



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104284656 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 14

(21) 申请号 201380025637. X

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2013. 05. 16

代理人 郭慧 徐厚才

(30) 优先权数据

12003898. 9 2012. 05. 18 EP

13159330. 3 2013. 03. 15 EP

(51) Int. Cl.

A61K 31/27(2006. 01)

A61K 31/407(2006. 01)

A61K 45/06(2006. 01)

A61P 25/08(2006. 01)

A61P 25/22(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61K 31/53(2006. 01)

A61K 31/165(2006. 01)

A61K 31/4015(2006. 01)

A61K 31/55(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/001471 2013. 05. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/170972 EN 2013. 11. 21

(71) 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国. 阿兴

(72) 发明人 S. 弗罗施 K. 林茨 T. 克里斯托弗

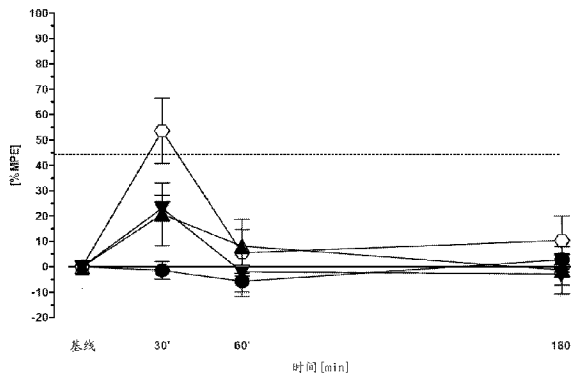
权利要求书2页 说明书26页 附图6页

(54) 发明名称

包含 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和抗惊厥剂的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含第一药理活性成分和第二药理活性成分的药物组合物,其中第一药理活性成分选自(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐,且第二药理活性成分选自瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦、卡马西平、舒噻嗪、苯乙酰脲、非氨酯、托吡酯、苯丁酰脲、布瓦西坦、selectracetam、唑尼沙胺、司替戊醇、贝克拉胺、美西律、ralfinamide、甲基苯巴比妥、苯巴比妥、扑米酮、巴比沙隆、美沙比妥、乙妥英、苯妥英、氨基(二苯乙内酰脲)戊酸、美芬妥英、磷苯妥英、甲乙双酮、三甲双酮、依沙双酮、乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺、氯硝西洋、劳拉西洋、地西洋、氯巴占、奥卡西平、艾司利卡西平、卢非酰胺、丙戊酸、丙戊酰胺、氨基丁酸、普罗加比、噻加宾及其生理学可接受的盐的抗惊厥剂。



1. 药物组合物,其包含:

(a) 第一药理活性成分,其选自(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐,和

(b) 第二药理活性成分,其是选自瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦、卡马西平、舒噻嗪、苯乙酰脲、非氨酯、托吡酯、苯丁酰脲、布瓦西坦、selectracetam、唑尼沙胺、司替戊醇、贝克拉胺、美西律、ralfinamide、甲基苯巴比妥、苯巴比妥、扑米酮、巴比沙隆、美沙比妥、乙妥英、苯妥英、氨基(二苯乙内酰脲)戊酸、美芬妥英、磷苯妥英、甲乙双酮、三甲双酮、依沙双酮、乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺、氯硝西洋、劳拉西洋、地西洋、氯巴占、奥卡西平、艾司利卡西平、卢非酰胺、丙戊酸、丙戊酰胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、普罗加比、噻加宾及其生理学可接受的盐的抗惊厥剂。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述第一药理活性成分是盐酸盐、半柠檬酸盐或马来酸盐形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺。

3. 根据权利要求1或2的药物组合物,其中所述第二药理活性成分是瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦、卡马西平或其生理学可接受的盐。

4. 根据前述权利要求任一项的药物组合物,其以使所述第一和第二药理活性成分在给药于患者时发挥协同疗效的重量比含有所述第一和第二药理活性成分。

5. 根据前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述第一药理活性成分与所述第二药理活性成分的相对重量比在1:2至1:1,000,000的范围内。

6. 根据前述权利要求任一项的药物组合物,其用于预防或治疗疼痛、焦虑或癫痫。

7. 根据权利要求6的药物组合物,其中所述疼痛是:

- 外周、中央或肌肉骨骼痛;和/或
- 急性、亚急性或慢性痛;和/或
- 中度至重度痛;和/或
- 神经性或精神性或伤害性或混合性疼痛;和/或
- 下背痛、内脏痛或头痛;和/或
- 术后疼痛、癌性疼痛或炎性痛。

8. 包含根据前述权利要求任一项的药物组合物的药物剂型。

9. 根据权利要求8的药物剂型,其以10至1,200微克的剂量含有所述第一药理活性成分。

10. 根据权利要求8或9的药物剂型,其以0.05至5克的剂量含有所述第二药理活性成分。

11. 根据权利要求8至10中任一项的药物剂型,其中所述第一药理活性成分的剂量在与所述第二药理活性成分的剂量等效的量的1:20至20:1的范围内。

12. 根据权利要求8至11中任一项的药物剂型,其用于口服、静脉内、腹腔内、透皮、鞘内、肌肉内、鼻内、透粘膜、皮下或直肠给药。

13. 根据权利要求8至12中任一项的药物剂型,其在体外条件下提供所述第一药理活性成分和/或所述第二药理活性成分的速度或控释。

14. 药盒,其含有包含如权利要求1或2中所述的第一药理活性成分的第一药物剂型和

包含如权利要求 1 或 3 中所述的第二药理活性成分的第二药物剂型。

15. 根据权利要求 14 的药盒,其中所述第一和第二药物剂型适合通过相同或不同给药途径同时或相继给药。

包含 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺  
和抗惊厥剂的药物组合物

[0001] 本发明涉及包含第一药理活性成分和第二药理活性成分的药物组合物,其中第一药理活性成分选自(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐,且第二药理活性成分是选自瑞替加滨(retigabine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、拉科酰胺(lacosamide)、左乙拉西坦(levetiracetam)、卡马西平(carbamazepine)、舒噻嗪(sultiamine)、苯乙酰脲(phenacetamide)、非氨酯(felbamate)、托吡酯(topiramate)、苯丁酰脲(pheneturide)、布瓦西坦(brivaracetam)、selectracetam、唑尼沙胺(zonisamide)、司替戊醇(stiripentol)、贝克拉胺(beckamide)、美西律(mexiletin)、ralfinamide、甲基苯巴比妥(methylphenobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、扑米酮(primidone)、巴比沙隆(barbexaclone)、美沙比妥(metharbital)、乙妥英(ethotoin)、苯妥英(phenytoin)、氨基(二苯乙内酰脲)戊酸(amino(diphenylhydantoin))、美芬妥英(mephenytoin)、磷苯妥英(fosphenytoin)、甲乙双酮(paramethadione)、三甲双酮(trimethadione)、依沙双酮(ethadione)、乙琥胺(ethosuximide)、苯琥胺(phensuximide)、甲琥胺(mesuximide)、氯硝西洋(clonazepam)、劳拉西洋(lorazepam)、地西洋(diazepam)、氯巴占(clobazam)、奥卡西平(oxcarbazepine)、艾司利卡西平(eslicarbazepine)、卢非酰胺(rufinamide)、丙戊酸(valproic acid)、丙戊酰胺(valpromide)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid)、普罗加比(progabide)、噻加宾(tiagabine)及其生理学可接受的盐的抗惊厥剂。

[0002] (1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其相应的生理学可接受的盐以及它们的制备方法是公知的,例如从W02004/043967和W02008/040481中获知。这些化合物表现出止痛性质并特别适用于治疗急性痛、内脏痛、神经性疼痛或慢性(伤害性)疼痛。

[0003] 抗惊厥药,如瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦和卡马西平用于治疗各种神经和精神障碍。

[0004] 尽管上述两个物质类别都是治疗有效的,但可能发生副作用,尤其是在长期使用时或在高剂量给药时。

[0005] 进一步已知的是,药理活性化合物的特定组合在给药时发挥超相加(协同)疗效。这些特殊情况的一个优点在于可以降低总剂量并相应降低不想要的副作用的风险。

[0006] 另一方面,发挥协同效应的两种药理活性化合物可结合在单个药物剂型,例如片剂中,由此增强患者依从性。

[0007] 本发明的一个目的是提供与现有技术的药物组合物相比具有优势的药物组合物。特别地,该药物组合物应提供快速疗效,还应具有高耐受性、良好的依从性和安全性。

[0008] 通过本专利权利要求的主题实现这一目的。

[0009] 已经令人惊讶地发现,包含(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和抗惊厥药,如瑞替加滨的药物

组合物可用于治疗疼痛,尤其是慢性疼痛,特别是神经性疼痛。

[0010] 还已经令人惊讶地发现,所述组合物在给药时表现出协同疗效。因此,可以降低总给药剂量,以致发生更少的不想要的副作用。

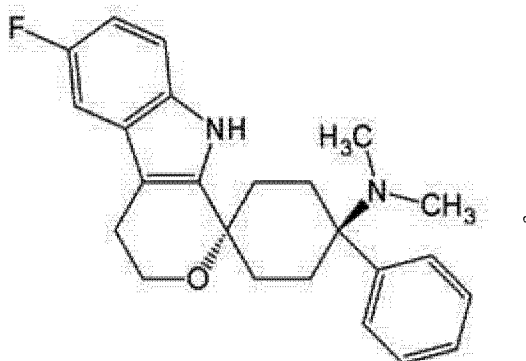
[0011] 本发明的第一方面涉及一种药物组合物,其包含:

(a) 第一药理活性成分,其选自(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吲哚]-4-胺及其生理学可接受的盐,和

(b) 第二药理活性成分,其是选自瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦、卡马西平、舒噻嗪、苯乙酰脲、非氨酯、托吡酯、苯丁酰胺、布瓦西坦、selectracetam、唑尼沙胺、司替戊醇、贝克拉胺、美西律、ralfinamide、甲基苯巴比妥、苯巴比妥、扑米酮、巴比沙隆、美沙比妥、乙妥英、苯妥英、氨基(二苯乙内酰脲)戊酸、美芬妥英、磷苯妥英、甲乙双酮、三甲双酮、依沙双酮、乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺、氯硝西洋、劳拉西洋、地西洋、氯巴占、奥卡西平、艾司利卡西平、卢非酰胺、丙戊酸、丙戊酰胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、普罗加比、噻加宾及其生理学可接受的盐的抗惊厥剂。

[0012] 本发明的药物组合物包含选自(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吲哚]-4-胺及其生理学可接受的盐的第一药理活性成分。

[0013] 对说明书而言,(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吲哚]-4-胺是根据式(I)的化合物,其也可被称为1,1-(3-二甲基氨基-3-苯基五亚甲基)-6-氟-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吲哚(反式)



(I)

[0014] 第一药理活性成分的定义包括游离碱形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并-[3,4,b]吲哚]-4-胺,即任何可能的形式的根据式(I)的化合物,包括溶剂合物、共晶和多晶型物及其生理学可接受的盐,特别是酸加成盐和相应的溶剂合物、共晶和多晶型物。

[0015] 药理活性成分(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吲哚]-4-胺可以以生理学可接受的盐,优选酸加成盐的形式存在于本发明的药物组合物中,由此可以使用能够形成这种加成盐的任何合适的酸。

[0016] 可以以本领域技术人员公知的方式将(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吲哚]-4-胺转化成相应的加成盐,例如通过与合适的酸反应。合适的酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙

酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸和 / 或天冬氨酸。优选在溶剂,例如二乙基醚、二异丙基醚、乙酸烷基酯、丙酮和 / 或 2-丁酮中实施成盐。此外,在水溶液中的三甲基氯硅烷也适用于制备盐酸盐。

[0017] 在一个优选实施方案中,第一药理活性成分是游离碱形式的 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺,即根据式(I)的化合物。

[0018] 在另一优选实施方案中,第一药理活性成分是生理学可接受的酸加成盐,特别是盐酸盐、半柠檬酸盐或马来酸盐形式的 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺。

[0019] 除非明确地另行规定,下文中规定的第一药理活性成分的所有量根据游离碱形式的 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺,即根据式(I)的化合物的相应量给出。

[0020] 本发明的药物组合物包含第二药理活性成分,其是选自瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦、卡马西平、舒噻嗪、苯乙酰脲、非氨酯、托吡酯、苯丁酰脲、布瓦西坦、selectracetam、唑尼沙胺、司替戊醇、贝克拉胺、美西律、ralfinamide、甲基苯巴比妥、苯巴比妥、扑米酮、巴比沙隆、美沙比妥、乙妥英、苯妥英、氨基(二苯乙内酰脲)戊酸、美芬妥英、磷苯妥英、甲乙双酮、三甲双酮、依沙双酮、乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺、氯硝西洋、劳拉西洋、地西洋、氯巴占、奥卡西平、艾司利卡西平、卢非酰胺、丙戊酸、丙戊酰胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、普罗加比、噻加宾及其生理学可接受的盐的抗惊厥剂。

[0021] 第二药理活性成分的定义包括任何可能的形式的上述抗惊厥剂,包括任何对映异构体(如果适用)、溶剂合物、前药、共晶和多晶型物和它们的生理学可接受的盐,特别是酸加成盐和相应的溶剂合物、共晶和多晶型物。

[0022] 如果适用,生理学可接受的盐包括相应的酸加成盐以及相应的金属盐。这可以以本领域技术人员公知的方式,例如分别通过与合适的酸反应或通过与合适的碱或金属盐反应实现。合适的酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸和 / 或天冬氨酸。此外,在水溶液中的三甲基氯硅烷也适用于制备盐酸盐。合适的碱包括但不限于无机碱,包括钠、钾、钙、镁、铝和锌的氢氧化物;和有机碱,如三乙胺、三甲胺、N,N-二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吗啉、N-甲基哌啶、咪唑和氨。合适的金属盐包括但不限于碱金属盐,如钠、钾或锂的磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐和 / 或甲硅烷基盐,以及碱土金属盐,特别是镁和钙盐,包括它们的磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐和 / 或甲硅烷基盐。优选在溶剂,例如二乙基醚、二异丙基醚、乙酸烷基酯、丙酮和 / 或 2-丁酮中实施成盐。

