

修正
 本年 月 日
 補充 90. 8. - 6

公告本

申請日期	86.01.31.
案 號	86101166
類 別	A61K 31/41, 31/42

A4
C4

中文說明書修正本(90年8月) 514528

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明名稱	中 文	用以阻斷自身投藥物或物質之意念的組合物，該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用(酗酒除外)
	英 文	COMPOSITIONS FOR DETERMINING SELF ADMINISTRATION OF DRUGS OR OF SUBSTANCE GIVING RISE TO PHARMACOMANIA OR OVERUSE, WITH THE EXCEPTION OF ALCOHOL ABUSE
二、發明人	姓 名	1.安德瑞斯 保美 2.馬力-克里斯丁杜布羅柯 3.華特 弗瑞塔 4.克勞德 谷樣 5.艾孫塔 伊培瑞托 6.法蘭柯 曼弗瑞
	國 籍	1.德國；2，4，6均法國；3，5均義大利
	住、居所	1.法國巴黎市維魯夫路32號 2.法國伊格海雷斯拜恩市馬維山谷路13號 3.義大利卡格里亞利省塞拉吉斯市馬法路1/A號 4.法國聖毛得福斯市亨利馬丁大道17號雙 5.法國巴黎市雷蒙羅瑟蘭路195號雙 6.法國利美爾-布瑞凡斯市雪帝布萊得街3號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商隆寶蘭洛爾公司
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國安東尼市雷蒙阿諾大道20號
	代 表 人 姓 名	賈奎斯.沙維那

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

法國(地區) 申請專利，申請日期：1996.2.7 案號：9601481 ， 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背
之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

現今社會上，主要問題在於藥物依賴性、藥劑及更一般而言為法定或法禁物質之濫用，因此可使該等行為模式減少或遏止之產品變得益形重要。

可使藥物濫用或增加藥劑之物質之濫用或過度使用，亦即可減少或遏止服用該等產品之化合物現已被發現，且此即為本發明之目的。在該等藥物及增加藥物之物質或過度使用之物質中，可述及有菸鹼、苯并二吡啶庚因、咖啡因、麻醉藥如安明(amphetamine)、古柯鹼、大麻苳、嗎啡及衍生物及鴉片(opioids)、致幻劑如LSD、精神恍惚劑(ecstasy)、梅斯卡林(mescaline)及希羅希并(psylocibin)，且通常所有化合物之濫用具有公共衛生問題。

本發明係有關一種用以阻斷自身投藥物或物質之意念的組合物，該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用(酗酒除外)，該組合物包括選自呈消旋態或其對映異構物態之2-{3-{3-[2-((2R, 4R)-4-第三丁氧羰基-2-(2-氟苯基)-3-噻唑啉基)-2-氧代乙基]脲基}苯基}丙酸及其鹽類之化合物。

該化合物含一或多個不對稱中心故具有異構態。該化合物之消旋物及對映異構物亦為本發明之一部份。

該化合物若需要可與無機或有機酸呈現加成鹽形式。

由於該化合物含羧基(carboxyl residue)，其亦可與含氮鹼形成醫藥可接受性金屬鹽或加成鹽。

醫藥可接受性鹽之實例，可述及者為與無機酸或有機酸之加成鹽(如乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、茶鹼乙酸

五、發明說明 (2)

鹽、水楊酸鹽、亞甲基雙(β -羥基萘酸鹽)、鹽酸鹽、硫酸鹽及磷酸鹽), 與鹼金屬之鹽(鈉、鉀、鋰鹽)或與鹼土金屬之鹽(鈣、鎂鹽), 銨鹽及與含氮鹼之鹽(乙醇胺鹽、三甲胺鹽、甲胺鹽、苄胺鹽、N-苄基- β -苄乙胺鹽、膽鹼鹽、精氨酸鹽、白氨酸鹽、賴氨酸鹽、N-甲基穀氨酸鹽)。

該化合物及其鹽可在國際申請案WO 93/01167所述之條件下製備。

依據國際申請案WO 93/01167, 該化合物及其類似物係呈有利之醫藥性質。該等化合物對縮膽囊肽(cholecystokinin)(CCK)及催胃液素受體具有強親和性且因而可用以治療及預防有關神經系統及胃腸系統之因CCK及催胃液素引起之障礙。

