

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95143748

A61K 45/06 (2006.01)

※ 申請日期：95.11.27

※IPC 分類：~~A61K~~ A61K 31/485 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/135 (2006.01)

治療焦慮症之方法

A61K 31/138 (2006.01)

METHODS OF TREATING ANXIETY DISORDERS

A61P 25/12 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐瑞根治療有限公司
OREXIGEN THERAPEUTICS, INC.

代表人：(中文/英文)

安東尼 麥凱尼
MCKINNEY, ANTHONY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州聖地牙哥市第 150 區亥布路福大道 12481 號
12481 HIGH BLUFF DRIVE, SUITE 150, SAN DIEGO, CA 92130, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 A 柯利
COWLEY, MICHAEL A.

2. 蓋瑞 托勒森
TOLLEFSON, GARY

國 籍：(中文/英文)

1. 澳大利亞 AUSTRALIA

2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年11月28日；60/740,000

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之領域係關於用於治療個體之焦慮症尤其為強迫症之方法。

【先前技術】

強迫症使約三百三十萬之美國成人遭受痛苦。其攻擊之男性及女性之人數近乎相等，且通常首先出現在兒童期、青春期或前成人期。三分之一患有OCD之成人報告稱其在兒童期經歷了最初症狀。該疾病之病程係不定的 - 症狀可來可去，可隨時間減輕，或可逐漸惡化。研究證據表明，OCD或許會在家族中延續。

強迫症即OCD係一種焦慮症且特徵為再現性之不必要想法(強迫觀念)及/或重複性行為(強迫行為)。經常實施重複性行為(例如洗手、計數、核查或清潔)以希望阻止強迫觀念或將其趕走。然而，實施此等所謂的"儀式"僅提供暫時的緩解，且不實施該等"儀式"會明顯增加焦慮。

患有OCD的人會受到持久、不受歡迎之想法或影像、或急迫需要參與某些儀式之折磨。患有OCD的人會受到病菌或灰塵之困擾，且反覆地洗手。彼等會充滿疑慮並感覺到需要對事情進行重複核查。

強迫觀念係患者不知不覺經歷且似乎無感覺之再現的持久性不期望觀念、想法或衝動。該等強迫觀念通常在患者試圖思考或做其他事情時侵入。常見強迫觀念包括：恐懼灰塵或污物；關注順序、對稱性及精確性；不斷考慮某些

聲音、影像、文字或數字；恐懼傷害家庭成員或朋友；及恐懼想到邪惡或罪惡之想法。強迫行為係患者受到驅使而有規律實施以對抗他或她的強迫觀念之重複性行為，儘管對患者-且對其他人-而言，該等行為似乎並不合理。患者甚至會虛構出可幫助控制他或她在具有強迫觀念時感覺到之焦慮的"規則"來遵循。典型強迫行為包括：過度洗手；重複核查門是否鎖好且器具是否關閉；以精確之順序安排物品；重複計數到相同數目；及以精確之次數觸摸某些物品。在患者進行此等儀式時，他或她會感覺到一定程度的焦慮緩解，但不會長久如此。不久患者又重新感到不適，且患者感覺不得不重複該等行為。

儘管強迫症之確切原因尚不清楚，但認為其係生物學誘因與各種發育及社會心理影響之間相互作用的產物。文獻中的資料支持所謂OCD之"5-羥色胺(5-HT)假說"(Barr等人)：5-羥色胺功能之外周標記物(Bastani等人，1991)、用5-羥色胺激動劑進行之藥理激發研究(Erzegovesi等人，2001b)且尤其為來自選擇性5-羥色胺重攝取抑制劑(SSRI)之藥物反應資料(Greist等人，1995)。

根據5-羥色胺假說，患有OCD之患者在5-羥色胺能系統中存在失調，其中突觸後5-HT受體具有超敏反應，此能夠說明SSRI在OCD中之作用的不同機制(不同於主要抑鬱症)(Billett等人，1997；Zohar等人，1987)。舉例而言，治療作用之開始在OCD中係10至12週，而相比之下對於情感性疾患為3至4週。SSRI投予量亦常常高於主要抑鬱症中所使

用者。

目前，SSRI係OCD藥物治療中之首要策略。然而，OCD臨床藥理學中之主要關注點係對藥物療法不反應者之數目。用SSRI以足量治療至少12週之患者中有40%至60%之多未顯示出明顯之OCD症狀及其整體機能能力的改善。特定而言，OCD之運動或強迫特徵似乎對選擇性5-羥色胺能藥物方法僅有有限之反應。因此，業內急需一種用於OCD患者之新穎療法。

【發明內容】

在一些實施例中，本發明係關於治療焦慮症之方法，該方法包括鑑別患有焦慮症或處於患有焦慮症之風險中的患者，並向該患者投予一第一化合物及一第二化合物，其中該第一化合物係一類鴉片拮抗劑或類鴉片受體部分激動劑且該第二化合物可調介單胺能突觸活動。該單胺能突觸活動可為至少一種選自5-羥色胺突觸活動、去甲腎上腺素突觸活動及多巴胺突觸活動之單胺能突觸活動。在一些實施例中，該焦慮症係強迫症。該第一化合物及該第二化合物可近乎同時投予。

該第一化合物可為MOP受體。在一些實施例中，該第一化合物係選自愛維莫潘(alvimopan)、腦比托非明(norbinaltorphimine)、納美芬(nalmefene)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、甲基納曲酮(methylnaltrexone)及納洛芬(nalorphine)、及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、代謝產物或前藥。該第一化合物可為納曲酮、6-β-納曲醇

(6-beta-naltrexol)、或其一醫藥上可接受之鹽或前藥。該第一化合物可間接調介一多巴胺途徑。

該第二化合物可為選擇性5-羥色胺重攝取抑制劑(SSRI)、重攝取促進劑、或一特異性5-HT受體激動劑。該SSRI可選自氟西汀(floxetine)、氟甲沙明(flvoxamine)、舍曲林(sertraline)、帕羅西丁(paroxetine)、西他羅侖(citalopram)、依他普侖(escitalopram)、西布曲明(sibutramine)、度洛西汀(duloxetine)、及萬拉法新(venlafaxine)、及其醫藥上可接受之鹽或前藥。在一些實施例中，該SSRI係氟西汀或其一醫藥上可接受之鹽或前藥。在其他一些實施例中，該第二化合物係安非他酮(bupropion)。

