

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780013606.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 29 日

[11] 公开号 CN 101420944A

[22] 申请日 2007.2.19

[21] 申请号 200780013606.7

[30] 优先权

[32] 2006.2.17 [33] FR [31] PCT/FR06/000372

[86] 国际申请 PCT/IB2007/000390 2007.2.19

[87] 国际公布 WO2007/093909 法 2007.8.23

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.15

[71] 申请人 特里马兰有限公司

地址 英国赫特福德

[72] 发明人 M·桑切斯

[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 罗菊华

权利要求书 3 页 说明书 28 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于优化替代疗法和扩展用于成瘾的整体疗法的药物集的新型药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及生活必需品领域，和更具体而言涉及治疗学领域。更具体而言，本发明涉及药物组合物，其用于使成瘾性药物的常用者进行戒除，所述药物组合物是两种药剂的组合形式，其由多巴胺能受体(特别是 D1、D2 和 D3 受体)的具有直接促多巴胺能活性的部分或完整配体和间接促多巴胺能产品以用于通过口服、肠胃外或经皮途径施用的药物组合物的形式组成。本发明还涉及用于对抗不同形式的合法或非法药物成瘾的方法。

1. 新型药物组合物，其活性成分是用于同时或顺次使用的两种药剂的组合，所述药物组合物由具有促多巴胺能活性的直接的多巴胺能受体激动剂化合物，即 D1、D2 和/或 D3 受体的配体，和部分或完整的间接的促多巴胺能产品的联合组成，其特征在于，所述直接的多巴胺能受体激动剂化合物特别地选自氨磺必利、利培酮、舒必利、甲氧氯普胺、氟哌啶醇和奥氮平。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述具有促多巴胺能活性的直接的多巴胺能受体激动剂化合物是还呈现出第二种 5-羟色胺能组分的分子，例如奥氮平。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述具有促多巴胺能活性的直接的多巴胺能受体激动剂化合物是经拆分的形式氨磺必利，尤其是 S(-) 氨磺必利。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述间接的促多巴胺能产品是能够结合在阿片样物质受体上或者结合在能够以间接的方式激发多巴胺能系统的系统上的物质，其选自美沙酮、丁丙诺啡、称为 LAM 的产品、烯丙吗啡、naltrexate、古柯乙烯和左洛啡烷。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物，其还含有精神安定药。

6. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述直接的促多巴胺能产品和间接的促多巴胺能产品的联合以具有确定组成的经规定的单一药物组合物的形式存在。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的药物组合物，其中所述直接的促多巴胺能产品和间接的促多巴胺能产品的联合以试剂盒的形式存在，所述试剂盒含有分开形式的每种活性成分。

8. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述两种活性成分的联合以两种相同的药物形式存在。

9. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述两种活性成分的联合以两种不同的药物形式存在。

10. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述间接的促多巴胺能物质的剂量是 0.2 - 2000 mg/单次摄取。

11. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述间接的促多巴胺能物质的剂量是 0.2 mg - 300 mg。

12. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中外消旋的或 S(-) 异构体形式的氨磺必利的剂量是 50 mg - 400 mg/单次摄取。

13. 根据权利要求 1 和权利要求 12 的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物由剂量为 25 mg - 500 mg/单次摄取的氨磺必利的片剂和剂量为 0.2 - 500 mg/单次摄取的间接的促多巴胺能物质的片剂形成，所述间接的促多巴胺能物质选自烯丙吗啡、美沙酮、丁丙诺啡、称为 LAM 的产品、naltrexate、古柯乙烯和左洛啡烷。

14. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物以试剂盒的形式存在，所述试剂盒含有两个小瓶，其中一个装有直接的促多巴胺能物质的固体或液体制剂，另一个装有间接的促多巴胺能物质的液体制剂。

15. 根据权利要求 1 的药物组合物，其由以外消旋或对映体纯的形式氨磺必利或其盐和美沙酮的联合组成，其特征在于，所述药物组合物包含 100 - 400 mg/单次摄取的氨磺必利和 5 - 200 mg/单次摄取的美沙酮。

16. 根据权利要求 1 的药物组合物，其以试剂盒的形式存在，所述试剂盒包含氨磺必利的药学上合适的第一剂和丁丙诺啡的药学上合适的第二剂，所述氨磺必利以碱的形式或盐的形式、外消旋形式或对映体形式存在，剂量为 50 - 500 mg/单次摄取，所述丁丙诺啡的剂量为 0.2 - 30 mg/单次摄取。

17. 根据权利要求 1 的药物组合物，其由利培酮和间接的促多巴胺能物质的联合组成，所述间接的促多巴胺能物质选自烯丙吗啡、美沙酮、丁丙诺啡和 nallorphan，其特征在于，所述药物组合物包含 1 - 4 mg 的利培酮。

18. 根据权利要求 1 的药物组合物，其由氨磺必利和丁丙诺啡、纳

曲酮或烯丙吗啡的联合组成,其特征在于,所述药物组合物包含 50 - 500 mg/单次摄取的氨磺必利和 0.2 - 30 mg/单次摄取的丁丙诺啡或纳曲酮或烯丙吗啡。

20. 根据权利要求 1 的药物组合物,其用于以每天 1 - 3 次的频率施用。

21. 药物组合物在制备用于预防或治疗不同形式的合法或非法药物成瘾的药剂中的用途,所述药物组合物包含前面所定义的具有直接的促多巴胺能活性的物质和前面所定义的间接的促多巴胺能物质,所述药剂优选为试剂盒的形式。

用于优化替代疗法和扩展用于成瘾的 整体疗法的药物集的新型药物组合物

本发明涉及生活必需品领域，和更具体而言涉及治疗学领域。

更具体而言，本发明涉及药物组合物，其用于以有力的方式帮助成瘾性药物的常用者恢复戒除，并由此使得他们恢复正常的社会和/或职业活动。

成瘾（或依赖）可定义为一种行为障碍，其特征在于强迫性地寻求引起这种依赖的产品，而不顾对于健康、家庭生活、职业生活等的有害后果，具有依赖性的人完全意识到这一点。

这种行为失控在重复消费后出现，但对于海洛因和鸦片制剂，从滥用这些物质到成瘾的过程可以非常短。这取决于一些对于每个个体来说固有的遗传和环境参数。

这种依赖归因于过量和重复地刺激阿片样物质受体，特别是 μ 型受体（Matthes 等人，Nature, 1996, 383, 819-823），更特别地在形成边缘系统的脑结构（腹侧被盖区、伏隔核（noyau accumbens）、杏仁核、前额皮质等）中。然后逐渐出现神经元功能的改变，其维持了这种依赖状态，而且尤其引起该物质的效果的非常强并且非常长时间的暂留。

这些的特征在于以下效果：消费者的镇静、欣快、内在张力减小。此外，存在称为“快感（rush）”的“高潮”愉悦效果，其是例如在注射海洛因后产生的。这种物质和阿片样物质或非常易成瘾的其他药物（例如可卡因）的作用反过来引起神经元控制系统的兴奋，这导致相反的作用，即焦虑、烦躁不安等。这种相反的作用特别在停止消费药物时出现。这就是“戒断综合征”，其是非常痛苦的，并在大多数情况下，在短时间内导致重复复发。

减少这种使依赖性人依恋于其药物的非常痛苦的状态的一种方式

是，寻求通过避免“快感”的着迷状态和治疗导致成瘾的主要行为障碍的起因来稳定患者。

通过用也能刺激阿片样物质受体但强度较小的物质代替海洛因或其他成瘾性阿片样物质，已经获得了最惊人的成功，并且这有着多种不同的原因。对于一些原因，涉及导致该阿片样物质缓慢且长时间浸渗脑的药物动力学问题。因此，受体决不会像用海洛因刺激它们一样受到强烈刺激，但是它们所受的刺激足以使患者不会遭受缺少状态，和不会遭受对于给自己提供该“物质”的无法控制的需要（渴望）。这就是美沙酮（完全激动剂）的情形，其在美国自1964年以来用于海洛因的替代疗法，并于1973年通过FDA批准。越来越多使用的另一种物质是丁丙诺啡，它是阿片样物质受体 μ 的部分激动剂，具有长的作用时间。因而，即使采用高剂量，丁丙诺啡也不能导致先前所述的快感。

