(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103957707 A
(43)申请公布日 2014.07.30

(21)申请号 201280052214.2
(22)申请日 2012.08.23
(30)优先权数据
61/527,563 2011.08.25 US
61/583,447 2012.01.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.04.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/052096 2012.08.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/028882 EN 2013.02.28
(71)申请人 伊沃克制药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 马修·J·多诺弗里奥
大卫·A·格尼尔
玛丽莲·R·卡尔森
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
代理人 齐杨
(51)Int.Cl.
A01N 37/18(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)

权利要求书3页 说明书19页 附图4页

(54)发明名称

与女性胃轻瘫有关的症状的治疗

(57)摘要

投与甲氧氯普胺(metoclopramide)的鼻调配物以用于治疗与女性胃轻瘫有关的症状。还提供使用鼻甲氧氯普胺治疗女性胃轻瘫症状的方法。

CN 103957707 A

1. 一种治疗与女性胃轻瘫有关的症状的方法，其包括向人类女性投与有效量的甲氧氯普胺 (metoclopramide) 或其医药上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述投与为经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内投与。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述投与为鼻内投与。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的方法，其中甲氧氯普胺的所述有效量对于治疗男性胃轻瘫是无效的。

5. 根据权利要求 1、2、3 或 4 所述的方法，其中以大约 20mg 到 100mg 甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与所述甲氧氯普胺。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中以大约 40mg 到 80mg (例如 40mg 到 60mg) 甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与所述甲氧氯普胺。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中以 1 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中以 25μL 到 150μL 的等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

9. 根据权利要求 7 所述的方法，其中以 3 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

10. 根据权利要求 7 所述的方法，其中以 3 到 8 份约 5mg 到 25mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

11. 根据权利要求 8 所述的方法，其中以 3 到 8 份约 10mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中每一等分试样具有约 25μL 到 150μL 的体积。

13. 根据权利要求 11 所述的方法，其中每一等分试样具有约 50μL 的体积。

14. 根据权利要求 10 所述的方法，其中以 4 份约 14mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中每一等分试样具有大约 25μL 到 150μL 的体积。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中每一等分试样具有大约 70μL 的体积。

17. 根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的方法，其中所述女性胃轻瘫是女性糖尿病性胃轻瘫。

18. 一种改良患有女性胃轻瘫的个体的生活质量的方法，其中所述女性个体接受甲氧氯普胺疗法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

19. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的上腹部疼痛的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

20. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的恶心的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

21. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的胃气胀的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

22. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的早饱的方法，其包括

投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

23. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的呕吐的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

24. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的干呕的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

25. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的饱腹感（不能吃完一餐）的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

26. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的食欲不振的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

27. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的胃饱胀感的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

28. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的胃明显增大的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

29. 一种治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的上腹部不适的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。

30. 根据权利要求 18 到 29 中任一权利要求所述的方法，其中所述投与为经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内投与。

31. 根据权利要求 30 所述的方法，其中所述投与为鼻内投与。

32. 根据权利要求 18 到 31 中任一权利要求所述的方法，其中甲氧氯普胺的所述有效量对于治疗男性胃轻瘫是无效的。

33. 根据权利要求 18 到 32 中任一权利要求所述的方法，其中以大约 20mg 到 100mg 甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与所述甲氧氯普胺。

34. 根据权利要求 18 到 32 中任一权利要求所述的方法，其中以大约 40mg 到 80mg（例如 40mg 到 60mg）甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与所述甲氧氯普胺。

35. 根据权利要求 34 所述的方法，其中以 1 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

36. 根据权利要求 34 所述的方法，其中以 25μL 到 150μL 的等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

37. 根据权利要求 34 所述的方法，其中以 3 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

38. 根据权利要求 34 所述的方法，其中以 3 到 8 份约 5mg 到 25mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

39. 根据权利要求 38 所述的方法，其中以 3 到 8 份约 10mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

40. 根据权利要求 39 所述的方法，其中每一等分试样具有约 25μL 到 150μL 的体积。

41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中每一等分试样具有约 50μL 的体积。

42. 根据权利要求 38 所述的方法，其中以 4 份约 14mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的等分试样投与甲氧氯普胺的所述日剂量。

43. 根据权利要求 38 所述的方法，其中每一等分试样具有大约 25μL 到 150μL 的体

积。

44. 根据权利要求 43 所述的方法，其中每一等分试样具有大约 70 μ L 的体积。

45. 根据权利要求 18 到 40 中任一权利要求所述的方法，其中所述女性胃轻瘫为女性糖尿病性胃轻瘫。

46. 一种根据前述权利要求中任一权利要求所述的组合物的用途，其用以制备用于治疗女性胃轻瘫或其一种或一种以上症状的医药，其包括向女性个体投与治疗有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的盐。

与女性胃轻瘫有关的症状的治疗

[0001] 相关申请案交叉参考

[0002] 本申请案主张2012年1月5日提出申请的美国临时专利第61/583,447号和2011年8月25日提出申请的美国临时专利第61/527,563号的优先权，每一者的全部内容均以引用方式并入本文中。

背景技术

[0003] 甲氧氯普胺(metoclopramide)在美国已批准用于口服溶液、口服片剂、经口溶解片剂和可注射溶液形式中。维尼格(Wenig)建议使用经鼻投与的甲氧氯普胺来治疗呕吐或恶心。(参见1986年11月25日颁布的美国专利第4,624,965号，其全部内容均以引用方式并入本文中。)普斯罗格尼斯(Psilogenis)建议经鼻投与甲氧氯普胺以用于治疗延迟发作的呕吐。(参见1998年6月2日颁布的美国专利第5,760,086号，其全部内容均以引用方式并入本文中。)雷曼(Lehman)等人提出投与甲氧氯普胺的鼻调配物以用于治疗胃轻瘫。(参见2004年8月3日颁布的美国专利第6,770,262号，其全部内容均以引用方式并入本文中。)

发明内容

[0004] 在发明者的指导下，在男性和女性胃轻瘫患者中实施关于鼻内甲氧氯普胺的效能的临床研究。作为临床研究的结果，发明者发现，尽管接受鼻甲氧氯普胺的女士和男士之间的药代动力学类似，但与安慰剂相比，女性胃轻瘫对鼻甲氧氯普胺产生阳性反应，而男性胃轻瘫并不如此。先前研究并未注意到与安慰剂相比甲氧氯普胺在女性和男性胃轻瘫患者之间的反应的任何差异。即使考虑到女性和男性之间的已知差异(例如在两种性别中平均体重和胃轻瘫发生频率的差异)，对鼻甲氧氯普胺的反应差异也具有统计学显著性。因此，发明者已发现，至少在研究中所投与剂量下，经鼻投与甲氧氯普胺有效治疗与女性胃轻瘫有关的症状，但不能治疗与男性胃轻瘫有关的症状。

[0005] 因此，本文所述的一些实施例涉及治疗女性胃轻瘫的方法，其包括向人类女性投与有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的盐。在一些实施例中，甲氧氯普胺的投与是经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内向人类女性投与甲氧氯普胺。在一些优选实施例中，甲氧氯普胺的投与是经鼻内投与人类女性。有效量的甲氧氯普胺对于治疗与男性胃轻瘫有关的症状是无效的。在一些实施例中，以大约20mg到160mg(例如40mg到80mg)甲氧氯普胺碱/天的日剂量投与甲氧氯普胺。在一些实施例中，以1到8份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以3到8份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以3到8份约5mg到25mg(例如10mg到20mg)甲氧氯普胺碱/等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以3到8份约10mg甲氧氯普胺碱/等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些特定实施例中，鼻内等分试样大致相等。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约25μL到150μL的体积。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约50μL的体积。在一些实施例

中，以 3 到 8 份约 14mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 70μL 的体积。在一些实施例中，以 3 或 4 份约 20mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些特定实施例中，鼻内等分试样大致相等。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 50μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，治疗与女性胃轻瘫有关的症状包含治疗与女性糖尿病性胃轻瘫有关的症状。

[0006] 因此，本文所述的一些实施例涉及用于治疗与女性胃轻瘫有关的症状的组合物，所述治疗包括向人类女性投与有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的盐。在一些实施例中，甲氧氯普胺的投与是经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内投与。在一些优选实施例中，经鼻内投与甲氧氯普胺。有效量的鼻内甲氧氯普胺对于治疗与男性胃轻瘫有关的症状是无效的。在一些实施例中，以大约 20mg 到 160mg（例如 40mg 到 80mg）甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与甲氧氯普胺。在一些实施例中，以 1 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 3 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 3 到 8 份约 5mg 到 25mg（例如 10mg 到 20mg）甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 3 到 8 份约 10mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 50μL 的体积。在一些实施例中，以 3 到 8 份约 14mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 70μL 的体积。在一些实施例中，以 3 或 4 份约 20mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些特定实施例中，鼻内等分试样大致相等。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 50μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，治疗与女性胃轻瘫有关的症状包含治疗与女性糖尿病性胃轻瘫有关的症状。一些实施例提供本文所述的组合物的用途，其用以制备用于治疗女性胃轻瘫（例如女性糖尿病性胃轻瘫）的医药。

[0007] 本文所述的一些实施例提供改良患有女性胃轻瘫的个体的生活质量的方法，其中女性个体接受甲氧氯普胺疗法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的上腹部疼痛的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的恶心的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的胃气胀的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受鼻内甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的早饱的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的呕吐的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的干呕的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接

