

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02804941.1

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1327843C

[22] 申请日 2002.2.8 [21] 申请号 02804941.1

[30] 优先权

[32] 2001.2.15 [33] ES [31] P200100342

[86] 国际申请 PCT/ES2002/000061 2002.2.8

[87] 国际公布 WO2002/064213 西 2002.8.22

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.13

[73] 专利权人 海萨姆有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 胡安何塞·莱加尔达 依瓦涅斯

审查员 唐 慧

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫 王 颖

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

氟马西尼在用于可卡因依赖治疗药物制备中的应用

[57] 摘要

本发明涉及氟马西尼 (flumazenil) 在用于可卡因依赖治疗药物制备中的应用。氟马西尼可以在短的时间间隔内小剂量的连续给药,直至给予用于治疗可卡因依赖的有效治疗剂量。

-
1. 氟马西尼在用于治疗可卡因依赖药物制备中的应用。
 2. 根据权利要求1所述的应用, 其中所述药物是口服或胃肠道外给药剂型。
 3. 根据权利要求2所述的应用, 其中所述药物是静脉给药剂型。
 4. 一种用于治疗可卡因依赖的药物, 包括0.2mg的氟马西尼的量。

氟马西尼在用于可卡因依赖治疗药物制备中的应用

技术领域

本发明涉及在可卡因依赖治疗中含有氟马西尼(flumazenil)的药物组合物的应用。

背景技术

可卡因是一种具有强烈刺激作用的药物,该药物可提高警觉(减少疲劳)、增加注意力的集中、降低食欲、增强物理抵抗、并且可诱发幸福快乐或欣快的状态。

可卡因可以口服、以粉末状经鼻腔吸入、或者注射,通常地,直接通过静脉。当与碳酸氢钠一起加热时,可卡因可转化为一种被称作快克的碱,其可被抽吸。

可卡因可使血压升高和心律加快,并且可引起致命的心肌梗塞。其它作用包括肠胃功能紊乱、肠损伤、强烈的神经过敏、某种东西在皮肤下移动的感觉、癫痫发作、幻觉、睡眠紊乱、妄想型谵妄、以及暴力行为。

由于可卡因的作用持续时间较短,大约30分钟,可卡因的使用者通常摄入该药物的重复剂量。为了降低由可卡因引起的某些极度的神经过敏,许多成瘾者使用海洛因或神经系统抑制剂,例如酒精。

可卡因戒断综合征是一种当可卡因成瘾者停止使用可卡因后形成的综合征。该综合征的典型反应包括极度疲劳和抑郁，也就是，与该药物作用相反的反应，以及，频繁地，自杀倾向伴随该药物的停止使用而出现。

可卡因依赖（可卡因依赖征）的治疗通常最初采用社会心理治疗。然而，对所述社会心理治疗没有反应的患有可卡因依赖严重型的患者或个体，可以进行药物治疗。目前，没有真正有效的治疗可用于可卡因戒断综合征。

可以在美国精神病治疗协会的药物滥用（Substance Use Disorders）工作组制定的“Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids”（用于治疗具有药物滥用患者的实用指南：酒精、可卡因、和阿片类）中找到减轻可卡因依赖症状和抵抗可卡因戒断综合征的各种药物治疗的综述，其发表在 Am. J. Psychiatry 152:11, Nov. 1995 Supplement, pp.36-39（《美国精神病学杂志》1995 年 11 月 152 卷 11 期增刊）。

该出版物披露了为发现用于可卡因依赖的有效药物治疗，已对大约 20 种不同的药品进行了研究，虽然还没有获得真正有效的治疗。最具有前途的结果似乎是采用地昔帕明（desipramine）和金刚烷胺（amantadine）获得，尽管一些研究并不能证实所产生的正面的期望，这可能是由于可卡因成瘾人群以及药物给药途径的差异所致。其他经试验的药物是卡马西平（carbamazepine）、培高利特（pergolide）、卡比多巴/左旋多巴（carbidopa/L-dopa）、氟西汀（fluoxetine）、氟哌噻吨（flupenxitol）、安非他酮（bupropion）、马普替林（maprolitine）、苯乙肼（phenelzine）、丁丙诺啡（buprenorphine）、以及美沙酮（methadone）。

