

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 33/06

A61K 31/185

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99803952.7

[43] 公开日 2001年5月2日

[11] 公开号 CN 1293573A

[22] 申请日 1999.1.13 [21] 申请号 99803952.7

[30] 优先权

[32] 1998.1.13 [33] US [31] 09/006,641

[32] 1998.11.18 [33] US [31] 09/193,892

[32] 1999.1.4 [33] US [31] 09/224,829

[86] 国际申请 PCT/US99/00144 1999.1.13

[87] 国际公布 WO99/36064 英 1999.7.22

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.12

[71] 申请人 同步神经元有限责任公司

地址 美国罗得岛

[72] 发明人 巴里·S·福格尔

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

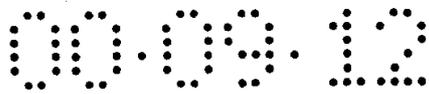
权利要求书 22 页 说明书 55 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 迟发性运动障碍和其它运动疾病的治疗方法

[57] 摘要

本发明描述了运动疾病,包括迟发性运动障碍和迟发性肌张力障碍、抽动症、Tourette 综合症和眼睑痉挛、以及其它局限型肌张力障碍的新型治疗方法。本发明采用同时作为 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂的药物进行治疗。此外,本发明采用同时作为 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂和 GABA - A 激动剂的药物进行治疗。优选地,单一药物,如阿坎酸具有这两种性能。此外,具有这些性能的药物可以复合并且同时用药。本发明还提供了用于共同治疗运动疾病的第三种药物,它是一种可增进初始治疗效果的非竞争性 NMDA 受体阻断剂或离子通道阻断剂,一个特别优选的离子通道阻断剂是镁。此外,镁也可单独使用,用于预防和治疗运动疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



# 权 利 要 求 书

---

1、一种治疗运动过度的方法，包括：

给药一种有效剂量的药物，该药物是一种 GABA 激动剂并能降低 NMDA 型谷氨酸受体的响应。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述药物选自于以下组中：阿坎酸、N-乙酰高牛磺酸钙、N-乙酰高牛磺酸盐、乙酰高牛磺酸、牛磺酸及其衍生物。

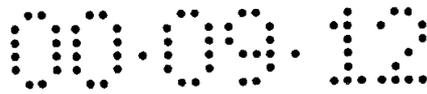
3、如权利要求 2 所述的方法，其中，当采用标准神经精神病学实验测试响应时，所述治疗运动过度的方法也改善了迟发型运动障碍患者的认知功能和记忆。

4、如权利要求 3 所述的方法，其中，所述标准神经精神病学实验选自于以下组中：已建立的有关认知或记忆功能的临床实验、临床观察、以及对高度依赖认知功能的日常活动水平历史记录。

5、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述给药步骤包括口服给药。

6、一种治疗运动过度型运动疾病的方法，包括步骤：

选择至少一种作为 GABA 受体激动剂的第一种药物活性剂，并选择至少一种作为 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂的第二种药物活性剂；和  
给药所述第一种和所述第二种药物。



7、如权利要求 6 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

选择第一种药物的第一种药物剂量；

选择所述第二种药物的第二种药物剂量，使得在无毒剂量下给药所述第一种和第二种药物剂量缓解所述运动疾病。

8、如权利要求 6 和 7 所述的方法，其中，所述第一种药物和第二种药物为同一种药物。

9、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述运动疾病是迟发性运动障碍或包括类似于所述迟发性运动障碍中所见的非自主运动。

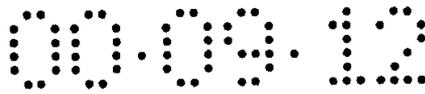
10、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述运动疾病是与帕金森氏病相关的峰剂量运动障碍或包括类似于所述峰剂量运动障碍中所见的非自主运动。

11、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述运动疾病与亨廷顿病相关。

12、如权利要求 6 所述的方法，其中，当采用标准神经精神病学实验测试响应时，所述方法也改善了所述运动疾病患者的认知功能。

13、如权利要求 12 所述的方法，其中，所述标准神经精神病学实验选自于以下组中：已建立的有关认知或记忆功能的临床实验、临床观察、以及对高度依赖认知功能的日常活动对明显变化的历史记录。

14、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述运动疾病与基底神经节



缺乏 GABA 有关。

15、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述运动疾病与 NMDA 型兴奋毒性有关。

16、如权利要求 6 所述的方法，其进一步包括以下步骤：

选择一种作为 NMDA 受体非竞争性拮抗剂的第三种药物活性剂，然后与所述第一种和第二种药物合并给药所述第三种药剂。

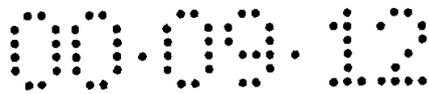
17、如权利要求 16 所述的方法，其中，所述第三种药物为美金刚或其衍生物。

18、一种治疗运动疾病的方法，包括：

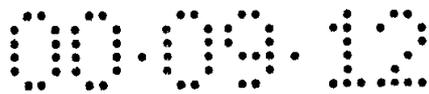
给药一种有效剂量的能够增加运动疾病患者的 GABA-A 神经传递并降低其 NMDA 型谷氨酸神经传递的药物。

19、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述运动疾病选自于以下组中：单纯抽动症、多重抽动症、Tourette 综合症、局限型肌张力障碍、眼睑痉挛和梅格综合症。

20、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述药物选自于以下组中：阿坎酸（N-乙酰高牛磺酸钙）、N-乙酰高牛磺酸镁、N-乙酰高牛磺酸锂、N-乙酰高牛磺酸盐、乙酰高牛磺酸及其具有类似于阿坎酸作用于 GABA 和谷氨酸传递的药效作用促进 GABA-A 传递并降低 NMDA 型谷氨酸传递的衍生物。



- 21、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述药物可到达血液中。
- 22、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述药物可到达脑中。
- 23、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述药物是一种在体内经代谢释放乙酰高牛磺酸根离子的前药。
- 24、如权利要求 23 所述的方法，其中，所述释放进身体中的药物选自于以下组中：任何具有类似乙酰高牛磺酸盐对 GABA 和谷氨酸神经传递之药物作用的高牛磺酸盐或乙酰高牛磺酸盐的衍生物。
- 25、如权利要求 23 所述的方法，其中，所述前药在肝脏、血液或脑中代谢。
- 26、如权利要求 23 所述的方法，其中，所述前药包含乙酰高牛磺酸酯或对 GABA 或谷氨酸传递有类似药效的高牛磺酸或乙酰高牛磺酸的衍生物。
- 27、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述药物包括对 GABA 或谷氨酸传递有类似药效的乙酰高牛磺酸钙、高牛磺酸或乙酰高牛磺酸的衍生物。
- 28、如权利要求 27 所述的方法，其中，所述衍生物比阿坎酸的半衰期更长。
- 29、如权利要求 27 所述的方法，其中，所述衍生物在消化道中的吸



收更好。

30、如权利要求 27 所述的方法，其中，所述衍生物在消化道中的吸收更可靠。

31、如权利要求 18 所述的方法，其中，当采用主观表现、心理状态检查或给药神经精神病学实验检测有关症状时，对运动疾病的治疗缓解了运动疾病的认知症状。

32、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述给药步骤包括口服给药。

33、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述运动疾病与基底神经节缺乏 GABA 有关。

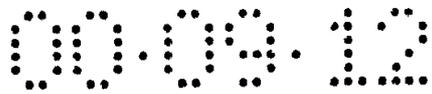
34、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述运动疾病与 NMDA 型兴奋毒性有关。

35、一种治疗运动疾病的方法，包括步骤：

选择作为 GABA-A 受体激动剂的第一种药物活性剂，并选择作为 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂的第二种药物活性剂；和

向运动疾病患者给药所述第一种和所述第二种药物。

36、如权利要求 35 所述的方法，其中，所述运动疾病选自于以下组中：单纯抽动症、多重抽动症、Tourette 综合症、局限型肌张力障碍、眼睑痉挛和梅格综合症。



37、如权利要求 36 所述的方法，其中，眼睑痉挛是原发性眼睑痉挛。

38、如权利要求 36 所述的方法，其中，眼睑痉挛与安定药物诱发的运动疾病有关。

39、如权利要求 35 所述的方法，其中，给药步骤包括选择第一种药物和第二种药物的剂量，使得在无毒剂量下给药所述第一种和第二种药物剂量缓解所述运动疾病的症状。

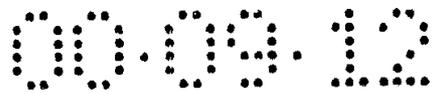
40、如权利要求 35 所述的方法，其中，在选择步骤中，所述第一种药物和所述第二种药物为同一种药物。

41、如权利要求 35 所述的方法，其中，所述运动疾病包括类似于 Tourette 综合症、局限型肌张力障碍、眼睑痉挛和抽动症中所见的不由自主运动。

42、如权利要求 35 所述的方法，其中，所述运动疾病与亨廷顿病相关。

43、如权利要求 35 所述的方法，其中，当采用主观表现、心理状态检查或给药标准神经精神病学实验检测有关症状时，对 Tourette 综合症、局限型肌张力障碍、眼睑痉挛或抽动症的治疗缓解了运动疾病相关的认知症状。

44、如权利要求 35 所述的方法，其中，所述运动疾病与基底神经节缺乏 GABA 有关。



45、如权利要求 35 所述的方法，其中，所述运动疾病与谷氨酸型兴奋毒性有关。

46、如权利要求 35 所述的方法，其进一步包括选择一种作为 NMDA 受体非竞争性拮抗剂，或作为 NMDA 受体有关离子通道的阻断剂的第三种药物活性剂的步骤。

47、如权利要求 35 所述的方法，其中，给药步骤还包括将所述第三种药物和所述第一种及所述第二种药物合并给药。

48、如权利要求 47 所述的方法，其中，所述第三种药物是美金刚。

49、如权利要求 48 所述的方法，其中，所述第三种药物是对 NMDA 受体有类似药效的美金刚衍生物。

50、如权利要求 47 所述的方法，其中，所述第三种药物是镁。

51、一种对于安定药物或多巴胺受体拮抗剂诱发的运动疾病的发生危险因素的评价方法，其包括：

对体内总镁状态进行标准测试。

52、如权利要求 51 所述的方法，其包括在口服或非肠道给药后测量镁的保留。

53、如权利要求 51 所述的方法，其中，给药步骤包括选择镁的剂量，

所述剂量足以评价镁保留并且无毒。

54、一种预防安定药物或多巴胺受体拮抗剂诱发的运动疾病的方法，其包括：

对有运动疾病危险的病人给药有效剂量的镁离子以减少运动疾病的发生。

55、如权利要求 54 所述的方法，其进一步包括：

对有运动疾病危险的病人给药有效剂量的镁离子以延缓安定药物或多巴胺受体阻断剂诱发的运动障碍的开始。

56、一种治疗运动疾病的方法，其中包括：

对有运动疾病危险的病人给药有效剂量的镁离子以缓解运动疾病的症状。

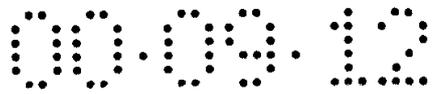
57、如权利要求 56 所述的方法，其进一步包括：

对所述病人给药有效剂量的镁离子以增进 NMDA 受体拮抗剂和下调剂的疗效。

58、如权利要求 54 或 56 所述的方法，其中，所述运动疾病选自于以下组中：单纯抽动症、多重抽动症、Tourette 综合症、局限型肌张力障碍、眼睑痉挛和梅格综合症。

59、如权利要求 56 所述的方法，其进一步包括：

对运动疾病病人给药足以缓解运动疾病症状的有效剂量的 N-乙酰高牛磺酸镁。



60、如权利要求 59 所述的方法，其中，所给药的 N-乙酰高牛磺酸镁是一种可具有促进 GABA-A 神经传递并减弱 NMDA 谷氨酸神经传递性能的 N-乙酰高牛磺酸衍生物的镁盐。

61、如权利要求 59 所述的方法，其中，给药步骤包括给药有疗效的 N-乙酰高牛磺酸衍生物的镁盐。

62、一种治疗运动疾病的方法，其包括：

在单个丸剂中复配有效剂量的(i)NMDA 受体拮抗剂、(ii)GABA-A 激动剂、和(iii)镁离子，  
并对病人给药这种丸剂。

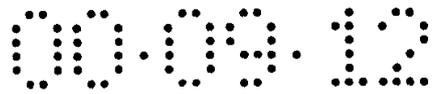
63、如权利要求 62 所述的方法，其中，NMDA 受体拮抗剂和 GABA-A 激动剂是同一种药物。

64、如权利要求 62 所述的方法，其中，镁离子采取镁盐的形式。

65、如权利要求 62 所述的方法，其中，NMDA 受体拮抗剂和 GABA-A 激动剂选自于以下组中：阿坎酸（N-乙酰高牛磺酸钙）、N-乙酰高牛磺酸镁，N-乙酰高牛磺酸盐，乙酰高牛磺酸，高牛磺酸及其对 GABA 和谷氨酸传递的有类似药效作用的衍生物。

66、如权利要求 65 所述的方法，其中，所述衍生物可到达血液中。

67、如权利要求 65 所述的方法，其中，所述衍生物可到达脑中。



68、如权利要求 65 所述的方法，其中，所述衍生物是在肝脏、血液或脑中经代谢释放乙酰高牛磺酸根离子的前药。

69、如权利要求 65 所述的方法，其中，所述衍生物是在肝脏、血液或脑中经代谢释放对 GABA-A 和谷氨酸神经传递有类似药效的乙酰高牛磺酸根离子衍生离子的前药。

70、如权利要求 65 所述的方法，其中，所述前药包含乙酰高牛磺酸酯或对 GABA 或谷氨酸传递有类似药效的高牛磺酸或乙酰高牛磺酸的衍生物。

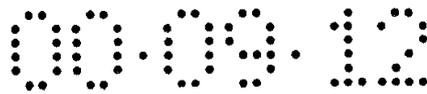
71、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述衍生物比阿坎酸的半衰期更长。

72、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述衍生物在消化道中的吸收更好。

73、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述衍生物在消化道中的吸收更可靠。

74、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗 Tourette 综合症。

75、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗多发性抽动症。



76、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗单纯抽动症。

77、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗眼睑痉挛或梅格综合症。

78、如权利要求 62 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗局限性肌张力障碍。

79、如权利要求 62 所述的方法，其中，有效剂量的

(i) NMDA 受体拮抗剂

(ii) GABA-A 激动剂

(iii) 镁离子

是通过糖浆剂、酞剂、液体剂、片剂、缓释胶囊、气雾剂或透皮吸收药贴的方式传输。

80、一种治疗运动疾病的丸剂，其包括：

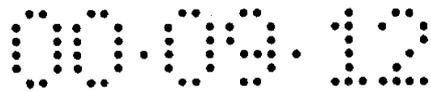
一种或多种增加 GABA-A 神经传递的药物；

一种或多种降低 NMDA 谷氨酸神经传递的药物；以及

镁离子。

81、如权利要求 80 所述的丸剂，其中，NMDA 受体拮抗剂和 GABA-A 激动剂是同一种药物。

82、如权利要求 80 所述的丸剂，其中，镁离子采取镁盐的形式。



83、如权利要求 80 所述的丸剂,其中,NMDA 受体拮抗剂和 GABA-A 激动剂选自于以下组中:阿坎酸(N-乙酰高牛磺酸钙)、N-乙酰高牛磺酸镁、N-乙酰高牛磺酸盐、乙酰高牛磺酸、高牛磺酸及其对 GABA 和谷氨酸传递的有类似药效作用的衍生物。

84、如权利要求 83 所述的方法,其中,所述衍生物可到达血液中。

85、如权利要求 83 所述的方法,其中,所述衍生物可到达脑中。

86、如权利要求 83 所述的方法,其中,所述衍生物是在肝脏、血液或脑中经代谢释放乙酰高牛磺酸根离子的前药。

87、如权利要求 83 所述的方法,其中,所述衍生物是在肝脏、血液或脑中经代谢释放对 GABA-A 和谷氨酸神经传递有类似药效的乙酰高牛磺酸根离子衍生离子的前药。

88、如权利要求 83 所述的方法,其中,所述前药包含乙酰高牛磺酸酯或对 GABA 或谷氨酸传递有类似药效的高牛磺酸或乙酰高牛磺酸的衍生物。

89、如权利要求 80 所述的方法,其中,所述衍生物比阿坎酸的半衰期更长。

90、如权利要求 80 所述的方法,其中,所述衍生物在消化道中的吸收更好。



91、如权利要求 80 所述的方法，其中，所述衍生物在消化道中的吸收更可靠。

92、如权利要求 80 所述的丸剂，其中，该丸剂用于治疗 Tourette 综合症。

93、如权利要求 80 所述的丸剂，其中，该丸剂用于治疗多发性抽动症。

94、如权利要求 80 所述的丸剂，其中，该丸剂用于治疗单纯抽动症。

95、如权利要求 80 所述的方法，其中，该丸剂用于治疗眼睑痉挛或梅格综合症。

96、如权利要求 80 所述的方法，其中，该丸剂用于治疗局限性肌张力障碍。

97、如权利要求 80 所述的方法，其中，有效剂量的

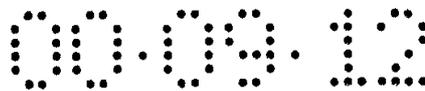
(i) NMDA 受体拮抗剂

(ii) GABA-A 激动剂

(iii) 镁离子

是通过糖浆剂、酞剂、液体剂、片剂、缓释胶囊、气雾剂或透皮吸收药贴的方式传输。

98、一种包含至少两种药物的组合物，所述组合物具有以下活性：



- (i) 增加 GABA-A 神经传递
- (ii) 降低 NMDA 谷氨酸神经传递。

99、如权利要求 98 所述的组合物，其中，所述组合物是一种化合物。

100、如权利要求 98 所述的组合物，其中，所述组合物是一种混合物。

101、如权利要求 98 所述的组合物，其中，各药物均不具有双重作用。

102、一种组合物，其包含：

- (i) 阿坎酸
- (ii) 镁的无机盐或螯合物。

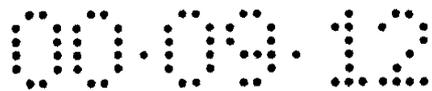
103、如权利要求 102 所述的组合物，其中，阿坎酸与无机镁离子或螯合物的重量比在 1：1 至 6：1 之间。

