



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105796533 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号 201610125195.1

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2010.08.10

A61K 9/70(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/403(2006.01)

61/232,617 2009.08.10 US

A61K 31/404(2006.01)

61/256,796 2009.10.30 US

A61K 31/4045(2006.01)

61/358,300 2010.06.24 US

A61K 31/4196(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61K 31/422(2006.01)

201080045696.X 2010.08.10

A61K 31/454(2006.01)

A61P 25/06(2006.01)

(71)申请人 泰华制药国际有限公司

地址 瑞士拉珀斯维尔-乔纳

(72)发明人 T·B·塞布里 M·皮尔斯

C·奥尼尔

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

权利要求书1页 说明书20页 附图7页

(54)发明名称

用离子电渗疗法治疗恶心和偏头痛的方法

(57)摘要

本申请涉及一种用离子电渗疗法治疗恶心和偏头痛的方法。提供通过用离子电渗疗法给药曲坦化合物来治疗恶心和偏头痛的方法。

1. 一种在患有偏头痛的受试者中治疗恶心的方法,所述方法包括:将有效量的曲坦化合物用离子电渗疗法给药到患有偏头痛的受试者,从而在没有心血管副作用的情况下治疗恶心。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中恶心被降低至少约50%。

3. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中在没有偏头痛相关的吸收降低的情况下治疗恶心。

4. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中在所述受试者中终止偏头痛。

5. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中在没有曲坦副作用的情况下治疗恶心。

6. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中治疗恶心至少两小时。

7. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中治疗偏头痛至少两小时。

8. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者患有疼痛严重度评分为2或3的偏头痛。

9. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者患有偏头痛诱导的恶心或呕吐。

10. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述曲坦化合物为舒马曲坦或其药学上可接受的盐。

11. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者的头痛评分由约3降低至约2、约1或约0。

12. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者的头痛评分由约2降低至约1或约0。

13. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中用离子电渗疗法给药所述曲坦化合物包括导致最小或没有红斑的电流。

14. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中以两阶段方式用离子电渗疗法给药所述曲坦化合物,所述两阶段方式包括:

第一阶段,其中在约4mA的电流下施用所述曲坦化合物约1小时;和

第二阶段,其中在约2mA的电流下施用所述曲坦化合物约3小时。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述电流基本上不刺激所述受试者的皮肤。

16. 根据权利要求14或权利要求15所述的方法,其中在贴剂除去后的即刻,所述电流不导致大于2.5、大于2.0、大于1.5或大于1.0的皮肤红斑评分。

17. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

18. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者患有前驱偏头痛症状,并且其中治疗所述前驱偏头痛症状。

19. 根据上述权利要求任一项所述的方法,其中所述受试者患有偏头痛先兆,并且其中治疗所述偏头痛先兆。

用离子电渗疗法治疗恶心和偏头痛的方法

[0001] 本申请是申请日为2010年8月10日,申请号为201080045696.X,发明名称为“用离子电渗疗法治疗恶心和偏头痛的方法”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2009年8月10日提交的美国临时申请61/232,617、2009年8月30日提交的美国临时申请61/256,796和2010年6月24日提交的美国临时申请61/358,300的权益和优先权。将这些临时申请的每一件以其整体并入本文以供参考。

背景技术

[0004] 在美国偏头痛是影响大约28,000,000人的病症,其中女性比男性更易于受影响(Silberstein,Neurology,2000 55:754-63)。偏头痛头痛与颅血管的疼痛性血管舒张有关,其典型地表现为随着身体活动而恶化的中度或重度强度的单侧、搏动疼痛,并且典型地持续4至72小时。除了头痛性疼痛外,偏头痛可与各种其它症状(包括恶心、呕吐、恐响症和恐光症)相关(Lawrence,Southern Medical Journal,2004,97(11):1069-77)。大约20%的偏头痛患者经历典型地包括光点、Z形线(zigzag lines)或视觉变暗等视觉症状的先兆(aura)。偏头痛可由包括紧张、饮食/食品、时间表变动、机体节律、睡眠模式、天气/大气压力变化、海拔变化和激素变化在内的各种因素引发。

[0005] 轻度性偏头痛有时可用非处方药(over the counter medication)例如阿斯匹林、对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药(NSAID)和包含咖啡因的复合产品(combination product)来治疗。曲坦(Triptan)可在两小时内缓解达80%的偏头痛(Scholpp等人,Cephalalgia,2004,24:925-33)。七种不同的曲坦已被批准并且当前已上市,在美国可获得各种制剂,例如口服剂、可溶剂、鼻喷剂和注射剂。

[0006] 舒马曲坦(Sumatriptan)用于成人先兆或非先兆偏头痛发病的急性治疗。舒马曲坦是血管5-羟色胺_{1D}(5-HT_{1D})受体亚型(5-HT₁家族的成员)的血清素激动剂,并且其在偏头痛中的治疗活性通常归因于这种激动剂活性。当前,以三种制剂获得:口服剂、注射剂和鼻剂(nasal)。虽然舒马曲坦片剂的口服给药典型地为良好的耐受,但部分地由于可变的系统前肝脏代谢引起口服给药遭受不一致的生物利用率和功效。可注射的舒马曲坦可以是速效的,但也是短效的。舒马曲坦鼻喷剂比可注射形式更加多变,并且伴随有副作用,例如某些患者发现无法忍受的苦味。

发明内容

[0007] 本发明至少部分地基于以下发现:通过离子电渗递送曲坦化合物可以在患有偏头痛的受试者中治疗恶心和头痛性疼痛,而没有心血管症状(例如,典型地与可注射给药曲坦相关的症状),也没有偏头痛相关的吸收降低(例如,偏头痛期间典型地与口服递送曲坦相关)。

[0008] 在某些方面,本发明提供治疗患有偏头痛的受试者中的恶心的方法,所述方法通过用离子电渗疗法将有效量的曲坦化合物给药到受试者,从而在没有心血管副作用的情况

下治疗恶心。

[0009] 在某些实施方案中,在受试者中恶心被降低至少约50%,例如降低至少约75%。在某些实施方案中,在没有偏头痛相关的吸收降低的情况下治疗恶心。在某些实施方案中,在受试者中终止(abort)偏头痛。在某些实施方案中,在没有曲坦副作用的情况下治疗恶心。在某些实施方案中,治疗恶心至少两小时。在某些实施方案中,治疗偏头痛至少两小时。

[0010] 在某些实施方案中,受试者患有疼痛严重程度评分为2或3的偏头痛。在某些实施方案中,受试者的头痛评分由约3降低至约2、至约1或至约0。在某些实施方案中,受试者的头痛评分由约2降低至约1或至约0。

[0011] 在某些实施方案中,受试者为人。在某些实施方案中,受试者患有偏头痛诱导的恶心或呕吐。在某些实施方案中,受试者患有前驱偏头痛症状,并且前驱偏头痛症状得到治疗。在某些实施方案中,受试者患有偏头痛先兆,并且偏头痛先兆得到治疗。

[0012] 在某些实施方案中,曲坦化合物为舒马曲坦或其药学上可接受的盐。

[0013] 在某些实施方案中,用离子电渗疗法给药曲坦化合物包括导致中度、最小或没有红斑的电流。

[0014] 在某些实施方案中,以两阶段方式用离子电渗疗法给药曲坦化合物,其包括:

[0015] 第一阶段,其中在约4mA的电流下给药曲坦化合物约1小时;和

[0016] 第二阶段,其中在约2mA的电流下给药曲坦化合物约3小时。

[0017] 在某些实施方案中,所述电流基本上不刺激受试者的皮肤。在某些实施方案中,在除去贴剂后的即刻,所述电流不导致大于2.5、大于2.0、大于1.5或大于1.0的皮肤红斑评分。

附图说明

[0018] 图1是说明在偏头痛期间给药舒马曲坦(50mg)后或者研究的离子电渗贴剂给药后从t=0到12小时以及无偏头痛期间所有受试者的平均舒马曲坦水平(ng/mL)的图。

[0019] 图2是说明在偏头痛期间剂量给药舒马曲坦(50mg)后或者研究的离子电渗贴剂给药后从t=0到12小时以及无偏头痛期间受试者呈现偏头痛效应(migraine effect)的平均舒马曲坦水平(ng/mL)的图。

[0020] 图3是说明PK可评价受试者(N=18)通过治疗和期间的平均舒马曲坦(95%CI)血浆浓度-时间的线性标度(linear scale)分布的图。

[0021] 图4是说明PK可评价受试者(N=18)通过治疗和期间的平均舒马曲坦(95%CI)血浆浓度-时间的半对数标度(semi-log scale)分布的图。

[0022] 图5是说明继口服舒马曲坦治疗后具有偏头痛效应的PK可评价受试者(N=7)通过治疗和期间的平均舒马曲坦(95%CI)血浆浓度-时间的线性标度分布的图。

[0023] 图6是说明继口服舒马曲坦治疗后没有偏头痛效应的PK可评价受试者(N=11)通过治疗和期间的平均舒马曲坦(95%CI)血浆浓度-时间的线性标度分布的图。

[0024] 图7A-D是说明在贴剂激活后1和2小时基于经历头痛性疼痛缓解(A)、免于恶心(B)、免于恐光症(C)和免于恐响症(D)基准的恶心受试者的百分比的图。

具体实施方式

[0025] 根据美国国家头痛研究基金会(National Headache Foundation),55%的偏头痛患者可经历恶心作为其偏头痛发病的一部分。这经常导致受试者延迟、修正或跳跃治疗。对于治疗副作用的顾虑也可导致患者在超过1/3的偏头痛发病中延迟、修正或跳跃治疗。另外,许多患者经历不一致的缓解,这可部分地归因于口服药物吸收时的本质变异,特别是当受试者患有偏头痛时。本发明至少部分地基于以下发现:离子电渗递送曲坦化合物可以治疗受试者,例如患有恶心、头痛等的受试者,而没有心血管症状(其典型地与可注射给药曲坦相关),也没有偏头痛相关的吸收降低(其在偏头痛期间典型地与口服给药曲坦相关)。不愿受任何特定理论的束缚,认为如本文所述的离子电渗给药不仅能够治疗偏头痛,而且还能够抑制患有偏头痛的受试者中的恶心的发作或进展(例如通过消除对吞服丸剂的需要),并且甚至确定地降低和/或治疗偏头痛患者中的恶心。

[0026] 定义

[0027] 为了更清楚和简明地描述权利要求的主题,本文所列的定义意欲对本文所用术语的含义提供指导。

[0028] 除非另有陈述,作为本文所使用的冠词“a”和“an”是指“一个或多个”或者“至少一个”。即,由不定冠词“a”或“an”所限定的本发明的任何元素不排除存在多于一个元素的可能性。

[0029] 作为本文所使用的术语“用离子电渗疗法”或“离子电渗”包括使用电流来促进曲坦化合物(例如,舒马曲坦)经受试者皮肤从离子电渗设备(例如,贴剂)的吸收的给药方法。

[0030] 离子电渗疗法是非侵入性药物递送方法,其使用电流将溶解的药物移动穿过皮肤到达下面的组织。该技术典型地采取使用两个电极,在各电极顶部放有垫或储存器(reservoir),其中一个电极(例如,阳极)含有药物化合物,而另一个电极(例如,阴极)含有盐溶液。贯穿电极的低电位的施用导致电离的药物移动远离电极,穿过皮肤并进入组织。药物输送到皮肤的量与传送的总电流成比例,并且依赖于包括药物离子的分子量、药物浓度和缓冲液浓度在内的众多标准。总电流典型地用毫安分钟(mA min)的单位表示。

