

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

德 國 (地區) 申請專利，申請日期：1995.11.14 案號：195 42 281.3 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於亦必納斯定用以治療且預防疼痛，尤其是慢性或發炎引起的疼痛，及特別是偏頭痛之新用途。

亦必納斯定(3-胺基-9,13b-二氫-1H-二苯并[c, f]-咪唑[5, 1-a]-氮七園鹽酸鹽)由游格納(Fugner)等人在[Arzneimittelforschung 38 (1988):1446-1453]中有說明。該有效成份可以以消旋物型式或純鏡像異構物型式或以不同比例的這兩種鏡像異構物之混合物被使用。就治療性而言，亦必納斯定以鹽酸鹽的型式被使用。然而，文中所說明之本發明並未侷限於鹽酸，而是關於任何具有藥理學上可接受之酸，以及游離態鹼之加成鹽。

已知亦必納斯定及其鹽用以治療氣喘之用途。歐洲專利EP-B-0 035 749揭示此物質亦適合用以治療過敏性疾病，如過敏性鼻炎，過敏性結合膜炎，及過敏性支氣管炎。

頭痛是一種普遍發生的症狀。在大多數情況下，頭痛具有短時限，且可以輕易地由weak止痛藥(如阿斯匹靈，對乙醯胺基酚或異丁苯丙酸)控制。此種頭痛雖然累贅，但是並不會導致任何明顯的健康傷害。相反地，慢性再發的頭痛(如偏頭痛)可以導致嚴重的有害情緒，以致必需找醫生。使用止痛藥治療這些嚴重的頭痛種類通常不能令人滿意。

另一方面，並沒有分類頭痛的普遍可接受之系統；在本發明之意義上，慢性再發疼痛主要係指偏頭痛及Bing-Horton症狀。偏頭痛本身偏入幾種亞型式[見J.歐雷森(Olesen)與R.B.利普頓(Lipton)，神經學44 (1944)第6-10頁

五、發明說明 (2)

，分類]。雖然偏頭痛與強頭痛係兩種不同型式，一些科學家以偏頭痛在光譜之一端，而緊張頭痛位於光譜之另一端的臨床連續區來分辨它們[K.L.庫瑪(Kumar)與T.G.庫尼(Cooney):"北美之醫學臨床(Medical Clinics of North America"中之"頭痛"第79冊，第2期(1995)261頁至286頁]。因此，假定許多患有緊張頭痛的病人亦對偏頭痛之療法有反應，似乎很合理。一些其它與慢性疼痛有關連之疾病，如神經痛，肌肉痛，及炎症痛(例如在曬斑後或骨關節炎或在運動傷害後)皆具有慢性再發疼痛之共同特徵[A.德雷以(Dray)，L.厄本(Urban)及A.迪肯森(Dickenson)，藥理科學之趨勢(Trends in Pharmacological Sciences) 15 (1994):190-197頁]。

現有治療偏頭痛之方法包括使用麥角生物鹼，如麥角胺，及5HT_{1D}激動劑，如蘇門三甲基丁烷(sumatriptan)。雖然許多病人受利於這些藥物，但是，決非所有病人皆有反應。此外，有許多副作用，如眩暈及噁心。預防處理偏頭痛之藥物包括莖甲丙基甲基麥甲醯胺與哌苯環庚吩， β -阻隔劑如丙醇，及鈣溝阻隔劑如氟苯桂嗪。這些藥物之慢性使用可能具有會傷害病人的生活品質之副作用，且這些藥通只會減少偏頭痛侵襲的次數，而不會廢止它們[見H.C.迪納(Diener)，歐洲神經學(Eur. Neurol). 34(增補2) (1994):18-25.]。

因此，仍然有需要提供一種用以治療偏頭痛之藥，該藥不僅有效，而且亦不會有明顯副作用。亦有需要提供一種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

對於特殊病人團體(如兒童)，及罹患肝或腎功能衰退，或心臟血管性疾病之病人，具高度安全性的藥物。

令人訝異的是，頃發現亦必納斯定可符合這些需要至異常程度。此可由下述研究結果表示：

在實驗室動物方面，有可能經由電刺激三叉神經節減少硬膜的發炎，其會引起神經肽(如物質P)從感覺神經末端中釋放。血漿外滲可以由指標(如伊凡斯(Evans)藍)監測。此動物標本廣泛被使用來試驗可用在偏頭痛之藥物。令人訝異的是，在此標本中，亦必納斯定顯示極優異之活性。就慢性發炎疼痛而言，廣泛使用之動物標本基本上，係為首先由蘭達爾(Randall)與塞利托(Selitto)(L.O.蘭達爾，與J.J.塞利托，國際藥力學文獻(Arch. Int. Pharmacodyn.)。111(1957):409-419)所說明。經由注射釀母菌減少鼠足掌之發炎，且測量已減少發炎之痛覺過敏。在此標本中，亦必納斯定亦顯示令人驚訝的良好活性。

