

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/195



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/445 A61K 31/38

A61K 31/22 A61K 31/19

A61K 31/165 A61K 31/16

[21] 申请号 02809826.9

[43] 公开日 2004 年 6 月 30 日

[11] 公开号 CN 1509168A

[22] 申请日 2002.5.8 [21] 申请号 02809826.9

[30] 优先权

[32] 2001.5.14 [33] US [31] 09/853,392

[86] 国际申请 PCT/US2002/014344 2002.5.8

[87] 国际公布 WO2002/092071 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.13

[71] 申请人 布鲁克哈文科学协会

地址 美国纽约州

[72] 发明人 史蒂芬·L·笛威

乔纳森·D·布鲁迪

小查尔斯·R·阿西比

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责
任公司

代理人 余 刚

权利要求书 4 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 用于强迫性神经失调(OCD)以及与
强迫性神经失调相关疾病使用 GVG
的新颖治疗方法

[57] 摘要

本发明涉及 γ -乙基- γ 氨基丁酸(GVG)
和其它 GABA 能药剂的应用, 该药剂用于治疗强迫
性神经失调(OCD)和与强迫性神经失调相关疾病、
以及减轻或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经
失调相关疾病有关的行为。

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

1. 一种用于治疗患有强迫性神经失调或与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物的方法，包括：给予所述哺乳动物一种药物组合物，所述药物组合物包括 GVG 或其药用盐、或其对映结构体、或其外消旋混合物，以有效地治疗所述疾病。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述与强迫性神经失调相关疾病选自主要由广泛性焦虑症、病理性或强迫性赌博症、强迫性进食症、躯体畸形症、疑病症、病理性理毛行为症、偷窃癖、纵火癖、注意力缺陷多动综合症、和冲动控制障碍组成的组。
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括 GVG，剂量为约 500mg/天至 5000mg/天。
4. 一种用于减轻或消除患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物的与所述疾病有关行为的方法，包括给予所述哺乳动物一种药物组合物，所述药物组合物包括 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸或其药用盐、或其对映结构体、或其外消旋混合物，以减轻或消除所述行为。
5. 根据权利要求 4 所述的方法，其中所述与强迫性神经失调相关疾病选自主要由广泛性焦虑症、病理性或强迫性赌博症、强迫性进食症、躯体畸形症、疑病症、病理性理毛行为症、偷窃癖、纵火癖、注意力缺陷多动综合症、和冲动控制障碍组成的组。
6. 根据权利要求 4 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括 GVG，剂量为约 500mg/天至 5000mg/天。

7. 一种用于治疗患有强迫性神经失调或与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物的方法,包括给予所述哺乳动物一种可提高所述哺乳动物的中枢神经系统 GABA 水平的组合物。
8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述与强迫性神经失调相关疾病选自主要由广泛性焦虑症、病理性或强迫性赌博症、强迫性进食症、躯体畸形症、疑病症、病理性理毛行为症、偷窃癖、纵火癖、注意力缺陷多动综合症、和冲动控制障碍组成的组。
9. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述组合物选自主要由 GVG、加巴喷丁、丙戊酸、托吡酯、氟柳双胺、酚加宾、 γ -羟基丁酸、替加宾、阿坎酸、十六烷基 GABA,或其药用盐、或其对映结构体、或其外消旋混合物组成的组。
10. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述哺乳动物为人类,并且所述组合物包括 GVG,剂量为约 500mg/天至 5000mg/天。
11. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述哺乳动物为人类,并且所述组合物包括加巴喷丁,剂量为约 600mg/天至 3600mg/天。
12. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述哺乳动物为人类,并且所述组合物包括丙戊酸,剂量为约 500mg/天至 2500mg/天。
13. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述哺乳动物为人类,并且所述组合物包括托吡酯,剂量为约 100mg/天至 1000mg/天。
14. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述哺乳动物为人类,并且所述组合物包括氟柳双胺,剂量为约 1000mg/天至 3000mg/天。
15. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述哺乳动物为人类,并且所述组合物包括酚加宾,剂量为约 700mg/天至 4000mg/天。

16. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括 γ -羟基丁酸，剂量为约 700mg/天至 5000mg/天。
17. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括替加宾，剂量为约 16mg/天至 56mg/天。
18. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括阿坎酸，剂量约为 700mg/天至 3000mg/天。
19. 一种用于减轻或消除患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物的与所述疾病有关行为的方法，包括给予所述哺乳动物一种可提高所述哺乳动物的中枢神经系统 GABA 水平的组合物。
20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述与强迫性神经失调相关疾病选自主要由广泛性焦虑症、病理性或强迫性赌博症、强迫性进食症、躯体畸形症、疑病症、病理性理毛行为症、偷窃癖、纵火癖、注意力缺陷多动综合症、和冲动控制障碍组成的组。
21. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述组合物选自主要由 GVG、加巴喷丁、丙戊酸、托吡酯、氟柳双胺、酚加宾、 γ -羟基丁酸、替加宾、阿坎酸、十六烷基 GABA，或其药用盐、或其对映结构体、或其外消旋混合物组成的组。
22. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括 GVG，剂量为约 500mg/天至 5000mg/天。

23. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括加巴喷丁，剂量为约 600mg/天至 3600mg/天。
24. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括丙戊酸，剂量为约 500mg/天至 2500mg/天。
25. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括托吡酯，剂量为约 100mg/天至 1000mg/天。
26. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括酚加宾，剂量为约 700mg/天至 4000mg/天。
27. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括 γ -羟基丁酸，剂量为约 700mg/天至 5000mg/天。
28. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括替加宾，剂量为约 16mg/天至 56mg/天。
29. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类，并且所述组合物包括阿坎酸，剂量约为 700mg/天至 3000mg/天。

用于强迫性神经失调（OCD）以及与强迫性神经失调相关疾病使用 GVG 的新颖治疗方法

本发明由美国政府在美国能源部和布鲁克哈文科学协会间签署的合同号为 USDOE/OBER:DE-AC02-98CH108866、以及在国立心理健康学院（National Institutes of Mental Health）和布鲁克哈文科学协会间签署的合同号为 NIMH:MH49165 和 NIMH:R2955155 资助。美国政府拥有本发明的一定权利。

本发明的背景技术

本发明涉及 γ -乙烯基- γ 氨基丁酸和其它 GABA 能 (GABAergic) 药剂的应用，该药剂用于减轻或消除与强迫性神经失调 (OCD) 和与强迫性神经失调相关疾病有关的症状。强迫性神经失调影响大部分人口并且可能致残。

已经将强迫性神经失调进行了关联，且可包括一种或多种下列与强迫性神经失调相关疾病：强迫观念性行为、强迫性行为、广泛性焦虑症 (GAD)、病理性赌博、强迫性暴食症、躯体畸形症 (BDD)、疑病症、病理性理毛行为症 (例如咬指甲癖、皮肤贴片、拔毛发癖)、偷窃癖、纵火癖、注意力缺陷多动综合症 (ADHD)、和任何其它的冲动控制障碍。

事实上，许多患有的一种或多种与强迫性神经失调相关疾病的强迫性神经失调的个人可归于一个发现，该发现证实了患有强迫性神经失调或与强迫性神经失调相关疾病的个人在脑中存在类似的化

学失衡和对类似药物治疗的反应。例如，一些研究提出强迫性神经失调涉及眶皮质和脑内基底神经节之间的信号传导。这些脑结构使用化学信使 5-羟色胺。可提高脑内 5-羟色胺的浓度的药物已经用于治疗强迫性神经失调症状以及与强迫性神经失调相关疾病的症状。

在过去，强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病已经采用 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SRIs)，例如，氟米帕明、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、和西酞普兰。这些药剂可提高脑内 5-羟色胺的浓度。

