

分割案

I251485

發明專利分割說明書

公告

(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：92/30045 (由 87/13592 分割)

※ 申請日期：87.8.18

※IPC 分類：A61K 31/195

原申請案號：087113592

專利證書號數：A61P 29/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

包含 GABA 類似物及 NSAID 之組合

COMBINATION COMPRISING GABA ANALOG AND NSAID

貳、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY

2. 美國奧克拉荷馬大學

THE UNIVERSITY OF OKLAHOMA

代表人：(中文/英文)

1. 羅斯 阿姆斯壯/ROSE ARMSTRONG

2. 法蘭克福 瓦斯門/FRANK WAXMAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路 201 號

2. 美國奧克拉荷馬州奧克拉荷馬市東北第 13 街 800 號

國 籍：(中文/英文)

1.2 均美國

參、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安東尼 古里達/ANTONIO GUGLIETTA

2. 查里斯 普萊斯 泰樂二世/CHARLES PRICE TAYLOR, JR.

3. 朱亞 雷/JIAYUAN REN
4. W.P. 華生/W.P. WATSON
5. 麥克 法蘭西斯 拉非特/MICHAEL FRANCIS RAFFERTY
6. 勞雷特 迪普/LAURENT DIOP
7. 馬利亞 喬維特/MARIA CHOVET
8. 里歐奈 伯諾/LIONEL BUENO
9. 希拉里 J. 里多/HILARY J. LITTLE

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國密西根州安亞伯市泰里哥中心 623 號
2. 美國密西根州查希市麥迪生街 405 號
3. 美國奧克拉荷馬州奧克拉荷馬市西北第十二街 8301 號
4. 英國多罕區米多菲德市斯德生路 9 號
5. 美國密西根州安亞伯市滾石山脊路 3711 號
6. 法國賽克里市維亞德亞賓區魯迪維拉路 38 號
7. 法國蒙特羅市維拉卡登索拉路 10 號
8. 法國奧索尼市奇米勞伯瑞迪路 1 號
9. 英國多罕郡哈斯特里市貝伯恩路農場屋

國 籍：(中文/英文)

- 1.義大利 2.美國 3.中國大陸 4.英國 5.美國 6.法國 7.法國 8.法國 9.英國

肆、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： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國 1997/08/20 60/056,753
2. 美國 1998/02/16 60/074,794
3. 美國 1998/04/24 60/082,936
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 1997/08/20 60/056,753
2. 美國 1998/02/16 60/074,794
3. 美國 1998/04/24 60/082,936
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 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】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【技術領域】

本發明係關於一種以給予 γ -胺基丁酸(GABA)類似物於預防如胃潰瘍的內臟和腸胃損傷，及治療腸胃疾病如發炎性腸失調(IBD)、功能性腸失調(FBD)，包括消化不良，和其它內臟疼痛的方法。

【先前技術】

非固醇類消炎藥(NSAID)是最常用於治療伴隨有骨關節炎和許多其它肌與骨及發炎性失調疼痛之處方藥。在美國，大約每年有一億張處方是用以提供有效之疼痛舒解及炎症治療。常用的NSAID包括蘇林戴克(sulindac)、拿玻辛(naproxen)、引朵美撒辛(indomethacin)、門芬拿酸(mefenamic acid)、戴克羅芬拿克(diclofenac)、芬諾普芬(fenoprofen)及戴夫尼梭(diflunisal)。

然而，相當多的證據顯示NSAID類藥物有頻繁的、嚴重的及高昂的腸胃道毒性副作用，包括輕度消化不良、胃炎、胃潰瘍、以及更嚴重的腸胃併發症，如出血或穿孔，造成明顯之病症，及在較少的情況下造成死亡。僅次於原發疾病及其併發症，使用NSAID造成之嚴重腸胃併發症與結締組織疾病亦對病患有生命有危險。類似的腸胃損傷係由攝取酒精所造成的。事實上，當長期酒精攝取被終止時，常會發生戒酒症候群的情況。除了腸胃損傷之外此症候群常造成發抖、焦慮、抽筋、幻覺及困惑。

其它常見的腸胃疾病包括發炎性腸失調(IBD)及功能性

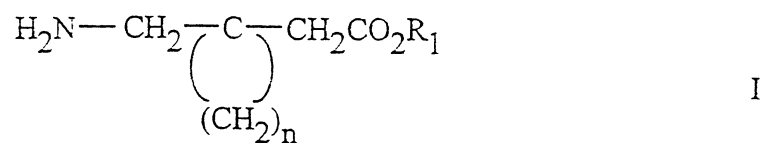
腸失調(FBD)，包括消化不良。此類腸胃疾病廣泛地包括目前僅能適當控制的疾病包含克隆氏症如迴腸炎、絕血性腸病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸失調如腸過敏症候群、消化不良與功能性腸失調之胃-食道逆流，和其它形式的內臟疼痛。

γ -胺基丁酸已證實可刺激胃導入神經，其與胃防禦機轉有關。現在吾人已發現GABA類似物可明顯地減低由藥物及酒精造成之腸胃損傷。該GABA類似物亦可治療戒酒症候群及發炎與腸失調和發炎性腸症候群類的腸胃疾病。根據本發明以預防腸胃損傷及治療IBD、IBS、與酒精中毒，需要給予須治療的病患有效量的GABA衍生物。

數種GABA類似物係已知的。蓋巴盤素(gabapentin)，一種環狀的GABA類似物，目前為市售且廣泛地用於臨床治療癲癇及神經病痛。該類化合物見於美國專利 4,024,175 中。其它用作抗發作劑的GABA類似物系列，亦見於美國專利 5,563,175 中。

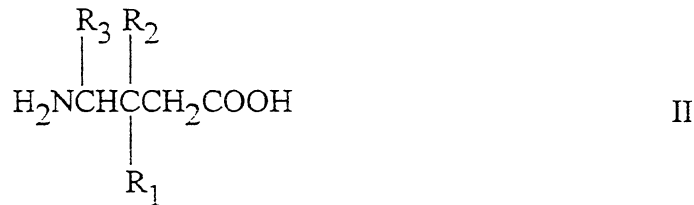
【發明內容】

本發明提供一種用於預防及治療腸胃損傷和疾病的方法，包括給予須治療之病患有效量之GABA類似物。較佳之具體實例使用一種式I之環狀胺基酸化合物



其中 R_1 為氫或低碳數烷基，且 n 為由 4 至 6 的整數，及其醫藥可接受鹽類。一種使用式 I 化合物的特佳具體實例為其中 R_1 是氫，且 n 是 5，該化合物為 1-(胺甲基)-環己烷乙酸，一般稱為蓋巴盤素。其它較佳的 GABA 類似物則是在式 I 之環上取代以烷基如甲基或乙基。典型的化合物包括 (1-胺甲基-3-甲基環己基) 乙酸、(1-胺甲基-3-甲基環戊基) 乙酸，及 (1-胺甲基-3,4-二甲基環戊基) 乙酸。

在其它具體實例中，本發明之方法使用式 II 之 GABA 類似



物或其醫藥可接受鹽類，其中 R_1 為帶 1 至 6 碳之直鏈或分支烷基、苯基，或帶 3 至 6 碳的環烷基； R_2 為氫或甲基；且 R_3 為氫、甲基或羧基。

本發明可使用式 II 的化合物之非鏡像異構物及鏡像異構物。

本發明之一種特佳方法為使用一種式 II 化合物，其 R_2 和 R_3 均為氫，且 R_1 為 $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$ 作為 (R)、(S)，或 (R,S) 異構物。

本發明之一種更佳具體實例使用 3-胺甲基-5-甲基-己酸，及特別地 (S)-3-(胺甲基)-5-甲基己酸，一般稱為前蓋巴素 (pregabalin) 及 CI-1008。另一種較佳的化合物為 3-(1-胺甲基)-5-甲基己酸。

本發明另提供一種組合物，其包含可消炎量的 NSAID 及可保護細胞量之 GABA 類似物。

【實施方式】

如上所述，本發明之方法利用任何 GABA 類似物。GABA 類似物係指任何基於或衍生自 γ -胺基丁酸之化合物。該類化合物係已備便，無論市售的或是已知於嫺熟有機化學技藝者的方法合成。本發明方法中所使用之較佳 GABA 類似物為式 I 之環狀胺基酸。其見於美國專利 4,024,175 中，在此列為參考資料。另一較佳的方法利用式 II 之 GABA 類似物，其見於美國專利 5,563,175 中並在此列為參考資料。

用本發明之方法預防及治療腸胃損傷及疾病須要施用 GABA 類似物，其量須足以預防或治療該損傷情況，亦即對抗 NSAID 或酒精的影響，或控制 IBD 及 IBS。本發明包括一種治療戒酒症候群及一般酒精中毒的方法。所使用 GABA 類似物的有效量一般為病患體重之每公斤約 1 至 300 毫克。典型劑量為具正常體重之成年病患每天約 10 到 5000 毫克。

因 NSAID 造成之典型"腸胃損傷"情況，包括消化不良、胃炎、消化性潰瘍，以及下腸胃道出血與穿孔。戒酒症候群之進一步效應包括發抖、焦慮、及抽筋。典型之 IBD 情況包括迴腸炎、潰瘍性結腸炎及克隆氏症。

本發明化合物之醫藥組合物或其鹽類，係以有效成份於劑量單位形式中加醫藥載劑調製而成。劑量單位形式的例子有錠劑、膠囊、藥丸、粉劑、水溶性或非水溶性溶液和懸浮液，及非經腸道溶液，其包裝於容器中，含有一或大