[0031] 由于离子电渗疗法是非侵入性方法,因此不存在皮肤的机械穿透或破坏。使用离子电渗疗法,可以胃肠外无需注射地递送治疗药物的水平。可以精确地控制药物递送的速率和量,从而可以例如以预先设定的方式自动地递送给药剂量(doses)。因此,可以在特定时期内不连续地递送治疗药物水平。由离子电渗疗法过程引起的不利后果可包括局部红斑、刺激和瘙痒。这些事件发生的程度依赖于总电流以及递送药剂的特性。

[0032] 术语“离子电渗贴剂”或“离子电渗透皮贴剂”包括允许曲坦化合物经过受试者皮肤而离子电渗给药的装置。在一个实施方案中,所述贴剂包括电组件、曲坦化合物和粘合剂背衬层。在另外的实施方案中,离子电渗贴剂可以是集成设备,例如,不需要单独的控制器或电源的可佩带的独立设备。在再一实施方案中,本发明的离子电渗贴剂是非集成的,例如,需要单独的控制器、电源等并且可能不一定是可佩带的。离子电渗贴剂的实例可在美国专利申请公布2009/00318847、2009/0031745和2008/0287497以及美国专利6,745,071中得到。将各上述的内容并入本文以作参考。

[0033] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”通常指将治疗剂(例如,曲坦化合物)离子电渗给药到受试者。受试者通常具有疾病或紊乱、疾病或紊乱的症状或者对于疾病或紊乱(例如,偏头痛)的诱因。治疗目的通常是治疗、治愈、减轻、缓解、补救、改善或改进这样的

疾病、紊乱、症状或诱因。作为本文使用的“治疗(treat)”指疾病或紊乱得到治疗、治愈、减轻、缓解、补救、改善或改进。术语“治疗(treat)”、“已治疗”、“治疗中”或“治疗(treatment)”包括一种或多种偏头痛症状的降低或改善和/或恶心的降低或改善。还可包括预防偏头痛和/或恶心的发生或复发。

[0034] 作为本文使用的术语“偏头痛”包括先兆或非先兆偏头痛、基底动脉型偏头痛(Basilar-type migraine)、偏瘫性偏头痛、阵发性偏头痛(例如,每月发生小于约15次的那些)和慢性偏头痛(例如,每月发生超过约15次的那些)。作为本文使用的术语“偏头痛”包括由以下触发物的一种或多种引起的偏头痛:激素变化、食物、紧张、感官刺激、觉醒/睡眠模式变化、天气和大气压力变化、身体因素或药物。

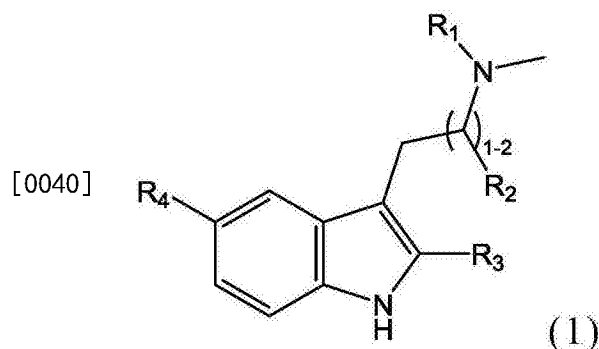
[0035] 作为本文使用的术语“终止偏头痛”包括受试者开始患偏头痛后一种或多种偏头痛症状的缩短或实质上减少。

[0036] 作为本文使用的术语“前驱偏头痛症状”包括通常先于偏头痛几小时或一天并在大约40-60%的偏头痛患者中发生的症状。前驱偏头痛症状可包括但不限于,例如情绪改变、易怒、抑郁或者欣快、疲劳、呵欠、过度嗜睡、渴望某些食品、落枕、肠紊乱(例如,便秘或腹泻)和排尿增加。

[0037] 作为本文使用的术语“偏头痛先兆”包括先于或伴随偏头痛的局灶性神经科现象。术语“偏头痛先兆”包括视觉先兆(例如,闪光幻视、闪光暗点、视觉模糊、洞视(tunnel vision)和偏盲)、体觉先兆(例如,舌(digilolual)或手指(cheiroral)感觉异常)、耳或嗅幻觉、暂时性言语障碍症、眩晕、面部和四肢的麻刺或麻木以及触觉超敏。

[0038] 作为本文使用的术语“受试者”包括能够具有偏头痛(具有或没有偏头痛诱导的呕吐或恶心)、偏头痛先兆或前驱偏头痛症状的生命有机体(例如,哺乳动物)。受试者的实例包括人、猪、灵长类、狗、猫、马、牛、山羊、大鼠和小鼠。

[0039] 作为本文使用的“曲坦化合物”指在治疗偏头痛和丛集性头痛中用作终止性药物的色胺类药物家族的成员。在某些实施方案中,曲坦化合物包括例如,式(1)的化合物:



[0041] 其中:

[0042] R_1 为C1-2烷基,

[0043] 各情况的 R_2 为H,

[0044] R_3 为H,

[0045] 任选地 R_1 和 R_2 通过C2-4亚烷基连接以形成在核上含有氮的杂环基团。

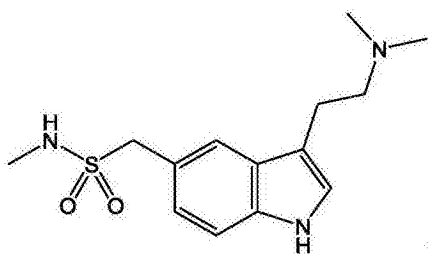
[0046] 任选地 R_2 和 R_3 通过C2-4亚烷基连接以形成环状基团;和

[0047] R_4 选自用酰胺取代的C1-4烷基、N-甲酰胺、N,N-二甲酰胺、磺酰胺、N-甲基磺酰胺、

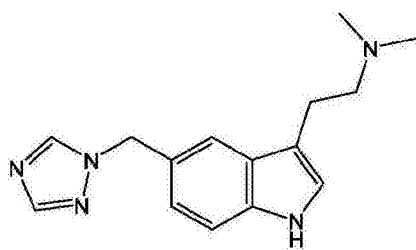
N,N-二甲基磺酰胺、吡咯烷基磺酰基、苯甲基磺酰基、C1-4烷基磺酰基、三唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑烷酮基、噁唑基或噁唑烷基。

[0048] 作为本文使用的术语“曲坦化合物”包括，例如舒马曲坦、利扎曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依利曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦。

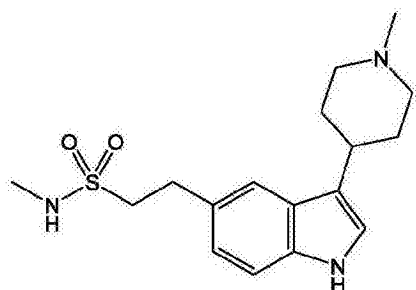
[0049]



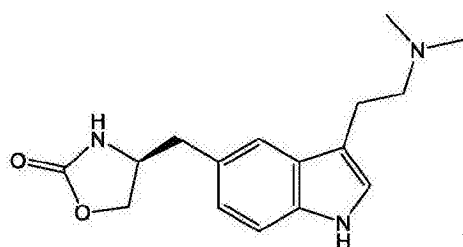
舒马曲坦



利扎曲坦

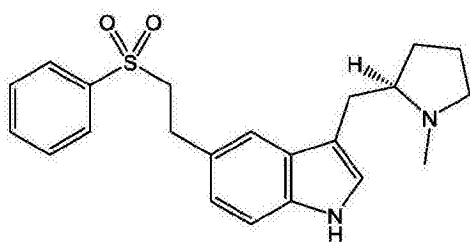


那拉曲坦

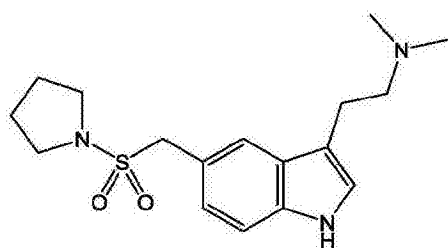


[0050]

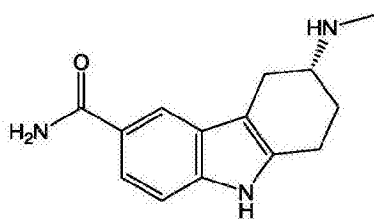
佐米曲坦



依利曲坦



阿莫曲坦



夫罗曲坦

[0051] 术语曲坦化合物还包括上述化合物的衍生物、类似物、前药和药学上可接受的盐。在一个实施方案中，曲坦化合物为舒马曲坦或其药学上可接受的盐。

[0052] 作为本文作用的术语“有效量”指达到期望效果所需的曲坦化合物的量。术语“期望效果”通常指当本文所述的化合物给药到受试者时,由熟练技术人员所预期的结果。术语“有效量”包括对治疗患有偏头痛的受试者中的恶心有效的曲坦化合物的量。术语“有效量”还可包括例如在患有偏头痛的受试者中对治疗偏头痛、对治疗恶心和/或对终止偏头痛有效的曲坦化合物的量。术语“有效量”可进一步包括对治疗患有前驱偏头痛症状或偏头痛先兆的受试者有效的曲坦化合物的量。

[0053] 在某些方面,本发明提供通过用离子电渗疗法向受试者给药有效量的曲坦化合物来治疗患有偏头痛的受试者中的恶心的方法。

[0054] 在另外的方面,本发明提供通过用离子电渗疗法向受试者给药有效量的曲坦化合物来治疗患有偏头痛的受试者中的恶心和头痛性疼痛的方法。

[0055] 在某些实施方案中,本发明的方法提供持续至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约10小时、至少约12小时、至少约14小时、至少约16小时、至少约18小时、至少约20小时、至少约22小时或至少约24小时的偏头痛或恶心的治疗(例如,头痛性疼痛缓解或恶心缓解)。在某些实施方案中,本发明的方法提供持续至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约10小时、至少约12小时、至少约14小时、至少约16小时、至少约18小时、至少约20小时、至少约22小时或至少约24小时的偏头痛和恶心的治疗(例如,头痛性疼痛缓解和恶心缓解)。在某些实施方案中,本发明的方法提供持续至少约2小时的偏头痛和恶心的治疗(例如,头痛性疼痛缓解和恶心缓解)。

[0056] 在某些实施方案中,恶心降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或者甚至约100%。在某些实施方案中,恶心降低约50%。在某些实施方案中,恶心降低约75%。在某些实施方案中,恶心降低约100%。恶心的降低可与例如给药曲坦化合物之前经历的恶心相当。

[0057] 在某些实施方案中,给药到受试者的曲坦化合物为舒马曲坦或其药学上可接受的盐,例如,琥珀酸舒马曲坦。

[0058] 曲坦的给药,例如舒马曲坦的静脉内给药可导致许多不必要的副作用。这样的副作用可包括,但不局限于心悸、血压变化、窦炎、耳鸣、过敏性鼻炎、上呼吸道炎症、耳鼻和喉出血、外耳炎、听力损失、鼻炎、噪音敏感、巩膜、散瞳症、失明和低视力、视觉障碍、眼肿胀、眼刺激和发痒、调节紊乱、眼外肌紊乱、眼出血、眼疼痛、角膜炎、结膜炎、腹泻、胃肠道症状、贫血、肌痛、恐响症、恐光症、消化不良、超敏、冠状动脉痉挛、心肌梗死、室性心动过速和心室纤维性颤动。不愿受任何特定理论的束缚,认为本发明提供曲坦化合物的给药手段,其允许恶心和/或偏头痛的有效治疗,而最小化曲坦副作用。在某些实施方案中,本发明提供治疗恶心和/或偏头痛而没有曲坦副作用的方法。作为本文使用的术语“曲坦副作用”指由接受曲坦化合物的受试者所经历的副作用,并包括上面刚刚所述的那些。在某些实施方案中,受试者未受到与接受静脉内给药舒马曲坦的受试者所受到的副作用相当的副作用。

