



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96198279.9

[43]公开日 1998年12月16日

[11] 公开号 CN 1202111A

[22]申请日 96.11.13

[30]优先权

[32]95.11.14[33]DE[31]19542281.3

[86]国际申请 PCT/EP96/04957 96.11.13

[87]国际公布 WO97/17971 德 97.5.22

[85]进入国家阶段日期 98.5.13

[71]申请人 贝林格尔·英格海姆公司

地址 联邦德国英格海姆

[72]发明人 伯吉特·贾恩

克里斯托弗·J·M·米德

米歇尔·派瑞特

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 范明娥

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 依匹斯汀在治疗疼痛中的用途

[57]摘要

本发明是关于使用依匹斯汀作为治疗疼痛，尤其是偏头痛，宾-霍顿（Bing-Horton）综合症，紧张性头疼，肌肉痛，炎性疼痛或神经痛的药物。

## 权 利 要 求 书

1. 依匹斯汀在治疗疼痛中的用途，它以其对映体、对映体混合物，或消旋体形式存在。
- 5        2. 根据权利要求 1 的依匹斯汀的用途，它用于治疗偏头痛，宾-霍顿综合症，紧张性头痛，肌肉痛，炎性疼痛或神经痛。
3. 以其消旋体或对映体形式存在的依匹斯汀在制造医疗性治疗疼痛的药物中的用途，它以游离态碱或和药理学上可接受的酸所形成的加成盐的形式存在。
- 10       4. 根据权利要求 3 的以其消旋体或对映体形式的依匹斯汀的用途，它以游离态碱或和药理学上可接受的酸所形成的加成盐形式而用于制造用于医疗性治疗偏头痛，宾-霍顿综合症，紧张性头痛，肌肉痛，炎性疼痛或神经痛的药物。
5. 根据权利要求 1 或 2 的以其消旋体或其对映体形式存在的依匹斯汀的用途，它是和另外的镇痛药组合使用。
- 15       6. 根据权利要求 5 的以其消旋体或其对映体形式存在的依匹斯汀的用途，其特征在于，结合所用的另外镇痛剂为 NSAID，5HT<sub>1D</sub> 激动剂，多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂，麦角生物碱，β - 阻断剂，钙通道阻断剂或神经激肽拮抗剂。
- 20       7. 根据权利要求 6 的用途，其特征不在于，该 NSAID 是异丁苯丙酸，美洛黄康，消炎痛或纳普生。
8. 根据权利要求 6 的用途，其特征不在于，该 5HT<sub>1D</sub> 激动剂是舒马坦，MK - 462，纳拉里坦或 311C。
9. 根据权利要求 6 的用途，其特征不在于，多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂是灭吐灵。
- 25       10. 根据权利要求 6 的用途，其特征不在于，麦角生物碱是麦角胺，二氢麦角胺或麦角苄酯。
11. 根据权利要求 6 的用途，其特征不在于，该 β - 阻断剂是心得安或甲氧乙心安。
- 30       12. 根据权利要求 6 的用途，其特征不在于，该钙通道阻断剂是氟苯桂嗪或乐美里辛。

13. 根据权利要求6的用途, 其特征在于, 组合用的镇痛剂是阿斯匹灵, 扑热息痛, 可乐亭。二氢麦角新碱, 多他利嗪, 麦角乙脛, 苯塞啶, 丙戊酸, 氨基他特灵, CP - 122,288 或 UK 116,044。

# 说明书

## 依匹斯汀在治疗 疼痛中的用途

5

本发明是关于依匹斯汀(Epinastine)用于治疗 and 预防疼痛, 尤其是慢性或发炎引起的疼痛, 及特别是偏头痛的新用途。

依匹斯汀(3-氨基-9, 13b-二氢-1H-二苯并[c, f]-咪唑[1, 5-a]-氮杂革盐酸盐)由 Fugner 等人在药剂研究(Arzneimittelforschung)38(1988):  
10 1446 - 1453 中有说明。该有效物质可以以其消旋体形式或纯对映体形式或以不同比例的这两种对映体的混合物形式被使用。就治疗性而言, 依匹斯汀是以盐酸盐的型式使用。然而, 本发明并不限于盐酸, 而是关于任何具有药理学上可接受的酸的加成盐, 以及游离态碱本身。

依匹斯汀及其酸加成盐对治疗哮喘的用途是已知的。欧洲专利 EP - B  
15 - 0 035 749 揭示该物质也适用于治疗过敏性疾病, 如过敏性鼻炎, 过敏性结膜炎, 及过敏性支气管炎。