量之劑量單位並可分裝入各別劑量中。適合的醫藥載劑，包括醫藥稀釋劑，有明膠膠囊；糖如乳糖和蔗糖；澱粉如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素衍生物如縮甲機纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素，及汰酸纖維素乙酯；明膠；滑石粉；硬脂酸；硬脂酸鎂；蔬菜油如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；丙二醇、甘油、山梨醇；聚乙二醇；水；洋菜膠；褐藻酸；生理食鹽水和磷酸緩衝液；以及其它一般用於醫藥處方中相容性物質。本發明之組合物亦含有其它成份如色素、香料，及/或防腐劑。若有使用該類材料，均是相當少量的。若有需要，該組合物亦可含有其它治療成份。用於對抗NSAID類藥物所造成的腸胃影響時，該GABA類似物可單獨以單位劑量形式施用，或與NSAID一起給特定病患使用。

前述組合物中有效成份百分比可大範圍地變化，但在實用的目的上，其較佳為在固態組合物中至少佔10%濃度，及原始液態組合物中至少2%濃度。最佳組合物為其中之有效成份以高比例存在，如由重量之10%至90%。

化合物或其鹽類之施用途徑為口服或非經腸道的方式。例如，有效之靜脈注射劑量為介於5到50毫克，而有效之口服劑量為介於20到800毫克。劑量規定係用於用在治療如潰瘍及IBS等腸胃疾病的用量範圍內，或由醫師依病患須要而指定。

用於本發明中之GABA類似物單位劑量形式亦可含其它對腸胃疾病治療有效的化合物。

在本發明中使用式I和式II化合物，特別是蓋巴盤素和前蓋巴素的好處包括該化合物相對的無毒性、製備容易、化合物耐受性佳，及易於以靜脈注重和口服的方式投藥。

在此之受試者為哺乳類動物包括人類。

本發明亦提供一種含有NSAID及GABA類似物之組合物。NSAID係以消炎所需的量存在，較佳低於一般用量，而GABA類似物係以保護細胞所需的量存在，亦即其用量可有效保護或減輕因NSAID造成之腸胃損傷。一般而言，NSAID之劑量為10到500毫克，而GABA類似物之劑量為1到1500毫克。根據本發明，任何NSAID均可與任何GABA類似物一起使用。較佳被使用的GABA類似物為式I及式II化合物，特別是蓋巴盤素及前蓋巴素。較佳使用於組合物中的NSAID類藥物包括蘇林戴克、拿玻辛、引朵美撒辛、門芬拿酸、戴克羅芬拿克、芬諾普芬、戴夫尼梭、艾脫梭克(etodolac)、易若普芬(ibuprofen)、派若辛坎(piroxican)、乙醯水楊酸、奧撒普辛(oxaprozin)及布芬克(bromfenac)。多數可使用之NSAID類藥物為市售的，一般為如鈣、鈉或鉀等鹽類，例如芬諾普芬鈣及布芬克鈉。特佳的組合包括前蓋巴素或蓋巴盤素與拿玻辛鈉或易若普芬。該類組合物可含有如上所述之醫藥賦形劑。

根據本發明，GABA類似物治療腸胃損傷的能力已建立於數種誘發有腸胃損傷及酒精中毒的動物模式中。

實例1

蓋巴盤素於動物中被評估，以決定其預防因引朵美撒辛

造成之胃損害的能力。

雄性史撥克-多利大鼠 (Sprague-Dawley rats)，體重 240~250 克，於實驗前禁食 24 小時，但可自由喝水。所有試驗藥物均由胃內給予。大鼠以劑量 40~60 毫克之不同劑量預先處理。30 分鐘後給予引朵美撒辛 (25 毫克/公斤)。另一組大鼠則分兩次各間隔 3 小時給予 10 毫克之蓋巴盤素，接著再給予引朵美撒辛。在給予引朵美撒辛 3 小時後，犧牲大鼠並評估胃損害。損害評估係以計算可見損害區域 (平方毫米) 來決定。

結果

1. 引朵美撒辛造成嚴重的胃出血受損；計算損害區域為 42.6 ± 5.2 平方毫米 (平均, $\pm$ 平均標準偏差)。

2. 蓋巴盤素前處理可明顯減輕引朵美撒辛引起之胃傷害。不同劑量蓋巴盤素前處理後引朵美撒辛引起之胃損害計為：40 毫克為 22.3 ± 2.8 平方毫米，60 毫克/公斤為 16.52 ± 2.2 平方毫米，及 10 毫克分兩次為 4.2 ± 0.39 平方毫米。

3. 蓋巴盤素前處理亦可大幅減輕胃出血。前述資料見於圖 1，其中第一個長條為對照組 (僅以引朵美撒辛處理之動物)；第二個長條為一次給予 40 毫克蓋巴盤素之動物；第三個長條為一次給予 60 毫克蓋巴盤素之動物；第四個長條為分二次給予 10 毫克蓋巴盤素之動物。

實例 2

為測定蓋巴盤素對酒精引起之胃損害的影響，大鼠先以 70% 酒精 (v/v) 處理，接著再分別給予 40 及 60 克蓋巴盤素。

另一組大鼠則用20毫克蓋巴盤素分二次間隔三小時作前處理，接著再以酒精處理。30分鐘後犧牲所有大鼠並評估胃損傷。

結果

1.70%酒精會引起明顯的胃損傷。受損的區域計有 41.9 ± 3.7 平方毫米。

2.蓋巴盤素前處理可明顯減輕酒精引起之胃傷害。以20毫克劑量蓋巴盤素前處理2次，受損區域計有 2.1 ± 0.3 平方毫米，以40毫克及60毫克蓋巴盤素前處理，受損區域分別為 24.4 ± 3.5 平方毫米及 18.7 ± 2.2 平方毫米。

實例3

下列在大鼠上進行的試驗係用來進一步建立蓋巴盤素及前蓋巴素在減輕NSAID類藥物造成之胃損傷的能力。

動物：

雄性CD-史撥克-多利大鼠(132-202克)養於控制溫度、濕度及12小時光照/黑暗循環期的屋內。動物適應4至5天後，禁食24小時，接著進行下列研究。

給予GABA類似物及引朵美撒辛：

蓋巴盤素或前蓋巴素(CI-1008)溶於水中，並以口服方式給予下列劑量：在1毫升中有1、10、100及200毫克/公斤。對照組動物則給予等量的載劑(1毫升水)。60分鐘後，所有動物接受1毫升溶於5%水溶性碳酸氫鈉(80毫克/公斤)之引朵美撒辛溶液。對照組動物則口服給予1毫升之5%水溶性碳酸氫鈉。實驗分組如下：

組別	前處理	損傷別
第1組	水	無(碳酸氫鈉)
第2組	水	引朵美撒辛80毫克/公斤
第3組	蓋巴盤素1毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第4組	蓋巴盤素10毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第5組	蓋巴盤素100毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第6組	蓋巴盤素200毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第7組	前蓋巴素1毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第8組	前蓋巴素10毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第9組	前蓋巴素100毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤
第10組	前蓋巴素200毫克/公斤	引朵美撒辛80毫克/公斤

影響分析：

因引朵美撒辛造成的損傷係與抑制環氧銻產物前列腺素 E_2 (PGE_2) 有關。動物於引朵美撒辛處理4小時後以斬首的方式犧牲。移出其胃並沿胃大彎打開，將其影像數位化後以配備有CUE3系統影像分析軟體(Olympus Corp., Marietta, Georgia, USA)之電腦儲存至光碟片中。在胃腺區每側固定之胃黏膜上取2組6平方毫米的生體切片，並以市售之ELISA試劑組(Assay Designs Inc., Ann Arbor, Michigan, USA)測定其 PGE_2 含量。胃損傷則由儲存之電子影像以CUE3影像軟體測定。資料以胃區域比例及 PGE_2 含量(pg/ml)表示。資料如下表1所示。

表1

化合物	藥劑量	N	損傷區域百分比	PGE ₂ 合成(pg/ml)
對照組	NA	10	0.00±0.00*	9525.27±156.00*
引朵美撒辛+載劑	NA	9	5.56±0.48	1908.03±72.31
引朵美撒辛+蓋巴盤素	1毫克/公斤	5	2.99±0.46	1783.66±73.47
引朵美撒辛+蓋巴盤素	10毫克/公斤	9	3.96±0.35	3605.78±137.19
引朵美撒辛+蓋巴盤素	100毫克/公斤	10	1.87±0.1	2997.90±226.80
引朵美撒辛+蓋巴盤素	200毫克/公斤	5	1.43±0.40	2615.74±165.36
引朵美撒辛+CI-1008	1毫克/公斤	4	8.07±2.19	1209.95±105.50
引朵美撒辛+CI-1008	10毫克/公斤	10	4.07±0.42	2666.16±307.45
引朵美撒辛+CI-1008	100毫克/公斤	10	1.99±0.25*	3994.45±318.95
引朵美撒辛+CI-1008	200毫克/公斤	5	0.34±0.06*	3288.45±407.43

數值為平均值±標準差

*P<0.05係基於Kruskal-Wallis單向變異分析Dunn's test及與引朵美撒辛組比較。

蓋巴盤素及CI-1008均可減輕由引朵美撒辛引起之胃損傷，其中CI-1008於100及200毫克/公斤劑量時，達到統計學上明顯的程度。

如同預期的，由引朵美撒辛引起之胃損傷，與明顯抑制環氧銻產物PGE₂有關。蓋巴盤素及CI-1008在任何劑量下均無法明顯改變此效應。由此資料可推測CI-1008明顯減輕引朵美撒辛引起的胃損傷與該GABA類似物對環氧銻影響無關。

前述資料確立如蓋巴盤素及前蓋巴素之GABA類似物可有效預防由攝取酒精或NSAID類似物所引起的胃損傷，如胃損害、消化性潰瘍，甚至下腸胃道出血。該GABA類似物亦可治療戒酒之效應，其症狀為發抖、幻覺、困惑及一般腸胃失調如IBD及IBS。

