鹽 (adipate)、藻酸鹽 (alginate)、抗壞血酸 (ascorbate)、天冬氨酸 (aspartate)、苯磺酸鹽 (benzenesulfonate)、安息香酸鹽 (benzoate)、重硫酸鹽 (bisulfate)、硼酸鹽 (borate)、丁酸鹽 (butyrate)、樟腦 (camphorate)、樟腦磺酸鹽 (camphersulfonate)、檸檬酸

鹽 (citrate)、環戊丙酸鹽 (cyclopentanepropionate)、二葡萄糖酸鹽 (digluconate)、十二烷基硫酸鹽 (dodecylsulfate)、乙基磺酸鹽 (ethanesulfonate)、延胡索酸鹽 (fumarate)、葡萄糖庚酸鹽 (glucoheptonate)、甘油磷酸鹽 (glycerophosphate)、半硫酸鹽 (hemisulfate)、庚酸鹽 (heptonate)、己酸鹽 (hexanoate)、溴酸鹽 (hydrobromide)、氯酸鹽 (hydrochloride)、碘酸鹽 (hydroiodide)、2-羥基乙基磺酸鹽 (2-hydroxy-ethanesulfonate)、羥乙基磺酸鹽 (isethionate)、乳糖酸鹽 (lactobionate)、乳酸鹽 (lactate)、月桂酸鹽 (laurate)、十二醇硫酸鹽 (lauryl sulfate)、蘋果酸鹽 (malate)、馬來酸鹽 (maleate)、丙二酸鹽 (malonate)、甲磺酸鹽 (mesylate)、甲磺酸鹽 (methanesulfonate)、2-萘磺酸鹽 (2-naphthalenesulfonate)、煙酸鹽 (nicotinate)、硝酸鹽 (nitrate)、油酸鹽 (oleate)、草酸鹽 (oxalate)、棕櫚酸鹽 (palmitate)、雙羥萘酸鹽 (pamoate)、果酸鹽 (pectinate)、過硫酸鹽 (persulfate)、3-苯丙酸鹽 (3-phenylpropionate)、磷酸鹽 (phosphate)、苦味酸鹽 (picrate)、特戊醢鹽 (pivalate)、丙酸鹽 (propionate)、硬脂酸鹽 (stearate)、琥珀酸鹽 (succinate)、硫酸鹽 (sulfate)、酒石酸鹽 (tartrate)、硫氰酸鹽 (thiocyanate)、甲苯磺酸鹽 (toluenesulfonate)、十一酸鹽 (undecanoate)、戊酸鹽 (valerate)、以及類似物。代表

性的鹼或鹼土金屬鹽類包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、與類似物，以及無毒性的銨(ammonium)、四級銨、以及銨陽離子，例如但不限於銨、四甲基銨(tetramethylammonium)、四乙基銨(tetraethylammonium)、甲胺(methylamine)、二甲胺(dimethylamine)、三甲胺(trimethylamine)、三乙胺(triethylamine)、乙胺(ethylamine)、以及類似物。

本發明的其他特徵與優點將由以下詳細說明與申請專利範圍所表現。

【實施方式】

吾人發現某些皮質醇當與某些三環化合物在疼痛動物模式中共同使用時，能協同地降低疼痛。

指示

本發明的方法、組合物與套組係有用於抑制疼痛，包括臨床的疼痛，稱為發炎性疼痛、功能性疼痛、傷害感受性疼痛、以及神經病變性疼痛，例如周邊神經病變性疼痛，或是急性或慢性(例如，疼痛持續超過 1、2、3、4、或更多個月)。可能與疼痛相關的條件包括，例如，軟組織、關節、骨骼發炎及/或損傷(例如，急性創傷、骨關節炎、或類風濕性關節炎)、肌筋膜疼痛症候群、頭痛(包括群發性頭痛、偏頭痛、以及壓力型頭痛)、殘肢痛、心肌梗塞、心絞痛、缺血性心血管疾病、中風後疼痛、鐮刀型貧血、周邊血管閉鎖疾病、癌症、皮膚或關節的發炎反應、糖尿病神經病變、以及手術或創傷造成的急性組織損害(例如燒

傷、撕裂傷、或穿刺傷)。本發明亦有用於抑制、降低、或預防肌肉-骨骼疼痛(在創傷、感染及運動之後)、脊髓受傷造成的神經病變疼痛、腫瘤、壓力、發炎、牙痛、外陰切開術疼痛、深層與內臟性疼痛(例如,心臟痛、膀胱痛、或骨盆痛)、肌肉痛、眼睛痛、口頷面痛(例如,牙痛、三叉神經痛、舌咽神經痛)、腹部疼痛、婦科疼痛(例如,經痛以及分娩疼痛)、因創傷而與神經與根傷害有關的疼痛、壓力、發炎、有毒化學品、代謝疾病、遺傳疾病、感染、血管炎與自體免疫疾病、中樞神經系統疼痛,例如因為脊髓或腦幹受損的疼痛、腦血管意外、腫瘤、感染、脫髓鞘病包括多發性硬化症、慢性下腰痛(例如僵直性脊椎炎、椎間盤退化症、神經根病變、以及神經根痛)、坐骨神經痛、慢性頸痛、以及手術後疼痛(例如,乳房切除術、整形手術與幻肢痛)。本發明亦有用於抑制與疱疹後神經痛、癌症、纖維性囊腫、HIV以及風濕性多發性肌痛症有關的疼痛。

三環化合物

可用於本發明的方法、組合物與套組的三環化合物包括阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、去甲丙咪嗪、多硫平(dothiepin)、多塞平、丙咪嗪、洛非帕明(lofepramine)、馬普替林(maprotiline)、米塞林(mianserin)、米氮平(mirtazapine)、去甲替林、奧克替林(octriptyline)、歐普替林(oxaprotiline)、普羅替林、區米帕明、10-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶並(4,3-b)(1,4)苯並硫氮雜卓、11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯並(b,e)(1,4)二氮雜卓、5,10-二氮

-7-氯-10-(2-(嗎啉基)乙基)-11H-二苯並(b,e)(1,4)二氮雜卓-11-酮、2-(2-(7-羥基-4-二苯並(b,f)(1,4)硫氮雜卓-11-基-1-哌嗪基)乙氧基)乙醇、2-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯並(b,e)(1,4)二氮雜卓、4-(11H-二苯(b,e)氮雜卓-6-基)哌嗪、8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯並(b,e)(1,4)二氮雜卓-2-醇、8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯並(b,e)(1,4)二氮雜卓氣酸鹽、(Z)-2-富馬酸鹽 5H-二苯並(b,e)(1,4)二氮雜卓、阿地唑侖(adinazolam)、安咪奈丁(amineptine)、氧阿米替林(amitriptylinoxide)、布替林(butriptyline)、氯噻平(clothiapine)、氯氮平(clozapine)、地美替林(demexiptiline)、11-(4-甲基-1-哌嗪)-二苯並(b,f)(1,4)氮雜卓、11-(4-甲基-1-哌嗪)-2-氮-二苯並(b,f)(1,4)氮雜卓、2-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪)-二苯並(b,f)(1,4)氮雜卓氣酸鹽、二苯西平(dibenzepin)、11-(4-甲基-1-哌嗪)-二苯並(b,f)(1,4)硫氮雜卓、二甲他林(dimetacrine)、氟西嗪(flucizine)、氟培拉平(fluperlapine)、丙咪嗪N-氧(imipramine N-oxide)、伊普吲哚(iprindole)、洛非帕明、美利曲辛(melitracen)、美他帕明(metapramine)、甲硫平(metiapine)、美曲吲哚(metralindole)、米塞林、米氮平、8-氯-6-(4-甲基-1-哌嗪)-嗎吩烷啶、N-乙醯阿莫沙平(N-acetylamoxapine)、諾米芬新(nomifensine)、去甲氯米帕明(norclomipramine)、去甲氯氮平(norclozapine)、諾西批林(noxiptilin)、奧匹哌醇

(opipramol)、歐普替林、哌拉平(perlapine)、苯噻啉(pizotyline)、丙吡西平(propizepine)、喹硫平(quetiapine)、奎紐帕明(quinupramine)、噻奈普丁(tianeptine)、托莫西汀(tomoxetine)、氟哌噻噸(flupenthixol)、氯噻噸癸酸酯(clopenthixol)、哌氟替索(piflutixol)、氯普噻噸(chlorprothixene)、以及氫噻噸(thiothixene)。其他三環化合物係如下所述，例如美國專利第 2,554,736、3,046,283、3,310,553、3,177,209、3,205,264、3,244,748、3,271,451、3,272,826、3,282,942、3,299,139、3,312,689、3,389,139、3,399,201、3,409,640、3,419,547、3,438,981、3,454,554、3,467,650、3,505,321、3,527,766、3,534,041、3,539,573、3,574,852、3,622,565、3,637,660、3,663,696、3,758,528、3,922,305、3,963,778、3,978,121、3,981,917、4,017,542、4,017,621、4,020,096、4,045,560、4,045,580、4,048,223、4,062,848、4,088,647、4,128,641、4,148,919、4,153,629、4,224,321、4,224,344、4,250,094、4,284,559、4,333,935、4,358,620、4,548,933、4,691,040、4,879,288、5,238,959、5,266,570、5,399,568、5,464,840、5,455,246、5,512,575、5,550,136、5,574,173、5,681,840、5,688,805、5,916,889、6,545,057 與 6,600,065 號，以及符合美國專利申請案第 10/617,424 或 60/504,310 號的

化學式(I)的吩噻嗪化合物(phenothiazine)。

某些三環抗抑鬱劑的標準建議劑量被提供如下表 1 所示。其他標準劑量被提供，例如 Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17th Ed. MH Beers et al., Merck & Co.) 以及 Physicians' Desk Reference 2003 (57th Ed. Medical Economics Staff et al., Medical Economics Co., 2002)。於本發明的一實施例中，三環抗抑鬱劑被給予的劑量低於標準建議劑量。例如，去甲替林可用介於 10 至 75 毫克/天、20 至 60 毫克/天、或 30 至 50 毫克/天劑量被給藥。

表一

化合物	標準劑量
去甲替林	75-150 毫克/天
去甲丙咪嗪	100-200 毫克/天
丙咪嗪	10-200 毫克/天

皮質醇

可以被用於本發明的方法、組合物或套組的皮質醇包括那些選擇性糖皮質醇受體激動劑 (selective glucocorticosteroid receptor agonists, SEGRAs) 群組、11- α , 17- α , 21-三羥基孕基-4-烯-3, 20-二酮、11- β , 16- α , 17, 21-四羥基孕基-4-烯-3, 20-二酮、11- β , 16- α , 17, 21-四羥基孕基-1, 4-二烯-3, 20-二酮、11- β , 17- α , 21-三羥基-6- α -甲基孕基-4-烯-3, 20-二酮、11-脫氫皮質甾酮、11-脫氧皮質醇 (11-deoxycortisol)、11-羥基-1, 4-雄甾二烯-3, 17-二

酮、11-酮基甾酮(11-ketotestosterone)、14-羥基雄甾-4-烯-3, 6, 17-三酮、15, 17-二羥基孕酮、16-甲基氫可的松、17, 21-二羥基-16- α -甲基孕基-1, 4, 9(11)-三烯-3, 20-二酮、17- α -羥基孕基-4-烯-3, 20-二酮、17- α -羥基孕烯醇酮、17-羥基-16- β -甲基-5- β -孕基-9(11)-烯-3, 20-二酮、17-羥基-4, 6, 8(14)-孕三烯-3, 20-二酮、17-羥基孕基-4, 9(11)-二烯-3, 20-二酮、18-羥基皮質甾酮、18-羥基可的松(18-hydroxycortisone)、18-氧代可體松(18-oxocortisol)、21-乙酰氧基孕烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、21-去氧醛固酮(21-deoxyaldosterone)、21-去氧可的松(21-deoxycortisone)、2-去氧蛻皮激素(2-deoxyecdysone)、2-甲基可的松(2-methylcortisone)、3-去氫蛻皮激素(3-dehydroecdysone)、4-孕烯-17- α , 20- β , 21-三醇-3, 11-二酮、6, 17, 20-三羥基孕基-4-烯-3-酮、6- α -羥基皮質醇、6- α -氟潑尼松龍、6- α -甲基潑尼松龍、6- α -甲基潑尼松龍 21-醋酸鹽、6- α -甲基潑尼松龍 21-半琥珀酸鈉鹽、6- β -羥基皮質醇、6- α , 9- α -二氟潑尼松龍 21-醋酸 17-丁酸鹽、6-羥基皮質甾酮、6-羥基地塞米松、6-羥基潑尼松龍、9-氟可的松、阿氣米松雙丙酸酯(alclomethasone dipropionate)、醛固酮(aldosterone)、雙羥孕酮(algestone)、氫化可體松(alphaderm)、阿馬地酮(amadinone)、安西奈德

(amcinonide)、阿那孕酮(anagestone)、雄烯二酮(androstenedione)、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)、倍氯米松(beclomethasone)、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、倍他米松 17 戊酸酯(betamethasone 17-valerate)、倍他米松醋酸鈉(betamethasone sodium acetate)、倍他米松磷酸鈉(betamethasone sodium phosphate)、倍他米松戊酸酯(betamethasone valerate)、勃拉暉酮(bolasterone)、布地奈德(budesonide)、卡魯暉酮(calusterone)、氯地孕酮(chlormadinone)、氯潑尼松龍(chloroprednisone)、氯潑尼松龍醋酸鹽(chloroprednisone acetate)、膽固醇(cholesterol)、環索奈德(ciclesonide)、氯倍他索(clobetasol)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、氯孕酮(clogestone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質甾酮(corticosterone)、可體松(cortisol)、醋酸可體松(cortisol acetate)、丙酸可體松(cortisol butyrate); 環戊丙酸可體松(cortisol cypionate)、辛酸可體松(cortisol octanoate)、可體松磷酸鈉(cortisol sodium phosphate)、可體松琥珀酸鈉(cortisol sodium succinate)、戊酸可體松(cortisol valerate)、可的松(cortisone)、醋酸可的松(cortisone acetate)、可的伐啞(cortivazol)、可托多松(cortodoxone)、曼陀羅萆醇酮

(daturaolone)、地夫可特(deflazacort)、21-去氧可體松(21-deoxycortisol)、去氫表雄酮(dehydroepiandrosterone)、地馬孕酮(delmadinone)、去氧皮質甾酮(deoxycorticosterone)、迪普羅酮(deprodone)、地西龍(descinolone)、地索奈德(desonide)、去氫地塞米松(desoximethasone)、地沙芬(dexafen)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松 21-醋酸鹽(dexamethasone 21-acetate)、地塞米松醋酸鹽(dexamethasone acetate)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、二氯松(dichlorisone)、雙氟拉松(diflorasone)、醋酸雙氟拉松(diflorasone diacetate)、雙氟可龍(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difluprednate)、二氫依拉特新a(dihydroelatericin a)、多潑尼酯(domoprednate)、倍他依泊汀(doxibetasol)、蛻皮激素(ecdysone)、蛻皮甾酮(ecdysterone)、依莫索龍(emoxolone)、恩甲羥松(endrysone)、甘草次酸(enoxolone)、氟扎可特(fluzacort)、氟輕鬆(flucinolone)、氟氯奈德(flucoronide)、氟氫可的松(fludrocortisone)、醋酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、氟孕酮(flugestone)、氟米松(flumethasone)、氟米松新戊酸酯(flumethasone pivalate)、氟莫奈德(flumoxonide)、氟尼縮鬆(flunisolide)、氟輕鬆(flucinolone)、醋酸氟輕鬆(flucinolone acetate)、氟西奈德

