



(21) 申请号 201980038808.X

(22) 申请日 2019.06.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112770737 A

(43) 申请公布日 2021.05.07

(30) 优先权数据
10-2018-0065562 2018.06.07 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.07

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2019/006887 2019.06.07

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/235882 KO 2019.12.12

(73) 专利权人 庆熙大学校产学协力团
地址 韩国京畿道

(72) 发明人 金善光 李知桓 张大植 金佑镇
李景镇

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 马思敏 徐迅

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102666465 A, 2012.09.12

CN 1303671 A, 2001.07.18

CN 1312070 A, 2001.09.12

Changmin Kim et al. The Suppressive Effects of Cinnamomi Cortex and Its Phytocompound Coumarin on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Cold Allodynia in Rats.《Molecules》.2016,第21卷(第9期),第1253页.

Changmin Kim et al. The Suppressive Effects of Cinnamomi Cortex and Its Phytocompound Coumarin on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Cold Allodynia in Rats.《Molecules》.2016,第21卷(第9期),第1253页.

(续)

审查员 宋秋轶

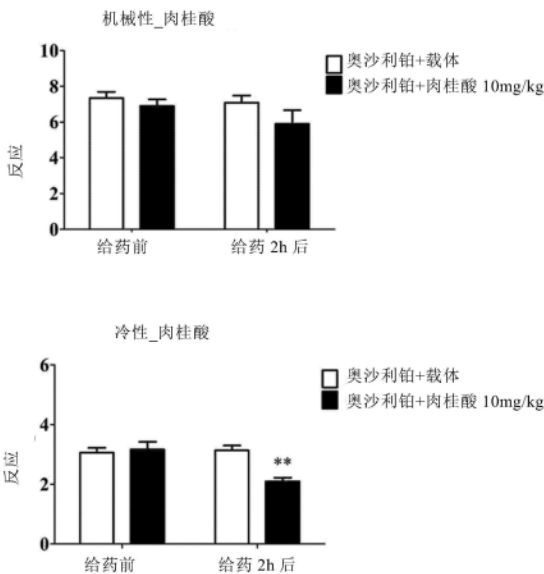
权利要求书1页 说明书15页 附图8页

(54) 发明名称

预防或治疗抗癌药引起的痛觉超敏的药物组合物

(57) 摘要

本公开涉及一种用于预防、减轻或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的组合物,其包含肉桂酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。本发明的组合物可通过施用于计划接受抗癌药或已接受抗癌药的受试者来预防、减轻或治疗痛觉超敏。



[接上页]

(56) 对比文件

Thesis of the Degree of Master of
Science. Cinnamomi cortex suppresses

Oxaliplatin-induced neuropathic pain in
rats spinal gila modulation. 2017, 第1-62
页.

1. 一种药物组合物在制备用于预防或治疗由抗癌剂引起的冷性痛觉超敏的药物中的用途,其特征在于,所述的药物组合物由以下组成:肉桂酸或其药学上可接受的盐作为活性成分;

其中,所述抗癌剂为奥沙利铂、紫杉醇或长春新碱。

2. 权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物组合物以5mg/kg至100mg/kg的量口服或腹膜内注射给药。

预防或治疗抗癌药引起的痛觉超敏的药物组合物

技术领域

[0001] 本公开涉及用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏 (allodynia) 的药物组合物,其包含肉桂酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

背景技术

[0002] 人类感觉到的疼痛可大致分为急性疼痛和慢性疼痛。根据国际疼痛研究所的说法,疼痛被定义为“具有实际或潜在的组织损伤的不愉快的感觉和情感体验”,如果按特征和持续时间对这种疼痛症状进行分类,则疼痛可分为急性疼痛和慢性疼痛。

[0003] 由疾病或外伤导致的组织损伤引起的伤害性刺激引起的急性疼痛包括分娩疼痛、手术后疼痛、组织损伤后疼痛等。通常在3到6个月内消失,可通过各种药物 (麻醉性止痛药、非甾体类抗炎药) 有效治疗。

[0004] 慢性疼痛是由多种原因不清楚的神经损伤引起的,并随后在神经系统发生变化,持续时间长于疾病或所引起的损害的治愈期,疼痛区域边界不清楚,表现出持续的钝痛和深痛,持续时间更长超过6个月,并且在使用麻醉性止痛药或非甾体类抗炎药方面受到限制。例如,慢性疼痛包括偏头痛、风湿性疼痛、糖尿病性疼痛和癌症性疼痛,这些疼痛极大地降低了患者的生活质量,并可能伴有抑郁症等。麻醉性止痛药具有中等作用,但副作用却很强,使其难以连续使用,非甾体类抗炎药的作用也较弱 (Joshi SK 等人,神经科学 (Neuroscience), 2006年12月1日; 143 (2): 587-96; LaBuda CJ 等人,神经科学方法杂志 (JNeurosciMethods), 2005年6月15日; 144 (2): 175-81)。目前,临床上使用三环类抗抑郁药或抗癫痫药,但已知作用较弱,因此需要开发新药。

[0005] 在慢性疼痛疾病中,癌症疼痛可分为由肿瘤本身引起的疼痛,由转移到骨骼的癌引起的骨骼疼痛和与治疗有关的疗法 (即抗癌药) 引起的疼痛。

[0006] 在这些疼痛中,由抗癌药引起的疼痛是神经性疼痛,其中包括自发性疼痛 (自发性疼痛,无需外部刺激即可自发发生)、痛觉过敏 (通常会引起感觉更疼痛的刺激),以及痛觉超敏 (即使通常是不会引起疼痛的轻度刺激也会导致严重疼痛)。

[0007] 痛觉超敏有几种类型,例如机械刺激引起的疼痛 (机械性痛觉超敏 (mechanical allodynia)) 和冷刺激引起的疼痛 (冷性痛觉超敏 (cold allodynia))。根据抗癌药的不同,引起的机械性痛觉超敏和冷性痛觉超敏的程度可能会有所不同。

[0008] 同时,由抗癌剂引起的痛觉超敏在发生后难以治疗,并且即使停止使用该药物,疼痛也持续数周至数月,有时持续数年。

[0009] 因此,在使用抗癌药进行癌症治疗的情况下,充分抑制痛觉超敏已成为对于药物的强抗癌作用的运用之中非常重要的观点。

[0010] 例如,在韩国专利申请号697212中,公开了一种用于治疗由于服用抗癌剂而引起的副作用的造血增强剂,其中含有黄芪和当归的草药混合物提取物作为有效成分。在韩国专利申请号1133837中,公开了一种用于抑制由于施用抗癌剂引起的肾脏毒性的组合物,其包含白头翁提取物作为活性成分。在韩国专利申请号1350143中,公开了一种用于减少由抗

癌剂引起的副作用的组合物,其包含半夏和黄芩提取物作为活性成分。然而,存在的问题是,这些抑制副作用的大多数效果都干扰了抗癌剂的抗癌活性,从而在一定程度上降低了抗癌活性。

[0011] 同时,肉桂酸是肉桂的成分,并且已知肉桂酸或其衍生物具有优异的生理作用,例如抗炎、抗癌、抗菌和抗病毒作用。此外,已知它甚至对作用于中枢神经系统(CNS)的精神疾病(例如缺血、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病)有效。但是,,尚无用于预防,改善或治疗由于施用抗癌剂导致的痛觉超敏的已知应用。

发明内容

[0012] 技术问题

[0013] 本发明人付出了许多努力开发一种能够通过预防或治疗由抗癌药引起的痛觉超敏来促进更安全的癌症治疗的方法,结果,发现肉桂酸可以预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏,从而完成本公开。

[0014] 技术解决方案

[0015] 本公开的目的是提供一种用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的药物组合物,其包含肉桂酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0016] 本公开的另一目的是提供一种用于预防或改善由抗癌剂引起的痛觉超敏的食品组合物,其包含肉桂酸或其食品上可接受的盐作为活性成分。

[0017] 本公开的另一目的是提供用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的药物组合物,其包含肉桂(Cinnamomi Cortex)提取物作为活性成分。

[0018] 本公开的另一目的是提供一种用于预防或改善由抗癌剂引起的痛觉超敏的食品组合物,其包含肉桂提取物作为活性成分。

[0019] 本公开的另一目的是提供一种用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的方法,包括向受试者施用包含肉桂酸或其药学上可接受的盐的组合物。

[0020] 本公开的另一目的是提供一种用于预防或治疗癌症的试剂盒,其包括含有肉桂酸或其药学上可接受的盐的第一组合物;含有抗癌剂作为有效成分的第二组合物。

[0021] 有益效果

[0022] 根据本发明,将包含肉桂酸或其药学上可接受的盐的组合物施用于计划施用抗癌药或已接受抗癌药的受试者,从而预防、改善或治疗痛觉超敏。

附图说明

[0023] 图1为显示对奥沙利铂抗癌剂引起神经性疼痛的实验动物组口服给药肉桂酸的结果图,其中。

[0024] 图2为显示对紫杉醇抗癌剂引起神经性疼痛的实验动物组口服给药肉桂酸的结果图。

[0025] 图3为显示对长春新碱抗癌剂引起神经性疼痛的实验动物组口服给药肉桂酸的结果图。

[0026] 图4为显示单次注射奥沙利铂诱导神经性疼痛行为和脊神经元过度兴奋图表。单次注射奥沙利铂后4天,小鼠产生了明显的痛觉超敏。(A) 冷性痛觉超敏;n=34。(B) 机械性

痛觉超敏; $n=31$ 。(C到F)注射5%葡萄糖(对照组, $n=7$)或奥沙利铂($n=7$)后,脊髓WDR神经元被刷、压、捏和滴丙酮刺激的激发频率。(G)在对照组和奥沙利铂组中,WDR神经元被捏和滴丙酮刺激的典型原始刺激痕迹,数据表示为平均值 $\pm$ S.E.M。通过配对t检验(A,B),与给药前相比,* $p<0.05$,** $p<0.01$,*** $p<0.001$;和与对照组相比,* $p<0.05$,** $p<0.01$,*** $p<0.001$;通过非配对t检验(C-F)。

