



- (21)申請案號：107112694 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 13 日
- (51)Int. Cl. : *A61K31/44 (2006.01)* *C07D213/56 (2006.01)*  
*A61P25/20 (2006.01)* *A61P17/04 (2006.01)*
- (30)優先權：2017/08/31 南韓 10-2017-0110629  
 2018/04/12 南韓 10-2018-0042811
- (71)申請人：南韓商愛茉莉太平洋股份有限公司(南韓)AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)  
 南韓
- (72)發明人：崔季英 CHOI, GYEYOUNG (KR)；南賢真 NAM, HYUNJIN (KR)；朴美英 PARK, MIYOUNG (KR)；鄭京美 JUNG, KYOUNGMI (KR)；李知海 LEE, JIHAЕ (KR)；  
 崔昌洵 CHOI, CHANG SOON (KR)；朴永鎬 PARK, YOUNGHO (KR)；盧鐘和 ROH, JONG HWA (KR)；朴恩實 PARK, EUNSIL (KR)；朴題弘 PARK, JAEHONG (KR)；申光炫 SHIN, KWANGHYUN (KR)；禹柄英 WOO, BYOUNG YOUNG (KR)；李玓和 LEE, KIWAH (KR)；趙原慶 CHO, WONKYUNG (KR)；崔俊鎬 CHOI, JOONHO (KR)
- (74)代理人：葉璟宗；卓俊傑
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：5 共 27 頁

## (54)名稱

組成物在製備治療睡眠障礙的藥劑的用途

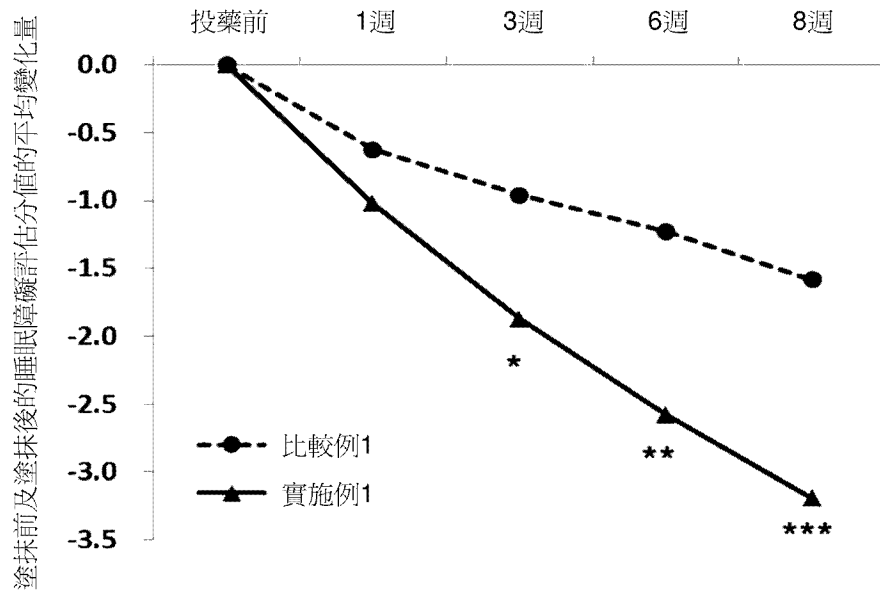
USE OF COMPOSITION FOR PREPARING DRUG FOR TREATING SLEEP DISTURBANCE

## (57)摘要

本發明是有關於一種包括(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺醯胺基-苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯醯胺作為有效成分的睡眠障礙預防或治療用組成物，本發明的組成物可有效且穩定地預防或治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

The invention relates to a composition for preventing or treating sleep disturbance which includes (R)-N-[1-(3,5-difluoro-4-methanesulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-trifluoromethyl-pyridine-3-yl)-acrylamide as an active ingredient. The composition of the invention can effectively and safely prevent or treat the sleep disturbance caused by atopic dermatitis.

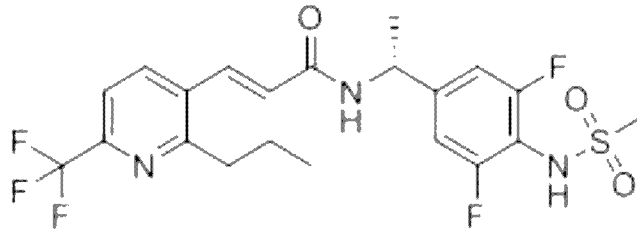
指定代表圖：



\*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$  vs. 媒劑；雙樣本t-檢驗

【圖1】

特徵化學式：



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用來預防以及治療睡眠障礙的組成物

【英文發明名稱】 COMPOSITION FOR PREVENTING OR  
TREATING SLEEP DISTURBANCE

### 【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種含有 TRPV1 拮抗劑的組成物的睡眠障礙預防或治療功效。

### 【先前技術】

【0002】 睡眠障礙通常表現於包括兒童在內的患有異位性皮膚炎 (Atopic Dermatitis, AD) 的患者。睡眠障礙表現於約 47% 至 60% 左右的患有異位性皮膚炎的患者，其是不僅使患者本人的生活品質下降，而且使家人的生活品質下降的主要因素。已知睡眠障礙對不穩定的神經功能、注意力缺乏、感情及行動障礙產生影響，進而對兒童患者的身高增長方面產生影響 (非專利文獻 001)。至今未明確地揭露異位性皮膚炎患者產生睡眠障礙的病理學機制，其治療對策大部分是基於專家的個別意見而實現。

【0003】 第 1 代抗組織胺劑最常用於調節睡眠障礙。然而，於投予 4 天至 7 天後，大部分產生耐受性而無法發揮效果，因此其使用存在極限。作為其他治療法，提出有苯二氮呋、水合三氯乙醛及氯壓定等，但其治療作用未得到充分地驗證。特別是，苯二氮呋有於表現耐受性及使用中斷時睡眠障礙更嚴重之虞。包括肌肉

鬆弛或記憶障礙等的副作用，特別是於使用於兒童時存在負擔。

**【0004】** 促進睡眠且具有免疫調節及抗氧化能力的褪黑激素為有希望的治療劑。然而，仍需要一種可調節患有異位性皮膚炎的患者睡眠障礙的穩定且有效的方法。

**【0005】** [先前技術文獻]

[非專利文獻]

Chang YS 等人，患有異位性皮膚炎的兒童的睡眠障礙機制及晝夜節律與褪黑激素的作用 (Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and melatonin.)，國際分子科學雜誌 (Int J Mol Sci.)，2016; 17(4):462

**【發明內容】**

**【0006】** [發明欲解決的課題]

**【0007】** 本發明者等人於對可有效地治療睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的方法進行研究時，出乎意料地於臨床上確認到如下情形而完成本發明：特定的香草素受體拮抗劑化合物（瞬間受體電位香草素亞型 1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) 拮抗劑 (antagonists)，TRPV1 拮抗劑) 可非常有效且穩定地治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

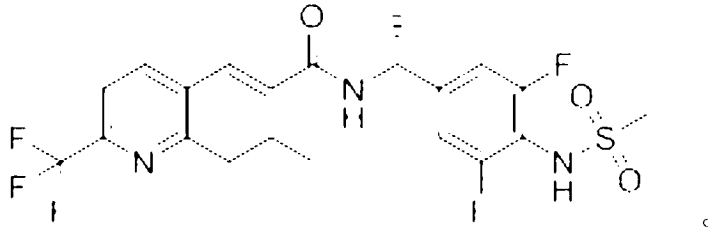
**【0008】** 本發明的目的在於提供一種可有效且穩定地治療睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的藥學組成物及方法。

**【0009】** [解決課題的手段]

**【0010】** 為了達成上述目的，本發明提供一種包括以下述化學式 1

表示的化合物作為有效成分的睡眠障礙預防或治療用藥學組成物。

<化學式 1>



【0011】 另外，本發明提供一種包括利用上述藥學組成物應用至包括人類在內的哺乳動物的皮膚的步驟的因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的預防或治療方法。

【0012】 另外，本發明提供一種用以製備睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的預防或治療用醫藥品的上述藥學組成物的用途。

【0013】 [發明效果]

【0014】 本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物可有效且穩定地預防或治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖 1 是表示塗抹實施例 1 及比較例 1 的組成物之前及之後的睡眠障礙評估分值的平均變化量的圖表。

