



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101730467 A

(43) 申请公布日 2010.06.09

(21) 申请号 200880023360.6

A61K 31/195 (2006.01)

(22) 申请日 2008.07.03

(30) 优先权数据

60/948,417 2007.07.06 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/008247 2008.07.03

(87) PCT申请的公布数据

W02009/008997 EN 2009.01.15

(71) 申请人 努恩治疗学股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·L·塞利

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 韦东 张静

(51) Int. Cl.

A01N 37/44 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 9 页

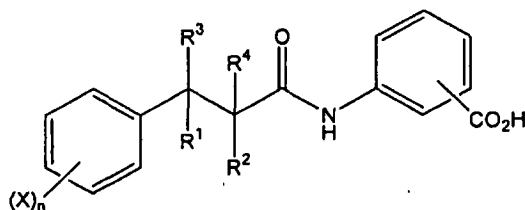
(54) 发明名称

神经病性疼痛的治疗

(57) 摘要

一种减轻哺乳动物的神经病性疼痛的方法，包括将有效量的曲尼司特给予所述哺乳动物，给药时间足以减轻疼痛。

1. 一种减轻哺乳动物的神经病性疼痛的方法,所述方法包括将有效量的式 I 所示化合物给予所述哺乳动物,给药时间足以减轻疼痛



I

式中 R^1 和 R^2 各自独立选自氢原子或 C_1-C_4 烷基, R^3 和 R^4 各自为氢原子,或一起形成另一化学键,各 X 独立选自羟基、卤素原子、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基,或者当两个 X 基团是烷基或烷氧基时,它们可连接在一起形成环, n 是 1-3 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述化合物选自:2-[[3-(2-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;

2-[[3-(2-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;

2-[[3-(2-氟苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-氟苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-氟苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;

2-[[3-(2-溴苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-溴苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(4-溴苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;

2-[[3-(2,3-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,3-二甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-二甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,4-二甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,3-二乙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,4-二乙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,3-二丙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-二丙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,4-二丙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,3-二乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-二乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,4-二乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,3-二丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-二丙

基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,4-二丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;

2-[[3-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-甲氧基-4-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-4-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-3-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-3-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2-甲氧基-4-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-三甲苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(2,3-三甲苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;2-[[3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸;和2-[[3-(3,4-亚乙基二氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述化合物是2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸(曲尼司特,TNL)或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求3所述的方法,其特征在于,所述曲尼司特口服给予。

5. 如权利要求4所述的方法,其特征在于,所述神经病性疼痛与疼痛的糖尿病性神经病有关。

6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,至少每日一次给予曲尼司特,至少3天。

7. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,至少每日两次给予曲尼司特。

8. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,给予曲尼司特至少一周。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法,其特征在于,还包括给予有效治疗神经病性疼痛的第二药物。

10. 用于权利要求1-9中任一项所述方法中的组合物。

11. 式I所示化合物在制备用于权利要求1-10中任一项所述方法的药物中的应用。

神经病性疼痛的治疗

发明领域

[0001] 本发明总体上涉及神经病性疼痛 (neuropathic pain), 包括糖尿病性视网膜病相关疼痛的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 疼痛的身体诱因 (physical cause) 可分成两类: 伤害感受性疼痛 (nociceptive pain) 和神经病性疼痛。这些差异对于理解疼痛问题的性质, 特别是确定如何治疗疼痛至关重要。

[0004] 伤害性感受器是感知身体受伤害的部分并对之起反应的神经。它们传导组织刺激、即将来临的伤害或实际损伤的信号。激活时, 它们递送疼痛信号。疼痛通常是良好定位的、恒定的, 常伴有疼痛或搏动性质。内脏疼痛是涉及内部器官的伤害感受性疼痛亚类。其常是发作性的并且定位差。例子包括扭伤、骨折、烧伤、撞伤、挫伤、炎症 (由感染或关节炎疾病所致)、阻塞和肌筋膜痛 (其可表明肌肉应力异常)。伤害感受性疼痛通常有时间局限性; 当组织损伤愈合时即消失, 虽然关节炎是伤害感受性疼痛的例子之一, 但其本质是慢性疼痛。通常可用 NSAID 和阿片类治疗伤害感受性疼痛。

[0005] 神经病性疼痛是外周或中枢神经系统中的损伤或机能障碍所致。损伤可激发疼痛, 但该损伤可能涉及或不涉及神经系统的实际破坏。肿瘤可渗入或压迫神经、疤痕组织可压迫神经或者感染可使神经发炎。该疼痛常具有烧灼、撕裂或电击的感觉。持久的异常性疼痛, 非疼痛刺激, 例如轻触导致的疼痛也是神经病性疼痛的共有特征之一。该疼痛在任何受损组织的外观愈合后可持续数月或数年。在该情况中, 疼痛信号不再是关于正在发生或即将发生的损伤的警告, 而是该报警系统本身机能障碍。

[0006] 神经病性疼痛的例子包括疱疹后 (或带状疱疹后) 神经痛、交感反射性营养不良、各种癌症疼痛、幻肢痛、受压性神经病变 (例如, 腕管综合征) 和外周神经病 (广泛神经损害)。在外周神经病的许多诱因中, 糖尿病最常见, 但该疾病还可能是长期饮用酒精、接触其它毒素 (包括许多化疗剂)、维生素缺乏引起的, 在许多病例中其诱因是特发性的。

[0007] 神经病性疼痛可能极其难治。有时, 强阿片镇痛剂只能部分缓解。通常并不视作镇痛剂的几类药物单用或与阿片类及其它治疗联用可能有效。这些药物包括抗抑郁药, 例如阿米替林和抗惊厥药, 例如加巴喷丁和普加巴林。

[0008] 不幸的是, 神经病性疼痛常对标准疼痛治疗反应差, 随时间推移有时会变得更糟而非好转。对于一些人, 这会导致严重的残疾。改进神经病性疼痛治疗的方法极有意义。本发明满足了这种需要。

[0009] 发明概述

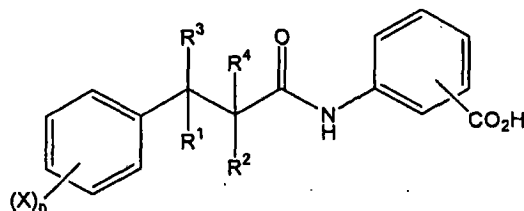
[0010] 本发明提供提供给予有效剂量的式 (I) 所示化合物来治疗个体的神经病性疼痛的方法。在一些实施方式中, 所述化合物口服给予。本发明所用特别优选的式 (II) 所示化合物是 2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 (曲尼司特 (tranilast), TNL)。在本发明的一些实施方式中, 神经病性疼痛是糖尿病性神经病所致。

[0011] 在本发明的一些实施方式中, 在至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 1 周或更长的

时期,每隔一天、每天、两天两次等给予减轻神经病性疼痛有效剂量的所述化合物以减轻疼痛。

[0012] 本发明一个方面涉及诱导对象的神经病性疼痛止痛的方法,该方法包括给予所述对象有效量的式(I)所示化合物。另一方面提供预防性诱导对象的神经病性疼痛止痛的方法,所述方法包括给予所述对象有效量的式(I)所示化合物

[0013]



I

[0014] 式中 R^1 和 R^2 各自独立选自氢原子或 C_1-C_4 烷基, R^3 和 R^4 各自为氢原子,或一起形成另一化学键,各 X 独立选自羟基、卤素原子、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基,或者当两个 X 基团是烷基或烷氧基时,它们可连接在一起形成环, n 是 1-3 的整数。

[0015] 羧基可以在芳环的 2-、3- 或 4- 位。羧基优选在 2- 位。

[0016] R^1 和 R^2 中优选至少一个是氢原子。更优选 R^1 和 R^2 均是氢原子。

[0017] R^3 和 R^4 优选结合在一起形成化学键。这种具有不饱和键的化合物可以是 E 或 Z 几何异构体的形式。

[0018] n 优选是 1 或 2,各 X 可以相同或不同并选自卤素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。X 宜选自卤素或 C_1-C_4 烷氧基。更优选 n 是 2,和两个 X 均选自 C_1-C_4 烷氧基,特别是两个 X 均是甲氧基。

[0019] 在一优选的实施方式中,所述化合物是 3-羟基犬尿喹啉酸(hydroxykynurenic acid) (3-HKA)、3-羟基氨基苯甲酸(3-HAA)、吡啶甲酸(PA)或喹啉酸(QA)。

[0020] 本发明一方面提供诱导对象的神经病性疼痛止痛的方法,所述方法包括给予所述对象有效量的曲尼司特。

[0021] 本发明还有另一方面涉及式 I 所示化合物在制备用于治疗神经病性疼痛的药物中的应用。

[0022] 附图简述

[0023] 图 1 描述了给予 STZ 后 7-10 天大鼠水摄取的平均值 $\pm$ 标准误差。

[0024] 图 2 描述了给予 STZ 后大鼠血糖水平的平均值 $\pm$ 标准误差。

[0025] 图 3 描述了给予 STZ 后大鼠体重(g)的平均值 $\pm$ 标准误差。

[0026] 图 4 描述了在 STZ 注射之前和之后 2、4 和 8-11 周时成年雄性 SD 大鼠左和右后爪 PMT 值的平均值 $\pm$ 标准误差。

[0027] 图 5 描述了与第 7 次连续皮下推注剂量(s.c.bolus dose)的加巴喷丁(100mg/kg)相比,给予第 7 次连续口服饲管推注剂量(oral bolus dose)的运载体或曲尼司特(10、30、100、200 或 300mg/kg)后的平均值 $\pm$ 标准误差 PWT 值-时间曲线。按照清除方案(washout protocol),各 STZ-糖尿病大鼠接受多次给药方案,包括每日两次给予 7 个连续

剂量。

[0028] 图 6 描述了在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中,与皮下给予加巴喷丁 (10mg/kg) 或运载体相比,口服给予曲尼司特 (100、200、300 或 400mg/kg) 的 1、3、5 和 7 次剂量之前评估的基线 PWT 值,按照每日两次给药方案,7 个连续剂量。

[0029] 图 7 描述了在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中,按照每日两次给药方案,与第 7 次连续推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg) 或运载体相比,给予第 7 次连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (100、200、300 或 400mg/kg) 后的平均值 $\pm$ 标准误差 PWT 值 - 时间曲线。

[0030] 图 8 描述了在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中,按照每日两次给药方案,与第 7 次连续推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg) 或运载体产生的相应反应相比,给予第 7 次连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (100、200、300 或 400mg/kg) 后,峰值反应 (AUC) 时机械性异常疼痛的平均值 $\pm$ 标准误差 % 最大可能逆转。* 与运载体有显著差异 ($p < 0.05$)。

[0031] 图 9 描述了在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中,按照每日两次给药方案,与第 7 次连续推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg) 或运载体产生的相应反应相比,给予第 7 次连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (100、200、300 或 400mg/kg) 后,PWT 与时间曲线下面积 (AUC) 的平均值 $\pm$ 标准误差。* 与运载体有显著差异 ($p < 0.05$)。

[0032] 图 10 是治疗神经病性疼痛的流程图。

[0033] 发明详述

[0034] 本发明涉及用式 I 所示化合物,特别是口服给予曲尼司特治疗神经病性疼痛。本发明方法减轻神经病性疼痛,例如看通过定量测定实验性动物模型触觉异常疼痛的减轻来衡量。该效应是剂量依赖性的,其中有效剂量是足以减轻疼痛的剂量,例如约 50-5000mg/kg 的曲尼司特。

[0035] 现有的神经病性疼痛治疗方法令人不满意在于许多患者遭受这些药物的剂量限制性副作用,并且约 50% 的患者采用任一种治疗方法均未实现足够的疼痛减轻作用。这种未满足的医学需求凸显了对缓解神经病性疼痛的新型治疗剂的需要。

[0036] 曲尼司特 (N-(3', 4' - 二甲氧基肉桂酰基 (cinnamonyl)) 邻氨基苯甲酸) 已显示具有各种临床作用,包括抗炎作用。再狭窄中曲尼司特介导的作用归因于抑制了转化生长因子 - β_1 (TGF- β_1) 合成并干扰了生长因子介导的成纤维细胞和血管平滑肌细胞的增殖和迁移。

[0037] 应该理解,按照本发明方法治疗的神经细胞可能在哺乳动物中,因此,要求所述方法能在体内实施。如果所述细胞是分离或未分离的一组细胞或组织,所述方法可调节该组中所有这些细胞,或只是该组中一部分细胞的功能。类似地,就调节哺乳动物的生物学功能而言,应该理解,可以通过全身性或局部化的方式调节细胞功能而实现所述调节。此外,无论采用哪种方式,细胞功能改变的细胞影响可以在相关环境中所有细胞或只是一部分细胞中产生。

