

公告本

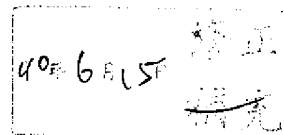
附件 2A

第 85109827 號專利申請案

中文說明書修正頁 民國 90 年 6 月修正

申請日期	85 年 8 月 13 日
案 號	85109827
類 別	A61K 31/54

A4
C4



(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 458776

一、發明 名稱	中 文	焦慮性精神官能症治療用醫藥組成物
	英 文	Pharmaceutical composition for the treatment of anxiety neurosis
二、發明 人	姓 名	(1) 三浦俊郎
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國山口縣宇部市上宇部ひらき台三-三-四
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 中外製藥股份有限公司 中外製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本 (2) 三浦俊郎 三浦俊郎
	住、居所 (事務所)	(1) 日本 (2) 日本 (1) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號 (2) 日本國山口縣宇部市上宇部ひらき台三-三-四
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治 (2)

458776

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC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
日本 1995 年 8 月 15 日 7-208048 ☒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)

本發明係有關一種焦慮性精神官能症治療劑，其特徵為含有 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽做為有效成份者，對治療恐慌障礙極有效之藥劑。

焦慮性精神官能症係以焦慮為主要症狀之廣義性精神官能症，1980年美國精神醫學會係將焦慮性精神官能症之以往觀念，分類為恐慌發作所引起之恐慌障礙，與全般性焦慮障礙，綜合其為 DSM - I I I。

現今，包含恐慌障礙在內，對此等焦慮性精神官能症，通常係以三環系抗憂鬱藥或苯并三氮草系抗焦慮藥進行治療，但由於三環系抗憂鬱藥會有效果表現遲緩，或出現抗膽素性副作用，又，苯并三氮草系抗焦慮藥則會有過度鎮靜，戒斷徵狀等副作用，除此外尚有藥物依賴性等問題，所以至今仍未有令人滿意之治療藥。

另一方面，N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯（俗名稱：尼可地爾：Nicorandil）係做為狹心症藥被市販之公知化合物，例如被記載於特開昭52 - 122373號公報。尼可地爾係除具有抗狹心症作用以外尚有幾種作用係為人所知者，例如特開昭53 - 9323號公報中係記載做為循環益疾病治療劑有效，又特開昭58 - 85819號公報中則記載具有支氣管擴張作用。更有特開昭63 - 152317號公報記載尼可地爾係對於腦缺血病變所引起之疾病做為治療劑極有用，並且在特開平3 - 101621號公報中則記載尼可地爾係做為去除羥基自由基極有用。惟以往此，尼可地爾為主甚至於類似於此

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (2)

之藥劑，從未有人知道對於治療恐慌障礙有效果。

如上述，以往被使用於焦慮性精神官能症，尤其恐慌障礙治療之三環系抗憂鬱藥係效果極為遲緩，還會有口渴、便秘、排尿困難等抗膽汁素作用引起之副作用，或更呈現嚴重之副作用等問題。又，苯并二氮草系抗焦慮藥則已知會有過度鎮靜、戒斷微狀、藥物依賴性、肌肉鬆弛作用等。為此極希望開發可預防恐慌發作、舒解或對續發之焦慮症可預防，舒解之藥物。

為此，本發明人係針對副作用少，對焦慮性精神官能症，尤其對恐慌障礙有效之藥劑深入再三研究，結果發現 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽不但對預防焦慮性精神官能症，對續發性之焦慮症亦極有效，逐而完成本發明。

本發明中藥效成份之 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯 (俗名：尼可地爾) 係做為狹心症治療藥被市販之化合物，使用於本發明時可以直接使用市販之尼可地爾錠劑或注射用製劑，亦可為依特開昭 5 2 - 1 2 2 3 7 3 號公報等所記載之方法製造者。

