



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112153969 A

(43) 申请公布日 2020.12.29

(21) 申请号 201980034240.4

(71) 申请人 拜尔哈文制药股份有限公司

(22) 申请日 2019.03.25

地址 美国康涅狄格州

(30) 优先权数据

(72) 发明人 V·乔里奇 R·克鲁普

62/647,794 2018.03.25 US

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

62/664,761 2018.04.30 US

代理人 陈桉

62/774,285 2018.12.02 US

(51) Int.CI.

62/777,180 2018.12.09 US

A61K 31/437 (2006.01)

62/777,625 2018.12.10 US

A61K 31/444 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/12 (2006.01)

2020.11.20

C07D 401/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 471/04 (2006.01)

PCT/US2019/023940 2019.03.25

A61P 25/06 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/191008 EN 2019.10.03

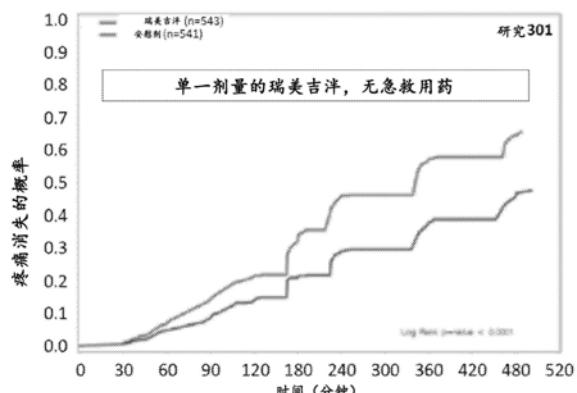
权利要求书2页 说明书34页 附图5页

(54) 发明名称

用于CGRP相关障碍的瑞美吉泮

(57) 摘要

本文公开了通过向有需要的患者给予瑞美吉泮或其药学上可接受的盐来治疗CGRP相关障碍例如偏头痛的方法。还公开了包含瑞美吉泮的药物组合物以及包含所述药物组合物和说明书的试剂盒。



1. 一种在有需要的患者中治疗偏头痛的方法,所述方法包括向所述患者给予包含药学上可接受的载体和治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以使所述患者每个月的偏头痛次数减少至少20%。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者每个月的偏头痛次数减少至少30%。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述患者每个月的偏头痛次数减少至少40%。
4. 一种在有需要的患者中治疗偏头痛的方法,所述方法包括向所述患者给予包含药学上可接受的载体和治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以使所述药物组合物的疼痛消失比安慰剂高约30%。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述药物组合物的疼痛消失比安慰剂高至少约50%。
6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述药物组合物的疼痛消失比安慰剂高约30%-75%。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述药物组合物的疼痛消失比安慰剂高约35%-65%。
8. 一种在有需要的患者中治疗偏头痛的方法,所述方法包括向所述患者给予包含药学上可接受的载体和治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以使所述药物组合物的免于MBS比安慰剂高约30%。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述药物组合物的免于MBS比安慰剂高至少约40%。
10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述药物组合物的免于MBS比安慰剂高约30%-50%。
11. 根据权利要求4所述的方法,其提供5000 (hr\*ng/mL) 的约80%-125% 的AUC<sub>0-t</sub>。
12. 根据权利要求4所述的方法,其提供835 (ng/mL) 的约80%-125% 的C<sub>max</sub>。
13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐,以提供5000 (hr\*ng/mL) 的约80%-125% 的AUC<sub>0-t</sub>。
14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其包含约75mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。
15. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中所述瑞美吉泮呈半硫酸盐倍半水合物盐的形式。
16. 根据权利要求13所述的药物组合物,其呈片剂的形式。
17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其包含约50wt%-60wt%瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、约30wt%-35wt%微晶纤维素、约2wt%-7wt%羟丙基纤维素、约3wt%-7wt%交联羧甲基纤维素钠、和约0.1wt%-1.0wt%硬脂酸镁。
18. 根据权利要求17所述的药物组合物,其包含约57.1wt%瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、约33.4wt%微晶纤维素、约4.0wt%羟丙基纤维素、约5.0wt%交联羧甲基纤维素钠、和约0.5wt%硬脂酸镁。
19. 根据权利要求13所述的药物组合物,其呈口服固体模制的快速分散剂型的形式。
20. 根据权利要求19所述的药物组合物,其包含约70wt%-80wt%瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、约10wt%-20wt%鱼明胶、约10wt%-20wt%填充剂、和0.1wt%-5.0wt%调味剂。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物,其中所述填充剂是甘露糖醇。

## 用于CGRP相关障碍的瑞美吉泮

### 技术领域

[0001] 本发明涉及瑞美吉泮 (rimegepant) 及其盐用于治疗CGRP相关障碍 (如偏头痛) 的用途。

### 背景技术

[0002] 偏头痛是使人虚弱的慢性障碍,其特征为持续4至72小时的再度发作和多种症状,通常包括与恶心或呕吐相关的中度至重度疼痛强度的单侧搏动性头痛,和/或对声音敏感(高声恐惧症)和对光敏感(畏光)。偏头痛通常在被称为先兆的短暂神经警告症状之后发生,所述神经警告症状通常涉及视觉障碍(如闪光),但是还可能涉及身体部分的麻木或麻刺感。偏头痛既分布广泛又可使人失能。偏头痛研究基金会 (Migraine Research Foundation) 将偏头痛定列为世界第三普遍的疾病,并且全球疾病负担研究 (Global Burden of Disease Study) 2015将偏头痛定级为世界范围内残疾的第七高特定病因。根据偏头痛研究基金会,在美国,大约三千六百万名个体患有偏头痛发作。尽管大多数患者每个月经历一次或两次偏头痛发作,但是超过四百万人患有慢性偏头痛,其被定义为每个月经历至少15天头痛(其中至少八天是偏头痛),持续超过三个月。其他人患有间歇性偏头痛,其特征为每个月经历少于15天偏头痛。患有间歇性偏头痛的人可能随时间进展为慢性偏头痛。偏头痛发作可以持续四小时或长达三天。超过90%的患有偏头痛发作的个体在偏头痛发作期间无法正常工作或活动,并且许多患者经历共病病症,如抑郁症、焦虑和失眠症。患有偏头痛的那些患者通常还患有伴随的恶心,并且在发作期间厌恶进食或饮水。

[0003] CGRP (降钙素基因相关肽) 是37个氨基酸的神经肽,它属于包括降钙素、肾上腺髓质素和胰淀素的肽家族。在人体中,存在两种形式的CGRP (a-CGRP和13-CGRP) 并且它们具有相似的活性。它们相差三个氨基酸并且展现差异性分布。至少两种CGRP受体亚型也可以解释差异性活性。CGRP受体位于疼痛信号传导途径、颅内动脉和肥大细胞内,并且其激活被认为在偏头痛病理生理学中具有因果作用。例如,研究和临床研究已经显示:CGRP的血清水平在偏头痛发作期间升高,静脉内CGRP的输注在偏头痛患者和非偏头痛患者中产生持久疼痛,并且用抗偏头痛药物治疗使CGRP活性正常化。

[0004] CGRP在偏头痛中可能的参与是多种化合物的开发和临床测试的基础,所述化合物包括例如奥塞吉泮 (olcegepant) (Boehringer Ingelheim, 里奇菲尔德, 康涅狄格州)、替卡吉泮 (telcagepant) (Merck Sharp&Dohme Corp., 肯纳尔沃斯堡, 新泽西州)、乌布罗吉泮 (ubrogepant) (Allergan plc, 都柏林, 爱尔兰)、瑞美吉泮 (Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd., 纽黑文, 康涅狄格州)、伽奈珠单抗 (galcanezumab) (Eli Lilly and Company, 印第安纳波利斯, 印第安纳州)、弗拉曼珠单抗 (fremanezumab) (Teva Pharmaceutical Industries, 佩塔提克瓦, 以色列)、依替尼珠单抗 (eptinezumab) (Alder Biopharmaceuticals, Inc., 博赛尔, 华盛顿州) 和厄瑞奴单抗 (erenumab) (Amgen Inc., 千橡市, 加利福尼亚州)。最近研究的用于治疗偏头痛的另一种化合物是拉米地坦 (lasmiditan) (Eli Lilly and Company, 印第安纳波利斯, 印第安纳州)。

[0005] 目前,临床医师使用多种药理剂用于偏头痛的急性治疗。美国头痛协会(American Headache Society)于2015年公开的研究得出结论,认为对偏头痛的急性治疗有效的用药分为以下类别:曲普坦类(triptan)、麦角胺衍生物、非甾体抗炎药(“NSAID”)、阿片类和组合用药。用于偏头痛的急性治疗的当前护理标准是曲普坦类的处方,其为血清素5-HT<sub>1B</sub>/ID受体激动剂。曲普坦类已经在过去二十年间被开发且批准用于偏头痛的急性治疗。曲普坦类的最初引入代表朝向更选择性地靶向怀疑的偏头痛病理生理学的药物的转变。尽管曲普坦类占诊所就诊时医疗服务提供者指定的抗偏头痛疗法的几乎80%,但是诸如疗效不完善或头痛复发等问题仍然是重要的临床限制。事实上,临床试验中仅约30%的患者在服用曲普坦类后两小时无疼痛。另外,曲普坦类在患有心血管疾病、脑血管疾病或具有由于5-HT<sub>1B</sub>介导的效应引起的潜在全身性血管收缩和脑血管收缩的重大风险因子的患者中禁用。另外,根据期刊Headache于2017年1月公开的研究,估计美国有二百六十万偏头痛患者具有限制曲普坦类作为治疗方案的潜力的心血管事件、病症或程序。

[0006] 因此,对于与现有疗法相比可以提供增强的患者益处的偏头痛治疗,仍然存在显著未满足的医疗需求。另外,CGRP受体拮抗剂可能是用于涉及其他CGRP障碍的障碍的有用的药理学药剂。除了偏头痛以外,此类障碍可能还包括丛集性头痛(Doods (2001) Curr.Opin.Invest.Drugs 2,1261-1268;Edvinsson等人(1994)Cephalalgia 14,320-327);慢性紧张型头痛(Ashina等人(2000)Neurology 14,1335-1340);疼痛(Yu等人(1998) Eur.J Pharmacol.347,275-282);慢性疼痛(Hulsebosch等人(2000)Pain 86,163-175);神经源性炎症和炎性疼痛(Holzer(1988)Neuroscience 24,739-768;Delay-Goyet等人(1992)Acta Physiol.Scanda.146,537-538;Salmon等人(2001)Nature Neurosci.4,357-358);眼痛(May等人(2002)Cephalalgia 22,195-196);牙痛(Awawdeh等人(2002)Int.Endocrin.J 35,30-36);非胰岛素依赖型糖尿病(Molina等人(1990)Diabetes 39,260-265);血管障碍;炎症(Zhang等人(2001)Pain 89,265);关节炎、支气管高反应性、哮喘(Foster等人(1992)Ann.NY Acad.Sci.657,397-404;Schini等人(1994)Am.J Physiol.267,H2483-H2490;Zheng等人(1993)J Viral.67,5786-5791);休克、脓毒症(Beer等人(2002)Crit.Care Med.30,1794-1798);阿片戒断综合征(Salmon等人(2001)Nature Neurosci.4,357-358);吗啡耐受(Menard等人(1996)J Neurosci.16,2342-2351);男性和女性潮热(Chen等人(1993)Lancet 342,49;Spetz等人(2001)J Urology 166,1720-1723);过敏性皮炎(Wallengren(2000)Contact Dermatitis 43,137-143);银屑病;脑炎、脑外伤、缺血、中风、癫痫和神经变性疾病(Rohrenbeck等人(1999)Neurobiol.Dis.6,15-34);皮肤疾病(Geppetti和Holzer,编辑,Neurogenic Inflammation,1996,CRC Press,博卡拉顿,佛罗里达州);神经源性皮肤发红、皮肤玫瑰红和红斑;耳鸣(Herzog等人(2002)J Membr.Biol.189,225);肥胖症(Walker等人(2010)Endocrinology 151,4257-4269);炎性肠病、肠易激综合征(Hoffman等人(2002)Scand.J Gastroenterol.37,414-422)和膀胱炎。

## 发明内容

[0007] 本发明尤其涉及用瑞美吉泮及其盐治疗CGRP相关障碍(例如,偏头痛)。凭借本发明,现在可以向患者提供更有效的CGRP相关治疗。患有偏头痛的患者可以经历一个或多个领域的改进的反应,包括例如更少的偏头痛、疼痛消失或免于最困扰症状的改进。

[0008] 在本发明的一方面,提供在有需要的患者中治疗偏头痛的方法,所述方法包括向所述患者给予包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以使所述患者每个月的偏头痛次数减少至少20%。

[0009] 在本发明的一方面,所述患者每个月的偏头痛次数减少至少30%。在本发明的一方面,所述患者每个月的偏头痛次数减少至少40%。

[0010] 在本发明的一方面,提供在有需要的患者中治疗偏头痛的方法,所述方法包括向所述患者给予包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以使所述药物组合物的疼痛消失比安慰剂高约30%。

[0011] 在本发明的一方面,所述疼痛消失比安慰剂高至少约50%。在本发明的一方面,所述药物组合物的疼痛消失比安慰剂高约30%-75%。在本发明的一方面,所述疼痛消失比安慰剂高约35%-65%。

[0012] 在本发明的一方面,提供在有需要的患者中治疗偏头痛的方法,所述方法包括向所述患者给予包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以使所述药物组合物的免于MBS比安慰剂高约30%。

[0013] 在本发明的一方面,所述免于MBS比安慰剂高至少约40%。在本发明的一方面,所述免于MBS比安慰剂高约30%-50%。在本发明的一方面,所述免于MBS比安慰剂高约35%-65%。

[0014] 在本发明的一方面,所述方法提供5000 (hr\*ng/mL) 的约80%-125% 的AUC<sub>0-t</sub>。在本发明的一方面,所述方法提供5000 (hr\*ng/mL) 的约85%-115% 的AUC<sub>0-t</sub>。在本发明的一方面,所述方法提供5000 (hr\*ng/mL) 的约90%-105% 的AUC<sub>0-t</sub>。

[0015] 在本发明的一方面,所述方法提供835 (ng/mL) 的约80%-125% 的C<sub>max</sub>。在本发明的一方面,所述方法提供835 (ng/mL) 的约85%-120% 的C<sub>max</sub>。在本发明的一方面,所述方法提供835 (ng/mL) 的约95%-115% 的C<sub>max</sub>。

[0016] 在本发明的一方面,所述药物组合物通过口服、舌下或经颊给予来给予。

[0017] 在本发明的一方面,所述药物组合物包含约10至600mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约25至300mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约25至150mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约50至100mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约70至80mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约75mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约150mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约37.5mg的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐。

[0018] 在本发明的一方面,所述瑞美吉泮呈半硫酸盐倍半水合物盐的形式。

[0019] 在本发明的一方面,提供包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以提供5000 (hr\*ng/mL) 的约80%-125% 的AUC<sub>0-t</sub>。

[0020] 在本发明的一方面,提供包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物,以提供835 (ng/mL) 的约80%-125% 的C<sub>max</sub>。

[0021] 在本发明的一方面,所述药物组合物以片剂的形式来提供。在本发明的一方面,所述药物组合物包含约50wt%-60wt%瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、约30wt%-35wt%微晶

