



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105250316 B

(45)授权公告日 2018.01.19

(21)申请号 201510778321.9

A61P 25/08(2006.01)

(22)申请日 2015.11.14

A61K 31/05(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105250316 A

(56)对比文件

CN 103316346 A, 2013.09.25, 权利要求1, 2, 3, 10、说明书第0003-0005, 0009, 0025段.

(43)申请公布日 2016.01.20

WO 2009112461 A1, 2009.09.17, 说明书全文.

(73)专利权人 西安力邦制药有限公司

地址 710075 陕西省西安市陕西西安高新二路18号

CN 101804043 A, 2010.08.18, 说明书第0008-0019段.

(72)发明人 安龙 王汝涛 王惟娇

审查员 刘桂英

(74)专利代理机构 北京华科联合专利事务所

(普通合伙) 11130

代理人 王为 孟旭

(51)Int.Cl.

A61K 31/5513(2006.01)

A61K 31/515(2006.01)

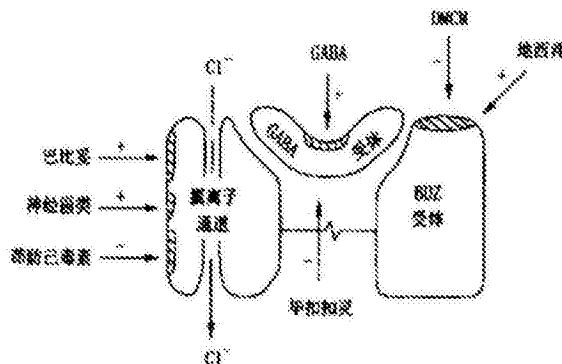
权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

一种含二联苯酚的抗癫痫药物组合

(57)摘要

本发明提供了一种含二联苯酚的抗癫痫药物组合,其特征包括二联苯酚或其可药用盐、苯二氮卓类药物或巴比妥类药物,还可以包括任选的至少一种可药用载体。本发明中二联苯酚与苯二氮卓类药物或巴比妥类药物联合应用可发挥抗癫痫药效协同作用,可以减少后者的用药量同时达到相同或更好的疗效,从而降低药物毒性。



1. 一种复方药物组合物,所述组合物中,包括二联苯酚衍生物以及选自巴比妥类药物或苯二氮卓类药物的活性成分;

其中,所述二联苯酚衍生物选自:2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚或其药用盐,

其中,所述苯二氮卓类药物选自:地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋、硝西洋中的一种或几种,

其中,所述巴比妥类药物选自:苯巴比妥钠、异戊巴比妥钠、扑米酮中的一种或几种。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述苯二氮卓类药物为地西洋,二联苯酚衍生物与地西洋的质量配比为10~100:1~5。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述巴比妥类药物为苯巴比妥钠,二联苯酚衍生物与苯巴比妥钠的质量配比为10~100:10~50。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,根据需要制成任何药用的剂型。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,剂型选自:片剂、胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、滴丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂或锭剂。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,在配制成药剂时,单位剂量的药剂含有0.1-1000mg的药物活性成分,其余为药学上可接受的载体,药学上可接受的载体以重量计占制剂总重量的0.01-99.99%。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物是含有地西洋4mg,二联苯酚衍生物32mg的复方药物制剂或苯巴比妥钠40mg,二联苯酚衍生物32mg的复方药物制剂。

一种含二联苯酚的抗癫痫药物组合

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合,特别涉及一种含二联苯酚的抗癫痫药物组合。

背景技术

[0002] 癫痫是一种神经系统疾病,是由于大脑神经元病变或损伤而突发性异常放电导致短暂的大脑功能障碍。癫痫发作可导致脑神经元选择性损伤,甚至死亡,从而引发神经胶质细胞的增生、苔藓纤维发芽、突触重建等大脑结构和功能的可塑性变化,而这些可塑性变化又使得癫痫反复发作并逐渐加重。全球约1%的人口患有癫痫病,在婴儿和老年人中发病率加高。我国的癫痫病患者已经超过900万并呈增长趋势。

[0003] 癫痫发病机制非常复杂,其发作的本质是大脑神经元的过度同步放电。而神经元的异常放电与神经递质、离子通道、突触的可塑性,神经胶质细胞等多种因素有密切关系。

