

[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 02130672.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1310646C

[22] 申请日 2002.9.18 [21] 申请号 02130672.9

[73] 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

[72] 发明人 宫泽辉 秦伯益 肖文彬

[56] 参考文献

US6177567B1 2001.1.23

CN1243704A 2000.2.9

粉防己碱、颅通定对兔窦房结动作电位及豚鼠心室肌单细胞钙电流的协同作用 阎升等, 药学报, 第 32 卷第 3 期 1997

中药戒(阿片类)毒研究进展 段佳葳等, 中医药信息, 第 3 期 1999

审查员 张珍丽

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

用于镇痛和戒毒的含罗通定的药物组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种用于镇痛和/或戒毒的药物组合物, 它包含镇痛有效量的阿片受体完全激动剂或阿片受体部分激动剂和镇痛有效量的罗通定。该药物组合物镇痛作用强, 成瘾等不良反应小。

1. 一种用于镇痛和/或戒毒的药物组合物，其特征在于包含镇痛有效量的阿片受体完全激动剂或阿片受体部分激动剂、镇痛有效量的罗通定和药用辅料，其中所说的阿片受体完全激动剂或阿片受体部分激动剂与罗通定的配伍比例为 1：3 至 1：20。

2. 按照权利要求 1 的药物组合物，其特征在于所说的阿片受体完全激动剂为羟考酮、氢考酮、吗啡或二氢艾托啡。

3. 按照权利要求 2 的药物组合物，其特征在于所说的阿片受体部分激动剂为丁丙诺啡。

4. 按照权利要求 2 的药物组合物，其特征在于所说的阿片受体完全激动剂为羟考酮。

5. 按照权利要求 4 的药物组合物，其特征在于羟考酮与罗通定的配伍比例为 1：3 至 1：15。

6. 按照权利要求 5 的药物组合物，其特征在于羟考酮与罗通定的配伍比例为 1：5 至 1：10。

7. 按照权利要求 4、5 或 6 的药物组合物，其特征在于羟考酮母体化合物的含量为 5 毫克。

8. 权利要求 1 至 6 中任意一项的药物组合物，其特征在于它为口服剂型。

9. 权利要求 7 的药物组合物，其特征在于它为口服剂型。

用于镇痛和戒毒的含罗通定的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种用于镇痛和戒毒的含罗通定的药物组合物。

背景技术

罗通定 (rotundine) 是从千金藤属植物中提取的延胡索乙素的左旋体, 又称颅痛定或左旋四氢巴马丁(L-tetrahydropalmatine, L-THP), 为著名的中药镇痛药。它口服吸收良好, 镇痛作用比阿片类药物弱的多, 但较解热镇痛药强。100~200mg 口服, 10~30 分钟起效, 有效时间 2~5 小时, 多用于慢性持续性钝痛。金国章教授经多年研究发现, 罗通定是一个选择性 DA₂ 受体拮抗剂, 它不但能在脊髓和脊髓上水平抑制痛觉传导, 促进中枢内源性阿片肽释放, 起到镇痛作用, 还能有效抑制成瘾动物对阿片类药物的需要量和精神依赖性, 减少戒断综合征。

羟考酮(Oxycodone)是阿片受体完全激动剂, 是本世纪二十年代在欧洲问世, 至今已在欧美等国应用 70 多年。盐酸羟考酮及其制剂均被收载于美国药典 USP X XIII 中。羟考酮是以蒂巴因为原料半合成的阿片类生物碱, 常以盐酸盐或对苯二甲酸盐制成片剂。羟考酮在临床上主要用来控制中至重度疼痛。口服、肌肉注射、皮下注射、静脉注射以及直肠给药均有效。羟考酮口服可以达到注射途径一半以上的药效, 作用持续 4~6 小时。口服 5mg 可以缓解中度疼痛, 10~30 mg 能够控制术后、创伤和癌症引起的剧痛。肌肉注射时,