头痛是一种普遍发生的症状。在大多数情况下, 头痛具有短时限, 且易于用弱的镇痛药, 如阿斯匹灵扑热息痛或异丁苯丙酸控制。这种头痛虽然令人烦厌, 但是并不会导致任何明显的健康伤害。相反地, 慢性再发性的头痛(如  
20 偏头痛)可以导致严重的伤害, 以致必需找医生。使用弱的镇痛药治疗这种严重的头痛通常不能令人满意。

另一方面, 并没有普遍可接受的分类头痛的系统; 本发明的意义, 慢性再发性头痛主要是指偏头痛及宾-霍顿(Bing - Horton)综合症。偏头痛本身包含几种不同亚型[见 J.Olesen 与 R.B.Lipto, 神经学 44(1944)第 6 - 10 页, 25 分类]。虽然偏头痛和紧张性头痛是两种不同型式, 一些科学家将它们视作以偏头痛在谱的一端, 而紧张性头痛在谱的另一端的临床连续谱[K.L.Kumar 和 T.G.Cooney: “北美的医学临床(Medical Clinics of North America” 中的; 头痛” 第 79 卷, 第 2 期(1995)261 页至 286 页]。因此, 假定许多患有紧张性头痛的病人对偏头痛的治疗也有反应, 似乎很合理。一些其它与慢性疼痛有关  
30 连的疾病, 如神经痛, 肌肉痛, 及炎症痛(例如在晒斑后或骨关节炎或在运动伤害后)都具有慢性再发性疼痛的共同特征[A.Dray, L.Urban 及 A.Dickenson,

药理科学的趋势(Trends in Pharmacological Sciences)15(1994): 190 - 197 页]。

5 现有治疗偏头痛的方法包括使用麦角生物碱，如麦角胺，及 5HT<sub>1D</sub> 激动剂，如舒马坦(sumatriptan)。虽然许多病人受利于这些药物，但是，并非所有病人都有反应。此外，有许多副作用，如眩晕及恶心。预防处理偏头痛的药物包括二甲麦角新碱与苯噻啶，β - 阻断剂如心得安，及钙沟阻断剂如氟苯桂嗪。这些药物的慢性使用可能具有会伤害病人的生活品质的副作用，且这些药物通常只会减少偏头痛侵袭的次数，而不会消除它们[见 H.C.Diener，欧洲神经学(Eur.Neurol).34(增补 2)(1994): 18 - 25.]。

10 因此，本发明的任务是提供一种用于治疗偏头痛的药物，该药物不仅有效，而且也没有明显的副作用。本发明的另一个任务是提供一种对于特殊病人团体如儿童，及患有肝或肾功能衰退，或心脏血管性疾病的病人，具高度安全性的药物。

15 令人惊异的是，发现依匹斯汀符合这些要求至异常程度。这可由下述研究结果表示：

在实验动物中，通过电刺激三叉神经节以诱导硬脑膜的发炎，它会引起神经肽如物质 P，从感觉神经末端中释放。血浆外渗可以由标记物，如伊凡斯(Evans)蓝监测。该动物模式广泛用于试验治疗偏头痛的药物。令人惊讶的是，在该模式中，依匹斯汀呈现极优异的活性。

20 对炎性疼痛，广泛使用的动物模式首先由 Randall 和 Selitto(L.O.Randall，和 J.J.Selitto，国际药理学文献(Arch.Int.Pharmacodyn.)。111(1957): 409 - 419) 所描述。通过足底内注射酵母细胞以诱导鼠足掌的发炎，且测量炎症诱发的痛觉过敏。在该模式中，依匹斯汀也呈现令人惊讶的良好作用。

25 依匹斯汀作为抗组胺药是周知的。配位体(例如药物)和受体间的相互作用可以由亲和力常数(K<sub>i</sub>)定量。亲和力常数的值愈小，药物与受体间的结合力愈强。这种显示较小 K<sub>i</sub> 值的化合物受到特别的重视，因为它表明在标的组织(或血浆)中的浓度比预期的药物浓度小或有相同数量级。该 5HT<sub>7</sub> 受体是一种 5 - 羟基色胺结合受体的特别亚型[为了分类方便，见`药理科学'(Pharmacological Sciences)1994 受体及离子道命名法附刊'(Receptor & Ion Channel Nomenclature Supplement)]。令人惊讶的是，发现依匹斯汀对于 5HT<sub>7</sub> 受体有良好的结合力。依匹斯汀和两种比较抗组胺药的 K<sub>i</sub> 值列于表 1。

