



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102000334 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 22

(21) 申请号 201010508418. 5

审查员 马旭

(22) 申请日 2010. 10. 15

(73) 专利权人 北京大学

地址 100083 北京市海淀区学院路 38 号

(72) 发明人 李学军 胡敏 铁璐 潘燕 高敏  
王瑞

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 关畅

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006. 01)

A61K 31/12 (2006. 01)

A61K 31/55 (2006. 01)

A61K 31/138 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于治疗抑郁症的复方制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种用于治疗抑郁症的复方制剂。该复方制剂,是以传统的抗抑郁药和姜黄素为活性成分的复方制剂;所述传统的抗抑郁药为非选择性再摄取抑制剂或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。所述非选择性再摄取抑制剂为去甲丙咪嗪,所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂为氟西汀。所述传统的抗抑郁药和姜黄素的质量比具体可为 2 : 1 或 4 : 1。本发明提供的用于治疗抑郁症的复方制剂,将低剂量的姜黄素和低剂量的去甲丙咪嗪或氟西汀合用,抵消了血糖升高的不良反应,并显示出更强的抗抑郁活性,该复方制剂具有良好的应用前景。

1. 以传统的抗抑郁药和姜黄素为活性成分的用于治疗抑郁症的复方制剂；

所述传统的抗抑郁药为非选择性再摄取抑制剂或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂；其中，所述非选择性再摄取抑制剂为去甲丙咪嗪，所述去甲丙咪嗪和姜黄素的质量比为 2 : 1 或 4 : 1；所述选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂为氟西汀，所述氟西汀和姜黄素的质量比为 4 : 1。

## 用于治疗抑郁症的复方制剂

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,涉及用于治疗抑郁症的复方制剂。

### 背景技术

[0002] 抑郁症和焦虑这种中枢神经系统疾病已经成为当前威胁全球人类健康的重大疾病。尽管已有多种治疗药物,主要包括非选择性再摄取抑制剂的抗抑郁药,如去甲丙咪嗪、米帕明、阿米替林,单胺氧化酶抑制剂(MAOI)如苯乙肼,以及第三代的抗抑郁药选择性5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀、舍曲林等,但是上述这些药物均有不同的缺点限制了它们的使用。非选择性再摄取抑制剂的抗抑郁药物起效慢且副作用较多,包括易引起血糖升高等的副作用令其使用受到限制;而5-羟色胺再摄取抑制剂除了存在以上问题外,还价格昂贵,不适于长期服用。因此寻找一种安全、有效且价格低廉的药物或治疗方法显得尤为必要。

[0003] 姜黄素(curcumin, diferyloylmethane)是从姜科植物的根茎姜黄中提取的一种植物多酚。传统中医记载姜黄素,味辛、苦,性温,无毒,能活血、行气、通经、止痛。主治心腹痞满胀痛,跌打损伤,痈肿,黄疸等,有明显的降血脂作用,在印度和一些南亚国家将其用作天然抗炎药物。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是提供用于治疗抑郁症的复方制剂。

[0005] 本发明提供的用于治疗抑郁症的复方制剂,是以传统的抗抑郁药和姜黄素为活性成分的复方制剂;所述传统的抗抑郁药为非选择性再摄取抑制剂或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(选择性5-HT再摄取抑制剂)。

[0006] 该复方制剂亦为用于延长小鼠游泳不动时间的药物。

[0007] 上述两复方制剂中,所述非选择性再摄取抑制剂为去甲丙咪嗪,所述选择性5-羟色胺再摄取抑制剂为氟西汀。所述传统的抗抑郁药和姜黄素的质量比具体可为2-4:1、2:1或4:1,推荐所述传统的抗抑郁药和姜黄素的质量比为2:1或4:1。

[0008] 上述复方制剂中,推荐去甲丙咪嗪和姜黄素的剂量比和氟西汀与姜黄素的剂量比均为2:1、4:1。此处,去甲丙咪嗪和氟西汀的推荐剂量可为常用量的一半以下。

[0009] 制备上述复方制剂的方法,包括如下步骤:将所述传统的抗抑郁药和所述姜黄素混匀,得到所述复方制剂。

[0010] 需要的时候,在上述复方制剂中还可以加入一种或多种药学上可接受的辅料,所述辅料包括药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、吸收促进剂、表面活性剂、润滑剂和稳定剂等。

