



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107412230 A

(43)申请公布日 2017. 12. 01

(21)申请号 201611165874.8

A61P 25/06(2006.01)

(22)申请日 2010.04.02

(30)优先权数据

61/166097 2009.04.02 US

(62)分案原申请数据

201080025141.9 2010.04.02

(71)申请人 科鲁西德制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 A.皮尔格林 J.F.怀特

N.M.J.鲁普尼亚克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 31/4545(2006.01)

权利要求书1页 说明书27页 附图12页

(54)发明名称

一种5-HT_{1F}受体激动剂的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种5-HT_{1F}受体激动剂的组合物。更具体而言,本发明涉及2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺和药学上可接受的载体的药用组合物。

1. 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体在制备用于口服或直肠给予每剂50-400 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐的药物,或在制备用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给予每剂20-60 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐的药物中的用途,所述药物用于治疗或预防人的偏头痛。

2. 依据权利要求1的用途,其中所述药物是用于口服给予每剂50 mg,每剂100 mg,每剂200 mg,或每剂400 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

3. 依据权利要求1的用途,其中所述药物是用于口服给予每剂100 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

4. 依据权利要求2或3的用途,其中所述药物是用于治疗单一偏头痛发作。

5. 依据权利要求4的用途,其中所述药物是作为单一剂量给予。

6. 依据权利要求1的用途,其中所述药物用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药。

7. 依据权利要求6的用途,其中所述药物是用于静脉内或舌下给予每剂从20至60 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

8. 依据权利要求7的用途,其中所述药物是用于静脉内给药。

9. 依据权利要求8的用途,其中所述药物是经约20分钟的时间段给予。

10. 依据权利要求9的用途,其中所述药物是用于治疗单一偏头痛发作。

11. 依据权利要求10的用途,其中所述药物是作为单一剂量给予。

12. 依据权利要求7的用途,其中所述药物是用于舌下给予。

13. 依据权利要求1-12中任一项的用途,其中所述药物包含2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺的半-琥珀酸盐。

14. 依据权利要求1的用途,其中所述药物是用于静脉内给予每剂20-60 mg或口服给予每剂50-400 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

15. 一种包含2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐的药用组合物,其用于口服或直肠给予每剂50-400 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐,或用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给予每剂20-60 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

16. 依据权利要求15的药用组合物,其中所述药物是用于静脉内给予每剂20-60 mg或口服给予每剂50-400 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

17. 一种药用组合物,其包含作为单一剂量给药的用于口服给予每剂50 mg,每剂100 mg,每剂200 mg,或每剂400 mg的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺的半-琥珀酸盐。

一种5-HT_{1F}受体激动剂的组合物

[0001] 本申请是申请日2010年4月2日、申请号201080025141.9、发明名称“2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺的组合物”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2009年4月2日提交的美国序列号61/166,097的优先权,所述文献内容结合于本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及一种5-HT_{1F}受体激动剂的组合物。

背景技术

[0005] 偏头痛是常见且使脑高度致残的疾患,侵袭全球超过10%的成人(Stovner LI等,Cephalalgia 2007;27:193-210)。此疾病以1-3天严重头痛的发作为典型特征,伴有恶心、呕吐、光和声音恐怖(phonophobia)(无先兆偏头痛),以及在三分之一的患者中的神经性先兆症状(先兆偏头痛)(Goadsby PJ等,N Engl J Med 2002;346:257-270)。偏头痛的发病机理尚未完全了解。传统上,血管舒张被认为在偏头痛的头痛产生中起关键作用(Wolffs头痛和其它头部疼痛(Headache and Other Head Pain).Ed Silberstein等,Oxford University Press,2001)。已在5-HT_{1B}受体-介导的脑部血管收缩是抗偏头痛功效的先决条件的假定(Humphrey PPA等,Ann NY Acad Sci 1990;600:587-598)的基础上开发曲坦类药物(Triptans),具有确定的抗偏头痛功效的选择性5-HT_{1B/1D}受体激动剂(Ferrari MD等,Lancet 2001;358:1668-1675)。由此推论,曲坦类药物也带来引起冠状血管收缩的风险(MaassenVanDenBrink A等,Circulation 1998;98:25-30)并被禁用于患心脑血管疾病的患者中。此外,许多使用曲坦类药物的患者报告可模拟心绞痛的胸部症状,引起焦虑和误诊(diagnostic confusion)(Welch KMA等,Cephalalgia 2000;20:687-95;Visser WH等,Cephalalgia 1996;16:554-559)。因此,没有血管收缩剂活性的新的抗-偏头痛治疗获得授权。

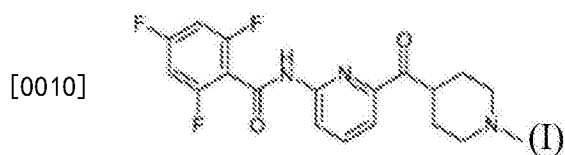
[0006] 近几十年来,已经变得明显的是,脑部血管舒张,如果其全部发生在偏头痛发作期间(Schoonman GG等,Brain 2008;131:192-200),仅可为由于三叉神经血管系统(trigemino-vascular system)的激活的继发性现象(Goadsby PJ等,N Engl J Med 2002;346:257-270)。因此,血管收缩可并非为治疗偏头痛性头痛所必需。更确切地,三叉神经通路的神经抑制将提供吸引人的备选的非-血管性抗偏头痛机制。确实,LY334370,一种在临床相应浓度下没有血管收缩剂活性的、具神经系统(neurally)活性的选择性5-HT_{1F}受体激动剂,被证明在早期临床概念验证研究(clinical proof-of-concept study)的急性治疗偏头痛中有效(Goldstein DJ等,Lancet 2001;358:1230-4)。不幸的是,LY334370的临床开发不得不停止,因为化合物-特异安全性涉及长时期暴露于动物。

[0007] 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(化合物I)是

新的选择性和高效的5-HT_{1F}受体激动剂,在人5-HT_{1F}受体的K_i值为2.21nM且对5-HT_{1F}受体的亲合力比其它5-HT₁受体亚型的高450-倍(Nelson DL等,Cephalalgia 2009:29;122)。美国专利号7,423,050和美国公布号20080300407描述了化合物I和其它选择性吡啶甲酰基(pyridinoyl)哌啶5-HT_{1F}激动剂,其在神经介导的偏头痛的临床前模型中起作用,并不引起血管收缩(即为神经活性的抗-偏头痛剂(NAAMAs))。以上参考出版物的实验证明三叉神经脊束核尾(trigeminal nucleus caudalis)中的c-Fos诱导的强力抑制和电刺激三叉神经节后的硬脑膜血浆蛋白外渗的抑制。在浓度最多至0.1mM时,化合物I不使兔大隐静脉收缩,一项对人冠状血管收缩剂易感性(liability)的替代分析(Nelson DL等,Cephalalgia 2009:29;122)。

[0008] 发明简述

[0009] 本发明涉及用于治疗偏头痛的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(化合物I):



或其药学上可接受的盐的药用组合物。

[0011] 本发明涉及包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物,其中在用于口服或直肠给药时,所述组合物包含每剂50-400mg的化合物I或其药学上可接受的盐,而用于口腔、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药时,所述组合物包含每剂最多至200mg的化合物I或其药学上可接受的盐,再有,其中每天一次、两次或三次给予所述组合物。

[0012] 本发明涉及药用组合物,其中所述组合物用于口服或直肠给药,且化合物I或其药学上可接受的盐的量每剂从50mg至400mg。

[0013] 本发明涉及药用组合物,其中化合物I的量为每剂50mg。本发明涉及药用组合物,其中化合物I的量为每剂100mg。本发明涉及药用组合物,其中化合物I的量为每剂200mg。本发明涉及药用组合物,其中化合物I的量为每剂400mg。

[0014] 本发明涉及药用组合物,其中所述组合物用于口腔、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药,且给予的化合物I或其药学上可接受的盐的量最多至每剂200mg。

[0015] 本发明涉及药用组合物,其中所给予的化合物I或其药学上可接受的盐的量为每剂20mg至200mg。本发明涉及药用组合物,其中所给予的化合物I或其药学上可接受的盐的量每剂从20至60mg。本发明涉及药用组合物,其中所给予的化合物I或其药学上可接受的盐的量每剂从20至30mg。

[0016] 本发明涉及药用组合物,其中的给药是经静脉内,且所给予的化合物I或其药学上可接受的盐的量为每剂最多至200mg。

[0017] 本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给予是经约20分钟经静脉内给药。

[0018] 本发明涉及药用组合物,其中的组合物包含化合物I的半-琥珀酸盐。

[0019] 本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的剂量为每天给予一次。

[0020] 本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的剂量为每天给予

两次。本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的剂量为每天给予三次。

[0021] 本发明涉及用于在需要其的哺乳动物中治疗或预防偏头痛的方法,所述方法包括给予哺乳动物有效量的药用组合物,其中所述组合物包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体,再有,其中用于口服或直肠给药时,所述组合物包含每剂50-400mg的化合物I或其药学上可接受的盐,而用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药时,所述组合物包含每剂最多至200mg的化合物I或其药学上可接受的盐,且其中每天一次、两次或三次给予所述组合物。本发明涉及包括经20分钟,每天一次经静脉内给予20mg的量的2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺半琥珀酸盐的方法。本发明涉及方法,其中所述2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺半琥珀酸盐的量用于预防偏头痛。本发明涉及方法,其中的哺乳动物是人。

[0022] 附图简述

[0023] 本发明的前述和其它物品、特性和优点将从以下本发明的优选实施方案的更具体的描述中明白,如附图所说明的。图不必要按比例,重点放在阐述本发明的原理。

[0024] 图1是显示分配至用于涉及给予化合物I的研究的各治疗组患者的顺序图。

[0025] 图2是显示化合物I的剂量递增序列的图。

[0026] 图3是显示给予化合物I后2小时时有头痛反应患者的比例的条形图。

[0027] 图4A和4B是显示在iv给予化合物I后2小时偏头痛缓解的两个条形图。除了在2小时时头痛缓解外,与安慰剂相比,在绝大多数患者中经20分钟iv 30mg完全解除头痛(“无疼痛”)。

[0028] 图5是显示经iv.20mg和30mg iv给予化合物I产生快速头痛发作缓解的反应时程图。

[0029] 图6A和6B是显示经iv给予化合物I的持续的疼痛反应和救护药物(rescue medication)结果的两个条形图。30mg iv在24小时内减少头痛复发和减少救护药物的使用。

[0030] 图7是显示按照iv给药(20min输注)给予化合物I后报告中度或重度伤残患者的百分比的图。

[0031] 图8是显示静脉内给予化合物I 2小时后的患者感觉如何的总体印象的条形图。30mg剂量显示感觉好多了或非常好的患者数量增加。

[0032] 图9是显示iv给予10、20和30mg化合物I后的次要终点(secondary endpoints)的系列图。30mg剂量减少光恐怖、声音恐怖和恶心的关联症状。

[0033] 图10是显示50-400mg口服溶液剂量的化合物I和30mg iv输注的血浆-浓度时间曲线图。

[0034] 图11A和11B显示化合物I的剂量线性的两个图。图11A显示溶液剂的剂量线性,AUC ∞ (男性)。图11B显示片剂的剂量线性,AUC ∞ (男性和女性)。

[0035] 图12是显示作为口服溶液剂和作为片剂给予的200mg剂量化合物I的血浆-浓度时间曲线图。

[0036] 图13是显示男性和女性口服给予50mg和400mg化合物I片剂后的平均血浆浓度曲线分布图。

[0037] 图14是PK-PD模型的示意图。PK部分是中央室(V_c)和外周室(V_p) (有垂直线的矩形); 滞后作用(延迟)是 $Eff. Comp.$ (有平行线的矩形); 和PD部分是由比例优势模型(proportional odds model)表述的效应(头痛计分)(椭圆形)。

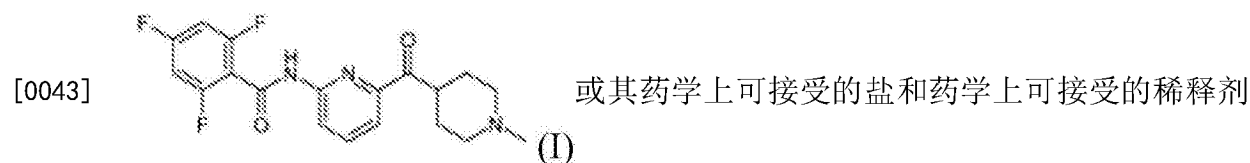
[0038] 图15是显示给予化合物I后具有对时间的某一头痛计分的累积概率的系列图。圆点代表观察到的头痛反应; 线代表由PK-PD模型的预测; 阴影面积指示预测不确定性, 从参数评估的不确定性获得。剂量经静脉内给药。

[0039] 图16是显示给予不同口服剂量化合物I后的浓度时间分布的实例的系列图。圆点代表血浆浓度; 线条代表由PK模型预测的个别值; 断线代表由PK模型预测的群体值(预测群体中的典型个体)。剂量经口服给药。

[0040] 图17是显示化合物I给药后30分钟时的百分疼痛缓解率对时间的图, 以选择有效的口服剂量。线条代表由PK-PD模型预测的百分疼痛缓解率的中值; 阴影面积指示预测不确定性, 从参数评估的不确定性获得。与舒马曲坦相比, 安慰剂修正的疼痛缓解的目标水平应该至少为12%。

[0041] 发明详述

[0042] 本发明涉及包含2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(化合物I):



或载体的药用组合物。本发明也涉及用于在需要其的哺乳动物中治疗或预防偏头痛的方法, 该方法包括给予需要这样的治疗或预防的哺乳动物有效量的本文描述的药用组合物。本发明也涉及应用一定量的化合物I或其药学上可接受的盐制备用于在哺乳动物中治疗偏头痛的药物。

[0044] 具体地说, 本发明涉及包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物, 其中在用于口服 或直肠给药时, 所述组合物包含每剂50至400mg的化合物I或其药学上可接受的盐, 而在用于口服、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药时, 所述组合物包含最多至每剂200mg的化合物I或其药学上可接受的盐, 而且其中每天一次、两次或三次给予所述组合物。

[0045] 本发明涉及用于口服或直肠给药的药用组合物, 其包含每天给药一次、两次或三次的、范围最多至每剂1000mg的量的化合物I或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0046] 在一个方面, 本发明涉及用于口服或直肠给药的、包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物, 其中的量为每剂50mg至500mg。在一个方面, 本发明涉及用于口服或直肠给药的、包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物, 其中的量为每剂50mg至400mg。在一个方面, 本发明涉及用于口服或直肠给药的、包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物, 其中的量为每剂50mg。在一个方面, 本发明涉及用于口服或直肠给药的、包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物, 其中的量为每剂100mg。在一个方面, 本发明涉及用于口服或直肠给药的、包含一定量的化合物I或药学上可

接受的盐的药用组合物,其中的量为每剂200mg。在一个方面,本发明涉及用于口服或直肠给药的、包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物,其中的量为每剂400mg。

[0047] 在一个方面,本发明涉及包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物,其中的给药为口服给药。在一个方面,本发明涉及包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物,其中的给药是片剂的口服给药。在一个方面,该片剂包含50至400mg的化合物I或其药学上可接受的盐。在一个方面,本发明涉及包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物,其中的给药是溶液剂的口服给药。在一个方面,该溶液剂包含25至400mg的化合物I或其药学上可接受的盐。在一个方面,本发明涉及包含一定量的化合物I或药学上可接受的盐的药用组合物,其中的给药是直肠给药。

[0048] 本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含每天一次、两次或三次给予的、范围最多至每剂200mg的量的化合物I或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0049] 在一个方面,本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐,其中的量为每剂从20至200mg。

[0050] 在一个方面,本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐,其中的量为每剂20至100mg。