[0023] 作为前药,酰胺、醚和酯特别优选。例如在“Textbook of Drug Design and Discovery”,第3版,2002,第14章,第410-458页,编辑:Krogsgaard-Larsen等人,Taylor & Francis中描述了适用于选择和制备给定物质的前药的方法。

[0024] 在一个优选实施方案中,第二药理活性成分选自瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦、舒噻嗪、苯乙酰脲、非氨酯、托吡酯、苯丁酰脲、布瓦西坦、selectracetam、唑尼

沙胺、司替戊醇、贝克拉胺、美西律、ralfinamide 及其生理学可接受的盐。

[0025] 在另一优选实施方案中,第二药理活性成分是苯二氮草衍生物,优选选自劳拉西洋、地西洋、氯硝西洋、氯巴占及其生理学可接受的盐。

[0026] 在再一优选实施方案中,第二药理活性成分是巴比妥酸盐衍生物,优选选自甲基苯巴比妥、苯巴比妥、扑米酮、巴比沙隆、美沙比妥及其生理学可接受的盐。

[0027] 在又一优选实施方案中,第二药理活性成分是乙内酰脲衍生物,优选选自乙妥英、苯妥英、氨基(二苯乙内酰脲)戊酸、美芬妥英、磷苯妥英及其生理学可接受的盐。

[0028] 在另一优选实施方案中,第二药理活性成分是噁唑烷衍生物,优选选自甲乙双酮、三甲双酮、依沙双酮及其生理学可接受的盐。

[0029] 在一个优选实施方案中,第二药理活性成分是琥珀酰亚胺衍生物,优选选自乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺及其生理学可接受的盐。

[0030] 在另一优选实施方案中,第二药理活性成分是羧酰胺衍生物,优选选自卡马西平、奥卡西平、艾司利卡西平、卢非酰胺及其生理学可接受的盐。

[0031] 在再一优选实施方案中,第二药理活性成分是脂肪酸衍生物,优选选自丙戊酸、丙戊酰胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、普罗加比、噻加宾及其生理学可接受的盐。

[0032] 在一个特别优选的实施方案中,第二药理活性成分选自瑞替加滨、拉莫三嗪、拉科酰胺、左乙拉西坦和卡马西平。

[0033] 除非明确地另行规定,下文中规定的第二药理活性成分的所有量根据游离化合物的相应量给出。

[0034] 在一个优选实施方案中,第二药理活性成分是瑞替加滨或其生理学可接受的盐,特别是其盐酸盐;二盐酸盐尤其优选。

[0035] 在另一优选实施方案中,第二药理活性成分是瑞替加滨。

[0036] 在再一优选实施方案中,第二药理活性成分是卡马西平或其生理学可接受的盐。

[0037] 在又一优选实施方案中,第二药理活性成分是拉莫三嗪或其生理学可接受的盐。

[0038] 在另一优选实施方案中,第二药理活性成分是左乙拉西坦或其生理学可接受的盐。

[0039] 在再一优选实施方案中,第二药理活性成分是拉科酰胺或其生理学可接受的盐。

[0040] 在一个优选实施方案中,第一药理活性成分是游离碱形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺,即根据式(I)的化合物,且第二药理活性成分是瑞替加滨。

[0041] 在另一优选实施方案中,第一药理活性成分是游离碱形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺,即根据式(I)的化合物,且第二药理活性成分是盐酸盐,优选单盐酸盐或二盐酸盐形式的瑞替加滨;瑞替加滨二盐酸盐尤其优选。

[0042] 在再一优选实施方案中,第一药理活性成分是生理学可接受的酸加成盐,特别是盐酸盐、半柠檬酸盐或马来酸盐形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺,且第二药理活性成分是瑞替加滨。

[0043] 在另一优选实施方案中,第一药理活性成分是生理学可接受的酸加成盐,特别是

盐酸盐、半柠檬酸盐或马来酸盐形式的 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吲哚]-4-胺,且第二药理活性成分是盐酸盐,优选单盐酸盐或二盐酸盐形式的瑞替加滨;瑞替加滨二盐酸盐尤其优选。

[0044] 在第二药理活性成分含有酸性基团,如羧基或酰胺基团的情况下,其可能与根据式(I)的第一药理活性成分反应以形成包含这两种药理活性成分的盐。

[0045] 因此,在另一优选实施方案中,本发明的药物组合物以由这两种药理活性成分形成的盐形式包含第一和第二药理活性成分。这种成盐可以是部分的,即本发明的药物组合物也包含它们的非盐形式的这些药理活性成分之一或两者,或该成盐可以是基本完全的。

[0046] 本发明的另一方面涉及包含本发明的药物组合物的药物剂型。

[0047] 第一和第二药理活性成分通常以治疗有效量包含在本发明的药物剂型中。构成治疗有效量的量随药理活性成分、治疗的病症、所述病症的严重性、治疗的患者和该药物剂型设计成速释还是控释而变。

[0048] 在一个优选实施方案中,第一药理活性成分在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中的含量分别为最多 10 重量%或最多 5 重量%或最多 3 重量%或最多 1.0 重量%,更优选最多 0.8 重量%,再更优选最多 0.5 重量%,再更优选最多 0.2 重量%,再更优选最多 0.1 重量%,最优选最多 0.05 重量%,特别是最多 0.01 重量%或最多 0.005 重量%或最多 0.001 重量%。

[0049] 在一个优选实施方案中,第二药理活性成分在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中的含量分别为最多 95 重量%,更优选最多 80 重量%,再更优选最多 70 重量%,再更优选最多 60 重量%,再更优选最多 55 重量%,最优选最多 50 重量%,特别是最多 45 重量%。

[0050] 在一个优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是苯二氮草衍生物时,第二药理活性成分在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中的含量分别为最多 40 重量%,再更优选最多 20 重量%,再更优选最多 15 重量%,最优选最多 10 重量%,特别是最多 5 重量%。

[0051] 在一个优选实施方案中,第一药理活性成分在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中的含量分别为至少 0.0001 重量%,更优选至少 0.0003 重量%,再更优选至少 0.0005 重量%,再更优选至少 0.0008 重量%,再更优选至少 0.001 重量%,最优选至少 0.003 重量%,特别是至少 0.005 重量%。

[0052] 在一个优选实施方案中,第二药理活性成分在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中的含量分别为至少 0.001 重量%,更优选至少 0.003 重量%,再更优选至少 0.005 重量%,再更优选至少 0.001 重量%,再更优选至少 0.1 重量%,最优选至少 0.3 重量%,特别是至少 0.5 重量%。

[0053] 在一个优选实施方案中,第二药理活性成分在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中的含量分别为至少 0.1 重量%,更优选至少 0.5 重量%,再更优选至少 1 重量%,再更优选至少 3 重量%,再更优选至少 5 重量%,最优选至少 7.5 重量%,特别是至少 10 重量%。

[0054] 除非明确地另行规定,在本发明的含义中,标记“重量%”应分别是指各成分的重量/药物剂型的总重量或各成分的重量/药物组合物的总重量。

[0055] 优选地,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 2 至 1 : 100,000,000,更优选 1 : 5 至 1 :

1,000,000 或 100,000 的范围内。

[0056] 在一个优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是苯二氮草衍生物时,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 2 至 1 : 2,000,更优选 1 : 3 至 1 : 1,500,再更优选 1 : 4 至 1 : 1,000,最优选 1 : 5 至 1 : 750,特别是 1 : 5 至 1 : 100 或 1 : 100 至 1 : 750 的范围内。

[0057] 在另一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 100 至 1 : 10,000,更优选 1 : 200 至 1 : 7,500,再更优选 1 : 500 至 1 : 5,000,最优选 1 : 750 至 1 : 2,500,特别是 1 : 900 至 1 : 2,000 的范围内。

[0058] 在再一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 1,000 至 1 : 100,000,更优选 1 : 2,000 至 1 : 80,000,再更优选 1 : 4,000 至 1 : 50,000,再更优选 1 : 6,000 至 1 : 20,000,最优选 1 : 8,000 至 1 : 15,000,特别是 1 : 9,000 至 1 : 12,500 的范围内。

[0059] 在又一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 5,000 至 1 : 500,000,更优选 1 : 10,000 至 1 : 400,000,再更优选 1 : 20,000 至 1 : 300,000,最优选 1 : 40,000 至 1 : 250,000,特别是 1 : 50,000 至 1 : 200,000 的范围内。

[0060] 在另一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 100,000 至 1 : 1,900,000,更优选 1 : 250,000 至 1 : 1,800,000,再更优选 1 : 300,000 至 1 : 700,000,最优选 1 : 350,000 至 1 : 650,000,特别是 1 : 400,000 至 1 : 600,000 的范围内。

[0061] 在再一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在 1 : 100,000 至 1 : 1,000,000,更优选 1 : 250,000 至 1 : 980,000,再更优选 1 : 500,000 至 1 : 960,000,最优选 1 : 600,000 至 1 : 950,000,特别是 1 : 700,000 至 1 : 900,000 的范围内。

[0062] 优选地,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 2 至 1 : 1,000,000,更优选 1 : 5 至 1 : 100,000 的范围内。

[0063] 在一个优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是苯二氮草衍生物时,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 2 至 1 : 2,000,更优选 1 : 3 至 1 : 1,500,再更优选 1 : 4 至 1 : 1,000,最优选 1 : 5 至 1 : 750,特别是 1 : 5 至 1 : 100 或 1 : 100 至 750 的范围内。

[0064] 在另一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 100 至 1 : 10,000,更优选 1 : 200 至 1 : 7,500,再更优选 1 : 500 至 1 : 5,000,最优选 1 : 750 至 1 : 2,500,特别是 1 : 900 至 1 : 2,000 的范围内。

[0065] 在再一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 1,000 至 1 : 100,000,更优选 1 : 2,000 至 1 : 80,000,再更优选 1 : 4,000 至 1 : 50,000,再更优选 1 : 6,000 至 1 :

20,000,最优选 1 : 8,000 至 1 : 15,000,特别是 1 : 9,000 至 1 : 12,500 的范围内。

[0066] 在又一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 5,000 至 1 : 500,000,更优选 1 : 10,000 至 1 : 400,000,再更优选 1 : 20,000 至 1 : 300,000,最优选 1 : 40,000 至 1 : 250,000,特别是 1 : 50,000 至 1 : 200,000 的范围内。

[0067] 在另一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 100,000 至 1 : 1,900,000,更优选 1 : 250,000 至 1 : 1,800,000,再更优选 1 : 300,000 至 1 : 700,000,最优选 1 : 350,000 至 1 : 650,000,特别是 1 : 400,000 至 1 : 600,000 的范围内。

[0068] 在再一优选实施方案中,分别在本发明的药物剂型和本发明的药物组合物中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对摩尔比在 1 : 100,000 至 1 : 1,000,000,更优选 1 : 250,000 至 1 : 980,000,再更优选 1 : 500,000 至 1 : 960,000,最优选 1 : 600,000 至 1 : 950,000,特别是 1 : 700,000 至 1 : 900,000 的范围内。

[0069] 本发明的药物剂型中所含的第一和第二药理活性成分的量可随本领域技术人员公知的不同因素而变,例如,患者体重、给药途径、疾病严重性等。

[0070] 一般而言,本发明的药物剂型中所含的两种药理活性成分都以最多为本领域技术人员已知的它们的最大日剂量的量给药。例如,作为第二药理活性成分,瑞替加滨优选以最多 1,200 毫克的最高日剂量给药于患者,而劳拉西洋优选仅以最多 7.5 毫克的最高日剂量给药于患者,且非氨酯优选以最多 2,400 毫克的最高日剂量给药于患者。

[0071] 当以指示方式给药,例如每日一次或每日两次时,本发明的药物剂型和本发明的药物组合物分别优选含有彼此独立地分别相当于第一和第二药理活性成分的各自最大日剂量的 75±15 重量%、75±10 重量%、75±5 重量%、50±15 重量%、50±10 重量%、50±5 重量%、25±15 重量%、25±10 重量% 或 25±5 重量% 的量的第一和第二药理活性成分。

[0072] 优选地,本发明的药物剂型以 0.1 微克至 5,000 微克,更优选 0.1 微克至 2,500 微克,再更优选 1.0 微克至 1,000 微克,再更优选 10 至 800 微克,最优选 15 微克至 600 微克,特别是 20 微克至 440 微克的剂量含有第一药理活性成分。

[0073] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型以在 13±12 微克,更优选 13±10 微克,再更优选 13±8 微克,再更优选 13±6 微克,再更优选 13±5 微克,最优选 13±4 微克,特别是 13±3 微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0074] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在 20±15 微克,更优选 20±13 微克,再更优选 20±12 微克,再更优选 20±10 微克,再更优选 20±8 微克,最优选 20±6 微克,特别是 20±5 微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0075] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在 40±35 微克,更优选 40±30 微克,再更优选 40±25 微克,再更优选 40±20 微克,再更优选 40±15 微克,最优选 40±10 微克,特别是 40±5 微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0076] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在 60±50 微克,更优选 60±40 微克,再更优选 60±30 微克,再更优选 60±20 微克,最优选 60±10 微克,特别是 60±5 微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0077] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在 80±70 微克,更优选 80±60 微

