[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610137768.9

[43] 公开日 2007 年 3 月 21 日

[11] 公开号 CN 1931153A

[22] 申请日 2006.10.31
[21] 申请号 200610137768.9
[71] 申请人 陈彦方
地址 100096 北京市昌平区德胜门外京昌路回龙观镇北京回龙观医院
[72] 发明人 陈彦方
权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

用于治疗抑郁症及相关病症的包括文拉法辛的药物组合物

[57] 摘要

本发明公开一种用于治疗抑郁症及相关病症的药物组合物，包含有一定量的文拉法辛或其可药用盐或其溶剂合物和一定量的舒必利或其溶剂合物且可以包括一种或多种可药用载体或赋形剂。 所述舒必利的用量和所述文拉法辛的用量使得该组合物的作用优于每种用量的药物单独使用时的加合作用。该药物组合物主要用途在于治疗抑郁症及相关病症和降低常用抗抑郁药的不良反应。

1、一种药物组合物，其特征在于：含有文拉法辛或其可药用盐或其溶剂合物，舒必利或其溶剂合物以及一种或多种可药用载体或赋形剂。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，主要含以下重量份组分：文拉法辛：25－250，舒必利：25－1600。

3、根据权利要求 1，2 所述的药物组合物，所述组分为：文拉法辛或其可药用盐 75mg，舒必利：150mg。

4、权利要求 1 所述的药物组合物，其中的文拉法辛可药用盐包括酸加成的盐，所述的酸例如有盐酸、富马酸、马来酸、柠檬酸或琥珀酸，所提及的这些酸仅作为说明的目的而不用来起限定作用。

5、权利要求 1 所述的药物组合物，其中的文拉法辛的化学结构式为：(R / S)-1-[2-(二甲胺)-1-(4-甲氧苯基)乙基]环已醇；舒必利的化学结构式为：N-[甲基-(1-乙基-2-吡咯烷基)]-2-甲氧基-5-(氨基磺酰基)-苯甲酰胺。

6、根据任一权利要求 1 至 3 所述的药物组合物，该组合物的作用优于组合中每种用量的药物单独使用时产生的作用。

7、任一按照权利要求 1 至 3 所述的药物组合物在生产制备治疗各种抑郁症和降低常用抗抑郁药不良反应的药物方面的应用。

8、任一按照权利要求 1 至 3 所述的药物组合物在生产制备具有改善功效的亲精神活性的药剂中的用途。

9、一种包含用于给予计量的单位剂量的用具的患者用药包，该患者用药包包括文拉法辛和舒必利以及帮助使用权利要求 1 至 3 的联合用药物的用具。

用于治疗抑郁症及相关病症的包括文拉法辛的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种药物组合物，具体涉及一种用于治疗抑郁症及相关病症的包括文拉法辛的药物组合物。

背景技术

诸如抑郁症和焦虑这样的中枢神经系统病症是影响所有年龄段人的疾病。尽管存在许多治疗这些疾病的药物，但是目前可得到的治疗方法通常仍然不充足。值得注意的是在患抑郁症或焦虑的全部受治疗者中有大约三分之一没有确定的治疗结果且有效治疗组中恢复缓慢，其中最早在开始进行药物治疗后 2 周时才发挥作用。文拉法辛公开在各类文献中是用于治疗抑郁症和焦虑症，美国专利号 5，530，013 (Husbands 等)要求保护文拉法辛在诱导认知力增强中的用途。美国专利号 5，506，270(Upton 等)要求保护文拉法辛用于在非抑郁性的妇女中治疗下丘脑性经闭的用途；舒必利在各类文献中是用于治疗各种类型精神分裂症的具备有利的副作用分布和极低过量致死危害的现代药物的实例。为了更有效地进行治疗，希望有不同的药物作用机理能够互补应用，这种情况的结果是在患者对一种药物没有反应的意义上，对另一种药物产生反应。有时可以将具有不同治疗适应证的药物作为组合药物以便有利于这类互补作用，尽管一般不会建议联用这些药物。这是因为它们具有使副作用累积或使毒性相互作用协同的危害(Schweitzer 和 Tuckwell 在（《药物的安全性》(Drug Safety) 1998 年第 19 卷第 455－464 页中所述)。通常的情况是，如果看起来已知的药物组合在个体患者中发生确定的作用，那么这种确定的作用仅是由于药物组合物中的药物之一产生的。更为理想的情况是两种药物对相同的适应证（如：抑郁症及相关病症）具有确切的协同作用，其含义是该药物组合物的作用优于两种药物在个体患者中作用的加和作用。仅存在极少数已知治疗药物具有协同相互作用，发现这种协同作用在治疗中枢神经系统疾病的领域中是可接受的。可得到大部分有关通过将锂添加到抗抑郁药中来治疗抵抗性抑郁症的所谓强化疗法的信息。对应用这类药物组合物要谨慎地考虑到锂的副作用（Hardy 等，《临床精神药理学杂志》(Journal clin. Psychopharmacology)，第 17 卷，第 22－26 页，1997)。已经公开了使用锂与米氮平的药物组合物的结果是可以产生优良的结果，但这种强化作用并非强到可以将这种药物组合物选作治疗抑郁病症的首选的程度 (Bruijn 等，《临床精神病学杂志》(Journal Clin. Psychlatry)，第 59 卷，第 657－663 页，1998)。

