

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

公告本

855796

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97125710

A61K 31/4965 (2006.01)

※申請日期：97年07月08日

※IPC分類：

A61P 25/18 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 治療急性躁狂症之藥學組成物及方法

(英) Pharmaceutical compositions and method for treating acute mania

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 羅特格登公司

(英) RICHTER GEDEON NYRT.

代表人：(中) 1. 索爾特 梭巴斯利 2. 伊斯塔凡 格蘭尼爾

(英) 1. SZOMBATHELYI, ZSOLT 2. GREINER, ISTVAN

地 址：(中) 匈牙利布達佩斯吉歐羅伊路19-21號

(英) Gyomroi ut 19-21., H-1103 Budapest, Hungary

國籍：(中英) 匈牙利 HUNGARY

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 依斯塔凡 拉斯羅威卡

(英) LASZLOVSZKY, ISTVAN

國 籍：(中) 匈牙利

(英) HUNGARY

2. 姓 名：(中) 喬治 尼梅斯

(英) NEMETH, GYORGY

國 籍：(中) 匈牙利

(英) HUNGARY

3. 姓 名：(中) 喬治 安鐸

(英) ANDOR, GYORGY

國 籍：(中) 匈牙利

(英) HUNGARY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 匈牙利 ; 2007/05/24 ; P0700370 ☒無主張優先權

2. P C T ; 2008/05/19 ; PCT/HU2008/000052 ☒無主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：治療急性躁狂症之藥學組成物及方法

本發明關於(硫代)-胺甲醯基-環己烷衍生物(尤其是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺)及其藥學上可接受之鹽類於製造用於治療急性躁狂症之藥物上的用途。再者，本發明關於透過投服(硫代)-胺甲醯基環己烷衍生物(尤其是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺)及其藥學上可接受之鹽類來治療急性躁狂症。

六、英文發明摘要

發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND
METHOD FOR TREATING
ACUTE MANIA

The present invention relates to use of (thio)-carbamoyl-cyclohexane derivatives, particularly trans-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and pharmaceutically acceptable salts thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of acute mania. Furthermore, the present invention relates to the treatment of acute mania through the administration of (thio)-carbamoyl cyclohexane derivatives, particularly trans-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and pharmaceutically acceptable salts thereof.

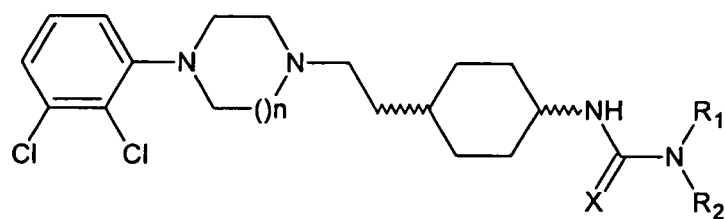
七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖

(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)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於(硫代)-胺甲醯基-環己烷衍生物(尤其是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌咁-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺)及其藥學上可接受之鹽類於製造用於治療急性躁狂症之藥物上的用途。再者，本發明關於透過投服(硫代)-胺甲醯基-環己烷衍生物(尤其是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌咁-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺)及其藥學上可接受之鹽類來治療急性躁狂症。

【先前技術】

雙相情感障礙影響美國任何一個指定年份中之570萬名成人或約2.6%之超過18歲的族群且對我們的社會具有相當大之經濟影響。美國國家心理健康協會在1991所進行之研究中估計單是美國每年即花費45億元在與雙相情感障礙相關之事務中(Wyatt R J, Henter I., *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 30(5), 213-9, 1995)。2000年時，此病症位居造成15至44歲成人失能病症的第5名(World Health Organization, World Health Report 2001, "Mental Health: New Understanding, New Hope." <http://www.Who.int/whr/2001/en/2001>)。

雙相情感障礙為一種引起戲劇性情緒轉變及精力和行為不尋常改變的複雜慢性疾病，最終將造成機能損害；其與顯著之發病率和死亡率有關。此疾病可由情緒和精力從

愉快和興奮轉變成沮喪和精神運動性阻抑而顯露出 (Goodwin and Jamison, 1990(Goodwin FK, Jamison KR. In:*Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 642-647, 1990)且與顯著之發病率和死亡率有關。此族群之自殺率為所有精神病中最高的(Müller-Oerlinghausen *et al.*, *Lancet*, 359(9302), 241-7, 2002)。雙相情感障礙係分階段治療，各個階段對於該治療之醫師而言都有其自身之挑戰。在7種精神急症中有一種係由雙相性躁狂症造成。急性躁狂型及混合型發作常與嚴重之行爲、生理、官能及認知障礙有關，其均可造成重要之個人及社會後果。大部分，雙相性躁狂症會構成需要住院之醫療緊急狀況以確保患者或他人之立即安全性及快速之症狀緩和 (Keck, *British Medical Journal*, 327(7422), 1002-3, 2003)。