(fluocinonide)、氟可丁(fluocortin butyl)、9-氟氫可的松(9-fluorocortisone)、氟可龍(fluocortolone)、氟羥雄烯二酮(fluorohydroxyandrostenedione)、氟米龍(fluorometholone)、醋酸氟米龍(fluorometholone acetate)、氟甲甾酮(flouxymesterone)、醋酸氟培龍(fluperolone acetate)、氟潑尼定(fluprednidene)、氟潑尼松龍(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、氟替卡松(fluticasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、甲醯勃龍(formebolone)、福美斯坦(formestane)、福莫可他(formocortal)、孕諾酮(gestonorone)、葛來德尼(glyderinine)、哈西奈德(halcinonide)、鹵貝他索丙酸酯(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、鹵潑尼松(halopredone)、鹵孕酮(haloprogesterone)、氫可他酯(hydrocortamate)、環戊丙酸氫皮質醇(hydrocortiosone cypionate)、氫化可的松(hydrocortisone)、氫化可的松-21-丁酸酯(hydrocortisone 21-butyrate)、氫化可的松醋丙酯(hydrocortisone aceponate)、醋酸氫化可的松(hydrocortisone acetate)、丁丙氫化可的松(hydrocortisone buteprate)、丁酸氫化可的松(hydrocortisone butyrate)、環戊丙酸氫化可的松(hydrocortisone cypionate)、半琥珀酸氫化可的松(hydrocortisone hemisuccinate)、丙丁酸氫化可的松

(hydrocortisone probutate)、氫化可的松磷酸鈉 (hydrocortisone sodium phosphate)、氫化可的松琥珀酸鈉 (hydrocortisone sodium succinate)、氫化可的松戊酸酯 (hydrocortisone valerate)、羥孕酮 (hydroxyprogesterone)、牛膝甾酮 (inokosterone)、異氟潑尼松 (isoflupredone)、異氟潑尼松醋酸酯 (isoflupredone acetate)、異潑尼定 (isoprednidene)、氣替潑諾 (loteprednol etabonate)、甲氯松 (meclorisonne)、美可托龍 (mecortolon)、美屈孕酮 (medrogestone)、安宮黃體素 (medroxyprogesterone)、甲羥松 (medrysone)、米托索 (megestrol)、醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、美倫孕酮 (melengestrol)、甲潑尼松 (meprednisone)、去氫甲甾酮 (methandrostenolone)、甲基潑尼松龍 (methylprednisolone)、甲基潑尼松龍醋丙酯 (methylprednisolone aceponate)、醋酸甲基潑尼松龍 (methylprednisolone acetate)、半琥珀酸甲基潑尼松龍 (methylprednisolone hemisuccinate)、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉 (methylprednisolone sodium succinate)、甲甾酮 (methyltestosterone)、美曲勃龍 (metribolone)、莫美他松 (mometasone)、糠酸莫米松 (mometasone furoate)、糠酸莫米松 (mometasone furoate monohydrate)、尼松 (nisone)、諾美孕酮 (nomegestrol)、諾孕美特 (norgestomet)、諾乙烯酮 (norvinisterone)、羥甲甾酮 (oxymesterone)、帕拉米松 (paramethasone)、帕拉米松乙

酸 酯 (paramethasone acetate) 、 坡 那 甾 酮
(ponasterone)、潑 尼 卡 酯 (prednicarbate)、潑 尼 索 酯
(prednisolamate)、潑 尼 松 龍 (prednisolone)、21-二 乙 胺
乙 酸 潑 尼 松 龍 (prednisolone
21-diethylaminoacetate)、21-半 琥 珀 酸 潑 尼 松 龍
(prednisolone 21-hemisuccinate)、醋 酸 潑 尼 松 龍
(prednisolone acetate)、法 呢 酸 潑 尼 松 龍 酯
(prednisolone farnesylate)、半 琥 珀 酸 潑 尼 松 龍
(prednisolone hemisuccinate)、葡 糖 苷 酸 潑 尼 松 龍
(prednisolone-21(beta-D-glucuronide))、間 苯 磺 酸 潑 尼
松 龍 (prednisolone metasulphobenzoate)、潑 尼 松 龍 磷 酸
鈉 (prednisolone sodium phosphate)、司 替 潑 尼 松 龍
(prednisolone steaglate)、丁 乙 酸 潑 尼 松 龍
(prednisolone tebutate)、四 氫 酞 酸 潑 尼 松 龍
(prednisolone tetrahydrophthalate)、強 體 松
(prednisone)、戊 酸 潑 尼 松 龍 (prednival)、潑 尼 立 定
(prednylidene)、孕 烯 醇 酮 (pregnenolone)、普 西 奈 德
(procinonide)、曲 洛 奈 德 (tralonide)、黃 體 素
(progesterone)、普 美 孕 酮 (promegestone)、漏 蘆 甾 酮
(rhapontisterone)、瑞 美 松 龍 (rimexolone)、羅 昔 勃 龍
(roxibolone)、紅 莧 甾 酮 (rubrosterone)、史 替 非 林
(stizophyllin)、替 可 的 松 (tixocortol)、托 普 雄 酮
(topterone)、曲 安 西 龍 (triamcinolone)、曲 安 奈 得
(triamcinolone acetonide)、曲 安 奈 得 棕 櫚 酸 酯

(triamcinolone acetonide 21-palmitate)、苯曲安奈德 (triamcinolone benetonide)、曲安西龍雙醋酸酯 (triamcinolone diacetate)、己曲安奈德 (triamcinolone hexacetonide)、曲美孕酮 (trimegestone)、土克甾酮 (turkesterone)、以及渥曼青黴素 (wortmannin)。

關於皮質醇的標準建議劑量已被提供，例如 Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17th Ed. MH Beers et al., Merck & Co.) 以及 Physicians' Desk Reference 2003 (57th Ed. Medical Economics Staff et al., Medical Economics Co., 2002)。於一實施例中，施用的皮質醇的劑量與此處所定義的潑尼松龍劑量相當。例如，皮質醇的低劑量可被認為是潑尼松龍的低劑量。

類固醇受體調節劑

類固醇受體調節劑，例如拮抗劑與激動劑 (agonists)，可被用於取代或添加於本發明的方法、組合物與套組的皮質醇。可被用於本發明的方法、組合物與套組的糖皮質醇受體調節劑 (glucocorticoid receptor modulators) 包括描述於下列專利的化合物：美國專利第 6,380,207、6,380,223、6,448,405、6,506,766 以及 6,570,020 號，美國專利申請案第 2003/0176478、2003/0171585、2003/0120081、2003/0073703、2002/015631、2002/0147336、2002/0107235、2002/0103217 以及 2001/0041802 號，以及 PCT 申請案第 W000/66522 號，在此均加入作為本發明的引用文獻。其他可被用於本發明

的方法、組合物與套組的類固醇受體調節劑被描述於美國專利第 6,093,821、6,121,450、5,994,544、5,696,133、5,696,127、5,693,647、5,693,646、5,688,810、5,688,808 以及 5,696,130 號，在此均加入作為本發明的引用文獻。

其他化合物

其他可被用於本發明的方法、組合物套組的化合物，包括 A-348441(Karo Bio)、腎上腺皮質萃取物(adrenal cortex extract, GlaxoSmithKline)、阿沙克肽(alsactide, Aventis)、安布可特(amebucort, Schering AG)、阿洛米松(amelometasone, Taisho)、ATSA(Pfizer)、比托特羅(bitolterol, Elan)、CBP-2011(InKine Pharmaceutical)、西巴西坦(cebaracetam, Novartis)、CGP-13774(Kissei)、環索奈德(ciclesonide, Altana)、環索米松(ciclometasone, Aventis)、丁酸氯倍他松(clobetasone butyrate, GlaxoSmithKline)、氯潑尼醇(cloprednol, Hoffmann-La Roche)、克林黴素 A(collismycin A, Kirin)、葫蘆素 E(cucurbitacin E, NIH)、地夫可特(deflazacort, Aventis)、地潑羅酮(deprodone propionate, SSP)、乙呋地塞米松(dexamethasone acefurate, Schering-Plough)、亞油酸地塞米松(dexamethasone linoleate, GlaxoSmithKline)、地塞米松戊酸酯(dexamethasone valerate, Abbott)、二氟孕甾丁酯(difluprednate, Pfizer)、多潑尼酯(domoprednate, Hoffmann-La Roche)、

依比拉肽 (ebiratide, Aventis)、艾潑諾酯 (etiprednol dicloacetate, IVAX)、氟扎可特 (fluazacort, Vicuron)、氟莫奈德 (flumoxonide, Hoffmann-La Roche)、氟可丁 (fluocortin butyl, Schering AG)、一水氟可龍 (fluocortolone monohydrate, Schering AG)、GR-250495X (GlaxoSmithKline)、鹵米松 (halometasone, Novartis)、鹵潑尼松 (halopredone, Dainippon)、HYC-141 (Fidia)、醋丁艾可米松 (icomethasone enbutate, Hovione)、伊曲奈德 (itrocinnonide, AstraZeneca)、L-6485 (Vicuron)、脂皮素 (Lipocort, Draxis Health)、地西洛可龍 (locicortone, Aventis)、甲氯松 (meclorisone, Schering-Plough)、萘非可特 (naflocort, Bristol-Myers Squibb)、NCX-1015 (NicOx)、NCX-1020 (NicOx)、NCX-1022 (NicOx)、尼可奈德 (nicocortonide, Yamanouchi)、NIK-236 (Nikken Chemicals)、NS-126 (SSP)、Org-2766 (Akzo Nobel)、Org-6632 (Akzo Nobel)、P16CM、丙甲氫甾酮 (propylmesterolone, Schering AG)、RGH-1113 (Gedeon Richter)、羅氟奈德 (rofleponide, AstraZeneca)、棕櫚羅氟奈德 (rofleponide palmitate, AstraZeneca)、RPR-106541 (Aventis)、RU-26559 (Aventis)、Sch-19457 (Schering-Plough)、T25 (Matrix Therapeutics)、TBI-PAB (Sigma-Tau)、丙替卡貝松 (ticabesone propionate, Hoffmann-La Roche)、替氟朵

(tifluadom, Solvay) 、 替 莫 貝 松 (timobesone, Hoffmann-La Roche) 、 TSC-5(Takeda) 、 以 及 ZK-73634(Schering AG)。

藥學組合物的配方

本發明的組合物、方法與套組可以包括化合物的配方，依據對個體的給藥方式不同，產生可以降低疼痛的化合物濃度。化合物可以任何適當的劑量被包含於任何適當的載體物質，通常為組合物總重的 1 至 95% 的含量。組合物可以被提供的劑型，適合於口服、吸入、腸胃外、靜脈內、肌肉內、腹腔內、關節內、鞘內的 (intrathecal)、系統性、鼻部、口部、陰道、直腸、眼部、或皮下給藥途徑。因此，組合物可以為，例如錠劑、膠囊、藥丸、粉劑、粒劑、懸浮液、乳劑、溶液、包括水凝膠的凝膠、栓劑、灌腸劑、注射劑、植入劑、噴劑、或煙霧劑的形式。醫藥組合物可以依據習知的醫藥實務製備 (例如可參考 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, 2000, ed. A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York)。

控制釋放配方

本發明組合的實施，其中一或二種活性藥劑被配方為控制釋放是很有用處的，當中的三環化合物或類固醇具有：(i) 狹窄的治療指數 (narrow therapeutic index)，例

如，會造成有害副作用或毒性反應的血清濃度與具有療效的血清濃度之間的差異很小，一般而言，治療指數(TI)被定義為半數致死量(median lethal dose, LD₅₀)以及半數有效量(median effective dose, ED₅₀)的比值；(ii)在腸胃道的狹窄吸收窗(absorption window)；(iii)短暫的生物半衰期；或(iv)每個成分的藥物動力學特點必須被修改以最低化共同使用的每個藥劑的貢獻，以達到對於抑制疼痛有療效的劑量。因此，持續釋放的配方可被用於避免為了維持二種藥劑在血清的有療效濃度而頻繁給藥。例如，可觀察到本發明較佳的口服組合物的半衰期與平均滯留時間，由本發明的一或二種藥劑的組合而從10至20小時不等。

許多策略可被使用，以獲得控制釋放，其中釋放速率大於療效化合物代謝速率。例如，控制釋放可以被獲得，藉由配方參數與成分(例如，適合的控制釋放組合物與披覆層)的適當選擇。範例包括單一或多單位的錠劑或膠囊組合物、油溶液、懸浮液、乳液、微膠囊、微球體、奈米粒子、貼片、以及微脂體。釋放機制可以被控制為三環化合物及/或類固醇在時間間隔釋放，釋放可以是同時的，或是組合物的藥劑之一的延遲釋放是可以被影響的，若一特定藥劑的提早釋放係比另一者為佳。釋放機制也可以被控制為化合物之一或二者係被直接地釋放以及在一定遲延之後。

三環化合物與皮質醇可以被配方為，例如，每天給藥一次直到夜間。在此例中，三環化合物被配方為立即釋放

或控制釋放(例如,在1至2小時、2至4小時、或4至8小時的期間後釋放),以及皮質醇被配製為延遲釋放(例如,延後2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或更多小時)。此外,組合可以被配方為三環化合物被配製為立即釋放或控制釋放(例如,在1至2小時、2至4小時、或4至8小時的期間後釋放),以及皮質醇被配製為延遲釋放(例如,延後2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或更多小時),以及立即釋放或控制釋放(例如,在1至2小時、2至4小時、或4至8小時的期間後釋放)二者之一。

控制釋放配方可包括可降解或不可降解的聚合物、水凝膠、有機凝膠、或其他修改藥劑的生物吸收性、半衰期或生物可分解性的物理組成。控制釋放配方可以為被塗抹的或是其他不論是內部地或外部地被使用於患處的材料。於一個例子中,本發明提供生物可分解的藥丸或植入物,可用外科手術方法植入或靠近目標位置(例如,接近患有關節炎的關節)。在另一個例子中,控制釋放配方植物物可以被置入器官內,例如,腸道下部以抑制發炎性腸炎。

水凝膠可被用於本發明組合的控制釋放配方。這類聚合物是由具有可聚合的、不可分解區域的巨分子(macromer)所形成,該不可分解區域由至少一個可分解區域所隔開。例如,水溶性、不可分解區域可形成巨分子的中央核心,具有至少2個連接於核心的可分解區域,因此在分解時,不可分解區域(特別是聚合膠體)被分離,如美國專利第5,626,863號所述。水凝膠可包括丙烯酸酯(acrylates),

