

一种药物组合物及其用途

本申请要求于 2021 年 07 月 01 日提交中国专利局、申请号为 202110742036.7、发明名称为“一种药物组合物及其用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

5 技术领域

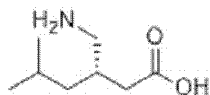
本发明属于制药领域，涉及(S)-3-氨基-5-甲基己酸和利鲁唑的组合物，及其在制备治疗神经病理性疼痛药物中的应用。

背景技术

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉系统损伤或疾病导致的疼痛，分为周围神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛，临床上周围神经病理性疼痛较常见。一项来自欧洲的研究资料显示，一般人群的神经病理性疼痛患病率高达 8.0%。神经病理性疼痛不是单一疾病，而是由不同疾病和损害引起的综合征，表现为一系列症状和体征，严重影响病人生活质量。带状疱疹后神经痛和糖尿病性周围神经病变是最常见的两种神经病理性疼痛类型，长期疼痛不但会影响患者的睡眠、工作和生活能力，还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率。有研究表明：带状疱疹后神经痛患者的生活质量得分仅为正常人群的 1/2。神经病理性疼痛的治疗药物缺乏，目前临床主要应用钙离子通道调节剂、抗抑郁药和局部麻醉药等进行治疗。然而由于其发病机制比较复杂，现有治疗手段表现不尽如人意，很大一部分患者的疼痛未能得到充分缓解。

(S)-3-氨基-5-甲基己酸（普瑞巴林，pregabalin）临床可用于成人周围神经痛治疗，包括糖尿病性外周神经痛、纤维肌痛及带状疱疹后神经痛的治疗，被多个国际指南共同推荐为治疗神经病理性疼痛的一线药物。普瑞巴林的作用机制被认为调节电压门控钙通道 $\alpha 2 \delta$ 亚基，减少谷氨酸、去甲肾上腺素和 P 物质释放。普瑞巴林会引起头晕和嗜睡等不良反应，其不良反应在一定程度上限制了临床应用。

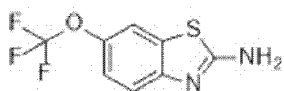
(S)-3-氨基-5-甲基己酸（普瑞巴林）的结构式如下：



（分子式为 $C_8H_{17}NO_2$ ，分子量 159.23）

利鲁唑 (Riluzole, 化学名 2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑), 是由赛诺菲公司研发的用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS) 的药物, 于 1996 年获美国 FDA 和欧盟 EMA 批准上市, 对延长 ALS 患者存活期、缓解症状及改善生活质量具有非常重要的作用。其作用机制被认为与抑制谷氨酸释放、稳定电压依赖性钠通道的失活状态及干扰神经递质与兴奋性氨基酸受体结合后细胞内事件等有关。利鲁唑具有广泛的药理学作用, 包括调节谷氨酸及其转运体、抗抑郁、抗焦虑、抗癫痫、镇痛及神经保护等。

利鲁唑的结构式如下:



10 (分子式为 $C_8H_5F_3N_2OS$, 分子量 234.20)

需要指出的是, 即使是具有相同药效的两种不同药物的联合应用的药效也是非常复杂和难以预期的, 可能产生药物协同、相加甚至拮抗的现象。因此, 对于本领域专业技术人员, 除非通过必要的实验数据, 否则难以简单的通过利鲁唑具有止痛作用而得出利鲁唑能增强普瑞巴林的镇痛疗效的结论。

15 发明内容

本发明提供一种药物组合物, 包含(S)-3-氨基-5-甲基己酸和利鲁唑, 此药物组合物使用时产生了意想不到的协同作用, 能增强抗神经病理性疼痛的治疗效果。

20 本发明提供了一种药物组合物在制备治疗神经病理性疼痛药物中的应用, 所述组合物包括(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐和利鲁唑或其在药学上可接受的盐。

所述的组合物中所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐: 利鲁唑或其在药学上可接受的盐, 以游离酸或碱形式计的质量比为 50:1~1:20。

25 优选的, 所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐: 利鲁唑或其在药学上可接受的盐, 以游离酸或碱形式计的质量比为 20:1~1:10。

优选的, 所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐: 利鲁唑或其在药学上可接受的盐, 以游离酸或碱形式计的质量比为 20:1~1:4。

优选的, 所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐: 利鲁唑

或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 10:1~1:4。

优选的，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 6:1~1:4。

优选的，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑
5 或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 3:1~1:2。

本发明的药物组合物可用于制备治疗神经病理性疼痛药物，其中所述神经病理性疼痛优选为周围神经病理性疼痛。

更优选的，所述周围神经病理性疼痛为带状疱疹后神经痛和糖尿病性周围神经病变。

10 有益效果:

本发明提供的一种包含(S)-3-氨基-5-甲基己酸和利鲁唑的药物组合物，动物药效实验结果显示，此药物组合物能发挥协同作用，增强抗周围神经病理性疼痛的治疗效果。

具体实施方式

15 下面将结合本发明实施例，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

实施例 1 普瑞巴林、利鲁唑组合物对神经病理性疼痛的药效作用研究 1

20 1 材料和方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠，雄性，SPF 级，体重 150-200g。

1.2 受试药品

药品名称	厂家	批号
普瑞巴林	Adamas Reagent, Ltd	P1472904
利鲁唑	上海阿拉丁生化科技股份有限公司	F1502089

1.3 实验方法

25 1.3.1 神经病理性疼痛动物模型的制备

试验采用单独结扎 L5 脊神经 (SNL) 诱导神经病理性疼痛模型。使用 7% 水合氯醛 (剂量为 420 mg/kg，腹腔注射) 将动物麻醉，俯卧固定大鼠四肢，

放置于解剖显微镜下，去除背毛，酒精擦拭消毒。在背部脊椎右侧切约 2-3 厘米长切口，暴露 L4、L5 两根脊神经，用 6-0 号编织线轻轻结扎 L5 脊神经，并避免损伤相邻的脊神经。双层缝合实验动物背部切口，碘伏消毒，轻轻放入饲养笼中，自由活动饮食饮水。

5 1.3.2 机械性痛阈值的测定方法

所有实验动物均采用机械性自动刺痛针测定实验动物的机械性撤足反射阈值（mechanical withdrawal threshold, MWT）。将实验动物置于底为铁丝网的透明有机玻璃箱中，使其适应 30 min 后，用刺痛针以匀速速度施力刺激实验动物后肢足底，记录大鼠出现迅速缩足或甩足反应时的反射阈值（MWT），即为动物的机械性痛阈值。

1.3.3 动物基础痛阈值的测量与计算

每只实验动物于造模后测量 2 天基础机械性痛阈值，实验动物的基础机械性痛阈值为两次的平均值。

1.4 动物分组与实验过程

15 实验模型动物随机分为 7 组，即模型对照组、普瑞巴林组(25 mg/kg)、普瑞巴林组(0.5 mg/kg)、利鲁唑组（10 mg/kg）、利鲁唑组（0.5 mg/kg）、普瑞巴林与利鲁唑组合物 50:1 组（普瑞巴林 25 mg/kg+利鲁唑 0.5 mg/kg）、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:20 组（普瑞巴林 0.5 mg/kg+利鲁唑 10 mg/kg）。普瑞巴林和利鲁唑经腹腔注射给药，每组 11~12 只动物，模型对照组给予相应的空白溶媒。

20 选择合适体重的 SD 大鼠制备 L5-SNL 模型，于造模至少 7 天后开始测量术后机械性痛阈值。选择术后右后肢痛阈值与对侧后肢痛阈值相比明显降低的动物进行后续所有药效试验。实验模型动物给予相应的药物或溶媒，于给药后 0.5h、3h 的时间点测量动物机械性痛阈值。

1.5 组合物协同性分析

25 根据金正均公式 $q = E(a+b) / (Ea+Eb-Ea \times Eb)$ 评价组合物中普瑞巴林与利鲁唑是否有协同作用。式中 $E(a+b)$ 为合用药物的改善率， Ea 、 Eb 分别为 A 药（普瑞巴林）、B 药（利鲁唑）单独用药的改善率。 $E = (\text{给药后痛阈值} - \text{模型值}) / (\text{基础值} - \text{模型值})$ 。若 q 值在 0.85 ~ 1.15 范围内，为两药合用单纯相加， q 值 > 1.15 为协同， q 值 < 0.85 则表示两药合用有拮抗作用。

30 1.6 数据统计

实验数据以平均值 ± 标准误 (Mean±SEM) 表示。采用单因素方差分析各组之间差异, 组间

比较采用 LSD 法检验, P<0.05 定义为差异显著。

2 结果

5 实验结果见表 1。与溶媒对照组相比, 普瑞巴林 25 mg/kg、利鲁唑 10 mg/kg、
组合物 50:1、组合物 1:20 在给药后 0.5 h 均可显著提高动物的机械性痛阈值
(P=0.0463、P<0.0001、P=0.0458、P<0.0001), 以上各组在给药后 3h 也均可
显著提高动物的机械性痛阈值 (P<0.0001、P=0.0004、P<0.0001、P<0.0001)。
协同性计算结果显示: 组合物 50:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.073、
10 0.919, 组合物 1:20 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 0.909、0.998。