不幸地，用 SRIs 进行治疗的少于 20%的患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的患者已经将其强迫性神经失调行为消除。另外，使用 SRIs 被认为存在大量副作用，包括：神经质、失眠症、不安、恶心、腹泻、重量的增加、和性的问题。

其它的研究已经提出在强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病中的神经化系统的作用是不清楚的，并且强迫性神经失调患者体内的血清素能异常 (serotonergic abnormalities) 可能是间接现象。

已经提出了几种用于治疗强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的方法，每种方法均基于略有不同的系统 (framework)。这些方法之间存在重叠，其表明强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的神经生物学是统一的。开发一种用于强迫性神经失调和所有与强迫性神经失调相关疾病的有效治疗是非常有益的。

因此，就强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的治疗方面而言，仍然存在一种用于提供可减轻或消除有关行为的新方法的需求。

发明简述

针对所述在先技术的需要，本发明提供了一种方法，用于治疗患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物，该方法为给予患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物一有效剂量的包括 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸的药物组合物。

在一个优选具体实施例中，本发明提供一种用于减轻或消除患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的哺乳动物的与强迫性神经失调和强迫性神经失调相关疾病有关的行为。该方法包括给予所哺乳动物一有效剂量的 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (GVG)、或其药用盐、或其对映结构体、或其外消旋混合物，其中有效剂量可减轻或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为。

在另一个本发明的代表性具体实施例中，该方法包括减轻或消除患有强迫性神经失调的哺乳动物的与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为。该方法包括给予该哺乳动物一有效剂量的可提高中枢神经系统 GABA 水平的组合物，其中该有效剂量足以减轻或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为。

作为本发明的结果，减轻或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为的方法基于一种药物组合物，其在患有强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的个人中，对减轻或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为方面极其有效。

本发明的药物组合物可提供针对强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的治疗，其可以良好地耐受且比目前可采取的治疗更有效。

本发明对现有技术的其它改进，通过下文对本发明的优选具体实施例的描述可以更为明了。以下说明不是对本发明的限定，而是仅为提供本发明的优选实施方案。本发明的范围由所附的权利要求提出。

发明详述

本发明提供了一种非常有效的方法，用于治疗哺乳动物强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病、以及减轻或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为。

强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病的有效治疗包括暂时性或永久性地缓解患病的哺乳动物可能患有的疾病。

强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病

在本文中，将强迫性神经失调定义为包括强迫观念行为和强迫性行为。强迫性神经失调相关疾病包括，例如：广泛性焦虑症（GAD）、病理性或强迫性赌博症、强迫性进食症、躯体畸形症（BDD）、疑病症、病理性理毛行为症（即咬指甲癖、皮肤贴片、拔毛发癖）、偷窃癖、纵火癖、注意力缺陷多动综合症（ADHD）、和任何其它的冲动控制障碍。

定义的强迫观念行为包括复发（recurrent）和持续性思维、一再地冲动或想象、以及感觉在个人的控制范围之外。这些思维引起明显的焦虑和苦恼。强迫观念行为可同时伴随诸如恐惧、厌恶、和疑虑这类的不舒服感觉。

通常根据某些标准，定义的强迫性行为包括患有强迫性神经失调的个人一再地进行的行为或强迫行为。强迫行为是响应强迫观念的个人感觉被驱使进行的反复性的行为或心理动作（mental act）。

定义的与广泛性焦虑症 (GAD) 相关的行为包括对不可能发生事件的长期和过度担心。患有 GAD 的个人还可经历许多其它身体和情绪的困难, 包括震颤、肌肉疼痛或酸痛、不安、失眠症、出汗、腹部不适、头晕、注意力集中的问题、急躁、和过敏。

与冲动控制障碍有关的行为包括病理性和强迫性赌博症、纵火癖、偷窃癖、拔毛发癖、和间歇性爆发障碍。患有这些疾病的个人可能患有用于抵抗可能对他们自身或其他人有害的冲动行为的复发性衰竭 (recurrent failure)。

