

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
A61K 31/445

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99811374.3

[43]公开日 2001 年 10 月 31 日

[11]公开号 CN 1320036A

[22]申请日 1999.7.23 [21]申请号 99811374.3
[30]优先权
[32]1998.7.28 [33]US [31]09/123,892
[86]国际申请 PCT/US99/16736 1999.7.23
[87]国际公布 WO00/06165 英 2000.2.10
[85]进入国家阶段日期 2001.3.26
[71]申请人 塞普拉科有限公司
地址 美国马萨诸塞州
[72]发明人 J·R·麦库罗 J·P·杰鲁斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 治疗胃 - 食管返流性疾病的方法和组合
物

[57]摘要

公开利用去甲西沙必利旋光纯(+)异构体组合物和方法。令人惊奇地发现该化合物为治疗中枢神经系统病症的有效药物。此外还发现化合物(+)去甲西沙必利为有效的止吐剂。最后,去甲西沙必利(+)异构体还避免某些副作用和某些不利的药物相互作用。该化合物还用于治疗胃肠道运动性机能障碍、胃 - 食管返流性疾病、消化不良、胃轻瘫、肠道假性梗阻。它具有促动力作用。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种治疗或预防由人胃肠运动性障碍引起的病症的方法，它包括对所述人类患者给予有效治疗剂量的基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐。
5
2. 权利要求 1 的方法，其中所述病症是胃-食管返流性疾病。
3. 权利要求 1 的方法，其中所述病症是消化不良。
4. 权利要求 1 的方法，其中所述病症是胃轻瘫。
5. 权利要求 1 的方法，其中所述病症是便秘。
- 10 6. 权利要求 1 的方法，其中所述病症是肠道假性梗阻。
7. 权利要求 1 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利口服给予。
8. 权利要求 7 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利以片剂给予。
9. 权利要求 1 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利经胃肠外给予。
15
10. 权利要求 1 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利或其药物学上可接受的盐的量为每天约 0.5 mg-500 mg。
11. 权利要求 10 的方法，其中所述量为每天约 1 mg-250 mg。
12. 权利要求 11 的方法，其中所述量为每天约 5 mg-100 mg。
- 20 13. 权利要求 10 的方法，其中所述量以每天 1 至 4 次的单位剂量给予。
14. 权利要求 1 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐的量至少为去甲西沙必利总重量的约 90% (重量)。
15. 一种对人体产生促动力作用以治疗所述患者胃-食管返流性
25 疾病的方法，它包括对所述患者给予有效治疗剂量的基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐。
16. 权利要求 15 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利以片剂、胶囊或液体悬浮剂经胃肠外或口服给予。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述给予的 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐的量为每天约 0.5 mg-500 mg。
18. 权利要求 17 的方法，其中所给予的量为每天约 1 mg-250 mg。
19. 权利要求 18 的方法，其中所给予的量为每天约 5 mg-100 mg。
- 5 20. 权利要求 16 的方法，其中所述量以每天 1-4 次的分剂量给予。
21. 权利要求 15 的方法，其中所述 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐的量至少约为去甲西沙必利总重量的 90% (重量)。
22. 权利要求 15 的方法，其中所述基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐用药学上可接受的载体给予。
- 10 23. 权利要求 15 的方法，其中所述基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐用药学上可接受的载体给予。
- 15 24. 一种适合给予人类个体的药用组合物，它包括基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药学上可接受的盐；以及药学上可接受的载体或赋形剂。

说明书

治疗胃-食管返流性疾病的方法和组合物

5 本申请是1997年8月5日提交的第08/905,941号申请的部分继续申请，后一申请是1996年7月19日提交的第08/684,753号申请、现为美国专利5,739,151的一个分案。

1. 发明领域

10 本发明涉及治疗中枢神经系统（“CNS”）病症、呕吐及与胃肠运动性机能障碍相关病症的方法和组合物。另一方面，本发明涉及西沙必利的代谢物和此类代谢物的旋光异构体。

2. 发明背景

15 2.1. 立体关系和药物作用

许多有机化合物以旋光体存在，即它们具有旋转平面偏振光平面的功能。在描述旋光化合物时，用前缀D和L或R和S表示关于其手性中心的分子绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用来设定化合物对平面偏振光的旋转标志，(-)或l是指该化合物为左旋。前缀(+)或d表示该化合物为右旋。这些称为立体异构体的化合物，对于给定的化学结构，除它们互为镜象之外是完全相同的。特定的立体异构体也可指作对映异构体，并且此类异构体的混合物常称为对映异构体或外消旋混合物。

20

在制药领域立体化学纯度是重要的，在此许多最常处方的药物具有手性。 β -肾上腺素阻断剂心得安提供了一个恰当的例子，其中已知S-对映异构体效能为R-对映异构体的100倍。然而在制药领域效能不是唯一受关注的。

25

2.2 药理作用

美国专利第 4,962,115、5,057,525 号 和第 5,137,896 号(总称为“Van Daele”)公开了 N-(3-羟基-4 piperidenyl)苯甲酰胺, 包括西沙必利。据说这些化合物刺激胃肠系统的运动性。Van Daele 阐述了可分别通过传统方法分别获得这些化合物的顺式和反式非对映外消旋物, 而且该顺式和反式非对映外消旋物可进一步分离为它们的旋光异构体。

西沙必利是称为苯甲酰胺衍生物的一类化合物中的一种。(见: Schapira 等, *Acta Gastroenterolog. Belg.* LIII: 446-457, 1990)。作为一类物质, 这些苯甲酰胺衍生物具有几种显著的药理作用。苯甲酰胺衍生物的显著药理学活性是由于它们对受神经递质 5-羟色胺调节的神经元系统的作用。5-羟色胺的作用及由此苯甲酰胺衍生物的药理作用多年来已在各种疾病中广泛提及(见 Phillis, J.W., “The Pharmacology of Synapses”, Pergamon 出版社, 第 43 专题, 1970; Frazer, A 等, 药理学和治疗学年度综述 30: 307-348, 1990)。因此, 研究集中于定位 5-羟色胺的生成和贮存部位及人体中 5-羟色胺受体的部位, 以便确定这些位点与各种疾病状态或状况的关系。

在这方面, 已发现 5-羟色胺生成和贮存的主要部位是胃肠粘膜的肠嗜铬细胞。还发现如在腹泻时 5-羟色胺通过刺激肠道平滑肌、加速肠道运输及减少吸收时间, 对肠运动性具有很强的刺激作用。该刺激作用还与恶心和呕吐相关。