同样，上述引用的出版物披露了采用多巴胺激动药，例如，金刚烷胺，进行的治疗减轻了可卡因戒断综合征的症状，虽然两个后来的研究不能证实这些结果。利用溴隐亭（bromocriptine）进行的最初研究在治疗可卡因戒断综合征方面产生了一些结果，其后来也没有得到证实。事实上，Moscoviz 等，J.Gen.Intern.Med.（普通国际医学杂志）1993,8:1-4，在门诊病人中并没有发现在溴隐亭和安慰剂之间有明显的减轻。

上述综述中并没有考虑到在可卡因依赖治疗中使用氟马西尼。

氟马西尼[乙基 8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧-4H-咪唑[1, 5-a][1,4]苯二氮草-3-羧酸酯]是苯二氮草拮抗药，它可以通过苯二氮草受体选择性地阻断对中枢神经系统的作用。研究表明，这种有效成分可以抑制苯二氮草类药物的中枢镇定作用；因此，其通常用来结束住院患者由苯二氮草类药物引起和保持的全身麻醉状态，或停止在住院患者和门诊患者中由苯二氮草类药物产生的镇静状态，这些患者经历短暂诊断或治疗程序。

发明简述

本发明涉及开发可卡因依赖治疗方法的问题。

本发明提供的解决方案是以在可卡因依赖治疗中使用氟马西尼为基础。

因此，本发明的一个目的在于使用氟马西尼以减轻或消除可卡因依赖的症状。

本发明的另一个目的在于使用氟马西尼来制备治疗可卡因依赖的药物。

本发明的另一个附加目的在于治疗可卡因依赖的方法，该方法包括将有效治疗剂量的氟马西尼给予需要所述治疗的患者。

为达到上述目的，本发明提供了一种氟马西尼在用于治疗可卡因依赖药物制备中的应用。

其中优选该药物是口服或胃肠道外给药剂型。

更优选该药物是静脉给药剂型。

另外,本发明还提供了一种用于治疗可卡因依赖的药物,包括约0.2mg的氟马西尼的量。

发明详述

本发明涉及在用于治疗可卡因依赖的药物制备中氟马西尼的应用。就在本说明书中所用的含义而言,术语“可卡因依赖”包括可卡因滥用、可卡因戒断综合征、及其复吸(relapse)。

在一个具体实施例中,氟马西尼是以短期间隔、小剂量连续给药,直到给予治疗可卡因依赖的有效治疗剂量。

更具体地说,本发明涉及使用氟马西尼来制备药物,该药物用于以1至15分钟之间的时间间隔连续给予0.1至0.3mg之间的氟马西尼剂量,直到给予有效治疗剂量的氟马西尼,通常在1.5到2.5mg/天之间,以治疗可卡因依赖。

虽然氟马西尼的有效治疗日剂量可以通过采用一次给药来完成,但是,令人惊奇地发现,氟马西尼能够以小剂量、连续用药、并以相对较短的时间间隔所分开的方式安全地对可卡因依赖症患者给药,直到达到氟马西尼的有效治疗剂量以治疗可卡因依赖。这个令人惊奇的发现意味着,氟马西尼以小剂量连续给药从而在非常短的时间内治疗可卡因依赖是可能的,其减少了患者产生继发反应的风险,并且提供了更好的利用氟马西尼来治疗可卡因依赖症状。

实施例1表示对患者采用2mg/天的氟马西尼分为每3分钟0.2mg剂量的给药方式可以消除大部分接受治疗的患者的可卡因依赖症状。

因此，在一个特定的具体实施例中，本发明涉及采用氟马西尼来制备药物，该药物是连续给予，每隔 3 分钟 0.2mg 氟马西尼，直到达到 2mg/天氟马西尼的有效治疗剂量，以治疗可卡因依赖。

氟马西尼可以通过任何适宜的给药途径来给予，例如，口服或胃肠道外给药，为了适应所采用的给药形式可以采用适当的赋形剂来组方。在一个具体实施例中，氟马西尼是通过静脉（IV）给药。

