

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03808532.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100418533C

[22] 申请日 2003.2.14 [21] 申请号 03808532.1

[30] 优先权

[32] 2002.2.19 [33] ZA [31] 2002/1395

[86] 国际申请 PCT/IB2003/000500 2003.2.14

[87] 国际公布 WO2003/070251 英 2003.8.28

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.15

[73] 专利权人 阿德科克因格拉姆有限公司

地址 南非布赖恩斯顿

[72] 发明人 迈克尔·克里斯蒂安·诺里斯

[56] 参考文献

WO9921585 1999.5.6

ZA8903422 1991.1.30

ZA8405785 1985.3.27

WO9720551 1997.6.12

Postoperative analgesia is not different after local vs systemic administration of meloxicam in patients undergoing inguinal hernia repair. Rom-sing. Janne {a}, Mysager. Steffen, Vilmann. Peter, Sonne. Jesper, Larsen. Niels. Erik, Ostergaard. Doris. Canadian. Journal. of. Anesthesia. , Vol. 48 No. 10. 2001

审查员 黄海波

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 3 页

[54] 发明名称

环加氧酶-2 抑制剂和阿片剂的药物组合物

[57] 摘要

一种药物组合物，该药物组合物含有药用载体和作为活性成分的下列组合物：选择性或特异性 COX-2 抑制剂或其药用盐或衍生物，与阿片剂或其药用盐或衍生物的组合体，例如美洛昔康和可待因的组合体。它还可以含有中枢作用的环加氧酶抑制剂如对乙酰氨基酚或其药用盐或衍生物。该药物组合物可用于减轻或治疗伴随发热或不伴随发热的疼痛状态和/或痛觉过敏状态中的疼痛症状的方法中，特别是所述疼痛与炎症相关如与创伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、非炎性肌痛或痛经相关时。

1. 一种用在治疗疼痛的方法中的药物组合物，该药物组合物含有作为活性成分的组合体以及药用载体，所述组合体为美洛昔康或其药用盐、可待因或其药用盐、以及对乙酰氨基酚或其药用盐的组合体；其中美洛昔康、可待因以及对乙酰氨基酚的重量比例为 1: 4: 266。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述的疼痛与炎症相关。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述疼痛与创伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、非炎性肌痛或痛经相关。
4. 权利要求 1 所述的药物组合物在制备用于在伴随发热或不伴随发热的疼痛和/或痛觉过敏状态中治疗疼痛的药物中的应用。
5. 如权利要求 4 所述的应用，其中所述药物选自下列剂型：片剂、胶囊剂、颗粒剂、混悬剂或溶液。
6. 如权利要求 4 所述的应用，其中所述疼痛与炎症相关。
7. 如权利要求 6 所述的应用，其中所述疼痛与创伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、非炎性肌痛或痛经相关。

环加氧酶-2 抑制剂和阿片剂的药物组合体

技术领域

本发明涉及药物组合物，以及在伴随发热或不伴随发热的疼痛状态和/或痛觉过敏状态下，该组合物在减轻和治疗疼痛症状中的应用。

背景技术

痛觉过敏状态可被定义为对疼痛刺激的过度反应状态。在痛觉过敏状态这种行为状态中，潜在的疼痛事件的阈值被降低，而且对在阈值以上的疼痛事件的反应被夸大。痛觉是指对疼痛的正常的生理反应。

任何病因的疼痛都是导致虚弱的（debilitating）问题。对于这一病理状态的形成原因和治疗方法，人们已经提出了无数的理论。在对疼痛刺激的感知和反应中涉及大量的受体、生化递质和生理过程。绝大多数药理学用药方式通过靶向一个特定定位点来减轻疼痛症状，而其常常不能充分减轻疼痛。

发明内容

根据本发明的一个方面，药物组合物包含活性成分和药学上可用的载体，所述活性成分为选择性或特异性的 COX-2（环加氧酶-2）抑制剂或其药用盐或衍生物，与阿片剂或其药用盐或衍生物的组合体。

在本发明的一个优选的组合物中，选择性或特异性的 COX-2 抑制剂选自下列物质：美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔或它们的药用盐或衍生物，阿片剂选自下列物质：可待因、吗啡、曲马多、芬太尼或它们的药用盐或衍生物。

根据本发明的另一个方面，如上所述的本发明的药物组合物还包含中枢作用（centrally-acting）的环加氧酶抑制剂如对乙酰氨基酚（扑热息痛）或其药用盐或衍生物。

本发明的一个优选组合物含有美洛昔康和可待因的组合物，特别是主要含有美洛昔康和可待因。

本发明的另一优选组合物含有美洛昔康和曲马多的组合物。

本发明更优选的组合物含有美洛昔康、可待因或曲马多，与对乙酰氨基酚的组合物。

本发明还涉及在伴随发热或不伴随发热的疼痛状态和/或痛觉过敏状态下，上述组合物在减轻和治疗疼痛症状中的应用，特别是减轻和治疗与炎症相关的如与创伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、非炎性肌痛或痛经相关的症状中的应用。

