



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102641265 A

(43) 申请公布日 2012.08.22

(21) 申请号 201210113405.7

(22) 申请日 2008.03.07

(30) 优先权数据

60/920,841 2007.03.30 US

(62) 分案原申请数据

200880017324.9 2008.03.07

(71) 申请人 泰奥加制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 艾伦·曼格尔

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

A61K 31/4015(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

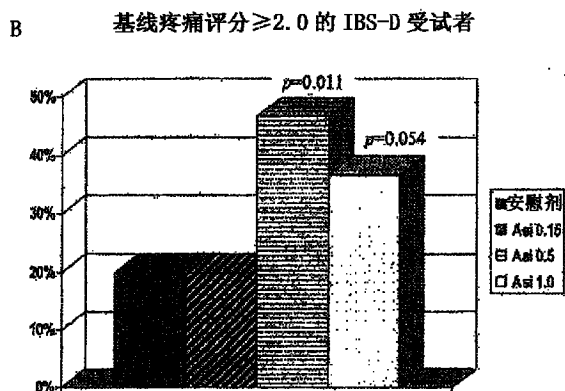
权利要求书 1 页 说明书 25 页 附图 17 页

(54) 发明名称

用于治疗腹泻型和交替型肠易激综合征的
 κ -阿片剂激动剂

(57) 摘要

本发明涉及可用于治疗肠易激综合征 (IBS) 的一种或多种亚型的方法,或可用于治疗腹泻的方法。本发明涉及外周选择性 κ -阿片剂激动剂,特别是 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺和/或其药用盐,用于治疗患有腹泻型 IBS (IBS-D) 和腹泻便秘交替型 IBS (IBS-A) 的受试者,或患有腹泻的受试者。



1. 通过固定剂量施用给受试者应用于治疗腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 的药物组合物, 所述组合物包含治疗有效剂量的 N- 甲基 -N-[(1S)-1- 苯基 -2-((3S)-3- 羟基吡咯烷 -1- 基) 乙基]-2,2- 二苯基乙酰胺和 / 或其药用盐, 其中所述应用减轻疼痛和 / 或不舒适, 并且使肠部能动性正常化。

2. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 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, 其中所述治疗有效剂量为 0.3mg 到 2mg/ 天。

3. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 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, 其中所述治疗有效剂量为 1.0mg/ 天。

4. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 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, 其中所述治疗有效剂量为 2.0mg/ 天。

5. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 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, 其中所述受试者每天接受两次 0.5mg 剂量的 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。

6. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 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, 其中所述受试者每天接受两次 1.0mg 剂量的 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. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 N- 甲基 -N-[(1S)-1- 苯基 -2-((3S)-3- 羟基吡咯烷 -1- 基) 乙基]-2,2- 二苯基乙酰胺和 / 或其药学上有效的盐, 其中所述应用改善 IBS-D 的至少一种症状, 其中所述症状选自异常急促感、粪便频率异常、粪便形式异常、粪便通路异常、便粘液、以及气胀感或腹部膨胀组成的组。

8. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 N- 甲基 -N-[(1S)-1- 苯基 -2-((3S)-3- 羟基吡咯烷 -1- 基) 乙基]-2,2- 二苯基乙酰胺和 / 或其药学上有效的盐, 其中所述受试者是哺乳动物。

9. 用于根据权利要求 1 中所述的应用的 N- 甲基 -N-[(1S)-1- 苯基 -2-((3S)-3- 羟基吡咯烷 -1- 基) 乙基]-2,2- 二苯基乙酰胺和 / 或其药学上有效的盐, 其中所述受试者是人。

10. 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 / 或其一种或多种药用盐用于制备在持续的基础上用于治疗 IBS-D 的药物的用途。

11. 权利要求 10 的用途, 其中所述药物包含 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。

用于治疗腹泻型和交替型肠易激综合征的 κ -阿片剂激动剂

[0001] 本申请是于2009年11月24日进入中国国家阶段的PCT发明申请No. 200880017324.9的分案申请,母案申请的发明名称为“用于治疗腹泻型和交替型肠易激综合征的 κ -阿片剂激动剂”,申请日为2008年3月7日。

[0002] 对于相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2007年3月30日提交的美国临时专利申请号60/920,841的优先权,在此将其全部内容并入作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及可用于治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome)(IBS),特别是其一种或多种亚型的方法,并且其可用于治疗腹泻。更加具体地,本发明涉及外周选择性 κ 阿片剂激动剂,特别是N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺和/或其药用盐,用于制备治疗腹泻,或治疗IBS,特别是腹泻型(predominant diarrhea)IBS(IBS-D)和腹泻便秘交替型IBS(alternating constipation and diarrhea)(IBS-A),或与其相关的疼痛和/或不舒适的药物的应用。

[0005] 发明背景

[0006] IBS影响一般人群的大约10-15%或更多。它是肠胃病医生最常诊断的疾病,并且是初级护理医师最常见的病症之一。IBS还被称作结肠痉挛、粘液性结肠炎,痉挛性结肠炎,神经性胃病,或激惹性结肠。

[0007] 肠易激综合征的特征是一组症状,其中腹部疼痛或不舒适是与肠模式的变化有关的,如随意或更频繁的肠运动,腹泻,和/或便秘。

[0008] 肠易激综合征被认为是一种多方面的病症。在患IBS的人中,症状是缘于看起来在消化道或肠,脑和植物性神经系统之间的相互作用的紊乱,其改变了肠能动性(运动功能)或感觉功能的调节。

[0009] 尽管尚未完全了解IBS的病理生理学,但内脏超敏反应被认为具有重要作用(Holtmann等人,(1997)Am. J. Gastroenterol. (美国胃肠杂志),92,954-959;Trimble等人,(1995)Dig. Dis. Sci.,40,1607-1613)。例如,对患者和对照受试者评估其对于由囊诱导的乙状结肠的进行性膨胀的疼痛阈限。对于相同体积的膨胀,患者与对照受试者相比报告出更高的疼痛评分。这一发现在许多研究中得到重现。对于内脏超敏反应、痛觉过敏和异常疼痛有两个方面。痛觉过敏指这样一种情形,其中在较低的腔内体积上体验正常的内脏感觉。异常疼痛指这样一种情形,其中在通常产生正常内部感觉的体积上体验疼痛或不舒适(参见,例如,Mayer & Gebhart,慢性腹痛的基础和临床观点(Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal pain),Vol. 9,1ed. Amsterdam:Elsevier,1993:3-28)。在动物模型中,已经显示阿西马多林减弱对于胃和结肠膨胀的感觉反应(Burton & Gebhart(1998)J. Pharmacol. Exp. Ther.,285,707-715),但是没有理由怀疑阿西马多林将会选择性地有益于IBS的一种或多种亚型。

[0010] 对于 IBS 的治疗选项一般包括针对每位患者的多种方法,这取决于症状的严重性和 IBS 的亚型。诊断患有轻度 IBS 症状的患者可能会接受劝告,调节压力以及进行饮食和生活方式的改变。诊断患有中度 IBS 的患者类似地被劝告,另外建议补充纤维。根据症状,还可能建议中度 IBS 患者使用止泻药,缓泻药,或抗胆碱药。典型的止泻药包括洛哌丁胺,绿坡缕石,和地芬诺酯。典型的缓泻药包括比沙可啶,番泻叶,聚乙烯 3350,和体积成形纤维缓泻药,如欧车前,多羧钙,甲基纤维素,和果聚糖。用于治疗 IBS 的抗胆碱药的实例是双环胺。

[0011] 患有重度 IBS 的患者还可以接受抗抑郁药物的治疗,如三环类和选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂。重度 IBS 还可以用阿洛司琼或替加色罗进行治疗。

[0012] 阿洛司琼是一种 5-HT₃ 拮抗剂,只用于处理妇女中的严重 IBS-D。它作用于胃肠道的肠神经系统的 5-HT₃ 受体,并且据认为放松结肠和放缓废物通过低位肠道的运动。值得注意的是该药物在其被批准后仅 9 个月就从市场上撤下,此时它与至少四例死亡和 197 人的严重副作用有关。在 2002 年 6 月,食品和药物管理局 (Food and Drug Administration (FDA)) 决定允许阿洛司琼有限制地再次售卖。该药物只能由登记在特殊项目中的医生开具处方,并且打算用于对于其它治疗无反应的妇女 IBS-D 严重病例。它并未被批准用于男性。

[0013] 替加色罗是一种 5-HT₄ 激动剂,它用于妇女便秘型 IBS (Constipation-predominant IBS) (IBS-C) 的处理。它是一种能动性刺激剂。通过胃肠道中肠神经系统的 5-HT₄ 受体的激活来实现治疗效果。替加色罗刺激胃肠道能动性和蠕动反射,也可能减轻腹痛。它与缺血性结肠炎的情况有关。替加色罗尚未被批准用于男性。2007 年,替加色罗从市场上撤下,因为在服用替加色罗的患者中心脏病发作、中风和不稳定型心绞痛的风险提高。

[0014] 伴有交替型肠特性模式的 IBS 患者提出了独特的临床挑战,正在进行研究的许多 IBS 药物影响腹泻或便秘,因而可能不适于 IBS-A 患者。目前对于 IBS-A 的处理没有可用的药物治疗。

[0015] 因而,目前对于在男性或女性患者中治疗一种或多种 IBS 亚型的安全和有效的治疗剂的市场需要尚未被满足。

[0016] 在此,令人吃惊地发现选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,和外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐可以用于治疗腹泻,或 IBS 的一种或多种亚型,并且特别可用于治疗 IBS-D 和 IBS-A。

[0017] 特此将本文所引用的所有出版物、专利和专利申请的全部内容并入作为参考。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明提供可用于治疗 IBS 的一种或多种亚型的新方法。在一个实施方案中,该亚型是 IBS-D。在另一个实施方案中,该亚型是 IBS-A。在其它的实施方案中,该亚型是未定亚型 (unsubtyped) 的 IBS (IBS-U)。在另外的实施方案中,该方法优选可用于治疗 IBS-D 和 IBS-A,并且可用于治疗 IBS-U 至较轻的程度。

[0020] 在其它方面,该方法可用于治疗腹泻,如由病毒感染、寄生虫、细菌毒素、药物、人造甜味剂、手术和其它消化病症所引发的腹泻。

[0021] 该方法可用于治疗人,特别可用于治疗女性和男性。

[0022] 一方面,本发明提供了用于治疗 IBS-D, IBS-A 或 IBS-U 的方法,包括向患有 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U 的受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂,和 / 或其药用盐。

[0023] 另一方面,本发明包括治疗 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U 的至少一种症状的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂,和 / 或其药用盐。所述症状选自:粪便频率异常、粪便形式异常、粪便通路异常、便粘液、紧急感、腹部膨胀感、疼痛、不舒适及其组合组成的组。预期所述施用改善由该疾病引发的疼痛和 / 或不舒适。另一方面,所述施用使肠部能动性正常化。

[0024] 一方面,该药物组合物包含 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,其药物衍生物,和 / 或其药用盐。在一个实施方案中,该组合物包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐或阿西马多林。

[0025] 因而,在一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U 的方法,包括向患有 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U 的受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐。

[0026] 在另一个实施方案中,本发明包括治疗 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U 的至少一种症状的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐。所述症状选自:粪便频率异常、粪便形式异常、粪便通路异常、便粘液、腹部膨胀感、疼痛、不舒适及其组合组成的组。预期所述施用改善由该疾病引发的疼痛和 / 或不舒适。另一方面,所述施用使肠部能动性正常化。

[0027] 在又一个实施方案中,本发明包括治疗患有腹泻的受试者的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂,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 / 或其药用盐。在一个实施方案中,该组合物包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐或阿西马多林。

[0028] 本发明还包括包含有效量药物组合物和说明工具的试剂盒,所述药物组合物包含选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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 / 或其药用盐,其用于向患有腹泻或 IBS 亚型的受试者施用所述化合物。例如,所述亚型可以是 IBS-A, IBS-D, 或 IBS-U。在一方面,所述药物组合物包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐。

[0029] 附图简述

[0030] 图 1A 和 B 描绘了对于 IBS-A, IBS-C 和 IBS-D 亚型通过直观模拟标度尺 (Visual analogue scale, VAS) 得到的距离基线的疼痛变化 (A) 和获得足够缓解的天数比例 (B)。这些图支持经请求 (on demand) 接受了阿西马多林治疗的 IBS-A 患者的疼痛减轻。

[0031] 图 2 描绘了对于 IBS-A, IBS-C 和 IBS-D 亚型经请求接受了阿西马多林治疗在几周内相对于时间的每天肠运动变化。进行了修正以减去安慰剂处理组中的变化。此图支持阿西马多林产生肠功能正常化的假说。

[0032] 图 3A 和 B 描绘了在起始疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS 受试者中与 IBS 相关联的疼痛或不舒适的足够缓解的月数的比例。图 3A 显示了来自所有 IBS 受试者的结果, 图 3B 显示了来自患有 IBS-D 的受试者的结果。这些图表明用 0.5mg 和 1.0mg 阿西马多林治疗的受试者中有统计学意义的改善。

[0033] 图 4 描绘了在起始疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者中 0.5mg 阿西马多林治疗 (b. i. d.) 对于获得足够缓解的月数的比例的影响与来自 LOTRONEX™ (阿洛司琼) 的两个 III 期试验结果的比较。Lotronex I 指在 Camilleri, 等人, Lancet 2000, 355 (9209) : 1035-1040 中报道的数据; Lotronex II 指在 Camilleri, 等人, Arch. Intern. Med. 2001, 161 (14) : 1733-1740 中报道的数据。此图表明一天两次用 0.5mg 阿西马多林治疗起始疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 患者, 与用 LOTRONEX™ (阿洛司琼) 治疗的类似患者相比, 报道了相当的, 或更好的 IBS 症状的改善。值得注意的是阿西马多林试验使用比阿洛司琼试验更加严格的反应定义: 阿西马多林试验要求 4 周中有 3 周反应, 而阿洛司琼试验只要求 4 周中有 2 周反应。

[0034] 图 5A 和 B 描绘了对于起始疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者进行阿西马多林治疗效果的 12 周时间过程。该数据反映了在试验的任何给定周中报告了 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的响应者的百分比。图 5A 表明相对于安慰剂 0.5mg 阿西马多林治疗的统计学上显著的效果在试验的 12 周的大多数时间里都被观察到, 始于第 2 周。图 5B 显示与在 Camilleri, 等人, Arch. Intern. Med. 2001, 161 (14) : 1733-1740 中所报道的用 LOTRONEX™ (阿洛司琼) 治疗类似受试者相比, 在 12 周的试验中, 用 0.5mg 阿西马多林治疗导致了 IBS-D 受试者中更快和更显著的 IBS 疼痛或不舒适的改善。

[0035] 图 6A 描绘了在所有疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者中获得 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的月数比例与女性 IBS-D 受试者中该比例之间的比较。该图表明用 0.5mg 阿西马多林治疗在女性和男性 IBS-D 受试者中产生了高度相似的结果。图 6B 描绘了在所有疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者中无疼痛的天数的比例。该图表明早在第 2 周就见到了临床上有意义的益处, 到第 3 周得到显著实现并在治疗期间得以保持。图 6C 描绘了对于所有疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者在临床试验的 1-12 周中无疼痛的天数的百分比。整体上, 与接受安慰剂的患者相比, 给予 0.5mg 阿西马多林的 IBS-D 患者在 3 个月的研究中多拥有了 21 个无疼痛天数。

[0036] 图 7A 和 B 描绘了在起始疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-A 和 IBS-C 受试者中与 IBS 相关联的疼痛或不舒适的足够缓解的月数的比例。图 7A 显示来自 IBS-A 受试者的结果, 图 7B 显示来自 IBS-C 受试者的结果。这些图表明在用 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-A 受试者中有显著意义的效果, 而在 IBS-C 受试者中没有显著的改善。

[0037] 图 8A, B 和 C 描述了基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D (A, B) 和 IBS-A (C) 受试者中疼

痛评分的变化。图 8A 和 B 表明在接受 0.5mg 阿西马多林的 IBS-D 受试者中每周（始于第 3 周）和每月的疼痛评分的统计学上显著的改善。类似地，图 8A 和 B 表明在接受 1.0mg 阿西马多林的 IBS-D 受试者中每月的疼痛评分的统计学上显著的改善。图 8C 显示在这些剂量上 IBS-A 受试者中没有观察到疼痛评分在统计学上显著的改善。

