

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/5375

A61P 13/00



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410104522.2

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1660108A

[22] 申请日 2000.6.22

[21] 申请号 200410104522.2

分案原申请号 00808485.8

[30] 优先权

[32] 1999.7.1 [33] US [31] 60/141,968

[32] 1999.7.16 [33] US [31] 60/144,131

[32] 1999.10.6 [33] US [31] 60/158,256

[32] 1999.12.13 [33] US [31] 60/170,381

[71] 申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 E·H·F·翁 S·阿莫德

R·C·马歇尔 R·麦克阿瑟

D·P·泰勒 L·伯格森

P·塞特拉

[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 顾颂邈

权利要求书 1 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑  
制剂及其用途

[57] 摘要

公开了用于治疗患有生理学或精神病学疾病、障碍或病症的人或者预防人患病的方法和组合物，其中抑制去甲肾上腺素的再摄取是有益的。该组合物包含这样一种化合物，其血清素(K<sub>1</sub>)/去甲肾上腺素(K<sub>2</sub>)的药理选择性为至少约 5,000。这类化合物的实例包括瑞波西汀，更优选为瑞波西汀的光学纯(S,S)对映异构体。该方法一般包括治疗量的这类组合物的给药。还公开了从该组合物制备药物的方法和该组合物在药物制备中的用途，该药物用于治疗患有生理学或精神病学疾病、障碍或病症的人或者预防人患病。

ISSN 1008-4274

1. 光学纯的(S, S)-瑞波西汀或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防失禁的药物中的用途, 所述化合物基本上不含(R, R)-瑞波西汀。
2. 权利要求1的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.1-10mg/天的量给药。
3. 权利要求2的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.5-8mg/天的量给药。
4. 权利要求3的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.5-5mg/天的量给药。
5. 权利要求4的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.5-2.5mg/天的量给药。
6. 权利要求5的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.5-0.9mg/天的量给药。
7. 权利要求6的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.5-0.8mg/天的量给药。
8. 权利要求7的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀以0.5-0.75mg/天的量给药。
9. 权利要求1-8任一项的用途, 其中(S, S)-瑞波西汀的药学上可接受的盐是甲磺酸盐。
10. 权利要求1-8任一项的用途, 其中该光学纯的(S, S)-瑞波西汀或其药学上可接受的盐包含至少90 wt. %的(S, S)-瑞波西汀和少于10 wt. %的(R, R)-瑞波西汀, 基于所存在的(S, S)与(R, R)瑞波西汀的总重量而言。
11. 权利要求10的用途, 其中该光学纯的(S, S)-瑞波西汀或其药学上可接受的盐包含至少97 wt. %的(S, S)-瑞波西汀和少于3 wt. %的(R, R)-瑞波西汀, 基于所存在的(S, S)与(R, R)瑞波西汀的总重量而言。
12. 权利要求11的用途, 其中该光学纯的(S, S)-瑞波西汀或其药学上可接受的盐包含至少99 wt. %的(S, S)-瑞波西汀和少于1 wt. %的(R, R)-瑞波西汀, 基于所存在的(S, S)与(R, R)瑞波西汀的总重量而言。
13. 权利要求1的用途, 其中所述失禁包括压迫性失禁、真性压迫性失禁或混合型失禁。

## 高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂及其用途

本发明是申请日为2000年6月22日的中国专利申请00808485.8的分案申请，原申请的发明名称为“高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂及其使用方法”。

### 发明背景

#### 发明领域

本发明涉及治疗患病个体多种疾病状态的方法，在所述疾病状态中抑制去甲肾上腺素的再摄取会带来益处。确切地，本发明涉及包括将化合物、例如(S,S)-瑞波西汀对个体给药的治疗方法，其中该化合物关于去甲肾上腺素再摄取部位的药理选择性高于血清素再摄取部位。本发明还涉及含有该化合物的组合物和含有该组合物的药物制备。

#### 有关技术的简要说明

很多类型的抑郁、精神、行为与神经病学上的障碍都发源于脑回路紊乱，所述脑回路利用某些单胺神经递质传达信号。单胺神经递质例如包括去甲肾上腺素（降肾上腺素）、血清素(5-HT)和多巴胺。低于正常水平的去甲肾上腺素与各种症状有关，包括能量、动机和生活兴趣的缺乏。因而，正常水平的去甲肾上腺素是维持有益的驱动力和能力的要素。

这些神经递质从神经元末端越过小的裂隙（即突触间隙），与第二个神经元表面上的受体分子结合。这种结合作用引起细胞内改变，这些改变引发或激活突触后神经元的应答或改变。失活主要发生在神经递质转运（即再摄取）回到突触前神经元之时。降肾上腺素能传递异常导致各种类型的抑郁、精神、行为与神经病学上的障碍，归属于包括能量、动机和生活兴趣的缺乏在内的各种症状。一般参见 R. J. Baldessarini “精神病学障碍的药物与治疗：抑郁和躁狂”《Goodman 与 Gilman 治疗学的药理学基础》（“Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania”, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics),

McGraw-Hill, NY, NY, pp. 432-439 (1996)。

瑞波西汀（即 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉）例如通过防止去甲肾上腺素的再摄取而升高生理学活性去甲肾上腺素的浓度。瑞波西汀是一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂，已经显示对抑郁的短期（即少于八周）与长期治疗有效。事实上，瑞波西汀已经显示对成人和老年患者都具有类似于公认抗抑郁剂氟西汀、丙米嗪和地昔帕明的功效。参见 S. A. Montgomery “瑞波西汀：对抑郁患者的额外益处”《精神药理学》(Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient, Psychopharmacol) (Oxf) 11: 4 Suppl., S9-15 (摘要) (1997)。

抗抑郁药有时分为若干“代”。第一代包括单胺氧化酶抑制剂（例如异卡波肼和苯肼）和三环类药物（例如丙咪嗪）。第二代抗抑郁药包括诸如米安色林和曲唑酮等化合物。第三代包括称为选择性再摄取抑制剂的药物（例如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀和瑞波西汀）。这类药物的特征在于对被认为与抑郁有关的三种主要的单胺系统（即 5-HT（血清素）、降肾上腺素（去甲肾上腺素）和多巴胺）之唯一一种的相对选择性作用。《APP 精神药理学教科书》(APP Textbook of Psychopharmacology) (A. F. Schatzberg and C. B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2d. ed., (1998); 《精神病学、神经病学与神经科学辞典》(Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences) (F. J. Ayd, Jr.) Williams and Wilkins (1995)。证明瑞波西汀抗抑郁疗效的是它预防 reserpine 诱发小鼠脸痉挛与低体温、 $\beta$ -肾上腺素能受体减量调节和降肾上腺素-偶联腺苷酸环化酶脱敏的能力。参见 M. Brunello 和 G. Racagni “降肾上腺素再摄取抑制剂发展原理”《人类精神药理学》(“Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors”, Human Psychopharmacology), vol. 13, S-13-519, Suppl. 13-519 (1998)。