表 1 各组动物机械性痛阈值 (单位: g)

组别	动物只数	基础值	模型值	给药 0.5h 后痛阈 值	给药 3h 后痛阈 值
模型对照组	11	27.04 ± 1.25	13.72 ± 0.29	14.26 ± 0.71	14.10 ± 0.99
普瑞巴林组(25 mg/kg)	11	29.68 ± 1.34	14.41 ± 0.54	17.41 ± 0.58*	24.65 ± 0.34****
普瑞巴林组(0.5 mg/kg)	11	29.31 ± 1.21	14.35 ± 0.76	15.48 ± 1.27	15.54 ± 1.15
利鲁唑组 (10 mg/kg)	12	28.02 ± 1.11	13.73 ± 0.35	21.56 ± 1.24****	19.87 ± 0.92***
利鲁唑组 (0.5 mg/kg)	12	28.75 ± 1.21	13.27 ± 0.44	14.25 ± 0.90	14.04 ± 0.91
组合物 50:1 组	12	27.42 ± 1.07	13.71 ± 0.38	17.35 ± 1.35*	23.15 ± 1.35****
组合物 1:20 组	12	29.28 ± 1.16	13.95 ± 0.87	22.06 ± 1.11****	21.22 ± 1.46****

数据表示成平均值 ± 标准误, *P<0.05、***P<0.001、****P<0.0001, 与模型对照组比较。

实施例 2 普瑞巴林、利鲁唑组合物对神经病理性疼痛的药效作用研究 2

1 材料和方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 雄性, SPF 级, 体重 150-200g。

1.2 受试药品

普瑞巴林和利鲁唑同实施例 1。

1.3 实验方法

神经病理性疼痛动物模型的制备、机械性痛阈值的测定方法以及动物基础痛阈值的测量与计算同实施例 1。

1.4 动物分组与实验过程

实验模型动物随机分为 7 组, 即模型对照组、普瑞巴林组(20 mg/kg)、普瑞巴林组(1 mg/kg)、利鲁唑组 (10 mg/kg)、利鲁唑组 (1 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 20:1 组 (普瑞巴林 20 mg/kg+利鲁唑 1 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:10 组 (普瑞巴林 1 mg/kg+利鲁唑 10 mg/kg)。普瑞巴林和利鲁唑经腹腔注射给药, 每组 12 只动物, 模型对照组给予相应的空白溶媒。

选择合适体重的 SD 大鼠制备 L5-SNL 模型, 于造模至少 7 天后开始测量术后机械性痛阈值。选择术后右后肢痛阈值与对侧后肢痛阈值相比明显降低的动物进行后续所有药效试验。实验模型动物给予相应的药物或溶媒, 于给药后 0.5h、3h 的时间点测量动物机械性痛阈值。

1.5 组合物协同性分析

组合物协同性分析同实施例 1。

1.6 数据统计

数据统计同实施例 1。

2 结果

实验结果见表 2。与溶媒对照组相比, 普瑞巴林 20 mg/kg、利鲁唑 10 mg/kg、组合物 20:1、组合物 1:10 在给药后 0.5h 均可显著提高动物的机械性痛阈值 ($P=0.0278$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.0483$ 、 $P<0.0001$), 以上各组在给药后 3h 也均可显著提高动物的机械性痛阈值 ($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)。协同性计算结果显示: 组合物 20:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.216、1.181, 组合物 1:10 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.206、1.213, 这表明了

组合物 20:1、组合物 1:10 在给药后 0.5h、3h 均有协同作用。

表 2 各组动物机械性痛阈值（单位：g）

组别	动物只数	基础值	模型值	给药 0.5h 后痛阈 值	给药 3h 后痛阈 值
模型对照组	12	27.46 ± 1.11	13.74 ± 0.66	13.91 ± 0.68	14.24 ± 0.87
普瑞巴林组(20 mg/kg)	12	29.27 ± 1.18	14.52 ± 0.71	17.04 ± 0.54*	24.76 ± 0.73****
普瑞巴林组(1 mg/kg)	12	29.38 ± 1.09	14.26 ± 0.68	15.57 ± 1.04	15.68 ± 1.32
利鲁唑组（10 mg/kg）	12	28.23 ± 1.17	14.05 ± 0.57	21.79 ± 1.33****	20.63 ± 1.12****
利鲁唑组（1 mg/kg）	12	28.47 ± 1.23	13.63 ± 0.61	14.08 ± 0.92	14.01 ± 0.99
组合物 20:1 组	12	27.74 ± 1.31	13.26 ± 0.62	16.71 ± 1.21*	25.27 ± 1.29****
组合物 1:10 组	12	29.02 ± 1.37	13.42 ± 0.47	24.43 ± 0.95****	23.15 ± 1.12****