[0059] 曲坦的给药,例如舒马曲坦的静脉内给药可导致心血管副作用。这样的副作用包括例如,心悸、昏厥、血压变化、心律不齐、ECG变化、高血压、低血压、苍白、脉动感知(pulsating sensations)、心动过速以及更稀少情况下的绞痛、动脉粥样硬化、心动过缓、

脑缺血、脑血管病损、心传导阻滞、周围性紫绀(peripheral cyanosis)、血栓形成、短暂性心肌缺血和血管舒张。不愿受任何特定理论的束缚,认为本发明提供给药曲坦化合物的手段,其允许恶心和/或偏头痛的有效治疗,而最小化心血管副作用。在某些实施方案中,利用本文提供的方法给药曲坦化合物不引起心血管副作用。作为本文使用的术语“心血管副作用”指由接受静脉内舒马曲坦的受试者所经历的心血管副作用,并包括上面刚刚所述的那些。在某些实施方案中,本发明提供没有心血管副作用的恶心和/或偏头痛的缓解。

[0060] 在某些实施方案中,本发明提供在对心血管副作用敏感的受试者中治疗恶心和/或偏头痛的方法。不愿受任何特定理论的束缚,认为某些偏头痛患者亚群对心血管副作用敏感(例如,当静脉内给药曲坦化合物时)。本文所述的离子电渗方法可在对心血管副作用敏感的受试者中治疗恶心和/或其它偏头痛症状,从而治疗恶心和/或其它偏头痛症状而没有心血管副作用。

[0061] 本发明的方法可允许给药曲坦化合物,以使得AUC_{0-inf}与其它剂型例如全身性、口服或鼻给药的AUC_{0-inf}相当,而C_{max}基本上降低或消除。由此,全身性递送的曲坦化合物的量可与其它方法相当,但浓度尖峰(concentration spiking)显著降低。即,在某些实施方案中,本发明的方法提供有效量的舒马曲坦以使得偏头痛和/或恶心得得到治疗,而最小化或预防浓度尖峰或急增(burst),从而也最小化或预防副作用例本文所述的那些。本发明的方法的另一优点是在给药开始后不到1小时曲坦化合物在受试者中的浓度通常达到治疗水平。此外,曲坦化合物的治疗水平可保持期望的时间长度,例如,四至五小时。

[0062] 在另外的实施方案中,本发明提供在具有偏头痛的受试者中终止偏头痛的方法。在某些实施方案中,本发明提供通过向受试者用离子电渗疗法给药有效量的曲坦化合物来治疗患有前驱偏头痛症状的受试者的方法。在另外的实施方案中,本发明提供治疗患有偏头痛先兆的受试者的方法,其包括向受试者用离子电渗疗法给药有效量的曲坦化合物。在某些实施方案中,本发明提供缓解具有偏头痛的受试者中的头痛性疼痛的方法。

[0063] 受试者可以是任何本文所述的那些。在一个实施方案中,受试者为人。在另外的实施方案中,受试者可患有偏头痛(具有或没有偏头痛诱导的呕吐或恶心)、偏头痛先兆或前驱偏头痛症状。在其它实施方案中,受试者患有可能是或可能不是由偏头痛诱导的恶心或呕吐。在又一实施方案中,患有偏头痛的受试者的疼痛严重程度评分为2或3(参见下表1)。在再一实施方案中,在如本文所述的离子电渗给药后受试者的疼痛严重程度评分由约3降低到约2、约1或约0。在其它实施方案中,在如本文所述的离子电渗给药后受试者的疼痛严重程度评分由约2降低到约1或约0。在另外的实施方案中,受试者具有患偏头痛(具有或没有呕吐或恶心)、前驱偏头痛症状或偏头痛先兆的病史。在某些实施方案中,受试者对心血管副作用或偏头痛效应敏感。

[0064] 本发明的方法对于曲坦化合物的口服和/或鼻给药可能是有利的,这是因为与口服或鼻递送相比,本发明的药物动力学参数变化较小。例如,与口服递送舒马曲坦相比,在用离子电渗疗法给药舒马曲坦后受试者间的变化量是口服给药舒马曲坦后受试者间的变化量的一小部分。另外,还与口服递送舒马曲坦相反,在单个受试者中单独离子电渗给药舒马曲坦间的变化量是向单个受试者单独口服舒马曲坦间的变化量的一小部分。

[0065] 在某些实施方案中,本发明的方法提供在没有偏头痛相关的吸收降低的情况下治疗恶心和/或偏头痛的方法。作为本文使用的术语“偏头痛相关的吸收降低”(本文也可将其

称作“偏头痛效应”)指与无偏头痛期间药物进入受试者血浆中的吸收量相比,药物例如曲坦化合物进入患有偏头痛(具有或没有偏头痛诱导的呕吐或恶心)的受试者血浆中的吸收量的降低。在一个实施方案中,偏头痛相关的吸收降低为舒马曲坦吸收量的降低。在一个实施方案中,偏头痛相关的吸收降低为口服给药舒马曲坦的吸收量的降低。不愿受任何特定理论的束缚,认为偏头痛相关的吸收降低可能至少部分地由于偏头痛对胃肠道吸收药物(例如,舒马曲坦)的能力的影响而引起。

[0066] 在某些实施方案中,本发明提供在对偏头痛相关的吸收降低敏感的受试者中治疗恶心和/或偏头痛的方法。不愿受任何特定理论的束缚,认为某些偏头痛患者亚群对偏头痛相关的吸收降低敏感(例如,当口服给药曲坦化合物时)。本文所述的离子电渗方法可在对偏头痛相关的吸收降低敏感的受试者中治疗恶心和/或其它偏头痛症状,从而使恶心和/或其它偏头痛症状得到治疗而没有偏头痛相关的吸收降低。

[0067] 在某些实施方案中,与口服给药治疗有效量(例如,以50mg口服剂量的舒马曲坦)曲坦化合物时受试者中的曲坦血浆水平相比,在给药后的受试者中用离子电渗疗法给药的曲坦化合物提供高约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%的曲坦血浆水平(例如, C_{max})。在某些实施方案中,与口服给药50mg舒马曲坦时受试者中的舒马曲坦血浆水平相比,在给药后的受试者中用离子电渗疗法给药的6mg舒马曲坦提供高约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%的舒马曲坦血浆水平。

[0068] 在某些实施方案中,用离子电渗疗法给药有效量的曲坦化合物。在一个实施方案中,有效量为约6mg的曲坦化合物(例如,舒马曲坦)。即,在某些实施方案中,离子电渗给药曲坦化合物的方法向受试者提供约6mg的曲坦化合物。在另外的实施方案中,有效量的舒马曲坦为大于约5mg、大于约10mg或大于约15mg。例如,在某些实施方案中,有效量基于每离子电渗贴剂为约6mg曲坦化合物。在一个实施方案中,有效量的曲坦化合物对治疗偏头痛有效。在一个实施方案中,有效量的曲坦化合物对治疗恶心有效。在某些实施方案中,有效量的舒马曲坦提供在受试者的血液或血浆中约10ng/mL以上、约11ng/mL以上、约12ng/mL以上、约13ng/mL以上、约14ng/mL以上、约15ng/mL以上、约16ng/mL以上、约17ng/mL以上、约18ng/mL以上、约19ng/mL以上、约20ng/mL以上、约21ng/mL以上、约22ng/mL以上、约22.5ng/mL以上的浓度。在另外的实施方案中,有效量的舒马曲坦提供在受试者的血浆中约10至约25ng/mL。

[0069] 在某些实施方案中,离子电渗给药有效量的曲坦化合物在 T_{max} 为约2小时的情况下提供约20ng/mL的 C_{max} 。术语“ C_{max} ”和“ T_{max} ”是分别定义为所观察的最大药物浓度和从 T_0 到最大药物浓度的时间的药物动力学参数。在其它实施方案中,离子电渗给药有效量的曲坦化合物提供约98至约103hr*ng/mL之间的 AUC_{0-12} 。术语“ AUC_{0-12} ”是如下药物动力学参数,所述药物动力学参数被定义为使用线性梯形法则(linear trapezoid rule)计算的、浓度对时间的曲线在从时间0至12小时时间点下的面积。

[0070] 在又一其它实施方案中,离子电渗给药有效量的曲坦化合物提供在给药后约1小时前开始并在给药后约4.5和约5.0小时(例如,约4.7小时)之间持续的大于或约等于约10ng/mL的稳定状态的曲坦血浆水平。作为本文使用的术语“稳定状态”定义为这样的速率,即曲坦化合物的给药速率基本上约等于曲坦化合物从受试者身体消除的速率。术语“曲坦血浆水平”或“曲坦血浆浓度”包括在受试者血浆中曲坦化合物的浓度。在一个实施方案中,

术语“曲坦血浆水平”和“曲坦血浆浓度”包括舒马曲坦血浆水平和舒马曲坦血浆浓度。

[0071] 在某些实施方案中,用离子电渗疗法给药的曲坦化合物的AUC₀₋₄(例如,利用线性梯形法则计算的、在浓度对时间的曲线从时间0至4小时时间点下的面积)或C_{max}基本上与以治疗有效量(例如,50mg或100mg口服舒马曲坦)口服给药的曲坦化合物的AUC₀₋₄或C_{max}几乎相同。

[0072] 在某些实施方案中,受试者的曲坦血浆浓度在离子电渗给药曲坦化合物后1小时内达到约10至约20ng/mL之间,并在离子电渗给药曲坦化合物后保持在约10至约20ng/mL之间至少3小时。在其它实施方案中,受试者的曲坦血浆浓度在离子电渗给药曲坦化合物后约1小时在约15和约20ng/mL之间(例如,约17ng/mL)。在又一实施方案中,受试者的曲坦血浆浓度在离子电渗给药曲坦化合物后约2小时在约10和约15ng/mL之间(例如,约14ng/mL或约15ng/mL)。在再一实施方案中,受试者的曲坦血浆浓度在离子电渗给药曲坦化合物后约3小时在约15和约20ng/mL之间(例如,约15ng/mL或约16ng/mL)。在又一实施方案中,受试者的曲坦血浆浓度在离子电渗给药曲坦化合物后约4小时在约15和约20ng/mL之间(例如,约16ng/mL或约19ng/mL)。

[0073] 在某些实施方案中,曲坦化合物以两阶段方式用离子电渗疗法给药。在某些实施方案中,两阶段方式包括第一阶段,其在约30分钟和约2小时之间、在约30分钟和约90分钟或约1小时之间持续。在某些实施方案中,第一阶段采用约3.5mA和约4.5mA之间、约3.75mA和约4.25mA、约4.0mA之间的电流。在某些实施方案中,两阶段方式包括第二阶段,其在约2小时和约6小时之间、约2小时和约5小时之间、约2小时和约4小时或约3小时之间持续。在某些实施方案中,第二阶段采用约1.5和约2.5mA之间(例如,约2mA)的电流。在另外的实施方案中,在第一阶段用离子电渗疗法给药曲坦化合物,该阶段中在约4mA的电流的情况下给药曲坦化合物约1小时;和第二阶段,该阶段中在约2mA的电流的情况下给药曲坦化合物约3小时。

[0074] 在其它实施方案中,在提供的方法中选定的电流基本上不刺激受试者的皮肤。作为本文使用的术语“基本上不刺激受试者的皮肤”包括除去贴剂时所得红斑评分为约2.5以下、约2.0以下、约1.5以下或约1.0以下。在一个实施方案中,如果贴剂除去后2小时内皮肤红斑评分约2.5以下、约2.0以下或1.5以下或约1.0以下,则电流“基本上不刺激受试者的皮肤”。在另外的实施方案中,如果贴剂除去时即刻皮肤红斑评分为约2.5以下、约2.0以下、约1.5以下或1.0以下,则电流“基本上不刺激受试者的皮肤”。皮肤红斑评分可见于下表2中。因此,在某些实施方案中,本发明的方法使用导致中度、最小或无红斑的电流。在某些实施方案中,本发明的方法使用导致无或最小红斑的电流。在某些实施方案中,本发明的方法使用在超过85%(例如,超过86%、超过87%、超过88%、超过89%、超过90%、超过91%、超过92%、超过93%、超过94%、超过95%、超过96%、超过97%、超过98%、超过99%)的人群中导致无或最小红斑的电流。

