



(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 201010691 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098119212

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/13 (2006.01)

C07C211/34 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/12 歐洲專利局 08010749.3

2008/06/12 美國 61/131,789

(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：艾勒斯蘭茲 芭芭拉 ELLERS-LENZ, BARBARA (DE)；羅森伯格 坦嘉
ROSENBERG, TANJA (DE)；克魯格 哈根 KRUEGER, HAGEN (DE)；艾薩斯
麥克 ALTHAUS, MICHAEL (DE)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

用於治療睡眠失調之 1-胺基-烷基環己烷衍生物

1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF SLEEP
DISORDERS

(57)摘要

本發明關於為睡眠失調所苦且伴隨耳鳴及/或神經性疾病之個體的治療，其包含投藥予該個體有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物。



(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 201010691 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098119212

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/13 (2006.01)* *C07C211/34 (2006.01)*
A61P25/20 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/12 歐洲專利局 08010749.3
2008/06/12 美國 61/131,789

(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：艾勒斯蘭茲 芭芭拉 ELLERS-LENZ, BARBARA (DE)；羅森伯格 坦嘉
ROSENBERG, TANJA (DE)；克魯格 哈根 KRUEGER, HAGEN (DE)；艾薩斯
麥克 ALTHAUS, MICHAEL (DE)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

用於治療睡眠失調之 1-胺基-烷基環己烷衍生物

1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF SLEEP
DISORDERS

(57)摘要

本發明關於為睡眠失調所苦且伴隨耳鳴及/或神經性疾病之個體的治療，其包含投藥予該個體有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於為睡眠失調本身、及伴隨耳鳴及/或神經性疾病之睡眠失調所苦的個體之治療，其包含投藥予該個體有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物。

【先前技術】

本發明關於為睡眠失調本身、及伴隨耳鳴及/或神經性疾病之睡眠失調所苦之患者的治療方法。

耳鳴常被稱為‘耳內的鈴聲’ - 在沒有外部來源之聲音訊號下對聲音的覺知。耳鳴已定義為“耳蝸內沒有任何相應之機制、振動活動下完全來自神經系統內之活動而產生的聲音，也就是說，耳鳴就像幻聽的覺知”(Jastreboff 等人, J Am Acad Audiol 2000; 11(3): 162-177)。

主觀性耳鳴的病理生理學很少為人瞭解，同時耳鳴的明確發病機制也不清楚。許多環境及物質誘發之因素都可引起耳鳴。最常引用的因素有急性聽覺傷害、職業性噪音、及娛樂性音樂。一般而言，耳鳴似乎是耳道內神經元官能障礙的結果。此官能障礙被更高的聽覺中樞誤導地察覺為聲音，並導致聽覺神經系統內的功能改變。皮層結構中適應不良的功能變化可導致興奮性與抑制性神經傳遞之間的平衡改變，而引起更嚴重的耳鳴。在所有病例中，耳道及耳皮層中的官能障礙係與額葉前部皮層和大腦邊緣系統的活動有關。

在大部份的病例(95%)中，覺知性耳鳴本質上純粹是主觀的，也就是說沒有任何身體來源的聲音訊號可被確定，所以就無法由外部聽到。需進行身體檢查以排除客觀性耳鳴，也就是，患者所覺知到的聲音係經由真實來源的聲波(例如來自血管內之擾流的聲音)到達耳蝸而引起。耳鳴可根據耳鳴持續時間及耳鳴表達的程度(即耳鳴之嚴重性或騷擾程度)來分類(McCombe 等人，Clin Otolaryngol 2001; 26(5): 388-393 及 Davis 等人，Epidemiology of Tinnitus. In: Tyler R, editor, Tinnitus Handbook. San Diego: Singular Publishing Group; 2000. p. 1-23)。關於耳鳴之衝擊，耳鳴會嚴重地騷擾患者且伴隨社交及心理上之併發症。

在公告的盛行狀況中有高至 50%至 77%之耳鳴患者常抱怨睡眠干擾(Crönlein 等人，Prog Brain Res 2007; 166: 227-33)。已報導，耳鳴患者的各種睡眠面貌都會受影響，包括睡眠剛開始的潛伏期、睡眠持續期、熟睡階段期間、睡眠平息、或睡眠效率(Burgos 等人，Somnologie 2005; 9(3): 133-138)。在嚴重病例中，也會損害到白天覺醒狀態不眠症。具有併發睡眠干擾的耳鳴患者通常報告彼等之耳鳴更嚴重，若彼等睡眠改善，則許多耳鳴患者會反過來說耳鳴的嚴重性減緩(Folmer/Griest, Am J Otolaryngol 2000; 21(5): 287-93)。一致地，當耳鳴患者被詢問到減緩耳鳴嚴重性的條件時，最常地是使睡眠固定(Stouffer 等人，Am J Otol, 1991; 12(3): 188-94)。耳鳴患者的睡眠也會因無助

於恢復健康的睡眠而受影響，被稱為無法使人振作之睡眠的睡眠周期受損時，典型地和難以開始睡眠或很難維持睡眠有關聯。

對某些患者而言，發聲器或掩蔽音樂的器件可提供某些痛苦的減輕。包括 OTC 藥的各種藥物可用來改善耳鳴患者之睡眠。當這些藥物習慣性地用來治療失眠時會產生和此類藥物相關的許多缺點，但在耳鳴患者中並沒有任何治療被批准用來治療耳鳴和睡眠干擾。因此，對可有效地治療與耳鳴相關之睡眠失調的藥品存在著需求。

頃發現，1-胺基-烷基環己烷衍生物，例如尼拉美生（也稱為 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷）對治療各種疾病（特別是某些神經性疾病，包括阿耳滋海默症及神經病性疼痛）很有效用。1-胺基-烷基環己烷類（如尼拉美生）詳細地揭示於美國專利 6,034,134 號及 6,071,966 號，該等專利之主題將併入本文中供參考。頃相信，1-胺基-烷基環己烷類，例如尼拉美生的治療作用係在於抑制過多之麩胺酸鹽在神經細胞之 N-甲基-D-天冬胺酸鹽（NMDA）受體上的影響，其原因是這些化合物也可分類為 NMDA 拮抗劑、或 NMDA 受體拮抗劑。經揭示尼拉美生也可展現 $\alpha 9/\alpha 10$ 菸鹼酸受體拮抗劑之活性（Plazas 等人，Eur J Pharmacol., 2007 Jul 2; 566(1-3):11-19）。

美國專利 6,034,134 號揭示因著 1-胺基-烷基環己烷類作為 NMDA 受體拮抗劑之活性而可用於治療耳鳴。

本發明發現 1-胺基-烷基環己烷類，例如尼拉美生，

對治療與耳鳴相關之睡眠失調很有效。

再者，1-胺基-烷基環己烷類，例如尼拉美生，對治療睡眠失調本身、及與神經性疾病(如神經病性疼痛及慢性疼痛、纖維肌痛症、或慢性疲勞徵候群)相關之睡眠失調也很有效。

【發明內容】

發明之概要說明

本發明關於一種用於治療或預防有需要個體之睡眠失調本身、及與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的方法，其包含投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)。

本發明之另一方向關於一種用於治療或預防有需要個體之與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的方法，其包含投予有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)係以範圍在每天約 5 毫克至約 150 毫克內投藥，包括每天約 5 毫克至約 100 毫克及每天約 5 毫克至約 75 毫克，或其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)係在每天約 50 毫克/天或每天約 75 毫克/天之下投藥。

本發明之另一方向關於一種用於治療或預防有需要個體之與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的方法，其包含投予 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)係以提供快速又安全達成有效劑量之滴定方案投藥。

本發明之另一方向關於此滴定方案，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)係根據下述時間表投藥：第一週一天一次劑量為每天 25 毫克，第二週一天一次劑量為每天 50 毫克，及隨意地，第三週一天一次劑量為每天 75 毫克。