纤维素、约2wt%-7wt%羟丙基纤维素、约3wt%-7wt%交联羧甲基纤维素钠、和约0.1wt%-1.0wt%硬脂酸镁。在本发明的一方面，所述药物组合物包含约57.1wt%瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、约33.4wt%微晶纤维素、约4.0wt%羟丙基纤维素、约5.0wt%交联羧甲基纤维素钠、和约0.5wt%硬脂酸镁。

[0022] 在本发明的一方面，所述药物组合物以口服固体模制的快速分散剂型的形式提供。在本发明的一方面，所述药物组合物包含约70wt%-80wt%瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、约10wt%-20wt%鱼明胶、约10wt%-20wt%填充剂、和0.1wt%-5.0wt%调味剂。在本发明的一方面，所述填充剂是甘露糖醇。

[0023] 在本发明的一方面，提供在有需要的患者中治疗与异常CGRP水平相关的病症的方法，所述方法包括向所述患者给予包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物，以提供5000 (hr\*ng/mL) 的约80%-125%的AUC<sub>0-t</sub>。

[0024] 在本发明的一方面，提供在有需要的患者中治疗与异常CGRP水平相关的病症的方法，所述方法包括向所述患者给予包含治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物，以提供835 (ng/mL) 的约80%-125%的C<sub>max</sub>。在本发明的一方面，所述障碍选自：偏头痛和丛集性头痛；慢性紧张型头痛；慢性疼痛；神经源性炎症和炎性疼痛；眼痛；牙痛；非胰岛素依赖型糖尿病；血管障碍；炎症；关节炎；支气管高反应性；哮喘；休克；脓毒症；阿片戒断综合征；吗啡耐受；男性和女性潮热；过敏性皮炎；银屑病；脑炎、脑外伤、缺血、中风、癫痫和神经变性疾病；皮肤疾病；神经源性皮肤发红、皮肤玫瑰红和红斑；耳鸣；肥胖症；炎性肠病；肠易激综合征；以及膀胱炎。

[0025] 在本发明的一方面，提供在患者中治疗与异常CGRP水平相关的病症的试剂盒，所述试剂盒包含：

[0026] (a) 含有治疗有效量的瑞美吉泮或其药学上可接受的盐的药物组合物；

[0027] (b) 用于给予所述药物组合物的说明书；

[0028] 其中所述治疗有效量提供5000 (hr\*ng/mL) 的约80%-125%的AUC<sub>0-t</sub>。

## 附图说明

[0029] 图1显示标题为BHV3000-301:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov标识符: NCT03235479) 的临床研究中的疼痛消失概率与时间的关系。

[0030] 图2显示标题为BHV3000-302:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov标识符: NCT03237845) 的临床研究中的疼痛消失概率与时间的关系。

[0031] 图3显示在标题为BHV3000-301:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov标识符: NCT03235479) 的临床研究中直到剂量后8小时的疼痛缓解的时间。

[0032] 图4显示标题为BHV3000-302:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov标识符: NCT03237845) 的临床研究中直到剂量后8小时的疼痛缓解的时间。

[0033] 图5显示标题为BHV3000-303:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 口服崩解片 (ODT) 用于偏

头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov 标识符:NCT03461757) 的临床研究中在单一剂量的瑞美吉泮 75mg Zydis ODT 后 2 小时期间的 Kaplan-Meier 疼痛缓解曲线。

[0034] 图 6 显示标题为 BHV3000-303:3 期: BHV-3000 (瑞美吉泮) 口服崩解片 (ODT) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov 标识符:NCT03461757) 的临床研究中在单一剂量的瑞美吉泮 75mg Zydis ODT 后 2 至 8 小时的疼痛消失。

## 具体实施方式

[0035] 提供以下详细描述以帮助本领域技术人员实践本发明。在不脱离本公开的精神或范围的情况下,本领域普通技术人员可以对本文所述的实施方案进行修改和变化。除非另外定义,否则在此所使用的所有技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。说明书中使用的术语仅用于描述特定实施方案,而非旨在限制。

[0036] 如本申请中所使用的,除非本文另有明确规定,否则以下术语中的每一个应具有下文所述的含义。另外的定义在整个申请中阐述。在本文中没有具体定义术语的情况下,所述术语由本领域普通技术人员在上下文中将所述术语应用于其在描述本发明中的用途而给出了本领域公认的含义。

[0037] 除非上下文另有明确指示,否则冠词“一个/一种 (a)”和“一个/一种 (an)”是指所述冠词的一个/一种或多于一个/多于一种(即,至少一个/至少一种)语法宾语。举例来说,“要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0038] 术语“约”是指在本领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,其部分取决于如何测量或确定所述值或组成,即测量系统的限制。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指在 1 个或超过 1 个标准偏差内。可替代地,“约”可以意指根据应用背景,高达 1%、5%、10% 或 20% 的范围(即,±10% 或 ±20%)。例如,约 3mg 可包括在 2.7mg 与 3.3mg 之间(对于 10%)或在 2.4mg 与 3.6mg 之间(对于 20%)的任何数字。此外,特别是关于生物系统或过程,所述术语可以意指某值的高达一个数量级或高达 5 倍。当在本申请和权利要求中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则应当假定“约”的含义在该特定值或组成的可接受的误差范围内。

[0039] 术语“给予”是指使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种将包含治疗剂的组合物物理引入受试者。给予还可以例如进行一次、多次和/或经一个或多个延长的时间段,并且可以是治疗有效剂量或亚治疗剂量。

[0040] 术语“AUC”(曲线下面积)是指吸收至或暴露于受试者的药物总量。通常,AUC 可以通过数学方法在受试者体内药物浓度随时间(直到浓度可忽略不计)的曲线图中获得。术语“AUC”还可以指在指定时间间隔的部分 AUC。

[0041] 术语“C<sub>max</sub>”是指在给予第一剂量与给予第二剂量之间,药物在受试者的血液、血清、指定隔室或测试区域中的最大浓度。如果指定,术语 C<sub>max</sub> 还可以指剂量归一化的比率。

[0042] 术语“给药间隔”是指在给予受试者的本文所公开配制品的多个剂量之间经过的时间长度。因此,给药间隔可以指示为范围。

[0043] 术语“给药频率”是指在给定时间内给予本文公开的配制品的剂量的频率。给药频

率可以指示为每个给定时间的剂量数,例如一周一次或两周一次。

[0044] 术语“与……组合”和“与……结合”是指除了一种治疗方式之外还给予另一种治疗方式。因此,“与……组合”或“与……结合”是指在向受试者给予一种治疗方式之前、期间或之后,给予另一种治疗方式。

[0045] 术语“药学上可接受的盐”是指本文所述的一种或多种化合物的盐形式,其呈现通常是为了增加化合物在患者胃肠道的胃液或胃肠液中的溶解度,以促进所述化合物的溶解和生物利用度。在适用的情况下,药学上可接受的盐包括从药学上可接受的无机或有机的碱和酸衍生的那些盐。合适的盐包括例如衍生自以下的那些盐:碱金属(如钾和钠)、碱土金属(如钙、镁)和铵盐,以及制药领域中熟知的许多其他酸和碱。

[0046] 术语“受试者”和“患者”是指任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物,如非人灵长类动物、绵羊、狗和啮齿类动物(如小鼠、大鼠和豚鼠)。在一些实施方案中,受试者是人。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0047] 术语药剂(本文中有时也称为“药物”)的“有效量”、“治疗有效量”、“治疗有效剂量(therapeutically effective dosage)”和“治疗有效剂量(therapeutically effective dose)”是指药剂的如下任何量:在单独使用或与另一种药剂组合使用时,防止受试者疾病发作或促使疾病消退,由疾病症状的严重程度的下降、无疾病症状阶段的频率和持续时间的增加、或由疾病折磨所致的损伤或残疾的缓解所证明。可以使用熟练从业人员已知的各种方法评价药剂的治疗有效量,如在临床试验期间在人受试者中,在预测在人体中的功效的动物模型系统中,或通过在体外测定中测定药剂的活性。

[0048] 术语“T<sub>max</sub>”是指在给予药物后在受试者的血液、血清、指定隔室或测试区域中达到最大浓度(C<sub>max</sub>)时的时间或时间段。

[0049] 术语“治疗”是指受试者的病症或疾病的任何治疗,并且包括:(i)在可能易患疾病但尚未被诊断为患有所述疾病的受试者中防止疾病或病症发生;(ii)抑制疾病或病症,即阻止其发展;缓解疾病或病症,即引起病症消退;或(iii)改善或缓解由疾病引起的病症,即疾病的症状。治疗可以与其他标准疗法组合使用或者单独使用。受试者的治疗或“疗法”还包括对所述受试者进行的任何类型的干预或过程,或向所述受试者给予药剂,目的是逆转、减轻、改善、抑制、减缓或预防与疾病相关的症状、并发症或病症或者生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。

[0050] 关于头痛,“治疗”是获得对受试者的有益或所需结果的方法。出于本发明的目的,有益或所需临床结果包括但不限于以下中的一种或多种:头痛的任何方面的改进,包括降低严重程度、减轻疼痛强度及其他相关症状、降低复发频率、提高患有头痛的那些患者的生活质量、减少治疗头痛所需的其他用药的剂量、以及减少每个月的头痛天数。对于偏头痛,其他相关症状包括但不限于恶心、呕吐、以及对光、声音和/或移动敏感。对于丛集性头痛,其他相关症状包括但不限于眼底和眼周肿胀、多泪、红眼、鼻漏或鼻充血、以及面色潮红。

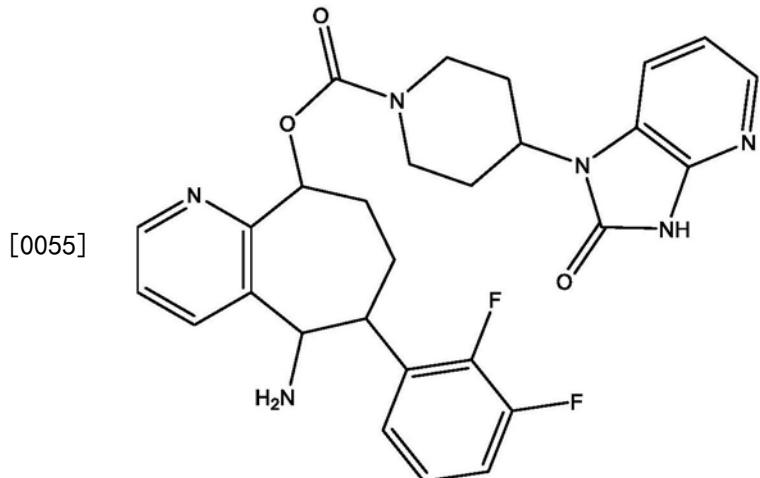
[0051] 出于本公开文本的目的,参考美国食品和药物管理局(FDA)的出版物,Guidance for Industry,“Migraine:Developing Drugs for Acute Treatment”,2018年2月,可从<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf>获得。实施例中使用的术语(如例如最困扰症状(MBS)和疼痛消失)描述于FDA指南中。

[0052] 可用于制备本发明的药物组合物的起始材料可容易地从市场购得,或者可以由本

领域技术人员制备。

[0053] 瑞美吉泮具有化学式C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>和IUPAC名称[(5S,6S,9R)-5-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基]4-(2-氧化-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯。瑞美吉泮在本文中也被称为BHV-3000。

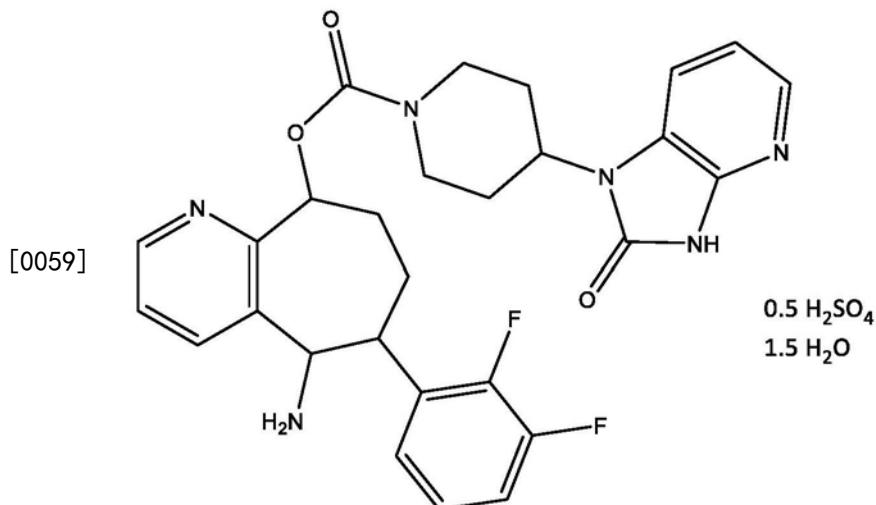
[0054] 瑞美吉泮的结构为：



[0056] 瑞美吉泮描述于例如2011年4月21日公开的WO 2011/046997中。

[0057] 在本发明的优选方面,瑞美吉泮以半硫酸盐倍半水合物盐的形式存在。这种优选的盐形式描述于2013年9月6日公开的WO 2013/130402中。

[0058] 所述盐形式的化学式为C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> • 0.5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> • 1.5H<sub>2</sub>O, 并且结构如下：



[0060] 本发明的药物组合物可以以任何合适的剂型来制备,所述剂型包括例如如片剂、胶囊、鼻喷雾剂、粉末、颗粒、软膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶、微球和气溶胶。

[0061] 本发明的包含瑞美吉泮的药物组合物通常还包含其他药学上可接受的载体(也称为赋形剂),如例如粘合剂、润滑剂、稀释剂、包衣剂、崩解剂、屏障层组分、助流剂、着色剂、溶解度增强剂、胶凝剂、填充剂、蛋白质、辅因子、乳化剂、增溶剂、悬浮剂、调味剂、防腐剂及其混合物。赋形剂的选择取决于组合物的所需特征,并且取决于配制品中其他药理学活性化合物的性质。合适的赋形剂是本领域技术人员已知的(参见Handbook of Pharmaceutical Excipients,第五版,2005,Rowe等人编辑,McGraw Hill)。

[0062] 可用于制备本发明药物组合物的药学上可接受的载体的例子可以包括但不限于填充剂(如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇);纤维素制剂(如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、滑石、硫酸钙、植物油、合成油、多元醇、海藻酸、磷酸盐缓冲溶液、乳化剂、等渗盐水、无热原水及其组合。如果需要,也可以组合崩解剂,并且示例性崩解剂可以是但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。在本发明的一方面,调味剂选自白苏、薄荷、浆果、樱桃、薄荷脑和氯化钠调味剂、及其组合。在本发明的一方面,甜味剂选自糖、蔗糖素、阿斯巴甜、安赛蜜、纽甜及其组合。

[0063] 通常,本发明的药物组合物可以用本领域已知的常规方法制造,例如,借助常规的混合、溶解、制粒、制糖衣、磨细、乳化、包封、包埋、冻干过程等。

[0064] 在本发明的一方面,药物组合物是以口服固体模制的快速分散剂型来制备,如2015年11月24日授权的美国专利号9,192,580中所述。

[0065] 短语“快速分散剂型”是指在被放置与流体接触后1至60秒、优选地1至30秒、更优选地1至10秒且特别优选地2至8秒内崩解或分散的组合物。对于口服给予,所述流体优选地是在口腔中发现的流体,即唾液。

