[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811137.3

[51] Int. Cl.
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100411618C

[22] 申请日 2003.4.28 [21] 申请号 03811137.3

[30] 优先权

[32] 2002. 5.17 [33] EP [31] 02011047.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/004428 2003.4.28

[87] 国际公布 WO2003/097051 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.16

[73] 专利权人 迪欧加药品公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 F·韦伯 J·雅各布 A·巴贝尔 R·戈特施利希

[56] 参考文献

CN1081631C 2002.3.27

WO0213801A2 2002.2.21

US4889860A 1989.12.26

Opioid involvement in feeding behavior and the pathogenesisof certain eating disorders.. Johnson, R. D. Med. Hypotheses, Vol. 45 No. 5. 1995

胃运动障碍. 卫好国. 山西医药杂志，第 17 卷第 1 期. 1988

心脏恶病质综合征. 董贵红. 临床荟萃，第 9 卷第 2 期. 1994

肿瘤恶病质机制及防治对策. 吴国豪. 肠外与肠内营养，第 7 卷第 3 期. 2000

审查员 王 荧

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 张 敏

权利要求书 2 页 说明书 29 页 附图 5 页

[54] 发明名称

有效的选择性阿片受体调制剂化合物的用途

[57] 摘要

本发明涉及有效的阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物用于障碍的诊断和/或治疗，所述障碍选自进食障碍和消化障碍，尤其是精神性进食障碍；该药物有效调制胃肠紧张性；还涉及药物组合物，该组合物包含一种或多种所述调制剂化合物和一种或多种有效的食欲抑制剂化合物。

1、N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺和/或其盐在药物制备中的用途，该药物用于在消化障碍的治疗中缓解食后恶心。

2、根据权利要求 1 的用途，特征在于该障碍选自由胃轻瘫、胃弛缓、胃麻痹和胃肠道狭窄组成的组。

3、根据权利要求 1 的用途，其中该药物有效地调制胃肠紧张性。

4、药物组合物，包含 N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺和/或其盐和食欲抑制剂。

5、根据权利要求 4 的药物组合物的制备方法，其特征在于将 N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺和/或其盐、食欲抑制剂和一种或多种赋形剂和/或一种或多种助剂混合在一起并转化为适合于给药的药物组合物。

6、根据权利要求 4 的药物组合物，特征在于它包含治疗有效量的 N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐。

7、根据权利要求 1 的用途，其中所述消化道障碍是胃轻瘫，并且该药物含有 0.001 至 50mg N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺和/或其盐。

8、根据权利要求 7 的用途，特征在于所述药物包含 N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐。

9、根据权利要求 1 的用途，特征在于所述药物包含 N-甲基-N-[（1S）-1-苯基-2-（3S）-3-羟基吡咯烷-1-基）乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐。

10、根据权利要求 1 的用途，其中该药物有效减少消化障碍患者的饱满感。

11、根据权利要求 1 的用途，其中该药物有效减少一种或多种食后症

状，其中所述食后症状选自由胃气胀、食物摄入后发胀、和疼痛组成的组。

12、根据权利要求 11 的用途，其中所述食后症状是食物摄入后疼痛。

有效的选择性阿片受体调制剂化合物的用途

本发明涉及有效的阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物用于障碍的诊断、预防和/或治疗，所述障碍选自进食障碍和消化障碍，尤其是精神性进食障碍；该药物有效调制胃肠紧张性；还涉及药物组合物，该组合物包含一种或多种所述调制剂化合物和一种或多种有效的食欲抑制剂化合物。

在文明化社会，工作和生活条件越来越与各种压力有关，这些压力在很多情况下引起压力-相关性障碍。一组主要的据信至少在部分程度上受现代生活条件诱发或影响的障碍和与之有关的压力是由进食障碍和消化障碍组成的组，尤其是精神性进食与消化障碍。通常，这种障碍是用精神疗法和/或药物制备物治疗的，它们作用于中枢神经系统。用这类药物制备物治疗可能引起严重的副作用，例如习惯化和成瘾。

因此，本发明的目的是提供药学活性化合物，该化合物能够用于成功治疗进食障碍和消化障碍，尤其是精神性进食障碍和精神性消化障碍。这些药学活性化合物应当优于现有技术，特别是显示很少或者没有所治疗患者中枢神经系统的消极作用。

惊人地，已经发现有效的选择性阿片受体调制剂化合物、尤其是有效的外周选择性阿片受体调制剂化合物能够成功地用于进食障碍和消化障碍的治疗。更惊人地，已经发现这些化合物能够非常有效地调制所治疗患者的胃肠(GI)道紧张性，尤其是在GI-手术之后。进而更惊人地，已经发现患者GI道紧张性的调制作用能够有利地受到剂量依赖性控制，也就是说,GI道的所需松弛或活化分别能够依赖于对患者给药的各化合物剂量得以实现。

因此，本发明的主题是有效的选择性阿片受体调制剂、优选选择性阿片受体激动剂化合物在药物制备中的用途，该药物用于障碍的诊断和/或治疗，所述障碍选自进食障碍和消化障碍。优选地，所述受体调制

剂是对该受体有外周选择性的。尤其优选地，所述阿片受体是κ-阿片受体。

本发明优选的方面因此涉及有效的外周选择性阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物用于障碍的诊断和/或治疗，所述障碍选自进食障碍和消化障碍。本发明更优选的方面涉及如上所述的用途，进一步的特征在于该化合物是有效的外周选择性阿片受体激动剂。本发明进而更优选的方面涉及如上所述的用途，进一步的特征在于该化合物是有效的外周选择性κ-阿片激动剂。

用于本发明的化合物优选地显示一种或多种下列有利性质：

- 用于本发明的化合物有效地调制 GI 道的紧张性；尤其是它们能够诱导 GI 紧张性的松弛或活化；一般而言，GI 道紧张性的调制作用是剂量依赖性的；
- 用于本发明的化合物有效地调制饱满感和/或食后症状，也就是例如胃气胀的量和食物摄入后发胀、恶心和/或疼痛的感觉；
- 对饱满感和/或食后症状的影响优选地是剂量依赖性的；一般而言，较低剂量引起症状减少，而较高剂量能够增加症状；
- 用于本发明的化合物有效地调制禁食体积和/或 GI 道、尤其是结肠的顺应性；例如，与没有给药相比，较低至中等剂量给药能够显著增加禁食体积；
- 一般而言，没有观察到对 GI 道功能参数的相关影响，例如 GI 通过时间、胃排空、肠与结肠排空；这种影响优选地不是或者很少是剂量依赖性的；因而，调制性化合物的给药不会影响 GI 道的天然功能，因此显示仅有很少的诱导所不希望的副作用的趋势；
- 优选地，在较高剂量下，根据本发明的化合物增加胃发胀症状的严重性，因此可以纠正肥胖患者中的缺失信号，也就是说患者在较低的摄入体积下具有胃充满的信号，从而进食较少。

用于本发明的化合物给药对 GI 道的效果的剂量依赖性可以容易地按照或者类似于本领域已知的方法加以测定，例如按照本文所述的方法。按照本发明，低剂量在很多情况下其范围为约 0.001 至约 0.5mg/kg

每日，优选约 0.01 至约 1.0mg/kg 每日，尤其约 0.1 至约 2.0mg/kg 每日，例如约 0.3mg/kg 每日、约 0.75mg/kg 每日或约 1.0mg/kg 每日，而高剂量通常位于约 2.0mg/kg 每日以上，优选地其范围为约 2.25 至约 5mg/kg，尤其约 2.5mg/kg 至约 10mg/kg 每日，例如约 3mg/kg 每日、约 5mg/kg 每日或约 8mg/kg 每日。

本发明进而涉及有效的选择性阿片受体调制剂、尤其是外周选择性阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物有效调制胃肠紧张性。

本发明进一步涉及有效的选择性阿片受体调制剂、尤其是外周选择性阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物用于障碍的诊断和/或治疗，所述障碍选自进食障碍和消化障碍，尤其是精神性进食障碍和消化障碍。

根据本发明的进食障碍和消化障碍包含但不限于病理性食欲失衡的调节，食欲的丧失或食欲减少，例如是由妊娠、癌症、感染疾病所诱发的，象流感或 HIV，作为术后副作用，作为分解代谢、恶病质、食欲缺乏（尤其是神经性食欲缺乏）、食欲障碍、体重失常、肥胖、食欲过盛、肥胖症、胃轻瘫（尤其是神经原性胃轻瘫、糖尿病性胃轻瘫、肌原性胃轻瘫或由药物诱发的胃轻瘫）、胃弛缓、胃麻痹或肠轻瘫（尤其是在 GI 手术之后）和胃肠道狭窄（尤其是幽门狭窄）的后果。

本发明的优选实施方式因此涉及有效的选择性阿片受体调制剂、尤其是外周选择性阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物用于障碍的治疗，所述障碍选自由病理性食欲失衡的调节、食欲缺乏、肥胖、食欲过盛、肥胖症、胃轻瘫和胃肠道狭窄组成的组，尤其是神经性食欲缺乏、食欲过盛、肥胖症、糖尿病性胃轻瘫和幽门狭窄。

有效的选择性阿片受体调制剂、尤其是外周选择性阿片受体调制剂化合物，或者更确切为对阿片受体、尤其是外周阿片受体显示选择性活性的化合物，是技术人员已知的，已被广泛描述在文献中。这些调制剂一般被分为阿片受体激动剂和阿片受体拮抗剂。多年来，已经发现和详细研究了不同亚型的阿片受体，κ-阿片受体和μ-阿片受体属于最突出

的。

适合用于本发明的是有效的选择性阿片调制剂化合物，优选为外周选择性阿片调制剂，更优选为外周选择性阿片激动剂，进而更优选为外周选择性κ-或μ-阿片受体激动剂，尤其优选为外周选择性κ-阿片激动剂。这些化合物以下被称为“用于本发明的化合物”或“调制性化合物”。

多种这类调制性化合物都是本领域已知的，例如下列所引用的文献：DE-A1-3935371; DE 40 34 785, DE-A-4215231; EP-A-0569 802; EP 0 752 246; J. N. Sengupta 等人, Pain 79 (1990) 175-185; Laurent Diop 等人, European Journal of Pharmacology, 271 (1994) 65-71; Gottschlich 等人, Chirality 6: 685-689 (1994); Gottschlich 等人, Drugs Exptl. Clin. Res. XXI (5), 171-174 (1995); A. Barber 等人, Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327; 和 J. N. Junien, P. Riviere, Aliment. Pharmacol. Ther 1995, 9: 117-126; 和在上述出版物中所引用的文献，都结合在本发明公开内容中作为参考。

在上述参考文献中所公开的调制性化合物包括在本申请中作为参考。因此，根据本发明的这些调制性化合物在药物制备中的用途是本发明所要求保护的主题。

进一步用于本发明的化合物可以容易地由技术人员所确定，例如借助本领域已知的与既定的方法，或者类似于这些既定方法，例如借助受体结合测定法、高通过量筛选、体外测试系统、体内测试系统、动物模型等.

