



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102573823 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

- (21) 申请号 201080019852. 5
- (22) 申请日 2010. 05. 12
- (30) 优先权数据  
61/177, 997 2009. 05. 13 US
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2011. 11. 04
- (86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2010/034473 2010. 05. 12
- (87) PCT国际申请的公布数据  
W02010/132521 EN 2010. 11. 18
- (73) 专利权人 桑诺维恩药品公司  
地址 美国马萨诸塞州
- (72) 发明人 U·坎贝尔 朱迪思·杜恩
- (74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262  
代理人 武晶晶 郑霞
- (51) Int. Cl.  
A61K 31/135(2006. 01)  
A61K 31/535(2006. 01)  
A61K 31/44(2006. 01)  
A61K 31/496(2006. 01)  
A61K 31/505(2006. 01)  
A61P 25/00(2006. 01)
- (56) 对比文件  
US 20040092605 A1, 2004. 05. 13, 说明书第 2 至 3 栏和权利要求 .
- WO 03065970 A2, 2003. 08. 14, 权利要求 1 至 12.
- WO 9731629 A1, 1997. 09. 04, 权利要求 1 和 11.
- US 20080262071 A1, 2008. 10. 23, 权利要求 25.
- WO 2007030589 A2, 2007. 03. 15, 说明书第 0039 至 0042 段 .
- WO 03007956 A1, 2003. 01. 30, 说明书第 0017 段 .
- US 5858407 A, 1999. 01. 12, 说明书第 2 至 3 栏 .
- EP 0285008 A2, 1988. 10. 05, 说明书第 4 页第 1 段 .
- WO 2007143267 A2, 2007. 12. 13, 权利要求 1.
- JP 58010518 A, 1983. 01. 21, 摘要 .
- EP 1262197 A2, 2002. 12. 04, 权利要求 19 和 22.
- MCKELVY. AV965, A SELECTIVE 5-HT 1A SILENT ANTAGONIST AS A CANDIDATE FOR ADJUNCTIVE TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA. 《SCHIZOPHRENIA BULLETIN》. 2005, 第 31 卷 (第 2 期), 305.

审查员 卢立明

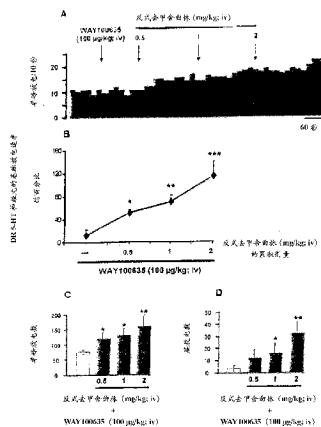
权利要求书1页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

包含反式去甲舍曲林和血清素受体 1A 激动剂 / 拮抗剂的组合物及其用途

(57) 摘要

本文提供用于治疗、预防以及控制各种神经紊乱的方法和组合物。所述方法包括结合血清素受体 1A 激动剂、拮抗剂或调节剂施用反式去甲舍曲林。



CN 102573823 B

1. 反式 (1R, 4S)-去甲舍曲林或其药学上可接受的盐以及血清素受体 1A 拮抗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗神经紊乱的药物中的用途, 其中所述血清素受体 1A 拮抗剂是 WAY-100635。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述神经紊乱为: 抑郁症、认知障碍、纤维肌痛、疼痛、睡眠相关的疾病、慢性疲劳综合征、注意力不集中症 (ADD)、注意力缺失多动症 (ADHD)、不宁腿综合征、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、季节性情感障碍 (SAD)、经前烦躁不安症、绝经后血管舒缩症候群、神经退行性疾病、狂躁疾病、心境恶劣障碍和循环性情绪症、肥胖或物质滥用或依赖。

3. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述神经紊乱为抑郁症。

## 包含反式去甲舍曲林和血清素受体 1A 激动剂 / 拮抗剂的组合物及其用途

[0001] 本申请要求 2009 年 5 月 13 日提交的申请号为 61/177,997 的美国临时申请的优先权,所述美国临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

### 1. 技术领域

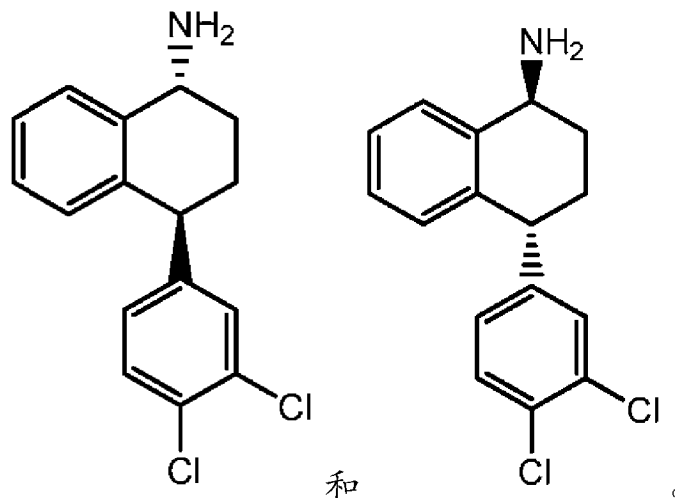
[0002] 本文提供用于治疗、预防以及控制情感障碍和其他各种神经紊乱的方法和组合物。

### 2. 背景技术

#### [0003] 2.1 反式去甲舍曲林

[0004] (1S,4S)-顺式-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺(也被称为去甲舍曲林)是舍曲林的代谢产物,其在美国以 Zoloft<sup>®</sup> 的商品名销售。其反式异构体(“反式去甲舍曲林”),即(1R,4S)-反式-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺和(1S,4R)-反式-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺,其被描述于例如美国专利号 7,087,785B2(“‘785 专利”;其全部内容以引用方式并入本文),分别具有以下的化学结构:

[0005]



[0006] 舍曲林的主要临床用途在于抑郁症的治疗。此外,反式去甲舍曲林在情感障碍和其他各种中枢神经系统紊乱的治疗、预防以及控制方面的用途也被披露于所述‘785 专利。这类疾病包括但不限于抑郁症、心境障碍、焦虑障碍、行为障碍、进食障碍、药物滥用障碍和性功能障碍。

#### [0007] 2.2 神经紊乱的治疗

[0008] 已知血清素(即 5-HT)在各种中枢神经系统紊乱的治疗中发挥重要作用。在其他中,5-HT<sub>1A</sub>(血清素 1A)受体提供一种用于控制 5-HT 在大脑中的释放的重要机制。这些受体位于中缝背核中的突触前,其中他们作为自身受体起作用以抑制 5-HT 神经元的放电速率。5-HT<sub>1A</sub>受体也位于皮质缘区域(corticolimbic region)中的突触前,其中他们也减少

5-HT 神经元的放电活动。在用选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI) 或血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 进行治疗的开始,所述 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体由 5-HT 激活,导致 5-HT 神经元放电的减少。然而,随着 SSRI 或 SNRI 治疗的继续,5-HT<sub>1A</sub> 自身受体逐渐脱敏而放电活动得到恢复。这种适应性变化被认为至少部分地促使 SSRI 和 SNRI 在治疗各种神经紊乱方面的疗效的延迟。

[0009] 因此,关于各种神经紊乱的治疗、预防或控制,存在一种必要,其中可以使 5-HT 受体的脱敏最小化并可维持 5-HT 神经元放电的增加。

### [0010] 3. 发明概述

[0011] 本文提供治疗、预防或控制神经紊乱的方法,所述方法包括结合血清素受体 1A 受体激动剂(全部或部分)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体向对象(例如患者)施用反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如水合物)。可以用本文提供的所述方法治疗、预防或控制的神经紊乱详细描述于本文的其他地方。

[0012] 还提供包含反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如水合物)以及血清素受体 1A 受体拮抗剂(全部或部分)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的药物组合物和剂型。所述组合物和剂型可以可选地包含一种或多种其他治疗剂。

[0013] 还提供包含反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如水合物)以及 5-HT<sub>1A</sub> 受体调节剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的药物组合物和剂型。所述组合物和剂型可以可选地包含一种或多种其他治疗剂。

## 4. 附图说明

[0014] 图 1 示出当结合血清素 1A 受体拮抗剂 WAY-100635 施用 (1S, 4S)-顺式 -4-(3, 4-二氯苯基)-1,2-3,4-四氢 -1-萘胺时,所得的中缝背核 5-HT 的放电速率的增加。

[0015] 图 1A 示出综合放电直方图的例子,其显示 (1R, 4S)-反式 -4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2-3, 4-四氢 -1-萘胺的静脉内剂量对用 WAY-100635 预处理的大鼠体内的中缝背核 5-HT 神经元的自发活动的影响。

[0016] 图 1B 示出中缝背核中每个剂量的 (1R, 4S)-反式 -4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2-3, 4-四氢 -1-萘胺所观察到的基础放电速率的百分比增长的平均值(±SEM)。

[0017] 图 1C 示出 5-HT 神经元的单峰放电(single spikes)数的平均值(±SEM)。

[0018] 图 1D 示出 5-HT 神经元的簇放电数的平均值(±SEM)。

### [0019] 5. 发明详述

[0020] 本文提供的某些实施方式部分地基于如下发现:当结合血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂使用时,反式去甲舍曲林有利地影响神经紊乱治疗的疗效。不受限于具体的理论,反式去甲舍曲林和血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂的结合导致 5-HT 神经元放电的显著增强。仍不受限于具体的理论,反式去甲舍曲林和血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂的结合可以使抗神经紊乱的作用更快地开始,改善神经紊乱的治疗功效并改善抗治疗的神经紊乱的治疗功效。

#### [0021] 5.1 定义

[0022] 如本文所用以及除非另有说明,术语“治疗”指疾病或紊乱或者一种或多种与所述疾病或紊乱相关的症状的根除或改善。在某些的实施方式中,所述术语指使向患有这类疾

病或紊乱的对象施用一种或多种预防剂或治疗剂导致的所述疾病或紊乱的扩散或恶化最小化。在一些实施方式中,所述术语指具体疾病的症状发作后,在采用或者不采用其他附加活性剂的情况下,施用本文提供的化合物。