本发明还涉及如上所述组合物在生产药物中的应用，所述药物用于在伴随发热或不伴随发热的疼痛状态和/或痛觉过敏状态下，减轻和治疗疼痛症状。

本发明还涉及在伴随发热或不伴随发热的疼痛状态和/或痛觉过敏状态时，治疗或预防疼痛的方法，该方法包括给需要的患者施用上述组合物。

附图说明

1: 逃避潜伏期的图示（中位值， $n=10$ ），用同组大鼠服用赋形剂后和以 1:4 的比例口服美洛昔康/可待因混合物后的逃避潜伏期的百分比来表示。以所得数据对可待因剂量进行绘图。 $ED_{50}= 2.5\text{mg/kg}$ 美洛昔康 + 10.0 mg/kg 可待因($r^2=0.94$ ，拟合标准误差=12%，对数线性回归分析)。

图 2: 抗痛觉过敏指数的图示（平均值 $\pm$ 平均标准误差， $n=9$ 或 10 ，对于每种试剂使用不同的动物），所述指数是在分别单独口服美洛昔康（正方形）、可待因（三角形）和对乙酰氨基酚（圆形）后，在鼠尾短暂缺血之后再灌注期间，根据 Sher 等 (1992)的公式计算出来的。

图 3: 以 1 : 4 : 266 的比例口服美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的混合物后，在鼠尾短暂缺血之后再灌注期间的抗痛觉过敏指数的图示（平均值 $\pm$ 平均标准误差， $n=9$ 或 10 ）。以所得数据对美洛昔康剂量进行绘图。 $ED_{50}= 0.22\text{mg/kg}$ 美洛昔康 + 0.88 mg/kg 可待因+ 59 mg/kg 对乙酰氨基酚

($r^2=0.99$, 拟合标准误差=4%, 对数线性回归分析)。

具体实施方式

本发明的药物组合物适用于减轻或治疗伴随发热或不伴随发热的疼痛状态和/或痛觉过敏状态时的疼痛症状,特别是但不局限于那些和炎症过程如与创伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、非炎性肌痛或痛经相关的症状。

第一种成分是选择性的或特异性的 COX-2 抑制剂,如美洛昔康、塞来考昔和罗非考昔。这些药剂有抗炎和镇痛特性。它们能抑制 COX-2 的作用而不抑制 COX-1 的作用,因此与非特异性 COX 抑制剂相比,这种能力为这些化合物提供了更高的安全性。

优选的 COX-2 抑制剂是美洛昔康。美洛昔康活性成分的日剂量通常在大约 0.5 mg 到大约 30 mg 的范围之内,优选大约 7.5 mg 到大约 15 mg。

第二种成分是阿片剂,如可待因、吗啡、曲马多或芬太尼。这些化合物与特异性受体在中枢神经系统中的许多位点结合,由此改变那些对疼痛感知和对疼痛的情绪反应产生影响过程。

优选的阿片剂是可待因磷酸盐和曲马多。可待因磷酸盐的日剂量是 10 mg 到 360 mg,而曲马多的日剂量是在 25 mg 到 500 mg 的范围。

上述成分为本发明的药物组合物提供了优选的组合物。在合适的时候,也可以将中枢作用的环加氧酶抑制剂添加到这些组合物中。

优选的中枢作用的环加氧酶抑制剂是镇痛的乙酰氨基酚(扑热息痛)或其药用盐或衍生物。它具有镇痛和退热功能,但抗炎活性有限或没有。

乙酰氨基酚活性成分的日剂量通常在大约 60 mg (儿童)到大约 4000 mg (成人)的范围内。

本发明的药物组合物包含药用载体,也可以包含其他必要的非活性赋形剂,如山梨糖醇、蔗糖、糖精、淀粉、乳糖、瓜耳胶、黄原胶、硬脂酸镁、蜂蜡、滑石、甲基纤维素、糊精、聚烯吡酮或聚乙烯吡咯烷酮。药物组合物可以以任何适当的剂型提供,如片剂、胶囊剂、颗粒剂、混悬

剂、溶液或其他液体形式，并可以口服、直肠、经皮、肌肉或静脉注射给药。

通常每天给患者施用 1 到 4 次所述剂型的药物组合物。所述产品可以采用连续灌注或其他方式灌注施用。

参考下列非限制性实施例，对本发明进行示例性描述。

基于所讨论的药物在半衰期和剂量上的显著差异，因此设计治疗上合理的剂型是一个挑战。避开这些差异的一种可能的方法是将活性成分合并到混合释放粒状剂量递送系统（granular dosage delivery system）中。建议可以立刻从制剂中释放出美洛昔康。适当量的对乙酰氨基酚和可待因/曲马多成分可以在一段时间之内释放出来。