数据表示成平均值 ± 标准误，*P<0.05、****P<0.0001，与模型对照组比较。

5

实施例 3 普瑞巴林、利鲁唑组合物对神经病理性疼痛的药效作用研究 3

1 材料和方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley（SD）大鼠，雄性，SPF 级，体重 150-200g。

10

1.2 受试药品

普瑞巴林和利鲁唑同实施例 1。

1.3 实验方法

神经病理性疼痛动物模型的制备、机械性痛阈值的测定方法以及动物基础痛阈值的测量与计算同实施例 1。

1.4 动物分组与实验过程

实验模型动物随机分为 9 组，即模型对照组、普瑞巴林组(30 mg/kg)、普瑞巴林组(18 mg/kg)、普瑞巴林组(3 mg/kg)、利鲁唑组 (12 mg/kg)、利鲁唑组 (3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 10:1 组 (普瑞巴林 30 mg/kg+利鲁唑 3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:4 组 (普瑞巴林 3 mg/kg+利鲁唑 12 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 6:1 组(普瑞巴林 18 mg/kg+利鲁唑 3 mg/kg)。普瑞巴林和利鲁唑经腹腔注射给药，每组 10~12 只动物，模型对照组给予相应的空白溶媒。

选择合适体重的 SD 大鼠制备 L5-SNL 模型，于造模至少 7 天后开始测量术后机械性痛阈值。选择术后右后肢痛阈值与对侧后肢痛阈值相比明显降低的动物进行后续所有药效试验。实验模型动物给予相应的药物或溶媒，于给药后 0.5h、3h 的时间点测量动物机械性痛阈值。

1.5 组合物协同性分析

组合物协同性分析同实施例 1。

1.6 数据统计

数据统计同实施例 1。

2 结果

实验结果见表 3。与溶媒对照组相比，普瑞巴林 30 mg/kg、利鲁唑 12 mg/kg、组合物 10:1、组合物 1:4、组合物 6:1 在给药后 0.5h 均可显著提高动物的机械性痛阈值 (P=0.0111、P<0.0001、P<0.0001、P<0.0001、P=0.003)，普瑞巴林 30 mg/kg、普瑞巴林 18 mg/kg、利鲁唑 12 mg/kg、组合物 10:1、组合物 1:4、组合物 6:1 在给药后 3h 均可显著提高动物的机械性痛阈值 (P<0.0001、P<0.0001、P<0.0001、P<0.0001、P<0.0001)。协同性计算结果显示：组合物 10:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.273、1.182，组合物 1:4 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.210、1.211，组合物 6:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.222、1.269，这表明了组合物 10:1、组合物 1:4、组合物 6:1 在给药后 0.5h、3h 均有协同作用。

表 3 各组动物机械性痛阈值（单位：g）

组别	动物只数	基础值	模型值	给药 0.5h 后痛阈 值	给药 3h 后痛阈 值
模型对照组	10	29.32 ± 1.26	14.27 ± 0.38	14.21 ± 0.44	14.57 ± 0.73
普瑞巴林组(30 mg/kg)	11	28.87 ± 1.52	14.89 ± 0.64	18.05 ± 0.73*	26.13 ± 0.91****
普瑞巴林组(18 mg/kg)	11	29.28 ± 1.44	14.16 ± 0.87	16.36 ± 1.35	23.92 ± 1.30****
普瑞巴林组(3 mg/kg)	11	29.22 ± 1.42	14.12 ± 0.49	15.19 ± 1.31	16.75 ± 1.14
利鲁唑组（12 mg/kg）	12	28.35 ± 1.29	14.36 ± 0.61	22.54 ± 1.33****	21.69 ± 1.12****
利鲁唑组（3 mg/kg）	12	28.47 ± 1.23	13.23 ± 0.81	15.48 ± 0.92	15.16 ± 1.31
组合物 10:1 组	12	28.78 ± 1.17	13.73 ± 0.84	20.25 ± 1.12****	28.47 ± 1.38****
组合物 1:4 组	12	29.73 ± 1.47	13.16 ± 0.64	25.47 ± 0.75****	25.34 ± 1.34****
组合物 6:1 组	12	29.37 ± 1.44	13.29 ± 0.86	18.63 ± 0.48**	27.38 ± 1.24****

