

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480019138.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 25 日

[11] 公开号 CN 1852706A

[22] 申请日 2004.6.29

[21] 申请号 200480019138.0

[30] 优先权

[32] 2003.7.4 [33] DK [31] PA200301031

[86] 国际申请 PCT/DK2004/000464 2004.6.29

[87] 国际公布 WO2005/002562 英 2005.1.13

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.4

[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 S·维利格尔斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲

权利要求书 5 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

血清素再摄取抑制剂和阿戈美拉汀的联合用药

[57] 摘要

本发明涉及联合使用阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂(SRI),或其它任何化合物,它们引起细胞外血清素水平升高,用于治疗抑郁症和其他情感障碍。

1. 阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐在药用组合物制备中的用途，所述药用组合物与血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物联合使用。

2. 阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐在药用组合物制备中的用途，所述组合物用于增强血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物的疗效和/或促使其更快起效。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂或引起细胞间血清素水平升高的化合物被用于治疗抑郁症，焦虑症以及其它情感障碍，饮食紊乱如食欲过盛、厌食症和肥胖，恐怖症，情绪恶劣，经前期综合征，认知障碍，冲动控制障碍，注意力不集中的过度反应症以及药物滥用。

4. 根据权利要求 3 的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂或引起细胞间血清素水平升高的化合物被用于治疗焦虑症，包括广泛焦虑症、恐慌性焦虑症、强迫性障碍、急性神经紧张性障碍、创伤后神经紧张性障碍或社交焦虑症。

5. 根据权利要求 3 的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂或引起细胞间血清素水平升高的化合物用于治疗抑郁症。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的用途，其中所述阿戈美拉汀的酒石酸盐被使用。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 7 的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂是选择性血清素再摄取抑制剂。

9. 根据权利要求 8 的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂选自

西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

10. 阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐与为血清素再摄取抑制剂的化合物或引起细胞间血清素水平升高的任何其它化合物在制备药用组合物或药剂盒中的用途，所述药用组合物或药剂盒用于治疗对血清素再摄取抑制剂或任何其它引起细胞间血清素水平升高的化合物的治疗效果有反应的疾病或病症。

11. 根据权利要求 10 用途，所述用途为制备用于治疗抑郁症，焦虑症和其它情感障碍，饮食紊乱如食欲过盛、厌食症和肥胖，恐怖症，情绪恶劣，经前期综合征，认知障碍，冲动控制障碍，注意力不集中的过度反应症以及药物滥用的药用组合物或药剂盒。

12. 根据权利要求 11 的用途，所述用途为制备用于治疗焦虑症，包括广泛焦虑症、恐慌性焦虑症、强迫性障碍、急性神经紧张性障碍、创伤后神经紧张性障碍或社交焦虑症的药用组合物或药剂盒。

13. 根据权利要求 11 的用途，所述用途为制备用于治疗抑郁症的药用组合物。

14. 根据权利要求 10 至 13 中任一项的用途，其中阿戈美拉汀以酒石酸盐的形式被使用。

15. 根据权利要求 10 至 14 中任一项的用途，其中所述血清素再摄取抑制剂选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求 15 的用途，其中所用的血清素再摄取抑制剂是选择性血清素再摄取抑制剂。

17. 根据权利要求 16 的用途，其中所述选择性血清素再摄取抑制剂是西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求 10-17 中任一项的用途，其中所制备的药用组

合物适合于所述活性成分的同时给药。

19. 根据权利要求 18 的用途，其中所述活性成分包含在同一单位剂型中。

20. 根据权利要求 10-17 中任一项的用途，其中所制备的药用组
5 合物适合于所述活性成分的顺次给药。

21. 根据权利要求 20 的用途，其中所述活性成分包含在分开的单位剂型中。

22. 一种药用组合物或药剂盒，它包括阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐以及为血清素再摄取抑制剂的化合物，或任何其它引起细胞
10 间血清素水平升高的化合物，以及任选的药学上可接受的载体或稀释剂。

