



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103040829 A

(43) 申请公布日 2013.04.17

(21) 申请号 201210550475.9

(22) 申请日 2012.12.18

(66) 本国优先权数据

201210041626.8 2012.02.17 CN

(71) 申请人 北京人福军威医药技术开发有限公司

地址 102600 北京市大兴区生物医药产业基地天荣街 11 号国药龙立楼人福军威医药公司

(72) 发明人 高永良 李莉娥 孙建宁 刘泽源

(51) Int. Cl.

A61K 31/485(2006.01)

A61K 31/439(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 18 页

(54) 发明名称

含有高乌甲素和羟考酮的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及治疗疼痛的含有高乌甲素和羟考酮的药物组合物,其包含治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐、以及任选的药学可接受的载体。本发明还涉及治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、以及治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐的组合在制备用于镇痛的医药中的用途。本发明的药物组合物和用途具有如说明书所述的有益效果。

1. 一种药物组合物,其包含高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、羟考酮或其药学可接受的盐、以及任选的药学可接受的载体。

2. 权利要求1的药物组合物,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为 $(0.1\sim 5):1$ ,例如 $(0.2\sim 5):1$ ,例如 $(0.5\sim 5):1$ ,例如 $(0.2\sim 2):1$ ,例如 $(1\sim 5):1$ ,例如 $(0.2\sim 1):1$ ,例如 $(0.1\sim 1):1$ ;或者为 $(0.5\sim 1.5):1$ ,优选 $(0.75\sim 1.2):1$ ,优选 $(0.75\sim 1.0):1$ ,优选 $(0.85\sim 1.0):1$ ,优选 $(0.75\sim 1.5):1$ ,优选 $(0.9\sim 1.5):1$ 。

3. 权利要求1或2的药物组合物,其为单位剂量药物组合物,并且每个单位剂量的组合物中高乌甲素的量为 $0.5\sim 20\text{mg}$ ,优选 $1\sim 15\text{mg}$ 。

4. 权利要求1至3任一项的药物组合物,其中:所述高乌甲素是氢溴酸高乌甲素或其水合物;和/或所述羟考酮是盐酸羟考酮。

5. 权利要求1至4任一项的药物组合物,其为口服药物制剂、注射制剂、栓剂、贴剂、或口腔用制剂;进一步地,所述口服药物制剂例如但不限于口服液、速释微丸、缓释微丸、肠溶微丸和片剂、缓释片(溶蚀性骨架片、渗透泵控释系统)、双层或多层片等。

6. 治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、以及治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐的组合在制备用于镇痛的医药中的用途。

7. 权利要求6的用途,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为 $(0.1\sim 5):1$ ,例如 $(0.2\sim 5):1$ ,例如 $(0.5\sim 5):1$ ,例如 $(0.2\sim 2):1$ ,例如 $(1\sim 5):1$ ,例如 $(0.2\sim 1):1$ ,例如 $(0.1\sim 1):1$ ;或者为 $(0.5\sim 1.5):1$ ,优选 $(0.75\sim 1.2):1$ ,优选 $(0.75\sim 1.0):1$ ,优选 $(0.85\sim 1.0):1$ ,优选 $(0.75\sim 1.5):1$ ,优选 $(0.9\sim 1.5):1$ 。

8. 权利要求6或5的用途,其中所述医药为单位剂量药物组合物,并且每个单位剂量的组合物中高乌甲素的量为 $0.5\sim 20\text{mg}$ ,优选 $1\sim 15\text{mg}$ 。

9. 权利要求6至8任一项的用途,其特征在于:所述高乌甲素是氢溴酸高乌甲素或其水合物;和/或所述羟考酮是盐酸羟考酮或对苯二甲酸羟考酮盐。

10. 权利要求6至9任一项的用途,其中所述的疼痛是慢性病理性神经痛。

## 含有高乌甲素和羟考酮的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明属医药技术领域,涉及一种用于预防或治疗疼痛的药物组合物,特别是涉及一种含有高乌甲素和羟考酮的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 疼痛是机体受到损伤时发生的一种不愉快的感觉和情绪性体验,是一组复杂的病理、生理改变的临床表现,疼痛可以是局部的,也可以是全身性疾病的反映,人们把具有以“疼痛”为主要症状的疾病总称为“痛症”。此外,临床上经常要使用一些强效镇痛剂,例如用于术后、创伤、癌症等所产生的疼痛。但是许多镇痛剂容易产生依赖性/成瘾性,而一旦出现精神依赖性又会给临床用药带来新的更大的问题。

[0003] 高乌甲素 (Lappaconitine, LA) 又称刺乌头碱、拉巴乌头碱,其作为一种长效镇痛药,临床上适用于手术后疼痛、恶性肿瘤疼痛、风湿痛,通常日期剂量为 4 ~ 8mg。是从毛茛科乌头属植物中提取的一种二萜类生物碱,分子式:  $C_{32}H_{44}O_8N_2$ , 分子量: 584.64。临床常用其氢溴酸盐: 氢溴酸高乌甲素 (Lappaconite hydrobromide, LH), 分子式:  $C_{32}H_{44}O_8N_2 \cdot HBr \cdot H_2O$ , 分子量 683.64, 熔点 217 ~ 221°C, 溶于甲醇, 微溶于水和乙醇, 难溶于氯仿等有机溶剂。高乌甲素是一种非成瘾性的镇痛药。给猴长期注射高乌甲素, 停药后猴不出现任何戒断综合症, 给小鼠长期注射 LH 后, 再给予丙烯吗啡催瘾, 并不出现跳跃反应, 但 LH 对依赖吗啡的大鼠或猴停药后的戒断症状无替代取消作用。对 LA 镇痛强度的研究表明, 在对小鼠热板测痛时, 腹腔注射 (ip) 高乌甲素 6mg/kg 或灌服 16mg/kg, 均能明显提高小鼠的痛阈, 抑制舔爪反应的 ED<sub>50</sub> 剂量为 3.5 (3.0-4.2)mg/kg。ip 高乌甲素 6mg/kg 的镇痛强度约相当于吗啡 7.5mg/kg 或氨基比林 50mg/kg 的镇痛强度; 在抑制小鼠由 0.7% 醋酸引起的扭体反应中, 给小鼠皮下注射 LA 的剂量增大时, 抑制扭体反应的强度也随之增大, 当 LA 的剂量达到 6mg/kg 时, 可抑制扭体次数的 89%。此外, 研究表明高乌甲素与曲吗多具有相当的镇痛效果, 但高乌甲素对于各指标的抑制明显优于曲吗多, 说明高乌甲素能更好地抑制应激反应。

