

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 31 / 485

/(A61K31 / 485,31 : 19)

(A61K31 / 485,31 : 165)



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95194879.2

[43]公开日 1997年8月27日

[11] 公开号 CN 1158085A

[22]申请日 95.8.29

[30]优先权

[32]94.9.2 [33]US[31]08 / 300,736

[32]95.2.1 [33]US[31]08 / 382,063

[86]国际申请 PCT / US95 / 10994 95.8.29

[87]国际公布 WO96 / 07412 英 96.3.14

[85]进入国家阶段日期 97.3.3

[71]申请人 弗吉尼亚州立大学

地址 美国弗吉尼亚

[72]发明人 D·J·迈耶 D·D·普赖斯 J·毛

J·W·莱尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标  
事务所

代理人 杜京英

权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图页数 9 页

[54]发明名称 含非麻醉止痛药和止痛增效剂的解痛组合物

[57]摘要

在给予一种止痛增效剂之前、同时或之后给予 NSAID 或醋氨酚使诸如 NSAID 或醋氨酚的非麻醉性止痛药的止痛效力显著提高, 这种增效剂是无毒性 NMDA 受体阻断剂和 / 或阻断 NMDA 受体活化后的至少一种主要细胞内效应的无毒物质。

# 权 利 要 求 书

---

1. 一种解痛方法, 该方法包括给予表现疼痛的哺乳动物(a)止痛诱发量的非麻醉止痛药和(b)止痛增效量的至少一种选自N-甲基-D-天冬氨酸受体无毒拮抗剂和阻断N-甲基-D-天冬氨酸受体活化的主要细胞内效应的无毒物质的止痛增效剂, 在给予(b)之前、同时或之后给予(a)。

2. 权利要求1的方法, 其中(a)所述非麻醉止痛药是NSAID或醋氨酚。

3. 权利要求2的方法, 其中所述NSAID选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药上可接受的盐。

4. 权利要求2的方法, 其中(b)为选自右美沙芬、右啡烷和其药上可接受盐中的至少一种。

5. 权利要求2的方法, 其中(a)为选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药上可接受盐的至少一种NSAID, (b)是选自右美沙芬、右啡烷和其药上可接受盐的至少一种。

6. 权利要求2的方法, 其中(a)和(b)作为缓释剂型共同给药。

7. 权利要求2的方法, 其中(a)是选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药上可接受盐的至少一种NSAID, (a)和(b)作为一种缓释剂型共同给药。

8. 权利要求2的方法, 其中(b)为选自右美沙芬、右啡烷和其药上可接受盐的至少一种, (a)和(b)作为缓释剂型共同给药。

9. 权利要求 2 的方法，其中(a)为选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药理学上可接受盐的至少一种 NSAID，(b)为选自右美沙芬、右啡烷和其药理学上可接受盐的至少一种，(a)和(b)作为缓释剂型共同给药。

10. 权利要求 2 的方法，其中(b)为选自右美沙芬、右啡烷和其药理学上可接受盐的至少一种，且(b)的给药剂量为至少约 15mg/剂。

11. 权利要求 10 的方法，其中(b)的给药剂量为至少约 20mg/剂。

12. 权利要求 2 的方法，其中(a)是选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药理学上可接受盐的至少一种 NSAID，(b)是选自右美沙芬、右啡烷和其药理学上可接受盐的至少一种，且(b)的给药剂量为至少约 15mg/剂。

13. 权利要求 2 的方法，其中(a)为选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药理学上可接受盐的至少一种 NSAID，(b)为选自右美沙芬、右啡烷和其药理学上可接受盐的至少一种，且(b)的给药剂量为至少约 20mg/剂。

14. 权利要求 2 的方法，其中所述哺乳动物不患有感冒、流感、咳嗽、口腔疼痛和/或痛经症状。

15. 权利要求 2 的方法，其中疼痛与炎症活动位点相关。

16. 权利要求 2 的方法，其中疼痛是关节炎疼痛、腰骶痛、肌骨骼痛或咽喉痛。

17. 权利要求 2 的方法，其中疼痛是由关节炎病症引起的。

18. 一种治疗组合物，其含有(a)止痛诱发量的非麻醉止痛药和(b)止痛增效量的至少一种选自 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体无毒拮抗剂和阻断 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体活化的主要细胞内效应的无毒物质的

止痛增效剂。

19. 权利要求 18 的治疗组合物，其中所述非麻醉止痛药(a)是 NSAID 或醋氨酚。

20. 权利要求 19 的治疗组合物，其中(a)是选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药学上可接受盐的至少一种 NSAID。

21. 权利要求 19 的治疗组合物，其中(b)是选自右美沙芬、右啡烷和其药学上可接受盐的至少一种。

22. 权利要求 19 的治疗组合物，其中(a)是选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药学上可接受盐的至少一种 NSAID，(b)是选自右美沙芬、右啡烷和其药学上可接受盐的至少一种。

23. 权利要求 19 的治疗组合物，其中(a)和(b)存在于相同或不同的缓释载体中。

24. 权利要求 19 的治疗组合物，其中含有至少约 15mg(b)，(b)是选自右美沙芬、右啡烷和其药学上可接受盐的至少一种。

25. 权利要求 24 的治疗组合物，其含有至少约 20mg(b)。

26. 权利要求 19 的治疗组合物，其含有至少约 15mg(b)，且(a)是选自阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸和其药学上可接受盐的至少一种 NSAID，(b)是选自右美沙芬、右啡烷和其药学上可接受盐的至少一种。

27. 权利要求 26 的治疗组合物，其含有至少约 20mg(b)。

28. 权利要求 19 的治疗组合物，其含有治疗有效量的至少一种其他药物活性物质(c)。

29. 权利要求 28 的治疗组合物, 其中所述一种其他药物活性物质(c)选自麻醉性止痛药和局部麻醉药。

30. 权利要求 19 的治疗组合物, 其中所述非麻醉止痛药(a)是醋氨酚, 并含有治疗有效量的至少一种选自非甾类抗炎药、麻醉性止痛药和局部麻醉药的其他药理活性物质(c)。

# 说 明 书

---

## 含非麻醉止痛药和止痛增效剂的解痛组合物

本发明涉及一种解痛方法和组合物。更具体地讲，本发明涉及一种通过给予需要解痛的哺乳动物非麻醉止痛药（例如所谓的煤焦油止痛药如醋氨酚或非甾类抗炎药(NSAID)如阿斯匹林或布洛芬)和作为止痛增效剂的 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体的无毒拮抗剂（例如吗啡烷(morphinan)如右美沙芬或右啡烷)或阻断 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体活化的主要细胞内效应的无毒物质（例如神经节苷脂如神经节苷脂 GM<sub>1</sub> 或神经节苷脂 GT<sub>1b</sub>）来缓解疼痛（例如关节炎疼痛、腰骶痛、肌骨骼痛、与咽喉痛有关的疼痛等）的方法。

诸如非甾类抗炎药的非麻醉止痛药是一大类药，包括阿斯匹林、布洛芬、氟比洛芬等，人们熟知它们的止痛和抗炎特性。但所有非甾类抗炎药都有引起胃肠副作用的倾向，这可以较轻微（消化不良和烧心）也可以很严重（胃或十二指肠溃疡）。醋氨酚是普通的家用止痛药，但已知这种药物急性过量可造成致命的肝损害。当长期服用时，这些副作用的危险和其严重性可大大增加。对于需要长期止痛的关节炎疼痛尤其如此。假如诸如 NSAID 或醋氨酚的止痛活性显著提高，这些药物的剂量水平可下降，从而提高其安全性而不损失其止痛作用。

右美沙芬是可待因类似物左吗南的 d - 异构体。与 l - 异构体不同，认为右美沙芬没有止痛或成瘾性(Goodman 和 Gilman, “治疗学的药理基础”，第 8 版, McGraw-Hill 公司(1990), 518 页)。右美沙芬的镇咳活性导致其在许多用于缓解感冒、流感和/或咳嗽症状的非处方口服治疗组合物（片剂、糖浆）中的应用。这些治疗剂中许多（如是不是大部分的话)还含有诸如 NSAID 的非麻醉止痛药。例如美国专利 5, 164, 398 中公开了含有 (S) - 布洛芬 (S) - 赖氨酸盐作为止痛成分和右美沙芬氢溴酸盐作为镇咳成分的治疗组合物的各种口服剂型，和该组合物在治疗患感冒、流感和/或咳嗽症状的患者之疼痛和/或炎症中的应用。

美国专利 4, 446, 140 描述了一种通过单独或与常规止痛药如醋氨酚、吲哚美辛、布洛芬或萘普生或常规麻醉剂如苯坐卡因或布他卡因一起服用右美沙芬来治疗口腔疼痛的方法，即治疗口腔、牙、牙龈和嘴唇、舌和口的其他粘膜表面由于诸如牙疼、托牙刺激、溃疡痛、与牙龈炎有关的刺激、正牙操作和矫正器、口腔手术等原因引起的疼痛或不适。

