(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105581999 A
(43)申请公布日 2016.05.18

(21)申请号 201511021134.2

(22)申请日 2008.02.06

(30)优先权数据
60/899,642 2007.02.06 US

(62)分案原申请数据
200880006917.5 2008.02.06

(71)申请人 安元有限公司
地址 加拿大新斯科舍
申请人 路易斯安娜州立大学监测委员会,农业和机械学院

(72)发明人 亚历山大·麦克莱伦
弗兰克·格林韦

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 郑斌 韩宏星

(51)Int.Cl.
A61K 31/045(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61K 31/351(2006.01)
A61K 31/122(2006.01)
A61K 31/22(2006.01)
A61K 31/11(2006.01)

权利要求书2页 说明书22页 附图2页

(54)发明名称

用于抑制神经传导的包括萜烯化合物的组合物以及方法

(57)摘要

本发明提供了一种治疗上有效的用于抑制神经传导的包括萜烯化合物的组合物以及方法。在本发明的一个优选的实施方案里,详述了使用从植物精油分离的或人工合成生产的芳香族萜烯化合物对神经病性的疼痛的治疗。组合或单独的使用的这些化合物(诸如香叶醇以及香茅醇、连同它们的化学类似物)可以单独使用或以一个适宜的剂量形式与药学上可以接受的运载物在一种组合物中使用。

CN 105581999 A

1.组合物在制备用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症的药物中的用途，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含至少一种萜烯化合物，其中所述萜烯化合物是纯化的和/或合成的，其中所述萜烯化合物是香叶醇或其药学上可接受的盐或异构体，并且其中所述组合物不包含α-蒎烯。

2.组合物在制备用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症的药物中的用途，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含至少一种萜烯化合物，其中所述萜烯化合物是纯化的和/或合成的，其中所述萜烯化合物是香叶醇或其药学上可接受的盐或异构体，并且其中所述组合物不是天然的香叶油。

3.权利要求1或2的用途，其中所述组合物还包含至少一种额外的萜烯化合物，其中所述额外的萜烯化合物是纯化的和/或合成的，并且其中所述额外的萜烯化合物是香茅醇或其药学上可接受的盐。

4.权利要求1或2的用途，其中所述萜烯化合物是橙花醇。

5.权利要求1至4中任一项的用途，其中所述组合物包含一种或更多种稀释剂或赋形剂，并且其中所述稀释剂或赋形剂由药学上可接受的稀释剂组成。

6.权利要求3的用途，其中所述萜烯化合物是香叶醇，其中所述额外的萜烯化合物是香茅醇，并且其中香叶醇与香茅醇的比例为约1:1至约1:4。

7.组合物在制备用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症的药物中的用途，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含至少一种萜烯化合物，并且其中所述萜烯化合物由香叶醇或其药学上可接受的盐组成。

8.组合物在制备用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症的药物中的用途，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含萜烯化合物，所述萜烯化合物由顺式己-3-烯-1-醇、里哪醇、苯乙醇、玫瑰醚、薄荷酮、异薄荷酮、冰片、α-松油醇、橙花醇、香茅醇、橙花醛、香叶醇、乙酸里哪醇、香叶醛、甲酸香茅酯、甲酸橙花酯、甲酸香叶酯、呋喃并天竺葵酮A和愒格酸香叶酯组成，其中所述萜烯化合物是纯化的和/或合成的，并且其中所述组合物不是天然的香叶油。

9.权利要求8的用途，其中所述组合物是如表1所示的合成的香叶油混合物。

10.权利要求6至9中任一项的用途，其中所述组合物包含药学上可接受的稀释剂或赋形剂。

11.权利要求1至10中任一项的用途，其中所述治疗包括对所述哺乳动物对象施用治疗有效量的所述组合物，其中所述治疗有效量抑制神经细胞传导。

12.一种药物组合物，用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含治疗剂和药学上可接受的赋形剂或稀释剂，其中所述治疗剂是至少一种萜烯化合物，其中所述萜烯化合物是香叶醇或其药学上可接受的盐或异构体，其中所述萜烯化合物是纯化的和/或合成的，并且其中所述组合物不包含α-蒎烯。

13.一种药物组合物，用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含治疗剂和药学上可接受的赋形剂或稀释剂，其中所述治疗剂是至少一种萜烯化合物，其中所述萜烯化合物是香叶醇或其药学上可接受的盐或异构体，其中所述萜烯化合物是纯化的和/或合成的，并

且其中所述治疗剂不是天然的香叶油。

14.权利要求12或13所述的药物组合物，还包含治疗剂，其中所述治疗剂是至少一种额外的萜烯化合物，其中所述额外的萜烯化合物是香茅醇或其药学上可接受的盐或异构体，其中所述额外的萜烯化合物是纯化的和/或合成的。

15.权利要求12或13所述的药物组合物，其中所述萜烯化合物是橙花醇。

16.权利要求14的药物组合物，其中所述化合物是香叶醇，其中所述额外的萜烯化合物是香茅醇，并且其中香叶醇与香茅醇的比例为约1:1至约1:4。

17.一种药物组合物，用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含治疗剂和药学上可接受的赋形剂或稀释剂，其中所述治疗剂是至少一种萜烯化合物，其中所述萜烯化合物由香叶醇或其药学上可接受的盐组成。

18.一种药物组合物，用于治疗哺乳动物对象中以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症，其中所述病症是神经病性的疼痛，其中所述组合物包含治疗剂和药学上可接受的稀释剂或赋形剂，其中所述治疗剂是萜烯化合物的组合，所述萜烯化合物由顺式己-3-烯-1-醇、里哪醇、苯乙醇、玫瑰醚、薄荷酮、异薄荷酮、冰片、α-松油醇、橙花醇、香茅醇、橙花醛、香叶醇、乙酸里哪醇、香叶醛、甲酸香茅酯、甲酸橙花酯、甲酸香叶酯、呋喃并天竺葵酮A和愒格酸香叶酯组成，其中所述萜烯化合物是纯化的和/或合成的，并且其中所述治疗剂不是天然的香叶油。

19.权利要求18的组合物，其中所述组合物是如表1所示的合成的香叶油混合物。

20.权利要求1至19中任一项的用途或组合物，其中所述哺乳动物对象是人。

21.权利要求1至20中任一项的用途或组合物，其中所述组合物是处于以下形式：混悬液剂、丸剂、凝胶剂、油剂、乳剂、贴剂、喷雾剂或气雾剂。

22.权利要求1至21中任一项的用途或组合物，其中所述组合物适于口服给药、局部给药、鼻内递送或经皮给药。

23.权利要求1至22中任一项的用途或组合物，其中所述神经病性的疼痛是由以下原因所引起的：糖尿病性周围神经病变、带状疱疹、疱疹后神经痛、三叉神经痛、复杂的区域性的疼痛综合症、交感反射性营养不良、幻肢综合征、慢性病、创伤、冲击、药物暴露、毒性化学品暴露、当前的感染、既往感染、器官功能损害、脉管病、代谢病、癌症、癌症治疗、自身免疫疾病、纤维肌痛，或者它是自发性的。

24.权利要求23的用途或组合物，其中所述神经病性的疼痛是由以下原因所引起的：糖尿病性周围神经病变、带状疱疹、三叉神经痛、复杂的区域性的疼痛综合症、幻肢综合征、慢性病、创伤、冲击、药物暴露、毒性化学品暴露、当前的感染、既往感染、器官功能损害、脉管病、代谢病、癌症、癌症治疗、自身免疫疾病、纤维肌痛，或者它是自发性的。

25.权利要求1至22中任一项的用途或组合物，其中所述神经病性的疼痛是由多发性硬化、HIV、灼痛或腕管引起的。

用于抑制神经传导的包括萜烯化合物的组合物以及方法

[0001] 本申请是申请号为200880119461.3、发明名称为“用于配制和无菌充注液体产品的设备和方法”的申请的分案申请，该母案申请是2008年10月3日提交的PCT申请PCT/US2008/078862进入中国国家阶段的申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2007年2月6日提交的美国临时申请号60/899,642的权益，其全文结合在此。

技术领域

[0004] 本发明涉及包括一种或多种芳香族萜烯化合物的组合物的领域。更确切地说，本发明涉及非天然存在的包括一种芳香族萜烯化合物的组合物，以及使用此类组合物抑制神经细胞传导的方法。

背景技术

[0005] 理想的生理机能需要在神经细胞兴奋作用与抑制作用之间的适当的平衡。因此，为了改变这个平衡的化合物的识别以及利用这些化合物的方法具有重大的利益和价值。

[0006] 众所周知伤害性疼痛以及神经病性的疼痛是由不同的机制引起的，并因此对不同的治疗形式作出反应。感受伤害性疼痛是由受体介导的，这些受体位于皮肤、骨骼、结缔组织、肌肉、以及内脏中。这些受体典型地对有害的化学品、热、以及机械刺激作出反应，产生疼痛，这种疼痛典型地描述为敏锐的、酸痛的、搏动的、或者侵蚀性的。相比之下，神经病性的疼痛由外周或者中枢神经系统的损伤或者病变产生，产生的疼痛在本质上典型地被描述为“烧灼样”、“电击样”、“麻刺感”、以及“闪击样”。事实上，神经病性的疼痛大多数常基于症状进行诊断，所以任何以烧灼感、和/或闪痛、和/或麻木、和/或麻刺感、和/或异常性疼痛为特征的疼痛典型地被认为是神经病性的。神经病性的疼痛的另外的特征包括痛觉过敏(对刺激的痛觉被极大地夸大)、感觉过敏(对正常刺激的敏感性增加)、触物感痛(使人不愉快的异常感觉就象正在受到损伤而情况不是这样)、以及感觉异常(一种诸如“发麻”的异常感觉，不论是自发的还是诱发的)。

[0007] 感受伤害性疼痛通常响应于阿片样物质以及非甾体抗炎性物质(NSAIDS)，而用这些方法治疗神经病性的疼痛的成功已经受到限制。反之，治疗神经病性的疼痛所采用的药剂(诸如加巴喷丁)对感受伤害性疼痛有很小的作用或没有作用。

[0008] 继许多不同的方法之后，用于治疗神经病性的疼痛当前常规的药理学策略如以下所列出：

[0009] 抗心律失常药：某些抗心律失常药具有钠阻滞活性。低剂量静脉内(IV)的利多卡因有时被用于临时性减轻来自周围神经系损伤的疼痛，包括糖尿病性神经病变以及带状疱疹后神经痛。然而，静脉内(IV)的利多卡因治疗要求持续监测患者的ECG和血压以降低癫痫发作以及心律失常的危险。(1)