[0004] 羟考酮 (Oxycodone) 为阿片受体纯激动剂, 是从生物碱蒂巴因 (thebaine) 中提取合成的阿片类中枢神经止痛药, 临床上用于缓解持续的中度到重度疼痛, 常用日剂量为 10~20mg。该药具有生物利用度高, 镇痛效果好, 副作用小等特点, 在临床上其单复方制剂广泛用于中到重度疼痛的治疗。羟考酮主要作用部位是中枢神经系统, 其次是平滑肌, 其药理作用主要是镇痛, 其它还包括镇咳、缩瞳、恶心、呕吐、搔痒、呼吸抑制、胃肠蠕动降低, 内分泌核自主神经系统的变化。研究认为羟考酮的镇痛作用可能与  $\mu$ 、 $\kappa$  受体有关, 尽管其精确作用机制现在还不明确, 但是现在已经确定羟考酮产生呼吸抑制是通过直接作用于脑干呼吸中心, 这种呼吸抑制包括对脑干二氧化碳张力的增加和电刺激的加大, 其镇咳是通过直接作用于髓鞘咳嗽中心而起作用。羟考酮精神依赖性的形成与纹状体多巴胺释放量增加有关。羟考酮作为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 USPX 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(盐酸羟考酮 $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ ,分子量:351.83)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,10~30mg能够控制术后、创伤和癌症引起的剧痛。肌肉注射时,羟考酮15mg相当于吗啡10mg。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。

[0005] 虽然目前已经有羟考酮与扑热息痛、阿司匹林、布洛芬等非甾体类解热镇痛药的复方制剂报道或上市销售,然而本领域仍然需要有新的镇痛的方法,特别是具有强效镇痛作用又可避免出现依赖性和/或成瘾性的治疗方法。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是为临床提供用于镇痛作用又可避免出现依赖性和/或成瘾性,或者降低依赖性和/或成瘾性出现风险的治疗方法。本发明的发明人经过潜心研究发现,并经实验证明,药物有效量的高乌甲素和羟考酮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。

[0007] 为此,本发明第一方面提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐、以及任选的药学可接受的载体。

[0008] 本发明第二方面提供了治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、以及治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐的组合在制备用于镇痛的医药中的用途。

[0009] 本发明第三方面提供了在有需要的受试者中镇痛的方法,其包括给该受试者施用治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、以及治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐。

[0010] 本发明第一方面提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐、以及任选的药学可接受的载体。

[0011] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为(0.1~5):1,例如(0.2~5):1,例如(0.5~5):1,,例如(0.2~2):1,例如(1~5):1,例如(0.2~1):1,例如(0.1~1):1,或者是如下文具体实施方案部分中任一实例使用的二者重量比所组成的任意范围。

[0012] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为(0.5~1.5):1,优选(0.75~1.2):1,优选(0.75~1.0):1,优选(0.85~1.0):1,优选(0.75~1.5):1,优选(0.9~1.5):1,例如约0.75:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1、约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1。

[0013] 根据本发明第一方面的药物组合物,其为单位剂量药物组合物。在一个实施方案

中,该药物组合物是单位剂量制剂,或者是单位制剂。

[0014] 根据本发明第一方面的药物组合物,其为单位剂量药物组合物,并且每个单位剂量的组合物中高乌甲素的量为 0.5~20mg,优选 1~15mg,优选 2~15mg,优选 2.5~15mg,优选 3~15mg,优选 5~15mg,优选 0.5~15mg,优选 0.5~10mg,优选 1~10mg,优选 2~10mg,优选 2~7.5mg,例如约 1mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3mg、约 3.5mg、约 4mg、约 4.25mg、约 4.5mg、约 4.75mg、约 5.0mg、约 6mg、约 7.5mg、约 10mg。

[0015] 根据本发明第一方面的药物组合物,其为口服药物制剂、注射制剂、栓剂、贴剂、或口腔用制剂。在一个实施方案中,所述口服药物制剂例如但不限于口服液、速释微丸、缓释微丸、肠溶微丸和片剂、缓释片(溶蚀性骨架片、渗透泵控释系统)、双层或多层片等。

[0016] 本发明第二方面提供了治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、以及治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐的组合在制备用于镇痛的医药中的用途。

[0017] 根据本发明第二方面的用途,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为 (0.1~5):1,例如 (0.2~5):1,例如 (0.5~5):1,例如 (0.2~2):1,例如 (1~5):1,例如 (0.2~1):1,例如 (0.1~1):1,或者是如下文具体实施方案部分中任一实例使用的二者重量比所组成的任意范围。

[0018] 根据本发明第二方面的用途,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为 (0.5~1.5):1,优选 (0.75~1.2):1,优选 (0.75~1.0):1,优选 (0.85~1.0):1,优选 (0.75~1.5):1,优选 (0.9~1.5):1,例如约 0.75:1、约 0.85:1、约 0.9:1、约 0.95:1、约 1:1、约 1.1:1、约 1.2:1、约 1.3:1。

[0019] 根据本发明第二方面的用途,其中所述医药为单位剂量药物组合物。在一个实施方案中,该药物组合物是单位剂量制剂,或者是单位制剂。

[0020] 根据本发明第二方面的用途,其中所述医药为单位剂量药物组合物,并且每个单位剂量的组合物中高乌甲素的量为 0.5~20mg,优选 1~15mg,优选 2~15mg,优选 2.5~15mg,优选 3~15mg,优选 5~15mg,优选 0.5~15mg,优选 0.5~10mg,优选 1~10mg,优选 2~10mg,优选 2~7.5mg,例如约 1mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3mg、约 3.5mg、约 4mg、约 4.25mg、约 4.5mg、约 4.75mg、约 5.0mg、约 6mg、约 7.5mg、约 10mg。