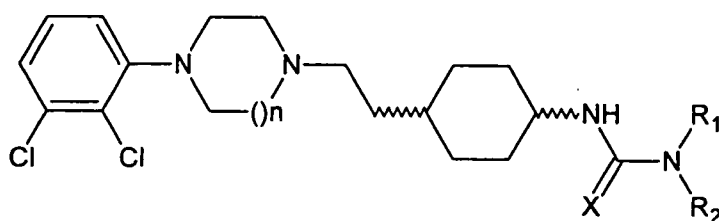
目前可用來管理急性躁狂症的藥劑有多種，包括情緒穩定劑、抗癲癇劑及抗精神病劑，其均可以單一療法使用或用於組合攝生法中。近年，非典型抗精神病劑(如：奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)及阿立哌唑(aripiprazole))已被核准用於雙相情感障礙之躁狂症中。在急症處置中係將第一代及第二代抗精神病劑與情緒穩定劑組合使用以更快速地控制那些亦需要住院治療之嚴重焦慮患者的症狀。

與習知之作用劑相較下，非典型抗精神病劑之副作用變化形廓較有利。然而，該非典型抗精神病劑與增加之代謝性副作用的風險(包括體重增加、血脂異常、葡萄糖不

耐性及第 II 型糖尿病)有關。由於此增加之風險，FDA 需要在所有非典型抗精神病劑上標示對糖尿病患者之警告。其他常與目前雙相情感障礙患者之急性躁狂症的可用治療選項有關之副作用包括震顫、精神運動性緩慢、認知不良、躁動惡化、腎臟毒性、改變之甲狀腺功能及性功能障礙。

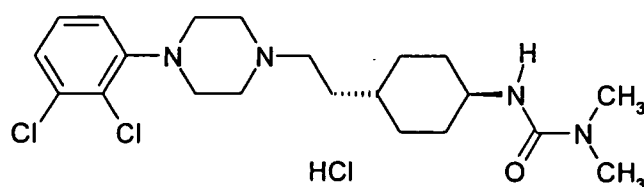
因此，儘管雙相情感障礙之藥學治療已大幅進步，目前可用之療法仍無法滿足治療需求且僅有少數比率之患者持續受益於治療(Sachs, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23(3Suppl 1), S2-8, 2003)。有高比率之患者並未對這些治療選項完全有反應且持續感受閹下症狀，甚至是復發。此係部分歸因於目前可用之醫療的效力不足、產生無法忍受之副作用及治療花費增加(尤其是使用組合療法時)。這些缺點限制其應用及結果或造成患者之不順從性。急性雙相性躁狂症之理想的急性及長期治療策略尚未建立。目前仍需要更有效之具改良之副作用變化形廓的療法以增加這些患者中之急需和長期結果，且無引起沮喪或快速循環的可能性。

美國專利刊物第 2006/0229297 號中揭示作為 D₃及 D₂多巴胺受體亞型較佳配體之式(I)所示的(硫代)胺甲醯基一環己烷衍生物：



其中 R_1 、 R_2 、 X 和 n 如其中之定義。

匈牙利專利申請案第 P0700339 號中揭示反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺之鹽類。其中揭示之一種特殊化合物為反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽，其亦稱為反式-1{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基]-環己基}-3,3-二甲基-脲氫氨酸鹽，其結構式顯示於下：



這些(硫代)-胺甲鹽基-環己烷衍生物為口服活性及非常強之多巴胺 D_3/D_2 受體拮抗劑，其以明顯相較於與 D_2 受體結合力高出很多之效力與 D_3 結合。該 D_3 受體拮抗性較 D_2 受體拮抗性的強度約高一數量級，據信其可抗衡一些由 D_2 受體拮抗劑產生之錐體外徑副作用。一些化合物(如反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽)具有另一獨特特性，其在活體內作為“多巴胺系統穩定劑”。就此作用而言，其在邊區具有優先之多巴胺能作用並可根據該特殊之多巴胺能系統之機能狀態對調整突觸前 D_2 受體之生物合成(及釋出)

作用顯示出激動劑和拮抗劑活性。

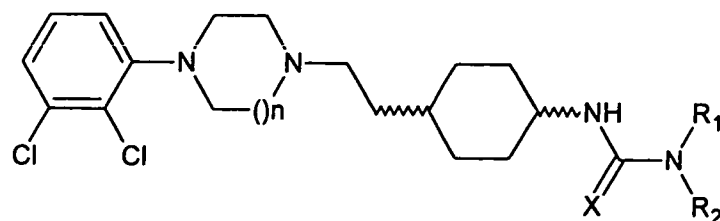
反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺氫氨酸鹽除了對多巴胺 D_3 之親和力較 D_2 增加外，其在其他受體位置(諸如 $5-HT_{2c}$ 、組織胺 H_1 及腎上腺受體)處的效力亦低，此暗示發生副作用(諸如錐體外症狀(EPS)及體重增加)的可能性較低。反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺氫氨酸鹽對血清素 $5-HT_{1A}$ 受體亦具相當大之親和力且為一種部分激動劑，此表示其可有效治療與雙相情感障礙相關之沮喪症狀。

【發明內容】

本發明關於式(I)之(硫代)-胺甲醯基-環己烷衍生物(尤其是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺)及其藥學上可接受之鹽類於製造用於治療急性躁狂症之藥物上的用途。再者，本發明關於透過投服式(I)之(硫代)-胺甲醯基-環己烷衍生物(尤其是反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺)及其藥學上可接受之鹽類來治療急性躁狂症。

本發明之詳細描述

本發明關於式(I)之(硫代)-胺甲醯基-環己烷衍生物



(I)