[0010] 抗抑郁药：三环抗忧郁药和5-羟色胺重摄取抑制剂均已用于治疗神经病性的疼

痛。大批的临床试验证明了当用于治疗糖尿病性神经病变或者带状疱疹后神经痛时TCA的安全性以及疗效，然而响应率已经低至大约33％。阿米替林是第一种用于治疗神经病的三环类药物，并且它仍被广泛地开处方。阿米替林具有很高的抗胆碱能药副作用的发病率，包括上了年纪的患者的谵妄。TCA还具有诱发心律失常的作用，这限制了它们在患有异常EKG人群中的使用。已经证明5-羟色胺特异的重摄取抑制剂(SSRI)对神经病性的疼痛的一致作用较小，在七个患者中只有一个减轻神经病性的疼痛。5-羟色胺去甲基肾上腺素重摄取抑制剂取得了稍微好一些的结果，具有的响应率是在每4至5个神经病性的疼痛患者中有一个。(2)

[0011] 抗惊厥药：卡马西平、苯妥英、加巴喷丁、以及拉莫三嗪已经全部被用来治疗神经病性的疼痛。由药剂(诸如卡马西平、苯妥英、以及拉莫三嗪)抑制钠通道的阻滞活性是提出的机制。研究已经显示抗惊厥药加巴喷丁对疼痛的糖尿病性神经病变、混合神经病变、以及带状疱疹后神经痛是有效的。抗惊厥剂最普遍的副作用大体上是镇静作用以及小脑的症状(眼球震颤、震颤、以及动作失调)。与加巴喷丁相关的最普遍的副作用是虚弱、头痛、眩晕、以及嗜睡，以及在某些病例中的多发性神经病。当用来治疗三叉神经痛除外的神经病性的疼痛时，拉莫三嗪并不比安慰剂好。(3)

[0012] NSAIDS：通常不推荐NSAIDS作为第一线药剂用于治疗神经病性的疼痛。用非甾体抗炎药(NSAIDs)缓解神经病性的疼痛是可变的。(4)

[0013] 阿片样物质：用阿片样物质治疗神经病性的疼痛已经是有争论的。认为阿片样物质对于治疗神经病性的疼痛是无效的，但对于已经用其他的形式失败的患者可能有几分疗效。短期研究只提供了关于阿片样物质在降低神经病性的疼痛强度方面的疗效的模棱两可的证据，而中期研究证明了阿片样物质超过安慰剂的显著疗效。已报告的阿片样物质的有害事件是普遍的，而长期的疗效、安全性(包括成瘾潜力)、以及对生活质量的影响需要进一步评估。总之，神经病性的疼痛与其他类型的疼痛相比，可能对阿片样物质的响应更小。(5)

[0014] 其他的药剂：巴氯芬，它对突触前以及突触后的γ-氨基丁酸(GABA)B受体都阻滞，被用作一个第一线的药剂来治疗三叉神经痛。最普遍的副作用是困倦，并且关于有可能存在的上瘾的作用存在忧虑。(6)

[0015] 氯胺酮是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂，它对于治疗神经病性的疼痛已经积蓄了增长的兴趣。已经显示氯胺酮减轻了带状疱疹后神经痛的症状。然而，氯胺酮引起镇静作用、迟缓的反应时间、以及长期的使用伴有幻觉。为此，当前不推荐将它用在慢性非恶性的疼痛中。(7)

[0016] 右美沙芬也是一种NMDA拮抗剂。它已经被部分成功地用于降低患有糖尿病性神经病变的患者的疼痛，但没有使那些患有带状疱疹后神经痛、中风后疼痛、或者除了糖尿病以外的外周神经病的患者受益。(8)

[0017] 局部的药剂：局部的药剂提供了局部缓解而没有全身性毒性的优点。已经使用经皮肤的氯压定来治疗糖尿病性神经病变，取得了混合的结果。辣椒辣素乳剂，它们包含一种辣椒的提取物，有时将其用于治疗神经病性的疼痛。它可能通过减少P物质作用于无髓的初级传入神经。耗尽P物质要求辣椒辣素的重复并且连贯的使用，并且由于强烈的烧灼感的普遍的副作用(连续性使用时减少)，患者的顺应性可能是一个问题。总之，在神经病性的疼痛的临床试验中用辣椒辣素乳剂缓解一直是不一致的。(4)氯胺酮是一种肠胃外麻醉药剂，它

在亚麻醉药剂量提供了镇痛剂的活性。它是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂具有阿片样物质受体活性。对于经皮肤的氯胺酮的对照研究以及病例报告证明了在神经病性的疼痛中的疗效。(9)香叶油是一种天竺葵植物(天竺葵属的种)的蒸汽馏出物,它被用在调味品以及香料中,被美国食品和药物管理局大体上认为是安全的。已经显示在2/3的受试者中香叶油的局部给药减轻了疱疹神经痛后期的疼痛,有1/4的受试者具有一个引人注目的临床响应。(10)

[0018] 总的说来,这些药理学治疗的疗效经常受到以下因素的限制:镇痛所要求的剂量的副作用、以及某些病例中在镇痛开始之前长的延迟、对治疗的无反应性的实质性的比率、以及上瘾的可能性。总之,神经病性的疼痛目前不具备理想的或甚至很好的治疗。治疗神经病性的疼痛的一种新的且新颖的无毒的局部或者口服的制剂因此具有重大的利益并且具有使广泛的慢性疼痛患者受益的潜力。

[0019] 天然的物质提供了一个丰富的多样性的化学结构,它们中许多已显示出如治疗剂一样的疗效。关于神经功能的抑制,天然衍生的化合物中的许多类别已经显示通过不同的方法抑制神经元放电(neuronal firing)的能力,包括对于神经细胞受体以及相关离子通道的影响。例如:黄酮类化合物、萜烯、萜类化合物、人参皂苷、以及多种其他的饮食和环境的化合物已经显示影响神经传导率(17)。

[0020] 例如,冰片是存在于许多药用植物的精油里的一种双环单萜,并且已经显示对于神经细胞受体具有一个"高度有效"的调节作用(18)。有趣的是包含冰片的中草药,例如缬草(valerian officinalis)、母菊(matricaria chamomilla)、以及熏衣草(lavandula officinalis)已经被用作镇静剂来减轻忧虑、不安、失眠、以及作为镇痛药。以前没有发现别的萜烯对神经细胞传输有影响。

[0021] 事实上,已经报导许多植物衍生的精油对于感受伤害性疼痛的治疗具有有益的镇痛以及抗炎的特性。例如:姜的许多物种(姜属的种)已经显示出具有抗感受伤害的特性。姜的油是一种复杂的多成分的混合物,由单萜(水芹烯、樟脑萜、桉油素、柠檬醛、以及冰片),倍半萜(姜烯、姜醇、姜烯醇、β-没药烯、倍半水芹烯,以及其他倍半萜),醛、以及醇构成(11)。薄荷醇是在薄荷属植物中发现的一种常见的且天然存在的植物性药材起源的化合物,还已经发现它对于感受伤害性疼痛具有镇痛的特性(12)。然而,很少有植物提取物的研究用于神经病性的疼痛的治疗。然而,基于萃取的大麻作为一种口腔粘膜喷雾剂(**Sativex®**)给于的一个对照试验确实显示了在64例多发性硬化症患者里对调节神经病的疼痛有利(13)。

[0022] 香叶油作为一种昆虫趋避剂已经广泛地用在香料中、以及用于其他的相关目的。例如,美国专利号4,940,583中Thompson描述了香叶油作为一种动物驱避剂组合物里的一种组分的用途。美国专利号4,923,685中Forg等人描述了香叶油作为一种漱口剂组合物的一部分的用途。美国专利号4,579,677中Hooper等人描述了在一种漂白组合物中香叶油作为一种香香料的用途。美国专利号4,311,617中Ansari等人描述了香叶油在香料组合物里的用途。Frome在取名为"不同的神经痛的诊断和治疗"美国专利5,260,313中涉及用一种组合物诊断以及治疗神经病性的疼痛综合症的一种方法,在该组合物中香叶天竺葵油是主要的治疗剂。这种精油馏出物可替代地被称作波旁香叶油(geranium oil bourbon)、香叶油重聚物、以及玫瑰香叶油(oil rose-geranium)。

[0023] 然而，如由Frome所传授的一种香叶油精油馏出物香叶油的用途，采用一种天然衍生的化合物的复杂混合物，其中某些可能有效用于神经病性的疼痛缓解，而其中某些可能是无效的或它们可能是刺激性的或毒性的。例如，已知在天然的香叶油里所发现的许多组分是已知的刺激物并且当局部施用时由此可以引起皮疹或者甚至使疼痛加剧。例如天然的香叶油的一种组分蒎烯被认为对皮肤有刺激并且暴露可以引起疹、灼痛、头痛、呕吐、以及甚至肾损害(15)。B-水芹烯具有已知的超敏化作用，可以引起接触性皮炎(16)。天然的香叶油的另一个组分对-甲异丙苯也被认为是一种“初级的皮肤刺激物”，如果暴露是口服或吸入的它可以引起接触部位的红斑、以及头痛、恶心、以及呕吐(17)。

[0024] 对于抑制神经细胞传输的替代性治疗仍存有一种需要，这些替代性治疗不遭受与现有药物(包括精油馏出物)有关的缺点。

[0025] 提供这一背景信息的目的是为了使本申请人所认为的对于本发明可能相关的信息变得为人所知。并非旨在给予任何许可、也不得解释为以上信息的任何部分组成了针对本发明的现有技术。

发明内容

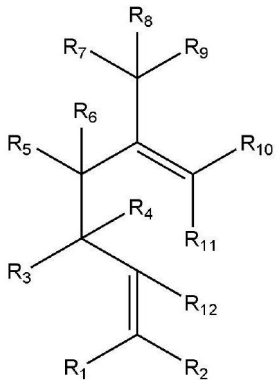
[0026] 本发明的一个目的是提供用于抑制神经传导的一种组合物以及方法。本发明涉及一种组合物以及方法用于神经细胞传输的抑制。本发明的组合物以及方法具有范围宽广的申请，诸如但不限于具有以下特性的治疗剂的开发：镇痛剂、镇静剂、抗焦虑剂、抗惊厥剂、催眠剂、肌肉松弛剂、抗高血压剂、抗抑郁剂、以及抗精神病药剂。

[0027] 根据本发明的一个方面，提供了用于神经传导的抑制的一种组合物，该组合物包括至少一种萜烯化合物、或者多种萜烯化合物的一个组合、以及可任选地一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂，其中所述萜烯化合物不是冰片。