104、如权利要求 102 所述的组合物，其中，镁的无机盐或螯合物是任意镁的无机盐或螯合物。

105、如权利要求 102 所述的组合物，其中，镁的无机盐或螯合物包含：氯化镁、氧化镁、硫酸镁以及多种氨基酸与镁形成的螯合物。

106、一种治疗运动疾病病人症状的方法，其包括：

对所述病人给药 NMDA 受体拮抗剂，该拮抗剂选自于以下组中：右



美沙芬、美金刚以及对 NMDA 型谷氨酸神经传递有类似药效的衍生物或同系物。

107、如权利要求 106 所述的方法，其中，所述运动疾病选自于以下组中：抽动症、Tourette 综合症、眼睑痉挛、梅格综合症、颈部肌张力障碍、痉挛性斜颈、痉挛性构音困难、书写痉挛、演奏痉挛及其它职业性肌张力障碍。

108、如权利要求 106 所述的方法，其中，所述 NMDA 受体拮抗剂可到达血液中。

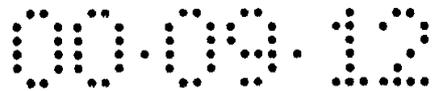
109、如权利要求 106 所述的方法，其中，所述 NMDA 受体拮抗剂可到达脑中。

110、如权利要求 106 所述的方法，其中，所述 NMDA 受体拮抗剂是一种在体内经代谢释放活性化合物的前药。

111、如权利要求 106 所述的方法，其中，释放进体内的化合物选自于以下组中：任何具有类似于美金刚和右美沙芬对谷氨酸神经传递药物作用的美金刚和右美沙芬的衍生物或同系物。

112、如权利要求 111 所述的方法，其中，所述衍生物或同系物是一种在肝脏、血液或脑中经代谢释放对谷氨酸神经传递有类似药效衍生物的前药。

113、如权利要求 111 所述的方法，其中，所述衍生物或同系物与美



金刚和右美沙芬相比作用时间更长。

114、如权利要求 106 所述的方法，其中，所述给药步骤包括口服给药。

115、一种治疗运动疾病的方法，其包括步骤：

选择第一种作为 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂的药物活性剂；和对运动疾病病人给药所述第一种药物。

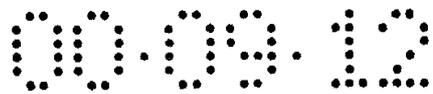
116、如权利要求 115 所述的方法，其中，所述运动疾病选自于以下组中：抽动症、Tourette 综合症、局限型肌张力障碍包括但不限于眼睑痉挛、梅格综合症、颈部肌张力障碍、痉挛性斜颈、痉挛性构音困难、书写痉挛、演奏痉挛及其它职业性肌张力障碍。

117、如权利要求 116 所述的方法，其中，眼睑痉挛是原发性眼睑痉挛。

118、如权利要求 116 所述的方法，其中，眼睑痉挛由接触安定药物或其它多巴胺受体拮抗剂诱发，或与更严重的安定药物诱发的运动疾病相关。

119、如权利要求 115 所述的方法，其中，给药步骤包括选择第一种药物的剂量，使得在无毒剂量下给药所述第一种药物剂量缓解所述运动疾病的症状。

120、如权利要求 115 所述的方法，其中，所述运动疾病包括类似于



迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍、或与给药安定药物无关的局限型肌张力障碍中所见的自主运动。

121、如权利要求 115 所述的方法，其中，所述运动疾病与亨廷顿病相关。

122、如权利要求 115 所述的方法，其中，选择步骤还包括选择第二种作为 NMDA 受体非竞争性拮抗剂，或作为 NMDA 受体相关离子通道阻断剂的药物活性剂。

123、如权利要求 115 所述的方法，其中，给药步骤还包括将所述第二种药物与所述第一种药物联合给药。

124、如权利要求 122 所述的方法，其中，所述第二种药物是美金刚或具有类似美金刚对 NMDA 受体药效的美金刚衍生物或同系物。

125、如权利要求 122 所述的方法，其中，所述第二种药物是镁。

126、一种治疗运动疾病的方法，其包括：

对运动疾病的病人给药有效剂量的镁离子以增进美金刚对的运动疾病疗效。

127、一种治疗运动疾病的方法，其包括：

对运动疾病的病人给药有效剂量的镁离子以增进右美沙芬对的运动疾病疗效。



128、如权利要求 126 或 127 所述的方法，其中，所述运动疾病选自以下组中：局限型张力障碍，包括但不限于抽动症、Tourette 综合症、眼睑痉挛、梅格综合症、痉挛性斜颈、痉挛性构音困难、书写痉挛、演奏痉挛及其它职业性肌张力障碍。

129、一种治疗运动疾病的方法，其包括将有效剂量的：

(i) NMDA 受体拮抗剂；及

(ii) 镁离子

合并为一种组合物并对病人进行给药。

130、如权利要求 129 所述的方法，其中，所述 NMDA 拮抗剂选自以下组中：右美沙芬、美金刚以及对谷氨酸神经传递具有与右美沙芬或美金刚类似药效的衍生物或同系物。

131、如权利要求 129 所述的方法，其中，所述 NMDA 拮抗剂可到达血液中。

132、如权利要求 129 所述的方法，其中，所述 NMDA 拮抗剂可到达脑中。

133、如权利要求 130 所述的方法，其中，所述衍生物或同系物是一种在肝脏、血液或脑中经代谢释放对谷氨酸神经传递有类似药效衍生物的前药。

134、如权利要求 130 所述的方法，其中，与右美沙芬或美金刚相比，所述衍生物或同系物药效更长，药物消除半衰期更长，或者具有更长的

吸收时间。

135、如权利要求 129 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗眼睑痉挛和梅格综合症。

136、如权利要求 129 所述的方法，其中，所述丸剂用于治疗其它局限型张力障碍，包括但不限于痉挛性斜颈、痉挛性构音困难、书写痉挛、演奏痉挛及其它职业性肌张力障碍。

137、如权利要求 129 所述的方法，其中，以丸剂、糖浆剂、酏剂、液体剂、片剂、缓释胶囊、气雾剂或透皮吸收药贴的方式向病人给药组合物。

138、一种治疗运动疾病的组合物，其包括：

一种或多种降低 NMDA 谷氨酸神经传递的药物

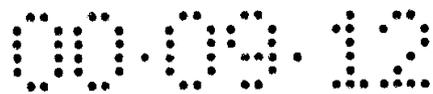
镁离子

139、如权利要求 138 所述的组合物，其中，所述组合物是一种化合物。

140、如权利要求 138 所述的组合物，其中，所述组合物是一种混合物。

141、如权利要求 138 所述的组合物，其中，镁离子为镁盐形式。

142、如权利要求 138 所述的组合物，其中，镁离子为螯合物形式。



143、如权利要求 138 所述的方法，其中，所述组合物可到达血液中。

144、如权利要求 138 所述的方法，其中，所述组合物可到达脑中。

145、如权利要求 138 所述的组合物，其中，降低 NMDA 谷氨酸神经传递的药物选自于以下组中：右美沙芬、美金刚以及对 NMDA 型谷氨酸神经传递具有与右美沙芬或美金刚类似药效的衍生物或同系物。

146、如权利要求 143 所述的方法，其中，所述衍生物或同系物是一种在肝脏、血液或脑中经代谢释放对谷氨酸神经传递有类似药效衍生物的前药。

147、如权利要求 143 所述的方法，其中，与右美沙芬或美金刚相比，所述衍生物或同系物药效更长。

148、如权利要求 143 所述的方法，其中，与右美沙芬或美金刚相比，所述衍生物或同系物具有更长的吸收时间。

149、如权利要求 143 所述的方法，其中，与右美沙芬或美金刚相比，所述衍生物或同系物的消除半衰期更长。

150、如权利要求 138 所述的组合物，其中，该组合物用于治疗眼睑痉挛或梅格综合症。

151、如权利要求 138 所述的组合物，其中，该组合物用于治疗局限

型张力障碍。

152、如权利要求 138 所述的组合物，其中，以丸剂、糖浆剂、酏剂、液体剂、片剂、缓释胶囊、气雾剂或透皮吸收药贴的方式给药组合物。

153、一种治疗运动疾病的组合物，其包括：

- (i) 美金刚
- (ii) 镁的无机盐或螯合物。

154、一种治疗运动疾病的组合物，其包括：

- (i) 右美沙芬
- (ii) 镁的无机盐或螯合物。

155、一种治疗运动疾病的组合物，其包括：

- (i) 美金刚
- (ii) 右美沙芬。
- (iii) 镁的无机盐或螯合物。

156、如权利要求 48、49 或 50 所述的组合物，其中，镁的无机盐或螯合物包含氯化镁、氧化镁、硫酸镁以及镁与多种氨基酸形成的螯合镁。

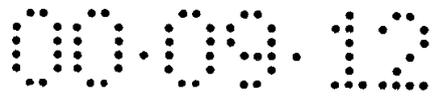
157、如权利要求 48、49 或 50 所述的组合物，其中，所述运动疾病选自于以下组中：

抽动症、Tourette 综合症、迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍、以及不是由于接触安定药物而引发的局限型肌张力障碍，包括但不限于眼睑痉挛、梅格综合症、颈部肌张力障碍、痉挛性斜颈、痉挛性构音困

难、书写痉挛、演奏痉挛及其它职业性肌张力障碍。

158、如权利要求 48、49 或 50 所述的组合物，其中，美金刚被美金刚的衍生物或同系物替代。

159、如权利要求 48、49 或 50 所述的组合物，其中，右美沙芬被右美沙芬的衍生物或同系物替代。



# 说明书

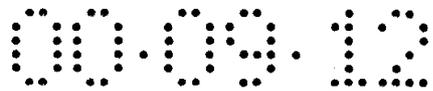
## 迟发性运动障碍和其它运动疾病的治疗方法

### 发明背景

本发明涉及三种主要类型运动疾病的治疗方法：(1) 由于使用安定（抗精神病）药物所致的迟发性运动障碍（TD）、迟发性肌张力障碍及相关运动疾病；(2) 非药物所致的局限型肌张力障碍，包括眼睑痉挛、梅格综合症、斜颈、痉挛性构音困难、和书写痉挛；以及(3) 抽动症，包括多发性抽动症和 Gilles de la Tourette 综合症（TS）。

运动疾病困扰着相当大的一部分人，造成残废及痛苦。迟发性运动障碍（TD）是一种神经系统的慢性疾病，其特征为嘴、舌及面部肌肉不自主、无节律性地运动。上肢远端部分也有可能受累。这些运动可能在不同程度上伴随有其它不自主运动和运动疾病，包括躯干摇摆、扭转或卷曲运动（迟发性肌张力障碍）、强制性闭眼（迟发性眼睑痉挛）、不可抗拒的持续运动（迟发性静坐不能症）、颈部痉挛性运动（迟发性痉挛性斜颈）、和断线状呼吸运动（呼吸运动障碍）。绝大多数的 TD 是因长期使用抗精神病药物（安定药物）所致。少数患者是由于使用其它药物，如象安定药物那样阻断多巴胺受体的灭吐灵所致。在中止安定药物治疗后 TD 常出现或恶化。恢复使用安定药物可暂时性抑制不自主运动，但最终可能会加重病情。

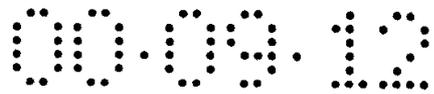
TD 也与不同程度的认知功能损伤有关。与 TD 相关的认知功能障碍包括注意力、精力集中能力、记忆力或执行功能如判断或抽象推理（参见，如 Sachdev 等人, *Acta Psychiatr Scand* 93: 451, 1996; Waddington 和 Youssef, *Psychol. Med.* 26: 681, 1996; Swartz, *Neuropsychobiology* 32:115,



1995)。TD 相关的认知功能损伤通常被看作是划分易使患者患 TD 的脑功能的差别的标志。但也有可能是 TD 本身，而且可以是不可逆转或部分可逆转的，后者 TD 可被成功治愈。

迟发性运动障碍 (TD) 大约困扰着 15~20% 接受安定药物治疗的病人 (Khot 等人, *Neuroleptics and Classic Tardive Dyskinesia*, in Lang AE, Weiner WJ (编辑): *Drug Induced Movement Disorders*, Futura Publishing Co., 1992, 第 121-166 页)。安定药物被用于治疗几种常见的精神障碍, 包括精神分裂症及相关精神病 (估计患病率为 1%)、具有精神病特征的心境障碍 (估计最低患病率为 0.5%)、和具有精神病或躁狂的 Alzheimer 病 (估计最低患病率为 0.5%)。假设需要安定药物治疗的患者半数患上 TD, 那么 TD 仅在美国就将困扰几十万人。在妇女、老人以及接受安定药物用于治疗非精神分裂症的疾病如双相型情感障碍 (躁狂忧郁症) 的患者中, TD 的累积患病率明显更高 (参见, 如 Hayashi 等人, *Clin. Neuropharmacol.* 19: 390, 1996; Jeste 等人, *Arch. Gen. Psychiatry*, 52: 756, 1995)。与安定药物所致的急性运动方面的副作用不同, 一般来说抗帕金森氏病药物对 TD 无效 (Decker 等人, *New Eug. J. Med.*, 10 月 7, 第 861 页, 1971)。

局限型肌张力障碍是症状包括特定肌群间歇性持续收缩使得身体某一部位反复出现非正常姿态的一类运动疾病。其中最为常见的就是痉挛性斜颈, 症状为颈部扭曲。其它实例包括眼睑痉挛, 症状为不自主闭眼或连续用力眨眼, 以及书写痉挛, 症状为手部肌肉收缩。其它较不常见的局限型肌张力障碍包括喉部肌肉 (痉挛性构音困难)。其它相对罕见的肌张力障碍包括某一特定职业专用的肌群, 如演奏小提琴的肌群。在美国一个县局限型肌张力障碍的发病率估计为每百万人 287 例 (Monroe 县的研究结果); 这说明仅在美国至少就有 70,000 人受累于该疾病。仅眼



险痉挛就困扰着 25,000 以上人(资料来源:US FDA 网站;Orphan Drug Act 主页)。

据估计抽动症侵袭 1%至 13%的男孩和 1%至 11%女孩,男女比例小于 2:1。7 至 11 岁的孩童中约 5%受抽动行为影响 (Leckman 等人, *Neuropsychiatry of the Bas. Gang*, 12 月, 20(4): 839-861, 1997)。伴有发声的多发性抽动症,即 Tourette 综合症的估计发病率在不同的报道中有所不同,其范围在每 10,000 人 5 例至每 1,000 人 5 例之间。Tourette 综合症的发病率男孩比女孩高 3~4 倍,儿童和青少年比成人高 10 倍 (Leckman 等人,如上;Esper 等人, *Tenn Med.*, 1 月, 90: 18-20, 1997)。

抽动症是一种经常模仿正常行为的间歇性重复运动、姿态或发声。动作型抽动症包括如眨眼、头部抽搐或耸肩,但可转变成更为复杂的有意识表现的行为,如情绪的脸部表现或手和头部的有意义的姿势。在极端的病例中,运动可以是猥亵的(秽亵行为)或自我伤害性的。发声或构音型抽动症包括喉部清晰发声或复杂发声或说话,有时伴随有秽亵言语癖(秽亵语言)(Leckman 等人,如上)。虽然与某些肌群有关,但抽动症在时间上无规律。具有特征意义的是,通过自我克制可在短时期内抑制病症。

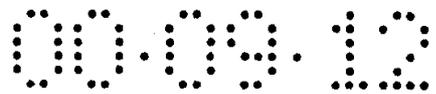
Gilles de la Tourette 综合症(TS)是最为严重的抽动症。TS 患者具有多重抽动症,包括至少一种构音型抽动症。随着单纯运动型抽动症如眨眼或点头的出现,TS 在幼年期即表现出来。起初抽动症时有时无,但随后抽动症变得持续且严重,并开始对孩子及家庭造成不良影响。一般来说,在运动型抽动症出现一至二年后出现构音型抽动症。在十岁左右,绝大多数孩子已经意识到了在抽动症发生前常出现的征兆。这些征兆使得个体自主地抑制抽动症,然而不幸的是这些征兆加重了与这些疾病相关的不适感。在某些个体中,青年期末或成年期早期抽动症可明显改善,

但是，继续受抽动症困扰的成人常具有特别严重的和令人虚弱的症状（Leckman 等人，如上）

运动疾病，特别是 TD 的病理生理学尚未被明确建立。众所周知，阻断多巴胺受体将导致多巴胺受体增加，进而造成纹状体神经元对多巴胺的敏感性增加，（参见，如 Andrews, *Can J Psych* 39: 576, 1994; Casey, in *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, 1995）。有关 TD 的病理生理学最重要的假设是 TD 因纹状体神经元对多巴胺超敏所致。为支持“多巴胺超敏性”的假设，据记载多巴胺激动剂可使病症加重（Bezchibnyk-Butler 和 Remington, *Can J. Psych.*, 39: 74, 1994）。但多巴胺超敏性假设有悖于 TD 及帕金森氏病（多巴胺缺乏状态）常共存于同一患者中这一事实。

其它研究建议不可逆转的 TD 可能与基底神经节的兴奋性毒性损伤有关（Andreassen 和 Jorgensen, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 49(2): 309-312, 1994; Tsai 等人, *Am J Psych*, 9 月, 155: 9, 1207-13, 1998）。抑制型神经递质 GABA 的获得性缺陷也被用于解释 TD 的发生（Delfs 等人, *Experimental Neurol.*, 133:175-188,1995）。

通过对 TD 的动物模型，即茫然咀嚼运动(VCM)的广泛研究，现已有证据表明谷氨酸类兴奋性毒性机制导致了该疾病的发生（Meshul 等人, *Psychopharmacology (Berl)*, 125: 238-47, 1996 年 6 月; Andreassen 等人, *Br J Pharmacol*, 199: 751-7, 1996 年 10 月）。当对患有 VCM 的老鼠给药时，乙醇可急剧降低动物的嘴与脸运动。如果预先对动物给药苯二氮卓类药物放向激动剂可抑制这一效应，这说明该效应是通过乙醇刺激 GABA-A 受体来调控的（Stoessl, *Pharmacol, Biochem. Behav.*, 7 月, 54: 541-6, 1996 年 7 月）。Stoessl 认为在治疗 TD 中“GABA 能刺激”值得进一步研究。但他并未继续发展利用 NMDA 拮抗剂治疗 TD 的想法，也



