



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201919642 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107132510

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/58 (2006.01)**

A61P25/20 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/14 美國

62/558,703

2018/01/31 美國

62/624,678

2018/01/31 美國

62/624,680

2018/04/05 美國

62/653,189

(71)申請人：美商賽吉醫療公司 (美國) SAGE THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：多赫提 詹姆士 J DOHERTY, JAMES J. (US)；凱恩思 史帝芬 傑 KANES, STEPHEN JAY (US)；強納斯 杰佛瑞 M JONAS, JEFFREY M. (US)；考爾 英德吉 KAUL,INDERJIT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：2 共 40 頁

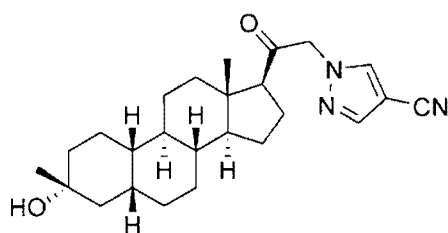
(54)名稱

19 去甲 C3,3-二取代之 C21-N-吡唑類固醇及其使用方法

A 19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL STEROID AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

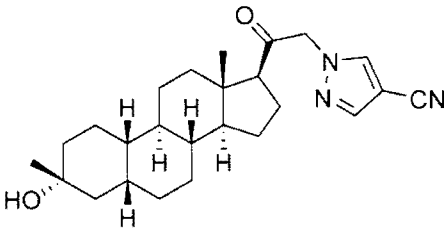
本文提供治療個體諸如失眠等睡眠障礙之方法，其包含向該個體投與有效量之具有下式之化合物：



化合物1

或其醫藥上可接受之鹽。

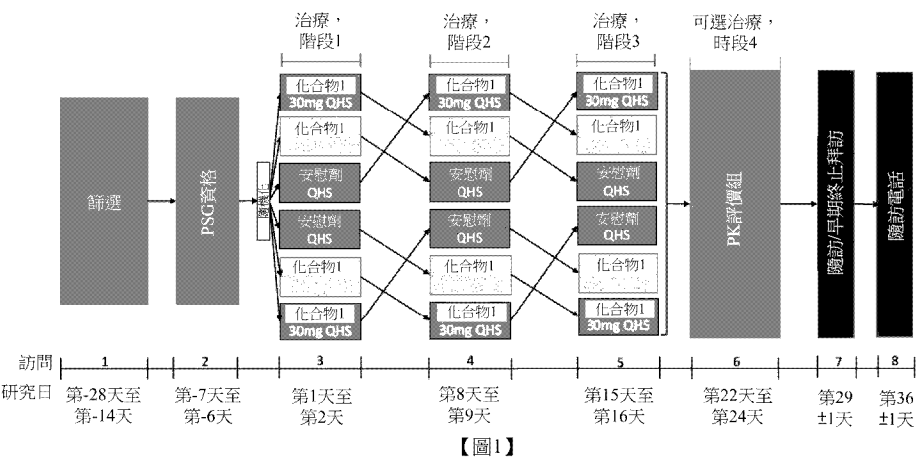
Provided herein are methods for treating a sleep disorder, e.g., insomnia, in a subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound having the formula



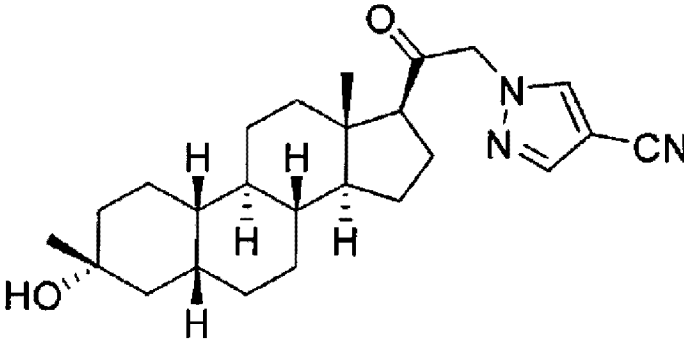
Compound 1

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

指定代表圖：



特徵化學式：



化合物1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

19去甲C3,3-二取代之C21-N-吡唑類固醇及其使用方法

【英文發明名稱】

A 19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL
STEROID AND METHODS OF USE THEREOF

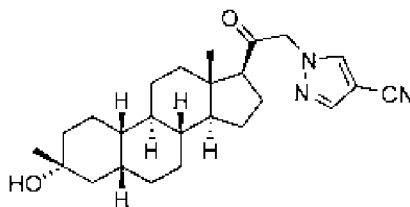
【技術領域】

【0001】 本發明概言之係關於藉由投與如本文所述之化合物1治療諸如失眠等睡眠障礙之方法。

【先前技術】

【發明內容】

【0002】 本文闡述治療個體之睡眠障礙的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之化合物1



化合物1

或其醫藥上可接受之鹽。

【0003】 在一態樣中，本文提供治療個體之失眠的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法包含向個體投與治療有效量之化合物1。

【0004】 在一些實施例中，化合物1係在晚間投與。在其他實施例中，化合物1係在就寢之前投與。在其他態樣中，化合物1係在即將就寢無論是否具有之前投與。

【0005】 在一些實施例中，本發明之方法增加非REM睡眠時間。在一些態樣中，本文揭示之方法增加睡眠階段2之時間。在其他態樣中，本文揭示之方法增加睡眠階段3之時間。在其他實施例中，本文揭示之方法增加睡眠階段2及階段3之時間。階段2及3之增加可以(例如)分鐘量測。在一些實施例中，本文揭示之方法增加個體在睡眠階段2中睡眠之分鐘。在其他實施例中，本文揭示之方法增加個體在睡眠階段3中睡眠之分鐘。在其他實施例中，本文揭示之方法增加個體在階段2及3中睡眠之分鐘。

【0006】 在一些實施例中，本文揭示之方法增加個體在慢波睡眠中睡眠之時間。在一些實施例中，本文揭示之方法不會顯著影響在REM睡眠中之睡眠時間。在一些態樣中，本文揭示之方法增加在慢波睡眠中之睡眠時間，但不會顯著影響在REM睡眠中之睡眠時間。

【0007】 在一些態樣中，本文揭示之方法提高睡眠效率。在一些態樣中，本文揭示之方法減少入睡後覺醒。

【0008】 在一些實施例中，本文揭示之方法增加總睡眠時間。在一些其他實施例中，本文揭示之方法減少覺醒之持續時間。

【0009】 在一些實施例中，化合物1之治療有效量係約30 mg至約45 mg。在一些實施例中，化合物1係與食物一起投與。在一些態樣中，化合物1係以一或多個膠囊投與。在一些態樣中，治療有效量係以三個膠囊中投與。在一些實施例中，每24至48小時投與一次有效量之化合物1。

【0010】 在一些實施例中，本文揭示之方法不會顯著影響睡眠遲滯期。在一些實施例中，本文揭示之方法不會立刻引起個體入睡。在一些實施例中，在本文揭示之方法中，睡眠遲滯期與安慰劑沒有顯著差異。

【0011】 在一些態樣中，個體無論是否具有潛伏病況皆進行失眠治

療。在其他實施例中，個體無潛伏病況。在一些態樣中，個體具有潛伏病況。在一些態樣中，失眠係另一療法之副作用。在一些實施例中，失眠係個體行為之副作用。在一些實施例中，個體具有失眠伴隨之病況。