因而, 依國際申請案PCT WO 93/01167, 此化合物可用以治療或預防精神病、焦慮障礙、帕金森氏症、遲發性運動困難、過敏性腸徵候群、急性胰炎、潰瘍、腸運動障礙及某種CCK-敏感之腫瘤且可作為食慾調節劑。對麻醉藥及非麻醉藥類醫藥之止痛活性亦具強效果之該等化合物可具有其自身之止痛效果。再者, 對CCK受體具強親和性之化合物可改正記憶能力且可有效用於記憶障礙。

該化合物用以阻斷自身投藥或物質(該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用)之效果係依據A. Kuzmin等人於Pharmacol. Biochem. Behav., 41, 497-500 (1992)所述對嗎啡及咖啡因之流程對老鼠自身投藥測試而評估。此測試中, 在等於或少於100毫克/公斤劑量之化合物可延遲自身投藥或增

五、發明說明 (3)

加藥劑物質之自身投藥或過度使用(安明、古柯鹼、嗎啡、苯甲二氫草、梅斯卡林)。

本發明組合物係由2-{3-{3-[2-((2R, 4R)-4-第三丁氧羰基-2-(2-氟苯基)-3-噻唑啉基)-2-氧代乙基]脲基}苯基}丙酸化合物所構成，該化合物可呈游離態或與酸呈醫藥可接受性加成鹽態、呈純態或呈其中併有任何其他惰性或具生理活性之醫藥可相容產物之組合態。本發明之組合物可口服、非經腸道、直腸或局部使用。

口服投藥之固態組合物，可使用錠劑、丸劑、粉末(明膠囊、扁膠囊)或顆粒。該等組合物中，本發明之活性物質係與一或多種惰性稀釋劑在氫氣流中混合，該稀釋劑加澱粉、纖維素、蔗糖、乳糖或矽石。該等組合物亦可包括稀釋劑以外之物質，例如一或多種潤滑劑如硬脂酸鎂或滑石、著色劑、包衣劑(糖衣)或光澤劑。

至於口服投藥之液態組合物，可使用含有惰性稀釋劑如水、乙醇、甘油、植物油或液態石蠟之醫藥可接受性溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酞醌劑。該等組合物可包括稀釋劑以外之物質，例如溼潤劑、甜味劑、增稠劑、矯味劑或安定劑產品。

非經腸道投藥之殺菌組合物較好為溶液、水性或非水性懸浮液或乳液。至於溶劑或載劑，可使用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油，特別是橄欖油、可注射之有機酯例如油酸乙酯或其他適宜之有機溶劑。該等組合物亦可含有佐劑，特別是溼潤劑、補強劑、乳化劑、分散劑及安定劑。殺菌作用可以數種方式進行，例如以無菌過濾，於組合物中加入殺菌劑或

五、發明說明 (4)

藉照射或加熱進行。其亦可製成殺菌之固態組合物而在使用時再溶於殺菌水或任何其他殺菌之可注射介質中。

直腸投藥之組合物為含有活性成份外尚含有賦形劑如可可脂、半合成甘油酯或聚乙二醇之栓劑或直腸膠囊。

局部投藥之組合物可為例如乳霜、乳液、洗眼劑、洗口腔劑、鼻滴劑或噴霧劑。

於人類治療中，本發明之組合物特別可用以阻斷自身投藥物或物質之意念，該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用(酗酒除外)。

劑量視尋求之效果、治療期間及投藥途徑而定；對成人口服途徑而言，劑量為每日0.05克至1克之間，而單一劑量範圍自10毫克至500毫克之活性物質。

一般而言，醫生可依據欲治療者之年齡、體重及所有其他特定因素而加以決定。

下列實例說明本發明之某些藥劑。

實例A

依據尋常技術製造含50毫克劑量活性產物且具下列組成之硬明膠膠囊：

- 式(I)化合物-----50毫克
- 纖維素-----18毫克
- 乳糖-----55毫克
- 膠態矽石-----1毫克
- 羧甲基澱粉鈉-----10毫克
- 滑石-----10毫克

五、發明說明 (5)