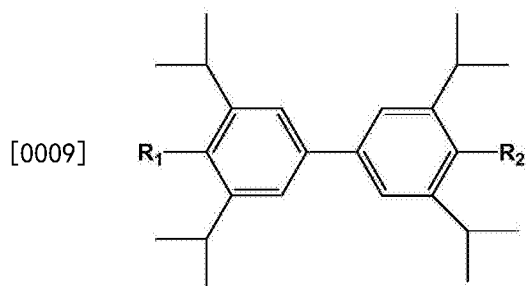
[0004] 治疗癫痫的药物有很多种,包括苯妥英钠、苯巴比妥钠(巴比妥类)、地西洋(苯二氮卓类)、丙戊酸钠、乙琥胺、卡马西平等。而目前经典抗癫痫药的作用靶点包括:电压门控钠通道,电压门控钙通道, γ -氨基丁酸(GABA)受体,谷氨酸受体等。

[0005] γ -氨基丁酸(GABA)是脑内重要的抑制性神经递质,激活GABA受体可以介导氯离子内流,细胞超极化,兴奋性降低。在癫痫患者的神经细胞中,常常由于GABA受体的表达量发生变化或GABA受体的结构发生改变,导致神经元的兴奋性增强,进而诱导癫痫发生。

[0006] 地西洋、苯巴比妥钠均为目前较为常用的临床抗癫痫药物,其中地西洋、苯巴比妥钠可以分别直接与GABA受体上相应的苯二氮卓位点和巴比妥位点结合而产生激动作用,从而介导氯离子内流,使细胞超极化,兴奋性降低。

[0007] 但无论是苯二氮卓类药物或是巴比妥类药物,均有较严重的不良反应和毒副作用(如:地西洋具有中枢系统毒性,可产生依赖性和成瘾性;苯巴比妥钠具有中枢和呼吸系统毒性),因此,如何在保持和提高抗癫痫药物疗效的同时,降低其使用剂量从而降低不良反应和毒副作用是本发明研究的重点。

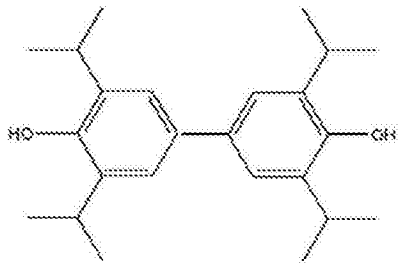
[0008] 二联苯酚衍生物结构式如下:



[0010] 其中, R_1 和 R_2 可以同时是羟基、巯基或一个为羟基另一为巯基;或, R_1 和 R_2 可以是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烷基酰基或 C_{2-6} 烯基酰基,且其中至少一个为羟基。

[0011] 二联苯酚衍生物优选的是 R_1 和 R_2 同时是羟基的化合物:2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚,结构如下:

[0012]



[0013] 该化合物(以下称为:二联苯酚)为本公司研发的国家候选一类抗癫痫新药(CN201010160034.9),在临床前研究中我们发现其对多种不同机制的动物癫痫模型均有较好的对抗效果。

[0014] 但二联苯酚和现有抗癫痫药物是否可以同时或联合应用,现有技术没有报道,本发明人经过研究发现,将二联苯酚和GABA_A受体直接激动的药物一起合用在对抗癫痫发作中表现出了协同增效作用,可以减少后者的用药量同时达到相同或更好的疗效,从而降低药物毒性。

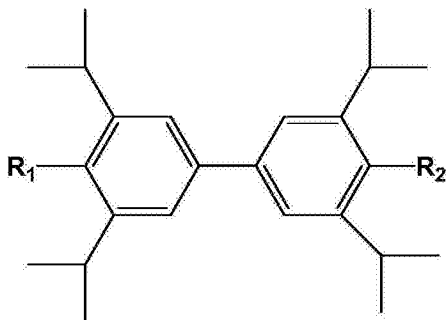
发明内容

[0015] 为此,本发明提供一种复方药物组合物,所述组合物中,包括二联苯酚衍生物以及选自巴比妥类药物或苯二氮卓类药物之一的两种或两种以上的活性成分。

[0016] 本发明所述的药物组合物,必要时可以根据药物使用的需要制备成药物制剂,所述药物制剂中根据需要可以包括可药用载体。

[0017] 本发明所述的药物组合物,其中所述二联苯酚衍生物结构式如下:

[0018]



[0019] 其中,R₁和R₂可以同时是羟基、巯基或一个为羟基另一为巯基;或,R₁和R₂可以是C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆烷基酰基或C₂₋₆烯基酰基,且其中至少一个为羟基;二联苯酚衍生物优选的是R₁和R₂同时是羟基的化合物:2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚;本发明所述的二联苯酚衍生物,还包括上述结构的二联苯酚衍生物的酯、酰基类衍生物、或其可药用盐。