数据表示成平均值 ± 标准误，*P<0.05、**P<0.01、****P<0.0001，与模型对照组比较。

5 实施例 4 普瑞巴林、利鲁唑组合物对神经病理性疼痛的药效作用研究 4

1 材料和方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley（SD）大鼠，雄性，SPF 级，体重 150-200g。

1.2 受试药品

10 普瑞巴林和利鲁唑同实施例 1。

1.3 实验方法

神经病理性疼痛动物模型的制备、机械性痛阈值的测定方法以及动物基础痛阈值的测量与计算同实施例 1。

1.4 动物分组与实验过程

5 实验模型动物随机分为 11 组，即模型对照组、普瑞巴林组(18 mg/kg)、普瑞巴林组(9 mg/kg)、普瑞巴林组(3 mg/kg)、利鲁唑组 (12 mg/kg)、利鲁唑组 (6 mg/kg)、利鲁唑组(3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 6:1 组 (普瑞巴林 18 mg/kg+利鲁唑 3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 3:1 组 (普瑞巴林 9 mg/kg+利鲁唑 3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:4 组 (普瑞巴林 3 mg/kg+利鲁唑 12 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:2 组 (普瑞巴林 3 mg/kg+利鲁唑 6 mg/kg)。普瑞巴林和利鲁唑经腹腔注射给药，每组 10 只动物，模型对照组给予相应的空白溶媒。

15 选择合适体重的 SD 大鼠制备 L5-SNL 模型，于造模至少 7 天后开始测量术后机械性痛阈值。选择术后右后肢痛阈值与对侧后肢痛阈值相比明显降低的动物进行后续所有药效试验。实验模型动物给予相应的药物或溶媒，于给药后 0.5h、3h 的时间点测量动物机械性痛阈值。

1.5 组合物协同性分析

组合物协同性分析同实施例 1。

1.6 数据统计

20 数据统计同实施例 1。

2 结果

实验结果见表 4。与溶媒对照组相比，利鲁唑 12 mg/kg、利鲁唑 6 mg/kg、组合物 6:1、组合物 3:1、组合物 1:4、组合物 1:2 在给药后 0.5h 均可显著提高动物的机械性痛阈值 ($P<0.0001$ 、 $P=0.0031$ 、 $P=0.0033$ 、 $P=0.0123$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)，普瑞巴林 18 mg/kg、普瑞巴林 9 mg/kg、利鲁唑 12 mg/kg、利鲁唑 6 mg/kg、组合物 6:1、组合物 3:1、组合物 1:4、组合物 1:2 在给药后 3h 均可显著提高动物的机械性痛阈值 ($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.0427$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)。协同性计算结果显示：组合物 6:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.250、1.248，组合物 3:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.389、1.391，组合物 1:4 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别

为 1.235、1.294，组合物 1:2 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.320、1.384，这表明了组合物 6:1、组合物 3:1、组合物 1:4、组合物 1:2 在给药后 0.5h、3h 均有协同作用。

表 4 各组动物机械性痛阈值（单位：g）

组别	动物 只数	基础值	模型值	给药 0.5h 后痛阈 值	给药 3h 后痛阈 值
模型对照组	10	30.07 ± 1.33	14.91 ± 0.57	14.69 ± 0.72	14.38 ± 0.83
普瑞巴林组(18 mg/kg)	10	29.44 ± 1.26	14.32 ± 0.85	16.26 ± 0.74	24.54 ± 0.56****
普瑞巴林组(9 mg/kg)	10	29.36 ± 1.15	14.26 ± 0.83	15.03 ± 1.21	21.13 ± 1.13****
普瑞巴林组(3 mg/kg)	10	29.14 ± 1.23	14.43 ± 0.47	15.24 ± 0.95	16.96 ± 1.22
利鲁唑组（12 mg/kg）	10	28.35 ± 1.29	14.36 ± 0.61	22.54 ± 1.33****	21.69 ± 1.12****
利鲁唑组（6 mg/kg）	10	28.83 ± 1.27	13.32 ± 1.13	18.47 ± 0.37**	17.47 ± 0.73*
利鲁唑组（3 mg/kg）	10	27.91 ± 1.37	13.02 ± 1.06	15.43 ± 0.69	15.03 ± 0.79
组合物 6:1 组	10	28.63 ± 1.18	13.28 ± 0.83	18.45 ± 1.22**	27.07 ± 1.38****
组合物 3:1 组	10	29.73 ± 1.47	13.16 ± 0.64	17.87 ± 0.74*	25.34 ± 1.34****
组合物 1:4 组	10	29.73 ± 1.44	13.29 ± 0.86	25.63 ± 0.56****	26.18 ± 1.25****
组合物 1:2 组	10	28.28 ± 1.24	13.24 ± 0.49	20.56 ± 0.63****	21.43 ± 1.01****

