

钒化合物用于治疗疼痛的方法

技术领域

本发明涉及用于治疗疼痛的方法和药物成分，尤其是治疗急性疼痛（acute pain）、慢性疼痛（chronic pain）、炎性疼痛、癌性疼痛以及癌症治疗引发的疼痛、内脏痛、神经性疼痛、糖尿病神经病变带来的疼痛（diabetic neuropathy）、带状疱疹后神经痛（post-herpetic pain）、偏头痛、纤维肌痛（fibromyalgia）、三叉神经痛（trigeminal neuralgia）。

背景技术

疼痛是一种与组织损伤或潜在组织损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验。疼痛影响个人、家庭以及社区的正常生活。据统计，在发达国家和发展中国家中，分别有 37.3% 和 41.1% 的成年人患有慢性疼痛。（Tsang, A., Von Korff, M., Lee, S., Alonso, J., Karam, E., Angermeyer, M. C., et al. (2008). Common chronic pain conditions in developed and developing countries: Gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders? *Journal of Pain*, 9 (10), 883–891.）慢性疼痛会关联到 1) 行动和日常活动受限（A. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and wellbeing. A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280:147–51. B. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K. The impact of chronic pain in the community. *Fam Pract* 2001;18:292–9.），2) 对鸦片类物质上瘾（Institute of Medicine. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Washington, DC: National Academies Press; 2011.），3) 焦虑和抑郁（A.），以及 4) 自觉健康状态差和生活质量下降（A 和 B）。在美国，有大约 5,000 万成年人受到疼痛的影响。其中，2,000 万人受到严重的影响，在大多数时间（甚至于每天）不能正常地工作或生活。（Schappert SM, Burt CW. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001–02. *Vital Health Stat* 13 2006;13:1–66.）

疼痛的产生机理极其复杂，它虽然可以用电生理方法进行佐证，但实际上是主观感受。疼痛的强度和特性与内外因都有关系，同样的刺激可以在不同环境、不同身体和心理状态下给予不同的体验。

神经系统识别并阐明各种热刺激和机械刺激，以及环境和内源性化学刺激物所带来的刺激。在临床上，急性和慢性疼痛迥然不同。急性疼痛，与骨骼肌痉挛和交感神经系统活化有关，由特定疾病或损伤引起，具有有用的生物学目的，并且自我限制。在造成持续伤害时，外周和中枢神经系统（即疼痛传递途径的组成部分）均显示出巨大的可塑性，这时，疼痛信号会增强，过敏反应也会产生。当可塑性有利于防御反射时，这可能是有益的，但是当变化持续存在时，可能会导致慢性疼痛。相比之下，慢性疼痛可被认为是一种疾病状态。如果与疾病或机体损伤有关的话，疼痛会超过正常的愈合时间。慢性疼痛可能源于心理状态，没有生物学目的，也没有明显的终点。与创伤或疾病（糖尿病，关节炎或肿瘤生长）相关的持续性疼痛可能是周围神经性的变化引起的，而这种变化可以通过损坏神经纤维而发生，导致自发放电增加或者传导/神经递质性质的改变。实际上，系统的应用局部麻醉药在治疗不同的神经性疼痛（例如疱疹后神经痛）中的实用性可能反映了它们对聚积在受损神经纤维中的钠通道的作用。

随着对疼痛的不断了解和研究，许多镇痛药物相继问世。这些药物可分成如下类别：1) 非甾体抗炎类药物（non-steroidal anti-inflammatory drugs）：比如阿司匹林（aspirin），布洛芬（ibuprofen），萘普生（naproxen），酮洛芬（ketoprofen），双氯芬酸（diclofenac），等，以及 COX-2 抑制剂（比如，罗非昔布（rofecoxib）和伐地昔布（valdecoxib），等）；2) 阿片类镇痛药（opiate analgesics）：比如吗啡（morphine），羟考酮（oxycodone），丁丙诺啡（buprenorphine）和芬太尼（fentanyl），等；3) 解热镇痛药（analgesics and antipyretics）：比如对乙酰氨基酚（acetaminophen），等；抗抑郁药：比如去甲替林（nortriptyline）和地昔帕明（desipramine），等；4) 抗惊厥药：比如卡马西平

(carbamazepine) 和加巴喷丁 (gabapentin), 等; 5) 抗精神病药: 比如奥氮平 (olanzapine) 和喹硫平 (quetiapine), 等; 6) 血清素受体激动剂: 比如舒马普坦 (sumatriptan), 麦角胺 (ergotamine) 和拉米地坦 (lasmiditan), 等; 7) CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) 抑制剂: 比如 erenumab 和 fremanezumab, 等; 8) 其他类镇痛药: 比如齐考诺肽 (ziconotide), 等。

大部分非甾体抗炎类药物和阿片类镇痛药为广谱镇痛药, 即可以用于多种疼痛适应症的药物, 其他类别的镇痛药物都有明显的局限性。而就单个镇痛药物而言, 每一种药物都在药效、耐药性、副作用等一方面或多方面存在明显缺陷。比如, 非甾体类抗炎药物只能对轻度和中度疼痛有效; 最常用的阿司匹林和布洛芬均对胃肠道有严重的副作用; 阿片类药物存在耐药性的问题, 而且可能会引起便秘、呼吸抑制、成瘾等副作用。因此, 寻找更好的镇痛药物是必要的。

钒属于周期表中 VB 族, 是一种人体必须的微量元素。钒可以以多种价态存在于自然界, 而在生物体内其化合价态为+3、+4 和+5。+3 价态的钒可以 V^{3+} 离子的形式存在于为数不多的低等海洋生物的细胞中 (Crans DC, Mahroof-Tahir M, Keramidas AD. Mol Cell Biochem, 1995, 153: 17-24), 而在动物体内生理条件下, 钒主要以+4 和+5 价的形式存在。

多年来, 钒化合物的药用价值被不断挖掘。比如, 研究发现钒化合物具有抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTB1B) 的活性; 并可以诱导 Hsp60-PPAR γ 蛋白质相互作用, 消除组织的胰岛素抵抗; 同时, 上调脂联素水平, 激活 PPAR α 。因此, 钒化合物具有提高细胞能量代谢水平、改善糖/脂代谢的能力, 有希望成为治疗糖尿病和抗阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的药物。钒化合物还具有抗增生的活性, 在抗肿瘤和抗癌方面具有潜在的用途。另外, 研究发现钒化合物具有抗寄生虫、抗细菌和抗病毒的作用。 (1. Rehder, D. Perspectives for vanadium in health issues. Future Med. Chem. xxx; 2. US6, 232, 340 B 所引述文献; 3. 董亚琼, 牛霞, 肖茹月, 张悦, 夏青, 杨晓达 钒配合物的药理作用和理性药物设计 中国科学: 化学, 2017, 47 (2), 162-171)

雷在专利 (CN102309507A 和 CN102309509A) 中提出了少量+5 价钒与+3 价和/或+4 价钒的无机盐混合物的镇痛用途, 但是其中使用酸性极强的溶液泡脚, 副作用大, 患者的顺应性极差。

另外, 李等人在研究脊髓蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatases, PTPs) 在炎性疼痛中的作用机制中, 给因诱发炎症而疼痛的小鼠鞘内注射了正钒酸钠, 一种磷酸酶抑制剂, 并发现了镇痛作用, 因此提出脊髓蛋白酪氨酸磷酸酶的活性与炎性疼痛的关系。这项研究不仅没有激发出钒化合物在镇痛药物方面的研究, 反而会让人认为, 钒化合物难以成为除鞘内注射以外方式给药的镇痛药物。磷酸酶广泛存在于人体中, 比如血液、细胞组织、骨骼, 如果钒化合物通过口服、血液注射、皮下注射、经皮给药等方式给药, 在到达脊髓之前, 钒离子需要与“途径”的 (比如血液中的) 磷酸酶结合。这样便产生两个问题: a) 钒离子能否被运达脊髓中并与其中的磷酸酶结合? b) 与“途径”的这么多磷酸酶结合后, 其最终的生理反应还能是镇痛吗? 正因如此, 不仅李的科研小组没有后续研究钒化合物的镇痛用途的报道, 也没有其他科研小组对钒化合物进行过镇痛研究的报道。

使用含有金属钒的化合物治疗糖尿病等疾病的临床研究中, 由于该类化合物的治疗剂量会带来严重的副作用, 最终无法成药。本发明人意外地发现含有金属钒的化合物以较小剂量就能有效地治疗疼痛, 且剂量增加到一定水平, 疼痛的治疗水平达到平台期, 于是以一定剂量的钒化合物既能治疗疼痛又能避免含钒化合物的副作用。因此, 完成了本发明。

发明内容

本发明提供了含正四价钒化合物或含正五价钒化合物治疗疼痛的方法。具体而言, 本发明提供了含正四价钒化合物或含正五价钒化合物以治疗有效量给予疼痛患者治疗其所患疼痛病症的方法, 其中以钒的质量计含正四价钒化合物或含正五价钒化合物使用量为每天 0.00001mg/kg 体重至 300mg/kg 体重, 优选为 0.00001mg/kg 体重至 50mg/kg 体重, 更加优选为 0.001mg/kg 体重至 5mg/kg 体重。

本发明的钒化合物可以是无机钒化合物和有机钒化合物。发明人发现, 含有钒的化合物, 无论是有机化合物还是无机化合物, 其中含有的钒的价态也无论是四价还是五价, 只要被哺乳动物 (或人体) 吸收均可以产生镇痛作用, 其价态或配体的不同可以影响起效时间、镇痛强度和持续时间, 在人体生理条件下钒主要以四价或五价的形式存在, 并且主要以含氧钒的形式存在, 因此在体内, 起到镇痛作用的活性物质应