圖 2a 及圖 2b 是於進行實驗例 1 的經皮投予時體溫變化的臨床前實驗結果，圖 1a 是經皮投予作為 TRPV1 拮抗劑的 AMG517 化合物（Amgen 公司）時的體溫變化結果，圖 2b 是表示經皮投予化學式 1 的化合物時的體溫變化結果的圖表。

圖 3a 及圖 3b 是於進行實驗例 1 的經口投予時體溫變化的臨床前實驗結果，圖 3a 是經口投予作為 TRPV1 拮抗劑的 AMG517 化合物（Amgen 公司）時的體溫變化結果，圖 3b 是表示經口投予化學式 1 的化合物時的體溫變化結果的圖表。

圖 4a 及圖 4b 是於本發明的異位性皮膚炎預防或治療用組成物的劑型形態發生變化的情形時表現出的異位性皮膚炎症狀的變化的實驗結果，圖 4a 是於以乙醇媒劑形態應用組成物的情形時測定異位性症狀的程度的圖表，圖 4b 是於以乳霜媒劑形態應用組成物的情形時測定異位性症狀的程度的圖表。

圖 5a 及圖 5b 是於本發明的異位性皮膚炎預防或治療用組成物的劑型形態發生變化的情形時表現出的免疫球蛋白（Immune globulin, Ig）E 抗體表現量的變化的實驗結果，圖 5a 是於以乙醇媒劑形態應用組成物的情形時測定 IgE 抗體表現量的圖表，圖 5b 是於以乳霜媒劑形態應用組成物的情形時測定 IgE 抗體表現量的圖表。

### 【實施方式】

【0016】 以下，為了有助於理解本發明，更詳細地對本發明進行說明。

【0017】 本說明書及發明申請專利範圍中所使用的用語或詞語不應限定地解釋為通常的含義或詞典中的含義，發明者為了以最佳方法說明其自身的發明，僅應立足於可適當地定義用語的概念的原則而解釋為符合本發明的技術思想的含義與概念。

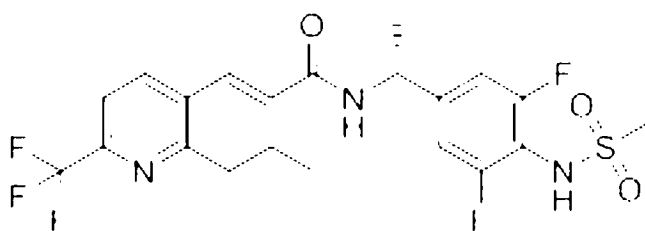
【0018】 本發明提供一種可藉由投予給表現出睡眠障礙、因通常

的皮膚疾病引起的睡眠障礙、具體而言為因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的患者而預防或治療睡眠障礙的組成物。另外，提供一種藉由調節本發明的組成物對睡眠障礙患者的具體的投予方法及投予劑量等的次數而安全且有效地預防或治療睡眠障礙的方法。

【0019】通常，已知異位性皮膚炎等皮膚疾病患者因如擦傷 (Excoriation)、鱗屑 (Scaling)、浮腫 (Edema) 及紅斑 (Erythema) 的症狀及 IgE 抗體表現量增加而誘發瘙癢症，故導致睡眠障礙，因此，可藉由減少如上所述的異位性皮膚炎症狀與 IgE 抗體表現量，以緩和瘙癢症且改善睡眠障礙。

【0020】本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物包括以下述化學式 1 表示的化合物作為有效成分。

<化學式 1>



【0021】以上述化學式 1 表示的化合物作為 TRPV1 拮抗劑而對可藉此治療的疾病、例如痛症、瘙癢、慢性炎症皮膚疾病等有效。於國際公開 WO2008/013414 號中詳細地揭示有本發明的化學式 1 的化合物、其製備方法及香草素受體拮抗活性，上述文獻所揭示的所有內容以參照形式包括於本發明。

【0022】於本發明中，化學式 1 的化合物的母化合物當然包括藥學上容許的所有鹽。作為其示例，包括 (1) 由無機酸形成的酸加成鹽或由有機酸形成的酸加成鹽 (acid addition salt)；或 (2) 於取代存在於母化合物的酸性質子時形成的鹽。

【0023】相對於總組成物，可包括 0.1 重量%至 1.5 重量%的本發明的睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙預防或治療用組成物的有效成分（即，上述化學式 1 的化合物）。於以上述化學式 1 表示的化合物的含量處於上述範圍內時，可確保預防及/或治療異位性皮膚炎的最大功效。

【0024】本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物的較佳投予對象為患有異位性皮膚炎的患者，其是伴隨有睡眠障礙的患者。

【0025】具體而言，本發明的睡眠障礙患者可為視覺類比標度（Visual Analogue Scale，VAS）分值为 3 至 10 的患者。

【0026】VAS 是患者可將針對睡眠障礙等症狀的自身不適感等級化而表現出的連續等級標度。於考慮最近 3 天的症狀時，可將睡眠障礙程度定量化成 0 至 10 之間的數值，VAS 分值为 0 的情形意味著無睡眠障礙，10 意味著如完全無法入眠的最嚴重睡眠障礙。

【0027】本發明的睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙預防或治療用組成物可經口投予或經皮投予，但較佳為經皮投予。

【0028】本發明的組成物藉由簡單地應用至皮膚（經皮投予）而表現出優異的睡眠障礙治療效果。

【0029】本發明的化學式 1 的化合物應用至皮膚，因此，亦可對因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙表現出優異的治療效果及緩和效果。

【0030】另一方面，因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的原因或其病理機制及彼此間的關係至今未充分地獲知，由 TRPV1 拮抗作用對異位性皮膚炎患者產生的睡眠障礙治療效果、特別是藉由經皮

投予實現的治療效果至今未得到確認。

【0031】 本發明的組成物即便僅按照 1 天 2 次應用至皮膚，亦表現出優異的睡眠障礙治療效果，通常於持續使用 2 週以上、特別是 3 週以上、較佳為 3 週至 8 週時，表現出非常優異的睡眠障礙治療效果。

【0032】 另外，上述皮膚外用組成物的 1 次投予量根據患者的狀態、體重、疾病程度、組成物形態、投予路徑及時間而不同，但塗抹量是按照患者的食指末關節長度擠出一行乳霜時的劑量（1 手指頭單位（1 finger-tip unit, FTU），0.5 g）相當於塗抹至患者的手掌尺寸的 2 倍面積（～體表面積（Body Surface Area, BSA）的 2%）的 1 次適量。考慮到如上所述的異位性皮膚炎患者的症狀的程度與投予方法，於 5%至 30%的 BSA 病變的患者的情形時，較佳為可為 25 mg 至 150 mg，可考慮病變的大小、形態、症狀程度、年齡而於上述 1 天投予量的範圍內適當地調節來進行投予。此時，BSA（體表面積）是指病變部位的面積。

【0033】 本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物特別是可製劑化成皮膚外用劑，較佳為可製劑化成乳霜、凝膠、貼片、噴霧劑、軟膏劑、硬膏劑、洗劑、擦劑、糊劑、泥敷劑、精華、敷片、粉末、油、蠟、噴霧、糊劑（paste）、溶液、懸浮液、乳濁液或香皂。

【0034】 另一方面，根據所期望的劑型，於不損害以上述化學式 1 表示的化合物的效果的範圍內，可更包括各種公知的成分，根據一具體例，可更包括選自由載體、乳化劑、保濕劑、皮膚調節劑、界面活性劑、螯合劑、抗氧化劑、殺菌劑、穩定劑及其等任意的組合所組成的族群中的添加劑。

【0035】 作為上述載體，可包括如動物纖維、植物纖維、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、氧化矽、滑石、氧化鋅、乳糖、氧化矽、氫氧化鋁、矽酸鈣、聚醯胺粉、水、乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-乙二醇丁醚油、甘油脂肪族酯、聚乙二醇、液態稀釋劑、乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酯及聚氧乙烯山梨醇酐酯的懸浮劑、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂或黃耆膠、脂肪族醇硫酸酯、脂肪族醇醚硫酸酯、磺基琥珀酸單酯、羥乙基磺酸酯、咪唑鎊衍生物、甲基牛磺酸酯、肌胺酸酯、脂肪酸醯胺醚硫酸酯、烷基醯胺甜菜鹼、脂肪族醇、脂肪酸甘油酯、脂肪酸二乙醇醯胺、植物性油、羊毛脂衍生物或乙氧基化甘油脂肪酸酯等，但並不限定於此。

