

公告本

申請日期	83. 6. 11
案 號	83105347
類 別	A61K31/6

A4
C4

420606

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	使用異戊醯胺做為一種溫和抗焦慮及溫和鎮靜劑
	英 文	USE OF ISOVALERAMIDE AS A MILD ANXIOLYTIC AND MILD SEDATIVE AGENT
二、發明 人	姓 名	(1) 曼憂爾 F · 巴蘭達林 (2) 布瑞德佛德 C · V · 威根安
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	(1) 美國猶他州桑迪 S · 冬鵲鶯道 9184 號 (2) 美國猶他州南鹽湖城東 3969 第 3250 號
	姓 名 (名稱)	美商 · NPS 製藥股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國猶他州鹽湖城趣偏塔路 420 號
	代 表 人 姓 名	詹姆斯 U · 詹森

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權
1993.6.11 08/075,126

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

本發明係有關一種降低動物個體(包括人類在內)之焦慮而不生成非所欲之過度鎮靜的方法。更特別地，本發明係有關於異戊藍胺作為一種溫和的抗焦慮劑及一種溫和的鎮靜劑之用途。

其影響到中樞神經系統(CNS)之作用的受器、神經遞質與電衝之間複雜的相互關係，現今仍未能予以完全瞭解。但是，現已有可能來區辨各種不同的藥劑及其他藥物對其被表現成為各式行為的中樞神經系統之作用為何。

特別是，要區辨一抗焦慮(焦慮-降低)作用及一鎮靜作用(亦即典型的CNS抑鬱)，是有可能的。標準行為試驗，諸如下述之試探行為試驗以及佛爵氏衝突模型(Vogel Conflict Paradigm)，可被用來偵測、決定以及定量化各種不同的藥劑之抗焦慮作用。其他包括巴比妥鹽誘發的睡眠時間之延長和睡眠之誘發在內的試驗，分別顯示出鎮靜和催眠的作用。

雖然某些試劑對誘發抗焦慮和鎮靜此二者言係為有效的，其他試劑(通常為結構密切相關的)可能只被顯示出會表現出其中一種活性。更甚者，有效的抗焦慮劑對表現出主要為抗焦慮或者鎮靜活性之能力通常係與劑量有關。參照Wolff, M.E. (Ed.) BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY, Part III, 4th ed. (1981) Wiley-Interscience, pp.981-996; Foye, W.O. (Ed.) PRINCIPLES OF MEDICINAL CHEMISTRY, 3rd ed. (1989) Lea and Febiger, pp.143-237。再者，存在有其他可證明的對中樞神經系統之作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

含有三種主要類別之化合物：(a)揮發性油，其主要係由異戊酸及揮發性單類萜烯以及倍半類萜烯衍生物，(b)非揮發性單類萜烯環烯醚萜或繖草三酯，以及(c)單類萜烯生物鹼。單類萜烯生物鹼僅為少數之組份而不被認為其對繖草屬植物的作用有明顯之貢獻；同樣地，該揮發性油部分似乎僅係有微弱的活性。因此注意力遂被集中在其通常由單類萜烯(環烯醚萜)酯所構成的繖草三酯部分。這些酯類係不溶於水的，且無法整個地貢獻出該植物之鎮靜作用，因為繖草屬植物的根之水性抽出物(推測可能不含繖草三酯)仍舊會展現鎮靜活性。繖草三酯亦可能是有毒的(參照下文)。

近來對繖草三酯之研究顯示出這些化合物會不可逆地烷基化DNA及蛋白質，並且少量經口投藥的繖草三酯事實上會原封不動地抵達小白鼠之腦部及其他器官(H. Wagner and K. Jurcic, Planta Med., 38:366-376, 1980)。但是，儘管有此潛在的危險毒性，該繖草三酯部分在歐洲已被大量地上市以作為鎮靜劑之用。

繖草屬植物的根之水性及水性醇的抽出物在歐洲及美國傳統地被用來作為鎮靜劑製品。但是，繖草屬植物的根之含氮的酒精製劑在美國與英國亦被用來作為鎮靜劑，但僅像是粗製的混合物。僅有從繖草屬植物的根之含氮的酒精製劑中本案發明人才能夠鑑定及分離出異戊醯胺，推測其可能是繖草三酯與氮之一反應產物。

已知當異戊酸、異戊醯胺以及相關的物質以一非常高

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明()

的劑量被投藥時，其會在實驗動物體內激發出麻醉和催眠作用。參照 Eeckhout, A.v.d., Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., 57:338-57, 1907; P. May, THE CHEMISTRY OF SYNTHETIC DRUGS, 3rd. ed. (1921) Longmans, Green and Co., p. 24; Meyer, K.H. and H. Hemmi, Biochem. Z. (1935) 277:39-71; Junkmann, K., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. (1937) 186:552-64; Samson et al., J. Clin. Invest. (1956) 35:1291-98; Teychenne et al., Clin. Sci. Molec. Med. (1976) 50(6):463-72。復次，異戊酸之鹽類在廿世紀初期被用來作為鎮靜劑，但一般相信其作用係為心理上的且係由於高揮發性自由酸的惡臭之故(Hare et al., THE NATIONAL STANDARD DISPENSATORY (1905) Lea Brothers and Co., pp. 94, 159-160, 1619-1620; Allport N.L., THE CHEMISTRY AND PHARMACY OF VEGETABLE DRUGS (1944) Chemical Publishing Co., pp. 159-161; YEAR BOOK OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, 1912 (1914) 1:178-179; DE RE MEDICINA (1938) Eli Lilly and Co., p. 159)。異戊醯胺其本身被顯示出，只有在以高劑量將之投藥至實驗動物體內時，其會展現催眠活性，故其作為一催眠劑，在臨床上被認為係無用的。Impens, E., Deut. med. Wochschr. (1912) 38:945-47; K. Junkmann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. (1937) 186:552-64。但是，一系列的 α -溴化的和/或 α -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明()

烷基化的異戊醯胺衍生物被認為在方面是很成功的。參照 Volwiler, E.H. and D.L. Tabern, J. Am. Chem. Soc. (1936) 58:1352-54; Burger, A., MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 1, (1951) Interscience, pp. 131-132; Burger, A. (Ed.) MEDICINAL CHEMISTRY, 2nd. ed. (1960) Interscience pp. 357-375; Burger, A. (Ed.) MEDICINAL CHEMISTRY, Part II, 3rd ed. (1970) Wiley-Interscience, pp. 1365-1385; Wolff, M.E. (Ed.) BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY, Part III, 4th ed. (1981) Wiley-Interscience, pp. 787-828。