[0023] 如本文所用以及除非另有说明,术语“预防”指防止一种疾病或紊乱或者其一种或多种症状的发作、复发或扩散。在某些实施方式中,所述术语指症状发作前,在采用或者不采用其他附加活性剂的情况下,用本文提供的化合物治疗或者特别向有患本文提供的疾病或紊乱的风险的患者施用本文提供的化合物。所述术语包含具体疾病的症状的抑制或减少。在某些实施方式中,具有具体疾病家族史的患者是预防方案的候选人。此外,具有反复出现的症状病史的患者也是所述预防的潜在候选人。在这方面,所述术语“预防”可以与术语“预防性治疗”互换使用。

[0024] 如本文所用以及除非另有规定,术语“控制”指预防或减缓疾病或紊乱或者其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。通常,对象从预防剂和/或治疗剂得到的有利影响不会导致疾病或紊乱的治愈。在这方面,所述术语“控制”包含治疗已经罹患具体疾病的患者,试图预防或最小化疾病复发。

[0025] 如本文所用以及除非另有规定,术语化合物的“治疗有效量”是足以提供疾病或紊乱治疗或控制方面的疗效以延迟或最小化与所述疾病或紊乱相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量指单独或结合其他疗法,提供所述疾病或紊乱治疗或控制方面的疗效的治疗剂的量。所述术语“治疗有效量”可包含改善整体治疗、减少或避免疾病或紊乱的症状或致病因或者提高另一种治疗剂的疗效的量。

[0026] 如本文所用以及除非另有规定,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或紊乱或预防其复发的量。化合物的预防有效量指单独或结合其他药剂,提供所述疾病预防方面的预防效果的治疗剂的量。所述术语“预防有效量”可包含改善整体预防或提高另一种治疗剂的预防功效的量。

[0027] 如本文所用以及除非另有规定,术语“对象”在本文被定义为包括动物,如哺乳类动物,包括但不限于灵长类动物(例如人类)、奶牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等等。在具体的实施方式中,所述对象是人类。

[0028] 如本文所用以及除非另有说明,术语“药学上可接受的盐”指从药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的盐。合适的无毒酸包括无机酸和有机酸,例如但不限于醋酸、海藻酸、氨基酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、缩水甘油酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、苯乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等等。

[0029] 如本文所用以及除非另有说明,术语“溶剂化物”指本文提供的化合物或其盐,其进一步包括非共价分子间力约束的化学计量或非化学计量的溶剂。当所述溶剂为水时,所述溶剂化物为水合物。

[0030] 如本文所用以及除非另有规定,术语“神经紊乱”指哺乳动物的中枢或外周神经系统的任何疾病。所述术语“神经紊乱”包括但不限于神经退行性疾病(如阿尔茨海默氏症、帕金森氏症和肌萎缩性脊髓侧索硬化症)、神经精神疾病(例如精神分裂症和焦虑症,如广泛性焦虑症)和情感障碍(例如抑郁症和注意力缺失症)。示例性神经紊乱包括但不限于

MLS(小脑共济失调)、亨廷顿氏病、唐氏综合征、多发梗塞性痴呆、癫痫持续状态、挫伤损伤(如脊髓损伤和颅脑损伤)、病毒感染引起的神经退行性疾病(如艾滋病、脑炎)、癫痫、良性健忘症、闭合性颅脑损伤、睡眠障碍、抑郁症(如双相障碍)、痴呆、运动障碍、精神病、酗酒、创伤后应激障碍等等。“神经紊乱”还包括与紊乱相关的任何疾病。例如,一种治疗神经退行性疾病的方法包括治疗与神经退行性疾病相关的记忆丧失和/或认知丧失的方法。示例性的方法还包括治疗或预防神经退行性疾病的神经元功能特点的丧失。“神经紊乱”还包括任何至少部分地牵扯单胺类(如去甲肾上腺素)的信号转导通路(例如心血管疾病)的疾病或病症。

[0031] 如本文所用以及除非另有规定,术语“情感障碍”包括抑郁症、注意力缺失症、注意力缺失过动症、双极性和狂躁疾病等等。所述术语“注意力缺失症”(ADD)和注意力缺失过动症(ADHD)或注意力缺失/过动症(ADHD)根据如见于Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版,American Psychiatric Association(1997)(DSM-IV™)中接受的含义被用于本文。

[0032] 如本文所用以及除非另有规定,术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症,其包括但不限于重度抑郁症(MDD)、双相障碍、季节性情感障碍(SAD)和心境恶劣。“重度抑郁症”在本文与“单相抑郁症”和“重郁症”互换使用。“抑郁症”还可包括通常与抑郁有关的任何疾病,如各种形式的疲劳(例如慢性疲劳综合征)和认知缺陷。

[0033] 如本文所用以及除非另有规定,术语“强迫症”、“药物滥用”、“经前综合征”、“焦虑症”、“进食障碍”和“偏头痛”以与其在本领域可接受的含义一致的方式被用于本文。参见,如DSM-IV™。例如,如本文所用,所述术语“进食障碍”指避免进食的异常强迫性冲动或进食异常大量的食物的无法控制的冲动。这些紊乱可能不仅影响社会福祉,而且影响患者的身体健康。进食障碍的例子包括但不限于神经性厌食、贪食和暴饮暴食。

[0034] 如本文所用以及除非另有规定,术语“疼痛”是一种不愉快的感觉和情绪体验。如本文所用,所述术语“疼痛”指所有类别的疼痛,包括根据刺激或神经反应描述的疼痛,例如躯体疼痛(针对有害刺激的正常的神经反应)和神经痛(损伤或变异的感觉传导通路的异常反应,往往没有明确的有害输入);按时间分类的疼痛,例如,慢性疼痛和急性疼痛;根据其严重性分类的疼痛,如轻度、中度或重度;以及作为疾病状态或综合征的症状或后果的疼痛,如炎症性疼痛、癌性疼痛、艾滋病痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心肌缺血和糖尿病性外周神经痛(参见,例如Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson等人,编辑,1991年第12版);Williams等人,J. of Med. Chem. 42: 1481-1485(1999),每个的全部内容以引用方式合并入本文中)。“疼痛”也意在包括混合病因疼痛、双机制疼痛、痛觉异常、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏(hyperesthesia)、感觉过度(hyperpathia)、感觉障碍和痛觉过敏。此外,所述术语“疼痛”包括神经系统功能障碍造成的疼痛:具有神经痛的临床特点以及可能的共同的病理生理机制但不是由神经系统的任何部分内可识别的病变引起的器质性疼痛状态。

[0035] 如本文所用,术语“躯体疼痛”指针对有害刺激(例如,创伤或疾病,如外伤、烧伤、感染、炎症或癌症等病情)的正常的神经反应,并且包括皮肤性(如源于皮肤、肌肉或关节的)疼痛和内脏性(如源于器官的)疼痛。

[0036] 如本文所用,术语“神经痛”是神经系统遭受损害所引起的一类异质性神经紊乱

群。所述术语也指外周和 / 或中枢感觉传导通路遭受的损伤或其功能障碍引起的疼痛,以及神经系统功能障碍引起的疼痛(其中疼痛的发生或持续通常没有明显的有害输入)。这包括与外周神经病变以及中枢神经痛相关的疼痛。外周神经痛的常见类型包括:糖尿病性神经病变(也称为糖尿病性外周神经痛或 DN、DPN 或 DPNP)、疱疹后神经痛(PHN)和三叉神经痛(TGN)。涉及到大脑或脊髓损伤的中枢神经痛可随着中风、脊髓损伤且由于多发性硬化症而发生并且也包含在所述术语内。意在包含于神经痛的定义中的疼痛的其他类型包括但不限于来自如下的疼痛:神经性癌性疼痛、人体免疫缺损病毒 / 艾滋病引起的疼痛、幻肢痛和复杂性局部痛综合征。

[0037] 所述术语还包括神经痛的常见的临床特点,包括但不限于感觉丧失、痛觉异常(非伤害性刺激产生疼痛)、痛觉过敏和感觉过度(延迟的感觉、累积作用和痛苦的余留感觉)。疼痛往往是伤害性和神经性类型的组合,例如机械性脊椎疼痛和神经根病或脊髓病。

[0038] 如本文所用以及除非另有规定,术语“急性疼痛”是对通常与侵入性手术、外伤和疾病相关的有毒化学、热或机械性刺激做出的正常的预料到的生理反应。它一般是有时间限制,并可能被视为对产生组织损伤和 / 或有这种危险的刺激做出的适当的反应。所述术语也指以短的持续时间或突然发作为特点的疼痛。

[0039] 如本文所用以及除非另有规定,术语“慢性疼痛”包含发生在很多疾病(例如外伤、恶性肿瘤和慢性炎症性疾病,如类风湿关节炎)中的疼痛。慢性疼痛一般持续时间超过 6 个月左右。此外,慢性疼痛的强度可能与有害刺激或经历的过程(underlying process)的强度不相称。所述术语也指与慢性疾病有关的疼痛,或潜在的疾病治愈或者创伤愈合后仍持续而且往往比潜在过程的预计更激烈的疼痛。它可能会频繁复发。

[0040] 如本文所用以及除非另有规定,术语“炎症性疼痛”是对组织损伤以及由此产生的炎症过程做出反应的疼痛。炎症性疼痛具有适应性,因其会引发促进愈合的生理反应。然而,炎症也可能会影响神经功能。炎症介质包括由 COX2 酶、缓激肽和其他物质诱发的 PGE<sub>2</sub>, 其结合至疼痛传导神经元上的受体并改变它们的功能,提高其兴奋性,从而提高痛觉。许多慢性疼痛具有炎症成分。所述术语也指作为炎症或免疫系统紊乱的症状或后果而产生的疼痛。

[0041] 如本文所用以及除非另有规定,术语“内脏性疼痛”指位于内部器官的疼痛。

[0042] 如本文所用以及除非另有规定,术语“混合病因疼痛”指包括炎症和神经性成分两者的疼痛。

[0043] 如本文所用以及除非另有规定,术语“双机制疼痛”指由外周敏化和中枢敏化两者放大并保持的疼痛。

[0044] 如本文所用以及除非另有规定,术语“灼痛”指创伤性神经病变后持续灼烧、痛觉超敏和感觉过度的综合征,常伴随着血管舒缩和泌汗功能障碍以及以后的营养变化。如本文所用以及除非另有规定,术语“中枢性疼痛”指由中枢神经系统中原发病灶或功能障碍引起的疼痛。

