

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年11月21日 (21.11.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/170711 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/485 (2006.01) A61K 31/616 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/075205

(22) 国际申请日: 2013年5月6日 (06.05.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210154087.9 2012年5月17日 (17.05.2012) CN

(72) 发明人; 及

(71) 申请人: 高同强 (GAO, Tongqiang) [CN/CN]; 中国北京市海淀区双榆树白塔庵汉荣家园2号楼2306室, Beijing 100098 (CN)。徐晓军 (XU, Xiaojun) [SE/SE]; 瑞典胡丁厄市弗勒斯塔农场路9号, Huddinge S-14135 (SE)。郝景霞 (HAO, Jingxia) [SE/SE]; 瑞典胡丁厄市弗勒斯塔农场路9号, Huddinge S-14135 (SE)。高天乐 (GAO, Tianle) [CN/SE]; 瑞典索尔纳市中央路21号, Solna S-17168 (SE)。维森非尔德-哈林·苏珊 (WIESENFELD-HALLIN, Zsuzsanna) [SE/SE]; 瑞典斯德哥尔摩市国王岛广场4号, Stockholm S-11221 (SE)。

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY

AGENCY LTD.); 中国北京市金融街35号国际企业大厦A座16层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。



WO 2013/170711 A1

(54) Title: ANALGESIC PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 发明名称: 一种用于镇痛的药物组合产品

(57) Abstract: Provided are an analgesic pharmaceutical composition and a method for relieving pain. Specifically, by combination sinomenine with gamma-aminobutyric acid (GABA) drug or analgesic medicament such as paracetamol, the analgesic composition has excellent synergistic effect on analgesia.

(57) 摘要: 本发明提供一种用于镇痛的药物组合产品和镇痛方法。具体而言, 本发明通过组合施用青藤碱与GABA类药物或扑热息痛类镇痛药, 实现了显著的协同镇痛作用。

说明书

一种用于镇痛的药物组合产品

技术领域

本发明涉及一种基于中药有效成分青藤碱(Sinomenine)的新型镇痛药物组合产品,以及使用该药物组合的新的镇痛方法。具体而言,本发明涉及施用青藤碱与另一种镇痛药的组合,并通过临床可接受的缓释、控释技术实现药物给药的时间差,从而实现镇痛作用的加强,使其更广泛应用于各种临床急慢性顽固疼痛。

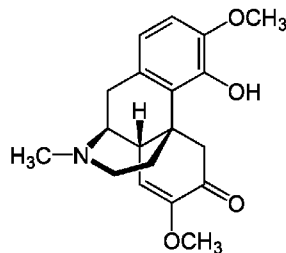
背景技术

慢性疼痛,如外周或中枢神经系统损伤后造成的神经源性疼痛或慢性感染性疾病如风湿性关节炎造成的慢性感染性疼痛,是重要的临床问题,这是因为此类疼痛具有复杂性、长期性和对治疗的抵抗性。

对慢性疼痛的治疗目前以药物治疗为主,但相当一部分病人的疼痛得不到有效的控制,现有药物如阿片类镇痛药产生很多副作用,且药物耐受性(长期给药过程中,药效逐渐减弱的现象)也是治疗慢性疼痛中的难题,所以对慢性疼痛治疗的当务之急是:(1)增强现有药物的镇痛效果;(2)通过减少给药剂量而减少副作用;(3)预防和推迟药物耐受性的发生。

对于药物和/或治疗方法的镇痛效果的研究可以借助于多种成熟的动物疼痛模型来进行。这些模型包括但不限于神经病理性疼痛动物模型(例如,脊髓损伤疼痛模型,和外周神经损伤模型)、疾病所致的周围神经病变疼痛模型和癌性疼痛模型。

青藤碱(Sinomenine,其结构见化学式1)是从青风藤(*Sinomenium acutum*)根部提取的一种碱性物质,在中国主要用于治疗风湿病如类风湿性关节炎。



化学式 1

在小鼠胶原性关节炎(CIA)模型中,应用青藤碱治疗可降低关节炎的发病频

率和严重程度(Huang *et al.*, 2007)。与非类固醇类抗炎药物(NSAIDS)相比,青藤碱对清晨关节炎僵硬、关节痛、以及红细胞沉降率的改善更加明显(Xu *et al.*, 2008)。青藤碱也被用作免疫抑制剂,它可以抑制淋巴细胞增殖和 B 细胞的抗体合成(He *et al.*, 2005),其抗炎和神经保护作用主要是通过抑制小胶质细胞中 NADPH 氧化酶产生的超氧离子来完成的(Qian *et al.*,2007)。此外,青藤碱还可以通过抑制离体环氧化酶(COX-2)从而抑制前列腺素 E2 (PGE2)的合成(Liu *et al.*, 1994)。

CN1790014 公开一种治疗癌性疼痛的中药组合物,该药物组合物由青风藤、白屈菜和汉桃叶三味药制成,用于治疗癌性疼痛,尤其是治疗肺癌疼痛或肝癌疼痛。

CN1214245 公开了青藤碱的药物新用途,即青藤碱在制备止痛药物中的应用,尤其是用于治疗术后疼痛,疗效较好。

CN101347408 公开了一种含有青藤碱的注射剂可以治疗慢性疼痛。

CN101411707 公开了一种含有青藤碱的药物组合物可以治疗风湿关节炎及其引起的疼痛。

青藤碱(作为抗关节炎药)的成人剂量为 200~240 毫克/日(Xu *et al.*, 2008)。但青藤碱对神经源性疼痛的作用目前未见报道。

GABA 类药物是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经传达物质,在人体大脑皮质、海马、丘脑、基底神经节和小脑中起重要作用,并对机体的多种功能具有调节作用。当人体内 GABA 缺乏时,会产生焦虑、不安、疲倦、忧虑等情绪,一般长久处于高压族群如身处竞争环境中的人群、运动员、上班族等,都很容易缺乏 GABA 需要及时补充以便舒缓情绪。以加巴喷丁为例,目前临床的用于成人的镇痛剂量为 300~600 mg/次, 900~3600 mg/日。

扑热息痛是最常用的非抗炎解热镇痛药,特别适合于不能应用羧酸类药物的病人,用于感冒、牙痛等症。用于成人的镇痛剂量为 500~1000 mg/次, 1000~4000 mg/日。

另外,目前对青藤碱与其他药物联用时的镇痛协同作用尚未见报道。

发明内容

本发明涉及治疗慢性疼痛特别是神经源性疼痛的青藤碱与其他镇痛药物的

组合。本发明人首次发现，虽然青藤碱在单独使用时无显著镇痛效果，但与其他镇痛药物组合使用时可以在镇痛方面发挥出显著的协同效果。

具体而言，在大鼠缺血性脊髓损伤模型(Xu *et al.*, 1992)或大鼠和小鼠外周神经损伤模型(例如，部分坐骨神经缺血性损伤模型) (Kupers *et al.*, 1998; Hao *et al.*, 2000)的神经源性疼痛中，青藤碱和 GABA 类药物(例如，加巴喷丁(gabapentin))的联合在镇痛方面有显著的协同增强作用；在大小鼠急慢性炎症(例如，鹿角菜胶引起的小鼠炎症痛)中，青藤碱和扑热息痛类镇痛药(例如，扑热息痛(paracetamol))的联合在镇痛方面有显著的协同增强作用。这些动物模型均被国际上普遍接受为有代表性的神经源性疼痛模型。

因此，本发明提供一种用于镇痛的药物组合产品，所述药物组合产品包含下述(i)和(ii)或由下述(i)和(ii)组成：

- (i)青藤碱和/或其药物可接受的盐，和
- (ii) GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药。

本发明还涉及青藤碱或其药物可接受的盐与 GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药的组合在制备用于镇痛的药物组合产品中的应用。

本发明还涉及一种镇痛方法，该方法包括给患有疼痛的患者服用镇痛有效量的(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐，和(ii) GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药。该方法特别用于缓解神经源性疼痛或急慢性炎症疼痛。

本发明通过将 GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药与青藤碱配合，使得 GABA 类药物和扑热息痛类镇痛药物的单次用量仅为目前已有技术用量的四分之一到十分之一或更低，不仅增强了现有药物的镇痛效果，还由于减少了给药剂量而减少副作用，从而预防和推迟了药物耐受性的发生。

