



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408293 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102123814

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 03 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4015(2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/05

歐洲專利局

12004987.9

2012/07/05

美國

61/668,063

(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司(德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國

(72)發明人：瑞斯 赫門 RUSS, HERMANN (DE)；丹尼斯 利渥新 DANYSZ, WOJCIECH
(PL)；狄昆迪 安德利 DEKUNDY, ANDRZEJ (PL)；法蘭克 路斯 FRANKE,
LUTZ (DE)；庫巴斯 霍格 KUBAS, HOLGER (DE)

(74)代理人：祁明輝；林素華；涂綺玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：12 共 68 頁

(54)名稱

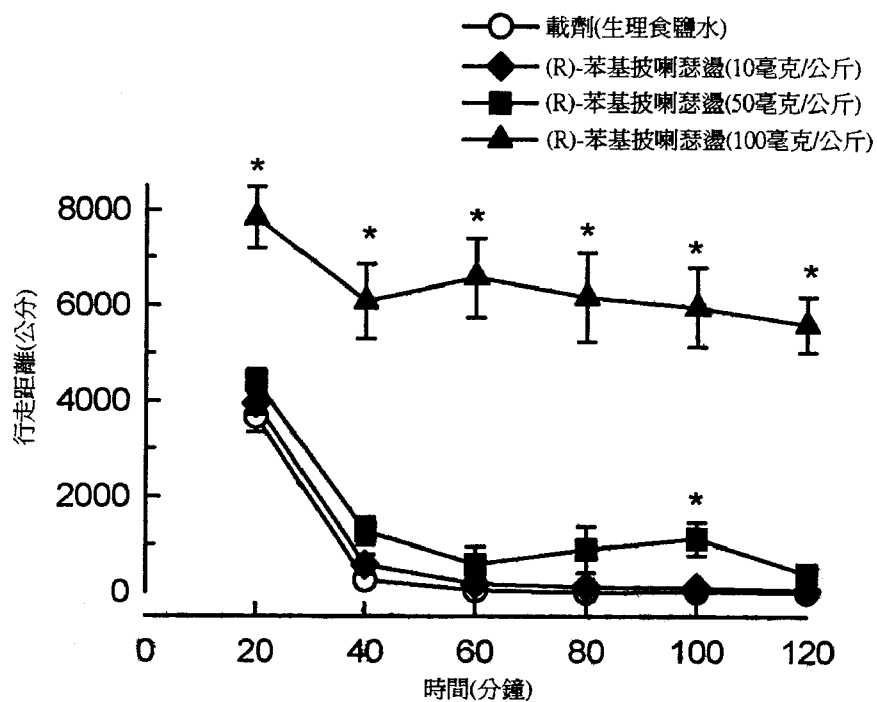
(R)-苯基披喇瑟盪於治療疾病相關疲勞之用途

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

(57)摘要

本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。

(R)-苯基披喇瑟盪對於大鼠活動率(水平活動)之功效



* $p < 0.05$ vs. 載劑和(R)-苯基披喇瑟盪10毫克/公斤；於每個時段以克拉斯卡-瓦立斯單因子變異數分析 (Kruskal-Wallis one-way ANOVA) 的方法對等級(ranks)進行分析，之後進行等級和檢定 (rank sum test)

於測試15分鐘之前以(R)-苯基批喇瑟盪進行腹膜內注射(i.p.)投藥

第 3 圖



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408293 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102123814

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 03 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4015(2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/05

歐洲專利局

12004987.9

2012/07/05

美國

61/668,063

(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司(德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國

(72)發明人：瑞斯 赫門 RUSS, HERMANN (DE)；丹尼斯 利渥新 DANYSZ, WOJCIECH
(PL)；狄昆迪 安德利 DEKUNDY, ANDRZEJ (PL)；法蘭克 路斯 FRANKE,
LUTZ (DE)；庫巴斯 霍格 KUBAS, HOLGER (DE)

(74)代理人：祁明輝；林素華；涂綺玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：12 共 68 頁

(54)名稱

(R)-苯基披喇瑟盪於治療疾病相關疲勞之用途

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

(57)摘要

本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。



日期：102年11月04日

發明摘要

※ 申請案號：102123814

※ 申請日：102.7.3

※IPC 分類：A61K31/4015 (2006.01)
A61P25/16 (2006.01)
A61P43/60 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療疲勞相關疾病之苯基披喇瑟盪之使用/

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT

OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

【中文】

本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。

【英文】

The present invention relates to the efficient treatment of an individual afflicted with fatigue, particularly mental fatigue, associated with certain diseases, particularly diseases of the central nervous system, including Parkinson's disease (PD), the instant treatment comprising administering to the individual an effective amount of (R)-phenylpiracetam or a pharmaceutically acceptable

salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療疲勞相關疾病之苯基披喇瑟盪之使用/

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT
OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system，CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease，PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。

【先前技術】

【0002】 本發明係關於治療患有某些形式疲勞之病患，該些疲勞係有關於疾病，特別是包括帕金森氏症的中樞神經系統疾病。

【0003】 疲勞可包括影響肌肉和/或行動能力的身體性疲勞，以及影響專注力、運動意願和/或意識層次的精神性疲勞。

【0004】 許多使人衰弱的疾病中，特別可見包括影響中樞神經系統和疾病相關疲勞之發展的疾病。例如：帕金森氏症之疲勞、癌症之疲勞、中風後期(post-stroke)之疲勞、耗竭症候群(burn-out syndrome)之疲勞、多發性硬化症(multiple sclerosis)之疲勞、愛滋

病(HIV/AIDS)和其他中樞神經系統感染性疾病之疲勞、肌纖維痛症(fibromyalgia)之疲勞、類肉瘤病(sarkoidosis)之疲勞、類風濕性疾病(rheumatic disorders)之疲勞、肌肉失養症(muscle dystrophies)之疲勞、紅斑性狼瘡(lupus erythematosus)之疲勞、克隆氏症(Morbus Crohn)之疲勞、僵直性關節炎(spondylitis ankylosans，又稱作白赫鐵列夫症(Morbus Bechterew))之疲勞、肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension)之疲勞、憂鬱症(depression)之疲勞、失智症(dementia)之疲勞、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)、慢性中毒(chronic intoxication)之疲勞、創傷性腦損傷(traumatic brain injury)之疲勞、缺氧性腦傷(hypoxic brain damage)之疲勞、如 C 型肝炎的肝感染之疲勞、如原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)的肝硬化(cirrhosis)之疲勞、年老或癌症相關的惡病質(cachexia)之疲勞、肌萎縮性側索硬化(amyotrophic lateral sclerosis，ALS)之疲勞、小兒麻痺症後期(post-polio)之疲勞、重症肌無力(myasthenia gravis)之疲勞。受影響的病患持續性地無法具有任何相關的身體性或精神性活動，或者早已作過短暫的或些微的努力仍飽受疲勞之苦。此種病理性疲勞已顯著地影響患者的生活品質並需要接受治療。

【0005】 疾病相關疲勞(Disease-associated fatigue)必須與健康個體的疲勞症狀區分，更定義如下：健康個體的疲勞症狀是身體與精神受到持久的和/或健康的負擔、工作、精神壓力、過度刺激或受到刺激下、時差、厭煩、或缺乏睡眠下產生自然反應的一種正常結果。健康個體的生理性疲勞為受到體力消耗或壓力之下的

正常反應，且其功能係簡單地為保護身體，以防過度負荷導致損傷。一般而言，此種類型的疲勞在短暫的恢復期後便會自發性地消失。此種類型疲勞並非病理性的且不需接受治療處理。故此類型的疲勞排除在需要用以醫藥治療處理的本發明之外。

【0006】 唯有病理性的疲勞才是本發明之標的，而且除非另有定義，本發明之「疲勞」之術語只會用以代表病理形式的疲勞。

【0007】 此類型疲勞有一種被廣泛接受的量測方法為疲勞嚴重程度量表(Fatigue Severity Scale，FSS)，為自我管理的一維通用 9 項目疲勞評估量表[Krupp et al., Arch Neurol. 46, 1121-23, 1989]。每個項目皆定為 7 分制李特克量表(seven-graded Likert scale)，範圍從完全不同意的 1 分至完全同意的 7 分，如表一所示。疲勞嚴重程度量表總評分(total FSS score)為 9 個項目個別得分之平均值。疲勞嚴重程度量表總評分為 4 或更高並於評估前維持 2 週則可接受而定義為疾病導向疲勞的現象，特別是如帕金森氏症的慢性病。

表一：疲勞嚴重程度量表

項目	
1	當我疲勞時，我的運動意願很低。
2	運動使我疲勞。
3	我很容易疲勞。
4	疲勞干擾我的身體活動功能。

5	疲勞常導致困擾。
6	疲勞使我無法持續身體活動功能。
7	疲勞干擾我執行某項任務與責任。
8	疲勞是我三種最不好的失能症狀之一。
9	疲勞干擾我的工作、家庭、或社交生活。

【0008】 癌症相關疲勞(Cancer-related fatigue)定義為持續性的個人感覺，該感覺可以是身體上和/或情緒上的/或認知上的(精神性)疲憊或虛脫，並且有關癌症或癌症治療，其中該癌症治療係指與近日活動能力不成比例並且嚴重地干擾到平常功能（美國國家癌症聯合中心系統(National Comprehensive Cancer Network (NCCN)指引)。癌症相關疲勞不同於伴隨在日常生活當中的疲勞，其通常為暫時性的並且可經休息後緩解。

【0009】 帕金森氏症是其中一種最常見的慢性神經性疾病。帕金森氏症的典型症狀為肌肉僵硬、顫抖和行動遲緩 (bradykinesia)。如今特別是在患病的早期階段，這些行動上的阻礙都可以各種可用之帕金森氏症藥物作有效的治療。然而，近年來卻日益意識到對於帕金森氏症所謂的非運動行症狀(non-motor symptoms)之治療卻多半缺乏令人滿意的成效[Gallagher et al., Mov Disord. 2010 Nov 15;25(15):2493-500]。非運動症狀包括心血管、泌尿系統和胃腸道的自主神經功能異常(autonomic dysfunctions)、睡眠問題、精神疾病(psychosis)、疼痛、認知缺陷

和疲勞。臨床研究證實，帕金森氏症病患的生活品質下降與疲勞和憂鬱具有最強烈的相關性[Beiske et al. *Mov Disord.* 2010 Oct 30;25(14):2456-60; Beiske and Svensson, *Acta Neurol Scand Suppl.* 2010;(190):78-81]。

【0010】 帕金森氏症之疲勞為多面向的，包括身體性、精神性和一般性層面[Havlikova et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 14, 187-92, 2008; Havlikova et al., *Eur J Neurol.* ;15(5):475-80, 2008; Havlikova et al., *J Neurol Sci.* 270, 107-13, 2008]。帕金森氏症之疲勞的身體性面向與日常生活的行動性與活動性之問題有關。精神性疲勞之面向則影響認知、感情的幸福、和溝通。此外，一般性疲勞係關於病患之身體不適。

【0011】 治療帕金森氏症之疲勞的選擇頗為受限。最近研究及所核准的帕金森氏症用藥已被公開，顯示除了對於運動症狀的主要功效之外，對於疲勞的改善也算中等。這些用藥為單胺氧化酶(monoamine oxidase)抑制劑的雷沙吉蘭(rasagiline)[Rascol et al., *Lancet Neurol.* 10, 415-423, 2011]以及多巴胺(dopamine)促效劑的普拉克索(pramipexole)[Morita et al., *Intern Med.* 50, 2163-2168, 2011]。然而，目前為止仍就沒有提供帕金森氏症病患耐受性良好並具強烈抗疲勞之功效的特定藥物。

【0012】 Karabanov 等人描述一開放式(open-label)試驗中苯基披喇瑟盪對於帕金森氏症之病患的效果[Karabanov et al., *Atmosfera. Nervnye Bolezni* 4, 29-32, 2009]。試驗報告中提到，「疲

勞」為試驗當中受監控的其中一個參數，並且於圖中顯示出苯基披喇瑟盪對於如「一般活動、身體和精神疲勞、衰弱綜合症 (asthenization symptoms)」的組合參數具有正面效果。而 Karabanov 既未發表苯基披喇瑟盪單獨對於疲勞的效果數據，亦未區分疾病相關疲勞以及生理的疲勞。類似地，Kalinskij 與 Nazarov 描述苯基披喇瑟盪對於治療衰弱綜合症(asthenic syndrome)之易疲勞(fatigability)的效果[Kalinskij and Nazarov, Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova, 107, 61-63, 2007]，以及 Akhapkina 等人於「用苯基披喇瑟盪治療衰弱綜合症與慢性疲勞症之功效(Efficacy of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome)」的臨床試驗中提供額外的數據[Akhapkina et al., Atmosfera. Nervnye Bolezni 3, 28-31, 2004]。Karabanov 等人特別強調「衰弱(asthenization)」，此為太空人(健康個體)在經過長期的太空飛行之後所經歷的情況，太空人於返回地球後會感到如疲勞、易怒、缺乏胃口與睡眠障礙等症狀。有趣的是，苯基披喇瑟盪源自於作為「太空藥物(cosmic drug)」之化合物的原始用法[Mendonca et al, Mov. Disord. 22, 2070-2076, 2007]。

【0013】 相反地，所謂的「帕金森氏疲勞」為只有發生在帕金森氏症患者身上之疾病相關疲勞的特殊實施例。如同 Friedman JH 等人的關鍵評估所透露，在帕金森氏症患者身上使用普通的疲勞量表將造成問題[Mov. Disorders, 25, 805-822, 2010]。Brown RG

