



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101945650 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 12

-
- (21) 申请号 200980105426. 0 *A61K 31/135* (2006. 01)
- (22) 申请日 2009. 02. 26 *A61K 31/4468* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 31/485* (2006. 01)
08152104. 9 2008. 02. 28 EP *A61K 45/06* (2006. 01)
A61P 25/04 (2006. 01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日
2010. 08. 17
- (86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2009/052297 2009. 02. 26
- (87) PCT申请的公布数据
W02009/106574 EN 2009. 09. 03
- (71) 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
- (72) 发明人 D·约翰斯 T·G·埃万斯
- (74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 黄革生 隋晓平
- (51) Int. Cl.
A61K 31/015 (2006. 01)
A61K 31/121 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

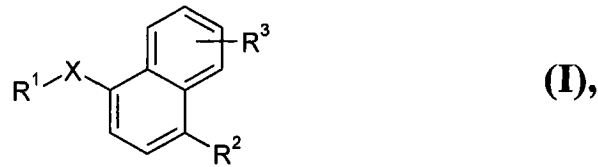
含有大麻素受体结合化合物和阿片类化合物的组合产品

(57) 摘要

本发明涉及适用于治疗或改善各种起因或病因的疼痛的新的组合产品, 它包含作为活性成分的至少一种大麻素受体结合化合物 (特别是大麻素受体结合萘衍生物) 和至少一种阿片类化合物, 还涉及它们的制备、它们作为药物的用途以及含有它们的药物。

1. 组合产品, 该组合产品含有至少一种作为第一种活性成分的大麻素受体结合化合物和至少一种作为第二种活性成分的阿片类化合物, 其中所述活性成分在每种情况下均以游离形式或可药用盐形式存在。

2. 权利要求 1 的组合产品, 其中所述大麻素受体结合化合物为下式的游离形式或可药用盐形式的大麻素受体结合萘衍生物:



其中:

X 为 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 、 $-P(=O)(OCH_3)-$ 、 $-P(=O)(OH)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-N(H)C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2N(H)-$ 或 $-C(=NH)-$;

R^1 为芳基或杂芳基;

R^2 为氢、 OR^4 或 $N(R^5)R^6$

R^4 为 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 链烯基;

R^5 和 R^6 独立为氢、 C_1-C_8 烷基或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基;

R^3 为氢、氰基、杂芳基、杂环烷基、 $C(=O)R^7$ 、 OR^8 或 $N(R^9)R^{10}$;

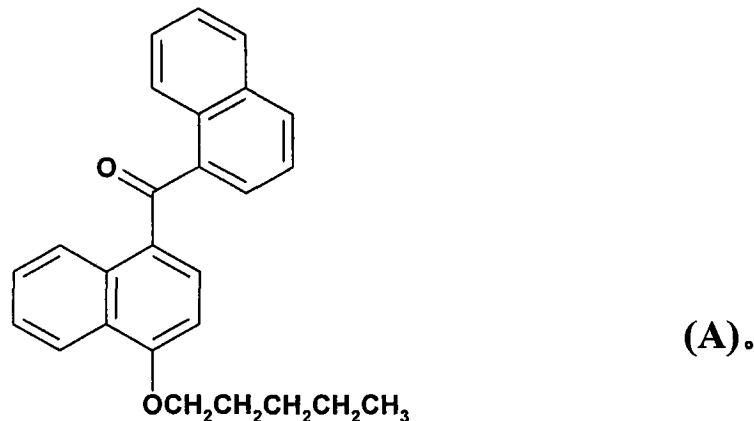
R^7 为 OH 、 C_1-C_4 烷氧基、 NH_2 、 $N(H)CH_2C(=O)OH$ 或芳基;

R^8 为氢、 C_1-C_8 烷基、 $C(=O)C_1-C_4$ 烷基或 $C(=O)-$ 芳基; 并且

R^9 和 R^{10} 独立为氢、 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_4 链烯基;

前提是当 X 为 $-C(=O)-$ 并且 R^2 和 R^3 为氢或 R^2 为 H 并且 R^3 为 4-甲氧基时, R^1 既不为 1-萘基也不为 4-甲氧基-1-萘基。

3. 权利要求 2 的组合产品, 其中所述大麻素受体结合萘衍生物为下式化合物:



4. 权利要求 1 的的组合产品, 其中所述阿片类化合物选自: 阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环啡烷、二氢脱氧吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二氢可待因、二氢吗啡、依他佐辛、乙基吗啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、左旋苯甲酰甲基吗啡、羟甲左吗喃、洛芬太尼、美沙酮、甲基吗啡、吗啡、尼可吗啡、去甲美沙酮、去甲吗啡、鸦片、氧可酮、氧吗啡酮、福尔可定、普罗法朵和舒芬太尼。

5. 权利要求 3 或权利要求 4 的组合产品,其中所述阿片类化合物为美沙酮。
6. 药用组合物,该药用组合物含有权利要求 1 所定义的作为活性成分的组合产品和至少一种可药用载体。
7. 用作药物的权利要求 1 的组合产品。
8. 用于治疗或改善疼痛的权利要求 1 所定义的组合产品。
9. 用于治疗或改善与 HIV 有关的疼痛的权利要求 8 的组合产品。
10. 商业包装,该包装包含权利要求 1 所定义的作为活性成分的组合产品和书面说明书,该说明书在治疗或改善疼痛中用于指导同时、分别或者按顺序使用。
11. 权利要求 1 所定义的组合产品在制备用于治疗或改善疼痛的药物中的用途。
12. 在需要的温血动物中治疗或改善疼痛的方法,该方法包括给予所述动物治疗有效量的权利要求 1 所定义的组合产品。
13. 用于治疗或改善与 HIV 有关的疼痛的权利要求 3 中所定义的式 A 化合物。
14. 在需要的温血动物中治疗或改善疼痛的方法,该方法包括给予所述动物治疗有效量的权利要求 3 中所定义的式 A 化合物。

含有大麻素受体结合化合物和阿片类化合物的组合产品

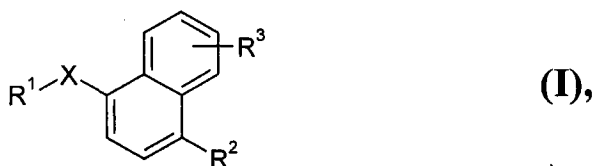
[0001] 本发明涉及包含至少两种不同的有机化合物的组合产品,涉及它们的制备、它们作为药物的用途以及含有它们的药物。

[0002] 更具体地讲,本发明涉及适用于治疗各种起因或病因的疼痛的新的组合产品,它包含作为活性成分的至少一种大麻素受体结合化合物(特别是大麻素受体结合萘衍生物)和至少一种阿片类化合物。

[0003] 大麻素受体结合萘衍生物为描述于例如 WO 2002/42248 的一类化合物,该专利申请公开的内容在此引入作为参考。

[0004] 优选的大麻素受体结合萘衍生物为游离形式或可药用盐形式的下式的化合物:

[0005]



[0006] 其中:

[0007] X 为 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 、 $-P(=O)(OCH_3)-$ 、 $-P(=O)(OH)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-N(H)C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2N(H)-$ 或 $-C(=NH)-$;

[0008] R^1 为芳基或杂芳基;

[0009] R^2 为氢、 OR^4 或 $N(R^5)R^6$;

[0010] R^4 为 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 链烯基;

[0011] R^5 和 R^6 独立为氢、 C_1-C_8 烷基或 $C(=O)C_1-C_8$ 烷基;

[0012] R^3 为氢、氰基、杂芳基、杂环烷基、 $C(=O)R^7$ 、 OR^8 或 $N(R^9)R^{10}$;

[0013] R^7 为 OH 、 C_1-C_4 烷氧基、 NH_2 、 $N(H)CH_2C(=O)OH$ 或芳基;

[0014] R^8 为氢、 C_1-C_8 烷基、 $C(=O)C_1-C_4$ 烷基或 $C(=O)-$ 芳基;并且

[0015] R^9 和 R^{10} 独立为氢、 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_4 链烯基;

[0016] 前提是,当 X 为 $-C(=O)-$ 并且 R^2 和 R^3 为氢或 R^2 为 H 并且 R^3 为 4-甲氧基时, R^1 既不为 1-萘基也不为 4-甲氧基-1-萘基。