【0012】 在一些態樣中，本文提供增加個體之慢波睡眠之方法，其包含向患有神經退化疾病或中樞神經系統病症之個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0013】 在一些態樣中，本文提供治療個體之睡眠障礙之方法，其包含向個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0014】 在一些態樣中，本文提供在個體中增加慢波睡眠(例如，增加在此睡眠階段中睡眠之分鐘)之方法，其包含向個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0015】 在其他實施例中，本文提供之方法不改變個體睡眠週期之數目。

【0016】 在一些態樣中，本文提供增加個體在慢波睡眠中之睡眠時間而不影響REM睡眠時間的方法，其包含向個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0017】

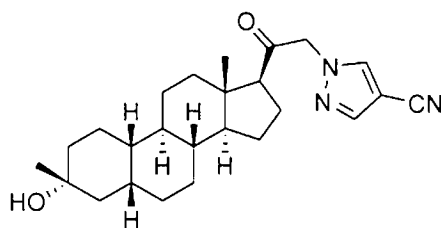
圖1繪示如實例1中所述視情況具有治療時段4之試驗之研究設計的示意圖。

圖2繪示具有實例1中所述之治療時段4之試驗之研究設計的示意圖。

【實施方式】

【0018】**相關申請案之交叉參考**

本申請案主張於2017年9月14日提出申請之U.S.S.N. 62/588,703、於2018年1月31日提出申請之U.S.S.N. 62/624,678、於2018年1月31日提出申請之U.S.S.N. 62/624,680及於2018年4月5日提出申請之U.S.S.N. 62/653,189的優先權，其內容係全文以引用方式併入本文中。本文闡述治療個體諸如失眠等睡眠障礙之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之化合物1



化合物1

或其醫藥上可接受之鹽。

【0019】**定義**

術語「AUC」係指在醫藥組合物投與後之時間/血漿濃度曲線下面積。AUC_{0-無限大}表示自時間0至無限大之血漿濃度對時間曲線下面積；AUC_{0-t}表示自時間0至時間t之血漿濃度對時間曲線下面積。如本文所用，AUC_{0-t}係自投藥時間至最後可定量濃度之血漿濃度對時間曲線下面積。應理解，AUC值可藉由業內已知之方法測定。

【0020】 如本文所用術語「單位劑型」定義係指化合物1投與個體之形式。具體地，單位劑型可為(例如)丸劑、膠囊或錠劑。較佳地，單位劑型係膠囊。用於本發明之單位劑型中之化合物1的典型量係約10 mg至約100 mg、較佳約20 mg至約50 mg (例如，約30 mg)。在本發明之較佳

實施例中，單位劑型包含約30 mg化合物1且呈膠囊形式。在本發明之另一較佳實施例中，單位劑型包含約45 mg化合物1且呈膠囊形式。較佳地，每天一次向個體投與包含約30 mg或45 mg化合物1之膠囊。在一些實施例中，三個膠囊一起包含30 mg化合物1。在一些實施例中，三個膠囊一起包含45 mg化合物1。

【0021】術語「 $C_{\max}$ 」係指在投與醫藥組合物後血液(例如血漿)中之治療劑(例如化合物1)之最大濃度。

【0022】術語「 $t_{\max}$ 」係指在投與包含治療劑(例如化合物1)之醫藥組合物後達到 $C_{\max}$ 時之時間(以小時計)。

【0023】如本文所用，「固體劑型」係指呈固體形式之醫藥劑量，例如錠劑、膠囊、顆粒、粉末、小藥囊、可重構粉末、乾粉末吸入器及咀嚼物。

【0024】若在定量值之前使用術語「約」，除非另外特別說明，否則本教示亦包括特定之定量值本身。除非另有說明或推斷，否則如本文所用術語「約」係指標稱值之 $\pm 10\%$ 變化。

【0025】特定官能基及化學術語之定義在下文更詳細地闡述。化學元素係根據元素週期表，CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版，內封面來鑑別，且特定官能基通常如本文中所述來定義。另外，有機化學之一般原理以及特定之功能部分及反應性闡述於以下中：Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New

York, 1989；及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0026】如本文所用術語「調節」係指抑制或增強GABA受體功能。「調節劑」(例如,調節劑化合物)可為(例如)GABA受體之激動劑、部分激動劑、拮抗劑或部分拮抗劑。

【0027】「醫藥上可接受」意指已獲得聯邦或州政府或除美國以外之國家的相應機構批准或可獲其批准或列示於美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他公認藥典中用於動物(且更特定而言用於人類)中者。

【0028】「醫藥上可接受之鹽」係指醫藥上可接受且具有母體化合物之期望藥理活性之本發明化合物的鹽。特定而言,該等鹽無毒性,可為無機或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。具體而言,該等鹽包括:(1)酸加成鹽,其由諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類等無機酸形成;或由下列有機酸形成:例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸及諸如此類;或(2)在存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如,鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換時形成之鹽;或與有機鹼(例如,乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺及諸如此類)配合時形成之鹽。

鹽進一步包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及諸如此類；且當化合物含有鹼性官能基時，為無毒性有機或無機酸之鹽，例如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及諸如此類。術語「術語醫藥上可接受之陽離子」係指酸性官能基之可接受之陽離子抗衡離子。該等陽離子例示為鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及諸如此類。參見(例如) Berge等人，J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79。

【0029】 涵蓋投與之「個體」包括(但不限於)人類(即，任何年齡組之男性或女性，例如，兒科個體(例如，嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如，年輕成人、中年成人或老年人))及/或非人類動物(例如，哺乳動物，例如靈長類動物(例如，食蟹猴、獼猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、齧齒類動物、貓、及/或狗)。在某些實施例中，個體係人類。在某些實施例中，個體係非人類動物。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

【0030】 「在即將就寢之前」意指在個體就寢之前約1分鐘至約30分鐘(例如，在就寢之前約1分鐘、在就寢之前約1-5分鐘、在就寢之前約5-10分鐘、在就寢之前約5-15分鐘、在就寢之前約10-20分鐘、在就寢之前約5-25分鐘或在就寢之前約15-30分鐘)投與化合物1。在某些實施例中，化合物1係在就寢之前投與個體。在一些實施例中，化合物1係在即將就寢之前投與。在一些實施例中，化合物1係在就寢之前約2小時內、較佳在在就寢之前約1小時內投與。在另一實施例中，化合物1係在就寢之前約2小時投與。在另一實施例中，化合物1係在就寢之前至少2小時投與。在另一實施例中，化合物1係在就寢之前約1小時投與。在另一實施例中，化

合物1係在就寢之前至少1小時投與。在又一實施例中，化合物1係在就寢之前少於1小時投與。在又一實施例中，化合物1係在即將就寢之前投與。

【0031】 疾病、病症及病況在本文中可互換使用。

【0032】 如本文所用且除非另有說明，術語「治療(treat、treating及treatment)」涵蓋當個體患有指定疾病、病症或病況時發生之行為，其降低疾病、病症或病況之嚴重程度，或延緩或減緩疾病、病症或病況之進展(「治療性治療」)，且亦涵蓋在個體開始患有指定疾病、病症或病況之前發生之行為(「預防性治療」)。

