

發明專利說明書

99年12月 | 日修正替換頁

(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)

民國 99 年 12 月 1 日 呈

※申請案號：096121853

A61K 38/04 (2006.01)

※申請日期：96 年 06 月 15 日

※IPC 分類：

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 具有協同抗驚厥功效之醫藥組成物

(英) Pharmaceutical composition with synergistic anticonvulsant effect

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) U C B 製藥有限公司

(英) UCB PHARMA GMBH

代表人：(中) 1. 柯隆恩 沙賓

(英) 1. KROHN, SABINE

地 址：(中) 德國蒙海姆艾爾福諾貝爾街 10 號

(英) Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 湯瑪士 史多

(英) STOEHR, THOMAS

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

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. 美國 | ； 2006/06/15 | ； 60/813,967 | ☒ 有主張優先權 |
| 2. 歐洲 | ； 2006/10/12 | ； 06021469.9 | ☒ 有主張優先權 |
| 3. 歐洲 | ； 2006/10/12 | ； 06021470.7 | ☒ 有主張優先權 |
| 4. 歐洲 | ； 2006/11/22 | ； 06024241.9 | ☒ 有主張優先權 |

五、中文發明摘要

發明之名稱：具有協同抗驚厥功效之醫藥組成物

本發明關於一種包含胜肽化合物類之化合物(a)及至少另一用於預防、減輕或/及治療癲癇發作之化合物(b)之醫藥組成物。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

Pharmaceutical composition with synergistic anticonvulsant effect

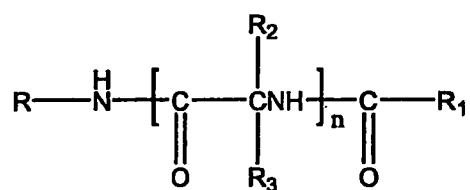
The present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound (a) of a class of peptide compounds and at least one further compound (b) for the prevention, alleviation or/and treatment of epileptic seizures.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：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：式(I)



式(I)

九、發明說明

本申請案主張 US 60/813,967(2006年6月15日提出)、EP 06 021 470.7(2006年10月12日提出)、EP 06 021 469.9(2006年10月12日提出)及 EP 06 024 241.9(2006年11月22日提出)之優先權，該等申請案以參照方式納入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種包含胜肽化合物類之化合物(a)及至少另一用於預防、減輕或/及治療癲癇發作之化合物(b)之醫藥組成物，其中該組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用化合物(a)或(b)之功效具有協同功效。

【先前技術】

已知特定胜肽具有中樞神經系統(CNS)活性且可用於治療癲癇及其他 CNS 疾病。這些胜肽被描述於美國專利 5378729 及 5773475 號，該等專利以參照方式納入本文。

EP 1541138 係關於一種胜肽化合物用於治療癲癇連續發作(status epilepticus)或相關狀況(諸如急性重複發作及群集發作)上之用途。EP 1541138 進一步關於全身性強直性及陣攣性驚厥(tonic clonic convulsions)之預防。

發作(Seizures)係與過度神經活性有關之陣發性腦功能異常的後果，其導致行為或意識改變。癲癇(Epilepsy)代表二或多次無故發生之發作復發且代表一種慢性腦疾病。

發作有二種主要的形式：源自腦部某處但在發作中可

擴散至他處之部份或局部發作，及可同時影響二個大腦半球之全身發作。部份發作的表現視受影響之區域而定(意識混亂、無意識的身體移動、幻覺等)，且若該等發作在腦中擴散可導致全身強直性及陣發性發作(驚厥)。全身發作有數種形式：驚厥性(強直陣攣型、強直型、陣攣型、肌陣攣型)及非驚厥性(失神型、失張力型)。一般來說所有形式的發作均可持續數分鐘，通常不超過 5 分鐘。驚厥發作(尤其是強直陣攣型發作)通常導致意識喪失。

癲癇連續發作(SE)已被定義為持續 30 分鐘或更久之發作，或在 30 分鐘或更久的時間內發生一連串連續發作，該期間內個體並未完全恢復意識。然而，許多臨床醫師及最近一些大型研究認為若發作持續超過 5 分鐘，則該病患屬於癲癇連續發作。癲癇連續發作有二種主要類型：全身癲癇連續發作(可分為驚厥型或非驚厥型)及局部癲癇連續發作。全身驚厥型癲癇連續發作是最嚴重的一種發作，且與高發病率及死亡率有關。SE 可發生於有過癲癇診斷之病患。然而，SE 較常發生於之前不曾有過癲癇之個體，且通常與嚴重且急性之腦疾病(例如腦炎或中風)或外傷有關。除此之外，許多狀況包括低血糖、體溫過高、藥物過量及酒精或毒品戒斷亦可導致 SE。因此，化合物或組合之抗驚厥活性(例如在複雜部分發作之動物模式或病患中)不一定可預測其抑制 SE 之活性。SE 不只是一種威脅生命之疾病，還會導致神經細胞喪失及癲癇發生。

雖然在過去 50 年間醫學有顯著的進步，但癲癇治療

的進展對眾多病患而言並不足夠。全球癲癇盛行率預估在 0.3 及 0.6%之間 (Sander et al.,1987; Schmidt et al., 1986; Loiseau,1988)。約 20 至 30%之病患仍受頑固型癲癇或嚴重副作用所苦，儘管他們已接受早期治療並使用理想每日劑量之適當抗癲癇藥物 (Schmidt,1992; Kramer, 1997; Brodie,2001)。在這類病例中，替代之單一治療可控制該發作；然而抗癲癇藥 (AED)很少達到完全抑制驚厥發作，即使其係以最高處方劑量投服 (Kramer,1997)。當抗癲癇藥之單一治療失敗時，可嘗試組合治療以期能藉由改善療效、耐受性或二者以提高有效性。

拉克沙胺 (lacosamide)(LCM，R-2-乙醯胺-N-苺基-3-甲氧基丙醯胺)是一系列具有抗驚厥活性之功能化胺基酸中的一元。其抗驚厥活性已在大型臨床試驗及癲癇動物模式中得到證實，包括最大電擊發作 (MES)、6 赫茲頑固發作模式及聲音誘導發作之 Frings 小鼠模式 (Bialer et al.,2001,2002; Hovinga 2003)。此外，LCM 可有效抑制頑固之自我持續性癲癇連續發作。該藥物除了在電誘導之發作中具有活性之外，其亦可有效用於鈷-同半胱胺酸 (cobalt-homocysteine)及鋰-毛果芸香鹼 (lithium-pilocarpine)所誘導之癲癇連續發作 (Bialer et al.,2001, 2002)。

最初有人認為 LCM 對於 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA)受體之番木鱉鹼 (strychnine)不敏感型甘胺酸部位具有親和性，然而進一步的試驗顯示這可能不是該藥展現其抗驚

厥活性之直接作用(Bialer et al.,2001,2002)。在受體結合試驗中(超過 100 個不同部位)，LCM 或其代謝物均無法與多種神經傳遞物質受體或離子通道結合(Errington et al.2006)。在細胞/組織培養中，LCM 對 NMDA 誘發之電流或電位控制之鈉通道並無影響。在鼠皮質神經元中，該藥最可能透過非專一性機制增加 γ -胺基丁酸(GABA)電流且間接抑制麩胺酸神經傳遞(Bialer et al.,2002)。最近的資料顯示 LCM 具有雙重作用機制：促進電位控制鈉通道之緩慢抑制及調節腦衰反應媒介蛋白 CRMP-2。

臨床前試驗之資料顯示，LCM 可被用於治療部份發作及全身強直陣攣型發作。新穎之抗癲癇藥(AED)諸如 LCM 最初獲准作為輔助治療(add-on treatment)，但通常無證據顯示它們應與何種現有治療一起使用。此外，約 30%之癲癇病患被開立多藥物治療之處方。因此，發展抗癲癇多藥物治療之合理基礎有明顯之需求，也就是藉由改善療效、耐受性或二者以發展具有改善有效性之抗驚厥組成物。有效的抗癲癇藥組合在頑固癲癇病患進行實證評估；然而，這類評估通常伴隨有害的不良反應(Warner et al.,1992；Luszczki et al.,2003)。因此，臨床前模式被替代用於評估藥效學之藥物交互作用。

【發明內容】

目前尚未有關於包含(a)胜肽化合物類之化合物及(b)至少另一用於預防、減輕或/及治療癲癇發作之化合物之醫藥組成物且其中此組成物於預防、減輕或/及治療癲癇

發作上相較於單獨使用化合物(a)或(b)之功效係具有協同功效之報告。因此本發明關於一種包含(a)式(I)、(II)或/及(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽，及(b)至少另一可選擇地連同藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑以用於預防、減輕或/及治療癲癇發作之化合物之醫藥組成物。此組成物於預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用化合物(a)或(b)之功效係具有協同功效。

該化合物(b)係異於化合物(a)。

「於預防、減輕或/及治療癲癇發作上之協同功效」係指本發明之醫藥組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上之功效相較於單獨使用化合物(a)或(b)之功效係高於相加作用。

本發明之協同效應可被定義為化合物(a)及(b)之組合在治療癲癇發作上之治療所欲功效具有協同作用(協同治療功效)。

本發明之協同效應亦可被定義為化合物(a)及(b)之組合在減少不良之副作用上之協同作用，其中化合物(a)及(b)之組合相較於單獨使用化合物(a)或(b)可具有較小之副作用。

根據 Deckers et al.(2000)，用於評估抗癲癇藥之間的交互作用之等效線圖分析法被認為是在癲癇動物模式中(諸如小鼠 6 赫茲發作模式)理想的偵測抗癲癇藥之協同性、相加性或拮抗性之方法。在等效線圖分析法中，試驗性(ED_{mix})及理論相加(ED_{add})之 ED₅₀ 值係自組合藥物之

劑量反應曲線求得。 ED_{50} 係定義為保護 50%之動物不因 6 赫茲誘發而發作的藥物有效劑量。 ED_{50mix} 係經試驗決定之二個成分藥物之混合物的總劑量，該等藥物以足以達到 50%保護效果之固定比率組合投服。相反的， ED_{50add} 代表二個藥物之相加總劑量(自相加線計算)，該劑量提供理論上 50%對抗發作之保護作用。

「交互作用指數 α 」一詞係指 ED_{50mix}/ED_{50add} 之比率。此比率似乎可明確地描述等效線圖分析中二個抗癲癇藥之間交互作用的強度(Luszczki et al.,2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al.,1999; Tallarida,2001,2002)。若 $ED_{50mix}=ED_{50add}$ ，則 $\alpha=1$ 。 α 值與 1 的小差異可能不被視為顯著性。若 α 值小於 0.7，這可表示協同效應。若 α 值大於 1.3 則表示拮抗效應，且若該值係介於這二者之間則表示單純的相加交互作用(Luszczki et al.,2003; Kerry et al.,1975; Bourgeois,Wad,1984,1988; Bourgeois,1988)。

在較佳之實施態樣中，本發明之醫藥組成物之協同效應係定義為該組成物之交互作用指數 α 值最高達約 0.7(適宜者最高達約 0.6，更適宜者最高達約 0.5)，其中 α 值 >0 。交互作用指數 α 值之實例為約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6 及約 0.7。

保護指數(PI)之計算係將 TD_{50} (得自定量抗驚厥劑毒性作用之動物模式)除以各別之 ED_{50} (得自癲癇發作之動物模式)。PI 被視為抗癲癇藥劑量與出現鎮定、共濟失調或其他神經毒性副作用之抗癲癇藥劑量之間令人滿意的安全

界線 (Löscher et al., 1991)。PI_{mix} 係由實驗決定之保護指數，且 PI_{add} 係由癲癇發作模式及毒性副作用定量模式中之相加線所計算得到之理論性保護指數。

「有益指數 (BI)」係指直接得自等效線圖分析之各別固定比率組合之 PI_{mix} 及 PI_{add} 的商。BI 明確地估計以各種固定比率之組合施用之二個藥物之組合的有益程度。另外，當 BI 值 > 1.3 可提供在臨床應用上組合各抗癲癇藥之理論，然而若 BI < 0.7 則表示該抗癲癇藥之組合不具益處 (Luszczki et al., 2003, *Epilepsia* 44 : 489)。

在另一較佳之實施態樣中，本發明之醫藥組成物之協同效應係定義為該組成物之有益指數 BI 值為至少約 1.3，較佳為至少約 1.4，更佳為至少約 1.5。有益指數 BI 值之實例為約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 1.6、約 1.7、約 1.8、約 1.9 及約 2.0。

「化合物 (b)：化合物 (a) 之固定劑量比為 1：1，根據各別化合物 (b) 及 (a) 之 ED₅₀ 值計算」係指組成物所包含之化合物 (b) 及化合物 (a) 以對應 50% 之各化合物 (b) 及 (a) 之各別 ED₅₀ 或此固定劑量比之倍數的劑量存在。同樣地，「化合物 (b)：化合物 (a) 之固定劑量比為 3：1，根據各別化合物 (b) 及 (a) 之 ED₅₀ 值計算」係指組成物所包含之化合物 (b) 以對應各別 ED₅₀ 之 75% 的劑量及化合物 (a) 以對應各別 ED₅₀ 之 25% 的劑量或此固定劑量比之倍數的劑量存在。

一般來說，「化合物 (b)：化合物 (a) 之固定劑量比為 X：Y，根據各別化合物 (b) 及 (a) 之 ED₅₀ 值計算」係指組

成物同時包含化合物(b)及化合物(a)，其中化合物(b)之劑量對應化合物(b)之 $X \cdot ED_{50} / (X+Y)$ 且化合物(a)之劑量對應化合物(a)之 $Y \cdot ED_{50} / (X+Y)$ 或此固定劑量比之倍數。

因此，包含固定劑量比至少 $X:Y$ 之化合物(b)及化合物(a)之組成物包含至少 $X/(X+Y)$ 份之化合物(b)(其中 1 份係對應化合物(b) ED_{50} 之量)及至少 $Y/(X+Y)$ 份之化合物(a)(其中 1 份係對應化合物(a) ED_{50} 之量)或此固定劑量比之倍數。

「倍數」一詞係指組成物包含較高或較低之化合物(a)及(b)之 ED_{50} 之劑量，但仍維持該固定劑量比。因此上述包含固定劑量比之倍數之組成物可包含至少 0.1 倍、至少 0.2 倍、至少 0.5 倍、至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍之固定劑量比，或/及最高 100 倍、最高 50 倍或最高 20 倍之固定劑量比。

在另一較佳之實施態樣中，化合物(b)及化合物(a)係以化合物(b): 化合物(a)約 1:6 至約 6:1(適宜者約 1:3 至約 6:1、更適宜者約 1:1 至約 6:1、甚至更適宜者約 3:1 至約 6:1)之固定劑量比存在於本發明之醫藥組成物中，其中該固定劑量比係根據各別化合物(b)及(a)之 ED_{50} 計算。本發明之化合物(b): 化合物(a)之固定劑量比的實例為約 1:6、約 1:3、約 1:1、約 3:1 及約 6:1 之固定劑量比。本發明之固定劑量比之其他實例為約 1:5、約 1:4、約 1:2、約 2:1、約 4:1 及約 5:1 之固定劑量比。