定义的与病理性和强迫性赌博症有关的行为包括用于在一定程度上抵抗赌博的复发性衰竭, 其可导致成年人生活追求的失调 (disruption of major life pursuit)。

定义的与纵火癖有关的行为包括抵抗针对故意放火、对火迷恋、其后果和相关活动 (例如性变态) 以及纵火的冲动的复发性衰竭。

定义的与偷窃癖有关的行为包括抵抗冲动性窃取物品的复发性衰竭。

定义的与间歇爆发性疾病有关的行为包括抵抗财产的冲动性攻击性破坏或其他人的骚扰的复发性衰竭, 其远超过可能被认为对于任何突发事件适宜的范围。

定义的与强迫性暴食症或无节制进食有关的行为包括食品的持续性有意识或无意识思维、以及不顾后果的强迫进食。

γ -乙烷基- γ -氨基丁酸 (GVG)

脑的多巴胺能和阿片样能奖赏通路对于存活是至关重要的, 这是因为它们可提供用于进食、性爱、和生殖欣快的内驱力。这些被

称为‘自然奖赏 (natural rewards)’ 并且涉及伏隔核和脑的额叶中的多巴胺的释放。然而，产生感觉和欣快的多巴胺能的相同释放可由‘非自然奖赏 (unnatural rewards)’ 产生，例如强迫性行为。

中脑边缘多巴胺系统中的多巴胺能神经元，其细胞体存在于腹盖区 (VTA)，主要向伏隔核 (NACC) 处投射，据认为该神经元参与奖赏中枢过程。本发明证实了 γ -氨基丁酸 (GABA) 的药理学使用可以通过调节腹盖区 DA 神经元而影响 NACC 处 DA 水平。

γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (GVG) 是一种选择性的、不可逆的 GABA 转氨酶 (GABA-T) 抑制剂，而后者已知可以增强 GABA 能的抑制。GVG 还引起相关的及长效的细胞外内源性脑 GABA 水平的提高。

GVG 成分为 $C_6H_{11}NO_2$ 或 4-氨基-5-己酸，商品名为 Vigabatrin[®]，由 Hoechst Marion Roussel 生产，并可自美国俄亥俄州辛西那提市 Marion Merrell Dow 购得。GVG 不与任何受体或再摄取复合物结合，但可通过选择性地、不可逆地抑制 GABA 转氨酶 (GABA-T，通常对 GABA 进行分解代谢的酶类) 的活性而提高内源性细胞内 GABA 水平。

此处所指的 GVG 包括外消旋化合物或混合物，其中包括等量的 S (+) - γ -乙烯基- γ -氨基丁酸，和 R (-) - γ -乙烯基- γ -氨基丁酸。GVG 的这一外消旋化合物商品名为 Vigabatrin[®]，由 Hoechst Marion Roussel 生产，并可自美国俄亥俄州辛西那提市 Marion Merrell Dow 购得。

GVG 含有不对称的碳原子，因此能够以对映结构体的形式存在。本发明包含 GVG 的任何对映结构体形式，包括 GVG 的外消旋酸盐或外消旋混合物。在某些情况下，使用某一对映结构体，可能比使用其它对映结构体或外消旋酸盐或外消旋混合物，在即刻发明

的方法中具有更大的优势（即药效更好），并且这种优势可由本领域熟练的技术人员容易地确定。

例如，对映结构体 S (+) - γ -乙烯基- γ -氨基丁酸在提高内源性细胞内 GABA 水平方面比 R (-) - γ -乙烯基- γ -氨基丁酸更有效。

不同对映结构体可由手性起始材料合成，外消旋酸盐也可通过在化学上早已成熟的常规方法加以解析，如非对映盐类的手性层析、分馏结晶等等。

在活体 (*in vivo*) 哺乳类动物中，GVG 或其药用盐可以系统地经胃肠外或肠道途径给药，其中也包括经控释递药系统。例如，GVG 可以很容易地经静脉或经腹腔给药，而后者是较好的给药途径。静脉内或腹腔给药可以通过将 GVG 与一种适宜的药物载体 (vehicle) 或赋形剂相混合而完成，本领域技术人员对此是应知的。