[0020] 本发明所述的药物组合物,其中所述苯二氮卓类药物选自地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋、硝西洋中的一种或几种。优选为地西洋,二联苯酚与地西洋的质量配比为10~100:1~5。

[0021] 本发明所述的药物组合物,其中所述巴比妥类药物选自苯巴比妥钠、异戊巴比妥钠、扑米酮中的一种或几种。优选为苯巴比妥钠,二联苯酚与苯巴比妥钠的质量配比为10~100:10~50。

[0022] 本发明还提供了一种用于治疗癫痫的药物联合应用。

[0023] 包括在治疗癫痫过程中联合使用本发明的二联苯酚衍生物以及任选的一种或两

种苯二氮卓类药物或巴比妥类药物。

[0024] 应当理解,本发明所述的药物组合使用包括以下两种方式:

[0025] 一是将二联苯酚和所述苯二氮卓类药物或巴比妥类药物分别制成单独的制剂,两种制剂的剂型可以不同,并且苯二氮卓类药物或巴比妥类药物可以采用其现有剂型。可以将两种药物先后使用,也可以同时使用。先后使用时,给予第二种组分时第一种组分应该还未丧失其在体内的有效作用。

[0026] 二是将二联苯酚和所述苯二氮卓类药物或巴比妥类药物制成单一的复方制剂,同时使用。

[0027] 配制药物组合物及使用时,需要产生作用的二联苯酚及所述苯二氮卓类药物或巴比妥类药物的剂量可以改变,且最终由医务人员决定,所考虑的因素包括患者年龄及疾病性质和严重程度。

[0028] 本发明所述的药物组合物,根据需要可以制成任何可药用的剂型。

[0029] 本发明的药物组合物可为任何适于服用的药剂形式:如:片剂(包括糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、缓释片剂)、胶囊剂(包括硬胶囊剂、软胶囊剂和缓释胶囊剂)、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、滴丸剂、散剂、膏剂(包括软膏剂和硬膏剂)、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂或锭剂。

[0030] 本发明的药物组合物优选处于单位剂量的药物制剂形式。

[0031] 在配制成药剂时,单位剂量的药剂可含有0.1-1000mg的本发明的药物活性物质,其余为药学上可接受的载体。药学上可接受的载体以重量计可占制剂总重量的0.01-99.99%。

[0032] 本发明的组合物在临床上使用时,可由有经验的医师根据病人的具体情况确定用法用量,如一日1-3次、一次1-10片等。

[0033] 优选的是,本发明的药物组合物为口服制剂或注射剂。

[0034] 其中,所述口服制剂选自胶囊剂、片剂、滴丸剂、颗粒剂、浓缩丸、口服液和合剂中的一种。

[0035] 其中,所述注射剂选自注射液、冻干粉针剂和水针剂中的一种。

[0036] 对于本发明的药物组合物而言,其口服给药的制剂可含有常用的赋形剂,诸如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂和湿润剂,必要时可对片剂进行包衣。

[0037] 适用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖和其它类似的填充剂。适宜的崩解剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和淀粉衍生物(例如羟基乙酸淀粉钠)。适宜的润滑剂例如,硬脂酸镁等。适宜的药学上可接受的湿润剂包括十二烷基硫酸钠等。

[0038] 本发明的药物组合物可通过混合、填充、压片等本领域常用的方法制备成固体口服组合物。反复进行混合可使活性物质均匀分布在整体上使用大量填充剂的组合物中。

[0039] 口服液体剂的形式例如可以是水性或油性悬浮液、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酞剂,或者还可以是一种在使用前可用水或其它适宜的载体复配的干燥产品。这种液体剂可含有常规的添加剂,诸如悬浮剂,例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪;乳化剂,例如卵磷脂、脱水山梨醇一油酸酯或阿拉伯胶;非水性载体(可包括食用油),例如杏仁油、分馏椰子油、诸如甘油酯的油性酯、丙

二醇或乙醇;防腐剂,例如对羟基苯甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸,并且如果需要,还可进一步含有常规的香味剂或着色剂。

[0040] 对于注射剂,制备的液体单位剂型含有本发明的活性物质和无菌载体。根据载体和浓度,可将活性物质悬浮或者溶解。溶液剂的制备通常是通过将活性物质溶解在一种载体中,并在将其装入一种适宜的小瓶或安瓿前过滤消毒,然后密封。辅料例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂也可溶解在所述载体中。为了提高液体单位剂型的稳定性,可在装入小瓶以后将这种组合物冰冻,并在真空下将水除去。