因其对胃肠道中 5-羟色胺神经元系统的调节作用, 许多苯甲酰胺衍生物通常是有效的止吐剂并通常在癌症的放疗或化疗期间用来控制呕吐, 尤其是当使用高度催吐性化合物如顺铂时(见: Costall 等, *Neuropharmacology* 26: 1321-1326, 1987)。该作用几乎肯定是所述化合物具有在特定作用位点如 5HT₃-受体, 阻断 5-羟色胺(5HT)作用的结果, 5HT₃-受体在科学文献中经典地称作 5-羟色胺 M-受体(见: Clarke 等, *Trends in Pharmacological Sciences* 10: 385-386, 1989)。化疗和放疗可能通过 5-羟色胺从胃肠道中受损的肠嗜铬细胞的释放引起恶心或

呕吐。神经递质 5-羟色胺的释放同时刺激传入迷走神经纤维(由此启动呕吐反射)和大脑 postrema 区域化学受体触发区的 5-羟色胺受体。苯甲酰胺衍生物此作用的解剖位置以及此作用是否是中枢(CNS)的、外周的或两者相结合作用仍未解决(见: Barnes 等, *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 586-588, 1988)。

苯甲酰胺衍生物的第二个显著作用在于增强从食管至近端小肠的胃肠平滑肌活动, 从而加速食管及小肠的传输以及促进胃排空并提高食管下部括约肌张力(见: Decktor 等, *Eur. J. Pharmacol.* 147: 313-316, 1988)。虽然苯甲酰胺衍生物本身不是胆碱能受体激动剂, 前面提及的平滑肌作用可被毒蕈碱受体阻断剂如阿托品或神经元传递抑制剂如阻断钠通道的河豚毒素类阻断(见 Fernandez and Massingham, *Life Sci.* 36: 1-14, 1985)。对 5-羟色胺在小肠中的收缩作用已有类似的阻断活性报道 (见 Craig and Clarke, *Brit. J. Pharmacol.* 96: 第 247 页, 1989)。苯甲酰胺衍生物对平滑肌的主要作用认为是对位于肠壁肠肌层丛中间神经元的称作 5HT₄ 受体的一类 5-羟色胺受体的激动剂作用的结果 (见 Clarke 等, *Trends in Pharmacological Sciences* 10: 385-286, 1989 和 Dumuis 等, *N. S. Arch. Pharmacol.* 340: 403-410, 1989)。这些受体的激活随后促进乙酰胆碱从靠近平滑肌纤维周围的副交感神经末梢释放。在平滑肌膜上乙酰胆碱与其受体的结合才是肌肉收缩的真正触发器。

西沙必利除了缺乏多巴胺受体阻断活性 (见: Reyntjens 等, *Curr. Therap. Res.* 36: 1045-1046, 1984) 和促进结肠以及胃肠道上部的运动性(见: Milo, *Curr. Therap. Res.* 36: 1053-1062, 1984) 之外具有与甲氧氯普胺相类似的性质。然而对结肠的作用可能没有被阿托品完全阻断并且至少部分为药物的直接作用 (见: Schuurkes 等, *J. Pharmacol Exp. Ther.* 234: 775-783, 1985)。使用培养的小鼠胚胎丘神经元并以 cAMP 的生成作为设定 5HT₄ 活性的端点, 外消旋西沙必利的 EC₅₀ 浓度为 7×10^{-8} M (见: Dumuis 等, *N. S. Arch. Pharmacol.* 340: 403-410, 1989)。这类药物不影响胃酸的分泌并对结肠运动性具有不同的影响

(见 Reyntjens 等, *Curr. Therap. Res.* 36: 1045-1046, 1984 和 Milo, *Curr. Therap. Res.* 36: 1053-1062, 1984).

外消旋西沙必利主要用来治疗胃-食管返流性疾病, 它以胃内容物回流入食管为特点。西沙必利只能作为旋光异构体的 1: 1 外消旋混合物使用, 称为对映异构体, 即称作“Prepulsid”的顺式 (+) 和反式 (-) 西沙必利的混合物。

西沙必利进入中枢神经系统并结合至 5HT₄ 受体表明, 西沙必利可能具有中枢作用。正如 Dumuis 等在 *N.S. Arch. Pharmacol.* 340: 403-410, 1989 中所示, 西沙必利是 5HT₄ 受体的有效配体, 并且这些受体位于中枢神经系统的几个区域。对 5-羟色胺能系统的调节可能具有多种行为影响。

因为西沙必利作为促动力剂的活性, 西沙必利还可用于治疗消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻以及肠道假性梗阻。

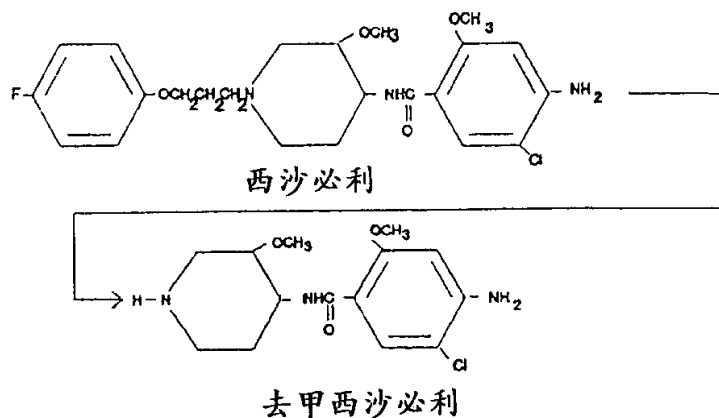
消化不良是以消化能力或消化机能受损为特点的病症, 它可作为原发性胃肠机能障碍的症状或作为由其它病症如阑尾炎、胆囊紊乱或营养不良的并发症而引起。胃轻瘫是由胃运动异常或作为如糖尿病、进行性系统硬化症、神经性厌食或肌强直性营养失调等疾病的并发症而引起的胃麻痹。便秘是由各种病症如肠肌张力缺乏或肠痉挛导致的以排便次数少或排便困难为特点的病症。术后肠梗阻是由于术后肌张力受损所致的肠道梗阻。肠道假性梗阻是以便秘、绞痛及呕吐为特点的病症, 但没有物理性梗阻的证据。

将外消旋西沙必利与另一种治疗药物同时使用引起肝脏对西沙必利代谢的抑制问题。例如, 酮康唑通过抑制西沙必利的代谢性清除并导致其稳态血浆水平增加 8 倍, 从而对西沙必利动力学具有显著影响。(见: Lavrijsen, K. 等, “CYP3A4 在西沙必利于人肝脏微粒体体外代谢中的作用, 西沙必利与同时给予的药物在活体外与活体内相互作用”, 药代动力学和药物代谢室, Janssen Research Foundation, Beerse, 比利时)。外消旋西沙必利与另一种治疗药物的相互作用还可能增强心

血管的副作用如心脏中毒。这种加强作用发生于存在患者体内的其它药物妨碍外消旋西沙必利的代谢时，由此使外消旋西沙必利在体内蓄积。这些相互作用是使用西沙必利明显的缺点；尤其是因为外消旋西沙必利经常在另一种治疗药物使用之前、使用期间或随后使用。