下面引用能够用于鉴别用于本发明的化合物的方法实例：Krimmer, E. C. 等人, Fed. Proc. 1982 (5), 41 (7): 2319-22; Spetea 等人, Life Sciences 69 (2001), 1775-1782; 和 Lathi 等人, European Journal Pharmacology 1985, 109: 281-284; 和在上述出版物中所引用的文献，都结合在本发明公开内容中作为参考。

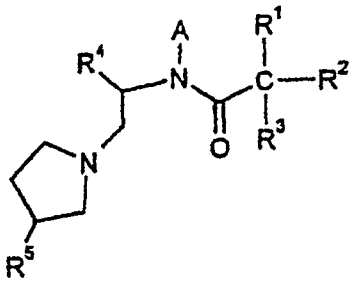
一般而言，如果化合物对一种或多种阿片受体、优选地对μ-和κ-阿片受体、更优选地对μ-或κ-阿片受体、尤其对κ-阿片受体显示一定的亲和性，那么它们被视为适合的选择性阿片受体调制剂用于本发明，所

述亲和性根据 IC_{50}值的测定，其范围为 100μmol 或以下，优选为 10μmol 或以下，更优选为 3μmol 或以下，进而更优选为 1μmol 或以下，最优选地在纳摩尔范围内。尤其优选用于本发明的是如上/下文所定义的阿片受体调制剂，它们是外周选择作用性阿片受体调制剂。在很多情况下，在给定范围下限的 IC_{50}值是有利的，在有些情况下非常可取的是 IC_{50}值是尽可能小的，但是一般而言 IC_{50}值位于上述给定上限与下限之间，在 0.0001μmol、0.001μmol、0.01μmol 或者甚至 0.1μmol 以上，足以反映所需的药学活性。

化合物、优选药学活性化合物或含有这样一种化合物的药物的外周选择性活性的含义是本领域已知的，能够容易地按照已知方法加以测定。

根据本发明的外周选择性化合物优选地表示这样一种化合物，当对患者给药时，在作用于所述患者的机体、优选为神经系统时，它对外周神经系统显示选择性。外周选择性化合物优选地因而在对患者给药后，对所述患者的中枢神经系统显示很少、或者进而更优选地没有可检测的影响。

优选用于本发明的化合物是式 I 化合物



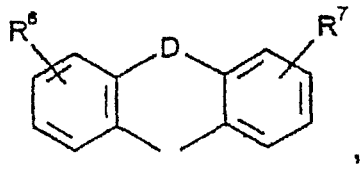
(I)

其中

R^1 是 Ar、具有 3－7 个 C 原子的环烷基或具有 4－8 个 C 原子的环烷基烷基，

R^2 是 Ar，

R^1和 R^2一起也是



R^3 是 H、OH、OA 或 A，

R^4 是 A 或苯基，它可以可选地被 Hal、OH、OA、CF_3、NO_2、NH_2、NHA、NHCOA、$NHSO_2A$ 或 NA_2 单-或二-取代，

R^5 是 OH、CH_2OH，

R^6 和 R^7 各自彼此独立地是 H、Hal、OH、OA、CF_3、NH_2、NHA、NA_2、NHCOA、$NHCONH_2$、NO_2 或亚甲二氧基，

A 是具有 1－7 个 C 原子的烷基，

Ar 是单-或二-环芳族基团，它可以可选地含有 N、O 或 S 原子，并且可以被 A、Hal、OH、OA、CF_3、NH_2、NHA、NA_2、NHCOA 和/或 $NHCONH_2$ 单-、二-或三-取代，

D 是 CH_2、O、S、NH、NA、$-CH_2-CH_2-$、-CH=CH-、$-CH_2NH-$、$-CH_2-NA-$ 或一条键，

Hal 是 F、Cl、Br 或 I，

和/或其盐和/或药学上可接受的衍生物，

尤其是这样的式 I 化合物，

其中

Ar 是苯基，

R^3 是 H，

A 是甲基，

和/或其盐和/或药物衍生物，

它们是药学活性化合物，非常特别适合作为用于本发明的外周选择性阿片受体调制剂．尤其优选的式 I 化合物是 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺(EMD 61753)和/或其盐和/或药物衍生物，优选为药学上可接受的盐，尤其是盐酸盐．这种化合物已知被称为 Asimadoline。

其他优选用于本发明的调制性化合物选自由 Alvimopan (例如参见

Am. J. Surg. 2001 Nov;182 (5A Suppl): 27S-38S)、洛派丁胺(例如参见 J Pharmacol Exp Ther 1999 Apr; 289 (1): 494-502)、螺朵林(例如参见 Pol. J. Pharmacol. 1994 Jan-Apr; 46 (1-2): 37-41)、非多托秦(例如参见 Expert Opin Investig Drugs. 2001 Jan; 10(1): 97-110)、喷他佐辛(例如参见 Biol Pharm Bull. 1997 Nov; 20 (11): 1193-8)、ICI204448 (例如参见 Br J Pharmacol. 1992 Aug; 106 (4): 783-9)、U-50488H (例如参见 Life Sci. 2002 Mar 1; 70 (15): 1727-40)、ADL 10-0101 (例如参见 Pain 2002 Mar; 96 (1-2): 13-22)、ADL 10-0116 (例如参见 Pain 2002 Mar; 96 (1-2): 13-22)和 ADL 1-0398 (来自 Adolor Corp., USA)组成的组。

在一种优选的发明实施方式中，调制性化合物选自由 Alvimopan、洛派丁胺、非多托秦和 Asimadoline 组成的组。

在另一种优选的发明实施方式中，调制性化合物选自由 ICI204448、U-50488H、ADL 10-0101、ADL 10-0116 和 ADL 1-0398 组成的组。

在更优选的发明实施方式中，调制性化合物选自由 Alvimopan、洛派丁胺、Asimadoline. ADL 10-0116 和 ADL 1-0398 组成的组。

尤其优选用于本发明的是 Asimadoline 或其盐或溶剂化物。

按照本发明，术语“用于障碍诊断的药物”包含直接用于诊断目的的药物以及能够或者促进诊断方法应用的药物，例如通过影响敏感性，尤其是对压力和/或疼痛的敏感性，和/或胃肠道的紧张性。在很多情况下，影响或调制胃肠道紧张性引起胃肠紧张性的松弛或活化，优选地引起胃肠紧张性的暂时松弛或活化。胃肠紧张性的调制作用有利于最普遍的 GI 道诊断方法的应用，例如内窥镜诊断法（尤其是直肠镜检查）、内窥镜活组织检查、endosonography 和内窥镜 X-射线法. 在很多情况下，影响胃肠紧张性也有利于实施 GI 道手术，尤其是如果使用内窥镜检查法的话。

因而，选择性阿片受体调制剂化合物（如上所述）在药物制备中的用途是本发明的主题，该药物用于 GI 道损伤、伤口或手术伤害的维持性疗法，例如肛裂，直肠-肛门手术后、尤其是痔切除术后.

用于本发明的化合物另外也是有利的，因为它们不会穿过血-脑屏障或者仅在微小而不相关的程度上穿过。这样使所不希望的副作用的风险最小化。

进而，用于本发明的化合物不会或者仅在微小而不相关的程度上作用于所给药的患者的中枢神经系统。

由于用于本发明的化合物有效地增加食后症状，尤其是在较高剂量下给药时，因此它们能够用作食欲抑制剂。

由于用于本发明的化合物优选地不会作用于中枢神经系统，因此可以非常有利于将它们与常规食欲抑制剂联合，优选通过影响中枢神经系统而有效的食欲抑制剂，尤其是拟交感剂，用于治疗涉及食物过度摄入或摄取的障碍，尤其是肥胖症或肥胖。包含给以用于本发明的化合物和常规食欲抑制剂的联合疗法能够通过给以两种或多种单独的药物制备物得以实现，各自仅含有一类活性成分，即影响外周神经系统的调制性化合物或影响中枢神经系统的常规食欲抑制剂．另一方面，联合疗法能够通过给以含有两类活性成分的一种药物组合物得以实现，即一种或多种影响外周神经系统的调制性化合物和一种或多种常规食欲抑制剂，如果需要的话，还有一种或多种进一步的成分，选自由另外的活性成分、赋形剂和助剂组成的组。

因而，本发明的另一方面涉及有效的选择性阿片受体调制剂、尤其是有效的外周选择性阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，该药物与一种或多种有效的食欲抑制剂、优选影响中枢神经系统的食欲抑制剂联合给药．