受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的饱腹感（不能吃完一餐）的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的食欲不振的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的胃饱胀感的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的胃明显增大的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗接受甲氧氯普胺疗法的女性个体的与胃轻瘫有关的上腹部不适的方法，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的衍生物或盐。本文所述的一些实施例提供治疗两种、三种、四种、五种、六种或六种以上选自以下各项的与女性胃轻瘫有关的症状的方法：上腹部疼痛、恶心、胃气胀、早饱、呕吐、干呕、饱腹感（不能吃完一餐）、食欲不振、胃饱胀感、胃明显增大、腹部不适，其包括投与生理上有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的盐。在一些实施例中，甲氧氯普胺的投与是经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内投与人类女性。在一些优选实施例中，甲氧氯普胺的投与是将甲氧氯普胺经鼻内投与人类女性。在一些实施例中，治疗女性个体的每一前述症状，但以相同剂量治疗男性个体的少于一半的症状。在一些实施例中，治疗女性个体的每一前述症状，但以相同剂量治疗男性个体的三种或三种以下、优选地两种或两种以下且在一些实施例中一种或一种以下症状。有效量的鼻内甲氧氯普胺对于治疗与男性胃轻瘫有关的症状是无效的。在一些实施例中，以大约 20mg 到 160mg（例如 40mg 到 80mg）甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与甲氧氯普胺。在一些实施例中，以 1 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 3 到 8 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 3 到 8 份约 5mg 到 25mg（例如 10mg 到 20mg）甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 3 到 8 份约 10mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 50μL 的体积。在一些实施例中，以 3 到 8 份约 14mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 70μL 的体积。在一些实施例中，以 3 或 4 份约 20mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些特定实施例中，鼻内等分试样大致相等。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 50μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，所治疗的女性胃轻瘫为女性糖尿病性胃轻瘫。一些实施例提供本文所述的组合物的用途，其用以制备用于治疗女性胃轻瘫（例如女性糖尿病性胃轻瘫）的医药。

[0008] 考虑本发明的以下详细说明，其它实施例、特征和优点将变得显而易见。

[0009] 以引用方式并入

[0010] 本说明书中所提及的所有出版物和专利申请案都以引用方式并入本文中，其并入程度如同明确地且个别地指出将每一个别出版物或专利申请案都以引用方式并入一般。

附图说明

[0011] 图 1 为展示对于以 10mg/ 剂量和 14mg/ 剂量接受鼻内 (IN) 甲氧氯普胺的所有患者来说在临床研究期间在第 3 次和第 7 次访视时的投药后个别、算术平均和几何平均药代动力学数据 (血浆水平,以 ng/mL 表示) 的图表。

[0012] 图 2 为展示对于以 10mg/ 剂量和 14mg/ 剂量接受鼻内 (IN) 甲氧氯普胺的男性和女性患者来说在临床研究的第 3 次和第 7 次访视时的投药后个别、算术平均和几何平均药代动力学数据 (血浆水平,以 ng/mL 表示) 的图表。在药代动力学 (PK) 数据中并未看到男性和女性之间的统计学差异。

[0013] 图 3 为展示女性个体中基线处的平均 mGCSI-DD 总评分和从基线到第 4 周的变化的图表。

[0014] 图 4 为展示男性个体中基线处的平均 mGCSI-DD 总评分和从基线到第 4 周的变化的图表。

具体实施方式

[0015] 本发明者已发现,尽管接受鼻甲氧氯普胺的女士和男士之间的药代动力学和人口统计学类似,但鼻内投与甲氧氯普胺减轻与女性胃轻瘫有关的症状,但不减轻与男性胃轻瘫有关的症状。即使考虑到女性和男性之间的已知差异 (例如在两种性别中平均体重和胃轻瘫发生频率的差异),对鼻甲氧氯普胺的反应差异也具有统计学显著性。因此,本发明者已发现,至少在临床研究中所投与剂量下,经鼻投与甲氧氯普胺有效治疗与女性胃轻瘫有关的症状,但不能用于治疗与男性胃轻瘫有关的症状。另外,本发明者相信,考虑到人类女性和男人在鼻内研究中所展现的类似药代动力学,这些结果可经推广用于治疗胃轻瘫且特定来说糖尿病性胃轻瘫。

[0016] 因此,本文所述的一些实施例涉及治疗与女性胃轻瘫有关的症状的方法,其包括向人类女性投与有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的盐。在一些实施例中,甲氧氯普胺的投与为经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内途径。在一些优选实施例中,经鼻内投与甲氧氯普胺。一些实施例涉及与女性糖尿病性胃轻瘫有关的症状的治疗。

[0017] 因此,本文所述的一些实施例涉及治疗至少一种、优选地两种或两种以上女性胃轻瘫症状的方法,其包括向人类女性投与有效量的甲氧氯普胺或其医药上可接受的盐。在一些实施例中,甲氧氯普胺的投与为经口、经颊、舌下、鼻内、肺、局部、经皮、直肠或静脉内途径。在一些优选实施例中,经鼻内投与甲氧氯普胺。本文所提供的一些实施例涉及治疗至少一种、优选地两种或两种以上选自由以下组成的群组的女性胃轻瘫症状的方法 :恶心 (感觉胃不舒服,像要呕吐或吐出一样);干呕 (retching)(像要呕吐一样干呕 (heaving), 但未吐出任何东西);呕吐 ;胃饱胀感 ;不能吃完正常大小的一餐 ;餐后感觉过饱 ;食欲不振 ;胃气胀 ;胃或腹部明显增大 ;和上腹部疼痛 (肚脐以上);上腹部不适 (肚脐以上)。一些实施例涉及治疗两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种或所有十一种选自由以下组成的群组的症状的方法 :恶心 (感觉胃不舒服,像要呕吐或吐出一样);干呕 (像要呕吐一样干呕,但未吐出任何东西);呕吐 ;胃饱胀感 ;不能吃完正常大小的一餐 ;餐后感觉过饱 ;食欲不振 ;胃气胀 ;胃或腹部明显增大 ;上腹部疼痛 (肚脐以上);和上腹部不适 (肚脐以上)。在一些实施例中,女性胃轻瘫为女性糖尿病性胃轻瘫。

[0018] 如本文中所使用,术语“女性胃轻瘫”是指与人类女性所经历胃轻瘫有关的症状。

[0019] 如本文中所使用，“甲氧氯普胺”是指呈溶液调配物形式的甲氧氯普胺，包含甲氧氯普胺的盐。在本文中定量甲氧氯普胺的质量时，除非另外指定，否则甲氧氯普胺的所有质量是指游离碱（其具有 299.80 的分子量）的质量。一种制造甲氧氯普胺的方法描述于 US3,177,252 中，其全部内容均以引用方式并入本文中。

[0020] 甲氧氯普胺（或其医药上可接受的盐）的“有效量”是在人类女性组群中有效提供一种或一种以上胃轻瘫症状的统计学显著减轻的甲氧氯普胺量。“有效量”是与投与安慰剂相比来测定。在一些实施例中，效能是参照胃轻瘫主要症状指数 - 每日日记 (Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary，GCSI-DD) 来判断，且在一些实施例中效能是参照经修改 GCSI-DD(mGCSI-DD) 来判断，其更详细描述于本文中。可用于测量效能的其它症状测量工具是胃轻瘫症状评价 (Gastroparesis Symptom Assessment，GSA)。尽管并未在参考研究中具体测量，但 GSA 是源自 mGCSI-DD 且具有与其类似的统计学结果。参见实例 1。

[0021] 如本文所提供，用于治疗与女性胃轻瘫（例如女性糖尿病性胃轻瘫）有关的症状的甲氧氯普胺的有效量对于治疗与男性胃轻瘫有关的症状是无效的。在一些实施例中，以大约 20mg 到 60mg 甲氧氯普胺碱 / 天的日剂量投与甲氧氯普胺。在一些实施例中，以 1 到 6 份鼻内等分试样（例如喷雾剂）投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 4 份鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 4 份约 5mg 到 15mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，以 4 份约 10mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的鼻内等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些特定实施例中，鼻内等分试样大致相等。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一鼻内等分试样具有约 50μL 的体积。在一些实施例中，以 4 份约 14mg 甲氧氯普胺碱 / 等分试样的等分试样投与甲氧氯普胺的日剂量。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 25μL 到 150μL 的体积。在一些实施例中，每一等分试样具有大约 70μL 的体积。

[0022] 在一些实施例中，本发明涉及用于治疗女性胃轻瘫的鼻甲氧氯普胺，其在储存、尤其长期储存时是稳定的。在一些实施例中，鼻甲氧氯普胺溶液为澄清和 / 或无色的。本文的一些实施例提供鼻甲氧氯普胺溶液的用途，其用以制备用于治疗与女性胃轻瘫有关的症状（例如与女性糖尿病性胃轻瘫有关的症状）的医药。

[0023] 在本文所述的一些实施例中，提供鼻甲氧氯普胺调配物和其用于治疗与女性胃轻瘫有关的症状的用途，所述鼻甲氧氯普胺调配物包括甲氧氯普胺（或其医药上可接受的盐）、柠檬酸盐缓冲剂和苯扎氯铵 (benzalkonium chloride) 且具有至少约 5 的 pH。在一些实施例中，鼻甲氧氯普胺调配物是描述于 2009 年 12 月 22 日提出申请的共同待决的美国专利申请案 12/645,108（在 2010 年 7 月 1 日公开为 US2010/0163032) 中者，其全部内容并入本文中。

