

383222

申請日期	84.8.5
案 號	84108185
類 別	A61K 31/13

A4
C4

383222

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	雙環庚烷衍生物藥學組成物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF BICYCLOHEPTANE DERIVATIVES
二、發明 創作人	姓 名	1.左坦.布戴 6.加波.布拉斯可 2.依斯特凡.加克沙伊 7.卡塔林.史次梅列迪 3.加波.史捷那西 8.求拉.西密 4.堤波.梅柴 9.路薩.培多茲 5.安尼可.可瓦克 10.克拉拉.萊特.艾西
	國 籍	匈牙利
三、申請人	住、居所	1.匈牙利H-1023布達佩斯,路卡路3號 2.匈牙利H-1021,塔洛加多路64/b 3.匈牙利H-1035布達佩斯,克拉克路24號 4.匈牙利H-1221布達佩斯,波次路4號 5.匈牙利H-1132布達佩斯,維斯格拉帝路64號 6.匈牙利H-1113布達佩斯,摩那依路21號 7.匈牙利H-2011布達卡拉茲,瓦蘇路30/a 8.匈牙利H-1126布達佩斯,何洛亞路25號 9.匈牙利H-1084布達佩斯,拉可奇路2號 10.匈牙利H-1022布達佩斯,特維斯路32/b
	姓 名 (名稱)	艾吉斯.吉歐基塞基亞公司
三、申請人	國 籍	匈牙利
	住、居所 (事務所)	匈牙利H-1106布達佩斯,凱瑞斯突利路30-38號
三、申請人	代 表 人 姓 名	1.卡沙巴.奇斯 2.亞提拉曼迪

裝

訂

線

386222

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
匈牙利 1994.07.01 P9401968

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

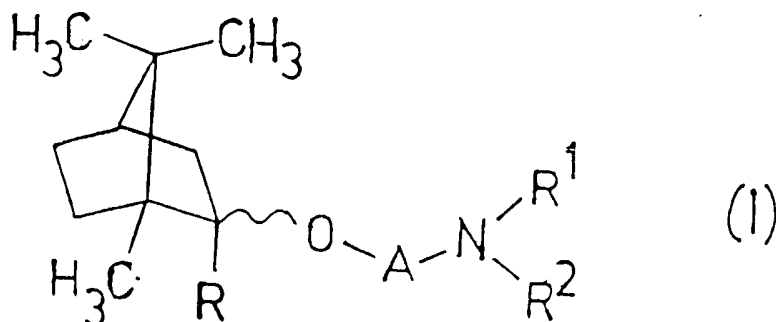
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/)

本發明係關於一藥學組成物，其製備方法以及一種由雙環庚烷衍生物之新穎藥物用途。

已知式 I 之雙環庚烷衍生物



其中

R^1 和 R^2 可為相同或相異之取代基且代表一 C_{1-5} 烷基或一 C_{3-6} 環烷基或它們與相鄰氮原子共同形成含有四至七個碳原子之雜環及選擇性地進一步含有一雜原子，如氧，硫或氮原子，後者可選擇性經一 C_{1-3} 烷基，苯甲基或苯基取代，

R 代表一苯基，苯基- $(C_{1-3}$ 烷基)或噻吩基，選擇性經一或多個鹵素或 C_{1-3} 烷氧基取代基取代，

A 代表一 C_{2-5} 直鏈或支鏈之烷撐，及 $\sim$ 代表一 β 結構之價鍵。

具有抗痙攣，抑制運動及止痛效果，更可促進由巴比妥酸鹽 (hexobarbital) 引起之麻醉藥效。對某些特定化合物而

五、發明說明(2)

言，上述主要活性可藉由低的抗5-羥色氨酸(antiserotonin)，抑制腸胃收縮及抗發炎之效應而增強(美國專利案號USP No. 4,342,762)。

在多數情況下，痙攣收縮之發生若是在膽囊，通常是膽結石阻塞膽管。在阻塞的情況下，膽汁的流速減緩甚至完全停止，引起的後果是膽囊中的壓力升高導致患者極大的痛楚。

膽結石是一種常見的疾病，患者約佔總人口數的百分之十(W.C. Bowman及 M.J. Rand,藥物學教科書(Textbook of Pharmacology, Blacwell Scientific出版社,Oxford, 1980, 第2610頁)。於此文獻中膽結石區分為：膽固醇型式之結石，色素型式之結石以及混合型。其中以混合型引起之結石最為普遍。以女性而言，結石之發生率高於男性的兩倍。同時體重超重的人，其結石之發生率也較頻繁。

