



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112367990 A

(43) 申请公布日 2021.02.12

(21) 申请号 201980026095.5

(22) 申请日 2019.04.12

(30) 优先权数据

62/658347 2018.04.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/027158 2019.04.12

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/204136 EN 2019.10.24

(71) 申请人 生物基因麻省公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 Y·赵 H·奈克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 黄希贵

(51) Int.Cl.

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

权利要求书4页 说明书35页 附图9页

(54) 发明名称

治疗神经病理性疼痛的方法

(57) 摘要

本公开提供了使用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸及其药用盐的治疗方法。

1. 一种治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向未接受UGT抑制剂治疗的受试者施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述疾病或疾患与Nav1.7的缺陷或功能障碍相关联。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述UGT抑制剂选自卡格列净、达格列净、甲芬那酸、丙磺舒、双氯芬酸、奎尼定、氟康唑和丙戊酸。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述方法还包括

a) 确定所述受试者是否正接受UGT抑制剂治疗,以及

b) 如果所述受试者正接受UGT抑制剂治疗,则在开始(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗之前中断所述UGT抑制剂治疗,以及/或者

c) 如果所述受试者未接受UGT抑制剂治疗,则指示所述受试者在接受(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗时勿开始UGT抑制剂治疗。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述方法包括指示所述受试者在开始(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗之前中断所述UGT抑制剂治疗。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中中断所述UGT抑制剂治疗包括在开始(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗之前至少三周中断所述UGT抑制剂治疗。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括每天一次(OID)施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括每天两次(BID)施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括每天三次(TID)施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以约150mg至约400mg的剂量施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述受试者是女性。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述受试者是男性。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以约200mg每天两次(BID)的剂量施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以约150mg每天三次(TID)的剂量施用

(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸、其药学上可接受的盐包括以约250mg每天三次(TID)的剂量施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

16. 如权利要求15所述的方法, 其中所述受试者先前未用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗。

17. 如权利要求15所述的方法, 其中所述受试者先前已用150mg剂量的(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗; 例如, 其中所述受试者被鉴定为对约150mg剂量的(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐治疗无反应者。

18. 如权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以约300mg至约400mg每天两次(BID)的剂量施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

19. 如权利要求18所述的方法, 其中所述剂量为约300mg BID。

20. 如权利要求19所述的方法, 其中所述受试者是女性受试者。

21. 如权利要求19或20所述的方法, 其中所述方法还包括以约400mg BID的剂量施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐持续初始时间段, 然后以约300mg BID的剂量施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

22. 如权利要求21所述的方法, 其中所述初始时间段为约一周。

23. 如权利要求18所述的方法, 其中所述剂量为约400mg BID。

24. 如权利要求23所述的方法, 其中所述受试者是男性受试者。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的方法, 其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括经口施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法, 包括其中施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐与一种或多种治疗有效药剂的组合。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法, 其中所述疾病或疾患是疼痛。

28. 如权利要求27所述的方法, 其中所述疼痛是神经病理性疼痛。

29. 如权利要求28所述的方法, 其中所述神经病理性疼痛选自糖尿病性神经病变; 坐骨神经痛; 非特异性下背疼痛; 疼痛性腰骶神经根病变; 多发性硬化症疼痛; 纤维肌痛; HIV相关神经病变; 疱疹后神经痛; 三叉神经痛; 以及由身体创伤、截断术、癌症、毒素或慢性炎性疾病引起的疼痛。

30. 如权利要求28所述的方法, 其中所述神经病理性疼痛选自三叉神经痛、疼痛性腰骶神经根病变、红斑性肢痛症和小纤维神经病变。

31. 如权利要求28所述的方法, 其中所述神经病理性疼痛是三叉神经痛。

32. 如权利要求31所述的方法, 所述方法包括以约250mg每天三次(TID)的剂量向所述受试者施用(5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的

盐。

33. 如权利要求28所述的方法,其中所述神经病理性疼痛是疼痛性腰骶神经根病变。

34. 如权利要求33所述的方法,所述方法包括以约200mg每天两次 (BID) 的剂量向所述受试者施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐以包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物组合物形式施用。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸以盐酸盐形式存在。

37. 一种治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向接受UGT抑制剂治疗的受试者施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求37所述的方法,其中所述疾病或疾患与Nav1.7的缺陷或功能障碍相关联。

39. 如权利要求37或38所述的方法,其中所述UGT抑制剂选自卡格列净、达格列净、甲芬那酸、丙磺舒、双氯芬酸、奎尼定、氟康唑和丙戊酸。

40. 如权利要求37-39中任一项所述的方法,其中施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括每天一次 (OID) 施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

41. 如权利要求37-39中任一项所述的方法,其中施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括每天两次 (BID) 施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

42. 如权利要求37-39中任一项所述的方法,其中施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括每天三次 (TID) 施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

43. 如权利要求37-42中任一项所述的方法,其中施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以比未使用UGT抑制剂的受试者的剂量低至少30%的剂量施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

44. 如权利要求37-42中任一项所述的方法,其中施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以比未使用UGT抑制剂的受试者的剂量低至少50%的剂量施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

45. 如权利要求37-42中任一项所述的方法,其中施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以约50mg至约350mg BID的剂量施用 (5R)-5-(4-[[(2-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述剂量为约50mg BID、约100mg BID、约150mg BID、约200mg BID或约350mg BID。

47. 如权利要求37-42中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括以约50mg至约250mg TID的剂量施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

48. 如权利要求47所述的方法,其中所述剂量为约50mg TID、约75mg TID、约100mg TID、约150mg TID或约250mg TID。

49. 如权利要求37-48中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括经口施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

50. 如权利要求37-49中任一项所述的方法,其中施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐包括施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐与一种或多种治疗有效药剂的组合。

51. 如权利要求37-50中任一项所述的方法,其中所述疾病或疾患是疼痛。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述疼痛是神经病理性疼痛。

53. 如权利要求52所述的方法,其中所述神经病理性疼痛选自糖尿病性神经病变;坐骨神经痛;非特异性下背疼痛;疼痛性腰骶神经根病变;多发性硬化症疼痛;纤维肌痛;HIV相关神经病变;疱疹后神经痛;三叉神经痛;以及由身体创伤、截断术、癌症、毒素或慢性炎性疾病引起的疼痛。

54. 如权利要求53所述的方法,其中所述神经病理性疼痛选自三叉神经痛、疼痛性腰骶神经根病变、红斑性肢痛症和小纤维神经病变。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述神经病理性疼痛是三叉神经痛。

56. 如权利要求55所述的方法,所述方法包括以约50mg至约250mg TID的剂量向所述受试者施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

57. 如权利要求56所述的方法,其中所述剂量为约50mg TID、约75mg TID、约100mg TID、约150mg TID或约250mg TID。

58. 如权利要求54所述的方法,其中所述神经病理性疼痛是疼痛性腰骶神经根病变。

59. 如权利要求58所述的方法,所述方法包括以约50mg至约350mg BID的剂量向所述受试者施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述剂量为约50mg BID、约75mg BID、约100mg BID、约150mg BID、约200mg BID或约350mg BID。

61. 如权利要求37-60中任一项所述的方法,所述方法包括以包含一种或多种药学上可接受的一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物组合物形式施用(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

62. 如权利要求37-61中任一项所述的方法,其中所述(5R)-5-(4-{{(2-氟苯基)甲基}氧基}苯基)-L-脯氨酸以盐酸盐形式存在。

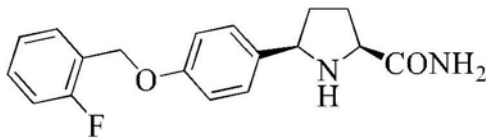
治疗神经病理性疼痛的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年4月16日提交的美国临时申请号62/658,347的优先权,所述申请的内容特此以引用方式整体并入本文。

背景技术

[0003] (2S,5R)-5-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺在本文中称为式(I)化合物:



[0004]

(I)

[0005] 其在美国专利7,655,693中被描述为可用于治疗由Nav1.7和/或其他电压门控钠通道亚型的状态依赖性调节所介导的疾病和疾患。

[0006] 然而,需要开发改善的剂量方案以优化罹患诸如三叉神经痛等病症的患者的治疗并最小化其衰弱性症状。

发明内容

[0007] 本文提供了通过向接受UGT抑制剂治疗的受试者施用(5R)-5-(4-[(2-氟苄基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐来治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的方法。在某些实施方案中,所述疾病或疾患与Nav1.7的缺陷或功能障碍相关联。

[0008] 本文还提供了通过向受试者施用(5R)-5-(4-[(2-氟苄基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐来治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的方法,其中所述受试者正接受UGT抑制剂治疗。在某些实施方案中,所述疾病或疾患与Nav1.7的缺陷或功能障碍相关联。

[0009] 在一些实施方案中,每天一次(OID)施用(5R)-5-(4-[(2-氟苄基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,每天两次(BID)施用(5R)-5-(4-[(2-氟苄基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,每天三次(TID)施用(5R)-5-(4-[(2-氟苄基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一些实施方案中,以约50mg至约400mg的剂量施用(5R)-5-(4-[(2-氟苄基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

[0011] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患是疼痛。在优选实施方案中,所述疼痛是神经病理性疼痛,诸如糖尿病性神经病变;坐骨神经痛;非特异性下背疼痛;疼痛性腰骶神经根病变;多发性硬化症疼痛;纤维肌痛;HIV相关神经病变;疱疹后神经痛;三叉神经痛;或由身体创伤、截断术、癌症、毒素或慢性炎性疾患引起的疼痛。

附图说明

[0012] 图1示出了PK建模图。对于所有剂量,C谷值高于动物炎症模型中的有效剂量。FCA5对应于5mg/kg的口服剂量,其完全逆转了弗氏完全佐剂诱导的炎症模型中的痛觉过敏。FCA1,1mg/kg的口服剂量,是此模型中的最小有效剂量。TGN(三叉神经痛),PLSR(疼痛性腰骶神经根病变)。

[0013] 图2示出了300/400mg BID剂量研究的设计。

[0014] 图3示出了门诊24h SBP(A)和DBP(B)从基线至第36天的变化。

[0015] 图4示出了具有与基线相比的第36天门诊24h SBP(A)或DBP(B)的变化的观测结果的比例。

[0016] 图5示出了住院12h SBP(A)和DBP(B)从基线至第35天的变化。

[0017] 图6示出了用单独的或与丙戊酸组合的BIIB074治疗后BIIB074的算术平均(+/-SD)血浆浓度曲线(ng/mL)。与施用单独的BIIB074相比,施用BIIB074与丙戊酸后,BIIB074的暴露(AUC)增加。 C_{max} 无变化。消除时间延长。

[0018] 图7示出了用单独的或与丙戊酸组合的BIIB074治疗后UGT来源的BIIB074代谢物M13的算术平均(+/-SD)血浆浓度曲线(ng/mL)。与单独的BIIB074相比,在施用BIIB074与丙戊酸后,UGT来源的代谢物M13的暴露(AUC和 C_{max})降低。

[0019] 图8示出了用单独的或与丙戊酸组合的BIIB074治疗后M14的算术平均(+/-SD)血浆浓度曲线(ng/mL)。与单独的BIIB074相比,在施用BIIB074与丙戊酸后,M14的暴露(AUC和 C_{max})增加。

[0020] 图9示出了用单独的或与丙戊酸组合的BIIB074治疗后M16的算术平均(+/-SD)血浆浓度曲线(ng/mL)。与单独的BIIB074相比,在施用BIIB074与丙戊酸后,M16的暴露(AUC和 C_{max})增加。

具体实施方式

[0021] 根据一些实施方案,本文提供了通过施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐来治疗有需要的患者的由Nav1.7和/或另一种电压门控钠通道亚型的调节所介导的疾病或疾患的方法。在某些实施方案中,所述疾病或疾患与Nav1.7的缺陷或功能障碍相关联。