[0066] 在优选实施方案中,本发明的组合物是固体快速分散剂型,其包含活性成分瑞美吉泮和含有鱼明胶的水溶性或水可分散载体的固体网状物。因此,载体对于活性成分是惰性的。所述网状物是通过使溶剂从固态组合物升华来获得的,所述组合物包含活性成分和载体于所述溶剂中的溶液。根据本发明的剂型可以根据Gregory等人的英国专利号1,548,022中披露的过程使用鱼明胶作为载体来制备。因此,制备包含活性成分和鱼明胶载体于溶剂中的溶液的初始组合物(或混合物),之后进行升华。升华优选地通过将组合物冷冻干燥来进行。组合物在冷冻干燥过程期间可以包含在模具中,以产生呈任何所需形状的固体形式。在组合物沉积于模具中之前,可以在初始步骤中使用液氮或固体二氧化碳冷却模具。在冷冻模具和组合物之后,接下来使它们经历减压,并且如果需要的话经历受控施加的热量,以帮助溶剂升华。所述过程中施加的减压可以低于约4mm Hg,优选地低于约0.3mm Hg。然后如果需要的话可以从模具中取出冷冻干燥的组合物,或者将其储存于其中直到后续使用为止。

[0067] 在与活性成分和作为载体的鱼明胶一起使用过程时,产生固体快速分散剂型,其具有与使用本文所述的鱼明胶相关的优点。通常,鱼明胶被分类为来自冷水和温水鱼来源,并且被分类为胶凝或非胶凝种类。与胶凝鱼明胶和牛明胶相比,非胶凝种类的鱼明胶含有更低的脯氨酸和羟脯氨酸氨基酸含量,已知所述含量与交联特性和胶凝能力相关。非胶凝鱼明胶在最高约40%的溶液浓度以及低至20°C的温度下可以保留。在本发明的一方面,根据本发明使用的鱼明胶优选地从冷水鱼来源获得,并且是非胶凝型的鱼明胶。更优选地,在本发明的一方面,使用非胶凝鱼明胶的非水解形式。在可替代实施方案中,可以使用喷雾干燥的非水解的非胶凝鱼明胶。适合用于本发明的鱼明胶可从市场购得。

[0068] 除了活性成分和鱼明胶载体以外,根据本发明的组合物还可以含有其他基质形成剂和次级组分。适合用于本发明的基质形成剂包括源自以下的材料:动物或植物蛋白,如其他明胶、糊精以及大豆、小麦和车前草种子蛋白;树胶,如阿拉伯胶、瓜尔胶、琼脂和黄原胶;多糖;海藻酸盐;羧甲基纤维素;角叉菜胶;葡聚糖;果胶;合成聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;

以及多肽/蛋白质或多糖复合物,如明胶-阿拉伯胶复合物。

[0069] 也可以掺入本发明的快速溶解组合物中的其他材料包括糖,如甘露醇、右旋糖、乳糖、半乳糖和海藻糖;环状糖,如环糊精;无机盐,如磷酸钠、氯化钠和硅酸铝;以及具有2至12个碳原子的氨基酸,如甘氨酸、L-丙氨酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-羟脯氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸和L-苯丙氨酸。可以在固化(冷冻)前将一种或多种基质形成剂掺入溶液或悬浮液中。基质形成剂可以与表面活性剂一起存在或者不包括表面活性剂。除了形成基质外,基质形成剂还可以帮助保持任何活性成分在悬浮溶液内的分散。这在活性剂不能充分溶于水中并且因此必须悬浮而不是溶解的情况下尤其有用。还可以将次级组分(如防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、粘度增强剂、着色剂、调味剂、pH调节剂、甜味剂或掩味剂)掺入快速溶解组合物中。合适的着色剂包括红色、黑色和黄色氧化铁以及可从Ellis&Everard获得的FD&C染料,如FD&C蓝色2号和FD&C红色40号。合适的调味剂包括白苏、覆盆子、甘草、橙子、柠檬、葡萄柚、焦糖、香草、樱桃和葡萄香料以及这些的组合。合适的pH调节剂包括食用酸和食用碱,如柠檬酸、酒石酸、磷酸、盐酸、马来酸和氢氧化钠。合适的甜味剂包括例如蔗糖素、阿斯巴甜、安赛蜜K和索马甜。合适的掩味剂包括例如碳酸氢钠、离子交换树脂、环糊精包合化合物、吸附质或微囊化活性物。

[0070] 给予本发明的药物组合物的典型途径包括但不限于口服、局部、透皮、吸入、肠胃外、舌下、经颊、直肠、阴道和鼻内。如本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。配制根据本发明的某些实施方案的药物组合物以允许其中所含的活性成分在将所述组合物给予患者后具有生物利用度。将给予受试者或患者的组合物可以采用一个或多个剂量单位的形式。制备此类剂型的实际方法对于本领域技术人员是已知的或者将是清楚的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science,2000)。

[0071] 固体组合物通常以剂量单位来配制,每剂量提供约1至约1000mg的活性成分。固体剂量单位的一些例子是0.1mg、1mg、10mg、37.5mg、75mg、100mg、150mg、300mg、500mg、600mg和1000mg。根据本发明的典型剂量范围包括约10-600mg、25-300mg、25-150mg、50-100mg、60-90mg和70-80mg。液体组合物通常在1-100mg/mL的单位剂量范围内。液体剂量单位的一些例子是0.1mg/mL、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。

[0072] 在一些实施方案中,方法可以包括将一种或多种另外的药剂与瑞美吉泮同时或依序地向受试者给予。在一些实施方案中,另外的药剂可以是本领域中已知的抗头痛用药,如示例性抗头痛用药(例如,5-HT1激动剂、曲普坦类、麦角生物碱、阿片类、肾上腺素拮抗剂、NSAID或抗体)。在一些实施方案中,与单独使用瑞美吉泮或者一种或多种另外的药剂相比,治疗效果可能更大。因此,可以实现瑞美吉泮与所述一种或多种另外的药剂之间的协同作用。在一些实施方案中,受试者可以预防性地服用所述一种或多种另外的药剂。

[0073] 除了偏头痛以外,可以通过本发明的药物组合物和方法治疗的其他CGRP相关障碍还包括例如丛集性头痛;慢性紧张型头痛;慢性疼痛;神经源性炎症和炎性疼痛;眼痛;牙痛;非胰岛素依赖型糖尿病;血管障碍;炎症;关节炎;支气管高反应性;哮喘;休克;脓毒症;阿片戒断综合征;吗啡耐受;男性和女性潮热;过敏性皮炎;银屑病;脑炎、脑外伤、缺血、中风、癫痫和神经变性疾病;皮肤疾病;神经源性皮肤发红、皮肤玫瑰红和红斑;耳鸣;肥胖症;炎性肠病;肠易激综合征;以及膀胱炎。

[0074] 在一方面,本发明还提供用于本发明方法的试剂盒。试剂盒可以包含含有本文所述药物组合物的一个或多个容器以及根据本文所述任何方法的使用说明书。通常,这些说明书包含根据本文所述任何方法给予药物组合物以治疗、改善或预防头痛(如偏头痛)或其他CRGP障碍的说明。试剂盒可以例如包含基于鉴定个体是否患有头痛或个体是否具有患上头痛的风险来选择适合治疗的该个体的说明。根据在要向患者提供药物组合物的地方具有管辖权的管理机构的要求,说明书通常以包装插页或标签的形式来提供。

[0075] 根据本发明,将包含瑞美吉泮的药物组合物给予受试者可以促进以下的降低:严重程度(其可以包括减少对通常用于这种病症的其他药物和/或疗法的需求和/或量(例如,暴露),所述其他药物和/或疗法包括例如麦角胺、二氢麦角胺或用于偏头痛的曲普坦类)、持续时间和/或频率(包括例如延迟个体中的下一次间歇性发作或增加到下一次间歇性发作的时间)。

[0076] 另外,与不给予治疗相比,将包含瑞美吉泮的药物组合物给予受试者可以促进头痛的一种或多种症状的减轻或改进,或者症状的持续时间的减少。

[0077] 另外,将包含瑞美吉泮的药物组合物给予受试者可以促进在某一时间段中(例如,每个月)个体头痛发作的频率降低(与治疗前的水平相比)。例如,与治疗前的水平相比,个体的发作频率可以降低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%中的任一者。

[0078] 另外,将包含瑞美吉泮的药物组合物给予受试者可以促进头痛发展的延迟,即,推迟、妨碍、减慢、迟滞、稳定和/或延缓疾病的进展。根据病史和/或所治疗的个体,这种延迟可以具有变化的时间长度。

[0079] 另外,将包含瑞美吉泮的药物组合物给予受试者可以延迟头痛的发展或进展,即,延迟障碍的首发表现和/或随后的进展。头痛的发展可以是可检测的并使用本领域中熟知的标准临床技术来评估。然而,发展也是指可能无法检测的进展。

[0080] 实施例

[0081] 以下实施例说明了本发明,但不意图限制本发明的范围。

[0082] 实施例1

[0083] 片剂制造-如下制备批料以制造含有75mg瑞美吉泮的剂量的片剂。所述批料的组成示于下表1中。如所指示从所述批料制备片剂。

[0084] 表1

成分	每个片剂的百分比	每个片剂的量, (mg)	每100,000个片剂批料的量 (g)
<b>颗粒内</b>			
[0085]	瑞美吉泮 (呈半硫酸盐倍半水合物, 等同于75 mg碱)	57.11	85.67
	微晶纤维素, NF	13.39	20.09
	羟丙基纤维素, USP/NF (Klucel EXF PHARM)	4.00	6.00
	交联羧甲基纤维素钠NF	2.50	3.75
	纯化水USP	适量	N/A
	颗粒内分配的固体		11562
<b>颗粒外</b>			
	微晶纤维素NF	20.00	3,003.0
	交联羧甲基纤维素钠NF	2.50	375.4
	硬脂酸镁NF	0.50	75.08
	<b>总核心片剂</b>	<b>100.0</b>	<b>150</b>
			<b>15015</b>

[0086] <sup>1</sup>在过程中去除纯化水。分配过度量。记录所消耗的部分。颗粒内分配的固体不包括水。

[0087] 1. 对瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物和所有赋形剂进行称重。

[0088] 2. 使瑞美吉泮半硫酸盐倍半水合物、微晶纤维素(颗粒内部分)、羟丙基纤维素和交联羧甲基纤维素钠(颗粒内部分)通过20目筛。

[0089] 3. 将来自2的筛过的混合物加载至配备有适当大小的缸的合适制粒机中, 并且干混合10分钟。将叶轮速度设为低档并关闭切刀。

[0090] 4. 在混合时, 在制粒机上配备喷嘴并添加纯化水直到到达终点为止。

[0091] 5. 用设为低档的叶轮和设为低档的切刀将湿物质混合30秒。

[0092] 6. 将湿物质排出到流化床干燥器的膨胀室中。干燥至<2%的目标LOD。

[0093] 7. 使用具有适当网筛(0.075R)和垫片(0.050)的Comil研磨干燥的颗粒。进行堆积密度和振实密度以及粒径分布分析。记录结果。从两个样品计算卡尔指数(Carr Index)和卡尔指数平均值。

[0094] 8. 计算产量分率。重新计算颗粒外的量。

[0095] 9. 使微晶纤维素和交联羧甲基纤维素通过20目筛。

[0096] 10. 将研磨的造粒与重新计算的微晶纤维素(颗粒外部分)、交联羧甲基纤维素钠

(颗粒外部分) 在2立方英尺的料箱(tote)中合并,并将其共混150转。

- [0097] 11. 使硬脂酸镁通过30目筛。
  - [0098] 12. 将筛选的硬脂酸镁添加至2立方英尺料箱的内容物中,并将其共混75转。
  - [0099] 13. 根据计划收集共混物均匀性样品。
  - [0100] 14. 进行堆积密度和振实密度以及粒径分析,并计算卡尔指数。
  - [0101] 15. 排出至合适的容器中并称重。
  - [0102] 16. 装配具有7mm圆形凹面工具的716工位旋转压片机。视需要调整工位数。
  - [0103] 17. 调整压机以实现以下片剂规格:易碎性≤0.3%损失;硬度为10-14kP;厚度为3.60-4.10mm;并且崩解≥2:30分钟。
  - [0104] 18. 如下进行过程中测试:
    - 在运行开始时、中间和结束时测试片剂易碎性和崩解
    - 以15分钟间隔测试片剂硬度、片剂厚度、单独片剂重量、平均片剂重量和外观
  - [0105] 19. 使片剂通过除尘器和金属检测器。
  - [0106] 20. 将片剂包装在合适的容器中的双层聚乙烯袋中。
- [0109] 实施例2
- [0110] 临床试验-BHV3000-301:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov标识符:NCT03235479)。
- [0111] 如下用1490名参与者进行3期临床研究。
- [0112] 研究描述
- [0113] 这项研究的目的是在患有急性偏头痛的受试者中比较BHV-3000 (瑞美吉泮) 与安慰剂的功效

病症或疾病	干预/治疗
偏头痛	药物: BHV-3000
急性偏头痛	药物: 安慰剂口服片剂
高声恐惧症	
畏光	

- [0114] 研究设计
- [0115] 研究类型: 干预性(临床试验)
- [0116] 实际入选: 1490名参与者
- [0117] 分配: 随机化
- [0118] 干预模型: 平行分配
- [0119] 干预模型描述: 对于申办人、研究者和受试者双盲的随机化对照试验
- [0120] 设盲: 三重(参与者、护理提供者、研究者)
- [0121] 设盲描述: 对于申办人、研究者和受试者双盲
- [0122] 主要目的: 治疗
- [0123] 正式标题: BHV3000-301:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双

盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验

[0125] 组和干预

组	干预/治疗
实验: BHV-3000 [0126]	药物: BHV-3000 75 mg片剂QD
安慰剂比较物: 安慰剂	药物: 安慰剂口服片剂 75 mg片剂QD的当量

[0127] 结果量度

[0128] 主要结果量度:

[0129] 1. 将使用在剂量后2小时报告无疼痛的可评价受试者的数量来测量在偏头痛的急性治疗中与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的疼痛消失。[时间范围: 剂量后两小时]

[0130] 将按照4分李克特(Likert)量表(0=无,1=轻度,2=中度,3=重度)来测量疼痛

[0131] 2. 将使用在剂量后2小时报告其MBS不存在的可评价受试者的数量来测量与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的免于最困扰症状(MBS)。[时间范围: 剂量后两小时]

[0132] 将使用二分量表(0=不存在,1=存在)测量MBS(恶心、高声恐惧症或畏光)。

[0133] 次要结果量度:

[0134] 1. 使用从2小时至24小时没有经历任何头痛的受试者的数量测量整个目标时间段瑞美吉泮(75mg片剂)与安慰剂之间相比的差异。[时间范围: 剂量后2小时-24小时]

[0135] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛消失

[0136] 2. 通过将在头痛基线报告存在畏光的受试者亚组中的在剂量后2小时畏光的不存在制表所得的瑞美吉泮(75mg片剂)与安慰剂之间相比的差异。

[0137] [时间范围: 剂量后2小时]

