



(21)申請案號：108126312

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 25 日

(51)Int. Cl. : A61K31/44 (2006.01)

C07D211/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/27

歐洲專利局

18306017.7

(71)申請人：法商生物計劃公司 (法國) BIOPROJET (FR)

法國

(72)發明人：利尼奧 澤維爾 LIGNEAU, XAVIER (FR)；朗代 勞倫特 LANDAIS, LAURENT

(FR)；佩林 大衛 PERRIN, DAVID (FR)；勒孔特 讓娜 馬里 LECOMTE,

JEANNE MARIE (FR)；施瓦茨 讓 查爾斯 SCHWARTZ, JEAN CHARLES (FR)

(74)代理人：李保祿

(56)參考文獻：

期刊 Kallweit U, et al. "Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy" Expert Opinion on Pharmacotherapy 18 (8): 2017; 809-817

期刊 Lin JS, et al. "An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin-/- mice and patients" Neurobiology of Disease 30(1): 2008; 74-83

審查人員：吳祖漢

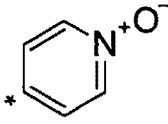
申請專利範圍項數：9 項 圖式數：5 共 23 頁

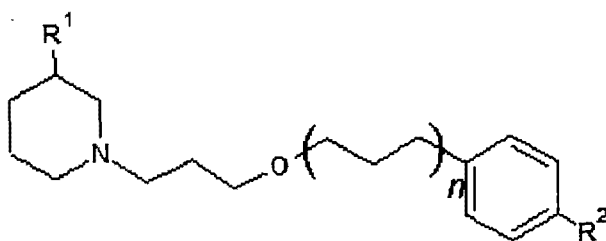
(54)名稱

H₃拮抗劑和去甲腎上腺素再攝取抑制劑的組合物及其治療用途

(57)摘要

本發明涉及 H₃ 拮抗劑和去甲腎上腺素再攝取抑制劑的組合物及其應用，該 H₃ 拮抗劑具有下

式(I)，其中，式(I)中：R¹ 是 H 或甲基，R² 是 Cl 或 ，其中*代表與苯環的連接位置，n 是 0 或 1，該組合物表現出協同的覺醒促進活性。



(I)

指定代表圖：

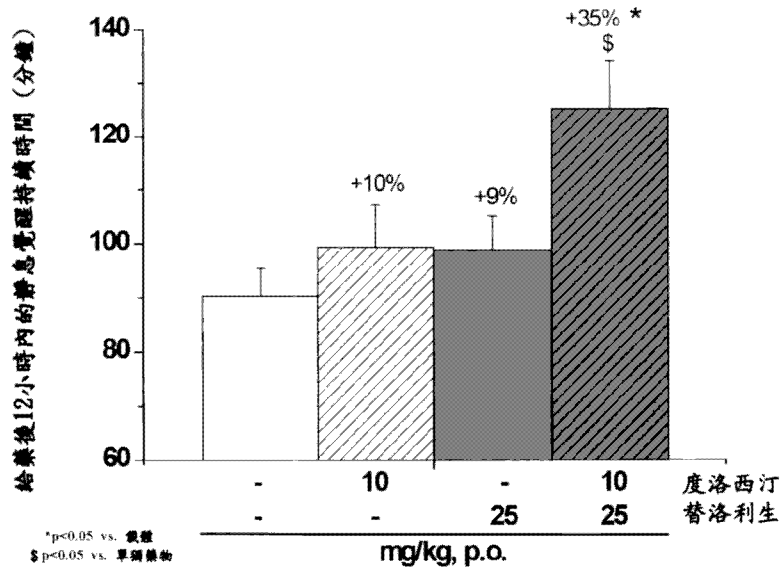


圖 1A

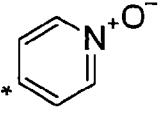
發明摘要

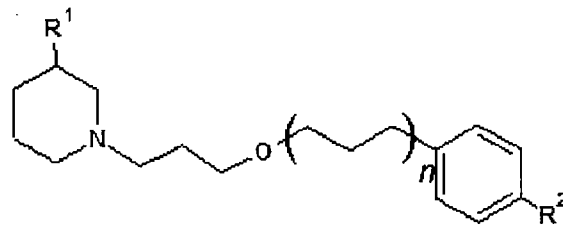
【發明名稱】(中文/英文)

H3拮抗劑和去甲腎上腺素再攝取抑制劑的組合物及其治療用途

【中文】

本發明涉及 H3 拮抗劑和去甲腎上腺素再攝取抑制劑的組合物及其應用，該 H3 拮抗劑具有下式(I)，其中，式(I)中： R^1 是 H 或甲基， R^2 是 Cl

或 ，其中*代表與苯環的連接位置，n 是 0 或 1，該組合物表現出協同的覺醒促進活性。



(I)

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖1A。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

H3拮抗劑和去甲腎上腺素再攝取抑制劑的組合物及其治療用途

【技術領域】

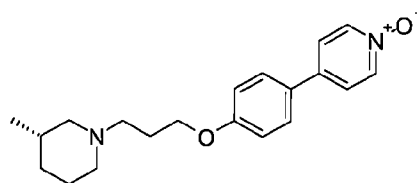
【0001】 本發明係關於新型組合物及其用於治療患有去甲腎上腺素釋放不足患者的覺醒障礙的用途。

【先前技術】

【0002】 覺醒是由大腦中的幾種單胺能神經元系統控制的，主要是組胺能和去甲腎上腺素能系統，它們在覺醒期間是活躍的並且在睡眠期間是沉默的，因此，組胺或去甲腎上腺素釋放的增加導致以犧牲睡眠狀態為代價的覺醒促進。

【0003】 已知組胺H3受體拮抗劑/反向激動劑(X. Ligneau等人，藥理學與實驗治療學雜誌，2007，vol.320，no.1，第365-375頁；J. S. Lin等人，疾病神經生物學，2008，vol.30，no.1，第74-83頁；RX Guo等人，英國藥理學雜誌，2009，vol.157，no.1，第104-117頁)調節睡眠/覺醒狀態中增加的覺醒。

【0004】 WO 2006/117609公開了H3配體，如下式(3S)-4-{4-[3-(3-甲基吡啶-1-基)丙氧基]苯基}吡啶1-氧化物：



(A)