[0027] 图5示出腹膜内施用肉桂酸延迟奥沙利铂诱导的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的图表。当用奥沙利铂治疗的小鼠表现出明显的痛觉超敏迹象时,在第4天(0分钟的时间点)以三种不同的浓度(10mg/kg、20mg/kg和40mg/kg)腹膜内注射肉桂酸。在注射肉桂酸之前(时间点0分钟)以及注射后30分钟、60分钟和120分钟进行了(A)冷性痛觉超敏和(B)机械性痛觉超敏的行为测试。载体组施用10%DMSO作为对照。数据以平均值 $\pm$ S.E.M表示。与0min相比,* $p<0.05$,** $p<0.01$,*** $p<0.001$;在单因素方差分析(ANOVA)(A,B)之后进行邦弗朗尼(Bonferroni)事后检定。

[0028] 图6示出腹膜内给予肉桂醛对奥沙利铂诱导的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的延迟没有影响。当奥沙利铂治疗的小鼠表现出明显的痛觉超敏迹象时,在第4天(时间点0分钟)以三种不同的浓度(10mg/kg、20mg/kg和40mg/kg)腹膜内注射肉桂醛。在注射肉桂醛之前以及注射后30分钟、60分钟和120分钟之后,进行了(A)冷性痛觉超敏和(B)机械性痛觉超敏的行为测试。载体组施用1%Tween20作为对照。数据以平均值 $\pm$ S.E.M表示。与0min相比,* $p<0.05$,** $p<0.01$,*** $p<0.001$;在单因素方差分析(A,B)之后进行邦弗朗尼(Bonferroni)事后检定。

[0029] 图7示出肉桂酸抑制奥沙利铂治疗的小鼠中的脊髓WDR神经元过度兴奋。WDR神经元对冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的激发频率的变化通过在奥沙利铂治疗的小鼠($n=6$)腹膜内注射肉桂酸(20mg/kg, i.p.)后通过体内细胞外记录来测量。WDR神经元对(A)刷,(B)按压,(C)捏和(D)滴丙酮刺激的激发频率的变化。对照小鼠($n=6$)被给予相同体积的10%DMSO。数据以平均值 $\pm$ S.E.M表示。与0min相比,* $p<0.05$,*** $p<0.001$;在双因素方差分析(A-D)进行Dunnetts多重比较测试,N.S.:非显著性。(E)在注射肉桂酸之前和之后响应于捏或滴丙酮刺激,WDR神经元的典型原始刺激痕迹。

[0030] 图8示出按照生产区,对由紫杉醇类抗癌剂引起神经性疼痛的实验动物群口服给药含有肉桂酸的肉桂热水提取物的结果。YB1、IN和CN分别代表来自越南、印度尼西亚和中国的肉桂。

[0031] 最佳发明方案

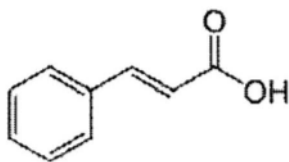
[0032] 以下将具体描述本发明。同时,本发明中公开的每个描述和实施例也可以彼此应用于彼此的描述和实施例。即,本发明中公开的各部分的所有组合都属于本公开的范围。另外,以下描述的具体描述不限制本公开的范围。

[0033] 作为解决问题的本公开的一个方面,本公开提供了用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的药物组合物,其包含肉桂酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0034] 在本公开中,“肉桂酸”是由以下化学式1表示的化合物,并且是肉桂的成分。

[0035] [化学式1]

[0036]



[0037] 肉桂酸的原料肉桂,是指月桂科或其它密切相关植物的肉桂的树皮。传统上,在东方医学中,有诸如sanhanhaepyo(通过出汗从表面驱寒的效果),ongyeongtongmaek(使用热药物促进停滞经络的联络效应)和tongyanghwagi传递和增强能量的效果)等之类的已知效果。肉桂对神经、免疫和抗癌作用以及抗菌作用的研究很多,传统上被用作药经堂(Ongyeongtang)、桂枝堂(Gyejitang)、桂枝军堂(Gyejiboknyeonghwan),青枝正堂(Sogeonjungtang)和素庆堂(Socheongnyongtang)的处方。

[0038] 具有上述特征的肉桂是广泛使用的草药,将肉桂应用于人体后,几乎不会出现副作用。作为肉桂成分的肉桂酸也可以使用而没有副作用。

[0039] 肉桂酸可以以已经可商购的形式购买和使用,并且可以以通过本领域已知的方法从诸如肉桂的草药中提取和纯化得到,或者可以化学合成。

[0040] 在本公开中,肉桂酸用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的用途。可以使用的肉桂酸包括任何药学上可接受的形式,例如盐、异构体、酯、酰胺、硫代酯和溶剂化物,但不限于此。

[0041] 肉桂酸的药学上可接受的盐是指根据本领域普通方法制备的盐,并且这种制备方法是本领域技术人员已知的。具体地,药学上可接受的盐包括由以下无机酸和有机酸和碱形成的药学上或生理上可接受的盐,但不限于此。

[0042] 酸加成盐通过常规方法制备,例如通过将化合物溶解在过量的酸水溶液中并使用与水混溶的有机溶剂例如甲醇、乙醇、丙酮或乙腈使该盐沉淀。在水中相同摩尔量的化合物和酸或醇(例如乙二醇单甲醚)被加热,然后将混合物蒸发并干燥,或将沉淀的盐抽滤。在此,作为游离酸,可以使用有机酸和无机酸。作为无机酸,可以使用盐酸、磷酸、硫酸、硝酸、酒石酸等。作为有机酸,可以使用甲磺酸、对-甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、丙酸、柠檬酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、葡萄糖醛酸、天冬氨酸、抗坏血酸、碳酸、香草酸、氢碘酸等,但游离酸不限于此。

[0043] 碱也可用于制备药学上可接受的金属盐。碱金属盐或碱土金属盐可以例如通过将化合物溶解在大量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中,过滤不溶解的化合物盐,然后蒸发并干燥滤液而得。在这种情况下,金属盐在药学上适合于特别是由钠、钾或钙盐制备的盐,但不限于此。此外,可以通过使碱金属或碱土金属盐与合适的银盐(例如,硝酸银)反应来获得与其对应的银盐。

[0044] 本公开中的术语“抗癌剂”是指用于癌症的预防剂和治疗剂。抗癌剂的实例包括用于预防和治疗癌症的治疗剂,所述抗癌剂引起周围神经疾病的副作用,例如肺癌(例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、间皮瘤、胰腺癌(例如胰管癌、胰腺内分泌肿瘤)、咽癌、喉癌、食道癌、胃癌(例如乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞状细胞癌)、十二指肠癌、小肠癌、结肠癌(例如结肠癌、直肠癌、肛门癌、家族性结肠癌、遗传性鼻息肉结肠癌、胃肠道间质瘤)、乳腺癌(例如浸润性导管癌、非浸润性导管癌、炎性乳腺癌)、卵巢癌(例如上皮性卵巢

癌、睾丸外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢恶性肿瘤)、睾丸肿瘤、前列腺癌(例如激素依赖性前列腺癌、激素非依赖性前列腺癌)、肝癌(例如肝细胞癌、原发性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌)、肾癌(例如肾细胞癌、肾盂和输尿管的移行上皮癌)、子宫颈癌(例如子宫颈癌、子宫体癌、子宫肉瘤)、脑瘤(例如髓母细胞瘤、神经胶质瘤、松果体成纤维细胞瘤、球状性腺细胞瘤、弥漫性腺母细胞瘤、变性性腺母细胞瘤、垂体腺瘤)、视网膜母细胞瘤、皮肤癌(例如基底细胞癌、恶性黑色素瘤)、肉瘤(例如横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤)、恶性骨肿瘤、膀胱癌、血液癌(例如多发性骨髓瘤、白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金斯病、慢性粒细胞性疾病)、原发性未知癌等。

[0045] 这些抗癌剂的例子包括紫杉烷类抗癌剂(例如紫杉醇和多西他赛)、长春碱生物碱抗癌剂(例如长春新碱)、铂类药物(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂)、分子靶向药物(例如硼替佐米)等。

[0046] 在上述抗癌药中,紫杉醇、长春新碱、奥沙利铂、顺铂、卡铂和硼替佐米被称为具有痛觉超敏的药物,这是神经性疼痛,具有显着的副作用(临床肿瘤学杂志(J.ClinOncol.24):1633-1642,2006;神经毒理学(Neurotoxicology),27:992-1002,2006;英国血液学杂志(British Journal of Haematology),第127卷,第165-172页,2004年)。

[0047] 本文所用的术语“痛觉超敏”是指即使在通常不引起疼痛的弱刺激下也引起严重疼痛的病症、症状或疾病,是神经性疼痛的一种。痛觉超敏包括几种类型的痛觉超敏,例如由机械性刺激引起的疼痛(机械性痛觉超敏)和由冷刺激引起的疼痛(冷性痛觉超敏)。

[0048] 根据抗癌药的不同,引起机械性痛觉超敏和冷性痛觉超敏的程度可能彼此不同(免疫学杂志(J.Immunol).249:9-17,2002)。已知奥沙利铂特异诱导高频率的冷性痛觉超敏(毒理学(Toxicology)234:176-184,2007;癌症化学药物(Cancer Chemother Pharmacol).25:299-303,1990)。

[0049] 在本公开的一个实施方案中,通过对给予了抗癌剂的动物模型给予肉桂酸,可以确认痛觉超敏得到缓解,并且结果确认肉桂酸可以有效地用于预防或治疗由抗癌药引起的痛觉超敏。

[0050] 具体而言,可以确认肉桂酸经口服给药时对冷性痛觉超敏显示优异的效果,可以明确,在奥沙利铂给药组中观察到冷性痛觉超敏显著减轻。另外,当腹膜内注射肉桂酸时,肉桂酸在奥沙利铂给药组中具有优异的缓解冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的效果。即,本公开的肉桂酸或其药学上可接受的盐可以与引起冷性痛觉超敏或机械性痛觉超敏的铂类抗癌剂组合使用来缓解疼痛作用。

[0051] 同时,肉桂酸不仅通过减轻痛觉超敏而使副作用最小化,而且还可以通过与抗癌剂组合给药来使抗癌活性最大化。即,与单次给予抗癌剂的情况相比,可以提高抗癌活性。

[0052] 本公开的药物组合物具有“预防”和/或“治疗”由抗癌剂引起的痛觉超敏的用途。为了预防性使用,将本公开的药物组合物施用于患有本文所述的疾病、病症或病状或怀疑有发展成疾病的风险的受试者。即本公开的药物组合物可以施用于计划接受抗癌药或由于抗癌药的施用而有发展痛觉超敏风险的受试者。对于治疗用途,将本公开内容的药物组合物以足以治疗或至少部分止住本文所述疾病、病症或病状的症状的量施用于受试者(例如已经患有本文所述病症的患者)。对于这种用途有效的量将根据疾病、病症或病状的严重程度和病程、先前的治疗、受试者的健康状况和对药物的反应性以及医师或兽医的判断而变

