



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106974912 A

(43)申请公布日 2017.07.25

(21)申请号 201610834008.7 *A61P 25/04*(2006.01)

(22)申请日 2012.10.10 *A61P 25/22*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61P 25/24*(2006.01)

61/548,514 2011.10.18 US *A61P 31/22*(2006.01)

(62)分案原申请数据 *A61P 21/00*(2006.01)

201280051509.8 2012.10.10 *A61P 25/00*(2006.01)

(71)申请人 赫尔辛医疗股份公司 *A61P 3/10*(2006.01)

地址 瑞士卢加诺-巴泽罗

(72)发明人 克劳迪奥·彼得拉 S·坎托雷吉

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/473(2006.01)

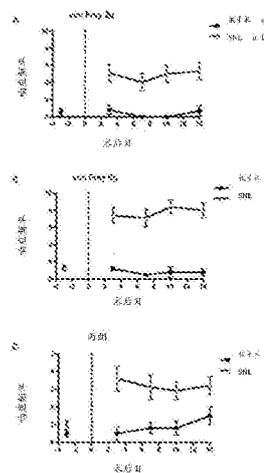
权利要求书1页 说明书15页 附图15页

(54)发明名称

奈妥匹坦和帕洛诺司琼的治疗性组合

(57)摘要

提供奈妥匹坦和帕洛诺司琼的组合,以及利用这类组合治疗慢性神经性疼痛的方法。



神经损伤后机械和热刺激反应的时间进展。与假手术对照组中所见的响应相比,神经损伤诱发针对同侧后肢的 A) vI2g、B) vF 6g 和 C) 丙酮刺激的缩爪次数显著增加。

1. 包括治疗有效量的如下组分的药物组合：
 - a) 帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前药；以及
 - b) 奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药在制备用于治疗慢性神经性疼痛的药物中的用途。
2. 权利要求1所述的用途，其中所述药物被制备为经口施用，以及所述治疗有效量包括每日：
 - a) 基于游离碱的重量，0.01至1.0mg帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前药；以及
 - b) 基于游离碱的重量，10至300mg奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药。
3. 权利要求1所述的用途，其中所述神经性疼痛由如下导致：
 - a) 全身性疾病；
 - b) 外伤；或
 - c) 影响神经组织的感染或自身免疫性疾病。
4. 权利要求1所述的用途，其中所述神经性疼痛包括糖尿病性外周神经性疼痛。
5. 权利要求1所述的用途，其中所述神经性疼痛包括纤维肌痛。
6. 权利要求1所述的用途，其中所述神经性疼痛包括疱疹后神经痛。
7. 权利要求1所述的用途，其中所述药物，当施用至多个人时，导致相对于安慰剂而言，疼痛评分相对基线有至少50%改善的患者数量方面有统计学显著提高。
8. 权利要求1所述的用途，其中所述疼痛对选自如下的一种或多种镇痛药无响应：阿片类镇痛剂；非甾体类抗炎药 (NSAID)；三环抗抑郁药 (TCA)，如阿米替林；以及抗惊厥药，如加巴喷丁、苯妥英和卡马西平。
9. 权利要求1所述的用途，其中所述疼痛伴随有重性抑郁障碍 (MDD)、焦虑和/或抑郁的共病诊断。

奈妥匹坦和帕洛诺司琼的治疗性组合

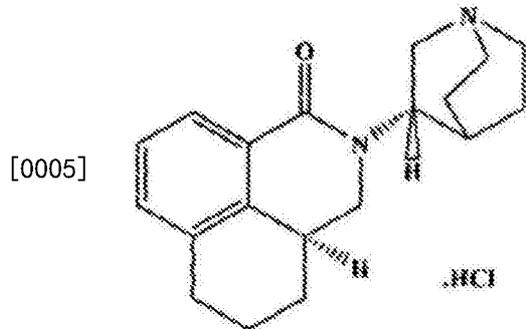
[0001] 本申请是申请日为2012年10月10日、申请号为201280051509.8、名称为“奈妥匹坦和帕洛诺司琼的治疗性组合”的发明申请的分案。

技术领域

[0002] 本发明涉及奈妥匹坦 (Netupitant) 和帕洛诺司琼 (palonosetron) 的组合, 以及利用这类组合治疗疼痛和肠易激综合症 (IBS) 的方法。

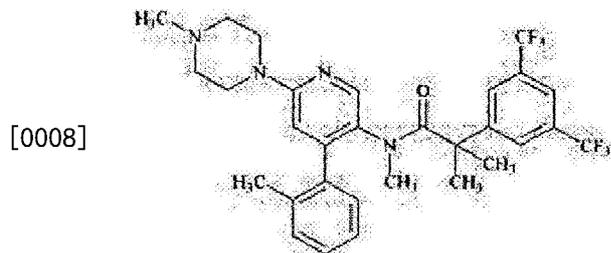
[0003] 发明背景

[0004] 帕洛诺司琼是以 Aloxi[®] 进行市售的用于治疗呕吐的选择性5-HT₃拮抗剂。该化合物的化学名称是 (3aS)-2-[(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧代-1H-苯并[de]异喹啉, 如以下盐酸盐的化学结构所描绘:



[0006] 美国专利号5,202,333和5,510,486中描述了帕洛诺司琼的合成方法。来自 Helsinn Healthcare 的 PCT 公开文本 W02004/067005 和 W02008/049552 中描述了药学上可接受的剂型。

[0007] 奈妥匹坦是具有以下化学结构的式 2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基-N-[4-(2-甲基苯基)-6-(4-甲基哌拉辛-1-基)吡啶-3-基]丙酰胺或苯乙酰胺的选择性 NK₁ 受体拮抗剂:



[0009] 合成和配制奈妥匹坦及其前药的方法被描述于 Hoffmann La Roche 公司的美国专利号 6,297,375、6,719,996 和 6,593,472 中。

[0010] 一些现有技术文献公开了 NK₁ 受体拮抗剂和 5-HT₃ 受体拮抗剂治疗呕吐的组合用途。据 Roila 等人报告, NK₁ 受体拮抗剂 (例如阿瑞吡坦) 与 5-HT₃ 拮抗剂在同一时间共同给药显著增加 5-HT₃ 拮抗剂预防急性和延迟性 CINV 的疗效。见 Roila F, Fatigoni S (2006) NEW ANTIEMETIC DRUGS. Ann Oncol 17 Suppl 2:ii96-100. Roche 公司于 2006 年报告称: “[由于] 5HT₃ 和 NK₁ 受体拮抗剂对 [恶心和呕吐] 产生累加效应, Aloxi 和奈妥匹坦的组合用途有相当

大的潜力。”见Roche公司2006年2月23日的报告NK1受体拮抗剂, http://www.hospitalpharma.com/Features/feature.asp?ROW_ID=742。

[0011] 帕洛诺司琼和其他5HT₃受体拮抗剂最初被开发用于预防呕吐,但最近因其在周围和中枢神经系统中的疼痛信令和传输作用受到关注。已知5HT₃受体调节对脊髓活性的下行易化影响,该影响是对机械和化学诱发活性特别突出的构成驱动力。这种活性在周围神经损伤、脊髓损伤后以及强烈的化学刺激之后有增强。一些使用阿片类药物诱导的痛觉过敏和ERK活化的研究支持下行5HT₃易化作为疼痛控制目标的概念。见,例如,GH McCleane,等人,ANETH ANALG 2003;97:1474-8(报告称:“5HT₃受体发挥早期痛觉作用并对允许脊髓神经元充分编码外围刺激的下行兴奋性控制进行介导。”))

[0012] 脊柱NK1受体是从传入末梢释放的神经递质的突触后靶的一部分,以及他们在疼痛中的作用也得到研究。见De Felipe C,等人(1998年3月)NATURE 392(6674):394-7(报告称:“肽神经递质P物质通过激活神经激肽-1(NK-1)受体调制对疼痛的敏感性,该受体由中枢神经系统范围内的离散神经元群体表达。”) LM Thomson等人(2008年1月)J PAIN;9(1):11-19(据报告,P物质系统“也可能代表利用长期吗啡治疗保留和恢复疼痛缓解的重要治疗靶标。”))

[0013] 只有约15%的传入神经释放P物质,以及这可能会在神经损伤后减少,尽管一些研究报告了递质表型转化为大纤维。因此,尽管一些现有技术文献将NK1受体牵扯入疼痛信令过程中,关于NK1受体拮抗剂成功地治疗人类患者的疼痛的可行性已经出现相当大的疑问。正如Hill于2000年所述,“NK1受体拮抗剂在各种临床疼痛状态的[人类]的临床试验中都未能表现出疗效。”见R Hill(2000年7月)TRENDS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES第21卷,244-246页。所以,在疼痛进程的控制中,相关的不仅仅是靶。

[0014] 肠易激综合症(IBS)作为一种功能性肠紊乱是一种具有如下特征的综合症:尽管没有可检测到的肠道器质性病变,却有与排便和异常肠运动相关的腹部不适或疼痛。症状包括腹泻、腹痛、腹胀和便秘,并分为腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)以及腹泻与便秘交替型(IBS-A)。症状可伴随心理病症,如焦虑、过敏症、紧张、烦躁、抑郁或诸如此类。

[0015] IBS的确切病理生理学还有待阐明。尽管如此,存在对内脏疼痛知觉的高度敏感,称为外周致敏。这种致敏涉及归因于各种介质(包括一元胺(如儿茶酚胺和吲哚胺)、P物质以及各种细胞因子和前列腺素(例如E型前列腺素))的初级传入神经元的转导过程的阈值减少和增益增加(见,例如,Mayer等人,Gastroenterol.,107:271-293(1994))。IBS的疾病发生学还涉及肠道运动功能障碍,这导致腔内内容物和/或气体的异常处理(见,例如,Kellow等人,Gastroenterol.,92:1885-1893(1987);Levitt等人,Ann.Int.Med.,124:422-424(1996))。心理因素也可能导致IBS症状如果不是由心神不安(包括抑郁症和焦虑症)引发,便与其联合出现(见,例如,Drossman等人,Gastroenterol.Int.,8:47-90(1995))。

[0016] 虽然不存在IBS动物模型,但是对IBS病理生理学认识的进步已经促进对内脏感觉过敏的临床前啮齿动物模型的开发。结直肠扩张(CRD)的方法可用于激活来自胃肠(GI)道的伤害性神经途径,这引起腹部肌肉收缩的保护性反射(见,例如,Ness等人,Brain Research,450:153-169(1988))。测量这些收缩的一种方法是通过缝合于腹部肌肉上的应变计(见,例如,Plourde等人,American Journal of Physiology,273:G191-196(1997))。结肠过敏症可以在啮齿动物模型中进行实验诱导:通过向结肠中注入稀释的乙酸(0.6%),

导致结肠感觉传入神经瞬态致敏,导致针对CRD的VMR提高(见,例如,Gaudreau等人, *Neuroscience Letters*, 351 (2):59-62 (2003); Venkova等人, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196:215-222 (2004))。虽然增强的内脏疼痛感觉很好地表现在IBS中,但是在更多的近期报告启示通过脊髓水平的内脏-躯体会聚增强IBS中躯体敏感性的情况下,躯体疼痛中异常的存在具有争议(见,例如,Chang, *Gastroenterology Clinics of North America*, 34 (2):271-279 (2005); Zhou等人, *Pain*, 148 (3):454-461 (2010))。

[0017] 胃肠功能由神经高度调节,以及存在多种受体。因此,根据胃肠道症状(如腹痛、腹泻和便秘)施用抗胆碱能药、止泻药或泻药,以及如果需要,使用抗抑郁剂或抗焦虑剂。虽然盐酸阿洛司琼,一种羟色胺5-HT₃受体拮抗剂,已知作为用于腹泻型IBS (IBS-D) 的治疗剂,但是该药剂仅被施用给因为观察到严重的胃肠道紊乱(尤其是缺血性结肠炎和严重便秘)而症状严重的女性患者。此外,尽管替加色马来酸,一种羟色胺5-HT₄受体激动剂,已知作为用于便秘型IBS (IBS-C) 的治疗剂,但是该药剂仅被施用给女性病人。此外,鲁比前列酮,一种Cl⁻-2氯离子通道活化剂,仅适用于女性患者用于便秘型IBS (IBS-C)。再者,西兰司琼,另一种选择性5-HT₃拮抗剂,目前在欧洲正处于临床试验,用于男性和女性的IBS-D治疗;不过,在2005年,西兰司琼的赞助商基于一封“不可核准的”信函(要求附加的临床试验)撤回了其向美国FDA提出的批准申请。因此,IBS的治疗选择有限,因为目前的治疗具有性别和IBS亚型特异性并有显著的副作用。因此,强烈渴望一种没有性别或亚型差异且副作用较小的新型IBS治疗剂和方法。