[0038] 述及减轻神经病性疼痛应理解成述及预防、降低或抑制所述活性的一个或多个方面。

[0039] 本文所用的术语“哺乳动物”包括人;灵长类;牲畜,例如绵羊、猪、牛、马、驴等;实验室检验动物,例如小鼠、家兔、大鼠、豚鼠;陪伴动物,例如狗、猫;和捕获的野生动物,例如狐狸、袋鼠、鹿;等等。所述哺乳动物优选人或实验室检验动物。所述哺乳动物甚至更优

选人。

[0040] 神经病性疼痛

[0041] 神经病性疼痛源自神经系统病状的疼痛。糖尿病、感染（带状疱疹）、神经压迫、神经外伤、“通道病（channelopathy）”和自身免疫疾病是可能导致神经病性疼痛的疾病的例子。神经病性疼痛反映了外周性和中枢性敏化机制。异常信号不仅从受损的轴突产生，还与与受损神经共有神经支配区域（innervation territory）的完整疼痛感受器产生。中枢神经系统或外周神经系统的病损可导致神经病性疼痛。

[0042] 神经病性疼痛与疼痛发生器（pain generator）始于非神经组织疾病的其它疼痛疾病不同。据称，这些非神经病性疼痛实体是伤害性的，包括诸如骨关节炎和炎性疼痛等疾病。由定义可知神经病性疼痛源自神经系统（中枢和 / 或外周）的病损。无数的疾病或病症可能是“嫌犯”。例子包括但不限于自身免疫疾病，例如多发性硬化症，代谢性疾病，例如糖尿病性肾病（包括外周性的、病灶的、近端的和自发的），感染，例如带状疱疹、疱疹后神经痛，血管疾病，外伤，化疗导致的疼痛，HIV 感染 / AIDS，脊椎或背部外科手术，截肢术后疼痛，中枢性痛综合征，疱疹后神经痛、幻肢痛，三叉神经痛，交感反射性营养不良综合征，神经压迫，中风，脊髓损伤和癌症。导致疼痛的病损通常直接涉及伤害性途径。

[0043] 几种药理学研究强烈提示初级传入性输入（primary afferent input）在神经病性疼痛中的重要性。持续的外周神经输入在维持神经病性疼痛中至关重要。虽然数据提示传入神经受损导致神经病性疼痛，但在缺乏受损神经的神经活动时仍可产生痛觉过敏。在其它情况中，受损后幸免并支配（innervate）切断的神经纤维所影响区域的完整伤害性感受器敏化并具有自发活性。完整的伤害性感受器中的这些变化可诱导持续的疼痛，还可解释痛觉过敏的某些方面，例如交感神经性维持疼痛中。

[0044] 对于神经元膜中动作电位的启动和产生至关重要的初级传入神经元中表达各种电压门控钠通道。轴索显微外科术（axotomy）后 Na^+ 通道的累积和膜密度增加导致神经病性疼痛的异位放电（ectopic discharge）。据报道，背途径神经节神经元（dorsal route ganglia neuron）中存在至少 6 种亚型的钠通道，根据它们对神经毒素河豚毒素（TTX）的敏感性可再分成主要的类别。TTX- 敏感性 Na^+ 通道主要表达在有髓鞘的 A 纤维上，而 TX- 耐受性 Na^+ 通道主要表达在无髓鞘的伤害性 C- 纤维上。虽然有报道说，轴索显微外科术后 TTX- 耐受性 Na^+ 通道下调，但最近的发现提示它们重新分布在未受损的神经纤维中从而产生伤害感受性疼痛。

[0045] 初级感觉神经元表达可用作神经递质和神经调节剂的大量肽。外周轴索显微外科术后，神经肽，例如感觉神经元中大量存在的 P 物质和降钙素基因 - 相关肽及生长激素抑制素下调，而正常情况下在感觉神经元中低水平表达的神经肽，例如肠道血管活性肽、促生长激素神经肽、神经肽 Y (NPY) 和胆囊收缩素 (CCK) 大大增加。感觉神经元中的神经肽在介导神经性痛觉过敏中起不同作用。在神经病性疼痛的 SNL 模型中，中等和大直径 DRG 神经元、脊髓背侧角和薄束核中的 NPY 表达增加，将 NPY 抗血清或 NPY 受体拮抗剂显微注射到核中减弱了触觉痛觉过敏。据报道，初级感觉神经元中 CCK 上调涉及吗啡在神经病性疼痛中的不灵敏性。

[0046] 外周神经损伤触发去甲肾上腺素能交感神经轴突生芽长入感觉后根神经节，从而提供了神经病性疼痛的交感神经部分的证据。在神经病性疼痛的大多数实验动物模型中，

通过交感神经切除术减轻了主要的神经病性疼痛症状。交感神经生芽还导致受损神经纤维的异位和自发放电。神经营养性神经生长因子和脑源性神经营养因子参与神经损伤后交感神经生芽长入后根神经节的机制。

[0047] 外周神经损伤与神经干的局部炎性反应有关,炎性介质敏化经轴索显微外科术的神经纤维。因此,促炎介质可能参与神经性痛觉增敏的发生和维持。组织损伤导致缓激肽释放,这主要与炎性痛觉增敏有关。然而,缓激肽受体拮抗剂显示有抗痛觉过敏作用。组织受损后,前列腺素,包括 PGE_2 和 PGI_2 也快速产生并且是导致炎性疼痛的主要原因。据报道,在神经病性疼痛的动物模型中抑制前列腺素产生的环氧合酶抑制剂减弱热和机械性痛觉过敏。

[0048] 中等直径的有髓鞘的 A- 和小直径的无髓鞘 C- 纤维分别终止于背角层 (dorsal horn laminae) I 和 II,而大直径的有髓鞘 A β 纤维终止于背角层 III 和 IV 是广为接受的。据估计,外周神经损伤导致 C- 纤维中枢轴突末梢从外层 II 拉回,大的有髓鞘 A β 纤维的末梢生芽长入 C- 纤维末梢的位置从而支配各种突触位点。新的突触连接释放刺激性递质,例如在这些连接相关的突触中不常发现的氨基酸和肽。A β 纤维与传递触觉的皮肤机械感受器结合。它们对痛觉没有调节作用。然而,随着与层 II 产生异常连接,轻触可传递成疼痛。该现象的出现至少部分解释了机械性异常疼痛的症状,其中正常的无害皮肤感觉却感知成严重疼痛。该症状对于糖尿病人常常尤其痛苦,因为所影响的第一区域之一是足底。这可能是因为长感觉轴突对代谢性损伤特别敏感。足部具有神经病性疼痛的糖尿病人常描述有类似在砾石或碎玻璃上行走的感觉,从而严重限制了运动性。

[0049] 外周神经损伤也导致脊髓背侧角神经元过敏,随后有助于脊髓兴奋性。中枢过敏的特征在于存在紧张兴奋 (wind-up) 的或长程增强效应 (LTP),其中伤害性刺激的短期爆发导致突触后电位长期增加。谷氨酸 N- 甲基-D- 天冬氨酸 (NMDA) 已显示在中枢过敏过程中起作用。

[0050] 有证据证明脊髓上的影响在神经营养性痛觉共敏的发生和维持中有显著作用。在动物模型中进行脊髓处理 (spinal transaction) 或使得脊髓上位点失活能防止神经性痛觉过敏证实了神经病性疼痛的脊髓上作用。脊髓疼痛传递系统受到脊髓上位点,特别是脑干延脑头端腹内侧 (RVM) 的抑制性和兴奋性控制。在神经病动物中,下行抑制性控制的程度得到实质性降低。在另一方面,外周神经损伤后,RVM 对脊髓背侧角神经元传递的下行促进作用增加。

[0051] 在外周,神经元活动激活脊髓神经胶质细胞,特别是星形细胞和小神经胶质细胞。携带外周损伤信息的神经元的突触前末梢释放的物质,例如降钙素基因相关肽 (CGRP)、P 物质和谷氨酸激活神经胶质细胞并使得它们产生能进一步增加神经元兴奋性的促炎细胞因子。星形细胞和小神经胶质细胞在激活后可释放促炎细胞因子,神经胶质和神经元表达它们的受体。在几种动物模型中,环脊髓注射 (peri-spinal injection) 促炎细胞因子功能的拮抗剂阻止和 / 或逆转了异常性疼痛和痛觉增敏。可通过促炎细胞因子拮抗剂逆转已有的异常性疼痛和痛觉增敏的事实支持了这些神经胶质蛋白参与这些增强的伤害性状态的维持以及初始诱导这一结论。坐骨神经炎症 (坐骨炎性神经病, SIN) 诱导的神经病性疼痛大鼠模型已显示米诺环素 (小神经胶质细胞激活的选择性抑制剂) 抑制了低阈值机械性异常疼痛。米诺环素能在随后一天而非一周内减弱已有的 SIN- 诱导异常疼痛。该数据与

小神经胶质细胞在启动,而非维持增强的疼痛反应中的关键作用是一致的。神经病性疼痛的大鼠模型中,利用细胞标记物表达的 mRNA 进行定量实时 RT-PCR 以检测脊椎小神经胶质细胞和星形细胞激活标记物证明外周神经损伤诱导早期脊髓小神经胶质细胞激活,其先于星形细胞激活。据认为,编码胶质细胞原纤维酸性蛋白 (GFAP) 的 mRNA 延迟而持续的表达暗示星形细胞参与持续性疼痛状态的维持阶段。据估计,神经胶质活化可能是甚至在原始损伤愈合后仍维持疼痛感觉的驱动力。

[0052] 可用本发明方法治疗的神经病性疼痛的具体类型包括三叉神经痛。不进行治疗,该病是涉及面部区域的严重疼痛发作的衰弱性疾病 (也称为三叉神经痛 (trigeminal neuralgia))。发作之间疼痛经常较轻或不痛。胎儿下降感样的发作 (lightening-like attack) 称为皮区 (dermatome) (V1、V2 或 V3) 之一。轻触所谓发痛区 (trigger zone) 的皮肤即足以引起发作。该疾病看来与神经根到脑干的进入区的机械性变形有关。在压迫位点可见脱髓鞘。异常血管导致的神经压迫是多种常见原因之一。

[0053] 神经病性疼痛病症的另一例子是糖尿病性神经病。糖尿病常导致长度依赖性神经病 (意味着外周神经中最长的轴突是最脆弱的)。患者报道说在脚趾和足中有两侧烧灼疼痛。定量感觉测试显示疼痛敏感性降低 (触觉敏感性降低或不降低)。

[0054] 多神经病影响所有糖尿病人中的约 30-50%,其是最常见的神经病形式。糖尿病性多神经病包括几种神经病性综合征,但最常见的是远端对称感觉性多神经病 (DSP)。DSP 的主要临床特征是导致截肢的足部溃疡和导致患者高发病率和死亡率的疼痛的糖尿病性神经病 (PDN)。DSP 的主要决定因素是血糖控制和糖尿病持续时间。大血管疾病 (macrovascular disease),例如高血压、高脂血症以及吸烟也是独立风险因素。

[0055] PDN 的流行率是 7-20%,该差异反映了定义神经病性疼痛所用的不同标准。在欧洲糖尿病 (EURODIAB) 前瞻性研究中发现几乎 25% 的 1 型糖尿病患者 在 7- 年期间产生了神经病症状。可以得出高比例的糖尿病患者患有神经病性疼痛的结论。

[0056] PDN 的疼痛被描述成各种术语,例如烧灼、针刺感、撕裂感、电休克样的击中感、绞痛、酸痛、接触超敏感性 (异常性疼痛) 和腿麻木。一些患者感觉如同赤足走在砾石或滚烫的沙石上。只有脚趾中的症状缓和些,其他患者可具有持续的疼痛,涉及双腿并延伸到上肢。

[0057] DSP 相关的 PDN 与在数周内不适感觉症状的快速增加有关。这导致下肢持续的烧灼疼痛、感觉异常和异常性疼痛并伴有症状的夜间加重。抑郁和体重急剧降低也可能发生。感觉丧失常轻微或不存在,没有运动征兆。在血糖控制不佳的情况中,通常在 1 型对象中也可能存在剧烈的神经病性疼痛。