【0033】 如本文所用且除非另有說明，「治療週期」包含投與第一劑量之神經活性類固醇、投與第二劑量之神經活性類固醇及投與第三劑量之神經活性類固醇，該等神經活性類固醇劑量足以治療該個體。

【0034】 一般而言，化合物之「有效量」係指足以引發期望生物反應、例如治療失眠、治療CNS相關病症(例如，如本文所述之病症(例如，顫抖(例如，自發性震顫)；抑鬱症(例如，產後抑鬱症)；或焦慮症))的量。如熟習此項技術者所瞭解，本發明化合物之有效量可根據諸如以下等因素變化：期望生物終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與模式以及個體之年齡、體重、健康及狀況。有效量涵蓋治療性治療及預防性治療。

【0035】 如本文所用且除非另有說明，化合物之「治療有效量」係足以在疾病、病症或病況之治療中提供治療益處或延遲或最小化與疾病、病症或病況相關之一或多種症狀的量。化合物之治療有效量意指單獨或與其他療法組合之治療劑之量，其在疾病、病症或病況之治療中提供治療益處。術語「治療有效量」可涵蓋改良整體療法、減少或避免疾病或病況之

症狀或病因或增強另一治療劑之治療效能的量。

【0036】如本文所用且除非另有說明，化合物之「預防有效量」係足以預防疾病、病症或病況或與疾病、病症或病況相關之一或多種症狀或防止其復發的量。化合物之預防有效量係指單獨或與其他藥劑組合之治療劑之量，其在預防疾病、病症或病況中提供預防性益處。術語「預防有效量」可涵蓋改良整體預防或增強另一預防劑之預防性效能的量。

【0037】

醫藥組合物

在一態樣中，本揭示內容提供包含本發明化合物(亦稱為「活性成分」)，例如化合物1)及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含預防有效量之活性成分。

【0038】本文提供之醫藥組合物可藉由各種途徑投與，包括但不限於經口(經腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、經皮投與、真皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌內(IM)投與及經鼻內投與。在較佳實施例中，化合物1經口投與個體。

【0039】本文提供之化合物通常係以有效量投與。化合物之實際投與量通常可由醫師根據包括以下之相關情況來確定：欲治療之病況、所選投與途徑、實際投與之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

【0040】當用於預防CNS病症發作時，通常可根據建議及在醫師監督下、以上述劑量值向處於發生該病況之風險下的個體投與本文提供之化

合物。處於發生特定病況之風險下之個體通常包括具有該病況之家族病史之彼等或已藉由基因測試或篩選鑑別尤其易於發生該病況之彼等。

【0041】 本文提供之醫藥組合物亦可長期投與(「長期投與」)。長期投與係指在延長時間段內、例如在3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等內投與化合物或其醫藥組合物，或可例如在個體之剩餘生命中無限期地繼續。在某些實施例中，長期投與意欲例如在延長時間段內之治療窗內在血液中提供恆定程度之化合物。

【0042】 本發明之醫藥組合物可使用各種投藥方法進一步遞送。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物可作為濃注給予，例如以將血液中化合物之濃度提高至有效程度。濃注劑量之放置取決於整個身體期望之活性成分之全身含量，例如，肌肉或皮下濃注劑量允許活性成分之緩慢釋放，而直接遞送至靜脈(例如，經由IV滴注)之濃注允許更快之遞送，其迅速將血液中活性成分之濃度提高至有效程度。在其他實施例中，醫藥組合物可作為連續輸注、例如藉由IV滴注投與，以維持活體成分在個體體內之穩態濃度。此外，在其他實施例中，醫藥組合物可首先作為濃注劑量投與，之後連續輸注。

【0043】 用於經口投與之組合物可採取主體液體溶液或懸浮液或主體粉末形式。然而，更通常地，該等組合物係以單位劑型提供以有利於精確投藥。術語「單位劑型」係指適於作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性材料與適宜醫藥賦形劑之組合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器或在固體組合物之情形下包括丸劑、錠劑、膠囊或諸如此類。在該等組合物中，化合物通常係次要組分(約0.1重

量%至約50重量%或較佳為約1重量%至約40重量%)，且剩餘部分係有助於形成期望投藥形式之各種媒劑或賦形劑及處理助劑。

【0044】可經口投與、可注射或局部投與之組合物的上述組分僅具代表性。其他材料以及處理技術及諸如此類闡述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第17版，1985，Mack Publishing Company，Easton，Pennsylvania)之第8部分中，該文件係以引用方式併入本文中。

【0045】本發明化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性緩釋材料之說明可參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*。

【0046】本發明亦係關於本發明化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。用於製備醫藥上可接受之鹽的酸係形成無毒酸加成鹽(即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽(例如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及諸如此類))的酸。

【0047】

使用方法

本文闡述治療個體之睡眠障礙之方法，該方法包含向個體投與有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽。

【0048】因此，在一態樣中，本文提供治療個體之失眠之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法包含向個體投與治療有效量之化合物1。在一些實施例中，個體介於18歲與64歲之間且包括18歲及64歲。在一些實施例中，

化合物與食物一起投與。在一些實施例中，治療有效量係約30 mg。在一些實施例中，治療有效量係約45 mg。在一些實施例中，化合物1係以一或多個膠囊投與。在一些實施例中，治療有效量係在三個膠囊中投與。在一些實施例中，無論任何具有潛伏病況皆對個體進行失眠治療。在一些實施例中，個體無潛伏病況。在一些實施例中，個體具有潛伏病況。在一些實施例中，失眠係一些事件之副作用。在一些實施例中，失眠係另一療法之副作用。在一些實施例中，失眠係個體行為之副作用。在一些實施例中，個體具有失眠伴隨之病況。

【0049】

睡眠類型

有兩種基本類型之睡眠：快速眼動(REM)睡眠及非REM睡眠(其具有三個不同階段，即階段1、階段2及階段3)。每個與特定之腦電波及神經元活動相關聯。該等階段可藉由監測個體之腦電活動(例如，腦電波)鑑別。在典型的夜晚，人在非REM及REM睡眠之所有階段循環若干次，且朝向早上發生愈來愈長、更深之REM時段。

【0050】 非REM睡眠之階段1 (N1)係自覺醒至睡眠之轉換。在相對較輕睡眠之此短時段期間，心跳、呼吸及眼動緩慢，且肌肉放鬆，偶爾抽搐。腦電波亦自其白天之覺醒模式開始減慢。

【0051】 非REM睡眠之階段2 (N2)係進入更深睡眠之前之輕度睡眠時段。心跳及呼吸進一步緩慢，且肌肉亦進一步放鬆。身體溫度下降，且眼動停止。腦電波活動減慢，但以短暫的電活動爆發為特徵。

【0052】 非REM之階段3 (N3)係深度睡眠之時段。其發生在上半夜期間之較長時段中。在睡眠期間，心跳及呼吸減慢至最低程度。肌肉放鬆

且在此睡眠階段可能很難喚醒人。腦波變得更慢-此階段亦稱為慢波睡眠。

【0053】 REM睡眠首先發生在入睡後約90分鐘。眼睛在閉合之眼瞼後面自一側快速移動至另一側。混合頻率腦電波活動變得更接近於覺醒中所觀察到之腦電波活動。呼吸變得更快且不規則，且心率及血壓增加至接近清醒程度。大部分做夢發生在REM睡眠期間，但一些亦可發生在非REM睡眠中。手臂及腿肌肉變得暫時麻痹(由此阻止人之夢的潛意識顯露)。隨著年齡增長，REM睡眠中花費之時間減少。