在較佳之實施態樣中，化合物(b)及化合物(a)係以化合物(b)：化合物(a)至少約 1：6、至少約 1：3、至少約 1：1、更適宜者至少約 3：1 之固定劑量比存在於本發明之醫藥組成物中，其中該固定劑量比係根據各別化合物(b)及(a)之 ED_{50} 計算。根據這個本發明更適宜之實施態樣，化合物(b)：化合物(a)之固定劑量比的實例為約 1：6、約 1：3、約 1：1、約 3：1 及約 6：1 之固定劑量比。本發明之固定劑量比之其他實例為約 1：1、約 2：1、約 3：1、約 4：1、約 5：1 及約 6：1 之固定劑量比。

在另一較佳之實施態樣中，化合物(b)及化合物(a)係以化合物(b)：化合物(a)最高約 6：1 之固定劑量比存在於本發明之醫藥組成物中，其中該固定劑量比係根據各別化合物(b)及(a)之 ED_{50} 值計算。

在另一較佳之實施態樣中，本發明之醫藥組成物中之化合物(b)係選自拉西坦類(racetams)、 γ -胺基丁酸類似物、二苯吡庚因(dibenzazepines)、苯三嗪(phenyltriazine)衍生物、胺磺酸單糖類(monosaccharide sulfamates)、尿囊素(hydantoin)衍生物或巴比妥鹽類。該拉西坦可選自吡拉西坦(piracetam)、阿尼西坦(aniracetam)、奧拉西坦(oxiracetam)、普拉西坦(pramiracetam)、苯基吡拉西坦(phenylpiracetam)、乙拉西坦(etiracetam)、左乙拉西坦(levetiracetam)、奈非西坦(nefiracetam)、羅拉西坦(rolziracetam)、奈拉西坦(nebracetam)、非索西坦(fasoracetam)、科盧西坦(coluracetam)、必華西坦

(brivaracetam)或司利曲西坦(seletracetam)。該 γ -胺基丁酸類似物可選自加巴噴丁(gabapentin)或普瑞巴林(pregabalin)。該二苯吡庚因可為卡巴氮平(carbamazepine)。該苯三嗪衍生物可為拉莫三嗪(lamotrigine)。該胺磺酸單糖類可為托吡酯(topiramate)。該尿囊素衍生物可選自乙苯妥因(ethotoin)、苯妥英(phenytoin)、美芬妥英(mephenytoin)或磷苯妥英(fosphenytoin)。該巴比妥鹽可選自苯巴比妥(phenobarbital)、甲苯巴比妥(methylphenobarbital)、美沙比妥(metharbital)、戊巴比妥(pentobarbital)或巴比沙隆(barbexaclone)。

在另一較佳之實施態樣中，本發明之醫藥組成物中之化合物(b)係選自左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡巴氮平、托吡酯、加巴噴丁、必華西坦、司利曲西坦、唑尼沙胺(zonisamide)、非胺酯(felbamate)、噁加賓(tiagabine)、胺己烯酸(vigabatrine)、丹祈屏(diazepam)、咪唑安定(midazolam)、苯巴比妥、戊巴比妥或乙琥胺(ethosuximide)。

在另一較佳之實施態樣中，本發明之醫藥組成物中之化合物(b)係選自左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡巴氮平、托吡酯、加巴噴丁、必華西坦、司利曲西坦、唑尼沙胺、非胺酯、噁加賓、胺己烯酸、丹祈屏、咪唑安定、戊巴比妥或乙琥胺。

更適宜之本發明之醫藥組成物中之化合物(b)係選自

左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡巴氮平、托吡酯、必華西坦、司利曲西坦或乙琥胺。甚至更適宜之本發明之醫藥組成物中之化合物(b)係選自左乙拉西坦、卡巴氮平、必華西坦、司利曲西坦或乙琥胺。最適宜之本發明之醫藥組成物中之化合物(b)係選自左乙拉西坦、必華西坦或司利曲西坦。

該領域之技術人員可利用該領域所熟知之方法決定ED₅₀值。ED₅₀值係適宜地由臨床前或/及臨床試驗決定。亦可使用已發表之ED₅₀值。已發表之ED₅₀值例如拉克沙胺、拉莫三嗪、卡巴氮平、托吡酯、左乙拉西坦及加巴噴丁。表5及6揭示得自數種大鼠及小鼠模式之特定ED₅₀值。具備該項技術之人士可了解在不同物種之特定模式中，ED₅₀值顯示高達5或甚至更高之因素的差異。

具體來說，拉克沙胺之ED₅₀係介於至少約0.5毫克/公斤至約30毫克/公斤體重口服或腹腔注射之範圍內。更具體地說，拉克沙胺之ED₅₀係約10毫克/公斤體重腹腔注射。

具體來說，拉莫三嗪之ED₅₀係介於至少約1毫克/公斤至約10毫克/公斤體重口服或腹腔注射之範圍內。拉莫三嗪之ED₅₀亦可為約85毫克/公斤體重腹腔注射。

具體來說，卡巴氮平之ED₅₀係介於至少約3毫克/公斤至約30毫克/公斤體重口服或腹腔注射之範圍內。卡巴氮平之ED₅₀亦可為約50毫克/公斤體重腹腔注射。

具體來說，左乙拉西坦之ED₅₀係介於至少約10毫克

/公斤至約 100 毫克/公斤體重口服或腹腔注射之範圍內。更具體地說，左乙拉西坦之 ED_{50} 係約 20 毫克/公斤體重腹腔注射。

具體來說，托吡酯之 ED_{50} 係介於至少約 5 毫克/公斤至約 500 毫克/公斤體重口服或腹腔注射之範圍內。更具體地說，托吡酯之 ED_{50} 係約 300 毫克/公斤體重腹腔注射。

具體來說，加巴噴丁之 ED_{50} 係介於至少約 5 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤體重口服或腹腔注射之範圍內。加巴噴丁之 ED_{50} 亦可為約 220 毫克/公斤體重腹腔注射。

左乙拉西坦係吡拉西坦之乙基衍生物且屬於拉西坦類。拉西坦類在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及拉西坦之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含拉西坦及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。該拉西坦可選自吡拉西坦、阿尼西坦、奧拉西坦、普拉西坦、苯基吡拉西坦、乙拉西坦、左乙拉西坦、奈非西坦、羅拉西坦、奈拉西坦、非索西坦、科盧西坦、必華西坦或司利曲西坦。

加巴噴丁係 γ -胺基丁酸之類似物。 γ -胺基丁酸類似物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及 γ -胺基丁酸類似物之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含 γ -胺基丁酸類似物及拉克沙胺或 / 及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或 / 及佐劑。該 γ -胺基丁酸類似物可選自加巴噴丁或普瑞巴林。

卡巴氮平係屬二苯吡庚因類之藥物。二苯吡庚因類在預防、減輕或 / 及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及二苯吡庚因之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含二苯吡庚因及拉克沙胺或 / 及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或 / 及佐劑。該二苯吡庚因可為卡巴氮平。

拉莫三嗪係苯三嗪之衍生物。苯三嗪衍生物在預防、減輕或 / 及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及苯三嗪衍生物之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含苯三嗪衍生物及拉克沙胺或 / 及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或 / 及佐劑。該苯三嗪衍生物可為拉莫三嗪。

托吡酯係屬胺磺酸單糖類之藥物。胺磺酸單糖類在預防、減輕或 / 及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及胺磺酸單糖類之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含胺磺酸單糖類及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。該胺磺酸單糖類可為托吡酯。

苯妥英係尿囊素之衍生物。尿囊素衍生物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及尿囊素衍生物之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含尿囊素衍生物及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。該尿囊素衍生物可選自乙苯妥因、苯妥英、美芬妥英或磷苯妥英。

苯巴比妥係屬巴比妥鹽之藥物。巴比妥鹽類在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及巴比妥鹽之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

本發明另一特別適宜之醫藥組成物包含巴比妥鹽及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。該巴比妥鹽可選自苯巴比妥、甲苯巴比妥、美沙比妥、戊巴比妥或巴比沙隆。

本發明之特別適宜之醫藥組成物包含左乙拉西坦及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及左乙拉西坦之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，左乙拉西坦及拉克沙胺可以左乙拉西坦：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約 3：1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據左乙拉西坦及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，左乙拉西坦：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6：1。該固定劑量比可根據此處所揭示之左乙拉西坦之 ED_{50} 值或/及拉克沙胺之 ED_{50} 值，或根據該領域已知之 ED_{50} 值計算。

此特別適宜之組成物可包含至少 1000 毫克/天至 3000 毫克/天劑量之左乙拉西坦及至少 100 毫克/天(適宜者至少 200 毫克/天，更適宜者至少 300 毫克/天，最適宜者至少 400 毫克/天)之劑量及最高 6 克/天(更適宜者最高 1 克/天，最適宜者最高 600 毫克/天)劑量之拉克沙胺。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含必華西坦及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及必華西坦之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，必華西坦及拉克沙胺可以必華西坦：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約

3 : 1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據必華西坦及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，必華西坦：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6 : 1。該固定劑量比可根據該領域已知之必華西坦 ED_{50} 值或/及根據此處所揭示或該領域已知之拉克沙胺 ED_{50} 值計算。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含司利曲西坦及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及司利曲西坦之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，司利曲西坦及拉克沙胺可以司利曲西坦：拉克沙胺至少約 1 : 3、至少約 1 : 1 或至少約 3 : 1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據必華西坦及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，司利曲西坦：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6 : 1。該固定劑量比可根據該領域已知之司利曲西坦 ED_{50} 值或/及根據此處所揭示或該領域已知之拉克沙胺 ED_{50} 值計算。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含拉莫三嗪及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發

作上相較於單獨使用拉克沙胺及拉莫三嗪之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，拉莫三嗪及拉克沙胺可以拉莫三嗪：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約 3：1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據拉莫三嗪及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，拉莫三嗪：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6：1。該固定劑量比可根據此處所揭示之拉莫三嗪 ED_{50} 值或/及拉克沙胺 ED_{50} 值，或根據該領域已知之 ED_{50} 值計算。

此特別適宜之組成物可包含至少 100 毫克/天至 400 毫克/天劑量之拉莫三嗪及至少 100 毫克/天(適宜者至少 200 毫克/天，更適宜者至少 300 毫克/天，最適宜者至少 400 毫克/天)之劑量及最高 6 克/天(更適宜者最高 1 克/天，最適宜者最高 600 毫克/天)劑量之拉克沙胺。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含卡巴氮平及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及卡巴氮平之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，卡巴氮平及拉克沙胺可以卡巴氮平：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約 3：1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據卡巴

氮平及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，卡巴氮平：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6：1。該固定劑量比可根據此處所揭示之卡巴氮平 ED_{50} 值或/及拉克沙胺 ED_{50} 值，或根據該領域已知之 ED_{50} 值計算。

此特別適宜之組成物可包含至少 400 毫克/天至 1600 毫克/天劑量之卡巴氮平及至少 100 毫克/天(適宜者至少 200 毫克/天，更適宜者至少 300 毫克/天，最適宜者至少 400 毫克/天)之劑量及最高 6 克/天(更適宜者最高 1 克/天，最適宜者最高 600 毫克/天)劑量之拉克沙胺。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含托吡酯及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及托吡酯之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，托吡酯及拉克沙胺可以托吡酯：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約 3：1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據托吡酯及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，托吡酯：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6：1。該固定劑量比可根據此處所揭示之托吡酯 ED_{50} 值或/及拉克沙胺 ED_{50} 值，或根據該領域已知之 ED_{50} 值計算。

此特別適宜之組成物可包含至少 200 毫克/天至 400

毫克/天劑量之托吡酯及至少 100 毫克/天(適宜者至少 200 毫克/天，更適宜者至少 300 毫克/天，最適宜者至少 400 毫克/天)之劑量及最高 6 克/天(更適宜者最高 1 克/天，最適宜者最高 600 毫克/天)劑量之拉克沙胺。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含加巴噴丁及拉克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及加巴噴丁之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，加巴噴丁及拉克沙胺可以加巴噴丁：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約 3：1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據加巴噴丁及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，加巴噴丁：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6：1。該固定劑量比可根據此處所揭示之加巴噴丁 ED_{50} 值或/及拉克沙胺 ED_{50} 值，或根據該領域已知之 ED_{50} 值計算。

此特別適宜之組成物可包含至少 900 毫克/天至 3600 毫克/天劑量之加巴噴丁及至少 100 毫克/天(適宜者至少 200 毫克/天，更適宜者至少 300 毫克/天，最適宜者至少 400 毫克/天)之劑量及最高 6 克/天(更適宜者最高 1 克/天，最適宜者最高 600 毫克/天)劑量之拉克沙胺。

本發明之另一特別適宜之醫藥組成物包含乙琥胺及拉

克沙胺或/及彼等之藥學上可接受之鹽，以及可選擇之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或/及佐劑。

此特別適宜之組成物在預防、減輕或/及治療癲癇發作上相較於單獨使用拉克沙胺及乙琥胺之效果可具有協同功效，其中癲癇發作係如本文所定義者。

在此特別適宜之組成物中，乙琥胺及拉克沙胺可以乙琥胺：拉克沙胺至少約 1：3、至少約 1：1 或至少約 3：1 之固定劑量比存在，其中該固定劑量比係根據乙琥胺及拉克沙胺各別之 ED_{50} 值計算。在此特別適宜之組成物中，乙琥胺：拉克沙胺之固定劑量比最高可為約 6：1。該固定劑量比可根據此處所揭示之乙琥胺 ED_{50} 值或/及拉克沙胺 ED_{50} 值，或根據該領域已知之 ED_{50} 值計算。

此特別適宜之乙琥胺及拉克沙胺之組成物可包含醫師慣用之乙琥胺劑量(諸如至少 15 毫克/公斤體重至 40 毫克/公斤體重劑量或/及約 1 克/天)，及至少 100 毫克/天(適宜者至少 200 毫克/天，更適宜者至少 300 毫克/天，最適宜者至少 400 毫克/天)之劑量及最高 6 克/天(更適宜者最高 1 克/天，最適宜者最高 600 毫克/天)劑量之拉克沙胺。

在此處所述之特別適宜之組成物中，該協同功效亦可以此處所述之交互作用指數 α 值或此處所述之有益指數定義。

此處所述之特別適宜之醫藥組成物可適宜地被製備為供靜脈注射或經口投服。

在另一適宜之實施態樣中，本發明之醫藥組成物之化

合物(b)不是選自丙戊酸鹽(valproate)、苯妥英、苯巴比妥或美芬妥英之化合物。

在另一適宜之實施態樣中，本發明之醫藥組成物之化合物(b)不是選自苯妥英、苯巴比妥或美芬妥英之化合物。

在另一適宜之實施態樣中，本發明之醫藥組成物之化合物(b)不是丙戊酸鹽或苯妥英。

丙戊酸鹽或苯妥英與拉克沙胺之組合在治療癲癇發作上似乎僅具有很小而不顯著之協同治療功效。因此在該些關於協同治療功效之本發明之實施態樣中，該醫藥組成物之化合物(b)非為丙戊酸鹽或苯妥英係較為適宜。

在本發明之另一實施態樣中，本發明之醫藥組成物之協同效應係定義為化合物(a)及化合物(b)之組合相較於單獨使用化合物(a)或(b)具有較小之副作用。

協同之副作用降低不僅見於該些在治療癲癇發作上具有協同治療功效之組合，但亦可見於該些具有相加治療功效或不顯著之協同治療功效之化合物(a)及(b)之組合，諸如以丙戊酸鹽或苯妥英為化合物(b)與拉克沙胺之組合。

