

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96114463

※申請日期：96年04月24日

※IPC分類：

C07D⁴⁸⁷/₁₂ (2006.01)A61K³¹/₅₅ (2006.01)A61P²⁵/₀₂ (2006.01)A61P²⁵/₀₄ (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 樂活憂 (m i r t a z a p i n e) 於治療神經病性疼痛上之用途

(英) Mirtazapine for the treatment of neuropathic pain

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 歐嘉隆藥廠

(英) N.V. ORGANON

代表人：(中) 1. 赫 克拉克 2. 普 溫森比克

(英) 1. KRAAK, H. 2. VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.

地 址：(中) 荷蘭奧斯市克魯斯特街六號

(英) Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 安德莉亞 哈葛頓

(英) HOUGHTON, ANDREA

國 籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

2. 姓 名：(中) 珍那德思 盧吉特

(英) RUIGT, GERARDUS STEPHANUS FRANCISCUS

國 籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2006/05/22 ; 06114316.0 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96114463

※申請日期：96年04月24日

※IPC分類：

C07D⁴⁸⁷/₁₂ (2006.01)A61K³¹/₅₅ (2006.01)A61P²⁵/₀₂ (2006.01)A61P²⁵/₀₄ (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 樂活憂 (m i r t a z a p i n e) 於治療神經病性疼痛上之用途

(英) Mirtazapine for the treatment of neuropathic pain

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 歐嘉隆藥廠

(英) N.V. ORGANON

代表人：(中) 1. 赫 克拉克 2. 普 溫森比克

(英) 1. KRAAK, H. 2. VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.

地 址：(中) 荷蘭奧斯市克魯斯特街六號

(英) Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 安德莉亞 哈葛頓

(英) HOUGHTON, ANDREA

國 籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

2. 姓 名：(中) 珍那德思 盧吉特

(英) RUIGT, GERARDUS STEPHANUS FRANCISCUS

國 籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2006/05/22 ; 06114316.0 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於樂活憂於治療神經病性疼痛上之用途。

【先前技術】

臨床及臨床前兩種證據顯示抗抑鬱藥可以有效治療疼痛狀況。特別者，其可用於慢性疼痛的治療（Ansari, Harv Rev Psychiatry, 7 (2000) 257-77; Carter and Sullivan, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2002) 454-8; Reisner, Curr Pain Headache Rep, 7 (2003) 24-33; Mattiaet al., Minerva Anestesiologica, 68 (2002) 105-114）。尤其是三環類抗抑鬱藥（tricyclic antidepressants）（TCAs）對於困難狀況，諸如神經病性疼痛和緊張性頭痛的治療都是經過充分確定者（Carter and Sullivan, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2002) 454-8; Lynch, J Psychiatry and Neuroscience, 26 (2001) 30-36）。不過，因為三環類抗抑鬱藥在藥物過量時常具有嚴重的副作用且缺乏安全性（Reisner, Curr Pain Headache Rep, 7 (2003) 24-33），所以新一代具有較佳耐受性及較少副作用之更安全的抗抑鬱藥正逐增地用於治療慢性疼痛（Ansari, Harv Rev Psychiatry, 7 (2000) 257-77）。業經提議的是寫出的 30% 三環類抗抑鬱藥（TCA）處方係用於疼痛症狀的治療（Pain Conditions）（Su, X, Gebhart, GF (1998) Pain 76: 105-114）且即使於沒有抑鬱之下也有效（Monks, R,

Psychotropic Drugs In Textbook of Pain (1994) Eds: PD Wall & R Melzack, Churchill Livingstone, 963-989; McQuay, H.J. and Moore, R.A., Br. Med.J., 314 (1997) 763-764)。事實上，牛津大學疼痛門診部（Oxford Pain Clinic）所主治的病人有 50% 以上係服用抗抑鬱藥物。不過，抗抑鬱藥所具鎮痛性質的機制仍知之甚少。由於抗抑鬱藥發揮彼等抗疼痛效用之機制尚屬未知，因此令人遺憾地難於預知何種抗抑鬱藥在疼痛，且特別是於神經病性疼痛的治療上有效力。