本發明之另一方向關於此滴定方案，其包含在四週周期之尼拉美生、或其藥學上可接受之鹽的向上-滴定(up-titration)以達成每天 50 毫克之有效劑量。

本發明之另一方向關於此滴定方案，其中尼拉美生、或其藥學上可接受之鹽係根據下述時間表投藥：第一週一天一次劑量為每天 12.5 毫克，第二週一天兩次，其中每次劑量為 12.5 毫克，第三週一天兩次，其中一個劑量為 12.5 毫克且另一劑量為 25 毫克，及第四週一天兩次，其中每次劑量為 25 毫克。

本發明之另一方向關於此滴定方案，其包含在五週周期之尼拉美生、或其藥學上可接受之鹽的向上-滴定以達

成每天 75 毫克之有效劑量。

本發明之另一方向關於此滴定方案，其中尼拉美生、或其藥學上可接受之鹽係根據下述時間表投藥：第一週一天一次劑量為每天 12.5 毫克，第二週一天兩次，其中每次劑量為 12.5 毫克，第三週一天兩次，其中一個劑量為 12.5 毫克且另一劑量為 25 毫克，第四週一天兩次，其中每次劑量為 25 毫克，及第五週一天兩次，其中每次劑量為 37.5 毫克。

本發明之另一方向關於 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)，其係用於為與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調所苦之個體的治療。

本發明之另一方向關於 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)用於製造藥物之用途，該藥物係用來治療或預防與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調。

本發明之另一方向關於一種用於治療或預防與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的藥學組成物，該組成物包含治療上有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)、及隨意地至少一種藥學上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一方向關於一種用於治療或預防與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的藥學組成物，該組成物包含治療上有效量之即時或修正釋放調和物形式的 1-胺

基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)。

本發明之另一方向關於一種用於治療或預防有需要個體之與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的方法，其包含投服 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)及至少一種與對治療或預防睡眠失調已展現效果的額外藥劑。

本發明之另一方向關於一種用於治療或預防有需要個體之與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的方法，其包含投藥予該個體 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)及至少一種選自褪黑激素及褪黑激素受體激動劑之額外藥劑。

本發明之另一方向關於一種藥學組成物，其包含與對治療或預防睡眠失調已展現效果的額外藥劑(例如褪黑激素及褪黑激素受體激動劑)組合的治療上有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)、及隨意地至少一種藥學上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之另一方向關於一種藥學組成物，其包含與睡眠失調之其他治療組合的治療上有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如，尼拉美生或其藥學上可接受之鹽如尼拉美生甲磺酸鹽)、及隨意地至少一種藥學上可接受之載劑或賦形劑。

發明之詳細說明

如本文所使用，耳鳴一詞包括所有主觀性及客觀性耳鳴以及急性、亞急性及慢性型態之表現。

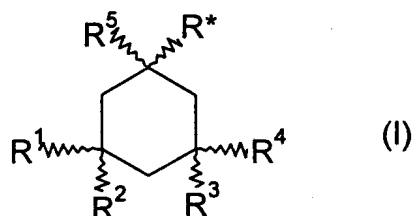
如本文所使用，睡眠失調一詞包括失眠(也就說，與開始及維持睡眠有關之失調)、睡眠-醒來周期之失調、與睡眠、睡眠階段、或部份覺醒(異睡症)相關之官能障礙、過度想睡之失調、及無助於恢復健康之睡眠。

如本文所使用，神經性疾病一詞包括神經病性及慢性之疼痛、纖維肌痛症、周期性肢體動作、歇不住腳徵候群、及慢性疲勞徵候群。

本文所用之 1-胺基-烷基環己烷衍生物一詞係表示在所用之方法中可造成類似或些微不同之藥物的 1-胺基-烷基環己烷化合物或衍生自 1-胺基-烷基環己烷之化合物(或彼等之可用衍生物，如尼拉美生)。該 1-胺基-烷基環己烷衍生物也可表示為“1-胺基環己烷衍生物”。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物可表示為通式(I)

:



其中 R^{*}表示為 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

其中 $n+m=0$ 、1 或 2

其中 R^1 至 R^7 獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基，其中 R^8 及 R^9 獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基或一起地表示低級-伸烷基 $-(CH_2)_x-$ 其中 x 為 2 至 5(包括 2 及 5)，及光學異構物、鏡像異構物、水合物、及彼等之藥學上可接受之鹽類。

根據本發明所用之 1-胺基-烷基環己烷類的非限制性實例包括：

- 1-胺基-1,3,5-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1(反式),3(反式),5-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1(順式),3(順式),5-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3,5-四甲基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷(尼拉美生)，
- 1-胺基-1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-順式-3-乙基環己烷，
- 1-胺基-(1S,5S)順式-3-乙基-1,5,5-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-反式-3-乙基環己烷，
- 1-胺基-(1R,5S)反式-3-乙基-1,5,5-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，
- 1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，
- N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- N-乙基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯烷，
- 3,3,5,5-四甲基環己基甲胺，
- 1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，

1-胺基-1,3,3,5(反式)-四甲基環己烷(軸向胺基)，
3-丙基-1,3,5,5-四甲基環己胺半水合物，
1-胺基-1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己烷，
1-胺基-1,3,5-三甲基環己烷，
1-胺基-1,3-二甲基-3-丙基環己烷，
1-胺基-1,3(反式),5(反式)-三甲基-3(順式)-丙基環己烷，
1-胺基-1,3-二甲基-3-乙基環己烷，
1-胺基-1,3,3-三甲基環己烷，
順式-3-乙基-1(反式)-3(反式)-5-三甲基環己胺，
1-胺基-1,3(反式)-二甲基環己烷，
1,3,3-三甲基-5,5-二丙基環己胺，
1-胺基-1-甲基-3(反式)-丙基環己烷，
1-甲基-3(順式)-丙基環己胺，
1-胺基-1-甲基-3(反式)-乙基環己烷，
1-胺基-1,3,3-三甲基-5(順式)-乙基環己烷，
1-胺基-1,3,3-三甲基-5(反式)-乙基環己烷，
順式-3-丙基-1,5,5-三甲基環己胺，
反式-3-丙基-1,5,5-三甲基環己胺，
N-乙基-1,3,3,5,5-五甲基環己胺，
N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
1-胺基-1-甲基環己烷，
N,N-二甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
2-(3,3,5,5-四甲基環己基)乙胺，
2-甲基-1-(3,3,5,5-四甲基環己基)丙基-2-胺，

2-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)-乙胺半水合物，

N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)-吡咯烷，

1-胺基-1,3(反式),5(反式)-三甲基環己烷，

1-胺基-1,3(順式),5(順式)-三甲基環己烷，

1-胺基-(1R,5S)反式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己烷，

1-胺基-(1S,5S)順式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己烷，

1-胺基-1,5,5-三甲基-3(順式)-異丙基-環己烷，

1-胺基-1,5,5-三甲基-3(反式)-異丙基-環己烷，

1-胺基-1-甲基-3(順式)-乙基-環己烷，

1-胺基-1-甲基-3(順式)-甲基-環己烷，

1-胺基-5,5-二甲基-1,3,3-三甲基-環己烷，

1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，

1-胺基-1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己烷，

1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，

N-乙基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，

N-(1,3,5-三甲基環己基)吡咯烷或哌啶，

N-[1,3(反式),5(反式)-三甲基環己基]吡咯烷或哌啶，

N-[1,3(順式),5(順式)-三甲基環己基]吡咯烷或哌啶，

N-(1,3,3,5-四甲基環己基)吡咯烷或哌啶，

N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯烷或哌啶，

N-(1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己基)吡咯烷或哌啶，

N-(1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己基)吡咯烷或哌啶，

N-(1,3,3-三甲基-順式-5-乙基環己基)吡咯烷或哌啶，

N-[(1S,5S)順式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己基]吡咯烷或哌啶，

N-(1,3,3-三甲基-反式-5-乙基環己基)吡咯烷或哌啶，
 N-[(1R,5S)反式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己基]吡咯烷或哌啶，
 N-(1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己基)吡咯烷或哌啶，
 N-(1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己基)吡咯烷或哌啶，
 N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯烷，