其中

R_1 和 R_2 各自獨立地為氫、烷基、烯基、芳基、環烷基、芳醯基，或者 R_1 和 R_2 與該相鄰之氮原子一起形成雜環；

X 為 O 或 S；

n 為 1 或 2，

及/或其幾何異構物及/或立體異構物及/或非對映異構物及/或鹽類及/或水合物及/或溶劑化物及/或多形物於製造用於治療急性躁狂症之藥物上的用途。

於某些體系中，當 R_1 及/或 R_2 代表烷基時，該烷基部分為經取代或未經取代之飽和的烴基，其可為直鏈型或支鏈型，含有約 1 至約 6 個碳原子（尤其是 1 至 4 個碳原子），且隨意地經一或多個 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基（如：苯基）或 $(C_{1-6}$ 烷氧羰基)- C_{1-6} 烷基或其組合所取代。

於其他體系中， R_1 和 R_2 與該相鄰之氮原子一起形成雜環，此雜環可為飽和或不飽和，經隨意取代之單環或雙環（其可含有其他選自 O、N 或 S 之雜原子）。例如：該雜環可為吡咯烷、哌啶、六氫吡啶或嗎啉。

於其他體系中，當 R_1 及/或 R_2 代表烯基時，該烯基部

分可具有2至7個碳原子及1至3個雙鍵。

於其他體系中，當 R_1 及 / 或 R_2 代表芳基時，該芳基部分可選自經隨意取代之單環、二環或三環形芳基，諸如，但不限於苯基、萘基、氟壬基或蒽醌基團(如：苯基或萘基)。該芳基部分可被一或多個 C_{1-6} 烷氧基、三氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷醯基、芳基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵素、氰基或其組合所取代。

於其他體系中，當 R_1 及 / 或 R_2 代表環烷基時，該環烷基部分可選自經隨意取代之單環、二環或三環形環烷基，諸如環己基或金剛基。

於其他體系中，當 R_1 及 / 或 R_2 代表芳醯基時，其中該芳基部分之定義如上(如苯基)。

藥學上可接受之鹽類包括那些經由將作為鹼之主要化合物與無機或有機酸反應所取得之鹽，例如：氫氯酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟腦磺酸、草酸、順丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、甲酸、氫溴酸、苯甲酸、酒石酸、反丁烯二酸、水楊酸、扁桃酸及碳酸之鹽類。藥學上可接受之鹽類亦包括那些其中該作為酸之主要化合物與合適之鹼反應所形成之鹽，如：鈉、鉀、鈣、鎂、鋁及膽鹽。那些熟習本技藝之人士將進一步察知該所主張專利之化合物的酸加成鹽可藉由多種已知方法中之任一種將化合物與合適之無機或有機酸反應來製備。或者，可將本發明之化合物與合適之鹼藉由多種已知方法反應來製備鹼及鹼土金屬鹽類。

下列為可經由以無機或有機酸反應來製備酸之鹽類的

其他實例：醋酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、檸檬酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、亞硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、二葡萄糖酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽及十一烷酸鹽。

於一體系中，該藥學上可接受之鹽為氫氰酸鹽。

可用於本發明之一些化合物可以不同之多形型存在。如本技藝所知，多形性為化合物以超過一種不同之結晶型結晶化或為“多形”物種之能力。多形物為一種化合物之固態結晶相，該化合物分子在固態時具有至少二種不同之排列或多形型。任何指定之化合物的多形型的定義為相同之化學式或組成物而在化學結構上之區別如同二種不同化學化合物之結晶型結構。這類多形物之用途係在本發明之範圍內。

可用於本發明之一些化合物可以不同之溶劑化物型存在。在結晶化過程中，當溶劑分子被併入化合物分子之晶格構造時亦可形成本發明化合物之溶劑化物。例如：合適之溶劑化物包括水合物，如一水合物、二水合物、倍半水合物及半水合物。這類溶劑化物之用途係在本發明之範圍

內。

再者，本發明特別關於反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺及其藥學上可接受之鹽類之用途，更特別的是關於反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺氫氨酸鹽於製造用於治療急性躁狂症之藥物上的用途。

再者，本發明關於經由給予有此需要之患者治療上有效量之作爲活性成分之式(I)化合物及/或其幾何異構物及/或立體異構物及/或非對映異構物及/或鹽類及/或水合物及/或溶劑化物及/或多形物來治療急性躁狂症的方法。再者，本發明特別關於經由給予有此需要之患者治療上有效量之作爲活性成分之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺或其藥學上可接受之鹽(更特別的是治療上有效量之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺氫氨酸鹽)來治療急性躁狂症的方法。

該活性成分通常可以日劑量攝生法投服(用於成人患者)，例如：以介於0.1和500毫克之間，宜介於10和400毫克之間(如：介於10和250毫克之間)的口服劑量投服，或者，經由靜脈內、皮下或肌肉內途徑投服介於0.1毫克和100毫克之間，宜介於0.1毫克和50毫克之間(如：介於1毫克和25毫克之間)的劑量。於某些體系中，該活性成分之投服量爲約0.1毫克、約0.2毫克、約0.3毫克、約0.4毫克