[0011] 本发明提供的复方制剂可以制成片剂或粒剂等多种形式。上述各种剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

[0012] 本发明提供的复方制剂,将低剂量的姜黄素和低剂量的非选择性再摄取抑制剂抗

抑郁药如去甲丙咪嗪以及选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂如氟西汀合用,可能抵消血糖升高等的不良反应,两种药物的阈下剂量(即无效剂量)联合应用产生明显的抗抑郁作用,显示出更强的抗抑郁活性,并降低了去甲丙咪嗪的升高血糖等的不良反应,延长了姜黄素的作用时间。该药物具有良好的应用前景。

#### 附图说明

[0013] 图 1 为姜黄素与氟西汀抗抑郁作用的比较。

[0014] 图 2 为姜黄素与氟西汀协同产生抗抑郁作用。

#### 具体实施方式

[0015] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,但本发明并不限于以下实施例。下述实施例中所述方法如无特别说明,均为常规方法。下述实施例中所用去甲丙咪嗪、氟西汀和姜黄素均购自 Sigma-Aldrich 公司。

[0016] 实施例 1、去甲丙咪嗪和姜黄素协同产生明显的抑郁症作用并降低前者升高血糖的不良反应

[0017] 雄性 ICR 小鼠,二级,20 ~ 25g,购自北京大学医学部实验动物中心。饲养条件:10 只/笼,室温 22±1℃,湿度 50±10%℃,自然光照,自由摄食饮水。所有动物于饲养环境中适应 5 天后开始实验,实验前禁食 12 ~ 16 小时,食水自由。将 90 只上述雄性小鼠均分为 9 组,每组 10 只;具体分组方法为:对照组一组,给予等体积的生理盐水;去甲丙咪嗪和姜黄素组按照给药量分别设置高、中、低剂量各一组,共六组;姜黄素和去甲丙咪嗪联合用药组(也即合用组)共设两组,其中一组给药质量比为 1 : 2 的姜黄素和去甲丙咪嗪,另一组给药质量比为 1 : 4 的姜黄素和去甲丙咪嗪;上述各组具体给药量如表 1 所示。姜黄素和去甲丙咪嗪联合用药组(也即合用组)均为先灌胃给药姜黄素,30 分钟后再灌胃给药去甲丙咪嗪。上述各组中所用去甲丙咪嗪和姜黄素均为将药物溶于生理盐水后给药。

[0018] 采用强迫游泳实验研究药物的抗抑郁作用:强迫游泳实验也叫做“行为绝望”实验,是一个可信的抑郁动物模型,被广泛应用于筛选抗抑郁类药物以及研究抗抑郁药物的作用机理(Borsini, F, 1995. Role of serotonergic system in the forced swimming test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19, 377-395)。大量的研究表明,该模型对于绝大多数的抗抑郁药物是敏感的,包括选择性 5-HT 再摄取抑制剂、非选择性再摄取抑制剂以及单胺氧化酶抑制剂(Detke, M. J., Richels, M., Lucki, I, 1995. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 121, 66-72)。

[0019] 正式测试前 24 小时,将小鼠置于水深 10cm 的玻璃圆缸(高 25cm,直径 10cm)内,水温 24±1℃,作强迫游泳训练 15 分钟,然后将各组给药后再次将小鼠置于水深 10cm 的玻璃圆缸内强制游泳 6min,观察并记录最后 4 分钟内小鼠的不动时间。当小鼠停止挣扎,浮在水中保持不动,或仅做一些必要的轻微动作保持头部浮在水面上的时间视为游泳不动时间;其中,姜黄素组均为在灌胃给药姜黄素后 60min 再将小鼠置于玻璃圆缸内强制游泳 6min,去甲丙咪嗪组均为在灌胃给药去甲丙咪嗪后 30min 再将小鼠置于玻璃圆缸内强制游泳 6min,合用组均为先灌胃给药姜黄素,30 分钟后再灌胃给药去甲丙咪嗪,再过 30min 后将

小鼠置于玻璃圆缸内强制游泳 6min。

[0020] 实验结果显示,分别给予小鼠去甲丙咪嗪 ( $5-20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重) 和姜黄素 ( $2.5-10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重)。对照组小鼠游泳不动时间为  $159.6 \pm 5.8\text{s}$ , 给予不同剂量的去甲丙咪嗪抑制率分别为 13.5%, 28.1%, 40.4%, 给予不同剂量的姜黄素对小鼠游泳不动时间的抑制率分别为 11.3%, 24.7%, 30.8%。当选择低剂量的姜黄素  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重和低剂量的去甲丙咪嗪  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重合用时其抑制率为 41.4%, 而将姜黄素  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重和低剂量的去甲丙咪嗪  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重合用时抑制率为 73.9%, 显著高于分别的单独作用, 或者两种药物的加和作用 (实验结果如表 1 所示)。