[0021] 根据本发明第二方面的用途,其中所述医药为口服药物制剂、注射制剂、栓剂、贴剂、或口腔用制剂。

[0022] 本发明第三方面提供了在有需要的受试者中镇痛的方法,其包括给该受试者施用治疗有效量的高乌甲素或其药学可接受的盐或其溶剂合物、以及治疗有效量的羟考酮或其药学可接受的盐。

[0023] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮是同时或顺次施用于所述受试者。

[0024] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮存在于同一组合物中或者分别存在于不同的组合物中。

[0025] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮存在于同一组合物中。

[0026] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为 (0.1~5):1,例如 (0.2~5):1,例如 (0.5~5):1,例如 (0.2~2):1,例如 (1~5):1,例如 (0.2~1):1,例如

(0.1~1):1,或者是如下文具体实施方案部分中任一实例使用的二者重量比所组成的任意范围。

[0027] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮存在于同一组合物中,并且其中所述高乌甲素与羟考酮的重量比为(0.5~1.5):1,优选(0.75~1.2):1,优选(0.75~1.0):1,优选(0.85~1.0):1,优选(0.75~1.5):1,优选(0.9~1.5):1,例如约0.75:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1、约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1。

[0028] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮存在于同一组合物中,该组合物为单位剂量药物组合物。在一个实施方案中,该药物组合物是单位剂量制剂,或者是单位制剂。

[0029] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮存在于同一组合物中,该组合物为单位剂量药物组合物,并且每个单位剂量的组合物中高乌甲素的量为0.5~20mg,优选1~15mg,优选2~15mg,优选2.5~15mg,优选3~15mg,优选5~15mg,优选0.5~15mg,优选0.5~10mg,优选1~10mg,优选2~10mg,优选2~7.5mg,例如约1mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、约5.0mg、约6mg、约7.5mg、约10mg。

[0030] 根据本发明第三方面的方法,其中所述高乌甲素与羟考酮存在于同一组合物中,该组合物为口服药物制剂、注射制剂、栓剂、贴剂、或口腔用制剂。

[0031] 根据本发明的任一方面,其中所述的疼痛是慢性病理性神经痛。

[0032] 根据本发明的任一方面及任一实施方案,其中所述高乌甲素药理学可接受的盐是指高乌甲素的任何生理学上可接受的盐,包括但不限于氢溴酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、甲磺酸盐等。在一个实施方案中,所述高乌甲素是氢溴酸高乌甲素。

[0033] 根据本发明的任一方面及任一实施方案,其中所述高乌甲素溶剂合物是指高乌甲素或其药理学可接受的盐,它们与0.5~3当量(例如0.5~2当量)的溶剂(例如乙醇、水)形成的溶剂合物。在一个实施方案中,所述高乌甲素是氢溴酸高乌甲素一水合物。

[0034] 根据本发明的任一方面及任一实施方案,其中所述羟考酮药理学可接受的盐是指羟考酮的任何生理学上可接受的盐,包括但不限于盐酸盐、对苯二甲酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、甲磺酸盐等。在一个实施方案中,所述羟考酮是盐酸羟考酮或对苯二甲酸羟考酮盐。

[0035] 本发明术语“高乌甲素”除指高乌甲素游离碱本身外,还可以是高乌甲素的药理学上可接受的盐、它们的溶剂化物、它们的多晶型物。在本发明中,涉及到高乌甲素的量时,均是以游离碱型高乌甲素计,而不论其是否是药用盐或溶剂合物例如水合物。例如,提及“每个单位剂量的组合物中高乌甲素的量为0.5~20mg”是指,不论该组合物中使用何种形式的高乌甲素(例如氢溴酸高乌甲素,例如氢溴酸高乌甲素一水合物),它们折算为游离碱型的高乌甲素的量为0.5~20mg。此外,在本发明中,当单独提及“高乌甲素”,其可以是呈高乌甲素游离碱本身的形式,亦可呈其药理学可接受的盐或其溶剂合物的形式。

[0036] 本发明术语“羟考酮”除指羟考酮游离碱本身外,还可以是羟考酮的药理学上可接受的盐、它们的溶剂化物、它们的多晶型物。在本发明中,涉及到羟考酮的量时,均是以游离碱型羟考酮计,而不论其是否是药用盐或溶剂合物例如水合物。例如,提及“高乌甲素与羟考酮的重量比为(0.5~1.5):1”是指,不论高乌甲素与羟考酮二者各自独立地呈何种形式,它

们均折算为游离碱,并且高乌甲素与羟考酮两种游离碱的重量比为(0.5~1.5):1。此外,在本发明中,当单独提及“羟考酮”,其可以是呈羟考酮游离碱本身的形式,亦可呈其药学可接受的盐或其溶剂合物的形式。

[0037] 就本发明的疼痛而言,其可以是任何类型的疼痛,例如其可以是钝痛或锐痛,例如其可以是轻度、中度或重度疼痛,例如其可是术后痛、癌性痛或创伤痛,等等。本领域技术人员理解,本发明基于镇痛或止痛的目的,期望在镇痛或止痛的治疗中避免出现药物依赖性和/或成瘾性,或者降低依赖性和/或成瘾性发生率。因此,本发明所述疼痛可以是任何种类的疼痛。

[0038] 根据本发明,药效成分可以通过多种途径供患者使用,可以举例出但不限于举例的途径有口服给药、口腔含化给药、注射给药、腔道(如鼻腔、直肠或阴道)给药、局部(如外用)给药。

[0039] 根据本发明,高乌甲素的一天使用量为2~50mg,优选5~20mg。以一日一次或多次使用(例如一天1~5次或一天1~4次),每次以一个或多个单元剂量给药。

[0040] 根据本发明,羟考酮的一天使用量为2~50mg,优选5~20mg。以一日一次或多次使用(例如一天1~5次或一天1~4次),每次以一个或多个单元剂量给药。