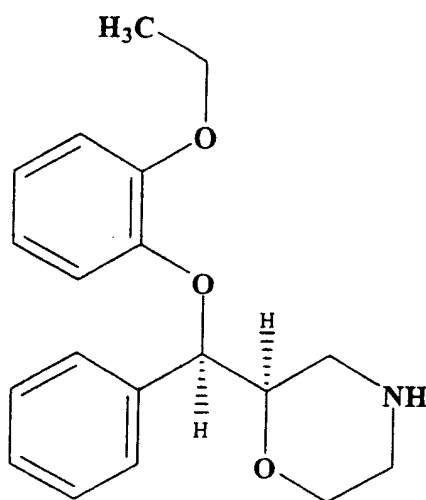
根据 Brian E. Leonard 的调查，地昔帕明、马普替林和洛非帕

明是疗效可靠的相对选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。这些药物增加脑降肾上腺素，从而能够减轻抑郁。米安色林和米氮平借助于阻滞突触前 $\alpha_2$ -肾上腺受体，提高降肾上腺素的可利用性，也显示抗抑郁样作用。进而，羟丙替林、非唑拉明和托莫西汀是有效的选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，它们缺乏神经递质受体相互作用，因而不会导致经典三环抗抑郁剂所特有的很多副作用。参见 Brian E. Leonard “降肾上腺素在抑郁中的角色评论”《精神药理学杂志》(“The Role of Noradrenaline in Depression: A Review”, Journal of Psychopharmacology), vol. 11, no. 4 (Suppl.), pp. S39-S47 (1997)。

瑞波西汀也是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，产生较少与经典三环抗抑郁剂给药有关的副作用。证明瑞波西汀抗抑郁疗效的是它预防 resperine 诱发小鼠脸痉挛与低体温、 $\beta$ -肾上腺素能受体减量调节和降肾上腺素-偶联腺苷酸环化酶脱敏的能力。参见 M. Brunello 和 G. Racagni “降肾上腺素再摄取抑制剂发展原理”《人类精神药理学》(“Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors”, Human Psychopharmacology), vol. 13 (Suppl.) 13-519 (1998)。

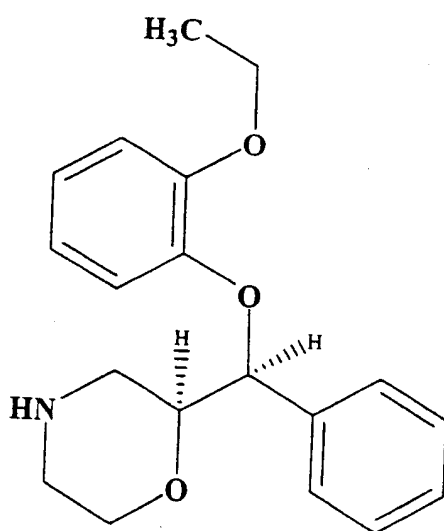
瑞波西汀一般描述在 Melloni 等美国专利 Nos. 4, 229, 449、5, 068, 433 与 5, 391, 735 和 GB 2, 167, 407 中，其公开内容引用在此作为参考文献。在化学上，瑞波西汀具有两个手性中心，因此存在非对映异构体的两种对映异构体对，如下异构体(I)至(IV)所示：

(I)

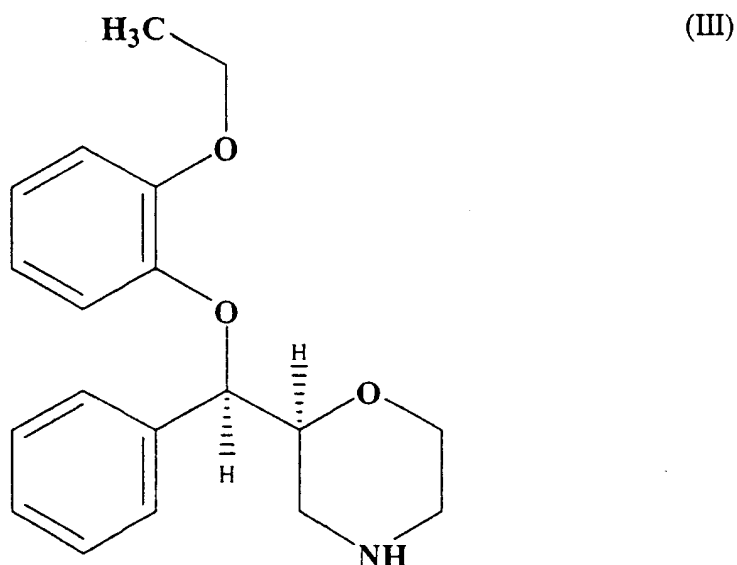


(R, R) 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉

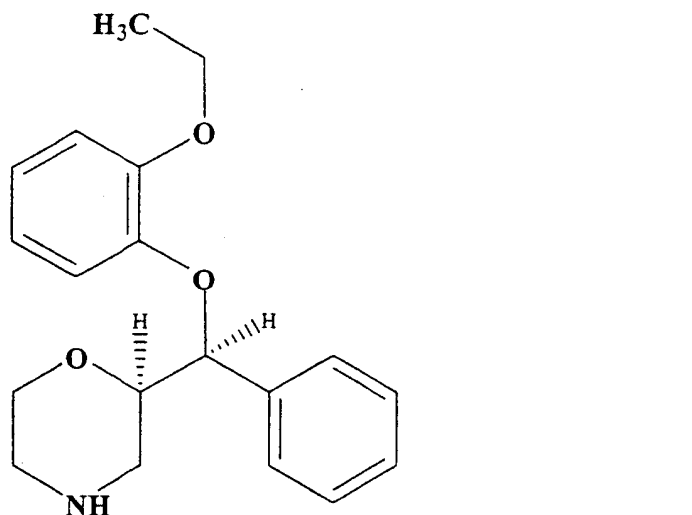
(II)



## (S, S) 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉



## (R, S) 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉



## (S, R) 2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉

很多有机化合物存在旋光活性形式，也就是它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述旋光活性化合物时，前缀 R 和 S 用来表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀 D 和 L 或 (+) 和 (-) 指定化合物平面偏振光的旋转符号，L 或 (-) 说明该化合物是左旋的。相反，带有前

缀 D 或 (+) 的化合物是右旋的。关于绝对立体化学与对映异构体旋转的命名法之间没有相互关系。因而，D-乳酸与 (-)-乳酸相同，L-乳酸与 (+)-乳酸相同。关于给定的化学结构，每对对映异构体都是等同的，但是它们是彼此的非重叠镜像。特定的立体异构体也可能被称为对映异构体，这类异构体的混合物经常称为对映异构的或外消旋的混合物。

立体化学纯度在药学领域具有重要意义，很多最常用的药物都存在手性。例如， $\beta$ -肾上腺能阻滞剂普萘洛尔的 L-对映异构体的效力已知比其 D-对映异构体强 100 倍。另外，光学纯度在药物领域具有重要意义，因为已经发现某些异构体带来有害作用，而不是有利或惰性作用。例如，在用于控制妊娠期间孕妇恶心时，沙利度胺的 D-对映异构体据信是安全有效的镇静剂，而其对应的 L-对映异构体据信具有有力的致畸作用。

当一个分子内存在两个手性中心时，存在四种可能的立体异构体：(R, R)、(S, S)、(R, S) 和 (S, R)。其中，(R, R) 和 (S, S) 是一对对映异构体（彼此互为镜像）的实例，它们通常共享化学性质和熔点，正象任意其他对映异构体对一样。不过，(R, R) 和 (S, S) 的镜像不可重叠在 (R, S) 和 (S, R) 之上。这种关系称为非对映异构的，(S, S) 分子是 (R, S) 分子的非对映异构体，而 (R, R) 分子是 (S, R) 分子的非对映异构体。