本發明中所用藥效成份之尼可地爾係可以與藥劑上可被容許之有機酸或無機酸形成為酸加成鹽，此等鹽亦不在本發明中使用。此類的酸加成鹽有例如鹽酸鹽、溴化氫鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、乙酸鹽、柳酸鹽、苯甲酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、二乙基乙酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、庚二酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (3)

、反丁烯二酸、順丁烯二酸、羥基丁二酸、胺基磺酸鹽、苯基丙酸鹽、葡糖酸鹽、抗環血酸鹽、異菸酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、己二酸鹽或苯磺酸鹽等。

本發明中所稱焦慮性精神官能症係指以焦慮為主要症狀之精神官能症而言者，通常以具「不明地煩躁」、「感到恐慌」、「坐立不安」等漠然不知所措之症狀為主體，可以定義為具有心悸亢進、手指顫抖、口渴、冒汗、頻尿、呼吸困難等症狀之疾病，又，恐慌障礙係以往被認為焦慮性精神官能症之一疾病，以反覆地恐慌發作做為其本質上特徵之障礙（疾病或症候群），除會有呼吸困難、心跳快速、冒汗、窒息感、知覺異常等症狀況外，還會有對死亡之恐怖、發瘋恐怖症狀之複數症狀的疾病。本發明之藥劑係對焦慮性精神官能症尤做為恐慌障礙之治療劑極有用者，不僅可治療此等疾病，這對治療，改善此等疾病所引起之上述症狀等亦極有用。

本發明中以尼可地爾或其鹽做為焦慮性精神官能症，尤其做為恐慌障礙治療劑使用時，最好係製劑為適當之劑型予以使用，例如可為錠劑、粉劑、顆粒劑、細粒劑、膠囊劑、注射劑、乳劑、懸濁劑、栓劑、經發吸收劑等製劑供予使用。

此種製劑可依例如特開昭 5 7 - 1 4 5 6 5 9 號公報、同 5 8 - 3 9 6 1 8 號公報、同 6 1 - 1 4 3 3 1 6 號公報、同 6 2 - 1 4 9 6 3 0 號公報、同 6 2 - 1 6 1 7 2 7 號公報、同 6 2 - 2 5 2 7 2 2 號公報、同

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (4)

6 2 - 2 5 2 7 2 3 號公報、同 6 3 - 2 7 0 6 2 4 號公報等所記載方法予以製造。具體言，錠劑可依例如在尼可地爾或其鹽中使其含有一種反丁烯二酸、草酸、柳酸、酒石酸、戊二酸、以及硬脂酸、棕櫚酸等常溫下為固體之飽和高級脂肪酸或十六烷醇、硬脂醇等飽和高級醇類、或二種以上此之混合物的方法，在尼可地爾或其鹽中混合反丁烯二酸及／或 D L - 色胺酸之方法等製造。

又，注射劑可以使用在尼可地爾或其鹽中含有檸檬酸、反丁烯二酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、酒石酸等有機酸之全集鹽的非溶依型注射劑。製造此等製劑時最好再配合賦形劑、散解劑、滑澤劑、結合劑、香料、著色劑等藥學上可容許之一般載體為宜。此類載劑可為例如乳糖、玉米澱粉、甘露糖醇、高嶺土、結晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、滑石、羧甲基纖維素鈉、無水磷酸氫鈣、碳酸鈣、檸檬酸鈣、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂等。

本發明中尼可地爾或其鹽之投藥量係視對象之病人狀態，體型、體質、年齡、性別、或投藥方法、劑型等而適當地選擇，通常經口投予時下限係自每日 1 m g ~ 1 5 m g，較佳係 5 ~ 1 0 m g 範圍，更佳係 7 . 5 m g 左右選擇，上限係每日 2 0 m g ~ 8 0 m g，較佳係 2 5 m g ~ 6 0 m g 範圍，更佳係 3 0 m g 左右，每日分為 4 項經口投予。又，非經口投予時投藥之下限係每日 0 . 1 m g ~ 1 2 m g 範圍，較佳係 0 . 5 m g ~ 6 m g 範圍，更佳

