



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103505735 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201310460236. 9

A61K 31/7048(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 10. 08

A61K 31/4166(2006. 01)

(71) 申请人 湖南工业大学

地址 412007 湖南省株洲市泰山西路 88 号
湖南工业大学产学研处

(72) 发明人 邓燕 何农跃 肖细梅 张立明
刘可可 傅欣

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61K 31/197(2006. 01)

A61P 25/08(2006. 01)

A61P 25/22(2006. 01)

A61P 25/24(2006. 01)

A61P 25/06(2006. 01)

A61P 25/04(2006. 01)

A61P 25/18(2006. 01)

A61K 31/185(2006. 01)

A61K 31/195(2006. 01)

A61K 31/55(2006. 01)

A61K 31/19(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

包含 r- 氨基丁酸、牛磺酸和抗癫痫药物的组
合

(57) 摘要

本发明涉及一种包含 r- 氨基丁酸和牛磺酸
与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯
妥英等抗癫痫药物的组合, 以及其在预防、延缓进
展或治疗癫痫发作、特别是在癫痫发作中抗癫痫
和清除自由基及抑制脂质过氧化的用途。

1. 一种治疗癫痫病的药物组合,其中包含 r- 氨基丁酸和牛磺酸与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯妥英等抗癫痫药物以及任选至少一种可药用的载体,其中的活性成分在所有情况下都以游离形式或可药用盐的形式存在,所述组合用于同时、分别或依次使用。

2. 权利要求 1 的组合,其为联合制剂或药物组合物。

3. 权利要求 1 至 3 的任一项的组合,其用于同时、分别或依次使用以预防、延缓进展或治疗癫痫、焦虑、疼痛、精神病、偏头痛或抑郁症。

4. 治疗患有癫痫疾病的人群或动物的方法,其包括所述施用方法有联合治疗癫痫有效剂量的 r- 氨基丁酸和牛磺酸与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯妥英等抗癫痫药物的组合,其中的化合物也可以其可药用盐的形式存在。

5. 药物组合物,其包含治疗癫痫有效量的权利要求 1 至 2 的任一项的组合以及至少一种可药用的载体。

6. 权利要求 1 至 2 的任一项的组合在制备用于预防、延缓进展或治疗癫痫、焦虑、疼痛、精神病、偏头痛或抑郁症的药物中的用途。

7. 一种商业包装,其包含 r- 氨基丁酸和牛磺酸与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯妥英等抗癫痫药物的组合物,以及用于在预防、延缓进展或治疗癫痫、焦虑、疼痛、精神病、偏头痛或抑郁症中同时,分别或依次使用的使用说明。

包含 γ -氨基丁酸、牛磺酸和抗癫痫药物的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含 γ -氨基丁酸和牛磺酸与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯妥英等抗癫痫药物的组合,以及其在预防、延缓进展或治疗癫痫发作、尤其是在癫痫发作中抗癫痫和抑制脂质过氧化等的用途。

背景技术

[0002] 癫痫的发病机制非常复杂,至今尚未完全阐明。20 世纪 80 年代初学者提出癫痫的三大致病因素:1)遗传倾向;2)脑内有癫痫性病理改变;3)促发因素,如生化(兴奋性、抑制性氨基酸)或免疫学方面变化等。而对癫痫的治疗主要是通过药物控制癫痫发作,药物的抗癫痫活性是通过作用于脑组织的一个或多个靶点来实现的,这些靶点包括离子通道,神经递质,以及参与神经递质释放、上调和代谢的转运体或代谢酶等。故从治疗学讲,目前认为癫痫是由于中枢神经系统兴奋与抑制性不平衡所致,即谷氨酸(Glu)和 γ -氨基丁酸(GABA)与癫痫的发作有着密切的关系,它们的生成、释放、灭活及受体的异常皆可引起神经元的异常放电。

