

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年1月3日(03.01.03)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/00268 A1

(51) 国际分类号⁷: A61K 31/517, 31/616, A61P 25/04, 29/00

BEIJING OFFICE); 中国北京市金融大街27号投资广场A座10层, Beijing 100032 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00428

(22) 国际申请日: 2002年6月18日(18.06.02)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
01115990.1 2001年6月22日(22.06.01) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 威克斯医疗仪器有限公司(WEX MEDICAL INSTRUMENTATION CO., LTD.) [CN/CN]; 中国香港北角电器道169号宏利保险中心34字楼A室, Hong Kong (CN)。

(72) 发明人;及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 库宝善(KU, Baoshan) [CN/CN]; 中国北京市北京医科大学生理楼241, Beijing 100083 (CN)。沈希光(SHUM, Hay Kong) [CA/CN]; 中国香港北角电器道169号宏利保险中心34字楼A室, Hong Kong (CN)。

(74) 代理人: 永新专利商标代理有限公司北京办事处(NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD.,

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: USE OF NA⁺?-CHANNEL BLOCKERS AND ASPIRIN IN MANUFACTURING DRUGS FOR PRODUCING ANALGESIA SYNERGISTICALLY IN MAMMALS

(54) 发明名称: 丁苯酞环糊精或环糊精衍生物包合物及其制备方法和用途

(57) Abstract: The present invention relates to the use of combinations of sodium channel blocking compounds and aspirin in manufacturing drugs for producing synergistically analgesic effect in mammals, in which said compounds bind to α -subunit of SS1 or SS2 sites in the sodium channel. According to the invention, pharmaceutical compositions have enhancing analgesic effect, and therefore dosage of aspirin as well as its side effects would be reduced.

(57) 摘要

本发明涉及能够与钠离子通道的 α -亚单位的SS1或SS2部位的外端受体位点结合的钠离子通道阻断剂与阿司匹林类药物的组合在制备用于对哺乳动物进行协同镇痛的药物中的应用。根据本发明的药物组合物可以增强镇痛效果, 减少阿司匹林用量, 从而相应降低副作用和不良反应。



WO 03/00268 A1

钠离子通道阻断剂和阿司匹林在 制备用于对哺乳动物进行协同镇痛的药物中的应用

本发明涉及能够与钠离子通道的 α -亚单位的 SS1 或 SS2 部位的外端受体位点结合的钠离子通道阻断剂与阿司匹林的组合在制备用于对哺乳动物进行协同镇痛的药物中的应用。根据本发明的药物组合物可以增强镇痛效果，减少阿司匹林用量，从而相应降低副作用和不良反应。

在药理学上，阿司匹林类药物和类固醇类药物分属抗炎药中的两大类。阿司匹林是一种使用非常广泛的非类固醇镇痛药，也作为消炎、镇痛药。水杨酸类的阿司匹林主要包括乙酰水杨酸（即阿司匹林）、水杨酸盐（主要为钠盐）以及二氟苯柳酸，水杨酸是水杨酸盐的活性成分。

阿司匹林类药物的药理学、治疗学及毒副作用的主要机制是抑制了体内的前列腺素（PG，prostaglandin）生物合成。阿司匹林的作用包括抑制前列腺素及其它痛觉兴奋物质（如缓激肽、组胺）的合成；抑制白细胞活力，并作用于下丘脑体温调节中枢，从而产生镇痛、消炎及解热作用；抑制血小板的前列腺素环氧酶，从而防止凝血酸素（ TXA_2 ）生成，抑制血小板聚集（陈孝治，肖平田，王中森：新编实用药物手册，1994，SS10034400，超星数字图书馆。）。

