



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104473953 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201410628711. 3

(22) 申请日 2014. 11. 11

(71) 申请人 济南星懿医药技术有限公司

地址 250101 山东省济南市济南高新区工业
南路 51 号

(72) 发明人 孔倩倩

(51) Int. Cl.

A61K 31/7048(2006. 01)

A61P 25/02(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 31/22(2006. 01)

A61K 31/55(2006. 01)

A61K 31/704(2006. 01)

A61K 31/357(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种治疗神经性疼痛的药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗神经性疼痛的药物组合物,本发明药物是以原百部碱、远志皂苷 A 、丁香苦苷、海州常山苦素 A 为原料药,配比而成,可按常规制剂工艺制成各种剂型,本发明克服了现有技术的缺陷,提供了一种治疗神经性疼痛疗效显著、安全的药物组合物,本发明所提供的药物制备方法简单,成本低,临床试验证实该药物对用于治疗神经性疼痛,包括三叉神经痛、坐骨神经痛、根性神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经末梢炎等具有显著的临床疗效。

1. 一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在於制成该药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 20-30 重量份 远志皂苷 A15-25 重量份 丁香苦苣 10-20 重量份 海州常山苦素 A5-15 重量份。

2. 根据权利要求 1 所述:一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在於制成该药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 20 重量份 远志皂苷 A25 重量份 丁香苦苣 10 重量份 海州常山苦素 A15 重量份。

3. 根据权利要求 1 所述:一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在於制成该药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 30 重量份 远志皂苷 A15 重量份 丁香苦苣 20 重量份 海州常山苦素 A5 重量份。

4. 根据权利要求 1 所述:一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在於制成该药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 25 重量份 远志皂苷 A20 重量份 丁香苦苣 17 重量份 海州常山苦素 A10 重量份。

5. 根据权利要求 1 所述:一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在於制成该药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 28 重量份 远志皂苷 A22 重量份 丁香苦苣 16 重量份 海州常山苦素 A8 重量份。

6. 根据权利要求 1 所述的一种治疗神经性疼痛的药物组合物,可以采用制剂学的常规方法制备成片剂、胶囊剂、滴丸。

7. 如权利要求 1 所述的一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在於用于治疗三叉神经痛、坐骨神经痛、根性神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经末梢炎。

一种治疗神经性疼痛的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于中药领域,尤其涉及一种治疗神经性疼痛的药物组合物。

背景技术

[0002] 神经性疼痛是指由中枢或外周神经系统原发性病变或功能障碍而引起的疼痛综合征。可由外伤或 / 和疾病致末梢神经、脊髓后根、脊髓及其以上中枢神经某些部位损伤而引发。根据神经损伤的病因、性质和程度不同,在临床上分为中枢神经疼痛和外周神经损伤所致的周围神经疼痛两大类。中枢神经疼痛简称中枢痛,为中枢神经系统的疼痛传导通路发生损害或功能障碍而引起的原发性疼痛,常见于脊髓的创伤或脑血管疾病,多发性硬化症和肿瘤等。周围神经疼痛系外伤、缺血、压迫、感染、炎症、代谢等因素损伤外周神经所致,如幻肢痛,带状疱疹后神经痛,多发性神经炎,糖尿病性周围神经痛等。据估计,这种疾病正折磨着全球 2.8%-4.7% 的人口,流行病学显示普通人群的发生率为 6%-7.7%。糖尿病神经痛和带状疱疹后继发疼痛是成人神经痛最普遍的形式,发生率分别为 13%-37% 和 10%-40%,随着人口的老齡化发生率更高,年发病率为 12/10 万。神经性疼痛综合征在老年人中的发病率不断提高:一方面是癌症、HIV、糖尿病和其它经常引发神经性疼痛的疾病患者中长期存活的病人增多;另一方面,药物和外科手术治疗肿瘤和其它疾病时也可以产生神经性疼痛。发病时患者通常有灼烧般疼痛、有刺痛感或有如电击的痛感,非常剧烈,如刀剌般的剧痛。这种痛感,是突然地发作,痛的部位及其范围,限于该神经的支配领域。发作时,压下神经靠近表皮的部分,就会感到剧烈的疼痛。神经性疼痛会对患者的生活产生重大的影响,它夺去了很多人的工作、走路甚至穿衣的能力。

[0003] 目前市场上没有一种安全有效的药物能缓解这类患者的痛苦。治疗多用抗惊厥药、阿片类药物、和抗抑郁药物治疗,但多数产品并不是专门针对神经性疼痛的,大多数对大部分患者无效或只能适度缓解疼痛,且会引起不良反应。因此,提高神经性疼痛的治疗与预防水平、改善神经性疼痛病人生活质量,开发防治神经性疼痛的药物意义重大。