[0045] 如本文所用以及除非另有规定,术语“感觉过敏”指对刺激的敏感性增加,但不包括特殊的感受。

[0046] 如本文所用以及除非另有规定,术语“感觉过度”指疼痛综合征,以对刺激,特别是对重复性的刺激有异常疼痛的反应,以及增加的阈值为特点。它可能会与痛觉超敏、感觉过

敏、痛觉过敏或感觉障碍一起发生。

[0047] 如本文所用以及除非另有规定,术语“感觉障碍”指不愉快的异常感觉,无论是自发或诱发。在某些实施方式中,感觉障碍包括痛觉过敏和痛觉超敏。

[0048] 如本文所用以及除非另有规定,术语“痛觉过敏”指对正常疼痛刺激的反应增加。它反映了对阈上刺激增加的疼痛。

[0049] 如本文所用以及除非另有规定,术语“痛觉超敏”指由通常不会引起疼痛的刺激引发的疼痛。

[0050] 如本文所用以及除非另有规定,术语“糖尿病性外周神经痛”(DPNP)(也称为糖尿病性神经病变、DN或糖尿病性外周神经病变)指与糖尿病相关的神经病变引起的慢性疼痛。DPNP的典型表现是脚部的疼痛或麻刺感,其不仅可被描述为“灼痛”或“闪痛”,而且还还可被描述为“严重的酸痛”。不常见地,患者可能将疼痛描述为瘙痒、撕痛或者类似牙痛。所述疼痛可伴有痛觉超敏和痛觉过敏以及症状缺失,如麻木。

[0051] 如本文所用以及除非另有规定,术语“疱疹后神经痛(PHN)”指影响神经纤维和皮肤的疼痛疾病。不受具体理论的限制,它是带状疱疹的并发症,是最初导致水痘的水痘带状疱疹病毒(VZV)的第二次爆发。

[0052] 如本文所用以及除非另有规定,术语“神经性癌性疼痛”指癌症引起的外周神经痛,并可以由肿瘤浸润或压迫神经直接引起或者由癌症治疗(如放射治疗和化疗)间接引起(化疗引起的神经病变)。

[0053] 如本文所用以及除非另有规定,术语“人体免疫缺损病毒/艾滋病外周神经病变”或“人体免疫缺损病毒/艾滋病相关的神经病变”指由人体免疫缺损病毒/艾滋病引起的外周神经病变,如急性或慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(分别是AIDP和CIDP),以及作为用以治疗人体免疫缺损病毒/艾滋病的药物的副作用产生的外周神经病变。

[0054] 如本文所用以及除非另有规定,术语“幻肢痛”指似乎来自截肢原来所处的部位的疼痛。幻肢痛也可以在瘫痪后(例如脊髓损伤后)发生在四肢内。“幻肢痛”通常是慢性的性质。

[0055] 如本文所用以及除非另有规定,术语“三叉神经痛(TN)”指第五脑(三叉)神经的紊乱,其在所述神经的分支分布的面部区域(嘴唇、眼睛、鼻子、头皮、额头、上颌和下颌)内引起剧痛、刺痛、电击样疼痛发作。其也被称为“自杀疾病”。

[0056] 如本文所用以及除非另有规定,术语“复杂性局部痛综合征(CRPS)”(原名为反射性交感神经营养不良(RSD))指一种慢性疼痛疾病,其主要症状是与损伤的严重性不成比例的连续的、剧烈的疼痛,其随着时间的推移变得更糟,而不是变好。所述术语包含1型CRPS(其包括由组织损伤而不是外周神经引起的疾病)和2型CRPS(其中这种综合征由主要的神经损伤导致,有时也被称为灼性神经痛)。

[0057] 如本文所用以及除非另有规定,术语“纤维肌痛”指一种以弥漫性的或具体的肌肉、关节或骨骼疼痛连同疲劳和一系列其他症状为特点的慢性疾病。此前,纤维肌痛以其他名字为人所知,如纤维织炎、慢性肌肉疼痛综合征、心因性风湿病和紧张性肌痛。

[0058] 如本文所用以及除非另有规定,术语“抽搐”指神经紊乱并与“癫痫”互换使用,虽然有许多类型的癫痫,其中一些有微弱或轻微症状而非抽搐。所有类型的癫痫可能都由大脑内混乱和突然的电活动引起。在一些实施方式中,抽搐是迅速且不受控制地抖动,期间,

肌肉反复收缩和放松。

#### [0059] 5.2 治疗、预防和控制的方法

[0060] 在一个实施方式中,本文提供一种治疗、预防或控制中枢神经系统紊乱的方法,所述方法包括向对象(例如患者)施用治疗或预防有效量的反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及全部或部分的 1A 选择性拮抗剂或激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0061] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,即 (1R,4S)-反式-4-(3,4-二氯苯基)-1,2-3,4-四氢-1-萘胺。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,即 (1S,4R)-反式-4-(3,4-二氯苯基)-1,2-3,4-四氢-1-萘胺。

[0062] 可以结合本文提供的所述方法使用的血清素 1A 选择性拮抗剂或激动剂的例子包括但不限于丁螺环酮(Buspar®)、吲哚洛尔(Visken®)、依托拉嗪、坦度螺酮(Sediel®)、乐考唑坦、AV-965 和 WAY-100635。

[0063] 在一个实施方式中,所述血清素 1A 受体激动剂是丁螺环酮(Buspar®)。在另一实施方式中,所述血清素 1A 受体激动剂是坦度螺酮(Sediel®)。在另一实施方式中,所述血清素 1A 受体激动剂是依托拉嗪。在另一实施方式中,所述血清素 1A 受体拮抗剂是 WAY-100635。在另一实施方式中,所述血清素 1A 受体拮抗剂是乐考唑坦。在另一实施方式中,所述血清素 1A 受体拮抗剂是 AV-965。在另一实施方式中,所述血清素 1A 受体拮抗剂是吲哚洛尔(也被描述为血清素 1A 部分激动剂)。在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林是 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素 1A 拮抗剂是 WAY-100635。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林是 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素 1A 拮抗剂是 WAY-100635。WAY-100635 被描述于,例如, Benjamin 等人, Psychopharmacology, 188(2): 244-251(2006), 并可购自,例如 Sigma/RBI(Oakville, ON, Canada)。

[0064] 在另一实施方式中,本文提供一种治疗、预防或控制中枢神经系统紊乱的方法,所述方法包括向对象(例如患者)施用治疗有效量或预防有效量的反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及血清素 1A 受体调节剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0065] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 拮抗剂为吲哚洛尔。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 拮抗剂为吲哚洛尔。

[0066] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为丁螺环酮。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为丁螺环酮。

[0067] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为依托拉嗪。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为依托拉嗪。

[0068] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为坦度螺酮(Sediel®)。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为坦度螺酮(Sediel®)。

[0069] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为乐考唑坦。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 激动剂为乐考唑坦。

[0070] 在一个实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1S,4R)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 拮抗剂为 AV-965。在另一实施方式中,所述反式去甲舍曲林为 (1R,4S)-反式去甲舍曲林,而所述血清素受体 1A 拮抗剂为 AV-965。

[0071] 在一些实施方式中,所述反式去甲舍曲林可结合某些其他的调节所述血清素 1A 受体上的血清素的活性的药剂使用。这类药剂包括血清素 1A 受体调节剂和部分血清素 1A 激动剂或拮抗剂。

[0072] 在一些实施方式中,本文提供的所述方法可以可选地包括一种或多种其他活性剂的施用。这类其他剂包括但不限于那些传统地用于治疗、预防和 / 或控制本文提供的神经紊乱的药物或疗法。

[0073] 在一个实施方式中,本文提供一种实现抗抑郁样效果的方法。所述方法包括结合选择性血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂向对象 (例如哺乳动物) 施用治疗有效量的反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物。使用疾病动物模型 (如那些本领域所知的和那些本文所描述的疾病动物模型) 可以测量所述抗抑郁样效果。

[0074] 在其他实施方式中,所述神经紊乱为:抑郁症 (例如重度抑郁症、双相障碍、单相障碍、心境恶劣和季节性情感障碍)、认知障碍、纤维肌痛、疼痛 (例如神经痛)、睡眠相关的疾病 (如睡眠呼吸暂停、失眠症、嗜睡症、猝倒症) (包括那些由精神疾病所导致的睡眠紊乱)、慢性疲劳综合征、注意力不集中症 (ADD)、注意力缺失多动症 (ADHD)、不宁腿综合征、精神分裂症、焦虑症 (如广泛性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症)、强迫症、创伤后应激障碍、季节性情感障碍 (SAD)、经前烦躁不安症、绝经后血管舒缩症候群 (如热潮红、夜汗)、神经退行性疾病 (如帕金森氏症、阿尔茨海默氏症和肌萎缩性脊髓侧索硬化症)、狂躁疾病、心境恶劣障碍和循环性情绪症、肥胖和物质滥用 / 依赖 (如可卡因成瘾、尼古丁成瘾)。在另一实施方式中,本文提供的所述化合物用于治疗两种或两种以上共存的疾病 / 紊乱,如认知缺陷和抑郁症。

[0075] 在某些实施方式中,神经紊乱包括大脑功能紊乱,包括但不限于老年痴呆症、阿尔茨海默氏型痴呆、认知、记忆力减退、失忆 / 遗忘综合征、羊癫疯、意识障碍、昏迷、注意力降低、言语障碍、Lennox 综合征、自闭症以及多动综合征。

[0076] 神经痛包括不限于疱疹后 (或带状疱疹后) 神经痛、反射性交感神经营养不良 / 灼痛或神经创伤、幻肢痛、腕管综合征以及外周神经病变 (如糖尿病性神经病变或慢性酒精使用引起的神经病变)。

