



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91107596.8

[51] Int.Cl<sup>5</sup>  
C07D209/14

[43] 公开日 1992年7月29日

[22] 申请日 91.12.11

[30] 优先权

[32] 90.12.12 [33] GB [31] 9026998.6

[71] 申请人 格拉克斯公司

地址 英国英格兰

[72] 发明人 J·克雷格 D·L·克鲁克斯

S·J·施基特拉尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

说明书页数: 12 附图页数:

[54] 发明名称 药物

[57] 摘要

公开了 3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)及其药学上可接受的溶剂化物。该化合物可用于制备治疗与头痛,尤其是偏头痛有关病症的药物组合物,尤其是用于鼻内制剂的药物组合物。

< 20 >

## 权 利 要 求 书

---

1、3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)和其生理上可接受的溶剂化物。

2、一种药物组合物,包括作为活性成份的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物以及药学上可接受的载体在一起。

3、一种按权利要求2所述的药物组合物适于鼻内给药。

4、一种按权利要求2或权利要求3所述的药物组合物,其中盐为水溶液形式。

5、一种按权利要求4所述的药物组合物,其中pH值在pH5至pH7范围内。

6、一种按权利要求4或权利要求5所述的药物组合物,其中所含盐的浓度为 $20\text{mgml}^{-1}$ 至 $500\text{mgml}^{-1}$ 。

7、一种按权利要求2至6中任何一项所述的药物组合物,被制剂成含有0.5至100mg活性成份的单位剂量形式。

8、一种适于鼻内给药的药物组合物,包括浓度为 $20\text{mgml}^{-1}$ 至 $500\text{mgml}^{-1}$ 的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物的无菌水溶液,其中溶液的pH值在pH5至pH7范围内。

9、3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物在治疗中应用。

10、3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物在制备用于治疗与头痛,特别是偏头痛有关病症的药物中的应用。

11、一种治疗患有或对头痛,尤其是偏头痛敏感的病人的方法。

包括给需要治疗的病人，鼻内给用有效量3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物。

12、一种制备3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)和其药学上可接受的溶剂化物的方法，包括

(A) 3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺或其盐或其溶剂化物与硫酸反应；或

(B) 3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺的盐或其溶剂化物与合适的硫酸盐反应。

13、一种制备如权利要求2至8中任一所述的药物组合物的方法包括将3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其药学上可接受的溶剂化物与药学上可接受的载体混合。

14、一种制备如权利要求2至8中任一项所述的药物组合物的方法，包括将1摩尔当量的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺与0.5至0.7摩尔当量的浓硫酸在水中混合。

15、一种适于鼻内给药方式的药物组合物，包括3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺或其生理上可接受的盐或溶剂化物的水溶液，其中溶液的pH值在pH5至pH7范围内。

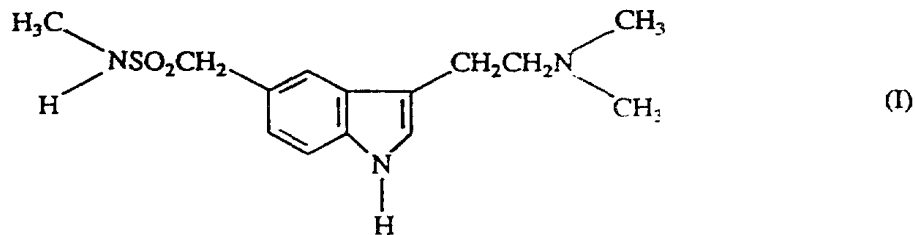
16、一种治疗患有或对头痛，尤其是偏头痛敏感的哺乳动物，包括人类的方法，包括鼻内给药的药物组合物是由3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺或其生理上可接受的盐或溶剂化物的水溶液组成物，其中溶液的pH值在pH5至pH7范围内。

# 说 明 书

## 药 物

本发明涉及新的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吲哚-5-甲磺酰胺的盐，含有它的药物组合物，尤其是适于鼻内给药的组合物，及其在医学中的应用。

