

具有镇痛和/或止痒功能的药物组合物及其用途

相关申请的交叉引用

本申请要求 2022 年 02 月 17 日提交的中国专利申请 202210147495.5 的权益，该申请的内容通过引用被合并于本文。

技术领域

本发明涉及医药化学技术领域，具体涉及一种具有镇痛和/或止痒功能的药物组合物及其用途。

背景技术

疼痛和瘙痒是临床难题。电压门控钠离子通道 (Voltage-gated sodium channel, Nav) Nav1.7 和 Nav1.8 在躯体感觉神经元中高表达，在痒觉、机械感觉和痛觉的感知中起重要作用。研究表明 Nav1.7 和 Nav1.8 在背根神经节中 (DRG) 中表达模式不同，小鼠中 Nav1.7 在大中小神经元中都表达，且在中小神经元中表达更高，而 Nav1.8 主要在中小神经元中表达，在大神经元中不表达或表达非常低；中小 DRG 神经元中共表达 Nav1.7 和 Nav1.8。Nav1.7 的功能性缺失突变致使人先天无痛，敲除 Nav1.7 也使得小鼠无痛，这些研究结果表明可能单抑制 Nav1.7 就能止痛。PF-05089771 是高效力的 Nav1.7 抑制剂，但在临床研究中的镇痛效果不佳 (A. McDonnell, et al., Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. Pain. 2018 Aug;159(8):1465-1476.)。虽然已有很多 Nav1.7 选择性小分子抑制剂和很多 Nav1.8 选择性小分子抑制剂，但目前还没有联用 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂治疗和/或预防疼痛的临床研究的报道。

发明内容

本发明的目的是为了克服现有技术存在的单靶向 Nav1.7 或 Nav1.8 的治病效果差的技术问题，提供一种具有镇痛和/或止痒功能的药物组合物及其用途。

本发明的发明人经深入研究并推测，在神经损伤后 *miR-96* 下调不仅同时上调 Nav1.7 和 Nav1.8 的表达，而且可能使共同表达 Nav1.7 和 Nav1.8 的 DRG 神经元增多，

同时抑制 Nav1.7 和 Nav1.8 的活性可能取得更佳的镇痛、止痒、甚至是麻醉的效果。因此，本发明利用 *miR-96* 敲除小鼠为体内模型筛选了具有协同作用的 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂组方。

为了实现上述目的，本发明第一方面提供了一种具有镇痛和/或止痒功能的药物组合物，该组合物含有 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂；

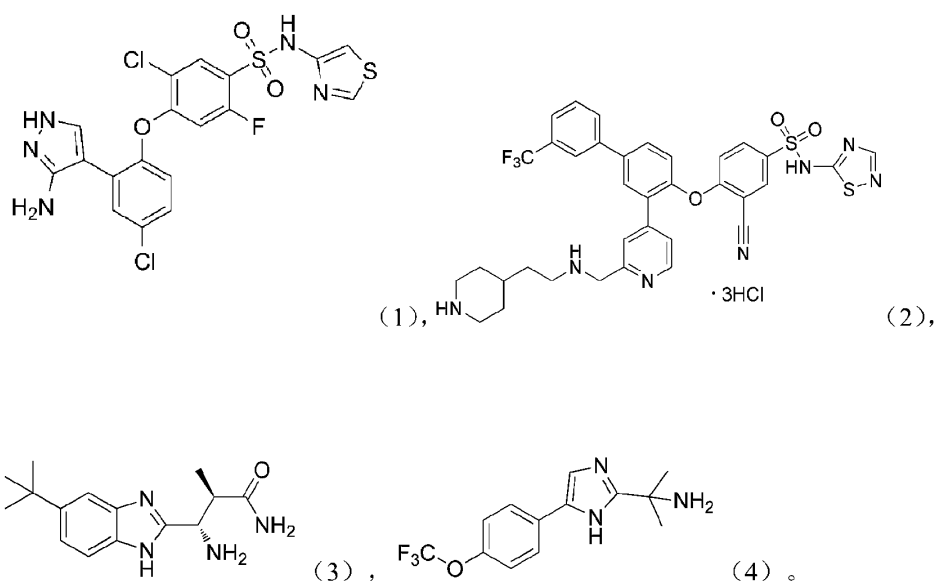
所述 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.001-5000）；

