



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I329512B1

(43) 公告日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：091108204 (22) 申請日：中華民國 91 (2002) 年 04 月 22 日  
 (51) Int. Cl. : A61K38/28 (2006.01) A61P5/48 (2006.01)  
 (30) 優先權：2001/04/24 德國 101 19 862.0  
 (71) 申請人：H F 醫藥研究有限公司 (德國) HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH (DE)  
 德國  
 (72) 發明人：克勞斯 歐皮茲 KLAUS OPITZ (DE)；堯欽 莫爾曼 JOACHIM MOORMANN  
 (DE)；湯瑪斯 希勒 THOMAS HILLE (DE)；法蘭克 貝克 FRANK BECHER (DE)  
 (74) 代理人：蔡玉玲  
 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 14 頁

## (54) 名稱

加蘭他敏處理中樞神經系統之精神性藥品中毒的病理上顯示用途

USE OF GALANTHAMINE FOR THE TREATMENT OF PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM BASED ON INTOXICATION WITH PSYCHOTROPIC SUBSTANCES

## (57) 摘要

本發明是關於加蘭他敏在病理上的用途，加蘭他敏能以單體形式或是加入酸形成的鹽類來治療大腦、中樞神經或精神病學上的症狀，官能摧滅表現(defunctionalization manifestations)或是由以下原因產生的失調：使用精神性藥品，像是偶爾或長期地濫用上癮性物質、麻醉品或藥物，或是用藥上的副作用，特別是在指示性的重複或延長用藥，或因神經毒性物質導致的劇烈中毒，或人體或其他的脊椎動物長期暴露於具有影響神經的毒性物質環境。

The invention relates to the use of galanthamine, as free base or as acid addition salt, for the treatment of cerebral, central nervous or psychiatric symptoms, defunctionalization manifestations or disorders occurring through intake of psychotropic substances as a consequence of occasional or chronic abuse of addictive substances, intoxicants or medicines, or as side effects of the use, especially repeated or prolonged, as intended of medicaments, or as an effect of use, in particular repeated or prolonged, not as intended of medicaments, or as a result of acute poisoning by psychotropic toxic substances, or as a result of chronic exposure to toxic substances with a psychotropic effect in humans or other vertebrates.

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於加蘭他敏（galanthamine）在治療中樞神經系統失調上所顯示的用途，特別是處理人類或脊椎動物對於上癮性物質，例如酒精的依賴性。上述的中樞神經系統失調可包含大腦、中樞神經或精神病學上的症狀，官能摧滅表現（dysfunctionalization manifestations）或是在有意無意地情況下吸收精神性物質及/或幻覺劑（hallucinogenic agents）所造成的失調，而精神性物質及/或幻覺劑的吸收，比如說環境毒物的吸收、麻醉品、上癮性物質、或藥物的使用和濫用。

### 【先前技術】

對於包括麻醉品之精神性物質的吸收，特別是酒精，已知會造成各種像是知覺混亂、記憶力減弱、認知力損害、失控行為、暴力傾向、肌肉協調不佳等症狀。即使小心謹慎地使用麻醉品，比如說海洛因、古柯鹼、或是含酒精的飲料，不過仍會對使用者造成影響，亦即在某種狀況下同樣會有不好的感覺。另一個考慮的因素，上述這些不適症狀的持續期及表現方式會因個體而異，所以麻醉品使用者不太能事先瞭解可能出現的症狀。

特別是當長期性依賴和持續地濫用上癮性物質時，造成的後果不僅是器官的毀壞，也會發生永久的官能摧滅表現，像是認知力的執行，特別是記憶力方面，並會導致偶發或永久的精神錯亂狀態，也有長期性顯現先前提到例如失控行為的精神病學症狀。濫飲酒精所產生的長期後遺症，也會出現在濫用其他

上癮性物質的患者上。這表示要成功地完成脫癮治療（detoxification therapies）仍有一個相當大的障礙存在。因此，已知的一項事實便是，酒精中毒者因長期性對酒精的依賴所造成的失控行為，使得戒酒不可能成功。這也就是為什麼脫癮的酒精中毒者，會不斷地再犯對酒精依賴的主要原因。由以上的研究推論出，對於酒精中毒者，要遵守"有節制地飲酒"是不可能的。

此外，發現在使用麻醉品的行為上，有極大的個體差異存在，例如同樣是酒精中毒者，也會分成好幾種不同的類型。對於某些飲酒者而言，感到困擾的是超過個人酒量之後，馬上會出現失控的行為，並伴隨上述有害的副作用。會受酒精影響的飲酒者，通常不能及時地認識到何時已到達他們的酒量限度，而導致飲酒過量的情況再度發生，再次出現地失控行為又常會導致過量地飲酒，這也就是為什麼會有些人會被當作危險飲酒者的原因，也是已接受脫癮治療的酒精中毒者會再次酗酒的原因。