这些替代疗法提供了显著效果但具有一个主要的缺点。它们仅引起成瘾行为的常常是相对的减轻。替代疗法已使得医学界认可和考虑对海洛因依赖进行药理学治疗。与在世界上一样，它们的贡献在法国是不容置疑的。

现有技术（US 2005/014786、US 2005/171110、US 2005/080087、WO 2005/016286）已经描述了以拮抗剂形式对于 CB_1 - CB_2 大麻素受体的特异性作用，而本专利申请描述了以直接或间接的方式对于 D_1 、 D_2 和/或 D_3 多巴胺能受体进行的的同时的激动性调节。

这个构思与前面的文献是足够不同的，因为根据本发明，这些阿片样物质，即多巴胺能激动剂，如美沙酮或丁丙诺啡所能够的那样，以与麻醉性药物相同的方式作用于与麻醉性药物相同的受体上。与替代疗法不同而且与前面所引文献中提出的看法（根据所述看法，所述产品以与大麻素的麻醉性效应相反的方式起作用）相反，根据本发明的组合物更确切地说以纳洛酮的方式起作用。从所涉及的受体的调节和从具体的潜在的和动力学的刺激作用出发，而不是从拮抗作用出发，本发明应当能够找到一种治疗应用。

这是因为，参考文献 US 2005/01476A1 中所描述的发明准确地说不是对成瘾的治疗，而应被视为更加宽泛的精神病治疗（从精神分裂症到焦虑），在其中可能找到关于成瘾治疗的地方，因为大麻的使用在该领域中是一个主要问题。然而，缺乏特异性使得能够把关于任何向精神性物质的描述作为可能的成瘾治疗，但是在很大程度上没有就造成滥用的分子和药物的激动性作用（阻断剂）来证明其特异性。换句话说，现有技术的参考文献主要治疗疾病的症状性征候，而这正是先前参考文献（US 2005/171110）的作者所确认的：大麻素受体的调节剂可以减少或改善对物质的滥用，或者成瘾带来的问题。这就是为什么将大麻素受体的调节剂与用于治疗成瘾性病症的药剂相组合能引起剂量的降低，或者改善用于常见的成瘾相关病症的治疗剂的效用。

因此，本发明是治疗的确切组合，所述治疗任选地将用于各种精神病学应用，但尤其是用于成瘾的治疗。这并不意味着，本发明的不同化合物可以被添加至已经使用的其他药剂，而是意味着，在不能预先或通过已知的其他诊断方法被定义为精神病的患者群体中，与单独摄取一种或另一种分子相比，这两种分子的特定组合会更好地发挥作用。

本发明的结果在于改进目前的维持治疗方案，这与其他治疗方案相反，关于其他治疗方案，如此长时间地增加剂量直到出现镇静状态。本治疗的原则在于设置第二种分子，其主要的是为维持治疗提供尽可能低但必需的剂量。

现有技术的参考文献描述了可添加至固定的现有治疗的治疗。但它们没有将其描述为这样的治疗，即所述治疗通过两种特定成分的联合能够保证获得比分开地施用一种或另一种成分所获得的治疗效果更好的治疗效果。

这就是为什么与先前的参考文献（根据这些参考文献，抗多巴胺能的药物剂例如氟哌啶醇或奥氮平可以与常规的抗精神病药相联合）不同，本发明阐明了这样的事实：在所给定的多巴胺能系统上的双重作用可以治疗符合精神病诊断的药瘾者。

本发明从直接和间接的同时作用中获得功效，确切地说，本发明的效果在于对多巴胺能神经元的作用。

文献 W02004/100992 (Pfizer) 描述了旨在改善“新一代”类型的抗精神病治疗的新型成分，例如通过常规抗精神病药进行治疗，其中该文献的作者添加了苯并二氮杂革或者 GABA 能的调节剂。

该文献既未描述对药瘾者的治疗也未描述对成瘾的治疗，而是描述了精神病治疗的改进。

根据其治疗原则，将一种激动剂和一种多巴胺能拮抗剂相加，而非一种激动剂+另一种激动剂，在该文献中可见对这一治疗原则的描述，但无论是丁丙诺啡还是美沙酮都未出现在由前述作者所描述的分子的详尽假定列表中。

文献 W02005/181071 描述了一项旨在在抑郁症的治疗中取得改进的革新，其中对传统治疗有抗性的抑郁症被认为是由于涉及一元胺的传递的新假说而引起的。该文献既未描述对药瘾者的治疗也未描述对成瘾的治疗，而是描述对精神病治疗的改进。该发明者依靠的是多巴胺能拮抗剂+SSRI（选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂），或者激素的调节剂+SSRI 这样的联合。因此，该治疗原则联合了激动剂和拮抗剂，尽管在该文献中完全没有对这种原则的描述。

更精确而言，两种活性成分中没有一个是多巴胺能系统的直接激动剂。实际上，所述作者在两者之一中使用了间接激动剂（SSRI），其是一种非常慢或者甚至延迟的多巴胺能激动剂。这有助于以确定的方式使得该系统变性和分化，本专利申请的目标即得来源于此。特别地，在文献 US2005/181071 所提供的多巴胺能激动剂分子的详尽的假定列表中，无论是丁丙诺啡还是美沙酮都未被列举作为多巴胺能激动剂。

归根结底，本发明不涉及对于大麻素受体（CB1 和 CB2）的影响。而且，本发明不涉及两种相反的作用（激动性的或拮抗性的），而主要涉及尤其是两种同时的激动性作用。由此应当能够获得由这些同时作用所带来的稳定的多巴胺能作用。为了获得这样的结果，采用直接的和间接的激动剂的联合。“直接作用”是指这样的作用，根据该作

用，所施用的分子直接多巴胺能神经元上激活反应，该反应可以是抑制作用或刺激作用。“间接作用”是指激活神经调节剂，该神经调节剂继而（或因而）刺激多巴胺能神经元。

因此，本发明的目标在于治疗的完全确定的组合，所述治疗可以任选地被精神病学应用所拒绝，但其十分特别地与成瘾现象有关。这并不意味着，所涉及的分子可以被添加至已经使用的其他分子，而是意味着，在不能预先或对于已知的其他诊断被定义为精神病的患者群体中，与单独摄取一种或另一种分子相比，这两种分子的所要求保护的特定组合会更有效地发挥作用。

本发明的目标在于，改进替代疗法（OST 维持）目前治疗方案，其他疗法则不是这样：通常的原则在于增加剂量直到出现镇定状态。根据本技术，优选设置第二种分子以便使替代疗法的剂量水平处于尽可能低但却是必需的水平。

这些治疗学方法和神经科学的发展已经在成瘾的更大领域中扩大了认识。

尽管如此，在几十万患者中进行替代疗法期间而出现的持久的病症意味着其效用的局限性。如果对药物变得节制是相对较容易的，那么坚持下去则是更为困难的。

迄今为止，该领域的研究进展还没有为可转换至能够产生成瘾的其他产品的治疗提供确切的指示。但是，已知所有这些产品作用于 3 个基本系统（阿片物质的、GABA 能的和多巴胺能的），并且它们都最后引起多巴胺能传递的增加。

在本专利申请中，本发明基于这样的原则，根据所述原则，重要的是在依赖性患者中同时使用两种直接的和间接的促多巴胺能分子。这种特定的调节通过帮助重建在成瘾期间由于反复摄取化合物而失调的系统来使得能够逐步恢复更接近于稳定的神经元状态。这对于鸦片制剂的替代疗法有用，但也对于补充疗法有用。