[0038] 图 9A 和 B 描绘报告了与 IBS 关联的疼痛或不舒适的足够缓解的月应答者的百分比。图 9A 表明在全部三个月的治疗中用 0.5mg 阿西马多林治疗的基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 月应答者百分比的统计学上显著的增长。相反地，图 9B 显示在第一个月的治疗中用 1.0mg 阿西马多林治疗的基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-A 月应答者百分比的统计学上显著的增长。

[0039] 图 10A 和 B 描绘了基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 和 IBS-A 受试者的 IBS 症状足够缓解月数的比例。IBS 症状包括腹痛或不舒适、粪便频率异常、紧急、气胀、异常粪便稠度，和其它继发症状。图 10A 显示用 0.5mg 或 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-D 受试者中整体 IBS 症状的统计学上显著的改善。类似地，图 10B 表明用 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-A 受试者中整体 IBS 症状的统计学上显著的改善。

[0040] 图 11A 和 B 描述了阿西马多林对于基线疼痛分值 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者中粪便频率的影响。图 11A 显示在治疗的第二和第三个月，在用 0.5mg 阿西马多林治疗的 IBS-D 受试者中每日粪便频率的统计学上显著的降低。图 11B 表明在用 0.5mg 阿西马多林治疗的 IBS-D 受试者中粪便频率改善的每周时间进程。

[0041] 图 12 表明在治疗的全部三个月中用 0.5mg 或 1.0mg 阿西马多林治疗的基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 患者中紧急的统计学上显著的减弱。

[0042] 图 13 显示在治疗的第二和第三个月中用 0.5mg 阿西马多林治疗的基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 患者中和在治疗的第二个月用 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-D 患者中气胀的统计学上显著的减弱。

[0043] 图 14A 和 B 描绘了在基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 和 IBS-C 受试者中用 Bristol 标度测量的粪便稠度的月变化。尽管在任何剂量上都未观察到统计学上显著的效果，但阿西马多林表现出软化 IBS-C 受试者的粪便并硬化了 IBS-D 受试者的粪便，由此使得粪便稠度正常化。

[0044] 发明详述

[0045] 除非另外注明，本文所用的术语要根据相关领域普通技术人员的常规用法来理解。

[0046] 本发明提供可用于治疗 IBS 的一种或多种亚型的组合物和方法。

[0047] Rome III 给出了 IBS 的诊断标准。Rome III 标准可以在因特网上于 romecriteria.org，和在 Longstreth 等人，(2006)Gastroenterology (胃肠病学)，130(5)，1480-1491 中找到。根据这些标准，当患者在先前三个月内每个月有三天或更多天反复出现腹部疼痛或不舒适，或症状始于 6 或更多个月前，则他们被诊断患有 IBS。所述疼痛 / 不舒适还必须与下列 2 种或更多种相关联：(1) 排便的改善，(2) 粪便频率的变化，或 (3) 粪便形式的变化。支持诊断但并非诊断标准的部分的症状包括粪便频率异常，粪便形式异常，排便加力 (straining)，紧急，不完全肠运动的感觉，便粘液，和气胀（参见 Longstreth 等人，(2006)Gastroenterology (胃肠病学)，130(5)，1480-1491 综述）。

[0048] 使用 Rome III 标准定义 IBS 的亚型。Rome III 将 IBS 分成具有四种亚型:IBS-D, IBS-C, IBS-A, 和 IBS-U。IBS-C 被定义为具有坚硬 / 块状粪便 (Bristol 粪便等级 1-2) 超过 25% 的时间,而具有松散 / 糊状 / 稀湿粪便 (Bristol 粪便等级 6-7) 少于 25% 的时间。IBS-D 被定义为具有松散 / 糊状 / 稀湿粪便 (Bristol 粪便等级 6-7) 超过 25% 的时间,而具有坚硬 / 块状粪便 (Bristol 粪便等级 1-2) 少于 25% 的时间。IBS-A (也叫作混合 IBS (IBS-M) 被定义为具有坚硬 / 块状粪便 (Bristol 粪便等级 1-2) 超过 25% 的时间,并且具有松散 / 糊状 / 稀湿粪便 (Bristol 粪便等级 6-7) 超过 25% 的时间。IBS-U 是未定亚型的 IBS,其中粪便稠度的异常不足以符合 IBS-C, IBS-D, 或 IBS-A 的标准。在北美,病例大致在 IBS-C, IBS-D, 和 IBS-A 之间相等地划分 (Olden(2003)Cleveland Clinic J. Med., 70 增刊 2), S3-S7)。

[0049] 本文所述的化合物和方法可用于治疗 IBS 的一种或多种亚型。在一个实施方案中,该亚型是 IBS-D。在另一个实施方案中,该亚型是 IBS-A。在其它的实施方案中,该亚型是 IBS-U。在另外的实施方案中,该方法优选可用于治疗 IBS-D 和 IBS-A,并且可用于治疗 IBS-U 至较轻的程度。该方法可用于治疗人,并且可用于治疗男性和女性。

[0050] 所以本发明涉及选择性阿片剂受体调节剂,选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,和外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂,和 / 或其药用盐的用途,其用于制备治疗一种或多种 IBS 亚型,特别是治疗 IBS-D 和 IBS-A 的药物。

[0051] 所以本发明还涉及 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 / 或其药用盐的用途,其用于制备治疗一种或多种 IBS 亚型,特别是治疗 IBS-D 和 IBS-A 的药物。

[0052] 在美国专利号 5,532,266,6,344,566, 和 6,060,504, 以及在 Barber 等人, (B. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327) 中描述了活性成分 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,其药用盐及其制备方法。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通常指阿西马多林。

[0053] N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺及其盐,包括其盐酸盐,具有止痛、抗炎、平喘、利尿、抗惊厥、神经保护和镇咳作用,并且作为 κ -阿片剂激动剂,特别适于治疗由炎症引发的痛觉过敏,用于治疗在供应不足状态 (缺氧) 和疼痛状态下的脑水肿,以及用于改善局部缺血带来的继发损害。

[0054] 在 EP 0752246 和美国专利号 5,776,972 中披露了 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐的用途,其用于制备用于治疗炎性肠疾病和与之相关联的疾病症状,用于治疗严重疼痛,特别是背部疾病、烧伤、晒伤和风湿疾病中发生的疼痛过敏,以及用于治疗在腹部手术后经常发生的术后疼痛和肠梗阻的药物。

[0055] 此外,以前有人提出 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 / 或其药用盐可适于治疗与疼痛和 / 或增强或减弱的蠕动相关联的功能性胃肠疾病 (参见美国专利申请系列号 10/514,887, 和 Barber & Gottschlich(1997)Expert Opin. Invest. Drugs, 6(10), 1351-1368)。这类疾病包括 IBS, 非溃疡性功能性消化不良,顽固性便秘,特别是阿片剂诱导的顽固性便秘。还有人提出

阿西马多林可以用于治疗关节炎,偏头痛,银屑病或其它瘙痒性皮肤病,痛经和纤维肌痛(fibromyalgia)(参见美国专利公开号 20040157913)。

[0056] 阿西马多林作为治疗剂具有多种吸引性的药物动力学和药效学特征,包括高生物利用度(50%),快速作用,血脑屏障的低渗透性,对于 κ -阿片剂受体(IC_{50} 1.2nM)的高亲和性,以及对于 κ -阿片剂受体的高选择性(对于 κ , μ 和 δ 阿片剂受体阿西马多林 IC_{50} 值的比率分别是大约 1 : 501 : 498),半寿期是大约 2-3 小时。在禁食受试者中测定生物利用度,不过,食物相互作用研究显示进食并未实质性影响生物利用度。

[0057] 一方面,本发明包括治疗 IBS 亚型,如 IBS-D, IBS-A,或 IBS-U 的至少一种症状的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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/或其药用盐。所述症状选自:粪便频率异常、粪便形式异常、粪便通路异常、便秘、腹部膨胀感、疼痛、不舒适及其组合组成的组。预期所述施用改善由该疾病引发的疼痛和/或不舒适。另一方面,所述施用使肠部能动性正常化。

[0058] 在其它方面,选择性阿片剂受体调节剂,选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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/或其药用盐可用于治疗腹泻。它们可用于治疗由病毒感染(即, HIV, 诺沃克病毒, 巨细胞病毒, 病毒性肝炎, 单纯疱疹病毒, 和轮状病毒), 寄生虫(即, 蓝氏贾第虫 (*Giardia lamblia*), 和隐孢子虫 (*Cryptosporidium*)), 细菌(即, 弯曲杆菌属 (*campylobacter*), 沙门氏菌属 (*salmonella*), 志贺氏菌属 (*shigella*), 大肠埃希氏菌 (*E. coli*)), 药物(即, 抗生素), 人造甜味剂(即, 山梨糖醇和甘露醇), 手术, 放射治疗, 癌症, 糖尿病, 甲状腺机能亢进, 和其它消化病症(即, 局限性回肠炎, 腹部疾病和溃疡性结肠炎)引发的腹泻。这些是腹泻原因的非限制性实例, 并且预期本文所讨论的化合物可以用于治疗不论是原因是什么的腹泻。

[0059] 在其它方面,选择性阿片剂受体调节剂,选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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/或其药用盐可用于制备治疗腹泻的药物。

[0060] 如果一种化合物显著对于一种或多种阿片剂受体,优选对于 μ -和 κ -阿片剂受体,更加优选对于 μ -或 κ -阿片剂受体,特别是对于 κ -阿片剂受体的亲和性,则其被认为适合作为根据本发明使用的选择性阿片剂受体调节剂,所述亲和性被测量为 IC_{50} 值,范围在大约 0.01nmol 到大约 100 μ mol,大约 0.05nmol 到大约 10 μ mol,大约 0.1nmol 到大约 3 μ mol,大约 0.5nmol 到 1 μ mol,或在纳摩尔的范围。在某些方面,被测定为 IC_{50} 值的对于 κ -阿片剂受体的亲和性是大约 0.01nM, 0.05nM, 0.1nM, 0.2nM, 0.3nM, 0.4nM, 0.5nM, 0.6nM, 0.7nM, 0.8nM, 0.9nM, 1nM, 1.2nM, 1.5nM, 1.7nM, 2nM, 3, nM, 4nM, 5nM, 10nM 或更高。

[0061] 在此整篇说明书中,本发明的各个方面以范围形式呈现。应当理解以范围形式的描述仅仅是为了方便和简短,并且不应当被视为对于本发明范围的不可变的限制。因此,范围描述应当被认为特别披露了所有可能的次级范围以及该范围内的个别数值。例如,从 1 到 6 的范围描述应当被认为是特别披露了诸如从 1 到 3,从 1 到 4,从 1 到 5,从 2 到 4,从 2

到 6, 从 3 到 6 等的次级范围, 以及在该范围内的个别数字, 例如, 1, 2, 3, 4, 5, 和 6。不管范围的宽度如何这都适用。

[0062] 如果一种化合物具有在大约 1-10 小时范围, 在大约 1-8 小时范围, 在大约 1-6 小时范围, 在大约 1-4 小时范围, 或在大约 2-3 小时范围的药理学半寿期, 则它适于根据本发明的用途。

[0063] 如果一种化合物是外周选择性的, 即显示血脑屏障的低渗透性, 则它被认为适于根据本发明的用途。根据本发明的外周选择性化合物意指这样的化合物, 当施用给所述患者时它显示对于患者外周神经系统的高选择性。外周选择性化合物在以对外周神经系统发挥治疗作用的剂量水平上施用给所述患者后, 优选地显示对于患者中枢神经系统的小量或没有可检测到的影响。

[0064] 如果一种化合物的被测量为 IC_{50} -值的对 κ -阿片剂受体的亲和性与被测量为 IC_{50} -值的对另一种阿片剂受体亚型的亲和性的比率, 在大约 1 : 100 到 1 : 2000 的范围内, 在大约 1 : 200 到 1 : 1500 的范围内, 在大约 1 : 300 到 1 : 1200 的范围内, 在大约 1 : 400 到 1 : 1000 的范围内, 或具有大约 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300, 1 : 400, 1 : 500, 1 : 600, 1 : 700, 1 : 800, 1 : 900, 1 : 1000 或更小的比率, 则它被认为适于根据本发明的用途。

[0065] 如果一种化合物显示在人受试者中的生物利用率大于或等于大约 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 或 70%, 则它被认为适于根据本发明的用途。

[0066] 在一方面, 如上所述, 用在本发明的方法中的化合物是 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, 和/或其药用盐。还预期其药物衍生物的用途, 如在美国专利公开号 20060122255 中描述的那些。

[0067] 用于根据本发明的用途的其它调节性化合物选自爱维莫潘 (Alvimopan) (参见, 例如, Am. J. Surg. (美国外科手术杂志) 2001 年 11 月; 182(5A 增刊): 27S-38S), 洛哌丁胺 (Loperamide) (参见, 例如, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999 年 4 月; 289(1): 494-502), 螺朵林 (Spiradoline) (参见, 例如, Pol. J. Pharmacol. 1994 年 1 月到 4 月; 46(1-2): 37-41), 非多托秦 (Fedotozine) (参见, 例如, Expert Opin. Investig. Drugs 2001 年 1 月; 10(1): 97-110), 喷他佐辛 (Pentazocine) (参见, 例如, Biol. Pharm. Bull. 1997 年 11 月; 20(11): 1193-8), 依那朵林 (Enadoline) (Psychopharmacology (精神药理学) 2001 年 9 月; 157(2): 151-62), IC1204448 (参见, 例如, Br. J. Pharmacol. (英国药物杂志) 1992 年 8 月; 106(4): 783-9), U-50488H (参见, 例如, Life Sci. (生命科学) 2002 年 3 月 1 日; 70(15): 1727-40), FE 200665 和 FE 200666 (Rivière 等人, 1999 Acta. Neurobiol. Exp. 59: 186; Binder 等人, 2001 Anesthesiology 94: 1034-1044), TRK-820 (参见, 例如, Life Sci. (生命科学) 1999; 65(16): 1685-94), ADL10-0101 (参见, 例如, pain (疼痛) 2002 年 3 月; 96(1-2): 13-22), ADL10-0116 (参见, 例如, pain (疼痛) 2002 年 3 月; 96(1-2): 13-22), ADL1-0398 (来自美国 Adolor 公司 (Adolor Corp., USA)), U 69,593 (参见, 例如, J. Neurosci., (神经科学杂志) 2000 年 8 月; 20(15): 5874-5879), EMD60400 (Chirality (手性) 6: 685-689, 1994), 萨尔维诺林 (Salvinorin) A (Life Sciences (生命科学) 75: 2615-2619, 2004), CR665 和 CR666 (二者都来自 Cara 治疗公司 (Cara Therapeutics Inc.)) 组成的组。

[0068] 在本发明的一方面, 所述调节性化合物选自 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, ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116, ADL 1-0398, FE 200665, FE 200666, EMD60400, U 69, 593, CR665, CR666, 其衍生物, 组合和药用盐组成的组。

[0069] 因而, 在一个实施方案中, 本发明提供治疗 IBS-D 的方法, 包括向患有 IBS-D 的受试者施用治疗有效量的药物组合物, 其包含 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/或其药用盐。另一方面, 本发明提供了治疗 IBS-A 的方法, 包括向患有 IBS-A 的受试者施用治疗有效量的药物组合物, 其包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐。在又一方面, 本发明提供用治疗有效量的药物组合物来治疗患有 IBS-U 的患者, 所述药物组合物包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐。

[0070] 在另一个实施方案中, 本发明包括治疗 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U 的至少一种症状的方法, 包括向所述受试者施用治疗有效量的药物组合物, 其包含 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/或其药用盐。所述症状选自: 粪便频率异常、粪便形式异常、粪便通路异常、便秘、腹部膨胀感、疼痛、不舒适及其组合组成的组。预期所述施用改善由该疾病引发的疼痛和/或不舒适。另一方面, 所述施用使肠部能动性正常化。

[0071] 在一个实施方案中, 所述药物组合物包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐。

[0072] 在另一个实施方案中, 在施用所述药物组合物之前个体被诊断患有 IBS 亚型。例如, 在施用所述药物组合物之前个体被诊断患有 IBS-D, IBS-A, 或 IBS-U。一方面, 在诊断患 IBS-C 之后不向个体施用所述药物组合物。

[0073] 药物组合物可以通过口服, 胃肠外(例如, 肌内, 腹膜内, 静脉内, 池内注射或灌注, 皮下注射, 或移植), 吸入喷雾, 经鼻, 经阴道, 经直肠, 舌下, 或局部给药途径来进行给药。所述药物组合物可以制成适于每种给药途径的适合剂量单位剂型。