[0041] 在将本发明的药物组合物制备成药剂时,可选择性地向其中加入一种或多种适合的药学上可接受的载体,所述药学上可接受的载体选自:糖醇,例如甘露醇、山梨醇、木糖醇;氨基酸,例如盐酸半胱氨酸、蛋氨酸、甘氨酸;无机盐,例如一价碱金属的碳酸盐、磷酸盐或其水溶液,氯化钠、氯化钾,焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠,碳酸钙、碳酸氢钙;无机酸,例如盐酸、硫酸、磷酸;有机酸,例如醋酸、维生素C、巯基乙酸;有机酸盐,例如醋酸盐、藻酸盐、乳酸钠、EDTA二钠、EDTA钙钠,硬脂酸盐,例如硬脂酸钙、硬脂酸镁;寡糖、多糖、纤维素及其衍生物,例如麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、蔗糖、乳糖、环糊精(例如 β -环糊精)、淀粉;硅衍生物;明胶;聚乙烯吡咯烷酮;甘油;琼脂;表面活性剂(例如吐温80);聚乙二醇;磷脂类材料;高岭土;滑石粉等。本发明最优选的组合物是含有地西洋4mg,二联苯酚32mg的复方药物制剂或苯巴比妥钠40mg,二联苯酚32mg的复方药物制剂。

[0042] 根据本发明的研究二联苯酚不仅自身能直接激动GABA受体,还能够变构调节GABA_A受体调节的电流,帮助内源性的GABA对GABA_A受体产生增强的变构调节作用,也就是说,二联苯酚可以通过变构调节GABA_A受体增强其通道电流,使兴奋性神经元细胞膜超极化,抑制神经元放电。本发明以此为基础,研究出了其和其他类型的药物联合使用的方法并产生了出人意料的技术效果。

[0043] 以下通过实验数据进一步说明本发明的有益效果。

[0044] 实验例1 二联苯酚与GABA_A受体的相互作用研究

[0045] 我们应用了电压膜片钳技术并结合药理学方法。我们采用了一种公认的GABA_A受体的激动剂muscimol (1 μ M),将其与LMR-101 (10 μ M) 分别添加或是联合使用。如两者联合使用的总电流等于两者分别使用的总和,说明LMR-101使GABA_A的直接激动剂。如两者联合使用产生的总电流大于两者单独使用的总和,则说明化合物LMR-101变构增强GABA_A受体。

[0046] 结果显示,单独添加10 μ M LMR-101激动的GABA_A电流为 17.1 ± 1.2 pA (n=5),而单独添加1 μ M muscimol时激动的GABA_A电流为 164.8 ± 16.2 pA (n=5),这两种单独激动GABA_A的电流以及二者的总和明显小于两者联合使用时激动的GABA_A电流值 296.7 ± 41.2 pA (n=5, P<0.001以及P<0.05),说明LMR-101化合物变构调节GABA_A受体,通过增强GABA_A受体的电流,从而使兴奋性神经元细胞膜超极化,抑制神经元放电(见图2)。提示,二联苯酚可能与GABA_A受体的直接激动药物如:苯二氮卓类、巴比妥类药物产生协同作用。

[0047] 图2:LMR-101变构增强GABA_A受体。此图显示了联合使用或是单独使用muscimol (1 μ M) 和LMR-101 (10 μ M) 所激活的GABA_A电流。

[0048] 注:LMR-101为本公司对二联苯酚的内部自编号。

[0049] 实验例2 二联苯酚与地西洋在对抗大鼠PTZ诱导癫痫模型中的协同作用

[0050] 1. 等效剂量比确定

[0051] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分7组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚低(10mg/kg)、中(30mg/kg)、高(50mg/kg)剂量组以及地西洋低(1mg/kg)、中(3mg/kg)、高(5mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予PTZ(80mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0052]

分组	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别						发作 分值
			0	I	II	III	IV	V	
模型组(n=10)			0	0	0	0	0	10	50

[0053]

地西洋低剂量组(n=10)	地西洋注射液	1	0	0	0	0	10	0	40
地西洋中剂量组(n=10)	地西洋注射液	3	5	0	0	1	4	0	19
地西洋高剂量组(n=10)	地西洋注射液	5	9	0	0	0	1	0	4
二联苯酚低剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	10	0	0	0	0	10	0	40
二联苯酚中剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	30	5	0	0	0	5	0	20
二联苯酚高剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	50	9	0	0	1	0	0	3