5 另外，已发现给人使用西沙必利引起的副作用包括心动过速、中枢神经系统（“CNS”）影响、心脏收缩压增加、与其它药物的相互作用、腹泻、腹部绞痛及心脏抑制。而且据报道，静脉内给予外消旋西沙必利显示另外的口服外消旋西沙必利后所没有的副作用的发生（见 Stacher 等，*Digestive Diseases and Sciences* 32 (11): 1223-1230 (1987)）。

10 人口服西沙必利后几乎完全吸收，但由于经肝脏快速首过代谢，母化合物的生物利用率只有 40-50%（见：Van Peer 等，胃肠运动性疾病的治疗进展：西沙必利的作用。*Proceedings of a Symposium in Frankfurt.*, 1986 年 11 月。Johnson A. G. 和 Lux, G. 编辑，Excerpta Medica, Amsterdam, 第 23-29 页 (1988)）。西沙必利 90% 以上剂量的代谢主要通过哌啶氮的氧化 N-脱烷基化作用或通过发生在 4-氟苯氧基或苯甲酰胺环的芳香族羟基化作用。正是已代谢的西沙必利的哌啶苯甲酰胺部分被鉴定为去甲西沙必利。（见 Meuldermans, W. 等，*Drug Metab. Dispos.* 16 (3) : 410-419, 1988 和 Meuldermans, W. 等，*Drug Metab. Dispos.* 16 (3) : 403-409, 1988）。据认为，西沙必利到去甲西沙必利的代谢如下：



去甲西沙必利是主要的尿中代谢产物，占服药 72 小时后人尿液中发现药物的 50-80%。(见: Meuldermans, W. 等, *Drug Metab. Dispos.* 16 (3): 410-419, 1988)。所见的西沙必利作用持续时间短可能经常与口服化合物后不稳定的药理作用有关。

5 因此发现没有上述缺点而具有西沙必利优势的化合物将是特别理想的。

3. 发明概要

10 本发明涉及用于治疗 CNS 病症的含旋光纯 (+) 去甲西沙必利物质的新的组合物。已进一步发现在实现这种治疗的同时，显著减轻给予外消旋西沙必利的相关副作用，这些副作用包括但不限于腹泻、腹部绞痛、心脏抑制以及血压和心率的升高。

15 还发现旋光纯 (+) 去甲西沙必利是有效的止吐剂，在癌症治疗中用作辅助治疗以减轻放疗或化疗所致的恶心和呕吐。另外，在显著减少上述与外消旋西沙必利的给予相关的副作用的同时，旋光纯 (+) 去甲西沙必利可用于治疗呕吐。

20 还发现这些含旋光纯 (+) 去甲西沙必利物质的新的组合物用于治疗胃-食管返流性疾病及其它可能与 (+) 去甲西沙必利作为促动力剂的活性相关的病症如消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻及肠道假性梗阻。另外，旋光纯 (+) 去甲西沙必利可用于治疗这类病症，同时明显减少上述与外消旋西沙必利的给予相关的副作用。

25 因此，本发明包括对所述患者给予旋光纯 (+) 去甲西沙必利治疗上述病症患者的方法。本发明还包括证实与投药方式无关的提高相对于外消旋西沙必利的生物利用率的方法和组合物。而且本发明还包括这样的治疗人类疾病的方法和组合物：通过意外地受益于能同时给予旋光纯 (+) 去甲西沙必利和另一种治疗药物而没有通常与同时给予西沙必利和另一种治疗药物相关的抑制作用如不利的药物相互作用。

已发现在治疗上述疾病状态时使用旋光纯 (+) 去甲西沙必利优于使用外消旋西沙必利或外消旋去甲西沙必利。

4. 本发明的详细描述

5 本发明涉及含旋光纯 (+) 去甲西沙必利物质的新的组合物。这些组合物具有治疗呕吐的活性。另外，这些含旋光纯 (+) 去甲西沙必利物质的新的组合物可用于治疗其它可能与 (+) 去甲西沙必利作为促动力剂的活性相关的病症，包括但不限于消化不良、胃轻瘫、便秘及肠道假性梗阻。而且在大量减少或避免与外消旋西沙必利的给予
10 相关的副作用同时，旋光纯 (+) 去甲西沙必利可用于治疗这些病症。

而且，本发明包括使用基本上不含其 (-) 异构体的 (+) 去甲西沙必利治疗中枢神经系统 (“CNS”) 病症，包括例如但不限于抑郁症、躁狂症、双相性情感障碍、焦虑及恐慌症。还公开了通过对需要这种
15 治疗的人给予基本上不含其 (-) 异构体的去甲西沙必利 (+) 异构体治疗人类上述病症的方法，同时大量减少与西沙必利相关的副作用，包括但不限于腹泻、腹部绞痛、心脏抑制以及血压和心率的升高。另外，根据本发明旋光纯 (+) 去甲西沙必利可用于治疗 CNS 病症，同时基本上避免或减少与用来治疗 CNS 病症的药物如苯并二氮草类相关的副作用。进一步公开了通过同时给予旋光纯 (+) 去甲西沙必利
20 和另一种治疗药物治疗人类的各种疾病的方法，同时意外地避免与给予西沙必利和治疗药物相关的副作用。

这些组合物和方法的活性化合物是西沙必利代谢衍生物的旋光纯异构体，该代谢衍生物描述于 Meuldermans, W. 等, *Drug Metab. Dispos.* 16 (3) : 410-419, 1988 和 Meuldermans, W. 等, *Drug Metab. Dispos.* 16 (3) : 403-409, 1988。
25

在化学上，当前公开的组合物和方法中的活性化合物是顺式-4-氨基-5-氯-N- [1- [3- (4-氟苯氧基) 丙基] -3 甲氧基-4-哌啶基] -2-甲氧基

苯甲酰胺（以下称作“西沙必利”）的代谢衍生物的（+）异构体，称作4-氨基-5-氯-N-（3-甲氧基-4-哌啶基）-2-甲氧基苯甲酰胺，以下称作“（+）去甲西沙必利”。术语“去甲西沙必利的（+）异构体”及尤其是术语“（+）去甲西沙必利”包括旋光纯和基本旋光纯（+）去甲西沙必利。同样，本文所用术语“外消旋西沙必利”、“外消旋去甲西沙必利”或“西沙必利外消旋混合物”或“去甲西沙必利外消旋混合物”指顺式非对映外消旋物。

本发明包括治疗人类 CNS 病症的方法，以及治疗人类 CNS 病症同时明显减少与外消旋西沙必利的给予相关副作用的伴发倾向的方法，它包括给予需这种治疗的患者有效治疗量的基本上不含其（-）立体异构体的（+）去甲西沙必利或其药物学上可接受的盐。尤其是（+）去甲西沙必利能用于治疗各种 CNS 病症，包括但不限于（1）认知障碍如 Alzheimer 病、老年性痴呆；（2）行为障碍如精神分裂症、躁狂症、强迫症以及神经作用物质使用性病症；（3）心境障碍如抑郁症、双相情感障碍、焦虑及恐慌症；（4）自主性功能控制障碍如过度紧张和睡眠紊乱；及（5）神经精神病如 Gilles de la Tourette 综合症及 Huntington 病。这些及其它相关病症在本领域已广为人知；因此根据本发明公开内容，可用按照本发明的（+）去甲西沙必利治疗其它何种相关病症对于技术人员将是显而易见的。

