

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/197

A61K 31/662 A61P 25/34



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00811031.X

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1176650C

[22] 申请日 2000.6.30 [21] 申请号 00811031.X
 [30] 优先权
 [32] 1999.7.30 [33] IT [31] MI99A001715
 [86] 国际申请 PCT/EP2000/006120 2000.6.30
 [87] 国际公布 WO2001/008675 英 2001.2.8
 [85] 进入国家阶段日期 2002.1.29
 [71] 专利权人 L·莫尔特尼及阿利蒂兄弟联合股份
 公司
 地址 意大利斯坎迪奇
 [72] 发明人 G·L·盖萨 G·哥伦布
 L·帕尼 W·弗拉塔
 审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
 商标事务所
 代理人 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 巴氯芬在制备治疗烟碱依赖药物中的用途

[57] 摘要

本发明描述了 GABA_b 受体的激动剂及其药学上可接受的衍生物在希望戒烟的烟碱依赖对象中维持烟碱戒断疗法中的用途。

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

1.巴氯芬或其药学上可接受的盐用于制备治疗烟碱或吸烟戒断以及烟碱依赖患者的依赖的药物组合物的用途。

2.权利要求 1 所述的用途,其中所述的巴氯芬是异构体 R(-)巴氯芬游离碱。

3.权利要求 1 所述的用途,其中所述的药物组合物为适合口服、非肠道、经皮、储存式给药的形式。

4.权利要求 3 所述的用途,其中合适的形式为胶囊、丸剂、经皮贴剂、舌下凝胶、储存式肌肉内制剂。

5.权利要求 4 所述的用途,其中所述的丸剂是通过储存体系或基质体系获得的缓释丸剂。

6.权利要求 3 所述的用途,其中经皮组合物是经皮给药和经皮治疗体系。

7.权利要求 6 所述的用途,其中的制剂是:粘附性给药装置、储库给药装置、整块给药装置。

巴氯芬在制备治疗烟碱依赖药物中的用途

发明领域

本发明描述了 GABA_B 受体激动剂及其药学上可接受的衍生物在降低烟碱依赖性患者在维持烟碱戒断治疗中的吸烟愿望方面的用途。

发明背景

吸烟习惯通常始于青年时期。人们并不清楚依赖性的发展有多么快，但在那些成功戒烟的人中只有不到 25% 的人是在首次努力后就达到了目的。

吸烟的危害众所周知。烟碱，一种烟草生物碱，在香烟烟雾的 4000 种成分中或许是唯一被赋予有益特性的化合物，但相反，其燃烧产生 (burns) 毒性物质，这些物质不能令人满意但在药理学上却极具活性。

烟草烟雾含有：香烟成分 (有机产物、烟碱生物碱、添加剂) 和由燃烧衍生的产物 (CO₂、CO、焦油)。包含在焦油中的某些化合物、特别是燃烧的产物实际上与不同形式的癌症、尤其是肺癌有关。在烟雾的活性化合物中，一氧化碳和烟碱在决定心血管疾病中发挥着至关重要的作用。事实上，烟碱对胆碱能受体具有直接作用并且启动一连串与儿茶酚胺类物质 (肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺) 的释放有关的药理学作用，这可能引起严重的心血管问题 (动脉粥样硬化和心脏的病变)。

在人体中，烟碱的作用可以改变中枢和外周神经系统生理学。烟碱能够通过对交感神经系统的特定作用改变神经冲动的传导：在低浓度下刺激神经传递，而在高浓度下阻断神经传导。

在吸烟者中，对烟碱的耐受性表现为不出现恶心、眩晕和其它给不吸烟者施用烟碱后会出现的典型症状，对烟碱的耐受性或者表现为在长时间使用相同量的含烟碱产品后所观测到的效果的降低。

吸烟者停止吸烟的难点部分归因于烟碱的典型的令人满足的效应，事实上这才是滥用物质(药物)的全部方面，并且本身发挥着正向初级强化作用，即在使用者体内引起有益的感觉(rewarding sensation)，迫使他/她反复自我给药以便获得持续的令人满足的效应。剥夺重度吸烟者的烟碱会引起应激性和不适，这只有通过给予烟碱才能克服。多种戒断症状(应激性、焦虑、饥饿、对烟雾的刺激)是烟碱特异的。在文献所述的各种症状中，应该提及下列症状，因为它们在复发中起重要的决定作用：情绪变化、应激性、焦虑、抑郁、瞌睡、头痛、呼吸困难、疼痛、肢体麻刺感、胃痛。该综合征常常伴随心动过缓，外周发红，尿肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇的减少，EEG 改变，内分泌机能的变化，认知缺乏(如记忆力、注意力障碍和不眠症)、睡眠障碍、便秘、出汗、口腔溃疡和咳嗽。