等人[Parkinsonism Related Disorders 2005, 11(1):49-55]發展出一種帕金森氏疲勞量表(Parkinson Fatigue Scale)，以排除可能發生在一部分疲勞經歷中但也可能獨立地發生在帕金森氏症當中的情緒與認知特徵。由受影響的病患本身報導出此帕金森氏疲勞量表的 16 個明確項目，並且這些項目能夠清楚地區隔出帕金森氏特定類型之疲勞以及其他類型之疲勞，其中由二進制計算(binary calculation)所得出的截止分數為 7。然而，以帕金森氏疲勞量表分析單獨與帕金森氏症相關的精神疲勞並不是非常適合。

【0014】 因此，儘管事實上已有對於疾病相關疲勞的治療作過許多嘗試而發展出藥劑，但是目前為止的這些嘗試在病患身上並不見臨床上有意義的成功。

【0015】 因此，對於確認出治療疾病相關疲勞的藥劑上仍然有大量的需求，特別是治療疾病相關的精神性疲勞。

【0016】 目前並未有通常技術者達成或提議本發明所提供之解決問題的方法，也就是一特定化合物的使用方法。

【發明內容】

【0017】 本發明係關於一種治療疾病相關疲勞的方法，特別是在疾病相關的精神性疲勞個體所需的方法，包括給予一有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽。

【0018】 在本發明方法的一些實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪係為(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽((R)-phenylpiracetam

hydrochloride)。

【0019】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為帕金森氏症之疲勞。

【0020】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為帕金森氏症之精神性疲勞。

【0021】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為癌症之疲勞。

【0022】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為癌症之精神性疲勞。

【0023】 在本發明方法的一些實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍內投藥。

【0024】 在本發明方法的更進一步實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥。

【0025】 在本發明方法的又更進一步實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以在約 50 毫克/天至約 300 毫克/天的範圍內投藥。

【0026】 在本發明方法的又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係每日 1 次投藥，特別是在約 200 毫克、每日 1 次之劑量之下投藥。

【0027】 在本發明方法的又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以多重劑量之方式投藥，例如每日 2 次

(b.i.d.)或每日 3 次，特別是以每日 2 次，特別是在約 100 毫克、每日 2 次之劑量之下投藥。

【0028】 在本發明方法的更進一步實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以從約 50 毫克開始投藥，並從 50 毫克的劑量增加直到所需的治療功效達成，但最大值為約 400 毫克/天的劑量。

【0029】 在本發明方法的又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以一口服製劑形式投藥。

【0030】 在另一層面，本發明係關於包括(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，用以治療疾病相關疲勞。

【0031】 在本發明之醫藥組合物的一些實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪係為苯基披喇瑟盪鹽酸鹽。

【0032】 在本發明之醫藥組合物的一些實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽係以在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍內投藥。

【0033】 在本發明之醫藥組合物的更進一步實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥。

【0034】 在又更進一步實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽係以在約 50 毫克/天至約 300 毫克/天的範圍內投藥，特別係以在約 50 毫克/天至約 150 毫克/天的範圍內投藥。

【0035】 在本發明之醫藥組合物的又一實施例中，(R)-苯基

披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽(例如(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽)係以每日 1 次投藥，特別係約 200 毫克、每日 1 次投藥，係以每日 2 次投藥，特別係約 100 毫克、每日 2 次，或每日 3 次投藥，特別係以每日 1 次或每日 2 次投藥。

【0036】 在又更進一步實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以從約 50 毫克開始投藥，並從 50 毫克的劑量增加直到所需的治療功效達成，但最大值為約 400 毫克/天的劑量。

【0037】 在本發明之醫藥組合物的又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以一口服製劑形式投藥。

【圖式簡單說明】

【0038】

第 1 圖顯示在腦內的微量透析中，(R)-苯基披喇瑟盪可增加大鼠紋狀體細胞外的多巴胺程度。

第 2 圖顯示(R)-苯基披喇瑟盪的濃度，該濃度在腹膜內投藥後由腦內的微量透析所確定，其中多巴胺轉運蛋白的親合力大約為 13 微莫耳(μM)。

第 3 圖顯示(R)-苯基披喇瑟盪可增加大鼠(測試 15 分鐘之前進行腹膜內投藥)的活動率(水平活動)。(* : $p < 0.05$ vs.載劑(vehicle)，於每個時段對等級(rank)進行克拉斯卡-瓦立斯單因子變異數分析(Kruskal-Wallis one-way ANOVA)，之後進行等級和檢定(rank sum test))

第 4 圖顯示中樞神經系統中(R)-苯基披喇瑟盪的腦波掃描。

第 5 圖顯示進步比測試(progressive ratio test)的結果，以確定(R)-苯基披喇瑟盪相較於安非他命(amphetamine)對於運動意願的影響。

第 6 圖顯示進步比測試(progressive ratio test)的結果，以確定(R)-苯基披喇瑟盪相較於甲基芬尼特(methylphenidate)對於運動意願的影響。

第 7 圖顯示成本效益測試(cost benefit test)的結果，以確定(R)-苯基披喇瑟盪相較於安非他命(amphetamine)對於運動意願的影響。

第 8 圖顯示成本效益測試(cost benefit test)的結果，以確定(R)-苯基披喇瑟盪相較於甲基芬尼特(methylphenidate)對於運動意願的影響。

第 9 圖顯示(R)-苯基披喇瑟盪對於大鼠旋轉的影響，其中該大鼠受到單側黑質(substantia nigra, SNc)損傷(帕金森氏症的實驗模式)。

第 10 圖顯示(R)-苯基披喇瑟盪對於鎮靜(sedation)的功效，其中鎮靜係由舌根鹼(reserpine)(5 毫克/公斤)和 α -甲基色胺酸(α -methyl-p-tyrosine, α -MT)(250 毫克/公斤)所產生。

第 11 圖顯示(R)-苯基披喇瑟盪對於鎮靜(sedation)的功效，其中鎮靜係由哈泊度(haloperidol)(0.2 毫克/公斤)所產生。

第 12 圖顯示(S)-苯基披喇瑟盪在劑量 50 毫克/公斤(第 12A 圖)與 100 毫克/公斤(第 12B 圖)之下對於運動減退(hypokinesia)的功效，其中運動減退係由哈泊度(haloperidol)(0.2 毫克/公斤)所產

生。

【實施方式】

【0039】 與以往的疾病相關疲勞之治療方式相比，特別是疾病相關精神性疲勞之治療方式，本發明之特徵在於目前為止仍未知之苯基披喇瑟盪的治療功效，其可能至少一部分基於(R)-苯基披喇瑟盪之作爲多巴胺再攝取抑制劑的新發現活性。

【0040】 因此，本發明關於(R)-苯基披喇瑟盪及其任何之鹽、溶合物(solvates)、共軛物(conjugates)之使用，其至少擁有多巴胺再攝取轉運蛋白(dopamine re-uptake transporter)之抑制活性。

【0041】 因此，本發明之一特別方面係有關於治療疾病相關疲勞的方法，特別是在疾病相關神經性疲勞之所需方法，包括給予一有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽，以改善此類疾病相關疲勞，以及以醫藥組合物包括(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽用於此類治療。

【0042】 本領域之通常知識者明瞭「苯基披喇瑟盪」的術語係表示化合物 4-苯基-2 吡咯烷酮-1-乙醯胺($C_{12}H_{14}N_2O_2$; MW 218.3 g/mol)。苯基披喇瑟盪又稱作 fenotropil、phenotropyl、fenotropyl、carphedon 或 phenotropil，並且於俄國發展，以 "Phenotropil®" 之名爲可使用的處方藥。如此處所示，苯基披喇瑟盪指的是該物質以及其醫藥上可接受之鹽。

【0043】 苯基披喇瑟盪具有光學活性並且爲外消旋物

(racemate)的兩個對掌異構物(enantiomers)，該些對掌異構物為(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)與(S)-苯基披喇瑟盪((S)-phenylpiracetam)。國際非專有名稱(International Nonproprietary Name，INN)已將「芳妥瑟盪(Fonturacetam)」指派給外消旋的苯基披喇瑟盪。於西元 2006 年之優先權日期的國際專利申請中第一次揭露兩種掌型異構物的區隔，並證實(R)-掌型異構物主要負責藥理活性(WO 2007/104780)。(R)-苯基披喇瑟盪於偵測抗憂鬱劑、止痛藥、肌肉鬆弛劑、精神興奮劑影響之動物模式中顯示出更為顯著的活性。此專利揭示(R)-苯基披喇瑟盪作為抗憂鬱劑、壓力保護藥劑(stress-protective agent)、活動率調節劑(modulator of locomotor activity)、肌肉鬆弛劑、和鎮痛劑之使用。

【0044】 (R)-苯基披喇瑟盪之更多詳細的藥理數據最近由同一作者公開(Zvejniece et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol. 109, 407-12, 2011)。於曠野實驗(open-field test)中發現苯基披喇瑟盪對於活動率(locomotor activity)的顯著增加，而(R)-苯基披喇瑟盪的效果只較(S)-苯基披喇瑟盪稍微強烈一些。在憂鬱症模式的強迫游泳實驗(forced swim test)中，(R)-苯基披喇瑟盪的效果也只較(S)-苯基披喇瑟盪稍微強烈一些。然而，於被動迴避試驗(passive avoidance test)中，(R)-苯基披喇瑟盪較(S)-苯基披喇瑟盪更加顯著地增強記憶功能。作者總結認為，這些結果可能對於臨床上苯基披喇瑟盪之光學單純異構物的使用相當重要。

【0045】 於本發明人對於(R)-苯基披喇瑟盪作為多巴胺再攝

取轉運蛋白抑制劑之驚人發現之前，苯基披喇瑟盪明確的藥理機轉仍未被闡明。於藥理實驗中發現，苯基披喇瑟盪可活化操作行為、抵制丹祈屏(diazepam)的心理憂鬱(psychodepressant)效果、抑制旋轉之後眼球震顫(post-rotational nystagmus)、和防止逆向失憶症(retrograde amnesia)的發展。苯基披喇瑟盪也展現出抗痙攣的效果(Bobkov et al., Biull Eksp Biol Med. 95, 50-53, 1983)以及在腦缺血實驗中具有有一些神經保護活性(Tiurenkov et al., Eksp Klin Farmakol., 70, 24-29, 2007)。因此，苯基披喇瑟盪展現出至今仍未完全明確的額外藥理效果，而且這些效果顯示出苯基披喇瑟盪與其他單純多巴胺再攝取轉運蛋白抑制劑之間的區別。

【0046】 苯基披喇瑟盪對人類給予口服投藥，並顯示 3-5 小時的半衰期。有少數的小規模探索性臨床試驗主要發表於德國期刊當中，顯示攝取苯基披喇瑟盪可能與一些情況和疾病的改善有所連結，包括:衰弱症、腦創傷自發性阻礙[Kalinskij and Nazarov, Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 107, 61-63, 2007]、腦器官損傷[Savchenko et al. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.,105, 22-26, 2005]、癲癇[Bel'skaia et al. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 107, 40-43, 2007; Lybzikova et al., Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.108, 69-70, 2008]、口腔問題[Novikova et al. Stomatologiiia (Mosk).87, 41-45, 2008]、血管性腦病變[Gustov et al. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.106, 52-53, 2006]。苯基披喇瑟盪對於中風上免疫結果的效果也已被描述[Gerasimova et al.,

Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 105, 63-64, 2005]。

【0047】 根據俄國所核准的藥品仿單，苯基披喇瑟盪為促智藥物，具有顯著的抗健忘之作用、對於腦部的統合活動(integrative activity)具有直接的活化功效、幫助鞏固記憶、改善專注力和精神的表現、幫助學習過程、增加腦半球間訊息的傳遞、增加腦組織對於缺氧與毒性作用的抵抗力、具有抗痙攣和抗憂鬱的效果、調節中樞神經系統的活化與抑制過程、和改善情緒。苯基披喇瑟盪更對於大腦的新陳代謝與血液週期具有正面的效果，可刺激氧化還原反應的過程以及藉由利用葡萄糖使能量潛力增加，改善腦中缺血區域的區域性血流。苯基披喇瑟盪增加腦中正腎上腺素、多巴胺與血清素的含量，而並不影響 γ -氨基丁酸(GABA)的程度，與 GABAA 和 GABAB 受體皆無關聯，對於腦中自發性的生物電活動(bioelectric activity)亦無明顯的效果，亦不影響呼吸及心血管系統。苯基披喇瑟盪無顯著的利尿功效，於治療期間也沒有食慾減退的功效。根據俄國的藥品仿單，苯基披喇瑟盪的刺激功效顯示其具有提供運動反應之適當功效以及增強運動表現的能力。藥物之適當的精神興奮劑功效伴隨有鎮痛活性，並且可改善情緒，具有一些止痛功效並提高疼痛的低限(threshold)。苯基披喇瑟盪的適應原功效(adaptogenic effect)顯示其可以增加對於下列壓力情形的抵抗力：過度的精神與身體超載、疲勞、運動減退(hypokinesia)、固定不動和低溫。

【0048】 因此，雖然苯基披喇瑟盪顯然地已成為健康病患用

於包括壓力相關疲勞治療的處方用藥，但迄今仍未將苯基披喇瑟盪關聯於非病理性或病理性類別之疲勞的治療。

【0049】 本發明所使用「疾病相關疲勞」一詞係指病理性疲勞，其獨立於因體力消耗或壓力所致的正常反應之疲勞類型(稱為週邊疲勞)。週邊疲勞係指肌肉疲勞，且由重複的肌肉收縮所引起(如：體育運動)[Chaudhuri and Behan, J Neurol Sci. 179 (Suppl. 1-2), 34-42, 2000; Chaudhuri and Behan, Lancet. 363, 978-988, 2004]。