[0018] 发明概述

[0019] 申请人已经确定,奈妥匹坦对神经性疼痛的治疗效果非常微小,这与现有技术中其他人类研究一致。具体地,当在异常性疼痛/神经病理性疼痛的动物模型中试验时,奈妥匹坦展示出零效果或极微的效果。然而,当奈妥匹坦按治疗有效量被添加到帕洛诺司琼中时,奈妥匹坦与帕洛诺司琼协同作用,以及产生比帕洛诺司单独给药时大得多的疼痛降幅。

[0020] 当对化合物进行疼痛控制的各种电生理测量评估时,观察到相反的效果。在这些实验的过程中,发明人发现,奈妥匹坦具有独立的效果,以及帕洛诺司琼展示出零效果或极微的效果。然而,当帕洛诺司琼按治疗有效量被添加到奈妥匹坦中时,帕洛诺司琼与奈妥匹坦协同作用,以及诱发了比奈妥匹坦单独给药时对疼痛的电生理学测量大得多的控制力。

[0021] 因此,在一个实施方式中,本发明提供一种协同药物组合,其包含协同有效量的(a) 帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前药;以及(b) 奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药。可采用各种措施以确定药物组合中的量是否是协同的。在一个优选的实施方式中,当基于选自如下的一种或多种措施,施用于70kg的人时,该量是协同有效的:(a) 机械诱发的异常性疼痛的治疗,(b) 电诱发的背角神经元C-纤维响应的调制,以及(c) 电诱发的背角神经AD-纤维响应的调制。一个或多个这些标准的条件下,包含0.01到1.0mg的帕洛诺司琼和10到300mg的奈妥匹坦的口服药物组合产品已经显示出具有协同作用。

[0022] 在另一个实施方式中,本发明基于如下发现:奈妥匹坦和帕洛诺司琼一起作用来治疗慢性神经性疼痛,以及它们一起使用时比任何一方单独给药时产生的疗效更大。因此,本发明还提供了一种治疗慢性神经性疼痛的方法,其包括向有这类需要的人类患者施用治疗有效量的包含帕洛诺司琼和奈妥匹坦的药物组合或其药学上可接受的盐或前药。该组合优选口服给药,并且每日给药的组合优选地包括0.01到1.0mg的帕洛诺司琼和10到300mg的

奈妥匹坦。在一个优选的实施方式中,该方法被用于治疗糖尿病性外周神经性疼痛、纤维肌痛或带状疱疹后神经痛。

[0023] 此外,申请人已经确定,帕洛诺司琼、奈妥匹坦或帕洛诺司琼和奈妥匹坦的组合可有效治疗与肠易激综合症(IBS)相关的疼痛。具体地,申请人已经确定,亚治疗剂量的帕洛诺司琼和亚治疗剂量的奈妥匹坦的组合在治疗肠易激综合症的模型中有协同作用。因此,在一个实施方式中,本发明提供一种协同药物组合,其包含协同有效量的(a)亚治疗剂量的帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前药;以及(b)亚治疗剂量的奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药。在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,其包括向有这类需要的人类患者施用协同有效量的协同有效组合,该组合包含(a)亚治疗剂量的帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前药;以及(b)亚治疗剂量的奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药。在本发明中公开的药物组合和方法具有优于现有技术的优点,例如,它们不是性别特异性或IBS亚型特异性的,以及更少的副作用与该药物组合和方法相关联。

附图说明

[0024] 图1是一系列曲线图,其描绘了神经损伤后机械和热超敏反应的时间进展。与假手术对照组(sham control)中所见的响应相比,神经损伤诱发针对同侧后肢的A) vF2g、B) vF6g和C) 丙酮刺激的缩爪次数显著增加。

[0025] 图2是一系列曲线图,其描绘了帕洛诺司琼对针对A) vF2g、B) vF6g和C) 丙酮的缩爪次数的影响。缩爪频率的剂量相关性减少仅见于SNL大鼠中。

[0026] 图3是比较转棒仪上SNL及假手术大鼠所花费的总时间的曲线图。帕洛诺司琼(0.03、0.3和3mg/kg)没有损害任何一组的运动性能。数据表示为平均值±SEM。

[0027] 图4是一系列曲线图,其比较假手术和SNL大鼠中帕洛诺司琼(0.03、0.3和3mg/kg s.c.)对脊髓背角神经元的电诱发响应的影响。数据表示为药前(pre-drug)对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0028] 图5是一系列曲线图,其比较假手术和SNL大鼠中帕洛诺司琼(0.03、0.3和3mg/kg s.c.)对脊髓背角神经元的动态刷和机械点状诱发响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0029] 图6是一系列曲线图,其比较假手术和SNL中帕洛诺司琼(0.03、0.3和3mg/kg s.c.)对脊髓背角神经元的电诱发响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0030] 图7是一系列曲线图,其描述了奈妥匹坦对针对A) vF2g、B) vF6g和C) 丙酮(冷刺激)的回缩响应次数的影响。在SNL大鼠中,1mg/kg似乎抑制了行为的超敏反应。

[0031] 图8是一系列曲线图,其比较假手术和SNL大鼠中3个剂量的奈妥匹坦(0.1、1和10mg/kg s.c.)对脊髓背角神经元的电响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0032] 图9是一系列曲线图,其比较假手术和SNL大鼠中3个剂量的奈妥匹坦(0.1、1和10mg/kg s.c.)对脊髓背角神经元的动态刷和机械点状诱发响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0033] 图10是一系列曲线图,其比较假手术和SNL大鼠中3个剂量的奈妥匹坦(0.1、1和

10mg/kg s.c.)对脊髓背角神经元的热诱发响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0034] 图11是一系列曲线图,其比较在SNL小鼠中帕洛诺司琼(0.03mg/kg s.c.)和奈妥匹坦(0.1mg/kg s.c.)的组合对针对A)vF2g、B)vF6g和C)丙酮(冷刺激)的同侧和对侧爪子回缩响应次数的影响。

[0035] 图12是一系列图表,其比较假手术和SNL大鼠中帕洛诺司琼(0.03MG/KG S.C.)和奈妥匹坦(0.1MG/KG S.C.)的组合对脊髓背角神经元的电响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0036] 图13是一系列图表,其比较SNL大鼠中帕洛诺司琼(0.03MG/KG S.C.)和奈妥匹坦(0.1MG/KG S.C.)的组合对脊髓背角神经元的动态刷、机械点状和热诱发响应的影响。数据表示为药前对照值±S.E.M.的平均百分比。

[0037] 图14示出组合剂量为0.001mg/kg的帕洛诺司琼和奈妥匹坦显示抑制AA诱导的躯体超敏反应的非显著趋势。

[0038] 图15是一系列图表,其中内脏敏感性结果呈现为个体腹胀压力直方图,随附有散点对比图。帕洛诺司琼或奈妥匹坦的单独或组合剂量为0.001mg/kg p.o。

[0039] 发明详述

[0040] 参考下面的定义和本发明优选实施例的详细描述以及包括在其中的非限制性实施例可以更容易地理解本发明。

[0041] 奈妥匹坦和帕洛诺司琼的药学上可接受的盐及其药学上可接受的前药可用于本发明的方法和组合物中。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒酸制备的、待给药的化合物的盐。合适的无机酸的例子是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可以选自脂族、芳族、羧酸和磺酸类有机酸,其例子是甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、樟脑磺酸、柠檬酸、富马酸、葡糖酸、羟乙磺酸、乳酸、苹果酸、粘酸、酒石酸、对甲苯磺酸、乙醇酸、葡糖醛酸、马来酸、糠酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、苯乙酸、扁桃酸、双羟萘酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、泛酸、苯磺酸(苯磺酸盐)、硬脂酸、对氨基苯磺酸、藻酸、半乳糖醛酸等。

[0042] 术语“前药”指活性成分的化学衍生物,其在体内通过自发或酶促转化降解为该活性成分。前药的目的是克服与母体药物分子相关的基于药理学和/或药代动力学的问题,特别是在奈妥匹坦的情况下,药物的溶解度问题,这些问题若不克服,则可能会限制药物的临床有用性。奈妥匹坦的前药在美国专利号6,593,472中有描述,该专利的内容通过引用并入本文。

[0043] 当在本文中参照活性成分的盐或前药表达剂量时,可以理解的是,表达的量基于该成分的游离碱的相应量。因此,对于具有600分子量的前药,若本文件提及施用100mg奈妥匹坦或其前药,可以理解的是,施用125.36mg前药,因为前药的分子量是奈妥匹坦碱分子量的125.36%。

[0044] 如本文所用,“治疗有效量”是指足以引起期望的生物响应的量。治疗有效量或剂量将取决于患者的年龄、性别和体重,以及患者目前的健康状况。本领域技术人员将能够根据这些因素和本披露之外的其他因素确定适当的剂量。

[0045] 术语“治疗”当用于本文时,指意在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理病症或紊乱

的患者的医疗管理情况。该术语包括积极疗法,即特别旨在病情、病理病症或紊乱的好转的治疗,并且还包括病因疗法,即旨在除去相关疾病、病理病症或紊乱的病因。此外,该术语包括姑息疗法,即目的是缓解症状,而不是治愈疾病、病理病症或紊乱的治疗;预防疗法,即目的是最小化或者部分或完全抑制相关疾病、病理病症或紊乱的进展的治疗;以及支持疗法,即目的是改善相关疾病、病理病症或紊乱、补充另一特定疗法所采取的治疗。

[0046] 如本文所用,术语“显著”指的是统计学显著性水平。统计学显著性水平可以是,例如,至少 $p < 0.05$ 的水平、至少 $p < 0.01$ 的水平、至少 $p < 0.005$ 的水平或至少 $p < 0.001$ 的水平。当本文表达或确定可测量的结果或效果时,可以理解的是,该结果或效果可以基于相对于基准线的其统计学显著性,通常基于安慰剂进行评估。

[0047] 在本说明书的整个说明和权利要求中,词语“包括”和该词的变体,如“包含”,是指“包括但不限于”,并且不旨在排除,例如其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0048] 当单数形式“一个”、“一种”和“该”或类似术语在本文中使用时,它们将被理解为包括复数指代,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“一种药物载体”包括两种或两种以上这类载体的混合物,以及诸如此类。如本文中所使用的词语“或”或类似的术语是指特定列表中的任何一个成员并且还包含该列表成员的任意组合。

[0049] 当通过单独指定从范围上端到该范围的下端而给出该范围时,应当理解的是,可通过选择性地组合下端变量中任一项与数学上可能的上端变量中任一项来定义该范围。

[0050] 在本文中使用的术语“约”或“大约”将补偿制药工业中顾及和医药产品中固有的变异性,如制造变化和时间诱发的产品降解而引起的产品强度的差异。该术语考虑到任何变异,这在制药学实践中将允许正在评估的产品被认为是与要求保护的产品的所述强度是生物等效的。

[0051] 治疗方法

[0052] 如上所述,现已发现,帕洛诺司琼和奈妥匹坦在某些情况下,在治疗疼痛,特别是慢性神经性疼痛中是治疗有效并且是协同有效的。因此,在一个实施方式中,本发明提供一种协同有效量的协同药物组合,其包含(a)帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前药;以及(b)奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药。

[0053] 在另一实施方式中,本发明基于如下发现:奈妥匹坦和帕洛诺司琼一起作用来治疗神经性疼痛,以及它们一起使用时比任何一方单独给药时产生的疗效更大。因此,本发明还提供了一种治疗神经性疼痛的方法,其包括向有这类需要的人类患者施用治疗有效量的包含帕洛诺司琼和奈妥匹坦的药物组合。

[0054] 虽然本方法可用于治疗各种形式的疼痛,包括慢性或急性的伤害性疼痛和神经性疼痛,在一个优选的实施方式中,该方法用于治疗慢性神经性疼痛(例如持续超过三个月、六个月或十二个月的疼痛)。在一个更加优选的实施方式中,该疼痛是以选自如下的一种、两种或三种或更多种症状为特征的慢性神经性疼痛:灼痛、感觉异常/感觉迟钝、闪痛/刀刺样疼痛、麻木、痛觉过敏和异常性疼痛。

[0055] 疼痛可以是遗传的;或者它可能是后天的。后天的外周神经性病变分为三大类:全身性疾病引起的外周神经性病变、来自外部实体(external agents)的创伤引起的外周神经性病变以及影响神经组织的感染或自身免疫疾病所造成的外周神经性病变,以及这些类别的每一种都可以使用本发明的方法治疗。

[0056] 可以使用本发明的方法治疗的后天外周神经性病变的病因包括对神经的物理损伤(创伤)、肿瘤、毒素、自身免疫应答、营养缺乏、酒精中毒以及血管和代谢紊乱。已知诱发本发明方法可治疗的神经性病变的药物包括抗病毒剂(如ddI和ddC)、苯妥英、异烟肼、长春新碱、高剂量的维生素和叶酸拮抗剂。

[0057] 使用本发明的方法治疗的神经性疼痛也可表征为外周或中枢疼痛。可以通过本发明的方法治疗的外周神经性病变包括源于糖尿病的外周神经性病变、疱疹后神经痛、纤维肌痛以及对神经系统的物理损伤(如脊髓损伤)。