所述 Nav1.7 抑制剂为具有式（1）所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有（3）所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

或者，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式（2）所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有（3）所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

或者，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式（2）所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有（4）所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

式（1）、式（2）、式（3）、式（4）的结构如下所示：



本发明第二方面提供了一种前述药物组合物在制备用于治疗 and/或预防电压门控钠离子通道 Nav1.7 和 Nav1.8 相关的病症的药物中的应用。

本发明提供的药物组合物能够显著镇痛，同时也能止痒，并且还能够治疗和/或预防触觉敏感的早泄或用于麻醉。

附图说明

图 1 中 A 为实施例 1 中 *miR-96*^{-/-}小鼠的机械阈值；图 1 中 B、C、D、E、F 分别为灌胃 PF-06305591、PF-06456384、PF-05089771、PF-04885614、CNV1014802 用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠疼痛的效果。n=8, * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, **** P<0.0001, One way ANOVA;

图 2 为实施例 1 中灌胃 Gabapentin(加巴喷丁)用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠疼痛的效果。n=8, *** P<0.001, Mann-Whitney test;

图 3 为实施例 2 中灌胃含 PF-06305591 和 PF-05089771 的药物组合物用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠疼痛的效果。n=8, ** P<0.01, *** P<0.001, One way ANOVA;

图 4 为实施例 3 中灌胃含 PF-06305591 和 PF-06456384 药物组合物用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠疼痛的效果。n=8, ** P<0.01, *** P<0.001, One way ANOVA;

图 5 为实施例 4 中灌胃含 PF-06456384 和 PF-04885614 的药物组合物用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠疼痛的效果。n=8, *P<0.05, ** P<0.01, One way ANOVA;

图 6 中 A、B、C 分别为实施例 5 中皮肤外抹含 PF-06305591 和 PF-05089771 的药物组合物, 含 PF-06305591 和 PF-06456384 药物组合物, 含 PF-06456384 和 PF-04885614 的药物组合物用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠的疼痛的效果。n=8, * P<0.05, ** P<0.01, One way ANOVA;

图 7 为实施例 6 中皮肤外抹含 PF-06305591 和 PF-06456384 的药物组合物用于缓解氯喹诱导的痒的效果。n=6, ****P<0.0001, unpaired t-test;

图 8 为实施例 6 中皮肤外抹含 PF-06305591 和 PF-05089771 的药物组合物, 或外抹含 PF-06456384 和 PF-04885614 的药物组合物用于缓解氯喹诱导的痒的效果。n=6, ****P<0.0001, unpaired t-test;

图 9 为对比例中灌胃含 CNV1014802 和 PF-04885614 的药物组合物用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠疼痛的效果没有优于单用 CNV1014802 或 PF-04885614 的镇痛效果。n=8, *** P<0.001, Mann-Whitney test。

具体实施方式

在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值, 这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说, 各个范围的端点值之间、

各个范围的端点值和单独的点值之间，以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围，这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

本发明中，“药学上可接受的盐”可由无机酸或有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、甲苯磺酸盐、硫酸、氢溴酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、枸橼酸、马来酸、酒石酸、双羟萘酸盐等。

“药学上可接受的以氨基酸为载体形成的类似氨基酸化合物”是指化合物上的胺基与氨基酸上的羧基形成类似于氨基酸的化合物，如与缬氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸等形成类似于氨基酸的化合物。