下列試驗確立GABA類似物可有效治療戒酒症候群。

實例 4

所有研究均使用雄性TO系白化鼠(Bantin and Kingman, UK)。體重範圍由25至35克，但任何單一實驗中之體重變化不超過5克。鼠以一籠8隻養於 $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、 $55 \pm 10\%$ 相對濕度及09:00至21:00光照之12小時光照/黑暗循環期中。所有鼠均給予水及標準實驗室飼料(PM-1, Special Diet Services, UK)，直到用於實驗前或換以液態食物前。

生理依賴性誘發

在液態食物內給予酒精。所有鼠均在開始的兩天期間受到飲食控制。酒精處理鼠接著接受2天含3.5%(v/v)酒精/水的飲食，接著5天含7%酒精的食物。平均攝取量為22到30克/公斤/天。對照組則成對餵食對照食物，熱量平衡以與含酒精食物相符。在處理期間酒精處理鼠與對照組鼠的體重並無差異。當停止供應酒精給鼠時(在07:00AM及09:00AM之間)，則提供水給鼠，直到實驗時。

藥物治療

蓋巴盤素溶於生理食鹽水中，該溶液每天新鮮配製。在斷純酒精處理以研究操作反應時，及測量聽覺性發作2小時前，立即於腹腔內注射10毫升/公斤之蓋巴盤素，或生理食鹽水。在使用標準架高正迷宮的實驗中，蓋巴盤素或生理食鹽水於移除酒精食物8小時後注射在腹腔內，並於注射60分鐘後將鼠置於該正迷宮內。在運動協調(運動失調症)及行動活力研究中，蓋巴盤素或生理食鹽水是在試驗前即注射於未以酒精餵食的老鼠。對運動失調症測量60分鐘，而對

行動活力則測量30分鐘。

操作誘發行為測量

在09:00AM移除酒精處理後，由相同試驗者在相同鼠上於酒精移除後12小時內，每小時評估操作誘發行為的等級。量化評估標準列於表2。

表2

溫和操作時的行為等級

1. 舉起及轉向時輕微顫抖。
2. 舉起及轉向時連續嚴重顫抖。
3. 舉起時前肢伸肌陣攣性痙攣。
4. 舉起時前肢伸肌陣攣性痙攣，將鼠置於籠頂後依然持續。
5. 自發性肌陣攣後同4之症狀。

每隻鼠均由尾部輕輕提起30公分，並在裝有60瓦燈泡之"角姿態燈"下維持3秒鐘。將動物輕輕轉動，確保其行為等級介於表2標準之1至5的範圍中。每組處理組使用15隻老鼠，所得資料計算平均數及千分位數範圍。資料亦於移除酒精處理4及12小時時以曲線下區域方式表示。結果示於圖2。

聽覺性發作誘發

在酒精移除後8及12小時，對10隻分組鼠測試其聲音誘發性抽筋之敏感度。鼠各別於一30x30x30公分之內含電子鐘的隔音塑膠盒中試驗。鈴響2分鐘或直到第一次抽筋症候群出現。計算正常跑及陣攣性抽筋鼠得數目。當鼠出現完全抽筋時則予以人道犧牲。

焦慮相關行為

鼠於7:00AM時被移除含酒精食物，並在8小時後於鼠用高架正迷宮分枝試驗焦慮相關行為。該迷宮由透明塑膠組

成，含有2個相對的開放式分枝(30x0x0.25公分)及2個相對封閉式分枝(30x5x15公分)，由中央平台(5x5公分)延伸而出。其地板為暗黑塑膠。動物於進行試驗前先於測試房中適應1小時。實驗於暗紅光下由不知先前處理過程的觀察者進行，且每個5分鐘的試驗期間均以錄影帶記錄後供連續分析。在該分析中(Observer 3.0, Noidus Information Technology, Wageningen, Netherlands)，測量在迷宮中的每個分枝所花的時間，進入每個分枝的次數，以及後退活力。測量係依據表3中之定義進行。

表3
高架正迷宮的行為測試

-
- 分枝進入=所有的四個腳掌均在封閉或開放的分枝中。
 - “探頭”=在開放式分枝側上朝向地板作探究性頭/肩前移動作。
 - “保護性探頭”= 在封閉式分枝側上朝向地板作探究性頭/肩前移動作。
 - “伸展注意姿勢”=探究性低軀體姿態，鼠向前伸展後退回原位置，不相前移動
-

運動失調之測量

蓋巴盤素的運動失調效果於對照組動物(即未以酒精處理)以旋轉法研究。鼠被置於每分鐘4.5轉旋轉之桿上，測量其停留於桿上的時間。所有試驗均以180秒為界限值，在藥物注射前，所有鼠在旋轉桿上測試以確保其可停在桿上180秒(少數無法做到者則被排除於研究之外)。在立即給予測試藥物後，以10分鐘為間隔，測試60分鐘。每群處分組使用8隻鼠。

行動活力

蓋巴盤素於對照組動物的效果用來測試行動能力，以決定該效果於酒精移除研究中的選擇性。以蓋巴盤素溶液或生理食鹽水注射的鼠，立即被置於有紅外線光束穿越的活力測試箱中。接下來的30分鐘內每5分鐘測量紅外線光束被打斷的次數。後退活力係以置於籠子地板上方4公分處類似的紅外線光世裝置測量。

統計分析

操做反應等級的結果以設計在同一隻動物上反覆測量的無參數雙向變異分析作比較。曲線計算下的面積結果以曼-惠特尼U-測試(Mann-Whitney U-test)作比較。抽筋發生率以費雪嚴謹或然率測試分析。由高架正迷宮所得之測量結果，代入單向變異分析，在以波諾芬若尼(Bonferroni)多重比較測試分析，將所有試驗組與受到生理食鹽水注射的對照組比較，亦比較接受蓋巴盤素的酒精處理組及接受生理食鹽水的酒精處理組。運動失調的測量則以曼-惠特尼U-測試分析，而行動活力則以司徒登t-測試(Student's t-test)分析。

結果

操作反應

對酒精處理組移除酒精後，在溫和操作反應之行為等級中顯示出預期的增加。在12小時測試其的結果($p < 0.001$)比較時，蓋巴盤素(GP)100毫克/公斤(圖2a)明顯地降低該增加等級。該劑量蓋巴盤素的效果顯示出可顯著降低操作分數4小時。該時間因而用於後續分析中，以用來檢定該藥之每

種劑量的操作曲線下的面積。較低劑量蓋巴盤素的效果在12小時測試期間並不明顯，但當計算研究頭4小時時之曲線下面積時，可在20及50毫克/公斤劑量上($p < 0.05$)看到如100毫克/公斤劑量($p < 0.01$)的顯著效果。

聽覺性發作

在8小時時間間隔中，50及100毫克/公斤蓋巴盤素可減少聽覺刺激後的抽筋頻率，其中100毫克/公斤達到統計意義($p < 0.05$)。較低劑量時並無效果。在酒精處理組結束後第12小時，任何測試劑量均無影響(資料所示)。

表4
測試酒精移除後8小時，蓋巴盤素對聽覺性抽筋的影響

長期處理	急性注射	陣攣性抽筋的比例
對照組食物	生理食鹽水	0
含酒精食物	生理食鹽水	80* $p < 0.05$ c. f. 對照組/生理食鹽水組
含酒精食物	蓋巴盤素 5毫克/公斤	92
含酒精食物	蓋巴盤素 20毫克/公斤	70
含酒精食物	蓋巴盤素 50毫克/公斤	40
含酒精食物	蓋巴盤素100毫克/公斤	30* $p < 0.05$ c. f. 酒精組/生理食鹽水組

高架正迷宮

在此測試中，酒精移除的最顯著影響為花在迷宮開放式分枝的時間比例減少(圖3a $F(4,50)=5.12$, $p < 0.002$)。蓋巴盤素則在50及100毫克/公斤時均能減少該影響。在兩例中與給予生理食鹽水組比較，劑量50毫克/公斤的 p 值為 $p < 0.05$ ，而劑量100毫克/公斤的 p 值為 $p < 0.01$ 。

遭受酒精移除的鼠，在由封閉性分枝中探頭(保護性探頭)

動作方面亦顯示有意義的增加。該影響會由100毫克/公斤蓋巴盤素有意義地降低(與生理食鹽水組比較時 $p<0.01$)，如圖3b所示($F(4,50)=6.53$, $p<0.001$)。在對照組動物中100毫克/公斤蓋巴盤素有意義地降低保護性探頭的次數(與給予生理食鹽水後的對照組比較時 $p<0.05$)雖然，對照組動物在接受該劑量蓋巴盤素後，在開放式分枝的平均時間增加，但並未與給予生理食鹽水後的對照組有意義的差別。

實例5

LPS-結腸過敏分析

該GABA類似物亦被評估其控制及治療如IBD和IBS類腸胃疾病。評估GABA類似物所用的分析，係在大鼠上測試該化合物對脂多醣引起的直腸異常的影響。腹腔內注射內毒素脂多醣(LPS)已知可在本體疼痛模式中誘發長期痛覺過敏。下列由LPS-結腸過敏分析係設計來評估實驗性直腸腫大模式中，腹腔內注射LPS對內臟疼痛閾值的影響。

準備動物

對體重250到350克的溫斯達(Wistar)大鼠根據標準技術施以手術做肌電圖測試。以腹腔內注射0.6毫克/公斤的阿塞玻璃邁辛(acerpromazine)及120毫克/公斤的凱它命(Ketamin, Imalgene 1000, Rhone-Merieux, Lyon, France)麻醉大鼠。將兩組4個鎳絡線電極(60公分長，直徑80微米)植入腹股溝韌帶上方之兩側腹外斜肌肉內。電極露於頸背以外，並由貼於皮膚上的玻璃管保護。動物個別養於聚乙烯籠中，並保持空調於 21°C 。動物可自由喝水及進食(UAR pellets,

Epinay, France)。

肌電圖記錄

手術後5天開始肌電圖記錄。腹斜肌的電活動以腦波儀 (Mini VIII, Alvar, Paris, France) 記錄，其使用短時間常數 (0.03秒) 以去除低頻訊號 (<3赫茲)，送紙速率為3.6公分/分鐘。