【0050】 疾病導向的疲勞並非由肌肉過度使用或中樞神經之外的身體不適所導致。此重要疲勞為帶有疾病相關精神性疲勞症狀的個人感覺(注意力不集中、記憶力衰退、與言語困難之個人感覺)以及疾病相關身體性疲勞(筋疲力盡與缺乏能量之個人感覺)。此個人疾病相關疲勞起源於中樞神經系統中多巴胺相關系統失調之特殊實施例，特別是缺乏多巴胺與潛在的體內恆定改變，導致不正常程度的持續疲憊、衰弱或虛脫。

【0051】 如上所述，疲勞嚴重程度量表為此類型疲勞廣為接受的量測方式。

【0052】 在一些特別的實施例中，疲勞嚴重程度量表之評分至少為 4。

【0053】 在一些特別的實施例中，疲勞嚴重程度量表之評分至少為 4 並維持至少 2 週。

【0054】 在一些特別的實施例中，疾病相關疲勞為特別是缺

乏多巴胺的疲勞，該疲勞有關於或起因於多巴胺相關系統失調。

【0055】 本發明所使用「個體」一詞係指包括如動物與人類的哺乳類。

【0056】 本發明所使用「治療」一詞係指減輕或緩和個體至少一種的疾病症狀。本發明「治療」一詞亦意指阻止、延遲發病(即疾病於臨床表現之前的時期)和/或降低疾病發展或惡化之風險。因此，本發明所使用之「治療」係包括修正的、治療的和症狀的治療。

【0057】 應用於劑量或量的「治療有效」一詞係意指給予所需的哺乳類投藥時足以導致所需活性的化合物或醫藥組合物之量。

【0058】 本發明所使用與組合物相關之「醫藥上可接受」一詞係指當給予如人類的哺乳類投藥時此類組合物的分子體(molecular entities)和其他成分為身體可承受的且無產生典型的不良反應。「醫藥上可接受」一詞亦可指聯邦或州政府的監管機構所核准或美國藥典或其他公認藥典所列舉出，適用於特別是人類的哺乳類。

【0059】 「鹽」一詞係定義為包含不同電荷成分的化學藥物。「鹽」一詞亦包括水合物或溶合物。

【0060】 (R)-苯基披喇瑟盪可依據發明中任何一種醫藥上可接受之鹽、溶劑合物和軛合物的形式使用。本發明任何(R)-苯基披喇瑟盪的引用也應了解為此類鹽、溶合物和共軛物。

【0061】 在一些實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪係為(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽。

【0062】 在本發明的一些實施例中，疾病相關疲勞係選自下列的疲勞：帕金森氏症之疲勞、癌症之疲勞、中風後期(post-stroke)之疲勞、耗竭症候群(burn-out syndrome)之疲勞、多發性硬化症(multiple sclerosis)之疲勞、愛滋病(HIV/AIDS)和其他中樞神經系統感染性疾病之疲勞、肌纖維痛症(fibromyalgia)之疲勞、類肉瘤病(sarkoidosis)之疲勞、類風濕性疾病(rheumatic disorders)之疲勞、肌肉失養症(muscle dystrophies)之疲勞、紅斑性狼瘡(lupus erythematosus)之疲勞、克隆氏症(Morbus Crohn)之疲勞、僵直性關節炎(spondylitis ankylosans，又稱作白赫鐵列夫症(Morbus Bechterew))之疲勞、肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension)之疲勞、憂鬱症(depression)之疲勞、失智症(dementia)之疲勞、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)、慢性中毒(chronic intoxication)之疲勞、創傷性腦損傷(traumatic brain injury)之疲勞、缺氧性腦傷(hypoxic brain damage)之疲勞、如 C 型肝炎的肝感染之疲勞、如原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)的肝硬化(cirrhosis)之疲勞、年老或癌症相關的惡病質(cachexia)之疲勞、肌萎縮性側索硬化(amyotrophic lateral sclerosis，ALS)之疲勞、小兒麻痺症後期(post-polio)之疲勞、和重症肌無力(myasthenia gravis)之疲勞。

【0063】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係指帕金森氏症之

疲勞。

【0064】 在一些實施例中，本發明係有關於帕金森氏症疲勞關聯之症狀的治療，特別是失去活力、缺乏運動意願、懶散、虛脫、疲倦、和衰竭。

【0065】 如上所述，帕金森氏疲勞量表為此類型疲勞廣為接受的量測方式。

【0066】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為帕金森氏症之精神性疲勞。

【0067】 在一些實施例中，帕金森氏疲勞量表之評分至少為7。

【0068】 在一些實施例中，帕金森氏疲勞量表之評分至少為7並維持至少2週。

【0069】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為癌症之疲勞。

【0070】 在一些實施例中，疾病相關疲勞係為癌症之精神性疲勞。

【0071】 在一些實施例中，本發明係關於帕金森氏症患者睡眠相關問題的治療方法，對於患者的生活品質，特別是一般的疲憊與睡意具有顯著的影響。

【0072】 在本發明方法的一些實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以在約1毫克/天至約400毫克/天的範圍內投藥。

【0073】 本發明之「約」一詞係指介於90%和110%之間的給

定值或範圍，換句話說，「約 100」係指「介於 90 和 110 之間」。在較狹隘的實施例中，「約」一詞意指介於 95%和 105%之間的給定值或範圍，或介於 98%至 102%之間的給定值或範圍，或介於 99%至 101%之間的給定值或範圍。

【0074】 在本發明方法更進一步的實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥。

【0075】 在又一個實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以在約 50 毫克/天至約 300 毫克/天的範圍內投藥，特別係在約 50 毫克/天至約 150 毫克/天的範圍內投藥。

【0076】 在本發明方法的又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽(例如(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽)係以每日 1 次投藥，特別係約 200 毫克、每日 1 次投藥。

【0077】 在本發明方法的又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以多重劑量之方式投藥，例如每日 2 次(b.i.d.)或每日 3 次，特別是以每日 2 次，特別是在約 100 毫克、每日 2 次之劑量之下投藥。

【0078】 本發明方法亦提供包括(R)-苯基披喇瑟盪治療有效量的醫藥組合物。該醫藥組合物更包括所有醫藥上可接受的載體或賦形劑。該醫藥組合物可調製成如每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥。

【0079】 應用於本發明醫藥組合物的「載體」一詞係指稀釋

液、賦形劑、或載劑，與如(R)-苯基披喇瑟盪的活性化合物一同投藥。此類醫藥載體可能為無菌液體，諸如水，生理食鹽水溶液，水性葡萄糖溶液，水性甘油溶液，及油，包括那些微石油、動物、蔬菜或合成來源者，如花生油、大豆油、礦物油、和芝麻油等。合適之醫藥載體描述於「"Remington's Pharmaceutical Sciences" by A.R. Gennaro, 20th Edition」中。

【0080】 活性成分(如(R)-苯基披喇瑟盪)或本發明的組合物可能用以治療至少其中一種所提及的疾病，其中治療係採用或適當地準備為本發明所揭露的特定投藥(例如每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥)。為此，藥品仿單和/或病患指示包含有相應的訊息。

【0081】 活性成分(如(R)-苯基披喇瑟盪)或本發明的組合物可能用作藥品製造以治療至少其中一種所提及的疾病，其中藥品係採用或適當地準備為本發明所揭露的特定投藥(例如每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥)。為此，藥品仿單和/或病患指示包含有相應的訊息。

【0082】 根據本發明，(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽的劑型可為固態、半固態或液態調製劑。

【0083】 (R)-苯基披喇瑟盪可經由不同的應用途徑投藥。口服及腸胃外的途徑為較佳的投藥途徑。(R)-苯基披喇瑟盪可調製成經調味之液體、膠囊或錠片。

【0084】 為了以錠片或膠囊形式口服投藥，(R)-苯基披喇瑟

盪可與非毒性之醫藥上可接受之賦形劑組合。

【0085】 最佳的治療有效劑量可經實驗確定以考慮確切的投藥模式、投藥形式、投藥所針對之指徵、牽涉之個體(如體重、健康、年齡、性別等)以及負責之醫師或獸醫師的偏好和經驗。

【0086】 本發明活性成分對於人類的每日合適之治療劑量係在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍(基於游離基(free base)的(R)-苯基披喇瑟盪)，如約 25 毫克/天至約 350 毫克/天，或約 50 毫克/天至約 300 毫克/天，特別是 200 毫克/天。在另一設定中，每日劑量可能依體重調整，如以約 200 毫克/天的劑量對體重達 80 公斤的患者投藥或以約 240 毫克/天的劑量對體重大於或等於 80 公斤的患者投藥。在又一設定中，(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽係以在從約 50 毫克/天起始的範圍內投藥，並從 50 毫克/天的劑量增加直到所需的治療功效達成，但最大值為約 400 毫克/天的劑量。並且，由於生物可利用性的降低，在修正的釋放調劑中可給予更高的每日活性成分的投藥總量，如達到約 500 毫克/天。(R)-苯基披喇瑟盪及其醫藥上可接受之鹽、溶合物、軛合物或衍生物，如(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽，可調整相應的劑量以使用等克分子(equimolar)的量。

【0087】 (R)-苯基披喇瑟盪可能係以單一的抗疲勞製劑或與一或更多的額外醫藥製劑結合的方式投藥以治療疲勞，特別是治療精神性疲勞。

【0088】 在一些特別的實施例中，該一個或多個的額外醫藥

製劑選自雷沙吉蘭或普拉克索。

【0089】 在另一實施例中，包括(R)-苯基披喇瑟盪的醫藥組合物可能更包括本發明所定義的至少一額外活性製劑，其中特別是治療疲勞相關疾病的額外活性製劑。在一些特別的實施例中，該疾病是帕金森氏症。

【0090】 在又一實施例中，(R)-苯基披喇瑟盪與一藥物共同投藥，以增加(R)-苯基披喇瑟盪治療的耐受度，和/或減少(R)-苯基披喇瑟盪治療相關的至少一副作用。

實施例

【0091】 以下實施例係用以描述本發明，但並非用以限定本發明。

第一實施例：確定(R)-苯基披喇瑟盪之標的

【0092】 利用功能性的單氨轉運蛋白分析(monoamine transporter assays)以確定(R)-苯基披喇瑟盪之潛力藥物標的。

【0093】 以穩定表現多巴氨轉運蛋白的重組中國倉鼠卵巢(Recombinant Chinese hamster ovary(CHO))細胞 CHO-K1(ATCC® CCL-61™)進行培養。細胞(2×10^5 /毫升)與測試化合物(test compound)和/或載劑(vehicle)在經調整的 pH7.1 Tris-HEPES 緩衝液中於 25 °C 先培養(pre-incubated)20 分鐘，然後再加入[氚]-多巴胺([^3H]-dopamine)另外培養 15 分鐘。以 10 微莫耳濃度(μM)諾米

芬辛(nomifensine)確定非專一(Non-specific)訊號。接著將細胞溶解於 1%十二烷基硫酸鈉溶解緩衝液(SDS lysis buffer)。若測試化合物組其[氘]-多巴胺的攝取(uptake)相對於載劑的控制組減少 50%或更多($\geq 50\%$)則表示化合物具有顯著的抑制活性。化合物篩選為 10, 1, 0.1, 0.01 和 0.001 微莫耳濃度(μM)。僅在觀察到顯著的攝取抑制時, 將這些同樣濃度的化合物同時地加入未經處理的(untreated)細胞之個別組別中以評估可能的化合物誘導(compound-induced)之細胞毒性。

【0094】 以表達正腎上腺素(norepinephrine)轉運蛋白的重組馬-達二氏犬腎(Madin Darby canine kidney, MDCK)細胞(NBL-2)(ATCC® CCL-34™)培養 2 週。細胞(1×10^5 /毫升)與測試化合物(test compound)和/或載劑(vehicle)在經調整的 pH7.1 Tris-HEPES 緩衝液中於 25 °C 先培養(pre-incubated)20 分鐘, 然後再加入 5 奈米莫爾濃度(nM)的[氘]-正腎上腺素($[^3\text{H}]$ - norepinephrine)另外培養 15 分鐘。從溶解的細胞取得溶解產物並計算以確認[氘]-正腎上腺素($[^3\text{H}]$ - norepinephrine)的攝取。若化合物相對於 10 微莫耳濃度的脫甲丙咪(desipramine)其[氘]-正腎上腺素($[^3\text{H}]$ - norepinephrine)的減少達 50%或更多則表示其具有顯著的抑制活性。化合物篩選為 10, 1, 0.1, 0.01 和 0.001 微莫耳濃度(μM), 僅在觀察到顯著的攝取抑制時, 將這些同樣濃度的化合物同時地加入未經處理的(untreated)細胞之個別組別中以評估可能的化合物誘導(compound-induced)之細胞毒性。

【0095】 這些醫藥上的實驗顯示在功能性分析中 13 微莫耳濃度(μM)的(R)-苯基披喇瑟盪對於神經性多巴胺再攝取轉運蛋白(dopamine re-uptake transporter)的親和力。

【0096】 在微量透析實驗中顯示，在行為上(R)-苯基披喇瑟盪的活性劑量為 100 毫克/公斤時，腦中細胞外液之多巴胺游離濃度(free concentration)達 50 微莫耳濃度(μM)；當(R)-苯基披喇瑟盪劑量為 50 毫克/公斤時，多巴胺游離濃度則為 20 微莫耳濃度(μM)。

○ 【0097】 這些濃度相當高而足以推測多巴胺再攝取轉運蛋白係為腦中的相應標的。

第二實施例：利用腦中的微量透析以量測大鼠的紋狀體中(R)-苯基披喇瑟盪對於細胞外的多巴胺程度-第 1 圖

測試項目

○ 【0098】 (R)-苯基披喇瑟盪溶解於生理食鹽水中並採用腹膜內注射(i.p.)。

動物

【0099】 實驗中使用 Sprague-Dawley 成年雄性大鼠($n=5$ ，約 300 克，Harlan，荷蘭)。動物進行手術後，個別飼養(籠 30 公分 x30 公分 x40 公分)在具有食物與水的標準環境中並可任意採食(ad libitum)。手術後之恢復期至少為 48 小時。