亦必納斯定通稱為抗組織胺。配位體(例如藥物)與受體間的交互作用可以由親和力常數(K_i)定量。親和力常數之值愈小，藥物與受體間的結合力愈強。此等化合物受到特別的重視，因為其在標記組織(或血漿)顯示較小的 K_i 值，或與預期的藥物濃度相同順序的數值。該5HT₇受體是一種5-羥基色胺結合受體之特別亞型[為了分類方便，見'藥理科學(Pharmacological Sciences) 1994受體及離子道命名法附刊'(Receptor & Ion Channel Nomenclature Supplement)]。令人驚訝的是，頃發現亦必納斯定對於5HT₇受體有良好結

五、發明說明(4)

合力。亦必納斯定與兩種比較抗組織胺之 K_i 值列示在表1中。

文中所說明之本發明現在參考實例說明。從本說明文中，熟悉本技藝的人可輕易瞭解其它可能性。必需明確地指出，這些實例只是意欲說明，而非限制本發明。

實例：

5HT₇受體的亦必納斯定之結合力的研究

以CHO細胞表示之2.0納米 $[^3\text{H}]$ LSD對鼠5HT₇受體之結合於37°C下，在pH 7.4含10毫莫耳MgCl₂與0.5毫莫耳EDTA之50毫莫耳三個-HCl緩衝劑中測定60分鐘。在經0.1%聚乙基亞胺處理之玻璃纖維濾紙上，快速真空過濾、停止該反應。在無該藥，及在6與8濃度之間的3納米及10微米之間的亦必納斯定存在下做成兩份結合研究。在各藥濃度存在下，在濾紙上捕捉之放射性經測量，且與對照標準值比較，以便確定該藥與同本生物的5-HT₇受體位置互相作用。在5-羧基醯胺色胺(5-CT)存在下測定非-特異結合。有放射標籤之配位體之取代的IC₅₀由圖解外推法測定，且在由鄭(Cheng)與普魯索夫(Prusoff)方程式校正放射配位體佔有變化後，計算 K_i 值(見生化藥理學(Biochem. Pharmacol.) 22. (1973):3099-3108)。進行三次實驗。在各實驗中，已發現亦必納斯定明顯良好地結合5HT₇受體。所發現之亦必納斯定的平均 K_i 值為33納米，(+)鏡像異構物之平均 K_i 為28納^{nM}米，而(-)鏡像異構物之平均 K_i 為189納米。在進行的三次實驗中所發現之亦必納斯定及其鏡像異構物之個別 K_i 值與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5)

兩種對照物抗組織胺 K_i 一起列示在表1中：

表1：

亦必納斯定(消旋物與鏡像異構物)與兩種對照物組織胺(Ketotifen與吡拉明)對5HT₇受體之結合力

化合物	完整的化學名字	經測量之 K_i 值， nM
亦必納斯定	3-胺基-9, 13b-二氫-1H-二苯并-[c, f]-咪唑[1, 5a]-吡啶因-鹽酸鹽 (消旋物)	27, 41, 30
亦必納斯定 (+)鏡像異構物	(+)-3-胺基-9, 13b-二氫-1H-二苯并-[c, f]-咪唑[1, 5a]-吡啶因-鹽酸鹽	45, 18, 22
亦必納斯定 (-)鏡像異構物	(-)-3-胺基-9, 13b-二氫-1H-二苯并-[c, f]-咪唑[1, 5a]-吡啶因-鹽酸鹽	155, 204, 207
Ketotifen		406, 572, 331
吡拉明		2660, 747, 1330

經由三叉神經節之電刺激誘導，亦必納斯定對於鼠硬膜之血漿外滲的影響之研究

使用戊巴比妥納(nembutal) 50毫克/公斤腹腔內注射(i.p.)使重達175-190克之威斯塔雄鼠麻醉，且使頸靜脈成套管狀，以便注射藥物。將此等動物放置在趨實體性框中。從前囟側向鑽孔3.0毫米，且在後面鑽孔3.2毫米，然後從硬膜降低電極9.5毫米。在電刺激在三叉神經節前10分鐘，