-硬脂酸鎂----- 1毫克

實例B

依據尋常技術製造含50毫克劑量活性產物且具下列組成之錠劑：

-式(I)化合物-----50毫克
 -乳糖-----104毫克
 -纖維素-----40毫克
 -聚乙烯吡咯啉酮-----10毫克
 -羧甲基澱粉鈉-----22毫克
 -滑石-----10毫克
 -硬脂酸鎂----- 2毫克
 -膠態矽石----- 2毫克
 -羥甲基纖維素、甘油及氧化鈦之混合物----適量至1個完成之
 (72:3.5:24.5) 包膜錠劑重245毫克

實例C

製造含10毫克活性產物且具下列組成之注射劑：

-式(I)化合物-----10毫克
 -苯甲酸-----80毫克
 -苯甲醇----- 0.06公分³
 -苯甲酸钠-----80毫克
 -乙醇，95%----- 0.4公分³
 -氫氧化鈉-----24毫克
 -丙二醇----- 1.6公分³
 -水-----適量4公分³。

第 86101166 號專利申請案
中文補充說明書(八十九年四月)

概要

產物 A：未受藥物影響(drug-naive)小鼠之 d-安非他命自身投藥的抑制作用

產物 A = 2{3-{3-[2-((2R,4R)-4-第三丁氧羰基-2-(2-氟苯基)-3-噻唑啉基)-2-氧代乙基]脲基}苯基}丙酸

目標：評估產物 A 在一藥物濫用動物模式中的影響作用

方法：允許配對之雄性小鼠接受容量為 1 微升(μ l)，0.1 毫克/公斤 d-安非他命之靜脈注射，其中之一(「主動」小鼠)經由一適當裝置中的開孔作鼻部探測(nose-poking)。每一對(主動與被動小鼠)僅僅接受一次測驗。作為此一精神興奮劑(psychostimulant)之強化效應的一種量測，是計算該主動與被動小鼠在 30 分鐘期間內之鼻部探測反應(nose-poke responses, NPR's)平均累積數間的比值「R」。產物 A 之評估，是藉由在該期間之前 30 分鐘對動物腹膜腔內施以此 10 mg/kg 之 CCK-B 拮抗劑或其載劑來比較該動物之 NPR's 數。

結果：對於預施以載劑之動物，其主動小鼠(d-安非他命之注射隨每一鼻部探測而定)之 NPR's 之平均數幾乎為被動小鼠的三倍(R=2.3)。相反地，對於預施以產物 A 之動物，則主動與被動小鼠表現之間在統計上沒有明顯差別，其 R 值接近 1。

結論：產物 A 在腹膜腔內施以 10 mg/kg 的劑量，能夠拮抗小鼠之 d-安非他命靜脈注射自身投藥。

目錄

1. 序論
2. 動物，材料及方法
 - 2.1 使用之化合物及製備
 - 2.2 方法
 - 2.3.1 動物之預備
 - 2.3.2 實驗過程
 - 2.3.3 測量之參數
 - 2.3.4 結果與數據分析之表現
 - 2.3.5 實驗與數據
3. 結果
4. 結論
5. 參考文獻
6. 表格與圖式

1 序論

使用自身投藥的範例研究 d-安非他命濫用的可能。

2 動物、材料及方法

2.1 動物

使用的是 71 隻雄性，25 至 30 克重之瑞士小白鼠(Charles River, Italy)。在使用之前，牠們是以每籠 6 隻分別留置在我們的動物區中至少一週，其間在 12 小時日/夜周期交換下隨意餵以食物及水。周遭溫度為 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 而濕度為 $60 \pm 10\%$ 。

2.2 使用之化合物及製備

產物 A 於使用前在黑暗中以磁石攪動溶於 0.13 M, pH 7.4 之磷酸鹽緩衝劑中。所用的劑量表示為活性物質。d-安非他命硫酸鹽(SIGMA, St Louis, Mo, USA, 批號 38F-0927)溶於生理食鹽水中(0.9%氯化鈉水溶液)。

2.3 方法

2.3.1 動物之預備

小鼠係於成對之相同試驗籠(8×8×8 公分)中受測：將「主動」小鼠放置於一個籠子中，而「配對被動」小鼠則圈禁於另一籠中。每一試驗籠前側有一裝有紅外線檢測器之小孔，此紅外線檢測器是用來

