

發明專利說明書

200412939

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92135200

※申請日期：92.12.12

※IPC 分類：G61K 3/195

壹、發明名稱：(中文/英文)

用以治療纖維肌痛及其他疾病之 $\alpha 2\delta$ 配位體

ALPHA2DELTA LIGANDS FOR THE TREATMENT OF
FIBROMYALGIA AND OTHER DISORDERS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

J 翠佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路 201 號

201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

- 1.查爾斯 普萊斯 泰勒 二世
TAYLOR, CHARLES PRICE JR.
- 2.安德魯 約翰 梭皮
THORPE, ANDREW JOHN
- 3.方 王
WANG, FONG
- 4.大衛 裘干 伍斯卓
WUSTROW, DAVID JUERGEN

住居所地址：(中文/英文)

- 1.-4.均美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

- 1.3.4.均美國 U.S.A.
- 2.英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年12月13日；60/433,491

2. 美國；2003年06月27日；60/483,482

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年12月13日；60/433,491

2. 美國；2003年06月27日；60/483,482

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於藉由投予某種可表現鈣通道 $\alpha 2\delta$ 配位體之活性之化合物以治療各種中央神經系統及其他疾病之方法。此等化合物對於鈣通道之 $\alpha 2\delta$ 次單元具有親和性。此等化合物於文獻中亦被稱為 γ -胺基丁酸(GABA)類似物。

【先前技術】

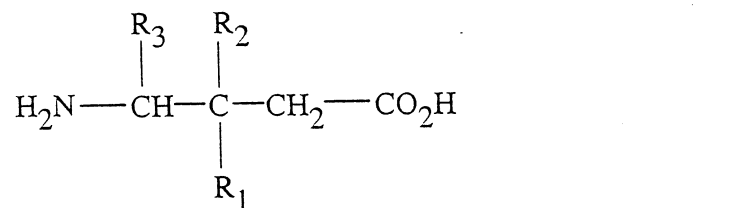
數種 $\alpha 2\delta$ 配位體已被知曉。加巴噴丁(gabapentin)，一種環狀 $\alpha 2\delta$ 配位體，為目前可購得(Neurontin®, Warner-Lambert公司)並於臨床上廣泛使用以治療癲癇症和神經病變性疼痛。此等環狀 $\alpha 2\delta$ 配位體係說明於1977年5月17日公佈之美國專利第4,024,175號及1978年5月2日公佈之美國專利第4,087,544號。其他系列之 $\alpha 2\delta$ 配位體係說明於1996年10月8日公佈之美國專利第5,563,175號，2001年11月13日公佈之美國專利第6,316,638號，2002年1月31日申請之美國臨時專利申請案60/353,632，2002年11月2日申請之美國臨時專利申請案60/248,630，2002年10月28日申請之美國臨時專利申請案60/421,868，2002年10月28日申請之美國臨時專利申請案60/421,867，2002年9月25日申請之美國臨時專利申請案60/413,856，2002年9月16日申請之美國臨時專利申請案60/411,493，2002年10月28日申請之美國臨時專利申請案60/421,866，2003年1月22日申請之美國臨時專利申請案60/441,825，2003年3月7日申請之美國臨時專利申請案60/452,871，2001年7月4日公告之歐洲專利申請案EP 1112253

， 1999年2月25日公告之PCT專利申請案WO 99/08671及1999年12月2日公告之PCT專利申請案WO 99/61424。此等專利和申請案整體併列為本文之參考。

$\alpha 2\delta$ 配位體，包括如下文定義之式I化合物之其他用途可參考2002年12月13日申請之美國臨時專利申請案60/433,491。此申請案整體併列為本文之參考。

【發明內容】

本發明係關於一種用以治療哺乳類、較佳為人類之纖維肌痛之方法，其包括對於需要此等治療之哺乳動物投予治療有效量之一種式I之 $\alpha 2\delta$ 配位體



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含1至5個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含3至6個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

纖維肌痛(FM)係為一種主要特徵為散佈性疼痛、不能恢復精力的(unrefreshing)睡眠、情緒不安和疲勞之慢性徵候群。其他普遍與纖維肌痛併存之徵候群尤其包括腸易亂徵候群(irritable bowel syndrome)、偏頭痛、沮喪和不眠症。以單一藥劑成功地治療纖維肌痛被認為不太可能且臨床試驗之結果並未成功。咸信依據目前對於涉及纖維肌痛之機制

及途徑之瞭解，應需多種藥劑針對疼痛、睡眠不安穩、情緒不安和疲勞之主要徵狀。纖維肌痛患者通常對藥物之副作用敏感，其特徵或許與疾病之病理生理學有關(Barkhuizen A, Rational and Targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am 2002 ; 28:261-290 ; Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. Ann Intern Med 1999 ; 131:850-8)。

雖然纖維肌痛是一種多方面之複合疾病，但此等複雜性可被詳細評估(Yunus MB, A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome, Rheum Dis N Am 2002 ; 28:201-217)。FM之診斷通常係根據1990年美國風濕病學會分類標準之建議(Bennett RM, The rational management of fibromyalgia patients. Rheum Dis Clin N Am 2002 ; 28:181-199 ; Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL等人，The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990 ; 33:160-72)。纖維肌痛之評估、管理及藥理治療已被回顧(Barkhuizen A, Rational and Targeted Pharmacologic treatment of fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am 2002 ; Buskila D, Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. Current opinions in Rheumatology 2001 ; 13:117-127 ; Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. Ann Intern Med 1999 ; 131:850-8 ; Bennett RM, The rational management of fibromyalgia patients. Rheum Dis Clin N Am 2002 ; 28:181-199 ; Yunus MB, A

comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome, *Rheum Dis N Am* 2002 ; 28:201-217)。

本發明之一種更特定之方法係關於上述治療纖維肌痛之方法，其中將一種式I之化合物，或其醫藥上可接受之鹽投予人類以治療纖維肌痛，該纖維肌痛係伴隨一或多種選自疲勞、頭痛、頸痛、背痛、四肢痛、關節痛、腹脹、腹鳴、神經質腹瀉和與廣泛性焦慮症(例如：過度焦慮及憂慮(領會預期)，發生天數至少為六個月，關於許多事件和活動，難以控制其憂慮等)有關之徵候群。參見 *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders*，第四版(DSM-IV)，American Psychiatric Association, Washington, D.C., May 1194, 435-436及445-469頁。

本發明亦關於一種治療疾病或症狀之方法，該疾病或症狀係選自由睡眠疾病，例如：失眠(例如：原發性失眠，包括：心理生理性和特發性失眠，次發性失眠，包括：次發於腿部抽動徵候群之失眠，巴金森氏症或其他慢性疾病及短暫性失眠)、夢遊、睡眠剝奪、REM睡眠症、睡眠呼吸暫停、過眠、類睡眠、睡眠周期紊亂、時差反應、猝睡症、與輪班或不規則工作時程有關之睡眠疾病、因藥物或其它因素造成之慢波睡眠減少導致之睡眠品質缺乏及哺乳動物之其他睡眠疾病所組成之群組，其包括對於需要此等治療之哺乳動物投予治療有效量之一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦關於一種增加人類個體之慢波睡眠之方法，其