【0054】 目前可用之失眠藥物之一個缺點係其擾亂REM睡眠。此擾亂導致業內熟知之不期望效應。

【0055】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於治療失眠而不會擾亂REM睡眠。在一些實施例中，本發明不會顯著影響REM睡眠之時間。在一些實施例中，本發明方法(例如投與治療有效量之化合物1)與安慰劑在REM睡眠時間方面沒有顯著差異。

【0056】 在另一實施例中，本發明之化合物在有需要之患者中誘導睡眠，其中睡眠包含較長持續時間之非REM睡眠。在另一實施例中，本發明之化合物在有需要之患者中誘導睡眠，其中睡眠包含較長持續時間之非REM睡眠及一段持續時間之正常的REM睡眠，即與年齡相仿但沒有失眠之人相當的持續時間。

【0057】 在另一實施例中，本發明之化合物在有需要之患者中誘導睡眠，其中睡眠包含較長持續時間之慢波睡眠。在另一實施例中，本發明之化合物在有需要之患者中誘導睡眠，其中睡眠包含較長持續時間之慢波睡眠及一段持續時間之正常的REM睡眠，即與年齡相仿但沒有失眠之人

相當的持續時間。

【0058】

實例

實例1. 使用失眠之5小時相位提前模型來評價健康成人中化合物1膠囊之藥效學效應的隨機化、雙盲、多劑量、3向交叉、探索性研究。

場所數目及研究位置：本研究在美國之單中心進行。

發展期：1

目標：

主要：

- 測定晚間投與化合物1對睡眠之總體效應

次要：

- 鑑別在晚間投與化合物1後睡眠參數及架構之變化
- 評價健康成人中化合物1膠囊之安全性及耐受性
- 評價健康成人中化合物1膠囊之藥物動力學(PK)

探索：

- 評價化合物1膠囊對健康成人靜息狀態腦電圖(EEG)之藥效學效應

終點：

主要：

- 睡眠效率，定義為在床上睡著之時間百分比，如藉由多頻道睡眠記錄(PSG)所測定。

次要：

效能

- 總共及PSG記錄之四分之一的入睡後覺醒(WASO)，

- 總睡眠時間(TST)及PSG記錄之四分之一的TST，
- 持續睡眠遲滯期(LPS)，
- 覺醒次數(NAW)及覺醒之平均持續時間，總計及四分之一PSG記錄，
- 主觀總睡眠時間(sTST)，
- 入睡後之主觀覺醒(sWASO)，
- 主觀睡眠遲滯期(sSL)，
- 主觀睡眠品質，
- 階段N1、N2、N3之分鐘及百分比，及
- 快速眼動(REM)睡眠及至REM之潛伏期

安全性及耐受性

- 不良事件之頻率、類型、嚴重程度；如下之變化：生命徵象評價、臨床實驗室數據、心電圖(ECG)參數、經由哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(Columbia Suicide Severity Rating Scale，C-SSRS)之自殺性評價、經由卡羅林斯卡嗜睡量表(Karolinska Sleepiness Scale，KSS)之嗜睡評價以及經由數字符號替換測試(DSST)之心理運動性能評價

藥物動力學：

- 自時間零至無限大之濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})
- 最大血漿濃度(C_{max})
- 自時間零至最後一個時間點之濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-最後})
- 達到最大濃度之時間(t_{max})

探索：

- 如藉由定量EEG分析測定之EEG α 、 θ 、 δ 、 β 及 γ 活動之絕對

及相對變化

【0059】

方法

此係雙盲、安慰劑對照、3向交叉研究(治療時段1、2及3)，之後係用於藥物動力學目的之開放標籤投與化合物1(治療時段4)。預計個體參與治療時段1、2及3。該等個體可繼續進入治療時段4。研究設計之示意圖示於圖1中。若需要，新的個體亦可包括在治療時段4中(參見圖2)。

【0060】

篩選(訪問1)及多頻道睡眠記錄定性(訪問2)

篩選程序將在研究第-28天與第-14天(包括)之間執行。若需要，可在多天時執行篩選評價。通過初始篩選之個體被要求完成最少連續6晚之書面睡眠日記，且截至研究第-8天，將其提交(下載、掃描及電子郵件或傳真)給臨床研究協調員(CRC)進行審查。CRC將審查日記並確定個體是否有資格繼續。研究之繼續合格性將基於具有以下睡眠日記之個體：最少連續6晚完成；床上之典型時間為7至9小時；及一致就寢及起床時間(即使在週末或休息日亦不能變化超過一小時)。如由CRC判定之不符合睡眠日記合格性準則之個體將不具有在研究中繼續參與之資格。

【0061】 符合睡眠日記繼續準則之個體將返回訪問2 (第-7天)進行一夜PSG資格訪問。PSG資格訪問(訪問2)在研究第-7天開始，並將繼續至研究第-6天。CRC將根據其睡眠日記測定中值習慣就寢。個體應在其習慣就寢前約7小時到達診所，進行一晚之PSG資格訪問。個體接受標準餐且準備過夜PSG記錄。熄燈且PSG記錄將比其平均習慣寢時間早5小時(± 30 分鐘)開始。要求個體在床上待8小時，之後結束PSG記錄，打開燈，且若

入睡，將喚醒個體。個體將在記錄結束後30分鐘完成關於其主觀睡眠之睡眠後問卷。在完成所有早上評價後，研究人員酌情決定釋放個體。個體可以選擇留在診所(例如，在診所睡覺)直至9 AM。

【0062】 合格之個體為符合所有篩選及PSG資格準則之彼等(WASO >45分鐘；呼吸暫停-呼吸不足指數(AHI)<10；及週期性肢體運動喚起指數(PLMAI) <10)。其將被指示恢復其正常睡眠模式，繼續睡眠日記，並返回治療時段1 (訪問3)。

【0063】

治療時段1、2及3 (訪問3、4及5)

治療時段1 (訪問3)在研究第1天開始並繼續至研究第2天。個體應在其習慣就寢時間前約7小時到達診所。確認合格性準則，且個體將隨機化(1:1:1:1:1:1)至六種可能的治療順序之一(參見圖1)。將執行投藥前評價。個體將接受標準餐且準備過夜PSG記錄。在熄燈前30分鐘(±15分鐘)，將盲化研究藥物(30 mg化合物1、45 mg化合物1或安慰劑)與食物一起投與。熄燈，且PSG記錄將在其習慣就寢時間之前5小時(±30分鐘)開始。要求個體在床上待8小時，之後打開燈，且若入睡，將喚醒個體。PSG記錄將在記錄5分鐘(±1分鐘)之安靜覺醒後結束。個體應在記錄結束後30分鐘完成睡眠後問卷。PSG後安全性評價將按照評價時間表執行。當安全性評價未揭示損害證據時，並由研究人員酌情決定將在6:00 AM或之後離開診所。個體可以選擇留在診所(例如，在診所睡覺)直至9:00 AM。