英国专利说明书第2162522号已公开了可由式(I)：



表示的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吲哚-5-甲磺酰胺及其生理上可接受的盐和溶剂化物。式(I)化合物具有选择性血管收缩性并用于治疗偏头痛。英国专利说明书第2162522号公开的具体的生理上可接受的式(I)化合物的盐为琥珀酸盐，半琥珀酸盐，富马酸，苯甲酸盐，甲磺酸盐和盐酸盐。

我们现在惊奇地发现：落在英国专利说明书第2162522号叙述和要求保护的范围内，但其中并没有具体公开的式(I)化合物的一种特定的盐有利于制备一些药物组合物，尤其是用于鼻内给药。

因之，本发明提供了3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)，及其生理上可接受的溶剂化物，包括其水合物。

在另一方面，本发明提供了由作为活性成份的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物以及药学上可接受的载体组成的药物组合物。

作为本发明的又一方面，提供了可用于治疗，尤其用于人体医学的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)及其生理上可接受的溶剂化物。不难理解，用于治疗并不一定仅限于使用3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化合物作为活性治疗物质。

再一方面，提供了利用3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物制备药物用于治疗与头痛有关的病症如串头痛，慢性阵发偏头痛，与血管疾病有关的头痛，与药物或它们的停止服用(如停止服药)有关的头痛，紧张头痛和特别是偏头痛疾病。

我们发现3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受上的溶剂化物在鼻内给药时具有意想不到的优点。

对于治疗与头痛有关的病症，口服组合物可能与一些不利因素相联系，例如，这些病症，尤其是偏头痛，常常伴随有恶心，从而使病人口服组合物比较困难。并且强烈希望的是——尤其在治疗急性疾症时，药物组合物具有高的生物药效率以及迅速且相容的药效作

用发作。迅速吸收可通过肠胃外给药达到，但这种给药方式对有些病人不能被接受，尤其是当药物需自己给药时。鼻内给药表示另一种方便的给药途径。

从而，本发明还进一步提供了治疗哺乳动物，包括人的方法，尤其在治疗与头痛有关疾病症和缓和与此相关的症状时，包括鼻内给药用有效量的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)或其生理上可接受的溶剂化物。

不难理解，所述的治疗也想包括预防以及缓和既定病症。

因此，在优选方面根据本发明的药物组合物，是以适于鼻内给药的形式提供的。

鼻内制剂一般以液体或干粉形式提供。良好的鼻内制剂必须是足够的化学和物理稳定性，以便能始终如一地以准确计量制剂进行配药，甚至在0到40°C的温差温度变化范围内长期贮藏后也应如此。因此，该活性成份必须与制剂中所用的赋形剂相容，并不能以能导致准确剂量给药损失的方式，如从液体制剂中沉淀或粉剂成团，聚集。为了最大程度保持鼻内制剂尤其是液剂，在施药后在病人的鼻通道内滞留，最好投放单位剂量活性成份在相对较小的投放体积内，如50—200 μl，优选为100 μl或更小。这样就需要使用高浓度药剂，因而使用高溶性的活性成份较好。很显然，活性成份也应以能够通过鼻粘膜迅速吸收且不引起任何副作用如发炎的方式存在。

我们发现对于鼻内给药，本发明的盐以溶液形式给药较为有利。

溶液一般为水溶性，例如单独用水制备(如无菌水或无热源水)或用水和生理上可接受的共溶剂制备(例如乙醇，丙二醇，聚乙二醇如PEG400)。

这些溶液也可能另外含有其它赋形剂如防腐剂（如氯化苄烷铵和苯乙醇），缓冲剂，等渗调节剂（如氯化钠），增粘剂（viscosity enhancing agents），吸收增强剂（absorption enhancers）调味剂（例如芳香性调味剂如薄荷醇，桉叶油素，樟脑及水杨酸甲酯，其量约为0.001至0.5%w/w）以及香化剂（例如糖精，其量为0.01%w/w至10%w/w，优选范围为1至5%w/w）。