五、發明說明 (5)

係自 1 m g ~ 2 m g 範圍選擇，上限係每日 1 0 m g ~ 5 0 m g 範圍，較佳係 2 0 m g ~ 3 0 m g 範圍，更佳係 2 4 m g 左右，分 1 ~ 4 次投藥，亦可以每天持續靜脈注射 1 2 m g ~ 2 8 8 m g 。

本發明之尼可地爾製劑還可以加入一種以上之其他抗憂鬱藥、抗焦慮症藥或其他可容許之藥使用，又，亦可以與此等藥劑併用使用。

在此可用之抗憂鬱藥有例如鹽酸丙咪嗪 (imipramine hydrochloride)、鹽酸去鬱敏 (desipramine hydrochloride) 順丁烯二酸三丙咪嗪 (trimipramine maleate)、鹽酸氯丙咪嗪 (clomipramine hydrochloride) 鹽酸咪安舍林 (mianserin hydrochloride)、鹽酸阿米替林 (amitriptyline hydrochloride)、鹽酸馬略布替林 (malyptiline hydrochloride)、止嘔藥 (sulpiride)、依替唑侖 (etizolam)、胺甲醯氮草 (carbamazepine)、抗焦慮藥有例如阿爾唑侖 (alprazolam)、艾司他唑侖 (estazolam)、噁唑侖 (oxazolam)、苯甲二氮草 (diazepam) 等，其他藥劑還有例如三唑苯二氮草 (triazolam)、氟硝西泮 (flunitazepam)、苯巴比妥 (phenobarbital)、佐匹克隆 (zopiclone) 等安眠藥、乘暈寧 (dimenhydrinate)、鹽酸二苯哌啶丁醇 (difenidol hydrochloride) 等抗暈眩藥、鹽酸硫氮草酮 (diltiazem hydrochloride)、鹽酸硝苯吡啶 (nifedipine hydrochloride)、硝基甘油 (nitroglycerin)、硝酸異山梨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

醇 (isosorbide nitrate) 等血管擴張藥等。

以下舉製造例、實施例，更詳細說明本發明，惟本發明並不受此等所限制者。

製劑例 1 尼可地爾錠劑之製造

尼可地爾	10mg
硬脂酸	8mg
甘露糖醇	65.7mg
玉米澱粉	15mg
甲基纖維素	0.3mg
硬脂酸鎂	1mg
合計	100mg

以研鉢充分地混合 65.7mg 甘露糖醇，15g 玉米澱粉及 0.3g 甲基纖維素 SM-400 (信越化學公司製) 後加入水予以混捏。以 30 篩孔之篩子篩選混捏物後，於 45℃ 乾燥 3 小時。以 30 篩孔篩過整粒乾燥物，得造粒物。在塑膠袋中混合 10g 尼可地爾，8g 用 3 篩孔篩過之硬脂酸，81g 造粒物及 1g 硬脂酸鎂，以直徑 7mm 之模型，2000kg/cm² 之壓縮壓製成 1 錠重量 100mg 之錠法。

五、發明說明 (7)

製劑例 2 尼可地爾錠劑之製造

尼可地爾	10mg
硬脂醇	10mg
甘露糖醇	72.4mg
羧甲基纖維素鈣	5mg
羥丙基纖維素	1.6mg
硬脂酸鈣	1mg

合計	100mg
----	-------

以研鉢充分地混合 10 g 以 35 網孔篩過之硬脂醇，72.4 g 甘露糖醇，5 g 羧甲基纖維素鈣及 1.6 g 羥丙基纖維素 HPC-L（日本曹達公司製）後，加入水混捏。以 30 網孔篩將混捏物篩過後，於 40℃ 乾燥 5 小時。以 30 網孔篩過乾燥物徑整粒後得造粒物。在塑膠袋中混合 10 g 尼可地爾，89 g 造粒物及 1 g 硬脂酸鈣，以直徑 7 mm 模型用 2000 kg/cm² 之壓縮壓製錠為每錠重量 100 mg 之錠劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(8)