23. 根据权利要求 22 的药用组合物或药剂盒，它含有酒石酸盐形式的阿戈美拉汀。

24. 根据权利要求 22 或 23 的药用组合物或药剂盒，其特征在于
15 所述血清素再摄取抑制剂选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求 24 的药用组合物或药剂盒，其中所述血清素
20 再摄取抑制剂是选择性血清素再摄取抑制剂。

26. 根据权利要求 25 的药用组合物或药剂盒，其中所述选择性血清素再摄取抑制剂是西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求 22 至 26 中任一项的药用组合物，它适合于所
25 述活性成分的同时给药。

28. 根据权利要求 27 的药用组合物，其中所述活性成分包含在同一单位剂型中。

29. 根据权利要求 22 至 26 中任一项的药用组合物或药剂盒，它

适合于所述活性成分的顺次给药。

30. 根据权利要求 29 的药用组合物, 其中所述活性成分包含在分开的单位剂型中。

31. 一种治疗对血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物有反应的疾病或病症的方法, 该方法包括对有此需要的个体给予阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐以及血清素再摄取抑制剂, 或引起细胞间血清素水平升高的化合物。

32. 一种增强血清素再摄取抑制剂, 或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物的疗效和/或促使其更快起效的方法, 该方法包括对待用或正在用血清素再摄取抑制剂、或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物进行治疗的个体给予阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求 31 或 32 的方法, 其中所述个体患有抑郁症, 焦虑症和其它情感障碍, 饮食紊乱如食欲过盛、厌食症和肥胖, 恐怖症, 情绪恶劣, 经前期综合征, 认知障碍, 冲动控制障碍, 注意力不集中的过度反应症以及药物滥用。

34. 根据权利要求 33 的方法, 其中所述个体患有焦虑症, 包括广泛焦虑症、恐慌性焦虑症、强迫性障碍、急性神经紧张性障碍、创伤后神经紧张性障碍或社交焦虑症。

35. 根据权利要求 33 的方法, 其中所述个体患有抑郁症。

36. 根据权利要求 31 或 32 的方法, 其中阿戈美拉汀以酒石酸盐的形式被使用。

37. 根据权利要求 31 或 32 的方法, 其中所述血清素再摄取抑制剂选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求 37 的方法, 其中所述血清素再摄取抑制剂是选择性血清素再摄取抑制剂。

39. 根据权利要求 38 的药用组合物, 其中所述选择性血清素再摄取抑制剂是西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀或者这些化合物中的任何一个的药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求 31-39 中任一项的方法, 其中所述活性成分被
5 同时给予。

41. 根据权利要求 40 的方法, 其中所述活性成分以同一单位剂型给药。

42. 根据权利要求 31-39 中任一项的方法, 其中所述活性成分被顺次给予。

10 43. 根据权利要求 42 的方法, 其中所述活性成分被包含在两个分开的单位剂型中。

血清素再摄取抑制剂和阿戈美拉汀的联合用药

5 本发明涉及联合使用阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂(SRI),
或其它任何化合物, 它们引起细胞外血清素水平升高, 用于治疗抑
郁症和其它情感障碍。

背景

10 选择性血清素再摄取抑制剂(后文称之为 SSRIs)已经成为治疗抑
郁症、某些类型的焦虑和社会恐惧症的首选治疗药, 因为与典型的
三环抗抑郁药相比, 它们是有用的、耐受良好的并且具有良好的安
全性特性。

 然而, 关于抑郁症和焦虑症的临床研究表明对 SSRI 无反应者相
15 当多, 最高达到 30%。另外, 抗抑郁治疗中经常被忽视的因素是依
从性, 此对于患者继续药物治疗的动机具有非常重要的意义。

 首先, SSRIs 存在着治疗效应的延迟。在第一个治疗期间其症状
有时甚至加重。其次, 性功能障碍是所有 SSRIs 的常见的副作用。
不能克服这些问题, 抑郁症和焦虑症中的药物治疗中很难出现真正
20 的进展。