甲乙基戊醯胺，異戊醯胺之一高級同系物，是一個這樣的化合物(參照第1圖)。甲乙基戊醯胺係為一合成的、巴比妥鹽-衍生的、 α -分支的、不溶於水的化合物，其被認為會展現能使具攻擊性的實驗動物及焦慮不安之人類安靜下來之鎮定及降低焦慮的性質(W. Stepansky, Curr. Therap. Res. (1960) 2:144-47; M. Goldberg, Dis. Nerv. Syst. (1961) 22:346-48; A.P. Roszkowski and W.M. Govier, Int. J. Neurolpharmacol. (1962) 1: 423-30)，且其以 250 mg/kg之劑量被腹腔內(IP)投藥至大白鼠體內會產生催眠作用。雖然甲乙基戊醯胺表面上看起來與異戊醯胺之結構很像，這兩個化合物之間存在有相當的物理化學上及藥理學上之差異。例如，甲乙基戊醯胺係非常不溶於水的，而異戊醯胺基本上係為可溶於水的。更甚者，甲乙基戊醯胺以極低的劑量(例如 250 mg/kg [1.75

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明()

mM/kg] IP)即可在大白鼠體內展現明顯的催眠性質，而異戊醯胺即令其劑量高達1000 mg/kg [9.90 mM/kg IP或更高之下，在小白鼠體內仍不是催眠性的，且只有在接近毒性劑量位準(2000 mg/kg IP或更高)下才會展現催眠活性。因此，甲乙基戊醯胺之藥理曲線圖，似乎較為類似其合成的巴比妥鹽前驅物之藥理曲線圖，而不是異戊醯胺之藥理曲線圖。

甲乙基戊醯胺會不同於異戊醯胺，亦係因為其含有兩個(偏光性)立體中心(分支的 α 及 β 碳)；異戊醯胺不具有(偏光性)立體中心。職是，"甲乙基戊醯胺"事實上是一個混合的消旋性製品，該製品係由四個立體異構物所構成且該等立體異構物呈兩組對映結構物之非對映立體異構物之型式。但本技藝不知這四個立體異構物是否全部都是藥理上的功能等效物。本案發明人已藉由碳-13核磁共振 [^{13}C -NMR] 質譜法而證實了，這兩組對映結構物之非對映立體異構物係以不相等之量存在於"甲乙基戊醯胺"內。由於異戊醯胺不具有光活性的(偏光性)立體異構物，其存在係猶如一單一的、可清楚界定的分子實體，不具有任擇的對映結構物或非對映立體異構物型式。且其在實驗上被確證的藥理上性質及曲線圖係為那些為一單一的純質分子實體所具者。

在小白鼠體內，低至只有30-100 mg/kg IP的異戊醯胺之劑量展現出可計量的CNS-鎮靜劑作用。由於異戊醯胺在小白鼠體內之LD₅₀值係高於4000 mg/kg IP，該化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

註

訂

線

五、發明說明()

之治療指數似乎是在至少40之級數。關於甲乙基戊醯胺之一相當的數值係在11.4之級數。A.P. Roszkoski and W.M. Govier, Int. J. Neuropsychopharmacol. (1962) 1:423-30。

甲乙基戊醯胺因此異戊醯胺之一巴比妥鹽-衍生的高級同系物，其共享有不為本案所欲之某些巴比妥鹽之若干性質(諸如真催眠可能性)。

此外，某些 α -分支的異戊醯胺衍生物，亦即其在結構上與甲乙基戊醯胺非常密切相關的高級同系物，已被顯示會展現一有關於肝紫質症(一種亦為某些巴比妥鹽所共享有之性質)之可能性。例如，R. Schmid and S. Schwartz, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. (1952) 81:685-89; Case et al., loc. cit. (1953) 83:566-68; A. Goldberg, Biochem. J. (1954) 57(1):ii; Goldberg et al., Proc. Roy. Soc. Ser. (Biol. Sci.) (1955) 143:257-80; Talman et al., J. Biol. Chem. (1955) 212:663-75; Talman et al., Arch. Biochem. Biophys. (1957) 66:289-300; A. Goldberg and C. Rimington, DISEASE OF PORPHYRIN METABOLISM (1962) Charles C. Thomas, pp. 175-99; S. Granick, Ann. N. Y. Acad. Sci. (1965) 123:188-97; Marks et al., Biochem. Pharmacol. (1965) 14(7):1077-84; de Barreiro, O. C., Biochem. Pharmacol. (1965) 14:1694;-96; Hirsch et al., loc. cit. (1967) 16(8):1455-62; Schneck et al., loc. cit. (1968) 17(7)1385-99; D.W. Schneck and G.S. Marks, loc. cit.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

(1972) 21(18):2509-518。相對地，異戊醯胺不具有肝紫質症-誘發性質，據推測係因其缺乏一在 α 位置處之位阻俾以供肝酵素來執行醯胺水解。參照Hirsch et al., Biochem. Pharmacol. (1966) 15(7):1006-08; Hirsch et al., loc. cit. (1967) 16(8): 1006-08; Hirsch et al., loc. cit. (1967) 16(8): 1455-62; Schneck et al., loc. cit. (1968) 17(7):1385-99; D.W. Schneck and G.S. Marks, loc. cit. (1972) 21(18):2509-18。

尼爾東(Neodorm)(異戊醯胺之一經溴化的高級同系物，參照第1圖)亦被標記為一種鎮靜-催眠劑。參照YEAR BOOK OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, 1929 (1931) 18:154); loc. cit. 1931 AND 1932 (1934) 20,21:154。數份報導錯誤地將尼爾東(Neodorm)鑑定是為 α -乙基異戊醯胺；但是，現已知道第1圖中所示的 α -溴化的結構事實上是為其正確的結構。

其被希望能影響中樞神經系統的經化學界定試劑之活性顯示出一令人感興趣的樣態缺乏。例如，醯胺基團的氮原子之衍生化(N-烷基化)會生成諸如N,N-二乙基異戊醯胺之化合物(A. Liebrecht, 德國專利第129,967號，於1902年被公告核准者)，據報導N,N-二乙基異戊醯胺具有鎮靜活性且被標記是為一鎮靜劑。Budavari et al., (Ed.) THE MERCK INDEX, 11th ed. page 824, no. 5122 (Merck & Co., 1989)[參照第1圖中的纈胺醯(valyl)]。但是化合物事實上如下所示，展現CNS-刺激性、焦慮生成性(亦即

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

註

訂

線

五、發明說明()