目前，瑞波西汀在商业上仅可得到对映异构体 (R, R) 和 (S, S) 的 1:1 外消旋混合，本文涉及的通用名称“瑞波西汀”指的是这种对映异构的或外消旋的混合物。瑞波西汀的市售商品有 EDRONAX™、PROLIFT™、VESTRA™ 和 NOREBOX™。如上所述，瑞波西汀已经显示可用于人抑郁的治疗。口服给药的瑞波西汀易于吸收，每日给药要求一或两次。优选的成人每日剂量在约 8 至约 10 毫克 (mg) 范围内。瑞波西汀对儿童的有效每日剂量较小，通常在约 4 至约 5mg 范围内。不过，关于每名患者的最优每日剂量必须由主治医师在考虑患者体重、患者可能采取的其他药物治疗、特定障碍的特性与严重性和患者所有其他状

况之后加以确定。

不过，瑞波西汀的给药可能导致与药物-药物相互作用有关的所不需要的副作用和其他所不需要的作用，例如头昏、失眠、头晕、血压改变、出汗、胃肠紊乱、男性性功能障碍、某些抗胆碱能样作用（例如心动过速和尿潴留）。已经发现发生这类副作用的原因部分在于瑞波西汀对抑制去甲肾上腺素再摄取缺乏足够高的选择性。换句话说，瑞波西汀阻滞其他单胺的再摄取，象血清素和多巴胺，其程度足以引起所不需要的副作用。

据报道其他抗抑郁剂对抑制去甲肾上腺素再摄取具有较高的药理选择性。例如，羟丙替林关于抑制去甲肾上腺素再摄取具有药理选择性，与血清素再摄取相比的  $K_i$  值之比为约 4166。相应的药理选择性关于地昔帕明为约 377，关于马普替林为约 446。参见 Elliott Richelson 和 Michael Pfenning “抗抑郁剂与有关化合物阻滞大鼠脑突触体的生物胺摄取：大多数抗抑郁剂选择性阻滞去甲肾上腺素摄取” 《欧洲药理学杂志》 (“Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake”, European Journal of Pharmacology), vol. 14, pp. 277-286 (1984)。尽管羟丙替林、地昔帕明和马普替林具有相对高的选择性，不过这些与其他已知药物不可取地阻滞其他神经递质受体，其程度足以也引起不利的副作用。

因此，本领域需要治疗患病个体多种疾病状态的方法，在所述疾病状态中抑制去甲肾上腺素的再摄取会带来益处，同时减少或消除与常规去甲肾上腺素再摄取抑制剂有关的不利的副作用。还需要选择性抑制去甲肾上腺素、而非其他神经递质、象血清素和多巴胺的再摄取的方法。具体来说，本领域需要高度选择性的（在一个再摄取部位）、特异性的（对其他受体没有活性）和有效的去甲肾上腺素再摄取抑制剂。此外，还需要含有高度选择性的和有效的去甲肾上腺素再摄取抑制剂的药物组合物。进而，需要含有这类药物组合物的药物，和这类

组合物在这类药物制造中的用途。

### 发明概述

本发明一般涉及治疗或预防各种人病症的组合物和方法，在所述病症中对去甲肾上腺素再摄取的抑制作用会带来益处，更具体来说，其中对去甲肾上腺素的选择性、特异性与有效抑制作用会带来益处。更确切地说，本发明涉及这类病症的有效治疗或预防，包括将诸如瑞波西汀或其光学纯的(S,S)立体异构体等化合物对人给药。

因此，本发明的一种实施方式涉及选择性抑制去甲肾上腺素再摄取的方法，该方法包括将治疗学上有效量的组合物对个体给药的步骤，该组合物包含这样一种化合物，其血清素( $K_i$ )/去甲肾上腺素( $K_i$ )的药理选择性为至少约 5,000，优选为至少约 10,000，更优选为至少约 12,000。

本发明的另一种实施方式涉及治疗患有病症的人或预防所述病症的方法，其中抑制去甲肾上腺素的再摄取会带来益处，该方法包括将治疗学上有效量的组合物给药的步骤，该组合物包含这样一种化合物，其血清素( $K_i$ )/去甲肾上腺素( $K_i$ )的药理选择性为至少约 5,000，优选为至少约 10,000，更优选为至少约 12,000。

本发明的另一种实施方式涉及从组合物制备药物，该组合物包含这样一种化合物，其血清素( $K_i$ )/去甲肾上腺素( $K_i$ )的药理选择性为至少约 5,000，优选为至少约 10,000，更优选为至少约 12,000，该药物用于治疗或预防至少一种选自下组的神经系统障碍：成瘾性障碍（包括由酒精、烟碱和其他对精神起作用的物质引起）与脱瘾综合征、适应性障碍（包括抑郁性心境、焦虑、混合型焦虑与抑郁性心境、行为失调和混合型行为与心境失调）、与衰老有关的学习与精神障碍（包括阿耳茨海默氏病）、神经性食欲缺乏、情感淡漠、由一般医药条件引起注意涣散（或其他认知）障碍、注意涣散多动症(ADHD)、双极性精神障碍、神经性食欲过盛、慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、慢性疼痛、行为障碍、循环情感性障碍、抑郁（包括青春期抑郁和未

成年抑郁)、精神抑郁症、纤维性肌痛与其他躯体病样精神障碍(包括躯体症状化障碍、转换性障碍、疼痛症、疑病症、身体变形性精神障碍、无差别的躯体病样精神障碍和躯体病样 NOS)、泛化性焦虑症(GAD)、失禁(即压迫性失禁、真性压迫性失禁和混合型失禁)、吸入障碍、中毒症(酒精成瘾)、躁狂、偏头痛、肥胖(也就是减少肥胖或超重患者的体重)、强迫观念与行为障碍与有关的系列障碍、对抗性障碍、惊恐性障碍、外周神经病、创伤后精神紧张性障碍、经前焦虑症(即经前综合征和晚黄体期焦虑症)、精神病(包括精神分裂症、分裂情感性精神障碍和精神分裂症样精神障碍)、社会恐怖症(包括社会焦虑症)、特定的发育障碍、选择性血清素再摄取抑制(SSRI)“疲倦”综合征(也就是在最初令人满意的对 SSRI 疗法的响应阶段之后,患者不能维持令人满意的响应)和 TIC 症(即图雷特氏病)。

本发明的另一种实施方式涉及组合物在药物制造中的用途,该组合物包含这样一种化合物,其血清素( $K_i$ )/去甲肾上腺素( $K_i$ )的药理选择性为至少约 5,000,优选为至少约 10,000,更优选为至少约 12,000,该药物用于治疗或预防至少一种上述神经系统障碍。

血清素( $K_i$ )/去甲肾上腺素( $K_i$ )的药理选择性为至少约 5,000 的化合物实例是光学纯的(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。用光学纯(S,S)瑞波西汀治疗的个体不会经历与(R,R)与(S,S)瑞波西汀的外消旋混合物给药有关的不利副作用。本发明因此包括将光学纯(S,S)瑞波西汀对人给药,以选择性抑制去甲肾上腺素的再摄取,从而控制、减少或消除由瑞波西汀外消旋物给药所导致的不利作用。

更具体来说,本发明的另一种实施方式涉及治疗或预防人病症的方法,其中抑制去甲肾上腺素的再摄取会带来益处。该方法包括将治疗量、通常为约 0.5 至约 10mg/天的光学纯(S,S)瑞波西汀或其药学上可接受的盐给药的步骤。光学纯的(S,S)瑞波西汀基本上不含(R,R)瑞波西汀。

