

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99804011.8

[43] 公开日 2001 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1301164A

[22] 申请日 1999.4.2 [21] 申请号 99804011.8
[30] 优先权
[32] 1998.4.9 [33] US [31] 60/081,231
[86] 国际申请 PCT/US99/04289 1999.4.2
[87] 国际公布 WO99/52531 英 1999.10.21
[85] 进入国家阶段日期 2000.9.14
[71] 申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司
地址 美国密执安州
[72] 发明人 F·汉森 J·M·麦考尔
D·P·泰勒 P·F·冯沃格塔拉德
E·H·F·王

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 杨宏军

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 神经病症的新疗法
[57] 摘要

本发明描述了成瘾症、对神经起显著作用的物质使用症、中毒症、吸入症、酒精成瘾、烟草成瘾和或烟碱成瘾；和注意力欠缺性活动过 强症 (ADHD) 的治疗；包括将治疗有效的无毒剂量的瑞波西汀及其衍生物和或药 学上可接受的盐对患者给药。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、治疗病症或增强其治疗效果的方法，该病症选自：

a)成瘾症、对神经起显著作用的物质使用症、中毒症、吸入症、酒精成瘾、烟草成瘾和或烟碱成瘾；和

b)注意力欠缺性活动过强症(ADHD)；

该方法包括将治疗有效的无毒剂量的瑞波西汀及其衍生物和/或药学上可接受的盐对患者给药。

2、权利要求1的方法，其中瑞波西汀是用于治疗烟草和/或烟碱成瘾或增强其治疗效果的。

3、权利要求2的方法，其中瑞波西汀是用于减少对含有烟草或烟碱产品的嗜欲的。

4、权利要求2的方法，其中瑞波西汀是用于减少吸烟或咀嚼含有烟草或烟碱的产品的。

5、权利要求1的方法，其中瑞波西汀是用于治疗注意力欠缺性活动过强症(ADHD)或增强其治疗效果的。

6、权利要求5的方法，其中瑞波西汀是用于增加注意力持续时间和使患有ADHD的个体平静的。

7、用于治疗病症或增强其治疗效果的方法，该病症选自：

a)成瘾症、对神经起显著作用的物质使用症、中毒症、吸入症、酒精成瘾、烟草成瘾和或烟碱成瘾；和

b)注意力欠缺性活动过强症(ADHD)；

该方法包括将治疗有效的无毒剂量的瑞波西汀及其衍生物和/或药学上可接受的盐对需要其有效治疗的患者给药。

8、瑞波西汀或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途，该药物用于治疗：

a)成瘾症、对神经起显著作用的物质使用症、中毒症、吸入症、酒精成瘾、烟草成瘾和或烟碱成瘾；和

b)注意力欠缺性活动过强症(ADHD)；

以及这些疾病的任何症状。

9、权利要求 1-8 的方法或用途，其中瑞波西汀的剂量范围是 4 至 10mg 每名患者每天。

10、权利要求 1-8 的方法或用途，其中瑞波西汀的剂量范围是 6 至 8mg 每名患者每天。

说明书

神经病症的新疗法

发明领域

本发明涉及若干神经系统病症的新疗法，包括对成瘾症、对神经起显著作用的物质使用症、以戒烟为目的的烟碱成瘾或烟草成瘾和注意力欠缺性活动过强症(ADHD)的治疗。该疗法涉及在必要时将药物瑞波西汀(reboxetine)对患者给药。

背景

在二十世纪六十年代早期，三环抗抑郁剂的引入带来了神经精神病学病症治疗的重大进展。随着三环类的引入，反应性和内源性抑郁症在以前被诊断为预后不良，现已变得易于控制了，患者和社会整体所需付出的代价小多了。尽管攻击性很高，电惊厥休克疗法曾经是唯一有效的疗法，由于三环类的出现，该疗法在多数国家现已废弃。

早期的三环化合物是所有在突触间隙中释放的儿茶酚胺的再摄取抑制剂，因此导致多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)和血清素(5-羟色胺=5-HT)作用的延长和加强。例如，去甲丙咪嗪的特征是“儿童和青少年 ADHD 的三环抗抑郁剂中研究最充分的之一”。T. E. Wilens 等《美国精神病学杂志》153: 1147-1153, 1148 (1996)。它也被认为可用于成人疾病的治疗。出处同上。不幸的是，缺乏对包括去甲丙咪嗪在内的多数三环类的选择性，也可能导致不良的副作用，特别是对乙酰胆碱(尤其是毒蕈碱组分)和组胺介导的神经传递。