【0005】 本發明中稱為「化合物 (A)」，及其藥學上可接受的鹽、水合物或水合鹽。

【0006】 替洛利生 (Pitolisant) (Wakix[®]) (即) 1-{3-[3-(4-氯苯基)丙氧基]丙基}吡啶的單鹽酸鹽已成為市場上首批H3拮抗劑/反向激動劑之一，目前在歐洲獲得授權用於治療伴有或不伴有猝倒症的嗜睡症。

【0007】 在AD Medhurst等人 (藥理學與實驗治療學雜誌, 2007, vol.321, no.3, 第1032-1045頁)、G. Flik等人 (分子神經科學雜誌, 2015, vol.56, no.2, 第320-328頁)和J. S. Lin等人 (疾病神經生物學, 2008, vol.30, no.1, 第74-83頁) 中已經公開了H3拮抗劑對去甲腎上腺素的作用。

【0008】 具有去甲腎上腺素再攝取抑制劑特性的抗抑鬱藥如度洛西汀、瑞波西汀、托莫西汀、文拉法辛 (C.Sanchez等人, 藥理學生物化學與行為學, 2007, vol.86, no.3, 第468-476頁) 以深度睡眠和/或REM睡眠為代價增加覺醒。

【0009】 Kallweit等人 (關於藥物治療的專家意見, vol.18, no.8, 2017, 第809-817頁) 報導了嗜睡症伴抑鬱症的藥理學管理, 並建議例如文拉法辛。

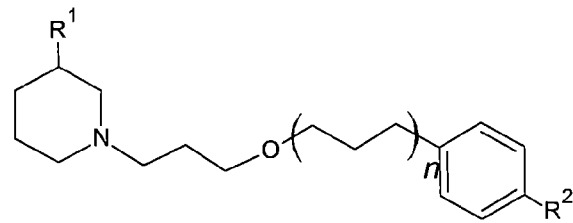
【0010】 Lin等人 (疾病神經生物學, vol.30, no.1, 2008, 第74-83頁) 公開了將替洛利生 (tiprolisant) 與莫達非尼聯合使用。

【0011】 現在已經發現, 與單獨給予每種化合物的效果相比, H3拮抗劑與選自去甲腎上腺素再攝取抑制劑的抗抑鬱藥的組合意外地導致靜息覺醒顯著增加和REM睡眠減少, 其在超加性、協同方式中相應地增強/減少。

【發明內容】

【0012】 根據第一個目的, 本發明因此具有下式的H3拮抗劑或反向

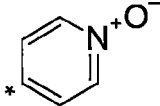
激動劑與選自去甲腎上腺素再攝取抑制劑的抗抑鬱藥的組合物：



(I)

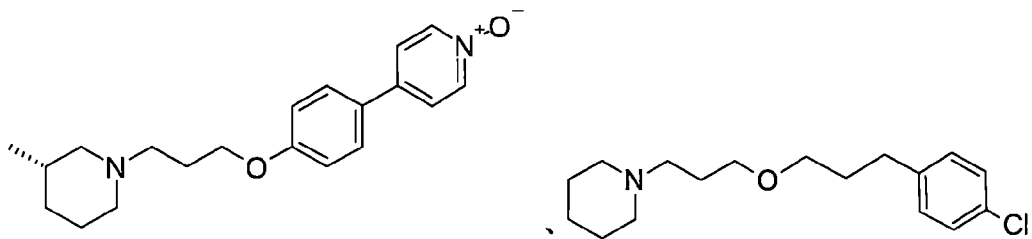
其中，式(I)中：

R¹是H或甲基，

R²是Cl或 ，其中*代表與苯環的連接位置，

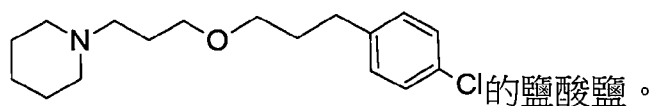
n是0或1。

【0013】 根據一種實施例，該H3拮抗劑/反向激動劑係選自於以下化合物之一：

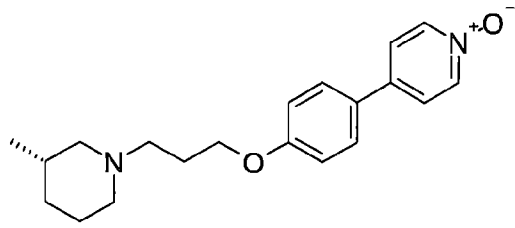


及其任何藥學上可接受的鹽或其溶劑化物。

【0014】 更具體地，該H3拮抗劑/反向激動劑係



【0015】 更具體地，該H3拮抗劑/反向激動劑是二鹽酸鹽，



的四水合物(此處稱為BP1.3656B)。

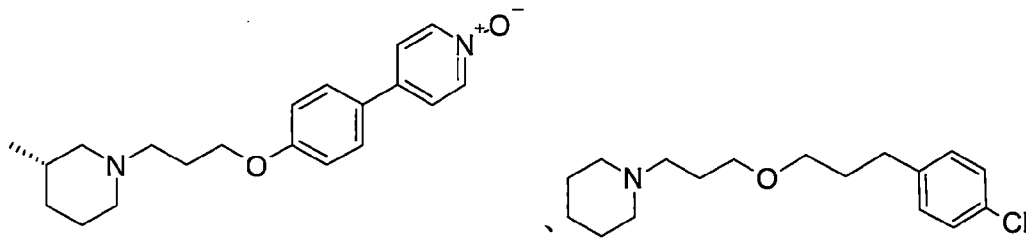
【0016】 根據一種實施例，該化合物可以是其游離鹼的形式，或者可選地，是藥學上可接受的鹽的形式，例如：鹽酸鹽、草酸鹽、二鹽酸鹽、氫溴酸鹽、二氫溴酸鹽、萘-1，5-二磺酸鹽、硫酸鹽、乙烷-1，2-二磺酸鹽、甜蜜素、甲苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、硫氰酸鹽、硝酸鹽、甲磺酸鹽、十二烷基硫酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯磺酸鹽、二氯乙酸鹽、甘油磷酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、天冬氨酸鹽、馬來酸鹽、磷酸鹽、乙磺酸鹽、樟腦-10-磺酸鹽、谷氨酸鹽、藻酸鹽、雙羥萘酸鹽、2-氧代戊二酸、1-羥基-2-萘甲酸鹽、丙二酸鹽、龍膽酸鹽、水楊酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、半乳糖酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、乳糖醛酸鹽、4-氨基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、倍半乳糖酸鹽、葡庚糖酸鹽、焦谷氨酸鹽、扁桃酸鹽、蘋果酸鹽、馬尿酸鹽、甲酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、油酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、琥珀酸鹽、4-乙醯氨基苯甲酸鹽、戊二酸鹽、肉桂酸鹽、己二酸鹽、癸二酸鹽、樟腦酸鹽、醋酸鹽、己酸鹽、煙酸鹽、異丁酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、己酸鹽、月桂酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、十一碳烯-10-戊酸酯、辛酸鹽、乳清酸鹽、碳酸鹽、5-磺基水楊酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、3-羥基-2-萘酸鹽，和/或如水合物、乙醇化物、半乙醇鹽的溶劑化物。

