



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103501609 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 08

(21) 申请号 201280010586. 9

A61K 31/44 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 01. 26

(30) 优先权数据

61/436, 370 2011. 01. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 08. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/022788 2012. 01. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/103377 EN 2012. 08. 02

(71) 申请人 尼科环球有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·R·奈特

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 安琪 张晓威

(51) Int. Cl.

A01N 43/40 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页 附图5页

(54) 发明名称

用于偏头痛的治疗

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗偏头痛的药物制剂和使用方法,所述药物制剂具有在水溶液中的活性成分的组合,所述活性成分包括:仅尼古丁和色氨酸,或者尼古丁、色氨酸以及苯丙氨酸和/或酪氨酸和/或咖啡因。

1. 用于治疗偏头痛的药物制剂,其包含含有活性成分的水溶液,所述活性成分包括有效量的尼古丁、色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和咖啡因,其中所述尼古丁占不少于 0.222mg。

2. 用于治疗偏头痛的药物制剂,其包含含有活性成分的水溶液,所述活性成分包括有效量的尼古丁和色氨酸,其中所述尼古丁占不少于 0.222mg。

3. 权利要求 2 的用于治疗偏头痛的药物制剂,其还包含有效量的苯丙氨酸。

4. 权利要求 3 的用于治疗偏头痛的药物制剂,其还包含有效量的酪氨酸。

5. 权利要求 4 的用于治疗偏头痛的药物制剂,其还包含有效量的咖啡因。

6. 权利要求 1 的用于治疗偏头痛的药物制剂,其中所述溶液在 2 液量盎司的水中包含 0.222mg 尼古丁、40mg 色氨酸、20mg 苯丙氨酸、60mg 酪氨酸和 85mg 咖啡因。

7. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述尼古丁占所述活性成分重量的约 0.11%。

8. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述色氨酸占所述活性成分重量的 15-30%。

9. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述苯丙氨酸占所述活性成分重量的 5-15 %。

10. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述酪氨酸占所述活性成分重量的 20-30%。

11. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述咖啡因占所述活性成分重量的 35-50%。

12. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述活性成分是:约 0.11 重量%的尼古丁、约 18.1 重量%的色氨酸、约 9.0 重量%的苯丙氨酸、约 27.1 重量%的酪氨酸和约 38.4 重量%的咖啡因。

13. 权利要求 1 的药物制剂,其还包含至少一种非必需氨基酸。

14. 权利要求 13 的药物制剂,其中所述非必需氨基酸是丝氨酸、天冬氨酸和谷氨酸中的至少一种。

用于偏头痛的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请包含与 2011 年 1 月 26 日提交的临时专利申请 61/436, 3704 相同或相似的主题,并要求其国际优先权日。申请 61/436, 3704 的主题以其整体援引加入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明的制剂涉及疼痛的药物治疗领域,特别涉及如由偏头痛发作引起的剧烈头痛。本文使用的术语“偏头痛”既指无先兆偏头痛(common migraine headache)也指先兆偏头痛(classic migraine headache),还指任何人类的剧烈头痛病症,尽管有些此类病症在医学领域或被公众以其它术语提及。

[0005] 偏头痛是一种痛苦的、有时使人虚弱的疾病,其往往与多种神经性症状相关。它在人群中的患病率高于任何其它神经性疾病,因此该疾病对社会的负担是相当大的。尽管在近二十年前曲坦类药物(triptans)的引进彻底改变了该疾病的治疗,但是对更有效的药理学作用仍然有强烈的需求。以前,偏头痛的治疗主要针对治疗被认为直接引发偏头痛的脑膜血管的病理性改变。现在,人们越来越深入地认识到神经功能异常可能是疾病产生以及引起发作中的一个更大原因。偏头痛现在被认为与神经元兴奋性增强和皮层传播抑制的发作有关。

[0006] 偏头痛可包括剧烈的搏动痛、恶心以及对光敏感(先兆)和对声音敏感。该病况在 25 岁至 55 岁的成人中比较常见,并多见于女性。曲坦类药物已被用于治疗偏头痛的药物中。色胺类药物包括:舒马普坦®、利扎曲坦®、那拉曲坦®、佐米曲普坦®、依来曲坦®、阿莫曲坦®、夫罗曲坦®和阿维曲普坦®。虽然上述药物在治疗偏头痛的发作时有效,但没有证明它们对于预防性治疗有效,并且不能提供长期的缓解。它们通过暂时收缩大脑血管从而消肿来起效。虽然大量科学研究表明在偏头痛(包括有先兆和无先兆的偏头痛)的病理生理学中反复发现某些生化机制,但尚未完全了解偏头痛的病因。