光学纯的(S,S)瑞波西汀优于以前采用(R,R)与(S,S)瑞波西汀外消旋混合物的治疗或预防方法。确切地说,已经发现使用含有光学纯

(S, S)瑞波西汀的组合物抑制去甲肾上腺素再摄取的效果比含有(R, R)与(S, S)瑞波西汀外消旋混合物的组合物高约5至约8.5倍。因此,利用更低的剂量可以实现再摄取的阻滞作用。因此,由于光学纯(S, S)瑞波西汀的使用,本发明可以大大减少外消旋混合物(即商业上可得到的瑞波西汀)的惯用每日剂量达约50%至约80%。另外,采用光学纯(S, S)瑞波西汀的治疗可以导致更少的所不需要的与治疗有关的不利副作用,因为(S, S)瑞波西汀关于抑制去甲肾上腺素再摄取的选择性和效力都较高。

本发明的另一种实施方式涉及治疗或预防神经系统障碍的方法,包括将治疗学上有效剂量的外消旋瑞波西汀对个体给药的步骤,其中该障碍是至少一种适应性障碍、与衰老有关的学习与精神障碍、神经性食欲缺乏、情感淡漠、由一般医药条件引起注意涣散障碍、双极性精神障碍、神经性食欲过盛、慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、慢性疼痛、循环情感性障碍、精神抑郁症、纤维性肌痛与其他躯体病样精神障碍、失禁、躁狂、偏头痛、肥胖、外周神经病、创伤后精神紧张性障碍、经前焦虑症、精神病、季节性情感障碍、睡眠障碍、特定的发育障碍、SSRI“疲倦”综合征和TIC症。本发明的其他实施方式涉及从包含瑞波西汀的组合物制备药物和瑞波西汀在药物制造中的用途,该药物用于治疗或预防至少一种上述神经系统障碍。

借助下列详细说明结合实施例和所附权利要求,本发明另外的益处和特征对本领域技术人员来说将是显而易见的。不过应当注意,尽管本发明允许存在各种形式的实施方式,不过下文所述为本发明具体优选的实施方式,并且不言而喻的是本文公开的内容仅供例证,本发明并不局限于这里所述的具体实施方式。

### 优选实施方式的详细说明

瑞波西汀是一种已知的化合物,它对中枢神经系统具有活性,已经作为抗抑郁剂使用。迄今,瑞波西汀的用途仅限于抑郁、对抗性障碍、注意涣散/多动症和行为障碍的治疗。这些所建议的治疗公开在国

际专利公报 Nos. WO 99/15163、WO 95/15176 和 WO 99/15177 中。这些治疗方法仅限于 (S, S) 与 (R, R) 瑞波西汀立体异构体的外消旋混合物的给药。

瑞波西汀并不象大多数抗抑郁剂那样发挥作用。与三环抗抑郁剂不同，甚至与选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI) 也不同，瑞波西汀在 8-OH-DPAT 低体温试验中是无效的，表明瑞波西汀不是 SSRI。Brian E. Leonard “基本抑郁模型中的降肾上腺素” 《欧洲神经精神药理学》 (“Noradrenaline in basic models of depression”, European-Neuropsychopharmacol), 7 Suppl. 1 pp. S11-6 和 S71-3 (1997. 4.)。瑞波西汀是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，仅具有最低限度的血清素再摄取抑制活性，没有多巴胺再摄取抑制活性。瑞波西汀在不同动物模型中显示没有抗胆碱能结合活性，并且基本上缺乏单胺氧化酶 (MAO) 抑制活性。外消旋瑞波西汀所表现的血清素 ( $K_i$ )/去甲肾上腺素 ( $K_i$ ) 的药理选择性为约 80。  $K_i$  值在下文中有详细讨论。

本发明的另一种实施方式包括选择性抑制去甲肾上腺素再摄取的方法，该方法包括将治疗学上有效量的组合物对个体给药的步骤，该组合物包含这样一种化合物，其血清素 ( $K_i$ )/去甲肾上腺素 ( $K_i$ ) 的药理选择性为至少约 5,000，优选为至少约 10,000，更优选为至少约 12,000。

本发明的另一种实施方式涉及组合物，该组合物包含这样一种化合物，其血清素 ( $K_i$ )/去甲肾上腺素 ( $K_i$ ) 的药理选择性为至少约 5,000，优选为至少约 10,000，更优选为至少约 12,000。本发明的组合物可用于疾病、障碍和病症（下文有详细描述）的治疗或预防，其中去甲肾上腺素再摄取的抑制作用是有益的。这样一种化合物的实例是瑞波西汀的光学纯 (S, S) 立体异构体或其药学上有效的盐。

为了测定化合物与去甲肾上腺素再摄取部位结合的选择性程度，将该化合物关于血清素再摄取部位的抑制常数（或  $K_i$  值）除以关于去甲肾上腺素再摄取部位的  $K_i$  值。关于去甲肾上腺素再摄取的  $K_i$  值越低，表明对去甲肾上腺素受体的结合亲合性越高。血清素 ( $K_i$ )/去甲肾

上腺素( $K_i$ )之比越高,表明关于结合去甲肾上腺素受体的选择性越高。因此,本发明涉及组合物,该组合物包含这样一种化合物,其血清素( $K_i$ )/去甲肾上腺素( $K_i$ )的药理选择性为至少约 5,000,优选为至少约 10,000,更优选为至少约 12,000,如上所述。此外,可以想象,远远超过 12,000 的选择性值也是有益的,例如 25,000、50,000、75,000、甚至 100,000 或更高。

本发明组合物当按照本发明使用其有效量时,关于去甲肾上腺素再摄取部位是选择性的,但是不会导致显著的与不可取的副作用有关的受体阻滞,例如血清素和多巴胺的受体。换句话说,本发明组合物能够抑制去甲肾上腺素再摄取的剂量对引起其他神经递质受体阻滞基本上是无效的。按照 Y. C. Cheng 和 W. H. Prusoff “酶反应的抑制常数( $K_i$ )与导致 50%抑制的抑制剂浓度( $IC_{50}$ )之间的关系”《生化药理学》(“Relationship Between the Inhibitory Constant ( $K_i$ ) and the Concentration of Inhibitor Which Cause 50% Inhibition ( $IC_{50}$ ) of an Enzymatic Reaction”, Biochemical Pharmacology), vol. 22, pp. 3099-3108 (1973)所述方法,从  $IC_{50}$  值计算抑制常数( $K_i$ 值),通常以纳摩尔单位(nM)表示。

本发明的另一种实施方式涉及使用瑞波西汀的光学纯(S,S)立体异构体治疗或预防病症的有效方法,其中去甲肾上腺素再摄取的抑制作用是有益的。(S,S)瑞波西汀是一种有效的、去甲肾上腺素再摄取的选择性抑制剂,因此与外消旋的瑞波西汀相比基本上可以降低剂量水平。另外,用光学纯(S,S)瑞波西汀治疗的个体不会经历某些与(R,R)与(S,S)瑞波西汀的外消旋混合物给药有关的不利副作用。因此,本发明的另一种实施方式包括将治疗量的光学纯(S,S)瑞波西汀对人给药,以抑制去甲肾上腺素的再摄取,控制、减少或消除与外消旋瑞波西汀给药有关的不利作用。