它可以迅速地被數種起始系統聚合，例如曙紅染料(eosin dye)、紫外光或可見光。水凝膠也可以包括聚乙二醇，其具有高度地親水性與生物相容性。水凝膠也可以包括寡甘醇酸(oligoglycolic acid)，這是一種聚羥酸(poly(α -hydroxy acid))，可以迅速地經由酯鍵結的水解作用被分解成為一種無毒的代謝物，即甘醇酸。其他鏈的延伸可以包括聚乳酸、聚己內酯、聚原酸酯、聚酸酐或聚脞肽。整個網絡可以被膠結為生物可分解的網絡，可被用於以控制的速率誘使與均質地分散本發明組合的傳遞。

甲殼素以及甲殼素與羧甲基纖維素鈉(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)的混合物已被作為藥物持續釋放的載體，如 Inouye 等人所述(Drug Design and Delivery 1: 297-305, 1987)。這些化合物與本發明組合的藥劑的混合物，在 200 公斤/公分²壓縮下形成錠劑，當給予患者後，活性成分將由其中緩慢釋放。釋放檔案可以藉由變化甲殼素、CMC-Na 以及活性成分的比例而被改變。錠劑也可以具有其他添加物，包括乳糖、磷酸氫鈣(CaHPO₄ dihydrate)、蔗糖、結晶纖維素、或是交聯羧甲基纖維素鈉。部分例子如表 2 所示。

表二

材料	錠劑成分(毫克)											
	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
活性成分	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
甲殼素	10	10	10	10	10	20	3.3	20	3.3	70	40	28
乳糖		110				220	36.7					
CMC-Na	60	60	60	60	60	120	20	120	20		30	42
磷酸氫鈣			110					220	36.7	110	110	110

蔗糖	110											
結晶纖維素				110								
交聯羧甲纖維素鈉			110									

在美國專利第 6,245,356 號，Baichwal 描述了一種持續釋放口服固體劑型，包括無定形的有療效活性醫藥品（例如本發明的三環化合物/皮質醇組合或其成分）的結塊粒子（agglomerated particles）、膠凝劑（gelling agent）、可離子化的膠凝增效劑（ionizable gel strength enhancing agent）、以及惰性稀釋劑。膠凝劑可以是黃原膠（xanthan gum）與刺槐豆膠（locust bean gum）的混合物，當膠體暴露於環境液體時，刺槐豆膠可與黃原膠進行交聯作用。較佳地，可離子化的膠凝增效劑作用為增加黃原膠與刺槐豆膠之間交聯作用的強度，並因此延長配方醫藥品成分的釋放。除了黃原膠與刺槐豆膠，也可使用的可接受的膠凝劑包括那些習知的膠凝劑。例子包括自然或變性自然膠體，例如，褐藻膠（alginates）、卡拉膠（carrageenan）、果膠（pectin）、瓜爾膠（guar gum）、變性澱粉（modified starch）、羥丙基甲基纖維素（hydroxypropylmethylcellulose）、甲基纖維素（methylcellulose）、以及其他纖維素的材料或聚合物，例如，羧甲基纖維素鈉（sodium carboxymethylcellulose）與羥丙基纖維素（hydroxypropyl cellulose），以及前述物質的混合物。

在另一個可用於本發明組合的配方中，Baichwal 與 Staniforth 在美國專利第 5,135,757 號描述了一種用於藥

學賦形劑的自由流動緩慢釋放顆粒，包括從重量比約 20% 至約 70% 或更多的親水性材料，包括雜多醣 (heteropolysaccharide)，例如黃原膠或其衍生物，在水溶液存在下，以及可與雜多醣進行交聯作用的多醣材料 (例如半乳糖甘露聚醣，以及最佳地，刺槐豆膠)，以及重量比從約 30% 至 80% 的惰性醫藥填充劑 (例如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、果糖或其混和物)。混和賦形劑與本發明的三環化合物/皮質醇組合或組合藥物之後，混和物直接地被壓縮為固體劑型，例如錠劑。當被吞食與暴露於胃液中，錠劑因此成為緩慢地釋放醫藥品。藉由變化賦形劑與醫藥品的相對量，可以得到緩慢釋放的情況。

於另一種有用於本發明組合的配方中，Shell 於美國專利第 5,007,790 號描述了持續釋放口服藥劑型，可以藉由藥物的溶解度控制藥物釋放於溶液的速率。此劑型包含錠劑或膠囊，包括複數個微溶解度藥物的分散粒子 (例如，潑尼松龍或本發明任何其他藥劑的組合)，於親水性、可吸水膨脹的 (water-swellaable) 交聯聚合物存在下，聚合物可維持劑型在給藥期間的物理完整性，但隨後可迅速地溶解。一旦被吞食，粒子膨脹以促進胃內滯留，並允許胃液穿過粒子，溶解藥物並由粒子中釋出，確保藥物以溶液形式到達胃部，這樣相較於固體藥物比較對胃無害。聚合物的預定最後溶解依據聚合物的本質以及交聯的程度而決定。在非交聯狀態下，聚合物為非纖維狀且實質地水溶性，而交聯程度足以使聚合物維持一預定期間為不可溶的，通

常至少從約 4 小時至 8 小時、甚至 12 小時，依據包覆的藥物與牽涉的醫療處置的選擇而不同。可用於本發明的合適交聯聚合物的例子，包括明膠、白蛋白、藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙烯醇、以及甲殼素。依照聚合物不同，交聯作用可以藉由熱或放射性處理而達成，或是經由使用交聯劑，例如醛(aldehydes)、聚胺基酸(polyamino acids)、金屬離子以及類似物。

用於 pH 值控制的腸胃道藥物遞送的矽微球體，對本發明組合的配方很有用處，已被 Carelli 等人所描述(Int. J. Pharmaceutics 179: 73-83, 1999)。微球體被描述為 pH 值敏感的、半互穿(semi-interpenetrating)聚合物水凝膠，由聚異丁烯酸-共-異丁烯酸甲酯(poly(methacrylic acid-co-methylmethacrylate, Eudragit L100 或 Eudragit S100)不同部分組成，並且與聚乙二醇(polyethylene glycol 8000)交聯，而被包裹於矽微球體中，尺寸範圍為 500 至 1000 微米(μm)。

緩慢釋放配方可以包括披覆層，不是立即地水溶，但會緩慢地被水攻擊並移除，或是水可經由披覆層緩慢地滲入。因此，例如，本發明的組合可以在連續地流化條件下被黏結劑溶液噴霧披覆，例如 Kitamori 等人在美國專利第 4,036,948 號所述。水溶性黏結劑的例子包括預膠化澱粉(pregelatinized starch)，例如預膠化玉米澱粉、預膠化白馬鈴薯澱粉，預膠化變性澱粉、水溶性纖維素(例如羥丙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維

素)，聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、糊精、阿拉伯膠(gum arabicum)與明膠，有機溶劑可溶黏結劑，例如纖維素衍生物，如醋酸鄰苯二甲酸纖維素(cellulose acetate phthalate)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate)、乙基纖維素(ethylcellulose)。

具有持續釋放特點的本發明的組合、或其成分也可以被噴霧乾燥技術所配製。於一個例子中，如 Espositio 等人(Pharm. Dev. Technol. 5: 267-78, 2000)，潑尼松龍被包裹於甲基丙烯酸微粒中(methacrylate microparticles, Eudragit RS)，係使用微噴霧乾燥器 190 型(Mini Spray Dryer, model 190 (Buchi, Laboratorium Technik AG, Flawil, Germany)。微粒子形成的最理想的條件被發現為含有 50 毫克潑尼松龍的 10 毫升乙腈溶液以 0.5 毫升/分鐘的進料速率、噴霧氣體以 600 公升/小時的流速、乾熱空氣以 80°C 加熱、以及進氣乾燥氣體(aspirated drying air)以 28 公尺³/小時的流速。

另一種持續釋放組合可以藉由在薄膜上的組合藥劑粒子的微膠囊化而被製備，薄膜作用為微透析單元(microdialysis cells)。在這種配方中，胃液穿透微膠囊壁，使微膠囊膨脹，造成活性藥劑可以透析出去(請參考，例如 Tsuei 等人，美國專利第 5,589,194 號)。一種商品化可購得的這類持續釋放系統包括具有阿拉伯膠/明膠/乙醇(acacia gum/gelatine/ethyl alcohol)的薄膜的微膠囊。

這個產品可由 Eurand Limited (France)購得，其商品名稱為 DiffucapsTM。如此形成的微膠囊可作為傳統明膠膠囊或製成錠劑。

一種有用於皮質醇的持續釋放配方係如美國專利第 5,792,476 號所述，該配方包括 2.5 至 7 公克的糖皮質醇作為調節的持續釋放的活性成分，使得至少重量比 90% 的皮質醇持續釋放期間約 40 至 80 分鐘，從糖皮質醇進入患者的小腸開始起算 1 至 3 小時後。為了使這些低劑量濃度的活性成分成為可能，該活性成分，亦即糖皮質醇，例如潑尼松龍或強體松，被微粒化 (micronised)，適當地與習知稀釋劑被混合，例如澱粉與乳糖，以及與聚乙炔吡咯烷酮 (PVP) 成為顆粒。此外，顆粒被壓成薄片，具有抗 pH 值 6.8 的持續釋放內層、以及抗 pH 值 1.0 的持續釋放外層。內層係由 Eudragit[®]RL 製成 (丙烯酸酯 (acrylic esters) 與具有少量四級銨基的甲基丙烯酸酯 (methacrylic esters) 的共聚物)，以及外層係由 Eudragit[®]L 所製成 (甲基丙烯酸與甲基丙烯酸酯形成的陰離子聚合物)。

雙層的錠劑可以被配製用於本發明的組合，在其中不同的顆粒由組合的各種藥劑製成，而二種藥劑被壓縮為雙層以形成單一錠劑。例如，100 公克的阿莫沙平被配製用於控制釋放，使得阿莫沙平半衰期 ($t_{1/2}$) 為 8 至 12 小時，以及平均滯留時間 (mean residency time, MRT) 為給藥後 10 至 16 小時，可在相同錠劑中與 3 毫克潑尼松龍組合，如此的配方可使潑尼松龍的 $t_{1/2}$ 與 MRT 於阿莫沙平近似，

亦即分別達到 8 至 12 小時以及 10 至 16 小時。除了直接控制潑尼松龍的釋放速率，腸內或延遲釋放披覆層可被包括，以延緩藥物釋放的開始，因此使潑尼松龍的 T_{max} 接近阿莫沙平。

環糊精(cyclodextrins)為一種具有自然的 α -(1,4) 鏈結的吡喃葡萄糖(D(+)-glucopyranose)單元的環狀多糖。 α -、 β -與 γ -環糊精，分別包含 6、7 或 8 個吡喃葡萄糖單元，為最常使用的且合適的範例，如 PCT 專利申請案第 W091/11172、W094/02518 以及 W098/55148 號所述。在結構上，環糊精的環狀本質形成類似圓盤(torus)或甜甜圈(donut)形狀，具有內部非極性或斥水性空腔，二級氫氧基團(hydroxyl groups)在環糊精圓盤的一側取代，而一級氫氧基團在另一側取代。二級氫氧基團所在的一側相對於一級氫氧基團所在的一側具有較寬的半徑。環糊精內部空腔的斥水性本質可以包含多種化合物(Comprehensive Supramolecular Chemistry, Volume 3, J. L. Atwood et al., eds., Pergamon Press (1996); Cserhati, Analytical Biochemistry 225: 328-32, 1995; Husain et al., Applied Spectroscopy 46: 652-8, 1992)。環糊精已被用於多種醫藥化合物的遞送載體，藉由形成適合進入環糊精斥水性空腔的不同藥物的包含體，或是藉由與其他生物活性分子形成非共價鍵結的複合體。美國專利第 4,727,064 號描述由實質上低水溶性的無定形藥物、以環糊精為基礎水溶性的混合物所組成的醫藥製品，在其中藥

物與混合物中的環糊精形成包含體複合體。

藥物-環糊精複合體可以修改藥物的可溶性、溶解度、生物可利用性、及/或穩定性。例如，環糊精已被說明用於改善潑尼松龍的生物可利用性，如 Uekama 等人所述 (J. Pharm Dyn. 6:124-127, 1983)。β-環糊精/潑尼松龍複合體可以被製備，藉由添加二種成分至水中，並於 25°C 攪拌 7 天。產生的沈澱物還原為 1:2 的潑尼松龍/環糊精複合體。

磺丁基-β-環糊精 (sulfobutylether-β-cyclodextrin, SBE-β-CD，可購自 CyDex, Inc, Overland Park, KA, USA，商品名為 CAPTISOL®) 亦可被作為配製本發明組合藥劑的持續釋放配方的輔助。例如，持續釋放錠劑被製備，包括潑尼松龍與 SBE-β-CD 被壓縮在羥丙基甲基纖維素基材內 (請參照 Rao 等人，J. Pharm. Sci. 90: 807-16, 2001)。

聚合物的環糊精亦可以被製備，如美國專利申請案第 2003/0017972 與 2003/0008818 號所述。如此形成的環糊精聚合物有用於配製本發明組合的藥劑。這些多功能聚合物的環糊精可以購自 Insert Therapeutics, Inc. (Pasadena, CA, USA)。

作為直接與藥劑複合的其他選擇，環糊精可被用於當作輔助添加劑，例如，載體、稀釋劑或溶解劑 (solubiliser)。包括環糊精與其他本發明組合的藥劑，亦即三環化合物及/或皮質醇的配方可以被配製，經由類似此處所述的環糊精配方的配製方法。

於一實施例中，本發明的特徵在於三環抗抑鬱劑與皮質醇配製為分離的小珠而包含於單一的膠囊中。在本實施例中，潑尼松龍可以為具有 2 小時的延遲釋放性質的延遲釋放小珠。這個配方包含微結晶纖維素小珠，其使用流床處理器 (fluid bed processor) 披覆潑尼松龍懸浮液與 PVP(Kollidon 30)。藥物層小珠更進一步被使用腸聚合物水溶液 (Eudragit L30D55) 與 PEG 6000 以及滑石所披覆。

於另一實施例中，潑尼松龍存在於具有 6 至 8 小時持續釋放效果的控制釋放小珠。這個配方包含微結晶纖維素小珠，其使用流床處理器披覆潑尼松龍懸浮液與 PVP(Kollidon 30)。藥物層小珠更進一步被使用控制釋放聚合物乙基纖維素 (Surelease™) 與 HPMC 以及甘油所披覆。
化合物的遞送

化合物的給藥並不限定全部組合的化合物為單一配方與遞送方式。組合可以被給藥，依據組合使用的每種化合物使用分開的配方及/或遞送方法，例如，任何前述的配方或方法。在一個例子中，第一個藥劑是口服的，而第二個藥劑則是靜脈注射的。