欧洲专利申请 0081823 描述了通过单独或与一种或多种其他药物（如止痛药如醋氨酚、吲哚美辛、布洛芬或萘普生）一起服用右美沙芬暂时缓解痛经之疼痛和不适的方法。

迄今为止，还没有认识到在给予止痛增效量的右美沙芬之前、同时或之后给予 NSAID 或醋氨酚可以明显提高 NSAID 或醋氨酚的止痛作用。例如美国专利 5, 164, 398 和 4, 446, 140 及欧洲专利申请 0081823 公开的右美沙芬的剂量水平都不能提高本文所述任何止痛药的止痛作用。但这些出版物中公开的一些右美沙芬剂量水平将如本文所公开的那样造成 NSAID 或醋氨酚的活性提高，这种结果完全是偶然的和无意的。

本发明提供了一种解痛方法，该方法包括给予表现疼痛的哺乳动物 (a) 止痛诱发量的非麻醉止痛药如 NSAID 或醋氨酚和 (b) 止痛增效量的至少一种选自 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体无毒拮抗剂和阻断 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体活化的主要细胞内效应的无毒物质的止痛增效剂，在给予 (b) 之前，同时或之后给予 (a)。

因此本发明的方法和治疗组合物可应用于治疗所有类型的疼痛，而不只是现有技术中的与感冒、流感、咳嗽、口腔疼痛和/或痛经有关的疼痛。例如，对于需要缓解疼痛但不显示上述任何病症的哺乳动物，当在给予止痛增效剂之前、同时或之后给予非麻醉止痛药时，与非麻醉止痛药相当的剂量可达到更高的止痛水平或对相当的止痛水平使用较低剂量的非麻醉止痛药。而且，本发明的解痛方法和治疗组合物在其实际应用中，对现有技术中没提及的许多疼痛病状提供高效的止痛作用。例如，对伴有炎症活动位点的疼痛病状如关节炎疼痛、腰骶痛、肌骨骼痛、与咽喉痛有关的疼痛等，在定给非麻醉止痛药剂量下，本发明比单用这种止痛药提供显著提高的疼痛缓解。

“N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体”（NMDA 受体）这一术语应理解为包括与 NMDA 受体有关的所有结合位点亚类，如甘氨酸结合位点，苯基 cyclidine (PCP) 结合位点等以及 NMDA 通道。因此本发明设计使用阻断 NMDA 受体结合位点的无毒物质如右啡烷，或阻断 NMDA 通道的无毒物质如镁源，例如硫酸镁。

本文所用术语“无毒”应以相对意义来理解，意指已被美国食品和药品管理局（FDA）批准用于人体、或按照已有条例标准和实践易于被 FDA 批准用于人体的任何物质。“无毒”这一术语在本文中还用于区别可用于实施本发明的 NMDA 受体拮抗剂或阻断剂和其毒性显然排除了其治疗应用的 NMDA 受体拮抗剂如 MK801（化合物 5 - 甲基 - 10, 11 - 二氢 - SH - 二苯并[a,d]环庚烯 - 5, 10 - 亚胺），CPP（化合物 3 - [2 - 羟基哌嗪 - 4 - 基]丙基 - 1 - 磷酸）和 PCP（化合物 1 - （1 - 苯基环己基）哌啶）。

术语“解痛”应理解为包括“防痛”和“抑痛”，因为本发明不仅可用于缓解已存在的疼痛，还能防止或抑制可能由眼前的致痛行为引起的疼痛。

#### 附图的简要说明

附图中：

图 1 是比较经皮注射每种试验物质前后在诱发关节炎的实验室动物中观察到的机械痛觉过敏差别分数（关节炎疼痛的一种指标）的棒图；

图 2 是比较注射每种试验物质前后在动物中观察的自发疼痛相关行为等级（受累爪抬起时间，关节炎疼痛的另一指标）的棒图；

图 3 是比较注射每种试验物质前后在动物中观察到的关节僵直分数平均值（关节炎疼痛的又一指标）的棒图；

图 4 是比较口服每种试验物质前后动物机械痛觉过敏差别分数的棒图；

图 5 是比较口服每种试验物质前后动物的自发疼痛相关行为等级的棒图；

图 6 是比较口服每种试验物质前后动物的关节僵直分数平均值的棒图；



图 7 是比较口服每种其他试验物质前后在诱发关节炎的实验室动物中观察到的机械痛觉过敏差别分数的棒图；

图 8 是比较口服每种其他试验物质前后动物的自发疼痛相关行为等级的棒图；

图 9 是比较口服每种其他试验物质前后动物的关节僵直分数平均值的棒图。

本发明中可使用任何非麻醉止痛药。如前文所提到的，NSAID 构成可用于本发明的有用的非麻醉止痛药的一类。对于 NSAID 的广泛列举见 Goodman 和 Gilman 的“治疗学的药理基础”，第 8 版，McGraw-Hill 公司(1990)，638 - 670 页，“Remington 药物科学”，第 17 版，默克出版公司（1985），1116 - 1122 页和美国专利 4, 777, 174。可用于本发明的具体 NSAID 包括阿斯匹林、双氯芬酸、diflusal、依托度酸、芬布芬、苯氧苯丙酸、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、噁丙秦、保泰松、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、佐美酸，它们的混合物和药理学上可接受的盐。煤焦油止痛药，尤其醋氨酚，构成可用于本发明的非麻醉止痛药的另一类。

在能阻断 NMDA 受体的无毒物质中，可用作 NSAID 或醋氨酚的止痛增效剂的有右美沙芬((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)和其代谢物右啡烷((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)、其混合物和其药理学上可接受的盐。能阻断 NMDA 受体的其他有用的无毒物质包括美金刚、吡咯并喹啉醌和顺式-4-(磷酰基甲基)-2-吡啶羧酸。在 NMDA 受体拮抗剂中，呈氢溴酸盐形式的右美沙芬优选用于本发明，因为已证明其高度安全并且易得。尽管右啡烷和其药理学上可接受的盐也能产生极好的结果，但迄今还未知其有商业制造。

除 MMDA 受体阻断剂外或取而代之的是，至少一种阻断 NMDA 受体活化的主要细胞内效应的无毒物质也可用作本发明的止痛增效剂。NMDA 受体是兴奋性氨基酸受体的一个亚型，它的激活包括神经细胞功能活性的许多变化，尤其是通过增加细胞内  $Ca^{++}$  浓度在成瘾性物质存在下其兴奋或抑制的能力。NMDA 受体活化的主要效应包括发生在神经细

胞中的下列顺序或系列事件:

a) 蛋白激酶如蛋白激酶 C 的转移和活化→底物蛋白如胞液酶、通道酶、受体酶等的磷酸化→功能活性的改变;

b) 通过提高细胞内  $\text{Ca}^{++}$  或  $\text{Ca}^{++}$  活化的蛋白激酶启动早期基因(c-fos, c-jun, zif-268 等)的表达→负责生产细胞酶(如蛋白激酶)、受体蛋白(如 NMDA 受体)、离子通道蛋白(如  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{++}$  通道)、神经肽(如强啡肽)等的功能基因的表达→功能活性的改变;

c)  $\text{Ca}^{++}$ /调钙蛋白(或其他  $\text{Ca}^{++}$  结合蛋白)诱导酶和其他细胞成分活化→ $\text{Ca}^{++}$ /调钙蛋白-蛋白激酶系统如  $\text{Ca}^{++}$ /调钙蛋白激酶 II 活化→酶(如  $\text{Ca}^{++}$ /调钙蛋白激酶 II)或其他功能蛋白的自磷酸化→功能活性的改变;

d)  $\text{Ca}^{++}$ /调钙蛋白诱导组成性一氧化氮合成酶活化并诱导生成可诱导性一氧化氮合成酶→生成一氧化氮→i)通过活化鸟苷环化酶生成环鸟苷一磷酸,造成蛋白激酶的活化和早期基因的表达; ii)直接修饰蛋白如酶、受体和/或通道蛋白; iii)通过清除自由基修饰脂质膜和/或核酸; iv)以高一氧化氮水平诱导神经毒性; v) 相邻神经元或神经胶质细胞中的逆行作用如促进谷氨酸释放/NMDA 受体活化和/或抑制突触后 NMDA 受体→功能活性的改变;

e) 与环腺苷一磷酸/蛋白激酶 A 系统、磷脂酶 C - 肌醇三磷酸 -  $\text{Ca}^{++}$ /二乙酰甘油-蛋白激酶系统、磷脂酶 A2 - 花生四烯酸/前列腺素/白细胞介素系统相作用→由 NMDA 受体/ $\text{Ca}^{++}$ / $\text{Ca}^{++}$ -调钙蛋白/蛋白激酶系统以外的第二信使系统诱导功能活性的改变; 和

f) 与包括非 NMDA 受体和 metabotropic 受体的其他兴奋性氨基酸受体亚型以及这些兴奋性氨基酸受体亚型活化后的细胞内活动相作用→由非 NMDA 和 metabotropic 受体活化诱导功能活性的改变。