30

所述的发明现在参考实施例予以说明。从本发明书中，熟悉本专业的人对其它方案是明显的。必需明确地指出，这些实例只是说明，而并不限制本发明。

实例:

5 依匹斯汀在 5HT<sub>7</sub>受体上的结合力的研究

以 CHO 细胞表达的 2.0nM [<sup>3</sup>H]LSD 对鼠 5HT<sub>7</sub>受体的结合力是在 37 °C 下、pH7.4、含有 10mM MgCl<sub>2</sub> 与 0.5mM EDTA 的 50mM Tris - HCl 缓冲液中测定 60 分钟。在经 0.1 % 聚亚乙基亚胺予处理的玻璃纤维滤纸上，快速真空过滤而停止该反应。在没有和有在 3nM 及 10 μ M 之间的 6 与 8 个浓度之间的依匹斯汀存在下进行重复测定。在各浓度存在下，测量在滤纸上沉积的放射性，且与对照值比较，以便确定该药物和克隆(cloned)的 5 - HT<sub>7</sub>受体的互相作用。在有 5 - 羧基酰氨基色胺(5 - CT)存在下测定非 - 特异性结合力。有放射性标记的配位体置换的 IC<sub>50</sub> 由图解外推法测定，且在由 Cheng 和普鲁索夫(Prusoff)方程式校正放射性配位体占有变化后，计算 K<sub>i</sub> 值(见生化药理学 (Biochem.Pharmacol.)22.(1973): 3099 - 3108)。进行三次实验。在各实验中，发现依匹斯汀明显良好地结合 5HT<sub>7</sub>受体。所发现的依匹斯汀的平均 K<sub>i</sub> 值为 33nM，(+)对映体的平均 K<sub>i</sub> 为 28nM，而(-)对映体的平均 K<sub>i</sub> 为 189nM。在进行的三次实验中所发现的依匹斯汀及其对映体的各个 K<sub>i</sub> 值与两种对照的抗组胺药的 K<sub>i</sub> 一起列于表 1 中：

20 表 1:

依匹斯汀(消旋体和对映体)和两种对照的抗组胺药(甲哌噻庚酮和甲氧苄二胺)对 5HT<sub>7</sub>受体的结合力

化合物	完整的化学名字	测量的 K <sub>i</sub> 值, nM
依匹斯汀	3 - 氨基 - 9,13b - 二氢 - 1H - 二苯并 - [c,f] - 咪唑[1,5a] - 氮杂萘 - 盐酸盐(消旋体)	27,41,30
依匹斯汀 (+)对映体	(+) - 3 - 氨基 - 9,13b - 二氢 - 1H - 二苯并 - [c,f] - 咪唑[1,5a] - 氮杂萘 - 盐酸盐	45,18,22
依匹斯汀 (-)对映体	(-) - 3 - 氨基 - 9,13b - 二氢 - 1H - 二苯并 - [c,f] - 咪唑[1,5a] - 氮杂萘 - 盐酸盐	155,204,207
甲哌噻庚酮		406,572,331
甲氧苄二胺		2660,747,1330

依匹斯汀对于由电刺激三叉神经节所诱导的  
鼠硬脑膜的血浆外渗的影响的研究

用戊巴比妥(nembutal)50 毫克/公斤腹腔内注射(i.p.)以麻醉重达 175 - 190 克的 Wistar 雄鼠, 且使颈静脉插入套管, 以便注射药物。将该动物放置在趋实体性框中。从前囟对称地侧向钻孔 3.0 毫米, 且在后面钻孔 3.2 毫米, 然后从前囟降低电极 9.5 毫米。在电刺激右三叉神经节前 10 分钟, 静脉内供给试验化合物依匹斯汀或对照物溶液(5 分钟; 2.0mA, 5Hz, 5ms 持续期), 且在电刺激前 5 分钟, 提供依凡斯蓝作为血浆蛋白质外渗的标记。在刺激期结束后 15 分钟, 经由左心室, 以 50 毫升生理盐液灌注该动物, 以洗去血管内的伊凡斯蓝。分离硬脑膜, 吸干, 并称重。于 50 °C 下, 用 0.3 毫升甲酰胺萃取组织中的伊凡斯蓝 24 小时。使用分光光度计, 于 620nm 波长测定染料浓度, 在标准曲线上内推, 且以每毫克组织重量的纳克(ng)伊凡斯蓝含量表示。数据计算:

外渗是以该刺激位置的伊凡斯蓝含量除以未经刺激的位置的伊凡斯蓝含量所计算而得的商表示。结果以平均值表示。该结果示于表 2 中。

表 2

依匹斯汀在偏头痛的动物模式中的效果

用 1 毫升/公斤的 0.9 % 氯化钠溶液处理对照组

(i.v.)