[0051] 在一个方面,本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐,其中的量为每剂20mg以上。

[0052] 在一个方面,本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐,其中的量为每剂20至60mg。

[0053] 在一个方面,本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐,其中的量为每剂20至45mg。

[0054] 在一个方面,本发明涉及用于口颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌肉内给药的药用组合物,其包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐,其中的量每剂20至30mg每剂。

[0055] 在一个方面,本发明涉及包含一定量的化合物I或其药学上可接受的盐的药用组合物,其中的量为每剂约10、15、20、25、30、45、50、60、75、90或100mg。

[0056] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为静脉内给药。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药是经一定时间的静脉内给药。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为经过约20分钟的静脉内给药。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为经过20分钟的静脉内给药。

[0057] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为口颊给药。

[0058] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中的给药是舌下给药。

[0059] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为鼻或鼻内给药。

[0060] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为透皮给药。

[0061] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为皮下给药。

[0062] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I或其药学上可接受的盐的给药为注射。

[0063] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中的给药为肌肉内给药。

[0064] 本发明涉及药用组合物,其中的组合物包含化合物I的药学上可接受的盐。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中的组合物包含化合物I的半-琥珀酸盐。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中的组合物包含化合物I的一盐酸盐。

[0065] 在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I的剂量每天给予一次。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I的剂量每天给予两次。在一个方面,本发明涉及药用组合物,其中化合物I的剂量每天给予三次。

[0066] 本发明涉及用于在需要其的哺乳动物中治疗或预防偏头痛的方法,该方法包括给予需要这样的治疗或预防的哺乳动物有效量的本文描述的组合物。在一个方面,本发明涉及一种方法,其中的哺乳动物是人。

[0067] 本发明涉及本文描述的组合物于制备用于在哺乳动物中治疗或预防偏头痛的药物中的应用。

[0068] 本发明的一个实施方案是使用本发明组合物的方法,该方法用于提高5-HT_{1F}受体的活化作用,同时避免血管收缩活性,用于治疗与哺乳动物中5-羟色胺的神经传递减少相关联的多种障碍。这些障碍包括偏头痛、全身疼痛(general pain)、三叉神经痛、牙痛或颞下颌关节功能紊乱疼痛、焦虑、广泛焦虑症、恐慌症、抑郁症、睡眠障碍、疲劳综合征、经期前综合征或晚黄体期焦虑综合征、创伤后综合征、记忆丧失、痴呆,包括老年性痴呆、社交恐怖症、孤独症、注意力缺乏多动症、分裂性行为障碍、冲动控制障碍、边缘型人格障碍、强迫症、早泄、勃起功能障碍、贪食症、神经性厌食症、酗酒、烟草滥用、缄默症和拔毛发癖。在一个实施方案中,所述障碍是慢性的。本发明组合物也用作偏头痛的预防性治疗。

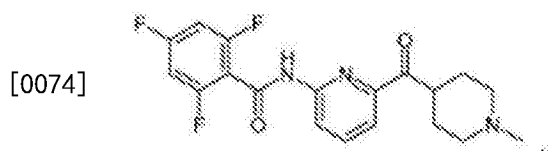
[0069] 在那些可被5-羟色胺激动剂治疗的障碍的实例中,已知所述障碍为所确定的和接受的分类法,可在多种来源发现它们的分类。例如,目前,《精神障碍诊断和统计手册》(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV™) 第四版(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), 提供鉴别本文描述的许多障碍的诊断工具。《疾病的国际分类》(the International Classification of diseases) (ICD-10) 第十版,也提供本文描述的许多障碍的分类。熟练的技术人员将认识到,有本文所述障碍的备选的命名法、疾病分类学和分类系统,包括在DSM-IV和ICD-10中描述的那些,和与医学科学的进展一起发展的术语学和分类系统。

[0070] 本发明组合物的激活5-HT_{1F}受体的应用,用于抑制神经肽外渗,通常或由于特别刺激三叉神经节,和/或用于治疗以上描述的任何障碍,均为本发明的实施方案。

[0071] 同样,本发明组合物的在制备激活5-HT_{1F}受体的药物,用于抑制神经肽外渗,通常或由于特别刺激三叉神经节,和/或用于治疗以上描述的任何障碍的应用,也均为本发明的实施方案。

[0072] 如在本文使用的,词组“药学上可接受的”指的是那些在合理的医学判断范畴内,适宜用于与人类和动物组织接触而没有过多毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症的、与合理的利益/风险比相称的活性化合物、原料、组合物、载体和/或剂型。

[0073] 如在本文使用的,术语“化合物I”或“Cmpd I”意指2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺:



[0075] 就“药用制剂”而言还意指载体、溶剂、赋形剂和盐,必须与制剂的活性成分(如化合物I)适配。本领域普通专业人员应该理解,术语“药用制剂”和“药用组合物”一般可互换,它们这样应用于本申请的目的。

[0076] 术语“酸加成盐”指的是通过使化合物I与无机或有机酸反应而制备的化合物I的盐。用于药学上可接受的酸加成盐的例证,参见,如Berge, S.M, Bighley, L.D., 和 Monkhouse, D.C, J.Pharm.Sci., 66:1, 1977。由于化合物I是胺,其在天然情况下是碱性的并因此与许多的无机或有机酸中的任何一种反应,形成酸加成盐,如药学上可接受的酸加成盐。

[0077] 典型地,通过使化合物I与等摩尔或过量的酸反应形成本发明的药学上可接受的酸加成盐。或者,可通过使化合物I与需要的酸以化合物对酸2:1的配比反应形成半-盐。一般将反应物在互溶剂,诸如乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、苯、甲苯等中合并。盐通常在约一小时至约十天内从溶液中沉淀出来,并且可通过过滤或其它常规方法分离。

[0078] 通常用于形成这样的盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等。通常用于形成这样的盐的有机酸包括对-甲苯磺酸、甲烷磺酸、草酸、对-溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。因此,这样的药学上可接受的盐的实例为硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、半琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的药学上可接受的盐为那些与盐酸或琥珀酸形成的盐。

[0079] 术语“有效量”意指可激活5-HT_{1F}受体和/或抑制神经元蛋白外渗的化合物I的量。

[0080] 术语“适宜的溶剂”指的是充分溶解反应物以获得实现理想反应的介质的、对正在进行的反应惰性的任何溶剂或溶剂混合物。

[0081] 术语“预防性治疗”意指在可暴露于或易患障碍或病症的患者中使障碍的临床症状不发展,即抑制障碍或病症的发作,但是尚未经历或展现症状。在一个方面,术语“预防性

治疗”指的是偏头痛的预防性治疗,即预防偏头痛性头痛。

[0082] 如在本文使用的,术语“治疗”、“处理”或“医治”指的是部分或完全减轻、改善、解除、抑制、降低偏头痛的一个或多个症状或特征的严重性,和/或降低它们的发生率。

[0083] 优选的是,通过给予本发明组合物治疗的哺乳动物是人。

[0084] 制剂

[0085] 用于化合物I的给药的制剂类型可由需要从给药途径得到的药代动力学分布的类型和患者的状态规定。

[0086] 以制药领域熟知的方式制备应服从于口服、舌下、经鼻或注射给药的制剂且包含至少一种活性化合物。参见,如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (第16版,1980)。

[0087] 一般而言,本发明的制剂包含活性成分(化合物I)并通常与赋形剂混合、用赋形剂稀释或被包埋在这样的载体中,该载体可呈现胶囊、小袋、纸或其它容器的形式。当将赋形剂用作稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其用作活性成分的溶媒、载体或介质。因此,制剂可呈现片剂、丸剂、粉剂、锭剂、袋装散剂(sachets)、扁胶剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、软膏剂的形式,其含有例如以重量计最多至10%的活性化合物,呈现软和硬明胶胶囊剂、凝胶剂、栓剂、灭菌注射溶液剂和灭菌分装粉剂的形式。

[0088] 在制备制剂中,可为必需的是研磨活性化合物以在与其它成分合并之前提供适当的粒径。如果活性化合物是基本不溶解的,通常将其研磨至小于200目的粒径。如果活性化合物是充分水溶性的,通过研磨正常调整粒径以提供在制剂中充分均匀分布的粒径,如约40目。在本发明的一个实施方案中,粒径范围在约0.1 μ m至约100 μ m之间。

[0089] 适宜赋形剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可包含:滑润剂,诸如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和助悬剂;防腐剂,诸如羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。

[0090] 以下的制剂实施例仅为阐述性的并且不意欲限制本发明的范畴。术语“活性成分”指的是化合物I。

[0091] 制剂实施例1

[0092] 硬明胶胶囊剂

[0093]

<u>成分</u>	<u>量(mg/胶囊)</u>
2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺盐酸盐	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

[0094] 将以上成分混合并以340mg的量填充进硬明胶胶囊中。

[0095] 制剂实施例2

[0096] 片剂

	<u>成分</u>	<u>量(mg/片)</u>
	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺盐酸盐	25.0
[0097]	微晶纤维素	200.0
	胶体二氧化硅	10.0
	硬脂酸	5.0
[0098]	将以上成分混合并压制形成片剂,每片重240mg。	
[0099]	<u>制剂实施例3</u>	
[0100]	干粉吸入剂	

	<u>成分</u>	<u>重量%</u>
[0101]	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺	5
	乳糖	95
[0102]	将活性成分与乳糖混合并将该混合物添加至干粉吸入装置中。	
[0103]	<u>制剂实施例4</u>	
[0104]	片剂	
[0105]		

	<u>成分</u>	<u>量(mg/片)</u>
	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺	30.0
	淀粉	45.0
	微晶纤维素	35.0
	聚乙烯吡咯烷酮(为 10%水溶液)	4.0
	羧甲基淀粉钠	4.5
	硬脂酸镁	0.5
	滑石粉	1.0
	总计	120 mg

[0106] 将活性成分、淀粉和纤维素过编号20目美国筛网并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮的溶液与得到的粉末混合,然后将其通过16目美国筛网。在50℃-60℃将如此产生的颗粒干燥并通过16目美国筛网。然后将之前已经通过编号30目美国筛网的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉加至所述颗粒中,混合后,将其在压片机上压制成片剂,每片重120mg。

[0107] 制剂实施例5

[0108] 胶囊剂

[0109]

	<u>成分</u>	<u>量(mg/胶囊)</u>
	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺	40.0
	淀粉	109.0
	硬脂酸镁	1.0
	总计	150 mg

[0110] 将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合,过编号20目美国筛网,并将其以150mg的量填充进硬明胶胶囊中。

[0111] 制剂实施例6

[0112] 混悬剂

	<u>成分</u>	<u>量</u>
	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺盐酸盐	50.0 mg
	黄原胶	4.0 mg
[0113]	羧甲基纤维素钠(11%)微晶纤维素(89%)	50.0 mg
	蔗糖	1.75 g
	苯甲酸钠	10.0 mg
	调味剂和色素	q.v.
	纯净水至	50 ml

[0114] 将活性成分、蔗糖和黄原胶混合,通过编号10目美国筛网,然后与先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、调味剂和色素并在搅拌下加入。然后加入足量的水以产生需要的体积。

[0115] 制剂实施例7

[0116] 胶囊剂

[0117]

	<u>成分</u>	<u>量(mg/胶囊)</u>
	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺	15.0
	淀粉	407.0
	硬脂酸镁	3.0
	总计	425.0 mg

[0118] 将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合,过编号20目美国筛网,并将其以425mg的量填充进硬明胶胶囊中。

[0119] 制剂实施例8

[0120] 静脉制剂

	<u>成分</u>	<u>量</u>
[0121]	2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺	250.0 mg
	等张盐水	1000 ml

[0122] 制剂实施例9

[0123] 舌下或颊膜含片

[0124]

<u>成分</u>	<u>量(mg/片)</u>
2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺盐酸盐	10.0
丙三醇	210.5
水	143.0
柠檬酸钠	4.5
聚乙烯醇	26.5
聚乙烯吡咯烷酮	15.5
总计	410.0 mg

[0125] 在连续搅拌下且使维持温度在约90℃,将丙三醇、水、柠檬酸钠、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮混合在一起。当聚合物已经变成溶液时,使溶液冷却至约50-55℃和将活性成分缓慢混合。将该均匀的混合物倾入由惰性材料制备模框(forms)中,以生产厚度约2-4mm的、含药的弥散基质。然后将该弥散基质切割以形成具有适当尺寸的单个片剂。

[0126] 制剂实施例9

[0127] 舌下或颊膜片剂

[0128]

<u>成分</u>	<u>量(mg/片)</u>
2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺半-琥珀酸盐	5.0 (游离碱等价物)
甘露醇	20
明胶	2.0
水	加至总体积为 100 μ l
总计	27.0 mg

[0129] 将化合物I溶解于含20%甘露醇和2%明胶的水中,以提供浓度50mg/mL(游离碱等价物)的储液。将溶液等分进入各盛100 μ L溶液的模框中。然后将制剂于-20℃冷冻3小时并冷冻干燥。

[0130] 制剂实施例8

[0131] 静脉制剂

<u>成分</u>	<u>每 1.0 ml 制剂 的量</u>
2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羧基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺半-琥珀酸盐	1.16 mg
胃肠外用的甘露醇	50.0 mg
注射用水: q.s.至	1.0 ml

[0133] 将化合物和甘露醇溶解于水中,然后加水以得到的需要的终体积。然后将该溶液灭菌过滤并在无菌条件下灌装至适宜的小瓶中。

[0134] 尽管有可能以本发明中的方法无需任何制剂直接给予化合物I,化合物I通常以包含药学上可接受的赋形剂和至少一种活性成分的药用制剂的形式给药。这些制剂可通过多种途径给予,所述途径包括口服、口颊、直肠、鼻内、透皮、皮下、静脉内、肌肉内和鼻内。化合物I作为注射和口服组合物两者是有效的。

[0135] 为了透皮给药,需要透皮传递装置(“贴片”)。这样的透皮贴片可被用于以控制的量提供化合物I的持续或间断的输注。用于递送药物的透皮贴片的构建和使用为本领域熟知的。参见,如美国专利号5,023,252。可将这样的贴片构建为连续的、脉动的或在需要时递送药物。

[0136] 通常是,将药用组合物或者直接或者间接地导入脑中将是想要的或需要的。直接的技术通常包括将递送导管放置在宿主的脑室系统中以绕过血-脑屏障。一种这样的可植入的传递系统,用于传递生物因子至身体的特定的解剖区域,在美国专利号5,011,472中描述,所述专利文献通过参考结合于本文。亲水药物的递送可被可瞬时开启血-脑屏障的动脉内输注的高渗溶液所加强。

[0137] 在本发明的一个方面,提供了包含如上文描述的至少化合物I的药用制剂,所述制剂适于口颊和/或舌下或鼻给药。该项实施方案提供以避免胃部并发症,诸如由胃系统和/或通过肝脏的首过代谢的方式给予化合物I。这种给药途径也可减少吸收时间,提供更快速起效的治疗益处。化合物I可提供特别良好的溶解性概况以有利于舌下/口颊制剂。这样的制剂典型地需要相对高浓度的活性成分,以递送足量的活性成分至舌下/口颊粘膜有限的表面积相对短的持续时间,在该段时间制剂与表面积接触,使得活性成分被吸收。因此,与其高溶解性联合的化合物I的极高活性,有利于其适宜舌下/口颊制剂。

[0138] 优选将化合物I配制成单位剂型。术语“单位剂型”指的是物理上离散的适宜作为人类患者和其它哺乳动物的单一剂量的单位,各单位含经计算以产生需要的治疗效应的预定量的活性物质,以及如上描述的适宜药用赋形剂。