及彼等之光學異構物、光學異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、水合物、藥學上可接受之鹽類、及混合物。

1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生、1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷)係揭示於美國專利 6,034,134 號及 6,071,966 號。1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)可根據本發明而以任何藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、異構物、共軛物、及前藥之形式使用，應明瞭的是在本說明中任何相關於 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)者也表示為此一鹽類、溶劑化物、異構物、共軛物、及前藥。

如本文所使用褪黑激素受體激動劑一詞係表示此藝中已知之調節褪黑激素受體的一群物質中之一者，此類物質包括雷美替胺(ramelteon)(MT1 及 MT2 激動劑)或阿戈美拉汀(agomelatine)(經組合之褪黑激素受體激動劑及血清素受體拮抗劑)及彼等之藥學上可接受之鹽類。

藥學上可接受之鹽類包括但不受限於酸加成鹽類，例如那些自鹽酸、甲磺酸、溴酸、碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、碳酸、肉

桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、羥基乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、及 2-乙醯氧基苯甲酸中製成者。所有這些鹽類(或其他類似鹽類)可以已知方法製備。假如該鹽類無毒性且不會實質地干擾該所欲之藥理學活性時，則這些鹽類之性質並不受限制。

在習知之藥學理解中本文所用之“類似物”或“衍生物”一詞係表示結構上類似指定分子(如尼拉美生)之分子，但在預定目標及經控制之方法中已改質並以選擇性取代基替換該指定之分子中的一或多個特定取代基，藉此產生結構上類似該指定分子之分子。類似物的合成及篩分(如利用結構及/或生物化學之分析)係一種製藥化學上所熟知的藥物設計方法，以便於識別那些已改質或已使特性偏移(例如，對特定標靶受體形式的更高潛能及/或選擇性、更能穿透哺乳動物之腦血管障壁的能力、更少副作用等)之已知化合物的些微改質型式。

本文所用之“治療”一詞係表示解除或減輕個體之疾病中至少一種的症狀。在本發明之定義中，“治療”一詞也表示阻止、延緩發作(也就是，在疾病臨床上表現之前的周期)及/或減低疾病發展或惡化的風險。

應用在劑量或數量上之“藥學上有效”一詞係表示一旦投藥予有需要之哺乳動物時可充分產生所欲活性之化合物或藥學組成物的數量。

用於與本發明之組成物有關的“藥學上可接受”一詞係

表示將此類組成物投藥予哺乳動物(如人類)時在該等組成物中生理學上可耐受且不會典型地產生麻煩反應之分子實體及其它成份。此“藥學上可接受”一詞也可表示經聯邦管理機構或州政府核准，或列於美國藥典或其他一般認可之藥典而用於哺乳動物，特別是人類。

應用於本發明之組成物的“載劑”一詞係表示與活性化合物(如尼拉美生)一起投藥之稀釋劑、賦形劑、或賦形藥。此類藥學載劑可為無菌之液體，如水、鹽水溶液、葡萄糖水溶液、甘油水溶液、及油類，包括那些石油、動物、植物或合成來源，如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似物。適當之藥學載劑揭示於“Remington's Pharmaceutical Sciences” by A.R. Gennaro, 20th Edition。

“約”或“大約”一詞通常表示在給定值或值域的 20%內，選擇性地在 10%內，包括在 5%內。可選擇地，特別係在生物系統中，“約”一詞表示在一個對數內(如數量的次數)，包括在給定值的兩倍內。

結合本發明之方法，本發明同時也提供一種包含治療上有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)的藥學組成物。本發明之藥學組成物可進一步包含載劑或賦形劑(都是藥學上可接受)。該等組成物可調製為一天一次投藥、一天兩次投藥、或一天三次投藥。

活性成份(例如尼拉美生，如尼拉美生甲磺酸鹽)或本發明之組成物可用於治療至少一種上述之疾病，其中該藥物適於或適當地製備成如本文所述之特定投藥方式(亦即

一天一次、一天兩次、或一天三次投藥)。基於此目的，包括單張上及/或患者通知上應包含相應之訊息。

活性成份(例如尼拉美生，如尼拉美生甲磺酸鹽)或本發明之組成物可用來製造用於治療至少一種上述之疾病的藥物，其中該藥物適於或適當地製備成如本文所述之特定投藥方式(亦即一天一次、一天兩次、或一天三次投藥)。基於此目的，包括單張上及/或患者通知上應包含相應之訊息。

根據本發明，1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)之劑量形式可為下文所述之固體、半固體、或液體調和物。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)可依含有習知之無毒性藥學上可接受之載劑的劑量單位調和物，經口服、局部地、腸外地、或經黏膜地(如經口腔、吸入、或經直腸)而投藥。在投藥予小兒科個體之另一具體實施例中，該 1-胺基-烷基環己烷衍生物可調製為加味之液體(如薄荷香味)。本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物可以膠囊、藥錠、或其類似物、或以半固體、或液體調和物之形式經口服投藥(參考 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, by A.R. Gennaro)。

關於藥錠或膠囊形式之口服投藥，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)可與無毒性、藥學上可接受之賦形劑組合，這些賦形劑如黏合劑(例如預膠凝玉米澱粉、聚乙炔基吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素)；填充

劑(例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇及其他還原和非還原糖、微晶纖維素、硫酸鈣、或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石、或二氧化矽、硬脂酸、硬脂基富馬酸鈉、山嶺酸甘油酯、硬脂酸鈣、及其類似物)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉)；或潤濕劑(例如月桂基硫酸鈉)、著色劑及調味劑、明膠、增甜劑、天然及合成橡膠(例如阿拉伯樹膠、黃蓍膠或藻酸鹽)、緩衝鹽類、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟類、及其類似物。

藥錠可使用含有阿拉伯樹膠、明膠、滑石、二氧化鈦、及其類似物之糖溶液塗覆。可選擇地，藥錠也可使用溶解於易揮發之有機溶劑或有機溶劑混合物的聚合物塗覆。在特定具體實施例中，尼拉美生係調製為即時釋放(IR)或修正釋放(MR)之藥錠。即時釋放固體劑量形式允許大部份或所有的活性成份在短時間內釋放，如 60 分鐘或更少，並使藥物之快速吸收變得可行(1-胺基-烷基環己烷類如尼拉美生之即時釋放調和物係揭示於美國公告申請案 2006/0002999 號及 2006/0198884 號，彼等之主題將併入本文中供參考)。修正釋放固體口服劑量形式允許活性成份在延長時間內持續不變的釋放，為的是在類似之延長時間間隔內維持治療上有效的血漿值，及/或修正活性成份之其他藥物代謝動力學上的特性(尼拉美生之修正釋放調和物係揭示於美國公告申請案 2007/0141148 號，其主題將併入本文中供參考)。舉例之，尼拉美生甲磺酸鹽可調製為修正釋放劑量形式(包括修正釋放之藥錠)以提供 50 毫

克劑量的尼拉美生甲磺酸鹽。

關於軟質明膠膠囊之調製，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)可與植物油或聚乙二醇混合。硬質明膠膠囊可含有活性成份顆粒並使用上述用於藥錠之賦形劑，如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉類(如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或支鏈澱粉)、纖維素衍生物或明膠。液體或半固體藥物也可填入硬質明膠膠囊中。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)也可導入由聚乙醇酸/乳酸(PGLA)製造之微膠囊或微球內(參考美國專利 5,814,344 號；5,100,669 號及 4,849,222 號；PCT 公告 WO 95/11010 號及 WO 93/07861 號)。可使用生物相容性之聚合物以達成可調控的藥物釋放，舉例之，該等聚合物包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酯、聚乙縮醛、多氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯、及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物的半固體或液體形式調和物也可使用。該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)可組成介於 0.1 至 99 重量%之間的調和物，更特定地欲用於注射時則為介於 0.5 至 20 重量%之間的調和物，適於口服投藥時為介於 0.2 至 50 重量%之間的調和物。