五、發明說明(6)

靜脈內供給該試驗化合物亦必納斯定或對照物溶液(5分鐘)；2.0 mA，5 Hz，5 ms持續期)，且在電刺激前5分鐘，提供依凡斯藍作為血漿蛋白質外滲之標記。在刺激期結束後15分鐘，經由心左室，以50毫升鹽液灌注該動物，以除去血管內的伊凡斯藍。除去硬膜，吸乾，並稱重。於50°C下，在0.3毫升甲醯胺中萃取組織伊凡斯藍24小時。使用分光光度計，於620納米波長測定染料濃度，在標準曲線上插入，且以每毫克組織重量納克(ng)伊凡斯藍含量表示。

資料計算：

外滲係以該刺激位置之伊凡斯藍含量除以未經刺激之位置的伊凡斯藍含量所算得之商表示。結果以平均值表示。該結果列示在表2中。

表2

亦必納斯定在動物偏頭痛之模型中之效果

經0.9%氯化鈉溶液處理之照物群：1毫升/公斤靜脈內給藥(i.v.)

動物 號碼	體重	經刺激位置之硬膜			非經刺激位置之硬膜			商 經刺激/非經刺 激位置
		溼重	EB-含量	EB/濕重	溼重	EB-含量	EB/濕重	
		[毫克]	[微克/毫升]	[微克/毫克]	[毫克]	[微克/毫升]	[微克/毫克]	
1	180g	4.24	0.85	0.060	5.58	0.73	0.039	1.54
2	185g	5.34	0.76	0.043	5.13	0.60	0.035	1.23
3	185g	5.06	0.47	0.028	4.60	0.38	0.025	1.12
4	190g	6.05	1.33	0.066	6.23	1.03	0.050	1.32
5	185g	4.22	0.72	0.051	5.77	0.67	0.035	1.46
6	185g	4.81	0.57	0.036	5.03	0.54	0.032	1.13
7	185g	7.62	1.35	0.053	6.53	1.22	0.056	0.95

五、發明說明(7)

EB=依凡斯藍

平均 1.25

經溶解在 0.9% 氯化鈉溶液之亦必納斯定(10 微克/公斤靜脈內給藥)處理之動物群: 1 毫米/公斤

動物 號碼	體重	經刺激位置之硬膜			非經刺激位置之硬膜			商 經刺激/非經刺激 位置
		溼重	EB-含量	EB/濕重	溼重	EB-含量	EB/濕重	
		[毫克]	[微克/毫升]	[微克/毫克]	[毫克]	[微克/毫升]	[微克/毫克]	
1	175g	6.63	1.20	0.054	6.01	1.28	0.064	0.84
2	175g	4.96	0.74	0.046	4.78	0.80	0.050	0.92
3	170g	4.63	0.53	0.034	7.68	1.01	0.039	0.87
4	165g	6.52	0.54	0.025	6.29	0.53	0.025	1.00
5	190g	7.97	1.23	0.046	9.32	1.39	0.045	1.02
6	190g	6.24	0.70	0.034	6.52	0.83	0.038	0.89
7	190g	6.87	0.60	0.026	7.29	0.48	0.020	1.30

平均 0.98

表 2 顯示在偏頭痛之動物型中，經亦必納斯定之治療顯著地減少由電刺激三叉神經節所誘導伊凡斯藍外滲。

亦必納斯定對於鼠足掌之經酵母誘導的痛覺過敏之影響的研究

蘭達爾(Randall)與塞利托(Selitto)之方法經由使用米蘭(Milan)巴塞爾(Basile)止痛法之(Analgesia)表而修飾。

以含有 0, 0.3, 1.0, 3.0 或 10 毫克/公斤亦必納斯定(消旋混合物)之 1% Natrosol 250 HX, 以每 100 克體重 1 毫升經口餵 10 隻已斷食之 Chbb:THOM 種之鼠群(重量 110-140 克, 5 雄 5 雌)。1 小時後, 以 0.1 毫升體積之酵母菌懸浮液注射入該鼠群之右後足掌。酵母菌懸浮液注射 3 小時後, 由增加該已發炎足掌之壓力、直到產生疼痛跡象為止, 以決定疼痛

五、發明說明(8)