含有对乙酰氨基酚和可待因/曲马多成分的颗粒可以用药用辅料包被，所述药用辅料如蔗糖、虫胶、蜡和瓜豆胶。对乙酰氨基酚成分的一个例子是两相的粒状持续释放系统：

成分	数量	成分的功能
颗粒 1（持续释放相 1）		
对乙酰氨基酚	500 mg	活性
蔗糖	825 mg	稀释和包被试剂
玉米淀粉	206 mg	稀释剂
虫胶	120 mg	包被剂
滑石	200 mg	润滑剂
颗粒 2（持续释放相 2）		
对乙酰氨基酚	250 mg	活性
蔗糖	550 mg	稀释和包被试剂
玉米淀粉	135 mg	稀释剂
虫胶	80 mg	包被剂
滑石	130 mg	润滑剂

为了检测本发明药物组合物的功效，聘用脑功能研究中心 (BFRU) 研究大鼠中美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的组合体的抗伤害感受活

性。该组合物提供了独特的组合体，包含对 COX-2 具有选择性的环加氧酶抑制剂，弱阿片类物质和目前唯一可用的 COX-3（即，绝对的中枢作用）抑制剂。脑功能研究中心的技术进展还允许进行口服而不用腹腔注射组合物。

所用的分析方法包括在近 17 年来由 BFRU 发展的一组实验方法，已经显示这些实验方法可有效地鉴定环加氧酶抑制剂的功效，所述环加氧酶抑制剂为市售的非甾类抗炎药物(NSAIDs)(Gelgor 等, 1992)。最近在澳大利亚著名的疼痛研究实验室已经独立地证实了该组实验的科学基础(Grace 等, 2001)。该组实验包括改进的甩尾测试，对有害性缺血敏感性的测试，和对组织短暂缺血后再灌注期间产生的痛觉过敏的测量(Gelgor 等, 1986)。该组实验可以将因如吗啡而产生的痛觉缺失 (Sher 等, 1992) 和因环加氧酶抑制剂而产生的抗痛觉过敏 (Mitchell 1999) 区分开来，并排除了一些其他抗痛觉过敏的动物实验方法所遇到的伦理问题。它还能确定初级抗疼痛活性，而不是那些可能在炎症消退后再出现的次级抗疼痛活性。如果所研究的抗疼痛试剂损害了动物的运动功能，动物抗疼痛的任何测试都可能产生假阳性结果(Cartmell 等 1991)，所以通常必须在运动功能测试中检查所有试剂的活性。然而，BFRU 先前进行的实验已经确定，施用所研究的剂量，三种试剂中的任何一种都不会影响运动功能，因而放弃了对运动功能的进一步检查。

由于目前还没有关于美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的合适比例的实验证据，因此决定采用美洛昔康：可待因：对乙酰氨基酚的比例为 1：4：266。该比例是来自南非临床常规采用的三种试剂的最大日剂量，即 15 mg 美洛昔康、60 mg 可待因和 4000 mg 对乙酰氨基酚。如果抗疼痛活性能被证实，据信在随后的研究中将上述高剂量降下来是可能的。

测试方法

动物

250-450 克重、两种性别的斯普拉格-道利 (Sprague-Dawley) 大鼠 (*Rattus norvegicus*) 被用于疼痛测试。在 12 小时光照：12 小时黑暗循环下、室温 21-23℃ 下单独饲养大鼠，并允许其自由摄取标准的鼠饲料和自

来水。每次测试使用具有十只大鼠的组。在测试后，将大鼠重新饲养，并保持其健康。

伤害感受测试

有害性缺血期间的伤害感受

如以前所详细描述（Gelgor 等, 1992），在受制的大鼠尾基部位用可充气的止血带使其缺血。在大鼠表现出逃避反应时使止血带放气。使用止血带与逃避反应之间的时间，即逃避潜伏期，是对由缺血产生的有害性刺激的敏感性的一种测量方法。为了避免组织伤害，如果大鼠在 30 分钟内没有反应就解除止血带。

有害性热刺激期间的伤害感受

用改进的甩尾测试测量大鼠对有害性热刺激的反应，该方法的细节已经描述过了（Gelgor 等, 1992）。将大鼠尾部浸入温度控制在 49℃ 的水浴中，测量尾部第一次协调的运动反应的时间，安全分界值为 30 秒。在测量前和测量中，为排除尾部温度对甩尾潜伏期潜在的混淆影响，可将除了鼠尾除基部 20mm 以外的部分置于温控水浴中使尾部皮肤温度保持在 29℃（Tjolsen 等, 1989）。