因此，所有更令人意外的是发现文拉法辛与舒必利具有协同作用。本发明提供了一种药物组合物，它包括一定量的文拉法辛或其可药用盐或其溶剂合物以及一定量的舒必利或其溶剂合物且可以包括一种或多种可药用载体或赋形剂，其中舒必利的用量和文拉法辛的用量使得该组合物的作用优于每种用量的药物单独使用时的作用。因此，当将舒

必利和文拉法辛用于治疗抑郁症及相关病症时，它们确实具有协同作用。结果是文拉法辛和舒必利的联合应用在更多患者中具有优于各药物单独使用产生的作用。这种良好的作用可以使副作用更低或在个体患者或治疗组患者总体结果方面恢复得更快或更完全。在治疗上述各种抑郁症的治疗过程中优选使用该药物组合物。

发明内容

本发明由此涉及来自不同药物种类的两种不同的亲精神药物的给药方法，两种药物在治疗抑郁症及相关病症过程中可产生协同作用的治疗功效。

下面对上述使用术语的说明用于更好地阐明本发明提供的技术方案：

药物名称文拉法辛化学名称为(R / S)-1-[2-(二甲胺)-1-(4-甲氧苯基)乙基]环已醇，分子式为 $C_{17}H_{27}NO_2$。

药物名称文拉法辛还指的是文拉法辛的各个（R）和（S）对映体。可以将它们作为其盐，所述的对映体的混合物包括含有基本上等量的两种对映体的外消旋混合物。

除非另有说明，活性成分的全部用量指的是作为碱的文拉法辛的重量。按照本说明书中的术语，药物文拉法辛是所述药物组合物的活性组分或活性成分。

可药用盐包括酸加成的盐，所述的酸例如有盐酸、富马酸、马来酸、柠檬酸或琥珀酸，所提及的这些酸仅作为说明的目的而不用来起限定作用。

药物名称舒必利化学名称为 N-[甲基-(1-乙基-2-吡咯烷基)]-2-甲氧基-5-(氨基磺酰基)-苯甲酰胺，分子式为 $C_{15}H_{23}N_3O_4S$。

术语可药用载体和赋形剂指的是那些本领域中公知用作丸剂、片剂、胶囊剂及各类缓控释制剂等中的填充剂或载体物质的物质，这些物质通常被 SFDA 认可用于这一目的且作为药剂的非活性成分。有关可药用载体和赋形剂的汇编可以在 SFDA 已批准的《药用辅料目录》或药物赋形剂手册《Handbook of Pharmaceutical excipients》(第 2 版，由 A. Wade 和 P. J. Weller 编辑； American Pharmaceutlcal Association 出版，Washington and The Pharmaceutical Press, London , 1994）中找到。特别可以将乳糖、淀粉、纤维素衍生物等或其混合物用作本发明药物组合物中活性成分的载体。