“异构体”包括但不限于：立体异构体、对映异构体和非对映异构体。

“溶剂化物”是指式（1）-式（4）所示的化合物或其衍生物和溶剂结合形成的络合物。

“同位素变体”包括但不限于氘代变体。

“水合物”是指含有水的化合物，其中水可以以配位键与式（1）-式（4）所示的部分相连，也可以以共价键相结合。

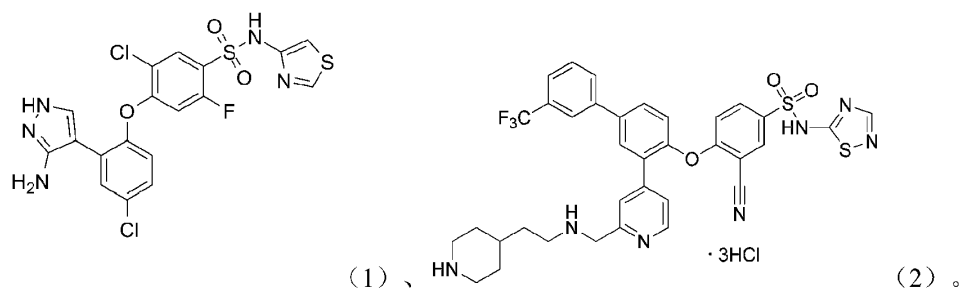
“多晶型物”是指结晶化合物的不同晶体结构。不同的多晶型化合物可能是由于晶型堆积的不同（堆积多态性）或同一分子的不同构象异构体之间的堆积不同（构象多态性）引起的。

“前药”也称前体药物、药物前体、前驱药物等，是指药物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物。如式（1）-式（4）中的胺基经结构修饰后形成酰胺类、氨基酯类、脒类等化合物。

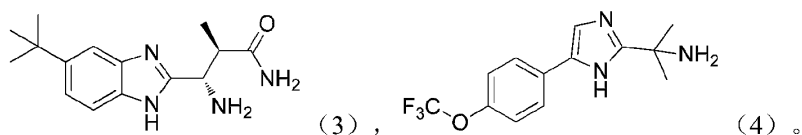
本发明第一方面提供了一种具有镇痛和/或止痒功能的药物组合物，该组合物含有 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂；

所述 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的重量比可以为 1：（0.001-50），优选为 1：（0.005-10），更优选为 1：（0.01-2）。

根据本发明优选的实施方式，所述 Nav1.7 抑制剂可以为具有式（1）（简称化合物 1）或式（2）（简称化合物 2）所示的结构或其药学上可接受的盐、药学上可接受的以氨基酸为载体形成的类似氨基酸化合物、异构体、溶剂化物、同位素变体、水合物、多晶型物或前药中的至少一种，



根据本发明优选的实施方式，所述 Nav1.8 抑制剂为具有式 (3)（简称化合物 3）或式 (4)（简称化合物 4）所示的结构化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的以氨基酸为载体形成的类似氨基酸化合物、异构体、溶剂化物、同位素变体、水合物、多晶型物或前药中的至少一种，



根据本发明的一些实施方式，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式 (1) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有 (3) 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

和/或，所述 Nav1.7 抑制剂与 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.005-0.5）。

根据本发明的一些实施方式，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式 (2) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有 (3) 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

和/或，Nav1.7 抑制剂与 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.01-0.1）。

根据本发明的一些实施方式，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式 (2) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有 (4) 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

和/或，所述 Nav1.7 抑制剂与 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.05-2）。

本发明中，在一些具体实施方式中，除了上述提到的 Nav1.7 抑制剂与 Nav1.8 抑制剂组合的方案，化合物 (1) - (4) 还可以与本领域技术人员能够想到的具有抑制活性的其它 Nav1.7 抑制剂或其它 Nav1.8 抑制剂形成有效的组合物方案。

根据本发明的一些实施方式，所述药物组合物包括药学上可接受的载体。

优选地，所述药学上可接受的载体选自溶剂、赋形剂、分散介质、包衣、透皮剂、等渗剂、吸收延迟剂中的一种或多种。

更优选地，所述药学上可接受的载体淀粉、微晶纤维素、乳糖、蔗糖、露醇、无机盐、羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、琼脂、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、卡波普、聚乙烯醇、丙烯酸树脂、壳聚糖、蜂蜡和硬脂酸中的至少一种。