[0074] 并不意欲将本发明限于特定剂型或特定给药模式。在一个实施方案中, 所述组合物被配制用于口服、胃肠外、鼻内、局部, 或可注射的给药。可注射给药的无限制性实例是海绵体内注射, 皮下注射, 静脉内注射, 肌内注射和皮内注射。所述药物组合物可以配制用于口服给药, 剂量范围从大约 0.1mg 到 25mg/天。所述药物组合物还可以被配制用于可注射施用, 剂量范围从大约 0.1mg 到 25mg/天。在其它的实施方案中, 剂量范围从大约 0.1mg 到大约 10mg/天。在优选的实施方案中, 剂量范围从大约 0.3mg 到大约 2.0mg/天。

[0075] 根据所述实施方案中的另一些特征, 每天给药从大约 1 到大约 4 次是有效的。在一方面, 每天给药两次。在又一方面, 所述给药根据受试者中 IBS 症状的发展来实现。例如, 施用可以是 p. r. n., 或根据需要, 这取决于受试者中的症状。

[0076] 在一方面, 每天向患有 IBS-D 的受试者给药大约 1mg 或大约 2mg。在其它方面, 患有 IBS-D 的受试者已被诊断有中度或严重的疼痛。在一方面, 中度或严重的疼痛是在疼痛程度的自我报告基础上诊断的。

[0077] 另一方面, 每天向患有 IBS-A 的受试者给药大约 1mg 或大约 2mg。在其它方面, 患有 IBS-A 的受试者已被诊断有中度或严重的疼痛。

[0078] 可以将本发明的药物组合物配制成固体或液体剂型。例如,所述药物组合物可以片剂、胶囊、颗粒、粉末和类似化合物的形式配制为固体。所述药物组合物还可以糖浆、注射混合物等等的形式配制成液体。

[0079] 可以伴随食物或不伴随食物服用药物组合物。如果不伴随食物服用,它可以在进餐之前或之后服用。

[0080] 本发明还包括试剂盒,其包括有效量的药物组合物和说明工具,所述药物组合物含有选择性阿片剂受体调节剂,优选外周选择性阿片剂受体调节剂,更加优选外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,特别是外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂,或其药用盐,其用于向患有 IBS 亚型的受试者施用所述化合物。例如,所述亚型可以是 IBS-A, IBS-D, 或 IBS-U。

[0081] 本发明还包括试剂盒,其包括有效量的药物组合物和说明工具,所述药物组合物含有 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺或其药用盐,其用于向患有 IBS 亚型的受试者施用所述化合物。例如,所述亚型可以是 IBS-A, IBS-D, 或 IBS-U。在一方面,所述药物组合物包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺盐酸盐。

[0082] 通过参考本发明优选实施方案的下列详细描述和包括在本文中的实施例可以更加容易理解本发明。将本文参考的所有专利、专利申请、公开的申请、网站和其它出版物,以及那些出版物中引用的参考文献的全部内容并入作为参考。在对本文的术语有多种定义时,以此部分中的定义为准。

[0083] 不过,在公开和描述本发明化合物、组合物和方法之前,要理解本发明并不限于特定的盐,特定的 IBS 亚型,特定的症状,或特定的方法等,因为这些当然可以变化,并且其中多种改进和变化对于本领域技术人员来说将是显而易见的。还要理解本文所用的术语只是为了描述特定实施方案的目的,并不意欲是限制性的。

[0084] A. 定义

[0085] 如果不另外指定的话,本文所用的单数形式“一种(a)”,“一种(an)”,和“所述(the)”包括复数的意思。例如,提及“一种活性剂”或“一种药物活性剂”包括单一活性剂以及两种或多种不同活性剂的组合,提及“一种药用盐”包括一种或多种不同的盐以及单一的盐,提及“一种载体”包括两种或多种载体的混合物以及单一的载体,等等。

[0086] 本文可以交互使用的术语“受试者,”“个体,”或“患者”,指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马,或灵长类动物,最优选人。在另一个实施方案中,受试者是人受试者。在其它的实施方案中,人受试者是女性或男性。

[0087] 根据本发明的“外周选择性”化合物优选意指这样的化合物,其在施用给所述患者后,对于患者的中枢神经系统显示少许,或更加优选地,没有可检测的影响。

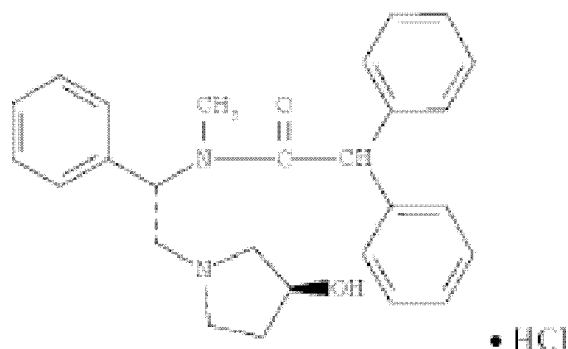
[0088] 本文所用的术语“活性剂”指 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺,其盐、溶剂合物、前药,和/或衍生物。

[0089] 化合物 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺是已知的,并且例如,在 EP-A-0 569 802(美国专利号 5,532,226), EP-A-0 752 246(美国专利号 5,776,972 和美国专利号 5,977,161), DE-A-198 49 650, EP-A-0761650(美国专利号 6,060,504) 和 EP-A-1 073 634(美国专利号 6,344,566) 中进

行了描述。

[0090] 阿西马多林是二芳基乙酰胺 κ 阿片剂的活性物质。它的化学命名是 N-[(1S)-2-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1-苯基]-N-甲基-2,2-二苯基乙酰胺, 盐酸盐, 其经验的化学式是 $C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$ 。分子量为 451.01, 结构式为:

[0091]



[0092] 阿西马多林是一种白色粉末,其在水中具有 11.6g/L 的溶解度和在乙醇中 5.4g/L 的溶解度。该物质对于潮湿轻微敏感,但是对热、大气氧气和光稳定。它不吸湿。

[0093] 术语“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”包括该化合物的盐、溶剂合物、前药和衍生物。例如,它包括在美国专利公开号 20060122255 中所述的衍生物。本发明还涉及光学活性形式(立体异构体),优选 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺的对映异构体,外消旋物和非对映异构体,以及水合物和溶剂合物。根据本发明的术语“溶剂合物”用来意指由于它们相互吸引力而将惰性溶剂分子加合到 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺上。溶剂合物包括,例如单或二水合物或醇化物。“前药”指已经通过额外基团修饰或包含额外基团,如,但不限于烷基或酰基基团,糖或寡肽的化合物,所述额外基团在生物中被快速剪切以给出活性剂。

[0094] 本文所用的术语“生物利用度”是治疗活性药物到达全身循环并在作用位点上可利用的程度的测量。

[0095] 本文所用的术语本发明的化合物的“药用盐”或“药用的衍生物”包括可以被本领域技术人员轻易制备的任何盐或酯。本发明的化合物的药用盐包括,例如,源自药用的无机和有机酸和碱的那些盐。源自合适碱的盐包括,但不限于,碱金属(例如,钠),碱土金属(例如,镁),铵和 $N(C_{1-4} \text{烷基})_4^+$ 盐。合适的酸的实例包括,但不限于盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,高氯酸,反丁烯二酸,顺丁烯二酸,磷酸,乙醇酸,乳酸,水杨酸,琥珀酸,甲苯-p-磺酸,酒石酸,乙酸,柠檬酸,甲磺酸,甲酸,苯甲酸,丙二酸,萘-2-磺酸,和苯磺酸。其它的酸,如草酸,尽管它们本身不是可药用的,但是可用于制备在获得本发明的化合物及其可药用的酸盐中用作中间物的盐。在本发明的一方面,药用盐是 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,也称作 EMD 61753 和阿西马多林。

[0096] 本文所用的“治疗”或“治疗性的”和语法上相关的术语,指疾病任何结果的任何促进或改善;不要求疾病的完全根除。特定病症的症状的改善指症状的任何减轻,不管是永

久性的或临时性的,其可以归因于所述组合物的施用或与之相关联。一方面,本发明的化合物的施用改善、预防,或减轻本文所述的临床诊断病症的一种或多种症状或临床上观察到的后遗症,所述病症包括功能性肠病症,如 IBS 和一种或多种 IBS 亚型,和腹泻。

[0097] 本文所用的术语“施用 (administration)”或“施用 (administering)”化合物指向受试者提供本发明的化合物的任何合适的方法。

[0098] 本文所用的“使肠能动性正常化”指本发明的化合物在经治疗受试者中改变肠能动性,从而使得所述能动性比它在治疗前更加接近标准或平均能动性的能力。例如,在患有便秘的受试者中使肠能动性正常化包括提高粪便通过的频率和 / 或减小粪便的硬度和结块,而在患有腹泻的受试者中使肠能动性正常化包括减小粪便通过的频率和 / 或使粪便更少潮湿和糊状。

[0099] 在一方面,本发明涉及减小肠能动性的方法和组合物。肠能动性包括胃、肠、结肠和直肠的自发协同舒张 (coordinated dissentions) 和收缩以便在消化过程中将食物移过胃肠道。

[0100] 本文所用的“不舒适”指未被描述为疼痛的不舒适的感觉。

[0101] 以其常规意义使用“便秘”来意指粪便次数少或排泄困难。

[0102] 以其常规意义使用“腹泻”来意指松散或流质排泄物不加力地经常性并且通常大量地从肠道中排出。

[0103] “有效”量或“治疗有效量”的药物或药学活性剂意指非毒性但足量的药物或试剂来提供所需效果,即缓解与上面解释的一种或多种 IBS 亚型相关联的症状,或改善腹泻的症状。据认为有效量的药物或药学活性剂能够根据给药途径、所选化合物和药物或药学活性剂施用的物种,以及药物或药学活性剂所施用个体的年龄、体重和性别而变化。还据认为本领域技术人员能够通过考虑诸如代谢、生物利用度和其它在施用后影响药物或药学活性剂的血浆水平的因素,在本文对于不同施用途径进一步披露的单位剂量范围之内确定合适的有效量。

[0104] “根据需要”的给药,也叫做“临机应变 (pro re nata)”或“prn”给药,以及“经要求”的给药或施用,其意指当希望抑制 IBS 的疼痛和非疼痛症状时,或希望抑制腹泻时施用活性剂的剂量。

[0105] 备选地,在持续的基础上,如每天、每天多次 (即每天 2-4 次),或在更多或更少频率的时间表上,施用活性剂。本领域普通技术人员能够容易地确定剂量时间表。

[0106] 本文所用的短语“药理学半寿期”描述了沉积在活体生物中的药物或其它物质的一半量通过正常生物过程被代谢或从血浆中消除所需的时间。在本文中这一短语还与“半寿期”可互换使用。

[0107] “药物赋形剂”包含诸如佐剂、载体、pH 调节剂和缓冲剂、张力调节剂、湿润剂、防腐剂,等等的物质。

[0108] “药用的”指可与人或其它哺乳动物生理上相容的非毒性、惰性的组分。

[0109] “药用的制剂”或“药物组合物”意指使在该身体位置中的本发明化合物的有效分布最适于其所需活性的组合物或制剂。

[0110] “全身给药”意指化合物在整个身体分布后的体内系统性吸收或在血流中的累积。

[0111] B. 疾病治疗

[0112] 本发明提供治疗患有 IBS 的受试者,特别是治疗 IBS 的一种或多种亚型的组合物和方法。在一个实施方案中,该亚型是 IBS-A。在另一个实施方案中,该亚型是 IBS-D。在其它的实施方案中,该亚型是 IBS-U。在另外的实施方案中,该方法对于治疗 IBS-D 和 IBS-A 特别有用,并且可用于治疗 IBS-U 至较轻的程度。

[0113] 本发明进一步提供治疗患有腹泻的受试者的组合物和方法。

[0114] 该方法可用于治疗人,特别是可用于治疗男性和女性。

[0115] 利用任何方便的给药模式,包括但不限于口服、静脉内、腹膜内、皮下和皮内给药,可以给与活性剂的单次或多次给药。

[0116] 示例性的剂型包括,但不限于,适于胃肠外给药,例如,静脉内、动脉内、肌内,或皮下给药的剂型,包括封装在微团、脂质体或药物释放胶囊(活性结合在设计用于缓释的生物相容性涂层中)中的剂型;可吸收的剂型;局部应用的剂型,如乳膏、软膏剂和凝胶;和其它剂型如吸入剂、气雾剂和喷雾剂。本发明的化合物的剂量将根据治疗需要的程度和严重性,给药组合物的活性,受试者的一般性健康,和熟练技术人员公知的其它考虑因素而变化。

[0117] C. 药物组合物

[0118] 本文所述的本发明的化合物可以掺入适于给药的药物组合物中。这些组合物通常包含所述药剂和药用的载体。还可以向组合物中掺入补充性的活性化合物。

[0119] 根据本说明书的教导各种药物组合物及其制备技术和用途将为本领域技术人员所知。关于合适药物组合物和相关给药技术的详细列举可以参考本文的详细教导,其可以通过诸如 Remington: 药剂学的科学和实践(The Science and Practice of Pharmacy),第 20 版(Lippincott, Williams & Wilkins 2003) 的文本进一步加以补充。

[0120] 合适的组合物和剂型包括片剂、胶囊、小胶囊、丸剂、软胶囊、药片、分散剂、混悬剂、溶液剂、糖浆剂、透皮贴片、凝胶、粉末、乳浆剂、锭剂、膏剂、糊剂、膏药、洗剂、盘片(disc)、栓剂、经鼻或口服施用的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或雾化剂型、用于囊内施用的组合物和制剂等等。另外,本领域普通技术人员可以轻易推知包含这些组合物和剂型的合适制剂,包括本文其它处所述的那些制剂。

[0121] 药用的材料、组合物或载体,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料涉及将目标化学品从一个器官,或身体的一部分携带或运输到另一个器官,或身体的另一部分。每一种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上都必须是“可接受的”。可以充当药用载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素,及其衍生物,如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米和大豆油;甘醇,如丙二醇;多元醇,如丙三醇,山梨糖醇,甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;不含热原的水;等渗盐水;林格溶液;乙醇;磷酸缓冲溶液;和用于药物制剂中的其它无毒相容物质。在组合物中还可以存在湿润剂,乳化剂和滑润剂,如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂,释放剂,包衣材料,甜味剂,调味剂和香味剂,防腐剂和抗氧化剂。

[0122] 通过能够将治疗性组合物递送至受试者中治疗位点上的任意途径可以溶解和施

用治疗性制剂。潜在有效的给药途径包括,但不限于,口服、静脉内、胃肠外、腹膜内、肌内、皮内、器官内、常位给药,等等。用于静脉内注射的一种制剂在防腐抑菌水溶液、无菌未作防腐处理的水溶液,和/或在包含 0.9%注射用无菌氯化钠, USP 的聚氯乙烯或聚乙烯袋中稀释的溶液中包含治疗性组合物。治疗性制品可以进行冻干并作为无菌粉末保存,优选地在真空下,随后于注射前在细菌抑制性水(包含例如,苯甲醇防腐剂)或在无菌水中重构。

[0123] 本文所述的临床试验使用包含 0.15, 0.5 或 1.0mg 阿西马多林和下列无活性成分: 乳糖, 微晶纤维素, 羟丙甲纤维素, 交联甲基纤维素钠, 硬脂酸镁, 聚乙二醇 400, 二甲硅油 100, 二氧化钛和氧化铁红的片剂。可以使用其它的无活性成分。

[0124] 在一方面, 该组合物是缓释组合物。

[0125] 缓释形式通常被设计来维持治疗性药物浓度持续大于 12 小时。吸收速率可以通过用蜡或其它不溶于水的物质将药物颗粒包衣, 通过将药物包埋在基质中, 药物在通过胃肠道过程中从基质中缓慢释放出来, 或通过将药物与离子交换树脂相混合来进行控制。

[0126] 因而, 例如, 片剂形式的缓释制剂可以基于亲水聚合物的使用, 所述亲水聚合物和胃肠液接触膨胀, 以形成凝胶, 其生成覆盖片剂的屏障。该屏障限制片剂内侧和周围介质之间的物理交换。结果, 侵入片剂基质中的水和药物的分散被放缓, 形成药物的受控缓慢释放。

[0127] 可以将各种类型的聚合物用作药物缓释的基质, 如聚氯乙烯, 聚乙烯聚酰胺, 乙基纤维素, 硅树脂, 聚(羟乙基甲基丙烯酸酯), 其它丙烯酸共聚物, 和聚乙酸乙烯酯-聚氯乙烯共聚物。