没有建议采用美金刚治疗 TD。

TD 的机体表现类似于与变性疾病相关的运动疾病，如亨廷顿病和帕金森氏病。患有 TD 的患者可表现出舞蹈病（四肢快速、无规律的运动），在此方面其症状与某些亨廷顿病所表现出的症状相同。TD 的躯干和四肢运动与采用左旋多巴长期治疗帕金森氏病所致的峰剂量运动障碍相同。迟发性运动障碍的机体表现几乎与原发性肌张力障碍相当，原发性肌张力障碍与接触多巴胺拮抗剂无关（参见以下详述）。

显然，类似的机制也可能存在于迟发性运动疾病和原发性局限型肌张力障碍的病理生理学中。正电子放射断面扫描已经证明斜颈这一特殊肌张力障碍与基底神经节中的神经元代谢亢进有关。已有假设认为由大脑皮层、基底神经节和丘脑构成的运动控制系统的机能亢进是造成具有肌张力障碍特征的不正常姿态和动作（即表现不正常的姿态）的原因（Galardi 等人, *Acta. Neurol Scand*, 9 月, 94: 172-6, 1996）。其它研究已表明肌张力障碍患者的多巴胺能传递或受体功能不正常（参见, 如 Perlmutter 等人, *J Neurosci*, 1 月, 15, 17: 843-50, 1997）。要注意的是多巴胺过多或过少均可能与肌张力障碍有关, 因为患有帕金森氏病和肌张力障碍的病人在左旋多巴浓度为峰值或最低值时均能表现出肌张力障碍症状（Hallett, *Arch. Neurol.* 5 月, 55: 601-3, 1998）。虽然美金刚具有多巴胺激动剂作用, 美金刚并未被建议作为治疗局限型肌张力障碍的药物。

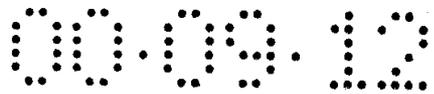
虽然已经提出了几种可能的假设, 抽动症的病理生理学与 TD 一样现尚未被确定。抽动症的病理生理学与 TD 和局限型肌张力障碍的机制类似。抽动症障碍有关的运动反射控制缺乏与皮质—纹状体—皮质—丘脑—皮质感觉运动系统的机能亢进有关（Zambian 等人, *Am. J. Psychiatry*, 第 154 卷, 9 月, 1997; Leckman 等人, 如上）。这种机能亢进可能反映出纹状体中多巴胺能活性过高, 或者抑制性传递相对缺乏。虽然可能存在基

底神经节及其有关器官的功能障碍，但在绝大多数病例中基底神经节、丘脑、和运动皮质在解剖学上都是正常的。

### TD 的治疗

最近的研究表明维生素 E 可中度缓减 TD 的症状(Lohr 和 Caliguiri, *J. Clin Psychiatry* 57: 167, 1996; Dabiri 等人, *Am. J. Psychiatry*, 6 月, 151(6): 925~926, 1994)。GABA 激动剂如巴氯酚和多种苯二氮卓类药物也成为某些正结果报告中的对象，并被广泛用于改善 TD 的症状，尽管效能有限，但可能是因为其毒性低使其应用成为理所当然 (Gardos 和 Cole, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, 编辑 Bloom and Kupfer, 第 1503-1510 页, 1995)。这篇综述引用了与其它药剂联合使用具有诸多好处的报道，包括普萘洛尔、可乐宁、胆碱能激动剂、丁螺旋酮和钙离子通道拮抗剂。但它们并未成为与 TD 有关的运动或认知功能障碍的常用药物。(这位作者采用尼莫地平，一种对 CNS 具有极好透过性的钙离子通道拮抗剂治疗 TD 获得了一些成功)。

在 Lidsky 等人的第 5,602,150 号美国专利中建议对接受安定药物的患者同时给药牛磺酸或牛磺酸衍生物可以防止 TD 的发生。Lidsky 构建其专利的理论是 TD 是因兴奋性毒性损伤所致，而牛磺酸和牛磺酸衍生物可保护患者免受这种伤害。推荐牛磺酸是基于对单个动物模型的研究所致。其所报道的实验并不能表明牛磺酸对已经发生的运动疾病，不管是否继续摄入安定类药物，产生任何治疗作用。该专利及其引用的实验并不能预计或暗示牛磺酸或其衍生物对已经发生的运动疾病具有改善作用。而且 Lidsky 等人所建议的机理(如上)是基于长期神经保护的。他既没有推测、断言、也没有声明牛磺酸或牛磺酸衍生物对运动疾病可能具有任何迅速、短期的效应。



美金刚在欧洲被批准用于治疗帕金森氏病。美金刚，作为金刚胺的同系物，是一种 N-甲基-D-天冬氨酸型的谷氨酸受体阻断剂（“NMDA 受体拮抗剂”或“NMDA 受体阻断剂”），同时它也是一种多巴胺激动剂。虽然已有报告称在帕金森氏病的治疗中发现美金刚可缓解某些运动障碍，但尚无采用该药治疗人迟发性运动障碍的报道，至少有一位在 TD 领域广受赞誉的专家对任何抗帕金森氏病药物可能是一种治疗 TD 的有效药物的论点表现出惊奇（Dilip Jeste, M.D., 个人信件, 1997）

在第 4,122,193 号美国专利中报道了 1, 3, 5-三取代金刚烷，包括 1-氨基-3, 5-二甲基-金刚烷对治疗大鼠运动过度症有效。这种药物也被推荐作为治疗运动过度（在帕金森氏病情况下）、头部震颤、丘脑紧张症和痉挛病以及“无运动脑组织症患者的激活”的通用药物。值得注意的是，与 TD 不同，作为专利中所描述的运动过度症，一般认为其症状并不会被多巴胺激动剂加重。而且该专利也没认识到 1-氨基-3, 5-二甲基金刚烷是一种 NMDA 受体阻断剂。相反，该专利指出 1, 3, 5-三取代金刚烷类化合物影响儿茶酚胺的代谢，例如通过释放多巴胺或刺激受体的途径。后一方面说明该作者并未认识到美金刚可能是一种治疗 TD 的有效药物，因为对于 TD 治疗来说，使用多巴胺激动剂通常是与专家意见相反的。

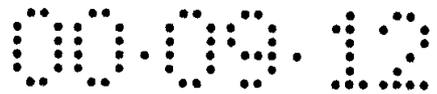
在共同拥有的第 08/861,801 和 09/006,641 号未决专利申请中，此处引入作为参考，利用美金刚（一种金刚胺的同系物，N-甲基-D-天冬氨酸型（NMDA）受体拮抗剂及多巴胺激动剂）、和阿坎酸（一种氨基酸-牛磺酸衍生物的钙盐，间接 NMDA 拮抗剂及 GABA-A 激动剂）的治疗方案被发展成为一种治疗 TD 相关运动和认知功能障碍的有效手段，据报道这一治疗方案在几位严重患者中取得了明显疗效。这些专利申请中描述的病例包含了首次采用美金刚治疗 TD 的报告。

### 局限型肌张力障碍的治疗

如上所述，局限型肌张力障碍是一种身体某些部位反复出现不正常姿态的运动疾病。局限型肌张力障碍的痉挛一次可持续很多秒，大大干扰了发病区域的功能。某些局限型肌张力障碍由重复性运动所致；书写困难是最广为人知的实例。局限型肌张力障碍可发生在面部（如眼睑痉挛、颞肌张力障碍）、颈部（斜颈）、四肢（如书写困难）或躯干。肌张力障碍可自发出现或者可因接触安定药物和其它多巴胺受体阻断剂（迟发性肌张力障碍）而促成。尚没有总是有效的全身性药物，但某些药物可使一些患者部分缓解。最经常被医生开出的药有抗胆碱能药物、巴氯酚、苯二氮卓类药物、以及多巴胺激动剂和拮抗剂。疗效最为稳定的是在患病肌肉处注射肉毒毒素。

多种局限型肌张力障碍倾向对相同药物有响应（即、对一种局限型肌张力障碍有疗效的药物通常对其余肌张力障碍也有效）。(Chen, *Clin. Orthop*, 6月, 102-6, 1998; Esper 等人, *Tenn. Med*, 1月, 90: 18-20, 1997; De Mattos 等人, *Arq. Neuropsychiatry*, 3月, 54: 30-6, 1996)。至今已发表的临床实验表明一种降低某种局限型肌张力障碍不自主运动的新治疗手段也可以降低其它局限型肌张力障碍的不自主运动。而且，自发性（原发性）肌张力障碍和安定药物诱导的肌张力障碍治疗的一般症状、表现和反应表明，对药物诱导的局限型肌张力障碍有效的治疗手段对于自发出现的相同肌张力障碍也有效。

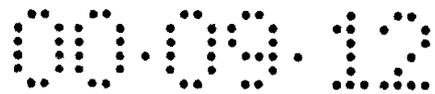
眼睑痉挛，作为一种局限型肌张力障碍，是一种症状为连续反复不自主闭眼或过度用力眨眼的病症。眼睑痉挛是最常见的一种眼球运动功能障碍。它也被看作是一种面部运动障碍或面部肌张力障碍。当它与口部和颞部肌张力障碍同时发生时，不论是否伴随颈部肌张力障碍，即被



称作梅格综合症。眼睑痉挛可明显损伤视觉功能。病人变得不能阅读、驾驶汽车、或任何需要视觉控制的技巧性工作。眼睑痉挛可自发发生（原发性眼睑痉挛），其发病率随年龄增加而增加；绝大多数病例发生在 50 至 60 岁之间（Holds 等人, *Am. Fam. Physician*, 6 月, 43: 2113-20, 1991）。它也可能因接受安定药物治疗所致（Ananth 等人, *Am. J. Psychiatry*, 4 月, 145:513-5, 1998; Kurata 等人, *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 12 月, 43: 627-31, 1989; Sachdev 等人, *Med J. Aust.*, 3 月, 20, 150: 341-3, 1989），或可能因其它精神病药物所致（Mauriello 等人, *J Neuropathol*, 6 月, 19: 153-7, 1998），眼睑痉挛可单独发生或与迟发性运动障碍或其它形式的迟发性肌张力障碍同时发生。另一有关 19 名患有严重迟发性运动障碍的报告称，经常性眨眼是该病症最为常见的前驱症状（Gardos 等人, 如上, 1988）。原发性眼睑痉挛和梅格综合症的眼球运动现象与安定药物治疗诱导出的病症一致。原发性眼睑痉挛和迟发性眼睑痉挛间的差别不在眼部运动方面（所观察到的不同点在于家庭史和其它非眼部不自主运动发生的可能性）。

虽然很多物质已被测试是否可缓解眼睑痉挛，但将肉毒毒素注射到眼轮匝肌中是主要治疗手段（Mauriello 等人, *Br. J. Ophthalmol*, 12 月, 80: 1073-6, 1996）。注射削弱了负责闭眼的肌肉，因而缓解了这些肌肉的不自主运动。它们也通过中枢神经系统，通过改变运动神经传入的输入量间接影响了眼球运动控制。肉毒毒素注射已经成为了首选治疗方案，因为它们缓解了约 80% 患者的症状—这一比例远大于至今所尝试的多种全身性药物治疗方案。

现今所采用的全身性药物对与眼睑痉挛有关的运动疗效不好。在一个大的病例系列中，接受全身性药物治疗的患者仅有 22% 得到明显且持久的缓解（Jankovic 等人, *Mov. Disord.*, 5 月, 9: 347-349, 1983）。在另一

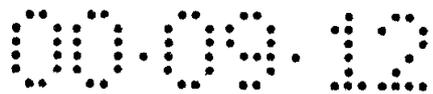


报道中，在 13 位采用肉毒毒素注射疗效不好的眼睑痉挛患者中，当采用全身性药物治疗时仅有 2 位有一些改善（Mauriello 等人, *Clin. Neurol. Neurosurg*, 8 月, 98: 213-6, 1996）。甚至肉毒毒素注射也不总是有效。某些情况下对于肉毒毒素注射无效的患者需进行手术（Elston 等人, *J. Neurol*, 1 月, 239: 5-8, 1992）。

在尝试治疗眼睑痉挛的多种全身性治疗方案中（参见，如，Arthus 等人, *Can. J. Ophthalmol*, 2 月, 22: 24-8, 1987; Casey 等人, *Neurology*, 7 月, 30: 690-5, 1980; Jacoby 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 3 月, 31: 569-76, 1990; Michaeli 等人, *Clin Neuropharmacol.*, 6 月, 11: 241-9, 1988; Ransmayr 等人, *Clin. Neuropharmacol.*, 2 月, 11: 68-76, 1988），氯硝西洋，一种 GABA 激动剂，是已发现唯一一种疗效一致的药物（Jankovic 等人, *Ann. Neurol.*, April, 13: 402-11, 1983）。联合使用两种 GABA 激动剂——戊丙酸和巴氯酚时，仅有一例有效（Sandyk 等人, *S Afr Med J*, 12 月, 64: 955-6, 1983）。四苯嗪，一种多巴胺耗竭剂，缓解了 6 位梅格综合症患者中的 4 位，但患者产生很多不希望的副作用，包括打瞌睡、流涎和震颤麻痹（Jankovic 等人, *Ann. Neurol*, 1 月, 11: 41-7, 1982）。尽管对眼睑痉挛、抽动症或甚至是迟发性运动障碍缺乏其它普遍有效的治疗手段，但由于以上不良副作用，使得四苯嗪没有成为这些病症的通用治疗药物。安定药物有时可缓解眼睑痉挛，但其疗效没有四苯嗪好，而且接受治疗的患者有导致 TD 或其它迟发性运动疾病的危险。总之，虽然降低多巴胺能传递的药物和 GABA 激动剂已被用于原发性眼睑痉挛的治疗中并取得一定效果，经证明这些类型的药物是普遍令人满意的治疗手段。

### *抽动症和 Tourette 综合症的治疗*

患有中度至重度运动型和构音型抽动症的病人需要药物治疗。已尝



试了多种类型的神经病物和精神药物，但仅有安定药物、 $\alpha$ -2 肾上腺素能激动剂、和氯硝西洋被作为标准治疗药物。（近期综述参见：Chappell 等人, *Neur. Clin. of North Am.*, 15(2), 5 月, 1997; Kurlan, *Neurol. Clin.*, May, 15: 403-409, 1997; Litcher 等人, *J. Child Neur.*, 11(2), 3 月, 1996; Leckman 等人, 如上; Esper 等人, *Tenn. Med.*, 1 月, 90: 18-20, 1997; Scahill 等人, *J. Child Adolesc. Phychopharmacol*, 7(2), 1997; 此处引入作为参考)。不幸的是这三种常用 TS 治疗药物都具有明显缺陷。

抽动症障碍的最常用治疗方法是采用安定药物（即、多巴胺拮抗剂型抗精神药物）。此类药中美国最常用的是氟哌啶醇和哌迷清。安定治疗通常可抑制抽动症的不自主运动，缓解率高达 85%（Esper 等人, 如上）。安定药物的副作用包括镇静、抑郁、震颤麻痹、认知功能衰退、和迟发性运动障碍。长期使用可导致其它迟发性运动疾病。安定药物副作用的不可耐受性常使患者中断安定治疗，而且担心病人患上 TD 也使得绝大多数医生在病症较轻的病例中不愿使用安定药物。患有更为严重 TS 的个体经常必须在抑制病症和抑制副作用之间作痛苦的选择。患有单纯抽动症的病人可感到情绪低落、窘迫、自尊受损、或因抽动症过于强烈而造成机体受损。在这些相对较轻的病症中由于副作用和长期毒性通常不对病人进行安定疗法。

其它的 TS 药物治疗法不会导致 TD。但它们比安定药物效果差。最常见的非安定药物是  $\alpha$ -2 肾上腺素能激动剂，如可乐宁。但不幸的是，采用可乐宁治疗时对抽动症相关症状的明显改善率还不到 50%（也许只有 25%）（Esper 等人, 如上; Chappell 等人, 如上）。此外，很多使用可乐宁有效的抽动症患者常出现低血压或镇静等副作用，使得该药物使用受限。

另一种非安定药物——氯硝西洋，是一种具有 GABA-A 和 5-羟色胺

能作用的苯二氮卓类药物，它对 Tourette 综合症有一定疗效（Steingard 等人, *J. Am Acad Child Adfolesc Psychiatry*, 3-4 月, 33: 394-9, 1994）。镇静和运动失调限制了氯硝西洋的使用剂量；其可耐受剂量常低于抑制病人抽动症的剂量。

一类作为脑 5-羟色胺能的 5-HT<sub>2</sub> 受体拮抗剂的新型化合物开始表现出令人满意的结果，但儿童和青年对其副作用更为敏感（Chappell 等人, 如上）。其它已引起注意的治疗方法包括抗氧剂治疗（Rotrosen 等人, *Prost Leuk. and Ess. Fatty Acids*, 55(1&2), 1996）、穿颅磁刺激（Ziemann 等人, 如上）、尼古丁疗法（Sanberg 等人, *Parmacol. Ther.*, 74(1), 1997; Silver 等人, *J. Am. Acad Adolesc. Psychiatry*, 第 35 卷, 12 月, 1996）和肉毒毒素疗法（Esper 等人, 如上）。虽然临床上每种疗法均明显使患者症状缓解，但它们都不能替代安定药物。显然，现需要另外一种抽动症和 TS 的治疗手段，该方法没有安定药物的副作用和长期毒性。

理论界已有建议称对 Tourette 综合症的治疗将来可采用谷氨酸拮抗剂，但近期提议使用谷氨酸拮抗剂的文章并没有提出任何有疗效的具体药物（Chappel 等人, *Neurol. Clin.* 5 月, 15(2): 429-450, 1997）。

### 镁与运动疾病

已有很明显的证据表明患有严重的心理疾病的病人体内镁含量不正常（参见，如，Athanasenas 等人, *J. Clin. Psychopharmacol.* 8 月, 3: 212-6, 1983; Alexander 等人, *Br. J. Psychiatry*, 8 月, 133:143-9, 1978; Kirov 等人, *Neuropsychobiology*, 30 (2-3): 73-78, 1994; Wang 等人, 1997; Yassa 等人, *Int. Pharmacopsychiatry*, 14(1): 57-64, 1979)。Alexander 等人（如上, 1978）发现因安定药物而造成锥体外副作用的精神分裂症患者体内镁含量一般要低于无此副作用的病人。神经肌肉兴奋和焦虑是镁缺乏症常见的急

