200914027

發明專利分割說明書

分割案

（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：97124426

※ 申請日期：89.9.5　　※IPC 分類：A61K 31/4375 (2006.01)

原申請案號：092137686　　A61P 25/24 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

光學上純的瑞博斯亭(REBOXETINE)於治療或預防疾病之用途

USE OF OPTICALLY PURE REBOXETINE FOR TREATING OR PREVENTING DISEASES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商法瑪西亞-普強公司

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

代表人：（中文/英文）

羅伯 J. 梅森海德

ROBERT J. MEISENHELDER

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號

INTELLECTUAL PROPERTY LEGAL SERVICES 301 HENRIETTA STREET KALAMAZOO, MI 49001, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 艾瑞克 H. F. 王
   ERIK H. F. WONG
2. 沙伊杜丁 阿梅德
   SAEEDUDDIN AHMED
3. 羅伯特 克萊德 馬歇爾
   ROBERT CLYDE MARSHALL
4. 羅伯特 麥克阿瑟
   ROBERT MCARTHUR
5. 鄧肯 P. 泰勒
   DUNCAN P. TAYLOR
6. 拉斯 伯傑森
   LARS BIRGERSON
7. 帕斯奎爾 賽特拉
   PASQUALE CETERA

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 英國　U.K.
4. 英國　U.K.
5. 美國　U.S.A.
6. 瑞典　SWEDEN
7. 義大利　ITALY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；1999年7月1日；60/141,968
2. 美國；1999年7月16日；60/144,131
3. 美國；1999年10月6日；60/158,256
4. 美國；1999年12月13日；60/170,381

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權。

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療個人患各種疾病的方法，對此等疾病而言，抑制去甲腎上腺素的再吸收是有益的。特定地說，本發明係關於治療方法，其包括給予個別人一種化合物，如(S,S)瑞博斯亭，此種化合物的藥理選擇性在去甲腎上腺素再吸收位較血清素為高。本發明還關於含此化合物的組合物以及含此組合物的藥物的製備。

【先前技術】

許多型的抑鬱，精神、行為、及神經障礙都是源自使用特定單胺神經傳遞質以傳遞信號的腦通路的紊亂。單胺神經傳遞質包括，例如，去甲腎上腺素，血清素(5-HT)，及多巴胺。去甲腎上腺素含量比正常低時會引起各種症狀，包括缺乏活力、野心及對生活的興趣。是以，正常量的去甲腎上腺素在維持對理想的旺盛追求上是必要的。

此等神經傳遞質自神經元終端起始行進，跨過一小溝(即突觸裂[synaptic cleft])，給合於次一神經元表面的受體分子上。這種結合引起細胞內的變化，在後突出神經元(postsynaptic neuron)開始或活化一聯串反應。神經傳遞質傳回(即再吸收)入前突觸神經元(presynaptic neuron)即發生不活性(inactivation)。去甲腎上腺素傳遞上的不正常導致各種型的壓抑，精神、行為、及神經學上的障礙，發生各種症狀，包括缺乏活力、野心及對生活的興趣。見 R. J. Baldessarini, "Drugs and Treatment of Psychiatric Disorders:

Depression and Mania" in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, NY, NY, 頁 432-439 (1996)。

例如，瑞博斯亭(Reboxetine)(2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]嗎福啉)藉防止去甲腎上腺素的再吸收而提高生理活性的去甲腎上腺素的濃度。瑞博斯亭是去甲腎上腺素再吸收抑制劑，在抑鬱症的短期(即短於八星期)及長期治療上都是有效的。事實上，於成年及老年病人，瑞博斯亭的效果很似一般處方常用的氟苯氧丙胺(fluoxetine)，丙咪嗪(imipramine)，及去甲丙咪嗪(desipramine)。見 S. A. Montgomery, *Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient*, Psychopharmocol (Oxf) 11:4 Suppl., S9-15 (Abstract) (1997)。

抗抑鬱藥有時以"代"(generation)分類。第一代包括單胺氧化酶抑制劑(如異唑吩[isocarboxazid]及苯基肼)及三環劑(如丙咪嗪)。第二代抗抑鬱藥物包括如甲苯吡草(mianserin)及氯哌三唑酮(trazodone)之類的化合物。第三代所包括的藥物稱作選擇性再吸收抑制劑(例如氟苯氧丙胺(fluoxetine)，色出啉(sertraline)，帕息停(paroxetine)，及瑞博斯亭(reboxetine)。此等藥物的特點在對一般認為涉及抑鬱的三個主要多巴胺系統之一具相對選擇活性(即 5-HT(血清素)，去甲腎上腺素及多巴胺)。APP Textbook of Psychopharmacology (A. F. Schatzberg and C. B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2d, ed., (1998); Lexicon of

Psychiatry, Nuerology and the Neurosciences (F. J. Ayd, Jr.) Williams and Wilkins (1995)。瑞博斯亭(reboxetine)之抗抑鬱效果可由其於鼠防止由 resperine 引起的眼瞼痙攣及低溫，β-腎上腺素能受體向下調整及去甲腎上腺素成偶的腺苷酸環化酶之去敏感化得到證明。見 M. Brunello and G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors, "Human Psychopharmacology, vol. 13, S-13-519, Supp. 13-519 (1998)。

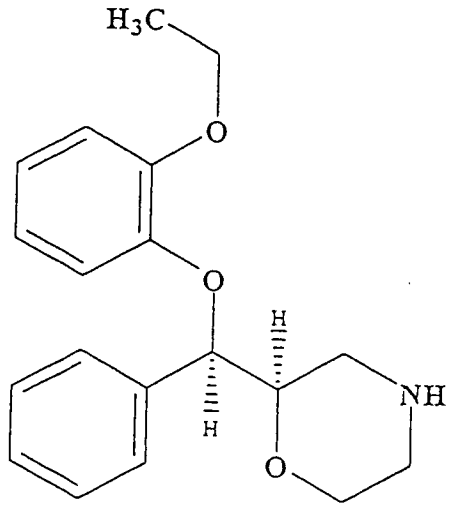
根據 Brian E. Leonard 的調查，去甲丙咪嗪、麥普替林(maprotiline)，及樂氟苯丙胺(lofepramine)都是已知有效果的較選擇性的去甲腎上腺素再吸收抑制劑。此等物質增加腦內的去甲腎上腺素，因而有解除抑鬱的效果。甲苯吡葦(mianserin)及美耳他品(mirtazepine)也藉阻斷前突觸α_2-腎上腺能受體而使可利用的去甲腎上腺素增加，而顯出其類似抗抑鬱劑作用。此等，噁普替林(oxaprotiline)，非唑胺(fezolamine)，及托莫西亭(tomoxetine)都是有效的選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，缺乏神經傳遞質受體交互作用，是以不會引起傳統三環抗抑鬱劑的副作用。見 Brian E. Leonard, "The Role of Noradrenaline in Depression: A Review," Journal of Psychopharmocology, vol. 11, No.4 (Suppl.),頁 S39-S47 (1997)。

瑞博斯亭(reboxetine)也是選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，與傳統三環抗抑鬱劑一起給予時，其產生的副作用較少。瑞博斯亭(reboxetine)的抗抑鬱效果可由其防止鼠由

resperine 引起的眼瞼痙攣及低溫，β-腎上腺素能受體向下調整及去甲腎上腺素成偶的腺苷酸環化酶之去敏感化得到證明。見 M. Brunello and G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors," Human Psychophramacology, vol. 13, (Supp.) 13-519 (1998)。