[0128] 因而, 用于递送本发明的阿片类调节剂的缓释制剂提供在大约 2 小时到大约 24 小时, 优选大约 4 小时到大约 24 小时的时间内释放, 因此, 提供在至少 4 小时, 至少 5 小时, 至少 6 小时, 至少 7 小时, 至少 8 小时, 至少 9 小时, 至少 10 小时, 至少 11 小时, 至少 12 小时, 至少 13 小时, 至少 14 小时, 至少 15 小时, 至少 16 小时, 至少 17 小时, 至少 18 小时, 至少 19 小时, 至少 20 小时, 至少 21 小时, 至少 22 小时, 至少 23 小时, 或至少 24 小时的时间内释放。备选地, 这种缓释制剂提供阿片类调节剂在超过 24 小时和高达 48 小时的时间内释放。

[0129] D. 剂量和给药

[0130] 在前述任一种剂型和组合物中活性剂的浓度可以有很大变化, 并且将取决于多种因素, 包括组合物的类型或剂型, 给药的相应模式, 特定活性剂的性质和活性, 和意欲的药物释放模式。优选的剂型包含活性剂的单位剂量, 即, 单次治疗有效剂量。对于乳膏、软膏剂等来说, "单位剂量" 要求在特定量的所要应用制剂中提供单位剂量的活性剂浓度。任何特定活性剂的单位剂量当然将取决于活性剂和给药模式。

[0131] 对于本发明的活性剂来说, 口服、经粘膜、局部、经皮和胃肠外给药的单位剂量将在大约 1ng 到大约 1000mg, 大约 5ng 到大约 950mg, 大约 10ng 到大约 900mg, 大约 20ng 到大约 800mg, 大约 30ng 到大约 750mg, 大约 40ng 到大约 700mg, 大约 50ng 到大约 650mg, 大约 100ng 到大约 600mg, 大约 200ng 到大约 550mg, 大约 250ng 到大约 500mg, 大约 400ng 到大约 450mg, 大约 500ng 到大约 400mg, 大约 1 μ g 到大约 350mg, 大约 5 μ g 到大约 300mg, 大约 10 μ g 到大约 250mg, 大约 20 μ g 到大约 200mg, 大约 40 μ g 到大约 175mg, 大约 50 μ g 到大约 150mg, 大约 75 μ g 到大约 125mg, 大约 100 μ g 到大约 100mg, 大约 200 μ g 到大约 75mg, 大约 300 μ g 到大约 50mg, 大约 400 μ g 到大约 25mg, 大约 0.5mg 到大约 20mg, 大约 0.5mg 到

大约 10mg, 大约 0.5mg 到大约 5mg, 大约 0.1mg 到大约 10mg, 大约 0.1mg 到大约 5mg, 或大约 0.3mg 到大约 2mg 的范围内。

[0132] 在一方面, 将药物组合物配制成口服给药的, 每天一次或两次, 在大约 0.3mg 到大约 2mg 范围内。

[0133] 向给定个体给药的特定活性剂的治疗有效量将当然取决于多种因素, 包括特定活性剂的浓度、组分或剂型、选定的给药模式、被治疗个体的年龄和一般性状况、个体性别、个体状态的严重性, 以及处方医师所知的其它因素。

[0134] 一方面, 给药是短期的, 而在其它方面, 给药是长期的。提到“短期”, 它意指向患者施用活性剂持续限定的时间, 通常以天和周计。例如, 可对于腹泻的治疗来说, 可以在有症状期间给予活性剂。在其它实例中, 可以给予活性剂持续 1, 2, 3, 4, 5, 6, 或 7 天, 或 1, 2, 3, 4, 5, 或 6 或更多周。提到“长期”, 它意指向患者施用活性剂持续不定的时间。在一个实例中, 向 IBS-A, IBS-D, 或 IBS-U 患者给予活性剂以治疗疾病, 并且即使在一种或多种症状已经改善后仍持续给药。

[0135] 根据本发明的治疗有效量可以包括对于和疾病相关的至少一种症状的频率或强度减弱有效的量。例如, 在 IBS 患者中, 本发明的活性剂有效量可以是对于减弱腹痛和 / 或不舒适有效的量。本发明的活性剂用于治疗腹泻患者的有效量的另一个实例是用于减少腹泻患者中, 如患有 IBS-A, IBS-D, IBS-U 或与 IBS 无关腹泻的患者中松散粪便的发生或频率的有效量, 或用于使肠能动性正常化的量。

[0136] 以上治疗方法可以结合众多治疗 IBS 或腹泻的治疗方案中的任何一种。在一个实施方案中, 例如, 阿西马多林结合压力管理咨询 (stress management counseling), 和 / 或饮食和生活方式改变来给药。在其它方面, 阿西马多林结合纤维补充物、抗腹泻药、缓泻药、抗胆碱药、抗抑郁剂、阿洛司琼、替加色罗, 和 / 或其组合来给药。另外预期阿西马多林可以与纤维补充物、抗腹泻药、缓泻药、抗胆碱药、抗抑郁剂、阿洛司琼、替加色罗, 和 / 或其组合共同配制剂型。

[0137] E. 试剂盒

[0138] 在一个实施方案中, 提供包装试剂盒, 其包含待给药的药物制剂, 容器, 优选密封的, 用于在保存期间和使用前盛放制剂, 以及用于以对于治疗 IBS 或腹泻有效的方式实施药物施用的说明书, 所述药物制剂即包含治疗有效量的选择性阿片剂受体调节剂, 外周选择性阿片剂受体调节剂, 外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂, 外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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 / 或其药用盐的其中一种的药物制剂。如果该药物用于腹泻, 说明书可以具体针对治疗 IBS 的一种或多种亚型。说明书一般将是在包装插页和 / 或在标签上的书面说明书。根据制剂类型和意欲采取的给药模式, 该试剂盒还可以包括施用制剂的装置。制剂可以是任何本文所述的合适制剂。例如, 制剂可以是包含 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙基]-2,2-二苯基乙酰胺的选定盐的单位剂量的口服剂型。

[0139] 该试剂盒可以包含相同药剂的不同或相同剂量的多种制剂。该试剂盒还可以包含不同活性剂的多种制剂。该试剂盒可以包含适合在治疗 IBS 中连续、分离和 / 或同时使用的制剂。

[0140] 试剂盒的各部分可以独立放置在一个或多个容器中 -- 如瓶, 注射器, 板, 孔, 泡眼

包装,或任何其它类型的药物包装中。

[0141] 指明待施用组分的量、施用指南,和 / 或混合各组分的指导的说明书,作为插页或作为标签,也可以包括在试剂盒中。说明书还可以指明典型的副作用和禁忌征候,指示发生特定副作用时应当停止给药。使用阿西马多林治疗所影响的系统可以包括肌骨骼,中枢和外周神经系统,精神病学,胃肠道,泌尿生殖器,呼吸道,和整个身体。副作用可以包括便秘,腹泻,头疼,恶心,鼻窦炎,腹痛和晕眩。

[0142] F. 保险要求

[0143] 通常,对于覆盖给定医学处理或药物疗法的保险要求的操作包括通告已经签署保险单的保险公司,或任何其它实体医学处理或药物疗法将被实施,针对所述保险单提交了保险要求。随后对于保险单条款是否覆盖将要实施的医学处理或药物疗法将做出决定。如果被覆盖,接下来对保险要求进行操作,其可以包括赔付、退还,针对减免款项的申请。

[0144] 本发明包括一种处理在保险单下保险要求的方法,所述保险要求是针对用于 IBS 的治疗,或更具体地,用于 IBS 亚型的治疗的选择性阿片剂受体调节剂,优选外周选择性阿片剂受体调节剂,更优选外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,特别是外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂,或其药用盐的其中一种。本方法包括:1) 接收通告,即使用所述选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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 / 或其药用盐的治疗将被实施,或处方通告;2) 确定使用所述选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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 / 或其药用盐的所述治疗是否被覆盖在所述保险单之下;和 3) 处理针对使用所述选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体调节剂,外周选择性 κ -阿片剂受体激动剂, 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 / 或其药用盐的 IBS 治疗的所述要求,包括赔付、退还,或针对减免款项的申请。此方法包括针对使用阿西马多林来治疗 IBS-A, IBS-D, 和 IBS-U 的要求的处理。

[0145] 下列实施例并非意欲限制本发明权利要求的范围,而是意欲作为某些实施方案的示例。熟练技术人员在示例方法中进行的任何变化将落入本发明的范围。要理解本发明的某些特征,为了清楚表达,在分离的多个实施方案的上下文中描述,其也可以结合在单一实施方案中来提供。相反地,本发明的多个特征,为了简短,在单一实施方案的上下文中描述,其也可以分离或以任何合适亚组合的形式提供。

实施例

[0146] 实施例 1

[0147] 经请求施用阿西马多林可用于治疗 IBS-A

[0148] 进行随机、平行组,双盲,安慰剂对照研究,评估不同剂量阿西马多林 (0.5mg p. r. n. 高至 1.0mg q. i. d. 持续四周) 或相同外观安慰剂对患有 IBS 参与者疼痛和胃肠症状改善的效果。

[0149] 研究人群

[0150] 共招募了 155 位 IBS 患者。加入标准包括 18 和 65 岁之间的非孕妇,非哺乳妇女;通过 Rome II 标准诊断 IBS;无警报症状;可接受的避孕方法;在 14 天磨合期 (run in) 中至少 4 天在 100mm 的直观模拟标度尺 (VAS) 上有至少 40mm,但在 14 天磨合期中超过 10 天在 VAS 上有不超过 60mm 的腹痛或不舒适。排除标准包括对阿西马多林或阿片剂激动剂过敏;酒精或精神作用物质滥用者,以往胃肠道手术(除了胆囊切除术、阑尾切除术或子宫切除术);影响胃肠系统的结构性或代谢性病症;在筛检拜访中临床上显著异常的实验值;不能撤去改变胃肠运输,抑制 CYP 3A4 和 2D6 的药物,苯二氮杂䓬类或任何止痛药。

[0151] 在 155 名初始受试者中,30 名未通过筛选,13 名未通过随机选择,9 名收回允诺,3 名有伴随性疾病,2 名没能继续,和 1 名在随机化以后被撤消。97 名受试者完成了研究。

[0152] 方案被 IRB 批准,在加入研究之前从所有参与者获得书面知情同意书。

[0153] 研究方案

[0154] 在筛检拜访中,获得面试,体检,EKG,标准实验测试,肠疾病量表 (Bowel Disease Questionnaire) [BDQ(Hahn 等人,(1998)Dig. Dis. Sci. 43,27145-2718)],医院焦虑和抑郁量表 (Hospital Anxiety and Depression Scale) [HADS(Zigmond & Snaith(1983)Acta Psychiatr Scand.,67(6),361-70)]和生存质量测定量表 (Quality of Life questionnaire) [IBS QoL(Patrick 等人,(1998)Dig Dis Sci.,43,400-11)],并且患者接受日记以记录每天疼痛和其它 IBS 症状。在 2 周磨合期设立基线症状之后,将符合所有进入标准的患者随机化并接受研究药物或安慰剂持续双盲的四周治疗期。隐蔽治疗的分配。参与者在治疗两周后返回研究中心并进行 EKG 和标准临床实验室测试。患者在治疗四周后返回并进行 EKG,标准临床实验室测试,填写 BDQ,HADS 和 IBS QoL 问卷,并收集记录疼痛和肠功能的每日日记。

[0155] 在双盲治疗期中,指示患者在一天服用第一剂量的研究药物前,在该天无论何时他们第一次感觉到至少中等强度的疼痛,在日记中记录在 VAS 上的疼痛严重性等级。服用药物两小时后,再次给出疼痛严重性的 VAS 等级。如果疼痛在该天接下来的时间里被充分控制,将此记录在日记中。如果疼痛未被充分控制,则允许患者再次服药 (0.5mg-1.0mg),但不能早于上次服药后的四小时。允许患者一次服用两个片剂,一天最多四次。

[0156] 还收集肠运动频率,稠度 [Bristol 粪便形式等级 (Heaton 等人,(1991)Gut, 32(1),73-9)],每日通便轻易度 [7 分形容等级 (Coulie 等人,(2000)Gastroenterology (胃肠病学),119,41-50)],和 IBS 疼痛和不舒适 (binary global endpoint(二元球形终点))的每日足够缓解 (Camilleri 等人,(2000)Lancet,355,1035-40)。

[0157] 安全监控

[0158] 在研究点每天监测副作用,并且给患者电话号码来联系研究调查员以报告任何副作用。在双盲治疗期结束后 2 周进行随访以追踪观察在之前访问中观察到的任何异常并进行体检和重复 BDQ。

[0159] 数据分析

[0160] 分析的初级终点是每天第一次服药后 2 小时疼痛严重度的平均减小,在这一天参与者经历了至少中度的疼痛。在本质上,在 VAS 值至少 30mm 的每一天记录了第一次服药之前和之后两小时疼痛强度的变化。对于这些天的每一天,计算第一次服药的疼痛减弱:疼痛强度差异 (PID) = 疼痛_{2h} - 疼痛_{0h}。这些天的平均疼痛减弱是通过下列计算的:首先将治疗

期内所有 PID 相加并将此结果除以使用药物时发生疼痛的天数。次级终点是每天的最大疼痛（五分制 VAS），肠运动每日频率（数字），肠运动的每日稠度（Bristol 粪便等级），每日通便轻易度（7 分形容等级），IBS 疼痛和不舒适的每日足够缓解（球形终点，分析为每位受试者各天的持续比例和离散的标称反应，大于 50% 天数获得足够缓解），并且在研究的开始和结束时评估 BDQ, HADS, 和肠易激综合征生存质量（IBS-QoL）。

[0161] 统计分析

[0162] 使用并入相关共变量（例如，年龄、基线疼痛严重度 VAS 评分、疼痛天数比例和用于分析疼痛强度差异的基线 HAD 焦虑评分）的协方差分析（ANCOVA）评估初级和次级终点上的治疗效果。还检查了次级分析，在 ANCOVA 模型中并入主要的肠功能 IBS 亚型作为共变量，并且通过亚型相互作用条件进行处理。对于初级分析，终点意向治疗（ITT）程序后输入终点漏测值，使用相关的全部（有非漏测值的受试者）平均值。随后通过对每个输入的漏测值减去一个自由度来进行 ANCOVA 模型的误差自由度调整，以便对测试治疗效果获得适当的剩余误差方差。总值报告为中位值（IQR）或平均值（±SE），如所示。

[0163] 结果

[0164] 基线症状和人口统计学

[0165] 如表 1A 所示，60 名受试者被随机化进行阿西马多林的经请求治疗，40 名受试者被随机化使用安慰剂。

[0166] 表 1A. 参与者的人口统计学

[0167]

	总数 (n=100)	阿西马多林 (n=60)	安慰剂 (n=40)
年龄 (y) (平均值 ± SE)	38 ± 1	39 ± 2	36 ± 2
	范围 18-67	范围 18-67	范围 18-66
IBS 亚型 [†] -			
便秘型	27(27%)	14(24%)	13(32%)
腹泻型	33(33%)	22(37%)	11(28%)
交替肠模式	39(39%)	23(39%)	16(40%)

[0168] [†]一名受试者不能分类。

[0169] 表 1A 和 1B 总结了进入试验的四周主动部分的受试者的特征。对于治疗组和安慰剂组比较年龄，IBS 亚型，胃肠症状，焦虑和抑郁评分和 IBS 相关的生存质量评分。基于症状的基线 BDQ 特征和患者病史，有 39 位交替型肠模式，27 位便秘型，和 33 位腹泻型（一名受试者不能进行分类）；他们大致上等同地随机到不同的治疗，除了在一定程度上相对于安慰剂组有更多的 IBS-D 被随机分到阿西马多林组。

[0170] 表 1B. 基线症状（中位值和 IQR 或平均值 ± SEM）

[0171]