在膽結石之病症中，痙攣狀態之化學療法截至目前為止仍無定論，因目前可運用之藥品無法以選擇性的方式只抑制膽結石引起之痙攣。

整體而言，外科手術(例如除去膽結石或膽囊)為較佳者。化學療法包含服用硝基甘油，阿託品(atropin)，止痛劑及解痙劑(J. Knoll, Gyogyszertan, Medicina, Budapest, 1983, 第372頁; I. Magyar, Rovid belgyogyaszat, Medicina, Budapest, 1985, 第554頁; Goodman與Gilman之治療的藥學基礎(The pharmacological

五、發明說明(;)

basis of therapeutics), Macmillan, New York, 1985, 第 822 頁)。

這些藥品具極廣泛副作用，阿託品及硝基甘油也是因它們產生諸多的其它效用（例如副作用）因此臨床上很少使用。

本發明的目地在於提供能用於臨床病症治療之藥學組成物，包括膽結石引起之痙攣收縮，例如膽汁的異常分泌及膽絞痛。

上述之目地的達成乃藉由本發明為主之肯定及將其應用於臨床治療。

本發明之肯定係基於本發明之藥學組成物之活性成份經由抑制周邊膽囊收縮素(CCK)系統而達成。

膽囊收縮素乃由位於十二指腸末端黏膜之分泌細胞所釋放。首先，膽囊收縮素之釋放乃在脂類及必需氨基酸存在下所引起。由於血液的循環，膽囊收縮素到達膽囊而導致收縮，因此，引起膽汁的分泌。依據在人類身上所作的調查顯示，看起來，在生理情況下，CCK 系統須為百分之八十的膽囊分泌負責。

因此，若是釋放為生理刺激下之結果則 CCK 可被抑制，然後膽囊的收縮也可被抑制—這也是目前療法之目的。換言之，膽汁的異常分泌可視為一種極端的收縮 (W.C. Bowman 及 M.J. Rand, 藥物學教科書 (Textbook of Pharmacology, Blacwell Scientific 出版社, Oxford,

五、發明說明(4)

第 2520-2521 頁)，而此收縮可被細胞受器拮抗劑加以阻斷 (Beglinget 等, Lancet, 第 334 冊, 8655 號, 1989, 第 167 頁)。

令人驚訝地，經發現具有式 I 之化合物能抑制 CCK 系統。

本發明係關於一種製備藥學組成物之方法，其中之活性成份為式 I 之雙環庚烷衍生物，其中

R 代表一個苯基或是苯甲基；

R¹ 和 R² 代表低碳烷基或 R¹ 和 R² 中有一個為氫原子而另一為低碳烷基；及

A 為具有二至四個碳原子之直鏈或支鏈烷撐；或是 N-氧化物或光學異構物或可能之光學異構物的混合物或式 I 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽類或四級銨衍生物，其光學異構物或可能之光學異構物的混合物，此方法之特徵為混合依據本身已知之方式製得的活性成份與習知藥學載體及／或輔助物質，及將所得之混合物轉變為一藥學組成物適合用於治療因影響膽囊收縮素 (CCK) 系統而導致之疾病與異常。

依據本發明中一個較佳的方法，一種能防止膽囊痙攣收縮的藥學組成物被製備。

而且，本發明係關於一種適合用於治療因影響膽囊收縮素 (CCK) 系統而導致之疾病與異常之藥學組成物，此種藥學組成物包含作為活性成份之式 I 雙環庚烷衍生物，其

五、發明說明 (5)

中

R 代表一個苯基或是苯甲基；

R¹ 和 R² 代表低碳烷基或 R¹ 和 R² 中有一個為氫原子而另一為低碳烷基；

A 為具有二至四個碳原子之直鏈或支鏈烷撐；或是 N-氧化物或光學異構物或可能之光學異構物的混合物或式 I 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽類或四級銨衍生物，其光學異構物或可能之光學異構物的混合物，以及惰性固體或液態之藥學載體及／或輔助物質。