[0138] 畏光

[0139] 3. 通过将在头痛基线报告存在高声恐惧症的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在高声恐惧症的受试者数量制表, 评价与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)。[时间范围: 剂量后2小时]

[0140] 高声恐惧症

[0141] 4. 对于在基线报告中度或重度疼痛水平并且随后报告无或轻度疼痛水平的那些受试者, 测量在剂量后2小时瑞美吉泮(75mg片剂)与安慰剂之间相比的关于疼痛缓解的差异。[时间范围: 剂量后2小时]

[0142] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的疼痛缓解

[0143] 5. 通过将在头痛基线报告存在恶心的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在恶心的受试者数量制表所得的免于恶心。[时间范围: 剂量后2小时]

[0144] 免于恶心

[0145] 6. 使用在给予研究用药(BHV3000或安慰剂)后24小时内服用急救用药的受试者数

量所得的瑞美吉泮 (75mg 片剂) 与安慰剂之间相比的关于需要急救用药的概率的差异。[时间范围: 剂量后长达24小时]

[0146] 需要急救用药

[0147] 7. 使用从2小时至48小时没有经历任何头痛的受试者的数量测量整个目标时间段瑞美吉泮 (75mg 片剂) 与安慰剂之间相比的关于持续的疼痛消失的差异。[时间范围: 剂量后2小时-24小时]

[0148] 持续的疼痛消失

[0149] 8. 通过使用从2小时至24小时没有使用任何急救用药并且没有经历任何中度或重度头痛的受试者数量所得的整个该时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮 (75mg 片剂) 的持续的疼痛缓解。[时间范围: 剂量后2小时-24小时]

[0150] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解

[0151] 9. 使用没有使用任何急救用药并且没有经历中度至重度头痛的受试者数量测量从2小时至48小时瑞美吉泮 (75mg 片剂) 与安慰剂之间相比的关于持续的疼痛缓解的差异。[时间范围: 剂量后2小时-48小时]

[0152] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解

[0153] 10. 使用按照功能性残疾量表自我报告为“正常”的受试者数量, 在2小时测量瑞美吉泮 (75mg 片剂) 与安慰剂之间的关于能够正常活动的受试者比例的差异。[时间范围: 剂量后2小时]

[0154] 功能性残疾量表

[0155] 11. 使用在剂量后2小时无疼痛并且随后在研究用药的48小时内具有任何严重程度的头痛的受试者数量测量瑞美吉泮 (75mg 片剂) 与安慰剂之间相比的关于疼痛复发的差异。[时间范围: 剂量后2小时至48小时]

[0156] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的疼痛复发

[0157] 关于临床研究的其他细节(包括合格标准、联系方式和地点以及更多信息)可以参见[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ClinicalTrials.gov标识符:NCT03235479。

[0158] 实施例3

[0159] 临床试验-BHV3000-302:3期:BHV-3000 (瑞美吉泮) 用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验 (ClinicalTrials.gov标识符:NCT03237845)

[0160] 如下用1503名参与者进行3期临床研究。

[0161] 研究描述

[0162] 概要:

[0163] 这项研究的目的是在患有急性偏头痛的受试者中比较BHV-3000 (瑞美吉泮) 与安慰剂的功效

病症或疾病	干预/治疗
[0164] 偏头痛	药物: BHV-3000
急性偏头痛	药物: 安慰剂口服片剂
高声恐惧症	
畏光	

- [0165] 研究设计  
 [0166] 研究类型:干预性(临床试验)  
 [0167] 实际入选:1503名参与者  
 [0168] 分配:随机化  
 [0169] 干预模型:平行分配  
 [0170] 干预模型描述:对于申办人、研究者和受试者双盲  
 [0171] 设盲:三重(参与者、护理提供者、研究者)  
 [0172] 设盲描述:对于申办人、研究者和受试者双盲  
 [0173] 主要目的:治疗  
 [0174] 正式标题:BHV3000-302:3期:BHV-3000(瑞美吉泮)用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验  
 [0175] 实际研究开始日期:2017年7月26日  
 [0176] 主要完成日期:2018年1月25日  
 [0177] 研究完成日期:2018年1月31日  
 [0178] 组和干预

组	干预/治疗
[0179] 实验: BHV-3000 瑞美吉泮75 mg片剂QD	药物: 瑞美吉泮 活性
安慰剂比较物: 安慰剂 匹配75 mg安慰剂片剂QD	药物: 安慰剂 安慰剂

- [0180] 结果量度  
 [0181] 主要结果量度:  
 [0182] 1. 将使用在剂量后2小时报告无疼痛的可评价受试者的数量来测量在偏头痛的急性治疗中与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的疼痛消失。[时间范围:剂量后两小时]  
 [0183] 将按照4分李克特量表(0=无,1=轻度,2=中度,3=重度)来测量疼痛  
 [0184] 2. 将使用在剂量后2小时报告其MBS不存在的可评价受试者的数量来测量与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的免于最困扰症状(MBS)。[时间范围:剂量后两小时]

[0185] 将使用二分量表(0=不存在,1=存在)测量MBS(恶心、高声恐惧症或畏光)。

[0186] 次要结果量度:

[0187] 1. 使用从2小时至24小时没有经历任何头痛的受试者的数量所得的在整个目标时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)。[时间范围:剂量后2小时-24小时]

[0188] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛消失

[0189] 2. 通过将在头痛基线报告存在畏光的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在畏光的受试者数量制表所得的与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)。[时间范围:剂量后2小时]

[0190] 免于畏光

[0191] 3. 通过将在头痛基线报告存在高声恐惧症的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在高声恐惧症的受试者数量制表所得的与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)。[时间范围:剂量后2小时]

[0192] 免于高声恐惧症

[0193] 4. 为测量在剂量后2小时与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的疼痛缓解,评价在基线报告中度或重度疼痛水平并且随后报告无或轻度疼痛水平的受试者的个数。[时间范围:剂量后2小时]

[0194] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的疼痛缓解

[0195] 5. 通过将在头痛基线报告存在恶心的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在恶心的受试者数量制表所得的免于恶心。[时间范围:剂量后2小时]

[0196] 免于恶心

[0197] 6. 将使用在给予研究用药(BHV3000或安慰剂)后24小时内服用急救用药的受试者数量来评估测量与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的需要急救用药的概率。[时间范围:剂量后长达24小时]

[0198] 需要急救用药

[0199] 7. 将使用从2小时至48小时没有经历任何头痛的受试者的数量来测量整个目标时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的持续的疼痛消失。[时间范围:剂量后2小时-48小时]

[0200] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛消失

[0201] 8. 通过使用从2小时至24小时没有使用任何急救用药并且没有经历任何中度或重度头痛的受试者数量所得的整个该时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的持续的疼痛缓解。[时间范围:剂量后2小时-24小时]

[0202] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解

[0203] 9. 使用没有使用任何急救用药并且没有经历中度至重度头痛的受试者数量所得的从2小时至48小时与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的持续的疼痛缓解。[时间范围:剂量后2小时-48小时]

[0204] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解

[0205] 10. 使用按照功能性残疾量表自我报告为“正常”的受试者数量所得的在2小时瑞美吉泮(75mg片剂)相对于安慰剂的能够正常活动的受试者比例。

[0206] [时间范围:剂量后2小时]

[0207] 功能性残疾量表

[0208] 11. 将使用在剂量后2小时无疼痛并且随后在研究用药的48小时内具有任何严重程度的头痛的受试者数量测量与安慰剂相比的瑞美吉泮(75mg片剂)的疼痛复发。[时间范围:剂量后2小时至48小时]

[0209] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的疼痛复发

[0210] 关于临床研究的其他细节(包括合格标准、联系方式和地点以及更多信息)可以参见www.clinicaltrials.gov,ClinicalTrials.gov标识符:NCT03237845。

[0211] 实施例4

[0212] 临床试验的结果-实施例2和实施例3中所述临床研究的研究结果描述于图1、图2以及表2、表3和表4中。

[0213] 表2

在两个3期试验中符合的共同主要终点

研究 302

2小时终点	瑞美吉泮 (N=537)	安慰剂 (N=535)	调整的p值
疼痛消失	19.6%	12.0%	< 0.001
免于MBS <sup>1</sup>	37.6%	25.2%	< 0.0001

[0214]

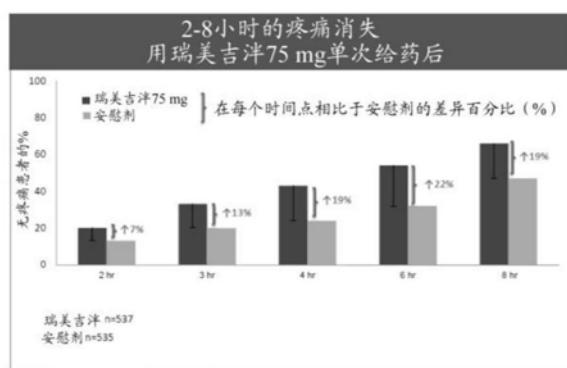
研究 301

2小时终点	瑞美吉泮 (N=543)	安慰剂 (N=541)	调整的p值
疼痛消失	19.2%	14.2%	< 0.03
免于MBS <sup>1</sup>	36.6%	27.7%	< 0.002

<sup>1</sup>最困扰症状包括畏光、高声恐惧症或恶心。

[0215] 表3

疼痛消失: 随时间增加益处  
单一剂量的瑞美吉泮, 无急救用药 (研究302)



数据是疼痛消失的Kaplan-Meier估计; 审查(不包括)  
在指定间隔期间服用急救用药或失访的受试者

[0217] 表4

汇总的肝功能测试 (LFT) 特征:  
在两项研究中瑞美吉泮与安慰剂类似

来自研究301和研究302的LFT结果的完整数据集

[0218]

ALT	瑞美吉泮 (n=1089)	安慰剂 (n=1092)
> ULN	22 (2.0%)	24 (2.2%)
>3x ULN	1 (0.1%)	1 (0.1%)
>5x ULN	0	0
>10x ULN	0	0
>20x ULN	0	0

AST	瑞美吉泮 (n=1089)	安慰剂 (n=1092)
> ULN	12 (1.1%)	16 (1.5%)
>3x ULN	1 (0.1%)	0
>5x ULN	0	0
>10x ULN	0	0
>20x ULN	0	0

\*在研究301和研究302中, 无胆红素升高 > 2x ULN

\*解析所有病例

[0219] 实施例5

[0220] 生物等效性-将剂量为75mg瑞美吉泮的如本文所述用鱼明胶制备的口服固体模制的快速分散剂型 (“ODT”) 的生物等效性与实施例2和3中所述研究中使用的75mg片剂相比较。

[0221] 实验概要陈述于下文中。

[0222] 主要目标:

[0223] 在健康志愿者中在空腹条件下比较舌下给予的瑞美吉泮ODT与作为1x75mg给予的瑞美吉泮片剂的吸收速率和程度。

[0224] 次要目标:

[0225] 评估瑞美吉泮片剂和ODT的安全性、耐受性和PK。

[0226] 探索性目标:

[0227] 在健康志愿者中在空腹条件下比较在舌上给予的瑞美吉泮ODT与作为1x 75mg给予的瑞美吉泮片剂的吸收速率和程度。

[0228] 研究设计

[0229] 这项研究将是单中心、1期、开放标签、随机化研究, 其被设计为如下进行:

[0230] 部分I:4阶段、2序列、全复制交叉生物等效性研究。

[0231] 部分II:2阶段、2序列、交叉相对生物利用度研究。部分II可以在部分I之前进行。

[0232] 这项研究意图根据美国食品和药物管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 和健康产品和食品部 (HPFB) 的规章进行备案。

[0233] 研究的每个部分意图在一个组中给药;如果任一个研究部分由于任何原因在多于一个组中给药, 那么所有组将在同一临床地点给药, 并且在每个组内将遵循相同的方案要求和程序。

[0234] 样本大小

[0235] 将向总计大约60名健康的成年男性或女性志愿者给药。大约36名受试者将包括在研究的部分I生物等效性部分中。基于先前研究的初步数据, AUC和Cmax的受试者内变异系

数应为大约30%。因此,对于该预期的变异系数以及在0.91和1.10内的AUC与Cmax的预期比率,研究应具有至少80%的效能以显示30名受试者在4阶段全复制设计中的生物等效性。

[0236] 大约24名受试者将包括在研究的部分II相对生物利用度部分中。

[0237] 约束和洗脱

[0238] 部分I

[0239] 从阶段1的药物给予前至少10小时直至阶段4的剂量后72小时抽血后,即直至第22天早晨,受试者将被约束。

[0240] 在剂量之间将有5天或更长时间的洗脱期;受试者在整个洗脱期期间将保持约束在诊所中。每名受试者在这项研究中的参与应持续大约3周。

[0241] 部分II

[0242] 从阶段1的药物给予前至少10小时直至阶段2的剂量后72小时抽血后,即直至第8天早晨,受试者将被约束。

[0243] 在剂量之间将有4天或更长时间的洗脱期;受试者在整个洗脱期期间将保持约束在诊所中。每名受试者在这项研究中的参与将持续大约1.5周。

[0244] 随机化和盲化

[0245] 将分别根据由inVentiv针对部分I和部分II产生的4阶段、2序列 (CBCB或BCBC) 和2阶段、2序列 (CA或AC) 、区组随机化方案向受试者给予每种治疗。inVentiv的生物分析部将无法获得随机化代码,直至研究的临床和分析阶段完成为止。

[0246] 由于数据的客观性质,这项研究将是开放标签的。

[0247] 研究用药

[0248] 部分I

[0249] 每名受试者将接受2种以下治疗中的每一种两次:

[0250] 治疗C (测试):将1x 75mg瑞美吉泮舌下ODT保持在舌下直至完全溶解,然后无水吞咽,在空腹条件下给予

[0251] 治疗B (参考):用水吞咽1x 75mg瑞美吉泮片剂,在空腹条件下给予部分II

[0252] 每名受试者将接受2种以下治疗中的每一种一次:

[0253] 治疗C (测试):将1x 75mg瑞美吉泮舌下ODT保持在舌下直至完全溶解,然后无水吞咽,在空腹条件下给予

[0254] 治疗A (参考):将1x 75mg瑞美吉泮ODT保持在舌上直至完全溶解,然后无水吞咽,在空腹条件下给予

[0255] 部分I

[0256] 治疗C

[0257] 由临床工作人员将一个瑞美吉泮ODT置于每名受试者的舌下,并且将指示受试者不吞咽唾液,直至ODT完全溶解为止。将指示受试者在ODT完全溶解后作出手势并吞咽。将进行手和口腔检查以确保药物的服用。

[0258] 给药时间将设为将ODT置于舌下的时间。从给药前1小时直至剂量后1小时禁水。全部给药程序必须在2分钟内完成。如果ODT在2分钟内没有完全溶解,将要求受试者用唾液吞咽并且将记录此情况。将记录完整给药的开始和结束时间。