根据本发明的一些实施方式，以所述药物组合物的总重量为基准，所述 Nav1.7 抑制剂与 Nav1.8 抑制剂的总含量为 0.0001-99.9999 重量%。

本发明第二方面提供了一种前述药物组合物在制备用于治疗/或预防电压门控钠离子通道相关的病症的药物中的应用。

根据本发明的一些实施方式，所述电压门控钠离子通道可以为 $Na_v1.7$ 和/或 $Na_v1.8$ 。

根据本发明的一些实施方式，所述疾病可以选自疼痛和/或瘙痒或因触觉敏感导致的早泄。

根据本发明的一些实施方式，所述疼痛选自创伤性疼痛、术中疼痛、术后疼痛、炎症性疼痛、神经病理性疼痛中的至少一种。如头痛、颈椎痛、肩痛、腰背痛、牙痛、胸痛、腹痛、下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、纤维性肌痛、舌咽神经痛、三叉神经痛、坐骨神经痛、多发性硬化相关的神经痛糖尿病神经痛、癌症相关疼痛、带状疱疹后神经痛、HIV 相关神经痛、烧伤后疼痛、关节炎痛、痛经、内脏疼痛中的至少一种。

本发明中，炎症疼痛是指组织损伤产生的各种介质如前列腺素、炎症因子、趋化因子、腺苷等刺激感觉神经末梢引起的疼痛，而神经性疼痛是由于中枢神经系统或周围神经系统损伤或损伤后功能紊乱所引起的疼痛。

瘙痒是指皮肤发痒难受，包括皮肤病引起的瘙痒，也包括仅有皮肤瘙痒而无原发性皮肤损害的瘙痒病，本发明述及的瘙痒可以选自组胺依赖的痒、非组胺依赖的痒、化学痒、机械痒、蚊虫叮咬的痒、肝病引起的瘙痒、慢性肾病的瘙痒中的至少一种。

另外，本发明还涉及治疗电压门控钠离子通道 $Na_v1.7$ 和/或 $Na_v1.8$ 相关的病症的方法，该方法包括：将如上药物组合物给药至受试者。其中，可以通过常规的方式进行给药，给药的途径可以包括但不限于：口服、口腔内、注射（如肌肉注射、皮下注射、鞘内注射、硬膜外注射、静脉注射等）、呼吸道（气雾剂）、皮肤（如皮肤外抹、皮肤外喷、皮肤外敷等）、眼部、鼻粘膜、直肠、阴道、耳部、透析等。所述受试者可以为动物，包括哺乳动物（特别是灵长类，如人）、啮齿类动物（如鼠）、家畜、家禽、宠物

和实验动物等。医务人员能够根据受试者的身体状况对给药剂量进行选择,以成人为例,给药剂量可以为 0.01-10 mg/kg 或 0.01-1 mg/cm²。

根据本发明,术语“治疗”意指:包含引起任何临床上期望或有益的效果(包含但不限于一种或多种症状的缓解或减轻;疾病或病症进展的消退、减缓或停止)的用于疾病或病症的治疗性以及预防性或抑制性措施。

以下将通过实施例对本发明进行详细描述。以下所有动物实验遵照中国科学院苏州生物医学工程技术研究所实验动物伦理委员会审查和批准的伦理许可执行。

实施例 1

本实施例用于说明单个药物化合物的测试效果

为了筛选到口服效果好的镇痛药物,利用 8 只 3-6 个月的 *miR-96*^{-/-}小鼠(昆山彭济凯丰生物科技有限公司)测试灌胃 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的镇痛效果。

首先测量 *miR-96*^{-/-}小鼠双脚的机械疼痛阈值。把 8 只 *miR-96*^{-/-}小鼠置于铁架上,用有机玻璃罩住,30 分钟后用 Von Frey (DanMic Global, CA, USA) 测量小鼠的基础机械阈值(缩足阈值, Paw withdrawal threshold),小鼠的平均阈值为 0.16 g±0.07 g,见图 1 中 A,属异常机械疼痛(mechanical allodynia)。