根据本发明优选的溶液为无菌的及无防腐剂。无菌制剂可按本专业已知方法制备，例如通过无菌制备或将块状产品灭菌来制备。

溶液可通过常规方法，如利用滴管、吸管或喷雾器，直接用于鼻腔内。制剂可以以单剂量或多剂量形式提供。在后一种情况下，最好提供剂量计量装置。在使用滴管或吸管情况下，可以通过病人给用合适的预定体积的溶液来完成计量给药。在使用喷雾器情况下，可以通过例如利用计量雾化喷雾泵完成计量给药。

鼻内给药也可以利用气雾剂来完成，其中化合物由配有合适推进剂的压力容器提供，所述的推进剂如含氯氟烃（CFC），如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，含氢氟烃（hydrofluorocarbon）（HFC）如1, 1, 1, 2-四氟乙烷或1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷，二氧化碳或其它合适气体。药物剂量可以通过备置计量阀加以控制。

优选的适于鼻内给药的含有3-[2-(二甲氨基)-乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐的药物组合物为水溶液形式。

适于鼻内给药可接受的本发明的盐的水溶液的pH值优选在4至8范围内。根据本发明的最优选适于鼻内给药的盐的水溶液的pH值为5至7，如5.4至5.6。通过加碱，如无机碱，优选为碱金属氢氧化物，

最优选为氢氧化钠，很容易调节式(I)化合物的半硫酸盐的水溶液的pH值至所要的范围。

因此尤其优选的是本发明提供了适于鼻内给药的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)的水溶液，其中pH值在5至7的范围内。

不难知道本发明的盐的水溶液可通过将盐溶解在水中来制备。但优选的是通过在水中混合1摩尔当量的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺和0.5至0.7摩尔当量的浓硫酸，优选为0.625摩尔当量浓硫酸来制备这种溶液。

适于鼻内给药的本发明盐的水溶液含盐的浓度优选为20mgml<sup>-1</sup>至500mgml<sup>-1</sup>，最优选为25mgml<sup>-1</sup>至400mgml<sup>-1</sup>。

不难理解，盐的准确治疗剂量依赖于病人的年龄和病症，以及所治疗病症的程度并由主治医生作最后决定。

然而，治疗与头痛有关的病症，如偏头痛的急性治疗的有效剂量一般为每单位剂量中活性成份为0.5至100mg，优选为1至60mg，最优选为2至40mg，所述的单位剂量可以一次或分次进行，例如，每天1至4次给药。

本发明盐能很方便地以单位剂量形式存在。合适的用于鼻内给药的单位剂量制剂中含活性成份量为0.5mg至100mg，优选为1至60mg，最优选为2至40mg，并可以单个或两个鼻孔给药。最优选为一个鼻孔一次给药2.5mg至25mg活性成份。

优选的单位剂量制剂为单剂量注入在密封容器中，如玻璃瓶或塑料瓶，并采用常规制备技术注入和密封得到的制剂。或者，塑料密封瓶通过注入密封成形(form-fill-seal)技术生产。最好容器瓶



和其中注入的药物制剂成份是热稳定的。将密封瓶灭菌，例如在121°C高压灭菌不少于15分钟，得到无菌单位剂量瓶，该瓶在使用之前可装入方便的输送装置中。最好单位剂量体积为50至200  $\mu$ l，例如100  $\mu$ l。

按照一个通常方法(A)，本发明化合物或其溶剂化物可通过使3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吲哚-5-甲磺酰胺或其盐或溶剂化物与硫酸反应制备。本方法适宜在水介质中进行，并可任意地存在着有机溶剂如醇(像乙醇或异丙醇)。本发明化合物或其水化合物最好通过在水中混合游离碱和硫酸来制备。

按照另一通常方法(B)，本发明化合物或其溶剂化物可通过使3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吲哚-5-甲磺酰胺的盐或其溶剂化物与合适的硫酸盐，例如金属硫酸盐(像硫酸钠或硫酸银)或硫酸盐离子交换树脂进行反应制备。最好在水介质内进行。