 为了克服无响应的问题, 神经科医生有时采用增效策略。通过
同时给予情绪稳定剂如碳酸锂或三碘甲状腺原氨酸或通过采用电击
可以实现抗抑郁药治疗的增效作用。

 1993 年, Artigas 等在 Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, p262-263
25 中描述了采用吲哚洛尔的增效策略。Artigas 的思路是基于动物的脑
内微透析试验。实际上, 新近建立在 Blier 及其同事的脱敏假说上的
神经化学研究表明抗抑郁药的延迟疗效与 5-HT 自身受体逐渐脱敏有
关(Blier 等, J. Clin. Psychopharmacol. 1987, 7 增刊 6, 24S-35S)。他们

的假说的关键点是 SSRI 对体-树突触自身受体(5-HT_{1A})释放控制的影响限制了终端区域 5-HT 的释放并因此限制了这些区域内的 5-HT 再摄取的抑制作用。这得到了大鼠微透析试验的支持, 试验显示单剂量 SSRI 诱发的细胞间 5-HT 升高被同时给予的 5-HT_{1A} 自身受体拮抗剂所增强(Invernizzi 等. Brain Res, 1992, 584, p 322-324 和 Hjorth, S., J. Neurochem, 1993, 60, p 776-779)。

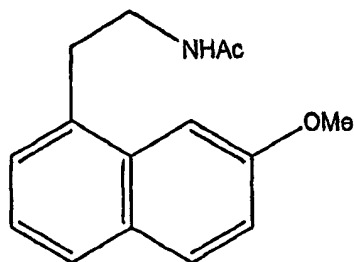
数项研究已经评价了抑制血清素再摄取的化合物和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂联合用药的作用(Innis, R. B.等. Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, p 1095-204 和 Gartside, S. E., Br. J. Pharmacol. 1995, 115, p 1064-1070, Blier, P., 等, Trends in Pharmacol. Science 1994, 15, 220)。这些研究发现 5-HT_{1A} 受体拮抗剂可以取消血清素再摄取抑制剂所致的对 5-HT 神经传递的早期阻滞并由此产生 5-HT 传递的迅速增加以及治疗作用的迅速起效。

多项已提交的专利申请涵盖了 5-HT_{1A} 拮抗剂和血清素再摄取抑制剂联合应用于治疗抑郁症(例见, EP-A2-687472 和 EP-A2-714663)。

另一种增加末端 5-HT 的方法可能是通过阻断 5-HT_{1B} 自身受体。大鼠微透析试验已经确切显示西酞普兰(citalopram)所致的海马回 5-HT 升高被 GMC 2-29 (一种实验性 5-HT_{1B} 受体拮抗剂)所增强。

数项涵盖 SSRI 和 5-HT_{1B} 拮抗剂或部分拮抗剂联用的专利申请也已经提交(WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 以及 WO 99/13877)。

现已惊奇地发现具有通式



的阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐可以用于增强血清素再摄取抑制剂的疗效并促使其更快起效。

发明内容

本发明由此提供:

5 本发明涉及阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐在药用组合物制备中的用途, 所述药用组合物与血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物联合使用。

特别地, 本发明涉及阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐在药用组合物制备中的用途, 所述组合物用于增强血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物的疗效和/或促使其更快起效。

10 更特别地, 本发明涉及同上文所述的阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐与血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物一起用于治疗以下疾病的用途: 抑郁症, 焦虑症以及其它情感障碍, 饮食紊乱如食欲过盛、厌食症和肥胖, 恐怖症, 情绪恶劣, 经前期综合征, 认知障碍, 冲动控制障碍, 注意力不集中的过度反应症以及药物滥用, 尤其是抑郁症。