阻断 NMDA 受体的物质将有效地阻止所有上述主要细胞内系列活动的发生。但甚至在 NMDA 受体被活化时仍可能按照本发明通过给予非麻醉止痛药和阻断上述主要细胞内系列活动中至少一种的物质来治疗疼痛。因此干扰蛋白激酶 C 的转移和活化或干扰调钙蛋白诱导的组成性一氧化氮合成酶的活化以及可诱导性一氧化氮合成酶的诱导生产的物质也

在本发明的实施中 useful。

阻断 NMDA 受体活化的主要细胞内效应并因而可用于实施本发明的无毒物质,包括蛋白激酶 C 抑制剂,例如神经节苷脂如神经节苷脂 GM<sub>1</sub> (单涎神经节苷脂)和神经节苷脂 GT<sub>1b</sub> (三涎神经节苷脂); 两亲长链碱如鞘氨醇、N, N, N - 三甲基鞘氨醇、二氢鞘氨醇和吐根素; 喹啉基噁唑 - 2 - 酮如 4 - 甲基 - 5 - (3 - 喹啉基) - 2 - (3H) - 噁唑酮和苯基 - 5 - (2 - 喹啉基) - 2 - 3 (3H) - 噁唑酮; 1, 4 - 双 - (氨基羟基烷氨基) - 蒎醌如 1, 4 - 双 - (3 - 丙氨基 - 2 - 羟基丙氨基) - 9, 10 - 蒎二酮和 1, 4 - 双 - (3 - 苄氨基 - 2 - 羟基丙氨基) - 9, 10 - 蒎二酮; 和其混合物和任何一种的药用盐。

能阻断 NMDA 受体活化之主要细胞内效应并可用于实施本发明的其他无毒物质包括, 调钙蛋白抑制剂如吩噻嗪, 特别是氯丙嗪、氯丙嗪亚砷、丙氯位嗪二马来酸盐、奋乃静、三氟拉嗪、氟奋乃静、氟奋乃静庚酸酯、氟奋乃静癸酸酯、硫利达嗪、苯磺酸甲砒唑嗪、哌西他嗪、醋奋乃静二马来酸盐、丙酰奋乃静二马来酸盐、布他哌嗪二马来酸盐和吩噻嗪亚砷; 萘磺酰胺如 N - (6 - 氨基己基) - 5 - 氯 - 1 - 萘磺酰胺、N - (6 - 氨基己基) - 5 - 氯 - 2 - 萘磺酰胺和 N - (6 - 氨基己基) - 5 - 溴 - 2 - 萘磺酰胺; 4 - 取代 - 4H, 6H - 吡咯并 [1, 2 - a] [4, 1] 苯并噁唑庚因 (benzoxazepine) 如 1, 3 - 二氢 - 1 - {1 - [(4 - 甲基 - 4H, 6H - 吡咯并 [1,2-a] [4,1] 苯并噁唑庚因 - 4 - 基) 甲基] - 4 - 哌啶基} - 2H - 苯并咪唑 - 2 - 酮; 二苯甲基衍生物如 N - [2] (二苯甲硫基乙基) - 2 - (三氟甲基) - 苯乙胺、N - [2 - (双(4 - 氟苯基)甲硫基)乙基] - 2 - (三氟甲基) 苯乙胺和 N - [2 - (双(4 - 氟苯基)甲硫基)乙基] - 3 - (三氟甲基) 苯乙胺; 三环抗抑郁药如丙咪嗪、2 - 氯丙咪嗪和阿米替林; 五氟利多; 氟哌啶醇; 匹莫齐特; 氯氮平; Calmidazolin; 和其混合物及上述任一种的药用盐。

这两类止痛增效剂中优选 NMDA 受体拮抗剂, NMDA 受体拮抗剂中由于前述原因优选右美沙芬。

为了显示其止痛增效活性, 无毒 NMDA 受体拮抗剂和/或阻断 NMDA 受体活化的主要细胞内效应的物质必须以止痛增效量存在。对于

选定的该类物质，其量可由本领域技术人员参照此处所给数据利用常规剂量确定步骤来试验确定。对于NMDA受体拮抗剂右美沙芬，对成人的一般推荐剂量为至少约15mg，优选约20mg。剂量单位当然可以含有低于这些量的右美沙芬，只要一次服用足够多个剂量单位以提供上述右美沙芬最小剂量。例如，一次服用含325mg阿斯匹林或醋氨酚（或其他非麻醉止痛药）和15mg右美沙芬的片剂一或两片（每24小时可达4次），以获得本发明的增效止痛作用。

非麻醉止痛药的剂量水平当然是足以产生有效程度止痛作用的剂量。例如对于成人，典型剂量水平可以是约50-650mg阿斯匹林，约125-500mg diflunisal，约25-100mg 佐美酸，约50-400mg 布洛芬，约125-500mg 萘普生，约25-50mg 氟比洛芬，约60-200mg 苯氧苯丙酸，约10-20mg 吡罗昔良，约125-250mg 甲芬那酸，约100-400mg 芬布芬，约25-50mg 酮布芬和约50-650mg 醋氨酚。当然如果需要可以使用比这更高或更低的非麻醉止痛药剂量水平。

虽然非麻醉止痛药和止痛增效剂不必一起给药，但它们必须同时在病人中存在有效水平。虽然方便时将止痛药和止痛增效剂分开给药也在本发明范围之内，但优选它们以单一治疗组合物共同给药。所有给药途径都可考虑，例如可以口服，直肠给药，或通过静脉、肌内、皮下、鞘内、硬膜外或脑室内注射给药。

含有非麻醉止痛药和止痛增效剂的治疗组合物一般可以按已知的实践方法用一种或多种药物上可接受的成分配制。例如该组合物可以配制成液体、粉剂、酞剂、注射液等。口服使用的制剂可以是片剂或硬胶囊，其中药理活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或者是软明胶胶囊，其中活性成分与油状基质（例如液体石蜡或橄榄油）混合。

水性悬浮液可以包含药物可接受的赋形剂如悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂如天然磷脂（例如卵磷脂），或氧化烯烃与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸），或氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物（例如十七亚乙氧基鲸蜡醇，或氧化乙烯与脂肪酸-己糖醇部分酯的缩合产物（例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯）或氧化

乙烯与脂肪酸-脱水己糖醇部分酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)。含水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(例如,对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯),一种或多种着色剂,一种或多种香味剂和一种或多种增甜剂(如蔗糖、糖精或环己烷氨基磺酸钠或钙)。

本发明的解痛治疗组合物最好呈缓释剂量形式,其中许多类型是已知的,例如美国专利4,788,055;4,816,264;4,828,836;4,834,965;4,834,985;4,996,047;5,071,646和5,133,974中所述,这些专利的内容引入这里作为参考。除非麻醉止痛药(a)和止痛增效剂(b)外,本发明的治疗组合物可以含有至少一种其他药理活性物质(c),例如,麻醉性止痛药如可待因或局部麻醉药如利多卡因、待布卡因或丁哌卡因(当该组合物为可注射制剂时)。

以下是本发明治疗组合物的典型单位剂量形式。

单位剂量形式	非麻醉性 止痛药	mg	止痛增效剂	mg	每次给药的单 位剂量数
片剂	阿斯匹林	325	右美沙 芬·HBr	15	2
片剂	阿斯匹林	650	右美沙 芬·HBr	30	1
片剂	diflusal	250	右美沙 芬·HBr	15	2
片剂	diflusal	500	右美沙 芬·HBr	30	1(维持剂量)或 2(起始剂量)
片剂	保泰松	100	右美沙 芬·HBr	30	1
胶囊	保泰松	100	右美沙 芬·HBr	30	1
胶囊	吲哚美辛	25	右美沙 芬·HBr	15	2
胶囊	吲哚美辛	50	右美沙 芬·HBr	30	1
栓剂	吲哚美辛	50	右美沙 芬·HBr	30	1

口服悬液	吲哚美辛	25/5ml	右美沙芬·HBr	15	2
片剂	舒林酸	150	右美沙芬·HBr	30	1
片剂	舒林酸	200	右美沙芬·HBr	30	1
胶囊	甲芬那酸	250	右美沙芬·HBr	30	1(维持剂量)或 2(起始剂量)
胶囊	甲氯灭酸钠	50	右美沙芬·HBr	30	1
片剂	托美丁钠	200	右美沙芬·HBr	30	1
片剂	布洛芬	200	右美沙芬·HBr	15	2
片剂	布洛芬	800	右美沙芬·HBr	30	1
片剂	布洛芬	800	右美沙芬·HBr	40	1
片剂	萘普生	250	右美沙芬·HBr	15	2
片剂	萘普生	250	右美沙芬·HBr	30	1
口服悬液	萘普生	125/5ml	右美沙芬·HBr	15	2
片剂	萘普生钠	275	右美沙芬·HBr	30	1
胶囊	苯氧苯丙酸钙	200	右美沙芬·HBr	15	2
胶囊	酮布芬	25	右美沙芬·HBr	15	2
胶囊	酮布芬	75	右美沙芬·HBr	30	1