目前已知因長期濫用上癮性物質而造成的失控行為，不但造成記憶力執行的損害（甚至成為痴呆），並對於酒精中毒者本人及週遭事物都有深遠的影響，比如說無能力繼續工作、無能力處理日常的活動、無能力從事社交活動，整個狀況便導致社交上的孤立。這些官能摧滅表現，像是損害認知力的執行，常在成功脫癮治療後仍持續存在。除了酒精的濫用以外，其它上癮性物質的濫用也會造成這種精神或大腦混亂的情況，像是感知幻覺（perceptual illusions）或幻覺、健忘、意識的改變

(alternations of consciousness)、形式認知的混亂、記憶力不足 (deficits)、妄想、漫談 (confabulations)、定向力失調 (disorientation)、激躁 (agitation) 的狀態。

### 【發明內容】

因此本發明的目的在於消除或至少減輕因長期濫用上癮性物質，特別是酒精濫用所產生的精神症狀或由中樞神經引起的症狀，主要是失控行為和認知力喪失、痴呆等症狀。

為了解決上述問題，本發明使用加蘭他敏來治療具有精神性物質後遺症、或依賴上癮性物質的患者。藉由給予加蘭他敏，可以至少部分廢止或徹底改變因為長期濫飲酒精或使用麻醉品所造成的精神或中樞病理上的表現，特別是在恢復認知力、或減低失控行為方面。因此根據本發明，可以做到消除或至少減輕依賴上癮性物質所造成的某些長期性症狀。

本發明的用途是基於令人驚喜的動物試驗研究結果，在此試驗中發現，給予加蘭他敏的老鼠恢復其認知力，而對照組（即未給予加蘭他敏）的老鼠中，有些認知力並未恢復，有些認知力則恢復地相當緩慢。同樣的結果也可能顯示在對於長期依賴性酒精中毒者，給予加蘭他敏以改善患者認知力執行的臨床研究上。本發明另外的優點則是對於上癮行為有較佳的控制，而降低再犯的風險。

### 【實施方式】

加蘭他敏

(4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6-H-benzofuro-(3a,3,2-ef)-(2)-benzazepin-6-ol) 是由特定植物，特別是指石蒜科 (Amaryllidaceae) 得來的四環生物鹼。可藉由已知的植物萃取程序得到加蘭他敏，例如德國專利第 19509663A1 號或是德國專利第 1193061 號，另外也可藉由合成的方式得到加蘭他敏，例如 Kametani et al., Chem. Soc. C. 6, 1043-1047(1971)，或是 Shimizu et al., Heterocycles 8, 277-282(1977)。

加蘭他敏在藥理學上的特性，是屬於可逆的活化膽鹼脂酶素抑制劑 (cholinesterase inhibitors) 的族群。已知加蘭他敏的用途係為治療小兒麻痺症、阿茲海默症、及其他各種的神經系統失調，以及治療狹角性青光眼 (narrow-angle glaucoma)。此外，也有把加蘭他敏用於治療尼古丁和酒精的依賴性，參見德國專利第 4301782 C1 號和德國專利第 4010079A1 號，在上述文獻中提到加蘭他敏會抑制上癮者對於尼古丁或酒精的渴望。不過，先前技藝中並未有任何關於利用加蘭他敏來治療因長期濫用麻醉品，尤其是酒精所產生的症狀或後遺症，例如失控行為、認知力減低的描述。

依照本發明，加蘭他敏能以單體或是加入酸而形成鹽類來使用，較佳的鹽類為加蘭他敏氫氯化物和加蘭他敏氫溴化物。

在醫藥配方中所給予的加蘭他敏，較佳的比例為 0.1 至 90 重量%，最好是 2 至 20 重量%，以上的比例是以單體計算。在本發明中，含有加蘭他敏的醫藥配方也可另外添加賦形劑、載體、穩定劑等，其比例按照業界常用的比例即可。加蘭他敏

每日的給藥劑量較佳為 0.1 至 100mg，最好是 10 至 50mg。

依照本發明在製備給予加蘭他敏的配方 (preparation) 時，也可包含下列一或數個添加物：

- 抗氧化劑，協同劑(synergists)、穩定劑；
- 防腐劑；
- 甘味劑(taste masking agents)；
- 色素；
- 溶劑，增溶劑(solubilizers)；
- 界面活性劑（乳化劑、增溶劑、潤濕劑(wetting agents)、消泡劑）；
- 影響黏性和黏稠度的試劑，凝膠形成劑(gel former)；
- 吸收促進劑；
- absorbents, humectants, glidants;
- 影響崩解和溶解的試劑，填充劑（持久劑 extenders），擴散劑(peptizers)；
- 延遲釋出試劑。