製劑3 尼可地爾錠劑之製造

尼可地爾	10mg
棕櫚酸	3mg
乳糖	82mg
羧甲基纖維素鈉	5mg

合計	100mg
----	-------

在塑膠袋中充分混合10g尼可地爾，3g以噴射粉碎機(microjetmill FS-4型：Seicin企業公司製)粉碎之棕櫚酸(平均粒徑 $1\sim 3\mu m$)、82g乳糖及5g羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol商標：FMC公司製)，以直徑7mm模型， $2000kg/cm^2$ 壓縮壓製錠為每錠100mg重之錠劑

製劑4 尼可地爾錠劑之製造

尼可地爾	10mg
乳糖	76.5mg
玉米澱粉	10mg
反丁烯二酸	3mg
硬脂酸鎂	0.5mg

合計	100mg
----	-------

五、發明說明 (9)

將 2 0 0 g 尼可地爾結晶，1 5 3 0 g 乳糖，2 0 0 g 玉米澱粉及 6 0 g 反丁烯二酸粉碎物（平均粒徑約 3 μ m）放入品川混合機中，混合 2 0 分鐘後加入 1 0 g 硬脂酸鎂，混合 1 分鐘。

以具備直徑 7 m m 之研鉢及平面狀搗棒之單發打錠機，以總壓約 1 噸壓縮成形為每錠 1 0 0 m g 之錠劑。

製劑例 5 尼可地爾膠囊劑之製造

尼可地爾	10mg
甘露糖醇	44mg
羧甲纖維素鈣	5mg
柳酸	40mg
硬脂酸鈣	1mg

合計	100mg
----	-------

在塑膠袋中均勻地混合 2 0 0 g 尼可地爾結晶，8 8 0 g 甘露糖醇、1 0 0 g 羧甲基纖維素鈣，8 0 0 g 柳酸結晶及 2 0 g 硬脂酸鈣以輥壓機處理，以 1 0 網孔篩子整粒後得壓縮顆粒。填充 1 0 0 m g 此壓縮顆粒於 3 號膠囊。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (10)

製劑例 6 尼可地爾顆粒劑之製造

尼可地爾	50mg
甘露糖醇	920mg
草酸	10mg
玉米澱粉	20mg

合計	1000mg
----	--------

將 100 g 尼可地爾結晶，1840 g 甘露糖醇及 20 g 草酸放入品川混合機中混合 20 分鐘後，加入 400 g，10% 玉米澱粉糊、混捏 10 分鐘。以裝備直徑 1.0 mm 網之圓筒顆粒機使此混捏物成為顆粒。以層段型乾燥機，於 50℃ 乾燥 4 小時此顆粒，以 10 網孔篩子整粒。

製造例 7 尼可地爾凍結乾燥製劑之製造

將 0.2 g 尼可地爾，0.5 g 檸檬酸鈉，3 g 甘露糖醇溶解於 10 ml 注射用蒸餾水，無菌過濾此溶液後，在小藥瓶中各裝入 1 ml，依常法凍結乾燥，得凍結乾燥製劑。

實施例 1

Y N，男，57 歲，上班族

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紅

五、發明說明 (11)

家族病歷並無特予記載之病。以往曾患有多發性腦梗塞、焦慮性精神官能症、高血壓症，1993年9月被診斷為多發性腦梗塞，從此極度焦慮不安，服用依替唑侖 (etizolam)。同年11月安靜時出現心悸，次年3月開始有胸部壓迫感，暈眩、腳步不穩、心悸、窒息感、熱噪、對死亡恐怖、對發狂恐怖，更有焦慮感，不舒適感出現。轉介受診精神科被診斷為焦慮性精神官能症，除以往服用之依替唑侖 (etizolam) 以外，再接受精安定劑 (止吧靈 : sulpiride)、抗暈眩劑 (二苯哌啶丁醇 : difenidol)、降血壓劑 (尼群地平 : nitrendipine) 之藥物治療。用藥多種經治療亦無法減輕症狀，除再三發作以外，晚上亦無法入睡，繼續藥物療法，亦試以心理治療，惟每個月均會出現4~5次發作，亦引起預期焦慮。