片剂	氟比洛芬	100	右美沙芬·HBr	15	2
片剂	氟比洛芬	10	右美沙芬·HBr	30	1
胶囊	吡罗昔康	20	右美沙芬·HBr	30	1
胶囊	吡罗昔康	25	右美沙芬·HBr	30	1
片剂	双氯芬酸钠	25	右美沙芬·HBr	15	2
片剂	双氯芬酸钠	75	右美沙芬·HBr	30	1

下列实施例通过缓解 Sprague-Dowley 大鼠中诱发的关节炎疼痛举例说明本发明的方法和组合物。

#### A、试验方法

通过囊内注射一种完全佐剂在大鼠中诱发关节炎疼痛（单关节炎）（Butler 等，疼痛，48(1992),第 73 - 81 页）。该完全佐剂由 60mg 灭活的分枝杆菌 *M. butyricum* 与石蜡油(6ml)、0.9NaCl (4ml)和吐温 80(1ml)混合制得。在混合气体  $N_2O/O_2$  中给大鼠施以异氟烷使其快速麻醉。用 26 号针向踝（跗胫）关节注射 1 滴完全佐剂（约 0.05ml）。在注射后约 7 天产生单关节炎痛，在约 2 周时达峰值（Butler 等，同上）。

按文献（Butler 等，同上；Perrot 等，疼痛，52(1993)，第 41 - 47 页）所述方法，在注射完全佐剂后 12 天进行了下列关节炎痛的行为试验，以建立每种试验的基线分值。

##### （1）机械痛觉过敏

使用 Randall-Selitto 试验检查机械痛觉过敏（Butler 等，同上；Perrot 等，同上）。通过 Randall-Selitto 装置向受累和未受累的踝关节区施以分级机械力（克）。当施加的力达到其痛阈时，大鼠收缩其后爪或发声。记录这种力用以表示机械痛觉过敏的程度。

##### （2）自发疼痛相关行为（抬爪）

让每只鼠在敞口有机玻璃圆桶（直径 19cm，高 30cm）中无限制地自由活动，并在观察前让其适应圆桶 5 分钟。在 10 分钟观察期间记录

大鼠抬起其关节炎爪的总时间（以秒计）。

### （3）关节僵直分数

检查经注射关节的完全曲伸范围的受限程度。轻轻弯曲或伸展注射关节达到试验关节抵抗进一步运动的程度，对于有关节炎的大鼠，如果受累关节曲和伸的总范围都受限制，则最大的关节僵直分数为 2 分。

#### 实施例 1

在确定了这三种试验各自的基线分数后，每只大鼠接受一次腹膜内注射或口服给予下列试验物质之一：（1）单一的布洛芬（IBU），（2）单一的右美沙芬氢溴酸盐（DEX），（3）布洛芬加右美沙芬氢溴酸盐（IBU + DEX），或（4）单用盐水（对照）。每次给药后 1 小时（腹膜内）或 2 小时（口服），重复以上描述的行为试验以检查每种试验物质对关节炎疼痛的影响。

#### B、试验结果

图 1 - 6 代表上述试验的结果。图 1 - 3 和 4 - 6 分别代表腹膜内注射和口服给药(n=5-6/组)的结果。

#### 图 1：机械痛觉过敏 - 腹膜内给药

反映施于踝关节区并使鼠发声和收爪之力（克）的分数差（非受累后爪减去受累后爪）用于表示机械痛觉过敏的程度。各组间在给予试验物质之前的分数差没有区别。当给予试验物质 1 小时后，接受 25mg/kg 布洛芬或 25mg/kg 右美沙芬·HBr 单次腹内注射的大鼠与盐水对照相比，分数差确实降低了。布洛芬和右美沙芬·HBr（每种 25mg/kg）联合腹内注射造成的分数差下降显著高于给予单一布洛芬或右美沙芬·HBr 后所获得的，表明布洛芬和右美沙芬·HBr 联合显著提高治疗效果。\*= $P < 0.05$ , Waller-Duncan K 比率 t 检验（“SAS 方法指南”，第 6 版，34d 编，SAS 研究所公司，Cary, NC(1990), 705 及以后各页。Mao 等, 脑研究, 576, (1997), 254-262 页), 与盐水对照相比。(\*)= $P < 0.05$ , Waller-Duncan K 比率 t 检验, 与单一布洛芬或单一右美沙芬·HBr 组及盐水对照相比。

#### 图 2：自发疼痛相关行为 - 腹内给药

在 10 分钟观察期间记录受累以及非受累后爪抬离地面的时间（以秒计），以表明自发关节炎痛的存在。在给药前，试验鼠在观察期内不抬



起非受累的后爪，但常常抬起受累的后爪。在给药后 1 小时观察时，腹内联合注射布洛芬和右美沙芬·HBr（每种 25/kg）显著降低抬起受累后爪的时间，而分别给予两种物质（每种 25mg/kg）则不然。 $*=P<0.05$ ，Waller-Duncan k 比率 t 检验，与单一布洛芬或单一右美沙芬 HBr 及盐水对照相比。

### 图 3：关节僵直 - 腹内注射

对受累关节全范围曲或伸的限制记作 1 分。在关节炎大鼠中，如果对受累关节全范围曲和伸都存在限制，则最大关节僵直分为 2 分。这些分数的平均值示于图 3 中。在给药前受累后爪在曲和伸的过程中都表现关节僵直。在给药后 1 小时检查，发现腹内联合注射布洛芬和右美沙芬 HBr（各 25mg/kg）（而非分别给予两种物质（各 25mg/kg））显著降低关节僵直分数，表明显著减轻了受累关节的关节僵直。 $*=P<0.05$ ，Mann-Whitney U 检验，（“SAS 方法指南”，同上；Mao 等；同上），与单一布洛芬或单一右美沙芬组和盐水对照相比。

### 图 4：机械痛觉过敏 - 口服

给药前所有组之间，分数差没有区别。在给药后 2 小时检查，发现一次性联合口服布洛芬和右美沙芬 HBr（各 50mg/kg）（而不是分开给予两种物质（各 50mg/kg））造成分数差显著下降，表明联合使用布洛芬和右美沙芬 HBr 比其他试验物质取得了显著提高的止痛效果。 $*=P<0.05$ ，Waller-Duncan K 比率 t 检验，与盐水对照相比。

### 图 5：自发疼痛相关行为 - 口服

给药前试验大鼠在观察期间不抬起非受累后爪，但常抬起受累的后爪。当给药后 2 小时观察时，发现一次性联合口服布洛芬和右美沙芬 HBr（各 50mg/kg）（而不是分开给予两种物质（各 50mg/kg））显著降低了抬起受累后爪的时间。 $*=P<0.05$ ，Waller-Duncan K 比率 t 检验，与盐水对照相比。

### 图 6：关节僵直 - 口服

这些分数的平均值示于图 6 中。给予试验物质前受累后爪在弯曲和伸展过程中都显示关节僵直。在给药后 2 小时测试，发现一次性联合口服布洛芬和右美沙芬 HBr（各 50mg/kg）（而不是分开给予两种物质（各

50mg/kg) 显著降低关节僵直分数, 表明受累关节中关节僵直显著减轻。 $^* = P < 0.05$ , Maun-Whitney U 检验, 与单一布洛芬组或单一右美沙芬 HBr 组及盐水对照相比。

## 实施例 2

确定以上三个试验 A. (1)-(3)各自的基线分数后, 注射佐剂后 14 天, 给每只大鼠口服下列试验物质: (1)各种水平的醋氨酚 (ACE), (2) 50mg/kg 的右美沙芬 HBr(DM), (3) ACE 和 DM 的各种组合, (4) 盐水 (对照)。每次给药后 1.5 小时, 重复上述行为试验以检查每种试验物质对关节炎痛的效果。

## B、试验结果

图 7 - 9 代表前述试验的结果。

### 图 7: 机械痛觉过敏

给予每种试验物质前后收爪阈值的百分变化用于表达机械痛觉过敏的程度。给予试验物质后 1.5 小时测试时, 发现与盐水对照相比单次口服 50-400mg/kg 醋氨酚或 50mg/kg 右美沙芬 HBr 鼠的收爪阈值没有降低。联合口服醋氨酚(400mg/kg)和右美沙芬 HBr(50mg/kg)造成收爪阈值显著提高, 表明合用醋氨酚和右美沙芬 HBr 显著提高治疗效果。 $^* = P < 0.05$ , Waller-Duncan K 比率 t 检验 (“SAS 方法指南”, 第 6 版, 34d 编, SAS 研究所公司, Cary NC (1990), 第 705 及随后各页。Mao 等, 脑研究, 576, (1997), 第 254 - 262 页), 与盐水对照相比。

### 图 8: 自发疼痛相关行为

在 10 分钟观察期间记录受累以及非受累后爪抬离地面的时间(以秒计), 以表明自发关节炎痛的存在。在给药前, 试验鼠在观察期内不抬起非受累的后爪, 但常常抬起受累的后爪。在给药后 1.5 小时观察时, 联合口服醋氨酚(400mg/kg)和右美沙芬·HBr (50/kg) (而不是分开给予两种物质) 显著降低抬起受累后爪的时间,  $^* = P < 0.05$ , Waller-Dunan k 比率 t 检验, 与单一醋氨酚或单一右美沙芬 HBr 及盐水对照相比。