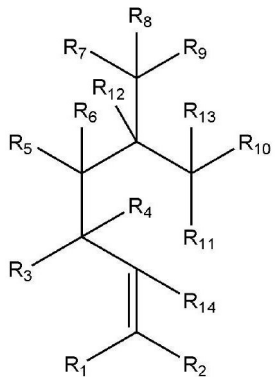
[0028] 根据本发明的一个方面，提供了用于治疗神经病性的疼痛的一种组合物，该组合物包括至少一种萜烯化合物、或者多种萜烯化合物的一种组合、以及可任选地一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂。

[0029] 根据本发明的另一个方面，提供了用于神经传导的抑制的一种组合物，该组合物包括化学式I或者化学式II的一种或多种化合物，或者它们的一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或者水合物，

[0030]



化学式 I



化学式 II

[0031] 其中

[0032] R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、以及R_{14}是独立地选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或者

[0033] R_3与R_4、R_5与R_6、R_7与R_8、或者R_{10}与R_{11}中的一个或多个一起形成=O，

[0034] 其中该烷基、烷氧基、酰氧基、以及烯丙基基团是可任选地用一个芳基、胺、酰胺、卤化物、磷酸盐、或者硫醇取代，

[0035] 以及可任选的一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂。

[0036] 根据本发明的另一个方面，提供了治疗紊乱(特征在于在神经兴奋作用与抑制作用之间的不平衡)的一个方法，包括对一个哺乳动物受试者给予如在此处描述的在治疗上有效的量的一种组合物，其中所述在治疗上有效的量是抑制神经细胞传输的一个量。该哺乳动物受试者优选地是人。本发明的方法优选地是用于神经病性的疼痛的治疗，该疼痛可以由以下原因引起，例如：糖尿病性周围神经病变、带状疱疹、疱疹后神经痛、三叉神经痛、复杂的区域性的疼痛综合症、反射交感性营养不良、幻肢综合征、慢性病(多发性硬化症、HIV、等等)、创伤(灼痛)、冲击(例如坐骨神经痛、腕管等等)、药物暴露、毒剂性化学品暴露、当前的感染、既往感染、器官功能损害、脉管病、代谢病、癌症、癌症治疗、自身免疫疾病、纤维肌痛，或者它是自发性的。

[0037] 在本发明的一个优选的实施方案里提供了通过给予一种或多种萜烯分子(诸如香叶醇、香茅醇、以及相关的化合物)治疗神经病性的疼痛的一种方法。特别是本发明提供了一个以前得不到的方法，该方法大体上用于抑制神经传导，并且尤其是通过对一个哺乳动物给予(通常是局部或口服给予)一种组合物，该组合物包括单独或在组合中的一种或多种萜烯分子，诸如香叶醇、香茅醇、或者相关的化合物。

附图说明

[0038] 图1描绘了从使用样品#_4(香叶醇)以及对照的小鼠海马切片的膜片钳电生理研究中获得的电流电压图，它证明了膜电流的减小(香叶醇与对照比较)。

[0039] 图2描绘了在一个皮层神经元中典型的电流电压关系(A=对照：B=香叶醇：C=在洗出之后)以及一个皮层神经元继去极化电流脉冲之后的典型应答(D=对照情况：E=在香叶醇的存在下：F=在恢复之后)。

[0040] 图3以图示的方式证明在膜片钳测试期间不同治疗的存在下净电流的减少。

具体实施方式

[0041] 本发明克服了许多与先前精油馏出物的使用有关的局限性以及缺点。与当相同的化合物以在天然油馏出物中的一种未纯化的形式提供时相比较，通过采用分离的和/或纯化的化合物以及它们的组合物(它们负责神经传导的抑制)，可以更好地控制并且增强所希望的作用。治疗剂可以因此更好地被设计并且这些药剂的质量通过对已知的活性成分进行标准化来控制。可以将那些无效的、刺激的、或者毒性的化合物从此类合成的组合物中去除。这些化合物的合成的衍生型式的使用是更经济的获得并且其供应不受那些经常影响药

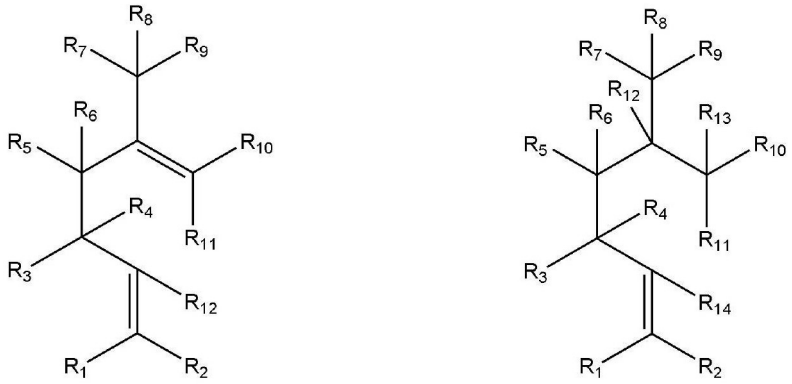
用植物产生的气候条件或者恶劣天气的影响。

[0042] 本发明提供了一种以前得不到的并且新颖的方法，该方法是通过给与包括抑制神经传导的一种化合物或者多种化合物的混合物的一种组合物来修复在神经兴奋作用与抑制作用之间的平衡。本发明的组合物包括至少一种萜烯化合物、或者它们的一种药学上可以接受的盐、酯、或者溶剂化物、以及可任选的一种药学上可接受的稀释剂或者运载物。

[0043] 如在此处所使用的术语“萜烯化合物”旨在涉及一种萜烯、一种萜类化合物、或者它们的一种药学上可接受的盐、酯、或者溶剂化物。“萜类化合物”是一种用化学方法修饰的萜烯。萜类化合物的实例包括但不局限于：萜类化合物醛、萜类化合物酸、萜类化合物酯、以及萜类化合物氧化物。

[0044] 根据本发明的一个具体的实施方案，在组合物中的萜烯化合物是香叶醇、香茅醇、香叶醛、香茅醛、沉香醇、薄荷酮、玫瑰醚、α-萜品醇、一种药学上可接受的是它们的盐、酯、或者溶剂化物、或者它们的任何混合物。

[0045] 优选的是本萜烯化合物具有化学式I或者II的结构，

[0046] 

化学式 I 化学式 II

[0047] 其中，

[0048] R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、以及R_{14}是独立地选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_3-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_3-C_{20}支链烯丙基基团，或者

[0049] R_3以及R_4、R_5以及R_6、R_7、以及R_8、以及R_{10}与R_{11}中的一个或多个是＝O。

[0050] 其中烷基、烷氧基、酰氧基、以及烯丙基基团是可任选地用一个或多个芳基基团、胺基基团、酰胺基基团、卤化物、磷酸基、或者硫醇取代。

[0051] 根据包括化学式I或者II的化合物的组合物的另一个实施方案，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、以及R_{14}是独立地选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{10}无支链的烷基基团、C_1-C_{10}支链烷基基团、C_1-C_{10}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{10}支链烷氧基基团、C_1-C_{10}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{10}支链酰氧基基团、C_3-C_{10}无支链的烯丙基基团、以及C_3-C_{10}支链烯丙基基团，或者R_3与R_4、R_5与R_6、R_7、与R_8、以及R_{10}与R_{11}中的一个或多个是＝O。

[0052] 根据包括化学式I或者II的化合物的组合物的另一个实施方案，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、以及R_{14}是独立地选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_5无支链的烷基基团、C_1-C_5支链烷基基团、C_1-C_5无支链的烷氧基基团、C_1-C_5支链烷氧基基团、

C_1-C_5无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_5支链酰氧基基团、C_3-C_5无支链的烯丙基基团、以及C_3-C_5支链烯丙基基团，或者R_3与R_4、R_5与R_6、R_7、与R_8、以及R_{10}与R_{11}中的一个或多个是＝O。

[0053] 根据包括化学式I的化合物的组合物的另一个实施方案，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、以及R_{12}是H，并且R_{10}和/或R_{11}是选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或R10与R11一起是＝O。

[0054] 根据一个相关的实施方案组合物包括化学式I的一种或多种化合物，它们是：

[0055] 香叶醛(3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛)、

[0056] 橙花醛(顺式3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛)、

[0057] 香叶醇(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基,(2E)-)、

[0058] 橙花醇(顺式-3,7-二甲基-2,6,-辛二烯-1-醇)、

[0059] 甲酸香叶酯(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基,甲酸酯,(2E)-)、

[0060] 丁酸香叶酯(丁酸,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酯)、

[0061] 惕各酸香叶酯(geranyl tiglate)(2-丁烯酸,2-甲基-,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酯,(2E)-)或者它们的一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或者溶剂化物。

[0062] 根据包括化学式2的化合物的组合物的一个实施方案，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{12}、R_{13}、以及R_{14}是H，并且R_{10}和/或R_{11}是选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或R10与R11一起是＝O。

[0063] 根据一个相关的实施方案，本组合物包括化学式II的一种或多种化合物，它们是

[0064] 香茅醛(3,7-二甲基-6-辛烯-1-醛)、

[0065] 香茅醇(3,7-二甲基辛-6-烯-1-醇)、

[0066] 甲酸香茅酯(-6-辛烯-1-醇,3,7-二甲基-,甲酸酯)、

[0067] 丁酸香茅酯(丁酸,3,7-二甲基-6-辛烯基酯)、

[0068] 惕恪酸香茅酯(citronellyl tiglate)(2-丁烯酸,2-甲基-,3,7-二甲基-6-辛烯基酯,(2E)-)、或者

[0069] 它们的一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或者溶剂。

[0070] 那些可以单独或者组合掺合入本发明的组合物的萜烯化合物的具体实例是香叶醇(-2,6辛二烯-1-醇、3,7-二甲基,(2E)-)、香茅醇(6-辛烯-1-醇、3,7-二甲基,(2E)-)、以及它们的衍生物。现在已经显示这些化合物在动物皮层的神经细胞以及脊神经后根神经节细胞中都有效地抑制神经传导。

[0071] 已经发现化学式I以及化学式II的萜烯化合物在治疗经常无法忍受的以及不可治疗的疼痛(被称为神经病性的疼痛)方面是有用的，所述疼痛被认为是由于对神经组织的损害由异常的神经传导引起。本发明描述了使用芳香族萜烯类化合物的任何一类治疗神经病性的疼痛的方法，这些芳香族萜烯类化合物中的某些可以在天然存在的香叶天竺葵精油或者其他的植物来源中发现，或者它们可以用合成方法制备。尤其是这项发明披露了那些可用来治疗神经病性的疼痛的萜烯化合物的分类以及结构。这项发明从而提供了以前不能利