上述焦虑症包括广泛焦虑症、恐慌性焦虑症、强迫性障碍、急性神经紧张性障碍、创伤后神经紧张性障碍或社交焦虑症。

用于本说明书时, 术语增效包括改善和/或增强 SRI 或引起细胞间 5-HT 水平升高的化合物的治疗效果。

20 在另外的实施方案中, 本发明涉及阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐和为血清素再摄取抑制剂的化合物或引起细胞间血清素水平升高的化合物一起在药用组合物或药剂盒制备中的用途, 所述药用组合物或药剂盒用于治疗对血清素再摄取抑制剂, 或任何其它引起细胞间血清素水平升高的化合物的疗效有反应的疾病或病症。

25 对血清素再摄取抑制剂有反应的疾病包括抑郁症, 焦虑症和其它情感障碍, 饮食紊乱如食欲过盛、厌食症和肥胖, 恐怖症, 情绪恶劣, 经前期综合征, 认知障碍, 冲动控制障碍, 注意力不集中的过度反应症以及药物滥用, 尤其是抑郁症。

术语焦虑症如上文定义。

5 在一个实施方案中，本发明涉及上述阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐在药用组合物制备中的用途，所述组合物适合于活性成分的同时给药。特别地，这些药用组合物可包含在同一单位剂型，如同一片剂或胶囊中的活性成分。这样的单位剂型所含活性成分可以是均匀的混合物或存在于单位剂型不同隔室中。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及上述阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐在药用组合物或药剂盒制备中的用途，所述组合物适合于活性成分的顺次给药。特别地，这样的药用组合物可以在分开的单位剂型中含有活性成分，例如含活性成分之一的分开的片剂或胶囊。这些分立的单位剂型可以包装在同一容器或包装盒中，例如铝塑泡罩(blister)包装中。

用于本说明书的术语药剂盒意思是含有每种活性成分的药用组合物，但存在于分开的单位剂型中。

15 本发明还涉及一种药用组合物或药剂盒，其包含阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐和为血清素再摄取抑制剂的化合物或引起细胞间 5-HT 水平升高的任何其它化合物，以及任选的药学上可接受的载体或稀释剂。

20 如上文所述，本发明之药用组合物或药剂盒可适合于活性成分的同时给药或活性成分的顺次给药。

25 最后，本发明涉及一种对血清素再摄取抑制剂或任何其它可引起细胞间血清素水平升高的化合物有反应的疾病或病症的治疗方法，其包括对此需要的个体给予阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐以及血清素再摄取抑制剂或引起细胞间血清素水平升高的化合物。

特别地，本发明涉及一种增强血清素再摄取抑制剂或引起细胞间血清素水平升高的任何其它化合物的疗效和/或促使其更快起效的方法，其包括将阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐给予需要或正在

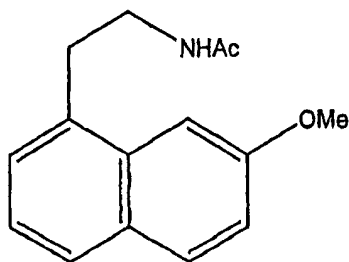
接受血清素再摄取抑制剂或任何引起细胞间血清素水平升高的其它化合物治疗的个体。这些个体(他们可能受益于上述联合治疗)可患有抑郁症, 焦虑症和其它情感障碍, 饮食紊乱如食欲过盛、厌食症和肥胖, 恐怖症, 经前期综合征, 情绪恶劣, 认知障碍, 冲动控制障碍, 注意力不集中的过度反应症以及药物滥用, 尤其是抑郁症。

如上文所述, 焦虑症包括广泛焦虑症, 恐慌性焦虑症, 强迫性障碍, 急性神经紧张性障碍、创伤后神经紧张性障碍或社交焦虑症。

如上文所述可以同时给予阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂。

或者, 这些活性成分可以, 例如, 如上文所述以两个分开的单位剂型顺次给予。

EP-B1-447285 覆盖了具有通式



的阿戈美拉汀及其药学上可接受的盐。本发明所要求的化合物被描述为对褪黑激素受体具有亲和性。

现在已惊奇地发现, 在微透析试验中, 与单独给予血清素再摄取抑制剂相比, 联合给予阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂产生末端区的血清素水平显著升高。在微透析试验检测中单独给予阿戈美拉汀不引起血清素水平的升高。