[0139] 所需有效的化合物I的量取决于选择的给药途径。

实施例

[0140] 以下的实施例是阐述性的而决不应以任何方式解释为对本发明范畴的限制。

[0141] 实施例1:化合物I活性

[0142] 化合物I对于增加激活5-HT_{1F}受体是有用的。增加激活5-HT_{1F}受体对于治疗多种已经与哺乳动物中5-羟色胺的神经传递减少关联的障碍,如偏头痛性头痛是有用的。参见,美国专利号5,708,008,其证明5-HT_{1F}受体激活与偏头痛之间的关系。可采用本领域已知的方法制备化合物I。在美国专利号7,423,050和美国公布号20080300407中描述了化合物I的制备。为了证明化合物I在治疗偏头痛中的用途,测定化合物I结合于5-HT_{1F}受体亚型的能力。基本如在N.Adham等,Proceedings of the National Academy of Sciences(USA),90:408-412,1993中所描述的那样检测化合物I结合于5-HT_{1F}受体亚型的能力。

[0143] 膜制备:

[0144] 从生长至100%汇合(confluency)的转染的Ltk-细胞(用人5-HT_{1F}受体序列转染的)制备膜。用磷酸盐-缓冲盐水洗涤细胞两次,从培养皿刮下进入5mL冰冷的磷酸盐-缓冲盐水中,并于4℃以200xg离心5分钟。将细胞小球再悬浮于2.5mL冰冷的Tris缓冲液(20mM

TrisHCl, pH 7.4于23℃, 5mM EDTA) 和用Wheaton组织磨碎器 (grinder) 匀化。随后将溶胞产物于4℃以200xg离心5分钟至沉淀大的碎片, 将其丢弃。收集上清液并于4℃以40,000xg离心20分钟。用冰冷的Tris洗涤缓冲液洗涤得到的小球一次并于23℃再悬浮于含50mM TrisHCl和0.5mM EDTA, pH 7.4的最终缓冲液中。将膜制备置于冰上并在2小时内应用于放射配体结合分析。通过Bradford. Anal. Biochem., 72:248-254, 1976的方法测定蛋白浓度。

[0145] 放射配体结合:

[0146] 采用稍微修改的、由Herrick-Davis和Titeler (J. Neurochem., 50:1624-1631, 1988) 报告的5-HT_{1D}分析条件, 略去掩蔽配体, 实施^{[3]H}5-HT结合。于37℃在总体积250μL的缓冲液 (50mM Tris、10mM MgCl₂、0.2mM EDTA、10μM帕吉林、0.1%抗坏血酸盐, 于37℃ pH 7.4) 中, 在96孔微量滴定板中完成放射配体结合研究。采用^{[3]H}5-HT在范围从0.5nM至100nM的12个不同浓度进行饱和度研究 (Saturation studies)。采用4.5-5.5nM^{[3]H}5-HT进行置换研究。采用6-12个浓度的化合物完成药物在竞争实验中的结合概况。用于基于确定平衡结合条件的最初调查的饱和以及置换研究的孵育时间均为30分钟。在10μM 5-HT的存在下定义非特异性结合。通过加入50μL膜匀浆 (10-20μg) 启动结合。通过采用48R Brandel细胞收集器 (48R Brandel Cell Harvester) (Gaithersburg, MD)、经预浸泡 (0.5%聚乙烯亚胺) 滤器的快速过滤终止反应。随后, 用冰冷的缓冲液 (50mM Tris HCl, 于4℃pH=7.4) 洗涤滤器5秒钟, 干燥和置于含2.5mL Radi-Safe (Beckman, Fullerton, CA) 的小瓶中, 并使用Beckman LS 5000TA液闪计数器检测放射活性。^{[3]H}5-HT的计数效率平均介于45-50%之间。通过计算机辅助非线性回归分析法 (Accufit和Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, OH) 分析结合数据。采用Cheng-Prusoff方程式将IC₅₀值转化为K_i值。Biochem. Pharmacol., 22:3099-3108 (1973)。

[0147] 对5-HT_{1F}受体的选择性

[0148] 化合物I对于5-HT_{1F}受体具相对选择性, 特别是在与其它5-HT受体亚型, 尤其是5-HT₁亚类中的其它受体比较时, 所述亚型, 例如, 但不限于5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1E}受体亚型。可通过稍微修改的、以上描述的放射配体受体结合分析法, 采用经用想要的受体亚型转染的细胞替换用5-HT_{1F}受体亚型转染的细胞, 易于测定这些其它受体亚型的亲合力。通过这样的分析法, 测定化合物I的结合亲合力, 并经发现对5-HT_{1F}受体具有选择性; 即化合物I对5-HT_{1F}受体的亲合力比对其它受体亚型, 特别是对5-HT_{1B}和5-HT_{1D}受体亚型的亲合力总体上更高。

[0149] cAMP形成的检测

[0150] 如由RX. Weinshank等, W093/14201报告的, 如通过5-羟色胺和5-羟色胺能药物抑制毛喉素 (forskolin) 刺激的用5-HT_{1F}受体转染的NIH3T3细胞中cAMP产生能力的检测的那样, 5-HT_{1F}受体功能性地偶联至G-蛋白。采用标准技术测定腺苷酸环化酶活性。由5-羟色胺达到最大效应。通过用最大效应除受试化合物的抑制确定E_{max}和测定百分抑制。N. Adham等, 同上; R.L. Weinshank等, Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89: 3630-3634, 1992; 及其中引用的参考文献。

[0151] 于37℃、5%CO₂下, 在DMEM、5mM茶碱、10mM HEPES (4-[2-羟基乙基]-1-哌嗪乙烷磺酸) 和10μM帕吉林中培养人5-HT_{1F}受体转染的NIH3T3细胞 (从一点竞争研究评估的B_{max} = 488fmol/mg蛋白) 20分钟。然后, 通过加入6种不同终浓度的药物, 随后立即加入毛喉素 (10μ

M), 作出药物剂量-效应曲线。随后, 于37℃、5%CO₂下培养细胞另外10分钟。吸出培养基介质并通过加入100mM HCl终止反应。为了证明竞争性拮抗作用, 在使用固定剂量的甲基硫氨酸复合制剂(methiothepin) (0.32μM) 平行地检测5-HT的剂量-反应曲线。将板储存于4℃下15分钟, 然后以500xg离心5分钟至沉淀颗粒细胞碎片和等分上清液并储存于-20℃, 然后通过放射免疫分析法(cAMP放射免疫分析试剂盒; Advanced Magnetics, Cambridge, MA) 评估cAMP形成。用配备数据还原软件的Packard COBRA Auto Gamma计数器, 定量放射活性。在以上描述的cAMP分析中, 测试化合物I并发现其为5-HT_{1F}受体的激动剂。

[0152] 蛋白外渗分析

[0153] 实施以下检验以测定化合物I抑制蛋白外渗的能力, 该检验也是偏头痛的神经元机制的功能性分析。

[0154] 用腹腔内注射戊巴比妥(分别为65mg/kg或45mg/kg) 麻醉Harlan Sprague-Dawley大鼠(225-325g) 或来自Charles River Laboratories的豚鼠(225-325g), 并将它们置于立体定向仪(stereotaxic frame) (David Kopf Instruments) 中, 大鼠的门牙柱(incisor bar) 设在-3.5mm处或豚鼠的门牙柱设在-4.0mm处。在中线矢状头皮切口后, 在双侧通过头骨钻两对孔(在大鼠中, 纵向后(posterially) 6mm, 横向(laterally) 2.0和4.0mm; 在豚鼠中, 纵向后4mm和横向3.2和5.2mm, 所有坐标参考前囟)。将数对除了末端外均绝缘的不锈钢刺激电极(Rhodes Medical Systems, Inc.) 在两侧半球通过孔洞从硬脑膜向下探向深处9mm(大鼠) 或10.5mm(豚鼠)。

[0155] 暴露股静脉并静脉内注射一剂量的化合物I (1mL/kg)。大约7分钟后, 也经静脉内注射50mg/kg剂量的伊文思蓝, 一种荧光染料。在血液中伊文思蓝与蛋白复合并用作蛋白外渗的标记。在注射化合物I后10分钟整, 用273型恒电位仪/恒电流仪(EG&G Princeton Applied Research) 于电流强度1.0mA (5Hz, 4msec持续时间) 刺激左侧三叉神经节3分钟。

[0156] 在刺激15分钟后, 处死动物并放血至20mL的盐水中。去除头骨顶盖以利于收集硬脑膜。从两侧半球剪下膜样本, 用水漂洗, 并在显微镜载玻片上平铺展开。一旦干燥, 用70%丙三醇/水溶液盖封组织片。

[0157] 采用配备光栅单色仪(monochromator) 和分光光度计的荧光显微镜(Zeiss) 定量分析伊文思蓝染料在各样品中的量。使用大约535nm的激发波长和在600nm测定发射强度。显微镜配备电动平台且还与个人电脑形成界面。此使电脑控制的平台运动在各硬脑膜样品上的25个点(500μm步) 便利地进行荧光检测。通过电脑测定检测的平均值和标准误差。

[0158] 由电刺激三叉神经节引起的外渗是身体的同侧的效应(ipsilateraleffect) (即仅发生在三叉神经节受到刺激的硬脑膜那侧)。此使得另一半(未受刺激的) 硬脑膜被用作对照。计算从刺激侧的硬脑膜中外渗的量与未受刺激侧的外渗的量相比的比率。盐水对照得到在大鼠中为大约2.0而在豚鼠中为大约1.8的比率。相反, 有效防止从刺激侧的硬脑膜中外渗的化合物应该具有的比率为大约1.0。产生剂量-反应曲线和估计抑制50%外渗的剂量(ID₅₀)。通过以上方法分析化合物I并发现显著抑制神经元蛋白外渗。

[0159] 兔隐静脉收缩

[0160] 在兔隐静脉收缩分析中测试化合物I以检测它们介导血管收缩的能力。

[0161] 经耳静脉注射致死量的戊巴比妥钠(325mg) 处死雄性新西兰(New Zealand) 白兔(3-6lbs) (Hazleton, Kalamazoo, MI)。使组织与结缔组织切割分离, 用聚乙烯管(PE50, 外径

=0.97mm) 在位插入导管并置于含修正的Kreb's液(下文描述)的培养皿中。将弯成L-型的不锈钢皮下注射用针的两个30-号标准规格(gauge)的针头滑入聚乙烯管中。将导管从套管轻轻推至针。然后使针分离,这样系上线的较低针头至固定的玻璃棒上,而较高的针头系上传感器。

[0162] 将组织装在含10mL修正的Kreb's液的器官浴中,所述浴液组成为:118.2mMol NaCl、4.6mMol KCl、1.6mMol $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、1.2mMol KH_2PO_4 、1.2mMol MgSO_4 、10.0mMol葡萄糖和24.8mMol NaHCO_3 。组织浴液维持在37℃和通入95% O_2 和5% CO_2 。起初最佳的静止力1gm被施加于隐静脉。用Statham UC-3传感器和微型附件装置将作为以克计的力的变化的等长收缩记录在Beckman Dynograph上。在暴露于药物之前使组织平衡1至2小时。在组织中产生累积的激动剂浓度-反应曲线,而无组织用于产生两条以上的激动剂浓度-反应曲线。结果表示为平均 EC_{50} ,而最大反应表示为对最初给予各组织67mM KCl的最大组织收缩反应的百分率。

[0163] 该项血管收缩分析检测两个重要的参数,隐静脉收缩(EC_{50})和作为%最大KCl反应(% max KCl)的最大收缩。隐静脉收缩(EC_{50})是使组织收缩至具体化合物能够介导的最大反应的50%所需剂量的测量值。在给予高浓度(67mM)的KCl后,检测隐静脉能够表现的最大反应。%最大KCl收缩是用于在施加KCl刺激时组织可产生的最大反应除具体化合物能够介导的最大反应的比率。为了该项申请的目的,如果化合物在化合物浓度最多至100 μM 时所产生的最大收缩小于或等于由67mM KCl阳性对照产生的收缩的5%,则该化合物可被认为不具有显著的血管收缩活性。

[0164] 用以上隐静脉分析法检验化合物I并发现其不具有显著的血管收缩。此与在先技术的治疗偏头痛的化合物形成很大反差,所述化合物靶向偏头痛治疗的神经血管收缩模式,基于强血管收缩活性选择所述化合物,例如,舒马曲坦(已知的偏头痛治疗剂),其在该项分析中具有0.66mM的 EC_{50} 和64.20的% max KCl 。

[0165] 特异性指数

[0166] 用于对5-HT_{1F}介导的、神经元蛋白外渗的抑制与血管收缩活性比较的化合物I的特异性,可用特异性指数表示,特异性指数是血管收缩对抑制神经元蛋白外渗的功效的比率:

$$[0167] \quad \text{特异性指数} = \frac{\text{校正的血管收缩 } \text{EC}_{50} (\text{M})}{\text{外渗 } \text{ID}_{50} (\text{mMol/kg})}$$

[0168] 对于每个单独的化合物而言,校正的血管收缩将相对于KCl的最大收缩考虑在内,并定义为被% max KCl 除的血管收缩 EC_{50} 值。

[0169] 例如,舒马曲坦具有的校正的血管收缩 EC_{50} 为 $1.03 \times 10^{-8} \text{M}$ ($0.66 \text{mM } \text{EC}_{50} \div 64.20 \% \text{max KCl}$) 和外渗抑制 ID_{50} 为 $2.6 \times 10^{-8} \text{mMol/Kg}$,特异性指数为0.40。

[0170] 因此,用于测定任何给定化合物的特异性指数的方法如下:

[0171] 1. 采用如上描述的放射配体结合法检测化合物对5-HT_{1F}受体的亲合力;

[0172] 2. 一旦确立对5-HT_{1F}受体的亲合力,则通过其在以上描述的cAMP分析中的反应确定化合物是否是5-HT_{1F}受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂;

[0173] 3. 如果显示化合物为 E_{max} 至少约50%的激动剂或部分激动剂,采用以上描述的分析法检测化合物在抑制蛋白外渗和隐静脉收缩中的功效;和

[0174] 4. 计算如上显示的特异性指数。

[0175] 特异性指数大于1的化合物在本发明的方法和应用中是有用的,优选更大的特异性指数值。更大的特异性指数表示在抑制血管收缩时的神经元蛋白外渗的功效具更大的特异性。

[0176] 实施例2:在偏头痛的急性治疗中口服化合物I的双盲随机安慰剂-对照平行设组的剂量分级研究(Dose-Ranging Study)

[0177] 实施一项研究以评估一系列口服剂量的化合物I的功效(于2小时时的头痛反应)。次要的目的是探究一系列剂量水平的化合物I对于偏头痛的性质的时程和效应,所述效应包括:头痛反应、无痛患者的比例、头痛复发、恶心、光恐怖、声音恐怖、呕吐、伤残、救护药物的使用和患者总体印象。就不良事件、体格检查、生命重要体征、实验室评价和ECGs而言,该项研究探究一系列剂量的化合物I的安全性和耐受性。该项研究分案概述如下:

[0178] 此为在偏头痛患者中的前瞻性随机的、双盲、安慰剂-对照的剂量范围研究。要求患者在家里用研究药物治疗单一偏头痛发作。各受试者参与研究的内容包括在5天内用电话联系的筛选访问以确认其符合选择条件(eligibility),最多至8周的治疗期,在此期间受试者被要求用四个剂量水平之一的单一剂量口服化合物I或安慰剂治疗一次偏头痛发作,并随后在治疗发作14天内进行访问。

