

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 1 月 26 日 (26.01.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/000271 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/11 (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)

中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/107945

(22) 国际申请日: 2021 年 7 月 22 日 (22.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

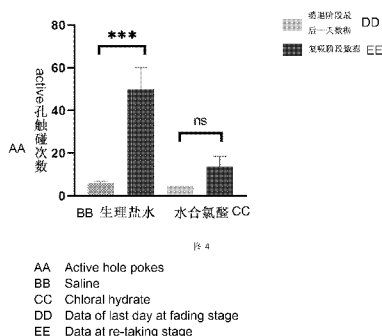
(72) 发明人: 朱英杰 (ZHU, Yingjie); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。 蒋辰宇 (JIANG, Chenyu); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。 胡靖怡 (HU, Jingyi);

(74) 代理人: 北京市诚辉律师事务所 (BEIJING CHENGHUI LAW FIRM); 中国北京市朝阳区朝阳北路99号楼2单元905, Beijing 100123 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: APPLICATION OF CHLORAL HYDRATE IN PREPARATION OF DRUG FOR INHIBITING RE-TAKING AND DEPENDENCE OF AMPHETAMINE STIMULANT

(54) 发明名称: 水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸和依赖的药物中的应用



(57) Abstract: An application of chloral hydrate in preparation of a drug for inhibiting re-taking and dependence of an amphetamine stimulant. Specifically, disclosed is a method for inhibiting re-taking of a subject amphetamine stimulant and reducing the dependence of the subject on the amphetamine stimulant, comprising administering a therapeutically effective amount of chloral hydrate. Also disclosed is the use of chloral hydrate in the preparation of a drug for inhibiting re-taking of an amphetamine stimulant and reducing the dependence of a subject on the amphetamine stimulant. The chloral hydrate has been widely used in clinic, especially in sedation in the pediatric department, and the low dose chloral hydrate is small in clinical side effect, safe and reliable. The chloral hydrate has been a clinically used drug, and safe and reliable; therefore, once animal experiments prove the effectiveness of the chloral hydrate, the chloral hydrate can be directly used in the treatment of addiction patients.

(57) 摘要: 水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸和依赖的药物中的应用。具体公开了一种用于抑制受试者苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖的方法, 其包括施用治疗有效量的水合氯醛。还公开了水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖的药物中的用途。水合氯醛目前广泛用于临床尤其是儿科的镇静, 低剂量的水合氯醛在临床上副作用小, 安全可靠。因为水合氯醛已为临床使用药物, 安全可靠, 所以一旦动物实验证实其有效性, 可以直接用于成瘾病人的治疗。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸和依赖的药物中的应用

技术领域

本发明属于药物领域，具体涉及水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸和依赖的药物中的应用。

背景技术

药物成瘾是一种慢性复发性的脑疾病。麻黄碱类药物，例如盐酸麻黄碱和去氧麻黄碱（又称甲基苯丙胺），长期使用会产生依赖和成瘾。目前国内甲基苯丙胺成瘾人数已经超过阿片类药物成瘾数，成为滥用的头号毒品。甲基苯丙胺（Methamphetamine, METH），俗称冰毒，是一种新型合成型精神兴奋性毒品。根据最近几年的《中国禁毒报告》，甲基苯丙胺的滥用人数在国内呈现上升趋势，已超过传统的苯丙胺类毒品滥用人数。根据2019年《中国禁毒报告》，在240.4万名现有吸毒人员中，滥用冰毒人员135万名，占56.1%，冰毒已取代海洛因成为我国滥用人数最多的毒品。甲基苯丙胺在使用后具有强烈兴奋性和高度成瘾性，并且会对中枢神经系统产生永久性影响。甲基苯丙胺是一种亲脂性分子，其可以促进中枢神经系统中单胺类神经递质释放，同时作为单胺类神经递质结构类似物，一定程度抑制此类递质转运体的正常功能，导致突触递质信息传递异常，从而对个体奖赏行为，学习记忆与认知功能产生复杂影响。个体对甲基苯丙胺的长期使用会导致体重锐减，“甲基口腔”，焦虑烦躁，心动过速，食欲不振，出现幻觉以及短期戒断后的攻击性行为，过量服用可导致中枢神经系统急性或慢性中毒，产生血源性脑水肿等危重病情，甚至死亡。此外，每月吸食五次以上，两年以上的吸食时间会使吸食者产生明显的精神病人的症状，这些症状一旦产生很难治愈。甲基苯丙胺吸食者不仅丧失了工作能力，并且吸食者会对家人和他人产生攻击性行为，每年毒品吸食者的犯罪案件概率呈现上升趋势。甲基苯丙胺的使用对国家经济也造成沉重负担，美国RAND 公司在2009年计算得出，在2005年美国甲基苯丙胺使用造成的经济负担约合234亿美元。综上所述，冰毒成瘾和滥用已经成为社会和家庭的负担。