### 图 9: 关节僵直

对受累关节全范围曲或伸的限制记作 1 分。在关节炎大鼠中, 如果对受累关节全范围曲和伸都存在限制, 则最大关节僵直分为 2 分。这些

分数的平均值示于图 9 中。在给药前受累后爪在曲和伸的过程中都表现关节僵直。在给药后 1.5 小时检查，发现联合口服醋氨酚(400mg/kg)和右美沙芬 HBr ( 50mg/kg ) (而非分别给予两种物质)显著降低关节僵直分数，表明显著减轻了受累关节的关节僵直。\*= $P < 0.05$ ，Mann-Whitney U 检验，(“SAS 方法指南”，同上；Mao 等；同上)，与单一醋氨酚或单一右美沙芬 HBr 组和盐水对照相比。

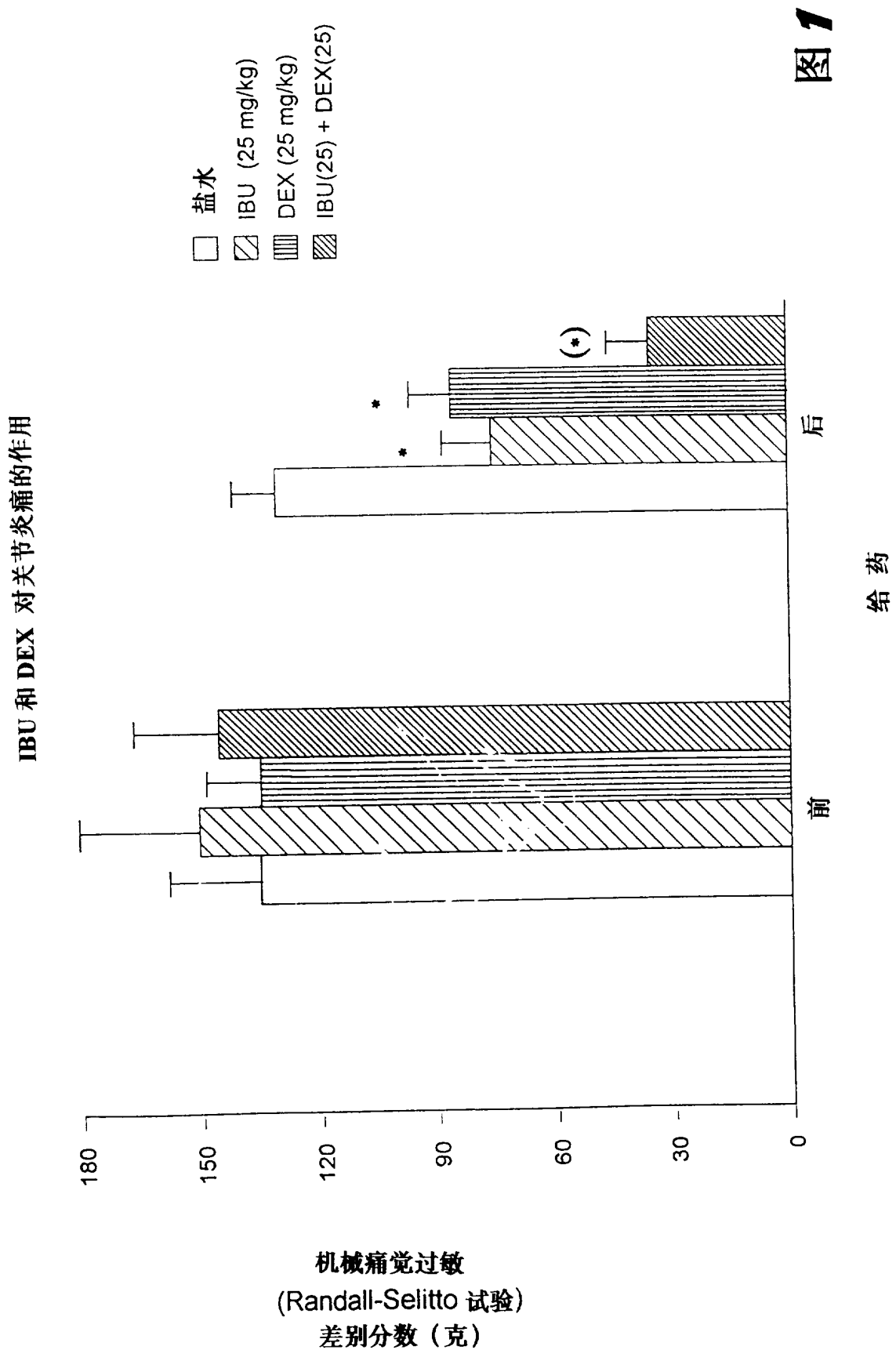


图 1

IBU 和 DEX 对关节炎痛的作用

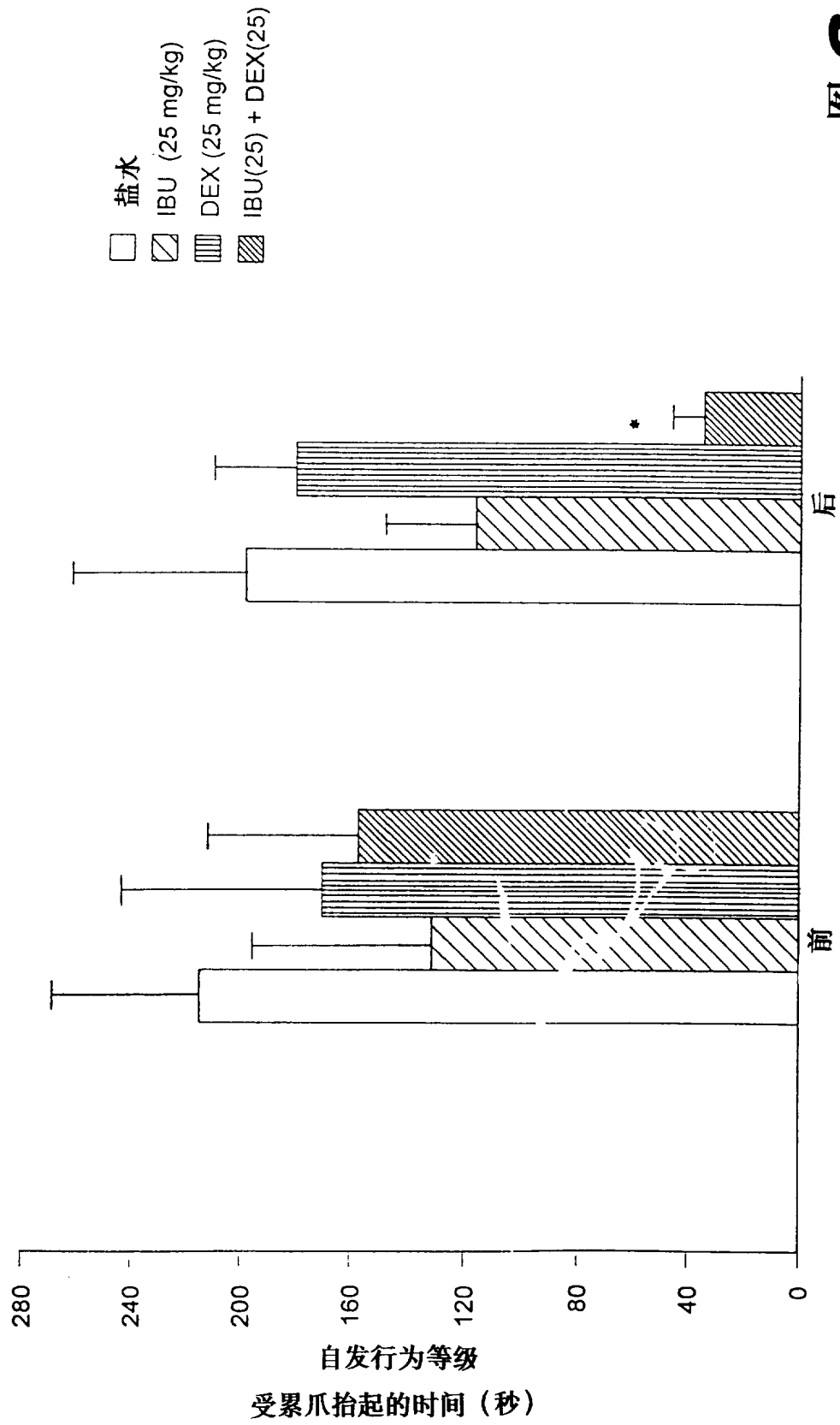


图 2

IBU 和 DEX 对关节炎痛的作用