[0022] 在一些实施方案中,每天一次(OID)施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,每天两次(BID)施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,每天三次(TID)施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

[0023] 在一些实施方案中,以约50mg至约400mg的剂量施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中,剂量可为约50mg至约400mg、约75mg至约400mg、约100mg至约400mg、约125mg至约400mg、约150mg至约400mg、约175mg至约400mg、约200mg至约400mg、约225mg至约400mg、约250mg至约400mg、约275mg至约400mg、约300mg至约400mg、约325mg至约400mg、约350mg至约400mg、约375mg至约400mg、约50mg至约350mg、约50mg至约325mg、约50mg至约300mg、约50mg至约275mg、约50mg

至约250mg、约50mg至约225mg、约50mg至约200mg、约50mg至约175mg、约50mg至约150mg、约50mg至约125mg、约50mg至约100mg、或约50mg至约75mg。在某些实施方案中，剂量可为约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg或约400mg。在某些实施方案中，剂量为约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg或约350mg。在某些其他实施方案中，剂量为约50mg、75mg、100mg、150mg或250mg。在某些实施方案中，每天一次 (QID) 施用上文所列出的剂量。在其他实施方案中，每天两次 (BID) 施用上文所列出的剂量。在其他实施方案中，每天三次 (TID) 施用上文所列出的剂量。

[0024] 在一些实施方案中，以约200mg每天两次 (BID) 的剂量、或以约150mg或约250mg每天三次 (TID) 的剂量施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺。在某些此类实施方案中，仅向被鉴定为对 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺治疗反应者的受试者施用约150mg的剂量。在某些实施方案中，所述 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺以盐酸盐形式提供。

[0025] 在一些实施方案中，以约200mg每天两次 (BID) 的剂量向受试者施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐，例如用于治疗疼痛性腰骶神经根病变 (PLSR)。在某些此类实施方案中，仅向被鉴定为对 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺治疗反应者的受试者施用约200mg BID 的剂量。在某些实施方案中，所述 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺以盐酸盐形式提供。

[0026] 在一些实施方案中，以约150mg每天三次 (TID) 的剂量施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐。在某些此类实施方案中，仅向被鉴定为对 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺治疗反应者的受试者施用约150mg的剂量。在某些实施方案中，所述 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺以盐酸盐形式提供。

[0027] 在一些实施方案中，以约250mg每天三次 (TID) 的剂量施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐，例如用于治疗有需要的受试者的三叉神经痛 (TN)。在某些实施方案中，所述 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺以盐酸盐形式提供。

[0028] 在一些实施方案中，向先前未用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺治疗的受试者施用约250mg的剂量。在替代实施方案中，向先前用约150mg剂量的 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐治疗的受试者施用约250mg的剂量，并且其中所述受试者被鉴定为对150mg剂量的 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺治疗无反应者。在某些实施方案中，所述 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺以盐酸盐形式提供。

[0029] 本文还提供了治疗有需要的患者的由Nav1.7和/或另一种电压门控钠通道亚型的调节所介导的疾病或疾患的方法，所述方法包括以约300mg至约400mg每天两次 (BID) 的剂量向受试者施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，在高达36天的剂量后，所述剂量方案可不引起收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP) 的临床上相关的变化 (参见实施例4中所示的研究的结果)。

[0030] 在一些实施方案中,向女性患者施用约300mg BID的剂量。在其他实施方案中,在约400mg BID的剂量持续初始时间段(如例如大约1周)后,施用约300mg BID的剂量。

[0031] 在其他实施方案中,向男性患者施用约400mg BID的剂量。

[0032] 如本文所用,短语“向受试者施用……的剂量”意欲指示,以所述量递送游离碱形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺。举例而言,如果游离碱形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约150mg的剂量施用”,则片剂将含有约150mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的游离碱。此外,如果游离碱形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约250mg的剂量施用”,则片剂将含有约250mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的游离碱。此外,如果游离碱形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约300mg的剂量施用”,则片剂将含有约300mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的游离碱。此外,如果游离碱形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约400mg的剂量施用”,则片剂将含有约400mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的游离碱。如果呈盐酸盐形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约150mg的剂量施用”,则片剂将含有约167mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的盐酸盐。此外,如果呈盐酸盐形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约200mg的剂量施用”,则片剂将含有约223mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的盐酸盐。此外,如果呈盐酸盐形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约250mg的剂量施用”,则片剂将含有约279mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的盐酸盐。此外,如果呈盐酸盐形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约300mg的剂量施用”,则片剂将含有约334mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的盐酸盐。此外,如果呈盐酸盐形式的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺是以片剂形式“以约400mg的剂量施用”,则片剂将含有约446mg的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺的盐酸盐。

[0033] 本文还提供了治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向未接受UGT抑制剂治疗的受试者施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述疾病或疾患与Nav1.7的缺陷或功能障碍相关联。

[0034] 在一些实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否正接受UGT抑制剂治疗。如果受试者正接受UGT抑制剂治疗,可指示受试者在开始(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐治疗之前中断UGT抑制剂治疗。然而,如果受试者未接受UGT抑制剂治疗,可指示受试者在接受(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐治疗时勿开始UGT抑制剂治疗。

[0035] 在一些实施方案中,指示已接受UGT抑制剂治疗的受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺或其药学上可接受的盐之前停止使用UGT抑制剂。举例而言,可指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯

氨酰胺或其药学上可接受的盐之前至少三周停止使用UGT抑制剂。类似地,可指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐之前至少两周停止使用UGT抑制剂。或者,可指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐之前至少一周停止使用UGT抑制剂。

[0036] 本文还提供了通过向接受UGT抑制剂治疗的受试者施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐来治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的方法。

[0037] 在一些此类实施方案中,受试者的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐的剂量相对于未使用UGT抑制剂的受试者将具有的剂量降低至少30%。或者,受试者的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐的剂量相对于未使用UGT抑制剂的受试者将具有的剂量可能降低至少50%。在某些实施方案中,受试者的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐的剂量可以是250mg TID的剂量。

[0038] 在一些实施方案中,施用至未接受UGT抑制剂治疗的受试者的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸的剂量(例如,如用于测定待施用至正接受UGT抑制剂治疗的受试者的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸的剂量)是可由医师根据开处指南(诸如FDA标记上发现的那些)开处的剂量。在某些实施方案中,未接受UGT抑制剂治疗的受试者的剂量是本文中别处所述剂量中的一者。举例而言,在某些实施方案中,未接受UGT抑制剂治疗的受试者的剂量为约150mg至约400mg,例如约200mg至约400mg、约250mg至约400mg、约300mg至约400mg、约350mg至约400mg、约150mg至约350mg、约150mg至约300mg、约150mg至约250mg、或约150mg至约200mg。在特定实施方案中,未接受UGT抑制剂治疗的受试者的剂量为约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg或约400mg。在优选实施方案中,未接受UGT抑制剂治疗的受试者的剂量为约150mg、约200mg、约250mg、约300mg或约400mg。

[0039] 在某些实施方案中,治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患(诸如疼痛性腰骶神经根病变)的方法包括向接受UGT抑制剂治疗的受试者施用约50mg至约350mg BID的剂量的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,剂量为约50mg BID、约75mg BID、约100mg BID、约150mg BID、约200mg BID或约350mg BID。

[0040] 在某些实施方案中,治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患(诸如三叉神经痛)的方法包括向接受UGT抑制剂治疗的受试者施用约50mg至约250mg TID的剂量的(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,剂量为约50mg TID、约75mg TID、约100mg TID、约150mg TID或约250mg TID。

[0041] 在治疗正接受UGT抑制剂治疗的受试者的某些实施方案中,所述方法包括指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐之前降低UGT抑制剂的剂量。举例而言,可指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐之前至少三周降低UGT抑制剂的剂量。类似地,可指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-

L-脯氨酸或其药学上可接受的盐之前至少两周降低UGT抑制剂的剂量。或者,可指示受试者在开始施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐之前至少一周降低UGT抑制剂的剂量。在某些实施方案中,所述方法包括指示受试者中断UGT抑制剂治疗。

[0042] 合适的UGT抑制剂的实例包括但不限于卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、甲芬那酸(mefenamic acid)、丙磺舒(probenecid)、双氯芬酸(diclofenac)、奎尼定(quinidine)、氟康唑(flucanazole)和丙戊酸。在优选实施方案中,UGT抑制剂是丙戊酸。

[0043] 在某些实施方案中,所述疾病或疾患是疼痛。举例而言,所述疾病或疾患可以是慢性炎性疼痛(例如与类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和幼年型关节炎相关的疼痛);肌肉骨骼疼痛;下背疼痛和颈部疼痛;扭伤和拉伤;神经病理性疼痛;交感神经维持性疼痛;肌炎;与癌症和纤维肌痛相关的疼痛;与偏头痛相关的疼痛;与流感或其他病毒感染(诸如普通感冒)相关的疼痛;风湿热;与功能性肠病症(诸如非溃疡性消化不良、非心脏性胸痛和肠易激综合症)相关的疼痛;与心肌缺血相关的疼痛;术后疼痛;头痛;牙痛;和痛经。

[0044] 在一些实施方案中,疼痛是神经病理性疼痛。神经病理性疼痛综合征可在神经元损伤后发生,且即使在原始损伤已经治愈后,所产生的疼痛也可能持续数月或数年。神经元损伤可发生在周围神经、背根、脊髓或脑中的某些区域。神经病理性疼痛综合征通常根据造成它们的疾病或事件来分类。在某些实施方案中,神经病理性疼痛选自:糖尿病性神经病变;坐骨神经痛;非特异性下背疼痛;疼痛性腰骶神经根病变;多发性硬化症疼痛;纤维肌痛;HIV相关神经病变;疱疹后神经痛;三叉神经痛;红斑性肢痛症;小纤维神经病变;以及由身体创伤、截断术、癌症、毒素或慢性炎性疾患引起的疼痛。这些疾患难以治疗并且尽管已知若干药物具有有限功效,但仍极少实现完全疼痛控制。神经病理性疼痛的症状是明显不同的,并且其经常被描述为自发的射击性和刀刺性痛,或持续性灼痛。另外,神经病理性疼痛包括与通常非疼痛感相关的疼痛,诸如“发麻”(感觉异常和感觉迟钝)、触摸敏感性增加(感觉过敏)、无害刺激后的疼痛感(动态、静态、热异常性疼痛)、对有害刺激的敏感性增加(热、冷、机械痛觉过敏)、除去刺激后的持续疼痛感(痛觉过敏)或选择性感觉传导通路的缺少或缺乏(痛觉减退)。

[0045] 在优选实施方案中,神经病理性疼痛选自三叉神经痛、疼痛性腰骶神经根病变、红斑性肢痛症和小纤维神经病变。在最优选实施方案中,神经病理性疼痛是三叉神经痛或疼痛性腰骶神经根病变。

[0046] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患是炎性病征,诸如皮肤疾患(例如晒伤、烧伤、湿疹、皮炎、牛皮癣);眼病;肺病症(例如气喘、支气管炎、肺气肿、过敏性鼻炎、非过敏性鼻炎、咳嗽、呼吸窘迫综合症、好鸽者病、农民肺、慢性阻塞性肺病(COPD));胃肠道病症(例如克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、腹部疾病、节段性回肠炎、肠易激综合症、炎性肠病、胃食管返流疾病);或具有炎性组分的其他疾患,诸如偏头痛、多发性硬化、心肌缺血。

[0047] 不期望受理论束缚,可由Nav1.7和/或另一种电压门控钠通道亚型的调节所介导的其他疾病或疾患选自由以下组成的列表[以下所列疾病括号中的数字指的是由American

Psychiatric Association (DSM-IV) 出版的Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版和/或International Classification of Diseases,第10版 (ICD-10) 中的分类代码]:

[0048] i) 抑郁和心境障碍,包括严重抑郁发作、躁狂发作、混合型发作和轻躁狂发作;抑郁症,包括严重抑郁症、轻郁症(300.4)、未另行指明的抑郁症(311);双相性精神障碍,包括I型双相性精神障碍、II型双相性精神障碍(伴随轻躁狂发作的再发性严重抑郁发作)(296.89)、循环情感性精神障碍(301.13)和未另行指明双相性精神障碍(296.80);其他心境障碍,包括一般身体疾患(General Medical Condition)所致心境障碍(293.83)(包括下述亚型:伴随抑郁特征、伴随严重抑郁样发作、伴随狂躁特征和伴随混和特征)、物质引起的心境障碍(包括下述亚型:伴随抑郁特征、伴随狂躁特征和伴随混和特征)和未另行指明的心境障碍(296.90);

[0049] ii) 精神分裂症,包括下述亚型:偏执型精神分裂症(295.30)、瓦解型精神分裂症(295.10)、紧张型精神分裂症(295.20)、未分化型精神分裂症(295.90)和残余型精神分裂症(295.60);精神分裂症样精神障碍(295.40);情感分裂性精神障碍(295.70),包括下述亚型:双相型情感分裂性精神障碍和抑郁型情感分裂性精神障碍;妄想性精神障碍(297.1),包括下述亚型:情爱妄想型、夸大妄想型、嫉妒妄想型、被迫害妄想型、躯体妄想型、混合妄想型和未指明妄想型;短期性精神失常(298.8);共有型精神障碍(297.3);一般身体疾患所致精神障碍,包括下述亚型:伴随妄想(With Delusions)和伴随幻觉(With Hallucinations);物质引起的精神障碍,包括下述亚型:伴随妄想(293.81)和伴随幻觉(293.82);和未另行指明的精神障碍(298.9);

[0050] iii) 焦虑障碍,包括惊恐发作;惊恐性障碍,包括无广场恐怖症的惊恐性障碍(300.01)和有广场恐怖症的惊恐性障碍(300.21);广场恐怖症;无惊恐性障碍病史的广场恐怖症(300.22);特殊恐怖症(300.29,以前称单纯恐怖症)(包括下述亚型:动物型、自然环境型、血液注射损伤型、情境型和其他类型)、社会恐怖症(社交焦虑障碍,300.23)、强迫性神经失调(300.3)、创伤后应激障碍(309.81)、急性应激障碍(308.3)、广泛性焦虑障碍(300.02)、一般身体疾患所致焦虑障碍(293.84)、物质引起的焦虑障碍、分离焦虑障碍(309.21)、适应障碍合并焦虑(309.24)和未另行指明的焦虑障碍(300.00);

[0051] iv) 物质相关病症,包括物质使用病症,诸如物质依赖、物质渴求和物质滥用;物质引起的病症,诸如物质中毒、物质戒断、物质引起的谵妄、物质引起的持续性痴呆、物质引起的持续性遗忘症、物质引起的精神障碍、物质引起的心境障碍、物质引起的焦虑障碍、物质引起的性功能障碍、物质引起的睡眠障碍和致幻剂引起的持久性知觉障碍(幻觉重现);酒精相关性病症,诸如酒精依赖(303.90)、酒精滥用(305.00)、酒精中毒(303.00)、酒精戒断(291.81)、酒精中毒性谵妄、酒精戒断性谵妄、酒精引起的持续性痴呆、酒精引起的持续性遗忘症、酒精引起的精神障碍、酒精引起的心境障碍、酒精引起的焦虑障碍、酒精引起的性功能障碍、酒精引起的睡眠障碍和未另行指明的酒精相关性病症(291.9);安非他明(或安非他明类)相关性病症,诸如安非他明依赖(304.40)、安非他明滥用(305.70)、安非他明中毒(292.89)、安非他明戒断(292.0)、安非他明中毒性谵妄、安非他明引起的精神障碍、安非他明引起的心境障碍、安非他明引起的焦虑障碍、安非他明引起的性功能障碍、安非他明引起的睡眠障碍和未另行指明的安非他明相关性病症(292.9);咖啡因相关性病症,诸如咖啡

因中毒 (305.90)、咖啡因引起的焦虑障碍、咖啡因引起的睡眠障碍和未另行指明的咖啡因相关性病症 (292.9) ;大麻相关性病症, 诸如大麻依赖 (304.30)、大麻滥用 (305.20)、大麻中毒 (292.89)、大麻中毒性谵妄、大麻引起的精神障碍、大麻引起的焦虑障碍和未另行指明的的大麻相关性病症 (292.9) ;可卡因相关性病症, 诸如可卡因依赖 (304.20)、可卡因滥用 (305.60)、可卡因中毒 (292.89)、可卡因戒断 (292.0)、可卡因中毒性谵妄、可卡因引起的精神障碍、可卡因引起的心境障碍、可卡因引起的焦虑障碍、可卡因引起的性功能障碍、可卡因引起的睡眠障碍和未另行指明的可卡因相关性病症 (292.9) ;致幻剂相关性病症, 诸如致幻剂依赖 (304.50)、致幻剂滥用 (305.30)、致幻剂中毒 (292.89)、致幻剂持续性知觉障碍 (幻觉重现) (292.89)、致幻剂中毒性谵妄、致幻剂引起的精神障碍、致幻剂引起的心境障碍、致幻剂引起的焦虑障碍和未另行指明的致幻剂相关性病症 (292.9) ;吸入剂相关性病症, 诸如吸入剂依赖 (304.60)、吸入剂滥用 (305.90)、吸入剂中毒 (292.89)、吸入剂中毒性谵妄、吸入剂引起的持续性痴呆、吸入剂引起的精神障碍、吸入剂引起的心境障碍、吸入剂引起的焦虑障碍和未另行指明的吸入剂相关性病症 (292.9) ;尼古丁相关性病症, 诸如尼古丁依赖 (305.1)、尼古丁戒断 (292.0) 和未另行指明的尼古丁相关性病症 (292.9) ;阿片样物质相关性病症, 诸如阿片样物质依赖 (304.00)、阿片样物质滥用 (305.50)、阿片样物质中毒 (292.89)、阿片样物质戒断 (292.0)、阿片样物质中毒性谵妄、阿片样物质引起的精神障碍、阿片样物质引起的心境障碍、阿片样物质引起的性功能障碍、阿片样物质引起的睡眠障碍和未另行指明的阿片样物质相关性病症 (292.9) ;苯环利定 (或苯环利定类) 相关性病症, 诸如苯环利定依赖 (304.60)、苯环利定滥用 (305.90)、苯环利定中毒 (292.89)、苯环利定中毒性谵妄、苯环利定引起的精神障碍、苯环利定引起的心境障碍、苯环利定引起的焦虑障碍和未另行指明的苯环利定相关性病症 (292.9) ;镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂相关性病症, 诸如镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂依赖 (304.10)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂滥用 (305.40)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒 (292.89)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂戒断 (292.0)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒性谵妄、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂戒断性谵妄、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂持续性痴呆、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂持续性遗忘症、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的精神障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的心境障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的焦虑障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的性功能障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的睡眠障碍和未另行指明的镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂相关性病症 (292.9) ;多种物质相关性病症, 诸如多种物质依赖 (304.80) ;以及其他 (或未知) 物质相关性病症, 诸如促同化激素类、硝酸酯吸入剂和氧化亚氮;

[0052] v) 认知增强 (Enhancement of cognition), 包括治疗其他疾病中的认知损害, 所述其他疾病诸如精神分裂症、双相性精神障碍、抑郁、其他精神障碍和与认知损害相关联的精神疾患, 例如阿尔茨海默病;

[0053] vi) 睡眠障碍, 包括原发性睡眠障碍, 诸如睡眠失调, 诸如原发性失眠 (307.42)、原发性睡眠过度 (307.44)、发作性睡病 (347)、呼吸相关性睡眠障碍 (780.59)、昼夜节律睡眠障碍 (307.45) 和未另行指明的睡眠失调 (307.47) ;原发性睡眠障碍, 诸如异态睡眠, 诸如恶梦障碍 (307.47)、夜惊症 (307.46)、梦游症 (307.46) 和未另行指明的异态睡眠 (307.47) ;与其他心里障碍相关的睡眠障碍, 诸如与其他心理障碍相关的失眠 (307.42) 和与其他心理障碍相关的睡眠过度 (307.44) ;一般身体疾患所致的睡眠障碍, 特别是与诸如神经障碍、神经

病理性疼痛、下肢不宁综合征、心和肺疾病的疾病相关联的睡眠紊乱；和物质引起的睡眠障碍，包括下述亚型：失眠型、睡眠过度型、异态睡眠型和混合型：睡眠呼吸暂停和时差综合征；

[0054] vii) 进食障碍，诸如神经性厌食症 (307.1)，包括下述亚型：斋戒型和狂吃/催泻型；神经性贪食症 (307.51)，包括下述亚型：催泻型和非催泻型；肥胖症；强迫进食障碍；暴食症；和未另行指明的进食障碍 (307.50)；

[0055] viii) 孤独症谱系障碍，包括孤独性障碍 (299.00)、亚斯伯格症 (Asperger's Disorder) (299.80)、蕾特氏症 (Rett's Disorder) (299.80)、儿童崩解症 (299.10) 和未另行指明的普遍性病症 (299.80，包括不典型孤独症)；

[0056] ix) 注意力缺陷/多动症，包括下述亚型：注意力缺陷/多动症混合型 (314.01)、注意力缺陷/多动症注意缺陷为主型 (314.00)、注意力缺陷/多动症活动过度冲动型 (314.01) 和未另行指明的注意力缺陷/多动症 (314.9)；过动症；破坏性行为障碍，诸如品行障碍，包括下述亚型：儿童发作型 (321.81)、青少年发作型 (312.82) 和未指明发作型 (312.89)、对立违抗性障碍 (313.81) 和未另行指明的破坏性行为障碍；和抽动障碍，诸如图雷特氏症 (Tourette's Disorder) (307.23)；

[0057] x) 人格障碍，包括下述亚型：偏执型人格障碍 (301.0)、分裂样人格障碍 (301.20)、分裂型人格障碍 (301.22)、反社会型人格障碍 (301.7)、边缘型人格障碍 (301.83)、表演型人格障碍 (301.50)、自恋型人格障碍 (301.81)、回避型人格障碍 (301.82)、依赖型人格障碍 (301.6)、强迫型人格障碍 (301.4) 和未另行指明的人格障碍 (301.9)；

[0058] xi) 性功能障碍，包括性欲障碍，诸如机能减退的性欲障碍 (302.71) 和性厌恶障碍 (302.79)；性唤起障碍，诸如女性性唤起障碍 (302.72) 和男性勃起障碍 (302.72)；性高潮障碍，诸如女性性高潮障碍 (302.73)、男性性高潮障碍 (302.74) 和早泄 (302.75)；性交痛障碍，诸如性交困难 (302.76) 和阴道痉挛 (306.51)；未另行指明的性功能障碍 (302.70)；性欲倒错，诸如露阴癖 (302.4)、恋物癖 (302.81)、摩擦癖 (302.89)、恋童癖 (302.2)、性虐待狂 (302.83)、性施虐狂 (302.84)、易装癖 (302.3)、窥阴癖 (302.82) 和未另行指明的性欲倒错 (302.9)；性身份障碍，诸如儿童性身份障碍 (302.6) 和青少年或成人性身份障碍 (302.85)；和未另行指明的性功能障碍 (302.9)；以及

[0059] xii) 冲动控制障碍”，包括：间歇性暴发性障碍 (312.34)、偷窃狂 (312.32)、病理性赌博 (312.31)、纵火狂 (312.33)、拔毛狂 (312.39)、未另行指明的冲动控制障碍 (312.3)、暴食症、强迫购买、强迫性行为和强迫囤积症。