自1994年5月由精神科轉介做胸痛發作之詳細檢查，來院受診時除服用5片依替唑侖以外，還服用氟哌啶醇 (haloperidol)、依德明酮 (idebenone)、噻氯匹定 (ticlopidine)。受診時血壓係140 / 86

(mm Hg)、心跳數90 (拍 / 分鐘)、血液生化學上檢查均在正常值範圍。當初疑為冠狀攣縮性狹心症，所以追加處方令其內服1片持續性Ca拮抗藥 (100 mg 鹽酸硫氮革酮 : diltiazem HCl 膠囊)、經2個月觀察，結果未減少焦慮感或發作次數。為此自同年7月開始進加服用3片5 mg 尼可地爾製劑。投藥後因可能由尼可地爾製劑引起頭痛，乃在其後暫停服用。惟經病人自認服用尼可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

地爾時病況已有所改善之投訴，自9月起再開始服用尼可地爾。其後不但未再發作，而且焦慮感亦消失，以往無法減少服用量之依替唑侖亦可減到半量。自1995年4月停止服用硫氮草酮，以每天投予7.5mg尼可地爾，觀察其經過，結果經2個月後完全未再發作，亦不具有焦慮感。

實施例2

BT，男，63歲，無職業，

有家族性糖尿病，本人亦被指出具糖尿病，除食物療法以外，還有服用糖尿病治療藥之病歷。每月抽30支香煙做為嗜好。

1982年10月，12月頭痛，繼而引起胸痛等於各種症狀約持1個月，所以施予對心導管檢查，冠狀動脈造影，但均未是異常。於1993年2月進行麥角新鹼(ergonovine)負荷試驗，發作時之心電圖未欠有任何異常。

1993年1月深衣胸痛發作，舌下服用2片硝酸異山梨糖醇，30分鐘後發作消失，再由心臟超音波檢查圖，Holter心電圖精密檢查，但亦未見任何異常。其後接受緩釋性Ca拮抗藥，緩釋性硝酸異山梨糖醇之治療，但每月均有2~3次發作。另外於同年5月則每月有4次之硝基甘油抵抗性發作。其後又頻發肩酸痛引起之胸痛、頭痛、暈眩感，所以於同年6月住院，施行運動負荷試驗，乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

鹽膽鹼負荷試驗，心導管檢查，亦未見到冠狀動脈疾病。住院中大約每 2 日一次，發作 20 分鐘～25 分鐘，但由於發作時之心電圖，心臟超音波圖均正常，用硝酸葉之舌片亦不易解消其胸痛，所以斷定並非狹心症。另外，腹部超音波圖亦未見異常被診斷為心臟神經症，開精神安定劑藥依替唑侖 (etizolam) 予以服用。

1995 年 2 月胸痛引起各種症狀，即使服用硝基甘油舌片亦無法消失症狀，乃到本院門診。發作時心電圖均正常，驗血結果雖有膽固醇稍重數值，但其他均未見異常。開出 2 片持續性 Ca 拮抗藥 (100 mg 硫氮革酮膠囊) 及 15 mg / 日尼可地爾，結果發作完全消失。同年 5 月停止服用持續性 Ca 拮抗藥，僅以 15 mg / 日尼可地爾觀察經過，迄今已 2 個月均未見發作。