本发明，本专利申请的目标，在于下列事实：完全出乎意料，对于依赖于海洛因和阿片样物质以及还在较小程度上依赖于精神兴奋药

(例如可卡因)的人的治疗导致了内部精神紧张状态(这种状态导致强迫性地寻找成瘾性物质)的快速改善,所述治疗通过具有促多巴胺能(下文称为直接促多巴胺能)作用的多巴胺能受体(特别是D2和/或D3类型)的配体和第二种化合物的组合来实现,所述第二种化合物可看作是促多巴胺能的,其不直接作用于多巴胺能受体而以间接的方式调节多巴胺的释放[阿片样物质-其中包括美沙酮、丁丙诺啡、LAM(左旋- α -醋美沙多)或所有因具有作用于阿片样物质受体这种性质而被要求保护的药物其他物质...](下文称为间接促多巴胺能)。

因此,当施用两种物质(一种是直接促多巴胺能的,和一种是间接促多巴胺能的)时,所述联合能够至少在治疗的前几周期间就产生抗成瘾效果。

这一发现并未被完全解释,它是临床实验研究的成果。

依赖性个体的身体状态的改善是这样的,即使得能够非常快速地建立起以成瘾为特征的强迫行为的深层原因的研究。

因此,本发明的目标特别地在于优选地以试剂盒形式的药物组合物,其包含两种药剂的组合,所述药物组合物用于同时或顺次施用以促进戒断,该药物组合物由两种激动剂的联合以用于通过口服、肠胃外或经皮途径施用的药物组合物的形式组成:一种特别是D1、D2和D3受体的直接促多巴胺能的,和另一种间接促多巴胺能的(能够调节多巴胺的释放),其中包括阿片样物质的替代产品。

优选地,多巴胺能激动剂为D1、D2或D2/D3类型的激动剂。

在多巴胺能激动剂之中,使用得最多的分子是:

- 氨磺必利(以促多巴胺能的剂量),
- 利培酮,
- 奥氮平。

还可以使用调节多巴胺释放的其他药物,例如舒必利、甲氧氯普胺或甚至还有氟哌啶醇。

间接促多巴胺能激动剂可被定义为可以结合或不结合于阿片样物质受体之上或之中的物质,它只微弱地表现出欣快活性和/或者只表现

出有限的成瘾效应。在这方面，可提及美沙酮、丁丙诺啡、称为 LAM 的产品、烯丙吗啡、naltrexate、左洛啡烷，以及一般而言，任何被描述为具有此类性质的物质。还可涉及古柯乙烯。

因此，本发明在于施用这种联合，施用形式为以经规定的单一药物组合物的形式同时施用，或者以含有分开形式的每种所述活性成分的试剂盒的形式施用，从而可以以可变的剂量，或以不同的节奏或按不同的次序，或以不同的形式进行施用。

因此，可以这样施用这两种活性成分的联合：以两种相同的药物形式，例如片剂、胶囊剂、糖衣丸剂、滴剂；或者以不同的形式，例如不同颜色的胶囊剂或具有不同组成的溶质的滴剂。

活性成分的浓度也可以根据治疗需要、治疗所追求的目标和副作用的出现而不同，从大的剂量到较低的剂量。

已经知道氨磺必利或其盐（特别是 S(-) 氨磺必利）的用途，其用于治疗精神分裂症的情感或认知症状，用于治疗孤独症或治疗由精神安定药引起的迟发性运动障碍（PCT/EP99/05325）。专利 PCT/EP99/05325 还公开了 S(-) 氨磺必利可用于抵抗药物成瘾，但无任何另外的精确描述。

氨磺必利是在 US 4,401,822 中描述为抗阿扑吗啡物质的一系列苯甲酰胺类的许多代表性化合物中的一种。外消旋或对映体纯的形式 [S(-)] 的氨磺必利的合成，以及它们的盐的合成，描述于申请 PCT/EP99/05325 中。

在药理学水平上，氨磺必利被描述为将 [³H] 雷氯必利从边缘的 D2 受体上置换出来。氨磺必利由于其中枢作用而可以认为是在患有精神分裂症的受试者中的抗精神病药剂，尤其是，其显示出比已知的抗精神病的精神安定产品更小的副作用，例如锥体外系综合征等。

因此，氨磺必利是已知的迄今已用于其他神经精神病学适应症的药剂。

作为本联合的目标，所述药剂的效果迅速显现，并已经在一些临床前研究中，注意到积极效果，考虑了浸渗效果。

在根据本发明的药物组合物的范围内，所施用的剂量是可变的，其根据所期望的效果、对成瘾性药物依赖的时间长短以及所期望的对抗成瘾的作用强度而变化。

直接促多巴胺能物质的剂量将可以在 1 mg 至 600 mg/单次摄取之间变化。间接促多巴胺能化合物的剂量将在 0.2 mg 至 2000 mg/单次摄取之间变化，优选在 0.2 mg 至 300 mg/单次摄取之间变化。

在本发明的一个优选实施方案中，所述组合由直接促多巴胺能化合物的片剂(包含 25 mg - 500 mg 活性成分)和剂量为 0.2 mg - 500 mg/单次摄取的间接促多巴胺能物质的片剂形成。所述直接促多巴胺能化合物优选为氨磺必利，所述间接促多巴胺能物质优选选自美沙酮、丁丙诺啡、称为 LAM 的产品、烯丙吗啡、naltrexate、左洛啡烷和古柯乙烯。

特别有用的另一个实施方案将是以试剂盒的形式提供所述组合，所述试剂盒包含例如两个用于固体或液体制剂的小瓶，其中一个小瓶含有直接促多巴胺能物质的溶液，另一个小瓶含有间接促多巴胺能物质的溶液或悬浮液，例如美沙酮的糖浆剂或含水混悬剂。

在根据本发明的组合的另一个实施方案中，可以制备相组合的形式，特别是含有这两种活性成分的干燥形式，从而实现同时施用。因而，可以考虑双层片剂或具有双核的糖衣丸剂，其在药物形式的一部分中含有直接促多巴胺能物质，在另一部分中含有间接促多巴胺能物质。划痕片剂也可以是容易施用的形式。

还可以制备可注射的形式。它们使得能够同时施用所述组合的两种活性成分。特别地，经证实，它们可用于制备具有延长的作用的贮库形式。也可以考虑具有延长的效果的经皮形式。

还可以制备含有确定剂量的每种活性成分的固定的联合物，所述活性成分是游离的形式，或物理上相组合的形式，或化学上相组合的形式，例如与聚羧酸或酸性树脂的复盐。这些联合物应当在临床试验过程中固定，然而，如果打算追求产品的广泛分配和获得有利的结果，则它们是不太易于使用的。

常见的剂量学方案一般是使用低剂量的促多巴胺能药剂，然后逐渐增加剂量以获得“平台”效应。

对于氨磺必利，日剂量为 50 - 500 mg，并且每一次摄取量为 50 - 400 mg。

对于利培酮，剂量是每天 1 - 4 mg。

间接促多巴胺能产品，特别是美沙酮的施用将在 5 至 120 mg/单次摄取之间变化。丁丙诺啡、硫酸吗啡或烯丙吗啡的剂量将是按比例地相同的数量级。

根据本发明的联合物的两种组分的施用次序并不是决定性的，并可以根据治疗的需要来调节。看起来优选的是确保首先施用间接促多巴胺能物质，然后施用直接促多巴胺能产品。相反地，可以首先施用直接促多巴胺能产品，随后施用间接促多巴胺能物质。在所有方式中，更合适的是这两种活性成分同时施用。