在知悉較老的三環素（tricyclics）對多種受體具有作用之同時，更具選擇性的再攝取阻斷劑，例如文拉法辛（venlafaxine），也可有效地治療疼痛（Sumption, J.E. and Moulin, D.E., Annals of Pharmacotherapy, 35 (2001b) 557-559)。因此，可能的是此等抗抑鬱藥之鎮痛效應係關聯於彼等在中樞神經系統（CNS）內阻斷雙羥色胺（serotonin）和去甲腎上腺素（noradrenaline）的再攝取之能力。度洛西（duloxetine）（Cymbalta™）（Goldstein et al., Pain 116 (1-2) (2005) 109-118），雙羥色胺和去甲腎上腺素等再攝取阻斷劑在治療神經病性疼痛上的效用性可支持此假說。

樂活憂（Mirtazapine）係一種抗抑鬱藥物，其係以包括鏡像異構物 R（-）-樂活憂和 S（+）-樂活憂的外消旋混合物形式銷售用於治療。有一些臨床適應證可推測樂活憂可用於人類之疼痛治療（Carter and Sullivan, Curr

Opin Investig Drugs, 3 (2002) 454-8) 。 Brannon and Stone, J Pain Symptom Manage, 18 (1999) 382-5 報導關於慢性背痛且有抑鬱症的病人之治療。 Bendtsen and Jensen, Neurology, 62 (2004) 1706-11 報導用樂活憂治療緊張性頭痛的實驗； Ansari, Harv Rev Psychiatry, 7 (2000) 257-77 報導用樂活憂治療慢性疼痛。樂活憂在癌患者的疼痛治療中之用途係經 Theobald et al., J Pain Symptom Manage, 23 (2002) 442-7 所報導。於此等失調症中都沒有展示出經傷害或受刺激的神經細胞之作用係疼痛的原始來源者。神經病性疼痛經認為係傷害到周圍神經或中樞神經系統的數區之結果。Wang 等人 (US2003/096805) 提及於一系列選擇中，樂活憂與局部麻醉劑組合用於減輕神經病性疼痛的局部或區性用途。

【發明內容】

本發明提供樂活憂的 S (+) - 鏡像異構物在治療神經病性疼痛上之用途。

於本發明範疇中，術語“基本上不含 R - 鏡像異構物 (或 R (-) - 樂活憂) ”意指 R (-) - 樂活憂的含量低於樂活憂總量的 5 % 、 2 % 、 1 % 、 0.5 % 或 0.1 % 。

本發明一具體實例係純 S (+) - 樂活憂於製備治療神經病性疼痛的藥物上之用途。於此範疇中純 S (+) - 樂活憂意指基本上不含 R (+) - 樂活憂。

於本發明範疇中，神經病性疼痛意指與神經性病或

經由（部分的）神經之傷害或原發性刺激所因起的狀況相關之任何形式的疼痛，包括變性、毒性、代謝性、缺血性及機械形式的傷害。神經病性條件包括所有形式的神經炎和多發神經炎。神經病性狀況可為遺傳性者，諸如遺傳性感覺運動神經病和遺傳性感覺和自主神經病。神經病可為糖尿病、風濕性疾病或病毒感染（諸如由疱疹病毒引起的感染；後-疱疹神經痛）所繼發者。肌筋膜疼痛係一種神經病性疼痛的形式。

根據其特殊具體實例，本發明係關於：

— S（+）— 樂活憂於製造供治療神經病性疼痛用的藥物上之用途；

— 一種用於治療神經病性疼痛的含有 S（+）— 樂活憂之藥學組成物；

— 一種治療神經病性疼痛的方法，包括給需要治療神經病性疼痛的患者投予治療有效劑量的 S（+）— 樂活憂。

特別者，S（+）— 樂活憂可用於治療糖尿病性神經病所引致的疼痛，其可包括與慢性糖尿病性代謝病相關之所有形式的周圍和中樞性神經狀況之多發神經病。於此範疇中，神經病係因糖尿病而繼發者，其中糖尿病造成提供養分等給神經之血管的傷害，最終導致對神經本身的傷害。因此，本發明特別關於 S（+）— 樂活憂對於治療糖尿病性神經病性疼痛之用途，及一種用於治療該疼痛的藥學組成物，其包括 S（+）— 樂活憂。本發明也關於一種治