[0058] 疱疹后神经痛是带状疱疹的并发症,是感染如何导致疼痛的实例。水痘感染后,寄居在背根神经节中的带状疱疹病毒激活导致带状疱疹。带状疱疹出疹由沿着一个或多个脊髓神经支配皮区的水泡构成。这些水泡可及时痊愈,但疼痛持续。异常性疼痛是疱疹后神经痛尤其主要的特征。即使表皮的 C- 纤维神经支配丧失,也存在该异常性疼痛。

[0059] 可治疗的其它感兴趣病症包括外周神经病、多发性硬化症相关的神经病性疼痛、幻肢痛、某些癌症的疼痛,等等。

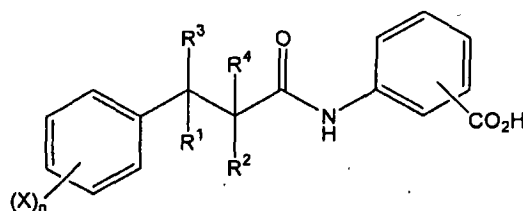
[0060] 可通过对象的评价、对触摸的灵敏度等等来监测人体疼痛的减轻。动物模型也可用于定量测定疼痛。在动物模型中,自发抬足或脚爪缩回可提供疼痛的行为量度。现

有疼痛的其它测量方法包括利用神经元活性增加的细胞标记物。背角（和可能的其它多种吻位点）中的立即早期基因蛋白，c-Fos 的表达增加是一个例子。小 - 动物磁共振机能成像（fMRI）和 / 或 PET 成像是其它测量方法。LaBuda 和 Little((2005) J Neurosci Methods. 144 :175-181) 描述了采用 SNL 模型的啮齿类动物中脚爪缩回方法的例子，疼痛分析方法的指导专门通过引用纳入本文。

[0061] 治疗神经病性疼痛的化合物

[0062] 本发明方法所用的化合物可具有式 I 所示结构：

[0063]



I

[0064] 式中 R^1 和 R^2 各自独立选自氢原子或 C_1-C_4 烷基， R^3 和 R^4 各自为氢原子，或一起形成另一化学键，各 X 独立选自羟基、卤素原子、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基，或者当两个 X 基团是烷基或烷氧基时，它们可连接在一起形成环，n 是 1-3 的整数。

[0065] 羧基可以在芳环的 2-、3- 或 4- 位。羧基优选在 2- 位。

[0066] R^1 和 R^2 中优选至少一个是氢原子。更优选 R^1 和 R^2 均是氢原子。

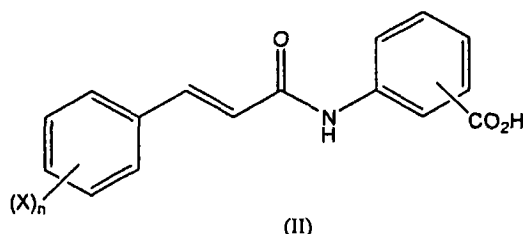
[0067] R^3 和 R^4 优选结合在一起形成化学键。这种具有不饱和键的化合物可以是 E 或 Z 几何异构体的形式。

[0068] n 优选是 1 或 2，各 X 可以相同或不同并选自卤素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。X 宜选自卤素或 C_1-C_4 烷氧基。更优选的，n 是 2，两个 X 均选自 C_1-C_4 烷氧基，特别是当两个 X 均是甲氧基时。

[0069] 本发明所用的特别优选的式 (II) 所示化合物是 2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸（曲尼司特，TNL）。在其它实施方式中，所述化合物是 3-羟基犬尿喹啉酸 (hydroxykynurenic acid) (3-HKA)、3-羟基氨基苯甲酸 (3-HAA)、吡啶甲酸 (PA) 或喹啉酸 (QA)。

[0070] 本发明所用的特别优选的化合物是式 (II) 所示那些：

[0071]



[0072] 式 (II) 所示化合物的例子包括：

[0073] 2-[[3-(2-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；

[0074] 2-[[3-(3-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；

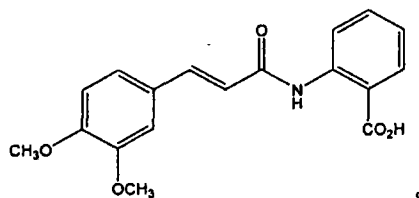
[0075] 2-[[3-(4-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；

- [0076] 2-[[3-(2-乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0077] 2-[[3-(3-乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0078] 2-[[3-(4-乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0079] 2-[[3-(2-丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0080] 2-[[3-(3-丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0081] 2-[[3-(4-丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0082] 2-[[3-(2-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0083] 2-[[3-(3-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0084] 2-[[3-(4-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0085] 2-[[3-(2-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0086] 2-[[3-(3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0087] 2-[[3-(4-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0088] 2-[[3-(2-氟苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0089] 2-[[3-(3-氟苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0090] 2-[[3-(4-氟苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0091] 2-[[3-(2-溴苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0092] 2-[[3-(3-溴苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0093] 2-[[3-(4-溴苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0094] 2-[[3-(2,3-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0095] 2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0096] 2-[[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0097] 2-[[3-(2,3-二甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0098] 2-[[3-(3,4-二甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0099] 2-[[3-(2,4-二甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0100] 2-[[3-(2,3-二乙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0101] 2-[[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0102] 2-[[3-(2,4-二乙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0103] 2-[[3-(2,3-二丙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0104] 2-[[3-(3,4-二丙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0105] 2-[[3-(2,4-二丙氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0106] 2-[[3-(2,3-二乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0107] 2-[[3-(3,4-二乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0108] 2-[[3-(2,4-二乙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0109] 2-[[3-(2,3-二丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0110] 2-[[3-(3,4-二丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0111] 2-[[3-(2,4-二丙基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0112] 2-[[3-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0113] 2-[[3-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
[0114] 2-[[3-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；

- [0115] 2-[[3-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0116] 2-[[3-(2-甲氧基-3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0117] 2-[[3-(3-甲氧基-4-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0118] 2-[[3-(2-甲氧基-3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0119] 2-[[3-(2-甲氧基-4-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0120] 2-[[3-(2-甲氧基-3-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0121] 2-[[3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0122] 2-[[3-(2-甲氧基-3-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0123] 2-[[3-(2-甲氧基-4-羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0124] 2-[[3-(3,4-三甲苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0125] 2-[[3-(2,3-三甲苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0126] 2-[[3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；
- [0127] 和
- [0128] 2-[[3-(3,4-亚乙基二氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸。
- [0129] 本发明所用的特别优选的式 (II) 所示化合物是 2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸 (曲尼司特, TNL)。
- [0130] 本文所用的术语“C₁-C₄ 烷基”指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烃链。这种基团的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。
- [0131] 本文所用的术语“C₂-C₄ 烯基”指具有 2-4 个碳原子和 1 或 2 个双键的直链或支链烃链。这种基团的例子包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和丁二烯基。
- [0132] 本文所用的术语“C₁-C₄ 烷氧基”指用具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基取代的羟基。这种基团的例子包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、仲-丁氧基和叔丁氧基。
- [0133] 本文所用的术语“卤素”或“卤代”指氟、氯或溴原子。
- [0134] 合适的药理学上可接受的盐包括但不限于：药理学上可接受的无机酸盐，例如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸和氢溴酸的盐；或药理学上可接受的有机酸盐，例如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、延胡索酸、马来酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、鞣酸、抗坏血酸和戊酸的盐。
- [0135] 碱盐包括但不限于：与药理学上可接受的阳离子，例如钠、钾、锂、钙、镁、铵和烷基铵形成的那些盐。
- [0136] 可以用以下试剂季铵化碱性含氮基团，例如低级卤代烷，如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘；二烷基硫酸酯，如硫酸二甲酯和二乙酯；等等。
- [0137] 式 (I) 所示化合物及其药理学上可接受的盐是已知的，可通过本领域已知的方法制备，参见 US 3,940,422，其内容通过引用纳入本文。
- [0138] 还应理解，一些式 (I) 所示化合物可具有不对称中心，因此能存在一种以上立体异构形式。因此，本发明还涉及含一个或多个不对称中心的基本纯的异构形式的化合物，例如大于约 90% ee，如约 95% 或 97% ee 或大于 99% ee，及其混合物，包括外消旋混合物。可通过不对称合成，例如采用手性中间体，或通过手性拆分制备这种异构体。

[0139] 不想将本发明局限于任何理论或作用方式,式(I)所示化合物是口服活性的抗过敏化合物。特别优选的本发明化合物是已知的,其化学名称可以是N-[3,4-二甲氧基肉桂酰基]-邻氨基苯甲酸或2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸,还可称为曲尼司特。此外,已知其化学式是 $C_{18}H_{17}NO_5$,商品名为利喘平(Rizaben)。N-[3,4-二甲氧基肉桂酰基]-邻氨基苯甲酸的结构如下所示:

[0140]



[0141] 式(I)、式(II)所示代谢物、衍生物和化合物或它们的药学上可接受的盐还可与另一种治疗联用,例如镇痛剂治疗方案。在一些实施方式中,利用曲尼司特或本发明的其它化合物的同时可使用低剂量的常规使用的第二药物。

[0142] 在本发明的一些方面,本发明化合物与治疗神经病性疼痛的一种或多种护理标准方法组合。治疗神经病性疼痛的护理标准方法是已知的,包括单一疗法、辅助疗法和多疗法。“疼痛临床杂志”(Clinical Journal of Pain);第5(3)卷,2004年4月,“疼痛神经性疾病患者的临床特征和经济成本”(Clinical Characteristics and Economic Costs of Patients with Painful Neuropathic Disorders)公开了神经病性疼痛的护理标准方法的例子。图10还提供了综合或组合治疗选择。例如,在一些实施方式中,与局部药剂、局部麻醉剂、基于刺激的疗法、身体康复手段、消融方法(ablative procedures)、药物治疗、行为疗法或它们的组合联合给予本发明化合物。

[0143] 可用于和本发明化合物组合治疗的药物包括三环抗抑郁药,其镇痛作用可能是因为去甲肾上腺素和血清素再摄取阻断(估计增强下行抑制),NMDA受体拮抗剂和钠通道的阻断。混合血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂度洛西汀已用于治疗PDN。酰胺咪嗪(Carbamazepine)已用于治疗PDN,但其显著的不利作用使其不是好的第一线治疗候选对象。加巴喷丁-一种 α -2delta亚单位电压门控钙通道拮抗剂-已经证明对PDN有效。普加巴林是加巴喷丁类似物,其机制相似、钙-通道亲和力更高,而生物利用度更好。有证据证明阿片类镇痛剂在PDN中有效。曲马多是一种弱阿片类物质,混合血清素-去甲肾上腺素再摄取的抑制剂,其能有效治疗PDN。5%利多卡因贴剂已显示能减轻PDN的疼痛强度。辣椒碱-尖辣椒的一种成分-是P物质拮抗剂,其已在PDN中显示一定效力。

[0144] 可用于和本发明化合物组合治疗的治疗剂的例子包括但不限于:达佛昔特(Darvocet)N 50mg 丙氧酚+325mg APAP(APAP=对乙酰氨基酚);达佛昔特N 100 100mg 丙氧酚+650mg APAP;泼考昔特(Percocet)2.5mg 羟考酮+325mg APAP或5mg 羟考酮+325mg APAP或7.5mg 羟考酮+325mg APAP或7.5mg 羟考酮+500mg APAP或10mg 羟考酮+650mg APAP;泼康丹(Percodan),英朵丹(Endodan)5mg 羟考酮+325mg 阿司匹林;罗昔特(Roxicet),英朵昔特(Endocet)5mg 羟考酮+325mg APAP;罗昔洛克斯(Roxilox),泰洛克斯(Tylox)5mg 羟考酮+500mg APAP;洛昔特(Lorcet)-HD 5mg 氢可酮+500mg APAP;洛昔特加7.5mg 氢可酮+650mg APAP;洛昔特10/650 10mg 氢可酮+650mg APAP;洛泰布(Lortab)2.5/500 2.5mg 氢可酮+500mg APAP;洛泰布5/500;维可定(Vicodin)5mg 氢可

酮 +500mg APAP ;洛泰布 7.5/500 ;维可定 ES 7.5mg 氢可酮 +500mg APAP ;洛泰布 10/500 10mg 氢可酮 +500mg APAP ;维克普罗芬 (Vicoprofin) 7.5mg 氢可酮 +200mg 布洛芬 ;泰诺林 #3 30mg 可待因 +300mg APAP ;阿尔昔特 (Ultracet) 37.5mg 曲马多 +325mg APAP ;苯并二氮杂类 (例如, 劳拉西泮、氯硝西泮);安定药 (例如, 氟哌啶醇);皮质类固醇 (例如, 地塞米松、泼尼松);兴奋剂 (例如, 苯哌啶醋酸甲酯) 或它们的组合。