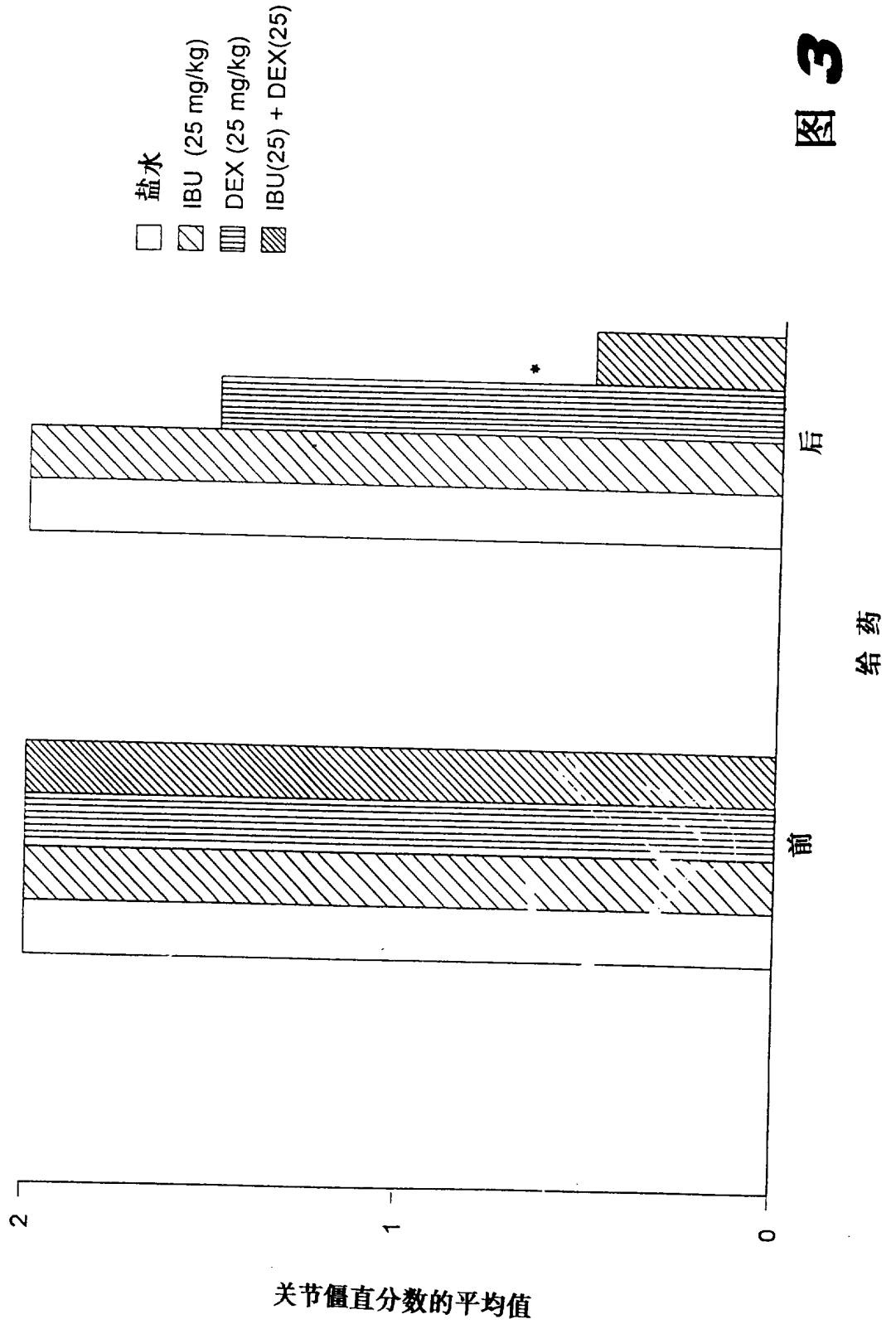


图 3

口服 IBU 和 DEX 对关节炎痛的作用

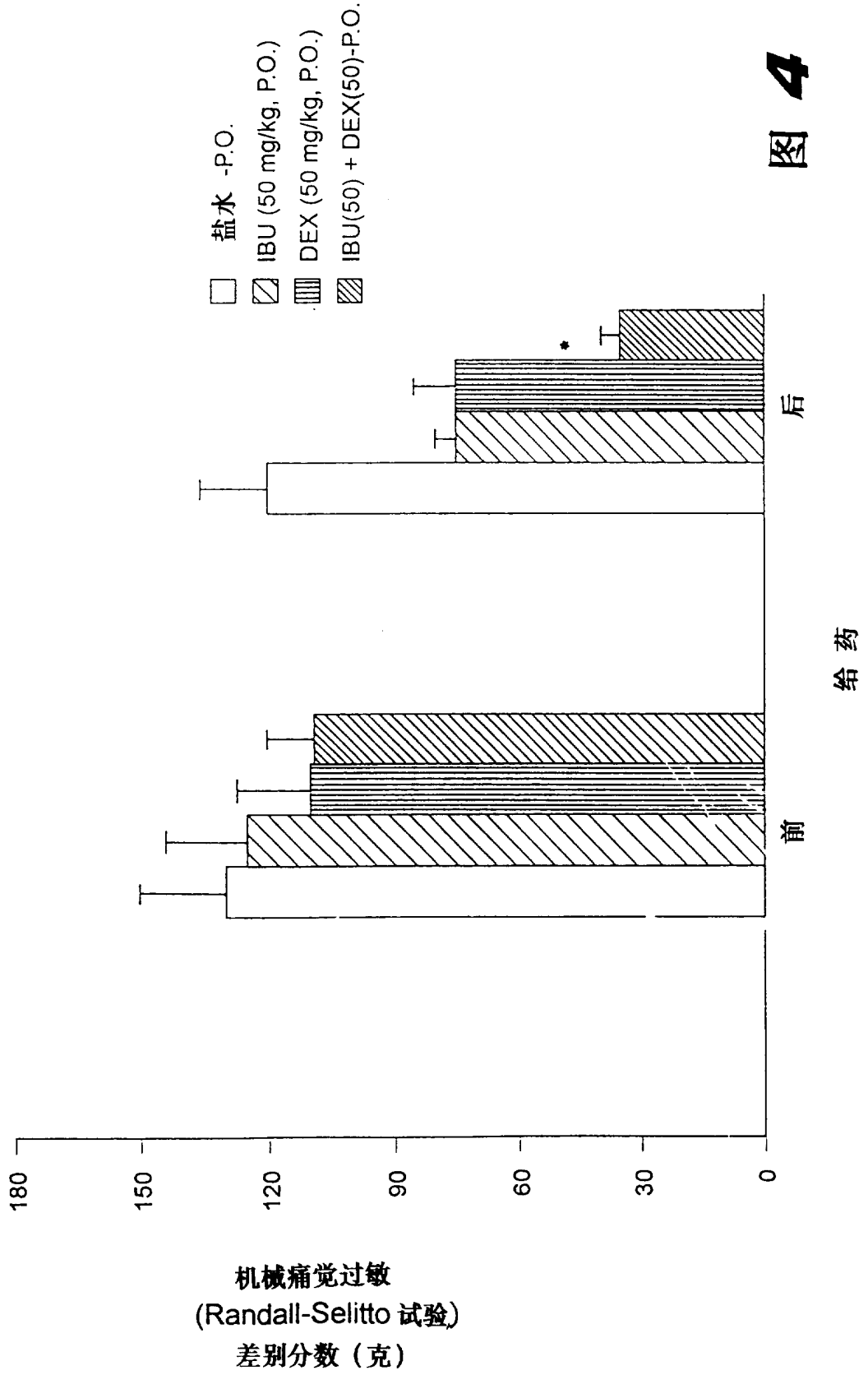


图 4

口服 IBU 和 DEX 对关节炎痛的作用

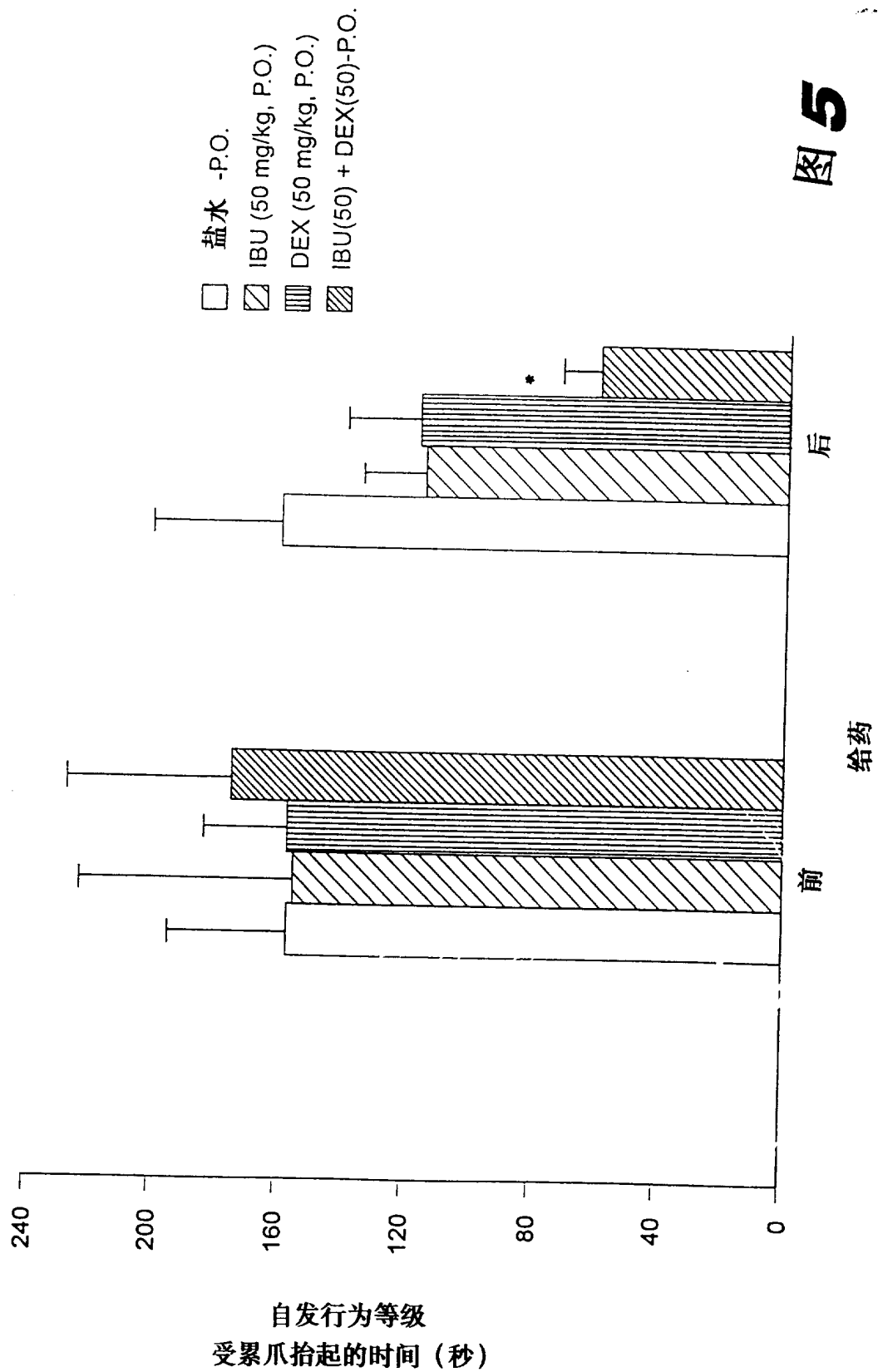


图 5



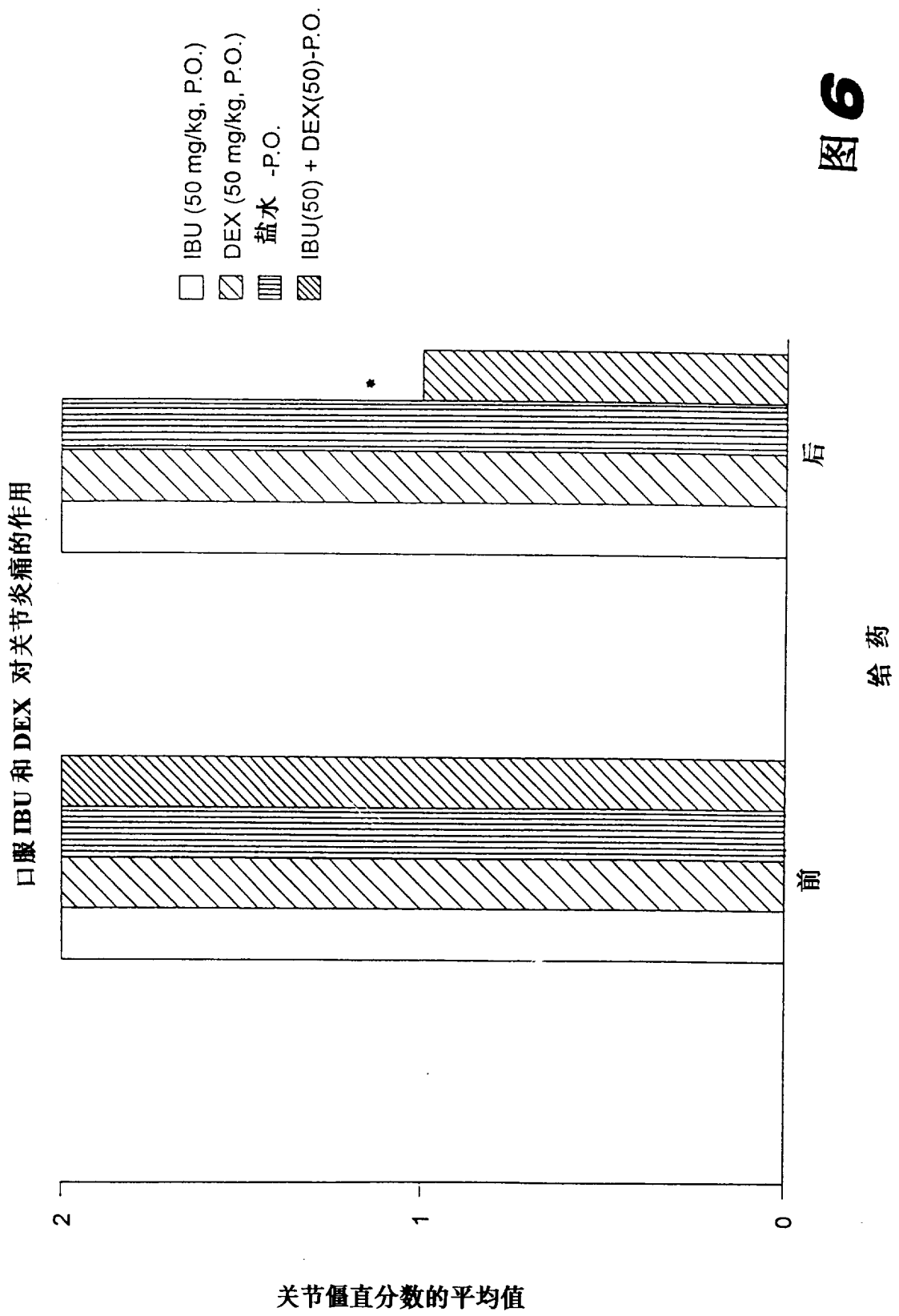