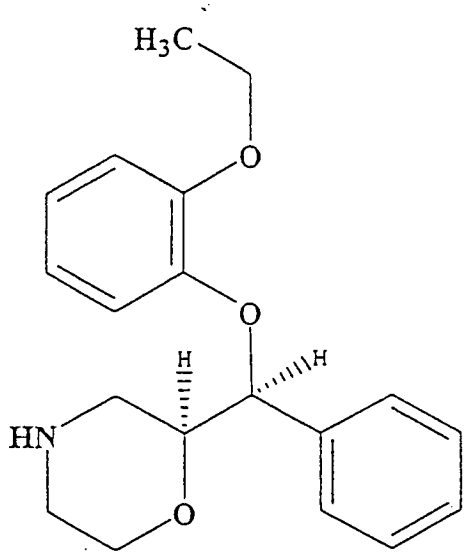
瑞博斯亭(reboxetine)之一般敘述 Melloni *et al* 的美國專利編號 4,229,449，5,068,433，及 5,391,735，也見於 GB2,167,407，今附上此等揭示供參考。從化學上言，瑞博斯亭(reboxetine)有二對掌性中心，所以是以二個非鏡像對稱立體異構物對映體偶存在，如下異構物(I)至(IV)所示：

(I)



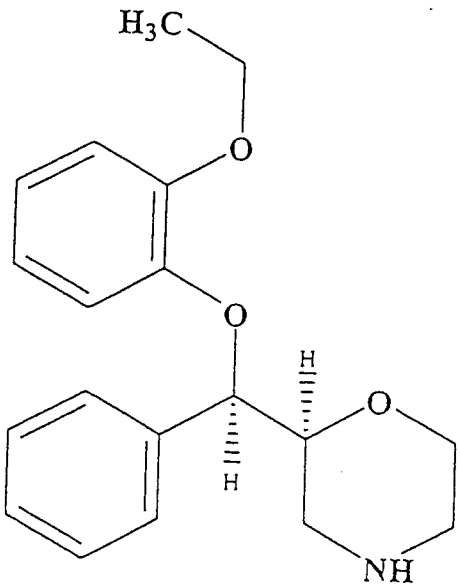
(R,R)2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]嗎福啉

(II)



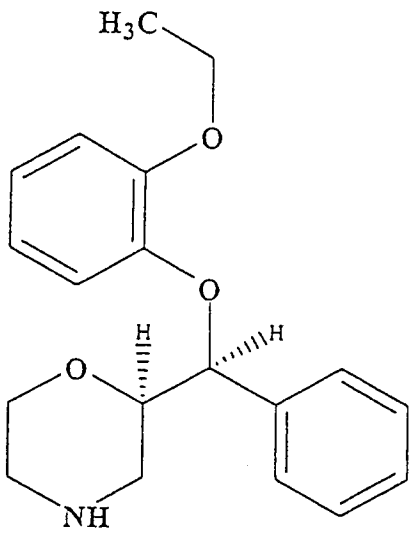
(S,S)2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]嗎福啉

(III)



(R,S)2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]嗎福啉

(IV)



(S,R)2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]嗎福啉

有許多有機化合物都是以光學活性形式存在的，即其有旋轉平面極化光的平面的能力。說明光學活性化合物時，字頭R及S用以表示其對掌性中心的分子的絕對構形。字頭D及L，或(+)或(-)，表示化合物使平面極化光旋轉的記號，L或(-)表示化合物左旋。相反，帶有D或(+)字頭的化合物是右旋的。絕對立體化學及對映體旋轉的命名間並無相互關係。是以，D-乳酸與(-)-乳酸是相同的，L-乳酸與(+)-乳酸也是相同的。就給予的化學構造而言，對映體對中的每一個都是相同的，除非彼此是不能重疊的鏡像。特定的立體異構物也可稱作是對映體，此類異構物的混合物常稱作對映體，或外消旋，混合物。

醫藥範圍中立體化學純度是十分重量的，許多最常使用的藥物都現對掌性。例如，β-腎上腺素能阻斷劑的L-對映體奈心安(propranolol)的功效較其D-對映體強100倍以

上。此外，光學純度在醫藥範圍內是重要的，因為現已發現有些異構物具易壞效果而非有益或惰性效果。例如，現相信酞胺哌啶酮(thalidomide)之 D-對映體在用以控制妊娠期的嘔吐時是安全並有效的鎮靜劑，而其對應的 L-對映體相信可能是致畸形物質。

當一分子內有二個對掌性中心時，即可能有四種立體異構物：(R,R)，(S,S)，(R,S)，及(S,R)。其中(R,R)及(S,S)為對映體偶的例(彼此為鏡像)，有共同的化學性質及熔點，就如同任何其他的對映體偶。此(R,R)及(S,S)的鏡像並不是重疊的(R,S)及(S,R)。此種關係稱作非鏡像立體異構物，(S,S)分子為(R,S)分子的非鏡像立體異構物，(R,R)分子為(S,R)分子的非鏡像立體異構物。

現在從市場上購得的瑞博斯亭(reboxetine)只是對映體的外消旋混合物，(R,R)及(S,S)為 1:1 比，此處所謂的屬名"瑞博斯亭(reboxetine)"意指其對映體，或外消旋混合物。市場上瑞博斯亭(reboxetine)是以 EDRONAX™，PROLIFT™，VESTRA™，及 NOREBOX™之商品名出售。如前所述，瑞博斯亭(reboxetine)可用以治療人抑鬱病。經口給予的瑞博斯亭易於吸收，一天需給予一或二次。較佳的成人每日劑量為約 8 至 10 毫克。瑞博斯亭(reboxetine)兒童的每日有效劑量，一般是約 4 至約 5 毫克。但個別病人的適當的每日劑量須由主治醫生以病人的體形，病人尚使用的其他藥物，特定疾病的嚴重性及性質，病人其他條件作考慮決定。

但瑞博斯亭(reboxetine)的使用會因藥物-藥物交互作用而產生不必要的副作用以及其他副作用，如眩暈，失眠，頭昏，血壓改變，出汗，胃腸道失調，男性性無能，某些類抗膽鹼效應(如心動過速及尿滯留)。現已發現，此等副作用的出現部分是因為瑞博斯亭(reboxetine)對抑制去甲腎上腺素的再吸收缺乏充分的高選擇性。換言之，瑞博斯亭是充分阻斷了其他單胺類，如血清素及多巴胺，的再吸收以到形成此等副作用。

有人報告，其他抗抑鬱劑在抑制去甲腎上腺素的再吸收上有高藥理選擇性。例如，哱普替林在抑制去甲腎上腺素的再吸收上，其藥理選擇性與血清素相比約為 4166，此是以 K_i 比值為準。去甲丙咪嗪的藥理選擇性為約 377，而麥普替林為約 446。見 Elliott Richelson and Michael Pfenning, "Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake, "European Journal of Pharmacology, vol. 14, 頁 277-286 (1984)。雖則哱普替林，去甲丙咪嗪及麥普替林有較高的選擇性，但此等化合物及其他已知的化合物也會充分地阻斷其他神經傳遞質的受體，致使也有不良副作用。

因之，此技藝需要一種治療患有抑制去甲腎上腺素再吸收而有益的疾病的病人的方法，同時並減少或排除傳統去甲腎上腺素再吸收抑制劑的不良副作用。也需要一種選擇性地抑制去甲腎上腺素優於抑制其他神經傳遞質，如血清

緊張素及多巴胺，的方法。特定地說，此技藝需要一種高選擇性的(於一再吸收位)、有特異性的(對其他受體無活性)、及有效的去甲腎上腺素再吸收抑制劑。此外，還需要一種含高選擇性及有效的去甲腎上腺素再吸收抑制劑的醫藥組合物。尤其是，需要一種含此類醫藥組合物的藥物，並利用此種組合物製造此類藥物。