【0036】 作為上述保濕劑，有甘油、硬脂酸甘油酯等，但並不限定於此。

【0037】 作為上述皮膚調節劑，有環甲聚矽氧烷、聚二甲基矽氧烷等，但並不限定於此。

【0038】 作為上述界面活性劑，可列舉聚氧乙烯-山梨醇酐-脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪酸酯類、山梨醇酐脂肪酸酯類、聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物、鯨蠟硬脂基葡萄糖苷及單/二甘油酯等，但並不限定於此。

【0039】 作為上述螯合劑，有乙二胺四乙酸鈉（EDTA）、 $\alpha$ -羥基脂肪酸、乳鐵蛋白、 $\alpha$ -羥酸、檸檬酸、乳酸、蘋果酸、膽紅素、膽綠素（biliverdin）等，但並不限定於此。

【0040】 作為上述抗氧化劑，可列舉丁基羥基茴香醚、二丁基羥

基甲苯或沒食子酸丙酯等，但並不限定於此。

【0041】 除此之外，作為可調配至上述皮膚外用組成物的成分，有 pH 值調節劑、塑化劑、助溶劑、凝膠化劑、結合劑、等張劑、鎮痛劑、保存劑、分散劑、失透劑、抗氧化劑、滲透壓調節劑、消泡劑、潤濕劑、增黏劑、黏著劑、屏蔽劑、著色劑、著香劑、成膜劑、懸浮劑、揮發抑制劑、吸附劑、油脂成分、潤膚劑、有機顏料及無機顏料、有機粉體、紫外線吸收劑、酒精、血行促進劑、冷感劑、止汗劑等。

【0042】 本發明的皮膚外用組成物較佳為可為如下水中油（O/W）乳液形態：

- （1）包括上述化學式 1 的化合物作為藥物；
- （2）包括選自由纖維素類聚合物或乙烯吡咯啉酮類聚合物所組成的族群中的一種以上的成分作為穩定劑；
- （3）包括選自由二乙二醇單乙醚、聚乙二醇、吡咯啉酮-2 及二甲基亞碲所組成的族群中的一種以上的成分作為溶劑；
- （4）包括水作為水相成分；
- （5）包括選自由 PEG-30 氫化蓖麻油、重鏈三甘油酯、鯨蠟硬脂醇、角鯊烷及環甲聚矽氧烷所組成的族群中的一種以上的成分作為油相成分；
- （6）包括選自由聚氧乙烯-山梨醇酐-脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪酸酯類、山梨醇酐脂肪酸酯類、聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物、鯨蠟硬脂基葡萄糖苷及單/二甘油酯所組成的族群中的一種以上的成分作為界面活性劑；及
- （7）包括選自由三仙膠、明膠、結冷膠、角叉菜膠及卡波姆

所組成的族群中的一種以上的成分作為增黏劑。

**【0043】** 作為本發明的組成物中的藥物，上述化學式 1 的化合物的含量可為組成物整體重量的 0.1 重量%至 1.5 重量%。作為穩定劑，纖維素類聚合物或乙烯吡咯啉酮類聚合物的含量可為組成物整體重量的 1 重量%至 5 重量%。上述溶劑的含量可為組成物整體重量的 5 重量%至 20 重量%。上述水相的含量可為組成物整體重量的 45 重量%至 90 重量%。上述油相的含量可為 5 重量%至 30 重量%。上述界面活性劑的含量可為 1 重量%至 10 重量%。上述增黏劑可為 0.01 重量%至 5 重量%。

**【0044】** 如上所述的本發明的組成物於如下所述般按照 1 天 2 次對表現出睡眠障礙的 97 名輕度及中度異位性皮膚炎患者經皮投予 8 週，結果與 49 名安慰劑組相比，於投入實施例 1 的 48 名試驗組中表現出統計顯著的優異的睡眠障礙改善效果（參照實驗例 1）。藉此可確認到如下情形：本發明的含有化學式 1 的化合物作為有效成分的組成物僅藉由經皮投予即可有效且穩定地治療睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

**【0045】** 以下，為了有助於理解本發明而提出較佳的實施例，但下述實施例僅用以例示本發明，應明白可於本發明的範疇及技術思想範圍內實施各種變更及修正，此種變更及修正當然亦屬於隨附的發明申請專利範圍。

**【0046】 實施例 1: 本發明的包括化學式 1 的化合物的藥學組成物的製備**

**【0047】** 按照如下述表 1 所示的組成製備含有化學式 1 的化合物的乳霜劑型的皮膚外用組成物。具體而言，首先於 65°C 下將記載

於下述表 1 的組成的油相與水相乳化，之後投入溶解於作為基劑的聚乙二醇（PEG400，Merck 公司）的化學式 1 的化合物的溶液。此後，投入增黏劑與添加劑並進行均質化，之後冷卻至 35°C 來製備乳霜劑型的皮膚外用組成物。

**【0048】 比較例 1：實施例 1 的安慰劑組（不包括化學式 1 的化合物）組成物的製備**

**【0049】** 不使用化學式 1 的化合物，除此之外，按照與下述表 1 相同的組成而藉由與實施例 1 所揭示的內容相同的方法製備乳霜劑型的皮膚外用組成物。

**【0050】 [表 1]**

單位：重量 %	成分	實施例 1	比較例 1
油相	重鏈三甘油酯	4.5	4.5
	鯨蠟硬脂醇	3.5	3.5
	環甲聚矽氧烷	4.5	4.5
界面活性劑	聚山梨醇酯 60	1.5	1.5
	單/二甘油酯	1.5	1.5
增黏劑	卡波姆	0.25	0.25
有效成分	化學式 1 的化合物	1	0
水相	純化水	剩餘量	剩餘量
基劑	PEG400	10	10
穩定劑	羥丙甲纖維素 (Hypromellose) 2910	2.5	2.5
添加劑	防腐劑、中和劑、色素、香料	適量	適量

**【0051】 劑型例 1：凝膠**

**【0052】** 根據下述表 2 的組成而藉由通常的方法製備本發明的包括化學式 1 的化合物的凝膠。

## 【0053】 [表 2]

成分	重量%
化學式 1 的化合物	1
PEG400	10
羥丙甲纖維素 2910	2
$\alpha$ -酮戊二酸	1.0
菸鹼醯胺	1.0
$\beta$ -1,3-葡聚糖	0.1
乙二胺乙酸鈉	0.05
甘油	5.0
羧乙烯聚合物	0.3
乙醇	5.0
三乙醇胺	0.3
防腐劑、香料	0.1
純化水	剩餘量

## 【0054】 劑型例 2：軟膏劑

【0055】 根據下述表 3 的組成而藉由通常的方法製備本發明的包括化學式 1 的化合物的軟膏劑。

## 【0056】 [表 3]

成分	重量%
化學式 1 的化合物	1
PEG400	10
羥丙甲纖維素 2910	2.5
$\alpha$ -酮戊二酸	1.0
菸鹼醯胺	1.0
$\beta$ -1,3-葡聚糖	10.0
蜂蠟	10.0
聚山梨醇酯	5.0
PEG60 氫化蓖麻油	2.0
山梨醇酐倍半油酸酯	0.5
凡士林	5.0
液態石蠟	10.0
角鯊烷	5.0
乳油木果油	3.0
辛酸/癩酸三甘油酯	5.0
甘油	10.0
丙二醇	10.2
三乙醇胺	0.2
防腐劑、香料	0.1
純化水	剩餘量

**【0057】 劑型例 3：洗劑**

**【0058】** 根據下述表 4 的組成而藉由通常的方法製備本發明的包括化學式 1 的化合物的洗劑。

**【0059】 [表 4]**

成分	重量%
化學式 1 的化合物	1
PEG400	10
羥丙甲纖維素 2910	2
乳油木果油	3.0
辛酸/癩酸三甘油酯	5.0
聚山梨醇酯	3.0
甘油	10.0
丙二醇	10.2
三乙醇胺	0.2
防腐劑、香料	0.1
純化水	剩餘量

**【0060】** 以上，雖藉由限定的實施例與圖式對本發明進行了說明，但本發明並不限定於此，當然可由在本發明所屬的技術領域內具有常識者於本發明的技術思想與隨附的發明申請專利範圍的等同範圍內實現各種修正及變形。

**【0061】 實驗例 1:藉由實施例 1 及比較例 1 的組成物實現的睡眠障礙治療效果的比較**

**【0062】** 實施用以評估藉由分別於實施例 1 及比較例 1 中製備的組成物實現的睡眠障礙變化的臨床試驗。

**【0063】** 按照 1 天 2 次對伴隨有睡眠障礙的 95 名（實施例 1，n = 48；比較例 1，n = 49）異位性皮膚炎患者經皮應用實施例 1 及比較例 1 的組成物 8 週。以診斷為異位性皮膚炎的滿 19 歲以上且 70 歲以下的病變部位為體表面積（BSA，Body surface area）的 5% 以上且調查員的總體評估（Investigator's Global Assessment，IGA）