[0054] 从结果可以看出,癫痫发作分值与药物具有剂量依赖性,且地西洋与二联苯酚的低、中、高剂量组分别相应比较,药效几乎一致,也就是说,地西洋与二联苯酚的等效剂量比约为1:10。

[0055] 2. 联合用药的药效协同作用

[0056] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分6组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚40mg/kg剂量组、地西洋4mg/kg剂量组以及联合给药1(地西洋2mg/kg+二联苯酚20mg/kg)、2(地西洋1mg/kg+二联苯酚30mg/kg)、3(地西洋3mg/kg+二联苯酚10mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予PTZ(80mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0057]

分组	给药种类	给药剂 量 (mg/kg)	发作级别					发 作 分 值	
			0	I	II	III	IV		V
模型组(n=10)			0	0	0	0	0	10	50
地西洋 4mg 剂量组(n=10)	地西洋注射液	4	6	0	0	3	1	0	13

[0058]

二联苯酚 40mg 剂量组 (n=10)	二联苯酚脂肪 乳	40	7	0	0	1	2	0	11
联合给药 1 组 (n=10)	地西洋注射液	2							
	二联苯酚注射 液	20	10	0	0	0	0	0	0
联合给药 2 组 (n=10)	地西洋注射液	1							
	二联苯酚注射 液	30	10	0	0	0	0	0	0
联合给药 3 组 (n=10)	地西洋注射液	3							
	二联苯酚注射 液	10	9	0	0	1	0	0	3

[0059] 按照上述药物等效剂量比试验获得的比值折算,联合给药1、2、3组的等效剂量均为地西洋4mg/kg或二联苯酚40mg/kg,而从上述结果可以看出,联合给药1、2、3组药效均优于地西洋4mg剂量组和二联苯酚40mg剂量组,从而证明了联合给药在对抗癫痫时具有协同作用。

[0060] 实验例3 二联苯酚与地西洋在对抗大鼠匹鲁卡品诱导癫痫模型中的协同作用

[0061] 1. 等效剂量比确定

[0062] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分7组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚低(8mg/kg)、中(24mg/kg)、高(40mg/kg)剂量组以及地西洋低(1mg/kg)、中(3mg/kg)、高(5mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予匹鲁卡品(360mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0063]

分组	给药种类	给药剂量	发作级别					发作
----	------	------	------	--	--	--	--	----

[0064]

分组	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别					分值	
			0	I	II	III	IV		V
模型组(n=10)			0	0	0	0	4	6	46
地西洋低剂量组(n=10)	地西洋注射液	1	0	0	0	2	8	0	38
地西洋中剂量组(n=10)	地西洋注射液	3	6	0	0	1	3	0	15
地西洋高剂量组(n=10)	地西洋注射液	5	10	0	0	0	0	0	0
二联苯酚低剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	8	0	0	0	1	9	0	39
二联苯酚中剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	24	6	0	0	0	4	0	16
二联苯酚高剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	40	10	0	0	0	0	0	0

[0065] 从结果可以看出,癫痫发作分值与药物具有剂量依赖性,且地西洋与二联苯酚的低、中、高剂量组分别相应比较,药效几乎一致,也就是说,地西洋与二联苯酚的等效剂量比约为1:8。

[0066] 2. 联合用药的药效协同作用

[0067] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分6组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚40mg/kg剂量组、地西洋4mg/kg剂量组以及联合给药1(地西洋2mg/kg+二联苯酚16mg/kg)、2(地西洋1mg/kg+二联苯酚24mg/kg)、3(地西洋3mg/kg+二联苯酚8mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予匹鲁卡品(360mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0068]

分组	给药种类	给药剂 量 (mg/kg)	发作级别					发 作 分
			0	I	II	III	IV	

[0069]

		值							
模型组(n=10)		0	0	0	0	4	6	46	
地西洋 4mg 剂量组(n=10)	地西洋注射液	4	7	0	0	2	1	0	10
二联苯酚 32mg 剂量组 (n=10)	二联苯酚脂肪 乳	32	7	0	0	1	2	0	11
联合给药 1 组 (n=10)	地西洋注射液	2							
	二联苯酚注射 液	16	10	0	0	0	0	0	0
联合给药 2 组 (n=10)	地西洋注射液	1							
	二联苯酚注射 液	24	10	0	0	0	0	0	0
联合给药 3 组 (n=10)	地西洋注射液	3							
	二联苯酚注射 液	8	10	0	0	0	0	0	0

