



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114144183 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 04

(21) 申请号 202080052544.6

(22) 申请日 2020.07.22

(30) 优先权数据

62/877,573 2019.07.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/043047 2020.07.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/016338 EN 2021.01.28

(71) 申请人 阿斯特拉斯制药全球发展有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 保罗·布拉亨卡 杰拉德·马雷克

凯瑟琳·特蕾西

玛丽·贝思·布劳维特

迈克尔·史密斯 马克·沃尔泽

玛希·英格雷诗

(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

(51) Int.Cl.

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页 附图12页

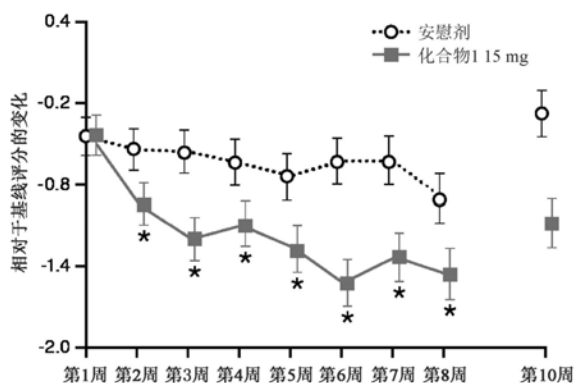
(54) 发明名称

治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法

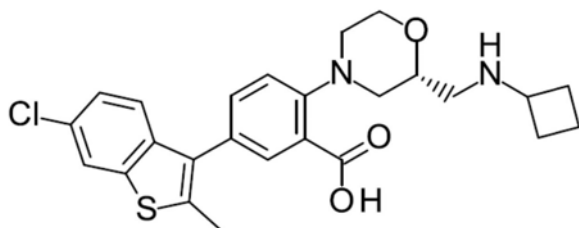
(57) 摘要

在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:a) 鉴定患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:a) 选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述睡眠障碍选自以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。在一些实施例中,所述睡眠障碍与选自以下组成的组的疼痛

相关:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛。在一些实施例中,所述内脏疼痛选自由IBS相关疼痛和膀胱疼痛组成的组。



1. 一种治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物,



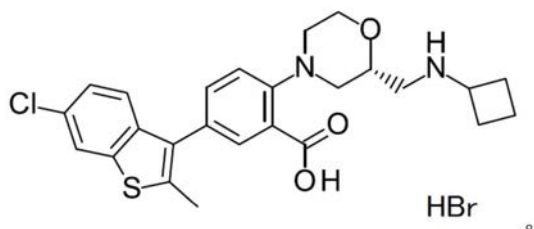
或其药学上可接受的盐。

2. 一种治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:

a) 鉴定和/或选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1到2中任一项所述的方法,其中所述式I化合物呈氢溴酸盐的形式,



4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述方法包括每天向患者施用所述式I化合物或其药学上可接受的盐。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物以治疗有效量施用以改善睡眠。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物以一定量施用,所述量等于每天约5mg到约45mg,如每天约5mg、每天约10mg、每天约15mg、每天约20mg、每天约25mg、每天约30mg、每天约35mg、每天约40mg或每天约45mg。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物以有效治疗所述与疼痛相关的睡眠障碍的量施用,其中所述量不能有效治疗所述疼痛。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述睡眠障碍是使用睡眠日记、腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述睡眠障碍是使用睡眠日记测量的,并且所述睡眠障碍选自自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;前一晚期间睡眠充足的程度。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述睡眠障碍是使用腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的,并且所述睡眠障碍选自自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以保持睡眠;深度睡眠程度。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述睡眠障碍是难以入睡。

12. 根据权利要求8所述的方法,其中所述睡眠障碍是睡眠不安。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述疼痛选自自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛。

14. 根据权利要求14所述的方法,其中所述内脏疼痛选自由IBS相关疼痛和膀胱疼痛组成的组。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者用以下中的一种或多种进行治疗:(a) 镇痛药,所述镇痛药选自由以下组成的组:加巴喷丁类(gabapentinoid)(包含普瑞巴林(pregabalin)、加巴喷丁(gabapentin))、抗抑郁药(除血清素再摄取抑制剂之外,尤其是度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、米那普仑(milnacipran)、三环抗抑郁药[尤其是阿米替林(amitriptyline)和去甲替林(nortriptyline)]、曲唑酮(trazodone)、奈法唑酮(nefazodone)、米氮平(mirtazapine)、丁氨苯丙酮(bupropion)、克他命(ketamine)、艾氯胺酮(esketamine)和其它NMDA受体阻滞药、GABA_B受体激动剂(包含羟丁酸钠(sodium oxybate)、巴氯芬(baclofen))、阿片类(包含吗啡(morphine)、芬太尼(fentanyl)、可待因(codeine)、氢可酮(hydrocodone)、羟考酮(oxycodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)和曲马多(tramadol))、塞来昔布(celecoxib)和美洛昔康(meloxicam)、肌肉松弛剂如环苯扎林、大麻和大麻素(尤其是含有THC的那些)、NSAIDs(包含对乙酰氨基酚(acetaminophen)或含对乙酰氨基酚的调配物、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen))、慢性非麻醉性镇痛药(其中用于心脏预防的低剂量阿司匹林(aspirin)除外,每天至多325mg)以及局部止痛药(包含辣椒素(capsaicin));(b) 用于疼痛缓解的程序,所述程序选自由以下组成的组:电刺激(包含脊髓刺激或经皮神经电刺激)、针灸、神经阻滞、离子电渗疗法、激光疗法、压痛点注射、干针注射(dry needle injection)、脊椎按摩治疗、运动或物理疗法、外科手术疗法和生物反馈。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法降低所述睡眠障碍的症状的严重程度。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法使所述睡眠障碍的症状的严重程度降低至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。

18. 根据权利要求1到17中任一项所述的方法,其中所述方法包括确定所述患者的与所述睡眠障碍相关的临床评分的值。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述临床评分是一个或多个FMSD项的评分。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述方法包括确定在施用所述式(I)化合物之后的时间点处的FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述方法包括确定在施用所述式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。

22. 根据权利要求20或21所述的方法,其中施用所述式(I)化合物之后的所述FMSD项的值与施用之前或施用时的所述FMSD项的值相差至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中相对于施用之前或施用时的FMSD项的值,在施用所述式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的所述FMSD项的值增加至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%,其中所述FMSD项选自由以下组成的组:深度睡眠程度、白天醒来时休息的程度和前一晚期间睡眠充足的程度。

24. 根据权利要求22所述的方法,其中相对于施用之前或施用时的FMSD项的值,在施用所述式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的所述FMSD项的值减少至少15%、至少20%、

至少25%、至少30%、至少35%或至少40%，其中所述FMSD项选自由以下组成的组：难以入睡、睡眠不安、难以得到舒适、难以保持睡眠和难以开始新的一天。

25. 根据权利要求19所述的方法，其中所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个，在施用所述式 (I) 化合物之后的时间点处的所述FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。

26. 根据权利要求19所述的方法，其中所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个，在施用所述式 (I) 化合物之后至少1周，如1周到13周的所述FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。

27. 根据权利要求25或26所述的方法，其中对于至少两个FMSD项中的每一个，施用所述式 (I) 化合物之后的所述FMSD项的值与施用之前或施用时的所述FMSD项的值相差至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。

28. 根据权利要求27所述的方法，其中所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个，相对于施用之前或施用时的所述FMSD项的值，在施用所述式 (I) 化合物之后至少1周，如1周到13周的所述FMSD项的值增加至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%，其中所述FMSD项选自由以下组成的组：深度睡眠程度、白天醒来时休息的程度和前一晚期间睡眠充足的程度。

29. 根据权利要求27所述的方法，其中所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个，相对于施用之前或施用时的所述FMSD项的值，在施用所述式 (I) 化合物之后至少1周，如1周到13周的所述FMSD项的值减少至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%，其中所述FMSD项选自由以下组成的组：难以入睡、睡眠不安、难以得到舒适、难以保持睡眠和难以开始新的一天。

治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年7月23日提交的美国临时申请第62/877,573号的优先权,所述美国临时申请的公开内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法。具体地,本公开在一些实施例中涉及用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

[0004] 阿片类药物过量(芬太尼和其它阿片类药物)导致的死亡人数急剧增加已经启动了对这场危机的许多应对措施,包含NIH帮助结束长期成瘾(HEAL)倡议(Volkow和Collins, 2017;Collins等人,2018)。HEAL倡议的两个首要组成部分是改善对阿片类药物使用障碍的治疗(包含过量逆转干预)和加强疼痛管理。尽管只有少数患有慢性疼痛的患者对阿片类药物上瘾,但用于疼痛管理的处方阿片类药物会使患者成瘾、过量服用和死亡的风险增加(NIH,2017)。因此,开发针对慢性疼痛综合征的新型非阿片类药物治疗是应对持续的阿片类药物危机的一个关键方向。

[0005] 纤维肌痛发生在美国大约2.2%的普通人群中(Queiroz,2013)。纤维肌痛的特征在于慢性广泛性疼痛,其通常伴随着疲劳和睡眠困扰而发生(Wolfe等人,1990;Wolfe等人,2010a;Wolfe等人,2011)。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准三种用于治疗纤维肌痛的药物:普瑞巴林(pregabalin)、度洛西汀(duloxetine)和米那普仑(milnacipran)。普瑞巴林是一种 α -2- δ 钙通道配体;度洛西汀和米那普仑是血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Arnold等人,2012)。尽管这些药物获得批准,但许多阿片类镇痛药仍在继续使用,尽管缺乏其对纤维肌痛有效性的证据。

[0006] 鉴于美国持续存在的阿片类药物危机,用于治疗与纤维肌痛和其它类型的疼痛相关的病症或病状的非阿片类药物治疗将是期望的。

发明内容

[0007] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0008] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:

[0009] a) 鉴定和/或选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0010] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0011] 在一些实施例中,本文提供了治疗患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0012] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0013] a) 鉴定和/或选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0014] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0015] 在一些实施例中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐包含在进一步包括药学上可接受的载体的药物组合物中。因此,在本文中的方法的一些实施例中,在施用步骤中,向所述患者施用包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物。