羟考酮 15 mg 相当于吗啡 10 mg。直肠给药后 0.5~1.0 小时作用达到高峰，维持 8~12 小时；而静脉注射 5-8 分钟即可起效，作用可持续 4 小时左右。严重的术后或创伤疼痛，羟考酮可以反复 iv、im、sc 或者静脉点滴。羟考酮可以用作吗啡控制癌性疼痛的替代品。羟考酮口服生物利用度高，尤其适于口服给药用以控制癌性疼痛。羟考酮的不良反应与吗啡相同，除头晕、眩晕、镇静、恶心和呕吐等外，也易耐受和成瘾。

美国等已成功地研制了羟考酮与扑热息痛、阿司匹林、布洛芬等非甾体类解热镇痛药的复方制剂，其中羟考酮分别与扑热息痛、阿司匹林复方制剂已收录在美国药典中。但未见羟考酮与罗痛定的复方用于镇痛和/或戒毒的报道。

发明内容

为提供一种成瘾性和依赖性小的强效镇痛复方，本发明的发明人经过潜心研究发现，并经实验证明，药物有效量的罗痛定和羟考酮等镇痛药按一定比例组成复方，在镇痛作用上有协同作用，同时可减少成瘾等不良反应。例如，两药均用最小有效剂量配伍，无论是镇痛疗效还是不良反应均优于专利配方，特别是在减少成瘾方面明显好于专利配方。

羟考酮与罗通定联合使用，二者的比例为羟考酮：罗通定 1：2 至 1：100（以母体化合物羟考酮或罗通定的重量表示，该表示方法适用全文）。但是，羟考酮剂量太小镇痛作用弱，罗痛定剂量过大镇静作用强，要使复方达到镇痛作用强，而依赖性和其他副作用小。为了选择最佳剂量配伍，本发明的发明人以羟考酮剂量为 1，与罗痛定 3、5、10、15、20 倍剂量配伍，测定在小鼠热板法上的量效曲线，比较曲线斜率和 ED_{50} 值。结果显示，各比例配方的曲线斜率基本一致， ED_{50} 值随羟考酮剂量减少而增大。但两药在 1:5、1:10、

1:15 和 1:20 配伍的 ED_{50} 值中羟考酮的含量都非常接近, ED_{90} 值中羟考酮的剂量差别较大, 1:5 和 1:10 组羟考酮的含量均在 5mg/kg 左右, 而 1:15 和 1:20 组相近, 均在 2.8mg/kg (见表 1 和表 2)。为避免罗痛定剂量过大引起镇静作用, 羟考酮和罗痛定以 1:5~1:10 的比例配伍为优选。

表 1. 羟考酮与罗痛定不同比例配伍的 ED_{50} 值

羟考酮: 罗痛定	ED_{50} (mg/kg)	绝对含量 (mg/kg)	
		羟考酮	罗痛定
1: 3	10.3±3.8	2.47	8.13
1: 5	10.6±2.9	1.72	8.58
1: 10	18.0±6.3	1.64	16.40
1: 15	23.0±6.4	1.44	21.56
1: 20	28.6±6.2	1.36	27.20

小鼠热板法, 55℃

表 2. 羟考酮与罗痛定不同比例配伍的最大有效剂量比较

羟考酮: 罗痛定	ED_{90} (mg/kg)	绝对含量 (mg/kg)	
		羟考酮	罗痛定
1: 3	43.3±13.2	10.8	32.5
1: 5	30.0±14.9	5.0	25.0
1: 10	52.8±16.3	4.8	48.0
1: 15	44.5±15.7	2.8	41.7
1: 20	58.0±16.6	2.8	55.2

小鼠热板法, 55℃

研究表明，盐酸羟考酮 5mg，与罗通定 50mg 至 100mg 的剂量范围内能达到理想的镇痛效果，不良反应降低至最低程度。

两药均用镇痛最大有效剂量（羟考酮 43mg/kg，罗痛定 48mg/kg）口服后不同时间，在热板法上测定痛阈，结果显示两药的达峰时间基本一致（0.5~1h），但罗通定的有效时间比羟考酮略长，可能与剂量过大有关。初步结论，两药的药效动力学过程符合配方要求。