【0064】 治療時段2 (訪問4，研究第8天至第9天)及治療時段3 (訪問5，研究第15天至第16天)將遵循類似程序。個體將恢復正常睡眠模式並在治療之間之清除時段期間維持睡眠日記。

【0065】 由醫療監視器預先批准，若個體在7天內無法返回訪問，則可在接下來之一週內對其重新排定。

【0066】 完成治療時段3且選擇不參與治療時段4之個體將跳過訪問6並返回訪問7及8。

【0067】

治療時段4 (訪問6)：藥物動力學評價

約10名個體將返回研究中心進行訪問6。訪問6、治療時段4自研究第22天晚間開始並繼續至研究第24天。若治療時段3中少於10名個體返回治療時段4，則可入選額外新的個體。新的個體將在訪問1經歷一組有限之篩選標準，跳過訪問2-5，且參加訪問6-8 (參見圖2)。

【0068】 個體應在大約7:00 PM到達，並將被限制兩晚。將執行投藥前評價。向個體提供標準餐。研究藥物(化合物1，30 mg)與食物一起投與。將在預定時間點直至且包括在研究第24天投藥後36小時抽取血樣。在自機構離開前獲得安全性評價。由研究人員酌情決定、通常在研究第24天離開。

【0069】

隨訪訪問(訪問7及8)

在最終投與研究藥物後7天(± 1 天)執行隨訪訪問(訪問7)。在隨訪訪問後7天(± 1 天)將進行隨訪電話(訪問8)。

【0070】 **個體數目(計畫)：**約42名個體將經隨機化。預計在彼等42名個體中，亞組將自治療時段3繼續至治療時段4。若少於10名個體自治療時段3繼續至治療時段4，則可入選新的個體以確保至少10名個體參與治療時段4。

【0071】

合格性準則：

納入 - 所有個體

1. 在執行任何研究特殊性程序之前，個體已提供簽名之知情同意書。
2. 個體願意並且能夠參與研究，包括所有計畫之住院住宿及所有隨訪訪問。
3. 在篩選訪問時，個體係健康的、可行動之男性或女性，年齡 ≥ 18 至 ≤ 64 歲。
4. 在篩選訪問時，個體之體重 ≥ 50 kg且身體質量指數(BMI) ≥ 18 且 ≤ 32 kg/m²。
5. 個體同意遵守所概述之所需行為研究限制。
6. 女性個體同意在參與研究期間及最後劑量之研究藥物後30天使用以下避孕方法中之一種，除非其係絕經後(定義為在無替代醫學原因情況下無月經12個月)及/或手術不育：
 - 與抑制排卵相關之合併(含有雌激及和助孕素)經口、陰道內或經皮激素避孕。
 - 與抑制排卵相關之經口、可注射或可植入之僅助孕素激素避孕。
 - 宮內節育器。
 - 子宮內激素-釋放系統。
 - 雙側輸卵管阻塞。
 - 配偶切除輸精管。
 - 性節慾(無性交)。

【0072】

納入-除參與治療時段4之新的個體外之所有個體

7. 在篩選及PSG資格訪問之間，個體最少連續6天完成睡眠日記。
8. 個體在8:00 PM與午夜之間具有習慣就寢，且起床時間始終在1小時之時間範圍內，如睡眠日記條目所證明。
9. 如由睡眠日記條目所證明，個體常規地在床上花費7至9小時。
10. 在PSG資格訪問後，個體符合PSG資格準則，包括WASO >45分鐘。

【0073】

排除 - 所有個體

1. 在篩選或PSG資格訪問(若適用)中，個體具有血液學、臨床化學或尿分析之臨床顯著異常值。
2. 個體具有自殺行為之歷史，目前在研究者看來有自殺危險，或在篩選訪問時對C-SSRS之問題1、2、3、4或5回答「是」。
3. 在篩選訪問時，個體具有臨床上顯著之異常體檢發現。
4. 在篩選或PSG資格訪問(若適用)時，個體具有臨床上顯著之異常12導聯心電圖(ECG)。注意，男性個體之QTcF間期 ≥ 450 msec或女性個體之QTcF間期 ≥ 470 msec將為自研究排除之基礎。若獲得之初始值超過指定之限值，則可重複ECG一次以用於確認目的。
5. 個體具有肝、腎、心血管、肺、胃腸、血液學、免疫學、眼科、代謝或腫瘤疾病之臨床上顯著之歷史及/或存在該等疾病。
6. 個體具有精神病學、神經病學或睡眠/晝夜節律疾病或病症之歷史或存在該等疾病(包括但不限於癲癇、具有臨床意義之後遺症之閉合性頭

部創傷、部分發作性癲癇發作、飲食障礙、睡眠障礙、晝夜節律病症等)。

7. 個體近期有物質使用病症之歷史(在篩選前六個月內)(如由研究人員判斷)

8. 個體在篩選或PSG資格訪問(若適用)時進行陽性藥物及/或酒精測試。

9. 個體在篩選或PSG資格訪問(若適用)前30天內經常使用煙草或含有含有煙草之產品(香煙、煙斗等)。

10. 個體在篩選或PSG資格訪問(若適用)時具有陽性尿液可丁寧(cotinine)篩選(>300 ng/mL)。

11. 個體具有B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗體或HIV抗體1或2之病史或當前陽性血清學結果。

12. 個體在篩選訪問之前之30天或5個半衰期(若已知)(以較長者為準)內利用研究藥物或裝置參與臨床試驗。

13. 在篩選訪問之前30天內，個體消耗咖啡、茶、可樂及/或其他含咖啡因飲料之過量之咖啡因(定義為>500 mg/天)。

14. 個體在14天或5個半衰期內(以較長者為準)使用已知CYP3A4強抑制劑及/或誘導物，或在篩選訪問之前30天內消耗葡萄柚汁、葡萄柚、塞爾維亞橙(Seville orange)或聖約翰草(St. John's Wort)或含有該等之產品。

15. 個體先前曾暴露於化合物1或已知對化合物1或其任何賦形劑(包括明膠、交聯羧基纖維素鈉、甘露醇、矽化微晶纖維素及硬脂富馬酸鈉)過敏。

16. 個體係研究場所人員或其近親屬(配偶、父母、子女或兄弟姐妹，無論係具有血緣關係的抑或是合法領養的)。

17. 個體具有非順從性、錯過訪問之歷史，或在研究者看來可能不為參與研究之適宜候選者。

【0074】

排除-除參與治療時段4之新的個體外之所有個體

18. 如藉由PSG資格訪問確定，個體之AHI ≥ 10 及/或PLMAI ≥ 10 。

19. 在篩選訪問之前之30天內，個體已經值過夜班工作或已飛行超過>1個時區。

20. 在篩選訪問時，個體之匹茲堡睡眠品質指數(Pittsburgh Sleep Quality Index，PSQI)評分>5或艾普沃斯嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale)評分>10。