术语药物组合物指的是可以看作是目的在于联用文拉法辛和舒必利的任意剂型。在本说明书中也可以将文拉法辛和舒必利的这类药物组合物称作本发明的药物组合物。可以理解的是可以以伴随的方式、即以相同或不同药物制剂或依次的形式给予该药物组合物中的化合物。如果依次给药，那么不应将给予第二种（或附加给予）活性组分延缓至失去联用活性组分的有益的有效作用。本说明书中对药物组合物的最低要求在于该药物组合物产生的联合用途应是联用活性组分的有益的有效作用。可以通过工具、储备物、配装物和 / 或帮助使用本发明药物组合物的其它用具推断出药物组合物的这种有目的的应用。例如，通过适当添加说明书或辅助设备乃至用于联合应用的决定因素可以制备药物组合物。例如，联合应用的决定因素可以保留在药物组合物活性组分剂量单位分配器的特性中。活性组分由此可以是单独的剂量单位，但该药物组合物仍然可以具有导致

按预定程序和／或在预定时间通过分配器特性使用该药物组合物剂量单位的决定因素。联合应用的优选决定因素当然是一种药物组合物形式的药物组合物中两种活性成分的配方。

因此，本发明在一个方面中提供了一种药物组合物，它包括文拉法辛或其可药用盐或其溶剂合物以及舒必利或其溶剂合物。文拉法辛单独的作用通常称作抗抑郁作用，指的是改善抑郁患者的情绪的作用。然而，这些药物的作用并不限于在抑郁患者中的作用。另外，已知由中枢神经系统影响的某些其它疾病和症状通过使用文拉法辛或舒必利治疗而得到改善。更一般来说，这些药物具有亲精神活性。该术语在本文中指的是对中枢神经系统功能的任何作用，及其用于影响哺乳动物、特别是人的行为和感觉。

术语抑郁症具体可指轻、中、重性抑郁症、双相障碍的抑郁发作、具有抑郁病性症状的抑郁发作，及应激、生理因素、躯体症状等原因所致抑郁症。

术语“抑郁症及相关病症”指的是本领域技术人员根据其目前使用的抗抑郁药的知识理解的医学领域。将那些对于用分类为抗抑郁药的药物治疗有确定反应的那些病症看作本发明说明书中与抑郁症相关的疾病。类疾病例如是焦虑病症，诸如惊恐病症、强迫病症、创伤后应激障碍或慢性疼痛综合征。众所周知抗抑郁药对行为和精神功能具有更全面的有益作用，这种作用并非限于对抑郁症的作用。本发明还包括的是以抗抑郁药的方式在治疗焦虑中的用途，即这种用途因为它的长期作用而可以扩展应用，这与也称作弱安定药的典型抗焦虑药区别开来，所述的抗焦虑药具有缓解急性焦虑和通常的镇静作用。后者的抗焦虑／镇静作用通常是由于与大脑中 GABA 受体的相互作用而导致的。

这类药物信息可以导致将药物分成不同的种类。可以以药理机制为基础给药物分类而与‘抗焦虑药、’‘抗抑郁药’、’‘精神抑制药’等这样的药物分类或‘四环素类’、‘苯二氮卓类’等这样的化学分类无关。在这种意义上，通常将舒必利而非文拉法辛划分在另一药物种类中。如果将后者称作是 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂(SNRI)，那么将舒必利称作选择性中脑边缘系统的多巴胺(DA_2)受体阻断剂。

尽管能够以原料化学物质的形式给予所述药物组合物中的活性组分，但是优选将它们制成药物组合物、在本发明上下文中也称作药物制剂。合适的组合物包括那些适合于口服、直肠、鼻部、局部（包括经皮、颊和舌下）、阴道或非肠道（包括皮下、肌内、静脉内和真皮内）给药的组合物。本发明实施方案中的药物组合物包括文拉法辛或舒必利或其组合以及一种或多种可药用载体或赋形剂且可以任选包括其它治疗剂。本发明进一步提供了本发明组合物在抑郁症及相关病症疗法中的用途。此外，本发明包括文拉法辛和舒必利在制备包括文拉法辛和舒必利的药剂中的用途，这种药剂对治疗抑郁症及相关病症而言具有改善功效的亲精神活性。这种药剂比各药物单独使用具有增强的作用或较少的副作用。该药剂的优选用途是用于治疗各种抑郁症和降低常用抗抑郁药不良反应。本发明还包括文拉法辛和舒必利在制备以分别与舒必利或文拉法辛联用方式（伴随或依次）给药用于治疗抑郁症或相关病症的药剂中的用途。