化。

[0053] 在本公开的药物组合物的制备中可进一步包括通常使用的合适的载体、赋形剂或稀释剂。此时,组合物中包含的化合物1的含量不特别限于此,但可以占组合物总重量的0.0001wt%至10wt%,优选0.001wt%至1wt%。

[0054] 药物组合物可具有选自片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、混悬剂、口服液、乳剂、糖浆、无菌水溶液、非水溶剂、混悬剂、乳剂、冻干剂和栓剂中的至少一种制剂,并且可以是各种口服或肠胃外制剂。当配制药物组合物时,可以通过使用通常使用的稀释剂或赋形剂如填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂和表面活性剂来制备制剂。用于口服的固体制剂包括片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂等,并且该固体制剂可以通过混合至少一种赋形剂例如淀粉、碳酸钙、蔗糖或乳糖、明胶等与至少一种化合物。此外,除了简单的赋形剂之外,还可以使用诸如硬脂酸镁、滑石粉之类的润滑剂。用于口服的液体制剂可以对应于悬浮液、口服液、乳剂、糖浆等,并且可以包括各种赋形剂例如润湿剂、甜味剂、芳香剂、防腐剂,除了水和液体石蜡以外,它们通常被用作简单的稀释剂。肠胃外给药的制剂包括无菌水溶液、非水溶剂、悬浮液、乳剂、冻干剂和栓剂。作为非水溶液和悬浮液,可以使用丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、油酸乙酯等可注射酯等。作为栓剂的基质,可以使用维比索尔(witepsol)、聚乙二醇、吐温61、可可脂、月桂酸、甘油明胶等。

[0055] 本公开内容的组合物可以以药学有效量施用于受试者。

[0056] 在本公开中,术语“药学有效剂量”是指足以以适用于医学治疗的合理的受益/风险比来治疗疾病的量,并且可以根据包括受试者的种类、严重性、年龄、性别、疾病类型、药物活性、对药物的敏感性、给药时间、给药途径、排泄率、治疗持续时间和同时使用的药物以及在医学领域众所周知的其它因素。本公开的组合物可以作为单独的治疗剂施用或与其它治疗剂组合施用,并且与常规治疗剂顺序或同时施用。另外,本发明的组合物可以施用一次或几次。考虑到所有因素,重要的是以能够以最小的量获得最大效果而没有副作用的量给药,并且本领域技术人员可以容易地确定其量。本公开内容的组合物的优选的剂量根据患者的状况和体重、疾病的严重程度、药物的形式以及给药途径和持续时间而变化,并且该剂量可以每天给药一次或多次给药。组合物没有特别限制,只要其是用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的对象即可,并且可以使用任何组合物。施用方法包括但不限于,只要该方法是本领域中的常规方法即可。例如,组合物可以通过口服、腹膜内、直肠或静脉内、肌肉内、皮下、子宫内硬脑膜或脑血管内注射给药。

[0057] 本公开的药物组合物可以以5mg/kg至100mg/kg的量口服或腹膜内注射,并且具体地,可以以10mg/kg至100mg/kg的量口服给药或以10mg/kg至40mg/kg的量腹膜内给药,但不限于此。具体地,根据本公开的实施方式,通过向由奥沙利铂诱发痛觉超敏的实验动物口服施用10mg/kg的肉桂酸证实了由奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏得到缓解。另外,通过对紫杉醇和长春新碱诱发的痛觉超敏的实验动物口服100mg/kg肉桂酸的结果,可以确认减轻了由紫杉醇和长春新碱引起的冷性痛觉超敏得到缓解。根据本公开的另一个实施方案,通过向其中由奥沙利铂诱导异常性疼痛的实验动物腹膜内给予肉桂酸20mg/kg证实了由奥沙利铂引起的机械性异常性疼痛和冷性异常性疼痛得到缓解。

[0058] 本公开的药物组合物可以施用于计划接受抗癌剂的受试者或接受抗癌剂的受试者以预防痛觉超敏的发生或减轻其发生的程度。

[0059] 作为用于解决问题的本公开的另一方面,本公开提供一种用于预防或改善由抗癌剂引起的痛觉超敏的食品组合物,其包含肉桂酸或其食品上可接受的盐作为活性成分。

[0060] 此处使用的术语与上述术语相同。

[0061] 在本公开中,术语“改善”是指通过使用包含肉桂酸或其食品上可接受的盐作为活性成分-的组合物来改善或有利于怀疑或已发展出由抗癌剂引起的痛觉超敏的受试者的症状的所有作用。

[0062] 作为本公开的食品上可接受的盐,由食品上可接受的游离酸形成的酸加成盐或由碱形成的金属盐是有用的。例如,无机酸和有机酸可用作游离酸。作为无机酸,可以使用盐酸、硫酸、溴酸、亚硫酸或磷酸,作为有机酸,可以使用柠檬酸、乙酸、马来酸、富马酸、葡萄糖酸、甲磺酸。另外,作为金属盐,可以使用碱金属盐或碱土金属盐,例如钠盐、钾盐或钙盐。然而,本公开内容不必限于此。

[0063] 用于预防或改善由本公开的抗癌剂引起的痛觉超敏的食品组合物包括丸剂、散剂、颗粒剂、输液剂、片剂、胶囊剂或液体剂的形式,并且添加有本公开的组合物的食品包括各种食品,例如饮料、口香糖、茶、维生素复合物、保健品等。

[0064] 作为可包含在本发明的食品组合物中的必要成分,除含有上述化学式1表示的化合物的成分以外的其它成分没有特别限定,各种草药提取物,食品补充剂或天然碳水化合物也可以作为普通食品等其它成分被包含在内。在食品组合物中,可以根据使用目的(预防、改善、健康或治疗)适当地确定必需成分的混合量。

[0065] 另外,食品补充剂包括本领域中的常规食品添加剂,例如,调味剂、矫味剂、着色剂、填充剂、稳定剂等。

[0066] 天然碳水化合物的实例可包括普通糖,例如单糖、例如葡萄糖、果糖等;二糖、例如麦芽糖、蔗糖等;多糖例如糊精、环糊精等、以及糖醇如木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇等。除了上述那些之外,可以有利地使用天然调味剂(例如莱鲍迪甙A、甘草甜素等)和合成调味剂(糖精、阿斯巴甜等)作为调味剂。

[0067] 另外,本公开的食物组合物可包含各种营养物、维生素、矿物质(电解质)、调味剂(例如合成和天然调味剂)、着色剂和增强剂(奶酪、巧克力等)、果胶酸及其盐、藻酸及其盐、有机酸、保护性胶体增稠剂、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、醇、碳酸饮料中使用的碳酸剂等。另外,本公开的食品组合物可包含用于制备天然果汁和果汁饮料以及蔬菜饮料的果肉。这些成分可以单独使用或组合使用。

[0068] 在本公开中,保健食品包括保健功能食品和保健食品。保健功能食品与特殊保健食品(FoSHU)是相同的术语,是指具有高度医疗/保健作用的食物,经过加工后,除了提供营养外,还可以有效发挥生物调节功能。在此,“功能性”是指将营养调节至人体的结构和功能或获得对健康应用有用的作用,例如生理作用。本公开的食品可以通过本领域中常用的方法来制备,并且可以通过在制备中添加本领域中通常添加的原料和成分来制备。另外,食品的制剂可以不受限制地制备,只要该制剂被认为是食品即可。本公开的食物组合物可以以各种形式的制剂制备,并且与普通药物不同,该食品组合物具有以下优点:以食品为原料长时间服用药物不会产生副作用,并且便携性优异。

[0069] 痛觉超敏可以是冷性痛觉超敏或机械性痛觉超敏,但不限于此。

[0070] 作为解决问题的本公开的另一方面,本公开提供了用于预防或治疗由抗癌剂引起

的痛觉超敏的药物组合物,其包含肉桂提取物作为活性成分。

[0071] 本文使用的术语与上述术语相同。

[0072] 本公开中的术语肉桂是月桂科植物肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的茎皮,其直接或与稍微去除一点皮后使用,并且具有独特的气味并略带甜味和辛辣味。肉桂的质量可能会因地区而异,并在越南、中国、印度尼西亚、土耳其、泰国等地生产。在本公开中,术语“肉桂”可以与“肉桂茎皮”互换使用。

[0073] 制备提取物时使用的提取方法可以优选但不限于沸腾水提取、热水提取、冷针提取、回流冷却提取或超声提取等方法。

[0074] 提取物可以通过用提取溶剂提取或将分馏溶剂添加到通过用提取溶剂提取并分馏而制备的提取物中来制备。提取溶剂不限于此,而是可以使用水、有机溶剂或其混合溶剂,并且有机溶剂可以使用极性溶剂,例如具有1-4个碳原子的醇、乙酸乙酯或丙酮、极性溶剂,例如己烷或二氯甲烷,或它们的混合溶剂。另外,提取物可以更优选为热水提取物,但不限于此。基于药物组合物的总重量,提取物的含量可以为0.001wt%至100wt%,更优选为0.1wt%至80wt%。

[0075] 该药物组合物可以包含肉桂酸或其药学上可接受的盐。

[0076] 术语“肉桂酸”和药学上可接受的盐如上所述。

[0077] 在本公开的一个实施方案中,通过将肉桂热水提取物施用于施用抗癌剂的动物模型中,可以证实痛觉超敏得到缓解,并且结果确认了肉桂热水提取物可有效用于预防或治疗由抗癌药引起的痛觉超敏。

[0078] 具体而言,口服肉桂热水提取物时,紫杉醇组中肉桂热水提取物显示出良好的缓解冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的效果。即,本公开的肉桂的提取物可以与基于紫杉烷的抗癌剂组合使用,使得紫杉烷的抗癌剂引起冷性痛觉超敏或机械性痛觉超敏的疼痛得到缓解。

[0079] 同时,肉桂提取物不仅通过减轻痛觉超敏而使副作用最小化,而且还可以通过与抗癌剂组合给药来使抗癌活性最大化。即,与单次给予抗癌剂相比,可以提高抗癌活性。