优选的常规食欲抑制剂选自由苯丙醇胺、去甲麻黄碱（Cathin）、西布曲明、安非拉酮、麻黄碱与去甲伪麻黄碱或它们的盐组成的组，尤其是盐酸苯丙醇胺、盐酸去甲麻黄碱、盐酸西布曲明、盐酸安非拉酮、盐酸麻黄碱和盐酸去甲伪麻黄碱。上列常规食欲抑制剂通常被称为拟交感剂．

本发明这方面的优选实施方式涉及一种或多种选自由 Alvimopan、洛派丁胺、Asimadoline、非多托秦、喷他佐辛、ICI204448、U-50488H、

ADL 10-0101、ADL 10-0116 和 ADL 1-0398 组成的组的化合物、尤其是 Asimadoline 在药剂制备中的用途，该药物用于与食欲抑制剂联合，该食欲抑制剂优选地选自由苯丙醇胺、去甲伪麻黄碱、西布曲明、安非拉酮、麻黄碱和去甲麻黄碱组成的组。

本发明的另一方面涉及药物组合物，包含一种或多种有效的选择性阿片受体调制剂、尤其是有效的外周选择性阿片受体调制剂化合物和一种或多种有效的食欲抑制剂、优选一种或多种常规食欲抑制剂、尤其是一种或多种拟交感剂化合物。优选的是如上所述的药物组合物，其中该选择性阿片受体调制剂选自由 Alvimopan、洛派丁胺、Asimadoline、非多托秦、喷他佐辛、ICI204448、U-50488H、ADL 10-0101、ADL 10-0116 和 ADL 1-0398 组成的组，和/或该常规食欲抑制剂选自由苯丙醇胺、去甲麻黄碱、西布曲明、安非拉酮、麻黄碱和去甲伪麻黄碱或它们的盐组成的组。尤其优选的是如上所述的药物组合物，其中该选择性阿片受体调制剂选自由 Alvimopan、洛派丁胺、Asimadoline、非多托秦、ADL 10-0116 和 ADL 1-0398 组成的组，尤其是 Asimadoline，和/或该常规食欲抑制剂选自由苯丙醇胺、去甲麻黄碱、西布曲明、安非拉酮、麻黄碱和去甲伪麻黄碱或它们的盐组成的组。

本发明的一个特殊而优选的方面涉及药物组合物，该组合物包含 Asimadoline 和至少一种食欲抑制剂，该食欲抑制剂优选为常规食欲抑制剂，尤其优选为至少一种拟交感剂。

本发明的另一方面涉及如上所述的药物组合物在疾病治疗中的用途，所述疾病选自由病理性食欲失衡的调节、恶病质、食欲缺乏、食欲障碍、体重失常、肥胖、食欲过盛、肥胖症、胃轻瘫、胃弛缓、胃麻痹和胃肠道狭窄组成的组。在这方面，该疾病优选地选自由病理性食欲失衡的调节肥胖或肥胖症组成的组。

因而，本发明还涉及有效的选择性阿片受体调制剂化合物在药物制备中的用途，所述受体调制剂是一种受体激动剂，所述受体调制剂是对该受体有外周选择性的，和/或所述阿片受体是一种κ-阿片受体。在优选的实施方案中，所述化合物选自由 Alvimopan、洛派丁胺、Asimadoline、非多托秦、喷他佐辛、U62066E、ICI204448、U-50488H、ADL 10-0101、ADL 10-0116 和 ADL 1-0398 组成的组。更进一步地，该药物与一种或多种有效的食欲抑制剂药物联合使用（给药）。

在这里所描述的所有适应症领域，特别是 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基

-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐(Asimadoline)作为调制性化合物、因而作为药物或药物中活性成分的用途已经显现是特别有效的。Asimadoline在这里所描述的所有适应症中的这种特别高的效率优选地在所有制备物剂型种类中都得以保持。

用于本发明的化合物优选地选自由于它们的结构而不能穿过血-脑屏障的化合物，因此不会表现依赖性的可能。而且，迄今尚未发现任何将限制有利作用用于所要求保护的适应症的作用。

用于本发明的化合物和/或它们生理学上可接受的盐和/或它们生理学上可接受的衍生物因此可以用于如下生产药物组合物或制备物：将它们与至少一种赋形剂或助剂、如果需要的话还有一种或多种进一步的活性化合物一起制成适合的剂型。所得组合物或制备物能够用作人或兽医学中的药剂。适合的赋形剂是有机或无机的物质，它们适合于肠内(例如口服或直肠)或肠胃外给药，不会与用于本发明的化合物反应，例如水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯与其他脂肪酸甘油酯、明胶、大豆卵磷脂、碳水化合物(例如乳糖或淀粉)、硬脂酸镁、滑石或纤维素。

就口服给药而言，特别是采用片剂、包衣片、胶囊剂、糖浆剂、口服液或滴剂。有关剂型尤其是包衣片和具有肠溶衣或胶囊外壳的胶囊剂。就直肠给药而言，采用栓剂，就肠胃外给药愕然，采用溶液，优选为油性或水性溶液，以及混悬液、乳剂或植入物。

用于本发明的化合物也可以被冷冻干燥，所得冻干产物例如用于注射制备物的生产。

所示组合物或制备物可以被灭菌和/或含有助剂，例如防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂和/或矫味剂。如果需要的话，它们还可以含有一种或多种进一步的活性化合物，例如一种或多种维生素、利尿剂、抗炎剂或其他能够调制GI道紧张性的化合物而又不是选择性阿片受体调制剂。

如果用于本发明的化合物是具有碱性的化合物，那么通常称之为化合物的碱或游离碱。可以有利的是使用一种酸将游离碱转化为有关的酸

加成盐，例如在惰性溶剂中，例如乙醇，与当量碱反应，继之以蒸发。适合于这种反应的酸特别是生成生理学上可接受的盐的那些。因而，有可能使用无机酸，例如硫酸、亚硫酸、连二硫酸、硝酸、氢卤酸（例如盐酸或氢溴酸）、磷酸（例如正磷酸）、氨基磺酸，此外的有机酸，特别是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环的一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、辛酸、癸酸、十六烷酸、十八烷酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、三甲氧基苯甲酸、金刚烷羧酸、对-甲苯磺酸、乙醇酸、扑酸、氯苯氧基乙酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、乙醛酸、棕榈酸、对-氯苯氧基异丁酸、环己烷羧酸、葡萄糖 1-磷酸、萘一磺酸、萘二磺酸或月桂基硫酸。生理学上不可接受的酸的盐、例如苦味酸盐，可以用于分离和/或纯化式 I 化合物。另一方面，使用碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾）可以将式 I 化合物转化为对应的金属盐，特别是碱金属或碱土金属盐，或者转化为对应的铵盐．适合的盐此外还有取代的铵盐，例如二甲基-、二乙基-与二异丙基铵盐、单乙醇-、二乙醇-与二异丙醇铵盐、环己基-与二环己基-铵盐、二苄基乙二铵盐，此外例如精氨酸或赖氨酸的盐。

非此即彼地，使用一种碱可以将具有酸性的用于本发明的化合物转化为有关的碱加成盐，例如借助当量酸性化合物与碱在惰性溶剂中的反应，例如乙醇，继之以蒸发。适合的碱的实例有生理学上可接受的胺、氢氧化物或碳酸盐，例如乙醇胺、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾，将用于本发明的化合物转化为各自的铵盐或金属盐。

另一方面，如果需要的话，使用碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾）可以使式 I 或式 II 游离碱从它们的盐中释放出来。

用于本发明的化合物在药学上可接受的衍生物包含前体药物、代谢产物等。这类前体药物和/或代谢产物的实例包含被容易降解/除去的基团修饰的用于本发明的化合物，所述基团例如烷基、酰基和/或生物可降解的聚合物，因此从各自的衍生物中释放出用于本发明的化合物。适

合的生物聚合物的实例在文献中有所描述，例如 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)。

本发明进而涉及药物组合物，包含一种或多种如上所定义的有效的选择性阿片受体调制剂化合物和一种或多种如上所定义的有效的食欲抑制剂化合物。

根据本发明的药物组合物可以按照本领域已知的方法或类似于这些方法而获得或生产。通常根据本发明的药物组合物是用非化学方法生产的，例如将活性成分混合，也就是一种或多种调制性化合物（或其盐）和/或一种或多种有效的食欲抑制剂化合物（或其盐），再将该混合物转化为所需的剂型，例如通过模制法转化为片剂，或者通过将活性成分溶于溶剂转化为溶液。一般而言，活性成分是与一种或多种赋形剂（例如固体、液体和/或半液体赋形剂）或者一种或多种助剂、如果需要的话联合一种或多种进一步的活性成分一起转化为药物组合物的。

这些制备物可以用作人或兽医学中的药剂。适合的赋形剂是有机或无机的物质，它们适合于肠内（例如口服）、肠胃外或局部给药，不会与新颖的化合物反应，例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物（例如乳糖或淀粉）、硬脂酸镁、滑石或凡士林。适合于口服给药的特别有片剂、丸剂、包衣片、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、口服液或滴剂，适合于直肠给药的有栓剂，适合于肠胃外给药的有溶液，优选油性或水性溶液，此外还有混悬液、乳剂或植入物，适合于局部给药的有软膏剂、霜剂或粉剂。新颖的化合物也可以被冷冻干燥，所得冻干产物例如用于注射制备物的制备。所示制备物可以被灭菌和/或包含助剂，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲物质、染剂、矫味剂和/或大量进一步的活性成分，例如一种或多种维生素。

就作为吸入喷雾剂给药而言，有可能使用喷雾器，在其中活性成分被溶解或悬浮在推进气体或推进气体混合物中（例如 CO_2 或氯氟烃）。活性成分在这里有利地使用其微粉化形式，在这种情况下可以存在一种或多种另外的生理学上可接受的溶剂，例如乙醇。可以借助常规吸入器