本发明的镇痛复方中的镇痛药羟考酮，可以用氢考酮、吗啡或二氢艾托啡等阿片受体完全激动剂和丁丙诺啡等阿片受体部分激动剂进行替换，获得基本相同的效果。

根据本发明，在本发明的药物组合物，阿片受体完全激动剂或阿片受体部分激动剂与罗通定的配伍比例优选为 1: 3 至 1: 20，例如羟考酮与罗通定的配伍比例为 1: 3 至 1: 15，优选 1: 5 至 1: 10。

在本发明药物组合物中，优选羟考酮含量为 5 毫克，且药物组合物优选为口服剂型。

本发明的药物组合物可制成片剂、薄膜衣片、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、干混悬剂、口腔崩解片、分散片等口服剂型。

本发明的药物组合物除包含羟考酮和罗通定两个活性成分以外，还包括一种或一种以上的常规制剂辅料如微晶纤维素、乳糖、淀粉、糊精、PVPP、羧甲基淀粉钠、PVP、HPMC、蔗糖、羟丙基纤维素、乙基纤维素、硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅等。

本发明的药物组合物可通过常规的制剂工艺制备得到，例如本发明中的片剂，先混合各成分，湿法制粒，干燥，整粒，再进行压片和/或包衣，或用粉末直接压片法压片；又如，本发明中的颗粒剂，先混合各成分，湿法制粒，干燥，整粒，分装。

本发明的口服制剂可用于治疗慢性癌症病人疼痛、急性手术后的疼痛、慢性风湿法疾病的疼痛、突发性神经疼痛、其它慢性非癌症病人疼痛。

成瘾是通过中枢奖赏系统的活动而产生，中枢 DA 神经系统和内源性阿片系统是脑内奖赏机制中的两个重要组成部分。所有天然奖赏性刺激都是通过中枢奖赏系统的功能变化，最终引起伏膈核（NAc）区 DA 释放量增多而产生的效应。羟考酮能激动阿片 μ -受体，使 DA 释放增多而产生欣快感、觅药

行为、心理渴求等精神依赖反应。罗痛定能通过抑制 DA 释放而对抗羟考酮所致的精神依赖。另外，罗痛定与羟考酮伍用能减少其用量，从而也减少了躯体依赖潜能。所以，该复方很有可能成为无成瘾性强效镇痛复方。

临床镇痛疗效预测

羟考酮与罗痛定均为临床用药，为了解羟考酮复方在临床上的镇痛疗效，和与动物试验结果是否有明显差别，进行了少量临床病例验证。病例选择手术 24 小时内的剧烈疼痛，癌痛和结石所致的绞痛。给药方法单次口服。结果见表 3。羟考酮复方对骨科、胸外、腹部手术后疼痛以及胆管和肾结石引起的绞痛具有较强的止痛作用，有效率 100%，有效时间 4~7 小时，对癌症疼痛也有较好疗效。

表 3、羟考酮复方对不同手术创伤的镇痛作用比较

手术分类	病例数	疼痛得分		镇痛时间 (小时)
		给药前	(X±SD) 给药后	
骨折	10	6.7±1.0	1.2±1.1	4.5±2.2
胸外	6	6.3±1.2	0.3±0.7	5.1±3.4
腹外	3	6.7±1.7	0.0±0.0	7.3±3.1
妇科	6	7.0±1.7	0.6±1.2	8.2±3.6
结石	5	9.4±0.5	0.8±0.7	7.0±2.1
癌症	5	6.0±1.1	1.2±1.1	6.2±2.6

具体实施方式

下面用实施例详细说明本发明。

实施例1. 羟考酮/罗通定片——湿法制粒压片

盐酸羟考酮	5.046g
罗通定	50.136g
乳糖	50.140g
羧甲基淀粉钠	2.100g
10%PVP K ₃₀ 乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	1.010g
制成	1000片

制备工艺：所有组分过80目筛，将处方量盐酸羟考酮、罗通定、乳糖用适宜的方法混匀，加10%PVP K₃₀乙醇溶液适量，制软材，用18目筛制粒，在50℃干燥箱中干燥30分钟，用16目筛整粒，加入处方量的羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁，用适宜的方法混匀，用压片机将以上混合物压成适当重量的片剂，各项指标应符合中国药典关于片剂的要求。

