

發明專利說明書（各別申請）

（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：92102563 ※原申請案號：88110233

※申請日期：88.6.17 ※IPC分類：A61K 31/40, 31/445, 31/42

31/41

壹、發明名稱

（中文）用以預防偏頭痛復發之藥學組成物（二）

（英文）A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE RECURRENCE (II)

貳、發明人（共2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）尼文里 C. 傑克森

（英文）Neville Colin Jackson

住居所地址：（中文）英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路輝瑞研究中心

（英文）Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

國籍：（中文）英國

（英文）United Kingdom

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）美商·輝瑞股份有限公司

（英文）PFIZER INC.

住居所或營業所地址：（中文）美國紐約州紐約市東第 42 街 235 號

（英文）235 East 42nd Street, New York, New York

10017, United States of America

國籍：（中文）美國

（英文）U. S. A.

代表人：（中文）大衛 J. 伍德

（英文）David John Wood

☒ 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）

煩請委員明示本案分割後是否變更原實質內容

發明人 2

姓名：(中文) 史帝芬·憂頓

(英文) Stephen Uden

住居所地址：(中文) 英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路輝瑞研究中心

(英文) Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

國籍：(中文) 英國 (英文) United Kingdom

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；1998, 07, 30；9816556.6

2. _____

3. _____

☐ 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. _____

2. _____

3. _____

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. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 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。

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)

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關使用艾勒崔普坦(eletriptan)，以製造預防偏頭痛復發之一種藥劑。

【先前技術】

發明背景

曾顯示5-HT_{1B/1D}受體同效劑，諸如一般稱作“崔普坦(triptan)”之化合物，在治療偏頭痛方面非常有效。該崔普坦衍生物包括艾勒崔普坦、舒馬崔普坦(sumatripta)、納拉崔普坦(naratriptan)、利澤崔普坦(rizatriptan)、周馬崔普坦(zolmtriptan)、艾莫崔普坦(almotriptan)及夫洛弗崔普坦(frovatriptan)。

艾勒崔普坦，即3-([1-甲基吡咯烷-2(R)-基]甲基)-5-(2-苯基磺醯乙基)-1H-吡啶，被揭露於WO-A-92/06973。艾勒崔普坦較佳的氫溴化物鹽被揭露於WO-A-96/06842。WO-A-99/01135揭露包含艾勒崔普坦半硫酸鹽與咖啡因之藥學配方物。

偏頭痛一般分為二種類型，“具有先兆之偏頭痛”與“無先兆之偏頭痛”。先兆為起始或伴隨發病之病灶神經症狀之複徵。

具有先兆之偏頭痛一般界定為一種自發、復發性病徵，其發作之神經症狀明確地可侷限於大腦皮層與腦幹，通

玖、發明說明

常於5-20分鐘的期間逐漸地產生，及持續60分鐘以下。通常在緊接著神經先兆病徵後，或在少於1小時之無病徵之時間間隔之後，產生頭痛、噁心及/或畏光。偏頭痛通常持續4至72小時，但可能完全消失。

- 5 無先兆之偏頭痛一般界定為一種自發、復發性病徵，其發作持續4至72小時。該偏頭痛之典型特徵為單向位址、脈衝式品質、中等至嚴重之強度、因例行性身體活動而加劇、及產生噁心、畏光或畏聲。

- 大部份的病人僅具有無先兆之偏頭痛。經常具有發病
10 先兆的病人，似乎亦以無先兆方式發病。“先兆病徵”可在偏頭痛發病(有或無先兆)前之數小時或一或二天前發生。該等病徵一般包括機能亢進、活動減退、沮喪、對特定食物之嗜慾、不斷打呵欠等一般特性與類似的非典型病徵。

- 偏頭痛之復發係歸類為與偏頭痛本身不同的病況，及
15 界定為自第一次投予藥劑之2小時內無或僅輕微偏頭痛的狀況下，在第一次投予藥劑之24小時內復發中度或嚴重的偏頭痛。

- 證據顯示崔普坦衍生物可有效地抒解偏頭痛，該種衍
 生物之使用，實際上使偏頭痛之復發依所用特定崔普坦衍
20 生物之特徵性速率產生。事實上，當使用崔普坦衍生物時，每次偏頭痛後，偏頭痛復發的典型發病率約為30%。