	总数	阿西马多林	安慰剂
肠运动频率	1.68 ± 0.11	1.66 ± 0.13	1.70 ± 0.20
粪便稠度	3.92 ± 0.12	4.06 ± 0.15	3.71 ± 0.20
HAD 焦虑	5.1 ± 0.3	4.7 ± 0.3	5.8 ± 0.4
HAD 抑郁	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3
IBS QoL 评分(平均值, SE)	25.8 ± 1.3	25.96 ± 1.8	25.54 ± 1.9
疼痛(VAS 100 mm)	37.2 (27.1-49.5)	37.2 (29.6-51.5)	37.7 (23.8-44.6)
气胀(VAS 100 mm)	35.3 (26.1-49.1)	34.8 (27.2-49.7)	40.7 (22.8-47.5)
肠胃气胀(VAS 100 mm)	31.0 (21.7-45.7)	31.8 (25.2-43.4)	28.6 (17.9-47.2)
紧急(VAS 100 mm)	25.1 (15.0-38.4)	26.1 (16.2-40.4)	22.2 (14.0-38.2)
一天中最强疼痛事件的严重程度(0-4)	1.6 (1.3-2.0)	1.6 (1.4-2.0)	1.6 (1.0-2.0)

[0172] 在 4 周试验期间治疗的摄入

[0173] 在治疗期间所用的阿西马多林或安慰剂片剂的总体中位值为 14.5 (IQR = 8.0 至 24.5) ; 安慰剂中位值 13.5 (IQR = 9.5 到 19.5), 阿西马多林中位值 16.5 (IQR = 8.0 到 25.5)。每个疼痛的日子所用的片剂数阿西马多林组为 1.62 (1.18-1.83), 安慰剂组为 1.43 (1.08-1.88)。

[0174] 根据主要肠模式在 IBS 亚组中经请求研究药物处理对腹痛的作用

[0175] 对通过亚型相互作用的显著性治疗检测 ($p = 0.004$) δ 疼痛强度评分。相对于安慰剂治疗, 对于指定阿西马多林的 IBS-A 受试者来说在疼痛评分中有更大的 δ 值。成对比较 (未调整的) 表明在 IBS-A ($p = 0.003$) 中的显著差异, 确认了阿西马多林显著好于代替者 (alternators) 中的安慰剂 (参见表 2a, b, 和 c 以及图 1A)。未对通过 IBS 亚型相互作用的治疗检测获得足够缓解的天数比例 (参见图 1B), 尽管 IBS-C 受试者比其它两种亚型具有明显更小的获得足够缓解的比例 (即检测到亚型的整体主要作用, $p = 0.001$)。因而, 药物显示出在 IBS-A 中对于症状的缓解更加有效。

[0176] 在校正了由基线的安慰剂变化后分析不同亚型中的肠功能, 并显示为图 2。在几周内相对于时间来描绘每天肠运动的变化。对于 IBS-C 和 IBS-A 来说, 每天肠运动都有提高, 在 IBS-D 中有下降, 表明阿西马多林在各种 IBS 亚型中使肠功能正常化。

[0177] 表 2

[0178] A. 通过问卷得出的基于主要肠功能的基线肠功能

[0179]

	IBS-C	IBS-D	IBS-A
年龄 (平均值 $\pm$ SE)	36.9 ± 1.9	39.3 ± 2.5	37.2 ± 2.0

平均值 # 每天粪便	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.2	1.6 ± 0.2
平均粪便形式	3.3 ± 0.3	4.6 ± 0.2	3.8 ± 0.2
通便平均轻易度	4.1 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.3 ± 0.1
彻底排泄粪便的平均比例	0.31 ± 0.05	0.60 ± 0.05	0.40 ± 0.05

[0180] B. 与基线相比通过治疗基于主要肠功能的肠功能变化

[0181]

	IBS-C		IBS-D		IBS-A	
	阿西马多林	安慰剂	阿西马多林	安慰剂	阿西马多林	安慰剂
Δ 平均值 # 粪便	-0.1 ± 0.1	-0.2 ± 0.2	-0.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	-0.3 ± 0.15
Δ 平均粪便形式	0.0 ± 0.2	0.3 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.0 ± 0.2
Δ 通便平均轻易度	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1

[0182] C. 治疗期间在 IBS 亚组中根据主要肠模式的症状 (平均值 $\pm$ SE)

[0183]

	IBS-C		IBS-D		IBS-A	
	阿西马多林	安慰剂	阿西马多林	安慰剂	阿西马多林	安慰剂
数目	14	13	22	11	23	16
Δ 疼痛强度 (mm)	23.8 ± 4.0	20.9 ± 3.9	25.0 ± 2.9	37.5 ± 6.5	$37.8 \pm 3.7^*$	$22.0 \pm 3.0^*$
症状足够缓解的天数比例	0.11 ± 0.07	0.18 ± 0.07	0.45 ± 0.08	0.50 ± 0.11	0.46 ± 0.08	0.37 ± 0.10

[0184] * 未经调整的 $p = 0.003$

[0185] 焦虑和抑郁反应

[0186] 焦虑评分受阿西马多林治疗中等程度的影响 ($p = 0.053$), 但是数字差异小 (参见表 1B)。

[0187] 不良事件

[0188] 没有严重的临床或实验室不良事件。不良事件报告超过 3 次被分入表 3 中所示的类别,并且在每组中都类似,除了在安慰剂组中报告的大量胃肠事件。

[0189] 表 3. 不良事件 (%)

[0190]

	阿西马多林	安慰剂
肌骨骼	6.67	5.00
中枢和外周神经系统	48.33	50.00
精神病学	15.00	12.50
胃肠	16.67	30.00
泌尿生殖器	1.67	5.00
呼吸道	33.33	37.50
整个身体	15.00	5.00

[0191] 在此研究中,当对患者通过亚型分析时观察到对 IBS-A 的作用。该分析显示在交替型肠功能的 IBS 患者中,相对于安慰剂,阿西马多林的疼痛评分有更大的变化。阿西马多林被良好地耐受,没有注意到显著的副作用。

[0192] 实施例 2

[0193] 固定剂量施用阿西马多林对于治疗 IBS-D 和 IBS-A 有效

[0194] 进行 12 周的随机,双盲,剂量范围,安慰剂对照研究,评估固定剂量阿西马多林 (0.15mg, 0.5mg 或 1.0mg b. i. d.) 或相同外观安慰剂对 IBS 参与者疼痛和胃肠症状改善的效果。

[0195] 研究人群和方案

[0196] 在美国 120 个地点招募腹泻型 (IBS-D),便秘型 (IBS-C),和交替型 IBS (IBS-A) 患者。患者历经两周的筛选期以确保足够的症状和适应交互式语音应答 (IVRS) 数据收集系统,随后是 12 周的治疗和 4 周的随访期。在 12 周的治疗期中患者接受相同外观的安慰剂, 0.15mg, 0.5mg 或 1.0mg 阿西马多林片剂 b. i. d.。在筛选过程中,在 IVRS 上治疗和随访患者每天输入数据。

[0197] 初级终点是患者应答获得足够缓解的月数,其中初级测量是问题,“在过去 7 天中你的 IBS 疼痛或不舒适有足够缓解吗? ”。这一测量每 7 天被问一次,月应答者每月至少 3 周回答“是”。还收集多种次级终点,腹部疼痛或不舒适,粪便频率,紧急,气胀,粪便稠度, IBS 症状的足够缓解和加力。此外,收集不良临床事件,实验室测试数据和心电图 (ECGs)。

[0198] 基线症状和人口统计学

[0199] 将总共 596 名受试者随机化分组。大约 33% 的受试者通过预期定义的标准表征为 IBS-D, 37% 为 IBS-C 和 31% 为 IBS-A。使 445 名受试者随机化进行阿西马多林的剂量范围治疗,使 151 名受试者随机化接收安慰剂。451 名受试者完成了 12 周的试验主动部分

以及 4 周的随访期。在完成了试验的人中,使 344 名受试者随机化接收不同剂量的阿西马多林,107 名受试者随机化接收安慰剂。完成了整个试验的受试者的人口统计学特征示于表 4A 中。

[0200] 表 4A. 参与者的人口统计学

[0201]

	安慰剂	阿西马多林		
		0.15mg	0.5 mg	1.0 mg
年龄	48.3	46.6	47.3	49.8
女性	78.9%	79.5%	85.1%	75.4%
种族				
白人	85.7%	87%	73.6%	90.8%
黑人	8.2%	10.3%	17.6%	7%
IBS 亚型				
IBS-D	36.7%	30.8%	27.7%	33.8%
IBS-A	22.4%	33.6%	31.1%	38.0%
IBS-C	40.8%	34.9%	39.9%	30.3%

[0202] 表 4A 和 4B 总结了完成 12 周试验主动部分的受试者的特征。对三个治疗组和安慰剂组在年龄,性别,IBS 亚型,疼痛评分,以及肠运动的频率,稠度和紧急是大体相当的。基于症状和患者病史的基线 BDQ 特征,有 142 名为交替型肠模式,164 名为便秘型,和 145 名为腹泻型。受试者大致上等同地随机化接受不同的治疗,除了在一定程度上相对于安慰剂有更多的 IBS-A 被随机化接受不同剂量的阿西马多林。

[0203] 表 4B. 基线症状

[0204]

症状	安慰剂	阿西马多林		
		0.15mg	0.5 mg	1.0 mg
疼痛				
D-IBS	2.112	2.061	2.054	2.008
A-IBS	2.077	2.142	2.209	2.161
C-IBS	2.051	2.237	2.118	1.997
频率				
D-IBS	3.6	3.8	3.9	2.9
A-IBS	2.0	1.8	1.8	2.2
C-IBS	0.9	0.9	1.0	1.1
稠度				
D-IBS	5.2	5.1	5.1	5.1
A-IBS	3.8	4.2	3.9	4.3
C-IBS	2.6	2.6	3.1	3.0
紧急 (% 天)				
D-IBS	81.0	81.4	79.8	80.8
A-IBS	63.4	63.7	65.2	67.3
C-IBS	45.0	50.0	49.8	50.0

[0205] 结果

[0206] 总结

[0207] 在 596 名被随机化的受试者中,344 名报告 2.0 或更高的基线疼痛评分。该疼痛评分是在 0-3 等级上自报的评分,其中 0 = 不疼,1 = 轻度疼痛,2 = 中度疼痛和 3 = 严重疼痛。具有 2.0 或更高的评分的受试者被归类为具有中度或严重疼痛。在 344 名中度或严重疼痛受试者中,104 名被分类为患有 IBS-D,114 名为 IBS-A 和 126 名为 IBS-C。

[0208] 在有中度或严重疼痛受试者中,对于 0.5mg ($p = 0.006$) 和 1.0mg ($p = 0.005$) 剂量水平都观察到有足够减轻的月数百分数的 17% (23%对 40%) 的提高。通过 IBS 亚型评估受试者揭示 IBS-D 和 IBS-A 受试者的益处 (比较图 3A-3B)。在 IBS-D 受试者中,0.5mg 与安慰剂 (20%对 47%, $p = 0.011$) 相比,和在 IBS-A 中 1.0mg 剂量与安慰剂 (27%对 50%, $p = 0.022$) 相比,看到有足够减轻的月数的显著增多。在 IBS-D 受试者中,用 0.5mg 的剂量在观察到紧急,IBS 症状的足够减轻,粪便频率,气胀和每日疼痛上看到显著改善。到第 3 周看到疼痛的显著改善并持续了整个 12 周的治疗。在女性和男性患者中都看到了益处。

在 IBS-C 受试者中没有观察到对疼痛的益处。

[0209] 根据主要的肠模式在 IBS 亚组中固定剂量的阿西马多林治疗对于腹部疼痛或不舒适的影响

[0210] 在有中度或严重疼痛的 IBS-D 受试者中,用 0.5mg 阿西马多林与安慰剂相比,观察到有足够减轻月数的比例的统计学显著的提高 (20%对 47%, $p = 0.011$; 参见图 3B)。这一提高与两次 LOTRONEX™(阿洛司琼) III 期试验的结果 (参见图 4) 相比有利。阿洛司琼 I 指在 Camilleri, 等人, Lancet 2000, 355(9209):1035-1040 中报告的数据;阿洛司琼 II 指在 Camilleri, 等人, Arch. Intern. Med. 2001, 161(14):1733-1740 中报告的数据。

[0211] 贯穿于 12 周试验的大部分时间观察到相对于安慰剂 0.5mg 阿西马多林治疗的统计学上显著的作用,起始于第 2 周 (参见图 5A)。而且,用 0.5mg 阿西马多林治疗比用 LOTRONEX™(阿洛司琼) 治疗类似受试者在整个 12 周的试验中,导致更快和更显著的 IBS-D 受试者中 IBS 疼痛或不舒适的改善,如在 Camilleri, 等人, Arch. Intern. Med. 2001, 161(14):1733-1740 (图 5B) 中所报告的。

[0212] 重要的是,用 0.5mg 阿西马多林治疗在女性和男性 IBS-D 受试者中产生了高度类似的结果 (参见图 6A)。这一结果是有意义的,因为目前尚无药物被批准用于治疗男性患者的 IBS-D。

[0213] 无疼痛天数显示在第 1 周的改善,其从第 2-12 周显著 (参见图 6B)。早期功效表明阿西马多林可以用于短期和长期治疗。对于 0.15, 0.5 和 1.0mg 阿西马多林观察到无疼痛天数百分比的提高 (参见图 6C)。在 0.5mg 上,较之安慰剂无疼痛天数的百分比 ~30% 的提高。这比用 LOTRONEX™所见到的无疼痛天数百分比 10% 的提高要高得多,如在 Bardhan 等人, Aliment Pharmacol Ther 2000;14:23-34 中所报告的。

[0214] 在接受 0.5mg 阿西马多林的 IBS-D 受试者中每周 (起始于第 3 周) 和每月都观察到疼痛评分的统计学上显著的改善 (参见图 8A 和 B)。类似地,在接受 1.0mg 阿西马多林的 IBS-D 受试者中试验的每个月和 12 周中的六周观察到疼痛评分的统计学上显著的改善 (参见图 8A 和 B)。根据这些结果,在治疗的全部三个月中,都观察到用 0.5mg 阿西马多林治疗的 IBS-D 月应答者的百分比的统计学上显著的改善 (第一个月 20%对 48%, $p = 0.045$, 第二个月 18%对 52%, $p = 0.010$, 和第三个月 27%对 50%, $p = 0.010$; 参见图 9A)。在这些剂量上 IBS-A 受试者中没有观察到疼痛评分的统计学上显著的改善 (图 8C)。

[0215] 在有中度或严重疼痛的 IBS-A 受试者中,1.0mg 与安慰剂相比,在足够减轻的月数比例上看到统计学上显著的提高 (27%对 50%, $p = 0.022$; 参见图 7A)。与该结果一致,在第一个月的治疗中观察到用 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-A 月应答者的百分比上有统计学上显著的增加 (19%对 46%, $p = 0.017$; 参见图 9B)。在用 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-A 受试者的疼痛评分上没有看到统计学上显著的效果。

[0216] 在有中度或严重疼痛的 IBS-C 受试者中,没有观察到与 IBS 相关联的腹部疼痛或不舒适的统计学上显著的改善 (参见图 7B)。

[0217] 根据主要的肠模式在 IBS 亚组中固定剂量的阿西马多林治疗对 IBS 症状的作用

[0218] 在有中度或严重疼痛的 IBS-D 受试者中,用 0.5mg 剂量的阿西马多林观察到 IBS 症状的足够减轻,紧急,粪便频率和气胀的统计学上显著的改善。因而,在用 0.5mg (23%对 47%, $p = 0.038$; 参见图 10A) 或 1.0mg 阿西马多林 (23%对 43%, $p = 0.039$; 参见图 10A)

治疗的 IBS-D 受试者中观察到总体 IBS 症状的统计学上显著的改善。类似地,在用 1.0mg 阿西马多林治疗的 IBS-A 受试者中观察到总体 IBS 症状的统计学上显著的改善 (30%对 57%, $p = 0.032$; 图 10B)。

[0219] 此外,在用 0.5mg 阿西马多林治疗的有中度或严重疼痛的 IBS-D 受试者中观察到每日粪便频率的显著降低,起始于第 3 周并直到治疗结束一直保持 (参见图 11A 和 B)。与该结果相一致,在治疗的全部三个月中用 0.5mg 或 1.0mg 阿西马多林治疗的有中度或严重疼痛的 IBS-D 患者中报告了紧急的统计学上显著的降低 (参见图 12)。在治疗的第二个月和第三个月用 0.5mg 阿西马多林治疗的有中度或严重疼痛的 IBS-D 患者中也看到了气胀的显著减轻 (参见图 13)。

[0220] 尽管在三种剂量的任一种上对 IBS-D 和 IBS-C 受试者都没有观察到粪便稠度的统计学上显著的变化,但阿西马多林表现出软化了 IBS-C 受试者的粪便并硬化了 IBS-D 受试者的粪便,由此使粪便稠度正常化 (参见图 14A 和 B)。