[0145] 治疗剂的其它例子包括可用于本发明组合物和方法中的一种或多种阿片类试剂, 包括但不限于: 吗啡、可待因和蒂巴因、氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、羟吗啡酮、地素吗啡、二乙酰基吗啡 (海洛因)、尼可吗啡、二丙酰基吗啡 (dipropionylmorphine)、苄基吗啡和乙基吗啡; 芬太尼、哌替啶、美沙酮、和丙氧酚; 内啡肽、脑啡肽、强啡肽和内吗啡 (endomorphin)。

[0146] 可用于本发明组合物和方法中的非阿片类镇痛剂的例子包括但不限于: 对乙酰氨基酚; 非甾体抗炎药 (NSAID), 例如水杨酸盐 (或酯) (包括, 例如阿莫西普林 (amoxicillin)、贝诺酯 (benohlate)、胆碱水杨酸镁、二氟尼柳、法斯拉明 (faislamine)、水杨酸甲酯、水杨酸镁)、芳基烷酸 (包括, 例如双氯芬酸、醋氯芬酸、阿西美辛、溴芬酸、依托度酸、吲哚美辛、萘丁美酮、舒林酸、托美丁)、普鲁芬 (profen) (包括, 例如布洛芬、卡洛芬、菲诺洛芬 (fenbuprofen)、氟比洛芬、酮洛芬 (ketaprofen)、酮咯酸、洛索洛芬、萘普生、舒洛芬)、灭酸 (包括, 例如甲芬那酸、甲氯灭酸)、昔康类 (包括, 例如吡罗昔康、氯诺昔康 (lornoxicam)、美洛昔康、替诺昔康)、吡唑烷衍生物 (包括, 例如苯丁唑酮、阿扎丙宗、安乃近、羟基保泰松、磺吡酮); Cox-2 抑制剂 (例如, 伐地考昔、塞来考昔或罗非考昔)、局部镇痛剂 (例如, 利多卡因或美西律); 抗抑郁药 (例如, 阿米替林、酰胺咪嗪、加巴喷丁或普加巴林); 非典型镇痛剂 (例如, 奥芬那君、环苯扎林、东莨菪碱、阿托品或加巴喷丁)、影响精神剂 (例如, 四氢大麻醇)、NMDA 受体拮抗剂 (例如, 氯胺酮)、 α 2- 肾上腺素受体激动剂 (例如, 可乐定) 和具有麻醉特性的合成药物, 例如曲马多。在一个实施方式中, 非阿片类镇痛剂是对乙酰氨基酚、萘普生。

[0147] 可用于本发明方法和组合物中的兴奋剂包括但不限于: 氨茶碱、咖啡因、二羟丙茶碱、胆茶碱、茶碱 (theophylline)、安非他命、苄非他明、右旋安非他命、二乙胺苯丙酮、马吲哚、甲基苯丙胺、苯哌啶醋酸甲酯、盐酸右哌甲酯 (dexamethylphenidate)、匹莫林、西布曲明、莫达非尼、阿托西汀、苯甲曲秦、芬特明、阿屈非尼、苯丙醇胺、伪麻黄碱 (pseudoephedrine)、昔奈福林、苯丙胺苯氰、呋芬雷司或它们的组合。

[0148] 可用于本发明方法和组合物中的巴比妥盐药物包括但不限于: 阿洛巴比妥、烯丙苯巴比妥、异戊巴比妥、阿普比妥、巴比沙隆、巴比妥、溴烯比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、丁巴比妥、丁溴比妥、巴豆基巴比妥 (Crotylbarbital)、环己巴比妥、烯丙环戊烯巴比妥、依沙比妥、非巴氨酯、环庚比妥、己巴比妥、海索比妥、甲苯比妥、美沙比妥、美索比妥、甲苯比妥、那可比妥、尼阿比妥、戊巴比妥、扑米酮、丙巴比妥、丙溴比妥、丙羟巴比妥、普洛西巴比妥 (Proxibarbital)、双环辛巴比妥、仲丁比妥、司可巴比妥、溴烯丙另戊巴比妥、他布比妥、硫烯比妥、硫戊巴比妥、硫巴比妥、仲丁硫巴比妥钠、硫喷妥钠、哇洛凡、戊烯比妥、乙烯比妥、1,3- 二甲氧基甲基 5,5- 二苯基 - 巴比妥酸 (DMDPB)、1- 单甲氧基甲基 5,5- 二苯基巴比妥酸 (MMDPB)、二苯基 - 巴比妥酸 (DPB) 和它们的前体、衍生物和类似物或它们的组合。

[0149] 本发明的组合物和方法可掺入例如以下美国专利号所述的那些剂型中:

3,845,770 ;3,916,899 ;3,536,809 ;3,598,123 ;4,008,719 ;5,674,533 ;5,059,595 ;5,591,767 ;5,120,548 ;5,073,543 ;5,639,476 ;5,354,556 ;5,733,556 ;5,871,776 ;5,902,632 ;和 5,837,284。按照这些方法,本发明所限定的药物可以与一种或多种其它化合物或分子共同给予。“共同给予”表示在同一制剂或两种不同制剂中通过相同或不同途径同时给予。例如,所述药物可以与激动剂一起给予以增强其作用。“顺序”给予表示两类分子的给药之间的时间差异为数秒、数分钟、数小时或数天。这些分子可以任何次序给予。

[0150] “有效”量表示至少部分获得所需反应,或延迟神经病性疼痛发作或抑制其进展或使其完全停止所需的用量。所述用量根据待治疗个体的健康和身体条件、待治疗个体的分类群、所需的保护程度、组合物的制剂、医学状况的评估和其它相关因素而有所不同。预计该用量落在可通过常规试验确定的较宽范围内。

[0151] 应在最宽的范围内理解本文述及的“治疗”和“预防”。术语“治疗”不一定暗示对象经治疗直至完全康复。类似地,“预防”不一定表示对象最终不会感染疾病。因此,治疗和预防包括特定疾病的症状的改善或防止或减轻产生某特定疾病的风险。术语“预防”可认为是减轻某特定疾病的严重程度或发作。“治疗”也可减轻已有疾病的严重程度。

[0152] 可通过任何常规方式给予药物组合物形式的式 (I)、式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐。当给予量取决于具体病例时,应考虑药物组合物中的调节剂能否显示治疗活性。例如,差异取决于人或动物和选择的调节剂。宽的剂量范围可能适用,例如每日每千克体重可给予约 0.5mg/kg、5mg/kg、约 10mg/kg、约 100mg/kg、约 500mg/kg、约 1000mg/kg。可调整剂量方案以提供最佳治疗反应。例如,可每日三次、每日二次、每日一次、每种一次。每月一次或者以其它合适的时间间隔分别给予几个剂量,或者如紧急状态所示按比例降低剂量。剂量方案通常维持至少约 2 天、至少约 3 天、至少约 5 天、至少约 1 周或更长时间。

[0153] 可采用便利的方式给予调节剂,例如通过口服、静脉内(在水溶性的情况下)、腹膜内、肌肉内、皮下、真皮内或栓剂途径或植入(例如,利用缓释分子)。可给予药学上可接受的无毒性盐形式的调节剂,例如酸加成盐或金属复合物,例如与锌、铁等形成的复合物(出于该应用的目的可视作盐)。示范性的这种酸加成盐是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐,等等。如果要以片剂形式给予活性成分,该片剂可含有粘合剂,例如黄蓍胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂,例如海藻酸;和润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0154] 所述药物可与任何蛋白质性或非蛋白质性分子连接、结合或者缔合。例如,在本发明的一个实施方式中,所述药物可以与能靶向局部区域的分子缔合。

[0155] 给药途径包括但不限于:呼吸道、气管内、经鼻咽、静脉内、腹膜内、皮下、颅内、真皮内、肌肉内、眼内、鞘内、脑内、鼻内、输注、口服、经直肠、经 IV 滴注、贴剂和植入,优选口服。

[0156] 适合注射的药物形式包括无菌水性溶液(在水溶性的情况下)或分散液和可临时制备成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末,或者可以是乳膏形式或适合局部应用的其它形式。其在制造和储存条件下必须是稳定的,其必须含防腐剂以抵御微生物,例如细菌和真菌的污染。运载体可以是包含,例如水、乙醇、多元醇(如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇,等)、它们的合适混合物和植物油的溶剂或分散介质。可通过,例如利用包衣,如卵磷脂,在分散液的情况中通过维持所需粒径以及利用表面活性剂来维持合适的流动性。可利用各种

抗细菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况中,优选包含等渗剂,例如糖或氯化钠。可在组合物中利用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射组合物的吸收。

[0157] 通过将所需用量的活性化合物以及上述其它组分(如果需要的话)掺入合适溶剂,然后过滤除菌来制备无菌可注射溶液。分散液的制备通常是将各种灭菌的活性成分掺入含有基础分散介质和上述其它所需成分的无菌运载体中。对于用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末,优选的制备方法是真空干燥和冻干技术,其能产生活性成分与来自其事先除菌过滤溶液的任何其它所需成分的粉末。

[0158] 当活性成分经适当保护时,它们可用,例如惰性稀释剂或可同化食用运载体口服给予,或者可封闭在硬或软壳明胶胶囊中,或者可压缩成片剂,或者可直接与食物或饮食掺混。对于口服治疗性给予,可将活性化合物与赋形剂掺混,并以可摄取的片剂、口腔含化片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬液、糖浆、薄片等形式使用。这种组合物和制品应含有至少 1 重量%的活性化合物。组合物和制品的百分比当然可以不同,宜介于单位重量的约 5- 约 80% 之间。这种治疗上有用的组合物中活性化合物的含量应能获得合适的剂量。本发明组合物或制品宜制备成使得口服剂型,每千克含有约 0.1 μ g 活性化合物、约 100 μ g、约 1mg、约 10mg、约 25mg、约 100mg、约 200mg,并且不超过约 2000mg。

[0159] 所述片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可含有下述组分:粘合剂,例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂,例如硬脂酸镁;和甜味剂,例如可加入蔗糖、乳糖或糖精或调味剂,例如胡椒、冬青油或樱桃调味剂。当单位剂型是胶囊时,除上述类型的物质外,其可含有液体运载体。可存在各种其它材料作为包衣,或者用来改进单位剂型的物理形式。例如,可用虫胶、糖或二者包衣片剂、丸剂或胶囊。糖浆或酏剂可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、色素和调味剂,例如樱桃或橙子调味剂。当然,用于制备任何单位剂型的任何材料应是药学纯的,并且在使用量上基本上无毒。此外,可将活性化合物掺入缓释制品和制剂中。

[0160] 当用于本发明方法时,本发明还有另一方面涉及上述代谢物或衍生物或其药学上可接受的盐或其拮抗剂,如上所述。

[0161] 本发明还提供装有一个或多个容器的药物包或试剂盒,而所述容器中填充有本发明药物组合物的一种或多种成分。这种容器可附有管理药物或生物产品的生产、使用或销售的政府机构所规定形式的通知书,该通知书反映了对于人类给药其生产、使用或销售得到该机构的批准。

[0162] 给予以下实施例是为了向本领域普通技术人员完全公开和描述如何制造和使用本发明,不是要限制本发明人所认为的发明范围,也不想表示以下实验是所进行的全部或仅有的实验。已经尽力确保所用的数值(例如,含量、温度)的精确性,但应考虑到一些实验误差和偏差。除非另有表示,部分以重量计,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,而压力是大气压或接近大气压。

[0163] 如同每份出版物或专利申请专门而单独表示通过引用纳入本文一样,本说明书引用的所有出版物和专利申请通过引用全文纳入本文。

[0164] 已根据具体的实施方式描述了本发明,本发明人发现这些实施方式包括了了实施

本发明的优选方式。根据本文内容,本领域技术人员应知道,可在所示范的具体实施方式中作出许多改进和改变而不脱离本发明预定的范围。例如,由于密码子冗余度,可在潜在的DNA序列中作出改变而不影响蛋白质序列。此外,由于生物学功能等效考虑,可在蛋白质结构中作出改变而不影响该生物学作用的种类或量。所有这些改进应包括在随附权利要求书的范围内。通过以下非限制性实施例进一步限定了本发明:

[0165] 实验

[0166] 方法

[0167] 本项研究得到昆士兰大学动物实验伦理委员会 (Animal Experimentation Ethics Committee of The University of Queensland) 的实验动物伦理批准。成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 ($222 \pm 4\text{g}$) 用于本项研究。大鼠饲养在温度控制室中 ($21 \pm 2.0^\circ\text{C}$), 12/12 小时白天/黑夜周期。可随意进食和饮水。对于实验 1 (PCT-001) 中的大鼠, STZ 给予后 8-11 周开始给药, 对于实验 2 (PCT-007) 中的大鼠, STZ 给予后 10-12 周开始给药。

[0168] 材料与方法

[0169] 异氟烷 (氟赛恩 (Forthane)) 购自澳大利亚悉尼的 AAP 公司 (Abbott Australasia Pty Ltd), 苄青霉素钠小瓶购自澳大利亚墨尔本的 CSL 公司。氯胺酮和赛拉嗪注射液小瓶购自澳大利亚布里斯班的普罗维特公司 (Provet)。链脲菌素 (STZ)、柠檬酸和柠檬酸三钠购自澳大利亚悉尼的西格玛化学品公司 (Sigma Chemical Company)。盐水安瓿购自澳大利亚悉尼的 APA 公司 (Astra Pharmaceuticals Pty Ltd)。医学级 O_2 和 CO_2 购自澳大利亚布里斯班的 BGA 公司 (BOC Gases Australia Ltd)。聚乙烯试管 ($0. \text{D. } 0.8\text{mm} \times \text{I. D. } 0.5\text{mm}$) 购自澳大利亚悉尼的 DP&E 公司 (Dural Plastics and Engineering Pty. Ltd), 丝缝线 (Dysilk Black Braided Siliconised Silk) 购自澳大利亚亨顿的 DP 公司 (Dynek Pty Ltd, Hendon, Australia)。

[0170] 给予的化合物

[0171] 测试品 曲尼斯特由资助人供应, 储存在 -4°C 待用。加巴喷丁 (100mg/kg , 溶解于注射用水) 用作本项研究的阳性对照。

[0172] 测试品和运载体制品 在给药之日称取合适量的散装粉末并将其悬浮在所需体积的运载体中来新鲜制备测试品制剂。羧甲基纤维素 (CMC) 0.5%, 注射用水配制) 用作本项研究的运载体。

[0173] 测试品给予. 用 50% O_2 : 50% CO_2 轻度麻醉大鼠以促进口服饲管推注剂量的各测试品 (曲尼斯特)、加巴喷丁或运载体给予大鼠。本项研究中给予的最大口服饲管体积是 500L。4.4

[0174] 诱导疼痛型糖尿病性神经病

[0175] 疼痛型糖尿病性神经病的 STZ- 糖尿病大鼠模型. 疼痛型糖尿病性神经病是人中常见的糖尿病长期并发症, 其产生是持续的生物化学神经损伤所致。该病症最常用的大鼠模型包括给予大鼠化学物质 - 链脲菌素 (STZ) 以破坏胰腺细胞, 从而使得该大鼠因胰岛素分泌能力显著降低而患上糖尿病。用 $70\text{--}80\text{mg/kg}$ 的静脉内 STZ 诱导糖尿病后, 通常需要 6-8 周大鼠的两只后爪完全产生触觉异常性疼痛, 即所定义的 PDN 症状。

[0176] 诱导大鼠的 STZ- 糖尿病. 在第 0 天, 用 3% 异氟烷 : 97% O_2 麻醉大鼠, 将聚乙

烯短插管 (0.5mm ID, 0.8mm OD) 插入颈静脉以帮助静脉内 (i. v.) 给予单剂量的链脲菌素 (STZ :70–80mg/kg)。STZ 注射后, 取出该插管, 将颈静脉打结并缝合伤口。大鼠在进行手术前接受皮下苄青霉素 (60mg) 以防感染, 手术恢复期间保持温暖。在进一步的实验前, 大鼠单独饲养, 从给予 STZ 之时起每日监测总体健康状况。

[0177] 水摄取和体重评估. 在 STZ 给予后第 7–10 日每日评估水摄取, 在第 10 天饮用不到 100ml 水的大鼠分类为无糖尿病并从本项研究中排除。每周评估体重一次。

[0178] 检测血糖水平. 在糖尿病诱导前和 STZ 给予后第 10 天用 **MEDISENSE®** 装置评估第 10 天饮水为 100mL 的那些大鼠的血糖水平 (BGL)。如果第 10 天的 BGL 是 15mM, 则确诊糖尿病, 动物维持在本项研究中。

[0179] 药效学评估

[0180] 脚爪缩回阈值的范弗雷评估 (Von Frey Assessment). 利用校准的范弗雷丝来测定引发大鼠后爪中快速脚爪缩回反射的最低机械阈值。简言之, 将大鼠单独转移至金属丝网测试笼中 (20cm×20cm×20cm), 先让其适应约 10–20 分钟再进行范弗雷测试。从产生 6g 作用力的范弗雷丝开始, 将该丝施加于后爪的跖面直至该丝略微变弯。3 秒后无反应立即使用重量增加的下一根丝。3 秒内有缩回反应, 立即使用重量降低的下一根丝。所用的丝产生 2、4、6、8、10、12、14、16、18 和 20g 的弯曲重力 (buckling weight)。20g 的评分给予对任何范弗雷丝没反应的动物。当受损后爪中的范弗雷 PWT $\leq$ 6g 时, 认为触觉异常性疼痛完全产生。

[0181] 将后爪中的范弗雷 PWT 从 $\leq$ 6g 恢复至 STZ 手术前水平 (12 ± 2 g) 是表示触觉异常性疼痛完全恢复的治疗目标。如果药物治疗将 PWT 提高到手术前基线值以上 (即, $> 12 \pm 2$ g), 这种反应分类为抗伤害感受 (antinociception)。评估给予 STZ 之前的基线范弗雷测量值。给予 STZ 后, 在第 8–11 周评估后爪中的基线 PWT 以证实糖尿病诱导触觉异常性疼痛的产生。

[0182] 实施例 1

[0183] 研究疼痛型糖尿病性神经病 (PDN) 的大鼠模型中曲尼司特的口服饲管推注给药方案的抗异常性疼痛的效率和效力: 剂量 – 反应曲线

[0184] STZ–糖尿病大鼠中的初步剂量鉴定. 一旦触觉异常性疼痛完全产生 (PWT6g ;STZ 给药后 8–11 周), 给予 STZ–糖尿病大鼠组口服饲管推注剂量的运载体或曲尼司特 (30、100、200、300mg/kg) 或皮下推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg)。每只大鼠首先接受 7 个连续推注剂量, 剂量幅度相同, 每日给予两次, 10–14 小时间隔。给予第一、第三、第五和第七剂量的曲尼司特或加巴喷丁之前评估基线 PWT。给予第七次口服饲管推注剂量的曲尼司特后, 定量测定以下时间的后爪 PWT: 给药前、给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2 和 3 小时。采用上述方法测定 PWT。2–3 天“清除”期后, 大鼠接受 7 个连续剂量的另一口服给药方案的曲尼司特或皮下加巴喷丁 (100mg/kg), 每日给予两次, 10–14 小时间隔, 每只动物最多接受 5 种给药方案。为产生剂量 – 反应曲线, STZ–糖尿病大鼠接受 30、100、200 或 300mg/kg 的曲尼司特, 将抗异常性疼痛反应与作为阳性对照的皮下加巴喷丁 (100mg/kg) 或运载体产生的那些反应作比较。

[0185] 在给予多种给药方案的 STZ–糖尿病大鼠中, 按照每日两次给药方案给予 7 个连续皮下推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg) 后, 后爪的触觉 (机械性) 异常性疼痛显著缓解 (图

4)。后爪中的峰值抗异常性疼痛作用在给药后 0.75-1.25 小时产生,相应的作用持续时间 > 3 小时。具体地说,平均值 (±SEM)PWT 从给药前的 4.5 (±0.5) g 增加至峰值反应时 (给药后 1 小时) 的 11.0 (±1.0) g。在给予多种给药方案的 STZ- 糖尿病大鼠中,按照每日两次方案给予 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特后,只有 300mg/kg 给药方案产生明显的抗异常性疼痛作用 (图 5)。后爪中的峰值抗异常性疼痛作用在给药后 1-1.5 小时产生,相应的作用持续时间 > 3 小时。具体地说,平均值 (±SEM)PWT 从给药前的 5.1 (±0.4) g 增加至峰值反应时 (给药后 1.5 小时) 的 9.8 (±1.1) g。

[0186] 实施例 2

[0187] 在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中研究曲尼司特的口服饲管推注给药方案的抗 - 异常性疼痛的效率和效力

[0188] 药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中曲尼司特的剂量 - 反应曲线。一旦触觉异常性疼痛完全产生 (PWT 6g ;STZ 给予后 8-11 周),将 100 (n = 4)、200 (n = 4)、300 (n = 5) 或 400 (n = 4)mg/kg 的口服饲管推注剂量曲尼司特给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠,7 个连续剂量。采用上述相同的给药方案,使对照动物接受皮下推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg ;n = 4) 或口服饲管推注剂量的运载体 (n = 4)。采用上述方法测定 PWT。在给予第一、第三、第五和第七次剂量的曲尼司特、加巴喷丁或运载体之前检测基线 PWT。每日两次,10-14 小时间隔给予第七次连续推注剂量后,还对动物进行加强范弗雷测试 (给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2 和 3 小时)。

[0189] 行为观察。在整个测试期间,监测 STZ- 糖尿病大鼠可视和可听的不适迹象。可视的不适迹象包括行为改变,例如完全不运动、步态异常的运动、兴奋、攻击性、湿狗样抖动 (wet dog shakes)、过度理毛、坐立不安并不停运动、反复的突然运动或凝视不动。

[0190] 大鼠安乐死和处置。实验方案完成后,依次用 100% CO₂ 和颈脱位法对大鼠施以安乐死。冷冻鼠尸体直至由昆士兰大学生物废料处置服务机构处置。

[0191] 数据分析。绘制 STZ- 糖尿病大鼠中曲尼司特、加巴喷丁或运载体的各给药方案的第 7 次口服饲管推注剂量的平均值 (±SEM)PWT 与时间曲线。

[0192]

$$\% \text{MPR} = \frac{\text{给药后 PWT(g)} - \text{给药前 PWT(g)}}{\text{受损前 PWT(g)} - \text{给药前 PWT(g)}} \times \frac{100}{1}$$

[0193] 还通过扣除相应的给药前基线值来标准化 PWT 值,采用梯形积分估计标准化反应与时间曲线下的面积 (AUC 值)。

[0194] 统计学分析。采用曼 - 怀二氏检验 (Mann-Whitney test) 比较治疗组之间数值的差异。利用 GraphPad Prism™ 软件包 (3.0 版) 进行统计学分析,统计学显著性标准是 $P < 0.05$ 。

[0195] 结果

[0196] 诱导 PDN。在分类为“糖尿病”的 STZ- 处理大鼠中测定数据,即 STZ 给予后第 10 天的水摄取为 100 毫升 / 天 (图 1),STZ 给予后 2 和 8-11 周,第 10 天的血糖水平为 15mM (图 2)。每周评估体重一次直至给予化合物 (图 3)。“8-11 周”是恰在给予第一剂量化合物之前获得的数据,其在给予 STZ 后 8-11 周产生,取决于所测试大鼠组。一旦发生,机械性异常性疼痛可非常稳定地维持最长直至 STZ 后的 24 周。

[0197] PDN- 触觉异常性疼痛 (范弗雷脚爪缩回阈值)。用静脉内 STZ 诱导大鼠的糖尿病

后,两只后爪在 6-8 周逐渐产生触觉(机械性)异常性疼痛,与预期一致。开始用测试品或运载体或加巴喷丁治疗的时间是 STZ 给予后 8-11 周,即触觉异常性疼痛完全产生后。具体地说,STZ 给予后 8-11 周左后爪的平均(SEM)范弗雷 PWT 值从 10.5(± 0.2)g 显著降低至 5.2(± 0.2)g($p < 0.05$),右后爪从 10.7(± 0.2)g 降低至 5.2(± 0.3)g(图 4)。

[0198] 与预计的一样,给予 STZ 对左和右后爪的影响程度相似,因为左(5.20.2g)和右(5.20.3g)后爪之间的平均(SEM)PWT 数值没有显著区别。出于该原因,两只后爪的平均数据纳入该报道的其余部分,平均 STZ 前数值称为目标阈值。

[0199] 在剂量 1、3、5 和 7 之前评估时,在所有剂量下,口服饲管推注剂量的运载体、加巴喷丁或曲尼司特后基线 PWT 阈值没有显著区别(图 6;表 1)。