 需清楚地分辨該項治療究竟是治療已確立的偏頭痛之偏頭痛的治療，抑或治療已確立的偏頭痛復發之偏頭痛復

玖、發明說明

發的治療，或者是治療預期偏頭痛復發之病人以避免復發之偏頭痛復發的預防。應注意到並非所有病人皆經驗到如上所界定之偏頭痛的復發。

迄今，尚未顯示曾有5-HT_{1B/1D}受體同效劑預防偏頭痛之復發，對任一特定化合物而言此並非可預測者，即使其之前曾用於治療偏頭痛。誠然，目前並未指出“崔普坦”可預防偏頭痛之復發。偏頭痛復發之預防之所以無法預測之原因，在於尚未瞭解偏頭痛復發之病原學。更進一步，有關具有復發偏頭痛傾向之病人的特徵或，另類地，有關可能復發之偏頭痛的特徵之瞭解相當地少。

Cephalagis 第 14 期第 330-338 頁(1994 年)揭露 100 毫克之舒馬崔普坦口服劑量，可在 2 小時內消弭約 60%之偏頭痛，但頭痛可能在 24 小時內復發。若在 2 小時後投予第二片劑，並無法增加起始效用，亦無法預防或延緩偏頭痛之復發。然而，在治療確立的偏頭痛之復發方面，進一步投予舒馬崔普坦片劑則非常有效。更進一步，Neurology 第 45 期第 1505-1509 頁(1995 年)揭露，以 6 毫克之舒馬崔普坦皮下劑量治療成功的偏頭痛中，約 40%在 24 小時內可能發生偏頭痛之復發。然而，在投予起始的 6 毫克舒馬崔普坦皮下劑量 4 小時後，服用 100 毫克舒馬崔普坦口服劑量，並未預防偏頭痛之復發，但顯著地延緩偏頭痛復發之時間。

【發明內容】

玖、發明說明

目前意外地發現艾勒崔普坦可用以預防偏頭痛之復發

。

因此，本發明係有關艾勒崔普坦或其藥學上可接受之鹽類或組成物用於製造一用以預防偏頭痛復發之藥劑的用

5 途。

更進一步，本發明係有關一種用於預防偏頭痛復發之方法，其包括對病人投予一有效量之艾勒崔普坦或其藥學上可接受之鹽類或組成物。

艾勒崔普坦藥學上可接受之鹽類包括其酸性加成或鹼
10 性鹽類。

適宜的酸性加成鹽類係自酸形成無毒的鹽類，其實例為氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、氫磷酸鹽、乙酸鹽、順式丁烯二酸鹽、反式丁烯二酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖
15 酸鹽、琥珀酸鹽、糖質酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。

適宜的鹼性加成鹽類係自鹼形成無毒的鹽類，其實例為鈉、鉀、鈣、鎂與鋅鹽。

有關適宜鹽類的回顧評論詳見Berge等人於J. Pharm.
20 Sci.，1977年第66期第1-19頁乙文。

用於本發明之艾勒崔普坦較佳鹽類為氫溴化物與硫酸鹽類，包括半硫酸鹽類。

本發明之範疇亦包括艾勒崔普坦之多晶形物、溶化物

玖、發明說明

及放射性標示之衍生物，及其藥學上可接受之鹽類。

艾勒崔普坦之藥學上可接受的溶化物與其藥學上可接受之鹽類包括其水合物。

- 艾勒崔普坦藥學上可接受之鹽類，可藉由適宜地混合
- 5 艾勒崔普坦溶液與所需的酸或鹼而製備。該鹽類可自溶液沈澱及以過濾方法收集，或藉由蒸發溶劑而加以回收。

艾勒崔普坦或其鹽類可單獨施用，但一般摻合依所規畫之投藥途徑與標準藥學慣例而選擇的適宜藥學賦形劑、稀釋劑或載體而施用。

- 10 例如，艾勒崔普坦或其鹽類能以含有增香劑或著色劑，用於立即釋出或控制釋出應用之片劑、膠囊、卵狀小體、酏劑、溶液或懸浮液之形式而口服或舌下投藥。

- 該片劑可含有諸如微結晶纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸之賦形劑，可含有崩解劑諸如
- 15 澱粉、可洛斯梅羅(croscarmellose)鈉及一些複合矽酸鹽，可含有成粒作用黏合劑諸如聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、明膠及金合歡。此外亦可包括諸如硬脂酸鎂、丙三基本合耐特(benhenate)及滑石之潤滑劑。