用的信息，这些信息是关于在以下物质中发现的活性组分：香叶天竺葵油、其他可能相关的植物品种、连同可以在合成的商品化的精油混合物中发现的、以及可以通过本领域的普通技术人员用化学方法合成的那些相关的化合物。这些纯化的化合物的鉴定代表了一个超过美国专利5,260,313及其他相关参考文献的发明高度，并且对本领域的普通技术人员并不容易显而易见。

[0072] 众所周知那些精油类是芳香族化合物的复杂混合物，它包括宽范围的分子结构，这些分子结构包括具有双键或者没有双键的以及具有一个范围的功能性侧基的碳环或者碳链。一个典型的植物精油层析谱可能包含200个或更多的数量级的不同峰值。植物精油类是以下物质的一种复杂的混合物：萜烯、倍半萜、酯、醇、酚、醛、酮、有机酸、以及不同的混杂的分子结构。此外以上化合物的每一类包含许多亚类。例如：萜烯分类包含半萜、单萜、双萜、倍半萜、三萜、四萜烯、以及由该炭架的修饰或者氧化形成的相关萜类化合物。此外，这些化合物中的任何一种在哺乳动物中可能具有广泛的生理活性，并且在某些病例中如果局部施用或者口服给药可能显示有害作用或者毒性。由于这种广泛的多样性，某些化合物甚至可以抑制对神经传导的抑制作用、或者可能引起神经传导的一个兴奋。由于所提出的化合物范围宽广、以及受体通道药理学的极端的复杂性，对本领域的普通技术人员而言，哪个化合物对神经传导具有所希望的或者所不希望的作用不是显而易见的。

[0073] 因此就疼痛缓解而言，例如，考虑到上述的精油馏出物的使用，上述的精油馏出物内哪些化合物抑制疼痛、对疼痛无效、或甚至使疼痛加剧对本领域的普通技术人员来说并不是显而易见的。为了测定哪些化合物是有效的要求在活的哺乳动物受试者以及神经元组织的活细胞培养物上广泛的研究。

[0074] 此外，因为神经病性的疼痛的形成机制以及神经病性的疼痛的缓解机制不十分清楚因此对于本领域的普通技术人员而言，哪些化合物将对神经病性的疼痛的缓解具有最大的作用、哪些化合物可能抑制神经病性的疼痛的缓解、或者哪些化合物可能具有潜在毒性不是显而易见的。因此，有可能的、但并非显而易见的是：在精油类中发现的特殊的化合物的鉴定、提纯、以及测试可能阐明对神经病性的疼痛的缓解负责的那些化合物。同样，在许多得到良好的文件记载的情况下，对来自药用植物的活性药物化合物的阐明是不可能的。这些失败的尝试的一个共同的原因是在天然衍生的植物提取物或者整个植物中发现的这些化合物的异质的混合物的生理学影响是由于多种化合物的协同效果而达到其作用。因为该复杂混合物的该协同效应丢失，因此分馏非均匀混合物并阐明一种或多种不同活性成分的连续努力失败。这个现象也支持了本发明的非显而易见性。

[0075] 在开发本发明的组合物以及方法的过程中，使用活体外以及在体内这两种方法进行了广泛研究，目标是确定在香叶油和/或其他的天然的以及合成的芳香油来源中所发现的活性组分哪些具有对神经传导有益的作用。香叶油包括丰富的化学品实体，它们中许多是已知的，但是其中某些还没有说明(表1)。在致力于确定香叶油中的活性成分、或者成分时，提供了一种合成混合物，该混合物包含已知量的存在于天然衍生香叶油(表1)之中的化合物，并且在一个膜片钳试验中进行测试(见实例1)。然后将这个合成香叶油与天然衍生的香叶油相比。与天然衍生的香叶油的40％抑制作用相比，该合成的香叶油给出了电流的50％的抑制作用。这样，与天然衍生的香叶油相比较香叶油的合成混合物具有更大的活性，表明合成衍生的萜烯是优越的。

[0076] 然后将包含在香叶油内的单独的纯化的化合物在体内以及在体外进行测试。具体地是全细胞膜片钳测试显示在天竺葵中发现的那个特殊的化合物在10ppm浓度抑制了延迟恢复的钾通道。对于以下化合物结果是阳性的:香芹酮、沉香醇、松油醇、玫瑰醚、薄荷酮、香叶醇、以及香茅醇,纯化的香叶醇以及纯化的香茅醇给出最大量的抑制作用。

[0077] 还在一组人类神经病性的疼痛患者中(已知对天然衍生的香叶油有响应)测试了香叶油的一种合成混合物(表1)。该香叶油是以在治疗上的有效量局部施用于受神经病性的疼痛的症状影响的人体区域。剂量的量值取决于该患者的受影响的区域的大小。典型地使用1至10滴,1滴用于较小的受影响的区域而10滴用于较大的受影响的区域或者表现出更严重的疼痛症状的区域。一旦给药,一个典型的阳性反应是经常在数分钟内疼痛显著减少。在这组神经病性的疼痛患者中,一个相当大的数目的患者(与天然的天竺葵相比)更喜欢具有已知纯化成分的天竺葵的合成混合物的疼痛减轻作用。这表明本发明的合成香叶油混合物提供了超过天然的香叶油的改善的疗效。

[0078] 为了进一步研究合成的香叶油混合物的疗效,在有64名患有各种病因的神经病性的疼痛的受试者中进行了一个人类双盲安慰剂对照临床试验。对两种活性药剂以及一个安慰剂在六周的期间中进行了研究。每种活性药剂包含按体积计算大约28%的天竺葵精油。这些活性药剂之一包含天然衍生的天竺葵属的种的精油,并且另一种包含表1中详述的相同比例的合成香叶油混合物。如实例3中给出(并且在表2中示出),与使用该天然衍生的精油的85%的患者相比,包含该合成油混合物的活性药剂导致在95%的患者中在统计学上有显著的疼痛降低。另外,这些试验证明继合成混合物的治疗应用之后,与继天然衍生的活性药剂治疗之后相比较,疼痛减低的持续时间显著的较长(7.5小时比6.5小时)。

[0079] 表1.合成油与波旁天竺葵油的成分比较

[0080] 通过气相色谱在DB-5柱上进行分析)

[0081]

成分	合成混合物中的%	波旁天竺葵油中的%
顺式己-3-烯-1-醇	0.31	
里哪醇	6.41	10.23
苯乙醇	0.88	
玫瑰醚，tr	1.69	0.52
薄荷酮	0.63	0.76
异薄荷酮	4.38	7.53
冰片	0.93	
a-松油醇	0.96	1.01
橙花醇	1.55	0.63
香茅醇	27.17	19.89
橙花醛	0.25	0.42
香叶醇	23.11	18.00
乙酸里哪酯	0.63	
香叶醛	0.54	0.65
甲酸香茅酯	6.63	8.30
甲酸橙花酯	0.42	
甲酸香叶酯	5.50	6.77
呋喃并天竺葵酮A	0.35	
惕各酸香叶酯	15.00	1.25
a-苧烯		0.11
a-蒎烯		0.94
桧烯		0.09
b-蒎烯		0.66
月桂烯		0.34
a-水芹烯		0.11
a-松油烯		1.00
对异丙基甲苯		1.32
苧烯		4.47
b-水芹烯		12.43
苄醇		0.07
顺式-b-罗勒烯		0.19
反式-b-罗勒烯		0.13
g-松油烯		0.49
异松油烯		2.54
樟脑		0.56
松油-1-烯-4-醇		6.48
乙酸熏衣草酯		0.14
乙酸香叶酯		0.35
b-石竹烯		0.95
a-愈创木烯		0.22
香橙烯		1.46
6,9-愈创木二烯		0.33
丙酸香叶酯		0.29
大根香叶烯D		0.17
二环大根香叶烯		0.07
b-红没药烯		0.06
g-杜松烯		0.08
异丁酸香叶酯		0.32
d-杜松烯		0.33
丁酸香叶酯		0.14
呋喃并天竺葵酮A		2.67
邻苯二甲酸酯		1.31
未鉴定		0.88
未鉴定		1.17
未鉴定		0.89
未鉴定		0.96
总计%	97.34	92.84

[0082] 使用香叶醇(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基-,(2E)-)在人类神经病性的疼痛患者身上进行了进一步的测试。结果表明纯的合成生产的香叶醇提供了几乎是立即的疼痛缓

解。如由香叶醇的这个活性所证明，这类化合物具有缓解神经病性的疼痛有益的活性。在这个种类中单项的化学品实体中包括但不局限于香叶醇(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基-,(2E)-)、香叶醛(3,7-二甲基-2,6-辛二烯)、甲酸香叶酯(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基-,甲酸酯,(2E)-)、惕各酸香叶酯(2-丁烯酸,2-甲基-,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基酯,(2E)-)、丁酸香叶酯(丁酸,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯基酯)、香茅醇(3,7-二甲基辛-6-烯-1-醇)、甲酸香茅酯(6-辛烯-1-醇,3,7-二甲基-,甲酸酯)、香茅醛(3,7-二甲基-6-辛烯-1-醛)、丁酸香茅酯(丁酸,3,7-二甲基-6-辛烯基酯)、以及惕恪酸香茅酯(2-丁烯酸,2-甲基-,3,7-二甲基-6-辛烯基酯,(2E)-)。

[0083] 还在分离的大鼠脊神经后根神经节(DRG)神经元以及小鼠海马脑切片制备品(实例5)中进行了研究。对于6个皮层神经元的平均电流-电压图如图1所示。指出了在纯的香叶醇存在下膜电流的减低代表了神经传导的一种抑制作用。

[0084] 体外试验的结果以及如以上所述的人类临床试验以及在该实例中的细节证明了包括香叶醇以及香茅醇、以及相关的化学式I或者II的萜烯的合成组合物对神经传导的抑制作用具有明显作用。例如已经发现本发明的合成组合物在治疗神经病性的疼痛中是有用的。该组合物优选地包括香叶醇和/或香茅醇。与全体精油馏出物相比，包括独立的萜烯化合物的合成组合物是更有效的。从体外以及体内研究的实例中这是明显的。这样，化学式I或者II的纯化的萜烯的一种新颖的组合物(例如香叶醇以及香茅醇和/或它们的衍生物)单独使用或者组合使用作为神经传导的一种抑制剂是有效的，，并且在本发明的一个优选的实施方案里，在神经病性的疼痛的治疗中是有效的。

[0085] 已经公认的是很多种生理学上的不理想状态以及明确的医学病理学是哺乳动物受试者中神经兴奋与抑制之间不平衡的结果。例如，已经将心情以及睡眠的失调，例如失眠、忧虑、不安、沮丧、认知的紊乱、精神分裂症、成瘾、外伤后的应激紊乱(PTSD)，以及学习与记忆的干扰与神经元放电的过度兴奋相关联。这种过度启动还与各式各样的神经学上的病况相关联，一些实例是腿多动综合征、癫痫发作、癫痫症、震颤、亨廷顿舞蹈病、注意力缺陷障碍、孤独症、以及Tourettes's综合症。