本发明的技术方案如下：

本发明的药物组合物，主要含以下重量份组分：文拉法辛或其酸加成盐：25～250；舒必利 25～1600。

优选为以下重量份组分：文拉法辛或其酸加成盐 75；舒必利 150。尤其为文拉法辛或其酸加成盐 75mg；舒必利 150mg。所述组合物还含有药学上可用的辅料，如赋形剂。

本发明的一个重要方面在于提供了一种用于治疗患有抑郁症或相关病症的脊椎动物种类个体、例如包括人体患者在内的哺乳动物的方法，该治疗方法包括给予有效量的文拉法辛与舒必利的步骤。治疗所需的每日剂量优选为单剂量或在该天中以适当间隔给予的两次或三次亚剂量。实际上，这意味着其中包括以联用方式提供含有文拉法辛的剂量单位和含有舒必利的剂量单位或提供含有文拉法辛和舒必利的剂量单位以便对接受者给药或由需要治疗的接受者来摄取。

因此，在本发明的一个实施方案中，可以将文拉法辛和舒必利的混合物制成单位剂型形式的药物制剂，例如将这种单位剂型以控缓释片剂、控缓释胶囊剂、片剂、胶囊剂、丸剂等的形式给药。这类剂型在本领域中是公知的，例如《药剂学》、《现代药剂学》中所述。还可以使用药物上合适的液体将所述的化合物制成溶液、混悬液、乳剂形式的注射剂或制成例如鼻用喷雾剂这样的喷雾剂形式来施用。

为了制备药物组合物且更具体地说是给药单位，本发明进一步包括一种包含文拉法辛和舒必利的药物制剂的制备方法，该方法包括将一定量的文拉法辛（或其可药用盐）和一定量的舒必利混入一种或多种药物赋形剂的步骤。

近来更常见的是给患者开“患者用药包”形式的药物制剂的处方，该药包含有一定数量的给药单位或在不同治疗期限中给予计量的单位剂量通常为泡罩包装的单一包装所使用的其它用具。患者用药包具有优于传统处方的优点，其中药剂师可以从需要批量提供药物的患者中挑出患者，即患者始终可以获取通常在传统处方中没有的患者用药包中包含的包装说明书。已经证实包含的包装说明书可以改善患者对临床医师指导的依从性。因此，本发明进一步包括上文所述的药物制剂以及适合于所述制剂的包装物。在这类患者用药包中，可以根据说明书、工具、储备物、配装物和 / 或帮助以最适合于治疗方法的方式使用该制剂的其它用具推断出联用治疗抑郁症或相关病症的制剂的有目的的应用。这类措施使得患者用药包特别适合于和适用于以本发明的药物组合物进行治疗。具体地说，本发明涉及一种包含用于给予计量的单位剂量的用具的患者用药包，该患者用药包包括文拉法辛和舒必利以及帮助使用本发明药物组合物的用具。

另一个实施方案特别包括含有单独的剂量单位的包装，其中一个或多个剂量单位含有文拉法辛或其可药用盐且其中一个或多个剂量单位含有舒必利。包装含有将患者治疗预定时间期限，例如 2 周、1 个月或 3 个月的足量片剂、胶囊等。

就本发明药物组合物的用途而言，它应以进行治疗的有效量提供活性组分。当然，需要产生有效作用的文拉法辛（或其可药用盐或其溶剂合物）和舒必利（或其溶剂合物）

的药物组合物的用量可以改变且最终由专业人员决定。所考虑的因素包括给药途径和制剂的性质、接受者的年龄和一般情况以及所治疗疾病的性质和严重程度。

一般来说，文拉法辛对人体的合适的给药剂量在 25－250mg / 天的范围、优选在 75－225mg/天的范围。舒必利对人体给药的合适剂量通常在 50－1600mg / 天的范围、优选在 150－50mg / 天的范围。

可以通过制药领域中众所周知的任意方法，例如使用《现代药剂学》中所述的方法来制备本发明的组合物（制剂）。这类方法包括将活性组分与构成一种或多种辅助组分的载体混合的步骤。这类辅助组分包括那些本领域中常用的组分，诸如填充剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂和湿润剂。

可以将适合于口服给药的制剂制成诸如含有预定量活性组分的丸剂、片剂或胶囊这样的分散单位、制成粉剂或颗拉剂、制成溶液或混悬液，还可以将活性组分制成大丸剂或糊剂或可以使活性组分包含在脂质体内。