[0058] 糖尿病性外周神经性疼痛(DPNP)是本发明方法的优选的适应症。DPNP可能由I型或II型糖尿病导致,以及优选通过如下来定义:诊断有痛苦的远端对称感觉运动多发性神经病;以及范围从0(无疼痛)到10(最剧烈疼痛)的11分量表上疼痛评分 ≥ 4 。

[0059] 纤维肌痛是本发明方法的另一优选的适应症。这种病优选地定义为三个月的广泛性疼痛病史,以及通过大约4kg力度的手指触诊18个特定压痛点部位的11个或以上部位出现疼痛,如美国风湿病学会针对纤维肌痛的标准所定义。见Wolfe F等人ARTHRITIS RHEUM 1990;33:160-72。该18个部位包括枕部(双侧,枕骨下肌肉附着处)、低颈(双侧,C5-C7横突间的前侧)、斜方肌(双侧,上缘中点)、冈上(双侧,起始部,肩胛棘上方近内侧缘)、第二肋(双侧,第二肋软骨交界处,刚好在上表面交界处外侧)、外上髁(双侧,上髁远端2cm处)、臀肌(双侧,臀外上象限,臀前皱襞处)、大粗隆(双侧,粗隆突出后方)以及膝盖(双侧,关节线近端内侧脂肪垫处)。

[0060] 在特殊的实施方式中,本发明的方法可用于治疗以前述特定压痛点部位的一处或多处组合为特征的神经性疼痛。

[0061] 本发明方法的另一优选的适应症是带状疱疹后神经痛,其可以被定义为带状疱疹皮疹愈合之后持续至少三个月的神经痛。

[0062] 任何成功治疗的优选衡量方法是相对于安慰剂而言,疼痛评分相对基线有至少50%改善的患者数量方面有统计学显著提高。疼痛评分优选地来自范围从0(无疼痛)到10(最剧烈疼痛)的11分量表。

[0063] 一些其他特征也可以被于表征通过本发明的方法治疗的疼痛或患者,不论疼痛的类型或来源或者所涉及的临床适应症如何。因此,在一个实施方式中,疼痛或患者对选自如下的一种或多种镇痛药无响应:阿片类镇痛剂、非甾体类抗炎药(NSAID)、三环抗抑郁药(TCA)(如阿米替林)和抗惊厥药(如加巴喷丁、苯妥英和卡马西平)。在另一个实施方式中,疼痛伴随有重性抑郁障碍(MDD)、焦虑和/或抑郁的共病诊断。

[0064] 其它止痛剂可以作为本发明方法的一部分施用,包括对乙酰氨基酚(高达4g/天)、阿片类镇痛剂或NSAID。

[0065] 剂量可以在宽范围内变化,并且对于每一具体病例,当然会适应于个体要求。一般来说,在口服的情况下,每人约0.01或0.05到约0.5或2.0mg;或者约0.01或0.05到约1.0mg;或者约0.025mg到约0.5mg的帕洛诺司琼每日剂量是适当的。虽然也可进行多个剂量(即每日两次或三次)给药,但是由于观察到的分子的优良药代动力学,可以按单一的每日剂量进行剂量给药。对于帕洛诺司琼,无论口服还是通过注射给药,这些剂量应该是基本上相同的。

[0066] 在口服奈妥匹坦的情况下,约10至约300mg,优选地约20至约200mg或约30至约

150mg的奈妥匹坦日剂量应该是合适的。再次,优选只是每日一次施用此剂量,尽管将每日剂量分成两个或三个剂量是可能的。在注射的情况下,剂量将构成口服剂量的约40%,以及前述范围可以调整到40%。

[0067] 可用各种衡量方法以确定药物组合的量是否具有协同作用。在一个优选实施方式中,基于选自如下的一种或多种衡量方法,当每日一次施用至70kg的人时,该量是协同有效的:(a)机械诱发的异常性疼痛的治疗,(b)电可诱发背角神经C-纤维响应的调制,以及(c)电诱发背角神经AD-纤维响应的调制。在一个或多个这些标准条件下,包含本文所述量的帕洛诺司琼和奈妥匹坦的组合药物产品已经显示出具有协同作用。

[0068] 进一步地,现在已经发现,帕洛诺司琼、奈妥匹坦或帕洛诺司琼和奈妥匹坦的组合可有效治疗肠易激综合症(IBS)。在一个特别优选的实施方式中,申请人已确定亚治疗剂量的帕洛诺司琼和亚治疗剂量的奈妥匹坦的组合在治疗肠易激综合症中有协同效果。亚治疗剂量是指单独给药时对肠易激综合症无效的剂量。因此,在一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,该方法包括向有这类需要的人类患者施用协同有效组合,该组合包含(a)亚治疗剂量的帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐或前体药物;以及(b)亚治疗剂量的奈妥匹坦或其药学上可接受的盐或前药。

[0069] 在另一个实施方式中,上面公开的方法能有效地治疗选自如下的一种或多种适应症:交替型肠易激综合症(IBS-A)、腹泻型肠易激综合症(IBS-D)和便秘型肠易激综合症(IBS-C)。所述IBS-C的主要症状是腹痛和便秘。便秘可以通过大便频率进行评价。腹痛的基线可以被定义为在0到10分量表中,等于或大于3.0的过去24小时内最严重腹痛得分的周平均值。大便频率的基线可以被定义为每周少于三次完全自发排便(CSBM)。业已发现,上述公开的方法可以(1)将过去24小时内最严重腹痛得分的周平均值与基线相比,降低等于或大于30%;以及(2)使每周CSBM与基线相比增加一次或多次。因此,在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗便秘型肠易激综合症(IBS-C)的方法,其中所述方法有效地(1)基于过去24小时内最严重腹痛的周平均值,将所述腹痛强度与基线相比,降低等于或大于30%;以及(2)使每周完全自发排便(CSBM)与基线相比增加至少一次。

[0070] 腹泻型肠易激综合症(IBS-D)的主要症状是腹痛和腹泻。腹泻可以通过大便稠度进行评价。大便稠度根据布里斯托大便量表(Bristol Stool Scale)进行描述,该量表是设计用于将人类粪便的形态分为七类的医疗辅助手段。根据布里斯托大便量表的七种大便类型是:第1型:一颗颗硬块,如坚果(很难通过);第2型:香肠状,但有凹凸;第3型:像香肠,但在其表面有裂痕;第4型:像香肠或蛇,光滑且柔软;第5型:断边清晰的柔软块状(容易通过);第6型:粗边蓬松块,糊状大便;以及第7型:水状,无固体块,完全液体。腹痛的基线可以被定义为在0到10分量表中,等于或大于3.0的过去24小时内最严重腹痛得分的周平均值。大便稠度的基线可以被定义为周平均值等于或高于第6型布里斯托大便量表(BSS)。业已发现,上述公开的方法可以(1)将过去24小时内最严重腹痛的周平均值与基线相比,降低30%或更多;以及(2)实现等于或低于布里斯托大便量表第5型的周平均值(<BSS第2型可以被认为是不良事件)。因此,在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗腹泻型肠易激综合症(IBS-D)的方法,其中所述方法有效地(1)基于过去24小时内最严重腹痛的周平均值,将腹痛强度与基线相比,降低30%或更多;以及(2)实现等于或低于布里斯托大便量表第5型的周平均值(<BSS第2型可以被认为是不良事件)。

[0071] 如上所讨论的,所公开的方法是非IBS亚型特异性的。此外,已经发现的是,上述公开的方法可以适用于男性和女性患者。因此,在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,其中所述方法是非性别特异性的。此外,因为所公开的方法向患者施用帕洛诺司琼和奈妥匹坦的组合,其中每种试剂是亚治疗剂量的,所述方法显著地减少潜在的副作用。因此,在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,其中相关的副作用被显著降低。

[0072] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,其中所述方法有效地治疗IBS-C的其它症状,例如,腹部不适;以及IBS-D的其它症状,例如腹部不适和粪尿失禁。在仍然另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症(IBS)的方法,其中所述IBS是由结肠和/或躯体超敏反应导致的。在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症(IBS)的方法,其中所述方法有效地抑制所述结肠和/或躯体超敏反应。

[0073] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,包括向有这类需要的患者施用小于0.01mg/kg体重的帕洛诺司琼剂量和小于0.01mg/kg体重的奈妥匹坦剂量。在仍然另一个实施方式中,本发明提供了一种治疗肠易激综合症的方法,包括向有这类需要的患者施用约0.001mg/kg体重的帕洛诺司琼剂量和约0.001mg/kg体重的奈妥匹坦剂量。

[0074] 药物组合物

[0075] 可以开发出利用本文所描述的组合的各种药物组合物。该组合物可以以液体或固体形式,通过任何适当的途径给药,例如,口服、胃肠外给药或静脉内给药。

[0076] 活性化合物的优选给药方式是注射和口服。这些组合物一般会包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊(口服使用)或压成片剂(口服或经颊使用)或配制成锭剂(经颊使用)。为这些目的,活性化合物可以掺有赋形剂并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。药学上配伍的粘合剂和/或佐剂材料可以作为该组合物的一部分被包含在内。

[0077] 片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何以下成分或性质类似的化合物:粘合剂,如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;崩解剂,如藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterotes;润滑剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料之外,它还可以包含液体载体,如脂肪油。此外,剂量单位形式可含有改变剂量单位的物理形式的各种其它材料,例如,糖、虫胶或其它肠溶试剂的包衣。

[0078] 这些化合物可以作为酏剂、混悬液、糖浆、薄片、口腔内崩解膜、口腔内崩解片、口香糖或类似物的组分施用。除了活性化合物之外,糖浆还可含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂以及香料。

[0079] 注射用溶液或混悬液可以包括以下组分:无菌稀释剂,如注射用水、生理盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,如苄醇或甲基对羟基苯甲酸酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和调节张力的试剂,如氯化钠、甘露糖和葡萄糖。一种可注射的制剂可以被封装在安瓿、一次性注射器或玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

实施例

[0080] 对下面的实施例进行阐述,以便向本领域的普通技术人员提供有关本文所要求保护的化合物是如何制作和评价的完整的披露和描述,并且旨在仅仅作为本发明的示例而不打算对发明人视为其发明的内容进行范围限制。已作出努力,以确保数字的准确性(例如,量、温度等),但一些错误和偏差应予以考虑。除非另有说明,份数是重量份数,温度为℃或室温,以及压力是大气压或接近大气压。

[0081] 实施例1

[0082] 实验针对雄性Sprague-Dawley大鼠进行,将所述大鼠安置在12小时光/暗交替循环条件下的笼子里,随意获取食物和水。所有的动物实验均由英国内政部批准并按照个人和项目许可证设置的准则进行,从而符合1986年英国动物(科学程式)法案。所做的一切努力为了尽量减少动物的痛苦,并减少使用的动物数量。

[0083] SNL手术

[0084] 如前所述扎紧L5和L6脊神经而建立具有异常性疼痛和痛觉过敏症状的实验性神经病理性疼痛模型(Kim和Chung,1992)。在无菌手术室内,对体重约为130-150g的大鼠进行麻醉(1:10₂:N₂O,3%氟烷用于诱导,1%维护)以及在约L4-S2处开小的左侧切口之后,将椎旁肌肉和脂肪从棘突中去除。用钳子(rangeurs)夹住L6横向突起的一部分以露出平行横卧的L4和L5脊神经。用经精细牵拉(finely-pulled)的玻璃棒分离并钩住L5神经以及在背根神经节远端处(和坐骨神经形成的近端处),用不可吸收的6-0丝线系紧。然后将L6神经从骶骨下钩住且以类似的方式系好。确认止血并用3-0可吸收丝线对伤口进行了缝合。将周围的皮肤拉扯在一起并用创缘夹固定于伤口之上。大鼠在孵化器中恢复,并且一旦证实,它们的左后肢没有明显的运动障碍,便将其重新安置在如上所述的笼子里。在相同的环境中,并且除了不钩住或扎住神经之外,在相同的条件下进行假手术。

[0085] 神经病理性状态的行为评价

[0086] 手术后2、7、9和14天,对清醒和警觉的大鼠的左同侧后肢,相对右对侧后肢,进行点状机械和冷却超敏反应的行为迹象评价。大鼠被单独放置在升高的丝网平台上的透明的丙烯酸立方体中,以及经过一段时间的驯化(30分钟),通过对弯曲力2g和6g的von Frey(vF)长丝的缩爪情况进行机械敏感性测定(以连续的、上升的力测试)。用足够引起弯曲的力将各个长丝应用到爪的跖面~2-3s,并对每只动物的每只爪的设定位置重复该操作10次。注意每只大鼠的对侧和同侧爪响应每根长丝的提举(lift)次数。每个测试期间,通过向每只爪涂抹丙酮滴5次对冷超敏反应进行评价,每次涂抹通过至少5分钟的间隔分开。缩爪频率量化为=(缩脚次数/10或5次试验次数,如适用)。