焦慮-誘生性)以及驚厥性性質。確實地，N-甲基化的醯胺衍生物可顯示出CNS-刺激性或CNS-壓抑性性質，而N-乙基以及較大的衍生物通常擁有CNS-刺激性性質。E.H. Volwiler and D.L. Tabern, J. Am. Chem. Soc., (1936) 58:1352-54; Nelson et al., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. (1941) 30:180-82。這類似於其他CNS試劑的甲基或亞甲基基團的加成或減去之作用，該等CNS試劑諸如有兒茶酚胺般的以及5-羥色胺般的試劑)[F.W. Schueler, (Ed.) MOLECULAR MODIFICATION IN DRUG DESIGN, ADVANCE IN CHEMISTRY SERIES No. 45 (1964) American Chemical Society, pp. 114-139]，巴比妥鹽[A. Burger (Ed.) MOLECULAR CHEMISTRY, Part II, 3rd ed. (1970) Wiley-Interscience, pp. 1365-85]，以及其他的化合物類別(Slater et al., J. Pharmacol. Exptl. Therap. (1954) 111:182-196)，而該等CNS試劑接而可展現出CNS-壓抑或CNS-刺激性性質。

另外相關的化合物，丙戊酸與丙戊醯胺(異戊醯胺之一高級同系物，參照第1圖)，已被用來作為抗癲癇的(抗驚厥的)藥物。Gilman et al. (Eds.) GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 8th ed. (1990) Pergamon Press, pp. 436-62。相反地，異戊醯胺其本身不具有抗驚厥的性質。

職是，先前的研究證實下列事實：沒有清楚可辨的結構-功能關係可容許實驗性化合物對中樞神經系統的作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

之可預測性。特別是，不可能預測出那種烷醯胺衍生物可提供治療上有用的抗焦慮用及鎮靜用試劑。

發明之概要說明

本發明係針對異戊醯胺作為一種藥學組成物之一活性組份的用途，該組成物在低劑量位準下係為溫和抗焦慮性的而在多少較高的劑量位準下則為溫和鎮靜性的。異戊醯胺在較低的劑量下不產生非所欲之鎮靜作用，它也不成為一催眠劑，且其基本上是無毒的。

令人驚訝地，一在異戊醯胺同系物之間通行的活性樣態已被本案發明人所發現。例如，n-丁醯胺(異戊醯胺之一低級同系物)在異戊醯胺誘發抗焦慮之劑量下不具有顯著的抗焦慮活性，而甲乙基戊醯胺(異戊醯胺之一高級同系物)比異戊醯胺在作為一鎮靜-催眠劑時要強約10倍以上(參照以下實施例2)。因此，異戊醯胺之低級同系物具有對臨床應用而言極為微弱的鎮靜活性，而高級同系物會誘發鎮靜-催眠作用而使得該等化合物不適合供成藥使用。相反地，異戊醯胺擁有所欲藥理之一最佳平衡而使得該化合物特別適供用於一供成藥投藥之用的溫和心理治療劑。

因此，依據本發明之一方面，本發明係針對在一試劑之製備中使用一數量的異戊醯胺，該試劑係供應用於一用以在一需要該治療的個體體內生成抗焦慮作用之方法，其中異戊醯胺之數量係能有效地降低焦慮而不誘發過度的鎮靜作用。依據另一方面，本發明係針對在一試劑之製備中使用一數量的異戊醯胺，該試劑係供應用於一用以在一需

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

要該治療的個體體內促進睡眠之方法。本發明亦係有關可供應用於前述方法中的藥學組成物，特別是口服組成物。

圖式之概要說明

第1圖顯示異戊醯胺及結構上相關的已知化合物之化學結構、一般性及商標名稱；

第2圖顯示異戊醯胺及結構上相關的已知化合物之抗焦慮活性，其係衍生自雄性大白鼠之佛爵氏(Vogel)分析並以抗焦慮指數予以表示之；

第3圖顯示異戊醯胺相對於甲乙基戊醯胺的一般性鎮靜作用，其係藉由在雄性大白鼠體內藥物-誘發的自發性運動活力之降低而予以測定者；

第4圖顯示經異戊醯胺處理之小白鼠相對於對照組小白鼠在戊基巴比妥-誘發的睡眠時間之平均相對百分比增加率。

較佳實施例之詳細說明

依據本發明，異戊醯胺被應用作為一溫和的抗焦慮劑，以及在較高的劑量下被用作為一溫和的鎮靜劑。職是，依據本發明，異戊醯胺的這兩種作用可依據劑量位準而被區分開並予以加強。

異戊醯胺施展這些作用且不帶有非所欲之副作用的能力，是其用途之一主要特徵。因此，要能區分各種不同的行為結果係很重要地，而該等行為結果可被實驗地測定係為其會影響中樞神經系統的試劑之投藥所致的結果。若干此等行為暨其評估試驗如下所述：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

抗焦慮活性

可使用試探行為試驗 (exploratory behavior test) 或佛爵氏衝突模型 (Vogel Conflict Paradigm) 來測量一抗焦慮作用。

如 A.J. Christmas and D.R. Maxwell, Neuropharmacology (1970) 9:17-29 以及 J. Sepinwall and L. Cook, HANDBOOK OF PSYCHOPHARMACOLOGY (1978) 13:345-93 所述之試探行為試驗，係藉由測量當一動物被置於一新穎的活熟悉的環境中，其運動的活動性之增加或減少而予以進行者。抗焦慮劑增加在一新穎的環境內之試探行為 (因其會降低恐懼及焦慮)，但其不會影響在一熟悉環境內之行為。

在該試驗之一型式，使用帶有一線網底板以及距底板 3cm 遠之光電管的木製室 (65cm x 100cm x 20cm)。該等光電管被安置在一欄柵內並經由光程內之一斷電來記錄動物橫向移動 (運動的活動性之一測量)。該光電管輸出被傳送至一電腦內儲存及分析。該活動性之定量化係藉由計數橫向移動之總次數以及每單位時間內之橫向移動次數而為之者。

Sprague-Dawley 雄性大白鼠被腹膜內 (IP) 注射以測試或對照組物質，並接而被置入該等行為活動室內。觀察該等大白鼠歷時 1 小時。這對其而言是一個新穎的環境。因為抗焦慮劑所致的 "抑制解除"，運動的活動性在最初的 5 分鐘內被提高。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

在第一個試驗之終結，將動物移出並容許其在動物群落內恢復平常歷時7天，接而在第8及9天將之置於相同的活動室內。在此之時，一般認為該環境對測試動物而言是熟悉的。在第10天時，測試物質或對照組之注射實驗之重複因而得到在一熟悉的環境內之結果。