[0024] 本文所述的一些实施例提供包括甲氧氯普胺医药组合物的制品，例如如 2009 年 12 月 22 日提出申请的共同待决的美国专利申请案 12/645,108（在 2010 年 7 月 1 日公开为 US2010/0163032) 中所述，其全部内容并入本文中。在一些实施例中，用于经鼻投与的构件包括含有组合物的储存器、与储存器中的组合物流体连通的泵和与泵流体连通的喷嘴，其中启动泵以从储存器汲取预定量的所述组合物且使所述预定量的所述组合物从所述喷嘴

排出。在一些实施例中，组合物的预定量为每次启动约 10μL 到约 200μL、约 10μL 到约 150μL、约 50μL 到约 150μL、约 50μL、约 55μL、约 60μL、约 75μL、约 70μL、约 75μL、约 80μL、约 85μL、约 90μL、约 95μL、约 100μL、约 110μL、约 120μL、约 125μL、约 150μL、约 175μL 或约 200μL（“喷雾剂”或“等分试样”）。为抵抗光对于甲氧氯普胺的有害效应，制品可便利地包含容器、尤其不透明容器，即至少部分地或完全不透光的容器。在一些实施例中，适宜不透明容器将为褐色或琥珀色，尤其是褐色或琥珀色玻璃。在其它实施例中，不透明容器将为不透明聚合物容器，例如常用于医药技术中者。

[0025] 如本文中所使用，除非另有说明，否则不定冠词“一 (a 和 an)”意指“至少一个”。同样，除非另外指明，否则定冠词“所述 (the)”意指“至少所述”，其中在上下文允许或要求的情形下，其为开放性的。

[0026] 如本文中所使用，“经鼻投与装置”为能够将包括甲氧氯普胺的组合物的剂量投与患者鼻中的装置。在一些实施例中，经鼻投与装置为雾化器，其包括储存器，其适于含有甲氧氯普胺溶液；和泵，其适于从储存器吸取预定量的甲氧氯普胺溶液，分配预定量的甲氧氯普胺溶液穿过雾化喷嘴且进入到患者的至少一个鼻孔中。适宜经鼻投与装置市面有售。

[0027] 如本文中所使用，术语“喷雾剂”指示在单次启动经鼻投与装置时从经鼻投与装置的喷嘴排出的一定雾化体积的液体。一般来说，将每一喷雾剂投与到患者的单一鼻孔中。因此，如本文中所使用，“喷雾剂”是“等分试样”的一种类型，后者是涉及将一定量的液体喷雾、滴注或以其它方式引入到个体（例如患者）鼻孔中的通用术语。

[0028] 如本文中所使用，“甲氧氯普胺”意指甲氧氯普胺 (-氨基 -5- 氯 -N-(2-(二乙基氨基）乙基)-2- 甲氧基苯甲酰胺）或其医药上可接受的盐，例如盐酸盐。在提及甲氧氯普胺的特定质量的情形下，除非另外指定，否则所述质量为甲氧氯普胺的游离碱的质量。

[0029] 如本文中所使用，“口服”意指通过口腔服用的剂型，例如片剂、粉剂、软凝胶胶囊、硬凝胶胶囊、经口溶解片剂或薄膜、液体等。

[0030] 除非另外定义或描述，否则本文所用的其它术语具有其业内认可的含义。

[0031] 甲氧氯普胺的鼻组合物的调配物（用于产生医药的用途）

[0032] 可制造甲氧氯普胺的鼻组合物以作为医药投与用于针对本文所述的适应症中的一者投与给患者。在一些实施例中，鼻甲氧氯普胺调配物是描述于共同待决的 2009 年 12 月 22 日提出申请的美国专利申请案 12/645,108（在 2010 年 7 月 1 日公开为 US2010/0163032）中者，其全部内容并入本文中。简单地说，可将甲氧氯普胺、缓冲剂、苯扎氯铵和任选地其它成份（例如氯化钠或其它渗透压调节剂、山梨醇或其它甜味剂、矫味剂等）补足到小于溶液的最终目标体积的某一体积。然后可混合所述成份直到所有成份都溶解为止。如果需要，然后可通过添加适宜酸或碱（例如 HCl、NaOH 或缓冲剂的互补酸或碱）来调整 pH。在获得所需 pH 后，然后可使用水使溶液达到完整体积。然后可将所得溶液包装于适宜容器中以用于运输和分布。在一些实施例中，适宜容器包含鼻泵，如下文中更详细描述。在其它实施例中，适宜容器可为小瓶，例如琥珀色玻璃小瓶（其可为玻璃安瓿，一种顶部具有惰性橡胶隔片和压接帽顶的玻璃瓶）或其它适宜医药小瓶。

[0033] 鼻调配物的制品

[0034] 本文所述的一些实施例以制品形式提供甲氧氯普胺的稳定、澄清和 / 或无色溶液与用于经鼻内投与甲氧氯普胺溶液的构件的组合。在一些实施例中，制品包括本文所述的

甲氧氯普胺溶液中的一者和鼻内递送装置，所述鼻内递送装置包括其中含有甲氧氯普胺溶液的储存器、与储存器流体连通的泵和与泵流体连通的喷嘴。在使用时，致动泵，从储存器吸取一定量的甲氧氯普胺溶液并将溶液以气溶胶化喷雾剂形式排出喷嘴。适宜经鼻投与装置市面有售。在可与本发明的稳定、实质上澄清和/或实质上无色甲氧氯普胺溶液组合的经鼻投与装置的供应商中，可提及阿普塔(Aptar)(美国瓦罗亚(Valois ofAmerica)，康格斯(Congers)，纽约(New York)；和美国菲弗(Pfeiffer of America)，普林斯顿(Princeton)，新泽西州(N.J.))。在一些实施例中，鼻内递送装置部分地或完全不透明以防止装置内容物曝露于环境光。

[0035] 使用经鼻投与的甲氧氯普胺进行治疗的方法

[0036] 本文所述的鼻甲氧氯普胺调配物可用于用以治疗与女性胃轻瘫有关的症状的方法中。

[0037] 在本文所提供的一些实施例中，通过经鼻内滴注医药有效量的鼻内甲氧氯普胺溶液来治疗并减轻与女性胃轻瘫有关的症状。在一些实施例中，将鼻甲氧氯普胺投与经诊断患有胃轻瘫的人类女性。在一些实施例中，将有效剂量的鼻甲氧氯普胺投与女性患者达约1周到约12周、约1周到8周、约5周到约12周、约5周到约8周、或约1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周或12周以上。

[0038] 在一些实施例中，甲氧氯普胺的有效日剂量为约20mg/天到约100mg/天，其可以1到8、1到6、1到4或1到3份等分试样(例如“喷雾剂”)投与。在一些实施例中，甲氧氯普胺的日剂量为约40mg/天到约80mg/天。在患者肾脏受损或共投与已知改变甲氧氯普胺的代谢或清除率的药物的一些实施例中，可将剂量降低25-75％，例如降低到20mg的日剂量，其可以(例如)4份每一份5mg的等分试样或2份每一份10mg的等分试样投与。在一些实施例中，投与女士的日剂量在女性胃轻瘫中有效，但在男性胃轻瘫中无效。在一些实施例中，鼻甲氧氯普胺的日剂量为约30mg/天到约80mg/天，其以1、2、3、4、5、6、7或8份等分试样投与。在一些实施例中，日剂量为20、22、24、25、26、28、30、32、34、35、36、38、40、42、44、45、46、48、50、52、54、55、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78或80mg/天，其以1、2、3、4、5或6份等分试样投与。在一些实施例中，等分试样的体积实质上相等。在一些实施例中，等分试样(例如“喷雾剂”)的体积为25μL到150μL，例如25μL到100μL、30μL到80μL、40μL到75μL。在一些实施例中，等分试样的体积为25-60μL、30-70μL、40-60μL、50-90μL或60-80μL。在一些实施例中，等分试样的体积为20μL、22μL、24μL、25μL、26μL、28μL、30μL、32μL、34μL、35μL、36μL、38μL、40μL、42μL、44μL、45μL、46μL、48μL、50μL、55μL、54μL、55μL、56μL、58μL、60μL、62μL、64μL、65μL、66μL、68μL、70μL、72μL、74μL、75μL、76μL、78μL、80μL、82μL、84μL、85μL、86μL、88μL、90μL、92μL、94μL、95μL、96μL、98μL或100μL。在一些实施例中，总有效日剂量为40mg甲氧氯普胺碱/天或56mg甲氧氯普胺碱/天，其在一天内以4份等分试样(4×50μL或4×70μL)投与。在一些实施例中，总有效日剂量为80mg甲氧氯普胺碱/天，其在一天过程中以8份等分试样(每一鼻孔一份，4次投与。

[0039] 在一些实施例中，所述方法包括治疗与不同病因学的女性胃轻瘫有关的症状，包含由以下各项引起、与其有关或由其导致的女性胃轻瘫：糖尿病(包含1型和2型)、病毒后综合症、神经性厌食、针对胃或迷走神经的手术、倾向于阻抑肠和胃食管收缩的药剂(例

如抗胆碱能和麻醉药剂）、胃食管反流疾病、平滑肌病症（例如淀粉样变性病和硬皮病）、神经系统疾病（包含腹型偏头痛和帕金森氏病 (Parkinson′ s disease)）和 / 或代谢病症（包含甲状腺功能减退）。

[0040] 在一些实施例中，胃轻瘫是糖尿病起源的（包含 1 型和 2 型糖尿病），且治疗包括经鼻内投与如本文所述呈鼻喷雾剂剂型的甲氧氯普胺的鼻组合物达约 1 周到约 8 周、约 2 周到约 8 周或经 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周、8 周或 8 周以上。

