

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99806479.3

A61K 31/55
A61K 31/53 A61K 31/495
A61K 31/50 A61K 31/505
A61K 31/445 A61K 31/38
A61K 31/35 A61K 31/34
A61K 31/19 A61K 31/195
A61K 31/15 A61K 31/135
[11]公开号 CN 1302207A

[43]公开日 2001年7月4日

[22]申请日 1999.5.21 [21]申请号 99806479.3
[30]优先权
[32]1998.5.29 [33]US [31]60/087,126
[86]国际申请 PCT/US99/11314 1999.5.21
[87]国际公布 WO99/62522 英 1999.12.9
[85]进入国家阶段日期 2000.11.21
[71]申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
[72]发明人 G·D·托勒夫森

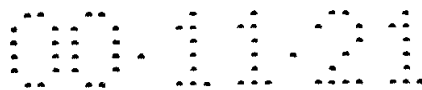
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 王其灏

权利要求书2页 说明书21页 附图页数0页

[54]发明名称 双相性精神障碍的联合治疗
[57]摘要

本发明提供了对具有或不具有精神病特征的双相性精神障碍、双相性抑郁或单相性抑郁进行治疗的方法和组合物。该方法使用了具有非典型精神抑制药活性的化合物和5-羟色胺再摄取抑制剂。

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



权 利 要 求 书

1. 对患有或者易患双相性精神障碍、双相性抑郁或单相性抑郁的患者进行治疗的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的第一种成分非典型精神抑制药、并结合施用有效量的第二种成分，该第二种成分选自5-羟色胺再摄取抑制剂、抗惊厥剂和锂。

2. 权利要求1的方法，其中第一种成分选自奥氮平、氯氮平、利培酮、舍吡啶、quetiapine和Ziprasidone；第二种成分选自氟西汀、文拉法辛、西酞普兰、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、米那普仑和度洛西汀。

3. 权利要求1的方法，其中第一种成分是奥氮平。

4. 权利要求2的方法，其中第二种成分是氟西汀。

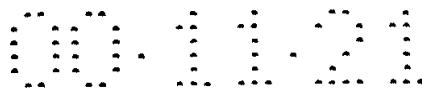
5. 权利要求1的方法，其中所述化合物通过口服给药。

6. 权利要求1的方法，其中所述双相性精神障碍是I期双相性精神障碍。

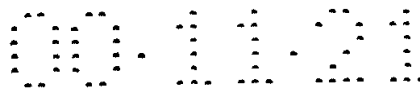
7. 权利要求1的方法，其中所述双相性精神障碍是II期双相性精神障碍。

8. 权利要求1的方法，其中所述奥氮平是具有如下列晶面间距所示典型的x-射线粉末衍射图谱的II型奥氮平多晶：

	d
20	10.2689
	8.577
	7.4721
	7.125
	6.1459
25	6.071
	5.4849
	5.2181
	5.1251
	4.9874
30	4.7665
	4.7158
	4.4787



4. 3307
4. 2294
4. 141
3. 9873
5 3. 7206
3. 5645
3. 5366
3. 3828
3. 2516
10 3. 134
3. 0848
3. 0638
3. 0111
2. 8739
15 2. 8102
2. 7217
2. 6432
2. 6007
9. 权利要求1的方法，其中奥氮平的有效量是每天约1毫克至约
20 25毫克。
10. 权利要求9的方法，其中奥氮平的有效量是每天约1毫克至约
20毫克。
11. 权利要求1-8任一项的方法，其中奥氮平与氟西汀的重量比
选自1/5、6/25、12.5/25、25/50、17.5/50和25/75。
- 25 12. 权利要求1的方法，其中第一种成分选自奥氮平、氯氮平、
利培酮、舍吲啶、quetiapine和Ziprasidone；第二种成分选自锂、
卡马西平、丙戊酸、拉莫三嗪、加巴喷丁和托吡酯。
- 30 13. 第一种成分非典型精神抑制药与有效量的选自5-羟色胺再摄
取抑制剂、抗惊厥剂和锂的第二种成分结合在制备治疗双相性精神障
碍、双相性抑郁或单相性抑郁的药物中的应用。
14. 用于治疗患有或者易患双相性精神障碍、双相性抑郁或单相
性抑郁患者的药物组合物，含有组合的非典型精神抑制药和选自5-羟
色胺再摄取抑制剂、抗惊厥剂和锂的第二种成分作为活性成分。



说明书

双相性精神障碍的联合治疗

5 本发明属于药学、医学和医用化学领域，并提供了治疗双相性精神障碍、双相性抑郁或单相性抑郁的方法和组合物。

双相性精神障碍是一种跨越文化和年龄组的精神病学疾病。双相性精神障碍的终生流行可以高达1.6%。 DSM-IV, p. 353 (美国精神病学协会, Washington, D.C. 1997)。双相性精神障碍是一种周期性发生的疾病，其特征在于在严重抑郁发作之前或之后紧接着的一次或
10 多次躁狂发作，或者其特征为伴随至少一次轻躁狂发作的一次或多次严重抑郁发作。此外，该症状必须在临床上引起显著的痛苦或是对社会的、职业的或其他的重要职责领域造成危害。