【0017】 因此，除非另有說明，否則本發明所用的表述「化合物」亦指其藥學上可接受的鹽和/或所述的溶劑化物。

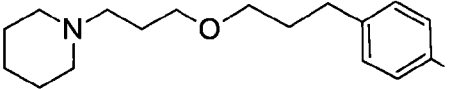
【0018】 根據一種實施例，抗抑鬱藥係選自於由度洛西汀、瑞波西汀、托莫西汀、地昔帕明、文拉法辛及去甲文拉法辛，特別是度洛西汀，根據一種實施例，該抗抑鬱藥不是文拉法辛。

【0019】 根據一種實施例，該抗抑鬱藥是去甲腎上腺素再攝取抑制劑，其係選自於由度洛西汀、瑞波西汀、托莫西汀、地昔帕明及去甲文拉法辛，特別是度洛西汀、瑞波西汀、托莫西汀及地昔帕明。

【0020】 根據一種實施例，該H3拮抗劑/反向激動劑係選自於以下化合物之一：



及其任何藥學上可接受的鹽或溶劑化物；並且該去甲腎上腺素再攝取抑制劑係選自於由度洛西汀、瑞波西汀及托莫西汀。

【0021】 根據一種實施例，該組合物是 、HCl（替洛利生）和度洛西汀的組合。

【0022】 根據另一個目的，本發明亦包含根據本發明的組合物的藥物組合物，其中兩種成分隨時間同時、分開或交錯給藥。

【0023】 根據另一個目的，本發明亦關於本發明的組合物在治療和/或預防患有去甲腎上腺素釋放不足的患者中選自於白天過度嗜睡、如酒精的物質濫用障礙和/或注意力和認知缺陷中的疾病的應用。

【0024】 其中，需要治療本發明所述疾病和病症的那些受試者的鑒定

完全在本領域具通常知識者的能力和知識範圍內，透過使用臨床測試、身體檢查、基因測試和醫學/家族史，本領域的臨床醫生可以容易地識別需要這種治療的那些受試者。

【0025】 根據一種實施例，該疾病係白天過度嗜睡並且發生在患有以下疾病的患者中：

- 伴有或不伴有猝倒症的嗜睡症，
- 特發性睡眠過度，
- 日間嗜睡症，
- 阻塞性睡眠呼吸暫停，
- 晝夜節律睡眠-覺醒障礙，
- 帕金森病，或
- 普瑞德威利症候群（Prader-Willi Syndrome）。

【0026】 根據另一種實施例，該疾病係注意力和認知缺陷，並且發生在患有注意力缺陷和多動障礙（ADHD）的患者中。

【0027】 根據另一種替代實施例，該疾病係白天過度嗜睡、注意力和認知缺陷，並且發生在患有抑鬱症的患者中。

【0028】 根據另一種替代實施例，該疾病係選自於物質濫用戒斷症候群。

【0029】 應當注意，替代實施例並不相互排斥，而是可以彼此相加地考慮。

【0030】 可以改變化合物的實際劑量水準，以便獲得有效獲得特定組合物和給藥方法所需的治療反應的活性成分的量，因此，所選擇的劑量水準

取決於所需的治療效果、給藥途徑、所需的治療持續時間和其他因素，例如病人的狀況。

【0031】 如本領域具通常知識者透過使用常規技術並透過觀察在類似情況下獲得的結果，主治診斷醫師可以容易地確定治療有效量，在確定治療有效量時，主治診斷醫師會考慮許多因素，包括但不限於：受試者的種類、受試者的年齡和一般健康狀況、涉及的具體疾病、疾病的受累程度或嚴重程度、單獨主體的反應、給予的特定化合物、給藥方式、給藥製劑的生物利用度特徵、選擇的劑量方案、伴隨藥物的使用和其他相關情況。

【0032】 達到所需生物效應所需的化合物的量將根據許多因素而變化，包括待給藥藥物的製劑類型、疾病類型、患者的疾病狀態和給藥途徑。

【0033】 一般而言，待給藥藥物的優選劑量可能取決於如疾病或病症的進展類型和程度、特定患者的整體健康狀況、所選化合物的相對生物有效性、化合物賦形劑的配方及其給藥途徑。

【0034】 H3拮抗劑/反向激動劑 (I) 的日劑量通常可以為每位患者每天 $1\ \mu\text{g}$ 至 50mg ，作為說明，替洛利生的優選劑量為 $5\text{-}40\ \text{mg}/\text{天}$ ，更優選 $10\text{-}30\ \text{mg}/\text{天}$ ，BP1.3656B 的優選劑量為 $1\text{-}100\ \mu\text{g}/\text{天}$ ，優選 $5\text{-}30\ \mu\text{g}/\text{天}$ 。