附图说明

图 1A-1C 显示了青藤碱和加巴喷丁在小鼠外周神经损伤模型中的协同镇痛作用，疼痛指标是小鼠后足在机械刺激下的缩腿阈值(单位：g)。图 1A 显示了青藤碱和加巴喷丁在单独给药时无镇痛作用；图 1B 显示了加巴喷丁先于青藤碱给药时无镇痛作用；图 1C 显示了青藤碱于加巴喷丁 30 分钟到 1 小时前给药，小剂量药物联合可产生显著的镇痛作用。

图 2A-2D 显示了青藤碱和加巴喷丁在大鼠脊髓损伤慢性疼痛模型中的协同

镇痛作用，疼痛指标是大鼠身体在机械刺激下的嘶叫阈值(g)和冷刺激下的反应给分。图 2A 和 2B 显示了青藤碱和加巴喷丁在单独给药时对机械性刺激和冷刺激无镇痛作用；图 2C 和 2D 显示了青藤碱于加巴喷丁 30 分钟到 1 小时前给药，小剂量药物联合可产生显著的对机械性刺激和冷刺激的镇痛作用。

图 3A 和 3B 显示了青藤碱和加巴喷丁在大鼠脊髓损伤慢性疼痛模型中的协同镇痛作用，疼痛指标是大鼠身体在机械刺激下的嘶叫阈值(g)和冷刺激下的反应给分。同时施用 10 mg/kg 青藤碱和 4 mg/kg 加巴喷丁可产生显著的镇痛作用。

图 4A 和 4B 显示了青藤碱和加巴喷丁在大鼠脊髓损伤慢性疼痛模型中的协同镇痛作用，疼痛指标是大鼠身体在机械刺激下的嘶叫阈值(g)。小剂量联合给药在七天和十四天的持续镇痛作用和背景疼痛的减轻，并且没有出现可观察到的药物耐受效应。

图 5A-5C 显示了青藤碱和扑热息痛联合给药在小鼠鹿角菜胶引起的炎症痛中的协同镇痛作用，疼痛指标是大鼠后肢在机械刺激下的缩腿阈值(g)。图 5A 显示了青藤碱和扑热息痛在单独给药时对机械性刺激无镇痛作用；图 5B 显示了青藤碱于加巴喷丁 30 分钟到 1 小时前给药，小剂量药物联合可产生显著的对机械性刺激的镇痛作用；图 5C 显示了在同时施用青藤碱和扑热息痛时也可以观察到显著的协同作用。

具体实施方式

本发明提供一种用于镇痛的药物组合产品，所述药物组合产品包含下述(i)和(ii)或由下述(i)和(ii)组成：

- (i) 青藤碱和/或其药物可接受的盐，和
- (ii) GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药。

其中，所述(i)和(ii)可以以彼此隔离的形式存在，或者以相互混合的药物组合物的形式存在。

在(i)和(ii)为彼此隔离形式的本发明的药物组合产品中，所述彼此隔离的形式为：(i)和(ii)分别以各自的单剂量制剂分开包装。特别而言，所述彼此隔离的形式为使得(i)和(ii)在同一单剂量制剂中能先释放(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐、再释放(ii) GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药的药剂形式；或者为使得所述(i)和(ii)在同一单剂量制剂中能同时释放(i)和(ii)的药剂形式。在此情况下，优选

的是，单剂量制剂中的 GABA 类药物为 50 mg~200 mg，单剂量制剂中的扑热息痛类镇痛药为 50 mg~400 mg，单剂量制剂中的青藤碱为 50 mg 至 200 mg。且单剂量制剂形式的(i)和(ii)的质量比为 3:1 到 1:1 (适用于青藤碱:加巴喷丁，例如 2.5 至 1.3:1)，或者为 1:1 到 1:2 (适用于青藤碱:扑热息痛，例如 1:1.5)，并可以根据临床效果对药物比例进行调整。

在(i)和(ii)为相互混合形式的本发明的药物组合产品中，所述的药物组合产品为药物组合物，该药物组合物含有所述(i)、(ii)和药用辅剂(例如药用赋形剂、稀释剂和/或载剂)。在该药物组合物中，所述(i)和(ii)的质量比优选为 3:1 到 1:1 (适用于青藤碱:加巴喷丁，例如 2.5 至 1.3:1)，或者为 1:1 到 1:2 (适用于青藤碱:扑热息痛，例如 1:1.5)，并可以根据临床效果对药物比例进行调整。在该药物组合物的单剂量制剂中，优选含有 50 mg~200mg 的 GABA 类药物或 50 mg~400 mg 的扑热息痛类镇痛药，以及 50~200 mg 的青藤碱。

本发明的药物组合产品和药物组合物所针对的疼痛包括：(a)急性疼痛，例如手术后疼痛及严重内脏疼痛；(b)慢性疼痛，例如癌疼痛、关节炎痛和腰背痛；和(c)神经源性疼痛，例如神经和脊髓损伤痛、脑卒中后痛、糖尿病致神经病变痛、疱疹病毒致痛、三叉神经及其他面部神经痛。

本发明的基于青藤碱的药物组合实现了(1)增强现有药物的镇痛效果、(2)通过减少给药剂量而减少副作用和(3)预防和推迟药物耐受性的发生等效果，具有广阔的应用前景。因此，本发明还涉及青藤碱或其药物可接受的盐与 GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药的组合在制备本发明的用于镇痛的药物组合产品中的应用。

在一个实施方式中，本发明涉及用于治疗、改善和缓解受试对象的神经损伤性疼痛的药物组合产品和方法，所述药物组合包含彼此为隔离剂型的青藤碱和加巴喷丁。在镇痛时，先施用青藤碱，30 分钟~1 小时后施用加巴喷丁，其中，青藤碱的施用剂量优选为 10 mg/kg 小鼠体重~20 mg/kg 小鼠体重(小鼠剂量)或与之等效的人剂量，或 5 mg/kg 大鼠体重~20 mg/kg 大鼠体重(大鼠剂量)或与之等效的人剂量；加巴喷丁的施用剂量优选为 7.5 mg/kg 小鼠体重~15 mg/kg 小鼠体重(小鼠剂量)或与之等效的人剂量，或 2 mg/kg 大鼠体重~7.5 mg/kg 大鼠体重(大鼠剂量)或与之等效的人剂量；所述人剂量可以基于人的体重和本发明公开的鼠剂量并根据公知方法(例如，体重法或体表面积法)推算并参考已知的临床剂量

得到。所述方法包括按上述施用顺序和治疗有效剂量向经受神经损伤性疼痛的受试对象(例如,小鼠、大鼠、人)施用所述药物组合产品。

在另一个实施方式中,本发明涉及用于治疗、改善和缓解受试对象的神经损伤性疼痛的药物组合物和方法,所述药物组合物包含青藤碱和加巴喷丁。在镇痛时,施用含有 10 mg/kg 大鼠体重(或等效人剂量)的青藤碱和 4 mg/kg 大鼠体重(或等效人剂量)的加巴喷丁的药物组合物。所述方法包括按治疗有效剂量向经受神经损伤性疼痛的受试对象(例如,小鼠、大鼠、人)施用所述药物组合物。

在另一个实施方式中,所述药物组合产品包含彼此为隔离剂型的青藤碱和加巴喷丁。在镇痛时,每天两次(腹腔注射)联合给药,每次给药都是施用 10 mg/kg 大鼠体重(或等效人剂量)的青藤碱 30 分钟~1 小时后施用 4 mg/kg 大鼠体重(或等效人剂量)的加巴喷丁,持续给药 7~14 天。所述方法包括按上述给药顺序、给药频率、给药时间和治疗有效剂量向经受神经损伤性疼痛的受试对象(例如,小鼠、大鼠、人)施用所述药物组合产品。

在又一个实施方式中,本发明涉及用于治疗、改善和缓解受试对象的炎症性疼痛的药物组合产品和方法,所述药物组合产品包含彼此为隔离剂型的青藤碱和扑热息痛。在镇痛时,先施用青藤碱,30 分钟~1 小时后施用扑热息痛,其中,青藤碱的施用剂量优选为 20 mg/kg 小鼠体重(小鼠剂量)或与之等效的人剂量;扑热息痛的施用剂量优选为 30 mg/kg 小鼠体重(小鼠剂量)或与之等效的人剂量。所述方法包括按上述施用顺序和治疗有效剂量向经受神经损伤性疼痛的受试对象(例如,小鼠、大鼠、人)施用所述药物组合产品。