[0075] 在其它实施方案中,在除去贴剂后即刻电流不导致大于约2.5、大于约2.0、大于约1.5或大于约1.0的皮肤红斑评分。在某些实施方案中,电流导致中度、最小或无红斑。在某些实施方案中,电流导致最小或无红斑。

[0076] 实施例

[0077] 通过以下实施例可进一步理解本发明的方法。然而将理解这些实施例并不限制本

发明。如本文和如下面的权利要求所述,现在已知或进一步开发的本发明的变型被认为落入本发明的范围内。

[0078] 实施例1阶段I(Phase I),开放标签,单剂量,比较舒马曲坦离子电渗透皮贴剂与 *Imitrex*[®] 的口服制剂(50mg)在急性偏头痛发作期间和非偏头痛期间在偏头痛受试者中的药物动力学的四向交叉研究(four-way crossover study)。

[0079] 目的:该阶段I研究的主要目的是比较舒马曲坦离子电渗透皮贴剂与当前批准的 *Imitrex*[®] 制剂在急性偏头痛发作期间和非偏头痛期间两者在偏头痛受试者中的药物动力学(PK)。

[0080] 方法学/研究设计:这是阶段I,开放标签,单剂量,四向交叉研究。筛选评价在筛选(期间(period)1前)和复筛(期间5前)调查期间进行。

[0081] 在期间1中,当受试者经历偏头痛性头痛时,他们到达诊所。为符合期间1,受试者的头痛在疼痛强度方面为中度(2)或重度(3),所述疼痛强度使用表1中所示的受试者的头痛性疼痛严重度评分。另外,受试者在其偏头痛发病的大约4小时内到达诊所,并且在前4个小时受试者没有进食或摄入酒精。在到达诊所的72小时内禁止曲坦、阿片类、麦角胺、影响胃动力的药物(即,胃复安(metoclopramide)、止吐药)。

[0082] 表1

[0083]

评分	定义
0	不疼痛
1	轻度疼痛:允许正常活动
2	中度疼痛:干扰,但不妨碍正常活动
3	重度疼痛:正常活动须中断,可能需要卧床休息

[0084] 如果受试者满足合格标准,在剂量给药治疗A(口服琥珀酸舒马曲坦、RT Technology[™]、*Imitrex*[®]片剂:50mg)之后使他们进行PK取样。在得到最后的PK样品后,允许急救药物。

[0085] 在期间2中,在非偏头痛期间,受试者返回诊所。为符合期间2,受试者必须不具有头痛或先兆,并且受试者最后的偏头痛性头痛在来到诊所前必须已消除至少72小时。另外,受试者在试验前没有前驱症状至少24小时,并且在前4个小时没有进食或摄入酒精。在到达诊所的72小时内禁止曲坦、阿片类、麦角胺、影响胃动力的药物(即,胃复安、止吐药)。

[0086] 如果受试者满足另外的标准,则在剂量给药治疗A后使他们进行PK取样。

[0087] 一旦完成期间1和2,并且收集关于口服舒马曲坦治疗的数据,开始期间3、4、5和6。将这些期间设计为提供关于离子电渗透舒马曲坦治疗的数据。在期间3和4中,研究的舒马曲坦离子电渗透皮贴剂在运输过程中可被暴露于冷冻条件。将期间5和6增加到方案并且所有参与期间3和4的受试者应邀参与期间5和6,重复期间3和4。

[0088] 在期间3和6,受试者在当他们经历偏头痛性头痛时来到诊所。如果受试者满足关于头痛发病时间、头痛程度、食物和酒精摄取以及药物限制的另外的合格标准(参考期间1),则在剂量给药治疗B(研究的舒马曲坦离子电渗透皮贴剂,施用到胳膊并原位持续4小时)后将他们进行PK取样。将贴剂设计为使用继2mA 3小时之后的4mA 1小时(总计600mA分

钟)来递送大约6mg的舒马曲坦。在获得最后的PK样品之后允许急救药物。

[0089] 在期间4和5中,在非偏头痛期间,如果受试者满足关于没有偏头痛症状、食物和酒精摄入以及药物限制(参见期间2)的另外的资格,则在给药治疗B后将他们进行PK取样。

[0090] 在期间1至4期间,在规定时间获得用于PK分析的15份血样。在期间5和6期间,在规定时间获得用于PK分析的14份血样。在佩带对于期间3、4、5和6的研究贴剂的同时,贴剂粘合评价由研究人员进行。

[0091] 在期间2、4和5期间(非偏头痛期间),收集24小时尿样。

[0092] 在期间3和4期间,用以预剂量的研究贴剂治疗后在以下时间点进行皮肤刺激性试验:在给药前、4小时(贴剂除去后即刻)、施用贴剂后的6、12、24、48和72小时。在期间5和6期间,用以预剂量的研究贴剂治疗后在以下时间点进行皮肤刺激性试验:在给药前、4小时(贴剂除去后即刻)、在施用贴剂后的6、12、24、48和72小时。如果72小时存在红斑,则受试者在7天(± 1 天)内返回诊以便额外的皮肤刺激性试验。如果在第10天访问时存在红斑,则受试者返回以便每周访问直至皮肤刺激评分是0。

[0093] 皮肤刺激性试验是皮肤直接在药物储存垫下和直接在盐储存垫下的评价。皮肤刺激性检验等级示于表2。

[0094] 表2

[0095]

评分	定义
0	没有红斑
1	最小红斑
2	轮廓清晰的中度红斑
3	有或者没有浮肿的重度红斑
4	具有浮肿和水疱/糜烂的重度红斑

[0096] 药物动力学血清样品:为了测定在血浆中舒马曲坦的浓度,收集PK分析用血样(各样品4mL,对于各期间1-4总计60mL和对于期间5和6两者为28mL)用于所有治疗(通过验证的HPLC与MS/MS检测来分析)。在期间1至4期间,在给药前(给药前15分钟内)和在给药后0.25、0.50、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、6、8、10、12以及24小时时取样品。在期间5和6期间,除了省略给药24小时后的样品之外,样品是相同的。当吞服口服片剂时开始计时治疗A的剂量给药以及当施用研究贴剂并且红色LED灯连续亮时开始计时治疗B的剂量给药。

[0097] 研究人群的选择:

[0098] 入选标准:受试者必须符合所有以下标准:

[0099] 1.成年男性和女性受试者,筛选时在18岁和65岁之间。

[0100] 2.受试者诊断为先兆或非先兆偏头痛性头痛,其由头痛疾病国际分类(第二版)第1.1和1.2.1节中所定义,并且诊断是在50岁之前进行的。

[0101] 3.基于受试者陈述,在偏头痛发作(如果未治疗)期间,受试者典型地经历中度(2)或重度(3)(参见表1)头痛;并且这些发作的大多数伴随有恶心和呕吐。

[0102] 4.基于受试者陈述,受试者具有至少1年的偏头痛病史。

[0103] 5.基于病历、身体检查、生命体征、ECG和实验室检查结果(laboratory profile)的结果将受试者判断为健康。受试者不具有任何临床上显著异常的实验室参数、生命体征

或ECG参数以便符合加入资格。

[0104] 6.受试者能够阅读和理解英语或西班牙语,并能够进行所有研究过程和自愿地签署由机构审查委员会(Institutional Review Board)批准的知情同意书。

[0105] 7.受试者具有阴性药物筛选。

[0106] 8.潜在生育的女性受试者具有筛选时的阴性妊娠试验。

[0107] 9.受试者具有两个可接受的贴剂施用位点(左和/或右胳膊),其相对无毛并没有伤疤、纹身、擦伤或瘀伤。

[0108] 试验品、给药剂量和方式:试验品(治疗B)为具有阳极和阴极储存垫的透皮贴剂,其使用产生4mA 1小时,然后2mA 3小时(使用总计600mA分钟)的波形的低电流递送大约6mg舒马曲坦。

[0109] 药物储存垫(阳极)制剂包含3.0克含有120mg琥珀酸舒马曲坦的舒马曲坦凝胶溶液(10%多胺和4%琥珀酸舒马曲坦)。

[0110] 盐储存垫(阴极)制剂为3.0克具有0.9%NaCl的2%的羟丙基纤维素(HPC)溶液。

[0111] 应邀参与所有6个期间研究的受试者接收4个研究贴剂,其中2个在急性偏头痛发作期间给予和2个在非偏头痛期的期间给予。

[0112] 参考治疗,剂量和给药:参考治疗为治疗A(RT Technology™ **Imitrex**® 50mg口服的舒马曲坦片剂的一种制剂)。各受试者接受2个片剂的参考治疗:一个在急性偏头痛期间给予和一个片剂在非偏头痛期的期间给予。

[0113] 贴剂粘合评价:在贴剂施用后的1、2、3和4小时对各贴剂治疗进行贴剂粘合评价。在贴剂除去前即刻进行4小时评价。表3表明用于该评价的贴剂粘合评分准则(Patch Adherence Scoring Code)。

[0114] 表3

[0115]

评分	定义	由批准的粘合带确保的作用
0	≥ 90%粘合(基本上没有皮肤的翘离(lift off))	n/a
1	≥ 75%至<90%粘合(仅某些边缘翘离皮肤)	是
2	≥ 50%至<75%粘合(小于一半的贴剂翘离皮肤)	是
3	<50%粘合,但没有分离(超过一半的系统翘离而没有脱离)	是
4	贴剂分离(贴剂完全离开皮肤)	是

[0116] 用于评价的药物动力学参数:使用具有WinNonlin的非房室法(non-compartmental methods)由实际血浆浓度-时间数据计算以下PK参数:AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max}、λ_z和t_{1/2}。估算另外考察的PK参数,包括AUC₀₋₂、AUC₀₋₄、达到10ng/mL舒马曲坦血浆浓度的时间以及达到C_{max}的70%、80%和90%的时间。经过24小时时间段药物在尿中原样或在尿中作为舒马曲坦代谢物排泄的量和百分数由非偏头痛期期间的24小时尿收集数据计算。

[0117] 药物动力学:用于药物动力学(PK)分析的人群有两个。第一个PK人群为包括接受

至少一个研究药物剂量和具有足够血浆浓度-时间数据以获得所需的PK参数的所有受试者。第二个PK分析人群为PK可评价人群,其包括在所有PK人群中完成所有6个期间的研究的所有受试者。PK可评价人群为用于研究贴剂评价的主要人群。

[0118] **结果:** 总共23名受试者完成口服和贴剂剂量给药。23名受试者接受至少一个口服舒马曲坦剂量(治疗A)和19名受试者接受至少一个离子电渗贴剂应用。在安全性和药物动力学分析中包含接受研究治疗的所有23名受试者。18名受试者完成期间1、2、5和6,并因此包含于贯穿治疗和/或期间的比较药物动力学参数的分析中。

[0119] 剂量给药后经过12小时所有受试者的平均舒马曲坦血浆水平(ng/mL)示于图1中。

[0120] 用于PK可评价受试者(即,参与期间1、2、5和6的受试者)的平均血浆浓度相对时间的分布和在各时间点的对应95%的置信区间(CIs)示于图3(线性标度)和图4(半对数标度)中。表4和5提供对于这些受试者中在期间1、2、5和6的药物动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-4} 、 AUC_{0-12} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、高于 10ng/mL 的时间以及高于 10ng/mL 的AUC的小结。

[0121] 表4:根据期间和治疗的平均(SD) $C_{\max}$ 和AUC值

[0122]