[0179] 在筛选后,将受试者随机分配至接受口服化合物I(50、100、200或400mg)组或相匹配的安慰剂组,以用作首次治疗新的偏头痛发作。受试者被告知一旦所有的筛选评价完成,在他们被电话确认符合选择条件之前不治疗发作。一旦确认符合选择条件,受试者被要求告知治疗他们的自其起病4小时内的下一个偏头痛发作,条件是此时头痛的严重程度至少为中度且没有改善。受试者采用日记卡记录他们经下一个48小时的反应。要求受试者不使用救护药物,直至服用研究药物后至少2小时。一旦发作已经被治疗,受试者与诊所联系以按时间表尽可能快地并在治疗的14天内进行随访。依据预定的随机表,将患者按1:1:1:1的比例分配到四个剂量水平之一的化合物I组或相匹配的安慰剂组。至少340个患者用研究药物治疗一次发作。

[0180] 纳入/排除标准:

[0181] 纳入:纳入本研究中的受试者仅为符合以下所有标准者:执行HIS诊断标准1.1和1.2.1(2004),患有具有或不具有先兆的偏头痛患者;偏头痛病史至少1年;偏头痛起病于50岁之前;每月1-8次偏头痛发作病史;18至65岁的男性或女性患者;具有分娩潜力的女性患者必须使用高效形式的避孕法(如,联合口服避孕药、IUD、节欲、输精管结扎的性伴侣(vasectomized partner));能够并愿意签署书面知情同意书;能够并愿意完成偏头痛日记卡以记录用研究药物治疗的发作的细节。

[0182] 排除:受试者如果符合以下任何标准,则从研究中排除:对任何曲坦类药物的威胁生命的或无法忍受的不良反应史;在筛选访问之前30天内和在参与研究期间使用处方偏头痛预防药;怀孕或哺乳期妇女;具有分娩潜力的妇女没有使用高效避孕法;具有冠状动脉疾病、缺血或出血性卒中的病史或证据;癫痫症或处于癫痫发作的风险增加的任何其它病症患者;高血压(控制的或未控制的)病史;直立性低血压病史;在筛查时2次重复测得的收缩压BP>160mmHg或舒张压>90mmHg;近期使用血液动力学的活性心血管药;在之前3年内滥用任何药物、处方药或违禁药或酒精的历史或有近期的滥用如何这些药物的证据;显著的肾或肝损害;先前曾参与该项临床试用;在之前的30天中参与任何试验药物或器械的临床

试用;在研究者的判断中的任何医学病症或实验室检验使得患者不适宜于该项研究;已知乙型或丙型肝炎感染或HIV感染;受试者为主办者的雇员;研究者的亲戚或直接向研究者报告的职员;已知对化合物I、其它5-HT_{1F}受体激动剂或对该化合物药品的任何赋形剂过敏的患者;在以前的Colucid研究中用研究药物治疗的患者(不排除在那个方案下筛选但不治疗的患者)。

[0183] 评价标准包括:

[0184] 功效/药效学:头痛严重程度(4级分数量表(point scale):无、轻度、中度、重度);头痛在48小时内复发;存在或不存在恶心;声音恐怖、光恐怖、呕吐;伤残(4级分数量表:无、轻度、中度、重度);在2和48小时之间对救护药物的需求(是或不是);患者总体印象(7级分数量表);至头痛缓解的时间和至无疼痛的时间

[0185] 安全性:体格检查;不良事件(自发报告的);生命重要体征;12导联心电图;临床实验室参数;统计学分析

[0186] 功效:

[0187] 设计该项多中心、随机的、双盲、平行设组、安慰剂-对照的临床研究,以在偏头痛的急性治疗中评估口服化合物I的功效和安全性。给药2小时后头痛缓解的受试者的比例是主要功效参数。主要功效分析检验无效假设,所述假设为,给药2小时后头痛缓解的受试者的比例在五个研究组(arms)中相同,与采用Cochran-Armitage检验趋势的反应率中正线性趋势的备择假设相对。在改良的治疗意向(intent-to-treat)群体中实施初步分析,所述群体被定义为所有用研究药物治疗发作的受试者,所述分析采用在5%显著性水平的单侧检验。将不能证明在2小时时头痛达严重程度或在此时间点之前使用救护药物的患者,从分析设置中排除出去。

[0188] 采用包括来自所有五个治疗组的数据的逻辑回归模型,额外的功效分析将各活性剂量组与安慰剂组进行比较。额外的分析也基于受试者的符合方案集(per-protocol set)。没有计划进行中期分析。

[0189] 假定在安慰剂组中反应率为40%,而在最高活性的剂量组中的反应率为65%,评估样本大小。假定各治疗组的间隔(spaced)相同且相邻的剂量组对之间的反应优势比(odds ratios)相同,采用Nam的方法(1987)评估所需的样本大小。基于1:1:1:1:1随机化,对于基于在5%显著性水平的单侧检验达90%的检验效能,需要样本总量为330个患者(每组66个)。

[0190] 安全性:

[0191] 概述不良事件,并呈现治疗组的事件发生率。就基线状态的变化而言,概述治疗组的实验室数据。

[0192] 实施例3:静脉内给予化合物I急性治疗偏头痛

[0193] 化合物I是缺乏血管收缩剂活性的新的、高度选择性和高效5-HT_{1F}受体激动剂。临床前和早期临床试验预知化合物I的急性抗偏头痛功效,所述功效是通过非血管的、主要是神经机制介导的。在多中心、安慰剂-对照的、双盲、按别组顺序的(group-sequential)、适应治疗分配(adaptive treatment-assignment)、概念验证(proof-of-concept)和剂量结果(dose-finding)研究中,130个患者在偏头痛发作期间住院治疗。将患者分派至小组群的化合物I的静脉内剂量水平组或安慰剂组。起始剂量为2.5mg。后来的剂量依据在前述组群

(cohort)中所见的安全性和功效进行调整,或高或低。主要结果检测被定义为在基线时的中度或重度头痛至给药后2小时轻度或无头痛的改善的头痛反应。设计该项研究是为了探究总体剂量反应关系,而不力图 (powered) 区别单个剂量与安慰剂,也不探测对于其它偏头痛症状的效应差异。

[0194] 42个患者接受安慰剂和88个患者接受剂量为2.5至45mg的化合物I。治疗后在诊所观察患者4小时并用日记卡记录症状和不良事件最多至24小时。当20mg剂量达到预定功效停止规则时结束研究。54至75%的在10、20、30和45mg化合物I剂量组治疗的患者显示2h头痛反应,相比在安慰剂组的该比例为45% (反应率和剂量水平之间的线性相关 $p=0.0126$)。患者在2h总体印象和缺乏救护药物需要也显示与剂量的线性相关具有统计学显著性。

[0195] 化合物I一般耐受性好。不良事件由65%的服用化合物I的患者和43%的服用安慰剂的患者报告且一般为轻度的。在化合物I组中眩晕、皮肤感觉异常和感觉沉重 (通常是肢体的) 更常见。在20mg和更高的静脉内剂量时,化合物I被证实在偏头痛的急性治疗中是有效的。不愿意受任何理论的束缚,化合物I的作用的非血管性的、神经机制可提供治疗偏头痛的备选手段,尤其是在对血管收缩剂活性剂禁忌的患者中。

[0196] 方法

[0197] 本研究为多国、多中心临床试用,其中11个点在德国、4个在芬兰和3个在荷兰实施。依据赫尔辛基宣言 (Declaration of Helsinki) 和国际公认的优良临床实践规范标准实施本研究。在开始前经相关的管理当局和独立的伦理委员会核准。所有受试者签署知情同意书。美国政府网站临床试用政府标识符 (clinicaltrials.gov identifier) 为 NCT00384774。

[0198] 研究设计

[0199] 本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂-对照并具有成组序贯适应治疗分配设计 (Olesen J等, N Engl J Med 2004;350:1104-10; Hall DB等, 当代临床试用 (Contemporary Clinical Trials) 2005;26:349-63)。将患者以小组群分派至剂量水平的化合物I, 第一批20个组群由6个患者 (4个接受化合物I和2个接受安慰剂) 和后来的5个患者的组群 (4个接受化合物I和1个接受安慰剂)。将第一个组群分派至2.5mg剂量水平。用于后来的组群的剂量取决于先前组群的头痛反应 (于2小时时减轻至轻度或无痛的中度或重度头痛): 如果4个接受活性药物治疗的 (active-treated) 患者中2个或更少患者有反应, 将剂量增加, 而如果4个接受活性药物治疗的患者中3个或更多患者有反应, 将剂量减少。选择剂量调整规则以确定功效类似于或比口服曲坦类药物更好的化合物I的剂量。如果在任何组群2个或更多个接受活性药物治疗的患者经历重度非-严重的不良事件, 将修正该剂量递增或减少序列, 在此病例中, 应该将剂量减少用于不顾反应率的下一组群。药物相关性严重不良事件的发生将导致搁置安全性评论的随机化自动暂停 (automatic suspension)。化合物I的最低可允许的剂量是1mg而最高的是60mg。经20分钟静脉内给药的高于60mg剂量的化合物I或其药学上可接受的盐并不耐受良好。

[0200] 当已经符合以下标准时, 选择有效剂量终止向上和向下调整剂量过程: 已经用该剂量治疗了至少5批患者, 和对于至少4批患者该决定规则要求剂量减少。或者, 没有选择有效剂量, 能终止剂量选择过程, 如果已经用最高剂量治疗了5个连贯批次的患者, 而递增规则每次要求剂量增加。

[0201] 患者筛选和选择

[0202] 最初在院外访问偏头痛发作的门诊患者就资格胜任问题筛选患者,和邀请患者返回诊所用研究药物治疗在起病4小时内新的、中度或重度偏头痛发作。在返回诊所时,再次确认参与研究的资格胜任,并将患者进行随机处理。如果患者在18和65岁之间并且具有满足HIS诊断标准1.1和1.2.1(2004)的、至少1年的有先兆的或无先兆的偏头痛病史,偏头痛起病在50岁前(Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.The International Classification of Headache Disorders(第二版)Cephalalgia 2004:24;Suppl:1-160),则他们符合研究资格。患者不得不经历每月1至8次偏头痛发作并不使用偏头痛预防药物。患者一般健康状况良好并无证据显示有血管疾病或高血压。排除之前不能耐受曲坦类药物的患者。排除怀孕或哺乳妇女,也排除没有使用高效可靠形式的避孕法的潜在分娩的妇女。

[0203] 研究程序

[0204] 在患者返回诊时,通过独立于研究者的药剂师或其它研究人员从在线随机系统获得研究药物的稀释说明,和制备用于输注的研究药物。研究者和药剂师两者均盲对活性剂或安慰剂,且仅药剂师知道稀释物。所有患者接受经20分钟的60ml静脉内输注。将给予研究药物前后功效和安全性数据立即录入电子数据采集系统,这样使得头痛反应被用于启动后来的组群的剂量-分配。

[0205] 在完成基线评价后,经20分钟静脉内输注化合物I或安慰剂并监测患者安全性和功效至少4小时。数据同时在线录入电子数据采集系统。4h后患者从诊所出来和用日记卡记录偏头痛症状和不良事件直至24h。

[0206] 症状评价

[0207] 评估了很多不同症状。用四级分数量表检测头痛的重度程度,0=无痛,1=轻度疼痛,2=中度疼痛,3=重度疼痛。记录关联症状(恶心、呕吐、光恐怖、声音恐怖)的有或无。用四级分数量表用文件记录伤残,0=无伤残,1=轻度伤残,2=中度伤残,3=重度伤残。用七级分数量表收集患者总体印象的数据,1=非常好,2=好多了,3=少许好转,4=无变化,5=少许恶化,6=更糟了,7=非常糟糕。

[0208] 主要功效检测是头痛反应,被定义为头痛重度程度减轻,从在基线时的中度或重度减轻至开始输注研究药物后2小时轻度或无头痛(HIS Clinical Trials Subcommittee.Guidelines for Controled Trials in Migraine:第二版,Cephalalgia 2000:20:765-786)。次要功效检测是:在开始研究药物输注后10min、20min、40min、60min、90min、180min和240min时的头痛反应的比率;在开始研究药物输注后10min、20min、40min、60min、90min、120min、180min和240min时的无头痛的比率(从在基线时的中度或重度头痛减轻至无头痛);持续反应的比率,被定义为在基线时的中度或重度头痛,它们在开始研究药物输注后2h时变得轻度或无头痛和在开始用研究药物24h内不再复发(变得中度或重度);持续无疼痛的比率,被定义为在基线时的中度或重度头痛,它们在开始用研究药物输注后2h时变得无头痛和在开始用研究药物24h内不再复发(变得轻度、中度或重度);存在恶心、呕吐、光恐怖和声音恐怖,和贯穿研究进程的临床伤残的程度;在开始用研究药物后2和24h之间使用救护药物在患者的比例,和在开始用研究药物后2h患者总体印象。

[0209] 统计学方法

[0210] 选择用有效剂量水平(药物)治疗的目标样本大小至多160个患者、至少20个患者和用安慰剂治疗的至少10个患者,以提供适当的初步数据,基于此选择剂量范围以作进一步评价。当采用成组序贯适应治疗分配设计分派剂量时,以将一个或多个剂量水平与安慰剂进行比较的假设检验的统计特性尚未知。因此不采用正式的统计学检验以宣告该项研究为“阳性”或“阴性”和该项研究不具统计学意义的效力。此外,样本大小对统计学考量不具效力。

[0211] 在研究的结论时,通过剂量水平总结头痛反应率。采用Mantel-Haenszel检验以检验剂量-反应关系。因为由于有效剂量的选择而使研究终止,采用Fisher's精确检验以比较所选择的剂量对安慰剂的头痛反应率。在所有分析中,将贯穿所用的剂量的所有组别各剂量水平(包括安慰剂)的结果合并。

[0212] 接受任何研究药物的所有患者并纳入该项分析群体中。依据他们在经随机化处理的每一病例中实际接受的治疗和剂量水平分析患者。不替代缺失值。

[0213] 患者群体

[0214] 在全体372个患者中,在芬兰、德国和荷兰的18个中心进行筛查和130个返回诊所治疗。130个患者组成分析群体。治疗组一般良好地符合用于分析群体的人口统计学和基线特征(表1)。

[0215] 表1. 患者的人口统计学和背景特征:分析群体

	安慰剂 N (%)	化合物 I						合计 N (%)
		2.5 mg N (%)	5 mg N (%)	10 mg N (%)	20 mg N (%)	30 mg N (%)	45 mg N (%)	
性别:								
男性	4 (9.5)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (12.5)	4 (14.3)	2 (12.5)	1 (25.0)	13 (14.8)
女性	38 (90.5)	3 (75.0)	10 (83.3)	21 (87.5)	24 (85.7)	14 (87.5)	3 (75.0)	75 (85.2)
种族:								
白种人	42 (100.0)	4 (100.0)	11 (91.7)	20 (83.3)	28 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	83 (94.3)
非白种人	0	0	1 (8.3)	4 (16.7)	0	0	0	5 (5.6)
平均年龄(岁)	40.3	45.8	39.2	34.2	38.9	40.3	40.8	38.4
偏头痛病史:								
平均每月发作的频率	3.3	5.5	3.8	3.3	3.3	3.5	2.8	3.5
偏头痛病史平均持续时间(年)	21.2	30.1	18.2	17.9	20.5	21.6	16.4	19.9
当前的吸烟者	7 (16.7)	0	2 (16.7)	0	7 (25.0)	4 (25.0)	1 (25.0)	14 (15.9)

[0217] 1各剂量组的人数N:2.5mg:4;5mg:12;10mg:24;20mg:28;30mg:16;45mg:4。

[0218] 在两个治疗组中的患者多数是女性;用于的化合物I的F:M比率为6:1,而对于安慰剂为10:1。在两个治疗组中的患者的多数是白种人(化合物I 94.3%,安慰剂100.0%)。患者年龄在19和63岁之间,化合物I组的平均年龄为38.4岁,而安慰剂组的平均年龄为40.3岁。分配至治疗组的患者的序列示于图1中。