[0077] 可以使用本文提供的所述方法和 / 或组合物治疗、预防和 / 或控制的其他示例性疾病和病症包括但不限于:肥胖;偏头疼或偏头痛;尿失禁 (包括但不限于尿液不自主流出、尿液滴落或漏尿、应力性尿失禁 (SUI)、急迫性尿失禁、用力性尿失禁、反射性尿失禁、被动性尿失禁以及溢出性尿失禁);以及男性或女性性功能障碍 (包括但不限于心理和 / 或生理因素导致的性功能障碍、勃起功能障碍、早泄、阴道干涩、缺乏性兴奋、无法获得性高潮和心理性功能障碍 (包括但不限于性欲过抑、性兴奋抑制、女性性高潮受抑制、男性性高潮受抑制、功能性交媾困难、功能性阴道痉挛以及非典型性心理功能障碍))。

[0078] 在一个实施方式中,所述神经紊乱是抑郁症。在另一实施方式中,所述神经紊乱是焦虑症。在另一实施方式中,所述神经紊乱是疼痛。在另一实施方式中,所述神经紊乱是神经痛。在另一实施方式中,所述神经痛是糖尿病性神经病变。

[0079] 在一个实施方式中,所述神经紊乱是神经退行性疾病。在一个实施方式中,所述神经退行性疾病是帕金森氏症。在另一实施方式中,所述神经退行性疾病是阿尔茨海默氏症。

[0080] 在一个实施方式中,所述神经紊乱是大小便失禁(例如小便失禁)。在另一实施方式中,所述神经紊乱是性功能障碍。

[0081] 在一个实施方式中,所述神经紊乱是肥胖,以及提供给患者的治疗有效量的化合物足以使患者有饱足感。

[0082] 在一个实施方式中,本文提供的所述化合物治疗、预防和/或控制中枢神经紊乱,而不会导致对所述化合物的成瘾。

[0083] 当反式去甲舍曲林结合选择性血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂使用时,所述反式去甲舍曲林和血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂可通过相同或不同的给药途径同时或相继施用。在一些实施方式中,在施用所述血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂之前施用所述反式去甲舍曲林。在其他实施方式中,同时施用所述反式去甲舍曲林和所述血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂。在其他实施方式中,在施用所述血清素 1A 受体激动剂或拮抗剂之后施用所述反式去甲舍曲林。

[0084] 可以采用任何合适的给药途径为患者提供治疗或预防有效量的有效成分。例如,可以采用口服、粘膜(如鼻内、舌下、口腔、直肠、阴道)、肠胃外(如静脉内、肌肉)、透皮和皮下途径。示例性的给药途径包括口服、透皮和粘膜。用于这些途径的适合的剂型包括但不限于透皮贴剂、滴眼液、喷雾剂和气雾剂。透皮组合物也可以采取乳膏、洗剂和/或乳剂的形式,其可以包含在适于施用至皮肤的粘结剂内或可以包含在本领域传统的用于此目的的基质或药包型透皮贴剂内。示例性的透皮剂型包括“药包型”或“基质型”贴剂,其可施用至皮肤并保留特定的一段时间以允许所需量的有效成分渗透。在必要时,所述贴剂可以更换为新的贴剂,以不断地向所述患者施用有效成分。

[0085] 本文所提供的向对象(如患者)施用以治疗、预防和/或控制所述紊乱的量将取决于多种因素,包括所用的特定化合物的活性;所用的特定化合物的给药途径、给药时间、排泄或代谢率;治疗的持续时间;结合所用的特定化合物使用的其他药物、化合物和/或材料;正在接受治疗的患者的年龄、性别、体重、病情、一般健康状况和以前的病史;以及医学领域熟知的类似因素。

[0086] 本领域具有普通技术的医生或兽医可以很容易地确定并开具所需的有效量。例如,所述医生或兽医开始可以以低于达到理想的治疗效果所需的水平开具所用的化合物的剂量并逐渐增加剂量,直到达到预期的效果。

[0087] 一般情况下,本文提供的化合物合适的每日剂量是有效地产生治疗或预防效果的最低剂量的化合物的量。这样的有效剂量一般会取决于上述因素。一般地,本文提供的用于患者的化合物的口服、静脉内、侧脑室和皮下剂量的范围将为每日每公斤体重约 0.005mg 至每公斤体重约 5mg。在一个实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 0.1mg 至约 5g。在一个实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 0.25mg 至约 2g。在一个实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 0.5mg 至约 1g。

在一个实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 1mg 至约 500mg。在另一实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 2mg 至约 250mg。在另一实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 3mg 至约 300mg。在一个实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 5mg 至约 300mg。在另一实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 10mg 至约 100mg。在另一实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 25mg 至约 50mg。在另一实施方式中,本文提供的化合物的口服剂量范围将为每日约 30mg 至约 200mg。上述剂量范围的每个可以被配制为单一或多个单位剂量制剂。

### [0088] 5.3 药物组合物

[0089] 在一个实施方式中,本文提供药物组合物,所述药物组合物包括:反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物;血清素 1A 受体拮抗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;以及药学上可接受的载体或赋形剂。本文其他地方提供了适合的血清素 1A 受体拮抗剂的例子。

[0090] 在另一实施方式中,本文提供药物组合物,所述药物组合物包括:反式去甲舍曲林或其药学上可接受的盐或溶剂化物;血清素 1A 受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;以及药学上可接受的载体或赋形剂。本文其他地方提供了适合的血清素 1A 受体激动剂的例子。

[0091] 在一些实施方式中,本文提供的所述药物组合物可以可选地包含一种或多种其他活性剂。本文其他地方提供了合适的药剂的例子。

[0092] 某些药物组合物为适于口服、粘膜(如鼻内、舌下、阴道、口腔、气管、支气管或直肠)、肠胃外(如皮下、静脉内、弹丸注射、肌内和动脉内)或透皮给药至患者的单一剂型。剂型的例子包括但不限于:片剂、囊片、胶囊(例如软弹性或硬明胶胶囊);扁囊;含锭;锭剂;分散剂;栓剂;软膏;泥罨剂(泥敷剂);糊剂;粉末;单位剂量小瓶(UDV)喷雾溶液;敷料;乳膏;膏药;溶液;贴剂;气雾剂(如鼻喷雾剂或吸入器);凝胶剂;适于向患者口服或粘膜给药的液体剂型,包括混悬液(如水性或非水性液体混悬液、水包油型乳剂或油包水型乳化液)、溶液和酞剂;适于向患者肠胃外给药的液体剂型;以及可被还原以提供适于向对象肠胃外给药的液体剂型的无菌固体(如结晶或无定形固体)。

[0093] 在一个实施方式中,所述剂型是口服剂型。在另一实施方式中,所述口服剂型是胶囊、片剂或糖浆。在另一实施方式中,所述剂型是肠胃外剂型。

[0094] 制剂应该与给药方式相适应。例如,口服可能需要肠溶衣,以保护施用的化合物不会在胃肠道内降解。在另一个例子中,化合物可以脂质体制剂施用,以使所述化合物避开降解酶,促进在循环系统内的输送并实现通过细胞膜到细胞内位点的递送。

[0095] 组合物、形状和剂型类型根据其用途通常会有所不同。例如,用于疾病的即时治疗的剂型可以比用于相同疾病的慢性治疗中的剂型包含更大量的一种或多种所述有效成分。同样,肠胃外剂型可以比用于治疗相同疾病的口服剂型含有更小量的一种或多种所述有效成分。特定剂型彼此区别的这些和其他方面对本领域的技术人员来说将是非常显而易见的。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing, EastonPA(1990)。

[0096] 本文提供的所述药物组合物的选定的给药剂量水平和频率将取决于各种因素,包

括给药途径；给药时间；治疗剂的排泄率；治疗的持续时间；用于患者的其他药物、化合物和/或材料；正在接受治疗的患者的年龄、性别、体重、病情、一般健康状况和以前的病史；以及医学领域熟知的类似因素。例如，相对于健康的成年人，针对孕妇、哺乳期的母亲和孩子的给药方案可能有所不同。本领域内具有普通技术的医生可以很容易地确定并开具所需的药物组合物的治疗有效量。

[0097] 本文提供的所述药物组合物可进一步包括药学上可接受的载体。术语“药学上可接受的载体”指一种或多种药学上可接受的赋形剂。这类赋形剂的例子为本领域所熟知、被列入 USP (XXI)/NF (XVI)（其全部内容以引用方式并入本文）以及包括但不限于粘结剂、稀释剂、填充剂、崩解剂、超级崩解剂、润滑剂、表面活性剂、抗粘附剂、稳定剂等等。如本文所用，术语“添加剂”与术语“赋形剂”同义。

[0098] 术语“药学上可接受的”用于本文指那些在合理的医疗判断的范围内，适合与人类和动物的组织和体液接触使用且没有过多毒性、刺激性、过敏性反应或其他的问题或并发症，且利益/风险比合理相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0099] 此外，“药学上可接受的”赋形剂用以指在任何给定剂型的有效成分和赋形剂成分之间没有不期望的化学或物理配伍禁忌。例如，不期望的化学反应是这样一个：其中用于本文提供的方法和组合物的化合物的效力由于一种或多种赋形剂的添加而被不利地降低或提高。不期望的化学反应的另一个例子是这样一个：其中剂型的味道变得过于甜、酸等，以至于所述剂型变得难吃。每个赋形剂必须是在与制剂的其他成分配伍的意义上“可以接受的”并不会对患者有害。

[0100] 物理配伍禁忌指剂型的各个组分与其任何赋形剂之间的配伍禁忌。例如，赋形剂和有效成分的结合可能形成过度吸湿的混合物或过度分离的混合物，以至于所需的剂型形状（如片剂、含锭等）、其稳定性等等不能充分保持，以能够依照所需的处方规定的给药方案施用所述剂型。

[0101] 注意，用于本文提供的所述药物组合物或剂型的所有赋形剂优选满足或者超过 USP/NF 中药物成分及其组合的标准。USP/NF 的目的是为用于医疗领域实践中的材料和物质及其药剂提供权威的标准和规格。USP/NF 制定名称；定义；描述；以及标识、质量、强度、纯度、包装和标签的标准，并且，在可行的情况下，也提供生物利用度、稳定性、用于妥善处理和存储的程序以及其检查的方法及其制造或制备配方。