在一些實施例中，該第一化合物係納曲酮且該第二化合物係氟西汀。在其他一些實施例中，該第一化合物係納曲酮且該第二化合物係安非他酮。

在一些實施例中，本發明係關於一種治療運動病症之方法，該方法包括鑑別患有運動病症或處於患有運動病症之風險中之患者，並向該患者投予一第一化合物及一第二化合物，其中該第一化合物係一類鴉片拮抗劑或類鴉片受體部分激動劑且該第二化合物可調介單胺能突觸活動。該單胺能突觸活動可為至少一種選自5-羥色胺突觸活動、去甲腎上腺素突觸活動及多巴胺突觸活動之單胺能突觸活動。該運動病症可為妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)或抽搐。

該第一化合物可為MOP受體拮抗劑。該第二化合物可為

選擇性5-羥色胺重攝取抑制劑(SSRI)或一特異性5-HT受體激動劑。在一些實施例中，第一化合物係納曲酮且該第二化合物係氟西汀。在其他一些實施例中，第一化合物係納曲酮且該第二化合物係安非他酮。

【實施方式】

在第一態樣中，本發明係關於一種治療焦慮症之方法，該方法包括鑑別需要其之個體，並向該個體投予一第一化合物及一第二化合物，其中該第一化合物係功能性類鴉片拮抗劑且該第二化合物可調介5-羥色胺能受體緊張度。在較佳實施例中，該焦慮症係強迫症(OCD)。在一些實施例中，該焦慮症係如下治療：鑑別患有焦慮症之患者並向該患者投予納曲酮或相關對映異構體、代謝產物或前藥及抗抑鬱藥(例如，安非他酮)或其對映異構體、代謝產物或前藥。在其他一些實施例中，該焦慮症係如下治療：鑑別患有焦慮症之患者並向該患者投予納曲酮及選擇性5-羥色胺作用化合物(例如，氟西汀)或其對映異構體、代謝產物或前藥。

在第二態樣中，本發明係關於一種治療包括強迫行為或儀式行為在內之運動病症之方法，該方法包括鑑別需要其之個體，並向該個體投予一第一化合物及一第二化合物，其中該第一化合物係一類鴉片拮抗劑且該第二化合物可引起對單胺受體(包括多巴胺及5-羥色胺受體)之激動作用的增加。在一些實施例中，該運動病症係如下治療：鑑別患有焦慮症之患者並向該患者投予納曲酮及適度多巴胺增強

劑(例如安非他酮)或其對映異構體、代謝產物或前藥。在其他一些實施例中，該運動病症係如下治療：鑑別患有焦慮症之患者及向該患者投予納曲酮及5-羥色胺能增強劑(例如氟西汀)或對其映異構體、代謝產物或前藥。

定義

術語"醫藥上可接受之鹽"係指不會對其投予之有機體產生明顯刺激且不會廢除該化合物之生物活性及特性之化合物調配物。醫藥鹽可藉由使本發明之化合物與無機酸(例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類)反應來獲得。醫藥鹽亦可藉由使本發明之化合物與可形成鹽(例如銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；有機鹼(例如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叁(羥基甲基)甲基胺)之鹽；及其與胺基酸(例如精胺酸、離胺酸)之鹽及諸如此類)之鹼反應獲得。

"前藥"係指可在活體內轉化成親本藥物之藥劑。經常使用前藥，此乃因在一些情形中其可較親本藥物更容易地投予。舉例而言，前藥可藉由經口投予供生物利用，而親本藥物則不行。前藥在醫藥組合物中亦會具有優於親本藥物之改良之溶解性，或可展現增強之可口性或更易於調配。前藥之非限制性實例係可以酯("前藥")之形式投予以促進跨細胞膜傳送(其中水溶性對於流動性係有害的)但隨後進入細胞後可代謝水解成羧酸即活性實體(其中水溶性係有益的)之本發明化合物。前藥之另一實例可為連到酸基團上

之短肽(聚胺基酸)，其中該肽可經代謝以提供活性部分。

術語"醫藥組合物"係指本發明之化合物與其他化學組份(例如稀釋劑或載劑)之混合物。該醫藥組合物可促進該化合物向有機體之投予。業內已有多種投予化合物之技術，包括(但不限於)經口、注射、氣霧劑、非經腸及局部投予。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸(例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類)反應獲得。

術語"載劑"定義可促進化合物摻入細胞或組織之化學化合物。舉例而言，二甲基亞砜(DMSO)係常用之載劑，此乃因其可促進許多有機化合物被攝取入有機體之細胞或組織內部。

術語"稀釋劑"定義稀釋於水中之化學化合物，其會溶解感興趣之化合物以及穩定該化合物之生物活性形式。業內溶解在緩衝溶液中之鹽可用作稀釋劑。一種常用之緩衝溶液係磷酸緩衝鹽溶液，此乃因其可模仿人類血液之鹽條件。由於緩衝鹽可以低濃度控制溶液之pH，故經緩衝之稀釋劑很少會改變化合物之生物活性。

術語"生理上可接受之"定義不會廢除化合物之生物活性及特性之載劑或稀釋劑。

術語"5-羥色胺1A"、"5-羥色胺1B受體"、"5-羥色胺2C受體"、"5-HT1b受體"及"5-HT2c受體"係指在齧齒類動物中更常見之受體。熟習此項技術者會瞭解，其他哺乳動物可在各種神經元上具有功能及形式上類似於此等受體之5-羥色

胺受體。作用於此等非齧齒類動物(較佳為人類)之5-羥色胺受體之激動劑、拮抗劑或突觸重攝取抑制劑涵蓋於本發明之範圍內。

可調介單胺能突觸活動之化合物(例如5-羥色胺、去甲腎上腺素、多巴胺等)係可增加或減低一或多個腦部區域(例如,邊緣系統或額皮質(例如,眶側前額區))中單胺能突觸處之突觸活動的任何化合物。突觸活動可由增加或減低突觸活動之任何特徵(例如強度或持續時間)來調介。此等化合物包括(例如)受體激動劑、拮抗劑、反向激動劑或部分激動劑以及重攝取抑制劑。本發明亦涵蓋對一種以上單胺能途徑具有混合親和力之化合物,例如混合多巴胺/去甲腎上腺素重攝取抑制劑。