[0021] 此外,去甲丙咪嗪 ( $5-20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重) 可以显著增加小鼠的空腹血糖水平, 与对照组相比给予  $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重去甲丙咪嗪使小鼠空腹血糖水平增加了 21.8%, 但  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重姜黄素和  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重去甲丙咪嗪合并用药组及  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重姜黄素和  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重去甲丙咪嗪合并用药组小鼠的空腹血糖水平与对照组均无显著差异 (实验结果如表 1 所示)。

[0022] 血清胰岛素测定的结果显示,去甲丙咪嗪 ( $5-20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重) 可以剂量依赖性地降低小鼠的血清胰岛素水平, 但  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重姜黄素和  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重去甲丙咪嗪合并用药组及  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重姜黄素和  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重去甲丙咪嗪合并用药组小鼠的血清胰岛素与对照组均无显著差异。具体实验结果如表 1 所示。

[0023] 表 1、去甲丙咪嗪和姜黄素对小鼠游泳不动时间、空腹血糖及血清胰岛素的影响

[0024]

分组	对照组	去甲丙咪嗪组			姜黄素组			合用组	
		5	10	20	2.5	5	10	2.5姜黄素+5去甲丙咪嗪	2.5姜黄素+10去甲丙咪嗪
游泳不动时间 (s)	159.6±5.8	138±5.8	114.8±6.4	95.1±5.9**	141.5±4.4	120.1±4.1*	110.4±4.8**	93.6±6.2**	41.6±5.86**
空腹血糖 (mmol/dL)	5.9±1.0	6.4±0.7	6.1±0.9	7.6±1.2*	6.1±0.9	5.3±0.8	6.1±1.2	6.2±1.2	6.6±0.9
血清胰岛素 (mIU/L)	11.9±1.5	11.5±2.1	9.1±1.8	7.2±1.5*	10.6±2.1	10.8±1.6	11.9±1.9	12.0±1.8	13.2±2.6

[0026] 注:与对照组相比 \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$

[0027] 实施例 2、姜黄素与氟西汀的协同抗抑郁作用

[0028] 雄性 ICR 小鼠, 二级, 20 ~ 25g, 购自北京大学医学部实验动物中心。饲养条件: 10 只 / 笼, 室温  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , 湿度  $50 \pm 10\%$ , 自然光照, 自由摄食饮水。所有动物于饲养环境中适应 5 天后开始实验, 实验前禁食 12 ~ 16 小时, 食水自由。将 80 只上述雄性小鼠均分为 8 组, 每组 10 只: 具体分组方法为: 对照组一组, 给予等体积的生理盐水; 氟西汀组共设三组, 每组给药量分别为 10、20、30mg/kg 体重, 姜黄素组共设三组, 每组给药量分别为 2.5、5、10mg/kg 体重, 姜黄素和氟西汀联合用药组 (也即合用组) 设一组, 给药质量比为 1 : 4 的姜黄素和氟西汀。姜黄素组均为灌胃给药姜黄素, 氟西汀组均为腹腔注射氟西汀, 姜黄素和氟西汀联合用药组 (也即合用组) 均为先灌胃给药姜黄素, 30 分钟后再腹腔注射给药氟西汀。上述各组中姜黄素均为溶于生理盐水后给药。

[0029] 采用强迫游泳实验研究药物的抗抑郁作用: 强迫游泳实验也叫做“行为绝望”实

验,是一个可信的抑郁动物模型,被广泛应用于筛选抗抑郁类药物以及研究抗抑郁药物的作用机理 (Borsini, F,1995.Role of serotonergic system in the forced swimming test.Neurosci.Biobehav.Rev. 19,377-395)。大量的研究表明,该模型对于绝大多数的抗抑郁药物是敏感的,包括选择性 5-HT 重摄取抑制剂、非选择性再摄取抑制剂以及单胺氧化酶抑制剂 (Detke, M. J., Richels, M., Lucki, I,1995.Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants.Psychopharmacology 121,66-72)。