劑量

本發明宣稱的組合的每個化合物的劑量，依據數個參數而不同，包括：給藥方式、所欲治療的疾病、疾病的嚴重程度，不論是要治療或是預防的疾病，以及所欲治療的個體的年紀、體重以及健康情形。此外，關於特定患者的藥物基因體資訊也可能影響劑量的使用；藥物基因體資訊

係指基因型對於治療的藥物動力學、藥效或療效的影響情形。

本發明的組合可能不需要持續地每日給藥。治療方案可能需要週期，在期間並不給藥，或是在急性疼痛期間視需要提供藥物。

如上所述，考慮的藥物可以錠劑、膠囊、醃(elixirs)或糖漿的形式被口服，或是以栓劑的形式由直腸給藥。化合物的腸胃外給藥方式適合施行，例如，以生理食鹽水的形式，或是將化合物包入微脂體中。在化合物本身並不具有足夠可溶性溶解的情形，可以添加乙醇之類的溶解劑(solubilizer)。

對於系統性使用的口服潑尼松龍，每日劑量一般為約 0.05 至 200 毫克(0.7 至 2800 微克(mcg)/公斤)，較佳地為約 0.1 至 60 毫克(1 至 850 微克/公斤)，以及最佳地為約 0.1 至 5 毫克(4 至 70 微克/公斤)。因為三環化合物對潑尼松龍抗痛活性有增強效果，當與三環化合物組合時，低劑量的潑尼松龍(例如，0.2、0.4、0.6、0.8、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 毫克/天)可以對於抑制疼痛有效果。每天給藥 1 至 4 次是令人滿意的。潑尼松龍可被給藥 1 天至 1 年，而甚至可以患者終身給藥。每天到達 200 毫克的劑量是需要的。

額外化合物

在本發明的部分實施例中，本發明的組合物、套組與方法可以包括選自下列的一或多種化合物：抗驚厥劑、肌

肉鬆弛劑、普瑞巴林、卡門、止痛藥(例如鴉片、NSAIDs、COX-2 抑制劑)、其他抗抑鬱劑(例如 SSRIs)、大麻鹼、鎮靜劑(sedatives)、以及抗焦慮藥物。

抗驚厥劑

抗驚厥劑被使用於預防癲癇的發生。抗驚厥劑的目標為壓制會導致癲癇的快速且過量的神經元脈衝。許多抗驚厥劑阻卻鈉離子通道、鈣離子通道、AMPA 受體(AMPA receptors)、或 NMDA 受體。有些抗驚厥劑抑制 GABA 的代謝，或增加其釋放。

抗驚厥劑包括巴比妥酸鹽(barbiturates)(例如，異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、巴比妥(barbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、異丁巴比妥(butalbital)、海索比妥(hexobarbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、硫噴妥鈉(sodium thiopental)、他布比妥(talbutal)、硫巴比妥(thiobarbital)、苯巴比妥(Phenobarbital)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbital)、美沙比妥(metharbital)、巴比沙隆(barbexaclone))、苯二氮平類(benzodiazepines)(例如，阿普唑侖(alprazolam)、溴西洋(bromazepam)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、西諾西洋(cinolazepam)、氯硝西洋(clonazepam)、氯卓酸(clorazepate)、地西洋(diazepam)、艾司唑侖(estazolam)、氟硝西洋(flunitrazepam)、氟西洋(flurazepam)、哈拉西洋

(halazepam)、凱他唑侖(ketazolam)、氣普唑侖(loprazolam)、勞拉西泮(lorazepam)、氣甲西泮(lormetazepam)、美達西泮(medazepam)、咪達唑侖(midazolam)、硝基安定(nitrazepam)、去甲西泮(nordazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、芬納西泮(phenazepam)、匹那西泮(pinazepam)、普拉西泮(prazepam)、誇西泮(quazepam)、替馬西泮(temazepam)、四氫西泮(tetrazepam)以及三唑侖(triazolam))、甲醯胺(carboxamide)(例如,卡馬西平(carbamazepine)以及奧卡西平(oxcarbazepine))、氫己烯酸(vigabatrin)、普羅加比(progabide)、以及噻加賓(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、乙內醯脲類(hydantoins)(例如,乙苯妥英(ethotoin)、苯妥英(phenytoin)、美芬妥英(mephenytoin)以及磷苯妥英(fosphenytoin))、噁唑烷雙酮類(oxazolidinediones)(例如,對甲雙酮(paramethadione)、三甲雙酮(trimethadione)、依沙雙酮(ethadione)、貝克拉胺(beclamide)、撲米酮(primidone))、吡咯烷(pyrrolidines)(例如,貝夫西坦(brivaracetam)、左乙拉西坦(levetiracetam)與西拉西坦(seletracetam))、琥珀醯亞胺(succinimides)(例如,乙琥胺(ethosuximide)、苯琥胺(phensuximide)與甲琥胺(mesuximide))、磺胺類(sulfonamides)(例如,乙醯唑胺(acetazolamide)、硫噻嗪(sulthiame)、醋甲唑胺

(methazolamide)與唑尼沙胺(zonisamide))、拉莫三嗪(lamotrigine)、苯丁醯脲(pheneturide)、苯乙醯脲(phenacemide)、丙戊醯胺(valpromide)、戊諾醯胺(valnoctamide)以及丙戊酸(valproate)。

肌肉鬆弛劑

肌肉鬆弛劑是一種降低肌肉張力的藥物。肌肉鬆弛劑包括美索巴莫(methocarbamol)、巴氯芬(baclofen)、肌安寧(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯扎林(cyclobenzaprine)、丹曲洛林(dantrolene)、美他沙酮(metaxalone)、鄰甲苯海拉明(orphenadrine)、泮庫溴銨(pancuronium)、替扎尼定(tizanidine)以及待克明(dicyclomine)。

止痛藥

止痛藥是用來抑止疼痛的化合物。止痛藥包括鴉片(例如，嗎啡、可待因、蒂巴因(thebaine)、氧可酮(oxycodone)、氫可酮(hydrocodone)、二氫可待因(dihydrocodeine)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、煙醯嗎啡(nicomorphine)、美沙酮(methadone)、左旋阿醋美沙朵(levo-alphaacetylmethadol)、芬太尼(fentanyl)、阿芬太尼(alfentanil)、舒芬太尼(sufentanil)、瑞芬太尼(remifentanil)、酚哌丙酮(ketobemidone)、卡吩坦尼(carfentanyl)、羥甲芬太尼(ohmefentanyl)、酚哌丙酮、丙烯普魯汀(allylprodine)、普魯汀(prodine)、PEPAP、

丙 氧 氨 酚 (propoxyphene) 、 右 丙 氧 芬 (dextropropoxyphene)、右嗎拉胺(dextromoramide)、培集屈密特(bezitramide)、哌肟米特(piritramide)、潘他唑新(pentazocine)、非那唑辛(phenazocine)、似普羅啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、納布芬(nalbufine)、左啡諾(levorphanol)、左美沙芬(levomethorphan)、地佐辛(dezocine)、埃托啡(etorphine)、勒非他命(lefetamine)、替利定(tilidine)、曲馬多(tramadol)、納洛酮(naloxone)與那曲酮(naltrexone)、NSAIDs(例如，萘普生鈉(naproxen sodium)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、雙氯芬酸鉀(diclofenac potassium)、阿斯匹靈(aspirin)、舒林酸(sulindac)、二氟苯水楊酸(diflunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、萘丁美酮(nabumetone)、三水楊酸膽鹼鎂(choline magnesium trisalicylate)、水楊酸鈉(sodium salicylate)、雙水楊酸酯(salicylsalicylic acid, salsalate)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟吡洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、甲氯胺苯酸鈉(meclofenamate sodium)、美洛昔康(meloxicam)、奧沙普秦(oxaprozin)、舒林酸(sulindac)與托美汀(tolmetin))、乙醯胺酚(acetaminophen)、以及 COX-2 抑制劑(例如，羅菲昔布(rofecoxib)、塞來昔布(celecoxib)、戊地昔布(valdecoxib)與羅美昔布

(lumiracoxib))。

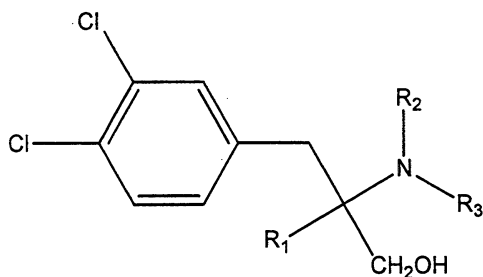
選擇性血清素回收抑制劑

在部分實施例中，選擇性血清素回收抑制劑可被用於本發明的組合物、方法與套組。所謂的選擇性血清素回收抑制劑或 SSRI 係指以下化合物群組的任何成員：(i) 抑制中樞神經系統神經元回收血清素，(ii) 具有 10nM 或更低的抑制常數 (inhibition constant, K_i)，以及 (iii) 對血清素與去甲腎上腺素的選擇性大於 100 (亦即， K_i (去甲腎上腺素) 與 K_i (血清素) 的比例)。

可被用於與本發明連結的 SSRIs，包括西文氯胺 (cericlamine) (例如，鹽酸西文氯胺 (cericlamine hydrochloride))、西酞普蘭 (citalopram) (例如，氫溴酸西酞普蘭 (citalopram hydrobromide))、氯伏胺 (clovoxamine)、氟杜塞平 (cyanodothiepin)、達泊西汀 (dapoxetine)、依他普崙 (escitalopram, escitalopram oxalate)、非莫西汀 (femoxetine) (例如，鹽酸非莫西汀 (femoxetine hydrochloride))、氟西汀 (fluoxetine) (例如，鹽酸氟西汀 (fluoxetine hydrochloride))、氟伏沙明 (fluvoxamine) (例如，馬來酸氟伏沙明 (fluvoxamine maleate))、伊福西汀 (ifoxetine)、吲達品 (indalpine) (例如，鹽酸吲達品 (indalpine hydrochloride))、節洛素 (indeloxazine) (例如，鹽酸節洛素 (indeloxazine hydrochloride))、利托西汀 (litoxetine)、米那普崙 (milnacipran) (例如，鹽酸米那普崙 (milnacipran

hydrochloride))、6-硝基喹啉嗪(6-nitroquipazine)、帕羅西汀(paroxetine)(例如，半水鹽酸帕羅西汀(paroxetine hydrochloride hemihydrate)、馬來酸帕羅西汀(paroxetine maleate)、甲磺酸帕羅西汀(paroxetine mesylate))、舍曲林(sertraline)(例如，鹽酸舍曲林(sertraline hydrochloride))、鹽酸他美曲林(tametriline hydrochloride)、維喹啉(viquiline)、以及齊美定(zimeldine)(例如，鹽酸齊美定(zimeldine hydrochloride))。

西文氯胺(cericlamine)的結構相似物是那些具有如下化學式者：

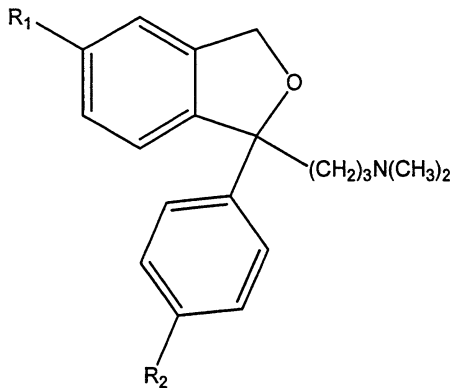


及其藥學上可接受的鹽類，其中， R_1 為 C_1-C_4 烷基且 R_2 為 H 或 C_1-4 烷基， R_3 為 H、 C_1-4 烷基、 C_2-4 烯基、苯烷基或具有 3 至 6 個環狀碳原子的環烷烷基、烷醇基、苯烷醇基或具有 3 至 6 個環狀碳原子的環烷羰基，或 R_2 與 R_3 與共同氮原子連結，形成 5 至 7 鏈連結的飽和雜環，可具有第二個不直接與氮原子、氧、硫或氮連接的雜原子，後者的氮原子可能帶有一個 C_2-4 烷基。

範例的西文氯胺結構相似物為 2-甲基-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)-丙醇、2-戊基-2-胺基-3-(3,4-二氯苯

基)-丙醇、2-甲基-2-甲胺基-3-(3,4-二氯苯基)-丙醇、2-甲基-2-二甲胺基-3-(3,4-二氯苯基)-丙醇、及其藥學上可接受的任何鹽類。

西酞普蘭(citalopram)的結構相似物是那些具有如下化學式者：

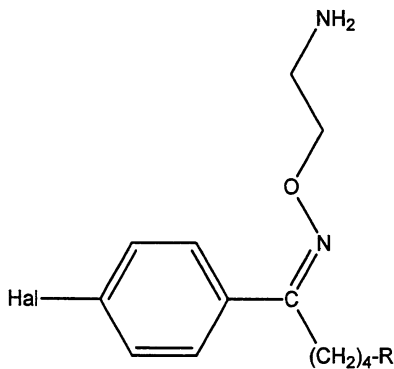


及其藥學上可接受的鹽類，其中，每個 R₁ 與 R₂ 係獨立地選自溴、氯、氟、三氟甲基、氰基以及 R-CO-所組成之群組，其中 R 為 C₁₋₄ 烷基。

範例的西酞普蘭結構相似物(其為依據本發明的 SSRI 結構相似物)為 1-(4'-氟苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-溴酸二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-氯酸二氫異苯並呋喃、1-(4'-溴苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-氯酸二氫異苯並呋喃、1-(4'-氟苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-氯酸二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-三氟甲基二氫異苯並呋喃、1-(4'-溴苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-三氟甲基二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-三氟甲基二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-氯酸二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯苯

基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-氟酸二氫異苯並呋喃、
 1-(4'-氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-二氫異苯並呋喃
 腈、1-(4'-氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-二氫異苯並
 呋喃腈、1-(4'-氯基苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-二氫
 異苯並呋喃腈、1-(4'-氯基苯基)-1-(3-二甲胺基丙
 基)-5-氟酸二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯基苯基)-1-(3-二
 甲胺基丙基)-5-三氟甲基二氫異苯並呋喃、1-(4'-氯苯
 基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-二氫異苯並呋喃腈、1-(4'-
 氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-紫羅蘭基二氫異苯並呋
 喃、1-(4-(氯苯基)-1-(3-二甲胺基丙基)-5-丙醯基二氫異
 苯並呋喃、及其藥學上可接受的任何鹽類。西酞普蘭相似
 物亦如美國專利第 4,136,193 號所述。

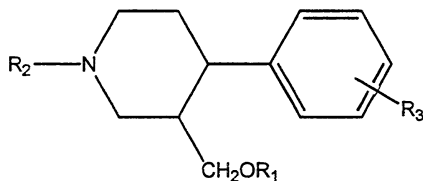
氯伏胺(clovoxamine)的結構相似物是那些具有如下
 化學式者：



及其藥學上可接受的鹽類，其中，Hal 為氯基、溴基
 或氟基，而 R 為氰基(cyano)、甲氧基(methoxy)、乙氧基
 (ethoxy)、甲氧基甲基(methoxymethyl)、乙氧基甲基
 (ethoxymethyl)、甲氧基甲氧基(methoxyethoxy)、或氰甲
 基(cyanomethyl group)。