[0041] 所述术语“单元剂量”通常指一次使用剂量。多数的药物组合物制剂为单剂量药剂,这种情况下,所述术语“单元剂量”还可以包括这样的情况,即用高乌甲素和羟考酮两种基本药效成份制成的用于预防或治疗疼痛(例如癌性痛)的药物组合物单元虽然呈现给患者的是多次用药剂量的形式,但是该多剂量药剂在使用时可以用分剂量器具取用一个单剂量的药剂,例如用定量器具取用一次用药剂量的多剂量口服液或干混悬剂临用时配制的口服液,这种用分剂量器具取用的量即为单元剂量。

[0042] 所述术语“一天使用量”还可以包括这样的情况,即从疼痛发作时开始起,24小时内的用药剂量。

[0043] 所述的术语“单位制剂”通常指一个单个的或最小包装的药剂,如一片片剂、一粒胶囊剂、一包颗粒剂;还可以包括这样的情况,即一个单位制剂是多剂量的形式,通过特定的使用方法获得一次使用有效剂量的药效成份,如多剂量的口服液用定量器具取用一次使用剂量的药剂即相当于一个“单位制剂”。

[0044] 本发明的药物组合物中除药效成分外,还可以含有药学上允许使用的辅料,可以举例出但不受举例限制的辅料类型有赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、稀释剂、缓冲剂、稳定剂、包衣剂、着色剂、矫味剂、甜味剂、缓释剂、控释剂、助溶剂。所述的辅料还可以包括各种形式的药物载体,可以举例出但不受举例限制的药物载体型辅料有硬胶囊壳、软胶囊壳、栓剂基质、半固体膏剂基质等。这些辅料是药学领域熟知的,在本发明的药物组合物中加入适当种类和数量的辅料,使药效成分占本药物组合物的1~99%重量份。

[0045] 本发明的药物组合物可以通过二类药剂形态体现:

[0046] a) 高乌甲素和羟考酮可以与其它药剂学上允许使用的辅料混合制成单个制剂,这种单个制剂中的各个药效成份可以是紧密混合物,也可以是通过药剂工艺(如包衣技术、双层片技术)将各个药效成份完全或部分地隔离,这种单个制剂中的各个药效成份相互之间,以及某一药效成份的不同部分的释放速度是不受限制的。

[0047] b) 高乌甲素和羟考酮也可以分别制成制剂,配成制剂盒,各个药效成份分别制成

的制剂剂型可以相同,也可以不同。在此种情况下,由于高乌甲素和羟考酮分别配制成两个物理上分离的单元剂型中,因此二者在不同的时间点给药(例如顺次给药)是非常适合的。

[0048] 本发明提供的用于治疗上有效剂量的氢溴酸高乌甲素和治疗上有效剂量的羟考酮制成的药物组合物,根据用法可以制成各种剂型。剂型从外观形态区分可以举例出但不受举例限制的剂型有液体制剂、糖浆剂、散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂等。剂型从内在性质区分可以举例出但不受举例限制的剂型有乳剂、混悬剂、缓释制剂(部分或全部成分,各成分的部分剂量或全部剂量)、控释制剂(部分或全部成分,各成分的部分剂量或全部剂量)、分散片、泡腾剂(片或颗粒)。剂型从物料的三维尺寸区分可以举例出但不受举例限制的剂型有普通制剂、纳米制剂(部分或全部粉体粒子的长径小于1000nm)。

[0049] 本发明提供的用于预防或治疗疼痛的含有治疗上有效剂量的高乌甲素和治疗上有效剂量的羟考酮的药物组合物,从用药途径的角度考虑,该药物组合物优选通过口服途径用药,从药物剂型的角度考虑,该药物组合物优选口服固体制剂。

[0050] 本发明药物组合物优选的剂型是口服固体制剂,并优选单剂量的制剂,其中除含有至少两种药效成份外还可加有适当种类和数量的药剂辅料,可举例出但不受举例限制的辅料有稀释剂(如微晶纤维素)、崩解剂(如淀粉)、润滑剂(如硬脂酸镁)、粘合剂(如淀粉浆)。组合物中的各药效成份可以是充分混合均匀的,还可以是相互隔离的。如采用双层片技术,将羟考酮和高乌甲素隔离在不同层;又如采用包衣工艺,将羟考酮包裹在肠溶衣中(如用丙烯酸树脂包衣)使羟考酮在小肠吸收。本发明药物组合物优选的口服固体制剂首选口服片剂,如普通片剂、包衣片剂、多层(各层释放性能并不限制)片剂、咀嚼片剂、分散片剂、泡腾片剂等,本发明药物组合物优选的口服固体制剂还可采用胶囊剂、散剂、颗粒剂等。

[0051] 本发明药物组合物还可采用液体药剂的形式,可采用单剂量的形式,也可采用多剂量的形式,其中除含有至少两种药效成分(高乌甲素和羟考酮)外,还可以加有适当种类和数量的药剂辅料,可以举例出但不受举例限制的药剂辅料有溶剂(如水、多元醇)、增稠剂或混悬剂(如聚乙烯吡咯烷酮)、防腐剂、矫味剂(如蔗糖)。口服液体药剂的制剂形态有口服液、糖浆剂等。本领域专业人员知道的以液态形式为内容物的软胶囊剂和临用时配制成液态形式的干混悬剂在分类上属于液体药剂,还可以归属为固体药剂,具体归为哪一类并不违背本发明的精神。

[0052] 本发明的药物组合物还可采用直肠给药的栓剂形式,可采用单剂量的形式,将药效成分分散到栓剂基质中,可以举例出但不受举例限制的栓剂基质有聚乙二醇类、半合成脂肪酸甘油酯类及其他可得到的商品化基质。栓剂还可以通过已知的技术制成上下(或内外)两层或多层,各层的药物释放速度不受限制,各层的药物种类和分配量也可以不受限制,如将栓剂制成上下两层,下层为速释层,含有部分的氢溴酸高乌甲素和部分的羟考酮,上层为缓释层,也含有部分的氢溴酸高乌甲素和部分的羟考酮。

[0053] 本发明的药物组合物还可采用局部给药的药剂形式,如霜剂、软膏剂、凝胶剂、可贴敷的固体或半固体药剂。局部给药的药剂优选通过皮肤吸收药效成分。药效成分分散在基质中,基质成分可以举例出但不受举例限制的有石蜡、蜂蜡、凡士林、表面活性剂(如吐温类)、促渗剂(如氮酮、丙二醇)、防腐剂等。