在某些情况下，轻躁狂发作本身并不造成危害；但是，危害可以由严重抑郁发作或由慢性的不可预知心境发作和波动的不可靠的人
15 际关系以及职业压力引发。双相性精神障碍的症状不能用精神病作更好的解释，或者归因于药物治疗的直接生理学作用、抑郁的其他身体治疗、药物滥用或接触毒素。

双相性精神障碍与实施自杀的显著危险有关。此外，患有双相性精神障碍的患者很可能会旷课、失学、失业或离婚。

20 因此，双相性精神障碍是严重的、相当流行的心理疾病，它显然不同于精神疾病例如精神分裂症。 DSM-IV, p. 353 (美国精神病学协会, Washington, D.C. 1994)。 DSM-IV, p. 353 (美国精神病学协会, Washington, D.C. 1994)。

长期以来一直需要对患有双相性精神障碍的患者提供良好的安
25 全性治疗方案和有效的缓解。

本发明提供了对具有或不具有精神病特征的、患有或者易患双相性精神障碍、双相性抑郁或单相性抑郁的患者进行治疗的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的第一种成分非典型精神抑制药、并结合施用有效量的第二种成分，该第二种成分选自5-羟色胺再摄取
30 (reuptake) 抑制剂、抗惊厥剂和锂。

本文所用术语“双相性精神障碍”是指以在DSM-IV-R中所述的双相性精神障碍为特征的疾病。 Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders, Revised, 3rd Ed. (1994) as category 296. xx.

5 为了进一步澄清，申请人试图治疗在DSM-IV-R中所述的I期双相性精神障碍和II期双相性精神障碍。DSM-IV-R是按照美国精神病学协会的Task Force on Nomenclature and Statistics制定的，并对诊断目录(categories)进行了清楚的说明。本领域专业人员应该承认，对于病理心理学疾病可以有不同的命名、疾病分类学和分类体系，并且这些体系随着医学科学的进步而发展。

除非另外指明，在该文献中，所有的温度均为摄氏度，所有的含量、含量比例和浓度均以重量单位表示。

10 本文所用术语“哺乳动物”是指哺乳类高级脊椎动物。术语“哺乳动物”包括、但不限于人。本文所用术语“治疗”包括预防所述的疾病或者改善或消除已经确定的疾病。

化合物

15 在本发明的总体表达中，第一种成分是用作非典型的精神抑制药的化合物。与典型的精神抑制药例如氟哌啶醇相比，非典型的精神抑制药的实质特征是与治疗有关的较少急性的锥体外症状，特别是张力障碍。原型的非典型精神抑制药氯氮平在以下特征上不同于典型的精神抑制药：(1) 对于对典型精神抑制药物无反应的精神分裂症患者的总体精神病理学治疗具有较大的功效；(2) 在在精神分裂症阴性症状的治疗中具有较大的功效；和(3) 与治疗有关的血清催乳激素浓度不经常增加并且增加量较少(Beasley等, Neuropsychopharmacology, 14(2), 111-123, (1996))。非典型的精神抑制药包括、但不限于：

25 奥氮平, 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2, 3-b][1, 5]苯并二吡啶因, 是已知化合物并描述于U. S. 5, 229, 382中, 它适用于治疗精神分裂症、精神分裂症样疾病、急性躁狂、轻度焦虑和精神病。U. S. 5, 229, 382全文引入本文作为参考；

30 氯氮平, 8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯并[b, e][1, 4]苯并二吡啶因, 描述于U. S. 3, 539, 573中, 该专利全文引入本文作为参考。Hanes等在Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988)中描述了氯氮平对精神分裂症的临床治疗功效；

利培酮, 3-[2-[4-(6-氯-1, 2-苯并异噁唑-3-基)哌啶子基]乙基]-2-甲基-6, 7, 8, 9-四氢-4H-吡啶并[1, 2-a]嘧啶-4-酮, 适用

于治疗精神病，并描述于U. S. 4, 804, 663中，该专利全文引入本文作为参考；

舍吲哚，1- (2- [4- [5-氯-1- (4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基] -1-哌啶基] 乙基]咪唑烷-2-酮，描述于U. S. 4, 710, 500中。它在治疗
5 精神分裂症中的应用描述于U. S. 5, 112, 838和5, 238, 945中。U. S. 4, 710, 500、5, 112, 838和5, 238, 945全文引入本文作为参考；

Quetiapine, 5- [2- (4-二苯并[b, f] [1, 4]硫杂吡庚因-11-基-1-哌嗪基) 乙氧基] 乙醇，在U. S. 4, 879, 288中描述了其活性分析，该活性分析证明它适用于治疗精神分裂症，该美国专利全文引入
10 本文作为参考。Quetiapine通常以其(E)-2-丁烯二酸(2:1)盐的形式给药；和