在一最佳实施方案中，（+）去甲西沙必利用于治疗心境障碍如抑郁症、双相情感障碍、焦虑和恐慌症以及行为障碍如精神分裂症、躁狂症，而更优选心境障碍。

本发明还包括治疗人类 CNS 病症患者的药物组合物，该组合物包括基本上不含其（-）立体异构体的有效治疗量的（+）去甲西沙必利或其药物学可接受的盐。

此外本发明包括在人体达到止吐效果的方法，它包括对需要此种止吐治疗的人给予基本上不含其（-）立体异构体的有效治疗剂量的（+）去甲西沙必利或其药物学可接受的盐。

另外本发明包括治疗需止吐治疗的人的止吐组合物，它包括基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药物学可接受的盐。

5 本发明的另一方面包括治疗人体胃肠运动性机能障碍引起的病症的方法，它包括对需治疗胃肠运动性机能障碍的人类患者给予基本上不含其 (-) 立体异构体的有效治疗剂量的 (+) 去甲西沙必利或其药物学可接受的盐。由人体胃肠运动机能障碍引起的病症包括但不限于胃-食管返流性疾病、消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻以及肠道假性梗阻。

10 而且本发明包括治疗人类胃肠运动性机能障碍性病症的药用组合物，它包括基本上不含其 (-) 立体异构体的 (+) 去甲西沙必利或其药物学可接受的盐。

此外，如上所述，这些新的组合物可用于治疗各种病症，同时明显减少给予外消旋西沙必利引起的副作用。这些新的组合物可任选包含如下所述药物学可接受的载体、赋形剂或它们的组合物。

15 生物利用率的提高可获得比外消旋西沙必利或外消旋去甲西沙必利更有效的药效学形式及对所治疗疾病的更有效处理。例如，因为给药次数可以减少，给予 (+) 去甲西沙必利可达到对疾病更有效的处理。这将给诸如患者睡眠时的通宵治疗带来便利。同样，当对癌症患者预防性地或作为呕吐治疗使用 (+) 去甲西沙必利时，较少的给药次数可能是有益的。

20 本发明还包括降低由于共同使用西沙必利与另外的治疗药物而加强的心血管副作用。外消旋西沙必利与其它治疗药物之间可能存在相互作用。例如干扰外消旋西沙必利代谢的疗法引起西沙必利在体内蓄积。这种蓄积能引起或促进与外消旋西沙必利相关的已知心血管副作用如心脏毒性。因此这类疗法或者是与外消旋西沙必利同时给药或者是在其前或其后相继给药的形式都能引起或促进外消旋西沙必利的副作用。意外地发现使用 (+) 去甲西沙必利减少这些副作用。相信

(+) 去甲西沙必利减少了外消旋去甲西沙必利而发生的不利的药物相互作用，从而间接减少了副反应以及外消旋西沙必利本身的副作用。因此 (+) 去甲西沙必利能与如酮康唑这样的药物同时使用，而不引起或增加外消旋西沙必利的心血管副作用，已知酮康唑是一种抑制代谢西沙必利的细胞色素 P450 系统的药物。

因此本发明包括治疗上述人类病症的方法，它包括对人类患者给予 (a) 基本上不含其 (-) 立体异构体的有效治疗剂量的 (+) 去甲西沙必利或其药物学可接受的盐；以及 (b) 另一种治疗药物。给予西沙必利和另一种治疗药物伴随的抑制性共同给药问题能够通过与所述治疗药物联合给予旋光纯 (+) 去甲西沙必利克服。因此当与其它药物一起给予 (+) 去甲西沙必利时医生不必担心外消旋西沙必利的心脏毒性副作用。

与 (+) 去甲西沙必利联合使用或在用 (+) 去甲西沙必利治疗期间可使用的其它治疗药物包括但不限于抗真菌、抗病毒、抗细菌、抗肿瘤或抗组胺药物或选择性 5-羟色胺吸收抑制剂。抗真菌药物实例包括但不限于酮康唑、伊曲康唑和两性霉素 B。抗细菌药物实例包括但不限于替马沙星、洛美沙星、头孢羟氨苄及红霉素。抗病毒药物实例包括但不限于利巴韦林、利福平、AZT、DDI、阿昔洛韦及更昔洛韦。抗肿瘤药物实例包括但不限于阿霉素和顺铂。其它可与 (+) 去甲西沙必利共同给予的药物包括但不限于地高辛、安定、乙醇、醋硝香豆素、氟西汀、雷尼替丁、扑热息痛、特非那定、阿司咪唑、普萘洛尔及其它已知抑制细胞色素 P450 系统的药物。

使用基本旋光纯或旋光纯 (+) 去甲西沙必利异构体导致更确切的剂量相关的功效定义、副作用的减少及相应改善的治疗指数。这一利用还允许同时用旋光纯 (+) 去甲西沙必利和另一种治疗药物治疗人类各种病症。

术语“副作用”包括但不限于胃肠病症如腹泻、腹部绞痛及腹胀；疲倦、头痛、心脏抑制、收缩压升高、心率增加、神经和 CNS 作用以

及西沙必利与其它通过细胞色素 P450 系统抑制西沙必利代谢的药物相互作用所导致的副作用，这些药物包括但不限于酮康唑、地高辛、安定、乙醇、醋硝香豆素、甲氟咪呱、雷尼替丁、扑热息痛、氟西汀、特非那定、阿司咪唑和普萘洛尔。

5 本文使用的术语“基本上不含其 (-) 立体异构体”是指该组合物包含至少约 90% (重量)(+) 去甲西沙必利及约 10% (重量)或更少的 (-) 去甲西沙必利。在更优选的实施方案中，术语“基本上不含 (-) 立体异构体”是指该组合物按重量包含至少约 95% (+) 去甲西沙必利及约 5%或更少的 (-) 去甲西沙必利。在最优选实施方案中，本文使用的
10 术语“基本上不含其 (-) 立体异构体”是指该组合物按重量包含约 99% 的 (+) 去甲西沙必利。这些百分率是基于所述组合物中去甲西沙必利的总量。上述含量术语包括术语“基本旋光纯的去甲西沙必利 (+) 异构体”或“基本旋光纯 (+) 去甲西沙必利”和“旋光纯去甲西沙必利 (+) 异构体”以及“旋光纯 (+) 去甲西沙必利”。