[0102] 药剂制品的稳定性可被定义为在具体容器中的特定制剂能够保持在其物理、化学、微生物学、治疗和毒理学规格内，虽然有例外，并能够保持至少约 80%、优选约 90%、更优选约 95% 的标记的效力水平。因此，例如，有效期被定义为期间当被储存在推荐的条件时，所述药剂制品将保持稳定的时间。

[0103] 许多因素会影响药剂制品的稳定性，包括治疗成分的稳定性、治疗和非有效成分之间的潜在相互作用等等。物理因素（如热、光以及水分）可以启动或加速化学反应。

#### [0104] 5.3.1 口服剂型

[0105] 本文提供的适于口服的药物组合物可以呈现为离散剂型，例如但不限于片剂（如咀嚼片）、囊片、胶囊和液体（如调味糖浆）。这类剂型含有预定量的有效成分，并可以通过本领域的技术人员所熟知的药学方法配制。一般地，参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版. (2000)。

[0106] 典型的口服剂型通过按照传统的药物配料技术紧密混合有效成分和至少一种赋形剂来制备。赋形剂可以根据给药所需的药剂形式采取各种各样的形式。

[0107] 片剂和胶囊由于其给药的便利性代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下,采用固体赋形剂。如果需要的话,片剂可以通过标准的水性或非水性技术进行包衣。这类剂型可以通过任何药学方法制备。一般情况下,通过均匀并紧密地混合有效成分和液体载体、精细分割的固体载体或两者,然后,如果有必要,将产品制成所需的显示形状可以制备药物组合物和剂型。

[0108] 根据本披露的药物组合物或剂型的大规模生产可能需要(除了治疗药物成分)赋形剂或添加剂,包括但不限于稀释剂、粘结剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂等等或其混合物。通过这些和其他添加剂的掺入,可以制作各种剂型(如片剂、胶囊、囊片、含锭等等)。这包括,例如硬明胶胶囊、囊片、糖衣片、延迟起效的肠溶片、多重压缩片剂、长效片、溶液片剂、泡腾片、口腔和舌下片剂、含锭等等。

[0109] 因此,本文提供的药物组合物的单位剂型或剂量制剂(如含锭、片剂或胶囊)可以通过将所需量的每种有效成分与药学上配伍的量的如下所述的一种或多种药学上配伍或可接受的赋形剂相结合,以使单位剂量制剂获得所需量的每种有效成分。所述剂型或剂量制剂可以通过本领域熟知的方法形成。

[0110] 片剂往往是优选的剂型,因为其不仅为患者提供好处(如剂量准确、密实、便携、味道温和并易于给药),而且也为制造商提供好处(如制备简易且经济、稳定并便于包装、运输和分配)。片剂是包含治疗原料药以及或没有合适添加剂的固体药物剂型。

[0111] 片剂通常通过模制、压缩或普遍接受的片剂形成方法制作。相应地,压缩片通常通过大规模的生产方法制备,而模制片往往涉及小规模生产。例如,有三种片剂制备的一般方法:(1)湿法制粒法;(2)干法制粒法;以及(3)直接压片法。这些方法为本领域的技术人员所熟知。参见,Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第20版。(2000)。另参见,U. S. Pharmacopeia XXI, U. S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. (1985)。

[0112] 根据本文提供的所述方法和组合物可以制作各种片剂制剂。这包括片剂剂型,如糖衣片、薄膜衣片、肠溶片、多重压缩片剂、长效片等等。糖衣片(SCT)是包含糖衣的压缩片。这种包衣可着色并有利于裹住具有不良味道或气味的原料药以及保护对氧化敏感的材料。薄膜衣片(FCT)是裹有水溶性材料的薄层或薄膜的压缩片。可使用许多具有成膜性能的聚合物。薄膜包衣提供与糖衣相同的一般特点,并具有额外的优势:大大减少了包衣操作所需的时间。肠溶片也适合用于本文提供的方法和组合物。肠溶片(ECT)是裹有抵抗胃液溶解但在肠道内崩解的物质的压缩片。肠溶衣可用于包含在胃内被灭活或破坏的原料药的片剂,用于那些刺激粘膜的片剂或作为药物缓释手段。

[0113] 多重压缩片剂(MCT)是通过一个以上的压缩周期制作的压缩片,如层片或压制包衣片。层片通过将附加的片剂制粒压缩在之前压缩过的制粒上制备。所述操作可重复,以生产两层、三层或更多层的多层片。通常情况下,需要专门的压片机制作层片。参见,例如,美国专利号5,213,738,其全部内容以引用方式并入本文。

[0114] 压制包衣片是多重压缩片剂的另一种形式。这种片剂(也称为干压包衣片)通过将之前压缩过的片剂送入压片机并在预成型的片剂周围压缩另一制粒层来制备。这些片剂

具有压缩片的所有优点,即开槽 (slotting)、印字、崩解速度等,同时保留糖衣片将原料药的味道遮掩在片芯片剂内的属性。压制包衣片也可用于分离配伍禁忌的原料药。此外,他们还可以用来为片芯片剂提供肠溶衣。两种片剂类型(即层片和压制包衣片)皆可用于例如,长效剂型的设计中。

[0115] 以长效片形式存在的本文提供的药物组合物或单位剂型可包括配制为以过段时间提供药疗的方式释放原料药的压缩片。有许多包含延迟起效片剂的片剂类型,其中原料药在给药后一段时间或直至一定的生理条件存在时才释放。可形成定期释放完整的原料药剂量到胃肠液中的复效片。此外,可形成不断地释放增量的所含原料药至胃肠液中的缓释片。

[0116] 为了在采用或不采用赋形剂的情况下,利用压力以及利用现有的设备将本文提供的药用物质或治疗成分制成固体剂型(如片剂),无论是结晶还是粉末状的材料都有必要具有许多物理特性。这些特性可以包括,例如,作为粉末能够自由流动、一旦压实即黏结以及很容易地从模具释放。由于大部分材料都没有这些属性或只有部分这些属性,片剂配制和制备方法已开发为赋予待压缩成片剂或类似剂型的材料这些所需的特性。

[0117] 如上所述,除了所述药物或治疗成分,片剂和类似剂型可含有许多被称为赋形剂或添加剂的材料。这些添加剂按其在剂型配制中发挥的作用进行分类,如片剂、囊片、胶囊、含锭等等。一组添加剂包括但不限于粘结剂、稀释剂(填充剂)、崩解剂、润滑剂和表面活性剂。在一个实施方式中,所述稀释剂、粘结剂、崩解剂和润滑剂是不一样的。

[0118] 粘结剂被用来从片剂成分混合物提供自由流动的粉末,以便材料在压片机上使用时会流动。所述粘结剂还为片剂提供粘结性。太少的粘结剂会带来流动问题并且获得其完整性不得保持的片剂,而过多会对药物或有效成分从片剂的释放(溶出速率)有不利影响。因此,应该将足够量的粘结剂掺入片剂以提供自由流动的片剂成分混合物,而不会对药物成分从片剂的溶出速率造成不利影响。对于较低剂量的片剂,通过使用合适的被称为压缩助剂的稀释赋形剂可以在一定程度上消除对良好的可压缩性的需求。粘结剂的用量因制剂的类型和给药方式而不同,并且对本领域的普通技术人员来说容易辨别。

[0119] 适于与本文提供的剂量制剂一起使用的粘结剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成胶(如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、粉状黄耆胶、瓜尔胶)、纤维素及其衍生物(如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮(聚烯吡酮)、甲基纤维素、预糊化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如 2208、2906、2910 号)、微晶纤维素或其混合物。微晶纤维素的适当形式可以包括,例如,以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 和 AVICEL-PH-105 出售的材料(购自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., U. S. A.)。

[0120] 填充剂或稀释剂被用来为粉末(例如含于片剂或胶囊的粉末)提供体积,以便生产具有可接受的尺寸的片剂、胶囊或其他所需的剂型。通常情况下,通过在其中掺入稀释剂,将治疗成分形成在适当尺寸的方便剂型内。在有粘结剂的情况下,药物与填充剂的结合可能出现并影响生物利用度。因此,应使用足量的填充剂,以实现所需的稀释比例而不会不利地影响药物成分从包含所述填充剂的剂型的释放。此外,应使用与剂型的治疗成分物理和化学配伍的填充剂。填充剂的用量因制剂的类型和给药方式而不同,并且对本领域的普通技术人员来说容易辨别。填充剂的例子包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、滑石粉、

碳酸钙（例如颗粒或粉末）、微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、偏硅酸、山梨糖醇、淀粉、预糊化淀粉或其混合物。

[0121] 崩解剂被用来当剂型（如片剂）被暴露于水性环境时致使其崩解。太多的崩解剂将产生会因大气中的水分而崩解在瓶内的片剂。太少则会不足以发生崩解并因此会改变药物或有效成分从剂型释放的速度和程度。因此，应使用足够量的既不能太少也不能太多以不利地改变药物成分的释放的崩解剂，以形成本文提供的所述剂型。崩解剂的用量因剂型的类型和给药方式而不同，并且对本领域的普通技术人员来说容易辨别。崩解剂的例子包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、淀粉羟基乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预糊化淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、胶或其混合物。

[0122] 当需要施用至患者后相当迅速地溶解在，例如，所述患者的胃中的剂型时，可以使用超级崩解剂，例如但不限于交联羧甲基纤维素钠或淀粉羟基乙酸钠。如本文所用，术语“超级崩解剂”指导致药物或有效成分在口服后迅速在胃中崩解的崩解剂。超级崩解剂的使用可以促进药物或有效成分的快速吸收，这会导致更迅速的起效。

[0123] 必须避免剂型成分附着至制造机（如压片机）的冲头。例如，当药物在冲头表面积累时，它使得片剂表面变得有凹痕而因此变得不可接受。此外，当从冲模中取出片剂时，药物或赋形剂这种方式的粘附未必需要高排片力（ejection force）。过度的排片力会导致较高的破损率并增加生产成本，更别说对冲模造成的过度磨损了。在实践中，有可能通过湿聚结或使用润滑剂（硬脂酸镁）减少粘附。然而，选择具有良好的抗粘性能的药物盐也可以使这些问题最小化。