因此，本發明之適宜實施態樣之主題係此處定義之化合物(a)與丙戊酸鹽或苯妥英之組合，其中該協同功效可為化合物(a)與丙戊酸鹽或苯妥英之組合之副作用相較於單獨使用化合物(a)及丙戊酸鹽或苯妥英之副作用降低。更適宜者為丙戊酸鹽與拉克沙胺或苯妥英與拉克沙胺之組合。

在適宜之實施態樣中，該癲癇發作係選自伴隨及未伴隨次發性泛發之局部發作、原發性泛發之發作及持續癲癇發作。

本發明之另一態樣係本發明之醫藥組成物於製備用於預防、減輕或/及治療癲癇發作的藥物上之用途，其中癲癇發作係如此處所定義。

本發明之另一態樣係一種用於預防、減輕或/及治療癲癇發作之方法(其中癲癇發作係如此處所定義)，該法包含投服有效量之本發明之醫藥組成物至需要彼之個體。

本發明之式(I)、(II)或/及(III)之化合物(特別是拉克沙胺)之耐受性良好，此為超越其他慣用於治療癲癇發作之治療劑的好處。

此處所述之式(I)、(II)或/及(III)之化合物及化合物(b)可被調配在供相同時間投服之醫藥製劑中(單一劑型)，或可調配成二或多種不同製劑(分開劑型)，該分開劑型可被同時或/及相繼投服。該分開劑型中之不同製劑可以相同途徑或以不同途徑投服。

本發明之醫藥組成物因此包含包括至少一個式(I)、(II)或/及(III)之化合物及至少一個化合物(b)之單一劑型。

本發明之醫藥組成物亦包含分開劑型，其包含

(i)包括至少一個式(I)、(II)或/及(III)化合物之第一組成物，及

(ii)包括至少一個化合物(b)之第二組成物。

在本發明之另一適宜之實施態樣中，該第二組成物(ii)

可為商品化之組成物。

分開劑型可選擇地被一起包裝在例如單一外包裝中之單一容器或數個容器中，或以分開之包裝一起呈現（「共同外觀」）。套組可考慮作為共同包裝或共同外觀之實例，其在不同之容器中包含式(I)、(II)或/及(III)之化合物及化合物(b)。在另一實施例中，式(I)、(II)或/及(III)之化合物及化合物(b)被分開包裝且可各自獨立販售，但依照本發明之用途被一起行銷或一起推銷。該分開之劑型亦可依照本發明之用途被分開及各別地呈現給個體。

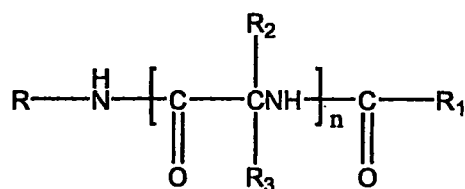
本發明之醫藥組成物係適宜地製備為供哺乳類投服，特別是人類。

本發明之包含(a)至少一種式(I)、(II)或/及(III)之化合物及至少一個化合物(b)之醫藥組成物可被製備以供預防、減輕或/及治療如此處所定義之癲癇發作。

式(I)、(II)或/及(III)之化合物及化合物(b)之投服間隔可視劑型而定。式(I)、(II)或/及(III)之化合物可先投服，或化合物(b)可先投服。

化合物(a)係式(I)、(II)或/及(III)之化合物。

本發明之化合物(a)具有通式(I)



式(I)

其中

R 為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基雜環基、環烷基或環烷基烷基，且 R 係未經取代或經至少一個拉電子基團或 / 及至少一個供電子基團取代；

R₁ 係氫或烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基、雜環基烷基、烷基雜環基、雜環基、環烷基、環烷基烷基，且該等基團係各別未經取代或經至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團取代；

且

R₂ 及 R₃ 各別為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷基、芳基、鹵基、雜環基、雜環基烷基、烷基雜環基、環烷基、環烷基烷基或 Z-Y，其中 R₂ 及 R₃ 可未經取代或經至少一個拉電子基團或 / 及至少一個供電子基團取代；

Z 為 O、S、S(O)_a、NR₄、NR'₆ 或 PR₄ 或化學鍵；

Y 為氫、烷基、芳基、芳基烷基、烯基、炔基、鹵基、雜環基、雜環基烷基、烷基雜環基且 Y 可未經取代或經至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團取代，唯其當 Y 為鹵基時，Z 為化學鍵，或

ZY 一起為 NR₄NR₅R₇、NR₄OR₅、ONR₄R₇、OPR₄R₅、PR₄OR₅、SNR₄R₇、NR₄SR₇、SPR₄R₅、PR₄SR₇、NR₄PR₅R₆、PR₄NR₅R₇ 或 N⁺R₅R₆R₇、

$$\begin{array}{ccccccc} \text{NR}_4\text{C-R}_5, & \text{SCR}_5, & \text{NR}_4\text{C-OR}_5, & \text{SC-OR}_5, & \text{或} & \text{NR}_4\text{NR}_5\text{-C-OR}_6, \\ \parallel & \parallel & \parallel & \parallel & & \parallel \\ \text{O} & \text{O} & \text{O} & \text{O} & & \text{O} \end{array}$$

R'₆ 為氫、烷基、烯基或炔基，該等基團可未經取代

或經至少一個拉電子基團或/及至少一個供電子基團取代；

R_4 、 R_5 及 R_6 各別為氫、烷基、芳基、芳基烷基、烯基或炔基，其中 R_4 、 R_5 及 R_6 可各別未經取代或經至少一個拉電子基團或/及至少一個供電子基團取代；

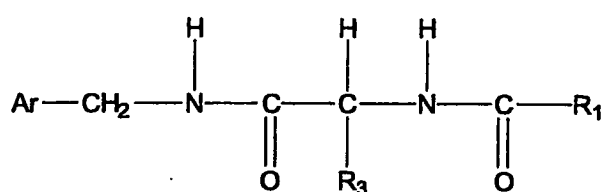
R_7 為 R_6 、 COOR_8 或 COR_8 ，且 R_7 可未經取代或經至少一個拉電子基團或/及至少一個供電子基團取代；

R_8 為氫或烷基或芳基烷基，且該芳基或烷基可未經取代或經至少一個拉電子基團或/及至少一個供電子基團取代；且

n 為 1 至 4；且

a 為 1 至 3。

在適宜之實施態樣中，式(I)之化合物具有通式(II)



式(II)

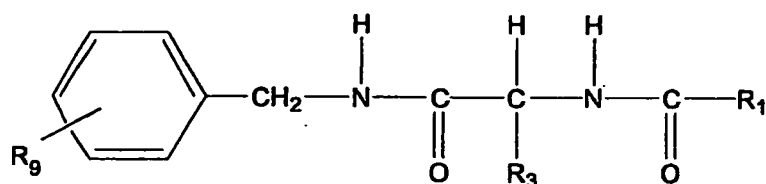
其中

Ar 為未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代之芳基(適宜者為鹵基，更適宜者為氟基)；

R_1 為烷基(適宜者為包含 1 至 3 個碳原子之烷基，更適宜者為甲基)；且

R₃ 係此處所定義者。

在更適宜之實施態樣中，式 (I) 或 / 及 (II) 之化合物具有通式 (III)



式 (III)

其中

R₉ 係一或多個各別選自氫、鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、羧基、甲醯基、羧醯胺基、芳基、四級銨、鹵烷基、芳基烷醯基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳氧基、氫硫基、烷硫基、烷基氫硫基或二硫化物之取代物；

R₃ 係選自氫、烷基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、N-烷氧基-N-烷基胺基、N-烷氧基胺基或 N-烷氧羰基；且

R₁ 係烷基 (適宜者為包含 1 至 3 個碳原子之烷基，更適宜者為甲基)。

用於本發明之化合物 (a) 可能包含一或多個不對稱碳原子且可能以消旋及光學活性形式存在。每個不對稱碳原子周圍之構型可以是 D 或 L 型。該領域已熟知手性碳原子周圍之構型亦可利用卡恩—普雷洛格—英格爾 (Cahn-Prelog-Ingold) 命名系統描述為 R 或 S。本發明考慮到每個不對稱碳原子周圍之所有不同的構型，包括各種對映異

構體及非對映異構體以及對映異構體、非對映異構體或二者之消旋混合物及混合物。

本文所使用之「構型」一詞特別指連接 R_2 及 R_3 或 H 及 R_3 之碳原子周圍之構型，即使該分子可能有其他手性中心。因此，當提到特定構型諸如 D 型或 L 型時，應了解其係指連接 R_2 及 R_3 或 H 及 R_3 之碳原子的 D 型或 L 型立體異構物。然而，其亦包括該化合物中其他手性中心(若有的話)之所有可能的對映異構體及非對映異構體。

本發明之化合物(a)係關於所有光學異構物，也就是本發明之化合物為(連接 R_2 及 R_3 或 H 及 R_3 之碳原子的) L 型立體異構物或 D 型立體異構物。這些立體異構物可見於 L 及 D 型立體異構物之混合物中，例如消旋混合物。 D 型立體異構物係較佳。

較佳之式(I)之化合物係為 R 構型。同樣較佳之式(II)之化合物係為 R 構型。同樣較佳之式(III)之化合物係為 R 構型。

較佳之 R 構型之式(I)、(II)或/及(III)之化合物實質上為對映異構純化合物。本文所使用之「實質上純對映異構」一詞係指 R 對映異構物之含量至少為 99.5%。這表示有 99%之對映異構體過量值(ee)。各別 R 及 S 對映異構物之量可利用手性柱色譜法測定，例如以 ChiralPak 為手性、固定相之高效液相色譜分析法。

「烷基」一詞(單獨或與其他詞彙組合)係指直鏈或分鏈之飽和羥基取代基，其適宜地包含自 1 至約 20 個碳原

子 (C_1 - C_{20} -烷基)，更適宜者為自 1 至約 8 個碳原子 (C_1 - C_8 -烷基)，甚至更適宜者為自 1 至約 6 個碳原子 (C_1 - C_6 -烷基)，及最適宜者為自 1 至約 3 個碳原子 (C_1 - C_3 -烷基)。該烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、己基及該類似物。另外，若無另外說明，烷基亦包括鹵基化至全鹵基化之烷基，例如三氟甲基。

「烷氧基」一詞(單獨或與其他詞彙組合)係指 -O- 烷基且代表直鏈或支鏈之烷氧基取代基，其適宜地包含自 1 至約 20 個碳原子 (C_1 - C_{20} -烷氧基)，更適宜者為自 1 至約 8 個碳原子 (C_1 - C_8 -烷氧基)，甚至更適宜者為自 1 至約 6 個碳原子 (C_1 - C_6 -烷氧基)，及最適宜者為自 1 至約 3 個碳原子 (C_1 - C_3 -烷氧基)。該烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基、三級-丁氧基、戊氧基、己氧基及該類似物。另外，若無另外說明，烷氧基包括鹵基化至全鹵基化之烷氧基。

「烷氧基烷基」一詞係指經至少一個烷氧基取代之烷基。烷氧基烷基包括甲氧基甲基 ($-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$)、甲氧基乙基 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$)、乙氧基甲基 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 及該類似物。

「N-烷氧基胺基」一詞係指經一或二個烷氧基取代之胺基，例如 $-\text{NH}-\text{N}(\text{OCH}_3)_2$ 。

「N-烷氧基-N-烷基胺基」一詞係指經烷氧基及烷基取代之胺基，例如 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_2-\text{CH}_3)$ 及該類似物。

「N-烷氧羰基」一詞係指經烷氧羰基取代之胺基，例如 $\text{-NH}(\text{C}(\text{O})\text{-O-CH}_3)$ 、 $\text{-NH}(\text{C}(\text{O})\text{O-CH}_2\text{-CH}_3)$ 。

「芳基」一詞(單獨或與其他詞彙組合)係指包含自 6 至 18 個環碳原子($\text{C}_6\text{-C}_{18}$ -芳基)(適宜者為自 6 至 10 個環碳原子($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基))之芳香基基團，且包括多核芳香基。芳香基可為單環、雙環、三環或多環且可以是稠環。此處所使用之多核芳香基化合物係包含雙環及三環之稠芳香環系統，其包含自 10 至 18 個環碳原子。芳基包括苯基及多核芳香基，例如萘基、蒽基、菲基、薹基及該類似物。芳基亦包括諸如二茂鐵基之基團。芳基可未經取代或經拉電子或/及供電子基團單取代或多取代。適宜之芳基為苯基，其可未經取代或經拉電子或/及供電子基團單取代或多取代。

此處單獨或與其它詞彙組合使用之「芳基烷基」一詞係指帶有此處定義之芳基取代基之此處定義之烷基。適宜之芳基烷基為芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基-烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基。更適宜之芳基烷基為苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基及苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基。甚至更適宜之芳基烷基包括例如苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基異丙基、苯基丁基、二苯基甲基、1,1-二苯基乙基、1,2-二苯基乙基及該類似物。最適宜者為苄基。

「烯基」一詞(單獨或與其他詞彙組合)係指直鏈或分鏈之烯基取代基，其包含至少一個雙鍵且適宜地包含自 2

至約 20 個碳原子 (C_2-C_{20} -烯基)，更適宜者為自 2 至約 8 個碳原子 (C_2-C_8 -烯基)，且甚至更適宜者為自 2 至約 6 個碳原子 (C_2-C_6 -烯基)，最適宜者為 2 或 3 個碳原子 (C_2-C_3 -烯基)。烯基可以 Z 或 E 形式存在。烯基包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、異丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、(Z)-2-戊烯基、(E)-2-戊烯基、(Z)-4-甲基-2-戊烯基、(E)-4-甲基-2-戊烯基、戊二烯基(例如 1,3 或 2,4-戊二烯基)及該類似物。

「炔基」一詞(單獨或與其他詞彙組合)係指直鏈或分鏈之炔基取代基，其包含至少一個三鍵且適宜地包含自 2 至約 20 個碳原子 (C_2-C_{20} -炔基)，更適宜者為自 2 至約 8 個碳原子 (C_2-C_8 -炔基)，且甚至更適宜者為自 2 至約 6 個碳原子 (C_2-C_6 -炔基)，最適宜者為 2 或 3 個碳原子 (C_2-C_3 -炔基)。炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基及該類似物之這類基團。

「環烷基」一詞(單獨或與其他詞彙組合)係指包含自 3 至 18 個環碳原子 (C_3-C_{18} -環烷基)(適宜者為自 6 至 10 個環碳原子 (C_3-C_{10} -環烷基))之環烷基。環烷基基團可為單環、雙環、三環或多環，且該環類可以是稠環。環烷基可為完全飽和或部分飽和。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環己烯基、環戊烯基、環辛烯基、環庚烯基、十氫萘基 (decalinyl)、氫茚滿基 (hydroindanyl)、茚滿基 (indanyl)、

葑基 (fenchyl)、pinenyl、金剛烷基 (adamantyl) 及該類似物。環烷基包括順式或反式形式。環烷基基團可未經取代或經拉電子或 / 及供電子基團單取代或多取代。在橋連之雙環環烷基中，該取代可發生在內或外位置。