[0060] 在一些实施方案中，可由Nav1.7和/或其他电压门控钠通道的调节所介导的疾病或疾患是抑郁或心境障碍。

[0061] 在其他实施方案中，可由Nav1.7和/或其他电压门控钠通道的调节所介导的疾病或疾患是物质相关性病症。

[0062] 在其他实施方案中，可由Nav1.7和/或其他电压门控钠通道的调节所介导的疾病或疾患是双相性精神障碍 (包括I型双相性精神障碍、II型双相性精神障碍 (即，伴随轻躁狂发作的再发性严重抑郁发作) (296.89)、循环情感性精神障碍 (301.13) 或未另行指明的双相性精神障碍 (296.80))。

[0063] 在其他实施方案中，可由Nav1.7和/或其他电压门控钠通道的调节所介导的疾病

或疾患是尼古丁相关性病症,诸如尼古丁依赖(305.1)、尼古丁戒断(292.0)和未另行指明的尼古丁相关性病症(292.9)。

[0064] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患是癫痫(例如创伤后癫痫)、强迫症(OCD)、睡眠障碍(包括昼夜节律障碍、失眠和发作性睡病)、抽搐症(例如抽动秽语综合征(Giles de la Tourette's syndrome))、共济失调、肌肉僵直(痉挛状态)和颞下颌关节功能障碍。在其他实施方案中,所述疾病或疾患是膀胱炎症后膀胱反射亢进。

[0065] 在其他实施方案中,所述疾病或疾患选自神经退化疾病和神经退化,诸如痴呆,特别是退化性痴呆(包括老年痴呆、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、皮克病(Pick's disease)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's chorea)、帕金森病(Parkinson's disease)和克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、运动神经元病)。(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐还可用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)和神经炎症。

[0066] 在其他实施方案中,所述疾病或疾患是神经保护,例如用于抑制和/或治疗中风、心脏停搏、肺旁路、创伤性脑损伤、脊髓损伤等后的神经退化。

[0067] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患是耳鸣。

[0068] 在一些实施方案中,(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐与一种或多种治疗有效药剂组合施用。在一些此类实施方案中,所述一种或多种治疗有效药剂包括镇痛剂。举例而言,此类镇痛剂包括例如COX-2(环氧合酶-2)抑制剂,诸如塞来昔布、德拉昔布、罗非考昔、伐地昔布、帕瑞昔布、COX-189或2-(4-乙氧基-苯基)-3-(4-甲磺酰基-苯基)-吡唑并[1,5-b]哒嗪(WO 99/012930);5-脂氧合酶抑制剂;NSAID(非甾体类抗炎药),诸如双氯芬酸、消炎痛、萘丁美酮或布洛芬;双膦酸盐、白三烯受体拮抗剂;DMARD(抗风湿病药物),诸如甲氨蝶呤;腺苷A1受体激动剂;钠通道阻断剂,诸如拉莫三嗪;NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸盐)受体调节剂,诸如甘氨酸受体拮抗剂或美金刚;电压门控钙通道的 $\alpha 2\delta$ 亚基的配体,诸如加巴喷丁、普瑞巴林和solzira;三环抗抑郁药,诸如阿米替林;抗癫痫药;胆碱酯酶抑制剂,诸如加兰他敏;单胺能摄取抑制剂,诸如文拉法辛;阿片样物质镇痛药;局部麻醉剂;5HT1激动剂,诸如曲普坦,例如舒马曲坦、那拉曲普坦、佐米曲普坦、依来曲普坦、夫罗曲普坦、阿莫曲普坦或利扎曲普坦;烟碱乙酰胆碱(nACh)受体调节剂;谷氨酸受体调节剂,例如NR2B亚型的调节剂;EP₄受体配体;EP₂受体配体;EP₃受体配体;EP₄激动剂和EP₂激动剂;EP₄拮抗剂;EP₂拮抗剂和EP₃拮抗剂;大麻素受体配体;缓激肽受体配体;辣椒素受体或瞬时受体电位(TRP)配体;以及嘌呤能受体配体,包括在P2X₃、P2X₂/3、P2X₄、P2X₇或P2X₄/7的拮抗剂;KCNQ/Kv7通道打开剂,诸如瑞替加滨;在美国专利No 5,474,995、US 5,633,272、US 5,466,823、US 6,310,099和US 6,291,523;和在WO 96/25405、WO 97/38986、WO 98/03484、WO 97/14691、WO 99/12930、WO 00/26216、WO 00/52008、WO 00/38311、WO 01/58881和WO 02/18374中公开的另外的COX-2抑制剂。

[0069] 在一些实施方案中,本文所公开的方法包括联合施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐和一种或多种镇痛剂(例如曲马多(tramadol)或阿米替林)、抗惊厥药(例如加巴喷丁、镇顽癲(neurontin)或普瑞巴林(即Lyrica))或抗抑郁药(例如度洛西汀(即Cymbalta)或文拉法辛)。包含施用(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐和至少一种合适的镇

痛、抗惊厥或抗抑郁药物的协同治疗的治疗有效量将是一起或依序服用时具有治疗有效的组合效应的 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐的量和合适的镇痛、抗惊厥或抗抑郁药物的量。此外,本领域的技术人员应当理解,在联合疗法的情形下,(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐的量和/或合适的镇痛、抗惊厥或抗抑郁药物的量,如果以该量分开施用,可能是或可能不是治疗有效的。

[0070] 将物质、化合物或剂“施用”至受试者可使用本领域的技术人员已知的多种方法中的一种方法实施。举例而言,化合物或剂可经静脉内、动脉、皮内、肌内、腹膜内、皮下、眼睛、舌下、经口(通过摄取)、鼻内(通过吸入)、脊椎内、大脑内和透皮(通过吸收,例如经由皮肤导管)施用。化合物或剂还可通过可充电或生物可降解聚合装置或其他装置(例如贴剂和泵剂),或提供化合物或剂的延长、缓慢或控制释放的制剂适当地引入。还可如一次、多次进行施用,和/或经一个或多个延长时期进行施用。

[0071] 向受试者施用物质、化合物或剂的适当方法还将取决于例如受试者的年龄和/或身体状况,以及化合物或剂的化学和生物特性(例如溶解性、可消化性、生物利用度、稳定性和毒性)。在一些实施方案中,化合物或剂例如通过摄取经口施用至受试者。在一些实施方案中,经口施用的化合物或剂处于延长释放或缓慢释放制剂中,或使用用于所述缓慢或延长释放的装置进行施用。

[0072] 如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗剂的任何形式的施用,使得在先前施用的治疗剂在体内仍有效的同时施用第二剂(例如两种剂在患者中同时有效,其可包括两种剂的协同效应)。举例而言,不同治疗化合物可在相同制剂中或在单独制剂中同时或依序施用。因此,接受所述治疗的受试者可受益于不同治疗剂的组合效应。

[0073] 如果 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐和一种或多种镇痛、抗惊厥或抗抑郁剂是以单独剂型施用,则每天施用的每一化合物的剂量数可相同或不同。(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐和一种或多种镇痛、抗惊厥或抗抑郁剂可经由相同或不同施用途径施用。合适的施用方法的实例包括但不限于经口、静脉内(iv)、肌内(im)、皮下(sc)、鼻内、透皮和直肠。(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐还可直接施用至神经系统,包括但不限于通过经由具有或无泵装置的颅内或脊柱内针和/或导管递送的大脑内、室内、脑室内、鞘内、脑池内、脊椎内和/或脊椎周围施用途径。(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐和一种或多种镇痛、抗惊厥或抗抑郁剂可根据同时或交替方案、在治疗过程期间的相同或不同时间、以分开或单一形式并行地施用。

[0074] 在一个实施方案中,经口施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐。

[0075] 本文还提供了 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐,其用于治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患,其中所述药剂用于施用至未接受UGT抑制剂治疗的受试者。

[0076] 本文还提供了 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的药剂的用途,其中

所述药剂用于根据不包括UGT抑制剂的联合治疗的方案施用。

[0077] 本文还提供了包含(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐和UGT抑制剂的组合物,所述组合物用于制造用于治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的药剂。

[0078] 本文还提供了(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐与UGT抑制剂联合用于治疗由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的用途。

[0079] 如本文所用,“受试者”是指人类或非人类动物。因此,术语“受试者”包括哺乳动物,诸如人类、灵长类动物、家畜动物(包括牛、猪等)、伴侣动物(例如犬、猫等)和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。

[0080] “治疗”疾患或患者是指采取获得有益或期望结果(包括临床结果)的步骤。如本文所用并且如本领域所充分理解,“治疗”是获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。有益或期望临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病状、降低疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、预防疾病扩散、延迟或减慢疾病进展、改善或缓和疾病状态以及缓解病情(部分或完全),其是可检测或不可检测的。“治疗”还可意指与不接受治疗时的预期存活相比延长存活。

[0081] 术语“预防”是本领域公认的,并且当与疾患有关地使用时,例如局部复发(例如疼痛)在本领域应充分理解,并且包括施用相对于未接受组合物的受试者降低受试者的医学疾患的症状的频率、或延迟医学疾患的症状的发作的组合物。因此,由Nav1.7的调节所介导的疾病或疾患的预防包括(例如)相对于未经治疗的对照群体使接受预防性治疗的受试者所经历的疼痛的量减少(例如)统计上和/或临床上显著的量,和/或相对于未经治疗的对照群体使经治疗群体中的受试者所经历的疼痛延迟(例如)统计上和/或临床上显著的量。

[0082] 药物或剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是药物或剂当施用至受试者时将具有预期治疗效果的量。完全治疗效果不必通过施用一个剂量出现,而是可仅在施用一系列剂量后出现。因此,治疗有效量可经一或多次施用来施用。受试者所需要的精确有效量将取决于(例如)受试者的体型大小、健康和年龄、以及所治疗疾患(诸如疼痛,例如神经病理性疼痛)的性质和程度。熟练工人可通过常规实验容易地确定给定情形的有效量。

[0083] (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐可以化学原料形式施用,但优选地是将活性成分配制于药物组合物中。因此,在一些实施方案中,(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐以包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物组合物形式施用。

[0084] (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸可呈药学上可接受的盐形式施用。式(I)化合物的药学上可接受的盐可以是(例如)利用无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸)、利用羧酸或利用有机磺酸形成的无毒酸加成盐。实例包括HCl、HBr、HI、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、蔗糖盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡糖酸盐、樟脑磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。关于合适的药用盐的综述,参见Berge等人(1977) *J. Pharm Sci.* 66, 1-19; P L Gould (1986) *International Journal of Pharmaceutics*, 33, 201-217; 和 Bighley 等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker Inc, New York 1996, 第13卷, 第453-497页。

[0085] 在某些实施方案中, (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸以盐酸盐形式提供。

[0086] 所述载体、稀释剂和/或赋形剂必须是“可接受的”, 其含义为与组合物的其他成分相容并且不会对其接受者有害。

[0087] 如本文所用, 术语“组合物”意欲涵盖包含指定量的指定成分的产物, 以及直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的任何产物。

[0088] 由于本文所述的 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐意欲用于药物组合物, 因此将容易地理解, 其优选地以基本上纯形式, 例如至少60%纯、更合适地至少75%纯且优选地至少85%纯、特别地至少98%纯(%是基于重量以重量给出) 提供。(5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸的不纯制剂可用于制备药物组合物中所用的更纯形式。

[0089] 含有 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物可通过根据(例如) 常规药物配混技术将 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐与药用载体紧密混合来制备。这些程序可涉及视情况混合、制粒和压缩或溶解成分成期望制剂。

[0090] (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐可以通过根据本领域熟知的常规程序通过组合 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐与标准药用载体或稀释剂制备的常规剂型来施用。这些程序可涉及视情况混合、制粒和压缩或溶解成分成期望制剂。