PF-06305591(如式(3)所示结构的化合物, (αR,βS)-β-Amino-6-(1,1-dimethylethyl)-α-methyl-1H-benzimidazole-2-propanamide dihydrate, Sigma, PZ0297-25MG, 对 hNav1.8 的 IC₅₀=15 nM)用 10% DMSO/生理盐水(V/V)溶解,灌胃 30 μg/kg 或 60 μg/kg 或 90 μg/kg 的 PF-06305591 一个小时后,测量 *miR-96*^{-/-}小鼠的双脚的机械疼痛阈值,测试结果显示 60 μg/kg 和 90 μg/kg 的 PF-06305591 的镇痛效果显著优于溶剂对照组,且 60 μg/kg 剂量组的效果最佳,见图 1 中 B。

PF-06456384(如式(2)所示结构的化合物, 3-Cyano-4-[[3-[2-[[[2-(4-piperidiny)ethyl]amino]methyl]-4-pyridinyl]-3-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]oxy]-N-1,2,4-thiadiazol-5-yl-benzenesulfonamide trihydrochloride, Sigma, PZ0386-25MG, 对 hNav1.7 的 IC₅₀=0.01 nM)用 10% DMSO/生理盐水(V/V)溶解,灌胃 1 mg/kg 或 2 mg/kg 或 3 mg/kg 的 PF-06456384 一个小时后,测量 *miR-96*^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值,测试结果显示上述三个剂量的 PF-06456384 的镇痛

效果都显著优于溶剂对照组，且 2 mg/kg 剂量组的效果最佳，见图 1 中 C。

PF-05089771（如式 (1) 所示结构的化合物，4-[2-(3-Amino-1H-pyrazol-4-yl)-4-chlorophenoxy]-5-chloro-2-fluoro-N-4-thiazolylbenzenesulfonamide tosylate，对 hNav1.7 的 $IC_{50}=11$ nM）用 30% DMSO/生理盐水（V/V）溶解，灌胃 2 mg/kg 或 4 mg/kg 或 6 mg/kg 的 PF-05089771 一个小时后，测量 miR-96^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值，测试结果显示 4 mg/kg 和 6 mg/kg 的 PF-05089771 的镇痛效果显著优于溶剂对照组，且 6 mg/kg 剂量组的效果没有比 4 mg/kg 剂量组更好，见图 1 中 D。

PF-04885614（如式 (4) 所示结构的化合物，1-Methyl-1-[4-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-ethylamine，对 hNav1.8 的 $IC_{50}=53$ nM）用 10% DMSO/生理盐水（V/V）溶解，灌胃 90 μ g/kg 或 180 μ g/kg 或 270 μ g/kg 的 PF-04885614 一个小时后，测量 miR-96^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值，测试结果显示 180 μ g/kg 和 270 μ g/kg 的 PF-04885614 的镇痛效果显著优于溶剂对照组，且 180 μ g/kg 剂量组的效果最佳，见图 1 中 E。

CNV1014802（对 hNav1.7 的 $IC_{50}=32$ μ M）用 30% DMSO/生理盐水（V/V）溶解，灌胃 20 mg/kg 或 30 mg/kg 或 40 mg/kg 的 CNV1014802 一个小时后，测量 miR-96^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值，发现三个剂量的 CNV1014802 的镇痛效果都显著优于溶剂对照组，且 30 mg/kg 剂量组的效果最佳，见图 1 中 F。

Gabapentin 用生理盐水溶解，灌胃 50 mg/kg 的 Gabapentin 一个小时后，测量 miR-96^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值，测试结果显示 50 mg/kg 的 Gabapentin 能够显著提升小鼠的机械疼痛阈值（缩爪阈值差值 $0.5g\pm0.09g$ ），见图 2。

实施例 2

本实施例用于说明一种具体实施方式的药物组合物的测试效果

该药物组合物包括 PF-06305591 和 PF-05089771，用 30%DMSO/生理盐水（V/V）溶解，灌胃 60 μ g/kg 的 PF-06305591 和 4 mg/kg PF-05089771 一个小时后，测量 miR-96^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值，测试结果显示 60 μ g/kg 的 PF-06305591 和 4 mg/kg 的 PF-05089771 一起用于缓解 miR-96^{-/-}小鼠的机械疼痛的效果非常好，且显著优于单用 60 μ g/kg 的 PF-06305591 或单用 4 mg/kg 的 PF-05089771 的效果，见图 3（图 3 中“PF-5591”指“PF-06305591”，“PF-9771”指“PF-05089771”）。