等級為 2 至 3 的輕度及中度男女患者為對象。

【0064】 以 1 天投藥量為 25 mg/day 至 150 mg/day 的方式應用至皮膚。於塗抹第 1 週、第 3 週、第 6 週及第 8 週時，評估各患者感受到的睡眠障礙程度，計算評估分值變化量。即，上述睡眠障礙評估分值是回憶評估日前最近 3 天的症狀而將睡眠障礙的程度評估為 0 分至 10 分的結果，0 分意味著「無睡眠障礙」，10 分意味著表現出「極其嚴重的睡眠障礙」。

【0065】 圖 1 是表示塗抹實施例 1 (1.0%的化學式 1 的化合物) 及比較例 1 (媒劑 (Vehicle)) 的組成物之前及之後的睡眠障礙評估分值的平均變化量 (Mean changes from baseline in sleep-disturbance score) 的圖表。

【0066】 根據圖 1，可知本發明的組成物自經皮投予第 3 週起開始較投入比較例 1 的組成物的安慰劑組統計上顯著地改善睡眠障礙，於治療結束時點即第 8 週時表現出 2 倍以上的差異。

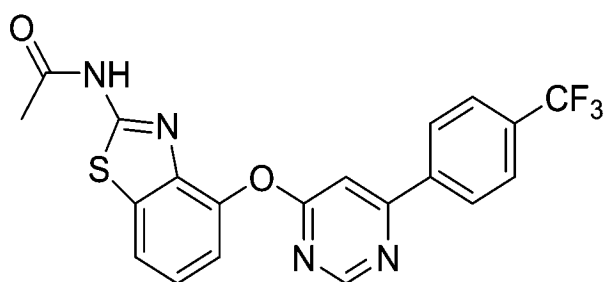
【0067】 根據上述實驗例 1 的結果，可確認到如下情形：本發明的包括化學式 1 的化合物的組成物藉由經皮投予而有效地治療異位性皮膚炎患者所表現出的睡眠障礙。

【0068】 **實驗例 2：投入 TRPV1 拮抗劑的臨床前實驗中的體溫變化的比較**

【0069】 作為典型的 TRPV1 拮抗劑，以下述化學式 2 表示的 AMG517 化合物於跨國製藥公司 Amgen 在用以治療牙痛的臨床實驗中因體溫副作用問題而中斷開發。根據 Amgen 的發佈，確認到於經口投予 3 mg/kg 時，大鼠 (rat) 的體溫增加約 1.3°C，可最大地表現出鎮痛功效的有效濃度於大鼠體內為 0.3 mg/kg 以下，而無

較大的副作用問題，故而判斷為進行臨床試驗。於為了進行牙痛治療（dental pain）而經口投予時，確認到人的體溫上升至約 40 °C，表現出濃度依存性高體溫（hyperthermia）副作用現象（Gavva 等人，2008，疼痛（Pain），136, 202-210）：

<化學式 2>



**【0070】** 如上所述，於經皮投予典型的參照藥物即 AMG517 與本發明化學式 1 的化合物作為 TRPV1 拮抗劑時，進行體溫增加的試驗。於異位性皮膚炎等皮膚疾病患者的情形時，整體而言，鑒於因皮膚屏障損傷引起的藥物吸收類型不同，而藉由膠帶剝離（tape stripping）使實驗動物（C57BL/6 隻小鼠（mice））的背部皮膚的角質受損後，塗抹 0.1%、0.3%、1.0% 的試驗物質，而於經皮塗抹之前、之後的 0 小時、1 小時、2 小時、4 小時及 6 小時觀察體溫變化。此時，如圖 2a 所示，於塗抹 AMG517 時，在濃度依存性地以所有濃度進行投藥後的 2 小時後，與塗抹前進行比較，而可確認到顯著的體溫增加（ $\sim 1.59^{\circ}\text{C}$ ），於如圖 2b 般塗抹化學式 1 的化合物的情形時，1.0% 投藥組僅於 2 小時內表現出體溫增加（ $\sim 0.84^{\circ}\text{C}$ ），但未表現出濃度依存性。

**【0071】** 另一方面，於經口投予相同的藥物時，如推測般觀察到因 TRPV1 拮抗引起的濃度依存性的體溫上升（參照圖 3a 及圖 3b）。具體而言，對實驗動物（Balb/c 小鼠）投予 0.03 mg/kg、0.1

mg/kg 及 0.3 mg/kg 的 AMG517 (圖 3a)、投予 3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg 的化學式 1 的化合物而觀察體溫變化 4 小時 (圖 3b)。兩種藥物均表現為濃度依存性地增加體溫，AMG517 於非常低的劑量即 0.03 mg/kg 時亦顯著增加體溫。

【0072】通常，可知異位性皮膚炎等皮膚疾病患者於體溫增加時誘發瘙癢症而導致睡眠障礙，因此化學式 1 的化合物的經皮投藥組亦於改善睡眠障礙現象方面有效。

### 【0073】實驗例 3: 與劑型的形態對應的異位性皮膚炎的治療功效的實驗

【0074】實施用以觀察於異位性皮膚炎預防或治療用組成物的劑型形態發生變化的情形時，表現出的異位性皮膚炎症狀變化及誘發異位性皮膚炎的 IgE 抗體的表現量變化的實驗。

【0075】以利用噁唑酮 (oxazolone, Ox) 誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠為對象，將乙醇媒劑按照一天 1 次、將乳霜媒劑按照一天 2 次塗抹至頸部部位 14 天，測定異位性皮膚炎症狀的程度及 IgE 抗體表現量。此時，測定到的異位性皮膚炎症狀為擦傷 (Excoriation)、鱗屑 (Scaling)、浮腫 (Edema) 及紅斑 (Erythema)。

【0076】圖 4b 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應用乙醇媒劑後表現出的異位性皮膚炎症狀的測定結果。具體而言，作為應用乙醇的情形 (Ox + EtOH) 與應用包括 1 重量%的化學式 1 的化合物 1 的乙醇的情形 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知即便乙醇媒劑包括化學式 1 的化合物，異位性皮膚炎症狀亦未得到緩和。

【0077】圖 4b 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應

用乳霜媒劑後表現出的異位性皮膚炎症狀的測定結果。具體而言，作為對照組 (Ox)、不包括化學式 1 的化合物的乳霜劑型的比較例 1 的組成物 (Ox + Veh) 與包括 1 重量%的化學式 1 的化合物的乳霜劑型的實施例 1 的組成物 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知於乳霜媒劑將化學式 1 的化合物應用至實施例 1 的組成物的情形時，異位性皮膚炎症狀明顯得到緩和。

**【0078】** 圖 5b 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應用乙醇媒劑後的血清 IgE 抗體的表現量 (Serum IgE) 的測定結果。具體而言，作為應用乙醇的情形 (Ox + EtOH) 與應用包括 1 重量%的化學式 1 的化合物 1 的乙醇的情形 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知於乙醇媒劑包括化學式 1 的化合物的情形時，血清 IgE 抗體的表現量反而增加。

**【0079】** 圖 5b 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應用乳霜媒劑後的血清 IgE 抗體的表現量 (Serum IgE) 的測定結果。具體而言，作為對照組 (Ox)、不包括化學式 1 的化合物的乳霜劑型的比較例 1 的組成物 (Ox + Veh) 與包括 1 重量%的化學式 1 的化合物的乳霜劑型的實施例 1 的組成物 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知於乳霜媒劑將化學式 1 的化合物應用至實施例 1 的組成物的情形時，血清 IgE 抗體的表現量下降。

**【0080】** 通常，可知異位性皮膚炎等皮膚疾病患者因如擦傷 (Excoriation)、鱗屑 (Scaling)、浮腫 (Edema) 及紅斑 (Erythema) 的症狀及 IgE 抗體表現量增加而誘發瘙癢症而導致睡眠障礙，因此，包括 1 重量%的化學式 1 的化合物的乳霜劑型減少如上所述的異位性皮膚炎症狀及 IgE 表現量，而亦於改善睡眠障礙現象方面