期间 (治疗/偏头痛状况)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-4} ($\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$)	AUC_{0-12} ($\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$)	$AUC_{0-\infty}^{1)}$ ($\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$)
期间1(口服/偏头痛)	26.3 (11.77)	68.5 (28.74)	102.1(40.57)	113.7(47.34) ²⁾
期间2(口服/无偏头痛)	33.0 (12.36)	83.1 (28.98)	124.1(41.81)	138.3(48.07) ^b
期间5(NP101/无偏头痛)	21.1 (4.66)	55.5 (13.70)	95.4 (22.40)	98.3 (23.26)
期间6(NP101/偏头痛)	20.0 (5.46)	52.6 (15.34)	87.5 (27.93)	90.5 (29.22)

[0123] ^a在期间5和6中在剂量给药后12小时取最后的PK样品,然而在期间1和2中在口服剂量给药后24小时取最后的PK样品。

[0124] ^b由末期阶段的线性不良引起从 $AUC_{0-\infty}$ 小结中排除一名受试者(%AUC外推>20%)。

[0125] 表5:根据期间和治疗的平均(SD) $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、高于 10ng/mL 的时间和高于 10ng/mL 值的AUC

[0126]

期间 (治疗/偏头痛状况)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	高于 10ng/mL 的时间 (hr)	高于 10ng/mL 的 AUC ($\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$)
期间1(口服/偏头痛)	1.4(1.23)	5.6 (3.35) ¹⁾	3.8 (1.92)	37.7 (25.44)
期间2(口服/无偏头痛)	1.8(0.75)	5.3 (2.63) ^a	4.4 (1.31)	53.1 (32.86)
期间5(NP101/无偏头痛)	2.2(1.47)	2.2 (0.31)	4.4 (0.84)	26.9 (15.90)
期间6(NP101/偏头痛)	1.9(1.37)	2.3 (0.39)	3.8 (1.70)	23.6 (15.71)

[0127] ^a由于末期阶段的线性不良引起从 $t_{1/2}$ 小结中排除一名受试者(%AUC外推>20%)。

[0128] 图1、3和4中的数据表明,对于经由研究贴剂给药舒马曲坦的所有受试者的平均舒马曲坦血浆水平与在偏头痛期间(期间6)以及无偏头痛期的期间(期间5)的给药相当。相反,当与在无偏头痛(期间2)期间的口服给药舒马曲坦相比,在偏头痛发作(期间1)期间口服给药舒马曲坦后在第一个4小时期间的平均舒马曲坦血浆水平有大约20%的减少。与无

偏头痛期间相比,在偏头痛发作期间 AUC_{0-4} 和 C_{max} 减少 $\geq$ 约20%。口服给药舒马曲坦时的平均舒马曲坦血浆水平之差可以是“偏头痛效应”例如,吸收降低的证据。不受理论的束缚,某些偏头痛患者在偏头痛发作期间(相对于当受试者头痛或无偏头痛时)可经历口服给药舒马曲坦的吸收降低,这也许部分地由于偏头痛诱导的恶心或呕吐引起。

[0129] 对于这些受试者的平均舒马曲坦血浆水平表示于下面的图2和表6中。

[0130] 表6

[0131]

给药方式	剂量给药后经过12小时的大约的舒马曲坦血浆水平(ng/mL)							
	1 小时	1.75 小时	2 小时	3 小时	4 小时	6 小时	8 小时	12 小时
期间1(偏头痛发作, 50 mg舒马曲坦片剂)	18	13	14	15	12	6	5	1
期间2(无偏头痛, 50 mg 舒马曲坦片剂)	29	28	32	25	17	9	5	1
期间5(无偏头痛, 贴剂)	17	14	14	16	18	10	5	1
期间6(偏头痛发作, 贴剂)	18	15	15	16	17	10	5	1

[0132] 对于具有“偏头痛效应”的受试者的药物动力学数据从下表7中得到。另外,对于在口服舒马曲坦治疗之后没有偏头痛效应的受试者以及在口服舒马曲坦治疗后具有偏头痛效应的受试者的平均血浆浓度-时间分布分别以期间示于图5和图6中。

[0133] 表7

[0134]

期间(治疗/偏头痛状况)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-4} (hr.ng/mL)		AUC_{0-12} (hr.ng/mL)		AUC_{0-inf} (hr.ng/mL)	
	偏头痛效应		偏头痛效应 ^a		偏头痛效应 ^a		偏头痛效应 ^a	
	有	无	有	无	有	无	有	无
期间1(口服/偏头痛)	19.1 (10.76)	30.9 (10.30)	51.7 (35.36)	79.2 (18.16)	87.0 (53.22)	111.7 (28.92)	96.5 (64.91)	123.1 (34.69)
期间2(口服/无偏头痛)	36.8 (13.20)	30.5 (11.77)	93.2 (34.44)	76.7 (24.48)	143.7 (39.95)	111.6 (39.68)	156.8 (45.69)	125.4 ^b (47.59)
期间5(NP101/无偏头痛)	21.1 (2.59)	21.1 (5.74)	54.6 (8.20)	56.0 (16.67)	96.4 (12.19)	94.8 (27.63)	99.5 (12.87)	97.5 (28.61)
期间6(NP101/偏头痛)	19.4 (3.14)	20.4 (6.66)	56.1 (12.28)	50.5 (17.21)	92.6 (23.63)	84.3 (31.00)	94.8 (24.31)	87.7 (32.80)

[0135] ^a如果口服剂量给药后 AUC_{0-4} (偏头痛)/ AUC_{0-4} (无偏头痛) <0.80 和 C_{max} (偏头痛)/ C_{max} (无偏头痛) <0.80 , 则有偏头痛效应。

[0136] ^b由于最后期间的线性不良引起从 AUC_{0-inf} 小结排除一名受试者(% AUC_{0-inf} 外推 $>20\%$)。

[0137] 口服舒马曲坦后或贴剂后平均 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 和血浆舒马曲坦浓度高于10ng/mL的时间没有出现受到偏头痛的影响。口服给药后,高于10ng/mL的平均AUC在无偏头痛的期间(53.1hr.ng/mL)比在偏头痛的期间(37.7hr.ng/mL)略高。

[0138] 通过比较基于 C_{max} 和AUC₀₋₄的暴露率(ratio of exposure)来进一步定量降低的暴露现象(exposure phenomenon)(例如,吸收降低或偏头痛效应)。即,如果对于 C_{max} 和AUC₀₋₄两者的暴露率小于80% ($C_{max}(\text{偏头痛})/C_{max}(\text{无偏头痛}) < 0.80$ 和AUC_{0-4}(\text{偏头痛})/AUC_{0-4}(\text{无偏头痛}) < 0.80),则将受试者视作具有显著偏头痛效应。在18名PK可评价受试者中,7名受试者(39%)满足该定义并被分类为在口服舒马曲坦治疗后具有显著偏头痛效应,而剩余11名受试者被分类为在口服舒马曲坦治疗后不具有显著偏头痛效应。}}

[0139] 在口服治疗后对吸收表现偏头痛效应的7名受试者中,与非偏头痛期相比,在偏头痛期间存在48%的平均 C_{max} 降低、45%的平均AUC₀₋₄降低、39%的平均AUC₀₋₁₂降低和38%的平均AUC_{0-inf}降低。与无偏头痛期期间(5.1小时)相比,在偏头痛期期间(3.0小时)高于10ng/mL的平均时间也减少。然而,在贴剂治疗(期间5和6)后,在这些受试者中,偏头痛期的吸收与无偏头痛期相比没有差别。在期间5和期间6高于10ng/mL的平均时间分别为4.6小时和4.3小时。

[0140] 对于口服舒马曲坦治疗后没有表现偏头痛效应的11名受试者,在口服给药之后或NP101贴剂治疗之后,偏头痛和非偏头痛期之间的 C_{max} 和AUC值没有显著差异。

[0141] 在给药本发明的示例性贴剂后两名受试者具有满足偏头痛效应定义的暴露率。在口服舒马曲坦给药的情况下这些受试者没有一名满足偏头痛效应的标准。对于剩余的16名PK可评价受试者,在NP101治疗后,偏头痛期的平均 C_{max} 或AUC₀₋₄与无偏头痛期相比没有显著差异。

[0142] 在本研究中两种研究治疗良好地耐受。没有严重度的不利事件。贴剂治疗后报道的唯一不利事件是在八名受试者(42.1%)中的施用位点病症。除了两件中度的施用位点瘙痒症事件之外,所有这些事件的程度均为轻度。贴剂除去后所有事件消除。表8中所示的皮肤刺激性评价在大多数受试者中在贴剂施用后的12小时内完全消除。

[0143] 表8

[0144]

时间点	结果	N (%) 通过皮肤评价位点的受试者			
		期间5		期间6	
给药前	没有红斑	18 (100)		18 (100)	
		药垫下	盐垫下	药垫下	盐垫下
贴剂除去时	没有红斑	0	14 (77.8)	1 (5.6)	15 (83.3)
	最小红斑	13 (72.2)	4 (22.2)	17 (94.4)	3 (16.7)
	中度红斑	5 (27.8)	0	0	0
给药后6小时	没有红斑	0	17 (94.4)	1 (5.6)	16 (88.9)
	最小红斑	15 (83.3)	1 (5.6)	17 (94.4)	2 (11.1)
	中度红斑	3 (16.7)	0	0	0
给药后12小时	没有红斑	0	17 (94.4)	1 (5.6)	16 (88.9)
	最小红斑	16 (88.9)	1 (5.6)	17 (94.4)	2 (11.1)
	中度红斑	2 (11.1)	0	0	0
给药后48小时	没有红斑	7 (38.9)	18 (100)	4 (22.2)	18 (100)
	最小红斑	11 (61.1)	0	14 (77.8)	0
	中度红斑	0	0	0	0
给药后72小时	没有红斑	11 (61.1)	17 (94.4)	7 (38.9)	18 (100)
	最小红斑	7 (38.9)	1 (5.6)	11 (61.1)	0
	中度红斑	0	0	0	0

[0145] 实施例2舒马曲坦离子电渗透皮贴剂在治疗急性偏头痛中的疗效和耐受性:随机、双盲、安慰剂对照研究

[0146] 目的:该研究的主要目的是评价贴剂激活后两小时时没有头痛性疼痛的受试者的比例。然而,关键的次要目的是评价在贴剂激活后2小时时没有恶心的受试者的比例,贴剂激活后2小时时没有恐光症的受试者的比例以及在贴剂激活后2小时时没有恐响症的受试者的比例。

[0147] 其它次要目的是评价在贴剂激活后的各时间点没有头痛性疼痛、经历头痛性疼痛缓解、没有恶心、没有恐光症和没有恐响症的受试者的比例。另外的次要目的是评价贴剂激活后两小时时,没有偏头痛(没有头痛性疼痛、没有恶心、没有恐响症和没有恐光症)的受试者的比例,贴剂激活后在没有使用急救药物的情况下具有持续无头痛性疼痛应答(定义为2至24小时期间)的受试者的比例,以及贴剂激活后在24小时时间内没有使用急救药物的受试者的比例。

[0148] 方法学/研究设计:这是随机、平行组、双盲、安慰剂对照研究。受试者将完成三次研究访问:筛选访问、随机访问和最终访问(Final Visit)。将满足入选标准的成年受试者以1:1的比例随机分为以下两个治疗组中的一组:舒马曲坦离子电渗透皮贴剂或安慰剂离子电渗透皮贴剂。当施用贴剂并激活时对两组开始给药计时($t=0$)。在筛选期间进行筛选评价。

[0149] 符合研究偏头痛的标准如下:头痛性疼痛必须是中度(2)或重度(3),在先前的8小时受试者没有服用镇痛药或止吐药。

[0150] 在对于受试者使用研究贴剂的偏头痛性头痛合格期间和之后,通过受试者进行以下步骤:

[0151] • 确认受试者他们在使用研究贴剂之前没有服用镇痛药(疼痛)或止吐药(抗恶心)药物8小时。

[0152] • 受试者正好在施用贴剂前完成评价:头痛是否为单侧(单面)或双侧(两面),随运动增强,头痛性疼痛程度,有无先兆、恶心、恐光症(对光敏感)和恐响症(对声音敏感)。

[0153] • 将贴剂施用到受试者的右或左上臂,并在日志中记录贴剂施用位置。

[0154] • 在贴剂激活后的0.5、1、2、3、4、6、12和24小时时,受试者完成如表9中所概括的疼痛有无(如果存在则为程度评价),以及有无恶心、恐光症(对光敏感)和恐响症(对声音敏感)的评价。要求受试者在贴剂激活后的前四个小时保持清醒以记录疼痛和症状评价,并指示间断地清醒以完成6、12和24小时评价。鼓励受试者使用为确保完成评价而提供的计时器和在规定时间内在日志中记录。

[0155] • 在贴剂激活后的前两个小时受试者没有使用疼痛药物或治疗恶心的药物。

[0156] • 在各评价时间点,受试者记录在贴剂激活后24小时内服用的治疗疼痛的药物和/或治疗恶心的药物。虽然禁止在贴剂施用前8小时内服用疼痛药物或治疗恶心的药物的事件,但也记录该信息。

[0157] • 曲坦是不允许的直至最终访问之后,并且只有头痛性疼痛为中度和重度时,在贴剂激活后2小时才允许疼痛药物。

[0158] • 如果症状经不起支持性测量(supportive measures)并且严重度到足以需要用药物治疗,则贴剂激活后2小时治疗恶心的药物是允许的。

[0159] • 受试者记录在贴剂激活后2-24小时内头痛是否复发(如果头痛2小时时消失)。

[0160] • 贴剂激活后4小时时(当LED灯关闭时)轻轻地除去贴剂。

[0161] • 受试者在4小时时(贴剂除去的10分钟内)、贴剂激活后6、12、24小时以及其后的每天完成自我皮肤检查,直至自我皮肤检查评分为0。自我检查刺激评分在表10中得到。

[0162] • 如果皮肤刺激评分记录为3或4,或在改善期间后恶化,则受试者请临床试验医生(Study Doctor)或研究人员尽早就诊(24小时内)。

[0163] • 如果没有恶心或仅在研究贴剂施用前存在,则受试者在12小时内要求激活贴剂并记录。

[0164]

表 9: 受试者日志头痛性疼痛严重度评分

评分	定义
0	没有疼痛
1	轻度疼痛: 允许正常活动
2	中度疼痛: 扰乱, 但没有妨碍正常活动
3	重度疼痛: 中断正常活动, 可能需要卧床休息

[0165]

表 10: 受试者自我检查刺激评分	
评分	定义
0	没有红色
1	最小皮肤红色
2	具有清晰轮廓的中度皮肤红色
3	有或没有肿胀的重度皮肤红色
4	具有水疱或破损皮肤的重度皮肤红色

[0166] 受试者保留在研究中直至他们用研究贴剂治疗一个偏头痛头痛或随机化后两个月,无论哪一种先出现。在最终访问时,研究人员检查受试者的贴剂放置位点并使用表2中的评分来对皮肤刺激评分。对于在最终访问时皮肤刺激评分 ≥ 1 的受试者,研究人员安排10天内(± 2 天)随后的访问以完成另外的皮肤刺激性检查,并且之后每周继续跟踪受试者直至皮肤刺激评分为零(0)。

[0167] 研究人群的选择:

[0168] 入选标准:受试者符合在上述实施例1中所提及的所有标准。

[0169] 结果:将总计530名受试者随机化(各治疗组265人),其中的469人施用研究贴剂(234人用舒马曲坦和235人用安慰剂)。454名受试者施用和激活(灯连续亮着的任何时间段)研究贴剂,并具有至少一个对于疼痛的后评价基准(post baseline assessment)。

[0170] 454名受试者中,与安慰剂相比,较高比例的接受舒马曲坦贴剂的受试者在贴剂激活后2小时为无头痛性疼痛的(分别18%比9%; $P=0.0092$)。还观察到在1小时来自安慰剂的显著差异,并在所有随后的时间点持续直至并包括贴剂激活后12小时($P \leq 0.0357$)。

[0171] 与安慰剂相比,舒马曲坦贴剂还与显著更高比例的在贴剂激活后早在1小时报告头痛性疼痛缓解的受试者相关(分别29%比19%; $P=0.0135$)。来自安慰剂的该差异保持2小时(53%比29%; $P<0.0001$)并保持所有随后的时间点直至并包括12小时($P<0.01$)。

[0172] 贴剂激活后两小时,与接受安慰剂的那些受试者相比,较高比例的接受舒马曲坦贴剂的受试者还是无恶心的(分别为84%比63%; $P<0.0001$)、无恐光症的(分别为51%比36%; $P=0.0028$)和无恐响症的(分别为55%比39%; $P=0.0002$)。

[0173] 在基准时报告恶心的受试者中,与用安慰剂治疗的那些受试者相比,较高比例的用舒马曲坦贴剂受试者在贴剂激活后1小时(分别为22%比13%)和2小时(分别为54%比22%)经历疼痛缓解(图7A)。在基准时报告恶心的受试者中,用舒马曲坦贴剂治疗的那些与用安慰剂治疗的那些相比,较高比例的受试者在贴剂激活后的1小时(分别为44%比32%)和2小时(分别为68%比43%)时是无恶心的(图7B)。在基准时报告恶心的受试者中,用舒马曲坦贴剂治疗的那些与用安慰剂治疗的那些相比,较高比例的受试者在贴剂激活后的1小时(分别为31%比26%)和2小时(分别为55%比34%)时是无恐光症的(图7C)。在基准时报告恶心的受试者中,与用安慰剂治疗的那些相比,较高比例的用舒马曲坦贴剂治疗的受试者在贴剂激活后的1小时(分别为42%比37%)和2小时(分别为64%比37%)时是无恐响症的(图7D)。

[0174] 在激活贴剂的受试者中(n=469),治疗急性的不利在接受舒马曲坦贴剂的受试者中报告达到50%和在接受安慰剂的受试者中为44%。最常见的不利事件($\geq 5\%$ 的受试者)为施用位点相关的,并且典型地在2天内消除。这些包括施用位点疼痛(舒马曲坦贴剂23%;安慰剂15%)、感觉异常(舒马曲坦贴剂12%;安慰剂19%)、瘙痒(舒马曲坦贴剂8%;安慰剂7%),和反应(舒马曲坦贴剂7%;安慰剂6%)。典型地与舒马曲坦血浆水平 $>50\text{ng/mL}$ 相关的曲坦特异的不利事件的发生率在舒马曲坦贴剂组中非常低(3%)。舒马曲坦贴剂组中2%的患者和安慰剂组中1%的患者由于不利事件而中断。皮肤刺激数据提供于下表11和12中。

[0175] 表11:患者的皮肤刺激性评价

[0176]

	舒马曲坦贴剂	安慰剂
贴剂除去	39% - 没有或最小 55% - 中度	73% - 没有或最小 24% - 中度
除去后24小时	79% - 没有或最小 19% - 中度	93% - 没有或最小 6% - 中度

[0177] 表12:研究人员在贴剂施用后的24-72小时时的皮肤刺激性评价

[0178]

	舒马曲坦贴剂	安慰剂
没有或最小红斑	88%	96%
中度	11%	3%
强	1%	1%

[0179] 等同形式

[0180] 仅仅利用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的本发明具体实施方案的许多等同形式。这样的等同形式意于被以下权利要求所包涵。