包括對於需要此等治療之人類個體投予治療有效量之一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦關於一種增加人類個體之生長荷爾蒙分泌之方法，其包括對於需要此等治療之人類個體投予治療有效量之一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦關於一種增加人類個體之慢波睡眠之方法，其包括對於需要此等治療之人類個體投予：

(a)一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及

(b)一種人類生長荷爾蒙或人類生長荷爾蒙促泌素或其醫藥上可接受之鹽；

其中活性劑“a”和“b”之選用量係可提供以增加慢波睡眠之組合效果。

本發明之更特定具體實施例係關於上述方法，其中使用之人類生長荷爾蒙促泌素係為2-胺基-N-[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶[4,3-c]吡啶-5-基)-1-苄氧甲基-2-氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺。

本發明亦關於一種增加以減少慢波睡眠之活性藥劑，例如：嗎啡或其他鴉片鎮痛劑或苯并二氮平(benzodiazepine)治療之人類個體之慢波睡眠之方法，其包括對於需要此等治療之人類個體投予：

(a)一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及

(b)一種人類生長荷爾蒙或人類生長荷爾蒙促泌素或其醫藥上可接受之鹽；

其中活性劑“a”和“b”之選用量係可提供以增加慢波睡眠之

組合效果。

本發明之更特定具體實施例係關於上述方法，其中使用之人類生長荷爾蒙促泌素係為2-胺基-N-[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶[4,3-c]吡啶-5-基)-1-苄氧甲基-2-氧基-乙基]-2-甲基-丙醯胺。

本發明亦關於一種增加以減少慢波睡眠之活性藥劑，例如：嗎啡或其他鴉片鎮痛劑治療之人類個體之慢波睡眠之方法，其包括對該人類個體投予可有效增加慢波睡眠之用量之如上述定義之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦關於一種治療哺乳動物，較佳為人類之腸易亂徵候群之方法，其包括對於需要此等治療之人類投予治療有效量之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦關於一種治療疾病或症狀之方法，該疾病或症狀係選自由哺乳動物之有或無懼曠症之恐慌症、無恐慌症病史之懼曠症、特定性畏懼症(例如：特定動物畏懼症)、社交焦慮症、社交畏懼症、強迫症(OCD)和壓力疾患，包括：創傷後壓力疾患和急性壓力疾患所組成之群組，其包括對於需要此等治療之哺乳動物投予治療有效量之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之一更特定具體實施例係關於上述方法，其中被治療之疾病或症狀係為創傷後壓力疾患。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述方法，其中被治療之疾病或症狀係為社交畏懼症或社交焦慮症。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述方法，其中

被治療之疾病或症狀係為OCD。

咸知，治療恐慌症、畏懼症、OCD和壓力疾患時，式I之化合物可連同其他抗憂鬱劑或抗焦慮劑一起使用。適合之抗憂鬱劑種類包括：正腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、單胺氧化酶可逆性抑制劑(RIMAs)、血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRIs)、促腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑和非典型抗憂鬱劑。適合之正腎上腺素再吸收抑制劑包括三級胺三環類及二級胺三環類。適用之三級胺三環類之實例包括：阿米替林(amitriptyline)，氯丙咪嗪(clomipramine)，多塞平(doxepin)，丙咪嗪(imipramine)和三甲丙咪嗪(trimipramine)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之二級胺三環類之實例包括：阿莫沙平(amoxapine)，地昔帕明(desipramine)，馬普替林(maprotiline)，去甲替林(nortriptyline)和普羅替林(protriptyline)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之選擇性血清素再吸收抑制劑包括：氟西汀(flouxetine)，氟伏沙明(flvoxamine)，帕羅西汀(paroxetine)和舍曲林(sertraline)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之單胺氧化酶抑制劑包括：異卡比沙吉(isocarboxazid)，苯乙肼(phenelzine)，反環丙胺(tranlycypromine)和西利吉尼(selegiline)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之單胺氧化酶可逆性抑制劑包括：氯貝胺(moclobemide)，及其醫藥上可接受之鹽。適用於本發明之血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑包括：文拉法辛(venlafaxine)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之CRF拮抗劑包

括彼等說明於國際專利申請案 WO 94/13643，WO 94/13644，WO 94/13661，WO 94/13676和 WO 94/13677中之化合物。適用之非典型抗憂鬱劑包括：安非它酮(bupropion)，鋰，尼法唑酮(nefazodone)，曲唑酮(trazodone)和維沙辛(viloxazine)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之抗焦慮劑種類包括：苯并二氮平和5-HT_{1A}協同劑或拮抗劑，特別是5-HT_{1A}部分協同劑，及促腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑。適用之苯并二氮平包括：阿普唑侖(alprazolam)，氯氮卓(chlordiazepoxide)，利福全(clonazepam)，氯拉西配(chlorazepate)，二氮平(diazepam)，哈拉西泮(halazepam)，羅拉西泮 lorazepam)，歐沙西泮(oxazepam)和帕西泮(prazepam)，及其醫藥上可接受之鹽。適用之5-HT_{1A}受體協同劑或拮抗劑包括，特別是：5-HT_{1A}受體部分協同劑布皮隆(buspirone)，福辛洛申(flesinoxan)，吉哌隆(gepirone)和艾沙匹隆(ipsapirone)，及其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦關於一種治療疾病或症狀之方法，該疾病或症狀係選自由哺乳動物，較佳為人類之有或無懼曠症之恐慌症、無恐慌症病史之懼曠症、特定性畏懼症(例如：特定動物畏懼症)、社交焦慮症、社交畏懼症、強迫症和壓力疾患，包括：創傷後壓力疾患和急性壓力疾患所組成之群組，其包括對於需要此等治療之哺乳動物投予：

- (a)一種式I之化合物，或其醫藥上可接受之鹽；及
- (b)另一種化合物，其係為一種抗憂鬱劑或一種抗焦慮劑，或其醫藥上可接受之鹽；

其中活性劑“a”和“b”之選用量係可提供組合醫療效果。

本發明之一更特定具體實施例係關於上述任意方法，其中對人類投予治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療任何二或多種選自上述任意方法中可治療之彼等疾病或症狀之共存疾病或症狀。本方法於下文中亦稱為“用以治療共存疾病之方法”。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之恐慌症。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之腸易亂徵候群。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之官能性腹痛。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之神經病變性疼痛。

神經病變性疼痛之定義為由神經系統之原發性損害或官能障礙所引起或造成之疼痛(國際疼痛研究協會)。神經損害可能由創傷和疾病所造成且因此“神經病變性疼痛”一辭涵括許多具有多樣病因之疾病。其包括但不限於：糖尿病性神經病變、疱疹後神經痛、背痛、頸椎根神經病變、癌症神經病變、化療誘發性神經病變、HIV神經病變、幻肢痛、

腕管徵候群、慢性酒精中毒、甲狀腺功能減退症、三叉神經痛、尿毒症、創傷誘發性神經病變或維生素缺乏症。神經病變性疼痛是一種病態，因其並無保護作用。其通常於原始肇因消失後仍持續存在，通長可延續數年，其顯降低患者之生活品質 (Woolf and Mannion 1999 Lancet 353 : 1959-1964)。神經病變性疼痛之症狀難以治療，因其甚至連具在有相同疾病之患者間亦有所不同 (Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141-S147 ; Woolf 和 Mannion 1999 Lancet 353 : 1959-1964)。其包括可持續或陣發之自發性疼痛和異常引起之疼痛，例如：痛覺過敏(對有害刺激之敏感度增加)及觸摸痛(對無害刺激之敏感度)。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之經前憂鬱症或經前徵候群。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之重鬱症 (major depressive disorder)。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之輕鬱症 (dysthymia)。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法，其中對於人類投予一種式I之化合物或其醫藥上