[0041] 投与可规定为在进餐（假设每天 3 餐）之前 30 分钟和在就寝之前。在一些实施例中，在早餐和晚餐之前投与剂量。在一些实施例中，以单一鼻内等分试样（例如喷雾剂）投与每一剂量；在一些实施例中，以 2 份等分试样（例如每一鼻孔一份喷雾剂）投与每一剂量。

[0042] 在一些实施例中，投与以治疗如本文所述与女性胃轻瘫有关的症状的医药组合物由以下组成：甲氧氯普胺（例如呈甲氧氯普胺 HCl 形式）、柠檬酸（例如呈单水合物形式）、柠檬酸钠（例如呈二水合物形式）、苯扎氯铵（例如呈 50％溶液形式，国家处方集 (N.F.)）、山梨醇（例如呈溶液形式，例如 70％溶液，美国药典 (USP)）、依地酸二钠 (edetate disodium)、氯化钠和纯化水。在一些实施例中，投与以治疗女性胃轻瘫的医药组合物由以下组成：甲氧氯普胺（例如呈甲氧氯普胺 HCl 形式）、柠檬酸（例如呈单水合物形式）、柠檬酸钠（例如呈二水合物形式）、苯扎氯铵（例如呈 50％溶液形式，国家处方集）、依地酸二钠、氯化钠和纯化水。在一些实施例中，投与以治疗女性胃轻瘫的医药组合物由以下组成：甲氧氯普胺（例如呈甲氧氯普胺 HCl 形式）、柠檬酸（例如呈单水合物形式）、柠檬酸钠（例如呈二水合物形式）、苯扎氯铵（例如呈 50％溶液形式，国家处方集）、氯化钠和纯化水。

[0043] 本文所述的鼻甲氧氯普胺组合物可以以下形式投与女性患者：1 份喷雾剂，于单一鼻孔中，每天 4 次 (1 份喷雾剂，每天 4 次 (QID)，持续约 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周或 8 周），或每一鼻孔 1 份喷雾剂，于两个鼻孔中，每天 4 次 (2 份喷雾剂，每天 4 次，持续约 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周或 8 周）。

[0044] 在一些实施例中，在不存在其它胃轻瘫药剂下投与鼻甲氧氯普胺。在一些实施例中，如果需要，可投与其它药剂。在一些实施例中，本文所提供的治疗方法还可包含共投与一种或一种以上其它治疗剂以及本文所述的甲氧氯普胺鼻调配物。其它治疗剂与甲氧氯普胺同时或在单独时间间隔下投与。在一些实施例中，可将一种或一种以上其它药物纳入甲氧氯普胺鼻调配物中。其它治疗剂可包含疼痛减轻剂、胰岛素和其它可用于管控糖尿病的药物、类固醇（尤其预防鼻刺激的类固醇）如抗抑郁剂。

[0045] 可使用各种技术来评价胃轻瘫和胃排空的严重程度，且这些技术将为所属领域的技术人员所熟知。所述技术包含根据患者报告结果 (Patient Reported Outcome，PRO) 症状测量工具来询问患者关于胃轻瘫的症状。可采用诸如以下技术：辛酸呼吸测试、无线胶囊内窥镜、放射性闪烁摄影术、超声波检查术和采用不透辐射的标记物（例如钡）的 x 射线。

[0046] 在一些实施例中，由于潜在医学病状或其它临床考虑，临床医师将开具较低剂量的甲氧氯普胺的处方。举例来说，在肾损伤的情形下，临床医师将开具对于肾损伤程度或其它对于甲氧氯普胺的较慢代谢或清除率的原理适当的剂量的处方，例如比规定用于无肾损伤患者的剂量低 25％到 75％、在一些实施例中低 50％的剂量。在一些所述实施例中，日剂量将为 20mg，以两个鼻内剂量投与，例如一个剂量在早餐之前且一个在晚餐之前。在一些实

施例中，以单一鼻内等分试样（例如喷雾剂）投与每一剂量。在一些实施例中，以两份鼻内等分试样投与每一剂量（例如 2 份喷雾剂，每一鼻孔一份。

[0047] 用于治疗和控制胃轻瘫的上述剂量可在进餐之前和 / 或在就寝之前投与。在一些实施例中，以单一鼻内等分试样（例如 1 份喷雾剂，于一个鼻孔中）投与每一剂量；在一些实施例中，可将剂量分成 2 份或 2 份以上鼻内等分试样（例如 2 份喷雾剂，每一鼻孔一份）。

[0048] 其它调配物的制品

[0049] 本发明的一些实施例包括经口、经颊、舌下、肺、局部、经皮、直肠或静脉内投与甲氧氯普胺。

[0050] 可经口投与甲氧氯普胺。适宜口服剂型包含吞咽片剂、胶囊、粉剂和液体。适宜口服剂型还包含经口崩解片剂、在口腔中释放液体的软凝胶胶囊。甲氧氯普胺可以口服液体形式获得且可从诸多商业来源获得，例如沃根哈德 (Wockhardt)，名称为甲氧氯普胺盐酸盐，如简略新药申请 (Abbreviated New Drug Application)ANDA074703 中所述。甲氧氯普胺还可以经口崩解片剂形式以美特佐副® (Metozolv®) ODT 从赛利克斯医药公司 (Salix Pharmaceuticals，Inc.）购得，如新药申请 NDA022246 和美国专利第 6,413,549 号中所述，其全部内容均以引用方式并入本文中。甲氧氯普胺还可以口服（吞咽）片剂形式以胃复安® (Reglan®)从 ANI 医药公司购得，如新药申请 NDA017854 中所述。

[0051] 可经颊或舌下投与甲氧氯普胺。适宜经颊形式包含片剂、贴剂和膜，将其施加到颊表面并经粘膜吸收。经颊片剂尤其描述于美国专利第 7,651,698 号、第 7,122,198 号、第 6,916,485 号、第 5,888,534 号和第 5,624,677 号中。经颊贴剂尤其描述于美国专利第 6,197,331 号中。舌下形式包含片剂和膜，例如那些描述于美国专利第 6,974,590 号、第 6,572,891 号、第 6,200,604 号、第 5,888,534 号和第 5,624,677 号中者。前述专利中的每一者的全部内容都以引用方式并入本文中。

[0052] 可通过肺部吸入投与甲氧氯普胺。甲氧氯普胺可作为干燥粉剂、来自计量剂量吸入器的计量剂量或来自喷雾器的喷雾形式投与。

[0053] 还可通过局部或经皮方式投与甲氧氯普胺。对于经皮投与来说，如业内通常已知，可将甲氧氯普胺调配成软膏、药膏、凝胶或乳液。

[0054] 还可通过静脉内投与来投与甲氧氯普胺。静脉内甲氧氯普胺是由美国食品和药品管理局 (United States Food and Drug administration) 批准，且可从百特医疗用品公司 (Baxter Healthcare Corp.）以商标名胃复安®获得。静脉内溶液描述于新药申请 NDA017862 中。

[0055] 实例

[0056] 实例 1：多中心、随机化、双盲、安慰剂对照、平行组、剂量范围临床研究用以评估甲氧氯普胺鼻喷雾剂溶液在患有胃轻瘫的糖尿病个体中的效能和安全性

[0057] 此研究的目标在于评估甲氧氯普胺鼻喷雾剂溶液的两个剂量 10mg 和 14mg 与安慰剂相比在减少糖尿病性胃轻瘫症状中的安全性和有效性，且评价甲氧氯普胺鼻喷雾剂的两个剂量在患有糖尿病性胃轻瘫的个体中在单一剂量后和稳态下的血浆浓度。在进餐之前和 / 或在就寝之前投与用于治疗和控制胃轻瘫的上述剂量。使用 IVRS 以大致相等数量（大约 1 ： 1 ： 1）使用采用排列块的预定随机化时间表使在清除期（第 -7 天到第 -1 天）之

后符合准入准则的个体随机化到甲氧氯普胺鼻喷雾剂 10mg、14mg 或安慰剂。以中心方式实施随机化。

[0058] 甲氧氯普胺鼻喷雾剂溶液 (200mg/mL 碱，呈单盐酸盐单水合物形式）是由依维柯医药 (Evoke Pharma) 制造的无色到浅黄色澄清水溶液。将甲氧氯普胺鼻喷雾剂包装于安装有计量鼻喷雾剂泵的 10mL 琥珀色玻璃小瓶中。计量剂量小瓶在每次致动时递送 50μL 或 70μL 喷雾剂（分别为 10mg 或 14mg 甲氧氯普胺碱）。一个 10mL 小瓶含有足够甲氧氯普胺鼻喷雾剂以递送 120 个 10mg 或 14mg 的剂量。

[0059] 使用媒剂对照作为用于甲氧氯普胺鼻喷雾剂溶液的安慰剂。将安慰剂喷雾剂包装于安装有计量鼻喷雾剂泵的 10mL 琥珀色玻璃小瓶中。计量剂量小瓶在每次致动时递送 50μL 喷雾剂。一个 10mL 小瓶含有足够安慰剂以递送 120 个剂量。对于个体或研究人员来说，无法分辨 50μL 或 70μL 喷雾剂的递送。