[0007] 顺势治疗剂已经包括含有镁、生姜、银杏、黑叶母菊和褪黑激素等的制剂。片剂或胶囊剂形式的氨基酸色氨酸是通常被接受的给药色氨酸的方法,并且还是一种升高脑内 5-羟色胺水平的可行而有效的方式。还已知色氨酸治疗应激中的预防性用途。然而,在治疗偏头痛时,临床证据表明它通常只是中度有效。试验表明,色氨酸的主要益处在于它可被日常用作预防性药物。已发现色氨酸减少偏头痛的频率,并且在某些情况下还减小头痛强度和缩短持续时间。然而,色氨酸多次被证明在中止或显著缓解偏头痛发作后的疼痛时无效。

[0008] 因此,需要一种可口服的药物,其使得能够将药物加速递送到中枢神经系统,从而减少或消除与偏头痛有关的疼痛。本文描述的有效治疗(remedy)被发现在从发作到结束的偏头痛的治疗中有效。

[0009] 概述和目的

[0010] 本发明的一个目的是提供一种用于治疗偏头痛的新型药物及其递送方法。另一个目的是提供一种能够口服的药物形式。另一个目的是提供当偏头痛发作时快速起效的治疗。另一个目的是提供安全、一致和可重复的治疗。

[0011] 这些概念的一个或多个实施方案的细节在附图和以下描述中有述。这从说明书和附图以及权利要求中会明确这些概念的其它特征、目的和优点。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1 和 2 是偏头痛疼痛强度的主观水平对时间（分钟）所作的示例性线图；和

[0014] 图 3 是本申请所依据的由研究主管 Christine Mack 博士签署的临床研究中受试者填写的常用数据表。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明描述的治疗包括用于治疗偏头痛的药物制剂及其建议的递送方法。所述制剂可包含掺入 2 液量盎司欲作为饮料使用的水溶液中的以下活性成分：尼古丁、色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和咖啡因。也可加入诸如防腐剂和调味剂等其它成分。所述溶液的液体部分没有活性，并且可以是水或几乎任意其它液体。

[0017] 加利福尼亚奥克斯纳德 (Oxnard) 的 Nico World Wide, Inc. 已开展了严格对照的临床研究。该研究目前仍在进行。本申请是基于使用五名患有偏头痛发作的受试者得到的初步结果。这些受试者在偏头痛发作开始时喝下在本研究中制备的商标为 Microtine™ 的饮料。然后，受试者被要求对他们的疼痛水平以 1-10 的评分进行评估，其中 10 为他们在偏头痛发作时经历过的最大程度的疼痛。在每次偏头痛发作期间的两小时测试期内以 15 分钟的间隔进行该评价。图 1 显示了对时间作图的偏头痛疼痛强度，每个数据点表示五名受试者的平均值，并且还显示了平均值的正 / 负标准误差。在研究过程中，受试者没有报告不良副作用。图 2 再次显示了对时间作图的单个受试者的偏头痛疼痛强度。图中显示了两个月内经历的以 15 分钟的间隔测得的 11 次偏头痛发作的平均疼痛强度。

[0018] 这些数据显示，在 120 分钟的测试期内平均疼痛强度显著降低。此外，在单个受试者中，已证明在重复暴露后未损失有效性。在偏头痛发作时，发现摄入饮料前的平均疼痛强度为 8.6。在摄入饮料后 15 分钟，证明疼痛强度降低到 4.3 的平均水平，这是显著的改善。对于剩余的每个所测试的发作，所述饮料均显著降低了疼痛强度，在测试结束时的平均强度为 1.8。这些数据证明了对于偏头痛患者而言有意义的疼痛缓解，同时表明在重复暴露后未损失有效性并且所述饮料提供了快速缓解。

[0019] 所述饮料中的活性成分可以下列重量百分比配制：

[0020]

尼古丁	0.11%
色氨酸	18.1%
苯丙氨酸	9.0%
酪氨酸	27.1%
咖啡因	38.4%

[0021] 已经发现，这五种活性成分仅仅在活性成分的以下范围内组合是有效的：

[0022]

尼古丁	0.11-2.0%
色氨酸	15.0-30.0%
苯丙氨酸	5.0-15.0%
酪氨酸	20.0-30.0%
咖啡因	35.0-50.0%

[0023] 尼古丁在多种细胞类型中充当抗炎剂,并且可能对与炎症应答相关的中枢神经系统疾病(例如阿尔茨海默氏症和帕金森症)中有益。由于偏头痛也被认为是脑血管炎症的结果,因此假定尼古丁可能通过抗炎机制减轻偏头痛疼痛。

[0024] 已知色氨酸治疗应激,应激是偏头痛的环境触发因素,并且如上所述,低 5-羟色胺水平可能是发生偏头痛的因素。因此,尼古丁和色氨酸这两种化学物质的组合起到提供抗炎效应和降低应激(二者均为减轻偏头痛的机制)的作用。