[0221] 不良事件

[0222] 没有观察到与治疗相关的严重临床或实验室不良事件。六次不良事件以至少 5% 的频率发生。没有不良事件显示比率上的剂量依赖性提高。一般性地,在最低剂量上的阿西马多林比更高剂量上频繁地发生不良事件。最常见的不良症状总结在表 5 中。

[0223] 表 5. 不良事件 (%)

[0224]

症状	安慰剂	阿西马多林		
		0.15 mg	0.5 mg	1.0 mg
便秘	4.6	12.8	10.5	7.6
腹泻	7.9	13.4	5.9	11.1
头疼	7.3	9.4	4.6	5.6
恶心	3.3	5.4	8.6	2.8
鼻窦炎	1.3	4.7	2.6	6.3
腹痛	4	5.4	4.6	4.2
晕眩	3.3	2.7	1.3	2.1

[0225] 在此研究中,用固定剂量的阿西马多林治疗在有中度或严重疼痛的 IBS-D 患者中于多个参数上产生了显著的改善,包括:疼痛,紧急和肠运动的频率,气胀和总体 IBS 症状。在治疗的第一个月最初观察到这些效果并且在整个三个月的治疗中保持。在 IBS-A 患者中于疼痛的足够减轻和症状的足够减轻的关键终点上也看到好处。阿西马多林表现出被良好地耐受,没有不良事件以剂量依赖的方式发生。

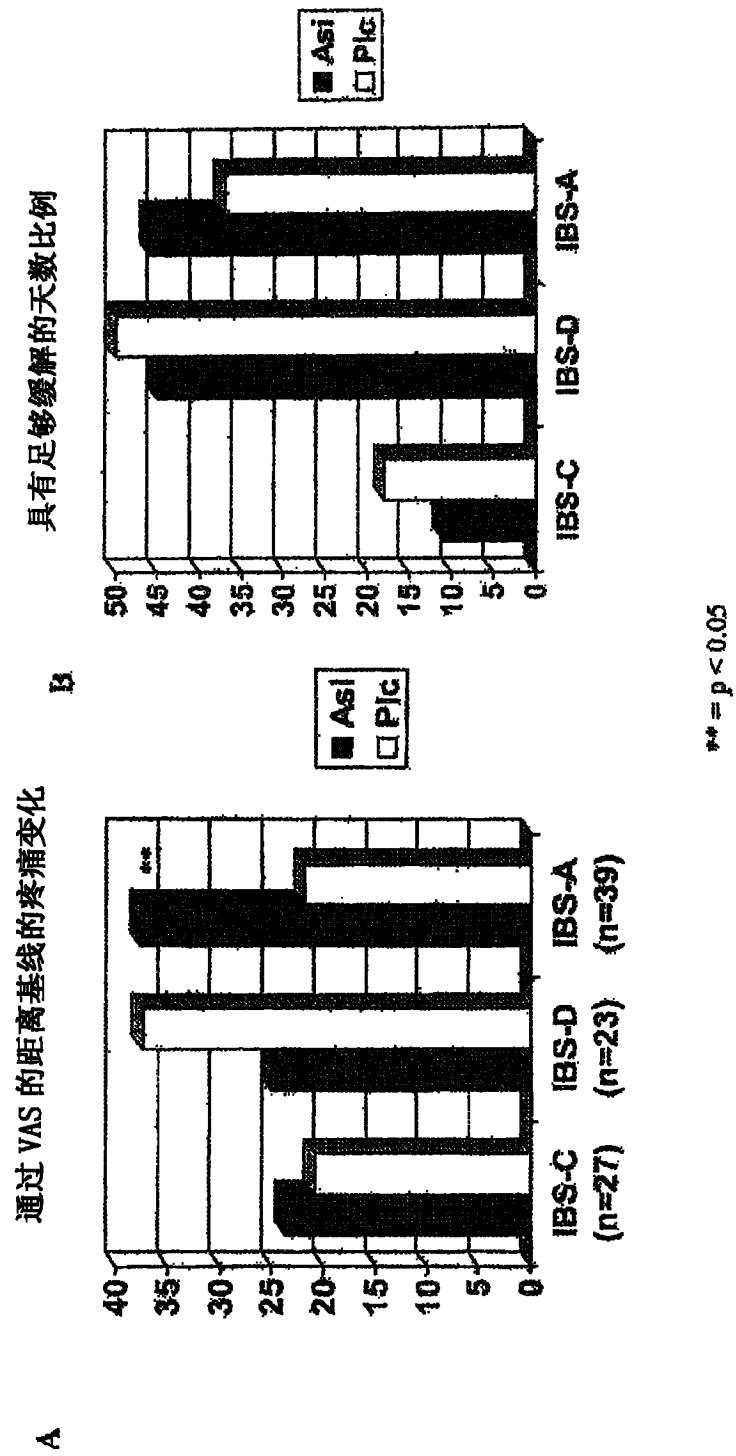


图 1

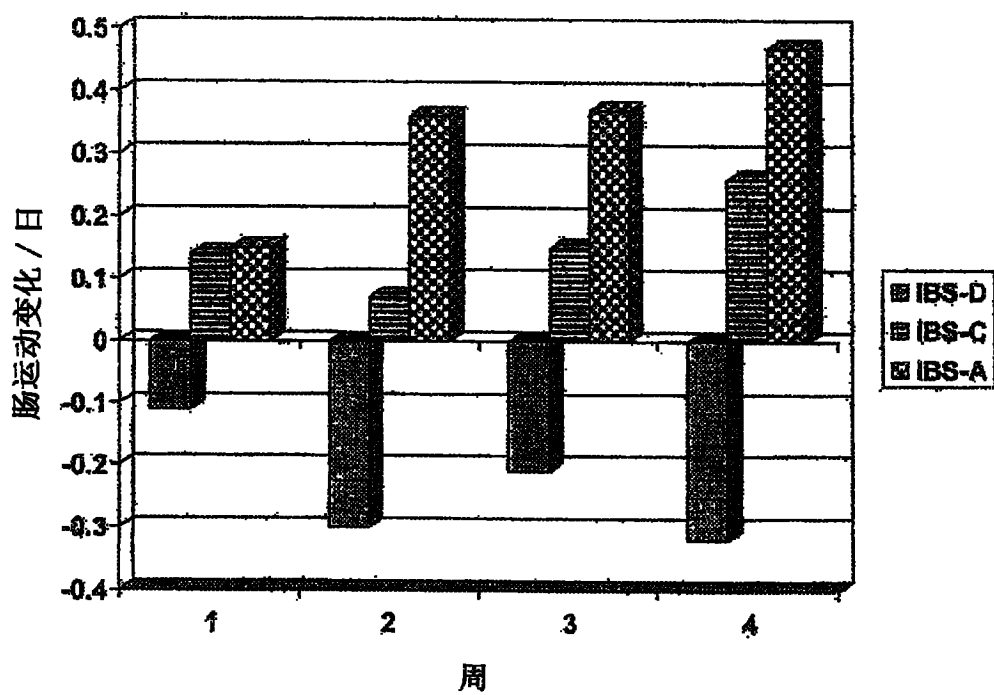


图 2

获得 IBS 疼痛或不适的足够缓解的月数的比例

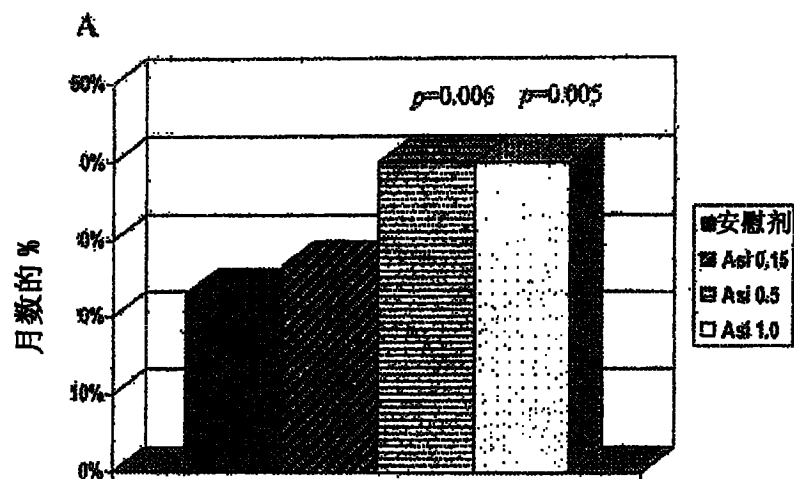
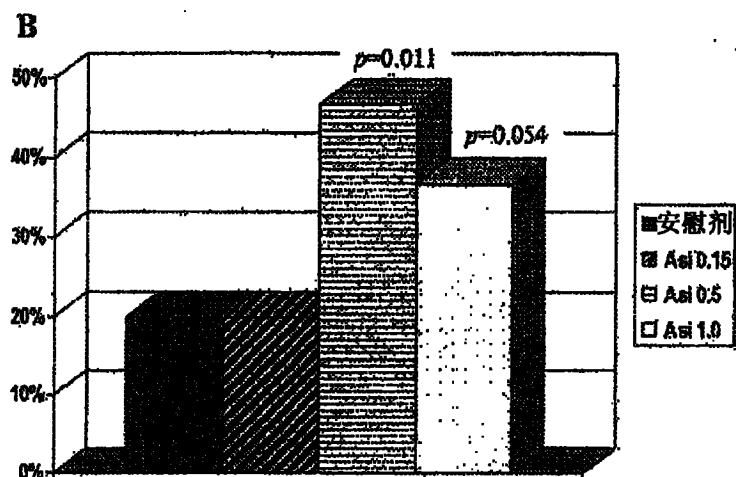
基线疼痛评分 ≥ 2.0 的所有 IBS 受试者基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者

图 3

获得 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的月数的比例

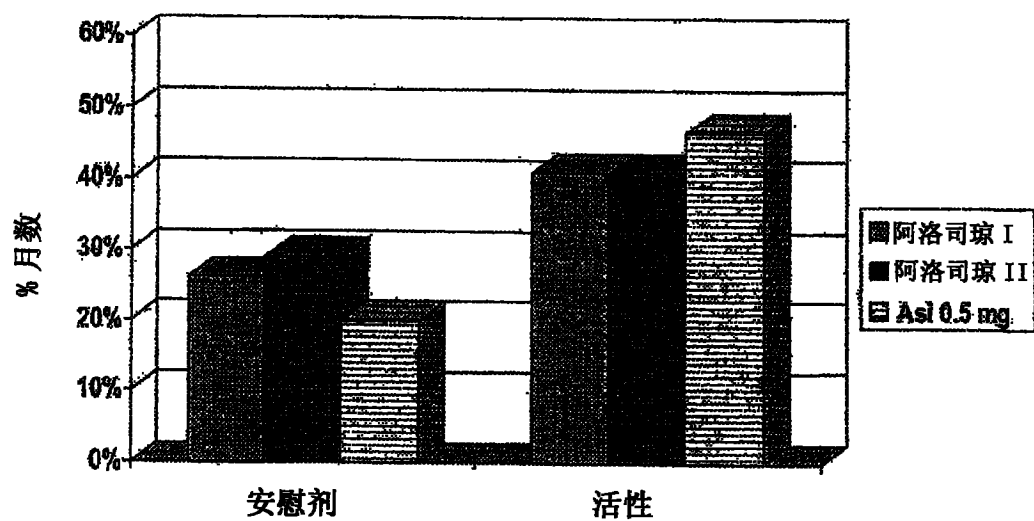
基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者

图 4

阿西马多林对 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的每周作用

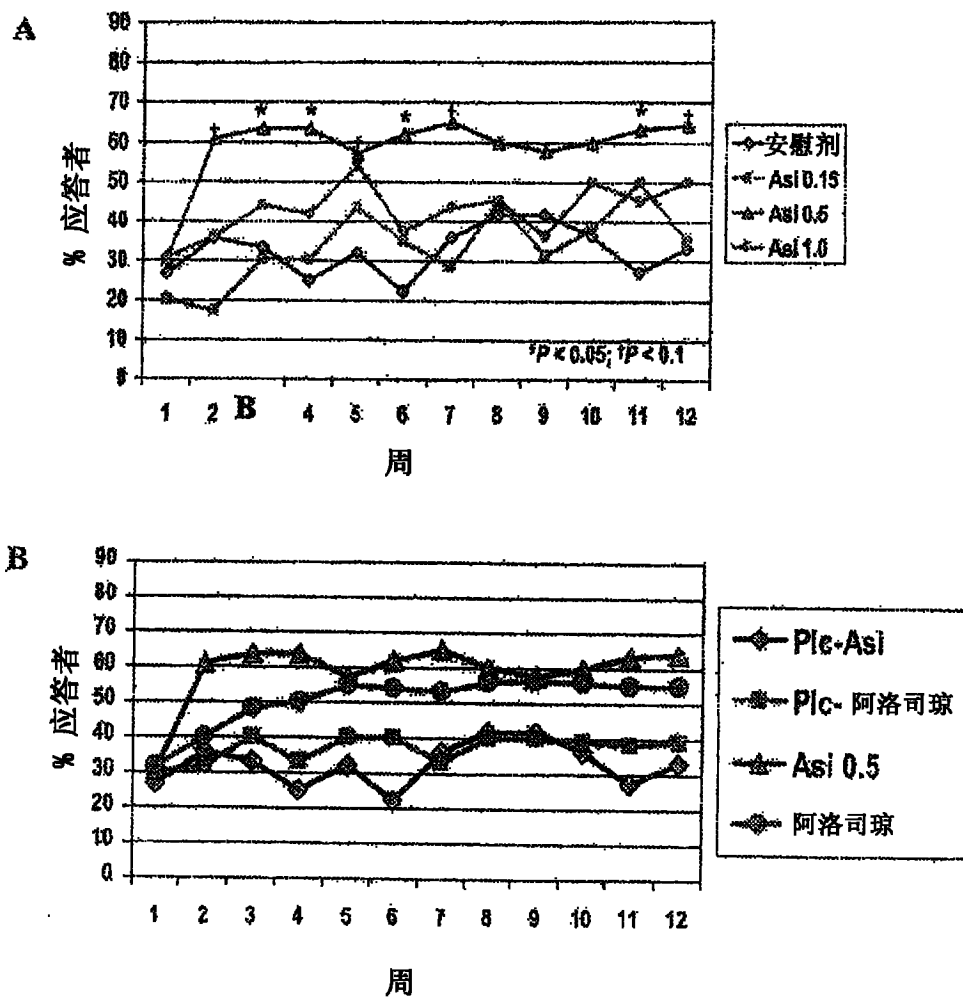
基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者