【0075】

參與之計畫持續時間：

每一個體之估計參與持續時間為約2個月，其包括約1個月之篩選及資格評價以及約1個月之三個或四個治療/清除時段及最終安全性隨訪。此2個月時段包括四或六晚住院限制。

對於新的個體，估計參與持續時間為約6週，其包括4週用於篩選評價及約2週用於治療時段4及最終安全性隨訪。此時段包括一晚住院限制。

【0076】

研究藥物、劑量及投與方式：

化合物1膠囊係以呈含有白色至灰白色粉末之硬明膠膠囊獲得。除化合物1原料藥外，化合物1膠囊亦含有交聯羧甲基纖維素鈉、甘露醇、矽化

微晶纖維素及硬脂富馬酸鈉作為賦形劑。膠囊可以5-mg、10-mg及20-mg之劑量強度獲得。在就寢時間，每個劑量投與個體三個膠囊(每日達到30 mg或45 mg)。膠囊與食物及水一起服用。

研究藥物投與將由研究人員或其他醫療保健專業人員直接監督。

【0077】

參考療法、劑量及投與方式：

安慰劑膠囊與活性膠囊在視覺上是相當的，且係以呈含有交聯羧甲基纖維素鈉、甘露醇、矽化微晶纖維素及硬脂富馬酸鈉作為賦形劑之硬明膠膠囊獲得。每個劑量投與個體三個膠囊(用於盲化目的)。膠囊與食物一起服用。

研究藥物投與將由研究人員或其他醫療保健專業人員直接監督。

【0078】

治療持續時間：

對於治療時段1、2及3，每一個體將在3次單獨訪問時接受單一劑量之研究藥物(30 mg化合物1、45 mg化合物1或安慰劑)；每一個體將接受一次每一劑量值或安慰劑。在一個單獨研究訪問期間，參與治療時段4之研究個體將接受另外一個單一劑量之化合物1 (30 mg)。

【0079】

評估準則：

效能：

藉由睡眠效率及其他PSG及主觀睡眠數據評價化合物1膠囊之效能。

安全性：

化合物1膠囊之安全性及耐受性將根據不良事件之頻率、類型及嚴重

程度；臨床實驗室量測相對於基線之平均變化、生命徵象、心電圖、使用C-SSRS之自殺意念、使用KSS之嗜睡及使用DSST之心理運動性能來評估。

藥物代謝動力學：

收集血漿以分析化合物1之濃度。以下PK參數將自血漿濃度(若可評估)得到：濃度-時間曲線下面積(AUC)、C_{max}及t_{max}。

探索：

將蒐集靜息狀態EEG數據，且可使用傅立葉/光譜分析來分析安慰劑或化合物1投與之後之EEG功率之變化。

【0080】

統計方法：

一般考量

將為基線人口統計、疾病特徵及藥物暴露提供闡述性概括統計。將包括入選之個體數目及中斷研究之個體百分比以及中斷之原因的說明製表且闡述於清單中。

【0081】 將使用以下闡述性概括統計量來概括連續數據：個體之數目(n)、平均值、標準偏差(SD)、中值、最小值及最大值。

【0082】 將使用頻率計數及百分比來概括分類數據。

【0083】 將每一投藥時段之基線值定義為在投藥時段內初始投與研究藥物之前收集之最近之非缺失量測值。若缺失某一時段內之劑量前量測值且在該時段內投藥之前未實施無藥物未排定的評價，則該時段之基線將會缺失。

【0084】

分析組及方法：

效能組將包括安全性組中具有劑量後PSG數據之所有個體。將使用重複量測之混合效應模型(MMRM)分析睡眠效率；該模型將包括治療、治療順序及作為固定效應之時段，且調整篩選睡眠效率。將報告基於模型之點估計值(即，最小平方[LS]平均值)、95%信賴區間及p值。將使用非結構化協方差結構來對個體內之誤差進行建模。將使用類似方法分析其他連續終點。

【0085】 安全性組包括投與研究藥物之所有個體。

【0086】 包括用於分析之安全性終點如下：

- 治療急診不良事件(TEAE)
- 臨床實驗室量測(化學、血液學/凝血及尿分析)
- ECG
- 生命徵象
- C-SSRS
- KSS
- DSST

【0087】 不良事件將按類型、發生率、嚴重程度及因果性進行分類。不良事件之總體發生率將由藥事管理的標準醫學術語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)系統器官分類及優先項概括。亦將概括生命徵象、臨床實驗室量測、ECG及合併用藥之數據。將列出所有個體在基線及在活躍治療時段期間每次訪問時使用C-SSRS收集之自殺性數據。C-SSRS清單將包括C-SSRS之自殺意念及自殺行為之行為類型及/或分類。若適用，超出範圍之安全性終點可分類為低或高。將根

據所接受對個體進行概括。

【0088】 PK組將包括安全性組中接受研究藥物且PK數據被認為足以用於分析之個體。PK參數將使用適當描述性統計進行概括並按個體列出。

【0089】

樣本大小計算

對研究之雙盲、安慰劑對照、交叉部分(治療時段1、2及3)實施樣本大小計算。假設雙側t測試在0.05之 α 值下，31名個體之樣本大小將提供80%之功率來檢測化合物1膠囊與匹配安慰劑組之間8個百分點之睡眠效率差異，假設SD為15.3個百分點，其係根據Walsh (Walsh, 2007)估計。假設不可評估率為20%，則將隨機化約42名個體。對於開放標籤治療時段4未實施樣本大小計算。認為10名個體足以充分地表徵化合物1膠囊之晚間投藥之PK及安全性概況。

實驗之結果提供於實例2中。

【0090】

實例2：睡眠效率

實例1中概述之研究結果(例如，參見下表1及/或表2)展現化合物1(在晚間、例如在就寢(例如在即將就寢之前)作為30 mg或45 mg之單一劑量膠囊投與)有效提高睡眠效率，且因此有效治療睡眠障礙，例如失眠。在實例1之研究中，未觀察到嚴重或劇烈的不良事件。不良事件之強度係輕度的

【0091】 睡眠效率(SE)，定義為如藉由PSG (多頻道睡眠圖)測定之在床上睡著之時間百分比，當向患者投用30 mg時，自基線(中值)增加

17.761%，且當向患者投用45 mg時，自基線(中值)增加20.000%。基線之中值為66.042%。投用安慰劑之患者顯示比基線增加3.438%。因此，與給予安慰劑之患者相比，投用化合物1之患者顯示出SE之顯著改良。

表1：

	30 mg	45 mg	安慰劑
SE (%)	72.92 (7.71, 92.60)	84.64 (45.83, 97.40)	87.55 (54.06, 98.02)
WASO (min)	113.00 (16.0, 304.0)	55.00 (10.0, 250.5)	42.50 (5.0, 208.0)
TST (min)	350.00 (37.0, 444.5)	406.25 (220.0, 467.5)	420.25 (259.5, 470.5)
LPS (min)	12.50 (0.0, 305.0)	13.25 (0.0, 91.5)	14.25 (1.0, 71.5)
NAW	8.00 (1.0, 41.0)	8.00 (1.0, 21.0)	7.00 (0.0, 32.0)
mDURAW (min)	7.38 (1.5, 169.5)	4.23 (1.4, 92.5)	3.67 (0.0, 30.5)