[0070] 按照上述药物等效剂量比试验获得的比值折算,联合给药1、2、3组的等效剂量均为地西洋4mg/kg或二联苯酚32mg/kg,而从上述结果可以看出,联合给药1、2、3组药效均优于地西洋4mg剂量组和二联苯酚32mg剂量组,从而证明了联合给药在对抗癫痫时具有协同作用。

[0071] 实验例4 二联苯酚与苯巴比妥钠在对抗大鼠PTZ诱导癫痫模型中的协同作用

[0072] 1. 等效剂量比确定

[0073] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分7组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚低(10mg/kg)、中(30mg/kg)、高(50mg/kg)剂量组以及苯巴比妥钠低(15mg/kg)、中(45mg/kg)、高(75mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予PTZ(80mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0074]

分组	给药种类	给药剂 量 (mg/kg)	发作级别					发 作 分 值	
			0	I	II	III	IV		V
模型组(n=10)			0	0	0	0	0	10	50
苯巴比妥钠低剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	15	0	0	0	1	9	0	39
苯巴比妥钠中剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	45	3	0	0	7	0	0	21
苯巴比妥钠高剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	75	9	0	0	1	0	0	3
二联苯酚低剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	10	0	0	0	0	10	0	40
二联苯酚中剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	30	5	0	0	0	5	0	20
二联苯酚高剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	50	9	0	0	1	0	0	3

[0075] 从结果可以看出,癫痫发作分值与药物具有剂量依赖性,且苯巴比妥钠与二联苯酚的低、中、高剂量组分别相应比较,药效几乎一致,也就是说,苯巴比妥钠与二联苯酚的等效剂量比约为1.5:1。

[0076] 2. 联合用药的药效协同作用

[0077] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分6组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚40mg/kg剂量组、苯巴比妥钠60mg/kg剂量组以及联合给药1(苯巴比妥钠30mg/kg+二联苯酚20mg/kg)、2(苯巴比妥钠15mg/kg+二联苯酚30mg/kg)、3(苯巴比妥钠45mg/kg+二联苯酚10mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予PTZ(80mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0078]

分组	给药种类	给药剂 量 (mg/kg)	发作级别					发 作 分 值	
			0	I	II	III	IV		V
模型组(n=10)			0	0	0	0	0	10	50
苯巴比妥钠 60mg 剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	60	6	0	0	4	0	0	12
二联苯酚 40mg 剂量组 (n=10)	二联苯酚脂肪乳	40	7	0	0	1	2	0	11
联合给药 1 组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	30	10	0	0	0	0	0	0
	二联苯酚脂肪乳	20							
联合给药 2 组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	15	10	0	0	0	0	0	0
	二联苯酚脂肪乳	30							
联合给药 3 组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	45	9	0	0	1	0	0	3
	二联苯酚脂肪乳	10							

[0079] 按照上述药物等效剂量比试验获得的比值折算,联合给药1、2、3组的等效剂量均为苯巴比妥钠60mg/kg或二联苯酚40mg/kg,而从上述结果可以看出,联合给药1、2、3组药效均优于苯巴比妥钠60mg/kg剂量组和二联苯酚40mg/kg剂量组,从而证明了联合给药在对抗癫痫时具有协同作用。

[0080] 实验例5 二联苯酚与苯巴比妥钠在对抗大鼠匹鲁卡品诱导癫痫模型中的协同作用

[0081] 1. 等效剂量比确定

[0082] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分7组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚低(8mg/kg)、中(24mg/kg)、高(40mg/kg)剂量组以及苯巴比妥钠低(10mg/kg)、中(30mg/kg)、高(50mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予匹鲁卡品(360mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0083]

分组	给药种类	给药剂 量 (mg/kg)	发作级别					发 作 分 值	
			0	I	II	III	IV		V
模型组(n=10)			0	0	0	0	4	6	46
苯巴比妥钠低剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射 液	10	0	0	0	1	9	0	39
苯巴比妥钠中剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射 液	30	3	0	0	7	0	0	21
苯巴比妥钠高剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射 液	50	9	0	0	1	0	0	3
二联苯酚低剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	8	0	0	0	1	9	0	39
二联苯酚中剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	24	6	0	0	0	4	0	16
二联苯酚高剂量组(n=10)	二联苯酚脂肪乳	40	10	0	0	0	0	0	0

[0084] 从结果可以看出,癫痫发作分值与药物具有剂量依赖性,且苯巴比妥钠与二联苯酚的低、中、高剂量组分别相应比较,药效几乎一致,也就是说,苯巴比妥钠与二联苯酚的等效剂量比约为1:0.8。