[0087] 转棒仪也被用来评价奈妥匹坦和帕洛诺司琼对运动性能的潜在影响。在一分钟的周期内,转棒仪的加速度被设定为每分钟增加0到20转数。由于初始的非线性的加速度,大鼠被置于速度被锁定为每分钟8转的转棒仪之上。然后将转棒仪设置为加速以及从此时起,对从转棒仪跌落的延迟情况进行计时。

[0088] 电生理学

[0089] 手术后14-17天对麻醉大鼠进行电生理学实验。

[0090] 我们记录了通过如下对外周感受野的刺激而诱发的背角板层V-VI神经元的响应:

- [0091] • 按 $3 \times C$ -纤维阈值进行一串16次电脉冲
- [0092] • 向感受野的中心施加增力-vf2g、8g、26g和60g的机械von Frey长丝达10秒
- [0093] • 通过恒定的水喷射向感受野的中心施加热-40、45和48℃达10秒
- [0094] 3次稳定的基线响应之后,经皮下注射将0.03mg/kg帕洛诺司琼和0.10mg/kg奈妥匹坦施用入颈背。注射后10、30、50、70、90和110分钟后进行试验,对药物的效果进行两小时随访。

[0095] 电气测量的说明

[0096] 输入代表电串 (electrical train) 中第一波16次电刺激之后突触后C-纤维诱发的背角神经元响应。它给出了对休眠的突触前活性(研究中被作为神经元的总神经元响应上游,因此包括传入神经的兴奋性、末端和中间神经元活性)和没有增强作用的情况下的递质释放的量度。在该研究和其他研究中以数字和图形方式给出的基线“输入”响应被计算为第一刺激(即初始基线响应)产生的C-纤维诱发的动作电位数乘以刺激总数。A β -纤维、A δ -纤维和C-纤维响应表示继它们的外周感受野的电刺激之后,由于A β -纤维、A δ -纤维和C-纤维活性,分别生成于脊髓中的动作电位数。我们的Spike 2数据采集软件根据生成之后它们到达脊髓的延迟情况分出哪些进入的动作电位由哪根纤维携带(给定纤维的不同传导速度)。因此,那些在外周刺激20ms之内到达的归因于A β -纤维、A δ -纤维=20-90ms,以及C-纤维诱发的响应被视为电刺激后那些记录的90-300ms。刺激后300-800ms之间跟进的神经元响应被量化为后放(post-discharge),并表示神经元的反复刺激而导致的脊髓过度兴奋的结果。依赖活性的过度兴奋可另外被测量为发条拧紧(wind-up)。该值被计算为16次电刺激串产生的C-纤维延迟下动作电位的总数与如上定义和计算的“输入”之间的差。因此,如果第一电刺激诱发15C-纤维诱发的动作电位,以及16次刺激之后记录的C-纤维诱发的动作电位的总数为350,则发条拧紧=350-(15 \times 10)=200。如果每个突触后的响应是不依赖先前活性的,则在上面的例子中,16次电刺激后,C-纤维诱发的动作电位的累积数量理论上应该是150。然而,动作电位的时间性总和,以及突触后过度兴奋放大了响应,所以发条拧紧是对所记录的高于预测基线水平的附加动作电位的量度。

[0097] 统计分析

[0098] 使用苹果Macintosh OS 10.4的GraphPad Prism第4版(美国GraphPad Software)进行分析,并且对于所有数据,采用95%置信区间作为具有统计学显著的量度。采用非参数Wilcoxon配对测试计算关于行为得分的统计学显著。对于电生理数据,采用双因素方差分析(ANOVA)对原始数据进行统计分析得到对机械和热刺激的反应情况,以及如果显著,进行邦费罗尼事后试验。为得到对电刺激和刷毛的反应情况,采用学生t检验来比较用药前基线值与用药后的价值。数据表达并呈现为平均值 \pm SEM。显著性取为 $P < 0.05^*$, $P < 0.01^{**}$

[0099] 该数据反映在本文的表1-表3和图1-图13中。

[0100] 表1

[0101]

剂量 (mg/kg s.c.)	行为评定: SNL 大鼠缩爪频率 (PWD)		
	2 g vF 灯丝	6 g vF 灯丝	冷却丙酮
基线	5.0 ± 1.2	5.7 ± 1.1	2.9 ± 0.6
0.03 帕洛诺司琼	2.8 ± 0.8	5.2 ± 1.5	1.2 ± 0.4
0.3 帕洛诺司琼	3.1 ± 0.7	4.1 ± 1.3	1.2 ± 0.5
3 帕洛诺司琼	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.4*	1.9 ± 0.3
基线	4.4 ± 1.3	6.7 ± 1.2	2.8 ± 0.5
0.1 奈妥匹坦	4.1 ± 1.0	6.7 ± 1.8	1.9 ± 0.3
1 奈妥匹坦	3.8 ± 1.2	6.2 ± 1.5	2.7 ± 0.5
10 奈妥匹坦	3.9 ± 1.1	5.9 ± 1.0	2.0 ± 0.4
基线	4.1 ± 0.3	7.8 ± 0.5	3.6 ± 0.3
0.1 奈妥匹坦+0.03 帕洛诺司琼	0.3 ± 0.1**	1.8 ± 0.5**	0.4 ± 0.2**

[0102] 数字为平均值 ± S.E. (n=7-9) *p<0.05**p<0.01 相对基线

[0103] 表2

[0104]

电生理学研究: SNL 大鼠中电诱发的背角神经响应-动作电位的数目						
剂量 (mg/kg s.c.)	C-纤维响应	AB-纤维响应	AD-纤维响应	输入响应	后放响应	发条拧紧响应
基线	408 ± 25	141 ± 9	137 ± 24	419 ± 70	299 ± 66	388 ± 93
0.03 帕洛诺司琼	518 ± 103	141 ± 22	192 ± 31	461 ± 86	417 ± 127	559 ± 192
基线	403 ± 30	140 ± 7	142 ± 24	415 ± 65	225 ± 48	236 ± 56
0.1 m 奈妥匹坦	292 ± 45	135 ± 16	103 ± 13	293 ± 46	195 ± 39	270 ± 38
基线	301 ± 43	116 ± 13	131 ± 17	244 ± 45	182 ± 31	273 ± 45
0.1 奈妥匹坦	124 ± 29**	104 ± 15	46 ± 13*	54 ± 16**	87 ± 37**	145 ± 54
+0.03 帕洛诺司琼						

[0105] 数字为平均值 ± S.E. (n=5-7) *p<0.05**p<0.01 相对基线

[0106] 表3

[0107]

电生理学研究: SNL 大鼠中电诱发的背角神经响应-动作电位的数目							
剂量 (mg/kg s.c.)	机械诱发			热诱发			刷毛诱发
	8g vF 灯丝	26 g vF 灯丝	60 g vF 灯丝	40°C	45°C	48°C	
基线	181 ± 53	564 ± 19	772 ± 101	311 ± 138	638 ± 195	915 ± 137	118 ± 43
0.03 帕洛诺司琼	211 ± 42	539 ± 17	799 ± 192	136 ± 58	380 ± 187	816 ± 101	144 ± 59
基线	168 ± 51	385 ± 41	671 ± 105	473 ± 125	670 ± 159	971 ± 128	268 ± 35
0.1 奈妥匹坦	190 ± 42	390 ± 56	486 ± 75	298 ± 72	381 ± 82	495 ± 186	310 ± 40
基线	122 ± 54	368 ± 106	578 ± 106	189 ± 67	472 ± 97	659 ± 142	343 ± 78
0.1 奈妥匹坦	30 ± 20	137 ± 41*	242 ± 54**	175 ± 42	186 ± 49**	396 ± 122**	199 ± 21
+0.03 帕洛诺司琼							

[0108] 数字为平均值 ± S.E. (n=5-7) *p<0.05**p<0.01 相对基线

[0109] 实施例2

[0110] 在一个优选的实施方式中,组合以胶囊口服剂型给药,其中该胶囊容纳一个或多个帕洛诺司琼软明胶胶囊和一个或多个奈妥匹坦硬片剂。下面的表4描述了适于包含入这样的硬壳,含有0.5mg帕洛诺司琼的软明胶胶囊的代表性制剂。

[0111] 表4:代表性软明胶制剂

[0112]

成分	大致的量 (mg./胶囊)	功能
填充方案		
盐酸帕洛诺司琼 ¹	0.56 ¹	活性
辛/癸酸的甘油单/二酯 (Capmul MCM)	62.19	溶剂溶媒
甘油, 无水, USP/Ph Eur	3.37	增塑剂
聚甘油油酸酯 (Plurol Oleique CC 497)	0.87	表面活性剂
净化水, USP/Ph Eur	2.94	潜溶剂
丁羟基茴香醚 (BHA), NF/Ph Eur	0.07	抗氧化剂
氮	-	
理论填充重量	70.00 mg.	
明胶胶囊壳, 1.5-椭圆形 (Catalent Pharma Solutions) ²		
明胶 (型号 195), NF/Ph Eur	-	壳
Sorbitol Special/Glycerin Blend 50/50	-	增塑剂
二氧化钛, USP/Ph Eur	-	着色剂/遮光剂
净化水, USP/Ph Eur	-	溶剂

[0113] ¹对应0.50mg. 游离碱[0114] ²胶囊壳的定量组成为Catalent Pharma Solutions专有

[0115] 下面的表5描述了适于包含入硬壳, 含有100mg. 奈妥匹坦的片剂的代表性制剂。

[0116] 表5: 代表性片剂制剂

[0117]

成分	大致的量 (mg./片剂)	功能
奈妥匹坦, 经碾磨	100	活性
微晶纤维素pH101	20.5	稀释剂和崩解剂
蔗糖月桂酸酯	10.0	表面活性剂
聚乙烯吡咯烷酮K30	7.0	粘合剂
交联羧甲基纤维素钠	3.0	崩解剂
胶体二氧化硅	3.0	助流剂
硬脂富马酸钠	1.0	润滑剂
硬脂酸镁	0.5	润滑剂
总重	145mg.	

[0118] 实施例3

[0119] 进行实验, 以研究帕洛诺司琼 (PT) 和奈妥匹坦 (NT) 单独或组合使用时抑制啮齿动物模型中的乙酸 (AA) 诱导的结肠和躯体超敏反应的功效。总体目标是确定当亚治疗剂量的这两种化合物组合给药时是否会产生协同作用。

[0120] 材料和方法

[0121] 动物: 从Charles River实验室购买雄性SD大鼠 (结肠敏感性评价时330~480g)。在俄克拉荷马大学健康科学中心 (OUHSC) 比较医学动物设施部内, 在温度和湿度受控的条件下, 将大鼠按每笼两只放置。所有的动物都可以自由获得食物和水, 以及实验前, 驯化适应畜舍设施最少一周。一共使用85只大鼠来完成这项研究。试验方案经俄克拉荷马大学健

康科学中心 (OUHSC) 机构动物护理和使用委员会批准 (IACUC动物协议#10-077)。

[0122] 驯化: 抵达后, 所有动物经驯化适应动物设施至少1个星期。为了进一步驯化适应并尽量减少实验应力, 将大鼠带到实验室额外一周, 以驯化适应实验室环境和动物的处理程序。

[0123] 急性内脏和躯体超敏反应的诱导: 通过经由导管 (Intramedic PE90管) 向大鼠结肠中注入稀释 (1.5ml 0.6%) 的乙酸 (AA) 来诱导内脏和躯体超敏反应, 所述导管经肛门插入结肠中部的水平。在60分钟之内, 明显可见结肠和躯体超敏反应。

[0124] 结肠敏感性评价: 通过计算响应于提高的结直肠扩张 (CRD) 水平 (0-60mmHg) 的腹部收缩的数量来衡量针对CRD的内脏运动响应 (VMR)。在结肠敏感性评价当天, 进行小的外科手术以将应变式力传感器连到腹部斜肌之上以及通过适配器线连到7型Grass Polygraph。所述线连接到7P1型低水平直流前置放大器。将该前置放大器的灵敏度设定为0.02mV/cm并连接到灵敏度设定为5.5安培的型7DA直流驱动器放大器。将5cm的乳胶气球插入远端结肠。将气球导管连接到Distender系列IIR恒压器 (G&J Electronics Inc.)。在0、20、40和60mm Hg处进行张力扩张 (tonic distension), 以采用恒压 (等压) 得到受控的等压的气球膨胀和CRD。将每种压力保持10分钟。对这段时间内腹部肌肉收缩的数目进行计数。允许每次扩张之间有10分钟的恢复期。

[0125] 躯体敏感性评价: 采用Von Frey长丝对接受AA结肠内输注的所有动物进行躯体敏感性水平测定。Von Frey仪器通过记录诱出后肢回缩所需要的最小的力测量躯体敏感性水平。将动物放置在网底的Von Frey笼养装置中以及将尼龙长丝稳步推压大鼠的足垫, 直到后肢回缩。然后以千克记录诱出后肢回缩的力。