[0181] 并入参考

[0182] 在此将整个本申请所引用的所有参考文献、专利和专利申请的内容并入以作参考。

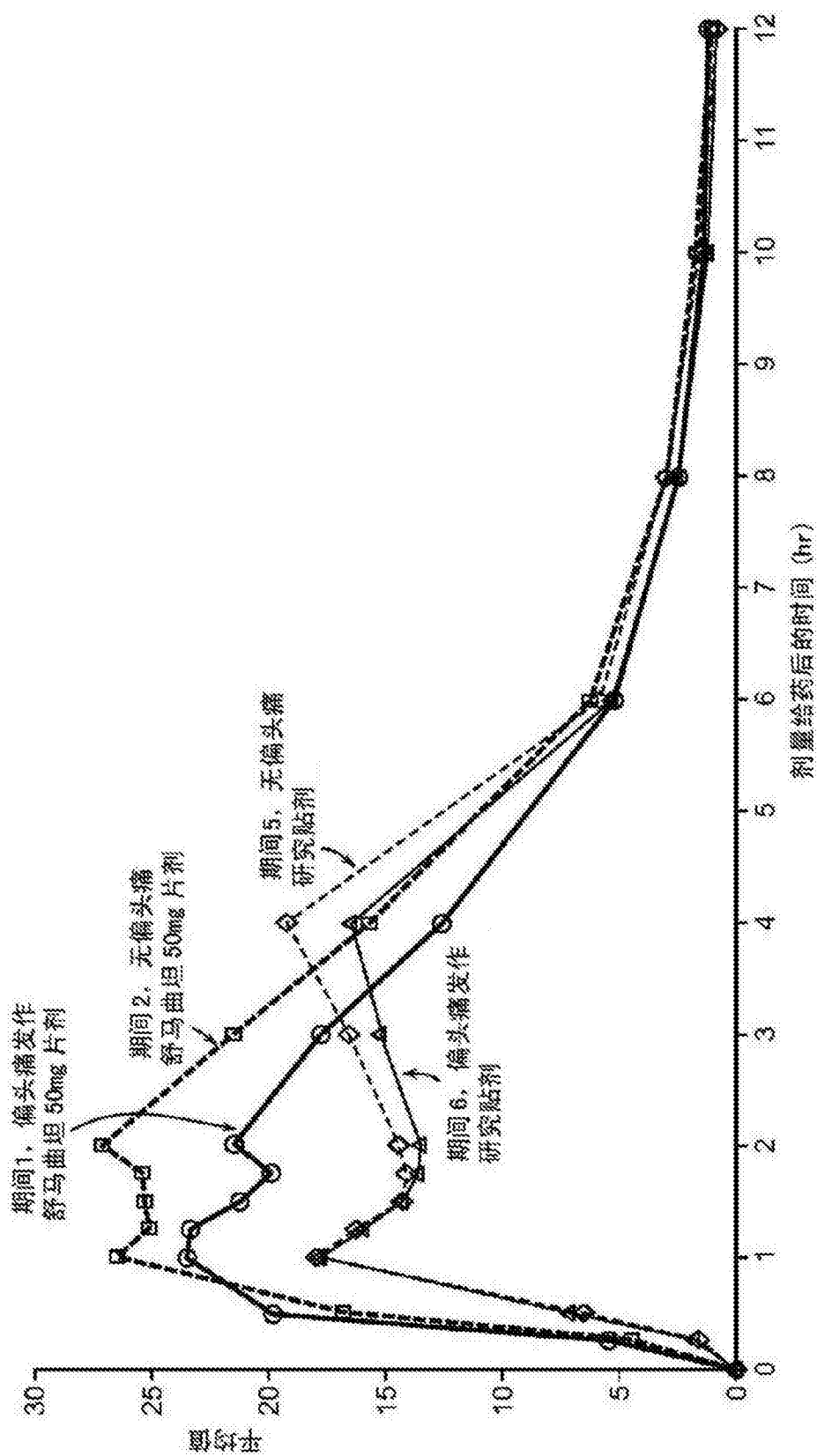


图1

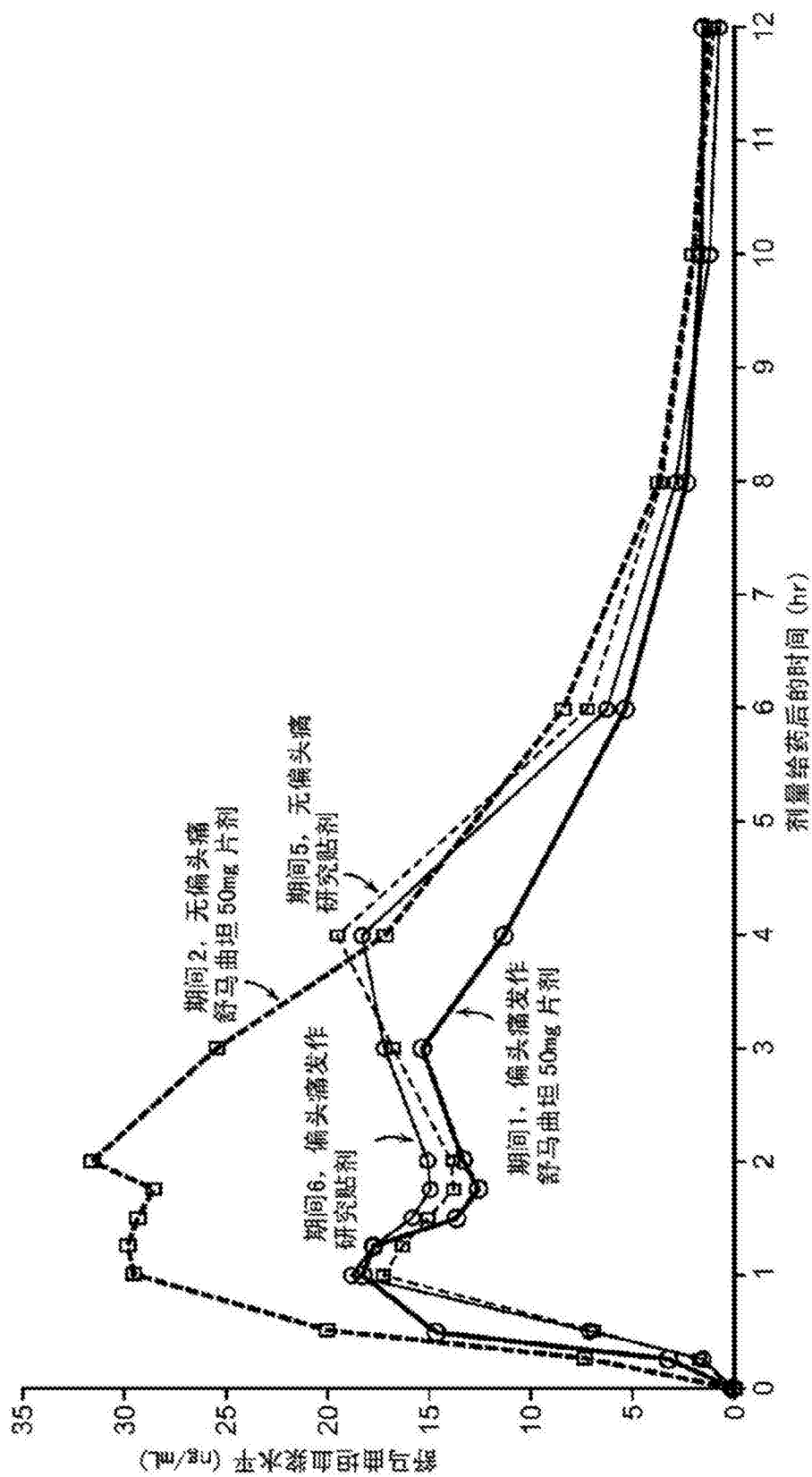


图2

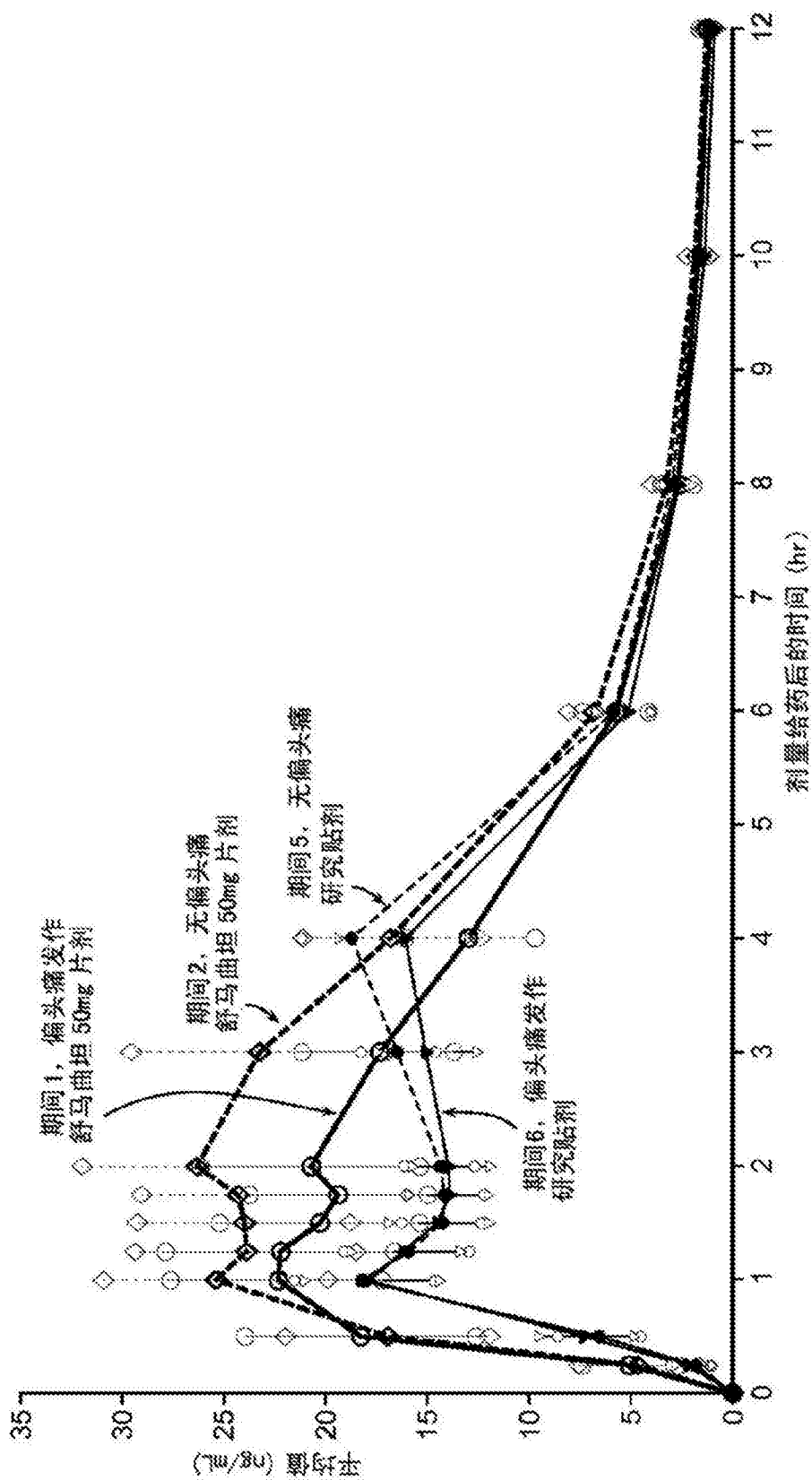


图3

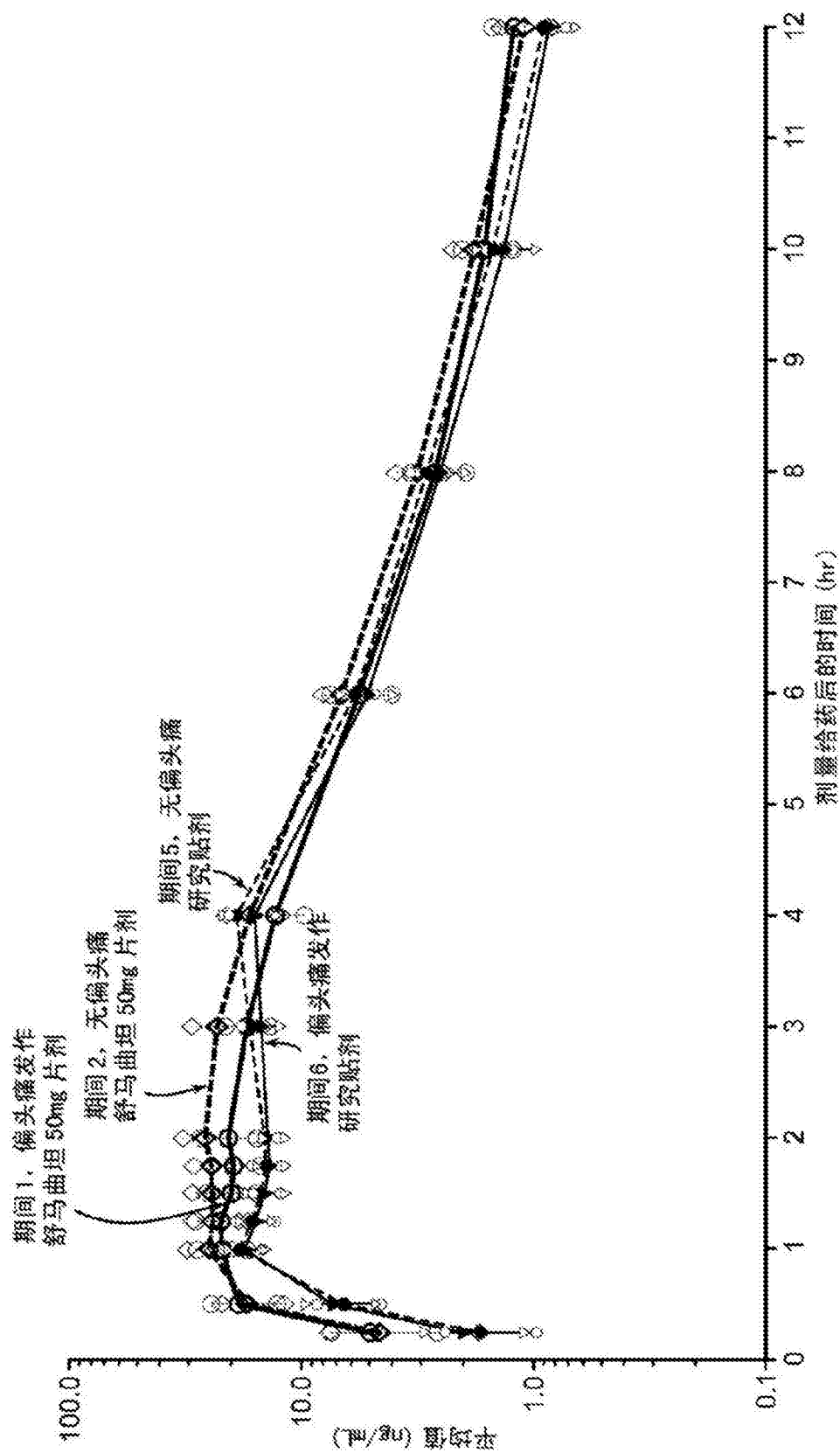


图4