觸發累進記錄器(Colburn Instruments, Basile, Como, Italy)與用以操控隨鼻部探測反應(nose-poke response, NPR's)來輸送溶液的注射幫浦(Life Science Instruments, CA, U.S.A.)。其對面壁上設有一垂直槽，由此小鼠尾巴可伸出盒外，黏貼於一水平表面容許以 27G 翼狀針頭接觸尾側之靜脈，而該針頭是以一鐵氟龍[®]管連接至注射筒。

主動小鼠的每一次鼻部探測，均會使得主動與配對被動小鼠被注射以濃度為 1.64 微克/微升之古柯鹼 1.0 微升。因此，配對被動小鼠也如同主動小鼠一樣，在相同的時間內被注射以相同的劑量(每劑約 0.05 毫克/公斤)的 d-安非他命。配對控制的鼻部探測有予以計數但並有程序性的結果。小鼠最初是被放在試驗籠中習慣 10 分鐘，此時其尾部有貼住但針頭沒有插入。

2.3.2 實驗過程

在 10 分鐘的習慣期間，選出鼻部探測數約在相同水平上之配對動物，並任意將其分配於不同的實驗組別中。每一小鼠僅僅被測驗一次。接著，將針頭插入尾側靜脈，隨主動鼠之鼻部探測動作施以靜脈注射。之後比較施以載劑控制者與在開始量測期間前 30 分鐘於腹膜腔內施以體積 100 微升之 10 毫克/公斤的產物 A 之小鼠兩者間的表現。

2.3.3 參數量測

記錄 30 分鐘期間內每一對中之主動與被動小鼠其 NPRs 的累積數

目。

2.3.4 實驗結果與數據分析

在每一組中，計算出其平均數±平均數標準誤差(SEM)，並對於所驗測之產物 A 劑量，其相對於控制組的差異性藉由 Newman-Keuls 測試法作單向變異數分析。

主動小鼠與被動小鼠之平均數間的比值 R 比被計算出來，並用作某一藥物強化效果的量度。此藥物效果的效果被認為是得到了強化，中和，或是被抑制，端賴於比值 R 分別是大於、等於、或是等於 1。

經由當針對反應注射的是生理食鹽水時，主動與被動動物之 NPR's 平均數在統計上並無差別的事實，可以證實用於評估藥物強化性質之方法的有效性(Kuzmin *et al.*, 1992)。

3 結果

如表 1 與圖 1 所示，當預先施以的是載劑時，主動與被動小鼠其 NPR's 的平均數在統計上有著明顯地差異。相反地，在施以產品 A 後，比值 R 與 1 並無不同。

4 結論

於腹腔中施以 10 毫克/公斤劑量之產物 A 能夠拮抗未受藥物影響小鼠之 d-安非他命自身靜脈注射投藥。

5 參考文獻 (略)

6 表格及圖式

表 1

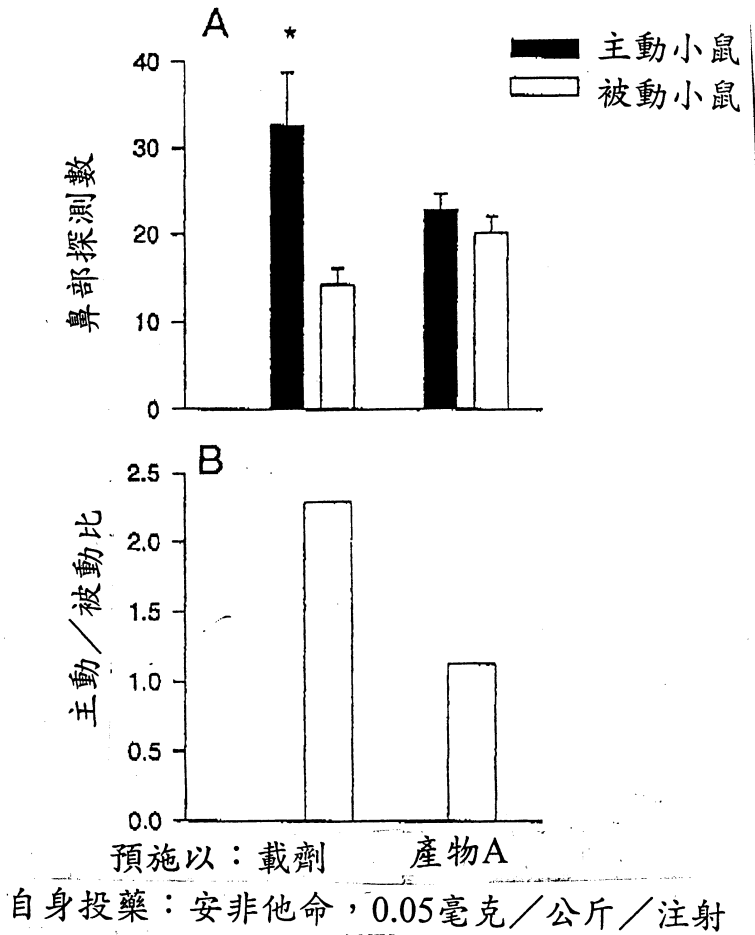
產物 A 對未受藥物影響小鼠 d-安非他命靜脈注射自射投藥的效果
主動小鼠的每一次鼻部探測，均會使得主動與配對被動小鼠被注射
以 0.05 毫克/公斤之 d-安非他命。