本发明的目标还在于由直接促多巴胺能产品或其盐中的一种和间接促多巴胺能产品或其盐中的一种的联合所组成的药物组合物，其在惰性的、无毒的可药用赋形剂或载体中含有例如 50 - 500 mg 的氨磺必利和 0.2 - 30 mg 的间接促多巴胺能产品。如此对剂量进行调节，首先增加剂量，然后当达到阈效应时，减少一种或另一种促多巴胺能产品的剂量。所述间接促多巴胺能产品选自纳曲酮、烯丙吗啡和丁丙诺啡，优选丁丙诺啡。

本发明的另一个目标在于生产试剂盒，所述试剂盒包含直接多巴胺能物质例如氨磺必利的药物学上合适的第一剂和美沙酮的药物学上合适的第二剂，所述氨磺必利以碱的形式或盐的形式、外消旋形式或对映体形式存在，剂量为 100 - 400 mg/单次摄取，所述美沙酮的剂量为 5 - 200 mg/单次摄取。

本发明的另一个目标在于生产由利培酮和间接促多巴胺能物质的联合所组成的药物组合物，所述间接促多巴胺能物质选自烯丙吗啡、美沙酮、丁丙诺啡和 nallorphan，例如利培酮的剂量为 1 - 4 mg/单次摄取。

本发明还涉及由舒必利和丁丙诺啡的联合所组成的抗成瘾药剂，所述舒必利以外消旋的或光学活性的形式、游离的形式或通过无机酸或有机酸成盐的形式。

根据本发明的另一个实施方案，药物组合物还可以包含精神安定药，例如吩噻嗪。

根据本发明的组合物用于以每天1至2次的频率，例外地，以每天3次的频率进行施用，以确保用药剂恒定地浸渗受试者。

药理学和临床试验显示了根据本发明的组合物的功效，所述试验的细节在附图中给出。

本发明还涉及用于对抗不同形式的合法或非法药物成瘾的方法，所述方法包括给显示出合法或非法药物成瘾现象的受试者施用足够且有效量的直接多巴胺能激动剂和间接促多巴胺能激动剂的联合，所述施用是以单个或分开的药物形式同时进行，或者通过首先施用以确定的药物形式的间接促多巴胺能化合物，随后施用以其他药物形式的直接多巴胺能激动剂，例如以试剂盒的形式，来不连续地进行。

在上文中描述的方法十分特别适合于对抗对于含鸦片的药物（例如海洛因）的成瘾。该方法还可用于对抗引起成瘾的活性成分例如安非他明及其衍生物、酒精、可卡因、大麻和MDMA的使用或滥用。

实验部分

本研究的特定目的

1. 证明使用低剂量的氨磺必利（直接的促多巴胺能作用）和丁丙诺啡（间接的促多巴胺能作用）的联合，在长期施用后，使得能够降低对吗啡的行为致敏。
2. 证明以允许缓释的制剂形式使用间接促多巴胺能化合物的益处。

1. 鸦片制剂和阿片样物质系统

1.1 阿片样物质受体

阿片样物质受体的激活使得能够获得大量的生理学和药理学反应。这是因为，阿片样物质系统尤其参与应激、疼痛、情绪、心血管功能和食物摄取的调控（Vaccarino 等人，2000）。

使用具有高比活性的经放射性标记的配体使得能够在哺乳动物的中枢神经系统中发现立体特异性的、可饱和的且高亲和力的受体。这些对于外源性鸦片制剂特异性的膜结合位点已经由三个研究组（Simon 等人，1973；Terenius，1973；Pert 和 Snyder，1973）阐明。更近些年来，这些受体已经被克隆，并定义为三种类型： δ 、 μ 和 κ （Kieffer 等人，1992；Chen 等人，1993；Yasuda 等人，1993）。从它们的序列来看，清楚地显示阿片样物质受体属于具有 7 个跨膜结构域的受体的大家族，所述受体结合异源三聚 G 蛋白（Dohlman 等人，1987）。在人中这些受体具有 60% 的序列同源性，最保守的序列是跨膜结构域和胞内环。此外，它们在中枢神经系统范围内以不同的方式分布。阿片样物质受体 μ 广泛地存在于整个中枢神经系统中，在某些区域例如基底神经节、边缘结构、丘脑核和对于伤害感受来说重要的区域中具有非常高的浓度。 δ 和 κ 受体具有更少的分布，它们特别地存在于腹侧

和背侧纹状体的范围内（对于 δ 受体），以及存在于背侧纹状体和视前区的范围内（对于 κ 受体）（Mansour 等人，1988）。

已经在不同的组织、细胞类型或神经元制备物中广泛地研究了与阿片样物质受体相关的信号转导级联。已经显示，这三种受体与调节许多效应器的 Gi/Go 蛋白相偶联。这是因为，阿片样物质受体抑制腺苷酸环化酶活性（Sharma 等人，1977）并从而引起细胞内 cAMP 的水平降低，降低钙的传导（Hescheler 等人，1987；Surprenant 等人，1990），刺激钾通道（North 等人，1987），并增加细胞内钙的水平（Jin 等人，1992）。更近些年，已经表明，通过激活 MAP-激酶途径，这些受体能够产生促细胞分裂信号（Fukada 等人，1996）。

1.2 内源性阿片样肽

阿片样物质受体的内源性配体是内啡素（Hughes 等人，1975）。它们是在突触间隙中从具有致密核心的大的囊泡释放的神经肽，它的释放是由于刺激了其中它们与其他神经递质共同存在的神经元。内啡素来自于不同的前体，并以异质的方式存在于中枢神经系统的不同神经元群体中。阿黑皮素原（或 POMC）产生 β -内啡肽和相关的肽，脑啡肽原 A 是脑啡肽（Met-脑啡肽和 Leu-脑啡肽）和相似的肽的来源，以及强啡肽原产生新内啡肽和强啡肽（Akil 等人，1998）。

1.3 降解脑啡肽的酶和这些酶的合成抑制剂

脑啡肽在释放后具有非常短的生命（低于 1 分钟）。这种寿命短暂不是像大部分通常的神经介质一样归因于重摄取系统，而是归因于酶促降解。通过用最初称为脑啡肽酶但此后经证明与中性内肽酶（NEP）相同的肽酶切割 Gly-Phe 键，和用氨肽酶 N（APN）在 Tyr-Gly 键的水平上进行切割，而使 Met-脑啡肽（Try-Gly-Gly-Phe-Met）和 Leu-脑啡肽（Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu）迅速水解（Roques 1986）。这两种酶属于同一组的含锌金属肽酶。

已经合成了这些酶的许多抑制剂以便延长脑啡肽的生命，并从而

延长它们的作用 (Roques 1993)。然而, 为了完全保护内源性阿片样肽不受酶促降解, 必需抑制 NEP 和 APN (Bourgoin 等人, 1986)。

已经开发了多个系列的脑啡肽的混合抑制剂 (Roques, 1986), 其中包括 RB101, 其是能够穿透血脑屏障的分子 (Fournié-Zaluski 等人, 1992), 但具有低的口服生物利用率。

脑啡肽分解代谢的抑制剂增加了脑啡肽的细胞外浓度而不影响它们的释放 (Daugé 等人, 1996; Bourgoin 等人, 1986; Waksman 等人, 1985)。这些分子的优点是, 即使处于很高的剂量, 它们也永远不会引起如吗啡一样强的药理学反应 (Ruiz-Gayo 等人, 1992; Abbadie 等人, 1994), 因而没有鸦片制剂的常见副作用 (便秘、口干、搔痒、月经不规则, 以及更严重时的胃肠道紊乱和呼吸抑制)。

1.4 鸦片制剂

最先了解并用于医疗的阿片样物质受体的外源性配体是吗啡, 其是一种源于印度罂粟的生物碱。

其他物质具有与吗啡相同的药理学特征。海洛因 (二乙酰吗啡, 二醋吗啡) 被代谢成吗啡, 其已经在 1898 年引入医疗领域中以治疗结核病。现在, 这种物质被毒物癖者大量吸食, 因为其快速渗入脑中, 并在那里产生称为“高潮”的反应。