实施例 3

本实施例用于说明一种具体实施方式的药物组合物的测试效果

该药物组合物包括 PF-06305591 和 PF-06456384，用 10% DMSO/生理盐水 (V/V) 溶解，灌胃 60 $\mu\text{g/kg}$ 的 PF-06305591 和 2 mg/kg 的 PF-06456384 一个小时后，测量 *miR-96^{-/-}* 小鼠的机械疼痛阈值，测试结果显示 60 $\mu\text{g/kg}$ 的 PF-06305591 和 2 mg/kg 的 PF-06456384 一起用于缓解 *miR-96^{-/-}* 小鼠的机械疼痛的效果非常好，且显著优于单用 60 $\mu\text{g/kg}$ 的 PF-06305591 或单用 2 mg/kg 的 PF-06456384 的效果，见图 4（图 4 中“PF-5591”指“PF-06305591”，“PF-6384”指“PF-06456384”）。

实施例 4

本实施例用于说明一种具体实施方式的药物组合物的测试效果

该药物组合物包括 PF-06456384 和 PF-04885614，用 10% DMSO/生理盐水 (V/V) 溶解，灌胃 2 mg/kg 的 PF-06456384 和 180 $\mu\text{g/kg}$ 的 PF-04885614 一个小时后，测量 *miR-96^{-/-}* 小鼠的机械疼痛阈值，测试结果显示 2 mg/kg 的 PF-06456384 和 180 $\mu\text{g/kg}$ 的 PF-04885614 缓解 *miR-96^{-/-}* 小鼠的机械疼痛的效果非常好，且显著优于单用 180 $\mu\text{g/kg}$ 的 PF-04885614 或单用 2 mg/kg 的 PF-06456384 的效果，见图 5（图 5 中“PF-5614”指“PF-04885614”，“PF-6384”指“PF-06456384”）。

实施例 5

本实施例用于说明采用皮肤外抹的方式对于镇痛的效果

为测试皮肤外抹 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的镇痛效果，用异氟烷麻醉 *miR-96^{-/-}* 小鼠，在小鼠的左脚上涂抹 10 μl 的溶于 30% DMSO/生理盐水 (V/V) 的 1 mg/ml PF-06305591 和 20 mg/ml PF-05089771 的组合物，抹药 5 分钟后把小鼠从麻醉机上移开放在铁架上的机玻璃罩下，抹药 30 分钟后测量小鼠机械疼痛阈值。

测试结果显示涂抹 PF-06305591 和 PF-05089771 可显著提高 *miR-96^{-/-}* 小鼠的机械疼痛阈值，见图 6 中 A（其中，“PF-5591”指“PF-06305591”，“PF-9771”指“PF-05089771”）。

同上，涂抹 10 μl 的溶于 10% DMSO/生理盐水 (V/V) 的 1 mg/ml PF-06305591 和 10 mg/ml PF-06456384 的组合物 30 分钟后，*miR-96^{-/-}* 小鼠的机械阈值显著提升，见图 6 中 B（其中，“PF-6384”指“PF-06456384”，“PF-5591”指“PF-06305591”）。

同上，涂抹 10 μl 的溶于 10% DMSO/生理盐水 (V/V) 的 10 mg/ml PF-06456384 和

2 mg/ml PF-04885614 的组合物 30 分钟后, *miR-96*^{-/-}小鼠的机械阈值显著提升, 见图 6 中 C (其中, “PF-6384”指“PF-06456384”, “PF-5614”指“PF-04885614”)。

实施例 6

本实施例用于说明采用皮肤外抹的方式对于止痒的效果

为测试皮肤外抹 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的止痒效果, 用异氟烷麻醉 8 周龄的 C57/Bl6 小鼠 (6 只), 把小鼠耳后颈部的毛发剃掉, 涂抹 50 μ l 溶于 10% DMSO/生理盐水 (V/V) 的 1 mg/ml PF-06305591 和 10 mg/ml PF-06456384 的组合物, 抹药 5 分钟后, 把小鼠从麻醉机上移开, 在抹药区域的皮肤下注射 50 μ l 的 12 mM 氯喹 (Chloroquine, Sigma Aldrich, CAS 50-63-5), 录制视频并计数小鼠抓挠次数。统计分析显示涂抹 PF-06305591 和 PF-06456384 的组合物能够显著抑制氯喹诱导的痒, 见图 7 (图 7 中, “PF-6384”指“PF-06456384”, “PF-5591”指“PF-06305591”)。