方法(A)和(B)构成了本发明的又一个方面。

另一方面，本发明提供了适于鼻内给药形式的药物组合物，该组合物包括3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吲哚-5-甲磺酰胺或其生理上可接受的盐或溶剂化物的水溶液，溶液的pH值在pH5至pH7范围内。

再一方面，本发明提供了治疗患有头痛或对头痛敏感，尤其是偏头痛的哺乳动物，包括人体的方法，包括鼻内给药药物组合物含有3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吲哚-5-甲磺酰胺或其生理上可接受的盐或溶剂化物的水溶液。其中溶液的pH值在pH5至pH7范围内。

下述非限制性实施例进一步说明本发明。

## 实施例1

3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺硫酸盐(2:1)。

将硫酸溶液(2N, 169ml)用水(106ml)稀释,并迅速滴加到搅拌的3-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基-1H-吡啶-5-甲磺酰胺(100g)的乙醇(2.3L)和水(25ml)的回流溶液中。所形成的溶液冷却至45°C,然后加入晶种,冷却至4°C并陈化(aged)1小时,反应混合物过滤并将滤液用乙醇(50ml)洗涤,然后在40°C真空干燥,得到溶剂化形式的标题化合物(114g), m. p. 157°C(分解)。

G. C. 分析表明含6.16%w/w乙醇。

H. P. L. C. 97.3%合格, 0.84%w/w水含量。

元素分析:

实测值: C, 47.75; H, 6.82; N, 11.11; S, 13.00。C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S,  
0.99C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH · 0.35H<sub>2</sub>O的计算值: C, 48.61;  
H, 6.88; N, 11.35; S, 12.98%。

下列非限制性实施例用以说明本发明适于鼻内给药的药物制剂。

## 实施例2和3

无菌制剂:

	实施例2	实施例3
式(I)化合物	20mg	400mg
硫酸(浓)英国药典	4.23mg	84.8mg
氢氧化钠英国药典	适量至pH5.4-5.6	适量至pH5.4-5.6

注射用散装 (bulk) 水 欧洲药典 至1ml 至1ml

式(I)化合物溶于预先用水稀释过的硫酸中，制成溶液大约90%的体积，溶液pH值用氢氧化钠溶液调至5.5，并将溶液最后补偿至体积。再次测量溶液pH值，如有必要，再次调节。

包装溶液适用于鼻内给药，例如，通过注入到容器瓶中，密封并通过在121℃高压灭菌不少于15分钟将容器瓶灭菌。

实施例4和5

防腐制剂

	实施例4	实施例5
式(I)化合物	25mg	400mg
硫酸(浓) 英国药典	5.3mg	84.8mg
苯乙醇 美国药典	4mg	4mg
氯化苄烷胺USNF	0.2mg	0.2mg
氢氧化钠英国药典	适量至pH5.4—5.6	适量至pH5.4—5.6
净化水 英国药典	加至1ml	加至1ml

式(I)化合物溶于预先用水稀释过的硫酸中，加入苯乙醇和氯化苄烷胺，制成溶液到大约90%的体积。用氢氧化钠调节溶液pH值至5.5，溶液补偿至体积。再次测量溶液pH值，如有必要，再次调节。

按类似方法，还可进一步制备含有5, 10, 50, 100和200mgml<sup>-1</sup>式(I)化合物的防腐制剂。

制剂以100μl单位剂量体积给患有中度或严重程度偏头痛发作的

病人一个或两个鼻孔内给药，给药剂量为1、5、10、20或40mg式(I)化合物，

### 实施例6和7

#### 无菌制剂

	实施例6	实施例7
式(I)化合物硫酸盐(2:1)	23.2mg	465mg
氢氧化钠英国药典	适量至pH5.4—5.6	适量至pH5.4—5.6
注射用散装水 欧洲药典	加至1ml	加至1ml