範例的氣伏胺結構相似物為 4'-氯-5-乙氧基苯戊酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯戊酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-氯-6-甲氧基苯己酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-氯-6-乙氧基苯己酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)苯戊酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-溴-5-甲氧基苯戊酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-氯-6-氰基苯己酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-氯-5-氰基苯戊酮 0-(2-胺基乙基)肱、4'-溴-5-氰基苯戊酮 0-(2-胺基乙基)肱、及其藥學上可接受的任何鹽類。

非莫西汀(femoxetine)的結構相似物是那些具有如下化學式者：

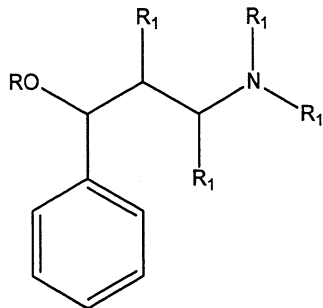


其中，R₁表示 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₄ 炔基、或苯基可選擇地被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、溴、氯、氟、硝基、醯胺基、甲基磺醯基(methylsulfonyl)、亞甲二氧基(methylenedioxy)、或四氫萘基(tetrahydronaphthyl)，R₂表示 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₄ 炔基，以及 R₃表示氫、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟烷基(trifluoroalkyl)、羥基(hydroxy)、溴、氯、氟、甲基硫基(methylthio)、或芳烷氧基(aralkyloxy)。

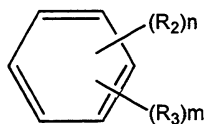
範例的非莫西汀結構相似物係如美國專利第 3,912,743 號的實施例 7 至 67 所述，在此加入作為本發明

的引用文獻。

氟西汀 (fluoxetine) 的結構相似物是那些具有如下化學式者：



及其藥學上可接受的鹽類，其中，每個 R_1 獨立地為氫或甲基；R 為萘基或

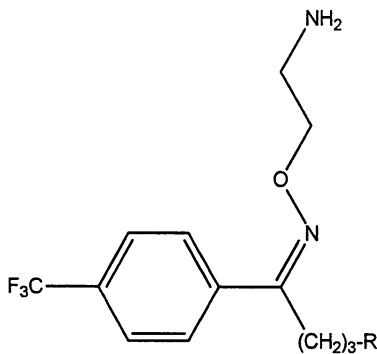


其中，每個 R_2 與 R_3 係獨立地為溴、氯、氟、三氟甲基 (trifluoromethyl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{3-4} 烯基；且每個 n 與 m 係獨立地為 0、1 或 2。當 R 萘基時，它可以是 α -萘基或 β -萘基。

範例的氟西汀結構相似物為 3-(p-異丙氧基苯氧基)-3-苯丙基胺甲烷磺酸酯、N,N-二甲基 3-(3',4'-二甲氧基苯氧基)-3-苯丙基胺 p-羥苯甲酸酯、N,N-二甲基 3-(α -萘氧基)-3-苯丙基胺溴鹽、N,N-二甲基 3-(β -萘氧基)-3-苯基-1-甲基丙基胺碘鹽、3-(2'-甲基-4',5'-二氯苯氧基)-3-苯丙基胺硝酸鹽、3-(p-t-丁苯氧基)-3-苯丙基胺戊二酸鹽、N-甲基 3-(2'-氯-p-甲苯氧基)-3-苯基-1-甲丙基胺乳酸鹽、3-(2',4'-二氯苯氧基)-3-苯基-2-甲丙基胺檸檬酸鹽、N,N-二甲基 3-(m-茴香氧基)-3-苯

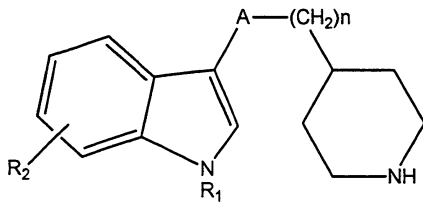
基-1-甲丙基胺馬來酸酯、N-甲基 3-(p-甲苯氧基)-3-苯丙基胺硫酸鹽、N,N-二甲基 3-(2',4'-二氟苯氧基)-3-苯丙基胺 2,4-二硝基苯甲酸酯、3-(o-乙基苯氧基)-3-苯丙基胺二氫磷酸鹽、N-甲基 3-(2'-氯-4'-異丙基苯氧基)-3-苯基-2-甲丙基胺馬來酸酯、N,N-二甲基 3-(2'-烷基-4'-氯苯氧基)-3-苯基-丙基胺琥珀酸酯、N,N-二甲基 3-(o-異丙氧基苯氧基)-3-苯基-丙基胺苯乙酸鹽、N,N-二甲基 3-(o-溴苯氧基)-3-苯基-propylamine β -苯丙酸酯、N-甲基 3-(p-碘苯氧基)-3-苯基-丙基胺丙炔酸鹽、以及 N-甲基 3-(3-n-丙基苯基)-3-苯基-丙基胺癸酸鹽。

氟伏沙明 (fluvoxamine) 的結構相似物是那些具有如下化學式者：



及其藥學上可接受的鹽類，其中，R 為氰基 (cyano)、氰基甲基 (cyanomethyl)、甲氧基甲基 (methoxymethyl)、或乙氧基甲基 (ethoxymethyl)。氟伏沙明的相似物亦如美國專利第 4,085,225 號所述。

吲達品 (indalpine) 的結構相似物是那些具有如下化學式者：

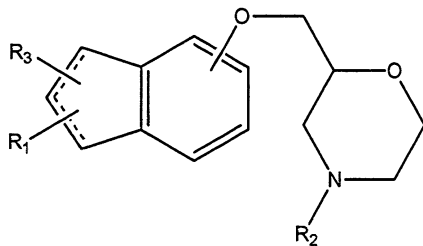


或其藥學上可接受的鹽類，其中， R_1 為氫原子、 C_1 - C_4 烷基、或芳烷基 (aralkyl group)，其中的烷基具有 1 或 2 個碳原子， R_2 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷硫基、氯、溴、氟、三氟甲基、硝基、羥基或胺基，後者選擇性地被 1 或 2 個 C_1 - C_4 烷基、醯基 (acyl group) 或 C_1 - C_4 烷基磺醯基 (alkylsulfonyl group) 取代；A 代表 -CO 基或 -CH₂ 基；以及 n 為 0、1 或 2。

範例的吲達品結構相似物為吲哚基-3(哌啶基-4 甲基)酮、(甲氧基-5-吲哚基-3)(哌啶基-4 甲基)酮、(氯-5-吲哚基-3)(哌啶基-4 甲基)酮 ((chloro-5-indolyl-3)(piperidyl-4 methyl) ketone)、(吲哚基-3)-1(哌啶基-4)-3 丙酮、吲哚基-3 哌啶基-4 酮 ((indolyl-3)-1(piperidyl-4)-3 propanone, indolyl-3 piperidyl-4 ketone)、(甲基-1 吲哚基-3)(哌啶基-4 甲基)酮、(苯甲基-1 吲哚基-3)(哌啶基-4 甲基)酮 ((methyl-1 indolyl-3)(piperidyl-4 methyl) ketone, (benzyl-1 indolyl-3)(piperidyl-4 methyl) ketone)、[(甲氧基-5 吲哚基-3)-2 乙基]-哌啶、[(甲氧基-5 吲哚基-3)-2 乙基]-4-哌啶 ([methoxy-5 indolyl-3)-2 ethyl]-piperidine, [(methyl-1 indolyl-3)-2 ethyl]-4-piperidine)、[(吲哚基-3)-2 乙基]-4 哌啶 ([indolyl-3)-2 ethyl]-4

piperidine)、(吲哚基-3 甲基)-4 哌啉, [(氯-5 吲哚基-3)-2 乙基]-4 哌啉((indolyl-3 methyl)-4 piperidine, [(chloro-5 indolyl-3)-2 ethyl]-4 piperidine)、[(吲哚基-3)-3 丙基]-4 哌啉([(indolyl-3)-3 propyl]-4 piperidine)、[(苯甲基-1 吲哚基-3)-2 乙基]-4 哌啉([(benzyl-1 indolyl-3)-2 ethyl]-4 piperidine)、及其藥學上可接受的任何鹽類。

節洛秦(indeloxazine)的結構相似物是那些具有如下化學式者：

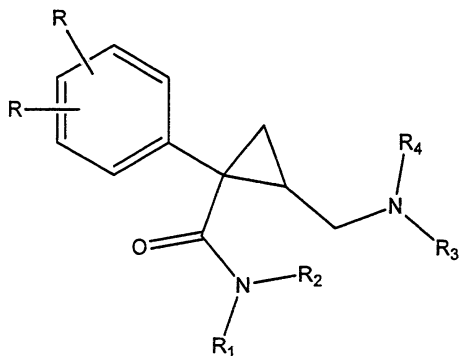


及其藥學上可接受的鹽類，其中， R_1 與 R_3 各自代表氫、 C_{1-4} 烷基、或苯基； R_2 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{4-7} 環烷基(cycloalkyl)、苯基、或苯甲基；虛線之一表示為單鍵，而另一個則表示為雙鍵，或是其互變異構物的混合物(tautomeric mixtures)。

範例的節洛秦結構相似物為 2-(7-節氧基甲基)-4-異丙基嗎啉、4-丁基-2-(7-節氧基甲基)嗎啉、2-(7-節氧基甲基)-4-甲基嗎啉、4-乙基-2-(7-節氧基甲基)嗎啉、2-(7-節氧基甲基)-嗎啉、2-(7-節氧基甲基)-4-丙基嗎啉、4-環己基-2-(7-節氧基甲基)嗎啉、4-苯甲基-2-(7-節氧基甲基)-嗎啉、2-(7-節氧基甲基)-4-苯基嗎啉、2-(4-

節氧基甲基)嗎啉、2-(3-甲基-7-節氧基甲基)-嗎啉、4-異丙基-2-(3-甲基-7-節氧基甲基)嗎啉、4-異丙基-2-(3-甲基-4-節氧基甲基)嗎啉、4-異丙基-2-(3-甲基-5-節氧基甲基)嗎啉、4-異丙基-2-(1-甲基-3-苯基-6-節氧基甲基)嗎啉、2-(5-節氧基甲基)-4-異丙基-嗎啉、2-(6-節氧基甲基)-4-異丙基嗎啉、以及 4-異丙基-2-(3-苯基-6-節氧基甲基)嗎啉、及其藥學上可接受的任何鹽類。

米那普崙(milnacipram)的結構相似物是那些具有如下化學式者：

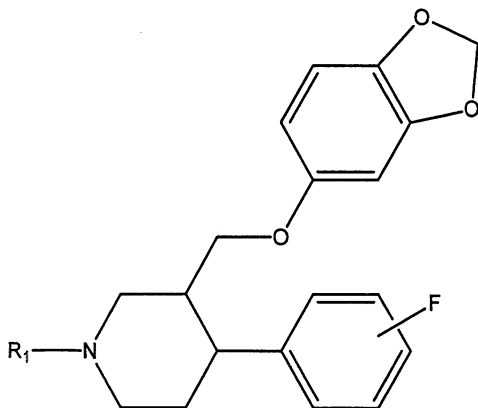


及其藥學上可接受的鹽類，其中，每個 R 係獨立地代表氫、溴、氯、氟、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羥基、硝基或胺基；R₁ 與 R₂ 的每一個係獨立地代表氫、C₁₋₄ 烷基、C₆₋₁₂ 芳香羥基(aryl)或 C₇₋₁₄ 烷基芳基(alkylaryl)，較佳在對位(para)上選擇性被溴、氯或氟取代，或 R₁ 與 R₂ 與相鄰的氮原子共同形成具有 5 或 6 元的雜環；R₃ 與 R₄ 代表氫或 C₁₋₄ 烷基，或 R₃ 與 R₄ 與相鄰的氮原子形成具有 5 或 6 元的雜環，隨意地具有選自氮、硫與氧的額外雜原子。

範例的米那普崙結構相似物為 1-苯基 1-醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-苯基 1-二甲基醯胺基 2-二甲基胺

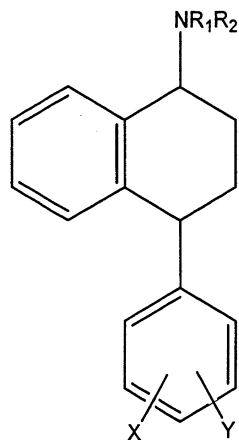
基甲基環丙烷、1-苯基 1-乙基醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-苯基 1-二乙基醯胺基 2-胺基甲基環丙烷、1-苯基 2-二甲基胺基甲基 N-(4'-氯苯基)環丙烷醯胺、1-苯基 2-二甲基胺基甲基 N-(4'-氯苯基)環丙烷醯胺、1-苯基 2-二甲基胺基甲基 N-(2-苯基乙基)環丙烷醯胺、(3,4-二氯-1-苯基)2-二甲基胺基甲基 N,N-二甲基環丙烷醯胺、1-苯基 1-吡咯基羰基 2-嗎啉甲基環丙烷、1-p-氯苯基 1-醯胺基 2-胺基甲基環丙烷、1-鄰氯苯基 1-醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-p-羥基苯基 1-醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-p-硝基苯基 1-二甲基醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-p-胺基苯基 1-二甲基醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-p-甲氧基苯基 1-甲基醯胺基 2-二甲基胺基甲基環丙烷、1-p-甲氧基苯基 1-胺基甲基羰基 2-胺基甲基環丙烷、及其藥學上可接受的任何鹽類。

帕羅西汀(paroxetine)的結構相似物是那些具有如下化學式者：



及其藥學上可接受的鹽類，其中，R₁代表氫或 C₁₋₄ 烷基，且氟原子可能在任何可用的位置。

舍曲林 (sertraline) 的結構相似物是那些具有如下化學式者：

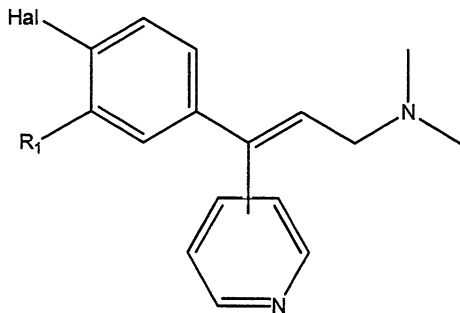


其中， R_1 係選自由氫與 C_{1-4} 烷基所組成之群組； R_2 為 C_{1-4} 烷基； X 與 Y 係分別選自由氫、氟、氯、溴、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基以及氰基所組成之群組；以及 W 係選自由氫、氟、氯、溴、三氟甲基與 C_{1-3} 烷氧基所組成之群組。較佳的舍曲林相似物係為順式異構物組態 (cis-isomeric configuration)。所謂的順式異構物 (cis-isomeric) 係指 NR_1R_2 與苯基單元在環己烯環的相對方向 (亦即，它們均朝向環的同一邊)。因為 1-與 4-碳兩者均為非對稱取代，每個順式化合物具有 2 個光學活性鏡像異構物形式，以 1-碳為基準，標示為 cis-(1R) 與 cis-(1S) 鏡像異構物。舍曲林相似物亦如美國專利第 4,536,518 號所述。