本發明之較佳藥學組成物可防止腦囊之痙攣收縮。

本發明之藥學組成物具有療效之優點在於其能影響，以一種選擇性的方式，直接與腦囊接觸之系統，因此，除了可提高療效外，出現具傷害性副作用的機率也大為減低。

文中所述之“低碳烷基”表示含一至四個碳原子之直鏈或支鏈之烷基（例如甲基，乙基，正丙基或異丙基等）。其中 R¹ 和 R² 代表烷基，較佳為代表甲基。

符號“A”較佳為乙撐，丙撐或 2-甲基丙撐基。

本發明之式 I 包含雙環庚烷衍生物所有可能之光學異構物及其任何混合物。式 I 化合物可相當於組態 (1R, 2S, 4R)，(1S, 2R, 4S) 或 (1RS, 2RS, 4RS)；較佳的組態為 (1R, 2S, 4R)。

式 I 化合物之藥學上可接受酸加成鹽類之形成可由無

五、發明說明(6)

機酸(例如鹵化氫例如氫氯酸或溴化氫或硫酸,磷酸或硝酸等)或有機酸(例如酒石酸,琥珀酸,蘋果酸,反丁烯二酸,乳酸,甲磺酸或對甲苯磺酸等)。

式 I 化合物之四級銨鹽衍生物之形成可由式 I 之雙環庚烷衍生物與鹵化烷(例如氯化,溴化或碘化甲基,乙基,正丙基或異丙基等等)反應而得。

較佳之式 I 化合物為下列雙環庚烷之衍生物:

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯甲基-2-(3'-二甲基胺基丙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷;

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯甲基-(2'-甲基-3'-二甲基胺基丙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷;

(1RS,2RS,4RS)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷;

(1S,2R,4S)-(+)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷

或其藥學上可接受之酸加成鹽類。

下列式 I 化合物具有特別佳之性質:

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷及藥學上可接受之酸加成鹽類。

由藥學上可接受之酸加成鹽類中(E)-2-丁烯二酸酯類與反丁烯二酸作用經發現為特別佳者。

式 I 化合物之效用可經由下列之測試中得知。已知之

五、發明說明 (7)

解痙劑 (drotaverine 及 罌粟鹼) 用來作為比較。 (上述之解痙劑最常被用於臨床醫療上。)

此測試被進行於 8 至 12 隻動物群的 NMRI 種雄鼠。測試之初，雄鼠體重為 20 至 30 克。

在開始第一次治療之前首先讓動物受饑 24 小時，然而，動物被允許可自由進水。欲測試化合物及載體 (0.4% 之甲基纖維素水溶液) 經由口服方式以每公斤體重 10 毫升餵食給動物。

治療後 45 分鐘，經由口服方式餵食動物一種含 30% 蛋黃之 0.4% 甲基纖維素水溶液之乳劑。每隻老鼠消耗 0.5 毫升之乳劑。對照組的動物消耗 0.5 毫升之載體，亦即 0.4% 之甲基纖維素。

15 分鐘後，動物一一被去頭，膽囊被移出並秤重。測試化合物之效用經由抑制蛋黃引起之膽汁量減少百分比而得知。由表示出的百分比， ID_{50} 值 (亦即引起百分之五十抑制之劑量) 由使用劑量對照所得效應經線性回歸法而得 (Makovec 等，Pharm. Res. Com., 第 19 冊，1 號，第 41 頁，1987)。所得之結果列於下列之表中：

測試化合物 ID_{50} 。毫克 / 公斤

化合物 "A"	7.0
化合物 "B"	大於 100
化合物 "C"	10 - 100

五、發明說明 (8)

化合物 "D"	大於 100
化合物 "E"	10 - 100
化合物 "F"	10 - 100
化合物 "G"	10 - 100

Drotaverine	大於 100
罂粟鹼	大於 100

測試化合物示於下列：

化合物 "A"：

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,
7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯；

化合物 "B"：

(1S,2R,4S)-(+)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,
7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯；

化合物 "C"：

(1RS,2RS,4RS)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-
三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯；

化合物 "D"：

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,
7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷-N-氧化物(E)-2-丁烯二酸酯
；

化合物 "E"：

五、發明說明(9)

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-甲基胺基乙基氧)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯；

化合物 "F"：

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯甲基-2-(2'-甲基-3'-二甲基胺基丙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯；

化合物 "G"：

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯甲基-3-(3'-二甲基胺基丙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯。

經由上述之比對可知，以活性而言，式 I 化合物之效用效用可達到或優於已知之解痙劑。因此，化合物 "A" 在很低劑量 7 mg/ml 且較已知之解痙劑更能有效一個級數地抑制由蛋黃引起之膽囊收縮。