性病。而且理论上可以解释镁可能导致多种神经退化病（Duralch 等人，1997，如上）。

由于镁缺乏可造成神经肌肉兴奋（Durlach 等人，*Magnes Res*, 6 月, 10: 169-95, 1997），它有可能导致或加重运动疾病。Ploceniak（*Communications Libres*, 91, supp II 1990）报道称（无细节报道），他已发现补镁对患有晚嚼牙（磨牙）以及伴随手足抽搐症（易出现低血钙典型的肌肉痉挛）的面部抽动的患者有帮助。但他并没有提出补镁有助于患有 Tourette 综合症的患者、或不因缺镁所致的抽动症患者这一论点。现尚无有关缺镁是迟发性运动障碍、其它迟发性运动疾病、眼睑痉挛、或其它局限型肌张力障碍发病原因的论点，同时也无观点称在不存在由手足抽搐困扰的明显镁缺乏症的情况下，补镁可成功治疗或防止运动疾病。

虽然当今药典上列出了多种治疗上述运动疾病的药物，但这些药物都不能防止或治愈这些疾病。而且最有效的全身性药物常具有不可耐受的副作用。注射肉毒毒素令人不适，而且必须经常反复注射，其效能常随时间而消失。此外，当用于上肢治疗肌张力障碍时，肉毒毒素可能会使手的最佳功能所必须的肌肉衰弱。现今对治疗 TD、其它迟发性运动疾病、眼睑痉挛、和其它局限型肌张力障碍的新型全身性药剂存在迫切的需求，要求这些药物比现有药物效能更高，副作用更小。

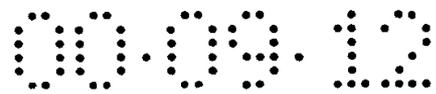
## 发明简述

本发明提出了一种治疗人体运动疾病的方法，包括 TD、其它迟发性运动疾病、抽动症、眼睑痉挛、和其它局限型肌张力障碍。本发明还提出了通过使用降低 NMDA 型谷氨酸神经传递的药剂来缓解运动疾病病人的不自主运动的方法。在本发明的一个方面中，药物选自可降低纹状体细胞中谷氨酸诱导的兴奋性突触后电势的药物。具体实例包括美金刚、

右美沙芬和对 NMDA 型谷氨酸神经传递有类似药效的同系物或衍生物，以及在肝脏、血液或脑中代谢生成具有类似药效的活性代谢产物或衍生物的前药。在本发明的另一方面中，其提供一种缓解运动过度症患者特有的不自主运动或者运动障碍性运动疾病的方法，其中包括使用一种药物，该药物(i)直接或间接作为一种 GABA-A 受体的激动剂，(ii)通过间接或调节机制降低 NMDA 型谷氨酸的神经传递。其具体实例包括 N-乙酰高牛磺酸钙（阿坎酸）、N-乙酰高牛磺酸镁、其它 N-乙酰高牛磺酸盐、对 GABA 和 NMDA 型谷氨酸神经传递有类似药效的 N-乙酰高牛磺酸盐衍生物，以及在肝脏、血液或脑中代谢产生 N-乙酰高牛磺酸盐或具有类似药效的衍生物的前药。在另一方面中本发明提供一种缓解运动过度症患者特有的不自主运动或者运动障碍性运动疾病的方法，其中包括使用多于一种的药物，这些药物共同增加 GABA-A 受体活性并降低 NMDA 型谷氨酸的神经传递。

本发明还提供一种治疗运动疾病的方法，其中将镁或一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂与美金刚或其它在 NMDA 受体上降低对谷氨酸的突触后响应的化合物及其混合物（具体而言，包括前文所列举的药物）联合使用。例如，右美沙芬可与美金刚和镁联合使用治疗运动疾病。在本发明的另一方面中，其提供联合用药方案，其中将镁或一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂与可同时在 NMDA 型受体上降低对谷氨酸的突触后响应并直接或间接增加 GABA-A 传递的美金刚或其它化合物或其混合物联合使用。在优选实施方案中，镁作为非竞争性 NMDA 受体拮抗剂。（通过阻断钙离子通道美金刚可作为一种 NMDA 拮抗剂）。

本发明证明对于运动疾病，包括抽动症和 TD，或推而广之，包括 TS 和眼睑痉挛以及其它局限型肌张力障碍，不管是否由安定药物所致，镁能够增强治疗药物的功效。在镁和作为 NMDA 受体拮抗剂的其它药物以



及作为 NMDA 受体拮抗剂同时又作为 GABA-A 传递促进剂的其它药物之间存在协同作用。在一个实施方案中，不论是否加镁，可任意组合作为 NMDA 受体拮抗剂的药物用于运动疾病的治疗。或者，单独使用镁缓解与运动疾病有关的症状。

在另一个优选实施方案中，通过降低风险，或通过延迟运动疾病的出现，补镁被用作运动疾病危险人群的预防手段。具体而言，可以确定镁缺乏是使用安定药物病人患上 TD 的一个危险因素，而且补镁可预防 TD 发生，特别是在易发生镁缺乏的患者中，包括老年妇女、酗酒者、糖尿病患者、服食利尿剂的人、以及营养不良的个体。

在另一实施方案中，任意组合作为 NMDA 受体拮抗剂的药物以及一种或多种有助于 GABA-A 神经传递（通过作为 GABA-A 激动剂，通过增加 GABA-A 释放，或通过增加对 GABA-A 受体刺激的突触后响应起作用），添加或不添加镁，用于治疗运动疾病。

不论是否添加作为 GABA 激动剂的药物，包含一种或多种作为 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂的药物和镁的丸剂被设计作为传递这种联合用药的一种特殊载体。此外，其它口服制剂也是被推荐的；混合物可以糖浆剂、酞剂或缓释胶囊的形式加以传输。后一种剂型被建议作为延长单剂量混合物作用时间的一种方法。

## 定义

“迟发性运动障碍”：此处采用“迟发性运动障碍”用于概括与长期使用安定药物有关的迟发性肌张力障碍和其它运动疾病。简写 TD 是用来代表“迟发性运动障碍”的。而且，在本专利申请中由 TD 概括的系列疾病也可被称为“迟发性运动障碍及相关迟发性运动疾病”。

“眼睑痉挛”：此处所采用的“眼睑痉挛”包括梅格综合症，这是一



种眼睑痉挛以及面部和/或颈部肌张力障碍的合并症。

“局限型肌张力障碍”：此处所采用的“局限型肌张力障碍”包括眼睑痉挛和梅格综合症、痉挛性斜颈、痉挛性构音困难、书写痉挛、演奏痉挛和其它职业性肌张力障碍。

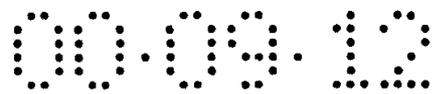
“Tourette 综合症”：此处所采用的 Tourette 综合症是“Gilles de la Tourette 综合症”、“Tourette 综合症”、“Tourette 病”以及相似表述的同义词。简写 TS 可代表上述任意术语。

“NMDA 受体拮抗剂”：此处所采用的“NMDA 受体拮抗剂”是指任何抑制或降低 NMDA 型谷氨酸受体对谷氨酸的突触后响应的分子。

“NMDA 型谷氨酸神经传递”：此处“NMDA 型谷氨酸神经传递”用于广义指征可降低 NMDA 谷氨酸传递的任何行为，不管其发生在突触前，谷氨酸受体结合位点，某一调节位点如甘氨酸调节位点，离子通道内，细胞膜内，或是发生在神经元中，它也包括在具有 NMDA 受体的突触中降低谷氨酸释放、改变谷氨酸与 NMDA 受体的结合或改变 NMDA 受体的数量或类型的任何物质。

“阿坎酸”：此处“阿坎酸”用于表示 N-乙酰基高牛磺酸钙。这两个术语可以互换。“N-乙酰基高牛磺酸盐”和“乙酰基高牛磺酸盐”也可互换。

“阿坎酸及相关化合物”：“阿坎酸及相关化合物”指乙酰高牛磺酸钙，乙酰高牛磺酸镁，其它 N-乙酰高牛磺酸盐，乙酰高牛磺酸，高牛磺酸，高牛磺酸盐，对 GABA-A 和 NMDA 型谷氨酸传递有类似药效的高牛磺酸或乙酰高牛磺酸的衍生物，以及在血液、肝脏、或脑中经代谢生成对 GABA-A 和 NMDA 型谷氨酸传递有类似药效的乙酰高牛磺酸盐或衍生物的前药。阿坎酸降低了 NMDA 受体之上由谷氨酸刺激产生的神经元细胞内响应，并至少部分通过对突触前 GABA-B 抑制性自受体的拮抗



作用促进 GABA-A 传递。为便于表述，我将阿坎酸及相关类似物称为“GABA 激动剂和 NMDA 拮抗剂”，“GABA-A 激动剂和 NMDA 拮抗剂”，“增加 GABA 传递并降低 NMDA 型谷氨酸传递的药物”，“GABA 激动剂和谷氨酸拮抗剂”，以及“GABA 传递的上调剂和 NMDA 型谷氨酸传递的下调剂”。

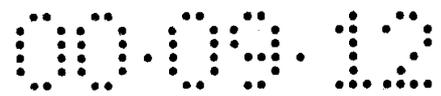
“GABA-A 传递”：“GABA-A 传递”指与 GABA 激动 GABA-A 受体有关的药理学效应。促进 GABA-A 传递可导致 GABA 释放的增加，降低其代谢，增加受体结合，或增加受体结合的细胞效应。

“GABA-A 受体激动剂”：此处“GABA-A 受体激动剂”指能够结合至 GABA-A 受体的活性或调节位点上以促进 GABA-A 传递（定义如上）的分子。

“有效”：此处“有效”与药物剂量有关，指受某一特定运动疾病（如 TD、其它迟发性运动疾病、抽动症、眼睑痉挛、和其它局限型肌张力障碍）困扰的病人使用某一经制定剂量的活性物质，致使病人的不自主运动或其它与运动疾病相关的症状减轻或改善，同时副作用可以耐受。本文所述的运动疾病症状不仅用于指征不自主运动，也用于指征因不自主运动引起的或因支配动作的脑功能障碍造成的机体、器质、社会和职业功能，包括视觉功能、认知功能、手的使用等功能受损。

实验发现剂量为 10 mg 至 30 mg 的美金刚与每天 30 mg 四次至 60 mg 四次的右美沙芬的效能相当。每天给药 333 mg 至 666 mg 三至四次阿坎酸是有效的。本领域技术人员应该知道药物的最佳剂量存在个体差异。对某一具体患者的剂量设定要考虑身高、体重、所用药物的吸收率以及代谢、所治疾病的轻重、以及同时使用的其它药物的性质。

“运动疾病”：此处“运动疾病”用于表示所有类型的非正常和不自主运动。运动疾病包括，如迟发性运动障碍（TD）、抽动症、Gilles de al



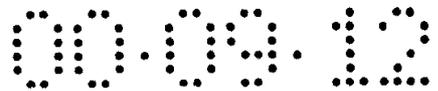
Tourette 综合症 (TS)、帕金森氏病、亨廷顿病、以及局限型肌张力障碍如眼睑痉挛。此处不作界定，本专利申请涉及的具体运动疾病包括 TD、其它迟发性运动疾病、眼睑痉挛和其它局限型肌张力障碍，对于后一种病症无需考虑是否与接受安定药物或其它多巴胺拮抗剂有关。

“抽动症”：此处“抽动症”用于指间歇、重复性的运动、体态或发声，这些动作常模拟有意识行为的一个片断。抽动症的特征是固定、重复但无节律的不自主运动。它们包括运动型抽动症和构音型抽动症。抽动症例如包括单纯抽动症、多重抽动症和 Gilles de la Tourette 综合症。

### 发明详述

本发明涉及运动疾病的治疗，此处不作界定，包括 TD、其它迟发性运动疾病、抽动症、Tourette 病、眼睑痉挛和其它局限型肌张力障碍，对后一种病不考虑是否因接受安定药物或其它多巴胺拮抗剂所致。这些运动疾病可能具有相似的生理学机制，因此可能对同一治疗方案均有响应。在本发明的一个方面中，我已经发现美金刚对迟发性运动障碍相关的不自主运动、认知功能障碍和功能损伤有缓解作用，该药物是一种治疗帕金森氏病的药物，此前未被设想用于治疗迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍、或不论是否与安定或其它药物有关的局限型肌张力障碍。我还发现美金刚是一种治疗抽动症及相关抽动症的有效药物。在本发明的另一方面中，我已发现一种用于治疗戒酒者的、并未被设想为治疗迟发性运动障碍或其它运动疾病包括 Tourette 综合症的药物对缓解运动疾病病人的运动过度和运动障碍有效。

几年以前，我设想 TD 反映了包括基底神经节的神经通路的一种非线性振荡，而且这种振荡可能被阻断兴奋性神经传递的药物所缓解。PET 扫描研究已经证明在患有 TD 的精神分裂症病人的苍白球和主要运动皮



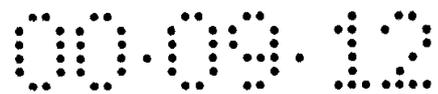
层中新陈代谢增强，而在未患 TD 的个体中则无此现象（Pahl 等人, *J. Neuropsych Clin Neurosci* 7: 457, 1995）。这说明 TD 与某一运动控制通路中的机能亢进有关，这一运动控制通路可能就是推测中的非线性振荡器的一部分。

如上所述，我也将这一设想作进一步发展，推测降低纹状体中运动控制通路的增益的药物有可能对 TD 及相关运动疾病，包括迟发性运动疾病、局限型肌张力障碍、抽动症和 Tourette 病有益处。例如，在纹状体中 GABA 是一种抑制性神经递质。因此动物实验的结果支持了我的假设，该实验发现直接或间接刺激 GABA 受体的药物可以降低安定药物诱导的运动障碍发生（Gao 等人, *J. Neural Transmission* 95: 63, 1993; Stoessl, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 54: 541, 1996）。患有安定药物诱导的运动障碍的大鼠纹状体内谷氨酸脱羧酶浓度减少，这种酶是生成 GABA 的限速酶（Delfs 等人, *Exp. Neurol.*, 133: 175, 1995）。

并不仅局限于本发明所描述的生物化学机制，可降低假想的振荡通路增益的药物可能缓解迟发性运动障碍的不自主运动。在这一通路中，GABA、谷氨酸和多巴胺是主要的神经递质。其它神经递质，包括去甲肾上腺素、5-羟色胺、乙酰胆碱和内源性鸦片被推测为对振荡通路具有间接作用。在我的第 08/861,801 号共同未决的专利申请中，此处引入作为参考，我公开了兴奋性神经递质的某些拮抗剂（和激动剂）对治疗与 TD、迟发性肌张力障碍、抽动症、以及具有相似生物化学机制的运动疾病有关的运动和认知功能疾病有效这一事实。

### 阿坎酸

在本发明中，我公开阿坎酸，作为一种可降低 NMDA 型受体对谷氨酸的突触后响应的 GABA 受体激动剂，可以缓解 TD 以及相关的不自主

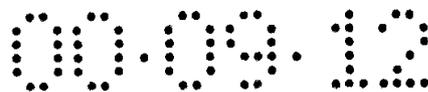


运动和认知功能障碍。例如，依据本发明原理，一种同时对谷氨酸传递有作用的 GABA 激动剂降低了 TD 相关的不自主运动的程度。这种 GABA 激动剂缓解了局限型肌张力障碍，如 TD 相关的眼睑痉挛并可推广至原发性眼睑痉挛，根据对多巴胺拮抗剂、GABA 激动剂和肉毒毒素注射的响应来看，后者可能与前者具有相同机制。为进一步深化这一观点，一位哈佛医学院的眼睑痉挛专家，Gary Borodic 医生称与原发性眼睑痉挛相比，安定药物诱导的(迟发性)眼睑痉挛对药物治疗更为不敏感(Borodic, 私人信件, 1998)。如果情况属实，那么对迟发性眼睑痉挛有效的治疗方法则极有可能对原发性眼睑痉挛有效。

类似地，采用阿坎酸治疗可能会缓解梅格综合症相关的症状，这是一种伴随颈部和面下部肌张力障碍运动的眼睑痉挛。本发明所公开的还包括：阿坎酸可明显缓解与抽动症包括单纯和多重抽动症有关的运动疾病。此外，我设想阿坎酸和其它能够(i)降低 NMDA 型谷氨酸神经传递，(ii)增加 GABA-A 受体神经传递的药物有助于治疗普通和严重型抽动症、以及病症特征是多重运动和构音行抽动症的 Tourette 综合症。

阿坎酸(N-乙酰高牛磺酸钙)是牛磺酸的衍生物，高牛磺酸的钙盐。它在临床上用于治疗戒酒者，降低或抑制他们对酒的渴望。阿坎酸，其化学结构与抑制性神经递质 GABA 相似，是一种 GABA 激动剂，特别是在 GABA-A 受体上情况更是如此。而且它可降低 NMDA 型谷氨酸受体的突触后响应，并降低由电压开启的通道中通过的钙离子的流量(Wilde 和 Wagstaff, *Drugs*, 53: 1039-53, 1997)。

由于其毒性很低，阿坎酸在治疗慢性运动疾病中是一种特别有吸引力的药物。在 3338 人的受控戒酒实验中，阿坎酸未造成严重的医学或神经学副作用。事实上在接受阿坎酸治疗和接受安慰剂的组中，受试者的退出率是相同的(Wilde 和 Wagstaff, *Drugs*. June, 53(6): 1083-53, 1996)。



这与现有治疗 TD 和 TS 的全身性药物全然不同。如上所述，现有药物一般具有不可耐受的副作用，这对其临床应用是一主要限制因素。

上述针对涉及 GABA（通过 GABA-A 受体）和谷氨酸（通过 NMDA 受体）的运动控制通路的假设暗示任何同时为 GABA 激动剂和 NMDA 型谷氨酸拮抗剂的药物均可缓解运动障碍。阿坎酸（N-乙酰高牛磺酸钙）是这种药物的一个具体实施例，对于这一药物我提供了其治疗人运动疾病效力的直接证明。这种药物的其它实施例包括 N-乙酰高牛磺酸的其它盐，对 GABA 和 NMDA 型谷氨酸传递有类似作用的牛磺酸和高牛磺酸衍生物，以及在肝脏、血液和脑中代谢生成具有类似药效的 N-乙酰高牛磺酸盐或相关化合物的前药。