- 在明膠膠囊中，亦可使用類似種類的固態組成物作為
- 20 填料。就該方面而言，較佳之賦形劑包括乳糖以及高分子量聚乙二醇。就含水懸浮液及/或酏劑而言，艾勒崔普坦或其鹽類能與各種甜味劑或增香劑、著色物質或染料，或與乳化及/或懸浮劑，及與諸如水、乙醇、丙二醇及丙三

玖、發明說明

醇之稀釋劑，及其組合物併用。

艾勒崔普坦或其鹽類亦能非經腸地以注射方式施用，諸如以靜脈、腹膜內、椎管內、心室內、胸骨內、顱內、肌內或皮下注射，或藉由注射技術而投予。最佳係以無菌水溶液之形式使用，其可含有其他物質，諸如足量的鹽與葡萄糖以使得溶液與血液等張。若需要，應適宜地緩衝水溶液(較佳pH值自3至9)。以習知技藝者所熟知之標準藥學技術，即可在無菌條件下完成適宜的非經腸配方物之製備。

就對病人之口服與非經腸的投藥而言，艾勒崔普坦或其鹽類之每日劑量一般自0.1至4毫克/公斤(以單一或分開的劑量)。

艾勒崔普坦或其鹽類之片劑或膠囊，可含有5至240毫克，較佳5至100毫之活性化合物，視需要以單個或一次二或多個之方式投藥。在各情況下醫師將決定最適合個別病人之實際劑量，其依該特定病人之年齡、體量及反應而異。上述劑量係一般病例之示範劑量。當然，在個別情況下可使用較高或較低之劑量範圍，其亦涵蓋於本發明之範疇內。

艾勒崔普坦或其鹽類亦能以鼻內或吸入方式投予，其能以乾燥粉末吸入器之形式或以使用適宜的推進劑之加壓容器或噴霧器之氣膠噴霧呈現方式而方便地達成，推進劑如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、諸如

玖、發明說明

1,1,1,2-四氟乙烷([商標] HFA 134A)或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷([商標] HFA 227EA)之氫氟烷、二氧化碳或其他適宜的氣體。在加壓氣膠之情況下，劑量單位可藉由提供一個傳送經儀表計數之量的閥而測定。加壓容器或噴霧器可含有
5 活性化合物之溶液或懸浮液，如使用乙醇與推進劑作為溶劑之混合物，其另外可含有潤滑劑如三油酸山梨聚糖酯。用於吸入器或吹藥器中之膠囊與藥筒(例如製備自明膠)，可配方含有艾勒崔普坦或其鹽類之粉末混合物，及一種適宜的粉末基質如乳糖或澱粉。另類地，能藉由一種非加壓
10 元件或多劑量、幫浦類裝置之輸送，而以鼻內方式投予艾勒崔普坦或其鹽類。鼻內投藥之較佳配方物包括該等含有艾勒崔普坦或其鹽類，及咖啡因或一種環糊精者。

另類地，艾勒崔普坦或其鹽類能以栓劑或子宮托之形式投藥，或以乳液、溶液、乳霜、軟膏或粉末之形式局部
15 施用。亦能藉由使用皮膚貼布而以經皮方式投予艾勒崔普坦或其鹽類。

就皮膚之局部施用而言，可將艾勒崔普坦或其鹽類配方為含有活性化合物之一種適宜軟膏，該活性化合物懸浮或溶於，例如，下列一或多種之混合物：礦物油、液態礦
20 脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蠟與水。另類地，可將其配方為適宜的乳液或乳霜，懸浮或溶於，例如，下列一或多種之混合物：礦物油、單硬脂酸山梨聚糖酯、聚乙二醇、液態石蠟、聚山梨酸酯60、十六

玖、發明說明

烷基酯蠟、十六烷芳基醇、2-辛基十二烷醇、苄基醇及水。

艾勒崔普坦或其鹽類之較佳配方物揭露於 WO-A-92/06973，WO-A-96/06842 及 WO-A-99/01135。用以預防

- 5 偏頭痛復發之艾勒崔普坦或其鹽類的較佳配方物包括雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型之配方物。