因此，式 I 之雙環庚烷衍生物能有效的用於臨床症狀上包括作為病理因子之 CCK 系統，例如首先的膽囊痙攣收縮，進一步則為其它之臨床病狀，如急性胰臟炎。

一般認為式 I 之雙環庚烷衍生物其解除由膽汁異常分泌所造成之痙攣的機制與已知之解痙劑不同。能夠減輕平滑肌痙攣狀態之藥品稱為解痙劑。解除平滑肌痙攣之藥品如罌粟鹼或 drotaverine 對解除骨骼肌之痙攣收縮卻無效。

在分離之器官上測試式 I 化合物並未顯示其對解除痙攣收縮有直接的效用，然而，其可減低由實驗所引起的膽

五、發明說明 (10)

汁異常分泌。對於這項抵觸我們的解釋是式 I 化合物事實上會影響 CCK 系統。本發明中的此一活性成份之效果為一全新的發現同時也令許多專家們驚訝。

本發明之藥學組成物可以用於製備藥學組成物之傳統方法製備。

至於口服方式，藥錠，有腸溶衣的藥錠，糖衣錠或是膠囊可被製備。此類藥學組成物於單位劑量中含有 10 至 100 毫克之活性成份。最好是，在上述之固態藥學組成物中包含矽膠或膠著劑，如聚(乙烯吡咯酮)或明膠等。除此之外，潤滑劑如硬脂酸鎂，滑石或月桂基硫酸鈉可被加入藥錠之活性成份內。

若須製備適於口服之水溶液和／或藥劑，則活性成份可混合至各式之風味劑，染劑，乳化劑和／或稀釋劑如水，酒精，丙二醇，甘油等。

本發明之藥錠可以乾或濕式成粒法製造。糖衣錠是以常用方式在核心塗覆而製成。至於膠囊的製備，則是將適當的混合物裝填到硬式或軟式之明膠膠囊內。

本發明之藥學組成物可抑制膽囊之痙攣收縮，大概而言，對每公斤體重來說，服用之劑量為 0.25 到 40 毫克，最好是 1 到 20 毫克，每天一至三次。實際之劑量依活性成份之活性，治療的方法，患者之狀態及其它因素而決定，一如所參與醫師所述者。

式 I 化合物的每日劑量依所給予的案例情況決定 (例

五、發明說明 (11)

如患者之體重及年齡，欲治療疾病之嚴重度）且由醫師決定。對於成人病患的每日劑量，大概而言，約 1 到 100 毫克之活性成份。

下列之範例將為本發明作進一步的闡述，但本發明將不受下列範例之限制。

實例 1

藥錠中含 25 毫克之活性成份

一個藥錠中含有：

式 I 活性成份	25.0 毫克
玉蜀黍澱粉	97.0 毫克
聚乙烯吡咯酮	75.0 毫克
硬脂酸鎂	3.0 毫克

200.0 毫克

製備方法：

活性成份及玉蜀黍澱粉之混合物以 15% 的聚（乙烯吡咯酮）溶液濕潤後顆粒化並在 40 至 45℃ 下乾燥。成粒之藥錠經進一步之乾燥後，與硬脂酸鎂混合並壓製成錠。每一藥錠重 200.0 毫克。

實例 2

糖衣錠中含 25 毫克之活性成份

一個糖衣錠核心中含有：

式 I 活性成份	25.0 毫克
----------	---------

五、發明說明(12)

玉蜀黍澱粉	245.0 毫克
明膠	8.0 毫克
滑石	18.0 毫克
硬脂酸鎂	4.0 毫克

300.0 毫克

製備方法：

活性成份及玉蜀黍澱粉之混合物以10%的明膠水溶液濕潤後，通過篩網顆粒化，並在40至45℃下乾燥。乾燥成粒之藥錠再通過篩網後與滑石及硬脂酸鎂均質化，壓製成糖衣錠核心分別重300.0毫克。

所得之糖衣錠核心乃依本身習知的方法塗覆包含糖及滑石之表層。依此而得之糖衣錠再以蜜臘磨光。

實例 3

糖衣錠中含50毫克之活性成份

一個糖衣錠核心中含有：

式 I 活性成份	50.0 毫克
乳糖	94.0 毫克
聚乙烯吡咯酮	4.0 毫克
硬脂酸鎂	2.0 毫克

150.0 毫克

製備方法：

五、發明說明 (13)