有效。

**【0081】** 以上，雖藉由限定的實施例與圖式對本發明進行了說明，但本發明並不限定於此，當然可由在本發明所屬的技術領域內具有常識者於本發明的技術思想與隨附的發明申請專利範圍的等同範圍內實現各種修正及變形。

**【符號說明】**

**【0082】**

無



201912156

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用來預防以及治療睡眠障礙的組成物

【英文發明名稱】 COMPOSITION FOR PREVENTING OR  
TREATING SLEEP DISTURBANCE

【中文】本發明是有關於一種包括(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺醯胺基-苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯醯胺作為有效成分的睡眠障礙預防或治療用組成物，本發明的組成物可有效且穩定地預防或治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

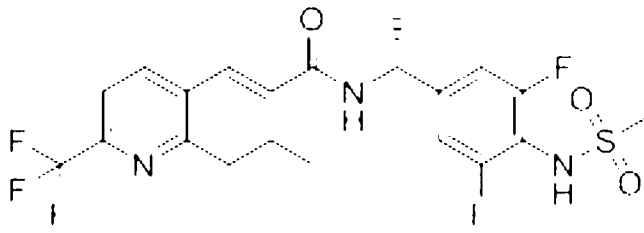
【英文】 The invention relates to a composition for preventing or treating sleep disturbance which includes (R)-N-[1-(3,5-difluoro-4-methanesulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-trifluoromethyl-pyridine-3-yl)-acrylamide as an active ingredient. The composition of the invention can effectively and safely prevent or treat the sleep disturbance caused by atopic dermatitis.

【指定代表圖】 圖1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

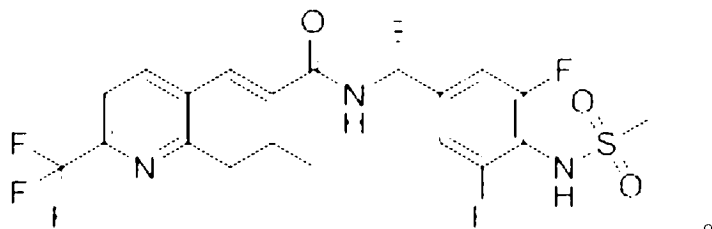
【特徵化學式】



## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種組成物的用途，其用以製備治療睡眠障礙的藥劑，所述組成物包括以化學式 1 表示的化合物：

<化學式 1>



【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述睡眠障礙是視覺類比標度分值为 3 至 10 的異位性皮膚炎患者的睡眠障礙。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述睡眠障礙是因異位性皮膚炎引起者。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述治療睡眠障礙的藥劑應用至皮膚。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述治療睡眠障礙的藥劑按照 1 天 2 次應用至皮膚。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述治療睡眠障礙的藥劑按照 1 天 2 次應用至皮膚 3 週至 8 週。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述組成物包括 0.1 重量%至 1.5 重量%的以化學式 1 表示的化合物。

【第8項】 如申請專利範圍第 1 項所述的組成物的用途，其中所述治療睡眠障礙的藥劑製劑化成皮膚外用劑型。

【第9項】 如申請專利範圍第 8 項所述的組成物的用途，其中所述皮膚外用劑型為乳霜、凝膠、貼片、噴霧劑、軟膏劑、硬膏劑、

洗劑、擦劑、糊劑或泥敷劑。











## 【發明說明書】

【中文發明名稱】組成物在製備治療睡眠障礙的藥劑的用途

【英文發明名稱】USE OF COMPOSITION FOR PREPARING DRUG FOR TREATING SLEEP DISTURBANCE

### 【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種含有 TRPV1 拮抗劑的組成物的睡眠障礙預防或治療功效。

### 【先前技術】

【0002】睡眠障礙通常表現於包括兒童在內的患有異位性皮膚炎 (Atopic Dermatitis, AD) 的患者。睡眠障礙表現於約 47% 至 60% 左右的患有異位性皮膚炎的患者，其是不僅使患者本人的生活品質下降，而且使家人的生活品質下降的主要因素。已知睡眠障礙對不穩定的神經功能、注意力缺乏、感情及行動障礙產生影響，進而對兒童患者的身高增長方面產生影響 (非專利文獻 001)。至今未明確地揭露異位性皮膚炎患者產生睡眠障礙的病理學機制，其治療對策大部分是基於專家的個別意見而實現。

【0003】第 1 代抗組織胺劑最常用於調節睡眠障礙。然而，於投予 4 天至 7 天後，大部分產生耐受性而無法發揮效果，因此其使用存在極限。作為其他治療法，提出有苯二氮吡、水合三氯乙醛及氯壓定等，但其治療作用未得到充分地驗證。特別是，苯二氮吡有於表現耐受性及使用中斷時睡眠障礙更嚴重之虞。包括肌肉

鬆弛或記憶障礙等的副作用，特別是於使用於兒童時存在負擔。

【0004】 促進睡眠且具有免疫調節及抗氧化能力的褪黑激素為有希望的治療劑。然而，仍需要一種可調節患有異位性皮膚炎的患者的睡眠障礙的穩定且有效的方法。

【0005】 [先前技術文獻]

[非專利文獻]

Chang YS 等人，患有異位性皮膚炎的兒童的睡眠障礙機制及晝夜節律與褪黑激素的作用 (Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and melatonin.)，國際分子科學雜誌 (Int J Mol Sci.)，2016; 17(4):462

【發明內容】

【0006】 [發明欲解決的課題]

【0007】 本發明者等人於對可有效地治療睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的方法進行研究時，出乎意料地於臨床上確認到如下情形而完成本發明：特定的香草素受體拮抗劑化合物（瞬間受體電位香草素亞型 1 (Transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) 拮抗劑 (antagonists)，TRPV1 拮抗劑)可非常有效且穩定地治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

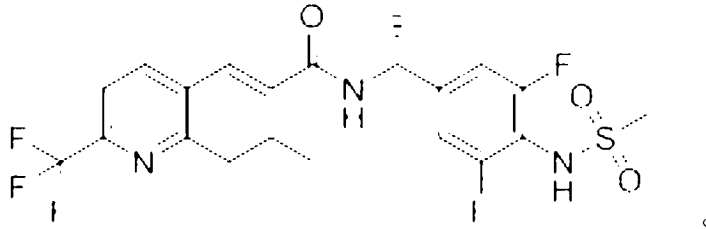
【0008】 本發明的目的在於提供一種可有效且穩定地治療睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的藥學組成物及方法。

【0009】 [解決課題的手段]

【0010】 為了達成上述目的，本發明提供一種包括以下述化學式 1

表示的化合物作為有效成分的睡眠障礙預防或治療用藥學組成物。

<化學式 1>



【0011】 另外，本發明提供一種包括利用上述藥學組成物應用至包括人類在內的哺乳動物的皮膚的步驟的因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的預防或治療方法。

【0012】 另外，本發明提供一種用以製備睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的預防或治療用醫藥品的上述藥學組成物的用途。

【0013】 [發明效果]

【0014】 本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物可有效且穩定地預防或治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖 1 是表示塗抹實施例 1 及比較例 1 的組成物之前及之後的睡眠障礙評估分值的平均變化量的圖表。

圖 2a 及圖 2b 是於進行實驗例 1 的經皮投予時體溫變化的臨床前實驗結果，圖 2a 是經皮投予作為 TRPV1 拮抗劑的 AMG517 化合物（Amgen 公司）時的體溫變化結果，圖 2b 是表示經皮投予化學式 1 的化合物時的體溫變化結果的圖表。

圖 3a 及圖 3b 是於進行實驗例 1 的經口投予時體溫變化的臨床前實驗結果，圖 3a 是經口投予作為 TRPV1 拮抗劑的 AMG517 化合物（Amgen 公司）時的體溫變化結果，圖 3b 是表示經口投予化學式 1 的化合物時的體溫變化結果的圖表。

圖 4a 及圖 4b 是於本發明的異位性皮膚炎預防或治療用組成物的劑型形態發生變化的情形時表現出的異位性皮膚炎症狀的變化的實驗結果，圖 4a 是於以乙醇媒劑形態應用組成物的情形時測定異位性症狀的程度的圖表，圖 4b 是於以乳霜媒劑形態應用組成物的情形時測定異位性症狀的程度的圖表。

圖 5a 及圖 5b 是於本發明的異位性皮膚炎預防或治療用組成物的劑型形態發生變化的情形時表現出的免疫球蛋白（Immune globulin, Ig）E 抗體表現量的變化的實驗結果，圖 5a 是於以乙醇媒劑形態應用組成物的情形時測定 IgE 抗體表現量的圖表，圖 5b 是於以乳霜媒劑形態應用組成物的情形時測定 IgE 抗體表現量的圖表。