【發明內容】

本發明一般導向於治療或防止各種人類疾病的組合物及方法，於此等疾病中抑制去甲腎上腺素是有益的，更特定地說，有選擇性的、有特異性的及有效的對去甲腎上腺素的抑制是有益的。進一步說，本發明係導向於此類疾病的有效治療或防止，其包括給予人類一種化合物，如瑞博斯亭(reboxetine)或其光學上為純的(S,S)立體異構物。

因之，本發明一個具體實施例是導向於選擇性地抑制去甲腎上腺素再吸收的方法，此法包括給予個別病人治療有效量的組合物的步驟，組合物含血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)為至少約 5000，較佳是至少約 10,000，更佳是至少約 12,000 的藥理選擇性的化合物。

本發明另一具體實施例是導向於治療患有此病的病人，或防止該病，的方法，於該病中抑制去甲腎上腺素的再吸收是有益的，此法包括給予個別病人治療有效量的組合物的步驟，此組合物含血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)為至少約 5,000，較佳是至少約 10,000，更佳是至少約 12,000 的藥理選擇性的化合物。

本發明另一具體實施例是導向於用組合物製備藥物的方法，此組合物含血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)為至少約 5,000，較佳是至少約 10,000，更佳是至少約 12,000 的藥理選擇性的化合物，以治療或防止至少一種神經系統的疾病，此等疾病選自成癮疾病(包括酒精、尼古丁、及其他具精神活性的物質的成癮)及戒除症狀，適應不良疾病(包括抑鬱，焦慮，焦慮與抑鬱混合型行為，傳導不良，傳導不良及行為混合型的障礙)，因老年引起的學習與精神障礙(包括愛茲海默氏病)，神經性厭食，冷漠，一般健康不良所致的注意力缺失(或其他認知疾病)，注意力缺失過動疾病(ADHD)，兩極性疾病，神經性貪食病，慢性疲倦病徵，慢性或急性壓抑，傳導障礙，燥鬱循環疾病，抑鬱(包括青春抑鬱及小抑鬱)，沮喪疾病，纖維肌痛及其他軀體形疾病(包括軀體化疾病，轉化疾病，痛疾病，疑病(hypochondriasis)，身體變形疾病，未分化的軀體形疾病，及軀體形 NOS)，一般化的焦慮疾病(GAD)，過度(即壓抑過度，先天壓抑過度，及混合型過度)，吸入疾病，中毒疾病(酒精成癮)，狂燥，偏頭痛，肥胖(即體重過重)，強迫觀念疾病及相關的疾病，反對性挑釁疾病(oppositional defiant disorder)，恐慌病，週邊神經疾病，創傷後壓抑疾病，月經前煩燥(即月經前病徵及後黃體相煩燥)，精神疾病(包括精神分裂，情感性分裂及精神分裂症樣的疾病)，季節性情緒病，睡眠障礙(如發作性睡眠及遺尿)，社交恐懼(包括社交焦慮疾病)，特定發展疾病，選擇性血清素再

吸收抑制(SSRI)"筋疲力竭"(poop out)病徵(即，病人對SSRI治療開始一段時間有滿意反應後即不再有令人滿意的反應)，及TIC疾病(例如Tourette氏病)。

本發明另一具體實施例是導向於含血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)為至少約5,000，較佳是至少約10,000，更佳是至少約12,000的藥理選擇性的化合物的組合物在製造藥物以治療前述神經系統疾病上的用途。

有血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)至少約5,000藥理選擇性的化合物的例是光學上為純的基本上無(R,R)立體異構物的(S,S)瑞博斯亭。以光學上為純的(S,S)瑞博斯亭治療的病人不會產生給予(R,R)及(S,S)瑞博斯亭外消旋混合物所發生的不良副作用。所以本發明包括給予病人光學上為純的(S,S)瑞博斯亭以選擇性地抑制去甲腎上腺素的再吸收，從而控制、減少、或排除因給予瑞博斯亭外消旋混合物所發生的不良副作用。

更特定地說，本發明另一具體實施例是導向於治療或預防因抑制去甲腎上腺素而受益的疾病的方法。此法包括給予治療量，一般是約0.5至約10毫克/天的光學上為純的(S,S)瑞博斯亭或其醫藥上可接受的鹽的步驟。光學上為純的(S,S)瑞博斯亭基本上是無(R,R)瑞博斯亭的。

光學上為純的(S,S)瑞博斯亭較前用(R,R)及(S,S)瑞博斯亭外消旋混合物的治療或預防方法為佳。特別是，現已發現使用含光學上為純的(S,S)瑞博斯亭的組合物作治療較含(R,R)及(S,S)立體異構物的外消旋混合物在抑制去甲腎

上腺素的再吸收上，其效果大約 5 至約 8.5 倍。所以，可用更低的劑量達到阻斷再吸收。因之，本發明因為使用光學上為純的(S,S)瑞博斯亭的關係，可減少習用的瑞博斯亭的劑量達約 50%至約 80%。此外，因為(S,S)瑞博斯亭在抑制去甲腎上腺素的再吸收上有高度選擇性及有效性的關係使用光學上為純的(S,S)瑞博斯亭可減少因治療所產生的不良副作用。

本發明另一具體實施例是導向於治療或預防神經系統疾病的方法，其包括給予病人治療有效劑量的外消旋瑞博斯亭的步驟，其中此疾病至少是調整障礙之一，因年老而致的學習及精神障礙，神經性厭食，冷漠，因一般健康不佳所致的注意力欠缺，兩極性疾病，神經性貪食病，慢性疲倦病徵，慢性或急性壓抑，慢性痛，燥鬱循環疾病，沮喪疾病，纖維肌痛及其他軀體形疾病，過度疾病，狂燥，偏頭痛，肥胖，週邊神經病變，外傷後壓抑，月經前煩燥，精神疾病，季節性情緒病，睡眠障礙，特定發展疾病，SSRI "筋疲力竭"病徵，及 TIC 疾病。本發明其他具體實施例是導向於用含瑞博斯亭的組合物製備藥物及瑞博斯亭在製備藥物以治療或預防至少一種上述神經系統疾病上的用途。

本發明其他優點及特點，精於此技藝者在讀了下述詳細說明及參考實例及後附申請專利範圍後是很易了解的。但應注意到，雖則本發明可由各種形式的具體實施例獲得了解，下述本發明特定的較佳具體實施例只是說明性質的，並非限制本發明於此處所述的特定具體實施例上。

【實施方式】

瑞博斯亭已知的化合物，對中樞神經系統具活性，常用作抗抑鬱劑。在此之前，瑞博斯亭前只限用於治療抑鬱，反對性挑釁疾病，注意力缺失/過動疾病，以及傳導疾病。此等用法揭示於 International Publication Nos. WO 99/15163, WO 95/15176，及 WO 99/15177。此等治療方法限制於給予(S,S)及(R,R)瑞博斯亭立體異構物之外消旋混合物。

瑞博斯亭的作用不同於多數抗抑鬱劑。它不同於三環抗抑鬱劑，也不同於選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，瑞博斯亭於 8-OH-DPAT 低溫試驗中也無效，這顯示瑞博斯亭並不是 SSRI。Brian E. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression," European-Neuropsychopharmacol, 7 Suppl. 1，頁 S11-6 及 S71-3 (April 1997)。瑞博斯亭是選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，只有極少血清緊張素的再吸收抑制活性，而無多巴胺再吸收抑制活性。瑞博斯亭於不同的動物模型不展現抗膽鹼能結合活性，基本上無單胺氧化酶(MAO)抑制活性。外消旋瑞博斯亭展現的血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)藥理選擇性約為 80。此 K_i 值將於後面作詳細討論。