[0124] 如前所述，润滑剂被用来提高压片粉末混合物到压片机的流动并防止片剂压缩后片剂在冲模中的粘附。太少的润滑剂将不允许制作出令人满意的片剂而太多可产生带有防渗水疏水包衣的片剂，所述包衣的形成是因为润滑剂通常是疏水性材料，如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙等等。此外，防渗水疏水包衣可以抑制片剂的崩解以及药物成分的溶出。因此，应使用足够量的很容易允许压缩片从冲模中释放而不形成对药物成分的所需崩解和/或溶出产生有害干扰的防渗水疏水包衣的润滑剂。

[0125] 与本文提供的所述组合物一起使用的适当的润滑剂的例子包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油（如花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油）、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。其他润滑剂包括，例如 syloid 硅胶（AEROSIL 200, Baltimore Md. 的 W. R. Grace Co. 制造）、合成二氧化硅凝聚型气溶胶（由 Plano, Tex. 的 Deaussa Co. 市售）、CAB-0-SIL（由 Boston, Mass. 的 Cabot Co. 销售的热解二氧化硅产品）或其混合物。

[0126] 表面活性剂被用于剂型，以改善润湿性能和/或提高溶出，并特别用于含有难溶或不溶药物或有效成分的药物组合物或剂型。表面活性剂的例子包括但不限于聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯（如那些以 TWEEN（如 Tween 20 和 Tween 80）购得的聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯）、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚（氧乙烯）/聚（氧丙烯）嵌段共聚物（例如泊洛沙姆（如以 PLURONIC 购得））以及将环氧丙烷和环氧乙烷顺次加入乙二胺所得的四官能嵌段共聚物（例如 polyxamine，如以 TETRONIC（BASF）购得）、葡

聚糖、卵磷脂、硫代琥珀酸钠二烷基酯（例如气溶胶 OT）、十二烷基硫酸钠、烷芳基聚醚磺酸盐或烷芳基聚醚醇（如曲拉通 X-200 或泰洛沙泊）、对异壬基苯氧基聚（缩水甘油）（例如 Olin-10G 或 Surfactant10-G (Olin Chemicals)）或其混合物。其他药学上可接受的表面活性剂为本领域所熟知并详细描述于药物赋形剂手册（the Handbook of Pharmaceutical Excipients）。

[0127] 与本文提供的所述药物组合物或剂型一起使用的其他类型的添加剂包括但不限于抗结块剂或抗粘附剂、抗菌防腐剂、包衣剂、着色剂、干燥剂、调味剂和芳香剂、增塑剂、增粘剂、甜味剂、缓冲剂、保温剂等等。

[0128] 抗结块剂的例子包括但不限于硅酸钙、硅酸镁、二氧化硅、胶体二氧化硅、滑石粉或其混合物。

[0129] 抗菌防腐剂的例子包括但不限于苯扎氯铵溶液、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、尼泊金丁酯、氯化十六烷基吡啶、三氯叔丁醇、甲酚、脱氢乙酸、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、苯酚、苯乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸钾、尼泊金丙酯、苯甲酸钠、脱氢醋酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞、百里酚或其混合物。

[0130] 与本文提供的组合物一起使用的着色剂的例子包括但不限于药学上可接受的染料和色淀、焦糖、红氧化铁、黄氧化铁或其混合物。干燥剂的例子包括但不限于氯化钙、硫酸钙、硅胶或其混合物。

[0131] 可以使用的调味剂包括但不限于阿拉伯胶、黄蓍胶、杏仁油、茴香脑、茴香油、苯甲醛、藏茴香、藏茴香油、豆蔻油、豆蔻籽、复方豆蔻酊、樱桃汁、肉桂、肉桂油、丁香油、可可粉、芫荽油、圣草、圣草流浸膏、醋酸乙酯、乙基香兰素、桉树油、茴香油、甘草、纯甘草浸膏、甘草流浸膏、薰衣草油、柠檬油、薄荷脑、水杨酸甲酯、谷氨酸单钠盐、肉豆蔻油、橙花油、橙花水、橙油、甜橙果皮酊、复方橙皮酊、欧薄荷、欧薄荷油、欧薄荷酊、松针油、玫瑰油、浓玫瑰水、绿薄荷、绿薄荷油、百里酚、妥卢香脂酊、香草、香草酊、香兰素或其混合物。

[0132] 甜味剂的例子包括但不限于阿斯巴甜、葡萄糖结合剂、甘露醇、糖精、糖精钙、糖精钠、山梨糖醇、山梨糖醇液或其混合物。

[0133] 与本文提供的所述组合物一起使用的增塑剂的例子包括但不限于蓖麻油、二乙酰单酸甘油乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、单乙酰以及二乙酰单酸甘油乙酯、聚乙二醇、丙二醇和三醋酸甘油酯或其混合物。合适的增粘剂包括但不限于阿拉伯胶、琼脂、酰胺酸、单硬脂酸铝、膨润土、膨润土乳浆、卡波姆 934、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠 12、卡拉胶、纤维素、微晶纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素（2208 ;2906 ;2910 号）、硅酸镁铝、甲基纤维素、果胶、聚乙烯醇、聚维酮、硅胶、胶体二氧化硅、海藻酸钠、黄蓍胶和黄原胶或其混合物。

[0134] 可用于本文提供的所述组合物的缓冲剂的例子包括但不限于氢氧化镁、氢氧化铝等或其混合物。保温剂的例子包括但不限于甘油等保温剂或其混合物。

[0135] 本文提供的所述剂型包含以下的一种或多种：(1) 溶出阻滞剂，如石蜡；(2) 吸收促进剂，如季铵化合物；(3) 润湿剂，例如十六醇和单硬脂酸甘油酯；(4) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(5) 抗氧化剂，如水溶性抗氧化剂（如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等等）、油溶性抗氧化剂（如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚（BHA）、二丁基羟基甲苯（BHT）、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等等）；以及 (6) 金属螯

合剂（如柠檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨醇、酒石酸、磷酸等等）。

[0136] 本文提供的剂型（如片剂或囊片）可以可选地进行包衣。惰性包衣剂通常包括分散在合适的溶剂中的惰性成膜剂，并可进一步包括其他药学上可接受的辅料，如着色剂和增塑剂。合适的惰性包衣剂和包衣方法为本领域熟知，包括但不限于水性或非水性薄膜包衣技术或微囊法。成膜剂或包衣剂的例子包括但不限于明胶；药用油料；虫胶；蔗糖；二氧化钛；巴西棕榈蜡；微晶蜡；纤维素（如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基纤维素（如 2208、2906、2910 号）、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（如 200731、220824 号）、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、可以可选地交联的乙基纤维素以及羧甲基纤维素钠）；乙烯基类（如聚乙烯吡咯烷酮、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯）；乙二醇（如聚乙二醇）；丙烯酸树脂类（如甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物）；以及其他碳水聚合物（如麦芽糊精和聚葡萄糖）；或其混合物。包衣剂和载体溶媒（水性或非水性）的用量因制剂的类型和给药方式而不同，并且对本领域的普通技术人员来说容易辨别。

[0137] 成膜聚合物的包衣通过使用几种类型的设备（如传统的包衣锅、Accelacota、High-Cola 或 Worster 空气悬挂柱）之一可以可选地涂覆至片剂或囊片（如胶囊形状的药片）。这类设备通常有排气系统以去除灰尘和溶剂或水蒸汽，以促进快速干燥。喷枪或其他合适的雾化设备可被引入包衣锅，以提供有利于快速均匀覆盖片剂床的喷涂模式。通常情况下，热或冷的干燥空气以连续或间隔方式进行喷涂循环而被引入片剂床的上方，以加快薄膜包衣溶液的干燥。

[0138] 包衣液可通过使用正压气动位移或蠕动泵系统、以连续或间歇喷涂-干燥循环进行喷涂。喷涂技术具体类型的选择取决于包衣锅的干燥效率。在大多数情况下，喷涂包衣材料，直到将片剂均匀包衣至所需的厚度并且取得所需的片剂外观。可以涂覆许多不同的类型的包衣，如用于速效片的缓释或速溶型肠溶衣。优选地，使用速溶型包衣，以允许有效成分更迅速地释放，从而加速起效。涂覆至例如，片剂的成膜聚合物的包衣的厚度可有所不同。然而，优选地，所述厚度应该模仿明胶胶囊的外观、感觉（触觉和口感）和功能。当需要治疗剂的更快速或延迟的释放时，本领域的技术人员会基于诸如有效成分所需的血中浓度、有效成分的释放率、溶解度以及剂型的所需性能等特性很容易地确认将用的薄膜类型和厚度（若有）。

[0139] 许多用于对最终剂型（如片剂）包衣的合适的成膜剂包括，例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素（PHARMACOAT 6066cps）、聚乙烯吡咯烷酮（聚烯吡酮）、乙基纤维素（ETHOCEL 10cps）、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯的各种衍生物、邻苯二甲酸醋酸纤维素或其混合物。

[0140] 选择制备方法和待掺入剂型（如片剂或囊片）内的赋形剂或添加剂，以在允许便于制造（如片剂的快速压缩）的同时为片剂制剂提供所需的物理特性。制造后，剂型应该优选地具有许多针对，例如片剂的附加属性，这类属性受制备方法和片剂制剂内存在的添加剂的双重影响，其包括外形、硬度、崩解力和均匀性。

[0141] 此外，指出本文提供的所述药物组合物的片剂或其他剂型应该在其整个保质期内在正常的处理和保存条件下保持其原始尺寸、形状、重量和颜色。因此，举例来说，容器底部过多的粉末或固体颗粒、片剂表面的裂痕或碎片或者片剂表面上或容器壁上晶体的出现指示未包衣片剂的物理不稳定性。因此，应该对片剂施加温和、均匀以及可重复性的震动和翻