由于这些所不需要的药效活性，认知损伤、镇静、尿道与胃肠道紊乱、眼内压升高是这些化合物临床应用的限制因素，经常需要中止治疗。最值得忧虑的是这类药物的心毒性和原致惊厥活性。

另一种药物哌醋甲酯已知对 ADHD 的治疗也具有临床功效。Wender, P. H.等《美国精神病学杂志》142: 547-552 (1985)。

最近，已经引入了血清素的选择性再摄取抑制剂(SSRI)，具有一

定的优点，即更少副作用而功效没有丧失。

这里，我们介绍一个令人惊奇的发现，来自所谓的去甲肾上腺素(NA)再摄取抑制剂的新型抗抑郁剂的一种特定药物可以用于控制或治疗一些特殊的疾病，这些疾病所具有的症状通常不被认为是抑郁症的症状。现在，这些疾病可以用瑞波西汀治疗。

发明概述

本发明申请描述了成瘾症、对神经起显著作用的物质使用症、烟碱成瘾或烟草成瘾（其结果是为了戒烟或减少吸烟）和注意力欠缺性活动过强症(ADHD)的治疗，包括将治疗有效的无毒剂量的瑞波西汀及其衍生物和或药学上可接受的盐对患者给药。

瑞波西汀(reboxetine)是化学名为 2-(1-((2-乙氧基苯氧基)苄基)-吗啉的药物物质及其药学上可接受的盐的属名。瑞波西汀可以是一种游离碱，或者它可以包括瑞波西汀甲磺酸酯或不明显影响该物质的药理学活性的其他任何药学上可接受的盐。

优选的剂量范围是 4 至 10mg 每名患者每天，最优选的剂量是 6 至 8mg 或 8 至 10mg 每名患者每天，这因患者而异，每日两次(b.i.d.)。

发明的附加说明和优选实施方式的说明

瑞波西汀是化学名为 2-(1-((2-乙氧基苯氧基)苄基)-吗啉的药物物质及其药学上可接受的盐的属名。瑞波西汀可以是一种游离碱，或者它可以包括瑞波西汀甲磺酸酯或不明显影响该物质的药理学活性的其他任何药学上可接受的盐。瑞波西汀的合成方法描述在 Melloni 等的 1980 年 10 月 21 日公布的 U.S. 4229449，引用在此作为参考文献，制备方法描述在 Melloni 等的 1991 年 11 月 26 日公布的 U.S. 5068433 和 1995 年 2 月 21 日公布的 U.S. 5391735，二者都引用在此作为参考。瑞波西汀也可以是已知商品，商标为 EDRONAXTM。

US 4229449 第 18 栏第 33-66 行所述药物组合物和给药方法具体地引用在此作为参考文献。每天两次给药是目前的制剂所优选的。

瑞波西汀起到抗抑郁剂的作用。抗抑郁剂经常分为几类或几“代”。第一代抗抑郁剂通常是三环抗抑郁剂，例如马普替林，它影响各种神

经递质系统，并且与多种不良副作用有关。第二代抗抑郁剂例如米安色林、米尔塔扎平和曲唑酮，多半缺乏抗胆碱能作用，而且它们的抗肾上腺素和抗组胺作用更弱。这些与第三代抗抑郁剂（例如 SSRI、伊沙匹隆、维洛沙秦、瑞波西汀、安非他酮）形成反差，后者仅介导抑郁症的三种主要神经递质（5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺）系统之一，并且它们不影响毒蕈碱、组胺和肾上腺素能脑系统。Svestka, J. “第 3、第 4 和第 5 代抗抑郁剂”《捷克精神病学》1994(2); 90(1): 3-19（捷克）。

不过，瑞波西汀不象多数抗抑郁剂那样发挥作用。与三环抗抑郁剂、甚至选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)不同的是，瑞波西汀在 8-OH-DPAT 低温试验中是无效的，这说明瑞波西汀不是选择性血清素再摄取抑制剂，而是对去甲肾上腺素能神经具有选择性的。因此，瑞波西汀不是 SSRI，而被认为是新颖的选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)。Leonard-BE “抑郁症基础模型中的去甲肾上腺素”《欧洲神经精神病学药理学》1997(4); 7 增刊 1: S11-6; 讨论 S71-3。与多数药物不同的是，瑞波西汀是高度选择性的去甲肾上腺素摄取抑制剂，仅具有最低限度的血清素摄取抑制活性，没有多巴胺摄取抑制活性。该化合物在不同的动物模型中仅显示微弱的或者没有抗胆碱能活性，缺乏单胺氧化酶(MAO)抑制活性。