Ziprasidone, 5- [2- [4- (1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基] 乙基] -6-氯-1, 3-二氢-2H-吲哚-2-酮，通常以其盐酸盐一水合物形式给药。该化合物描述于U. S. 4, 831, 031和5, 312, 925中。在U. S.
15 4, 831, 031中描述了其活性分析，该活性分析证明它适用于治疗精神分裂症。U. S. 4, 831, 031和5, 312, 925全文引入本文作为参考。

类似地，当广义地考虑本发明时，第二种成分化合物是用作5-羟色胺再摄取抑制剂、抗惊厥剂或锂的功能化合物。化合物作为SSRI的活性测定目前是标准的药理学分析。Wong等，
20 Neuropsychopharmacology 8, 337-344 (1993)。许多化合物、包括上面讨论的那些化合物具有该活性，并且毋庸置疑，未来会发现更多这样的化合物。在本发明的实践中，将要包括再摄取抑制剂，这些抑制剂如Wong在上文所述的方案中显示出约1000 nM或更低的50%有效浓度。5-羟色胺再摄取抑制剂包括、但不限于：

氟西汀，N-甲基-3-(对三氟甲基苯氧基)-3-苯基丙胺，以盐酸盐和其两种对映体的外消旋混合物的形式出售。U. S. 4, 314, 081是有关该化合物的早期参考文献。Robertson等 (J. Med. Chem. 31, 1412 (1988)) 教导了氟西汀的R和S对映体的分离，并表明其作为5-羟色胺再摄取抑制剂的活性彼此相似。在该文献中，“氟西汀”一词用于表示
30 其任何加成盐或游离碱，并且包括R和S对映体的外消旋混合物或单独的R和S 异构体；

度洛西汀，N-甲基-3- (1-萘氧基) -3- (2-噻吩基) 丙胺，通常

以盐酸盐和(+)对映体的形式给药。在U.S. 4, 956, 388中最先显示了其高效能。“度洛西汀”一词是指该分子的任何酸加成盐或游离碱；

文拉法辛在文献中是已知的，并且在U.S. 4, 761, 501中教导了其合成方法和作为5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的活性。文拉法辛是该专利中的化合物A；

在U.S. 4, 478, 836中公开了米那普仑(N, N-二乙基-2-氨基甲基-1-苯基环丙烷甲酰胺)，米那普仑的制备记载于其实施例4中。该专利描述了作为抗抑郁剂的该化合物。Moret等在Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985)中描述了该化合物作为5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的药理学活性；

西酞普兰，1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1, 3-二氢-5-异苯并咪唑甲腈，作为5-羟色胺再摄取抑制剂描述于U.S. 4, 136, 193中。Christensen等在Eur. J. Pharmacol. 41, 153 (1977)中公开了其药理学，并且有关其在抑郁中的临床效力的报道可见于Dufour等的Int. Clin. Psychopharmacol. 2, 225 (1987)和Timmerman等的报道(出处同上, 239)；

氟伏沙明，5-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)-苯基]-1-戊酮 0-(2-氨基乙基)脞，公开于U.S. 4, 085, 225中。有关该药物的科学文章公开于以下文献中：Claassen等，Brit. J. Pharmacol. 60, 505 (1977)；和De Wilde等，J. Affective Disord. 4, 249 (1982)；和Benfield等，Drugs 32, 313 (1986)；

帕罗西汀，反式(-)-3-[(1, 3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)吡啶，可见于U.S. 3, 912, 743和4, 007, 196。有关该药物活性的报道是：Lassen，Eur. J. Pharmacol. 47, 351 (1978)；Hassan等，Brit. J. Clin. Pharmacol. 19, 705 (1985)；Laursen等，Acta Psychiat. Scand. 71, 249 (1985)；和Battegay等，Neuropsychobiology 13, 31 (1985)；

舍曲林，(1S-顺式)-4-(3, 4-二氟苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-N-甲基-1-萘基胺盐酸盐，是以抗抑郁剂出售的5-羟色胺再摄取抑制剂。该药物公开于U.S. 4, 536, 518中；

用作第二种成分的抗惊厥药包括、但不限于卡马西平、丙戊酸、拉莫三嗪、加巴喷丁和托吡酯；

卡马西平，5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-甲酰胺是用于三叉神经痛的市售抗惊厥药和止痛剂；U. S. 2, 948, 718 (该专利全文引入本文作为参考)公开了卡马西平及使用方法；

5 丙戊酸，2-丙基戊酸或二丙基乙酸是公知的镇癫痫剂，它在胃肠道中分离成丙戊酸离子；各种可药用盐公开于U. S. 4, 699, 927中。

拉莫三嗪，6-(2, 3-二氯苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-二胺是镇癫痫药物，该药物在患癫痫症成年人部分癫痫发作的治疗中起附加的治疗作用。拉莫三嗪及其应用公开于U. S. 4, 486, 354中，该专利全文引入本文作为参考；