此處單獨使用或與其它詞彙組合使用之「環烷基烷基」一詞係指帶有此處定義之環烷基取代基之此處定義之烷基。適宜之環烷基烷基為環烷基- C_1 - C_6 -烷基、環烷基- C_1 - C_3 -烷基、 C_6 - C_{10} -環烷基-烷基、 C_6 - C_{10} -環烷基- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -環烷基- C_1 - C_3 -烷基。更適宜之環烷基烷基係選自環己基- C_1 - C_6 -烷基或環己基- C_1 - C_3 -烷基。

「鹵基」或「鹵素」一詞包括氟基、氯基、溴基及碘基。

字首「鹵基」表示被該字首連接之取代基係經一或多個分別選自鹵素之基團取代。舉例來說，鹵基烷基係指其中至少一個氫基被鹵基取代之烷基取代基。鹵基烷基之實例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基及該類似物。更進一步說明，「鹵烷氧基」係指其中至少一個氫基被鹵基取代之烷氧基取代基。鹵烷氧基取代基之實例包括氯甲氧基、1-溴乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基(亦稱為「全氟甲氧基」)、1,1,1-三氟乙氧基及該類似物。應了解的是，若取代基被一個以上之鹵基取代，該些鹵基可能相同或不同，除非另外說明。

「拉電子」及「供電子」分別代表取代基相較於佔據

分子中該相同位置之氫原子吸引或供應電子之能力。這些用詞為該領域之技術人員所熟知，並於 *Advanced Organic Chemistry*, by J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, pp.16-18(1985)中討論，該討論以參照方式納入本文。拉電子基團包括鹵基(包括溴基、氟基、氯基、碘基)、硝基、羧基、烯基、炔基、甲醯基、羧醯胺基、芳基、四級銨、鹵烷基(諸如三氟甲基)、芳基烷醯基、烷氧羰基及該類似物。供電子基團包括諸如羥基、烷氧基(包括甲氧基、乙氧基及該類似物)、烷基(諸如甲基、乙基及該類似物)、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳氧基(諸如苯氧基)、氫硫基、烷硫基、烷基氫硫基、二硫化物(烷基二硫基)及該類似物。具該領域一般技術者將了解，某些前述取代基在不同化學條件下可能被視為供電子或拉電子。另外，本發明考慮選自上述基團之任何取代基組合。

供電子或/及拉電子基團可各別存在於式(I)、(II)或/及(III)之任一取代基中，例如此處定義之 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R'_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 或/及 R_{10} 。

該至少一個拉電子或/及至少一個供電子基團係適宜地各別選自鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、羧基、甲醯基、羧醯胺基、芳基、四級銨、鹵烷基、芳基烷醯基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳氧基、氫硫基、烷硫基、烷基氫硫基、二硫化物、烷醯基、胺基烷基、芳基醯基、氰基、磺醯基、亞砷基、雜環基、胍(guanidine)、鎢鹽(sulfonium salts)、氫硫基烷基

或烷基二硫基。

「硫化物」一詞包含氫硫基、氫硫基烷基及烷硫基，而二硫化物一詞包含烷硫基。

在本發明之化合物中，該至少一個拉電子或/及至少一個供電子基團係更適宜地各別選自鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、羧基、甲醯基、羧醯胺基、芳基、四級銨、鹵烷基、芳基烷醯基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳氧基、氫硫基、烷硫基、烷基氫硫基或二硫化物。

甚至更適宜之該至少一個拉電子或/及至少一個供電子基團係選自鹵基、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_1-C_6 -炔基、硝基、羧基、甲醯基、羧醯胺基、 C_6-C_{10} -芳基、四級銨、 C_1-C_6 -鹵烷基、 C_6-C_{10} -芳基 C_2-C_6 -烷醯基、羥基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烷氧羰基、胺基、 C_1-C_6 -烷基胺基、 C_1-C_6 -二烷基胺基、 C_6-C_{10} -芳氧基、氫硫基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基氫硫基或二硫化物。

甚至更適宜之該拉電子或/及供電子基團亦可各別選自鹵基、 C_1-C_6 -烷氧基、硝基、羧基、甲醯基、羧醯胺基、四級銨、羥基、胺基、氫硫基或二硫化物。

最適宜之拉電子或/及供電子基團係各別選自鹵基(諸如氟基)或 C_1-C_6 -烷氧基(諸如甲氧基或乙氧基)。

此處單獨或與其他詞彙組合使用之「烷氧羰基」一詞係指 $-CO-O-$ 烷基，其中烷基係如前定義者，考慮到除了烷基中之碳原子之外 $-CO-O-$ 基團提供一個碳原子。烷氧羰基

適宜地包含自 2 至約 20 個碳原子 (C_2 - C_{20} -烷氧羰基)，更適宜者為自 2 至約 8 個碳原子 (C_2 - C_8 -烷氧羰基)，甚至更適宜者為自 2 至約 6 個碳原子 (C_2 - C_6 -烷氧羰基)，及最適宜者為自 2 至約 3 個碳原子 (C_2 - C_3 -烷氧羰基)。

此處單獨或與其他詞彙組合使用之「烷醯基」一詞係指烷醯基-CO-烷基，其中烷基係如前定義者，考慮到除了烷基中之碳原子之外-CO-基團提供一個碳原子。烷醯基適宜地包含自 2 至約 20 個碳原子 (C_2 - C_{20} -烷醯基)，更適宜者為自 2 至約 8 個碳原子 (C_2 - C_8 -烷醯基)，甚至更適宜者為自 2 至約 6 個碳原子 (C_2 - C_6 -烷醯基)，及最適宜者為自 2 至約 3 個碳原子 (C_2 - C_3 -烷醯基)。烷醯基可為直鏈或分鏈。烷醯基包括例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、三級丁醯基、戊醯基及己醯基。

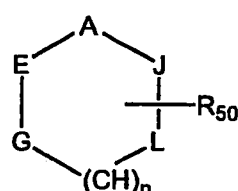
此處所使用之雜環基在環結構中包含至少一個雜原子，適宜者為 1、2、3 或 4 個雜原子。該至少一個雜原子可各別選自硫、氮及氧。本發明所考慮之雜環基包括雜芳香基團及飽和及部分飽和之雜環基基團。雜環基可為單環、雙環、三環或多環且可以是稠環。雜環基亦包括所謂的苯並雜環基。雜環基可未經取代或經拉電子或/及供電子基團單取代或多取代。雜環基適宜地包含多達 18 個環原子及共達 17 個環碳原子，且該雜環基可未經取代或經拉電子或/及供電子基團單取代或多取代。

更適宜之雜環基可各別選自 5 元或 6 元之單環雜環基，且該雜環基可未經取代或經拉電子或/及供電子基團

單取代或多取代。雜環基亦可更適宜地各別選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、甲基吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、異噁唑基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基、喹啉基、三唑基、四唑基、異喹啉基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、嗎啉基、苯並噁唑基、四氫呋喃基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、嘌呤基、吡啶啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡咯啶基、呋喃基、N-甲基吡啶基、甲基呋喃基、噻吩基、噁啶基、吡嗪基、吡啶基、環氧基、氮雜環丙烷基、氧雜環丁基、氮雜環丁烷基、含氮雜環基之氮-氧化物(諸如吡啶基、吡嗪基及噁啶基之氮-氧化物)及該類似物。甚至更適宜之雜環基基團為單環之該些前述之雜環基。

雜環基亦可更適宜地各別選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吡啶基、噁唑基、甲基吡咯基、嗎啉基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噁啶基及噻吩基。特別適宜之雜環基為各別選自呋喃基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噁啶基及噻吩基。最適宜之雜環基為各別選自呋喃基、吡啶基及噁唑基。

本發明之化合物中之單環 5 元或 6 元之雜環基係適宜地具有式 (IV)：



式 (IV)

或彼之部分或完全飽和形式，其中 n 為 0 或 1；且

R_{50} 為氫、拉電子基團或供電子基團；

A、E、L、J 及 G 分別為 CH 或選自 N、O 及 S 之雜原子；但是當 n 為 0 時，G 為 CH 或選自 NH、O 或 S 之雜原子；唯其 A、E、L、J 及 G 中至多二者為雜原子。

當 n 為 0 時，上述雜芳香基基團係 5 元之環，然而若 n 為 1 時，則該雜環基基團為 6 元之單環雜環基。

若式 (IV) 所描述之環包含氮環原子，則該氮-氧化物形式亦被認為係屬於本發明之範圍內。

當 R_2 或 R_3 係式 (IV) 之雜環基，其可能藉由環碳原子與主鏈結合。當 n 為 0 時， R_2 或 R_3 可額外藉由氮環原子與主鏈結合。

此處單獨或與其它詞彙組合使用之「雜環基烷基」一詞係指帶有如上定義之雜環基取代基之如上定義之烷基。適宜之雜環基烷基為雜環基- C_1 - C_6 -烷基、雜環基- C_1 - C_3 -烷基，其中該雜環基可為此處定義之適宜、更適宜或最適宜之雜環基。

此處單獨或與其它詞彙組合使用之「烷基雜環基」一詞係指帶有至少一個如上定義之烷基取代基之如上定義之雜環基。適宜之烷基雜環基為 C_1 - C_6 -烷基-雜環基、 C_1 - C_3 -烷基-雜環基，其中該雜環基可為此處定義之適宜、更適宜或最適宜之雜環基。

適宜之化合物為該些其中 n 為 1，但雙肽 ($n=2$)、三肽

(n=3)及四肽(n=4)亦被考慮於本發明之範圍內。

在式(I)或/及(II)之代表 R_2 或/及 R_3 之 ZY 基團中，Z 可為 O、S、 $S(O)_a$ ，其中 a 為 1 至 3、 NR_4 、 NR'_6 、 PR_4 或化學鍵；且 Y 可為氫、烷基、芳基、芳基烷基、烯基、炔基、鹵基、雜環基、雜環基烷基或烷基雜環基，且 Y 可未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代，唯其當 Y 為鹵基時，Z 為化學鍵，或

ZY 一起為 $NR_4NR_5R_7$ 、 NR_4OR_5 、 ONR_4R_7 、 OPR_4R_5 、 PR_4OR_5 、 SNR_4R_7 、 NR_4SR_7 、 SPR_4R_5 、 PR_4SR_7 、 $NR_4PR_5R_6$ 、 $PR_4NR_5R_7$ 或 $N^+R_5R_6R_7$ 、
 $\begin{array}{c} NR_4C-R_5, \\ || \\ O \end{array}$, $\begin{array}{c} SCR_5, \\ || \\ O \end{array}$, $\begin{array}{c} NR_4C-OR_5, \\ || \\ O \end{array}$, $\begin{array}{c} SC-OR_5, \\ || \\ O \end{array}$, 或 $\begin{array}{c} NR_4NR_5-C-OR_6; \\ || \\ O \end{array}$

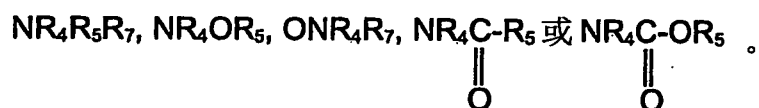
其中 R_4 、 R_5 、 R'_6 、 R_6 、 R_7 係如此處定義者。

式(I)或/及(II)中之代表 R_2 或/及 R_3 之 ZY 基團可為羥基、烷氧基(諸如甲氧基及乙氧基)、芳氧基(諸如苯氧基)、硫基烷氧基(諸如硫基甲氧基及硫基乙氧基)、硫基芳氧基(諸如硫基苯氧基)、胺基、烷基胺基(諸如甲基胺基及乙基胺基)、芳基胺基(諸如苯胺基)、二烷基胺基(諸如二甲基胺基)、三烷基銨鹽、胼基、烷基胼基及芳基胼基(諸如 N-甲基胼基及 N-苯基胼基)、烷氧羰基胼基、芳烷氧基羰基胼基、芳氧基羰基胼基、羥基胺基(諸如 N-羥基胺基(-NH-OH))、烷氧基胺基[(NHOR₁₈)其中 R₁₈ 係烷基]、N-烷基羥基胺基[(NR₁₈)OH 其中 R₁₈ 係烷基]、N-烷基-O-烷基羥基胺基，也就是[N(R₁₈)OR₁₉ 其中 R₁₈ 及 R₁₉ 分別為烷基]、及 O-羥基胺基(-O-NH₂)、烷基醯胺基(諸如

乙醯胺基)、三氟乙醯胺基、烷氧基胺基(例如 $\text{NH}(\text{OCH}_3)$)及雜環基胺基(諸如吡啶基胺基)。

在適宜之 ZY 基團中， Z 為 O 、 NR_4 或 PR_4 ；且 Y 為氫或烷基。

在另一適宜之實施態樣中， ZY 係



在更適宜之實施態樣中， ZY 係 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 。

另一更適宜之 ZY 係 N -羥基胺基、 N -烷基羥基胺基、 N -烷基- O -烷基羥基胺基、 O -烷基羥基胺基、 N -烷氧基- N -烷基胺基、 N -烷氧基胺基或 N -烷氧羰基。

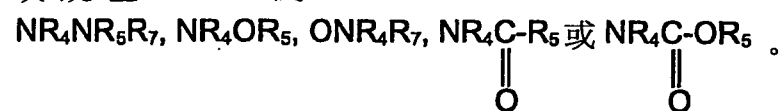
在式(I)中， R 適宜地為芳基或芳基烷基，更適宜之 R 為芳基烷基，其中 R 未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代。 R 可為苯基或苄基，最適宜者為苄基，其中 R 未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代。若 R 係經取代， R 係適宜地在芳基環上被取代。在此實施態樣中，該至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團係適宜地為鹵基，更適宜地為氟基。

在式(I)、(II)或/及(III)中， R_1 係 H 或烷基。更適宜之 R_1 係烷基，較佳者包含自 1 至 6 個碳原子，更佳者包含自 1 至 3 個碳原子。最適宜之 R_1 基團係甲基。 R_1 可未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代。

另外，較佳之 R_2 及 R_3 之一係氫。更佳之 R_2 係氫。
式(I)中其它適宜之 R_2 基團為芳基(諸如苯基)、芳基烷基(諸如苄基)及烷基。應了解的是該適宜之 R_2 基團可未經取代或經供電子或/及拉電子基團單取代或多取代。較佳之 R_2 中之至少一個拉電子或/及至少一個供電子基團各別為烷氧基、N-羥基胺基、N-烷基羥基胺基、N-烷基-O-烷基羥基胺基或 O-烷基羥基胺基，且特別為甲氧基或乙氧基。

在式(I)、(II)或/及(III)中， R_3 可為氫、未經取代或經至少一個供電子或/及至少一個拉電子基團取代之烷基、未經取代或經至少一個供電子或/及至少一個拉電子基團取代之芳基、雜環基、雜環基烷基或 ZY。

適宜之 R_3 係氫、未經取代或經至少一個供電子或/及至少一個拉電子基團取代之烷基、未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代之芳基、雜環基、雜環基烷基或 ZY，其中 Z 為 O、 NR_4 或 PR_4 ；Y 為氫或烷基；ZY 為



同樣適宜之 R_3 係未經取代或經至少一個供電子或/及至少一個拉電子基團取代之烷基；或 Z-Y，其中 Z-Y 係如此處定義者。

同樣適宜之 R_3 係未經取代或經至少一個供電子或/及至少一個拉電子基團取代之烷基； NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 ，其中 R_4 、 R_5 及 R_7 係如此處定義者。