阿司匹林的其镇痛效果很显著，可暂时缓解例如感冒引起的疼痛，一般神经紧张引起的头痛、发烧等。其主要用途包括：

1. 感冒、发热、轻中度疼痛（头痛、牙痛、神经肌肉痛、月经痛等）；
2. 抗风湿、风湿性关节炎；
3. 防止血栓形成，需长期用小剂量口服。

阿司匹林也可能引起如下副作用（孙庆伟，侯奕，阿司匹林类药物的临床新用途及不良反应，1998，SS10034347，超星数字图书馆）：

1. 胃痛、偶见诱发胃溃疡、胃出血；过敏者可发生哮喘、皮疹，偶见可逆性肝、肾功能受损。
2. 过量中毒：轻者水杨酸反应，重者出现血尿、抽搐、幻觉、精神紊乱、

呼吸困难。

3. 长期用药者尿糖试验可出现假阳性、血清尿酸假性增高、转氨酶异常、胆固醇和血钾降低、凝血酶还原时间延长。

九十年代发现，常服阿司匹林对中年人防止中风和心脏病发作有统计学意义上显著的疗效，显然是因为阿司匹林温和的抗凝血性，防止了血栓生成，从而改善了血循环。

阿司匹林价格低、副作用小，医效好，作为非处方药它的使用已相当普及，然而有些情况下，特别是医疗上需用大剂量阿司匹林时，例如缓解由风湿病和关节炎引起的顽固疼痛时，大剂量阿司匹林会引起胃部溃疡、缺血、或上胃肠道出血，尽管出血量小，但定期服用大剂量阿司匹林会演变成大问题，特别是病人原先胃肠道已有病变时就严重了，过量阿司匹林甚至会造成死亡，或至少引起溃疡、胃扩张、胃前部变薄等等这些阿司匹林中毒症。Seifer 等 1985 年在其美国专利 4,491,574 中提出同时或先服用维生素 A 从而使胃部增加粘液分泌，可减少阿司匹林中毒症状，提供了解决问题的一条途径。我们提出的另一途径是当需要大剂量应用阿司匹林以镇痛时，找到有效的协同镇痛药，使所需阿司匹剂量减少以降低不良反应。

河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 是一种毒性极高的非蛋白神经毒素，具有镇痛、局麻、解痉等药理作用。TTX 对多种钝痛及锐痛具有明显的缓解作用，且没有依赖性，但由于剂量的限制，使它的临床应用价值受到限制。我们从应用角度出发，从药物间协同作用入手，选用化学刺激法即小鼠醋酸扭体法（解热镇痛药敏感），观察小剂量 TTX 与解热镇痛药阿司匹林间是否具有协同镇痛效果，以确定 TTX 作为协同镇痛药应用于临床的可能。

本发明的目的是提供能够与钠离子通道的 α -亚单位的 SS1 或 SS2 部位的外端受体位点结合的钠离子通道阻断剂与阿司匹林类药物的组合在制备用于对哺乳动物进行协同镇痛的药物中的应用。

根据本发明，所述的钠离子通道阻断剂和阿司匹林类镇痛剂是独立给药，或者混合在一起同时给药，以达到协同镇痛的作用。给药的途径包括但不限于注射。

根据本发明，所述钠离子通道阻断剂是河豚毒素及其类似物，所述河豚毒素类似物至少包括以下化合物中的一种：河豚毒素、去水河豚毒素、胺基河豚毒素、甲

氧基河豚毒素、乙氧基河豚毒素、脱氧河豚毒素及河豚酸。它们的给药剂量范围为每公斤体重 $0.01 \mu\text{g}$ 至 $20 \mu\text{g}$ 。

根据本发明，所述阿司匹林类药物为水杨酸或水杨酸盐，其给药剂量范围为每公斤体重 0.02 mg 至 200 mg 。

所述钠离子通道阻断剂还包括蛤蚌毒素，其是分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4$ 的化合物及其衍生物。

根据本发明的实施方案，在于对于一些用解热镇痛药疗效不佳的急、慢性疼痛，联合应用小剂量 TTX 能明显提高镇痛疗效，减少药物用量，从而降低不良反应，为临床疼痛的治疗开辟了新的途径。

以下将参考实施例对本发明进行更为详细的说明。

TTX 镇痛机理主要是通过阻断对 TTX 敏感的 (TTX-Sensitive, TTX-S) Na^+ 通道，阻断 Na^+ 内流，从而阻断神经冲动的产生及传导。解热镇痛药阿司匹林则是通过抑制环氧酶，减少前列腺素 (prostaglandin, PG) 合成及前列腺素 PG (PGE_2) 引起的疼痛及痛觉增敏作用，也减轻缓激肽 (bradykinin) 的致痛作用，发挥镇痛疗效。

有关文献指出 (Cesare P, Mcnaughton P, Peripheral pain mechanisms. Curr Opin Neurobiol 7(4):493-9, 1997 Aug), 组织损伤引起的痛觉敏感，至少与两种机制有关，即缓激肽增大热刺激引起的钠电流和前列腺素 PGE_2 影响几种离子通道的电压阈值，也包括对 TTX 不敏感的 (TTX-resistant, TTX-R) 钠通道。 PGE_2 的致痛作用与 TTX-R 钠通道的关系密切 (Khasar SG; Gold MS; Levine JD, A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat. Neurosci Lett, 256(1):17-20, 1998 Oct 30), PGE_2 增加 TTX 不敏感钠电流 (TTX-resistant sodium current, TTX- RI_{Na}) 的幅度，即增加 TTX-R 钠通道的活性。慢性疼痛状态下，痛感受器的敏感化是通过 TTX-R 钠通道介导的 (Tanaka M; Cummins TR; Ishikawa K; Dib-Hajj SD; Black JA; Waxman SG, SNS Na^+ channel expression increases in dorsal root ganglion neurons in the carrageenan inflammatory pain model. Neuroreport, 9(6):967-72 1998 Apr 20) (Kral MG; Xiong Z; Study RE, Alteration of Na^+ currents in dorsal root ganglion neurons from rats with a painful neuropathy. Pain 81(1-2):15-24 1999 May), 阻断 TTX-R 钠通道可以产生镇痛作