表2：

	30 mg	45 mg
相對於安慰劑之中值差異 (Q1-Q3 Diff.) [2]		
睡眠效率(SE) (%)	11.35* (1.98, 26.15)	12.61* (3.65, 33.13)
入睡後覺醒(WASO) (min)	-22.00* (-118.0, -6.00)	-55.50* (-105.0, -14.00)
總睡眠時間(TST) (min)	54.50* (9.50, 125.50)	60.50* (17.50, 159.00)
持續睡眠潛伏期(LPS) (min)	-1.50 (-14.50, 5.00)	-1.00 (-13.50, 8.50)
覺醒次數(NAW)	-1.00 (-4.00, 4.00)	-2.00 (-5.00, 2.00)
覺醒之平均持續時間(mDURAW) (min)	-3.43** (-15.10, 0.88)	-1.50† (-13.41, 0.86)

【0092】

實例3：入睡後覺醒

實例1中概述之研究結果展現，化合物1 (在晚間以30 mg或45 mg之單一劑量膠囊投與)有效減少入睡後覺醒，且因此有效治療睡眠障礙，例如失眠。

【0093】 入睡後覺醒(WASO) (以分鐘量測)定義為自持續入睡至開

燈之總覺醒時間(以分鐘計) (例如，測試個體在最初入睡後醒來所花費之時間量)，其在投用化合物1之患者中減少。投用30 mg化合物1之患者顯示自基線之中值變化為-74.75，或減少74.75分鐘(基線中值為134.00分鐘)。投用45 mg化合物1之患者顯示自基線之中值變化為-75.25。給予安慰劑之患者顯示相對於基線僅減少26.50。因此，與給予安慰劑之患者相比，投用化合物1之患者顯示WASO顯著減少。

【0094】

實例4：總睡眠時間

實例1中概述之研究結果展現，化合物1 (在晚間以30 mg或45 mg之單一劑量膠囊投與)有效增加總睡眠時間，且因此有效治療睡眠障礙，例如失眠。

【0095】 總睡眠時間(TST)定義為自熄燈至開燈之總睡眠時間之持續時間(NREM + REM) (以分鐘量測)，其在投用化合物1之患者中增加。投用30 mg化合物1之患者顯示TST自基線之中值變化為85.25分鐘(中值為317.00分鐘)，且投用45 mg化合物1之患者顯示TST增加96.00分鐘。投用安慰劑之患者顯示TST僅增加16.50分鐘。因此，化合物1有效增加總睡眠時間。

【0096】

實例5：覺醒之持續時間

實例1中概述之研究結果展現，化合物1 (在晚間以30 mg或45 mg之單一劑量膠囊投與)有效減少覺醒之中值持續時間，且因此有效治療睡眠障礙，例如失眠。

【0097】 覺醒之平均持續時間係計算為以分鐘計之覺醒之和除以覺

醒次數的算術平均值。投用30 mg化合物1之患者顯示自基線(其中基線為9.364)之覺醒之中值持續時間減少2.629，且投用45 mg之患者顯示自基線之覺醒之中值持續時間減少4.261。給予安慰劑之患者顯示自基線減少2.464。

【0098】

實例6：持續睡眠遲滯期

實例1中概述之研究結果展現，化合物1 (在晚間以30 mg或45 mg之單一劑量膠囊投與)不影響持續睡眠遲滯期(LPS)。

【0099】 持續睡眠遲滯期(LPS)定義為自熄燈至20個連續非覺醒時期之第一個時期的持續時間(以分鐘計)。投用30 mg化合物1之患者顯示自中值基線(28.50)減少13.25分鐘，且投用40 mg化合物1之患者顯示自基線減少14.50分鐘。投用安慰劑之患者顯示減少12.5分鐘。

【0100】

實例7：非REM睡眠及REM睡眠

實例1中概述之研究結果展現，化合物1 (在晚間以30 mg或45 mg之單一劑量膠囊投與)增加在睡眠週期之階段N2及N3中睡眠之個體之分鐘數，但未增加REM睡眠量。另外，化合物1增加個體之總睡眠時間之分鐘量。然而，化合物1與安慰劑在主觀睡眠遲滯期(sSL)之分鐘量上無顯著差異。化合物1有效治療睡眠障礙，例如失眠。

【0101】 非REM睡眠之階段N2係進入較深睡眠之前之輕度睡眠時段，其中心跳及呼吸進一步減慢，且肌肉進一步放鬆。身體溫度下降，且眼動停止。腦電波活動減慢，但以短暫的電活動爆發為特徵。非REM睡眠之階段N3，亦稱為慢波睡眠(SWS)，係深度睡眠之時段。在睡眠期

間，心跳及呼吸減慢至最低程度且肌肉放鬆。理想的失眠藥物會增加睡眠之N3或視情況N2階段之分鐘量，而不影響REM睡眠(此可導致業內熟知之不期望效應)。如下表3中所示，以30 mg及45 mg投與化合物1之個體顯示階段N2中分鐘量顯著增加。亦如下表3中所示，投用30 mg及45 mg化合物1之個體顯示階段N3中分鐘量顯著增加。重要的是，個體不顯示REM睡眠中分鐘量增加。因此，化合物1不擾亂REM睡眠。

【0102】 如表3中所示，入睡後覺醒(WASO) (以分鐘量測)，定義為自持續入睡至開燈之總覺醒時間(以分鐘計) (例如，測試個體在最初入睡後醒來所花費之時間量)，其投用化合物1之患者中減少。sWASO之評價自投與安慰劑後之20.0 (0, 300)分鐘之中值(min, max)降低至對於化合物1 (分別30 mg及45 mg)之10.0 (0, 120)及5.0 (0, 300)分鐘的中值。總睡眠時間(TST)，定義為自熄燈至開燈之總睡眠時間之持續時間(NREM + REM) (以分鐘量測)，其在投用化合物1之患者中增加。sTST自投與安慰劑後之424.8 (60, 540)分鐘之中值(min, max)增加至投與化合物1 (分別30 mg及45 mg)之450.0 (40, 555)及465.0 (0, 510)分鐘的中值。分別與安慰劑之15 (4, 400)分鐘之中值相比，投與化合物1 (30 mg及45 mg)將主觀睡眠遲滯期(sSL)降低至15 (2, 240)及10 (1, 60)分鐘之中值(min, max)。以1 (差)至10 (優良)之量表量測主觀睡眠品質(sSQ)之評價。與安慰劑8.0 (1, 10)之值相比，經化合物1 (30 mg及45 mg)治療之個體顯示中值(min, max)分別為8.0 (5, 10)及9.0 (6, 10)。

【0103】 因此，化合物1增加個體在階段N2及N3中睡眠之分鐘量，但不影響睡眠之REM階段，減少自持續入睡至開燈之個體總覺醒時間(以分鐘計)的時間量，增加總睡眠時間，且睡眠遲滯期與安慰劑無顯著差異

(不會導致個體突然入睡)。因此，化合物1有效治療睡眠障礙，例如失眠。

表3：

PSG量測	安慰劑	化合物1 (30 mg)	化合物1 (45 mg)
階段N1 (min)	20.67	20.11	19.58
階段N2 (min)	192.30	258.16	266.79
階段N3 (SWS) (min)	56.12	68.38	74.71
REM睡眠(min)	50.59	50.15	43.54
主觀WASO (sWASO) (min) 中值(min，max)	20.0 (0，300)	10.0 (0，120)	5.0 (0，300)
主觀TST (sTST) (min) 中值(min，max)	424.8 (60，540)	450.0 (40，555)	465.0 (0，510)
主觀睡眠遲滯期(sSL) (min) 中值(min，max)	15.0 (4，400)	15.0 (2，240)	10.0 (1，60)
主觀睡眠品質(sSQ) 中值(min，max)	8.0 (1，10)	8.0 (5，10)	9.0 (6，10)