[0054] 本发明还可采用非肠道给药方式,如制成溶液型或混悬型的灭菌注射液供注射



用。本发明还可采用喷雾方式使用,如制成多剂量的混悬型(或真溶液型)的喷雾剂(或气雾剂)使用。另外,本发明还可以用口腔含化的方式使用,如制成口腔含片剂供口腔含化用。

[0055] 在一个实施方案中,本发明药物组合物可以是具体的药物剂型,其例如但不限于口服液、速释微丸、缓释微丸、肠溶微丸和片剂、缓释片(溶蚀性骨架片、渗透泵控释系统)、双层或多层片等。这些药物剂型及其配方是本领域技术人员可以容易获得的;由于本发明对现有技术的重要贡献在于发现两种药物组合具有出人意料的生物学效果,因此本发明药物组合物所呈现的药物剂型并不限于上述这些,任何可以实现本发明上述生物学效果的药物剂型均涵盖在本发明精神和范围内。

[0056] 羟考酮与高乌甲素联合使用,高乌甲素与羟考酮的重量比为  $0.1:1\sim 5:1$ 。本发明目的是期望两种药物组合后产生例如剂量减少和/或减少依赖性和其它副作用的发生等效果。本发明的发明人以羟考酮剂量为 1 重量份,与高乌甲素 0.1、0.2、0.5、0.75、0.9、1、1.25、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5 重量份的剂量配伍,测定在小鼠热板法上的量效曲线,比较曲线斜率和 ED50 值。结果显示,在高乌甲素与羟考酮的重量比为  $(0.5\sim 1.5):1$ , 优选  $(0.75\sim 1.2):1$ , 优选  $(0.75\sim 1.0):1$ , 优选  $(0.85\sim 1.0):1$ , 优选  $(0.75\sim 1.5):1$ , 优选  $(0.9\sim 1.5):1$  的范围内,以及具有令人期望的效果。

[0057] 本发明的药物组合物,例如口服制剂,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。

[0058] 成瘾是通过中枢奖赏系统的活动而产生,中枢多巴胺(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  $\mu$ -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。本发明人发现,高乌甲素与羟考酮伍用能减少其用量,而且减少了躯体依赖潜能。所以,本发明组合可以作为无成瘾性或者降低依赖性和/或成瘾性发生率的强效镇痛复方药物用于临床。

## 具体实施方式

[0059] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。

[0060] 在下面的实施例或试验例中,凡提及高乌甲素,均是使用氢溴酸高乌甲素一水合物;凡提及高乌甲素的量,均是以游离碱型高乌甲素计。同样,凡提及羟考酮,均是使用盐酸羟考酮;凡提及羟考酮的量,均是以游离碱型羟考酮计。

[0061] A、组合物制备实施例部分

[0062] 实施例 1——含高乌甲素和羟考酮的片剂

[0063] 处方:

[0064] 素片:

[0065]

高乌甲素	10g
羟考酮	10g
淀粉	230g
微晶纤维素	150g
PVP K-30(ISP 公司)	适量
微粉硅胶	15g

[0066] 薄膜衣处方：

[0067]

3%羟丙甲基纤维素(60%乙醇溶液) 100ml

吐温-80 1ml

[0068]

蓖麻油 1ml

丙二醇 1ml

滑石粉 2g

钛白粉 2g

[0069] 制备方法：将处方量的高乌甲素、羟考酮、微晶纤维素和 200g 淀粉过 80 目筛并混合均匀，用 10%PVP K-30 的水溶液为粘合剂制颗粒并干燥，干颗粒与余量经干燥的淀粉、微粉硅胶混合，压制不同片重的素片，每片含高乌甲素 / 羟考酮的量分别为 10mg/10mg、5mg/5mg、或 2.5mg/2.5mg。然后将素片再进行包衣，至片重增加 3~4%，即得。

[0070] 实施例 2——含高乌甲素和羟考酮的片剂

[0071] 处方：

[0072]

高乌甲素	5g
羟考酮	10g
淀粉	230g
微晶纤维素	150g
PVP K-30(ISP 公司)	适量
微粉硅胶	15g

[0073] 制备方法：将处方量的高乌甲素、羟考酮、微晶纤维素和 200g 淀粉过 80 目筛并混合均匀，用 10%PVP K-30 的水溶液为粘合剂制颗粒并干燥，干颗粒与余量经干燥的淀粉、微粉硅胶混合，压制不同片重的片剂，每片含高乌甲素 / 羟考酮的量分别为 5mg/10mg、2.5mg/5mg、或 1.25mg/2.5mg。

[0074] 实施例 3——含高乌甲素和羟考酮的片剂

[0075] 处方：

[0076]

高乌甲素	15g
羟考酮	10g
淀粉	230g
微晶纤维素	150g
PVP K-30(ISP 公司)	适量

[0077]

微粉硅胶	15g
------	-----

[0078] 制备方法:参考实施例 2 的方法制备颗粒并压片。

[0079] 实施例 4——含高乌甲素、羟考酮和氧化镁的咀嚼片剂

[0080] 处方及制备方法:

[0081] 1. 颗粒 I (mg/片):

[0082]

高乌甲素	9
蔗糖粉	200
山梨醇	100
淀粉	25
微晶纤维素	25
70%乙醇	适量(终产物中除去)

[0083] 制法:将处方量的高乌甲素、蔗糖粉、山梨醇、微晶纤维素和淀粉过 80 目筛并混合均匀,用 70% 乙醇为润湿剂,在高速搅拌造粒机中制湿颗粒,再在 60~70° C 的烘箱中干燥,得颗粒 I。

[0084] 2. 颗粒 II (mg/片):

[0085]

羟考酮	10
蔗糖粉	30
淀粉	10
微晶纤维素	10
丙烯酸树脂 II 号	4
丙烯酸树脂 III 号	4
蓖麻油	0.4
吐温-80	0.3
邻苯二甲酸二乙酯	0.3
85%乙醇	120(终产物中除去)