用 (Akopian AN; Souslova V; England S; Okuse K; Ogata N; Ure J; Smith A; Kerr BJ; McMahon SB; Boyce S; Hill R; Stanfa LC; Dickenson AH; Wood JN, The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nat Neurosci, 2(6):541-8 1999 Jun)。这也能解释原先小鼠热辐射甩尾实验中 TTX 的镇痛效应并不随剂量增加而明显增强。阿司匹林通过减少 PGE_2 的合成减弱 TTX-R 介导的钠电流而发挥镇痛效应, 所以设想阿司匹林与 TTX 联合应用可能通过对 TTX 敏感和非敏感的钠通道同时起抑制作用而发挥协同镇痛效果。

小鼠醋酸扭体镇痛实验表明, 单独使用 TTX LD_{50} 的 1/25、1/50 剂量 ($0.79 \mu\text{g/kg}$ 、 $0.39 \mu\text{g/kg}$), 扭体抑制率分别为 40.6%, 27.7%, 与文献报道相符 (替曲朵辛 (Tetrodotoxin) 注射液主要药效学试验资料及文献资料 《制剂资料 12》)。与阿司匹林联合应用, 可使阿司匹林的扭体半数抑制量 (ID_{50}) 从单独应用的 44.1mg/kg 分别下降到 5.0mg/kg 、 10.0mg/kg , 95% 抑制量 (ID_{95}) 从 361.8mg/kg 下降到 94.5mg/kg 、 154.3mg/kg , 经等效线法检验证明阿司匹林和 TTX 联合应用具有明显协同效应。

实施例

1 材料与方法

1.1 动物

昆明种小白鼠, 18-22 克, 雌雄各半, 由北京大学医学部实验动物中心提供, 合格证: 013056, 等级: 一级。

1.2 药品与试剂

替曲朵辛 (河豚毒素, TTX) 粉剂, 纯度 95%, 由南宁枫叶药业有限公司提供, 批号: 0324C, 以柠檬酸缓冲液稀释至所需浓度。阿司匹林 (aspirin, ASP) 粉剂, 纯度 99%, 山东新华制药厂生产, 批号: 0005564, 临用时碾磨后用 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC) 溶液稀释。冰醋酸, 分析纯, 北京五二九五二华工厂生产, 批号: 991117。

1.3 实验方法

小鼠醋酸扭体法（徐叔云、卞如濂、陈修主编，药理实验方法学）。选取小白鼠 380 只，实验前 12 小时禁食不禁水，随机分为 19 组，分别为对照组（CMC 溶液），单用 ASP 组（分别为 25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200 mg/kg 五个剂量组），单用 TTX 组（选用 LD₅₀ 的 1/25 和 1/50 分别为 0.79、0.39 μg/kg），协同用药组分别为：TTX（0.39 μg/kg）+ASP（6 mg/kg、12.5 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg），TTX（0.79 μg/kg）+ASP（3 mg/kg、6 mg/kg、12.5 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg），TTX 和 ASP 分别由小鼠肌肉注射（im），协同给药组同时由小鼠两侧肌肉注射，液量均为 0.1 ml/10g，40 分钟后，腹腔注射镇痛剂 0.6%冰醋酸溶液 0.1ml/10g，观察并记录 15 分钟内小鼠扭体反应次数。扭体反应指标：以小鼠出现腰部肌肉反复收缩，腹部内凹，躯干与后肢伸张、臀部抬高等为扭体反应阳性。按下列公式计算各剂量组的扭体抑制率：

$$\text{扭体抑制率} = \frac{\text{对照组扭体率} - \text{给药组扭体数}}{\text{对照组扭体数}} \times 100\%$$

阿司匹林的扭体半数抑制量（ID₅₀）的计算采用概率单位法。

1.4 统计处理：

采用 SPSS 软件进行结果处理，检验药物联合作用的性质采用等效线法（徐端正编著，生物统计在药理学中的应用，科学出版社，1986，357-359）（杨树勤，医学统计学，中国医学百科全书，上海科学技术出版社，1985，197）。

2 结果

从表 1 可以看出，采用小鼠醋酸扭体实验，单用阿司匹林的小鼠扭体半数抑制

量 (ID_{50}) 为 44.11mg/kg, 与小剂量 TTX (即 LD_{50} 的 1/25、1/50) 联合应用, 阿司匹林的 ID_{50} 下降至 5.01mg/kg 和 9.96mg/kg。95%抑制量 (ID_{95}) 从 361.77mg/kg 下降到 94.47mg/kg、154.33mg/kg。 ID_{50} 和 ID_{95} 下降幅度均超过两倍。