手術

【0100】 以異氟烷(isoflurane)(2%，800 毫升/分鐘氧氣)對大鼠進行麻醉，放置於立體定位儀(Kopf.儀器，美國)。I 形探針(Hospal AN 69 膜，暴露表面 3 毫米，Brainlink，荷蘭)插入紋狀體。探針尖端之座標為：後端(AP)=對於前囟(bregma)+0.9 毫米，側面(L)= 對於中線+3.0 毫米，腹面(V)= 對於硬腦膜(dura)-6.5 毫米(Paxinos, G., and Watson, C. (1982) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego)。

微量透析實驗

【0101】 手術後進行 24-48 小時的實驗。實驗當天，探針以可撓性聚二醚酮(PEEK)管與微灌流幫浦(Syringe pump UV 8301501, Univentor, Malta)連結並且使用人工腦脊液(aCSF)在流速 1.5 微升/分鐘($\mu\text{l}/\text{min}$)下灌流，該人工腦脊液包括 147 毫莫耳濃度(mM)氯化鈉，3.0 毫莫耳濃度(mM)氯化鉀，1.2 毫莫耳濃度(mM)氯化鈣，與 1.2 毫莫耳濃度(mM)氯化鎂。利用自動化部分(fraction)收集器(Univentor 820 Microsampler, Antec, 荷蘭)收集 20 分鐘至 120 分鐘的微量透析樣品，並儲放於-80 °C 冰箱以待分析。實驗之後將大鼠予以犧牲並移除其腦。對腦進行冠狀切片並根據如上所述的 Paxinos and Watson 對每個探針的位置採取組織學上地確認。

確定多巴胺(DA)與 3,4-二羥基本乙酸(3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)

分離多巴胺與 3,4-二羥基苯乙酸

【0102】 將樣品注射至高效能液相層析儀(HPLC)管柱中(逆相，顆粒大小 3 微米(μm)，C18，Thermo BDS Hypersil column，150 x 2.1 毫米，Thermo Scientific，美國)，以冷藏的微取樣系統操作，該系統由注射器幫浦(Gilson，model 402，法國)，多管柱注射器(Gilson，model 233 XL，法國)，和溫度調節器(Gilson，model 832，法國)所組成。利用移動相進行層析分離，該移動相包括醋酸鈉緩衝液(6.15 克/升)，甲醇(2.5% v/v)，Titriplex(250 毫克/升)，辛烷磺酸(1-octanesulfonic acid，OSA，150 毫克/升)，並以冰醋酸調整至 pH4.1(等強度)。藉由高效能液相層析儀幫浦(Shimadzu，model LC-10AD vp，日本)使移動相在系統中的流速為 0.35 毫升/分鐘。

偵測

【0103】 利用高效能液相層析分離與電化學偵測以確定同一樣品中多巴胺與 3,4-二羥基苯乙酸之濃度。利用穩壓器(potentiostat，Antec Leyden，model Intro，荷蘭)並配有對銀/氯化銀(Antec Leyden，荷蘭)設定為+500 毫伏特(mV)的玻璃碳電極以電化學偵測多巴胺與 3,4-二羥基苯乙酸。以層析數據系統(Chromatography Data System，Shimadzu，class-vp，日本)軟體分

析數據。使用外標準法以定量濃度。

統計分析

【0104】 當傳輸器的程度穩定之後，將四個連續性的處理前微量透析樣品作為基準線，該四個樣品間的差異值小於 50%並將其平均值設為 100%。每個部分(fraction)的傳輸器濃度皆表示為基準線的百分比 $\pm$ 平均值標準誤差($\% \pm \text{SEM}$)。

結果

【0105】 結果顯示(R)-苯基披喇瑟盪增加紋狀體中的多巴胺濃度。

第三實施例：利用腦微量透析測量(R)-苯基披喇瑟盪在腦中的濃度-第 2 圖

主題

【0106】 研究中的成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠飼養於標準環境之中。所有的實驗皆進行於大鼠在白日-黑夜週期中的光照時期。

手術

【0107】 以戊巴比妥(pentobarbital)麻醉動物，根據前述的

Paxinos and Watson 圖冊，於尾狀核殼(caudatus putamen, CPu；相對於前囟(bregma) AP: +0.1, LM: ± 2.6 , DV: -3.2 毫米；-3.3 毫米雙耳(interaural))單側植入矽化導管(MAB 6.14.IC) (MAB, Stockholm, 瑞典)。大鼠於手術後至少恢復 3 天才進行微量透析實驗。

微量透析

○ 【0108】 微量透析實驗進行於動物家籠之中。降低微量透析探針(MAB 6.14.4.; 暴露出之膜長度 4 毫米, 聚醚(polyethersulfone, PES)膜; MAB; Stockholm; 瑞典)以穿過導管並進入尾狀核殼(探針尖端的腹側位置於顱骨-7.2 毫米的參考位置上), 於整個測試期間皆留於此處, 於取樣前達約 12 小時。

○ 【0109】 以人工腦脊液灌流探針, 利用 CMA 102 灌流幫浦(CMA, Solna, 瑞典)使流速達 2 微升/分鐘($\mu\text{l}/\text{min}$)。該人工腦脊液之組成爲: 147 毫莫耳體積(mM)鈉離子, 2.7 毫莫耳體積(mM)鉀離子, 1.2 毫莫耳體積(mM)鈣離子, 0.85 毫莫耳體積(mM)鎂離子, 0.04 毫莫耳體積(mM)抗壞血酸(ascorbic acid)。以頭部栓繩系統(head block tether system, Instech, Plymouth Meeting, 美國)將動物與雙通道液體轉動軸(dual channel liquid swivel)375/D/22QM(Instech, Plymouth Meeting, 美國)連結。使用氟化乙烯-丙烯共聚物(FEP)管以及管之連接器(MAB, Stockholm, 瑞典)。在灌流開始時先收取 3 個 20 分鐘的部分

(fraction)以作為基準線，再於開始的一小時後收集樣品。爾後，每隻大鼠接受腹腔注射(R)-苯基披喇瑟盪和/或左旋多巴胺(L-DOPA，25 毫克/公斤+benserazide，15 毫克/公斤)。樣品(40 微升)以自動化的部分收集器(CMA/142；CMA，Solna，瑞典)收集並儲存於-20°C 以待分析。

恢復之確定

【0110】 為執行體外的恢復，探針插入裝有人工腦脊液(37°C)與含有 100 奈米莫耳濃度(nM) (R)-苯基披喇瑟盪或左旋多巴胺溶液的燒杯之中。共收集 5 個樣品(40 微升(μl))，其中只有最後的 2 個樣品用以分析(R)-苯基披喇瑟盪或左旋多巴胺的濃度。

分析

【0111】 高效能液相層析儀與氣壓離子化串聯質譜儀(API-MS/MS 儀(Shimadzu Prominence，Duisburg，德國)聯結於備有 TurboIonSpray source(ESI)的串聯質譜儀 API 4000 Q Trap (三段四級式，Applied Biosystems/MDS Sciex，Darmstadt，德國))。分析管柱為 Onyx Monolithic C18 50 毫米 x 2 毫米(Phenomenex，Aschaffenburg，德國)。移動相由皆含有 0.1%甲酸的沖提液 A 水與沖提液 B 乙腈所組成。層析操作由超過 5 分鐘的梯度所組成，一開始為水中 5%的乙腈直到移動相成為水中 50%的乙腈為止。注射至氣壓離子化串聯質譜儀的體積為 1 毫升(ml)。利用標準曲

線以計算本研究中藥劑樣品之濃度。

結果

【0112】 結果顯示(R)-苯基披喇瑟盪到達腦中的程度足以影響主要標的(多巴胺載體)。

第四實施例：(R)-苯基披喇瑟盪對於大鼠活動率(水平活動)之影響
-第 3 圖

動物

【0113】 實驗用成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(230-300 克)每四隻飼養於同一籠中，於室內的溫度($21 \pm 1^{\circ}\text{C}$)與濕度受到控制。食物與水可任意採食，且動物飼養於交替的 12 小時/12 小時白天/黑夜週期中，實驗開始前讓動物適應至少 6 天。每隻動物只使用一次。每個實驗組由 8 隻動物所組成。

過程

【0114】 活動率在 8 個有機玻璃盒(ENV-515-16，43.2 毫米 x 43.2 毫米 x 30 公分)，Med-Associates Inc.)內量測，配置有 4 個陣列的 16 個紅外線光束，放置於地面上 3 公分之處以測量水平活動。行走距離(Distance traveled)用以更進一步的分析，作為一種活動的量測。

處理

【0115】 將(R)-苯基披喇瑟盪溶於生理實驗水，體積為 2 毫升/公斤，進行腹膜內投藥。

統計分析

【0116】 活動率之數據若於等級和檢定(rank sum test)之下達顯著便以克拉斯卡-瓦立斯(Kruskal-Wallis)變異數分析(ANOVA)的方法對等級(ranks)進行分析。

結果

【0117】 第 3 圖顯示(R)-苯基披喇瑟盪從 100 毫克/公斤的劑量開始可增加大鼠的活動率(水平活動)，表示(R)-苯基披喇瑟盪可刺激活動。

第五實施例: (R)-苯基披喇瑟盪於腦波儀掃描之測試-第 4 圖

【0118】 (R)-苯基披喇瑟盪具有 4 種不同的測試濃度(1 毫克/公斤，12.5 毫克/公斤，25 毫克/公斤，和 50 毫克/公斤)，以腦波儀掃描，方法如 Dimpfel 所描述(Dimpfel, Neuropsychobiology, 58, 178-86, 2008)。

動物

【0119】 本系列實驗使用 8 隻成年 Fisher 344 大鼠(年齡為 8

個月，飼養於顛倒的光照-黑暗週期，體重約 400 克，提供者為 Charles River Laboratories，D-97633，Sulzfeld)。將電極植入動物的腦中，並於手術後給予 2 週的恢復期(詳細描述請參閱 6.4)。爾後，插入傳輸器以適應和控制實驗。大鼠於紀錄期間不受限制並可自由活動，但是不可進食(咀嚼會產生太多人為誤差)。

馴化與飼養環境

○ **【0120】** 在研究開始之前，動物可馴化至少 4 週。馴化環境具自動控制的光週期，溫度和濕度。光照時數為晚間 18 小時，早上 6 小時。每日的監測可顯示溫度與濕度分別維持於標的範圍 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $44 \pm 5\%$ 之內。鼠籠，墊料，和水瓶在定期間隔中更換，如每 2-3 天。動物可進行標準飲食(Nohrlin H10，Altromin，D-32791 Lage，德國)，採任意進食的方式。動物可任意飲用自來水。

○ 手術

【0121】 大鼠以 K 他命麻醉，於立體手術過程接受 4 個雙極的同心鋼電極。所有的 4 個電極皆放置於腦中左半球之中的側邊 3 毫米，對於前皮質，紋狀體，海馬迴，和網狀體(根據 Paxinos and Watson 圖冊，1982)的位置分別為背腹座標 4，6，4.2，和 8 毫米，而前側座標為 3.7，9.7，5.7，和 12.2 毫米。一預先構建的底板帶有 4 個雙極不鏽鋼的半微量電極(神經電極「SNF 100」來自於

Rhodes Medical Instruments, Inc., Summerland, CA 93067, 美國) 以及一五針插頭藉由牙科用黏著劑固定於顱骨，與 3 個鋼螺絲釘相互作用，螺絲釘放置於骨頭之中，彼此間具有距離。電極的遠端紀錄點為主動電極而 4 個電極的近端點則相互連結以作為參考值。帶有插頭的底板可接收稍後的傳輸器(包括電池之重量為 5.2 克，大小為 26 毫米 x12 毫米 x6 毫米)。

實驗過程

【0122】 在內部完全受到銅屏蔽的房間中，對於可自由活動的大鼠進行前皮質，海馬迴，紋狀體，和網狀體的腦波訊號記錄。訊號以無線電遙測系統(載體頻率為 40 兆赫(MHz)，Rhema Labortechnik, Hofheim, 德國)無線傳輸，並且將訊號依過去研究的方式(Dimpfel et al. 1986; Dimpfel et al. 1988; Dimpfel et al. 1989; Dimpfel, 2003)放大及處理以獲得 0.25 赫茲(Hz)解析度的功率頻譜。簡而言之，於 4 秒期間的範圍中利用 Hanning 視窗收集後自動人為誤差抵制訊號(after automatic artifact rejection signals)。取樣頻率為 512 赫茲(Hz)。將 4 個數值取平均值而獲得一最終取樣頻率為 128 赫茲(Hz)，其值遠高於尼奎斯特(Nyquist)頻率。將所得的電功率頻譜結果分為 6 個特定頻率範圍(德爾塔(delta): 0.8 - 4.5 赫茲(Hz); theta: 4.75 - 6.75 赫茲(Hz); 阿爾伐(alpha)1: 7.00 - 9.50 赫茲(Hz); 阿爾伐(alpha)2: 9.75 - 12.50 赫茲(Hz); 貝他(beta)1: 12.75 - 18.50 赫茲(Hz); 貝他(beta)2: 18.75

- 35.00 赫茲(Hz))。頻譜於每 3 分鐘的步驟中取得平均值並線上顯示。

測試項目

【0123】 將溶於生理食鹽水中的(R)-苯基披喇瑟盪注射於大鼠腹膜內，接著藉由腦內電位場「遙控-立體-腦波(Tele-Stereo-EEG)」的紀錄，並結合影像追蹤系統以偵測動作的變化(GJB Datentechnik GmbH, D-98704 Langewiesen, 德國)。該系統藉由動物頭上的黑色傳輸器以及環境間之對比差異辨識移動以及立體型態的行爲。