[0219] 功效

[0220] 130个患者后终止剂量递增,此时预定的停止规则基于初级终点的结果(图2和3)将20mg确定为有效剂量。与安慰剂(45.2%)比较,更高比例的患者在10mg、20mg、30mg和45mg化合物I剂量组中显示2h头痛反应(54.2%至75%)(图3)。反应率和剂量水平之间的线性相关具统计学上的显著意义($p=0.0126$;Mantel-Haenszel趋势检验)。由于对于比较各剂量水平效力不足,在2h时间点单一化合物I剂量与安慰剂相比没有统计学上的显著性差异(Fisher's精确检验)。对于在给药后2h头痛解除,观察到用增加剂量增加功效的类似趋势(尽管未经统计学检验)。与这些发现相一致的是,使用救护药物的患者的比例显示与剂

量相反的趋势。

[0221] 表2显示在每组中在从10min至4h时间点实现头痛反应的患者的比例。早在输注开始后20min剂量20mg和以上开始与安慰剂分开。

[0222] ÷

[0223] 表2. 在给药后10至240分钟具有头痛反应(给药前中度或重度变得轻度或无)的患者比例

		各剂量组患者的百分比						
		化合物 1						
时间	安慰剂	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	45 mg	
[0224]	10	11.9	0.0	8.3	8.3	14.3	12.5	75.0*
	20	26.2	0.0	16.7	25.0	39.3	50.0	75.0
	40	35.7	0.0	25.0	37.5	50.0	75.0*	75.0
	60	33.3	50.0	25.0	50.0	53.6	75.0*	50.0
	90	47.6	50.0	25.0	45.8	53.6	68.8	75.0
	120	45.2	50.0	16.7	54.2	64.3	68.8	75.0
	180	33.3	50.0	25.0	54.2	60.7*	68.8*	75.0
	240	31.0	75.0	33.3	54.2	57.1*	68.8*	25.0

[0225] *p-值=0.048 (20mg/180min), 0.048 (20mg/240min), 0.009 (30mg/40min), 0.007 (30mg/60min), 0.036 (30mg/180min), 0.017 (30mg/240min), 0.014 (45mg/10min), Fisher's 精确检验, 剂量组对安慰剂。

[0226] 1各剂量组的人数N: 2.5mg: 4; 5mg: 12; 10mg: 24; 20mg: 28; 30mg: 16; 45mg: 4。

[0227] 表3概述了主要的次级功效参数。于2h时的患者总体印象和最多至24h时的救护药物的使用显示与剂量显著相关(分别为p=0.0001和p=0.006)。

[0228] 表3. 次级功效参数

		各剂量的患者百分比						
		化合物 1						
		安慰剂	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	45 mg
[0229]	疼痛解除 2h	19.0	0.0	0.0	20.8	28.6	37.5	25.0
	持续疼痛反应	31.0	50.0	8.3	33.3	35.7	56.3	25.0
	无持续疼痛	16.7	0.0	0.0	12.5	17.9	18.8	25.0
	恶心 2h	16.7	25.0	41.7	12.5	21.4	6.3	25.0
	光恐怖 2h	50.0	25.0	75.0	45.8	42.9	25.0	25.0
	声音恐怖 2h	42.9	25.0	41.7	25.0	25.0	25.0	25.0
	无/轻度伤残 2h	50.0	75.0	16.6	54.2	57.1	75.1	25.0
	使用救护药物, 2-24h	69.0	25.0	91.7	58.3	53.6	37.5	25.0
	印象: 非常好/好多了 2h	28.6	75.0	8.3	37.5	42.9	68.8	50.0

[0230] 1各剂量组的人数N: 2.5mg: 4; 5mg: 12; 10mg: 24; 20mg: 28; 30mg: 16; 45mg: 4。

[0231] 耐受性和安全性

[0232] 化合物I一般良好耐受, 没有严重的不良事件或由于非-严重的不良事件的戒断症状。最重要的不良事件是皮肤感觉异常, 其通常是轻度的和短暂的, 在停止静脉内输注后快速缓解(表4)。沉重感和疲劳感也表现为剂量相关性。没有患者报告与化合物I输注相关的曲坦类药物-样胸部症状。未见生命重要体征或ECG参数, 或在血液或临床化学参数中具临床显著意义的变化。

[0233] 表4. 患者不良事件的发生率, 优选的术语(preferred by Term) (在或者安慰剂或

者总体化合物I组,频率>5%。

		化合物 I							
		安慰剂 N (%)	2.5 mg N (%)	5 mg N (%)	10 mg N (%)	20 mg N (%)	30 mg N (%)	45 mg N (%)	合计 N (%)
[0234]	眩晕	6 (14.3)	2 (50.0)	1 (8.3)	8 (33.3)	7 (25.0)	3 (18.8)	1 (25.0)	22 (25.0)
	皮肤感觉异常	0.0	0.0	0.0	5 (20.8)	8 (28.8)	7 (43.8)	1 (25.0)	21 (23.9)
	疲劳	4 (9.5)	0.0	1 (8.3)	1 (4.2)	5 17.9)	3 (18.8)	0.0	10 (11.4)
	感觉沉重	0.0	0.0	0.0	2 (8.3)	3 (10.7)	4 (25.0)	0.0	9 (10.2)
	松弛感	0.0	0.0	0.0	0.0	2 (7.1)	3 (18.8)	0.0	5 (5.7)

[0235] 1各剂量组的人数N:2.5mg:4;5mg:12;10mg:24;20mg:28;30mg:16;45mg:4。

[0236] 检验化合物I的急性抗偏头痛功效。其效应最可能通过主要地神经和非-血管性机制介导。采用相对新颖的上下 (up-and-down) 剂量-适应性研究设计以使患者最少地暴露于研究药物或安慰剂,而同时仍然迅速和可靠地跨越宽泛剂量范围筛查功效和耐受性。在偏头痛发作的急性治疗中发现化合物I的明晰的剂量-相关的功效。头痛缓解的启动在开始20min静脉内输注后20至40min是显而易见。因为化合物I在临床相应剂量下缺乏血管收缩剂活性,该项研究的结果证实,血管收缩可不是如以前已经提示的抗偏头痛功效的先决条件 (Goldstein DJ等,Lancet 2001;358:1230-4;Ho TW等,Lancet 2008;372:2115-2123)。本发明的一个方面包括在不能耐受或对曲坦类药物禁忌的患者的特别亚群中治疗和预防偏头痛。

[0237] 化合物I耐受性良好。在给予化合物I后,没有临床意义上的任何安全性参数,即心跳、血压、12-导联ECG、血液学、生化学和尿液分析的异常。没有患者因为副作用而终止治疗。也没有患者-报告胸部症状或胸部不适。

[0238] 将20mg和更高剂量的化合物I确定为对进一步评价有兴趣的剂量。采用来自该项研究的药代动力学数据的PK/PD模型将促进用于评价通过非胃肠外途径给药的有效剂量范围的选择。

[0239] 该项研究具有高的安慰剂反应率,最有可能是由于在实施试用的情况下实现。在诊所求诊治疗可提高患者期望值,和包括胃肠外给予急性抗-偏头痛治疗剂的试用已经历史性地 (historically) 经常证明比其中口服给药更高地安慰剂反应率 (Diener HC等,Cephalalgia 2008;28:1003-1011)。

[0240] 采用适应性设计以确认最低有效剂量。此与分配至剂量组的患者是预定的平行组设计相比,通过使患者最小限度地暴露于的无效低剂量实现。此外,低的起始剂量的选择和进行中安全性监测的逐渐递增确保患者的风险减低至最小。

[0241] 自该项研究的进一步数据示于图4-9中。图4A和4B显示除了在iv给予化合物I后2小时头痛缓解外,在比安慰剂('无疼痛')更多患者中经20分钟iv 30mg完全消除头痛。条柱中的数字为各剂量治疗的人数N。

[0242] 图5是显示20和30mg iv产生头痛缓解的快速起效的反应的时程。

[0243] 图6A和6B显示静脉内给予化合物I持续的疼痛反应和救护药物。图6A显示在24小时内疼痛情况不变得更坏或需要救护药物。图6B显示在24小时内使用救护药物的患者。30mg iv给药减少在24小时内的头痛复发和减少救护药物的使用。这些结果显示通过口服途径更优越的持续反应的可能性。

[0244] 图7显示在静脉内给予化合物I后报告伤残的百分率。iv给予30mg化合物I减少中度或重度伤残报告的百分率。

[0245] 图8显示iv给予化合物I后的患者总体印象。具体地,图8显示给药2小时后报告感觉“非常好”或“好多了”的患者的百分率。条柱中的数字为各剂量治疗的人数N。iv给予30mg化合物I增加感觉很好或非常好的患者的数量。

[0246] 图9显示静脉内给予化合物I的次要终点(光恐怖、声音恐怖和恶心)。iv给予30mg减少光恐怖、声音恐怖和恶心的关联症状。

[0247] 实施例4:口服给予化合物I的安全性、耐受性和药代动力学

[0248] 该项研究的目的包括1)采用剂量范围在25-400mg的溶液剂,评估口服化合物I的安全性、耐受性和药代动力学,以避免固体-制剂依赖的作用;2)评估与口服溶液剂相比的片剂制剂的相对生物利用度;3)评估50-400mg范围的化合物I片剂制剂的药代动力学;4)在健康男性和女性中比较化合物I片剂制剂的安全性、耐受性和药代动力学。

[0249] 依据赫尔辛基宣言和国际公认的优良临床实践规范标准实施本研究。在开始前,该项研究经德国管理当局和独立的伦理委员会核准。所有受试者签署知情同意书。

[0250] 研究设计

[0251] 研究1-在30名健康男性受试者中,安慰剂-对照、随机、剂量递增的单一口服溶液剂量的25-400mg化合物I。

[0252] 研究2-部分1是作为口服溶液剂和作为片剂制剂给予的200mg化合物I的盲、随机、双模拟(double-dummy)比较;在2个分开的给药日,28名健康男性受试者以交叉的方式接受口服溶液剂和片剂。部分2是双盲的、随机剂量比较;14名男性受试者(13名来自部分1和1名新受试者)和在2个分开的给药日,14名健康女性以交叉的方式接受作为片剂的50mg和400mg的化合物I。经口服给予的化合物I或其药学上可接受的盐的400mg以上的剂量耐受不好。

[0253] 安全性评价

[0254] 在两项研究中通过以下方式评估口服给予化合物I的安全性和耐受性:不良事件、生命重要体征、12-导联数字ECGs和血液学、临床化学和肾标记物。

[0255] 药代动力学分析

[0256] 采用经过验证的、与质谱检测串联的液相色谱(LC/MS/MS)分析血浆样本的化合物I。评估片剂和溶液剂的相对生物利用度的 AUC_t 、 AUC_∞ 和 C_{max} 。将线性混合效应模型拟合对数转换的PK参数(AUC_t 、 AUC_∞ 和 C_{max})。纳入该模型的是作为固定因素的治疗、周期和序列和作为随机因素的插入(nested)序列中的受试者。至于相对生物利用度分析,片剂制剂为试验品而溶液制剂为参照品。计算试验制剂对参考制剂的相对平均ln-转换的 AUC_t 、 AUC_∞ 和 C_{max} 的90%可信限区间和比率。

[0257] 结果:药代动力学

[0258] 溶液剂和片剂制剂两者的50mg和以上的剂量达到的血浆水平以前与经i.v.途径

的功效关联。图10中显示与30mg i.v.输注比较,在口服给予剂量50-400mg溶液剂后的化合物I的血浆-浓度时间分布曲线。在男性和女性两者中口服给予化合物I的药代动力学显示从25至400mg的剂量线性(图11A和11B)。如在200mg剂量评估的,片剂对溶液剂的相对生物利用度为100%,达到与溶液剂相同的 C_{max} 和AUC,仅 t_{max} 稍有延迟(图12)。在男性和女性中,化合物I的药代动力学参数与口服给予片剂制剂后相似(图13)。

[0259] 总之,未观察到片剂和溶液剂之间200mg化合物I的生物利用度的显著性差异。给予50至400mg化合物I片剂制剂后的中值 t_{max} 在1.5和2.5小时范围内。给予50、200和400mg化合物I片剂制剂后,在男性和女性受试者中观察到对于AUC_t、AUC_∞和 C_{max} 的化合物I的剂量比例性关系(dose proportionality)。在女性中,在给予50和400mg 化合物I片剂制剂后,系统暴露(Systemic exposure) (AUC_t、AUC_∞和 C_{max})于化合物I与男性相比非常相似。在AUC_t、AUC_∞和 C_{max} 中指明的差异无临床相关性)。

[0260] 结果:安全性

[0261] 所有剂量的溶液剂和片剂制剂均耐受良好,对生命重要体征、ECGs或安全性实验室检验没有临床意义上的作用。嗜睡、眩晕和皮肤感觉异常是两种制剂的最常见的不良事件-最多报告的是轻度且没有重度。有意义的是,皮肤感觉异常(parasthesiae)(其是静脉内给予化合物I后最常见的药物相关不良事件)是口服给药后的基本少见的。400mg剂量给予后,所述不良事件在两个性别中相似,不同的是,疲劳感在女性(50%)中比在男性(21%)中更常见。从研究2的治疗中发生的(treatment-emergent)不良事件清单示于下表5中:

[0262] 表5:与化合物I相关的不良事件(研究2)

优选术语	第1部分		第2部分	
	200 mg 溶液剂 (N=28) n (%)	200 mg 片剂 (N=29) n (%)	50 mg 片剂 (N=28) n (%)	400 mg 片剂 (N=28) n (%)
总体	12 (42.9)	9 (31.0)	8 (28.6)	18 (64.3)
心悸	0	0	1 (3.6)	0
视觉模糊	0	0	0	1 (3.6)
腹泻	1 (3.4)	0	0	0
恶心	1 (3.4)	2 (7.1)	3 (10.7)	0
疲劳	2 (6.9)	1 (3.6)	8 (28.6)	9 (32.1)
感觉热	0	0	0	1 (3.6)
眩晕	4 (13.8)	5 (17.9)	2 (7.1)	5 (17.9)
头痛	1 (3.4)	0	0	1 (3.6)
感觉异常	3 (10.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.1)
嗜睡	3 (10.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	3 (10.7)

[0263]

[0264] N=每次治疗的受试者人数,n=治疗中发生的不良事件的受试者人数

[0265] 由此得出结论,化合物I为口服可利用的,并且在50mg和以上的剂量达到之前与静脉内给药后急性偏头痛功效关联的血浆水平。片剂制剂给出与口服溶液剂相似的血浆分布,除了与片剂的崩解和溶解关联的 t_{max} 稍微延迟。通过口服途径,化合物I显示在男性和女性中具有类似的药代动力学的剂量比例性关系(dose proportionality)。

[0266] 实施例5:基于血浆浓度和头痛反应之间关系的化合物I的有效治疗剂量的预测

[0267] 目的是预测在偏头痛的急性治疗中至少与舒马曲坦同样有效的化合物I的口服剂量范围。

[0268] 作为背景,化合物I,一种神经作用的抗-偏头痛剂,是5-HT_{1F}受体的选择性激动剂,其不同于曲坦类药物,不是血管收缩剂。在用适应性剂量分配设计的II期试用中,确定作为i.v.输注给药的化合物I的功效(图6A)。采用群体药代动力学-药效学(PK-PD)模型分析血浆浓度和头痛反应之间的关系。后来的I期试用研究化合物I的口服液体体制剂的PK。采用血浆水平和头痛反应之间关系,连同化合物I的口服PK一起,预测期望提供急性偏头痛缓解的口服剂量范围。

[0269] 方法

[0270] II期试用(经20min静脉内输注化合物I):