氣球擴張程序

鼠被置於塑膠隧道中 (直徑6公分，長25公分)，無法移動、逃跑、或轉向，以防止氣球損傷。為了將實驗進行的壓力反應降低到最低，鼠在做直腸擴張術 (RD) 之前3或4天內先使其熟悉該程序。使用兩項標準判定動物以適應該塑膠隧道：(1) 行為構成要素：每5分鐘內動物不超過一次試圖逃跑或轉向，(2) 腹部基本活動：在無擴張情形下，每5分鐘內腹紋肌顯示不超過5次的收縮。用來擴張的氣球為動脈栓切除術用導管 (Fogarty, Edward Laboratories, Inc., Santa Ana, USA)。直腸擴張術的進行，係時氣球

(直徑2毫米，長2公分) 插入直腸中，離肛門1公分處，固定導管於尾部。氣球以每次0.4毫升，由0到1.6毫升漸進膨脹，每階段膨脹時間持續5分鐘。為了檢測可能的滲漏，打入氣球中的水在擴張結束後以針筒抽出檢查。

實驗計劃

在第一個實驗系列中，使用8隻一組的大鼠於漸進直腸擴張。動物先前已用劑量30及100毫克/公斤的蓋巴盤素或其載劑 (9%氯化鈉水溶液) 以腹腔內注射處理。

在第二個實驗中，同組的8隻大鼠於直腸擴張對照實驗後1小時，接受腹腔內注射脂多醣(大腸桿菌，血清類型0111:B4)或其載劑，其劑量為1毫克/公斤。而後，直腸擴張術在LPS注射後12小時進行，並在30分鐘時由腹腔內給予蓋巴盤素(30毫克/公斤)或其載劑(0.3毫升/大鼠)。

藥物

LPS溶於生理食鹽水中(9%氯化鈉水溶液)。腹腔內注射載劑的量為0.3毫升。LPS是向Sigma-Aldrich(St. Quentin Fallavier, France)購置。

統計分析

在直腸擴張術過程中每5分鐘發生腹收縮次數的統計分析，係以ANOVA與史都敦(Student's)配對t-測試進行。數值以平均±SEM表示。當 $p < 0.05$ 時的差異表現視為有意義。

結果示於表5及6，顯示蓋巴盤素可有效減輕如IBS之下腸胃道疾病。

表5

蓋巴盤素對由直腸擴張術引起之腹部反應的效果(每5分鐘腹部收縮次數；平均±SEM， $n=7-8$ ， $*p < 0.05$ ， $*p < 0.01$ ，有意義地與載劑不同；減輕對載劑的n%)

擴張體積	載劑 (0.3毫升/大 鼠)	蓋巴盤素 (30毫克/公斤)	載劑 (0.3毫升/大 鼠)	蓋巴盤素 (100毫克/公 斤)
0.4mL	4.4±1.6	5.0±2.1	3.9±1.8	2.0±1.4
0.8mL	19.1±2.8	10.6±3.4** (-45%)	19.6±2.3	7.6±3.4** (-61.2%)
1.2mL	23.4±2.6	16.1±2.3* (-31.2%)	19.1±2.3	16.7±2.9

表6

蓋巴盤素對由LPS引起之延遲(12小時)異常的效果(每5分鐘腹部收縮次數；平均 $\pm$ SEM， $n=7-8$ ， $*p<0.01$ ，有意義地與”LPS/載劑”值不同；減輕對”LPS/載劑”的n%)

擴張體積	LPS(1毫克/公斤)	LPS(1毫克/公斤)
	+	+
	載劑(0.3毫升/大鼠)	蓋巴盤素(3.0毫克/公斤)
0.4mL	9.7 ± 1.0	$0.7 \pm 0.5 (-92.8\%)$
0.8mL	11.7 ± 1.2	11.9 ± 0.8
1.2mL	23.5 ± 2.62	16.3 ± 3.2

前述實驗是以GABA類似物，在0.4及0.8毫升擴張體積時30毫克/公斤前蓋巴素可減少抽痛的次數。在直腸擴張前120分鐘注射10及30毫克/公斤前蓋巴素，與所有擴張體積所得的結果相似。給予LPS12小時後，在擴張體積0.4毫升下，腹部收縮次數增加(9.7 ± 1.0 對 3.7 ± 1.0)。當動物在直腸擴張術前30分鐘街頭30毫克/公斤前蓋巴素時，前述效果會被抑制(1.8 ± 0.9 對 9.7 ± 1.0)。這些結果建立了前蓋巴素可在大鼠上有效減輕其基本直腸敏感度及有效阻斷LPS引起之直腸異常。

實例6

TNBS引起之異常

GABA類似物亦被評估在有三硝苯磺酸(TNBS)引起之慢性內臟異常鼠上的功效。注射TNBS在動物結腸內已發現慢

性結腸炎。在人身上，消化性疾病長伴隨內臟疼痛。在病理方面，內臟疼痛的閾值下降，顯示出內臟過敏。因此，在研究的設計著眼於在結腸擴張實驗模式中，TNBS注射於結腸中對內臟疼痛閾值的效果評估。

本研究用體重340至400克的雄性史撥克-多利大鼠。動物以3隻一籠養於調節環境中($20 \pm 1^\circ\text{C}$ ，溼度 $50 \pm 5\%$ ，光照時間8:00AM到8:00PM)。在麻醉狀態下(凱它命80毫克/公斤腹腔內注射；阿塞坡邁辛12毫克/公斤腹腔內注射)，將TNBS(50)或生理食鹽水(1.5毫克/公斤)注入近端結腸中(距離盲腸1公分)。手術後，動物個別養於調節環境中。

將氣球導管(5-6公分長)經肛門插入結腸中，並將其貼於尾基部上以固定位置(氣球尖端距肛門5公分)。氣球以每次5毫米汞柱壓力由0到75毫米汞柱漸次膨脹，每次膨脹停留用30秒。每個結腸擴張循環以標準氣呀狀態控制。閾值係相對於造成第一次腹部收縮的壓力，此時停止擴張循環。在同一隻動物上進行4次擴張循環以求得結腸閾值。

在第一個系列的實驗中，以生理食鹽水處理的8隻一組的老鼠，被進行結腸擴張。

在第二個系列的實驗中，以TNBS處理的8隻一組的老鼠，被進行結腸擴張。

在第三個系列的實驗中，以TNBS處理的8隻一組的老鼠，在結腸擴張循環前30分鐘接受蓋巴盤素或CI-1008皮下注射。

所有的試驗化合物，除了TNBS外，均溶於生理食鹽水

中。TNBS則溶於30%酒精(w/v)中。皮下注射載劑的量為2毫克/公斤。

各組間的統計意義以單向ANOVA與史都敦非配對t-測試測定。 $p < 0.05$ 時的差異被認為統計上有意義。

遠端結腸擴張後的疼痛閾值(擴張引發第一次收縮的壓力)，在第7天以2組清醒的大鼠測定：對照組動物及TNBS處理動物。在TNBS處理動物上可觀察到疼痛閾值有意義的降低。發炎參數(結腸重量、充血及壞死面積，及結腸髓過氧化鉬含量)在TNBS處理第7天於近端結腸中測定。所有參數，除了壞死面積外，均有意義的增加。

在結腸擴張及發炎參數測定前30分鐘給予蓋巴盤素(100、300、及500毫克/公斤皮下注射)及CI-1008(30、60、100及200毫克/公斤皮下注射)。蓋巴盤素以劑量相關方式抑制TNBS引起之結腸之異常。在500毫克/公斤皮下注射時，蓋巴盤素可完全阻斷TNBS對結腸疼痛的效果。CI-1008亦顯示有劑量相關抑制疼痛閾值下降的效果。在100毫克/公斤時CI-1008可完全抑制TNBS引起的異常。嗎啡可完全抑制結腸擴張後，TNBS引起之疼痛閾值下降(圖4)。相反的，蓋巴盤素或CI-1008皆無法抑制這些實驗，TNBS的結腸發炎效果。

在正常條件中(對照組動物)，嗎啡(0.3毫克/公斤皮下注射)有意義地增加結腸疼痛閾值：然而在相同條件下，蓋巴盤素(500毫克/公斤皮下注射)，或CI-1008(200毫克/公斤皮下注射)皆無法改變結腸疼痛閾值(圖5)。結果示於表7及表8。

表7

在大鼠中，CI-1008、蓋巴盤素，及嗎啡對TNBS引起之慢性結腸異常的效果

處理	結腸閥值 (毫米汞柱)		SEM	n	p
對照組	43.39	±	1.98	8	
Sham	33.44	±	3.25	8	*
TNBS	17.81	±	1.27	8	***
CI-1008					
30毫克/公斤皮下注射	21.72	±	1.51	8	?
60毫克/公斤皮下注射	25.47	±	1.03	8	??
100毫克/公斤皮下注射	33.13	±	1.83	8	???
200毫克/公斤皮下注射	40.47	±	3.75	8	???
蓋巴盤素					
100毫克/公斤皮下注射	22.03	±	2.23	8	
300毫克/公斤皮下注射	24.69	±	1.27	8	?
500毫克/公斤皮下注射	36.88	±	1.46	8	???
嗎啡					
0.1毫克/公斤皮下注射	34.22	±	1.72	8	???
0.3毫克/公斤皮下注射	46.09	±	1.43	8	???
1毫克/公斤皮下注射	64.84	±	1.88	8	???