處理組別

【0124】 動物於手術後隨機分配至處理組別中，因此處理組別在飼養籠的系統中為平均分配。採交叉設計的方式於兩個投藥時期之間至少停止投藥一週。於投藥前 45 分鐘之期間過後，作投藥前紀錄，並持續地在螢幕上(人為誤差控制)觀察藥物效果達 300 分鐘，其中給予 5 分鐘的延遲時間使動物在接受腹膜內投藥之後可平復，此後將時間細分為 15 分鐘的期間。電功率之改變係以投藥前 45 分鐘的絕對頻譜功率值(45 min absolute pre-drug spectral power value)的百分比(%)表示)。

統計分析

【0125】 數據表示為百分比 $\pm$ 平均值標準誤差($\% \pm \text{S.E.M.}$)。將特別時段進行載劑注射而獲得之結果，使用 Wilcoxon-Mann-Whitney 的 U 檢定計算統計數據。為比對稍早於相同環境下參考化合物測試所得的數據，根據 Fischer 而進行區別分析。分析共 24 個(6 個頻率範圍乘以 4 個腦區域)不同的變異。首先，利用 3 個空間座標作為前 3 個區別軸，將來自 47 個參考化合物與生理睡眠結果進行球型投影。接著，將第 4 至第 6 的區別分析結果編碼為紅色、綠色和藍色，並進行類比於所謂的 RGB 模式(如電視所使用)的添色混合。因為更進一步的化合物添加可能會改變投影，故為了分類未知的製劑，此藥物反應的模型(matrix of drug actions)維持常數(冷凍)。

結果

【0126】 隨著(R)-苯基披喇瑟盪劑量的降低，阿爾伐(alpha)2 與貝他(beta)1 的波動亦減緩(參閱第 4 圖)。於前皮質中，最高劑量導致 theta 功率增加而產生一種不同的變化模式。活動力有所增加。阿爾伐(alpha)2 的波動主要在多巴胺的控制之下(引用於 Dimpfel 的文獻)。因此，可以預期的，對於多巴胺的神經傳遞，其直接或間接的效果皆來自(R)-苯基披喇瑟盪。給予帕金森氏症所使用的治療藥物(Dimpfel and Hoffmann, Neuropsychobiology, 62, 213-220, 2010)投藥之後，可觀察到阿爾伐(alpha)2 與貝他(beta)1 波動的減緩。總之，(R)-苯基披喇瑟盪顯示出刺激藥物區域之中的輪廓。

第 6 實施例：(R)-苯基披喇瑟盪對於運動意願測試的影響-第 5，6，
7，8 圖

測試項目

【0127】 甲基芬尼特(Methylphenidate)於每天測試時皆溶解於乾淨的蒸餾水中，購買於 Sigma(Taufkirchen，德國)。莫達非尼(Modafinil)購買於 Sequoia Research Products Limited (Pangbourne，英國)，每天測試時皆溶解於 1% w/v 甲基纖維素(methylcellulose)(Sigma，Taufkirchen，德國)和 0.9%氯化鈉的乾淨水之中。

動物

【0128】 實驗使用 103 隻雄性 Sprague-Dawley 大鼠，體重為 225-250 公克。

馴化與飼養環境

【0129】 動物飼養於標準實驗環境之中，每一籠為 4 隻大鼠，可任意飲用水。給予嚙齒類的標準飲食(Altromin)，每隻動物每日可攝取 15 公克的飼料。

處理組別

【0130】 以同樣的實驗計畫操作 2 種實驗。以連續的加強訓練(continuous reinforcement training, CRF)訓練所有的動物之後，分配到處理組別中，使所有組別中動物的表現皆相似。處理組別在飼養籠系統中平均分配。

實驗方法

【0131】 在 2 種實驗中皆使用下列的實驗計畫：

【0132】 概述：在接續的日子中以連續的方式進行 3 個測試。在第 1-2 天，讓動物個別於施金納箱(Skinner boxes)中適應，適應時期分兩階段，每日一階段，每階段為 30 分鐘。於隨機的時間給予動物「自由的」食物顆粒(平均每分鐘 1 個顆粒)。在第 3-8 天，動物依連續的加強訓練行程(每按壓一次壓桿給予 1 食物顆粒)在施金納箱中接受訓練。在第 9-10 天，動物在停藥的情況下接受進步比測試(progressive ratio test) (第 1 測試)，在第 11-12 天則在用藥的情況下進行測試。在第 13 天，動物在用藥的情況下接受選擇測試(choice test) (第 2 測試)，在第 14 天，動物在用藥的情況下接受消耗測試(consumption test) (第 3 測試)。以下為詳細的實驗描述。

第 1 測試：進步比(progressive ratio, PR)任務

【0133】 行為測試執行於 12 個操作測試箱中(Med Associates, St. Albans, 美國)。每個操作箱中具備有可伸縮壓桿，

食物供應容器，位於操作箱上面的室內燈光，和兩個刺激燈，刺激燈分別位於壓桿上方和其他食物容器之上。紅外光束可偵測到動物的鼻子在食物容器上撥動。所用的設備藉由電腦系統

(SmartControl®-Interface 和 MedPC-software, Med Associates, St. Albans, 美國)控制。食物容器上方的光表示於容器中食物顆粒的傳輸。在連續的 2 天中，大鼠先在操作箱中進行 2 階段(每階段 30 分鐘)的適應。此後，動物依連續的加強訓練行程進行 6 階段的訓練，每次 30 分鐘。接著，在每個步驟中以一增加固定比例(increasing fixed ratio, FR)為 5 的行程進行 4 個階段(2 階段為停藥，2 階段為用藥)，每個步驟重複 3 次(如：1-1-1；5-5-5；10-10-10；...)。當達到每次試驗所需的固定比例值時，容器上的光會指示 1 個食物顆粒(45 毫克，Bioserve, 美國)的傳遞，光會持續發亮直到大鼠以鼻子在容器上撥動為止。在光亮時的壓桿按壓視為固定的壓桿按壓，雖可計數但無程式結果。一階段持續至 90 分鐘或者當大鼠連續 10 分鐘沒有按壓壓桿即結束。每一階段中，皆會紀錄最後完成比例(突破點)的值，受到獎勵的數量，固定的壓桿按壓數，階段進行的時間，和回應的潛在因素。於測試前 30 分鐘，所有處理組別的動物在最後的 2 個階段皆接受載劑/藥物的給予，該些階段包括在進步比(PR)行程之下的測試。

第 2 測試：成本效益(Cost-benefit)選擇測試

【0134】 在此項任務中，大鼠具有 2 種選擇：在前述的進步比(PR)行程中進行壓桿按壓而能獲得較偏好的食物(Bioserve 顆

粒)，或者在操作箱中的盤子(約 15 公克)內可自由取得實驗用食物。食物容器與壓桿放置於操作箱的同一壁面，裝有實驗用食物的盤子則放置於對側的角落。一階段持續至 90 分鐘或者當大鼠連續 10 分鐘沒有按壓壓桿即結束。爾後，計算實驗用食物的攝取數量。所有處理組別的動物於測試前 30 分鐘接受載劑/藥物的給予。

第 3 測試：消耗測試(consumption test)

【0135】 動物個別放置於分開的飼養籠(第 3 型)中，籠中有承裝 30 公克食物顆粒的玻璃碗。動物可在 20 分鐘內自由取得獎勵(食物顆粒)，並量測獎勵的消耗數量，量測方法為測試之前每個玻璃碗的重量減去測試之後每個玻璃碗的重量。所有處理組別的動物於測試前 30 分鐘接受載劑/藥物的給予。

統計分析

【0136】 數據以單因子或雙因子變異數分析(one or two way ANOVA)，再以杜納事後檢定(Dunnett's post hoc test)測定。所有的數據運算皆使用 STATISTICA™ (StatSoft®, Tulsa, 美國)。統計上顯著(顯著水準(α -level))程度設為 $p < 0.05$ 。

結果

【0137】 本實驗數據顯示(R)-苯基披喇瑟盪增加運動意願，例如工作負載，即動物會願意表現以獲得更多的獎勵食物。同

時，自由消耗一般的食物並不會增加運動意願。大致上，結果顯示(R)-苯基披喇瑟盪可增加運動意願，因而可以期盼其對於神經性疲勞上的功效。(R)-苯基披喇瑟盪的功效強過甲基芬尼特(Methylphenidate)與安非他命(amphetamine)。此外，(S)-苯基披喇瑟盪在 100 毫克/公斤時只有非常低的效果，小於(R)-苯基披喇瑟盪效果的 2.5 倍，而在 200 毫克/公斤時的效果並不顯著。

○ 第 7 實施例：(R)-苯基披喇瑟盪對於單側黑質(substantia nigra, SNc)損傷(帕金森氏症的實驗模式)大鼠的功效-第 9 圖

【0138】 在單側黑質損傷(臨床前的帕金森氏症實驗模式)的大鼠中，進行(R)-苯基披喇瑟盪的測試。在本實驗模式中，同側旋轉代表突觸前模式作用，與多巴胺攝取的抑制一致，係為主要模式作用。

○ 動物

【0139】 對雄性 Sprague-Dawley 大鼠使用 6-羥基多巴胺(6-hydroxydopamine)以單側進行前腦內側神經束(medial forebrain bundle)損傷，並在安非他命的旋轉測試中顯示明確的同側旋轉偏差。每 4 隻大鼠飼養在同一籠中，在動物房內控制 12 小時光照-黑暗週期，和控制溫度(21°C)，並可取得標準實驗室食物(食物顆粒)，以及任意引用自來水。所有的實驗皆進行於 9 點至 16 點之間。

化學藥品

【0140】 將(R)-苯基披喇瑟盪溶於生理食鹽水中，並注射至腹膜內。

旋轉測試

【0141】 注射後的老鼠放置於有機玻璃圓柱(Perspex cylinders, 直徑 30 公分), 並利用 TSA 旋轉量測系統對於旋轉(360°)行為進行評分，以 20 分鐘為區間，達 360 分鐘。

統計分析

【0142】 數據呈現為平均值±平均值標準誤差(means±S.E.M.)。使用雙因子變異數分析對於整個紀錄期間所有評分的總合進行分析。若為顯著，雙因子變異數分析後接續採用 Dunnett 氏檢定以進行逐對的多重比較。

結果

【0143】 本研究顯示(R)-苯基披喇瑟盪在帕金森氏症動物模式中可增加同側旋轉。結果指出(R)-苯基披喇瑟盪可改善疲勞關聯的帕金森氏症。簡而言之，實驗結果皆顯示(R)-苯基披喇瑟盪對於具有疲勞以及疲勞相關症狀的帕金森氏症病患，能夠提供有效且耐受性良好的治療，其中疲勞相關的症狀包括如失去活力，

缺乏活動意願，冷漠，懶散，虛脫，疲倦，衰竭等等。

【0144】 基於這些初步的發現可知，由於(R)-苯基披喇瑟盪對於多巴胺再攝取轉運蛋白的功效，(R)-苯基披喇瑟盪為治療疲勞相關帕金森氏症的候選藥物。

第 8 實施例：(R)-苯基披喇瑟盪對於鎮靜(sedation)之功效，其中鎮靜係由蛇根鹼(reserpine)所誘導-第 10 圖

○ 動物

【0145】 雄性 Sprague-Dawley 大鼠體重約達 300 公克，飼養於標準的實驗室環境中。

化學藥品

【0146】 動物分別於測試 24 小時前注射舌根鹼(reserpine)(5 毫克/公斤)以及於測試 3.5 小時前注射 α -甲基色胺酸(α -MT)(250 毫克/公斤)。(R)-苯基披喇瑟盪直接於測試前進行腹膜內注射。

舌根鹼處理的大鼠之活動率

【0147】 活動率量測於 4 個有機玻璃盒中(ENV-515-16, 43.2 公分 x 43.2 公分 x 30 公分, Med-Associates Inc. system)，盒中備有 16 個紅外光束的 4 個陣列，放置於盒中地面的 3 公分之上。利用行走距離(Distance travelled, DT)更進一步分析活動的量測。將動物放置於公開區域之後立即開始紀錄。

統計分析

【0148】 以單因子變異數分析(one-way ANOVA)對所有紀錄期間所得評分之總合加以分析。

結果

【0149】 數據顯示(R)-苯基披喇瑟盪可緩和鎮靜並支持抗疲勞的活性，其中該鎮靜由舌根齦所產生。

第 9 實施例：(R)-苯基披喇瑟盪對於鎮靜的功效，其中鎮靜係由哈泊度(haloperidol)所誘導-第 11 圖

動物

【0150】 雄性 Sprague-Dawley 大鼠體重約達 300 公克，飼養於標準的實驗室環境中。

化學藥品

【0151】 直接於測試之前，將(R)-苯基披喇瑟盪(25 毫克/公斤，50 毫克/公斤，與 100 毫克/公斤)溶於生理食鹽水中並注射於腹膜內。在測試開始前 30 分鐘，0.2 毫克/公斤劑量的哈泊度亦以腹膜內注射的方式投藥。

以哈泊度處理之大鼠的活動率

【0152】 活動率量測於 4 個有機玻璃盒中(ENV-515-16，43.2

公分 x 43.2 公分 x 30 公分，Med-Associates Inc. system)，盒中備有 16 個紅外光束的 4 個陣列，放置於盒中地面的 3 公分之上。利用行走距離(Distance travelled，DT)更進一步分析活動的量測。將動物放置於公開區域之後立即開始紀錄。

統計分析

【0153】 以單因子變異數分析(one-way ANOVA)對所有紀錄期間所得評分之總合加以分析，若具顯著，則採 Holm-Sidak 檢定。

結果

【0154】 數據顯示隨著(R)-苯基披喇瑟盪之劑量的增加，哈泊特所產生的鎮靜作用亦隨著減緩，即(R)-苯基披喇瑟盪具有抗疲勞的活性(參閱第 11 圖)。另外的實驗顯示，(S)-苯基披喇瑟盪較為次要，在 50 毫克/公斤的劑量下並無產生功效(參閱第 12A 圖)或者在 100 毫克/公斤的劑量之下僅具有幾乎可以忽略的功效(參閱第 12B 圖)。應注意的是，(R)-苯基披喇瑟盪在這些劑量下可產生非常穩健的功效。

【0155】 參考文獻

- Dimpfel, W. (2003). "Preclinical data base of pharmaco-specific rat EEG fingerprints (tele-stereo-EEG)." Eur J Med Res 8(5): 199-207.
- Dimpfel, W., M. Spuler, et al. (1988). "Monitoring of the effects of antidepressant drugs in the freely moving rat by radioelectroencephalography (tele-stereo-EEG)." Neuropsychobiology 19(2): 116-120.