本发明还涉及可卡因依赖的治疗方法，该方法包括对需要所述治疗的患者给予有效治疗剂量的氟马西尼，氟马西尼的量通常在 1.5 到 2.5mg/天之间。

在一个具体实施例中，本发明提供的治疗可卡因依赖的方法包括对需要所述治疗的患者给予有效治疗剂量的氟马西尼，氟马西尼的量通常在 1.5 到 2.5mg/天之间，其分成在 0.1 到 0.3mg 之间的较小剂量，并供连续给药之用，时间间隔在 1 到 15 分钟之间，直到达到治疗可卡因依赖的氟马西尼的所述有效治疗剂量。

在一个特定的具体实施例中，本发明提供的治疗可卡因依赖的方法包括对需要所述治疗的患者给予 2mg/天的氟马西尼，将氟马西尼分成 0.2mg 的剂量，以供时间间隔为 3 分钟的连续给药之用，直到达到所述 2mg/天的氟马西尼的剂量。

本发明提供的治疗可卡因依赖的方法适用于具有如下特征的任何患者，即当治疗开始时，患者没有急性的或未补偿疾病 (uncompensated illness)，或者没有正服用氟马西尼所禁忌的药物。通常，本发明提供的可卡因依赖治疗方法开始于全面的体格检查和心理检查。正常情况下，在给予氟马西尼前后，对可卡因戒断症状、心律、和血压进行评价。如果患者表现出焦虑危象 (anxiety crisis)，则可以在给予氟马西尼前，给予适宜的治疗剂，例如氯美噻唑

(clomethiazole)。同样,如果患者表现出显著的烦躁不安(disphoric)的反应,则首次给予氟马西尼应在镇静状态下进行,例如,采用丙泊酚(propofol),在加强医疗状态(intensive care conditions)下进行。氟马西尼的给药可以通过口服或静脉进行,例如,通过含有适宜剂量的丸剂,并观察患者的反应。一旦住院治疗结束,作为疗程的一部分,患者必须继续进行药物治疗以及,可选地,与他的临床医生一起继续治疗一段时间,以评估他治疗的效果。

以下实施例是用来说明本发明,而不是对本发明的限制。

实施例 1

利用连续的、低剂量氟马西尼治疗患者

1.1 试验方案

3 位可卡因成瘾者(2 位男性和 1 位女性)为了戒除可卡因自愿加入到治疗计划中来。向所述患者提供了适当的信息,并从他们那里获得相应的知情同意书。这些患者被预告不要在治疗进行的当天早晨使用可卡因,以更好地评估戒断症状。

表 1 汇总了接受治疗的患者与可卡因使用有关的特征。

表 1 患者的与可卡因使用有关的特征

	患者代号	
年龄 (年)	P01	27
	P02	31
	P03	35
开始每天使用可卡因的年龄 (年)	P01	25
	P02	30
	P03	33
治疗前最后 30 天使用的量 (mg)	P01	6,000
	P02	5,000
	P03	500
以前戒毒治疗 (detoxifications) 次数	P01	0
	P02	0
	P03	0

开始治疗前, 患者经历了全面的体格和心理检查。整个早晨患者的监测包括详尽的血液分析, 该分析包括所有系列的完全计数 (红细胞、白细胞和血小板)、生化指标 (biochemical profile) [肌酸酐、葡萄糖、尿素、胆固醇 (HDL 和 LDL)、甘油三酯、碱性磷酸酶、LDH (乳酸脱氢酶)、和总蛋白]、肝功能试验 (GOT、GPT、GGT、胆红素)、心电图, 如果需要, 还要做妊娠试验和 X-射线检查。采用的排除标准包括急性或未补偿疾病。在进行入院前面谈和检查后, 没有患者被排除。