附图说明

[0016] 图1示出了双盲治疗期和随访期(全分析集)期间平均每日平均疼痛评分相对于基线的变化。

[0017] 图2示出了双盲治疗期和随访期期间FIQR总量(全分析集)相对于基线的变化。

[0018] 图3A示出了双盲治疗期和随访期期间FIQR分量表(全分析集)-症状分量表相对于基线的变化。

[0019] 图3B. 双盲治疗期和随访期期间FIQR分量表(全分析集)-整体影响分量表相对于基线的变化。

[0020] 图3C示出了双盲治疗期和随访期期间FIQR分量表(全分析集)-功能分量表相对于基线的变化。

[0021] 图4A示出了双盲治疗期和随访期期间平均每日平均FMSD项1:难以入睡(全分析集)相对于基线的变化。

[0022] 图4B示出了双盲治疗期和随访期期间平均每日平均FMSD项2:睡眠不安(全分析集)相对于基线的变化。

[0023] 图5示出了对FMSD项1(难以入睡)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

[0024] 图6示出了对FMSD项2(睡眠不安)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

[0025] 图7示出了对FMSD项3(难以得到舒适)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

[0026] 图8示出了对FMSD项4(难以保持睡眠)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

[0027] 图9示出了对FMSD项5(深度睡眠程度)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

[0028] 图10示出了对FMSD项6(白天醒来时休息的程度)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

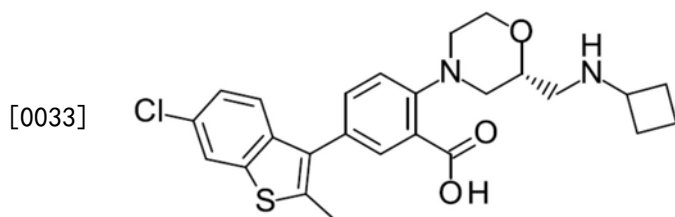
[0029] 图11示出了对FMSD项7(难以开始新的一天)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

[0030] 图12示出了对FMSD项8(前一晚期间睡眠充足的程度)相对于基线随时间的变化的MMRM分析。

具体实施方式

[0031] 定义

[0032] “式(I)化合物”是具有下式的化合物:

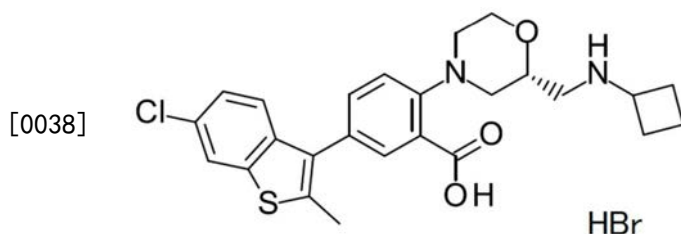


[0034] 引述“式(I)化合物”可与说明书和本文中的图1-12中的引述“化合物1”互换使用。

[0035] 式(I)化合物是非阿片类药剂和逆转异常神经放电的 $K_{Ca}3.1$ 钾离子通道开放剂。在生理上, $K_{Ca}3.1$ 被认为调节细胞兴奋性,从而使 $K_{Ca}3.1$ 通道成为与异常神经兴奋相关的疾病的潜在治疗靶标。式(I)化合物在设计上表现出较差的脑渗透性并且在非临床研究中具有可接受的毒理学特征以及可接受的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特征两者。

[0036] 所述式(I)化合物公开于例如美国专利第8,981,119号和第9,399,038号中,所述美国专利中的每个专利的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0037] 在本文所描述的一些实施例中,所述式I化合物的药学上可接受的盐为氢溴酸盐,如下所示:



[0039] 术语“施用”或“施用”是指向患者提供一定剂量的化合物或包括所述化合物的药物组合物的方法。在一些实施例中,所述患者是人。在一些实施例中,所述患者是非人哺乳动物。根据本发明的组合物可以以固体剂型如胶囊、片剂和粉剂或以液体剂型如酞剂、糖浆剂和混悬剂口服施用。此外,含有治疗剂的组合物可以以无菌液体剂型肠胃外施用,通过经由固体、液体或气雾剂形式的经粘膜递送施用或通过贴剂机制、乳膏、洗剂或软膏经皮施用。各种类型的经粘膜施用包含呼吸道粘膜施用、鼻粘膜施用、口腔经粘膜(如舌下和颊)施用和直肠经粘膜施用。

[0040] 术语“治疗(treating)”(或“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”)是指缓解、减弱或改善病症或病状或其症状、预防另外的症状、改善症状的潜在原因、抑制病症或病状,例如阻止病症或病状的发展、减轻病症或病状、引起病症或病状的消退、减轻由病症或病状引起的病状或在治疗上停止病症或病状的症状。例如,关于障碍的术语“治疗”可以包含与特定障碍相关的一种或多种症状的严重程度降低。

[0041] 在一些实施例中,如本文所用,术语“治疗”是指改善或改善睡眠障碍的不期望的症状或睡眠障碍的发生率。在一些实施例中,所述治疗使所述睡眠障碍的症状的严重程度降低至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少50%。在一些实施例中,所述治疗使所述睡眠障碍的发生率降低至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少50%。在一些实施例中,睡眠障碍的症状的严重程度的降低通过患者的主观反馈来测量。在一些实施例中,睡眠障碍的症状的严重程度的降低通过客观测量来测量。在一些实施例中,睡眠障碍的症状的严重程度的降低通过确定施用式(I)化合物之后临床评分的值的变化来测量。

[0042] 如本文所用,“患者”是指需要诊断、预后或疗法的任何受试者,特别是哺乳动物受试者,例如人。在一些实施例中,所述患者是正在接受疼痛治疗的患者。在一些更具体的实施例中,所述患者是用阿片类药物治疗疼痛的患者。在一些实施例中,所述患者是正在接受疼痛治疗的经历睡眠障碍的患者。在一些更具体的实施例中,所述患者是用阿片类药物治疗疼痛的经历睡眠障碍的患者。

[0043] 术语“治疗方案”和“给药方案”可互换使用,指式(I)化合物的施用剂量和时间。

[0044] 如本文所用,鉴定和/或选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者”是指鉴定患者;选择患者;或既鉴定又选择患者。在治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法的一些实施例中,所述方法包括鉴定患者。在一些实施例中,所述方法包括选择患者。在一些实施例中,所述方法包括鉴定和选择所述患者。

[0045] 提及“与疼痛相关的”一种或多种睡眠障碍是指与疼痛或疼痛障碍相关的一种或多种睡眠障碍。疼痛障碍的实例是纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛。

[0046] 本文提及“约”值或参数包含指向所述值或参数的实施例。例如,“约X”包含“X”的公开。除非另有说明,术语“约”是指变量的指示值并且是指指示值的实验误差内或指示值的10%内的所有变量值,以较大者为准。在在时间段(年、月、周、天等)的上下文中使用术语“约”的情况下,术语“约”意指所述时间段加上或减去下一个从属时间段(例如约1年意指11-13个月;约6个月意指6个月加上或减去1周;约1周意指6-8天;等),或在指示值的10%内,以较大者为准。

[0047] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0048] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:

[0049] a) 鉴定患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0050] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0051] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的疼痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:

[0052] a) 选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0053] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0054] 在一些实施例中,本文提供了治疗患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0055] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0056] a) 鉴定患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0057] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0058] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0059] a) 选择患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0060] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0061] 在一些更具体的实施例中,如本文所提供的方法包括每天两次、每天、每隔一天、每周三次、每周两次、每周、每隔一周、每月两次或每月向患者施用式(I)化合物或其药学上

可接受的盐。在一些实施例中,所述方法包括每天向患者施用所述式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0062] 在一些实施例中,施用的量在一定时间段内从较低剂量滴定到较高剂量。在一些实施例中,施用的量在一定时间段内从较高剂量滴定到较低剂量。

[0063] 在一些更具体的实施例中,如本文所提供的方法包括在一定时间段内向患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。例如,所述时间段可以基于以下中的一项或多项:患者的疾病阶段、患者的体重和性别、患者的年龄、临床试验指南以及批准的药物标签上的信息,如果适用。在一些实施例中,合适的时间段可以为1周到2年,如1周、2周、3周、4周、6周、8周、12周、3个月、24周、6个月、12个月、18个月或2年,或其之间的任何值。在其它实施例中,合适的时间段可以是1个月到10年,例如1个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年或10年,或其之间的任何值。

[0064] 在一些实施例中,式(I)化合物以治疗有效量施用。关于本文所公开的化合物的术语“治疗有效量”是足以实现期望的治疗效果的量。在一些实施例中,以治疗有效量施用式(I)化合物以改善睡眠或睡眠障碍的一种或多种症状。

[0065] 在一些实施例中,所述式(I)化合物以一定量施用,所述量等于每天约5mg到约45mg,如每天约5mg、每天约10mg、每天约15mg、每天约20mg、每天约25mg、每天约30mg、每天约35mg、每天约40mg或每天约45mg。

[0066] 在一些实施例中,所述式(I)化合物以有效治疗所述与疼痛相关的睡眠障碍的量施用,其中所述量不能有效治疗所述疼痛。

[0067] 如本文所用,一定量的式(I)化合物不能有效治疗疼痛,其中所述量不能使疼痛数值评定量表(“NRS”)从基线降低超过30%、超过40%或超过50%。可替代地,式(I)化合物的量可以以一定量施用,所述量使疼痛NRS降低不超过1.9分,如不超过1.8分,如不超过1.7分,如不超过1.6分,如不超过1.5分。

[0068] 式(I)化合物的量可以以一个或多个剂量施用,如每天的总量是期望的量。例如,每天15mg的式(I)化合物的量可以以每天15mg的一个剂量施用,或以每天分别7.5mg的两个剂量施用,或以每天分别5mg的三个剂量施用。基于对所治疗的病症或病状的严重程度的观察或测量,剂量或每天的剂量可以在不同的临床随访或对医生的随访之间不同。

[0069] 在一些实施例中,式(I)化合物以等于约5mg到约30mg,如约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg或约30mg的剂量施用。

[0070] 在一些实施例中,所述式(I)化合物以有效治疗所述与疼痛相关的睡眠障碍的剂量施用,其中所述剂量不能有效治疗所述疼痛。

[0071] 在本文所公开的方法的一些实施例中,所述睡眠障碍是使用睡眠日记、腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的。

[0072] 在一些实施例中,所述睡眠障碍选自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。

[0073] 在一些实施例中,所述睡眠障碍是使用睡眠日记测量的,并且所述睡眠障碍选自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。

[0074] 在一些实施例中,所述睡眠障碍是使用腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的,并且所述睡眠障碍选自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以保持睡眠;深度睡眠程度。