水合氯醛在临床上常用于麻醉和镇静，并且是动物实验中常用的麻醉剂之一。临床上，水合氯醛和可乐宁共用可以治疗新生儿的戒断综合症。对于吗啡依赖的大鼠，单次水合氯醛预处理即可短暂性抑制由纳洛酮介导的戒断症状的表达。本发明人已发表的研究结果表明，在吗啡条件性位置偏好（conditioned place preference, CPP）建立之前，给予大鼠连续6天中剂量水合氯醛腹腔注射，大鼠吗啡CPP不能建立。以上结果表明水合氯醛能抑制戒断症状和破坏吗啡奖赏记忆的获得。目前尚未有报道水合氯醛在治疗甲基苯丙胺的成瘾不同阶段的效果。

发明内容

针对甲基苯丙胺等精神兴奋药的依赖和复吸问题，本发明提供了水合氯醛在治疗中枢精神兴奋药依赖和复吸方面的用途。为了实现上述目的，本发明提供了以下技术方案。

针对苯丙胺类中枢神经兴奋剂的复吸问题，本发明提供了水合氯醛在治疗苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸方面的用途。为了实现上述目的，本发明提供了以下技术方案。

本发明一个方面提供了一种用于抑制受试者苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖的方法，其包括施用治疗有效量的水合氯醛。

本发明另一个方面提供了一种用于抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起条件性位置偏好或习惯性觅药的方法，其包括施用治疗有效量的水合氯醛。

在本发明的技术方案中，所述的方法为非诊断和治疗目的的。

在本发明的技术方案中，所述的方法中给予水合氯醛的剂量为20-500 mg/kg，例如30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、150 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300 mg/kg、350 mg/kg、400 mg/kg、450 mg/kg、500 mg/kg。

在本发明的技术方案中，所述的方法中给予水合氯醛的时间为给予苯丙胺类中枢神经兴奋剂的同时，以及停药以后，或者在苯丙胺类中枢神经兴奋剂成瘾并停药后给予。

本发明另一个方面提供了水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖的药物中的用途。

本发明另一个方面提供了水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起的条件性位置偏好或习惯性觅药的药物中的用途。

本发明再一个方面提供一种抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸或依赖的药物组合物，其中水合氯醛作为药物组合物中的唯一活性成分。

在本发明的技术方案中，苯丙胺类中枢神经兴奋剂选自：甲基苯丙胺、亚甲二氧甲基苯丙胺、3,4-亚甲二氧基苯丙胺和其立体异构体、多晶型物、代谢物、前药、水合物、药学上可接受的盐和混合物。

在本发明的技术方案中，所述药物组合物还包括药学上可接受的载体。

在本发明的技术方案中，所述药物组合物的剂型选自下组：口服剂、注射剂、喷雾剂。

在本发明的技术方案中，所述药物组合物的剂型可通过选自下组的途径给药：口服给药、注射(皮下、肌肉、静脉)、粘膜给药、经皮给药和腹腔给药。

在本发明的技术方案中，受试者为哺乳动物，例如为人、猕猴、大鼠或小鼠。

有益效果

本发明证明了水合氯醛可以有效地降低苯丙胺类中枢神经兴奋剂条件性位置偏好，降低习惯性觅药和戒断后复吸，从而证明水合氯醛可以治疗苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起的复吸、并可以降低对苯丙胺类中枢神经兴奋剂的依赖。

水合氯醛目前广泛用于临床尤其是儿科的镇静，低剂量的水合氯醛在临床上副作用小，安全可靠。因为水合氯醛已为临床使用药物，安全可靠，所以一旦动物实验证实其有效性，可以直接用于成瘾病人的治疗。

附图说明

图 1 为实施例 1 大鼠甲基苯丙胺 CPP 和水合氯醛处理示意图。CPP 分为三个阶段：适应期 (pre-conditioning)，条件化期 (conditioning) 和检测期 (test)。在第一次测试 (T1) 后，动物被随机分组后接受水合氯醛或者生理盐水的治疗，之后进行第二次 (T2) 和第三次 (T3) 测试来验证治疗效果。T0：基线水平 CPP 测试。T1：建立甲基苯丙胺偏好后 CPP 测试。T2：水合氯醛给药周期结束后 CPP 测试。T3：水合氯醛给药周期结束后，经过 14 天再次进行 CPP 测试。

图 2 为实施例 1 的结果图，高剂量水合氯醛 (100 mg/kg) 显著地降低了大鼠 METH CPP 的维持。生理盐水和 50 mg/kg 的水合氯醛对 T2 时的 CPP 分数无明显的影响，即大鼠对甲基苯丙胺配对的场景偏好水平没有变化；而 100 mg/kg 的水合氯醛显著地降低了 T2 时的 CPP 分数，大鼠对甲基苯丙胺配对的场景偏好水平显著降低。且低 CPP 分数可以维持到 T3。ns，无显著性差异；*， $p < 0.05$ 。T0：大鼠基线给药室停留时间，T1：建立甲基苯丙胺偏好后，大鼠在给药室内停留时间。T2：水合氯醛给药周期结束后，大鼠在给药室内停留时间。T3：水合氯醛给药结束 14 天后，大鼠在给药室内停留时间。