在另一个实施方式中,本发明涉及用于治疗、改善和缓解受试对象的炎症性疼痛的药物组合物和方法,所述药物组合物包含青藤碱和扑热息痛。在镇痛时,施用含有 20 mg/kg 小鼠体重(或等效人剂量)的青藤碱和 30 mg/kg 小鼠体重(或等效人剂量)的扑热息痛的药物组合物。所述方法包括按治疗有效剂量向经受炎症性疼痛的受试对象(例如,小鼠、大鼠、人)施用所述药物组合物。

在本发明的实施方式中,与青藤碱协同作用的加巴喷丁的单次镇痛剂量为 7.5~15 mg/kg 小鼠体重或 2~7.5 mg/kg 大鼠体重,相当于约 20 mg~约 75 mg 的人剂量(按体表面积法估算,成人体重按约 60 kg 算,下同),远低于加巴喷丁作为镇痛药物单独口服时的一般成人剂量(单次 300 mg~600 mg);与青藤碱协同作用的加巴喷丁的慢性镇痛剂量为: 4 mg/kg 大鼠体重/次, 8 mg/kg 大鼠体重/日,

相当于约 80 mg/日的人剂量,远低于加巴喷丁作为镇痛药单独口服时的一般成人剂量(每日 900 mg~3600 mg)。此外,与青藤碱协同作用的扑热息痛的单次镇痛剂量优选为 30 mg/kg 小鼠体重,相当于约 150 mg 的人剂量,远低于扑热息痛作为镇痛药单独口服时的一般成人剂量(单次 500 mg~1000 mg)。因此,本发明的用于治疗、改善和缓解受试对象的疼痛的药物组合物、药物组合产品及方法能够使用明显低于日常剂量的常规镇痛药来实现镇痛效果。

此外,在本发明的实施方式中,青藤碱的人等效剂量约为 200 mg/日(慢性镇痛)、50~200 mg/次(单次施用),未超过已报导的成人剂量。由于加巴喷丁和扑热息痛本身为镇痛药物,在施用本发明的药物组合产品或药物组合物时,加巴喷丁和扑热息痛的实际剂量可以高于上述等效人剂量,只要不超过其各自单独施用时的成人剂量即可;另外,实际施用的人剂量还将根据患者体重、身体状况和其他临床试验结果和已知临床剂量而有所变化;所以,实际的施用剂量可以上下浮动,例如,对于成人患者,加巴喷丁的单剂量可以为 50~200 mg,扑热息痛的单剂量可以为 50~400 mg。

应理解的是,对于本领域的技术人员而言,本发明中与青藤碱组合的镇痛药不限于上述列举的那些,与所述镇痛药物同类的镇痛药也在本发明的范围内,例如,GABA 类药物可以是加巴喷丁和普加巴林(pregabalin),扑热息痛类镇痛药可以是扑热西痛、阿司匹林和布洛芬(ibuprofen)。

本发明实施方式中的给药时间差可以通过先后施用来实现,但对于本领域的技术人员而言,该时间差还能够通过临床可接受的药物控释技术来实现。例如,可以通过同一次给药时将加巴喷丁加入特定的缓释胶囊中,或者将青藤碱和加巴喷丁包入不同的胶囊中,从而利用不同的释放特性来达到先后释放的实际效果。

本文中涉及药物剂量时,如无特别说明,其单位“mg/kg”是指每 kg 受试对象的体重所对应的药物剂量(mg)。

下面将通过实施例来进一步阐明本发明的实施方式和效果,但本发明的实施方式并不限于以下实施例。在每个实施例中,若无特别说明,所有药物的施用途径都相同。

实施例

[实施例 1]

青藤碱和加巴喷丁在小鼠外周神经源性疼痛模型中的协同镇痛作用

在小鼠部分坐骨神经损伤模型中，可以观察到机械性痛敏现象，表现为对机械性刺激的反应阈值下降。单独口服施用 20 mg/kg 小鼠体重的青藤碱并在施用后 0.5 到 4 小时内(每 30 分钟到 60 分钟观察一次)观察小鼠的缩腿阈值(g)，结果表明无镇痛效果(见图 1A)；单独口服施用 30 mg/kg 小鼠体重的加巴喷丁并在施用后 0.5 到 4 小时内(每 30 分钟到 60 分钟观察一次)观察小鼠的缩腿阈值，结果表明无镇痛效果(见图 1A)。当青藤碱和加巴喷丁在以小剂量联合给药时，先施用 7.5 mg/kg 的加巴喷丁，30 分钟~1 小时后施用 10 mg/kg 的青藤碱，在施用后 0.5 到 4 小时内(每 30 分钟到 60 分钟观察一次)观察缩腿阈值，亦无镇痛效果(见图 1B)。当青藤碱和加巴喷丁在以小剂量联合给药时，先施用青藤碱，30 分钟~1 小时后施用加巴喷丁，在施用加巴喷丁后 0.5 到 4 小时内(每 30 分钟到 60 分钟观察一次)观察缩腿阈值，可以观察到显著的镇痛作用，而且镇痛效果随着青藤碱和加巴喷丁的剂量增加而增加(见图 1C)。图 1C 中三组“青藤碱+加巴喷丁”的剂量分别为“10 mg/kg+7.5 mg/kg”、“20 mg/kg+7.5 mg/kg”和“20 mg/kg+15 mg/kg”。上述镇痛组合在小鼠中没有可观察到的副作用。结果中的缩腿阈值均为 6 只小鼠的平均值。

[实施例 2]

青藤碱和加巴喷丁在大鼠脊髓损伤模型中的协同镇痛作用

在大鼠脊髓损伤疼痛模型中，亦可观察到强烈的对机械刺激和冷刺激的痛敏现象。单独施用(腹腔注射)20 mg/kg 大鼠体重的青藤碱或单独施用 30 mg/kg 大鼠体重的加巴喷丁，在施用后 0.5 到 24 小时内观察在机械刺激下的嘶叫阈值(g)和冷刺激下的反应给分(大鼠对氯乙烷喷雾剂(Rönning's Europa AB, Sweden)在其身上痛敏部位造成的冷刺激的反应给分标准为：0 = 没有可观察到的反应；1 = 局部反映(皮肤抽搐和肌肉收缩)，无嘶叫；2 = 暂短的嘶叫和逃避行为；3 = 持续的嘶叫和逃避行为)，结果表明在此模型中单独施用这两种药剂无镇痛作用(见图 2A 和 2B)。而在组合施用很小剂量的青藤碱和加巴喷丁时，在施用青藤碱 30 分钟~1 小时后施用加巴喷丁，在施用加巴喷丁后 0.5 到 24 小时内可以观察到强烈的镇痛作用(见图 2C 和 2D)，此处三组“青藤碱+加巴喷丁”的剂量分别为“5 mg/kg+2 mg/kg”、“10 mg/kg+4 mg/kg”和“20 mg/kg+7.5 mg/kg”。

此外，在同时施用 10 mg/kg 青藤碱和 4 mg/kg 加巴喷丁时，也可以观察到

显著的协同作用(见图 3A 和 3B)。

上述镇痛组合在大鼠中没有可观察到的副作用。结果中的嘶叫阈值和反应给分均为 6 到 11 只大鼠的平均值。

[实施例 3]

青藤碱和加巴喷丁联合给药的慢性协同镇痛作用

在大鼠脊髓损伤疼痛模型中,选择了 10 mg/kg 大鼠体重的青藤碱和 4 mg/kg 大鼠体重的加巴喷丁的组合研究了慢性给药的作用。在两轮实验中,每天两次联合给药(腹腔注射),每次给药都是施用 10 mg/kg 青藤碱 30 分钟~1 小时后施用 4 mg/kg 加巴喷丁,并在其中第一次给药前记录基准嘶叫阈值(即痛阈值),在第二次给药后 2 小时后记录嘶叫阈值,两次给药间隔 6 小时。结果如图 4A 和 4B 所示,联合给药在 7 天(图 4A)或 14 天(图 4B)中均产生明显的镇痛作用,且无耐受现象的发生。更重要的是,在慢性给药的过程中,给药前的痛阈值也有显著上升,这表示药物产生了持续的镇痛作用;而在给药结束后约 2 天,大鼠的痛阈值下降。上述镇痛组合在大鼠中慢性给药过程中没有产生可观察到的副作用。结果中的嘶叫阈值均为 6 只大鼠的平均值。