本发明的另外一种实施方式涉及治疗或预防人病症的方法,其中抑制去甲肾上腺素的再摄取会带来益处。该方法包括将总剂量为约 0.1mg/天至约 10mg/天、更优选为约 0.5 至约 10mg/天的光学纯(S,S)

瑞波西汀或其药学上可接受的盐对个体给药、优选为口服给药的步骤。

本文所用的术语“瑞波西汀”指的是瑞波西汀的(R,R)与(S,S)对映异构体的外消旋混合物。相形之下,术语“(S,S)瑞波西汀”仅指(S,S)立体异构体。类似地,术语“(R,R)瑞波西汀”仅指(R,R)立体异构体。

本文所用的短语“光学纯的(S,S)瑞波西汀”和“基本上不含其(R,R)立体异构体”表示相对(R,R)瑞波西汀而言,组合物含有更大比例的(S,S)瑞波西汀。在优选的实施方式中,这些短语表示组合物含有至少90重量百分比(wt.%)的(S,S)瑞波西汀和10wt.%或以下的(R,R)瑞波西汀。在更优选的实施方式中,这些短语表示组合物含有至少97wt.%的(S,S)瑞波西汀和3wt.%或以下的(R,R)瑞波西汀。在进而更优选的实施方式中,这些短语表示组合物含有至少99wt.%的(S,S)瑞波西汀和1wt.%或以下的(R,R)瑞波西汀。在最优选的实施方式,本文所用的短语“光学纯的(S,S)瑞波西汀”和“基本上不含其(R,R)立体异构体”表示组合物含有大于99wt.%的(S,S)瑞波西汀。上述百分比是基于组合物中存在的瑞波西汀总量而言的。短语“基本上不含(R,R)瑞波西汀”、“瑞波西汀的基本上光学纯的(S,S)立体异构体”、“基本上光学纯的(S,S)瑞波西汀”、“瑞波西汀的光学纯的(S,S)立体异构体”和“光学纯的(S,S)瑞波西汀”也被上述量所涵盖。

短语“药学上可接受的盐”或“其药学上可接受的盐”指的是从药学上可接受的酸或碱所制备的盐,包括有机和无机的酸和碱。因为用在本发明中的活性化合物(即(S,S)瑞波西汀)是碱性的,所以可以从药学上可接受的酸制备盐。适合的药学上可接受的酸包括乙酸、苯磺酸(苯磺酸盐)、苯甲酸、对-溴苯磺酸、樟脑磺酸、碳酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸(甲磺酸盐)、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸等。(S,S)瑞波西汀的这类药学上可接受的盐的实例因而包括但不限于乙酸盐、苯甲酸盐、 $\beta$ -羟基丁酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化

物、丁炔-1,4-二酸盐、己酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、草酸盐、苯基丁酸盐、苯基丙酸盐、磷酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、丙磺酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、焦硫酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、二甲苯磺酸盐等。优选的(S,S)瑞波西汀药物盐是甲磺酸盐，它是用甲磺酸制备的。

涉及瑞波西汀的短语“副作用”、“不利作用”和“不利的副作用”包括但不限于头昏、失眠、头晕、血压改变、胃肠紊乱、男性功能障碍、锥体外副作用、某些抗胆碱能样作用（例如心动过速、视觉模糊）和与药物-药物相互作用有关的所不需要的副作用。

本文所用的动词“治疗”和名词“治疗”指的是：(a)预防人疾病、障碍或病症的发生，该人可能预先患有该疾病、障碍和/或病症的倾向，但是还没有被诊断为患病；(b)抑制该疾病、障碍或病症，也就是阻止其发展；和(c)减轻该疾病、障碍或病症，也就是导致该疾病、障碍和/或病症的消退。换句话说，动词“治疗”和名词“治疗”延伸到预防，换言之动词“预防”和名词“预防”以及既定病症的治疗。因此，动词“预防”和名词“预防”的使用将是药物组合物对这样一种人给药，他过去曾经患有上述病症、例如偏头痛，但是在组合物给药的此时此刻没有患有这些病症。为简便起见，下文所用的术语“病症”涵盖病症、疾病和障碍。

本发明的方法和组合物可用于治疗人的病症，其中抑制去甲肾上腺素的再摄取会带来益处。该方法包括将足量的本发明化合物对个体给药、优选为口服给药的步骤，以提供总剂量为约0.1至约10mg/天的选择性化合物。

更具体地说，本发明组合物（例如含有光学纯(S,S)瑞波西汀的组合物）的给药对治疗各种人的病症是有效的，包括但不限于成瘾性障

碍（包括由酒精、烟碱和其他对精神起作用的物质引起）与脱瘾综合征、适应性障碍（包括抑郁性心境、焦虑、混合型焦虑与抑郁性心境、行为失调和混合型行为与心境失调）、与衰老有关的学习与精神障碍（包括阿耳茨海默氏病）、神经性食欲缺乏、情感淡漠、由一般医药条件引起注意涣散（或其他认知）障碍、注意涣散多动症(ADHD)、双极性精神障碍、神经性食欲过盛、慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、慢性疼痛、行为障碍、循环情感性障碍、抑郁（包括青春期抑郁和未成年抑郁）、精神抑郁症、纤维性肌痛与其他躯体病样精神障碍（包括躯体症状化障碍、转换性障碍、疼痛症、疑病症、身体变形性精神障碍、无差别的躯体病样精神障碍和躯体病样 NOS）、泛化性焦虑症(GAD)、失禁（即压迫性失禁、真性压迫性失禁和混合型失禁）、吸入障碍、中毒症（酒精成瘾）、躁狂、偏头痛、肥胖（也就是减少肥胖或超重患者的体重）、强迫观念与行为障碍与有关的系列障碍、对抗性障碍、惊恐性障碍、外周神经病、创伤后精神紧张性障碍、经前焦虑症（即经前综合征和晚黄体期焦虑症）、精神病（包括精神分裂症、分裂情感性精神障碍和精神分裂症样精神障碍）、社会恐怖症（包括社会焦虑症）、特定的发育障碍、选择性血清素再摄取抑制(SSRI)“疲倦”综合征（也就是在最初令人满意的对 SSRI 疗法的响应阶段之后，患者不能维持令人满意的响应）和 TIC 症（即图雷特氏病）。

本发明组合物的给药对下列病症的治疗是非常有效的：成瘾性障碍与脱瘾综合征、适应性障碍、情感淡漠、注意涣散多动症、由医药条件引起注意涣散障碍、神经性食欲过盛、慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、抑郁、精神抑郁症、泛化性焦虑症(GAD)、烟碱成瘾、恐慌症、创伤后精神紧张性障碍、经前焦虑症、分裂情感性精神障碍和 SSRI “疲倦”综合征。此外，(S,S)瑞波西汀的给药对下列病症的治疗或预防是尤其有效的：成瘾性障碍与脱瘾综合征、情感淡漠、注意涣散多动症、由医药条件引起注意涣散障碍、慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、精神抑郁症、抑郁、烟碱成瘾、肥胖、创伤后精神紧张性障碍和 SSRI “疲倦”综合征。

本文关于“烟碱成瘾”的治疗也包括戒烟的治疗。很多上述人的病症一般描述在美国精神病学会的出版物中，题目是《精神障碍的诊断与统计手册》(“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”)第4版(Washington D. C. 1994)，其公开内容引用在此作为参考文献。包括涉及中毒症和吸入剂与烟碱成瘾的障碍在内的成瘾性障碍的一般说明可以在很多标准参考文献中找到，例如 R. E. Hales 等《美国精神病学版精神病学教科书》(“The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry”)第3版(1999)，其公开内容引用在此作为参考文献。