[0200] 表 1

[0201] 在给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠剂量 1、3、5 和 7 之前评估的平均($\pm$ SEM)范弗雷爪缩回阈值

[0202]

时间 (小时)	运载体	加巴喷丁 100mg/kg 皮下	曲尼司特 100mg/kg	曲尼司特 200mg/kg	曲尼司特 300mg/kg	曲尼司特 400mg/kg
剂量 1 之前	3.9 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 0.6	5.1 $\pm$ 0.5
剂量 3 之前	4.25 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0	4.4 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 0.8	5.1 $\pm$ 0.5
剂量 5 之前	4.0 $\pm$ 0.4	4.7 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 0.5	5.2 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.5
剂量 7 之前	4.7 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.4	5.3 $\pm$ 0.5	5.2 $\pm$ 0.5	4.8 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.5

[0203] 按照每日两次给药方案皮下给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠 7 个连续推注剂量的加巴喷丁(100mg/kg)后,大鼠后爪中的触觉异常性疼痛产生明显缓解(图 7;表 2)。后爪中的峰值抗-异常性疼痛作用在给药后 1-1.5 小时产生,相应的作用平均持续时间 > 3 小时。具体地说,平均($\pm$ SEM)PWT 从给药前的 4.5(± 0.2)g 增加至峰值反应时(给药后 1.25 小时)的 9.0(± 1.0)g。与预期一致,推注剂量的运载体没产生显著的抗-异常性疼痛作用。

[0204] 表 2

[0205] 在给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠第七连续剂量后评估的平均($\pm$ SEM)范弗雷爪缩回阈值

[0206]

时间 (小时)	运载体	加巴喷丁 100mg/kg 皮下	曲尼司特 100mg/kg	曲尼司特 200mg/kg	曲尼司特 300mg/kg	曲尼司特 400mg/kg
0	4.67 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.2	5.3 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.5	5.2 $\pm$ 0.4

时间 (小时)	运载体	加巴喷丁 100mg/kg 皮下	曲尼司特 100mg/kg	曲尼司特 200mg/kg	曲尼司特 300mg/kg	曲尼司特 400mg/kg
0.15	4.25±0.8	5.75±0.2	6.0±0	5.75±0.7	5.4±0.7	6.0±0
0.5	5.5±0.5	6.25±0.2	7.25±0.5	7.25±0.5	8.6±1.5	6.25±0.2
0.75	5.5±0.5	7.5±0.6	7.75±0.25	8.25±0.25	11±1.6	7.5±0.5
1	5.5±0.5	8.5±0.5	8.25±0.5	8.75±0.5	12.2±1.3	8.75±0.25
1.25	5.5±0.5	9.0±1.0	8.0±0	7.25±0.25	13±1.3	7.8±0.25
1.5	5.5±0.5	9.0±0.7	6.75±0.5	7.0±0.5	12.4±1.1	8.0±0
2	5.25±0.5	7.0±0.4	7.0±0.6	7.25±0.25	12.0±2.2	7.8±0.25
3	5.0±0.4	6.5±0.3	6.25±0.3	6.0±0	9.0±2.7	6.5±0.3

[0207] 每日两次给予 STZ- 糖尿病大鼠 100、200、300 和 400mg/kg 的 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特后,大鼠后爪中的触觉异常性疼痛明显缓解(图 8)。具体地说,每日两次给予 STZ- 糖尿病大鼠 100、200、300 和 400mg/kg 的 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特后的峰值抗 - 异常性疼痛反应明显 ($p < 0.05$) 高于每日两次给予 STZ- 糖尿病大鼠 7 个连续口服饲管推注剂量的运载体后的反应。曲尼司特的 300mg/kg 给药方案看来产生了最大抗 - 异常性疼痛作用,因为 400mg/kg 给药方案产生的抗 - 异常性疼痛反应低于 300mg/kg 给药方案的反应。

[0208] 每日两次给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠 ($n = 5$) 300mg/kg 的口服饲管推注剂量曲尼司特后,后爪中的触觉异常性疼痛明显缓解(图 5)。峰值抗 - 异常性疼痛作用在给药后 1-1.5 小时产生,相应的作用平均持续时间 > 3 小时。具体地说,平均 ($\pm$ SEM) PWT 从给药前的 4.8(± 0.5)g 增加至峰值反应时(给药后 1.25 小时)的 13.0(± 1.3)g。在测试的最高剂量下(400mg/kg),STZ- 糖尿病大鼠后爪中的峰值抗 - 异常性疼痛作用在给药后 0.75-1.25 小时产生,相应的作用平均持续时间约 3 小时。具体地说,平均 ($\pm$ SEM) PWT 从给药前的 5.2(± 0.4)g 增加至峰值反应时(给药后 1 小时)的 8.8(± 0.3)g。每日两次口服给予 7 个连续剂量的运载体没产生显著的抗 - 异常性疼痛作用,表明运载体或该测试方法均不能显著改变 STZ- 糖尿病大鼠后爪的 PWT 数值。

[0209] 将以上数据转化成 % 最高疼痛缓解 (MPR),其中 100% MPR 表示 STZ 给予后药物原初大鼠的后爪中触觉异常性疼痛完全逆转。图 8 明确显示按照每日两次给药方案给予第七连续推注剂量后,峰值作用时加巴喷丁(皮下,100mg/kg)和曲尼司特(100、200、300 和 400mg/kg)的 % MPR 显著高于运载体(表 3)。

[0210] 表 3

[0211] 药物原初 STZ- 糖尿病大鼠的平均 ($\pm$ SEM) 峰值反应和 AUC 数值

[0212]

峰值反应	峰值时的%MPR		AUC
运载体	5.5±0.5	13.8±8.1	2.3±1.2
加巴喷丁 100mg/kg, 皮下	9.0±1.0	75.8±17.2	8.3±0.4
曲尼司特 100 mg/kg	8.25±0.5	53.2±3.3	4.98±1.7
曲尼司特 200 mg/kg	8.75±0.5	62.6±11.7	5.75±0.7
曲尼司特 300 mg/kg	13.0±1.3	147.8±23.6	17.2±3.3
曲尼司特 400 mg/kg	8.75±0.25	62.2±4.2	6.3±0.9

[0213] 图9显示在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中, 给予第七连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (300mg/kg) 后同侧后爪中抗 - 异常性疼痛反应与时间曲线下平均 ($\pm$ SEM) 面积明显 ($p < 0.05$) 高于运载体的平均面积。虽然 100、200 和 400mg/kg 剂量的 AUC 数值大于运载体的那些数值, 这些数值未达到统计学显著性, 最有可能是因为“n”数值小。

[0214] 不利作用. 对于接受 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (30-400mg/kg) 或皮下加巴喷丁 (100mg/kg) 的 STZ- 糖尿病大鼠, 在所评估的剂量下未观察到可辨别的不利作用。

[0215] 每日两次给予 STZ- 糖尿病大鼠 7 个连续皮下推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg) 后, 后爪中触觉异常性疼痛明显缓解, 如预期那样。当各大鼠接受 5 种不同给药方案时, 每日两次给予 STZ- 糖尿病大鼠 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (100-300mg/kg) 剂量依赖性地缓解触觉异常性疼痛, 各给药方案间隔 2-3 天的“清除”期。当按照“清除”方案给予 STZ- 糖尿病大鼠时, 第七连续口服剂量的曲尼司特 (300mg/kg) 产生的峰值抗 - 异常性疼痛反应类似于相应剂量的皮下加巴喷丁 (100mg/kg) 产生的反应。

[0216] 当在给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠剂量 1、3、5 和 7 之前评估时, 口服饲管推注剂量的运载体、加巴喷丁或曲尼司特 (所有剂量) 后的基线 PWT 阈值没有显著区别, 与化合物的抗 - 异常性疼痛作用与其药代动力学有关以及疾病状态不因以每日两次为间隔给予 7 个连续剂量的这些化合物而改变的观点一致。

[0217] 每日两次给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠 7 个连续皮下推注剂量的加巴喷丁 (100mg/kg) 后, 大鼠后爪中的触觉异常性疼痛显著缓解。类似地, 每日两次给予药物原初 STZ- 糖尿病大鼠 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (100、200、300 和 400mg/kg) 后, 大鼠后爪中产生触觉异常性疼痛。在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中, 每日两次给予 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (100、200、300 和 400mg/kg) 后的峰值抗 - 异常性疼痛反应和 % MPR 明显高于每日两次给予 7 个连续口服饲管推注剂量的运载体后的反应。在药物原初 STZ- 糖尿病大鼠中, 每日两次给予 7 个连续口服饲管推注剂量的曲尼司特 (300mg/kg) 后, 抗 - 异常性疼痛反应与时间曲线下的面积 (AUC) 明显高于每日两次给予 7 个连续口服饲管推注剂量的运载体后的反应。

[0218] 重要的是, 在所评估的剂量下, 每日两次给予 7 个连续推注剂量的皮下加巴喷丁 (100mg/kg) 或口服曲尼司特 (30-400mg/kg) 未在 STZ- 糖尿病大鼠中产生可辨别的不利行为作用。