[0017] 芳基或杂芳基可以理解为包括 5 或 6 元环或双环体系,该双环体系包含两个 6 元环或者一个 5 元和一个 6 元环,其中一或多个环碳原子彼此互相独立被选自氧、氮和硫的环杂原子代替。实例包括 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 杂芳基和与 5 或 6 元脂族或杂脂族环稠合的 C_6 芳基,例如萘基、1,2,3,4-四氢萘基、苯基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、茛满基、噁二唑基、吡唑基、三唑基或四唑基。

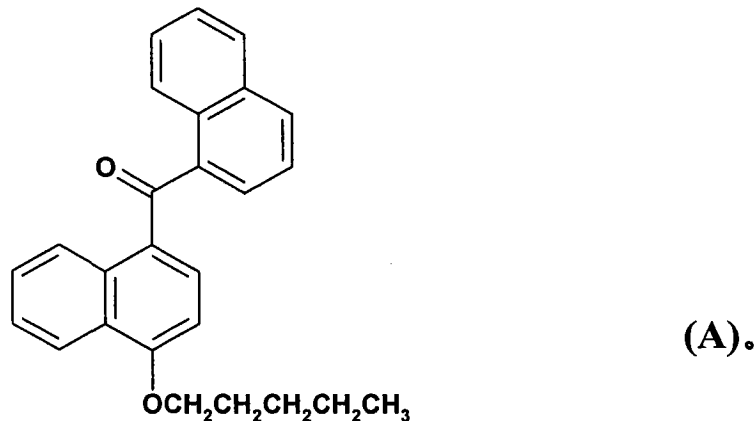
[0018] 杂环烷基的实例包括哌啶基、哌嗪基和吗啉基。

[0019] 上面定义的化合物可以携有取代基,例如一或多个选自下列的取代基: OH ; 硝基; 卤素; 氰基; $C(=O)OH$; $C(=O)NH_2$; $C(=O)N(H)N(H)C(=O)CH_3$; $C(NH_2)=NOH$; C_1-C_4 烷

基 ;S-C₁-C₄ 烷基 ;C₁-C₈ 烷氧基 ;C₆-C₁₀ 芳基,例如苯基 ;C₅-C₁₀-杂芳基,例如咪唑基 ;N-杂环烷基,例如吗啉基或哌啶基 ;C(=O)O-C₁-C₄ 烷基 ;或 N(R¹¹)R¹²,其中 R¹¹ 和 R¹² 独立为氢、C₁-C₄ 烷基、C(=O)N(H)O-C₁-C₄ 烷基、C(=O)C₁-C₄ 烷基或 S(=O)₂-C₁-C₄ 烷基 ;所述取代基可以再次被选自下列的取代基取代 :OH ;硝基 ;NH₂ ;C₁-C₄ 烷基 ;C₁-C₄ 烷氧基 ;被 OH 取代的 C₁-C₄ 烷氧基 ;C₃-C₆ 环烷基 ;N-(C₁-C₄ 烷基)₂ ;苯基 ;或吗啉基。

[0020] 本发明特别优选的大麻素受体结合萘衍生物为描述于 WO 2002/42248 的萘-1-基-(4-戊氧基萘-1-基)-甲酮,即下式化合物 :

[0021]



[0022] 大麻素受体结合萘衍生物可以根据 WO 2002/42248 中公开的方法制备。

[0023] 本文中使用的术语“阿片类化合物”是指所有天然和合成的具有吗啡样作用的物质。适用于本发明的阿片类化合物特别选自阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环啡烷 (cyclophane)、二氢脱氧吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二氢可待因、二氢吗啡、依他佐辛、乙基吗啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、左旋苯甲酰甲基吗啡 (levophenacymorphane)、羟甲左吗喃、洛芬太尼、美沙酮、甲基吗啡、吗啡、尼可吗啡、去甲美沙酮、去甲吗啡、鸦片、氧可酮、氧吗啡酮、福尔可定、普罗法朵和舒芬太尼。