[0060] 7 天清除期是在随机化之前。在此时间和研究的持续时间期间，要求个体停止使用所有已知改善或加重与糖尿病性胃轻瘫有关的症状的药剂。训练个体使用交互语音应答系统 (IVRS) 以在每日日记中记录 GCSI-DD 的 9 种胃轻瘫症状和其它症状的严重程度，例如：腹部疼痛和腹部不适的严重程度、恶心的小时数、呕吐的发作次数和胃轻瘫症状的总体严重程度。在治疗期期间使用 IVRS 进行自我报告评价。个体每晚通过 IVRS 完成这些日记评价。

[0061] 在清除期后，将符合所有准入准则且在 7 天清除期期间针对 9 症状 GCSI-DD 的平均每日评分为≥ 2 到≤ 4 的个体在第 0 天随机化到三个治疗组中的一者以接受甲氧氯普胺鼻喷雾剂 10mg 或 14mg 或安慰剂，每一鼻孔一种喷雾剂，每天 4 次，在进餐之前 30 分钟和在就寝时。将在 7 天清除期期间平均 GCSI-DD 总评分＜ 2.0 或＞ 4.0 的个体从研究中排除。

[0062] 在随机化访视（第 0 天）时，对个体实施上胃肠道病症症状的患者评价 (PAGI-SYM) 问卷和失能问卷，且在服用研究药物之前研究者和个体评价总体胃轻瘫症状严重程度 (OGS)。个体在第 0 天于临床场所以单一剂量开始服用研究药物。个体在第 4 次、第 5 次、第 6 次和第 7 次访视（第 7、14、21 和 28 天）时返回诊所进行安全性和效能评估。

[0063] 在对临床研究场所进行每一预定研究访视时，检查 IVRS 每日日记依从性。此外，在第 5 次访视（第 14 天）时，对个体实施 PAGI-SYM 问卷且研究者和个体评价 OGS 严重程度。在最后访视（第 28 天）时，个体在临床场所服用其最后剂量的研究药物且将其未使用 / 剩余研究药物的小瓶送回。个体完成 PAGI-SYM 和失能问卷。研究者和个体评价 OGS 和总体治疗效能 (OTE)。

[0064] 经鼻内投与研究药物（一份喷雾剂于右鼻孔或左鼻孔中），每天 4 次，在进餐之前 30 分钟和在就寝时。指导个体正确使用鼻喷雾剂，提醒其不要超过每天总共 4 份喷雾剂，且在第 0 天和第 28 天使其在诊所中接受研究药物的第一和最后剂量。

[0065] 在第 3 次访视第 0 天（投药前和投药后 30 分钟 [单一剂量]）和最后访视（第 28 天）时在投药后 30 分钟（急态）从所有个体获得用于测定甲氧氯普胺浓度的药代动力学 (PK) 血液样品。

[0066] 用于此研究的主要效能终点为两个有效治疗组中的每一者与安慰剂组之间从治疗期的 7 天基线（第 -7 天到第 -1 天）到最后 7 天（对于完成 28 天治疗的个体来说第 21 天到第 28 天）平均经修改胃轻瘫主要症状指数 - 每日日记 (mGCSI-DD) 总评分的变化。

mGCSI-DD（胃轻瘫症状的严重程度的个体报告评价）将是在清除期（基线）和研究投药阶段期间用于记录每日症状的工具。使用交互语音应答系统（IVRS）在每晚相同时间记录每日日记评分。

[0067] 选择 mGCSI-DD 用于此研究，这是因为所述工具是特定研发用以捕获胃轻瘫的症状且已在患有糖尿病性胃轻瘫的个体中进行测试。所选择用于纳入研究中的平均 GCSI-DD 评分的范围是基于胃轻瘫症状的严重程度。平均 GCSI-DD 评分＜ 2.0 的个体视为具有极轻微症状，而平均 GCSI-DD 评分＞ 4.0 的个体视为具有通过不经肠甲氧氯普胺进行治疗更适当的严重到极严重症状。

[0068] 所述研究由以下组成：长达 23 天筛选期，7 天清除期（第 -7 天到第 -1 天），随后是 4 周研究药物治疗。每一个体所参与的总持续时间为大约 8 周。在研究中招募 287 名个体且将其随机化到下列组中：安慰剂 (n ＝ 95)、10mg 鼻内 (n ＝ 96) 和 14mg 鼻内 (n ＝ 96)。在这些所招募个体中，总共 259 名个体完成研究（约 90％）。没有剂量限制性毒性且无迟发性运动障碍报告。在不能完成个体的研究个体中，4 名来自安慰剂组，3 名来自 10mg IN 组，且 8 名来自 14mg IN 组。

[0069] 症状每日日记

[0070] 每日询问测试个体若干关于其胃轻瘫症状的问题。每晚完成每日日记。对于每一症状来说，指导个体选择最好地描述在先前 24 小时期间症状的严重程度的数值 (0-5)。指导个体回答每一问题。使用下列症状评分：0 ＝无；1 ＝极轻微；2 ＝轻微；3 ＝中等；4 ＝严重；5 ＝极严重。IVRS 咨询每一个体的下列症状：1. 恶心（感觉胃不舒服，像要呕吐或吐出一样）；2. 干呕（像要呕吐一样干呕，但未吐出任何东西）；3. 呕吐；4. 胃饱胀感；5. 不能吃完正常大小的一餐；6. 餐后感觉过饱；7. 食欲不振；8. 胃气胀；9. 胃或腹部明显增大；10. 上腹部疼痛（肚脐以上）；11. 上腹部不适（肚脐以上）。询问测试个体下列问题：“你今天（在过去 24 小时期间）胃轻瘫症状的总体严重程度是多少？”“在过去 24 小时期间，你呕吐发作了多少次？”和“在过去 24 小时期间，你感觉恶心有多少小时？”

[0071] 上胃肠道病症症状问卷的患者评价 (PAGI-SYM)

[0072] 此问卷询问个体关于其胃肠道问题的症状严重程度。对于每一症状来说，指导个体选择最好地描述在前 2 周期间的症状严重程度的数值。如果个体并未经历此症状，那么其选择 0。如果症状轻微，那么指导个体选择 1。如果为中等，那么指导个体选择 3。如果严重，那么指导个体选择 4。如果极严重，那么指导个体选择 5。指导个体尽可能准确地回答每一问题并回答每一问题。个体进行评级的症状为：1. 恶心（感觉胃不舒服，像要呕吐或吐出一样）；2. 干呕（像要呕吐一样干呕，但未吐出任何东西）；3. 呕吐；4. 胃饱胀感；5. 不能吃完正常大小的一餐；6. 餐后感觉过饱；7. 食欲不振；8. 胃气胀（感觉需要松开衣服）；9. 胃或腹部明显增大；10. 上腹部疼痛（肚脐以上）；11. 上腹部不适（肚脐以上）；12. 下腹部疼痛（肚脐以下）；13. 下腹部不适（肚脐以下）；14. 在白天期间心灼热（在胸腔或喉咙中升起的灼痛）；15. 在躺下时心灼热（在胸腔或喉咙中升起的灼痛）；16. 在白天期间胸腔内部感觉不适；17. 在晚上（在睡眠时间期间）胸腔内部感觉不适；18. 在白天期间反胃或反流（来自胃的流体或液体进入喉咙中）；19. 在躺下时反胃或反流（来自胃的流体或液体进入喉咙中）；20. 嘴中有苦、酸或发酸的味道。

[0073] 主要效能终点 -ITT：从基线到第 4 周的平均 mGCSI-DD 的变化。下表汇总了所有个

体（即并无性别差异）关于安慰剂、10mg IN 和 14mg IN 个体组（治疗组）的 mGCSI-DD 评分。如可从成对 p 值看到，治疗臂均未经历超过安慰剂统计学显著的 mGCSI-DD 评分改良。

[0074]

时间点	安慰剂	10mg IN	14mg IN
基线	2.8	2.9	2.9
第 4 周	1.8	1.6	1.7
从基线到第 4 周的平均变化	-1.0	-1.2	-1.2
相对于安慰剂的成对 p 值	N/A	0.1504	0.3005
相对于 10mg 的成对 p 值	N/A	N/A	0.6830

[0075] 主要效能终点 -ITT- 按照性别：女性（男性）从基线到第 4 周的平均 mGCSI-DD 的变化。在按照性别将个体分类时（如在统计学分析计划中预先设定），在女性和男性之间存在明显的 mGCSI-DD 评分差异。如可在下表的 p 值中看到，相对于安慰剂，10mg IN 和 14mg IN 组（治疗臂）中的女性经历统计学显著的 GCSI-DD 评分改良，而在两个治疗臂中的男性并非如此。

[0076]

时间点	安慰剂	10mg IN	14mg IN
基线	2.7(2.9)	2.9(2.8)	2.9(2.5)
第 4 周	1.9(1.4)	1.6(1.6)	1.7(1.7)
从基线到第 4 周的平均变化	-0.8(-1.4)	-1.2(-1.2)	-1.3(-0.9)
相对于安慰剂的成对 p 值	N/A	0.0247(0.4497)	0.0215(0.2174)
相对于 10mg 的成对 p 值	N/A	N/A	0.69864(0.5805)

[0077]

[0078] 按照性别在第 4 周的主要和次要终点。下表汇总了研究的主要终点 (mGCSI-DD 评分）和次要终点的结果 (A ＝支持活性剂，P ＝支持安慰剂）。如可在表中看到，在两个治疗臂 (10mg 和 14mg) 的女性中，mGCSI-DD 评分和各种次要终点的结果支持活性剂（鼻内甲氧氯普胺）。与之相比，在两个治疗臂的男性中，mGCSI-DD 评分支持安慰剂，如除呕吐外的每一次要终点所示的那样。