克,再更优选  $80 \pm 50$  微克,再更优选  $80 \pm 40$  微克,再更优选  $80 \pm 20$  微克,最优选  $80 \pm 10$  微克,特别是  $80 \pm 5$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0078] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $100 \pm 90$  微克,更优选  $100 \pm 80$  微克,再更优选  $100 \pm 60$  微克,再更优选  $100 \pm 40$  微克,再更优选  $100 \pm 20$  微克,最优选  $100 \pm 10$  微克,特别是  $100 \pm 5$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0079] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $120 \pm 100$  微克,更优选  $120 \pm 80$  微克,再更优选  $120 \pm 60$  微克,再更优选  $120 \pm 40$  微克,再更优选  $120 \pm 20$  微克,最优选  $120 \pm 10$  微克,特别是  $120 \pm 5$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0080] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $150 \pm 90$  微克,更优选  $150 \pm 80$  微克,再更优选  $150 \pm 60$  微克,再更优选  $150 \pm 40$  微克,再更优选  $150 \pm 20$  微克,最优选  $150 \pm 10$  微克,特别是  $150 \pm 5$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0081] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $170 \pm 130$  微克,更优选  $170 \pm 100$  微克,再更优选  $170 \pm 80$  微克,再更优选  $170 \pm 60$  微克,再更优选  $170 \pm 40$  微克,最优选  $170 \pm 20$  微克,特别是  $170 \pm 10$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0082] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $200 \pm 175$  微克,更优选  $200 \pm 150$  微克,再更优选  $200 \pm 125$  微克,再更优选  $200 \pm 100$  微克,再更优选  $200 \pm 75$  微克,最优选  $200 \pm 50$  微克,特别是  $200 \pm 25$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0083] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $400 \pm 350$  微克,更优选  $400 \pm 300$  微克,再更优选  $400 \pm 250$  微克,再更优选  $400 \pm 200$  微克,再更优选  $400 \pm 150$  微克,最优选  $400 \pm 100$  微克,特别是  $400 \pm 50$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0084] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $600 \pm 400$  微克,更优选  $600 \pm 300$  微克,再更优选  $600 \pm 250$  微克,再更优选  $600 \pm 200$  微克,再更优选  $600 \pm 150$  微克,最优选  $600 \pm 100$  微克,特别是  $600 \pm 50$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0085] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $800 \pm 550$  微克,更优选  $800 \pm 400$  微克,再更优选  $800 \pm 350$  微克,再更优选  $800 \pm 250$  微克,再更优选  $800 \pm 150$  微克,最优选  $800 \pm 100$  微克,特别是  $800 \pm 50$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0086] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $1,000 \pm 800$  微克,更优选  $1,000 \pm 600$  微克,再更优选  $1,000 \pm 500$  微克,再更优选  $1,000 \pm 300$  微克,再更优选  $1,000 \pm 200$  微克,最优选  $1,000 \pm 100$  微克,特别是  $1,000 \pm 50$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0087] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $1,200 \pm 1,000$  微克,更优选  $1,200 \pm 800$  微克,再更优选  $1,200 \pm 600$  微克,再更优选  $1,200 \pm 400$  微克,再更优选  $1,200 \pm 200$  微克,最优选  $1,200 \pm 100$  微克,特别是  $1,200 \pm 50$  微克范围内的剂量含有第一药理活性成分。

[0088] 优选地,本发明的药物剂型以  $0.01$  毫克至  $7,500$  毫克,更优选  $0.05$  毫克至  $6,000$  毫克,再更优选  $0.1$  毫克至  $5,000$  毫克,最优选  $0.5$  毫克至  $4,000$  毫克,特别是  $1.0$  毫克至  $3,000$  毫克的剂量含有第二药理活性成分。

[0089] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $0.005$  至  $300$  毫克,更优选  $0.01$  至  $200$  毫克,再更优选  $0.05$  至  $150$  毫克,再更优选  $0.1$  至  $100$  毫克,再更优选  $0.5$  至  $80$  毫

克,最优选 0.75 至 60 毫克,特别是 1.0 至 40 毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0090] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $300 \pm 250$  毫克,更优选  $300 \pm 200$  毫克,再更优选  $300 \pm 150$  毫克,再更优选  $300 \pm 125$  毫克,再更优选  $300 \pm 100$  毫克,最优选  $300 \pm 75$  毫克,特别是  $300 \pm 50$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0091] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $500 \pm 400$  毫克,更优选  $500 \pm 300$  毫克,再更优选  $500 \pm 200$  毫克,再更优选  $500 \pm 150$  毫克,再更优选  $500 \pm 100$  毫克,最优选  $500 \pm 75$  毫克,特别是  $500 \pm 50$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0092] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $750 \pm 500$  毫克,更优选  $750 \pm 400$  毫克,再更优选  $750 \pm 250$  毫克,再更优选  $750 \pm 100$  毫克,再更优选  $750 \pm 75$  毫克,最优选  $750 \pm 50$  毫克,特别是  $750 \pm 25$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0093] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $1,000 \pm 500$  毫克,更优选  $1,000 \pm 400$  毫克,再更优选  $1,000 \pm 250$  毫克,再更优选  $1,000 \pm 100$  毫克,再更优选  $1,000 \pm 75$  毫克,最优选  $1,000 \pm 50$  毫克,特别是  $1,000 \pm 25$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0094] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $1,500 \pm 500$  毫克,更优选  $1,500 \pm 400$  毫克,再更优选  $1,500 \pm 250$  毫克,再更优选  $1,500 \pm 100$  毫克,再更优选  $1,500 \pm 75$  毫克,最优选  $1,500 \pm 50$  毫克,特别是  $1,500 \pm 25$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0095] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $1,800 \pm 1,000$  毫克,更优选  $1,800 \pm 750$  毫克,再更优选  $1,800 \pm 500$  毫克,再更优选  $1,800 \pm 300$  毫克,再更优选  $1,800 \pm 200$  毫克,最优选  $1,800 \pm 100$  毫克,特别是  $1,800 \pm 50$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0096] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型以在  $2,000 \pm 1,000$  毫克,更优选  $2,000 \pm 750$  毫克,再更优选  $2,000 \pm 500$  毫克,再更优选  $2,000 \pm 300$  毫克,再更优选  $2,000 \pm 200$  毫克,最优选  $2,000 \pm 100$  毫克,特别是  $2,000 \pm 50$  毫克范围内的剂量含有第二药理活性成分。

[0097] 在一个优选实施方案中,该药物剂型以在 200 毫克至 1,500 毫克范围内,更优选在 300 毫克至 1,400 毫克范围内,再更优选在 400 毫克至 1,300 毫克范围内,最优选在 500 毫克至 1,200 毫克范围内,特别是在 600 毫克至 1,000 毫克范围内的剂量含有瑞替加滨或其生理学可接受的盐作为第二药理活性成分。

[0098] 在本发明的药物剂型中,第一药理活性成分的剂量优选在与第二药理活性成分的剂量等效的量的 1 : 20 至 20 : 1 的范围内。在这方面,“等效”优选是指在独自给药时实现相等的所需疗效所需的剂量。技术人员会认识到,当所需疗效是止痛效果时,针对第一药理活性成分和第二药物成分的止痛性质确定等效剂量。

[0099] 例如,当本发明的药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量合计为例如 30 毫克并在以此剂量独自给药时提供止痛效果 E 时且当第一药理活性成分的等效量(即在独自给药时提供相同止痛效果 E 所需的量)为例如 4 微克时,本发明的药物剂型中所含的第一药理活性成分的剂量可以为 0.2 微克( $4 \text{ 微克} / 20$ )至 80 微克( $20 / 4 \text{ 微克}$ )不等。

[0100] 在一个优选实施方案中,第一药理活性成分的剂量在与第二药理活性成分的剂量

等效的量的 1 : 15 至 15 : 1 的范围内,优选在 1 : 10 至 10 : 1 的范围内,更优选在 1 : 8 至 8 : 1 的范围内,再更优选在 1 : 6 至 6 : 1 的范围内,再更优选在 1 : 4 至 4 : 1 的范围内,最优选在 1 : 3 至 3 : 1 的范围内,特别优选在 1 : 2 至 2 : 1 的范围内。

[0101] 本发明的药物剂型的合适的给药途径包括但不限于口服、静脉内、腹腔内、皮内、透皮、鞘内、肌肉内、鼻内、透粘膜、皮下、局部和 / 或直肠给药。

[0102] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型用于口服给药。

[0103] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型用于肠道外,特别是静脉内、腹腔内、鞘内、肌肉内或皮下给药。

[0104] 本发明的药物剂型和本发明的药物组合物分别可以是固体、半固体或液体。

[0105] 本发明的药物剂型和本发明的药物组合物分别可含有辅助剂,例如载体、填料、溶剂、稀释剂、着色剂和 / 或粘合剂。所用辅助剂及其量的选择取决于例如第一和第二药理活性成分如何给药,例如口服、静脉内、腹腔内、皮内、透皮、鞘内、肌肉内、鼻内、透粘膜、皮下、直肠或局部。

[0106] 合适的辅助剂特别是本领域技术人员已知可用于制备盖仑剂型的任何物质。合适的辅助剂的实例包括但不限于:水、乙醇、2-丙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、右旋糖、糖蜜、淀粉、改性淀粉、明胶、山梨糖醇、肌醇、甘露糖醇、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸纤维素、虫胶、鲸蜡醇、聚乙烯基吡咯烷酮、石蜡、蜡、天然和合成树胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、饱和和不饱和脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、食用油、芝麻油、椰子油、花生油、大豆油、卵磷脂、乳酸钠、聚氧乙烯和聚丙烯脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯、山梨酸、苯甲酸、柠檬酸、抗坏血酸、单宁酸、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、氧化镁、氧化锌、二氧化硅、氧化钛、二氧化钛、硫酸镁、硫酸锌、硫酸钙、钾碱、磷酸钙、磷酸氢钙、溴化钾、碘化钾、滑石、高岭土、果胶、交联聚维酮、琼脂和膨润土。

[0107] 适合口服给药的药物剂型包括但不限于片剂、泡腾片、咀嚼片、糖衣丸、胶囊剂、滴剂、果汁剂和糖浆剂。口服药物剂型也可以是多颗粒形式,如颗粒剂、丸剂、球体、晶体等,任选压缩成片剂、装入胶囊、装入囊剂或悬浮在合适的液体介质中。口服药物剂型也可带有肠溶包衣。

[0108] 适合肠道外、局部和吸入给药的药物剂型包括但不限于溶液剂、混悬剂、易重构的干制剂和喷雾剂。

[0109] 栓剂是适合直肠给药的药物剂型。呈贮库制剂(deposit)(以溶解形式),例如呈任选添加皮肤渗透促进剂的贴剂的剂型是适合经皮给药的剂型的实例。

[0110] 在一个尤其优选的实施方案中,本发明的药物剂型是片剂。

[0111] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型每日六次、每日五次、每日四次、每日三次、每日两次、每日一次或以更低频率给药。

[0112] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型每日给药一次。

[0113] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型每日给药两次。

[0114] 在一个优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是卡马西平时,本发明的药物剂型每日给药一次或两次。

[0115] 在另一优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是拉莫三嗪时,本发明的药

物剂型每日给药一次或两次。

[0116] 在再一优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是瑞替加滨时,本发明的药物剂型每日多次给药,特别是每日两次、每日三次或每日最多六次。

[0117] 在又一优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是左乙拉西坦时,本发明的药物剂型每日多次给药,特别是每日两次、每日三次或每日最多六次。

[0118] 在另一优选实施方案中,特别是当第二药理活性成分是拉科酰胺时,本发明的药物剂型每日多次给药,特别是每日两次、每日三次或每日最多六次。

[0119] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型每日给药三次。

[0120] 对说明书而言,“每日给药三次”(tid) 优选是指本发明的药物剂型适合根据包括每日给予三个药物剂型的方案相继给药,其中两个药物剂型的相继给药之间的时间间隔为至少 3 小时,优选至少 4 小时,更优选至少 6 小时,特别是大约 8 小时。

[0121] 对说明书而言,“每日给药两次”(bid) 优选是指本发明的药物剂型适合根据包括每日给予两个药物剂型的方案相继给药,其中两个药物剂型的相继给药之间的时间间隔为至少 6 小时,优选至少 8 小时,更优选至少 10 小时,特别是大约 12 小时。

[0122] 对说明书而言,“每日给药一次”(sid) 优选是指本发明的药物剂型适合根据包括每日给予一个药物剂型的方案相继给药,其中两个药物剂型的相继给药之间的时间间隔为至少 18 小时,优选至少 20 小时,更优选至少 22 小时,特别是大约 24 小时。

[0123] 技术人员充分认识到,可如下实现上述给药方案:给予含有要在特定时间点给予的完全量的第一药理活性成分和完全量的第二药理活性成分的单个或多个药物剂型,或给予多个剂量单位,即两个、三个或更多个剂量单位,这多个剂量单位加起来含有要在所述特定时间点给予的完全量的第一药理活性成分和第二药理活性成分,其中各剂量单位适合同时给药或在短时期内,例如在 5、10 或 15 分钟内给药。

[0124] 在下文中,第一和第二药理活性成分的剂量根据每日的处方给药数“n”,即本发明的药物剂型在 24 小时期间的给药数表示。例如,100/n  $\mu\text{g}$  在每日给药一次(n = 1)的情况下相当于 100 微克的剂量,100/n  $\mu\text{g}$  在每日给药两次(n = 2)的情况下相当于 50 微克的剂量。

[0125] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型每日给药一次(n = 1),其中该药物剂型含有 15/n 至 100/n  $\mu\text{g}$ ,优选 20/n 至 80/n  $\mu\text{g}$  的剂量的第一药理活性成分和 1.0/n 至 2,500/n mg 的剂量的第二药理活性成分。根据这一实施方案,本发明的药物剂型优选用于口服给药,优选以片剂形式。