目前可用于治疗烟雾依赖性的药物可以细分为：

烟碱替代体系

至少测试了四种不同种类的体系：烟碱口香糖、经皮烟碱、鼻喷雾烟碱和吸入用烟碱。就治疗开始而言，这些体系都试图获得烟碱消耗量进行性的降低。对于上述三种替代体系[即含烟碱蒸汽(吸入的基础)、烟碱鼻凝胶(现在也可以喷雾剂的形式得到)和烟碱口香糖(2mg)]来说，达到显著临床水平所需要的时间为分钟级，而对经皮烟碱来说，则需要经过8小时后才能达到平台水平。

症状治疗

对于戒断和/或渴望症状和征兆的药物疗效能已在其它物质的滥用中得到证明。氟西汀针对酒精和可乐定针对海洛因。同样的方法适用于戒烟的治疗。

唯一被建议可以停止吸烟习惯的烟碱拮抗剂是美加明，其在解剖主动脉瘤(dissecting aorta aneurysm)中通常用来进行初步的血压控制，然而，它存在数种中枢和外周副作用，并且仍未证实其在维持烟碱戒断中具有令人信服的长期临床功效。

吸烟的制止物和化学代用品

人们用化合物进行了许多尝试，这些化合物为加入香烟内可以改变其味觉的(银盐)或为非活性的烟碱激动剂(洛贝林)或它们本身具有不同于烟碱的有益特性、代表所有能够引起条件性强化的潜在的替换物，但至今没有得到令人满意的结果。

行为或非药物治疗

此类中的许多不同疗法是有效的；它们包括个体应急办法(individual expedient)、行为改变的方案，如诱导条件性厌恶、专门的心理援助和替代治疗如催眠术和针刺疗法。

尽管在治疗开始时停止吸烟的比率非常高，但从长远来看行为疗法似乎不很成功。

找到能有效对抗如烟碱、可卡因、海洛因、酒精等物质滥用的药物疗法的难点部分归因于这些物质较强的强化作用。从行为学的观点看被称作正向快感作用的这种作用可以引起“感觉”、“愿望”，其促使中毒患者或试验动物无节制地获取药物(就合法物质如烟碱而言)，并受到获取该物质的强迫性愿望的驱使而行动，所述的物质代表了戒烟失败的基本成份。

发明概述

本发明涉及 GABA_B 受体激动剂或其药学可接受的衍生物在制备用于治疗烟碱依赖性患者的烟碱或吸烟戒断以及依赖性的药物组合物方面的用途。

发明描述

本申请人现已发现 GABA_B 激动剂或其药学可接受的衍生物能够抑制吸烟患者中对烟碱的“渴望”。

对于本发明 GABA_B 激动剂，从文献中了解到其是能够在体内作为 GABA_B 激动剂起作用的化合物，例如： β -(4-氯苯基)GABA(下文中用其通用名：巴氯芬)、3-氨基丙基(甲基)次膦酸(SKF 97541)、3-氨基丙基次膦酸(CGP 27492)、 γ -氨基- β -4-(4-氯苯基)硝基丙烷。作

为上述化合物的药学上可接受的衍生物，按照本发明，其可以是它们的盐、酯、醚、复合物及其相应的异构体。

在上述化合物中特别优选巴氯芬，其是具有肌肉松弛作用的已知药物，用于痉挛状态的治疗。

更加特别地，优选异构体 R(-) 巴氯芬游离碱或等同化合物。

上述起 GABA_B 激动剂作用的化合物一般是以按照公知技术制得的胶囊、丸剂、经皮贴剂、舌下凝胶、储存式肌肉内 (depot intramuscular) 制剂的形式起作用。

对于上述报道的制剂的制备，可采用常用的适当的添加剂或赋形剂；例如就经皮贴剂而言，十分常用的添加剂是：二氧化硅、矿物油、聚乙烯、聚酯、乙烯、乙酸乙烯酯和其它等同物。

用于口服给药的制剂的平均剂量是每天 5 - 50mg，这取决于所用的药物制剂。

按照本发明适宜制剂的特定实例为：

通过储存体系 (reserved system) 或基质体系获得的用于口服给药的胶囊或缓释丸剂，其赋形剂为甲基丙烯酸酯、聚乙烯、聚氯乙烯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、脂质类。

经皮给药 (TDD) 和经皮治疗体系 (TTS)，例如

粘附性给药装置；

储库给药装置；

整块 (monolithic) 给药装置；

上述制剂所用的赋形剂一般是硅氧烷、聚乙烯、乙烯乙酸乙烯酯、粘合聚合物。

令人惊讶地发现，表现出不同原因肌肉收缩 (肌萎缩侧索硬化、椎间盘突出、痉挛性斜颈) 的重度吸烟者显示出其吸烟习惯显著降低，同时烟碱香烟的消耗量确实并且引人注目地减少了。