【0104】

等效物及範圍

在申請專利範圍條款中，除非相反地指出或自上下文中另外顯而易見，否則例如「一(a、an)」及「該」可意指一個或超過一個。若一個、超過一個或所有組成員存在於、用於或以其他方式關於給定產品或過程，則認為符合在一或多個組成員之間包括「或」之申請專利範圍或說明，除非相反地指出或自上下文中另外顯而易見。本發明包括其中恰好一個組成員存在於、用於或以其他方式關於給定產品或過程的實施例。本發明包括其中超過一個或所有組成員存在於、用於或以其他方式關於給定產品或過

程的實施例。

【0105】 此外，本發明涵蓋所有變化、組合及排列，其中來自所列舉技術方案之一或多者之一或多個限制、要素、條款及闡述性術語併入另一技術方案中。舉例而言，依賴於另一技術方案之任何技術方案可經修改以包括在依賴於相同基本技術方案之任何其他技術方案中找到之一或多個限制。若要素呈現為清單，例如以馬庫什(Markush)組格式，則亦揭示要素之每一亞組，且可自組中移除任何要素。應理解，一般而言，若本發明或本發明之態樣係/稱為包含特定要素及/或特徵，則本發明之某些實施例或本發明之態樣由該等要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡化之目的，彼等實施例未在本文中用同樣的話具體闡述。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲係開放的且允許包括額外之要素或步驟。若給出範圍，則包括終點。此外，除非另有說明或以其他方式自上下文及熟習此項技術者之理解中顯而易見，否則表示為範圍之值可假設在本發明之不同實施例中之所述範圍內的任何特定值或子範圍，除非上下文另有明確規定，否則精確至範圍下限之單位之十分之一。

【0106】 本申請案涉及各種頒佈專利、公開專利申請案、期刊論文及其他出版物，其皆以引用方式併入本文中。若任何所納入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則以說明書為準。另外，屬先前技術之本發明之任何特定實施例可明確地自技術方案之任一或多者中排除。由於該等實施例被認為係熟習此項技術者所知的，故即使本文中未明確闡述排除，亦可將其排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何技術方案排除，無論是否與先前技術之存在相關。

【0107】 熟習此項技術者應認識到或能夠使用不超過常規實驗來確

定本文所述具體實施例之許多等效物。本文闡述之本發明實施例之範圍並不意欲限於以上說明，而是在所附申請專利範圍中闡述。普通熟習此項技術者將理解，在不背離如以下申請專利範圍所限定之本發明之精神或範圍的情況下，可對本說明書進行各種改變及修改。



201919642

【發明摘要】

【中文發明名稱】

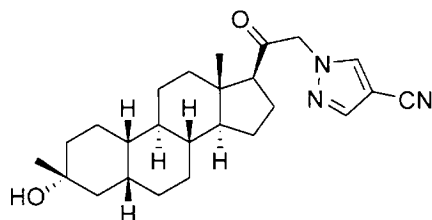
19去甲C3,3-二取代之C21-N-吡唑類固醇及其使用方法

【英文發明名稱】

A 19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL
STEROID AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文提供治療個體諸如失眠等睡眠障礙之方法，其包含向該個體投與有效量之具有下式之化合物：

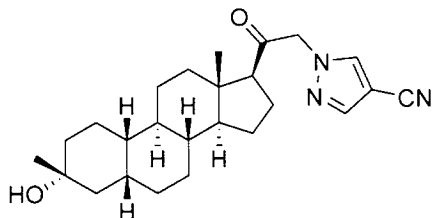


化合物1

或其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

Provided herein are methods for treating a sleep disorder, e.g., insomnia, in a subject, comprising administering to the subject an effective amount of a compound having the formula



Compound 1

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

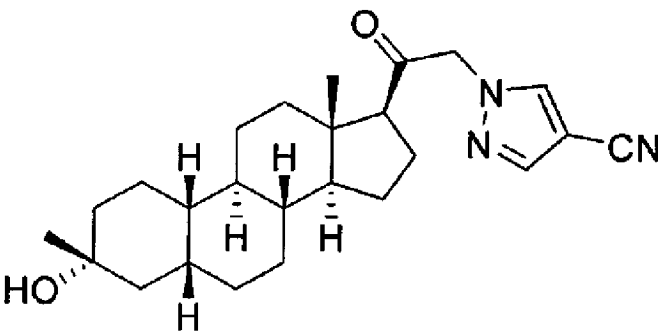
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

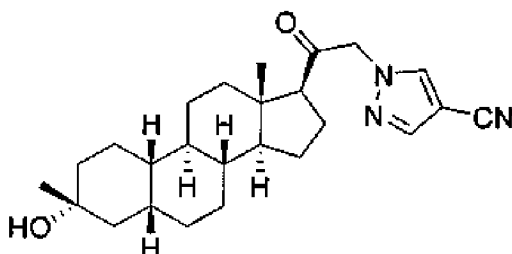


化合物1

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療個體失眠之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之具有下式之化合物：



(即，化合物1)。

【第2項】

如請求項1之方法，其中化合物1係在晚間投與。

【第3項】

如請求項1之方法，其中化合物1係在就寢之前投與。

【第4項】

如請求項1之方法，其中化合物1係在即將就寢之前投與。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該方法增加非REM睡眠之時間。

【第6項】

如請求項5之方法，其中該方法增加階段2睡眠之時間。

【第7項】

如請求項5之方法，其中該方法增加階段3睡眠之時間。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該方法不會顯著影響REM睡眠之時間。

【第9項】

如請求項1之方法，其中該方法提高睡眠效率。

【第10項】

如請求項1之方法，其中該方法減少入睡後覺醒。

【第11項】

如請求項1之方法，其中該方法增加總睡眠時間。

【第12項】

如請求項1之方法，其中化合物1係與食物一起投與。

【第13項】

如請求項1之方法，其中該治療有效量係約30 mg至約45 mg。

【第14項】

如請求項1之方法，其中該方法不會顯著影響睡眠遲滯期。

【第15項】

如請求項1之方法，其中化合物1係以一或多個膠囊投與。

【第16項】

如請求項1之方法，其中該治療有效量係分三個膠囊投與。

【第17項】

如請求項1之方法，其中該個體無論是否具有潛伏病況皆進行失眠治療。

【第18項】

如請求項1之方法，其中該個體不具有潛伏病況。

【第19項】

如請求項1之方法，其中該個體具有潛伏病況。

【第20項】

如請求項1之方法，其中該失眠係另一療法之副作用。

【第21項】

如請求項1之方法，其中該失眠係個體行為之副作用。

【第22項】

如請求項1之方法，其中該個體具有失眠伴隨病況。

【第23項】

一種增加個體之慢波睡眠的方法，其包含向患有神經退化疾病或中樞神經系統病症之個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【第24項】

一種增加個體之慢波睡眠的方法，其包含向個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【第25項】

一種增加個體之慢波睡眠而不顯著影響REM睡眠的方法，其包含向個體投與包含有效量之化合物1或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【第26項】

如請求項1及23至25中任一項之方法，其中該有效量之化合物1係每24至48小時投與一次。