整個30分鐘觀察期中鼻部探測反應數目								
載劑			產物A (10毫克/公斤，腹膜腔)					
對數	A	P	對數	A	P	對數	A	P
1	26	2	1	18	12	25	16	19
2	76	29	2	25	10	26	12	12
3	15	20	3	55	22	27	35	22
4	27	18	4	13	12	28	10	26
5	11	15	5	37	59	29	20	32
6	13	15	6	22	32	30	15	15
7	26	3	7	28	29	31	22	39
8	46	19	8	8	4	32	15	11
9	24	41	9	20	9	33	30	52
10	25	11	10	10	8	34	37	10
11	126	27	11	16	9	35	24	12
12	18	18	12	16	7	36	44	59
13	17	12	13	18	23	37	9	13
14	78	10	14	24	4	38	25	12
15	8	12	15	27	38	39	65	32
16	12	2	16	57	11	40	12	6
17	19	15	17	19	43	41	8	12
18	19	14	18	31	16	42	13	7
19	10	3	19	49	26	43	10	15
20	27	14	20	12	10	44	29	11
21	68	13	21	18	42	45	11	23
22	45	8	22	9	10	46	34	28
23	16	9	23	22	20	47	19	18
			24	18	14	48	12	13
Mean	32.7	14.3				Mean	22.9	20.2
± SEM	6.0	1.9				± SEM	1.9	2.0
F = A/P	2.29					F = A/P	1.13	

A=主動小鼠

P=被動小鼠

圖 1：產物 A 對未受藥物影響小鼠 d-安非他命靜脈注射自射投藥的效果



圖表 A：30 分鐘內對主動小鼠自身注射 d-安非他命之鼻部探測平均 (\pm SEM) 次數(黑)以及與其配對，預先施以載劑或 10 毫克/公斤產物 A 之被動小鼠(白)。圖表 B：主動對被動小鼠鼻部探測反應之比值。星號代表的是對於配對被動小鼠有顯著地不同 ($P < 0.005$, Newman-Keuls 測試)。

概要

產物 A：未受藥物影響(drug-naive)小鼠之古柯鹼自身投藥的抑制作用

產物 A = 2{3-{3-[2-((2R,4R)-4-第三丁氧羰基-2-(2-氟苯基)-3-噻唑啉基)-2-氧代乙基]脲基}苯基}丙酸

目標：評估產物 A 在一藥物濫用動物模式中的影響作用

方法：允許配對之雄性小鼠接受容量為 1 微升(μ l)，0.1 毫克/公斤古柯鹼之靜脈注射，其中之一(「主動」小鼠)經由一適當裝置中的開孔作鼻部探測(nose-poking)。每一對(主動與被動小鼠)僅僅接受一次測驗。作為此一精神興奮劑(psychostimulant)之強化效應的一種量測，是計算該主動與被動小鼠在 30 分鐘期間內之鼻部探測反應(nose-poke responses, NPR's)平均累積數間的比值「R」。產物 A 之評估，是藉由在該期間之前 30 分鐘對動物腹膜腔內施以 10 mg/kg 產物 A 或其載劑來比較該動物之 NPR's 數。