图 3 为实施例 2 的结果图，水合氯醛显著性降低了大鼠甲基苯丙胺的自给药次数。(A) 连续给予大鼠 3 天 50 mg/kg 剂量的水合氯醛降低了觅药次数但是没有达到统计显著性；(B) 连续给予大鼠 3 天 100 mg/kg 剂量的水合氯醛显著性地降低了大鼠的觅药次数。ns，无显著性差异；*， $p < 0.05$ 。

图 4 为实施例 3 的结果图，水合氯醛显著地降低了大鼠甲基苯丙胺的复吸。与生理盐水组明显地增加 active 孔触碰次数 (active poke) 相比，100 mg/kg 水合氯醛处理的大鼠暴露于伴药的环境线索后，active 孔的触碰次数与最后一天的消退相比并无显著变化。说明水合氯醛处理组大鼠 (n=7) 对甲基苯丙胺给药线索不敏感，生理盐水组 (n=7) 对甲基苯丙胺给药

线索非常敏感。Extinction 代表消退阶段最后一天数据，在消退阶段每天训练后给予大鼠水合氯醛（CH）或者生理盐水（Saline）腹腔注射；Relapse 代表复吸阶段数据。***： $p < 0.001$, ns:没有显著差异。

具体实施方式

术语“苯丙胺类中枢神经兴奋剂”是指含有苯丙胺结构或苯丙胺类似结构母核的，且由苯丙胺转换而来的中枢神经的一类药用化合物或药用组合物，包含但不限于甲基苯丙胺、安非他命、亚甲二氧甲基苯丙胺、3,4-亚甲二氧基苯丙胺和其立体异构体、多晶型物、溶剂化物、水合物、代谢物、前药、药学上可接受的盐和混合物。

术语“治疗有效量”是指当向需要这种治疗的哺乳动物施用时足以使治疗起作用的如下定义的量。

术语“活性成分”是指药用组合物中的化合物，当向生物体(例如哺乳动物)施用时具有药理作用，且意图不仅涵盖化合物，而且涵盖化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的盐或酯、水合物、多晶型物和前药。

术语“前药”是指包含在体内可以转化和/或从分子的剩余部分分离出来，以提供活性药品、其药学上可接受的盐或其生物活性代谢物的化学基团的化合物。

术语“多晶型物”是指结晶化合物的不同晶体结构。不同的多晶型物可能例如由于不同晶体堆积结构(堆积多晶型)的存在或由于相同分子的不同构象异构体(构象多晶型)的存在引起。

术语“组合剂型”是指含有两种或更多种活性成分(例如，水合氯醛和苯丙胺类中枢神经兴奋剂)的组合的单位剂型(例如单药、片剂、胶囊、安瓿、栓剂或其它单位剂型)。

术语“溶剂化物”是指通过将化合物和溶剂组合而形成的络合物。

术语“水合物”是指通过将化合物和水组合而形成的络合物。

术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性的盐。

如本文所使用，术语“药学上可接受的载体”包含任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂以及吸收延迟剂等。这类介质和试剂用于药学活性物质的用途是所属领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容，否则考虑将其用于治疗组合物中。还可以将补充性活性成分并入组合物中。

在本发明的技术方案中，所述的“抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸”是指降低受试者在苯丙胺类中枢神经兴奋剂成瘾并停药后再次吸食成瘾的驱动力。所述的抑制指能够降低上

述驱动力任意一种程度。

在本发明的技术方案中，所述的“降低或抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖”是指降低受试者在苯丙胺类中枢神经兴奋剂成瘾后产生的习惯性的觅药的行为。所述的抑制或降低指能够降低习惯性的觅药的次数或延长其觅药的间隔。

为了使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂，下面对本发明的具体实施方式做详细的说明，但不能理解为对本发明的可实施范围的限定。

实验动物及药品

本实验所使用动物为 6-14 周大雄性 SD 大鼠。动物到动物房时 6 周大，根据体重被配对分为 2 只每笼，动物饲养在温度（ $22\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）和湿度（ $45\pm 5\%$ ）稳定的环境中，光照条件为 12 小时光照/黑暗（光照时间为 7:00-19:00 或者 8:00-20:00），动物可以自由饮水和取食。每周对动物 handle 2-3 次，以减少人为处理对动物产生压力所带来的误差。所有实验都经过了中国科学院深圳先进技术研究院伦理委员会批准。晶体水合氯醛（纯度 $\geq 98\%$ ），购买于 Sigma-Aldrich（中国），根据实验剂量溶解于灭菌的 0.9%的生理盐水为 10%和 20%的溶液。