[0079]

	女性		男性	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
主要终点				
mGCSI-DD	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
次要终点				
恶心	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
干呕	A	A	P	P
呕吐	A	A	A	A
胃饱胀感	A	A	P	P
早饱	A	A	P	P (p<0.05)
饱腹感	A (p<0.05)	A	P	P
食欲不振	A	A	P	P (p<0.05)
胃气胀	A	A	P	P
胃增大	A	A (p<0.05)	P	P (p<0.05)
上腹部疼痛	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
上腹部不适	A	A	P	P

[0080] 按照性别在第 4 周的探索性终点。随后还研究各种探索性终点。下表汇总了研究的主要终点（mGCSI-DD 评分）和探索性终点的结果（A ＝支持活性剂，P ＝支持安慰剂）。如可在表中看到，根据 GCSI-DD 评分，两个治疗臂（10mg 和 14mg）中的女性支持活性剂（鼻内甲氧氯普胺）。同样，对于大部分探索性终点来说，女性支持活性剂。与之相比，在两个治疗臂的男性中，GCSI-DD 评分支持安慰剂，如大部分探索性终点所示的那样。

[0081]

	女性		男性	
探索性终点	**10 mg**	**14 mg**	**10 mg**	**14 mg**
GCSI-DD	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
无呕吐或干呕且不使用急救药剂的天数	A	A	A	A
恶心反应者分析	A	A (p<0.05)	P	P
个体中胃轻瘫症状的总体严重程度	A (p<0.05)	A	A	A
PAGI-SYM 问卷	A	A	P	P
席汉失能量表 (Sheehan Disability Scale)	A	A	A	A
总体胃轻瘫严重程度的研究者评价	A	A	P	P
总体胃轻瘫严重程度的个体评价	A	A	P	P
总体治疗效能的研究者评价的个体评价	P	A	A	P
总体治疗效能	A	A	A	P
无呕吐的天数	A	A	P	P
无恶心的天数	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
无呕吐或恶心的天数	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
无上腹部疼痛或上腹部不适的天数	A	P	P	P (p<0.05)
按照反应阈值的恶心反应	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P

[0082] 个体人口统计学 -ITT：下表展示剂量组跨多个特性具有可比性，包含基线平均 GCSI-DD 和 mGCSI-DD

[0083] METO-IN-002：人口统计学和基线特性（ITT 群体）

[0084]

	安慰剂 (N = 95)	甲氧氯普胺 10 mg IN (N = 96)	甲氧氯普胺 14 mg IN (N = 96)
年龄(岁)			
平均值(SD)	52.4 (10.03)	51.6 (12.08)	50.4 (12.40)
性别			
男性	27 (28.4%)	31 (32.3%)	26 (27.1%)
女性	68 (71.6%)	65 (67.7%)	70 (72.9%)
种族			
西班牙人或拉丁美洲人	19 (20.0%)	7 (7.3%)	13 (13.5%)
非西班牙人或拉丁美洲人	76 (80.0%)	89 (92.7%)	83 (86.5%)
人种			
亚洲人	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
黑人或非裔美国人	23 (24.2%)	28 (29.2%)	31 (32.3%)
白人	67 (70.5%)	62 (64.6%)	65 (67.7%)
其它	3 (3.2%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
所检查的多族裔	2 (2.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
BMI (kg/m^2)			
平均值(SD)	34.6 (7.96)	33.5 (8.01)	32.9 (7.89)
GCSI-DD			
平均值(SD)	2.7 (0.49)	2.7 (0.49)	2.7 (0.47)
mGCSI-DD			
平均值(SD)	2.8 (0.57)	2.9 (0.60)	2.8 (0.62)
糖尿病类型			
1 型	15 (15.8%)	17 (17.7%)	19 (19.8%)
2 型	80 (84.2%)	79 (82.3%)	77 (80.2%)

[0085] 按照性别 (M/F) 的个体人口统计学 -ITT :下表展示人口统计学或症状评分在基线时并无基于性别的差异。

[0086] METO-IN-002 :按照性别的主要人口统计学和基线特性

[0087] (ITT 群体)

[0088]

参数	安慰剂		甲氧氯普胺 10 mg IN		甲氧氯普胺 14 mg IN	
	男性(N=27)	女性 (N=68)	男性(N=31)	女性(N=65)	男性 (N=26)	女性(N=70)
年龄(岁)						
平均值	51.2	52.9	51.3	51.8	55.0	48.7
BMI (kg/m^2)						
平均值	34.7	34.6	32.3	34.0	31.4	33.5
GCSI-DD						
平均值	2.8	2.7	2.7	2.7	2.6	2.8
mGCSI-DD						
平均值	2.9	2.7	2.8	2.9	2.5	2.9
糖尿病类型						
1 型	6 (22%)	9 (13%)	4 (13%)	13 (20%)	4 (15%)	15 (21%)
2 型	21 (78%)	59 (87%)	27 (87%)	52 (80%)	22 (85%)	55 (79%)

[0089] 顶部线数据交互测试的统计学分析显示，治疗、性别和主要终点（从基线到第 4 周的 mGCSI-DD 变化）之间的交互作用在男性之间与女性相比差异显著（p = 0.0381）。如可在下表中看到，在男性和女性中呈现相反的治疗效应。

[0090]

时间点	安慰剂 (N=95)	甲氧氯普胺 10 mg IN (N=96)	甲氧氯普胺 14 mg IN (N=96)
所有个体			
基线[1]			
N	95	96	96
平均值(SD)	2.8 (0.57)	2.9 (0.60)	2.8 (0.62)
第 4 周			
N	95	96	96
平均值(SD)	1.8 (1.00)	1.6 (1.06)	1.7 (0.90)
从基线到第 4 周的变化			
N	95	96	96
平均值(SD)	-1.0 (0.89)	-1.2 (1.18)	-1.2 (0.94)

[0091]

时间点	安慰剂 (N=95)	甲氧氯普胺 10 mg IN (N=96)	甲氧氯普胺 14 mg IN (N=96)
最小二乘方法差异(95% CI)		-0.20 (-0.47, 0.07)	-0.14 (-0.42, 0.13)
相对于安慰剂的成对 p 值[2]		0.1504	0.3005
最小二乘方法差异(95% CI)			0.06 (-0.22, 0.33)
相对于 10 mg 甲氧氯普胺的成对 p 值[2]			0.6830
性别与治疗交互作用的 P 值 [3]		**0.0381**	
女性			
基线[1]			
N	68	65	70
平均值(SD)	2.7 (0.54)	2.9 (0.62)	2.9 (0.62)
第 4 周			
N	68	65	70
平均值(SD)	1.9 (1.02)	1.6 (1.08)	1.7 (0.94)
从基线到第 4 周的变化			
N	68	65	70
平均值(SD)	-0.8 (0.79)	-1.2 (1.18)	-1.3 (0.98)
最小二乘方法差异(95% CI)		-0.38 (-0.71, -0.05)	-0.38 (-0.71, -0.06)
相对于安慰剂的成对 p 值[2]		**0.0247**	**0.0215**
最小二乘方法差异(95% CI)			-0.00 (-0.33, 0.32)
相对于 10 mg 甲氧氯普胺的成对 p 值[2]			0.9864
男性			
基线[1]			
N	27	31	26
平均值(SD)	2.9 (0.63)	2.8 (0.54)	2.5 (0.56)
第 4 周			
N	27	31	26
平均值(SD)	1.4 (0.84)	1.6 (1.05)	1.7 (0.79)
从基线到第 4 周的变化			

[0092]

时间点	安慰剂 (N=95)	甲氧氯普胺 10 mg IN (N=96)	甲氧氯普胺 14 mg IN (N=96)
N	27	31	26
平均值(SD)	-1.4 (0.98)	-1.2 (1.21)	-0.9 (0.78)
最小二乘方法差异(95% CI)		0.18 (-0.30, 0.66)	0.32 (-0.19, 0.83)
与安慰剂的成对 p 值[2]		0.4497	0.2174
最小二乘方法差异(95% CI)			0.14 (-0.35, 0.63)
与 10 mg 甲氧氯普胺的成对 p 值[2]			0.5805

[0093] [1] 基线定义为在清除期期间的平均 mGCSI-DD 总评分

[0094] [2] 成对比较的 P 值是从具有关于治疗组的效应且基线值作为协变量的 ANCOVA 模型获得

[0095] [3] 性别与治疗交互作用测试的 P 值是从具有关于治疗组的效应、性别、治疗与性别交互作用且基线值作为协变量的 ANCOVA 模型获得

[0096] 关键 mGCSI-DD 症状 :恶心、胃气胀、早饱和腹部疼痛的结果

[0097]

	女性		男性	
终点	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
mGCSI-DD	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
恶心	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
胃气胀	A	A	P	P
早饱	A	A	P	P
上腹部疼痛	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
GCSI-DD	A (p<0.05)	A (p<0.05)	P	P
饱腹感	A (p<0.05)	A	P	P
胃增大	A	A (p<0.05)	P	P (p<0.05)
PAGI-SYM 问卷	A	A	P	P
恶心/呕吐	A	A (p<0.05)	P	P
胃气胀	A	A	P	P (p<0.05)
上腹部疼痛/不适	A	A	P	P
早饱	A	A	P	P (p<0.05)

[0098]