[0024] 本发明特别优选的阿片类化合物为美沙酮。

[0025] 例如,阿芬太尼可以例如以商品名 Rapifen™ 的上市形式使用 ;烯丙罗定可以例如以商品名 Alperidine™ 的上市形式使用 ;阿尼利定可以例如以商品名 Leritine™ 的上市形式使用 ;苄吗啡可以例如以商品名 Peronine™ 的上市形式使用 ;贝齐米特可以例如以商品名 Burgodin™ 的上市形式使用 ;丁丙诺啡可以例如以商品名 Buprenex™ 的上市形式使用 ;布托啡诺可以例如以商品名 Torate™ 的上市形式使用 ;右吗拉胺可以例如以商品名 Palfium™ 的上市形式使用 ;地佐辛可以例如以商品名 Dalgan™ 的上市形式使用 ;二氢可待因可以例如以商品名 Novicodin™ 的上市形式使用 ;二氢吗啡可以例如以商品名 Paramorphan™ 的上市形式使用 ;依他佐辛可以例如以商品名 Sedapain™ 的上市形式使用 ;乙基吗啡可以例如以商品名 Dionin™ 的上市形式使用 ;芬太尼可以例如以商品名 Fentanest™ 或 Leptanal™ 的上市形式使用 ;氢可酮可以例如以商品名 Bekadid™ 或 Calmodid™ 的上市形式使用 ;氢吗啡酮可以例如以商品名 Novolaudon™ 的上市形式使用 ;羟哌替啶可以例如以商品名 Bemidone™ 的上市形式使用 ;羟甲左吗喃可以例如以商品名 Dromoran™ 的上市形式使用 ;美沙酮可以例如以商品名 Dolophine™ 或 Methadose™ 的上市

形式使用；去甲美沙酮可以例如以商品名 Ticarda™ 的上市形式使用；氧可酮可以例如以商品名 Dihydrone™ 的上市形式使用；氧吗啡酮可以例如以商品名 Numorphan™ 的上市形式使用。

[0026] 通过通用名或商品名识别的活性成分的结构可以参考现行版的标准目录例如“*The Merck Index* (默克索引)”或数据库,例如 *Patents International* (国际专利)(例如 *IMS World Publications* (IMS 世界出版物))。其相应的内容在此引入作为参考。本领域技术人员根据这些参考完全能够识别所述活性成分。

[0027] 具体地讲,大麻素 (CB) 受体结合萘衍生物对人类 CB₁ 受体具有 CB 受体结合活性。CB 受体的相互作用可以通过例如下列性能证明:自人类 CB 受体 (在例如 pEAK 细胞中表达) 代替 [³H]CP55940,例如根据实施例 1 中所述试验方法证实。

[0028] 如 WO 02/42248 所公开, CB 受体是用于治疗或改善疼痛的新药研发的适合的靶点。因此, CB 受体活性的调节剂,特别是激动剂,可以用于治疗或改善疼痛。

[0029] 内源性阿片类系统是中枢神经系统中的主要抑制体系,在调节剂疼痛中发挥了关键作用。阿片类受体 (μ 、 κ 和 δ) 的激活在试验模型和临床中导致痛觉缺失和抗痛觉过敏作用。因此,阿片类化合物可以用于治疗或改善疼痛。阿片类化合物的应用受到多种已知的副作用和不利因素的影响,例如服用药物后由于镇静导致的注意力和专注度降低、便秘和呼吸抑制以及药物滥用和药物成瘾的风险。

[0030] 止痛活性可以根据标准试验方法例如实施例 2 中所述方法证实。

[0031] 申请人令人惊奇地发现,含有大麻素受体结合萘衍生物和阿片类化合物的组合产品可以有益地用于治疗或改善疼痛。

[0032] 因此,本发明涉及可以同时、分别或者按顺序使用的组合产品,例如组合的制剂或药用组合物,它含有至少一种作为第一种活性成分的大麻素受体结合化合物 (特别是大麻素受体结合萘衍生物) 和至少一种作为第二种活性成分的阿片类化合物以及任选的至少一种可药用载体,其中所述活性成分在每种情况下均可以以游离形式或可药用盐形式存在。

[0033] 可以理解,当涉及活性成分时,也包括可药用盐。如果活性成分具有例如至少一个碱性中心时,它可以形成酸加成盐。具有至少一个酸性基团的活性成分可以与碱形成盐。