[0080] 肉桂的提取物的效果可以是肉桂热水提取物中包含的肉桂酸或其药学上可接受的盐发挥的作用。具体地说,当口服肉桂热水提取物时,在肉桂酸含量高的越南肉桂热水提取物中,显示出相较于肉桂酸含量低于越南肉桂的中国或印度尼西亚肉桂热水提取物更好的减轻冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的效果,但有人认为肉桂酸在减少抗癌剂诱发的痛觉超敏方面起着重要作用。即,本公开的肉桂酸或其药学上可接受的盐,以及包含肉桂酸的肉桂提取物可以与紫杉烷类的抗癌剂组合使用,使得所述紫杉烷类抗癌剂引起冷性痛觉超敏或机械性痛觉超敏的疼痛缓解。

[0081] 药物组合物可以以50mg/kg至500mg/kg的量口服给药,并且具体地,可以以200mg/kg至500mg/kg的量口服给药。根据本发明的一个实施方式,对紫杉醇诱发痛觉超敏的实验动物口服给予肉桂热水提取物200mg/kg的结果确认冷性痛觉超敏和紫杉醇引起的机械性痛觉超敏得到缓解。

[0082] 可以将药物组合物施用于计划接受抗癌剂的受试者或接受抗癌剂的受试者以预防痛觉超敏的发生或减轻其发生的程度。

[0083] 作为解决问题的本公开的另一方面,本公开提供了用于预防或改善由抗癌剂引起

的痛觉超敏的食品组合物,其包含肉桂提取物作为活性成分。

[0084] 本文使用的术语与上述术语相同。

[0085] 除了包含肉桂热水提取物作为可包含在食物组合物中的基本成分外,对其它成分没有特别限制。

[0086] 肉桂提取物可以含有肉桂酸或其食品上可接受的盐。

[0087] 肉桂提取物可以是肉桂热水提取物,但不限于此。

[0088] 痛觉超敏可以是冷性痛觉超敏或机械性痛觉超敏,但不限于此。

[0089] 作为解决该问题的本公开的又一方面,本公开提供了一种预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的方法,该方法包括向受试者施用包含肉桂酸或其药学上可接受的盐的组合物。

[0090] 本文使用的术语与上述术语相同。

[0091] 在本公开中,术语“受试者”是指所有动物,包括计划接受抗癌剂或已通过施用抗癌剂而发展或可能发展为痛觉超敏的人,并且本发明的药物组合物可以施用于怀疑由抗癌药引起的痛觉超敏受试者,对受试者进行有效地治疗。

[0092] 本公开中的术语“施用”是指通过任何合适的方法将本公开的药物组合物引入怀疑由抗癌剂引起的痛觉超敏的受试者中,并且本公开的药物组合物可以通过通到达靶组织的各种口服或肠胃外途径施用。

[0093] 本公开的药物组合物可以以药物有效剂量施用。

[0094] 在本公开中,术语“药学有效剂量”是指足以以适用于医学治疗的合理的受益/风险比来治疗疾病的量,并且可以根据包括受试者的种类、严重性、年龄、性别、疾病类型、药物活性、对药物的敏感性、给药时间、给药途径、排泄率、治疗持续时间和同时使用的药物以及在医学领域众所周知的其它因素。本公开的组合物可以作为单独的治疗剂施用或与其它治疗剂组合施用,并且与常规治疗剂顺序或同时施用。另外,本发明的组合物可以施用一次或几次。考虑到所有因素,重要的是以能够以最小的量获得最大效果而没有副作用的量给药,并且本领域技术人员可以容易地确定其量。

[0095] 本公开的药物组合物只要是用于预防或治疗由抗癌剂引起的痛觉超敏的对象即可,并没有特别限制,可以使用任何组合物。例如,除了人类以外,还可以使用非人类动物例如猴、狗、猫、兔、土拨鼠、大鼠、小鼠、牛、绵羊、猪、山羊、鸟类、鱼类等。药物组合物可以通过肠胃外、皮下、腹膜内、肺内和鼻内施用,并且对于局部治疗,如果需要,可以通过包括在病灶内施用在内的任何合适的方法来施用药物组合物。本公开的药物组合物的优选剂量根据患者的状况和体重、疾病的程度、药物的类型以及给药的途径和时间而变化,但是可以由本领域技术人员适当地选择。例如,药物组合物可以通过口服、腹膜内、直肠或静脉内、肌肉内、皮下、子宫内硬脑膜或脑血管内注射给药,但不限于此。

[0096] 医师可以在正确的医学判断范围内确定合适的每日总使用量,通常为0.001mg/kg至1000mg/kg,特别是0.05mg/kg至1000mg/kg,更具体地,每天可以一次至几次施用5mg/kg至500mg/kg的量。

[0097] 包含肉桂酸或其药学上可接受的盐的组合物可以是肉桂提取物,但不限于此。

[0098] 肉桂提取物可以是肉桂热水提取物,但不限于此。

[0099] 作为用于解决问题的本公开的又一方面,本公开提供了一种用于预防或治疗癌症

的试剂盒,其包括含有肉桂酸或其药学上可接受的盐的第一组分;含有抗癌剂作为有效成分的第二组分。

[0100] 本文使用的术语与上述术语相同。

[0101] 第一组分可以包括肉桂酸提取物,肉桂酸提取物包含肉桂酸或其药学上可接受的盐,但不限于此。

[0102] 肉桂提取物可以是肉桂热水提取物,但不限于此。

[0103] 本公开的试剂盒是指可用于预防或治疗癌症的工具,包括第一组分和第二组分。试剂盒的类型没有特别限制,并且可以使用本领域通常使用的试剂盒。

[0104] 本公开的试剂盒以以下形式包装:第一组分和第二组分各自容纳在单独的容器中,或者容纳在分成一个或多个隔室的一个容器中,并且第一组合物和第二组合物各自可以以单剂量的单位剂型包装。

[0105] 试剂盒中的第一组合物和第二组合物可以根据待施用对象的健康状况在适当的时间分别组合施用。

[0106] 即,第一组合物和第二组合物的施用途径和频率可以各自独立。

[0107] 本公开的试剂盒可以进一步包括说明手册,该说明手册描述了第一组合物和第二组合物各自的剂量,给药方法和给药频率。

[0108] 根据本公开的又一方面,提供了一种使用该试剂盒预防或治疗癌症的方法。

[0109] [发明方式]

[0110] 在下文中,将通过实施例更详细地描述本公开的构造和效果。提供以下实施例仅用于举例说明本公开,并且本公开的范围不受以下实施例的限制。

[0111] 实施例1-含有肉桂酸的腹膜内给药组合物的制备

[0112] 将肉桂酸(Wako)溶解在Tween80溶剂中以制备浓度为2mg/mL的组合物。

[0113] 实验实施例1-在抗癌剂疼痛模型中给予肉桂酸的疼痛缓解测试

[0114] 动物模型的构建

[0115] 将六周龄的小鼠(c57/b16小鼠) 构建为实验动物。

[0116] (1) 奥沙利铂动物模型

[0117] 将浓度为2mg/mL的溶于5%葡萄糖溶液中的奥沙利铂(Sigma-Aldrich)以6mg/kg的量单独腹膜内对实验动物给药。腹膜内给药后约3天观察到明显疼痛。

[0118] (2) 紫杉醇动物模型

[0119] 将在聚氧乙烯蓖麻油EL和乙醇的1:1溶液中以6mg/mL的浓度溶解的紫杉醇(Sigma-Aldrich)稀释至2mg/mL的浓度,并以2mg/kg腹膜内注射4次。在第0、2、4和6天每隔一天给药一次。从第一次给药后约10天开始观察到明显的疼痛。

[0120] (3) 长春新碱动物模型

[0121] 连续7天以0.1mg/kg的腹膜内注射浓度为1mg/mL的长春新碱。从第一次注射后约10天开始观察到明显的疼痛。

[0122] 冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的评估方法

[0123] (1) 冷性痛觉超敏的评价方法

[0124] 观察到通过向实验动物的两个后爪的爪底施加约20μL丙酮而发生的反应,并记录了约15s。

[0125] 作为记录标准的行为是回避反应、摇动爪底的行为和舔爪底的行为。总共重复评估三次,记录的行为次数的平均值。

[0126] (2) 机械性痛觉超敏的评价方法

[0127] 通过在0.4g的压力下使用von Frey纤维丝刺激实验动物的两个后爪的脚底10次来记录反应的数目。

[0128] 作为记录标准的行为是回避反应和舔爪底的行为。对两个爪的记录进行平均并确认。

[0129] 实验时间表

[0130] (1) 奥沙利铂给药组

[0131] 通过行为前实验选择诱发痛觉超敏的实验动物,并在口服给予10mg/kg肉桂酸后2h确认效果。

[0132] (2) 紫杉醇给药组

[0133] 作为行为前的实验,对痛觉超敏诱发的实验动物口服给予肉桂酸50mg/kg和100mg/kg,确认了1小时和2小时后的效果。

[0134] (3) 长春新碱给药组

[0135] 通过行为前实验选择诱发了痛觉超敏的实验动物,口服给予50mg/kg和100mg/kg的肉桂酸,并确认了1小时和2小时后的效果。

[0136] 实验结果

[0137] (1) 奥沙利铂治疗组

[0138] 图1示出肉桂酸口服给药于实验动物组的结果,在该实验动物组中,奥沙利铂抗癌剂引起神经性疼痛。对于机械性痛觉超敏,与对照组(载体)相比,没有观察到明显的止痛效果,但是对于冷性痛觉超敏,与对照组相比,在给药2小时后观察到了明显的止痛效果。

[0139] (2) 紫杉醇治疗组

[0140] 图2示出肉桂酸经口服给药至实验动物组的结果,其中紫杉醇抗癌剂引起神经性疼痛。结果显示,口服施用50mg/kg的肉桂酸,在机械性痛觉超敏和冷性痛觉超敏中均未观察到明显的止痛效果。口服给予100mg/kg肉桂酸,对于机械性痛觉超敏,与对照组相比未观察到明显的止痛效果,但是对于冷性痛觉超敏,与对照组相比,在1小时后显示出明显的止痛效果。

[0141] (3) 长春新碱给药组

[0142] 图3示出了肉桂酸经口服给药于实验动物组的结果,其中长春新碱抗癌剂引起神经性疼痛。结果显示,口服施用50mg/kg的肉桂酸,在机械性痛觉超敏和冷性痛觉超敏中均未观察到明显的止痛效果。口服施用100mg/kg肉桂酸,对于机械性痛觉超敏,与对照组相比未观察到明显的止痛效果,但是对于冷性痛觉超敏,与对照组相比,在1小时后显示出明显的止痛效果。