[0091] (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐可通过任何合适的方法, 例如通过经口、肠胃外、经颊、舌下、经鼻、直肠或透皮施用来施用, 并且药物组合物因此适于施用至包括人类的哺乳动物。在一些实施方案中, 经口施用 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其盐。

[0092] (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐可配制为液体或固体, 例如配制为糖浆、悬浮液、乳液、片剂、胶囊或锭剂。

[0093] 本发明的局部制剂可呈现为(例如) 软膏剂、乳膏或洗剂、眼用软膏剂、和眼滴剂或耳滴剂、浸渍敷料和气溶胶, 并且可含有适当常规添加剂, 诸如防腐剂、用于辅助药物渗透的溶剂、以及软膏剂和乳膏中的软化剂。

[0094] 制剂还可含有相容性常规载体, 诸如乳膏或软膏基料和用于洗剂的乙醇或油醇。此类载体可作为制剂的约1%至约98%存在。更通常地, 它们形成制剂的最多约80%。

[0095] 液体制剂通常将由活性成分于一种或多种合适的液体载体(例如水性溶剂, 诸如水、乙醇或甘油; 或非水性溶剂, 诸如聚乙二醇或油) 中的悬浮液或溶液组成。制剂还可以含有悬浮剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0096] 用于经口施用的片剂和胶囊可以是单位剂量呈现形式, 并且可含有常规的赋形剂, 诸如结合剂, 例如糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨糖醇、黄蓍胶或聚乙烯基吡咯烷酮; 填充剂, 例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸; 压片润滑剂, 例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或二氧化硅; 崩解剂, 例如马铃薯淀粉; 或可接受的湿润剂, 诸如十二烷基硫酸钠。可以根据正常的药物实践中公知的方法将片剂包衣。口服液体制剂可呈例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酞剂形式, 或可呈现为在使用前用水或其他合适的媒介物重构的

干燥产物。此类液体制剂可含有常规的添加剂,诸如悬浮剂(例如山梨糖醇、甲基纤维素、葡萄糖糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化可食用脂肪)、乳化剂(例如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶);非水性媒介物(其可包括可食用油)例如杏仁油、油性酯,诸如甘油、丙二醇或乙醇;防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸,以及如果需要的话常规的调味剂或着色剂。

[0097] 典型的肠胃外组合物由活性成分于无菌媒介物中的溶液或悬浮液组成,所述无菌媒介物优选为水,或肠胃外可接受的油,例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油。或者,溶液可经冻干并且随后在施用之前用合适的溶剂重构。根据所用媒介物和浓度,(5R)-5-(4-[[2-氟苯基]甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐可悬浮或溶解于媒介物中。在制备溶液中,可将(5R)-5-(4-[[2-氟苯基]甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐溶解于注射用水中并且无菌过滤,之后填充至合适的小瓶或安瓿中并且密封。

[0098] 有利地,诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂等剂可溶解于媒介物中。为了增强稳定性,在填充至小瓶之后,可将组合物冷冻,并在真空下除去水。随后将干燥的冻干粉末密封在小瓶中,可供应注射用水的伴随小瓶以在使用前重构液体。肠胃外悬浮液以基本上相同的方式制备,只是将(5R)-5-(4-[[2-氟苯基]甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐悬浮于媒介物中而非溶解,并且灭菌不可通过过滤完成。(5R)-5-(4-[[2-氟苯基]甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐可通过在悬浮于无菌媒介物之前暴露于环氧乙烷来灭菌。有利地,组合物中包括表面活性剂或润湿剂以有利于(5R)-5-(4-[[2-氟苯基]甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸或其药学上可接受的盐的均匀分布。

[0099] 经鼻施用的组合物可以方便地配制成气溶胶、滴剂、凝胶剂和散剂。气溶胶制剂通常包含活性成分于药学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或精细悬浮液,并且通常以无菌形式以单一剂量或多重剂量形式存在于密封容器中,所述密封容器可以采取药筒或替换物的形式用于与雾化装置一起使用。或者,密封容器可以是一次性分配装置,诸如单一剂量鼻吸入器或装有计量阀的气溶胶分配器。当剂型包含气溶胶分配器时,它将包含推进剂,所述推进剂可以是压缩气体例如压缩空气,或有机推进剂诸如氟氯烃或氢氟烃。气溶胶剂型还可以采取泵雾化器的形式。

[0100] 适于经颊或舌下施用的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂,其中活性成分与载体诸如糖和阿拉伯胶、黄蓍胶或明胶和甘油一起配制。用于直肠施用的组合物方便地为含有常规栓剂基料诸如可可脂的栓剂形式。适于透皮施用的组合物包括软膏剂、凝胶和贴剂。

[0101] 在一些实施方案中,组合物呈单位剂量形式,诸如片剂、胶囊或安瓿。

[0102] 实施例

[0103] 为了使得可更全面地了解本文所述的本发明,阐述以下实施例。提供本申请中描述的实施例以说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0104] 材料和方法

[0105] 研究设计

[0106] 此研究是1期、随机化、双盲、安慰剂对照、重复剂量、2时期交叉研究,以研究BII074300-400mg bid对健康参与者的动态血压(ABP)的效应(图2)。所述研究包含:筛选

(在第一基线评价之前最多发生30天);两个36天治疗期,每个治疗期之前进行基线访视并且由7天清除期隔开(以最小化可能的遗留效应);以及最后剂量后7-14天的随访期。在此研究之前,没有女性接受过BIIB074;为此,在时期1基线访视前一周,在女性参与者中还执行剂量水平为400mg的单一剂量BIIB074时期。在此时期后,预测一些参与者当接受400mg bid时在稳态下会超过预定的PK限值(血浆浓度-时间曲线下面积[AUC]97 μ g.h/mL)。因此,在所述研究的后续阶段,所有女性参与者都接受300mg bid的较低剂量(男性接受400mg bid)。

[0107] 所述研究在美国的一个临床场所(Buffalo Clinical Research Center)执行。所有参与者都提供书面知情同意书。研究方案、参与者信息和知情同意书由相关独立伦理委员会或机构审查委员会审查和批准,并且所述研究是根据国际协调会议的良好临床实践原则和赫尔辛基宣言的原则执行。

[0108] 研究群体

[0109] 合格的参与者是年龄在18-65岁之间的健康男性或女性。以下额外标准适用于合格性:体重 \geq 50kg;身体质量指数(BMI)在19-40.0kg/m²范围内;临床检查、临床化学或血液学参数无明显异常;无生育能力或愿意使用已商定的避孕方法。

[0110] 除非研究者和试验委托者认为药品不会干扰研究,否则志愿者必须在研究药品的第一剂量之前的7天(或如果药物是潜在酶诱导物,则是14天)或5个半衰期(以较长者为准)内戒除服用处方药或非处方药直至完成随访访视。

[0111] 随机化和盲化

[0112] 在研究开始之前,使用经验证的软件,根据Discovery Biometrics生成的随机化时间表将参与者分配至治疗时序。研究治疗对于男性是BIIB074400mg bid/对于女性是300mg bid或安慰剂,持续36天。在给药之前,将志愿者随机化至以下治疗时序中的一者:BIIB074(时期1):安慰剂(时期2)或安慰剂(时期1):BIIB074(时期2),并且更具体而言如果是男性则为AB和BA,如果是女性则为CAB和CBA,其中A=安慰剂,B=男性中BIIB074400mg bid和女性中300mg bid,C=女性中BIIB074400mg单一剂量。随机化数字由站点分配,确保每一组中时序平衡(AB/BA和CAB/CBA)。时期1和2对于患者和研究人员而言是双盲的。

[0113] 研究药品

[0114] BIIB074以膜包衣、棕黄色、椭圆形、双凸片剂的形式以两种强度供应:150mg和200mg。安慰剂片剂在视觉上与活性片剂相匹配。所有片剂都以240mL水经口服用。

[0115] 结果

[0116] 主要终点是如由ABPM测定的从基线至第36天的24h平均SBP和DBP变化。次要结果量度包括:从基线至第4天和第15天的24h平均SBP和DBP变化;从基线至第14天和第35天(住院)的12h给药间隔内平均SBP和DBP变化;从基线至第4天、第15天和第36天的24h平均动态心率变化;与基线相比,24h SBP和DBP增加 $<$ 5、5-9、10-14、15-19、和 $>$ 20mm Hg的参与者比例;在健康女性参与者中单一口服剂量以及每天两次给予健康男性和女性参与者重复口服剂量后BIIB074的PK参数;用以检查ABP和血浆水平之间的相关性的PK/药效动力学(PD)分析和/或BIIB074系统暴露的度量。

[0117] 基于门诊在基线时和在第4天、第15天和第36天在24小时内、以及基于住院在基线时和在第14天和第35天在12小时内收集ABP。将ABPM装置放置于非优势臂上(禁止在非优势臂中测量BP的临床情况除外)。每15分钟测量BP和心率。

[0118] 经由监测不良事件 (AE)、生命体征、心电图 (ECG) 和实验室安全性测试 (包括临床化学) 评价安全性。

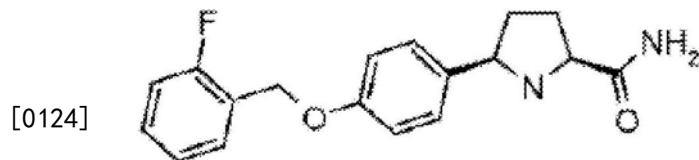
[0119] 统计学分析

[0120] 非劣性是基于一侧95%置信区间 (CI), 不包括SBP或DBP中 ≥ 5 mmHg的效应。假设受试者内标准偏差 (SDw) 为8.21mmHg, 对于至少90%检定力, 计划招募大约60名参与者, 以便在重复剂量阶段期间获得最少48名可用于评估ABPM。

[0121] 使用重复测量混合效应模型分析ABPM数据, 其中固定效应是治疗、天、治疗*天、时期、平均基线*天、时期调节的基线*天、性别和治疗*性别; 随机效应是受试者; 并且重复效应是天。所有概括统计量均使用在协调分析和报告程序 (HARP) 环境下运行的UNIX版SAS 8.02实施。PK参数根据工作实践通过标准非区室分析并使用Win Nonlin Pro v.5.2来计算。

[0122] 安全性群体是此研究的主要分析群体, 并且包括接受一个或多个剂量的BIIB074的所有参与者。PK群体定义为获得并分析PK样品的安全性群体中的参与者。

[0123] 实施例1: (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺盐酸盐 (E1; 在本文中也称为和/或称作vixotrigine、raxatrigine、BIIB074、GSK1014802和CNV1014802)



.HCl

[0125] 实施例1的 (5R)-5-(4-[(2-氟苯基)甲基]氧基)苯基)-L-脯氨酸酰胺可如US 7, 655, 693的实施例2、程序1至5中所述制备。

[0126] 实施例2: 剂量选择方法

[0127] 本发明的150和250mg TID剂量的选择是基于三个不同标准: 疼痛的临床前模型的功效、与350mg BID剂量的比较 (其展现在疼痛性腰骶神经根病变2期研究中的临床益处)、和与三叉神经痛中有效剂量的市售药物的比较, 使用体外测定来量化主要靶标hNav1.7的活性。

[0128] 在稳态下, 150mg TID的低剂量和250mg TID的高剂量 (分别为1099ng/ml和1750ng/ml) 的实施例1的C谷值暴露高于786ng/ml的人类规模的等效总血浆暴露, 其中在大鼠炎症模型中观察到稳健的功效 (参见图1)。在此模型中, 通过足底内注射弗氏完全佐剂诱导炎症。