该是含有 V^{IV}O 以及 V^{VO} 的物质。具体而言, 本发明的钒化合物包括: a) 正五价钒化合物, 即正五价钒[也可以用“五价钒”、“+5 价钒”、“V^V”、“V⁵⁺”、“钒(V)”或“V(V)”表示]通过与其他原子(或离子)形成化学键, 即离子键和/或共价键以及二级键, 而形成的化合物; b) 正四价钒化合物, 即正四价钒[也可以用“四价钒”、“+4 价钒”、“V^{IV}”、“V⁴⁺”、“钒(IV)”或“V(IV)”表示]通过与其他原子(或离子)形成化学键, 即离子键和/或共价键以及二级键, 而形成的化合物。其中, 二级键包括偶极-偶极相互作用(dipole-dipole interaction)、伦敦色散力相互作用(London dispersion interaction)以及氢键等。

优选钒(V)或钒(IV)化合物为含有钒-氧键、钒-卤素键、钒-氮键、钒-磷键、钒-硫键、或钒-碳键, 或者含有两种以上上述键的钒化合物。钒化合物常常以络合物的形式存在, 其特点为: a) 配体可以是无机配体, 也可以是有机配体; b) 配体既可以是中性分子, 也可以是带负电荷的离子, 还可以是带正电荷的离子; c) 配体可以是单齿(含有一个供体的)或多齿(含有两个以上供体的, 一般是 O⁻、N⁻、S⁻或 C⁻供体); d) 络合物可以只含一种单齿配体、两种以上单齿配体、一种多齿配体、两种以上多齿配体、或既含有单齿配体也含有多齿配体; e) 钒(V)或钒(IV)化合物可以是只含共价键(包括配位键)的共价化合物, 还可以是只含有离子键或既含有离子键又含有共价键的盐类化合物; 含钒(V)或钒(IV)部分可以在盐的阴离子中也可以在阳离子中存在; f) 钒(V)钒(IV)化合物可以以单核形式存在, 也可以以多核的聚合形式存在, 其中, “核”所指的是含钒(V)或钒(IV)中心; g) 钒(V)或钒(IV)化合物在固体状态下常常伴有结晶溶剂, 比如水、甲醇、乙醇、异丙醇、吡啶、DMSO, 等。

一般情况下, 钒配位化合物的配位数(CN)是 4 到 8 个不等, 配位所形成的几何形状为: 四面体(tetrahedron)、平面正方形(square plane)、三角双锥(trigonal bipyramid)、四方锥(square pyramid)、八面体(octahedron)、三棱柱(trigonal prism)、五角双锥(pentagonal bipyramid)、戴帽八面体(capped octahedron)、戴帽三棱柱(capped trigonal prism)、四方反棱柱形(square antiprism)、十二面体(dodecahedron)。实际形成的钒化合物有可能从配位数或几何形状方面与上述归纳有所偏差。

钒(V)或钒(IV)化合物在固态或溶液中呈现的形态可以是不同的, 本专利所描述的结构特点为固态下或溶液状态下所含有的、或部分含有的。

更优选的钒化合物为含钒-氧键的钒(V)或钒(IV)化合物, 包括但不限于以下各类化合物:

I. 钒(V)的氧化物, 包括但不限于 V₂O₅及其水合物(比如, V₂O₅·H₂O, V₂O₅·2H₂O, V₂O₅·8H₂O 等); 钒(IV)的氧化物, 包括但不限于 VO₂、V₂O₄及其水合物。

II. 钒(V)酸, 包括但不限于正钒酸(H₃VO₄)、偏钒酸(HVO₃)、多钒酸(比如, H₄V₂O₇、H₄V₄O₁₂、H₅V₅O₁₅、H₆V₁₀O₂₈、H₃V₃O₉、H₄V₄O₁₂等)、钒的杂多酸(比如钒磷杂多酸, PPV、PVP, 钒砷杂多酸, 等); 钒(IV)酸, 包括但不限于 H₄VO₄、H₆VO₅、H₂VO₃、多酸(比如 H₂V₂O₅)、杂多酸(比如钒磷杂多酸, 如 H₂[VO(P₂O₇)]); 钒砷杂多酸, 钒钼杂多酸, 等), 等。

III. 各种钒酸根阴离子与无机或有机阳离子形成的盐

其中, 钒(V)酸根阴离子, 包括但不限于: 正钒酸根(即 VO₄³⁻, 以及其质子化形式 VO₄H₂⁻、VO₄H²⁻、)、偏钒酸根(即 VO₃⁻)、多钒酸根(比如 V₂O₇⁴⁻、V₄O₁₂⁴⁻、V₅O₁₅⁵⁻、V₁₀O₂₈⁶⁻、V₃O₉³⁻、V₄O₁₂⁴⁻等, 以及它们

的质子化形式)、杂多酸根(比如磷-钒杂多酸根 $\left[\begin{array}{c} \text{O}=\text{P}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{V}(=\text{O})_2\text{OH} \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right]^{4-}$); 钒(IV)酸根阴离子, 比如 VO₄⁴⁻(及其质子化形式 H_nVO₄⁴⁻ⁿ, n=1-3)、VO₅⁶⁻(及其质子化形式 H_nVO₄⁶⁻ⁿ, n=1-5)、VO₃²⁻(及其质子化形式 HVO₃⁻)、V₂O₅²⁻(及其质子化形式 HV₂O₅⁻)、V₄O₉²⁻(及其质子化形式 HV₄O₉⁻)、杂多酸

根 (比如 $\text{VO}(\text{P}_2\text{O}_7)^{2-}$ 、 $\text{Mo}_3\text{V}_3\text{O}_{19}^{8-}$, 等);

其中, 无机或有机阳离子包括但不限于季铵离子, 即 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ (R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以是 H、或者低级烷烃, 还可以是其中至少一对相连 (通过介入原子) 而形成的取代或非取代含氮杂环, 比如 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ 可以表示 NH_4^+ 或铵根、 PyH^+ 或吡啶氢、N-烷基吡啶正离子, 等); 碱金属元素正离子, 比如 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Rb^+ 等; 碱土金属元素正离子, 比如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Be^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} 等离子; IIIA、IVA、VA 和 VIA 中的金属正离子; 过渡金属元素正离子, 比如 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ti^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Ti^{4+} 、 Ni^{2+} 、 Ni^{3+} 、 Cr^{2+} 、 Cr^{3+} 和 Cr^{6+} 。

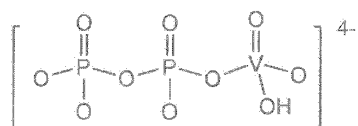
钒(V)盐具体实例如 NH_4VO_3 、 $\text{Ca}(\text{VO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{K}_2\text{Ca}(\text{VO}_3)_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Rb}_4\text{Ca}_4(\text{V}_2\text{O}_7)_3 \cdot 17\text{H}_2\text{O}$ 、 Na_3VO_4 、 $\text{KCaVO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_4\text{V}_2\text{O}_7$ 、 $\text{K}_3\text{V}_5\text{O}_{14}$ 、 $\text{Ca}_3\text{V}_{10}\text{O}_{28}$ 、 BiVO_4 、 FeVO_4 , 等; 钒(IV)盐具体实例如 $\text{M}^{\text{I}}_4\text{VO}_4$ 、 $\text{M}^{\text{II}}_3\text{VO}_5$ 、 $\text{M}^{\text{II}}_2\text{VO}_4$ 、 $\text{M}^{\text{I}}_2\text{VO}_3$ 、 $\text{M}^{\text{I}}_2\text{V}_2\text{O}_5$ 、 $\text{K}_2\text{V}_3\text{O}_7 \cdot 2.66\text{H}_2\text{O}$, 其中 M^{I} 为+1 价金属离子, M^{II} 为+2 价金属离子。

IV. 钒与单齿或多齿配体络合所形成的含氧钒化合物, 包括但不限于如下:

a) 钒与单齿配体络合形成的含氧钒化合物

单体配体包括但不限于: F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 NO 、 H_2O 、 CN^- 、 NO_2^- 、 SCN^- 、 NCS^- 、 NH_3 、 N_3^- 、 OH^- 、 CO 、 HCO_3^- 、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、 HSO_3^- 、 ClO_4^- 、 NO_3^- 、 SO_3F^- 、 HCOO^- 、硫氢类化合物 (如 SH^-)、磷酸类化合物 (如二聚磷酸), 以及含有 O-、S-、或 N-供体单齿有机配体 (organic monodentate O-, S-, or N-donor ligands), 包括但不限于醇类、酚类、胺类、羧酸类、有机磷酸类化合物。

具体而言, 钒(V)化合物如 VOF_3 、 VOCl_3 、 VOBr_3 、 $\text{VO}(\text{ClO}_4)_3$ 、 $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{VOCl}_2(\text{N}_3)$ 、 $\text{VOHal}_2(\text{OR})$ 、 $\text{VOHal}(\text{OR})_2$ 、 $\text{VO}(\text{OR})_3$ 、 $\text{M}_3[\text{VO}_2\text{F}_4]$ 、 $\text{M}_2[\text{VO}_2\text{F}_3]$ 、 $\text{M}[\text{VO}_2\text{Cl}_2]$ 、 $\text{M}[\text{VOF}_4]$ 、 $\text{M}_2[\text{VOF}_5]$ 、 $\text{M}_2[\text{VOCl}_5]$ 、 $[\text{PyH}][\text{VOCl}_4]$ 、 M_3VO_4 、 $\text{M}_3\text{VO}_3\text{S}$ 、 $\text{M}_3\text{VO}_2\text{S}_2$ 、 M_3VOS_3 、 $\text{M}_4[\text{O}_3\text{VSVO}_3]$ 、 $\text{VO}(\text{OOCR})_3$ 、 $\text{VO}(\text{NR}_1\text{R}_2)_3$ 、



等, 其中, M 为 Li、Na、K、Rb、Cs; $\text{Hal}=\text{F}$ 、 Cl 、 Br 、 I ; R、 R_1 、 $\text{R}_2=\text{H}$ 、烷烃、芳香烃、或其他有机基团。

