

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期： 案號：，☒有 ☐無主張優先權

1998,08,05	09/129,253
1998,11,09	09/189,166
1998,12,11	09/209,952

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明為美國專利申請案第09/209,952號，申請日1998年12月11日，美國專利申請案第09/189,166號，申請日1998年11月9日，及美國專利申請案第09/129,253號，申請日1998年8月5日之部分連續申請案，該等案皆併述於此以供參考。

本發明係接受政府贊助且由國立心理衛生研究院(NIMH MH49165及NIMH R2955155)及國立藥物濫用研究院(Y1-DA7047-01)與美國能源部生物及環境研究所簽約(USDOE/OBER DE-AC02-98CH10886)。政府對本發明擁有某些權限。

發明背景

本發明係有關使用GABA-轉胺酶之不可逆性抑制劑用於治療物質成癮以及修改物質成癮關聯的行為。物質成癮例如藥物濫用以及所造成的成癮相關行為構成重大社會與經濟問題仍然不斷成長中造成災難性毀滅後果。

物質成癮可能發生於使用合法及非法物質。尼古丁、古柯鹼、安非它命、甲基安非它命、乙醇、海洛英、嗎啡及其它成癮物質方便易得且由相當大群美國民眾使用。

多種藥物的濫用係自然發生的。例如古柯鹼為天然得自於古柯樹，Erythroylon coca葉之非安非它命興奮劑。古柯葉僅含約0.1%純古柯鹼生物鹼。當咀嚼時僅釋放出相當微量的古柯鹼，且胃腸道吸收緩慢。確實如此說明為何咀嚼古柯葉從來未曾於拉丁美洲造成公共衛生問題。但濫用生物鹼本身時情況銳變。

五、發明說明(2)

發現成癮藥物例如尼古丁、古柯鹼、安非它命、甲基安非它命、乙醇、海洛英及嗎啡可提高前腦之間終腦報酬/加強迴路內部的多巴胺(DA)(某些案例為直接提高, 其它案例為間接提高或甚至透過神經突觸提高), 推定產生的較高大腦報酬促成藥物使用者的「爽快感」。此等多巴胺系統功能改變暗示之藥物渴癮且於癮頭回復時復萌藥物攝取習慣。例如古柯鹼經由結合至多巴胺輸送體(DAT)以及防止多巴胺再攝取入突觸前終端而作用於多巴胺系統。

有相當多證據顯示尼古丁、古柯鹼、安非它命、甲基安非它命、乙醇、海洛英、嗎啡及其它濫用藥物的成癮依賴性係與中樞神經系統(CNS, 濫用藥物的成癮依賴性係與中樞神經系統(CNS)報酬/加強路徑的再攝取阻斷有關。例如古柯鹼誘發胞外多巴胺增加關聯於齧齒類動物的報酬及渴癮效應。對於人體, ^{11}C -古柯鹼之藥力學結合側錄(profile)指示加標記古柯鹼的攝取量係與自行報告的「爽快」有直接關聯。此外, 人類古柯鹼成癮者暴露於古柯鹼相關環境暗示時對於古柯鹼的渴望程度增高, 該種渴望可藉多巴胺受體拮抗劑哈貝羅(haloperdol)拮抗。基於推定古柯鹼的成癮依賴性與前腦的多巴胺報酬/加強迴路有關, 曾經提出多種治療古柯鹼成癮的藥理學策略。

過去一種治療策略係使用高度親和力古柯鹼類似物直接鎖定DAT目標, 藉此封阻古柯鹼的結合。另一種治療策略係經由使用DA促效劑或拮抗劑直接調控突觸多巴胺。又另一種治療策略係經由鎖定功能有關但生化相異的神經

五、發明說明(3)

傳遞物質系統目標而間接或透過突觸調控突觸多巴胺。

曾經提議多種藥物用於使古柯鹼使用者遠離依賴性。某些治療劑受惠於「多巴胺排空假說」。明確了解古柯鹼阻斷多巴胺的再攝取，急速提高突觸多巴胺濃度。但於古柯鹼存在下，突觸多巴胺被代謝成為3-甲氧色胺並排泄出。多巴胺的突觸損失造成身體需要增加多巴胺合成，由投予古柯鹼後色胺酸羥解酶活性增高可證。當前驅物的供應來源被耗盡時，出現多巴胺缺乏。此項假說結果導致試驗溴克汀(bromocriptine)，此乃一種多巴胺受體促效劑。另一種辦法係投予阿曼定(amantadine)，此乃一種多巴胺釋放劑。又有另一種辦法亦係基於多巴胺排空假說係提供多巴胺前驅物例如左多巴(L-dopa)。