[0085] 2. 联合用药的药效协同作用

[0086] 试验用SD雄性大鼠,体重230~270g。实验分6组,每组10只。分别为模型对照组,二联苯酚32mg/kg剂量组、苯巴比妥钠40mg/kg剂量组以及联合给药1(苯巴比妥钠20mg/kg+二联苯酚16mg/kg)、2(苯巴比妥钠10mg/kg+二联苯酚24mg/kg)、3(苯巴比妥钠30mg/kg+二联苯酚8mg/kg)剂量组。各组均按照相应药物剂量静脉注射给药,30min后腹腔给予匹鲁卡品(360mg/kg)造癫痫模型。造模后60min内观察动物行为学,发作级别评价参照Racine标准对癫痫模型动物进行评价:0级:无反应;I级:节律性嘴和面部抽动;II级:点头或甩尾;III级:单肢阵挛;IV级:多肢阵挛;V级:全面性强直阵挛。为了比较组间差异,对I、II、III、IV、V 5个级别分别赋予发作值1、2、3、4、5分,以分值高低量化发作程度。

[0087]

分组	给药种类	给药剂 量 (mg/kg)	发作级别					发 作 分 值	
			0	I	II	III	IV		V
模型组(n=10)			0	0	0	0	4	6	46
苯巴比妥钠 40mg 剂量组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	40	7	0	0	3	0	0	9
二联苯酚 32mg 剂量组 (n=10)	二联苯酚脂肪乳	32	7	0	0	1	2	0	11
联合给药 1 组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	20	10	0	0	0	0	0	0
	二联苯酚脂肪乳	16							
联合给药 2 组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	10	10	0	0	0	0	0	0
	二联苯酚脂肪乳	24							
联合给药 3 组 (n=10)	苯巴比妥钠注射液	30	10	0	0	0	0	0	0
	二联苯酚脂肪乳	8							

[0088] 按照上述药物等效剂量比试验获得的比值折算,联合给药1、2、3组的等效剂量均为苯巴比妥钠40mg/kg或二联苯酚32mg/kg,而从上述结果可以看出,联合给药1、2、3组药效均优于苯巴比妥钠40mg/kg剂量组和二联苯酚32mg/kg剂量组,从而证明了联合给药在对抗癫痫时具有协同作用。

附图说明

[0089] 图1 GABA受体结合位点示意图

[0090] 图2:LMR-101变构增强GABA_A受体。此图显示了联合使用或是单独使用muscimol (1 μM) 和LMR-101 (10 μM) 所激活的GABA_A电流。

[0091] 注:LMR-101为本公司对二联苯酚的内部自编号。

具体实施方式

[0092] 以下通过实施例进一步说明本发明。

[0093] 实施例1 地西洋4mg,二联苯酚32mg复方片剂(以1000片计)

[0094] 组方:

	二联苯酚	32g
	地西洋	4g
[0095]	乳糖	80g
	淀粉	26.5g
	预胶化淀粉	15g
	硬脂酸钙	2.5g

[0096] 包衣处方:

[0097]	欧巴代包衣粉	4g
[0098]	纯化水	45g

[0099] 制备方法:

[0100] (1) 称取处方量的地西洋、二联苯酚,粉碎过80目筛,采用等量递增法混合均匀。

[0101] (2) 称取处方量的乳糖、淀粉、预胶化淀粉、硬脂酸钙,粉碎过60目筛,混合均匀。

[0102] (3) 将(1)和(2)混合均匀,得中间体。

[0103] (4) 检验中间体含量,计算片重,压片,控制片剂硬度为7kg。

[0104] (5) 按处方比例称取纯化水,在搅拌条件下,缓缓加入处方量的欧巴代包衣粉,充分搅拌45分钟。

[0105] (6) 将片剂置于高效包衣机,调节进风和出风温度,待片剂温度为40-45℃时开始包衣,至片剂增重至2.0%左右为止。

[0106] 实施例2 地西洋4mg,二联苯酚32mg复方胶囊剂(以1000粒计)

[0107] 组方:

	二联苯酚	32g
	地西洋	4g
	微晶纤维素	50 g
[0108]	交联聚维酮	15g
	聚维酮 K30	12g
	十二烷基硫酸钠	0.8g
	硬脂酸镁	1.2g

[0109] 制备方法:

[0110] (1)、原、辅料分别过80目筛,备用。

[0111] (2)、取聚维酮K30、十二烷基硫酸钠,加温水溶解至50ml,作为粘合剂;