[0129] 然后使用承重评价机械超敏性。将1mg/kg的口服剂量认定为最小有效剂量, 并且5mg/kg完全逆转机械超敏性。

[0130] 根据PK建模图, 250mg TID的C_{Max}与另一剂量350mg BID的C_{Max}相当 (表1), 其已展现在患有腰骶神经根病变的患者的2期研究中具有临床益处 (一种新颖概念验证、随机化、双盲、交叉研究, 展现CNV1014802在具有来自腰骶神经根病变的神经病理性疼痛的患者中的安全性和功效, American Pain Society meeting, Palm Springs, 2015)。

[0131] 表1. 若干剂量下的临床抗惊厥剂和实施例1的活性的比较: 对于每一Nav亚型, 在中点失活下从实施例1剂量-反应图提取抑制水平 (抑制%)。从剂量建模图提取实施例1的

暴露,并且市售抗惊厥剂的暴露/剂量已经在下面的各种文献来源中找到。

	C_{max}	游离级分	游离血浆 (μM)	人类 $\text{Nav}1.7$ 抑制%
[0132]	^{1, 2} 卡马西平(TGN) 200 mg qid (4-12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 总血浆) 观测功效	24%	4-12	11-38
	实施例 1 350 mg bid (3.74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 总血浆) PLSR 中的观测功效	3.2%	0.37	38
	实施例 1 200mg bid (2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 总血浆) PLSR 中的预计功效	3.6%	0.29	40

	C_{max}	游离级分	游离血浆 (μM)	人类 $\text{Nav}1.7$ 抑制%
[0133]	实施例 1 250 mg tid (3.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 总血浆) TN 中的预计功效	3.2%	0.36	38
	实施例 1 150mg tid (2.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 总血浆) TN 中的观测功效	3.2%	0.21	31
	^{3, 4} 拉莫三嗪(TN) 200 mg bid (3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 总血浆) 未观测到功效	44%	5.8	6

[0134] ¹Wiffen等人(2014) Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults.Cochrane Database of Systematic Reviews,第4期。

[0135] ²Prescribing information Carbamazepine,

[0136] <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf>,2015年9月

[0137] ³Wiffen等人(2013) Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults.Cochrane Database of Systematic Reviews,第12期。

[0138] ⁴Rambeck B和Wolf P.(1993) Lamotrigine clinical pharmacokinetics.Clinical Pharmacokinetics,25(6):433-43。

[0139] 250mg TID的 $C_{谷}$ 高于350mg BID的 $C_{谷}$,这是选择此剂量的另一原因。

[0140] 在表1中,使用从对不同给药方案建模获得的实施例1的游离血浆 C_{Max} 暴露来量化

在主要靶标hNav1.7产生的阻断量。在选择用于比较目的的测定中,在250mg TID、350mg TID和150mg TID的剂量下,Nav1.7的抑制分别为38%、38%和31%。使用相同的范例比较三叉神经痛中使用的市售药物的剂量。用实施例1获得的hNav1.7的抑制量在利用以200mg QID使用的卡巴马平的最佳暴露获得的活性范围内(11%至38%抑制),并且远高于利用以200mg bid使用的拉莫三嗪获得的暴露(6%抑制),这显示在三叉神经中功效极小或无功效,从而对功效提供有利结果的置信。

[0141] 临床前和临床证据汇聚于实施例1提供为三叉神经痛选择250mg TID的新剂量的原理。

[0142] 实施例3:150mg TID剂量研究

[0143] 执行临床试验以评估以150mg TID给予7天时实施例1的化合物的某些药物动力学参数。排定15名年龄在18至45岁的年轻男性和女性在8天的第一时期期间接受150mg TID的实施例1的化合物,之后在8天的第二时期期间接受安慰剂;或者在第一时期期间接受安慰剂并且在第二时期期间接受实施例1的化合物。

[0144] 受试者在接受实施例1的化合物的时期的第8天展现以下药物动力学参数: AUC_{0-8} ($h \cdot ng/mL$) = 15319 (20.6); C_{max} (ng/mL) = 2711 (21.0); C_{min} = 1313 (25.7)。

[0145] 实施例4:300/400mg BID剂量研究

[0146] 此研究报告经设计以评价用实施例1的化合物(BIIB074)治疗36天的健康志愿者的住院和门诊动态血压监测(ABPM)的1期随机化交叉试验的结果。

[0147] 结果

[0148] 第一名参与者于2009年7月13日入选研究,并且最后一名参与者于2009年12月21日完成。总之,60名参与者入选,其中10人过早退出(7人由于AE,2人由研究者决定,1人撤回同意书)。

[0149] 总体群体($n=60$)的平均年龄为34.3岁,并且40%为女性。参与者的基线人口统计概述于表2中。用BIIB074(300-400mg bid重复给予)治疗的平均持续时间为35.4天,并且BIIB074的平均剂量为361.1mg。用安慰剂治疗的平均持续时间为34.4天。

[0150] 表2. 基线人口统计

[0151]	人口统计	所有参与者 N=60		
	年龄(岁), 平均值 (SD)	34.3 (11.63)		
	性别, n (%)			
	女性	24 (40)		
	男性	36 (60)		
	BMI (kg/m ²), 平 均值(SD)	27.07 (4.009)		
	身高(cm), 平均值 (SD)	169.9 (9.23)		
	体重(kg), 平均值 (SD)	78.35 (13.679)		
	基线生命体征 在第 1 天, 给药前 *	安慰剂 N=54	BIIB074 300- 400 mg 重复 剂量 N=54	BIIB074 400 mg 单一剂量 N=22
	SBP (mmHg), 平 均值(SD)	116.9 (11.78)	117.1 (11.03)	114.8 (10.66)
	DBP (mmHg), 平 均值(SD)	78.6 (7.77)	77.5 (7.85)	78.5 (4.56)
	心率(次心跳/分钟) , 平均值(SD)	79.5 (13.00)	78.3 (12.20)	81.9 (12.50)

[0152] N, 参与者的数目; BMI, 身体质量指数; SD, 标准偏差; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压。

[0153] *在每一治疗期的第1天、给药前时间和站立位置记录生命体征。鉴于交叉设计和治疗期之间的延滞 (carryover) 可能性 (尽管经清除), 应谨慎解释数据。

[0154] 动态血压监测

[0155] 无参与者的BP或心率发生变化, 符合方案中定义的标记标准, 或者被研究者认为在临床上显著。

[0156] 门诊ABPM

[0157] 图3显示在36天时期结束时24小时内每小时BP从基线的变化。所述数据表明BIIB074对24h BP具有与安慰剂相似的效应。

[0158] 除了对24h BP从基线的平均变化的评价之外, 对药物与安慰剂研究受试者变化范围以确定是否可能存在小百分比的实质性异常值是相关的。门诊24h SBP和DBP从基线变化的检查揭示正常分布 (图4), 其中在第36天的大多数SBP和DBP测量在两种治疗的相关时间匹配基线的0-10mmHg内。没有证据表明BIIB074的SBP或DBP显著增加。

[0159] 另外, 临床相关效应被认为相对于安慰剂, 服用BIIB074的 >20% 的参与者的SBP从基线的平均24h增加 >30mmHg 或DBP增加 >20mmHg。对于BIIB074, 在第36天4/1249个观测

结果(0%)属于类别SBP>30mmHg(相对于安慰剂,4/1072个观测结果[0%]) (图4)。同样,对于BIIB074,在第36天35/1249个观测结果(3%)属于类别DBP>20mmHg(相对于安慰剂,19/1072个观测结果[2%]) (图4)。

[0160] 表3中提供第4天、第15天和第36天24h内门诊24h SBP和DBP的分析的概述和混合模型重复测量输出。从基线至第36天的平均SBP的平均变化为-0.327。对于门诊24h SBP和DBP,展现与安慰剂相比BIIB074的非劣性,这是因为BIIB074-安慰剂的单侧95%CI排除 \geq 5mmHg的效应。事实上,由于在这些正常健康参与者中观测到极低的受试者内可变性(对于SBP,SDw=3.8mmHg,并且对于DBP,SDw=2.9mmHg),研究的效能大于计划,并且可排除小于5mmHg的效应大小。除了第4天的SBP(约2.2mmHg)之外,第4天、第15天和第36天对于大多数SBP和DBP比较,单侧95%CI的上界也<2mmHg。

[0161] 表3. 从基线至第4天、第15天和第36天(门诊)的24h平均SBP和DBP的变化的分析概述

参数	访视(天)	LS 平均值 BIIB074 300-400 mg	LS 平 均值 安慰 剂	BIIB074-安慰 剂	差异的 90% CI*
SBP (mmHg)	4	2.372	1.366	1.006	(-0.226, 2.238)
	15	0.915	0.621	0.294	(-0.929, 1.516)
	36	-0.327	0.180	-0.507	(-1.755, 0.741)
DBP (mmHg)	4	1.856	1.066	0.789	(-0.258, 1.837)
	15	0.907	0.262	0.645	(-0.395, 1.685)
	36	0.201	-0.086	0.287	(-0.776, 1.350)

[0163] LS,最小二乘方;SBP,收缩压;DBP,舒张压;CI,置信区间。

[0164] *双侧90%CI相当于单侧95%CI。

[0165] 为了进一步探索BP的临床相关变化的潜在发生率,计算BP从基线增加超过10mmHg并且所产生的SBP绝对值>130mmHg或DBP>80mmHg的参与者比例。在第36天,服用安慰剂的6.0%的BP值和服用BIIB074的5.0%的观测结果属于SBP的此类别,而服用安慰剂的6.3%的观测结果和服用BIIB074的6.9%的观测结果属于DBP的此类别(表4)。

[0166] 表4. 在第4天、第15天和第36天(门诊)24h内导致位移至高血压范围(SBP>130mmHg和DBP>80mmHg)的SBP变化>10mmHg的观测结果比例

访视(天)		安慰剂 (N=54)	BIIB074 300-400 mg 重复剂量 (N=54)
4	n	1197	1294
	SBP: 变化>10 并且绝对 值>130 mmHg	92 (7.7%)	116 (9.0%)
	DBP: 变化>10 并且绝对 值>80 mmHg	103 (8.6%)	137 (10.6%)
15	n	1199	1322
	SBP: 变化>10 并且绝对 值>130 mmHg	72 (6.0%)	95 (7.2%)
	DBP: 变化>10 并且绝对 值>80 mmHg	77 (6.4%)	109 (8.3%)
36	n	1072	1249
	SBP: 变化>10 并且绝对 值>130 mmHg	64 (6.0%)	63 (5.0%)
	DBP: 变化>10 并且绝对 值>80 mmHg	67 (6.3%)	86 (6.9%)

[0168] N, 参与者的数目; n, 观测结果的数目; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压。

[0169] 住院ABPM

[0170] 住院12h ABPM的分析显示出与门诊24h内获得的ABPM数据极相似的结果(图5)。在36天治疗后, BIIB074与安慰剂之间无显著差异。与门诊ABPM结果相似, 在第35天, 大多数住院12h SBP和DBP测量值在两个治疗的相关时间匹配基线的0-10mmHg内。无观测结果显示SBP增加 ≥ 30 mmHg, 并且仅少数观测结果显示DBP增加 ≥ 20 mmHg。

[0171] 与门诊ABPM读数相反, 住院ABPM测量值表明, 在第14天和第35天, SBP、DBP和心率从基线的变化略增(2.0-2.5mmHg/bpm); 然而, 不认为此具有临床意义, 并且展现与安慰剂相比BIIB074的非劣性, 因为差异BIIB074-安慰剂的单侧95%CI排除 ≥ 5 mmHg的效应。