5 数据表示成平均值 ± 标准误，*P<0.05、**P<0.01、****P<0.0001，与模型对照组比较。

实施例 5 普瑞巴林、利鲁唑组合物对神经病理性疼痛的药效作用研究 5

1 材料和方法

1.1 实验动物

5 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 雄性, SPF 级, 体重 150-200g。

1.2 受试药品

普瑞巴林和利鲁唑同实施例 1。

1.3 实验方法

10 神经病理性疼痛动物模型的制备、机械性痛阈值的测定方法以及动物基础痛阈值的测量与计算同实施例 1。

1.4 动物分组与实验过程

实验模型动物随机分为 9 组, 即模型对照组、普瑞巴林组(9 mg/kg)、普瑞巴林组(6 mg/kg)、普瑞巴林组(3 mg/kg)、利鲁唑组 (6 mg/kg)、利鲁唑组(3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 3:1 组(普瑞巴林 9 mg/kg+利鲁唑 3 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:2 组(普瑞巴林 3 mg/kg+利鲁唑 6 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:1 组(普瑞巴林 6 mg/kg+利鲁唑 6 mg/kg)。普瑞巴林和利鲁唑经腹腔注射给药, 每组 10~11 只动物, 模型对照组给予相应的空白溶媒。

20 选择合适体重的 SD 大鼠制备 L5-SNL 模型, 于造模至少 7 天后开始测量术后机械性痛阈值。选择术后右后肢痛阈值与对侧后肢痛阈值相比明显降低的动物进行后续所有药效试验。实验模型动物给予相应的药物或溶媒, 于给药后 0.5h、3h 的时间点测量动物机械性痛阈值。

1.5 组合物协同性分析

组合物协同性分析同实施例 1。

1.6 数据统计

25 数据统计同实施例 1。

2 结果

实验结果见表 5。与溶媒对照组相比, 利鲁唑 6 mg/kg、组合物 3:1、组合物 1:2、组合物 1:1 在给药后 0.5h 均可显著提高动物的机械性痛阈值($P=0.0011$ 、 $P=0.0006$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$), 普瑞巴林 9 mg/kg、普瑞巴林 6 mg/kg、利鲁唑 6 mg/kg、组合物 3:1、组合物 1:2、组合物 1:1 在给药后 3h 均可显著提高

动物的机械性痛阈值 (P<0.0001、P=0.0015、P=0.0315、P<0.0001、P<0.0001、P<0.0001)。协同性计算结果显示：组合物 3:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.362、1.384，组合物 1:2 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.330、1.361，组合物 1:1 在给药后 0.5h 和 3h 的 q 值分别为 1.453、1.501，这表明了组合物 3:1、组合物 1:2、组合物 1:1 在给药后 0.5h、3h 均有协同作用。

表 5 各组动物机械性痛阈值 (单位: g)

组别	动物只数	基础值	模型值	给药 0.5h 后痛阈值	给药 3h 后痛阈值
模型对照组	10	28.87 ± 1.25	13.38 ± 0.96	13.83 ± 0.99	14.04 ± 0.85
普瑞巴林组(9 mg/kg)	10	29.56 ± 1.42	14.29 ± 1.17	15.78 ± 0.83	21.66 ± 0.79****
普瑞巴林组(6 mg/kg)	10	29.20 ± 1.25	14.36 ± 0.41	15.24 ± 1.15	19.15 ± 1.21**
普瑞巴林组(3 mg/kg)	10	29.68 ± 1.46	14.25 ± 0.24	15.35 ± 0.57	16.73 ± 1.15
利鲁唑组 (6 mg/kg)	10	28.36 ± 0.89	13.24 ± 1.24	18.21 ± 0.47**	17.45 ± 0.46*
利鲁唑组 (3 mg/kg)	10	27.63 ± 1.28	13.35 ± 1.41	15.35 ± 0.58	14.98 ± 0.84
组合物 3:1 组	11	28.36 ± 0.98	13.97 ± 0.60	18.36 ± 1.35***	24.76 ± 1.27****
组合物 1:2 组	11	29.25 ± 1.74	13.42 ± 0.53	21.35 ± 0.85****	21.92 ± 1.35****
组合物 1:1 组	11	28.92 ± 1.03	13.68 ± 0.49	21.84 ± 0.86****	25.38 ± 1.31****