因此，本发明的一个优选实施方案中提出了治疗运动疾病时高牛磺酸和 N-乙酰高牛磺酸衍生物的有效剂量。特别优选的药物是易于经消化道吸收的阿坎酸衍生物。阿坎酸在消化道中吸收不规律，这部分是由于乙酰高牛磺酸根离子的极性和亲水性所致。在本领域中众所周知某些药物的衍生物因其更具亲脂性而被更好和更可靠地吸收。例如，由乙酰高牛磺酸根离子制得的酯是更为亲脂的，因而可能更大程度且更有可能被预测地通过消化道粘膜吸收。如果这种酯在体内无毒并可正常代谢，例如，被血液、肝脏或脑中的酶所分裂，那么它可作为一种特别优选的载体，用于向脑部可靠输送乙酰高牛磺酸根离子。而且上述这种衍生物在等比例的剂量下，与阿坎酸相比对运动疾病的疗效应相等或更高。一般来说，任何可改善阿坎酸传输的前药均为本发明优选的传输方式。此外，阿坎酸特别优选的形式是具有长的半衰期的阿坎酸衍生物。这种阿坎酸衍生物在临床上要优于阿坎酸，因为它可以每天只服用一次，而不是阿坎酸所需的三至四次。另一延长阿坎酸或相关药物半衰期的方法是利用缓释胶囊进行药物传输。

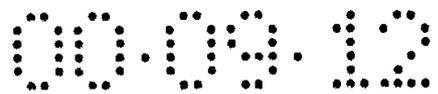


在其它优选实施方案中，这些衍生物被用于治疗与长期接受安定药物治疗有关的运动疾病。此外，上述药物可用于治疗禁酒者的迟发性运动障碍，这些病人接受安定药物治疗以对抗心理障碍，如躁狂抑郁症或精神分裂症。更特别地，本治疗方案减轻了多种相关运动疾病的病情和病程。

本发明另一优选实施方案提出使用作为 GABA 激动剂和 NMDA 拮抗剂的药物治疗局限型肌张力障碍。局限型肌张力障碍的一个实例，眼睑痉挛是本发明的一个治疗目标。如上所述，眼睑痉挛是一种症状为不自主用力闭眼的疾病。如上所述眼睑痉挛可自发发生（原发性眼睑痉挛）或为迟发性运动疾病的一种表现形式。原发性眼睑痉挛的眼部运动症状与由安定药物引起的运动疾病在临床上是一样的，因此可以预想原发性眼睑痉挛对于针对迟发性运动疾病有效的治疗方法应该有响应。事实上，这两种病至少在短时期内均可被安定药物或其它多巴胺拮抗剂缓解，而且两者均对肉毒毒素注射眼眼轮匝肌有响应（Casey, *Neurology*, 7 月, 30: 690-5, 1980）。

本发明证明阿坎酸治疗缓解了与迟发性运动障碍相关的眼睑痉挛，表明对 GABA 和 NMDA 型谷氨酸受体具有复合作用的阿坎酸和相关化合物以及衍生物有益于治疗原发性眼睑痉挛和所有其它不论其为原发性或因接受安定药物所诱导的局限型肌张力障碍患者。

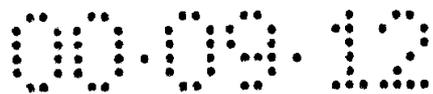
在此方面本发明一个优选实施方案中，药物选自作为 GABA 受体激动剂，同时又以间接或调节方式降低 NMDA 受体功能的药物，如阿坎酸钙（N-乙酰高牛磺酸钙），N-乙酰高牛磺酸的其它盐（如 N-乙酰高牛磺酸酶或 N-乙酰高牛磺酸锂），对 GABA 和 NMDA 型谷氨酸传递有类似作用的牛磺酸和高牛磺酸衍生物，以及在肝脏、血液和脑中代谢生成具有类似药效的 N-乙酰高牛磺酸盐或相关化合物的前药。在另一优选实施



方案中，药物选自具有减少纹状体细胞中谷氨酸产生的兴奋性突触后电势能力的药物，包括阿坎酸及前述类似化合物和前药。在其它优选实施方案中，联合使用两种或更多种药物，这种联合用药同时增大了 GABA 传递（特别是通过 GABA-A 受体）并降低了 NMDA 型谷氨酸传递（如，通过 NMDA 受体非竞争性抑制，或通过间接或调节方式作用）。第四个实施方案涉及将这样的化合物或混合物与以下详述的美金刚或一种类似的非竞争性 NMDA 受体阻断剂联合使用。联合方式可为混合物，具有复合作用的片断共价结合，或在血液、肝脏、或脑中代谢释放出联合用药方案中各组分的前药。

TD 的危险因素包括高龄、糖尿病、酒精中毒和非精神分裂症的初期心境障碍。各危险因素也与镁缺乏的高发生率有关（Durlach 等人, *Magnes Res*, 3 月, 1988; G'amez 等人, *Sci. Total. Environ.*, 9 月, 15, 203(3): 245-51 1997; Gullestard 等人, *J. Am Coll Nutr*, 2 月, 13: 45-50, 1994; De Leeuw 等人, *Magnes. Res.*, 6 月, 10: 135-41, 1997; Lipsky 等人, *Age Ageing*, July, 22: 244-55, 1993; Martin 等人, *J. Trace. Elem. Electrolytes Health Dis*, 9 月, 5: 203-11, 1991; Shane 等人, *Magnes. Trace. Elem.*, 10:263-8, 1991-1992; Zorbas 等人, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 7-8 月, 58: 103-16, 1997)。因为在易发生 TD 的危险人群中具有较高的镁缺乏发生率，我设想镁缺乏本身也是导致迟发性运动障碍和其它运动疾病的一个危险因素。因此，我接着断言不论是否出现手足抽搐或其它镁缺乏症状，补镁可缓解或预防运动疾病并增进其它治疗方法的疗效。（参见病例报告 4，其中补镁增进了一个迟发性运动障碍患者的治疗效果）。

依据本发明对患者使用充分且无毒剂量的镁离子（即“镁输入”），然后测量经病人尿液排泄出的镁离子的数量，这样可以评估产生运动疾病的风险系数。更具体而言，可通过总镁标准测量法评价安定药物或多



巴胺受体诱导的运动疾病的风险系数。如果存在镁缺乏，则镁输入的保持时间要大于正常值，同时经尿液排泄出的镁量降低。如果在病人 24 小时内的尿样中检测出镁含量低于正常值；该病人为镁缺乏并有患上运动疾病的风险。

本发明证明补镁可缓解单纯抽动症相关的症状并能增进阿坎酸治疗单纯抽动症的效果（参见病例报告 5）。此外，镁和阿坎酸联合用药对单纯抽动症相关症状的缓解要优于单独使用镁或阿坎酸。综合病例 4 和 5 表明补充镁离子可成功用于治疗其它类型的运动疾病。

在本发明的优选实施方案中，镁被用于治疗运动疾病（如 TD、Tourette 综合症、以及局限型肌张力障碍，特别是眼睑痉挛。）除此之外补镁可用于预防运动疾病的发生。在一个优选实施方案中，运动疾病可通过补镁加以预防。在另一实施方案中，对于确有患上运动疾病可能的人来说，补镁可延迟运动疾病的出现。在另一实施方案中，补镁可缓解与多种运动疾病有关的症状。

依据本发明补镁将增进其它 NMDA 型受体拮抗剂和下调剂的治疗效果（参见病例报告 5）。在一优选实施方案中，镁与阿坎酸（N-乙酰高牛磺酸钙）联合用药治疗 TD 和其它因使用安定药物所致的运动疾病、抽动症、Tourette 综合症、眼睑痉挛、其它局限型肌张力障碍、以及帕金森氏病的峰剂量运动障碍。在一特别优选的实施方案中，N-乙酰高牛磺酸的镁盐以及具有类似促进 GABA 传递并降低 NMDA 谷氨酸神经传递功能的 N-乙酰高牛磺酸衍生物的镁盐被作为治疗运动疾病的有效药物。

本领域的技术人员应认识到，对于 N-乙酰高牛磺酸有效的所有疾病来说，N-乙酰高牛磺酸镁以及对 GABA 传递和 NMDA 谷氨酸神经传递有类似作用的 N-乙酰高牛磺酸衍生物的镁盐也应有效。此外，任何镁盐均可与 N-乙酰高牛磺酸衍生物的任意盐联合使用治疗运动过度和运动障

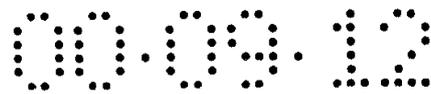
碍。在一个非限制性的实施例中，制备含有适量阿坎酸和适量镁盐的丸剂，并对运动疾病病人使用这种丸剂。在其它优选实施方案中，将具有 NMDA 拮抗作用和 GABA 激动剂作用的药物和适量镁复配至丸剂中。本发明普通技术人员即应认识到，药物组合物并不仅局限于丸剂，也可作为糖浆剂、酏剂、液体剂、片剂、缓释胶囊、气雾剂或透皮吸收药贴。

可对阿坎酸和镁的比率作调整以使两种组分的协调作用达到最佳。以重量计，N-乙酰高牛磺酸镁（Durlach, 如上; 1980）的镁：乙酰高牛磺酸的比例约为 1：20，这并不能使两组分的治疗效果达到最佳。在乙酰高牛磺酸的典型治疗剂量下，镁的含量过低而对谷氨酸传递不具有相关治疗作用。以我的经验，每天 2 克阿坎酸配以 1 克形态为盐或螯合物的元素镁可获得显著疗效。这种联合用药对 TD 和抽动症所取得的缓解程度要优于单独使用 2 克阿坎酸。我还证明（参见下述病历报告 5）单次剂量为 300 mg 的镁可增进单次剂量为 666 mg 阿坎酸的疗效。考虑到个体对药物响应的差异，消化道对阿坎酸和镁吸收的差别，我将镁：乙酰高牛磺酸盐的比例确定为 1：6 至 1：1。以阿坎酸每天 2 克的典型剂量计，镁与阿坎酸的比例更低不易明显增进疗效，而高于 1：1 的比例则易造成镁中毒（或至少消化道不可耐受）。虽然对于抽动症的治疗来说 N-乙酰高牛磺酸镁要比 N-乙酰牛磺酸钙略微有效一些，在本专利申请中我们向 N-乙酰高牛磺酸盐中添加镁离子（以盐或螯合物的形式）而有效增加了阿坎酸和相关化合物的镁含量，因为与阿坎酸的镁盐相比，更高的镁：阿坎酸比例具有明显的好处。

在阿坎酸给药几小时后即可观察到阿坎酸的疗效。对于运动疾病治疗中有关阿坎酸作用的假设机制来说，这一观察是至关重要的。在 1997 年，Lidsky 等人（第 5,602,150 号美国专利）描述了采用牛磺酸衍生物包括阿坎酸预防使用安定药物的人患上迟发性运动障碍的方法。在啮齿类

动物模型中，给药安定药物的动物接受或不接受牛磺酸。几个月后，接受牛磺酸的动物不易患上口咀嚼运动（VCM），这种运动疾病类似人的TD。为解释这种作用其发展出的机制是牛磺酸具有长效神经保护作用，其中牛磺酸阻断了纹状体神经元的谷氨酸能过度刺激的远期效应。本领域的普通技术人员可能不会认识到具有对抗谷氨酸诱导的兴奋毒性的神经保护药物对于严重的、已发生的运动疾病有效，而且在给药几小时后就能见效。事实上众所周知在神经学某些情况中一种有效的预防药实际会加重已经发生的被预防的疾病。例如，多巴胺激动剂抗帕金森氏病药物可延迟采用左旋多巴治疗帕金森氏病患者运动障碍的出现。但是一旦运动障碍已经发生，多巴胺激动剂可加重运动障碍。

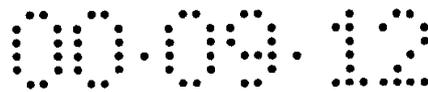
镁离子也用作神经保护药，特别是在由NMDA型谷氨酸受体调控的神经损伤模型中（Ema等人, *Alcohol*, 2月, 15: 95-103, 1998; Greensmith等人, *Neuroscience*, 10月, 68: 807-12, 1995; Heath等人, *J. Neurotrauma*, 3月, 15: 183-9, 1998; Hoane等人, *Brain. Res. Bull.*, 45: 45-51, 1998; Muir等人, *Magnes. Res.*, 3月, 11: 43-56, 1998; Vanick'y等人, *Brain. Res.*, 4月, 789: 347-50, 1998)。但是对于治疗已发生的运动疾病来说，镁近乎立即起效的疗效不能用神经保护来解释。而是镁对神经传递，包括对谷氨酸能传递的**快速和直接**的作用。在此方面应注意的是用于人的神经保护时，镁的常用剂量是每天远大于1克，这种剂量是本发明用于治疗运动疾病的最高剂量。事实上如本发明所述采用远低于镁作为单独药剂所用的剂量就可增进其它治疗手段的疗效。本发明的另一方面是一种采用作为NMDA拮抗剂和激动剂的药剂改善TD患者的记忆和认知功能障碍的方法。本发明一个特别优选的实施方案是开发改善TD患者认知功能的方法，特别是改善记忆、精神集中时长、以及依靠认知的日常功能。采用主观和客观的方法评价这些功能改善。记忆改善可通过标准神经精神病



学实验确定。认知功能改善可通过神经精神病学测试，此处不作界定，包括 Rey 氏听—说学习测试、选择反应时间的测试、以及对执行高度依赖认知的任务中的表现进行主观标识加以确定。对于本领域的技术人员来说，明显可采用多种神经精神病学测试确定患者认知功能改善，其治疗方案采用阿坎酸或上述任何药物，此处不作界定，包括对于 NMDA 谷氨酸和 GABA 神经传递有类似药效的高牛磺酸和乙酰高牛磺酸的乙酰高牛磺酸衍生物的其它盐，在血液、肝脏、或脑中代谢产生对 NMDA 谷氨酸和 GABA 神经传递有类似药效的乙酰高牛磺酸盐或衍生物的前药，以及同时具有 NMDA 谷氨酸拮抗剂和 GABA 激动剂作用的两种或多种化合物的混合物。所有这些药物可能具有对抗谷氨酸诱导的兴奋毒性伤害的神经保护作用，但它们对运动疾病和认知近乎立即起效的作用不是因这些神经保护作用所致。

本发明另一优选实施方案是开发改善抽动症的方法，从而缓解病情并改善患有抽动症如 TS 患者的生活质量。此方面以及本发明的另一实施方案是开发缓解眼睑痉挛、以及因经常性的用力不自主闭眼造成的视觉功能损伤的方法。本发明此方面的最后一个实施方案是提供治疗所有局限型肌张力障碍的方法，不论其是自发或因使用安定药物和其它多巴胺受体阻断剂所促成的。

本发明的普通技术人员可认识到，本发明并不仅局限于采用降低 NMDA 型谷氨酸神经传递并增加 GABA 神经传递的药物直接作用于 GABA 和 NMDA 受体治疗 TD 和其它抽动症的方法。除对受体位点的直接作用外，药物可通到对受体的间接作用（即、通过神经递质释放的突触前效应，受体位点的变构调节，或递质受体结合的细胞内效应）、递质释放的突触前效应、或任何其它机制改变 NMDA 谷氨酸和 GABA 传递。对于本领域技术人员来说，显然很多衍生物和前药应有疗效。对谷氨酸

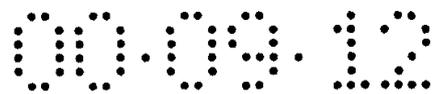


和 GABA 传递的作用被假设为阿坎酸有疗效的原因，任何具有这些作用的物质均在本发明所声明的权利要求之中。不论药物、前药或其混合物怎样降低 NMDA 谷氨酸神经传递并增加 GABA 神经传递，它们在一可耐受的无毒剂量（即无毒、无不可接受副作用）下改善了 TD 和抽动症有关的症状。

如上所述，本发明治疗方法可用于治疗特征症状为非正常或不自主运动的任何运动疾病。而且本发明治疗方法可用于改善或消除因运动疾病所致的与运动无关的症状，如认知障碍或动机、心境、或冲动控制不正常。后者包括焦虑、抑郁、冷漠、攻击、以及强迫性行为。基底神经节，包括纹状体是运动、认知和情绪通路的交汇点。基底神经节疾病常引起认知、心境、行为和动机的改变，并造成运动功能障碍。我希望对 TD、抽动症和其它运动疾病有效的药物治疗方法也能缓解一些或所有非运动症状。总而言之，对基底神经节疾病的治疗也能治疗非运动症状。例如，多巴胺激动剂抗帕金森氏药降低帕金森氏病患者的运动频率，同时也改善了心理活动的速度。当添加镁增进药物对运动疾病的运动症状的疗效时，它也可增进对非运动症状的疗效。

### *美金刚*

在本发明的另一方面中，我公开了美金刚这种 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂同时又作为多巴胺激动剂的药物，它可缓解 TD 以及相关不自主运动和认知功能症状。具体而言，我已在两个患者身上证明美金刚可缓解与更为严重的迟发性运动疾病相关的眼睑痉挛。如上所述，依据本发明的原理，NMDA 受体拮抗剂降低了与 TD 有关的不自主运动的病情。依据对几种治疗方法有相同响应意味着存在相同生理学机制这一假设，这种 NMDA 受体拮抗剂有可能缓解局限型肌张力障碍和原发性局限型肌



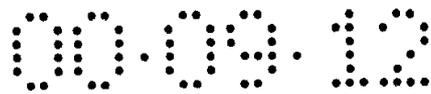
张力障碍，而不论其是否伴随有其它 TD 症状，也不论是否与使用安定药物或其它多巴胺受体拮抗剂有关。例如，NMDA 受体拮抗剂可缓解 TD 有关的眼睑痉挛，并可扩展至非 TD 的药物诱导的眼睑痉挛、以及原发性眼睑痉挛，根据它们对多巴胺拮抗剂、GABA 拮抗剂和肉毒毒素的响应来看，它们的机理可能一样。

类似地，采用美金刚治疗有可能缓解梅格综合症相关的症状，其症状为伴随颈部和面下部肌张力障碍的眼睑痉挛。下述（病例报告 1）的两个病人之一不仅患有眼睑痉挛，同时患有面部和颈部肌张力障碍，这种症状被诊断为梅格综合症。仅考虑眼睑痉挛，非安定药物所致的梅格综合症对美金刚的响应可能至少与迟发性梅格综合症对美金刚的响应一致。

上述有关涉及谷氨酸（通过谷氨酸受体）的运动控制通路的假设建议，任何作为 NMDA 型谷氨酸拮抗剂并在有效剂量下相对无毒的药物可以缓解眼睑痉挛、梅格综合症、以及迟发性运动疾病。美金刚是这种药物的一个具体实例，有关它对人体的疗效我提供了直接证据（参见病例报告 1 和 6）。