将吸入溶液给药。

根据本发明的调制性化合物一般类似于商业上可得到的其他已知用于所要求保护的适应症的制备物而给药，每剂量单元的剂量在约0.001mg与50mg之间、特别是在0.01与30mg之间。每日剂量优选地在约0.02与20mg/kg之间，更优选在约0.05与10mg/kg之间，进而更优选在约0.1与5mg/kg之间，特别是在0.2与4.0mg/kg体重之间。在很多情况下，约0.3mg/kg、约1.0mg/kg、约2.0mg/kg、约3.0mg/kg或约4.0mg/kg、尤其是约0.3mg/kg、约1.0mg/kg或约3.0mg/kg的每日剂量是有利的。在很多情况下，有利的是每日剂量分两个单独部分给药，各自包含给定每日剂量的一半量。一般而言，调制性化合物的剂量mg数是基于药学有效性化合物本身而言的，或者如果化合物是以盐形式给药的，例如盐酸盐，则是基于化合物盐的重量而言的。以mg/kg表示的剂量是基于接受化合物给药的患者体重的kg数而言的。

不过，就每一个别患者而言的具体剂量依赖于各种因素，例如所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状态与性别、饮食、给药的时间与途径、排泄速率、药物组合和疗法适用的特定障碍的严重性。口服给药是优选的。

就Asimadoline的给药而言，下列剂量已被证实是有益的：

- 0.1至2.0mg/kg每天，优选0.3至1.5mg/kg每天，尤其是0.75至1.5mg/kg每天，例如约1.0mg/kg每天，这种剂量代表根据本发明的“低剂量”；
- 1.75至6.0mg/kg每天，优选2.0至4.5mg/kg每天，尤其是2.5至3.5mg/kg每天，例如约3mg/kg每天，这种剂量代表根据本发明的“高剂量”

根据本发明的治疗或给药主体是每名需要这样一种治疗或给药的患者，优选为动物，尤其是非人类哺乳动物，尤其优选为人类。

附图的说明

图1显示饱满感试验(最大摄取体积的ml数依赖于A部分研究(三个柱状图，从左至右：安慰剂→ 1280ml；0.15mg/kg Asimadoline →

1425ml; 0.5mg/kg Asimadoline → 1470ml）和 B 部分研究（两个柱状图，从左至右：安慰剂→ 1300ml; 1.5mg/kg Asimadoline → 1390ml）中的 Asimadoline 给药剂量）的结果。

图 2 显示作为在饱满感试验中摄取一定体积结果的总体食后症状的数值（VAS 得分），这依赖于 A 部分研究（三个柱状图，从左至右：安慰剂→ VAS 得分= 180; 0.15mg/kg Asimadoline → VAS 得分= 187; 0.5mg/kg Asimadoline → VAS 得分= 170）和 B 部分研究（两个柱状图，从左至右：安慰剂→ VAS 得分= 162; 1.5mg/kg Asimadoline → VAS 得分= 192）中的 Asimadoline 给药剂量。

图 3 显示作为气压补偿器试验结果的 0mm 压力下结肠的禁食体积(ml)，这依赖于 A 部分研究（三个柱状图，从左至右：安慰剂→ 1ml; 0.15mg/kg Asimadoline → 8ml; 0.5mg/kg Asimadoline → 21ml）和 B 部分研究（两个柱状图，从左至右：安慰剂→ 6ml; 1.5mg/kg Asimadoline → 24ml）中的 Asimadoline 给药剂量

图 4 显示作为气压补偿器试验结果的膨胀感觉数值（VAS 得分），这依赖于导致膨胀的压力(mmHg)和 A 部分与 B 部分研究中的 Asimadoline 给药剂量（四组，各自由五个柱状图组成；从左至右：

- 8mmHg 下
  - 安慰剂（A 部分）→ 37;
  - 0.15mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 38;
  - 0.5mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 26;
  - 安慰剂（B 部分）→ 20;
  - 1.5mg/kg Asimadoline（B 部分）→ 31;
- 16mmHg 下
  - 安慰剂（A 部分）→ 43;
  - 0.15mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 37;
  - 0.5mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 37;
  - 安慰剂（B 部分）→ 23;
  - 1.5mg/kg Asimadoline（B 部分）→ 38;

- 24mmHg 下

• 安慰剂（A 部分）→ 43;

• 0.15mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 45;

• 0.5mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 41;

• 安慰剂（B 部分）→ 42;

• 1.5mg/kg Asimadoline（B 部分）→ 41;

- 32mmHg 下

• 安慰剂（A 部分）→ 54;

• 0.15mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 53;

• 0.5mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 47;

• 安慰剂（B 部分）→ 51;

• 1.5mg/kg Asimadoline（B 部分）→ 43。

图 5 显示作为气压补偿器试验结果的膨胀疼痛数值（VAS 得分），这依赖于导致膨胀的压力(mmHg)和 A 部分与 B 部分研究中的 Asimadoline 给药剂量（四组，各自由五个柱状图组成；从左至右：

- 8mmHg 下

• 安慰剂（A 部分）→ 22;

• 0.15mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 25;

• 0.5mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 18;

• 安慰剂（B 部分）→ 14;

• 1.5mg/kg Asimadoline（B 部分）→ 30;

- 16mmHg 下

• 安慰剂（A 部分）→ 33;

• 0.15mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 28;

• 0.5mg/kg Asimadoline（A 部分）→ 28;

• 安慰剂（B 部分）→ 21;

• 1.5mg/kg Asimadoline（B 部分）→ 37;

- 24mmHg 下

• 安慰剂（A 部分）→ 38;

- 0.15mg/kg Asimadoline（A部分）→ 30;
- 0.5mg/kg Asimadoline（A部分）→ 32;
- 安慰剂（B部分）→ 30;
- 1.5mg/kg Asimadoline（B部分）→ 40;

- 32mmHg 下

- 安慰剂（A部分）→ 48;
- 0.15mg/kg Asimadoline（A部分）→ 42;
- 0.5mg/kg Asimadoline（A部分）→ 38;
- 安慰剂（B部分）→ 43;
- 1.5mg/kg Asimadoline（B部分）→ 47。

文中所用缩写列表

AC	上行结肠
AE	副作用
ALT	丙氨酸氨基转移酶
ANCOVA	协方差分析（统计学方法）
ANOVA	方差分析 Applet（统计学方法）
a.m.	午前；早晨
AST	天冬氨酸氨基转移酶
AUC_{0-t}	从时间零至时间 t 的浓度-时间曲线下面积
$AUC_{0-\infty}$	浓度-时间曲线下总面积
$AUC\tau$	稳态浓度-时间曲线下面积
b.i.d.	每日两次
BMI	体重指数
C	摄氏度
C_{av}	平均血浆浓度
cc	立方厘米
CF	结肠灌注
CL/f	血浆药物表观总体廓清率
C_{max}	最大浓度

COX2	环加氧酶-2
CNS	中枢神经系统
CPMP	专利医药产品委员会
C_{pre}	槽血浆浓度
CRDO	临床研究与开发组织
CRF	病例报告表
CV	方差系数
CYP	细胞色素 P
DC	下行结肠
dl	分升
ECG	心电图
EMD	Merck KGaA, Darmstadt, Germany 物质代码
EMR	Merck KGaA, Darmstadt, Germany 研究代码（临床研究的赞助人）
F	华氏度
FDA	食品与药品管理局
g	克
G	加速力
GC	几何中心
GCP	良好的临床实践
GE	胃排空
GI	胃肠
GMP	良好的生产实践
HADS	医院焦虑与抑郁比例尺
hrs	小时
IBS	肠易激综合征
IC_{50}	50%抑制浓度
ICH	国际协调会议
IND	新药免检

IRB	公共审查委员会
κ	kappa
kcal	千卡
kg	千克
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
L	升
LC-MS	液相色谱-质谱
μmol	微摩尔
μmol/l	微摩尔每升
mCi	微居里
mEq/l	毫当量每升
mg	毫克
mg/dl	毫克每分升
mg/kg	毫克每千克
mg/ml	毫克每毫升
min	分钟
ml	毫升
ml/min	毫升每分钟
mm	毫米
mmHg	毫米汞柱
mRNA	磁共振
μ	微
N	数
no.	号
NSAID	非固醇类消炎药
PET	正电子发射断层扫描
pH	氢离子指数
p.m.	午后；下午/晚上
PMX-CTM	计算机随机化程序

QTc	经过校正的 QT 间隔
RS	乙状结肠
δ	delta
SAE	严重副作用
SAS	统计学分析系统™，是 SAS Institute, Inc. 的注册商标
TAT	治疗面积小组
TC	横结肠
t_{max}	达到最大血浆浓度的时间
$T_{1/2}$	表观消除半衰期
U/l	单位每升
UK	联合王国
VAS	视觉模拟比例尺
V_z/f	末期分布的表观体积

实施例

进行了单中心、随机化、双盲、安慰剂对照的平行组 I 期研究。该试验评价 2 种不同剂量外周选择性阿片受体调制剂 Asimadoline (N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐，EMD 61753)的 7 日治疗与安慰剂相比对健康受试者胃肠与结肠的运输与感觉运动功能的影响。

研究的具体目的是比较胃肠与结肠运输行为和对下列事件的影响：

1. 结肠响应于膨胀的综合感觉得分
2. 结肠响应于膨胀的第一感觉和疼痛感觉的阈值
3. 禁食结肠顺应性和紧张性
4. 对标准膳食摄取的食后紧张性反应

研究包括 60 名健康受试者，没有胃肠症状史，特别是没有肠易激综合征的迹象，随机分入下列治疗组之一：

1. Asimadoline 0.15mg b.i.d.　7 天　20 名
2. Asimadoline 0.5mg b.i.d.　7 天　20 名

3. 安慰剂 b.i.d. 7 天 20 名

按照标准方法进行随机化安排，以确保治疗组内的年龄与性别平衡。受试者（和初期研究者）不知道治疗安排，治疗组在年龄和性别上是平衡的。

全部受试者在药物治疗之前与之下接受饱满感测试；闪烁绘图的胃与结肠运输测试；在肠准备过夜后的气压补偿器测试，以评估在药物治疗之前与之下的结肠顺应性与结肠感觉；和药物治疗之下的禁食结肠紧张性与结肠对标准化膳食的反应。