詞語"治療"("treating"或"treatment")不一定指完全治癒。任何不期望之疾病徵候或症狀之任何程度的任何緩和或疾病加劇減慢均可視為治療。此外,治療可能包括使患者總體良好感覺或表現惡化之行為。治療亦可能會包括延長患者生命,即使症狀未緩和、疾病狀況未改善、或患者總體良好感覺未好轉。因此,在本發明之範圍內,減輕強迫感覺或降低強迫行為之頻率或強度均可視為治療,即使患者未被治癒或總體上未感覺更佳或甚至因藥物的某些副作用而感覺更差。

"焦慮"包括(但不限於)不愉快之情緒狀態,包括表面上由未被認識到的內心衝突引起之對不真實或虛構危險之預期的生理心理性反應。生理表現包括心率增加、呼吸率改變、

出汗、發抖、衰弱及疲勞；心理表現包括感覺到迫在眉睫之危險、無力、不安及緊張。參見 Dorland's Illustrated Medical Dictionary, W. B. Saunders 公司, 第 27 版 (1988)。

"焦慮症"包括(但不限於)其中焦慮及回避行為佔主要地位之精神病症。焦慮症之實例包括強迫症、創傷後壓力症、社交焦慮症、軀體症狀、特定對象社交畏懼症、經前不安症、與醫療條件有關之焦慮、適應障礙、精神抑鬱症、特定對象畏懼症、纖維肌痛症、恐慌發作、廣場恐怖症、急性壓力症、廣泛性焦慮症及/或物質誘發之焦慮症。其他焦慮症於 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(American Psychiatric Association, 第 4 版, 1994) 中表徵。熟練技術者會瞭解, 存在替代術語、疾病分類學及分類系統用於病理生理學狀況且此等系統會隨著醫藥科學的進步而發展。在較佳實施例中, 本文所述治療焦慮症之方法、化合物及組合物可用於治療強迫症。

"強迫症"或"OCD"係特徵為足以引起個體明顯不適之再現性強迫觀念或強迫行為之焦慮症。其通常持續時間長及/或明顯妨礙人的正常機能、社交活動或關係。強迫觀念係進入腦海中的再現性觀念、想法、影像或衝動且係持久、打擾性及不受歡迎的。經常其會試圖忽視或抑制該等想法, 或用其他想法或行動將其抵銷。該個體會承認強迫觀念為他或她自身思想之產物。強迫行為係響應於強迫觀念時實施的重複性、有目的的行為或運動, 且通常特意用來抵銷或防止不適或某種恐怖事件或情形。舉例而言, 常見

強迫觀念涉及有關污物的想法；過度、重複且無目的的洗手係常見強迫行為。

本文所用"運動病症"用來指所有形式之異常及無意識運動，包括發聲。運動病症包括(例如)遲發性運動障礙(TD)、抽搐、吉利得拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette syndrome)(TS)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨庭頓氏症(Huntington's disease)、及局部肌張力不全症(例如臉痙攣)。

運動病症

強迫症與運動病症間緊密相關。強迫症與吉利得拉妥瑞氏症候群(妥瑞氏症候群)以及若干其他基底核疾病(包括西登哈姆氏舞蹈病(Sydenham's chorea)及亨庭頓氏症)有關。有強有力的證據表明強迫症與動作抽搐間存在聯繫。儘管患有妥瑞氏症候群之患者中強迫症發生率之估測值在5%至50%以上之範圍內變化，但所有估測值均明顯高於一般人群中強迫症之患病率。強迫症與妥瑞氏症候群共有之臨床特徵包括"症狀之加重及緩解、發病年齡小、自我矛盾行為(即，與個體自覺偏好相反之行為)、抑鬱及焦慮之惡化及其在相同家族中之出現"(Robertson及Yakely，上述文獻)。遺傳學研究表明，在一些家族中存在可作為妥瑞氏症候群、強迫症或二者之表型表現之單個體染色體顯性基因。妥瑞氏症候群最常用多巴胺拮抗劑治療且強迫症最常用5-羥色胺重攝取抑制劑治療。然而，加入多巴胺拮抗劑可增加5-羥色胺重攝取抑制劑在強迫症中之療效，且加入5-羥色

胺重攝取抑制劑可增加多巴胺拮抗劑在妥瑞氏症候群中之效用。所有此等考慮支持強迫症與妥瑞氏症候群之間存在重疊生理學機制之觀點。

抽搐及強迫症二者可由對A族 β -溶血性鏈球菌之感染產生的自身免疫反應的CNS效應(PANDAS症候群，鏈球菌相關性自身免疫病症 (Pediatric AutoImmune Disorders Associated with Streptococcus))引起。(Swedo S E等人：Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry, 155:264-71, 1998年2月)。類似地，外傷性腦損傷可引起抽搐及強迫症症狀之同時新發作(Krauss J K; Jankovic J: Tics secondary to craniocerebral trauma. Mov Disord, 12:776-82, 1997年9月)。

在患有瞼痙攣(一種由基底核功能障礙引起之局部肌張力不全症)及半面痙攣(一種表面上具有類似症狀但係因外周神經功能障礙引起之症候群)之患者間比較強迫症症狀。症狀檢查表上，瞼痙攣患者具有明顯更多之強迫症症狀(Broocks等人：Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. Am J Psychiatry, 155:555-7, 1998年4月)。

強迫症不僅與妥瑞氏症候群有關，而且強迫現象與抽搐具有共同的臨床特徵。二者均包括重複性、形式固定的無意識現象。在強迫症之情形中，此等係想法或有目的之運

動順序(強迫性儀式動作);在抽搐之情形中,其係更單純的無目的之運動。二者均涉及邊緣或紋狀體輸入對新皮質代表區之活化。

因此,本發明之實施例亦包括治療運動病症之化合物、組合物及方法。

第一化合物

在某些實施例中,本文所述組合物及方法之第一化合物係一類鴉片拮抗劑,且在一些此等實施例中,其可拮抗哺乳動物之 μ -類鴉片受體(MOP-R)及/或 κ -類鴉片受體(KOP-R)。在一些實施例中,該類鴉片拮抗劑係選自由愛維莫潘、腦比托非明、納美芬、納洛酮、納曲酮、甲基納曲酮、6- β -羥基納曲酮、及納洛芬、及其醫藥上可接受之鹽或前藥組成之群組。在一些較佳實施例中,該類鴉片部分激動劑或拮抗劑係納曲酮,其以立即釋放或緩釋(SR)藥物調配物之形式投予。