持續釋出劑型之設計，係在對病人投予劑型後之持續期間，在病人之胃腸道中釋出艾勒崔普坦。適宜的劑型包括；

- 10 (a)其中艾勒崔普坦或其藥學上可接受之鹽類包埋於基質之中，藉由擴散作用或侵蝕作用而釋出，

(b)其中艾勒崔普坦或其藥學上可接受之鹽類存在於塗覆有速率控制膜之多微粒核心之中或之上，

- 15 (c)其中艾勒崔普坦或其藥學上可接受之鹽類所存在之劑型，含有藥物無法滲透之外膠，而藥物係經由鑽孔釋出，

(d)其中艾勒崔普坦或其藥學上可接受之鹽類經由半滲透膜而釋出，容許藥物擴散通過該膜或經過膜內充滿液體之孔，及

- 20 (e)其中艾勒崔普坦以離子交換錯合物存在，其能有效地作用為活性化合物之控制釋出型的“鹽類”形式(如藉由使用一種適宜的陰離子交換樹脂諸如磺酸聚苯乙烯鈉)

玖、發明說明

習知技藝者將明瞭部份上述達成持續釋出之方法，能與含有活性化合物之基質併用，該活性化合物可製成多微粒及/或以具有一個小孔之不滲透外膠塗覆。

脈波釋出型配方物之設計，係在對病人投予該劑型後之持續期間，以脈波型式釋出活性化合物。屆時能以立即或持續之形式釋出。釋出作用之延緩，可藉由在胃腸道之特定點釋出藥物或在預定時間之後釋出藥物而達成。脈波釋出型配方物，可為片劑或多微粒之形式，或為二者之組合。適宜的劑型包括：

10 (a)滲透勢引發之釋出形式(如見美國專利第3,952,741號)，

(b)壓縮具有外膠之二個片劑(如見美國專利第5,464,633號)，

15 (c)含有一個可侵蝕性栓之膠囊(如見美國專利第5,474,784號)，

(d)S型釋出丸劑(如美國專利第5,112,621號所指出)，

(e)塗覆或包含pH相依性聚合物之配方物，該等聚合物包括蟲膠、酞酸鹽衍生物、聚丙烯酸衍生物及丁烯酸共聚物。

20 雙重釋出型配方物可結合立即釋出形式之活性化合物與持續釋出形式之額外的活性化合物。例如，雙層片劑能以含有立即釋出形式之艾勒崔普坦之一層，與含有包埋於基質中之艾勒崔普坦及藉由擴散或侵蝕作用而釋出之另一

玖、發明說明

層而形成。雙重釋出型配方物亦可結合立即釋出形式之活性化合物與脈波釋出形式之額外的活性化合物。例如含有一個可侵蝕性栓之膠囊，可在最初之際釋出活性化合物，及在一段預定之時間之後進一步以立即或持續方式釋出活性化合物。

較佳之藥物雙重釋出分佈包括：

(a)立即型釋出後，接著為控制型釋出；

(b)立即型釋出後，接著為零級釋出；

(c)立即型釋出後，接著為S型釋出；及

10 (d)雙脈波型釋出。

延緩釋出型配方物之設計，係在投藥一段預定時間之後釋出活性化合物。延緩釋出型配方物之釋出，可為立即型或持續型之方式。

控制釋出型配方物，使得以控制活性化合物之釋出速率或釋出時間，或二者，及包括持續型、脈波型及延緩型配方物。

意外地發現，5-HT_{1B/1D}受體同效劑或其藥學上可接受之鹽類以雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型配方物投予，可避免偏頭痛之復發。

20 其他適用之5-HT_{1B/1D}受體同效劑實例包括舒馬崔普坦，納拉崔普坦，利澤崔普坦，周馬崔普坦，艾莫崔普坦及夫洛弗崔普坦。

適用之雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型配

玖、發明說明

方物，如上就艾勒崔普坦所述者。

因此，本發明進一步提供：

- a)用以預防偏頭痛復發之雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型藥學組成物，其包括一種5-HT_{1B/1D}受體同效劑或其藥學上可接受之鹽類，及一種藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載體；
- b)使用5-HT_{1B/1D}受體同效劑或其藥學上可接受之鹽類或其組成物，以製造預防偏頭痛復發之雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型藥學組成物；及
- 10 c)一種預防偏頭痛復發之方法，其包括對病人投予有效量之雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型藥學組成物，其包含一種5-HT_{1B/1D}受體同效劑或其藥學上可接受之鹽類。