还曾尝试过经口或肠道给药，而诸如片剂、胶囊、药丸、锭剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂 (wafers)、嚼用口胶剂 (chewing gum) 等这类的配方形式都能够用来给予 GVG 或其药用盐。

在本文中所使用的，药用盐包括是那些可形成盐的酸和碱，其本身并不显著提高化合物的毒性。一些适宜的盐的例子包括矿物酸盐，如盐酸、碘氢、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、和硫酸盐，以及有机酸盐，如酒石酸、醋酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、古洛糖酸、琥珀酸、芳基磺酸，如对-甲苯磺酸等有机酸的盐。

在本文中，有效剂量指的是能够达到治疗与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为以及减轻或消除所述行为的特定效果的有效剂量。优选 GVG 的使用剂量只有很小、或者根本没有副作用。

哺乳动物包括，如：人类、狒狒及其它灵长类、以及宠物动物（如狗和猫）、实验动物（如大鼠和小鼠）及家畜（如马、羊、母牛）等。

基于已知的强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病可由细胞外 NACC-DA 的增加引起，而 GABA 可在同一核中抑制 DA 活性，我们已经证实 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (GVG) 可减轻和/或消除与强迫性神经失调和与强迫性神经失调相关疾病有关的行为。

出乎意料地已经发现 GVG 的摄入可改变行为，尤其是与强迫性神经失调和强迫性神经失调相关疾病有关的行为。这一新方法没有用一种直接的 GABA 激动剂来针对 GABA 受体复合物，而是使用了 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (GVG)，利用了可提高内源性 GABA 水平的不可逆酶抑制剂的长效作用，从而避免 GABA 激动剂由于直接作用于受体本身而带来的成瘾性。

尽管在本实施例中使用了 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (GVG)，但是对本领域熟练技术人员应该了解，已知的其它组合物可以加强 GABA 能系统的活性，或者在中枢神经系统中提高细胞外内源性 GABA 水平。

可提高中枢神经系统中的 GABA 水平的其它组合物

可提高中枢神经系统 (CNS) 中的 GABA 水平的组合物包括那些可增强中枢神经系统 GABA 产生或释放的药物。这些药物包括（但不限于）：加巴喷丁、丙戊酸、氟柳双胺、 γ -羟基丁酸、酚加宾、十六烷基 GABA、托吡酯、替加宾、阿坎酸（同型-钙-乙酰牛磺酸）或其药用盐、或其对映结构体、或其外消旋混合物。

本发明包括加巴喷丁、丙戊酸、氟柳双胺、 γ -羟基丁酸、酚加宾、十六烷基 GABA、托吡酯、替加宾、或阿坎酸的任何对映结构体形式，包括其外消旋酸盐或外消旋混合物。

如前所述，在某些情况下，使用某一对映结构体，可能比使用其它对映结构体或外消旋酸盐或外消旋混合物，在即刻发明的方法中具有更大的优势（即药效更好）。这种优势可由本领域熟练技术人员很容易地确定。

本发明所采用的组合物包括 GABA 的前体药物，或者在化学结构中以 GABA 作为组分的药物。在中枢神经系统中，这些前体药物经代谢、酶解、或非酶解的途径生物转化成或切割成 GABA，从而具有药理活性。GABA 前体药物的例子之一便是氟柳双胺，它在通过血脑屏障后，可增加内源性中枢神经系统 GABA 水平。

如前所述， γ -乙烯基- γ -氨基丁酸（GVG）是一种选择性的、不可逆的 GABA 转氨酶（GABA-T）抑制剂，而后者可以增强 GABA 能的抑制。其它可抑制中枢神经系统 GABA 再摄取的组合物也包含在本发明中。GABA 再摄取抑制剂的例子之一便是替加宾。