療糖尿病性神經病所引起的疼痛之方法，其包括將治療有效劑量的 S (+) - 樂活憂投予有需要此治療之患者。

用於本發明目的之 S (+) - 樂活憂可用游離鹼或一或更多種通常可接受的酸性加成鹽之形式使用。此類化合物可用其純形式或其與藥學賦形劑之摻合物來使用。樂活憂的較佳形式係鹽形式者，可導致穩定的藥學調合物，如於 WO 2005/051714 中所報導者，其中以順丁烯二酸鹽為較佳。

S (+) - 樂活憂可用數種方式製備；例如，經由從消旋混合物樂活憂純化。樂活憂可使用 US 4,062,848 中所述方法來製備。S (+) - 樂活憂也可經由立構選擇性合成來獲得（詳見 WO2005/005410）。

於本發明範疇中，患者為患有與任何一或更多種前述神經病性疼痛形式相關情況的病患、人或動物；對其可投予 S (+) - 樂活憂以治療該疼痛。

S (+) - 樂活憂，也於本文中稱為活性成分，達到所治療效果所需之量，即治療有效量，係隨特別化合物，投藥途徑及患者之年齡和其他情況而變異。除非另有指明，否則於本說明中所定義的樂活憂用量係指樂活憂游離鹼的量。

人類用的適當每日劑量可於 0.5 至 140 毫克，以鹼的重量含量來計算，每次服用每日之範圍內，較佳者在 5 至 90 毫克鹼每此服用每日之範圍內。一般而言，非經腸投藥要求比更依賴吸收之其他投藥法較低的劑量。無論如何

，人類之每日用藥量係介於 0.01 與 3 毫克/公斤患者體重之間。

在有耐藥性（tolerance）形成的情況中，於人類的慢性治療過程中，可經由增加劑量到多至 5 倍以使治療進一步最佳化。合宜劑量可於一整天中於適當的間隔中，投予以 1、2、3、或更多的分劑量來呈現。治療可用於單日，由患者按照“若需要”的基礎處理或用於以天數、周數、或月數界定的有限確定治療期。

雖然活性成分可以就此投予，不過較佳者係將其以藥學調合物形式呈出。因此，本發明進一步提供一種用於治療神經病性疼痛之藥學調合物，其包括純的 S（+）-樂活憂，連同其藥學上可接受的載劑及隨意的的其他治療劑。該載體必須在與調合物的其他成分可相容且對其服用者無害的意義上為“可接受”。本發明進一步包括一種藥學調合物，如上文所述者，及適合該藥學調合物的包裝材料之組合，該包裝材料包括該藥學調合物在疼痛治療中的使用之說明。

調合物包括適於口服或經直腸投藥者。該調合物可經由藥劑學技藝中熟知的任何方法來製備。此類方法包括將活性成分與構成一或更多種輔助成分的載劑結合之步驟。此等輔助成分包括技藝中習用者，諸如填劑、黏合劑、稀釋劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、調味劑和濕潤劑。

適於口服之調合物可呈現為離散單位諸如片劑或膠囊，每一者含有預定量的活性成分；粉末或顆粒；溶劑或懸

浮液。活性成分也可呈現為膏劑，或可包含於微脂粒或微粒子之內。該調合物也可作為大丸劑（bolus）來投予。

要經由非經腸（例如皮下）投藥的調合物也可以用適當的持續釋放劑型來顯現。

於本發明範疇中，S（+）-樂活憂於治療神經病性疼痛上的用途係獨立療法而無任何其他鎮痛劑的共同投藥或可與任何其他活性化合物組合用於治療要治療的狀況。其他活性化合物可於S（+）-樂活憂之前、同時、或之後投予。S（+）-樂活憂甚至可與其他活性化合物一起組合到一藥學組成物中。專家都可察覺，於組合用法或附加療法的每一情況中，該劑量及／或調合物都必須據而調適過。

【實施方式】

實施例：

S（+）-樂活憂於Chung神經病變性模型中的效用

Chung神經病變性模型為一種神經病性疼痛之動物模型。紮緊L5脊髓神經的動物會逐漸產生痛覺過敏（hyperalgesia）和異常疼痛（allodynia），彼等可以使用標準行為範例予以測量。

Chung手術：使用異氟烷於氧氣中投予來麻醉動物。在無菌條件下，於較低腰骶骨的位置進行一縱切（距中線側離約5毫米處），暴露出左側椎旁肌（paraspinal muscles）。然後分離出椎旁肌且使用小鈍剪取出從L4棘