[0086] 还已知神经的兴奋与抑制之间的不平衡涉及不同的肌肉骨胳的失调，诸如肌肉痉挛、炎症、以及疼痛。

[0087] 这样，显示出对神经细胞传输的抑制作用的本发明的组合物具有范围广泛的应用。这些应用包括但不局限于用作镇痛剂、麻醉剂、抗惊厥剂、抗焦虑剂、镇静剂、催眠剂、肌肉松弛剂、抗高血压剂、抗抑郁剂、抗紧张剂等等。

[0088] 本发明的一个方面提供了在哺乳动物受试者中治疗神经病性的疼痛的方法，该方法通过给予一个在治疗上有效量的一种组合物，该组合物包括化学式I或者II的萜烯化合物，例如香叶醇和/或香茅醇。神经病性的疼痛是由各种类型的神经损伤所引起的疼痛。可以通过本发明的方法治疗的神经病性的疼痛病况的一些实例包括但不局限于：糖尿病性周围神经病变、带状疱疹、疱疹后神经痛、三叉神经痛、综合的区域性的疼痛综合症、交感反射性营养不良、偏头痛、幻肢综合征、由于慢性病(多发性硬化症、HIV、等等)的神经病性的疼痛、由于创伤(灼痛)的神经病性的疼痛、由于冲击的神经病性的疼痛(即坐骨神经痛、腕管等等)、由于药物暴露或者毒性的化学品暴露的神经病性的疼痛、由于感染或者感染后的神经病性的疼痛、由于器官功能损害的神经病性的疼痛、由于脉管病的神经病性的疼痛、由于

代谢病的神经病性的疼痛、由于癌症或者癌症治疗的神经病性的疼痛、由于自身免疫病的神经病性的疼痛、由于纤维肌痛的神经病性的疼痛，以及没有已知原因的神经病性的疼痛(自发性的)。

[0089] 本发明的药物组合物可以使用标准的众所周知的技术制备。本发明的药物组合物不必一定要求包含任何药学上可以接受的稀释剂或赋形剂。然而，根据想要的组合物的特征，可以按要求将此类稀释剂或赋形剂结合进该组合物。如在此所使用的术语“组合物”可以指包含单独的一种萜烯化合物的药物制剂。

[0090] 本发明的组合物是使用分离的或者纯化的萜烯化合物作为活性组分来制备，例如：化学式I或者II的一种或多种化合物，或者它们的对应的药学上可接受的盐、酯或者溶剂化物。术语“溶剂化物”旨在包括“水合物”。本发明的组合物不是像植物物质的馏出物一样衍生出的天然油类，然而用于制备本发明的合成组合物的萜烯化合物可以包括已经从植物物质分离出的一种或多种化合物。

[0091] 本发明的组合物可以处于各式各样的剂量形式进行制备以及给药。本发明的组合物可以处于以下的形式：混悬液剂、丸剂、凝胶剂、油剂、乳剂、贴片剂、喷雾剂、或者气雾剂。本组合物可配制成适宜于口服给药、局部给药、鼻内递送、经皮肤给药。对本领域的那些普通技术人员而言将显而易见的是，即以下剂型可以包括作为活性组分的：化学式I或者II的一种化合物，它们的一种对应的药学上可以接受的盐、酯、或者溶剂化物，或者它们的任何组合。

[0092] 为了制备来自本发明的化合物的药物组合物，药学上可接受的运载物可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、糯米纸囊剂、栓剂、以及可分散的颗粒剂。固体运载物可以是一种或多种物质，它们可能同时作为稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、药片崩解剂、或者密封材料。

[0093] 处于粉剂时，运载物是一种精细分散的固体，它与精细分散的活性组分成为一种混合物。

[0094] 处于片剂时，将该活性组分与运载物混合(该运载物具有必要的以适当的比例结合的特性)，并且被压制为所希望的形状与大小。适宜的运载物是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔的蜡、可可脂、以及类似物质。同样地包括糯米纸囊剂以及锭剂。可以使用片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、糯米纸囊剂、以及锭剂作为适宜于口服给药的固体剂型。

[0095] 为了制备栓剂，首先将一种低熔的蜡、例如脂肪酸甘油酯或者可可脂的一种混合物熔化，并通过搅拌将本活性组分均匀分散于其中。然后将该熔化的均一的混合物注入便利的胶料模子，让其冷却并且从而凝固。

[0096] 液体形式制剂包括溶液、混悬液、以及乳液，例如水或者丙二醇水溶液。用于肠胃外注射的液体药剂可以在聚乙二醇水溶液中配制。

[0097] 可以通过将该活性组分溶解于水中并且依照要求添加适宜的着色剂、调味剂、稳定剂、以及增稠剂来制备适合于口服的水溶液。

[0098] 可以通过将精细分开的活性组分分散于含有粘稠材料(诸如天然或者合成的胶质、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、及其他公认的悬浮剂)的水中制成适宜于口服的水性混悬液。

[0099] 还包括有固体形式制剂，它旨在在使用之前不久转换成液体形式制剂用于口服给药。此类液体形式包括溶液、混悬液、以及乳液。除活性组分之外，这些制剂可能包括着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工的以及天然的增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂、以及类似制剂。

[0100] 本发明的组合物的一个特别优选的给药方式是经由局部途径将其施加于皮肤表面。这种组合物是用以下形式局部施用的：洗液、溶液、乳剂、软膏、或者粉末。例如，可以将组合物配制进入一种包括聚乙二醇或者液体石蜡的水乳液的乳剂中，或者可以将其以在1％以及10％之间的浓度结合入一种软膏中，该软膏由白蜡或者白色软石蜡膏底与可能要求的这种稳定剂以及防腐剂一起构成。局部组合物可以包括附加的成分，诸如粘合剂、赋形剂、抗氧化剂、以及染色剂。

[0101] 药物制剂优选地是处于单位剂型。将这种形式的制剂再细分成包括适宜量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是一种包装制剂，该包装包括离散量的制剂，例如包裹乳剂、洗液、软膏、片剂、胶囊，或者管、小瓶、或安瓿内的粉末。单位剂型还可以是一种胶囊、药片、糯米纸囊剂、或者它本身的锭剂，或者它可以是适宜数量的这些包装形式的任何一种。

[0102] 可根据具体的应用以及该活性组分的效价改变或校准处于一个单位剂量制剂的活性组分的量。然而，剂量随以下因素而改变：患者的要求、被治疗的病况的严重度、以及所采用的化合物。对于一个特殊的情况确定适当的剂量是在本领域的技能之内的。大体上在较小剂量开始有治疗作用，该较小剂量是小于本化合物的最适宜的剂量。其后剂量由小的增量增加直至在这种情况下达到最适宜的效应。为了方便起见，如果希望，可将每日剂量的总量分开并且在一天的时间内分批给药。

[0103] 为了获得对在此处描述的本发明的一个更好的理解，给出以下实例。应当理解的是这些实例仅仅是用于说明性的目的。因此，它们将不能以任何方式限制本发明的范围。

[0104] 实例

[0105] 实例1：_膜片钳典生理记录(K^+通道)

[0106] 已经将钾通道与许多重要的细胞功能相联系，包括心率的调节、肌肉收缩的调节、神经递质释放的调节、以及神经元的兴奋性的调节(14)。以此状态，已经将K^+通道认为是潜在的药物靶标并且已经作为用于潜在治疗剂分子的筛选剂使用，包括用于疼痛的潜在性治疗药物。K^+通道在控制细胞膜电位以及神经元的细胞兴奋性中的作用使得它们在调节神经元的超常兴奋性状态中(包括神经病性的疼痛)有价值。

[0107] 使用电阻为3MΩ至8MΩ的硼硅酸盐膜片移液管用利用氯化钾作为电流载流子的细胞内溶液完成了全细胞膜片钳记录(Axopatch 200B)。为了对该细胞的启动特性进行表征，保持膜电位在-60mV，实施了电流钳记录。进行了电压钳实验来研究延迟的恢复电流(Ikv)，特别是Ikv 1.5亚类(subtype)。使用方差分析(ANOVA)继之以邓肯氏多范围检验(Duncan's multiple-range test)，把$P<0.05$作为显著性水准，评定了统计学显著性。发现香叶油在10mcmol或10ppm抑制钾通道的延迟恢复，并且香叶油的EC_{50}是5.4ppm。在给出对延迟恢复的钾电流40％的抑制作用的香叶油的浓度下，香叶油的以下成分给出这些对应的抑制作用百分比：香芹酮22％、沉香醇18％、松油醇14％、玫瑰醚14％、薄荷酮22％、香叶醇26％、以及香茅醇27％。所包括的香叶醇与香茅醇的比例类似于天然的香叶油的一种香叶油的合成混合物(但去除了其他的成分)与以下按香叶醇:香茅醇为2:8、3:7、4:6的比率的

香叶油进行了比较。与天然的香叶油40％抑制作用相比，该香叶油的合成混合物给出了对延迟恢复钾通道电流50％的抑制作用。所测试的所有比率的香叶醇:香茅醇也显著地抑制这些通道。

[0108] 香叶油的合成混合物优于植物来源的香叶油的发现是非常有意义的。来自天然源的香叶油包括大约50个独立的气相层析法峰值，具有至少6％的化学化合物难以鉴定。考虑到来自植物来源的天竺葵中发现的组分的数目以及未鉴别的成分的数目，从此混合物中分离活性成分将是非常困难的。通过比较，可以使用天竺葵的一种合成混合物，在这种情况下仅包含19种成分，所有的成分均是已知的化学品实体。该结果也是有意义的，即所测试的所有独立化合物当中，香叶醇以及香茅醇在该膜片钳测试里显示了最高活性。此外不同比率的纯化的香叶醇与纯化的香茅醇，在这些测试中也显示了一个高度的效力。

[0109] 实例2:_使用合成的天竺葵在神经病性的疼痛(疱疹后神经痛)的人类筛选

[0110] 因为天然的香叶油减轻神经病性的疼痛并抑制延迟恢复的钾通道，并且因为合成的香叶油、香叶醇、以及香茅醇均抑制延迟恢复的钾通道，将合成的香叶油以及香叶醇在患有疱疹后神经痛的患者身上进行测试。将香叶油的合成的混合物在患有疱疹后神经痛的患者中进行测试，那些患者是对天然的香叶油的阳性的反应者。用香叶油的一种合成混合物缓解疼痛(见表1在该合成混合物中组分的相对量)被自我报告为良好的或优于用天然的香叶油缓解疼痛。然后在这些受试者中对纯的香叶醇进行了测试。结果表明香叶醇对神经病性的疼痛缓解具有最大的作用。