、約 0.5 毫克、約 1 毫克、約 1.5 毫克、約 2 毫克、約 2.5 毫克、約 3 毫克、約 3.5 毫克、約 4 毫克、約 4.5 毫克、約 5 毫克、約 5.5 毫克、約 6 毫克、約 6.5 毫克、約 7 毫克、約 7.5 毫克、約 8 毫克、約 8.5 毫克、約 9 毫克、約 9.5 毫克、約 10 毫克、約 10.5 毫克、約 11 毫克、約 11.5 毫克或約 12 毫克。而於其他體系中，該活性成分之投服量係介於這些劑量中之任何二個劑量間的範圍內。例如：於一體系中，該活性成分之投服量為約 1.5 毫克至約 12 毫克。於另一體系中，該活性成分之投服量為約 0.5 毫克至約 12 毫克。

於示範之體系中，該活性成分之投服量為約 0.5 毫克、約 1.0 毫克、約 1.5 毫克、約 3 毫克、約 4.5 毫克、約 6 毫克、約 9 毫克或約 12 毫克，例如：該投服量為約 1.5 毫克、約 3 毫克、約 6 毫克、約 9 毫克或約 12 毫克。

所需之劑量可在一天中以一或多個每日之次劑量，於合適之時間間隔內投服，或者，可以，例如：供早上或傍晚投服之單次劑量投服。例如：該每日劑量可分割成一、二、三或四個分割之日劑量。

治療期可為數十年、數年、數月、數週或數日，只要其效益持續。

於一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約 0.5 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌咩-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

於一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約

1.0 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

於一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約 1.5 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

於另一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約 3 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

於另一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約 4.5 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

再於另一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約 6 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

於另一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患者約 9 毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

再於另一體系中，本發明關於經由給予有此需要之患

者約12毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽來治療急性躁狂症的方法。

於其他體系中，投服之活性成分為反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽。

於一體系中，該活性成分係以一或二個分割之日劑量投服。

於一體系中，投服活性成分可於治療與雙相情感障礙相關之急性躁狂症(如：與第 I 型雙相情感障礙相關之急性躁狂症)時提供療效。

式(I)化合物可單獨投服或作為藥學組成物之活性成分。

用於製備適合投服本發明化合物之不同配方的程序之描述可在多種標準參考資料中取得。例如：在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(目前版本); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(Lieberman, Lachman and Schwartz,出版者)current edition, published by Marcel Dekker, Inc., 以及 Remington's Pharmaceutical Sciences(Arthur Osol,出版者), 1553-1593(目前版本)中包含可能之配方及製備方法的實例。

投服模式及劑型與所需之化合物或組成物的治療量及其在指定之治療應用上之效力密切相關。

合適之劑型包括，但不限於用於經由口、直腸、舌下、黏膜、鼻、眼、皮下、肌肉內、靜脈內、透皮、脊椎、鞘內、關節內、動脈內、蜘蛛網膜下腔、支氣管、淋巴及子宮內投服之劑型，以及其他用於系統性遞送活性成分之劑型。宜為適合用於口服之配方。

該活性成分係根據習知之藥學化合技術與藥學載體充分混合以製備這類藥學劑型。該載體可根據投藥所需之製劑形式而有多種形式。

製備口服劑型之組成物時可使用任何常用之藥學介質。因此，在液態口服製劑(諸如懸浮液、弛劑及溶液)方面，合適之載體及添加劑包括水、甘醇、油、醇、調味劑、防腐劑、染色劑，等。在固態口服製劑(諸如粉末、膠囊及錠劑)方面，合適之載體及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、結合劑、崩散劑，等。由於其易於投服，錠劑及膠囊代表最有利之口服劑量單位形式。若需要時可藉由標準技術以糖塗覆或以腸衣包覆錠劑。

在經由腸胃道外途徑投服之配方方面，該載體通常包括無菌水，但亦可包括其他成分，例如：協助溶解或用於保存之成分。亦可製備其中可使用適當之助溶劑的注射溶液。

在某些應用中，使用“向量化”形式之活性劑可能有所助益，諸如將活性劑包囊在微脂粒或其他密封劑介質中，或將活性劑藉由，如：共價鍵結、螯合作用或聯合配位固定在合適之生物分子(諸如那些選自蛋白質、脂蛋白、

糖蛋白及多醣者)上。

利用適合口服之配方的本發明治療法可以不連續單位(諸如膠囊、小藥囊、錠劑或喉糖)呈現，其中各含有預定量之為粉末或顆粒狀的活性成分。可選擇性地使用在水性液體或非水性液體中之懸浮液，諸如弛劑、乳劑或飲用液。

錠劑可藉由緊壓或鑄型或濕性粒化，及隨意地加上一或多種附加成分來製造。緊壓之錠劑可經由將為自由流動形式之活性化合物(諸如粉末或顆粒)在合適之機器中緊壓來製備，其中該活性化合物係隨意地與，例如結合劑、崩散劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑或拔染劑混合。包含粉狀活性化合物與合適載體之混合物的模型錠劑可經由在合適之機器中鑄型來製造。

糖漿可經由將活性化合物加入糖(例如蔗糖)之濃縮水性溶液中來製造，該溶液中亦可加入任何附加成分。這類附加成分可包括調味劑、合適之防腐劑、阻止糖結晶化之作用劑、增加任何其他成分之溶解度的作用劑，諸如聚羥基醇(例如：甘油或山梨糖醇)。