[0143] 因此,将肉桂酸口服施用给由三种抗癌剂引起疼痛的动物实验组,可以看出对机械性痛觉超敏没有得到明显抑制,而仅针对冷性痛觉超敏的止痛效果具有显著性。特别是,对于由奥沙利铂诱导的冷性痛觉超敏,在低剂量(10mg/kg,口服)给药后2小时内显示出止痛效果,而对于其它抗癌药(紫杉醇和长春新碱)引起的冷性痛觉超敏,在给予高剂量(100mg/kg,口服)后直至1h才显示出止痛效果。换句话说,可以看出,在奥沙利铂抗癌剂模

型中,对冷性痛觉超敏的止痛效果特别明显,而在由其它抗癌剂(紫杉醇和长春新碱)引起的冷性痛觉超敏模型中则较弱。

[0144] 实施例2-制备包含肉桂酸或肉桂醛的用于腹膜内给药的组合物

[0145] 将肉桂酸(反式-肉桂酸,日本大阪和光纯药工业公司(Wako Pure Chemical Industries))和肉桂醛(日本大阪和光纯化学工业公司(Wako Pure Chemical Industries))分别溶解在10%二甲基亚砜(DMSO,西格玛公司)(用2M HCl和5M NaOH调节pH为7)和1%Tween20(Sigma)中。用于实验的10%DMSO和1%Tween 20的最终体积为2L/g大鼠。向患有冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的大鼠给药不同浓度的肉桂酸和肉桂醛(10mg/kg、20mg/kg和40mg/kg)。

[0146] 实验实施例2-在神经性疼痛模型中给予肉桂酸时的疼痛缓解测试

[0147] 实验动物

[0148] 7周龄的雄性SD大鼠(180g-210g,总共95只,韩国京畿道(Young Bio,Gyeonggi))在笼子中自由饮食。室温保持在 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$,并且维持12h/12h的对比周期。本公开中描述的所有程序均由庆熙大学动物护理和使用委员会(KHUASP[SE]-18-153)批准,并遵循国际疼痛研究协会的指南。

[0149] 行为实验和实验方案

[0150] 为了测量冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏,根据以前的方法(Flatters,SJ; Bennett,GJ,Ethosuximide逆转紫杉醇和长春新碱引起的疼痛性周围神经病(reverses paclitaxel-and vincristine-induced painful peripheral neuropathy),《疼痛(Pain)》2004,109,150-161)分别进行了丙酮滴落试验和von Frey纤维丝试验(上下法,林顿仪器(Linton Instrumentation),诺福克,英国)。在实验开始之前训练大鼠一周,以适应触摸和实验程序。将大鼠稳定30分钟,然后在带有金属丝网底部的透明塑料盒(20cm $\times$ 20cm $\times$ 14cm)中进行测试,但无注射奥沙利铂和其它药物的情况。

[0151] 对于冷性痛觉超敏测试,通过连接到橡胶管的移液管将丙酮(10 μL)滴到右后爪的爪腹表面,观察行为反应20s。将丙酮滴在右后爪上5次,测量舔爪底和摇动的总频率的平均时间。

[0152] 对于机械性痛觉超敏测试,使用von Frey纤维丝测量右后爪的爪退缩阈值。使用Dixon的上下方法和Chaplan的计算方法,并测定了15g的退缩阈值作为临界值。为了确认肉桂醛和肉桂酸在不同浓度下随时间的作用,在注射肉桂酸和肉桂醛之前(时间点为0分钟)以及在注射后30分钟、60分钟和120分钟的时间点进行行为实验。

[0153] 奥沙利铂给药

[0154] 将奥沙利铂(日本大阪和光纯药工业公司)以2mg/mL的浓度溶于5%葡萄糖溶液中,并以6mg/kg的剂量腹膜内注射。施用相同体积的5%葡萄糖溶液(i.p.)作为对照。

[0155] 体内细胞外记录

[0156] 奥沙利铂给药后第4天,对表现出冷异常性疼痛和机械性异常性疼痛的大鼠进行细胞外记录。用氨基甲酸乙酯(西格玛;1.5g/kg,腹膜内)麻醉大鼠,将固定在立体定位框架上的脊髓暴露于 $38\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的T13-L2(流速为10mL/min至15mL/min)和充氧(95% O_2 /5% CO_2 气体)的克雷布斯溶液(以mM计:117NaCl、3.6KCl、2.5 CaCl_2 、1.2 MgCl_2 、1.2 NaH_2PO_4 、11葡萄糖、25 NaHCO_3)。根据对刷子、压力、捏和丙酮刺激的反应,确定了宽动态范围(WDR)神经元。使用

低阻抗绝缘钨微电极(阻抗10MW, FHC, 鲍登(Bowdoin), ME, 美国)进行细胞外单位记录。机械刺激通过刷、压和捏刺激施加在后爪的外侧和腹部表面。通过用骆驼刷对施用部位刷5次来施加刷刺激。通过使用直径约0.5g和大小约20g的骆驼毛刷的钝尖按压施用部位4s来施加按压刺激。使用牙钳(11022-14, 精细科学工具, 海德堡, 德国)对皮肤捏3秒钟, 以施加捏刺激。对于冷刺激, 向接收位点滴加10 μ L丙酮。

[0157] 统计

[0158] 所有数据均表示为平均值 $\pm$ S.E.M(平均值的标准误差)。通过配对t检验(4A和4B)或未配对的t检验(图4C)分析图4中的数据。图5和6数据均表示为平均值 $\pm$ S.E.M。并通过单因素方差分析进行Bonferroni事后检定, 以评估各组之间的统计差异。图7A中的数据两次方差分析后, 使用Dunnett多重比较测试对进行了分析。95%的置信区间被认为具有统计学意义。

[0159] 实验结果

[0160] (1) 奥沙利铂诱导大鼠神经性疼痛的行为和电生理关联测试

[0161] 腹腔注射奥沙利铂(6mg/kg)引起大鼠神经性疼痛。奥沙利铂注射后3至7天观察到明显的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏。图4A和4B是奥沙利铂注射之前和之后的滴丙酮和von Frey刺激结果。在奥沙利铂注射后第4天, 冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏均被明显诱导($p<0.001$)。观察到神经性疼痛的行为迹象后, 在大鼠的脊髓神经元上进行体内细胞外记录。在奥沙利铂注射后, 对WDR神经元的机械(刷、按和捏)刺激和冷(丙酮滴)刺激的尖峰响应数显著增加, 由于皮肤刺激而表现出对WDR神经元的过度兴奋(图4C至4F)。WDR神经元对捏和滴丙酮的反应的典型原始迹线示于图4G。从这些行为和电生理结果, 证实了在注射奥沙利铂4天后出现神经性疼痛。

[0162] (2) 肉桂酸对奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的缓解作用试验

[0163] 作为行为测试的结果, 使用三种不同剂量(10mg/kg、20mg/kg和40mg/kg, 腹膜内)的肉桂酸确定肉桂酸是否可以减轻由奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏, 所有三个剂量的肉桂酸对冷性痛觉超敏有效果。肉桂酸10mg/kg的效果比20mg/kg和40mg/kg肉桂酸的效果短, 因为效果在120分钟时消失了。在20mg/kg和40mg/kg时, 肉桂酸20mg/kg的止痛作用略强于肉桂酸40mg/kg的止痛作用(对照vs. 20mg/kg, $p<0.001$, 和40mg/kg, $p<0.05$) (图5A)。在机械性痛觉超敏中, 在注射后60分钟时肉桂酸10mg/kg表现出显着的效果, 因此有轻微的作用, 但20mg/kg肉桂酸在三个剂量中始终具有最强的抗痛觉超敏作用(图5B)。这些结果表明, 腹膜内施用肉桂酸显著减轻了由奥沙利铂引起的大鼠的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏, 其最佳剂量为20mg/kg。

[0164] (3) 肉桂醛对奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的缓解作用试验

[0165] 与肉桂酸用于奥沙利铂引起的冷异常性痛觉超敏的机械性痛觉超敏相同的实验, 结果显示, 与肉桂酸相比, 肉桂醛(肉桂的另一主要成分)的三种不同剂量(10mg/kg, 20mg/kg和40mg/kg, ip)对奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏完全不具有缓解作用(图6)。

[0166] (4) 肉桂酸对脊髓WDR神经元过度兴奋的抑制作用试验

[0167] 为了确定肉桂酸是否可以减少奥沙利铂注射后发生的WDR神经元活性的增加, 在建立神经性疼痛的行为和电生理相关性的第四天, 在小鼠脊髓中进行了细胞外记录(图4)。

腹膜内给予肉桂酸的剂量为20mg/kg,这是减轻冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的最佳剂量(图5),并以DMSO(10%,i.p.)作为对照。在给予肉桂酸或对照之前和之后施用机械(刷、压和捏)和冷(滴丙酮)刺激。奥沙利铂注射后腹膜内注射20mg/kg肉桂酸后,WDR神经元活性的增加明显降低。但是,10%DMSO不会改变WDR神经元的活性增加(图7A至7D)。典型的原始数据如图7E所示,肉桂酸减少了捏和滴丙酮引起的WDR神经元过度兴奋。这些结果表明,腹膜内给予20mg/kg的肉桂酸强烈抑制了由奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的小鼠的脊髓WDR神经元的过度兴奋。

[0168] 实验实施例2的结果表明,腹膜内给予肉桂酸可以减轻小鼠单次注射奥沙利铂引起的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏。此外,肉桂酸的这种作用与降低脊髓WDR神经元过度兴奋有关,而奥沙利铂治疗会增加这种过度兴奋。基于这些结果,表明肉桂酸有可能替代目前用于治疗奥沙利铂诱导的神经性疼痛的止痛药。

[0169] 实施例3-含肉桂酸的肉桂热水提取物的制备

[0170] 来自越南的肉桂(YB1),来自印度尼西亚的肉桂(IN)和来自中国的肉桂(CN)用蒸馏水洗涤,干燥,然后用研磨机细磨。向200g的研磨样品中加入2L的蒸馏水,并在95℃至100℃下重复回流萃取两次,每次2h。将过滤后的滤液在60℃以下减压浓缩,在低温冰箱中冷冻,并用冷冻干燥机冷冻干燥,得到YB1的最终提取物28.44g,IN23.72g和CN23.7g。

[0171] 分析各个产区的肉桂热水提取物的成分,结果如下表1所示。

[0172] [表1]