[0111] 实例3:患有所有病因的神经病变的64例患者的人临床试验

[0112] 收集了总共64例个体并且进行了合格性筛选，这些个体具有经诊断为至少3个月持续时间的周围神经病并且每日经受脚底皮肤足部疼痛。这些个体中18例被排除，因为他们没有满足预先确定的足部疼痛的标准(VAS＝3至8)。所剩余的参加者完成了三星期的疼痛-减轻干预，如下所述。由于不明理由一个参加者没有完成该干预。在那些完成了全部测试程序的参加者中(n＝45)，五位参加者报告了在整个研究期间至少一次测验前足部疼痛水平在预先确定的标准之外(VAS<3或>8)。从这些参加者获得的全部资料从随后的分析中去除。在研究期间没有报告不利的事件。

[0113] 在治疗之前在一个11点(0至10)的数字量表(numeric scale)上记录疼痛并且持续至治疗之后8小时。根据预先确定的应用说明书以一个可重复的方式将三种治疗(合成的香叶油(见表1)、安慰剂、以及天然衍生的香叶油)之一随机地应用到全部受试者。在每种给药之间保持一周的清除期。每种活性药剂包含按体积计算大约28％的以局部用的乳剂形式的天竺葵精油。这些活性药剂之一包含天竺葵属的种(pelargonium spp.)的天然衍生的精油、以及另一种包括表1中详述的相同比例的合成香叶油混合物。

[0114] 四十位参加者完成了全部的疼痛还原试验(男性＝16位、女性＝24位、年龄＝71.5±1.5年、身高＝171.0±1.8cm、体重＝80.6±21.0kg、自从诊断的疼痛(PN)持续时间＝6.63±0.70年)。疼痛(PN)的起因是糖尿病(n＝16)、化学疗法(n＝4)、以及不明原因(n＝20)。将所输入的疼痛量表资料下载到一个电脑并在稍晚的时间进行分析。数据分析采用重复测量的二因素(时间和治疗)方差分析(ANOVA)。当必须时采用Tukey post-hoc分析。显著性水平是定在α＝.05。通过比较治疗应用之前30分钟(即前)以及之后(即后)30分钟的疼痛水平(VAS)对立即的疼痛减低效应进行评价。在治疗应用之前疼痛水平没有统计学的差异。

每种治疗具有不同的疼痛减轻效应(见表1)。如表3所示,与使用该天然衍生的精油的85%的患者相比,包含该合成油混合物的活性药剂导致在95%的患者中在统计学上有显著的疼痛降低。另外,这个试验证明继合成混合物的治疗应用之后,与天然衍生的活性药剂相比较,疼痛减低的持续时间显著的较长(7.5小时比6.5小时)。

[0115] 表2.三种处理的疼痛减轻效应的概述

[0116]

	减轻的疼痛			无变化			疼痛增加		
	{0>N<}97{>N	%	平均ΔVAS	{0>N<}100{>N	%	平均ΔVAS	{0>N<}100{>N	%	平均ΔVAS
合成的	38	95	-2.74	1	3	0	1	3	+3
安慰剂	23	58	-2.13	13	32	0	4	10	+1.5
天然的	34	85	-2.82	6	15	0	0	0	0

[0117] 实例4:病例研究

[0118] 77岁的白种人(caucasian),男性,高68英寸,体重162lb,BMI 24.7。在残留疼痛(疱疹后神经痛)的研究之前有4年带状疱疹病史。试用过Neurontin™达1周仅有一些帮助,并且在这项研究之前3至4年停止使用。

[0119] 他有中等程度的疼痛,这使得他难以专心于疼痛以外的事务。他不想穿衣服并且多数时间感觉不舒服。他可以睡觉,但是必须不断变换位置。他将该疱疹后神经痛描述为他所碰到的最坏的东西。如在一个标准可视的类似物量表上所测量的,在纯香叶醇局部给药之后超过30分钟的时间段内该受试者的疼痛减少78%。

[0120] 实例5:小鼠海马切片的膜片钳电生理研究

[0121] 在小鼠海马脑切片制品上实施了研究。就切片制品而言,200μM至400μM冠状的脑切片是从动物制备而来,这些动物关在一个12小时光亮(ZT 0至12):12小时黑暗(ZT 12至24)的环境中。用异氟烷使动物麻醉、断头、迅速地移除脑并且将其放入冰冷的、充氧的(95%O_2:5%CO_2)、重碳酸盐缓冲的人工的脑脊髓液中(ACSF)。将一个包括海马的1cm^2脑组织块粘在一个切削表面上并且使用Leica VT1000S切片机(Leica Microsystems)制备冠状的切片。在转入到一个记录小室之前将全部切片放置使之平衡大约一个小时。一旦转入该小室,在30℃将切片用充氧的ACSF按3ml/min的速率连续地表面灌流并且大体上在随后的6小时至12小时记录。膜片微电极(5至8MΩ)由硅酸硼玻璃(Garner Glass Co.)制成并且充满了K^+,该K^+基于由以下成分所构成的溶液:(以mM计)120醋酸钾、40HEPES、10EGTA、6$MgCl_2$、制霉菌素(450μg/ml)或短杆菌肽B(5μg/ml)以及普流尼克酸F127。

[0122] 使用了穿孔膜片记录技术(Korn & Horn,1989)并使用一个Leica DM LFSA观察仪器使用红外线微分干涉相差(IR-DIC)显微术在视觉上靶定有生存力的海马神经元。比起传统的全细胞记录法,该穿孔膜片结构对该细胞提供了接入阻抗(access resistance),并且这种接入大体上是在吉欧封接(gigaohm seal)之后2分钟至15分钟形成的。记录由3个不同的膜片钻头完成,该膜片钻头配备有经由一个Digidata 1322A接入一个PC电脑的Axopatch 700B膜片钳放大器,或者就对分离的DRG神经元进行的研究而言,在配备有使用Pclamp 9.0

以及Axoscope 9软件的Axopatch 200B/Digidata 1322A的一个Zeiss Axoscop 200倒置显微镜上完成。

[0123] 将进行测试的化合物通过表面灌流被沐浴施用以检查兴奋性的变化、和/或离子通道的衰减、以及化合物在诱发的突触的反应上的效应。将刺激电极(同心电极或双极电极)放置在该切片内部并且与DH以及海马的通道的公认的纤维束路径一致。

[0124] 在一个皮层神经元中的典型的电流-电压(I-V)关系如图2A、图2B、以及图2C所示。对一系列的从-110mV到-20mV范围的10mV梯级(step)(250ms)的叠加响应被显示出来:(A)在对照情况下、(B)在香叶醇存在时、以及(C)在将药物洗出之后。注意在香叶醇存在时该膜电流幅值的减小以及动作电位的抑制作用。

[0125] 继一个0.4nA的去极化电流脉冲之后一个皮层神经元的典型响应如图2D、图2E、以及图2F所示:(D)在对照情况下、(E)在香叶醇存在时、以及(F)在恢复之后。指出了在该测试化合物存在时动作电位的抑制作用。

[0126] 对于6个皮层神经元的平均电流-电压曲线如图1所示。指出了在香叶醇(测试化合物#4)存在时膜电流的减小。

[0127] 图3显示在不同的天然衍生的天竺葵精油以及纯化合物存在时,对于每个测试药物继最大负电压梯级(-110mV)之后净电流的减少。样品1、2、以及6是天然衍生的天竺葵油的实例;样品3是如表1所给出的合成的组合物,样品4是纯香叶醇,样品5是纯香茅醇,而样品4+5是香叶醇与香茅醇的50:50(按体积计)组合。净电流表示在对照情况下与在测试化合物存在的情况下所测定的响应于同一个电压梯级的电流之间的差异。注意测试的化合物样品#4(香叶醇)导致最大的抑制作用(在对照与测试化合物之间的电流差动)。

[0128] 虽然以上的描述包含以给定的浓度使用的化合物的特殊的实例,人们预期在一定浓度范围内使用这些化合物时并将其与一种或多个所陈述的另外的化合物以不同的比率(与所描述的相比)混合时,它们是安全并且有效的。因此,以任何浓度使用所陈述的这些另外的化合物中的任何一种、或它们的组合,将被确定为是有效的并且在本发明的范围内。

[0129] 虽然以上实例包括许多特殊情况,这些不应当被解释为是限定本发明的范围而是仅仅提供本发明目前的一些优选实施方案的解说。在它的范围之内的不同的其他的实施方案以及衍生物是有可能的。

[0130] 本发明还具体涉及以下实施方案:

[0131] 1.一种用于神经传导的抑制作用的组合物,该组合物包括至少一种萜烯化合物或多种萜烯化合物的一种组合,以及可任选地一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂,其中所述萜烯化合物不是冰片。

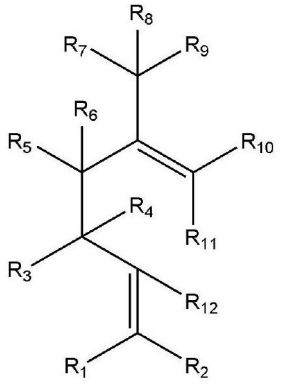
[0132] 2.如实施方案1所述的组合物,其中所述萜烯化合物是一种萜烯、一种萜类化合物、或者它们的一种药学上可以接受的盐、酯、或者溶剂化物。

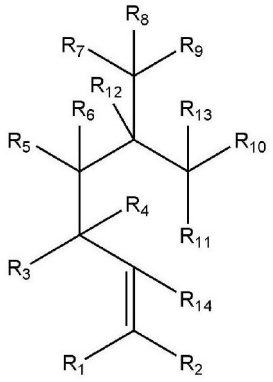
[0133] 3.如实施方案2所述的组合物,其中所述萜类化合物是一种萜类化合物醛、一种萜类化合物酸、一种萜类化合物酯、一种萜类化合物氧化物。

[0134] 4.如实施方案1所述的组合物,其中所述萜烯化合物是一种香叶醇、香茅醇、香叶醛、香茅醛、芳樟醇、薄荷酮、玫瑰醚、α-萜品醇、或者它们的一种药学上可以接受的盐、酯、或者溶剂化物。

[0135] 5.如实施方案1所述的组合物,其中所述萜烯化合物是化学式I或化学式II的一种

化合物、或者它们的一种药学上可以接受的盐、酯、或水合物，

[0136] 



化学式 I 化学式 II

[0137] 其中

[0138] R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、以及R_{14}是独立地选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或者