数据表示成平均值±标准误，*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、****P<0.0001，与模型对照组比较。

1 材料和方法

1.1 实验动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 雄性, SPF 级, 体重 150-200g。

1.2 受试药品

5 普瑞巴林和利鲁唑同实施例 1。

1.3 实验方法

神经病理性疼痛动物模型的制备、机械性痛阈值的测定方法以及动物基础痛阈值的测量与计算同实施例 1。

1.4 动物分组与实验过程

10 实验模型动物随机分为 11 组, 即模型对照组、普瑞巴林组(30 mg/kg)、普瑞巴林组(20 mg/kg)、普瑞巴林组(6 mg/kg)、利鲁唑组 (10 mg/kg)、利鲁唑组 (7.5 mg/kg)、利鲁唑组 (6 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:1 组 (普瑞巴林 6 mg/kg+利鲁唑 6 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 2:1 组 (普瑞巴林 20 mg/kg+利鲁唑 10 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 3:1 组 (普瑞巴林 30 mg/kg+利鲁唑 10 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 4:1 组(普瑞巴林 30 mg/kg+利鲁唑 7.5 mg/kg)、普瑞巴林与利鲁唑组合物 5:1 组 (普瑞巴林 30 mg/kg+利鲁唑 6 mg/kg)。普瑞巴林和利鲁唑经口灌胃给药, 每组 8~10 只动物, 模型对照组给予相应的空白溶媒。

20 选择合适体重的 SD 大鼠制备 L5-SNL 模型, 于造模至少 7 天后开始测量术后机械性痛阈值。选择术后右后肢痛阈值与对侧后肢痛阈值相比明显降低的动物进行后续所有药效试验。实验模型动物给予相应的药物或溶媒, 于给药后 0.5h、3h、6h、8h 的时间点测量动物机械性痛阈值。

1.5 组合物协同性分析

25 根据金正均公式 $q = E(a+b) / (Ea+Eb-Ea \times Eb)$ 评价组合物中普瑞巴林与利鲁唑在给药后 $E_{\max}$ 时间点 (3h) 是否有协同作用。式中 $E(a+b)$ 为合用药物的改善率, Ea 、 Eb 分别为 A 药 (普瑞巴林)、B 药 (利鲁唑) 单独用药的改善率。 $E = (\text{给药后痛阈值} - \text{模型值}) / (\text{基础值} - \text{模型值})$ 。若 q 值在 0.85 ~ 1.15 范围内, 为两药合用单纯相加, q 值 > 1.15 为协同, q 值 < 0.85 则表示两药合用有拮抗作用。

30 根据 CompuSyn 软件分析组合物中普瑞巴林与利鲁唑在给药后 0-8h 的总

体药效是否有协同作用。药物组改善率计算公式为： $(AUC_{0-8h}-模型值*8h)/(基础值*8h-模型值*8h)$ 。通过软件计算各组合物组联用指数(CI)，若 $CI<1$ 为具有协同作用， $CI=1$ 为加和作用， $CI>1$ 则表示两药合用有拮抗作用。

1.6 数据统计

5 数据统计同实施例 1。

2 结果

实验结果见表 6。与溶媒对照组相比，普瑞巴林 30 mg/kg、利鲁唑 10 mg/kg、利鲁唑 7.5 mg/kg、利鲁唑 6 mg/kg、普瑞巴林与利鲁唑组合物 1:1、普瑞巴林与利鲁唑组合物 2:1、普瑞巴林与利鲁唑组合物 3:1、普瑞巴林与利鲁唑组合物 4:1、普瑞巴林与利鲁唑组合物 5:1 在给药后 0.5h 均可显著提高动物的机械性痛阈值($P=0.018$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)；普瑞巴林 30 mg/kg、普瑞巴林 20 mg/kg、普瑞巴林 6 mg/kg、利鲁唑 10 mg/kg、组合物 1:1、组合物 2:1、组合物 3:1、组合物 4:1、组合物 5:1 在给药后 3h 均可显著提高动物的机械性痛阈值($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.0008$ 、 $P=0.023$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)；普瑞巴林 30 mg/kg、普瑞巴林 20 mg/kg、普瑞巴林 6 mg/kg、组合物 1:1、组合物 2:1、组合物 3:1、组合物 4:1、组合物 5:1 在给药后 6h 均可显著提高动物的机械性痛阈值($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.0007$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)；普瑞巴林 30 mg/kg、普瑞巴林 20 mg/kg、普瑞巴林 6 mg/kg、组合物 1:1、组合物 2:1、组合物 3:1、组合物 4:1、组合物 5:1 在给药后 8h 均可显著提高动物的机械性痛阈值($P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.0008$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P<0.0001$)。金正均公式协同性计算结果显示：组合物 1:1 在给药后 3h 的 q 值为 1.296，组合物 2:1 在给药后 3h 的 q 值为 1.258，组合物 3:1 在给药后 3h 的 q 值为 1.266，组合物 4:1 在给药后 3h 的 q 值为 1.319，组合物 5:1 在给药后 3h 的 q 值为 1.264，这表明了组合物 1:1、组合物 2:1、组合物 3:1、组合物 4:1、组合物 5:1 在给药后 3h 均有协同作用；CompuSyn 软件分析显示：组合物 1:1 在给药后 AUC 的 CI 值为 0.634，组合物 2:1 在给药后 AUC 的 CI 值为 0.364，组合物 3:1 在给药后 AUC 的 CI 值为 0.349，组合物 4:1 在给药后 AUC 的 CI 值为 0.328，组合物 5:1 在给药后 AUC 的 CI 值为 0.349，这表明了组合物 1:1、组合物 2:1、组合