10 加巴喷丁，1-(氨基甲基)环己烷乙酸是抗惊厥药，该药物在患癫痫症成年人有或无继发性泛化的部分癫痫发作的治疗中起附加的治疗作用。加巴喷丁及其使用方法描述于U. S. 4, 024, 175和4, 087, 544中，该专利全文引入本文作为参考；

15 托吡酯，2, 3:4, 5-二-O- (1-亚异丙基)-3-D-吡喃果糖氨基磺酸盐是镇癫痫剂，用于治疗有或无继发性泛化的顽固性部分癫痫发作并公开于U. S. 4, 513, 006中，该专利全文引入本文作为参考；和

锂，优选碳酸锂，用于治疗躁狂性抑郁疾病的躁狂发作。

上述提及的所有与本发明所用化合物有关的美国专利均引入本文作为参考。

20 应该理解，尽管优选使用单一的非典型精神抑制药作为第一种组分化合物，但是如果必需或需要，也可以使用两种或多种非典型精神抑制药作为第一种组分。同样地，尽管优选使用单一的5-羟色胺再摄取抑制剂作为第二种组分化合物，但是如果必需或需要，也可以使用两种或多种5-羟色胺再摄取抑制剂作为第二种组分。

25 尽管第一种和第二种组分化合物的所有组合均是有用的和有价值的，但是某些组合是特别有价值 and 优选的，例如：

奥氮平/氟西汀

奥氮平/文拉法辛

奥氮平/西酞普兰

30 奥氮平/氟伏沙明

奥氮平/帕罗西汀

奥氮平/舍曲林

- 奥氮平/米那普仑
 奥氮平/度洛西汀
 氯氮平/氟西汀
 利培酮/氟西汀
 5 舍吡哌/氟西汀
 quetiapine/氟西汀
 ziprasidone/氟西汀

通常，用奥氮平作为第一种组分的组合和治疗方法是优选的。此外，用氟西汀作为第二种组分的组合和治疗方法是优选的。特别优选的是用奥氮平作为第一种组分和用氟西汀作为第二种组分的组合和治疗方法。

特别优选的是，当第一种组分是奥氮平时，它将是具有如下列晶面间距所示的典型的x-射线粉末衍射图谱的II型奥氮平多晶：

	d
15	10.2689
	8.577
	7.4721
	7.125
	6.1459
20	6.071
	5.4849
	5.2181
	5.1251
	4.9874
25	4.7665
	4.7158
	4.4787
	4.3307
	4.2294
30	4.141
	3.9873
	3.7206

	3.5645
	3.5366
	3.3828
	3.2516
5	3.134
	3.0848
	3.0638
	3.0111
	2.8739
10	2.8102
	2.7217
	2.6432
	2.6007

II型奥氮平的x-射线衍射图谱的典型实例如下所示，其中d表示
15 晶面间距并且 I/I_1 表示典型相对强度：

	d	I/I_1
	10.2689	100.00
	8.577	7.96
	7.4721	1.41
20	7.125	6.50
	6.1459	3.12
	6.071	5.12
	5.4849	0.52
	5.2181	6.86
25	5.1251	2.47
	4.9874	7.41
	4.7665	4.03
	4.7158	6.80
	4.4787	14.72
30	4.3307	1.48
	4.2294	23.19
	4.141	11.28

	3.9873	9.01
	3.7206	14.04
	3.5645	2.27
	3.5366	4.85
5	3.3828	3.47
	3.2516	1.25
	3.134	0.81
	3.0848	0.45
	3.0638	1.34
10	3.0111	3.51
	2.8739	0.79
	2.8102	1.47
	2.7217	0.20
	2.6432	1.26
15	2.6007	0.77

此处所列出的x-射线衍射图谱是用具有 $\lambda = 1.541$ 埃波长的铜K α 放射源的Siemens D5000 x-射线粉末衍射仪测得的。

还优选的是，将II型奥氮平多晶以基本上纯的II型奥氮平多晶给药。

20 本文所用术语“基本上纯的”是指其中I型少于约5%、优选少于约2%、更优选少于约1%的II型。再者，“基本上纯的”II型含有少于约0.5%的相关物质，其中“相关物质”是指不希望的化学杂质或残留的溶剂或水。具体地说，“基本上纯的”II型应含有少于约0.05%的乙腈、更优选含有少于约0.005%的乙腈。此外，本发明的多晶应该含有少于
25 0.5%的结合水。