實施例 3

MI，男，44 歲，上班族

家族並無特殊症歷，有高血壓症接受降壓劑 (哌唑嗪 prazosin) 之治療。每日抽 30 支香煙為其嗜好。

自 1993 年 3 月並無特別原因，每月 3～4 次有暈眩後引起心悸、胸部苦悶、喘息性呼吸症狀等，約持續 1～2 小時，自然痊癒。

1995 年 4 月來院受診時之血壓係 130 / 80 (mmHg)、心跳數 70 (拍 / 分鐘) 血液之生化學檢查均在正常範圍，又，胸部 X 線攝影、心電圖均未見心肺功

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明 (14)

能之異常。心電圖雖可見到有竇性心動快速但卻未見有缺血性變化，所以否定認為非狹心症，又，甲狀腺功能亦正常，所以診斷其係恐慌發作所引起之焦慮性精神官能症。開始投予 $7.5 \text{ mg} / \text{日}$ 之尼可地爾後焦慮感消失，其後觀察 2 個月，均從未再發作，未併用其他藥。

實施例 4

S I，男，54 歲，上班族

家族無特殊病歷，患有皮膚澱粉樣變性症，高血壓症，接受降壓劑（依那接布利：enalapril）之治療。單身赴大阪不與家人住在一起，但自 1995 年 3 月起在洗臉時感到胸部有壓迫感，繼而出現發冷、喘息性呼吸症狀、窒息感、焦慮感，持續 30 分鐘。其後一個月有 5 次同樣發作，所以請假回故居，並來院治療。

1995 年 5 月受診時血壓係 $206 / 110$ (mmHg)、心跳數 70 (拍/分鐘)。血液之生化學上檢查均未見異常，胸部 X 光照射、心電圖、超音波均正常，所以斷定並非狹心症，診斷為恐慌發作所引起之焦慮性精神官能症。

開始投予 $15 \text{ mg} / \text{日}$ 尼可地爾，經過 2 個月觀察，其間未見發作，焦慮感消失，恢復上班。又，高血壓症方面則同時併用 1 片降壓劑（5 mg 依即拉布利），其他則未併用其他藥。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (15)

實施例 5

T I , 男 , 4 3 歲 , 教師

家族病歷，以往病歷均無，但係軔性氣質。1994年留學美國時發生胸痛、胸部不適感、發冷、不眠、焦慮感、心悸、喘息、急促呼吸，對死亡之恐怖等症狀，經循環益事門醫生治療、心電圖、運動負荷試驗、心臟超音波圖均未見異常，所以被診斷為焦慮精神官能症。其後以依替唑侖 (etizolam) 藥物治療，但症狀未消失。同年12月歸國後亦每月發作1~2次，同時加深焦慮感。

1995年1月，4月，6月往本院急診處求診，雖在心電圖上有竇性心動快速症狀，未見缺血變化，所以被認無心臟疾病。

1995年6月受診時之血壓係130 / 80 (mm Hg)、心跳數係95 (拍 / 分鐘)、血液之生化學上檢查，甲狀腺功能均在正常範圍內，又，Holter心電圖精密檢查係發作時有120~140 (拍 / 分鐘) 之快速心動，但無缺少性變化。所以仍被診斷為因恐慌發作引起之焦慮性精神官能症。在此雖被推薦服用精神安定劑 (依替唑侖)，抗焦慮藥 (阿爾唑侖 alprazolam)，但由於服用依替唑侖時身體會變得無力，所以不多服用，又服用阿爾唑侖時會想睡，所以只在入睡 before 服用。為此停止服用依替唑侖，除服用阿爾唑侖以外再加入7.5 mg / 日之尼可地爾，其後發或焦慮感完全消失，恢復上班。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紅

五、發明說明 (16) 產業上之可利用性

面常對恐慌障礙為主之焦慮障礙係以三環系抗憂鬱藥，苯并二氮草系抗焦慮藥進行藥物治療，但由效果緩慢，還會有嚴重之副作用發生的危險性，藥物依賴性等，安全性上顧慮。與之相比，本發明中所揭示之藉尼可地爾予以治療焦慮性精神官能症的發明係安全上之問題少，且可以快速奏效，乃為理想之焦慮性精神官能症治療劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

焦慮性精神官能症治療用醫藥組成物

本發明有關之 N - 2 (2 - 羥乙基) 菸鹼醯胺硝酸酯或其鹽係可以預防或舒解焦慮精神官能症或恐慌障礙，或預防或舒解續發之焦慮症。此化合物或其鹽係副作用極少且具有速效性者。

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

N-(2-Hydroxyethyl)nicotinamide nitrate or its salt prevents or ameliorates anxiety neurosis or panic disorder, or the following anxiety. This compound or its salt has few side effects and exhibits immediate action.