[0139] R_3与R_4、R_5与R_6、R_7与R_8、或者R_{10}与R_{11}中的一个或多个一起形成=O，

[0140] 其中该烷基、烷氧基、酰氧基、以及烯丙基基团是可任选地被用一个芳基、胺、酰胺、卤化物、磷酸盐、或者硫醇取代，

[0141] 以及可任选地一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂。

[0142] 6.如实施方案5所述的组合物，它包括化学式I的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、以及R_{12}是H，并且R_{10}和/或R_{11}是选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或R_{10}与R_{11}一起是=O。

[0143] 7.如实施方案5所述的组合物，它包括化学式I的一种或多种化合物，

[0144] 它是

[0145] 香叶醛(3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛)、

[0146] 橙花醛(顺式3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛)、

[0147] 香叶醇(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基,(2E)-)、

[0148] 橙花醇(顺式-3,7-二甲基-2,6,-辛二烯-1-醇)、

[0149] 甲酸香叶酯(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基,甲酸酯,(2E)-)、

[0150] 丁酸香叶酯(丁酸,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酯)、惕各酸香叶酯(2-丁烯酸,2-甲基-,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酯,(2E)-)、或其一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或溶剂化物。

[0151] 8.如实施方案5所述的组合物，它包括化学式II的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{12}、R_{13}以及R_{14}是H，并且R_{10}和/或R_{11}是选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以

及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或R10与R11一起是＝O。

[0152] 9.如实施方案5所述的组合物，它包括化学式II的一种或多个化合物，

[0153] 它是

[0154] 香茅醛(3,7-二甲基-6-辛烯-1-醛)、

[0155] 香茅醇(3,7-二甲基辛-6-烯-1-醇)、

[0156] 甲酸香茅酯(6-辛烯-1-醇,3,7-二甲基-,甲酸酯)、

[0157] 丁酸香茅酯(丁酸,3,7-二甲基-6-辛烯基酯)、

[0158] 惕恪酸香茅酯(2-丁烯酸,2-甲基-,3,7-二甲基-6-辛二烯酯,(2E)-)或者其一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或者溶剂化物。

[0159] 10.一种治疗以神经兴奋作用与抑制作用之间不平衡为特征的病症的方法，该方法包括对一个哺乳动物受试者给予一个治疗有效量的根据实施方案1至9的任何一项的组合物，其中所述治疗有效量抑制神经细胞传导。

[0160] 11.如实施方案10所述的方法，其中该哺乳动物受试者是一个人。

[0161] 12.如实施方案10所述的方法，其中该组合物是处于以下形式：混悬液剂、丸剂、凝胶剂、油剂、乳剂、贴剂、喷雾剂、或气雾剂。

[0162] 13.如实施方案10所述的方法，其中该组合物是适宜于口服给药的。

[0163] 14.如实施方案10所述的方法，其中该组合物是适宜于局部给药的。

[0164] 15.如实施方案10所述的方法，其中该组合物是适宜于鼻内递送的。

[0165] 16.如实施方案10所述的方法，其中该组合物是适宜于经皮肤给药的。

[0166] 17.如实施方案10所述的方法，其中该病症是神经病性的疼痛。

[0167] 18.如实施方案17所述的方法，其中所述的神经病性的疼痛是由以下原因所引起的：糖尿病性周围神经病变、带状疱疹、疱疹后神经痛、三叉神经痛、复杂的区域性的疼痛综合症、交感反射性营养不良、幻肢综合征、慢性病(多发性硬化症、HIV、等等)、创伤(灼痛)、冲击(例如坐骨神经痛、腕管等等)、药物暴露、毒性化学品暴露、当前的感染、既往感染、器官功能损害、脉管病、代谢病、癌症、癌症治疗、自身免疫疾病、纤维肌痛，或者它是自发性的。

[0168] 19.如实施方案10所述的方法，其中所述的病况是疼痛，该疼痛的特征在于烧灼感、和/或闪痛、和/或麻木感、和/或麻刺感、和/或异常性疼痛。

[0169] 20.用于治疗神经病性的疼痛的一种组合物，该组合物包括至少一种萜烯化合物、或者多种萜烯化合物的一个组合、以及可任选的一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂。

[0170] 21.如实施方案20所述的组合物，其中所述的萜烯化合物是一种萜烯、一种萜类化合物、或者它们的一种药学上可接受的盐、酯、或者溶剂化物。

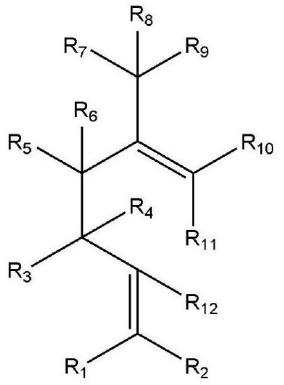
[0171] 22.如实施方案21所述的组合物，其中所述萜类化合物是一种萜类化合物醛、一种萜类化合物酸、一种萜类化合物酯、一种萜类化合物氧化物。

[0172] 23.如实施方案20所述的组合物，其中所述萜烯化合物是香叶醇、香茅醇、香叶醛、香茅醛、芳樟醇、薄荷酮、玫瑰醚、α-萜品醇、或者它们的一种药学上可以接受的盐、酯、或溶剂化物。

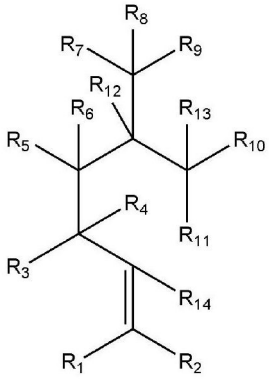
[0173] 24.如实施方案20所述的组合物，其中所述萜烯化合物是化学式I或化学式II的一

种化合物、或它的药学上可以接受的盐、酯、或水合物，

[0174]



化学式 I



化学式 II

[0175] 其中

[0176] R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}以及R_{14}是独立地选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或

[0177] R_3与R_4、R_5与R_6、R_7与R_8、或者R_{10}与R_{11}中的一个或多个一起形成＝O，

[0178] 其中该烷基、烷氧基、酰氧基、以及烯丙基基团是可任选地被用一个芳基、胺、酰胺、卤化物、磷酸盐、或者硫醇取代，

[0179] 以及可任选地一种或多种药学上可接受的稀释剂或者赋形剂。

[0180] 25.如实施方案24所述的组合物，它包括化学式I的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、以及R_{12}是H，并且R_{10}和/或R_{11}是选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或R_{10}与R_{11}一起是＝O。

[0181] 26.如实施方案24所述的组合物，它包括化学式I的一种或多个化合物，

[0182] 它是

[0183] 香叶醛(3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛)、

[0184] 橙花醛(顺式3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛)、

[0185] 香叶醇(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基,(2E)-)、

[0186] 橙花醇(顺式-3,7-二甲基-2,6,-辛二烯-1-醇)、

[0187] 甲酸香叶酯(2,6-辛二烯-1-醇,3,7-二甲基,甲酸酯,(2E)-)、

[0188] 丁酸香叶酯(丁酸,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酯)、

[0189] 惕各酸香叶酯(2-丁烯酸,2-甲基-,(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯酯,(2E)-)或者它们的一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或者溶剂化物。

[0190] 27.如实施方案24所述的组合物，它包括化学式II的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{12}、R_{13}以及R_{14}是H，并且R_{10}和/或R_{11}是选自H、OH、COOH、$COOCH_3$、CH_2OH、OCOH、C_1-C_{20}无支链的烷基基团、C_1-C_{20}支链烷基基团、C_1-C_{20}无支链的烷氧基基团、C_1-C_{20}支链烷氧基基团、C_1-C_{20}无支链的酰氧基基团、以及C_1-C_{20}支链酰氧基基团、C_1-C_{20}无支链的烯丙基基团、

以及C_1-C_{20}支链烯丙基基团，或R10与R11一起是＝O。

[0191] 28.如实施方案24所述的组合物，它包括化学式II的一种或多个化合物，

[0192] 它是

[0193] 香茅醛(3,7-二甲基-6-辛烯-1-醛)、

[0194] 香茅醇(3,7-二甲基辛-6-烯-1-醇)、

[0195] 甲酸香茅酯(6-辛烯-1-醇,3,7-二甲基-,甲酸酯)、

[0196] 丁酸香茅酯(丁酸,3,7-二甲基-6-辛烯基酯)、

[0197] 惕各酸香叶酯(2-丁烯酸,2-甲基-,3,7-二甲基-6-辛二烯酯,(2E)-)或者它们的一种药学上可接受的异构体、盐、酯、或者溶剂化物。

[0198] 29.一种治疗神经病性的疼痛的方法，该方法包括对一个哺乳动物受试者给予一个治疗有效量的根据实施方案20至28的任何一项的组合物，其中所述治疗有效量减轻神经病性的疼痛。

[0199] 30.如实施方案29所述的方法，其中该哺乳动物受试者是一个人。

[0200] 31.如实施方案29所述的方法，其中该组合物是处于以下形式:混悬液剂、丸剂、凝胶剂、油剂、乳剂、贴剂、喷雾剂、或气雾剂。

[0201] 32.如实施方案29所述的方法，其中该组合物是适宜于口服给药的。

[0202] 33.如实施方案29所述的方法，其中该组合物是适宜于局部给药的。

[0203] 34.如实施方案29所述的方法，其中该组合物是适宜于鼻内递送的。

[0204] 35.如实施方案29所述的方法，其中该组合物是适宜于经皮肤给药的。

[0205] 36.如实施方案29所述的方法，其中所述的神经病性的疼痛是由以下原因所引起的:糖尿病性周围神经病变、带状疱疹、疱疹后神经痛、三叉神经痛、复杂的区域性的疼痛综合症、交感反射性营养不良、幻肢综合征、慢性病(多发性硬化症、HIV、等等)、创伤(灼痛)、冲击(例如坐骨神经痛、腕管等等)、药物暴露、毒性化学品暴露、当前的感染、既往感染、器官功能损害、脉管病、代谢病、癌症、癌症治疗、自身免疫疾病、纤维肌痛，或者它是自发性的。

[0206] 参考文献

[0207] 1.Kalso,E Sodium Channel Blockers in Neuropathic Pain,Current Pharmaceutical Design,Volume 11,Number 23,September 2005,pp.3005-3011(7).

[0208] 2.Sindrup,Søren H.;Otto,Marit;Finnerup,Nanna B.Jensen,Troels S.Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,Volume 96,Number 6,June 2005,pp.399-409(11).

[0209] 3.Jensen TS.Anticonvulsants in neuropathic pain:rationale and clinical evidence.Eur J Pain.2002;6 Suppl A:61-8.

[0210] 4.Kingery WS.A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes.Pain 1997;73:123-139.