【0035】 抗抑鬱藥的日劑量通常可以為每位患者每天 2mg 至 250mg 。例示的劑量詳述如下：

【0036】 地昔帕明： $10\text{-}300\ \text{mg}/\text{天}$ ，優選 $25\text{-}200\ \text{mg}/\text{天}$ ；度洛西汀： $20\text{-}120\ \text{mg}/\text{天}$ ，優選 $30\text{-}60\ \text{mg}/\text{天}$ ；文拉法辛： $35\text{-}375\ \text{mg}/\text{天}$ ，優選 $35\text{-}225\ \text{mg}/\text{天}$ ；去甲文拉法辛 (Desvenlafaxine)： $50\text{-}400\ \text{mg}/\text{天}$ ，優選 $50\text{-}100\ \text{mg}/\text{天}$ ；托莫西汀： $10\text{-}100\ \text{mg}/\text{天}$ ，優選 $10\text{-}60\ \text{mg}/\text{天}$ ；瑞波西汀： $2\text{-}12\ \text{mg}/\text{天}$ ，優選 $2\text{-}8\ \text{mg}/\text{天}$ 。

天。

【0037】 根據又一種實施例，本發明的方法亦包括給藥一種或多種其他活性成分，該活性成分選自抗帕金森藥物，例如：左旋多巴、羅匹尼祿、麥角乙脲、溴隱亭、普拉克索，或選自抗嗜睡症藥物或聲稱的來自另一類的包括莫達非尼在內的抗嗜睡症藥物。

【0038】 透過與一種或多種藥學上可接受的賦形劑混合，可以將化合物配製成相同或不同的藥物組合物。

【0039】 組合物可以方便地以單位劑型給藥，並且可以透過製藥領域熟知的任何方法製備，例如，如雷明頓：*藥學的科學與實踐*，第20版；Gennaro, A.R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins (利平科特 威廉姆斯和威爾金斯)：賓夕法尼亞州費城，2000年。

【0040】 化合物可以透過各種給藥途徑給藥，例如：口服；腸胃外，包括皮下、肌肉內、靜脈內；舌下、局部；局部的；氣管內；鼻內；透皮或直腸，在一種或兩種藥物組合物中活性成分與藥學上可接受的賦形劑或載體組合。

【0041】 特別是，適用於腸胃外給藥的製劑是無菌的，包括乳液、懸浮液、水性和非水性注射溶液，其可含有懸浮劑、增稠劑、使製劑等滲的抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑溶質，以及與預期接受者的血液一起具有適當調節的pH，對於局部給藥，本發明的組合物可以用作乳膏、凝膠、軟膏或洗劑。

【0042】 根據本發明，有利地使用以合適的製劑口服給予化合物(I)或組合物，適於口服給予患者的製劑包括離散單位，例如膠囊，如軟明膠或硬明膠、片劑，各自含有預定量的式(I)化合物，它們亦包括：粉末、顆

粒、水性液體或非水液體中的溶液或懸浮液、水包油液體乳液或油包水液體乳液，胃腸道抗性製劑也適用於口服製劑，特別是度洛西汀。

【0043】 「藥學上」或「藥學上可接受的」是指當適當地給藥於動物或人時不產生不利、過敏或其他不良反應的分子實體和組合物。

【0044】 如本發明所述，「藥學上可接受的賦形劑、溶媒或載體」特別包括：稀釋劑、佐劑、賦形劑或載體，這些成分用於藥物活性物質的用途係本領域所熟知的。

【0045】 在本發明所用之術語，「治療 (treating/ treatment) 」意指逆轉、減輕、抑制該術語所適用的疾病或病症的進展或這類疾病或病症的一種或多種症狀，或預防該術語所適用的疾病或病症或這類病症或病症的一種或多種症狀。

【0046】 「治療有效量」係指有效產生所需治療效果的本發明的化合物/藥物的量。

【0047】 根據本發明，術語「患者」或「有需要的患者」旨在用於患有或可能患有本發明所述疾病的人或非人哺乳動物，優選地，患者是人。

【0048】 本發明所述化合物可以以單位劑量形式給藥，其中術語「單位劑量」係指能夠給予患者的單劑量，並且可以容易地處理和包裝，保持為物理和化學穩定的單位劑量，其包括活性化合物本身，或作為一種或兩種藥學上可接受的組合物。

【0049】 合適的單位劑型包括：口服形式、舌下、口腔、氣管內、眼內、鼻內形式、通過吸入、局部、透皮、皮下、肌肉內或靜脈內，以及直腸形式和植入物。

【圖式簡單說明】**【0050】**

圖1A係表示給藥替洛利生和度洛西汀後的12小時內大鼠在靜息覺醒持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

圖1B係表示給藥替洛利生和度洛西汀後的12小時內大鼠在REM睡眠持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

圖2A係表示給藥化合物BP1.3656B和度洛西汀後的12小時內大鼠在靜息覺醒持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

圖2B係表示給藥化合物BP1.3656B和度洛西汀後的12小時內大鼠在REM睡眠持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

圖3A係表示給藥替洛利生和瑞波西汀後的12小時內大鼠在靜息覺醒持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

圖3B係表示給藥替洛利生和瑞波西汀後的12小時內大鼠在REM睡眠持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

圖4A係表示給藥替洛利生和托莫西汀後的12小時內大鼠在靜息覺醒持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化（15至16個單獨值的平均值±SEM）。

SEM)。

圖4B係表示給藥替洛利生和托莫西汀後的12小時內大鼠在REM睡眠持續期間藥物誘導的睡眠-覺醒平衡的變化(15至16個單獨值的平均值 \pm SEM)。

圖5係表示在給藥替洛利生和度洛西汀後在大鼠前額葉皮層中去甲腎上腺素釋放相對於基礎釋放的藥物誘導的增加(基於給藥後150分鐘內的AUC)(6至9個單獨值的平均值 \pm SEM)。

【實施方式】

【0051】 本說明書中所述之所有技術性及科學術語，除非另外有所定義，皆為該所屬專業人士領域可共同瞭解的意義。

【0052】 以下所述之實施例僅係為說明本發明之技術思想及特點，其目的使熟習此項技藝人士能夠瞭解本發明之內容並據以實施，當不能以之限定本發明之專利範圍，即凡大依本發明所揭示之精神所作之均等變化或修飾，仍應涵蓋在本發明之專利範圍內。

【0053】 實施例1：對睡眠/覺醒的影響

【0054】 在雄性Wistar大鼠中研究對睡眠/覺醒參數的影響，簡言之，使用遙測系統(資料科學國際，聖保羅，明尼蘇達州，美國)對大鼠進行立體定位植入皮質電極以進行腦電圖(EEG)記錄，以獲取、轉移和存儲運動活動和EEG信號，在經過8秒持續時間EEG時期的快速傅立葉變換之後，根據改編自R.P.Louis等人提出的演算法的程式(神經科學方法雜誌，2004，vol.133，no.1-2，第71-80頁)和根據H.Kleinlogel(神經心理生物學，1990-91，vol.23，no.4，第197-204頁)的警戒階段的分析來分析EEG信號，這允