適合經由腸胃道外途徑投服之配方通常包含活性化合物之無菌水性製劑，此製劑宜與接受者之血液等張(如：生理食鹽水溶液)。這類配方可包含懸浮劑及增濃劑和微脂粒或其他被設計成將該化合物瞄準血液成分或一或多種器官的微粒系統。該配方可以單一劑量或複數劑量形式呈現。

經由腸胃道外途徑投藥可包含任何合適之系統遞送形式或可直接遞送至 CNS。例如：可經由靜脈內、動脈內、鞘內、肌肉內、皮下、肌肉內、腹部內(如：腹膜內)，等途徑投藥且可藉注入唧筒(外用或植入的)或任何其他適合所需之投藥模式的合適工具來使其作用。

鼻及其他黏膜噴霧配方(如：吸入形式)可包含具有防腐劑及等張劑之純化的活性化合物水溶液。這類配方宜調整為與鼻或其他黏膜相容之 pH 及等張狀態。或者，其可為懸浮於氣體載體中之精細分割的固態粉末形式。這類配方可藉任何合適之工具或方法(如：藉由噴霧器、霧化器、計量之劑量吸入器，等)遞送。

用於直腸投藥之配方可以具合適之載體(諸如可可脂、氫化之脂肪或氫化之脂肪羧酸)的栓劑形式呈現。

透皮配方可經由將活性成分併入流動減黏或膠化之載體(諸如纖維素介質，如甲基纖維素或羥乙基纖維素)中來製備，然後，可將所產生之配方包裝在適合確保與使用者之皮膚作皮膚接觸的透皮裝置中。

除了上述成分外，本發明之配方可進一步包含一或多種選自下列之附加成分：稀釋劑、緩衝劑、調味劑、結合劑、崩散劑、界面活性劑、增濃劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)，等。

本發明之配方可具有熟習本技術之人士所已知之立即釋出、持續釋出、延遲開始釋出或任何其他釋出變化形廓。

於本發明之一體系中係投服反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺或其藥學上可接受之鹽作為一或多種附加治療劑(如：抗精神病劑、抗抑鬱劑)的輔助治療或與其一起投服。

定義

“藥學上可接受”一詞意指在動物或人類體內使用時為生物學或藥學上相容，且宜指由聯邦或州政府之管理機構核准或列於美國藥典或其他一般認可之用於動物(尤其是人類)的藥典中者。

“治療”(“treat”、“treatment”、“treating”)一詞係指下列之一或多項：

(a)減輕或緩和個體內至少一種病症之症狀，包括，如過敏性及發炎性病症，諸如氣喘及COPD；

(b)減輕或緩和個體所經歷之病症表現的強度及/或期間，包括，但不限於那些回應所指定之刺激(如：壓力、組織傷害、低溫，等)者；

(c)遏制、延遲病症開始(即，病症臨床表現前之期間)及/或降低病症發展或變壞之風險。

“有效量”一詞係指活性成分之量，當將其給予患者(如：哺乳動物)以用於治療疾病或病症時可足夠使這類對疾病或病症之治療生效的量，或係指足夠調整多巴胺受體(如：多巴胺D₂及/或多巴胺D₃受體)以達到本發明目的的量。“有效量”將根據該化合物、該疾病和其嚴重性以及

欲治療之患者的年齡、重量、反應性，等而有變化。

投服該對於疾病或病症而言為有效之治療性攝生法的治療性化合物的個體或患者宜為人類，但亦可為任何動物，包括在試驗或篩選或活性實驗中的實驗室動物。因此，本技藝之一般技術人士可輕易地察知本發明之方法、化合物及組成物特別適合給予任何動物，尤其是哺乳動物且包括，但不限於：人類、家畜(諸如貓科或犬科個體)、農場動物(諸如，但不限於：牛、馬、山羊、綿羊及豬類之個體)、野生動物(不論是在野外園地或動物園中)、研究動物(諸如小鼠、大鼠、兔子、山羊、綿羊、豬、狗、貓，等)、禽類(諸如雞、火雞、鳴鳥，等)，即，用於獸醫學用途之動物。

“約”或“近似”一詞係指在由本技藝之一般技術人士所測定之特定數值之可接受的誤差範圍內，此將部分取決於該數值是如何測量或測定，即，該測量系統之限制。例如：本技藝每次操作時，“約”可指在1個標準差之內或超過1個標準差。或者，與該組成物相關之“約”可指加或減至多20%，宜為至多10%，更宜為至多5%。

【實施方式】

下列實例僅用於說明本發明而不應被理解為在任何方面限制本發明，熟習此技術之人士在閱讀本揭示內容時可清楚明白本發明所包含之多種不同的變化及其均等物。

實例 1

本臨床研究將以多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、平行試驗、彈性劑量研究之形式進行。選擇共約 240 位符合下列標準之住院患者，包括：

1. 第 1 次訪視時年齡介於 18 至 65 歲之男性及女性
2. 患者必須符合 DSM-IV-TR 對第 I 型雙相情感障礙 (由給予結構式臨床面談 (SCID) 來確認)，具有或不具有精神症狀之急性躁狂型或混合型發作的標準。共病診斷，諸如品行障礙、強迫症、焦慮症及藥物濫用可被允許。
3. 患者在第 1 及 2 次訪視時 YMRS 總積分必須 ≥ 20 且下列 YMRS 之項目中有二項之積分至少為 4：應激性、語言、滿足及破壞性/攻擊性行為