[0271] 剂量:安慰剂(n=42)、2.5mg(n=4)、5mg(n=12)、10mg(n=24)、20mg(n=28)、30mg(n=16)、45mg(n=4)。4小时检测的PK和头痛计分(4级分数量表(point scale);0-3无头痛至重度头痛)。

[0272] I期试用(化合物的口服液体体制剂):

[0273] 剂量:25mg(n=6)、50mg(n=6)、100mg(n=14)、200mg(n=6)、300mg(n=6)和400mg(n=14)。30小时检测的PK。

[0274] 背景PK-PD模型

[0275] 通过房室模型描述血浆浓度对时间的分布曲线(图16,上部分):假定药物分布进入一个或多个相互连接的、模仿药物吸收、分布和消除过程的假设隔室。图14是PK-PD模型的示意性表述图。PK部分由有垂直线的矩形指示,滞后作用(延迟)由有水平线(horizonatal lines)的矩形表示,和PD部分由椭圆形表示。

[0276] 目标部位常常在器官或外周组织,而不是在血浆中。因此,分布至目标部位可引起延迟(滞后作用)。一般,这说明使用“有效隔室模型”:

[0277]
$$\frac{dC_e}{dt} = k_{eo} \times (C_p - C_e)$$

[0278] C_e:在有效部位的浓度;C_p:血浆浓度;K_{eo}:描述延迟的速率常数

[0279] 采用PD模型将目标部位的浓度的作为结果的连续描述与观察到的作用关联。已经基于生理学和机械假定开发出具有多种复杂性的许多PD模型。

[0280] 模拟步骤(Modeling steps)

[0281] 1.开发出群体PK-PD模型以描述血浆浓度和头痛反应之间的关系。头痛反应是定性(categorical)反应(计分0/1/2/3,即无/轻度/中度/重度),采用比例优势模型形成模型:“时程概率的评估在给予安慰剂(发作的自然时程)或药物(药物对头痛的作用)后具有给出的计分”。

[0282] 实例:

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c} \text{在时间=0 时} \\ \text{获得 0 分的概率} \end{array} \qquad \qquad \qquad \begin{array}{c} \text{依赖时间, 自然斜降} \\ \text{和安慰剂效应} \end{array} \\
 [0283] \quad \underbrace{P_0}_{\text{获得 0 分的概率}} = \underbrace{P_{0 \text{ at time } = 0}}_{\text{获得 0 分的概率}} + \underbrace{f(C(\text{time}))}_{\text{依赖浓度, 其被描述为时间的函数(PK 分析)}} + \underbrace{plac(\text{time})}_{\text{依赖时间, 自然斜降和安慰剂效应}}
 \end{array}$$

[0284] 采用“效应隔室模型”描述血浆浓度和对头痛反应的作用之间的滞后作用(延迟)。

[0285] 2. 开发群体PK模型以描述口服给药后血浆中化合物I的浓度-时间分布曲线。

[0286] 3. 采用口服化合物I的PK模型, 结合浓度-效应关系, 如下预测化合物I的最小有效口服剂量:

[0287] • 剂量应该比经鼻内给予舒马曲坦 (20mg) 而给予头痛反应的更快起效和/或更高反应率。

[0288] -30min后疼痛缓解(计分3/2:I/0;安慰剂校正的)应该至少为12%。

[0289] -采用安慰剂校正的疼痛缓解, 因为在安慰剂治疗的受试者中头痛反应在各试用之间是不同的。

[0290] 采用NONMEM®版本6.2进行数据分析。

[0291] 结果:

[0292] 得到的PK-PD模型充分描述所有静脉内剂量的化合物I后的头痛计分(图15)。图15显示累积概率以具有某种对时间的头痛计分。点代表观察到的头痛反应;线代表根据PK-PD模型的预测值;阴影面积指示预测的不确定性, 由参数的不确定性估计得到。剂量由静脉内给予。图16显示在不同的口服剂量后浓度时间分布曲线的实例。点代表检测的血浆浓度;线代表根据PK模型的各个预测值;断续线代表由PK模型的群体预测值(对于群体中典型的受试者的预测)。剂量由口服给予。

[0293] 图17显示在给药后30分钟时的对时间的百分疼痛缓解, 以选择有效剂量。线代表由PK-PD模型预测的百分疼痛缓解中值;阴影面积指示预测的不确定性, 由参数的不确定性估计得到。目标水平与鼻内给予舒马曲坦比较;安慰剂校正的疼痛缓解应该至少为12%。因为在II期试用中的安慰剂反应为18%;疼痛缓解至少为30%。

[0294] PK模型充分描述口服给予不同剂量的化合物I后的浓度-时间分布曲线(图16)。采用该模型预测在口服给予化合物I后30分钟时的偏头痛缓解(图17)。在图17中指出得自发表的舒马曲坦资料的目标水平。需要达到想要的治疗目标的预测口服剂量范围为170mg和更高。

[0295] 因此, 开发PK-PD模型, 其充分描述血浆浓度和反应(头痛计分)之间的关系。基于该浓度对反应的关系, 对于在偏头痛中采用口服片剂制剂的口服剂量范围研究, 确定有效剂量范围为50-400mg。

[0296] 通过参考结合

[0297] 本文涉及的各个专利文件, 包括修订证书、专利申请文件、科学论文、政府报告、互联网站资料(websites)和其它参考文献的全部公开内容, 通过所有目的的全文引用结合于本文。

[0298] 等价物

[0299] 本发明可用其它特殊的形式来具体表达, 而不背离其精神或基本特征。因此, 将之

前的实施方案在所有方面考虑为阐述性的,而不限于本文描述的本发明。因此,本发明的范畴由所附的权利要求书而表示,而不是由之前的描述指出,且意欲将在权利要求书的等价物的含义和范围之内内的所有变化纳入其中。