在佛爵氏衝突模型中，30隻大白鼠在其嘗試要喝水時經由一將金屬水分配器對之施與溫和的電擊。該電擊係不舒服的，但不足以造成顯明的疼痛。當被投藥以抗焦慮劑時，該等大白鼠較諸對照組要頻仍地舔舐該水分配器（再次地，係由於焦慮降低的“抑制解除”之故）。

如以下所述者，使用標準佛爵氏衝突模型之一改良型式，例如E.N. Perterson and J.B. Lassen, Psychopharmacology (1981) 75:236-39所述的。在24小時內不給動物(Sprague-Dawley雄性大白鼠，250-300g重)水喝，並接而將之置於一透明的塑膠玻璃盒(45cm x 25cm x 20cm)內，而該塑膠玻璃盒擺放在一由不銹鋼棒所作成之欄柵上。在該等欄柵棒以及分配器壺嘴之間建立一帶有銀電極之電路，該銀電極位於一被置放在該室內之飲水瓶內。容許該等動物去舔舐該水分配器歷時5分鐘而不施加電擊；那些沒去舔舐的動物從實驗研究中予以剔除之。

令該等動物回至本來群落，並再次地予以禁水歷時24小時並將之改放至該室內並容許其舔舐1分鐘而不施加電擊。隨後在該飲水壺嘴處維持以1毫安培之電流歷時4分鐘。僅有那些在舔舐行為中，與第一階段相比，顯示出50%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

抑制之動物被包含在下一試驗內。

在此階段中，測試物質被腹膜內 (IP) 注射之，並於 30 分鐘後將該等動物再放至該室內。再次地，容許該等動物舔舐 1 分鐘而不施加電擊，並開始電擊歷時 4 分鐘。在此時間內被痛擊的舔舐之次數被用來作為評估抗焦慮活性。

前述兩個分析偵測、證實以及容許抗焦慮活性之量化。在第一個分析中，鎮靜劑不顯示出活性，而在佛爵氏衝突模型中鎮靜劑亦顯示出陽性反應結果。

鎮靜活性

鎮靜作用之測量可藉由巴比妥鹽-誘發的睡眠之時間延長而為之。在此分析中，動物被 IP 注射以測試化合物或對照組物質，並在 15 或 30 分鐘後予以注射以 50mg/kg 的戊基巴比妥鈉鹽。隨後將該等動物置於一位在一行為試驗房間內的小型塑膠玻璃室內，並手工地記錄進入睡眠之潛伏期以及睡眠之期間。睡眠之開始被定義成當發生動物被置放在其一方而失去其直立的能力之時 (S. Irwin, Psychopharmacologia (1968) 13:222-257)。睡眠之期間被定義成發生在直立反射的喪失與恢復之間的間期。

催眠活性

催眠活性之評估可僅藉由測定測試物質其足以造成直立反射 (參照上述) 之一喪失以及意識與應答力之一明顯喪失的劑量而為之。這被認為係代表 "睡眠之誘發"，而明顯地有別於一鎮靜作用 (其中實驗動物只被顯示出其在行為上的遲鈍)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

社

訂

線

五、發明說明()

異戊醯胺之特徵

在有關各種不同的CNS作用之分析中，異戊醯胺的作用加上其缺乏毒性，使得成為一理想的溫和抗焦慮劑，以及在較高的劑量下是一溫和的鎮靜劑。例如，異戊醯胺可用於治療其蒙受應力及溫和的焦慮之症狀(包括張力、睡不著、神經質、注意力不能集中、易怒、過度精力充沛以及失眠)的個體。其他可從異戊醯胺抗焦慮作用而獲益的病況以及治療攝生法包括戒煙的症狀之治療、酒精中毒以及其他物質濫用之治療、行經前的症狀、月經的不適以及孩童的過度興奮。

第1圖顯示其在結構上與異戊醯胺相關的已知化合物之化學結構。異戊醯胺最初係由本案發明人從 *Valeriana officinalis* L. (俗名為纈草)之地下部分的抽出物(亦即含氮的酒精製劑)中製備出者。此植物與密切相關的物種之抽出物在歷史上已被用來作為鎮靜劑及鎮痙劑。但是如前所示者，之前對纈草屬植物的抽出物之瞭解以及對第1圖中所示的化合物之瞭解，均無法推測出異戊醯胺本身即是一有效的試劑或是暗示該化合物具有可令其作為供製備一藥學方劑之用的性質，該藥學方劑會產生一抗焦慮作用而不誘發過度鎮靜，或是在較高的活性劑之劑量下會在需要該治療之個體體內促進睡眠。

就一成藥型式之方劑而言，一口服之投藥途徑較佳的且可經由固體口服劑量型式(諸如有腸溶衣的錠劑、caplets、gelcaps或膠囊)或經由液體劑量型式(諸如糖漿或藥液)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

。異戊醯胺作為一抗焦慮劑之指定劑量係為每一成年個體為100-1000mg之級數，而較佳者為每60-70kg的成年個體為100-500mg。這約等於1.5-20mg/kg，而較佳者約為1.5-10mg/kg。單位固體口服劑量型式通常含有約100-250mg/錠劑或膠囊，其典型地一次可服用1至2粒而每天至多服用4次。液體方劑亦可利用活性組份組成物而被使用之，俾以提供每劑量為1-2茶匙之量。再者，亦可發展出相應的減低劑量的小兒科口嚼式及液體口服劑量形式。此化合物亦可以滴劑之型式（從一濃縮製劑使用一滴管）被加至食品及飲料內以供口服投藥。此外，異戊醯胺亦可被配方成口嚼膠。

異戊醯胺活性組份之投藥亦可藉由注射或其他系統性途徑（諸如經皮或經膜投藥，例如鼻內地，口腔地，或是經由栓劑的直腸投藥）。但是，口服投藥較為方便的，而因此係較為適宜的。

進一步瞭解到，異戊醯胺可合併其他藥學上有活性的組份而被使用之。

當供作為一促進睡眠之用的溫和鎮靜劑時，其劑量位準係為每一典型的成年個體為500-1000mg之級數，通常係在要促進睡眠之前15-30分鐘給藥之。口服劑量可被配方成相對上較高的濃度，或是給予服用較多量的膠囊或錠劑。就此而言，亦可簡單地在休息之前將異戊醯胺加至要消耗的食品及飲料內。蒙受失眠症之苦的個體將可從這些溫和的鎮靜作用獲得益處。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

註

訂

線

五、發明說明()