結果：對於預施以載劑之動物，其主動小鼠(古柯鹼之注射隨每一鼻部探測而定)之 NPR's 之平均數幾乎為被動小鼠的三倍($R=2.6$)。相反地，對於預施以產物 A 之動物，則主動與被動小鼠表現之間在統計上沒有明顯差別，其 R 值接近 1。

結論：產物 A 在腹膜腔內施以 10 mg/kg 的劑量，能夠拮抗小鼠之古柯鹼靜脈注射自身投藥。

目錄

1. 序論
2. 動物，材料及方法
 - 2.1 使用之化合物及製備
 - 2.2 方法
 - 2.3.1 動物之預備
 - 2.3.2 實驗過程
 - 2.3.3 測量之參數
 - 2.3.4 結果與數據分析之表現
 - 2.3.5 實驗與數據
3. 結果
4. 結論
5. 參考文獻
6. 表格與圖式

1 序論

使用自身投藥的範例研究古柯鹼濫用的可能。先前研究(Imperato *et al.*, 1995)顯示產物 A 增加了被認為是與藥物成癮相關(Di Chiara and Imperato, 1988)之邊緣多巴胺的釋放。

2 動物、材料及方法

2.1 動物

使用的是 48 隻雄性，25 至 30 克重之 CD1 小白鼠(Harlan Nossan, Italy)。在使用之前，牠們是以每籠 6 隻分別留置在我們的動物區中至少一週，其間在 12 小時日/夜周期交換下隨意餵以食物及水。周遭溫度為 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 而濕度為 $60 \pm 10\%$ 。

2.2 使用之化合物及製備

產物 A 於使用前在黑暗中以磁石攪動溶於 0.13, pH 7.4 之磷酸鹽緩衝劑中。所用的劑量表示為活性物質。古柯鹼氯化氫(SIGMA, Italy, 批號 99F0815)溶於生理食鹽水中(0.9%氯化鈉水溶液)。

2.3 方法

2.3.1 動物之預備

小鼠係於成對之相同試驗籠(8×8×8 公分)中受測：將「主動」小鼠放置於一個籠子中，而「配對被動」小鼠則圈禁於另一籠中。每一

試驗籠前側有一裝有紅外線檢測器之小孔，此紅外線檢測器是用來觸發累進記錄器(Colburn Instruments, Basile, Como, Italy)與用以操控隨鼻部探測反應(nose-poke response, NPR)來輸送溶液的注射幫浦(Life Science Instruments, CA, U.S.A.)。其對面壁上設有一垂直槽，由此小鼠尾巴可伸出盒外，黏貼於一水平表面容許以 27G 翼狀針頭接觸尾側之靜脈，而該針頭是以一鐵氟龍[®]管連接至注射筒。

主動小鼠的每一次鼻部探測，均會使得主動與配對被動小鼠被注射以濃度為 3.3 微克/微升之古柯鹼 1.0 微升。因此，配對被動小鼠也如同主動小鼠一樣，在相同的時間內被注射以相同的劑量(每劑約 0.1 毫克/公斤)的古柯鹼。配對控制的鼻部探測有予以計數但並有程序性的結果。小鼠最初是被放在試驗籠中習慣 10 分鐘，此時其尾部有貼住但針頭沒有插入。

2.3.2 實驗過程

在 10 分鐘的習慣期間，選出鼻部探測數約在相同水平上之配對動物，並任意將其分配於不同的實驗組別中。每一小鼠僅僅被測驗一次。接著，將針頭插入尾側靜脈，隨主動鼠之鼻部探測動作施以靜脈注射。之後比較施以載劑控制者與在開始量測期間前 30 分鐘於腹膜腔內施以體積 100 微升之 10 毫克/公斤的產物 A 之小鼠兩者間的表現。

2.3.3 參數量測

記錄 30 分鐘期間內每一對中之主動與被動小鼠其 NPRs 的累積數目。

2.3.4 實驗結果與數據分析

在每一組中，計算出其平均數 \pm SEM，並對於所驗測之產物 A 劑量，其相對於控制組的差異性藉由 Newman-Keuls 測試法作單向變異數分析。

主動小鼠與被動小鼠之平均數間的比值 R 比被計算出來，並用作某一藥物強化效果的量度。此藥物效果的效果被認為是得到了強化，中和，或是被抑制，端賴於比值 R 分別是大於、等於、或是等於 1。