具体而言, 钒(IV)化合物如 VOSO_4 、 $3\text{VO}_2(2\text{SO}_2)$ 、 $\text{M}^{\text{I}}_2[\text{VO}(\text{SO}_3)_2]$ 、 $\text{M}^{\text{II}}[\text{VO}(\text{SO}_3)_2]$ 、 VOHal_2 、 $\text{VO}(\text{HalO}_4)_2$ (比如 $\text{VO}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、 $\text{M}^{\text{I}}_2[\text{VOHal}_4]$ 或 $\text{M}^{\text{I}}_3[\text{VOHal}_5]$ { 比如 $\text{K}_2[\text{VOHal}_4(\text{H}_2\text{O})]$ 、 $\text{Cs}_3[\text{VOCl}_5]$ }、 $\text{M}^{\text{I}}_3[\text{VO}(\text{CN})_5]$ 、 $\text{M}^{\text{I}}_2[\text{VO}(\text{NCS})_4]$ 、 $\text{Na}(\text{VO})_2(\text{OH})_5$, 其中, $\text{Hal}=\text{F}$ 、 Cl 、 Br 、 I , M^{I} 为+1 价金属离子, M^{II} 为+2 价金属离子。

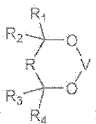
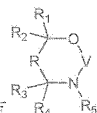
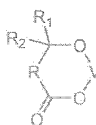
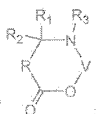
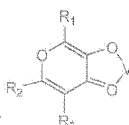
b) 钒与多齿配体络合形成的含氧钒化合物

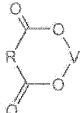
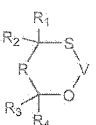
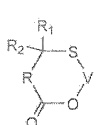
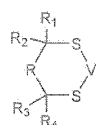
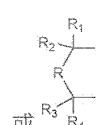
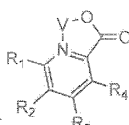
多齿配体包括但不限于: CO_3^{2-} 、 O^{2-} 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 SO_3^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 、三磷酸根等无机配体, 以及含有 O-、N-、或 S-供体的多齿有机配体。

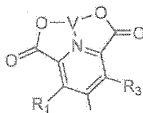
比如二醇 (比如乙二醇、糖类化合物、核苷类化合物)、甘油、羟基羧酸 (比如乳酸、柠檬酸、酒石酸等 α -羟基羧酸)、水杨酸类化合物、二酸 (比如草酸、丙二酸、琥珀酸等)、肟肟酸 (或异肟肟酸, hydroxamic

acids, HONHCOR, R 为有机基团)、含硫配体化合物(比如 β -巯基乙醇、二硫苏糖醇、双(2-巯基乙基)醚、三(2-巯基乙基)胺、半胱氨酸、谷胱甘肽、氧化谷胱甘肽、二硫化物, 以及其相关的化合物或衍生物, 等)、氨基醇以及相关配体化合物(比如乙醇胺、乙二胺、氨基酸及其衍生物、2-氨基乙硫醇、二乙醇胺及其衍生物、乙烯-N,N'-二乙酸(EDDA)及其类似物、吡啶羧酸、羟基吡啶、酰胺等)、二肽以及多肽化合物。

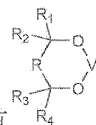
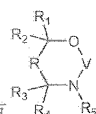
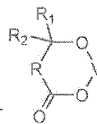
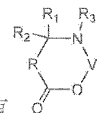
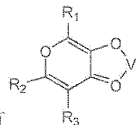
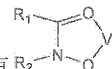
具体而言, 钒(V)化合物如 $V_2O_3(SO_4)_2 \cdot 2H_2O$ 、 $VOPO_4 \cdot 2H_2O$ 、 $M[VO_2(SO_4)]$ 、 $K_2[VO_2(C_2O_4)_2]$ 、

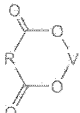
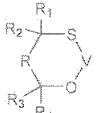
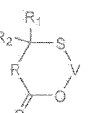
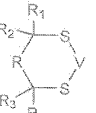
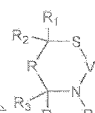
$M_3[VO_2(C_2O_4)_2]$; 含有  部分的二醇类配体络合物; 含有  部分的氨基醇类配体络合物、含有  部分的羟基羧酸类配体络合物、含有  部分的氨基酸类配体络合物、含有  部

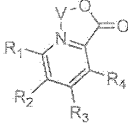
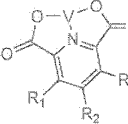
分的 3-羟基-4H-吡喃-4-酮类配体络合物、含有  部分的氧肟酸配体络合物、含有  部分的二
酸配体络合物、含有  、  、  、或  部分的含硫配体络合物、含有  部

或  部分的 α -吡啶羧酸类配体络合物, 其中, 结构式中的 $V=V(V)$, $M=Li$ 、 Na 、 K 、 Rb 、 Cs ; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 或 R_5 为 H 或者其它基团, R 可以是 $-(CH_2)_n$ -基团, $n=0-4$, $-CR_1R_2$ -或者其他基团, 比如同素芳香烃、杂环等。

具体而言, 钒(IV)化合物如 $V(SO_4)_2$ 、 $VOSO_4$ 、 $M^{II}_2[VO(SO_4)_3]$ 或者 $M^{II}_2[(VO)_2(SO_4)_3]$ 、 $(VO)_3(PO_4)_2$ 、

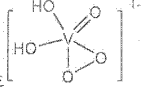
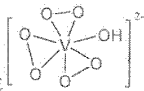
$M^{II}[VO(PO_4)]_2$ {比如, $Ba[VO(PO_4)]_2 \cdot 4H_2O$ }; 含有  部分的二醇类配体络合物; 含有  部分的
氨基醇类配体络合物、含有  部分的羟基羧酸类配体络合物、含有  部分的氨基酸类配
络合物、含有  部分的 3-羟基-4H-吡喃-4-酮类配体络合物、含有  部分的氧肟酸配体络

合物、含有  部分的二酸配体络合物、含有  、  、  、或  部分的含硫配

体络合物、含有  或  部分的α-吡啶羧酸类配体络合物，其中， M^I 为+1 价金属离子， M^{II} 为+2 价金属离子；结构式中的 $V=V(IV)$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 或 R_5 为 H 或者其它基团，R 可以是 $-(CH_2)_n$ - 基团， $n=0-4$ 、 $-CR_1R_2$ -或者其他基团，比如同素芳香烃、杂环等。

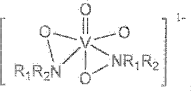
多齿络合物的结构特点是含有 V-O、V-N、和/或 V-S 键；钒常常与配体形成环状结构，比如五元环、六元环等。

V. 过氧钒酸化合物 (peroxo vanadates)，即含有 $V(O_2)$ 的化合物，包括但不限于 a) $H_2VO_3(O_2)^-$ 、 $HVO_3(O_2)^{2-}$ 、 $VO_2(O_2)^{2-}$ 、 $HVO_2(O_2)^{2-}$ 、 $HV(O_2)_3^{2-}$ 等过氧钒酸根阴离子（比如 $H_2VO_3(O_2)^-$ 的结

构是 ， $HVO_2(O_2)_2^{2-}$ 的结构是 ， $HV(O_2)_3^{2-}$ 的结构是 ) 与 III 中所述的阳离子结合形成盐；b) 含有 $V(O_2)$ 并与 IV 中所述的单齿或多齿配体络合的化合物。

具体化合物如 $KH_2[VO_2(O_2)_2] \cdot H_2O$ ， $(NH_4)_2H[VO_2(O_2)_2] \cdot H_2O$ ，等。

VI. 羟胺钒酸化合物 (hydroxamido vanadates)，即含有 $V(ONR_1R_2)$ ，其中， R_1 、 R_2 为 H 或有机基

团，包括但不限于羟胺钒酸根阴离子，比如 $VO_2(ONR_1R_2)_2^-$ ，其结构是 ，与 III 中所述的阳离子结合形成盐；b) 含有 $V(ONR_1R_2)_2$ 并与 IV 中所述的单齿或多齿配体络合的化合物。其中， R_1 、 R_2 为 H 或其他基团。

钒化合物可以以单核 (mononuclear)、二核 (dinuclear)、以及多核 (multinuclear) 的形式存在；由单一配体络合而形成的钒化合物可以用 V_nL_n 的通式表示，其中，V 表示钒核（或钒中心），L 表示配体，a、b 表示数量，钒与配体的化学计量比可以是 1/1、1/2、1/3、2/3、2/5、3/2、3/5 等多种可能，可以用通式 a/b 表示，其中，a 或 b=0-100 之间的整数或小数；由两种以上配体络合而形成的钒化合物可以用通式 $V_nL_a \dots L_{n-1}^{b(n-1)}$ 表示，其中， $b(n-1)$ 为 L^n 的数量，a 或 $b(n-1)=0-100$ 之间的整数或小数。比如，当 $n=1$ （即一种配体）时，则通式为 V_nL_n ；当 $n=2$ （即 2 种配体）时，则通式为 $V_nL_nL_{n-1}^{b_1}$ （即含有两个配体：L 和 L^1 ；它们的数量分别为 b 和 b_1 ）；当 $n=3$ （即 3 种配体），通式为 $V_nL_nL_{n-1}^{b_1}L_{n-2}^{b_2}$ （即含有三个配体：L、 L^1 、 L^2 ；它们的数量分别为 b、 b_1 和 b_2 ），以此类推。另外，钒化合物在固态下可以含有数量不等的溶剂分子，比如 H_2O 、甲醇、乙醇、异丙醇、吡啶、DMSO 等。

进一步优选的化合物：正钒酸锂、正钒酸钠、正钒酸钾、多钒酸锂、多钒酸钠、多钒酸钾、偏钒酸锂、偏钒酸钠、偏钒酸钾、偏钒酸的季铵盐（即 $R_1R_2R_3R_4N^+VO_3$ ， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以是 H、或者其他