異戊醯胺除了作為一供人類之用的溫和的抗焦慮劑或一溫和的鎮靜劑之用途外，其亦可作為供家畜或經馴養的動物(其中興奮係非所欲者)之用的溫和的抗焦慮劑或一溫和的鎮靜劑之用，該等動物例如有但不限於貓、狗、鳥、馬、牛群、貂、家禽以及魚。就此等而言，異戊醯胺之投藥可藉由注射或其他系統性途徑，諸如經皮或經膜(例如經由栓劑的直腸投藥)，或是藉由加入食品或飲料內之口服投藥。該等動物每公斤體重的異戊醯胺指定劑量係為約0.15-20mg/kg，而較佳者約為0.25-10mg/kg，而此有賴於動物之種類以及投藥之途徑而定。作為動物之一溫和的鎮靜劑之用時，每公斤體重的異戊醯胺指定劑量係在約1.25-20mg/kg之範圍內，而此有賴於動物之種類以及投藥之途徑而定。

本發明因此預期到各種不同的包含有異戊醯胺以作為活性組份之藥學組成物，而該等組成物適合供口服、胃腸道外、經皮的、鼻內的、口腔的或直腸的投藥。雖然在某些藥學方劑中，異戊醯胺可如同一偶然的副產物存在，這係在本發明之範疇以外；本案所請組成物之特徵係在於異戊醯胺係呈一標準數量之型式存在著。亦即，本案所請組成物含有一預定量的異戊醯胺俾能夠決定一特定的組成物要達致此處所述異戊醯胺劑量位準所需的數量。

以下之實施例係為解說之用，但非引以為限制本發明之用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

實施例1: 異戊醯胺以及纈草三酯化合物的比較性活體外細胞毒性

纈草三酯化合物 Valtrate、Didrovaltrate 以及 Acevaltrate 就其對不同的人類及小白鼠腫瘤細胞之作用，與異戊醯胺作比較。對數期生長階段的細胞被處理以各種不同濃度的測試組成物歷時48小時。隨後利用直接計數細胞數目或蛋白質測定來決定生長速率。EC₅₀係為測試化合物其抑制細胞生長達50%時的有效濃度。

異戊醯胺與纈草三酯化合物之比較結果示於第1圖中。如清楚所示者，異戊醯胺顯示出在比該等纈草三酯化合物已為高毒性之濃度要高得多的濃度位準下仍為無毒性的。因此，纈草三酯被清楚地證實係為細胞毒性化合物（其依序為 Valtrate>Didrovaltrate>Acevaltrate，而異戊醯胺則為無細胞毒性的。

表 1

EC₅₀ (μg/ml)

化合物	BCA-1	COL-2	HT-1080	LUC-1	KB	KB-V1	MEL-2	P388
Valtrate	0.41	0.59	0.41	2.00	0.51	0.72	0.39	0.06
Didrovaltrate	0.70	1.49	0.70	2.91	2.03	1.29	0.42	0.19
Acevaltrate	1.94	2.89	2.05	4.30	2.70	2.26	0.75	0.88
異戊醯胺	> 20	> 20	> 20	> 20	> 20	> 20	> 20	> 20

實施例2: 異戊醯胺對中樞神經系統之比較性作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

於佛爵氏衝突分析中測試異戊醯胺及5種其他化合物的抗焦慮活性。第2圖顯示在不同的劑量位準下，這些測試化合物的抗焦慮指數，該指數係衍生自使用雄性大白鼠之佛爵氏衝突(抗焦慮)分析所得的數據。該"抗焦慮指數"被定義成：在一為4分鐘之期間內，測試動物之受痛擊的舔舐之數目相對於對照組者之比值。一大於1的抗焦慮指數顯示出抗焦慮("鎮靜")活性。在實施上，一般認為在抗焦慮指數大於1.5時會觀察到顯著的"鎮靜"活性。一低於1的抗焦慮指數顯示出焦慮形成(CNS-刺激)活性。焦慮形成化合物對實驗動物展現其作用如同一提升的警戒狀態，其特徵張力、恐懼、驚嚇反射等等之一升高。

Sprague-Dawley雄性大白鼠(250-300g重)在測試之前予以禁水達24小時。在接受如所示的劑量之測試物質之前，容許該等動物在實驗室內有一為5分鐘的喝水期。30分鐘後，令該等動物回至室內並容許其喝水而無痛擊。對於剩下的4分鐘，將一電擊傳送至飲水壺嘴處並計錄被痛擊的舔舐之次數。在各組中有4或5隻動物接受測試。

在500-1000 mg/kg下被IP注射至大白鼠體內的異戊醯胺，較諸對照組，顯示出有一大約增加3倍的被痛擊的舔舐之次數，證實其在這些劑量位準下係為明顯地抗焦慮性("鎮靜")。在治療有效劑量內被注射的"VALIUM"(苯甲安定)提升一為10倍的舔舐數目之增加。在分析中作為對照組之n-丁醯胺(異戊醯胺之一低級同系物，參照第1圖)以及蔗糖，在相當劑量位準下顯示不出顯著的抗焦慮活性，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

而 n -戊醯胺 (異戊醯胺之一結構異構物) 以及甲乙基戊醯胺 (異戊醯胺之一高級同系物) (此二化合物均示於第1圖內) 在較低的劑量位準 (分別為 250 及 50 mg/kg) 下展現出顯著的 "鎮靜" 活性。較諸於異戊醯胺, 這些結果強調了 n -戊醯胺和甲乙基戊醯胺其較強的催眠性質及傾向。N,N-二乙基異戊醯胺 (異戊醯胺之簡單的 N,N-二乙基衍生物, 參照第1圖) 雖然被認為具有鎮靜性質, 事實上在 50 mg/kg 下展現出 CNS-刺激 (興奮) 活性, 並在 250 mg/kg 下於大白鼠體內為一有力的驚厥劑 (數據未示於第2圖內)。職是, 異戊醯胺是這組測試物質當中具有就一溫和的 "鎮靜" (抗焦慮) 試劑而言, 藥理上所欲之特徵之最佳平衡的一個化合物。

鎮靜活性

藉由一測試物質而被提升的鎮靜活性, 可藉由, 例如在開放視野 (open-field) 觀察實驗中實驗動物其自發性的運動活力之一降低而被直接地觀察到。在該等實驗中, 測試動物被投藥以測試物質 (通常為 IP 注射), 並且在一適當的等待期間 (通常為 5-30 分鐘) 後, 該等動物被置放至一由一於其底部或底板塗有清楚可見的欄柵透明塑膠盒所構成的開放視野測試室內。橫過底板欄柵之遠足 (excursion) 的次數, 接而在一特定的時間期間 (通常為 1-3 小時) 內予以計數之, 並隨後與經類似處理的生理鹽水對照組所得之數目作比較。所計數的欄柵橫過之次數形成各個有疑問的測試動物之普通活力位準之一直接測量 (如同自發性運動活力予以測量之)。當自發性運動活力藉由每單位時間內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