[0259] 治疗B

[0260] 将向每名受试者用240mL水给予一个瑞美吉泮片剂,并且将进行手和口腔检查以确保药物的服用。

[0261] 部分II

[0262] 治疗C

[0263] 由临床工作人员将一个瑞美吉泮ODT置于每名受试者的舌下,并且将指示受试者不吞咽唾液,直至ODT完全溶解为止。将指示受试者在ODT完全溶解后作出手势并吞咽。将进行手和口腔检查以确保药物的服用。

[0264] 给药时间将设为将ODT置于舌下的时间。从给药前1小时直至剂量后1小时禁水。全部给药程序必须在2分钟内完成。如果ODT在2分钟内没有完全溶解,将要求受试者用唾液吞咽并且将记录此情况。将记录完整给药的开始和结束时间。

[0265] 治疗A

[0266] 由临床工作人员将一个瑞美吉泮ODT置于每名受试者的舌上,并且将指示受试者不吞咽唾液,直至ODT完全溶解为止。将指示受试者在ODT完全溶解后作出手势并吞咽。将进行手和口腔检查以确保药物的服用。

[0267] 给药时间将设为将ODT置于舌上的时间。从给药前1小时且直至剂量后1小时将禁水。全部给药程序必须在2分钟内完成。如果ODT在2分钟内没有完全溶解,将要求受试者用唾液吞咽并且将记录此情况。将记录完整给药的开始和结束时间。

[0268] 样品收集和处理

[0269] 在每个阶段中,将从每名受试者抽取总计17个血样用于药代动力学分析。将在药物给予前以及剂量后0.083、0.167、0.333、0.5、0.667、0.833、1、1.5、2、2.5、5、8、12、24、48和72小时收集血样(每个取样时间3mL)。对于在约束期期间收集的所有剂量后样品,血样收集的时间容许窗口将为±29秒。在预定时间窗口以外进行的样品收集不会被视为违反方案,因为实际的剂量后取样时间将用于药代动力学和统计学分析。除非另有规定或出于受试者安全性考虑,在抽血与其他程序重合时,抽血将具有优先性。在合适时,将使用死容积静脉内导管来进行血液收集,以避免多次刺穿皮肤。否则,将通过直接静脉穿刺术来收集血样。

[0270] 包括用于合格性、基因型分型和安全性目的收集的血液的血液总体积应该不超过308mL(对于部分I)和185mL(对于部分II)。

[0271] 将收集并处理血浆样品。

[0272] 药代动力学和统计学分析

[0273] 将使用Phoenix® WinNonlin®进行PK分析,所述Phoenix® WinNonlin®已经被验证用于生物等效性/生物利用度研究。将根据FDA、EMA和HPFB指南使用SAS®进行推论统计学分析。

[0274] 所有样品的生物分析应在开始药代动力学和统计学分析之前完成。

[0275] 药代动力学

[0276] 通过标准非隔室方法计算瑞美吉泮的以下PK参数:

[0277] • AUC<sub>0-t</sub>:从零时刻到最后一个非零浓度的浓度-时间曲线下面积

[0278] • AUC<sub>0-inf</sub>:从零时刻到无穷大的浓度-时间曲线下面积(外推的)

[0279] • C<sub>max</sub>:观察到的最大浓度

- [0280] • 剩余面积:根据 $100 * (1 - \text{AUC}_{0-t} / \text{AUC}_{0-\infty})$ 计算
- [0281] •  $T_{\max}$ :观察到的Cmax的时间
- [0282] •  $T_{1/2el}$ :消除半衰期
- [0283] •  $K_{el}$ :消除速率常数
- [0284] 可以进行另外的PK分析。
- [0285] 安全性群体
- [0286] 安全性群体被定义为接受研究用药的至少一个剂量的所有受试者。
- [0287] 药代动力学群体
- [0288] 对于部分I,药代动力学群体将包括完成至少2个阶段(包括治疗C和治疗B)并且可以充分表征其药代动力学特征的所有受试者。
- [0289] 对于部分II,药代动力学群体将包括完成研究并且可以充分表征其药代动力学特征的所有受试者。
- [0290] 具有剂量前浓度的任何受试者将呈现在浓度和PK表格中,但是如果剂量前浓度大于针对该受试者测量的Cmax值的5%,则将所述受试者从描述性统计学和推论分析(用于部分I中的所关注阶段)排除。
- [0291] 可以在PK分析完成后评价来自在取样间隔期间经历呕吐且没有退出的受试者的数据。在瑞美吉泮的2倍中值Tmax内经历呕吐的任何受试者将从统计学分析(即,描述性统计学和推论分析)排除。类似地,由于AE或呕吐事件退出的受试者将呈现在数据列表中,但是从统计学分析表格(用于部分I中的所关注阶段)排除。
- [0292] 统计学分析
- [0293] 将在完成最终方案后制备统计学分析计划(SAP),并在数据库锁定之前定案。
- [0294] 将描述性地总结人口统计学参数。将依据被给药的所有受试者(安全性群体)的治疗描述性地总结治疗紧急不良事件(TEAE)。不计划对安全性数据进行推论统计学分析。
- [0295] 将针对线性和半对数标度二者呈现单独和平均血浆浓度与时间曲线。将呈现血浆浓度和PK参数的描述性统计学(算术和几何平均值、标准差[SD]、变异系数[CV%]、最小值[Min]、最大值[Max]和中值)。
- [0296] 生物等效性实验的结果示于表5、表6和表7中。
- [0297] 表5-BHV3000关于治疗和给予的药代动力学参数的总结描述性统计学-部分I

分析物	给予	治疗	序列	AUC <sub>0-15 min</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-30 min</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-1 h</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-2 h</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	剩余面积 (%)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	K <sub>el</sub> (1/hr)
BHV3000	1	瑞美吉泮ODT (测试)	N	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
			平均值	3.33	48.61	316.30	1049.14	4973.13	4986.40	0.29	904.00	1.47	7.84	0.0921
			SD	5.25	54.43	251.82	500.98	1429.06	1429.42	0.18	319.43	0.64	1.56	0.0190
			CV%	157.92	111.96	79.61	47.75	28.74	28.67	63.45	35.34	43.30	19.93	20.6076
			Min	0.00	0.00	1.28	301.45	2707.35	2717.72	0.09	282.92	0.67	5.75	0.0664
			中值	0.95	25.58	280.40	1041.73	4539.82	4547.99	0.22	916.06	1.50	8.11	0.0855
			Max	24.49	179.44	911.21	2171.04	8132.62	8147.14	1.06	1855.84	2.50	10.44	0.1205
			几何平均值	NC	NC	181.16	927.52	4773.19	4787.03	0.25	849.54	1.34	7.68	0.0902
BHV3000	2	瑞美吉泮ODT (测试)	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
			平均值	3.37	51.96	320.86	1030.22	5339.16	5354.99	0.31	915.87	1.54	8.69	0.0835
			SD	4.44	55.31	242.39	532.43	1512.51	1514.60	0.16	308.35	0.70	1.83	0.0189
			CV%	131.57	106.44	75.54	51.68	28.33	28.28	52.24	33.67	45.10	21.04	22.6469
			Min	0.01	0.50	3.30	103.79	2344.91	2356.32	0.12	377.61	0.67	5.73	0.0540
			中值	1.38	29.25	255.77	1082.04	5408.31	5421.88	0.25	920.80	1.50	8.54	0.0812
			Max	18.95	210.33	753.09	2029.77	8855.17	8866.97	0.64	1529.91	2.50	12.84	0.1210
			几何平均值	0.98	20.27	197.12	847.73	5125.96	5141.76	0.27	861.48	1.38	8.50	0.0816
BHV3000	1	瑞美吉泮片剂 (参考)	N	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
			平均值	0.68	19.87	233.43	924.82	5201.88	5215.35	0.28	907.50	2.04	7.98	0.0910
			SD	0.88	19.95	186.00	514.64	1552.87	1552.78	0.16	366.37	1.24	1.73	0.0199
			CV%	128.78	100.37	80.03	55.65	29.85	29.77	57.73	40.37	60.80	21.74	21.8434
			Min	0.00	0.05	4.19	75.32	2635.48	2649.68	0.09	338.78	0.67	5.51	0.0603
			中值	0.43	14.61	184.61	966.91	4838.68	4863.29	0.22	910.77	2.00	8.06	0.0860
			Max	3.91	98.96	608.73	1957.51	9551.84	9565.90	0.86	2204.05	5.00	11.50	0.1257
			几何平均值	NC	9.51	139.80	743.54	4992.81	5006.58	0.24	841.03	1.75	7.79	0.0889
BHV3000	2	瑞美吉泮片剂 (参考)	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
			平均值	1.13	25.37	259.64	950.90	5493.72	5509.22	0.29	834.10	1.83	8.60	0.0833
			SD	1.74	30.78	181.00	459.51	1670.65	1674.11	0.15	289.63	0.88	1.50	0.0164
			CV%	154.86	121.33	69.71	48.32	30.41	30.39	50.78	34.72	48.30	17.39	19.6372
			Min	0.00	0.29	5.44	84.31	2916.65	2936.35	0.12	386.15	0.67	5.89	0.0624
			中值	0.31	11.41	226.97	889.26	5272.46	5293.49	0.28	795.82	1.50	8.49	0.0817
			Max	6.89	121.36	732.48	2008.09	9819.52	9864.26	0.71	1671.55	5.00	11.10	0.1176
			几何平均值	NC	11.38	186.64	811.29	5258.65	5274.04	0.26	786.69	1.64	8.46	0.0819

[0298] 表6-BHV3000关于治疗的药代动力学参数的总结描述性统计学-部分I

分析物	治疗		AUC <sub>0-15 min</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-30 min</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-1 h</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-2 h</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (hr <sup>-1</sup> ng/mL)	剩余面积 (%)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	K <sub>el</sub> (1/hr)	
BHV300	0	瑞美吉泮舌下ODT (测试)	N	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
			平均值	3.35	50.26	318.55	1039.82	5153.41	5167.94	0.30	909.86	1.50	8.26	0.0879
			SD	4.83	54.47	245.35	512.86	1471.15	1472.53	0.17	311.69	0.66	1.74	0.0193
			CV%	144.27	108.38	77.02	49.32	28.55	28.49	57.53	34.26	44.0	21.0	21.957
			Min	0.00	0.00	1.28	103.79	2344.91	2356.32	0.09	292.92	0.67	5.73	0.0540
			中值	1.26	29.16	267.11	1082.04	4956.26	4963.67	0.24	920.80	1.50	8.39	0.0827
			Max	24.49	210.33	911.21	2171.04	8855.17	8866.97	1.06	1855.84	2.50	12.8	0.1210
			几何平均值	NC	NC	188.85	887.32	4943.80	4958.58	0.26	855.40	1.36	8.07	0.0859
BHV300	0	瑞美吉泮片剂 (参考)	N	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
			平均值	0.90	22.58	245.83	937.67	5345.62	5360.09	0.29	871.35	1.94	8.28	0.0872
			SD	1.38	25.81	182.68	484.74	1606.41	1608.21	0.15	330.38	1.08	1.64	0.0185
			CV%	153.46	114.29	74.31	51.70	30.05	30.00	53.91	37.92	55.6	19.7	21.219
			Min	0.00	0.05	4.19	75.32	2635.48	2649.68	0.09	338.78	0.67	5.51	0.0603
			中值	0.34	14.03	218.33	899.23	5093.43	5104.27	0.25	851.12	2.00	8.40	0.0825
			Max	6.89	121.36	732.48	2008.09	9819.52	9864.26	0.86	2204.05	5.00	11.5	0.1257
			几何平均值	NC	10.39	161.18	776.17	5121.92	5136.57	0.25	813.81	1.69	8.12	0.0854

[0301] 表7-比率、90%几何置信区间、CV<sub>WR</sub>(FDA方法)

PK参数	比率 <sup>1</sup> (%)	90%下限C.I. <sup>2</sup> (%)	90%上限C.I. <sup>2</sup> (%)	95%上置信界 <sup>3</sup> (%)	CV <sub>WR</sub> (%)
Ln(AUC <sub>0-t</sub> )	96.79	92.63	101.15	-	15.70
Ln(AUC <sub>0-inf</sub> )	96.81	92.66	101.14	-	15.68
Ln(C <sub>max</sub> )	104.65	97.04	112.84	-	23.74

[0303] <sup>1</sup>根据下式使用最小二乘均数计算:  $e^{\frac{1}{2}(\bar{x})} \times 100$ 。

[0304] <sup>2</sup>使用ln转换数据的90%几何置信区间。

[0305] <sup>3</sup>参比制剂校正的ABE方法。

[0306] 实施例6

[0307] 瑞美吉泮的功效-实施例2中所述的临床试验-BHV3000-301的结果和分析。

[0308] 目标

[0309] 在成人的偏头痛的急性治疗中比较瑞美吉泮75mg口服片剂与安慰剂的功效、安全性和耐受性。

[0310] 方法

[0311] 在双盲、随机化、安慰剂对照的多中心研究(研究301,NCT03235479)中,年龄 $\geqslant$ 18岁的具有至少1年的ICHD 3-β偏头痛史的成人有资格参与研究。在3天至28天的筛选期后,将受试者随机化以接受瑞美吉泮75mg或匹配的安慰剂,并在头痛达到中度或重度强度时指示其用1个剂量的盲化研究药物(瑞美吉泮或安慰剂)治疗单次偏头痛发作。共同主要终点是在剂量后2小时的疼痛消失和在剂量后2小时的免于最困扰症状(MBS)。安全性评估包括不良事件(AE)、ECG、生命体征、物理测量和常规实验室测试,包括对肝功能的评估。除非另外说明,否则所呈现的值是平均值 $\pm$ SD。

[0312] 结果

[0313] 总共将1162名受试者随机化以接受瑞美吉泮(n=582)或安慰剂(n=580),并且评价1084名受试者的功效(瑞美吉泮n=543,安慰剂n=541)。受试者的平均年龄为41.6 $\pm$ 12.2岁,85.5%是女性,并且根据病史每个月有4.7 $\pm$ 1.8次发作。在剂量后2小时,瑞美吉泮治疗的患者具有高于安慰剂治疗的患者的疼痛消失率(19.2%与14.2%,P=.0298),更有可能没有MBS(36.6%与27.7%,P=.0016);并且具有更高的疼痛缓解率(56.0%与45.7%,P=.0006)。从剂量后2小时至48小时,对于持续的疼痛消失和疼痛缓解,在不使用急救用药的情况下单一剂量的瑞美吉泮显示优于安慰剂(分别地,P=.013和P=.0003)。关于功能性残疾的量度,更大比例的经瑞美吉泮治疗的患者在2小时实现正常功能(P<.0001)。

[0314] 瑞美吉泮的安全性和耐受性特征与安慰剂类似。最常见的AE是恶心(.9%,5/546与1.1%,6/549)和头晕(.7%,4/546与.4%,2/549)。分别在2.0%(11/546)和3.6%(20/549)的用瑞美吉泮和安慰剂治疗的受试者中观察到高于正常值上限(ULN)的血清ALT或AST水平。瑞美吉泮组中的一名受试者(.2%)和安慰剂组中的1名受试者(.2%)具有>3倍ULN的转氨酶水平,并且任一组中的受试者都不具有>5倍ULN的水平。未观察到>2倍ULN的胆红素升高。在.4%(n=2)的瑞美吉泮组受试者和.2%(n=1)的安慰剂组受试者中观察到严重AE(SAE)。确定没有SAE与研究药物相关。瑞美吉泮组中具有SAE的两名受试者在SAE发作前尚未给药。