痛觉过敏

通过比较同一动物在使用止血带前和短暂缺血后再灌注过程中的甩尾潜伏期来计算尾部再灌注过程中（即在将上述的止血带除去后）发生的痛觉过敏。痛觉过敏表现为在再灌注过程中甩尾潜伏期减小，并持续大约一小时（Gelgor 等, 1992）。

对照实验是将假止血带置于尾部 20 分钟（在实验室以前的实验中计算的平均逃避潜伏期），并施用各种试剂或组合体的最高剂量。

步骤

在进行任何测量前，连续三天每天使大鼠适应限制器 3 小时。在这些天的第二天，给大鼠口服水，使它们提前体验饲管。实验期间，任何测试前先将大鼠置于限制器中至少 30 分钟。对每个动物进行的连续检测之间要间隔至少 48 小时。实验在白天（通常当大鼠休眠时）室温 24℃ 时进行。

测量甩尾潜伏期（三次检测的平均值，间隔 1 分钟），然后施用待测试剂。30 分钟后使用止血带（或假止血带），测量逃避潜伏期。除去止血带后立刻再测量甩尾潜伏期，再灌注 30 到 60 分钟后再次进行测量。在对再灌注的所有三个时期的数据进行检查后，研究人员决定以除去止血带后立即获得的数据来评价抗痛觉过敏活性。

试剂和给药方案

对乙酰氨基酚、美洛昔康和可待因磷酸盐由申请人提供。将可待因磷酸盐溶于水。将美洛昔康溶于葵花油中。将对乙酰氨基酚悬浮于葵花油中。三种试剂均以 0.2 ml 的大丸剂形式服用，对乙酰氨基酚悬浮液用水冲服。对照实验中，施用适当的赋形剂（水、葵花油或两者都有）。

每种试剂按照三种剂量分别给药，如果有抗疼痛活性的话，分别确定各自的抗疼痛活性。然后成对试剂按照每对的三种剂量给药。最后三种试剂的组合物按照三种剂量给药。在所有方案中，试剂的比例是以美洛昔康：可待因：对乙酰氨基酚为 1：4：266 的比例混合。实际剂量是基于大鼠口服美洛昔康的退热活性的未发表数据。美洛昔康的目标最大剂量（targeted maximum dose）是 5 mg/kg（大鼠对所有环加氧酶抑制剂的敏感性比人类的低很多），而对乙酰氨基酚的相应剂量是 1333 mg/kg。制备对乙酰氨基酚的悬浮液来以如此高的剂量给药是不可能的，所以只有当不需要与对乙酰氨基酚组合使用时，才使用 5 mg/kg 美洛昔康和 20 mg/kg 可待因的目标最大剂量。

针对一种试剂或试剂组合，每个组中的十只大鼠服用所有的剂量和适当的对照，这使每只大鼠在尝试性给药后口服五次。每只大鼠给药次数是受限制的，并不是由于害怕潜在的不良事件或毒性，而是为了使实验动物始终保持相同的体重范围。

伦理学考虑

实验过程是由 Witwatersrand 大学动物伦理委员会批准的（许可证号：2002/50/3），按照疼痛研究国际交流协会的研究与伦理问题委员会的建议进行的（Zimmerman, 1983）。

结果

镇痛（类似阿片样物质）活性

表 1 显示了在施用最高剂量的每种检测试剂或试剂组合体后的逃避潜伏期（对有害性缺血刺激的敏感性测量）以及对同组大鼠施用适当的赋形剂后的逃避潜伏期。因为逃避潜伏期在大鼠的各组之间变化很大，每种活性试剂的有效性必须通过比较同组大鼠中的两个逃避潜伏期来鉴定。虽然在施用几种试剂和组合体后，逃避潜伏期看起来有所增加，但是唯一的可使逃避潜伏期有统计学上显著增加的给药方案，即对有害性缺血具有统计学上显著性的痛觉丧失的，是美洛昔康（5 mg/kg）和可待因（20 mg/kg）的组合体。

表 1：同样的大鼠按照最高剂量口服每种试剂和赋形剂，30 分钟后对尾部进行有害性缺血，获得的逃避潜伏期（中位值，95%置信区间，n=10）。潜伏期分界值=30 分钟。

试剂	剂量 (mg/kg)	逃避潜伏期 (min)	
		试剂	赋形剂
美洛昔康	5	25.3(15.7-30.0)	19.3(11.2-30.0)
可待因	20	20.9(11.9-30.0)	26.7(11.7-30.0)
对乙酰氨基酚	266	18.2(9.2-30.0)	17.2(11.3-30.0)
美洛昔康 +可待因	5 20	25.1(13.6-27.1) *	13.3(8.8-21.2)
美洛昔康 +对乙酰氨基酚	1 266	23.6(10.9-30.0)	15.0(8.4-30.0)
对乙酰氨基酚 +可待因	266 4	24.9(9.1-30.0)	16.7(9.9-30.0)
美洛昔康 +可待因 +对乙酰氨基酚	1 4 266	17.9(10.8-27.0)	16.4(8.7-30.0)