瑞波西汀效力高，起效快。我们的研究显示，瑞波西汀具有有效的抗利血平活性，结合了经典的三环抗抑郁剂对去甲肾上腺素再摄取的抑制性质与使 J-肾上腺素能受体功能脱敏的能力，在毒蕈碱胆碱能与 I-肾上腺素能受体之间不显示任何可感知的相互作用。而且，瑞波西汀比其他三环抗抑郁剂显示较少消除迷走神经作用的活性。

本发明人已经发现，由于其独特的性质，瑞波西汀特别适用于治疗几种精神病学症状或病症或增强其治疗效果，比用已知药物治疗的疗效更高、副作用更小。而且，本发明人还发现，瑞波西汀也可用于治疗其他几种特殊的精神病学症状或病症或增强其治疗效果。下面提供适合用瑞波西汀治疗的症状或病症。

用于治疗所有这里所述病症的剂量如下。瑞波西汀是可被充分耐

受的，具有较宽的安全范围，给药的剂量范围可以是约 1 至超过 20mg 活性成分/kg。更常用的剂量是 1 至 20mg 每名患者每天。化合物可以通过任何适当的方法给药，包括方便的口服剂型。优选的方法是口服给药，一日两次。优选的剂量范围是 4 至 10mg 每名患者每天，最优选的剂量是 6 至 8mg 或 8 至 10mg 每名患者每天，这因患者而异，每日两次(b.i.d.)。给药剂量也可以是 2、4、6、8、10 或 12mg 每名患者每天或其一部分。例如，适当的给药可能是早上 4mg，晚上 2 或 4mg，或者早上 6mg，晚上 4mg。对某些患者，理想的剂量将是早上 3-5mg，晚上 3-5mg。预期医务人员将决定精确的剂量水平。理想的剂量通常是由临床试验评价和患者需要来决定的。

这里，所述用于治疗疾病是：

I、成瘾症和对神经起显著作用的物质使用症，例如中毒症、吸入症、酒精成瘾、烟草成瘾和或烟碱成瘾。烟草和烟碱成瘾的治疗将以实现戒烟或减少吸烟为目的。

成瘾症、酒精和其他对神经起显著作用的物质使用症、与中毒和吸入剂有关的病症、尤其是烟草成瘾或烟碱成瘾，可以用瑞波西汀治疗。烟草成瘾或烟碱成瘾用瑞波西汀治疗的目的是实现停止吸烟/咀嚼或减少吸烟/咀嚼。成瘾症、包括与中毒和吸入剂有关的病症和烟草成瘾或烟碱成瘾的一般性说明可以在很多标准来源中找到，例如 *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, Second Edition*, Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky, and John A. Talbott 编，1994 版权所有，引用在此作为参考文献，尤其是 pp. 401 以及下列等等，关于“烟碱”的部分引用在此作为参考文献。其他文本是 *Manual of Psychiatric Therapeutics, Second Edition*, Richard I. Shader 编，引用在此作为参考文献，尤其是第 11 章（催眠）pp. 85。

酒精和其他对神经起显著作用的物质使用症、例如与中毒和吸入剂有关的病症和烟草成瘾或烟碱成瘾、尤其是烟草成瘾的治疗涉及瑞波西汀以一定方式和剂型给药，以减少疾病症状。特别是烟草成瘾或烟碱成瘾将为实现患者减少或停止吸烟或咀嚼含有烟碱的物质而加以

治疗。停止或减少吸烟或咀嚼成瘾性或对神经起显著作用的物质涉及瑞波西汀以一定方式和剂型给药，以减少疾病症状，或者对烟草或烟碱来说，减少吸烟或咀嚼的量。参见上述关于瑞波西汀给药的一般性说明。

II、注意力欠缺性活动过强症(ADHD)。

ADHD 是一种可以用瑞波西汀治疗的病症或疾病状态。ADHD 的一般性说明可以在很多标准来源中找到，例如 **The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, Second Edition, Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky, and John A. Talbott 编，1994 版权所有，引用在此作为参考文献，尤其是 pp. 741 等，关于“ADHD”的部分引用在此作为参考文献。其他文本是 Manual of Psychiatric Therapeutics, Second Edition, Richard I. Shader 编，引用在此作为参考文献，尤其是第 18 章“注意力欠缺性活动过强症”和 pp. 172 以及下列等等，引用在此作为参考文献。**

儿童和成人注意力欠缺性活动过强症的治疗涉及瑞波西汀以一定方式和剂型给药，以减少疾病症状。儿童或青年人可需要较少剂量，这取决于患者的体重、年龄、状况。参见上述关于瑞波西汀给药的一般性说明。