样品	主要化合物%提取物(%原料)	
	肉桂酸	肉桂醛
[0173] YB1(越南)	1.53(0.109)	0.27(0.019)
IN(印度尼西亚)	0.64(0.038)	0.02(0.0012)
CN(中国)	0.93(0.055)	0.47(0.028)

[0174] 实验实施例3-肉桂热水提取物对抗癌剂疼痛模型的疼痛缓解测试

[0175] 动物模型的准备

[0176] 制备6周龄的小鼠(c57/b16小鼠)作为实验动物,并以与实验实施例1的紫杉醇动物模型相同的方式诱发痛觉超敏。

[0177] 实验时间表

[0178] 从明显显示出紫杉醇引起的痛觉超敏的第10天开始,以200mg/kg的剂量连续5天口服实施例3的各产区的热热水提取物,然后根据实验实施例1的冷性痛觉超敏和机械性痛觉超敏的评估方法,确认在给药前和给药后第2天至第21天是否减轻了痛觉超敏。

[0179] 实验结果

[0180] 如图8所示,将每个产区的热热水提取物200mg/kg口服给予由紫杉醇引起的神经性疼痛的实验动物组,源自越南的YB1对机械性痛觉超敏和冷性痛觉超敏具有很强的止痛作用,而其它产区的肉桂(来自中国的CN,来自印度尼西亚的IN)则具有暂时或较弱的止痛作用。

[0181] 实验例3的结果表明,与肉桂酸含量较低的中国/印度尼西亚的肉桂提取物相比,

肉桂酸含量高的越南肉桂提取物显示出优异的止痛效果。肉桂酸在减少紫杉醇引起的机械性痛觉超敏和冷性痛觉超敏中起重要作用。

[0182] 在本说明书中,已经省略了对本公开领域的技术人员可以充分认识和推断的那些内容的详细描述,并且除了在本说明书中描述的具体示例之外,在不改变本公开的技术精神或基本配置的范围,可以进行更多的各种修改。因此,本公开可以以与本说明书中具体示例的方式不同的方式来实现,本公开领域的技术人员可以理解该方式。