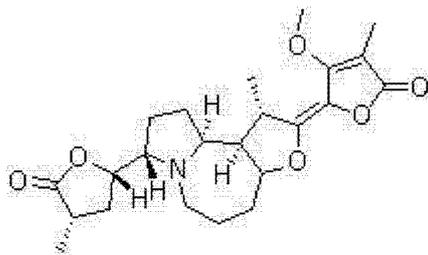
[0004] 原百部碱(protostemonine):CAS 号 27495-40-5,分子式 $C_{23}H_{31}NO_6$,分子量 417.50。

[0005] 远志皂苷 A (onjisaponin A):CAS 号 82410-33-1,分子式 $C_{80}H_{120}O_{39}$,分子量 1705.79。

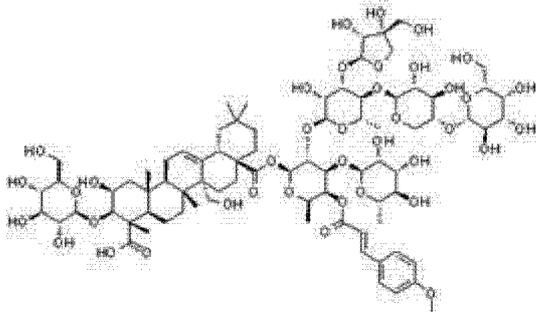
[0006] 丁香苦苷(syringopicroside):CAS 号 29118-80-7,分子式 $C_{24}H_{30}O_{11}$,分子量 494.4884。具有抗病毒作用。

[0007] 海州常山苦素 A (clerodendrin A):CAS 号 35481-70-0,分子式 $C_{31}H_{42}O_{12}$,分子量 606.67。

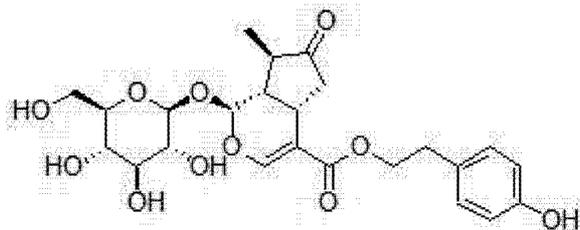
[0008] 本发明药物组合物的 4 种药物结构如下:



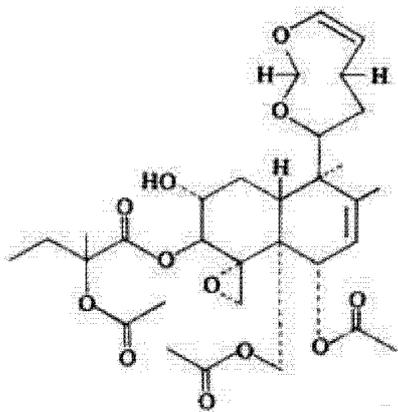
原百部碱(protostemonine)



远志皂苷 A (onjisaponin A)



丁香苦苷(syringopicroside)



海州常山苦素 A (clerodendrin A)。

发明内容

[0009] 本发明的目的是克服背景技术的不足,提供一种疗效显著、安全无毒副作用的治疗神经性疼痛的药物组合物。

[0010] 本发明是采用如下技术方案实现的:制成该治疗神经性疼痛的药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 20-30 重量份 远志皂苷 A 15-25 重量份 丁香苦苷 10-20 重量份 海州常山苦素 A 5-15 重量份。

[0011] 本发明的一种治疗神经性疼痛的药物组合物可以采用制剂学的常规方法制备成片剂、胶囊剂、滴丸。

[0012] 本发明的一种治疗神经性疼痛的药物组合物,其特征在于用于治疗三叉神经痛、坐骨神经痛、根性神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经末梢炎。

[0013] 本发明组合物具有祛风止痛、活血通络的功效,对治疗各种神经性疼痛,如根性神经痛、坐骨神经痛、三叉神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经末梢炎等症疗效显著。

具体实施方式

[0014] 实施例 1: 治疗神经性疼痛的药物组合物

治疗神经性疼痛的药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 20 重量份 远志皂苷 A25 重量份 丁香苦苷 10 重量份 海州常山苦素 A15 重量份。

[0015] 实施例 2: 治疗神经性疼痛的药物组合物

治疗神经性疼痛的药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 30 重量份 远志皂苷 A15 重量份 丁香苦苷 20 重量份 海州常山苦素 A5 重量份。

[0016] 实施例 3: 治疗神经性疼痛的药物组合物

治疗神经性疼痛的药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 25 重量份 远志皂苷 A20 重量份 丁香苦苷 17 重量份 海州常山苦素 A10 重量份。

[0017] 实施例 4: 治疗神经性疼痛的药物组合物

治疗神经性疼痛的药物组合物的原料药的组成和重量份为:

原百部碱 28 重量份 远志皂苷 A22 重量份 丁香苦苷 16 重量份 海州常山苦素 A8 重量份。

[0018] 实施例 5: 片剂的制备

取实施例 1 组合物 150g, 加入淀粉 75g, 混匀, 制粒, 干燥, 加微晶纤维素 20g, 硬脂酸镁 2.5g, 混匀, 压制成 1000 片, 即得本发明组合物片剂。

[0019] 实施例 6: 胶囊的制备

取实施例 2 组合物 165g, 加入淀粉 65g, 混匀, 制粒, 干燥, 整粒, 加入适量硬脂酸镁, 混匀, 装胶囊 1000 粒, 即得本发明组合物胶囊。

[0020] 实施例 7: 滴丸的制备

称取聚乙二醇 6000 200g 水浴 (80℃) 加热煮熔, 加入实施例 3 组合物 50g, 充分搅拌均匀, 以液体石蜡为冷却剂, 置玻璃管 (4*80cm) 中, 冷却温度为 10℃, 滴口内外径为 7.0/2.0 (mm/mm), 滴口距液面为 2cm, 滴速以每分 50 滴为最佳条件, 用棉布吸干滴丸表面的冷凝剂, 即得本发明组合物滴丸。

[0021] 实验例 1、对谷氨酸致 PC12 细胞损伤的影响试验研究

1. 试验材料

1.1 药物及试剂

样品: 实施例 1-4 组合物

细胞系:PC12 细胞系((来源:Ratt μ s norvegic μ s 肾上腺嗜铬细胞瘤,南京凯基生物科技发展有限公司提供。);

试剂:H-DMEM 细胞培养基(Hyclone, 赛默飞世尔生物化学制品北京有限公司);胎牛血清(以色列 Bioind);胰酶细胞消化液(碧云天),青霉素链霉素混合液双抗,注射用顺铂(齐鲁制药有限公司),柠檬酸盐缓冲液(北京中杉金桥生物技术有限公司),多聚甲醛(solarbio),L-谷氨酸(Klonetech, Japan)。

[0022] 1.2 试验仪器

立式压力蒸汽灭菌锅(LDZX-50FBS, 上海申安);双人单面净化工作台(SW-CJ-1C, 苏州净化);二氧化碳培养箱(BB16 μ V/BB5060 μ V, HERAE μ S);台式离心机(H3, Sigma);酶标仪(M μ ltiskan MK3, Thermo Scientific);电热恒温鼓风干燥箱(101, 上海鹏顺科学仪器有限公司);倒置显微镜(XDS-1B, 重庆光学仪器厂);水浴恒温振荡器(SHZ-82, 金坛市医疗仪器厂);移液器(Gilson, Eppendorf);培养瓶(Corning);96 孔板(Costar, μ SA)

2. 试验方法

以谷氨酸制备 PC12 细胞化学损伤模型,采用噻唑蓝(MTT)法于 570nm 处测定吸收值,观察候选药物对 PC12 细胞损伤的修复作用。使用 SOD、NO、LDH、MDA 试剂盒检测各指标含量,阐明各药的作用机理。

[0023] 造模:30mmol/l 的谷氨酸(此为加样终浓度,溶于不完全培养基中)作用于 PC12 细胞 24h。

[0024] 分组:空白组、化学损伤模型组、化学损伤 + 药物组。

[0025] 3. 试验内容

3.1 细胞培养

从超低温冰箱中取冻存的 PC12 细胞复苏于培养瓶中,以含 10% 胎牛血清的 H-DMEM 培养基培养。待 PC12 细胞生长至 80% 融合时,以 0.25% 的胰酶细胞消化液(含 0.02%EDTA)进行消化,以 1×10^4 个细胞每孔接种于 96 孔板中,调零孔不加细胞。

[0026] 3.2 细胞损伤

待 96 孔板中的细胞长满单层后,弃掉培养基,无菌 PBS 液清洗 2 遍,除调零组、空白对照组外,每孔加入终浓度为 30mmol/l 的谷氨酸(溶于不完全培养基中)于培养箱内培养 24h,即造成 PC12 细胞损伤模型。

[0027] 3.3 加药修复

弃掉培养基,用无菌 PBS 液清洗 2 遍,给药组每孔分别加入含筛选药物终浓度依次为 100 μ g/ml、10 μ g/ml、1 μ g/ml 的 DMEM 培养基 100 μ l,每个浓度的药物加 6 孔。以不含药物的 DMEM 培养基为空白对照组。然后将细胞置入 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中继续培养 24h。

[0028] 3.4 指标测定

3.4.1 MTT 法测定细胞存活率

弃掉培养基后每孔加入 100 μ l 无血清 DMEM 培养基,再于每孔加入 5mg/ml MTT 溶液 20 μ l 于培养箱内避光反应 4 h。弃掉培养基加入 100 μ l DMSO 用酶标仪于 570nm 测定 OD 值,计算细胞存活率:

3.4.2 SOD、LDH 含量测定

给药后 24 小时用无菌管收集细胞上清液,离心 20 分钟(2000r/min),仔细收集上清液,

按试剂盒说明书操作测定 LDH 含量。

[0029] 给药后 24 小时弃去上清,加 2%Trion-100X,于 4℃ 静置 12 小时后混匀细胞悬液,离心 20 分钟(2000r/min),仔细收集上清液,按试剂盒说明书操作测定 SOD 含量。

[0030] 4. 试验结果

所有数据以 $\bar{x} \pm SD$ 表示,单因素方差分析及 LSD 多组均数两两比较组间差异的显著性, $P < 0.05$ 为差异显著。

[0031] 4.1 对损伤的 PC12 细胞存活率的影响

表 1 各实施例对 PC12 细胞存活率的结果(n=10)

组别	OD 值	细胞存活率 %
模型组	0.6512±0.0813	78.37±6.33
实施例 1 组合物	0.803±0.0822	90.15±8.026 **
实施例 2 组合物	1.202±0.0679	147.30±20.38 **
实施例 3 组合物	1.100±0.0653	138.90±28.051**
实施例 4 组合物	1.108±0.0572	141.50±23.20 **

注:与模型组相比,** $P < 0.01$;与模型组相比,* $P < 0.05$

表 1 结果显示,实施例 1-4 组合物对神经细胞损伤具有很好的修复功能。

[0032] 表 2 各实施例对 PC12 细胞 SOD 与 LDH 的结果(n=10)

组别	SOD 浓度(U/L)	LDH 浓度(IU/L)
空白组	10.310±2.2360	1.684±0.1254
模型组	5.920±1.2340	2.284±0.1504
实施例 1 组合物	45.420±5.6771**	1.595±0.1570 **
实施例 2 组合物	26.297±4.5470**	1.829±0.1561 **
实施例 3 组合物	25.208±2.8990**	1.635±0.1530**
实施例 4 组合物	24.871±5.3820**	1.803±0.1472 **

注:与模型组相比,** $P < 0.01$;与模型组相比,* $P < 0.05$;

表 2 结果显示,与模型组相比,实施例 1-4 组合物使细胞 SOD 活力显著增加,LDH 浓度显著降低。

[0033] 实验例 2:临床观察试验

1 资料与方法

1.1 一般资料:神经性疼痛患者 304 例,根据病史、症状、结合临床检查分析作出诊断。三叉神经痛 45 例,坐骨神经痛 55 例,根性神经痛 65 例、疱疹后神经痛 81 例、糖尿病性神经末梢炎 58 例。

[0034] 1.2 治疗方案:口服本发明组合物 每日 2 次,连续服用 15 天 1 个疗程,服药期间停用其它神经疾病的药物。每服药 1 个疗程,作临床分析并对临床症状进行统计。

[0035] 1.3 疼痛分级标准:疼痛分级根据 WHO 制定的主诉疼痛分级法(VRS)。0 级:无痛;I 级(轻度疼痛):虽有疼痛,但可忍受,睡眠不受干扰;II 级(重度疼痛):疼痛剧烈不能忍受,需要镇痛药物,睡眠受干扰,伴有自主神经功能紊乱表现或被动体位。

[0036] 1.4 疗效判定标准:用药 4 个疗程后,判定效果。治愈:自觉症状完全消失,随访两年未复发;显效:主要症状改善或基本消失;有效:主要症状基本消失;无效:主要症状均无改善。

[0037] 1.5 观测指标:安全性观测:一般体检项目,血、尿、便常规检查,心、肝、肾功能检查;疗效性观测:藏医证候学的观察,神经系统症状体征的观察,血液流变学检查。

[0038] 2 结果

2. 1 疗效比较 :304 例患者治愈 167 例, 显效及有效 119 例, 无效 18 例。总有效率为 94.1%

表 3 本发明组合物治疗神经性疼痛结果

病种(例)	治愈(%)	显效及有效(%)	无效(%)	总有效率(%)
三叉神经痛(45)	22 (48.9)	21 (46.7)	2 (4.4)	95.6
坐骨神经痛(55)	32 (58.2)	20 (36.4)	3 (5.5)	94.5
根性神经痛(65)	35 (53.8)	30 (46.2)	4 (6.2)	93.8
疱疹后神经痛(81)	53 (65.4)	24 (29.6)	4 (4.9)	95.1
糖尿病神经末梢炎(58)	25 (43.1)	28 (48.3)	5 (8.6)	91.4

不良反应情况 :304 例患者, 在临床观察过程中均未发现任何毒副作用及不良反应。