[0086] 制法:1) 将处方量的丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油、吐温-80、邻苯二

甲酸二乙酯依次溶于 85% 乙醇中, 制得包衣液; 2) 将处方量的羟考酮、蔗糖粉、淀粉、微晶纤维素分别粉碎, 过 80 目筛, 混合均匀, 置 BZJ-360 包衣造粒机 (北京天民高科技开发公司); 3) 在包衣造粒机中用水为润湿剂制备湿颗粒, 至大部分粒度为 40~18 目后, 适度风干, 移至烘箱中干燥; 4) 在包衣造粒机中用 1) 项包衣液对干粒子进行包衣, 风干, 筛选粒度为 40~20 目的颗粒, 即得颗粒 II。

[0087] 3. 颗粒 III, 混合以下粉末 (mg/片):

[0088] 薄荷香精适量

[0089] 阿斯巴甜 6

[0090] 硬脂酸 15

[0091] 硬脂酸镁 25

[0092] 4. 制片: 将处方量的颗粒 I、颗粒 II 和颗粒 III 混合均匀, 压片, 得每片含 9mg 高乌甲素、10mg 羟考酮的咀嚼片剂。

[0093] 5. 羟考酮的溶出度测定: 以 900ml 盐酸溶液 (0.1mol/L) 为介质, 采用中国药典 2000 年版二部附录 X C 第二法, 转速为每分钟 100 转, 经测定, 片剂崩解时间均在 10 分钟内, 3 小时时的羟考酮的溶出度均小于 10% (n=6)。另以 0.02mol/L 磷酸二氢钠溶液 (调 pH 至 6.8) 900ml 为溶剂, 采用中国药典 2000 年版二部附录 X C 第二法, 转速为每分钟 100 转, 经测定, 1 小时时的羟考酮的溶出度均大于 80% (n=6)。

[0094] 6. 本实施例还可以制成胶囊剂的形式, 即将颗粒 I、颗粒 II 和颗粒 III 混合均匀后直接装胶囊, 制成每粒含高乌甲素/羟考酮的量为 9mg/10mg, 或 4.5mg/5mg, 或 2.25mg/2.5mg。

[0095] 实施例 5——含高乌甲素、羟考酮的干混悬剂

[0096] 处方:

[0097]

高乌甲素	10g
羟考酮	10g
蔗糖粉	800g
PVP K-30(ISP 公司)	200g
羟丙甲基纤维素	200g
甘露醇	200g
香精	适量
氯化蔗糖	适量
微粉硅胶	25g
硬脂酸镁	20g

[0098]

[0099] 制备方法: 将处方量的高乌甲素、羟考酮、蔗糖粉、甘露醇粉碎并过筛; 将处方量的羟丙甲基纤维素、甘露醇、微粉硅胶、硬脂酸镁和适量香精、氯化蔗糖混合均匀, 再与处方量的羟考酮、蔗糖粉、PVP 混合均匀, 最后再与处方量的高乌甲素混合均匀; 分装至药袋或药瓶中, 即得。单剂量药袋每袋可含有高乌甲素 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、或 12.5mg。药瓶分装每瓶可含多个剂量, 例如 5~20 个剂量, 每瓶可含有高乌甲素 25mg、50mg、75mg、100mg、

或 200mg。临用时可用适量水混匀后服用。

[0100] 实施例 6——含高乌甲素、羟考酮的双层缓释片剂

[0101] 处方 (mg/片)：

[0102] 缓释层：

[0103]

<b>高乌甲素</b>	<b>5</b>
<b>羟考酮</b>	<b>10</b>
<b>HPMC-4M</b>	<b>80</b>
<b>HPMC-100M</b>	<b>40</b>
<b>10%PVP 溶液</b>	<b>适量</b>
<b>硬脂酸镁</b>	<b>15</b>

[0104] 速释层：

[0105]

<b>高乌甲素</b>	<b>5</b>
<b>淀粉</b>	<b>80</b>
<b>微晶纤维素</b>	<b>60</b>
<b>8%PVP 溶液</b>	<b>适量</b>
<b>羧甲基淀粉钠</b>	<b>30</b>
<b>硬脂酸镁</b>	<b>15</b>

[0106] 制备方法：1) 将缓释层的高乌甲素、羟考酮、HPMC-4M、HPMC-100M 分别过 80 目筛后混合均匀，用 10%PVP 溶液制湿颗粒，干燥，加入处方量的硬脂酸镁混合均匀；2) 将速释层的高乌甲素、淀粉、微晶纤维素分别过 80 目筛后混合均匀，用 8%PVP 溶液制湿颗粒，干燥，加入处方量的羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁混合均匀；3) 在双层压片机上先填充速释层，预压，再填充缓释层，压片，即得速释层含有 5mg 高乌甲素，缓释层含有 5mg 高乌甲素和 10mg 羟考酮的双层缓释片。

[0107] 实施例 7——含高乌甲素和羟考酮的分散片

[0108] 处方 (mg/片)：

[0109]

高乌甲素	11
羟考酮	10
淀粉	250
微晶纤维素	150
羧甲基淀粉钠	100
氯化蔗糖	适量
70%乙醇	适量
微粉硅胶	15

[0110] 制备方法:将处方量的高乌甲素、羟考酮、微晶纤维素和 200mg 淀粉、40mg 羧甲基淀粉钠分别过 100 目筛,混合均匀,用 70%乙醇制粒,干燥;所得的干颗粒加入处方量的微粉硅胶和余量的羧甲基淀粉钠和经 105° C\*3 小时干燥的淀粉,混合均匀,压片(每片含高乌甲素 11mg),即得。所得的片剂采用中国药典 2000 年版分散均匀性测定法,在 20±1° C 的 100ml 水中,在 1.3±0.3min(n=6) 内全部崩解,并均通过 2 号筛。

[0111] 实施例 8——含高乌甲素和羟考酮的硬胶囊剂

[0112] 处方 (mg/ 胶囊):

[0113]

高乌甲素	7.5
羟考酮	10
淀粉	50
微晶纤维素	250
低取代羟丙基纤维素	30
8%淀粉浆	适量
微粉硅胶	10
硬脂酸镁	5

[0114]