藥錠及糖衣錠核心依範例二所述之法而得。糖衣錠核心分別重 150.0 毫克。之後，糖衣錠核心依範例二所述之法塗覆以得到糖衣錠。

實例 4

明膠膠囊中含 25 毫克之活性成份

一個膠囊中含有：

式 I 活性成份	25.0 毫克
玉蜀黍澱粉	265.0 毫克
噴霧劑 (R)	6.0 毫克
硬脂酸鎂	4.0 毫克

300.0 毫克

製備方法：

各成份經過均質化後，填入適當大小之明膠膠囊內。

實例 5

可注射溶液中含 25 毫克之活性成份

一個小玻璃瓶中含有：

式 I 活性成份 25.0 毫克

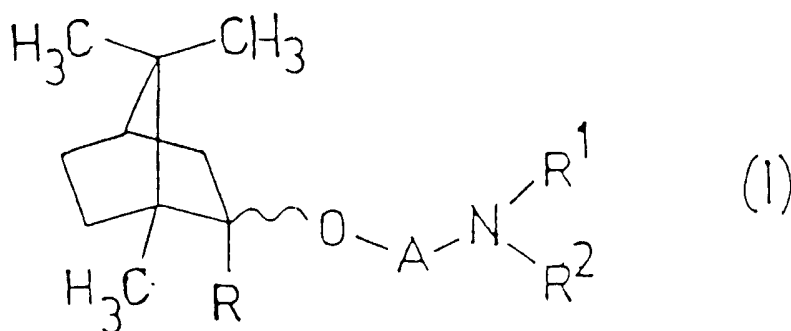
於經二次蒸餾之 1 毫升水中。

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

雙環庚烷衍生物藥學組成物

本發明係關於一藥學組成物，其製備方法以及一種由雙環庚烷衍生物之新穎醫藥物用途。

本發明中之藥學組成物包含一具式 I 之雙環庚烷衍生物作為活性成份

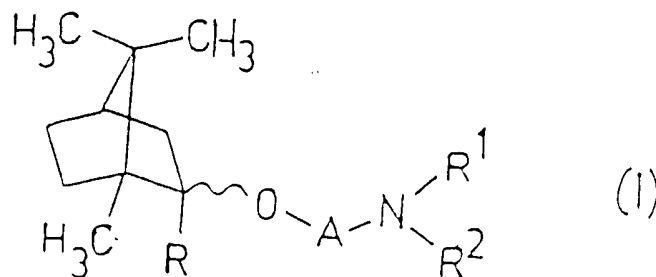


其中

英文發明摘要(發明之名稱: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF BICYCLOHEPTANE DERIVATIVES)

The invention refers to a pharmaceutical composition, a process for the preparation thereof and a novel medical use of bicycloheptane derivatives.

The pharmaceutical compositions of the invention comprise a bicycloheptane derivative of the formula I



wherein

R represents a phenyl or a benzyl group;

R¹ and R² stand for a lower alkyl group or one of R¹ and R²

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

R 代表一個苯基或是苯甲基；

R¹ 和 R² 代表低碳烷基或 R¹ 和 R² 中有一個為氫原子而另一為低碳烷基；

A 為具有二至四個碳原子之直鏈或支鏈烷撐；或其 N-氧化物或光學異構物或可能之光學異構物的混合物或式 I 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽類或四級銨衍生物，其光學異構物或可能之光學異構物的混合物，及惰性固體或液體之藥學載體及／或輔助物質。

本發明中之藥學組成物適合用於治療因影響膽囊收縮素系統而導致之疾病與異常，特別用於防止膽囊之痙攣收縮。

英文發明摘要 (發明之名稱：

)

is hydrogen and the other is a lower alkyl group;
and

A denotes a straight or branched chained alkylene group having 2 to 4 carbon atoms;

or N-oxide or optical isomer thereof or a possible mixture of the optical isomers or a pharmaceutically acceptable acid addition salt or quaternary ammonium derivative of the compound of the formula I, its optical isomer or a possible mixture of the optical isomers, as the active ingredient and inert solid or liquid pharmaceutical carriers and/or auxiliary materials.