本發明可使用的添加物並不限於以上所列出的物質，熟悉該項技術領域之人所知的任何生理上可相容的物質都能當作添加物。

加蘭他敏能經由口服或是非經腸胃道給藥。在口服方面，可以使用習知劑量形式 (dosage forms)，例如藥片、糖衣藥片或錠。同樣也可以用流體或半流體劑量形式，而加蘭他敏便以溶液或懸浮液形式出現，其中使用的溶劑或懸浮劑可以為

水、水性介質或藥理學上可接受的油類（植物油或礦物油）。含加蘭他敏的藥劑（medicaments）較佳是配製成積貯（depot）藥劑，此種藥劑能在整個加長時間控制藥品穩定傳遞至體內。

依照本發明，也可經由非經腸胃道途徑給予加蘭他敏，較佳是使用經皮（transdermal）或是經黏膜（transmucosal）的劑量形式給予加蘭他敏，最好是使用黏性經皮治療系統（硬膏劑 agent plasters）。此種藥劑能在整個加長時間控制藥品經由皮膚穩定傳遞至患者體內。

上述的治療系統通常含有一個具藥劑的接觸性黏合聚合體基質層（polymer matrix），在遠離皮膚的那面係由不能滲透藥劑的背層（backing）覆蓋，而此系統在使用前，需先移除覆蓋在黏合性藥劑釋放表面的保護層（protective layer）。此種系統的製造及基本材料和賦形劑的使用，原則上是使用此一技術領域人士所習知的方式，例如經皮治療系統的組合，可見於德國專利第 3315272 號和第 3843239 號，或是美國專利第 4769028 號、第 5089267 號、第 3742951 號、第 3797494 號、第 3996934 號和第 4031894 號。

本發明可治療某些因偶爾或長期使用或濫用上癮性物質所造成的副作用或後遺症，也就是說可改善這些患者的健康，並協助被上癮性物質長期損害的患者社交重建。另外，依照本發明提供使用加蘭他敏的方式，會提高脫癮治療的預期成功率，並降低再犯的風險。此種方式更進一步促進這些被影響人們的改善社交。

上面描述的精神學上或大腦方面的失調，特別是在認知力執行的損害或是痴呆狀態，可能是吸收或使用濫用其他上癮性物質或麻醉品的結果，也或是使用濫用藥物的結果。還有，也可能是吸收或攝取其他化學藥劑所造成，舉凡環境性毒藥（PCB、戴奧辛、呋喃(furans)、五氯酚(pentachlorophenol)、汞化合物和溴化合物、汞合金、氯化羥類像是某些特定的溶劑）。除了已提到有害的乙基酒精(ethyl alcohol)，有害的醇類尚包括甲醇及其他可能會以酒精類飲料中雜質形式出現的醇類。

因此，在本發明中，上癮性物質和麻醉品是意謂所有的精神性物質，不論是以固態、液態、煙霧(vapour)、或氣體形式，而使用方式不管是單次、偶爾、經常或是長期性使用或濫用，所產生在病理學上表現出前述提到的症狀。

本發明特別是關於下列的精神性藥物：神經鬆弛劑(nueroleptics)、抗憂鬱藥、鎮定劑（特別是苯重氮基鹽(benzodiazepines)）、抗精神病藥、催眠藥(hypnotics)、興奮劑（特別是指安非他命、“流行藥”像是狂歡(ecstasy)、各種成分未知的混合興奮劑）；天然性精神治療藥品和物質，及其合成的衍生物（例如金絲桃素(St John's wort)、纈草(valerian)、啤酒花(hops)、香蜂草(melissa)、薰衣草、卡法椒(kava-kava)、苦艾、曼陀蘿花 thorn apple(Datura stramonium 歐曼陀蘿)、天使的號角(angel's trumpet, brugsmnia spp.)、deadly nightshade(Atropa belladonna)、GHB 液態快樂丸(gamma-羥丁酸)；另外，也包括



四氫大麻醇(tetrahydrocannabinol, THC)和含四氫大麻醇的麻醉品，像是膏狀大麻(marihuana)和粉狀大麻(hashish)、還有古柯鹼、快克(crack)、LSD、二甲-四羥色胺磷酸(psilocybin)、仙人球鹼(mescaline)、鴉片和苦艾的混合物、嗎啡和嗎啡的衍生物，例如海洛因、可待因(codeine)、美沙酮(methadone)、東莨菪鹼(scopolamine)和天仙子胺(kyoscyamine))，以及某些特定的有機溶劑，例如丙酮、汽油、醚、甲苯、三氯乙烯(trichloroethylene)、氯仿，以及利用嗅或吸入的其他氣體和氣體混合物，例如笑氣(nitrous oxide)。