基团, 低级烷烃, 还可以是其中至少一对相连(通过介入原子)而形成的取代或非取代含氮杂环, 比如 $R_1R_2R_3R_4N^+$ 可以表示 NH_4^+ 或铵根、 PyH^+ 或吡啶氢、N-烷基吡啶正离子, 等; 比如偏钒酸铵), 硫酸氧钒 ($VOSO_4$, 或 $VOSO_4 \cdot nH_2O$, $n=1-20$), 二氯氧钒, 以及其含有结晶溶剂(比如水、甲醇、乙醇、异丙醇、DMSO、吡啶、DMF, 等)的化合物;

另外, 进一步优选的钒(V)或钒(IV)化合物包括钒(V)或钒(IV)与下列配体物质形成的络合物: a) 羟基羧酸(包括 hydroxy carboxylic acids 和 hydroxy carboxylates)化合物, 比如 glycolic acid 或 glycolate、lactic acid 或 lactate、tartaric acid 或 tartarate、citric acid 或 citrate、 α -hydroxyisobutyric acid 或 α -hydroxyisobutyrate、2-ethyl-2-hydroxybutyric acid 或 2-ethyl-2-hydroxybutyrate、malic acid 或 malate、mandelic acid 或 mandelate、ascorbic acid 或 ascorbate; b) 单羧、二酸或多羧(mono-, di 或 poly- carboxylic acids 或 carboxylates)化合物, 比如 formic acid 或 formate、acetic acid 或 acetate、stearic acid 或 stearate、oxalic acid 或 oxalate、malonic acid 或 malonate、alkyl- 或 aryl- malonic acid 或 malonate、sebacic acid 或 sebacate、succinic acid 或 succinate、phthalic acid 或 phthalate, 等; c) 单羟基、二羟基或多羟基化合物, 比如甲醇、乙醇、异丙醇、geraniol、menthol、retinol 等单醇, 含有邻二醇或间二醇的化合物(比如乙二醇、1,2-dihydroxypropane、1,3-dihydroxypropane、1,2-dihydroxycyclopentane、1,2-dihydroxycyclohexane)、甘油(glycerol)、单糖、二糖以、多糖以及它们的衍生物, 比如 ribose、ADP、ATP、D-glucose、D-fructose、D-turanose、D-gluconic acid 或 D-gluconate、L-threonic acid 或 L-threonate、以及氨基或乙酰氨基糖(amino-或 acetamino sugars); d) 酚、二酚或多酚, 比如 phenol、catechol 或 pyrocatechol、多羟基芳香族化合物、e) 氨基酸、二肽、多肽、蛋白质以及它们的衍生物(如 Schiff 碱), 比如 cysteine、glutathione (GSH, gamma-L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) 以及 GSMe (Me=methyl) 和 GSSG 等、D-aspartic acid、 β -alanyl-L-histidine (carnosine)、collagen、serum proteins; 氨基酸(比如 glycine、alanine、glutamic acid 等)及其与 salicylaldehyde 或 pyridoxal 形成的 Schiff 碱; f) 二胺以及其形成的 Schiff 碱, 比如 ethylenediamine、propylenediamine 或 phenylenediamine 等二胺、以及其与 salicylaldehyde 或 pyridoxal 形成的 Schiff 碱; g) β -二酮, 比如 acetylacetone、dibenzoylmethane、benzoylacetone、furoyltrifluoroacetone 等, 以及其与胺类化合物形成的 Schiff 碱; h) 羟基吡喃酮(hydroxypyrones)和羟基吡啶酮(hydroxypyridinones), 比如麦芽酚或 maltol (3-hydroxy-2-methyl-4-pyrone)、曲酸或 kojic acid (5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyrone)、乙基麦芽酚或 ethylmaltol (2-ethyl-3-hydroxy-4-pyrone); i) 磷脂, 包括磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油或甘油磷脂, 双磷脂酰甘油以及鞘磷脂, 等; j) 羟胺类化合物, 比如 N-羟胺、N, N-二烷基羟胺、2-羟基胺、3-羟基胺, 等; k) 尿素或双胍类化合物(biguanides); l) 下式 I 所包含的化合物:



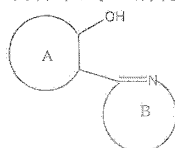
通式 I

X¹ 和 X³ 是 O、S 或 NX⁶，优选为 O 或 NX⁶；

X² 是 N 或 CX⁷；

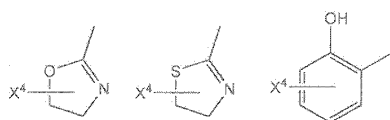
X⁴、X⁵、X⁶ 和 X⁷ 是不活跃的 H (non-labile protons) 或者任意取代的烷基、芳香基、芳烷基 (aralkyl) 或烷芳基 (alkaryl) 或 X⁴ 到 X⁷ 中至少一对相连 (通过介入原子)，优选 X⁴ 与 X⁵，形成的任意取代的、饱和的或不饱和的同素环 (或碳环) 或杂环，或者 X¹ 代表一个 NX⁶ 基团，X⁴ 可以代表一个 X⁸H 基团，其中的 X⁵ 是 O 或 S；而且 X¹ 或 X³ 所连接质子之一是活跃的 (优选：与 X¹ 相连质子是活跃的)。

或者下式 II 的化合物：



通式 II

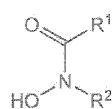
另一类优选的配体化合物可以用通式 II 表示。其中，A 和 B 是环上含有 0、1 或 2 个 (从 O、S、N 中选择的) 杂原子的五元、六元或七元环，并且由 X⁴、氧 (oxo)、硫 (thio) 或 NX⁴ 任意取代 (X⁴ 如上定义)。A 和 B 环优选为：1,2-phenylene、oxazolin-2-yl 或 thiazolin-2-yl，如下所示：



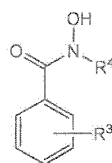
其中，X⁴ 是 H 或者是一个随意取代的羟基 C₁₋₄ 烷基。

优选的符合通式 I 和 II 的配体化合物包括：

氧肟酸类化合物 (hydroxamates) (通式 III 和 IV)：

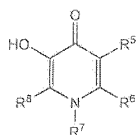


通式 III



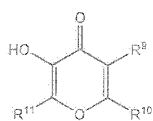
通式 IV

α-羟基-吡啶酮 (α-hydroxypyridinones) (通式 V)：

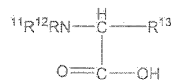


通式 V

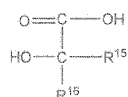
α-羟基-吡喃酮 (α-hydroxypyrones) (通式 VI)：



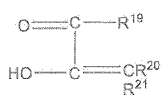
通式 VI

 α -氨基酸 (通式 VII)

通式 VII

 α -羟基羧酸 (通式 VIII) α -羟基羰基化合物 (通式 IX 和 X)

通式 IX

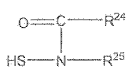


通式 X

硫代肟酸类化合物 (thiohydroxamates) (通式 XI 和 XII)

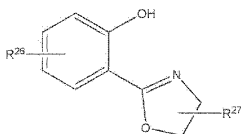


通式 XI

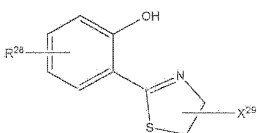


通式 XII

2-恶唑啉-2-基酚 (2-oxazolin-2-yl-phenols) 和 2-噻唑啉-2-基酚 (2-thiazolin-2-yl-phenols) (通式 XIII 和 XIV)



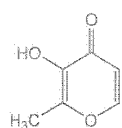
通式 XIII



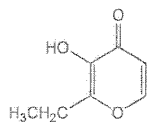
通式 XIV

其中, R^1 - R^{29} 是为 H 或者任意有机基团, 比如任意羟基 C_{1-4} 烷烃。

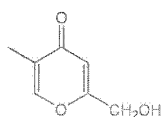
进一步优选配体是:



麦芽酚 (maltol)

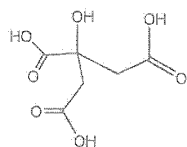


乙基麦芽酚 (ethyl maltol)

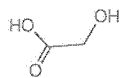


曲酸 (kojic acid)

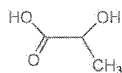
柠檬酸 (citric acid)



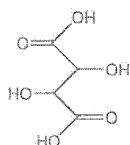
羟基乙酸 (glycolic acid)



乳酸 (lactic acid, L-、D-或者混旋体)



酒石酸 (tartaric acid, L-、D-或者混合体)



钒(V)与钒(IV)与上述配体的络合物可以通过已知的方法合成(参见USP 5,620,967, 4/1997, McNeill等人)。本发明特别优选如下化合物: 甲基麦芽酚氧钒(BMOV)、乙基麦芽酚氧钒(BEOV)、曲酸氧钒、硫酸氧钒、正钒酸钠、正钒酸钾、偏钒酸钠、偏钒酸钾, 以及其与柠檬酸、酒石酸、乳酸、羟基乙酸、乙二醇、甘油或三乙醇胺(三(2-羟乙基)胺)按照摩尔比1:0.5至1:1000比例而制备的钒化合物, 以及柠檬酸络合物 $K[VO_2(C_6H_6O_7)] \cdot H_2O$ 。

本发明的钒化合物可以通过常规化学合成技术进行合成。

本发明钒化合物可以与其他镇痛药物联合使用, 比如与其他镇痛药物形成络合物、与其他很痛药物混合、或者与其他镇痛药物同时或间隔使用。

本发明的化合物可以制备成各种常规剂型的药物组合物。例如, 片剂、注射液、胶囊、贴剂、吸入剂等。

这些药物组合物可以口服给药, 例如, 制备成片剂、包衣片、糖衣丸、硬或软胶囊、溶液、乳剂或混

悬剂；也可以直肠给药，例如，制备为栓剂形式；或胃肠外给药，例如，制备为注射液通过皮下、肌肉或静脉内给药，又如，制备为贴剂、喷雾剂等透皮给药，再如制备为吸入剂通过鼻腔或口腔粘膜给药。