如上文所述, 血清素再摄取抑制剂表现出作用起效延迟。即使对 SSRI 敏感者, 达到减轻症状也需要数周治疗。阿戈美拉汀可以促进血清素再摄取抑制剂疗效的快速起效。

阿戈美拉汀与血清素再摄取抑制剂联合使用可以极大地降低血清素再摄取抑制剂治疗抑郁症和其它情感障碍的需要剂量并且可以由此减少由血清素再摄取抑制剂引起的副作用。特别地, 减少用量的 SRI 和阿戈美拉汀的联合可以降低 SSRI 引起的性功能障碍以及睡

眠障碍的危险。

联合给予阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂还可能有益于治疗难治性抑郁症，即不适合单独给予血清素再摄取抑制剂治疗的抑郁症。典型地，对于经历最初 6 周 SRI 治疗后至少有 40 - 60% 的症状未能减轻的对 SRI 有反应的患者，阿戈美拉汀可以用作辅助增效治疗。

具有血清素再摄取抑制作用的很多抗抑郁药已经描述于文献中。主要或部分通过抑制 CNS 中血清素再摄取而发挥其疗效的任何药理学活性化合物，均可能得益于阿戈美拉汀的增效作用。

下文列有若干血清素再摄取抑制剂，它们可得益于阿戈美拉汀的增效作用：西酞普兰、依他普仑、氟西汀、R-氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、度洛西汀、达泊西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、丙咪嗪 N-氧化物、地昔帕明、吡喃达明、氮草尼尔、奈福泮、苯呋拉林、非唑拉明、非莫西汀、氯米帕明、cianoimipramine、利托西汀、西立氯胺、塞罗西汀、WY 27587、WY 27866、imeldine、伊福西汀、替氟卡宾、维喹啉、米那普仑、巴喹普令、YM 922、S 33005、F98214-TA、OPC 14523、阿拉丙酯、cyanodothepine、曲米帕明、奎纽帕明、度硫平、阿莫沙平、nitroxazepine、McN 5652、McN 5707、Ol 77、Qrg 6582、Qrg 6997、Qrg 6906、阿米替林、阿米替林 N-氧化物、去甲替林、CL 255.663、吡啶啉(Pirlindole)、茚达曲林、LY 113.821、LY 214.281、CGP 6085 A、RU 25.591、奈帕咪唑、二氯芬辛、曲唑酮、EMD 68.843、BMV 42.569、NS 2389、sercloremine、硝基喹哌嗪(nitroquipazine)、腺苷蛋氨酸(ademethionine)、西布曲明和氟伏胺。上述化合物可以以其碱或药理学上可接受的酸加成盐的形式使用。

其它可能得益于阿戈美拉汀的增效作用的治疗用化合物包括致使突触裂隙的细胞外 5-HT 水平升高的化合物，尽管它们并非血清素再摄取抑制剂。塞奈普汀(tianeptine)即为这些化合物中的一个。

上文血清素再摄取抑制剂以及引起细胞间血清素水平升高的其它化合物的清单，不能被理解成是限制性的。

根据本发明的特别优选的 SRI 包括西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明。

术语选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)意思是对血清素转运蛋白比对多巴胺以及去甲肾上腺素转运蛋白抑制作用更强的单胺转运蛋白抑制剂。

选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)是根据本发明采用的最优选的血清素再摄取抑制剂。根据本发明的特别优选的 SSRI 是西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀。

根据本发明的活性成分，即阿戈美拉汀和 SRI 或引起细胞间血清素水平升高的化合物，可以采用游离碱形式或其药学上可接受酸加成盐形式，后者由碱形式与合适的酸反应获得。