The pharmaceutical compositions of the invention are suitable for the treatment of diseases and disorders that are connected with the influence on the cholecystokinin system, especially for preventing the spastic contraction of the gallbladder.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

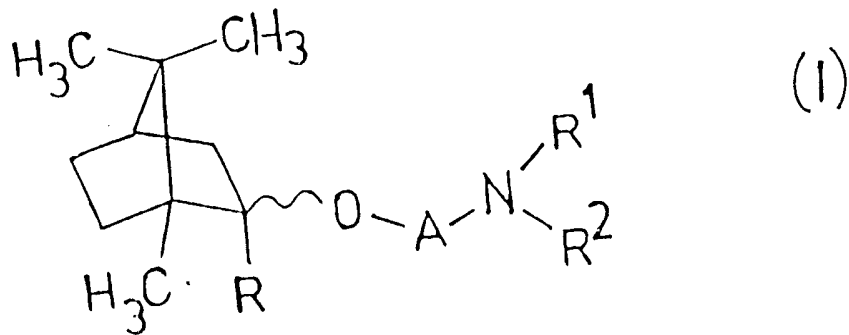
訂

線

六、申請專利範圍

386222

1. 一種適用於抑制膽汁分泌之藥學組成物，其特徵在於其包含式 I 之雙環庚烷衍生物作為活性成份



其中

R 代表一個苯基或是苯甲基；

R¹ 和 R² 代表 C₁-C₅ 烷基或 R¹ 和 R² 中有一個為氫原子而另一為 C₁-C₅ 烷基；

A 為具有二至四個碳原子之直鏈或支鏈烷撐；或是含氮之氧化物或光學異構物或可能之光學異構物的混合物或式 I 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽類或四級銨衍生物，其光學異構物或可能之光學異構物的混合物，及惰性固體或液態之藥學載體及／或輔助物質。

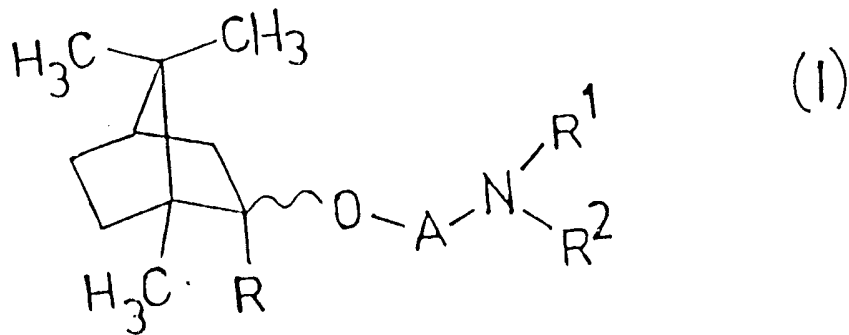
2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其含有 (1R, 2S, 4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環[2.2.1]庚烷或有關之藥學上可接受之酸加成鹽為活性成份。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其含有 (1R, 2S, 4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,

六、申請專利範圍

386222

1. 一種適用於抑制膽汁分泌之藥學組成物，其特徵在於其包含式 I 之雙環庚烷衍生物作為活性成份



其中

R 代表一個苯基或是苯甲基；

R¹ 和 R² 代表 C₁-C₅ 烷基或 R¹ 和 R² 中有一個為氫原子而另一為 C₁-C₅ 烷基；

A 為具有二至四個碳原子之直鏈或支鏈烷撐；或是含氮之氧化物或光學異構物或可能之光學異構物的混合物或式 I 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽類或四級銨衍生物，其光學異構物或可能之光學異構物的混合物，及惰性固體或液態之藥學載體及／或輔助物質。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其含有 (1R, 2S, 4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環[2.2.1]庚烷或有關之藥學上可接受之酸加成鹽為活性成份。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其含有 (1R, 2S, 4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,

六、申請專利範圍

7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷(E)-2-丁烯二酸酯為活性成份。

4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其含有
(1R,2S,4R)-(-)-2-苯甲基-3-(3'-二甲基胺基丙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷；

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯甲基-2-(2'-甲基-3'-二甲基胺基丙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷；

(1R,2S,4R)-(-)-2-苯基-2-(2'-甲基胺基乙基氧)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷；或

(1RS,2RS,4RS)-2-苯基-2-(2'-二甲基胺基乙氧基)-1,7,7-三甲基-雙環/2.2.1/庚烷；

藥學上可接受之酸加成鹽為活性成份。

5. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中藥學上可接受之酸加成鹽為(E)-2-丁烯二酸酯。

6. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其具有適用於口服，直腸或非經腸給藥之形式。

7. 如申請專利範圍第6項之藥學組成物，其具有藥錠，膠囊，糖衣錠，溶液，懸液，栓劑或注射溶液之形式。

8. 如申請專利範圍第7項之藥學組成物，其具有藥錠，膠囊或糖衣錠之形式，分別含有10至100毫克之活性成份。