[实施例 4]

青藤碱和扑热息痛联合给药在小鼠鹿角菜胶引起的炎症痛中的协同作用

在小鼠鹿角菜胶(Carragenan)引起的炎症痛中,可观察到对机械刺激的痛敏现象。单独口服施用 40 mg/kg 小鼠体重的青藤碱或单独口服施用 100 mg/kg 小鼠体重的扑热息痛,在施用后 0.5 到 4 小时内(每 30 分钟到 60 分钟观察一次)观察小鼠的缩腿阈值,结果表明在此模型中单独施用这两种药剂无显著镇痛作用(见图 5A)。而在组合施用很小剂量的青藤碱和扑热息痛时,在施用 20 mg/kg 青藤碱 30 分钟~1 小时后施用 30 mg/kg 的扑热息痛,在施用后 0.5 到 4 小时内(每 30 分钟到 60 分钟观察一次)观察嘶叫阈值,可以观察到强烈的镇痛作用(见图 5B)。此外,在同时施用 20 mg/kg 青藤碱和 30 mg/kg 扑热息痛时,也可以观察到显著的协同作用(见图 5C)。上述镇痛组合在炎性疼痛的小鼠中没有产生可观察到的副作用。结果中的缩腿阈值均为 5 到 6 只小鼠的平均值。

本发明的重要应用之一是通过联合使用小剂量的药物达到有效的镇痛效果,减少副作用和药物耐受的发生。事实证明,在单独使用大剂量的镇痛药物,如加巴喷丁,青藤碱和扑热息痛达不到有效的镇痛效果时,上述药物的小剂量的

特定组合，在最佳用药次序下，可产生有效的镇痛作用，且无副作用的发生。

本发明覆盖了青藤碱和临床应用的两类镇痛药，加巴喷丁及其衍生物包括但不限于普加巴林，和普热西痛及类似镇痛药的联和应用。

本发明会促使一种或数种包含不同成分及强度的药物组合上市，这些药品可使全世界的疼痛患者得到有效的治疗，减少副作用和药物耐受，所影响的病患范围包括但不限于炎症，关节炎，肿瘤，糖尿病，疱疹，神经损伤，艾滋病，化疗并发症，脑中风和脊髓损伤等。

参考文献

Hao J-X, Blakeman KH, Yu W, Hultenby K, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin Z. Development of a mouse model of neuropathic pain following photochemically induced ischemia in the sciatic nerve. *Exp Neurol* 2000; 163:231-8.

He XB, Wang JL, XH Guo, Liu QY, Chen TY, Cao XT, et al.. Requirement for ERK activation in sinomenine-induced apoptosis of macrophages. *Immunology Letters* 2005; 98: 91-96.

Huang F, Yamaki K, Takano H, Inoue K, Yanagisawa R, Yoshino S. Effect of sinomenine on collagen-induced arthritis in mice. *Autoimmunity* 2007; 40(7): 532-539.

Kupers R, Yu W, Persson JKE, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Photochemically-induced ischemia of the rat sciatic nerve produces a dose-dependent and highly reproducible mechanical, heat and cold allodynia, and signs of spontaneous pain. *Pain* 1998; 76:45-59.

Liu L, Riese J, Resch K, Kaever V. Impairment of macrophage eicosanoid and nitric oxide production by an alkaloid from *Sinomenum acutum*. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 1123-6.

Qian L, Xu ZL, Zhang W, Wilson B, Hong JS and Flood MP. Sinomenine, a natural dextrorotatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotective through inhibition of microglial NADPH oxidase. *Journal of Neuroinflammation* 2007; 4(23).

Xu M, Liu L, Qi C, Deng B, Cai X. Sinomenine Versus NSAIDs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Bibliography* 2008; 74: 1423-9.

Xu X.-J., Hao J.-X., Aldskogius H., Seiger Å., Wiesenfeld-Hallin Z.. Chronic pain-related syndrome in rats after ischemic spinal cord lesion: a possible animal model for pain in patients with spinal cord injury. *Pain* 1992; 48: 279-90.

权利要求书

1. 一种用于镇痛的药物组合产品，所述药物组合产品包含下述(i)和(ii)或由下述(i)和(ii)组成：

- (i) 青藤碱和/或其药物可接受的盐，和
- (ii) GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合产品，其中所述(i)和(ii)以彼此隔离的形式存在，或者以相互混合的药物组合物的形式存在。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合产品，其中，所述彼此隔离的形式为：所述(i)和(ii)分别以各自的单剂量制剂分开包装。

4. 如权利要求 2 所述的药物组合产品，其中，所述彼此隔离的形式为使得所述(i)和(ii)在同一单剂量制剂中能先释放(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐、再释放(ii) GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药的药剂形式；或者为使得所述(i)和(ii)在同一单剂量制剂中能同时释放的药剂形式。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的药物组合产品，其中，单剂量制剂中的 GABA 类药物为 50 mg~200 mg，单剂量制剂中的扑热息痛类镇痛药为 50 mg~400 mg，单剂量制剂中的青藤碱为 50 mg~200 mg。

6. 如权利要求 3 或 4 所述的药物组合产品，其中，单剂量制剂中的(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐与单剂量制剂中的(ii)GABA 类药物的质量比为 3:1 到 1:1；单剂量制剂中的(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐与单剂量制剂中的(ii)扑热息痛类镇痛药的质量比为 1:1 到 1:2。

7. 如权利要求 2 所述的药物组合产品，其中，所述药物组合产品为所述(i)和(ii)相互混合的药物组合物，该药物组合物含有所述(i)、(ii)和药用辅剂，并且，(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐与(ii)GABA 类药物的质量比为 3:1 到 1:1；(i)青藤碱和/或其药物可接受的盐与(ii)扑热息痛类镇痛药的质量比为 1:1 到 1:2。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合产品，其中，在所述药物组合物的单剂量制剂中含有 GABA 类药物 50 mg~200 mg 或扑热息痛类镇痛药 50 mg~400 mg，青藤碱的单剂量为 50 mg~200 mg。