本研究期間將為 5 週；3 週之雙盲治療及 2 週之安全性追蹤。篩檢執行期間患者開始住院。在隨機選擇前先進行至多 4 天之無藥物沖洗期。在藥物沖洗期後，仍符合所有合格標準之患者在第 2 次訪視時將被隨機分配一個編號並分配對應於第 1 週之雙盲治療的雙盲研究泡殼包裝藥物。此研究設計顯示於第 1 圖中。

完成 3 週之雙盲治療或在雙盲相期提前中止後，所有患者將繼續另外二週之安全性追蹤。在此期間，患者將在研究者之判斷下依平常接受治療 (TAU)。

給藥攝生法

將符合合格標準之所有患者隨機 (1 : 1 比例) 分至二組

治療組中之一：

(I)安慰劑

(II)3.0-12.0毫克之反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌
啉-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽。

患者將被供應外表一致之含有1.5毫克或3.0毫克之反
式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啉-1-基]-乙基}-N,N-二甲基
胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽或安慰劑的膠囊。

所有研究藥物將被分裝在泡殼包裝中，每週一份。各
卡將含有40個以10行、4排方式排列之膠囊，適用於一週7
天並加上額外3天。泡殼包裝之表面配製提供於表1中。所
有研究藥物將以單次日劑量形式在睡前投服。若有耐受性
問題，給藥可改在早晨；然而，任何改變均需容許二個連
續劑量間至少相隔24小時。

表 1：雙盲研究之給藥攝生法

	治療組： 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-六氫哌啉-1-基] -乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽				
	第0天	第1天	第2天	第3天	第4-21天
第1排	1.5毫克	3毫克	3毫克	3毫克	3毫克
第2排	0	0	3毫克	3毫克	3毫克
第3排	0	0	0	3毫克	3毫克
第4排	0	0	0	0	3毫克
	治療組：安慰劑				
	第0天	第1天	第2天	第3天	第4-21天
第1排	0	0	0	0	0
第2排	0	0	0	0	0
第3排	0	0	0	0	0
第4排	0	0	0	0	0

在第0天和第1天，給予所有患者一個來自泡殼包裝之第1排的膠囊。第2天時可將劑量增加至2個膠囊(第1和2排)，若反應不夠充分則無耐受性之問題。根據反應及耐受性，第3天時可將劑量增加1個膠囊，達到3個膠囊(第1、2和3排)。根據反應及耐受性，自第4天開始可經由增加1個膠囊達到最多4個膠囊(第1、2、3及4排)之劑量。任何劑量之增加將為一次一個膠囊。

增加劑量後若有任何耐受性之問題可在任何時間經由排除最後一排將劑量降回之前的水準。例如：若患者在四個膠囊的劑量下則將第4排排除；若患者在三個膠囊的劑量下則將第3排排除；若患者在二個膠囊的劑量下則將第2排排除。或者，若有耐受性問題則跳過1至2天之劑量。然而，經常改變是不被允許的。

患者之評估

患者之評估時間表顯示於表2中。

表 2：評估時間表

	篩選	基線	雙盲相						安全性追蹤	
	第1次 訪視	第2次 訪視	第3次 訪視	第4次 訪視	第5次 訪視	第6次 訪視	第7次 訪視 ¹	第8次 訪視 ²	第9次 訪視 ²	第10次 訪視 ^{2,3}
研究 天數	至多 4天	0	2	4	7	11	14	21	28	35

- 1：提前出院之程序將在第14天(第7次訪視)執行或在第21天前之任一天(第8次訪視)。若符合標準則患者將出院並以門診患者之身份完成剩餘之研究。
- 2：所有患者均需執行包括那些在隨機化後提早中止者(第2次訪視)。
- 3：結束時之臨床發現將持續追蹤至狀況回復至試驗前的狀態或可被解釋為與研究藥物無關時。若需要時，將安排追蹤訪視。

每次訪視時欲執行之程序的描述提供於下。第8、9及10次訪視可在預定之訪視前或後至多3天內進行。

篩選(第1次訪視)

進行包含/排除標準之檢閱以決定註冊患者之合格性。與患者檢閱研究程序並取得知情同意之文件。當簽署知情同意書時，患者將以連續順序被分配一個獨特的PID。

- 內科及外科、神經及精神科病史
- 取得先前及併存之醫療病史
- 身體檢查(將由研究醫師執行)
- 評估生命徵兆(溫度、高度、重量、血壓(包括直立時之

- 數值)及橈動脈搏(包括直立時之數值))
- 進行 12-導聯 ECG
- 收集血液及尿液樣本以供臨床實驗室測定(血液學、空腹血清化學、尿液分析、泌乳激素、HbA_{1c}、TSH、游離-T4、 β -HCG[在有懷孕可能之婦女中進行的懷孕試驗])
- 收集血液樣本以供測定鋰之濃度(用於篩檢前服用鋰之患者)
- 收集尿液樣本以供藥物篩檢
- 收集供血液酒精濃度測定之樣本
- 進行 SCID 面談
- 執行 YMRS、CGI-S 及 MADRS
- 檢閱包含/排除標準
- 記錄先前及併存之醫療
- 決定沖洗合格性及期間