*显著增加, $p=0.004$, 弗理曼分析 (Friedman test)

图 1 显示逃避潜伏期和美洛昔康/可待因组合物的剂量之间的关系, 证明了使用最高剂量时, 逃避潜伏期增加了大约 90%, 这是镇痛活性的实质证据。如果美洛昔康和可待因组合物可以产生痛觉丧失, 那么可以认为加入对乙酰氨基酚而形成的三种物质的组合物也能产生痛觉丧失。然而, 这无法被验证, 因为与可待因的 20 mg/kg 剂量相对应的对乙酰氨基酚的剂量在生理上太大以至于无法施用。使用可以测试的组合物的最高剂量时, 其中可待因含量为 4 mg/kg, 并没有显著的痛觉丧失。

抗痛觉过敏 (类似 COX 抑制剂) 活性

抗痛觉过敏是通过试剂能够逆转由条件反射事件所引起的痛觉过敏的程度来测定的, 其中, 在最佳情况下中, 是由短暂缺血引起的。抗痛觉过敏指数为零是指完全缺乏抗痛觉过敏活性, 100%的指数是指完全逆转痛觉过敏, 而超过 100%的指数意味着在抗痛觉过敏活性中还加入了一些镇痛活性。图 2 显示了每种试剂在三种剂量下分别施用时的抗痛觉过敏指数。以限制在 266 mg/kg 以内的检测剂量来施用对乙酰氨基酚, 没有显示任何抗痛觉过敏活性。甚至是在分别施用美洛昔康和可待因时, 即使它们的剂量更低些, 均显示出剂量依赖性的抗痛觉过敏活性。

图 3 显示施用美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的三种物质的三元组合物时, 所显示的抗痛觉过敏指数。即使组合物中单个试剂的剂量比它们分别产生抗痛觉过敏所需的剂量低很多时, 剂量依赖性的抗痛觉过敏仍然很明显。对数据进行回归分析计算得到 ED_{50} 值, 并与单一试剂的 ED_{50} 值一起在表 2 中显示。

表 2: 对于美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的组合物, 以及每种试剂单独的抗痛觉过敏效果的 ED_{50} (再灌注痛觉过敏被减轻 50%时的剂量)。最小二乘法回归直线与剂量-反映曲线相一致, 对于每组实验, $n=9$ 或 10。

试剂	ED ₅₀ (mg/kg)
美洛昔康	0.22
+可待因	0.88
+对乙酰氨基酚	59
美洛昔康	2.6
可待因	2.4
对乙酰氨基酚	>266

三元组合物的 ED₅₀ 值是 0.22 mg/kg 的美洛昔康、0.88 mg/kg 的可待因和 59 mg/kg 的对乙酰氨基酚。观察图 2 可知，并通过回归分析证实，单独施用 0.22 mg/kg 剂量的美洛昔康没有抗痛觉过敏活性。类似地，0.88 mg/kg 的可待因和 59 mg/kg 的对乙酰氨基酚都没有抗痛觉过敏活性。因此，在三元组合物中，按照各组分在单独施用时无活性的剂量施用，三种组分是具有抗痛觉过敏的，这暗示着在组合时具有协同活性。

除了检测三元组合物以外，还检测了成对施用，每个组分的抗痛觉过敏活性。在测试剂量下，对乙酰氨基酚和可待因一起施用并没有显著的抗痛觉过敏活性。美洛昔康和可待因的确具有显著的抗痛觉过敏活性，美洛昔康的 ED₅₀ 为 1.7 mg/kg 及可待因的 ED₅₀ 为 6.8 mg/kg，这比在三元组合物中的 ED₅₀ 剂量高大约十倍。美洛昔康和对乙酰氨基酚也有抗痛觉过敏活性，其 ED₅₀ 与三元组合物中的没有显著差别，但是研究者对于美洛昔康/对乙酰氨基酚这对组合体的 ED₅₀ 计算值并不确信，因为在该特定组的大鼠中个体间变化很高。

不良事件

对于不良事件的正式测试不属于本研究设计的一部分。然而，在研究过程中动物要保持警觉性、活跃性并且表面上要保持健康。同样，所有动物在研究过程中要持续增加体重；体重降低是一个大鼠病理学中的早期征兆。在兽医的看护下将动物喂养于大学的动物服务中心（Central Animal Service），兽医的看护记录（bedletters）显示没有不良事件的纪录。就受试活性成分所涉及的范围而言，没有观察到不良特性的活性之间的