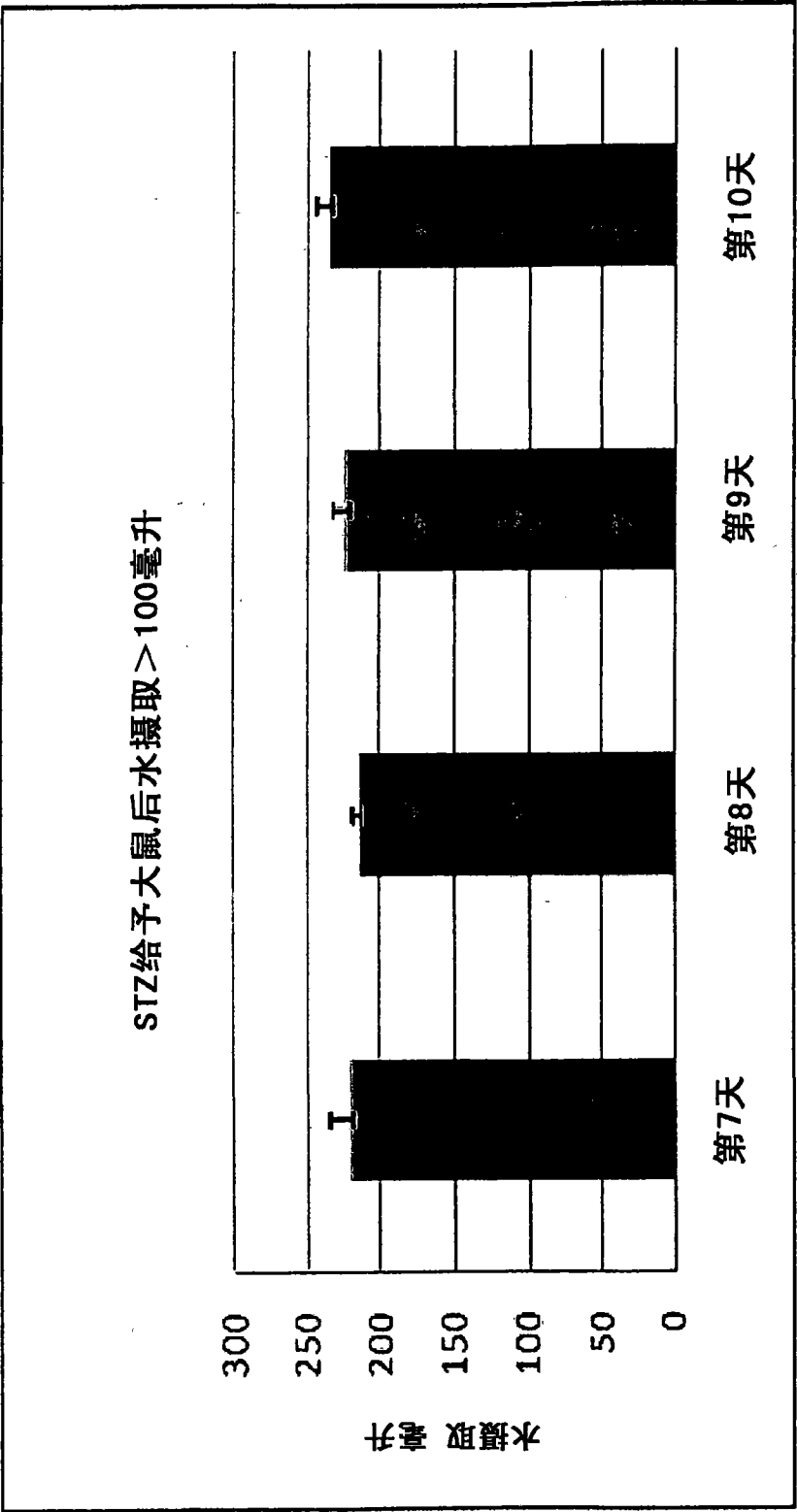


图 1

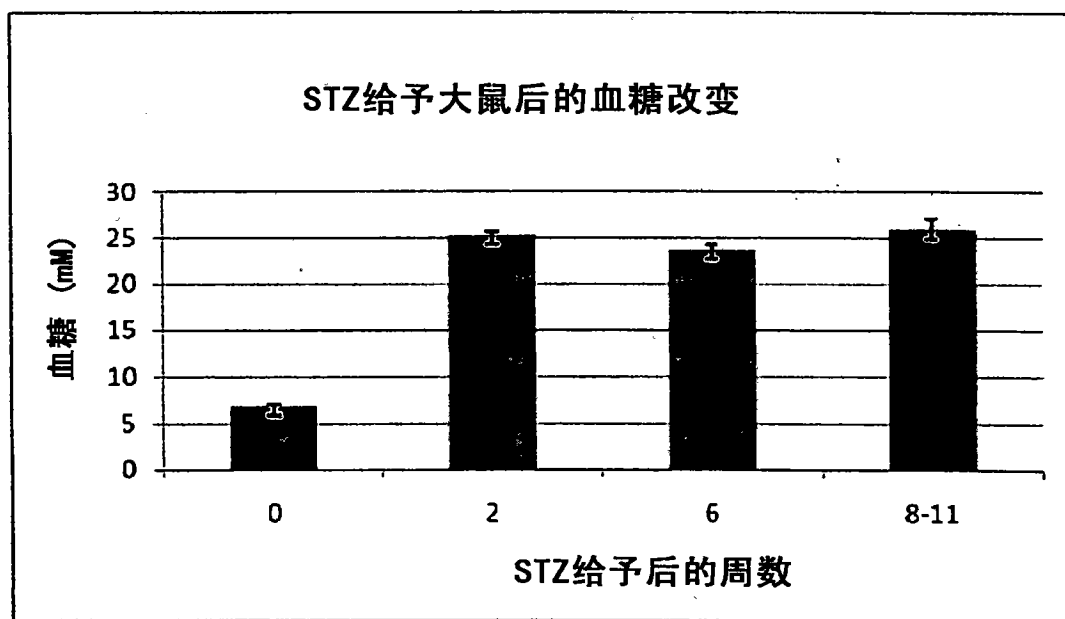


图 2

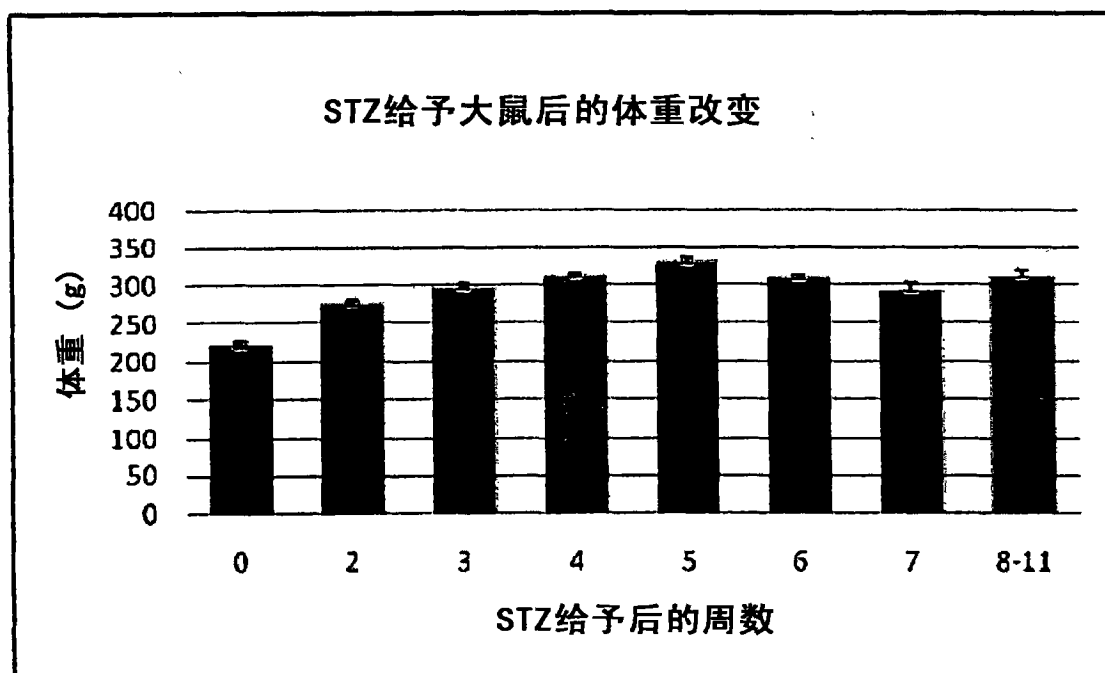


图 3

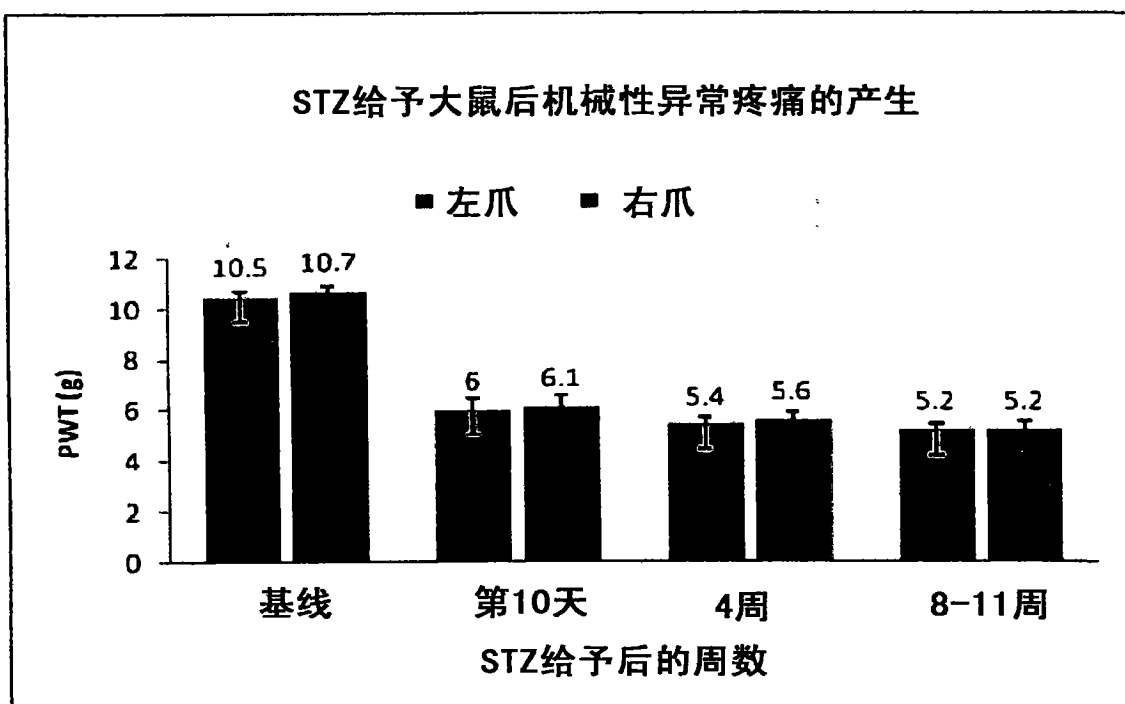


图 4

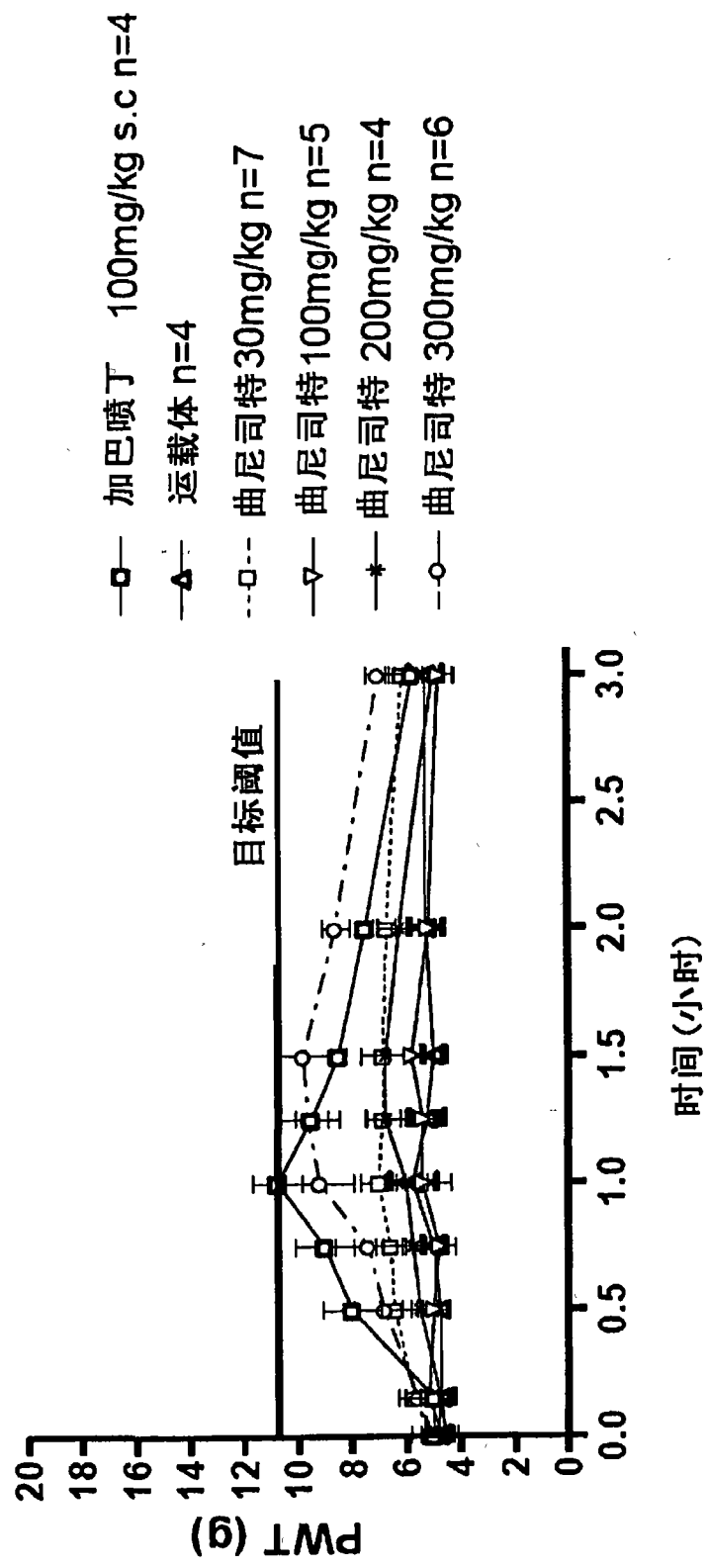


图 5

口服给予剂量1、3、5和7之前评估的基线PWT



图 6

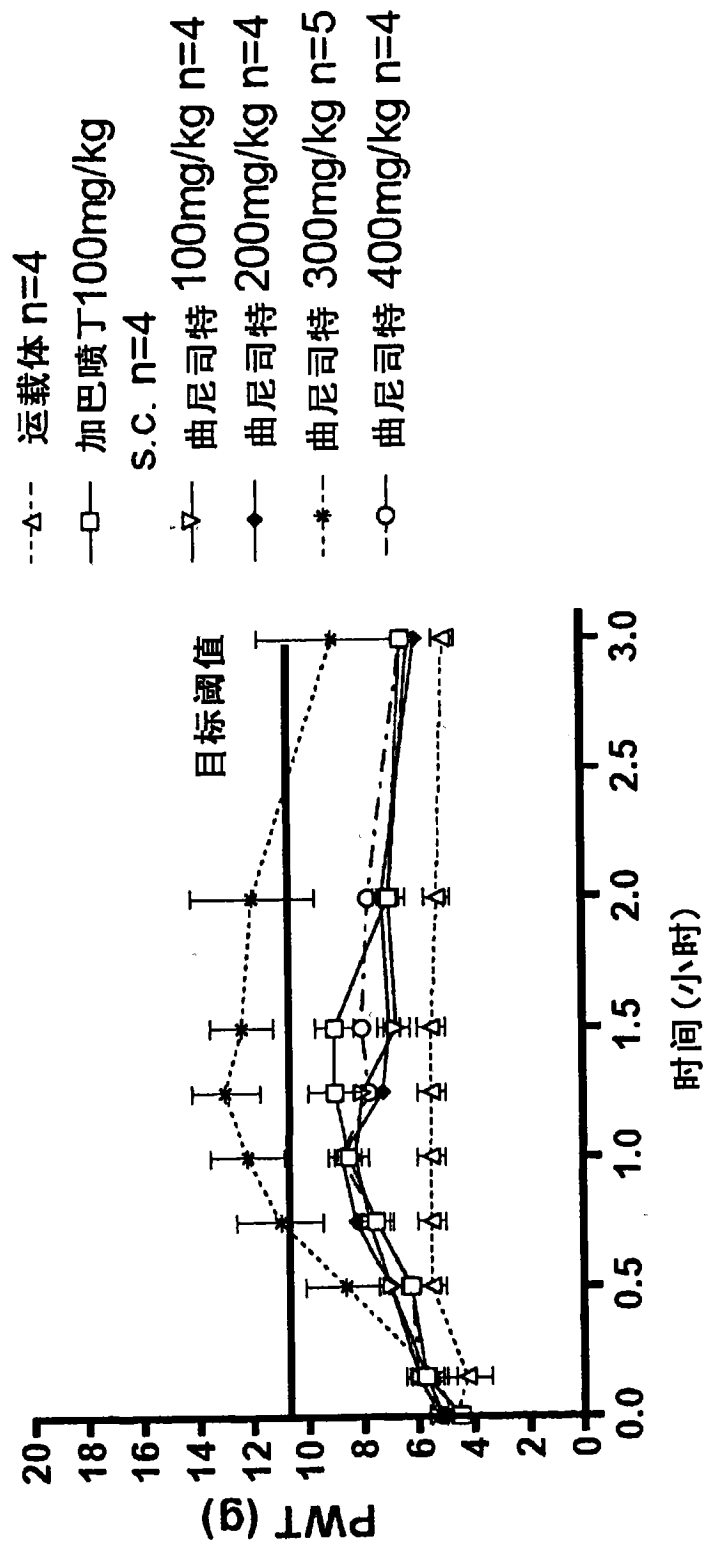