15 本文使用的术语“产生止吐作用”和“止吐疗法”是指缓解或预防自然发生或与引发呕吐的癌症放疗或化疗相关的恶心和呕吐症状。

 本文使用的术语“治疗胃肠运动机能障碍引起的病症”是指治疗与该病症相关的症状或病症，它包括但不限于胃-食管返流性疾病、消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻及肠道假性梗阻。

20 本文使用的术语“促动力”是指促进胃肠道蠕动，从而促进食物穿过胃肠道。

 本文使用的术语“胃-食管返流性疾病”是指以胃内容物返流入食管为特点的病症。

25 本文使用的术语“消化不良”是指以消化能力或机能的损害为特点的病症，它可作为原发性胃肠机能障碍的症状或作为其它病症如阑尾炎、胆囊紊乱或营养不良所致并发症而引起。

 本文使用的术语“胃轻瘫”是指由胃运动异常或作为某些疾病如糖尿病、进行性系统性硬化症、神经性厌食症或肌紧张性营养不良的

并发症而引起的胃麻痹。

本文使用的术语“便秘”是指由某些病症如肠肌张力缺乏或肠痉挛所引起的排便次数少或排便困难为特点的病症。

5 本文使用的术语“术后肠梗阻”是指由于术后肌张力破坏引起的肠梗阻。

本文使用的术语“肠道假性梗阻”是指以便秘、绞痛及呕吐为特点的病症，但没有物理性梗阻的迹象。

本文使用的术语“共同给予”是指或者同时、一并或者没有特别的时间限制的相继给予两种治疗药物，由此两种药物同时存在体内。

10 西沙必利的外消旋混合物可通过 1983 年 4 月 13 日公开的欧洲专利申请第 0,076,530 A2 号、美国专利第 4,962,115 号、第 5,057,525 号和第 5,137,896 号以及 Van Daele 等, *Drug Development Res.* 8: 225-232 (1986) 中所述的方法合成，所述文献的公开内容通过引用结合到本文中。西沙必利代谢为去甲西沙必利描述于 Meuldermans, W. 等, *Drug Metab. Dispos.* 16 (3) : 410-419, 1988 和 Meuldermans, W. 等, *Drug Metab. Dispos.* 16 (3) : 403-409, 1988, 所述文献的公开内容通过引用结合到本文中。去甲西沙必利能够按照标准有机化学技术从已知的市售起始原料合成。本领域技术人员能通过 EP 0,076,530 A2 和 Van Daele 的美国专利第 5,137,896 号方法合成西沙必利或去甲西沙必利。

20 去甲西沙必利 (+) 异构体可使用传统方法如从旋光活性拆解酸通过对映异构体的拆分从它的外消旋混合物获得。例如见“Enantiomers, Racemates and Resolutions”，J. Jacques, A. Collet 和 S.H. Wilen 著, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet 和 J. Jacques, *Tetrahedron*, 33, 2725 (1977); “Stereochemistry of Carbon Compounds”, E. L. Eliel 著 (Mcgraw-Hill, NY, 1962) 及 S.H. Wilen, 第 25 268 页, “拆解剂和光学拆分表” (E. L. Eliel 编辑, Notre Dame 大学出版社, Notre Dame, IN, 1972)。

本文所述疾病和/或病症的急性或慢性治疗中预防或治疗剂量

(+) 去甲西沙必利的大小将随所治病症的严重性及用药途径而不同。该剂量及或许用药频度还将依年龄、体重及患者的个体反应而不同。本领域的技术人员适当考虑这些因素后能够迅速地选择恰当的剂量方案。总之，对于本文所述病症 (+) 去甲西沙必利以单剂量或分剂量的总日剂量范围为约 0.5 mg-500 mg。优选日剂量范围应在单剂量或分剂量约 1 mg-250 mg 之间，而最优选日剂量范围应在单剂量或分剂量约 5 mg-100 mg 之间，最好以每日 1-4 次给予所述剂量。

在治疗所述患者时，治疗应从较低剂量开始，约 5 mg-10 mg，再依据患者的综合反应增加到约达 50 mg 或更高剂量。还建议儿童和超过 65 岁的患者以及肾脏或肝脏功能障碍的患者，开始接受低剂量，然后基于个人反应和血液水平作调节。在某些对本领域的技术人员显而易见的情况下使用这些范围之外的剂量可能是必需的。此外，注意临床医师或治疗医生将结合个体患者的反应掌握怎样和何时中断、调节或终止治疗。

可使用任何适当的给药途径以便给患者提供有效剂量的去甲西沙必利。例如可采取口服、直肠、胃肠外 (皮下、肌肉内、静脉内)、经皮等给药形式。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、悬浮剂、溶液、胶囊、软弹性明胶胶囊、贴片等。

本发明的药用组合物包括作为活性成分的 (+) 去甲西沙必利或其药物学上可接受的盐，并且可还包含药物学上可接受的载体以及任选的其它治疗成分。

术语“药物学上可接受的盐”或“其药物学上可接受的盐”指从药物学上可接受的无毒的酸或碱包括无机酸和碱以及有机酸和碱制备的盐。因为本发明所述化合物是碱性的，可从药物学可接受的无毒酸制备盐。适合于本发明化合物的药物学可接受的酸加成盐包括醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙烯磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、杏仁酸盐、甲磺酸盐、粘液酸盐、硝

酸盐、扑酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。最好的酸加成盐是氯化物和硫酸盐。在最佳实施方案中，(+) 去甲西沙必利作为游离碱给药。

5 本发明的组合物包括如悬浮液、溶液和酞剂、气雾剂组合物；或如淀粉、糖、微晶体纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等这样的载体，对于口服固体制剂（如散剂、胶囊及片剂），口服固体制剂优选于口服液体制剂。优选口服固体制剂是胶囊。最优选口服固体制剂是片剂。

10 适合口服的本发明的药用组合物可以以分开的药物单位剂型提供，如胶囊、扁囊剂、软弹性明胶胶囊或片剂或气雾剂，每一种含有预定量的活性成份，它为水性液体、非水性液体、水包油乳化剂或油包水液体乳化剂中的粉或颗粒或溶液或悬浮液。这种组合物可用任何药剂学方法制备，但所有方法都包括将活性成分与包括一种或多种必需成分的载体混合的步骤。一般来说，所述组合物的制备是将该活性成分与液体载体或细分的固体载体或这两者均匀一致地混合，然后如果必要，将该产物成形为所需形式。

20 例如，可通过任选与一种或多种附加成分一起压片或模压制备片剂。可通过在适当的机器压缩任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂相混合的自由流动形式如粉或颗粒的活性成分制备压缩片剂。模压片剂可在适当的机器通过模压用惰性液体稀释剂润湿的粉末化化合物的混合物制备。每个单位剂量形式如一个药片或软弹性明胶胶囊最好包含约 0.5 mg-250 mg 活性成分，并且优选约 1 mg-100 mg 活性成分，更优选约 5 mg-50 mg 活性成分。所述片剂、扁囊剂或胶囊单位剂量形式可配制成含几种剂量之一如约 5 mg、约 10 mg 或约 25 mg 活性成分。