同上, 用异氟烷麻醉 8 周龄的 C57/Bl6 小鼠 (6 只), 把小鼠耳后颈部的毛发剃掉, 涂抹 50 μ l 的溶于 30% DMSO/生理盐水 (V/V) 的 1 mg/ml PF-06305591 和 20 mg/ml PF-05089771 的组合物, 抹药 5 分钟后, 把小鼠从麻醉机上移开, 在抹药区域的皮肤下注射 50 μ l 的 12 mM 氯喹, 录制视频并计数小鼠抓挠次数。统计分析显示涂抹 PF-06305591 和 PF-05089771 的组合物能够显著抑制氯喹诱导的痒, 见图 8 (其中, “PF-5591”指“PF-06305591”, “PF-9771”指“PF-05089771”)。

同上, 涂抹 50 μ l 的溶于 10% DMSO/生理盐水 (V/V) 的 10 mg/ml PF-06456384 和 2 mg/ml PF-04885614 的组合物, 抹药 5 分钟后, 把小鼠从麻醉机上移开, 在抹药区域的皮肤下注射 50 μ l 的 12 mM 氯喹, 计数小鼠抓挠次数, 结果显示涂抹 PF-06456384 和 PF-04885614 的组合物能够显著抑制氯喹诱导的痒, 见图 8 (其中, “PF-6384”指“PF-06456384”, “PF-5614”指“PF-04885614”)。

对比例

本对比例用于说明 CNV1014802 和 PF-04885614 一起联用的测试效果

用 30% DMSO/生理盐水溶解 CNV1014802 和 PF-04885614 后, 灌胃 30 mg/kg CNV1014802 和 180 μ g/kg PF-04885614 一个小时后, 测量 *miR-96*^{-/-}小鼠的机械疼痛阈值, 测试结果显示 30 mg/kg 的 CNV1014802 和 180 μ g/kg 的 PF-04885614 一起用于缓解 *miR-96*^{-/-}小鼠的机械疼痛的效果并没有优于单用 30 mg/kg 的 CNV1014802 或单用 180

μg/kg 的 PF-04885614 的效果，见图 9（图 9 中“PF-5614”指“PF-04885614”）。

综上，本发明采用灌胃或皮肤外抹含 PF-06305591 和 PF-05089771 的药物组合物，或含 PF-06305591 和 PF-06456384 药物组合物，或含 PF-06456384 和 PF-04885614 药物组合物能够显著镇痛；另外，皮肤外抹含 PF-06305591 和 PF-06456384 组合物，或 PF-06305591 和 PF-05089771 组合物或 PF-06456384 和 PF-04885614 药物组合物还能止痒。而对比例中，Nav1.7 抑制剂 CNV1014802 和 Nav1.8 抑制剂 PF-04885614 一起用于镇痛时，没有优于单一抑制剂的镇痛效果。可见，本发明提供的特定的 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂组合物配方能够预防和/或治疗涉及 Nav1.7 和 Nav1.8 活性的疾病，包括但不限于疼痛和瘙痒。

权利要求书

1、一种具有镇痛和/或止痒功能的药物组合物，其特征在于，该组合物含有 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂；