下列化合物特別有用，不論是 (1S)-鏡像異構物形式或是 (1S)(1R) 消旋形式 (racemic forms)，及其藥學上可接受的鹽類：順-N-甲基-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、順-N-甲基-4-(4-溴苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、順-N-甲基-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、順-N-

甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、順-N-甲基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、順-N,N-二甲基-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、順-N,N-二甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺、以及順-N-甲基-4-(4-氯苯基)-7-氯-1,2,3,4-四氫-1-萘胺。也有興趣的是順-N-甲基-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘胺的(1R)-鏡像異構物。

齊美定(zimeldine)的結構相似物是那些具有如下化學式者：



及其藥學上可接受的鹽類，其中，吡啶核心(pyridine nucleus)連接在相鄰碳原子的鄰位(ortho-)、間位(meta-)或對位(para-)上，而 R₁ 係選自由氫、氯、氟與溴組成之群組。

範例的齊美定結構相似物為(e)-與(z)-3-(4'-溴苯基)-3-(2''-吡啶基)-二甲基丙烯胺、3-(4'-溴苯基)-3-(3''-吡啶基)-二甲基丙烯胺、3-(4'-溴苯基)-3-(4''-吡啶基)-二甲基丙烯胺、及其藥學上可接受的任何鹽類。齊美定相似物亦如美國專利第 3,928,369 號所述。

任何前述 SSRI 結構相似物在此均被認為是 SSRI 相似

物，並因此可能用於任何本發明的方法、組合物與套組。

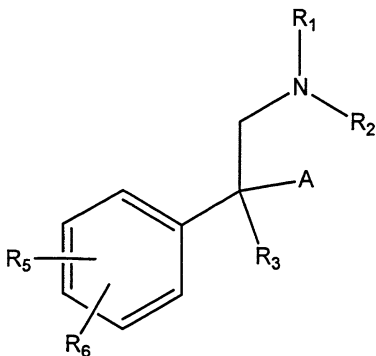
代謝物

任何前述 SSRI 的藥理學上的活性代謝物也可被用於本發明的方法、組合物與套組。範例的代謝物為二去甲西酞普蘭 (didesmethylcitalopram)、去甲西酞普蘭 (desmethylcitalopram)、去甲舍曲林 (desmethylsertraline)、以及去甲氟西汀 (norfluoxetine)。

相似物

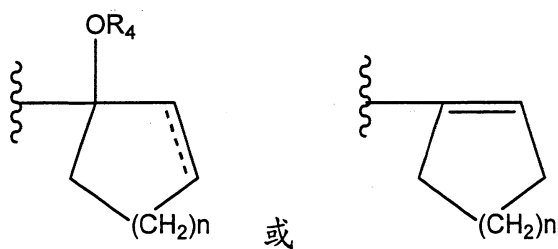
SSRI 的功能性相似物也可被用於本發明的方法、組合物與套組。範例的 SSRI 功能性相似物如下所示。一類的 SSR 相似物包括選擇性血清素正腎上腺素再回收抑制劑 (selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)，包括文拉法辛 (venlafaxine)、度洛西汀 (duloxetine)、以及 4-(2-氟苯基)-6-甲基-2-哌嗪基噻吩 [2,3-d] 嘧啶。

文拉法辛 (venlafaxine) 的結構相似物是那些具有如下化學式者：



及其藥學上可接受的鹽類，其中，A 係為如下化學式

的單元：



其中虛線代表隨意的不飽和； R_1 為氫或烷基； R_2 為 C_{1-4} 烷基； R_4 為氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基 (formyl) 或醛基 (alkanoyl)； R_3 為氫或 C_{1-4} 烷基； R_5 與 R_6 係獨立地為氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 醛氧基 (alkanoyloxy)、氰基、硝基、煙硫基 (alkylmercapto)、胺基、 C_{1-4} 烷胺基 (alkylamino)、二烷胺基 (dialkylamino)、 C_{1-4} 脂肪醯胺基 (alkanamido)、鹵素 (halo)、三氟甲基、或相同 (taken together)、亞甲二氧基 (methylenedioxy)；以及 n 為 0、1、2、3 或 4。

度洛西汀 (duloxetine) 的結構相似物是那些如美國專利第 4,956,388 號所述者，在此加入作為本發明的引用文獻。其他 SSRI 相似物為 4-(2-氟苯基)-6-甲基-2-哌嗪基噻吩 [2,3-d] 嘧啶，1,2,3,4-四氫-N-甲基-4-苯基-1-萘胺氯酸鹽、1,2,3,4-四氫-N-甲基-4-苯基-(E)-1-萘胺氯酸鹽、N,N-二甲基-1-苯基-1-二氫異苯並呋喃丙基胺氯酸鹽、 γ -(4-(三氟甲基)苯氧基)-苯丙胺氯酸鹽、BP 554、CP 53261、0-去甲文拉法辛、WY 45,818、WY 45,881、N-(3-氟丙基)帕羅西汀 (N-(3-fluoropropyl)paroxetine)、Lu 19005、以及如 PCT 專利申請案第 W004/004734 號所描述的

SNRIs。

大麻鹼 (Cannabinoids)

大麻鹼是一群存在於大麻 (*Cannabis sativa* L) 的二萜 C21 (diterpene C21) 化合物，包括一群結構上與 THC 相關，或與大麻鹼受體 (cannabinoid receptors) 結合的物質。大麻鹼包括 CP-55940、HU-210、SR141716、SR144528、WIN 55,212-2、JWH-133、那密濃 (nabilone)、左南曲朵 (levonantradol)、馬力諾 (marinol)、以及沙替菲克 (sativex)。

鎮靜劑

鎮靜劑是一種壓抑中樞神經系統的物質，會導致平靜、放鬆、減低焦慮、睡意、呼吸緩慢、言語不清、步態蹣跚、判斷力低落、以及緩慢、不確定的反應能力。鎮靜劑包括氯丙嗪 (chlorpromazine)、氟奮乃靜 (fluphenazine)、氟哌啶醇 (haloperidol)、丁二酸洛沙平 (loxapine succinate)、奮乃靜 (perphenazine)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、硫噻蒾 (thiothixene)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、氯氮平 (clozapine)、奧氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、利培酮 (risperidone)、齊拉西酮 (ziprasidone)、木天蓼 (catnip)、卡瓦根 (Kava Kava)、曼陀羅草 (Mandrake)、纈草 (valerian)、水化氯醛 (chloral hydrate)、乙醚 (diethyl ether)、右佐匹克隆 (eszopiclone)、氯乙基戊烯炔醇 (ethchlorvynol)、乙醇 (ethyl alcohol)、 γ -羥基

丁酸酯 (γ -hydroxybutyrate)、格魯米特 (glutethimide)、甲丙氨酯 (meprobamate)、甲喹酮 (methaqualone)、三氯甲烷 (methyl trichloride)、甲乙哌酮 (methyprylon)、拉米替隆 (ramelteon)、扎來普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem)、以及佐匹克隆 (zopiclone)。

實施例

實施例 1：細胞激素反應

取 100 μ l 稀釋的人類白血球懸浮液，將其置於聚苯乙烯 384 孔盤 (NalgeNunc) 的每一孔中，藉由最終濃度為 10 毫微克/毫升 (ng/mL) 的佛波醇-12-肉荳蔻酯-13-乙酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate; Sigma, P-1585) 與 750 毫微克/毫升的離子黴素 (ionomycin; Sigma, I-0634) 刺激以產生 $\text{TNF}\alpha$ 。於刺激期間，不同濃度的每種待測化合物被加入。在加濕的培養箱以 37°C 培養 16 至 18 小時後，孔盤被離心，而上清液被移入白色不透明聚苯乙烯 384 孔盤 (NalgeNunc, Maxisorb)，該孔盤塗佈有抗 $\text{TNF}\alpha$ 的抗體 (PharMingen, #551220)。培養 2 小時後，孔盤被含有 0.1% Tween 20 的 PBS 溶液清洗 (Tecan PowerWasher 384)，並與另外的抗 $\text{TNF}\alpha$ 的抗體額外培養 1 小時，該抗體具有生物素標誌 (PharMingen, #554511) 以及 HRP 連結於鏈酶卵白素 (streptavidin; PharMingen, #13047E)。在孔盤被 0.1% Tween 20/PBS 清洗後，HRP 螢光物質被加入每一孔，並使用冷光分析儀測量光度。

表 3 中，化合物的不同組合的協同作用分數 (synergy scores) 以公式 $S = \log f_x \log f_y \sum I_{data} (I_{data} - I_{Loewe})$ 計算，計算全部非單一藥劑的濃度配對 (non-single-agent concentration pairs)，其中 $\log f_{x,y}$ 是每一個單一藥劑稀釋倍數的自然對數。這有效地計算量測的與 Loewe 加成反應表面 (Loewe additive response surfaces) 之間的體積，往高度抑制加權，並校正不同稀釋倍數。協同作用分數指出相較於所預期的組合中每個藥劑單獨的活性，2 種藥劑對於 TNF α 分泌提供較強的抑制作用。

表三

協同作用分數	地塞米松	潑尼松龍	布地奈德	氫化可的松	倍他米松	曲安西龍	雙氫拉松	氯倍他索
阿米替林	1.2	0.68	0.78	0.78	0.7	0.34	0.59	0.75
丙咪嗪	1	0.61	0.88	0.82	0.34	0.34	0.43	1
氯米帕明	1.2	0.82	0.61	0.6	0.78	0.5	0.55	0.65
普羅替林	1.3	1.1	1.2	0.68	0.53	0.37	0.67	0.95
去甲丙咪嗪	1.6	1.3	1	0.74	0.69	0.44	0.5	0.52
去甲替林	1.7	1.1	1.6	0.72	0.83	0.88		
阿莫沙平	1.3	1.1	0.63	0.56	0.68	0.37		
塞庚啉 (Cyproheptadine)	1.3	1.3	0.56	0.75	0.8	0.57		
酮替芬 (Ketotifen)	1.6	0.78	0.15	0.31	0.37	0.15		
環苯扎林	1.2	0.36	0.7	0.21	0.29	0.37		

白血球細胞被 PMA/離子徵素刺激，協同作用分數依據 TNF- α 抑制作用

實施例 2：動物實驗

在以下實驗中，動物係被隨機分組。所有藥劑溶液均為一次給藥。依據類固醇與三環化合物的生物可利用性，可預期口服待測藥品會有近似的結果。

卡拉膠疼痛模型 (Carrageenan Pain Model)

卡拉膠模型是一種快速、可靠的模型，用於評估止痛藥抑制發炎性疼痛的能力。待測藥品組合對於疼痛發生的

止痛效果，由使用大鼠的卡拉膠誘導疼痛模型而被測試。成年雄性 Sprague-Dawley 鼠以腹腔注射給予測試藥物(空白載體)、三環化合物(TCA)、類固醇、或 TCA/類固醇待測藥品組合)，每天 1 次共 2 天(第 2 天與第 1 天)，以及在卡拉膠注射前的 30 分鐘(第 0 天，時間定為 0)。為了卡拉膠的注射，動物被輕微麻醉，而 0.1 毫升的 2% 卡拉膠被注射進入右後肢腳掌的腳底平面。陽性對照組雙氯芬酸(diclofenac)在卡拉膠注射前，立即以 25 毫克/公斤的劑量由腹腔注射給藥。在第 2 天給藥前，腳掌體積(右與左)以 plathysmometer 測量，以作為基準測量值。腳掌體積在卡拉膠的注射後 2 小時再次被測量。機械性觸覺痛的程度由不知情的觀察者，使用 Von Frey 絲(Von Frey filaments)，依序接觸後腳掌的腳底平面而被量測。每個絲增加施加於腳掌的力量，一直加壓直到動物縮回腳掌。這個過程在第 2 天給藥前、第 1 天、以及第 0 天在卡拉膠注射後第 0、40、40、60、80 與 120 分鐘後實施。在卡拉膠注射後使腳掌縮回所需要的力量(以公克表示)減去在卡拉膠注射前使腳掌縮回所需要的力量。由基準點到卡拉膠注射後 5 個時間點的平均變化結果如第 4 表所示。

表四

處置	20 分鐘	40 分鐘	60 分鐘	80 分鐘	120 分鐘
空白載體	22.50±3.83	19.70±6.76	25.20±7.06	7.90±13.97	-9.54±18.72
雙氯芬酸 25 毫克/公斤	-17.50±11.24	-74.70±13.27	-146.70±16.73	-203.30±15.02	-259.90±15.14
去甲替林 1 毫克/公斤	25.50±7.90	-4.70±8.13	-59.30±10.6	-99.70±13.75	-146.90±19.62
去甲替林 3 毫克/公斤	7.40±10.10	-49.20±11.54	-109.20±11.54	-169.20±11.54	-205.40±11.35
去甲替林 10 毫克/公斤	-4.00±8.20	-68.60±10.46	-112.80±13.51	-157.00±17.21	-185.80±20.18
去甲替林 20 毫克/公斤	-17.60±5.89	-74.20±7.72	-130.80±10.37	-190.80±10.37	-255.40±14.97

協同作用的計算

為了協同作用的計算，由卡拉膠試驗得到的實驗數據被帶入中效模型(median-effect model)，並用以計算參數的半數有效劑量(median-effect dose, D_m)、斜率(slope, m)、相關係數(correlation coefficient, r)、合用指數(combination index, CI)與劑量降低指數(dose-reduction index, DRI)。此外，在單一成分(去甲替林)相對組合藥物處理的疼痛抑制作用發生的機率，由基準數據的負變化，利用 Bayesian 靈敏度分析(Bayesian sensitivity analysis)而被計算出來。疼痛抑制作用的可能性被描述為，單獨給予去甲替林(1毫克/公斤或3毫克/公斤)相對於固定劑量組合處置(潑尼松龍(0.3毫克/公斤)：去甲替林(1毫克/公斤)或潑尼松龍(1毫克/公斤)：去甲替林(0.3毫克/公斤))，分別評估為60與80分鐘的止痛效果。

基於中效模型，固定比例為1:3的潑尼松龍/去甲替林組合，在大鼠卡拉膠疼痛模型，產生了非常低的半數有效劑量(D_m)。相對於單一藥物的治療方式，在共同給藥之後，潑尼松龍(D_m)值降低10倍，而去甲替林(D_m)值降低4倍。由模型可知，在兩個劑量比例(0.3:1.0與1.0:3.0)下，被預測有強效的協同作用交互反應($CI < 0.75$)。顯著的劑量降低指數被計算有效程度 ED_{35} 至 ED_{80} 之間的組合。Bayesian 靈敏度分析預測1:3毫克/公斤的劑量比例，比起單獨使用去甲替林(3毫克)，具有大約高20%的可能性增加疼痛的忍受度。這些結果係如下表五與表六所示。

表五：卡拉膠模型實驗 1(結果以基準的平均變化±SEM 表示)