[0003] 大量的科学试验发现脂质过氧化与癫痫的发生、发展与治疗有着十分密切的关系。无论动物实验还是临床观察均显示癫痫时伴有非常活跃的氧自由基活动,氧自由基能攻击不饱和脂肪酸引发脂质过氧化作用,分解生成活性羰基化合物(如:丙二醛(MDA))及新的氧自由基等复杂产物,继而引起细胞代谢和功能障碍,参与癫痫对脑的损伤。同时,自由基的增加,相应地启动和催化致病灶膜的脂质过氧化及减少谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)等过氧化酶的水平,导致“羰基应激”而使神经元变性。所以,病灶内活性羰基化合物的增加和抗氧化能力的下降是癫痫发生、发展的一个重要原因。脂质过氧化物的分解产物破坏细胞膜结构的连续性和完整性,改变膜离子的通透性,影响 Na^+ 、 Ca^{2+} 流,使 Ca^{2+} 内流导致进行性去极化作用,可造成神经元过度放电而诱导癫痫发作。

[0004] 上述说明,癫痫的发生、发展与神经递质特别兴奋性氨基酸神经递质及氧化、羰基紧张密切相关,且氧化过量产生的自由基通过灭活谷氨酰胺合成酶来促进兴奋性神经递质谷氨酸的异常增加,使其在细胞外蓄积产生兴奋性神经毒性,也就是说,氧化、羰基紧张促进兴奋性毒性,而兴奋性毒性又加速氧化、羰基紧张,兴奋性毒性和氧化、羰基紧张促进癫痫的发生、发展,而癫痫的发生、发展又引发兴奋性毒性和氧化、羰基紧张,三者相互关联,彼此对应。

[0005] γ -氨基丁酸(GABA)和牛磺酸是非蛋白组成的天然氨基酸。GABA 作为中枢神经系统的一种主要抑制性神经递质,介导了 40% 以上的抑制性神经传导。研究发现,大脑中神经递质 GABA 的减少可能是脑衰老的一个原因。近年发现 GABA 在神经系统的发育过程中具有营养作用,是一种神经营养因子。GABA 作为脑内重要的抑制性神经递质,对中枢神经细胞表现了普遍而强烈的抑制作用。许多能升高脑内 GABA 水平的化合物显示都具有一定的抗惊厥活性。研究发现对重症与难治性癫痫患者,应用 GABA 可减轻症状,同时可减少抗癫痫药物之用量,达到减轻抗癫痫药物副作用之目的。研究还发现 GABA 可提高海马脑片耐氧

能力,抑制脂质过氧化的功能。牛磺酸也可作为一种中枢抑制性神经递质调节中枢神经系统的兴奋性,对某些神经活动异常兴奋引起的疾病有防治作用。牛磺酸可促进脑的发育和营养神经。大量研究证明,牛磺酸具有抑制脂质过氧化过程,清除氧自由基过氧化损伤。动物实验证实牛磺酸能拮抗多种物质诱发的癫痫。本人在研究中发现 GABA 和牛磺酸具有抑制脂质过氧化的功能,动物实验发现具有抑制癫痫发作的生物学作用。且牛磺酸抑制脂质过氧化的功能比 GABA 强,而 GABA 抑制癫痫发作的功能比牛磺酸强。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种药物组合物或联合制剂来预防、延缓进展或治疗癫痫发作。

[0007] 本发明具有预防、延缓进展或治疗癫痫发作的作用,尤其在癫痫发作中具有抗癫痫和抑制脂质过氧化等用途。r-氨基丁酸和牛磺酸在中枢神经系统,是两种重要的抑制性氨基酸神经递质,具有抑制神经元过度兴奋的功能,同时,又具有抑制脂质过氧化的功能。癫痫的发生、发展跟兴奋毒性和脂质过氧化具有密切的关联,但癫痫药物基本不具有抑制自由基和脂质过氧化的作用。本发明涉及一种预防、延缓进展或治疗癫痫疾病的用于同时、分别或依次使用的药物组合,如联合制剂或药物组合物,其中包含 r-氨基丁酸和牛磺酸与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯妥英等抗癫痫药物以及任选地至少一种可药用的载体,其活性成分在所有情况下均以游离形式或可药用盐的形式存在。这种组合优选为联合制剂或药物组合物。