[0075] 在一些实施例中,所述睡眠障碍是难以入睡。

[0076] 在一些实施例中,所述睡眠障碍是睡眠不安。

[0077] 在本文所公开的方法的一些实施例中,所述方法使所述睡眠障碍的症状的严重程度降低。

[0078] 在一些实施例中,所述睡眠障碍与选自由以下组成的组的疼痛相关:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛。在一些实施例中,所述内脏疼痛选自由IBS相关疼痛和膀胱疼痛组成的组。

[0079] 因此,在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的方法,其中所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0080] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的其中所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛,所述方法包括:

[0081] a) 鉴定患有与所述疼痛相关的睡眠障碍的患者,所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛如IBS相关疼痛和膀胱疼痛;以及

[0082] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0083] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的其中所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛,所述方法包括:

[0084] a) 选择患有与所述疼痛相关的睡眠障碍的患者,所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛如IBS相关疼痛和膀胱疼痛;以及

[0085] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0086] 在一些实施例中,本文提供了治疗患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的方法,其中所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0087] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0088] a) 鉴定患有与所述疼痛相关的睡眠障碍的患者,所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛如IBS相关疼痛和膀胱疼痛;以及

[0089] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0091] a) 选择患有与所述疼痛相关的睡眠障碍的患者,所述疼痛选自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛如IBS相关疼痛和膀胱疼痛;以及

[0092] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0093] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的纤维肌痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0094] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的纤维肌痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:

[0095] a) 鉴定患有与纤维肌痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0096] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0097] 在一些实施例中,本文提供了治疗与有需要的患者的纤维肌痛相关的睡眠障碍的方法,所述方法包括:

[0098] a) 选择患有与纤维肌痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0099] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0100] 在一些实施例中,本文提供了治疗患有与纤维肌痛相关的睡眠障碍的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0101] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0102] a) 鉴定患有与纤维肌痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0103] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0104] 在一些实施例中,本文提供了治疗患者的方法,所述方法包括:

[0105] a) 选择患有与纤维肌痛相关的睡眠障碍的患者;以及

[0106] b) 向在步骤a)中鉴定的所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0107] 在本文所公开的方法的一些实施例中,所述患者是先前已施用过助眠剂的患者。在一些实施例中,助眠剂可以是非苯二氮卓类镇静催眠药(例如唑吡坦(zolpidem)、扎来普隆(zaleplon)、右佐普克隆(eszopiclone)等)、苯二氮卓类助眠剂(如替马西泮(temazepam)、三唑仑(triazolam)、劳拉西泮(lorazepam)、氟西泮(flunazepam)、夸西泮(quazepam)、氯硝西泮(clonazepam)等)、褪黑素类安眠药(如雷美替胺(ramelteon)、褪黑素(melatonin)等)、镇静三环类抗抑郁药(如阿米替林(amitriptyline)、多虑平(doxepine)、去甲替林(nortriptyline)、丙咪嗪(imipramine)等),小剂量抗精神病药如喹硫平(quetiapine)、氯氮平(clozapine)等,用作助眠剂的抗抑郁药(如曲唑酮(trazodone)、米氮平(mirtazapine)等)、双重食欲素受体拮抗剂(如苏沃雷生(suvorexant)等)和/或镇静组胺-1受体拮抗剂(如苯海拉明(diphenhydramine)等)。

[0108] 在本文所公开的方法的一些实施例中,所述患者是禁止使用助眠剂治疗的患者,所述助眠剂如非苯二氮卓类镇静催眠药(如唑吡坦、扎来普隆、右佐普克隆等)、苯二氮卓类助眠剂(如替马西泮、三唑仑、劳拉西泮、氟西泮、夸西泮、氯硝西泮等)、褪黑素类安眠药(如雷美替胺、褪黑素等)、镇静三环类抗抑郁药(如阿米替林、多虑平、去甲替林、丙咪嗪等),小剂量抗精神病药如喹硫平、氯氮平等,用作助眠剂的抗抑郁药(如曲唑酮、米氮平等)、双重食欲素受体拮抗剂(如苏沃雷生等)和/或镇静组胺-1受体拮抗剂(如苯海拉明等)。

[0109] 在本文中的方法的一些实施例中,所述患者的疼痛是正在用以下中的一种或多种治疗的疼痛:

[0110] (a) 镇痛药,所述镇痛药选自由以下组成的组:加巴喷丁类(gabapentinoid)(包含普瑞巴林(pregabalin)、加巴喷丁(gabapentin))、抗抑郁药(除血清素再摄取抑制剂之外,包含血清素再摄取抑制剂,所述血清素再摄取抑制剂选自度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、米那普仑(milnacipran)、三环抗抑郁药(包含选自阿米替林(amitriptyline)和去甲替林(nortriptyline)的三环抗抑郁药)、曲唑酮(trazodone)、奈

法唑酮 (nefazodone)、米氮平 (mirtazapine)、丁氨苯丙酮 (bupropion)、克他命 (ketamine)、艾氯胺酮 (esketamine) 和其它NMDA受体阻滞药、GABAB受体激动剂 (包含羟丁酸钠 (sodium oxybate)、巴氯芬 (baclofen))、阿片类 (包含吗啡 (morphine)、芬太尼 (fentanyl)、可待因 (codeine)、氢可酮 (hydrocodone)、羟考酮 (oxycodone)、氢吗啡酮 (hydromorphone) 和曲马多 (tramadol))、塞来昔布 (celecoxib) 和美洛昔康 (meloxicam)、肌肉松弛剂如环苯扎林、大麻和大麻素 (包含含有THC的大麻素)、NSAIDS (包含对乙酰氨基酚 (acetaminophen) 或含对乙酰氨基酚的调配物、布洛芬 (ibuprofen) 和萘普生 (naproxen))、慢性非麻醉性镇痛药 (用于心脏预防的阿司匹林 (aspirin) 除外, 每天剂量至多325mg) 以及局部止痛药 (包含辣椒素 (capsaicin));

[0111] 或者

[0112] (b) 用于疼痛缓解的程序, 所述程序选自由以下组成的组: 电刺激 (包含脊髓刺激或经皮神经电刺激)、针灸、神经阻滞、离子电渗疗法、激光疗法、压痛点注射、干针注射 (dry needle injection)、脊椎按摩治疗、运动或物理疗法、外科手术疗法和生物反馈。

[0113] 在本文中的方法的一些实施例中, 所述患者正在用以下中的一种或多种进行治疗:

[0114] (a) 镇痛药, 所述镇痛药选自由以下组成的组: 加巴喷丁类 (包含普瑞巴林、加巴喷丁)、抗抑郁药 (除血清素再摄取抑制剂之外, 包含血清素再摄取抑制剂, 所述血清素再摄取抑制剂选自度洛西汀、文拉法辛、米那普仑、三环抗抑郁药 (包含选自阿米替林和去甲替林的三环抗抑郁药)、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、丁氨苯丙酮)、克他命、艾氯胺酮和其它NMDA受体阻滞药、GABAB受体激动剂 (包含羟丁酸钠、巴氯芬)、阿片类 (包含吗啡、芬太尼、可待因、氢可酮、羟考酮、氢吗啡酮和曲马多)、塞来昔布和美洛昔康、肌肉松弛剂如环苯扎林、大麻和大麻素 (包含含有THC的大麻素)、NSAIDS (包含对乙酰氨基酚或含对乙酰氨基酚的调配物、布洛芬和萘普生)、慢性非麻醉性镇痛药 (用于心脏预防的阿司匹林除外, 每天剂量至多325mg) 以及局部止痛药 (包含辣椒素);

[0115] 或者

[0116] (b) 用于疼痛缓解的程序, 所述程序选自由以下组成的组: 电刺激 (包含脊髓刺激或经皮神经电刺激)、针灸、神经阻滞、离子电渗疗法、激光疗法、压痛点注射、干针注射、脊椎按摩治疗、运动或物理疗法、外科手术疗法和生物反馈。

[0117] 在一些实施例中, 本文还提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用。

[0118] 在一些实施例中, 本文提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其供用于治疗已被鉴定为患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用。

[0119] 在一些实施例中, 本文提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途。

[0120] 在一些实施例中, 本文提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗已被鉴定为患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途。

[0121] 在一些实施例中, 本文还提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用, 其中所述疼痛选自由以下组成的组: 纤维肌痛、神

经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛。

[0122] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于治疗已被鉴定为患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用,其中所述疼痛选自自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛。

[0123] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途,其中所述疼痛选自自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛。

[0124] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗已被鉴定为患有与疼痛相关的睡眠障碍的患者的与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途,其中所述疼痛选自自由以下组成的组:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛,如IBS相关疼痛和膀胱疼痛。

[0125] 在一些实施例中,本文还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用,其中所述睡眠障碍是使用睡眠日记、腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的。

[0126] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用,其中所述睡眠障碍选自自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。

[0127] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用,其中所述睡眠障碍是使用睡眠日记测量的,并且所述睡眠障碍选自自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。

[0128] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用,其中所述睡眠障碍是使用腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的,并且所述睡眠障碍选自自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以保持睡眠;深度睡眠程度。

[0129] 在供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施例中,所述睡眠障碍是难以入睡。

[0130] 在供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施例中,所述睡眠障碍是睡眠不安。

[0131] 在供用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的方法中使用的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的一些实施例中,所述睡眠障碍与选自自由以下组成的组的疼痛相关:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛。在一些实施例中,所述内脏疼痛选自自由IBS相关疼痛和膀胱疼痛组成的组。

[0132] 在一些实施例中,本文还提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途,其中所述睡眠障碍是使用睡眠日记、腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的。

[0133] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治

疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途,其中所述睡眠障碍选自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。

[0134] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途,其中所述睡眠障碍是使用睡眠日记测量的,并且所述睡眠障碍选自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以得到舒适;难以保持睡眠;深度睡眠程度;白天醒来时休息的程度;难以开始新的一天;以及前一晚期间睡眠充足的程度。

[0135] 在一些实施例中,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途,其中所述睡眠障碍是使用腕部活动记录仪或多导睡眠描记术测量的,并且所述睡眠障碍选自由以下组成的组:难以入睡;睡眠不安;难以保持睡眠;深度睡眠程度。

[0136] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途的一些实施例中,所述睡眠障碍是难以入睡。

[0137] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途的一些实施例中,所述睡眠障碍是睡眠不安。

[0138] 在式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与疼痛相关的睡眠障碍的药物中的用途的一些实施例中,所述睡眠障碍与选自由以下组成的组的疼痛相关:纤维肌痛、神经性疼痛、骨关节炎和内脏疼痛。在一些实施例中,所述内脏疼痛选自由IBS相关疼痛和膀胱疼痛组成的组。