9. 如权利要求 1~8 任一项所述的药物组合产品，其中，所述 GABA 类药物为加巴喷丁或普加巴林，所述扑热息痛类镇痛药为扑热息痛、阿司匹林或布洛芬。

10. 青藤碱或其药物可接受的盐与 GABA 类药物或扑热息痛类镇痛药的组合在制备权利要求 1~9 任一项所述的用于镇痛的药物组合产品中的应用。

11. 如权利要求 10 所述的应用，其中，所述药物组合产品所针对的疼痛为神经病理性疼痛、疾病所致的周围神经病变疼痛和/或癌性疼痛。

12. 如权利要求 10 所述的应用，其中，所述药物组合产品所针对的疼痛为神经源性疼痛或急慢性炎症疼痛，例如脊髓损伤、外周神经损伤和/或炎症所致的疼痛。

13. 一种镇痛方法，该方法包括给患有疼痛的患者服用权利要求 1~9 任一项所述的用于镇痛的药物组合产品。

14. 如权利要求 13 所述的镇痛方法，其中所述疼痛为神经源性疼痛或急慢性炎症疼痛。

附图

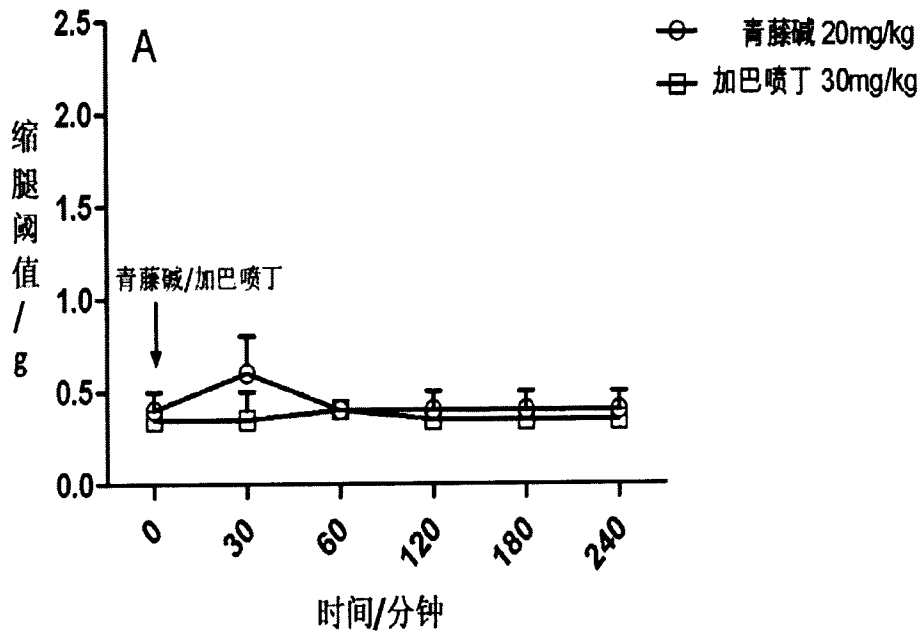


图 1A

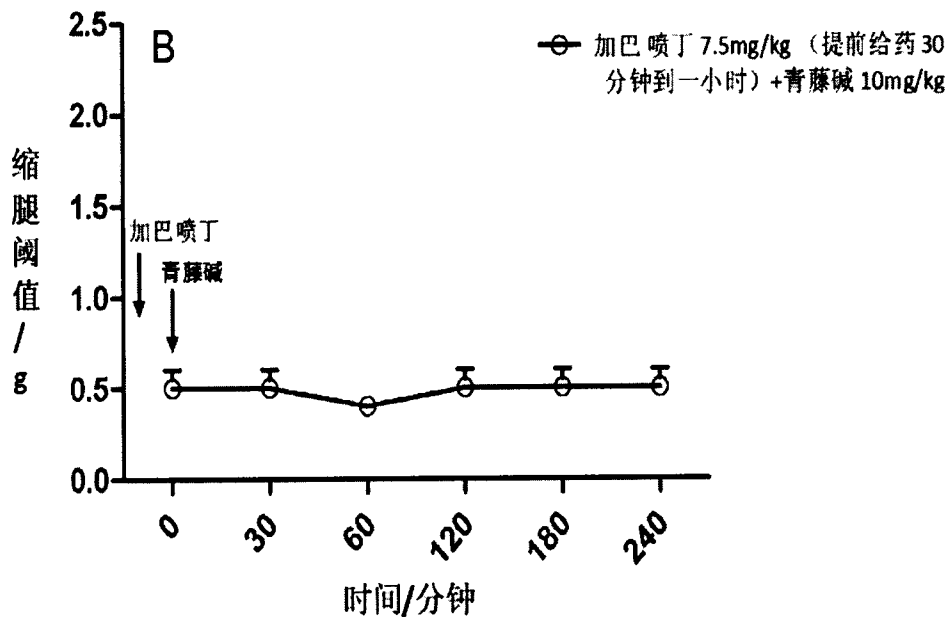


图 1B

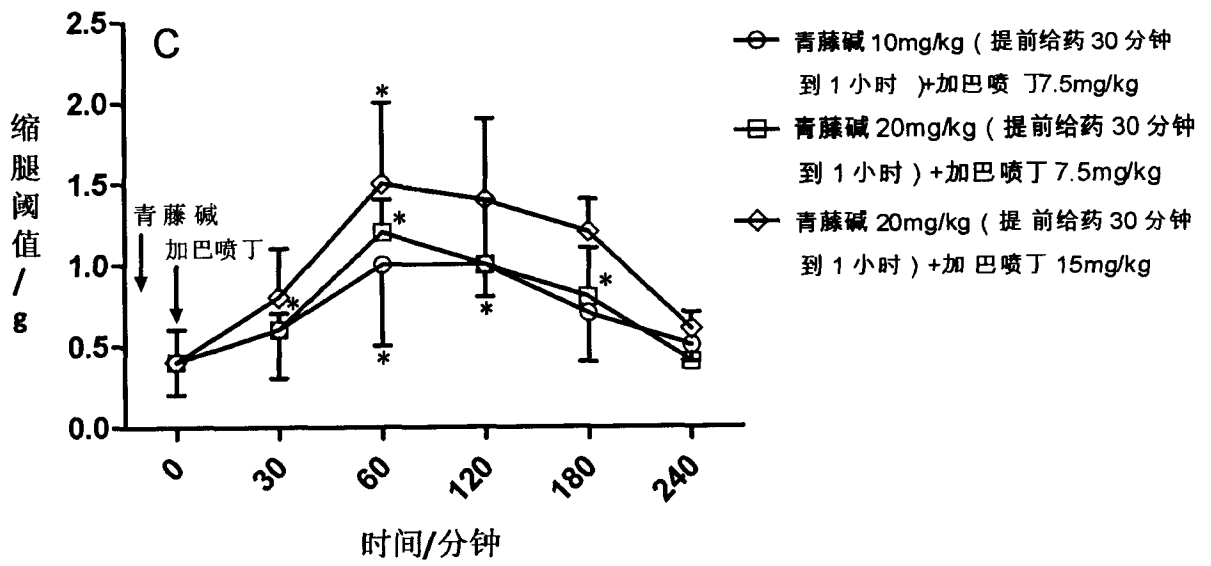


图 1C

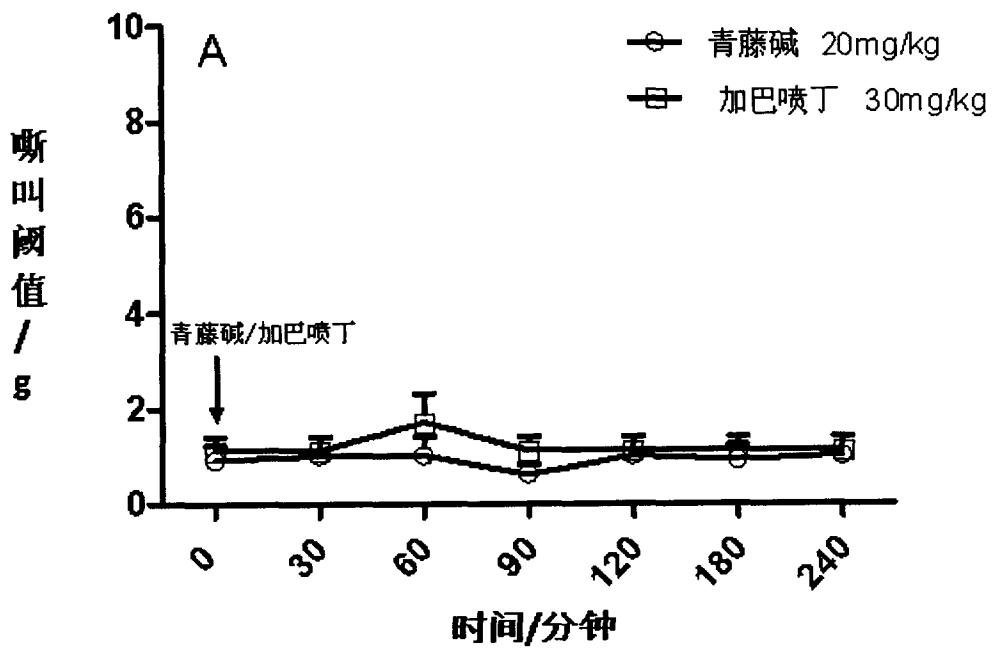


图 2A

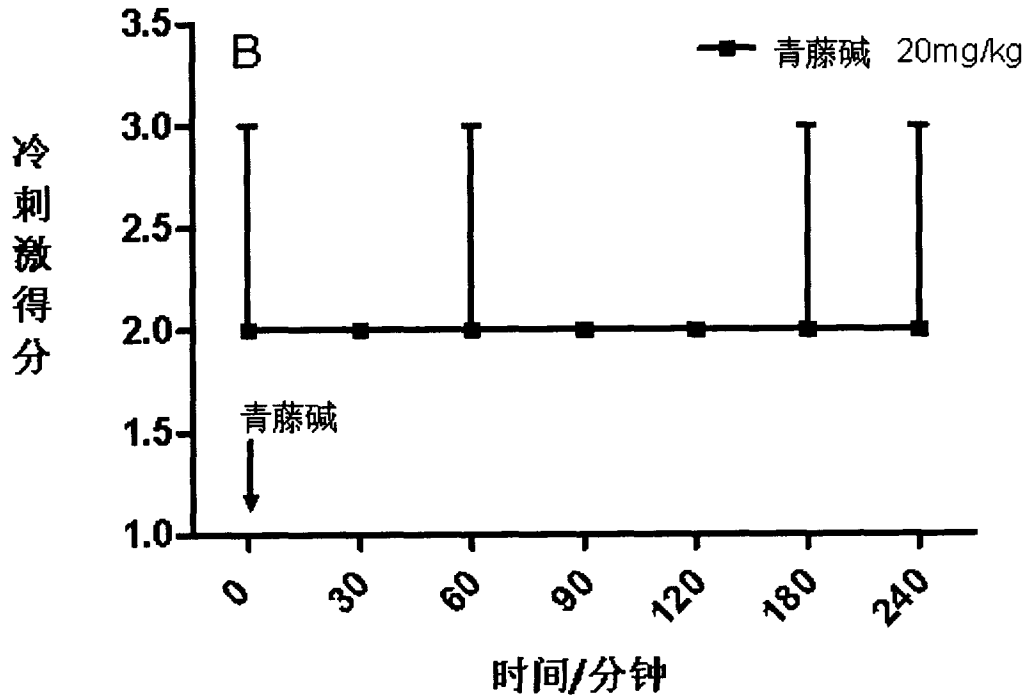


图 2B

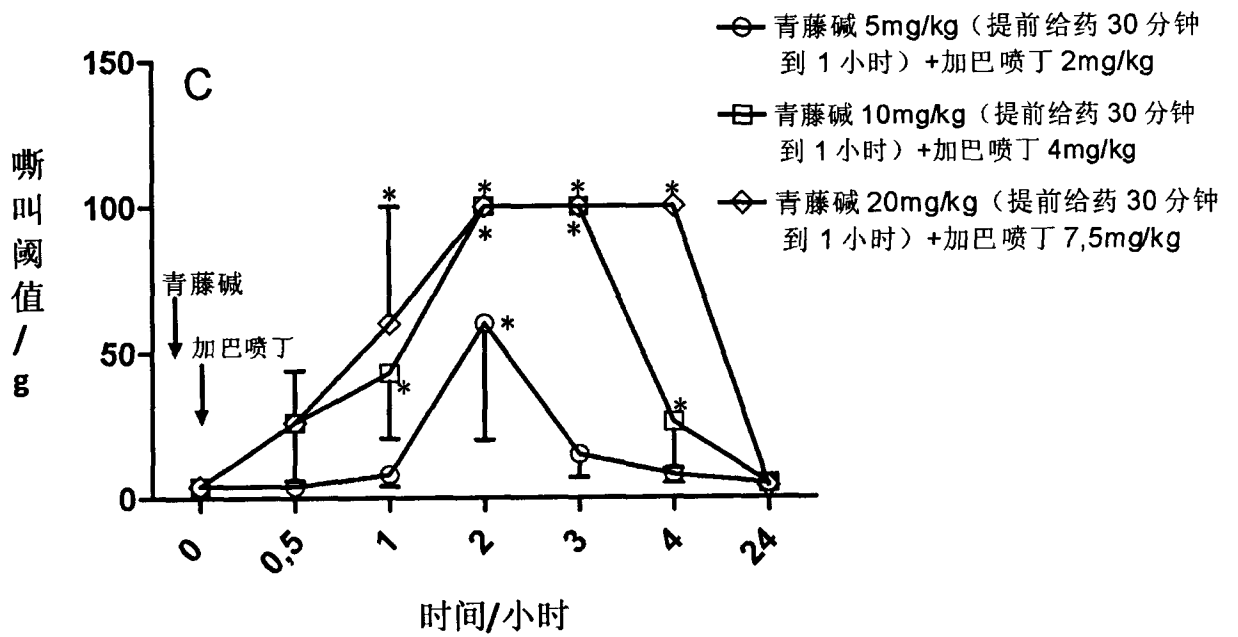


图 2C

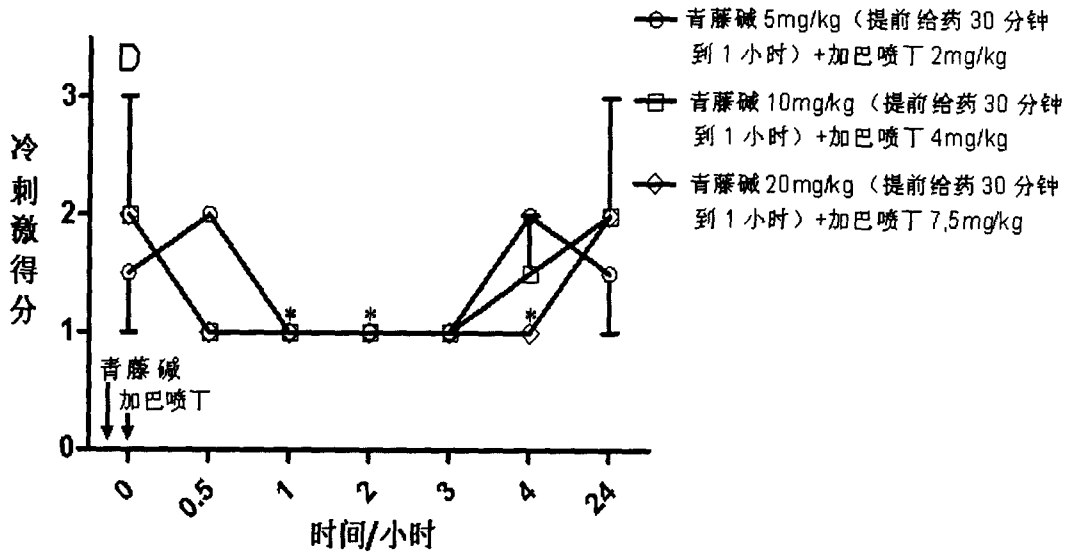


图 2D

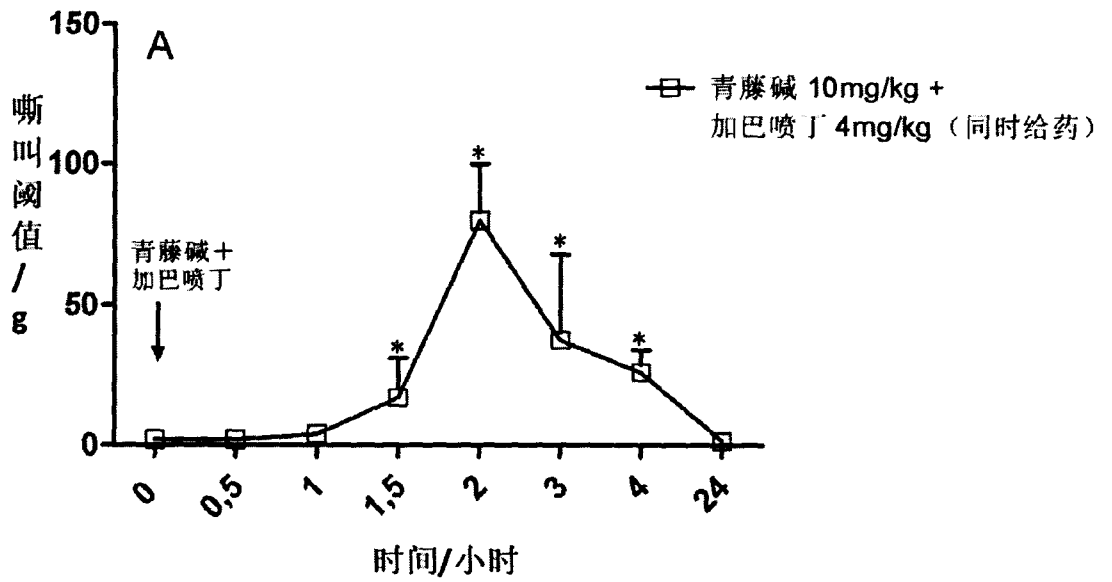


图 3A

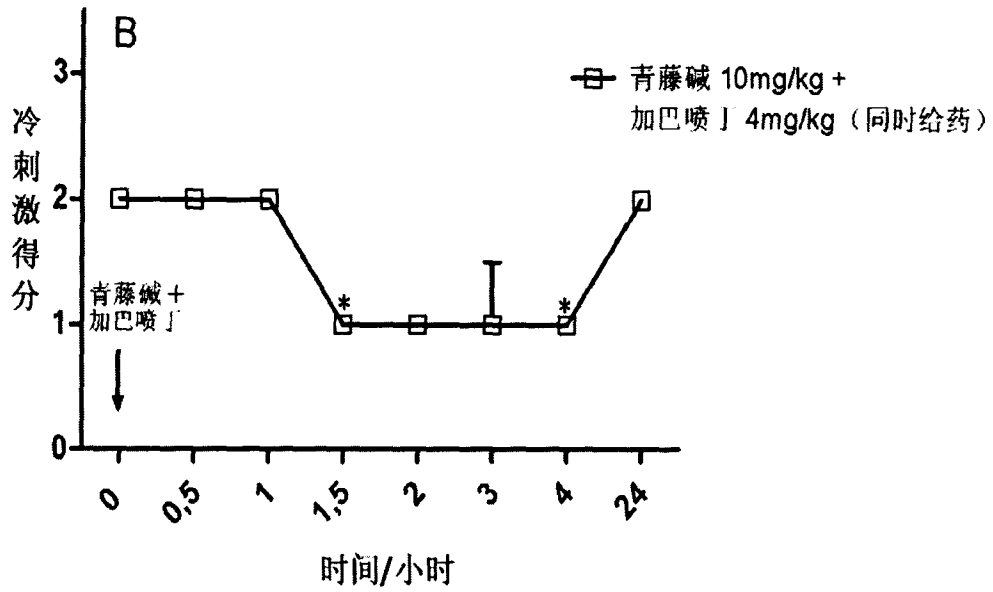


图 3B

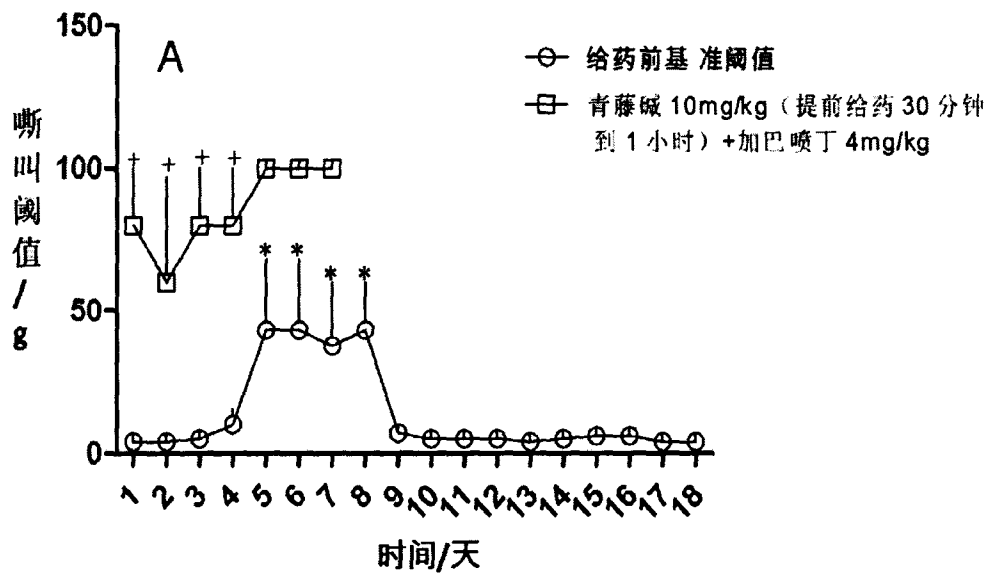


图 4A

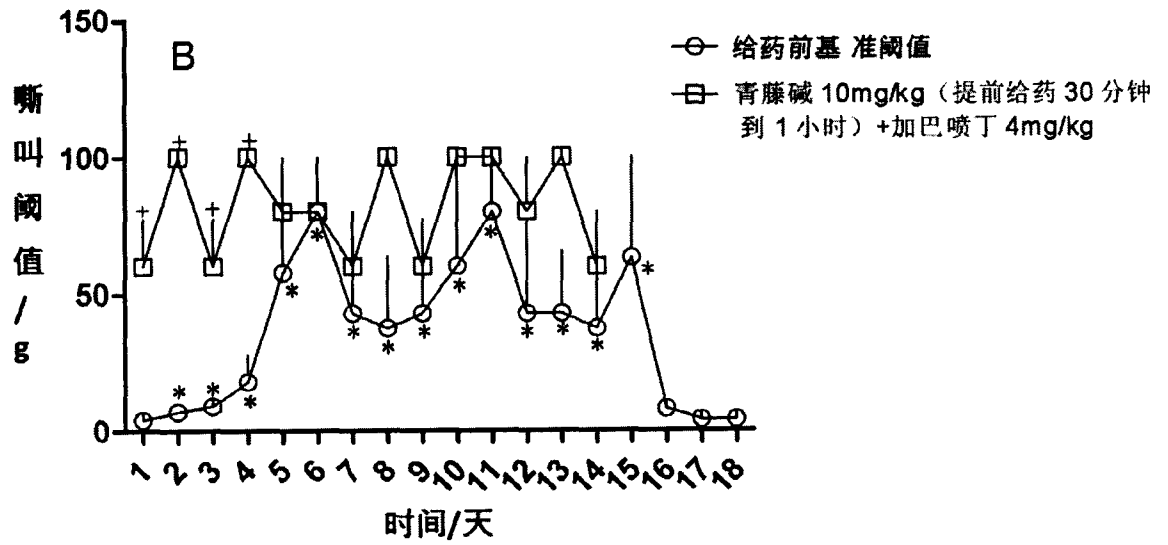


图 4B

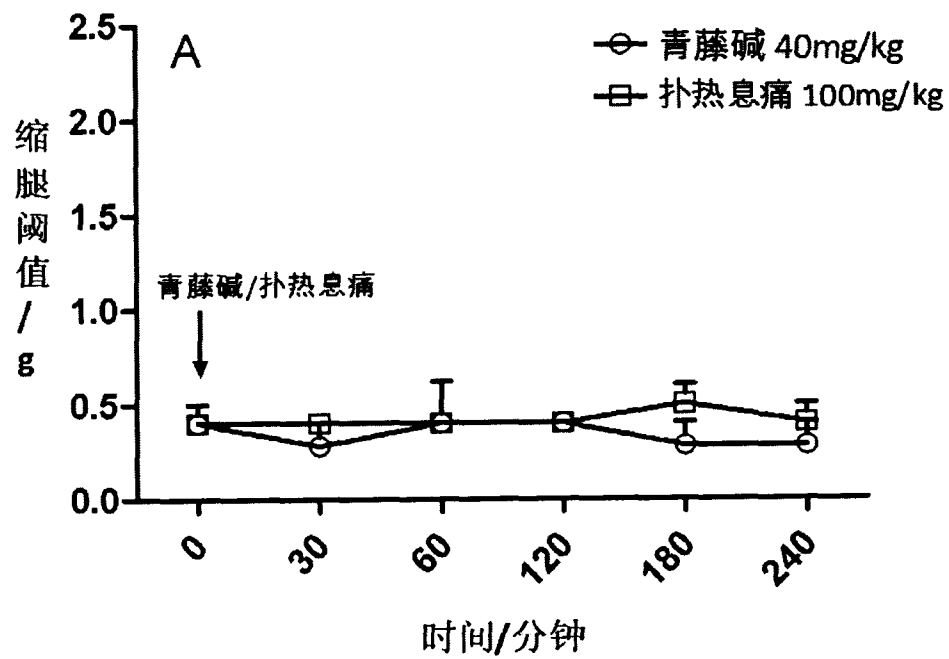


图 5A

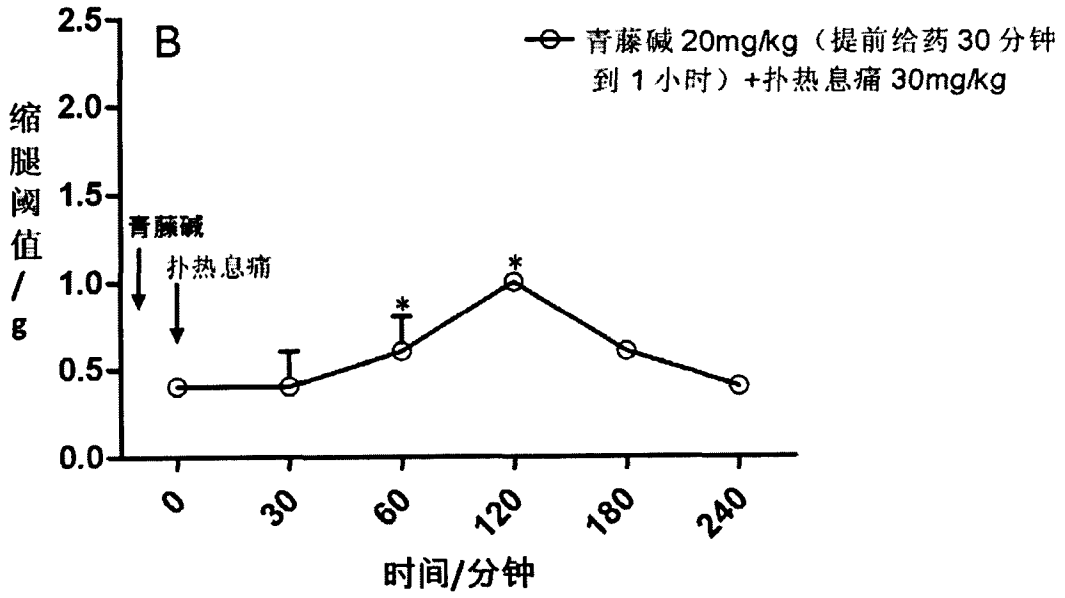


图 5B

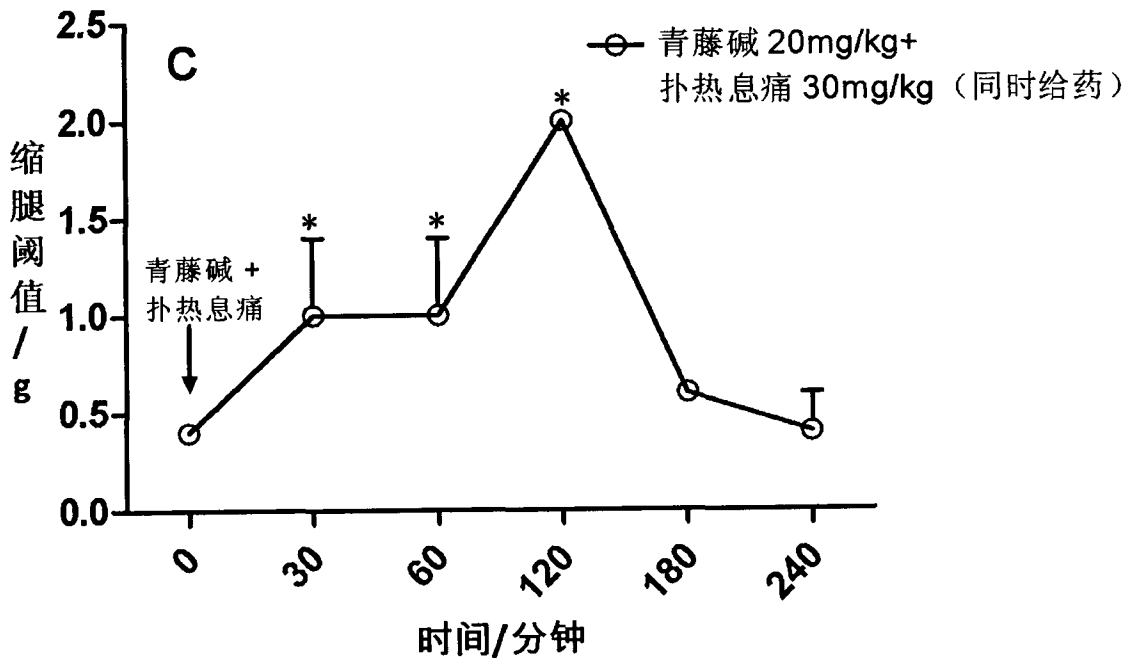


图 5C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/075205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K 31/-; A61P 29/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, Springer Link, ISI Web of knowledge: sinomenine, paracetamol, gabapentin, GABA, pain, relieving pain, butebufen, aspirin, pregabalin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101352412 A (QINGDAO LIUHE PHARM. CO., LTD.) 28 January 2009 (28.01.2009)	1-12
Y	claim 5	1-12
X	CN 101461821 A (QINGDAO KANGDIEN PHARMACY CO., LTD.) 24 June 2009 (24.06.2009) claim 2	1-12
Y	CN 1673212 A (INST TOXICANT PHARMACOLOGY ACAD MILITARY) 28 September 2005 (28.09.2005) description, page 1, line 1 from the bottom	1-12
A	CN 1450883 A (XEL. HERBACEUTICALS INC.) 22 October 2003 (22.10.2003) claims 1-18	1-12
A	CN 101066949 A (UNIV. GUANGDONG IND.) 07 November 2007 (07.11.2007) claim 4	1-12
PX	CN 102813924 A (GAO, Tongqiang et al.) 12 December 2012 (12.12.2012) claims 1-12	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
15 July 2013 (15.07.2013)

Date of mailing of the international search report
15 August 2013 (15.08.2013)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
CHEN, Hongxia
Telephone No. (86-10) 62413867

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/075205

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:13-14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 13-14 is attributed to a method for treatment of relieving pain. Above subject matter relates to the method for treatment of the human or animal body by therapy and doesn't meet the criteria set out in Rules 39. 1(iv) PCT.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075205