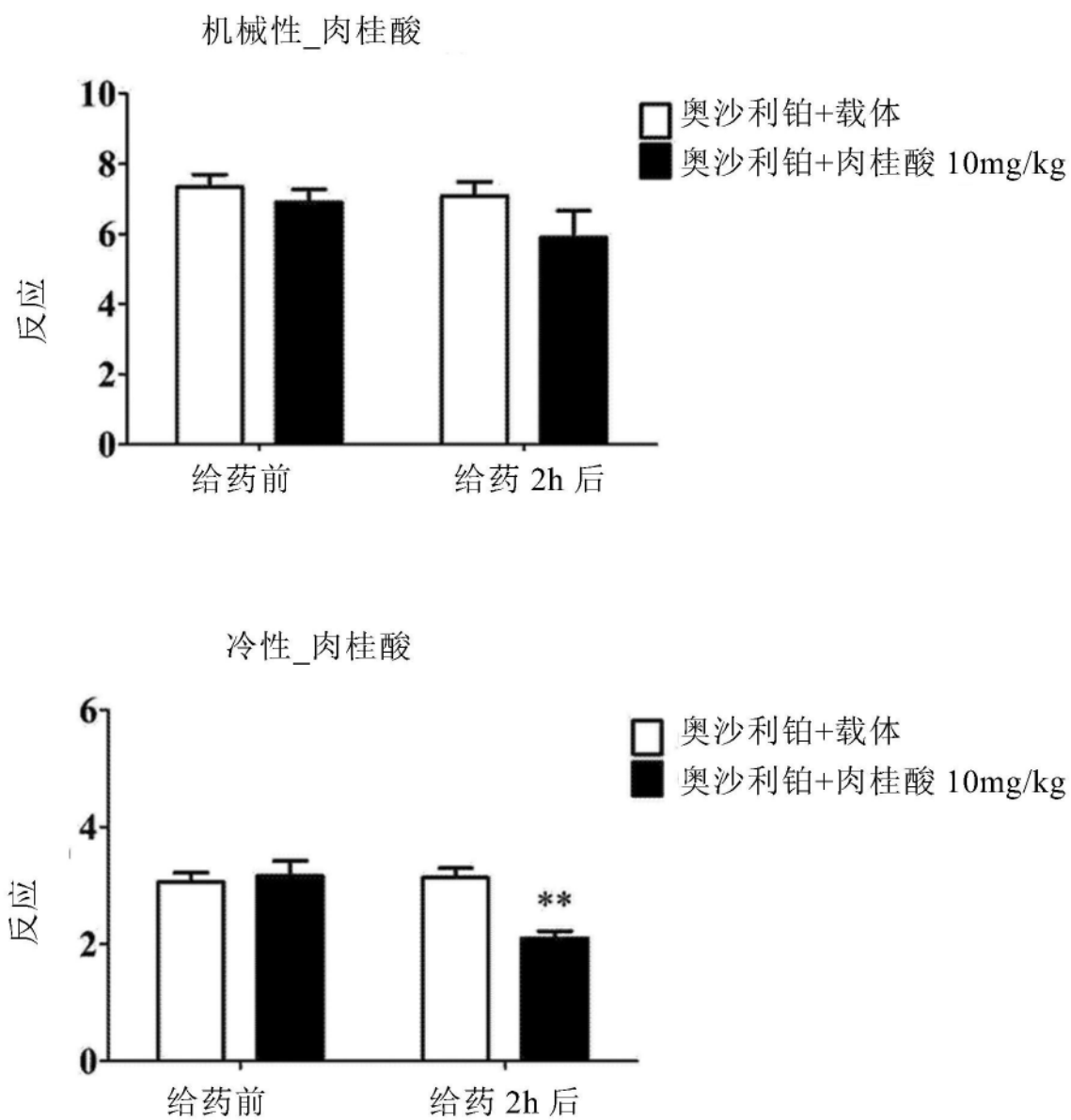


图1

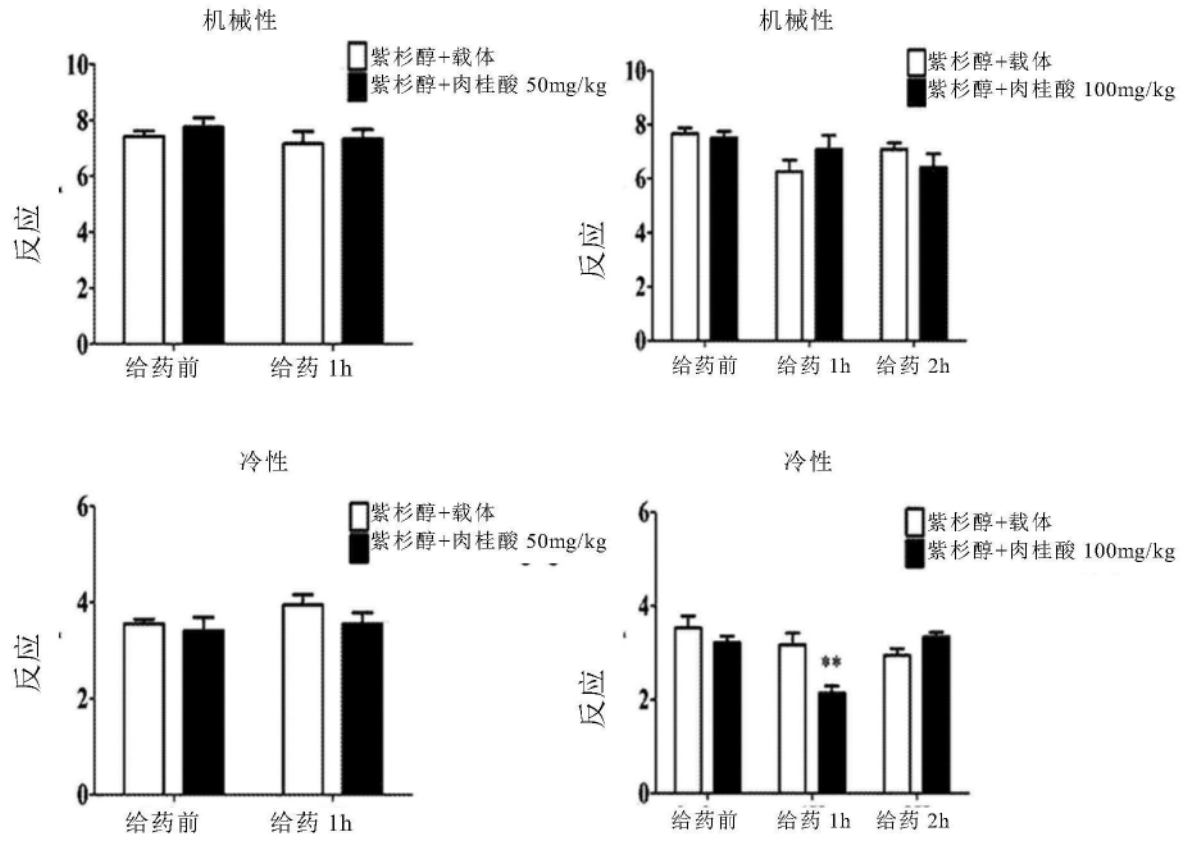


图2

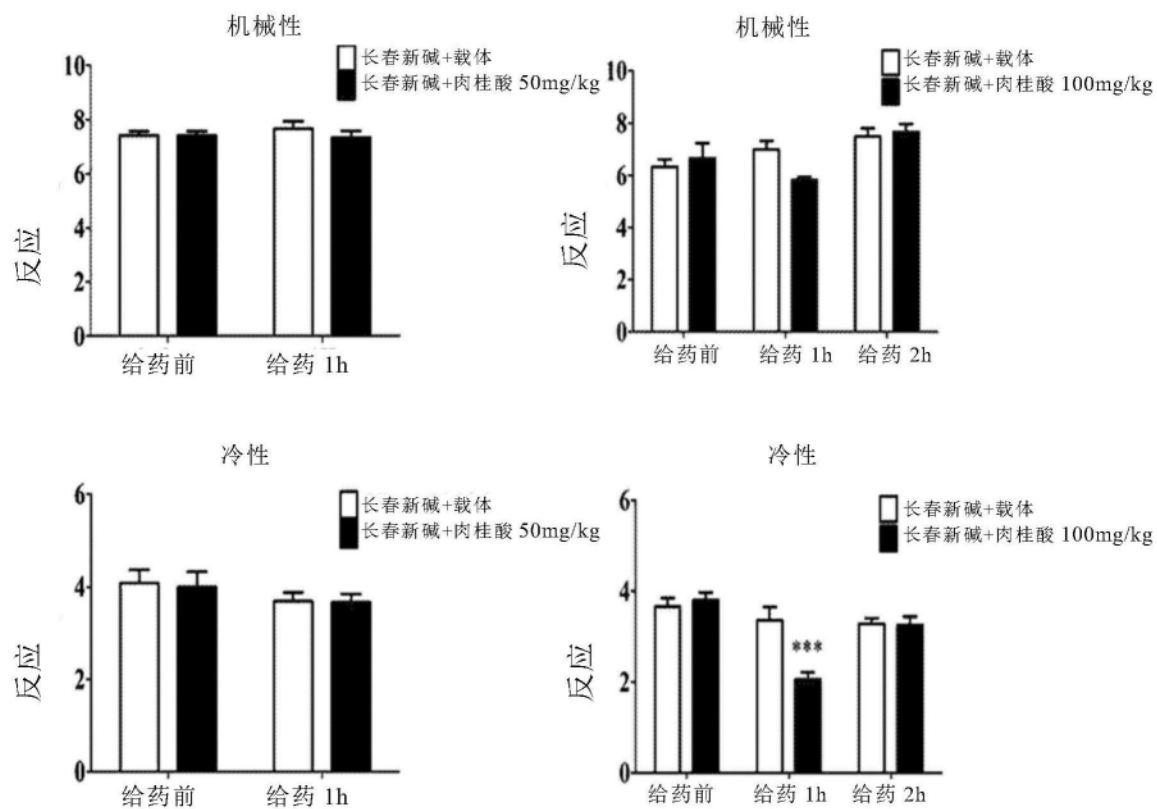


图3

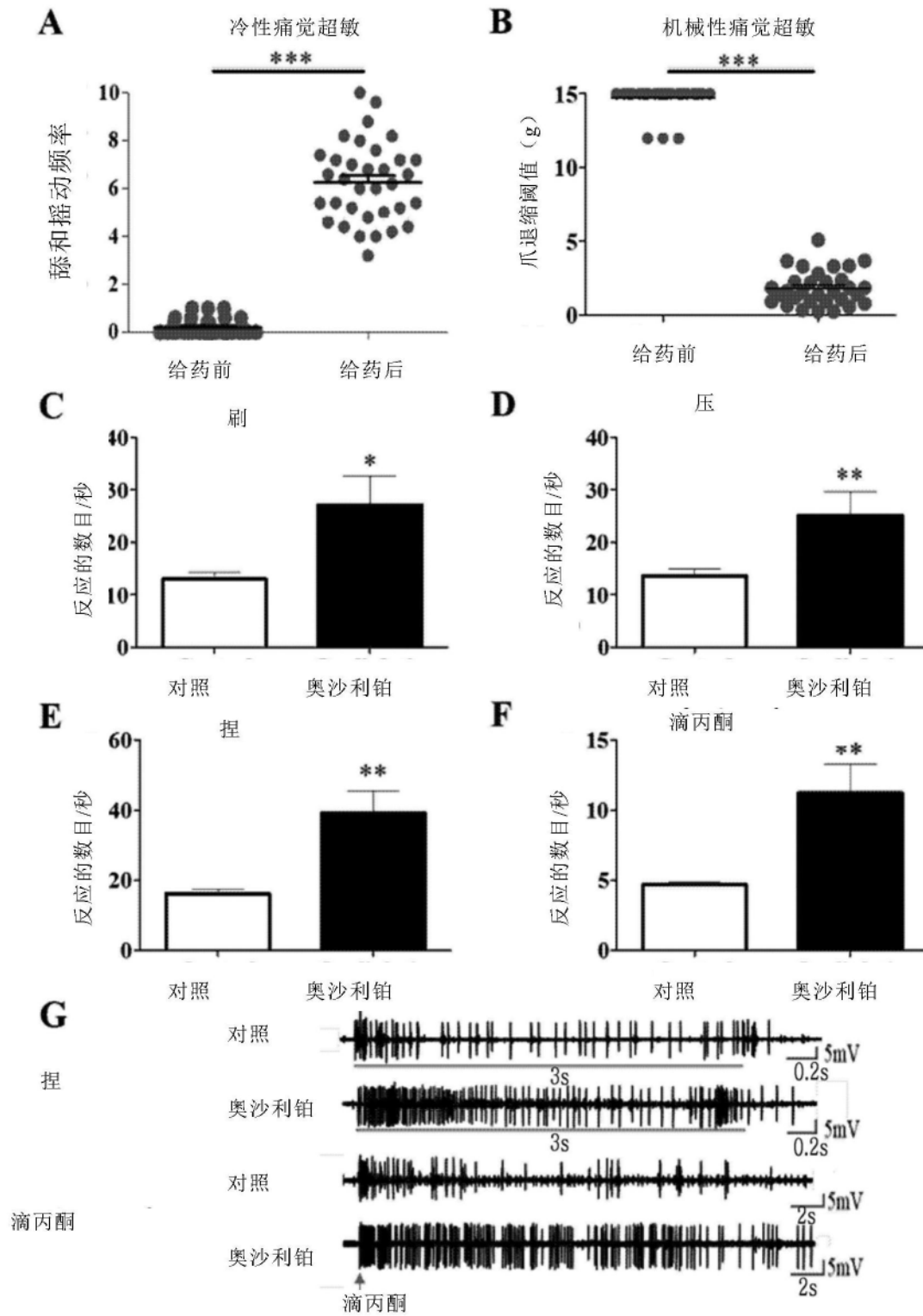


图4