門檻。在不同劑之亦必納斯定後，從所測得之疼痛門檻、使用直線回歸分析以決定ED₅₀。如表3所示，在本模式中，亦必納斯定增加該疼痛門檻。需要增加疼痛門檻50%之亦必納斯定劑量經計算為1.1毫克/公斤。

表3：

亦必納斯定對於已發炎鼠足掌之疼痛門檻之影響。

實物	劑量 毫克/公斤 po	鼠數	疼痛門檻之 平均值 克/後爪	標準 偏差	增加%
對照物	0.0	10	1504	304	
亦必納斯定	0.3	10	1648	41.8	9.6
亦必納斯定	1.0	10	2352	51.5	56.4
亦必納斯定	3.0	10	2594	60.7	72.5
亦必納斯定	10.0	10	2728	60.9	81.4

表4：

根據蘭達爾與塞利托(Randall Selitto)之止痛活性之試驗

動物：雄/雌鼠

重量：110至140克

哺養法：斷食

藥物用法：1.0毫克/100克(p.o.)

賦形劑：1% Natrosol

90分鐘值

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

實物	劑量 毫克/公斤	N	平均值	活性 %	SD	VK%
對照物	0/0	10	150		46.188	30.792
亦必納斯定/異丁苯丙酸	0/3.0	10	153	2.00	20.028	13.090
亦必納斯定/異丁苯丙酸	0/10.0	10	202.00	34.67	29.740	14.723
亦必納斯定/異丁苯丙酸	0.3/0	10	216.00	44.00	44.020	20.380
亦必納斯定/異丁苯丙酸	0.3/3.0	10	252.00	68.00	57.116	22.665
亦必納斯定/異丁苯丙酸	0.3/10.0	10	277.00	84.67	81.792	29.528
亦必納斯定/異丁苯丙酸	1.0/0	10	232.00	54.67	57.889	24.952
亦必納斯定/異丁苯丙酸	1.0/3.0	10	295.00	96.67	70.593	23.930
亦必納斯定/異丁苯丙酸	1.0/10.0	10	369.00	146.00	107.233	29.060

亦必納斯定或其鏡像異構物可以如水溶液方式、經由適當方法提供，如靜脈內注射，肌肉內注射或皮下注射，如錠劑，如塞劑，如乳劑，如敷用的硬膏，如吸入肺部用藥之氣溶膠，或如鼻內噴藥，以治療疼痛。

當以錠劑或塞劑用藥時，成人的單一劑量為介於5與200毫克之間，較佳劑量為介於10與50毫克之間。對於吸入藥而言，單一劑量為介於0.05與20毫克之間，較佳為配藥介於0.2與5毫克之間。對於非經腸的注射法而言，單一劑量為介於0.1與50毫克之間，較佳劑量為介於0.5與20毫克之間。若有必要，上述列舉的劑量可以一天提供幾次。

尤佳且有利的似乎是亦必納斯定與其它治療劑，例如阿斯匹靈，對乙醯胺基酚，非-類脂醇的抗發炎藥物(NSAID)

五、發明說明(10)

如異丁苯丙酸(ibuprofen)，美樂希肯(meloxicam)，茛甲(indomethacin)或納普森(naproxen)；5HT_{1D}激動劑如蘇門三甲基丁烷(sumatriptan)，MK-462，納拉奇丹(naratriptan)或311C；CP-122,288；UK 116,044；多巴胺D₂受體拮抗劑如減吐靈(metoclopram)；麥角生物鹼如麥角胺，二氫麥角胺或美特靈(metergoline)；可樂亭(clonidine)；羥甲丙基甲基麥甲鹽胺(methysergide)；得塔辛(dotarizine)；利速得(lisuride)；哌苯環庚吩(pizotifen)；丙基戊酸；胺基奇特靈(aminotryptiline)；β阻斷劑如心得安(propanolol)或美特普(metoprolol)；鈣通道拮抗劑如氟苯桂嗪(flunarizine)或樂美辛(lomerizine)，或神經激肽拮抗劑，之組合。此種組合物(或以單一劑型，或以能夠連續或同時大量給藥之分離型式)包含本發明之另外特色。

以下為含有有效成份之醫藥配方之實例：

錠劑：

亦必納斯定 20毫克

硬脂酸鎂 1毫克

玉米澱粉 62毫克

乳糖 83毫克

聚乙基吡咯酮 1.6毫克

可注射溶液：

亦必納斯定 0.3克

氯化鈉 0.9克

注射之水至100毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (11)