同樣適宜之 R_3 係 CH_2-Q ，其中 Q 為烷氧基(特別是包含 1 至 3 個碳原子者)；或 R_3 係 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 ，其中 R_4 、 R_5 及 R_7 係如此處定義者。

R_3 亦適宜地為未經取代或經至少一個烷氧基(特別是包含 1 至 3 個碳原子者)取代之烷基。

R_3 亦適宜地為 CH_2-Q ，其中 Q 為適宜地包含 1 至 3 個碳原子之烷氧基，更適宜之 Q 為乙氧基或甲氧基。

R_3 亦適宜地為 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 ，其中 R_4 、 R_5 及 R_7 係如此處定義者，且 R_4 、 R_5 及 R_7 係如此處定義者，例如 N -烷氧基、 N -烷氧基- N -烷基胺基或 N -烷氧羰基。

R_3 亦適宜地為雜環基、雜環基烷基或芳基，其可未經取代或經至少一個供電子或/及至少一個拉電子基團取代。 R_3 中最適宜之雜環基係呋喃基或噁唑基。

R_3 亦適宜地選自氫、烷基、芳基烷基(例如苄基)、烷氧基、烷氧基烷基、芳基(諸如苯基)、雜環基、雜環基烷基、 N -烷氧基- N -烷基胺基、 N -烷氧基胺基或 N -烷氧羰基。

應了解的是，該 R_3 之適宜之基團可未經取代或經供電子或/及拉電子基團單取代或多取代。 R_3 中該至少一個拉電子或/及至少一個供電子基團係適宜地各別為烷氧基、 N -羥基胺基、 N -烷基羥基胺基、 N -烷基-O-烷基羥基胺基或 O-烷基羥基胺基，且特別是甲氧基或乙氧基。

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R'_6 、 R_7 及 R_8 係適宜地各別為氫或烷基。

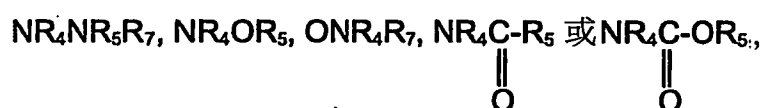
R_4 、 R_5 及 R_7 係適宜地各別為氫或烷基 (其適宜地包含 1 至 3 個碳原子)。

最適宜之芳基係苯基。最適宜之鹵基係氟基。

在式 (I) 之化合物中， R 係適宜地為芳基烷基，其中 R 係未經取代或經至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團取代。

在式 (I) 之化合物中， R_1 係適宜地為烷基，該烷基係未經取代或經至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團取代。

在式 (I) 之化合物中， R_2 及 R_3 係適宜地各別為氫、烷基 (其未經取代或經至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團取代)、芳基 (其未經取代或經至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團取代)、雜環基、雜環基芳基或 ZY ；其中 Z 為 O 、 NR_4 或 PR_4 ；且 Y 為氫或烷基；或 ZY 為



其中 R_4 、 R_5 及 R_7 係如此處定義者。

在式 (I) 之化合物中， R_2 及 R_3 之適宜基團可未經取代或經供電子或 / 及拉電子基團單取代或多取代，諸如烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基及該類似物)、 N -羥基胺基、 N -烷基羥基胺基、 N -烷基- O -烷基羥基胺基及 O -烷基羥基胺基。

在式 (I) 之化合物中， R_2 或 / 及 R_3 中之至少一個供電子基團或 / 及至少一個拉電子基團係適宜地各別為羥基或

烷氧基。

在式(I)之化合物中，較適宜之 R_2 係氫。

在式(II)之化合物中， R_1 係適宜地為甲基。

在式(II)之適宜的化合物中， R_3 為氫或未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代之烷基；或 R_3 為雜環基、雜環基烷基、或 $Z-Y$ ，其中 $Z-Y$ 及雜環基係如此處定義者。

在式(II)之其他適宜的化合物中， R_3 為未經取代或經至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團取代之烷基、 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 ，其中 R_4 、 R_5 及 R_7 係如此處定義者且其中該至少一個供電子基團或/及至少一個拉電子基團係適宜地選自羥基或烷氧基。

在式(II)之其他適宜的化合物中， R_3 為 CH_2-Q ，其中 Q 為烷氧基(適宜者為包含 1 至 3 個碳原子者，更適宜者為甲氧基)，或 R_3 係 NR_4OR_5 或 ONR_4R_7 ，其中 R_4 、 R_5 及 R_7 各別為氫或包含 1 至 3 個碳原子之烷基。

在式(II)之其他適宜的化合物中， R_3 為 CH_2-Q ，其中 Q 係包含 1 至 3 個碳原子之烷氧基。

在式(II)之化合物中， Ar 適宜地為未經取代或經至少一個鹵基(適宜者為至少一個氟基)取代之苯基。更適宜之式(II)中之 Ar 係未經取代之苯基。

在式(III)之適宜的化合物中， R_9 係氫或氟基， R_3 係選自甲氧基甲基、苯基、 N -甲氧基- N -甲基胺基或 N -甲氧基胺基，且 R_1 係甲基。

本發明之最適宜之化合物包括：

(R)-2-乙醯胺-N-苄基-3-甲氧基-丙醯胺；

(R)-2-乙醯胺-N-苄基-3-乙氧基-丙醯胺；

O-甲基-N-乙醯基-D-絲胺酸-間-氟苄醯胺；

O-甲基-N-乙醯基-D-絲胺酸-對-氟苄醯胺；

N-乙醯基-D-苯基甘胺酸苄醯胺；

D-1,2-(N, O-二甲基羥基胺基)-2-乙醯胺乙酸苄醯胺；

D-1,2-(O-甲基羥基胺基)-2-乙醯胺乙酸苄醯胺；

D- α -乙醯胺-N-(2-氟苄基)-2-呋喃乙醯胺；

D- α -乙醯胺-N-(3-氟苄基)-2-呋喃乙醯胺。

應了解的是，此處所描述之 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R 及 n 之馬庫西群組可被組合及排列。未在本文明白揭示之各種組合及排列被認為係屬於本發明之範圍內。另外，本發明亦包含化合物及組成物，該化合物及組成物包含每種 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 及 R 之馬庫西群組及彼等之各種組合之一或多個元件。因此，舉例來說，本發明考慮到 R_1 可為一或多種列於上述之取代基與任何及所有關於各 n 值之 R_2 、 R_3 及 R 取代基之組合。

更適宜者為 R 構型(特別是實質上為純對映異構化合物)之式(I)、(II)或/及(III)之化合物，其中該取代基 R 係未經至少一個鹵基取代之苄基，其中 R_3 係 CH_2-Q (其中 Q 為含 1 至 3 個碳原子之烷氧基)且其中 R_1 係甲基。較佳之 R 係未經取代之苄基或經至少一個氟基之鹵基取代之苄

基。

根據該取代基之情況，本發明之化合物亦可形成額外之鹽類。所有這些形式均被考慮於本發明之範圍內，包括該立體異構物形式之混合物。

本發明所使用之化合物之製備係描述於美國專利 5378729 及 5773475 號，及國際專利申請案 PCT/EP 2005/010603，該些專利之內容以參照方式納入。

本發明所使用之化合物可如式(I)、(II)或/及(III)之形式被使用或可考慮到其游離胺基存在之鹼性特性被以鹽類之形式使用。因此，式(I)、(II)或/及(III)之化合物與廣泛種類之無機及有機酸(包括藥學上可接受之酸)形成鹽類。這些具有治療上可接受之酸之鹽類當然可用於製備其中改善之水溶性最具好處之調合物。

這些藥學上可接受之鹽類也具有治療效果。這些鹽類包括無機酸諸如鹽酸、氫碘酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸之鹽類，及有機酸諸如酒石酸、醋酸、檸檬酸、蘋果酸、苯甲酸、過氯酸、甘醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸、芳香族磺酸(例如對甲苯磺酸、苯磺酸)、磷酸、丙二酸及該類似物之鹽類。

醫師將決定本治療組合之最適當的劑量，該劑量將視所選擇之投服形式及特定化合物而定，另外亦將視接受治療之病患、病患年齡及所欲治療之疾病種類而定。醫師通常希望以實質上低於該組合之理想劑量的小劑量開始治療，然後少量增加劑量直到達到該狀況下之理想效應。當

該組成物經口投服時，將需要較大量之活性劑以產生與較小量非經腸投藥時相同的效果。本發明之組合係採取和類似之治療劑一樣的之方式使用，且劑量水準係與這些其他治療劑通常使用之相同程度使用。

在較佳之實施態樣中，本發明之化合物(a)係以自約 1 毫克至約 100 毫克/公斤體重/天之量投服，更適宜之量為自約 1 毫克至約 10 毫克/公斤體重/天。此投藥計畫可由醫師調整，以提供最佳之治療反應。有需要之病患可以劑量為至少 50 毫克/天之本發明之化合物(a)治療，適宜者為至少 200 毫克/天，更適宜者為至少 300 毫克/天，仍更適宜者為至少 400 毫克/天及最適宜者為至少 600 毫克/天。一般而言，有需要之病患可以最高 6 克/天之劑量治療，更適宜者為最高 1 克/天，仍更適宜者為最高 800 毫克/天，及最適宜者為最高 600 毫克/天。然而在一些案例中，可能需要更高或更低之劑量。

在另一適宜之實施態樣中，本發明之化合物(b)係以自約 100 毫克/天至約 4 克/天之量投服。

在另一適宜之實施態樣中，增加每日劑量直到到達預先決定之每日劑量，該劑量係後續治療期間所維持之劑量。

在另一適宜之實施態樣中，每天可投服數次分開之劑量。舉例來說，可投服 3 次/天，較佳為 2 次/天。然而更適宜者為投服 1 次/天。

在另一適宜之實施態樣中，所投服之本發明之化合物

(a)之量可導致 0.1 至 15 微克/毫升(最低)及 5 至 18.5 微克/毫升(最高)之血漿濃度(由多名接受治療個體所計算出之平均值)，在緊急狀況下以靜脈注射治療可導致 30 微克/毫升之最高血漿濃度。

式(I)、(II)或/及(III)之化合物與化合物(b)之組合可以方便之方式投服，諸如口服、靜脈注射(當其可溶於水)、肌肉注射、腦脊髓膜內注射、直腸投藥(例如栓劑、凝膠、液體等)或皮下注射。以口服、直腸投藥或/及靜脈注射較適宜。在緊急治療時，靜脈注射最為適當。

本發明之醫藥組成物可製備成供上述之治療計畫使用，特別是用於如上述之劑量治療以如上述般影響血漿濃度，用於如上述之本發明之實施態樣中所指明之投藥時間或/及投服途徑。

式(I)、(II)或(III)之化合物與化合物(b)之組合可經口投服，例如被包含於無活性之稀釋劑或可吸收可食之載劑中，或其可被包覆於硬殼或軟殼明膠膠囊中，或其可被壓製成錠狀，或其可被直接加入食物中。在經口治療投藥方面，式(I)、(II)或/及(III)之化合物與化合物(b)之組合可與賦形劑一起被包封並以可食錠劑、頰錠劑、片劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、薄片或該類似物之形式投服。這類組成物及製劑應包含至少 1%之式(I)、(II)或/及(III)之活性化合物。該組成物及製劑之百分比當然會有所差異，通常係方便地介於約 5%至約 80%之單位重量。在這類治療用之組成物中所含有式(I)、(II)或/及(III)之化合物

及化合物(b)之組合的量，係使可得到適當之劑量。本發明之較佳之組成物或製劑包含約 10 毫克至 6 克之式(I)、(II)或/及(III)之活性化合物。

錠劑、片劑、藥丸、膠囊及該類似物亦可包含下列藥劑：可添加結合劑諸如黃蓍膠、洋槐膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑諸如乳糖或磷酸二鈣；崩解劑諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸及該類似物；潤濕劑諸如硬脂酸鎂；及甜味劑諸如蔗糖、乳糖或糖精，或香料諸如薄荷、冬青油或櫻桃口味。膠囊劑型除上述之藥劑外可包含液態載劑。

各種其他藥劑可存在於外層或以其他方式修飾該劑型之物理形式。例如，錠劑、丸劑或膠囊可包覆蟲膠、糖或二者。糖漿或酏劑可包含活性化合物、作為甜味劑之蔗糖、作為保存劑之對羥苯甲酸甲酯及對羥苄酸丙酯、染料及香料諸如櫻桃或橘子香料。當然，任何用於製備任何劑型之藥劑應為藥學上之純物質且所使用之量實質上不具毒性。此外，該活性化合物可被加至緩釋型製劑及調合物中。舉例來說可考慮其中該活性成分與離子交換型樹脂結合之緩釋劑型，該樹脂可選擇地以擴散屏障層包覆以修飾樹脂之釋放特性。

該醫藥組成物亦可以非經腸或腹腔注射方式投服。分散劑亦可在甘油、液體聚乙二醇及彼等之混合物及油中製備。在一般的儲存及使用條件下，這些製劑包含保存劑以防止微生物之生長。

適用於注射用途之醫藥形式包括無菌水狀溶液(當該

化合物可溶於水時)、分散劑及用於臨時製備無菌注射用溶液或分散液之無菌粉末。在所有情形下，該劑型必須為無菌且必須有足夠的液體性以允許容易地通過針頭。該劑型必須能穩定地存在於製造及儲存之條件下且必須可對抗微生物諸如細菌及真菌之污染作用。載劑可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇或該類似物)、彼等之適當混合物及蔬菜油之溶劑或分散劑。適當之液體性可被維持，例如利用如卵磷脂之塗層、在分散劑中藉由維持所需之分子大小及利用介面活性劑。微生物作用可藉由許多抗細菌及抗真菌劑抑制，例如苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)或該類似物。在許多案例中，較佳為包括等張劑，例如糖或氯化鈉。延長注射用組成物之吸收可藉由在組成物中使用延緩吸收之藥劑達成，例如單硬脂酸鋁或明膠。

無菌之注射用溶液可藉由將所需量之活性化合物與其他上述之多種成份(視需要)加入適當溶劑中，之後經過濾滅菌以製備。一般來說，分散劑之製備係藉由將已滅菌之各種活性成分加入包含基本分散介質及視需要之其他上述成分之無菌載劑中。在製備供製造無菌注射用溶液之無菌粉末方面，較佳之製備方法係可選擇地與任何額外有需要之成份一起真空乾燥或冷凍乾燥。

本文所使用之「藥學上可接受之載劑」包括任何及所有該領域所熟知之醫藥活性劑之溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑、抗真菌劑、等張劑及延緩吸收劑。任何慣用介

質或藥劑於治療組成物上之用途應被考慮，但如其與活性成分不相容則除外。輔助之活性成分亦可被加入該組成物中。

特別有益的是將非經腸組成物調合成單位劑型或投服簡單及一致之劑量。此處所使用之單位劑型係指實際上分離之適用於接受治療之哺乳類個體之統一劑量單位；各單位包含經計算以產生所欲之治療效果之預先決定量的活性劑，以及所需要之醫藥載劑。本發明之新穎劑型之細節係由下列描述並直接取決於下列：(a)活性劑之獨特特徵及所欲達到之特定治療功效，及(b)該領域在合成這類用於治療活體(其處於如此處詳述之身體健康受損之疾病狀況)之疾病的活性劑上之固有限制。