在其他一些實施例中,該類鴉片拮抗劑可有選擇地為部分類鴉片激動劑或純拮抗劑。此類之化合物會對類鴉片受體具有某種程度之激動劑活性。然而,由於其為弱激動劑,故該等化合物可作為事實上的拮抗劑發揮作用。部分類鴉片激動劑之實例包括噴他考嗪(pentacozine)、丁丙諾啡(buprenorphine)、納洛芬、丙吡蘭(propiram)、及洛非西定(lofexidine)。純或選擇性拮抗劑之實例係6- β -納曲醇。

第二化合物

第二化合物可增加各種腦部區域(例如,邊緣系統或額皮

質(例如, 眶側前額區))中之胞外單胺能水平。此等感興趣區域中之相關單胺或神經遞質包括5-羥色胺、多巴胺、去甲腎上腺素、 γ -胺基-丁酸(GABA)及麩胺酸鹽。在一些實施例中, 該第二化合物係選自由選擇性5-羥色胺重攝取抑制劑(SSRI)、5-羥色胺1A激動劑/部分激動劑/反向激動劑/或拮抗劑、5-羥色胺2C激動劑及/或5-羥色胺1B激動劑組成之群組。在另一些實施例中, 該第二化合物選自由(例如)下列組成之群組: 氟西汀、氟甲沙明、舍曲林、帕羅西汀、西他羅侖、依他普侖、西他羅侖、度洛西汀、萬拉法新、舒馬曲坦(sumatriptan)、阿莫曲坦(almotriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、夫羅曲普坦(frovatriptan)、利紮曲坦(rizatriptan)、佐米曲坦(zomitriptan)、及愛利曲坦(elitriptan)、及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、代謝產物或前藥。在一些較佳實施例中, 該第二化合物係氟西汀。

在某些實施例中, 該第二化合物可抑制腦源性神經營養因子(BDNF)基因之表現或神經肽(例如, 催產素或加壓素)之產生或釋放。在一些此等實施例中, 該第二化合物可抑制表現加壓素之神經元的活性。

在其他一些實施例中, 該第二化合物可抑制NPY基因之表現或神經肽Y(NPY)之產生或釋放。在一些此等實施例中, 該第二化合物可抑制可表現NPY之神經元之活性。在另一些實施例中, 該第二化合物係選自由NPY拮抗劑、格那啉(ghrelin)拮抗劑及來普汀(leptin)組成之群組。在某些其他實施例中, 該第二化合物可拮抗NPY Y1或Y2受體。

本發明之其他實施例包括彼等其中該第二化合物係選自由 γ -氨基丁酸(GABA)抑制劑、GABA受體拮抗劑及GABA通道調節劑組成之群組者。"GABA抑制劑"意指可藉由防止GABA對GABA受體之結合或藉由最小化該結合之效果來降低細胞中GABA之產生、減少GABA自細胞之釋放、或降低GABA對其受體之活性的化合物。該GABA抑制劑可為5-HT_{1b}激動劑或可抑制NPY/AgRP/GABA神經元之活性的另一作用劑。此外，該GABA抑制劑會抑制*AgRP*基因之表現，或該GABA抑制劑會抑制AgRP之產生或釋放。然而應瞭解，5-HT_{1b}激動劑可抑制NPY/AgRP/GABA神經元(且從而活化阿黑皮素原(POMC)神經元)，而不作為GABA途徑之抑制劑發揮作用。

在某些其他實施例中，GABA抑制劑可增加*POMC*基因之表現。在一些此等實施例中，該GABA抑制劑可增加POMC蛋白之產生或釋放。在某些其他此等實施例中，該GABA抑制劑可增加對表現POMC之神經元之活性。在一些實施例中，該GABA抑制劑係托吡酯(topiramate)。

在其他一些實施例中，該第二化合物係多巴胺重攝取抑制劑或受體拮抗劑。苯丁胺(phentermine)係多巴胺重攝取抑制劑之實例。氟哌啶醇(Haloperidol)、奧卡哌酮(ocaperidone)、利哌酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、氨磺必利(amisulpride)及匹莫齊特(pimozide)係多巴胺受體拮抗劑之實例。在某些其他實施例中，該第二化合物係去甲腎上腺素重攝取抑制劑。去甲腎

上腺素重攝取抑制劑之實例包括安非他酮、噻尼索亭(thionisoxetine)、阿托西汀(atomoxetine)、及瑞波西汀(reboxetine)。其他實例包括彼等其中該第二化合物係多巴胺激動劑之實例。可在市面上得到的一些多巴胺激動劑包括卡麥角林(cabergoline)、金剛烷胺(amantadine)、麥角乙脲(lisuride)、丙基麥角靈(pergolide)、羅平尼咯(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、及溴麥角環肽(bromocriptine)。

在一些實例中，該第二化合物係安非他酮。在其他一些實例中，該第二化合物係安非他酮之代謝產物或對映異構體。適合納入本文所揭示之方法、化合物及組合物之安非他酮之代謝產物包括安非他酮之赤型-及蘇型-胺基醇、安非他酮之赤型-胺基二醇及安非他酮之嗎啉醇代謝產物。在一些實例中，安非他酮之代謝產物係(±)-(2R*,3R*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇。在一些實例中，該代謝產物係(-)-(2R*,3R*)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇，而在其他一些實例中，該代謝產物係(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇。較佳地，安非他酮之代謝產物係(+)-(2S,3S)-2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-嗎啉醇，已知其通用名稱為萊大法新(radafaxine)，闡述於2001年8月14日頒予Morgan等人之美國專利第6,274,579號中，該專利之全文(包括任何圖式)以引用方式併入本文中。

在另一些實例中，該第二化合物係抗驚厥藥。該抗驚

厥藥可選自由下列組成之群組：唑尼沙胺(zonisamide)、托吡酯、耐波他(nembutal)、阿普唑侖(alprazolam)、地西洋(diazepam)、勞拉西洋(lorazepam)、氯硝西洋(clonazepam)、氯氮卓(clorazepate)、氯氮卓(tiagabine)、加巴噴丁(gabapentin)、磷苯妥英(fosphenytoin)、苯妥英(phenytoin)、卡馬西平(carbamazepine)、丙戊酸鹽(valproate)、非爾氨酯(felbamate)、左乙拉西坦(levetiracetam)、奧卡西平(oxcarbazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、甲琥胺(methsuximide)及愛蘇米德(ethosuximide)。