包含本发明化合物的药物组合物可以用本领域已知的方法制备，例如用常规的混合、封入胶囊、溶解、制粒、乳化、包封、制糖衣丸或冷冻干燥法。这些药物制剂可与治疗学的惰性、无机或有机载体制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可用做用于片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。用于制备软胶囊的适宜载体包括植物油、蜡和脂油。用于制备溶液或糖浆剂的适宜载体为水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。用于注射剂的适宜载体为水、醇、多元醇、甘油、植物油、磷酸和表面活性剂。用于栓剂的适宜载体为天然油或硬化油、蜡、脂油和半固体多元醇。

药物制剂也可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

根据本发明的化合物的治疗有效量指，对于预防、减缓或改善疾病的症状或延长被治疗的患者的生命是有效的量。根据本发明的化合物的治疗有效量或剂量可在宽限度内改变。该剂量在每种特定情况下根据个体需要而调整，所述特定情况包括给药的具体化合物、给药途径、被治疗的情况及被治疗的患者。

根据给药对象、身体状况以及给药途径的不同，金属络合物一般按照每天 0.00001 到 1500mg（以钒的质量计）/kg 体重的剂量给药。首先，给药剂量如此宽泛因为不同哺乳动物的有效剂不同，而且它们与小鼠有效剂量差别很大，比如人体有效剂量可以 10 倍、20 倍、30 倍、甚至更多倍数地低于小鼠有效剂量（单位体重）。给药途径的不同也会影响剂量。比如，口服剂量可以 10 倍于注射剂量。以钒的质量计，剂量范围优选为每天 0.00001mg/kg 体重至 300mg/kg 体重，更加优选为每天 0.0001mg/kg 体重至 50mg/kg 体重，更加优选为每天 0.001mg/kg 体重至 5mg/kg 体重。

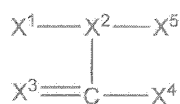
药物单位剂量 0.001mg 到 1000mg（以金属原子计），优选 0.01mg 到 300mg（以钒的质量计）。

通常，在向约 70Kg 的成年人口服给药时，给药剂量（以钒的质量计）约 0.0005mg 至约 500mg，优选为约 0.005mg 至约 300mg，更加优选为约 0.05mg 至约 300mg 的日剂量应当是合适的；对于注射给药，给药剂量（以钒的质量计）约 0.001mg 至约 10mg，优选约 0.01mg 至约 5mg 的日剂量应当是合适的。尽管有迹象表明时，可以超出上限。日剂量可以以单独剂量或分开剂量给药。

钒(V)或钒(IV)在水溶液中随着浓度和 PH 值的变化会形成聚合物，影响至镇痛效果。本发明提供了一种组合物，其中除含有钒(V)或钒(IV)化合物外，还含有一种或多种下列物质：

a) 羟基羧酸(包括 hydroxy carboxylic acids 和 hydroxy carboxylates) 化合物，比如 glycolic acid 或 glycolate、lactic acid 或 lactate、tartaric acid 或 tartarate、citric acid 或 citrate、 α -hydroxyisobutyric acid 或 α -hydroxyisobutyrate、2-ethyl-2-hydroxybutyric acid 或 2-ethyl-2-hydroxybutyrate、malic acid 或 malate、mandelic acid 或 mandelate、ascorbic acid 或 ascorbate；b) 单羧、二羧或多羧(mono-、di 或 poly- carboxylic acids 或 carboxylates) 化合物，比如 formic acid 或 formate、acetic acid 或 acetate、stearic acid 或 stearate、oxalic acid 或 oxalate、malonic acid 或 malonate、alkyl-或 aryl- malonic acid 或 malonate、sebacic acid 或 sebacate、succinic acid 或 succinate、phthalic acid 或 phthalate，等；c) 单羟基、二羟基或多羟基化合物，比如甲醇、乙醇、异丙醇、geraniol、menthol、retinol 等单醇，含有邻二醇或间二醇的化合物（比如乙二醇、1,2-dihydroxypropane、1,3-dihydroxypropane、1,2-dihydroxycyclopentane、1,2-dihydroxycyclohexane）、甘油(glycerol)、单糖、二糖以、多糖以及它们的衍生物，比如 ribose、ADP、ATP、D-glucose、D-fructose、D-turanose、D-gluconic acid 或 D-gluconate、L-threonic acid 或 L-threonate、以及氨基或乙酰氨基糖(amino-或 acetamino sugars)；c) 酚、二酚或多酚，比如 phenol、

catechol 或 pyrocatechol、多羟基芳香族化合物、d) 氨基酸、二肽、多肽、蛋白质以及它们的衍生物(如 Schiff 碱), 比如 cysteine、glutathione (GSH, gamma-L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) 以及 GSMe (Me=methyl) 和 GSSG 等、D-aspartic acid、 β -alanyl-L-histidine(carnosine)、collagen、serum proteins; 氨基酸(比如 glycine、alanine、glutamic acid 等) salicylaldehyde 或 pyridoxal 形成的 Schiff 碱; e) 二胺以及其形成的 Schiff 碱, 比如 ethylenediamine、propylenediamine 或 phenylenediamine 等二胺、以及其与 salicylaldehyde 或 pyridoxal 形成的 Schiff 碱; f) β -二酮, 比如 acetylacetone、dibenzoylmethane、benzoylacetone、furoyltrifluoroacetone 等, 以及其与胺类化合物形成的 Schiff 碱; g) 羟基吡喃酮(hydroxypyrones) 和羟基吡啶酮(hydroxypyridinones), 比如麦芽酚或 maltol (3-hydroxy-2-methyl-4-pyrone)、曲酸或 kojic acid (5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyrone)、乙基麦芽酚或 ethylmaltol (2-ethyl-3-hydroxy-4-pyrone); h) 磷脂, 包括磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油或甘油磷脂, 双磷脂酰甘油以及鞘磷脂, 等; i) 羟胺类化合物, 比如 N-或 N,N-烷基羟胺、2-羟基胺、3-羟基胺, 等; j) 尿素或双胍类化合物(biguanides); k) 下式 I 所包含的化合物:



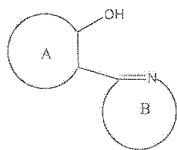
通式 I

X^1 和 X^3 是 O、S 或 NX^6 , 优选为 O 或 NX^6 ;

X^2 是 N 或 CX^7 ;

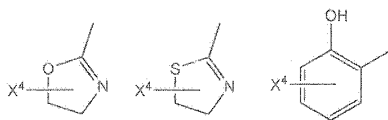
X^4 、 X^5 、 X^6 和 X^7 是不活跃的 H (non-labile protons) 或者任意取代的烷基、芳香基、芳烷基 (aralkyl) 或烷芳基 (alkaryl) 或 X^4 到 X^7 中至少一对相连(通过介入原子), 优选 X^4 与 X^5 , 形成的任意取代的、饱和的或不饱和的同素环(或碳环)或杂环, 或者 X^1 代表一个 NX^6 基团, X^4 可以代表一个 X^8H 基团, 其中的 X^8 是 O 或 S; 而且 X^1 或 X^8 所连接质子之一是活跃的(优选: 与 X^1 相连质子是活跃的)。

或者下式 II 的化合物:



通式 II

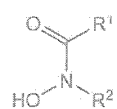
另一类优选的配体化合物可以用通式 II 表示。其中, A 和 B 是环上含有 0、1 或 2 个(从 O、S、N 中选择的)杂原子的五元、六元或七元环, 并且由 X^4 、氧(oxo)、硫(thio)或 NX^4 任意取代(X^4 如上定义)。A 和 B 环优选为: 1,2-phenylene、oxazolin-2-yl 或 thiazolin-2-yl, 如下所示:



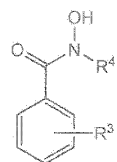
其中, X^4 是 H 或者是一个随意取代的羟基 C_{1-4} 烷基。

优选的符合通式 I 和 II 的配体化合物包括:

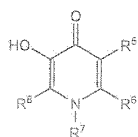
氧肟酸类化合物(hydroxamates) (通式 III 和 IV):



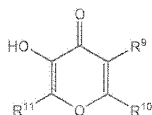
通式 III



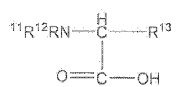
通式 IV

 α -羟基-吡啶酮 (α -hydroxypyridinones) (通式 V) :

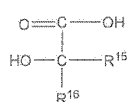
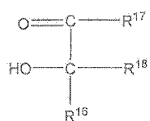
通式 V

 α -羟基-吡喃酮 (α -hydroxypyrones) (通式 VI) :

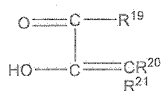
通式 VI

 α -氨基酸 (通式 VII)

通式 VII

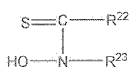
 α -羟基羧酸 (通式 VIII) α -羟基羧基化合物 (通式 IX 和 X)

通式 IX

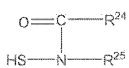


通式 X

硫代肟酸类化合物 (thiohydroxamates) (通式 XI 和 XII)

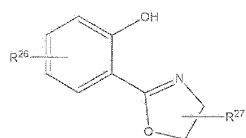


通式 XI

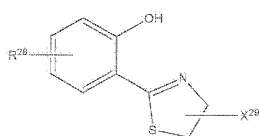


通式 XII

2-恶唑啉-2-基酚 (2-oxazolin-2-yl-phenols) 和 2-噻唑啉-2-基酚 (2-thiazolin-2-yl-phenols) (通式 XIII 和 XIV)



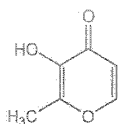
通式 XIII



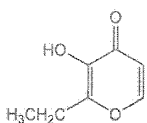
通式 XIV

其中, R^1 - R^{29} 是为 H 或者任意有机基团, 比如任意羟基 C_{1-4} 烷烃。

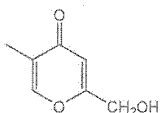
进一步优选配体是:



麦芽酚 (maltol)

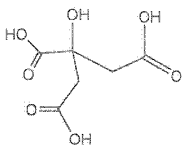


乙基麦芽酚 (ethyl maltol)

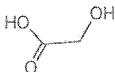


曲酸 (kojic acid)