許確定其警戒階段的每個時期（即活躍清醒、靜息覺醒、輕度或深度慢波睡眠和REM睡眠也稱為反常睡眠），大鼠在光照開始前約30分鐘口服（灌胃）載體、藥物或藥物組合。然後，連續記錄EEG信號並在12小時晝夜階段進一步整合。

【0055】 單獨或組合藥物對大鼠睡眠/覺醒的影響見圖1A和圖1B（替洛利生/度洛西汀）、圖2A和圖2B（BP1.3656B/度洛西汀）、圖3A和圖3B（替洛利生/瑞波西汀）以及圖4A和圖4B（替洛利生/托莫西汀）：

【0056】 在替洛利生/度洛西汀組合的情況下，與累積+19%的增加相比，該組合顯示產生靜息覺醒+35%的增加，此外，與單獨使用度洛西汀的效果相比，當兩種化合物組合使用時，度洛西汀引起的REM睡眠減少（-35%對比-23%）增強，而替洛利生在經過12小時後其本身沒有任何顯著影響。

【0057】 實施例2：前額皮質中的去甲腎上腺素釋放

【0058】 已知組胺H3受體拮抗劑/反向激動劑（J. S. Lin等人，疾病神經生物學，2008，vol.30，no.1，第74-83頁；G.Flik等人，分子神經科學雜誌，2015，vol.56，no.2，第320-328頁）和去甲腎上腺素再攝取抑制劑（F. P. Bymaster等人，目前製藥設計，2005，vol.11，no.12，第1475-1493頁，F. P. Bymaster等人，神經精神藥理學，2002，vol.27，no.5，第699-711頁）增強前額皮質中的細胞外去甲腎上腺素，並反映去甲腎上腺素能神經傳遞的啟動，但是，在這兩種情況下，增強都是有限的。

【0059】 如ADMedhurst等人（藥理學與實驗治療學雜誌，2007，vol.321，no.3，第1032-1045頁）和G.Flik等人（分子神經科學雜誌，2015，vol.56，no.2，第320-328頁）所述，透過微量透析在活體雄性Wistar大鼠體內

研究對前額皮質中去甲腎上腺素釋放的影響，簡而言之，麻醉的大鼠植入引導插管以在前額皮質中取樣，在手術後恢復至少一周後，將微透析探針插入引導插管中並連續用人工腦脊液（CSF）灌注，使大鼠適應微透析籠約3小時，然後，大鼠口服（灌胃）接受載體、藥物或藥物組合，透過與電化學檢測偶聯的HPLC分析每30分鐘收集的CSF樣品的去甲腎上腺素含量，去甲腎上腺素樣品水準以載體或藥物處理前1.5小時記錄的基礎去甲腎上腺素釋放的百分比表示。

【0060】 出乎意料的是，當兩種類型的化合物組合時，前額皮質中去甲腎上腺素能神經傳遞的激活以協同方式增強，如以下資料和圖5所示：

| 給藥後 150分鐘 記錄的最 大增加 | 藥物 | 最大增加 (基礎去甲 腎上腺素釋 放%) | 統計 p 值比較 | | |
|-----------------------------|------|-------------------------------|----------|--------|--------|
| | | | 鹽水 | 替洛利生 | 度洛西汀 |
| | 替洛利生 | +148±49% | > 0.05 | | |
| | 度洛西汀 | +113±31% | < 0.05 | | |
| | 組合 | +385±115% | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |

【0061】 因此，兩類化合物的結合可以允許每種組分的劑量減少，從而增強耐受性。

【0062】 上列詳細說明乃針對本發明之實施例進行具體說明，惟該實施例並非用以限制本發明之專利範圍，凡未脫離本發明技藝精神所為之等效實施或變更，均應包含於本案之專利範圍中。

【0063】 又，本案不僅於技術思想上確屬創新，並具備習用之傳統方法所不及之上述多項功效，已充分符合新穎性及進步性之法定發明專利要件，爰依法提出申請，懇請 貴局核准本件發明專利申請案，以勵發明，至

感德便。

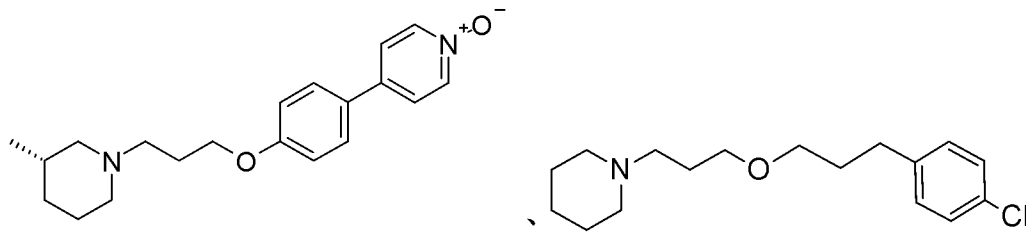
【符號說明】

無

申請專利範圍

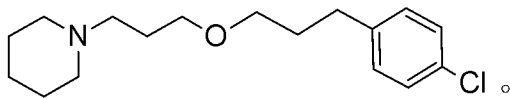
1. 一種組合物，包含 H3 拮抗劑或反向激動劑和選自於去甲腎上腺素再攝取抑制劑的抗抑鬱藥；

其中，該 H3 拮抗劑或反向激動劑係選自於以下化合物之一：



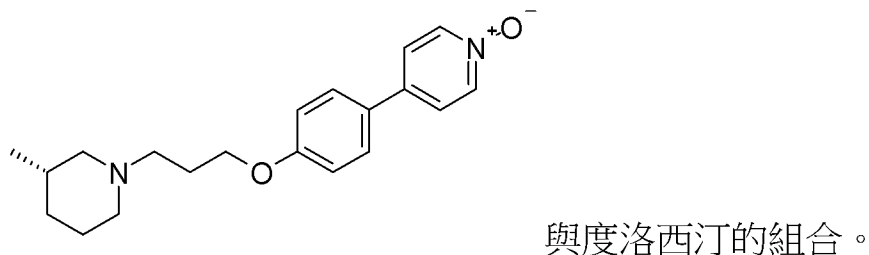
；及其任何藥學上可接受的鹽或其溶劑化物；該去甲腎上腺素再攝取抑制劑選自於由度洛西汀、瑞波西汀以及托莫西汀所組成之群組。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之組合物，其中，該 H3 拮抗劑或反向激動劑係