转影响,以确保所述片剂具有足够的物理稳定性。片剂硬度可以通过市售的硬度测试仪确定。此外,有效成分的体外可用性不应随时间明显地变化。

[0142] 本文提供的所述药物组合物的片剂和其他剂型(如糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂)可以可选地用包衣和外壳(如肠溶衣以及制药领域熟知的其他包衣)取得或制备。

#### [0143] 5.3.2 肠胃外剂型

[0144] 肠胃外剂型可以通过各种途径(包括但不限于皮下、静脉内(包括弹丸注射)、肌内和动脉内)向患者施用。因为它们的施用通常绕过患者对污染物的自然防御能力,肠胃外剂型优选地是无菌的或者能够在施用至患者前进行消毒。肠胃外剂型的例子包括但不限于注射备用的溶液、准备溶解或悬浮在药学上可接受的溶媒中用于注射的干制品、用于注射的混悬液以及乳剂。

[0145] 本文提供的可以用来提供肠胃外剂型的合适的溶媒为本领域的技术人员所熟知。例子包括但不限于:USP 注射用水;水相溶媒(例如,但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸钠林格氏注射液);水溶性溶媒(例如,但不限于酒精、聚乙二醇和聚丙二醇);以及非水相溶媒(例如,但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯)。

[0146] 提高本文披露的一种或多种所述有效成分的溶解度的化合物(即用于本文提供的方法和组合物的化合物)也可以被掺入所述肠胃外剂型。

#### [0147] 5.2.3 透皮、局部和粘膜剂型

[0148] 本文提供的透皮、局部和粘膜剂型包括但不限于滴眼液、喷雾剂、气雾剂、乳膏、洗剂、软膏、凝胶剂、溶液、乳剂、混悬液或本领域技术人员所知的其他剂型。参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 和 18 版, Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990); 以及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第 4 版, Lea&Febiger, Philadelphia(1985)。透皮剂型包括“药包型”或“基质型”贴剂,其可施用在皮肤上并保留特定的一段时间以允许所需量的有效成分渗透。

[0149] 可用于提供本文提供的透皮、局部和粘膜剂型的适当的赋形剂(例如载体和稀释剂)和其他材料为制药领域的技术人员所熟知并取决于给定药物组合物或剂型将施用的具体组织。

[0150] 根据将要处理的特定组织,在用本文提供的有效成分治疗之前、结合此治疗或者此治疗后可使用额外的成分。例如,可使用渗透促进剂协助向组织递送有效成分。

[0151] 药物组合物或剂型的 pH 值或者施用所述药物组合物或剂型的组织的 pH 值也可进行调整,以改善一种或多种有效成分的递送。同样,溶剂载体的极性、其离子强度或张力可以进行调整,以改善递送。如硬脂酸等的化合物也可以被添加到药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种有效成分的亲水性或亲油性从而改善递送。在这方面,硬脂酸可以作为制剂的液态溶媒,作为乳化剂或表面活性剂,并作为递送增强剂或渗透增强剂。有效成分的不同盐或溶剂化物(例如水合物)可用于进一步调整生成的组合物的性质。

#### [0152] 5.2.4 稳定性增强的组合物

[0153] 具体赋形剂的适用性还取决于剂型中特定的有效成分。例如,某些有效成分的降解可以通过一些赋形剂(如乳糖)或者暴露于水得以加速。包含伯胺或仲胺的有效成分特别容易遭受这种加速降解。因此,本文提供含有少量(若有)乳糖、其他单糖或双糖的药物

组合物和剂型。如本文所用,术语“无乳糖”指存在(若有)的乳糖的量不足以大幅提高有效成分的降解率。

[0154] 本文提供的无乳糖组合物可包含本领域熟知并且列于,例如, U. S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) 中的赋形剂。在一般情况下,无乳糖组合物包含药学上配伍且药学上可接受的量的有效成分、粘结剂/填充剂和润滑剂。优选的无乳糖剂型包含有效成分、微晶纤维素、预糊化淀粉和硬脂酸镁。

[0155] 进一步提供包含有效成分的无水药物组合物和剂型,因为水可以促进某些化合物的降解。例如,水的添加(如5%)作为一种模拟长期保存的手段在制药领域被广泛接受,以确定诸如保质期或随着时间的推移制剂的稳定性等特点。例如,参见 Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热量加快一些化合物的降解。因此,既然水分和/或湿度是在生产、搬运、包装、保存、装运过程中以及在制剂的使用过程中常遇到的,水对制剂的影响是至关重要的。

[0156] 本文提供的无水药物组合物和剂型可以利用无水或低含水成分以及低水分或低湿度条件制备。如果预期在生产、包装和/或保存过程中与水分和/或湿度有实质性接触,包含乳糖以及至少一种有效成分(包含伯胺或仲胺)的药物组合物和剂型优选地是无水的。

[0157] 应该制备并保存无水药物组合物,以便保持其无水性质。因此,优选地使用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物,以便他们可以被包含在合适的处方试剂盒内。合适的包装例子包括但不限于密封箔、塑料制品、单位剂量容器(如小瓶)、罩板包装和窄条包装。

[0158] 本文还提供包含一种或多种降低有效成分降解速率的化合物的药物组合物和剂型。这类化合物(在本文中被称为“稳定剂”)包括但不限于抗氧化剂(如抗坏血酸)、pH 缓冲液或盐缓冲液。

[0159] 如同赋形剂的量和类型,剂型中有效成分的量 and 具体类型可以因多种因素(例如但不限于所述剂型将要施用至患者的途径)而有所不同。

### [0160] 5.3.5 缓释剂型

[0161] 用于本文提供的方法和组合物的有效成分可通过控释手段或者通过本领域的普通技术人员熟知的给药设备施用。例子包括但不限于那些专利号为:3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 以及 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 和 5,733,566 的美国专利(其中每个以引用方式并入本文)中描述的例子。这种剂型可通过使用,例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、可透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或其组合以提供不同比例的所需释放度从而用于为一种或多种有效成分提供缓释或控释。本领域的普通技术人员所知的合适的控释制剂(包括本文所述的那些控释制剂)可以很容易地被选择与用于本文提供的方法和组合物的化合物一起使用。因此,本文提供适于口服的单一剂型,例如但不限于适于控释的片剂、胶囊、囊形片和囊片。

[0162] 所有控释的药剂制品有一个共同的目标,即改善药物疗效,使其优于其非受控对等物取得的疗效。理想的情况下,在医学治疗中使用优化设计的控释药剂其特点是采用最少的原料药在最短的时间内治愈或控制病情。控释制剂的优点包括延长药物活性、减少用

药频率并提高患者的依从性。此外,控释制剂可以用来影响起效的时间或其他特征如血药浓度,从而影响副(如不良)作用的发生。

[0163] 大多数控释制剂设计为最初释放及时产生理想的治疗效果的药物(有效成分)量,并逐步和不断地释放其他药物量以在延长的时间段内保持这一水平的治疗或预防作用。为了在体内保持这种恒定的药物水平,必须以会取代代谢和排出体外的药物量的比率从剂型中释放药物。有效成分的控释可通过各种条件(包括但不限于 pH 值、温度、酶、水或其他生理条件或化合物)促进。

#### [0164] 5.3.6 试剂盒

[0165] 在某些情况下,用于本文提供的方法和组合物的有效成分优选地不同时或者通过相同的给药途径施用至患者。因此,提供试剂盒,所述试剂盒当被医生使用时可以简化适量的有效成分至患者的施用。

[0166] 在一个实施方式中,所述试剂盒包括单一剂型的用于本文提供的方法和组合物的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,以及可以与那些化合物结合使用的单一剂型的另一药剂。本文提供的试剂盒可进一步包括用于施用所述有效成分的设备。这类设备的例子包括但不限于注射器、点滴袋、补丁(patch)和吸入器。

[0167] 本文提供的试剂盒可进一步包括可用于施用一种或多种有效成分的药学上可接受的溶媒。例如,如果有效成分以必须被还原以用于肠胃外给药的固体形式提供,所述试剂盒可以包括合适的溶媒的密封容器,其中所述有效成分可被溶解以形成适于肠胃外给药的无微粒无菌溶液。药学上可接受的溶媒的例子包括但不限于:USP 注射用水;水相溶媒(例如,但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸钠林格氏注射液);水溶性溶媒(例如,但不限于酒精、聚乙二醇和聚丙二醇);以及非水相溶媒(例如,但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯)。

[0168] 某些实施方式示范于下文的非限制性实施例中。不仅可以对材料还可以对方法进行许多修改而不背离本披露的精神和范围,这对于本领域的技术人员来说将是显而易见的。

## 6. 实施例

[0169] 6.1 在选择性血清素 1A 受体拮抗剂的存在下反式去甲舍曲林对 5-HT 神经元活性的兴奋作用

### [0170] 6.1.1 程序

#### [0171] 6.1.1.1 动物

[0172] 将体重为 250 至 300g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠(Charles River, St. Constant, QC)用于实验。他们被单独笼养并保持在标准实验室条件下(12:12 光/暗循环,自由进食和饮水)。所有动物均根据加拿大动物保护理事会(CCAC)的准则进行处理而且本研究中的方案得到当地动物保护委员会(Ottawa Health Research Institute, Ottawa, ON, Canada)的批准。

#### [0173] 6.1.1.2 体内电生理记录

[0174] 用水合氯醛(400mg/kg ;i. p.)麻醉大鼠并置于立体定位架。使用预装有 2M NaCl

溶液的单管玻璃微量移液管 (R&D Scientific Glass, Spencerville, MD) 进行中缝背核 (“DR”) 内 5-HT 神经元的细胞外记录。其阻抗通常介于 4-7M $\Omega$ 。

#### [0175] 6.1.1.3DR 5-HT 神经元的记录

[0176] 使用下列坐标 (来自 lambda 以 mm 计) 定位所述单管玻璃微量移液管: AP, +1.0 至 1.2; L, 0 $\pm$ 0.1; V, 5 至 7。然后使用下列标准确定假定的 5-HT 神经元: 缓慢的 (0.5-2.5Hz) 且规则的放电速率和持续时间长 (2-5ms) 的双相或三相细胞外波形 (Aghajanian 和 Vandermaelen, 1982b)。正如前文表明, 5-HT 神经元显示簇放电活性 (Hajos 等人, *Neuroscience*, 69(1):189-197 (1995))。按照 Hajos 等人设定的标准, 通过单峰放电-簇放电间隔分析 (spike interval burst analysis) 来分析 5-HT 神经元的偶发放电模式。簇放电的发作被定义为单峰放电间的间隔短于 0.005s 的两个单峰放电的发生。