表 1: 小鼠扭体法肌肉注射 TTX 和阿司匹林协同作用研究

分组	剂量 (mg/kg)	动物数	平均扭体次数	抑制率 (%)	ID ₅₀ 及 95%可信限 (mg/kg)	ID ₉₅ 及 95%可信限 (mg/kg)
羧甲基纤维素钠溶液对照 TTX	50	20	39.0±15.4	—		
	0.79×10 ⁻³	20	23.2±11.7	40.6		
	0.39×10 ⁻³	20	28.2±9.65	27.7		
ASP	25	20	25.1±14.5	35.6		
	50	20	19.3±13.8	50.6		
	100	20	12.0±9.2	69.3		
	150	20	5.2±5.7	86.6	44.1 (24.9~61.9)	361.8 (197.3~1689.2)
	200	20	2.7±1.9	93.2		
TTX (0.79 μg/kg) +ASP	3.0	20	23.0±8.3	40.9		
	6.0	20	20.3±12.2	47.9		
	12.5	20	9.5±9.0	75.7		
	25.0	20	7.2±6.9	81.6	5.0 (3.8~6.3)	94.5 (62.7~170.7)
	50.0	20	4.0±4.6	89.9		
	75.0	20	1.8±1.2	95.4		
* TTX (0.39 μg/kg) +ASP	6.0	20	25.0±10.9	35.8		
	12.5	20	17.0±8.9	56.4		
	25.0	20	10.0±11.1	74.5		
	50.0	20	5.8±5.3	85.2	10.0 (7.6~12.3)	154.3 (99.8~301.1)
	75.0	20	4.5±3.3	88.6		

权 利 要 求 书

1、能够与钠离子通道的 α -亚单位的 SS1 或 SS2 部位的外端受体位点结合的钠离子通道阻断剂与阿司匹林类药物的组合在制备用于对哺乳动物进行协同镇痛的药物中的应用。

2、如权利要求 1 的应用，其中，所述的钠离子通道阻断剂和阿司匹林类镇痛剂是独立给药，或者混合在一起同时给药，以达到协同镇痛的作用。

3、如权利要求 1 的应用，其中，给药的途径包括注射。

4、如权利要求 1 的应用，其中，所述钠离子通道阻断剂是河豚毒素及其类似物。

5、如权利要求 1 的应用，其中，所述阿司匹林类药物为水杨酸或水杨酸盐。

6、如权利要求 4 的应用，其中，所述河豚毒素给与的剂量范围为每公斤体重 $0.01 \mu\text{g}$ 至 $20 \mu\text{g}$ 。

7、如权利要求 5 或 6 的应用，其中，所述阿司匹林给与的剂量范围为每公斤体重 0.02 mg 至 200 mg 。

8、如权利要求 4 所述的应用，其中，所述河豚毒素类似物至少包括以下化合物中的一种：河豚毒素、去水河豚毒素、胺基河豚毒素、甲氧基河豚毒素、乙氧基河豚毒素、脱氧河豚毒素及河豚酸。

9、如权利要求 1 的应用，其中，所述钠离子通道阻断剂包括蛤蚌毒素。

10、如权利要求 9 所述的应用，其中，所述蛤蚌毒素是分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4$ 的化合物及其衍生物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN02/00428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: A61K31/517, 31/616, A61P25/04, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

Chinese Pharmaceutical Abstracts

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

CNPAT, MEDLINE, CA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Gastroenterology, 1998 Mar; 114(3): 527-35, Myer-CP et al., "Inhibition of rabbit duodenal bicarbonate secretion by ulcerogenic agents".	1-7
Y		8-10
Y	J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999 Jun; 289(3): 1688-96, Yotsu Yamashita, M et al. "Effects of specific modifications of several hydroxyls of tetrodotoxin on its affinity to rat brain membrane"	8-10

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

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

Date of the actual completion of the international search
16. 09. 02

Date of mailing of the international search report
03 OCT 2002

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-2093892



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN02/00428

A. 主题的分类

IPC⁷: A61K31/517, 31/616, A61P25/04,29/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

CNPAT, MEDLINE, CA

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	Gastroenterology, 1998 Mar; 114(3): 527-35, Myer-CP et al., Rabbit duodenal bicarbonate secretion by Ulcerogenic agents".	1-7
Y		8-10
Y	J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999 Jun; 289(3): 1688-96, Yotsu Yamashita, M et al. "Effects of Specific modifications of several hydroxyls of tetrodotoxin on its affinity to rat membracne"	8-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相
抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的
发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

16. 09. 02

国际检索报告邮寄日期

3. 10月 2002 (0 3. 1 0. 0 2)

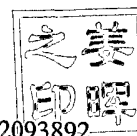
国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员



电话号码: 86-10-62093892