[0139] 与疼痛相关的睡眠障碍的严重程度可以例如通过测量与睡眠障碍相关的临床评分的值来确定。类似地,在一些实施例中,与疼痛相关的睡眠障碍的治疗的有效性可以例如通过测量治疗之后与睡眠障碍相关的临床评分的值来确定。因此,在一些实施例中,本文所公开的一种治疗方法包括确定所述患者的与所述睡眠障碍相关的临床评分的值。在一些实施例中,所述方法包括确定在施用所述式(I)化合物之后的时间点处的临床评分的值不同于施用之前或施用时的所述临床评分的值。

[0140] 在一些实施例中,临床评分是一个或多个FMSD(纤维肌痛睡眠日记)项的评分。FMSD(Kleinman等人,2014)是评估特定于患有纤维肌痛的患者睡眠困扰的一项经过验证的8项患者报告结果,所述睡眠困扰跨入睡、保持睡眠和充足睡眠的领域(Kleinman等人,2014)。每天醒来时,患者都会使用11点数字整数分级量表(NRS)对前一晚的睡眠质量进行分级。每个项都在11分NRS上进行分级,范围为0(其对应于“完全没有”)到10(其对应于“非常”)。

[0141] FMSD项包含:

[0142] -难以入睡(改善示出为测量值减少);

[0143] -睡眠不安(改善示出为测量值减少);

[0144] -难以得到舒适(改善示出为测量值减少);

[0145] -难以保持睡眠(改善示出为测量值减少);

[0146] -深度睡眠程度(改善示出为测量值增加);

[0147] -白天醒来时休息的程度(改善示出为测量值增加);

[0148]

[0149] -难以开始新的一天(改善示出为测量值减少);

[0150] 以及

[0151] -前一晚期间睡眠充足的程度(改善示出为测量值增加)。

[0152] 因此,在一些实施例中,本文所公开的一种治疗方法包括确定一个或多个FMSD项中患者的值。在一些实施例中,所述方法包括确定在施用所述式(I)化合物之后的时间点处的FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。在一些实施例中,所述方法包括确定在施用所述式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。

[0153] 在一些实施例中,所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个,在施用所述式(I)化合物之后的时间点处的FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。在一些实施例中,所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个,在施用所述式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的所述FMSD项的值不同于施用之前或施用时的所述FMSD项的值。

[0154] 例如,在一些实施例中,所述方法包括确定相对于施用之前或施用时的所述FMSD项的值,在施用所述式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的FMSD项的值增加了至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。

[0155] 例如,在一些实施例中,所述方法包括确定对于至少两个FMSD项中的每一个,相对于施用之前或施用时所述FMSD项的所述值,在施用式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周,所述FMSD项的所述值增加至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。

[0156] 例如,在一些实施例中,所述方法包括确定

[0157] (a) 对于选自由深度睡眠程度、白天醒来时休息的程度和前一晚期间睡眠充足的程度组成的组的FMSD项,相对于施用之前或施用时FMSD项的值,施用式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的所述FMSD项的值增加了至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%,

[0158] 以及

[0159] (b) 对于选自由难以入睡、睡眠不安、难以得到舒适、难以保持睡眠和难以开始新的一天组成的组的FMSD项,相对于施用之前或施用时FMSD项的值,在施用式(I)化合物之后至少1周,如1周到13周的FMSD项的值减少至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。

[0160] 与疼痛相关的睡眠障碍的严重程度可以例如通过确定客观临床生物标志物(例如,活动描记法、多导睡眠描记术或其它睡眠研究)的水平来确定。

[0161] 实例1

[0162] 在美国的24个地点进行了一项2a期、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究,以评估式(I)化合物对患有纤维肌痛的患者的镇痛功效和安全性。所述研究由以下组成:至多42天的筛选期,其包含洗脱期和7天的基线日记磨合期;57天的双盲随机治疗期,在第1天、第15天、第29天和第57天进行现场访问;以及4周的随访期,由2周之后的门诊随访和4周之后的电话随访组成。所述研究是根据赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki)进行的,并得到

了相关机构审查委员会的批准。所有参与者在任何研究程序开始之前都提供了书面知情同意书。

[0163] 如果18到80岁的男性和女性患者在筛选时符合美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) (ACR) 1990年和2010年纤维肌痛诊断标准 (Wolfe等人, 1990; Wolfe等人, 2010b), 则所述男性和女性患者被包含在试验中。纤维肌痛的核心诊断标准由1990年标准定义 (Wolfe等人, 1990), 并且尽管ACR发布了更新的标准, 但1990年版本仍普遍用于临床试验。为符合ACR 1990标准, 患者必须患有至少3个月的广泛性疼痛, 定义为身体左右两侧疼痛、腰部上方和下方疼痛以及中轴骨骼 (颈椎、前胸、胸椎或下背部) 疼痛 (Wolfe等人, 1990)。所述患者还必须在用大约4kg的力进行数字触诊时在18个压痛点中的至少11个有疼痛。为满足ACR 2010标准, 患者需要广泛疼痛指数 (WPI) 评分 ≥ 7 且症状严重程度 (SS) 评分 ≥ 5 , 或WPI评分3-6且SS评分 ≥ 9 (Wolfe等人, 2010b)。症状必须以类似水平存在至少3个月, 并且患者必须没有任何其它可以解释疼痛的病症。另外, 患者在筛选时的纤维肌痛影响问卷修订版 (FIQR) 疼痛项中的疼痛评分 ≥ 4 (Bennett等人, 2009), 并且在基线日记磨合期期间, 在11分 (0-10) 数字分级量表 (NRS) 上的平均每日平均疼痛评分为4-9 (含), 并且已达到预先指定的平均每日平均疼痛评分标准。

[0164] 治疗

[0165] 符合条件的患者使用交互式响应技术以1:1随机接受口服式 (I) 化合物15mg (三粒5mg胶囊) 或匹配的安慰剂胶囊, 在有或者没有进食的情况下, 每个患者每天早上服用一次, 持续8周。

[0166] 终点和评估

[0167] 疼痛的主要疗效终点是通过数字分级量表 (NRS; 0到10量表) 评估的平均每日平均疼痛评分从基线到第8周的变化。NRS是一种通用的疼痛评估工具, 其由单一问题组成, 所述问题要求患者在先前24小时内以11分量表 (0=没有疼痛; 10=疼痛与想象的一样严重) 记录其每日平均疼痛。患者使用手持电子日记报告每日平均疼痛NRS评分并捕获援救药物的使用; 这些数据被自动传输到中央数据库。患者从基线磨合期到第10周每天晚上完成NRS。

[0168] 次要疗效终点包含从基线到第8周和治疗结束 (EOT; 第57天) 通过NRS (0到10量表) 评估的平均每日平均疼痛评分降低 $\geq 30\%$ 或 $\geq 50\%$ 的患者数量; FIQR功能、症状和总体影响分量表从基线到第2周、第4周、第8周和EOT的变化; 通过第2周、第4周、第8周和EOT的患者总体变化印象 (PGIC) (Rampakakis等人, 2015) 评估整体改善情况。

[0169] 在研究访问期间完成了关于疗效的调查问卷, 如FIQR和PGIC。FIQR捕获了与纤维肌痛和治疗应答相关的所有问题, 所述问题的范围为日常生活活动、整体影响和症状 (Bennett等人, 2009)。患者在过去7天的回忆期内或最后一次进行活动 (对于身体功能领域, 如果活动未在7天回忆期内进行) 回答了11分NRS上的每个问题。PGIC是一种自我施用的7点李克特量表 (Likert scale), 其要求患者相对于基线评估其纤维肌痛 (从“非常好”到“非常差”) (Rampakakis等人, 2015)。

[0170] 在每日纤维肌痛睡眠日记 (FMSD) 应答中, 使用从基线到每个相应周 (第1-8周) 和从基线到EOT的变化, 将睡眠困扰评估为探索性终点 (Kleinman等人, 2014)。FMSD是评估特定于患有纤维肌痛患者的睡眠困扰的一项经过验证的8项患者报告结果, 所述睡眠困扰跨入睡、保持睡眠和充足睡眠的领域 (Kleinman等人, 2014)。每天醒来时, 患者使用其手持

电子日记在11点NRS上对前一晚的睡眠质量进行分级。每个项都在11分的NRS上分级,以“0-完全没有”和“10-非常”为基础。

[0171] 184名随机患者(98.9%)被包含在SAF和FAS中,并且173名患者(93.0%)被包含在符合方案集中。从符合方案集排除的主要原因是由于当前未经治疗的中度或重度抑郁症/任何精神病和/或双相情感障碍的病史($n=8$)。总共有183名患者($n=93$,安慰剂; $n=90$,式(I)化合物)被包含在随访期中。在随机化之前退出研究的主要原因是筛选失败、患者退出和“其它”。总共有156名(83.9%)患者完成了计划的双盲治疗期,并且168名患者(90.3%)完成了计划的随访期;在双盲治疗期期间,治疗组与安慰剂组之间在退出方面没有差异。

[0172] 治疗组在纤维肌痛相关的基线特性方面也类似。两个治疗组的基线每日平均疼痛评分的平均值为6.32,但式(I)化合物组中具有严重基线平均每日疼痛评分($\geq 7-10$)的患者比例高于安慰剂组(31.1%对22.3%)。用于治疗纤维肌痛疼痛和其它类型疼痛的先前药物在式(I)化合物组和安慰剂组中是类似的。

[0173] 疗效结果

[0174] 从基线到第8周,式(I)化合物对安慰剂的平均每日平均疼痛评分(主要终点)没有统计学显著变化,只有有利于式(I)化合物的趋势(-1.60对-1.26;治疗差异[SE]:-0.34[0.25];两侧90%CI:-0.76,0.07; $P=0.086$)。在敏感性和符合方案集分析中都获得了类似的结果(数据未示出)。然而,与安慰剂相比,在第2周、第6周和第7周的平均每日平均疼痛评分从基线的变化中观察到有利于式(I)化合物的统计学显著治疗差异(图1)。

[0175] 在对平均每日平均疼痛评分的响应者分析或通过PGIC评估的总体患者改善方面,式(I)化合物组与安慰剂组之间没有统计学显著差异。与安慰剂相比,在第4周FIQR的症状分量表(图3A)和总体影响分量表(图3B)中看到了有利于式(I)化合物的统计学显著差异(LS平均值差:-3.73; $P=0.039$ 和LS平均差异:-1.34;分别为 $P=0.018$),但不在FIQR函数中(LS平均值差:-2.97; $P=0.103$;图3C)。尽管第4周的总分与基线相比的减少有统计学显著差异(LS平均值差:-4.14; $P=0.033$),但是在第8周的FIQR总分从基线的降低中没有看到统计学上显著差异。式(I)化合物相对于安慰剂存在数值改善,但FIQR函数、症状子量表或总体影响子量表从基线到第8周的降低(改善)没有统计学显著差异。