如上所述，单独的 GABA-A 激动剂不是治疗抽动症特别有效的药物。因此，NMDA 拮抗作用可能成为阿坎酸疗效所必须的一部分。而且 NMDA 拮抗作用本身就足以治疗迟发性运动障碍和迟发性肌张力障碍，说明对于有关的迟发性运动疾病来说，美金刚的 NMDA 拮抗作用比其多巴胺激动剂作用更为重要。此处所公开的证据表明针对具有 NMDA 拮抗作用的药物治疗方案，运动疾病如抽动症和 Tourette 病的响应方式与迟发性运动疾病相似。

以下事实支持了这样一种假设，即对于抽动症和 Tourette 病来说对几种治疗方法其响应相同意味着存在相同的生理学机制：（1）阿坎酸缓

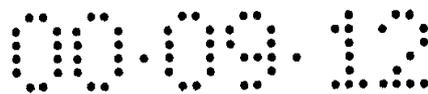


解了迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍和抽动症；(2)美金刚缓解了迟发性运动障碍和迟发性肌张力障碍；和(3)阿坎酸和美金刚均为 NMDA 型受体拮抗剂。因此，推测美金刚也有助于治疗抽动症，包括 Tourette 病是合理的。事实上在本专利申请中我公开了美金刚可大大缓解与抽动症病包括单纯和多重抽动症相关的运动障碍。而且我认为美金刚以及其它具有类似药效作用，(i)降低 NMDA 型谷氨酸神经传递，并且(ii)增加多巴胺受体神经传递的其它药物(以及同系物及其衍生物)有助于治疗普通和严重型抽动症，以及症状为多重运动和构音型抽动症的 Tourette 综合症。病例报告 5 证明一名单纯抽动症患者在给药美金刚后明显降低了抽动的频率。

其它对 NMDA 型谷氨酸传递有类似作用的药物实例包括右美沙芬，美金刚及右美沙芬的衍生物，以及在肝脏、血液、或脑中经代谢产生具有类似药效的生物活性化合物的前药。与美金刚和阿坎酸类似，右美沙芬是一种 NMDA 受体拮抗剂。在本发明的一个优选实施方案中，对病人给药右美沙芬（及其同系物及其衍生物）用于治疗运动疾病。现尚无右美沙芬用于治疗迟发性运动障碍、肌张力障碍或其它运动疾病的报道。

在本发明的一个优选实施方案中，按有效剂量提供病人美金刚和右美沙芬的衍生物，用于治疗运动疾病。此外，美金刚和右美沙芬的特别优选形式为具有较长作用时间的衍生物，如衍生物具有更长的消除半衰期。美金刚或右美沙芬的这种衍生物在临床上要优于美金刚或右美沙芬；因为它们可每天服用一次，而非使用美金刚或右美沙芬所需的每天二至四次。其它延长美金刚、右美沙芬或相关药物作用时间的方法是将其制成缓释胶囊。

在其它优选方案中，美金刚和右美沙芬的衍生物被用于治疗与长期使用安定药物有关的运动障碍和肌张力障碍。此外，上述药剂也可用于



治疗继续接受安定药物治疗顽固或慢性心理障碍如双相情感障碍或精神分裂症患者的迟发性运动障碍。更特别地，美金刚及相关化合物降低了多种有关的运动疾病的病情及病程。本发明的其它优选实施方案采用美金刚、右美沙芬及其衍生物和同系物作为局限型肌张力障碍的治疗方法。作为局限型肌张力障碍的一个实例，眼睑痉挛是本发明的一个治疗目标。

本发明证明通过美金刚的治疗可缓解迟发性运动障碍相关的眼睑痉挛，表明它以及对 NMDA 型谷氨酸具有类似作用的相关化合物和衍生物有助于治疗原发性眼睑痉挛和所有其它不论是自发或因使用安定药物所致的局限型肌张力障碍病人。

此方面本发明的一个优选实施方案中，药物选自降低 NMDA 受体功能的药物，它们可作为非竞争拮抗剂、离子通道阻断剂、或 NMDA 受体功能的调节剂。此处不作界定，它们包括美金刚、右美沙芬、以及作为右美沙芬的衍生物并已知具有 NMDA 拮剂功能而且对人体具有可接受毒性的右旋羟吗喃。本领域的普通技术人员应认识到上述实施方案包括对谷氨酸传递具有类似药效的美金刚、右美沙芬和右旋羟吗喃的衍生物，以及在肝脏、血液、或脑中经代谢产生对谷氨酸传递有类似药效的相关化合物的前药。在另一优选实施方案中，药物选自在纹状体细胞内能够降低谷氨酸产生的兴奋性突触后电势的药物（包括美金刚、右美沙芬、及上述一类相似化合物及前药）。在其它优选实施方案中，联合使用两种或多种药物使其共同作用降低 NMDA 型谷氨酸传递（如通过非竞争性抑制作用，对 NMDA 受体间接作用或调节作用，或通过药物作用的合并或排序）。第五个实施方案涉及将这些化合物或化合物的混合物与以下详述的类似非竞争性 NMDA 受体阻断剂联合用药。这种联合可以是混合物，具有复合作用的共价结合片断，或在血液，肝脏或脑中经代谢释放联合用药各自组分的前药。



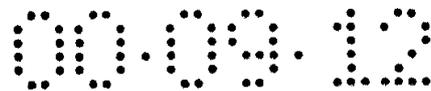
如上所述，罹患 TD 的危险因素包括镁缺乏。因此，我设想镁缺乏也是其它运动疾病的危险因素并且单独补镁或与其它治疗方案联合可以缓解或预防运动疾病。

病例报告 2 证明与阿坎酸和美金刚联合使用时，补镁增进了美金刚和阿坎酸治疗的疗效。病例报告 5 证明在治疗单纯抽动症中镁与美金刚联合用药时增进了单独使用美金刚的疗效。因此，我设想假如这些化合物具有相同生理作用，与镁和阿坎酸联合用药的情况类似，在治疗抽动症和 Tourette 综合症中镁与美金刚或右美沙芬联合用药可增进单独使用美金刚或右美沙芬的疗效。进一步支持此设想的事实是抽动症和 Tourette 病与迟发性运动疾病类似，它们均可被安定药物暂时性抑制。

不论所治疗的个体在临床学上是否缺镁，补镁都是有益处的（详见病例报告 2 和 4，以及 1998 年 11 月 18 日申请的第 09/193,892 号相关专利申请，其名称为“治疗迟发性运动障碍及其它运动疾病的方法”。这些病例证明迟发性运动障碍病人的症状经给药 NMDA 受体拮抗剂改善后可通过添加镁而进一步改善）。

在本发明优选实施方案中，在治疗运动疾病（如迟发性运动障碍、迟发性肌张力障碍、原发性局限型肌张力障碍、特别是眼睑痉挛）中，镁被用于增进美金刚、右美沙芬、或其它对 NMDA 谷氨酸神经传递有类似作用的药物的疗效。

根据本发明补镁将增进其它 NMDA 型受体拮抗剂或下调剂的疗效。在一个优选实施方案中，镁与美金刚联合用药治疗 TD 和因使用安定药物所致的其它运动疾病、以及多种局限型肌张力障碍。同样根据本发明的优选实施方案，镁与美金刚联合用药治疗抽动症、Tourette 病和其它抽动症相关的疾病。在另一实施方案中，镁与右美沙芬和美金刚联合用药治疗 TD、抽动症、Tourettes 病和其它因使用安定药物所致的运动疾病、

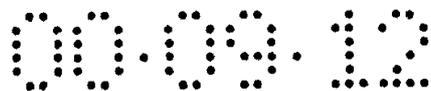


以及多种局限型肌张力障碍。在最后一个实施方案中，镁同时与美金刚和右美沙芬联合用药治疗运动疾病。

本领域技术人员应认识到对于美金刚和右美沙芬可有效治疗的所有疾病来说，对 NMDA 谷氨酸神经传递有类似作用的美金刚和右美沙芬的衍生物和同系物也同样有效。在一个非限制性的实施例中，含有适量美金刚和适量镁的丸剂可被配制出来并用于运动疾病患者的治疗。此外，含有适量右美沙芬和适量镁的丸剂可被配制出来并用于运动疾病患者的治疗。也可将适量的美金刚、右美沙芬和镁配入同一丸剂中用于运动疾病患者的治疗。在另一优选实施方案中，将具有 NMDA 拮抗作用的药物与适量镁复配至同一丸剂中。在其它优选实施方案中，将 NMDA 拮抗剂和多巴胺激动剂以及适量镁复配至同一丸剂中。本领域普通技术人员应认识到药物组合物并不仅局限于丸剂，也可为糖浆剂、酏剂、液体剂、片剂、缓释胶囊、气雾剂或透皮吸收药膏。

可对美金刚和/或右美沙芬与镁之间的比例作调整使得两组分的协同作用最佳。典型地，5~10 mg 美金刚辅以 250~300 mg 镁每天给药三次用于运动疾病患者的治疗。镁的剂量低于用于神经保护或惊厥治疗所需的剂量。对于右美沙芬，推荐用药方案是 30—60 mg 辅以 250—300 mg 镁每天给药四次用于运动疾病的治疗。本领域普通技术人员可以对个体响应和消化道吸收的差别作实验以找出任选的美金刚或右美沙芬与镁之间的比例。有经验的专家也应认识到镁与右美沙芬和美金刚同时用药时最佳剂量可能有变化（因为镁是经肾排泄的，对于有肾功能缺陷的运动疾病患者镁的剂量应大大降低）。

美金刚、右美沙芬和镁均已被发展成了神经保护药，特别是在 NMDA 型谷氨酸受体调控的神经损伤模型中（美金刚的代表文献：(Wenk GL 等人, *Behav Brain Res*, 83: 129-33, 1997 年 2 月; Kornhuber J 等人: *J Neural*



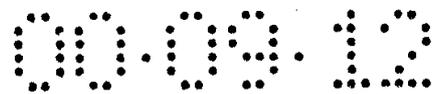
*Transm Suppl*, 43: 91-104,1994; Weller M 等人, *Eur J Pharmacol*, 248: 303-12, 1993 Dec 1; Krieglstein J 等人, *Neuropharmacology*, 35:1737-42, 1996)。右美沙芬的代表文献: (Duhaime AC 等人, *J Neurotrauma*, 13:79-84, 1996 年 2 月; Steinberg GK 等人, *Neurol Res*, 15:174-80, 1993 年 6 月; Britton P 等人: *Life Sci*, 60: 1729-40, 1997)。镁的代表文献: Ema 等人, *Alcohol*, 2 月, 15, 95-103, 1998; Greensmith 等人, *Neuroscience*, October, 68: 807-12, 1995; Heath 等人, *J. Neurotrauma*, March, 15: 183-9, 1998; Hoane 等人, *Brain. Res. Bull.*, 45: 45-51, 1998; Muir 等人, *Magnes. Res.*, March, 11: 43-56, 1998; Vanicky 等人, *Brain Res.*, April, 789: 347-50, 1998)。但与上述有关阿坎酸的情况类似, 美金刚、右美沙芬和镁对迟发性运动疾病的快速、短期作用不能归结为其神经保护作用, 因为因安定药物所致的兴奋毒性神经损伤是经几月至几年逐渐形成的, 而本发明所开发的方法其治疗作用实际上是立即起效的。

本领域普通技术人员应认识到本发明并不仅限于采用直接阻断 NMDA 型谷氨酸受体的药物进行治疗。对本领域技术人员来说, 显然有一类衍生物和前药均可具有治疗效果。如果一种药物通过间接作用受体的机制降低 NMDA 谷氨酸传递, 或如果活性物质是所用前药的代谢物, 只要在可接受的无毒剂量(即无严重副作用的剂量)下它能改善 TD、迟发性肌张力障碍、以及包括眼睑痉挛的其它肌张力障碍相关的症状, 它就处于本发明所声明的权利要求范围内。

以下通过非限制性的实施例描述本发明。

### 病例报告 1

一位患有长期 TD 的 45 岁妇女, 其病症是因服用了七年阿莫沙平所致, 这是一种具有安定作用的抗抑郁药。患者的无规律一节律运动包



括用力眨眼（眼睑痉挛）、将舌头吐出并左右摇摆、卷舌、扮鬼脸、耸肩、和颈阔肌紧张。（如果该患者的症状不是与使用安定药物有关的话，其症状的一小组即可被诊断为伴随眼睑痉挛的口颞肌张力障碍型梅格综合症）。该病人是一个半职业音乐家；其运动障碍伴随有明显职业性无能，包括阅读乐谱或文章困难、演奏木管乐器困难。其阅读力损伤大部分是因为经常性不自主眨眼和闭眼。与出现 TD 前的表现相比，她的注意力、集中力和记忆力均有损伤。她明显疲劳，通常在每天的一些时刻需要休息。该患者被一个有执照的神经病学家诊断患有 TD，这位神经病学家在评价安定药物诱导的副作用方面有丰富经验。

当停用阿莫沙平后该患者的运动障碍和肌张力障碍进一步恶化。另一医师为其开出阿普唑仑（一种通过调节起作用的抗焦虑药和 GABA 激动剂；剂量为 0.25 mg，每天四次）和苯海索（一种抑制多巴胺在突触处再吸收的抗胆碱能抗帕金森氏药；剂量为 2 mg，每天二次）作为缓解药物。这种联合用药对症状改善很小。在 1992 冬天患者开始接受我的治疗并又维持使用药苯海索 18 个月，然后停止使用苯海索，其不自主运动无变化。在 1993 年阿普唑仑剂量增至 0.5 mg，每天四次，用于治疗轻微的焦虑症状；剂量改变对患者的不自主运动无明显改善。

在 1992 年采用丁螺旋酮、珊特拉林、异博定和维生素 E 的治疗尝试无明显作用，或者在不可耐受的剂量下略微改善了其不自主运动。所有这些药物均不能显著改善病人的日常功能，即阅读文章和乐谱的能力、精力或集中能力。产生明显和持久疗效的第一种药物是尼莫地平，这是一种 L 型钙离子通道阻断剂，可间接降低多巴胺能作用（Bonci 等人, *J. Neurosci.*, 9 月 1, 18(17): 6693-703, 1998）。

从 1993 年开始采用尼莫地平，剂量为 30 mg，每天四次。起初她的其它治疗维持不变。这种用药方案对患者不自主运动的缓解程度为 50

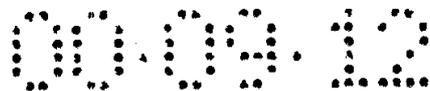
%。不幸的是患者表现出包括眩晕、头重脚轻、和心悸在内的副作用。而且在认知功能上症状没有明显改善。对于阅读和演奏音乐能力症状有明显改善。但既使有了改善，她一次阅读文章或音乐的时间超不过 30 分钟，此后疲劳或眼睑痉挛使她不能继续阅读。

1995 年美金刚作为一种相对无毒的 NMDA 受体拮抗剂引起了我的注意。根据我对迟发性运动障碍的药理生理学的假设，我认为美金刚可能有助于治疗。中断使用尼莫地平，患者开始使用美金刚，剂量为 10 mg，每天二次。给药美金刚 24 小时内患者 TD 的不自主运动开始缓解，缓解程度要大于使用尼莫地平所观察到的缓解程度。副作用包括感到轻微麻醉。对用药方案作调整使药物剂量减少为 5 mg，每天三次，这样既维持了疗效又不造成可感觉到的副作用。此外，患者称在精力、注意力和精神集中力方面均有所改善。采用美金刚为治疗 TD 的主要药物又维持了 1.5 年，直到我认识到阿坎酸是一种间接 NMDA 拮抗剂同时又具有有益的 GABA 激动作用的药物为止。

在采用阿坎酸治疗前，患者的不自主运动（在最佳美金刚剂量下）包括眨眼、皱脸颊、卷舌和颈阔肌紧张。通常这些不自主运动是轻度的，偶尔强度为中度。这些运动在过去要严重得多，经过两年的治疗症状已明显缓解。此外，患者的不自主运动伴随有轻度但明显的认知功能损伤。患者最突出的认知症状是难以保持阅读几页文字的注意力。

患者中止使用美金刚而采用阿坎酸治疗，剂量为 333 mg，每天四次。在阿坎酸的作用下，患者的不自主运动（用力眨眼(眼睑痉挛)、将舌吐出并左右摇摆、卷舌、扮鬼脸、耸肩、以及颈阔肌紧张)变得不可察觉。

此外，主观和客观测试表明患者的认知功能明显改善。在阿坎酸的作用下，患者可保持注意力更长时间。例如，她现在可一次阅读 1 小时的书，并能较好回忆出她所阅读的内容。采用正式的精神神经病学方法



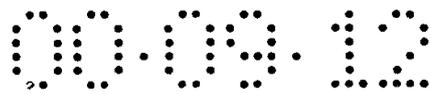
对患者的认知损伤也作了评估。在用药期间对病人进行测试，然后停药二天后再作测试。在用药期间采用 Rey 氏听说学习测试法测试时，患者可在短暂停顿后回忆起 15 个条目中的 13 个，长时间停顿后的回忆数目也是 13 个，这与病人在停药后所测的短暂停顿后回忆起 15 个条目中的 7 个，长时间停顿后回忆数目为 8 个的情况产生明显对比。此外，使用阿坎酸期间病人可认识所有 15 个条目，但停药后(停药美金刚 2 个月)患者仅能认识 10 个条目。测试的顺序有利于对停药条件的熟悉。然而，有利于给药条件的差异是显著的。

尽管不能解释使用阿坎酸的患者在停药期间的学习努力，或精力集中非特异性缺乏，与其它神经病学测试相比出现认知功能改善。这些反应基本注意力和精神运动速度的附加测试表明阿坎酸停药后患者确实取得了略好的疗效。表明这些疗效的实验包括简单反应时间、Trail Making Test 和 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)。对于选择反应时间来说使用阿坎酸效果略好，这种测试要求必须将对某种特定任务的基本注意力和集中力记在脑子中，这一结果与通常认知功能的假设相一致，但与阿坎酸改善的简单注意力相反。