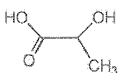
柠檬酸 (citric acid)



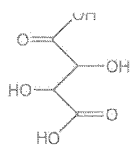
羟基乙酸 (glycolic acid)



乳酸 (lactic acid, L-、D-或者混旋体)



酒石酸 (tartaric acid, L-、D-或者混合体)



组合物中，钒(V)化合物与上述物质的重量比，或钒(IV)化合物与上述物质的重量比，可以根据实际情况调整，在确保该组合物在水溶液中钒(V)化合物或钒(IV)化合物不形成聚合物，以保证其镇痛疗效。此情况下，上述水溶液 pH 值也应接近中性，例如，pH 值为 6 至 8。例如，钒(V)化合物或钒(IV)化合物与柠檬酸、酒石酸、乳酸、羟基乙酸、乙二醇、甘油或三乙醇胺（三(2-羟乙基)胺）按照摩尔比 1:0.1 至 1:1000 比例的混合制备为组合物。

附图说明：

图 1：正钒酸钠溶液对小鼠痛阈的影响（剂量以钒原子质量计）图。

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值；

给药方式：腹腔注射；

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

“▲”：A1 溶液，剂量约 0.97mg/kg；

“●”：阿司匹林溶液（或 S 溶液），剂量约 250mg/kg；

“+”：空白对照。

图 2：不同剂量（以钒原子质量计）下正钒酸钠溶液对小鼠痛阈的影响图。

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

给药方式：腹腔注射；

“●”：A1 溶液，剂量约 0.97 mg/kg；

“■”：A2 溶液，剂量约 0.19 mg/kg；

“▲”：A3 溶液，剂量约 0.097 mg/kg；

“+”：空白对照。

图 3：二麦芽酚甲氧基氧钒（剂量以钒原子质量计）图。

给药方式：腹腔注射

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

“▲”：C 溶液，剂量约 0.97 mg/kg；

“●”：S 溶液，剂量约 250mg/kg

“+”：空白对照。

图 4：偏钒酸钠溶液对小鼠痛阈的影响（剂量以钒原子质量计）图。

给药方式：腹腔注射

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

“▲”：D 溶液，剂量约 0.97 mg/kg；

“●”：S 溶液，剂量约 250mg/kg

“+”：空白对照。

图 5：正钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液对小鼠痛阈的影响（剂量以钒原子质量计）图。

给药方式：腹腔注射

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

“▲”：B 溶液，剂量约 0.97mg/kg；

“●”：S 溶液，剂量约 250mg/kg

“+”：空白对照。

图 6：偏钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液对小鼠痛阈的影响（剂量以钒原子质量计）

给药方式：腹腔注射

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

“▲”：E 溶液，剂量约 0.97mg/kg；

“●”：ASA 溶液，剂量约 250mg/kg

“+”：空白对照。

图 7：偏钒酸/柠檬酸络合物的钾盐溶液对小鼠痛阈的影响（剂量以钒原子质量计）

给药方式：腹腔注射

横坐标：时间（单位：min 或分钟）；纵坐标：痛阈值（单位：g 或克）；

“▲”：F 溶液，剂量约 0.97mg/kg；

“●”：ASA 溶液，剂量约 250mg/kg

“+”：空白对照。

具体实施方式

为了更好地理解本发明的实质，下面用本发明化合物的动物实验结果，说明这些化合物治疗疼痛的用途，从中可以看出本发明化合物镇痛起效快、时间长，起到了快速且长效的止痛效果。效果实施例给出了本发明化合物的活性数据。必须强调，本发明的药效实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。根据本发明的实质对本发明进行的简单改进都属于本发明的保护范围。

实施例 1 小鼠疼痛模型的构建

注射完全弗氏佐剂（CFA） $10\mu\text{l}$ 于小鼠（♂昆明种小鼠，22-40g）的左后足，使其产生炎症。注射 24 小时后进行 Von Frey 测试以测定疼痛阈值，即在 Dixon 的 Up-Down 方法的指导下，用 Von Frey 纤维诱发小鼠机械性缩足，采集数据并计算其 50% 缩足阈值（即 50% paw withdrawal threshold），简称为缩足阈值或 PWT，也就是疼痛阈值。后将小鼠分组，即生理盐水组，阳性对照组和药物组，分别腹腔注射生理盐水、阿司匹林（乙酰水杨酸，或 ASA）溶液和被检测化合物溶液。然后，再用 Von Frey 测试监测疼痛阈值的变化。

小鼠在造模后痛阈降低，造模前的小鼠阈值平均在 2.5 左右，造模后挑选出疼痛阈值平均在 0.1 左右的小鼠。用已知镇痛药阿司匹林后，痛阈有所回升，证明了造模成功。

小鼠分为三组：空白对照组、阿司匹林（ASA）组和药物组。空白对照组中，小鼠给予与药物组等体积的生理盐水、去离子水或含有 $\leq 5\%$ 的 DMSO 的去离子水；ASA 组中，小鼠给予已知镇痛药物 ASA，作为受检药物的阳性对照；药物组中，小鼠分别给予受检药物，观察注射受检化合物溶液后痛阈是否回升、回升持续时间、以及回升幅度，由此来估计受检化合物是否有镇痛效果、药效长短和强弱。

实施例 2 阳性对照样品和受检药物样品的配制

1、阳性对照的制备

S 溶液：阿司匹林（ASA）以 0.1M tris-HCl 缓冲液为溶剂，并用氢氧化钠溶液调节 pH 值，配制浓度为 0.11M 的溶液，最终 pH 值为 7.4-7.6 左右。

2、正钒酸钠溶液（A 溶液）的配制：

正钒酸钠（ Na_3VO_4 ）：从 Sigma-Aldrich 购买。

A0 溶液：称量正钒酸钠 184 mg，溶解于 6ml 去离子水中，用盐酸调节其 pH 至 10 后，加热至无色，

冷却至室温后,检测 pH,若 pH 改变,重复上述过程,直至 pH10 左右。补加去离子水至 8 毫升,并储存于 4°C,该溶液称为正钒酸钠原溶液。

A1 溶液:用去离子水稀释上述正钒酸钠原溶液,即 A0 溶液,配制成浓度为 1.5×10^{-3} M 的正钒酸钠水溶液;

A2 溶液:用去离子水稀释 A0 溶液,配制成浓度为 3.0×10^{-3} M 的正钒酸钠水溶液;

A3 溶液:用去离子水稀释 A0 溶液,配制成浓度为 1.5×10^{-3} M 的正钒酸钠水溶液;

A4 溶液:用去离子水稀释 A0 溶液,配制成浓度为 3.0×10^{-3} M 的正钒酸钠水溶液;

A5 溶液:用去离子水稀释 A0 溶液,配制成浓度为 7.5×10^{-4} M 的正钒酸钠水溶液;

A6 溶液:用去离子水稀释 A0 溶液,配制成浓度为 7.5×10^{-4} M 的正钒酸钠水溶液;

3、正钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液(B 溶液)的配制

B 溶液:14.8mg 的正钒酸钠溶解于 3.5ml 水中,向其中滴加 0.25M 的柠檬酸溶液,直至溶液 pH7 左右。补加少量水至总体积 4ml,得到浓度为 0.020M (以钒计算)的钒的柠檬酸络合物溶液。将该溶液进一步稀释至浓度为 1.5×10^{-3} M,作为受测溶液。

4、二麦芽酚甲氧基氧钒溶液(C 溶液)的配制

二麦芽酚甲氧基氧钒[cis-Bis(maltolato)methoxyoxovanadium(V), $\text{VO}(\text{OCH}_3)(\text{ma})_2$]:二麦芽酚氧钒($\text{VO}(\text{ma})_2$, 5g, 16 mmol)溶解于 50 ml 甲醇中并在空气环境下搅拌 24 h,该溶液在 -35°C 冷冻过夜,析出的晶体过滤收集,收得率 65%。(P. Caravan, L. Gelmini, N. Glover, F. G. Herring, H. Li, J. H. McNeill, S. J. Rettig, I. A. Setyawati, E. Shuter, Y. Sun, A. S. Tracey, V. G. Yuen; and C. Orvig, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 12759-12779)

C 溶液:在少许(小于总体积的 5%)DMSO 的助溶下,将 $\text{VO}(\text{OCH}_3)(\text{ma})_2$ 配制成 3.0×10^{-3} M 的水溶液。

5、偏钒酸钠溶液(或 D 溶液)的配制

偏钒酸钠(NaVO_3):从 Sigma-Aldrich 购买。

D 溶液:将偏钒酸钠配制成 3.0×10^{-3} M 的水溶液。

6、偏钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液(E 溶液)的配制

E 溶液:向 1ml 浓度为 0.26M 的偏钒酸钠溶液,加入 2ml 浓度为 0.135M 的柠檬酸溶液。稀释至浓度 1.5×10^{-3} M,作为受检溶液。

7、偏钒酸/柠檬酸络合物的钾盐溶液(F 溶液)的配制

一种二氧柠檬酸钒酸钾[potassium dioxo(citrato)vanadate(V)],即水合二氧柠檬酸钒酸钾(V) [$\text{K}[\text{VO}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)] \cdot \text{H}_2\text{O}$] 的制备:将 V_2O_5 (0.50 g, 2.75 mM) 悬浮于 KOH (0.31 g, 5.5 mM) 的水溶液中,冰浴冷却并在搅拌下逐滴加入柠檬酸溶液(柠檬酸· H_2O : 1.21 g, 6.0 mM; 水: 5 ml)。该混合液在 4°C 下(冰箱)静置存放过夜。过滤干燥,得苍白色粉末。收得率 43%。(ref: Inorg. Chem. 1989, 719-723)

F 溶液:取 13mg 的 $\text{K}[\text{VO}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 固体,用去离子水配制成 1.5×10^{-3} M 的溶液,作为受测溶液。

8、硫酸氧钒溶液(G 溶液)的配制

硫酸氧钒($\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$):从 Alfa Aesar 购买。

G1 溶液:用去离子水配制成浓度为 1.5×10^{-3} M 的硫酸氧钒水溶液;