相互作用。

结论

由上所述可以证明，以单一剂量对大鼠口服美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的三元组合物可以产生显著的抗痛觉过敏活性，其可以缓解疼痛，所述疼痛属于出现在环加氧酶抑制剂（NSAID、COXIB、非成瘾性镇痛剂）起作用的适应症中的疼痛类型。当与可待因和对乙酰氨基酚组合时，所需的美洛昔康的剂量大约是其作为单独试剂施用所需的剂量的十分之一，这就意味着将美洛昔康与可待因和对乙酰氨基酚组合使美洛昔康的抗痛觉过敏活性提高了大约十倍。这种提高是由于三种组分之间的协同作用的结果，因为三元组合物的 ED_{50} 是由每种组分单独施用时无活性的剂量组成的。因此美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的三元组合物是一种候选的协同型抗痛觉过敏产品。

虽然没有正式对所述三元组合物的给药方案的相关不良事件进行评估，但相关组群的每只大鼠在四个时机以不同剂量服用了该三元组合物，包括其中两次服用比 ED_{50} 高五倍的剂量。研究人员并没有观察到大鼠在体重增长、行为、活动性或严重的征兆上的变化，在研究结束时它们的状况良好。没有理由认为在所述三元组合物中有协同的不良事件。

上面所述也证明了美洛昔康和可待因的组合体可产生显著的镇痛活性，可以减轻疼痛，所述疼痛属于阿片类物质起作用的适应症中出现的疼痛类型。对于抗痛觉过敏活性，产生显著的镇痛活性所必需的美洛昔康和可待因的 ED_{50} 剂量比它们在三元组合物中分担的 ED_{50} 剂量大约高十倍。受到与乙酰氨基酚不溶性有关的物理性质上的约束，对于将对乙酰氨基酚以合适的比例加到美洛昔康/可待因组合物中是否可以提高镇痛活性的研究受到了阻碍。然而，可以相信的是，对乙酰氨基酚降低镇痛活性的可能性非常低，因此通过外推法，美洛昔康、可待因和对乙酰氨基酚的三元组合物能产生显著的与阿片样物质类似的镇痛活性，但是其所用剂量比抗痛觉过敏活性所需剂量要高出很多。

因为该三元组合物提供了抗痛觉过敏活性（类似环加氧酶抑制剂）和镇痛活性（类似阿片样物质），所以它是用于以药物治疗广泛类型疼痛

的候选者，其中既有条件反射性疼痛（如疼痛和炎症、痛经）也有非条件反射性疼痛（如，非炎性肌痛）。

美洛昔康和可待因的组合物，不含任何对乙酰氨基酚，可以产生显著的类似阿片类物质的镇痛作用，但需要高剂量的可待因。曲马多是另一种与可待因相比，具有更高镇痛功效的阿片剂，它的使用不会带来可待因所具有的引起便秘的感觉和药物滥用的可能性。因此，美洛昔康和曲马多的组合物应该可以产生更好的镇痛作用，从而使得与检测的美洛昔康/可待因混合物相比，剂量更小，或具有更大的效力。

可以相信，活性成分的协同效果提供了一种具有更高抗痛觉过敏功效的药剂制品，而每种活性成分的剂量可以低于治疗剂量。可以相信，这将提供具有较低副作用的产品。另外，由于活性成分的低剂量，也降低了用于治疗痛觉过敏状态的药物制品的成本。

参考文献

CARTMELL, S.M., GELGOR, L. 和 MITCHELL, D. (1991)。测量抗痛觉药物对大鼠运动功能上的影响的改进的 rotarod 方法 (A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat), 制药方法杂志(J. Pharmacol Methods), 26, 140-159。

GELGOR, L., PHILIPS, S. 和 MITCHELL, D. (1986), 鼠尾在缺血后的痛觉过敏 (Hyperalgesia following ischaemia of the rat's tail), 疼痛 (pain), 24, 251-257。

GELGOR, L., BUTKOW, N. 和 MITCHELL, D. (1992), 系统性非甾类抗炎药对大鼠尾部缺血伤害感受和再灌注痛觉过敏的影响 (Effects of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on nociception during tail ischaemia and on reperfusion hyperalgesia in rats), 英国药理学杂志 (Br. J. Pharmacol), 105, 412-416。

GRACE, R.F., LYN, Y., EDWARDS, S.R., POWER, I. 和 MATHER, L.E. (2001), 双氯芬酸在急性痛觉过敏的鼠尾缺血-再灌注模型中的作用 (Effects of dichlofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion model of acute

hyperalgesia, 疼痛(Pain), 89, 117-125。

MITCHELL, D. (1999), 痛觉过敏(Hyperalgesia), 医学专家(Specialist Med), 21, 463-469。

SHER, G.D., CARTMELL, S.M., GELGOR, L. 和 MITCHELL, D. (1992), 大鼠缺血中和缺血后 N-甲基-D-天冬氨酸和阿片剂受体在伤害感受中的作用 (Role of N-methyl-D-aspartate and opiate receptors in nociception during and after ischaemia in rats), 疼痛 (Pain), 49, 241-248。