[0211] 5.Elon Eisenberg,MD;Ewan D.McNicol,RPh;Daniel B.Carr,MD Efficacy and Safety of Opioid Agonists in the Treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin JAMA.2005;293:3043-3052.

[0212] 6.Fromm GH.Baclofen as an adjuvant analgesic.J Pain Symptom Management 1994;9(8):500-509.

[0213] 7.Eide K,Stubhaug A,Oye I,Breivik H.Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid(NMDA)receptor antagonist ketamine in the treatment of postherpetic neuralgia.Pain 1995;61(2):221-8.

[0214] 8.Sindrup SH,Jensen TS.Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain:an update and effect related to mechanism of drug action.Pain 1999;83(3):389-400.

[0215] 9.Kronenberg RH.Ketamine as an analgesic:parenteral,oral,rectal, subcutaneous,transdermal and intranasal administration.J Pain Palliat Care Pharmacother.2002;16(3):27-35,

[0216] 10.Greenway FL,Frome BM,Engels TM 3rd,McLellan A.Temporary relief of postherpetic neuralgia pain with topical geranium oil.Am J Med 2003 Nov;115 (7):586-7.

[0217] 11.Vendruscolo A,Takaki I,Bersani-Amado LE,Dantas JA,Bersani-Amado CA,Cuman R K.N Antiinflammatory and antinociceptive activities of zingiber officinale roscoe essential oil in experimental animal models.Ind J Pharm Vol 38 No 1 Pg 58-59 2006.

[0218] 12.Nicoletta Galeotti,Lorenzo Di Cesare Mannelli,Gabriela Mazzanti, Alessandro Bartolini,Carla Ghelardini Menthol:a natural analgesic compound Neuroscience Letters 322(2002)145-148 NEUROLOGY 2005;65:812-819.

[0219] 13.David J.Rog,BMBS,Turo J.Nurmikko,PhD,Tim Friede,PhD and Carolyn A.Young,MD Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis Neurology 2005;65:812-819.

[0220] 14.Alan D.Wickenden,K+channels as therapeutic drug targets Pharmacology & Therapeutics 94(2002)157-182.

[0221] 15.New Jersey Dept of Health Hazardous Substance Fact Sheet July 1999 #0052.

[0222] 16.http://Toxnet.nlm.nih.gov CASRN:555-10-2.

[0223] 17.Johnston,G.A.R.GABA Receptor Channel Pharmacology.Current Pharmaceutical Design 2005,11,1867-1885.

[0224] 18.Granger et al.(+)and(-)-borneol:efficacious positive modulators of GABA action.Biochemical Pharmacology 69(2005)1101-1111.

[0225] 美国专利文件

[0226] 4,311,617 1982年1月 Ansari

[0227] 4,599,677 1986年7月 Lawless

[0228] 4,923,685 1990年5月 Wuelkhitz

[0229] 4,940,583 1990年7月 Thompson

[0230] 5,260,313 1993年11月 Frome

[0231] 2003/0224072 2003年12月 Frome

[0232] 在本说明书中所提及的所有公开出版物、专利、以及专利申请都表明了本发明所涉及领域的普通技术人员的技能水平，并且都通过引用而结合在此，其程度与每个单独的公开出版物、专利、或专利申请被明确地以及单独地表明通过引用而被结合的程度是一样的。

[0233] 本发明的范围应该通过所附实施方案以及它们的合法的等效物来确定，而不是通过那些所提出的活体外或体内试验或通过所给出的那些实例来确定。对于如此说明的本发明，很显然它可能够以多种方式来改变。此类变体不允许被认为是偏离了本发明的精神以及范围，并且对本领域的普通技术人员而言将是显而易见的所有此类改变都是旨在包括在以下实施方案的范围内。

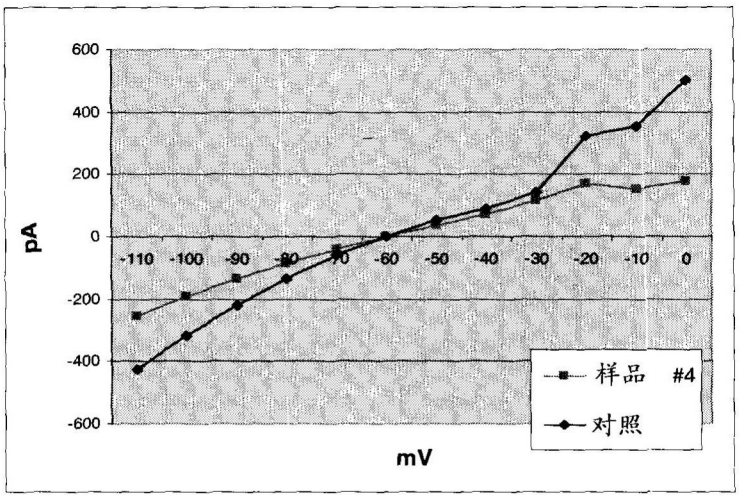

600
400
200
0
-200
-400
-600
pA
-110 -100 -90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0
mV
样品 #4
对照

图1

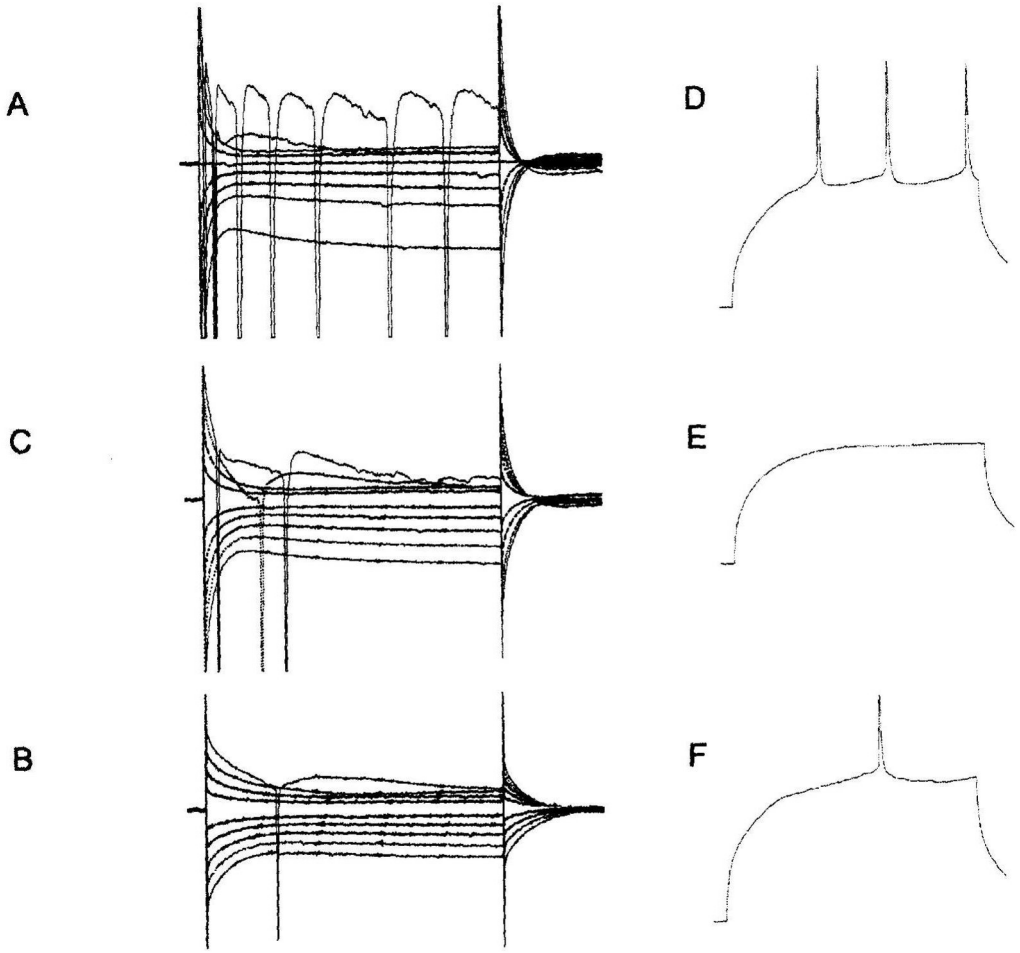

A
D
C
E
B
F

图2

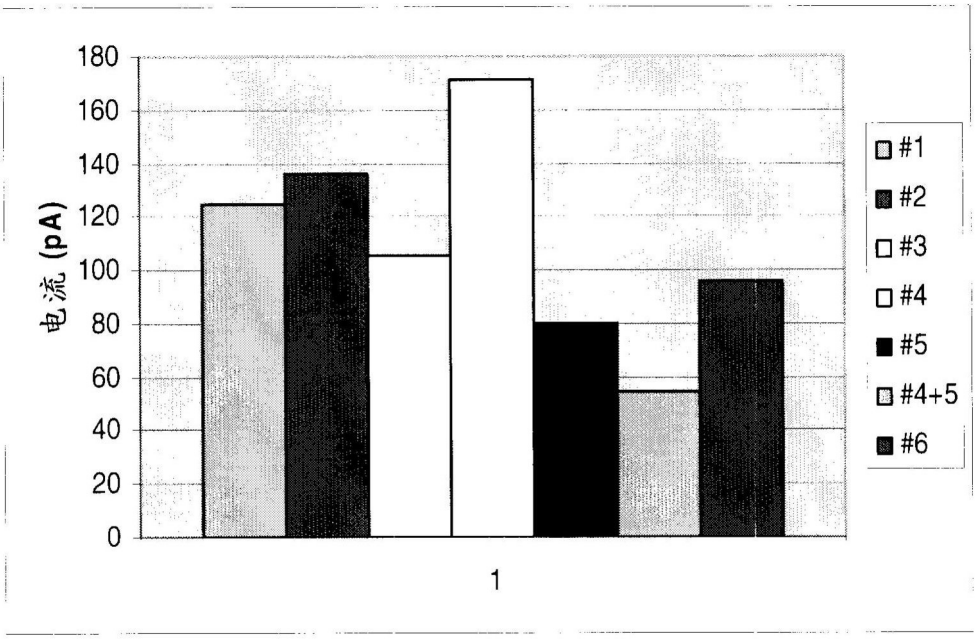


图3

Abstract

The present invention provides a therapeutically effective composition comprising terpene compounds and method of inhibiting nerve cell transmission. In a preferred embodiment of the invention, the treatment of neuropathic pain utilizing aromatic terpene compounds isolated from plant essential oils or manufactured synthetically is detailed. These compounds, such as geraniol and citronellol, as well as chemical analogs thereof, used in combination or individually, can be used alone or in a composition with a pharmaceutically acceptable carrier in a suitable dosage form.