- Dimpfel, W., M. Spuler, et al. (1989). "Hallucinogenic and stimulatory amphetamine derivatives: fingerprinting DOM, DOI, DOB, MDMA, and MBDB by spectral analysis of brain field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG)." *Psychopharmacology (Berl)* 98(3): 297-303.
- Dimpfel, W., M. Spuler, et al. (1986). "Radioelectroencephalography (Tele-Stereo-EEG) in the rat as a pharmacological model to differentiate the central action of flupirtine from that of opiates, diazepam and phenobarbital." *Neuropsychobiology* 16(2-3): 163-168.
- Krösser, S. and J. Tillner (2007). "Pharmacokinetics of sarizotan after oral administration of single and repeated doses in healthy subjects." *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 45: 271-280.

【0156】 前述特定的具體實施例並非用以限制本發明的範疇。事實上，本發明所屬技術領域中之技藝人士，基於前述之說明，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾。該些更動與潤飾應屬於本發明之申請專利範圍的範疇內。

【0157】 此處所列的所有專利、申請案、公開刊物、測試方法、文獻及其他材料均合併於本文中作為參照。

【符號說明】

【0158】

無。

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，包括(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)或其醫藥上可接受之鹽，用以治療疾病相關疲勞，特別是疾病相關的精神性疲勞。

2.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪係為(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽((R)-phenylpiracetam hydrochloride)。

3.如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之醫藥組合物，其中疲勞嚴重程度量表(Fatigue Severity Scale)的評分(score)至少為 4。

4.如申請專利範圍第 3 項所述之醫藥組合物，其中疲勞嚴重程度量表的評分至少為 4 並維持至少 2 週。

5.如申請專利範圍第 1 項至第 4 項之任一項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞係為帕金森氏症關聯之疲勞。

6.如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞係為帕金森氏症關聯之精神性疲勞。

7.如申請專利範圍第 5 項或第 6 項所述之醫藥組合物，其中帕金森氏疲勞量表(Parkinson Fatigue Scale)之評分至少為 7。

8.如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組合物，其中帕金森氏疲勞量表之評分至少為 7 並維持至少 2 週。

9.如申請專利範圍第 1 項至第 8 項之任一項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 50 毫克

/天至約 300 毫克/天的範圍內投藥。

10.如前述申請專利範圍之任一項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥。

11.如前述申請專利範圍之任一項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以一口服製劑形式投藥。

12.如前述申請專利範圍之任一項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係與至少一額外的醫藥藥劑共同投藥，該醫藥藥劑已被證實具有疾病相關疲勞之治療效果。

13.如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞為帕金森氏症關聯的疲勞。

14.如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞為帕金森氏症關聯的精神性疲勞。

15.如申請專利範圍第 13 項或第 14 項所述之醫藥組合物，其中該至少一額外的醫藥藥劑選自雷沙吉蘭(rasagiline)和普拉克索(pramipexole)。

16.一種治療疾病相關疲勞的方法，特別是在疾病相關神經性疲勞個體所需的方法，包括給予一有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽。

17.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪係為(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽。

18 如申請專利範圍第 16 項或第 17 項所述之方法，其中疲

勞嚴重程度量表的評分至少為 4。

19.如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中疲勞嚴重程度量表的評分至少為 4 並維持至少 2 週。

20.如申請專利範圍第 16 項至第 19 項之任一項所述之方法，其中該疾病相關疲勞係為與帕金森氏症關聯之疲勞。

21.如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中該疾病相關疲勞係為與帕金森氏症關聯之精神性疲勞。

22.如申請專利範圍第 20 項或第 21 項所述之方法，其中帕金森氏疲勞量表之評分至少為 7。

23.如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中帕金森氏疲勞量表之評分至少為 7 並維持至少 2 週。

24.如申請專利範圍第 16 項至第 23 項之任一項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 50 毫克/天到約 300 毫克/天的範圍內投藥。

25.如前述申請專利範圍之任一項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥。

26.如前述申請專利範圍之任一項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以一口服製劑形式投藥。

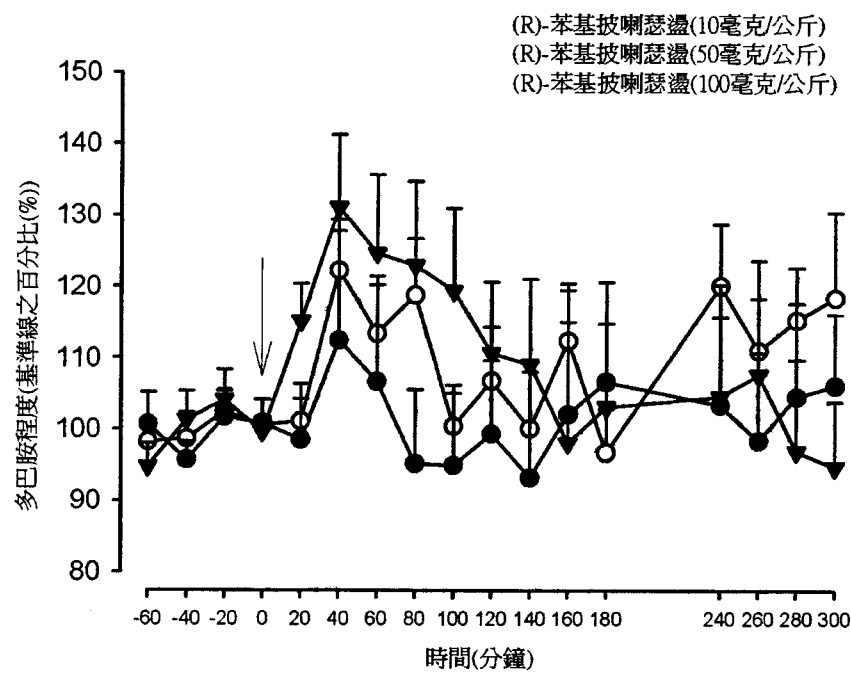
27.如前述申請專利範圍之任一項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係與至少一額外的醫藥藥劑共同投藥，該醫藥藥劑已被證實具有疾病相關疲勞之治療效果。

28.如申請專利範圍第 27 項所述之方法，其中該疾病相關疲勞為與帕金森氏症關聯之疲勞。

29.如申請專利範圍第 28 項所述之方法，其中該疾病相關疲勞為與帕金森氏症關聯的精神性疲勞。

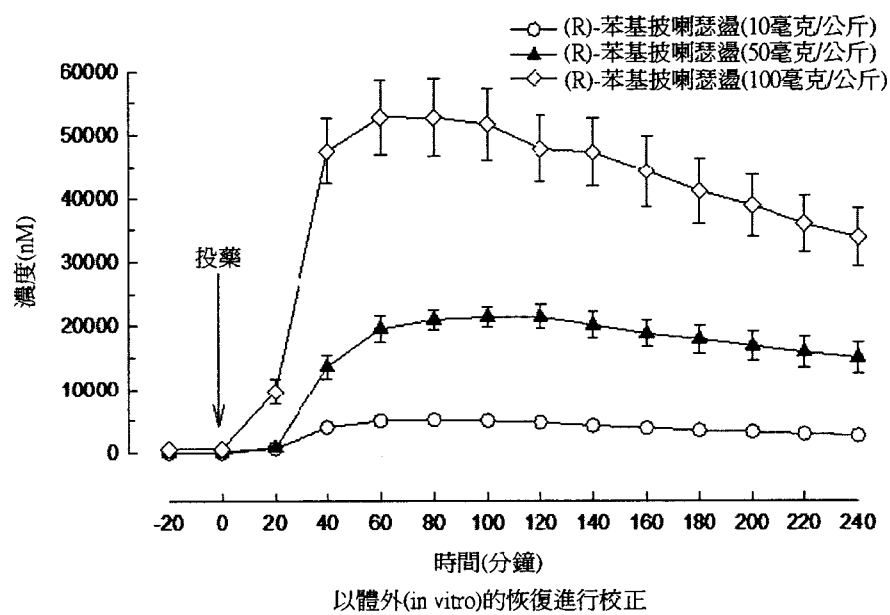
30.如申請專利範圍第 28 項或第 29 項所述之方法，其中該至少一額外的醫藥藥劑選自雷沙吉蘭和普拉克索。

圖式

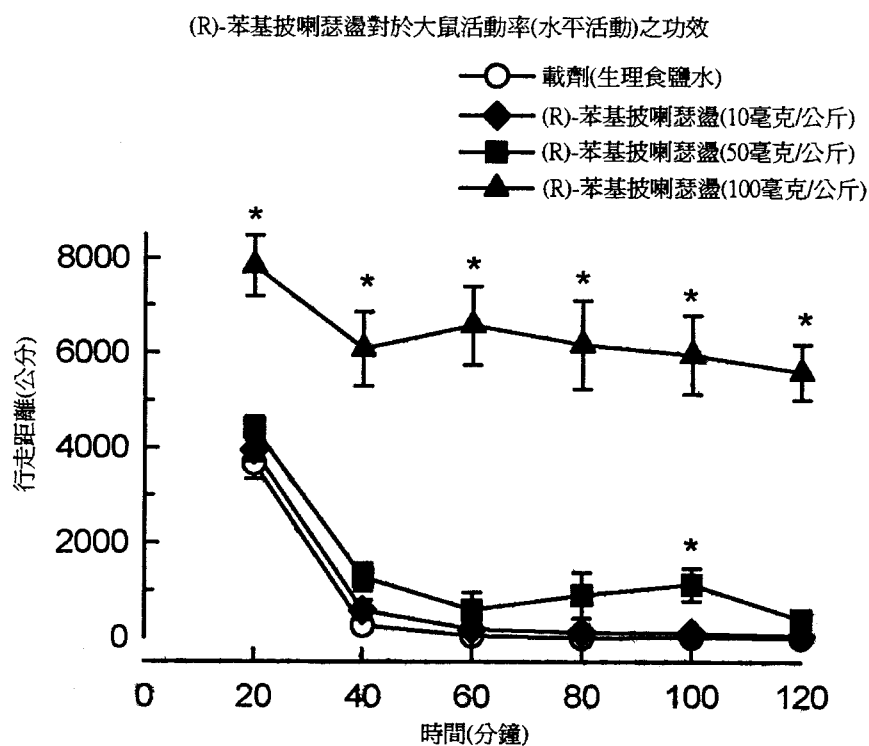


第 1 圖

利用腦微量透析測量於腹膜內(i.p.)投藥之後 (R)-苯基披喇瑟盪在腦中的濃度



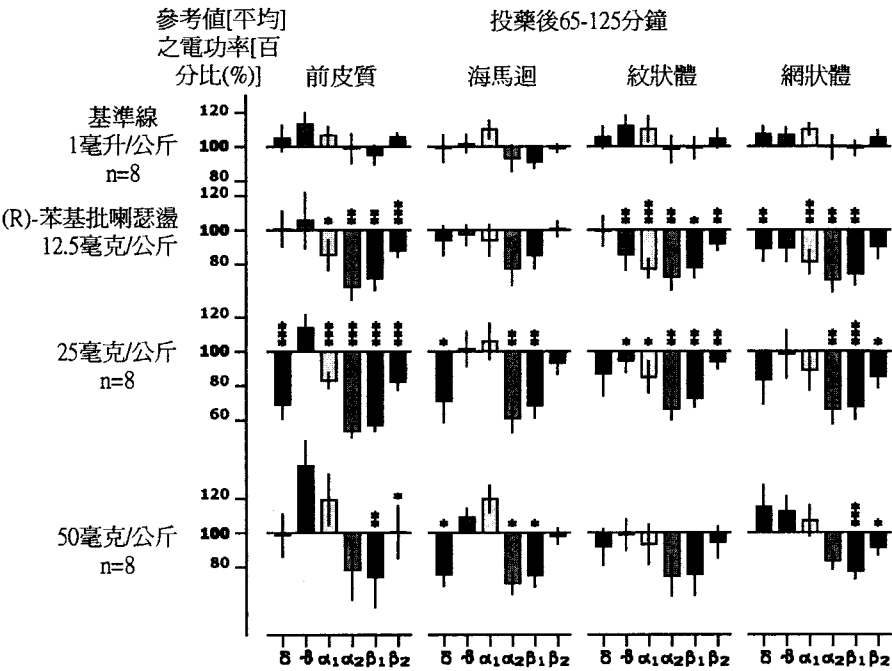
第 2 圖



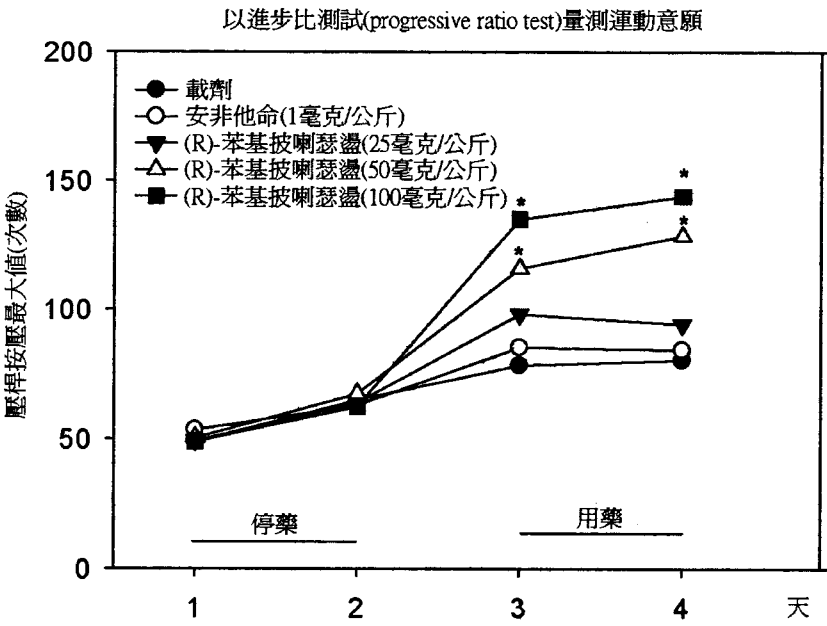
* $p < 0.05$ vs.載劑和(R)-苯基披喇瑟盪10毫克/公斤；於每個時段以克拉斯卡-瓦立斯單因子變異數分析 (Kruskal-Wallis one-way ANOVA)的方法對等級(ranks)進行分析，之後進行等級和檢定 (rank sum test)