在给予氟马西尼前后, 戒断全部症状是利用临床标准以及心律和血压来衡量。

表 2 表示住院治疗期间的后续治疗方案。

表 2 住院治疗期间的后续方案

时间	住院当天	第二天	出院当天
上午 9 点		氯美噻唑 192mg 复合维生素 B 吡拉西坦(piracetam)3g (口服) 饮用维生素、矿物质、 蛋白质、和氨基酸	氯美噻唑 192mg 复合维生素 B 吡拉西坦 3g (口服) 饮用维生素、矿物质、 蛋白质、和氨基酸
上午 11 点		氟马西尼 2mg	
下午 1 点	氯美噻唑 192mg 复 合维生素 B 吡拉西坦 3g (口服)		
下午 4 点半	氟马西尼 2mg		
下午 7 点半	复合维生素 B	复合维生素 B 戒酒硫 250mg	
下午 9 点半	氯美噻唑 384mg	氯美噻唑 384mg	

氟马西尼是以每 3 分钟 0.2mg 的剂量给予 (总量达 2mg/天), 因为氟马西尼的作用在给药 1-2 分钟后就可监测。规定每次给药的剂量是为了尽量减少与戒断或和其它药物或心理疾病治疗相互作用有关的副作用。通过在少于 1 小时的时间段内给予 2mg 氟马西尼, 超过 55%的 γ -氨基丁酸 B 受体 (GABA B receptors) 被占用 (occupied)。

表现出明显焦虑情绪的患者在给予氟马西尼前 30 分钟被给予额外 192mg 的氯美噻唑。在氟马西尼最初的给药开始前, 进行了试验, 包括给予 0.1mg 氟马西尼丸剂, 以衡量受治疗者的反应。对那些表现出显著的烦躁不安 (disphoric) 的反應的患者, 则最初氟马西尼的给予是在镇静状态下 (用丙泊酚) 和在加强医疗状态下进行。

在患者出院前，将以下药方提供给患者：

复合维生素 B：1 月 1-1-0（早餐-午餐-晚餐）；

吡拉西坦 3g：1 周 1-0-0；吡拉西坦 800mg：1 月 1-1-0；

氟西汀 20mg：2 月 1-0-0；以及

氯美噻唑 192mg：1 周 1-0-1，以及第二周减少到 0-0-0。

1.2 结果

3 个接受治疗的患者中，有 2 例最初的试验是积极的(positive)，并且氟马西尼的首次给药在加强医疗病房中并在镇静状态（用丙泊酚）下进行。

第一次氟马西尼给药后的结果

患者的戒断症候学表明，在 3 位患者的任意一位中不可能发现单一的躯体或心理症状。

患者的心律值，在开始时正常[67 ± 5 次搏动/分钟 (b.p.m.)]，在整个氟马西尼的给药期间保持稳定，其中有增加 15 ± 5 b.p.m. 的例外，该例外发生在两个要求采用镇静措施的患者首次和第二次氟马西尼丸剂给药后。

患者的收缩期血压值也没有经历明显的变化，其反映了部分患者经历的痛苦。最初的值为 110 ± 10 mm Hg，在整个氟马西尼给药过程中，该值在 3 例中有 10 ± 5 mm Hg 的下降。

患者的舒张期血压值，开始为 75 ± 5 mm Hg，与前述血压值发展趋势相同，其中有稍微更明显的下降（ 15 ± 5 mm Hg）。

第二次氟马西尼给药后的结果

患者的戒断症候学表明，正如首次给药的情况一样，在患者的任意一位中不可能发现单一的躯体症状，其中3位患者声称与药物有关的“观念”和“记忆”具有明显更低的强度。

患者的心律值（ 65 ± 5 b.p.m.）在整个氟马西尼的给药期间保持稳定，其中在任何时候都没有升高的峰值。

患者的收缩期血压值也没有经历明显的变化，其中血压值实际上与那些首次给药时的值相同：最初值为 115 ± 5 mm Hg，在整个氟马西尼给药过程中，在3例中这些值有 10 ± 5 mm Hg 的下降。

患者的舒张期血压值，开始为 75 ± 5 mm Hg，与前述血压值发展趋势相同，再次有稍微更明显的下降（ 15 ± 5 mm Hg）。

住院治疗期间心理生理功能例如食欲和睡眠恢复很快，从第一夜起日益增加，并在出院时实际上已正常。

住院治疗的第二天，患者被允许下午在病房外逗留几个小时。

大概，最显著的结果是大多数患者自发的报告，提到不存在焦虑和使用可卡因的欲望。