[0126] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型每日多次给药(n = 2、3、4、5 或 6),其中该药物剂型含有 15/n 至 100/n  $\mu\text{g}$ ,优选 20/n 至 80/n  $\mu\text{g}$  的剂量的第一药理活性成分和 1.0/n 至 2,500/n mg 的剂量的第二药理活性成分。根据这一实施方案,本发明的药物剂型优选用于口服给药,优选以片剂形式。此外,根据这一实施方案,尤其优选每日给药三次,因为第二药理活性成分的优选剂量可能高达 2,500/n mg,由此使含有例如最多 2,500/3 mg 第二药理活性成分的片剂更患者依从得多。

[0127] 在再一优选实施方案中,本发明的药物剂型每日给药一次(n = 1),其中该药物剂型含有 150/n 至 1,200/n  $\mu\text{g}$ ,优选 200/n 至 800/n  $\mu\text{g}$  的剂量的第一药理活性成分和 1.0/n 至 2,500/n mg 的剂量的第二药理活性成分。根据这一实施方案,本发明的药物剂型优选

用于口服给药,优选以片剂形式。

[0128] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型每日多次给药( $n = 2, 3, 4, 5$  或  $6$ ),其中该药物剂型含有  $150/n$  至  $1, 200/n$   $\mu\text{g}$ , 优选  $200/n$  至  $800/n$   $\mu\text{g}$  的剂量的第一药理活性成分和  $1.0/n$  至  $2, 500/n$   $\text{mg}$  的剂量的第二药理活性成分。根据这一实施方案,本发明的药物剂型优选用于口服给药,优选以片剂形式。此外,根据这一实施方案,尤其优选每日给药三次,因为第二药理活性成分的优选剂量可能高达  $2, 500/n$   $\text{mg}$ , 由此使含有例如最多  $2, 500/3$   $\text{mg}$  第二药理活性成分的片剂更患者依从得多。

[0129] 本发明的药物剂型可以在体外条件下提供第一药理活性成分和 / 或第二药理活性成分的速释或控释。优选根据 Ph. Eur., 优选使用沉降篮的桨法,  $75$  rpm,  $37^\circ\text{C}$ ,  $900$  毫升人工胃液, pH  $6.8$  测定体外释放。

[0130] 第一药理活性成分和 / 或第二药理活性成分可彼此独立地至少部分以控释形式存在于该药物剂型中。例如,第一药理活性成分和 / 或第二药理活性成分可以以延长方式从药物剂型中释放,例如如果口服、直肠或经皮给药。这样的药物剂型特别可用于“每日一次”或“每日两次”制剂,它们分别只需每日服用一次或每日服用两次。合适的控释材料是本领域技术人员公知的。

[0131] 可以使用药物剂型的现有技术中公知的材料、手段、装置和方法制造提供第一药理活性成分和 / 或第二药理活性成分的控释的本发明的药物剂型。

[0132] 为了获得固体药物剂型,如片剂,例如,该药物组合物的药理活性成分可以与药物载体,例如传统片剂成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸镁、磷酸氢钙或可药用树胶,和药物稀释剂,例如水一起造粒,以形成含有均匀分布的药理活性成分的固体组合物。术语“均匀分布”意在表示药理活性成分均匀分布在整个组合物中,以使所述组合物容易分成等效剂量单位,如片剂、丸剂或胶囊等。然后将该固体组合物分成剂量单位。本发明的药物组合物的片剂或丸剂也可以以不同方式包衣或配混以提供控释剂型。

[0133] 如果药理活性成分之一要在另一药理活性成分之前释放,例如提前至少  $30$  分钟或  $1$  小时,可以制备具有相应释放模式的药物剂型。这种药物剂型的一个实例是用于实现经包衣从药物剂型内部(芯)延迟释放第一或第二药理活性成分的渗透驱动释放系统,所述包衣本身含有相应地更早释放的另一药理活性成分。在特别适合口服给药的这种释放系统中,该释放系统的至少一部分,优选整个表面,优选将与释放介质接触的那些部分是半渗透的,优选带有半透包衣,因此该表面为释放介质可透的,但基本,优选完全不可透过芯中所含的药理活性成分,该表面和 / 或任选包衣包含至少一个用于释放芯中所含的药理活性成分的开口。此外,与释放介质接触的那一 / 那些表面正好带有含有并释放另一药理活性成分的包衣。这优选意在表示包含释放口、含有第一或第二药理活性成分的芯、在溶胀时施加压力的聚合物部分、半透膜和含有另一药理活性成分的包衣的片剂形式的系统。例如在美国专利  $4, 765, 989$ 、 $4, 783, 337$  和  $4, 612, 008$  中公开了渗透驱动释放系统的实施方案和实施例。

[0134] 合适的药物剂型的另一实例是凝胶-基质片剂。在美国专利  $4, 389, 393$ 、 $5, 330, 761$ 、 $5, 399, 362$ 、 $5, 472, 711$  和  $5, 455, 046$  中提供了合适的实例。特别合适的是具有药物组合物的不均匀分布的缓释基质剂型,由此,例如,一种药理活性成分,即第一或第二药理活性成分分布在基质的外部区域(最快与释放介质接触的部分)中,另一药理活性成分

分布在基质内部。在与释放介质接触时,外基质层最初(并快速)溶胀并首先释放其中所含的药理活性成分,接着明显(更)受控释放另一药理活性成分。合适的基质的实例包括含有 1 至 80 重量%的一种或多种亲水或疏水聚合物作为可药用基质形成剂的基质。

[0135] 优选地,本发明的药物剂型提供第一药理活性成分的速释和第二药理活性成分的速释或控释。

[0136] 在一个优选实施方案中,本发明的药物剂型提供第一和第二药理活性成分的速释。在这种特定情况中,优选每日多次给药,特别是每日两次、每日三次或最多每日六次给药。

[0137] 在另一优选实施方案中,本发明的药物剂型提供第一药理活性成分的速释和第二药理活性成分的控释。可以使用上述方法实现这种释放模式,例如在包衣中提供第一药理活性成分和在芯中提供第二药理活性成分的渗透驱动释放系统或在外基质层中含有第一药理活性成分和在基质内部含有第二药理活性成分的缓释基质剂型。

[0138] 在又一优选实施方案中,本发明的药物剂型提供第一和第二药理活性成分的控释。

[0139] 另一方面,本发明涉及本发明的药物组合物和本发明的药物剂型分别在疼痛、焦虑或癫痫的预防或治疗中的用途。

[0140] 在一个优选实施方案中,本发明的药物组合物和本发明的药物剂型分别用于治疗疼痛,其中所述疼痛优选是

- 外周、中央或肌肉骨骼痛;和/或
- 急性、亚急性或慢性痛;和/或
- 中度至重度痛;和/或
- 神经性或精神性或伤害性或混合性疼痛;和/或
- 下背痛、内脏痛或头痛;和/或
- 术后疼痛、癌性疼痛或炎性痛。

[0141] 对说明书而言,“急性痛”优选是指持续最多大约 4 周的疼痛,“亚急性痛”优选是指持续多于大约 4 周至大约 12 周的疼痛,且“慢性痛”优选是指持续多于大约 12 周的疼痛。

[0142] 该疼痛优选选自癌性疼痛、外周神经性疼痛、骨关节炎、慢性内脏痛、神经性疼痛(糖尿病多发性神经病变、HIV- 相关神经性疼痛、外伤后神经性疼痛、带状疱疹后遗神经痛、化疗相关疼痛)、带状疱疹后神经痛(postzosteric neuralgia)、术后神经性疼痛、炎性痛、偏头痛、下背痛、纤维肌痛和三叉神经痛。

[0143] 在下文中,第一和第二药理活性成分的剂量仍根据每日的给药数“n”,即本发明的药物剂型在 24 小时期间的给药数表示。

[0144] 在一个优选实施方案中,该药物剂型用于治疗神经性疼痛,其可能任选叠加伤害性疼痛,其中该药物剂型中所含的第一药理活性成分的剂量优选为  $1/n \mu\text{g}$  至  $800/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $600/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $400/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $250/n \mu\text{g}$ ,更优选  $5/n \mu\text{g}$  至  $150/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $10/n \mu\text{g}$  至  $100/n \mu\text{g}$ ,最优选  $20/n \mu\text{g}$  至  $80/n \mu\text{g}$ ,特别最优选  $30/n \mu\text{g}$  至  $50/n \mu\text{g}$ 。根据这一实施方案,该药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量优选为  $1.0/n \text{mg}$  至  $2,500/n \text{mg}$ 。

[0145] 在一个优选实施方案中,特别是当该药物剂型用于治疗神经性疼痛且第二药理活

性成分是瑞替加滨或其生理学可接受的盐时,该药物剂型中所含的第一药理活性成分的剂量优选为  $1/n \mu\text{g}$  至  $800/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $600/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $400/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $250/n \mu\text{g}$ ,更优选  $5/n \mu\text{g}$  至  $150/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $10/n \mu\text{g}$  至  $100/n \mu\text{g}$ ,最优选  $20/n \mu\text{g}$  至  $80/n \mu\text{g}$ ,特别最优选  $30/n \mu\text{g}$  至  $50/n \mu\text{g}$ ;且该药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量优选为  $200/n \text{mg}$  至  $1,800/n \text{mg}$  或  $1,500/n \text{mg}$ ,更优选  $300/n \text{mg}$  至  $1,400/n \text{mg}$ ,再更优选  $400/n \text{mg}$  至  $1,300/n \text{mg}$ ,最优选  $500/n \text{mg}$  至  $1,200/n \text{mg}$ ,特别是  $600/n \text{mg}$  至  $1,000/n \text{mg}$ 。

[0146] 在另一优选实施方案中,特别是当该药物剂型用于治疗神经性疼痛且该药物剂型中所含的第二药理活性成分是苯二氮草衍生物时,第一药理活性成分的剂量优选为  $1/n \mu\text{g}$  至  $800/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $600/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $400/n \mu\text{g}$  或  $1/n \mu\text{g}$  至  $250/n \mu\text{g}$ ,更优选  $5/n \mu\text{g}$  至  $150/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $10/n \mu\text{g}$  至  $100/n \mu\text{g}$ ,最优选  $20/n \mu\text{g}$  至  $80/n \mu\text{g}$ ,特别最优选  $30/n \mu\text{g}$  至  $50/n \mu\text{g}$ ;且该药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量优选为  $0.005/n \text{mg}$  至  $400/n \text{mg}$  或  $300/n \text{mg}$ ,更优选  $0.01/n \text{mg}$  至  $200/n \text{mg}$ ,再更优选  $0.05/n \text{mg}$  至  $150/n \text{mg}$ ,再更优选  $0.1/n \text{mg}$  至  $100/n \text{mg}$ ,再更优选  $0.5/n \text{mg}$  至  $80/n \text{mg}$ ,最优选  $0.75/n \text{mg}$  至  $60/n \text{mg}$ ,特别是  $1.0/n \text{mg}$  至  $40/n \text{mg}$ 。

[0147] 在另一优选实施方案中,该药物剂型用于治疗伤害性疼痛,其可能任选叠加伤害性疼痛,其中该药物剂型中所含的第一药理活性成分的剂量优选为  $50/n \mu\text{g}$  至  $2,000/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,400/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,200/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,000/n \mu\text{g}$ ,更优选  $100/n \mu\text{g}$  至  $800/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $150/n \mu\text{g}$  至  $650/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $250/n \mu\text{g}$  至  $550/n \mu\text{g}$ ,最优选  $350/n \mu\text{g}$  至  $450/n \mu\text{g}$ 。根据这一实施方案,该药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量优选为  $1.0/n \text{mg}$  至  $2,500/n \text{mg}$ 。

[0148] 在一个优选实施方案中,特别是当该药物剂型用于治疗伤害性疼痛且第二药理活性成分是瑞替加滨或其生理学可接受的盐时,该药物剂型中所含的第一药理活性成分的剂量优选为  $50/n \mu\text{g}$  至  $2,000/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,400/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,200/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,000/n \mu\text{g}$ ,更优选  $100/n \mu\text{g}$  至  $800/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $150/n \mu\text{g}$  至  $650/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $250/n \mu\text{g}$  至  $550/n \mu\text{g}$ ,最优选  $350/n \mu\text{g}$  至  $450/n \mu\text{g}$ ;且该药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量优选为  $200/n \text{mg}$  至  $1,800/n \text{mg}$  或  $1,500/n \text{mg}$ ,更优选  $300/n \text{mg}$  至  $1,400/n \text{mg}$ ,再更优选  $400/n \text{mg}$  至  $1,300/n \text{mg}$ ,最优选  $500/n \text{mg}$  至  $1,200/n \text{mg}$ ,特别是  $600/n \text{mg}$  至  $1,000/n \text{mg}$ 。

[0149] 在另一优选实施方案中,特别是当该药物剂型用于治疗伤害性疼痛且第二药理活性成分是苯二氮草衍生物时,该药物剂型中所含的第一药理活性成分的剂量优选为  $50/n \mu\text{g}$  至  $2,000/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,400/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,200/n \mu\text{g}$  或  $50/n \mu\text{g}$  至  $1,000/n \mu\text{g}$ ,更优选  $100/n \mu\text{g}$  至  $800/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $150/n \mu\text{g}$  至  $650/n \mu\text{g}$ ,再更优选  $250/n \mu\text{g}$  至  $550/n \mu\text{g}$ ,最优选  $350/n \mu\text{g}$  至  $450/n \mu\text{g}$ ;且该药物剂型中所含的第二药理活性成分的剂量优选为  $0.005/n \text{mg}$  至  $400/n \text{mg}$  或  $300/n \text{mg}$ ,更优选  $0.01/n \text{mg}$  至  $200/n \text{mg}$ ,再更优选  $0.05/n \text{mg}$  至  $150/n \text{mg}$ ,再更优选  $0.1/n \text{mg}$  至  $100/n \text{mg}$ ,再更优选  $0.5/n \text{mg}$  至  $80/n \text{mg}$ ,最优选  $0.75/n \text{mg}$  至  $60/n \text{mg}$ ,特别是  $1.0/n \text{mg}$  至  $40/n \text{mg}$ 。