动物号	体重	经刺激位置的硬膜			非经刺激位置的硬膜			商经刺激/ 非经刺激 位置
		湿重 [mg]	EB-含量 [µg/ml]	EB/湿重 [µg/ml]	湿重 [mg]	EB-含量 [µg/ml]	EB/湿重 [µg/ml]	
1	180g	4.24	0.85	0.060	5.58	0.73	0.039	1.54
2	185g	5.34	0.76	0.043	5.13	0.60	0.035	1.23
3	185g	5.06	0.47	0.028	4.60	0.38	0.025	1.12
4	190g	6.05	1.33	0.066	6.23	1.03	0.050	1.32
5	185g	4.22	0.72	0.051	5.77	0.67	0.035	1.46
6	185g	4.81	0.57	0.036	5.03	0.54	0.032	1.13
7	185g	7.62	1.35	0.053	6.53	1.22	0.056	0.95

20 注: EB = 伊凡斯蓝

平均 1.25

以每公斤体重静脉注射 10µg 依匹斯汀在 1ml 0.9 % 氯化钠的溶液处理动物组

动物号	体重	经刺激位置的硬膜			非经刺激位置的硬膜			商 经刺激/非 经刺激位置
		湿重	EB-含量	EB/湿重	湿重	EB-含量	EB/湿重	
		[mg]	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[mg]	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	
1	175g	6.63	1.20	0.054	6.01	1.28	0.064	0.84
2	175g	4.96	0.74	0.046	4.78	0.80	0.050	0.92
3	170g	4.63	0.53	0.034	7.68	1.01	0.039	0.87
4	165g	6.52	0.54	0.025	6.29	0.53	0.025	1.00
5	190g	7.97	1.23	0.046	9.32	1.39	0.045	1.02
6	190g	6.24	0.70	0.034	6.52	0.83	0.038	0.89
7	190g	6.87	0.60	0.026	7.29	0.48	0.020	1.30

平均 0.98

表 2 表示在偏头痛的动物模式中，经依匹斯汀的治疗显著地减少由电刺激三叉神经节所诱导的伊凡斯蓝外渗。

#### 依匹斯汀对经酵母诱导的鼠足掌的痛觉过敏的影响的研究

- 5 Randall 和 Selitto 的方法是通过使用米兰 Basile 的止痛计而进行修饰。
- 以含有 0, 0.3, 1.0, 3.0 或 10 毫克/公斤的依匹斯汀(消旋体混合物)的 1 % Natrosol 250 HX，以每 100 克体重 1 毫升经口服喂 10 只已断食的 Chbb: THOM 种的鼠组(重量 110 - 140 克，5 雄 5 雌)。1 小时后，以 0.1 毫升体积的酵母细胞悬浮液足底注射入该鼠组的右后足掌。酵母悬浮液注射 3 小时
- 10 后，增加该已发炎足掌的压力、直到产生疼痛迹象为止，以测定疼痛限值。从在不同剂量的依匹斯汀所测得的疼痛限值、使用直线回扫分析以决定 ED<sub>50</sub>。如表 3 所示，依匹斯汀增加该疼痛限值。需要增加疼痛限值 50 % 的依匹斯汀剂量经计算为 1.1 毫克/公斤。

表 3:

- 15 依匹斯汀对已发炎鼠足掌的疼痛限值的影响。

物质	剂量 毫克/公斤 p.o.	鼠数	疼痛限值的平 均值, 克/后爪	标准偏差	增加 %
对照物	0.0	10	150.4	30.4	
依匹斯汀	0.3	10	164.8	41.8	9.6
依匹斯汀	1.0	10	235.2	51.5	56.4
依匹斯汀	3.0	10	259.4	60.7	72.5
依匹斯汀	10.0	10	272.8	60.9	81.4



表 4:

根据 Randall Selitto 的止痛作用的试验

动物: 雄/雌鼠

重量: 110 至 140 克

5 哺养法: 断食

用药法: 1.0 毫米/100 克(p.o.)