研究中的初级感觉终点是结肠在四阶段(随机排序)膨胀(8, 16, 24 和 32mmHg)下的疼痛、胀气和综合（疼痛和胀气的平均）感觉得分。研究中的初级运动终点是胃排空(2 小时时胃中剩余%)、6 小时时结肠充满度(%)、24 小时时结肠几何中心(GC)和最大饱满体积。

次级分析变量包括结肠胀气与疼痛感觉阈值、总体胀气得分、总体疼痛得分与总体综合得分、结肠顺应性、禁食结肠紧张性、结肠对标准膳食摄取的紧张性反应、4 与 48 小时时由 GC 总结的结肠运输和 4 小时时胃中剩余百分比。在饱满感试验中，描述个别的症状得分（发肿、发胀、恶心、疼痛）。安全性评估包括记录副作用(AE)。受试者还接受完整的体检、ECG 记录，为常规实验室安全性试验提供血样和尿样。另外，进行血浆中 Asimadoline 的定量测定。

本研究的具体目的是比较 7 日安慰剂治疗和三剂 Asimadoline 对如上所述下列事件的影响：

- 营养饮料摄取后的饱满感
- 健康受试者结肠响应于膨胀的综合感觉得分
- 健康受试者结肠响应于膨胀的胀气和疼痛感觉阈值
- 禁食结肠顺应性和紧张性
- 对标准膳食摄取的食后紧张性反应

研究的进一步目的是比较 7 日治疗期间的胃肠与结肠运输行为。单独进行关于较低剂量（0.15mg/kg 和 0.5mg/kg 以及安慰剂）的研究作为研究部分 A，单独进行关于较高剂量（1.5mg/kg 以及安慰剂）的研究

作为研究部分 B（参见图 1 至 4）。

得到下列结果:

a) 饱满感试验（参见图 1 和 2）

- 0.15mg/kg Asimadoline 比安慰剂略微增加最大摄取体积;
- 0.5mg/kg Asimadoline 比安慰剂显著增加最大摄取体积;
- 在剂量范围低限(0.15mg/kg)建立剂量反应效应;
- 在较高浓度(1.5mg/kg)下建立上限效应;
- 在 0.5mg/kg 范围的剂量下较高的摄取体积与症状增加无关;
- 在 1.5mg/kg 剂量下，症状随着摄取体积增加而增加。

b) 气压补偿器（Barostat）试验（参见图 3 至 5）

- 在 0.5mg/kg 剂量下禁食体积显著高于安慰剂;
- 在 0.5mg/kg 剂量下，膨胀的感知在低压(8mmHg)下显著减少;这种效应因压力增加而降低;
- 没有观察到疼痛的感知有显著减少
- 在较高剂量(1.5mg/kg)下观察到显著高于安慰剂的疼痛与感觉得分.

结果清楚地显示，Asimadoline 适合于剂量依赖性食欲调节。在较低剂量下，它促进食物的摄取量增加，增加所摄取食物的体积，不会影响负性食后症状，也就是不会增加发肿、发胀、恶心和/或疼痛.

插管结肠实验（气压补偿器试验）

肠的准备

利用口服结肠灌洗溶液(2-5L 聚乙二醇 3350 和电解质溶液 NuLytely™, Abbott Laboratories, Chicago, IL)和 12 小时禁食，在肠准备过夜后全部受试者在第 3 次随访时来到 General Clinical Research Center, Charlton 7, General Clinical Research Center。

管子放置

进行韧性结肠镜检查，以评价结肠左侧，在荧光镜控制下放置特氟隆引导线在近侧结肠中．收回内窥镜。

将气压补偿器导管沿引导线插入结肠中，以便气压补偿器气囊位于

上部乙状结肠或下行结肠。利用最大容量 600cc 的万用 10cm 长气囊(Hefty Baggies, Mobil Chemical Co., Pittsford, NY)连接导管和气压补偿器，所述气囊与具有刚性活塞的电子气压补偿器(Mayo 刚性气压补偿器, Mayo Foundation Engineering Department, Rochester, MN)相连。测压部分包含六只水灌注式(0.4ml/min)气水传感器，三只位于下行结肠中（传感器编号 1－3），三只位于乙状结肠中（传感器编号 4－6）。测压传感器间距 5cm，而第一和第二传感器分别位于口端和尾端距离气囊 5cm 处。为了降低腹部内脏对气囊体积的影响，在整个研究持续期间利用处于半俯位的受试者进行研究。

结肠顺应性和感觉

以前的研究已经显示，初始“条件性”膨胀至 20mmHg 使随后顺应性与感知的评估更有可再现性[15.47.48].在条件性膨胀之后,以 4mmHg 为增量斜坡充气测量结肠顺应性和感觉阈值，从 0 至 44mmHg 的步长间隔为 30 秒；因而利用上行限度法测定第一感觉和疼痛感觉的阈值。

在结肠感觉评估之前不久，利用四种 100mm 视觉模拟比例尺测定由受试者所经历的唤起、焦虑或紧张水平，所用定位点为“疲劳-精力充沛”、“平静-紧张”、“忧虑-放松”和“活跃-困倦”。这在以前已被显示在内脏感觉得分评估中是显著的协变量. 随后，施加操作压力以上 8、16、24 和 32mmHg 的随机化阶段膨胀，以测量胀气或疼痛的感觉。

就感觉感知评级而言，请参与者在标准化时间、即膨胀已经开始后 20 秒为两种单独的腹部疼痛与胀气感觉的 VAS 打分。借助“无法注意的”和“无法承受的”说明，在结束时进行 VAS。在感觉评估期间，受试者与研究者之间的言语交流最小化。

结肠感觉的重复测量

在结肠顺应性测量期间，在药物给药之前和之后 1 小时评估结肠感觉。这等于利用上行限度法在连续压力增加期间发现阈值压力或初始感知与疼痛感知. 这种方法已被显示提供一种阈值的评估方法，该方法与利用或者不用随机阶梯法跟踪一样精确[49]。

结肠对标准膳食的反应

使参与者休息 15 分钟。然后，记录禁食结肠紧张性和阶段活动达 30 分钟。在气囊内恒定操作压力的存在下，注意气囊体积的变化，评估结肠紧张性。气压补偿器袋运输性充气至体积为 75ml 以确保袋子伸展之后，使其放气，充以 1mmHg 增量的压力。操作压力被限定为最小膨胀压力以上 2mmHg，所述压力是从气压补偿器的描记清楚地记录呼吸性逸出的压力，或者呼吸性差异不明显时的压力，也就是袋子体积为 25ml 时的压力。

禁食结肠紧张性的评估之后是进食含有 1.000kcal 的巧克力 milkshake (35%碳水化合物，53%脂肪和 12%蛋白质)之后的 90 分钟结肠紧张性测量。给以这种标准的液体高脂膳食，以诱发结肠对进食的反应。

当记录终止时，小心地牵引管子，除去测试组件。

用于数据分析的测量

- 在药物治疗之前和之下，利用每 30 秒增加 4mmHg 压力，借助斜坡充气测量结肠顺行性
- 在药物治疗之前和之下的第一感觉与疼痛感觉阈值
- 在药物治疗之前和之下历经四阶段膨胀水平的疼痛、胀气与综合症状得分
- 仅在药物治疗之下的禁食结肠紧张性(ml)
- 仅在药物治疗之下的食后结肠紧张性改变

闪烁绘图的运输试验[42-45]

方法

在第 5 次随访的 7:00 a.m.，受试者到达 Gastroenterology Research Unit，禁食。复审以前进行的妊娠试验结果，给以研究用药以及 $^{111}InCl_3$ 胶囊。通常在一小时后，给以早餐 ^{99m}Tc 供试膳食，在供试膳食摄取后获得γ-照相图象达若干小时（见下）。在下午结束时受试者留在研究中心。请他/她在后 2 天返回作第 6 次和第 7 次随访，供进一步照相。

胃排空运输

在第 5 次随访时，在禁食过夜后研究受试者。在混杂、蒸煮过程期间向两只原料鸡蛋加入一个(1.0) mCi 的 ^{99m}Tc 硫胶体。将鸡蛋放在一片奶油面包上，再加上一杯 8 盎司牛奶（总卡路里：296kcal，32%蛋白质、35%脂肪、33%碳水化合物）。在第 5 次随访时摄取膳食后 0、1、2、3、4 和 6 小时获得前方与后方γ-照相图象。

胃排空成像时间表

	^{99m}Tc 膳食	成像					
间隔(h)		0	1	2	3	4	6
时间	8:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	14:00

结肠运输试验

将 $^{111}InCl_3$ (0.10mCi)与 5mg 活性炭浆液混合。将浆液在 90°C 热板上蒸发至干，将经过干燥的木炭置于一定大小的一粒明胶胶囊中(Eli Lilly, Indianapolis, IN)，包以异丁酸酯(Eudragit S100)，与以前的研究相同[43,45,46]。将用于绘制胶囊位置的标记置于受试者前方上侧髂脊上。利用一杯 3 盎司水将胶囊给药。一旦成像确认胶囊已经从胃中排空（借助胶囊相对于髂嵴标记的位置加以观察），给以放射性标记的鸡蛋膳食。这通常发生在一小时内；胶囊很少不被排空。即使在这些环境中，也在一小时后给以膳食，因为研究用药的给药是定时的，并且需要精确评估研究用药对胃与小肠运输的影响。第 5、6 和 7 次随访时，在 $^{111}InCl_3$胶囊摄取后 4、6、8、24、32 和 48 小时获得前方与后方γ-照相图象。