式(I)化合物的硫酸盐(2:1)溶于水中，制成溶液至大约90%的体积。用氢氧化钠溶液调节溶液pH值至5.5，以及溶液补偿至体积，再测量溶液pH值，如有必要，再次调节。

包装溶液用于鼻内给药，例如，通过注入到容器瓶中，密封并通过在121°C高压灭菌不少于15分钟把容器瓶灭菌。：

### 实施例8和9

#### 防腐制剂

	实施例8	实施例9
式(I)化合物硫酸盐(2:1)	23.2mg	465mg
苯乙醇 美国药典	4.0mg	4.0mg
氯化苄烷胺	0.2mg	0.2mg
氢氧化钠英国药典	适量至pH5.4—5.6	适量至pH5.4—5.6
净化水 英国药典	加至1ml	加至1ml

式(I)化合物硫酸盐(2:1)溶于水中，加入苯乙醇和氯化苄烷胺，制成溶液至约90%的体积。用氢氧化钠调节溶液pH值至5.5，溶液最后补偿至体积。再次测量溶液pH，如有必要，再次调节。

### 实施例10至13

#### 无菌制剂

	实施例10	实施例11	实施例12
式(I)化合物	25mg	50mg	100mg
硫酸(浓) 英国药典	5.3mg	10.6mg	21.2mg
注射用散装水欧洲药典	至1ml	至1ml	至1ml

#### 实施例13

式(I)化合物	200mg
硫酸(浓) 英国药典	42.3mg
注射用散装水欧洲药典	至1ml

式(I)化合物溶于预先用水稀释的硫酸中，溶液补偿至约90%体积，用氢氧化钠(英国药典)溶液调节溶液pH值到pH5.4至5.6，溶液最后补偿体积，再测量溶液pH值，如有必要，再调节。

制剂注入到容器瓶中，为100 $\mu$ l等分量，密封容器瓶，并通过在121 $^{\circ}$ C高压灭菌不少于15分钟灭菌。使用之前，将无菌单位剂量瓶装入适宜的给药装置中。

制剂以100ml单位剂量体积给患有中度或严重程度偏头痛发作的病人的一个鼻孔内给药，给药剂量为2.5，5，10或20mg式(I)化合物。

## 实施例14和15

### 无菌制剂

	实施例14	实施例15
式(I)化合物	200mg	200mg
硫酸(浓) 英国药典	42.3mg	42.3mg
糖精钠 英国药典	10mg	20mg
注射用散装水 欧洲药典	至1ml	至1ml

式(I)化合物溶于预先用水稀释的硫酸中。溶液补偿至约90%体积。并将糖精溶于其中。溶液pH值用氢氧化钠(英国药典)溶液调节至pH5.4至5.6, 溶液最后补偿至体积。再测量溶液pH值, 如有必要, 再调节。

制剂注入到容器瓶中, 为100  $\mu$  l等分量, 密封容器瓶, 并通过在121°C 高压灭菌不至少15分钟灭菌。使用之前, 将无菌单位剂量装入到适宜的给药装置中。

制剂以100  $\mu$  l单位剂量体积给患有中度或严重程度偏头痛疾病发作的病人的一个鼻孔内给药, 给药剂量为20mg式(I)化合物。

## 实施例16和17

### 无菌制剂

	实施例16	实施例17
式(I)化合物的		
琥珀酸盐(1:1)	70mg	70mg
糖精钠 英国药典	—	20mg

注射用散装水 欧洲药典

至1ml

至1ml

式(I)化合物琥珀酸盐(1:1)溶于水中 溶液补偿至约90%体积,并将糖精溶于其中。溶液pH用氢氧化钠(英国药典)溶液调节到pH5.4至5.6。溶液最后补偿至体积,再次测量溶液pH值,如需要,再调节。

包装溶液用于鼻内给药,例如,通过注入到容器瓶中,密封并在121°C 高压灭菌不少于15分钟使容器瓶灭菌。