在某些實施例中，該第二化合物自身可為兩種或兩種以上化合物之組合。舉例而言，該第二化合物可為多巴胺重攝取抑制劑與去甲腎上腺素重攝取抑制劑(例如安非他酮、阿托西汀、瑞波西汀及氯苯咪啶(mazindol))之組合。另一選擇為，該第二化合物可為SSRI與去甲腎上腺素重攝取抑制劑(例如西布曲明、米那普侖(milnacipran)、萬拉法新及度洛西汀)之組合。

在某些實施例中，該第二化合物係POMC神經元之活化劑。POMC活化劑之實例包括Ptx1及介白素 1β (IL- 1β)。另一選擇為，該第二化合物可增強5-羥色胺及/或去甲腎上腺素之重攝取，如噻萘普丁(tianeptine)或安咪奈丁(amineptine)。

化合物組合

在一些實施例中，投予下列化合物組合或將其納入組合中：

SSRI與多巴胺重攝取抑制劑、多巴胺/去甲腎上腺素重攝

取抑制劑、去甲腎上腺素重攝取抑制劑、類鴉片拮抗劑、部分類鴉片激動劑、GABA抑制劑、或肽(例如PYY、PYY₃₋₃₆或來普汀)之組合；

5-羥色胺與多巴胺重攝取抑制劑、多巴胺/去甲腎上腺素重攝取抑制劑、類鴉片拮抗劑、部分類鴉片激動劑或GABA抑制劑之組合；

多巴胺重攝取抑制劑與去甲腎上腺素重攝取抑制劑、去甲腎上腺素釋放劑、去甲腎上腺素激動劑、類鴉片拮抗劑、部分類鴉片激動劑、GABA抑制劑、腺苷化合物、膽鹼能受體拮抗劑、或肽(例如PYY、PYY₃₋₃₆或來普汀)之組合；

多巴胺/去甲腎上腺素重攝取抑制劑與類鴉片拮抗劑、部分類鴉片激動劑或GABA抑制劑之組合；

納曲酮及安非他酮；

納曲酮及氟西汀；

多巴胺激動劑與類鴉片拮抗劑、部分類鴉片激動劑、GABA抑制劑或肽(例如PYY、PYY₃₋₃₆或來普汀)之組合；

5-羥色胺及/或去甲腎上腺素重攝取增強劑與類鴉片拮抗劑(例如，噻萘普丁或其代謝產物/對映異構體/或前藥)與納曲酮或其代謝產物/對映異構體/或前藥之組合。

去甲腎上腺素激動劑之實例包括苯甲曲素(phendimetrazine)及苳非他明(benzphetamine)。腺苷化合物之實例包括所有黃嘌呤衍生物，例如腺苷、咖啡因(caffeine)、茶鹼(theophylline)、可可鹼(theobromine)、及氨茶鹼(aminophylline)。菸鹼膽鹼能受體激動劑之實例係菸

鹼且毒葷鹼膽鹼能激動劑係咕諾美林(xanomeline)。

患者鑑別

本文所述之第一及第二化合物可投予給患有焦慮症或處於患有焦慮症之風險中的患者。在較佳實施例中，該焦慮症係OCD。若患者先前經歷過焦慮症、正患有可增加經歷焦慮症之可能性的另一病況(例如抑鬱症或運動病症)或在遺傳上傾向於患有焦慮症，則該患者可係處於患有焦慮症之風險中。本文所述的第一及第二化合物可投予給患有運動病症或處於患有運動病症之風險中的患者。在一些較佳實施例中，該運動病症係抽搐。在其他較佳實施例中，該運動病症係妥瑞氏症候群。若患者先前經歷一運動病症、正患有可增加經歷運動病症之可能性的另一病況(例如焦慮症)或在遺傳上傾向於患有運動病症，則該患者可為處於患有運動病症之風險中。

在一些實施例中，本文所述的第一及第二化合物可投予給患有運動病症及焦慮症或處於患有二者之風險中的患者。在其他一些實施例中，該患者可正患有焦慮症且處於患有運動病症之風險中。在另一些實施例中，該患者可正患有運動病症且處於患有焦慮症之風險中。該患者亦會患有焦慮或運動病症且並不處於患有另一種病症之風險中。

該患者可選自由下列組成之群組：小鼠；大鼠；兔；豚鼠；狗；貓；綿羊；山羊；牛；靈長類動物(例如猴子、黑猩猩及猿)；及人類。

患有抑鬱症之個體亦會患有焦慮症，特別為OCD。在某

些實施例中，該患者並不患有抑鬱症。

投予

在一些實施例中，向患者投予本文所述的第一及第二化合物，其中該第一化合物及該第二化合物近乎同時投予。此等實施例包括其中兩種化合物存於同一可投予組合物中的實施例，即，單個錠劑、丸劑或膠囊或單一靜脈內注射溶液或單一可飲用溶液或單一糖衣丸調配物或貼片含有兩種化合物。該等實施例亦可包括其中每一化合物存於可分開投予之組合物中的實施例，但可指導患者近乎同時地取用分開的組合物，即，恰好在服用一丸劑之後服用另一丸劑，或恰好在注射一化合物之後注射另一化合物，等等。在一些實施例中，在向患者輸注一種化合物之靜脈內調配物之後輸注另一化合物之靜脈內調配物。在此等實施例中，輸注有時可進行(例如)數分鐘、半小時或一小時或更長時間。若兩次靜脈內輸注中的一次恰在另一次之後進行，則在本發明之範圍內認為該等投予近乎同時進行，即使在一次輸注開始與下一次輸注開始之間有一定時間間隔。

在其他一些實施例中，該投予步驟包括首先投予該第一化合物及該第二化合物中之一，隨後投予該第一化合物及該第二化合物中的另一種。在此等實施例中，可向患者投予包含該等化合物之一的組合物，且隨後在一段時間(數分鐘或數小時)後投予包含該等化合物中另一種的另一組合物。此等實施例中亦涵蓋其中按常規或連續向患者投予包含該等化合物中之一的組合物而偶爾接受包含另一化合物

之組合物的實施例。在另一些實施例中，患者可按常規或連續接受兩種化合物，如經由IV通路連續輸注該化合物。

在某些實施例中，該第一化合物及該第二化合物可逐個投予。在其他一些實施例中，該第一化合物及該第二化合物可彼此共價連接以使其形成單個化學實體。然後對該單個化學實體加以消化且代謝成兩個單獨的生理活性化學實體，其中之一係第一化合物而另一個為第二化合物。