G2 溶液:用去离子水配制成浓度为 3.0×10^{-3} M 的硫酸氧钒水溶液;

G3 溶液:用去离子水配制成浓度为 7.5×10^{-4} M 的硫酸氧钒水溶液。

G4 溶液:用去离子水配制成浓度为 7.5×10^{-4} M 的硫酸氧钒水溶液。

9、二麦芽酚氧钒溶液(H 溶液)的配制

二麦芽酚氧钒[即 Bis(maltolato)oxovanadium(IV)、 $\text{VO}(\text{ma})_2$ 或 BMOV]来源:通过文献方法[参见 P. Caravan, L. Gelmini, N. Glover, F. G. Herring, H. Li, J. H. McNeill, S. J. Rettig, I. A. Setyawati,

E. Shuter, Y. Sun, A. S. Tracey, V. G. Yuen; and C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* 117, 12759-12770 (1995)] 合成或从上海笛柏化学品技术有限公司购买。

H1 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的二麦芽酚氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$;

H2 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $3.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的二麦芽酚氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$;

H2 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $6.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的二麦芽酚氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$ 。

10. 二乙基麦芽酚氧钒溶液 (I 溶液) 的配制

二乙基麦芽酚氧钒[即 Bis(ethylmaltolato)oxovanadium(IV)、 $\text{VO}(\text{ema})_2$ 或 BEOV]来源: 通过文献方法合成 [参见 K.H. Thompson, B.D. Liboiron, Y. Sun, K.D.D. Bellman, I.A. Setyawati, B.O. Patrick, V. Karunaratne, G. Rawji, J. Wheeler, K. Sutton, S. Bhanot, C. Cassidy, J.H. McNeill, V.G. Yuen, and C. Orvig, *J. Biol. Inorg. Chem.* 8, 66-74 (2003)] 或从湖北鸿鑫瑞宇精细化工有限公司购买。

I 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的二乙基麦芽酚氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$ 。

11. 二曲酸氧钒溶液 (J 溶液) 的配制

二曲酸氧钒[即 Bis(kojato)oxovanadium(IV) 或 $\text{VO}(\text{ka})_2$]来源: 通过文献方法合成参见 V. G. Yuen, P. Caravan, L. Gelmini, N. Glover, J.H. McNeill, I.A. Setyawati, Y. Zhou, and C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.* 68, 109-116 (1997)]。

J 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的二曲酸氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$ 。

12. 乙酰丙酮氧钒溶液 (K 溶液) 的配制

乙酰丙酮氧钒[即 Vanadyl acetylacetonate、bis(acetylacetonato)oxovanadium(IV) 或 $\text{VO}(\text{acac})_2$]: 从上海圻明生物科技有限公司购买。

K 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的乙酰丙酮氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$ 。

13. 草酸氧钒溶液 (L 溶液) 的配制

草酸氧钒[即 vanadyl oxalate]: 从上海嵘泰医药科技有限公司购买。

L 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的草酸氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$ 。

14. 吡啶甲酸氧钒溶液 (M 溶液) 的配制

吡啶甲酸氧钒[即 bis(picolinato)oxovanadium(IV)、 $\text{VO}(\text{pic})_2$ 或 BPOV]: 从上海圻明生物科技有限公司购买。

M 溶液: 用 DMSO 和去离子水配制成浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 的吡啶甲酸氧钒溶液, 其中 DMSO 含量 $\leq 5\%$ 。

15. 正钒酸/乙二醇络合物的钠盐溶液 (N 溶液) 的配制

N 溶液: 向 2ml 的 A4 溶液 (浓度: $3.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) 中, 加入乙二醇水溶液 ($1.8 \times 10^{-2} \text{ M}$) 1ml, 然后, 加去离子水至总体积为 4ml。

16. 正钒酸/丙二醇络合物的钠盐溶液 (O 溶液) 的配制

O 溶液: 向 2ml 的 A4 溶液 (浓度: $3.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) 中, 加入 1,2-丙二醇水溶液 ($1.8 \times 10^{-2} \text{ M}$) 1ml, 然后, 加去离子水至总体积为 4ml。

17. 正钒酸/甘油络合物的钠盐溶液 (P 溶液) 的配制

P 溶液: 向 2ml 的 A4 溶液 (浓度: $3.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) 中, 加入 1,2-丙二醇水溶液 ($1.8 \times 10^{-2} \text{ M}$) 1ml, 然后, 加去离子水至总体积为 4ml。

18. 正钒酸/乳酸络合物的钠盐溶液 (Q 溶液) 的配制

向 1ml 的 0.025M 的正钒酸钠溶液, 向其中滴加 0.25M 的乳酸溶液, 直至溶液 pH7 左右。补加去离子至浓度为 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ (以钒计算), 作为受测溶液。

19. 正钒酸/羟乙酸络合物的钠盐溶液 (R 溶液) 的配制

向 1ml 的 0.025M 的正钒酸钠溶液, 向其中滴加 0.25M 的羟乙酸溶液, 直至溶液 pH7 左右。补加去离

子至浓度为 $1.5 \times 10^{-4} \text{M}$ (以钇计算), 作为受测溶液。

实施例 3 正钇酸钠溶液的镇痛实验

根据 0.97mg/kg 的剂量标准 (以钇原子质量计) 腹腔注射 A1, 收集的数据与 ASA 组和空白组进行对照 (图 1)。

受测溶液	起效时间 (min)	持续时间 (min)
A1	注射后 30-45 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实验结果描述: A1 溶液在腹腔注射注射后 30-45min 之间开始对小鼠的痛阈产生影响, 使痛阈值升高, 并且, 小鼠的痛阈值在注射后 90min 依然没有回归基线值; S 溶液则在注射后 15-30 min 之间开始升高痛阈值, 但在 60min 左右回归基线值。在 A1 溶液开始升高痛阈后的大部分时间里, A1 组小鼠的阈值高于由 S 溶液升高痛阈后的 S 组小鼠阈值。

实施例 4 不同浓度下正钇酸钠溶液的镇痛实验

根据约 0.19mg/kg 和约 0.097mg/kg 的剂量标准 (以钇原子质量计), 分别给两组老鼠腹腔注射 A2 和 A3, 收集的数据与 A1 和空白组进行对照 (图 2)。

受测溶液	起效时间 (min)	持续时间 (min)
A1	注射后 30-45 之间	>60
A2	注射后 30-45 之间	>60
A3	注射后 30-45 之间	>60
空白	无效	无

实验结果描述: A1、A2、A3 均在注射后 30-45min 之间开始升高小鼠的痛阈, 小鼠的痛阈值在注射后 90min 均没有回归基线值。但随着给药浓度的降低, 痛阈值升高的幅度降低, 即 $A3 < A2 < A1$ 。

总结实例 3 和 4 可以得出: 正钇酸钠溶液具有镇痛作用, 其不仅在远远低于 ASA 的浓度下可达到与后者类似或更好的镇痛强度, 而且持续时间也明显比后者长。另外, 实例也展示了随着正钇酸钠浓度的降低药效降低的趋势, 即 $A3 < A2 < A1$ 。

实施例 5 二麦芽酚甲氧基氧钇溶液的镇痛实验

根据约 1.9mg/kg 的剂量标准 (以钇原子质量计) 腹腔注射 C 溶液, 收集的数据与 ASA 和空白组进行对照 (图 3)。

受测溶液	起效时间 (min)	持续时间 (min)
C	注射后 15-30 之间	约 60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实验结果描述: C 溶液在腹腔注射后 15-30 min 之间开始对小鼠的痛阈产生影响, 使痛阈值升高, 并且, 小鼠的痛阈值在注射后 90min 才回归基线值; S 溶液则在注射后 15-30 min 之间开始升高痛阈值, 但在 60min 左右回归基线值。在 C 溶液开始影响痛阈后的大部分时间里, C 组小鼠的阈值与由 S 溶液升高痛阈后的 S 组小鼠阈值相当。

因此, 二麦芽酚甲氧基氧钇溶液具有镇痛作用。其不仅在远远低于 ASA 溶液浓度下可达到与后者类似镇痛强度, 而且持续时间 (约 60min) 也明显长于后者 (<45min)。

实施例 6 偏钇酸钠溶液的镇痛实验

根据约 1.9mg/kg 的剂量标准腹腔注射 D 溶液, 收集的数据与 ASA 和空白组进行对照 (图 4)。

受测溶液	起效时间 (min)	持续时间 (min)
------	------------	------------

D	注射后 0-15 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实验结果描述：D 溶液在注射后 0-15min 之间开始对小鼠的痛阈产生影响，使痛阈值升高，并且，小鼠的痛阈值在注射后 90min 才接近于回归基线值；S 溶液则在注射后 15-30 min 之间开始升高痛阈值，但在 60min 左右回归基线值。在 D 溶液开始影响痛阈后的大部分时间里，D 组小鼠的阈值优于或与由 S 溶液升高痛阈后的 S 组小鼠阈值相当。

因此，偏钒酸钠溶液具有镇痛作用。其不仅在远远低于 ASA 溶液浓度下可达到与后者类似镇痛强度，而且持续时间 (>60min) 明也显长于后者 (<45min)。

实施例 7 正钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的剂量标准（以钒原子质量计）注射 B1 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照（图 5）。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
B	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实验结果描述：B 溶液在腹腔注射后 15-30 min 之间开始对小鼠的痛阈产生影响，使痛阈值升高，并且，小鼠的痛阈值在注射后 90min 依然没有回归基线值；S 溶液则在注射后 15-30 min 之间开始升高痛阈值，但在 60min 左右回归基线值。在 B 溶液开始升高痛阈后的大部分时间里，B 组小鼠的阈值高于由 S 溶液升高痛阈后的 S 组小鼠阈值。

因此，正钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液具有镇痛作用。其不仅在远远低于 ASA 溶液浓度下可达到与后者类似镇痛强度，而且持续时间 (>60min) 明也显长于后者 (<45min)。