25 因其使用方便，片剂和胶囊剂为最具优势的口服剂量单位形式，在这种情况下采用固体药物载体。如果需要，通过标准的水成或非水成技术可对片剂进行包衣，并且可使用本领域熟知的技术配制成控释

制剂。

本发明的药用组合物可通过使用本领域众所周知的传统方法（如见 Ebert, *Pharm. Tech.*, 1(5) : 44-50 (1977)）配制成软弹性明胶胶囊单位剂量形式。软弹性明胶胶囊具有比硬明胶胶囊壳略厚的软的、球形、明胶壳，其中通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化明胶。该胶囊壳的硬度可通过改变明胶类型及塑化剂和水的量而改变。所述软明胶壳可包含防腐剂以防止霉菌的生长，如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。所述活性成分可溶解或悬于液体溶媒或载体，如植物油或矿物油，二元醇类如聚乙二醇和丙二醇，甘油三酯，表面活性剂如聚山梨酯或它们的组合物。

除上面所提出的普通剂型外，本发明所述化合物还可通过如美国专利第 3,845,770 号；第 3,916,899 号；第 3,536,809 号；第 3,598,123 号和第 4,008,719 号中所述的控释方法和/或递送装置投药，它们的公开内容通过引用结合到本文中。

通过参照以下实施例详细描述本发明的化合物和组合物的制备及其功用，本发明得到进一步明确。在不背离本发明的目的和利益的情况下可对材料和方法进行许多修改，这对那些本领域内的技术人员而言，将是显而易见的。

5. 实施例

5.1. 实施例 1

止吐作用

旋光纯和外消旋西沙必利及去甲西沙必利作为止吐剂的相对活性是通过对白鼬的药理学研究确定的。对这些化合物的评价是基于它们在止吐检测中的相对效能。

从 Triple F 农场 (Sayre, PA) 购买雄性白鼬 (已阉割(castrated)、descended, 1.0-2.0 kg)。每笼 4 只，12 小时循环照明并随意进食 Ralston Purina Cat Chow。在动物设施中最少 24 小时的环境适应后，每只白鼬

在非禁食情况下用于分析。

5 **白鼬准备** 每只白鼬置于麻醉室以 5% 异氟烷-O₂ 混合物麻醉 2-5 分钟。用排气管在真空下清除麻醉气体。将这些动物移出并称重。用止血带和带有 25 G 针的 1ml 结核菌素注射器将所研究化合物或溶媒注射入前爪背侧静脉 (头侧), 同时该动物用小鼻锥管递送 5% 异氟烷-氧而保持麻醉状态。给每个前爪剃毛以便寻找静脉。麻醉恢复时间为 5-8 分钟。

10 **药物制备** 从市面获得吗啡硫酸盐 (15 mg/kg) 并于每次分析前用生理盐水稀释至 1 mg/ml。称取顺铂散装粉末并溶解于加热至 75℃ 的生理盐水中制成 5 mg/ml 的溶液 (置 90 mg 于闪烁瓶中并加以适量 18 ml 盐水)。将溶液用搅拌棒搅拌并保存于 40℃ 恒温箱中直到注射。溶液为清澈的浅黄色。所研究的化合物如果是水溶性的, 就在室温下溶解于生理盐水中 (10 mg 碱/10 ml) 以制成所述碱的 1 mg/ml 溶液。对于 3.0 mg/kg 和 10.0 mg/kg 剂量, 制备 5 mg/ml 的溶液。对于 0.001 mg/kg 剂量, 制备 0.01 mg/ml 的溶液。

15 **分析** 吗啡致吐模型: 实验包括将所研究化合物的每种剂量给予 5 只白鼬并以一只白鼬作溶媒对照 (即盐水)。在零时静脉注射所研究化合物或盐水 (0.5 ml)。5 分钟后将 0.3 mg/kg 吗啡硫酸盐皮下注射入颈背部。吗啡注射后 30 分钟期间作观察记录。顺铂模型: 在零时给每只麻醉白鼬静脉注射 10 mg/kg 顺铂。30 分钟后给 6 只为一组 (对照 = 1; 试验 = 5) 的白鼬注射生理盐水 (0.5 ml) 或所研究化合物。在 4 小时期间内作观察记录。

25 在两种分析中所研究化合物的起始剂量为 1.0 mg/kg。剂量按半对数增量增加或减少。尽可能至少检测 3 种剂量, 结果吗啡引起呕吐或顺铂引起呕吐的百分率降低是一种剂量为 70% 或更多, 一种剂量约为 50% 以及一种剂量低于 50%。利用这三种剂量和作用获得 ED₅₀ 值。

实验观察和数据收集 以有机玻璃门和升高的笼底部对容纳 6 只白鼬笼的笼架作了改造以便于观察, 并将白鼬分别置于笼中。在所

研究药物注射 (吗啡模型) 开始后 30 分钟内记录呕吐发作和干呕的次数及其发生时间。在顺铂注射 (顺铂模型) 开始后 4 小时内记录呕吐发作和干呕的次数及其发生时间。呕吐发作定义为固体或液体胃内容物的排出, 或张嘴而无胃内容物排出的干呕。干呕定义为肋骨腔肌肉的节奏性运动。将 5 只为一组的每组白鼬呕吐和干呕的总次数作平均并按下面公式以与对照值相比呕吐发作减少百分率计算治疗效果:

$$\frac{\# \text{ 发作次数 (盐水)} - \# \text{ 发作次数 (药物)}}{\# \text{ 发作次数 (盐水)}} \times 100$$

使用平均 % 保护数据点以利用概率分析和 RS-1 统计软件包获得 ED 50 值。

5.2. 实施例 2

生物利用率

将单一剂量的试验物质或溶媒或者以单次大剂量用 23 ga 蝶形针在 1 分钟内静脉注射入隐静脉, 或者以单剂量经口管饲给雄性小猎犬。每只狗在静脉注射或口服西沙必利或去甲西沙必利的旋光异构体或外消旋混合物之前及之后 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、9、12 和 24 小时的时间间隔收集 2.0 ml 全血。在给予试验物质之前将狗以吊索束缚固定并在收集 0.083 小时的血液样品后转移至代谢笼中。所有血液样品均在实验当天早上从置于头侧静脉的血管导管中收集。

将血液抽入 3 cc 注射器中。弃掉开始的 1.0-2.0 ml 血液。将随后的 2.0 ml 全血迅速转移至肝素化管中。肝素化管一直保存于冰上直到加入所述血液。将血液加入该管之后, 将管中混合物混合并离心以获得血浆。小心地将血浆轻轻倒出并转移至检测管中, 检测管标有: 动物号、所给予试验物质的剂量、给药途径、给药日期以及血液收集时间。分析前将这些管贮存于-20℃。