3. 如申請專利範圍第 1 項所述之組合物，其係包含
-
- 與度洛西汀的組合。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之組合物，其係包含



5. 如申請專利範圍第 1 項所述之組合物在製備用於治療和/或預防患有去甲腎上腺素釋放不足的患者之選自於白天過度嗜睡、酒精的物質濫用障礙

和/或注意力和認知缺陷中的疾病之藥物的用途。

- 6.如申請專利範圍第 5 項所述之組合物的用途，其中，該疾病係白天過度嗜睡並且發生在患有以下疾病的患者中：
 - 伴有或不伴有猝倒症的嗜睡症，
 - 特發性睡眠過度，
 - 日間嗜睡症，
 - 阻塞性睡眠呼吸暫停，
 - 晝夜節律睡眠-覺醒障礙，
 - 帕金森病，或
 - 普瑞德威利症候群。
- 7.如申請專利範圍第 5 項所述之組合物的用途，其中，該疾病是注意力和認知缺陷，並且發生在患有注意力缺陷和多動障礙(ADHD)的患者中。
- 8.如申請專利範圍第 5 項所述之組合物的用途，其中，該疾病係白天過度嗜睡、注意力和認知缺陷，並且發生在患有抑鬱症的患者中。
- 9.如申請專利範圍第 5 項所述之組合物的用途，其中，該疾病係選自於物質濫用戒斷症候群。