[0034] 游离形式或可药用盐形式的活性成分可以为水合物形式和 / 或可以包含其他溶剂,例如用于固体形式化合物结晶的溶剂。

[0035] 本文中使用的术语“疼痛”和“各种起因或病因的疼痛”包括但不限于炎性疼痛、痛觉过敏,特别是慢性疼痛,特别是指外伤导致的疼痛,例如与烧伤、扭伤、骨折等有关的疼痛,外科介入继发的疼痛,如手术治疗后的疼痛,化疗诱发的疼痛以及各种起因的炎性疼痛,例如骨和关节疼痛 (例如骨关节炎、类风湿性关节炎或风湿性疾病),肌筋膜疼痛 (例如肌肉受伤或纤维肌痛),下背痛,慢性炎性疼痛,神经性疼痛,例如慢性神经性疼痛 (例如糖尿病神经病,带状疱疹后神经痛或幻肢痛),围手术期疼痛 (例如与普通外科和妇产科有关的疼痛),与 HIV 有关的疼痛 [例如与 HIV 有关的神经性疼痛,与 HIV 有关的神经病,与 HIV 有关的神经疼痛,与 HIV 有关的疼痛性末梢神经病,与 HIV 有关的末梢感觉神经病 (DSP) 或抗逆转录病毒毒性神经病 (ATN)] 或与例如心绞痛、经期或癌症有关的疼痛。

[0036] 优选术语“疼痛”和“各种起因或病因的疼痛”是指与 HIV 有关的疼痛,例如与 HIV

有关的神经性疼痛,与 HIV 有关的神经病,与 HIV 有关的神经疼痛,与 HIV 有关的疼痛性末梢神经病,与 HIV 有关的末梢感觉神经病变 (DSP) 或抗逆转录病毒毒性神经病 (ATN)。

[0037] 优选术语“疼痛”和“各种起因或病因的疼痛”是指与 HIV 有关的疼痛,例如与 HIV 有关的神经疼痛或与 HIV 有关的末梢感觉神经病变 (DSP)。

[0038] 优选术语“疼痛”和“各种起因或病因的疼痛”是指与 HIV 有关的神经疼痛 (包括与 HIV 有关的末梢感觉神经病变 [DSP] 和抗逆转录病毒毒性神经病 [ATN])。

[0039] 本文中使用的术语“治疗”包括相应的预防性治疗。

[0040] 本文中使用的术语“组合的制剂”特别用于定义所谓的“试剂套盒”,如上文所定义的第一种和第二种活性成分可以独立给药,可以以各自独立的形式给药,或者可以通过使用含有不同量活性成分的不同的固定组合给药。所述组合制剂中的活性成分 1 与活性成分 2 的量的比例可以有所变化,例如从而满足待治疗患者群的需要或者满足单一患者的需要,所述需要可以根据患者的年龄、性别、体重等而不同。试剂套盒中的各个组分可以同时给药或者按时间顺序交替给药,例如试剂套盒中的任何组分可以在不同的时间点给药,或者采用相同或不同的时间周期给药。优选给药方案可以如下制定:在各成分组合使用时,对疾病的疗效大于任何一种活性成分单一使用时所获得的疗效。优选组合产品具有至少一种有益的作用,例如提高第一种活性成分的作用和 / 或第二种活性成分的作用,特别是协同作用,例如大于相加作用,其它有益的作用包括减少或减弱副作用,或者在一种或两种第一和第二种活性成分的非治疗剂量时具有组合的治疗效果。

[0041] 含有至少一种大麻素受体结合萘生物和至少一种阿片类化合物的组合产品 (其中活性成分在每种情况下均可以游离形式或可药用盐形式存在) 在下文中是指本发明的组合产品。

[0042] 优选本发明的组合产品含有式 I (特别是式 A) 的大麻素受体结合萘生物和美沙酮。

[0043] 申请人令人惊奇地发现,与只采用本发明的组合产品中使用的活性成分的一种所获得的单一疗法相比,本发明的组合产品的给药能够产生有益的 (例如协同) 治疗作用或其它有益的作用,例如减少或减弱副作用。

[0044] 特别的是,含有亚有效剂量的大麻素受体结合萘生物和阿片类化合物的本发明的组合产品可以获得与采用两种化合物单独以有效剂量给药时所获得的相同的疗效。

[0045] 特别的是,通过给予本发明的组合产品,能够减轻阿片类化合物的有害的副作用,因为采用此类本发明的组合产品可以减少剂量。

[0046] 其它优点为:与只采用本发明的组合产品中使用的活性成分的一种所获得的单一疗法相比,可以降低本发明的组合产品中的活性成分的剂量。例如,不仅可以减少剂量,也可以减少使用的频率。优选可以降低副作用的发生率。这符合待治疗患者的期望和要求。