[0126] 测试化合物: 手术后, 大鼠预先服用 (pre-dose) 帕洛诺司琼 (药前小时)、奈妥匹坦 (药前2小时) 或甲基纤维素溶媒。帕洛诺司琼和奈妥匹坦由Helsinn Healthcare公司提供并储存在4°C直至作为含于1%甲基纤维素溶液的混悬液进行给药。制备该药物的混悬液, 从而使每只大鼠接受0.5ml/100g体重的口服量, 剂量为0.001、0.01、0.1或1mg/kg。化合物在使用当天新鲜配制。

[0127] 统计分析: 为了测定多个对照组和治疗组之间的统计学显著性, 用单因素ANOVA进行数据比较, 继之以邦费罗尼事后试验。当p值小于0.05时, 结果被视为显著。

[0128] 结果

[0129] 帕洛诺司琼和奈妥匹坦组合对躯体超敏反应的影响: 如图14所示, 组合的帕洛诺司琼和奈妥匹坦的非有效剂量 (0.001mg/kg) 口服导致了朝向躯体超敏反应正常化的非显著抑制趋势。

[0130] 上面的实验表明, (1) 稀乙酸注入到结肠中导致内脏和躯体超敏反应均有进展; (2) 5-HT₃拮抗剂帕洛诺司琼显著抑制了结肠和躯体超敏反应; (3) NK₁拮抗剂奈妥匹坦显著抑制了结肠和躯体超敏反应; 以及 (4) 当非有效剂量 (0.001mg/kg) 的帕洛诺司琼和奈妥匹坦组合给药时, 存在对结肠敏感性的显著抑制以及对躯体敏感性的非显著抑制趋势。上述研究结果表明, 帕洛诺司琼和奈妥匹坦两者均可以进一步开发为可能用于治疗与IBS相关的腹痛和胃肠道功能紊乱的治疗剂。此外, 在非有效的组合给药实验中所显示的协同效应, 提示使用这两种化合物的组合疗法可导致IBS症状的缓解以及不利副作用可能性的减少。

[0131] 在本申请中, 引用了各种出版物。这些出版物的公开内容特此全部以引用方式并

入本申请中,以更全面地描述本发明所属领域的情况。对本领域技术人员显而易见的是,在本发明中可以进行各种修改和变化而不脱离本发明的范围或精神。考虑到本文所公开的本发明的说明书和实践,本发明的其它实施方式对本领域的技术人员来说将是显而易见的。预期的是,说明书和实施例仅被视为示例性的,而本发明的真正范围和精神由所附的权利要求指明。

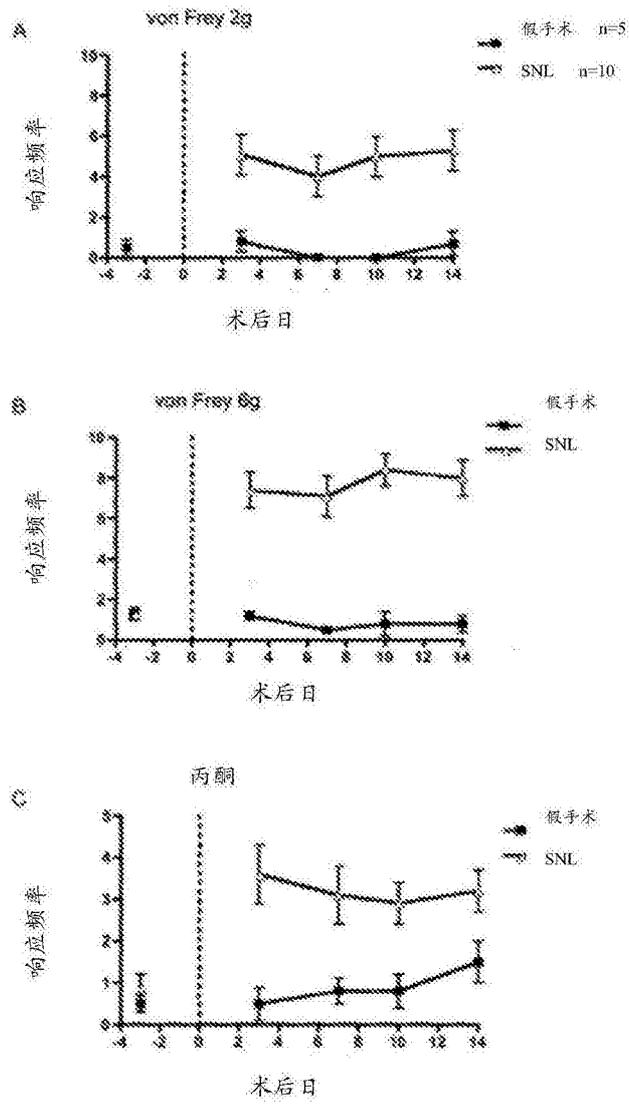
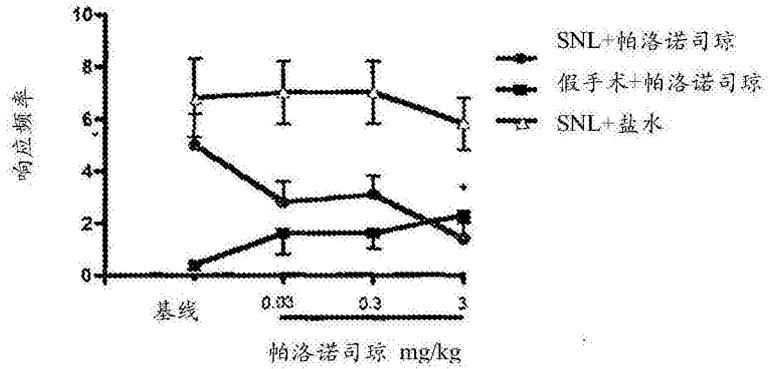
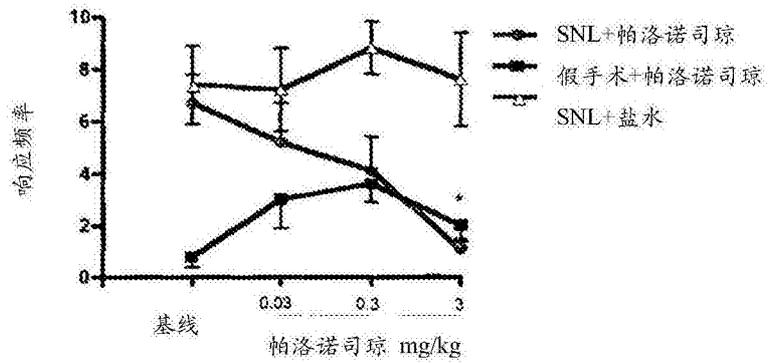