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$ 相對於對照組。? $p < 0.05$, ??= $p < 0.01$, ???= $p < 0.001$ 相對於TNBS。

表8

在正常鼠中，CI-1008及蓋巴盤素對結腸閥值的效果

處理	結腸閥值 (毫米汞柱)		SEM	n	p
對照組	43.33	±	1.23	6	
CI-1008	46.41	±	2.26	8	NS
200毫克/公斤皮下注射					
蓋巴盤素	43.75	±	1.44	6	NS
500毫克/公斤皮下注射					

NS=相對於對照組無意義。

前述資料建立了蓋巴盤素及CI-1008之GABA類似物可抑制TNBS引起之結腸異常，且對於IBS反應慢性疼痛的異常結腸過敏有效。

實例7

福馬林引起的發炎性結腸疼痛

GABA類似物在另一個模式中被評估，以決定其對於發炎性內臟疼痛，包括胰臟炎及腸炎的效果。

將福馬林打入大鼠結腸壁，會造成急性發炎及內臟疼痛。本研究的目標在於以結腸腹腔內注射福馬林來評估蓋巴盤素及CI-1008在內臟疼痛方面的抗疼痛能力。

本研究使用體重240到260克之成年雌性史撥克-多利大鼠。動物在試驗前以3隻一籠養於調節環境中($20 \pm 1^\circ\text{C}$ ，溼度 $50 \pm 5\%$ ，光照時間8:00AM到8:00PM)。

每隻試驗動物均置於鋪有木屑之透明塑膠籠(27x43x28公分)中。並提供飲水。籠以動物間無法視覺接觸方式放置。在每只籠後面放置一面鏡子以增進行為記錄。每隻動物在開始時有20分鐘適應環境。用異氟烷(開始4%，接著1.5%於2:3笑氣及1:3氧氣的混合物)將動物由其尾部懸空，以棉棒將直腸清空，再將結腸鏡經肛門插入。此特別設計的內視鏡具有一個小側孔，可用長51公分的針(26ga)，在離肛門約35毫米處以目視在小腸壁上打洞。注入溶液為50微升5%福馬林溶液(v/v)，或等量之等張生理食鹽水。當注射結束後(約1分鐘)，立即使動物由麻醉狀態恢復後，同時開始持續2小時之觀察期。觀察測試結束後30分鐘，由靜脈注

射 Evans Blue (1%)，30分鐘後犧牲動物。打開腹部，注射位及 Evans Blue 擴散區以影像分析軟體記錄。由鼠得到之染料分佈資料若超出乙狀結腸部份則予丟棄。

如列於疼痛密度增加等級中，這些行為包括：(1)舔舐或啃咬腹部(L)，(2)軀體伸展，即後肢向後伸展(B)，(3)側腹收縮，有時包括伸展姿態(C)，及(4)全軀體收縮，鼠背屈站立，偶爾也依據下列插入進一步之等級：少於30秒為W1，30秒到1分鐘間為W2，超過1分鐘為W3。每隻動物的行為在2小時測試中記錄於獨立的表單上。在每個連續的15分鐘期間以下列公式計算疼痛分數(S)：

$$S=1L+2B+3C+4W1+5W2+6W3$$

因此，該疼痛指數與(1)每個選擇行為的片斷數目，(2)特定行為屬性由1到6的係數成比例關係。

所有的化合物均溶於生理食鹽水。皮下注射的載劑的量為2.5毫克/公斤。福馬林則是向Prolabo購買。

每組間的統計意義以單向ANOVA與史都敦非配對t-測試測定。p<0.05時的差異被認為統計上有意義。

在未禁食雌性史撥克-多利大鼠的痛覺過敏，係由壁內注射福馬林(5%，5微克/大鼠)於結腸壁中所引起的。蓋巴盤素及CI-1008分別以100、300、500及100、200毫克/公斤皮下注射測試。蓋巴盤素及CI-1008有意義地且依劑量地減少由結腸內福馬林引起之疼痛指數。在給予500毫克/公斤蓋巴盤素及200毫克/公斤CI-1008後可觀察到最大抑制效果。結果示於表9。

本研究建立了GABA類似物可促進對內結腸福馬林引起的抗痛效果，因而可有效的治療IBD及IBS，及內臟疼痛包括胰臟炎與腸炎。

表9

皮下注射蓋巴盤素及CI-1008對由5%福馬林壁內注射引起之發炎性結腸疼痛的效果

處理	%抗疼痛		SEM	n	p
CI-1008					
100毫克/公斤皮下注射	18.55	±	7.41	7	***
200毫克/公斤皮下注射	70.81	±	7.47	6	***
蓋巴盤素					
0.3毫克/公斤皮下注射	-7.73	±	10.43	3	NS
100毫克/公斤皮下注射	13.62	±	12.65	9	NS
300毫克/公斤皮下注射	55.07	±	9.98	6	***
500毫克/公斤皮下注射	88.01	±	16.96	6	***

***=

NS=相對於對照組無意義。

下列實驗進一步展示由本發明所提供之含GABA類似物與NSAID的組合物。

實例8

錠劑配方

拿玻辛鈉	200毫克
蓋巴盤素	300毫克
硬脂酸鎂	20毫克
微晶纖維素	100毫克
普維酮(Povidone)	100毫克
滑石粉	50毫克

所有成份混成一致並壓成錠劑。每天給予1到3次該錠劑

以治療如風溼性關節炎、僵直性關節炎、骨關節炎、滑囊炎、肌腱炎及急性痛風關節炎等發炎情形。

實例9

膠囊配方

芬諾普芬鈣, USP	150毫克
前蓋巴素	50毫克
纖維素	100毫克
明膠	50毫克
二氧化鈦	10毫克
玉米澱粉	50毫克

所有成份混成一致，並裝入膠囊中。每天給予1到4次膠囊以治療如風溼性關節炎及骨關節炎。

本發明提供之組合包括 NSAID(如拿玻辛或門芬拿酸)及 GABA 類似物(如前蓋巴素或蓋巴盤素)。該組合已顯示其具有協同治療疼痛的能力。例如，蓋巴盤素及拿玻辛鈉以協同量結合後，於大鼠鹿角菜足趾熱疼痛過敏試驗中評估。該試驗使用一種海草(鹿角菜)抽出物，將其注入測試動物的足趾時會造成無菌性發炎，因而降低了疼痛閾。止痛劑，包括如蓋巴盤素的 GABA 類似物，可提升疼痛閾值回正常，因此相對於未處理的對照組動物，止痛劑可使動物耐受較長時間的外原源性疼痛。數種固定的蓋巴盤素及拿玻辛鈉組合，濃度範圍由 50 份 GABA 類似物重量對 1 份 NSAID 重量到 1:1 組合，被用於前述試驗中。結果示於圖 6(固定的 1:1 組合於不同劑量下)及圖 7(固定的 50:1 組合於

不同劑量下)。該資料建立了 GABA 類似物及 NSAID 的組合可協同解除急性或慢性疼痛，並達到止痛效果。

【圖式簡單說明】

圖1顯示蓋巴盤素對因引朵美撤辛造成之胃損害的影響。

圖2顯示蓋巴盤素對戒酒反應之手操作反應的影響。

圖3顯示蓋巴盤素對長期酒精給予的動物其記憶與困倦之影響。

圖4顯示蓋巴盤素、CI-1008(前蓋巴素)，及嗎啡在結腸障礙上的影響。

圖5顯示蓋巴盤素及CI-1008對大鼠結腸疼痛發閾值之影響。

圖6顯示1:1混合蓋巴盤素及拿玻辛可在動物上形成與單獨使用各別藥物相同之止痛效果，但劑量低100倍。

圖7顯示比較以重量計算混合50倍之蓋巴盤素及1倍之拿玻辛的協同止痛效果與在相對計量下單獨使用各別藥物的效果。

伍、中文發明摘要：

本明係有關一種 GABA 類似物與 NSAID 之組合，可用於預防或治療疼痛。

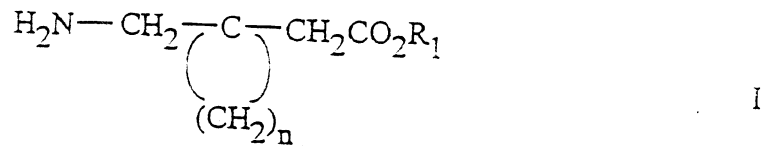
陸、英文發明摘要：

The present invention relates to a combination comprising a GABA analog and an NSAID, which is useful in the prevention or treatment of pain.

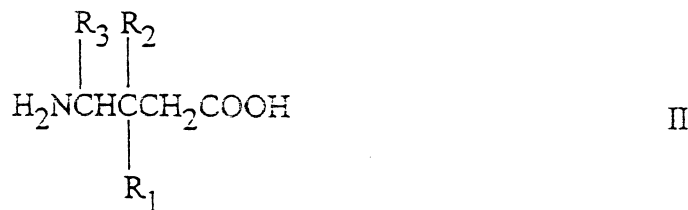
公 告 本

拾、申請專利範圍：

1. 一種預防或治療疼痛的組合，其含有GABA類似物及非固醇類消炎藥(NSAID)，及醫藥可接受賦形劑、載劑或稀釋劑，其中GABA類似物為式I化合物及其醫藥可接受鹽類：



其中R₁為氫或C₁-C₈烷基，且n為4至6的整數，或為式II化合物及其醫藥可接受鹽類：



其中R₁為1至6個碳原子之直鏈或分支烷基，苯基或3至6個碳原子的環烷基；

R₂為氫或甲基；且

R₃為氫、甲基或羧基，

且其中NSAID不為拿玻辛(naproxen)，或其醫藥上可接受鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中GABA類似物為蓋巴盤素。
3. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中GABA類似物為前