另外，即使打算運用上述物質來進行治療程序，仍然有可能在指定的醫學療程中發生前述副作用，特別是反覆給藥或是延長給藥時，其副作用像是認知力混亂、大腦的官能摧滅表現、精神病學的症狀等。

因而，本發明提供給予加蘭他敏，以治療使用或濫用前述物質所引起的失調，也可用於因環境毒物的中毒上。

造成前述副作用的原因，眾所皆知不單是因使用或濫用精神性物質，也有因為單次、多次或長期服用其它藥劑而導致的後果。因此，本發明中加蘭他敏的使用便擴展到治療因後者引起的症狀或副作用。

大腦的混亂或精神病學的症狀，例如記憶喪失或認知混亂，同樣也發現在劇烈中毒者的身上（例如化學意外）以及長期暴露於毒物下（例如環境毒物，像是木材防腐劑、鹵化聯苯

(halogenated biphenyls)、戴奧辛、呔喃、五氯酚、汞化合物和溴化合物、汞、汞合金、鹵化碳、和羥類特別是氯化羥類、鹵化二苯 (halogenated biphenyls)、三丁錫(tributyltin)、含鉻(chromium VI)的木材防腐劑等)。因此，依照本發明中加蘭他敏的使用也擴展到治療因暴露於上述有害物質環境而造成不良影響的人們。

最後，本發明的加蘭他敏也可使用於其它脊椎動物上，特別是具有前述症狀或精神上混亂的哺乳動物。

經過上述詳細說明，本發明的實施以及特徵將更為明顯。惟應當瞭解的是，任何不脫離本發明精神下所為之修飾或改變，皆屬本發明所意圖保護者。

**【圖式簡單說明】**

無。

**【主要元件符號說明】**

無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91108204

※申請日：91年4月22日

※IPC分類：

## 一、發明名稱：(中文/英文)

加蘭他敏處理中樞神經系統之精神性藥品中毒的病理上顯示用途  
USE OF GALANTHAMINE FOR THE TREATMENT OF  
PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE CENTRAL NERVOUS  
SYSTEM BASED ON INTOXICATION WITH PSYCHOTROPIC  
SUBSTANCES

## 二、中文發明摘要：

本發明是關於加蘭他敏在病理上的用途，加蘭他敏能以單體形式或是加入酸形成的鹽類來治療大腦、中樞神經或精神病學上的症狀，官能摧滅表現 (defunctionalization manifestations) 或是由以下原因產生的失調：使用精神性藥品，像是偶爾或長期地濫用上癮性物質、麻醉品或藥物，或是用藥上的副作用，特別是在指示性的重複或延長用藥，或因精神毒性物質導致的劇烈中毒，或人體或其他的脊椎動物長期暴露於具有影響神經的毒性物質環境。

## 三、英文發明摘要：

The invention relates to the use of galanthamine, as free base or as acid addition salt, for the treatment of cerebral, central nervous or psychiatric symptoms, defunctionalization manifestations or disorders occurring through intake of psychotropic substances as a consequence of occasional or chronic abuse of addictive substances, intoxicants or

medicines, or as side effects of the use, especially repeated or prolonged, as intended of medicaments, or as an effect of use, in particular repeated or prolonged, not as intended of medicaments, or as a result of acute poisoning by psychotropic toxic substances, or as a result of chronic exposure to toxic substances with a psychotropic effect in humans or other vertebrates.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種加蘭他敏 (galanthamine) 之用途，該加蘭他敏為一種自由鹼或是一種加入酸之鹽類，該加蘭他敏係用於製備一種治療下列原因所造成之認知失調的藥物：
  - 偶爾或長期使用或濫用引起幻覺的物質，或
  - 劇烈中毒的情況，或
  - 人體或其他的脊椎動物長期暴露於毒物下的情況。
2. 如前述申請專利範圍第 1 項所述之用途，其特徵為該藥物係用於治療一般性的失控行為、記憶力減退或記憶力執行上的損害、認知力的缺損、痴呆、感知力 (perception) 混亂、或肌肉協調不佳。
3. 如前述申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之用途，其特徵為該藥物包含活性劑之加蘭他敏的比例係為 0.1 至 90 重量%，較佳是 2 至 20 重量%，以上的比例是以加蘭他敏的單體計算。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之用途，其特徵為該藥物具有一種積貯 (depot) 的作用。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述之用途，其特徵為該藥物為一種可經由口服給藥之藥物。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項所述之用途，其特徵為該藥物為一種非經腸胃道給藥之藥物。

7. 如申請專利範圍第6項所述之用途，其特徵為該藥物為一種經由皮膚給藥之藥物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無。