TJOLSEN, A., LUND, A., BERGE, O-G.和 HOLE, K. (1989), 带有尾部皮肤温度调节的用于甩尾测试的一种改进方法 (An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature), 神经科学方法杂志 (J Neurosci Meth.), 26, 259-265。

ZIMMERMAN, M. (1983), 用于在清醒的动物上研究实验性疼痛的伦理学方针 (Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals), 疼痛 (pain), 16, 109-110。

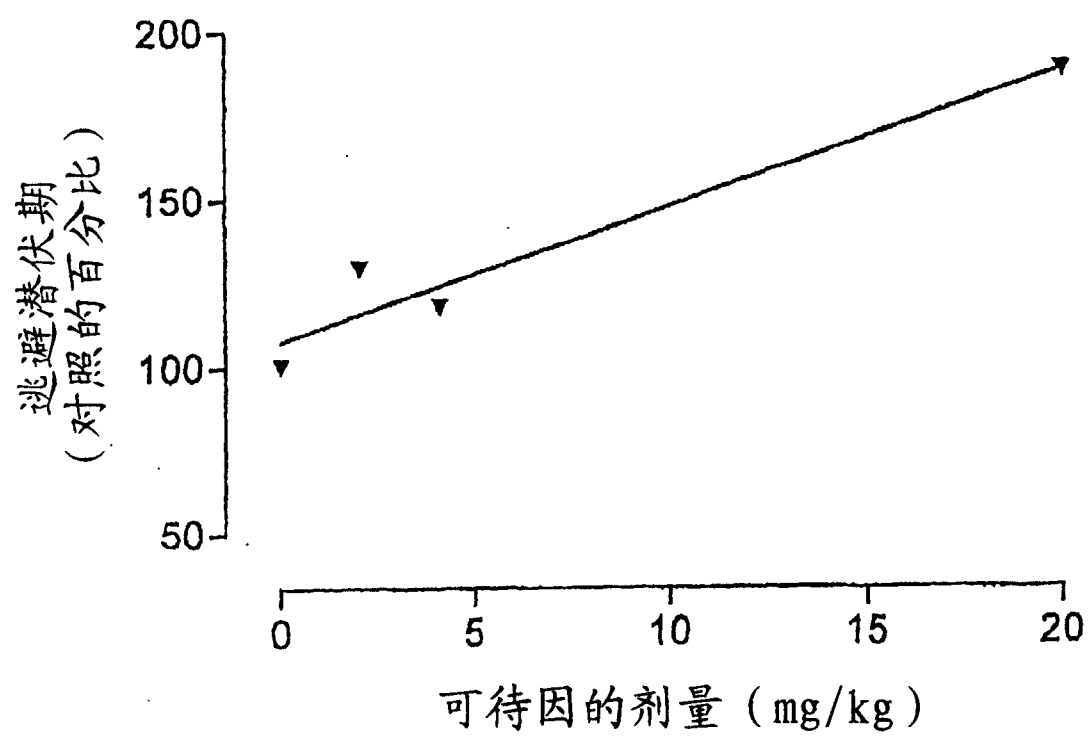


图 1

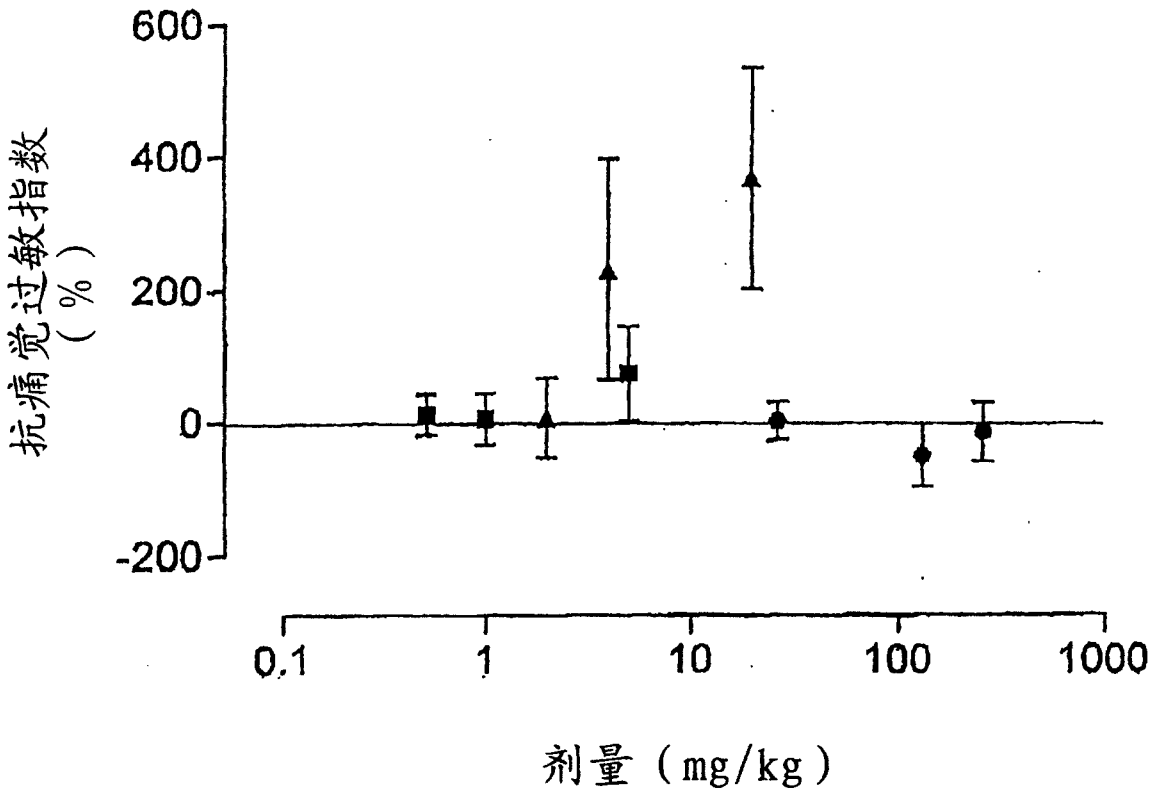


图 2

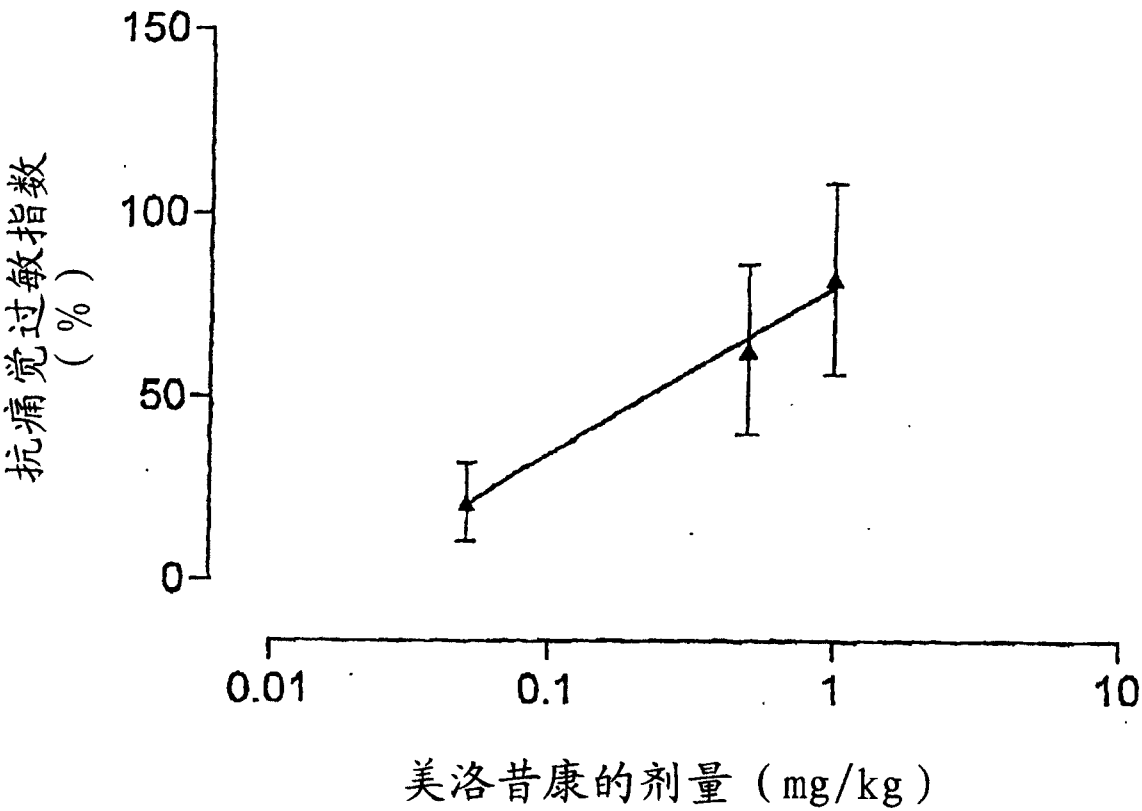


图 3