[0315] 结论

[0316] 使用单一剂量的瑞美吉泮在多个结果量度中观察到显著且持久的临床作用,所述结果量度包括疼痛消失、免于MBS、疼痛缓解、和正常功能的恢复。瑞美吉泮75mg口服片剂显示有利的耐受性和安全性,包括与安慰剂类似的肝安全性特征。这些临幊上有意义的结果补充了在相同的3期研究(研究302)和先前2b期研究中观察到的益处。瑞美吉泮可以最终为患者提供用于偏头痛的急性治疗的新型方法。

终点	瑞美吉泮75 mg	安慰剂	P值 <sup>a</sup>
<b>共同主要</b>			
在2小时无疼痛	19.2% [104/543]	14.2% [77/541]	.0298
在2小时免于MBS	36.6% [199/543]	27.7% [150/541]	.0016
<b>选择的次要</b>			
[0317] 在2小时无畏光	34.9% [164/470]	24.8% [120/483]	.0005
在2小时无高声恐惧症	38.6% [133/345]	30.9% [113/366]	.0299
在2小时疼痛缓解	56.0% [304/543]	45.7% [247/541]	.0006
在2小时无恶心	46.9% [149/318]	41.6% [134/322]	.1815
持续的疼痛缓解, 2-24小时	38.9% [211/543]	27.9% [151/541]	.0001

[0318] MBS, 最困扰症状

[0319] <sup>a</sup>按P=.05时所示顺序分级测试终点

[0320] 实施例6的结果也显示于图3中。

[0321] 实施例7

[0322] 瑞美吉泮的功效-临床试验的结果和分析-实施例3中所述的BHV3000-302。

[0323] 目标

[0324] 在成人的偏头痛的急性治疗中比较瑞美吉泮75mg口服片剂与安慰剂的功效、安全性和耐受性。

[0325] 方法

[0326] 在双盲、随机化、安慰剂对照的多中心研究(研究302, NCT03237845)中, 年龄 $\geqslant$ 18岁的具有至少1年的ICHD 3-β偏头痛史的成人有资格参与研究。在3天至28天的筛选期后, 将受试者随机化以接受瑞美吉泮75mg或匹配的安慰剂, 并在头痛达到中度或重度强度时指示其用1个剂量的盲化研究药物(瑞美吉泮或安慰剂)治疗单次偏头痛发作。共同主要终点是在剂量后2小时的疼痛消失和在剂量后2小时的免于最困扰症状(MBS)。安全性评估包括不良事件(AE)、ECG、生命体征、物理测量和常规实验室测试, 包括对肝功能的评估。除非另外说明, 否则所呈现的值是平均值 $\pm$ SD。

[0327] 结果

[0328] 总共将1186名受试者随机化以接受瑞美吉泮(n=594)或安慰剂(n=592), 并且评价1072名受试者的功效(瑞美吉泮n=537, 安慰剂n=535)。受试者的平均年龄为40.6 $\pm$ 12.0岁, 88.7%是女性, 并且根据病史每个月有4.6 $\pm$ 1.8次发作。在剂量后2小时, 瑞美吉泮治疗的患者具有高于安慰剂治疗的患者的无疼痛率(19.6%与12.0%, P=.0006), 更有可能没有MBS(37.6%与25.2%, P<.0001); 并且具有更高的疼痛缓解率(58.1%与42.8%, P<.0001)。从剂量后2小时至48小时, 对于持续的疼痛消失和疼痛缓解, 不使用急救用药的单一剂量的瑞美吉泮显示优于安慰剂(分别地, P=.0181和P<.0001)。关于功能性残疾的量度, 更大比例的经瑞美吉泮治疗的患者在2小时实现正常功能(P<.0001)。

[0329] 瑞美吉泮的安全性和耐受性特征与安慰剂类似。最常见的AE是恶心(1.8%, 10/

543与1.1%, 6/543) 和尿道感染(1.5%, 8/543与1.1%, 6/543)。分别在2.4% (13/543) 和2.2% (12/543) 的用瑞美吉泮和安慰剂治疗的受试者中观察到高于正常值上限(ULN)的血清ALT或AST水平。任一组中的受试者都不具有大于3倍ULN的转氨酶水平,并且没有观察到大于2倍ULN的胆红素升高。在瑞美吉泮组的1名受试者(背痛)和安慰剂组的2名受试者中观察到严重AE(SAE)。确定没有SAE与研究药物相关。

[0330] 结论

[0331] 使用单一剂量的瑞美吉泮在多个结果量度中观察到显著且持久的临床作用,所述结果量度包括疼痛消失、免于MBS、疼痛缓解、和正常功能的恢复。瑞美吉泮75mg口服片剂显示有利的耐受性和安全性,包括与安慰剂类似的肝安全性特征。这些临床上有意义的结果补充了在研究301中见到的益处。瑞美吉泮可以最终为患者提供用于偏头痛的急性治疗的新型方法。

终点	瑞美吉泮75 mg	安慰剂	P值 <sup>a</sup>
<b>共同主要</b>			
[0332] 在2小时无疼痛	19.6% [105/537]	12.0% [64/535]	.0006
在2小时免于MBS	37.6% [202/537]	25.2% [135/535]	< .0001
<b>选择的次要</b>			
[0332] 在2小时无畏光	37.4% [183/489]	22.3% [106/477]	< .0001
[0333] 在2小时无高声恐惧症	36.7% [133/362]	26.8% [100/374]	.0039
在2小时疼痛缓解	58.1% [312/537]	42.8% [229/535]	< .0001
在2小时无恶心	48.1% [171/355]	43.3% [145/336]	.2084
持续的疼痛缓解, 2-24小时	42.6% [229/537]	26.5% [142/535]	< .0001

[0334] MBS, 最困扰症状

[0335] <sup>a</sup>按P=.05时所示顺序分级测试终点

[0336] 实施例7的结果也显示于图4中。

[0337] 实施例8

[0338] 临床试验-BHV3000-303:3期:BHV-3000(瑞美吉泮)口服崩解片(ODT)用于偏头痛的急性治疗的双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验(ClinicalTrials.gov标识符:NCT03461757)

[0339] 如下用1812名参与者进行3期临床研究。

[0340] 研究描述

[0341] 概要:

[0342] 这项研究的目的是在患有急性偏头痛的受试者中比较BHV-3000(瑞美吉泮ODT)与安慰剂的功效。

病症或疾病	干预/治疗	时期
偏头痛	药物瑞美吉泮药物:安慰剂	3期

- [0344] 研究设计  
 [0345] 研究类型:干预期(临床试验)  
 [0346] 实际入选:1812名参与者  
 [0347] 分配:随机化  
 [0348] 干预模型:平行分配  
 [0349] 设盲:三重(参与者、护理提供者、研究者)  
 [0350] 主要目的:治疗  
 [0351] 正式标题:BHV3000-303:BHV-3000(瑞美吉泮)口服崩解片(ODT)用于偏头痛的急性治疗的3期、双盲、随机化、安慰剂对照的安全性和功效试验  
 [0352] 实际研究开始日期:2018年2月27日  
 [0353] 实际主要完成日期:2018年10月8日  
 [0354] 实际研究完成日期:2018年10月15日  
 [0355] 组和干预

组	干预/治疗	
[0356]	实验: 第1组: BHV-3000(活性)  安慰剂比较物: 第2组: 安慰剂 比较药物	药物: 瑞美吉泮 BHV-3000(瑞美吉泮) 75 mg (ODT)  药物: 安慰剂 75 mg匹配的安慰剂ODT

- [0357] 结果量度  
 [0358] 主要结果量度:  
 [0359] 1. 将使用在剂量后2小时报告无疼痛的可评价受试者的数量来测量在偏头痛的急性治疗中与安慰剂相比的瑞美吉泮的疼痛消失。[时间范围:剂量后两小时]  
 [0360] 将按照4分李克特量表(0=无,1=轻度,2=中度,3=重度)来测量疼痛  
 [0361] 2. 将使用在剂量后2小时报告其MBS不存在的可评价受试者的数量来测量与安慰剂相比的瑞美吉泮的免于最困扰症状(MBS)。[时间范围:剂量后两小时]  
 [0362] 将使用二分量表(0=不存在,1=存在)测量MBS(恶心、高声恐惧症或畏光)。  
 [0363] 次要结果量度:  
 [0364] 1. 为测量在剂量后2小时与安慰剂相比的瑞美吉泮的疼痛缓解,评价在基线报告中度或重度疼痛水平并且随后报告无或轻度疼痛水平的受试者的数量。[时间范围:剂量后2小时]  
 [0365] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的疼痛缓解  
 [0366] 2. 功能性残疾量表[时间范围:剂量后2小时]  
 [0367] 受试者按功能性残疾量表自我报告“正常”  
 [0368] 3. 通过使用从2小时至24小时没有使用任何急救用药并且没有经历任何中度或重

度头痛的受试者数量所得的整个该时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮的持续的疼痛缓解。  
[时间范围:剂量后2小时-24小时]

[0369] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解

[0370] 4.通过使用在以下时间段没有经历其最困扰症状的受试者数量评估的从2小时至24小时持续的免于最困扰症状。  
[时间范围:剂量后2小时至24小时]

[0371] 最困扰症状

[0372] 5.将使用在给予研究用药(BHV3000或安慰剂)后24小时内服用急救用药的受试者数量来评估测量与安慰剂相比的瑞美吉泮的需要急救用药的概率。  
[时间范围:剂量后长达24小时]

[0373] 需要急救用药

[0374] 6.如通过功能性残疾量表所测量的持续的以正常水平发挥作用的能力  
[时间范围:剂量后2小时至24小时]

[0375] 受试者按功能性残疾量表自我报告“正常”

[0376] 7.使用没有使用任何急救用药并且没有经历中度至重度头痛的受试者数量所得的从2小时至48小时与安慰剂相比的瑞美吉泮的持续的疼痛缓解。  
[时间范围:剂量后2小时-48小时]

[0377] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解

[0378] 8.从剂量后2小时-48小时与安慰剂相比的瑞美吉泮的疼痛免于最困扰症状。  
[时间范围:剂量后2小时至48小时]

[0379] 最困扰症状

[0380] 9.如通过功能性残疾量表所测量的持续的以正常水平发挥作用的能力  
[时间范围:剂量后2小时至48小时]

[0381] 受试者按功能性残疾量表自我报告“正常”

[0382] 10.通过将在头痛基线报告存在畏光的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在畏光的受试者数量制表所得的与安慰剂相比的瑞美吉泮  
[时间范围:剂量后2小时]

[0383] 免于畏光

[0384] 11.功能性残疾量表  
[时间范围:剂量后90分钟]

[0385] 受试者按功能性残疾量表自我报告“正常”

[0386] 12.使用没有使用任何急救用药并且没有经历中度至重度头痛的受试者数量所得的在90分钟与安慰剂相比的瑞美吉泮的持续的疼痛缓解。  
[时间范围:剂量后90分钟]

[0387] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的疼痛缓解

[0388] 13.使用从2小时至24小时没有经历任何头痛的受试者的数量所得的在整个目标时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮。  
[时间范围:剂量后2小时-24小时]

[0389] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛消失

[0390] 14.通过使用在以下时间段没有经历其最困扰症状的受试者数量评估的在90分钟持续的免于最困扰症状。  
[时间范围:剂量后90分钟]

[0391] 最困扰症状

[0392] 15.将使用剂量后90分钟没有经历任何头痛的受试者的数量来测量整个目标时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮的持续的疼痛消失。  
[时间范围:剂量后90分钟]

- [0393] 如通过4分数字评定量表所测量的持续的疼痛消失
- [0394] 16. 将通过在头痛基线报告存在高声恐惧症的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在高声恐惧症的受试者数量制表所得的与安慰剂相比的瑞美吉泮[时间范围:剂量后2小时]
- [0395] 免于高声恐惧症
- [0396] 17. 将使用从2小时至48小时没有经历任何头痛的受试者的数量来测量整个目标时间段与安慰剂相比的瑞美吉泮的持续的疼痛消失。[时间范围:剂量后2小时-48小时]
- [0397] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛消失
- [0398] 18. 为测量在剂量后60分钟与安慰剂相比的瑞美吉泮的疼痛缓解,评价在基线报告中度或重度疼痛水平并且随后报告无或轻度疼痛水平的受试者的数量。[时间范围:剂量后60分钟]
- [0399] 如通过4分数字评定量表(无、轻度、中度、重度)所测量的持续的疼痛缓解
- [0400] 19. 功能性残疾量表[时间范围:剂量后60分钟]
- [0401] 受试者按功能性残疾量表自我报告“正常”
- [0402] 20. 通过将在头痛基线报告存在恶心的受试者亚组中的在剂量后2小时报告不存在恶心的受试者数量制表所得的免于恶心。[时间范围:剂量后2小时]
- [0403] 免于恶心
- [0404] 21. 评估在剂量后2小时无疼痛并且随后在给予研究用药(瑞美吉泮或安慰剂)后48小时内具有任何严重程度的头痛(按照4分量表答复1、2或3)的受试者的数量。[时间范围:剂量后2小时-48小时]
- [0405] 疼痛复发
- [0406] 关于临床研究的其他细节(包括合格标准、联系方式和地点以及更多信息)可以参见[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ClinicalTrials.gov标识符:NCT03461757。
- [0407] 实施例9
- [0408] 实施例8中所述临床试验的结果总结如下。
- [0409] 研究303符合其使用单一剂量在2小时疼痛消失和免于最困扰症状(MBS)的共同主要注册终点(表8)。重要的是,根据本发明用瑞美吉泮Zydis ODT配制品治疗的患者早在15分钟就开始关于疼痛缓解在数字上与安慰剂分开,并且截至60分钟显示统计学显著性( $p < 0.0001$ ) (见图5)。图5显示对于服用单一剂量的瑞美吉泮Zydis ODT 75mg或安慰剂的患者,在给药后0小时与2小时之间经历疼痛缓解的患者的百分比。数据是Kaplan-Meier探索性估计,其中将疼痛缓解定义为在指定间隔期间具有轻度疼痛或无疼痛的患者。审查在指定间隔期间服用急救用药或失访的受试者。另外,与安慰剂相比,显著更大百分比的用瑞美吉泮Zydis ODT治疗的患者在60分钟内恢复正常功能( $p < 0.002$ )。与安慰剂相比,在单一剂量的瑞美吉泮后,关于疼痛缓解( $p < 0.001$ )、疼痛消失( $p < 0.001$ )、最困扰症状( $p < 0.001$ )、功能性残疾( $p < 0.003$ )和多种其他次要终点,在48小时期间观察到持久的临床益处。绝大多数用瑞美吉泮Zydis ODT治疗的患者(85%)未使用任何急救用药。
- [0410] 表8:研究303
- [0411] 疼痛消失和免于最困扰症状

2小时终点 [0412]	瑞美吉泮 ( N = 669 )	安慰剂 ( N = 682 )	差异	调整的p值
	疼痛消失	21.2%	10.9%	10.3% < 0.0001
	免于MBS <sup>1</sup>	35.1%	26.8%	8.3% 0.0009