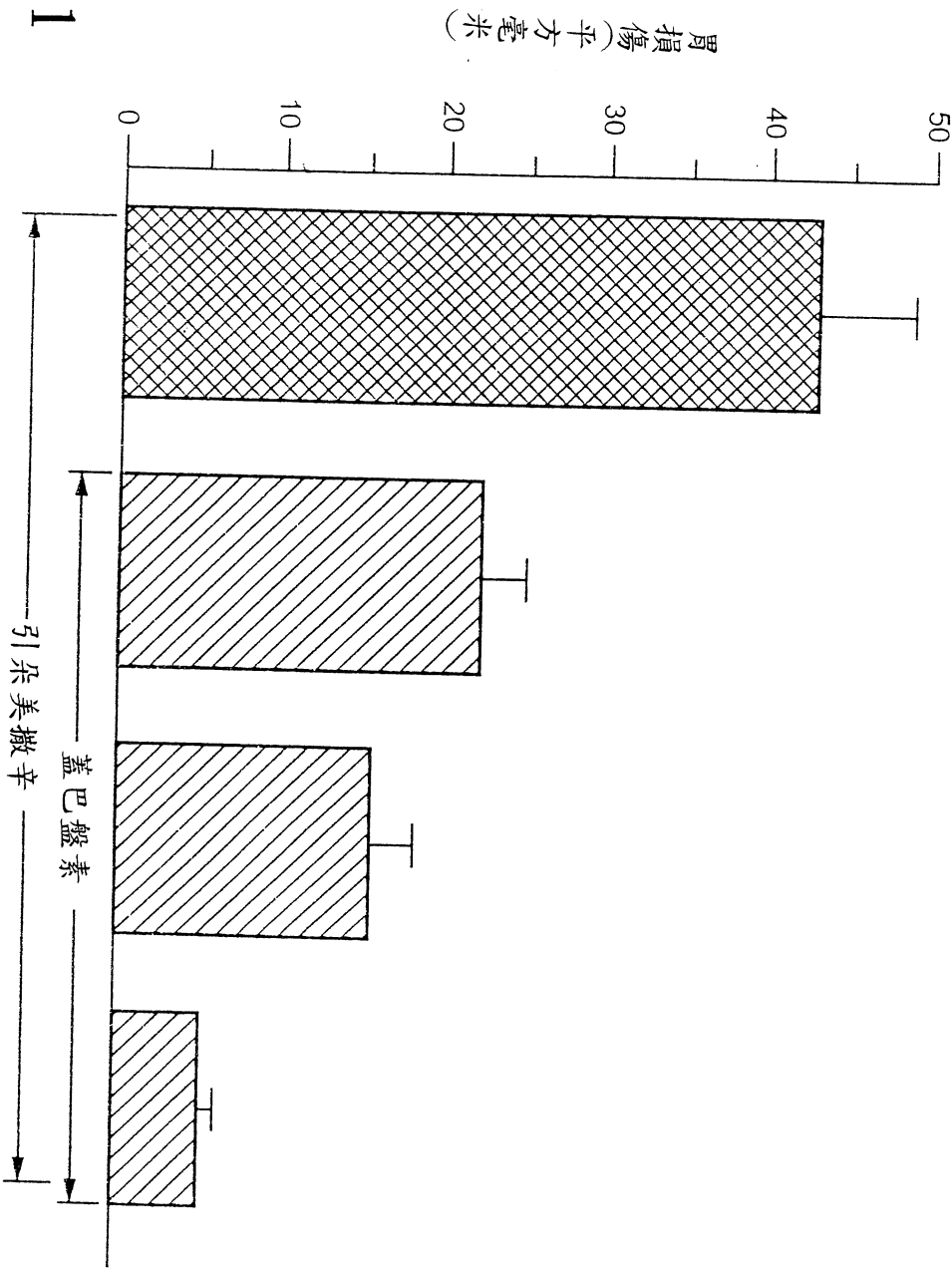
蓋巴素。

4. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中非固醇類消炎藥係選自蘇林戴克(sulindac)、引朵美撒辛(indomethacin)、門芬拿酸(mefenamic acid)、戴克羅芬拿克(diclofenac)、芬諾普芬(fenoprofen)、戴夫尼梭(diflunisal)、艾脫梭克(etodolac)、易若普芬(ibuprofen)、派若辛坎(piroxicam)、乙醯水楊酸、奧撒普(oxaprozin)及布芬克(bromfenac)，或其醫藥可接受鹽類。
5. 根據申請專利範圍第4項之組合，其中非固醇類消炎藥係易若普芬或引朵美撒辛。
6. 根據申請專利範圍第5項之組合，其包含易若普芬及前蓋巴素。
7. 根據申請專利範圍第5項之組合，其包含易若普芬及蓋巴盤素。