### 【實施方式】

【0016】 以下，為了有助於理解本發明，更詳細地對本發明進行說明。

【0017】 本說明書及發明申請專利範圍中所使用的用語或詞語不應限定地解釋為通常的含義或詞典中的含義，發明者為了以最佳方法說明其自身的發明，僅應立足於可適當地定義用語的概念的原則而解釋為符合本發明的技術思想的含義與概念。

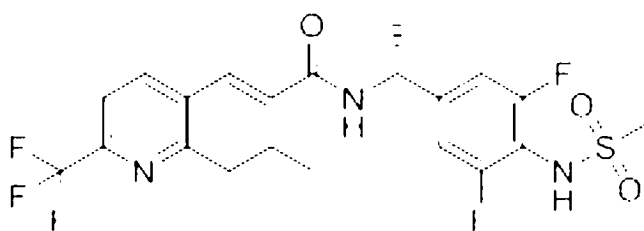
【0018】 本發明提供一種可藉由投予給表現出睡眠障礙、因通常

的皮膚疾病引起的睡眠障礙、具體而言為因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的患者而預防或治療睡眠障礙的組成物。另外，提供一種藉由調節本發明的組成物對睡眠障礙患者的具體的投予方法及投予劑量等的次數而安全且有效地預防或治療睡眠障礙的方法。

【0019】通常，已知異位性皮膚炎等皮膚疾病患者因如擦傷 (Excoriation)、鱗屑 (Scaling)、浮腫 (Edema) 及紅斑 (Erythema) 的症狀及 IgE 抗體表現量增加而誘發瘙癢症，故導致睡眠障礙，因此，可藉由減少如上所述的異位性皮膚炎症狀與 IgE 抗體表現量，以緩和瘙癢症且改善睡眠障礙。

【0020】本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物包括以下述化學式 1 表示的化合物作為有效成分。

<化學式 1>



【0021】以上述化學式 1 表示的化合物作為 TRPV1 拮抗劑而對可藉此治療的疾病、例如痛症、瘙癢、慢性炎症皮膚疾病等有效。於國際公開 WO2008/013414 號中詳細地揭示有本發明的化學式 1 的化合物、其製備方法及香草素受體拮抗活性，上述文獻所揭示的所有內容以參照形式包括於本發明。

【0022】於本發明中，化學式 1 的化合物的母化合物當然包括藥學上容許的所有鹽。作為其示例，包括 (1) 由無機酸形成的酸加成鹽或由有機酸形成的酸加成鹽 (acid addition salt)；或 (2) 於取代存在於母化合物的酸性質子時形成的鹽。

【0023】相對於總組成物，可包括 0.1 重量%至 1.5 重量%的本發明的睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙預防或治療用組成物的有效成分（即，上述化學式 1 的化合物）。於以上述化學式 1 表示的化合物的含量處於上述範圍內時，可確保預防及/或治療異位性皮膚炎的最大功效。

【0024】本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物的較佳投予對象為患有異位性皮膚炎的患者，其是伴隨有睡眠障礙的患者。

【0025】具體而言，本發明的睡眠障礙患者可為視覺類比標度（Visual Analogue Scale，VAS）分值为 3 至 10 的患者。

【0026】VAS 是患者可將針對睡眠障礙等症狀的自身不適感等級化而表現出的連續等級標度。於考慮最近 3 天的症狀時，可將睡眠障礙程度定量化成 0 至 10 之間的數值，VAS 分值为 0 的情形意味著無睡眠障礙，10 意味著如完全無法入眠的最嚴重睡眠障礙。

【0027】本發明的睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙預防或治療用組成物可經口投予或經皮投予，但較佳為經皮投予。

【0028】本發明的組成物藉由簡單地應用至皮膚（經皮投予）而表現出優異的睡眠障礙治療效果。

【0029】本發明的化學式 1 的化合物應用至皮膚，因此，亦可對因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙表現出優異的治療效果及緩和效果。

【0030】另一方面，因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的原因或其病理機制及彼此間的關係至今未充分地獲知，由 TRPV1 拮抗作用對異位性皮膚炎患者產生的睡眠障礙治療效果、特別是藉由經皮

投予實現的治療效果至今未得到確認。

【0031】 本發明的組成物即便僅按照 1 天 2 次應用至皮膚，亦表現出優異的睡眠障礙治療效果，通常於持續使用 2 週以上、特別是 3 週以上、較佳為 3 週至 8 週時，表現出非常優異的睡眠障礙治療效果。

【0032】 另外，上述皮膚外用組成物的 1 次投予量根據患者的狀態、體重、疾病程度、組成物形態、投予路徑及時間而不同，但塗抹量是按照患者的食指末關節長度擠出一行乳霜時的劑量（1 手指頭單位（1 finger-tip unit, FTU），0.5 g）相當於塗抹至患者的手掌尺寸的 2 倍面積（～體表面積（Body Surface Area, BSA）的 2%）的 1 次適量。考慮到如上所述的異位性皮膚炎患者的症狀的程度與投予方法，於 5%至 30%的 BSA 病變的患者的情形時，較佳為可為 25 mg 至 150 mg，可考慮病變的大小、形態、症狀程度、年齡而於上述 1 天投予量的範圍內適當地調節來進行投予。此時，BSA（體表面積）是指病變部位的面積。

【0033】 本發明的睡眠障礙預防或治療用組成物特別是可製劑化成皮膚外用劑，較佳為可製劑化成乳霜、凝膠、貼片、噴霧劑、軟膏劑、硬膏劑、洗劑、擦劑、糊劑、泥敷劑、精華、敷片、粉末、油、蠟、噴霧、糊劑（paste）、溶液、懸浮液、乳濁液或香皂。

【0034】 另一方面，根據所期望的劑型，於不損害以上述化學式 1 表示的化合物的效果的範圍內，可更包括各種公知的成分，根據一具體例，可更包括選自由載體、乳化劑、保濕劑、皮膚調節劑、界面活性劑、螯合劑、抗氧化劑、殺菌劑、穩定劑及其等任意的組合所組成的族群中的添加劑。

【0035】 作為上述載體，可包括如動物纖維、植物纖維、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、氧化矽、滑石、氧化鋅、乳糖、氧化矽、氫氧化鋁、矽酸鈣、聚醯胺粉、水、乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-乙二醇丁醚油、甘油脂肪族酯、聚乙二醇、液態稀釋劑、乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酯及聚氧乙烯山梨醇酐酯的懸浮劑、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂或黃耆膠、脂肪族醇硫酸酯、脂肪族醇醚硫酸酯、磺基琥珀酸單酯、羥乙基磺酸酯、咪唑鎊衍生物、甲基牛磺酸酯、肌胺酸酯、脂肪酸醯胺醚硫酸酯、烷基醯胺甜菜鹼、脂肪族醇、脂肪酸甘油酯、脂肪酸二乙醇醯胺、植物性油、羊毛脂衍生物或乙氧基化甘油脂肪酸酯等，但並不限定於此。

【0036】 作為上述保濕劑，有甘油、硬脂酸甘油酯等，但並不限定於此。

【0037】 作為上述皮膚調節劑，有環甲聚矽氧烷、聚二甲基矽氧烷等，但並不限定於此。

【0038】 作為上述界面活性劑，可列舉聚氧乙烯-山梨醇酐-脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪酸酯類、山梨醇酐脂肪酸酯類、聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物、鯨蠟硬脂基葡萄糖苷及單/二甘油酯等，但並不限定於此。

【0039】 作為上述螯合劑，有乙二胺四乙酸鈉（EDTA）、 $\alpha$ -羥基脂肪酸、乳鐵蛋白、 $\alpha$ -羥酸、檸檬酸、乳酸、蘋果酸、膽紅素、膽綠素（biliverdin）等，但並不限定於此。

【0040】 作為上述抗氧化劑，可列舉丁基羥基茴香醚、二丁基羥

基甲苯或沒食子酸丙酯等，但並不限定於此。

【0041】 除此之外，作為可調配至上述皮膚外用組成物的成分，有 pH 值調節劑、塑化劑、助溶劑、凝膠化劑、結合劑、等張劑、鎮痛劑、保存劑、分散劑、失透劑、抗氧化劑、滲透壓調節劑、消泡劑、潤濕劑、增黏劑、黏著劑、屏蔽劑、著色劑、著香劑、成膜劑、懸浮劑、揮發抑制劑、吸附劑、油脂成分、潤膚劑、有機顏料及無機顏料、有機粉體、紫外線吸收劑、酒精、血行促進劑、冷感劑、止汗劑等。