实施例2. 羟考酮/罗通定片——湿法制粒压片

盐酸羟考酮	5.027g
罗通定	30.254g
微晶纤维素	100.180g
预胶化淀粉	70.100g
20%PVP K ₃₀ 水溶液	适量
硬脂酸镁	2.010g
制成	1000片

制备工艺：所有组分过80目筛，将处方量盐酸羟考酮、罗通定、微晶纤维素、预胶化淀粉用适宜的方法混匀，加20%PVP K₃₀水溶液适量，制软材，用18目筛制粒，在50℃干燥箱中干燥50分钟，用16目筛整粒，加入硬脂酸镁，用适宜的方法混匀，用压片机将以上混合物压成适当重量的片剂，各项指标应符合中国药典关于片剂的要求。

实施例3、羟考酮/罗通定片——直接压片法压片

盐酸羟考酮	5.101g
罗通定	40.354g
微晶纤维素	100.180g
硬脂酸镁	3.043g
微粉硅胶	1.025g
制成	1000片

制备工艺：将处方量的各组分混合均匀，用Φ8mm的冲模压片。各项指标应符合中国药典关于片剂的要求。

实施例4、羟考酮/罗通定薄膜衣片

① 片芯组分	盐酸羟考酮	5.096g
	罗通定	30.248g
	乳糖	50.821g
	羧甲基淀粉钠	2.108g
	淀粉浆	适量
	硬脂酸镁	1.105g
	制成	1000片

②包衣材料	羟丙基甲基纤维素	50.011g
	蓖麻油	5.012g
	吐温80	2.002g
	丙二醇	10ml
	二氧化钛	8.028g
	95%乙醇	500ml
	水	100ml

制备工艺：所有组分过80目筛，将处方量盐酸羟考酮、罗通定、乳糖用适宜的方法混匀，加淀粉浆适量，制软材，用18目筛制粒，在50℃干燥箱中干燥50分钟，用16目筛整粒，加入处方量的羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁，用适宜的方法混匀，用压片机将以上混合物压成适当重量的片剂，各项指标应符合中国药典关于片剂的要求。

包衣液的配制：称取处方量HPMC，用95%乙醇浸泡过夜。加入吐温80、丙二醇、蓖麻油混匀，加水使HPMC溶解，量取20%作为打光液备用。将二氧化钛混悬于剩余溶液中备用。

包衣工艺：将片芯置于包衣锅中，转速16r/min，喷入包衣液，吹干，交替进行。喷完后干燥即可，包衣增重2~4%。最后用打光液适量抛光处理。

实施例5、羟考酮/罗通定薄膜衣片

①片芯组分	盐酸羟考酮	5.096g
	罗通定	25.248g
	乳糖	50.821g
	羧甲基淀粉钠	2.108g
	淀粉浆	适量
	硬脂酸镁	1.105g
	制成	1000片

②包衣材料	羟丙基甲基纤维素	50.011g
	蓖麻油	5.012g
	吐温80	2.002g
	丙二醇	10ml
	二氧化钛	8.028g
	95%乙醇	500ml
	水	100ml

制备方法同实施例4。

实施例6、羟考酮/罗通定胶囊

盐酸羟考酮	5.087g
罗通定	75.211g
淀粉	70.125g
10%PVP K ₃₀ 乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	1.520g
制成	1000片

制备工艺：所有组分过 80 目筛，将处方量盐酸羟考酮、罗通定、淀粉用适宜的方法混匀，加 10%PVP K₃₀ 乙醇溶液适量，制软材，用 18 目筛制粒，在 50℃干燥箱中干燥 30 分钟，用 16 目筛整粒，加入硬脂酸镁，用适宜的方法混匀，将以上混合物灌成适当重量的胶囊，各项指标应符合中国药典关于胶囊的要求。

实施例7、羟考酮/罗通定口腔崩解片

盐酸羟考酮	5.011g
罗通定	15.307g
甘露醇	15.344g
微晶纤维素	100.180g
交联聚微酮	80.106g
阿司巴坦	1.021g
碳酸氢钠	50.211g
无水枸橼酸	15.034g
微粉硅胶	1.544g
硬脂酸镁	3.043g
桔子香精	0.502g
<hr/>	
制成	1000片