[0047] 用于治疗或改善疼痛的本发明的组合产品的药理学活性可以例如用已知的试验模型证明,例如如实施例中所证明,或者在临床研究中证实。此类临床研究优选为在患有慢性疼痛的患者中进行的随机、双盲临床试验,例如带状疱疹后神经痛、糖尿病神经病或癌症疼痛。此类研究可以特别证实本发明的组合产品的活性成分的协同作用。对疼痛的有益作用可以通过这些研究的结果直接证实,或者通过研究方案中的变化加以证实,它们是本领域技术人员所熟知的。这些研究特别适合于与只采用本发明的组合产品中使用的活性成分

的一种的单一疗法的疗效相比较。

[0048] 本发明也涉及药用组合物,它包含作为活性成分的本发明的组合产品和至少一种可药用载体。在该组合物中,第一和第二种活性成分可以一起给药,陆续给药或者分别给药,可以为一种组合的单位剂型或者为两种单独的单位剂型。单位剂型也可以为固定的组合产品。

[0049] 本发明的药用组合物优选适用于哺乳动物包括人类的肠道(例如口服或直肠)给药或胃肠外给药,它含有治疗有效量的活性成分和一或多种适当的可药用载体。优选用于口服、静脉或鼻腔给药的组合物。用于肠道或胃肠外给药的组合物例如单位剂型,例如糖衣片、片剂、胶囊、栓剂或安瓿。各剂量的活性成分的单位含量自身不需要构成有效量,因为通过给予多个剂量单位可以满足所述有效量。本发明的组合物可以含有例如约 10% 至约 100% 的活性成分,优选约 20% 至约 60% 活性成分。

[0050] 如果没有另外说明,本发明的药用组合物可以根据众所周知的方法制备,例如通过常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冷冻干燥方法制备。如果制备口服剂型的组合物,可以采用任何常规药用介质(例如水、乙二醇、油、醇)、载体(例如淀粉、蔗糖或微晶纤维素)、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为片剂和胶囊易于给药,所以它们是最合适的口服单位剂型,显然在其中可以采用固体药用载体。

[0051] 另外,本发明涉及本发明的组合产品在制备用于治疗或改善疼痛(特别是慢性疼痛)的药物中的用途。

[0052] 另外,本发明涉及在需要治疗的温血动物中治疗或改善疼痛、特别是慢性疼痛的方法,该方法包括给予所述动物治疗有效量的本发明的组合产品。特别的是,本发明的组合产品的各个活性成分的治疗有效量可以同时给药,或者以任何顺序给药,各成分可以分别给药,或者以固定的组合产品给药。例如,所述治疗或改善的方法可以包括:(i) 给予第一种活性成分和(ii) 给予第二种活性成分可以同时或以任何顺序给予,可以以共同治疗有效量给予,优选以协同治疗量给予。本发明的组合产品的各个活性成分可以在治疗期间的不同时间分别给药,或者以分开的组合物形式或者单一的组合物形式同时给药。本发明可以理解为包涵所有此类同时或交替给药方案。另外,术语“给药”也包含活性成分前药的使用,它在体内转化为活性成分。

[0053] 本发明的组合产品中使用的各个活性成分的有效剂量取决于使用的具体的活性成分或药用组合物、给药模式、待治疗疾病的严重程度、患者的年龄、性别、体重等。因此,本发明的组合产品的剂量方案根据多种因素选择,包括患者的肝功能和肾功能。内科医生、临床医师或兽医可以容易地判断和处方适当的剂量方案。阿片类化合物的剂量通常在约 75ng 至约 750mg 之间。

[0054] 在本发明的组合产品中,当采用使用的上市形式的活性成分作为疼痛治疗的单一疗法时,如果本文中并没有另外说明,其给药剂量和模式可以根据该上市产品包装宣传单页中所提供的信息确定。