欄柵橫過次數予以測量時，鎮靜活性可被表示成對照組位準之百分率。

直接的觀察實驗顯示出純真的觀察者即可容易地僅依據普通活力位準而沒有計數欄柵橫過來鑑定及分辨異戊醯胺-處理的小白鼠(在250mg/kg IP之劑量下)和生理鹽水-處理的對照組。(非常機敏的觀察者在100mg/kg IP之劑量下亦可分辨出測試動物和對照組)。在較高的劑量下，例如500和1000mg/kg IP下，所觀察到的鎮靜作用更為深遠，當實驗動物(雄性大白鼠)被給予較高的劑量時會變成逐漸地更為凝重沉靜。在1000mg/kg IP下，異戊醯胺-處理的動物很明顯地沉靜得多，其皮毛非常平順及有光澤。

如第3圖所示的，一般的鎮靜作用亦可藉由經處理的實驗動物中，記錄藥物-誘發的自發性運動活力之降低而予以電子測量之。第3圖之數據清楚地顯示出甲乙基戊醯胺(異戊醯胺之一高級同系物)在作為一強力鎮靜-催眠試劑上，要比異戊醯胺有力10倍以上。甲乙基戊醯胺在250mg/kg IP之劑量下，對雄性大白鼠而言是催眠劑，而在相同的劑量位準下，異戊醯胺降低運動活力至一相當於甲乙基戊醯胺在25mg/kg IP下所誘發的位準。同樣地，由異戊醯胺在500mg/kg IP下所誘發的運動活力之降低，相當於甲乙基戊醯胺在50mg/kg IP下所誘發者。職是，異戊醯胺展現出約僅為甲乙基戊醯胺在相當低的劑量下所展現出的鎮靜-催眠性質之1/10強度，而因此其作為一溫和的“鎮靜”劑係較佳的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

一藥物物質之CNS-鎮靜活性之測定亦可藉由戊基巴比妥-誘發的睡眠之睡眠時間延長。在這些分析中，其被投藥以一催眠劑量的巴比妥鹽(就此而言，戊基巴比妥鈉鹽，50mg/kg IP)之實驗動物，若被共-投藥以一具鎮靜性質之藥物，其睡眠時間較諸對照組(生理鹽水-處理的動物)要長得多。在本案發明人之實驗中，異戊醯胺之一鎮靜作用的偵測及定量化，可在雄性Swiss-Webster小白鼠(30-45g重)接受50mg/kg IP戊基巴比妥之前30分鐘，對之投藥以30-500mg/kg IP之劑量位準的異戊醯胺即可(參照第4圖)。因此，如為一明顯的戊基巴比妥-誘發的睡眠之延長所示者，對實驗動物的中樞神經系統之顯著的鎮靜作用可從100-500mg/kg IP之劑量範圍內以異戊醯胺-處理的小白鼠得證(參照第4圖)。

微弱的催眠活性及潛力

異戊醯胺之催眠活性與甲乙基戊醯胺(前述的異戊醯胺之一高級同系物)者作比較，其評估係藉由測定足以誘發直立反射之一喪失以及意識與應答力("睡眠誘發")之一明顯喪失的劑量(藉由IP投藥至齧齒類)而為之。雖然甲乙基戊醯胺在250mg/kg IP之劑量下於雄性大白鼠體內係為催眠性的(誘發睡眠)，異戊醯胺即使在1000mg/kg IP下於雄性小白鼠體內也不是催眠性的。但是，異戊醯胺在近乎2000mg/kg IP之劑量位準下於雄性小白鼠體內展現催眠活性。職是，甲乙基戊醯胺係為一比具微弱活性的異戊醯胺要更為有力的催眠劑，異戊醯胺只有在接近毒性劑量位準

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

(亦即高於1g/kg)下才產生催眠作用。

CNS-刺激及驚厥活性以及其他急性毒性作用之缺乏

關於CNS-刺激及驚厥活性之潛力，係以N,N-二乙基異戊醯胺(其在文獻中被認為是一鎮靜劑)以及異戊醯胺來作評估，其係藉由對齧齒類(雄性小白鼠及大白鼠)投藥以適當劑量的測試物質而為之。雖然N,N-二乙基異戊醯胺被宣稱具有鎮靜性質，其事實上在250mg/kg IP之劑量下於雄性小白鼠及大白鼠體內展現有力的CNS-刺激及驚厥性質，N,N-二乙基異戊醯胺在驚厥發作之後造成死亡。另一方面，異戊醯胺其本身在10-4000mg/kg IP範圍內之任一測試劑量下於雄性小白鼠體內絕對不顯示CNS-刺激或驚厥性質。在最高的異戊醯胺測試劑量(4000mg/kg IP)下，測試動物(雄性小白鼠)當中有些於睡眠數天之後死亡，明顯地係因為呼吸抑鬱。但是此劑量位準仍低於異戊醯胺的ED₅₀值，因為有一半以上的實驗動物在睡眠數天之後存活下來。異戊醯胺在更高劑量位準下之進一步測試因其溶解度限制而被排除，因而需要使用極大的注射容積。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

使用異戊醯胺作為一種溫和抗焦慮及
溫和鎮靜劑

異戊醯胺被發現在低至中劑量位準下會展現溫和的抗焦慮(焦慮-降低)活性，而在多少較高的劑量位準下則為展現溫和的鎮靜活性。相對於某些其他被認為抗焦慮性或溫和鎮靜性的，異戊醯胺係為無毒性的且不會自相矛盾地刺激中樞神經系統。異戊醯胺因此可用作為一適供一般大眾之用的溫和的抗焦慮劑及溫和的鎮靜劑。

英文發明摘要(發明之名稱：Use of Isovaleramide as a Mild Anxiolytic and Mild Sedative Agent

Isovaleramide has been found to exhibit mild anxiolytic (anxiety-reducing) activity at low to moderate dosage levels and mild sedative activity at somewhat higher dosage levels. In contrast to certain other materials thought to be anxiolytic or mildly sedative, isovaleramide is non-cytotoxic and does not paradoxically stimulate the central nervous system. Isovaleramide is therefore useful as a mild anxiolytic and mild sedative agent which can be made available to the general public.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