拾壹、圖式：



圖
1



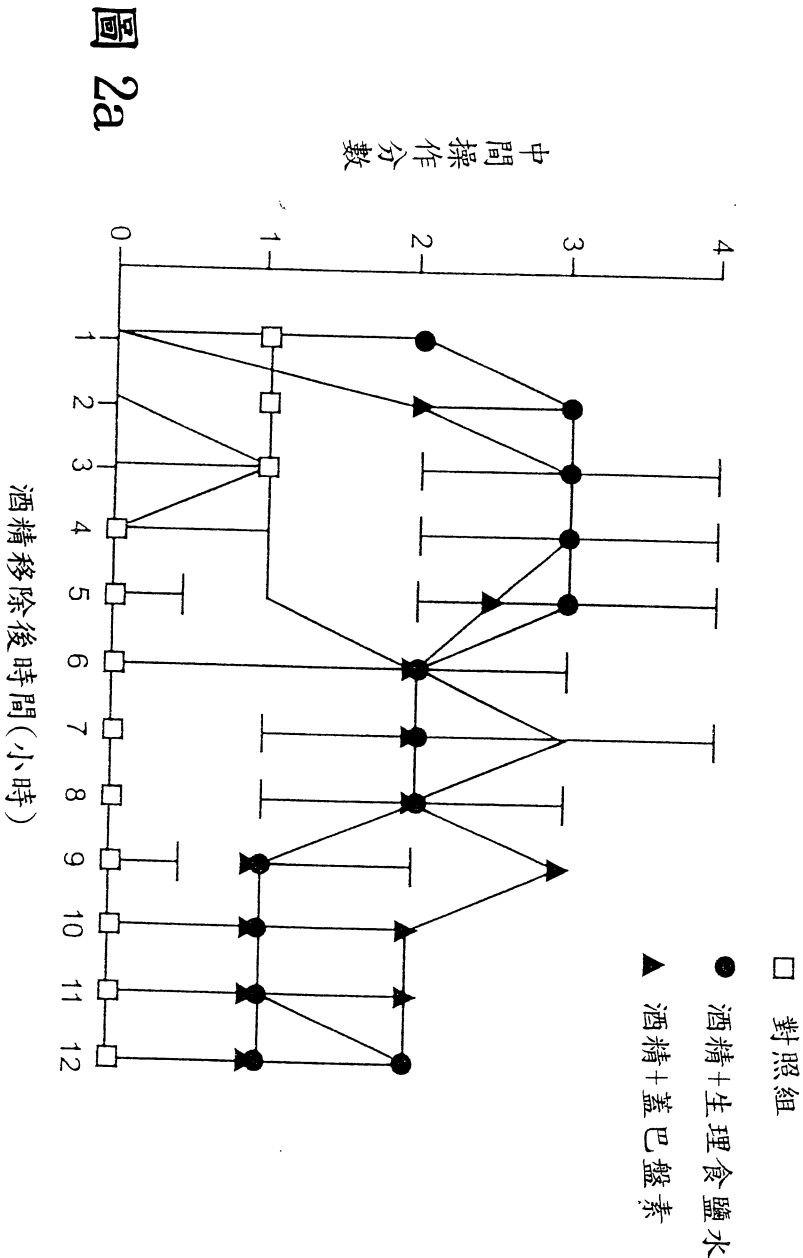


圖 2b

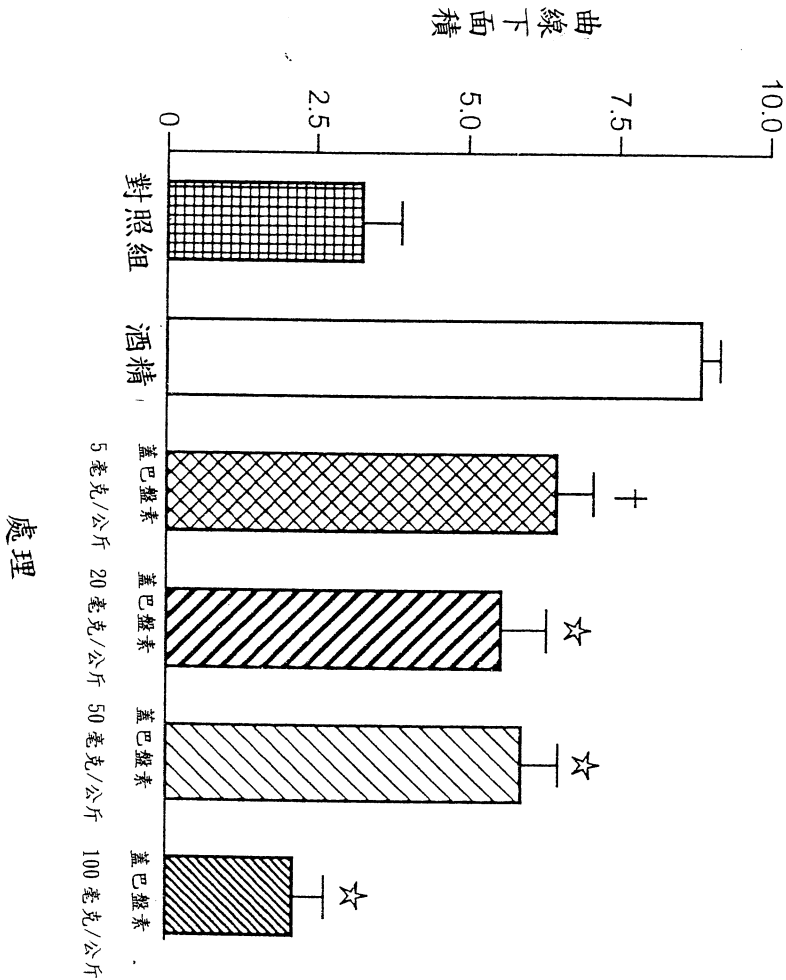


圖 3a

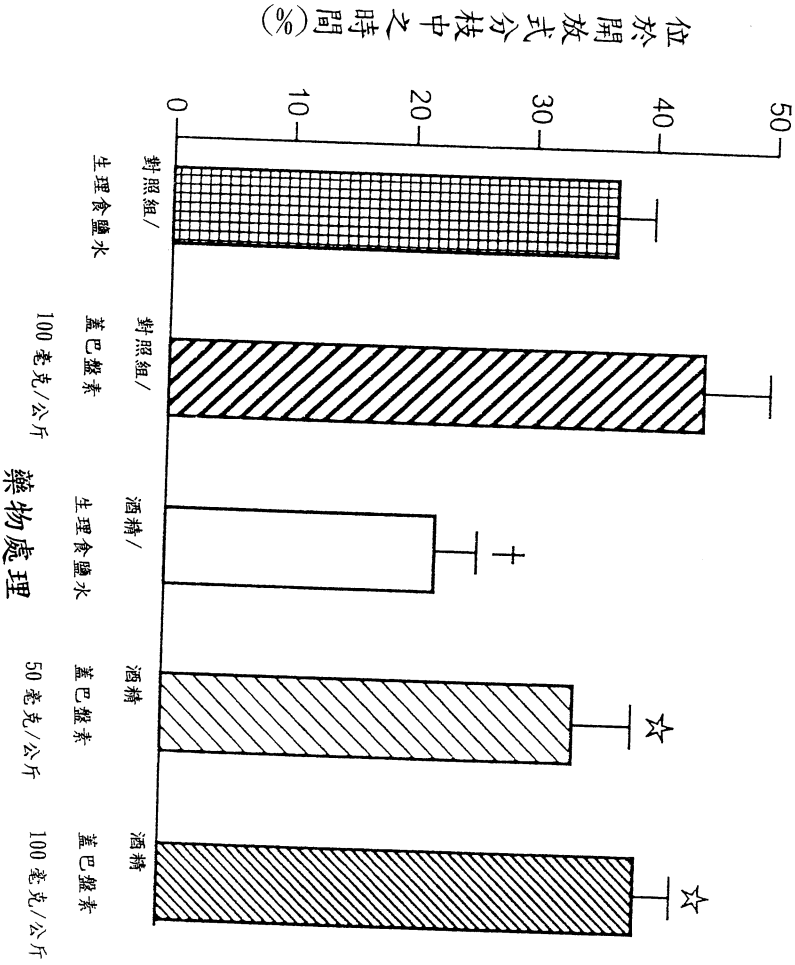
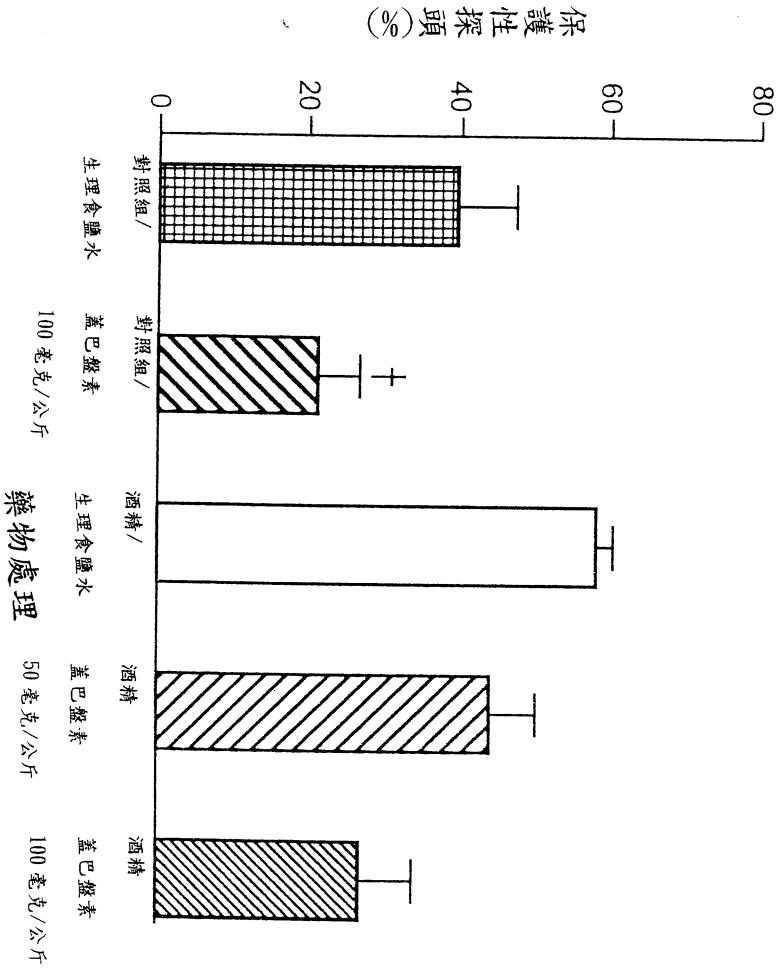
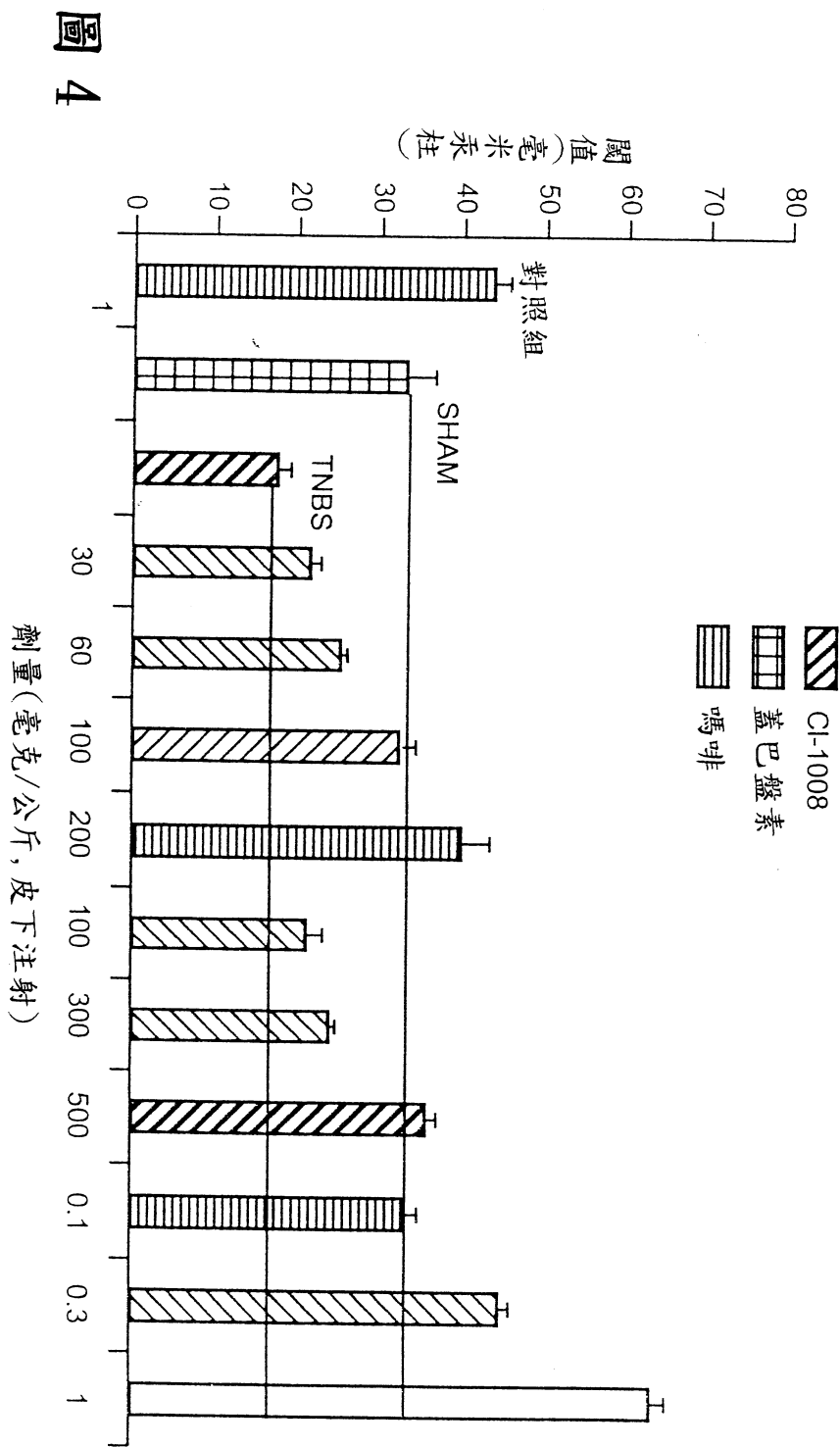
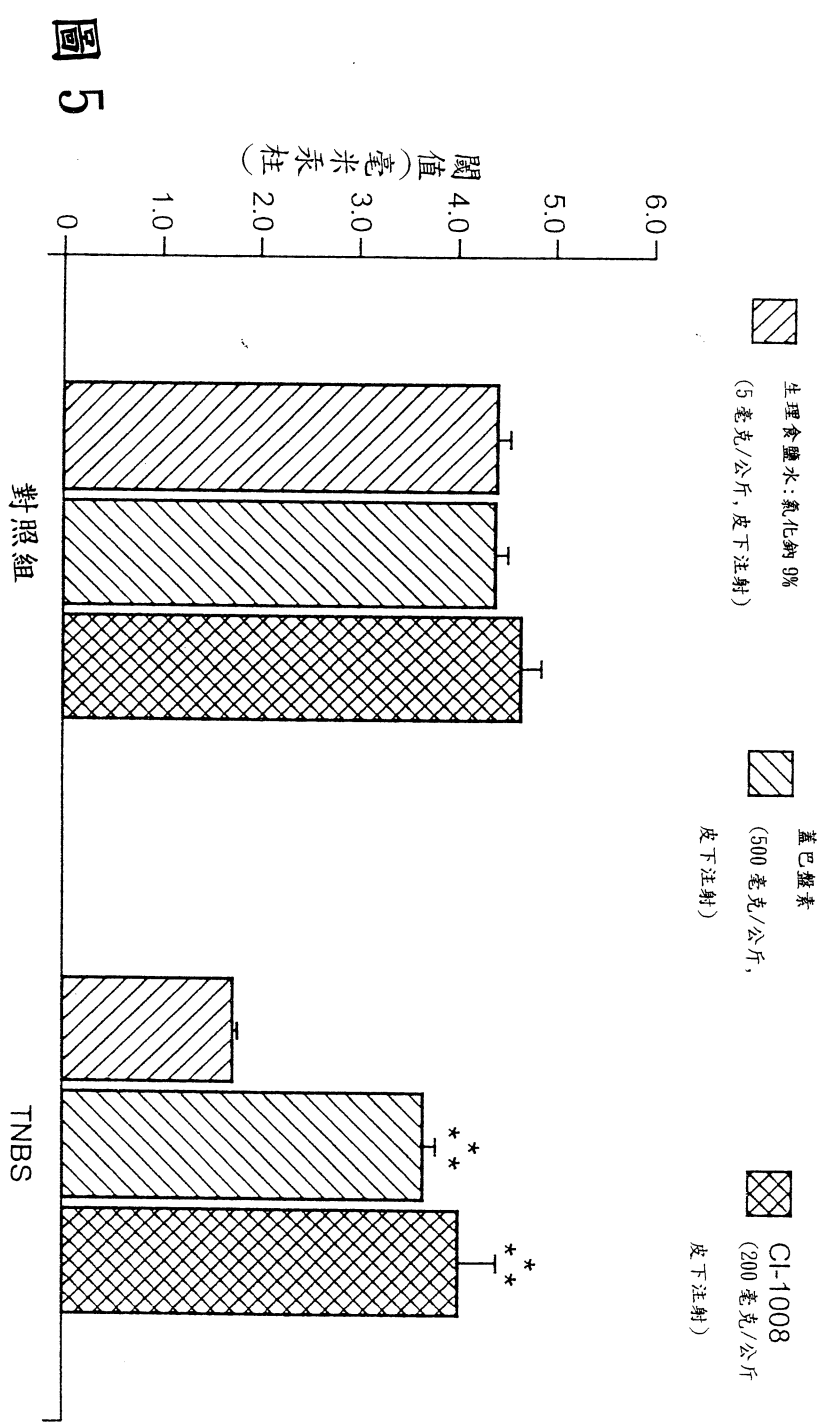