本发明的组合物也可以用于治疗偏头痛。此外，本发明的组合物可以用于治疗偏头痛患者或患有偏头痛的人的头痛，包括现有头痛症状的治疗，预防头痛发生、强化与持续的治疗，预防或减少偏头痛的发生率或持续时间的预防性使用，作为佐剂促进顿挫药物治疗或与其他药物治疗(包括顿挫药物治疗)共同给药的功效、以减少这些药物治疗所需的剂量(和副作用)。

本发明组合物的优选实施方式包括(S,S)瑞波西汀。已知商业上可得到的瑞波西汀是2-[(2-乙氧基苯氧基)(苯基)甲基]吗啉的(R,R)与(S,S)对映异构体的外消旋混合物。现已发现关于抑制去甲肾上腺素的再摄取，(S,S)立体异构体是最具活性和最具选择性的立体异构体。另外，当以光学纯的形式(也就是基本上不存在其(R,R)非对映异构体)在本文所述的剂量下对个体给药时，个体不会经历很多与商业上可得到的瑞波西汀给药有关的不利副作用。此外，已经进一步发现，相对血清素神经递质而言，(S,S)与(R,R)对映异构体对去甲肾上腺素神经递质具有相反的活性，光学纯的(S,S)瑞波西汀在抑制去甲肾上腺素再摄取上比(R,R)对映异构体或(S,S)与(R,R)对映异构体的外消旋混合物都更加有效得多。

具体来说，已经发现含有光学纯(S,S)瑞波西汀的组合物在抑制去甲肾上腺素再摄取上的效果比含有(R,R)与(S,S)立体异构体的外消旋混合物的组合物高约5至约8.5倍。因此，当使用光学纯的(S,S)

瑞波西汀时，外消旋混合物（即商业上可得到的瑞波西汀）的典型每日剂量可以减少约 50%至约 80%。剂量的减少不会引起疗效的降低，但是观察到各种不利的副作用减少或消除了。

确切地说，因为与血清素的再摄取相比，光学纯的 (S, S) 瑞波西汀选择性地抑制去甲肾上腺素的再摄取，减少或消除了与血清素再摄取有关的不利副作用。这类不利的副作用包括但不限于胃肠紊乱、焦虑、性功能障碍和与药物-药物相互作用有关的所不需要的副作用。

瑞波西汀的外消旋混合物的合成公开在 Melloni 等美国专利 No. 4, 229, 449 中。利用本领域技术人员公知的常规方法进行对映异构体外消旋混合物的拆分，可以得到瑞波西汀的各种立体异构体。这样的方法包括但不限于通过简单的结晶和色谱工艺进行拆分，例如 GB 2, 167, 407 所述。

尽管有可能将高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂直接给药而无需任何制剂，不过组合物优选地以包含选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂的药剂形式给药。本发明的组合物可以以口服单位剂型给药，例如片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂或颗粒剂。使用药学领域已知的剂型，本发明的组合物还可以通过肠胃外方式给药（例如皮下、静脉内或肌肉内）。本发明的组合物进一步可以通过直肠或阴道方式给药，剂型例如栓剂或杆剂。本发明的组合物还可以通过局部或透皮方式给药，利用借助含有活性成分的“贴剂”。透皮释放贴剂可以用于以受控制的量提供本发明组合物的连续式、脉冲式或请求式输入。透皮释放贴剂的构造和使用是药学领域熟知的，例如美国专利 Nos. 3, 742, 951、3, 742, 951、3, 797, 494、3, 996, 934、4, 031, 894 和 5, 023, 252 所述。

可能可取或必要的是，向脑中直接或间接引入本发明组合物或含有选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂的药物组合物。直接的工艺通常涉及将适合的药物释放导管放置在脑室系统内，以绕过血脑屏障。美国专利 No. 5, 011, 472 描述了一种这样的适合的释放系统，用于将生物因子转运到身体的特定解剖部位，其公开内容引用在此作为参考文献。

一般来说，本发明组合物的优选给药途径为口服，每日给药一次或两次。本发明组合物用于治疗患者的给药方案和剂量根据各种因素加以选择，例如包括患者的类型、年龄、体重、性别与身体状况、病症的严重性、给药途径和所采用的特定化合物，是外消旋物还是纯的对映异构体。普通的医师或精神病学家能够容易地确定和指定化合物的有效（即治疗）量，以防止或阻止病症的进展。在此过程中，医师或精神病学家可以首先采用相对低的剂量，随后增加剂量，直至获得最大响应。

适合口服给药的药物组合物可以是任意方便的剂型，例如扁囊剂、片剂、胶囊剂、丸剂或气雾剂，各自含有预定量的活性化合物粉末或颗粒，或者含有在水性液体、非水性液体中的溶液或悬液或者水包油型乳剂或油包水型乳剂。这样的组合物可以按照任意方法制备，包括使活性化合物与载体紧密缔合的步骤，载体构成一种或多种必要的或可取的成分。一般来说，组合物是这样制备的，将活性成分与液体载体或微细粉碎的固体载体或这两种载体均匀而紧密地混合，然后如果必要的话，使产物成型为所需的剂型。

例如，通过压制或模制工艺，可选地使用一种或多种辅助成分，可以制备片剂。通过在适合的机械中将活性成分压制成自由流动的形式，例如粉末或颗粒，可以制备压制片。之后，经过压制的自由流动形式可选地可以与粘合剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、泡腾剂、染料、甜味剂、湿润剂和无毒的无药理活性的物质混合，它们是通常存在于药物组合物中的。通过在适合的机械中模制用惰性液体稀释剂湿润过的粉末状化合物的混合物，可以制备模制片。

适合用在药物制剂中的粘合剂例如包括淀粉、明胶、甲基纤维素、阿拉伯胶、黄芪胶和聚乙烯吡咯烷酮。适合用在药物制剂中的稀释剂例如包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇和纤维素。适合用在药物制剂中的润滑剂例如包括二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或钙和/或聚乙二醇。适合用在药物制剂中的崩解剂例如包括淀粉、藻酸和藻酸盐。适合用在药物制剂中的湿润剂例如包括卵磷脂、多乙

氧基醚和月桂基硫酸盐。一般来说,本领域普通技术人员已知的任意泡腾剂、染料和/或甜味剂都可以用在药物组合物制剂中。

可取地,组合物(例如片剂、扁囊剂或胶囊剂)的每日剂量含有约0.1至约10mg光学纯(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。更优选地,每剂复方含有约0.5至约8mg活性成分光学纯(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。不过进而更优选地,每剂含有约0.5至约5mg活性成分,例如光学纯的(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。这种剂型在一次或两次口服给药中提供足够的每日剂量,为约0.5至约2.5mg。这将允许片剂含有0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4或2.5mg的光学纯(S,S)瑞波西汀。

在另一种实施方式中,组合物(例如片剂、扁囊剂或胶囊剂)的优选每日剂量含有约0.1至约0.9mg光学纯(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。更优选地,每剂组合物含有约0.5至约0.8mg活性成分光学纯(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。不过进而更优选地,每剂含有约0.5至约0.75mg活性成分光学纯(S,S)瑞波西汀,基本上不含其(R,R)立体异构体。这种剂型在一次口服给药中提供足够的每日剂量,为约0.5至约0.9mg。