[0030] 正式测试前 24 小时,将小鼠置于水深 10cm 的玻璃圆缸 (高 25cm,直径 10cm) 内,水温  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ,作强迫游泳训练 15 分钟。将各组给药后再次将小鼠置于水深 10cm 的玻璃圆缸内强制游泳 6min,观察并记录最后 4 分钟内小鼠的不动时间。当小鼠停止挣扎,浮在水中保持不动,或仅做一些必要的轻微动作保持头部浮在水面上的时间视为游泳不动时间;其中,姜黄素组均为在灌胃给药姜黄素后 60min 再将小鼠置于玻璃圆缸内强制游泳 6min,氟西汀组均为在腹腔注射给药氟西汀后 30min 再将小鼠置于玻璃圆缸内强制游泳 6min,姜黄素和氟西汀联合用药组 (也即合用组) 均为先灌胃给药姜黄素,30 分钟后再腹腔注射给药氟西汀,再过 30min 后将小鼠置于玻璃圆缸内强制游泳 6min。

[0031] 在小鼠的强迫游泳实验中,姜黄素和氟西汀高剂量分别产生抗抑郁作用。姜黄素 (2.5, 5, 10mg/kg) 和氟西汀 (10, 20, 30mg/kg) 剂量依赖性地降低小鼠在游泳实验中的不动时间。姜黄素在 5 和 10mg/kg 以及氟西汀在 20 和 30mg/kg 的时候会明显降低不动时间 ( $P < 0.01$ ) (图 1)。

[0032] 合并使用低剂量的氟西汀 (10mg/kg) 和姜黄素 (2.5mg/kg) 可以起到协同作用,明显提高氟西汀的抗不动效应 ( $P < 0.01$ ) (图 2)。

[0033] 大量报道已证实姜黄素的副作用极低,且在低剂量即有抗抑郁作用,但其抗抑郁作用并不持久。而单独应用去甲丙咪嗪,则动物很容易出现高血糖,而影响继续用药。

[0034] 由上述表 1 所列检测结果可知,低剂量的姜黄素和低剂量的去甲丙咪嗪合用,可抵消血糖升高的不良反应,并显示出更强的抗抑郁活性。氟西汀虽然疗效跟好些,在临床上用用更广,但价格昂贵。本发明显示阈下剂量的姜黄素和氟西汀合用时会产生明显的协同作用,为姜黄素与氟西汀联合制剂的生产和使用提供了依据,从而能够低成本,降低副作用,提高抗抑郁的治疗效果。本发明提供的用于治疗抑郁症的复方制剂将产生良好的应用前景。

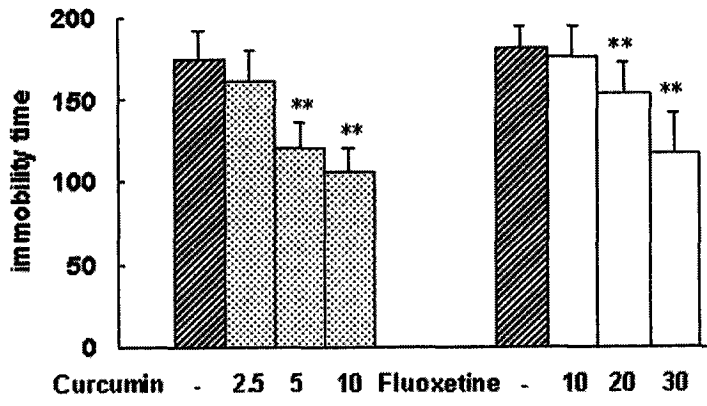


图 1

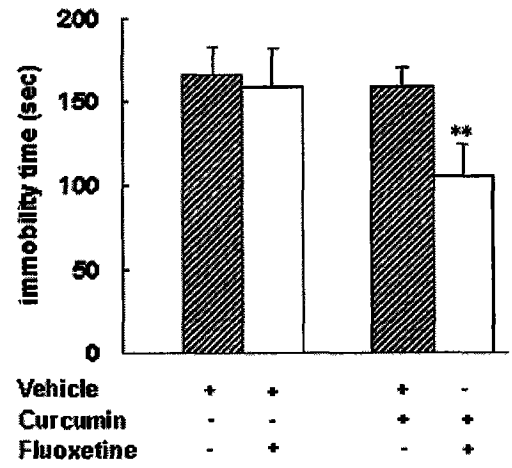


图 2