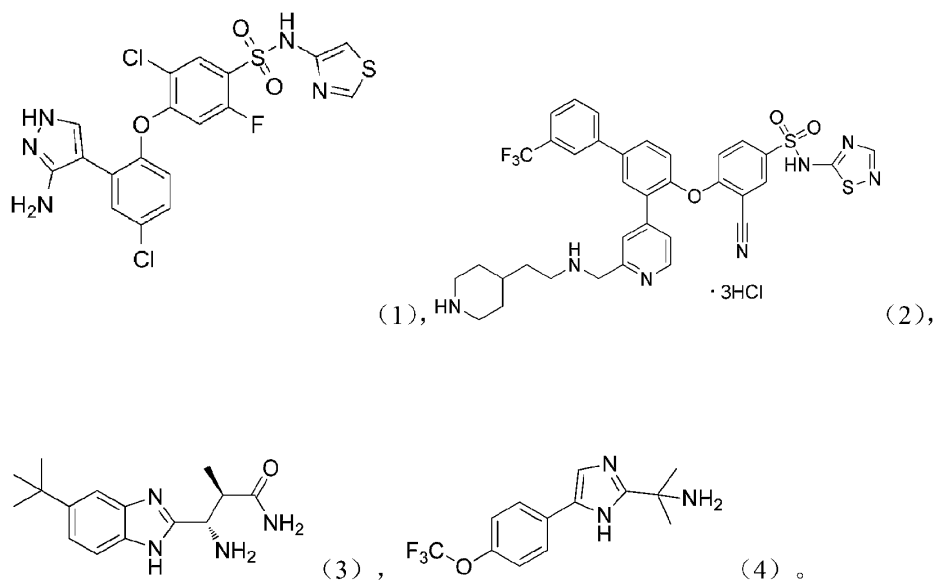
所述 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.001-5000）；

所述 Nav1.7 抑制剂为具有式(1)所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有（3）所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

或者，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式（2）所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有（3）所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

或者，所述 Nav1.7 抑制剂为具有式（2）所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述 Nav1.8 抑制剂为具有（4）所示结构的化合物或其药学上可接受的盐；

式（1）、式（2）、式（3）、式（4）的结构如下所示：



2、根据权利要求1所述的药物组合物，其中，所述 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.001-50）。

3、根据权利要求1所述的药物组合物，其中，所述 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1：（0.005-10）。

4、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，所述 Nav1.7 抑制剂和 Nav1.8 抑制剂的重量比为 1: (0.01-2)。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物包括药学上可接受的载体。

6、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体选自溶剂、赋形剂、分散介质、包衣、透皮剂、等渗剂、吸收延迟剂中的一种或多种。

7、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体淀粉、微晶纤维素、乳糖、蔗糖、露醇、无机盐诸如甲苯磺酸盐、盐酸盐、羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、琼脂、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、卡波普、聚乙烯醇、丙烯酸树脂、壳聚糖、蜂蜡和硬脂酸中的至少一种。

8、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中，以所述药物组合物的总重量为基准，所述 Nav1.7 抑制剂与 Nav1.8 抑制剂的总含量为 0.0001-99.9999 重量%。

9、权利要求 1-8 中的任意一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防电压门控钠离子通道相关的病症的药物中的应用。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其中，所述电压门控钠离子通道为 Nav1.7 和/或 Nav1.8。

11、根据权利要求 9 或 10 所述的应用，其中，所述疾病选自疼痛和/或瘙痒。

12、根据权利要求 11 所述的应用，其中，所述疼痛选自创伤性疼痛、术中疼痛、术后疼痛、炎症性疼痛、神经病理性疼痛、头痛、颈椎痛、肩痛、腰背痛、牙痛、胸痛、腹痛、下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、纤维性肌痛、舌咽神经痛、三叉神经痛、坐骨神经痛、多发性硬化相关的神经痛、糖尿病神经痛、癌症相关疼痛、带状疱疹后神经痛、HIV 相

关神经痛、烧伤后疼痛、关节炎痛、痛经、内脏疼痛中的至少一种。

13、根据权利要求 11 所述的应用，其中，所述瘙痒选自组胺依赖的痒、非组胺依赖的痒、化学痒、机械痒、蚊虫叮咬的痒、肝病引起的瘙痒、慢性肾病的瘙痒中的一种。

14、根据权利要求 9 或 10 所述的应用，其中，所述药物组合物作为药物，其给药的途径选自：口服、口腔内、肌肉注射、皮下注射、吸入、皮肤外抹、皮肤外喷、皮肤外敷、眼部、鼻粘膜、直肠、阴道、耳部、透析中的至少一种。