【0042】 本發明的皮膚外用組成物較佳為可為如下水中油（O/W）乳液形態：

- （1）包括上述化學式 1 的化合物作為藥物；
- （2）包括選自由纖維素類聚合物或乙烯吡咯啉酮類聚合物所組成的族群中的一種以上的成分作為穩定劑；
- （3）包括選自由二乙二醇單乙醚、聚乙二醇、吡咯啉酮-2 及二甲基亞碲所組成的族群中的一種以上的成分作為溶劑；
- （4）包括水作為水相成分；
- （5）包括選自由 PEG-30 氫化蓖麻油、重鏈三甘油酯、鯨蠟硬脂醇、角鯊烷及環甲聚矽氧烷所組成的族群中的一種以上的成分作為油相成分；
- （6）包括選自由聚氧乙烯-山梨醇酐-脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪酸酯類、山梨醇酐脂肪酸酯類、聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物、鯨蠟硬脂基葡萄糖苷及單/二甘油酯所組成的族群中的一種以上的成分作為界面活性劑；及
- （7）包括選自由三仙膠、明膠、結冷膠、角叉菜膠及卡波姆

所組成的族群中的一種以上的成分作為增黏劑。

【0043】 作為本發明的組成物中的藥物，上述化學式 1 的化合物的含量可為組成物整體重量的 0.1 重量%至 1.5 重量%。作為穩定劑，纖維素類聚合物或乙烯吡咯啉酮類聚合物的含量可為組成物整體重量的 1 重量%至 5 重量%。上述溶劑的含量可為組成物整體重量的 5 重量%至 20 重量%。上述水相的含量可為組成物整體重量的 45 重量%至 90 重量%。上述油相的含量可為 5 重量%至 30 重量%。上述界面活性劑的含量可為 1 重量%至 10 重量%。上述增黏劑可為 0.01 重量%至 5 重量%。

【0044】 如上所述的本發明的組成物於如下所述般按照 1 天 2 次對表現出睡眠障礙的 97 名輕度及中度異位性皮膚炎患者經皮投予 8 週，結果與 49 名安慰劑組相比，於投入實施例 1 的 48 名試驗組中表現出統計顯著的優異的睡眠障礙改善效果（參照實驗例 1）。藉此可確認到如下情形：本發明的含有化學式 1 的化合物作為有效成分的組成物僅藉由經皮投予即可有效且穩定地治療睡眠障礙、特別是因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

【0045】 以下，為了有助於理解本發明而提出較佳的實施例，但下述實施例僅用以例示本發明，應明白可於本發明的範疇及技術思想範圍內實施各種變更及修正，此種變更及修正當然亦屬於隨附的發明申請專利範圍。

【0046】 **實施例 1: 本發明的包括化學式 1 的化合物的藥學組成物的製備**

【0047】 按照如下述表 1 所示的組成製備含有化學式 1 的化合物的乳霜劑型的皮膚外用組成物。具體而言，首先於 65°C 下將記載

於下述表 1 的組成的油相與水相乳化，之後投入溶解於作為基劑的聚乙二醇（PEG400，Merck 公司）的化學式 1 的化合物的溶液。此後，投入增黏劑與添加劑並進行均質化，之後冷卻至 35°C 來製備乳霜劑型的皮膚外用組成物。

**【0048】 比較例 1：實施例 1 的安慰劑組（不包括化學式 1 的化合物）組成物的製備**

**【0049】** 不使用化學式 1 的化合物，除此之外，按照與下述表 1 相同的組成而藉由與實施例 1 所揭示的內容相同的方法製備乳霜劑型的皮膚外用組成物。

**【0050】 [表 1]**

單位：重量 %	成分	實施例 1	比較例 1
油相	重鏈三甘油酯	4.5	4.5
	鯨蠟硬脂醇	3.5	3.5
	環甲聚矽氧烷	4.5	4.5
界面活性劑	聚山梨醇酯 60	1.5	1.5
	單/二甘油酯	1.5	1.5
增黏劑	卡波姆	0.25	0.25
有效成分	化學式 1 的化合物	1	0
水相	純化水	剩餘量	剩餘量
基劑	PEG400	10	10
穩定劑	羥丙甲纖維素 (Hypromellose) 2910	2.5	2.5
添加劑	防腐劑、中和劑、色素、香料	適量	適量

**【0051】 劑型例 1：凝膠**

**【0052】** 根據下述表 2 的組成而藉由通常的方法製備本發明的包括化學式 1 的化合物的凝膠。

## 【0053】 [表 2]

成分	重量%
化學式 1 的化合物	1
PEG400	10
羥丙甲纖維素 2910	2
$\alpha$ -酮戊二酸	1.0
菸鹼醯胺	1.0
$\beta$ -1,3-葡聚糖	0.1
乙二胺乙酸鈉	0.05
甘油	5.0
羧乙烯聚合物	0.3
乙醇	5.0
三乙醇胺	0.3
防腐劑、香料	0.1
純化水	剩餘量

## 【0054】 劑型例 2：軟膏劑

【0055】 根據下述表 3 的組成而藉由通常的方法製備本發明的包括化學式 1 的化合物的軟膏劑。

## 【0056】 [表 3]

成分	重量%
化學式 1 的化合物	1
PEG400	10
羥丙甲纖維素 2910	2.5
$\alpha$ -酮戊二酸	1.0
菸鹼醯胺	1.0
$\beta$ -1,3-葡聚糖	10.0
蜂蠟	10.0
聚山梨醇酯	5.0
PEG60 氫化蓖麻油	2.0
山梨醇酐倍半油酸酯	0.5
凡士林	5.0
液態石蠟	10.0
角鯊烷	5.0
乳油木果油	3.0
辛酸/癩酸三甘油酯	5.0
甘油	10.0
丙二醇	10.2
三乙醇胺	0.2
防腐劑、香料	0.1
純化水	剩餘量

**【0057】 劑型例 3：洗劑**

**【0058】** 根據下述表 4 的組成而藉由通常的方法製備本發明的包括化學式 1 的化合物的洗劑。

**【0059】 [表 4]**

成分	重量%
化學式 1 的化合物	1
PEG400	10
羥丙甲纖維素 2910	2
乳油木果油	3.0
辛酸/癩酸三甘油酯	5.0
聚山梨醇酯	3.0
甘油	10.0
丙二醇	10.2
三乙醇胺	0.2
防腐劑、香料	0.1
純化水	剩餘量

**【0060】** 以上，雖藉由限定的實施例與圖式對本發明進行了說明，但本發明並不限定於此，當然可由在本發明所屬的技術領域內具有常識者於本發明的技術思想與隨附的發明申請專利範圍的等同範圍內實現各種修正及變形。

**【0061】 實驗例 1：藉由實施例 1 及比較例 1 的組成物實現的睡眠障礙治療效果的比較**

**【0062】** 實施用以評估藉由分別於實施例 1 及比較例 1 中製備的組成物實現的睡眠障礙變化的臨床試驗。

**【0063】** 按照 1 天 2 次對伴隨有睡眠障礙的 95 名（實施例 1，n = 48；比較例 1，n = 49）異位性皮膚炎患者經皮應用實施例 1 及比較例 1 的組成物 8 週。以診斷為異位性皮膚炎的滿 19 歲以上且 70 歲以下的病變部位為體表面積（BSA，Body surface area）的 5% 以上且調查員的總體評估（Investigator's Global Assessment，IGA）

等級為 2 至 3 的輕度及中度男女患者為對象。

【0064】 以 1 天投藥量為 25 mg/day 至 150 mg/day 的方式應用至皮膚。於塗抹第 1 週、第 3 週、第 6 週及第 8 週時，評估各患者感受到的睡眠障礙程度，計算評估分值變化量。即，上述睡眠障礙評估分值是回憶評估日前最近 3 天的症狀而將睡眠障礙的程度評估為 0 分至 10 分的結果，0 分意味著「無睡眠障礙」，10 分意味著表現出「極其嚴重的睡眠障礙」。

【0065】 圖 1 是表示塗抹實施例 1 (1.0%的化學式 1 的化合物) 及比較例 1 (媒劑 (Vehicle)) 的組成物之前及之後的睡眠障礙評估分值的平均變化量 (Mean changes from baseline in sleep-disturbance score) 的圖表。