主要的活性成分與適當之藥學上可接受之載劑被合成如前述之劑型，以用於方便及有效地投服有效量。單位劑量可包含例如自約 10 毫克至約 6 克之量的主要活性成分(a)。以比例表示的話，活性化合物通常以自約 1 至約 750 毫克/毫升之載劑的比例存在。在包含輔助活性成分之組成物中，其劑量係參考該成分之一般劑量及投服方式決定。

本文所使用之「病患」或「個體」係指溫血動物，特別是哺乳類，諸如貓、狗、馬、牛、豬、小鼠、大鼠及靈長類(包括人類)。適宜之病患為人類。

「治療」一詞係指緩解與疾病或狀況有關之疼痛，以治療或減輕病患之疾病或狀況。

本發明之化合物係以有效量投服至罹患前述疾病種類之病患。這些量係相等於前述之治療有效量。

本發明進一步以下列實施方式、圖片及表格說明。

【實施方式】

本試驗係利用等效線圖分析小鼠 6 赫茲發作模式，以探討 LCM 與傳統抗癲癇劑（苯妥英 (PHT)、卡巴氮平 (CBZ)、丙戊酸鹽 (VPA)、拉莫三嗪 (LTG)) 或 LCM 與新穎抗癲癇劑（托吡酯 (TPM)、加巴噴丁 (GBP) 或左乙拉西坦 (LEV)) 之間可能的交互作用。根據 Deckers et al. (2000)，用於評估抗癲癇藥之間的交互作用之等效線圖分析法被認為是在癲癇動物模式中（諸如 6 赫茲小鼠發作模式）理想的偵測抗癲癇藥之協同性、相加性或拮抗性之方法。這些組合的副作用在滾輪測試中評估。

動物

使用體重 20 至 28 克之成年 CBA 公鼠 (University Odessa) 進行試驗。動物被飼養於自然亮暗循環之標準實驗條件下之群飼籠中，可自由地攝取食物及飲水。經過 1 週令鼠適應實驗室條件後，將牠們隨機分配至每組 10 隻之實驗組。每隻小鼠僅使用一次。所有試驗均在早上 9 點至下午 4 點之間進行。有關動物及其照顧之操作係根據歐洲共同體現行之規範進行。

藥物

下列由 SCHWARZ Pharmar 捐贈之抗癲癇劑被用於本試驗中：LCM、LTG、VPA、CBZ、PHT、LEV、TPM 及 GBP。所有藥物被溶解於 0.5%之甲基纖維素中，並以 0.2 毫升/20 克體重之體積進行腹腔注射(ip)(CBZ、VPA-測試前 15 分鐘；LCM、LTG-測試前 30 分鐘；LEV、GBP-測試前 60 分鐘；PHT、TPM-測試前 120 分鐘)。

試驗每天當場配製新鮮藥物溶液。這些在測試抗癲癇藥之前之預治療時間係根據文獻上該些藥物之生物活性資料決定(Barton et al.,2001；Luszczki et al.,2006)。

6 赫茲發作測試

「精神運動性」癲癇發作係利用 Grass S48 型刺激器經角膜刺激(6 赫茲，32 毫安培，0.2 微秒方波脈衝波寬，3 秒期間)誘發(Barton et al.,2001)。

在投服藥劑時，滴一滴 0.5%丁卡因至所有動物的眼睛。放置角膜電極前滴一滴 0.9%之食鹽水。所有動物以手保定，且於刺激後立即釋放並觀察癲癇發作與否，發作之特徵為昏厥、前肢痙攣、觸鬚抽動及舉尾反應(Straub-tail)。保護效應係定義為無癲癇發作(Barton et al.,2001)。對照組(注射載劑)之所有動物均出現癲癇發作。抗癲癇藥之保護功效係以它們保護 50%之小鼠不受 6 赫茲誘導發作之能力且以各別之中位有效劑量(ED₅₀)值表示。要評估每個藥物的 ED₅₀ 值，至少 4 組 10 隻老鼠在接

受漸進劑量之抗癲癇藥後以 6 赫茲誘發癲癇發作。ED₅₀ 值(及 95%信賴界限)利用電腦概率單位(probit)分析計算(Litchfield, Wilcoxon, 1949)且之後被轉換為平均值標準誤(SEM)。

滾輪測試

受損的運動功能係根據 Dunham and Miya(1957)利用鼠滾輪測試來定量。滾輪測試係利用一根直徑 3 公分、以 6 轉/分鐘之固定速度旋轉的滾輪進行。在此試驗中，急性神經缺損(抗癲癇藥產生之不良反應)係以動物無法在滾輪上維持平衡至少 120 秒表示。在此模式所測試之劑量比一定為 1:1。為了進行比較，每個抗癲癇藥以其在 6 赫茲模式中之 ED₅₀ 及 50%之該 ED₅₀ 之劑量單獨進行測試。

資料分析

等效線圖分析係比較等效藥物之劑量。在本試驗中，藥物之間的交互作用(以它們在 6 赫茲發作試驗中的抗驚厥功效來看)係根據 Tallarida(1992)；Porreca et al.(1990)；Luszczki et al.(2006)所描述之操作方式進行等效線圖評估。試驗值(ED_{mix})及理論相加值(ED_{add})係自組合藥物之劑量反應曲線決定(Tallarida et al., 1997)。ED₅₀ 係定義為保護 50%之動物不因 6 赫茲誘發而發作的藥物劑量。ED_{50mix} 係經試驗決定之二個成分藥物之混合物的總劑量，該等藥物以足以達到 50%保護效果之固定比率組合

投服。相反的， ED_{50add} 代表二個藥物之相加總劑量(自相加線計算)，該劑量提供理論上 50%對抗發作之保護作用。 ED_{mix} 之各別 95%信賴界限係根據 Litchfield and Wilcoxon(1949)計算，且這些根據 Tallarida and Murray(1987)之 ED_{add} 及之後轉換成 SEM 係根據 Luszczyki, et al.(2003)所詳述之步驟進行。

爲了預估交互作用之種類，以 1:3、1:1 及 3:1 之三種藥物固定劑量比在 6 赫茲誘發發作模式中進行測試。要可視化受測之 LCM 及抗癲癇劑之間的交互作用種類，將反應 LCM 各別劑量之點畫在圖上 Y 軸及抗癲癇劑之劑量畫在 X 軸上以作出等效線圖。將二個單獨投服可防止 6 赫茲誘發發作之測試藥物的 ED_{50} 值連成一直線，這代表相加性之理論等效線圖。如果試驗得到之資料點(表示各種固定比之藥物組合)落在此線上，則藥物效應爲相加性(無交互作用)。若資料點顯著性地落在相加線以下，這二個成分藥物有協同作用。相反的，若這些點落在相加線之上則爲拮抗作用。

另外，6 赫茲試驗中二個抗癲癇藥之各種固定劑量比組合之交互作用指數係以 ED_{50mix}/ED_{50add} 之比率計算。此比率似乎可明確地描述等效線圖分析中二個抗癲癇藥之間交互作用的強度(Luszczyki et al.,2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al.,1999; Tallarida,2001,2002)。若該指數小於 0.7，則表示協同效應。若該指數大於 1.3 則表示拮抗效應，且若該值係介於這二者之間則表示單純的相

加交互作用 (Luszczki et al., 2003 ; Kerry et al., 1975 ; Bourgeois, Wad, 1984, 1988 ; Bourgeois, 1988)。

保護指數 (PI) 之計算係將 TD_{50} (得自滾輪測試) 除以各別之 ED_{50} (得自 6 赫茲癲癇試驗)。PI 被視為抗癲癇藥劑量與出現鎮定、共濟失調或其他神經毒性副作用之抗癲癇藥劑量之間令人滿意的安全界線 (Loscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, *Epilepsy Res* (1991), 9 : 1-10)。

有益指數 (BI) 係指直接得自等效線圖分析之各固定比率組合之 PI_{mix} 及 PI_{add} 的商。 PI_{mix} 係由實驗決定之保護指數，且 PI_{add} 係理論上由 6 赫茲癲癇發作及滾輪測試中之相加線所計算得到之保護指數。BI 明確地估計以各種固定比率之組合施用之二個藥物之組合的益處。另外，當 BI 值 >1.3 提供在臨床應用上組合各別抗癲癇藥之理論，然而若 $BI < 0.7$ 則表示該抗癲癇藥之組合不具益處 (Luszczki JJ, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice : an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44 : 489-99)。

結果

1. 抗癲癇劑防止鼠 6 赫茲誘發發作之抗驚厥功效。

所有測試之抗癲癇劑 (LCM、LTG、VPA、CBZ、PHT、LEV、TPM、GBP) 在鼠 6 赫茲癲癇發作模式中產生劑量依賴性抗驚厥功效。單獨投服之藥物的 ED_{50} 值列於表 1。在這些藥物中，拉克沙胺之強度最高 (也就是 ED_{50} 值最低)。

2. LCM 及數種抗癲癇劑於 6 赫茲發作模式中之交互作用的等效線圖分析。

根據每個抗癲癇劑各別決定之 ED_{50} 值，計算三種固定比率 (1:3、1:1 及 3:1) 之藥物混合物之理論相加性 ED_{50} 值 (ED_{50add} 值)。接著，以相同之固定比率組合於 6 赫茲發作試驗中決定實驗性 ED_{50mix} 值 (表 2)。等效線圖分析顯示 LCM+PHT (圖 4) 及 LCM+VPA (圖 2) 在所有固定比率組合中均呈現相加性交互作用 (非顯著之協同效應，因為 ED_{50mix} 值僅稍小於 ED_{50add} 值)。LCM 與 LTG (圖 1)、TPM (圖 6) 及 GBP (圖 7) 之組合於低劑量之受測抗癲癇劑與高劑量之 LCM 組合時 (也就是 1:3 之固定比) 呈現相加性交互作用。在 1:1 之比例時分別在 LCM 與 LTG、TPM 或 GBP 間觀察到協同功效。同樣的，高劑量之 LTG、TPM 或 GBP 與低劑量之 LCM 之組合 (也就是 3:1 之固定比；表 2) 分別顯示協同性交互作用。所有比率之 LCM+CBZ (圖 3) 及 LCM+LEV (圖 5) 之間具有協同性交互作用 (表 2)，因為這些組合之交互作用指數均低於 0.7 (表 2)。

3. 滾輪測試

詳細結果顯示於表 3。與其它抗癲癇劑以 1 : 1 之劑量比率組合投服之 LCM 均未產生顯著之小鼠運動功能受損的情況。

表 4 摘列出在 6 赫茲誘發癲癇發作測試中 7 個藥物對之間所觀察到的交互作用種類。

討論

此試驗顯示 LCM 完全保護小鼠不受到 6 赫茲精神運動性誘發癲癇之影響，其 ED_{50} 值為 10.1 毫克/公斤。此劑量符合美國國家神經疾病和中風研究院 (NINDS) 於抗驚厥藥物篩選計畫中之 ED_{50} 值 (9.9 毫克/公斤)，但是高於保護小鼠及大鼠免受最大電擊發作所需之 ED_{50} 值 2 至 3 倍 (Stoeckert et al., 提出中)。另外，各種抗癲癇劑 (LTG、CBZ、PHT、TPM、GBP；表 1) 之抗癲癇功效相較於在其他試驗中獲得抑制最大電擊發作所需之劑量發生在顯著較高之劑量。普遍來說，我們的資料與 Barton et al. (2001) 所報告之資料相同。拉克沙胺係此模式中具有最高功效之藥物，當與其他測試之抗癲癇劑相比較時。相對於鈉離子通道調節劑苯妥英、拉莫三嗪及卡巴氮平，醫藥劑量之拉克沙胺並不損害滾輪測試之表現。

6 赫茲測試被認為是治療頑固癲癇之模式，例如因為發現 LEV 在此模式中提供完全之保護作用，雖然其在許多其他模式中不具功效 (Gower et al., 1993；Klitgaard et

al.,1998 ; Löscher,Honack,1993 ; Patsalos,2004)。我們的資料證實最大電擊發作與 6 赫茲發作模式之醫藥活性的差異。Barton et al.(2001)利用即刻早期基因 c-Fos 為癲癇誘發神經活化之標記，且發現 6 赫茲誘發發作導致與最大電擊或戊四唑(PTZ)誘發之發作明顯不同之神經活化模式。Duncan and Kohn(2004)指出藉由使用 2-脫氧葡萄糖技術，此特定之神經活化模式被拉克沙胺減弱但此藥物對基本模式不具功效。

等效線圖分析顯示 LCM 與 LEV 及 CBZ 在所有測試之固定比率下均具有協同功效。LTG、TPM 及 GBP 與 LCM 之組合(固定比率 1:1 及 3:1)同樣具有協同功效，而在 1:3 之固定比率下顯示協同性交互作用之傾向(圖 1、圖 6 及圖 7)。此外，我們發現在防止 6 赫茲誘發發作中 LCM 與 VPA 或 PHT 之間的交互作用為相加性(圖 2、圖 4)。

沒有一種測試藥物組合顯示低於相加性之效應(抗癲癇藥物之間的拮抗性)或增加之毒性。在任何抗癲癇活性增加之情況中，亦未見急性神經毒性增加。這當然是任何藥物組合所欲之交互作用，因為結果為改善之安全邊際。

有趣的是我們發現一般來說，低劑量拉克沙胺與另一高劑量抗癲癇劑之組合產生更高程度之協同功效，反之亦然。此發現及拉克沙胺與所有其他測試之抗癲癇劑至少具有相加效應之事實，令其成為治療頑固癲癇之理想輔助藥物。

我們可以提出一些 LCM 與其他抗癲癇劑之間不同交

互作用種類之潛在機制。首先可以排除藥物動力學作用為相加或協同效應之原因，雖然本試驗並未測量抗癲癇劑之血漿濃度。LCM 不抑制或誘發多種藥物代謝酵素，亦不受到該等酵素之顯著代謝。此外，臨床族群之藥物動力學分析未有 LCM 對抗癲癇劑之血漿濃度或反之有任何影響之證據。因此本試驗所發現之交互作用純粹為藥效學作用。

LCM 與受測抗癲癇劑之間具有協同或相加效應特性之作用機制未知。根據 Deckers et al.(2000)，協同性交互作用可能存在於作用機制不同之藥物之間，而相加性可能存在於作用機制類似之藥物間。

從滾輪測試之副作用分析可假設在 6 赫茲發作試驗中顯示顯著協同性或相加性之組合不導致小鼠運動協調受損。

應強調的是，劑量比可能是抗癲癇劑之交互作用種類結果之關鍵。本試驗之結果證實，某些劑量比率之交互作用僅為相加性(例如 LCM+GBP, 1:3)，而在其他劑量比則具治療協同性。其它試驗之結果亦發現這個問題(Gordon et al.,1993; Borowicz et al.,2000)。舉例來說，Borowicz et al.(2002)使用小鼠最大電擊發作模式，發現 GBP 與 CBZ 之組合在 1:1 之比率下顯示相加性交互作用，但是許多其他比率下顯示非常顯著之協同性交互作用。從這個觀點來說，臨床醫師在癲癇病患中使用藥物組合時一定要考慮到這一點。

101年12月20日修正替換頁

理論上，僅顯示相加性抗驚厥功效但沒有副作用或副作用極小之藥物組合就臨床的角度來看也是重要的 (Luszczki et al., 2003)，因為低劑量之組合可提供相同的抗癲癇作用又可降低其副作用。