[0176] 在所有时间点,与安慰剂组相比,式(I)化合物治疗组的FIQR总分从基线的改善在数值上更高。在MMRM分析中,式(I)化合物与安慰剂之间从基线到第8周的减少(改善)没有统计学显著差异(LS平均值差:-3.27; $P=0.093$);然而,在ANCOVA分析中,使用mBOCF插补(LS平均值差:-4.10; $P=0.036$)和使用LOCF插补的EOT(LS平均值差:-3.75; $P=0.050$),对于式(I)化合物相对于安慰剂,FIQR总评分从基线到第8周的改善在统计学上是显著的。

[0177] 与上文所描述的大多数疼痛评分没有观察到统计学显著差异相反,在FMSD、纤维肌痛睡眠日记的几个项中,与安慰剂相比,有利于式(I)化合物的统计学显著改善被观察到。参考图1-4,图1示出了通过数字分级量表(NRS)评估的平均每日平均疼痛评分,所述评分由单一问题组成,所述问题要求患者在先前24小时内以11分量表(范围为0=没有疼痛到10=疼痛与想象的一样严重)记录其每日平均疼痛。双盲期数据表示为LS平均值 $\pm$ 标准误差;随访期的数据表示为平均值 $\pm$ 标准误差。图中的星号(*)指示值为 $P<0.05$ 。

[0178] 在图2中,描绘了FIQR总评分相对于基线的变化。FIQR总评分表示三个分量表评分

的总和：症状、功能和总体影响。症状分量表占总评分的50%，功能分量表占总评分的30%，总体影响分量表占总评分的20%。双盲期数据表示为LS平均值±标准误差；随访期的数据表示为平均值±标准误差。图中的星号(*)指示值为 $P<0.05$ 。

[0179] 图3A、3B和3C示出了平均FIQR分量表评分相对于基线的变化：描述了(A)症状、(B)功能和(C)总体影响。每个分量表中的所有问题都采用11点数字量表进行分级，范围为0到10，其中10为最差。双盲期数据表示为LS平均值±标准误差；随访期的数据表示为平均值±标准误差。图中的星号(*)指示值为 $P<0.05$ 。

[0180] 图4A示出了FMSD的项1(难以入睡)相对于基线的变化。图4A显示了FMSD的项2(睡眠不安)相对于基线的变化。患者在电子日记中使用11点数字分级量表对其前一晚的难以入睡或睡眠不安进行分级，范围为“0-完全没有”到“10-非常”。双盲期数据表示为LS平均值±标准误差；随访期的数据表示为平均值±标准误差。

[0181] 图中的星号(*)指示值为 $P<0.05$ 。

[0182] (参考图1-4,使用了以下缩写:FIQR,纤维肌痛影响问卷修订版;LS,最小二乘方;FMSD,纤维肌痛睡眠日记)。

[0183] 从以下时间开始看到了统计学上的显著改善：第2周(难以入睡; $P=0.032$ [参见图4A])，第3周(睡眠不安, $P=0.013$ [参见图4B])；难以得到舒适, $P=0.007$ ；以及难以保持睡眠, $P=0.013$)和第6周(深度睡眠程度, $P=0.035$ ；以及难以开始新的一天, $P=0.040$)。式(I)化合物与安慰剂相比，在第8周，在难以困难($P=0.018$)和睡眠不安($P=0.033$)以及在EOT处，难以入睡($P=0.008$)和睡眠不安($P=0.009$)以及难以开始新的一天($P=0.044$)方面出现了统计学显著改善。

[0184] 图5-12示出了以下FMSD项相对于基线随时间变化的另外的图：

[0185] 图5：难以入睡；

[0186] 图6：睡眠不安；

[0187] 图7：难以得到舒适；

[0188] 图8：难以保持睡眠；

[0189] 图9：深度睡眠程度；

[0190] 图10：白天醒来时休息的程度；

[0191] 图11：难以开始新的一天；

[0192] 以及

[0193] 图12：前一晚期间睡眠充足的程度。

[0194] 在图5-12中的每一个中，相应的FMSD项评分在0到10的范围内。对于图5-8和11，负变化指示相对于基线的改善。对于图9-10和12，正变化指示相对于基线的改善。在所有情况下，星号指示使用单侧测试在0.05水平下具有统计学显著性值。

[0195] 下表示出了FMSD项评分从基线到第8周和EOT(治疗结束)的变化：

[0196] 表1：FMSD项(1)难以入睡和(2)睡眠不安从基线到第8周和EOT(治疗结束)的变化

[0197]

	第 8 周†		EOT (LOCF) ‡	
分析集 = FAS	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg
难以入睡				
N	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	-0.90 (0.19)	-1.46 (0.19)	-0.81 (0.17)	-1.41 (0.18)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		-0.56 (0.26)		-0.61 (0.25)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.99, -0.12)		(-1.02; -0.20)
差值的 1 侧 p 值		0.018		0.008
睡眠不安				
n	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	-1.05 (0.18)	-1.53 (0.19)	-0.94 (0.16)	-1.50 (0.17)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		-0.48 (0.26)		-0.56 (0.23)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.90, -0.05)		(-0.95; -0.17)
差值的 1 侧 p 值		0.033		0.009

[0198] † 基于MMRM分析‡ 基于ANCOVA分析

[0199] 项评分在0到10的范围内。负变化指示难以入睡和睡眠不安相对于基线的改善。

[0200] 表2:FMSD项 (3) 难以得到舒适和 (4) 难以保持睡眠从基线到第8周和EOT (治疗结束) 的变化

[0201]

	第 8 周 [†]		EOT (LOCF) [‡]	
分析集 = FAS	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg
难以得到舒适				
n	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	-1.02 (0.16)	-1.24 (0.17)	-0.92 (0.15)	-1.27 (0.16)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		-0.23 (0.23)		-0.35 (0.22)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.61, 0.16)		(-0.71; 0.01)
差值的 1 侧 p 值		0.167		0.054
难以保持睡眠				
n	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	-0.95 (0.17)	-1.09 (0.17)	-0.86 (0.16)	-1.08 (0.16)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		-0.14 (0.24)		-0.22 (0.22)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.53, 0.25)		(-0.59; 0.14)
差值的 1 侧 p 值		0.275		0.158

[0202] [†] 基于MMRM分析 [‡] 基于ANCOVA分析

[0203] 项评分在0到10的范围内。负变化指示难以得到舒适和难以保持睡眠相对于基线的改善。

[0204] 表3:FMSD项(5)深度睡眠程度和(6)白天醒来时休息的程度从基线到第8周和EOT(治疗结束)的变化

[0205]

	第 8 周 [†]		EOT (LOCF) [‡]	
分析集 = FAS	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg
深度睡眠程度				
n	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	0.45 (0.17)	0.55 (0.17)	0.45 (0.16)	0.60 (0.16)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		0.11 (0.24)		0.16 (0.22)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.29, 0.50)		(-0.21; 0.53)
差值的 1 侧 p 值		0.331		0.240
白天醒来时休息的程度				
n	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	0.69 (0.18)	0.74 (0.18)	0.68 (0.16)	0.78 (0.17)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		0.04 (0.25)		0.10 (0.24)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.37, 0.46)		(-0.29; 0.49)
差值的 1 侧 p 值		0.432		0.337

[0206] [†] 基于MMRM分析[‡] 基于ANCOVA分析

[0207] 项评分在0到10的范围内。正变化指示深度睡眠程度和白天醒来时休息的程度相对于基线的改善。

[0208] 表4:FMSD项 (7) 难以开始新的一天和 (8) 前一晚期间睡眠充足的程度从基线到第8周和EOT (治疗结束) 的变化

[0209]

	第 8 周 [†]		EOT (LOCF) [‡]	
分析集 = FAS	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg	安慰剂	式 (I) 化合物 15 mg
难以开始新的一天				
N	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	-0.50 (0.18)	-0.89 (0.19)	-0.49 (0.17)	-0.91 (0.18)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		-0.39 (0.26)		-0.42 (0.25)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.82, 0.04)		(-0.83; -0.01)
差值的 1 侧 p 值		0.070		0.044
前一晚期间睡眠充足的程度				
N	81	76	94	90
LS 平均值 (SE)	0.80 (0.19)	1.10 (0.19)	0.77 (0.18)	1.09 (0.18)
治疗差异 (SE) (式 (I) 化合物 - 安慰剂)		0.30 (0.27)		0.32 (0.25)
差值的 2 侧 90% CI		(-0.14, 0.75)		(-0.09; 0.73)
差值的 1 侧 p 值		0.131		0.100

[0210] [†] 基于MMRM分析 [‡] 基于ANCOVA分析

[0211] 项评分在0到10的范围内。负变化指示难以开始新的一天相对于基线的改善。正变化指示前一晚期间睡眠充足的程度相对于基线的改善。

[0212] 通过引用并入

[0213] 出于所有目的,本文引用的专利文件和科学论文中的每一个的全部公开内容均通过引用的方式并入。

[0214] 等效形式

[0215] 在不背离本公开的精神或本质特征的情况下,本公开可以用其它具体形式体现。因此,前述实施例应当在所有方面均被视为是说明性的而不是对本文所描述的公开内容的限制。因此,本公开的范围由所附权利要求而不是前述描述来指示,并且在权利要求的含义和等效范围内的所有变化都旨在包含在其中。