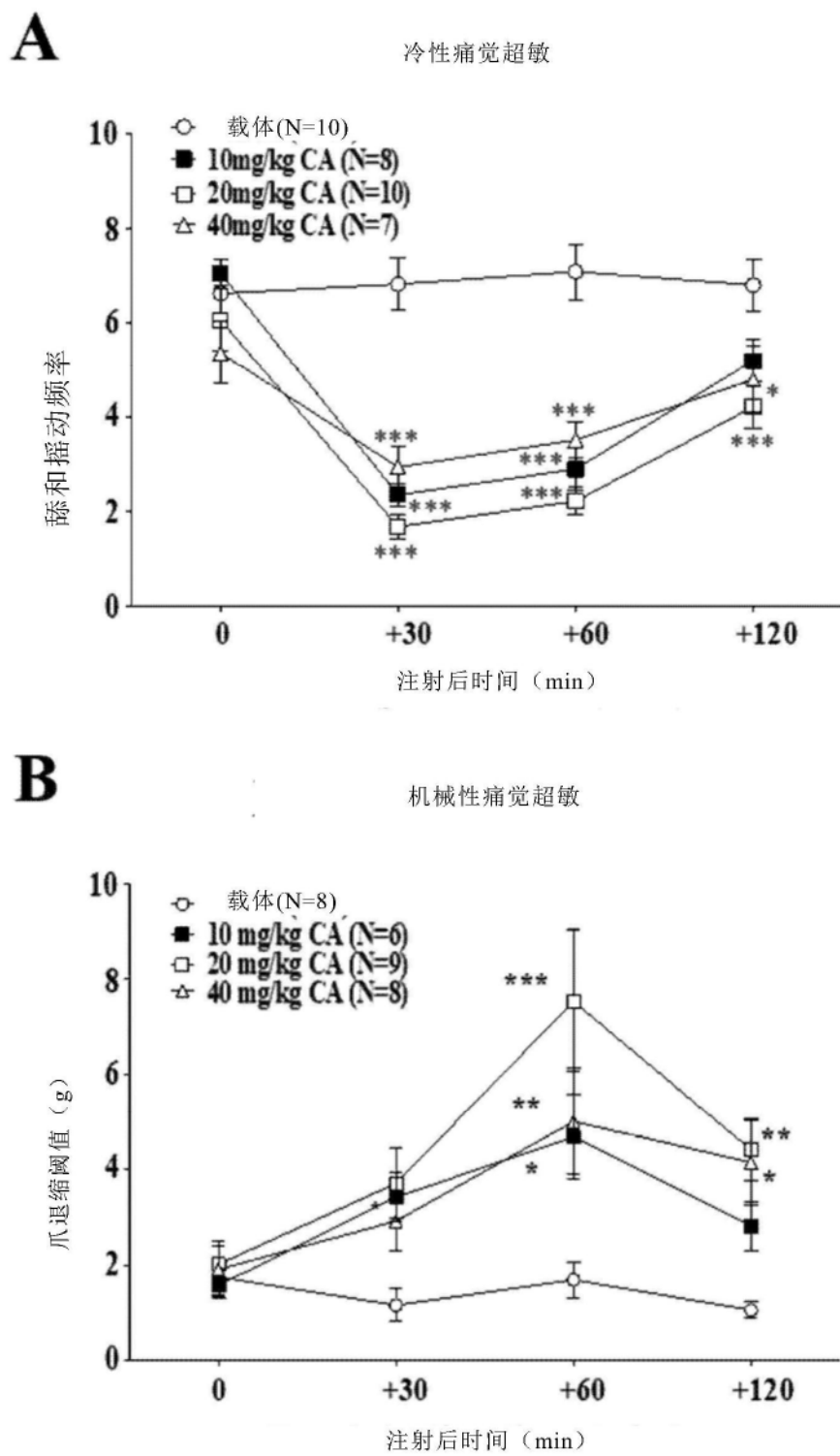


图5

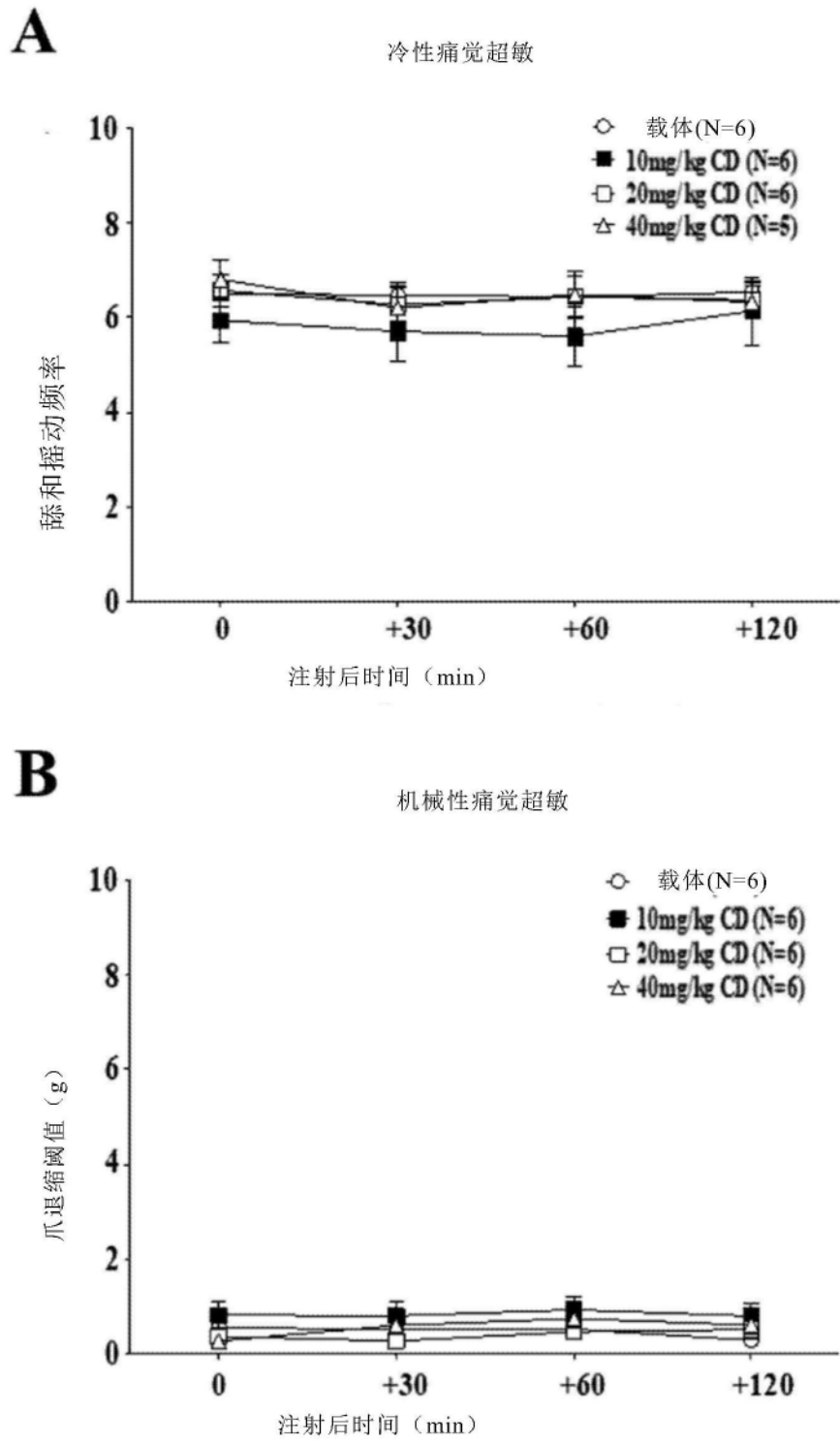


图6

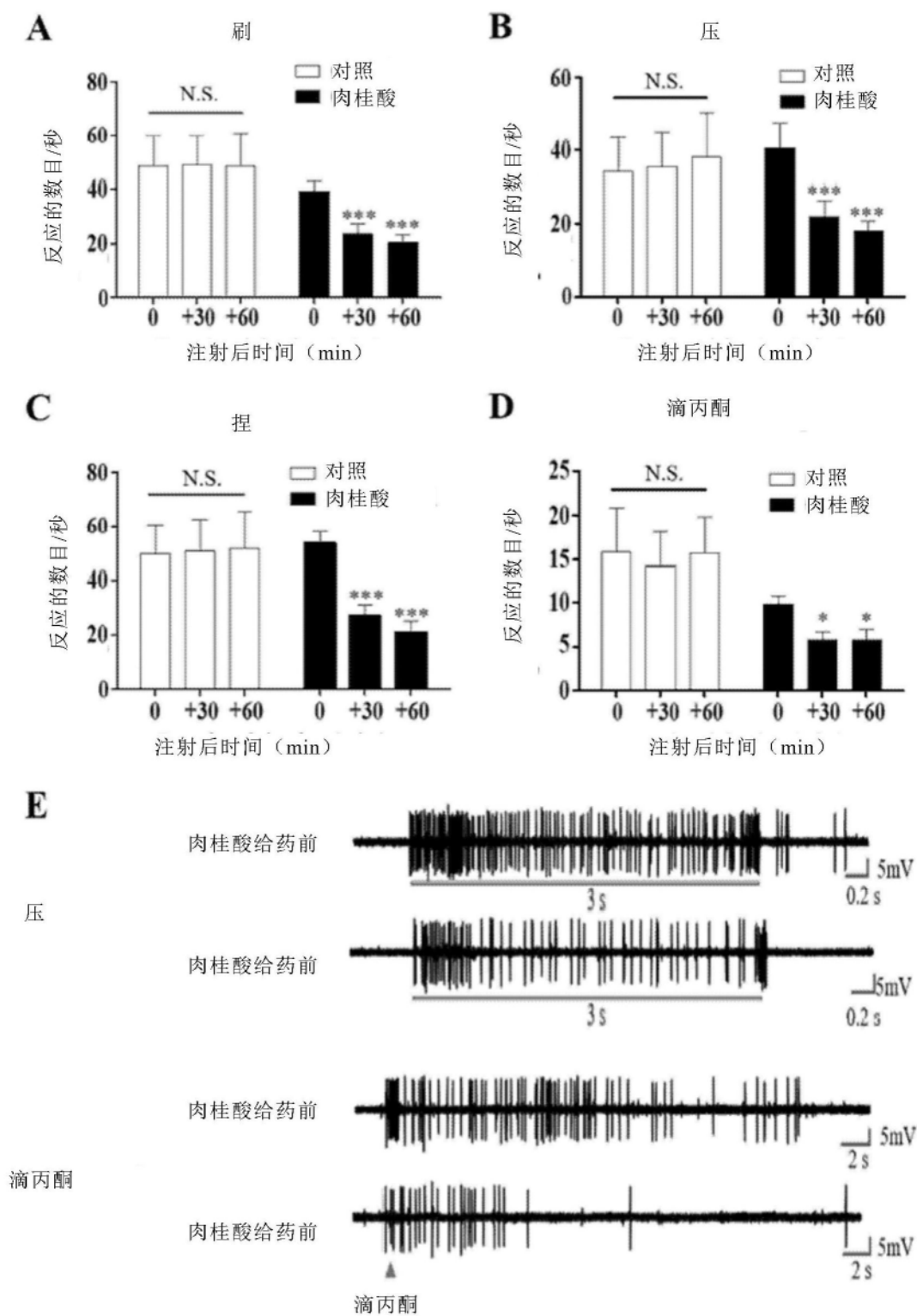


图7

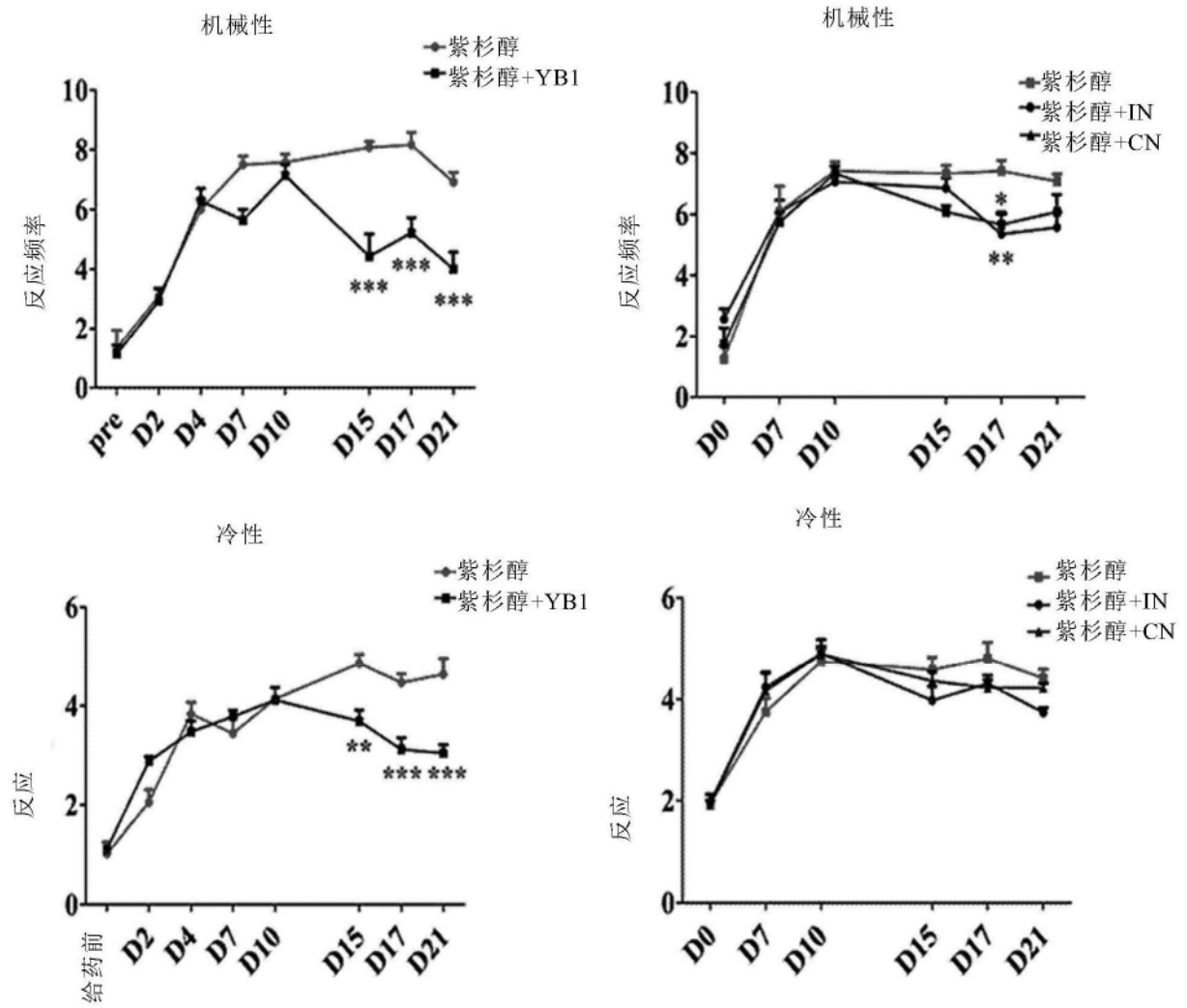


图8