圖式

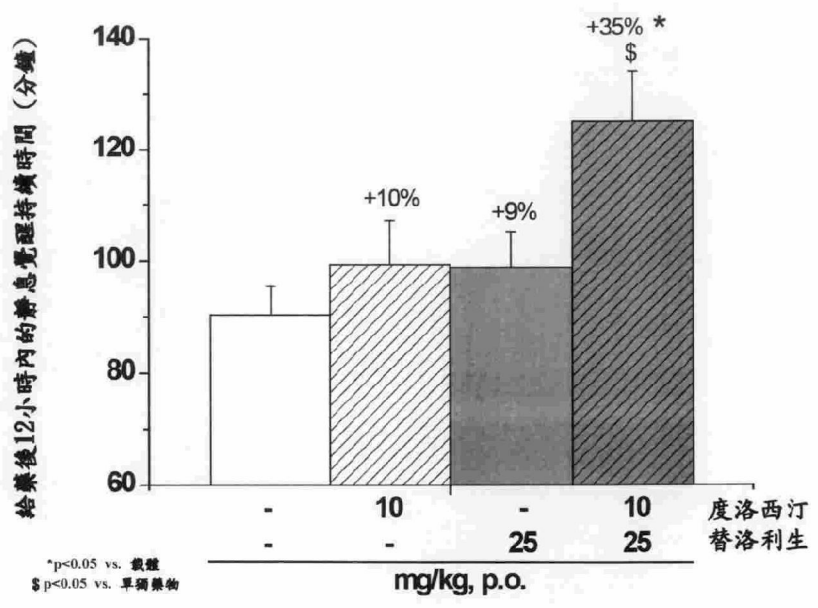


圖 1A

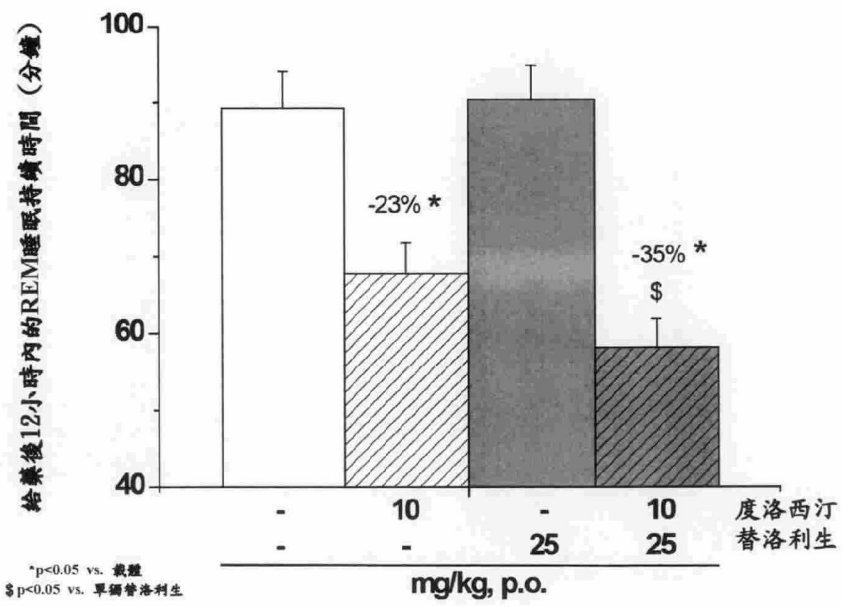


圖 1B

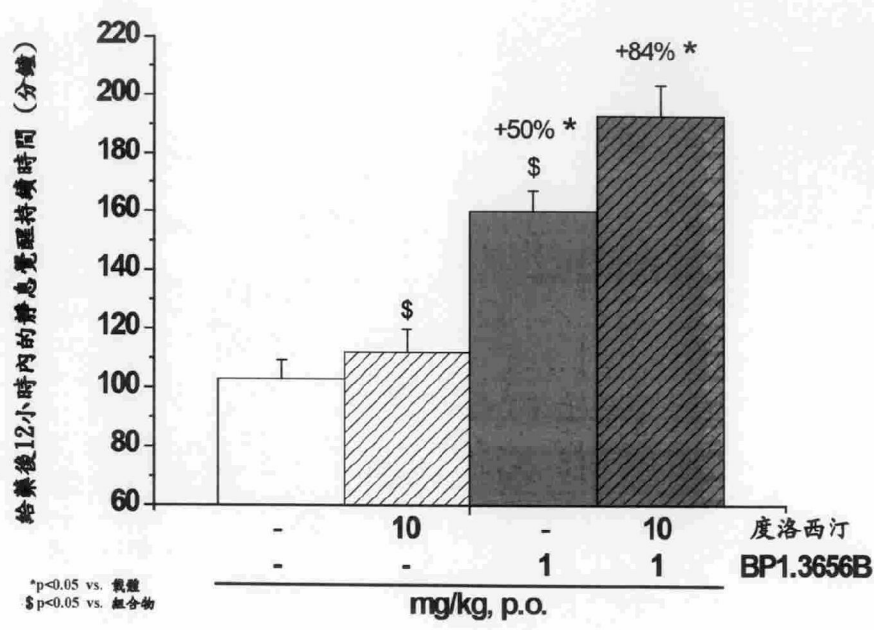


圖 2A

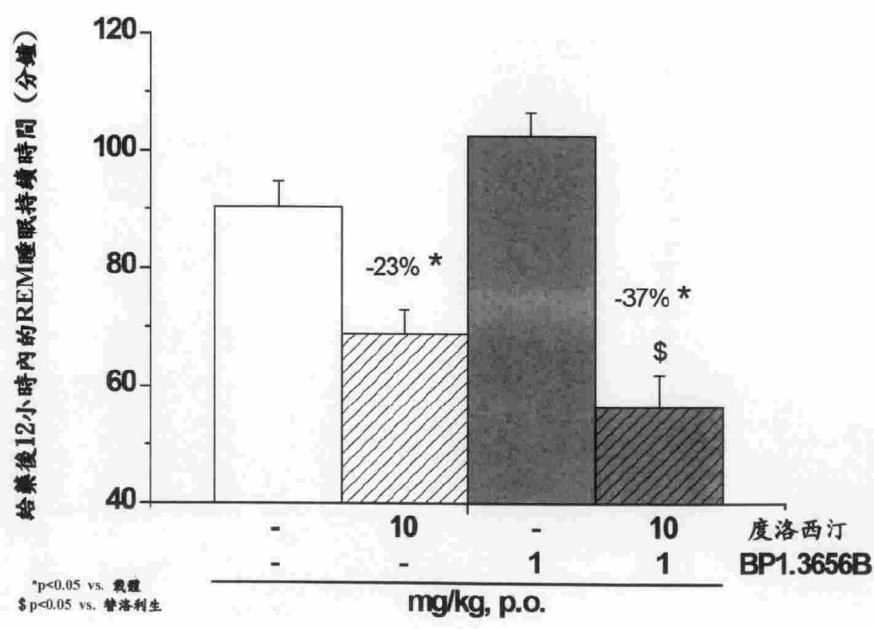


圖 2B