下表报告了神经精神病学实验的结果（药 I 为美金刚，药 II 为阿坎酸）：

表 1：药 I（美金刚）和药 II（阿坎酸）的反应时间、精神运动速度和运动功能

| 测试                  | 2/23/94 | 2/23/96<br>开始药物 I | 4/8/96<br>停止药物 I | 9/23/97<br>开始药物 II | 9/25/97<br>停止药物 II |
|---------------------|---------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 简单反应时间 <sup>a</sup> |         |                   |                  |                    |                    |
| 1500 绿              | NA      | 212msec           | 332 msec         | 261 msec           | 234 msec           |
| 1500 红              | NA      | 224 msec          | 276 msec         | 264 msec           | 241 msec           |



|   |                     |                     |          |                   |                   |
|---|---------------------|---------------------|----------|-------------------|-------------------|
| 500 绿                                     | NA                  | 284 msec            | 343 msec | 286 msec          | 272 msec          |
| 500 红                                     | NA                  | 266 msec            | 382 msec | 272 msec          | 237 msec          |
| 选择反应时间 <sup>a</sup>                       |                     |                     |          |                   |                   |
| 1500 绿                                    | NA                  | 365msec             | 542 msec | 408 msec          | 442msec           |
| 1500 红                                    | NA                  | 422msec             | 643msec  | 379 msec          | 435msec           |
| 500 绿                                     | NA                  | 362msec             | 603msec  | 382 msec          | 425 msec          |
| 500 红                                     | NA                  | 421msec             | 557 msec | 426 msec          | 413msec           |
| PASAT <sup>a</sup>                        |                     |                     |          |                   |                   |
| 2.4 sec ISI 错误                            | 17/49               | 13/49               | 15/49    | 4/49              | 0/49              |
| 2.0 sec ISI 错误                            | 17/49               | 17/49               | 21/49    | 1/49              | 1/49              |
| 1.6 sec ISI 错误                            | 11/49               | 21/49               | 22/49    | 11/49             | 4/49              |
| 1.2sec ISI 错误                             | 17/49               | 28/49               | 25/49    | 13/49             | 11/49             |
| 数字符号 <sup>b</sup>                         | NA                  | 34                  | 20       | NA                | NA                |
| Trails A                                  |                     |                     |          |                   |                   |
| 秒 <sup>a</sup>                            | 25"                 | 28"                 | NA       | 20"               | 16"               |
| 错误 <sup>a</sup>                           | 1                   | 0                   | NA       | 0                 | 0                 |
| Motor Function                            |                     |                     |          |                   |                   |
| Grooved<br>Functions<br>Sec a<br>DH=right | DH=68"<br>NDH=82"   | DH=71"<br>NDH=70"   | NA       | DH=61"<br>NDH=70" | DH=59"<br>NDH=76" |
| Finger Tapping <sup>b</sup>               | DH=58.8<br>NDH=41.6 | DH=59.3<br>NDH=48.5 | NA       | NA                | NA                |
| 抓持强度 <sup>b</sup>                         | NA                  | DH=17.7<br>NDH=21.7 | NA       | NA                | NA                |

注：a 分越低表现越好

b 分越高表现越好

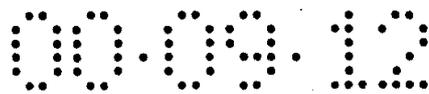
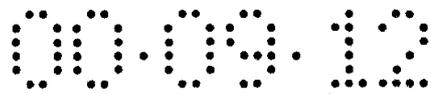


表 2: 药 I (美金刚) 和药 II (阿坎酸) 的执行、注意、  
视觉构建和视觉记忆的任务

| 测试                        | 2/23/94         | 2/23/96<br>开始药物 I          | 4/8/96<br>停止药物 I | 9/23/97<br>开始药物 II | 9/25/97<br>停止药物 II |
|---------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 1. Trails B               |                 |                            |                  |                    |                    |
| 秒 <sup>a</sup>            | 56 <sup>o</sup> | 118 <sup>o</sup>           | NA               | 43 <sup>o</sup>    | 39 <sup>o</sup>    |
| 错误 <sup>ab</sup>          | 0               | 0                          | NA               | 0                  | 0                  |
| 语言流利                      |                 |                            |                  |                    |                    |
| 字母 (CFL) <sup>b</sup>     | NA              | 总计=70<br>每个=2 <sup>b</sup> | NA               | NA                 | NA                 |
| 类别 (动物) <sup>b</sup>      | NA              | 总计=25<br>每个=0 <sup>b</sup> | NA               | NA                 | NA                 |
| 图象流利                      |                 |                            |                  |                    |                    |
| 独特的设计 <sup>b</sup>        | NA              | 124                        | 99               | NA                 | NA                 |
| 坚忍 <sup>a</sup>           | NA              | 8                          | 4                | NA                 | NA                 |
| 2. 有条件的 CPT<br>(警觉)       |                 |                            |                  |                    |                    |
| 执行错误 <sup>a</sup>         | 0               | NA                         | NA               | 0                  | 0                  |
| 忽略错误 <sup>a</sup>         | 0               | NA                         | NA               | 0                  | 0                  |
| 错 <sup>a</sup>            | 3               | NA                         | NA               | 3                  | 0                  |
| 对 <sup>b</sup>            | 50/50           | NA                         | NA               | 100/100            | 100/100            |
| 3. Rey-Osterrieh<br>复杂图象  |                 |                            |                  |                    |                    |
| 复制存在和精确<br>度 <sup>b</sup> | NA              | 20                         | 17               | NA                 | NA                 |
| 复制组织 <sup>b</sup>         | NA              | 5                          | 4                | NA                 | NA                 |
| 即刻保留 <sup>b</sup>         | NA              | -55                        | -47.1            | NA                 | NA                 |
| 延迟保留 <sup>b</sup>         | NA              | -11.1                      | 22.2             | NA                 | NA                 |

注: a 分越低表现越好



b 分越高表现越好

表 3: 药 I (美金刚) 和药 II (阿坎酸) 的记忆测试

| 测试                                  | 2/23/94 | 2/23/96<br>开始药物 I | 4/8/96<br>停止药物 I | 9/23/97<br>开始药物 II | 9/25/97<br>停止药物 II |
|-------------------------------------|---------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| California 语言学习测试 16 个条目            |         |                   |                  |                    |                    |
| List A 1-5 总计 (80 max) <sup>b</sup> | NA      | 53                | 40               | NA                 | NA                 |
| List A Trial 1 <sup>b</sup>         | NA      | 7                 | 6                | NA                 | NA                 |
| List A Trial 5 <sup>b</sup>         | NA      | 13                | 9                | NA                 | NA                 |
| List B <sup>b</sup>                 | NA      | 7                 | 5                | NA                 | NA                 |
| 短延迟自由回忆 1 <sup>b</sup>              | NA      | 10                | 4                | NA                 | NA                 |
| 短延迟有提示的回忆 <sup>b</sup>              | NA      | 13                | 9                | NA                 | NA                 |
| 长延迟自由回忆 1 <sup>b</sup>              | NA      | 12                | 7                | NA                 | NA                 |
| 长延迟有提示的回忆 <sup>b</sup>              | NA      | 15                | 8                | NA                 | NA                 |
| 坚忍 <sup>a</sup>                     | NA      | 23                | 4                | NA                 | NA                 |
| 侵入 <sup>a</sup>                     | NA      | 6                 | 0                | NA                 | NA                 |
| 识别标的 <sup>b</sup>                   | NA      | 16                | 14               | NA                 | NA                 |
| 第一类误差 <sup>a</sup>                  | NA      | 3                 | 0                | NA                 | NA                 |
| Rey 听力语言学习测试 15 个条目                 |         |                   |                  |                    |                    |
| List A 1-5 总计 (75 max) <sup>b</sup> | NA      | NA                | NA               | 63                 | 57                 |
| List A Trial 1 <sup>b</sup>         | NA      | NA                | NA               | 10                 | 9                  |
| List A Trial 5 <sup>b</sup>         | NA      | NA                | NA               | 14                 | 14                 |
| List B <sup>b</sup>                 | NA      | NA                | NA               | 8                  | 9                  |
| 端延迟自由回忆 <sup>b</sup>                | NA      | NA                | NA               | 13                 | 7                  |

|                      |    |    |    |    |    |
|----------------------|----|----|----|----|----|
| 长延迟自由回忆 <sup>b</sup> | NA | NA | NA | 13 | 8  |
| 坚忍 <sup>a</sup>      | NA | NA | NA | 5  | 0  |
| 侵入 <sup>a</sup>      | NA | NA | NA | 0  | 3  |
| 识别标的 <sup>b</sup>    | NA | NA | NA | 15 | 10 |
| 第一类误差 <sup>a</sup>   | NA | NA | NA | 1  | 2  |

注：a 分越低表现越好

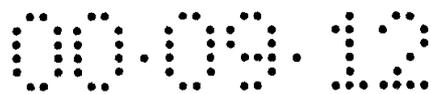
b 分越高表现越好

除增加认知能力外，使用阿坎酸期间病人也感受到耐力增加。在开始阿坎酸用药方案之前，病人在下午以后感到疲劳，为在晚上保持清醒病人需要休息。在给药阿坎酸后这种疲劳得以明显改善，同时也改善了与疲劳有关的认知功能。使用阿坎酸后病人无需在白天休息即可保持晚上的清醒和活跃。

为验证阿坎酸与患者控制运动疾病、认知功能和耐力的改善有关这一事实，对病人停止阿坎酸治疗(以及美金刚治疗)四周。在停用阿坎酸期间的前两周，患者的不自主运动逐渐恢复至阿坎酸用药前、停用美金刚时的水平。(虽然病人停药后的不自主运动水平与开始使用美金刚前两年时要轻，其症状仍严重至明显影响其日常功能)。从此时起直至重新使用阿坎酸期间，患者表现出轻度至中度扮鬼脸、颈阔肌紧张和用力闭眼。在紧张或疲劳时这些不自主运动进一步加剧。而且患者更易疲劳，已明显影响她的日常生活。在主观方面中，患者称注意力和记忆力衰退。

重新使用阿坎酸进行治疗两天内病人称其精力、耐力、注意力和记忆力已改善至前一次经阿坎酸治疗的水平。重新使用阿坎酸两月后，除在紧张时出现很轻微的不自主运动外，患者的不自主运动消失。

在 1998 年 7 月，该患者参加了一项利用补镁辅助其阿坎酸治疗的实验。在 7 天的测算本底期间，患者接受 Campral C 阿坎酸 333 mg 四次



每天并外加阿普唑仑 0.25 mg 四次每天，她报道在脸和颈部共出现 6 次不自主运动，2 次为中度，4 次为轻度。在以后的 10 天中再添加螯合状态的镁 250 mg 三次每天。在补镁期间患者报告未出现不自主运动。

在一独立的场合下，重新使用美金刚治疗该病人。从主观方面讲，患者报告称在美金刚治疗期间其日常功能的改善程度要大于尼莫地平治疗期间。她能够阅读或演奏更长时间并且对日间休息的要求减少。从客观方面讲，神经精神病实验表明她的认知功能，包括注意广度、精力集中时间，和记忆力均得以改善。

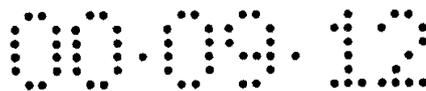
停用美金刚 24 小时内运动障碍明显增加，以至干扰阅读和演奏，并造成患者精神痛苦。恢复使用美金刚后，不自主运动在 24 小时内缓解至美金刚治疗时的水平。

患者对美金刚的明显响应支持了我有关 NMDA 受体阻断剂可能有助于治疗迟发性运动障碍的假设。为进一步验证该设想，采用右美沙芬治疗病人，这种药物是一种 NMDA 受体阻断剂，但其作用位点与美金刚不同。而且与美金刚或金刚胺不同，右美沙芬不是多巴胺激动剂。停用美金刚并且患者开始使用右美沙芬，剂量为 30 mg 四次每天。在 24 小时内患者运动障碍型不自主运动降至美金刚所致的水平上。但患者感到镇静，并感觉注意广度和注意力集中程度要比美金刚所致的短。

继续给药右美沙芬一周，在此期间不自主运动不断缓解。停用右美沙芬后很快就观察到运动障碍增加。此时重新使用美金刚，使得不自主运动缓解程度达到先前使用美金刚的水平上。

## 总结

这一实施例证明了美金刚和阿坎酸对 TD 的治疗效果。两者均改善了认知功能和功能以及不自主运动。而且美金刚和阿坎酸均缓解了更为



严重的与迟发性运动疾病相关的眼睑痉挛和梅格综合症。最后，以重量比计与阿坎酸 比例为 1: 1.8 时，口服给药镁增进了阿坎酸 对 TD 不自主运动的治疗效果。

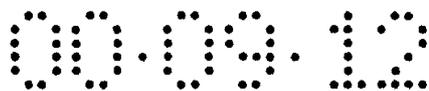
## **病例报告 2**

一位患有长期 TD 的 79 岁妇女，采用安定药物奋乃静治疗几十年。其不自主运动包括上肢两侧舞蹈病、卷舌和咬舌。后一种动作造成舌严重溃疡。此外患者的短程记忆受损，这主要归结于脑血管疾病。

经美金刚治疗后患者的不自主运动得以改善，但仍维持在轻度至中度水平。其舌部也继续溃疡。其认知症状没有改善。除美金刚外，患者有规律使用抗癫痫药物（盖巴潘汀和那蒙特金）、抗血小板药物（阿司匹林和氯吡噻啶）、以及治疗高血压、青光眼和消化道疾病的药物（单硝梨醇、美多心安、噻吗心安滴眼液和奥柳氮）。这么多种药物对患者不自主运动和认知障碍没有改善；在上述各种药物使用时也不明显改变症状。

该病人的用药方案中包括使用 666 mg 的阿坎酸每天三次。在这一病例中阿坎酸被加到患者的用药方案中，该方案继续包括美金刚。一旦病人摄入阿坎酸，其舞蹈病和咬舌即完全停止，卷舌动作也明显减轻。主观感受方面，患者记忆力的改善程度使得其多年的牌友称在桥牌换手重打时患者的记牌的能力明显改善。虽然过去的正式实验表明该病人存在短程记忆损伤，在一个二句话的记忆测试中她表现正常，实验中用二句含有 13 个独立细节的句子测试病人的记忆能力。在该项实验中，经过三次尝试患者可回忆起 9 个细节，利用多重选择的表格，患者可回忆起 11 个细节。对于中年人来说第三次尝试可回忆起 9 个细节即为正常，而在患者 80 岁时她可作到这一点。

经过一年的美金刚和阿坎酸用药后，停用美金刚对患者症状无任何



影响。在每天使用三次 666 mg 阿坎酸期间，持续的症状包括手部轻度舞蹈运动，舌和下巴轻度不自主运动，以及与可见的不自主运动改善不成比例的口腔溃疡。

添加氧化镁，剂量为 250 mg，每天三次，各剂药均与阿坎酸同时使用。不自主运动和口腔溃疡得以进一步改善。这种疗效是明确的；当停用氧化镁后不自主运动加剧，而重新使用后则又得以改善。补镁一个月后，阿坎酸的剂量增加为 666 mg，每天四次，每剂药与 250 mg 氧化镁同时使用，在此药方案下，舌部不自主运动和溃疡完全消失。唯一保持的 TD 症状是轻度手部不自主运动。

## 总结

单独用药时镁和阿坎酸都是治疗迟发性运动障碍的有效药物。更具体而言，病例报告 2 证明阿坎酸可改变 TD 有关的不自主运动以及相关的认知功能损伤。此外，在治疗 TD 中，当镁与阿坎酸联合用药时可增进阿坎酸的疗效。在此病例中，当镁：阿坎酸为 1：2.66 时，阿坎酸和镁的联合使用有效。美金刚和镁联合使用的疗效要比单独使用美金刚的效果好的推测是合理的。

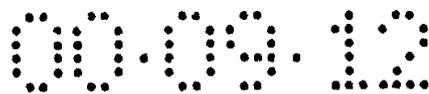
## 病例报告 3

一位 56 岁的护理学女教授在其近 40 岁时患上了帕金森氏病。针对患者的帕金森氏病使用左旋多巴/卡比多巴和溴隐亭进行治疗。患者的职业要求高度的灵活性和身体力量，但为使患者具有适于工作的身体功能而实验足量左旋多巴/卡比多巴导致病人表现出严重的峰剂量运动障碍。峰剂量运动障碍对患者的困扰包括躯干上部卷曲运动、颈部横向和旋转状快速运动、以及两侧上肢舞蹈症。患者接受了这些不自主运动，因为

较低剂量左旋多巴—卡比多巴使得她过分僵硬和运动障碍而无法进行工作。

在开始阿坎酸治疗之前，病人的抗帕金森病的用药方案包括 1 mg 硫丙麦角林，每天三次，5 mg 司立吉林每天两次，以及单个剂量中含 550—600 mg 左旋多巴和 125—150 mg 卡比多巴的左旋多巴/卡比多巴复方。对其震颤麻痹或运动疾病不起作用的共用药物包括氯贝胆碱、珊特拉林、卡马西平、复合雌激素和甲孕酮。（如病例 2 中所添加的药物类似，引入上述各种药物对患者的震颤麻痹或运动疾病没有明显改善）。患者也使用了美金刚，剂量为每天三次，使得她的运动障碍从重度缓解至轻度至中度。

患者开始使用阿坎酸作为上述抗帕金森病用药方案的一个组成部分。起初使用 666 mg 的阿坎酸，每天三次。两周后调整用药方案患者接受阿坎酸 333 mg，每天四次，在服用该 333 mg 丸剂的同时服用 100 mg 左旋多巴和 25 mg 卡比多巴。继续维持患者夜间使用的缓释左旋多巴—卡比多巴（200 mg 左旋多巴和 50 mg 卡比多巴），但不再给药阿坎酸。一旦阿坎酸加到病人的药剂中，患者的严重峰剂量运动障碍就降为中度至轻度，而且在用药两小时内完全没有运动障碍出现。对左旋多巴/卡比多巴治疗患者运动功能减退和僵硬无影响。使用阿坎酸期间，患者良好的运动功能保持更长，而且对于她来说已不存在其运动功能不适工作或社交活动的时候。运动障碍减小到最低程度使得上肢有意识的运动得以明显改善。为确认病情的改善是因阿坎酸所致，患者停止使用阿坎酸。在停用阿坎酸一天内，患者的运动障碍就与未使用阿坎酸时一样严重。恢复使用阿坎酸后，病人立即感到运动障碍得以缓解。在停用阿坎酸期间，尝试使用巴氯酚（一种 GABA 受体激动剂）替代阿坎酸，每天总剂量为 30 mg，然后又增至每天 60 mg。巴氯酚的这种剂量足以造成镇静和



恶心，但对患者的运动障碍无改善作用。此外，用 1 mg 普拉克索每天给药三至四次替代硫丙麦角林也改善了运动障碍。

几个月后，将镁（300 mg 元素镁，形式为混合螯合物）加到用药方案中。每天服用三次，与患者规律性服用的左旋多巴/卡比多巴同时使用。这立即减轻了运动障碍的程度。为证明改善是否因镁所致，几星期后停用镁。在 2 天内运动障碍症状明显恶化。