在放射性标记膳食摄取后 4 小时给以标准化膳食（550kcal，鸡肉、土豆和布丁）。所有其他膳食都是任意摄取的。

结肠运输成像时间表

	$^{111}InCl_3$膳食	成像					
间隔(h)		4	6	8	24	32	48
时间	7:00	11:00	13:00	15:00	7:00	15:00	7:00

数据分析

如以前的研究所述分析数据[15,16,43,45]。

利用有关前方与后方胃区域的几何平均数估计在 2 和 3 小时排空的 ^{99m}Tc 比例（胃排空）。也估计了在 6 小时达到结肠的 ^{99m}Tc 比例，作为口盲运输（小肠运输的替代者）的量度。

利用上行、横、下行与乙状结肠和粪便中的几何平均数（分别用因子 1 至 5 加权）估计 4、24、32 和 48 小时时的几何中心。有关初级变量为 34 小时时的几何中心。

几何中心是不同结肠区域(上行(AC)、横(TC)、下行(DC)、乙状(RS))和粪便中数量的加权平均。在任意时间，结肠数在每一结肠区域中的比例乘以它的加权因子如下：(% AC x 1 + % TC x 2 + % DC x 3 + % RS x 4 + % stool x 5)/100 = 几何中心。

因而，高几何中心意味着较快的结肠运输；例如，几何中心为 1 意味着全部同位素都在上行结肠中，几何中心为 5 意味着全部同位素都在粪便中。

统计学方法和分析

初级与次级目标变量

初级感觉终点是在 8、16、24 和 32mmHg 气压补偿器压力下的疼痛、胀气感觉或综合感觉的实际 VAS 值。

初级运动终点是 2 小时时的胃排空、6 小时时的结肠填充、24 小时时的结肠运输几何中心和结肠对标准化膳食摄取的反应。

饱满感试验中的初级终点是在完全饱满后 30 分钟在综合饱满感得分上与基线的差异.

次级终点:

- 结肠顺应性
- 结肠响应于膨胀的胀气与疼痛感觉阈值
- 在结肠响应于膨胀的胀气与疼痛感觉阈值上与基线的差异
- 疼痛、胀气感觉或综合感觉 VAS 值，是全部气压补偿器压力 8、16、24 和 32mmHg 的平均
- 禁食结肠紧张性
- 响应于标准膳食摄取的结肠紧张性

- 在 4 和 48 小时时由 GC 总结的结肠运输
- 4 小时时从胃中排空的%
- 在完全饱满时在摄取营养饮料体积上与基线的差异
- 在完全饱满后 30 分钟在个别症状得分（发肿、发胀、恶心、疼痛）上与基线的差异

借助 Mayo Clinic Study Statistician 从所记录的原始数据计算全部功效终点。

药动学评估

从 Asimadoline 的浓度-时间数据所测定的药动学参数是: C_{max}、C_{pre}、t_{max}和 AUC_{0-t}。

由 Department of Clinical Pharmacology of Merck KGaA 对这些参数进行描述性统计。

可评价性的定义

安全性

安全性群体包括全部已经接受过至少一剂活性治疗的随机化受试者.

治疗意向

治疗意向群体包括全部已经接受过至少一剂活性治疗并且为一种或多种功效目标变量提供任何后续数据的随机化受试者.

per 方案

per 方案群体包括全部已经按照方案治疗过并且满足下列标准的受试者:

- 满足全部准入/排除标准，除非放弃一些标准
- 不存在与有可能影响治疗功效的因素有关的方案违反
- 适当的研究药物治疗顺应性
- 在全部随访时测量大多数(>90%)初级目标变量

统计学分析的说明

本研究的初步目标是比较三个治疗组（安慰剂、0.15mg 和 0.5mg）中的反应（结肠感觉、胃排空(GE)和结肠运输）。治疗安排仍然对初期

研究者保密，直至全部反应数据都被编辑和记录在 SAS™ 数据库中，该数据库是由 Mayo Clinic 的 Section of Biostatistics 开发的。

治疗效果的初步分析包括基于治疗意向原则的全部随机化受试者。就这些分析而言，遗失数据的随机化受试者被赋予适当的“治疗失败”值。另外的反应数据（治疗组）分析和总结集中于具有完整数据和适当研究药物治疗顺应性的那些受试者（per 方案）。针对全部随机化受试者和治疗组整理得到基线水平下的受试者特征（例如年龄、性别、体重指数(BMI)、饱满感试验）概述。

结肠感觉（胀气、疼痛和综合（胀气与疼痛的平均）得分）的评估是基于协方差的反复测量分析的。如果化合物的对称性结构是无保证的，那么采用四种重复值（8、16、24 和 32mmHg 下的得分）的非结构化方差-协方差矩阵。对胀气、疼痛和综合得分单独进行这种分析；多种类型反应终点（不同得分）的α-水平(0.05)没有进行调整。这种分析中的潜在协方差包括年龄、性别、体重指数、用药前感觉得分、对应的膨胀体积和在评估当天所记录的焦虑与紧张水平。

初级运动终点（2hrs 时的胃残留百分比、6hrs 时的结肠填充(CF)百分比和 24hrs 时的结肠几何中心）和最大饱满体积（第 5 天）的分析是基于方差的单途径分析或者协方差法的分析的。这些比例（2hrs 时的 GE 和 6hrs 时的 CF）可以保证分析之前的转化（例如 $\sin^{-1}\sqrt{}$），以使治疗组之间的差异稳定化。除了 BMI 以外，饱满体积的分析采用基线值作为协方差；或者非此即彼地，利用 BMI 作为协方差分析相对变化（log[第 5 天体积/基线体积]）。

次级反应变量（结肠顺应性、禁食结肠紧张性（即体积）、结肠体积响应于标准膳食摄取的相对变化、结肠胀气与疼痛感觉阈值的相对变化、4hrs 时的 GE 和 4 与 48hrs 时的 GC 值）的分析也是基于方差或协方差法的单途径分析的，根据需要采用适当的转化。

就初级和次级分析而言，也检查了三组之间的简单非参数（Kruskal-Wallis 试验）对比，以补充前述分析。利用方差或协方差结果分析的（所汇集的）变异估计值，估计治疗组之间平均反应值的差

异，置信区间为 95%，指出方差的实质性异质性除外。全部统计学试验采用 0.05 的双侧α-水平。多种（类型）终点的α-水平没有进行调整，不过在 0.017 的α-水平下就任意一种给定终点进行治疗组之间的多种（成对）对比（也就是就三个成对对比而言的 Bonferroni 调整）。另外，也计算和报道了 95%置信区间下的组平均值差异，以提供未调整的成对对比。

功效分析是 Biostatistics Mayo Clinic Rochester 部门研究统计人员 Alan Zinsmeister 的责任.

副作用发生率、类型与严重性、有关实验室数值和其他安全性相关数据的总结是由 Merck KGaA, Darmstadt, Department Corporate Biometrics 编辑的.

样本大小

所建议的样本大小（N = 20 每治疗组）提供了 80% (90%)的强度以基于简单双样本 t-检验检测两组之间下列效果大小。方差（或协方差）分析为较小的（总体）差异提供相似的强度，因它们的模式而异。

		可检测的效果大小 (%)*	
反应	CV+ (%)	80%强度	90%强度
GE @ 2hrs	43%	38%	44%
GE @ 24hrs	38%	34%	39%
CF @ 6hrs	51%	45%	52%
饱满体积	25%	22%	26%
禁食结肠紧张性	41%	36%	42%
结肠膳食反应	43%	38%	44%
GC @ 4hrs	65%	58%	67%

下表给出来自以前关于个别气压补偿器压力和总体胀气、疼痛与综合得分的研究结果的效果大小估计值，对应于 N = 20 对 N = 20 和 N = 20 对 N = 40（例如安慰剂对总体药物）的 80%和 90%强度:

反应	CV (%)[2]	可检测的效果大小 (%)[1]			
		80%强度		90%强度	
		N = 20	N = 40[3]	N = 20	N = 40[3]
胀气 8mmHg	103%	91%	79%	106%	91%
胀气 16mmHg	80%	71%	61%	82%	71%
胀气 24mmHg	80%	71%	61%	82%	71%
胀气 32mmHg	75%	66%	58%	77%	67%
疼痛 8mmHg	92%	82%	71%	94%	82%
疼痛 16mmHg	90%	80%	69%	92%	80%
疼痛 24mmHg	78%	69%	60%	80%	69%
总体胀气得分[4]	73%	65%	56%	75%	65%
总体疼痛得分[4]	71%	63%	54%	73%	63%
总体综合得分[4]	61%	54%	47%	63%	54%