患有抑郁、烟碱成瘾、行为障碍、对抗性障碍和/或注意涣散多动症的患者将受益于本发明组合物的给药,具体为含有光学纯(S,S)瑞波西汀的组合物,而与这些或其他共同致病的病症无关。关于这些障碍的诊断标准一般由美国精神病学会提供,参见它们的《精神障碍的诊断与统计手册》("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders")第4版(Washington D. C. 1994),和国际专利公报 Nos. WO 99/15177、WO 99/15176 与 WO 99/15163,其公开内容引用在此作为参考文献。

此外,患有成瘾性障碍与脱瘾综合征、适应性障碍、情感淡漠、注意涣散多动症、由医药条件引起注意涣散障碍、神经性食欲过盛、

慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、抑郁、精神抑郁症、泛化性焦虑症(GAD)、烟碱成瘾、恐慌症、创伤后精神紧张性障碍、经前焦虑症、分裂情感性精神障碍和 SSRI “疲倦” 综合征的患者将受益于本发明组合物的给药，具体为含有光学纯(S, S)瑞波西汀的组合物。

这些障碍在儿童、青少年和成人中的表现方式相似。由此，本发明的方法对儿童、青少年和成人患者的治疗有效。出于本发明的目的，儿童被认为是年龄低于青春期的的人，青少年被认为是年龄在青春期与约 18 岁之间的人，成人一般是年龄至少约 18 岁的人。如前文所述，关于每名患者的最优每日剂量必须由主治医师在考虑每名患者的体重、患者可能采取的其他药物治疗、特定障碍的特性与严重性和患者所有其他状况之后加以确定。

如上所述，瑞波西汀充当一种抗抑郁剂。不过，瑞波西汀并不象大多数抗抑郁剂那样发挥作用。与三环抗抑郁剂不同，甚至与选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)也不同，瑞波西汀在 8-OH-DPAT 低体温试验中是无效的，表明瑞波西汀不是选择性血清素再摄取抑制剂。相反，瑞波西汀对降肾上腺素能系统具有选择性。瑞波西汀不是 SSRI，而是一种新颖的选择性降肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)。B. Leonard “基本抑郁模型中的降肾上腺素” 《欧洲神经精神药理学》

(“Noradrenaline in basic models of depression”, European-Neuropsychopharmacol), 7 Suppl. 1 pp. S11-6 和 S71-3 (1997)。与大多数前代药物不同，瑞波西汀是一种高度选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，仅具有最低限度的血清素再摄取抑制活性，没有多巴胺再摄取抑制活性。瑞波西汀在不同动物模型中显示没有抗胆碱能结合活性，并且缺乏单胺氧化酶(MAO)抑制活性。

瑞波西汀也是一种高度有力的药理学特异性速效药物。研究表明，瑞波西汀具有有力的抗利血平活性，结合了经典三环抗抑郁剂对降肾上腺素再摄取的抑制性质与脱敏 $\beta$ -肾上腺素能受体功能的能力，对毒蕈碱、胆碱能、组胺能和 $\alpha$ -肾上腺素能受体不显示任何可感知的阻滞作用。而且，瑞波西汀比三环抗抑郁剂显示更少的迷走神经松弛

活性，并且没有心脏毒性的证据。

因此，在本发明的另一种实施方式中，外消旋的瑞波西汀可以用于治疗或预防大量精神与神经病学障碍。具体来说，已经发现瑞波西汀特别可用于治疗各种精神病学症状或障碍或者增强其治疗或预防效果，与用已知药物治疗相比，疗效更高，副作用更少。此外，瑞波西汀还可以用于治疗其他特定的精神病学症状或障碍或者增强其治疗或预防效果。

可以通过治疗学上有效量的外消旋瑞波西汀（或其衍生物或药学上可接受的盐）的给药加以治疗或预防的精神与神经病学障碍包括但不限于适应性障碍（包括抑郁性心境、焦虑、混合型焦虑与抑郁性心境、行为失调和混合型行为与心境失调）、与衰老有关的学习与精神障碍（包括阿耳茨海默氏病）、神经性食欲缺乏、情感淡漠、由一般医药条件引起注意涣散（或其他认知）障碍、双极性精神障碍、神经性食欲过盛、慢性疲劳综合征、慢性或急性精神紧张、慢性疼痛、循环情感性障碍、精神抑郁症、纤维性肌痛与其他躯体病样精神障碍（包括躯体症状化障碍、转换性障碍、疼痛症、疑病症、身体变形性精神障碍、无差别的躯体病样精神障碍和躯体病样 NOS）、失禁（即压迫性失禁、真性压迫性失禁和混合型失禁）、躁狂、偏头痛、肥胖（也就是减少肥胖或超重患者的体重）、外周神经病、创伤后精神紧张性障碍、经前焦虑症（即经前综合征和晚黄体期焦虑症）、精神病（包括精神分裂症、分裂情感性精神障碍和精神分裂症样精神障碍）、季节性情感障碍、睡眠障碍（例如嗜眠症和遗尿）、特定的发育障碍、选择性血清素再摄取抑制（SSRI）“疲倦”综合征和 TIC 症（即图雷特氏病）。

与 (S, S) 瑞波西汀相似，外消旋瑞波西汀也可以用于治疗患有偏头痛的人，特别是减少频率、持续时间、强度和/或偏头痛所致并发症。此外，外消旋瑞波西汀可以用于预防偏头痛。

另外，外消旋瑞波西汀可以用于治疗失禁（即压迫性失禁、真性压迫性失禁和混合型失禁）。压迫性尿失禁是这样一种症状，在进行

任何升高腹内压力的活动时，例如咳嗽或打喷嚏，尿的不随意遗失。压迫性失禁也是一种临床体征，可由护理人员观察到当患者咳嗽或努力时尿从尿道口（开口）喷射而出。通过尿动力试验，真性压迫性失禁是尿道括约肌机能不全的病理学诊断。混合型失禁是压迫性失禁与尿急性失禁的组合。后者是活动过度性膀胱综合征的一部分。潴留的原因可能是流出梗阻（例如尿道压力高）、逼肌（膀胱肌）收缩力差或缺乏逼肌收缩与尿道松弛之间的协调。

瑞波西汀的外消旋形式可被充分耐受，具有广泛的安全性范围。外消旋瑞波西汀对个体的给药量可以在约2至约20毫克每人每天（mg/天）的范围内，优选为约4至约10mg/天，更优选为约6至约10mg/天。根据制剂和个体所患障碍，总的每日剂量可以分少量每日给药多达两次。瑞波西汀通常是口服给药的，例如以片剂的形式，但是也可以通过肠胃外、透皮、直肠或阴道方式给药。

外消旋瑞波西汀的优选给药方法是每日口服给药一次或两次。还可以按约2、4、6、8、10或12mg/天或其部分的剂量给药。例如，适合的给药可以是早上约4mg，下午或晚上约2或约4mg。对有些患者，理想的给药将是早上约3至约5mg，下午约3至约5mg。熟练的医师或精神病学家能够确定精确的给药水平。理想的给药在习惯上是根据临床试验评价和特定患者需要而确定的。

按照本发明，外消旋瑞波西汀还可以作为游离碱或其药学上可接受的盐给药。短语“药学上可接受的盐”或“其药学上可接受的盐”指的是从药学上可接受的酸或碱所制备的盐，包括有机和无机的酸和碱，如上关于光学纯(S,S)瑞波西汀的盐所述。优选的瑞波西汀药物盐是甲磺酸盐，它是用甲磺酸制备的。