通过'382专利教导的方法可获得的多晶定义为I型并具有基本上如下所示的典型x-射线粉末衍射图谱，该图谱是用Siemens D5000 x-射线粉末衍射仪获得的，其中d表示晶面间距：

	d
30	9.9463
	8.5579
	8.2445

	6.8862
	6.3787
	6.2439
	5.5895
5	5.3055
	4.9815
	4.8333
	4.7255
	4.6286
10	4.533
	4.4624
	4.2915
	4.2346
	4.0855
15	3.8254
	3.7489
	3.6983
	3.5817
	3.5064
20	3.3392
	3.2806
	3.2138
	3.1118
	3.0507
25	2.948
	2.8172
	2.7589
	2.6597
	2.6336
30	2.5956

I型的x-射线衍射图谱的典型实例如下所示，其中d表示晶面间距，并且 I/I_1 表示典型的相对强度：

	d	I/I ₁
	9.9463	100.00
	8.5579	15.18
	8.2445	1.96
5	6.8862	14.73
	6.3787	4.25
	6.2439	5.21
	5.5895	1.10
	5.3055	0.95
10	4.9815	6.14
	4.8333	68.37
	4.7255	21.88
	4.6286	3.82
	4.533	17.83
15	4.4624	5.02
	4.2915	9.19
	4.2346	18.88
	4.0855	17.29
	3.8254	6.49
20	3.7489	10.64
	3.6983	14.65
	3.5817	3.04
	3.5064	9.23
	3.3392	4.67
25	3.2806	1.96
	3.2138	2.52
	3.1118	4.81
	3.0507	1.96
	2.948	2.40
30	2.8172	2.89
	2.7589	2.27
	2.6597	1.86

2.6336	1.10
2.5956	1.73

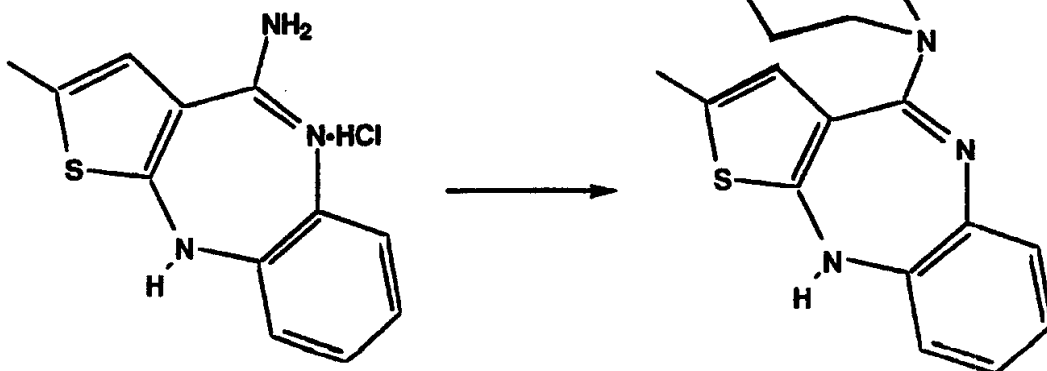
5 x-射线粉末衍射是用波长 $\lambda = 1.541$ 埃的铜 K_{α} 放射源测得的。在标有“d”的一栏中晶面间距以埃表示。典型相对强度列在标有 I/I_1 的一栏中。

尽管优选II型奥氮平，但是应该理解，除非另外指明，本文所用术语“奥氮平”包括所有溶剂化物和多晶。

制备1

技术级奥氮平

10



中间体1

向合适的三颈烧瓶中加入下列成分：

二甲基亚砜（分析级）：	6倍体积
中间体1	75克
N-甲基哌嗪（试剂）	6当量

15 可以用本领域专业人员已知的方法制备中间体1。例如按照上述参考文献'382专利的教导制备中间体1。

20 向表面下通入氮气以除去反应过程中形成的氨。在 120°C 加热反应物并使反应始终保持在该温度。然后通过HPLC监测反应直至剩下5%中间体1未反应。反应完全后，使该混合物缓缓冷却至 20°C （约2小时）。然后将反应混合物转入合适的三颈圆底烧瓶和水浴中。在搅拌下，向该溶液中加入10倍体积的试剂级甲醇，并在 20°C 搅拌反应物30分钟。用约30分钟，缓缓加入3倍体积的水。使反应浆液缓缓冷却至0

- 5℃，并搅拌30分钟。将产物过滤，湿的滤饼用冷却的甲醇洗涤。将湿的滤饼在45℃真空干燥过夜。产品被鉴定为技术级奥氮平。

产率：76.7%；效能：98.1%。

制备2

5

II型奥氮平多晶

将270 g技术级2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2, 3-b][1, 5]苯并二吡啶因悬浮在无水乙酸乙酯(2.7 L)中。将该混合物加热至76℃并在76℃保持30分钟。然后将该混合物冷却至25℃。采用真空过滤分离所得产物。采用x-射线粉末分析法鉴定该产物为II型。