在本文所揭示之某些實施例中，向個體投予包含兩種或兩種以上化合物之組合的醫藥組合物以治療焦慮及/或運動病症。在一些此等實施例中，每一化合物係一單獨的化學實體。然而，在其他一些實施例中，該兩個化合物係藉由一化學鍵(例如共價鍵)連在一起以使兩個不同化合物形成同一分子的不同部分。該化學鍵可經選擇以使該鍵在進入體內後能夠藉由(例如)酵素作用、酸水解、鹼水解或諸如此類而斷裂，且隨後形成兩個單獨化合物。

投予途徑

適宜投予途徑可包括(例如)經口、經直腸、經黏膜或經腸投予；非經腸遞送，包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射、以及鞘內、直接心室內、腹膜腔內、鼻內或眼內注射。

另一選擇為，人們可以局部方式而非全身方式(例如，經由將該化合物直接注射入腎臟或心臟區域)投予該化合物，常以儲積物或緩釋調配物形式投予。此外，人們可以靶向藥物遞送系統投予該藥物，例如，以塗覆有組織特異性抗體之脂質體投予。該等脂質體可靶向於器官且可由其

選擇性吸收。

本發明之醫藥組合物及/或化合物可按其本來已知之方式來製造，例如，藉助習用之混合、溶解、顆粒化、製糖衣、研磨成粉狀、乳化、封入膠囊、包埋或壓片製程。

因此，用於本發明之醫藥組合物及/或化合物可按習用方式使用一或多種生理上可接受之載劑(包括可有利於將活性化合物處理成可在醫藥上使用之製劑的賦形劑與助劑)來調配。適宜調配物係根據所選投予途徑而定。可在適宜時且如業內所瞭解而使用熟知技術、載劑及賦形劑中的任一種；例如，上述Remington's Pharmaceutical Sciences中所述。

對於注射，本發明之藥劑可調配至水性溶液中，較佳調配至生理上相容的緩衝液(例如漢克氏溶液(Hanks's solution)、林格溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液)中。對於透過黏膜投予，可在該調配物中使用適合於欲透過之障壁的穿透劑。該等穿透劑在此項技術中為人們所普遍習知。

對於經口投予，可藉由該等活性化合物與此項技術中熟知之醫藥上可接受之載劑組合方便地調配該等化合物。此等載劑使本發明之化合物能夠調配成可由欲治療患者經口攝取之錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及諸如此類形式。適於經口使用之醫藥製劑可藉由以下獲得：將一或多種固體賦形劑與本發明之醫藥組合混合，視情況研磨所得混合物，並在添加適宜助劑後

處理粒料混合物(如需要)以獲得錠劑或糖衣丸核心。適宜賦形劑尤其為填充劑，例如糖，包括乳糖蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。需要時，可添加崩解劑，例如，交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。

對糖衣丸核心提供有適宜之包衣。為達成此目的，可使用經濃縮的糖溶液，其視情況可包含阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。亦可向該等錠劑或糖衣丸包衣中添加染料或色素，用以辨識或表徵活性化合物劑之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括明膠製成的配合插入膠囊以及明膠與增塑劑(例如甘油或山梨醇)製成的柔軟密封膠囊。該等配合插入膠囊可包含與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及(視情況)穩定劑混合之活性成份。在軟膠囊中，該等活性化合物可溶解或懸浮於例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇等適宜液體中。另外，可添加穩定劑。所有經口投予之調配物皆應以適合該投予之劑量投予。

對於口腔或舌下投予方式，該等組合物及/或化合物可採用以習用方法調配成的錠劑或含錠之形式。

對於藉由吸入投予，根據本發明使用之化合物可藉助適

當推進劑(二氟二氯甲烷、氟三氯乙烷、四氟二氯乙烷、二氧化碳或其它適宜氣體)方便地以噴霧劑形式由壓力裝置或噴霧器遞送。若係壓力氣霧劑，則劑量單位可藉由提供閥門投送經計量之數量來確定。用於吸入器或吹入器中的(例如)明膠膠囊及藥筒可調配為包含該化合物與適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)之粉劑混合物。

該等化合物可經調配用於藉由注射(例如，濃注或連續輸注)之非經腸投予。用於注射之調配物可以單位劑型提供，例如存於安瓿或存於多劑量容器中(添加有保存劑)。該等化合物可呈存於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，且可包含如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。

適於非經腸投予之醫藥組合物包括呈水溶性形式的活性化合物之水溶液。另外，該等活性化合物之懸浮液可製備成適宜的油性注射懸浮液。適宜的親脂溶劑或媒劑包括脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸脂(例如油酸乙酯或甘油三酯)或脂質體。水性注射懸浮液可包含能增加該懸浮液黏度的物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。視情況，該懸浮液亦可包含適宜穩定劑或可增加該等化合物之溶解性的藥劑，以能夠製備出高濃度之溶液。

或者，活性成份可呈粉劑形式，以便在使用前用適宜媒劑(例如滅菌無致熱原水)構造。

該等化合物亦可調配至如栓劑或保留灌腸劑等含有(例如)習知栓劑基質(例如，可可油或其他甘油酯)等直腸組合物中。

除上述調配物外，該等化合物亦可調配成儲積製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如，皮下或肌內)或藉由肌內注射投予。因此，舉例而言，該等化合物可用適宜聚合或疏水性材料(例如作為存於可接受油之乳液)或離子交換樹脂調配，或作為微溶性衍生物，例如，微溶性鹽。

用於本發明醫藥組合物之精確調配物及投予途徑可由單獨醫師根據患者狀況加以選擇。(參見例如，Fingl等人1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 第1章，第1頁)。

醫藥載劑

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含如上所述類鴉片拮抗劑與相比於正常生理條件可調介單胺能系統之化合物之組合，或包含如本文所述之連接分子，及生理上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑或其組合。

可將本文所述醫藥組合物本身或以其中將本文所述醫藥組合物與其他活性成份(如在組合療法中)或適宜載劑或賦形劑混合之醫藥組合物形式投予給人類患者。用於調配與投予本申請案之化合物之技術可參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司, Easton, PA., 第18版, 1990。

用於本發明之疏水性化合物之醫藥載劑可為包含苯甲醇、非極性表面活性劑、可與水混合之有機聚合物及水相之共溶劑系統。VPD共溶劑系統為常見共溶劑系統，其為含3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非極性表面活性劑 Polysorbate 80™