图 5

获得 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的月数的比例

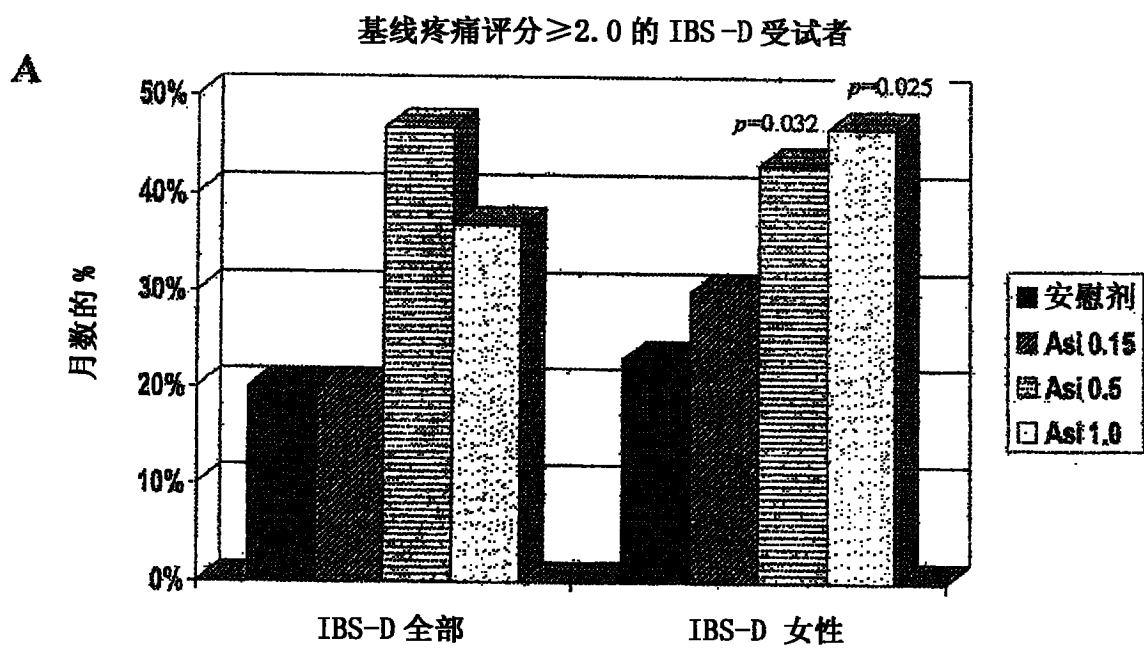


图 6

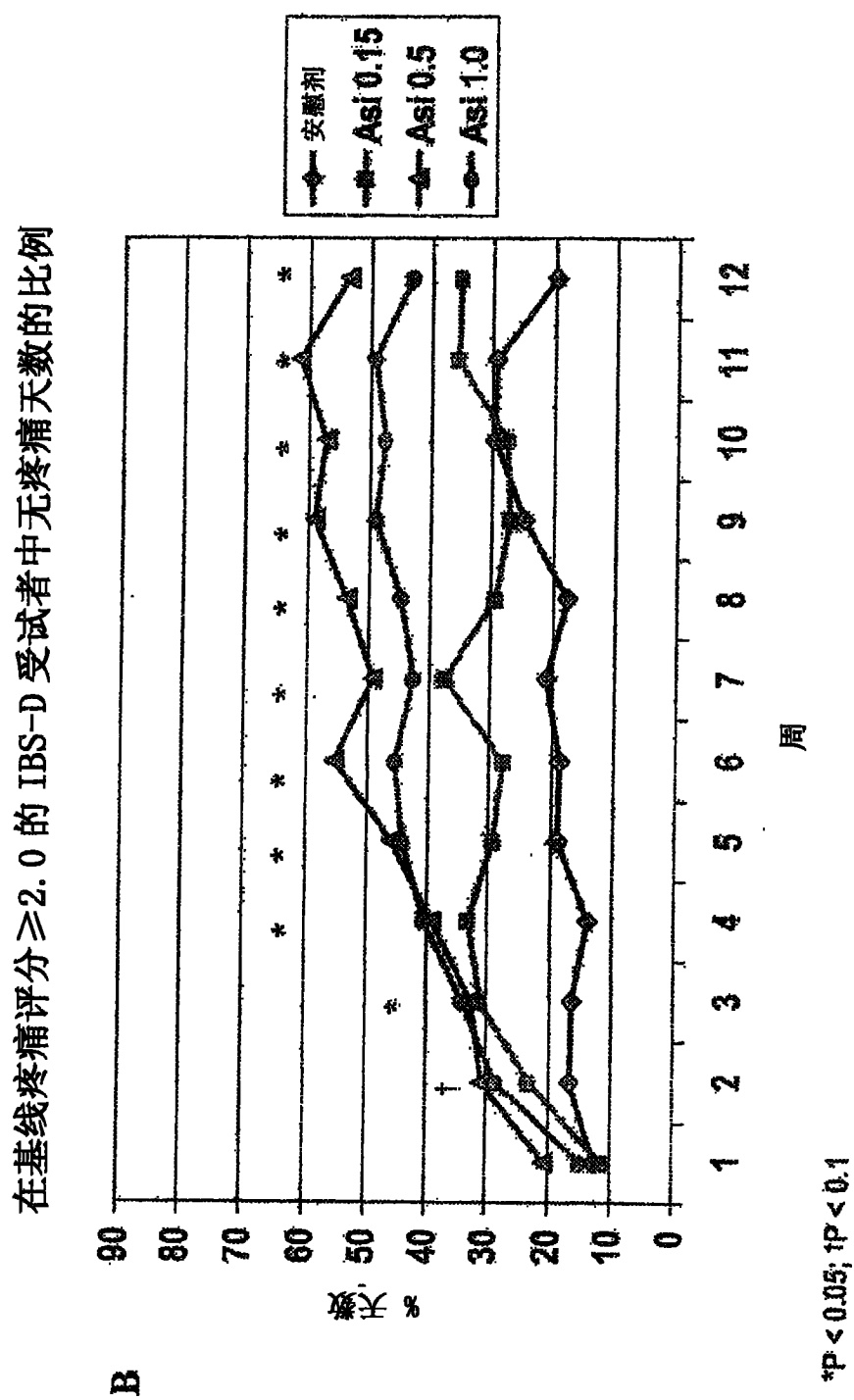


图6(续)

在基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者中在 1 周到 12 周过程中无疼痛天数的百分比

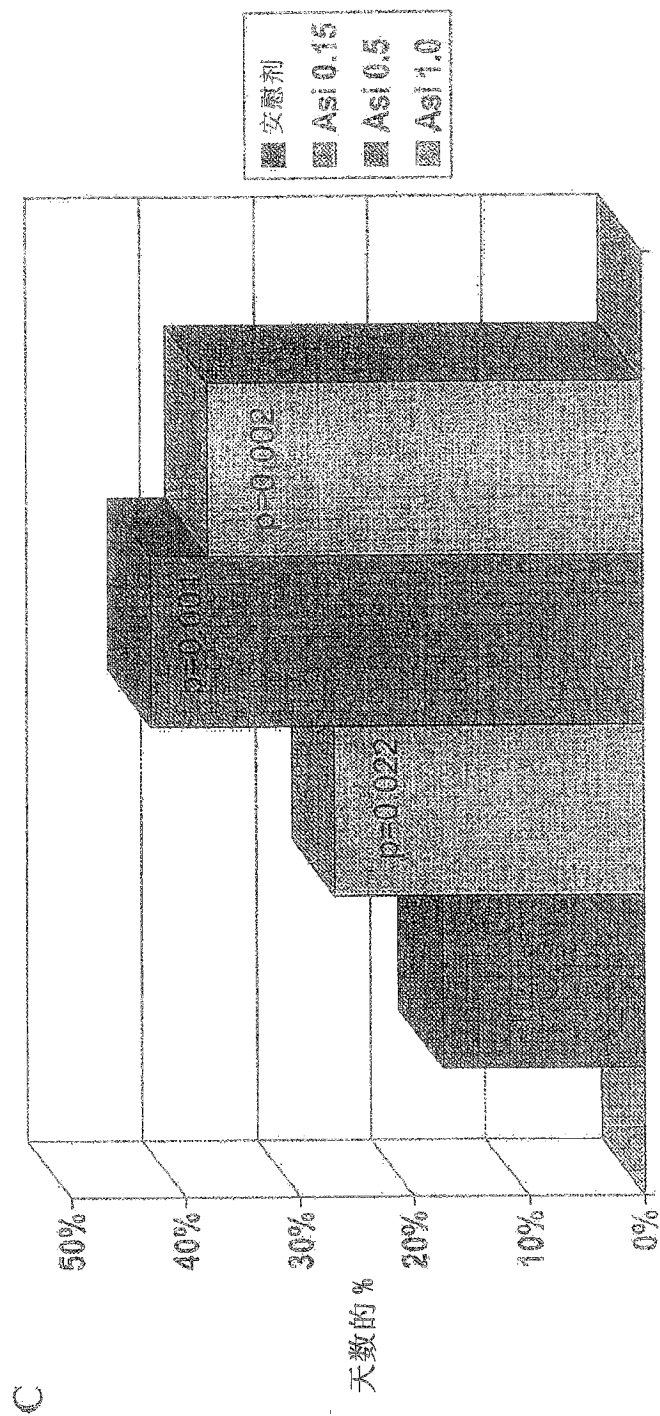
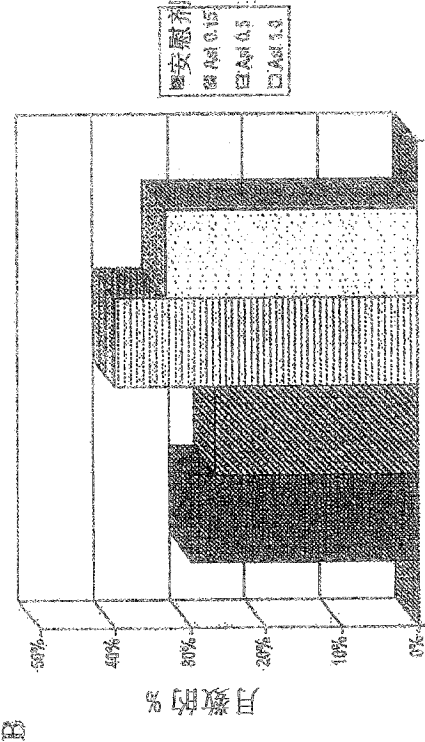


图 6(续)

获得 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的月数的比例

基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-C 受试者



基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-A 受试者

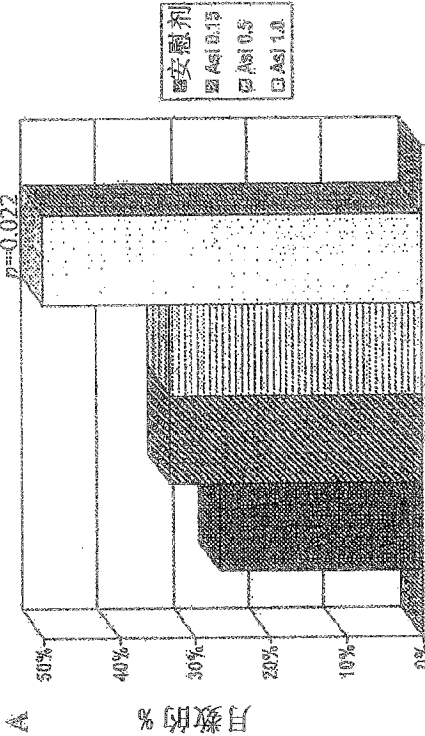


图 7

IBS 疼痛评分中月和周变化
基线疼痛评分 ≥ 2.0 的 IBS-D 受试者

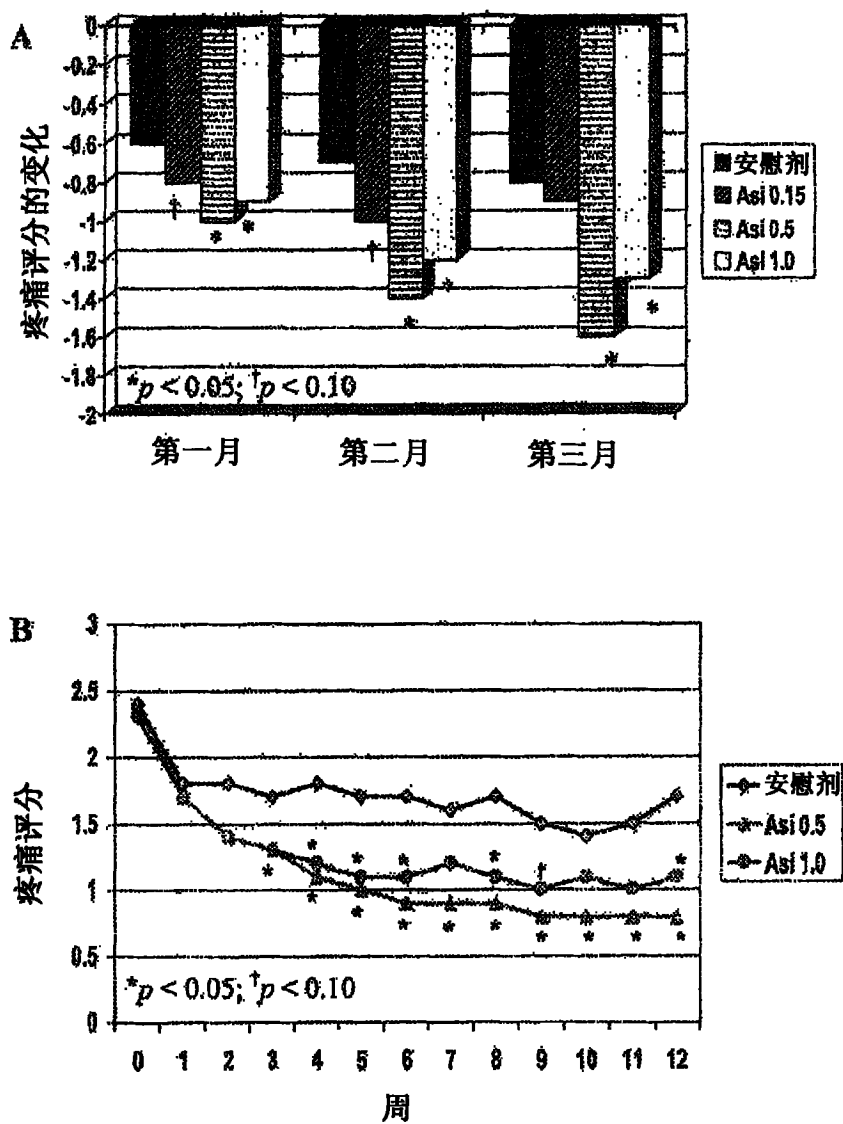


图 8

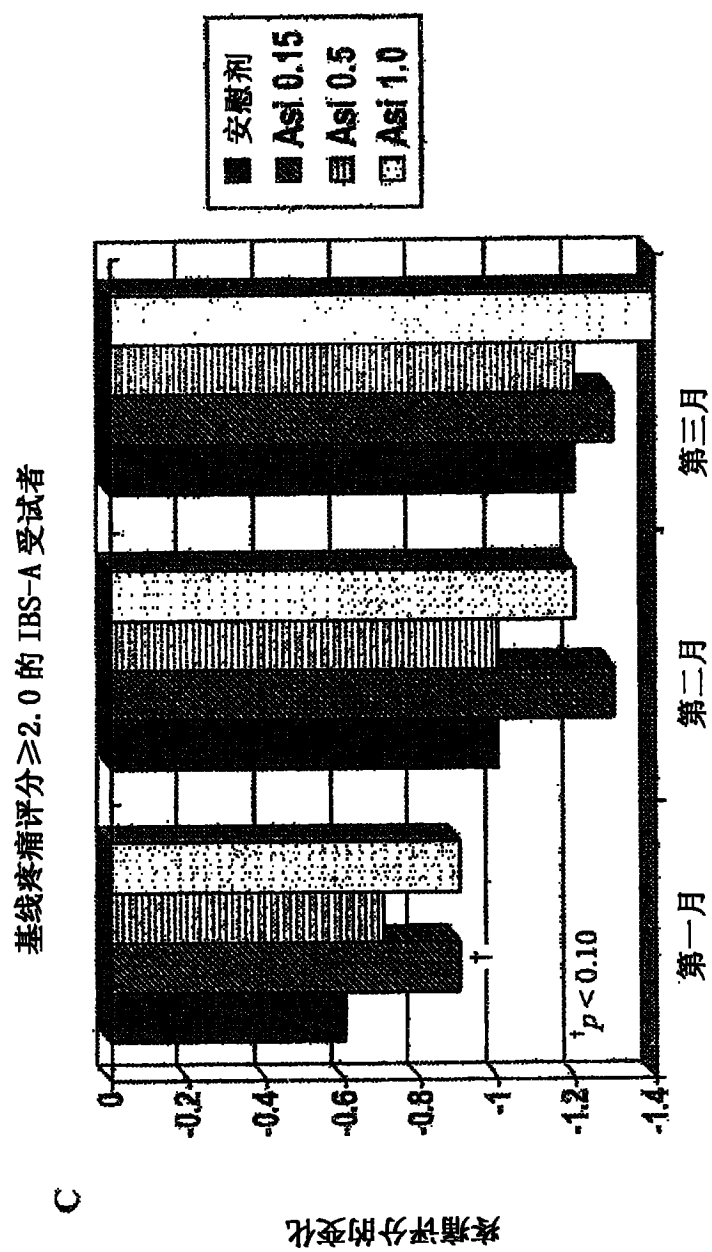


图 8(续)