可接受之鹽以治療纖維肌痛和共存之選自身體化疾患、轉化性疾患、身體畸形性疾患、慮病症、擬身體疼痛症 (somatoform pain disorder)、未分化身體型式症和未註明之身體型式症。參見 Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, 第四版 (DSM-IV), 美國精神病學協會, 華盛頓 DC, May 1194, 435-436 頁。

本發明之另一更特定具體實施例係關於上述治療共存疾病之方法, 其中對於人類投予一種式 I 之化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療纖維肌痛, 其伴隨一或多種選自食慾不振、睡眠不安穩 (例如: 失眠、中斷性睡眠、清晨甦醒 (early morning awakening)、疲倦甦醒 (tired awakening))、喪失性慾、不安、疲勞、便秘、消化不良、心悸、持續疼痛及疼痛 (例如: 頭痛、頸痛、背痛、四肢痛、關節痛、異常疼痛)、頭暈、噁心、胃灼熱、緊張、發抖、灼熱和感覺振顫 (tingling sensations)、晨僵現象、異常徵狀 (例如: 異常疼痛、異常腹脹、腹鳴、下痢) 之身體徵狀, 及與重鬱症有關之徵狀 (例如: 悲傷、愛哭、喪失興趣、害怕、無助、無望、疲勞、低自尊、妄想反趨症、自殺念頭、記憶力和專注力衰退、行動力喪失、意志麻瘋、食慾降低、食慾增加)。

前述方法於本文中亦整體稱為“發明方法”或“本發明之方法”。

本發明方法之較佳具體實施例係使用一種式 I 之化合物, 其為 3-胺基甲基-5-甲基-己酸, 或特別是 (S)-3-胺基甲基-5-甲基-己酸, 其通稱為普利加巴林 (pregabalin)。

本文所使用之“烷基”一辭除非另有指明，係包括具有直鏈、支鏈或環狀部分或其組合之飽和單價碳氫基團。“烷基”基團之實例包括但不限於：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異-、第二和第三丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、正苈基(norbornyl)及同類者。

本文所使用之“環烷基”一辭係指含3至8個碳原子之飽和單價環碳基團且係選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基，除非另有指明。

本文所使用之“醫療”一辭係指使應用該項者預防疾病或症狀，或逆轉、減輕、抑制疾病或症狀之進展，或預防此等疾病或症狀之一或多種徵狀。本文所使用之“治療”一辭係指醫療行為，其中“醫療”係如上述定義。

式I之化合物可能包含對掌中心且因此可能以不同之鏡像異構物和非鏡像異構物形式存在。個別異構物可藉由已知之方法，例如：光學解析、光學選擇性反應或色層分析分離於最終產物或中間產物製備中獲得。本發明係分別關於式I化合物之所有光學異構物和所有幾何異構物，其均可呈此等化合物之消旋混合物和個別之鏡像異構物和非鏡像異構物，及其混合物，並關於所有包含或使用前述者之醫藥組合物和如上述定義之方法。式I化合物之個別鏡像異構物與此等化合物之消旋混合物相比較，其於各種疾病或症狀之治療上可能具有優勢。

若本發明之式I化合物為鹼性化合物，則其可與各種無機

和有機酸形成多樣化之不同鹽類。雖然此等鹽類必需為醫藥上可接受之可投予動物者，於實施上常先將該鹼性化合物從呈非醫藥上可接受之鹽之反應混合物中初步分離，再藉由以鹼試劑處理將之簡單轉化成游離鹼性化合物，接著再將該游離鹼轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽。化合物之游離鹼型式可藉由將所形成之酸加成鹽與鹼接處觸，並以慣用方式分離化合物之游離鹼型式而再生。根據本發明製程製備之式I化合物之游離鹼型式與其對應之酸加成鹽型式於某些物理性質上有些不同，例如：溶解度、結晶構造、吸濕性和同類者，但此等化合物之游離鹼型式和其對應之酸加成鹽型式於本發明之目的上均為同等。

可用於本發明方法中之鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽包括：衍生自無機酸，例如：鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、氫氟酸、磷和同類者之無毒鹽類，和衍生自有機酸，例如：脂肪族單及雙羧酸、經苯基取代之烷醯酸、羥基烷醯酸、烷二醇酸、芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸等之無毒鹽類。此等鹽類因而包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、重硫酸鹽、亞硫酸鹽、重亞硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、間磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、延胡索酸鹽、馬來酸鹽、羥基苯乙酸鹽(mandelate)、苯甲酸鹽、氯化苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯并磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基

醋酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽和同類者。亦涵括胺基酸之鹽類，例如：精胺酸鹽 (arginate) 和同類者和葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽 (參見例如：Berge S. M. 等人，“Pharmaceutical Salts”，J. of Pharma. Sci., 1977；66:1)。

若本發明之式 I 化合物為酸性化合物，則其可與各種無機和有機酸形成多樣化之不同鹽類。可用於本發明方法中酸性化合物之鹼加成鹽之製備可藉由將該化合物之游離酸型式與足量之所欲鹼接觸以慣用方式製造鹽類。可用於上述發明方法之酸性化合物之醫藥上可接受之鹽類之製備可藉由將該化合物之游離酸型式接觸一種無毒金屬陽離子，例如：鹼金屬或鹼土金屬陽離子，或一種胺，特別是一種有機胺。適用之金屬陽離子之實例包括：鈉離子 (Na^+)、鉀離子 (K^+)、鎂離子 (Mg^{2+})、鈣離子 (Ca^{2+}) 和同類者。適用之胺之實例包括：N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因 (chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、二環己胺、乙二胺、N-葡甲胺和普魯卡因 (procaine) (參見例如：Berge, 前述, 1977)。式 I 化合物之游離酸型式可藉由將所生成之鹼加成鹽型式與一種酸接觸，並以慣用方式分離該化合物之游離酸型式而再生。可用於上述發明方法中之化合物之游離酸型式與其對應之鹽型式於某些物理性質上有些不同，例如：溶解度、結晶構造、吸濕性和同類者，但其和其對應之游離酸於本發明之目的上均為同等。

某些可用於本發明之化合物可以非溶劑化型式和溶劑化

型式存在，包括水合型式。一般而言，溶劑化型式，包括水合型式係與非溶劑化型式同等且涵括於本發明之範圍內。

某些可用於本發明之化合物可以二或多種互變異構體型式存在。化合物之互變異構體型式可互相轉換，例如：經由烯醇化/去烯醇化和同類者。本發明之方法可使用 α 2 δ 配位體之任何互變異構體型式，或其醫藥上可接受之鹽，和其混合物。