突 (spinous process) 到骶骨之段。此打開從腹側至關節突，從背側至 L6 腰椎橫突，及從中間至迴腸等空間。使用小 rongers 將 L6 腰椎橫突儘可能完全地取出。然後將 L5 脊髓神經分離且緊緊地結紮。於手術完成後，確定止血及用絲縫線和金屬夾多層閉合傷口。隨即中止麻醉。將動物放置於有暖墊的籠子內直到彼等從麻醉中完全恢復為止。

測量大鼠對機械性刺激的撤回底限 (經校準的 von Frey 細絲法) (基線讀值) 。將大鼠置於 Perspex 箱中提升的 (~ 40 公分) 網狀箱底上且用逐增力度的細絲 (2.6 – 167 mN) 使用上或下的方法 (Chaplan 等人., 1994) 施加於腳爪的足底。用一系列縱向逐增韌度的 8 根 von Frey 毛髮觸摸腳爪。von Frey 毛髮係用足夠的力度垂直呈現於足底以引起對腳爪彎曲，且保持 1 – 3 秒鐘。若爪子突然地撤回，則記錄為陽性反應。選擇 15 克的截止值以作為該測試的上限，係由於更硬的毛髮傾向於掀起整個肢體而非彎曲，會實質改變刺激的本質。

於基線測量之後，將每一動物麻醉且拉緊結紮 L5 脊髓神經。動物從手術恢復至少 5 天的期間。在藥物投予的當天，可再測量腳爪撤回底限值 (0 分鐘) 。緊接在此讀數之後，用媒劑 (1 毫升/公斤) 或 S (+) – 樂活憂 (0.3 – 120 微莫耳/公斤) 皮下注射大鼠 (詳見表 1 之劑量與群組大小) 。之後，於化合物注射後的固定期間採取讀數。

數據係表為平均值 $\pm$ 標準誤差平均值 (s.e.m.) 且使用 Kruskal-Wallis 的單向方差分析法，一種非－參數統計試驗進行諸群組中間的比較。使用非－參數 Dunn 試驗將每一處理組針對媒劑組進行比較。計算出最大效應時間 (Tmax)。

S(+)－樂活憂順丁烯二酸鹽的皮下投予明顯地減弱於此動物模型中逐漸產生的機械性異常疼痛（參見表 1）。在投予 120 微莫耳/公斤的 S(+)－樂活憂之後，機械性異常疼痛逆反到基線的 53%。據觀察在 120 微莫耳/公斤之 S(+)－樂活憂時，可觀察到於注射（皮下（s.c.））時的發聲／掙扎及在注射部位上的壞死。另外，在檢測後將大鼠送回保持的籠子時，可觀察到於 60 及 120 微莫耳/公斤組中之動物顯示出活動過度／易興奮行為。

表 1.

化合物	路徑	劑量 (微莫耳/公斤)	受測試動 物的數目	Tmax	於 Tmax 的撤回底線值 (克)
10%Tween 80	皮下	1 毫升/公斤	9	60	1.2 $\pm$ 0.2
S(+)-樂活憂	皮下	0.3	8	60	1.8 $\pm$ 0.4
S(+)-樂活憂	皮下	3	8	60	1.7 $\pm$ 0.3
S(+)-樂活憂	皮下	30	8	60	1.3 $\pm$ 0.4
S(+)-樂活憂	皮下	60	9	60	5.8 $\pm$ 1.0**
S(+)-樂活憂	皮下	120	6	60	7.4 $\pm$ 0.7**

表 1 示出用於神經病誘發之機械性異常疼痛實驗中之劑量組別及每一組中的動物數目。該表也示出每一組的 Tmax 及於 Tmax 的撤回底限值（克）。**表將媒劑－處理

組和化合物－處理組的動物進行比較時， $p < 0.01$ 。

用於比較目的，於 Chung 神經病變性模型中的 R（＋）－樂活憂效用之缺乏

R（＋）－樂活憂（游離鹼）皮下投予（10－100 微莫耳/公斤）對於大鼠 L5 脊髓神經結紮所誘發的機械性異常疼痛沒有影響。

表 2.