經由當針對反應注射的是生理食鹽水時，主動與被動動物之 NPR's 平均數在統計上並無差別的事實，可以證實用於評估藥物強化性質之方法的有效性(Kuzmin *et al.*, 1992)。

3 結果

如表 1 與圖 1 所示，當預先施以的是載劑時，主動與被動小鼠其 NPR's 的平均數在統計上有著明顯地差異。相反地，在施以產品 A 後，比值 R 與 1 並無不同。

4 結論

於腹膜腔中施以 10 毫克/公斤劑量之產物 A 能夠拮抗未涉藥物小鼠

之古柯鹼自身靜脈注射投藥。

5 參考文獻 (略)

6 表格及圖式

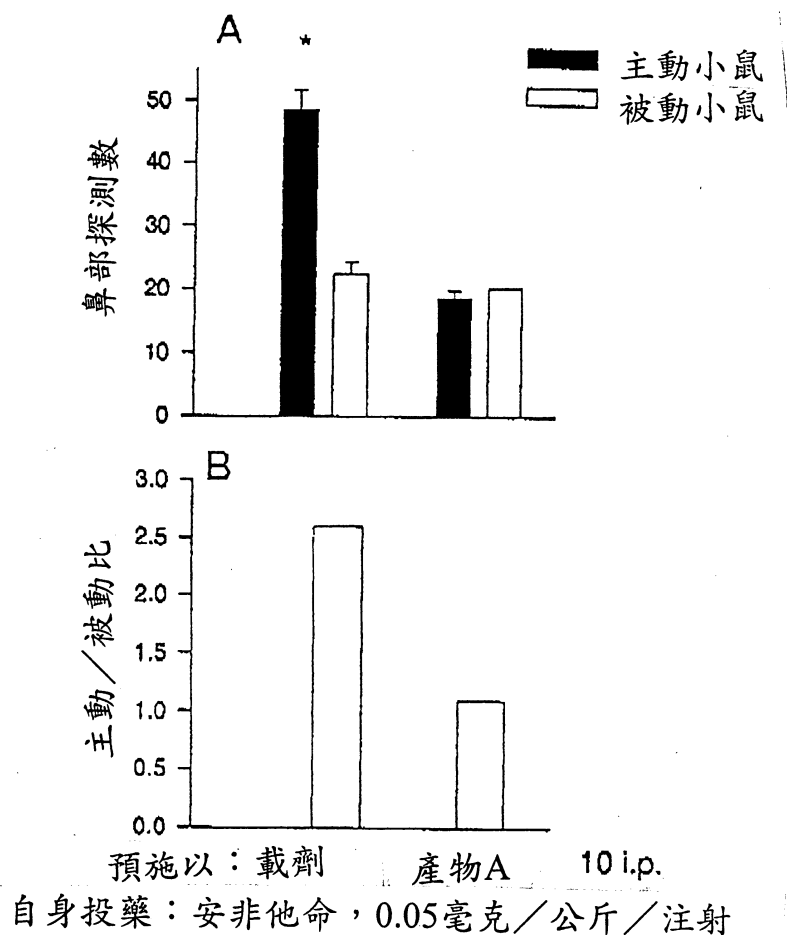
表 1

產物 A 對未涉藥物小鼠古柯鹼靜脈注射自射投藥的效果

主動小鼠的每一次鼻部探測，均會使得主動與配對被動小鼠被注射以 0.1 毫克/公斤之古柯鹼。

整個30分鐘觀察期中鼻部探測反應數目				
對數	載劑		PRODUCT A (10 mg/kg i.p.)	
	主動小鼠	被動小鼠	主動小鼠	被動小鼠
1	102	26	23	13
2	33	9	14	17
3	60	20	16	25
4	50	22	47	17
5	37	14	8	2
6	31	13	25	18
7	63	29	32	26
8	69	36	47	23
9	55	34	27	13
10	47	15	16	30
11	40	18	24	50
12	32	14	8	28
13	39	22	18	16
14	39	17	23	16
15	60	16	18	15
16	51	17	17	13
17	50	15	18	22
18	51	18	23	17
19	39	14	16	18
20	60	19	28	27
21	59	22	26	16
22	32	14	21	16
23	36	9	21	27
24	32	17	25	14
<i>Mean</i>	48.6	18.8	22.5	20.3
<i>± SEM</i>	2.3	1.4	1.8	2.1
<i>P > A/P</i>		2.0		1