【實施方式】

15 藥學數據

對感受到急性偏頭痛發病之病人，以片劑配方物方式投予40或80毫克艾勒崔普坦(氫溴化物鹽類之形式)之口服劑量。在最初劑量後之2小時內感受到偏頭痛抒解之所有病人，若在投予最初劑量後之8小時內復發偏頭痛或未復發偏頭痛，皆儘可能在投予最初劑量之8小時後，投予艾勒崔普坦(氫溴化物鹽類之形式)之第二劑量(與最初投予之強度相同)，或投予安慰劑。

20

若病人在第一次發病之至少48小時後感受到第二次急

玖、發明說明

性偏頭痛發病，則重複上述程序。

所得第一與第二次偏頭痛發病後之偏頭痛復發率的結果，表列於下。

表

劑量投予 順序	40毫克- 安慰劑	40毫克- 40毫克	80毫克- 安慰劑	80毫克- 80毫克
第一次發病 RR%	16.6	7.0	12.5	6.2
第二次發病 RR%	10.2	3.3	11.2	6.1

- 5 該表列之數據顯示艾勒崔普坦可預防偏頭痛之復發，因當於成功地治療首次偏頭痛之後投予艾勒崔普坦第二劑量時，感受到偏頭痛復發之病人人數較安慰劑組減半。

【圖式簡單說明】

(無)

肆、中文發明摘要

本發明係有關使用艾勒崔普坦(eletriptan)或其藥學上可接受之鹽類或組成物用於製造一用以預防偏頭痛復發之藥劑的用途，及有關於一種 5-HT_{1B/1D} 受體同效劑或其藥學上可接受之鹽類用於製造一用以預防偏頭痛復發之雙重-、持續-、延緩-、控制-或脈波-釋出型藥學組成物之用途。

伍、英文發明摘要

The invention relates to the use of eletriptan, or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the prevention of migraine recurrence and to the use of a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, for the manufacture of a medicament of a dual-, sustained, delayed-, controlled- or pulsed-release pharmaceutical composition for the prevention of migraine recurrence.

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第無圖

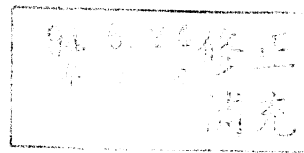
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：
(無)

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

拾、申請專利範圍

公告本



第 092102563 號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：93 年 6 月

1. 一種用以預防偏頭痛復發之雙重-、持續-、控制-、延緩-或脈波-釋外型藥學組成物，其包括艾勒崔普坦 (eletriptan) 或其藥學上可接受之鹽類。
5
2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其為雙重釋外型藥學組成物。
3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其為持續釋外型藥學組成物。
- 10 4. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其為控制釋外型藥學組成物。
5. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其為延緩釋外型藥學組成物。
- 15 6. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其為脈波釋外型藥學組成物。
7. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其將會具有一立即釋出後接續為 S 形釋出之艾勒崔普坦或其藥學可接受鹽類釋出圖形。
8. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其將會具有一立即釋出後接續為控制釋出之艾勒崔普坦或其藥學可接受鹽類釋出圖形。
20
9. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其包含有呈立即釋出型式之艾勒崔普坦或其藥學可接受鹽類，與呈持續釋出型式之艾勒崔普坦或其藥學可接受鹽類。

拾、申請專利範圍

10.如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其包含有呈立即
釋出型式之艾勒崔普坦或其藥學可接受鹽類，與呈脈
波釋出型式之艾勒崔普坦或其藥學可接受鹽類。

5 11.如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物，其中該釋出係呈
持續釋出型式。

12.如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物，其係呈 S 形釋
出丸劑型式。

10 13.如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其中艾勒崔普坦
或其可接受之鹽類存在於塗覆有速率控制膜之多微粒
核心之中或之上。

14.如申請專利範圍第 5 項之藥學組成物，於此該釋出係呈
持續釋出型式。

15.如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之藥學組成物，
其係供用於口服投藥。

15

20