於測試15分鐘之前以(R)-苯基批喇瑟盪進行腹膜內注射(i.p.)投藥

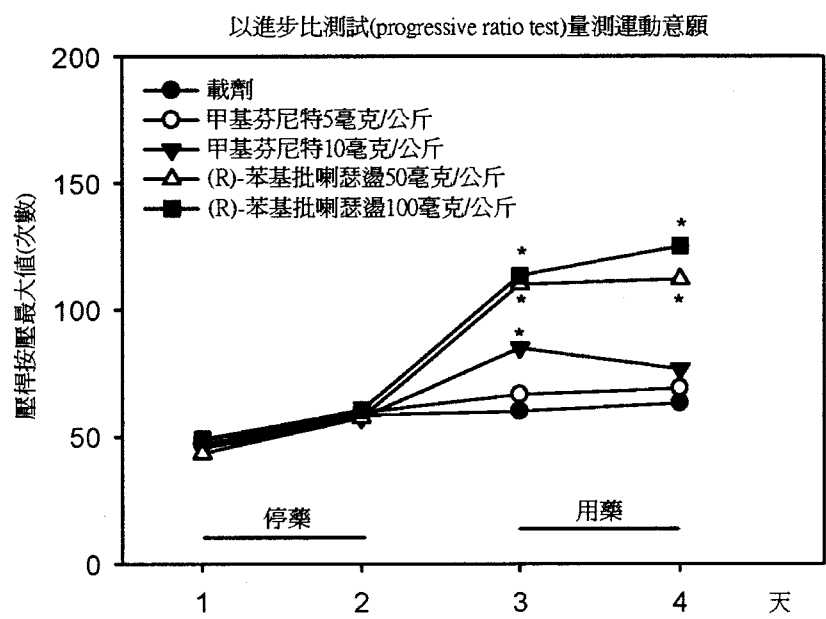
第 3 圖



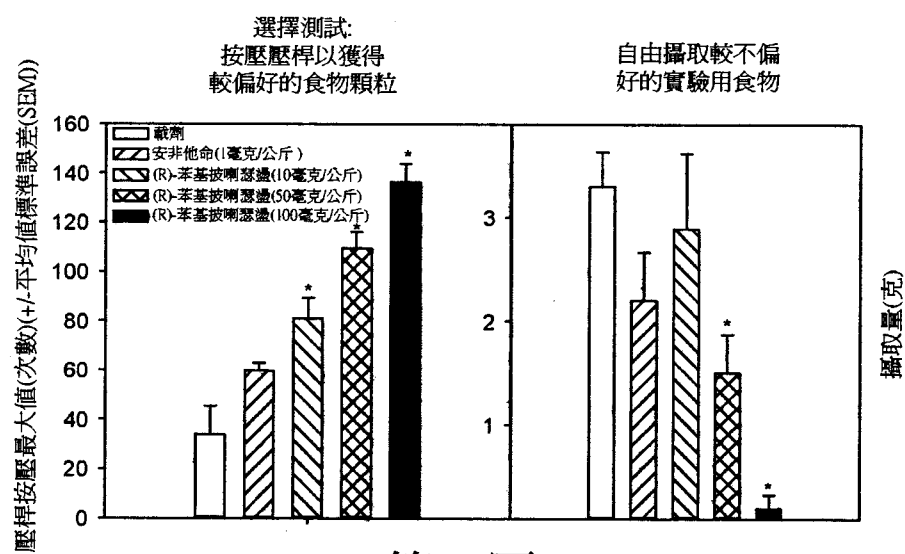
第 4 圖



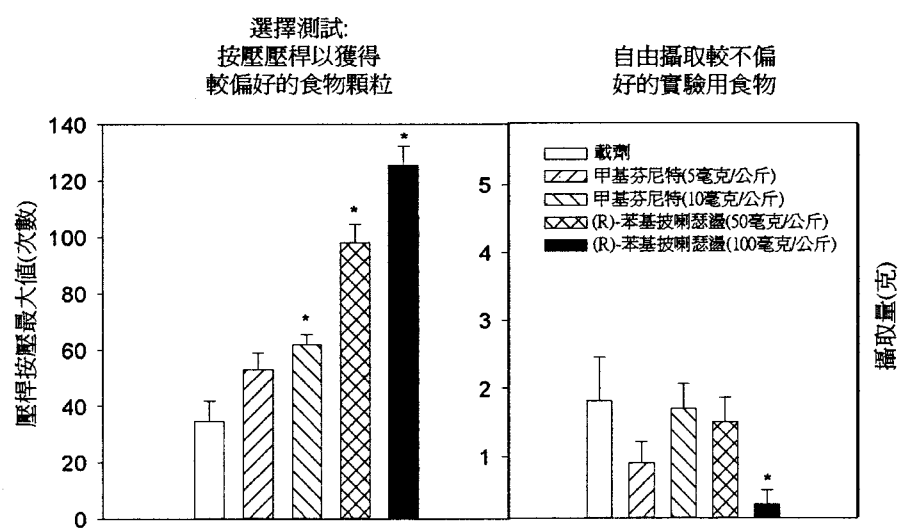
第 5 圖



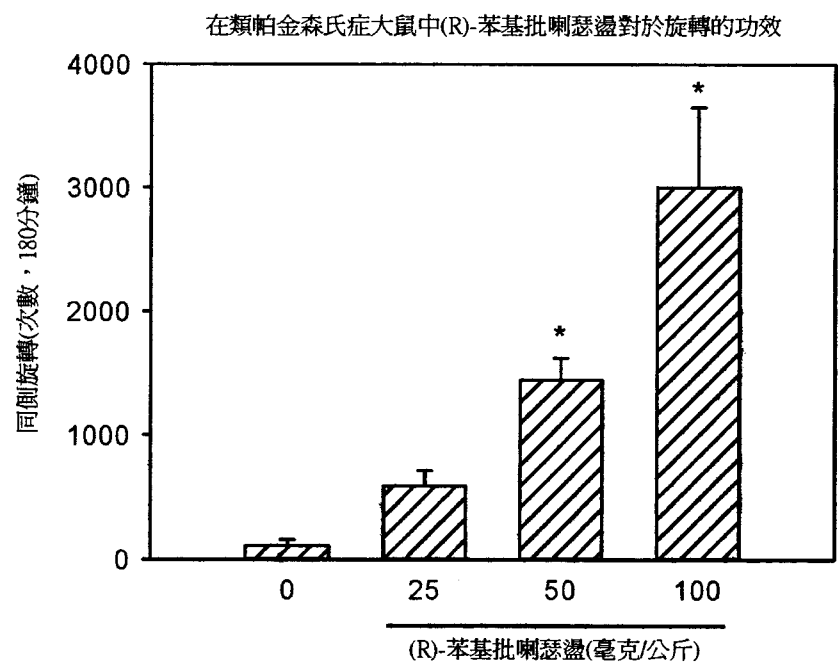
第 6 圖



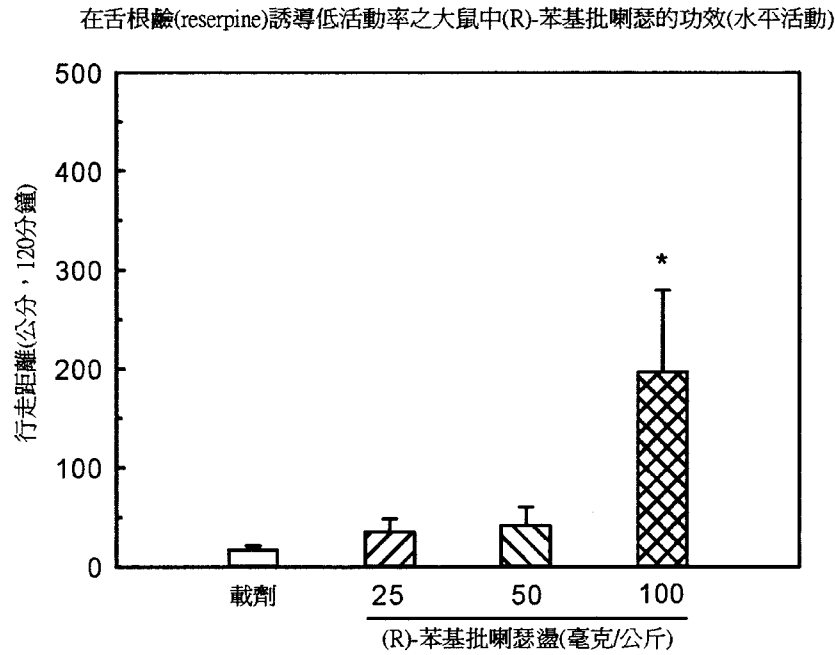
第 7 圖



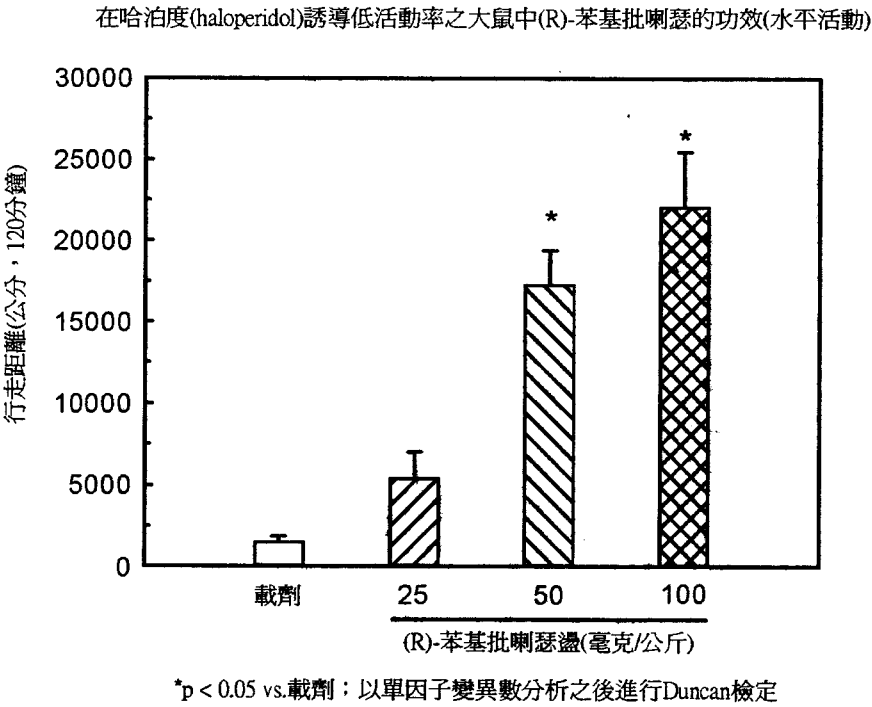
第 8 圖



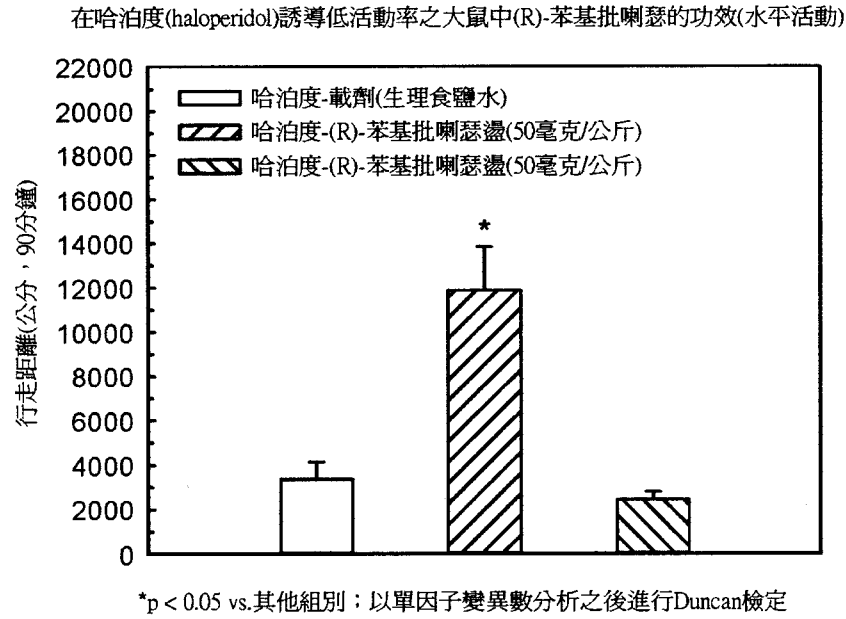
第 9 圖



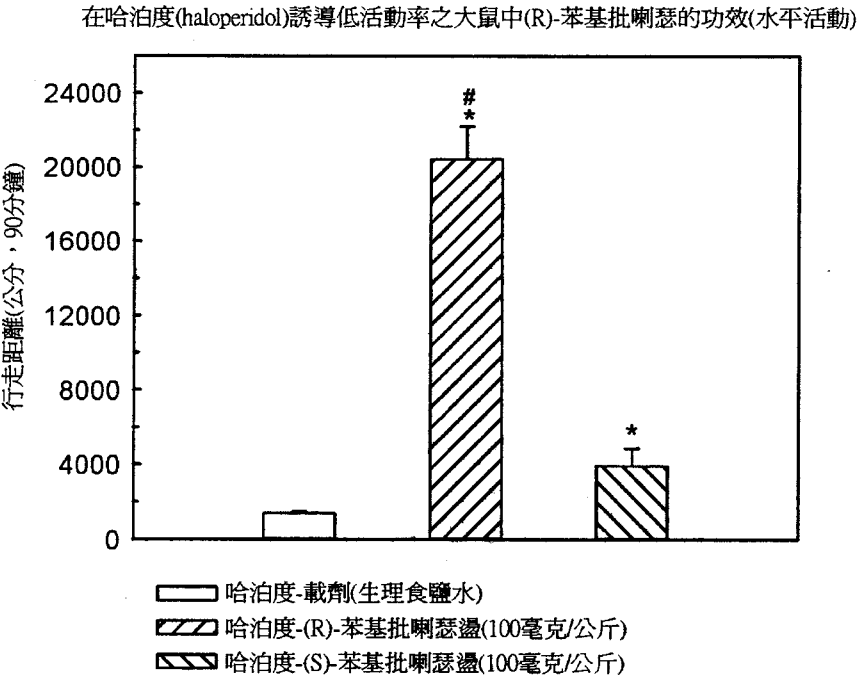
第 10 圖



第 11 圖



第 12A 圖



*p < 0.05 vs. 載劑；以單因子變異數分析之後進行Duncan檢定
#p < 0.05 vs. (S)-苯基批喇瑟；以單因子變異數分析之後進行Duncan檢定

第 12B 圖

發明摘要

※ 申請案號：102123814

※ 申請日：102.7.3

A61K31/4015(2006.01)

※IPC 分類：A61P25/16 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

(R)-苯基披喇瑟盪於治療疾病相關疲勞之用途/

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT
OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

【中文】

本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。

【英文】

The present invention relates to the efficient treatment of an individual afflicted with fatigue, particularly mental fatigue, associated with certain diseases, particularly diseases of the central nervous system, including Parkinson's disease (PD), the instant treatment comprising administering to the individual an effective amount of (R)-phenylpiracetam or a pharmaceutically acceptable

發明摘要

※ 申請案號：102123814

※ 申請日：102.7.3

A61K31/4015(2006.01)

※IPC 分類：A61P25/16 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

(R)-苯基披喇瑟盪於治療疾病相關疲勞之用途/

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT
OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

【中文】

本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。

【英文】

The present invention relates to the efficient treatment of an individual afflicted with fatigue, particularly mental fatigue, associated with certain diseases, particularly diseases of the central nervous system, including Parkinson's disease (PD), the instant treatment comprising administering to the individual an effective amount of (R)-phenylpiracetam or a pharmaceutically acceptable

salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

(R)-苯基披喇瑟盪於治療疾病相關疲勞之用途/

USE OF (R)-PHENYLPIRACETAM FOR THE TREATMENT
OF DISEASE-ASSOCIATED FATIGUE

【技術領域】

○ 【0001】 本發明係關於對患有疲勞之個體的有效治療，特別是指精神性疲勞，該精神性疲勞有關於某些疾病，特別是指中樞神經系統(central nervous system, CNS)疾病，包括帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)，此及時治療包含對於該個體以有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)及其醫藥上可接受之鹽投藥。

【先前技術】

○ 【0002】 本發明係關於治療患有某些形式疲勞之病患，該些疲勞係有關於疾病，特別是包括帕金森氏症的中樞神經系統疾病。

【0003】 疲勞可包括影響肌肉和/或行動能力的身體性疲勞，以及影響專注力、運動意願和/或意識層次的精神性疲勞。

【0004】 許多使人衰弱的疾病中，特別可見包括影響中樞神經系統和疾病相關疲勞之發展的疾病。例如：帕金森氏症之疲勞、癌症之疲勞、中風後期(post-stroke)之疲勞、耗竭症候群(burn-out syndrome)之疲勞、多發性硬化症(multiple sclerosis)之疲勞、愛滋

病(HIV/AIDS)和其他中樞神經系統感染性疾病之疲勞、肌纖維痛症(fibromyalgia)之疲勞、類肉瘤病(sarkoidosis)之疲勞、類風濕性疾病(rheumatic disorders)之疲勞、肌肉失養症(muscle dystrophies)之疲勞、紅斑性狼瘡(lupus erythematosus)之疲勞、克隆氏症(Morbus Crohn)之疲勞、僵直性關節炎(spondylitis ankylosans，又稱作白赫鐵列夫症(Morbus Bechterew))之疲勞、肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension)之疲勞、憂鬱症(depression)之疲勞、失智症(dementia)之疲勞、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)、慢性中毒(chronic intoxication)之疲勞、創傷性腦損傷(traumatic brain injury)之疲勞、缺氧性腦傷(hypoxic brain damage)之疲勞、如 C 型肝炎的肝感染之疲勞、如原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)的肝硬化(cirrhosis)之疲勞、年老或癌症相關的惡病質(cachexia)之疲勞、肌萎縮性側索硬化(amyotrophic lateral sclerosis，ALS)之疲勞、小兒麻痺症後期(post-polio)之疲勞、重症肌無力(myasthenia gravis)之疲勞。受影響的病患持續性地無法具有任何相關的身體性或精神性活動，或者早已作過短暫的或些微的努力仍飽受疲勞之苦。此種病理性疲勞已顯著地影響患者的生活品質並需要接受治療。

【0005】 疾病相關疲勞(Disease-associated fatigue)必須與健康個體的疲勞症狀區分，更定義如下：健康個體的疲勞症狀是身體與精神受到持久的和/或健康的負擔、工作、精神壓力、過度刺激或受到刺激下、時差、厭煩、或缺乏睡眠下產生自然反應的一種正常結果。健康個體的生理性疲勞為受到體力消耗或壓力之下的

個月，飼養於顛倒的光照-黑暗週期，體重約 400 克，提供者為 Charles River Laboratories，D-97633，Sulzfeld)。將電極植入動物的腦中，並於手術後給予 2 週的恢復期。爾後，插入傳輸器以適應和控制實驗。大鼠於紀錄期間不受限制並可自由活動，但是不可進食(咀嚼會產生太多人為誤差)。

馴化與飼養環境