及65% w/v聚乙二醇300並用無水乙醇補足體積的溶液。通常，可顯著改變共溶劑系統之比例而不會破壞其溶解性及毒性特徵。另外，可改變該等共溶劑組份之特徵：例如，可使用其他低毒非極性表面活性劑代替POLYSORBATE 80™；可改變聚乙二醇之份額；可用其他生物可兼容聚合物(例如聚乙烯吡咯啉酮)代替聚乙二醇；並且可用其他糖或多糖代替葡萄糖。

另一選擇為，可採用其他適用於疏水性醫藥化合物之遞送系統。用於疏水性藥物之遞送媒劑或載劑之熟知實例係脂質體及乳液。儘管通常會以毒性增大為代價，但亦可採用某些有機溶劑，例如二甲基亞砷。另外，該等化合物亦可用持續釋放系統(例如包含治療劑的固體疏水性聚合物之半透性基質)遞送。各種緩釋材料已得到確定且為熟習此項技術者熟知。緩釋膠囊根據其化學性質可釋放化合物數週直至100天以上。根據治療劑之化學性質及生物穩定性，亦可採用另外的蛋白質穩定策略。

用於本發明之醫藥組合的諸多化合物可以具有醫藥相容抗衡離子之鹽的形式提供。醫藥相容鹽可用諸多酸形成，該等酸包括(但不限於)氫氯酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、琥珀酸等。鹽與相應游離酸或鹼形式相比更易於溶於水性溶劑或其他質子溶劑中。可將一或多種本文所述化合物調配成控制釋放之形式，例如，緩釋形式。

劑量

適用於本發明之醫藥組合物及/或化合物包括其中活性

成份以可有效達成其預期目的之量納入之組合物及/或化合物。更具體而言，治療有效量意指可有效抑制、延遲、預防、緩和或改善疾病症狀或延長待治療受試者之存活期的化合物量。治療有效量之確定為熟習此項技術者所熟知，尤其可根據本文提供之詳細揭示內容確定。

本發明醫藥組合物及/或化合物之精確劑量可由單獨醫師根據患者狀況加以確定。(參見例如，Fingl等人 1975，"The Pharmacological Basis of Therapeutics"，第1章，第1頁)。通常，投予給患者之組合物及/或化合物的劑量範圍可為約0.5至1000毫克/公斤患者體重。該劑量可為單劑量或一組兩個或兩個以上劑量，在一或多天過程中投予，視患者需要而定。需注意，對於本發明揭示內容所提及之幾乎所有特異性化合物而言，用於治療至少一些病況之人類劑量已確定。因此，在大部分情形中，本發明會使用該等相同劑量或介於已確定之人類劑量的約0.1%至500%之間、較佳介於約25%至250%之間的劑量。在未確定人類劑量之情形中，如在新發現之醫藥化合物的情形中，適宜人類劑量可由ED₅₀或ID₅₀值或源自活體外或活體內研究之其他適當數值(如由動物中進行之毒性研究及功效研究鑑定合格者)推斷。

儘管精確劑量需基於逐個藥物(drug-by-drug)加以確定，但在大部分情形中，可對劑量進行某些概括。用於成人患者之日劑量方案可為(例如)0.1毫克至500毫克(較佳介於1毫克至250毫克之間，例如5至200毫克)之本發明化合物或

組合物或其醫藥上可接受之鹽(以游離鹼計算)之每一成份之口服劑量；或0.01毫克至100毫克(較佳地介於0.1毫克至60毫克之間，例如1至40毫克)之每一成份之靜脈內、皮下或肌內劑量，該等化合物或組合物每天投予1至4次。另一選擇為，本發明之化合物或組合物可藉由連續靜脈內輸注投予，較佳以高至400毫克/天之每一成份之劑量投予。因此，經口投予之每一成份的總日劑量通常會在1至2000毫克之範圍內，且非經腸投予之總日劑量通常會在0.1至400毫克之範圍內。適當地，該等化合物可連續投予一段治療時間，例如1週或更久或數月或數年。

可單獨調整劑量與間隔時間以提供足以維持調節效果或最低有效濃度(MEC)之活性部分的血漿含量及/或中樞神經系統含量。MEC對於每一化合物會有所不同，但可根據活體外資料加以估測。達成MEC所必需之劑量將取決於個體特徵及投予途徑。然而，可利用HPLC分析或生物分析確定血漿濃度。

劑量間隔時間亦可利用MEC值確定。組合物應使用可在10%至90%、較佳30%至90%且最佳50%至90%時間內使血漿水平維持在MEC以上之方案投予。

在局部投予或選擇性攝取之情形中，藥物之有效局部濃度可與血漿濃度無關。

當然，投予之組合物或化合物的量需取決於待治療之受試者、實施者之體重、年齡、併發醫學狀態、伴隨藥物之使用、種族或性別、痛苦之嚴重程度、投予方式及處方醫

師之判斷。

需要時該等組合物或化合物可存於可包含一或多個含有活性成份之單位劑型之包裝或分配器裝置中。包裝可包括(例如)金屬或塑性箔(例如泡罩包裝)。包裝或分配器裝置可帶有用於投予之說明書。該包裝或分配器亦可在容器上帶有管控醫藥製造、使用或銷售之政府機構所規定形式的注意事項，該注意事項反映該機構對用於人類或獸醫投予之藥物形式之批准。例如，該注意事項可為美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或批准之產品說明書。亦可製備包含調配在相容醫藥載劑中之本發明化合物的組合物及/或化合物、將其置於適宜容器中、並加上標籤以指示所治療適應症。

熟習此項技術之技術人員應瞭解，可做出很多種不同之修改，此並不背離本發明之精神。因此，應清楚地瞭解，本發明之形式僅為舉例說明性，並非意在限制本發明之範圍。本文所揭示之任一實施例(包括下列實例)中揭示的任一組合物均可用於製備治療本文所述焦慮或運動病症之藥物。

實例

下列實列係非限制性實例且僅為本發明各態樣之代表。

實例1：氟西汀與納曲酮/納曲酮代謝產物之組合：

鑑別具有強迫症之個體。除服用一50毫克之納曲酮錠劑外(以每日計)，指導每一個體服用一20毫克之氟西汀(PROZAC[®])錠劑(以每日計)。

監測該等個體一個月時間並記錄其行為。若起始劑量無效，則氟西汀劑量可每日增加20毫克，但每日總劑量很少超過80毫克。

氟西汀具有約24小時之生理半衰期，而納曲酮之生理半衰期為約1.5小時。然而其代謝產物可表現出超過24小時之半衰期。因此，在一些情形中，每日投予一劑量之氟西汀連同全天投予兩劑量或三劑量或更多劑量之納曲酮係有利的。納曲酮亦可存於其中劑量每天投予一次之定時釋放調配物中，但納曲酮會在全天或12小時之時間過程內逐漸進入血流。