在本發明之具體實施例之一中，該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)係以修正釋放調和物投藥。修正

釋放劑量形式提供一個藉由減少不利之藥物反應事件而增進患者順應性及確保有效且安全之治療的方法。相較於即時釋放劑量形式，修正釋放劑量形式可用來延長投藥後之藥理學作用，及減低在整個劑量間隔內藥物血漿濃度的變異性，藉此排除或減少最高峰。

修正釋放劑量形式可包含一個以藥物塗覆或含有藥物的核心。於是該核心係被一內部有藥物分散之釋放修正聚合物包覆。該釋放修正聚合物會逐漸分裂，隨著時間的過去而釋放藥物。因此，該組成物的最外面層會有效地減慢速度，藉此當該組成物曝露於水性環境(亦即胃腸道)時可調節藥物通過塗覆層的擴散。藥物的擴散淨速率主要係視胃流體穿透塗層或基質的能力及藥物本身的溶解度而定。

本發明之另一具體實施例中，該 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)係調製為口服型液體調和物。舉例之，用於口服投藥之液體製劑可為溶液、糖漿、乳劑或懸浮液之形式，或者彼等可為使用前以水或其他賦形藥復原之乾燥產品。用於口服投藥之製劑可適當地調製而提供經調控或延遲釋放之活性化合物。1-胺基-烷基環己烷類，如尼拉美生之口服型液體調和物係揭示於 PCT 國際申請案 PCT/US2004/037026 號，其主題將併入本文中供參考。

關於液體形式之口服投藥，本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)可與無毒性、藥學上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水)、懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化之食用脂肪)、乳化劑(例如卵磷

脂、阿拉伯樹膠)、非水性賦形藥(例如杏仁油、油性酯類、乙醇或分餾之植物油)、防腐劑(例如甲基或丙基-對-羥基苯甲酸酯或山梨酸)、及其類似物組合。也可添加安定劑如抗氧化劑(BHA、BHT、五倍子酸丙酯、抗壞血酸鈉、檸檬酸)以穩定劑量形式。舉例之,溶液可含有約 0.2 至 20 重量%之尼拉美生,而其餘的是糖及乙醇、水、甘油與聚丙醇之混合物。隨意地,此類液體調和物可含有著色劑、調味劑、糖精及作為增稠劑之羧甲基纖維素或其他賦形劑。

在另一具體實施例中,治療上有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)係以含有防腐劑、增甜劑、增溶劑、及溶劑之口服溶液投藥。該口服溶液可包括一或多種之緩衝劑、調味劑、或額外的賦形劑。在另外體實施例中,可將薄荷或其他調味劑加到尼拉美生衍生物口服型調和物中。

關於經由吸入之投藥,本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)習知地可用以加壓包裝或噴霧器呈現之氣溶膠噴霧型式來遞送,其中係使用適當的推進劑,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳、或其他適當氣體。在加壓氣溶膠的例子中,劑量單位可藉由提供閥來遞送計量之數量而測定。可製成用在吸入器或吸藥器之明膠膠囊及卡匣,其中含有該化合物與適當粉末基礎(如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

藉由注射而經腸外施加之溶液可在該等活性物質之水

溶性藥學上可接受之鹽的水溶液中製備，舉例之該水溶液之濃度為約 0.5 至 10 重量%。這些溶液也可含有安定劑及/或緩衝劑，且習知地係以各種劑量單位安瓿提供。

本發明之調和物可經腸外方式遞送，亦即經由靜脈內(i.v.)、側腦室內(i.c.v.)、皮下(s.c.)、腹膜內(i.p.)、肌肉內(i.m.)、皮下(s.d.)、或皮內(i.d.)投藥，經由直接注射，例如經由快速濃注或連續靜脈滴注。注射型調和物可為單位劑量形式，亦即添加防腐劑之安瓿或多次劑量容器。可選擇地，活性成份可為使用前以適當賦形物(如無菌無熱之水)復原之粉末形式。

本發明也提供包含一或多種容器之藥學包裝或成套組合，該容器含有 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生)，及隨意地多種調和物之成份。在特定具體實施例中，尼拉美生係以口服溶液(2 毫克/毫升)提供，投藥時使用 2 茶匙容量的注射器(劑量 KORC®)。每一口服注射器都刻有測量記號，在該注射器右側以線(由頂端往下)表示 tps(茶匙)單位，而在左側的線代表 ml(毫升)單位。

最佳之治療上有效量可經實驗測定，並應考慮到投藥的正確模式，投藥的指引方向、所牽涉之個體(例如體重、健康、年齡、性別等)、及照顧之醫師或獸醫的喜好和經驗。

直腸施加之劑量單位可為溶液或懸浮液，或製備成含有與中性脂肪基底混合之尼拉美生的栓劑或保留性灌腸劑，或含有混合著植物油或石蠟油之活性物質的明膠直腸膠

囊。

本發明之組成物的毒性及治療效能可藉由標準藥學步驟於實驗性動物中測定，例如測量 LD_{50} (50%人口的致命劑量) 及 ED_{50} (50%人口的治療有效劑量)。治療及毒性影響之間的劑量比率係為治療指數，並可表示為 LD_{50}/ED_{50} 比率。而以展現較大治療指數之組成物為佳。

在人類治療中，本發明之活性化合物的適當每日劑量經口服投藥者為約 0.01-10 毫克/公斤體重，經腸外投藥者為約 0.001-10 毫克/公斤體重。舉例之，以成人而言，尼拉美生(如尼拉美生甲磺酸鹽)的適當每日劑量在每天約 5 毫克至約 150 毫克範圍內，如每天約 5 毫克至約 120 毫克，約 5 毫克至約 100 毫克，或約 5 毫克至約 75 毫克，或約 5 毫克至約 50 毫克，例如約 25 毫克或 37.5 毫克或 50 毫克。舉例之，每日劑量可受體重調整，例如高至 90 公斤體重患者為 50 毫克/天或 ≥ 90 公斤體重者為 75 毫克/天。等莫耳量之另一藥學上可接受之鹽、溶劑化物、異構物、共軛物、前藥或衍生物，如尼拉美生鹽酸化物也適合使用。對年齡在 4-14 歲之小兒科個體而言，尼拉美生(如尼拉美生甲磺酸鹽)可以在約 0.5 毫克/天，高至最大值 10 毫克/天的口服型液體劑量形式投藥。

舉例說明之，本文所示之每日劑量可以每天一次、兩次或三次的一或兩個劑量單位投藥。所以，每劑量單位之適當劑量可為被在每天所投服之劑量單位次數分開的每日劑量(例如等量)，典型地約等於每日劑量或每日劑量之一

半、三分之一、四分之一或六分之一。因此每劑量單位之劑量可自本文所示之各個每日劑量中計算而得。舉例之，若每日劑量 5 毫克，可提供為約 5 毫克、2.5 毫克、1.67 毫克、1.25 毫克及 0.83 毫克的每劑量單位之劑量，端視所選擇之劑量方式給藥。相對應地，每日 150 毫克之劑量對相應之劑量方式給藥可為約 150 毫克、75 毫克、50 毫克、37.5 毫克、及 25 毫克的每劑量單位之劑量。