[1]组间差异，为总体平均值的百分比

[2]方差系数

[3] N = 20（安慰剂）对 N = 40（总体药物）的分析

[4]历经 8、16、24 和 32mmHg 的平均值

在本研究中为了减少变异性，在进入研究之前平衡治疗组的年龄（年龄在 50 与 60 岁之间）和性别。

图1

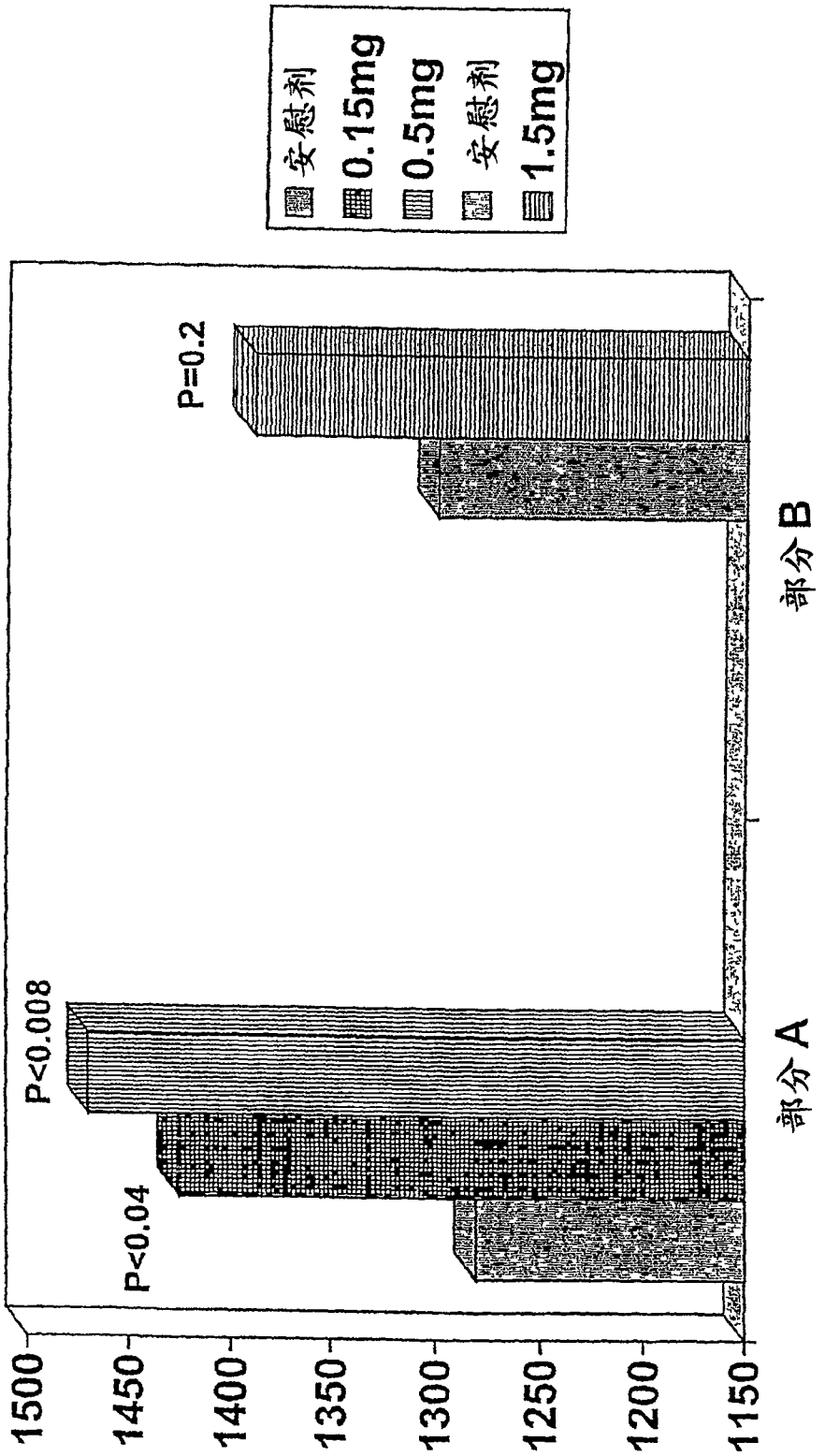

最大摄取体积/ml（越高越好）
1500
1450
1400
1350
1300
1250
1200
1150
P<0.04
P<0.008
P=0.2
安慰剂
0.15mg
0.5mg
安慰剂
1.5mg
部分A
部分B

图2

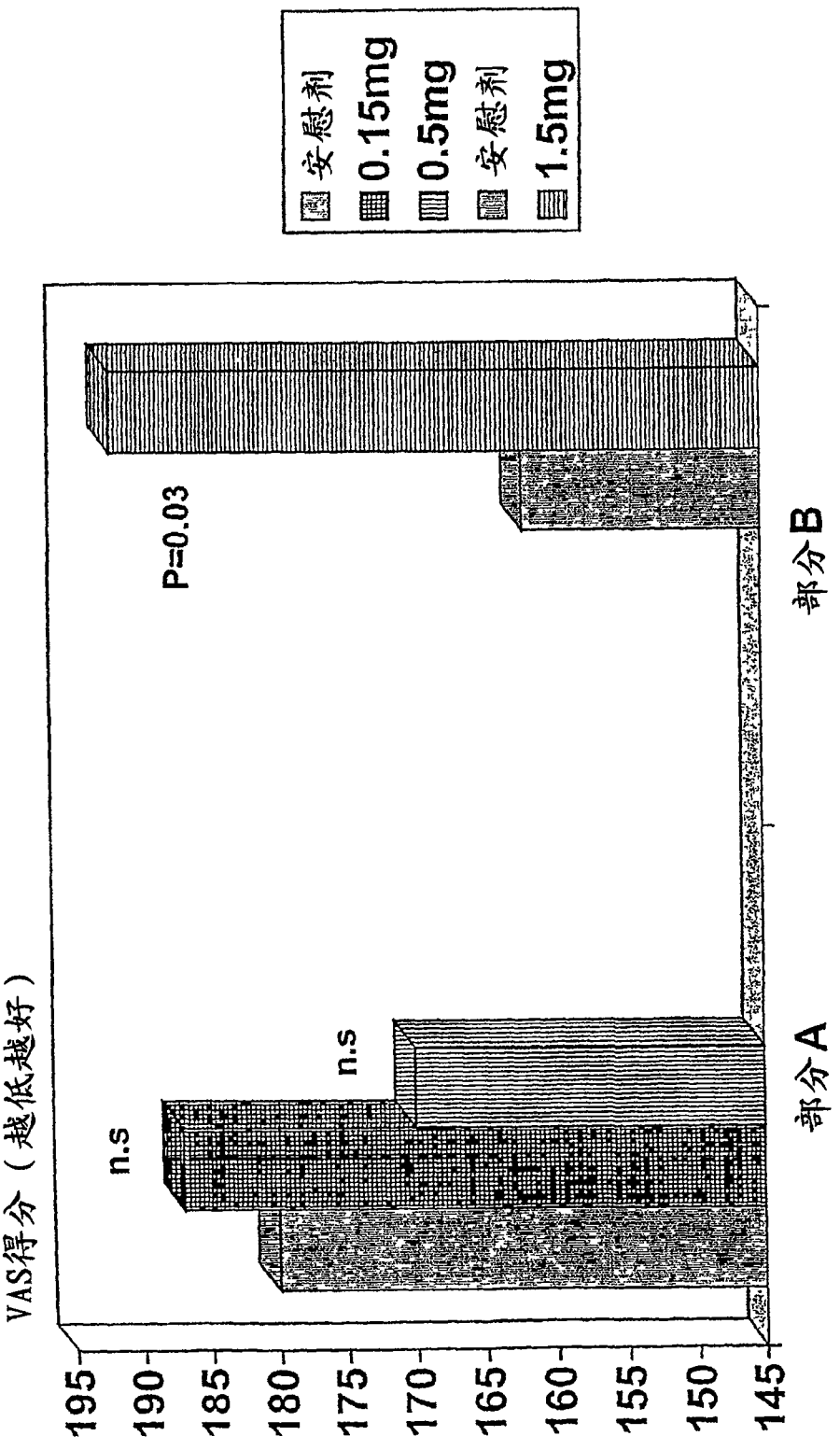

安慰剂
0.15mg
0.5mg
安慰剂
1.5mg
VAS得分（越低越好）
195
190
185
180
175
170
165
160
155
150
145
n.s
n.s
P=0.03
部分A
部分B