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101352412 A	28.01.2009	CN 101352412 B	21.09.2011
CN 101461821 A	24.06.2009	CN 101461821 B	18.05.2011
CN 1673212 A	28.09.2005	CN 100500644 C	17.06.2009
CN 1450883 A	22.10.2003	US 6896898 B1	24.05.2005
		US 2005042271 A1	24.02.2005
		WO 0135883 A1	25.05.2001
		AU 1780101 A	30.05.2001
		CN 100409847 C	13.08.2008
CN 101066949 A	07.11.2007	None	
CN 102813924 A	12.12.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/075205

A: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/485 (2006.01) i

A61K 31/167 (2006.01) i

A61K 31/616 (2006.01) i

A61P 29/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/075205

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K31/-; A61P29/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI,CNPAT,WPI,EPODOC,SpringerLink,ISI Web of knowledge: 青藤碱, 扑热息痛, 加巴喷丁, GABA, 疼痛, 镇痛, 布洛芬, 阿司匹林, 普加巴林; sinomenine,paracetamol,gabapentin,butebufen,aspirin, pregabalin,pain

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN101352412A (青岛六和药业有限公司) 28.1 月 2009 (28.01.2009) 权利要求 5	1-12
Y	CN101352412A (青岛六和药业有限公司) 28.1 月 2009 (28.01.2009) 权利要求 5	1-12
X	CN101461821A (青岛康地恩药业有限公司) 24.6 月 2009 (24.06.2009) 权利要求 2	1-12