化合物	路徑	劑量 (微莫耳/公斤)	受測試動 物的數目	Tmax	於 Tmax 的撤回底線值 (克)
10% Tween 80	皮下	1 毫升/公斤	5	30	2.3±0.4
R-樂活憂	皮下	10	4	30	2.3±0.4
R-樂活憂	皮下	30	3	30	2.1±0.3
R-樂活憂	皮下	100	5	30	3.2±0.2

表 2：示出用於神經病誘發之機械性異常疼痛實驗中之劑量組別及每一組中的動物數目。該表也示出每一組的 Tmax 及於 Tmax 的撤回底限值（克）。沒有觀察到明顯的影響。

用任何劑量處理之後都沒有觀察到副作用。

為比較目的，消旋－樂活憂在 Chung 神經病變性模型中的效用

外消旋樂活憂（10 與 30 微莫耳/公斤）於投藥後 40 分鐘，在與媒劑處理的大鼠比較時，對撤回底限值具有小但明顯的效用（多達 4 克）（Mann Whitney 試驗， $p < 0.05$ ）。不過，此效用不具劑量相關性。

結論：

在皮下投予 60 和 120 微莫耳/公斤之 S－樂活憂後，於 L5 脊髓神經結紮之後具有機械性異常疼痛的大鼠中，觀察到抗－異常疼痛活性。相反地，皮下投予高達 100 微莫耳/公斤的 R－樂活憂沒有效用。

參考資料：

- Ansari, Harv Rev Psychiatry, 7 (2000) 257-77;
- Bendtsen and Jensen, Neurology, 62(2004) 1706-11
- Brannon and Stone, J Pain Symptom Manage, 18 (1999) 382-5
- Carter and Sullivan, Curr Opin Investig Druge, 3 (2002) 454-8 ;
- Goldstein et al., Pain 116 (1-2) (2005) 109-118)
- Lynch, J Psychiatry and Neuroscience, 26 (2001) 30-36)
- Mattia et al., Minerva Anestesiologica, 68 (2002) 105-114).
- McQuay,H.J. and Moore, R.A., Antidepressants and chronic pain—effective analgesia in neuropathic pain and other syndromes, Br. Med. J., 314(1997) 763-764. Monks, R Psychotropic Drugs In Textbook of Pain (1994) Eds: PD Wall & R Melzack, Churchill Livingstone, 963-989;

Reisner, Curr Pain Headache Rep, 7 (2003)24-33

Su X, Gebhart GF(1998) Effects of tricyclic antidepressants on mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the rat colon. Pain 76:105-114.

Sumpton, J.E. and Moulin, D.E., Treatment of neuropathic pain with venlafaxine, Annals of Pharmacotherapy, 35 (2001)557-559.

Theobald DE. Kirsh KL. Holtsclaw E. Donaghy K. Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. Journal of Pain & Symptom Management. Vol. 23 (5) (pp 442-447), 2002.

Van der Burg US 4,062,848

Wang et al. (US2003/096805)

WO 2005/051714

WO 2005/005410

五、中文發明摘要

發明名稱：樂活憂（mirtazapine）於治療神經病性疼痛上之用途

本發明關於一種治療神經病性疼痛之方法，其包括對需要治療神經病性疼痛的患者投予治療上有效劑量之 S（+）－樂活憂（S(+)-mirtazapine），且關於 S（+）－樂活憂於製造供治療神經病性疼痛用的藥物上之用途及一種用於治療神經病性疼痛且包含 S（+）－樂活憂之藥學組成物。

六、英文發明摘要

發明名稱：

MIRTAZAPINE FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

This invention relates to a method of treatment of neuropathic pain comprising administering to a subject in need of treatment for neuropathic pain a therapeutically effective dose of S(+)-mirtazapine and the use of S(+)-mirtazapine for the manufacture of a medicine for the treatment of neuropathic pain and a pharmaceutical composition for the treatment of neuropathic pain, comprising S(+)-mirtazapine.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種 S (+) - 樂活憂 (S(+)-mirtazapine) 於製備供治療神經病性疼痛用的藥物上之用途。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該神經病性疼痛係由糖尿病性神經病所引起。

3. 一種用於治療神經病性疼痛之藥學組成物，其包含 S (+) - 樂活憂。

4. 根據專利申請範圍第 3 項之藥學組成物，其中該疼痛係由糖尿病性神經病所引起。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無