图6

醋氨酚和 DM 对关节炎痛的作用

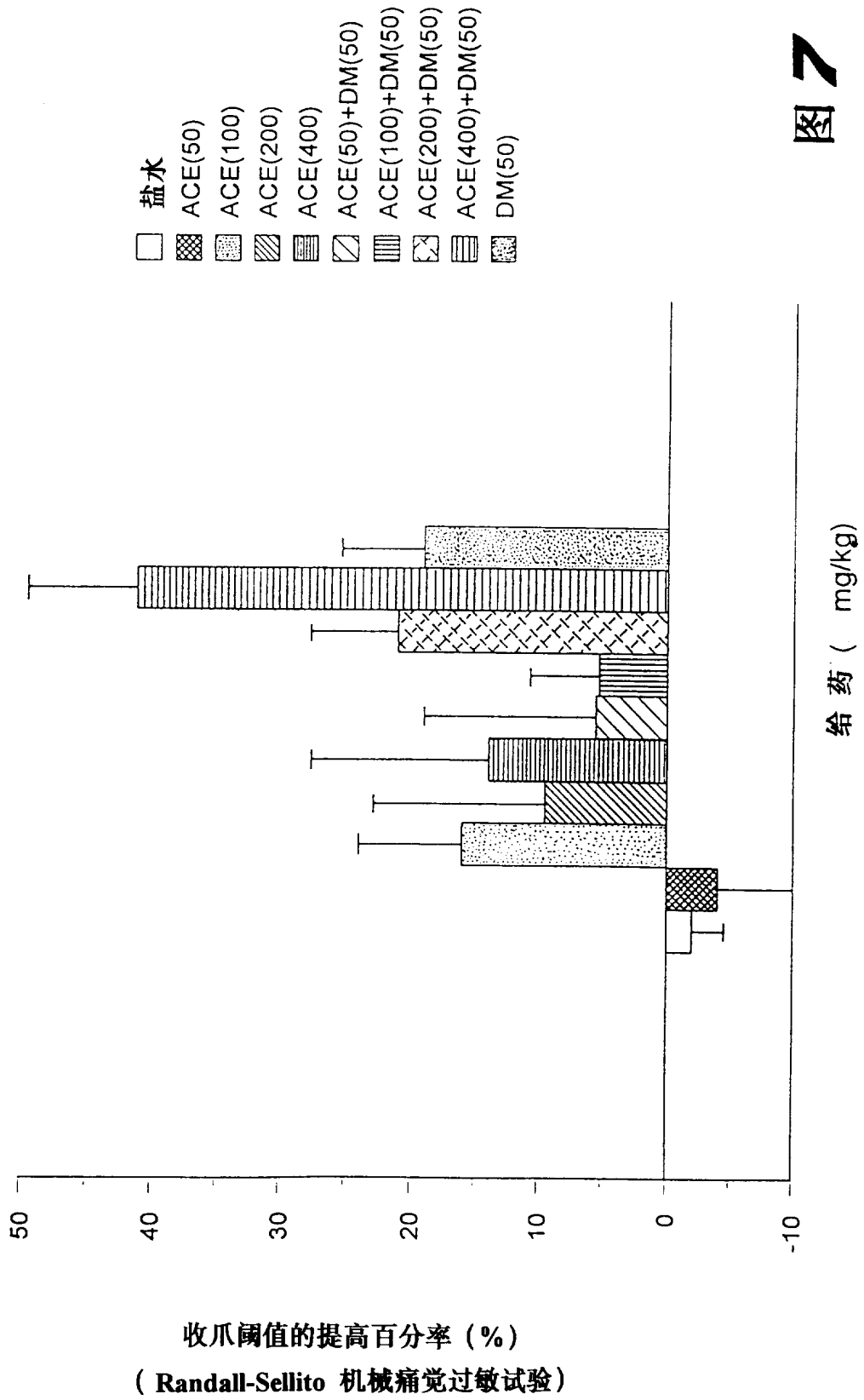
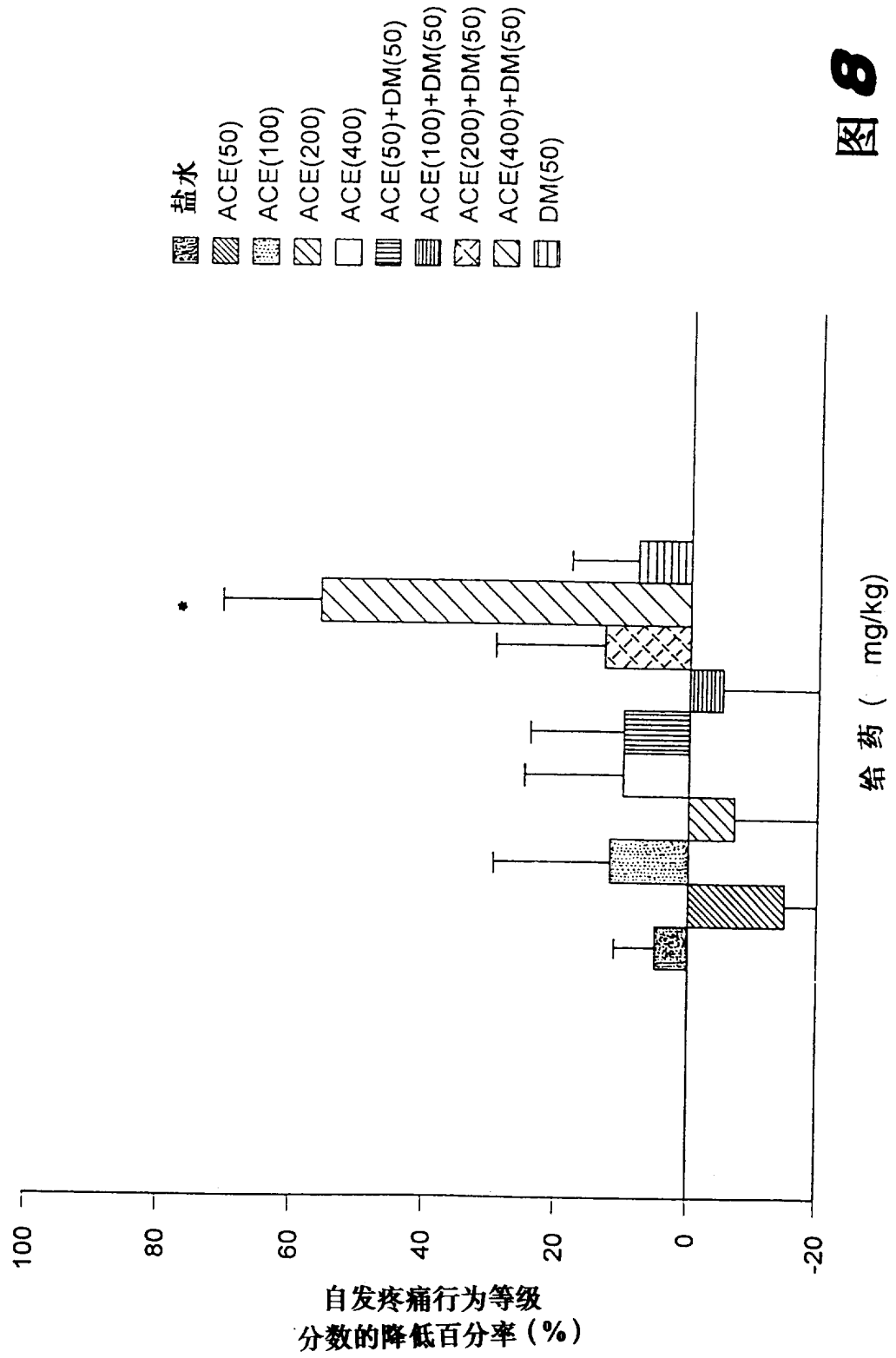


图 7

醋氨酚和 DM 对关节炎痛的作用



醋氨酚和DM对关节炎痛的作用

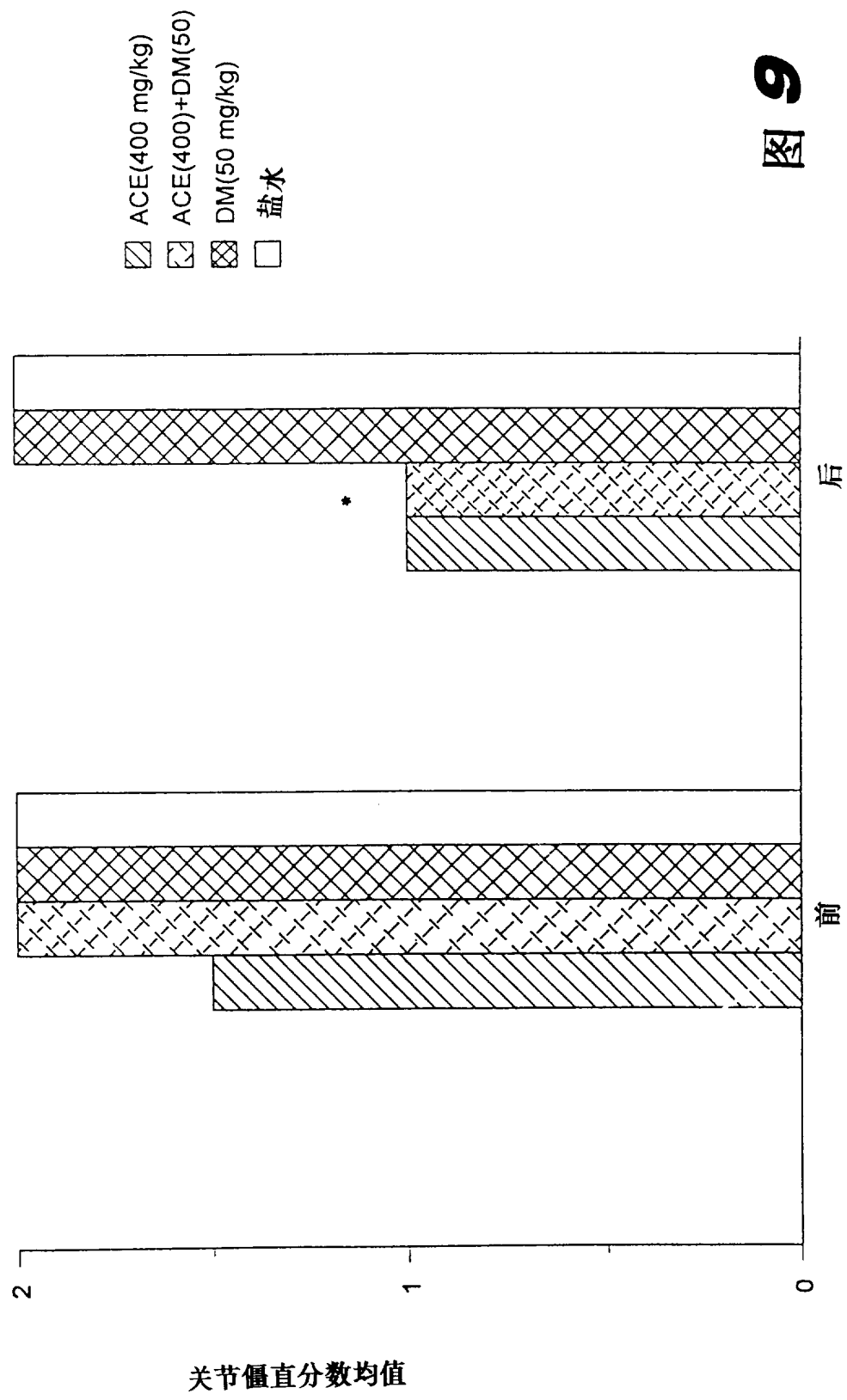


图 9

关节僵直分数均值