治療時間可為短期，也就是數週(如 8-14 週)、或長期，直到主治醫生認為不再需要進一步投藥為止。

本發明之 1-胺基-烷基環己烷衍生物(例如尼拉美生甲磺酸鹽)可依單一藥物治療來投藥，或與開處方用於治療睡眠失調之另一藥劑結合。

本文中應用於活性成份之“組合”一詞係用來定義含有兩種活性藥劑之單一藥學組成物(調和物)(也就是，含有 1-胺基-烷基環己烷衍生物如尼拉美生及開處方用於治療睡眠失調之另一藥劑的藥學組成物)，或共同投藥之兩種分開的藥學組成物，每一種藥學組成物含有一種活性藥劑(亦即，含有 1-胺基-烷基環己烷衍生物如尼拉美生，或開處方用於治療睡眠失調之另一藥劑，的藥學組成物)。

在本發明之意義內，“共同投藥”一詞係用來表示在一種組成物中同時投服，或在不同之組成物中同時地或連續地投服 1-胺基-烷基環己烷衍生物如尼拉美生及第二種活性藥劑(如開處方用於治療睡眠失調之另一藥劑)。然而，對視為“共同”之連續投藥而言，1-胺基-烷基環己烷衍生物

如尼拉美生及第二種活性藥劑必須由一個時間間隔分開而投藥，該時間間隔仍允許在哺乳動物中與耳鳴及/或神經性疾病相關之睡眠失調的治療上有加總的有益結果。

【實施方式】

代表性調和物之實施例

藉助於常用之溶劑、輔助劑及載劑，活性成份可加工處理成藥錠、膜衣錠、膠囊、點滴溶液、栓劑、注射及靜脈滴注製劑、及其類似物，並且在治療上可經口服、直腸、經腸外、及額外途徑來施加。適於口服投藥之藥錠可藉由習知之壓片技術製備。下述之實施例只是為了解說，並不推定為限制。

調和物實施例 1：尼拉美生甲磺酸鹽即時釋放藥錠

下述之藥錠提供劑量在 12.5、25.0、37.5 及 50.0 毫克之尼拉美生即時釋放藥錠的構成，該等藥錠包含活性組份、塗覆劑、及其他賦形劑。

表 1 - 尼拉美生甲磺酸鹽，12.5 毫克膜衣錠

組份	數量[毫克]	功用
尼拉美生甲磺酸鹽	12.50	活性藥學成份
纖維素微晶	103.25	黏合劑
交聯羧甲纖維素鈉	6.25	崩解劑
二氧化矽，膠質	1.25	流動促進劑
滑石	1.25	助流劑
硬脂酸鎂	0.50	潤滑劑
核心重量	125.00	
包衣(HPMC)，Opadry 或 Sepifilm	5.00	塗料
包衣重量	5.00	
膜衣錠總重量	130.00	

表 2 - 尼拉美生甲磺酸鹽，25.0 毫克膜衣錠

組份	數量[毫克]	功用
尼拉美生甲磺酸鹽	25.00	活性藥學成份
纖維素微晶	206.50	黏合劑
交聯羧甲纖維素鈉	12.5	崩解劑
二氧化矽，膠質	2.50	流動促進劑
滑石	2.50	助流劑
硬脂酸鎂	1.00	潤滑劑
核心重量	250.00	
包衣(HPMC)，Opadry 或 Sepifilm	10.00	塗料
包衣重量	10.00	
膜衣錠總重量	260.00	

表 3 - 尼拉美生甲磺酸鹽，37.5 毫克膜衣錠

組份	數量[毫克]	功用
尼拉美生甲磺酸鹽	37.50	活性藥學成份
纖維素微晶	309.75	黏合劑
交聯羥甲纖維素鈉	18.75	崩解劑
二氧化矽，膠質	3.75	流動促進劑
滑石	3.75	助流劑
硬脂酸鎂	1.50	潤滑劑
核心重量	375.00	
包衣(HPMC)，Opadry 或 Sepifilm	15.00	塗料
包衣重量	15.00	
膜衣錠總重量	390.00	

表 4 - 尼拉美生甲磺酸鹽，50.0 毫克膜衣錠

組份	數量[毫克]	功用
尼拉美生甲磺酸鹽	50.00	活性藥學成份
纖維素微晶	413.00	黏合劑
交聯羥甲纖維素鈉	25.00	崩解劑
二氧化矽，膠質	5.00	流動促進劑
滑石	5.00	助流劑
硬脂酸鎂	2.00	潤滑劑
核心重量	500.00	
包衣(HPMC)，Opadry 或 Sepifilm	20.00	塗料
包衣重量	20.00	
膜衣錠總重量	520.00	

實施例

下述之實施例係解說本發明但並不限制其範圍。

實施例 1：尼拉美生用於治療耳鳴之雙盲安慰劑對照的中間試驗

此試驗計畫的目標係進行臨床試驗以評估尼拉美生在治療耳鳴上的效能。此研究的第一目標係在患有至少中度嚴重之客觀性耳鳴的個體中比較三個不同劑量(25、50 及 75mg/d)尼拉美生甲磺酸鹽與安慰劑的效能、耐受性及安全性。

研究設計

在雙盲、多通道、隨機、安慰劑對照、平行組之研究中，評估在為至少中度嚴重之耳鳴所苦之個體中尼拉美生的效能。約有 100 位完成特定之納入標準且無人符合特定排除標準的患者被隨機排列成每一組有四個雙盲治療群(尼拉美生甲磺酸鹽 25、50、75mg/d 或安慰劑)，因而產生總共約 400 個患者。

雙盲、16 週治療周期係由 4 週向上滴定周期及 12 週不變地維持 b.i.d 劑量之固定劑量治療周期所組成。然而，假設耐受性不良時，研究者可考慮依照 25mg/d 的劑量減少(或各別地，安慰劑)。治療階段之後，有 4 週連續期間沒有活性治療及伴隨之治療約束。總的而言，此研究牽涉到 7 個視察：篩選、基線、及 4、8、12、16、及 20 週結束時。

各個患者之評估的預定視察乃如下述：

第 1 次視察(篩選)：在個體簽署同意書後，即進行進

行身體檢查及臨床上實驗試驗。經由納入/排除標準之檢查評估適於研究之合格患者。進行最初之耳鳴審查。個體也要完成 Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen(TBF-12)(也就是, 12 項經德文修正且生效之版本(Greimel KV 等人, Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen(TBF-12)。25 項耳鳴障礙量表之 Manual Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.; 2000)或 THI(Newman CW 等人, Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122(2): 143-148; Newman 等人, Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI)for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9(2): 153-160), 醫院焦慮及抑鬱量尺—抑鬱副量尺(HADS-D)問卷及聽覺過敏(Geräuschüberempfindlichkeit-Fragenbogen(GÜF))問卷(若適合時)。

第 2 次視察(基線): 詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化, 並做成記錄。以納入/排除標準之複察為基礎評估適於研究之合格患者。複檢該個體之試驗步驟及容許和禁止的伴隨藥物治療。進行最初之耳鳴審查。同時個體也要完成 TBF-12、HADS-D 問卷及 GÜF 問卷(若適合時)。將該個體登記在研究中且研究性藥物治療(安慰劑或尼拉美生)如下述般分配。

第 3 次視察(第 4 週): 此一視察發生在 4 週向上滴定順序結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化, 並做成記錄。進行重複的耳鳴審查。同時個體

也要完成 TBF-12、HADS-D 問卷及 GÜF 問卷(若適合時)。
評估藥物治療之順從性，接下來 4 週之藥物治療如下述般分配。

第 4 次視察(第 8 週)：此一視察發生在第一個 4 週之固定劑量雙盲治療周期結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。收集血液試樣以便決定尼拉美生前劑量濃度。進行重複的耳鳴審查。同時個體也要完成 TBF-12、HADS-D 問卷及 GÜF 問卷(若適合時)。評估藥物治療之順從性，接下來 4 週之藥物治療如下述般分配。