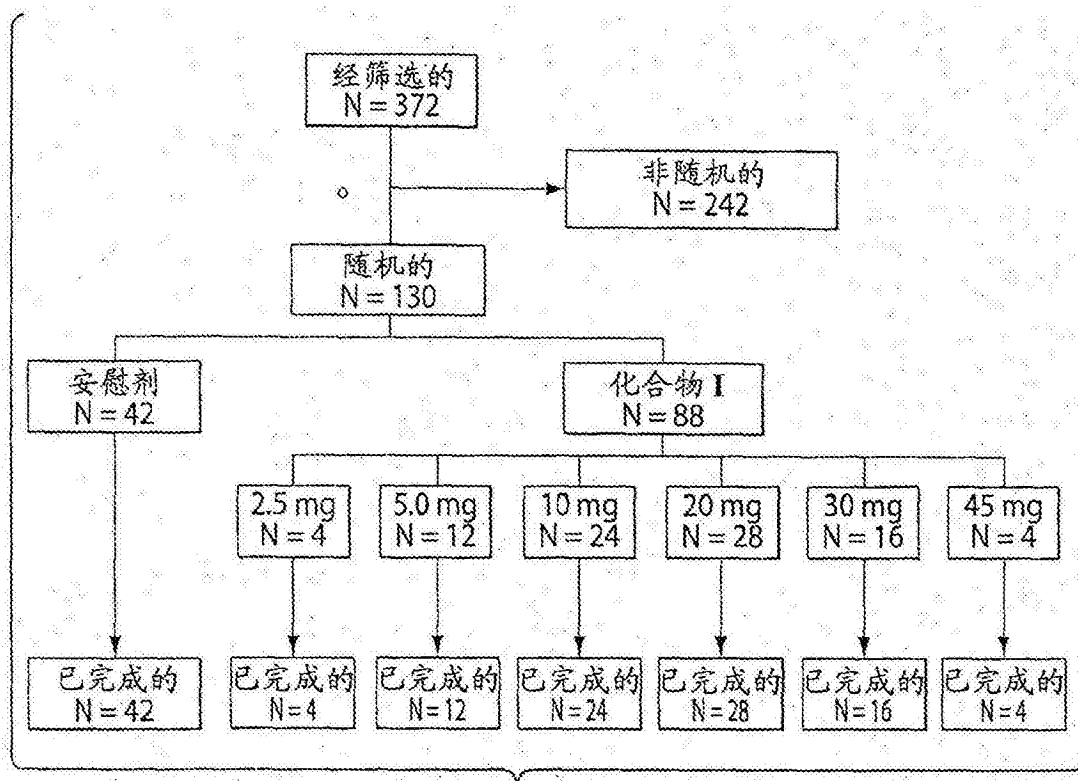


图1

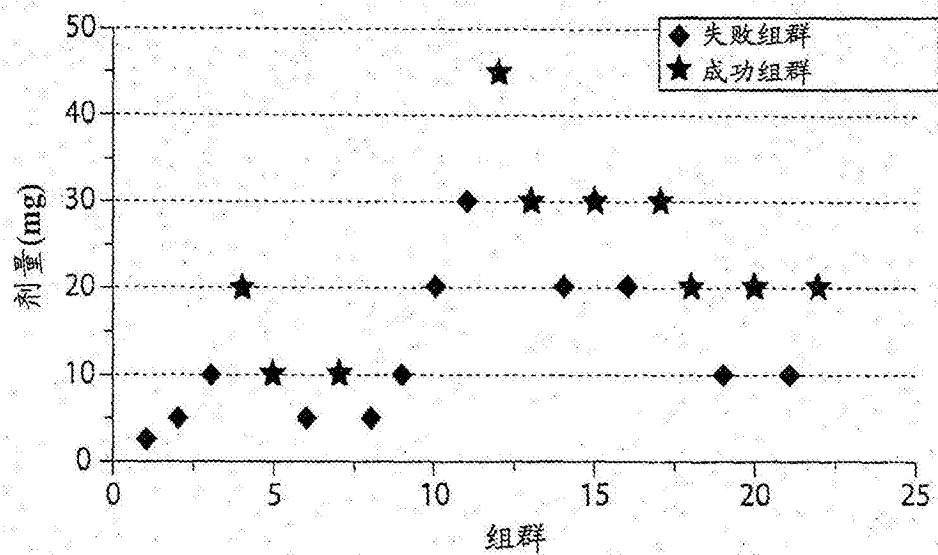


图2

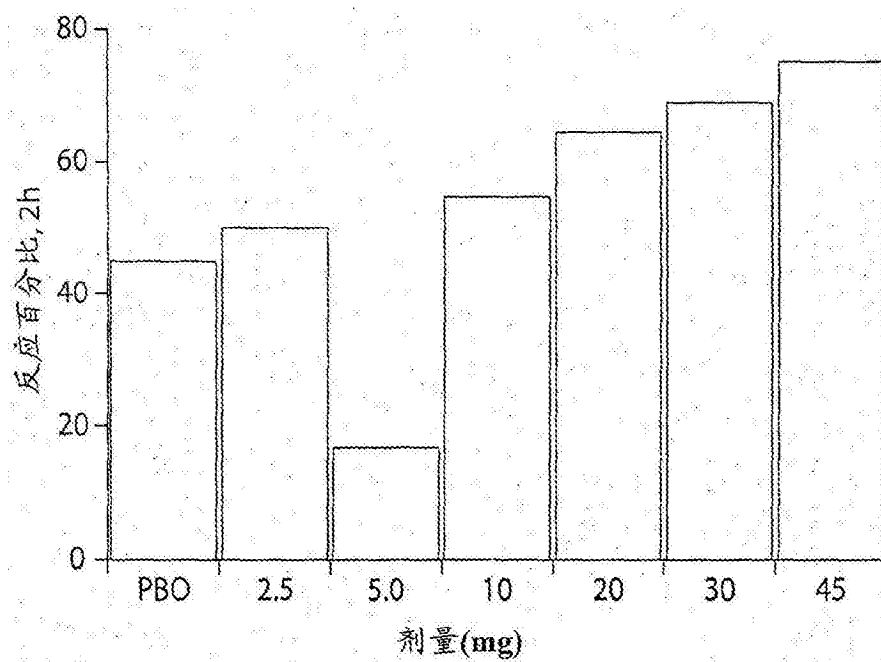


图3

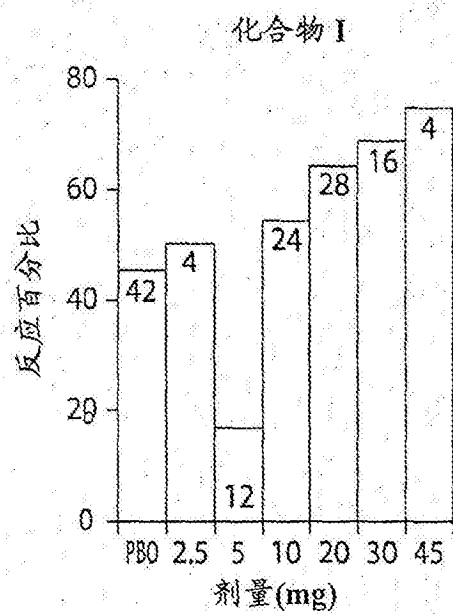


图4A

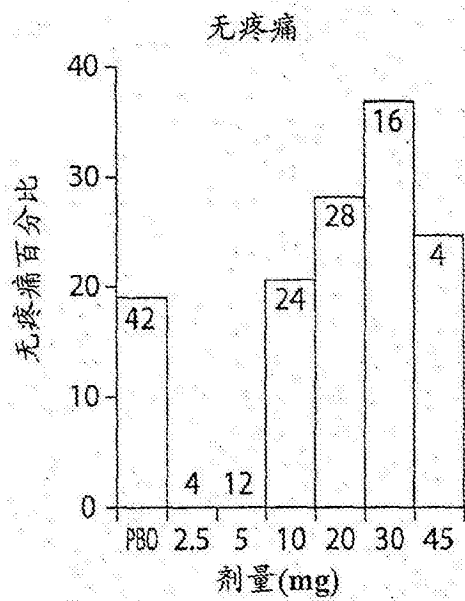


图4B

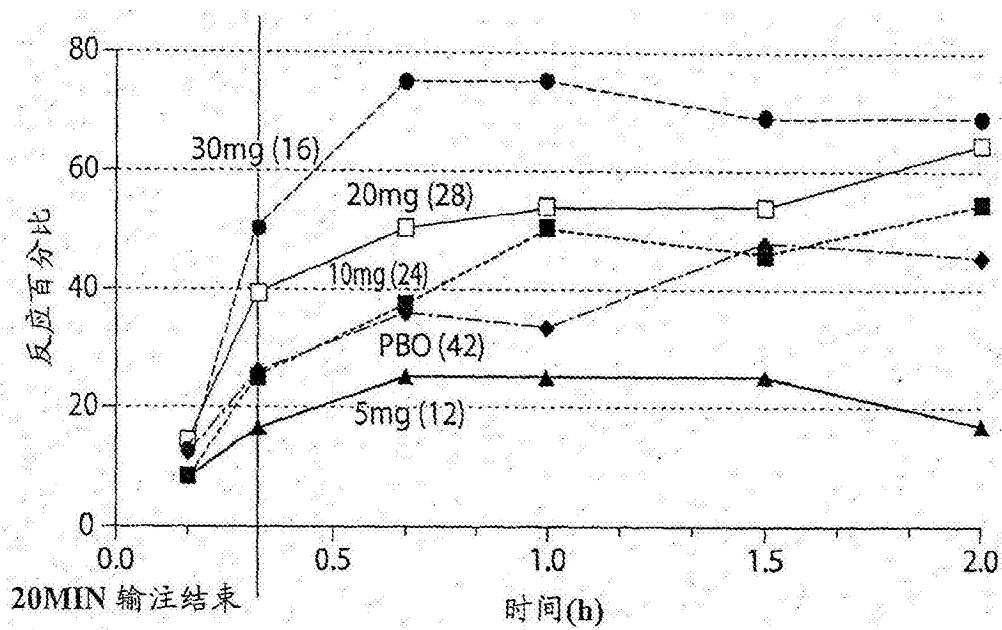


图5

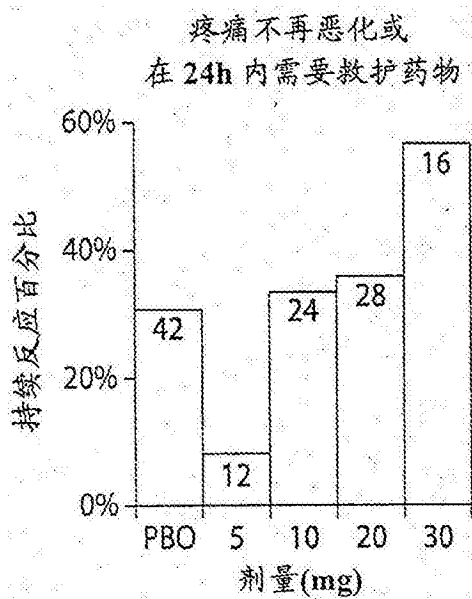


图6A

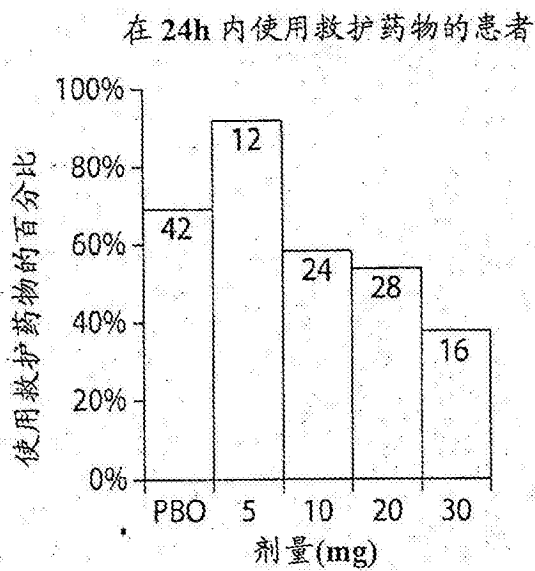


图6B

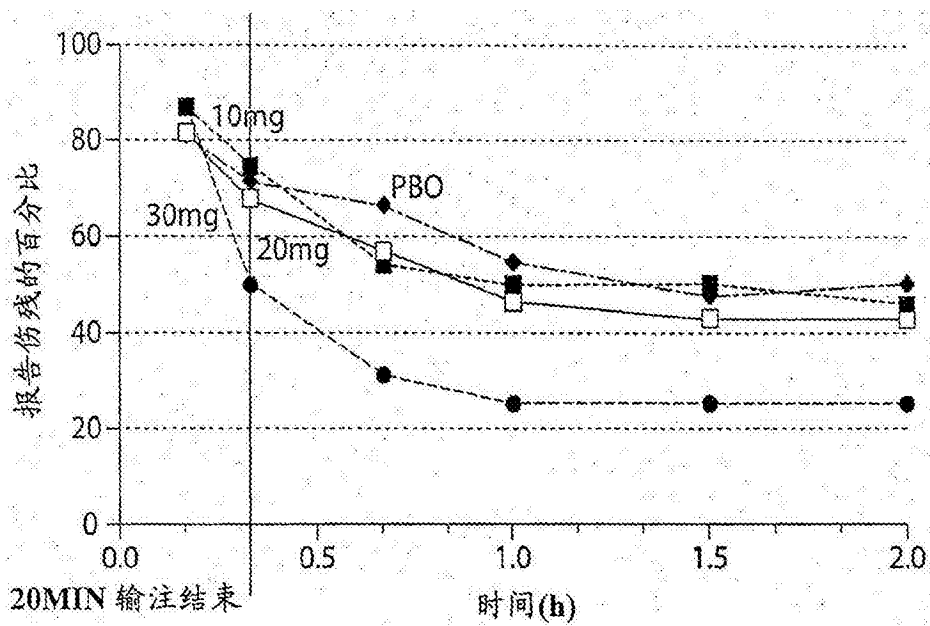


图7

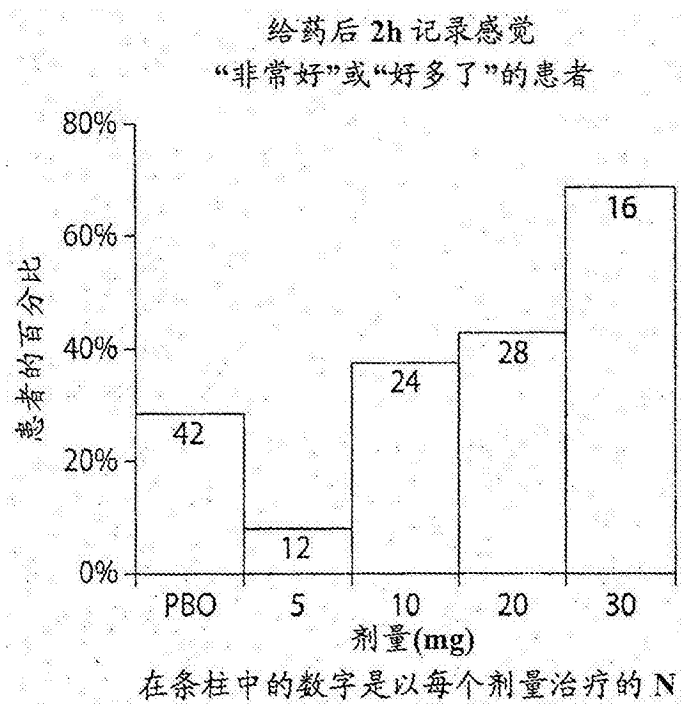


图8