现今, 其他含鸦片激动剂用于替代疗法, 它们正是美沙酮和丁丙诺啡。美沙酮是合成的鸦片制剂, 并且如吗啡一样是 μ 受体的优先激动剂。

其他合成的鸦片制剂如 DAMGO 和 DPDPE 通常在实验药理学中分别用作 μ 和 δ 受体的选择性配体 (Handa 等人, 1981; Mosberg 等人, 1983)。

存在另一类的阿片样物质受体的外源性配体: 阿片样物质拮抗剂。其中可以提及纳洛酮, 其在治疗上用于治疗对鸦片制剂的急性中毒。该分子以相同的亲和力结合至 μ 和 δ 受体。另一种已知的拮抗剂是纳屈啉, 其以非常高的亲和力结合在 δ 受体上 (Fang 等人, 1994)。

其广泛用于实验药理学中。

2. 成瘾

2.1 引言：依赖或成瘾

根据 WHO 的定义，依赖/成瘾是一种综合征，其中对于产品的消费变成了比对于先前认为最重要的其他行为的需求更高的欲求。依赖是处于反复摄取药物的状态，其特征为对于导致对其的强迫性寻求的药物的迫切需要。依赖具有两个不同的方面：身体方面和精神方面。

身体部分强迫毒物癖者消费药物以避免感到戒断综合征的特殊疼痛（除特殊情况外，不是致死性的，尽管感觉疼痛剧烈）。其可能在几天后消失。

精神部分是毒物癖者渴望重新开始消费药物，其与通过强化/奖赏系统引起的脑的强烈刺激相关联，并且是许多在毒物癖者中复发的原因。其可以持续数年。

2.2 对鸦片制剂的依赖和耐受

耐受是生物体对物质的适应过程，其表现为该物质效果的逐渐减弱，并且导致需要增加剂量以获得相同的效果。在动物中，耐受导致在重复施用药物后由药物诱导的行为效果的降低。

由一些外源性配体如吗啡引起的阿片样物质系统的慢性激活导致形成以强迫性地寻求药物为特征的依赖。在动物中，尤其是在大鼠中，大量的实验模型使得能够证明鸦片制剂的行为效果。诸如自我施药或条件性位置偏爱的技术已经证明了海洛因和吗啡的强化效果（Mc Bride 等人，1999），所述效果似乎主要是由阿片样物质受体 μ 介导的（Matthes 等人，1996）。

2.3 戒断

突然中断药物的消费在毒物癖者中表现为身体和精神的症状。鸦

片制剂的戒断尤其表现为高血压和腹部痛性痉挛以及快感缺失和病理性心境恶劣。

在动物中，鸦片制剂的戒断可以通过施用阿片样物质拮抗剂（纳洛酮）引起。从而，在依赖吗啡的大鼠中观察到数种行为改变：理毛行为、咀嚼、眨眼增加，以及腹泻或者还有体重减轻。

2.4 成瘾的理论 (Robinson 和 Berridge)

已经假设了几种关于成瘾的理论，其中一种提出了作为愉悦基础的系统与负责欲望的系统之间相分离的假说。据此，第一种系统在奖赏后导致快乐的愉悦，并且被认为以阿片样物质系统为基础。第二种系统介入奖赏（欲望）的动机和寻求之中，并且牵涉中脑边缘多巴胺能神经元。强迫行为的增加归因于中脑边缘多巴胺能神经元的致敏 (Robinson 和 Berridge 的理论，参见 Robinson 和 Berridge, 2001)。

多巴胺能系统受到许多神经递质、抑制剂或激活剂的影响。还显示，许多儿茶酚胺能、5-羟色胺能、谷氨酸能、GABA 能、胆碱能和肽能的系统在鸦片制剂依赖中经受了重大的改变 (Nieto 等人, 2002; Ammon-Treiber 等人, 2005)。

此外，内源性阿片样物质系统在成瘾行为中发挥了重要作用。因而，许多研究已经显示，经遗传修饰的、不再表达编码 μ 型阿片样物质受体的基因的小鼠，不仅不再对鸦片制剂，而且也不再对酒精、大麻素类和可卡因产生依赖 (Becker 等人, 2002; Matthes 等人, 1996)。此外，在不再表达编码 D2 多巴胺能受体的基因的小鼠（其是不能对吗啡产生欲望的小鼠）(Maldonado 等人, 1997) 中观察到，它们表达非常高水平的前脑啡肽原，即脑啡肽（内源性阿片样肽）的前体 (Baik 等人, 1995)。

3. 多巴胺能系统和氨磺必利

3.1 多巴胺能系统

多巴胺作用于两类受体：“D1-样受体”和“D2-样受体”。D1-样受体(D1和D5)通过Gs与腺苷酸环化酶偶联,并使得能够产生cAMP,其起动许多依赖蛋白激酶A的代谢反应。D2-样受体(D2、D3和D4)与Gi/o偶联并抑制cAMP的合成,这特别是促进了超极化K⁺通道的开放。

多巴胺能神经元组织成细胞群,它们高度分枝并且支配大脑的几种结构。位于中脑和间脑连接处的两个主要的多巴胺能群是黑质纹状体系统(命名为A8和A9)和中脑-皮质-边缘(mésocorticolimbique)系统(A10群)。

神经元A8和A9始于黑质(中脑的腹外侧部分)并投射至纹状体。它们在运动功能的调节中发挥重要作用。这些黑质纹状体神经元的变性是造成帕金森病的原因(German等人,1989)。

多巴胺能神经元A10(DA-A10)的胞体位于腹侧被盖区(VTA)(Oades等人,1987),它们投射于边缘系统的所有结构上:伏隔核、嗅结节、杏仁核、中隔、海马和额皮质。它们直接或间接地交换来自整个机体的信息,但特别地是与杏仁核进行交换,其在情绪知觉中的作用是已知的;和与海马进行交换,其记忆由该多巴胺能途径激活所引起的感觉。极简单而言,可以说这些多巴胺能神经元A10在大脑音乐会中起着乐队指挥的作用,尤其是在涉及情绪、刺激的快乐值(愉悦)、警觉、注意、认知活动和记忆时。精神分裂症、躁狂发作、谵妄阵发、儿童运动功能亢进看起来与所述神经元的活动过强相关。相反地,精神分裂症(快感缺乏,病理性退隐)的缺失性表现、和某些抑郁症状状态与它们的活动减退相符合。多巴胺能神经元A10活动的整体提高(尤其是在伏隔核区中)与愉悦感相关。

可以通过脑内注射神经毒素6-羟多巴胺来特异性地破坏多巴胺能神经元A10。在胞体区中(在腹侧被盖区中)或在胞体投射的区域中(伏隔核)注射该产品以不可逆的方式破坏这些神经元。已显示,多巴胺神经元A10的此类损伤产生一种强烈的快感缺乏状态。此外,在啮齿动物中,可卡因、安非他明和尼古丁不再表现出精神兴奋效应,

并且这些药物产生的位置偏爱被取消了（渴望效应消失）。最后，其中 A10 区域的多巴胺神经元已被破坏的动物不再自身施用这些药物（强化效应消失）。更具体地，已经表明，正是其中释放了多巴胺的伏隔核的多巴胺能终止参与了所述渴望和强化效应（Fibiger 等人，1987；Zito 等人，1985；Shimura 等人，2002）。

与刚刚看到的相反，去甲肾上腺素或 5-羟色胺神经元的特异性损伤没有达到这些物质的成瘾力（Fletcher 等人，1999）。

多巴胺神经元主要集结在两个中脑核中。一个是被盖或腹侧被盖区（VTA，或中脑 A10 区），它的轴突投射支配皮质（尤其是在其前部中）、边缘系统（尤其是中隔和杏仁核）和基底核（壳核和伏隔核）。这些纤维的主要部分通过端脑内侧束（MTF），并且涉及处理认知-情感范畴的信息。