可以将直肠给药用制剂制成检剂或灌肠剂。

就非肠道给药而言，合适的制剂包括含水和非水性无菌注射剂。可以将这类制剂制成单位剂量或例如密封小瓶和安瓶这样多剂量容器的形式且可以将这类制剂在仅需要在使用前添加例如水这样无菌液体载体的冷冻干燥（冻干）条件下储存。

适合于经鼻部吸入给药的制剂包括可以通过计量剂量的加压气雾剂、喷雾器或吸入器产生的细粉尘或雾。

为了制备例如控释片这样的剂量单位，使用专利公开号 CN 1771921A 中所述的方法来制备本发明的组合物（控释片）。所关注的是常用添加剂的应用，诸如填充剂、渗透压促进剂、粘合剂、润滑剂、半透膜包衣材料、增塑剂等。一般来说，可以使用不会干扰活性化合物功能的任意可药用添加剂。活性组分的合适量例如是包括 25－250mg 文拉法辛和一般为 25－1600mg 舒必利的控释片。在一个特定的实例中，获得了包括 75mg 文拉法辛和 150mg 舒必利的控释片。

通过下列实施例来进一步解释本发明。

进行抗抑郁活性试验以便证实联用文拉法辛和舒必利可以强化其抗抑郁分布。所选择的试验是小鼠自卫或大理石埋藏试验和大鼠 EEG 睡眠一觉醒活动（ A CSO ）试验。

实施例 1 ： 自卫埋藏试验

研发了大理石埋藏试验并将其作为验证抗焦虑活性的前期临床试验（Andrews 和 Broekkamp (1993)：“鉴定抗焦虑或致焦虑(anxiogenic)活性剂的步骤” (Procedures to identify anxiolytic or anxiogenicagents)，《行为神经科学》 (Behavioural Neuroscience)，编辑： A Sahgal, 37－54 页， IRL Press, Oxford)。大理石埋藏试验是将小鼠置于装有 25 块大理石（排列在锯屑表面上）的新环境中。被小鼠埋藏的大理石块数的减少量推断为抗焦虑样 / 抗抑郁样作用。

单独给予舒必利减少了埋藏大理石的数量，其中通过皮下注射给药 (S . C.)的 ED50

为 2.16mg.kg^{-1}。单独给予文拉法辛减少了大理石埋藏数量，其中通过 S. C.的 ED50 为 5.5mg.kg^{-1}。进行另一系列的三个单独实验，在此过程中与一定范围的 S.C.舒必利剂量（0、0.1、0.3、1、3mg.kg^{-1}）共同给予三种单剂量的文拉法辛（0.3、1、3mg.kg^{-1}）。共同给予的文拉法辛和舒必利剂量在文拉法辛剂量增加时以依赖性方式降低了舒必利的 ED50。（参见表 I）。

表 I. 联用舒必利和文拉法辛疗法对抗焦虑 / 抗抑郁活性的大理石埋藏试验中行为的作用。纵列表示使用按分钟计的预治疗时间的治疗方案、给予的剂量和计算的 ED50。

	(mg. kg^{-1})	(mg. kg^{-1}) 文拉法辛	(mg. kg^{-1}) 舒必利
舒必利(-30’)		0、0.3、1、3、10	2.16
文拉法辛(-30’)	0、2.2、4.6、10、22	0、0.1、0.3、1、3	5.5
舒必利(-30’)/ 文拉法辛(-40’)	0.3	0、0.1、0.3、1、3	0.75
舒必利(-30’)/ 文拉法辛(-40’)	1	0、0.1、0.3、1、3	0.5
舒必利(-30’)/ 文拉法辛(-40’)	3	0、0.1、0.3、1、3	0.4