那些正接受及被懷疑曾接受任何禁藥的患者可能需要至多4天之沖洗期。那些曾酒精中毒或四氫大麻酚/大麻素試驗陽性的患者亦可能需要3天之沖洗期。那些已服用或被懷疑正接受其他非法藥物的患者將需要4天之沖洗期。

基線(第2次訪視)

此次訪視係在第1次訪視後4天內進行。檢閱包含/排除標準；若該患者符合參與研究之標準則被分配一個隨機編號。然後，與患者檢閱研究程序。

- 評估生命徵兆(溫度、重量、血壓(包括直立時之數值))

- 及橈動脈搏(包括直立時之數值))
- 確定在行為評估前至少8小時患者未服用苯並二氮雜草
- 執行 YMRS、CGI-S、陽性和陰性徵候群量表(PANSS)及 MADRS
- 執行 BARS、AIMS 及 SAS
- 檢閱包含/排除標準
- 檢閱自最後一次訪視後之 AEs
- 記錄併存之醫療
- 若該患者符合合格標準則分配其一個隨機編號
- 分發雙盲研究藥物

訪視 3-7

- 評估生命徵兆(溫度、高度、重量、血壓(包括直立時之數值)及橈動脈搏(包括直立時之數值))
- 收集血液及尿液樣本以供臨床實驗室測定(血液學、空腹血清化學及尿液分析(僅在第6次訪視時收集))
- 進行12-導聯 ECG(僅在第6次訪視時)
- 執行 YMRS、CGI-S 及 CGI-I
- 執行 MADRS(僅在第5及7次訪視時)
- 執行 PANSS(僅在第7次訪視時)
- 執行 BARS、AIMS 及 SAS
- 檢閱自最後一次訪視後之 AEs
- 記錄併存之醫療
- 收集所有在先前訪視時分發之未使用的雙盲研究藥物(

僅在第 5、7 及 8 次訪視時)

- 分發研究藥物(僅在第 5 及 7 次訪視時)

訪視 8 或早期中止

- 身體檢查(由研究醫師進行)
- 評估生命徵兆(溫度、重量、血壓[包括直立時之數值]及橈動脈搏[包括直立時之數值])
- 收集尿液藥物篩檢(僅那些在第 7 和 8 次訪視之間出院之門診患者)
- 進行 12-導聯 ECG
- 收集血液及尿液樣本以供臨床實驗室測定(血液學、空腹血清化學、尿液分析、泌乳激素、TSH、游離-T4)及在有懷孕可能之婦女中進行的 β -HCG 懷孕試驗
- 執行 YMRS、CGI-I 及 CGI-S
- 執行 MADRS 及 PANSS
- 執行 BARS、AIMS 及 SAS
- 檢閱自最後一次訪視後之 AEs
- 記錄併存之醫療
- 收集所有在先前訪視時分發之未使用的雙盲研究藥物

訪視 9 及 10

在各患者自研究中釋出前(不論是研究結束或提前中止)，他或她將進行交叉滴定或依研究者認定之需要以適當之醫療穩定之。在研究醫療之最後一個劑量後約 7 和 14

天為所有患者安排二次安全性追蹤訪視(第9及10次訪視)

。

- 評估生命徵兆(溫度、重量、血壓(包括直立時之數值))
- 檢閱自最後一次訪視後之 AEs
- 記錄併存之醫療

其他評估(諸如實驗估計、UDS及ECG)僅在最近一次評估時得到異常發現時或臨床上若需要額外資訊以適當追蹤並管理不利經驗時的這幾次訪視重複進行。

於第10次訪視或為了任何原因提前中止所進行的最後評估中所取得之臨床發現(包括臨床上有意義之實驗室異常)將持續追蹤至狀況回復至研究前之狀態或可被解釋成與研究藥物無關為止。若需要時可在中止之30天內安排追蹤訪視。

功效測量

初級療效評量

楊氏躁狂症等級量表(*Young Mania Rating Scale*)(YMRS)

YMRS(見, 如 Young *et al.*, *Br. J. Psychiatry*, 133, 429-35, 1978)為一種評估躁狂症狀的11種項目量表, 其係根據患者對他(或她)前48小時之狀況的感覺以及醫師在面談時的臨床觀察。該11種項目為振奮之情緒、增加之運動活性-能量、性趣、睡眠、敏感性、說話之速度及量、語言-思考障疑、滿足、破壞性-侵略性行為、外表及內在。異常之嚴重性係在5分(0-4)或9分(0-8)量表上分級; 列

出之分數間的計分是被可鼓勵的。可能之計分範圍係0-60。此計分係由在評估躁狂症患者方面具專門技術之受過訓練的評估者給予。評估及分級應由相同之評估者在一天之相同時間點進行。

二級療效評量

臨床總體印象-嚴重性(CGI-S)

CGI-S(見，如：Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, 1976. Publication ADM 76-338)為一種經由與醫師所觀察之其他患者的嚴重性相比較來測量疾病總體嚴重性的7分量表。在第14天至第21天間出院之患者必須在出院前24小時內進行 CGI-S。此評量將由醫師進行。

其他療效評量

臨床總體印象-改善(CGI-I)

臨床總體印象-改善(CGI-I)(見，如：Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, 1976. Publication ADM 76-338)為一種7分量表，其測量個別患者疾病之整體嚴重性自基線(第2次訪視)開始的變化。GGI-I將由醫師評估。