实验设备

条件性位置偏爱设备由四个自行设计的大小相同的三箱体行为箱和位于箱顶 1.5 米处摄像头（骆日出品，型号 LRCP0680_1080P）组成。黑色聚乙烯行为箱（长 $\times$ 宽 $\times$ 高， $70\text{ cm}\times 25\text{ cm}\times 30\text{ cm}$ ）被中间的两个隔板分为大小相同的侧箱（长 $\times$ 宽 $\times$ 高， $30\text{ cm}\times 25\text{ cm}\times 30\text{ cm}$ ）和一个中间箱（长 $\times$ 宽 $\times$ 高， $30\text{ cm}\times 25\text{ cm}\times 30\text{ cm}$ ）。两个侧箱具有不同的视觉（侧壁不同的壁纸）和触觉线索（一侧底板为细网格聚乙烯底板，另一侧为粗糙的黑色砂纸）；黑色中间箱的底板为黑色光滑底板。中间箱和侧箱之间有可移动小门。动物的行为由录像设备记录并传到电脑，之后用 Anymaze 软件（格罗贝尔生物科技公司，上海，中国）分析动物在各个箱体的停留时间。

动物自给药设备为 8 个自给药箱（安来软件科技公司，宁波，中国），箱体一侧的活动面板上有两个鼻触孔，其中一个为 active 孔，动物触发此孔会有 $70\text{ }\mu\text{L}$ 的 0.2 mg/mL 的 METH 注射至大鼠静脉并且有 20s 的给药线索（声音和灯光），另外一个为 inactive 孔，触碰此孔无给药也无给药线索。为了防止动物过量给药，每次给药后有一个 20s 的空白期（time out），在此期间大鼠鼻触 active 孔无任何给药。当进行自给糖水训练时，面板中央的给水口打开。动物触碰 active 孔会有 $70\text{ }\mu\text{L}$ 5%蔗糖水从出水口流出，而 inactive 孔则无此反应。动物的鼻触行为将被实时传递到电脑上的软件系统（安来软件科技公司，宁波，中国）。

实施例 1 水合氯醛对大鼠 METH CPP 维持的影响

CPP 分为三个阶段（图 1）：适应期（pre-conditioning），条件化期（conditioning）和检测期（test）。

适应期（第 1-3 天）：移除两侧门，大鼠在腹腔注射生理盐水后允许其自由探索三箱体 15min，其中大鼠第 3 天在非偏爱箱一侧（即设置 METH 箱的一侧）停留的数据作为基准值（T0），其中大鼠偏爱的一侧箱设置为生理盐水箱，而非偏爱的一侧设置为 METH 箱。

条件化期（第 4-11 天）：第 4 天腹腔注射甲基苯丙胺 0.25 mg/kg 或者 0.5 mg/kg，将大鼠限制在 METH 箱内 45 min。24 小时后，腹腔注射生理盐水，再将其限制在生理盐水箱内 45 min。如此进行 4 次配对。

测试期（第 12, 18, 31 天）：测试当天，移除两侧门，腹腔注射生理盐水后允许大鼠自由探索整个 CPP 箱体 15 min。在第 12, 18 和 31 天分别进行测试检测非偏爱箱一侧（即设置 METH 箱的一侧）停留的数据，并记为 T1, T2 和 T3。

水合氯醛/生理盐水处理：将动物随机分为生理盐水组，水合氯醛 50 mg/kg 和水合氯醛 100 mg/kg 三个组。在第 13-18 天，每天向三组动物分别注射生理盐水和水合氯醛。

所有数据都是使用 Graphpad Prism 7.0（Graphpad, San Diego, 美国）进行分析，显著性水平为 $p < 0.05$ 。

为了验证水合氯醛是否可以降低 METH 的奖赏性记忆，首先建立了 METH 的 CPP 模型，在大鼠 CPP 建立之后（T1）给予不同剂量的水合氯醛和生理盐水处理，之后再测试 CPP 的维持情况（T2 和 T3）。如图 2 所示，生理盐水和 50 mg/kg 的水合氯醛处理对 T2 的 CPP 分数没有影响，但 50 mg/kg 水合氯醛组 T3 时的 CPP 分数略有下降，这可能因为水合氯醛的慢性效果。而 100 mg/kg 剂量的水合氯醛显著性地降低了 T2 时的 CPP 分数，且低 CPP 分数一直维持到 T3。以上结果表明，水合氯醛的处理会降低大鼠 METH CPP 的维持，且随着剂量的增加起效时间缩短。