[0172] 安全性

[0173] BIIB074治疗期间最常见的AE是神经系统病症, 诸如头痛和头晕, 其次是鼻咽炎、恶心和呕吐。AE率通常与安慰剂极为相似, 特别是对于最常见的头痛AE(对于BIIB074300-400mg bid重复剂量n=11[20%], 相对于安慰剂n=10[19%])。与BIIB074300-400mg bid重复剂量相关的大多数AE本质上是轻度的, 除了9个中强度的AE(头痛、头晕、2倍口咽疼痛、鼻塞、溃疡出血[逐字: “嘴唇上出血性溃疡”]、颈痛、眼痛、肝功能测试异常)和2个严重强度的AE(头痛、口腔病症[逐字: “口腔病灶”])。女性中与BIIB074400mg单一剂量相关的所有AE本质上是轻度的。表6概述在任何治疗组中在 ≥ 2 名参与者中发生的AE。

[0174] 在退出研究的10名(17%)参与者中, 7名(12%)是由于AE(在退出时, 2名服用安慰剂, 并且5名服用BIIB074)。对于服用安慰剂的1名参与者, AE在施用前开始。在接受BIIB074

的参与者中,一名退出是由于多形性红斑(出血性口腔溃疡)。此研究未报告严重AE。任一治疗组中无临床上显著的ECG变化,并且第1-35天的大多数ECG正常。被认为具有临床重要性的临床实验室值无变化。

[0175] 表6.任何治疗组中 ≥ 2 名参与者中发生的不良事件

[0176]	优选项	安慰剂 N=54 n (%)	BIIB074 300-400 mg bid 重复给药 N=54 n (%)	BIIB074 400 mg 单一剂量 N=22 n (%)
	具有任何 AE 的参与者	26 (48)	25 (46)	12 (55)

[0177]	优选项	安慰剂 N=54 n (%)	BIIB074 300-400 mg bid 重复给药 N=54 n (%)	BIIB074 400 mg 单一剂量 N=22 n (%)
	头痛	10 (19)	11 (20)	6 (27)
	头晕	3 (6)	6 (11)	5 (23)
	恶心	2 (4)	4 (7)	3 (14)
	呕吐	2 (4)	3 (6)	1 (5)
	腹泻	3 (6)	1 (2)	0
	鼻咽炎	5 (9)	6 (11)	0
	口咽痛	1 (2)	2 (4)	0
	发热	1 (2)	2 (4)	0
	疲劳	0	2 (4)	0
	极度疼痛	2 (4)	0	0
	皮疹	3 (6)	1 (2)	0
	超敏性*	0	2 (4)	0

[0178] AE,不良事件;bid,每天两次。*逐字文本:过敏症状。

[0179] 药代动力学

[0180] 在单一剂量施用至女性参与者之后,BIIB074的特征在于快速和广泛吸收(血浆浓度在所有女性参与者在0.5与24h之间是可测量的)。在给药后1.5h内达到峰值水平,并且之后血浆水平下降,中值终末半衰期($t_{1/2}$)为约9h(表7)。24h给药间隔内的AUC[AUC₍₀₋₂₄₎]的特征在于较小的受试者间可变性(受试者之间的变异系数[CV%]20%-25%)。在第14天和第35天,接受400mg bid的剂量水平的BIIB074重复剂量的男性中的AUC₍₀₋₂₄₎比接受300mg bid的剂量水平的相同化合物的女性中平均高10%。在相同条件下,男性中的最大观测浓度(C_{max})比女性中高平均11%-19%。在重复给药(第14天和第35天)后,男性参与者中的剂量归一化AUC和 C_{max} 比女性参与者中低平均17%-18%和11%-17%(表7),这可能是由于

BIIB074暴露对身体大小的依赖。

[0181]

表 7. BIIB074 药代动力学参数

PK 参数*	单一剂量 (400 mg)	重复剂量(女性: 300 mg bid; 男性: 400 mg bid)					
		第 1 天		第 14 天		第 35 天	
		女性(N=21)	男性(N=33)	女性(N=21)	男性(N=33)	女性(N=21)	男性(N=33)
AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng.h/mL)*	女性(N=22) 24200 (20.9)	16200 (20.4)	19100 (19.9)	29200 (24.7)	32100 (23.5)	27400 (23.4)	30100 (21.8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)*	48300 (20.9)	32400 (20.4)	38300 (19.9)	58300 (24.7)	64100 (23.5)	54800 (23.4)	60100 (21.8)
C _{max} (ng/mL)*	3780 (20.4)	2570 (22.2)	3210 (22.1)	4030 (21.2)	4790 (24.1)	3990 (26.6)	4410 (21.6)
t _{max} (h) [†]	1.50 (0.50, 3.0)	1.50 (0.50, 3.0)	1.00 (0.50, 3.0)	1.50 (1.00, 3.0)	1.00 (0.50, 2.5)	1.00 (0.50, 2.5)	1.00 (0.50, 3.0)
C _{12h} (ng/mL)*	ND	746 (20.8)	889 (23.6)	1440 (29.9)	1590 (28.3)	1310 (24.0)	1460 (26.4)
AUC _(0-t) (ng.h/mL)*	32800 (21.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
AUC _(0-∞) (ng.h/mL)*	38700 (24.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
AUC _{ex} (%) [†]	15.2 (8.70, 26.6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
t _{1/2} (h)	8.91 (13.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0182] ABPM住院数据(其中观测到的血浆浓度可用)的PK/PD分析指示随着BIIB074的观

测血浆浓度增加, DBP和SBP统计学显著但最小的线性增加(图6)。线性关系的斜率很小(大约 0.00077 ± 0.00012 和 0.00056 ± 0.00013 mmHg/(ng/mL)), 指示在24h间隔内DBP和SBP的增加分别平均小于3和2 mmHg。

[0183] 论述

[0184] 基于此研究的总体结果, 推断出门诊和住院ABPM在展现重复剂量的BIIB074达36天后SBP和DBP无临床相关变化方面一致。由于BIIB074-安慰剂的双侧90%CI(单侧95%CI)排除门诊和住院收缩压和舒张压BP的5 mmHg的效应, 所以展现非劣性。ABPM住院数据的PK/PD分析指示, 随着BIIB074的观测血浆浓度增加, DBP和SBP略有增加。然而, 此分析表明DBP和SBP的增加分别低于3和2 mmHg, 并且不被认为是临床相关的。

[0185] BIIB074在此研究中耐受良好, 其中大部分AE是轻度至中度的。BIIB074治疗期间最常见的AE是头痛和头晕, 发生率与安慰剂相似。AE还与健康男性志愿者中的早期1期研究(单一和多重递增剂量)(文件上的数据)、和TN中的2期研究(Tate等人(2015) American Pain Society-34th Annual Scientific Meeting.16(4):S72[386])和PLSR中的2期研究(Tate等人(2015) American Pain Society-34th Annual Scientific Meeting.16(4):S72[387])一致。一名参与者报告多形性红斑的皮疹, 认为这与BIIB074有关。由于利用其他钠通道阻断剂(例如拉莫三嗪)已观测到过敏皮肤反应, 所以未来的研究将继续密切监测严重皮疹的发生。

[0186] 动态BP监测是比诊所测量更稳健的手段, 以评估服用非心脏药物的BP值的不稳定性(White等人(2002) Hypertension 39(4):929-934)。在此研究中使用ABPM具有在受试者处于其自身环境(门诊)中时提供BP读数的优点, 这在本领域被视为与诊所设置相反的更具代表性的变化。ABPM的额外益处包括: 1) 对受监测受试者的非侵入性; 2) 与一次性测量相比优异的可靠性(在24h内); 3) 在心血管风险和高血压严重程度的总体评价中具有更高的值(更准确)(Mancia和Verdecchia(2015) Circulation Research 116(6):1034-1045)。因此, 据信在完成此试验的54名参与者中观测的结果超过指示可能BP效应的早期1期研究的结果(数据未显示)。

[0187] 此研究中36天治疗持续时间经合理设计, 以确定是否对BIIB074对SBP或DBP的任何潜在效应产生耐受性, 这是因为BP效应在早期1期试验中在第28天消退。来自此研究的数据显示, 在第4天与第35天之间, BIIB074与安慰剂之间的BP差异略有下降趋势, 但在所有时间点的差异都最小。另外值得注意的是, 在临床前安全性/药理学研究中, BIIB074对狗的心血管参数无效应, 并且对大鼠的酪胺诱导的高血压无效应(数据未显示)。因此, 涵盖临床和临床前研究的大量证据支持BIIB074的安全性和对BP/心血管参数的最小效应。

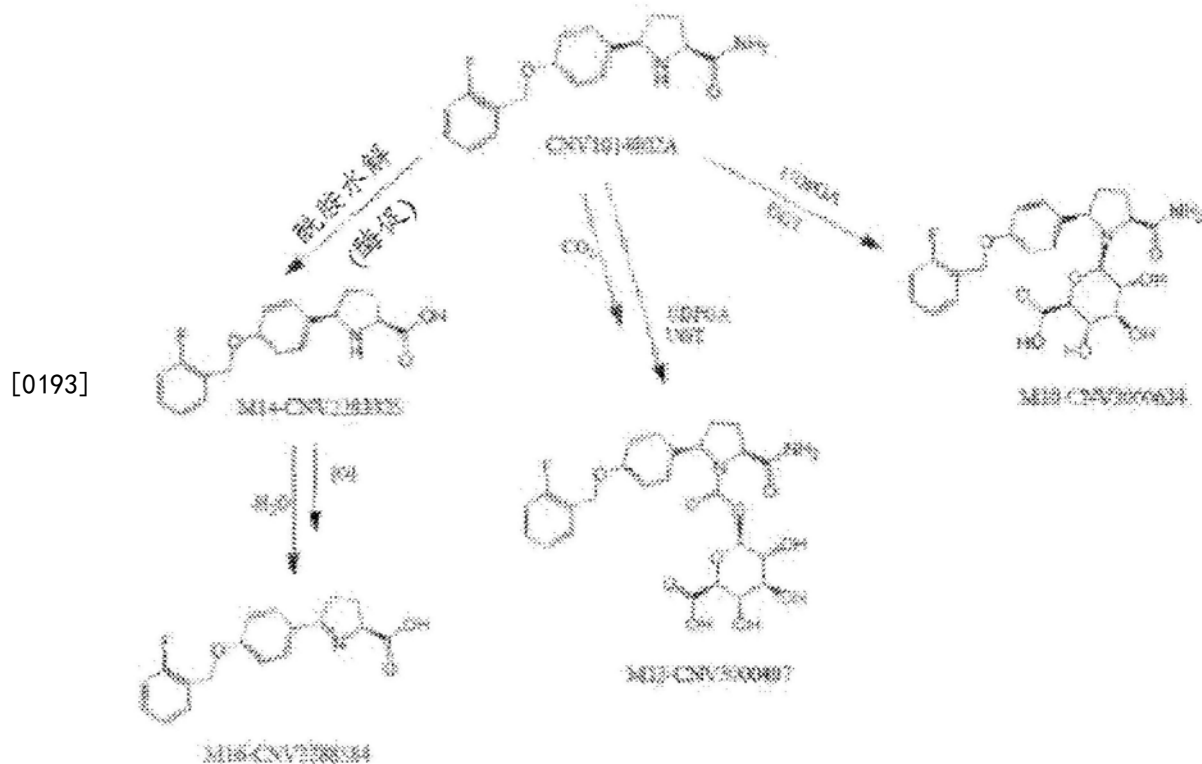
[0188] 目前研究的局限性是相对较小的群体和治疗和BP评价的短期持续时间(36天)。还应考虑的是, 研究是在健康个体而不是具有神经病理性疼痛和相关并存病的预期患者群体中实施。目前的研究群体还比预期的患者群体更年轻(平均年龄34.3岁); 例如, TN的峰值发作年龄在50-60岁之间(Crucu等人(2008) Eur J Neurol 15(10):1013-1028); 并且对于PLSR, 个体最有可能在40-60岁之间出现症状(Tarulli和Raynor(2007) Neurol Clin 25(2):387-405)。与理想的未来每搏间(beat-to-beat)移动式BP装置相比, 目前ABPM装置额外存在一些固有的局限性, 即其仅记录整个24-h BP曲线的间歇性BP读数(每15分钟)(Mancia和Verdecchia(2015) Circulation Research 116(6):1034-1045)。