物 3:1、组合物 4:1、组合物 5:1 在给药后 0-8h 均有协同作用。

表 6 各组动物机械性痛阈值 (单位: g)

组别	动物只数	基础值	模型值	给药 0.5h 后痛阈值	给药 3h 后痛阈值	给药 6h 后痛阈值	给药 8h 后痛阈值
模型对照组	8	28.46±1.05	13.66±0.82	13.78±0.94	13.24±0.79	13.86±0.93	14.08±1.11
普瑞巴林组(30 mg/kg)	8	29.27±1.18	14.26±0.97	18.65±1.24*	24.88±0.96****	23.89±0.84****	21.83±1.07****
普瑞巴林组(20 mg/kg)	8	29.10±1.17	14.82±0.69	17.53±1.33	23.52±1.21****	22.35±1.14****	20.74±1.09****
普瑞巴林组(6 mg/kg)	8	27.88±1.02	13.72±0.85	17.39±1.26	19.62±1.13***	19.49±1.10***	19.26±0.94***
利鲁唑组 (10 mg/kg)	9	28.58±0.99	14.74±1.08	24.45±1.01****	17.89±1.16*	17.46±1.23	16.93±1.15
利鲁唑组 (7.5 mg/kg)	9	29.16±0.84	14.85±1.03	23.93±1.24****	16.44±1.07	16.52±1.06	15.49±1.18
利鲁唑组 (6 mg/kg)	9	27.87±1.08	13.40±0.68	22.96±0.83****	15.74±0.93	15.08±0.77	14.95±0.81
组合物 1:1 组	8	28.94±1.17	14.72±0.88	21.93±0.96****	24.14±1.17****	22.97±0.85****	21.29±0.92****
组合物 2:1 组	8	29.48±1.08	15.23±1.24	25.94±1.19****	27.75±1.04****	26.89±1.20****	25.27±0.79****

组合物 3:1 组	9	29.40±1.03	14.71±1.05	25.28±1.14****	29.11±1.09****	25.99±1.13****	24.49±1.08****
组合物 4:1 组	10	28.50±1.12	15.20±0.84	23.75±0.86****	28.18±0.95****	24.53±1.09****	23.64±1.05****
组合物 5:1 组	9	27.98±1.04	14.14±0.70	22.32±1.11****	27.34±1.18****	22.68±1.04****	22.59±1.02****

数据表示成平均值 ± 标准误，*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、****P<0.0001，与模型对照组比较。

权 利 要 求

- 1、一种用于制备治疗神经病理性疼痛药物的组合物，所述组合物包括(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐和利鲁唑或其在药学上可接受的盐。
- 2、根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 50:1~1:20。
- 3、根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 20:1~1:10。
- 4、根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 20:1~1:4。
- 5、根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 10:1~1:4。
- 6、根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 6:1~1:4。
- 7、根据权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述(S)-3-氨基-5-甲基己酸或其在药学上可接受的盐：利鲁唑或其在药学上可接受的盐，以游离酸或碱形式计的质量比为 3:1~1:2。
- 8、权利要求1~7任意一项所述的组合物在制备治疗神经病理性疼痛药物中的应用。
- 9、根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述神经病理性疼痛为周围神经病理性疼痛。
- 10、根据权利要求9所述的应用，其特征在于，所述周围神经病理性疼痛为带状疱疹后神经痛。
- 11、根据权利要求9所述的应用，其特征在于，所述周围神经病理性疼痛

为糖尿病性周围神经病变。