圖 3b







在大鼠鹿角菜足趾熱痛覺過敏試驗中顯示蓋巴盤素及拿玻辛混合物之協同性

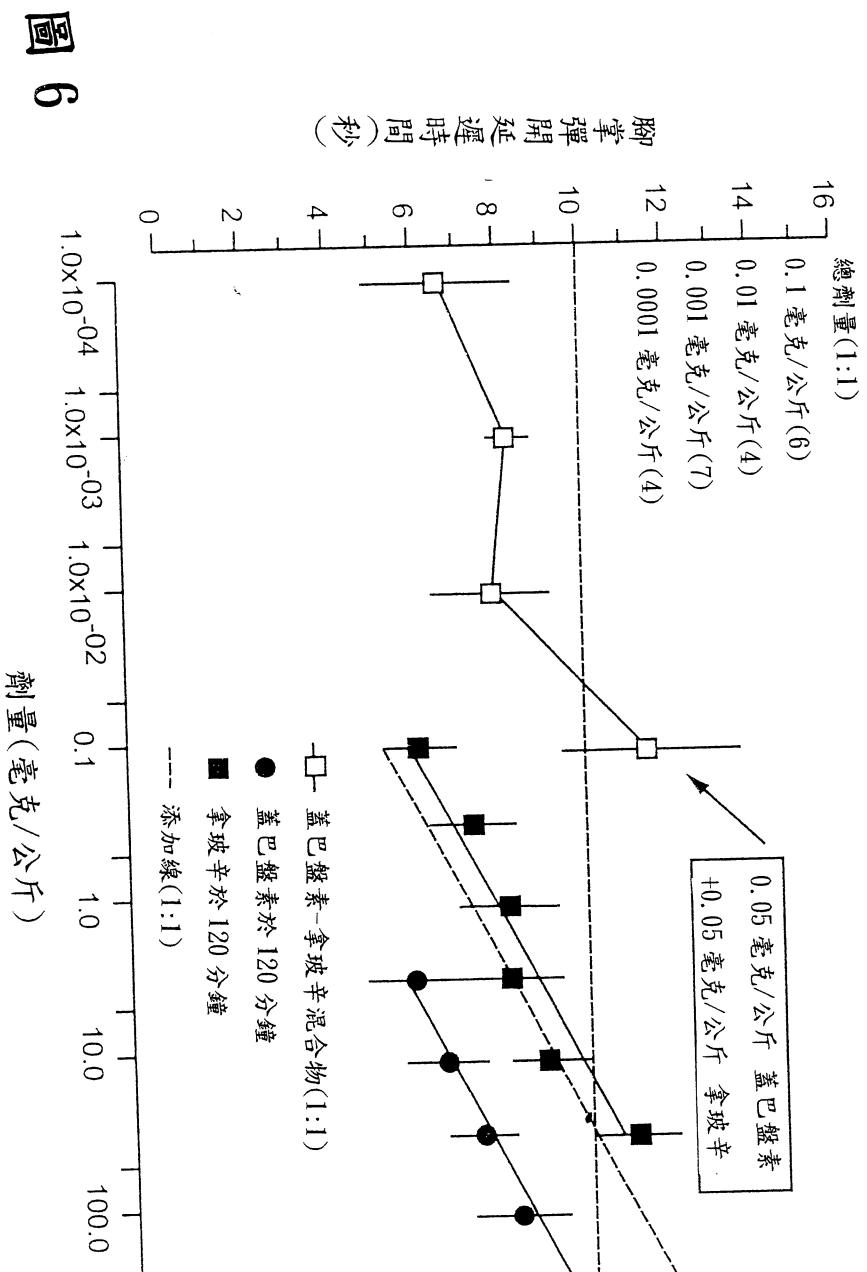


圖 6

在大鼠鹿角菜足趾熱痛覺過敏試驗中顯示蓋巴盤素及拿玻辛混合物之協同性

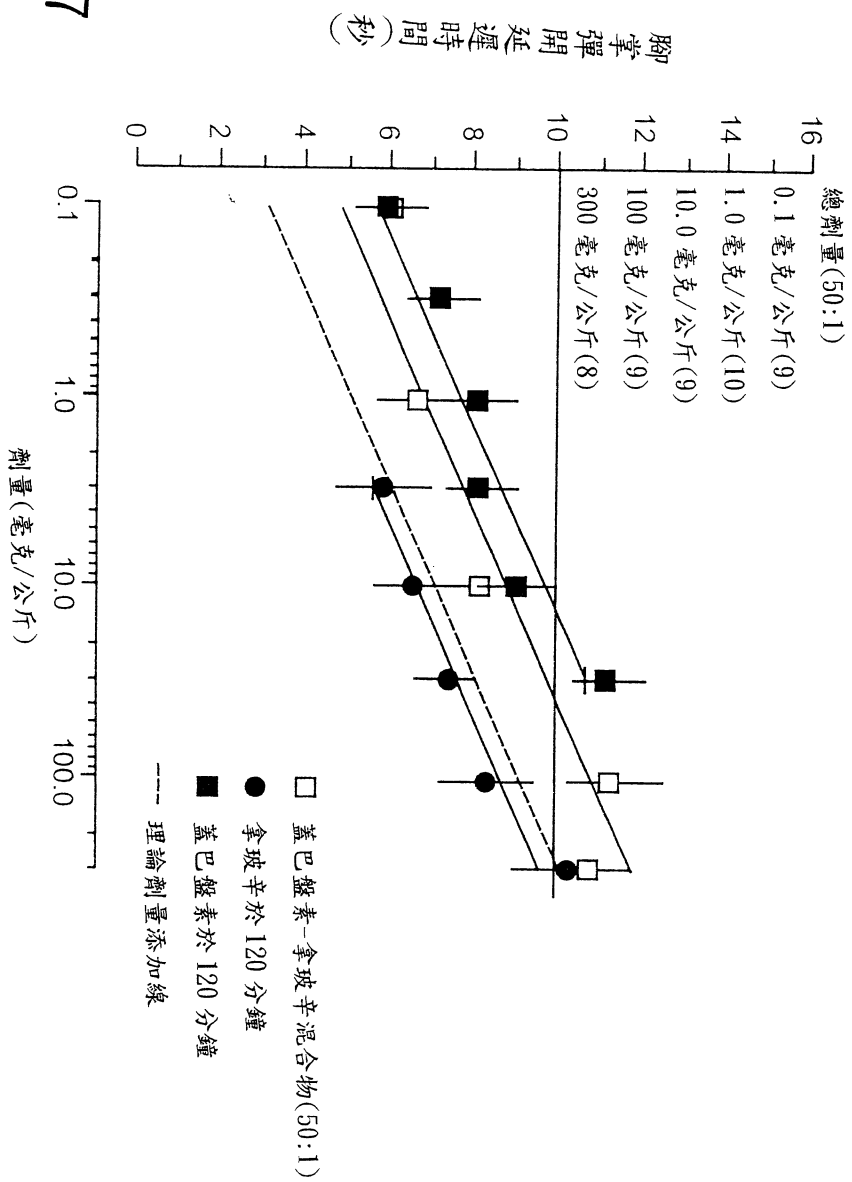


圖 7

柒、指定代表圖：

(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：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：