实际上，该神经元网络连接属于奖赏/强化系统，该系统产生十分强的脑刺激以便在进行物种或个体生存所必需的行为时感受到愉悦（“快乐作用”）。这正是被所述药物改变了方向的动机回路（circuit de motivation）。因而，通过产生愉悦，这些药物促使个体产生强迫性行为，其中药物的使用替代了生存行为。

另一种多巴胺能核是黑质（塞梅林神经节或中脑 A9 区），其发射轴突至纹状体（尾状核和壳核）并参与运动的控制。改变纹状体中多巴胺释放水平的药物可扰乱运动机能。

3.2 多巴胺依赖机制

吗啡的施用刺激了黑质和 VTA 中的多巴胺能神经元的活性，这导致尾状核-壳核中和伏隔核中多巴胺释放的增加（Matthews 和 German，1984；Spanagel 等人，1990；Di Chiara 和 North，1992）。

通常认为，这种增加是由于所述阿片样物质的间接作用。这是因为，在位于网状黑质和 VTA 中的 GABA 能中间神经元的表面上存在的 μ 受体的激活将导致解除由这些中间神经元对多巴胺能神经元所施加的抑制（Johnson 和 North，1992；Bontempi 和 Sharp，1997）。

3.3 氨磺必利，根据所使用的剂量具有促-或抗-抗多巴胺能活性

氨磺必利是一种在化学上与苯甲酰胺类类似的分子。在低剂量时，氨磺必利对于额皮质的突触前受体 D2 和 D3 具有拮抗剂作用（净效果：促进多巴胺释放的增加）。相反地，当以高剂量使用时，氨磺必利在边缘系统的范围内抑制突触后受体 D2 和 D3（净效果：阻断）。此外，其没有锥体外系的作用，因为在纹状体的范围内仅具有弱的活性（Perrault 等人，1996）。所有这些因素使得该分子成为非典型的抗精神病药，目前其用于治疗精神分裂症的阳性和阴性症状。

材料和方法

1. 动物和处理

用于该研究的动物是 0F1 品系的雄性小鼠，在试验开始时小鼠重约 20 g (Charles River, France)。它们整天生活在日光照循环在一年期间自始至终均恒定 (7:30-19:30) 并且温度保持为大约 22℃ 的环境中。让小鼠自由获取水和食物，并且这些试验遵照动物试验伦理的国际惯例来进行。

2. 方法

2.1 运动活性的测量

将小鼠单独置于隔绝噪音的塑料笼 (255 cm × 205 cm) 中，并暴露于 5 lux 的光照强度下。在 60 分钟内通过光电管获取动物的移动，并通过计算机进行记录。实验在注射产品后立刻进行。在该研究中，术语“运动活性 (activité locomotrice)”仅考虑动物的水平移动。

2.2 行为致敏 (Sensibilisation comportementale)

已经假设了几种关于成瘾的理论，其中一种提出了作为愉悦基础的系统与负责欲望的系统之间相分离的假说。据此，第一种系统在奖赏后导致愉悦，并且被认为以阿片样物质系统为基础。第二种系统介入奖赏 (欲望) 的动机和寻求之中，并且牵涉中脑边缘多巴胺能神经元。强迫行为的增加归因于中脑边缘多巴胺能神经元的致敏 (Robinson 和 Berridge 的理论)。运动活性受到广泛多样的因素的影响。然而，在药物对运动和动机的刺激效应之间存在某些相似之处，这暗示了在施用药物后观察到的运动激活有一个动机起因。

3. 统计分析

将单因素（处理）的方差分析（ANOVA）用于全部所进行的行为测试，随后，如果在 ANOVA 中 $p < 0.05$ ，则进行 Student-Newman-Keuls 检验。在所有这些情况中，一旦 $p < 0.05$ ，就认为具有显著性。

结果

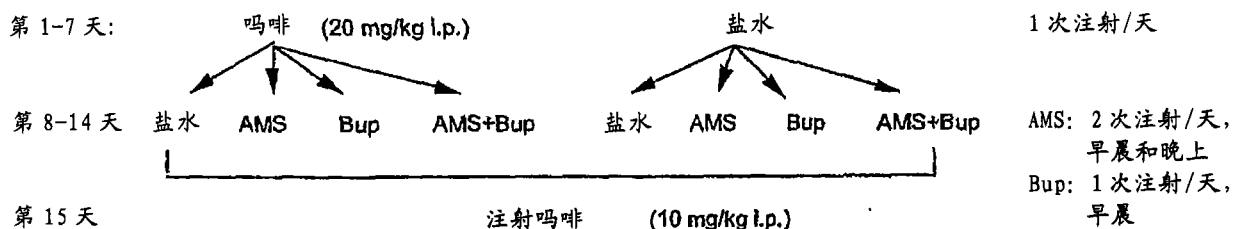
1. 确定所使用的氨磺必利的剂量

具有多巴胺能拮抗活性的分子降低运动活性。正是利用这种性质来确定,在何种剂量下,氨磺必利在小鼠中具有多巴胺能拮抗活性(即对于 D2 和 D3 突触后受体的效应,而不是对于 D2 和 D3 自身受体)。受试的剂量为: 0.5 mg/kg、2 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、50 mg/kg。

从 10 mg/kg 开始,运动活性显著降低。相反地,在低剂量(0.5 mg/kg)时,观察到运动活动过强。因此,选择这一引起促多巴胺能应答的剂量用于实验的其余部分。

2. 氨磺必利和丁丙诺啡的联合:可降低吗啡预处理后的行为致敏

所使用的实验方案可描述如下:



氨磺必利 (AMS) 的剂量: 0.5 mg/kg

丁丙诺啡 (Bup) 的剂量: 0.1 mg/kg

获得的结果显示 (见图 1):

1. 与用盐水长期处理的动物相比,用吗啡从第 1 天至第 7 天作长期处理的动物在第 15 天显示出行为致敏。

2. 在第 8 天和第 14 天之间通过单独施用氨磺必利或丁丙诺啡进行处理,这未能使得这种行为致敏降低。

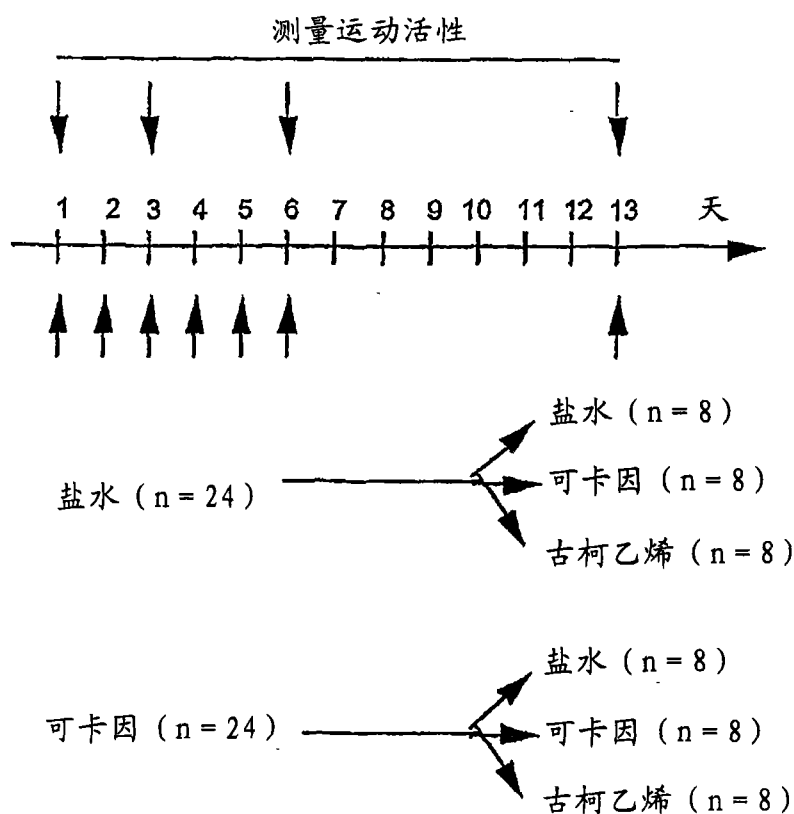
3. 在第 8 天和第 14 天之间使用氨磺必利+丁丙诺啡进行处理，这使得行为致敏显著降低 ($p < 0.05$)。有趣的是注意到，与对照组不再有显著的差异。