赋形剂: 1 % Natrosol

90 分钟值

物质	剂量 mg/kg	N	平均值	效应 %	SD	VK %
对照物	0/0	10	150		46.188	30.792
依匹斯汀/异丁苯丙酸	0/3.0	10	153	2.00	20.028	13.090
依匹斯汀/异丁苯丙酸	0/10.0	10	202.00	34.67	29.740	14.723
依匹斯汀/异丁苯丙酸	0.3/0	10	216.00	44.00	44.020	20.380
依匹斯汀/异丁苯丙酸	0.3/3.0	10	252.00	68.00	57.116	22.665
依匹斯汀/异丁苯丙酸	0.3/10.0	10	277.00	84.67	81.792	29.528
依匹斯汀/异丁苯丙酸	1.0/0	10	232.00	54.67	57.889	24.952
依匹斯汀/异丁苯丙酸	1.0/3.0	10	295.00	96.67	70.593	23.930
依匹斯汀/异丁苯丙酸	1.0/10.0	10	369.00	146.00	107.233	29.060

10 依匹斯汀或其对映体可以以水溶液方式、经由适当途径，如静脉内注射，肌肉内注射或皮下注射，以片剂，栓剂，乳剂，经皮肤使用的膏剂，吸入肺部用药的气溶胶，或鼻内喷雾剂，以治疗疼痛。

15 一个片剂或一个栓剂的有效物质的含量为 5 - 200 毫克之间，优选的剂量为介于 10 与 50 毫克之间。对于吸入给药而言，单次剂量为介于 0.05 与 20 毫克之间，优选为介于 0.2 与 5 毫克之间。对于非经肠的注射给药，单次剂量为介于 0.1 与 50 毫克之间，优选剂量为介于 0.5 与 20 毫克之间。若有必要，上述剂量可以一天提供几次。

特别优选的是依匹斯汀和其它治疗剂，例如阿斯匹灵，或扑热息痛，或非 - 类脂醇的抗炎药物(NSAID)如异丁苯丙酸(ibuprofen)，美洛昔康

(meloxicam), 消炎痛(indomethacin)或纳普生(naproxen); 5HT<sub>1D</sub> 激动剂如舒马坦(sumatriptan), MK - 462, 纳拉里坦(naratriptan)或 311C; CP - 122,288; UK 116,044; 多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂如灭吐灵(metoclopram); 麦角生物碱如麦角胺, 二氢麦角胺或麦角苜酯(metergoline); 可乐宁(clonidine); 二甲麦角新碱(methysergide); 多他利嗪(dotarizine); 麦角乙脲(lisuride); 苯噻啶(pizotifen); 丙戊酸; 氨基他特灵(aminotryptiline); β 阻断剂如心得安(propranolol)或甲氧乙心安(metoprolol); 钙通道拮抗剂如氟苯桂嗪(flunarizine)或乐美里辛(lomerizine), 或神经激肽拮抗剂, 的组合。

以下为含有有效成份的药物配方的实例:

10 片剂:

依匹斯汀 20 毫克  
硬脂酸镁 1 毫克  
玉米淀粉 62 毫克  
乳糖 83 毫克

15 聚乙烯基吡咯烷酮 1.6 毫克

可注射溶液:

依匹斯汀 0.3 克  
氯化钠 0.9 克  
注射用水至 100 毫升

20 该溶液可以使用标准方法灭菌。

鼻内或吸入用药的溶液:

依匹斯汀 0.3 克  
氯化钠 0.9 克  
氯苄烷胺 0.01 毫克

25 纯水至 100 毫升。

上述溶液适于以喷药方式鼻内施药, 或与能够产生具有优选大小分布为 2 至 6 微米的气溶胶的装置相结合, 以便肺部给药。

吸入剂的胶囊:

30 以微粉化形式(粒子大小介于 2 与 6 微米之间)使用的依匹斯汀通常添加有微粉化的载体物质(如乳糖), 并装入硬明胶的胶囊中。为用于吸入, 一般用于粉末吸入给药的装置都可以使用。每个胶囊含有 0.2 与 20 毫克之间的依

匹斯汀，及 0 与 40 毫克的乳糖。

吸入性气溶胶

依匹斯汀 1 份

大豆卵磷脂 0.2 份

5 推进剂气体混合物至 100 份。

该混合物最好装入具有计量阀的气溶胶容器，各次喷出量经测量是要供应 0.5 毫克剂量。对于所建议剂量范围中的其它剂量则使用具有较大或较少有效成份量的适当制剂。

软膏

10 组合物，克/100 克软膏

依匹斯汀 2

浓盐酸 0.011

焦亚硫酸钠 0.050

等份量的鲸蜡醇和硬脂醇的混合物 20

15 白色凡士林 5

合成香柠檬油 0.075

蒸馏水至 100

以一般方法混合各成份以便制造乳剂。