实施例 2 水合氯醛对大鼠 METH 习惯性觅药的影响

在大鼠 12 周大时进行自给药糖水训练。训练的具体步骤为，当大鼠触碰 active 孔的时候有 70 μ L 的 5%蔗糖水作为奖励，同时伴有 20s 的声音和笼灯作为给糖水线索；而触碰 inactive 孔则没有任何反应。每天训练 2h，连续训练 6 天。之后，大鼠用 3%戊巴比妥钠麻醉后进行自给药埋管手术，将医用导管一端的硅胶管（内径 0.32mm，外径 0.64 mm，陶氏，美国）插入右侧动脉，进入长度约为 3cm。手术后动物恢复 3-5 天，期间每只动物每天给予 0.2 mL 庆大霉素注射（10 万单位/mL）防止感染。之后进行 METH 自给药训练，训练程序为 FR1（fixed ratio 1），time out 时间为 20s，鼠鼻触一次 active 孔即可得到一次静脉注射 METH(0.2mg/mL)

70 μL ，给药时伴随着声音和灯光线索，鼻触 inactive 孔则无给药也无声音和灯光线索。每天训练 2h，连续训练 6 天后动物的自给 METH 次数达到稳定值（每天给药次数的变化不超过 10%），将动物随机分为三组并且在第 6-10 天自给药训练后分别给予动物腹腔注射生理盐水，水合氯醛 50 mg/kg 或水合氯醛 100 mg/kg，记录并且分析三组动物的自给药次数是否有显著性差异。

所有数据都是使用 Graphpad Prism 7.0（Graphpad, San Diego, 美国）进行分析，显著性水平为 $p < 0.05$ 。

在偶然性的使用成瘾性物质后，由于药物的奖赏效应和戒断后的负性强化效应，一部分个体会形成习惯性的用药。为了使得个体迅速形成习惯性的觅药行为，大鼠首先接受了 6 天的自给糖水行为学训练习得鼻触 active 孔可以获得奖赏，之后进行自给 METH 训练。在 METH 的自给次数保持稳定值后，每天训练后给予大鼠不同剂量的水合氯醛水合氯醛注射，如图 3 所示，生理盐水组合 50 mg/kg 组的给药次数与基础值相比，没有显著性的变化，而 100 mg/kg 组的给药次数显著性低于基础值。以上结果表明高剂量的水合氯醛可以显著性地降低大鼠习惯性觅药次数。

实施例 3 水合氯醛对大鼠伴药线索诱导的 METH 复吸的影响

该部分包括习得性觅药、消退和复吸三部分。13 周大的大鼠进行自给药埋管手术，术后恢复 3-5 天。之后，大鼠进行 12 天的 Meth 自给药训练（FR1，time out 20s），每天训练 2h。对于最后三天每天达到自给 10 次以上的大鼠进行消退训练。消退训练时，动物鼻触任何孔都无给药和伴药线索，每天训练 1h。当达到连续三天 active 孔不高于 10 次的标准后进行复吸实验。每天消退训练后给予大鼠腹腔注射不同剂量的水合氯醛或者生理盐水，连续给药 5 天。对于伴药线索引起的复吸实验，大鼠进入自给药箱后会马上得到一次条件线索（灯光和声音），随后的鼻触只激活条件线索但没有触发给药泵，测试持续 1h。

所有数据都是使用 Graphpad Prism 7.0（Graphpad, San Diego, 美国）进行分析，显著性水平为 $p < 0.05$ 。

重复性的复吸是治愈成瘾的一大障碍。在戒断后，给药时的环境线索是导致复吸的一大诱因。为了检测水合氯醛对环境线索引起的复吸的影响，建立了大鼠 METH 的复吸模型。在消退训练后，大鼠接受生理盐水或者 100 mg/kg 的水合氯醛腹腔注射，如图 4 所示，结果表明与生理盐水组相比，连续 5 天 100 mg/kg 水合氯醛处理可以显著性地降低大鼠的复吸，表现为复吸时的鼻触次数和消退最后一天的次数无明显差异。

药物成瘾分为不同的阶段：初始阶段的偶然性用药，习惯性的觅药（依赖）和戒断后的复吸。其中复吸又分为条件性线索和药物本身引起的复吸。这些不同的阶段均可以由动物模型来模拟。本发明利用大鼠甲基苯丙胺的习惯位置偏好和自给药模型模拟了甲基苯丙胺依赖和复吸阶段，证明在这些阶段给予大鼠不同浓度的水合氯醛治疗能够降低对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖，降低戒断后复吸。

权 利 要 求 书

1、一种用于抑制受试者苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖的方法，其特征在于，其包括施用治疗有效量的水合氯醛。

2、一种用于抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起条件性位置偏好或习惯性觅药的方法，其特征在于，其包括施用治疗有效量的水合氯醛。

3、根据权利要求1或2所述的方法，其特征在于，所述的方法中给予水合氯醛的时间为给予苯丙胺类中枢神经兴奋剂的同时，以及停药以后，或者在苯丙胺类中枢神经兴奋剂成瘾并停药后给予。