图1

A) SNL (n=9) 和假手术 (n=5) 动物中, 帕洛诺司琼对针对 vF 2g 的同侧行为响应的的影响



B) SNL (n=9) 和假手术 (n=5) 动物中, 帕洛诺司琼对针对 vF 6g 的同侧行为响应的的影响



C) SNL (n=9) 和假手术 (n=5) 动物中, 帕洛诺司琼对针对丙酮的同侧行为响应的的影响

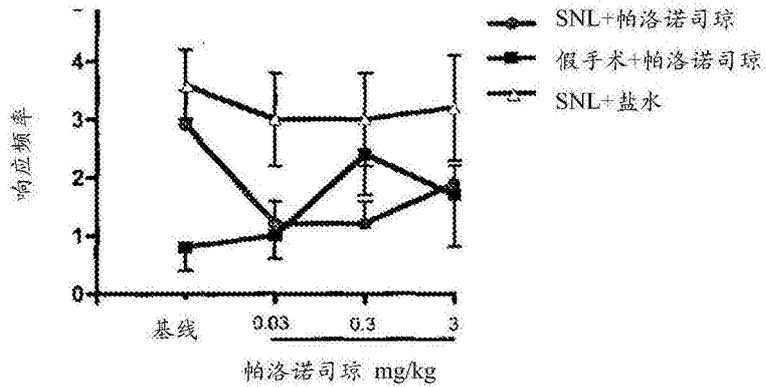


图2

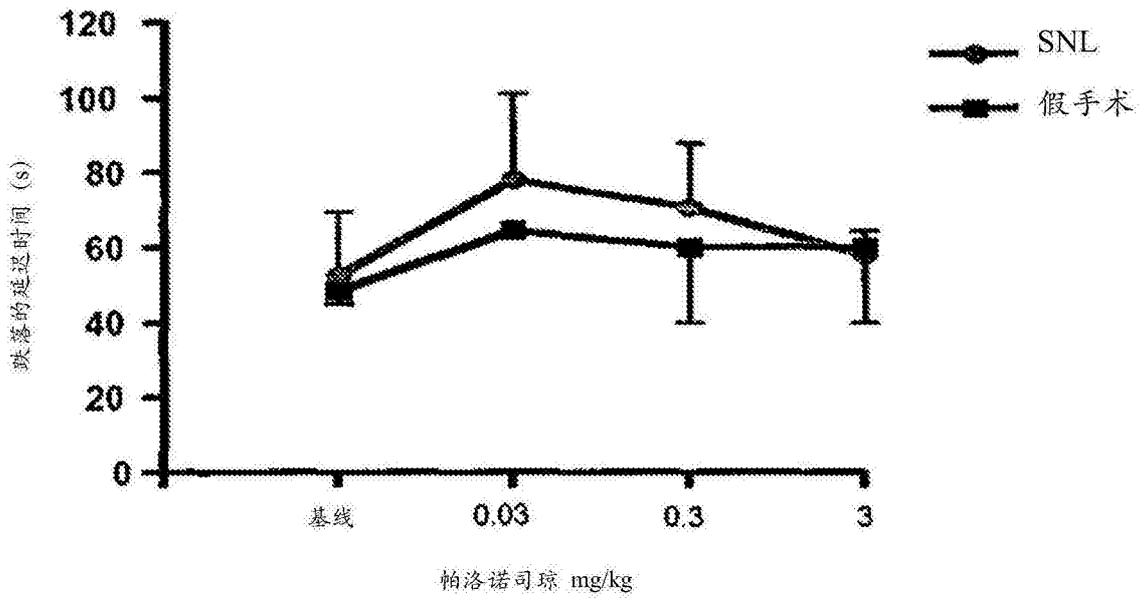


图3

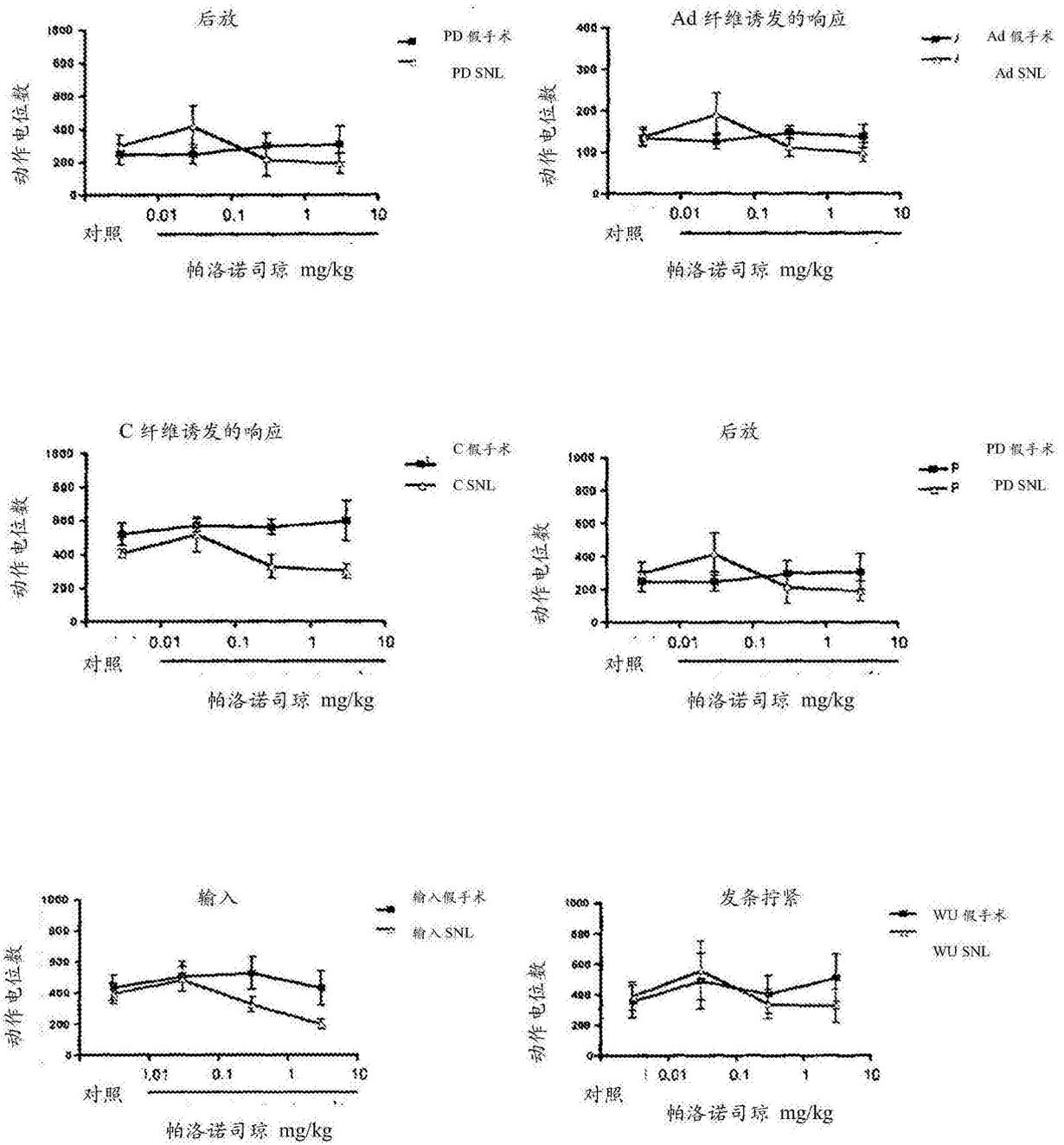


图4

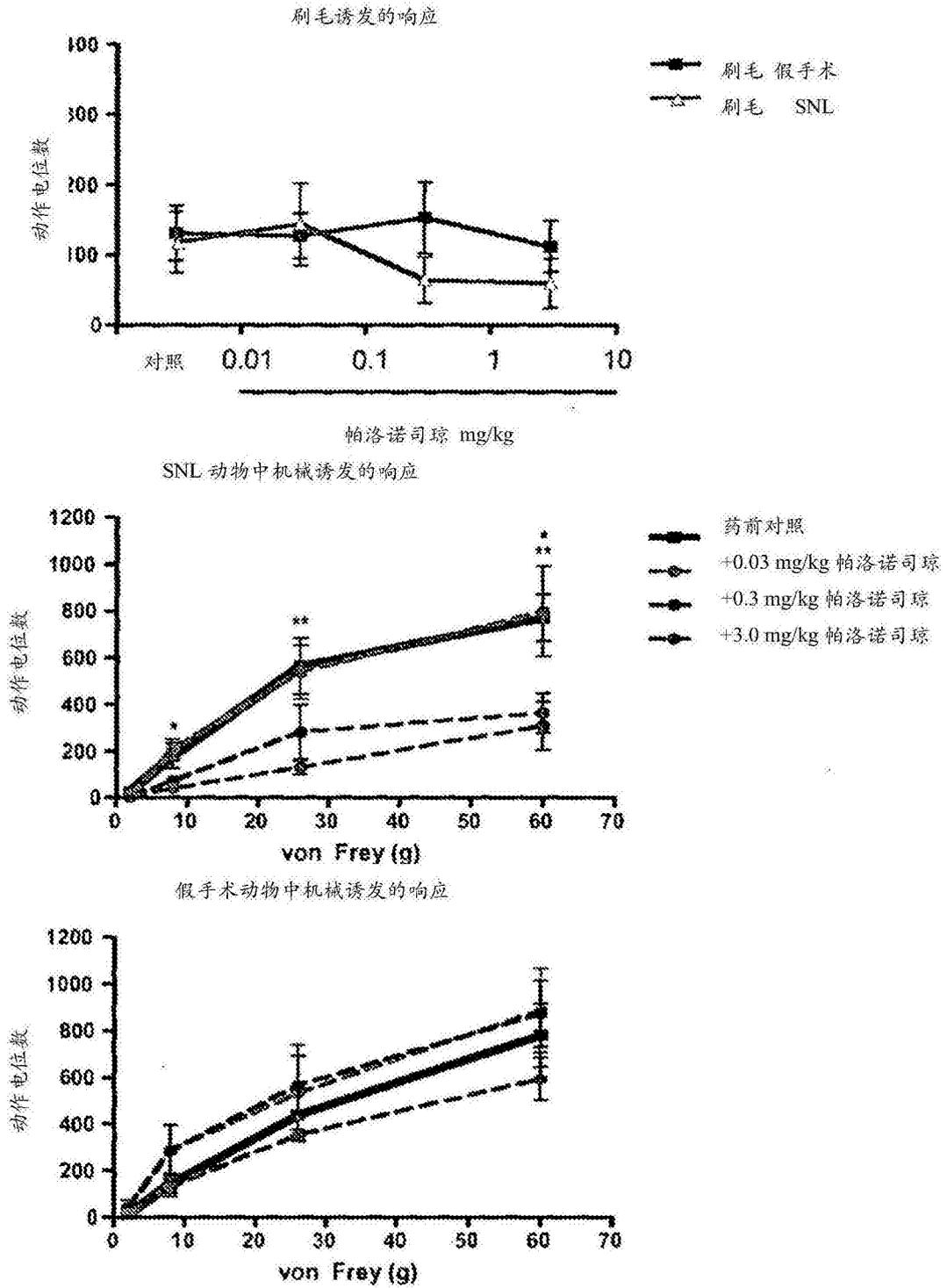
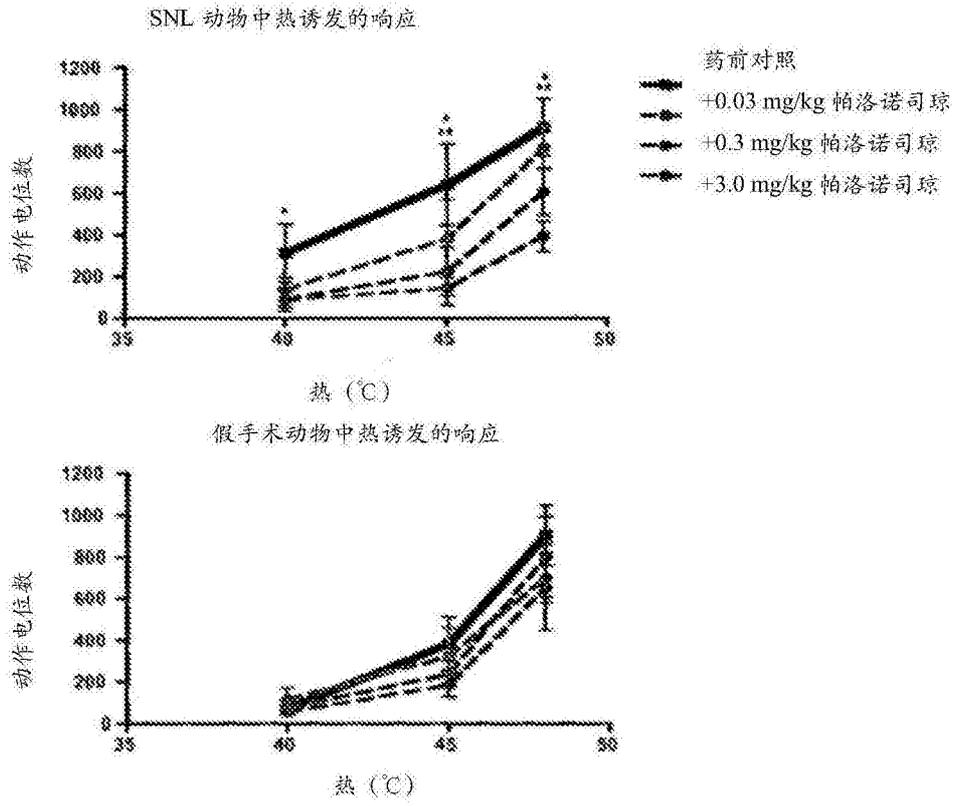
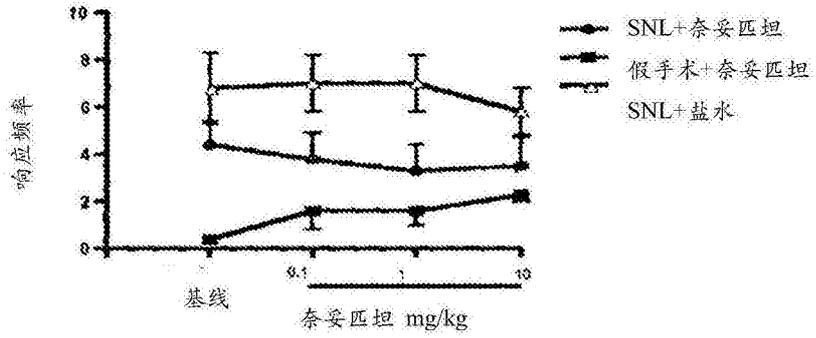