結論是式 (I)、(II) 或 / 及 (III) 之化合物與異於式 (I)、(II) 或 / 及 (III) 化合物之抗癲癇劑的組合在預防、減輕或 / 及治療癲癇發作上具有協同功效。

表 1：LCM 及傳統抗癲癇劑在鼠 6 赫茲發作模式中之功效。信賴區間顯示於括弧中。

表 2：在鼠 6 赫茲發作模式中，LCM 及各種抗癲癇劑之間之交互作用的等效線圖特徵。

表 3：各種單獨使用及與拉克沙胺組合使用之抗癲癇劑在鼠滾輪測試中對運動協調之影響。滾輪測試之結果以顯示運動協調受損之動物百分比表示。各組包括 10 隻動物。以各種抗癲癇劑之 ED₅₀ 單獨測試之各組包括 20 隻動物。利用費雪精確檢定 (Fisher's exact test) 進行統計學比較。

表 4：在鼠 6 赫茲誘發發作模式中所得之抗癲癇劑之組合交互作用結果摘要。

表 5：拉克沙胺在小鼠及大鼠中之抗驚厥活性及最小毒性。

表 6：標準抗驚厥劑在小鼠及大鼠中之抗驚厥活性及最小毒性。

MES = 最大電擊發作，Sc = 皮下，Met = 戊四氮

01年2月20日修正替換頁

(Metrazol)/化學驚厥劑，Bic=必苦可林(Bicucullin)/化學驚厥劑，Pic=印防己毒素(Picrotoxin)/化學驚厥劑，AGS=聲音誘導發作。

表1:

藥物	ED50 (毫克/公斤腹腔注射)
LCM	10.1 (4.5 – 19.8)
LTG	85.0 (48.0 – 145.2)
VPA	132.0 (78.7 – 205.6)
CBZ	48.1 (27.4 – 81.5)
PHT	67.0 (39.6 – 111.6)
LEV	22.8 (9.97 – 48.74)
TPM	271.7 (143.0 – 493.0)
GBP	224.0 (108.0 – 428.0)

表2:

藥物組合	固定比率	ED _{50add} ± 標準誤	ED _{50mix} ± 標準誤	交互作用指數 α
LTG + LCM	1 : 3	28.8 ± 7.9	21.9 ± 7.0	0.76
	1 : 1	47.5 ± 12.4	32.3 ± 8.9	0.68
	3 : 1	66.2 ± 17.0	24.7 ± 8.6	0.37
VPA + LCM	1 : 3	40.5 ± 9.7	35.4 ± 13.1	0.87
	1 : 1	71.0 ± 16.1	53.7 ± 19.3	0.76
	3 : 1	101.5 ± 22.4	79.6 ± 22.5	0.78
CBZ + LCM	1 : 3	19.6 ± 5.6	13.3 ± 3.7	0.68
	1 : 1	29.1 ± 7.8	16.2 ± 6.5	0.56
	3 : 1	38.6 ± 10.0	19.3 ± 7.8	0.50
PHT + LCM	1 : 3	24.3 ± 6.5	21.2 ± 7.9	0.87
	1 : 1	38.5 ± 9.7	34.2 ± 14.3	0.89
	3 : 1	52.8 ± 12.8	41.4 ± 11.7	0.78
LEV + LCM	1 : 3	13.2 ± 4.4	9.2 ± 3.0	0.69
	1 : 1	16.4 ± 5.5	10.5 ± 3.7	0.64
	3 : 1	19.6 ± 6.6	10.4 ± 2.9	0.53
TPM + LCM	1 : 3	75.5 ± 21.2	57.7 ± 18.7	0.76
	1 : 1	140.9 ± 38.9	94.4 ± 28.9	0.67
	3 : 1	206.3 ± 56.7	93.7 ± 25.8	0.45
GBP + LCM	1 : 3	63.6 ± 19.2	51.8 ± 14.5	0.82
	1 : 1	117.1 ± 35.0	74.8 ± 26.5	0.64
	3 : 1	170.6 ± 50.9	90.4 ± 25.0	0.53

表3:

101年2月20日修正替換頁

治療(毫克/公斤腹腔注射)	障礙鼠(%)
LCM (5.0)	0
LCM (10)	20
LTG (42.5)	40
LTG (85)	95
LCM (5.0) + LTG (42.5)	50
CBZ (24.0)	20
CBZ (48)	50
LCM (5.0) + CBZ (24.0)	20
VPA (66.0)	0
VPA (132)	25
LCM (5.0) + VPA (66.0)	10
PHT (33.0)	30
PHT (67)	50
LCM (5.0) + PHT (33.0)	20
LEV (11.4)	0
LEV (23)	0
LCM (5.0) + LEV (11.4)	0
TPM (133.9)	0
TPM (272)	35
LCM (5.0) + TPM (133.9)	0
GBP (112.0)	10
GBP (224)	35
LCM (5.0) + GBP (112.0)	20

表4:

	1 : 3	1 : 1	3 : 1
LTG + LCM	協同性 傾向性	協同性	協同性
VPA + LCM	相加性	協同性 傾向性	協同性 傾向性
CBZ + LCM	協同性	協同性	協同性
PHT + LCM	相加性	相加性	協同性 傾向性
LEV + LCM	協同性	協同性	協同性
TPM + LCM	協同性 傾向性	協同性	協同性
GBP + LCM	相加性	協同性	協同性

101年2月7日修正替換頁

表5:

動物,途徑	測試	測試時間 (小時)	ED50 (毫克/公斤)	95% 信賴區向	保護指數 ^a
小鼠,腹腔注射	滾輪	.25	26.8 ^b	25.5-28.0	-
	Frings AGS	.5	0.63	0.37-0.99	43 ^c
	MES	.5	4.46	3.72-5.46	6.0
	sc Met	.25	>25		<1
	sc Bic	1	>50		<0.5
	sc Pic	1	>30		<0.9
大鼠,口服	MMId	.5 ^e	>500 ^b		-
	MES	.5	3.90	2.58-6.20	>128
	sc Met	.5	>250		

a 保護指數=TD50/ED50

b 中位中毒劑量(TD50)

c 以CF#1鼠所得到之TD50及在Frings 鼠得到之ED50所計算之P.I.

d 最小運動障礙

e 在1/4至24小時內測試

6年12月10日修正替換頁

表6:

標準抗驚厥劑在小鼠及大鼠中之抗驚厥活性及最小毒性

Substance	小鼠,腹腔注射 TD50或ED50(毫克/公斤)及保證指數 ^a					大鼠,口服 TD50或ED50(毫克/公斤)及保證指數 ^a				
	TD50	MES	sc Mel	sc 8/c	sc P/c	AGS	TD50	MES	sc Mel	
丙戊酸 (valproic acid)	483 (412-571)	287 (237-359) P.I. 1.7	209 (178-249) P.I. 2.3	437 (369-563) P.I. 1.1	311 (203-438) P.I. 1.6	155 (110-216) P.I. 3.1	859 (719-1148)	395 (332-441) P.I. 2.2	620 (469-985) P.I. 1.4	
非胺酯 (felbamate)	816 (590-1024)	50.1 (35.6-61.7) P.I. 1.6	148 (121-171) P.I. 5.5	>300	156 (122-202) P.I. 5.2	10.0 (8.19-12.0) P.I. 82	>3000	47.8 (41.0-57.3) P.I. >63	238 (132-549) P.I. >13	
苯妥英 (phenytoin)	42.8 (36.4-47.5)	6.48 (5.65-7.24) P.I. 6.6	>50	>60	>60	3.88 (2.67-5.50) P.I. 11	>500	23.2 (21.4-25.4) P.I. >22	>250	
拉莫三嗪 (lamotrigine)	48.0 (36.7-57.7)	7.2 (6.1-8.45) P.I. 6.7	>60	>50	>50	2.39 (1.62-3.38) P.I. 20	325 (259-419)	3.21 (2.6-3.69) P.I. 101	>250	
卡巴氯平 (carbamazepine)	47.8 (39.2-59.2)	9.85 (8.77-10.7) P.I. 4.9	>50	>60	28.9 (23.9-41.6) P.I. 1.7	11.2 (7.73-16.2) P.I. 4.3	381 (319-402)	3.57 (2.41-4.72) P.I. 101	>250	
加巴噴丁 (gabapentin)	>500	78.2 (46.6-127) P.I. >6.4	47.5 (17.9-86.2) P.I. >11	>500	>500	91.1 (61.8-129) P.I. >5.5	52.4 (35.2-76.2)	9.13 (4.83-14.4) P.I. 6.7	>100	
乙琥胺 (ethosuximide)	323 (279-379)	>350	128 (101-163) P.I. 2.5	365 (284-483) P.I. 0.9	211 (170-266) P.I. 1.53	328 (263-407) P.I. 1.0	>500	>250	204.2 (160-264) P.I. >2.5	
氯硝西泮 (clonazepam)	0.27 (0.14-0.43)	23.8 (16.4-31.7) P.I. 0.01	0.017 (0.012-0.025) P.I. 16	0.008 (0.005-0.012) P.I. 34	0.05 (0.03-0.07) P.I. 5.4	0.10 (0.09-0.11) P.I. 2.7	199 (1.71-2.32)	2.41 (1.95-2.81) P.I. 0.8	0.77 (0.26-1.52) P.I. 2.6	

() 95%信賴區向
^a 保證指數=TD50/ED50

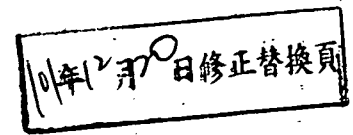
101年12月20日修正替換頁

參考文獻

- Barton, M.E., Klein, B.D., Wolf, H.H., White, H.S, Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy, *Epilepsy Res.*, 47 (2001), pp. 217-227.
- Berenbaum, M.C., What is synergy? *Pharmacol Rev*, 41 (1989), pp. 93-141.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy Research*, 43 (2001), pp. 11-58.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI), *Epilepsy Research*, 51 (2002), pp. 31-71.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Perucca, E., Torbjorn, T., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII), *Epilepsy Research*, 61 (2004), pp. 1-48.
- Borowicz, K.K., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J., The AMPA/kainate receptor antagonist, LY 300164, increases the anticonvulsant effects of diazepam, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (2000), 361:629-35.
- Borowicz, K.K., Swiader, M., Luszczyki, J., Czuczwar, S.J., Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia*, 43 (2002), pp. 956-963.
- Bourgeois, B.F.D., Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine and phenobarbital, *Clin Neuropharmacol* (1988), 11:348-59.
- Bourgeois, B.F.D., Wad, N., Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity, *Epilepsia* (1988), 29:482-7.

- Brodie, M.J., Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy Res*, 45 (2001), 3-6.
- Deckers, C.L.P., Czuczwar, S.J., Hekster, Y.A., et al., Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed, *Epilepsia*, 41 (2000), pp. 1364-1374.
- Dunham, N.W., Miya, T.S., A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice, *J. Am. Pharm. Assoc.* 46 (1957), pp. 208-209.
- Gower, A.J., Noyer, M., Verloes, R., et al., Ucb L059, a novel anticonvulsant drug: pharmacological profile in animals, *Eur J Pharmacol* 222 (1992), pp. 193-203; Erratum published in: *Eur J Pharmacol* (1993), 230:389.
- Hovinga, C.A., Erlosamide Schwarz Pharma, *IDrugs* 6 (Suppl. 5, 2003).
- Kerry, D.W., Hamilton-Miller, J.M.T., Brumfitt, W., Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combination, *J Antimicrob Chemother* (1975), 1:417-27.
- Klitgaard, H., Matagne, A., Gobert, J., et al., Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy, *Eur J Pharmacol*, 353 (1998), pp. 191-206.
- Kramer, G., The limitations of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*, 38 (Suppl. 5, 1997), S9-S13.
- Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *J. Pharmacol Exp Ther* 96 (1949), pp. 99-113.
- Loiseau, P., DO we need novel anti-epileptic drugs? *Br. J. Clin. Pract.*, 42 (1988) 2-3.
- Löscher, W., Hönack, D., Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats, *Eur J Pharmacol*, 232 (1993), pp. 147-158.
- Löscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, *Epilepsy Res* (1991), 9:1-10
- Luszczki, J.J., Andres, M.M., Czuczwar, P., Cioczek-Czuczwar, A., Ratnaraj, N., Patsalos, P.N. and Czuczwar S.J., Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between Levetiracetam

- and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis, *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 10-20.
- Luszczki, J.J., Czuczwar, M., Kis, J., Krysa, J., Pasztelan, I., Swiader, M. and Czuczwar, S.J., Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia*, 44 (8), (2003) pp. 1003-1013.
- Luszczki JJ, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44:489-99
- Luszczki, J.J., Czuczwar, S.J., Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptics – a comparative study, *Epilepsy Res.*, 56 (2003), pp. 27-42.
- Patsalos, P.N., Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions, *Rev Contemp Pharmacother*, 13 (2004), pp. 1-168.
- Porreca, F., Jiang, Q., Tallarida, R.J., Modulation of morphine antinociception by peripheral [Leu5] enkephalin: a synergistic interaction, *Eur J Pharmacol*, 179 (1990), pp. 463-468.
- Sander, J.W.A.S. and Shorvon, S.D., Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 50 (1987) 829-839.
- Schmidt, D. and Morselli, P.L. (Eds.), *Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects*, Raven Press, New York, NY (1986).
- Tallarida, R.J., Statistical analysis of drug combinations for synergism, *Pain* (1992),49:93-7.
- Tallarida, R.J., Stone, D.J., McCary, J.D., et al., Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine, *J Pharmacol Exp Ther* (1999), 289:8-13.
- Tallarida, R.J., Stone, D.J., Raffa, R.B., Efficient designs for studying synergistic drug combinations, *Life Sci* (1997), 61:PL417-25.



Tallarida, R.J., The interaction index: a measure of drug synergism, Pain (2002), 98:163-8.

Warner, T., Patsalos, P.N., Prevett, M., et al., Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide, Epilepsy Res (1992), 11:147-50.