无恶心天数	A ($p<0.05$)	A ($p<0.05$)	P	P
恶心反应者分析	A	A ($p<0.05$)	P	P
按照反应阈值的恶心反应	A ($p<0.05$)	A ($p<0.05$)	P	P
无呕吐或恶心的天数	A ($p<0.05$)	A ($p<0.05$)	P	P
无上腹部疼痛或上腹部不适的天数	A	P	P	P ($p<0.05$)

[0099] 药代动力学：在所有个体中评估研究药物的药代动力学 (PK)。图 1 汇总两个治疗臂 (10mg 和 14mg，鼻内) 在第 3 次访视和第 7 次访视时的 PK 数据 (甲氧氯普胺的血浆浓度，以 ng/mL 表示)。个别数据由圆圈代表且每一组的算术平均值和几何平均值由线代表。(在每一情形下，上部线代表算术平均值且下部线代表几何平均值。) 在图 2 中，按照性别分析 PK 数据。如图 1 中，圆圈代表个别数据，而线代表平均值 (上部线＝算术平均值；下部线＝几何平均值。) 如可在图 2 中看到，在类似剂量下以相同天数比较时，男性和女性的 PK 数据类似。统计学分析揭示，女性和男性之间平均值的任一明显差异并无统计学显著性。

[0100] 第 2 阶段汇总：如可在上表中看到，对于女性个体来说，与安慰剂相比，收集数据的 11 种症状中的 11 种具有统计分离或改良趋势 ($p = 0.001$)。与之相比，在男性个体中，11 种症状中仅有 1 种展示正向趋势 ($p = 0.0118$)。不能基于女性和男性之间的药代动力学差异来合理解释这些差异，因为在任一治疗臂 (10mg、14mg) 中在任一所测试天数 (第 3 次访视、第 7 次访视) 时在女性和男性之间并未看到 PK 值的统计学差异。两个性别组之间的 PK 数据的相似性表明，不可能将效能差异解释为相对投药的差异。因此，从这些结果并不清楚增加男性中的剂量是否将增强所述组中的效能。在女性和男性之间并没有明显人口统计学差异来解释两个组之间的效能差异。根据这些结果，可合理推断出，鼻内甲氧氯普胺有效治疗女性胃轻瘫，但不能有效治疗男性胃轻瘫。至少，可合理地断定，所研究剂量 (10mg 和 14mg) 的鼻内甲氧氯普胺有效用于治疗与女性糖尿病性胃轻瘫有关的症状，但在与男性糖尿病性胃轻瘫有关的症状的治疗中无效。

[0101] 图 3 和 4 以图表形式绘示分别在女性和男性个体中在基线处的平均 mGCSI-DD 总评分和从基线到第 4 周的变化。如可在这些图表中看到，女性个体在 10mg 和 14mg 两个剂量 (分别对应于 40mg 和 56mg 的日剂量) 下经历 mGCSI-DD 从基线的统计学显著改良，而男性个体未经历显著改良。

[0102] 尽管已在本文中展示并描述了本发明的优选实施例，但所属领域技术人员将明了，所述实施例仅作为实例来提供。所属领域技术人员现将构想出许多变化、改变和替代，此并不背离本发明。应理解，在本发明实践中可采用本文所述本发明实施例的各种替代实施例。所附权利要求书打算界定本发明范围并由此涵盖这些权利要求书和其等效内容范围内的方法和结构。

药代动力学数据结果；第一剂量(第 3 次访视)和最后剂量(第 7 次访视)