上述障碍的治疗或预防涉及瑞波西汀按一定方式和剂型给药，减少疾病或障碍的症状。通常，由儿童、青少年和成人所表现出来的症状是彼此相似的。由此，如上所述，本发明的方法对儿童、青少年和成人患者的治疗都是有效的。

### 实施例

本例证明根据本发明的组合物具有优越的药理选择性和效力。更具体来说,本例证明(S,S)瑞波西汀与其(R,R)立体异构体和外消旋瑞波西汀相比,具有优越的药理选择性和效力。

将重约 250 至约 300 克(g)的 Sprague-Dawley 大鼠斩首,立即取出脑皮质组织。利用旋转杆,将脑皮质在各自含有 0.32 摩尔(M)蔗糖的介质中匀化。在约 4℃下,将所得匀浆在约 1,000 x g 下离心约 10 分钟。收集上清液,在约 4℃的温度下进一步在约 20,000 x g 下离心约 20 分钟。将离心步骤所得蛋白粒再次悬浮在 Kreb's-Hepes 缓冲液中,得到蛋白质浓度为约 2mg/ml 缓冲液。缓冲液的 pH 保持在约 7.0,并且其中含有: 20mM Hepes、4.16mM NaHCO<sub>3</sub>、0.44mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.63mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、127mM NaCl、5.36mM KCl、1.26mM CaCl<sub>2</sub>和 0.98mM MgCl<sub>2</sub>。

将蛋白质/缓冲液悬液加入到 166 支测定试管内,向 166 支测定试管内各加入约 30μg (10<sup>-6</sup>克)至约 150μg 蛋白质(也就是 80 支/每项转运测定)。如下测定与血清素和去甲肾上腺素再摄取部位的结合。如下测定 <sup>3</sup>H-去甲肾上腺素的突触体摄取。使用约 1.4 纳摩尔 [<sup>3</sup>H] 顺铂和约 1.9nM [<sup>3</sup>H] 尼索西汀,分别标记血清素和去甲肾上腺素再摄取部位。非特异性结合是由 100 微摩尔(μM)氟西汀(关于血清素)和 10μM 地昔帕明(关于去甲肾上腺素)所定义的。总测定体积为约 500 微升(μl),进行恒温约 60 分钟(关于血清素)和 120 分钟(关于去甲肾上腺素)。两种恒温都在约 25℃下进行,结束时迅速通过 GFB 滤器(预先浸渍约 0.5 PEI 达约 4 小时)过滤到 48-孔细胞收获器内,用 3 x 5ml 冰冷的 200mM tris-HCl, pH 7.0 洗涤。将弹射滤器(Punched-out filters)放置在 7ml 小瓶内,通过液体闪烁计数法测定放射性。

使用两种放射配体 [<sup>3</sup>H] 顺铂和 [<sup>3</sup>H] 尼索西汀,在结合测定中评价瑞波西汀(即(R,R)与(S,S)瑞波西汀的外消旋混合物)、(R,R)瑞波西汀和(S,S)瑞波西汀与去甲肾上腺素和血清素再摄取部位结合的能力。通过非线性最小平方回归分析,测定抑制两种再摄取部位上的特异性结合达 50%所需供试化合物浓度(IC<sub>50</sub>值)。利用下列 Cheng-

Prassoff 方程进行  $IC_{50}$  值向  $K_i$  值的转换:

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / [L \text{ 的 } K_d]))$$

其中  $[L]$  是放射配体浓度, 以 nM 表示,  $K_d$  是 L 的结合亲和力, 以 nM 表示。参见 Y. C. Cheng 和 W. H. Prusoff “酶反应的抑制常数 ( $K_i$ ) 与导致 50% 抑制的抑制剂浓度 ( $IC_{50}$ ) 之间的关系” 《生化药理学》

(“Relationship Between the Inhibitory Constant ( $K_i$ ) and the Concentration of Inhibitor Which Cause 50% Inhibition ( $IC_{50}$ ) of an Enzymatic Reaction”, Biochemical Pharmacology), vol. 22, pp. 3099-3108 (1973).

下表提供根据 Cheng-Prassoff 方程计算的  $K_i$  值:

表

| 化合物         | 去甲肾上腺素再摄取<br>( $K_i$ , nM) | 血清素再摄取<br>( $K_i$ , nM) | 血清素/去甲肾上腺素的<br>$K_i$ 选择性 |
|-------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| (S, S) 瑞波西汀 | 0.23±0.06                  | 2937±246                | 12,770                   |
| (R, R) 瑞波西汀 | 7.0±1.7                    | 104±43                  | 15                       |
| 瑞波西汀        | 1.6±0.6                    | 129±13                  | 81                       |

数据显示, (S, S) 瑞波西汀抑制去甲肾上腺素再摄取的效果比瑞波西汀外消旋物强约五至约八倍。另外, 外消旋瑞波西汀对去甲肾上腺素再摄取抑制作用的选择性比对血清素再摄取抑制作用高 81 倍。意外地是, (S, S) 与 (R, R) 瑞波西汀立体异构体关于抑制去甲肾上腺素和血清素再摄取的对映异构选择性是相当不同的。(S, S) 对映异构体关于抑制血清素再摄取是非常差的 (即  $K_i$  高), 因此对去甲肾上腺素再摄取部位具有高得惊人的选择性。确切地说, 血清素-去甲肾上腺素的选择性从 81 (关于外消旋物) 增加到 12,770 (关于光学纯的 (S, S) 瑞波西汀)。因此, 治疗剂量的 (S, S) 瑞波西汀给药有效地抑制去甲肾上腺素再摄取, 而血清素再摄取基本上不受影响。同样, 对去甲肾上腺素再摄取部位与其他受体的作用之间的独立性也有进一步增加。其结果是, 没有表现出与抑制血清素再摄取和阻滞其他受体有关的不利副作用。

惊人的是，用(R,R)瑞波西汀没有观察到这种效果，而是正好相反。关于去甲肾上腺素的再摄取，(R,R)瑞波西汀是比(S,S)瑞波西汀更弱的抑制剂，也就是说，关于(R,R)瑞波西汀的亲合性( $K_i$ )为7nM，而关于(S,S)瑞波西汀的 $K_i$ 为0.23nM。另外，(R,R)瑞波西汀在抑制血清素再摄取上比(S,S)瑞波西汀有效得多，也就是说，关于(R,R)瑞波西汀的 $K_i$ 为104nM，而关于(S,S)瑞波西汀的 $K_i$ 为2937nM。因此，(R,R)瑞波西汀对去甲肾上腺素再摄取抑制作用-血清素再摄取抑制作用具有低选择性。

(S,S)对映异构体比外消旋瑞波西汀和(R,R)瑞波西汀高得惊人的效力为主治医师提供指定去甲肾上腺素再摄取抑制剂、即(S,S)瑞波西汀的有效剂量的能力，仅需目前的瑞波西汀（外消旋物）每日剂量的约10%至约20%即可实现相同的对去甲肾上腺素部位的再摄取抑制作用。另外，光学纯(S,S)瑞波西汀高得惊人的抑制作用选择性基本上限于对去甲肾上腺素再摄取的抑制作用，从而减少与抑制血清素再摄取部位和阻滞其他受体有关的不利副作用。

上述说明仅供便于理解，从中应当认为没有不必要的限制，因为在发明范围内进行修改对本领域普通技术人员来说是显而易见的。