制备工艺：将处方量的各组分混合均匀，用 $\phi 9\text{mm}$ 的冲模压片。在口腔内迅速崩解、无沙砾感、口感良好。崩解时限为5~50秒，其他应符合中国药典片剂项下通则要求。

实施例8、盐酸羟考酮与不同药物配伍的镇痛作用

材料与amp;方法：雌性小鼠，放置 55°C 热板上(HUGO SACHS ELEKTRONIK, MODEL-DS 37, 德国产品)，立刻计时，至第一次出现舔足或踩后足时止，所得时间为给药前基础痛阈。然后给

受试药 po 60min (对照组为生理盐水)后, 将动物置于热板上, 再测痛阈, 每剂量组 8 只动物。以 60 秒内不出现舔足或踩后足为镇痛 100%。以给药前后自身比较计算镇痛百分率(计算公式如下), 用 logit 软件 ED₅₀ 值。

$$\text{镇痛}\% = \frac{\text{给药后时间} - \text{给药前时间}}{60 \text{ 秒} - \text{给药前时间}} \times 100\%$$

实验结果: 罗通定与羟考酮配伍镇痛作用最强, 并可使羟考酮的镇痛 ED₅₀ 剂量减少 1 — 4 倍。胍丁胺协同镇痛作用较弱, 但对抗羟考酮的耐受与依赖作用最强。消炎镇痛药(如: 阿斯匹林, 扑热息痛, 布洛芬)都能增强羟考酮的镇痛作用, 但需剂量大, 毒副作用明显(表 4)。

表 4、盐酸羟考酮与不同药物配伍的镇痛作用

药 物	剂 量 (mg/kg)	镇 痛 (%)
盐酸羟考酮	4	30.0
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 阿司匹林	300	24.0
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 扑热息痛	200	49.5
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 布洛芬	100	33.0
	400	92.0 (毒性大)
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 消炎痛	100	72.3
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 氯胺酮	6.2-12.5	50.0
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 氯丙嗪	12.5	23.3
	50	100 (副作用大)
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 利多卡因	100	93.3
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 安定	20	53.4
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 尼莫地平	20	34.4
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 尼非地平	20	46.8
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 心得安	50	72.5
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 比索洛尔	5	54.7
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 延胡索乙素	50	80-100
盐酸羟考酮(4mg/kg) + 罗通定	20	89.0

实施例 9. 羟考酮与罗通定不同剂量配伍的镇痛作用

材料与amp;方法：雌性小鼠，55℃热板法。（方法同上）。

实验结果：在 55℃热板温度下，固定羟考酮的剂量时，镇痛效果随着罗通定配伍剂量的增加而增加，以羟考酮 4 mg/kg 剂量和罗通定 25mg/kg 剂量配伍的镇痛作用最强，达镇痛 100%。当提高热板温度至 60℃并固定罗通定的不同配伍剂量时，镇痛作用随着羟考酮的剂量增加而增加，在罗通定剂量为 25mg/kg 和羟考酮剂量为 5mg/kg 时镇痛效果基本达到 100%（表 5）。

表 5、羟考酮与罗通定不同剂量配伍的镇痛作用比较

羟考酮(mg/kg)	罗通定 (mg/kg)	镇痛(%)	热板温度 (°C)
5	---	46.1	55°C
---	25	48.2	
4	15	84.7	55°C
4	20	93.1	
4	25	100	
4	15	24.6	60°C
4	20	65.0	
4	25	71.7	
5	15	52.8	60°C
5	20	87.1	
5	25	97.0	
6	15	95.7	60°C
6	20	98.6	
6	25	100	

实施例 10、吗啡与罗通定不同剂量配伍的镇痛作用

材料与方法：雌性小鼠，55°C 热板法。（方法同上）。

实验结果：在小鼠热板法上，吗啡单药镇痛剂量较大，达最大镇痛作用的剂量一般在 20-24mg/kg sc，如与罗通定合用，可以明显提高吗啡的镇痛率，ED₅₀ 和 ED₉₉ 剂量随着罗通定剂量增加而成倍下降（见表 6）。