Montgomery-Asberg 沮喪等級量表(MADRS)

MADRS(見，如 Montgomery and Asberg, *Br. J. Psychiatry*, 134, 382-9, 1979)為一種評估患者在最後一週內之沮喪症狀的臨床醫生分級量表。患者係在評估傷心、厭倦、悲觀、內在壓力、自殺想法、減少睡眠或食慾、專注之困難性及缺乏興趣等10項感覺上被分級。各項目將在一種7分量表上計分，0分反映出無症狀而6分反映出最嚴重之症狀。該量表由在評估患者之沮喪症狀方面具適度經驗的受過訓練之評估者給予。

陽性及陰性症候群量表(PANSS)

PANSS(見，如 Kay *et al.*, *Schizophr. Bull.*, 13, 261-76, 1987)為一種特別發展用來評估精神分裂症患者之陽性及陰性症候群的30種項目分級量表。PANSS 總積分係根據與患者進行結構式臨床面談及自家庭、醫院工作人員或其他可靠之提供資訊者取得的臨床證明資訊來評等。各項目係在7分(1-7)量表上計分並提供9種臨床領域中的積分，包括陽性症候群、陰性症候群、沮喪、綜合指數及一般精神病理學。此量表係由在評估雙相情感障礙及精神分裂症患者方面具專門技術之受過訓練、有經驗的心理評估者給予。

與以安慰劑治療之患者相較下，以反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲鹽基-環己胺氫氨酸鹽來進行上述治療攝生法以治療急性躁狂症(如：

與第 I 型雙相情感障礙相關之急性躁狂症)時預料將顯示出令人驚訝之明顯效力。

本發明並不侷限於由此處所描述之特殊體系的範圍。確實，熟習此技術之人士從前述內容及附圖即可察知除了本文所描述者外之多種不同的本發明之修改體。這類修改亦欲涵蓋於後附之申請專利範圍內。再者，需了解，所有數值皆為近似值且僅供用於描述。

前文及下文中所列舉之所有申請案、專利及刊物之全部揭示內容均併為此文之參考資料。

【圖式簡單說明】

圖 1 示實例 1 之研究設計。

公告本

十、申請專利範圍

1.一種治療上有效量之化合物於製造用於治療急性躁狂症之藥物上之用途，其中，該化合物為反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺及/或其鹽類及/或水合物及/或溶劑化物及/或多形物且該化合物之治療上有效量為3.0至12毫克。

2.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該式(I)之化合物為反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-乙基}-N,N-二甲基胺甲醯基-環己胺氫氯酸鹽及/或其水合物及/或溶劑化物及/或多形物。

3.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該化合物之治療上有效量為3.0毫克。

4.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該化合物之治療上有效量為4.5毫克。

5.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該化合物之治療上有效量為6毫克。

6.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該化合物之治療上有效量為9毫克。

7.如申請專利範圍第1項之用途，其中，該化合物之治療上有效量為12毫克。

8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，該化合物之治療上有效量係分割成一、二、三或四個日劑量。

9.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中，

急性躁狂症與雙相情感障礙有關。

10.如申請專利範圍第9項之用途，其中，該雙相情感障礙為第Ⅰ型雙相情感障礙。

11.如申請專利範圍第9項之用途，其中該雙相情感障礙為第Ⅱ型雙相情感障礙。

12.如申請專利範圍第9項之用途，其中該雙相情感障礙為循環情緒症。

13.如申請專利範圍第1至7項中任一項之用途，其中該急性躁狂症與急性躁狂型及混合型發作有關。

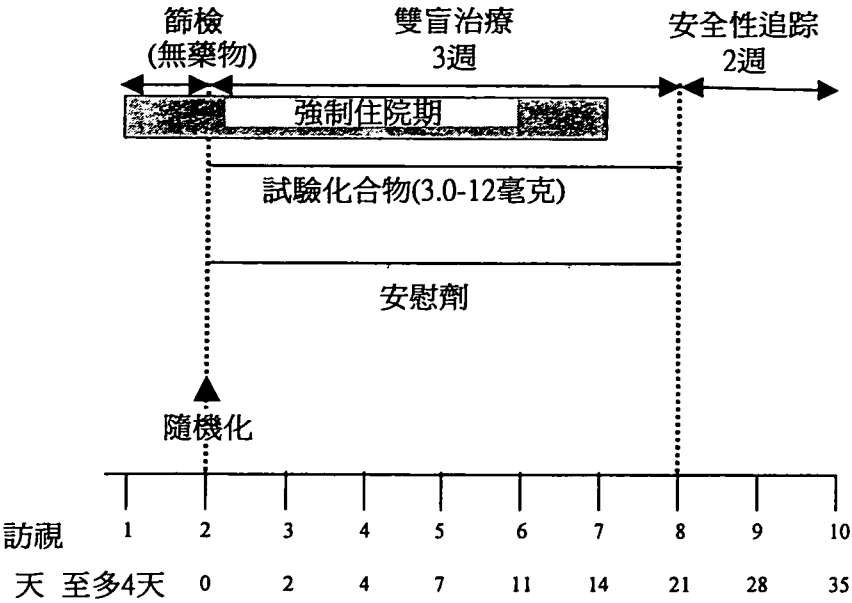


圖 1