使用高效液相色谱法对每个血浆样品中去甲西沙必利的旋光异构体或外消旋体的浓度进行分析。对每种试验物质的两种给药途径绘制血浆浓度与采样时间图。通过比较口服给药途径及静脉给药途径的 $C_{\max}$ 和 AUC 确定每种试验物质的口服生物利用率。计算每种试验物质通过两种途径的 $t_{1/2}$ ，它作为作用持续时间的指标。

5.3 实施例 3

5HT_{1A} 受体活性

使用受体选择和扩增技术 (R-SAT) (Receptor Technologies Inc., Winooski, VT) 确定外消旋去甲西沙必利、西沙必利及其对映异构体对于在 NIH 3T3 细胞中表达的克隆的人 5-羟色胺 5-HT_{1A} 受体亚型的潜在激动剂和/或拮抗剂活性 (Burstein 等, *J. Biol Chem.*, 270 : 3141-3146 (1995) 及 Messier 等, *Pharmacol. Toxicol.*, 76 (5) : 308-311 (1995))。

该分析涉及标记酶即 β -半乳糖苷酶与目的 5-羟色胺受体的共表达。配体刺激表达受体并因而表达标记物的细胞的增殖，配体引起的作用可通过该标记物的分析确定。

将 NIH 3T3 细胞温育、平板接种并用人 5-HT_{1A} 5-羟色胺受体、pSV- β -半乳糖苷酶及鲑鱼精 DNA 转染。1 天后更换培养基，2 天后将经胰酶消化的细胞的各等分试样置于 96 孔板的孔中。在配体存在下培养 5 天后，测量 β -半乳糖苷酶水平。然后清洗细胞并与底物基 *o*-硝基苯基 β -D-吡喃半乳糖甙一起温育。16 小时后，在孔板读取器上于 405 nm 读取该板。每种化合物于 7 种不同浓度 (10、2.5、0.625、0.156、0.039、0.0098 及 0.0024 nM) 检测 3 次活性。

所试验化合物无一种具有人 5-HT_{1A} 5-羟色胺受体激动剂活性。源自所述化合物拮抗剂抑制作用的数据拟合公式：

$$\text{反应} = \frac{\text{最大反应} + (\text{最小反应})}{1 + (\text{配体浓度}/EC_{50})}$$

对于拮抗 2 μ M 浓度 5-HT 的拮抗剂活性，使用 KaleidaGraph 非线性最

小平方分析计算 IC_{50} 值 (抑制 50% 特异性结合所需浓度), 其结果见表 1 和 2。

5HT₂ 受体活性

5 使用受体选择和扩增技术 (R-SAT) (Receptor Technologies Inc., Winooski, VT) 确定外消旋去甲西沙必利、西沙必利及其对映异构体对于在 NIH 3T3 细胞中表达的克隆的人 5-羟色胺 5-HT₂ 受体亚型的潜在激动剂和/或拮抗剂活性 (Burstein 等, *J. Biol. chem.*, 270 : 3141-3146 (1995) 及 Messier 等, *Pharmacol. Toxicol.*, 76 (5) : 308-311 (1995))。

10 该分析包括标记酶 β -半乳糖苷酶与有关的 5-羟色胺受体的共表达。配体刺激表达受体从而表达该标记物的细胞的增殖。配体所引起的作用可通过该标记物的分析确定。

15 将 NIH 3T3 细胞温育、平板接种并用人 5-HT₂ 5-羟色胺受体、pSV- β -半乳糖苷酶及鲑鱼精 DNA 转染。1 天后更换培养基, 在 2 天后将经胰酶消化细胞的各等分试样置于 96 孔板的孔中。在配体存在下培养 5 天后, 测量 β -半乳糖苷酶水平。然后清洗细胞并与底物 *o*-硝基苯基 β -D-吡喃半乳糖甙一起温育。16 小时后, 在孔板读取器上于 405 nm 读取该板。每种化合物于 7 种不同浓度 (10、2.5、0.625、0.156、0.039、0.0098 及 0.0024 nM) 检测 3 次活性。

20 没有一种试验化合物具有人 5-HT₂ 5-羟色胺受体激动剂活性。源自所述化合物拮抗剂抑制作用的数据符合公式:

$$\text{反应} = \frac{\text{最大反应} + (\text{最小反应})}{1 + (\text{配体浓度}/EC_{50})}$$

25 对于拮抗 2 μ M 浓度 5-HT 的拮抗剂活性, 使用 KaleidaGraph 非线性最小平方分析计算 IC_{50} 值, 其结果在表 1 和 2 中给出。

表 1

对 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体计算的 IC₅₀ 值 (μM)

化合物	5-HT _{1A}	5-HT ₂
(±) 去甲西沙必利	7.48	2.21
(+) 去甲西沙必利	0.0054	0.38
(-) 去甲西沙必利	1.30	----

表 2

对 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体计算的 IC₅₀ 值 (μM)

化合物	5-HT _{1A}	5-HT ₂
(±) 西沙必利	----	0.26
(+) 西沙必利	----	0.0050
(-) 西沙必利	----	7.08

5.4 实施例 4

5HT₃ 受体结合

检测外消旋去甲西沙必利、外消旋西沙必利及其 (+)-和 (-)-对映异构体对从 N1E-115 细胞获得的 5HT₃ 受体亚型的结合 (Cerep, Celle l' Evescault, France)。

与适当配体温育后, 在真空下将所述制剂经 GF/B 玻璃纤维过滤器迅速过滤并用 Brandel 或 Packard 细胞收集器以冰冷的缓冲液清洗。使用液体闪烁混合物 (Formula 989) 以液体闪烁计数器 (LS 6000, Beckman) 检测结合放射活性。

与所述受体结合的特异性放射性配体定义为在过量未标记配体存在下测定的总结合与非特异性结合之间的差值。结果以在所述化合物存在下获得的对特异性结合的抑制百分率表示。使用 3×10^{-10} 至 10^{-5} M 范围的浓度确定 IC₅₀ 以获得完整竞争曲线并通过非-线性回归分析计算。结果见于下面表 3 和表 4。

5HT₄ 受体

检测外消旋去甲西沙必利、外消旋西沙必利及其 (+)- 和 (-)- 对映异构体对从豚鼠 Striata 获得的 5HT₄ 受体亚型的结合 (Cerep, Celle l' Evescault, France)。

5 与适当配体温育后，在真空下将所述制剂经 GF/B 玻璃纤维过滤器迅速过滤并用 Brandel 或 Packard 细胞收集器以冰冷的缓冲液清洗。使用液体闪烁混合物 (Formula 989) 以液体闪烁计数器 (LS 6000, Beckman) 检测结合放射活性。

10 与所述受体结合的特异性放射性配体定义为在过量未标记配体存在下测定的总结合与非特异性结合之间的差值。结果以在所述化合物存在下获得的特异性结合的抑制百分率表示。使用 3×10^{-10} 至 10^{-5} M 范围的浓度确定 IC₅₀ 以获得完整竞争曲线并通过非-线性回归分析计算。结果见于下面表 3 和表 4。