[0025] 所述制剂中还可以包含非必需氨基酸,例如丝氨酸、天冬氨酸和谷氨酸,它们充当向包括脑和脊髓在内的中枢神经系统的兴奋性神经递质。

[0026] 理论上,所述制剂可通过吸入、摄入(ingest)、注射、经皮给药或通过其它任意递送方式给药。通过饮用所述饮料来摄入已被证明是有效的。

[0027] 如上所述,用于治疗偏头痛的药物制剂包含含有活性成分的水溶液,即饮料,所述活性成分包括有效量的尼古丁、色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和咖啡因,其中所述尼古丁占不少于 0.222mg。但是,已发现仅含有效量尼古丁和色氨酸的制剂就可提供完整制剂的许多益处。添加有效量的苯丙氨酸改善了一些受试者的结果。进一步添加有效量的酪氨酸改善了更多受试者的结果,并且进一步添加有效量的咖啡因更加改善了某些受试者的结果。在所述制剂中,所述溶液可在 2 液量盎司水或等效液体中包含 0.222mg 尼古丁、40mg 色氨酸、20mg 苯丙氨酸、60mg 酪氨酸和 85mg 咖啡因。此外,已发现非必需氨基酸例如丝氨酸、天冬氨酸和谷氨酸可以得到有益的结果。

[0028] 本文已经描述了所要求保护的装置及方法的实施方案。但是,应理解的是,可在不背离本发明的精神和理解的情况下进行各种改变。因此,其它的实施方案和方法也在所附权利要求的范围内。