表 6、吗啡与罗通定不同剂量配伍的镇痛作用比较

药 物	吗啡 ED ₅₀ 剂量 (mg/kg)	吗啡 ED ₉₉ 剂量(mg/kg)
吗啡	6.06±0.90	22.04±2.17
吗啡+罗通定 30mg/kg	3.96±0.34	12.28±1.63
吗啡+罗通定 50mg/kg	1.65±0.40	10.85±1.40

实施例 11、丁丙诺啡与罗通定不同剂量配伍的镇痛作用

材料与方法：雌性小鼠，55°C 热板法。（方法同上）。

实验结果：丁丙诺啡是阿片受体部分激动剂，镇痛作用较吗啡弱，在小鼠热板法上，最大镇痛率约为 40%。但与罗通定配伍能显著提高其镇痛效能，最大镇痛率能达到 100%。例如：丁丙诺啡单药测不到镇痛 ED₅₀ 值，而加罗通定 30mg/kg po, ED₅₀ 值约为 0.58mg/kg sc, 加罗通定 50mg/kg po, ED₅₀ 值约为 0.088mg/kg sc，随着罗通定剂量增加丁丙诺啡不但有效剂量减小，镇痛效能也明显提高（见表 7）。

表 7、丁丙诺啡与罗通定不同剂量配伍的镇痛作用比较

丁丙诺啡 (mg/kg)	与罗通定 不同剂量配伍的 镇痛率 (%)		
	0	30mg/kg	50mg/kg
0.0	10.7±10.2	10.9±10.4	15.6±6.3
0.4	27.8±14.7	46.1±22.9	86.1±26.9
0.6	31.3±10.8	48.6±26.0	85.2±27.9
1.0	27.6±5.6	65.1±31.6	91.2±16.5
1.7	39.4±15.3	76.12±5.8	88.0±22.3
2.8	27.6±13.6	56.4±32.7	92.2±22.0

实施例 12、羟考酮与罗痛定的依赖性试验

材料与方法：雄性小鼠，每组 10 只。羟考酮、罗通定单药以及羟考酮与罗痛定复方（按 1:5）以 30、80、80mg/kg 剂量，3 次 / 日，连续给药 5 天，对照组 sc 生理盐水。最后一次给药后 4h，纳洛酮 10mg · Kg⁻¹ ip 催促。记录每只动物 15min 内的跳跃次数和 1h 后的体重丢失。

实验结果：羟考酮与罗痛定复方（按 1:5）组和罗通定组动物用纳洛酮催促时未见明显的戒断综合征，与盐水对照组比较无显著差别，而羟考酮组动物的戒断综合征非常明显，与盐水对照组比较差别非常显著（见表 8）。

表 8、羟考酮复方致小鼠依赖性潜能测定

药物	剂量 (mg/kg)	戒断 跳跃率(%)	症状 跳跃次数	体重下降 (X±SD 克)
盐水对照	—	10	1.2±2.3	0.23±0.16
羟考酮	30	100	65.2±62.8***	0.59±0.14***
罗痛定	80	0	0	0.20±0.07
羟考酮+罗痛定	80	20	1.3±4.1	0.33±0.28

实施例 13、羟考酮与罗痛定复方急性毒性试验

材料与amp;方法：小鼠雌雄各半，每组 10 只。将羟考酮、罗通定单药以及羟考酮与罗通定复方（剂量比为 1:5）用双蒸水配制成不同浓度，经 po 途径测定 LD₅₀ 值，给药组动物在实验前禁食 12h，以给药后 7 天内动物的死亡数计算 LD₅₀ 值(Bliss 法)。

实验结果：羟考酮与罗痛定剂量按 1:5 组方测定对小鼠单次给药的 LD₅₀，并与各单药进行平行比较，结果见表 9。用概率和评价法 Q₅₀<0.55，复方毒性显著拮抗。

表 9、羟考酮复方及各单药的急性毒性比较

药物分组	动物数 (只)	LD ₅₀ 值 (mg/kg po)	95%可信限 (mg/kg po)
羟考酮	10	524.2	431.8—609.4
罗痛定	10	754.2	618.3—905.1
羟+罗	10	952.9	751.1—1143.0

注：小鼠禁食 12 小时后灌胃给药