六、申請專利範圍

第 85109827 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 6 月修正

1. 一種焦慮性精神官能症治療用醫藥組成物，其特徵為含有 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽做為有效成份。

2. 一種恐慌障礙治療用醫藥組成物，其特徵為含有 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽做為有效成份。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

公告本

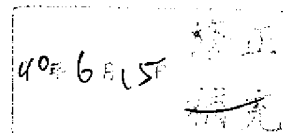
附件 2A

第 85109827 號專利申請案

中文說明書修正頁 民國 90 年 6 月修正

申請日期	85 年 8 月 13 日
案 號	85109827
類 別	A61K 31/54

A4
C4



(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 458776

一、發明 名稱	中 文	焦慮性精神官能症治療用醫藥組成物
	英 文	Pharmaceutical composition for the treatment of anxiety neurosis
二、發明 人	姓 名	(1) 三浦俊郎
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國山口縣宇部市上宇部ひらき台三-三-四
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 中外製藥股份有限公司 中外製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本 (2) 三浦俊郎 三浦俊郎
	住、居所 (事務所)	(1) 日本 (2) 日本 (1) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號 (2) 日本國山口縣宇部市上宇部ひらき台三-三-四
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治 (2)

五、發明說明(1)

本發明係有關一種焦慮性精神官能症治療劑，其特徵為含有 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽做為有效成份者，對治療恐慌障礙極有效之藥劑。

焦慮性精神官能症係以焦慮為主要症狀之廣義性精神官能症，1980年美國精神醫學會係將焦慮性精神官能症之以往觀念，分類為恐慌發作所引起之恐慌障礙，與全般性焦慮障礙，綜合其為 DSM - I I I。

現今，包含恐慌障礙在內，對此等焦慮性精神官能症，通常係以三環系抗憂鬱藥或苯并三氮草系抗焦慮藥進行治療，但由於三環系抗憂鬱藥會有效果表現遲緩，或出現抗膽素性副作用，又，苯并三氮草系抗焦慮藥則會有過度鎮靜，戒斷徵狀等副作用，除此外尚有藥物依賴性等問題，所以至今仍未有令人滿意之治療藥。

另一方面，N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯（俗名稱：尼可地爾：Nicorandil）係做為狹心症藥被市販之公知化合物，例如被記載於特開昭 5 2 - 1 2 2 3 7 3 號公報。尼可地爾係除具有抗狹心症作用以外尚有幾種作用係為人所知者，例如特開昭 5 3 - 9 3 2 3 號公報中係記載做為循環益疾病治療劑有效，又特開昭 5 8 - 8 5 8 1 9 號公報中則記載具有支氣管擴張作用。更有特開昭 6 3 - 1 5 2 3 1 7 號公報記載尼可地爾係對於腦缺血病變所引起之疾病做為治療劑極有用，並且在特開平 3 - 1 0 1 6 2 1 號公報中則記載尼可地爾係做為去除羥基自由基極有用。惟以往此，尼可地爾為主甚至於類似於此

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍

第 85109827 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 6 月修正

1. 一種焦慮性精神官能症治療用醫藥組成物，其特徵為含有 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽做為有效成份。

2. 一種恐慌障礙治療用醫藥組成物，其特徵為含有 N - (2 - 羥乙基) 菸鹼鹽胺硝酸酯或其鹽做為有效成份。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線