实施例 2 ：EEG 试验

本试验的目的在于使单独使用舒必利和共同给予文拉法辛和舒必利后对大鼠睡眠一觉醒行为的作用特征化。为了这一目的，另外研究了文拉法辛对它自身的作用。通过使用脑电图描记（EEG）记录、肌电图描记（EMG）记录并通过记录运动指数来分析睡眠一觉醒行为。以这些信号为基础，每 2 秒自动将睡眠一觉醒行为分成 6 个等级：主动觉醒、被动觉醒、浅睡眠、深睡眠、中间睡眠阶段和快波眼动期睡眠（REM）（ Ruigt 等：大鼠睡眠阶段大规模自动系统，Ⅰ.方法和技术方面（A large scale automated system for rat sleep staglng. Ⅰ. Methodology and technical aspects）－（(脑电图和临床神经生理学） （Electroenceph.and Clin . Neurophysiol.）; 1989; 73:52－64 ）。对 32 只成年雄 Sprague－Dawley 大鼠（Harlan olac, Bicester, UK，重 250－800g）同时进行各项实验，将它们再分成 4 个治疗组。在整个实验过程中，动物均居留在记录笼中且仅在注射载体或测试化合物时将它们取出。各实验包括三个阶段：第一个阶段（“测试阶段”）从 10: 00AM 开始、有 2－5 小时的可变期限，将该阶段用作适应期并用于评价所记录的 EEG 和 EMG 信号的质量。第二和第三阶段均从两个连续天中的 2: 30PM 开始且各自有 15.5 小时的期限。在第二阶段开始时，所有的组均接受载体治疗；在第

三阶段开始时，所有的组均接受它们的测试化合物治疗组之一通常在两个阶段中接受载体治疗以用作实验中其它组的基准. 进行单独的实验，其中测试单一腹膜内不同给予剂量的舒必利（ 1．0 、 3．0 、 10．0 mg/kg ）或文拉法辛（ 2．2 、 4．6 、 10 mg / kg ）或文拉法辛（2.2 mg/kg ）与舒必利（ 1．0 、 3．0 、 10 mg / kg ）。将舒必利溶于 0.9％NaCl 水溶液(盐水)；将文拉法辛溶于 5 %m/v Mulgofen（EL 719，GAF ）的盐水溶液（ = 0 ．9 % m /vNaClvdf 水溶液)。

预先对照安慰剂 [PLAC] 按照不同剂量独立地以可比的方式测试来自不同亲精神药物种类（抗抑郁药 [AD]、抗精神病药 [APS]、安眠药 [HYP、抗焦虑药 [AXL] 、刺激剂 [STIM]、抗惊厥药 [AC]）的大量参比化合物（ Ruigt 等，“对基于药物时大鼠睡眠作用的判别分析的亲精神药物种类的基于计算机的预测” （ Computer — based prediction of psychotropic drug classes based on a discriminant analysis of drug effects on rat sleep ）—《神经精神生物学 》（ Neuropsychobiology ）；1993 ；28 ：138 — 154 ）对大鼠睡眠—觉醒行为的作用。对这 6 种类型对精神起作用的药物与加入作为另一种类的安慰剂中的这些化合物在活性剂量下的作用分布进行判别分析。将所得的判定函数用于预测单独使用舒必利和共同给予舒必利与文拉法辛后的药物—疗法应用领域。结果将腹膜内给予文拉法辛、舒必利和文拉法辛与舒必利联合药物后药物诱发的睡眠觉醒行为的改变列在表 II、III和 IV 中。表中列举了测试化合物对几种睡眠图参数的作用，这些参数用于随后在治疗后 2 个接续的 3 小时期限和治疗后 9 — 14 小时中 5 小时黑暗期限的药物分级。

表II：注射药物后0 — 3小时期限内的总体作用(将数据表示为超过对照值的百分比改变)

药物	文拉法辛	舒必利	舒必利	舒必利	舒必利＋文拉法辛	舒必利＋文拉法辛	舒必利＋文拉法辛
剂量	2.2	1.0	3.0	10.0	1.0 ＋ 2.2	3.0 ＋ 2.2	10.0 ＋ 2.2
N(药物/对照物)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
平均期限							
主动觉醒	19	-58*	-8	72	29	-14	100
被动觉	-5	13	156*	198	22	229*	346*

醒							
中间睡眠	-85*	-11	-76	-100*	-97*	-90*	-100*
快波眼动期睡眠	-88*	4	-83*	-100*	-85*	-100*	-100*
浅睡眠	7	23	8	-2	-3	-10	-57*
深睡眠	13	-2	-21	-63*	55	-41*	-93*
从注射时间开始的潜伏期							
深睡眠	-36	24	24	268	34	1017	632
快波眼动期睡眠	27	3	360*	673*	73	206	504

P< 0 . 05 (Mann — Whitney U —试验)

最终以来源于上表所示睡眠一觉醒组成的改变的指引为基础计算舒必利、文拉法辛以及舒必利和文拉法辛的药物组合物的作用分布。就各剂量而言，计算属于 7 种确定等级之一的化合物的概率。

将这些数值在表 V 中作为概率值给出且提示文拉法辛在 2 .2mg / kg 下仅具有 1 周的抗抑郁分布 (22 %)。舒必利在 3.0mg / kg 下具有极弱的抗抑郁分布 (28 %) 且在 10 . 0mg / kg 下作为抗焦虑药起作用 (63 %) .