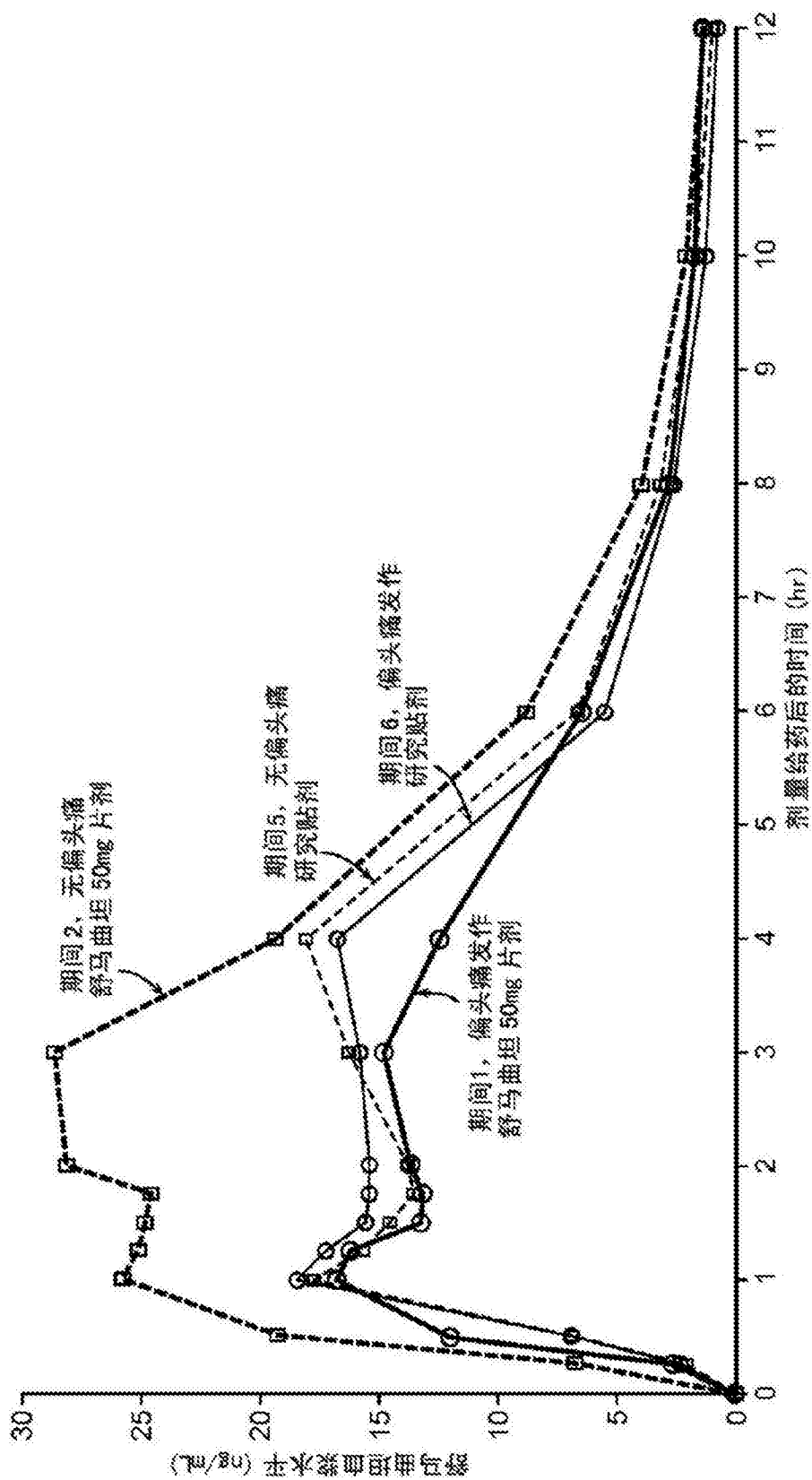


图5

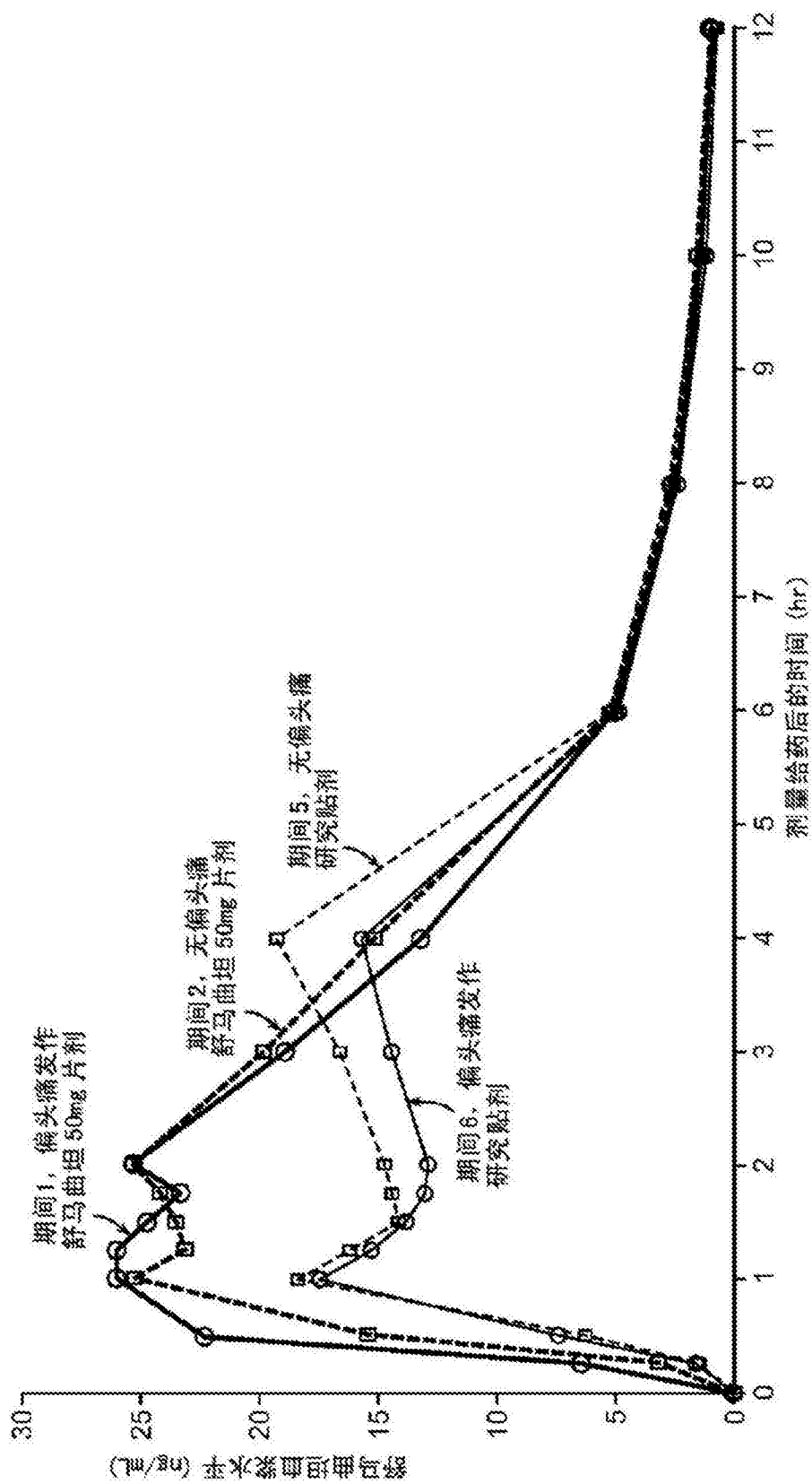


图6

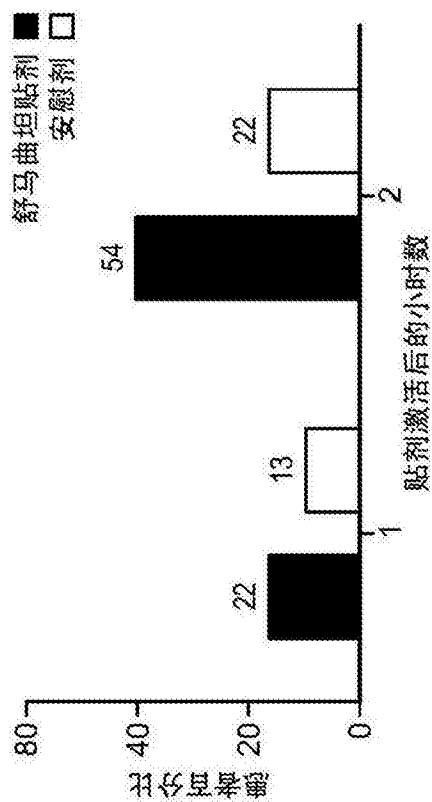


图7A

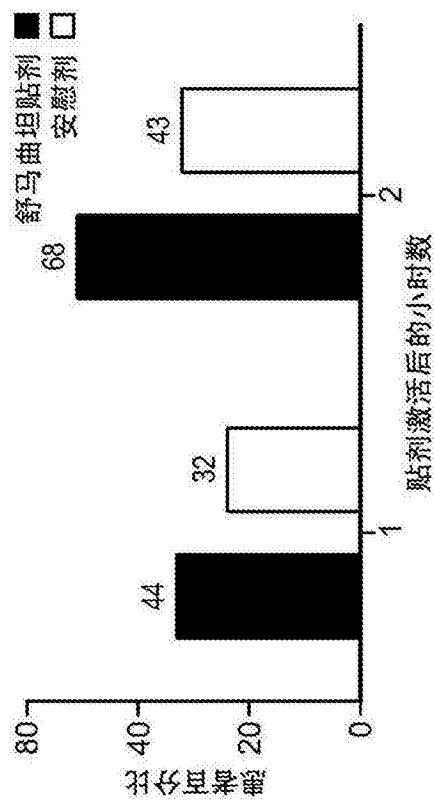


图7B

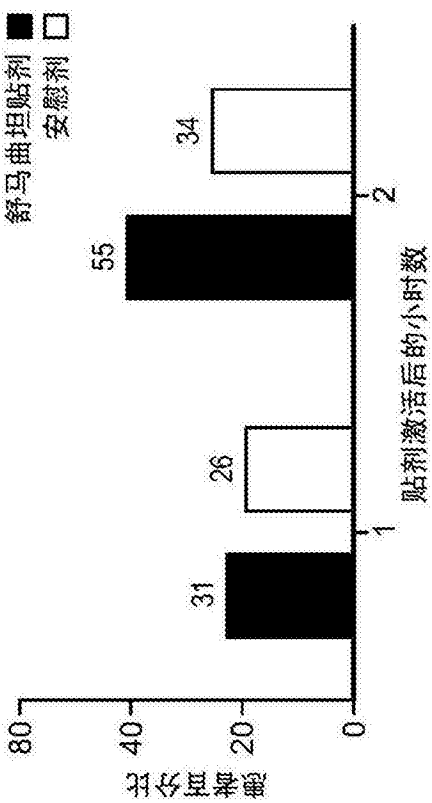


图7C

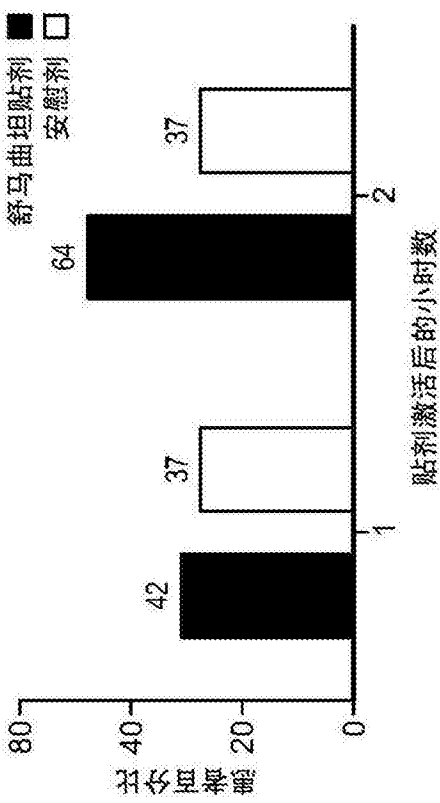


图7D