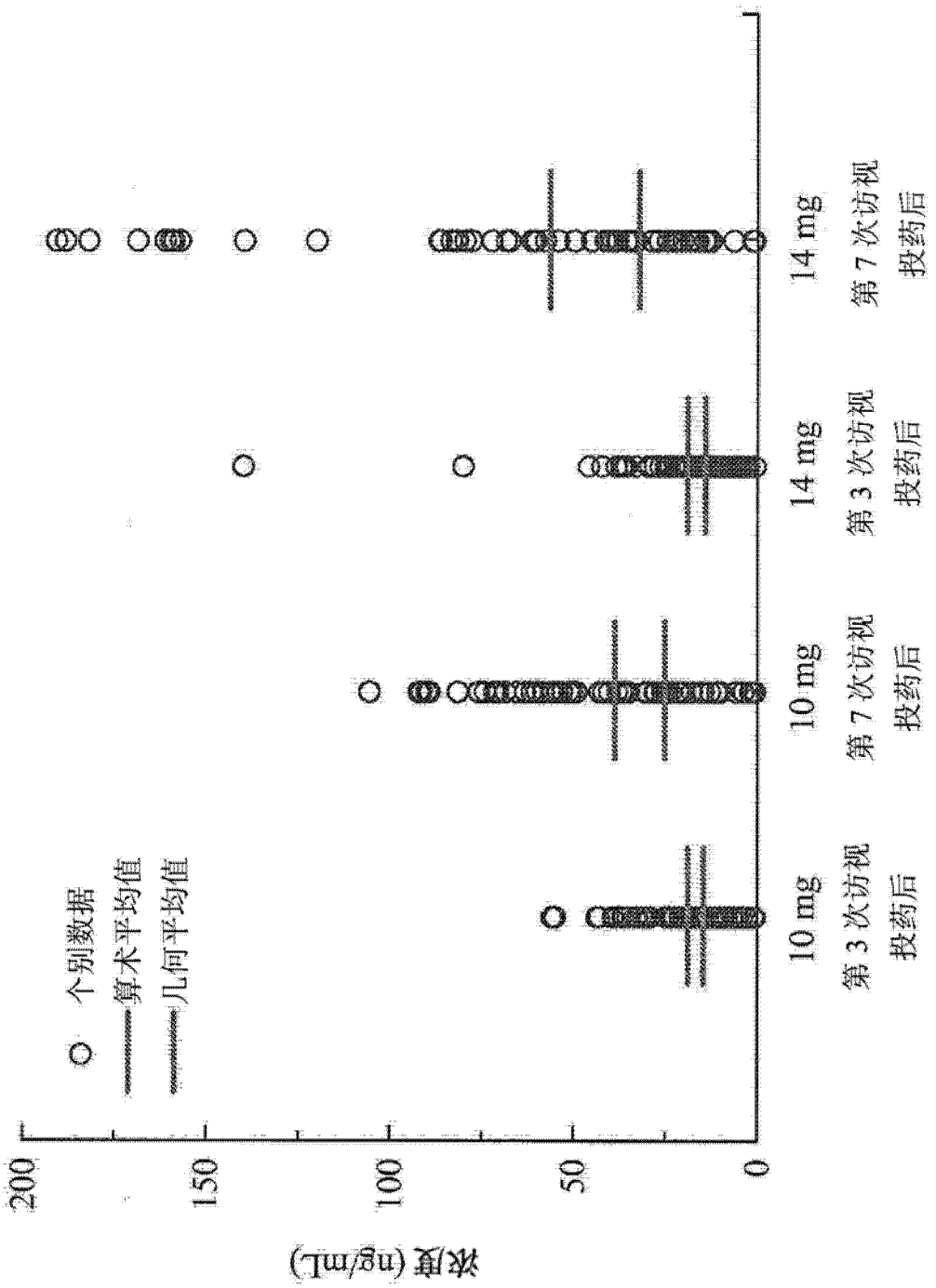


图 1

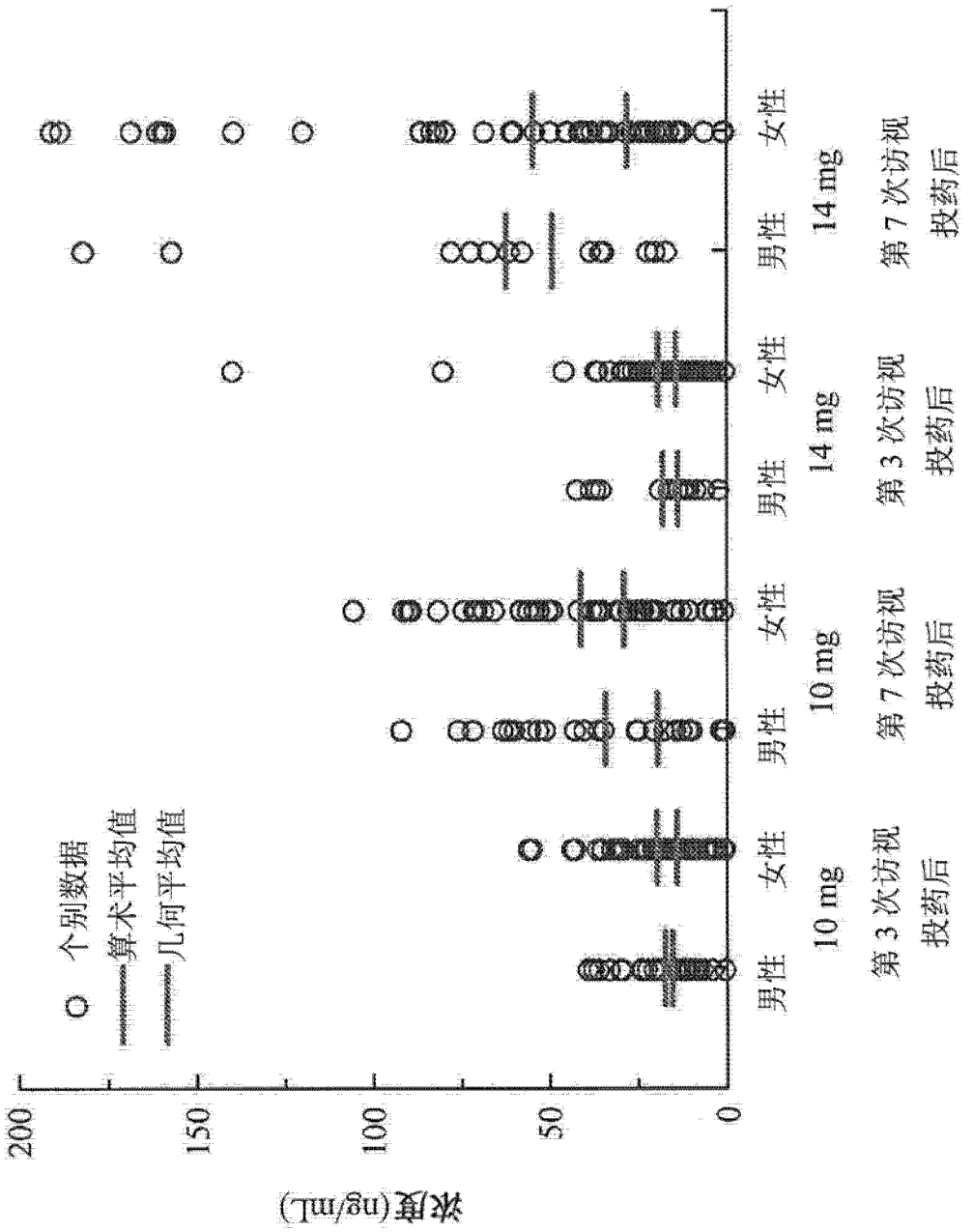
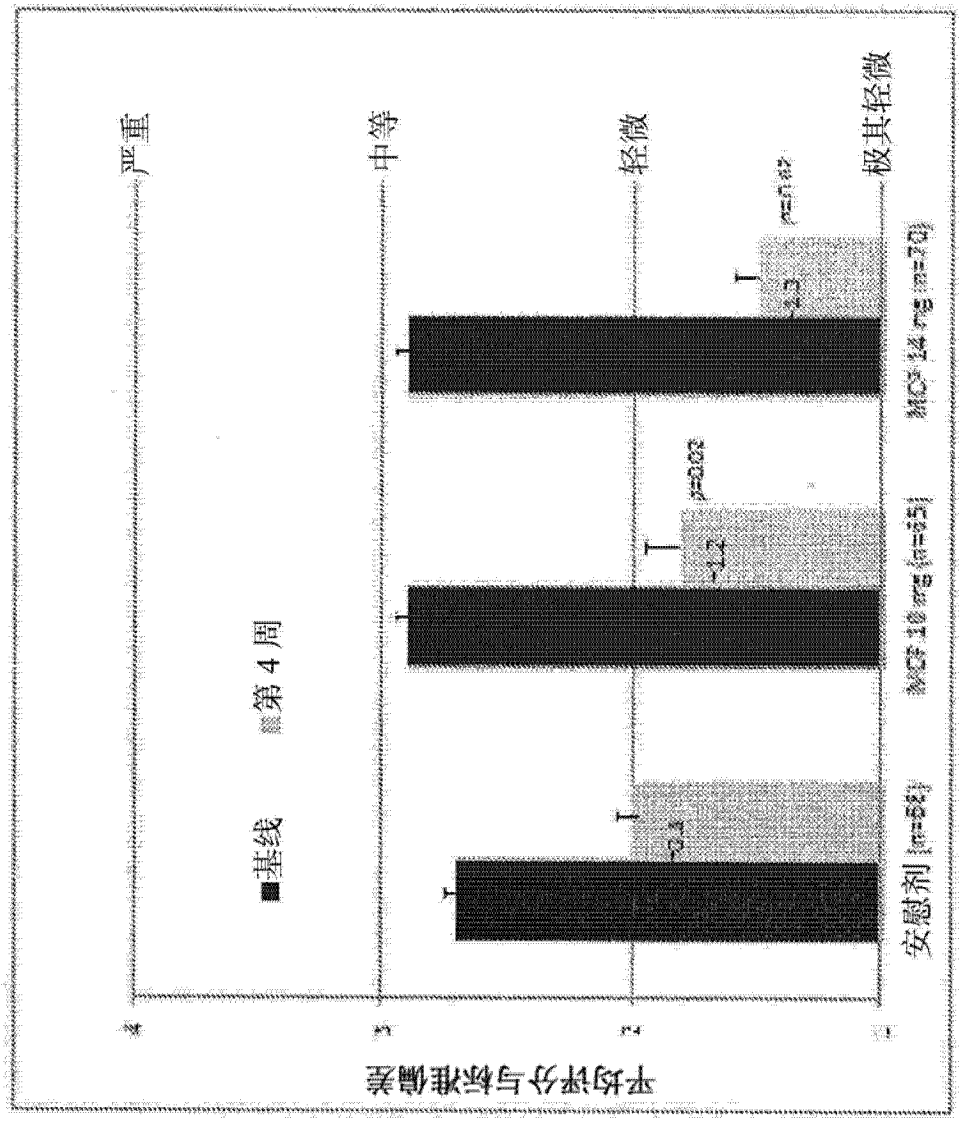

按照性别的第 2 阶段药代动力学结果
浓度(ng/mL)
200
150
100
50
0
个别数据
算术平均值
几何平均值
男性
女性
10 mg
第 3 次访视
投药后
第 7 次访视
14 mg

图 2

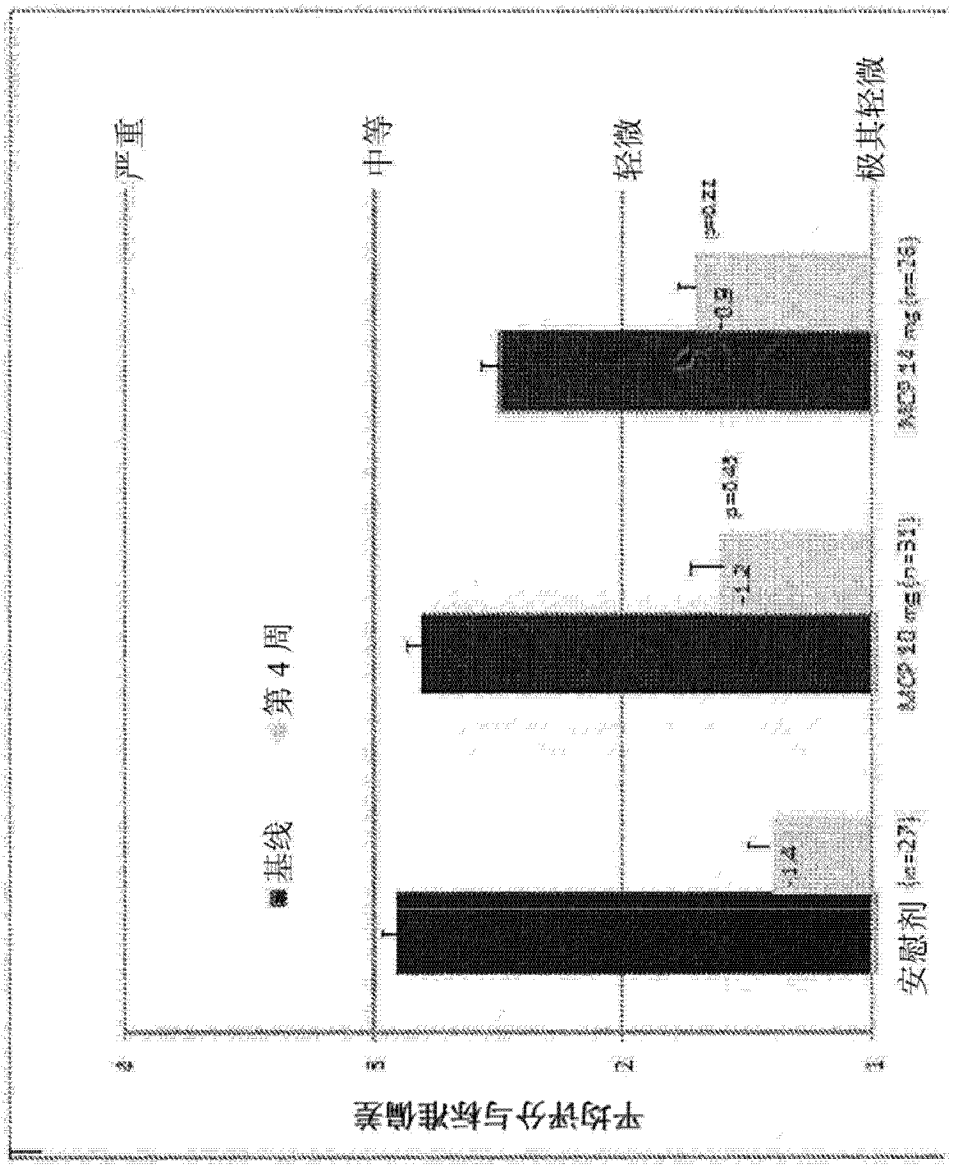
METO-IN-002：基线处的平均经修改胃轻瘫主要症状指数–每日日记总评分和从基线到第 4 周的变化-女性个体



MCP =甲氧氯普胺鼻喷雾剂；在第 4 周观察到的差异=从基线到第 4 周的变化

图 3

METO-IN-002：基线处的平均经修改胃轻瘫主要症状指数–每日日记总评分和从基线到第 4 周的变化-男性个体



MCP =甲氧氯普胺鼻喷雾剂；在第 4 周观察到的差异=从基线到第 4 周的变化

图 4