本發明亦包括上述發明方法，其使用相同於彼等列舉於式I之經同位素標示之化合物，但其中一或多個原子係經原子質量或質量數不同於自然界中經常發現之原子質量或質量數之原子所取代。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯之同位素，其分別例如： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之同位素之本發明化合物、其前藥和該化合物或該前藥之醫藥上可接受之鹽類均包含於本發明之範圍內。本發明之某些經同位素標示之化合物，例如彼等於其中併入放射性同位素，例如： ^3H 及 ^{14}C 者，可用於藥物及/或基質組織分佈分析中。特別較佳者為氫，即： ^3H 及碳-14，即： ^{14}C 同位素，因其容易製備及偵測。另外，以較重之同位素，例如：重氫，即： ^2H 取代，可由於較高之代謝安定性而提供某些治療優勢，例如：增加生體內半生期或減少劑量需求，並因此可能較適於某些情況。

經口投予之藥物之功效取決於藥物之有效穿透黏膜上皮和其於腸肝循環內之安定性。非經腸投予後有效，但經口效果較差，或其血漿半生期被認為太短之藥物可經化學修飾成前藥形式。

前藥係一種已經過化學性修飾並可能於其作用位置為無生物活性之藥物，但其可經一或多種酵素或其他生體內程序降解或修飾成原來之生物活化形式。

此等經化學修飾之藥物或前藥應具有與原本之藥物不同之藥物動力學概覽 (pharmacokinetic profile)，使其可較易穿透黏膜上皮而吸收，有較佳之鹽調配物及/或安定性，有改善之系統性安定性 (例如：用以增加其血漿內半生期)。此等化學修飾可為例如：

- 1) 酯或醯胺衍生物，其可被例如：酯酶或脂解酶裂解。若為酯衍生物，該酯係藉由已知之方式衍生自藥物分子之羧酸部分。若為醯胺衍生物，則該醯胺可藉由已知之方式衍生自藥物分子之羧酸部分或胺部分；
- 2) 可被蛋白酶專一性或非專一性辨識之胜肽 (一胜肽可藉由已知之方式，經由與藥物分子之胺或羧酸部分形成醯胺鍵而與該藥物分子偶合)；
- 3) 透過前藥型式或經修飾之前藥型式之膜篩選而累積於作用位置之衍生物；或
- 4) 1至3之任意組合。

目前之動物實驗研究已顯示某些藥物之經口吸收率可藉由“軟”四級鹽類之製備而提高。該四級鹽類稱之為“軟”四

級鹽類係因其不像正常之四級鹽類，例如： $R-N^+(CH_3)_3$ ，其可隨水解而釋出活化藥物。

“軟”四級鹽類與鹼性藥物或其鹽類相較，具有有用之物理性質。與其他鹽類，例如：鹽酸鹽相較，其水溶性可能提高，但更重要的是小腸對該藥物之吸收率可能提高。提高之吸收率可能是由於“軟”四級鹽類具有界面活性劑性質且其可與膽酸形成微粒體和未離子化離子對，諸如此類，其可更有效穿透小腸上皮。前藥經吸收後，可快速被水解而釋出活化之原藥。

上述使用式I化合物之前藥之本發明方法涵括於本發明之範圍中。前藥和軟藥係為此項技藝中已知者(Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990; 15(4): 361-368)。其最後兩篇引文併列為本文之參考。

【實施方式】

$\alpha 2\delta$ 配位體具有式I，且此等化合物之合成說明於美國專利第5,563,175號和美國專利第6,197,819號，其整體併列為本文之參考。

實施本發明之方法所需者係投予式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用量為可有效治療一或多種上述疾病或症狀者。此等治療有效量一般為約1至約300毫克/受治療患者之公斤體重。正常體重之成年患者之典型劑量為約10至約5000毫克/天。於臨床設定上，主管機關，例如：美國之食品藥物管理局(“FDA”)，可能需要特定之治療有效量。

要決定根據本發明方法以治療一或多種上述疾病或症狀

之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之有效量或治療有效量，醫師或獸醫師通常會考慮一些因素，包括：哺乳動物之年齡、性別、重量和概況，及所治療疾病或症狀之型式和程度，和受治療哺乳動物若有使用之任何其他藥物。如此，投予之藥物可落於上述範圍或濃度內或可超出其外，即：較低或較高，彼等範圍視個別個體之需要、所治療狀況之嚴重性和所使用之特定治療調配物而定。對於特定狀況之適當劑量之決定係屬醫學或獸醫技藝之技能範圍。通常，治療初始可使用低於特定個體最適量之較小劑量之活性化合物。此後，可少量增加劑量直至於該情況下達最適效果為止。為了方便起見，每日總劑量可以分開並視需要於一日當中分數次投予。

式I之化合物和其醫藥上可接受之鹽可經由口服、非經腸(例如：皮下、靜脈內、肌內、胸骨內和灌注技術)、經直腸、經頰、局部或鼻內途徑投予哺乳動物。較佳之投予途徑為經口和非經腸。以單位劑量型式投予較佳。使用於本發明方法中之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量型式亦可包含其他可用以治療正投予式I化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療之疾病或症狀或續發於正投予式I化合物或其醫藥上可接受之鹽以治療之疾病症狀之疾病或症狀之其他化合物。

含有式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物之生產係藉由將呈單位劑量型式之活性化合物調配醫藥載體。一些單位劑量型式之實例為：錠劑、膠囊、藥片、粉

末、藥囊、菱形錠、乳霜、水溶液和非水溶液狀口服溶液和懸浮液，和包裝於含有一或較多劑量單位之容器中並可被分成個別劑量之非經腸溶液。

一些適用之醫藥載體之實例，包括醫藥稀釋劑為：明膠膠囊；糖類，例如：乳糖和蔗糖；澱粉，例如：玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素衍生物，例如：羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素、乙酸酞酸纖維素；明膠；滑石粉；硬脂酸；硬脂酸鎂；植物油，例如：花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和可可屬之油；丙二醇，甘油；山梨糖醇；聚乙二醇；水；洋菜；褐藻酸；等張鹽水和磷酸鹽緩衝溶液；和其他正常用於醫藥調配物中之相容性物質。

使用於本發明方法中之組合物亦可包含其他成份，例如：著色劑、香料及/或防腐劑。此等材料若存在，其通常使用相對小量。此組合物亦可視需要包含其他普遍使用於所治療疾病或症狀之醫療劑。

前述組合物中之活性成份百分比可於廣泛限量內變動，但針對實施目的，其於固態組合物中之較佳濃度為至少10%且於原始液態組合物內為至少2%。最佳之組合物係為彼等其中存在高比例之活性成份，例如：高達約95%者。

於錠劑中，活性成份係與具有所需結合性質之載體以適當比例混合並壓製成所欲形狀和大小。粉末和錠劑較佳含有5或10至約70%之活性化合物。適用之載體為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可

脂和同類者。“製備”一辭包括以膠囊化物質作為載體來調配活性化合物，產生一種膠囊，其中有或無其他載體之活性成份被一種載體包圍，因而與之連結。

製備栓劑時，先將低融點蠟，例如：脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物融化並藉由攪拌使活性成分均勻分佈於其中。再將融化之均勻混合物倒入適當大小之鑄模中，使之冷卻而凝固。

液態型式製劑包括溶液、懸浮液和乳化液，例如：水或丙二醇水溶液。若使用於非經腸注射，可將液態製劑調配成溶於聚乙二醇水溶液之溶液。適於口服使用之水溶液之製備可藉由將活性成份溶於水中並視需要添加適當之著色劑、香料、安定劑和濃稠劑。適於口服使用之水溶性懸浮液之製造可藉由將於水中細微分開之活性成份散佈於黏性材料，例如：天然或合成膠類、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他已被熟知之懸浮劑中。