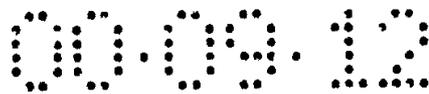
## 总结

病例 3 证明美金刚和阿坎酸可缓解治疗帕金森氏病所致的峰剂量运动障碍。在治疗帕金森氏病峰剂量运动障碍中美金刚和阿坎酸的药效可被联合使用的镁所增强，镁与阿坎酸重量比为 1: 1.48。

## 病例报告 4

一位患有极严重迟发性运动障碍和肌张力障碍的 37 岁男子，其症状是因 15 年来采用锂和系列安定药物治疗双相情感障碍所致。其不自主运动包括躯干不自然紧张、下腿部扭转、左脚底板弯曲、两臂舞蹈症、卷舌和扮鬼脸。此外，他还患有与不自主运动有关的多汗症。为静坐在椅子中，他不得不用力抓住扶手。坐在椅中，躯干的不自然紧张可将其从椅中拽出。他躯干和脚部运动使得平衡失调，造成蹒跚步态而且经常近乎跌倒。这些持续的严重运动疾病与使其工作效益低的注意力集中受损有关。因其天赋及智力，他成为一名有竞争力的软件工程师。由于他的双相情感障碍仍然存在，为维持其心理健康必要继续安定药物治疗。他继续使用碳酸锂 300 mg，每天三次，以及每天 4 mg 瑞斯哌东。

针对其运动疾病已采用了苯二氮卓类药物、抗胆碱能药物和多巴胺激动剂治疗，但均无明显效果。此后他接受了阿坎酸治疗，最初剂量为



333 mg，每天三次，以后增至 666 mg，每天三次。此后采用硫酸镁增进阿坎酸的疗效，剂量为 300 mg，每天三次。几星期后，又加入美金刚，剂量为 10 mg，每天三次，但几天后即停用了美金刚，因为它加重了运动疾病的症状。

在其治疗过程中的某一时刻，患者的阿坎酸被用完了，而且有三天没有使用。在停用阿坎酸 24 小时后，其运动疾病恢复到本底（严重）状态。重新使用阿坎酸 72 小时后，又重新恢复到以前的缓解程度。

该病人保留着症状周记，此处将其复制成表 4。表 4 显示：

1) 阿坎酸治疗与所有症状改善有关。

对于他的一些症状，如躯干运动，平衡和出汗来说，每天三次 666 mg 的阿坎酸要比 333 mg 的剂量更为有效。

2) 添加镁与几种症状即面部和舌、颈部及四肢的运动疾病的进一步改善有关；

3) 继续治疗增加了阿坎酸的疗效；

4) 心理功能如主观所指的记忆力，随不自主运动的改善而改善；

5) 添加美金刚加剧了不自主运动。

经三位医师（两名神经学专家和一名精神病专家）在阿坎酸和镁治疗之前和之后检查证明该病人的自我分级低估了病症的改善程度。在治疗之前，不抓住扶手他无法坐在椅子中，剧烈扭转和摇摆。经治疗后他可拿杯咖啡穿过房间而不洒出任何液体。

表 4：TD 治疗效果的病人自我报告—病例 4

#### 用药方案

1. 阿坎酸 333 mg，每天三次
2. 阿坎酸 666 mg，每天三次

3. 阿坎酸 666 mg, 每天三次+硫酸镁 300 mg, 每天三次

4. 阿坎酸 666 mg, 每天三次+美金刚 10 mg, 每天三次

### 症状

面部和舌部运动的严重度 (10 为最严重)

躯干运动的严重度 (10 为最严重)

控制平衡的难度 (10 为最严重)

出汗 (10 为最严重)

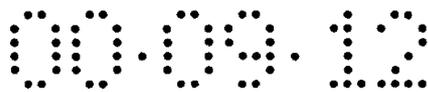
总体舒适程度 (10 为最好)

记忆和注意力 (10 为最好)

| 星期编号  | 0  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 用药方案  | 本底 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 |
| 程度    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 面部/舌部 | 7  | 5 | 7 | 6 | 4 | 2 | 3 | 3 | 6 | 4 |
| 颈部    | 7  | 7 | 7 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 6 | 4 |
| 躯干    | 9  | 8 | 6 | 6 | 4 | 4 | 4 | 5 | 7 | 4 |
| 四肢    | 8  | 6 | 7 | 6 | 4 | 2 | 3 | 5 | 7 | 4 |
| 平衡    | 7  | 7 | 5 | 6 | 6 | 4 | 4 | 4 | 6 | 4 |
| 出汗    | 10 | 8 | 5 | 6 | 5 | 3 | 4 | 4 | 5 | 4 |
| 舒适度   | 7  | 8 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 7 | 9 |
| 记忆    | 8  | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| 副作用*  |    | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 7 | 9 |

副作用 (10 为无)

\*唯一明显副作用是恶心和呕吐, 在病人首次服用阿坎酸后的第一天、增加阿坎酸剂量后的第一天和添加美金刚后的第一天里出现。



## 总结

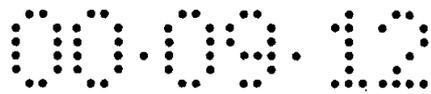
阿坎酸对治疗严重迟发性运动障碍和肌张力障碍有效。在治疗严重 TD 和迟发性肌张力中，与阿坎酸联合使用时镁增进了阿坎酸的疗效。在所报道的病例中，镁:阿坎酸的比例为 1: 2.22 时取得了好的效果。虽然美金刚在治疗迟发性运动障碍中常有效，实际上对于某些个体，如病例 4 中所描述的患者，美金刚使病情加重。不论是否与镁联合使用，阿坎酸有助于缓解被美金刚加重的运动疾病。此外，这一病例报告说明不论是否与镁联合使用，阿坎酸可以缓解继续接受安定药物治疗的心理障碍患者的不自主运动及其它症状。

最后，病例 4 表明对于在 TD 动物模型中可防止不自主运动发展的治疗方法（即美金刚，参见 Andreassen 等人，如上）对已患有 TD 病人的治疗可能无效。

## 病例报告 5

一位患有颈部单纯抽动症的 46 岁男子，其症状为颈部紧张并向右旋转。由于采用右旋苯丙氨和多巴胺激动剂普拉克索（pramipexole）治疗抑郁而导致抽动症。每小时抽动症发生 20 至 50 次，当疲劳或紧张时频率更高。

首先采用阿坎酸对他进行治疗，剂量为 666 mg，每天三次。在开始阿坎酸治疗后 24 小时内，抽动症的频率和严重程度大大下降，达到每小时小于 5 次。在服用阿坎酸后 2 至 3 小时内病人的抽动症常常完全消失，随后抽动症又会逐渐发生。此后将剂量增至 666 mg，每天四次。在此剂量下，每小时多于 5 次的情况仅发生在非正常的紧张状态下，常常出现 4 小时或更长时间内无抽动症的情况。如果停用阿坎酸一整天，抽动症的频率则会快速增加而超过每小时 10 次。在停用阿坎酸的第二天，抽动



症频率增至每小时 20 次以上。

然后再添加螯合状态的镁，剂量为 300 mg 元素镁，每天三次。补镁后平均抽动频率降至每小时 6 次或更少。当剂量为 666 mg，每天三次的阿坎酸和剂量为 300 mg，每天三次的镁联合使用时，每次服用阿坎酸后无抽动的时长从约 3 小时增至约 5 小时。

随后采用美金刚代替阿坎酸进行治疗，剂量为 10 mg，每天 2 次，二次用药时均补镁（300 mg）。美金刚与镁联合使用无抽动症时长达 6—7 小时。此后在不补镁的情况下使用美金刚，剂量为 10 mg，每天 2 次。无镁情况下美金刚产生的无抽动症时长仅为 4—5 小时，开始于用药后约 30 分钟后。

## 总结

阿坎酸对单纯抽动症的治疗有效。同时使用镁增进了阿坎酸的疗效。在此病例中，镁：阿坎酸的比例为 1：2.22 时可获得好的效果。推而广之，阿坎酸应该对多重抽动症和 Gilles de la Tourette 综合症的治疗有效。此外，本项研究证明美金刚对抽动症的治疗有效，与阿坎酸类似，同时使用镁增进了美金刚的疗效。

## 病例报告 6

一位英国医师最近向我报告了一位患有慢性精神分裂症和严重迟发性运动障碍的 47 岁妇女的治疗。与病例 1 类似，患者的不自主运动包括眼睑痉挛。此外与病例 2 患者类似，她还有不自主的节律口角运动、双手舞蹈病样的运动。她没有认知功能障碍方面的报怨，而且常规精神病检查也未发现认知功能异常。

1991 年患者 40 岁时患上了妄想型精神分裂症。精神病的病状包括



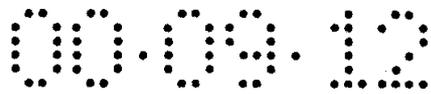
听幻觉、古怪的妄想和被害妄想。作为门诊病人她于 1997 年 7 月开始口服氟哌啶醇并且对该药物产生急性肌张力障碍反应。随后她住院治疗并通过肌注长效安定药物 flupenthixol decanoate 稳定了病情。在 28 个月的安定治疗后她于 1994 年 11 月出现 TD 症状。改用非典型安定药物 alanzapine 或瑞斯哌东不能缓解其 TD 症状。在 1997 年 10 月病人开始单独使用 2 mg 瑞斯哌东治疗其精神分裂症。在这种非典型安定药物的最缓和剂量下，她产生了严重 TD 症状，因而迫切寻找治疗手段。

在 1997 年 11 月 28 日开始使用美金刚，剂量为每天 5 mg，7 天后剂量增至 5 mg 每天二次，再过 7 天剂量增至 5 mg 每天三次。经美金刚治疗后（剂量为 5 mg，每天二次），眼睑痉挛得到明显改善，尽管在每天第二次给药药效消失后症状又恢复。两周以后，当剂量改为 5 mg 每天三次后，症状的改善更为稳定，在美金刚为峰值时几乎观察不到不自主运动，每剂药物药效消失后仅观察到轻度不自主运动。尝试进一步增加剂量以完全消除不自主运动。无副作用的最大剂量为 10 mg 每天二次；高于以上剂量病人感到眩晕。美金刚的这一剂量一直维持到 1997 年 5 月。此时经过 6 个月的美金刚治疗后，患者没有了眼睑痉挛和四肢舞蹈病的症状，仅表现出轻度口角运动。

为使患者不自主运动完全消除，在 1998 年 5 月病人开始使用阿坎酸。起初剂量为 333 mg，每天三次的阿坎酸与剂量为 10 mg 每天二次的美金刚联合使用。随着添加阿坎酸，口角运动消失，患者完全消除了不自主运动。在 1998 年 8 月停用美金刚；单独使用阿坎酸后患者仍不表现出任何不自主运动。

## 总结

美金刚和阿坎酸均可缓解仍需安定药物治疗的慢性精神分裂症患者

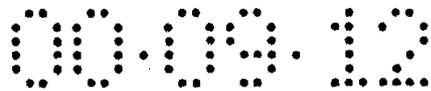


的 TD 不自主运动。两种药物均可缓解安定药物诱导的严重眼睑痉挛。在患者可耐受的剂量下，阿坎酸可缓解对美金刚不响应的 TD 不自主运动。药物诱导的眼睑痉挛对这两种药物的响应表明美金刚 和阿坎酸有助于治疗原发性(自发性)眼睑痉挛。推而广之，这些药物有望用于其它局限型肌张力障碍的治疗。

## 讨论

对于美金刚 和阿坎酸治疗病例中所讨论的患者均表现出运动障碍在频率和病情上的明显下降。在治疗后的 48 小时内症状开始缓解，而且如果病人停止治疗，症状立即恢复。这支持了我的新设想，阿坎酸、美金刚和右美沙芬或具有类似药效的衍生物将有助于治疗迟发性运动疾病，包括 TD、迟发性肌张力障碍、抽动症（包括 Tourette 病）、和局限型肌张力障碍。具体而言，病例报告 1 和 6 表明美金刚可缓解更为严重的迟发性运动疾病相关的眼睑痉挛和梅格综合症。推而广之，我预计美金刚（不管是否与镁联合用药）及相关药物也可成功治疗原发性眼睑痉挛和梅格综合症、以及其它局限型肌张力障碍，如痉挛性斜颈、书写痉挛和其它职业性肌张力障碍。

而且，我已在其它场合下（参见于 1998 年 11 月 18 日申请的第 09/193,892 号相关专利申请，其题目为“迟发性运动障碍及其它运动疾病的治疗方法”）提出了证据，说明镁作为一种通过阻断离子通道降低 NMDA 谷氨酸神经传递的拮抗剂，可以增进 NMDA 受体拮抗剂对运动疾病包括抽动症、迟发性运动障碍和迟发性肌张力障碍的治疗作用。从这项工作中可以推断，而且本发明也证明镁可增进阿坎酸、美金刚和右美沙芬的疗效。这些药物是用于治疗抽动症和迟发性运动疾病，以及与迟发性运动疾病极其类似的原发性运动疾病，此处不作界定，包括眼睑



痉挛和梅格综合症、以及其它局限型肌张力障碍，如痉挛性斜颈、书写痉挛和其它职业性肌张力障碍。

在治疗单纯抽动症中，我实验了使用元素镁是否可促进阿坎酸的疗效。在病例 5 中，经证明美金刚或阿坎酸辅以镁盐比单独使用美金刚或阿坎酸更能缓解抽动症。因此，镁可与任何增加 GABA 传递和/或降低 NMDA 谷氨酸传递的药物联合使用进一步缓解单纯抽动症。

当使用合理剂量时乙酰高牛磺酸钙和镁盐或其螯合物均为安全的药物。因为乙酰高牛磺酸镁在消化道中分解生成与阿坎酸和镁盐混合物相同的镁离子和乙酰高牛磺酸根离子，我推断乙酰高牛磺酸镁也为安全的药物。因此，N-乙酰高牛磺酸镁应为一种安全和有效的药物，与阿坎酸（钙盐）相比，由于镁离子对 NMDA 受体的阻断作用其疗效可能会更好。但是，如上所述，N-乙酰高牛磺酸镁并不具有达到最佳疗效所需的镁与 N-乙酰高牛磺酸盐的摩尔比。因此，对于运动疾病的治疗来说，镁盐或螯合物与 N-乙酰高牛磺酸盐或其衍生物联合用药可能是更有效的手段。镁离子与阿坎酸及相关化合物联合使用有可能缓解多种运动过度、运动障碍和肌张力障碍型运动疾病，如多重抽动症、Tourette 综合症、迟发性运动障碍、和眼睑痉挛、以及局限型肌张力障碍的症状。

在阿坎酸治疗开始后，原先表现有认知功能障碍的患者在认知功能上表现出明显的改善（参见病例 1、2 和 4）。这支持了我的新设想，阿坎酸、或具有类似药效的衍生物将有助于治疗运动过度型运动疾病，包括运动障碍和肌张力障碍，以及相关的认知功能损伤。阿坎酸和类似药物对在运动过度、运动障碍和肌张力障碍型运动疾病治疗中可能有协同作用的 GABA 神经传递和 NMDA 型谷氨酸神经传递有刺激作用。对于其它对 GABA 和谷氨酸神经传递有类似刺激作用的其它相关化合物及化合物的混合物来说，这些相关化合物对于运动疾病及相关认知功能损伤



可能具有相同或相似作用。此处不作界定，相关化合物包括 N-乙酰高牛磺酸的其它盐（如 N-乙酰高牛磺酸镁）、乙酰高牛磺酸、高牛磺酸、这些化合物的衍生物，在肝脏、血液、或脑中代谢生成乙酰高牛磺酸盐或对 GABA 和 NMDA 型谷氨酸神经传递有类似药效的类似物的前药。此外，任何易于口服吸收、或半衰期长的衍生物或前药是特别理想的。

除 TD 外，阿坎酸也有助于治疗运动过度或运动障碍型运动疾病。病例 3 表明它有助于缓解经左旋多巴治疗的帕金森氏病的峰剂量运动障碍。病例 1 显示阿坎酸可成功用于治疗与 TD 相关的眼睑痉挛（一种局限型肌张力障碍）和梅格综合症，并提示它可成功用于治疗原发性眼睑痉挛和梅格综合症。病例 4 表明阿坎酸对治疗单纯抽动症有效，并可推广至多重抽动症和 Gilles de la Tourette 综合症。推而广之，阿坎酸可能有助于患有非安定药物诱导的、但临床症状与安定药物诱导的(迟发性)运动疾病相同的运动疾病患者的治疗。特别地，如上所述它可能对任何局限型肌张力障碍、以及亨廷顿病的不自主运动有疗效。亨廷顿病患者纹状体中也缺乏 GAD，它被认为是因 NMDA-受体调控的兴奋毒性使神经细胞死亡所致（DE Riley 和 AE Lang: *Movement Disorders*, in WG Bradley 等人编辑, *Neurology in Clinical Practice*, Boston: Butterworth-Heinemann, 1991, 第 1568 页）。由于该疾病的这些特征，对于阿坎酸这种对 GABA 和 NMDA 受体有复合作用的药物易产生正响应。因此，可以预计通过单独使用阿坎酸、美金刚和右美沙芬或与镁联合用药患者症状至少可部分得以缓解。

如上所述，本发明方法的一个方面的特征是改善 TD 相关的认知功能障碍。在 TD 治疗过程中所观察到的认知及日常功能的改善对于那些患有常伴随 TD 出现的认识功能损伤的病人特别具有吸引力。

迟发性运动障碍和认知功能损伤之间的关系尚不十分清楚。众所周

知预先存在的认知功能损伤增大了长期接受安定药物治疗病人患上 TD 的风险性。同样为人所熟知的是，与未患有 TD 的精神分裂病患者相比，对患有 TD 的精神分裂症患者的治疗更易发生进行性认知功能损伤。但是现尚不清楚治疗 TD 是否可减轻 TD 相关的认知功能缺损。上述病例 1、2 和 4 建议至少某些 TD 的治疗可减轻认知功能缺损。现有技术并未报道采用阿坎酸治疗酗酒时可改善患者的认知功能，我猜测病例 1、2 和 4 中所见的认知功能与运动疾病的改善有关。这与已确定的认识过程涉及基底神经节的理论相一致 (Sano 等人, *Basal Ganglia Diseases*, in Fogel 等人, (编辑), *Neuropsychiatry*, Williams and Wilkins, 1996)。

此外，根据阿坎酸是一种众所周知用于治疗酗酒的药物这一事实，使得阿坎酸特别适于治疗有酗酒史且患有运动过度型运动疾病的病人。这类病人的一种是患有精神分裂症且酗酒的病人（所以称之为“具有两种症状的”病人），他们患有 TD，因为酗酒是一个危险因素。