[0115] 制备方法:将处方量的高乌甲素、羟考酮、淀粉、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素分别过 100 目筛,混合均匀,用 8%淀粉浆制粒,干燥;所得的干颗粒加入处方量的微粉硅胶和硬脂酸镁,混合均匀,装胶囊,即得每粒高乌甲素含量为 7.5mg 的硬胶囊剂。

[0116] 实施例 9——含高乌甲素和羟考酮的软胶囊剂

[0117] 处方:

[0118] 内容物 (mg/ 胶囊):

[0119]

<b>高乌甲素</b>	<b>12.5</b>
<b>羟考酮</b>	<b>10</b>
<b>聚乙二醇 400</b>	<b>400</b>
<b>丙二醇</b>	<b>45</b>
<b>吐温 80</b>	<b>20</b>
<b>PVP K-90</b>	<b>20</b>

[0120] 囊壳（重量份）：

[0121]

<b>明胶</b>	<b>100</b>
<b>甘油</b>	<b>33</b>
<b>水</b>	<b>100</b>
<b>泥泊金乙酯</b>	<b>0.2</b>

[0122] 制备方法：1) 按常法制备囊皮；2) 将处方量的聚乙二醇、丙二醇、吐温-80 和 PVP K-90 搅拌均匀；加入过 100 目筛的处方量的高乌甲素和羟考酮，充分搅拌均匀；3) 采用压制法，制备含高乌甲素和羟考酮的软胶囊剂。

[0123] 实施例 10——含高乌甲素和羟考酮的栓剂

[0124] 处方：

[0125]

<b>高乌甲素</b>	<b>9g</b>
<b>羟考酮</b>	<b>10g</b>
<b>PEG-1000</b>	<b>4500g</b>

[0126]

<b>PEG-4000</b>	<b>1500g</b>
<b>丙二醇</b>	<b>100g</b>

[0127] 制备方法：将高乌甲素和羟考酮粉碎，过 120 目筛，加至熔化的 PEG 混合基质中，加入丙二醇，搅拌均匀，于凝固前倾入模具中，稍冷，刮模，冷却，脱模，即得。用不同规格的模具制得含高乌甲素 / 羟考酮分别为 9mg/10mg、4.5mg/5mg、18mg/20mg 的不同规格的复方栓剂。

[0128] 实施例 11——由高乌甲素片和羟考酮缓释片组成的制剂盒

[0129] 处方：

[0130] 高乌甲素片（mg/片）：

[0131]

高乌甲素	10
淀粉	350
微晶纤维素	60
8%淀粉浆	适量
硬脂酸镁	15

[0132] 羟考酮缓释片 (mg/片) :

[0133]

羟考酮	10
HPMC-4M	150
HPMC-15M	60
微晶纤维素	200
10%PVP-K30 溶液	适量
硬脂酸	5

[0134] 制备方法 :

[0135] 1) 高乌甲素片 :将处方量的高乌甲素、氧化镁、微晶纤维素和 100mg 淀粉分别粉碎后过 80 目筛,混合均匀,用 8% 淀粉浆制湿颗粒,干燥,加入余量经 105° C、2 小时干燥的淀粉和处方量的硬脂酸镁,压片,制得每片含高乌甲素 10mg 的片剂。

[0136] 2) 羟考酮缓释片 :将处方量的羟考酮、HPMC-4M、HPMC-15M、微晶纤维素混合均匀,用 10%PVP-K30 溶液制颗粒,干燥,加入处方量的硬脂酸镁,压制成每片含羟考酮 10mg 的缓释片。

[0137] 3) 高乌甲素片和羟考酮缓释片同置于制剂盒中,患者于发病后即服两种片剂各 1 片,然后每隔 6 小时服用高乌甲素片 1 片,每隔 12 小时服用羟考酮缓释片 1 片。其他的制剂盒采用的服用方法、制剂形态和规格也在本发明的范畴之内。

[0138] 实施例 12——包含高乌甲素和羟考酮的口服液

[0139] 处方 :

[0140]

高乌甲素	10g
羟考酮	10g
PEG-200	100g
丙二醇	100g
水	至 1000ml

[0141] 制备方法 :将高乌甲素和羟考酮按一般的口服液配制方法制备。

[0142] 实施例 13——包含高乌甲素速释微丸和羟考酮缓释微丸的胶囊剂

[0143] 高乌甲素 10g 和微晶纤维素 500g 用湿法制粒做成小丸,包薄膜衣 ;另将羟考酮 10g 和微晶纤维素 500g 用湿法制粒做成小丸,包乙基纤维素缓释衣 ;将两种小丸装及硬胶囊壳中,即得。



[0144] B、试验例部分

[0145] 试验例 1:小鼠热板法考察高乌甲素和羟考酮的镇痛作用

[0146] 材料与amp;方法:雌性小鼠,放置 55° C 热板上 (HUGO SACHS ELEKTRONIK, MODEL-DS37),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(用生理盐水配制成适宜浓度)口服 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 10 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。

[0147]

给药后时间—给药前时间

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

60 秒—给药前时间

[0148] 实验结果见表 1,显示在 55° C 热板温度下,固定羟考酮的剂量时,镇痛效果随着高乌甲素配伍剂量的增加而增加。

[0149] 表 1

[0150]

组别	羟考酮 (mg/kg)	高乌甲素 (mg/kg)	镇痛 (%)
1	5	—	45.2
2	2.5	—	26.1
3	—	2.5	42.7
4	5	0.5	68.7
5	5	1	81.5
6	5	2.5	100
7	5	5	100
8	5	25	100
9	2.5	0.25	44.2
10	2.5	0.5	67.7
11	2.5	1.25	84.6
12	2.5	2.5	94.1
13	2.5	12.5	100

[0151] 试验例 2:高乌甲素与羟考酮单独或组合给药对慢性病理性神经痛的治疗作用

[0152] 1、动物：雄性 C57BL/6 小鼠，22-24g(10w)，动物房，自动控制 12h/12h 明暗周期（光照时间：07:00-19:00，照度：100lux），室温  $22 \pm 0.5^\circ \text{C}$ ，空气湿度  $60 \pm 2\%$ 。自由饮食和饮水。