[0413] 在研究303中,关于两个共同主要终点以及在分级测试中预先指定的前21个连续次要结果量度,瑞美吉泮Zydis ODT在统计学上与安慰剂有差异(p值<0.05)。预期来自这项研究的这些次要结果和另外的探索性结果量度要在2019年即将举行的科学会议上呈现。

[0414] 研究303中瑞美吉泮的安全性和耐受性与先前在研究301(实施例2)和302(实施例3)中观察到的特征是一致的。表9显示在所有三个试验中汇总的安全性数据。在瑞美吉泮组中没有出现单一不良事件(AE),发生率高于1.6%,并且总AE率与安慰剂类似。关于肝功能测试,在研究303中,用安慰剂治疗的一名患者和用瑞美吉泮治疗的一名患者显示LFT>3x ULN。在迄今为止进行的三项关键试验中汇总的肝功能测试结果(n=3,556)显示,瑞美吉泮与安慰剂关于高于正常值上限(ULN)的氨基转移酶(ALT或AST)水平是类似的,并且没有患者经历胆红素升高>2x ULN(表10)。

[0415] 表9:汇总的不良事件(AE)安全性数据:

[0416] 来自研究301、302和303的在剂量后48小时内报告AE≥1%发生率的患者的AE完整数据集

不良事件	瑞美吉泮 ( n = 1,771 )	安慰剂 ( n = 1,785 )
≥ 1 个 研 究 中		
AE*	252 (14.2%)	209 (13.2%)
恶心	26 (1.5%)	15 (0.8%)
UTI	21 (1.2%)	12 (0.7%)
SAE**	3 (0.2%)	3 (0.2%)

[0418] \*除了表中所列,在瑞美吉泮治疗的受试者中,无其他单独AE≥1%。包括所有不归因于药物相关性的AE。

[0419] \*\*无药物相关的严重不良事件(SAE)。瑞美吉泮组中的2名具有SAE的受试者和安慰剂组中的1名受试者在SAE发作前尚未给药。

[0420] 表10:汇总的肝功能测试(LFT)特征:

[0421] 来自研究301、302和303的LFT结果的完整数据集\*

ALT或AST	瑞美吉泮	安慰剂
	(n = 1,771)	(n = 1,785)
> ULN <sup>1</sup>	48 (2.7%)	52 (2.9%)
[0422] > 3x ULN	2 (0.1%)	2 (0.1%)
> 5x ULN	1 (0.06%) <sup>2</sup>	0
> 10x ULN	0	0
> 20x ULN	0	0

[0423] <sup>1</sup>正常值上限;ALT丙氨酸氨基转移酶;AST天冬氨酸氨基转移酶

[0424] <sup>2</sup>AST升高,研究者认为与药物无关:受试者最近开始举重,并且实验室结果与肌肉损伤一致\*AST/ALT类别不是互相排斥的;在研究301、302和303中,无胆红素升高>2x ULN

[0425] 实施例8中所述临床试验(研究303)的其他结果显示于表11、表12和图6中。

[0426] 表11

顺序	主要终点	瑞美吉泮	安慰剂	P值
主要, 1	在2小时的疼痛	21.2%	10.9%	< 0.0001
主要, 2	在2小时的MBS	35.1%	26.8%	0.0009
次要顺序	次要终点	BHV	PBO	P值
1	在2小时的疼痛缓解	59.3%	43.3%	< 0.0001
2	在2小时的功能性残疾	38.1%	25.8%	< 0.0001

[0428]	3	2小时至24小时的SP缓解	47.8%	27.7%	< 0.0001
	4	2至24的MBS	27.1%	17.7%	< 0.0001
	5	24小时内急救用药的概率	14.2%	29.2%	< 0.0001
	6	2至24的功能性残疾	29.6%	16.9%	< 0.0001
	7	2小时至48小时的SP缓解	42.2%	25.2%	< 0.0001
	8	2至48的MBS	23.2%	16.4%	0.0018
	9	2至48的功能性残疾	26.0%	15.4%	< 0.0001
	10	在2小时的畏光	33.4%	24.5%	0.0007
	11	在90分钟的功能性残疾	30.2%	21.3%	0.0002
	12	在90分钟的疼痛缓解	49.6%	37.2%	< 0.0001
	13	2小时至24小时的SP消失	15.7%	5.6%	< 0.0001
	14	在90分钟的MBS消失	27.4%	21.5%	0.0128
	15	在90分钟的疼痛消失	15.1%	7.3%	< 0.0001
	16	在2小时的高声恐惧症	41.7%	30.2%	0.0003
	17	2小时至48小时的SP消失	13.5%	5.4%	< 0.0001
	18	在60分钟的疼痛缓解	36.8%	31.2%	0.0314
	19	在60分钟的功能性残疾	22.3%	15.8%	0.0025
	20	在2小时的恶心	51.0%	45.2%	0.0898
	21	2至48的疼痛复发	36.6%	50.0%	0.0577

[0429] 表12

[0430] 瑞美吉泮 (BHV-3000) 3期-研究303从2、3和4小时至24或48小时的持续的疼痛缓解

		<u>持续的疼痛缓解</u>	<u>瑞美吉泮</u>	<u>安慰剂</u>	<u>p值</u>
[0431]	24 hr	2小时至24小时	n=669	n=682	
		3小时至24小时	47.8%	27.7%	<0.0001
		4小时至24小时	56.4%	33.1%	<0.0001
	48 hr	2小时至48小时	61.7%	36.8%	<0.0001
		3小时至48小时	42.2%	25.2%	<0.0001
		4小时至48小时	49.9%	29.8%	<0.0001
			54.7%	33.0%	<0.0001

[0432] 1. 持续的疼痛缓解定义为在指定间隔期间具有轻度疼痛或无疼痛的患者,且不使用急救用药。3-24、4-24、3-48和4-48小时的分析是探索性的

[0433] 实施例10

[0434] 临床试验-BHV3000-201: 在偏头痛的急性治疗中的开放标签安全性研究 (ClinicalTrials.gov标识符:NCT 03266588)

[0435] 以约2000名参与者进行2/3期临床研究,如下。

[0436] 研究描述

[0437] 概要:

[0438] 这项研究的目的是评价BHV3000(瑞美吉泮)的安全性和耐受性。

[0439]	<u>病症或疾病</u>	<u>干预/治疗</u>	<u>时期</u>
	偏头痛	药物:瑞美吉泮	2期3期

[0440] 研究设计

[0441] 研究类型:干预性(临床试验)

[0442] 估计的入选:2000名参与者

[0443] 干预模型:单组分配

[0444] 设盲:无(开放标签)

[0445] 主要目的:治疗

[0446] 正式标题:BHV3000在偏头痛的急性治疗中的多中心、开放标签长期安全性研究

[0447] 实际研究开始日期:2017年8月30日

[0448] 估计的主要完成日期:2019年7月

[0449] 估计的研究完成日期:2019年7月

[0450] 组和干预

	<u>组</u>	<u>干预/治疗</u>
[0451]	实验: 瑞美吉泮	药物: 瑞美吉泮 75 mg口服片剂 其他名称: BHV3000

[0452] 结果量度

[0453] 主要结果量度:

[0454] 1. 通过测量不良事件的频率和严重程度和由于不良事件所致的停药评估瑞美吉泮 (BHV-3000) 的安全性和耐受性 [时间范围: 52周]。如通过实验室测试、ECG、体检发现 (安全性和耐受性) 所评估的具有治疗紧急不良事件的受试者的数量

[0455] 次要结果量度:

[0456] 1. ALT或AST>3x ULN和总胆红素>2x ULN [时间范围: 52周] 升高的肝功能测试

[0457] 2. 肝相关不良事件和导致停药的肝相关不良事件 [时间范围: 52周] ,与肝相关的不良事件

[0458] 关于临床研究的其他细节 (包括合格标准、联系方式和地点以及更多信息) 可以参见 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ClinicalTrials.gov 标识符: NCT03266588。

[0459] 实施例11

[0460] 实实施例10中所述临床试验的结果总结如下。

[0461] 研究BHV3000-201显示初始阳性结果。期中分析 (数据库截止日期为2018年11月21日) 显示,在患有偏头痛的患者中瑞美吉泮的长期给药的安全性和耐受性与迄今为止在1期-3期研究中观察到的特征是一致的。允许患者治疗所有严重程度(轻度至重度)的偏头痛发作,多达每天一次,持续全年。瑞美吉泮75mg在研究参与者中的肝安全性和耐受性的初始结果是基于对不良事件和定期排定的肝功能测试二者的评审。由外部独立的肝脏专家组评审期中肝数据。不存在被评估为可能与研究药物相关的肝病例,并且没有鉴定出海氏法则 (Hy's Law) 病例。所述专家组得出结论,迄今为止没有检测到肝安全性信号,包括几乎每天给药 ( $\geq 15$  个剂量/月) 的患者亚组。总的说来,注意到与使用除了瑞美吉泮以外的药物的偏头痛试验相比,在瑞美吉泮治疗的患者中,肝功能测试异常的总体升高的发生率极低(血清 ALT或AST>3x ULN的发生率为1.0%)。受试者将继续参与研究201,且将另外的数据分析在NDA提交,并且需要120天的安全性更新。

[0462] 除了期中安全性分析以外,评估来自受试者的数据以确定每个月的头痛天数的减少。表格中呈现的数据显示,相比于患者的研究观察期,在患者的治疗期期间在服用瑞美吉泮时患者每个月经历更少头痛天数。例如,在1731名受试者中,683名 (39.5%) 每个月的头痛天数减少至少20%,602名 (34.8%) 每个月的头痛天数减少至少25%,523名 (30.2%) 每个月的头痛天数减少至少30%,442名 (25.5%) 每个月的头痛天数减少至少35%,362名 (20.9%) 每个月的头痛天数减少至少40%,287名 (16.6%) 每个月的头痛天数减少至少45%,226名 (13.1%) 每个月的头痛天数减少至少50%。这个结果令人惊讶且出人意料,并且表明瑞美吉泮可以充当预防性治疗用于偏头痛以及急性治疗。早在第一个月就开始观察到每个月平均头痛天数的减少,并且这种减少在疗法的随后几个月中继续。

[0463] 因此,根据本发明,可以通过以有效减少每个月的头痛次数(例如,次数减少20%或更多)的剂量(例如75mg)和频率(例如,每月一次、每月两次、每月三次、每月四次、每月五次或更多次、每月十次或更多次、每月十五次或更多次)将瑞美吉泮给予患有偏头痛的患者来治疗所述患者。

[0464] 表13BHV-3000-201-每个月偏头痛的减少百分比

入选组 (2-8) 入选组 (9-14) 入选组 (4-14)

总体

总减少百分比

n	1004	458	269	1731	
>= 20.0%减少	353 (35.2)	171 (37.3)	159 (59.1)	683 (39.5)	
>= 25.0%减少	308 (30.7)	150 (32.8)	144 (53.5)	602 (34.8)	
>= 30.0%减少	268 (26.7)	125 (27.3)	130 (48.3)	523 (30.2)	
[0465]	>= 35.0%减少	224 (22.3)	101 (22.1)	117 (43.5)	442 (25.5)
	>= 40.0%减少	181 (18.0)	81 (17.7)	100 (37.2)	362 (20.9)
	>= 45.0%减少	144 (14.3)	60 (13.1)	83 (30.9)	287 (16.6)
	>= 50.0%减少	113 (11.3)	46 (10.0)	67 (24.9)	226 (13.1)

[0466] 在整个本申请中,以作者姓名和日期或者以专利号或专利公开号提及各出版物。这些出版物的公开内容通过引用以其整体并入本申请,以便更全面地描述本领域技术人员已知的截至本文所述和要求保护的本发明的日期为止的本领域技术状态。然而,本文引用的参考文献不应被解释为承认此参考文献是本发明的现有技术。

[0467] 本领域的技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文所述的具体程序的许多等同方案。此类等同方案被认为是在本发明的范围内,并且由所附权利要求覆盖。例如,可以采用除了本文说明书和实施例中明确公开的那些以外的药学上可接受的盐。此外,项目列表内的具体项目或较大项目组内的项目子集组意图可以与其他具体项目、项目子集组或较大项目组组合,无论本文是否存在鉴定这种组合的具体公开文本。