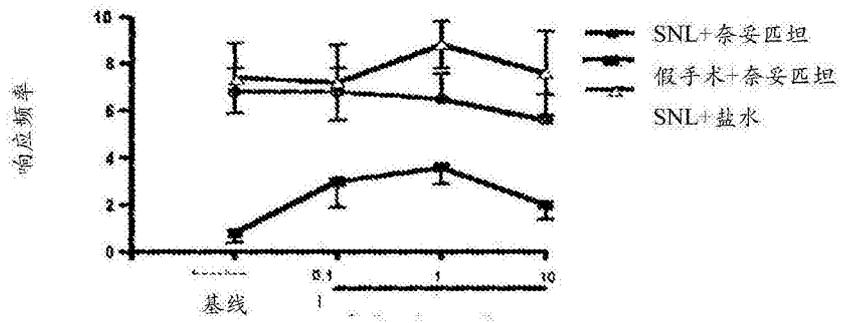
图5



A) SNL (n=6) 和假手术 (n=4) 动物中, 奈妥匹坦对针对 vF 2g 的同侧行为响应的影响



B) SNL (n=6) 和假手术 (n=4) 动物中, 奈妥匹坦对针对 vF 6g 的同侧行为响应的影响



C) SNL (n=6) 和假手术 (n=4) 动物中, 奈妥匹坦对针对丙酮的同侧行为响应的影响

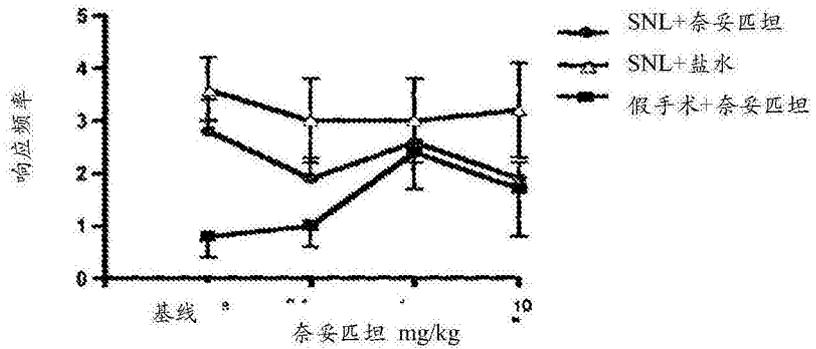


图7

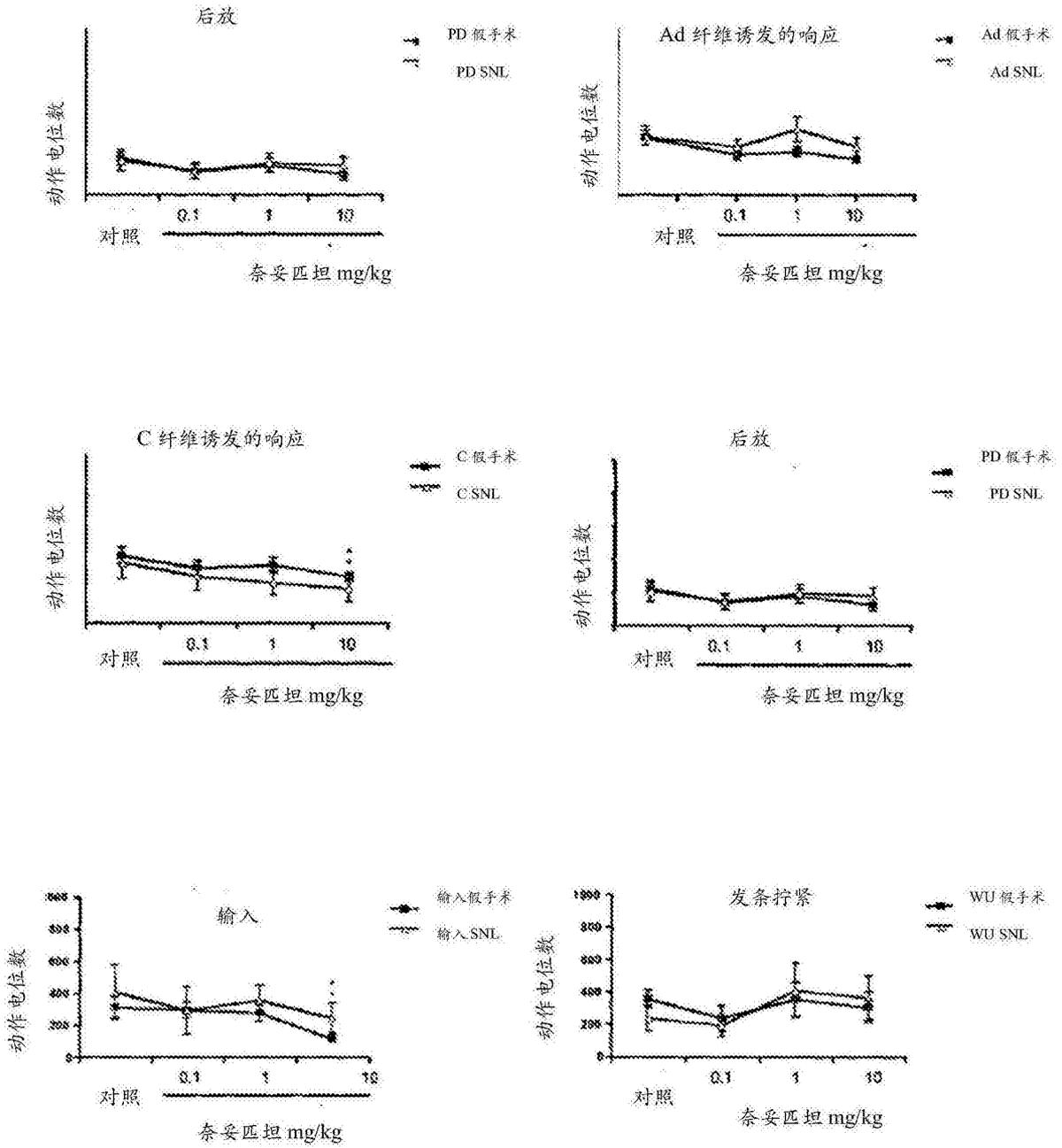


图8

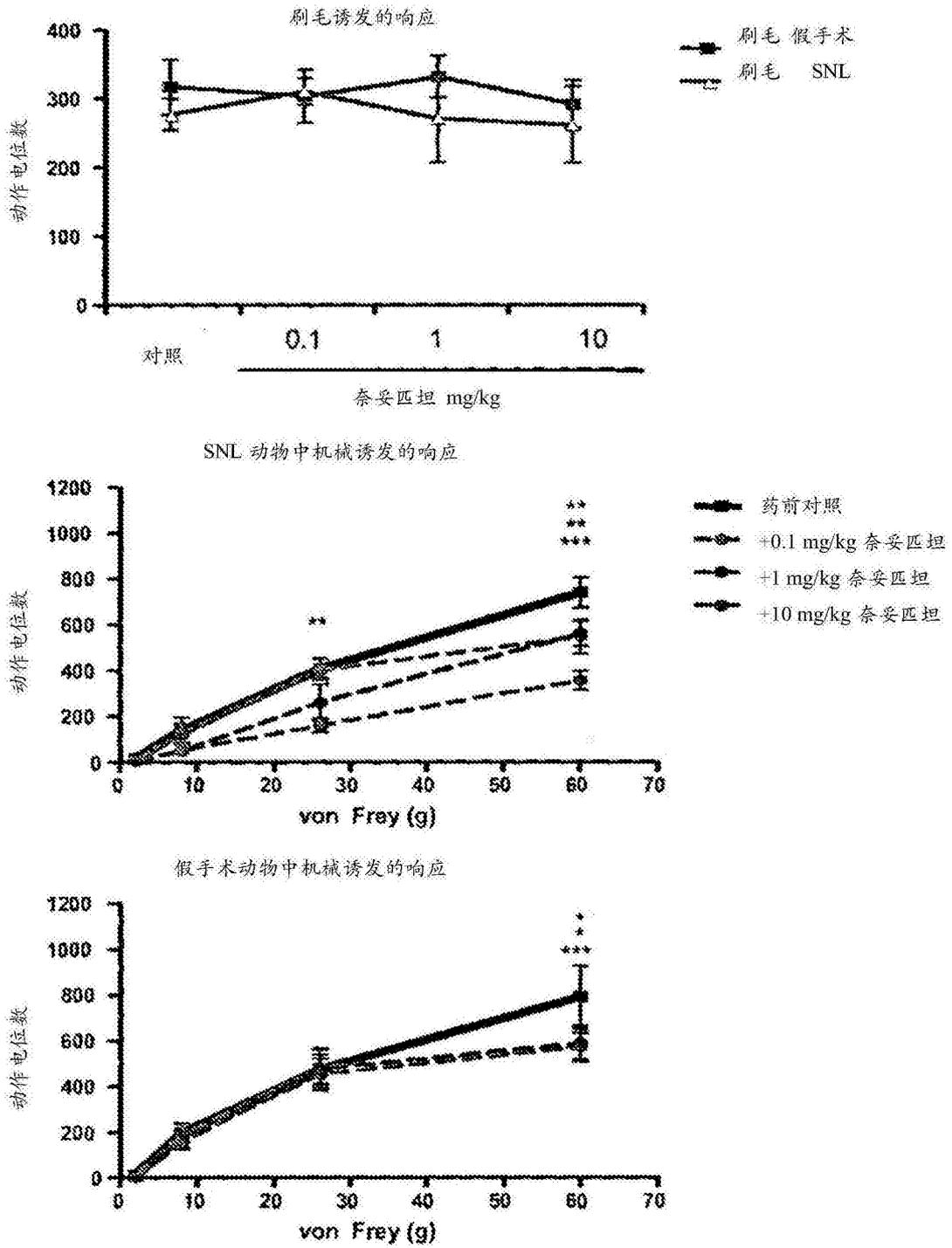


图9

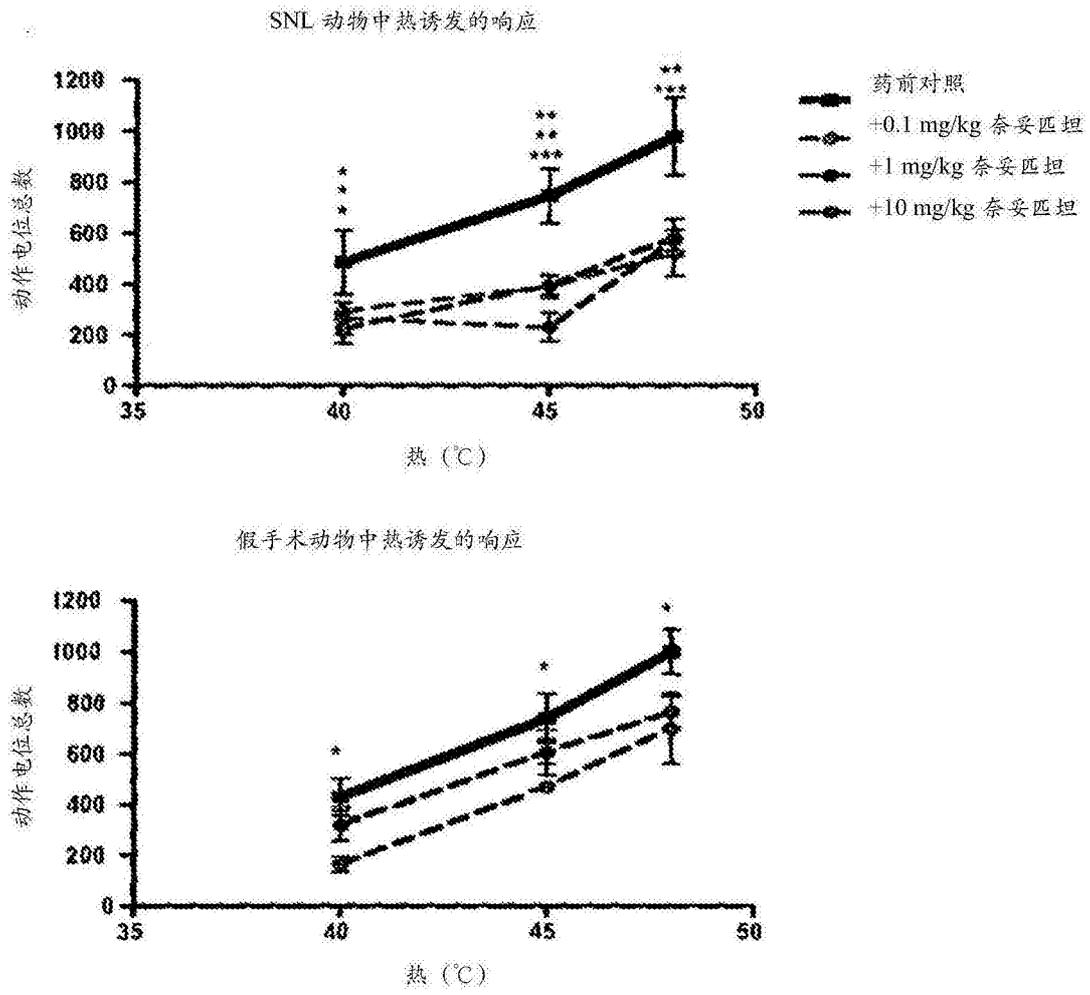
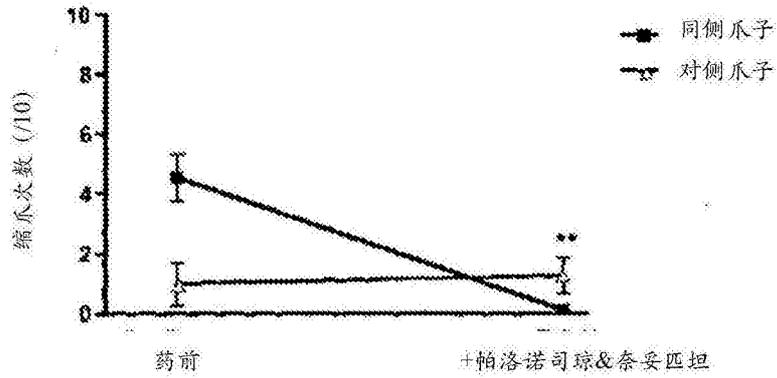
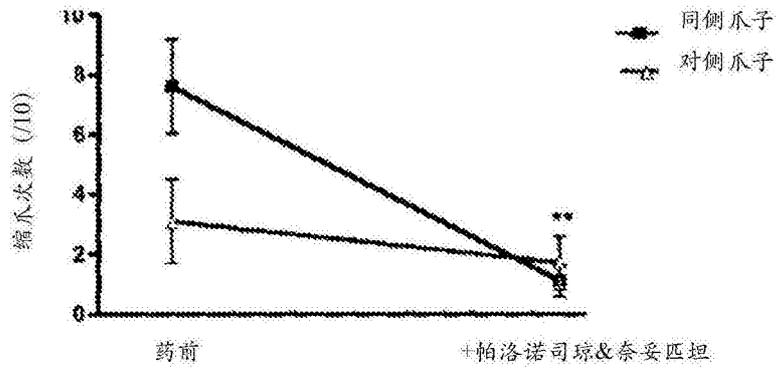