處置	20 分鐘	40 分鐘	60 分鐘	80 分鐘	120 分鐘
空白載體	22.50±3.83	19.70±6.76	25.20±7.06	7.90±13.97	-9.54±18.72
雙氯芬酸 25 毫克/公斤	-17.50±11.24	-74.70±13.27	-146.70±16.73	-203.30±15.02	-259.90±15.14
阿米替林 1 毫克/公斤	3.40±3.40	-49.80±5.19	-113.80±7.21	-177.80±10.44	-231.00±12.33
阿米替林 3 毫克/公斤	11.40±5.82	-56.60±9.09	-120.60±11.72	-173.80±9.90	-192.10±10.67
阿米替林 10 毫克/公斤	11.30±5.83	-41.90±9.86	-99.10±11.33	-148.90±12.63	-177.70±16.01
阿米替林 20 毫克/公斤	19.90±6.68	-33.30±7.80	-93.30±7.80	-138.60±6.03	-163.50±5.24

處置	20 分鐘	40 分鐘	60 分鐘	80 分鐘	120 分鐘
空白載體	22.50±3.83	19.70±6.76	25.20±7.06	7.90±13.97	-9.54±18.72
雙氯芬酸 25 毫克/公斤	-17.50±11.24	-74.70±13.27	-146.70±16.73	-203.30±15.02	-259.90±15.14
潑尼松龍 3 毫克/公斤	1.10±9.30	-52.01±12.52	-101.90±15.02	-159.70±16.77	-212.90±20.82
潑尼松龍 10 毫克/公斤	5.60±6.14	-44.30±11.47	-97.50±14.33	-147.30±16.72	-193.70±18.07
潑尼松龍 20 毫克/公斤	-29.40±5.10	-82.60±5.59	-135.80±7.21	-189.00±8.41	-246.20±12.02
潑尼松龍 35 毫克/公斤	-13.60±7.52	-73.60±7.52	-130.20±7.26	-176.60±10.69	-216.20±11.39

表六：卡拉膠模型實驗 2(結果以基準的平均變化±SEM 表示)

處置	20 分鐘	40 分鐘	60 分鐘	80 分鐘	120 分鐘
空白載體	13.50±11.56	27.63±11.32	40.25±8.24	36.13±7.12	51.00±6.39
雙氯芬酸 25 毫克/公斤	5.91±7.99	3.89±5.82	5.94±10.01	-2.47±9.56	-11.26±8.92
潑尼松龍 0.3 毫克/公斤	4.79±7.92	16.77±5.63	19.7±5.68	24.31±6.40	25.57±6.79
潑尼松龍 1 毫克/公斤	27.60±5.74	28.64±5.42	25.54±6.04	23.77±6.08	35.14±5.26
去甲替林 1 毫克/公斤	16.94±7.35	17.01±7.37	22.36±4.36	29.59±4.80	37.64±5.20
去甲替林 3 毫克/公斤	5.83±6.21	5.83±6.21	12.87±5.09	15.84±5.10	35.98±4.09
阿米替林 3 毫克/公斤	-2.20±3.62	-6.19±5.21	-1.60±3.83	15.70±5.20	26.61±4.90
潑尼松龍 0.3 毫克/公斤 +去甲替林 1 毫克/公斤	6.94±6.79	3.30±7.98	13.82±7.48	8.88±6.76	13.35±7.25
潑尼松龍 1 毫克/公斤 +去甲替林 3 毫克/公斤	-2.03±3.67	1.12±5.14	-13.27±8.92	-17.84±7.07	8.86±6.72
潑尼松龍 1 毫克/公斤 +阿米替林 3 毫克/公斤	3.56±3.41	-3.97±8.52	-7.83±5.16	-8.48±5.17	8.36±6.71

處置	20 分鐘	40 分鐘	60 分鐘	80 分鐘	120 分鐘
空白載體	4.25±7.70	0.00±11.13	8.50±10.66	9.88±6.55	29.50±6.73
雙氯芬酸 25 毫克/公斤	-8.50±5.56	-12.75±6.22	-8.50±8.50	-12.75±6.22	-17.75±6.74
潑尼松龍 0.3 毫克/公斤	0.00±7.42	-4.86±4.86	0.00±0.00	4.86±4.86	31.43±5.54
潑尼松龍 1 毫克/公斤	9.71±6.27	0.00±10.49	16.14±7.73	24.14±7.56	12.86±13.38
去甲替林 1 毫克/公斤	17.00±6.43	-4.25±4.25	32.50±4.96	29.75±4.25	33.88±5.21
去甲替林 3 毫克/公斤	17.00±6.43	0.00±6.43	17.00±6.43	0.00±0.00	0.00±0.00
潑尼松龍 0.3 毫克/公斤 +去甲替林 1 毫克/公斤	9.88±5.43	-0.00±11.13	-4.25±10.03	14.13±9.50	9.88±11.20
潑尼松龍 0.3 毫克/公斤 +去甲替林 3 毫克/公斤	26.88±6.02	4.25±7.70	0.00±6.43	5.63±8.54	18.38±9.55
潑尼松龍 1 毫克/公斤 +去甲替林 1 毫克/公斤	0.00±9.09	1.38±1.38	-17.00±9.09	0.00±9.09	2.75±9.26
潑尼松龍 1 毫克/公斤 +去甲替林 3 毫克/公斤	-2.88±10.84	-0.00±11.13	-8.50±8.50	-5.00±10.37	18.25±7.05

耐久性的計算

卡拉膠模型的結果顯示了三環化合物去甲替林與類固

醇潑尼松龍組合的反應，相較於個別的成分所增加的耐久性，係由曲線下區域所表示(the area under the curve, AUC)。這個 AUC 值是由卡拉膠注射後 20 至 120 分鐘所決定，並藉由每個動物在各時點測得的力量(公克)減去平均基準力量(公克)而計算所得(表七)。所增加的 AUC 值顯示出，當與組合的每個部分比較時，組合在時間上所促進的止痛效果。

表七

處置	平均 AUC(Mean AUC±SEM)
空白載體	1126±818.09
雙氯芬酸 25 毫克/公斤	5332±772.96
潑尼松龍 0.3 毫克/公斤	2302±634.46
潑尼松龍 1 毫克/公斤	1583±574.15
去甲替林 1 毫克/公斤	1895±547.01
去甲替林 3 毫克/公斤	3082±275.81
潑尼松龍 0.3+去甲替林 1 毫克/公斤	3702±794.78
潑尼松龍 1+去甲替林 3 毫克/公斤	5707±493.09

於另一例子中，待測組合對於疼痛抑制作用的效果被使用齧齒動物的卡拉膠模型所試驗。去甲丙咪嗪被單獨測試，及以 0.3、1 與 3 毫克/公斤的組合測試，而潑尼松龍被類似地於腹腔內(IP)以 0.3、1 與 3 毫克/公斤測試。卡拉膠模型的結果顯示三環化合物去甲丙咪嗪與類固醇潑尼松龍組合所增加的疼痛抑制作用，大於個別成分與空白載體對照組。最佳組合效果係為 3 毫克/公斤的潑尼松龍以及 3 毫克/公斤的去甲丙咪嗪。

福馬林疼痛模型

福馬林疼痛模型是一種快速、可靠的模型，用於評估

抑制發炎性疼痛的潛在止痛能力。待測藥品組合對於疼痛發生的止痛效果，由使用大鼠的福馬林誘導疼痛模型而被測試。成年雄性 Sprague-Dawley 鼠以腹腔注射給予測試藥物（空白載體、TCA、類固醇、或 TCA/類固醇待測藥品組合），每天 1 次共 2 天（第 2 天與第 1 天），以及在福馬林注射前的 30 分鐘（第 0 天，時間定為 0）。陽性對照組嗎啡在福馬林注射前，立即以 20 毫克/公斤的劑量由腹腔注射給藥。為了引起疼痛反應，稀釋的福馬林（2%於生理食鹽水）被注射於右後腳掌的腳底平面。動物被置於觀察室中。疼痛反應是特有的傷害感受行為（抬起、舔吮、與咬被注射腳掌）的二相反應模式。傷害感受行為/活動的二個清楚週期被觀察與紀錄：早期（phase I）持續前 5 至 10 分鐘，以及後期（phase II）在福馬林注射後持續 20 至 40 分鐘。由不知情的觀察者使用碼表收集 1 小時的數據（時間耗費顯示疼痛行為）。結果被表示為每 5 分鐘區間的疼痛行為數（如表八與表九所示）。

表八：福馬林模型實驗 1（結果以每 5 分鐘區間的平均行為數±SEM 表示）

處置(分鐘)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
空白載體	224.0± 15.9	24.0± 15.1	57.0± 22.2	178.0± 40.3	199.0± 40.3	246.0± 26.7	220.0± 32.2	202.0± 30.2	169.0± 37.5	123.0± 33.7	65.0± 25.8	29.0± 12.7
嗎啡 20 毫克/公斤	116.0± 39.2	19.0± 13.7	17.0± 10.4	53.0± 32.2	77.0± 0.2	65.0± 36.2	66.0± 34.4	58.0± 33.0	33.0± 22.6	11.0± 10.3	2.0± 1.1	1.0± 0.6
阿米替林 1 毫克/公斤	233.0± 10.0	52.0± 23	84.0± 28.0	49.0± 39.0	228.0± 31.0	244.0± 19.0	240.0± 17.0	214.0± 27.0	167.0± 31.0	63.0± 23.0	39.0± 21.0	28.0± 23.0
阿米替林 3 毫克/公斤	206.0± 16.2	59.0± 23.2	64.0± 21.6	166.0± 36.7	229.0± 29.4	242.0± 27.6	210.0± 35.9	242.0± 30.3	174.0± 36.0	119.0± 45.0	73.0± 36.6	47.0± 26.9
阿米替林 10 毫克/公斤	217.0± 18.1	16.0± 8.8	45.0± 24.1	84.0± 39.0	128.0± 41.0	151.0± 40.9	152.0± 41.1	138.0± 39.4	67.0± 26.7	70.0± 27.8	42.0± 13.8	45.0± 25.2
阿米替林 20 毫克/公斤	168.0± 24.3	41.0± 22.4	1.0± 0.9	13.0± 10.2	32.0± 13.7	81.0± 34.3	93.0± 41.3	85.0± 37.2	99.0± 34.0	82.0± 33.8	66.0± 36.8	59.0± 31.1

處置(分鐘)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
空白載體	230.0±	47.0±	25.0±	158.0±	196.0±	214.0±	260.0±	268.0±	266.0±	259.0±	217.0±	120.0±

	19.6	20.5	11.3	38.1	41.3	27.8	28.2	21.3	16.0	18.1	33.8	37.9
嗎啡	120.0±	7.0±	2.0±	2.0±	1.0±	0.0±	0.0±	1.0±	20.0±	29.0±	29.0±	55.0±
20 毫克/公斤	25.2	5.3	1.5	1.1	0.4	0.0	0.4	1.2	20.0	28.6	29.1	36.4
去甲替林	185.0±	26.0±	16.0±	33.0±	124.0±	170.0±	181.0±	168.0±	176.0±	191.0±	165.0±	89.0±
1 毫克/公斤	30.0	16.0	16.0	22.0	40.0	46.0	47.0	46.0	45.0	42.0	41.0	34.0
去甲替林	248.0±	36.0±	87.0±	159.0±	182.0±	231.0±	253.0±	253.0±	258.0±	212.0±	136.0±	94.0±
3 毫克/公斤	10.6	12.0	32.8	39.7	36.3	32.4	30.7	30.8	28.3	28.3	40.3	41.7
去甲替林	227.0±	30.0±	11.0±	39.0±	62.0±	60.0±	99.0±	109.0±	122.0±	96.0±	140.0±	180.0±
10 毫克/公斤	19.3	18.2	6.1	29.4	38.5	34.4	43.0	44.0	43.2	39.1	42.6	40.3
去甲替林	158.0±	21.0±	0.0±	9.0±	30.0±	36.0±	33.0±	29.0±	33.0±	46.0±	47.0±	68.0±
20 毫克/公斤	31.6	12.8	0.0	8.8	30.0	29.9	29.2	29.3	26.9	28.2	29.4	37.6

處置(分鐘)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
空白載體	207.0±	38.0±	18.0±	119.0±	165.0±	189.0±	215.0±	233.0±	204.0±	169.0±	100.0±	85.0±
	17.9	18.6	8.4	34.0	43.9	41.8	33.5	24.4	34.3	29.3	38.7	37.7
嗎啡	125.0±	22.0±	0.0±	16.0±	26.0±	25.0±	28.0±	1.0±	12.0±	5.0±	1.0±	0.0±
20 毫克/公斤	29.6	12.4	0.2	15.9	25.9	24.6	25.5	0.7	11.6	4.7	0.7	0.1
潑尼松龍	147.0±	11.0±	12.0±	60.0±	85.0±	133.0±	141.0±	100.0±	108.0±	44.0±	19.0±	14.0±
3 毫克/公斤	22.3	4.4	9.2	31.3	31.2	32.6	34.0	33.7	35.7	24.0	16.7	10.2
潑尼松龍	191.0±	21.0±	69.0±	149.0±	233.0±	257.0±	218.0±	177.0±	122.0±	104.0±	86.0±	26.0±
10 毫克/公斤	15.4	13.2	25.3	30.7	22.3	23.2	25.9	39.0	41.0	37.0	36.6	11.6
潑尼松龍	216.0±	26.0±	26.0±	62.0±	106.0±	168.0±	172.0±	177.0±	125.0±	90.0±	34.0±	9.0±
20 毫克/公斤	24.1	14.4	15.0	27.6	40.3	38.3	33.4	34.8	30.6	35.5	27.8	4.9
潑尼松龍	226.0±	19.0±	31.0±	48.0±	119.0±	160.0±	188.0±	191.0±	170.0±	118.0±	65.0±	27.0±
35 毫克/公斤	17.1	11.3	28.7	27.4	33.7	39.8	34.2	38.6	35.2	38.8	32.7	19.7

表九：福馬林模型實驗 2(結果以每 5 分鐘區間的平均行為數±SEM 表示)