本發明另一具體實施例包括選擇性地抑制去甲腎上腺素再吸收的方法，此法包括給予病人治療有效量的組合物的步驟，而此組合物含具血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)之藥理選擇性至少為約 5,000，較佳是至少約 10,000，更

佳是至少約 12,000 的化合物。

本發明另一具體實施例包括導向於含有血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)之藥理選擇性至少為約 5,000，較佳是至少約 10,000，更佳是至少約 12,000 的化合物的組合物。本發明組合物可用於治療或預防抑制去甲腎上腺素的再吸收是有益的疾病、障礙、及情況(後有詳述)。此類化合物的例是光學上為純的瑞博斯亭(S,S)立體異構物，或其醫藥上有效的鹽。

測定一化合物結合於去甲腎上腺素再吸收受位的選擇性程度時，是將化合物對血清緊張素再吸收位的抑制常數(或 K_i 值)除以去甲腎上腺素再吸收位的 K_i 值。去甲腎上腺素再吸收的 K_i 值越低表示對去甲腎上腺素受體的結合親合性越大。較高的血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)比表示較大的結合去甲腎上腺素受體的選擇性。因之，本發明是導向於前述的組合物，此組合物含有血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)之藥理選擇性至少為約 5,000，較佳是至少約 10,000，更佳是至少約 12,000 的化合物。此外，可以想像得出，選擇值遠大於 12,000 時，如 25,000，50,000，75,000，甚至達 100,000 以上時，仍是有益的。

本發明組合物，當以本發明所定有效量使用時，係對去甲腎上腺素再吸收位具選擇性，但不會引起明顯的受體阻斷而產生不必要的副作用，如血清素及多巴胺受體然。換句話說，能抑制去甲腎上腺素再吸收的劑量的本發明組合物，必須是不會阻斷其他神經傳遞質受體的。抑制常數(K_i

值)，一般以毫微莫耳(nM)單位表示，是根據 Y. C. Cheng and W. H. Prusoff 於"Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction," Biochemical Pharmacology, vol. 22，頁 3099-3108 (1973)所述方法中之 IC_{50} 值計算。

本發明另一具體實施例是導向於使用光學上為純的瑞博斯亭(S,S)立體異構物以治療或預防以抑制去甲腎上腺素再吸收為有益的疾病的方法。(S,S)瑞博斯亭是有效的去甲腎上腺素再吸收抑制劑，因之，其劑量較外消旋瑞博斯亭低得多。此外，以光學上為純的(S,S)瑞博斯亭治療的病人不產生如使用(R,R)及(S,S)瑞博斯亭外消旋混合物所產生的不良副作用。因之，本發明另一具體實施例包括給予人類治療量的光學上為純的(S,S)瑞博斯亭以抑制去甲腎上腺素再吸收，並控制、減少、或排除因使用外消旋瑞博斯亭所產的不良作用。

本發明又一具體實施例是導向於治療或預防人類疾病的方法，其中抑制去甲腎上腺素再吸收是有益的。此法包括給予個別病人，較佳是經口給予，總劑量 0.1 毫克/天至約 10 毫克/天，更佳是約 0.5 毫克/天至約 10 毫克/天，的光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，或其醫藥上可接受的鹽的步驟。

此處所謂"瑞博斯亭"一詞係指瑞博斯亭(R,R)及(S,S)對映體的外消旋混合物。相反的，"(S,S)瑞博斯亭"則僅指(S,S)立體異構物。同樣，"(R,R)瑞博斯亭"則僅指(R,R)立體異構

物。

"光學上為純的(S,S)瑞博斯亭"及"基本上無其(R,R)立體異構物"二詞意為組合物中含的(S,S)瑞博斯亭較(R,R)瑞博斯亭為多。於較佳具體實施例中，此二詞意謂組合物中至少 90%重量比為(S,S)瑞博斯亭，10%重量比或更少為(R,R)瑞博斯亭。於更佳具體實施例中，此二詞意謂組合物中至少 97%重量比為(S,S)瑞博斯亭，3%重量比或更少為(R,R)瑞博斯亭。於尤佳具體實施例中，此二詞意謂組合物中至少 99%重量比為(S,S)瑞博斯亭，1%重量比或更少為(R,R)瑞博斯亭。於最佳具體實施例中，此二詞"光學上為純的(S,S)瑞博斯亭"及"基本上無其(R,R)立體異構物"意謂組合物中 99%重量比以上為(S,S)瑞博斯亭。前述百分比是以組合物中總瑞博斯亭的量為基準。"基本上無(R,R)瑞博斯亭"，"基本上光學上為純的(S,S)瑞博斯亭立體異構物"，"基本上光學上為純的(S,S)瑞博斯亭"，"光學上為純的瑞博斯亭(S,S)立體異構物"，及"光學上為純的(S,S)瑞博斯亭"諸詞也包括於上述量內。

"醫藥上可接受的鹽"或"其醫藥上可接受的鹽"諸詞係指用醫藥上可接受的酸或鹼，包括有機及無機酸及鹼所製備的鹽。由於本發明所用的活性化合物(即(S,S)瑞博斯亭)是鹼，鹽可用醫藥上可接受的酸製備。適宜的醫藥上可接受的酸包括醋酸，苯磺酸，苯甲酸，對位-溴苯基磺酸，樟腦磺酸，碳酸，檸檬酸，乙烷磺酸，富馬酸，葡糖酸，穀胺酸，氫溴酸，鹽酸，氫碘酸，羥乙磺酸，乳酸，馬來酸，

蘋果酸，扁桃酸，甲烷磺酸，黏酸，硝酸，草酸，雙羥萘酸，泛酸，磷酸，丁二酸，硫酸，酒石酸，對位-甲苯磺酸，等。是以，(S,S)瑞博斯亭的醫藥上可接受的鹽的例包括，但不限於，醋酸鹽，苯甲酸鹽，β-羥基丁酸鹽，硫酸氫鹽，亞硫酸氫鹽，溴化物，丁炔-1,4-二酸鹽，庚酸鹽，氯化物，氯苯甲酸鹽，檸檬酸鹽，二氫磷酸鹽，二硝基苯甲酸鹽，富馬酸鹽，甘醇酸鹽，庚酸鹽，己炔-1,6-二酸鹽，羥基苯甲酸鹽，碘化物，乳酸鹽，馬來酸鹽，蘋果酸鹽，扁桃酸鹽，偏磷酸鹽，甲烷磺酸鹽，甲氧基苯甲酸鹽，甲基苯甲酸鹽，單氫磷酸鹽，萘-1-磺酸鹽，萘-2-磺酸鹽，草酸鹽，苯基丁酸鹽，苯基丙酸鹽，磷酸鹽，鄰苯二甲酸鹽，葉醋酸鹽，丙烷磺酸鹽，丙炔酸鹽，丙酸鹽，焦磷酸鹽，焦硫酸鹽，癸二酸鹽，辛二酸鹽，丁二酸鹽，硫酸鹽，亞硫酸鹽，磺酸鹽，酒石酸鹽，二甲苯磺酸鹽，等。(S,S)瑞博斯亭較佳的醫藥上的鹽是甲烷磺酸鹽，此係用甲烷磺酸製備。

與瑞博斯亭有關的"副作用"，"不良作用"，及"不良副作用"諸詞包括，但不限於，眩暈，失眠，頭昏，血壓改變，胃腸不適，男人性功能不良，錐體外副作用，某些類抗膽鹼能作用(例如心跳過速，眼花)，及因藥物-藥物交互作用而引起的不必要的副作用。