图10

SNL 动物中, 帕洛诺司琼&奈妥匹坦对针对 vF 2g 的同侧和对侧爪子回缩响应次数的影响



SNL 动物中, 帕洛诺司琼&奈妥匹坦对针对 vF 6g 的同侧和对侧爪子回缩响应次数的影响



SNL 动物中, 帕洛诺司琼&奈妥匹坦对针对丙酮的同侧和对侧爪子回缩响应次数的影响

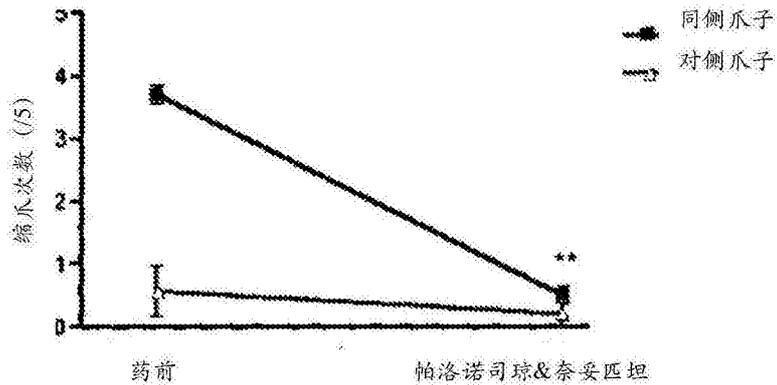


图11

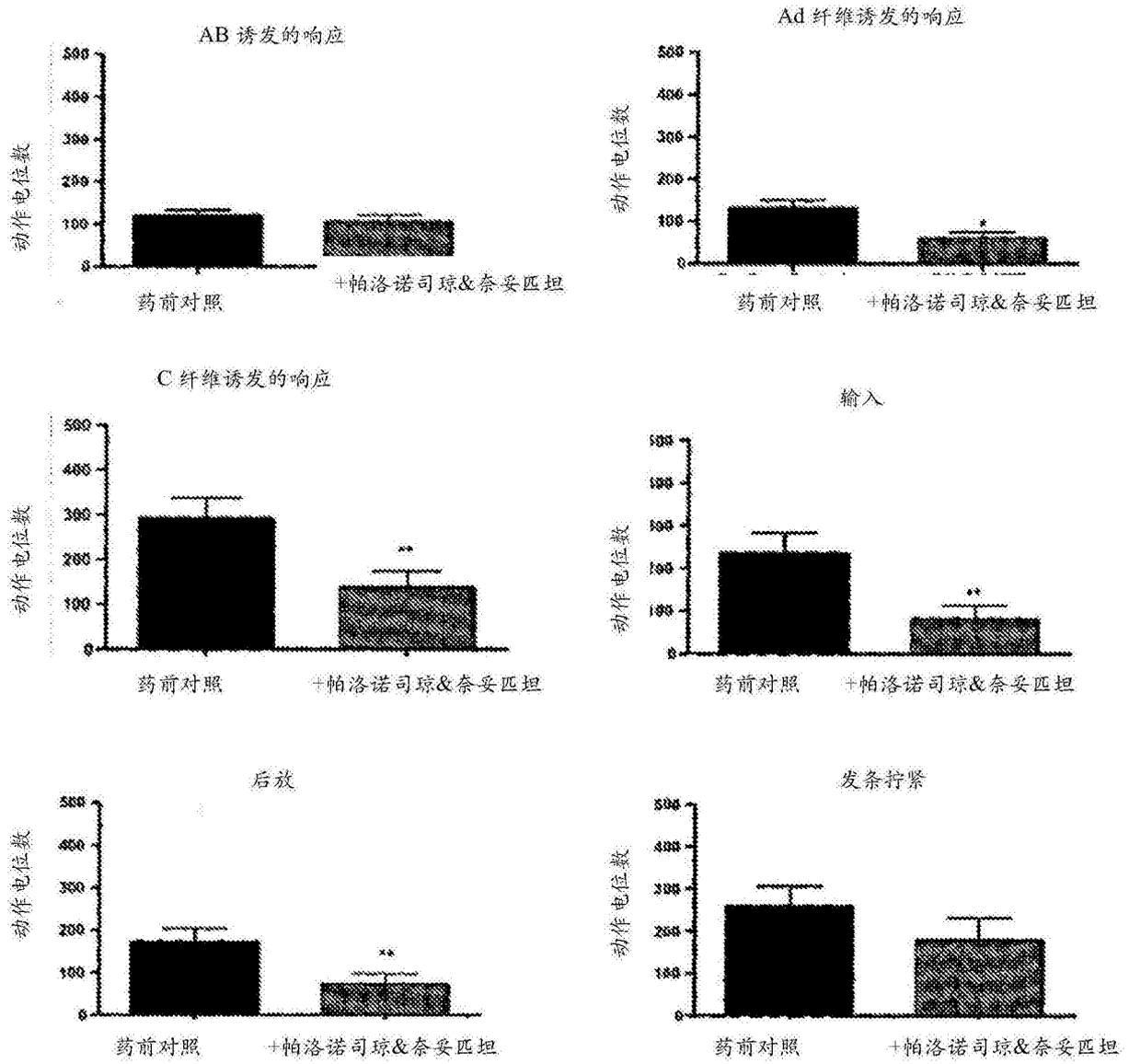
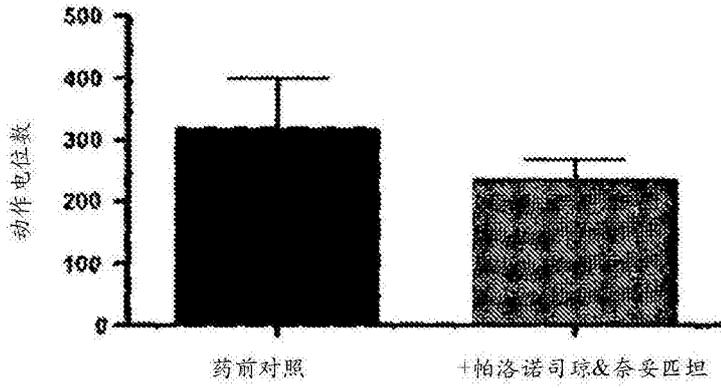
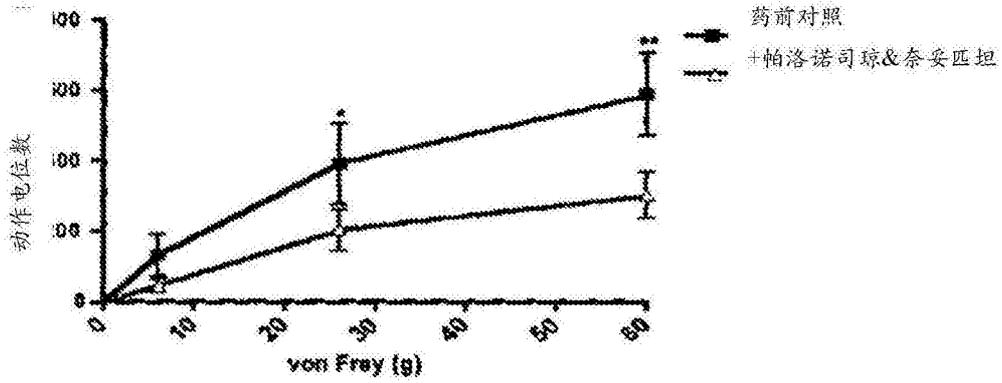


图12

刷毛诱发的响应



SNL 动物中机械诱发的响应



SNL 动物中热诱发的响应

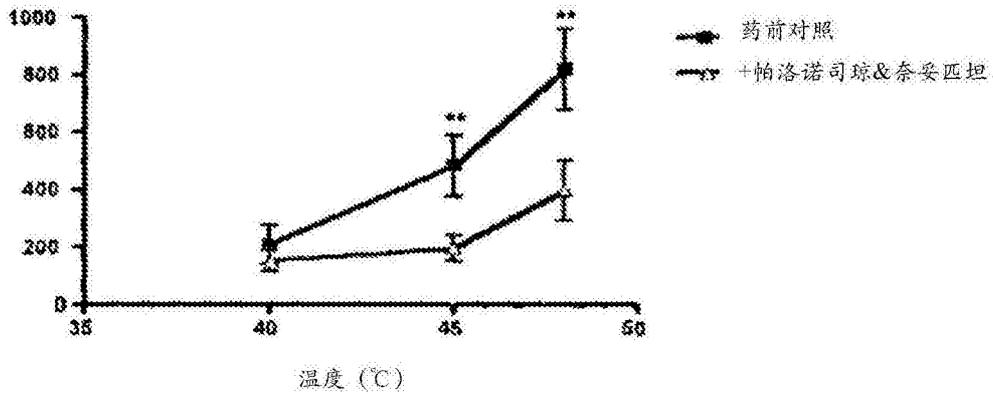


图13

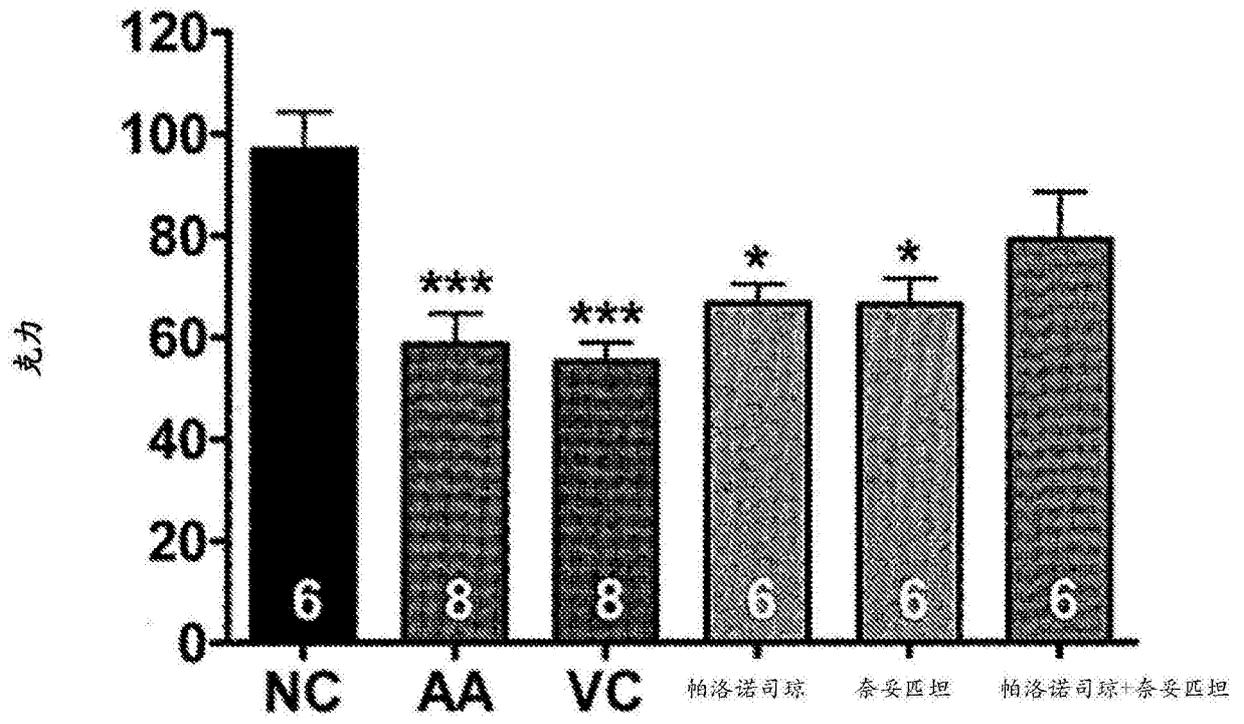


图14

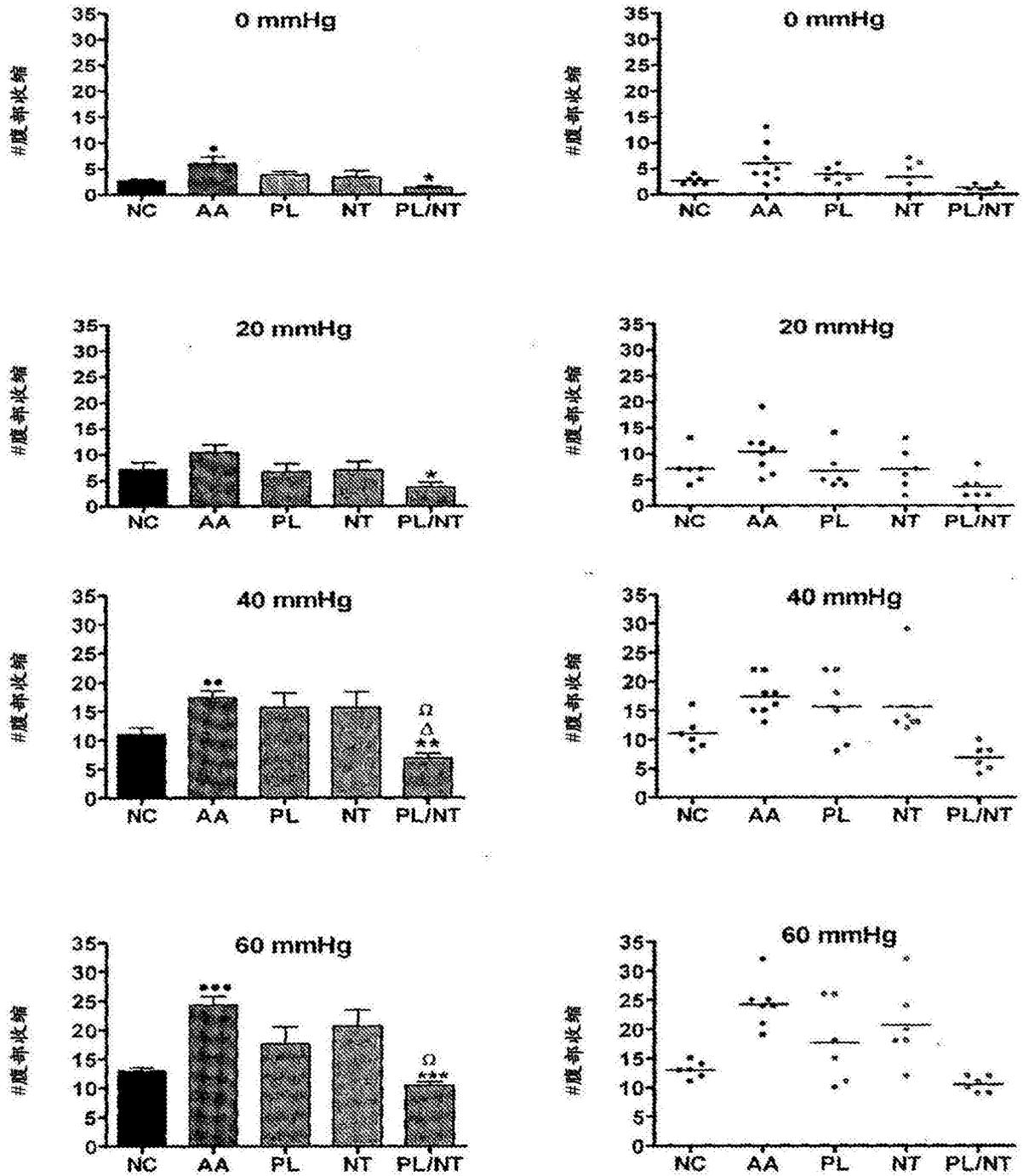


图15