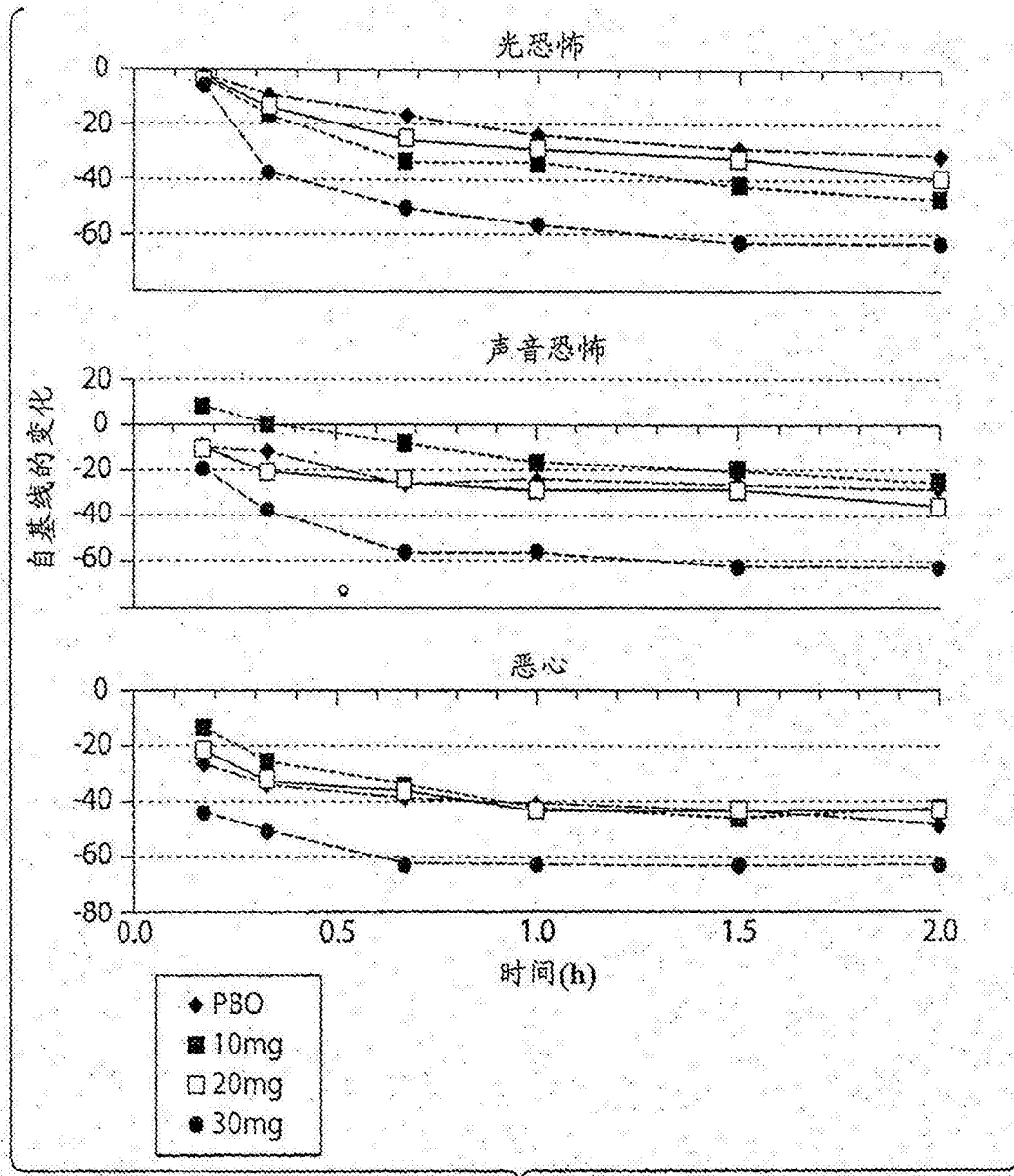


图9

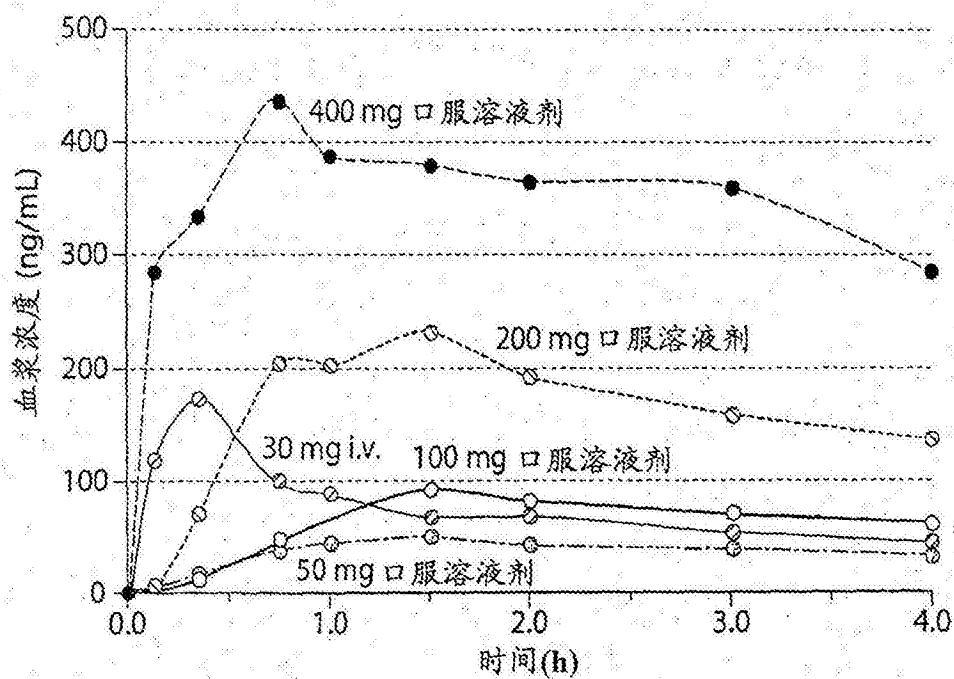


图10

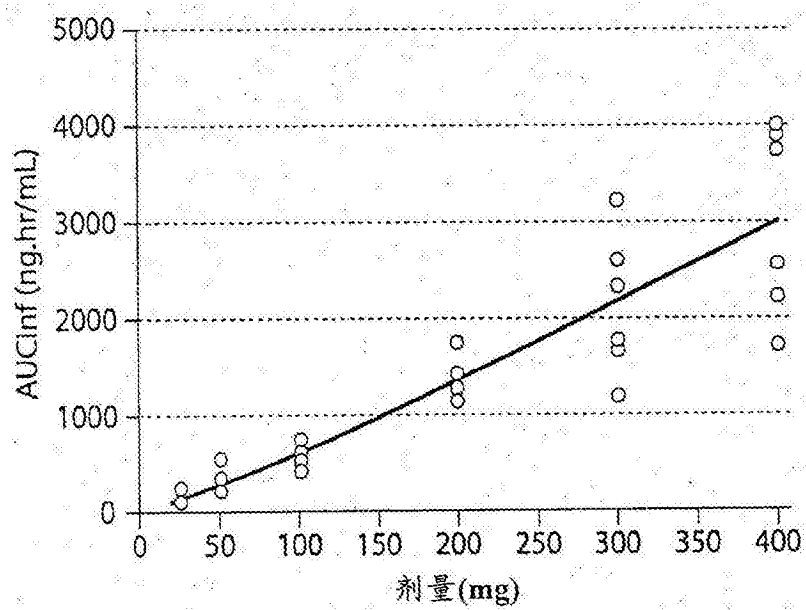


图11A

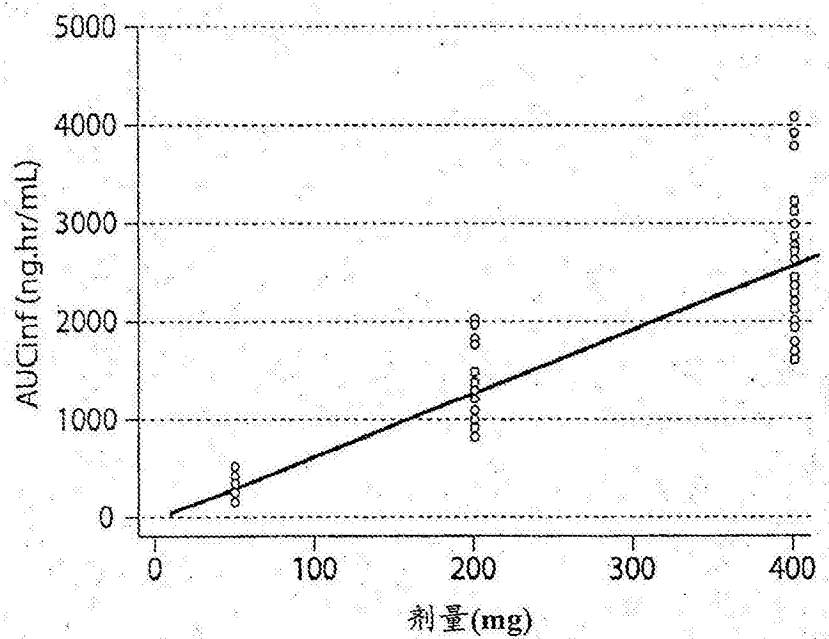


图11B

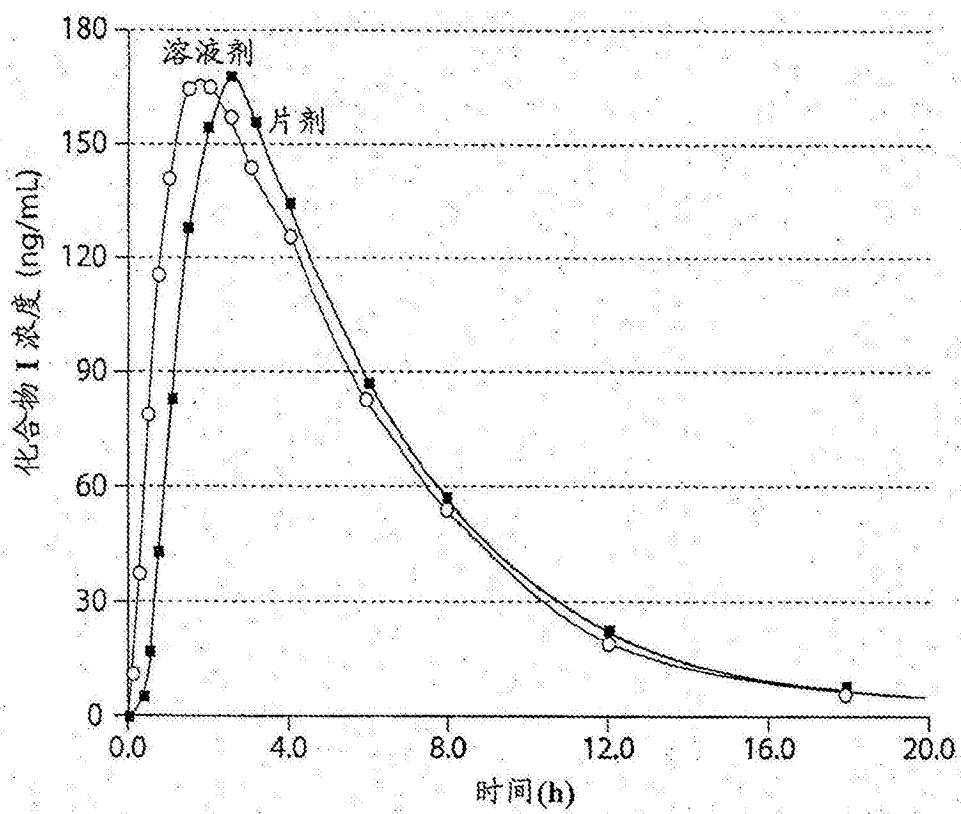


图12

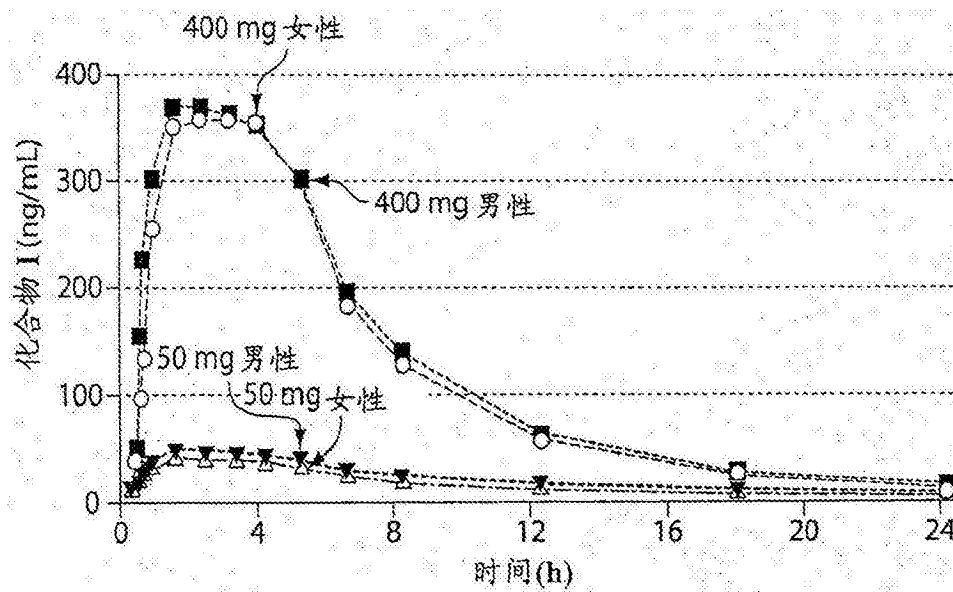


图13

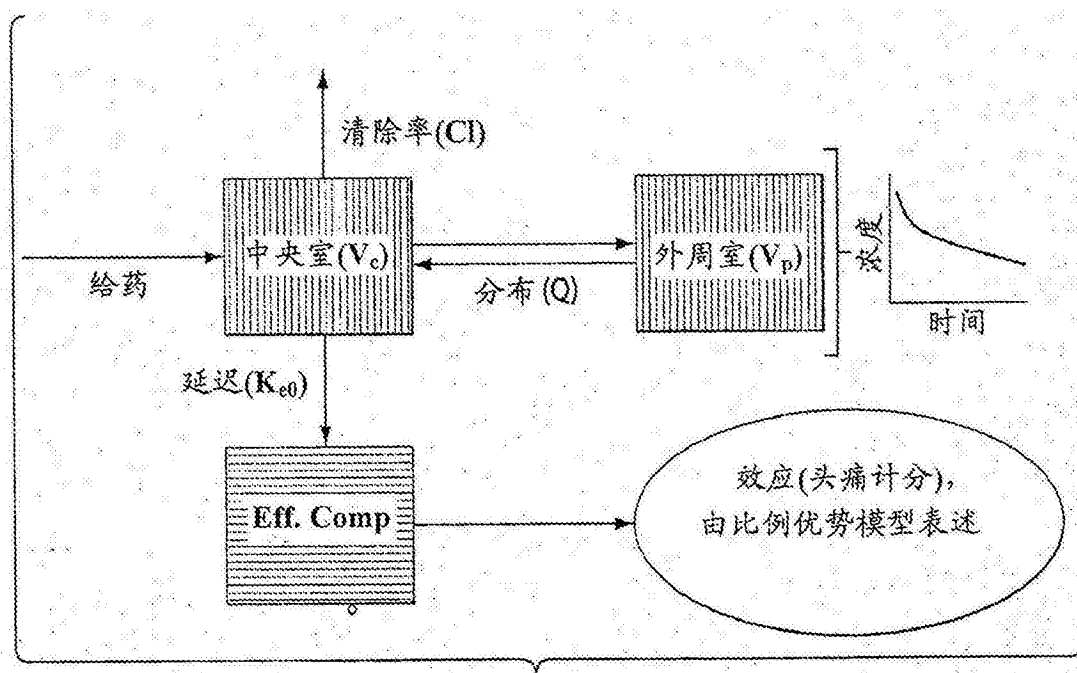


图14

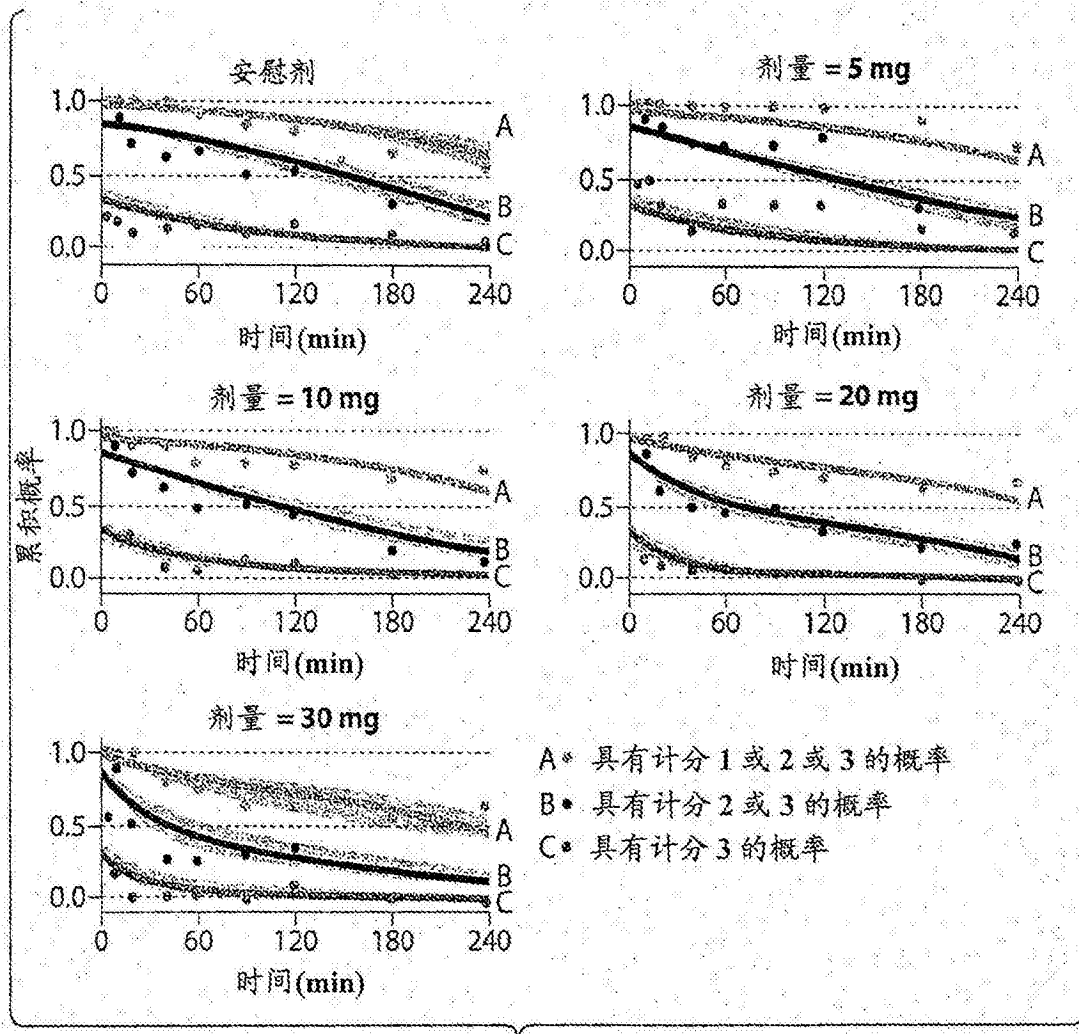


图15

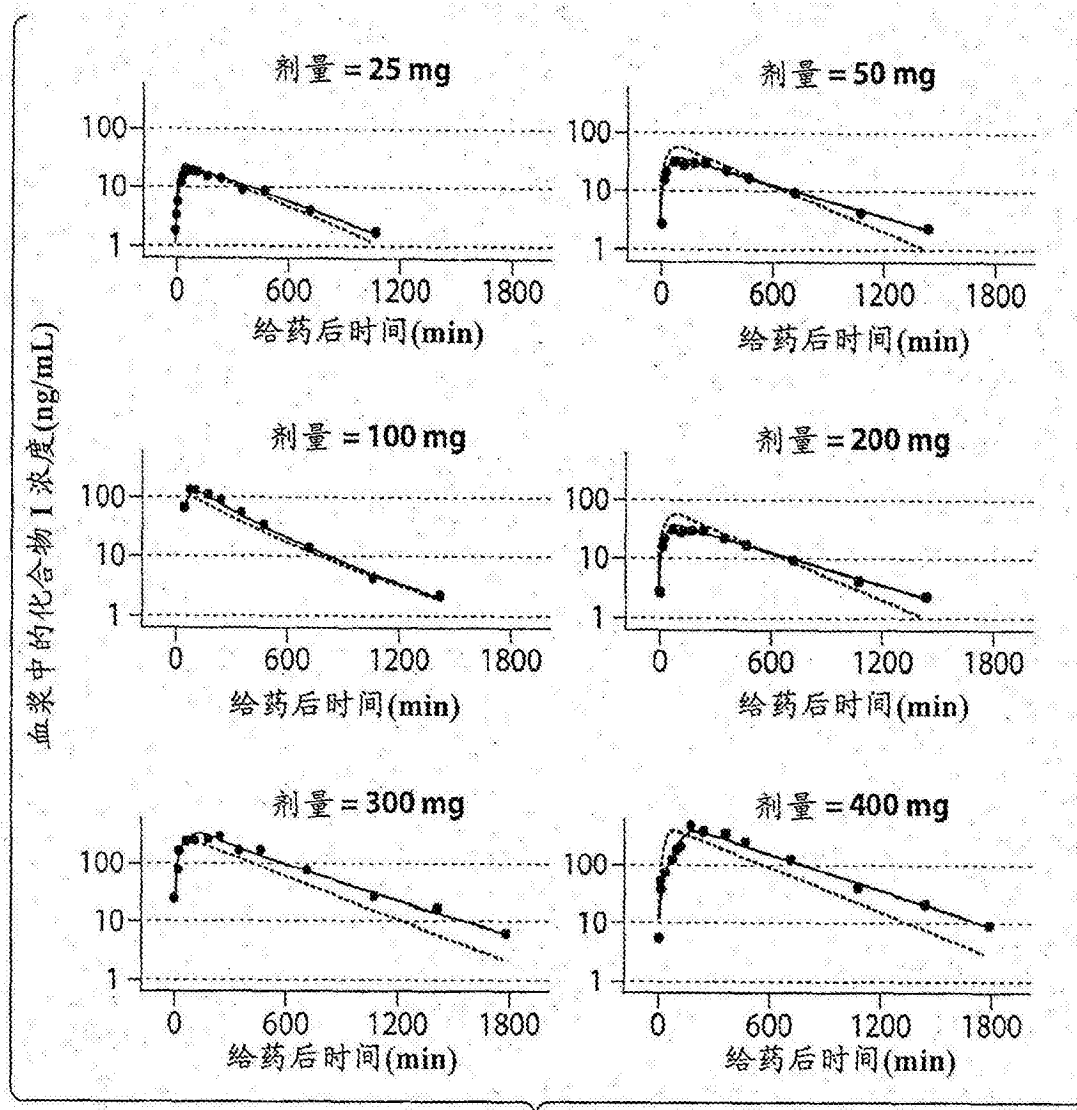


图16

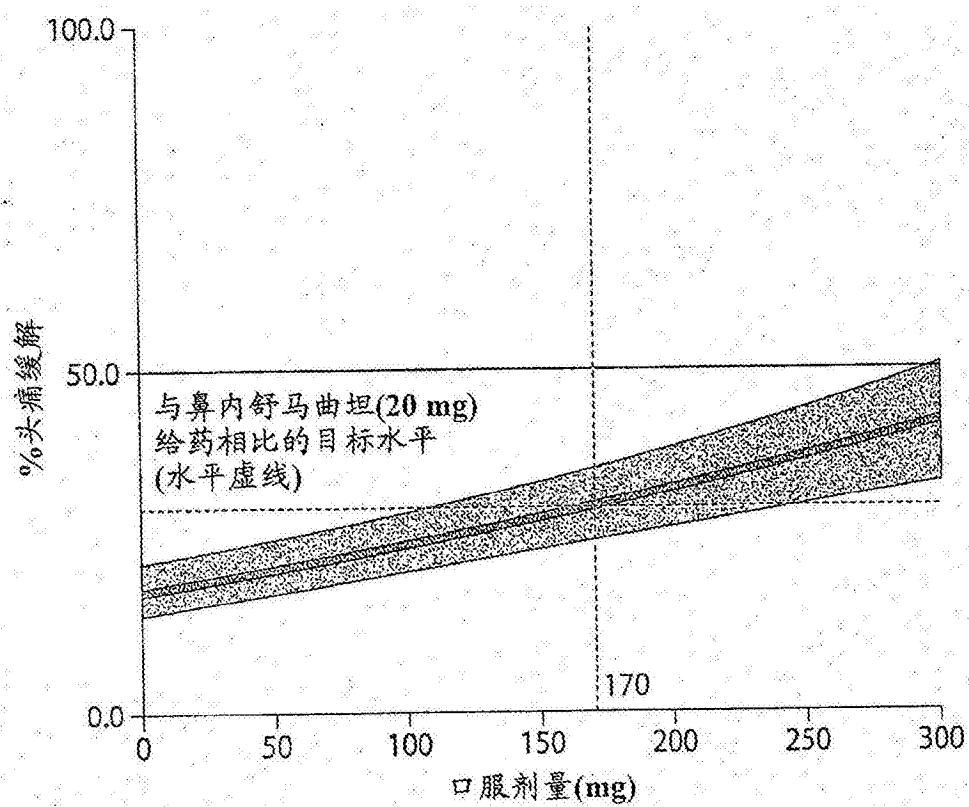


图17