此處所謂"治療(treat)"，"治療(treatment)"，及治療(treating)"諸詞係指：(a)預防疾病，障礙，或情況發生於人，此種情況可能發展成疾病，障礙及/或情況，但未被診斷出有此傾向；(b)抑制疾病，障礙，或情況，即遏止其發展；

及(c)消除疾病，障礙，或情況，即使疾病，障礙，或情況退化。換句話說，此"治療(treat)"，"治療(treatment)"，及"治療(treating)"延伸至預防(prophylaxis)，即是"防止(prevent)"，"防止(prevention)"，及"防止(preventing)"，以及對已確立的情況的處理。因之，"防止(prevent)"，"防止(prevention)"，及"防止(preventing)"諸詞可以是給予人一種醫藥組合物，此人過去曾患有前述情況，例如，偏頭痛，但在給予此組合物時並不患此等情況。為簡化起見，此後所用"情況(conditions)"一詞包括情況，疾病及障礙。

本發明方法及組合物用於治療人的情況，於此等情況下抑制去甲腎上腺素是有益的。此法包括給予的步驟，較佳是經口給予足量的本發明組合物以提供個別人總劑量為約0.1至約10毫克/天的選擇性化合物。

更特定地說，給予本發明組合物(例如，含光學上為純的(S,S)瑞博斯亭的組合物)可有效治療各種人的情況，包括，但不限於，成癮障礙(包括酒精、尼古丁、及其他具精神活性的物質的成癮)及戒除症狀，適應不良疾病(包括抑鬱，焦慮，焦慮與抑鬱混合型行為，傳導不良，傳導不良及行為混合型的障礙)，因老年引起的學習與精神障礙(包括愛茲海默氏病)，神經性厭食，冷漠，一般健康不良所致的注意力缺失(或其他認知疾病)，注意力缺失過動疾病(ADHD)，兩極性疾病，神經性貪食病，慢性疲倦病徵，慢性或急性壓抑，傳導障礙，燥鬱循環疾病，抑鬱(包括青春抑鬱及小抑鬱)，沮喪疾病，纖維肌痛及其他軀體形疾病(包

括軀體化疾病，轉化疾病，痛疾病，疑病(hypochondriasis)，身體變形疾病，未分化的軀體形疾病，及軀體形 NOS)，一般化的焦慮疾病(GAD)，過度(即壓抑過度，先天壓抑過度，及混合型過度)，吸入疾病，中毒疾病(酒精成癮)，狂燥，偏頭痛，肥胖(即體重過重)，強迫觀念疾病及相關的疾病，反對性挑釁病(oppositional defiant disorder)，恐慌病，週邊神經疾病，創傷後壓抑疾病，月經前煩燥(即月經前病徵及後黃體相煩燥)，精神疾病(包括精神分裂，精感性分裂及精神分裂症樣的疾病)，季節性情緒病，睡眠障礙(如發作性睡眠及遺尿)，社交恐懼(包括社交焦慮疾病)，特定發展疾病，選擇性血清素再吸收抑制(SSRI)"筋疲力竭"(poop out)病徵(即，病人對 SSRI 治療開始一段時間有滿意反應後即不再有令人滿意的反應)，及 TIC 疾病(例如 Tourette 氏病)。

給予本發明組合物可很有效地治療成癮障礙及戒除病徵，適應障礙，冷漠，注意力缺失過動障礙，因醫學情況所致的注意力欠缺，神經性貪食病，慢性疲倦病徵，慢性或急性壓抑，抑鬱，沮喪疾病，一般化的焦慮障礙(GAD)，尼古丁成癮，恐慌障礙，外傷後壓抑，月經前煩燥，情感分裂障礙，及 SSRI "筋疲力竭"病徵。此外，給予(S,S)瑞博斯亭在治療或預防成癮障礙及戒除病徵，冷漠，注意力缺失過動障礙，因醫學情況所致的注意力缺失障礙，慢性疲倦病徵，慢性或急性壓抑，沮喪疾病，抑鬱，尼古丁成癮，肥胖，外傷後壓抑，及 SSRI "筋疲力竭"病徵尤為有效。

此處所謂"尼古丁成癮"治療也包括停止吸煙的治療。前述許多人的情況一般見於 American Psychiatric Association 的出版物("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders," 4th ed. rev. (Washington D. C. 1994)所述者，今一併附上其揭示供參考。有關成癮障礙，包括與中毒及吸入劑有關的障礙，以及尼古丁成癮見於多種標準參考文獻，如 R. E. Hales *et al.*, "The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry," 3d. ed. (1999)，今一併附上其揭示供參考。

本發明組合物也可用於治療偏頭痛。此外，本發明組合物可用於治療偏頭痛患者的頭痛或是患偏頭痛的人，包括已有的頭痛症狀的治療，預防頭痛再發、增強或延長的治療，預防或降低偏頭痛的發生或縮短其期間，作為輔助劑以增進無效藥物的效果或與其他藥物(包括無效的藥物)同時給予以減少該等藥物的劑量(及副作用)。

本發明組合物的較佳具體實施例含(S,S)瑞博斯亭。現已知市場上購得的瑞博斯亭是 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]嗎福啉的(R,R)及(S,S)對映體的外消旋混合物。現已發現，(S,S)立體異構物在抑制去甲腎上腺素再吸收上是最活性的和最選擇性的立體異構物。此外，在以光學上為純的物料(即基本上無(R,R)非鏡像立體異構物)以前述劑量給予病人時，病人不會感到因使用一般可購得的瑞博斯亭所發生的許多副作用。而且還發現到，(S,S)及(R,R)對映體在血清素神經傳遞質方面與去甲腎上腺素神經傳遞質方面有相

反的選擇性，而光學上為純的(S,S)瑞博斯亭在抑制去甲腎上腺素的再吸收方面明顯優於(R,R)對映體或(S,S)及(R,R)對映體的外消旋混合物。

特定地說，現已發現，含光學上為純的(S,S)瑞博斯亭組合物在抑制去甲腎上腺素再吸收方面較含(R,R)對映體及(S,S)對映體的外消旋混合物的組合物約 5 至 8.5 倍。因之，外消旋混合物(即市場上可購得的瑞博斯亭)的劑量，在使用光學上為純的(S,S)瑞博斯亭時，可減少約 50%至約 80%。這種劑量減少並不導致效果的降低，但可觀察到各種副作用已減少或消失。

進一步說，因為光學上為純的(S,S)瑞博斯亭選擇性地抑制去甲腎上腺素的再吸收，而非選擇性地抑制血清緊張素的再吸收，因血清緊張素再吸收所導致的副作用即可降低或排除。此等不良副作用包括，但不限於，胃腸道紊亂，焦慮，性無能，及因藥物-藥物交互作用所產生的不必要的副作用。

瑞博斯亭外消旋混合物的合成揭示於 Melloni *et al* 的美國專利 4,229,449 號。瑞博斯亭的個別立體異構物可以解析瑞博斯亭外消旋混合物製得。此喜使用精於此技藝者所知的常用方法。此法包括，但不限於，以簡單結晶及色層分析技術解析，例如於 GB 2,167,407 內所述者。

雖則可以不需作任何調配而直接使用高選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，但較佳的是以含有選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑的醫藥調配物給予。本發明組合物可以經