強迫症之症狀在投予氟西汀及納曲酮之個體中得到抑制。與強迫症有關之不良事件在投予氟西汀及納曲酮之個體中減少。投予氟西汀及納曲酮二者對強迫症之效果與單獨投予氟西汀及納曲酮所預計之效果相比具有協同作用。

實例2：氟西汀與納美芬之組合：

鑑別具有強迫症之個體。指導每一個體服用一20毫克之氟西汀(PROZAC[®])錠劑(以每日計)。此外，經靜脈內、經肌內或經皮下向每一個體注射1毫升100微克納美芬溶於1毫升鹽水之溶液。

監測該等個體一個月時間並記錄其行為。若起始劑量無效，則氟西汀劑量可每日增加20毫克，但每日總劑量不會超過80毫克。此外，納美芬之劑量可最高增加至2毫升1毫克納美芬溶於1毫升鹽水之溶液。

強迫症之症狀在投予氟西汀及納美芬之個體中得到抑

制。與強迫症有關之不良事件在投予氟西汀及納美芬之個體中減少。投予氟西汀及納美芬二者對強迫症之效果與單獨投予氟西汀及納美芬所預計之效果相比具有協同作用。

實例3：氟西汀與納洛酮之組合：

鑑別具有強迫症之個體。指導每一個體服用一20毫克之氟西汀(PROZAC[®])錠劑(以每日計)。此外，經靜脈內、經肌內或經皮下向每一個體注射1毫升400微克納洛酮溶於1毫升鹽水之溶液。

監測該等個體一個月時間並記錄其行為。若起始劑量無效，則氟西汀劑量可每日增加20毫克，但每日總劑量不會超過80毫克。

強迫症之症狀在投予氟西汀及納洛酮之個體中得到抑制。與強迫症有關之不良事件在投予氟西汀及納洛酮之個體中減少。投予氟西汀及納洛酮二者對強迫症之效果與單獨投予氟西汀及納洛酮所預計之效果相比具有協同作用。

實例4：類鴉片拮抗劑與安非他酮之組合：

鑑別具有強迫症之個體。以實例1至3中所述之劑量指導每一個體服用納美芬、納曲酮或納洛酮。此外，指導每一個體服用安非他酮。常用成人劑量為300毫克/天，每天給予3次。投予應以200毫克/天開始，按每天兩次每次100毫克給予。根據臨床反應，可將此劑量增加至300毫克/天，按每天3次每次100毫克給予。單劑量不超過150毫克。

監測該等個體一個月時間並記錄其行為。

強迫症之症狀在投予安非他酮及納曲酮、納美芬或納洛

酮之個體中得到抑制。與強迫症有關之不良事件在投予安非他酮及納曲酮、納美芬或納洛酮之個體中減少。投予安非他酮及納曲酮、納美芬或納洛酮對強迫症之效果與單獨投予安非他酮及納曲酮、納美芬或納洛酮所預計之效果相比具有協同作用。

五、中文發明摘要：

本發明揭示治療一個體之焦慮症(例如，強迫症)之方法，該方法包括鑑別需要其之個體及治療該個體以拮抗類鴉片受體活性及恢復突觸內正常的單胺能緊張度。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種一第一化合物及一第二化合物在製造用於治療焦慮症之藥物中的用途，其中該第一化合物係一類鴉片拮抗劑或類鴉片受體部分激動劑且該第二化合物可調介單胺能突觸活動。
2. 如請求項1之用途，其中該單胺能突觸活動係至少一種選自5-羥色胺突觸活動、去甲腎上腺素突觸活動及多巴胺突觸活動之單胺能突觸活動。
3. 如請求項2之用途，其中該焦慮症係強迫症。
4. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物係一MOP受體拮抗劑。
5. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物係選自愛維莫潘(alvimopan)、腦比托非明(norbinaltorphimine)、納美芬(nalmefene)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、甲基納曲酮(methylnaltrexone)及納洛芬(nalorphine)、及其醫藥上可接受之鹽、對映異構體、代謝產物或前藥。
6. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物係納曲酮、6-β-納曲醇(6-beta-naltrexol)或其一醫藥上可接受之鹽或前藥。
7. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物係以間接方式調介一多巴胺途徑。
8. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第二化合物係一選擇性5-羥色胺重攝取抑制劑(SSRI)、重攝取促進劑、或

一特異性5-HT受體激動劑。

9. 如請求項8之用途，其中該SSRI係選自氟西汀(fluoxetine)、
氟甲沙明(flvoxamine)、舍曲林(sertraline)、帕羅西丁
(paroxetine)、西他羅倫(citalopram)、依他普倫
(escitalopram)、西布曲明(sibutramine)、度洛西汀
(duloxetine)、及萬拉法新(venlafaxine)、及其醫藥上可接
受之鹽或前藥。
10. 如請求項8之用途，其中該SSRI係氟西汀或其一醫藥上可
接受之鹽或前藥。
11. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物與該
第二化合物係近乎同時投予。
12. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第二化合物係安
非他酮(bupropion)或其一代謝產物。
13. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物係納
曲酮且該第二化合物係氟西汀。
14. 如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一化合物係納
曲酮且該第二化合物係安非他酮。
15. 一種一第一化合物及一第二化合物在製造用於治療運動
病症之藥物中的用途，其中該第一化合物係一類鴉片拮
抗劑或類鴉片受體部分激動劑且該第二化合物可調介單
胺能突觸活動。
16. 如請求項15之用途，其中該單胺能突觸活動係至少一種
選自5-羥色胺突觸活動、去甲腎上腺素突觸活動及多巴胺
突觸活動的單胺能突觸活動。

17. 如請求項15之用途，其中該運動病症係妥瑞氏症候群。
18. 如請求項15之用途，其中該運動病症係抽搐。
19. 如請求項15至18中任一項之用途，其中該第一化合物係一MOP受體拮抗劑。
20. 如請求項15至18中任一項之用途，其中該第二化合物係一選擇性5-羥色胺重攝取抑制劑(SSRI)或一特异性5-HT受體激動劑。
21. 如請求項15至18中任一項之用途，其中該第一化合物係納曲酮且該第二化合物係氟西汀。
22. 如請求項15至18中任一項之用途，其中該第一化合物係納曲酮且該第二化合物係安非他酮。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)