處置(分鐘)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
空白載體	232.0±	16.0±	24.0±	99.0±	205.0±	235.0±	219.0±	208.0±	217.0±	217.0±	215.0±	193.0±
	20.3	8.4	10.9	32.4	46.3	38.5	47.1	45.1	47.3	47.3	34.5	44.7
嗎啡	64.0±	3.0±	0.0±	0.0±	0.0±	1.0±	1.0±	0.0±	8.0±	25.0±	56.0±	51.0±
20 毫克/公斤	35.3	3.0	0.0	0.4	0.3	1.1	0.9	0.1	8.2	16.4	35.9	36.9
去甲替林	228.0±	28.0±	10.0±	96.0±	162.0±	200.0±	217.0±	216.0±	220.0±	224.0±	247.0±	188.0±
3 毫克/公斤	25.1	12.3	6.2	43.8	44.0	45.0	47.8	47.3	48.1	42.0	36.2	36.8
去甲替林	232.0±	13.0±	27.0±	113.0±	165.0±	234.0±	270.0±	281.0±	287.0±	266.0±	192.0±	170.0±
1 毫克/公斤	16.5	4.9	16.8	44.2	45.1	26.3	10.6	10.4	5.5	16.6	38.3	46.6
潑尼松龍	218.0±	15.0±	6.0±	68.0±	208.0±	214.0±	254.0±	269.0±	258.0±	221.0±	198.0±	133.0±
3 毫克/公斤	14.7	6.7	3.4	19.8	35.5	39.8	29.2	14.2	19.9	36.1	38.1	46.8
潑尼松龍	224.0±	27.0±	18.0±	115.0±	172.0±	178.0±	174.0±	207.0±	197.0±	192.0±	113.0±	92.0±
1 毫克/公斤	34.1	11.7	15.2	41.9	51.1	52.0	48.7	43.9	45.3	48.4	43.2	29.7
去甲替林	225.0±	11.0±	5.0±	12.0±	69.0±	103.0±	172.0±	167.0±	174.0±	165.0±	156.0±	95.0±
3 毫克/公斤+ 潑尼松龍	9.5	6.8	3.7	10.5	33.7	48.4	50.9	51.5	51.8	49.8	47.8	34.1
去甲替林	203.0±	9.0±	36.0±	86.0±	108.0±	114.0±	167.0±	181.0±	156.0±	134.0±	130.0±	52.0±
1 毫克/公斤+ 潑尼松龍	29.1	4.7	29.5	40.6	41.3	34.2	40.9	45.3	48.6	49.2	47.2	26.4

差異性協同作用

卡拉膠與福馬林研究的結果顯示，三環化合物阿米替

林與去甲替林對於抑制疼痛具有不同的潛力。這些差異不同的程度遍及劑量與測試疼痛模型的測量時間點。表示三環化合物與類固醇同類之間的特性可以變化(亦即,分別為受體結合親和性以及生物學效力),因此可以預測,如此處所示去甲替林與阿米替林,單一藥劑的止痛程度在各自類別之類會變化。此外,這些觀察暗示,用於疼痛抑制作用的特定 TCA/類固醇組合協同作用提高可以被最佳化,因為某些組合顯示沒有協同作用,而其他被證實具有很高的協同作用。

醋酸疼痛模型

醋酸是一種毒性/內臟疼痛(noxious/visceral pain)的可靠快速模型,通常用於由止痛能力篩選潛在的候選藥物。待測藥品組合對於疼痛發生的效果,由使用老鼠的醋酸誘導疼痛模型而被測試。成年雄性 ICR 鼠以腹腔注射給予測試藥物(空白載體、三環化合物(TCA)、類固醇、或 TCA/類固醇待測藥品組合),每天 1 次共 2 天(第 2 天與第 1 天),以及在醋酸注射前的 30 分鐘(第 0 天,時間定為 0)。陽性對照組嗎啡在醋酸注射前 15 分鐘,以 5 毫克/公斤的劑量由腹腔注射給藥。為了引起疼痛反應,稀釋的醋酸(10 毫升/公斤的 0.6%溶液)被以腹腔注射進入腹部。動物被置於觀察室中,醋酸施用 5 分鐘後,由不知情的觀察者以 5 分鐘週期計數且計算扭動次數。一次扭動(writhe)被視為伴隨身體縱向與後肢延伸的腹部肌肉的一次收縮。結果以扭動次數來表示。在毒性/內臟疼痛的醋酸動物模型中,TCA/

類固醇的較高劑量組合，相較於陽性對照組 5 毫克/公斤嗎啡，降低每 5 分鐘的扭動次數。在較高劑量組合(潑尼松龍 5 毫克/公斤+去甲替林 1 毫克/公斤)的結果，相較於個別藥劑潑尼松龍 5 毫克/公斤，也顯著地降低了每 5 分鐘的扭動次數。

表 10：醋酸疼痛實驗 1：(結果以每 5 分鐘的平均扭動次數±SEM 表示)

處置	每 5 分鐘的平均扭動次數 (Mean # of writhes per 5 minutes±SEM)
空白載體	18.86±2.09
嗎啡 5 毫克/公斤	1.93±1.53
潑尼松龍 1 毫克/公斤	8.00±1.70
潑尼松龍 5 毫克/公斤	14.43±2.07
潑尼松龍 10 毫克/公斤	12.29±3.83
潑尼松龍 35 毫克/公斤	11.29±5.22

處置	每 5 分鐘的平均扭動數 (Mean # of writhes per 5 minutes±SEM)
空白載體	18.86±2.09
嗎啡 5 毫克/公斤	1.93±1.53
去甲替林 1 毫克/公斤	11.78±3.44
去甲替林 5 毫克/公斤	7.79±3.81
去甲替林 10 毫克/公斤	7.57±2.53
去甲替林 15 毫克/公斤	2.07±1.42

處置	每 5 分鐘的平均扭動數 (Mean # of writhes per 5 minutes±SEM)
空白載體	18.86±2.09
嗎啡 5 毫克/公斤	1.93±1.53
阿米替林 1 毫克/公斤	8.71±2.44
阿米替林 3 毫克/公斤	11.62±2.94
阿米替林 5 毫克/公斤	4.50±2.04
阿米替林 10 毫克/公斤	0.79±0.79

骨癌疼痛模型

待測藥品組合對於疼痛抑制的效果，由使用齧齒動物的骨癌誘導疼痛模型而被測試。治療腫瘤誘導的骨頭疼痛的候選療法可以使用這個大鼠模型而被評估。為了引起疼痛反應，骨溶解腫瘤被經由接種誘導，將 3×10^4 個大鼠乳房腫瘤細胞 (mammary carcinoma cell) 植入每一隻成年雄性 Sprague-Dawley 鼠的左脛骨上端。機械性觸覺痛的程度使用 Von Frey 絲，依序接觸後腳掌平面而被量測。每個絲增加施加於腳掌的力量，一直加壓直到動物縮回腳掌。測試在基準 (第 0 天) 以及在接種後第 5、7、10 與 14 天由不知情的觀察者實施。結果以公克來表示。大鼠以腹腔注射給予測試藥物 (空白載體、TCA、類固醇、或 TCA/類固醇待測藥品組合)，每天一次，以及在第 3 至 14 天 (試驗終止) 的測試前 30 分鐘。陽性對照組嗎啡在測試前，立即以 5 毫克/公斤的劑量由皮下注射給藥。在 14 天實驗期間終止時，動物被犧牲，而骨溶解腫瘤則由被注射脛骨的間接體內放射線攝影 (ex vivo radiography) 而被確認。

糖尿病神經病變疼痛模型

待測藥品組合對於疼痛抑制的效果，由使用大鼠的糖尿病神經病變誘導疼痛模型而被測試。大鼠糖尿病模型是一種可靠的模型，用於評估止痛藥對於抑制神經病變疼痛的能力。為了引起糖尿病，動物以腹腔注射鏈脲菌素 (streptozocin) 與檸檬酸鹽緩衝液 (citrate buffer)。葡萄糖濃度在 4 週期間被每週監測。在監測期間結束後，僅有血糖為 350 毫克/公合 (mg/dL) 與更高 (亦即，確認已引起糖

尿病)的大鼠被隨機分為試驗組。成年雄性 Wistar 鼠在第 0 天(時間定為 0)疼痛試驗的 30 分鐘前，以腹腔注射給予測試藥物(空白載體、TCA、類固醇、或 TCA/類固醇待測藥品組合)。陽性對照組加巴噴丁(gabapentin)在疼痛測試前，立即由腹腔注射給藥。機械性觸覺痛的程度由不知情的觀察者，使用 Von Frey 絲依序接觸後腳掌的腳底平面而測量。每個絲增加施加於腳掌的力量，一直加壓直到動物縮回腳掌。測試在給予待測藥物前(第 4 週)的基準(給予 STZ 前)，以及給予待測藥物 30 分鐘後實施。一旦確認有糖尿病，Von Frey 測試每週進行 2 次，持續 2 週。糖尿病神經病變開始後，使腳掌縮回所需要的力量係與基準時腳掌縮回所需的力量相比。結果以公克來表示。

慢性壓迫損傷疼痛模型

待測藥品組合對於疼痛發生的止痛效果，由使用大鼠的壓迫損傷誘導的神經病變疼痛模型而被測試。藉由疏鬆結紮裝置(means of a loose ligature)，使成年雄性 Sprague-Dawley 鼠接受單側慢性壓迫損傷(Bennett 模型)。模擬手術的動物經過同樣過程，除了沒有結紮線被置於神經周遭。手術後 7 天，動物被測試對於受影響腳掌受到刺激的腳掌縮回門檻。相對於對側腳掌，符合機械性門檻降低 50%要求的動物，被隨機編為實驗組(空白載體、100 毫克/公斤加巴噴丁(陽性對照組)、TCA、類固醇、或 TCA/類固醇待測藥品組合，以腹腔注射給藥)。實驗藥物每天在測試前 30 分鐘給藥。行為測試(Von Frey、針刺(pin prick))

與紅外線加熱(infrared thermal))在基準(手術後第7天)至實驗第19天進行。在測試的每一天，行為反應被檢驗超過180分鐘。Von Frey試驗結果以公克表示，針刺與紅外線加熱二者均以秒表示。

在一例子中，待測藥品組合對於疼痛抑制的效果，係由如上所述的慢性壓迫損傷疼痛模型而被測試。去甲替林被單獨測試，及以1、3與10毫克/公斤的組合測試，而潑尼松龍被類似地以腹腔注射0.3、1與3毫克/公斤測試。慢性壓迫損傷疼痛模型的結果顯示三環化合物去甲替林與類固醇潑尼松龍組合所增加的疼痛抑制作用，大於個別成分與空白載體對照組。最佳組合效果係為0.3毫克/公斤的潑尼松龍以及3毫克/公斤的去甲替林。

其他實施例

在不背離本發明的範圍與精神下，本發明的方法與組合物的不同修飾與變化對於熟悉本項技術人士是很明顯的。雖然本發明已透過特定實施例說明，需要知道本發明不僅限於這些特定實施例。甚至，對於所述用以實施本發明範例所為的各種修飾，對於熟悉醫學、免疫學、藥理學、內分泌學或相關領域者而言，均為本發明的範圍之內。

本發明說明書提及的所有文獻在此均加入作為本發明的引用文獻，如同每個獨立文獻已被特別且個別地加入作為本發明的引用文獻。

【圖式簡單說明】

200836747

無。

【主要元件符號說明】

無。

五、中文發明摘要：

本發明以抑制疼痛之方法、組合物及套組為其特徵。

六、英文發明摘要：

The invention features methods, compositions, and kits for the treatment of pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種治療疼痛的方法，包括口服給予一個體一皮質醇 (corticosteroid) 與一三環化合物 (tricyclic compound)，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或於 14 天內分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

2. 一種治療疼痛的方法，包括口服給予一個體一包含活性與非活性成分之化合物，其中該活性成分係由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

3. 一種治療疼痛的方法，包括口服給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其係擇自於丙咪嗪 (imipramine) 與去甲替林 (nortriptyline) 所組成之群組的，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

4. 一種治療疼痛的方法，包括口服地給予一個體潑尼松龍 (prednisolone) 與一三環化合物，其中該潑尼松龍與該三環化合物係同時地被口服給予，或於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

5. 一種套組，包含一三環化合物與一指示，該套組係為口服地給予該三環化合物以及同時或於 14 天內給予一皮質醇至一疼痛個體。

6. 一種套組，包含一皮質醇與一指示，該套組係為口服地給予該皮質醇以及同時或於 14 天內給予一三環化合

物至一疼痛個體。

7. 一種套組，包含一皮質醇、一三環化合物以及一指示，該套組係為同時或是於 14 天內口服給予該皮質醇與該三環化合物至一疼痛個體。

8. 一種治療神經病變疼痛 (neuropathic pain) 的方法，包括口服給予一個體皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

9. 一種治療神經病變疼痛的方法，包括口服地給予一個體一含有活性與非活性成分之化合物，其中該活性成分係由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

10. 一種治療神經病變疼痛的方法，包括給予一個體潑尼松龍與一三環化合物，其中該潑尼松龍與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠抑制該個體。

11. 一種治療糖尿病神經病變疼痛 (diabetic neuropathic pain) 的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

12. 一種治療糖尿病神經病變疼痛的方法，包括口服地給予一個體一包含活性與非活性成分之化合物，其中該活

性成分係由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質純與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

13. 一種治療糖尿病神經病變疼痛的方法，包括口服地給予一個體潑尼松龍與一三環化合物，其中該潑尼松龍與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

14. 一種抑制疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia) 的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

15. 一種治療疱疹後神經痛的方法，包括口服地給予一個體一包含活性與非活性成分之化合物，其中該活性成分係由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質純與該三環化合物係同時地被口服給予，或是 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

16. 一種治療癌症疼痛 (cancer related pain) 的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

17. 一種治療癌症疼痛的方法，包括口服地給予一個體一包含活性與非活性成分的化合物，其中該活性成分係由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質純與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其

總劑量足夠治療該個體。

18. 一種治療纖維肌痛(fibromyalgia)的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於14天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

19. 一種治療纖維肌痛的方法，包括口服地給予一個體一包含活性與非活性成分之化合物，其中該活性成分係由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於14天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

20. 一種治療纖維肌痛的方法，包括口服地給予一個體潑尼松龍與一三環化合物，其中該潑尼松龍與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於14天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

21. 一種治療纖維肌痛的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與去甲丙咪嗪(desipramine)，其中該皮質醇與去甲丙咪嗪係同時地被口服給予，或是於14天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

22. 一種治療慢性下腰痛(chronic lower back pain)的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於14天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

23. 一種治療慢性下腰痛的方法，包括口服地給予一個體一包含活性與非活性成分之化合物，其中該活性成分係

由一皮質醇與一三環化合物組成，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

24. 一種抑制慢性下腰痛的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其係擇自於丙咪嗪與去甲丙咪嗪所組成之族群，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠治療該個體。

25. 一種化合物，包括一皮質醇與一三環化合物，其中該三環化合物係配製為立即或控制釋放，且該皮質醇係配製為延遲釋放。

26. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該三環化合物係為去甲替林，且該皮質醇係為潑尼松龍。

27. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該皮質醇係配製為延遲釋放，其係延遲擇自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 個小時後釋放。

28. 一種治療慢性疼痛的方法，包括口服地給予一個體一皮質醇與一三環化合物，其中該皮質醇與該三環化合物係同時地被口服給予，或是於 14 天內被分別給予，其總劑量足夠抑制該個體。

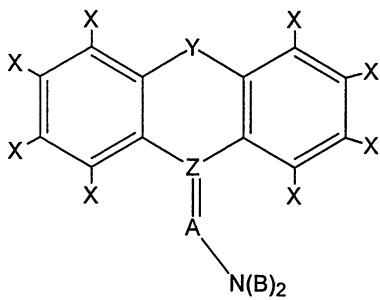
29. 如申請專利範圍第 28 項所述之方法，其中該三環化合物係為去甲替林，且該皮質醇係為潑尼松龍。

七、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。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)。