4、根据权利要求1或2所述的方法，其特征在于，所述的方法中给予水合氯醛的剂量为20-500 mg/kg。

5、水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起的条件性位置偏好或习惯性觅药的药物中的用途。

6、水合氯醛在制备抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖的药物中的用途。

7、抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸或依赖的药物组合物，其特征在于，其中水合氯醛作为药物组合物中的唯一活性成分。

8、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包括药学上可接受的载体。

9、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型选自下组：口服剂、注射剂、喷雾剂

10、根据权利要求 1-4 任一项所述的方法，或根据权利要求 5-6 任一项所述的用途，或根据权利要求 7-9 任一项所述的药物组合物，其特征在于，苯丙胺类中枢神经兴奋剂选自：甲基苯丙胺、亚甲二氧甲基苯丙胺、3,4-亚甲二氧基苯丙胺和其立体异构体、多晶型物、代谢

物、前药、水合物、药学上可接受的盐和混合物。

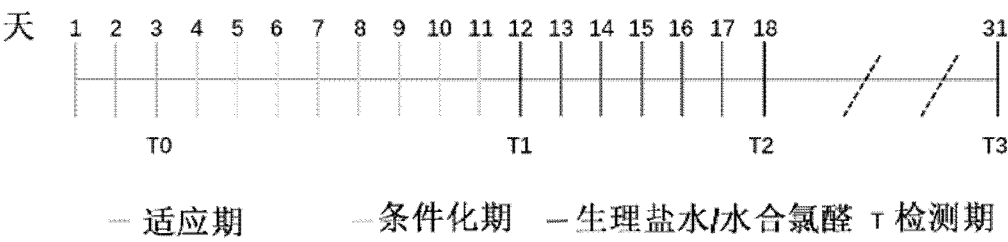


图 1

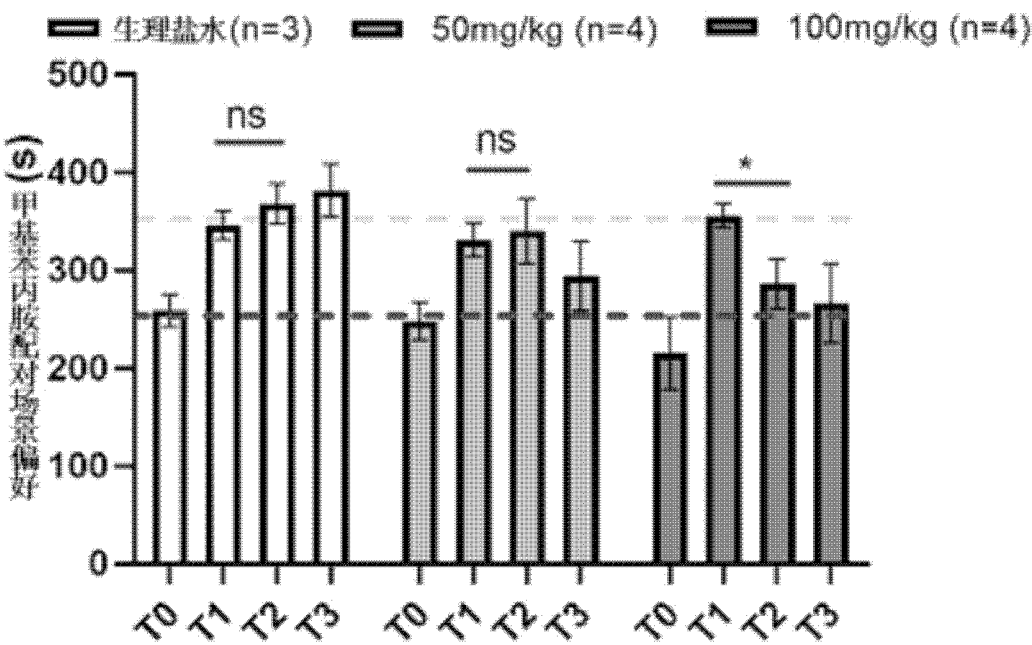


图 2

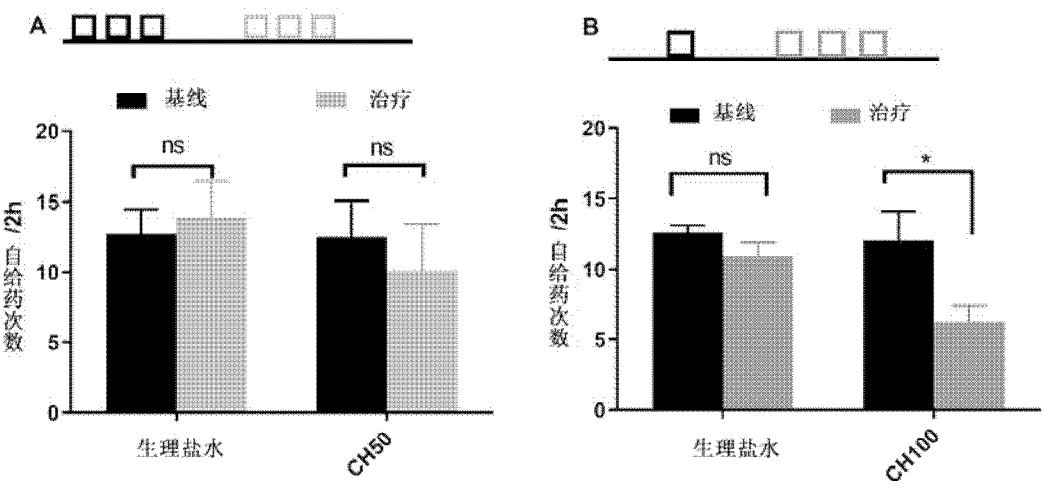


图 3

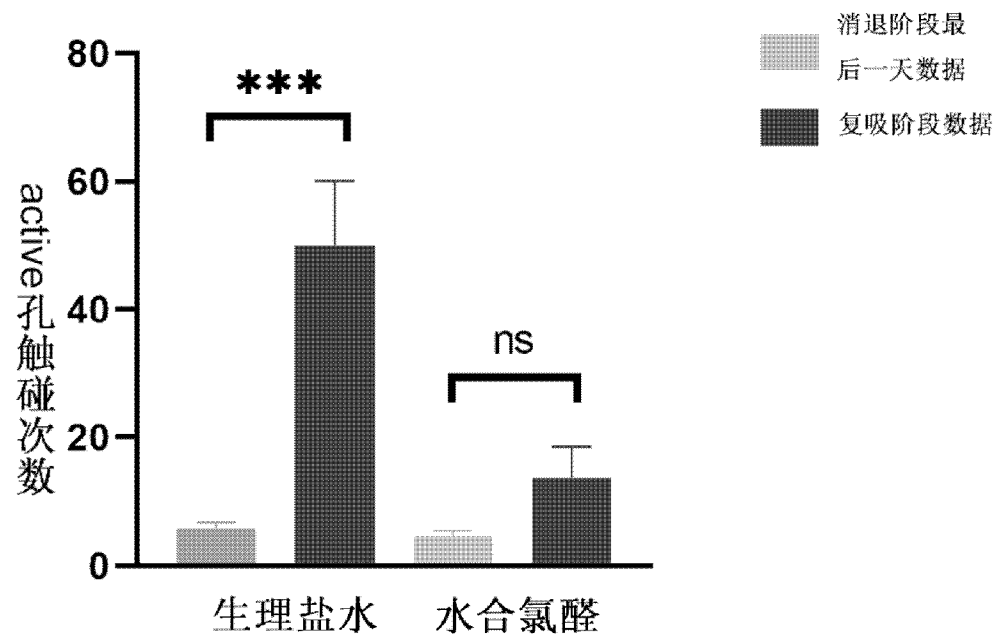


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/107945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/11(2006.01)i; A61P 25/30(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX, CNABS, CNKI, DWPI, EPTXT, WOTXT, USTXT, ISI WEB OF SCIENCE, PUBMED, 读秀学术搜索, DUXIU SCHOLAR SEARCH: 深圳先进技术研究院, 