Y	CN1673212A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 28.9 月 2005 (28.09.2005) 说明书第 1 页最后一行	1-12
A	CN1450883A (美国爱科赛尔制药有限公司) 22.10 月 2003 (22.10.2003) 权利要求 1-18	1-12
A	CN101066949A (广东工业大学) 07.11 月 2007 (07.11.2007) 权利要求 4	1-12
PX	CN102813924A (高同强等) 12.12 月 2012 (12.12.2012) 权利要求 1-12	1-12

其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“&” 同族专利的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	

国际检索实际完成的日期 15.7 月 2013 (15.07.2013)	国际检索报告邮寄日期 15.8 月 2013 (15.08.2013)
---	---

ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员 陈红霞 电话号码: (86-10) 62413867
--	---

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：13-14

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求13-14请求保护的主题为一种镇痛方法。上述主题涉及疾病的治疗方法，不满足PCT条约细则39.1(iv)的规定。

2. 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/075205

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101352412A	28.01.2009	CN101352412B	21.09.2011
CN101461821A	24.06.2009	CN101461821B	18.05.2011
CN1673212A	28.09.2005	CN100500644C	17.06.2009
CN1450883A	22.10.2003	US6896898B1	24.05.2005
		US2005042271A1	24.02.2005
		WO0135883A1	25.05.2001
		AU1780101A	30.05.2001
		CN100409847C	13.08.2008
CN101066949A	07.11.2007	无	
CN102813924A	12.12.2012	无	

续：主题的分类

A61K31/485 (2006.01) i

A61K31/167 (2006.01) i

A61K31/616 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i