#### [0177] 6.1.1.4 神经元响应的评估

[0178] 三重再摄取抑制剂的全身给药后 60 秒测量基线放电速率的百分比。测定各种参数, 以研究反式去甲舍曲林与 WAY-100635 共同施用的电生理效应。这些参数包括单峰放电数、簇放电数、每磁道的细胞数以及 5-HT 神经元的放电速率。

#### [0179] 6.1.1.5 统计分析

[0180] 电生理数据表示为从相同的神经元测量的基线放电速率的百分比的均值  $\pm$  S. EM 或者为单峰放电或簇放电的均值  $\pm$  S. EM。通过单因素或者双因素方差分析 (ANOVA), 将处理、处理和预处理或者处理和大脑区域作为主要因素来分析数据。使用 Fisher 氏保护的最小显著差数检验法 (Fisher 式 PLSD 测验法) 以分析组间的统计学显著性。Student 氏成对 t 检验法被用于对两组进行比较的实验中。在每个实验中,  $p < 0.05$  的水平作为统计学显著的效果的证据被接受。

#### [0181] 6.1.2 结果

[0182] 为了确定 DA 和 / 或 NE 的提高是否限制了与 (1R, 4S)- 反式去甲舍曲林相关的对 5-HT 神经元的放电速率的抑制作用, 在用 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗剂 WAY-100635 预处理的大鼠体内对所述 DR 内的电生理效应进行了评估。对 DR 5-HT 神经元的基础放电速率百分比进行的单因素 ANOVA 表明处理因素的整体显著兴奋作用 [ $F(3, 20) = 8.2, p < 0.001$ ]。

[0183] 在用 WAY-100635 预处理的大鼠体内, (1R, 4S)- 反式去甲舍曲林 (0.5-2mg/kg; iv) 引起了 DR 5-HT 放电速率的显著增加 (图 1A 和 1B)。要解决 (1R, 4S)- 反式去甲舍曲林的兴奋作用可能缘于单峰放电和 / 或簇放电活性的改变的疑问, 进行了更详细的分析。两个独立的单因素 ANOVA 表明了单峰放电数 [ $F(3, 20) = 4.5, p < 0.01$ ] 和 / 或簇放电数 [ $F(3, 20) = 3.1, p < 0.05$ ] 的处理因素的整体显著效果。因此, 在用 WAY-100635 预处理的大鼠体内, (1R, 4S)- 反式去甲舍曲林显著增加了单峰放电数和簇放电数 (图 1C 和 1D)。按照现有的研究结果 (Hadjjeri 等人, *Neuropsychopharmacology* 29(10):1800-1806, (2004)), 单独的 WAY-100635 (100  $\mu$ g/kg; iv) 并未改变 DR 5-HT 神经元的自发放电速率 (1.3 $\pm$ 0.1 对 1.4 $\pm$ 0.1 (n = 8))。

[0184] 施用 (1R, 4S)- 反式去甲舍曲林后, 每个磁道记录的神经元的数目及其平均放电速率有了显著增加 (表 1), 这支持了在 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体阻断条件下 (1R, 4S)- 反式去甲舍曲林对 DR 5-HT 神经元的兴奋作用。已有报道, 非药物治疗大鼠体内, DR 5-HT 神经元的子群以单峰模式以及具有两个 (成对) 或偶发的三峰的簇放电活性 (Hajos 等人,

Neuroscience69(1):189-187(1995)) 放电。在本研究中,约有 15%的 5-HT 神经元 (6/38) 显示了簇放电活性。这个百分比通过 WAY-100635 与 (1R,4S)-反式去甲舍曲林的结合翻倍 (12/36 神经元),如下文表 1 所示:

[0185] 表 1

		DR 5-HT 神经元	
		WAY-100635+(1R,4S)-反式 去甲舍曲林之前	WAY-100635+(1R,4S)-反式 去甲舍曲林之后
[0186]	每个磁道的神经 元	<b>6.3 ± 1.1</b> (n=38)	<b>11.6 ± 1.2*</b> (n=36)
	放电速率 (Hz)	<b>1.2 ± 0.1</b>	<b>1.8 ± 0.1***</b>
	每个磁道表现出 簇放电活性的神 经元	<b>1 ± 0.2</b> (n=6)	<b>4 ± 0.5***</b> (n=8)

[0187] 因此,当 (1R,4S)-反式去甲舍曲林随 WAY-100635 的急性静脉内给药被急性施用于大鼠时,5-HT 神经元的放电明显增加。此外,WAY-100635 和 (1R,4S)-反式去甲舍曲林结合后,每个磁道记录的 5-HT 神经元的平均数量及其放电速率被显著增强,从而提示在这些药理条件下,5-HT 神经元的子群可以被活化。此外,在 WAY-100635 的存在下揭露的 (1R,4S)-反式去甲舍曲林的兴奋作用以成对峰放电活性放电的 5-HT 神经元数目的增加为特点。这种作用可以比只要提高单峰放电活性更大的程度提高神经末梢上 5-HT 的释放。

[0188] 据此,最近证实,5-HT、NE 和 DA 转运体共存的阻断导致的皮质细胞外 5-HT 浓度的增加通过将 WAY-100635 加入混合物中成为可能 (Weikop 等人, Eur. Neuropsychopharmacol. 17(10):658-671(2007))。总之,这些结果表明,去甲肾上腺素和 / 或多巴胺能性传递的增强在所述 DR 的调节中发挥了主要的兴奋作用,其限制了 (1R,4S)-反式去甲舍曲林的 SSRI 成分对 5-HT 神经元的抑制作用,这可通过 WAY-100635 逆转。因此,所述结果表明,反式去甲舍曲林和选择性的血清素 1A 受体激动剂 / 拮抗剂的结合可以提供更好的疗效以及更快的起效。

[0189] 本申请中引用的所有的专利、专利申请和出版物以其整体被并入本文。此外,本申请中任何参考文件的引用或者确认并非承认这类参考文件是作为现有技术可得的。

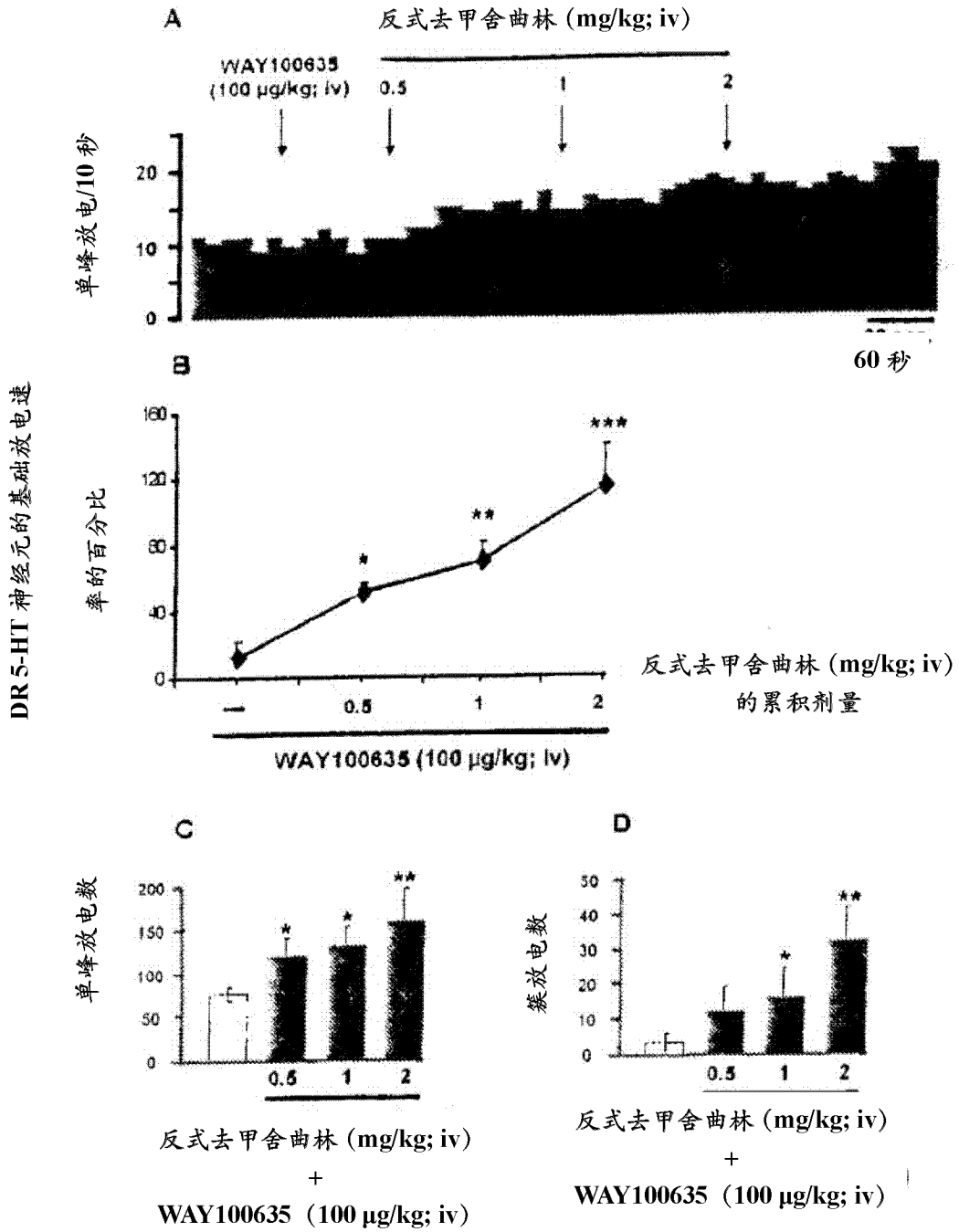


图 1