口單位劑形給予，如錠，膠囊，丸，散，或顆粒。本發明組合物也可作非經腸給予(即經皮下、靜脈內、或肌肉內給予)，其劑形是醫藥技術所已知的。本發明組合物也可經直腸或經陰道給予，如塞劑或桿劑。本發明組合物也可作局部或經皮給予，如使用含活性成分的"絆"。經皮給予絆可用於作聯續的、搏動的、或需要即用的輸液方式給予控制量的本發明組合物。本經皮投送絆的製造及使用的醫藥技藝已知的，見於，例如，美國專利 3,742,951，3,742,951，3,797,494，3,996,934，4,031,894 及 5,023,252。

有時可能需要將含選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑的本發明組合物或醫藥組合物直接或間接送入腦內。直接技術一般包括將適宜的藥物投送導管置於腦室系統內避開血腦障礙(blood-brain barrier)。一種用於運送生物因子至特定身體解剖區的適宜的投送系統見美國專利 5,011,472 號所述，今一併附上其揭示供參考。

一般而言，本發明組合物的較佳給予途徑是經口給予，每天給予一或二次。治療病人所用本發明藥物及劑量係根據多種因素選擇，包括，例如，病人體型，年齡，體重，性別及健康情況，疾病嚴重程度，給予途徑及所用特定化合物是外消旋混合物或純對映體。一般醫生或精神病科醫生很易決定並開出治療有效量的化合物以預防或停止疾病的進行。如前所述，醫生或精神病科醫生開始時可使用較低劑量，然後逐漸增加劑量以達最大反應。

適於經口給予的醫藥組合物可以是任何方便的形式，如

小囊，錠，膠囊，丸，或噴霧劑，各含預先決定的活性化合物的量，或是散或是顆粒，或是水性液體、非水性液體內的溶液或懸浮液，或是水包油或油包水乳液。此等組合物可以任何方法製備，包括將活性化合物與含一或多種所需成分的載劑作密切混合。一般而言，此等組合物是以將活性成分與液體載劑或磨細的固體載劑混合均勻，然後將產物製成所需的形式製備。

例如，錠可藉壓或模塑技術製備，視需要並用一或多種佐劑。壓錠可藉於適宜的機器內將活性成分壓成自由流動的形式，例如散或顆粒。然後將壓成的自由流動的形式與結合劑、稀釋劑、滑潤劑、崩潰劑、起泡劑、染料、甘味劑、濕潤劑、及無毒的藥理上無活性的一般見於醫藥組合物內的物質壓成錠。模塑錠可藉將以惰性或液體稀釋劑濕潤的散狀化合物組合物於適宜的機器內模塑製備。

用於醫藥製劑的適宜的結合劑包括，例如，澱粉，明膠，甲基纖維素，阿拉伯膠，黃耆膠，及聚乙烯吡咯烷酮。用於醫藥製劑的適宜的稀釋劑包括，例如，乳糖，葡萄糖，蔗糖，甘露糖醇，山梨糖醇，及纖維素。用於醫藥製劑的適宜的滑潤劑包括，例如，二氧化矽，滑石粉，硬脂酸，硬脂酸鎂或鈣，及聚乙烯二醇。用於醫藥製劑的適宜的崩潰劑包括，例如，澱粉，藻酸，及藻酸鹽。用於醫藥製劑的適宜的濕潤劑包括，例如，卵磷脂，聚山梨糖醇，及月桂基硫酸酯。一般而言，任何起泡劑，染料，及/或一般技術人員所知的甘味劑都可用於製備此醫藥組合物。

此組合物(例如錠，小囊，或膠囊)每天劑量須含約 0.1 至約 10 毫克光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，且是基本上無(R,R)立體異構物的。更佳是，此組合物每一劑量含約 0.5 至約 8 毫克活性成分，光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，且是基本上無(R,R)立體異構物的。尤佳是，此組合物每一劑量含約 0.5 至約 5 毫克活性成分，如光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，且是基本上無(R,R)立體異構物的。此劑形可每天經口給予一或二次，提供約 0.5 至約 2.5 毫克的每日劑量。錠的含量可為 0.1，0.2，0.3，0.4，0.5，0.6，0.7，0.8，0.9，1.0，1.1，1.2，1.3，1.4，1.5，1.6，1.7，1.8，1.9，2.0，2.1，2.2，2.3，2.4，或 2.5 毫克光學上為約的(S,S)瑞博斯亭。

於另一具體實施例中，組合物(例如錠，小囊，或膠囊)較佳的每日劑量含約 0.1 至約 0.9 毫克光學上為約的(S,S)瑞博斯亭，且是基本上無(R,R)立體異構物的。更佳是，此組合物每一劑量含約 0.5 至約 0.8 毫克活性成分，光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，且是基本上無(R.R)立體異構物的。尤佳是，此組合物每一劑量含約 0.5 至約 0.75 毫克活性成分，光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，且是基本上無(R,R)立體異構物的。此劑形可每天經口給予一次，提供約 0.5 至約 0.9 毫克的每日劑量。

患有抑鬱、尼古丁成癮、傳導障礙、反對挑釁障礙、及/或注意力缺失過動障礙的病人會從使用本發明組合物受益，特別是由含光學上為純的(S,S)瑞博斯亭的組合物受

益，不管其是否尚有其他疾病。此等疾病的診斷標準見 American Psychiatric Association 所出版的"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, "4th ed, rev. (Washington D. C. 1994)，及 International Publication Nos. WO 99/15177, WO 99/15176 及 WO 99/15163，今一併附上此等揭示供參考。

此外，患有成癮障礙及戒除病徵，調整障礙，冷漠，注意力缺失過動障礙、因為醫學情況而致的注意力缺失過動、貪食症、慢性疲倦病徵、慢性或急性壓抑、抑鬱、心理沮喪、一般化的焦慮障礙(GAD)，尼古丁成癮，狂燥障礙，外傷後壓抑障礙、月經前煩燥障礙、情感分裂障礙，及 SSRI "筋疲力竭"病徵的病人會從使用本發明組合物受益，特別是由含光學上為純的(S,S)瑞博斯亭的組合物受益。

此等障礙於兒童、年輕人及成人都展現類似的型態。因之，本發明方法在治療兒童、年輕人及成人病人上是有效的。就本發明目的言，所謂兒童是青春期以下的人，年輕人是青春期至 18 歲之間的人，成人一般指至少 18 歲以上的人。如前所述，每一病人的適宜的每日劑量必須由主治醫生考慮病人的體形、病人現用的其他藥物、疾病的嚴重性、及其他所有條件後決定。

如前所述，瑞博斯亭有抗抑鬱的作用。但瑞博斯亭並不似大多數抗抑鬱劑那樣作用。它不像三環抗抑鬱劑，也不像選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，瑞博斯亭於

8-OH-DPAT 低溫試驗無效，這表示瑞博斯亭不是選擇性血清緊張素再吸收抑制劑。瑞博斯亭對去甲腎上腺素有選擇性。瑞博斯亭不是 SRRI，但是一種新穎的、選擇性的、去甲腎上腺素再吸收抑制劑 (NRI)。B. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression." *European-Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl. 1 頁 S11-6 及 S71-3 (Apr., 1997)。不像多數前代的藥物，瑞博斯亭是高選擇性的去甲腎上腺素再吸收抑制劑，只有邊際性的血清緊張素再吸收抑制活性，無多巴胺再吸收抑制活性。於不同動物模型瑞博斯亭不展現抗膽鹼能結合活性，也無單胺氧化酶(MAO)抑制活性。