[0055] 另外,本发明涉及用作药物的本发明的组合产品。

[0056] 另外,本发明涉及用于治疗或改善疼痛的本发明的组合产品。

[0057] 另外,本发明涉及用于治疗或改善与 HIV 有关的疼痛的本发明的组合产品,例如与 HIV 有关的神经疼痛或与 HIV 有关的末梢感觉神经病变(DSP)。

[0058] 另外,本发明涉及包含作为活性成分的本发明的组合产品以及书面说明书的商业包装,该说明书指导组合产品在治疗或改善疼痛中同时、分别或按顺序使用。

[0059] 另外,本发明涉及式 I (特别是式 A) 的大麻素受体结合萘衍生物,它用于治疗或改善与 HIV 有关的疼痛,例如与 HIV 有关的神经疼痛或与 HIV 有关的末梢感觉神经病变 (DSP),还涉及治疗或改善与 HIV 有关的疼痛的方法,所述疼痛例如与 HIV 有关的神经疼痛或与 HIV 有关的末梢感觉神经病变 (DSP),该方法包括给予有效量的式 I 衍生物,特别是式 A 衍生物。

[0060] 下列实施例用于阐述本发明而非限定其范围。

[0061] 实施例 1:CB1 受体结合实验

[0062] 实验混合物含有 75 μ l 的膜混悬液 [膜源自采用人类 CB1 受体转染的 pEAK 细胞,获自 Receptor Biology, Beltsville, MD; 133 μ g/ml, 在实验缓冲液中 (50mM Tris-HCl, 2.5mM EDTA, 5mM MgCl₂, 5mg/ml BSA, pH7.4), 约为 10 μ g/孔]、25 μ l 的 WGA-YS 珠 [Yttrium 硅酸盐珠, 被麦胚凝集素包被, Amersham (40mg/ml, 1mg/孔)]、50 μ l 的实验化合物 (在 4% 的 DMSO 中) 和 50 μ l 的放射配体 {[³H]CP55940 (180Ci/mmol), New England Nuclear; 终浓度为 0.125nM, 在实验缓冲液中}。将所有成分混合, 于室温下震荡 2 小时, 然后在 Topcount 上计数。在 10 μ M (R)-(+)-[2,3-二氢-5-甲基-3-[(4-吗啉基)甲基]吡咯并 [1,2,3-de]-1,4-苯并噁嗪-6-基]-(1-萘基)-甲酮 (Tocris) 存在下, 测定非饱和性结合。K_i 值的范围在 1nM 至 100 μ M 之间, 优选在 10nM 至 2 μ M 之间。采用对数拟合, 在 ORIGIN 中计算 IC₅₀ 值。采用 Cheng-Prussoff 方程 ($K_i = IC_{50}/(1+([L]/K_d))$), 自 IC₅₀ 值计算 K_i 值, 其中 [L] 为配体浓度。

[0063] 实施例 2:神经性疼痛模型

[0064] 根据 Seltzer 等 (1990) 描述的方法, 在通过坐骨神经部分结扎诱导的神经性疼痛模型中测定痛觉过敏。简而言之, 将 Wistar 大鼠 (120-140g) 麻醉, 通过一个小切口将左侧坐骨神经暴露于大腿中部的水平, 将 1/3-1/2 的神经厚度紧紧结扎在 7.0 丝线中。采用单一肌肉缝合和皮肤夹闭合伤口, 撒上金霉素抗生素粉末。然后使得动物苏醒, 手术后 12-15 天开始使用。采用置于爪背部上的截止值 (cut-off) 为 250g 的测痛仪 (Ugo-Basile, Milan), 通过测定对逐渐增加的压力刺激的缩爪阈值评价机械痛觉过敏。在给药之前和给予药物或载体后至多 6 小时, 在同侧 (结扎) 和对侧 (未结扎) 爪处测定收缩阈值。数据表示为收缩阈值 (g), 根据下式计算痛觉过敏逆转的百分比:

[0065]

$$\% \text{ 逆转} = \frac{\text{给药后同侧阈值} - \text{给药前同侧阈值}}{\text{给药前对侧阈值} - \text{给药前同侧阈值}} \times 100$$

[0066] 效能以 D₅₀ 值表示, 即产生 50% 痛觉过敏逆转所必需的药物的剂量。D₅₀ 值的范围为 0.1-100mg/kg。