[0150] 该药物组合物优选以使第一和第二药理活性成分在给药于患者时发挥协同疗效的重量比含有第一和第二药理活性成分。由此,术语“协同疗效”可以是指对预防或治疗疼

痛的协同疗效(协同止痛效应)、对预防或治疗焦虑的协同疗效(协同抗焦虑效应)以及对预防或治疗癫痫的协同疗效(协同抗惊厥效应)。可通过本领域技术人员公知的方法确定产生协同疗效的药理活性成分的合适重量比。

[0151] 本发明的另一方面涉及治疗或预防疼痛、焦虑或癫痫的方法,包括向需要其的对象优选每日两次或每日一次,优选口服给予本发明的药物剂型。

[0152] 在一个优选实施方案中,本发明涉及(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐与瑞替加滨或其生理学可接受的盐的组合。上文已经描述和规定的本发明的所有优选实施方案也适用于这一特定组合,因此在下文中不重述。

[0153] 在一个优选实施方案中,本发明涉及(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐与拉莫三嗪或其生理学可接受的盐的组合。上文已经描述和规定的本发明的所有优选实施方案也适用于这一特定组合,因此在下文中不重述。

[0154] 在一个优选实施方案中,本发明涉及(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐与拉科酰胺或其生理学可接受的盐的组合。上文已经描述和规定的本发明的所有优选实施方案也适用于这一特定组合,因此在下文中不重述。

[0155] 在一个优选实施方案中,本发明涉及(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐与左乙拉西坦或其生理学可接受的盐的组合。上文已经描述和规定的本发明的所有优选实施方案也适用于这一特定组合,因此在下文中不重述。

[0156] 在一个优选实施方案中,本发明涉及(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺及其生理学可接受的盐与卡马西平或其生理学可接受的盐的组合。上文已经描述和规定的本发明的所有优选实施方案也适用于这一特定组合,因此在下文中不重述。

[0157] 在一个特别优选的实施方案中,

- 第一药理活性成分是其游离碱形式的根据式(I)的(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺或其半柠檬酸盐、盐酸盐或马来酸盐;和/或

- 第二药理活性成分是瑞替加滨、卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、拉科酰胺或其生理学可接受的盐,特别是盐酸盐;和/或

- 药物组合物和药物剂型分别以20微克至80微克或80微克至200微克或200微克至800微克或800微克至1,200微克的剂量含有第一药理活性成分;和/或

- 药物组合物和药物剂型分别以1.0毫克至3,000毫克的剂量含有第二药理活性成分,和/或

- 分别在药物组合物和药物剂型中,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对重量比在1:2至1:100,000,000,优选1:5至1:100,000的范围内;和/或

- 该药物组合物用于预防或治疗疼痛、焦虑或癫痫;和/或

- 该药物组合物用于治疗疼痛,其中该疼痛是外周、中央或肌肉骨骼痛;和/或急性、

亚急性或慢性痛 ;和 / 或中度至重度痛 ;和 / 或神经性或精神性或伤害性或混合性疼痛 ;和 / 或下背痛、内脏痛或头痛 ;和 / 或术后疼痛、癌性疼痛或炎性痛 ;和 / 或

- 药物组合物和药物剂型分别以使第一药理活性成分和第二药理活性成分给药于患者时发挥协同疗效的重量比含有第一药理活性成分和第二药理活性成分 ;和 / 或

- 该药物剂型根据 Ph. Eur. 提供第一药理活性成分的体外速释 ;和 / 或

- 该药物剂型根据 Ph. Eur. 提供第二药理活性成分的体外速释或控释 ;和 / 或

- 该药物剂型口服给药 ;和 / 或

- 该药物剂型每日一次、两次或三次给药。

[0158] 另一方面,本发明涉及含有包含如上所述的第一药理活性成分的第一药物剂型和包含如上所述的第二药理活性成分的第二药物剂型的药盒。

[0159] 一个合适的实施方案是一种药盒,其中包含第一药理活性成分的第一药物剂型和包含第二药理活性成分的第二药物剂型尽管在空间上分开,但在共同呈递形式,例如包装中提供。

[0160] 第一和第二药物剂型优选适合同时或相继给药,其中第一药物剂型可以在第二药物剂型之前或之后给药且其中第一和第二药物剂型通过相同或不同的给药途径给药。

[0161] 对说明书而言,术语“同时给药”优选是指第一和第二药物剂型在彼此的 15 分钟时间跨度内给药,而术语“相继给药”优选是指第一和第二药物剂型在彼此的多于 15 分钟时间跨度内给药。

[0162] 在一个优选实施方案中,第一和第二药物剂型适合通过相同途径给药于患者。

[0163] 在另一优选实施方案中,第一和第二药物剂型适合通过不同途径给药于患者。

[0164] 在一个优选实施方案中,第一和第二药物剂型同时给药。

[0165] 在另一优选实施方案中,第一和第二药物剂型相继给药。

[0166] 在一个优选实施方案中,第一和 / 或第二药物剂型适合每日一次给药。

[0167] 在另一优选实施方案中,第一和 / 或第二药物剂型适合每日多次给药,特别是每日两次或每日三次。

[0168] 在一个优选实施方案中,第一药物剂型适合每日一次给药且第二药物剂型适合每日多次,特别是每日两次或每日三次给药。

[0169] 该药盒中所含的药物剂型的合适给药途径包括但不限于口服、静脉内、腹腔内、皮内、鞘内、肌肉内、鼻内、透粘膜、皮下和 / 或直肠给药。

[0170] 在一个优选实施方案中,该药盒中所含的药物剂型之一或两者都用于口服给药。

[0171] 在另一优选实施方案中,该药盒中所含的药物剂型之一或两者都用于肠道外给药,特别是静脉内、腹腔内、鞘内、肌肉内或皮下给药。

[0172] 在一个优选实施方案中,第一和第二药物剂型用于每日一次口服同时给药。

[0173] 在另一优选实施方案中,第一和第二药物剂型用于每日多次,特别是每日两次或每日三次口服同时给药。

[0174] 在再一优选实施方案中,第一和第二药物剂型各自用于每日一次口服相继给药。

[0175] 在一个优选实施方案中,第一和第二药物剂型用于各自每日一次相继给药,其中第一和第二药物剂型适合通过不同途径给药,例如口服和肠道外给药。

[0176] 在另一优选实施方案中,第一和第二药物剂型各自用于每日多次,特别是每日两

次或每日三次口服相继给药。

[0177] 在另一优选实施方案中,第一和第二药物剂型各自用于每日多次,特别是每日两次或每日三次相继给药,其中第一和第二药物剂型适合通过不同途径给药,例如口服和肠道外给药。

[0178] 下列实施例进一步例示本发明但不应被视为限制其范围。

[0179] 药理学方法:

*依据 Chung 的体内实验*

在下文中,作为半柠檬酸盐规定第一药理活性成分的所有量。

[0180] 可以在如 Schröder 等人, Eur. J. Pain 2010, 14: 814 中描述的 Kim & Chung 的试验(Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral mononeuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992 ;50: 355-63) 中测定带来超相加效应/协同效应的第一和第二药理活性成分的重量比。所述参考资料经此引用并入并构成本公开的一部分。

[0181] 对雄性 Sprague-Dawley 大鼠(140-160 克体重, Janvier, Genest St. Isle, France) 的左 L5/L6 脊神经施加结扎。动物在同侧爪发生触觉异常性疼痛。在手术后 1 至 4 周在同侧和对侧后爪上通过电子 Von Frey 触痛仪(Somedic, Schweden)测量触觉异常性疼痛阈值基线(缩足阈值)。在试验和测量基线后,将根据本发明的第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺——和瑞替加滨二盐酸盐形式的第二药理活性成分各自溶解在 DMSO (10%)、Cremophor (5%) 和葡萄糖溶液(85%) 的混合物中并通过静脉(i. v.) 途径注射(给药体积 5 毫升/千克)。第一和第二药理活性成分作为各自的单一物质给药或两者同时给药。动物随机分成由 10 只动物构成的各受试剂量组和媒介物组(DMSO (10%)、Cremophor (5%) 和葡萄糖溶液(85%)) 并在给药前 0.5 小时和在静脉给药后几个时间点(0.5、1 和 3 小时)测试触觉缩足阈值。测试同侧和对侧后爪。由用电子 Von Frey 纤维丝的五次单独刺激计算各动物在给定时间的缩足阈值的中值。受伤爪的缩足阈值表示为与 Chung- 动物的给药前阈值(= 0% MPE) 和假手术动物的对照阈值(100% MPE) 相比的 % MPE (最大可能效应)。截止值设定为 100% MPE。作为个体间 %MPE 值计算各测试时间点各化合物和媒介物的效应。

[0182] 借助二因素方差分析(ANOVA) 在重复测量下分析数据(抗异常性疼痛效力(% MPE), 同侧, 缩足阈值, 同侧和对侧)。在显著治疗效应的情况下, 进行在 Bonferroni 调整下的事后分析。如果  $p < 0.05$ , 结果被视为统计上显著。

[0183] *在大鼠中根据 Randall Selitto 试验的体内实验*

可以通过如 Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111: 409-419 中描述的 Randall 和 Selitto 的试验(其是炎性痛的模型)测定带来超相加效应(协同效应)的第一和第二药理活性成分的重量比。该文献的相应部分经此引用并入并构成本公开的一部分。

[0184] 通过将 0.1 毫升角叉菜胶悬浮液在腹侧注入大鼠的后爪, 引发水肿, 在其上通过用印章(2 毫米顶端直径)连续提高压力在 4 小时后产生疼痛。在药理活性成分给药后的不同时间点测定受试药理活性成分的抗伤害性疼痛和抗痛觉过敏活性。要测定的并同时也是疼痛试验终点的测量值是大鼠产生嘶叫反应时的压力。计算最大可能效应百分比(%MPE)。

印章的最大压力为 250 g。组成员数为  $n = 12$ 。

[0185] 在剂量依赖性结果的情况下通过回归分析测定  $ED_{50}$  值(根据 Litchfield J.T. 和 Wilcoxon F.A., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949 ;96: 99-113)。通过所谓固定比组合的理论相加  $ED_{50}$  值与实验测定的  $ED_{50}$  值的统计比较进行第一和第二药理活性成分的超相加效应结果的分析(根据 Tallarida J.T., Porreca F. 和 Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms, Life Sci. 1989 ;45: 947-961 的等辐射分析)。

[0186] 使用由单独给药时第一和第二药理活性成分各自的  $ED_{50}$  值的比率计算出的第一和第二药理活性成分的等效剂量进行本文中提供的相互作用研究。

[0187] 给药途径是静脉给药(i.v.)第一药理活性成分和腹腔内给药(i.p.)第二药理活性成分。将第一药理活性成分溶解在 5% DMSO、5% Cremophor 和 90% 葡萄糖溶液(5%)中。将第二药理活性成分溶解在蒸馏水中的 1% CMC 中。以 5 毫升/千克的体积进行静脉(i.v.)和腹腔内(i.p.)给药。

[0188] 在联合同时给药的情况下,由各自的  $ED_{50}$  比的比率计算第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对剂量比。

[0189] 结果:

*Chung* 实验:

实施例 1:

与瑞替加滨组合的第一药理活性成分

第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的 (1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺(0.0316 微克/千克体重 i.v.) 在给药后 30 分钟表现出具有 20.7% MPE 的效力的同侧后爪缩足阈值。

[0190] 第二药理活性成分——瑞替加滨二盐酸盐(1.0 毫克/千克体重 i.v.) 在给药后 30 分钟表现出具有 23.1% MPE 的效力的同侧后爪缩足阈值。

[0191] 在联合给药时,以 3.16 : 100,000 (第一/第二药理活性成分)的固定比测试第一和第二药理活性成分,第一和第二药理活性成分的剂量分别为 0.0316 微克/千克体重 + 1.0 毫克/千克体重 i.v.。第一和第二药理活性成分的这种联合给药导致与单一药理活性成分的给药相比同侧后爪缩足阈值的超相加提高,其在给药后 30 分钟表现出具有 53.6% MPE 的协同效应。

[0192] 图 1 显示依赖于给药后经过的时间的 %MPE。

[0193] 图 1 的图例:

- 媒介物 ( $n = 10$ )
- ▲ 第一药理活性成分 (0.0316  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 10$ )
- ▼ 第二药理活性成分 (1.0  $\text{mg}/\text{kg}$ ,  $n = 10$ )
- 第一和第二药理活性成分的组合 (0.0316  $\mu\text{g}/\text{kg} + 1.0 \text{mg}/\text{kg}$ ,  $n = 10$ )
- 理论相加值。

[0194] 证明第一和第二药理活性成分的组合的超相加效应的实验结果概括在下表 1 中。

[0195] 表 1:

第一和第二药理活性成分的以及第一和第二药理活性成分的组合的 % MPE (最大可能效应):

%MPE			
剂量	30 min. (n = 10)	60 min. (n = 10)	180 min. (n = 10)
	平均 SEM	平均 SEM	平均 SEM
媒介物	-1.4 ± 3.5	-5.7 ± 6.0	2.9 ± 5.0
第一药理活性成分	20.7 ± 12.4	8.2 ± 10.6	-1.3 ± 6.0
第二药理活性成分	23.1 ± 5.0	-2.0 ± 7.9	-2.8 ± 8.0
第一 + 第二药理活性成分	53.6 ± 12.9	5.5 ± 9.2	10.4 ± 9.6

[0196] 在第一和第二药理活性成分根据本发明联合给药的情况下 53.6 (30 min.) 的实验 %MPE 值高于单一药理活性成分的理论相加 %MPE 值。因此,第一和第二药理活性成分的相互作用是协同的。

[0197] 实验数据的统计分析结果概括在表 2 中。

[0198] 表 2:

根据二因素方差分析(ANOVA)和在 Bonferroni 调整下的事后分析的数据统计学评价

统计学评价: %MPE				
重复测量 ANOVA	治疗	时间	相互作用	
	F(3,36) = 2.381 p = 0.086	F(2,72) = 15.410 p = 0.000	F(6,72) = 3.205 p = 0.008	
在 Bonferroni 调整下的事后分析		30 min.	60 min.	180 min.
媒介物 + 媒介物 vs.	媒介物 + 第二药理活性成分	p = 0.450	p = 1.000	p = 1.000
	第一药理活性成分 + 媒介物	p = 0.633	p = 1.000	p = 1.000
	第一 + 第二药理活性成分	p = 0.001	p = 1.000	p = 1.000

p: 统计显著性水平。

[0199] 从表 2 中可以看出,实验结果是统计显著的 ( $p < 0.05$ )。通过产生  $p < 0.05$  的值的 Bonferroni 调整证实根据本发明的第一和第二药理活性成分的协同效应。

[0200] 因此,第一和第二药理活性成分的协同效应导致提高的抗伤害性疼痛效应。

[0201] *Randall Selitto* 实验:

**实施例 2:**

与卡马西平组合的第一药理活性成分

给药途径是静脉给药(i.v.)第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和腹腔内给药(i.p.)第二药理活性成分卡马西平。将第一药理活性成分溶解在5% DMSO、5% Cremophor 和 90% 葡萄糖溶液(5%)中。将第二药理活性成分溶解在蒸馏水中的1% CMC 中。以5毫升/千克的体积进行静脉(i.v.)和腹腔内(i.p.)给药。

[0202] 在联合同时给药的情况下,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对剂量比为1:9053。

[0203] 当第一药理活性成分独自给药时,在给药后15分钟达到峰值效应(第一次测量的时间点),相当于3.48(3.07 - 3.89) $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. 的 $\text{ED}_{50}$ 值。第二药理活性成分以29971(28660 - 31466) $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.p. 的 $\text{ED}_{50}$ 值诱发剂量依赖性止痛效应,在给药后15分钟达到峰值效应。根据它们各自的峰值效应时间点,第一药理活性成分在相互作用实验的测量时间点之前15分钟与第二药理活性成分同时给药。

[0204] 因此,在第一和第二药理活性成分根据本发明联合给药的情况下 $\text{ED}_{50}$ 计算的时间点对应于各药理活性成分的峰值效应的时间点。等辐射分析揭示,关于第一和第二药理活性成分的联合给药的实验 $\text{ED}_{50}$ 值明显低于各自的理论 $\text{ED}_{50}$ 值。因此,该联合研究证明了第一药理活性成分与第二药理活性成分的显著协同相互作用。

[0205] 图2显示与第一药理活性成分和作为第二药理活性成分的卡马西平分别单独给药对应的实验 $\text{ED}_{50}$ 值和与对所述组合测得的实验 $\text{ED}_{50}$ 值相比较的第一和第二药理活性成分的联合给药的相应理论相加值的图解分析。

[0206] 图2的图例:

	<b><math>\text{ED}_{50}</math> (95% CI)[<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>] (i.v./i.p.)</b>
■ 第一药理活性成分	= 3.48 (3.07 - 3.89)
■ 第二药理活性成分	= 29971 (28660 - 31466)
■ 理论相加值	= 15361 (14425 - 16291)
● 第一药理活性成分的份额	= 1.70 (1.59 - 1.80)
● 第二药理活性成分的份额	= 15360 (14424 - 16295)
● 第一和第二药理活性成分的联合给药的实验值	= 10404 (9828 - 10971)
● 第一药理活性成分的份额	= 1.15 (1.02 - 1.28)
● 第二药理活性成分的份额	= 10403 (9915 - 10891)

[0207] 等辐射分析结果概括在下表3中。

[0208] 表3:第一和第二药理活性成分的实验 $\text{ED}_{50}$ 值以及第一和第二药理活性成分之间的相互作用的等辐射分析:

物质 / ED <sub>50</sub> [μg/kg] (置信区间)				
第一药理活性成分	第二药理活性成分	联合给药的理论 ED <sub>50</sub> [μg/kg]	联合给药的实验 ED <sub>50</sub> [μg/kg]	相互作用
3.48 (3.07 - 3.89)	29971 (28660 - 31466)	15361 (14425 - 16291)	10404 (9828 - 10971)	超相加 (p<0.001)

p: 统计显著性水平。

[0209] 从表 3 中可以看出,实验结果是统计显著的 ( $p < 0.05$ )。

[0210] 因此,第一和第二药理活性成分的协同效应导致提高的抗伤害性疼痛效应。

[0211] 实施例 3:

与拉莫三嗪组合的第一药理活性成分

给药途径是静脉给药(i.v.) 第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和腹腔内给药(i.p.) 第二药理活性成分拉莫三嗪。将第一药理活性成分溶解在 5% DMSO、5% Cremophor 和 90% 葡萄糖溶液 (5%) 中。将第二药理活性成分溶解在蒸馏水中的 1% CMC 中。以 5 毫升 / 千克的体积进行静脉(i.v.) 和腹腔内(i.p.) 给药。

[0212] 在联合同时给药的情况下,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对剂量比为 1 : 10649。

[0213] 当第一药理活性成分独自给药时,在给药后 15 分钟达到峰值效应(第一次测量的时间点),相当于 3.48 (3.07 - 3.89) μg/kg i.v. 的 ED<sub>50</sub> 值。第二药理活性成分以 29971 (28660 - 31466) μg/kg i.p. 的 ED<sub>50</sub> 值诱发剂量依赖性止痛效应,在给药后 15 分钟达到峰值效应。根据它们各自的峰值效应时间点,第一药理活性成分在相互作用实验的测量时间点之前 15 分钟与第二药理活性成分同时给药。

[0214] 因此,在第一和第二药理活性成分根据本发明联合给药的情况下 ED<sub>50</sub> 计算的时间点对应于各药理活性成分的峰值效应的时间点。等辐射分析揭示,关于第一和第二药理活性成分的联合给药的实验 ED<sub>50</sub> 值明显低于各自的理论 ED<sub>50</sub> 值。因此,该联合研究证明了第一药理活性成分与第二药理活性成分的显著协同相互作用。

[0215] 图 3 显示与第一药理活性成分和作为第二药理活性成分的卡马西平分别单独给药对应的实验 ED<sub>50</sub> 值和与对所述组合测得的实验 ED<sub>50</sub> 值相比较的第一和第二药理活性成分的联合给药的相应理论相加值的图解分析。

[0216] 图 3 的图例:

		ED <sub>50</sub> (95% CI)[μg/kg] (i.v./i.p.)
第一药理活性成分	=	3.48 (3.07 – 3.89)
第二药理活性成分	=	35253 (38082 – 32740)
■ 理论相加值	=	18068 (16840 – 19296)
第一药理活性成分的份额	=	1.70 (1.58 – 1.81)
第二药理活性成分的份额	=	18066 (16838 – 19295)
● 第一和第二药理活性成分的联合给药的实验值	=	9982 (9043 – 10856)
第一药理活性成分的份额	=	0.937 (0.828 – 1.05)
第二药理活性成分的份额	=	9981 (9924 – 10739)

[0217] 等辐射分析结果概括在下表 4 中。

[0218] 表 4: 第一和第二药理活性成分的实验 ED<sub>50</sub> 值以及第一和第二药理活性成分之间的相互作用的等辐射分析:

物质 / ED <sub>50</sub> [μg/kg] (置信区间)				
第一药理活性成分	第二药理活性成分	联合给药的理论 ED <sub>50</sub> [μg/kg]	联合给药的实验 ED <sub>50</sub> [μg/kg]	相互作用
3.48 (3.07 – 3.89)	35253 (38082 – 32740)	18068 (16840 – 19296)	9982 (9043 – 10856)	超相加 (p<0.001)

p: 统计显著性水平。

[0219] 从表 4 中可以看出, 实验结果是统计显著的 ( $p < 0.05$ )。

[0220] 因此, 第一和第二药理活性成分的协同效应导致提高的抗伤害性疼痛效应。

[0221] 实施例 4:

与左乙拉西坦组合的第一药理活性成分

给药途径是静脉给药(i.v.) 第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和腹腔内给药(i.p.) 第二药理活性成分左乙拉西坦。将第一药理活性成分溶解在 5% DMSO、5% Cremophor 和 90% 葡萄糖溶液 (5%) 中。将第二药理活性成分溶解在蒸馏水中的 1% CMC 中。以 5 毫升 / 千克的体积进行静脉(i.v.) 和腹腔内(i.p.) 给药。

[0222] 在联合同时给药的情况下, 第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对剂量比为 1 : 297817。

[0223] 当第一药理活性成分独自给药时, 在给药后 15 分钟达到峰值效应(第一次测量的时间点), 相当于 3.48 (3.07 – 3.89) μg/kg i.v. 的 ED<sub>50</sub> 值。第二药理活性成分左乙拉西坦以 985957 (853986 – 1137284) μg/kg i.p. 的 ED<sub>50</sub> 值诱发剂量依赖性止痛效应, 在给药后 15 分钟达到峰值效应。根据它们各自的峰值效应时间点, 第一药理活性成分在相互作用实验的测量时间点之前 15 分钟与第二药理活性成分同时给药。

[0224] 因此, 在第一和第二药理活性成分根据本发明联合给药的情况下 ED<sub>50</sub> 计算的时间

点对应于各药理活性成分的峰值效应的时间点。等辐射分析揭示,关于第一和第二药理活性成分的联合给药的实验  $ED_{50}$  值明显低于各自的理论  $ED_{50}$  值。因此,该联合研究证明了第一药理活性成分与第二药理活性成分的显著协同相互作用。

[0225] 图 4 显示与第一药理活性成分和作为第二药理活性成分的左乙拉西坦分别单独给药对应的实验  $ED_{50}$  值和与对所述组合测得的实验  $ED_{50}$  值相比较的第一和第二药理活性成分的联合给药的相应理论相加值的图解分析。

[0226] 图 4 的图例:

	$ED_{50}$ (95% CI)[ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ] (i.v./i.p.)
第一药理活性成分	= 3.48 (3.07 – 3.89)
第二药理活性成分	= 985957 (853986 - 1137284)
■ 理论相加值	= 505277 (459009 – 551546)
第一药理活性成分的份额	= 1.70 (1.54 – 1.85)
第二药理活性成分的份额	= 505276 (459008 – 551544)
● 第一和第二药理活性成分的联合给药的实验值	= 274945 (256029 - 292241)
第一药理活性成分的份额	= 0.923 (0.816 – 1.031)
第二药理活性成分的份额	= 274944 (235349 – 314538)

[0227] 等辐射分析结果概括在下表 5 中。

[0228] 表 5: 第一和第二药理活性成分的实验  $ED_{50}$  值以及第一和第二药理活性成分之间的相互作用的等辐射分析:

物质 / $ED_{50}$ [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ] (置信区间)				
第一药理活性成分	第二药理活性成分	联合给药的理论 $ED_{50}$ [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	联合给药的实验 $ED_{50}$ [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	相互作用
3.48 (3.07 – 3.89)	985957 (853986 - 1137284)	505277 (459009 – 551546)	274945 (256029 - 292241)	超相加 ( $p < 0.001$ )

p: 统计显著性水平。

[0229] 从表 5 中可以看出,实验结果是统计显著的 ( $p < 0.05$ )。

[0230] 因此,第一和第二药理活性成分的协同效应导致提高的抗伤害性疼痛效应。

[0231] 实施例 5:

与拉科酰胺组合的第一药理活性成分

给药途径是静脉给药(i.v.)第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和腹腔内给药(i.p.)第二药理活性成分拉科酰胺。将第一药理活性成分溶解在 5% DMSO、5% Cremophor 和 90% 葡萄糖溶液 (5%) 中。将第二药理活性成分溶解在蒸馏水中的 1% CMC 中。以 5 毫升/千克的体积进行静脉(i.v.)和腹腔内(i.p.)给药。

[0232] 在联合同时给药的情况下,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对剂量比为 1 : 10653。

[0233] 当第一药理活性成分独自给药时,在给药后 15 分钟达到峰值效应(第一次测量的时间点),相当于 3.48 (3.07 - 3.89)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i. v. 的  $\text{ED}_{50}$  值。第二药理活性成分以 35267 (34433 - 36022)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i. p. 的  $\text{ED}_{50}$  值诱发剂量依赖性止痛效应,在给药后 15 分钟达到峰值效应。根据它们各自的峰值效应时间点,第一药理活性成分在相互作用实验的测量时间点之前 15 分钟与第二药理活性成分同时给药。

[0234] 因此,在第一和第二药理活性成分根据本发明联合给药的情况下  $\text{ED}_{50}$  计算的时间点对应于各药理活性成分的峰值效应的时间点。等辐射分析揭示,关于第一和第二药理活性成分的联合给药的实验  $\text{ED}_{50}$  值明显低于各自的理论  $\text{ED}_{50}$  值。因此,该联合研究证明了第一药理活性成分与第二药理活性成分的显著协同相互作用。

[0235] 图 5 显示与第一药理活性成分和作为第二药理活性成分的拉科酰胺分别单独给药对应的实验  $\text{ED}_{50}$  值和与对所述组合测得的实验  $\text{ED}_{50}$  值相比较的第一和第二药理活性成分的联合给药的相应理论相加值的图解分析。

[0236] 图 5 的图例:

	$\text{ED}_{50}$ (95% CI)[ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ] (i.v./i.p.)
第一药理活性成分	= 3.48 (3.07 - 3.89)
第二药理活性成分	= 35267 (34433 - 36022)
■ 理论相加值	= 18075 (17040 - 19110)
第一药理活性成分的份额	= 1.70 (1.60 - 1.79)
第二药理活性成分的份额	= 18074 (17039 - 19109)
● 第一和第二药理活性成分的联合给药的实验值	= 9649 (9106 - 10137)
第一药理活性成分的份额	= 0.906 (0.800 - 1.01)
第二药理活性成分的份额	= 9649 (9431 - 9867)