瑞博斯亭也是高效的藥理特異性的及快活化劑。研究顯示，瑞博斯亭具有效的抗利血平活性(antireserpine activity)，在去甲腎上腺素的再吸收上有傳統三環抗抑鬱劑的性質，有使β-腎上腺素能受體功能去敏感化的能力，而無可察出的於毒蕈鹼、膽鹼能、組織胺能、及α-腎上腺素能受體阻斷作用。此外，瑞博斯亭比三環抗抑鬱劑有較少的消除迷走神經作用的活性，也無心臟中毒的實證。

因之，本發明另一具體實施例中，外消旋瑞博斯亭可用於治療或預防多種精神及神經疾病。特定地說，現已發現瑞博斯亭可用於治療或增強各種精神疾病或症狀的治療，較已知藥物有更大的效果及較少的副作用。此外，瑞博斯亭也可用於治療或增強其他精神症狀或障礙的治療。

以給予治療有效量的外消旋瑞博斯亭(或其醫藥上可接

受的衍生物)可治療或預防的精神及神經疾病包括，但不限於，調節障礙(包括抑鬱態，焦慮，混合焦慮及抑鬱態，傳導紊亂，及混合的傳導與態的紊亂)，因老年引起的學習與精神障礙(包括愛茲海默氏病)，神經性厭食，冷漠，一般健康不良所致的注意力缺失(或其他認知疾病)，兩極性疾病，神經性貪食病，慢性疲倦病徵，慢性或急性壓抑，傳導障礙，燥鬱循環疾病，抑鬱(包括青春抑鬱及小抑鬱)，沮喪疾病，纖維肌痛及其他軀體形疾病(包括軀體化疾病，轉化疾病，痛疾病，疑病(hypochondriasis)，身體變形疾病，未分化的軀體形疾病，及軀體形 NOS)，過度(即壓抑過度，先天壓抑過度，及混合型過度)，吸入疾病，中毒疾病(酒精成癮)，狂燥，偏頭痛，肥胖(即體重過重)，強迫觀念疾病及相關的疾病，恐慌病，週邊神經疾病，創傷後壓抑疾病，月經前煩燥(即月經前病徵及後黃體相煩燥)，精神疾病(包括精神分裂，情感性分裂及精神分裂症樣的疾病)，季節性情緒病，睡眠障礙(如發作性睡眠及遺尿)，社交恐懼(包括社交焦慮疾病)，特定發展疾病，選擇性血清素再吸收抑制(SSRI)"筋疲力竭"(poop out)病徵(即，病人對 SSRI 治療開始一段時間有滿意反應後即不再有令人滿意的反應)，及 TIC 疾病(例如 Tourette 氏病)。

與(S,S)瑞博斯亭相似，外消旋瑞博斯亭也可用以治療偏頭痛，特別是用以降低偏頭痛的發生頻率，病期，強度或其引起的併發症。此外，外消旋瑞博斯亭也可用以預防偏頭痛。

此外，外消旋瑞博斯亭也可用以治療失禁(即壓迫性尿失禁，先天性壓迫性尿失禁，及混合形失禁)。壓迫性尿失禁是一種症狀，是因腹部壓力增加，如咳嗽或打噴嚏，而引起的不自主的排尿。壓迫性尿失禁也是一種臨床症狀，當病人咳嗽或用力時即有尿從尿道口射出。失天性壓迫性尿失禁是尿道括約肌無力的病理診斷，此可用尿動力試驗(Urodynamic testing)診斷出。混合形失禁是壓迫性尿失禁與急迫性失禁的混合。後者是膀胱過度活動的複合症狀的一部分。尿儲留可能是因外流阻塞(如高尿道壓)，逼尿肌(膀胱肌)無力，或逼尿肌收縮與尿道鬆弛不協調所致。

外消旋形式的瑞博斯亭有良好的耐受性及寬安全範圍。外消旋瑞博斯亭可以約 2 至約 20 毫克/病人/天(毫克/天)給予病人，較佳是約 4 至約 10 毫克/天，更佳是約 6 至約 10 毫克/天。視調配物及病人情況而異，每天總劑量可以小量分二至四次給予。瑞博斯亭一般是經口給予，例如，以錠給予，但也可非經腸、經皮、經直腸、或經陰道給予。

較佳給予外消旋瑞博斯亭的方法是每天經口給予一或二次。也可以約 2，4，6，8，10 或 12 毫克/天或分成數次給予。例如，適宜的給予方式是早晨給予約 4 毫克，再於下午或傍晚給予約 2 或約 4 毫克。於某些病人，較理想的給予方式是早晨約 3 至約 5 毫克，下午約 3 至約 5 毫克。精於此技藝的醫生或精神醫生能決定正確的投藥劑量。理想的投藥方式一般是以臨床試探及特定病人的需要決定。

根據本發明，外消旋瑞博斯亭也可以其自由態的鹼或其

醫藥上可接受的鹽給予。"醫藥上可接受的鹽"或"其醫藥上可接受的鹽"諸詞係指用醫藥上可接受的酸或鹼，包括前述有機或無機酸或鹼，與光學上為純的(S,S)瑞博斯亭所成的鹽。較佳的瑞博斯亭的醫藥上的鹽是甲烷磺酸鹽，此係用甲烷磺酸所製備。

上述障礙的治療或預防包括以能減少疾病症狀或障礙的方式給予瑞博斯亭。一般而言，兒童、年輕人、及成人所表現的症狀是相似的。是以，如前所述，本發明方法在治療兒童、年輕人、及成人上是有效的。

實例

此實例顯示本發明組合物的優越的藥理選擇性及效果。更特定地說，此實例顯示(S,S)瑞博斯亭的藥理選擇性及效果優於其(R,R)立體異構物及外消旋瑞博斯亭。

將重約 250 至約 300 克的 Sprague-Dawley 鼠去頭,立即取出大腦皮質組織。將大腦皮質於九容積的介質內用旋轉杵均質化，每一介質內含 0.32 莫耳(M)蔗糖。將所得均質物於 4℃以約 1000xg 離心約 10 分鐘。收取上清液，再於 4℃以約 20,000xg 離心約 20 分鐘。將各離心步驟所得蛋白質小丸再懸浮於 Kreb's-Hepes 緩衝液內，生成約 2 毫克/毫升緩衝液內的蛋白質濃度。將此緩衝液維持於約 7.0 pH，內含：20 mM Hepes；4.16 mM $NaHCO_3$；0.44 mM KH_2PO_4；0.63 mM NaH_2PO_4；127 mM NaCl；5.36 mM KCl；1.26 mM $CaCl_2$；及 0.98 mM $MgCl_2$。

將蛋白質/緩衝液懸浮於引入 166 個鑑定管內，使 166 支

管的每一管內加有約 30 微克(10^{-6} 克)至約 150 微克蛋白質(即每一運轉蛋白鑑定作 80 個鑑定)。以下法測定結合於血清緊張素與去甲腎上腺素再吸收位。以下法測定 ^{3}H-去甲腎上腺素的突出小體再吸收。用約 1.4 nM [^{3}H]-citalopram 及約 1.9 nM [^{3}H] nisoxetine 分別給血清緊張素及去甲腎上腺素再吸收為作標記。以 100 微莫耳(μM)氟斯亭(fluoxetine)(供血清緊張素用)及 10 μM 得斯巴胺(desipramine)(供去甲腎上腺素用)界定出非特異結合。以約 500 微升(μl)總鑑定容積培養約 60 分鐘(供血清緊張素用)及 120 分鐘(供去甲腎上腺素用)。此二種培養都是於 25℃進行，用 48 凹細胞收穫器經 GFB 過濾器(先以約 0.5 PEI 浸約 4 小時)過濾入 3×5 毫升冰冷的 200 mM 的 tris-HCl，pH 7.0 內結束培養。將打過洞的濾過器置於 7 毫升小瓶內，作液體閃爍計數測定放射活性。