15

表 3结合至 5-HT₃ 和 5-HT₄ 位点的 IC₅₀ (nM)值

化合物	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₃ /5-HT ₄ 比率
外消旋去甲西沙必利	8.2	686	0.012
(+) 去甲西沙必利	4.5	331	0.014
(-) 去甲西沙必利	30.4	1350	0.023

表 4结合至 5-HT₃ 和 5-HT₄ 位点的 IC₅₀ (nM)值

化合物	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₃ /5-HT ₄ 比率
外消旋西沙必利	365	169	2.2
(+) 西沙必利	310	340	0.9
(-) 西沙必利	2790	199	14.0

20

在 5HT₄ 受体位点的激动剂活性还可利用基于活性化合物增加在组织培养中生长的小鼠胚胎 colliculi 神经元中 cAMP 生成的能力测定来评估 (见: Dumuis 等, *N. S. Arch. Pharmacol.* 340 : 403-410, 1989)。

5

5.5 实施例 5

对心血管作用的测定

10

使用未经麻醉的正常血压或自发性高血压大鼠 (SHR)。在通过适当途径给予所述试验物质之前及之后 1、2 和 4 小时, 在控制温度的环境中间接地记录血压。试验物质为外消旋、(+) 和 (-) 西沙必利和外消旋、(+) 和 (-) 去甲西沙必利。在前述 3 个连续时间点中任何两个时间点的收缩压变化超过 10% (>10) 则认为具有显著性。还研究了心动过速。在同样的正常血压或自发性高血压大鼠, 记录血压后立刻通过心电图记录心率。与治疗前的对照读取值相比心率的增加大于 20% (>20) 被认为具有显著性。

15

使用豚鼠或猪仔可进行类似的研究。

5.6 实施例 6

中枢神经系统作用

20

可使用由 Forster 等, *Drug Development Research*, 11: 97-106 (1987) 所述的方法检测去甲西沙必利和西沙必利外消旋和旋光纯对映异构体对记忆的作用。该技术中, 使用“判别逃避”范例检测药物对小鼠记忆的药理作用。将溶媒治疗和药物治疗指定给各组小鼠, 并训练每只小鼠进入正确的 T-迷宫目标狭道 (arm) 以逃避经仪器基底部传递的 0.8 mA 足部冲击。在该训练期间给予小鼠溶媒或试验化合物。

25

开始对小鼠进行优选试验, 在优选试验中进入两者中任何一个目标狭道都将引起足部冲击的终止, 但在随后所有试验中训练小鼠通过其优选狭道对面的狭道逃避所述冲击。训练小鼠 (“最小限度训练”) 直到达到连续两次正确选择的学习标准。

训练后一周，检测所有小鼠的差别记忆。记忆的量度为正确选择试验的百分率，即所述小鼠进入其没有承受足部冲击的迷宫狭道的试验。对分别给予 (+) 去甲西沙必利、(-) 去甲西沙必利、外消旋去甲西沙必利、(+) 西沙必利、(-) 西沙必利、外消旋西沙必利以及溶媒的各组小鼠比较差别记忆。

可用脑电图分析检测去甲西沙必利或西沙必利外消旋和旋光纯对映异构体对睡眠的作用。制备各组大鼠或狗，在全身麻醉下通过植入颅侧电极记录脑电图，然后在麻醉作用消退后将这些电极与脑电图记录装置相连。连续记录，并用于所述动物睡眠状态的分类。睡眠状态分为或“清醒”、“慢波睡眠”或“REM 睡眠”。比较给予安慰剂、去甲西沙必利异构体或外消旋物或西沙必利异构体或外消旋物后每种睡眠状态的百分率以评价该受试药物的睡眠调节作用。

条件回避反应 (CAR) 的阻断可用来证实外消旋和旋光纯去甲西沙必利或西沙必利治疗精神分裂症症状的功能。这种检测方法采用大鼠，训练这些大鼠在检测开始通过按压杠杆避免足部冲击。通过无害刺激 (光或蜂鸣器) 作为检测开始的信号。在这种方法中充分训练动物使其 90% 以上的时间避免足部冲击。有效治疗精神病的化合物将阻断这种条件回避反应。因此，通过给予受训大鼠固定剂量的试验和参照化合物，然后测定其对条件性回避的相对作用来检测 (-)、(+) 和外消旋去甲西沙必利和西沙必利的作用。

用小鼠尾部悬挂试验 (Steru 等, *Psychopharmacology* 85:367-370, 1985) 检测外消旋和旋光纯西沙必利和去甲西沙必利的抗抑郁活性。给小鼠固定剂量的 (-)、(+) 或外消旋去甲西沙必利或 (-)、(+) 或外消旋西沙必利或参照药物，并将该小鼠从粘至尾部的钩子悬挂于桌面上约 15 cm 处。将该动物的运动记录于多种波动描记器。通常小鼠挣扎几分钟，然后运动的发作被不动期 (“行为的绝望”) 所间断。在标准检测期不动性总持续时间的降低预示该试验化合物的潜在抗抑郁活性。

通过对实验动物例如受训按压杠杆以期获得多种神经活性物质中一种(“自给药物”)的大鼠, 给予试验或参照化合物检测外消旋和旋光纯去甲西沙必利和西沙必利对神经活性物质使用性病症的作用。本研究中采用受训自己服用可卡因、乙醇和吗啡的独立的动物。在确定要求动物为获得所述物质而按压杠杆的次数时使用固定比率或累进比率。在所述标准的自己服用期之前以固定剂量给予 (-)、(+) 和外消旋去甲西沙必利或西沙必利。自己服用次数的降低或杠杆按压/奖赏比率的减少显示该试验化合物具有治疗神经活性物质使用性疾病的功用。

5.7 实施例 7

口服制剂

片剂

配方	每片 mg 数量		
	A	B	C
活性成分			
(+) 去甲西沙必利	5.0	10.0	25.0
乳糖 BP	62.0	57.0	42.0
淀粉 BP	20.0	20.0	20.0
微结晶纤维素	10.0	10.0	10.0
氢化植物油	1.5	1.5	1.5
聚乙烯吡咯烷酮	1.5	1.5	1.5
压片重量	100.0	100.0	100.0

活性成分 (+) 去甲西沙必利经适当筛子过筛, 并与乳糖混合直到形成均匀混合物。加入适量体积的水并将此粉颗粒化。干燥后, 将颗粒过筛并与余下的赋形剂混合。然后将所得颗粒压成所需形状 of 片剂。通过改变活性成分与所述赋形剂的比率或压片重量可制备其它规格的片剂。

根据以上公开内容可对本发明进行各种改进或改变，这对本领域的技术人员可能是显而易见的。当然这种修改是在本发明的思路和范畴内，仅通过所附的权利要求书限定和定义本发明。