表 III ：注射药物后 3 — 6 小时期限内的作用（将数据表示为超过对照值的百分比改变） .

药物组成代码	文拉法辛	舒必利	舒必利	舒必利	舒必利＋文拉法辛	舒必利＋文拉法辛	舒必利＋文拉法辛
剂量	2.2	1.0	3.0	10.0	1.0 ＋ 2.2	3.0 ＋ 2.2	10.0 ＋ 2.2
N(药物/对照物)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
平均期							

限							
主动觉醒	68	6	30	-18	36	-8	160*
被动觉醒	17	5	13	-40	10	-2	4
中间睡眠	-74*	32	64*	56	-63	9	-76
快波眼动期睡眠	-52*	20	-3	-50*	-2	-13	-99*
浅睡眠	10	8	-2	35	-16	3	-25
深睡眠	19	-5	-6	-19	35	5	49

* P< 0．05（Mann — WhitneyU —试验）

表 Ⅳ：注射药物后 9 — 15 小时期限内的作用（将数据表示为超过对照值的百分比改变）．

药物组成代码	文拉法辛	舒必利	舒必利	舒必利	舒必利＋文拉法辛	舒必利＋文拉法辛	舒必利＋文拉法辛
剂量	2.2	1.0	3.0	10.0	1.0 ＋ 2.2	3.0 ＋ 2.2	10.0 ＋ 2.2
N(药物/对照物)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
平均期限							
主动觉醒	-16	-16	-37★	-23★	2	-33	-33
被动觉醒	-8	38	55	7	-24	-57	-57
中间睡眠	111	-2	36	108★	-26	256	256
快波眼动期睡	22	-12	40	64	40	47★	47★

眠							
浅睡眠	27	14	67	23	1	-26*	-26*
深睡眠	20	2	-7	-5	-4	124*	124*

* P< 0 . 05 （ Mann — WhitneyU —试验）

然而，清楚地得出在 3 . 0 mg / kg 舒必利与 2 . 2 mg / kg 文拉法辛联用的情况下可以作为抗抑郁药、其高概率已经达到 68 % （参见表 V 中抖体数字）的结果。该药物组合物在 10 .0mg/ kg 下可以作为具有潜在刺激剂（ 32 % ）和杭焦虑药（ 22 % ）特性的抗抑郁药（ 46 % ）.

表 V ：通过使用由大量确定的不同类型的参比化合物试验的判别分析步骤将测试化合物（文拉法辛、舒必利）分成 7 种不同类型. 对每种治疗等级给出以百分比计的概率得分.

	剂 量 (mg/kg)	AD	APS	STIM	AXL	HYP	AC	PLAC
安慰剂	0	6	2	0	18	15	11	50
文拉法辛	2.2	22	3	0	20	29	9	16
安慰剂	0	16	2	0	25	14	10	34
舒必利	1.0	1	31	0	6	20	7	35
	3.0	28	14	0	15	9	29	6
	10.0	16	3	12	63	0	6	0
安慰剂	0	3	2	0	25	13	9	48
文拉法辛＋舒必利	2.2＋1.0	47	0	2	15	11	11	14
	2.2＋3.0	68	0	0	26	0	5	0
	2.2＋10.0	46	0	32	22	0	0	0

缩写： AD＝抗抑郁药； APS ＝抗精神病药； STIM ＝刺激剂； HYP ＝安眠药； AXL ＝抗焦虑药； AC ＝抗惊厥药； PLAC ＝安慰剂

结论

舒必利与文拉法辛的药物组合物降低了大理石理藏的 ED50。并使 EEG 抗抑郁药等级的增加超过了通过单一给药预测的单纯附加作用且由此证明了联合疗法的协同作用。