【0066】 根據圖 1，可知本發明的組成物自經皮投予第 3 週起開始較投入比較例 1 的組成物的安慰劑組統計上顯著地改善睡眠障礙，於治療結束時點即第 8 週時表現出 2 倍以上的差異。

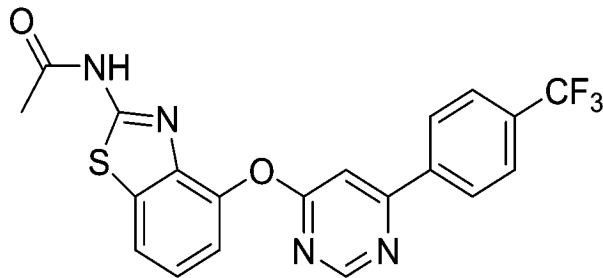
【0067】 根據上述實驗例 1 的結果，可確認到如下情形：本發明的包括化學式 1 的化合物的組成物藉由經皮投予而有效地治療異位性皮膚炎患者所表現出的睡眠障礙。

【0068】 **實驗例 2：投入 TRPV1 拮抗劑的臨床前實驗中的體溫變化的比較**

【0069】 作為典型的 TRPV1 拮抗劑，以下述化學式 2 表示的 AMG517 化合物於跨國製藥公司 Amgen 在用以治療牙痛的臨床實驗中因體溫副作用問題而中斷開發。根據 Amgen 的發佈，確認到於經口投予 3 mg/kg 時，大鼠 (rat) 的體溫增加約 1.3°C，可最大地表現出鎮痛功效的有效濃度於大鼠體內為 0.3 mg/kg 以下，而無

較大的副作用問題，故而判斷為進行臨床試驗。於為了進行牙痛治療（dental pain）而經口投予時，確認到人的體溫上升至約 40℃，表現出濃度依存性高體溫（hyperthermia）副作用現象（Gavva 等人，2008，疼痛（Pain），136, 202-210）：

<化學式 2>



【0070】 如上所述，於經皮投予典型的參照藥物即 AMG517 與本發明化學式 1 的化合物作為 TRPV1 拮抗劑時，進行體溫增加的試驗。於異位性皮膚炎等皮膚疾病患者的情形時，整體而言，鑒於因皮膚屏障損傷引起的藥物吸收類型不同，而藉由膠帶剝離（tape stripping）使實驗動物（C57BL/6 隻小鼠（mice））的背部皮膚的角質受損後，塗抹 0.1%、0.3%、1.0%的試驗物質，而於經皮塗抹之前、之後的 0 小時、1 小時、2 小時、4 小時及 6 小時觀察體溫變化。此時，如圖 2a 所示，於塗抹 AMG517 時，在濃度依存性地以所有濃度進行投藥後的 2 小時後，與塗抹前進行比較，而可確認到顯著的體溫增加（ $\sim 1.59^{\circ}\text{C}$ ），於如圖 2b 般塗抹化學式 1 的化合物的情形時，1.0%投藥組僅於 2 小時內表現出體溫增加（ $\sim 0.84^{\circ}\text{C}$ ），但未表現出濃度依存性。

【0071】 另一方面，於經口投予相同的藥物時，如推測般觀察到因 TRPV1 拮抗引起的濃度依存性的體溫上升（參照圖 3a 及圖 3b）。具體而言，對實驗動物（Balb/c 小鼠）投予 0.03 mg/kg、0.1

mg/kg 及 0.3 mg/kg 的 AMG517 (圖 3a)、投予 3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg 的化學式 1 的化合物而觀察體溫變化 4 小時 (圖 3b)。兩種藥物均表現為濃度依存性地增加體溫，AMG517 於非常低的劑量即 0.03 mg/kg 時亦顯著增加體溫。

【0072】通常，可知異位性皮膚炎等皮膚疾病患者於體溫增加時誘發瘙癢症而導致睡眠障礙，因此化學式 1 的化合物的經皮投藥組亦於改善睡眠障礙現象方面有效。

### 【0073】實驗例 3: 與劑型的形態對應的異位性皮膚炎的治療功效的實驗

【0074】實施用以觀察於異位性皮膚炎預防或治療用組成物的劑型形態發生變化的情形時，表現出的異位性皮膚炎症狀變化及誘發異位性皮膚炎的 IgE 抗體的表現量變化的實驗。

【0075】以利用噁唑酮 (oxazolone, Ox) 誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠為對象，將乙醇媒劑按照一天 1 次、將乳霜媒劑按照一天 2 次塗抹至頸部部位 14 天，測定異位性皮膚炎症狀的程度及 IgE 抗體表現量。此時，測定到的異位性皮膚炎症狀為擦傷 (Excoriation)、鱗屑 (Scaling)、浮腫 (Edema) 及紅斑 (Erythema)。

【0076】圖 4a 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應用乙醇媒劑後表現出的異位性皮膚炎症狀的測定結果。具體而言，作為應用乙醇的情形 (Ox + EtOH) 與應用包括 1 重量%的化學式 1 的化合物 1 的乙醇的情形 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知即便乙醇媒劑包括化學式 1 的化合物，異位性皮膚炎症狀亦未得到緩和。

【0077】圖 4b 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應

用乳霜媒劑後表現出的異位性皮膚炎症狀的測定結果。具體而言，作為對照組 (Ox)、不包括化學式 1 的化合物的乳霜劑型的比較例 1 的組成物 (Ox + Veh) 與包括 1 重量%的化學式 1 的化合物的乳霜劑型的實施例 1 的組成物 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知於乳霜媒劑將化學式 1 的化合物應用至實施例 1 的組成物的情形時，異位性皮膚炎症狀明顯得到緩和。

**【0078】** 圖 5a 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應用乙醇媒劑後的血清 IgE 抗體的表現量 (Serum IgE) 的測定結果。具體而言，作為應用乙醇的情形 (Ox + EtOH) 與應用包括 1 重量%的化學式 1 的化合物 1 的乙醇的情形 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知於乙醇媒劑包括化學式 1 的化合物的情形時，血清 IgE 抗體的表現量反而增加。

**【0079】** 圖 5b 是於對利用噁唑酮誘發異位性皮膚炎的無毛小鼠應用乳霜媒劑後的血清 IgE 抗體的表現量 (Serum IgE) 的測定結果。具體而言，作為對照組 (Ox)、不包括化學式 1 的化合物的乳霜劑型的比較例 1 的組成物 (Ox + Veh) 與包括 1 重量%的化學式 1 的化合物的乳霜劑型的實施例 1 的組成物 (Ox + 化學式 1 的化合物) 的結果，可知於乳霜媒劑將化學式 1 的化合物應用至實施例 1 的組成物的情形時，血清 IgE 抗體的表現量下降。

**【0080】** 通常，可知異位性皮膚炎等皮膚疾病患者因如擦傷 (Excoriation)、鱗屑 (Scaling)、浮腫 (Edema) 及紅斑 (Erythema) 的症狀及 IgE 抗體表現量增加而誘發瘙癢症而導致睡眠障礙，因此，包括 1 重量%的化學式 1 的化合物的乳霜劑型減少如上所述的異位性皮膚炎症狀及 IgE 表現量，而亦於改善睡眠障礙現象方面

有效。

【0081】 以上，雖藉由限定的實施例與圖式對本發明進行了說明，但本發明並不限定於此，當然可由在本發明所屬的技術領域內具有常識者於本發明的技術思想與隨附的發明申請專利範圍的等同範圍內實現各種修正及變形。

### 【符號說明】

### 【0082】

無



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】組成物在製備治療睡眠障礙的藥劑的用途

【英文發明名稱】USE OF COMPOSITION FOR PREPARING DRUG FOR TREATING SLEEP DISTURBANCE

【中文】本發明是有關於一種組成物在製備治療睡眠障礙的藥劑的用途。本發明是有關於一種包括(R)-N-[1-(3,5-二氟-4-甲磺醯胺基-苯基)-乙基]-3-(2-丙基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙烯醯胺作為有效成分的睡眠障礙預防或治療用組成物，本發明的組成物可有效且穩定地預防或治療因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。

【英文】The invention relates to a used of composition for preparing drug for treating sleep disturbance. The invention relates to a composition for preventing or treating sleep disturbance which includes

(R)-N-[1-(3,5-difluoro-4-methanesulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-trifluoromethyl-pyridine-3-yl)-acrylamide as an active ingredient. The composition of the invention can effectively and safely prevent or treat the sleep disturbance caused by atopic dermatitis.

【指定代表圖】圖1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