本发明所使用的方法可用于增强 GABA 能系统的活性，或提高中枢神经系统细胞外内源性 GABA 的水平。在此，增强或提高内源性中枢神经系统 GABA 水平的定义为：在哺乳动物活体内，较之正常水平，能大幅度提高或上调 GABA 水平。优选地，内源性中枢神经系统 GABA 水平能比正常水平升高至少约 10% 至 600%。

剂量

给予哺乳动物的有效 GVG 剂量包括约 10mg/kg/天至约 100mg/kg/天的量，优选从约 25mg/kg/天至约 80mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 500mg/kg/天至约 6g/g/天，更好为从约 1g/天至 4g/天。

给予哺乳动物的有效加巴喷丁剂量包括约 10mg/kg/天至约 40mg/kg/天的量，优选从约 15mg/kg/天至约 30mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 600mg/天至约 3600mg/天，更好为从约 900mg/kg/天至约 2400mg/天。加巴喷丁的商品名为 NEURONTIN[®]，可自美国 Parke-Davis 获得。

给予哺乳动物的有效丙戊酸剂量包括约 10mg/kg/天至约 60mg/kg/天的量，优选从约 15mg/kg/天至约 30mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 750mg/天至约 1750mg/天。丙戊酸商品名为 DEPAKENE[®]，可自美国 Abbott 获得。

给予哺乳动物的有效托吡酯剂量包括约 5mg/kg/天至约 80mg/kg/天的量，优选从约 5mg/kg/天至约 15mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 100mg/天至约 1000mg/天，更好为从约 200mg/kg/天至约 600mg/天。托吡酯商品名为 TOPAMAX[®]，可自美国 McNeil 获得。

给予哺乳动物的有效氟柳双胺剂量包括约 5mg/kg/天至约 15mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 1000mg/天至约 3000mg/天，更好为从约 1500mg/天至约 2500mg/天。氟柳双胺商品名为 GABRENE[®]，可自法国 Synthelabo 获得。氟柳双胺的化学式为 C₁₇H₁₆N₂O₂。

给予哺乳动物的有效酚加宾剂量包括约 5mg/kg/天至约 75mg/kg/天的量，优选从约 15mg/kg/天至约 50mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 700mg/天至 4000mg/天，更好为从约 1000mg/天至 3000mg/天。酚加宾的商品名为 SL79229，可自法国 Synthelabo 获得。酚加宾的化学式为 $C_{17}H_{17}C_{12}NO$ 。

给予哺乳动物的有效 γ -羟基丁酸剂量包括约 5mg/kg/天至约 100mg/kg/天的量，优选从约 10mg/kg/天至约 80mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 700mg/天至约 5000mg/天，更好为从 1000mg/天至 4000mg/天。 γ -羟基丁酸可自 Sigma 化学试剂公司获得。 γ -羟基丁酸的化学式为 $C_4H_7O_3Na$ 。

给予哺乳动物的有效替加宾剂量包括约 2mg/kg/天至约 40mg/kg/天的量，优选从约 5mg/kg/天至约 20mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 16mg/天至约 56mg/天，更好为从约 16mg/天至约 32mg/天。替加宾商品名为 GABATRIL[®]，可自美国 Celphalon 获得。替加宾的化学式为 $C_{20}H_{25}NO_2S_2$ 。

给予哺乳动物的有效阿坎酸剂量包括约 25mg/kg/天至约 400mg/kg/天的量，优选从约 50mg/kg/天至约 200mg/kg/天的量。就人类而言，优选范围为从约 700mg/天至约 3000mg/天，更好为从约 1000mg/天至约 3000mg/天。阿坎酸商品名为 CAMPRAL[®]，可自法国 Merck-Lipha 获得。阿坎酸的化学名称为乙酰基高牛磺酸钙 (calcium acetyl homotaurine)。