实施例 8 偏钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的剂量标准（以钒原子质量计）注射 E 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照（图 6）。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
E	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实验结果描述：E 溶液在腹腔注射后 15-30 min 之间开始对小鼠的痛阈产生影响，使痛阈值升高，并且，小鼠的痛阈值在注射后 90min 依然没有回归基线值；S 溶液则在注射后 15-30 min 之间开始升高痛阈值，但在 60min 左右回归基线值。在 E 溶液开始升高痛阈后的大部分时间里，E 组小鼠的阈值高于由 S 溶液升高痛阈后的 S 组小鼠阈值。

因此，偏钒酸/柠檬酸络合物的钠盐溶液具有镇痛作用。其不仅在远远低于 ASA 溶液浓度下可达到与后者类似镇痛强度，而且持续时间 (>60min) 明也显长于后者 (<45min)。

实施例 9 偏钒酸/柠檬酸络合物的钾盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）注射 F 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照（图 7）。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
F	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实验结果描述：F 溶液在腹腔注射后 15-30 min 之间开始对小鼠的痛阈产生影响，使痛阈升高，并且，小鼠的痛阈在注射后 90min 依然没有回归基线值；S 溶液则在注射后 15-30 min 之间开始升高痛阈，但在 60min 左右回归基线值。在 F 溶液开始升高痛阈后的大部分时间里，F 组小鼠的阈值高于由 S 溶液升高痛阈后的 S 组小鼠阈值。

因此，偏钒酸/柠檬酸络合物的钾盐溶液具有镇痛作用。其不仅在远远低于 ASA 溶液浓度下可达到与后者类似镇痛强度，而且持续时间 (>60min) 明显长于后者 (<45min)。

说明：环境因素、小鼠差别、以及测试差异均可对镇痛强度和镇痛时间的绝对值产生一定影响，但对于阿司匹林对照组而言，A、B、C、D、E、F 组均显示了稳定趋势：a) 有效浓度（即产生镇痛效果的浓度）远低于阿司匹林；b) 镇痛强度与阿司匹林相似或高于阿司匹林；b) 有效时间长于阿司匹林。

实例 10：硫酸氧钒的镇痛实验

根据约 0.49 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）尾静脉注射 G1 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
G1	注射后 0-15 之间	>60
S	注射后 0-15 之间	<45
空白	无效	无

实例 11：麦芽酚氧钒的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 H1 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
H1	注射后 0-15 之间	>60
S	注射后 0-15 之间	<45
空白	无效	无

实例 11：乙基麦芽酚氧钒的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 I 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
I	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 12：曲酸氧钒的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 J 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
J	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 13：乙酰丙酮氧钒的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 K 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对

照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
K	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 0-15 之间	<45
空白	无效	无

实例 14：草酸氧钒的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 L 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
L	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 15：吡啶甲酸氧钒的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 M 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
M	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 16：正钒酸/乙二醇络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 N 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
N	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 17：正钒酸/丙二醇络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 O 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
O	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 18：正钒酸/甘油络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 P 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对

照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
P	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 19：正钒酸/乳酸络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 Q 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
Q	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 20：正钒酸/羟乙酸络合物的钠盐溶液的镇痛实验

根据约 0.97 mg/kg 的标准（以钒原子质量计）腹腔注射 R 溶液，收集的数据与 ASA 和空白组进行对照。

受测溶液	起效时间(min)	持续时间 (min)
R	注射后 15-30 之间	>60
S	注射后 15-30 之间	<45
空白	无效	无

实例 21：钒化合物起效浓度和平台期实验：

由于各种钒(IV)或钒(V)化合物都具有镇痛效果，比如无机盐与含有有机配体的钒络合物，可以判断，药物配体参与抑制疼痛的可能性很低，它们的作用只是充当钒元素的载体：钒类化合物在进入体内和到达镇痛靶点（可能不止一个）之前就进行解离，即钒元素与原配体解离，取而代之的是摄入的钒元素而与体内（比如血液）含有的自然配体，尤其是氯离子、磷酸根或磷酸氢根离子等无机配体和含有 O-、N-、S- 供体的有机配体进行重新络合，之后再行下一步镇痛反应。另外，四价钒或五价钒化合物，在生理条件下会通过氧化还原反应快速产生新的平衡。基于此考虑，尾静脉注射钒的无机盐（ VO_2SO_4 与 Na_3VO_4 ）不仅使得钒元素直接进入血液，而且它可以迅速与体内自然配体结合，形成镇痛所需的有效形式。与含有有机配体的钒化合物（尤其是结合紧密的有机钒络合物）相比， VO_2SO_4 与 Na_3VO_4 相当于“裸露”的钒元素的供体（这里称为“裸钒”，前者提供四价钒，比如 VO^{2+} ，而后者提供五价钒，比如 VO_4^{3-} 、 HVO_4^{2-} 、 H_2VO_4^- ，或者 VO^{3+} ），省略了与自身配体解离的步骤，也避免了因未与自然配体络合而被排出体外的风险。

“裸钒”与实际活性镇痛物质的关系最为紧密，通过给予不同计量的“裸钒”供体 VO_2SO_4 或 Na_3VO_4 ，发明人找到了四价和五价钒对小鼠的起效的最低血液浓度。首先找到了起效最低计量，即约 $1.0 \times 10^{-3} \text{mg/kg}$ （见“起效浓度数据表”。以此计算小鼠血液钒浓度，其计算方法如下：

以小鼠平均血液量为 2ml/30g 计，以 $1.0 \times 10^{-3} \text{mg/kg}$ 剂量进行尾静脉注射后的血液浓度为： $(1.0 \times 10^{-6} \text{mg/g} \times 30\text{g}) / (51 \times 2) = 2.9 \times 10^{-7} \text{M}$ （或 0.29 μM ）。

所以，钒化合物对小鼠产生镇痛作用的最低血液浓度在约 0.29 μM 左右。如果以 1:9.3 的人与实验动物用药计量的换算关系可以得出：钒化合物对人体产生镇痛作用的最低血液浓度在 0.031 μM 。

发明人还发现，随着钒的剂量增加，镇痛强度和镇痛时长也增加。但当钒的血液浓度达到一定的时候，

镇痛作用出现平台期，即镇痛强度不再增加甚至下降和/或镇痛时长不再延长（或没有规律）。

尾静脉注射 VO_2SO_4 或者 Na_2VO_4 溶液，达到平台期的计量均为 $\geq 0.49\text{mg/kg}$ （见“平台期实验数据表”），折算为血液浓度则是 $140\mu\text{M}$ 。如果以 1:9.3 的人与实验动物用药计量的换算关系可以得出：当钒浓度在人体内达到 $15\mu\text{M}$ 时，镇痛平台期出现。

可以预计，其他钒类化合物的最低有效计量与达到平台期的剂量与钒/配体之间络合的紧密度有关，以 BMOV 为例，其达到平台期的计量约在 $\geq 0.97\text{mg/kg}$ 。

平台期实验数据表：

受测物质/溶液		尾静脉注射剂量 (以钒原子质量 计, 单位: mg/kg)	最高镇痛强度 (均值, 单位: g)	持续时间(单位: min)	样本数
A	A5	0.25	~ 0.45	> 60	6
	A1	0.49	~ 0.55	> 60	6
	A4	0.97	~ 0.30	< 60	6
G	G3	0.25	~ 0.46	> 60	6
	G1	0.49	~ 0.49	> 60	6
	G2	0.97	~ 0.49	与 0.49mg/kg 的剂量 无明显差别	6
H	H1	0.49	0.33	≤ 60	6
	H2	0.97	0.54	> 60	6
	H3	1.9	0.48	≤ 60	6

起效浓度数据表

受测物质/溶液		尾静脉注射 剂量 (单位: mg/kg)	起效时间 (单位: min)	持续时间 (单 位: min)	样本数
A	A6	8.2×10^{-4}	0-15	< 60	6
G	G4	8.2×10^{-4}	0-15	< 60	6

权 利 要 求 书

1. 一种治疗疼痛的方法，其特征在于以治疗有效量给予疼痛患者使用含有钒氧键的正四价钒化合物或含正五价钒化合物，其中以钒的质量计含正四价钒化合物或含正五价钒化合物使用量为0.0001mg/kg体重至5mg/kg体重。
2. 权利要求1所述的方法，其中正四价钒化合物选自无机盐、无机酸盐、有机酸的盐、或其与有机配体形成配合物。
3. 权利要求2所述的方法，其中正四价钒化合物选自 VCl_4 、 VOCl_2 、 VOSO_4 、 $(\text{VO})_3(\text{PO}_4)_2$ 、 VOHPO_4 、 $\text{VO}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 。
4. 权利要求1所述的方法，其中所述五价钒化合物为正钒酸或偏钒酸的碱金属盐、碱土金属盐或者过渡金属盐。
5. 权利要求4所述的方法，其中五价钒化合物为正钒酸钠或正钒酸钾。
6. 权利要求4所述的方法，其中所述五价钒化合物为偏钒酸钠或偏钒酸钾。
7. 权利要求1所述的方法，其中四价钒化合物为四价钒与多元羧酸或有机配体形成的化合物；或者，五价钒化合物为五价钒与多元羧酸或有机配体形成的化合物。
8. 权利要求7所述的方法，其中所述化合物为五价钒与柠檬酸形成的。
9. 权利要求7所述的方法，其中所述与有机配体形成的化合物为二麦芽酚甲氧基氧钒。
10. 权利要求1至9任一项所述的方法，其中所述化合物通过口服、静脉注射、皮下注射、经皮吸收、舌下以及吸入方式给药。
11. 权利要求10所述的方法，其中所述药物的剂型为片剂、注射液、胶囊、贴剂、软膏或吸入剂。
12. 含有钒氧键的正四价钒化合物或含正五价钒化合物在制备治疗疼痛的药物中的应用。
13. 正四价钒化合物或含正五价钒化合物，其特征在于所述的化合物用于治疗疼痛。