10

产量：197 g。

上述II型的制备方法提供了效能≥ 97%、总相关物质< 0.5%、并且分离收率> 73%的极好的可药用产品。

15

本领域专业人员应该理解，本发明所用的多数或所有化合物均能成盐，并且通常使用药物的盐的形式，这是因为它们比游离碱更易结晶和纯化。在所有情况下，上述药物以盐的形式应用将包括在本说明书中，并且通常是优选的，而且所有这些化合物的可药用盐均包括在其名称中。

20

用于本发明的许多化合物是胺，因此它们可以与许多无机酸和有机酸反应形成可药用酸加成盐。由于本发明的某些游离胺在室温通常为油状，因此优选将这些游离胺转化为其易于处理和给药的可药用酸加成盐，因为后者在室温通常是固体的。通常用于形成所述盐的酸是无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸等，以及有机酸例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸等。因此所述可药用盐的实例是硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1, 4-二酸盐、己炔-1, 6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、b-羟基丁酸盐、乙醇酸

25

30

舍曲林： 约20至约500mg， 每天一次； 优选约50至约200 mg，
每天一次；

锂： 约600至2100 mg/天； 优选1200 mg/天；

卡马西平： 约200至1200 mg/天； 优选400 mg/天；

5 丙戊酸： 约250至2500 mg/天； 优选1000 mg/天；

拉莫三嗪： 约50至600 mg/天， 分1-2次剂量给药； 优选200
至400mg； 最优选200 mg；

加巴喷丁： 约300至3600 mg/天， 分2-3次剂量给药； 优选300
至1800 mg/天； 最优选900 mg/天；

10 托吡酯： 约200至600 mg/天， 分2次剂量给药； 最优选400 mg/
天。

更通常的是， 根据上述指导的精神， 可以通过选择第一种和第二种
成分化合物的剂量产生本发明的联合治疗药物。

奥氮平/氟西汀优选的比例以重量计包括：

15	1/5	奥氮平/氟西汀
	6/25	
	12.5/25	
	25/50	
	17.5/50	
20	25/75	

25 本发明的附加 (adjunctive) 治疗是通过以任何能同时在体内提
供有效量化合物的方式施用第一种成分和第二种成分实现的。所有参
与的化合物均是可口服给药的、并且通常以口服方式给药，因此该附
加联合药物优选口服给药。它们可以以单一剂型同时给药，或者分别
给药。

30 但是，口服给药并非唯一的给药途径、甚至并非是唯一优选的
给药途径。例如，对于那些对口服药物健忘或任性的患者来说，透皮
给药是非常可取的。一种药物可以经一种途径给药，例如口服，而其
他的药物则可以根据具体情况，通过透皮、经皮、静脉内、肌内、鼻
内或直肠内途径给药。给药途径可以以任何方式改变，但是受药物的
性质和患者及护理人员的便利限制。

该附加联合药物可以以单一药物组合物施用，因此含有所述两类

化合物的药物组合物是本发明的重要实施方式。该组合物可以是任何可药用的物理形式，但是特别优选便于口服的药物组合物。该附加药物组合物含有有效量的各化合物，该有效量与所施用化合物的日剂量有关。每一附加剂量单位可以含有所有化合物的日剂量，或者可以含有日剂量的一部分例如1/3剂量。或者，每一剂量单位可以含有一种化合物的整个剂量以及其他化合物的部分剂量。在这种情况下，患者每日服用一个结合剂量单位以及一个或多个仅含其他化合物的剂量单位。在每一剂量单位中每种药物的含量取决于选择用于治疗的药物的特性，以及其他因素例如进行附加治疗的适应征。

除了本发明的联合形式之外，附加药物组合物的惰性成分和制剂方式是常规的。在此可以采用药学科学中使用的常用制剂方法。可以使用所有通常类型的组合物，包括片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、非胃肠溶液、鼻内喷雾剂或粉末、锭剂、栓剂、透皮贴剂和悬浮液。通常，根据所需剂量和所用组合物的类型，组合物含有占总量约0.5%至约50%的化合物。但是，化合物的含量最好定义为有效量，即为需要该治疗的患者提供所需剂量的每一化合物的量。附加联合药物的活性并不取决于组合物的性质，因此对组合物的选择和配制仅仅是从方便和经济的角度出发。可以将任何组合配制成任何所需形式的组合物。下面将通过某些典型的制剂对不同的组合物进行一些讨论。

20 胶囊是通过将化合物与适宜的稀释剂混合并将适当量的混合物装填在胶囊中进行制备。常用的稀释剂包括惰性粉末状物质例如各种不同类型的淀粉、纤维素粉末，特别是结晶纤维素和微晶纤维素，糖例如果糖、甘露糖醇和蔗糖、谷物面粉和类似的可食粉末。

片剂是通过直接压制、湿法造粒或干法造粒制备的。在其配方中通常掺有稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及化合物。典型的稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐如氯化钠和糖粉。还可以使用粉末状的纤维素衍生物。典型的片剂粘合剂是例如淀粉、明胶和糖如乳糖、果糖和葡萄糖等物质。天然的和合成的胶也是可用的，包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以用作粘
30 合剂。