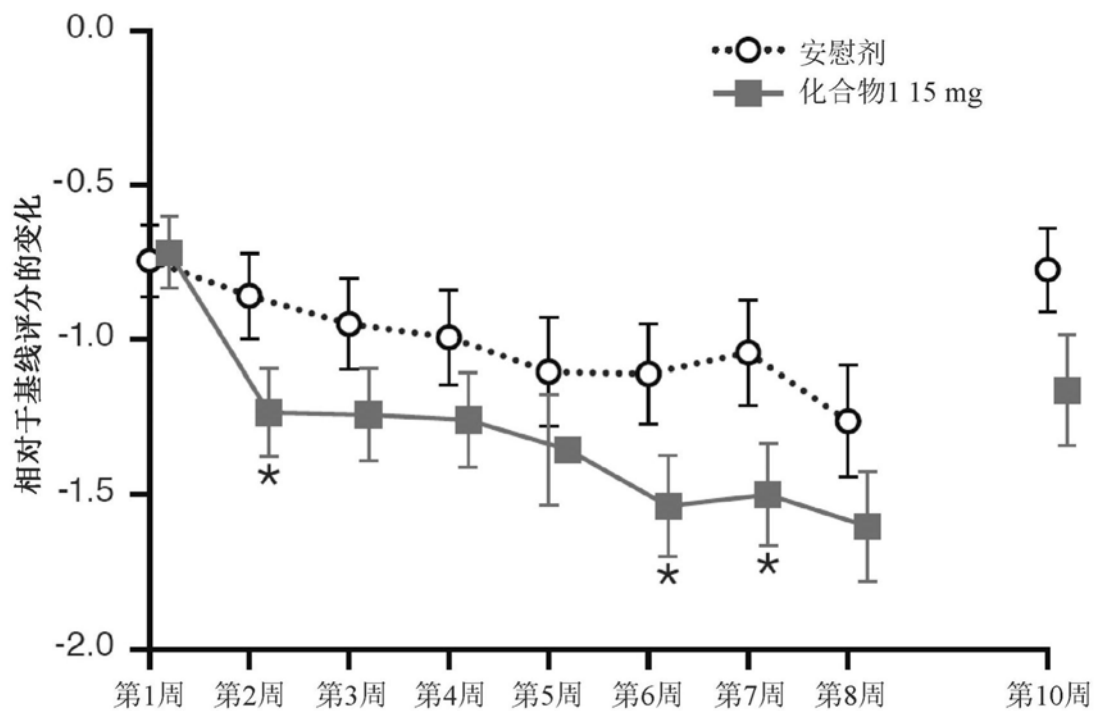


图1

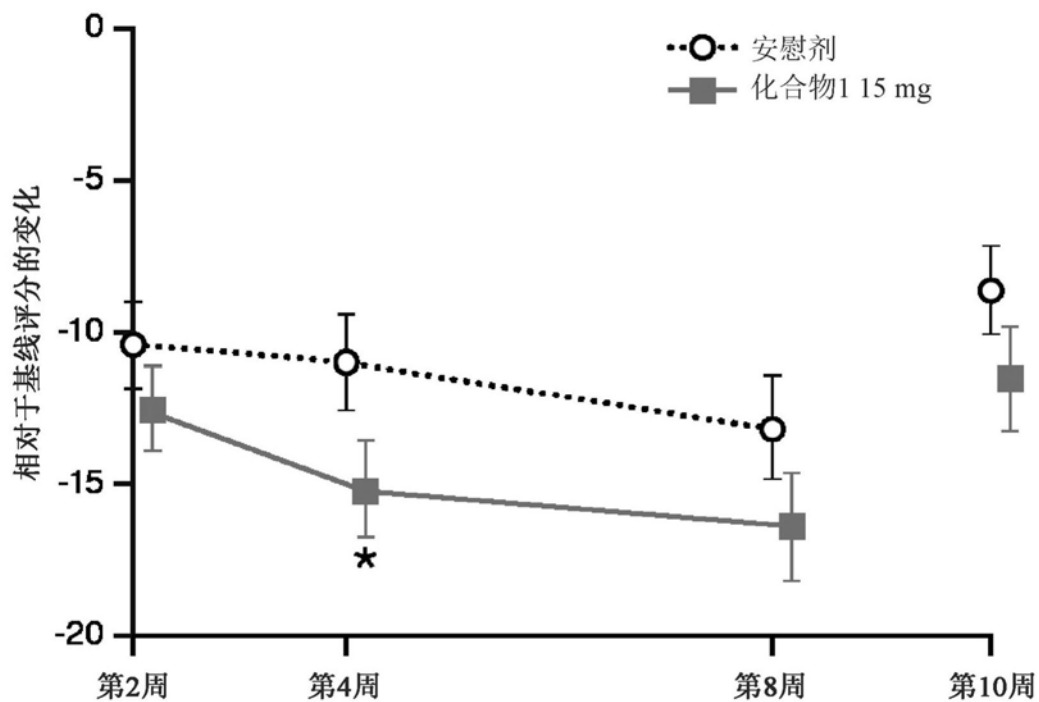


图2

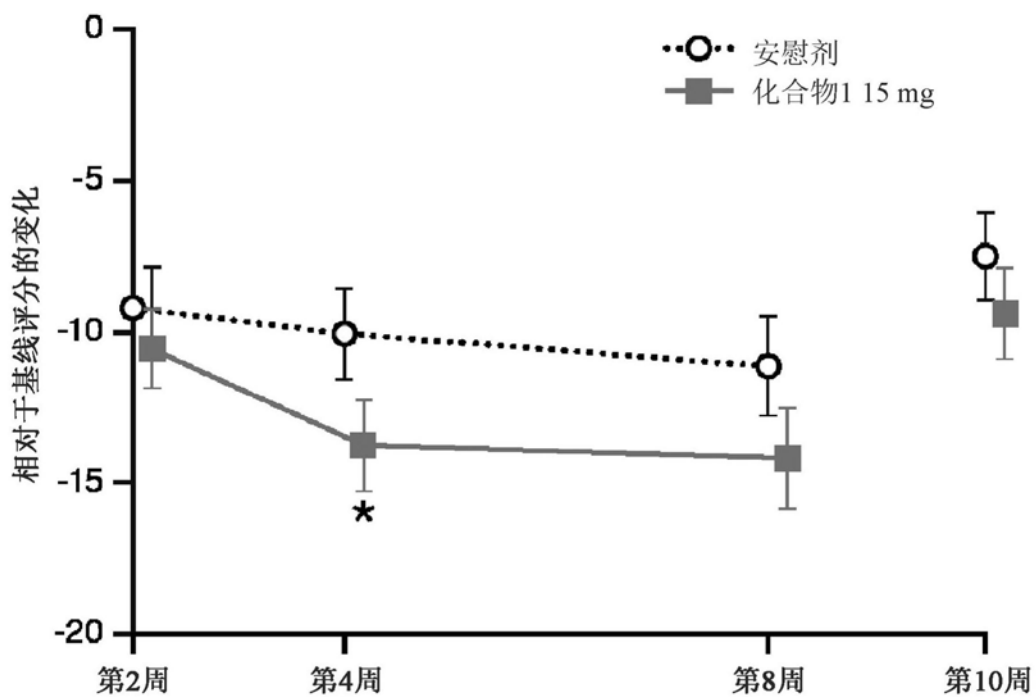


图3A

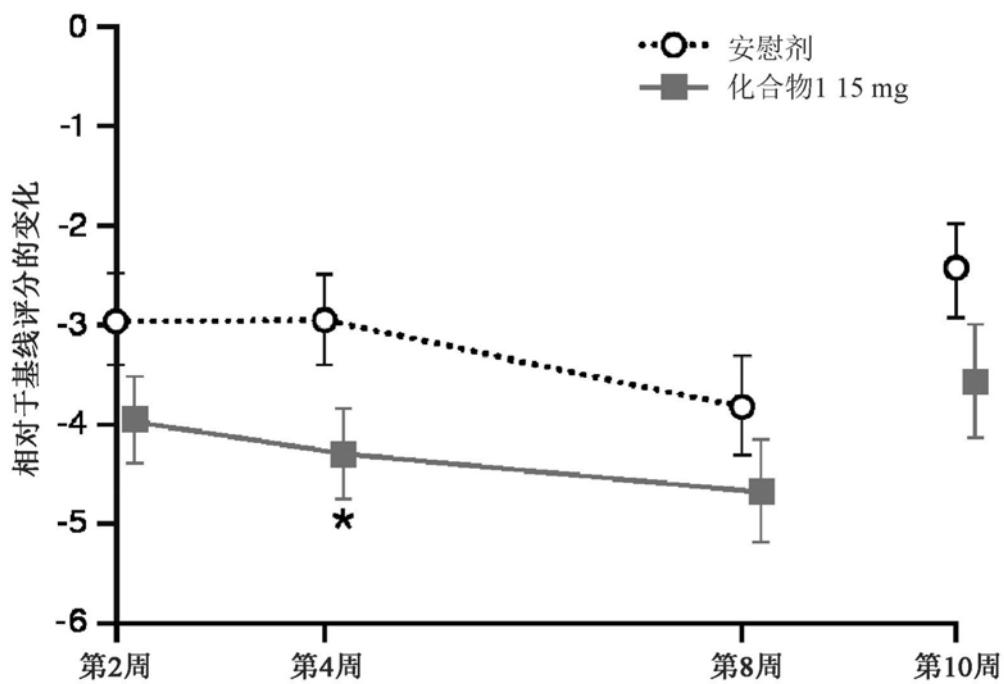


图3B

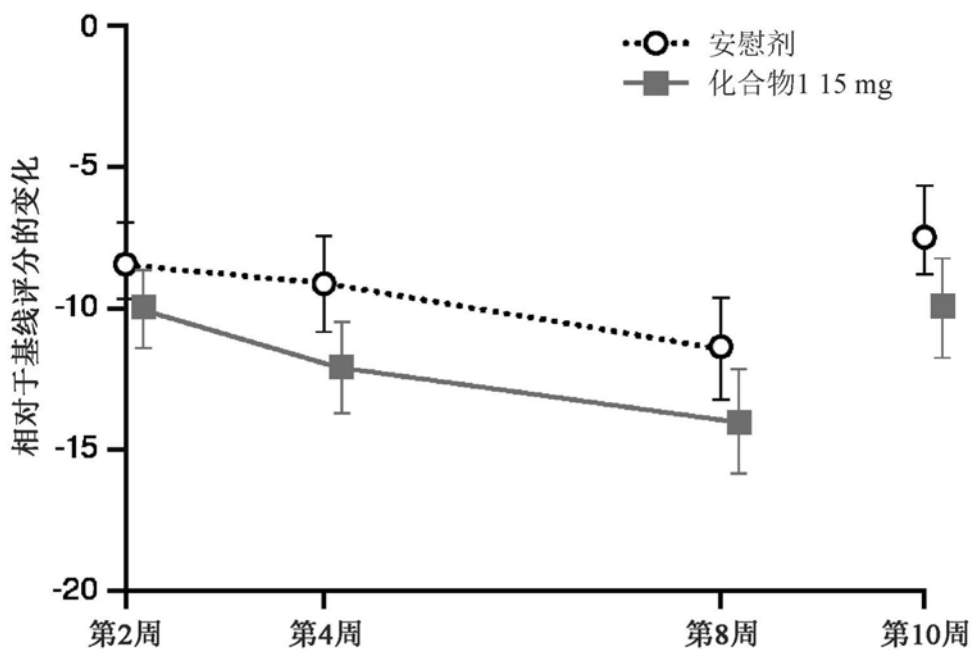