图 7

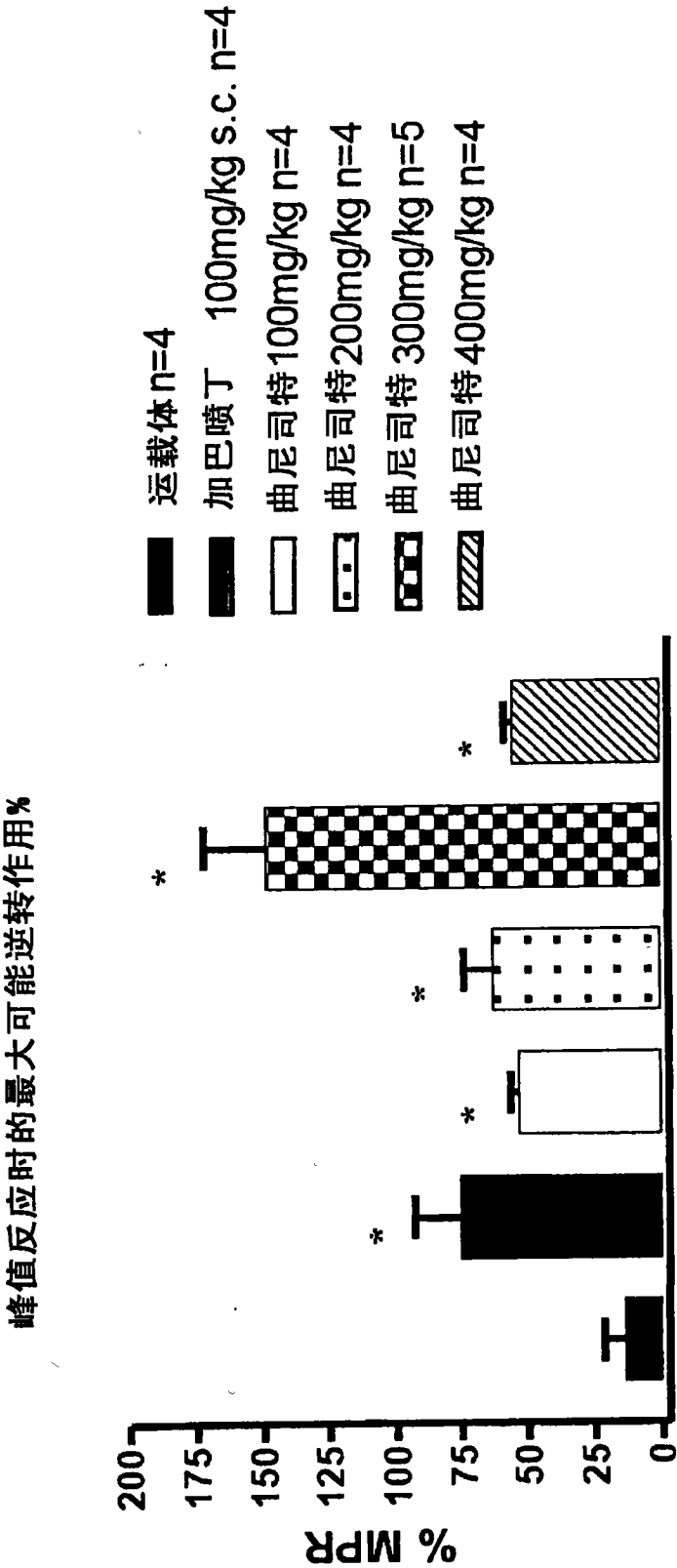


图 8

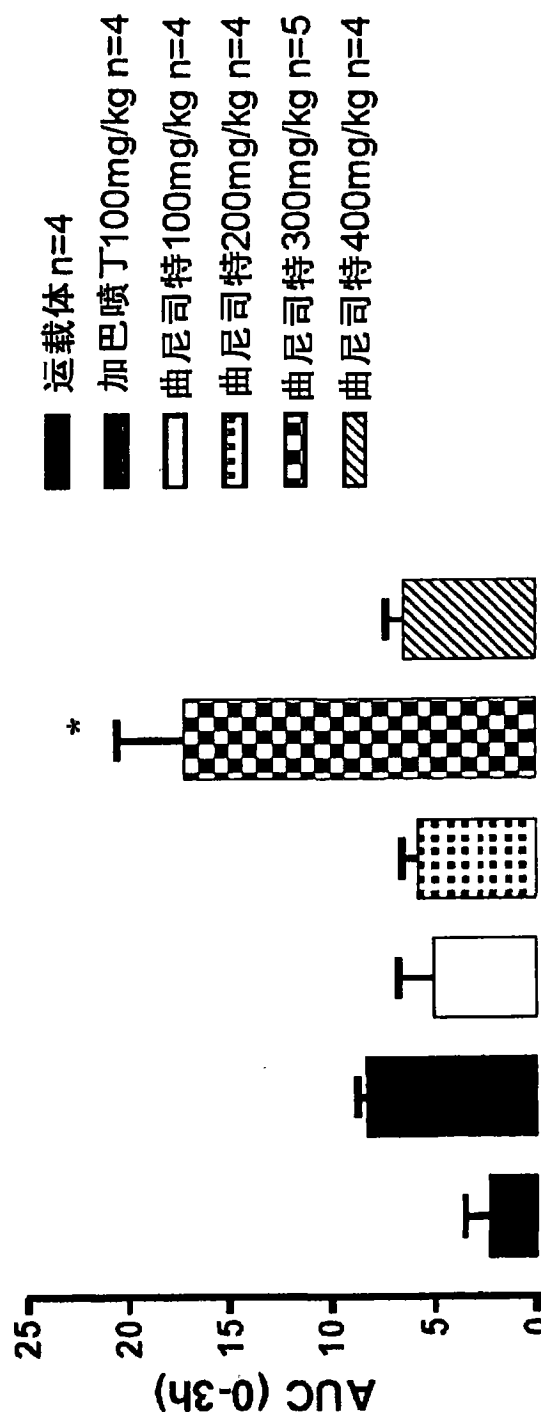
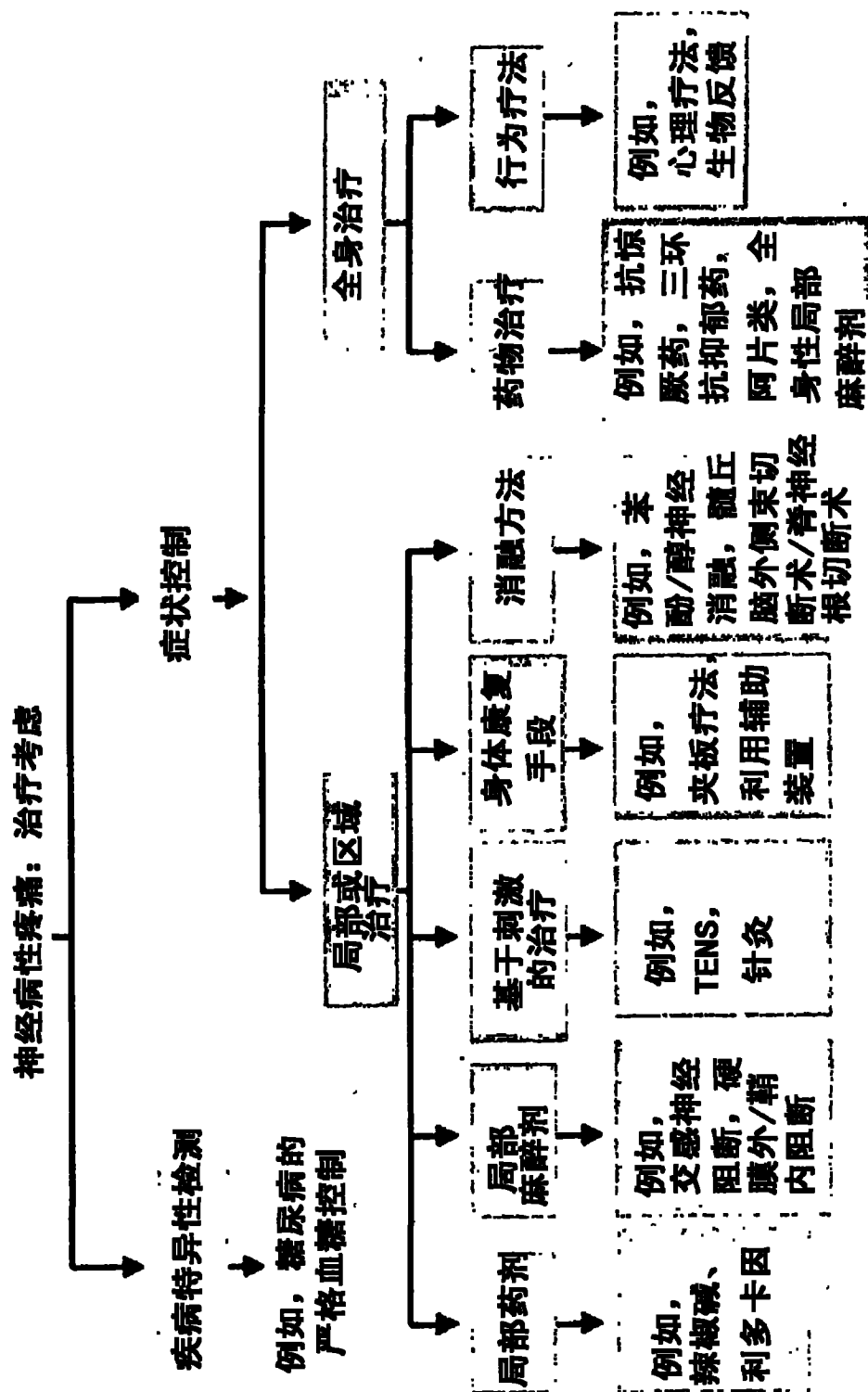


图 9



摘录自以下文献：Belgrade M. J, 根据神经病性疼痛的线索，分布和其它线索揭示病因和治疗方法, PostGrad Med 1999, 106(6):131
 Jackson KC, 神经性疼痛的药物疗法, Pain Pract 2006; 6:27-33.

图 10