中華民國 87 年 9 月 日

第83105347號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：87年9月

1. 一種用以在一個體生成抗焦慮作用之藥學組成物，該組成物包含有一能有效地降低焦慮而不誘發過度的鎮靜作用之數量的異戊醯胺。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該個體係為一家畜或經馴養的動物，而該抗焦慮作用係可用在當興奮係為非所欲之時。
3. 一種用以在一個體降低焦慮之藥學組成物，該組成物包含有一有效劑量之異戊醯胺以及一藥學上可接受之載劑。
4. 如申請專利範圍第1或3項之藥學組成物，其係適合供口服投藥者。
5. 如申請專利範圍第1或3項之藥學組成物，其係適合供注射者。

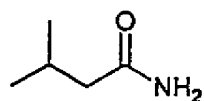
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

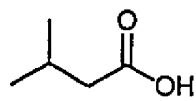
訂

線

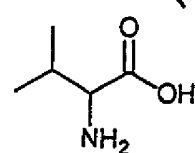
第 / 圖



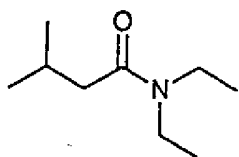
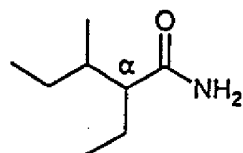
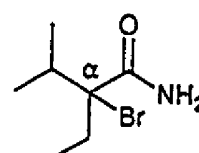
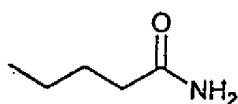
異戊醯胺



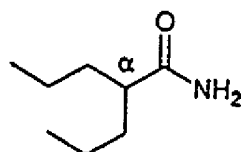
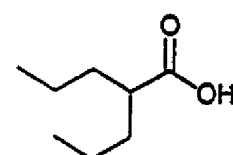
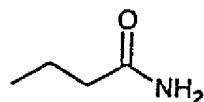
異戊酸



纈氨酸 (一種普通氨基酸)

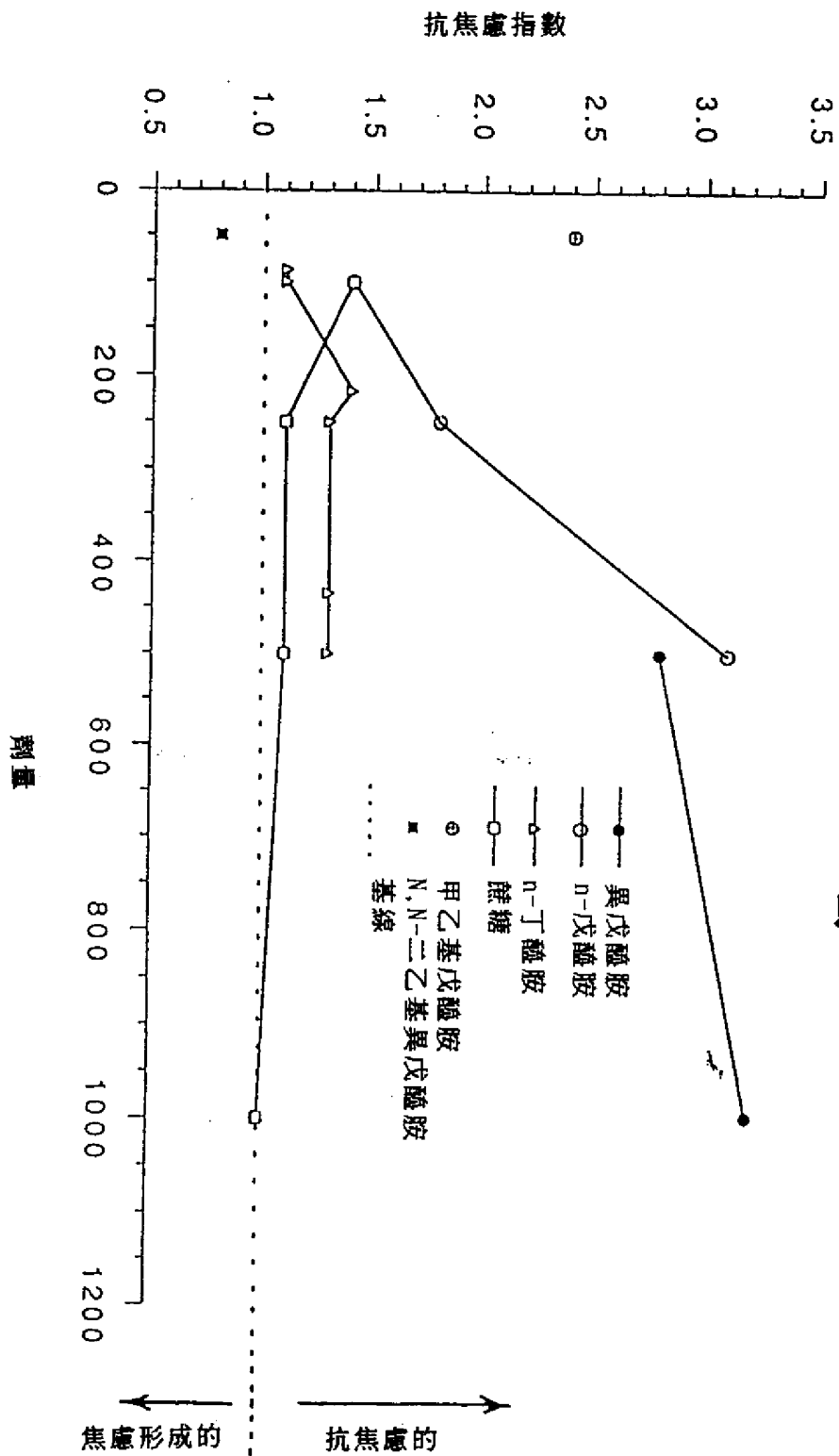
異戊胺醯
(N, N-二乙基異戊
醯胺；一種所謂的
“鎮靜劑”；事實
上，一種CNS 刺激
劑／驚厥劑)甲乙基戊醯胺
(乙甲基戊醯胺；
Axiquel; Nirvanil
；一種具良好鎮靜
及有力的肌肉鬆弛
性質的鎮靜劑)尼爾東
(鎮靜劑／催眠劑)