报告获得 IBS 疼痛或不舒适的足够缓解的月应答者

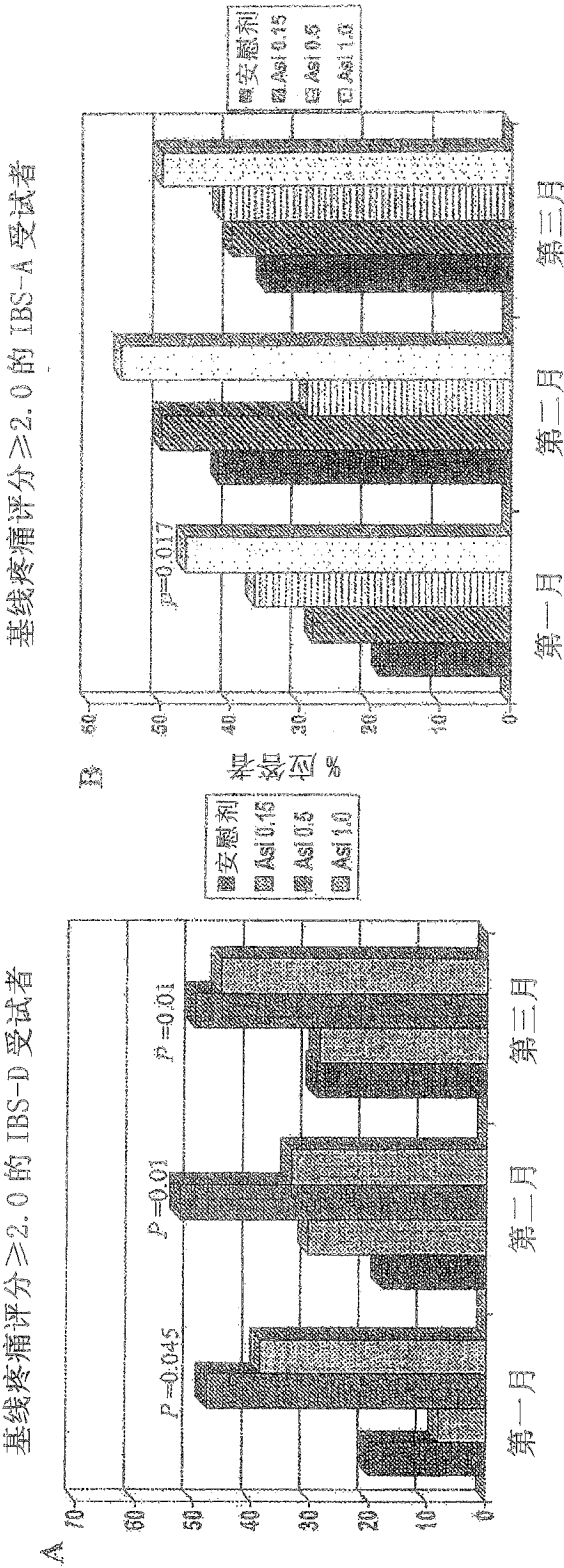


图 9

获得 IBS 症状的足够缓解的月数的比例

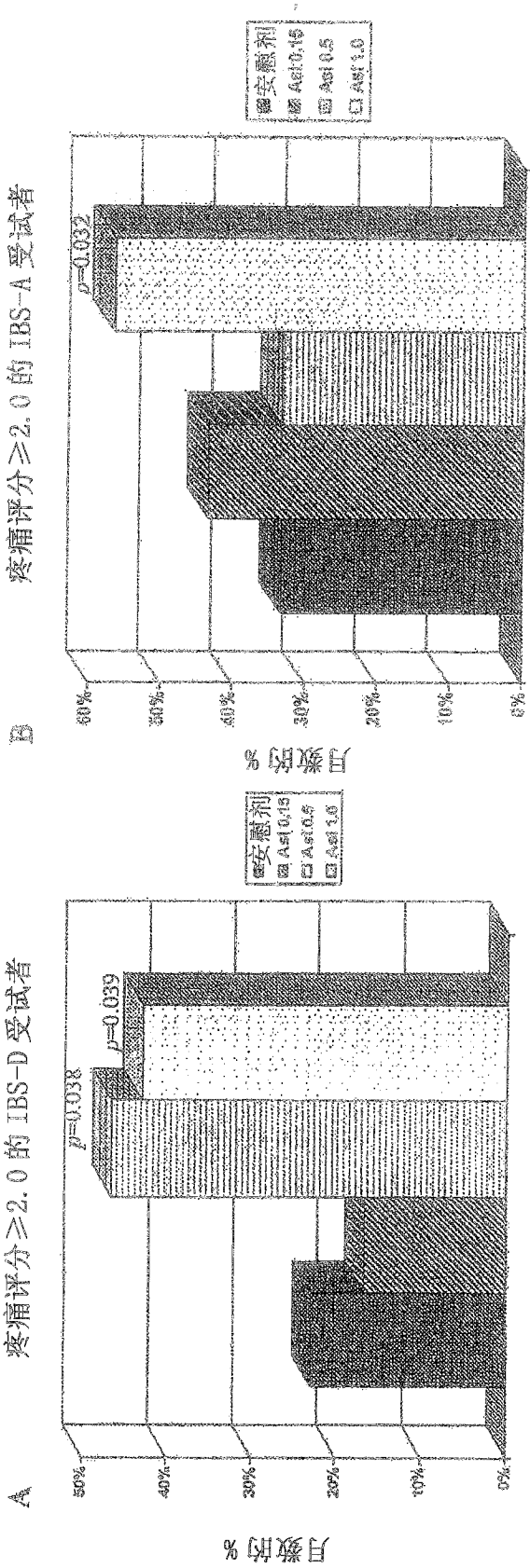


图 10

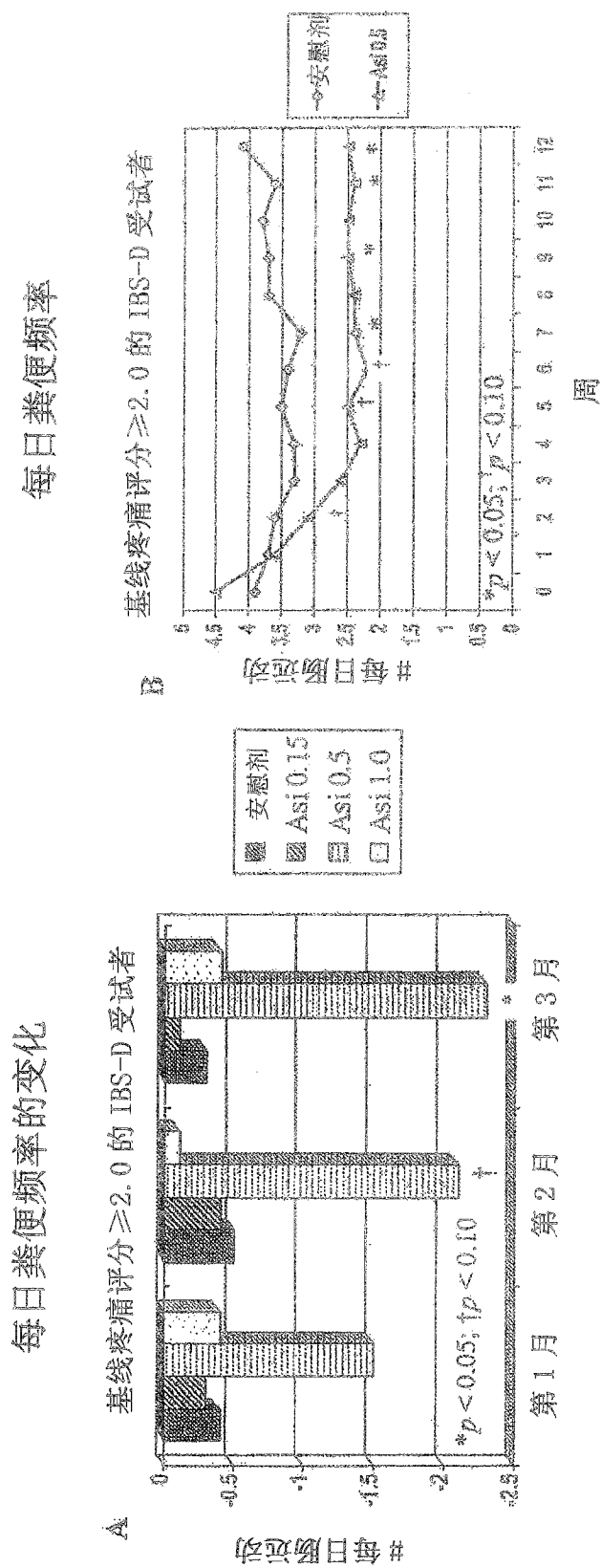


图 11

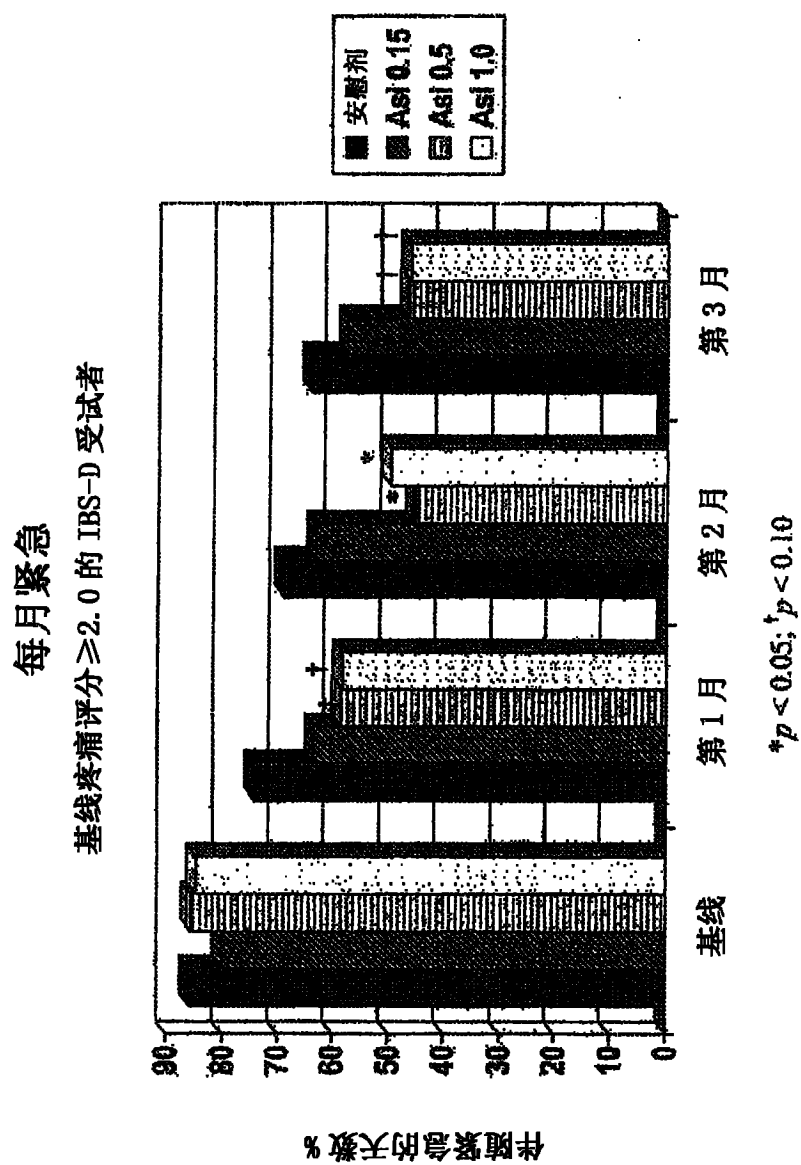


图 12

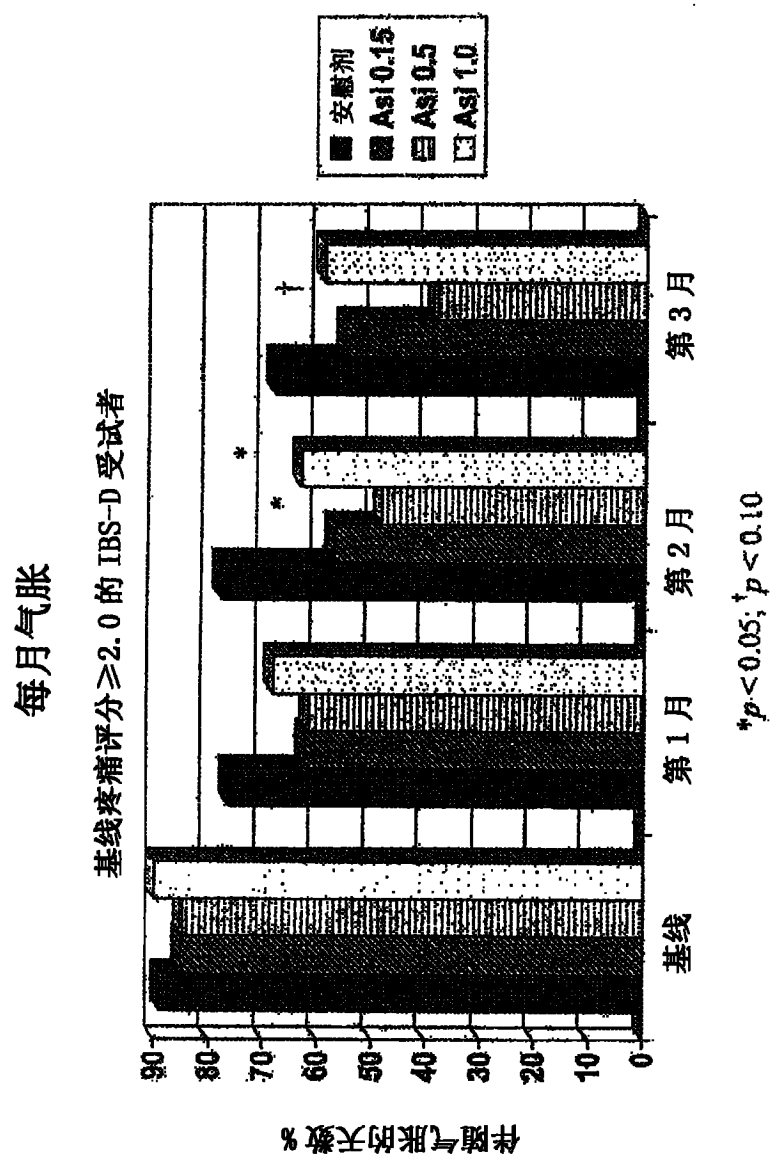


图 13

每月粪便稠度变化

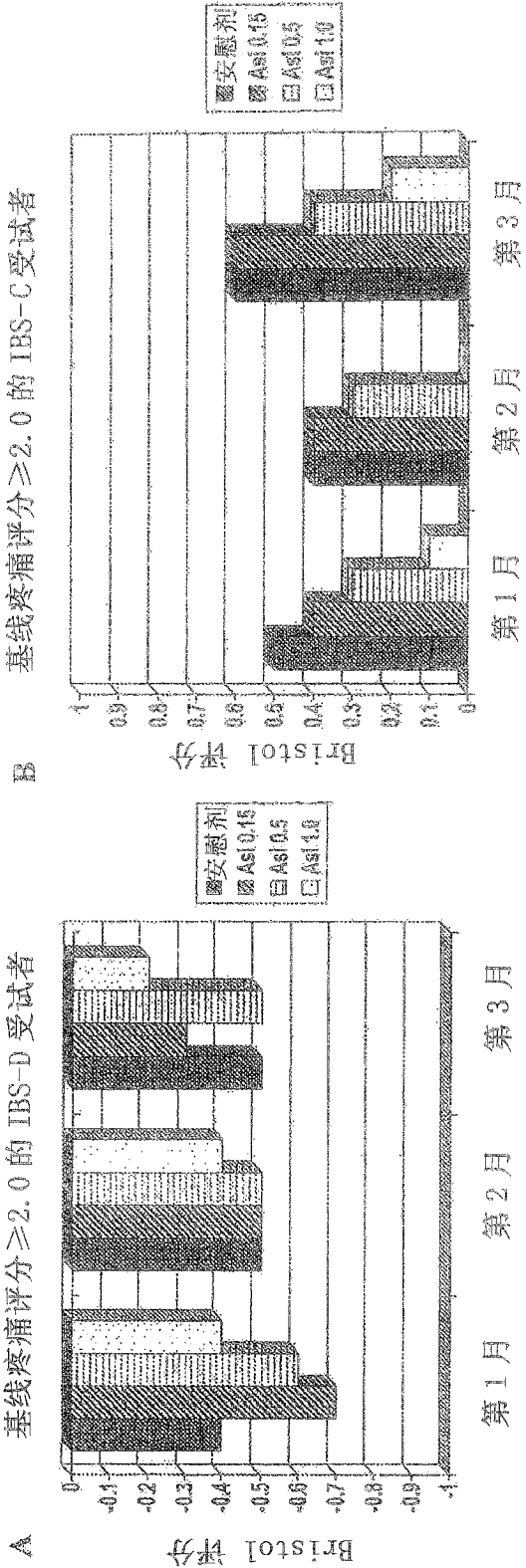


图 14