[0112] (3)、称取二联苯酚、地西洋、微晶纤维素、交联聚维酮,以等量递增法混合均匀,加粘合剂制成软材,18目筛制粒,在80℃下干燥。

[0113] (4)、颗粒烘干后,20目筛整粒,再加入硬脂酸镁,混合均匀。

[0114] (5)、计算中间体含量,计算装量。

[0115] (6)、用3号胶囊填充。

[0116] 实施例3 地西洋4mg,二联苯酚32mg复方注射剂(1000ml计)

[0117] 组方:

	二联苯酚	32g
	地西洋	4g
[0118]	丙二醇	400 ml
	乙醇	100 ml
	苯甲醇	15 ml
[0119]	注射用水	加至 1000 ml

[0120] 制备方法:

[0121] 在配制容器中混合丙二醇、乙醇和苯甲醇溶液,使二联苯酚和地西洋在上述混合溶液中溶解,缓慢加入注射用水至约800ml,调pH至6.5~7.0。加入足量的注射用水,摇匀、过滤。溶液中通氮气,并在氮气流下灌封,于121℃高压湿热灭菌15min。

[0122] 实施例4 苯巴比妥钠40mg,二联苯酚32mg复方片剂(以1000片计)

[0123] 组方:

	二联苯酚	32g
	苯巴比妥钠	40g
	乳糖	60g
[0124]	淀粉	15.5g
	预胶化淀粉	15g
	硬脂酸钙	2.5g

[0125] 包衣处方:

[0126]	欧巴代包衣粉	4g
[0127]	纯化水	45g

[0128] 制备方法:

[0129] (1) 称取处方量的地西洋、二联苯酚,粉碎过80目筛,采用等量递增法混合均匀。

[0130] (2) 称取处方量的乳糖、淀粉、预胶化淀粉、硬脂酸钙,粉碎过60目筛,混合均匀。

[0131] (3) 将(1)和(2)混合均匀,得中间体。

[0132] (4) 检验中间体含量,计算片重,压片,控制片剂硬度为7kg。

[0133] (5) 按处方比例称取纯化水,在搅拌条件下,缓缓加入处方量的欧巴代包衣粉,充分搅拌45分钟。

[0134] (6) 将片剂置于高效包衣机,调节进风和出风温度,待片剂温度为40-45℃时开始包衣,至片剂增重至2.0%左右为止。

[0135] 实施例5 苯巴比妥钠40mg,二联苯酚32mg复方胶囊剂(以1000粒计)

[0136] 组方:

	二联苯酚	32g
	苯巴比妥钠	40g
	微晶纤维素	40 g
[0137]	交联聚维酮	15g
	聚维酮 K30	12g
	十二烷基硫酸钠	0.8g
	硬脂酸镁	1.2g

[0138] 制备方法:

[0139] (1)、原、辅料分别过80目筛,备用。

[0140] (2)、取聚维酮K30、十二烷基硫酸钠,加温水溶解至50ml,作为粘合剂;

[0141] (3)、称取二联苯酚、地西洋、微晶纤维素、交联聚维酮,以等量递增法混合均匀,加粘合剂制成软材,18目筛制粒,在80℃下干燥。

[0142] (4)、颗粒烘干后,20目筛整粒,再加入硬脂酸镁,混合均匀。

[0143] (5)、计算中间体含量,计算装量。

[0144] (6)、用3号胶囊填充。

[0145] 实施例6

[0146] 苯巴比妥钠40mg,二联苯酚32mg复方注射剂(1000ml计)

[0147] 组方:

	二联苯酚	32g
	苯巴比妥钠	40g
[0148]	丙二醇	400 ml
	乙醇	100 ml
	苯甲醇	15 ml
	注射用水	加至 1000 ml

[0149] 制备方法:

[0150] 在配制容器中混合丙二醇、乙醇和苯甲醇溶液,使二联苯酚和苯巴比妥钠在上述混合溶液中溶解,缓慢加入注射用水至约800ml,调pH至6.5~7.0。加入足量的注射用水,摇匀、过滤。溶液中通氮气,并在氮气流下灌封,于121℃高压湿热灭菌15min。

[0151] 在上述各实施实验中,我们均采用了静脉注射的给药方式,原因在于,静脉注射给药相对于其他给药方式排除了吸收途径和生物利用度的干扰,能够最客观地评价本发明所述药物联用的药效协同作用。但本发明的实施方式不仅限于静脉注射联合给药,以任何形式实施的联合给药或以任何剂型制成的复方制剂均应属于本发明的保护范围之内。