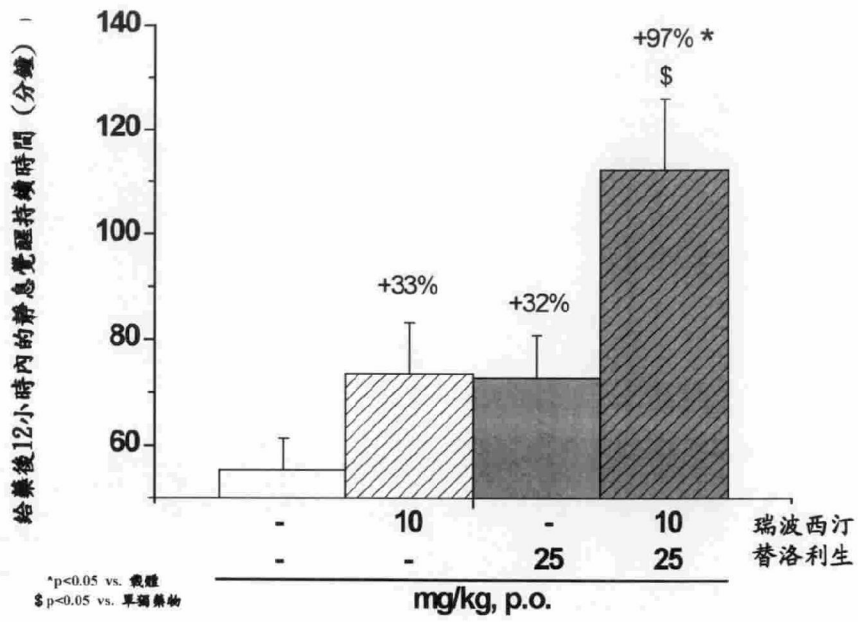


圖 3A

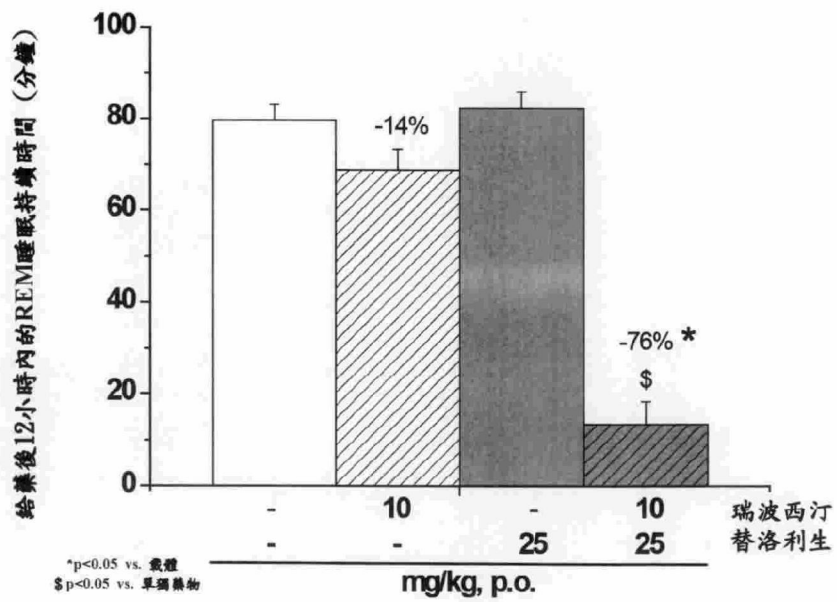


圖 3B

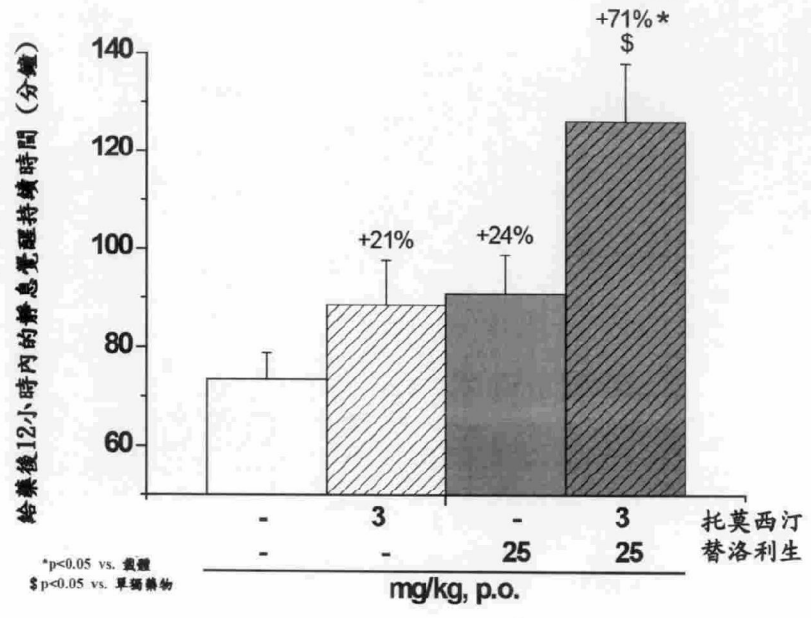


圖 4A

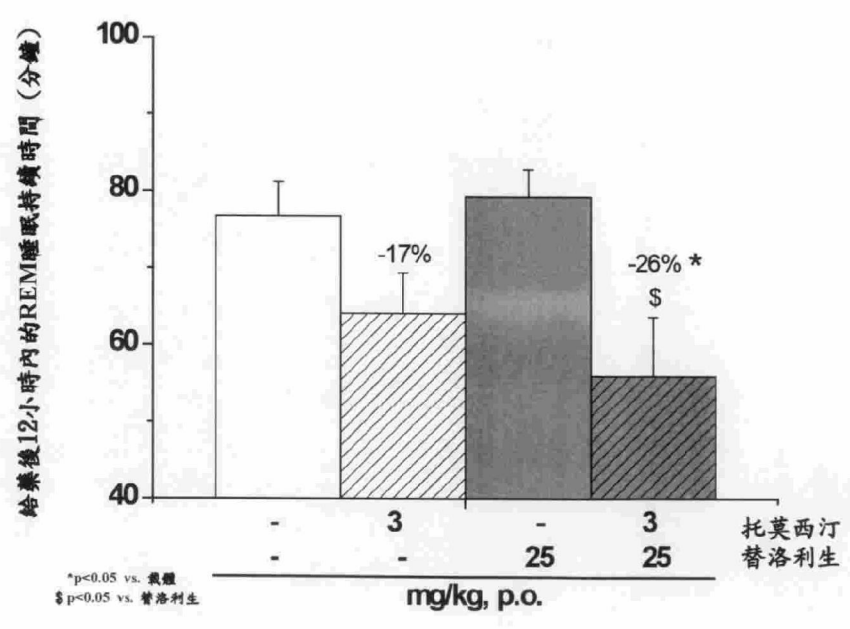


圖 4B

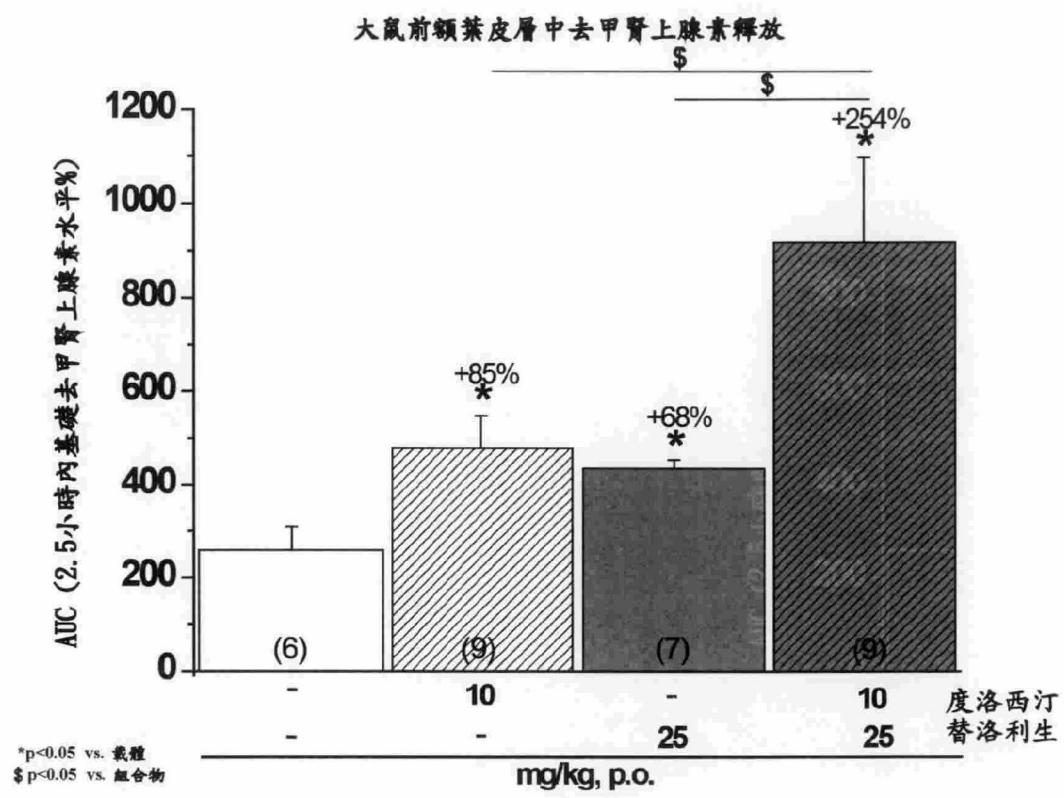


圖 5