3. 证明使用以允许缓释的制剂形式的促多巴胺能化合物的益处

反复施用在生理盐水中的可卡因引起非常快速出现的行为致敏。在几天的戒断期以及随后重新注射可卡因之后，结果表明，动物总是表现这种致敏。这正是促使寻找具有更宽地展开的生物利用率的可卡因形式例如古柯乙烯的原因。这一性质可以通过采用合适的盖仑氏形式而得到加强。

因此，将古柯乙烯置于油溶液中，这被描述为可以使产品缓慢释放。

所使用的实验方案可以下面的方式举例说明：



在6天期间用可卡因处理动物（20 mg/kg, i. p.）。在第1天、第3天和第6天于紧接着注射（i. p.）后的1小时期间测量动物的运动活性。然后，使动物戒断6天，之后在第13天再次注射盐水、可卡因（20 mg/kg, i. p.）或古柯乙烯（20 mg/kg, i. p.）并且在1小时期间重新测量动物的运动活性。

有趣的是，注意到在用古柯乙烯乳状液长期处理后没有观察到任何行为致敏，然而该文献描述了当用它是在生理盐水中的溶液时，有行为致敏（Prinssen 等人，1996）。这很好地验证了，用合适的动力学，可以以有效的方式刺激多巴胺能系统而不使该系统致敏，正如采用允许产生很大峰值效应的施用方式的情况一样。

另外，可以清楚地表明，当注射古柯乙烯乳状液时，用可卡因预处理的动物（它们在再注射该产品时表现出行为致敏）根本不表现这种行为。因此，该结果看来表明以这种药物制剂形式的古柯乙烯不导致与人中的欣快相当的行为，然而其同时激活多巴胺能系统，因为在施用古柯乙烯后观察到运动活性的增加（没有致敏）（见图2）。

图1显示了在以10 mg/kg的剂量注射吗啡后第15天动物的运动活性的变化。根据该流程，动物从第1天至第7天接受吗啡或者生理盐水，从第8天至第14天接受生理盐水或者丁丙诺啡、氨磺必利、丁丙诺啡和氨磺必利：

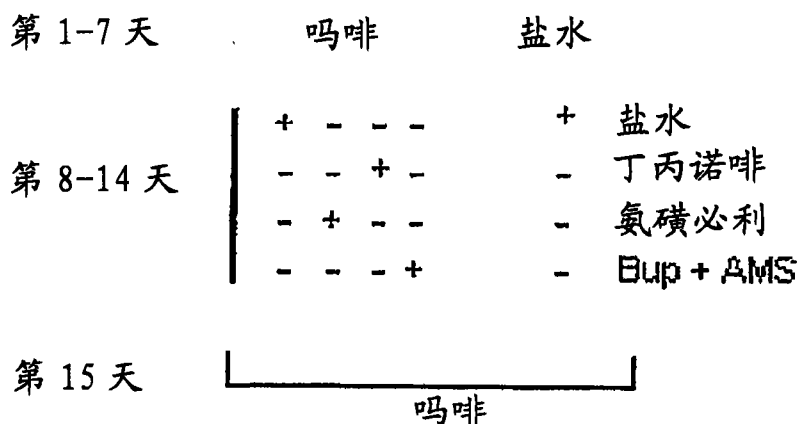


图2显示了，在一个小时期间测量的总体运动活性水平。在6天中

用可卡因 (20 mg/kg i. p.) 或生理盐水处理动物。然后, 使动物戒断 6 天, 之后再次注射可卡因 (20 mg/kg i. p.)、古柯乙烯 (20 mg/kg i. p.) 或生理盐水。 ** $p < 0.01$

参考文献

Abbadie C, Honore P, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Besson JM. **Effects of opioids and non-opioids on c-Fos-like immunoreactivity induced in rat lumbar spinal cord neurons by noxious heat stimulation.** Eur J Pharmacol. 1994 Jun 13;258(3):215-27.

Akil H, Owens C, Gutstein H, Taylor L, Curran E, Watson S. **Endogenous opioids: overview and current issues.** Drug Alcohol Depend. 1998 Jun-Jul;51(1-2):127-40.

Ammon-Treiber S. and V. Holtt, **Morphine-induced changes of gene expression in the brain,** Addict Biol 2005, 10: 81-9

Baik J.H., R. Picetti, A. Saiardi, G. Thiriet, A. Dierich, A. Depaulis, M. le Meur and E. Borrelli, **Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors,** Nature 1995, 377: 424-428

Becker A., G. Grecksch, J. Kraus, H.H. Loh, H. Schroeder and V. Holtt, **Rewarding effects of ethanol and cocaine in mu opioid receptor-deficient mice,** Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2002, 365: 296-302

Bontempi B, Sharp FR. **Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by mu opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area.** J Neurosci. 1997 Nov 1;17(21):8596-612.

Bourgoin S, Le Bars D, Artaud F, Clot AM, Bouboutou R, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Hamon M, Cesselin F. **Effects of ketorphan and other peptidase inhibitors on the in vitro and in vivo release of methionine-enkephalin-like material from the rat spinal cord.** J Pharmacol Exp Ther. 1986 Jul;238(1):360-6.

Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. **Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain.** Mol Pharmacol. 1993 Jul;44(1):8-12.

Dauge V, Mauborgne A, Cesselin F, Fournie-Zaluski MC, Roques BP. **The dual peptidase inhibitor RB101 induces a long-lasting increase in the extracellular level of Met-enkephalin-like material in the nucleus accumbens of freely moving rats.** J Neurochem. 1996 Sep;67(3):1301-8.

Di Chiara G, North RA. **Neurobiology of opiate abuse.** Trends Pharmacol Sci. 1992 May;13(5):185-93.

Dohlman HG, Caron MG, Lefkowitz RJ. **A family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins.** Biochemistry. 1987 May 19;26(10):2657-64.

Fang L, Knapp RJ, Horvath R, Matsunaga TO, Haaseth RC, Hruby VJ, Porreca F, Yamamura HI. **Characterization of [3H]naltrindole binding to delta opioid receptors in mouse brain and mouse vas deferens: evidence for delta opioid receptor heterogeneity.** J Pharmacol Exp Ther. 1994 Feb;268(2):836-46.

Fibiger H.C., F.G. LePiane, A. Jakubovic and A.G. Phillips, **The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area,** J Neurosci 1987, 7: 3888-96

Fletcher P.J., K.M. Korth and J.W. Chambers, **Depletion of brain serotonin following intraraphe injections of 5,7-dihydroxytryptamine does not alter d-amphetamine self-administration across different schedule and access conditions,** Psychopharmacology (Berl) 1999, 146: 185-93

Fournie-Zaluski MC, Coric P, Turcaud S, Lucas E, Noble F, Maldonado R, Roques BP. "Mixed inhibitor-prodrug" as a new approach toward systemically active inhibitors of enkephalin-degrading enzymes. *J Med Chem.* 1992 Jun 26;35(13):2473-81.

Fukuda K, Kato S, Morikawa H, Shoda T, Mori K. Functional coupling of the delta-, mu-, and kappa-opioid receptors to mitogen-activated protein kinase and arachidonate release in Chinese hamster ovary cells. *J Neurochem.* 1996 Sep;67(3):1309-16.