[0237] 等辐射分析结果概括在下表 6 中。

[0238] 表 6: 第一和第二药理活性成分的实验  $\text{ED}_{50}$  值以及第一和第二药理活性成分之间的相互作用的等辐射分析:

物质 / $\text{ED}_{50}$ [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ] (置信区间)				
第一药理活性成分	第二药理活性成分	联合给药的理论 $\text{ED}_{50}$ [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	联合给药的实验 $\text{ED}_{50}$ [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	相互作用
3.48 (3.07 - 3.89)	35267 (34433 - 36022)	18075 (17040 - 19110)	9649 (9106 - 10137)	超相加 ( $p < 0.001$ )

p: 统计显著性水平。

[0239] 从表 6 中可以看出,实验结果是统计显著的 ( $p < 0.05$ )。

[0240] 因此,第一和第二药理活性成分的协同效应导致提高的抗伤害性疼痛效应。

[0241] 实施例 6:

与瑞替加滨组合的第一药理活性成分

给药途径是静脉给药(i.v.)第一药理活性成分——半柠檬酸盐形式的

(1r, 4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4,b]吡啶]-4-胺和腹腔内给药(i. p.)第二药理活性成分瑞替加滨二盐酸盐。将第一药理活性成分溶解在5% DMSO、5% Cremophor 和 90% 葡萄糖溶液(5%)中。将第二药理活性成分溶解在蒸馏水中的1% CMC 中。以5毫升/千克的体积进行静脉(i. v.)和腹腔内(i. p.)给药。

[0242] 在联合同时给药的情况下,第一药理活性成分与第二药理活性成分的相对剂量比为1:1464。

[0243] 当第一药理活性成分独自给药时,在给药后15分钟达到峰值效应(第一次测量的时间点),相当于3.48(3.20 - 3.75)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i. v. 的  $\text{ED}_{50}$  值。第二药理活性成分以5088(4677 - 5497)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i. p. 的  $\text{ED}_{50}$  值诱发剂量依赖性止痛效应,在给药后15分钟达到峰值效应。根据它们各自的峰值效应时间点,第一药理活性成分在相互作用实验的测量时间点之前15分钟与第二药理活性成分同时给药。

[0244] 因此,在第一和第二药理活性成分根据本发明联合给药的情况下  $\text{ED}_{50}$  计算的时间点对应于各药理活性成分的峰值效应的时间点。等辐射分析揭示,关于第一和第二药理活性成分的联合给药的实验  $\text{ED}_{50}$  值明显低于各自的理论  $\text{ED}_{50}$  值。因此,该联合研究证明了第一药理活性成分与第二药理活性成分的显著协同相互作用。

[0245] 图6显示与第一药理活性成分和作为第二药理活性成分的瑞替加滨分别单独给药对应的实验  $\text{ED}_{50}$  值和与对所述组合测得的实验  $\text{ED}_{50}$  值相比较的第一和第二药理活性成分的联合给药的相应理论相加值的图解分析。

[0246] 图6的图例:

	$\text{ED}_{50}$ (95% CI)[ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ] (i.v./i.p.)
第一药理活性成分	= 3.48 (3.20 - 3.75)
第二药理活性成分	= 5088 (4677 - 5497)
■ 理论相加值	= 2546 (2404 - 2689)
第一药理活性成分的份额	= 1.74 (1.64 - 1.84)
第二药理活性成分的份额	= 2545 (2402 - 2687)
● 第一和第二药理活性成分的联合给药的实验值	= 1404 (1316 - 1494)
第一药理活性成分的份额	= 0.958 (0.882 - 1.03)
第二药理活性成分的份额	= 1403 (1290 - 1516)

[0247] 等辐射分析结果概括在下表7中。

[0248] 表7: 第一和第二药理活性成分的实验  $\text{ED}_{50}$  值以及第一和第二药理活性成分之间的相互作用的等辐射分析:

物质 / ED <sub>50</sub> [μg/kg] (置信区间)				
第一药理活性成分	第二药理活性成分	联合给药的理论 ED <sub>50</sub> [μg/kg]	联合给药的实验 ED <sub>50</sub> [μg/kg]	相互作用
3.48 (3.20 – 3.75)	5088 (4677 – 5497)	2546 (2404 – 2689)	1404 (1316 – 1494)	超相加 (p<0.001)