一种可能的治疗方案在于，每天给患者施用 30 - 75mg 的活性产物，如果优选的话，再分三次等量给药 (in three refracted times)。

下文所报告的试验研究了施用巴氯芬的作用，试验结果表明巴氯

芬是一种能够限制强迫性愿望和“渴望”的有效药物，这种“渴望”是基于对烟碱的依赖性和成瘾的，并且它代表了复发的主要原因。

临床试验

在 15 名重度吸烟者中进行研究，这些吸烟者的年龄在 30 - 65 岁之间，按照 DSM - IV 标准(1994)表现出烟碱依赖。

所有患者用 40mg/天(范围 30 - 75mg)巴氯芬单一治疗 6 - 8 周。5 名患者(大约 30%)表现出一或多种的下列因巴氯芬所致的副作用(恶心、恶梦、头痛、镇静、眩晕)，其在治疗减轻后立刻消失。只有一例情况有必要对药物的给药作用持保留意见。

几乎全部患者(70%)表现出吸烟主观愿望的降低。这种效果伴随着所吸香烟的减少。在烟草自愿性消耗降低的过程中没有观察到烟碱戒断时会出现的典型的征兆和症状。

药理学试验

Martellotta 等还描述了详细的方法(1995)。

动物

试验中使用体重为 25 - 28g 的白化病雄性小鼠 CD1(Charles River, Italy)。小鼠用笼圈养 10 并且置于室温 22℃ 并有夜/日周期(12 小时光照/黑暗)交替的房间内，随意获得食物和水。全部试验在 9.00 - 13.00am 之间进行。

物质

将 (-) 烟碱酒石酸氢盐(Sigma, Italy)在试验之前即时溶解在加有 1% 肝素的生理溶液中；剂量是指盐的剂量。将(±)巴氯芬(Tocris, UK)溶于生理溶液中，在首次自身给药(self-administration) 20 分钟前经腹膜(i. p.)以 1ml/kg 的体积给药。在有关阻断效应的试验中，在巴氯芬给药之前 15 分钟给予 CGP 35348(0.25 和 50mg/kg i. p.)以及 GABA_B 受体拮抗剂。

设备

将一对小鼠分开置于相同的 Plexiglas 笼 (8x8x8cm) 内, 其分别带有一个安装了启动记录仪 (Coulbourn Instruments, USA) 的光电管的前孔和自动注射器。在笼的相反一侧有一个裂缝, 其允许尾部穿过和固定, 一个蝶形针可以很容易地插入到尾部的一条侧静脉中, 并且小鼠的静脉系统与泵的注射器相连。

用单向方差分析 (ANOVA) 及随后的 Newman-Keuls 检验决定有效性。

巴氯芬在 0.625 - 2.5mg/kg i. p. 的剂量下能够拮抗 (-) 烟碱的效应。这种效应在两个 CGP 35348 剂量下均被抑制, 由此证实所观察到的效应是由 GABA_B 型受体的特异性受体所介导的。

鉴于上述内容, 显然巴氯芬以完全出乎意料的方式显示出对 GABA_B 受体的激动作用如何能够选择性地抑制烟碱依赖患者的吸烟冲动。巴氯芬以及因此 GABA_B 受体系统可以控制表达滥用复发的行为, 不仅仅是针对那些介导吸烟的有益效应的神经递质, 而且也针对那些以强迫性、并由此不可抗拒的、希望重新开始吸烟为基础的神经递质。

鉴于在采用化合物 CGP 35348 的拮抗试验中已经证实的对 GABA_B 型受体的特异性和选择性作用, 本发明必然还包括巴氯芬和巴氯芬异构体 (盐、酯、复合物等) 的药理学上等同物或其它 GABA_B 受体激动剂的用途。

文献目录

DiChiara, G.; Imperato, A: 人类滥用药物优先增加自由移动大鼠中边缘系统 (mesolimbic system) 中的突触多巴胺浓度, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5274-5278; 1988.

Martellotta, M. C.; Kuzmin, A.; Zvartu, E. Cossu, G.; Gessa, G. L.; Fratta, W.; 在首次用药小鼠中伊拉地平抑制烟碱静脉内的自身给药, Pharmacol. Biochem. Behav. 52(2):271-274;1995.

Imperato, A; Mulas, A.; Dichiaro, G.: 烟碱优先刺激自由移动大鼠边缘系统中多巴胺的释放, *Eur. J. Pharmacol.* 132:337-338; 1986.

Rowel, P.P.; Carr, L.A.; Gardner, A.C.: 大鼠伏核 (nucleus accumbens) 中烟碱所致的 [³H]多巴胺释放的刺激, *J. Neurochem.* 49:1449-1454; 1987.