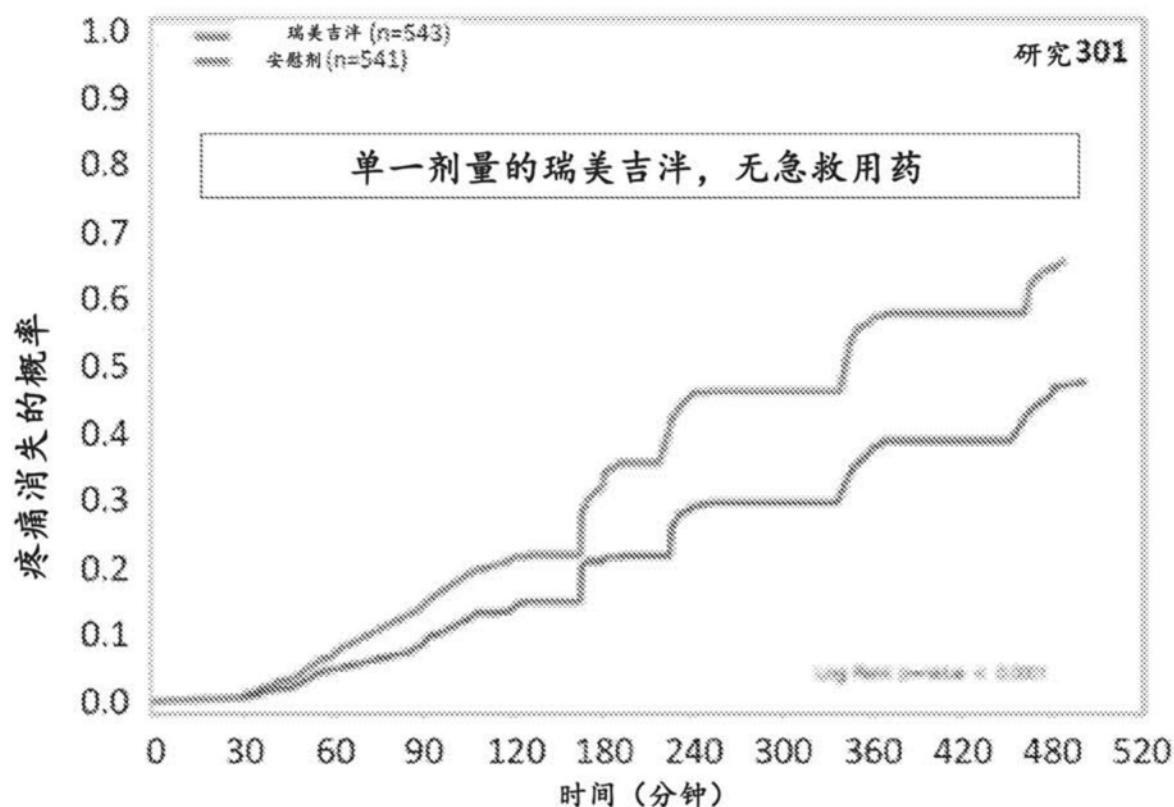


图1

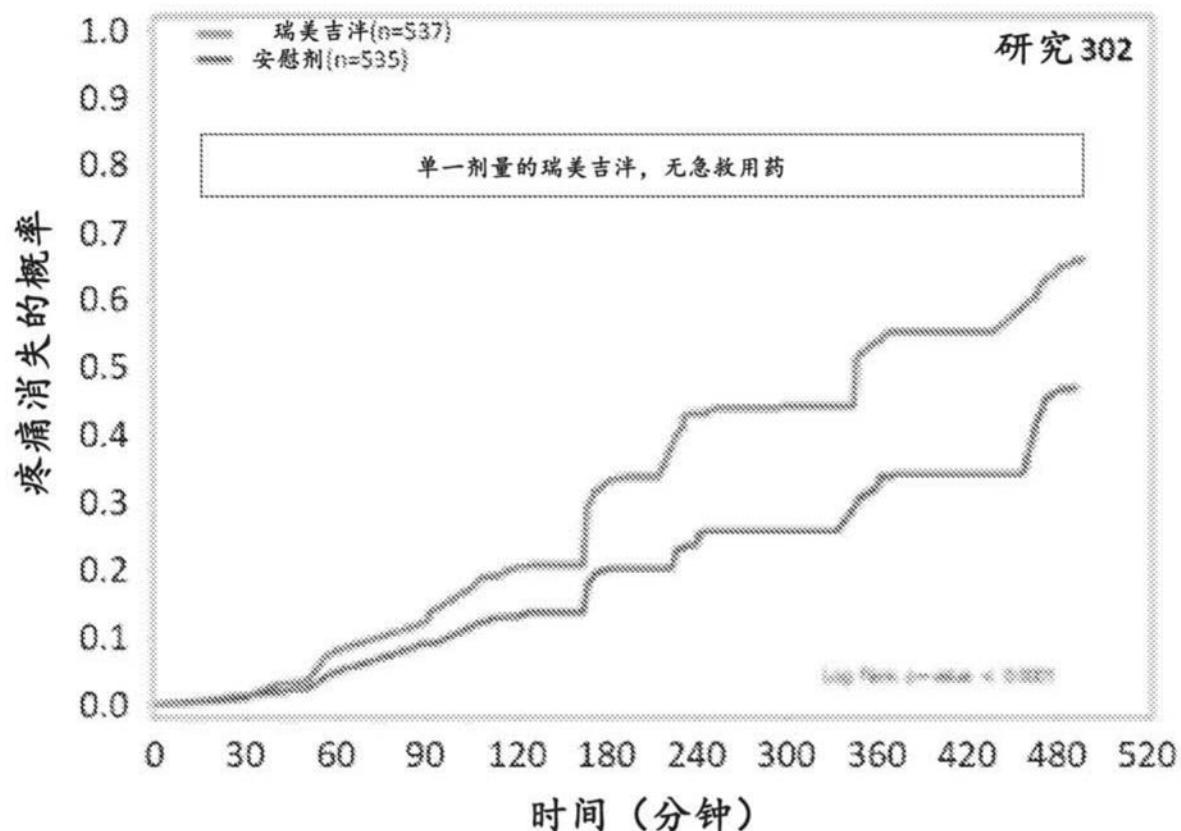
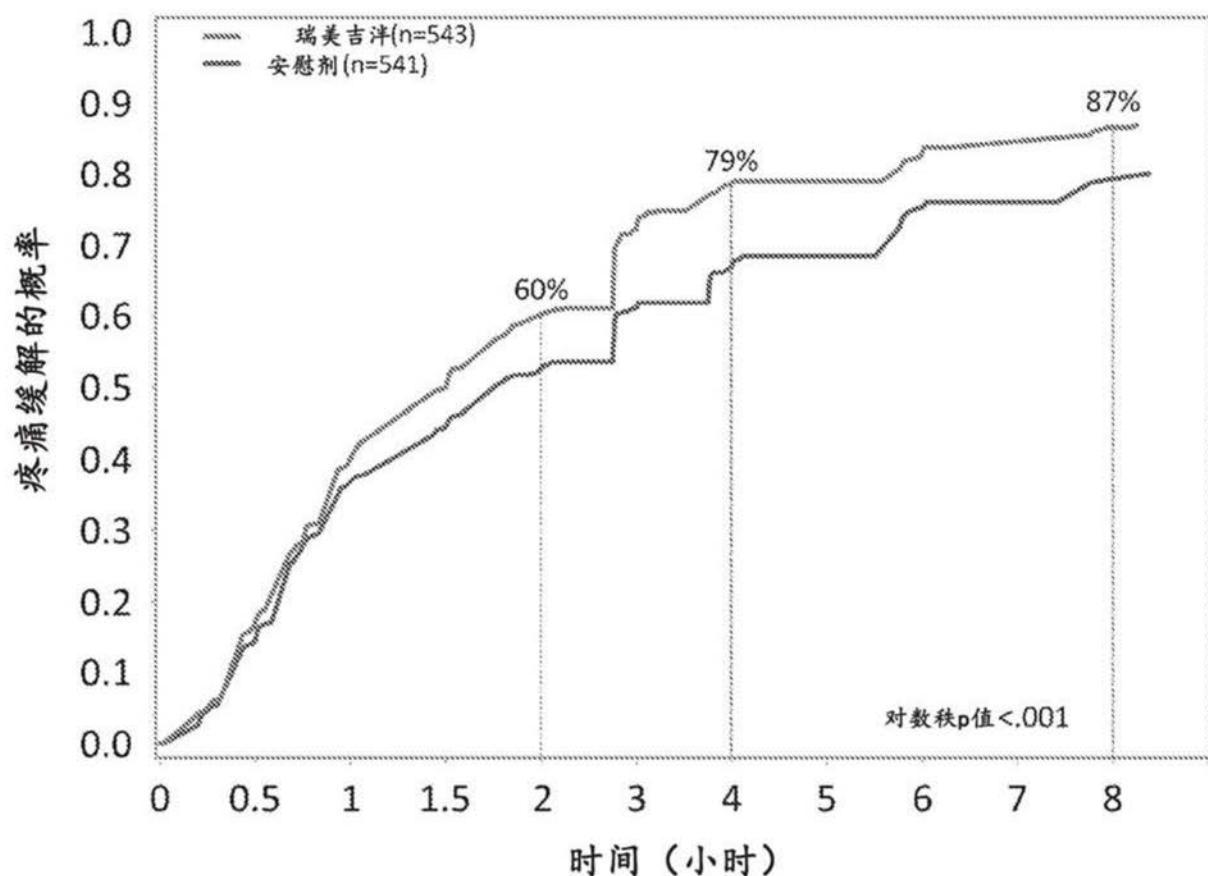


图2

## 研究301：直到剂量后8小时，疼痛缓解的时间

单一剂量的瑞美吉泮，无急救用药

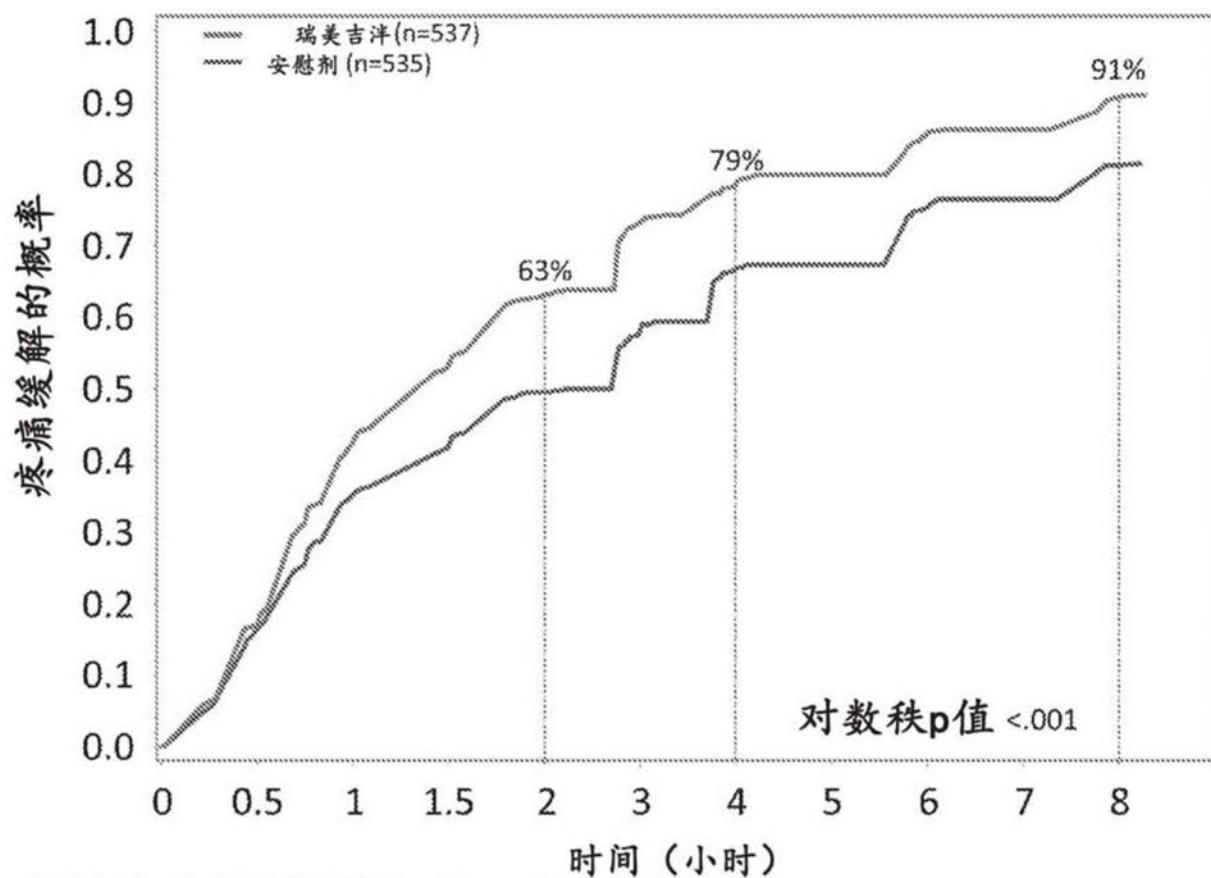


数据是疼痛缓解的Kaplan-Meier估计；审查（不包括）在指定间隔期间服用急救用药或失访的受试者

图3

## 研究302：直到剂量后8小时，疼痛缓解的时间

单一剂量的瑞美吉泮，无急救用药



数据是疼痛缓解的Kaplan-Meier估计；  
审查（不包括）在指定间隔期间服用急救用药或失访的受试者

图4

研究303：在单一剂量的瑞美吉泮75 Mg Zydis ODT后2小时期间的  
Kaplan-Meier疼痛缓解曲线

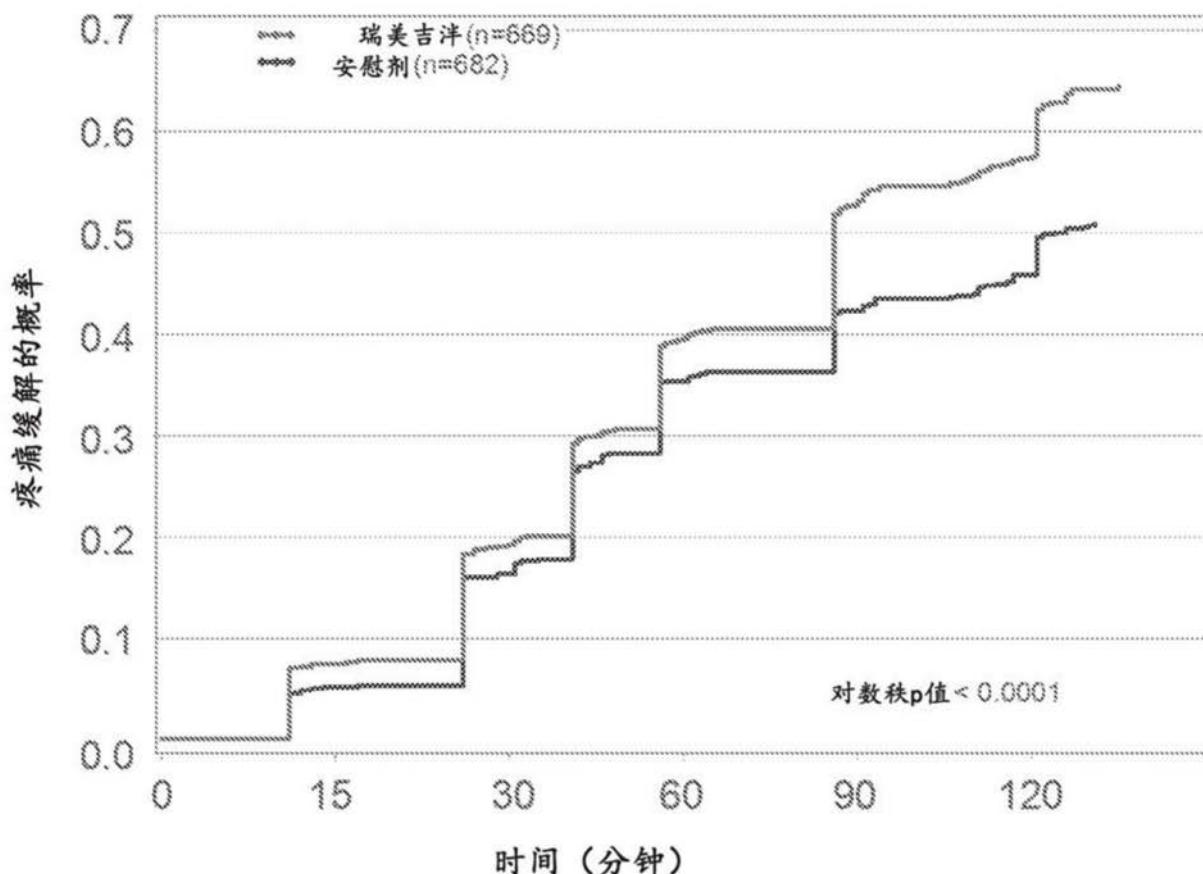


图5

瑞美吉泮 (BHV-3000) 3期 - 研究303, 瑞美吉泮75 MG ZYDIS ODT

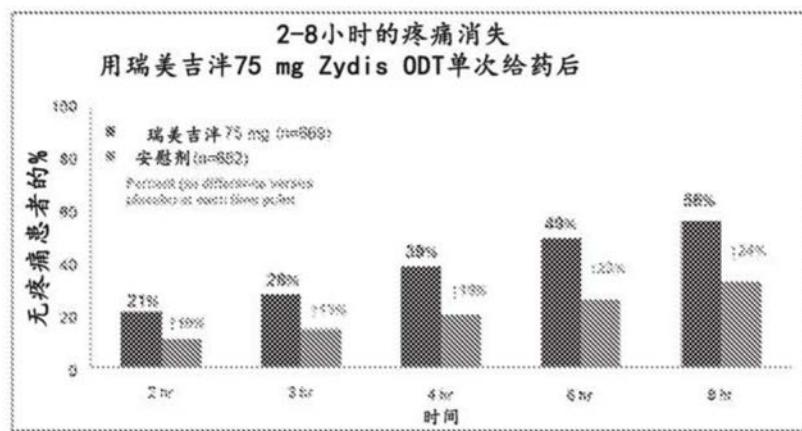


图6