朱英杰, 蒋辰宇, 胡靖怡, 苯丙胺, 水合氯醛, 水化氯醛, 含水氯醛, 水合三氯乙醛, 302-17-0, 中枢, 兴奋剂, 复吸, 依赖, 成瘾, 觅药, 条件性位置偏好, amphetamine, chloral hydrate, central, stimulant, relapse, dependence, addiction, drug-seeking, conditioned place preference, CPP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018200522 A1 (ARTURO, C. T., JR.) 19 July 2018 (2018-07-19) claims 1-4 and 14	1, 3, 4, 6, 10
Y	US 2018200522 A1 (ARTURO, C. T., JR.) 19 July 2018 (2018-07-19) claims 1-4 and 14	2-5, 10
Y	SUN, Yongmei et al., "Pre-conditioned place preference treatment of chloral hydrate interrupts the rewarding effect of morphine," <i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i> , Vol. 135, 23 May 2015 (2015-05-23), pp. 60-63	2-5, 10
X	宋永熙等 (SONG, Yongxi et al.). "水合氯醛胶浆剂的制备及稳定性预测 (Non-official translation: Preparation and Stability Prediction of Chloral Hydrate Mucilage)" <i>天津药学 (Tianjin Pharmacy)</i> , Vol. 14, No. 02, 30 April 2002 (2002-04-30), p. 48	7-10
X	CN 108403673 A (NANJING MEDICAL UNIVERSITY) 17 August 2018 (2018-08-17) description, paragraphs 9-22	7-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2022