亦包括者為固態型式製劑，其預計於使用之前短時間內轉化成經口投予之液態製劑。此等液態型式包括溶液、懸浮液和乳化液。此等製劑除了活性成份之外，可包含著色劑、香料、安定劑、緩衝液、人工和天然甜味劑、分散劑、濃稠劑、溶解劑和同類者。

測定式I化合物和其醫藥上可接受之鹽類與鈣通道之 $\alpha 2\delta$ 配位體之結合程度可利用放射性配體結合分析，使用 $[^3\text{H}]$ 加巴噴丁和衍生自豬腦組織之 $\alpha 2\delta$ 次單位，如N. S. Gee等人，J. Biol. Chem., 1996, 271: 5879 -5776之說明。

普利加巴林對於治療纖維肌痛之效果於下列生體內實驗中證實，其概述於下。

概要：

在第1和第5天於史帕格-道立(Sprague-Dawley)雄性大白鼠之腓腸肌上肌內(IM)注射100微升pH 4之無菌無熱源生理鹽水，於第二次注射大約1週後發展成慢性觸摸痛(靜態觸摸痛)。(Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral long-lasting hyperalgesia. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 37-46)。觸摸痛之測定可藉由將不同彎曲力(0.41至29公克)之孟福瑞(von Frey)纖維應用於受注射之後肢之腳底表面以測定腳掌回縮閾值(PWT)。對動物進行盲測評估並隨機治療。PWL，於第二次酸性生理鹽水注射之後1至2週通常低於5公克(從酸性生理鹽水注射前之22至28公克下降)，其代表有感觸摸痛。觸摸痛會持續3周。注射pH 7.2生理鹽水之大白鼠並無觸摸痛顯現。注射酸性生理鹽水後，並無動態觸摸痛(藉由測定棉花棒敲擊之腳掌回縮)或後肢間之荷重優勢之證據。藉由經口灌入(PO)10或30毫克/公斤之普利加巴林治療，於最後一次酸性生理鹽水注射後2週後，會回復機械性觸摸痛。普利加巴林之類止痛作用顯著大於治療後之2至3小時之載劑治療。皮下(SC)投予3和10毫克/公斤之嗎啡可減輕觸摸痛，但6毫克/公斤SC之阿米替林並不改變觸摸痛。纖維肌痛被美國濕病學會歸類為對於多數之特定敏感點上之壓力具有觸摸痛之慢性全身性肌肉骨骼疼痛。經酸性生理鹽水注射之大白鼠之結果指出普

利加巴林可於與人類之纖維肌痛疾病有一些相同點之大白鼠模型中減輕觸摸痛。

方法：

酸性生理鹽水誘發之觸摸痛：將大約350公克之雄性史帕格-道立大白鼠(Harlan)關在具有有機纖維素床之塑膠隔離操作箱(isolator)內。隨意供給食物和水並使動物維持12小時/12小時光照/黑暗周期，且於光照期間進行試驗。於試驗日，將大白鼠置於在上升之金屬網梯上之金屬欄內並使之適應至少20分鐘。在第1天取得右後腳掌之孟福瑞纖維回縮閾值之基點。在第1天稍後，將pH 4之酸性生理鹽水(100微升)注射於腓腸肌並在第5天於同一位置再同樣注射一次。在隨後之日子中，測定兩後腳掌之疼痛反應(孟福瑞纖維回縮閾值，對棉花棒之輕敲之回縮反應，和2後腳掌間之荷重變化)。評估以實驗藥物治療對於靜態觸摸痛和其他疼痛終點之抑制效果。使用於藥物試驗時(第14-18天)之腳掌回縮閾值(PWT)為6公克或更低之大白鼠。於接受藥物或載劑治療1、2和3小時後評估大白鼠之PWT。

疼痛相關之行為反應之測量

靜態觸摸痛：使用具有不同彎曲力(0.41、0.69、1.2、2.0、3.6、5.5、8.5、15.1和28.8公克，Stoelting公司，Wood Dale, IL)之孟福瑞纖維測定PWT。剛開始以2.0公克之纖維於一後腳掌之腳底表面單一緩慢施加壓力達6秒鐘。倘若不會回縮，在施加次高彎曲力之纖維，倘若有回縮，則施加次低彎曲力之纖維。持續此過程直至得到至少6個反應，包括至少1

次回縮。再利用 Dixon 之“上-下”法 (Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 441-62) 測定各個時點(針對各大白鼠)之回縮閾值。若對於 28.8 公克纖維仍無回縮，則將回縮閾值指定為 29 公克。

動態觸摸痛：將被注射和反側後腳掌之腳底表面以棉花棒從金屬網下面輕敲達 15 秒鐘。記錄回縮時間(三重複之平均值)，若無回縮，則記錄最大值：15 秒。

自發性疼痛：將大白鼠置於具有針對前腳掌之上升平台和針對後腳掌之底部方形截角之結實透明壓克力塑膠盒中。該盒係經設計使後腳掌可接觸失能測試器 (incapacitance tester) (Linton Instruments, Norfolk, 英格蘭) 上之兩個力感測器，其可測定各後腳掌對於該室中階梯之施力。藉由該裝置將 4 秒鐘內施於各腳掌之重量(以公克為單位)加以平均並記錄之。記錄值係為施加於 2 後腳掌之重量差之三重複讀數之平均值(反側-減去經注射之後腳掌)。

結果

模型之特性：兩次重複之肌內酸性生理鹽水注射導致先前經注射之後肢之腳底表面之孟福瑞回縮閾值可維持下降。(Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral long-lasting hyperalgesia. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 37-46。)然而，相對於先前發表之發現，酸性生理鹽水注射之後肢反側於試驗之最後時點之回縮閾值僅有少量或無變化(表 1)。後腳掌對於棉花棒刺激或荷重終點之回縮反應並無變化。代表性之實驗顯示於表 2。

普利加巴林於酸性生理鹽水誘發之觸摸痛模型中之藥物動力學評估：對於第1和5天注射酸性生理鹽水之大白鼠，從酸性生理鹽水最後注射後第14天開始之其他日子中，評估其疼痛反應之變化。於指定日子時，僅使用顯現觸摸痛（對於小於或等於6公克之孟福瑞纖維有回縮反應）且對先前之藥物治療無反應之大白鼠來評估試驗化合物。PO供應普利加巴林或載劑（水），距基點30分鐘後讀取腳掌回縮值。於藥物或載劑治療之後1、2和3小時評估大白鼠。於藥物治療之後2或3小時試驗之10或30毫克/公斤PO之普利加巴林可抑制靜態觸摸痛（以孟福瑞纖維測定）（表3）。以3毫克/公斤PO之普利加巴林治療對觸摸痛無效。

嗎啡，10毫克/公斤SC，於基點之後30分鐘測定，可於治療後1和2小時抑制靜態觸摸痛（表4）。同樣以嗎啡治療，3毫克/公斤可提高PWTs，但僅於治療後1小時（非2或3小時）。阿米替林，6毫克/公斤SC，不於治療後1、2或3小時改變PWTs（表5）。