第 5 次視察(第 12 週)：此一視察發生在第二個 4 週之固定劑量雙盲治療周期結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。進行重複的耳鳴審查。同時個體也要完成 TBF-12、HADS-D 問卷及 GÜF 問卷(若適合時)。評估藥物治療之順從性，接下來 4 週之藥物治療如下述般分配。

第 6 次視察(第 16 週，治療結束)：此一視察發生在 12 週固定劑量雙盲治療周期結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。進行臨床實驗評估。進行重複的耳鳴審查，且個體要完成 TBF-12、HADS-D 問卷及 GÜF 問卷(若適合時)。同時進行純音聽力測定(空氣傳導)。

第 7 次視察(第 20 週)：此一視察發生在最終研究性藥物治療劑量之後的 4 週連續期結束時。由於要對個體進行

最後之視察，故需複檢之伴隨藥物治療及不利事件的發生率。進行重複的耳鳴審查。同時個體也要完成 TBF-12、HADS-D 問卷及 GÜF 問卷(若適合時)。

尼拉美生之投藥

以膜衣錠方式投服尼拉美生甲磺酸鹽即時釋放藥錠(12.5mg 及 25mg)及匹配之安慰劑藥錠。

藥物係供應在從第 2 次視察分配到第 5 次視察的吸塑盒中。每一吸塑盒包含 4 個用於 4 週治療週之吸塑插卡及 1 個作為保留之吸塑插卡。吸塑插卡係由治療週來辨識。吸塑盒內之每日藥物可由每天來辨識。每一研究天之研究性藥物係由 4 個分開之藥錠所組成。一個吸塑插卡含有 32 顆藥錠(7x4 顆藥錠，每天 4 顆，並保留一天量的 4 顆)。每患者之一個藥物治療包裹含有 5 盒。第 2 盒係被加進來作為第 1 盒(向上滴定周期)的保留藥物，且只在個體遺失第 1 盒的吸塑插卡或整個盒子時才用來分配。

研究性藥物在第 2 次視察時(基線，第 0 天)分配。每一患者收到一個包含 5 個吸塑插卡(包括一個保留吸塑插卡)之雙盲研究性藥物治療(亦即 32 顆藥錠)的吸塑盒。從分配研究性藥物後的那日開始，直到個體返回下一次研究性視察(第 3 次視察)，告知個體每天兩次各 2 顆(4 顆藥錠/天)。對那些分派到接受活性藥物治療的個體而言，某些安慰劑藥錠會摻入給藥體系中以確保向上滴定期間的隱蔽無偏。自雙盲治療的第五週開始投服 25、50、或 75mg 尼

拉美生甲磺酸鹽/天的標靶固定-維持之劑量，並持續到整個研究。在每一個隨後的視察(第 3、4、及 5 次視察，相應第 4、8、及 12 週之結束)，患者會收到含有 4 週間隔之 5 個吸塑插卡的另一吸塑盒，其具有在下次研究視察以前用來干預治療周期之雙盲藥物治療。此給藥時間表顯示於表 5 中。

在整個雙盲治療周期中，患者必須持續地在 12 小時之固定間隔下接受 2x2 顆藥錠之每日藥物治療。假設患者已在第 4 及 6 次視察(第 8 週及第 16 週)當天投服早上劑量之研究性藥物，則不可進行預定之血液採樣。研究者必須再分配充分數量的研究用藥物治療。患者應持續地在 12 小時之固定間隔下投服 2x2 顆藥錠，且應在第 4 及 6 次視察的時間窗內回來進行前劑量尼拉美生血液採樣。

表 5 - 尼拉美生甲磺酸鹽之投藥

	4 週雙盲向上滴定周期				12 週固定劑量 雙盲周期	4 週連續期
治療組	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5-16 週	第 17-20 週
高劑量	12.5/0	12.5/12.5	25/12.5	25/25	37.5/37.5(75mg/d)	-
中劑量	12.5/0	12.5/0	12.5/12.5	25/12.5	25/25(50mg/d)	-
低劑量	12.5/0	12.5/0	12.5/0	12.5/0	12.5/12.5(25mg/d)	-
安慰劑	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	-

xx/xx 各別表示早上/傍晚之劑量，單位 mg

假設耐受性不良時，研究者可藉由省略早上較大的藥錠而考慮 25mg/d 的劑量減少，此舉只在 75mg/d 及

50mg/d 尼拉美生甲磺酸鹽組群中構成有效劑量之減少。省略早上劑量的較大藥錠(各別為 25mg 或安慰劑)後，這些患者可持續預定之研究進程，同時間地只接受一個較小的藥錠作為早上劑量(各別為 12.5mg 或安慰劑)及兩顆不同大小之藥錠(各別為 12.5mg、25mg 或安慰劑)作為傍晚劑量。該劑量需維持穩定直到研究結束為止。

通知個體可經常依個人之方便來進行研究性藥物治療，但在整個研究進程中需有穩定的時間點及 12 小時的固定投藥間隔，無論何時都可行(例如，6:00 h 及 18:00 h 或 8:00 h 及 20:00 h)。在每次之研究視察時，研究者會詢問前一天所攝取之研究性藥物治療的時間點。在第 4、8、12、及 16 週(或初期結束)結束時，患者要帶著彼等之含有 5 個吸塑插卡的吸塑盒回到研究地點以便評估藥物順從性。

效能

第一個結果

從基線(第 2 次視察)到終點視察(第 6 次視察，即第 16 週)之 TBF-12 總分的變化便是此研究的第一個效能終點。

第二個結果

除了終點視察之外，在所有基線後視察的 TBF-12 總分(來自基線之數值及絕對變化)。來自第 16 至 20 週之 TBF-12 總分的變化(數值及絕對變化)。

在所有基線後視察的 TBF-12 階乘分數(來自基線之數值及絕對變化，包括來自第 16 至 20 週之變化)。若聽覺過敏存在時，聽覺過敏問卷 GÜF(“Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen”)，來自基線之數值及絕對變化，包括來自第 16 至 20 週之變化，所有基線後視察之總分及階乘分數。

臨床上總體印象之變化：將在任何改善(數值 1、2、3)對沒有改善(數值 4、5、6、7)及在顯著改善(數值 1、2)對沒有顯著改善(數值 3、4、5、6、7)中的回答一分為二之後，總結耳鳴重複審查的第 27 項。

在所有基線後視察的 HADS-D 總分及抑鬱和焦慮副量尺之分數(來自基線之數值及絕對變化，以及來自第 16 至 20 週之變化)。

在所有基線後視察之耳鳴審查(最初及重複)之數值；關於重複審查中第 8、9、10、19、20、21、24、25、及 26 項之來自基線的絕對變化及來自第 16 至 20 週的變化。

資料分析

利用末次觀測值結轉(LOCF)方法在 ITT 母體上進行所有效能分析。爲了靈敏度需額外進行遵循研究設計對象組及觀測病例之分析。用來測試第一個效能(確定試驗)及第二個效能標準(探索性)的所有統計上試驗，及用於探索性分析之所有其他統計上試驗都是在 5%有效值下進行之雙邊假設檢定。對所有變量而言，可計算出標準敘述性統計表。

利用治療組之二因子共變數分析模型(two-way ANCOVA model)並以研究中心作為因子及基線 TBF-12 總分作為共變量，分析 TBF-12 總分中從基線(第 2 次視察)至第 16 週的變化。

關於第二個效能參量，若適當時可利用治療組之二因子共變數分析模型並以研究中心作為因子及效能參量之相應基線值作為共變量，經由視察而進行介於尼拉美生與安慰劑之間的比較。

討論

臨床研究在效能及安全性方面顯示出有希望的結果。在施以最終每日劑量 50 或 75mg 尼拉美生甲磺酸鹽的 16 週雙盲治療(第 6 次視察)之後，如 TBF-12 所測量般，據患者報告耳鳴可清楚改善，此與經安慰劑或低劑量(25mg)尼拉美生甲磺酸鹽治療之族群不同。