German D.C., K. Manaye, W.K. Smith, D.J. Woodward and C.B. Saper, **Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization**, *Ann Neurol* 1989, 26: 507-14

Handa BK, Land AC, Lord JA, Morgan BA, Rance MJ, Smith CF. Analogues of beta-LPH61-64 possessing selective agonist activity at mu-opiate receptors. *Eur J Pharmacol.* 1981 Apr 9;70(4):531-40.

Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G. The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature.* 1987 Jan 29-Feb 4;325(6103):445-7.

Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975 Dec 18;258(5536):577-80.

Jin W, Lee NM, Loh HH, Thayer SA. Opioids mobilize calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores in NG108-15 cells. *J Neurosci.* 1994 Apr;14(4):1920-9.

Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci.* 1992 Feb;12(2):483-8.

Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Dec 15;89(24):12048-52. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 Feb 1;91(3):1193.

Maldonado R., A. Saiardi, O. Valverde, T.A. Samad, B.P. Roques and E. Borrelli, **Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors**, *Nature* 1997, 388: 586-9

Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci.* 1988 Jul;11(7):308-14.

Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature.* 1996 Oct 31;383(6603):819-23.

Matthews RT, German DC. Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience.* 1984 Mar;11(3):617-25.

McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res.* 1999 Jun;101(2):129-52.

Mosberg HI, Hurst R, Hruby VJ, Gee K, Yamamura HI, Galligan JJ, Burks TF. Bis-penicillamine enkephalins possess highly improved specificity toward delta opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 Oct;80(19):5871-4.

Nieto M.I., O. Caamano, F. Fernandez, M. Gomez, J. Balzarini and E. De Clercq, **Synthesis, antiviral and cytostatic activities, of carbocyclic nucleosides incorporating a modified**

cyclopentane ring. IV. Adenosine and uridine analogues, Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2002, 21: 243-55

North RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ. **Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Aug;84(15):5487-91.

Oades R.D. and G.M. Halliday, **Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity,** Brain Res 1987, 434: 117-65

Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. **Psychopharmacological profile of Amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity.** J Pharmacol Exp Ther. 1997 Jan;280(1):73-82.

Pert CB, Snyder SH. **Opiate receptor: demonstration in nervous tissue.** Science. 1973 Mar 9;179(77):1011-4.

Prinssen E.P., M.S. Kleven and W. Koek, **Repeated administration of cocaethylene induces context-dependent sensitization to its locomotor effects,** Psychopharmacology (Berl) 1996, 124: 300-5

Robinson T.E. and K.C. Berridge, **Incentive-sensitization and addiction,** Addiction 2001, 96: 103-14

Roques BP, Fournie-Zaluski MC. **Enkephalin degrading enzyme inhibitors: a physiological way to new analgesics and psychoactive agents.** NIDA Res Monogr. 1986;70:128-54.

Roques BP. **Zinc metallopeptidases: active site structure and design of selective and mixed inhibitors: new approaches in the search for analgesics and anti-hypertensives.** Biochem Soc Trans. 1993 Aug;21 (Pt 3)(3):678-85.

Ruiz-Gayo M, Baamonde A, Turcaud S, Fournie-Zaluski MC, Roques BP. **In vivo occupation of mouse brain opioid receptors by endogenous enkephalins: blockade of enkephalin degrading enzymes by RB 101 inhibits [3H]diprenorphine binding.** Brain Res. 1992 Feb 7;571(2):306-12.

Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. **Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Aug;74(8):3365-9.

Shimura T., Y. Kamada and T. Yamamoto, **Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats,** Behav Brain Res 2002, 134: 123-30

Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. **Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Jul;70(7):1947-9.

Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. **The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study.** J Neurochem. 1990 Nov;55(5):1734-40.

Surprenant A, Shen KZ, North RA, Tatsumi H. **Inhibition of calcium currents by noradrenaline, somatostatin and opioids in guinea-pig submucosal neurones.** J Physiol. 1990 Dec;431:585-608.

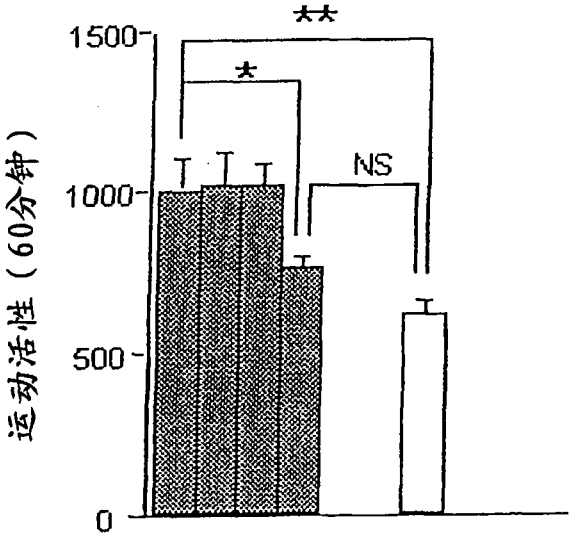
Terenius L. **Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain.** Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973;33(5):377-84.

Vaccarino AL, Kastin AJ. **Endogenous opiates: 2000.** Peptides. 2001 Dec;22(12):2257-328.

Waksman G, Bouboutou R, Devin J, Bourgoin S, Cesselin F, Hamon M, Fournie-Zaluski MC, Roques B. **In vitro and in vivo effects of kelatorphan on enkephalin metabolism in rodent brain.** Eur J Pharmacol. 1985 Nov 5;117(2):233-43.

Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. **Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6736-40.

Zito K.A., G. Vickers and D.C. Roberts, **Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens,** Pharmacol Biochem Behav 1985, 23: 1029-36



在所有组中，在注射吗啡（10mg/kg）后第15天测量动物的运动活性

图1

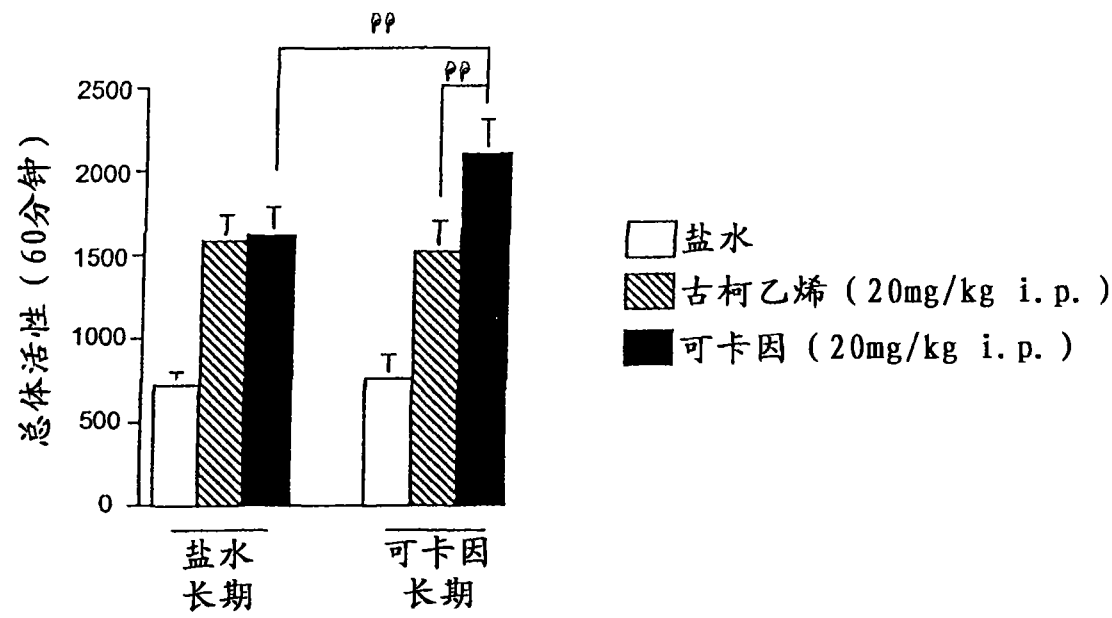


图2