○ 【00120】 在研究開始之前，動物可馴化至少 4 週。馴化環境具自動控制的光週期，溫度和濕度。光照時數為晚間 18 小時，早上 6 小時。每日的監測可顯示溫度與濕度分別維持於標的範圍 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $44 \pm 5\%$ 之內。鼠籠，墊料，和水瓶在定期間隔中更換，如每 2-3 天。動物可進行標準飲食(Nohrlin H10，Altromin，D-32791 Lage，德國)，採任意進食的方式。動物可任意飲用自來水。

○ 手術

【00121】 大鼠以 K 他命麻醉，於立體手術過程接受 4 個雙極的同心鋼電極。所有的 4 個電極皆放置於腦中左半球之中的側邊 3 毫米，對於前皮質，紋狀體，海馬迴，和網狀體(根據 Paxinos and Watson 圖冊，1982)的位置分別為背腹座標 4，6，4.2，和 8 毫米，而前側座標為 3.7，9.7，5.7，和 12.2 毫米。一預先構建的底板帶有 4 個雙極不鏽鋼的半微量電極(神經電極「SNF 100」來自於

Rhodes Medical Instruments, Inc., Summerland, CA 93067, 美國) 以及一五針插頭藉由牙科用黏著劑固定於顱骨，與 3 個鋼螺絲釘相互作用，螺絲釘放置於骨頭之中，彼此間具有距離。電極的遠端紀錄點為主動電極而 4 個電極的近端點則相互連結以作為參考值。帶有插頭的底板可接收稍後的傳輸器(包括電池之重量為 5.2 克，大小為 26 毫米 x12 毫米 x6 毫米)。

實驗過程

【00122】在內部完全受到銅屏蔽的房間中，對於可自由活動的大鼠進行前皮質，海馬迴，紋狀體，和網狀體的腦波訊號記錄。訊號以無線電遙測系統(載體頻率為 40 兆赫(MHz)，Rhema Labortechnik, Hofheim, 德國)無線傳輸，並且將訊號依過去研究的方式(Dimpfel et al. 1986; Dimpfel et al. 1988; Dimpfel et al. 1989; Dimpfel, 2003)放大及處理以獲得 0.25 赫茲(Hz)解析度的功率頻譜。簡而言之，於 4 秒期間的範圍中利用 Hanning 視窗收集後自動人為誤差抵制訊號(after automatic artifact rejection signals)。取樣頻率為 512 赫茲(Hz)。將 4 個數值取平均值而獲得一最終取樣頻率為 128 赫茲(Hz)，其值遠高於尼奎斯特(Nyquist)頻率。將所得的電功率頻譜結果分為 6 個特定頻率範圍(德爾塔(delta): 0.8 - 4.5 赫茲(Hz); theta: 4.75 - 6.75 赫茲(Hz); 阿爾伐(alpha)1: 7.00 - 9.50 赫茲(Hz); 阿爾伐(alpha)2: 9.75 - 12.50 赫茲(Hz); 貝他(beta)1: 12.75 - 18.50 赫茲(Hz); 貝他(beta)2: 18.75

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，包括(R)-苯基披喇瑟盪((R)-phenylpiracetam)或其醫藥上可接受之鹽，用以治療疾病相關疲勞。
- 2.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪係為(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽((R)-phenylpiracetam hydrochloride)。
- 3.如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之醫藥組合物，其中疲勞嚴重程度量表(Fatigue Severity Scale)的評分(score)至少為 4。
- 4.如申請專利範圍第 3 項所述之醫藥組合物，其中疲勞嚴重程度量表的評分至少為 4 並維持至少 2 週。
- 5.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞係為帕金森氏症關聯之疲勞。
- 6.如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞係為帕金森氏症關聯之精神性疲勞。
- 7.如申請專利範圍第 5 項或第 6 項所述之醫藥組合物，其中帕金森氏疲勞量表(Parkinson Fatigue Scale)之評分至少為 7。
- 8.如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組合物，其中帕金森氏疲勞量表之評分至少為 7 並維持至少 2 週。
- 9.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 50 毫克/天至約 300 毫克/天

的範圍內投藥。

10.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥。

11.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以一口服製劑形式投藥。

12.如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係與至少一額外的醫藥藥劑共同投藥，該醫藥藥劑已被證實具有疾病相關疲勞之治療效果。

13.如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞為帕金森氏症關聯的疲勞。

14.如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組合物，其中該疾病相關疲勞為帕金森氏症關聯的精神性疲勞。

15.如申請專利範圍第 13 項或第 14 項所述之醫藥組合物，其中該至少一額外的醫藥藥劑選自雷沙吉蘭(rasagiline)和普拉克索(pramipexole)。

16.一種治療疾病相關疲勞的方法，包括給予一有效劑量之(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽。

17.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪係為(R)-苯基披喇瑟盪鹽酸鹽。

18 如申請專利範圍第 16 項或第 17 項所述之方法，其中疲勞嚴重程度量表的評分至少為 4。

19.如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中疲勞嚴重程度量表的評分至少為 4 並維持至少 2 週。

20.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該疾病相關疲勞係為與帕金森氏症關聯之疲勞。

21.如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中該疾病相關疲勞係為與帕金森氏症關聯之精神性疲勞。

22.如申請專利範圍第 20 項或第 21 項所述之方法，其中帕金森氏疲勞量表之評分至少為 7。

23.如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中帕金森氏疲勞量表之評分至少為 7 並維持至少 2 週。

24.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 1 毫克/天至約 400 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 25 毫克/天至約 350 毫克/天的範圍內投藥，或(R)-苯基披喇瑟盪係以在約 50 毫克/天到約 300 毫克/天的範圍內投藥。

25.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係每日 1 次、每日 2 次、或每日 3 次投藥。

26.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係以一口服製劑形式投藥。

27.如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中(R)-苯基披喇瑟盪或其醫藥上可接受之鹽係與至少一額外的醫藥藥劑共同投藥，該醫藥藥劑已被證實具有疾病相關疲勞之治療效果。

28.如申請專利範圍第 27 項所述之方法，其中該疾病相關疲勞為與帕金森氏症關聯之疲勞。

29.如申請專利範圍第 28 項所述之方法，其中該疾病相關

疲勞為與帕金森氏症關聯的精神性疲勞。

30.如申請專利範圍第 28 項或第 29 項所述之方法，其中該至少一額外的醫藥藥劑選自雷沙吉蘭和普拉克索。