图 3

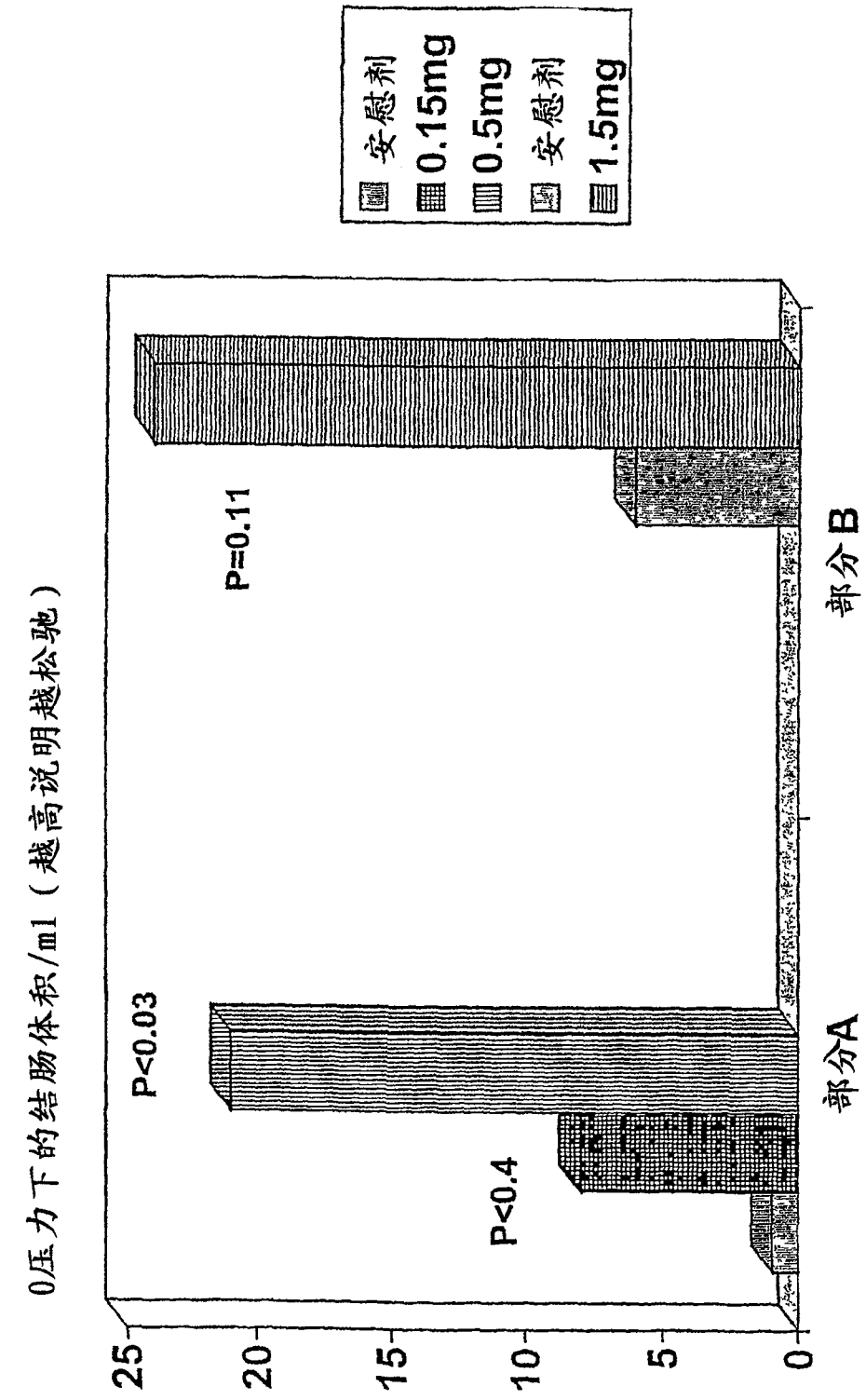

0压力下的结肠体积/ml（越高说明越松驰）
25
20
15
10
5
0
P<0.03
P<0.4
P=0.11
部分A
部分B
安慰剂
0.15mg
0.5mg
安慰剂
1.5mg

图 4

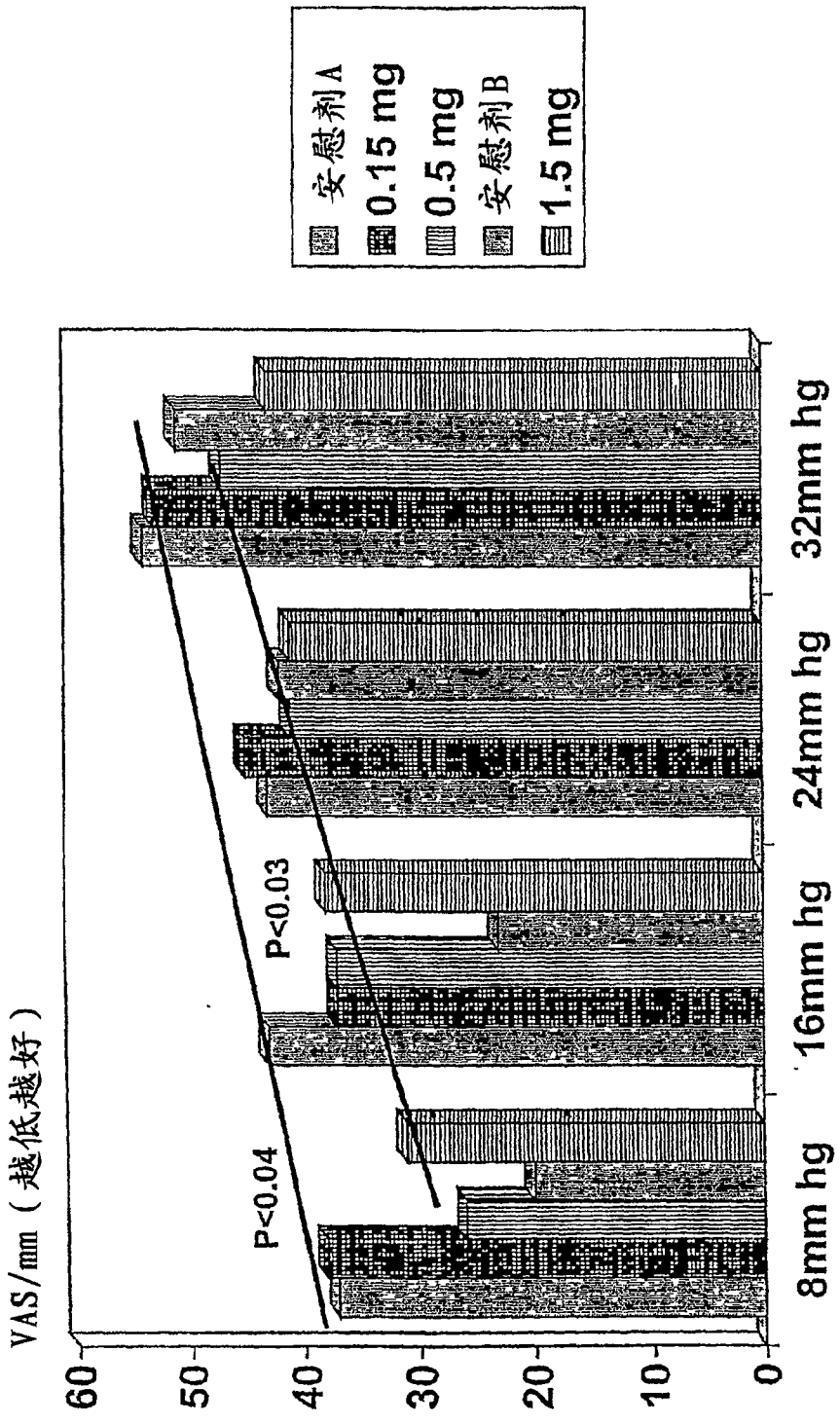
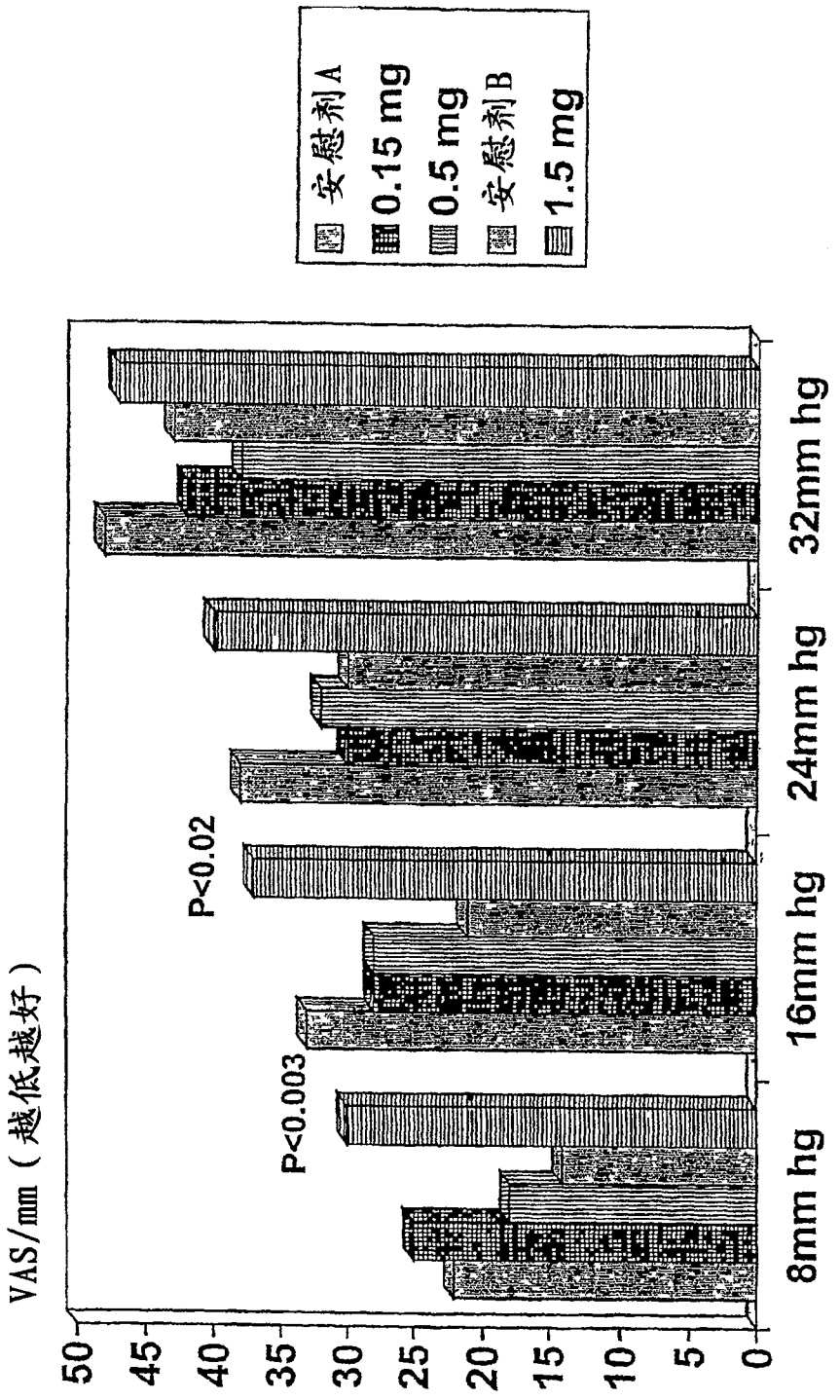

安慰剂A
0.15 mg
0.5 mg
安慰剂B
1.5 mg
VAS/mm（越低越好）
60
50
40
30
20
10
0
P<0.04
P<0.03
8mm hg
16mm hg
24mm hg
32mm hg

图5


安慰剂A
0.15 mg
0.5 mg
安慰剂B
1.5 mg
VAS/mm（越低越好）
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
P<0.02
P<0.003
8mm hg
16mm hg
24mm hg
32mm hg