促效劑並非較佳治療劑。特定促效劑可能作用於若干受體或不同細胞的類似受體，而非僅作用於希望刺激的特定受體或細胞。當對藥物出現耐藥性(透過受體數目的改變以及藥物親和力的改變)時，同樣也發生對促效劑的耐藥性。例如促效劑溴克汀的特殊問題為其本身即產生藥物依賴性。如此過去使用的治療策略皆無法解除病人對古柯鹼的癮頭。此外，藉由使用某些促效劑例如溴克汀，病人可能用一種癮頭替代掉另外一種癮頭。

另一種經常被濫用的藥物為尼古丁。生物鹼(-)-尼古丁存在於被抽煙或被咀嚼的香煙或其它菸草產品。發現尼古丁造成某些疾病包括癌症、心臟病、呼吸道疾病及其它病情，當使用菸草構成風險因子特別心臟病的風險因子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

已經出現激烈反對使用菸草或尼古丁的運動且一般常識了解停用菸草可能造成無數不愉快的戒斷症狀，包括焦躁、焦慮、不安、注意力無法集中、頭重腳輕、失眠、震顫、飢餓感及體重增加以及當然對菸草的強烈渴癮。

尼古丁的成癮傾向係與報酬/加強作用以及與腦報酬路徑對多巴胺神經元的影響有關(Nisell等人，1995；Pontieri等人，1996)。例如緊急系統性投予尼古丁以及無數其它濫用藥物造成聽神經核(accumbens)(NACC)的胞外多巴胺濃度增高，此乃報酬系統的一項重要成分(Damsma等人，1989；Di Chiara及Imperato，1988；Imperato等人，1986；Nisell等人，1994a，1995；Pontieri；Pontieri等人，1996)。同理，輸注尼古丁於齧齒類動物的腹面分節區(VTA)可造成NACC的多巴胺濃度顯著增高(Nisell等人，1994b)。

曾經報告少數藥劑用來治療尼古丁依賴性，包括尼古丁取代治療例如尼古丁口香糖、經皮尼古丁貼片、鼻噴霧劑、尼古丁吸入劑及布普皮(bupropion)此乃第一種戒煙的非尼古丁療法(Henningfield，1995；Hurt等人，1997)。

不幸尼古丁取代治療涉及投予尼古丁，其經常導致尼古丁戒斷但稍後又回復使用菸草產品。因此需要有一種療法其具有預定之副作用側錄，可解除尼古丁戒斷症狀，包括長時間對尼古丁的渴癮。

其它眾所周知的成癮物質為麻醉性止痛劑例如嗎啡、海洛英及其它天然及半合成鴉片製劑。濫用鴉片製劑誘生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

耐藥性及依藥性。停用鴉片劑的戒斷症狀強度變化相當大隨無數因素而定，包括使用的鴉片劑劑量，鴉片劑對中樞神經系統造成的影響程度，長期使用的時間，以及鴉片劑由受體去除的速率。此等戒斷症狀包括渴癮，焦慮，不悅，呵欠，盜汗，流淚，鼻漏，睡眠不穩及睡眠中斷，焦躁，散瞳，骨痛、背痛及肌痛，汗毛豎立，發熱及發冷，噁心，嘔吐，腹瀉，體重減輕，發燒，血壓增高，心搏及呼吸速率加快，肌肉抽搐及下肢踢腿動作。

注射鴉片劑關聯的醫療併發症包括於中樞神經系統的多種病理變化，包括蒼白球的變性變化，脊椎灰質壞死，橫貫性脊髓炎，弱視，神經叢炎，周邊神經病變，巴金森氏症候群，智能受損，個性改變及肌肉及周邊神經的病理變化。皮膚及系統性器官感染也相當常見包括葡萄球菌性肺炎，結核病，心內膜炎，敗血症，病毒性肝炎，人類免疫缺乏病毒(HIV)，瘧疾，破傷風及骨髓炎。鴉片劑成癮者的壽命預期值顯著縮短，原因出在於用藥過量、藥物相關感染、自殺以及被謀殺。

用於治療鴉片劑依賴性的藥劑包括美沙東(methadone)，此乃一種鴉片劑，以及鴉片劑拮抗劑主要為拿洛松(naloxone)及拿崔松(naltrexone)。可尼定(Clonidine)顯示可抑制某些鴉片劑戒斷的成分，但有血壓過低及鎮定之副作用且相當極端。改變行為的心理治療及訓練經常結合藥物治療作為輔助療法。需要有一種具有更為符合所需之副作用側錄且可緩解鴉片劑成癮及戒斷症狀的治療。

五、發明說明(6)