[0153] 2、试剂：高乌甲素与羟考酮，按不同剂量需要用生理盐水溶解成不同的终浓度，小鼠均通过灌胃给药（灌胃体积可设置为 10ml/kg 体重）。

[0154] 3、慢性神经病理性疼痛模型建立：坐骨神经部分损伤模型（partial sciatic nerve injury, PSL）：5% 水合氯醛（400mg/kg）腹腔注射麻醉小鼠，股骨后暴露右侧坐骨神经干，用丝线紧紧结扎坐骨神经干 1/3-1/2（结扎时可见小鼠右后肢颤动），然后缝合肌肉、皮肤。假手术组小鼠仅暴露分离坐骨神经干，不予结扎。

[0155] 4. 神经病理性疼痛的评价：机械痛阈的测定：将大鼠（或小鼠）置于透明有机玻璃箱中，底部为  $1\text{cm} \times 1\text{cm}$  ( $0.5\text{cm} \times 0.5\text{cm}$ ) 的铁丝网，适应 1 小时后，采用 von Frey 纤维丝刺激动物右后肢足底中部，缓慢用力，出现抬足、躲避或舔脚动作为阳性反应，纤维丝弯曲  $90^\circ$  无抬足反应为阴性。每次刺激 5s，每次刺激间隔 30s，同一克数纤维丝反复如上操作 10 次，以发生 5 次或以上阳性反应的最小（g）数作为该动物的机械痛阈值。测定时间分别为 0h、0.5h、1h、1.5h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、10h、12h。

[0156] 对于某一测定时间点，各试验组机械痛阈值结果分别与对照组（造模动物仅给予溶媒）机械痛阈值结果进行统计学比较。通常而言，对于上述本领域技术人员公知的慢性神经病理性疼痛模型，当在各时间点与平行试验的对照组（亦可称为空白组，模型动物给予溶媒）之间比较有统计学差异的  $p < 0.05$  时认为药物已经起效。表 2 给出了在 PSL 模型的试验中给予不同试药的动物组起效 ( $p < 0.05$ ) 维持的时间段（即观测到起效的时间点起，至持续观测到有效并且直至最后一次观测到有效的时间点止）。

[0157] 表 2：对慢性病理性神经痛的治疗作用结果（PSL 模型）

[0158]

组别	试药	剂量 (mg/kg)	有效持续时间段
1	溶媒	0	-
2	高乌甲素	5	2h~3h
3	羟考酮	10	2h~3h
4	高乌甲素 + 羟考酮	1+5	1h~5h
5	高乌甲素 + 羟考酮	5+5	0.5h~6h
6	高乌甲素 + 羟考酮	10+5	0.5h~8h
7	高乌甲素 + 羟考酮	0.25+2.5	1h~4h
8	高乌甲素 + 羟考酮	1.25+2.5	0.5h~6h
9	高乌甲素 + 羟考酮	12.5+2.5	0.5h~7h

[0159] 出人意料地发现,在高乌甲素与羟考酮重量比为 1:0.2~10 的范围内对慢性病理性神经痛的治疗作用有良好效果,与单一组分相比,不但起效作用时间提前,而且可以使有效的持续时间更长。此外,还发现,对于上表中的 5、6、9 组,在其有效持续时间段内有若干时间点与平行试验的对照组之间比较有非常显著的统计学差异 ( $p < 0.01$ )。

[0160] 试验例 3:高乌甲素与羟考酮的依赖性试验

[0161] 材料与方法:雄性小鼠,每组 10 只。高乌甲素、羟考酮、复方组合(高乌甲素+羟考酮,二者重量配比为 1:0.2、1:1、1:2、1:5、1:10 以羟考酮 5、20mg/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 以 ip 给药催促。记录每只动物 15min 内的跳跃次数,结果见表 3。

[0162] 表 3

[0163]

药物	剂量* (mg/kg)	戒断 跳跃率(%)	症状 跳跃次数(均值)
盐水对照	—	10	1.4
高乌甲素	5	0	0
高乌甲素	20	10	1.3
羟考酮	5	90	53.8**
羟考酮	20	100	71.6**
高乌甲素:羟考酮(1:0.2)	5	10	2.2
高乌甲素:羟考酮(1:0.2)	20	10	4.1
高乌甲素:羟考酮(1:1)	5	10	2.5
高乌甲素:羟考酮(1:1)	20	10	3.8
高乌甲素:羟考酮(1:2)	5	10	2.3
高乌甲素:羟考酮(1:2)	20	20	5.7
高乌甲素:羟考酮(1:5)	5	10	3.1
高乌甲素:羟考酮(1:5)	20	10	4.8
高乌甲素:羟考酮(1:10)	5	10	4.1
高乌甲素:羟考酮(1:10)	20	30	5.3

[0164] 注:\*复方组中的剂量是以羟考酮用量计,\*\* $p < 0.001$ ,与盐水对照组比较。

[0165] 高乌甲素与羟考酮复方致小鼠依赖性潜能测定结果表明:高乌甲素与羟考酮复方(按 1:0.2~10)组和高乌甲素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;而各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 ( $p < 0.001$ );另外,各羟考酮组动物的戒断综合征与各复方组结果比较亦均有显著差异 ( $p < 0.05$ )。

[0166] 临床试验表明,本发明的组合治疗(高乌甲素:羟考酮=1:1或1:5,健康成年志愿者羟考酮日剂量20mg)亦具有与动物试验所证明的类似效果,单独给予羟考酮组戒断综合征与各复方组结果比较亦均有显著差异( $p < 0.05$ )。可见本发明使高乌甲素与羟考酮组合可以克服羟考酮的药物依赖性的不良反应。

[0167] 产业适用性

[0168] 从上述说明书,特别是实施例的描述可以看出,根据本发明,提供了一种用于预防或治疗疼痛的方法;同时还提供了一种用治疗上有效剂量的高乌甲素和治疗上有效剂量的羟考酮为基本药效成分制成的药物组合物。应用本发明,不但可以有效地预防和治疗疼痛,而且可以有效地避免药物依赖性。