該溶液可以使用標準方法殺菌。

鼻內或吸入用藥之溶液：

亦必納斯定 0.3克

氯化鈉 0.9克

殺藻胺 0.01毫克

純水至100毫升。

上述溶液適合以噴藥方式以便鼻內投藥，或與能夠產生具較佳大小分佈為2至6微米之粒子大小的氣溶膠之裝置合併，以便肺部投藥。

吸劑之膠囊：

以微粉化型式(粒子大小介於2與6微米之間)應用之亦必納斯定通常有添加粉化載體物質(如內酯)，且裝入硬明膠之膠囊中。為方便吸入，一般用來將粉末送至肺部之裝置皆可以使用。各膠囊含有介於0.2與20毫克之間的亦必納斯定，及0與40毫克之間的內酯。

吸入性氣溶膠

亦必納斯定 1份

大豆卵磷脂 0.2份

推進劑氣體混合物至100份。

該混合物裝入具有計量閥之氣溶膠濾毒罐中最佳，各次噴出量經測量，以便供應0.5毫克劑量。對於所建議劑量範圍中之其它劑量而言，使用具有較大或較少量有效成份之適當製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

乳劑

組合物	克 /100乳劑
亦必納斯定	2
濃鹽酸	0.011
焦亞硫酸鈉	0.050
相等份數之鯨蠟醇與硬脂醇之混合物	20
白色凡士林	5
合成佛手油	0.075
蒸餾水至	100

以一般方法混合各成份以便製造乳劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

修正
本 年 月 日
補充 90.10.18

申請日期	85. 10. 15.
案 號	85112588
類 別	A 61 k 31/397

中文說明書修正頁(90年10月)

A4

G4

公 告 本

575423

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	用於治療疼痛之醫藥組合物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF PAIN"
二、發明 創 作 人	姓 名	1.伯吉特 賈恩 2.克利斯丁 約翰 蒙塔奎 米迪 3.麥克 派瑞特
	國 籍	1.德國 2.英國 3.法國
	住、居所	1.德國史瓦本漢市穆爾街23號 2.德國賓根來恩市伯格街104號 3.德國拜比拉奇/倫登穆市歐比瑞街17號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	德商百靈佳殷格翰股份有限公司
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國萊茵區英格翰市D-55216
	代 表 人 姓 名	戴特·勞頓 洛道夫·霍夫曼

四、中文發明摘要(發明之名稱:用於治療疼痛之醫藥組合物)

本發明係關於使用亦必納斯定(epinastine)作為治療疼痛,尤其是偏頭痛,賓-荷頓(Bing-Horton)症候群,緊張頭疼,肌肉疼痛,發炎性疼痛或神經痛之藥物。

英文發明摘要(發明之名稱: "PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF PAIN")

This invention relates to the use of epinastine as a drug for treating pain, especially migraine, Bing-Horton syndrome, tension headaches, muscle pain, inflammatory pain or neuralgia.

六、申請專利範圍

1. 一種用於治療疼痛之醫藥組合物，其包含亦必納斯定(epinastine)，其呈鏡像異構物、鏡像異構物混合物、或消旋物等型式。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於治療偏頭痛、賓-荷頓(Bing-Horton)症候群、緊張頭痛、肌肉疼痛、發炎性疼痛或神經痛。
3. 一種用於治療疼痛之醫藥組合物，其包含亦必納斯定，其係呈消旋物或呈鏡像異構物或鏡像異構物混合物型式，且係呈游離態鹼或與藥理學上可接受之酸形成加成鹽。
4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其係用於醫療性治療偏頭痛、賓-荷頓症候群、緊張頭痛、肌肉疼痛、發炎性疼痛或神經痛。
5. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥組合物，其係與作為另外止痛劑的NSAID組合。
6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該NSAID是異丁苯丙酸(ibuprofen)、美樂希肯(meloxicam)、茚甲新(indomethacin)或納普森(naproxen)。
7. 一種用於治療疼痛之醫藥組合，其在分別的劑量型中，含有呈鏡像異構物、鏡像異構物混合物、或消旋物型式之亦必納斯定，及作為另外止痛劑的NSAID，以便連續或實質上同時投藥，其中亦必納斯定與NSAID之服用量比為1:1至1:50。
8. 根據申請專利範圍第7項之組合，其中該NSAID係異丁

六、申請專利範圍

苯丙酸 (ibuprofen)、美樂希肯 (meloxicam)、茛甲新 (indomethacin) 或納普森 (naproxen)。