润滑剂是片剂所必需的，目的是防止片和冲压机粘在模中。润滑

剂选自光滑的固体例如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。

片剂崩解剂是遇湿膨胀以将片剂打破并释放出化合物的物质。崩解剂包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻胶 (algins) 和胶。尤其是，可以使用例如玉米和土豆淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、天然海绵粉、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑橘属果树浆和羧甲基纤维素以及十二烷基硫酸钠。

肠溶制剂常常用来保护活性成分不受胃中强酸性成分影响。该制剂是通过用不溶于酸性环境、而溶于碱性环境的聚合物膜包衣固体剂型制成的。聚合物膜的实例是乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素。优选将度洛西汀和含度洛西汀的联合药物配制成肠溶组合物，更优选将其配制成肠溶丸剂。

优选的度洛西汀肠溶制剂是丸剂，其中含有 a) 由度洛西汀和可药用赋形剂组成的芯； b) 任选的隔离层； c) 含有乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS) 和可药用赋形剂的肠溶层； d) 任选的末道涂饰层 (finishing layer)。在 U.S. 5, 508, 276 中描述了该肠溶制剂，该专利全文引入本文作为参考。

片剂通常用糖作为矫味剂和密封剂进行包衣。还可以采用目前已经确立的方法，通过在制剂中使用大量令人愉悦的物质例如甘露糖醇将所述化合物配制成咀嚼片。象速溶片这样的制剂目前也是经常使用的，其目的是确保患者消费这种剂型，并且避免令某些患者困扰的吞咽固体药物的困难。

当需要以栓剂的形式施用该联合药物时，可以使用常规的基质。可可油是惯用的栓剂基质，可以向其中加入蜡对其进行改性、以略微提高其熔点。普遍使用的还有可与水混溶的栓剂基质，包括特别是不同分子量的聚乙二醇。

近来透皮贴剂变得普及起来。通常，透皮贴剂含有树脂质的组合物，药物溶解或部分溶解于其中，该贴剂是通过保护组合物的膜与皮肤保持接触。在该领域近来已经出现了许多专利。也可以使用其他更复杂的贴剂组合物，特别是那些膜上具有无数孔的贴剂，药物通过这些孔以渗透的方式释放出来。

下面的典型制剂是提供给药学家以满足其兴趣和信息的需要。

制剂 1

用下列成分制备硬明胶胶囊：

	<u>含量</u> (毫克/粒胶囊)
奥氮平	25 mg
氟西汀, 外消旋, 盐酸盐	20
干淀粉	150
硬脂酸镁	<u>10</u>
总计	210 mg

5

制剂 2

用下列成分制备片剂：

	<u>含量</u> (毫克/片)
奥氮平	10
氟西汀, 外消旋, 盐酸盐	10
微晶纤维素	275
雾化二氧化硅	10
硬脂酸	<u>5</u>
总计	310mg

将各组分混合并压制成每片重465 mg的片。

制剂 3

制备含有以下成分的气溶胶溶液：

	<u>重量</u>
利培酮	5 mg
(+)-度洛西汀盐酸盐	10
乙醇	25.75
抛射剂 22 (氯二氟甲烷)	<u>60.00</u>
总计	100.75 mg

10

将活性化合物与乙醇混合，并将该混合物加至一部分抛射剂22中，冷却至-30℃，并转入填充装置中。然后将所需量加入不锈钢容

器中，并用剩余的抛射剂稀释。然后给容器装上阀。

制剂 4

如下制备每片含80 mg活性成分的片剂：

舍咧啉	60 mg
(+)-度洛西汀盐酸盐	20 mg
淀粉	30 mg
微晶纤维素	20 mg
聚乙烯吡咯烷酮（10%水溶液）	4 mg
羧甲基淀粉钠	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
滑石	<u>1 mg</u>
总计	140 mg

- 5 将活性成分、淀粉和纤维素过45目U. S. 筛并充分混合。将含有聚乙烯吡咯烷酮的水溶液与所得粉末混合，然后将该混合物过14目U. S. 筛。将所形成的颗粒在50℃干燥，过18目U. S. 筛。使羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石预先过60目U. S. 筛，然后加至上述颗粒中，混合后在压片机上压片，得到每片重170 mg的片。

制剂 5

- 10 如下制备每粒含130 mg活性成分的胶囊：

Quetiapine	70 mg
盐酸氟西汀，外消旋	30 mg
淀粉	39 mg
微晶纤维素	39 mg
硬脂酸镁	<u>2 mg</u>
总计	180 mg

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，过45目U. S. 筛，并以250 mg的量填充到硬明胶胶囊中。

制剂 6

- 15 如下制备每粒含45 mg活性成分的栓剂：

Ziprasidone	75 mg
(+)-盐酸度洛西汀	5 mg

饱和脂肪酸甘油酯	2,000 mg
总计	2,080 mg

将活性成分过60目U.S.筛，并悬浮在预先用最少必需热量熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将该混合物注入标量为2 g容量的栓剂模子中，并使其冷却。