瑞博斯亭(即(R,R)及(S,S)瑞博斯亭外消旋混合物)，(R,R)瑞博斯亭，及(S,S)瑞博斯亭結合於去甲腎上腺素及血清緊張素再吸收位的能力用二種放射性配位體，[^{3}H] citalopram 及[^{3}H] nisoxetine，作結合鑑定評估。以非線性最小平方回歸分析測定於二再吸收位抑制 50%特異結合所需的試驗化合物的濃度(IC_{50})。再將 IC_{50} 值以下 Cheng-Prassoff 方程式轉化成 K_i 值：

$$K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/[K_d \text{ of } L]))，$$

其中[L]是所用放射性配位體濃度，以 nM 表示，K_d 是 L 的結合親合性，以 nM 表示。見 Y.C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction," Biochemical Pharmacology, vol. 22, 頁 3099-3108 (1973)。

根據 Cheng-Prassoff 方程式計算出的 K_i 值如下表：

表

化合物	去甲腎上腺素再吸收(K_i nM)	血清緊張素再吸收(K_i nM)	血清緊張素/去甲腎上腺素 K_i 選擇性
(S,S)瑞博斯亭	0.23±0.06	2937±246	12,770
(R,R)瑞博斯亭	7.0±1.7	104±43	15
瑞博斯亭	1.6±0.6	129±13	81

此數據顯示(S,S)瑞博斯亭在抑制去甲腎上腺素的吸收上較瑞博斯亭外消旋物強約五至八倍。此外，外消旋瑞博斯亭在去甲腎上腺素再吸收抑制選擇性上較對血清緊張素的再吸收抑制強 81 倍。出人意料的是，(S,S)及(R,R)瑞博斯亭立體異構物對映體選擇性在抑制去甲腎上腺素及血清緊張素方面是完全不同的。(S,S)對映體對抑制血清緊張素方面很不好(即高 K_i)，所以，其對去甲腎上腺素再吸收位的選擇性非常高。特定地說，對光學上為純的(S,S)瑞博斯亭而言，血清緊張素的選擇性與去甲腎上腺素相比增加 81(外消旋物)至 12,770。因之，給予治療量的(S,S)瑞博斯亭

可有效地抑制去甲腎上腺素再吸收，但並不影響血清緊張素的再吸收。同樣的，對去甲腎上腺素再吸收位及其他受體的作用還有分別。結果是，因血清緊張素再吸收及於其他受體的阻斷所引起的副作用是不顯著的。

令人驚奇的是，此一效果並不見於(R,R)瑞博斯亭，而是恰恰相反。在去甲腎上腺素再吸收方面，(R,R)瑞博斯亭較(S,S)瑞博斯亭是較弱的抑制劑，即對(R,R)瑞博斯亭的親合性(K_i)是 7 nM，而對(S,S)瑞博斯亭的親合性(K_i)是 0.23 nM。此外，在抑制血清緊張素再吸收方面，(R,R)瑞博斯亭較(S,S)瑞博斯亭更有效，即(R,R)瑞博斯亭的 K_i 是 104 nM，而(S,S)瑞博斯亭的 K_i 是 2937 nM。因之，(R,R)瑞博斯亭對去甲腎上腺素再吸收抑制選擇性較對血清緊張素再吸收抑制選擇性為低。

(S,S)瑞博斯亭比較外消旋瑞博斯亭及(R,R)瑞博斯亭為高的效果，可讓醫生有開有效劑量的去甲腎上腺素再吸收抑制劑的處方的能力，只約 10%至約 20%的現在所用瑞博斯亭(外消旋物)劑量的(S,S)瑞博斯亭即可於去甲腎上腺素位達到同樣的再吸收抑制效果。此外，此光學上為純的(S,S)瑞博斯亭令人驚奇的高抑制選擇性只限於去甲腎上腺素的抑制，是以減少了因血清緊張素再吸收位受抑制及於其他受體受阻斷所產生的副作用。

前述說明只為清楚了解，並無限制意義，在本發明範圍內還可作許多修改，對精於此技藝者而言是顯而易見的。

五、中文發明摘要：

揭示一種治療或預防人患生理或精神疾病的方法及組合物，於此等疾病中抑制去甲腎上腺素之再吸收是有益的。此等組合物含有具血清緊張素(K_i)/去甲腎上腺素(K_i)之藥理選擇性至少約 5000 的化合物。此類化合物的例包括瑞博斯亭(reboxetine)，較佳是瑞博斯亭的光學上為純的(S,S)對映體。此法一般包括給予治療量的此類組合物。另外還揭示以此組合物製備藥物，以及使用此等組合物製成藥物治療或預防人患生理或精神疾病的用途。

六、英文發明摘要：

Methods and compositions for treating humans suffering from, or preventing a human from suffering, a physiological or psychiatric disease, disorder, or a condition where inhibiting reuptake of norepinephrine is a benefit are disclosed. The compositions comprise a compound having a pharmacological selectivity of serotonin (K_i)/norepinephrine (K_i) of at least about 5000. Examples of such compounds include reboxetine, and more preferably optically pure (S,S) enantiomer of reboxetine. The methods generally include administration of a therapeutic amount of such compositions. Also disclosed are preparations of a medicament from the composition, and uses of the composition in a manufacture of the medicament to treat a human suffering from, or preventing a human from suffering, a physiological or psychiatric disease, disorder, or condition.

十、申請專利範圍：

1. 一種光學上為純的(S,S)瑞博斯亭，或其醫藥上可接受的鹽用於製造治療或預防選自下列疾病之藥劑之用途：適應不良疾病、神經性厭食、冷漠、神經性貪食病、沮喪疾病、吸入疾病、中毒疾病、狂燥、強迫觀念疾病及相關的疾病、特定發展疾病及 TIC 疾病；該化合物實質上不含(R,R)瑞博斯亭。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.1 至 10 毫克/天的量給予。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.5 至 8 毫克/天的量給予。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.5 至 5 毫克/天的量給予。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.5 至 2.5 毫克/天的量給予。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.5 至 0.9 毫克/天的量給予。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.5 至 0.8 毫克/天的量給予。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭是以 0.5 至 0.75 毫克/天的量給予。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之用途，其中該(S,S)瑞博斯亭之醫藥上可接受的鹽是甲烷磺酸鹽。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之用途，其中光學

上為純的(S,S)瑞博斯亭或其醫藥上可接受的鹽含至少90%重量比的(S,S)瑞博斯亭，及少於 10%重量比的(R,R)瑞博斯亭，此係以其內的(S,S)及(R,R)瑞博斯亭的總重量為準。

11. 根據申請專利範圍第 10 項中任一項之用途，其中光學上為純的(S,S)瑞博斯亭或其醫藥上可接受的鹽含至少 97%重量比的(S,S)瑞博斯亭，及少於 3%重量比的(R,R)瑞博斯亭，此係以其內的(S,S)及(R,R)瑞博斯亭的總重量為準。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中光學上為純的(S,S)瑞博斯亭或其醫藥上可接受的鹽含至少 99%重量比的(S,S)瑞博斯亭，及少於 1%重量比的(R,R)瑞博斯亭，此係以其內的(S,S)及(R,R)瑞博斯亭的總重量為準。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之用途，其中該適應不良疾病包括抑鬱、焦慮、焦慮與抑鬱混合型行為、傳導不良或傳導不良或行為混合型的障礙。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之用途，其中該中毒疾病包括酒精成癮。

15. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之用途，其中該 TIC 疾病包括 Tourette 氏病。

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:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(II)