图3C

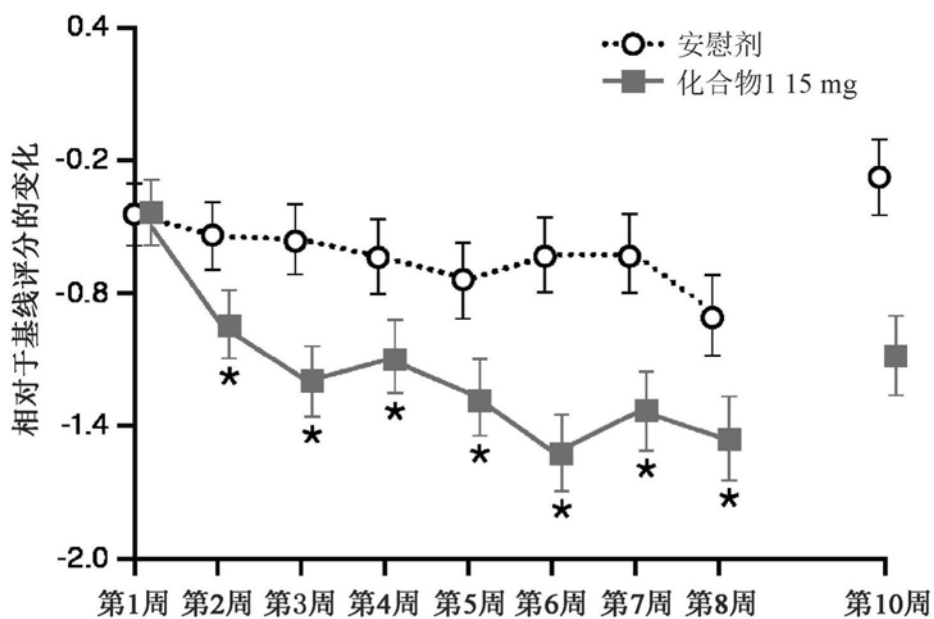


图4A

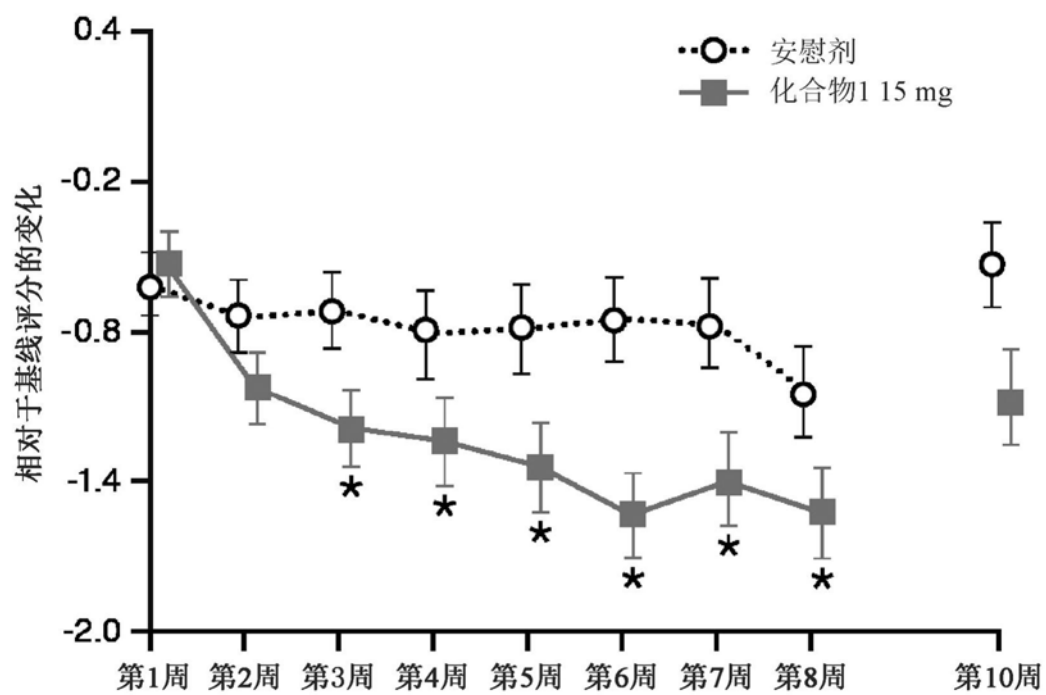
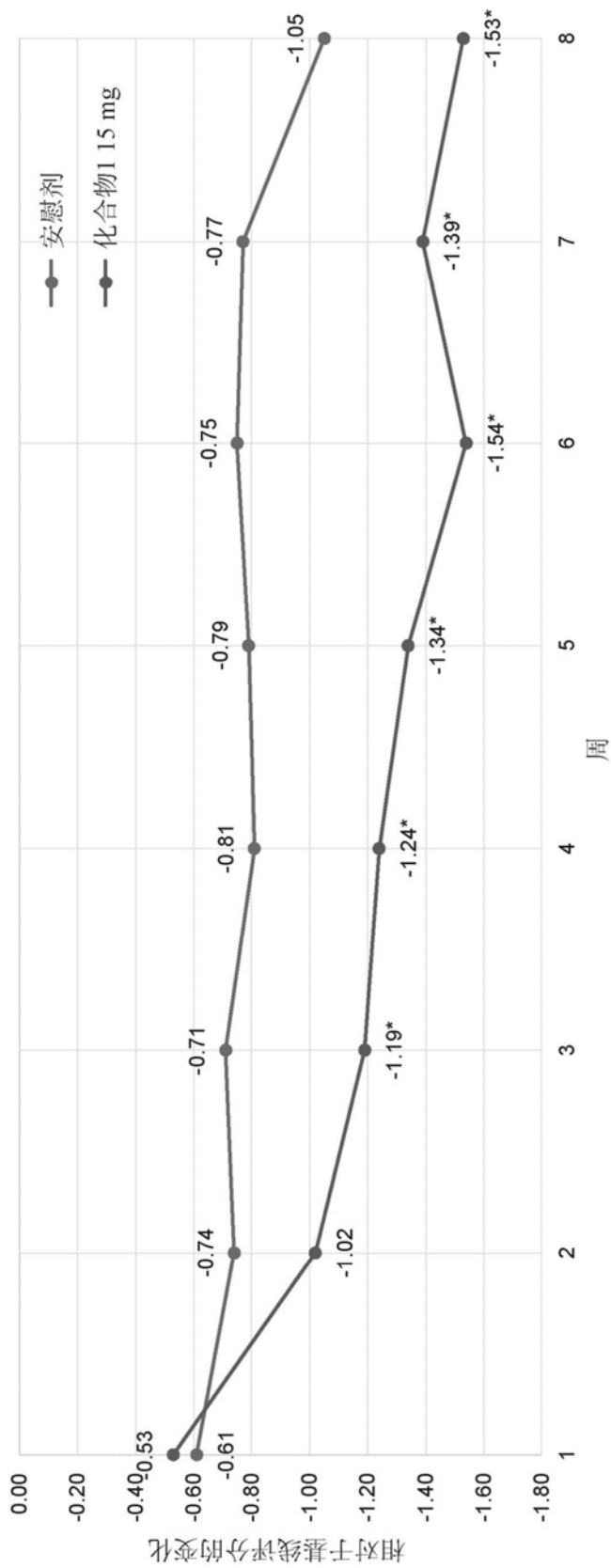


图4B



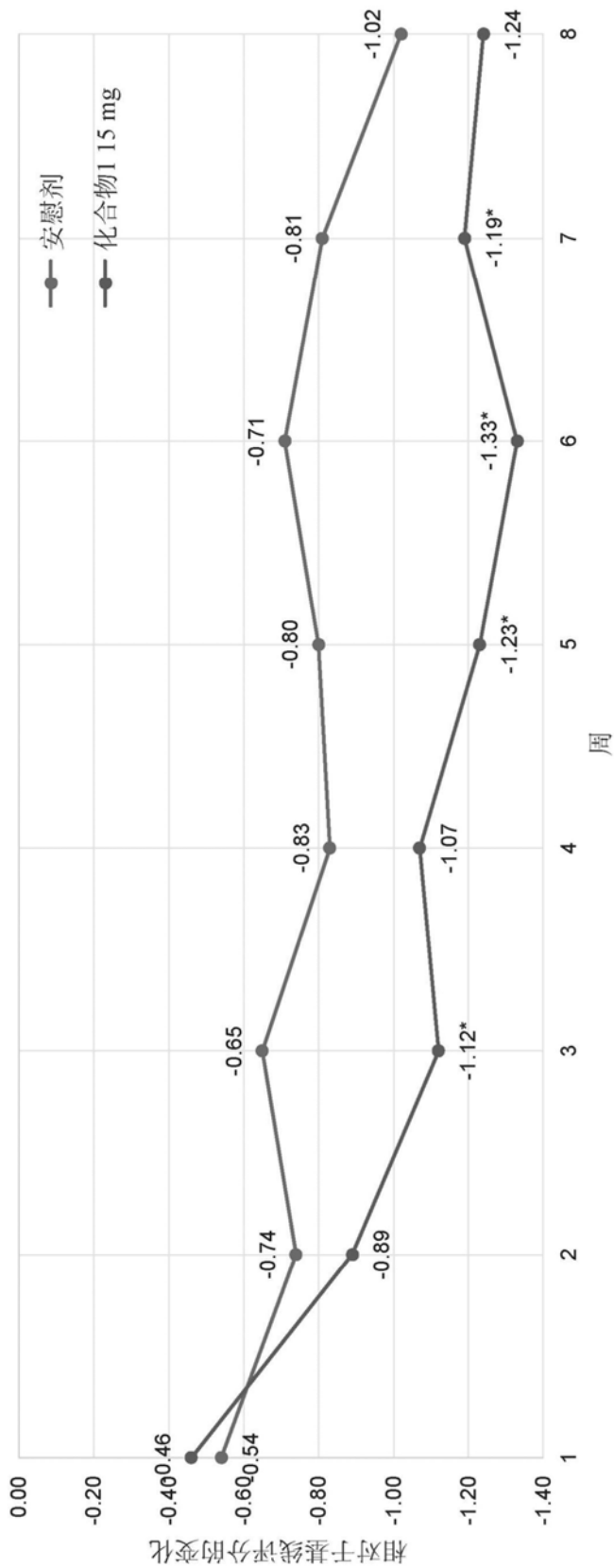
项评分在0到10的范围内。负变化指示相对于基线的改善。
*使用单侧测试在0.05水平下具有统计显著性。