[0008] 术语“用于同时、分别或依次使用的联合剂或药物组合物”尤其指的是一种“组分包”,意思是组分 r-氨基丁酸和牛磺酸与选自加巴喷丁、奥卡西平、丙戊酸、托吡酯和苯妥英等抗癫痫药物可各自独立地施用或通过具有不同组分含量的不同固定组合施用,即在不同时间点或同时施用。那么,组分包的组分可例如同时施用或按时间顺序间隔施用,即在不同时间点且以相同或不同的时间间隔施用组分包的任意组分。优选地,所选择的时间间隔应使联合使用组分对所治疗疾病或病症的效果高于仅使用任何单独的组分所获得效果。

[0009] 术语“预防”指的是向健康患者预防性地施用所述组合以防止此处所述的疾病和病症发生。此外,术语“预防”还可以指向处于待治疗疾病前期的患者预防性地施用所述组合。这里使用的术语“延缓进展”指的是向处于待治疗疾病前期、已被诊断患有相应疾病的前症的患者预防性地施用所述组合。

[0010] 苯妥英(5,5-二苯基-2,4-咪唑烷二酮)、卡马西平、加巴喷丁、托吡酯、丙戊酸、r-氨基丁酸、牛磺酸等都可以其市售的形式施用。

[0011] 其它可用此处公开的一种或多种组合治疗的疾病为焦虑、疼痛、精神病、偏头痛和抑郁症。

[0012] 活性成分或其可药用的盐也可以水合物的形式使用或可包含其它结晶用溶剂。

[0013] 本发明的药物组合物可以按照本身已知的方法制备,并可以是那些适合于经肠内(如口服或经直肠)和胃肠外施用于包括人在内的哺乳动物(温血动物)的形式,其包含治疗有效剂量的单独的药理学活性化合物或其与一种或多种可药用的载体,特别是适合于肠内或胃肠外施用的载体的组合。

[0014] 新的药物制剂含有如 10% 至 100%、优选 80%、优选 20% 至 60% 的活性成分。用于联

合治疗的、可用于肠内或胃肠外施用的药物制剂是单位剂量形式的药物制剂,如糖衣片、片剂、胶囊或栓剂,此外还可以是针剂。如果没有特别指明,这些药物可按照本身已知的方法制备,例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冻干工序制备。故口服使用的药物制剂可以如下制得:将活性成分与固体载体合并,如果需要可将得到的混合物制粒,然后在需要或必要时加入适宜的赋形剂后将混合物或颗粒制成片剂或糖衣片芯。

[0015] 治疗有效量的本发明组合中每种组分可以同时或以任何依次使用,并且所述组分可分别施用或作为固定组合施用。组合中的单个组分可以在治疗期间的不同时间分别施用或者以分开的或单一的组合形式并施用。此外,术语“施用”还包括使用可在体内转化为所选择的药物的任何药物的前药。因此,应将本发明理解为包括所有这些同时或交替治疗的方案,并应相应地对术语“施用”进行解释。

[0016] 本发明剂量形式的优选施用途径为经肠内或优选口服途径。由于施用方便,片剂和胶囊代表了最佳的口服剂量单位形式,在这种情况下,很明显需使用固体药用载体。

[0017] 联合治疗中所使用的每种活性成分的有效剂量可以随所使用的具体的药物组合物、使用方式或所治疗病症的严重程度而变化。

[0018] 本发明尤其涉及一种商业包装,其包含联合治疗有效量的 γ -氨基丁酸和抗癫痫药物,以及用于治疗癫痫、焦虑、疼痛、精神病、偏头痛或抑郁症的使用说明。

[0019] γ -氨基丁酸施用于人体的剂量优选为约 2500 至 20000、更优选 5000 至 15000mg/天。

[0020] 牛磺酸施用于人体的剂量优选为约 2500 至 20000、更优选 5000 至 15000mg/天。

[0021] 苯妥英口服施用于人体的剂量优选为约 100 至 400、更优选于 200 至 300mg/天。

[0022] 卡马西平口服施用于人体的剂量优先为约 400 至 1600、更优选于 600 至 1000mg/天。

[0023] 加巴喷丁口服施用于人体的剂量优选为约 500 至 3000、更优选于 1000 至 2500mg/天。

[0024] 丙戊酸口服施用于人体的剂量优选为约 300 至 3000mg/天。

[0025] 托吡酯口服施用于人体的剂量优选为约 400 至 1000、更优选于 100 至 400mg/天。

[0026] 实例:

表一

组分	重量	实施例一	实施例二
托吡酯		500g	250g
淀粉		50g	50g
10% 淀粉浆		24g	24g
干淀粉		23g	23g
硬脂酸镁		3g (0.5% 左右)	3g (0.5% 左右)
		制成 1000 片(每片含托吡酯 0.5g)	制成 1000 片(每片含托吡酯 0.25g)

将托吡酯过 80 目筛,与淀粉混匀,加淀粉浆制成软材,用 14 目筛制粒后,置 70-80℃干燥后用 12 目筛整粒,加入干淀粉及硬脂酸镁混匀后压片,即得(配方比例如表一)。

[0027]

表二

组分	重量	实施例三	实施例四
γ -氨基丁酸		300g	6000g
牛磺酸		300g	6000g

淀粉	266g	266g
16% 淀粉浆	85g	85g
滑石粉(5%)	25g	25g
轻质液体石蜡	2.5g	2.5g
酒石酸	2.7g	2.7g
制成 1000 片(每片含 r-氨基丁酸 0.3g, 含牛磺酸 0.3g)		制成 1000 片(每片含 r-氨基丁酸 0.6g, 含牛磺酸 0.6g)

将 r- 氨基丁酸、牛磺酸与 1/3 量的淀粉混匀,加淀粉浆(16%) 制软材 10-15min,过 14 目或 16 目尼龙筛制湿颗粒,于 70℃干燥,干颗粒过 12 目尼龙筛整粒,加剩余的淀粉(预先在 100-105℃干燥)及吸附有液体石蜡的滑石粉,共同混匀后,再过 12 目尼龙筛,颗粒将含量测定合格后,用 12mm 冲压片,即得(配方比例如表二)。

[0028]

使用方法 :选 SD 大鼠,用戊四氮(PTZ)造急性癫痫模型后分组,第一组动物注射灌注生理盐水(NS),120 min 后用大量麻醉药处死,其它组在 PTZ 造模前 30 min 先按实例三制得的 r- 氨基丁酸和牛磺酸混合片剂捏碎从口腔灌胃,使用量为 500mg/kg,再按实例一制得的片剂捏碎从口腔灌胃,使用量为 40 mg/kg。30 min 后再注射 PTZ,90 min 后麻醉处死,处死后的动物心脏取血,低速离心,取血清 ;取脑组织的皮质和海马部分,用 4℃的 NS 漂洗,用滤纸吸干,称重,加入 9 倍冷却 4℃的 NS,匀浆,3500 r/min 离心 15 min,取上清液弃下面沉淀。所得样品放入 -20℃保存到检测。丙二醛(MDA)的检测按照 MDA 试剂盒要求,测定血清和脑组织 MDA (硫代巴比妥法) 水平 ;按照过氧化氢歧化酶(SOD) 试剂盒要求,测定血清和脑组织 SOD (羟胺比色法) 的活力 ;按谷胱甘肽转移酶(GSH-Px) 试剂盒要求,测定血清和脑组织 GSH-Px 活力 ;按照微量 Na⁺K⁺-ATP 酶试剂盒要求,测定脑组织 ATP 酶的活力。同时检测兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸的浓度。

[0029] 结果 :托吡酯、GABA 和牛磺酸组合物相对于单独使用托吡酯、GABA、牛磺酸更能显著降低大脑皮质和降低海马和血清 MDA 的含量,显著提高大脑皮质和海马的 SOD、GSH-Px 的活性,提高 Na⁺K⁺-ATP 酶的活性,更有效控制癫痫的发作(如表三)。在海马和 / 或皮质部位发现托吡酯、GABA 和牛磺酸组合物抑制 EAA 神经递质具有极其显著 ($P < 0.05$) 的治疗效果。对癫痫发作的控制情况如下表 :

表三 托吡酯、GABA 和牛磺酸干预急性癫痫模型诱导后癫痫发作的控制情况

治疗组	Ⅱ级以上发作(只)	Ⅱ级或以下发作(只)	无发作(只)
托吡酯	1	1	5
GABA	3	3	1
牛磺酸	4	3	0
托吡酯、GABA 和牛磺酸组合物	0	0	7