圖 1：產物 A 對未涉藥物小鼠古柯鹼靜脈注射自射投藥的效果



圖表 A：30 分鐘內對主動小鼠自身注射古柯鹼之鼻部探測平均 (\pm SEM) 次數(黑)以及與其配對，預先施以載劑或 10 毫克/公斤產物 A 之被動小鼠(白)。圖表 B：主動對被動小鼠鼻部探測反應之比值。星號代表的是對於配對被動小鼠有顯著地不同 ($P < 0.005$, Newman-Keuls 測試)。

修正

本 年 月 日

補充 90.12.25

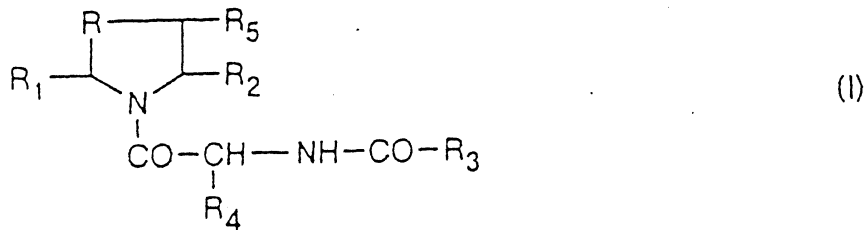
A5

B5

四、中文發明摘要(發明之名稱:

用以阻斷自身投藥物或物質之意念的組合物,該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用(酗酒除外)

一種下列通式之吡咯啉衍生物:



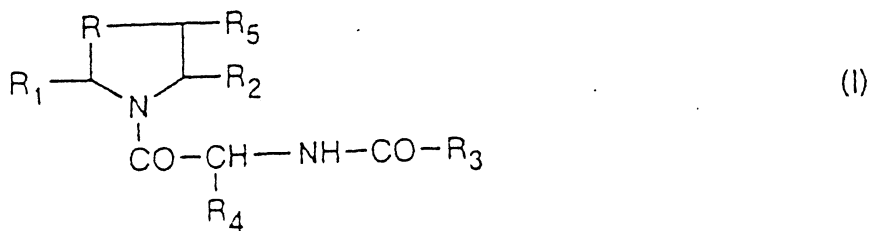
及當其含有一或多個不對稱中心時之其消旋物及對映異構物及其鹽,其用途係用以製造供治療自身投藥物或物質之意念之藥劑,該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用(酗酒除外)。

英文發明摘要(發明之名稱:

COMPOSITIONS FOR DETERMINING SELF ADMINISTRATION OF DRUGS OR OF SUBSTANCE GIVING RISE TO PHARMACOMANIA OR OVERUSE, WITH THE EXCEPTION OF ALCOHOL ABUSE

Use of a pyrrolidine derivative of general

formula:



and racemates and enantiomers thereof when they contain one or more asymmetric centres and salts thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of drug abuse or the abuse of substances giving rise to pharmacomania or overuse, with the exception of alcohol abuse.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

1. 一種用以阻斷自身投藥物或物質之意念的組合物，該藥物或物質會導致藥物濫用或過度使用(酗酒除外)，該組合物包括選自呈消旋態或其對映異構物態之2-{3-{3-[2-((2R, 4R)-4-第三丁氧羰基-2-(2-氟苯基)-3-噻唑啉基)-2-氧代乙基]脲基}苯基}丙酸及其鹽類之化合物。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該藥物或增加藥劑或過度使用之物質為煙鹼、咖啡因、苯并二吡庚因、麻醉藥或致幻劑。
3. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該麻醉藥為安明(amphetamine)、古柯鹼、大麻苳、嗎啡或其衍生物之一或鴉片。
4. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該致幻劑為LSD、精神恍惚劑、梅斯卡林(mescaline)或希羅希并(psylocibin)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線