图5



项评分在0到10的范围内。负变化指示相对于基线的改善。
*使用单侧测试在0.05水平下具有统计显著性。

图6



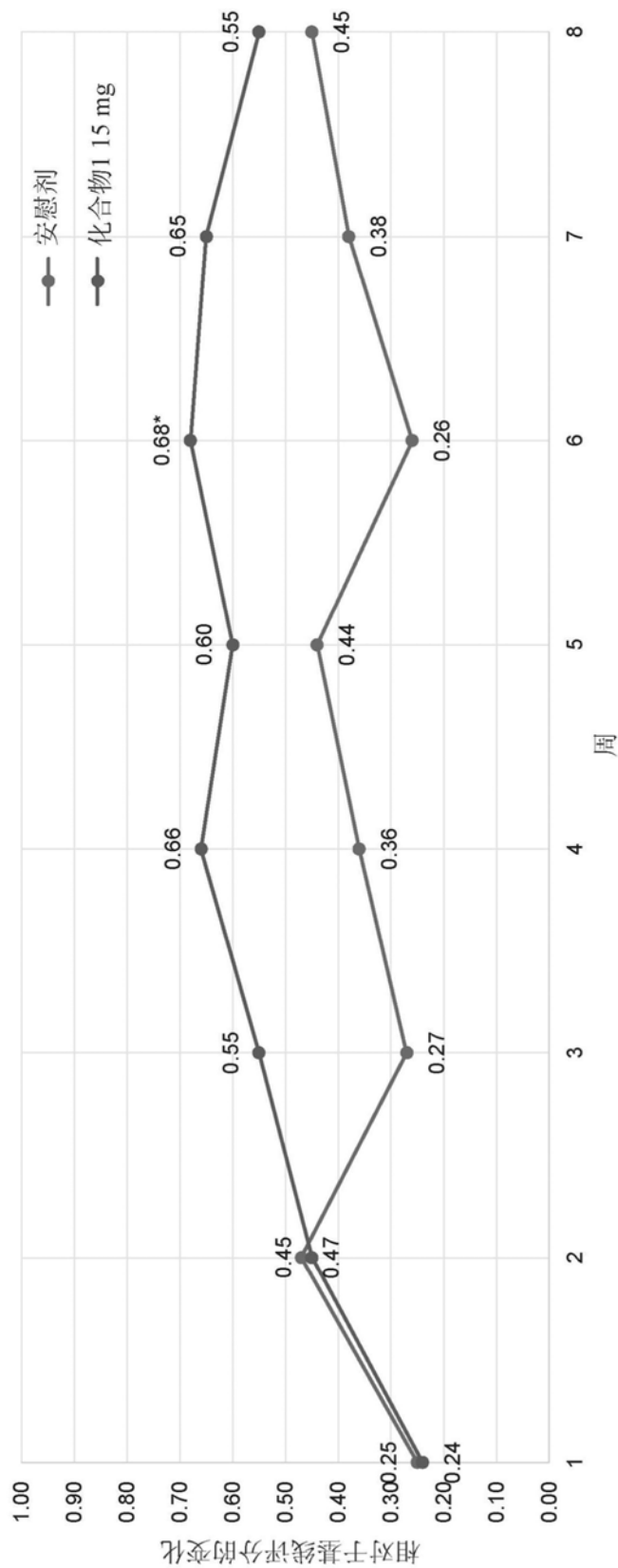
项评分在0到10的范围内。负变化指示相对于基线的改善。
*使用单侧测试在0.05水平下具有统计显著性。

图7



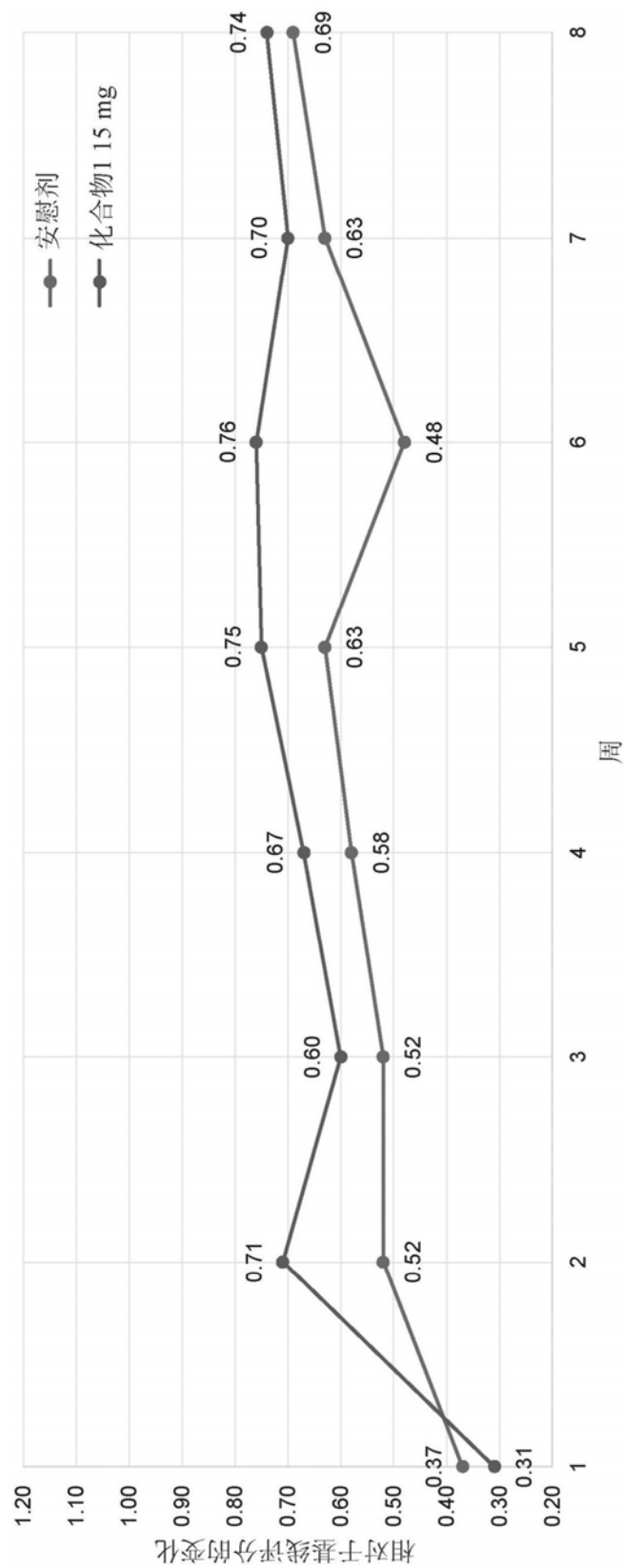
项评分在0到10的范围内。负变化指示相对于基线的改善。
*使用单侧测试在0.05水平下具有统计显著性。

图8



项评分在0到10的范围内。正变化指示相对于基线的改善。
*使用单侧测试在0.05水平下具有统计显著性。

图9



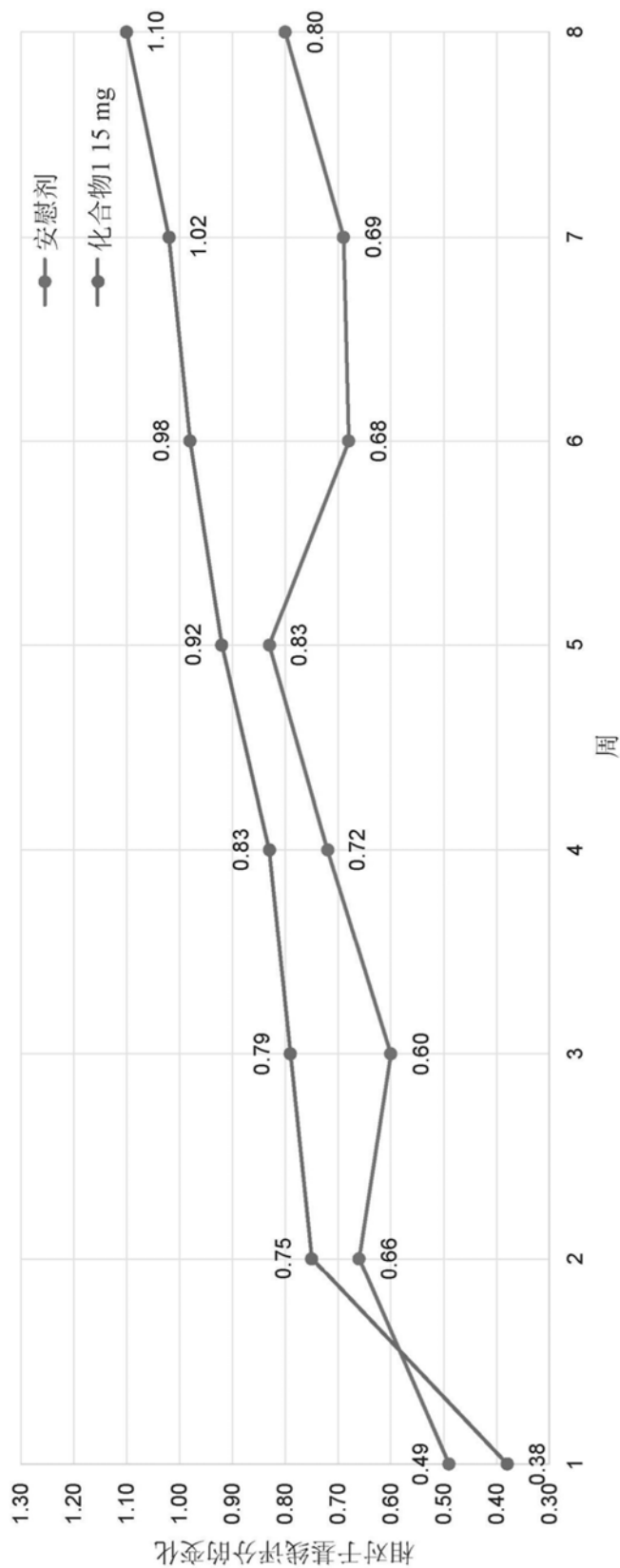
项评分在0到10的范围内。正变化指示相对于基线的改善。

图10



项评分在0到10的范围内。负变化指示相对于基线的改善。
*使用单侧测试在0.05水平下具有统计显著性。

图11



项评分在0到10的范围内。正变化指示相对于基线的改善。

图12