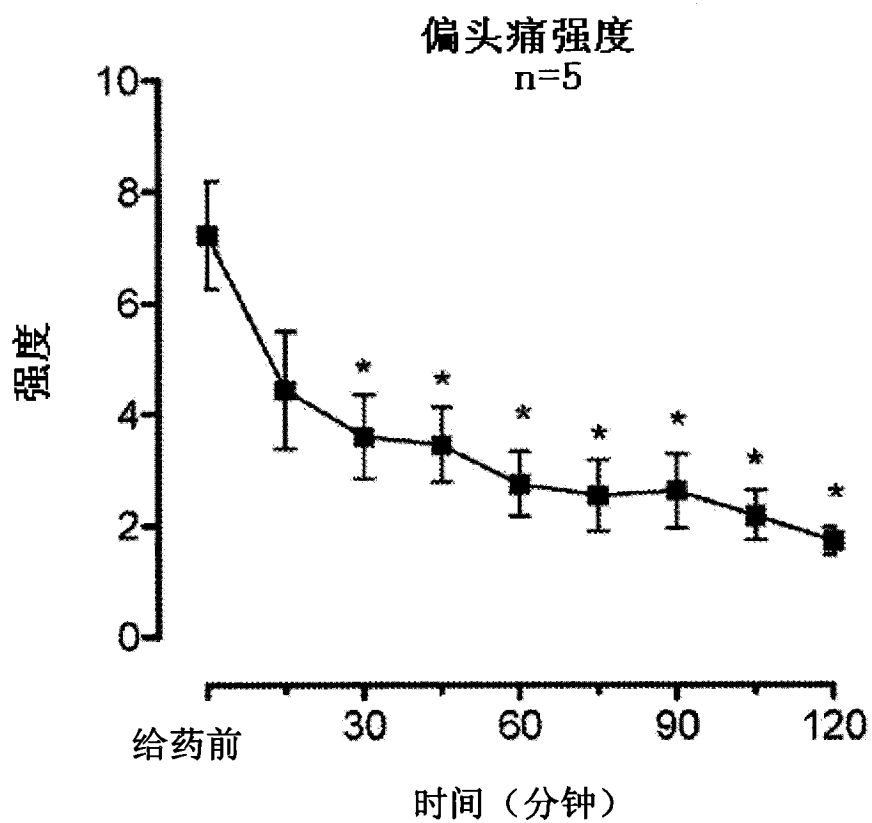


图 1

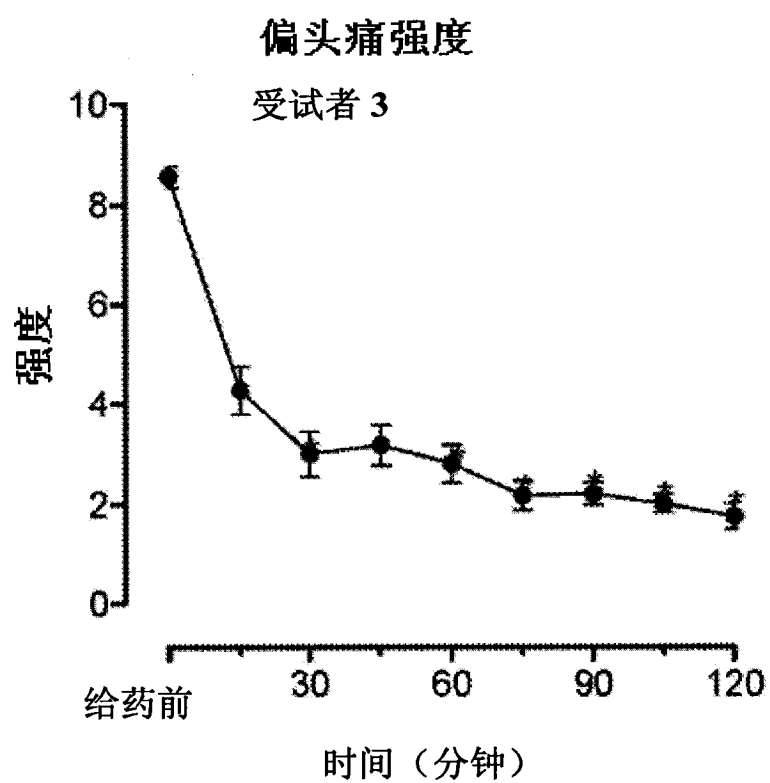


图 2

NICO WORLDWIDE, LLC

姓名: () 研究日期: (10/20/11)

登录名: (cathyevans514@yahoo.com) 密码: (catann5)

MICROTINE 的偏头痛调查**第二部分**

这将是本研究进行期间使用的调查表。

您每次遭受偏头痛时均需要填写此表，以维持在研究中的动向并确保其记录在研究中。

如果一瓶 Microtine™未在十分钟内提供缓解，请稍等。

1. 您此时偏头痛严重程度如何？
以 1-10 表示，1 代表最轻微，10 代表最严重 — 在合适的数字后画 X
1 () 2 () 3 () 4 () 5 (X) 6 () 7 () 8 () 9 () 10 ()
2. 您目前发生偏头痛的频率为多少？
 - a. 每天 ()
 - b. 每周 ()
 - c. 每周两次 (X)
 - d. 每月 ()
 - e. 每月两次 ()
 - f. 每 3 个月 ()
 - g. 每 6 个月 ()
 - h. 每年 1 次 ()
3. 您目前仍在使用您的非处方/处方类偏头痛药物吗？
是 (X)
否 ()
4. 您在使用 Microtine™吗？
是 (X)
否 ()
5. 在服用第一瓶 Microtine™10 分钟后还需要第二瓶以缓解症状吗？
是 (X)
否 ()

图 3a

6. 在服用 Microtine™ 后 — 以 15 min 间隔 — 以 1-10 表示, 1 代表最轻微, 10 代表最严重 —

	对您的疼痛评分									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15 分钟					x					
30 分钟				x						
45 分钟										
60 分钟			x							
1 小时 15 分钟		x								
1 小时 30 分钟		x								
1 小时 45 分钟	x									
两小时	x									

7. 此次偏头痛的持续时间为多长?

- a. 8 - 10 分钟 ()
- b. 15 - 25 分钟 ()
- c. 30 - 45 分钟 ()
- d. 约 60 分钟 ()
- e. 1 个半小时 ()
- f. 3 小时 (X)
- g. 24 小时 ()
- h. 其他 () (解释)

8. 此次偏头痛全过程为多长时间?

从第一次先兆开始直到您的偏头痛疼痛/后遗症完全结束
并且重新感觉正常

- a. 30 - 60 分钟 ()
- b. 1 个半小时 ()
- c. 2 - 4 小时 (X)
- d. 4 - 8 小时 ()
- e. 12 小时 ()
- f. 24 小时 ()
- g. 36 小时 ()
- h. 48 小时 ()
- i. 72 小时 ()
- j. 时长(解释)

9. 您感受到任何由 Microtine™ 引起的副作用了吗?
否 (X)

图 3b

如果您的答案为否 — 请跳过问题 10

10. 请在下列空白中描述您感受到的由 Microtine™引起的副作用和持续时间?

11. 请将 Microtine™与您之前用过的药物比较, 以 1-10 表示, 1 为差, 10 为优
1() 2() 3() 4() 5() 6() 7() 8(X) 9() 10()

12. 请在下列空白中将 Microtine™与您之前用过的药物进行比较。请具体描述。

我通常仅随意服用阿司匹林。它仅在当我首先感受到先兆时有效并且可在真正疼痛开始前“抓住它”。对我而言, Microtine 可立即或者一段时间后发挥作用。它确实降低了疼痛并且偏头痛确实比其通常情况下消失得快。

13. 如果您不欲继续参与此项研究, 请说明?

如果您有任何问题, 请致电 Alex Slabo 1-805-278-9744
或者通过 email migrainestudy@nicoworldwide.com

提交

重置

图 3c