优选采用氢溴酸盐或碱形式的西酞普兰，草酸盐形式的依他普仑，盐酸盐形式的氟西汀、舍曲林和帕罗西汀以及马来酸盐形式的氟伏沙明。

如上文所述，阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂联合显示出意想不到的对中枢神经系统(CNS)的协同作用。其结果是，采用阿戈美拉汀和低于常规单独治疗所用的低剂量血清素再摄取抑制剂联合治疗可以是有效的，并且与单独治疗所采用的较大剂量的血清素再摄取抑制剂相关的副作用可以同时得到减轻或防止。

此外，采用常规剂量的血清素再摄取抑制剂与阿戈美拉汀联合治疗所具有的优势是在通常对 SSRI 常规单独治疗无反应的大量患者中可获得有效的 CNS 作用。

联合治疗中采用的阿戈美拉汀的剂量范围可以从约 0.1 至约 150mg/天，特别是从 0.1 至约 100mg/天并且更特别地从约 0.5 至约 50mg/天甚至更特别地从约 1 至约 5mg/天。

血清素再摄取抑制剂，包括上文特别指出的 SSRI，在分子量以及活性方面均有不同。由此，联合治疗中采用的血清素再摄取抑制剂的剂量取决于所述血清素再摄取抑制剂的性质。在本发明的一个实施方案中，血清素再摄取抑制剂或引起细胞间 5-HT 水平升高的化合物，以低于该化合物单独使用所需的剂量给药。在另一个实施方案中，血清素再摄取抑制剂或引起细胞间 5-HT 水平升高的化合物以常规剂量给药。

为制备本发明之药用组合物，将合适量的盐形式或碱形式的活性成分与药学上可接受的载体以紧密的混合物的形式混合，其基于给药所需制剂形式可以采用多种剂型。这些药用组合物是适合口服、直肠内、经皮肤或通过肠胃外注射给药的所需单位剂型。举例来说，在制备该组合物的口服剂型时，可以采用任何常用药用介质，例如，口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液情况下的水、二醇类、油、醇类等；或散剂、丸剂、胶囊和片剂情况下的固体载体如淀粉、糖类、高岭土、滑润剂、粘合剂、崩解剂等。鉴于其容易给药，片剂和胶囊体现了口服剂型的主要优势，在此情况下显然采用固体药用载体。

配制上述单位剂型的药用组合物对于方便给药和统一剂量特别有优势。用于说明书和权利要求时，单位剂型是指适合作为单元剂量的分开的物理单位，每个单位含有推算产生期望疗效的预定量的活性成分，以及与之混合的所需的药用载体。这种单位剂型的实例有片剂(包括划痕片和包衣片)、胶囊、丸剂、袋装散剂、糯米纸囊剂、注射液或混悬剂、茶匙剂(teaspoonfuls)、汤匙剂(tablespoonful)等，以及其分开的多件组合(multiples)。

阿戈美拉汀可以在给予血清素再摄取抑制剂之前、之间或之后给药，只要阿戈美拉汀给药与血清素再摄取抑制剂给药之间的时间允许其成分协同作用于 CNS。当设计阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂同时给药时，同时含有阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂的组

合物可能特别方便。或者，阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂可以用合适的组合物形式分别给药。其组合物可以如上文所述制备。

5 本发明还包括作为联合制剂而同时、分别或顺次用于精神病药物治疗的含有阿戈美拉汀和血清素再摄取抑制剂的产品。这些产品可以包括，例如包括含有阿戈美拉汀的分开的单位剂型和含有血清素再摄取抑制剂的分开的单位剂型的药剂盒，其全部包括在同一容器或包装盒中，例如，铝塑泡罩(blister)包装中。

上述用于同时或顺次给药的制剂可以含有代替血清素再摄取抑制剂的引起细胞间 5-HT 水平升高的其它化合物。