乙醇可能為大部份文化最常用且最被濫用的憂鬱症用藥且為致病以及死亡的主因。重複飲用大量乙醇幾乎對身體的每個器官系統都造成不良影響，特別胃腸道、心血管系統及中樞及周邊神經系統。胃腸副作用包括胃炎，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，肝硬化及胰炎。又食道、胃及其它胃腸道部份的癌症發生率增高。心血管影響包括高血壓、心肌病變以及其它肌病，三酸甘油酯濃度及低密度脂蛋白膽固醇濃度顯著增高。此等心血管影響促成心臟病風險顯著增高。周邊神經病變呈現肌肉虛弱、偏癱及末梢感覺下降。中樞神經系統影響包括認知缺陷，嚴重記憶力受損，小腦的退化性變化，乙醇造成永久性失憶障礙，記憶新事物的能力顯著受損。通常此等影響係與維生素的缺乏特別維生素B群缺乏有關。

有酒精依賴性或成癮性個體呈現的症狀及生理變化包括消化不良，噁心，脹氣，食道靜脈曲張，痔瘡，震顫，步態不穩，失眠，勃起功能障礙，睪丸大小縮小，睪固酮濃度減低關聯的女性化作用，自發性流產，及胎兒酒精症候群。戒酒或戒斷關聯的症候群包括噁心、嘔吐、胃炎、吐血、口乾、腫大斑塊複合症及末梢水腫。

一般可接受的酒精成癮及戒斷治療係投予輕度安神劑例如闊代波賽(chlordiazepoxide)。典型也投予維生素特別維生素B群。選擇性也投予硫酸鎂及/或葡萄糖。噁心、嘔吐及腹瀉係由臨床醫師裁決做症狀治療。可投予黛索菲然(Disulfiram)幫助保持便秘狀態。若當使用黛索菲然時，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

如果飲酒則會造成乙醛累積，產生噁心及低血壓。因此需要由一種具有更為合意的副作用側錄之治療來緩解酒精成癮及戒斷症狀。

晚近報告合併多種藥物或組合使藥物濫用增加速度相當嚴重。例如古柯鹼及海洛英常合併於一種稱做「速度球」的藥物組合濫用。此等報告增加相信係由於協同效果可提高使用者的欣快感。

如此仍然需要有一種對濫用藥物成癮治療可提供新穎方法及係藉由改變中樞神經系統之濫用藥物之藥理作用來緩解病人的渴癮。也需要提供治療合併藥物濫用之新穎方法。

發明概述

本發明可解決先前技術的需求，提供一種治療物質成癮以及改變患有物質成癮之哺乳類包括靈長類之成癮相關行為之方法，該方法係經由對哺乳類投予有效量之包括 γ -乙烯基GABA(GVG)之藥學組成物。GVG用量由約15毫克/千克至約2克/千克，較佳約100毫克/千克至約600毫克/千克及最佳約150毫克/千克至約300毫克/千克。

較佳具體例中，本發明提供一種經由使用有效量之含GVG組成物處理哺乳類消除尼古丁成癮影響之方法。治療尼古丁成癮影響時GVG以藥學組成物之存在量為約15毫克/千克至約2克/千克。較佳75毫克/千克至約150毫克/千克及最佳約18毫克/千克至約20毫克/千克。

又另一具體例中，本發明提供一種改變患有濫用藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

成癮之哺乳類之成癮相關行為之方法，包含對該哺乳類投予有效量之GVG或其藥學上可接受之鹽，其中該有效量可於未改變食物之報酬/獎勵作用下於哺乳動物體緩和選自包括精神興奮劑、麻醉性止痛劑、酒精、尼古丁及其組合之濫用藥物的報酬/獎勵影響。

GVG用量由約15毫克/千克至約2克/千克，較佳約15毫克/千克至約600毫克/千克及最佳約150毫克/千克至約600毫克/千克。

本發明提供一種可減少物質濫用及改變成癮相關行為之方法，該方法係基於一種藥學組成物其本身並非成癮性，但又可高度有效用於改善成癮病人的成癮性及成癮行為。本發明方法有用的藥學組成物可抑制或消除藥物成癮者對濫用藥物的渴癮。此外，於不存在有GVG對食慾影響之下消除藥物濫用關聯的行為。此外，對濫用藥物依賴關聯的行為特點於不改變靈長類的運動功能情況下被減少或消除。

又另一具體例中，本發明包括一種改變患有對濫用藥物成癮哺乳類之成癮相關行為之方法，包含對該哺乳類投予有效量之GVG或其藥學上可接受之鹽或其對映異構物或外消旋混合物，其中該有效量係足夠減低、抑制或消除渴癮或使用濫用藥物關聯的行為。

本發明之又另一具體實施例中，該方法包括改變患有藥物成癮哺乳類之成癮相關行為，包含對哺乳類投予有效量之一種組成物，其可提高中樞神經系統GABA濃度，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線