Date of mailing of the international search report

22 April 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/107945**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STREEL, E. et al., "Previous anesthesia can temporarily overshadow the expression of a withdrawal syndrome in opiate dependent rats," <i>Life Sciences</i> , Vol. 67, No. 23, 27 October 2000 (2000-10-27), pp. 2883-2887	7-10
X	CN 112009875 A (TEFENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 December 2020 (2020-12-01) claims 1-14, and description paragraphs 4-6	7-10

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-4, 10** (部分)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 1-4 and 10 (in part) set forth a method for inhibiting the relapse of an amphetamine-like central nervous stimulant in a subject, reducing the dependence of a subject on an amphetamine-like central nervous stimulant/inhibiting conditioned place preference or habitual drug-seeking caused by an amphetamine-like central nervous stimulant, relating a method for treatment of a human body. Claims 1-4 and 10 (in part) do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search report was formed on the basis that the title of the subject matter of claims 1-4 and 10 (in part) is a use in the preparation of a drug for inhibiting the relapse of an amphetamine-like central nervous stimulant in a subject, reducing the dependence of a subject on an amphetamine-like central nervous stimulant/inhibiting conditioned place preference or habitual drug-seeking caused by an amphetamine-like central nervous stimulant.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/107945

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2018200522	A1	19 July 2018	CA	2998518	A1	16 March 2017
				WO	2017044967	A1	16 March 2017
CN	108403673	A	17 August 2018	None			
CN	112009875	A	01 December 2020	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/107945

A. 主题的分类

A61K 31/11 (2006.01) i; A61P 25/30 (2006.01) i

按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))

CNXTX, CNABS, CNKI, DWPI, EPTXT, WOTXT, USTXT, ISI WEB OF SCIENCE, PUBMED, 读秀学术搜索: 深圳先进技术研究
院, 朱英杰, 蒋辰宇, 胡靖怡, 苯丙胺, 水合氯醛, 水化氯醛, 含水氯醛, 水合三氯乙醛, 302-17-0, 中枢, 兴奋
剂, 复吸, 依赖, 成瘾, 觅药, 条件性位置偏好, amphetamine, chloral hydrate, central, stimulant, relapse,
dependence, addiction, drug-seeking, conditioned place preference, CPP

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2018200522 A1 (ARTURO C.T., JR.) 2018年7月19日 (2018 - 07 - 19) 权利要求1-4, 14	1, 3, 4, 6, 10
Y	US 2018200522 A1 (ARTURO C.T., JR.) 2018年7月19日 (2018 - 07 - 19) 权利要求1-4, 14	2-5, 10
Y	SUN, Yongmei等, . "Pre-conditioned place preference treatment of chloral hydrate interrupts the rewarding effect of morphine, " Pharmacology, Biochemistry and Behavior, , 第135卷, 2015年5月23日 (2015 - 05 - 23), 第60-63页	2-5, 10
X	宋永熙等, . "水合氯醛胶浆剂的制备及稳定性预测, " 天津药学, , 第14卷, 第02期, 2002年4月30日 (2002 - 04 - 30), 第48页	7-10
X	CN 108403673 A (南京医科大学) 2018年8月17日 (2018 - 08 - 17) 说明书第9-22段	7-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的 公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体 说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解 发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是 新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并 且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的 发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
---	---

国际检索实际完成的日期

2022年3月29日

国际检索报告邮寄日期

2022年4月22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

张溪

电话号码 86- (10) -53961847

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	STREEL Emmanuel等, . "Previous anesthesia can temporarily overshadow the expression of a withdrawal syndrome in opiate dependent rats , " Life Sciences, , 第67卷, 第23期, 2000年10月27日 (2000 - 10 - 27), 第2883-2887页	7-10
X	CN 112009875 A (特丰制药有限公司) 2020年12月1日 (2020 - 12 - 01) 权利要求1-14, 说明书第4-6段	7-10

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第I页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 1-4, 10（部分）
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求1-4, 10（部分）请求保护一种用于抑制受试者苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖/抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起条件性位置偏好或习惯性觅药的方法，涉及人体治疗方法，不符合PCT细则39.1(iv)的规定。检索报告是基于权利要求1-4, 10（部分）的主题名称为一种制备用于抑制受试者苯丙胺类中枢神经兴奋剂复吸、降低受试者对苯丙胺类中枢神经兴奋剂依赖/抑制苯丙胺类中枢神经兴奋剂引起条件性位置偏好或习惯性觅药的药物的用途而做出。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/107945

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2018200522	A1	2018年7月19日	CA	2998518	A1	2017年3月16日
				WO	2017044967	A1	2017年3月16日
CN	108403673	A	2018年8月17日	无			
CN	112009875	A	2020年12月1日	无			