n-戊醯胺

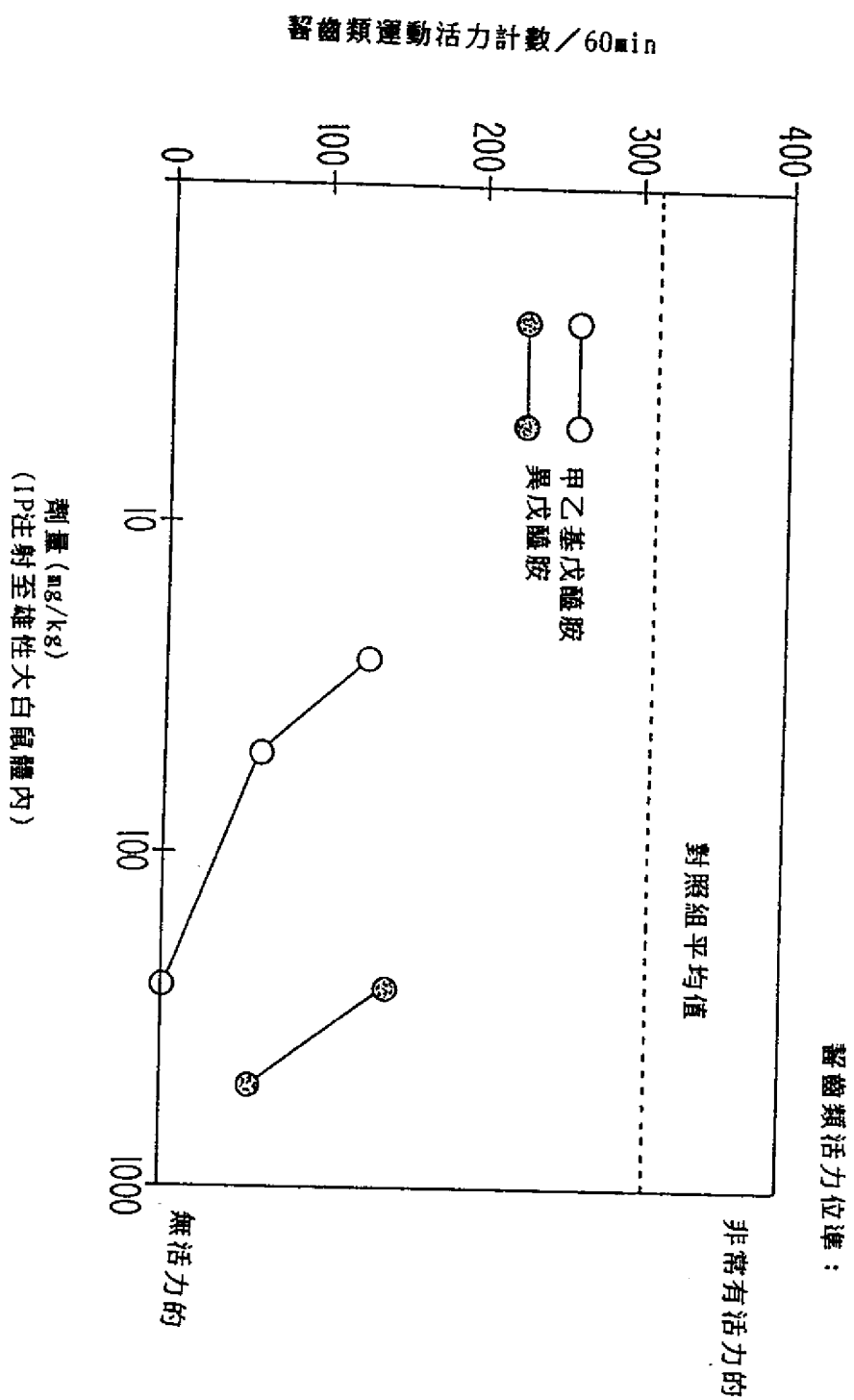
丙戊醯胺
(α -丙基-n-戊醯
胺；抗驚厥劑)丙戊酸
(抗驚厥劑)

n-丁醯胺

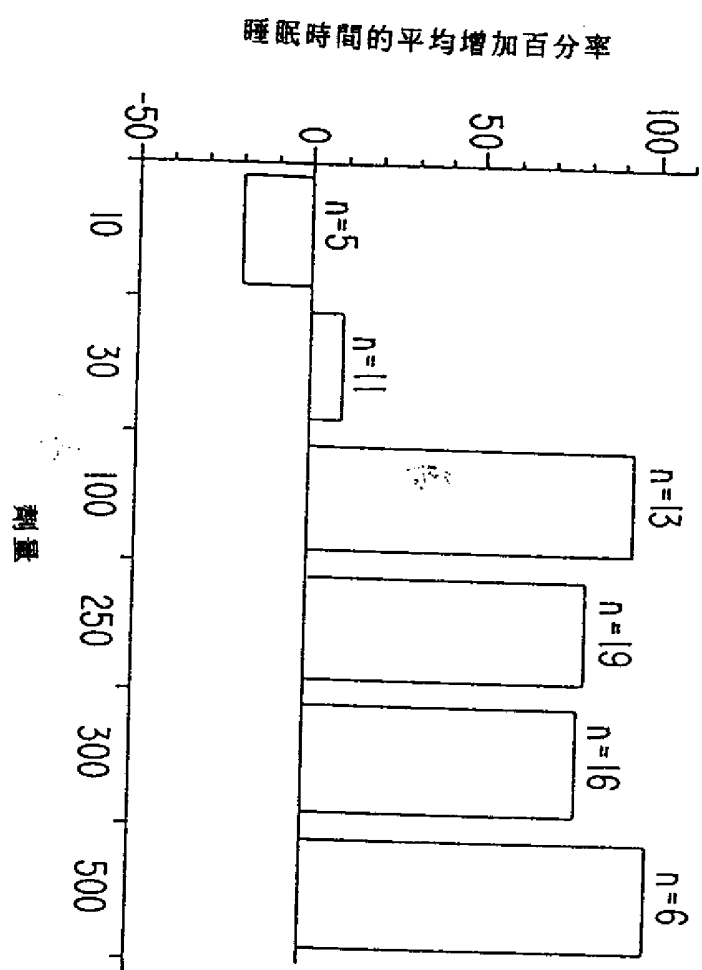
卷二



第 3 圖



第 4 圖



六、申請專利範圍

中華民國 年 月 日

第83105347號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：87年9月

1. 一種用以在一個體生成抗焦慮作用之藥學組成物，該組成物包含有一能有效地降低焦慮而不誘發過度的鎮靜作用之數量的異戊醯胺。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該個體係為一家畜或經馴養的動物，而該抗焦慮作用係可用在當興奮係為非所欲之時。
3. 一種用以在一個體降低焦慮之藥學組成物，該組成物包含有一有效劑量之異戊醯胺以及一藥學上可接受之載劑。
4. 如申請專利範圍第1或3項之藥學組成物，其係適合供口服投藥者。
5. 如申請專利範圍第1或3項之藥學組成物，其係適合供注射者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線