如結構化耳鳴審查之問題 12/5 中所示般，在 16 週雙盲治療後施以最終每日劑量 50 或 75mg 的患者也報告彼等的睡眠有明顯的改善，此一改善與經安慰劑或低劑量(25mg)尼拉美生甲磺酸鹽治療之族群不同。這些結果顯示於下文之表 6a-6c。

表 6a-6c-結構化耳鳴審查之問題 12/5 的分析

表 6a

ITT-OC 之分析

測量	基線			
	安慰劑 N=111	25mg/d 尼拉美生 N=106	50mg/d 尼拉美生 N=106	75mg/d 尼拉美生 N=99
TI 睡眠項目 12/5				
預防 n (%)	8(7.2)	13(12.3)	7(6.6)	8(8.1)
受影響 n (%)	82(73.9)	68(64.2)	70(66.0)	68(68.7)
無效果 n (%)	21(18.9)	25(23.6)	29(27.4)	23(23.2)

表 6b

ITT-OC 之分析

測量	16 週視察(來自基線之變化)			
	安慰劑 N=86	25mg/d 尼拉美生 N=89	50mg/d 尼拉美生 N=80	75mg/d 尼拉美生 N=64
TI 睡眠項目 12/5				
預防 n (%)	2(2.3)	2(2.2)	1(1.3)	4(6.3)
受影響 n (%)	57(66.3)	58(65.2)	39(48.8)	32(50.0)
無效果 n (%)	27(31.4)	29(32.6)	40(50.0)	28(43.8)

表 6c

ITT-OC 之分析

測量	連續期(來自基線之變化)			
	安慰劑 N=102	25mg/d 尼拉美生 N=100	50mg/d 尼拉美生 N=95	75mg/d 尼拉美生 N=89
TI 睡眠項目 12/5				
預防 n (%)	5(4.9)	3(3.0)	1(1.1)	3(3.4)
受影響 n (%)	66(64.7)	65(65.0)	55(57.9)	51(57.3)
無效果 n (%)	31(30.4)	32(32.0)	39(41.1)	35(39.3)

除了減少耳鳴嚴重性外，這些數據也證明在為耳鳴所苦之患者中尼拉美生具有減低睡眠干擾的能力。因此，在為耳鳴所苦之患者中尼拉美生可用於治療或預防睡眠失調及/或用於治療或預防現有之睡眠失調的惡化。此類睡眠失調包括睡眠剛開始及持續的失調(失眠症)，睡眠-醒來周期的失調，與睡眠、睡眠階段、或部份覺醒有關之官能障礙(異睡症)，過份想睡之失調，及無助於恢復健康的睡眠。

實施例 2：尼拉美生用於治療耳鳴及相關之睡眠失調的雙盲安慰劑對照之試驗

此計畫的目標係進行臨床試驗以進一步評估尼拉美生在治療耳鳴及相關之睡眠失調上的持續效能。此研究的第一目標係在患有第一次發作、持續性、單邊或雙邊客觀性耳鳴的個體中比較尼拉美生與安慰劑的效能、耐受性及安全性。

研究設計

在雙盲、多通道、隨機、安慰劑對照、平行組之研究中，評估在為耳鳴所苦之個體中尼拉美生的效能。完成特定之納入標準且無人符合特定排除標準的患者被隨機排入雙盲治療組中。

個體施以尼拉美生或安慰劑治療 17 週，其包括 4 個

各別的周期，其中 5 週向上滴定周期視研究性藥物劑量而定，接著有 12 週無治療之觀測期以便於研究在治療停止後藥物的持續效果。

具有標靶每日劑量 50mg 尼拉美生甲磺酸鹽的個體(< 90 公斤體重)在 4 週後將達成穩定狀態，具有標靶總每日劑量 75mg 尼拉美生甲磺酸鹽的患者(≥ 90 公斤體重)在 5 週治療後將達成穩定狀態。對曾經歷到 75mg 劑量之劑量限制不利事件的患者，可藉由將該患者轉換為 50 mg/天而減低劑量規定。不能耐受 50 mg/天之最小劑量的患者將不再繼續。

各個患者之評估的預定視察乃如下述：

第 1 次視察(篩選)：在個體簽署同意書後，即進行身體檢查及臨床上實驗試驗。經由納入/排除標準之檢查評估適於研究之合格患者。

第 2 次視察(基線)：詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。以納入/排除標準之複察為基礎評估適於研究之合格個體。複檢該個體之試驗步驟及容許和禁止的伴隨藥物治療。評估安全性及效能之參量。將該個體登記在研究中且研究性藥物治療(安慰劑或尼拉美生)如下述般分配。

第 3 次視察(第 5 週)：此一視察發生在向上滴定順序結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。評估安全性及效能之參量。藥物治療如下述般分配。

第 4 次視察(第 9 週)：此一視察發生在第一個 4 週之固定劑量雙盲治療周期結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。評估安全性及效能之參量。藥物治療如下述般分配。

第 5 次視察(第 13 週)：此一視察發生在第二個 4 週之固定劑量雙盲治療周期結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。評估安全性及效能之參量。藥物治療如下述般分配。

第 6 次視察(第 17 週，治療結束)：此一視察發生在 12 週固定劑量雙盲治療周期結束時。詢問個體有關伴隨藥物治療/疾病之不利事件及變化，並做成記錄。進行臨床上實驗評估。評估安全性及效能之參量。

第 7 次視察(第 21 週)：此一視察發生在最終研究性藥物治療劑量之後的 4 週。由於要對個體進行最後之視察，故需複檢伴隨之藥物治療及不利事件的發生率。評估安全性及效能之參量。

第 8 次視察(第 25 週)：此一視察發生在最終研究性藥物治療劑量之後的 8 週。由於要對個體進行最後之視察，故需複檢伴隨之藥物治療及不利事件的發生率。評估安全性及效能之參量。

第 9 次視察(第 29 週)：此一視察發生在最終研究性藥物治療劑量之後的 12 週連續期結束時。由於要對個體進行最後之視察，故需複檢伴隨之藥物治療及不利事件的發生率。評估安全性及效能之參量。

尼拉美生之投藥

以膜衣錠方式投服尼拉美生甲磺酸鹽即時釋放藥錠 (12.5mg 及 25mg) 及匹配之安慰劑藥錠。

藥物之分配係從第 2 次視察到第 5 次視察。用於每一研究天之研究性藥物係由 4 顆分開的藥錠所組成。此給藥時間表顯示於表 7。

在整個雙盲治療周期中，患者必須持續地在 12 小時之固定間隔下接受 2x2 顆藥錠之每日藥物治療。

表 7 - 尼拉美生甲磺酸鹽之投藥

	5 週雙盲向上滴定周期					12 週固定劑量 雙盲周期	12 週 連續期
治療組	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6-17 週	第 18-29 週
75mg/d 劑量	0/12.5	12.5/12.5	12.5/25	25/25	37.5/37.5	37.5/37.5(75mg/d)	-
50mg/d 劑量	0/12.5	12.5/12.5	12.5/25	25/25	25/25	25/25(50mg/d)	-
安慰劑	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	-

xx/xx 各別表示早上/傍晚之劑量，單位 mg

在劑量限制不利事件的病例中，研究者可考慮只在 75mg/d 組群中減少 25mg/d 之劑量。不能耐受 50mg/天之最小劑量的個體不再繼續。

通知個體可經常依個人之方便來進行研究性藥物治療，但在整個研究進程中需有穩定的時間點。

效能

第一個結果

在所有基線後視察時來自基線(第 2 次視察)之 TBF-12 總分的變化便是此研究的第一個效能終點。

第二個結果

在所有基線後視察的 TBF-12 階乘分數(來自基線之數值及絕對變化)。

耳鳴音量量尺(11-point Likert scale)。

耳鳴煩惱量尺(11-point Likert scale)。

耳鳴對生活之衝擊量尺(11-point Likert scale)。

耳鳴音量、耳鳴煩惱及耳鳴對生活之衝擊的總分(T-score)。

在所有基線後視察之睡眠問卷(SF-B)縮短版本的分數。

睡眠問卷(SF-B)縮短版本

今日日期: _____

患者編號: _____

年 齡: _____

性 別: m/f

指示:

在下述問題中你將被詢問過去這兩週睡眠狀況。

請勾選那些似乎對你最適當的答案。

一個問題接著下一個並且不要忽略任一問題。

1.在過去這兩週你經常幾點關燈睡覺?	小時.分鐘: 例如: 10:30 pm	
2.在過去這兩週你關燈後平均要花 多久時間才能入睡?	小於 1 分鐘 1 至 5 分鐘 6 至 15 分鐘 16 至 30 分鐘 大於 30 分鐘	① ② ③ ④ ⑤
3.如果你無法立刻入睡,你認為原因何在? (可選一個以上可能的答案)	個人或工作上的問題 房間內或房間外的喧雜聲 腦中有太多想法 思考或擔憂明天 疼痛 必須上廁所 思想不斷回繞 陌生環境 其他: _____	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
4.在過去這兩週夜晚期間的任何時間會醒來嗎?	從來沒有 不常 有時 經常 總是	① ② ③ ④ ⑤
5.如果你在夜晚的任何時間醒來,你認為 原因何在?(可選一個以上可能的答案)	個人或工作上的問題 房間內或房間外的喧雜聲 必須上廁所 被夢喚醒 疼痛 尚未進入深睡中 其他: _____	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦

6.如果你在夜晚的任何時間醒來， 你會難以再進入睡眠嗎？	從來沒有	①
	不常	②
	有時	③
	經常	④
	總是	⑤
7.在過去這兩週的工作日你經常幾點起床？	時.分鐘：	
	例如：6:30 am	
8.在過去這兩週當你決定睡覺時會立刻入睡嗎？	從來沒有	①
	不常	②
	有時	③
	經常	④
	總是	⑤
9.在過去這兩週早上你會太早醒來嗎？	來沒有	①
	不常	②
	有時	③
	經常	④
	總是	⑤
10.在過去這兩週早上直到你真正展開行動， 你從需要一些時間嗎？	從來沒有	①
	不常	②
	有時	③
	經常	④
	總是	⑤

在你回答所有問題後，請檢查！

11.最近兩周來你的睡眠如何?	從來沒有	不常	有時	經常	總是
斷斷續續	①	②	③	④	⑤
深睡	①	②	③	④	⑤
不安寧	①	②	③	④	⑤
放鬆	①	②	③	④	⑤
無煩惱	①	②	③	④	⑤
很好	①	②	③	④	⑤
很長	①	②	③	④	⑤
12.在過去這兩週早上你感覺如何?	①	②	③	④	⑤
鎮靜	①	②	③	④	⑤
昏昏欲睡	①	②	③	④	⑤
精力充沛	①	②	③	④	⑤
準備行動	①	②	③	④	⑤
完全清醒	①	②	③	④	⑤
有良好休息	①	②	③	④	⑤
放鬆	①	②	③	④	⑤

在你回答所有問題後，請檢查！

備註 / 問題：

資料分析

利用末次觀測值結轉 (LOCF) 方法在 ITT 母體上進行所有效能分析。用來測試第一個效能 (確定試驗) 及第二個效能標準 (探索性) 的所有統計上試驗，及用於探索性分析之所有統計上試驗都是在 5% 有效值下進行的雙邊假設檢定。

討論

此臨床研究預期能進一步證明，尼拉美生具有持續改

善耳鳴及相關之睡眠失調的能力。

本發明並不限於本文所述之特定具體實施例的範圍。實際上，除了那些本文所說明之外，本發明之各種修正對熟諳此藝者是顯而易見的。此類修正意圖屬於隨述之申請專利範圍的範圍。

所有專利、申請案、公告、試驗方法、文獻、及本文所引用之其他物資都將併入本文中供參考。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98119212

※申請日：98年06月09日

※IPC分類：

A61k 31/13 (2006.01)

C07C 211/34 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

A61P 25/20 (2006.01)

用於治療睡眠失調之1-胺基-烷基環己烷衍生物

1-amino-alkylcyclohexane derivatives for the treatment of sleep disorders

二、中文發明摘要：

本發明關於為睡眠失調所苦且伴隨耳鳴及/或神經性
疾病之個體的治療，其包含投藥予該個體有效量之1-胺
基-烷基環己烷衍生物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to the treatment of an individual afflicted with sleep disorders associated with tinnitus and/or neurological diseases comprising administering to the individual an effective amount of a 1-amino-alkylcyclohexane derivative.

七、申請專利範圍：

1.一種用於治療或預防伴隨耳鳴及/或神經性疾病之睡眠失調的 1-胺基-烷基環己烷衍生物。

2.一種 1-胺基-烷基環己烷衍生物用於製造藥物之用途，該藥物係用來治療或預防伴隨耳鳴及/或神經性疾病之睡眠失調。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之衍生物/用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物為尼拉美生(neramexane)或其藥學上可接受之鹽。

4.如申請專利範圍第 3 項之衍生物/用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物為尼拉美生甲磺酸鹽。

5.如申請專利範圍第 4 項之衍生物/用途，其中尼拉美生甲磺酸鹽係以在約 5 毫克/天至約 150 毫克/天範圍內投藥，或尼拉美生甲磺酸鹽係以在約 5 毫克/天至約 100 毫克/天範圍內投藥，或尼拉美生甲磺酸鹽係以在約 5 毫克/天至約 75 毫克/天範圍內投藥，或其中尼拉美生甲磺酸鹽係在約 50 毫克/天下投藥或其中尼拉美生甲磺酸鹽係在約 75 毫克/天下投藥。

6.如申請專利範圍第 3 項之衍生物/用途，其中尼拉美生或其藥學上可接受之鹽係一天一次、一天兩次(b.i.d.)、或一天三次投藥。

7.如申請專利範圍第 6 項之衍生物/用途，其中尼拉美生或其藥學上可接受之鹽係一天兩次投藥。

8.如申請專利範圍第 3 項之衍生物/用途，其中尼拉美

生或其藥學上可接受之鹽係以即時釋放調和物或修正釋放調和物投藥。

9.如申請專利範圍第 1 或 2 項之衍生物/用途，其中投服有對治療或預防睡眠失調已展現效果的額外藥劑。

10.如申請專利範圍第 9 項之衍生物/用途，其中該 1-胺基-烷基環己烷衍生物為尼拉美生或其藥學上可接受之鹽。

11.如申請專利範圍第 10 項之衍生物/用途，其中尼拉美生、或其藥學上可接受之鹽，及該額外藥劑係共同投藥。

12.如申請專利範圍第 11 項之衍生物/用途，其中尼拉美生、或其藥學上可接受之鹽，及該額外藥劑係以單一調和物形式投藥。

13.如申請專利範圍第 1 或 2 項之衍生物/用途，其中該衍生物係以提供快速又安全達到有效劑量之滴定方案投藥。

14.一種用於治療或預防睡眠失調之藥學組成物，該組成物包含與對治療或預防睡眠失調已展現效果的額外藥劑組合的治療上有效量之 1-胺基-烷基環己烷衍生物、或其藥學上可接受之鹽，及隨意地至少一種藥學上可接受之載劑或賦形劑。

15.如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物，該 1-胺基-烷基環己烷衍生物為尼拉美生或其藥學上可接受之鹽。

16.如申請專利範圍第 14 或 15 項之藥學組成物，其中該額外藥劑係選自褪黑激素及褪黑激素受體激動劑。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無