【圖式簡單說明】

圖 1：等效線圖分析顯示在鼠 6 赫茲誘發發作模式中，三種固定比組合之拉莫三嗪與拉克沙胺之間的交互作用。LTG 及 LCM 之中位有效劑量 (ED_{50}) 值分別置於 X 及 Y 軸。連接二者 ED_{50} 值之直線代表連續不同固定劑量比之理論相加線。實心點代表實驗獲得之 ED_{50mix} 總劑量值 (95% 信賴界線以誤差棒表示)，其以產生 50% 功效之 LTG 及 LCM 之比例表示。

圖 2：丙戊酸鹽與拉克沙胺之間的交互作用 (詳見圖 1 之說明)。

圖 3：卡巴氮平與拉克沙胺之間的交互作用 (詳見圖 1 之說明)。

圖 4：苯妥英與拉克沙胺之間的交互作用 (詳見圖 1 之說明)。

圖 5：左乙拉西坦與拉克沙胺之間的交互作用 (詳見圖 1 之說明)。

圖 6：托吡酯與拉克沙胺之間的交互作用 (詳見圖 1 之說明)。

圖 7：加巴噴丁與拉克沙胺之間的交互作用 (詳見圖 1 之說明)。

公告本

101年12月20日修正本

附件 5A : 第 096121853 號申請專利範圍修正本

民國 101 年 12 月 20 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物或組合物，其包含

(a) 拉克沙胺 (lacosamide) 或 / 及彼之藥學上可接受之鹽，及

(b) 選自拉莫三嗪 (lamotrigine)、卡巴氮平 (carbamazepine)、左乙拉西坦 (levetiracetam)、托吡酯 (topiramate) 或加巴噴丁 (gabapentin) 之化合物，其中於該組成物或組合物中，

(i) 拉莫三嗪與拉克沙胺係以拉莫三嗪：拉克沙胺為 1:3 至 6:1 之固定劑量比率存在，

(ii) 卡巴氮平與拉克沙胺係以卡巴氮平：拉克沙胺為 1:3 至 3:1 之固定劑量比率存在，

(iii) 左乙拉西坦與拉克沙胺係以左乙拉西坦：拉克沙胺為 1:3 至 6:1 之固定劑量比率存在，

(iv) 托吡酯與拉克沙胺係以托吡酯：拉克沙胺為 1:1 至 3:1 之固定劑量比率存在，且

(v) 加巴噴丁與拉克沙胺係以加巴噴丁：拉克沙胺為 1:1 至 3:1 之固定劑量比率存在；

其中該固定劑量比率係根據各別化合物 (a) 和 (b) 之 ED_{50} 值計算，且其中該組成物或組合物可選擇地包含藥學上可接受之載劑、稀釋劑或 / 及佐劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物或組合物，

其包含

(I)單一劑量型，或

(II)分開劑量型，其包含

(i)第一組成物，其包含化合物(a)，及

(ii)第二組成物，其包含至少一種化合物(b)，

其中該第一和第二組成物係共同包裝於單一容器中
或共同包裝於單一外部包裝內之多個容器中。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物或組合物，
其中該化合物(b)係左乙拉西坦且左乙拉西坦之 ED_{50} 值係
約 20 mg/kg。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥組成
物或組合物，其中拉克沙胺之 ED_{50} 值係約 10 mg/kg。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥組成
物或組合物，其係經口服或靜脈注射。

6. 一種醫藥組成物或組合物，其包含(a)拉克沙胺和
(b)拉莫三嗪或/及彼之藥學上可接受之鹽，其中藉由劑量
為至少 100 mg/天且最多 600 mg/天之拉克沙胺及劑量為
至少 100 mg/天至達 400 mg/天之拉莫三嗪或/及彼之藥學
上可接受之鹽製備供治療之醫藥組成物或組合物。

7. 一種醫藥組成物或組合物，其包含(a)拉克沙胺和
(b)左乙拉西坦或/及彼之藥學上可接受之鹽，其中藉由劑
量為至少 100 mg/天且最多 600 mg/天之拉克沙胺及劑量
為至少 1000 mg/天至達 3000 mg/天之左乙拉西坦或/及彼
之藥學上可接受之鹽製備供治療之醫藥組成物或組合物。

8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項之醫藥組成物或組合物，其係製備成

(i)一藥學製劑(單一劑量型)，或

(ii)分開劑量型，其包含二或多個不同之製劑，該等製劑係共同包裝於單一容器中或共同包裝於單一外部包裝內之多個容器中。

9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物或組合物，其係經口服或靜脈注射。

10. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之醫藥組成物或組合物於製備藥物之用途，該藥物係用於預防、減輕或/及治療癲癇發作。

11. 一種醫藥組成物或組合物於製備藥物之用途，該醫藥組成物或組合物包含呈單一劑量型之拉克沙胺和左乙拉西坦，該藥物係用於預防、減輕或/及治療癲癇發作，其中於該組成物或組合物中，左乙拉西坦與拉克沙胺係以左乙拉西坦：拉克沙胺為 1:3 至 6:1 之固定劑量比率存在。

12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該固定劑量比率係根據左乙拉西坦和拉克沙胺之 ED_{50} 值計算，且其中左乙拉西坦之 ED_{50} 值係約 20 mg/kg 且拉克沙胺之 ED_{50} 值係約 10 mg/kg。

13. 如申請專利範圍第 10 至 12 項中任一項之用途，其中該癲癇發作係選自伴隨及未伴隨次發性泛發之局部發作、原發性泛發之發作、或持續癲癇發作。

公告本

101年12月20日修正本

圖 1

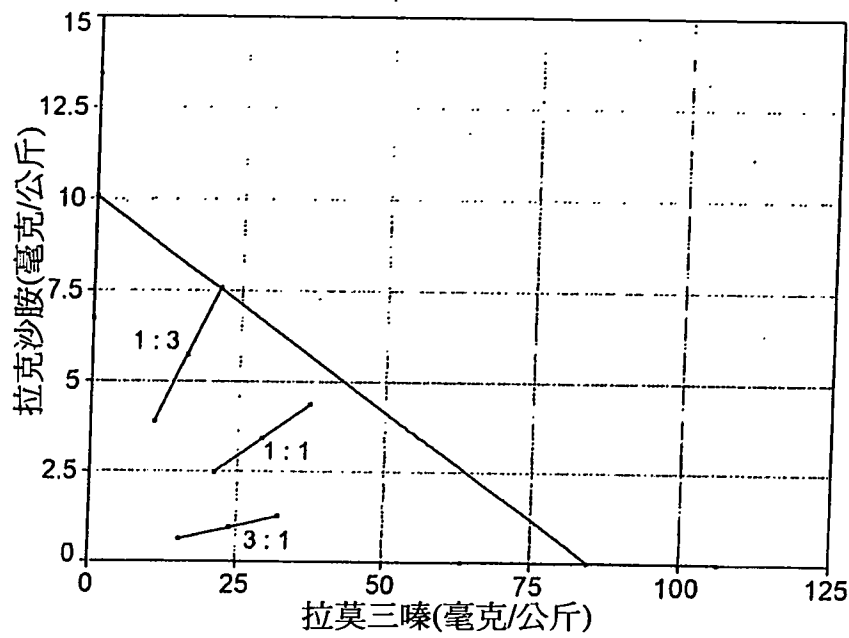


圖 2

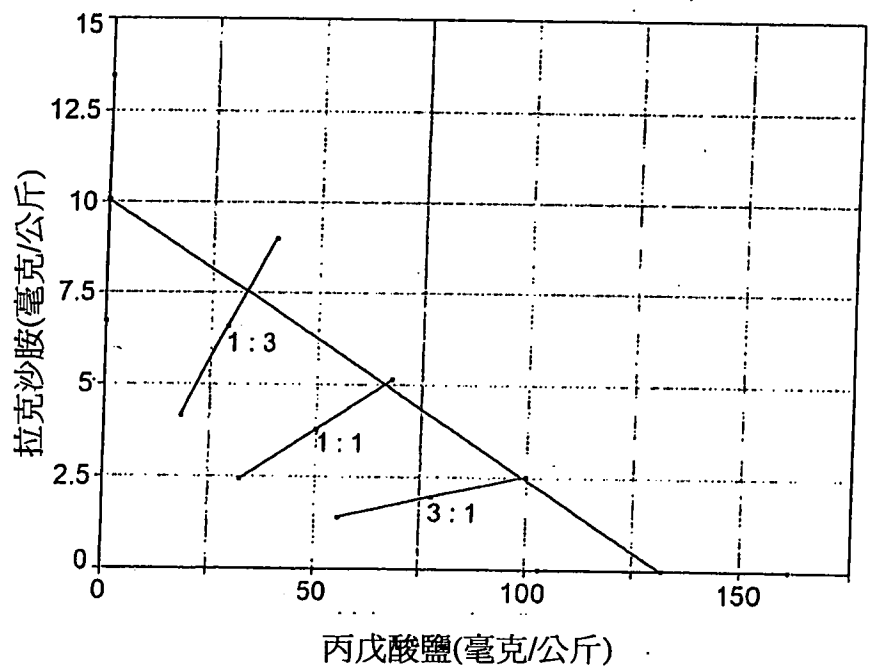


圖3

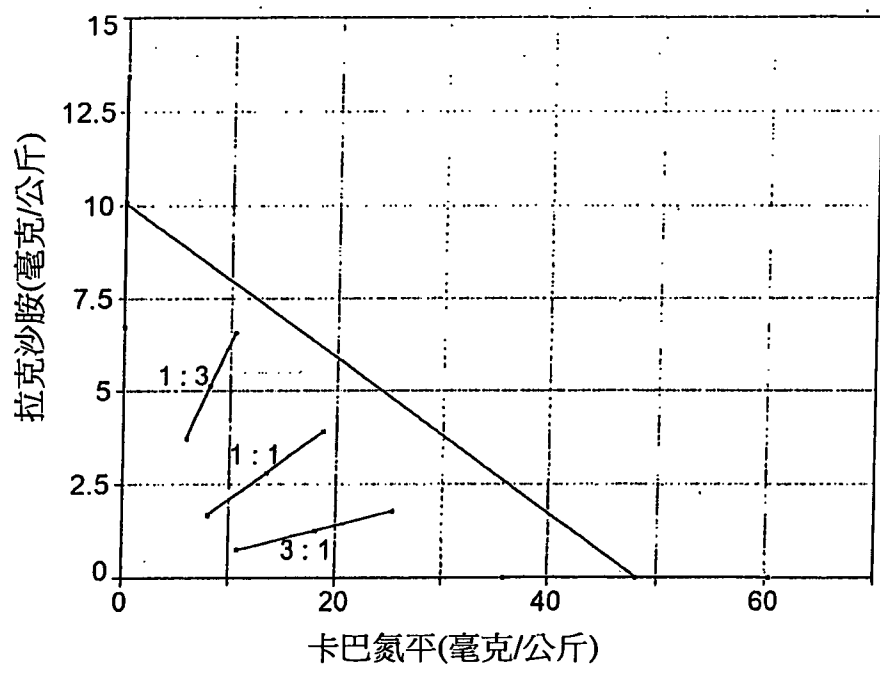


圖4

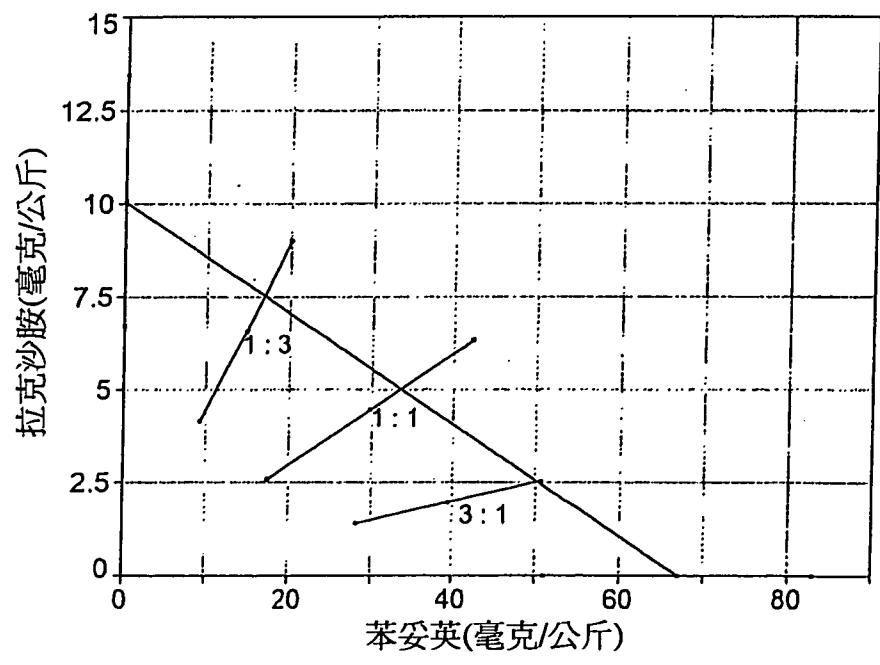


圖5

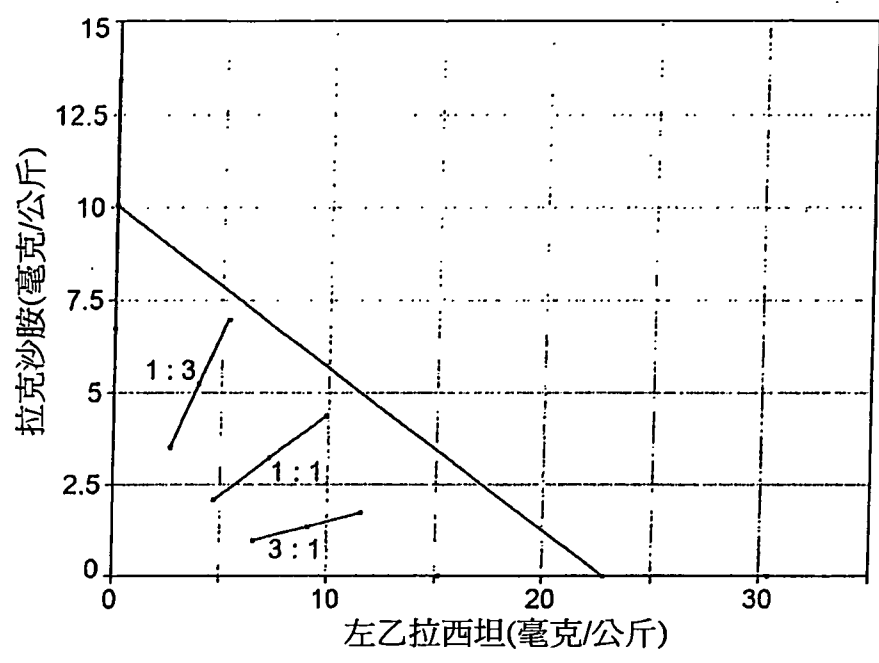


圖6

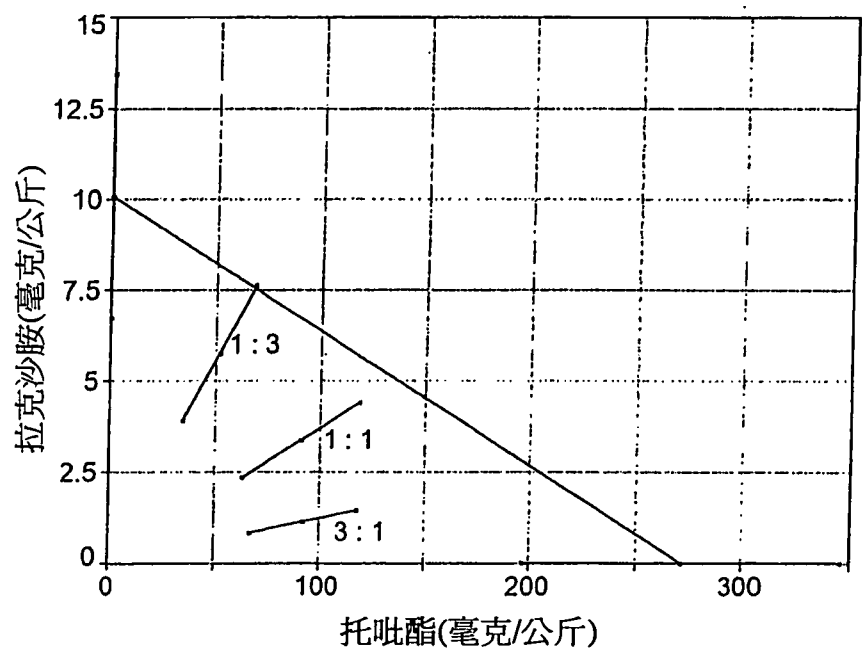


圖 7