制剂 7

5 如下制备每5 ml剂量含70 mg活性成分的悬浮液：

奥氮平	20 mg
舍曲林	100 mg
羧甲基纤维素钠	50 mg
糖浆	1.25 ml
苯甲酸溶液	0.10 ml
矫味剂	适量
着色剂	适量
纯化水至总量	5 ml

将活性成分过45目U.S.筛，并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合，以形成均匀的糊。用一部分水稀释苯甲酸溶液、矫味剂和着色剂，并在搅拌下加至上述糊中。然后加入足量的水以达到所需的体积。

制剂 8

10 如下制备静脉用制剂：

奥氮平	20 mg
帕罗西汀	25 mg
等渗盐水	1,000 ml

一元胺的微透析分析

15 在水合氯醛/戊巴比妥 (170和36 mg/kg, 腹膜内注射, 在30%丙二醇、14%乙醇中)麻醉下,通过手术在重270-300克的Sprague-Dawley大鼠(Harlan或Charles River)中植入微透析探针 (Perry和Fuller, 在施用氟西汀和L-5-羟色氨酸后氟西汀对大鼠下丘脑中5-羟色胺和多巴胺浓度的影响 (Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan), Life Sci., 50, 1683-90 (1992)). 用David Kopf stereotaxic仪

器，在下丘脑单侧植入探针，植入部位是协调喙-1.5 mm，旁侧-1.3 mm，和腹侧-9.0 mm (Paxinos和Watson, 1986)。经48小时恢复期后，将大鼠置于装有液体旋转系统的大塑料转筒中(自由活动动物的CMA/120系统, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN)。以
5 1.0 ml/分钟的速度通过探针灌注过滤的人工脑脊髓液(CSF) (150 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.7 mM CaCl₂, 和0.9 mM MgCl₂)。输出透析液的管子装在具有20 ml回路的tenport HPLC阀上。在每30分钟取样期结束时，将回路中收集的透析液注射到分析柱上(Spherisorb 3 m ODS2, 2X150 mm, Keystone Scientific)。

10 用于测量一元胺的方法如Perry和Fuller所述(1992)。简言之，对20毫升回路中收集的透析液进行5-HT、NE和DA的分析。将20 ml注射液上含有流动相的柱，该流动相可将NE、DA和5-HT分开：75 mM乙酸钾、0.5 mM乙二胺四乙酸、1.4 mM辛磺酸钠和8%甲醇，pH 4.9。用流量可编程的泵传输胺柱的流动相，初始流速0.2 ml/分钟，在5分钟
15 时增至0.3 ml/分钟，然后在26分钟时降回至0.2 ml/分钟，总的跑柱时间为30分钟。采用流量程序设计，以使5-HT在25分钟内洗脱。将胺柱的电化学检测器(EG&G, Model 400)设置为电位400 mV，灵敏度0.2 nA/V。在给药前至少90分钟测量基础水平。用过滤的去离子水(体积0.25-0.3 ml)制备以所需剂量给药的药物。

20 临床实验

本发明化合物在治疗双相性精神障碍中的适用性可以由以下所述的研究得到支持。

临床观察：

25 设计双盲多中心临床实验以评价非典型精神抑制药与SSRI例如氟西汀联合治疗双相性精神障碍、双相性抑郁或单相性抑郁中的安全性和功效。患者随机接受非典型精神抑制药例如奥氮平、SSRI例如氟西汀或非典型精神抑制药加SSRI。

30 在一项研究中，对28位诊断患有对抗治疗的大抑郁患者进行为期8周的双盲实验，这些患者随机接受下列三种方案之一的治疗：(1) 氟西汀 (20-60 mg/天)和安慰剂；(2) 奥氮平 (5-20 mg/天)和安慰剂；或(3) 氟西汀加奥氮平 (分别为20-60 mg/天和5-20 mg/天)。然后采用HAMD-21 (Hamilton M. Journal of Neurology, Neurosurgery &

Psychiatry. 1960, 23:56-62, 和Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. British Journal of Social and Clinical Psychology. 1967; 6:278-296), Montgomery-Asberg 抑郁等级评分 (Depression Rating Scale) (MADRS) (Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry. 1979;134:382-389), 和临床综合印象 (Clinical Global Impression, CGI) - 抑郁严重程度等级评分 (Guy, W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 修订版, US Dept of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD. 1976) 监测治疗的效果。奥氮平加氟西汀一组在HAMD-21总体评分上比任何一个单一治疗组具有较大的改进。采用CGI评分法得到了相似的结果。

奥氮平加氟西汀的抗抑郁作用在治疗开始的7天中是明显的。这一作用明显早于仅用5-羟色胺再摄取抑制剂单一治疗所观察到的情况, 而且没有精神抑制药与5-羟色胺再摄取抑制剂明显的相互不利反应的迹象。