先前之於腓腸肌內重複注射pH 4生理鹽水可對後肢之同側腳底表面誘發為期數週之機械性觸摸痛（以孟福瑞纖維測定）。相同之大白鼠之後腳掌並無動態觸摸痛（對棉花棒敲擊之反應）或自發性疼痛行為（後腳掌間之荷重偏好）。10和30毫克/公斤PO之普利加巴林可減輕先前之酸性生理鹽水注射產生之靜態觸摸痛。3和10毫克/公斤SC之嗎啡可從先前之酸性生理鹽水注射減輕靜態觸摸痛。6毫克/公斤PO之阿米替林對觸摸痛無抑制效果。此等結果與先前發表之

嗎啡結果一致。(Sluka, KA, Rohlwing JJ, Bussey RA, Eikenberry SA, Wilken JM. J Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 302:1146-50)。雖然阿米替林於本研究中無效果，但其常用於纖維肌痛，且臨床研究已顯示其有效。5,6-阿米替林可能可於此動物模型(具有來自重複性酸性生理鹽水注射之觸摸痛)中有效，倘若其於重複供劑數日後測試。此等可能性仍在試驗中。較高劑量之阿米替林並未研究，因於6毫克/公斤PO劑量時觀察到心跳過快且10毫克/公斤PO劑量時，部份受注射大白鼠會致死。

藉由先於腓腸肌重複注射酸性生理鹽水產生之大白鼠後腳掌靜態觸摸痛可提供一種方法以評估可用以治療慢性肌肉骨骼疼痛之新穎藥劑。此動物模型可用以評估用於治療徵候群，例如：纖維肌痛中之慢性觸摸痛之實驗性止痛化合物。

表1. 於大白鼠之左腓腸肌注射100微升之pH 4.2酸性生理鹽水之前和2次注射之後之左(同)和右(反)側之後腳掌腳底表面之腳掌回縮閾值(PWT)

後肢	第1天 注射前	第5天 第一次注 射後	第12天 第一次注 射後	第16天 第一次注 射後	第26天 第一次注 射後
同側 PWT	27.47	28.84	13.19 ^{a,b}	7.86 ^{a,b}	10.93 ^b
SEM	1.11	0.00	3.64	2.07	2.80
反側PWT	28.84	25.64	28.84	28.84	17.58 ^b
SEM	0.00	2.48	0.00	0.00	3.61

N=9，數據為公克之平均值

^a $p < 0.05$ ，經注射對另一側後肢之單因子變異數分析 (one-way ANOVA) 排序配合杜凱試驗 (Tukey test)

^b $p < 0.05$ 對第 1 天第一次注射前之基值，單因子變異數分析 (one-way ANOVA) 排序配合杜凱試驗 (Tukey test)

表 2. 於 2 次腓腸肌酸性生理鹽水注射之前 (第 1 天) 和之後 (第 5 和 8 天) 之腳掌回縮閾值 (同側)、腳掌回縮延遲 (同側) 和荷重量測

	第 1 天 注射前	第 5 天 第一次注射後	第 18 天 第一次注射後
對孟福瑞纖維之腳掌回縮閾值 (公克)			
pH 7.4	25.59	20.15	23.50
SEM	2.28	3.65	3.94
pH 4.2	27.47	12.42a	9.89a
SEM	1.11	3.175	2.48
對棉花棒敲擊之腳掌回縮延遲 (秒)			
pH 7.4	9.39	10.83	9.11
SEM	0.65	0.34	0.93
pH 4.2	9.17	6.33	9.78
SEM	0.40	1.34	1.96
荷重：反側力 - 同側力 (公克)			
pH 7.4	-3.0	-2.0	-10.0
SEM	5.0	6.0	4.0
pH 4.2	7.0	5.0	-13.0
SEM	5.0	5.0	14.0

^a $p < 0.05$ 對第 1 天藉由單因子變異數分析 (one-way ANOVA) 排序和杜凱試驗 (Tukey test)， $n = 6$ /組。數據為平均值。

表 3. 於先前重複性之腓腸肌酸性生理鹽水注射後以普利加巴林 PO 治療之前和之後之大白鼠腳掌回縮閾值^a

	第1天	基點值	Rx後1小時	Rx後2小時	Rx後3小時
載劑	27.75	3.52	9.87	7.07	12.13
SE	1.09	0.35	4.05	2.24	5.04
普利加巴林， 3毫克/公斤PO	27.37	5.32	7.92	4.53	6.07
SEM	1.08	0.51	2.99	1.16	1.13
N=6/組					
載劑	18.65	4.72	11.70	4.17	3.74
SEM	2.50	0.90	5.78	0.70	1.42
普利加巴林， 10毫克/公斤PO	24.90	3.55	2.28	28.84 ^b	22.23 ^b
SEM	3.94	0.14	0.68	0.00	6.62
N=4/組					
載劑	28.84	4.57	12.95	3.61	5.05
SEM	0.00	0.73	4.47	0.62	2.19
普利加巴林， 30毫克/公斤PO	26.07	4.74	18.15	25.11 ^b	23.74 ^b
SEM	1.81	0.75	4.20	2.65	4.67

N=6/組

^a 以孟福瑞纖維測得之腳掌回縮閾值，所有測量均以公克為單位；所有藥物治療均於基點值測量之後30分鐘給予。

^b 與載劑組有顯著差異 ($p < 0.05$ 單因子變異數分析排序再杜凱試驗，所有配對比較步驟)。數據係為平均值。

表4. 大白鼠以嗎啡SC處理之前和之後之靜態觸摸痛 a

	第1天	基點值	Rx後1小時	Rx後2小時	Rx後3小時
載劑	28.24	4.11	4.07	9.99	9.74
SEM(n=11)	0.60	0.39	0.65	3.32	2.70
嗎啡，3毫克/公斤	24.27	2.89	20.52 ^b	9.93	7.09
SC					
SEM(n=10)	1.54	0.41	3.33	3.23	2.25
載劑	28.84	3.33	4.56	5.47	4.67
SEM(n=6)	0.00	0.41	0.91	1.98	0.75
嗎啡，10毫克/公斤	26.63	3.09	28.840 ^b	22.05 ^b	16.91
SC					
SEM(n=6)	2.21	0.60	0.00	4.32	4.58

^a 以孟福瑞纖維測得之腳掌回縮閾值，所有測量均以公克為單位；所有藥物治療均於基點值測量之後30分鐘給予。

^b $p < 0.05$ 對基點值量測，單因子變異數分析排序和杜凱試驗 (Tukey test)。數據為平均值。

表5. 大白鼠以阿米替林 (amitriptyline) SC處理之前和之後之靜態觸摸痛 a

	第1天	基點值	Rx後1小時	Rx後2小時	Rx後3小時
載劑	28.84	3.06	8.64	8.64	11.50
SEM	0.00	0.28	4.27	2.02	5.52
阿米替林，6毫克/公斤	24.44	2.36	12.01	7.38	7.20
SEM	2.21	0.40	4.55	2.74	4.03