p: 统计显著性水平。

[0249] 从表 7 中可以看出,实验结果是统计显著的 ( $p < 0.05$ )。

[0250] 因此,第一和第二药理活性成分的协同效应导致提高的抗伤害性疼痛效应。

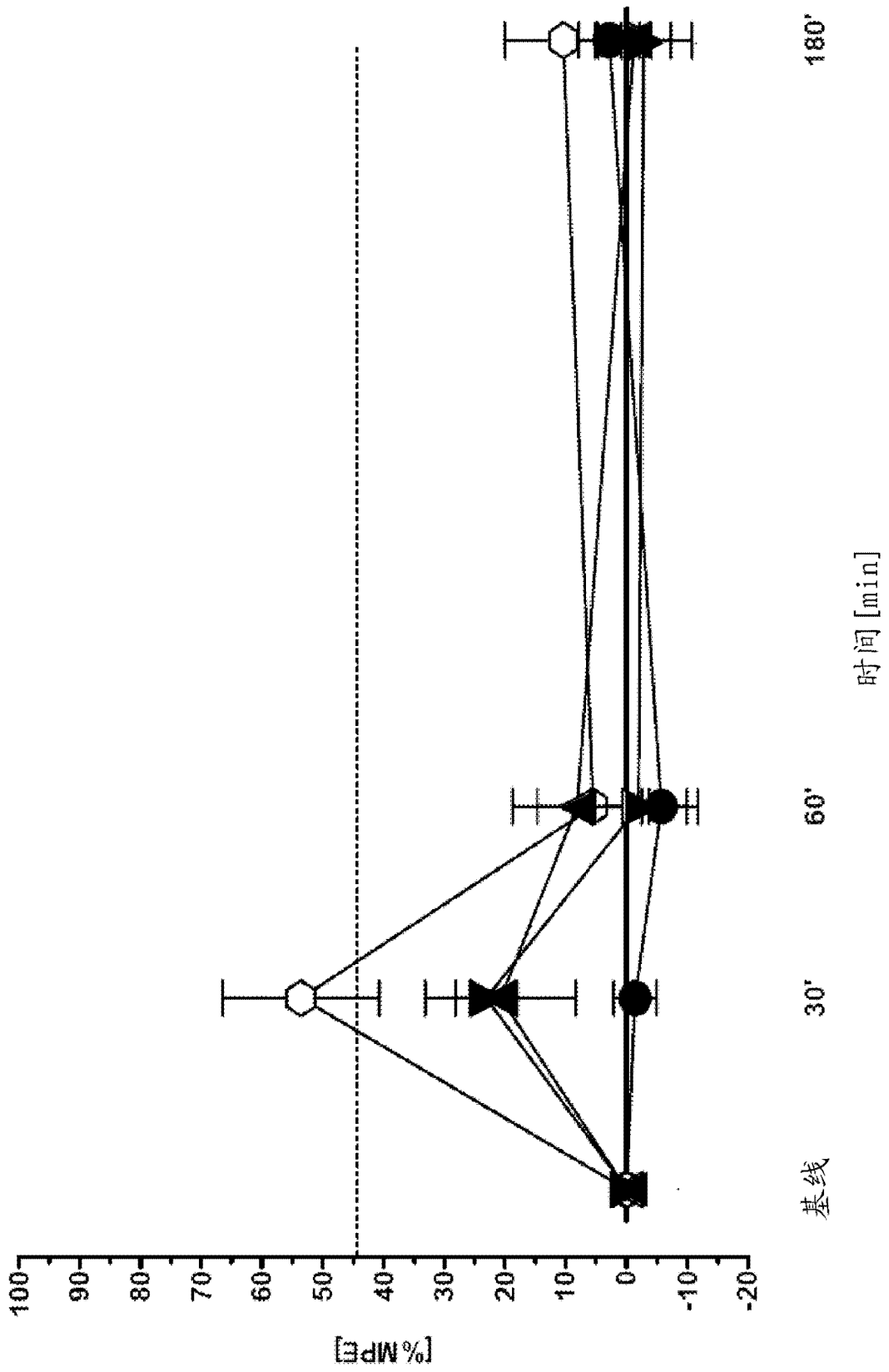


图 1

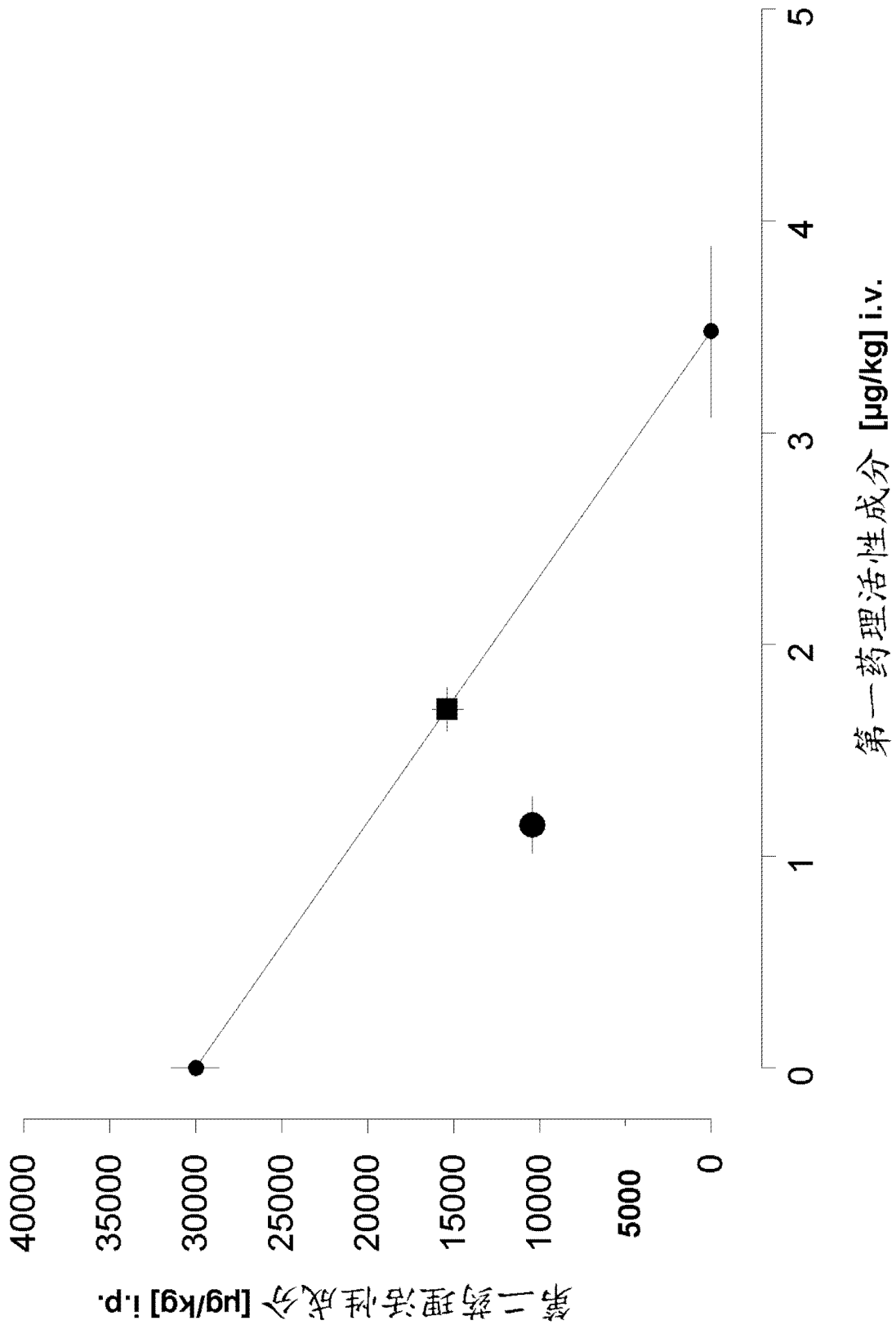


图 2

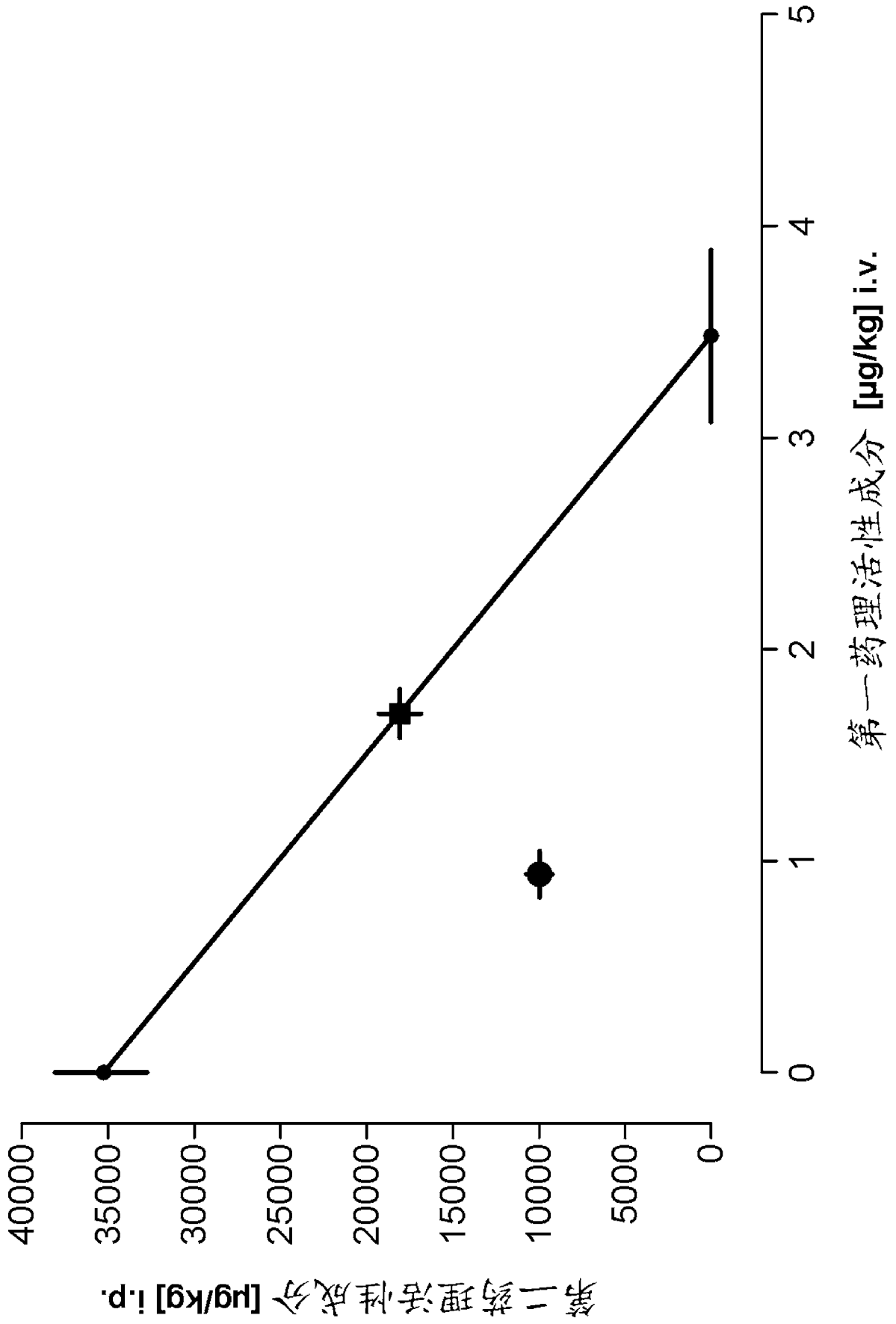


图 3

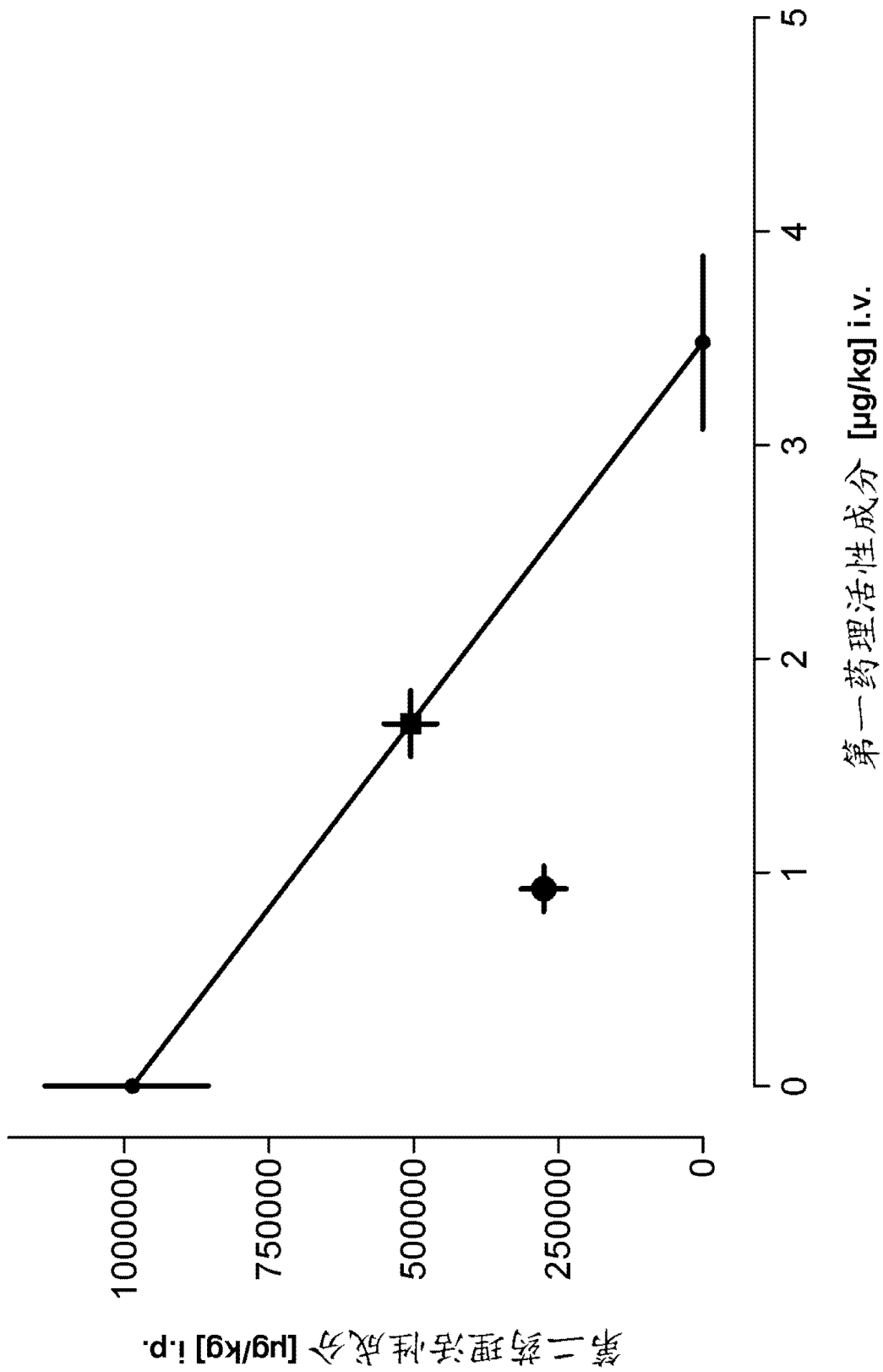


图 4

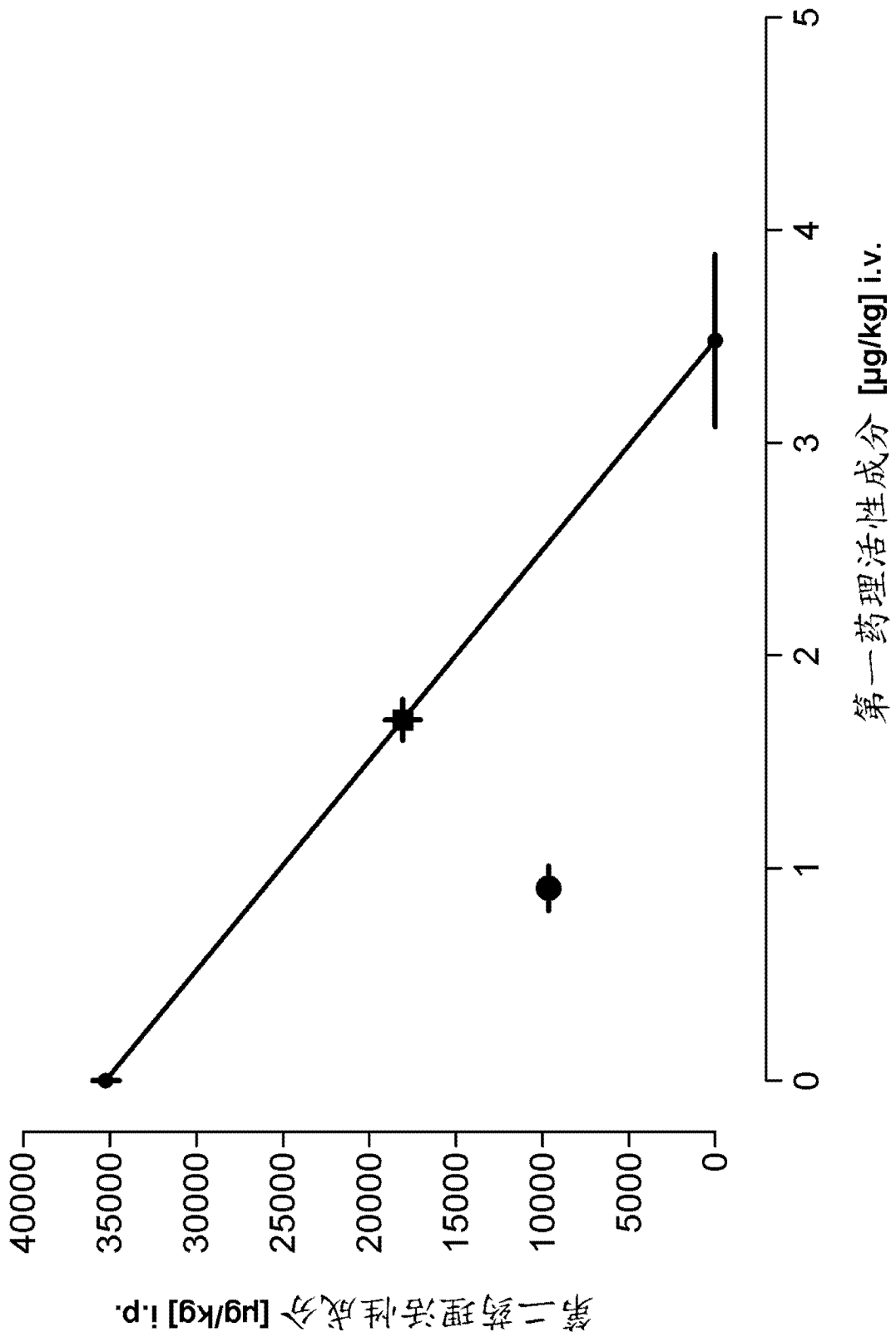


图 5

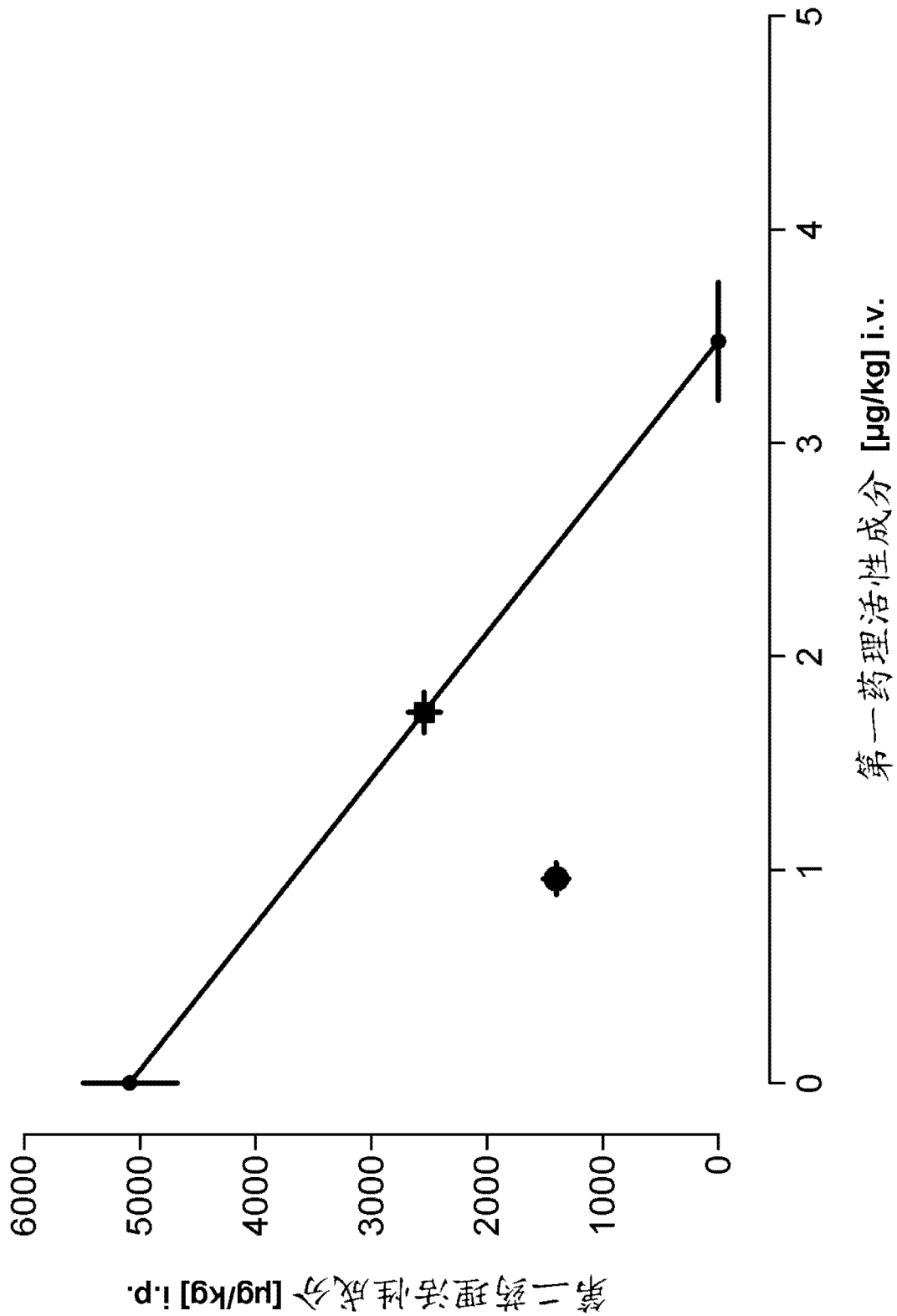


图 6