N= 6/組。組間並無顯著差異(單因子變異數分析排序和杜凱試驗)。

^a 藥物係於基點值測量之後30分鐘給予。

亦進行普利加巴林對於罹患纖維肌痛之人類患者之效用

之臨床研究。此研究之實施係要評估普利加巴林(150、300和450毫克/天)與安慰劑比較，對於纖維肌痛患者之疼痛舒緩和機能狀態改善之效果。參與研究之患者必須符合美國風濕病協會之纖維肌痛標準(存在至少3個月之廣佈性疼痛，和18個敏感點位置中之至少11處會疼痛)。

方法論

經1週之基點期之後，根據8-週，雙盲測，多重中心研究設計使具資格之患者隨機接受150、300或450毫克/天之普利加巴林或安慰劑。意向治療(ITT)族群包含529名患者：132名患者接受450毫克/天，134名患者接受300毫克/天，132名患者接受150毫克/天之普利加巴林及131名患者接受安慰劑。8週雙盲期之第一期係為1週定量期(titration phase)。隨機接受安慰劑、150和300毫克/天之普利加巴林治療之患者組於第1天開始其固定劑量。隨機接受450毫克/天之普利加巴林治療之患者組從300毫克/天開始並於第4天定量至450毫克/天之目標劑量，並於剩下之雙盲測期內維持該固定劑量。經8週之雙盲測期後，患者可選擇進入開放標示追蹤研究(議定書1008-033)

評估標準

主要功效量測係得自患者日誌之每日之自我評估性疼痛量表。次要量測係得自每日日誌之SF-MPQ、人工敏感點調查、睡眠品質量表、疲勞之多方位評估(MAF)、臨床總體印象變化(CGIC)和患者總體印象變化(PGIC)、SF-36健康問卷(SF-36)、醫院焦慮和憂鬱量表(HADS)和醫學結局研究(MOS)

睡眠量表。

結果

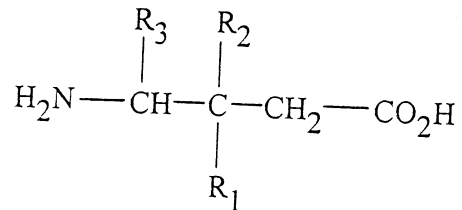
對於所有接受至少一種研究藥物之劑量之隨機患者，即：ITT族群進行所有分析。450毫克/天普利加巴林組之主要功效量測、終點平均疼痛分數均顯著優於安慰劑。與安慰劑之顯著差異可見於450毫克/天普利加巴林組之第1週之平均疼痛分數並持續至第7週。類似之結果可見於450毫克/天普利加巴林組之大多數其他次要參數中，包括：於各週和終點之平均睡眠品質、SF-MPQ感知、情意、和終點之總分和終點之VAS、CGIC、PGIC和MAF總體疲勞指數。450毫克/天普利加巴林較安慰劑佳之顯著差異可見於社交能力、身體疼痛、生命力和SF-36健康問卷之一般健康感知區。450毫克/天普利加巴林組之回應狀態(定義為描述終點時之疼痛較基點至少減輕50%之患者數目)顯著較佳於安慰劑組(分別為28.9%和13.2%； $p=0.003$)。300和150毫克/天普利加巴林組之患者之主要功效參數與安慰劑組無顯著差異。300和150毫克/天普利加巴林組於許多次要參數中均與安慰劑組有顯著差異。

結論

吾人發現劑量為450毫克/天之普利加巴林可有效減輕與纖維肌痛有關之疼痛。150-和300-毫克/天之劑量對於疼痛無顯著效果。以300和450毫克/天之普利加巴林治療者於疲勞之改善、醫生和患者之總體變化評估和睡眠品質之改善上均優於安慰劑。

伍、中文發明摘要：

本發明係關於一種用以治療哺乳類之纖維肌痛及其他疾病之方法，其係藉由投予一種式I之化合物



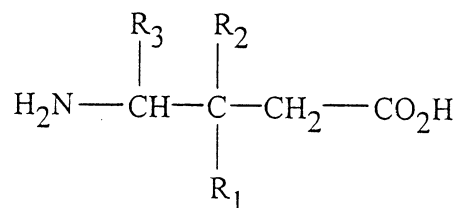
R₁為直鏈或具支鏈之含1至5個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含3至6個碳原子之未經取代環烷基；

R₂為氫或甲基；且

R₃為氫、甲基或羧基，或其醫藥上可接受之鹽。

陸、英文發明摘要：

The invention relates to a method of treating fibromyalgia and other disorders in a mammal by administering a compound compound of Formula I



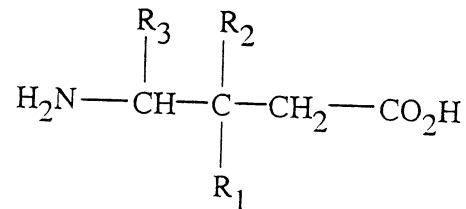
R₁ is straight or branched unsubstituted alkyl of from 1 to 5 carbon atoms, unsubstituted phenyl, or unsubstituted cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms;

R₂ is hydrogen or methyl; and

R₃ is hydrogen, methyl, or carboxyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

拾、申請專利範圍：

1. 一種用以治療哺乳類纖維肌痛之醫藥組合物，其包含治療有效量之式I化合物



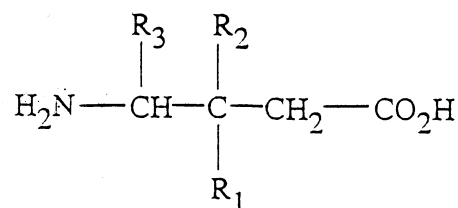
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含1至5個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含3至6個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

2. 一種用以治療選自以下所組成之群組之疾病或症狀之醫藥組合物：失眠(例如：原發性失眠，包括：心理生理性和特發性失眠，次發性失眠，包括：次發於腿部抽動徵候群之失眠，巴金森氏症或其他慢性疾病及短暫性失眠)、夢遊、睡眠剝奪、REM睡眠症、睡眠呼吸暫停、過眠、類睡眠、睡眠周期紊亂、時差反應、猝睡症、與輪班或不規則工作時程有關之睡眠疾病、因藥物或其它因素造成之慢波睡眠減少導致之睡眠品質缺乏及哺乳動物之其他睡眠疾病，其包含一種治療有效量之式I化合物



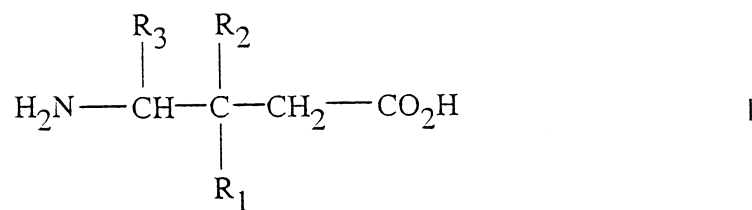
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 6 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

3. 一種用以增加人類個體之慢波睡眠之醫藥組合物，其包含可有效增加慢波睡眠之量之式 I 化合物



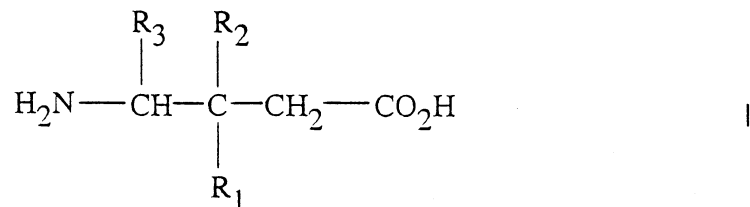
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

4. 一種用以增加人類個體之人類生長荷爾蒙之分泌之醫藥組合物，其包含可有效增加人類生長荷爾蒙之分泌之量之式 I 化合物



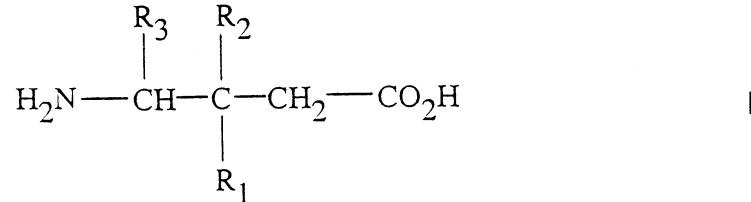
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

5. 一種用以治療哺乳類、較佳為人類之腸易亂徵候群之醫藥組合物，其包含治療有效量之式I化合物



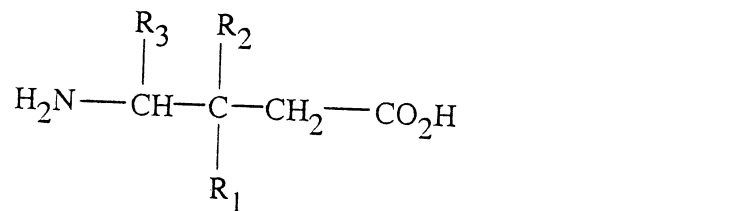
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

6. 一種用以治療選自以下所組成之群組之疾病或症狀之醫藥組合物：哺乳動物之有或無懼曠症之恐慌症、無恐慌症病史之懼曠症、特定性畏懼症、社交焦慮症、社交畏懼症、強迫症和壓力疾患(包括：創傷後壓力疾患和急性壓力疾患)，其包含治療有效量之式I化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

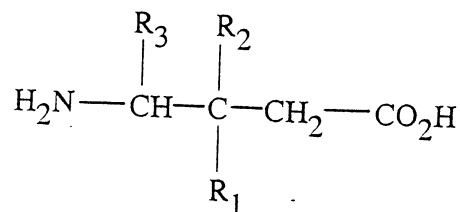
R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

7. 一種用以治療選自以下所組成之群組之疾病或症狀之醫藥組合物：哺乳動物之有或無懼曠症之恐慌症、無恐慌症病史之懼曠症、特定性畏懼症、社交焦慮症、社交畏懼症、強迫症和壓力疾患，包括：創傷後壓力疾患和急性壓力疾患，其包含：

(a) 一種式 I 之化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

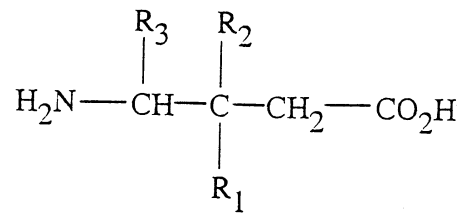
R_3 為氫、甲基或羧基；和

(b) 另一種化合物，其係為一種抗憂鬱劑或一種抗焦慮劑，或其醫藥上可接受之鹽；

其中活性劑“a”和“b”之選用量係可提供組合醫療效果。

8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組合物，其中被治療之疾病或症狀係為創傷後壓力疾患、社交畏懼症或社交焦慮症。
9. 一種用以治療二或多種選自以下之疾病或症狀之醫藥組合物：失眠(例如：原發性失眠，包括：心理生理性和特發性失眠，次發性失眠，包括：次發於腿部抽動徵候群之失眠，巴金森氏症或其他慢性疾病及短暫性失眠)、夢

遊、睡眠剝奪、REM睡眠症、睡眠呼吸暫停、過眠、類睡眠、睡眠周期紊亂、時差反應、猝睡症、與輪班或不規則工作時程有關之睡眠疾病、因藥物或其它因素造成之慢波睡眠減少導致之睡眠品質缺乏及哺乳動物之其他睡眠疾病，其包含治療有效量之式I化合物



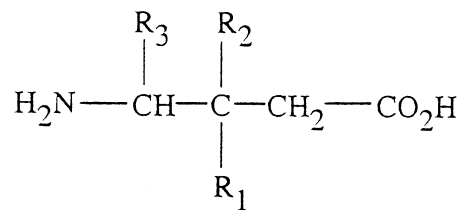
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含1至5個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含3至6個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

10. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於人類以治療纖維肌痛和選自恐慌症、腸易亂徵候群、官能性腹痛、神經性疼痛、重鬱症和輕鬱症之共存疾病或症狀。
11. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於人類以治療纖維肌痛和選自身體化疾患、轉化性疾患、身體畸形性疾患、慮病症、擬身體疼痛症 (somatoform pain disorder)、未分化身體形式症和未註明之身體形式症之共存疾病或症狀。
12. 一種用以增加以會減少慢波睡眠之活性醫藥劑治療之人類個體之慢波睡眠之醫藥組合物，其包含治療有效量之式I化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

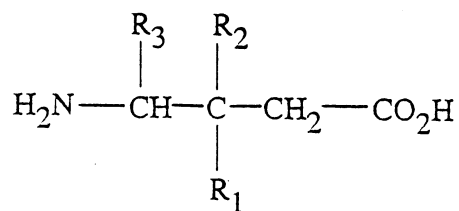
R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基。

13. 一種用以增加人類個體之慢波睡眠之醫藥組合物，其包含：

(a) 一種式 I 之化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基；和

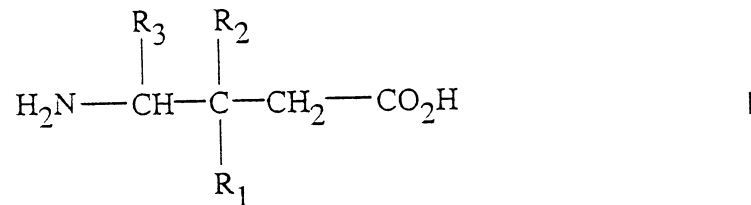
(b) 人類生長荷爾蒙或人類生長荷爾蒙促泌素或其醫藥上可接受之鹽；

其中活性劑“a”和“b”之選用量係可提供以增加慢波睡眠之組合效果。

14. 一種用以增加以會減少慢波睡眠之活性醫藥劑治療之人

類個體之慢波睡眠之醫藥組合物，其包含：

(a) 一種式 I 之化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為直鏈或具支鏈之含 1 至 5 個碳原子之未經取代烷基、未經取代苯基或含 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 為氫或甲基；且

R_3 為氫、甲基或羧基；和

(b) 一種人類生長荷爾蒙或人類生長荷爾蒙促泌素或其醫藥上可接受之鹽；

其中活性劑“a”和“b”之選用量係可提供以增加慢波睡眠之組合效果。

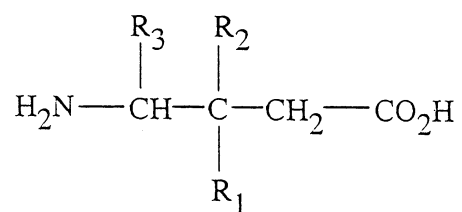
15. 如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之醫藥組合物，其中該式 I 化合物係為普利加巴林 (pregabalin)。

柒、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：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I