[0189] 总之,尽管存在这些局限性,但此研究的结果证实,在血压正常的受试者中,对于BIIB074不太可能观测到临床上重要的高血压信号,并且据信不需要在更大的研究中实施诊所内BP的监测。

[0190] 实施例5:用以评估健康受试者中丙戊酸的UGT抑制对BIIB074的药代动力学的效应的1期、开放标签、固定顺序研究

[0191] 在人类肝细胞中,BIIB074主要由尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶(UGT)代谢。基于迄今为止执行的临床研究,人类中由UGT进行的BIIB074代谢产生2种葡糖苷酸代谢物:M13(N-氨基甲酰基葡糖苷酸,CNV3000497)和M10(N-葡糖苷酸,CNV3000624),后者不稳定。已在人类中观察到另外两种值得注意的循环代谢物:由酰胺水解产生的M14(羧酸,CNV2283325)和由M14的氧化产生的M16(亚胺羧酸,CNV2288584)。在人类吸收、代谢和排泄研究中,>90%的BIIB074及其代谢物被尿液清除,并且尿液中排泄的主要代谢物(约40%)是M13,其是由UGT介导的BIIB074的代谢产生。因此,BIIB074的PK可能受诱导或抑制UGT的化合物的共同施用影响。

[0192] 方案1.BIIB074的代谢概况



[0194] 在临床实践中,BIIB074可与UGT抑制剂共同施用,这可通过降低由UGT进行的BIIB074代谢程度而潜在地增加于BIIB074中的暴露。丙戊酸,长期以来用于治疗癫痫发作和双相性精神障碍的药品,是非特异性UGT抑制剂并且已用作探针来测定UGT抑制对由多个UGT代谢的化合物的PK的效应。本文中,评价UGT抑制剂丙戊酸改变BIIB074的单一剂量PK、安全性和耐受性的潜能,以告知BIIB074与已知抑制UGT的化合物的共同施用的可行性和安全性。

[0195] 主要目的/终点

[0196] • 评估多剂量的尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶(UGT)抑制剂丙戊酸对BIIB074的

单一剂量PK的效应。

[0197] ○与此目的相关的主要终点是：BIIB074的最大观测浓度 (C_{max})、从时间0至无穷大的曲线下面积 (AUC) (AUC_{inf})、以及从时间0至最后可测量浓度的时间的AUC (AUC_{last})。

[0198] ○与主要目的相关的其他终点是BIIB074的达到 C_{max} 的时间 (T_{max})、最后可测量浓度的时间 (T_{last})、 $t_{1/2}$ 、表观清除率 (CL/F) 和表观分布体积 (V/F)。

[0199] 次要目的/终点

[0200] • 评估BIIB074在单独施用以及与UGT抑制剂丙戊酸共同施用时的安全性和耐受性。

[0201] ○与此目的相关的终点是不良事件 (AE) 和严重不良事件 (SAE) 的发生率；和临床实验室参数、生命体征，12导联心电图 (ECG) 的变化；和哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) 评价。

[0202] • 评估UGT抑制剂丙戊酸对BIIB074的M13、M14和M16代谢物的PK的效应。

[0203] ○与此目的相关的终点是：BIIB074的M13、M14和M16代谢物的 C_{max} 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 T_{max} 、 T_{last} 、 $t_{1/2}$ 、以及AUC中代谢物与原体比 (MR_{AUC})

[0204] 研究设计

[0205] 1. 在禁食8小时后第1天和第16天早晨施用单一口服剂量的BIIB074。将第16天剂量与丙戊酸的早晨剂量共同施用。

[0206] 2. 在第8天至第22天施用500mg TID丙戊酸。在禁食8小时后，将第16天的早晨剂量与BIIB074共同施用。

[0207] 3. 在第1天至第8天以及第16天至第23天，在给药前和在给药后168小时收集BIIB074和代谢物PK的血液样品。

[0208] 4. 仅在早晨剂量的丙戊酸之前第13天至第15天收集单一血液样品，以测定丙戊酸谷值。

[0209] 处置/暴露/群体/叙述

[0210] • 30名受试者入选，27名受试者完成研究

[0211] ○在第14天，1名受试者由于与丙戊酸有关的AE (呕吐) 而中断

[0212] ○在第17天 (研究治疗的最后剂量是第16天)，1名受试者由于与丙戊酸有关的AE (呕吐) 而中断

[0213] ○在第15天，1名受试者由于不遵守方案 (不当的行为) 而中断。

[0214] • 安全性群体：30名受试者

[0215] ○2名受试者无BIIB074与丙戊酸的安全性数据

[0216] • PK群体：30名受试者

[0217] ○2名受试者无BIIB074与丙戊酸的PK数据

[0218] 方案偏差

[0219] 主要：

[0220] • 对于所有受试者，由于工作人员失误，在第8天使用排除自杀行为问卷的不正确C-SSRS表格。经试验委托者批准，稍后由受试者完成问卷。在研究期间，任何受试者对任何C-SSRS问卷均无肯定回答，并且没有被认为与自杀念头或倾向有关的AE。

[0221] • 认为所述偏差对研究的完整性无影响。

[0222] 次要:

[0223] • 24例窗外PK血液抽取或化学/血液学样品

[0224] • 7例血液样品离心较晚

[0225] • 未记录7例在窗外获取的生命体征或ECG数据或时间/数据

[0226] • 未记录4例给药后饮水或姿势限制

[0227] • 1例因PI不可用而导致体格检查较晚。

[0228] • 认为这些偏差对受试者安全性或数据完整性无影响。

[0229] 如图6中所示,与施用单独的BIIB074相比,施用BIIB074与丙戊酸后,BIIB074的暴露(AUC)增加。 C_{max} 无变化。消除时间延长。

[0230] 如图7中所示,与单独的BIIB074相比,在施用BIIB074与丙戊酸后,UGT来源的代谢物M13的暴露(AUC和 C_{max})降低。

[0231] 如图8中所示,与单独的BIIB074相比,在施用BIIB074与丙戊酸后,M14的暴露(AUC和 C_{max})增加。

[0232] 如图9中所示,与单独的BIIB074相比,在施用BIIB074与丙戊酸后,M16的暴露(AUC和 C_{max})增加。

[0233]

表 8. 在用单独的或与丙戊酸组合的 BIIB074 治疗后丙戊酸对 BIIB074 和代谢物的 PK 的效应的统计分析的概述

分析物	参数	BIIB074 与丙戊酸		单独的 BIIB074		Geo LS 平均比率	比率 的 90% CI	
		N	Geo LS 平均值	N	Geo LS 平均值		下限	上限
BIIB074	AUCinf (h*ng/mL)	28	26929.72	30	16038.18	1.68	1.62	1.74
	AUClast (h*ng/mL)	28	26536.46	30	15742.44	1.69	1.63	1.74
	Cmax (ng/mL)	28	1264.27	30	1306.41	0.97	0.93	1.01
CNV3000497 (M13)	AUCinf (h*ng/mL)	28	28215.56	30	53961.18	0.52	0.50	0.55
	AUClast (h*ng/mL)	28	27773.23	30	53617.65	0.52	0.49	0.54
	Cmax (ng/mL)	28	1102.29	30	3440.68	0.32	0.30	0.34
CNV2283325 (M14)	AUCinf (h*ng/mL)	28	6817.47	29	3448.00	1.98	1.88	2.08
	AUClast (h*ng/mL)	28	6386.44	30	3071.67	2.08	1.95	2.21
	Cmax (ng/mL)	28	199.01	30	153.11	1.30	1.25	1.35

[0234]

CNV2288584 (M16)	AUCinf (h*ng/mL)	28	12107.90	30	7147.81	1.69	1.60	1.80
	AUClast (h*ng/mL)	28	11525.02	30	6535.09	1.76	1.65	1.89
	Cmax (ng/mL)	28	200.66	30	130.14	1.54	1.44	1.65

注释:

1: Geo LS 平均值=自混合模型分析估计的最小平方(LS)平均值的反对数; Geo LS 平均比率=BIIB074 与丙戊酸/单独 BIIB074 的比率; 比率的 90% CI=对数转换数据的平均差的指数化 90%置信区间。

2: AUCinf=从时间零至无穷的浓度-时间曲线下面积; AUClast=从时间 0 至最后可测量浓度的时间的浓度-时间曲线下面积; Cmax=最大观测浓度。

3: 从自然对数转换的 PK 参数的混合效应模型获得的结果, 包括作为固定效应的治疗项和作为随机效应的受试者项。

4: CNV2283325 (M14): 因为 AUCinf 的外推面积>30%, 所以从 BIIB074 单独治疗期的概述排除 PK 参数 AUCinf 的受试者 100-113 数据。

[0235] • 通过计算几何最小平方 (LS) 平均比率 (BIIB074与丙戊酸对单独BIIB074) 来评估丙戊酸对BIIB074和代谢物暴露的效应。

[0236] • 与单独施用相比,当与丙戊酸一起施用,基于 AUC_{inf} 和 AUC_{last} 的BIIB074暴露高约70%。未观测到 C_{max} 变化。 AUC 的90%置信区间(CI)都高于1,而 C_{max} 的90%置信区间含有1,这指示全身暴露(AUC)增加,但对 C_{max} 无效应。

[0237] • 基于 AUC 和 C_{max} 的M13的暴露在BIIB074与丙戊酸一起施用比起单独施用时分别低约50%和约70%。

[0238] • 基于 AUC 和 C_{max} 的M14和M16的暴露在BIIB074与丙戊酸一起施用比起其单独施用时高。

[0239] PK结论

[0240] • 当单一剂量的BIIB074与UGT抑制剂丙戊酸一起施用,其稳态下的血浆暴露比起其单独施用时高约1.7倍。在丙戊酸存在下,BIIB074的消除阶段延长,如通过增加的 $t_{1/2}$ 值所反映的。

[0241] • 当单一剂量的BIIB074与丙戊酸一起施用,稳态下的M13(BIIB074的UGT葡萄糖苷酸代谢物)的血浆暴露比起其单独施用时低大约50%(基于 AUC)并且低大约70%(基于 C_{max})。当单一剂量的BIIB074与丙戊酸一起施用,稳态下的M13的 MR_{AUC} ($MR_{AUC}=0.6$)比起其单独施用时低($MR_{AUC}=2.0$),这与UGT介导的BIIB074代谢减少一致。

[0242]

表 9. 不良效应的总体概述

	单独的 BIIB074 (N=30) n (%)	单独的丙戊酸 (N=30) n (%)	BIIB074 与丙戊酸 (N=28) n (%)	总体 (N=30) n (%)
具有				
任何事件的受试者的 数目	2 (6.7)	6 (20.0)	7 (25.0)	10 (33.3)
严重程度(a)				
轻度	2 (6.7)	6 (20.0)	7 (25.0)	10 (33.3)
中度	0	0	0	0
严重	0	0	0	0
相关事件(b)				
严重事件	0	0	0	0
相关严重事件(b)	0	0	0	0
导致停药的事件	0	0	0	0
导致退出研究的事件	0	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)
致命事件	0	0	0	0

[0243]

注释 1: 受试者可出现在不止一个类别中。

(a) 每名受试者以最大严重程度计数一次。

(b) 如由研究者评价, 与 BIIB074 有关

停药是指 BIIB074 停药

在总列中仅计入具有受试者出院后的起始日期/时间或 ETV 日期/时间直至进行安全性随访电话的 AE。

[0244]

表 10. 不良效应的分析

	单独的 BIIB074 (N=30) n (%)	单独的丙戊酸 (N=30) n (%)	BIIB074 与 丙戊酸 (N=28) n (%)	总体 (N=30) n (%)
具有任何事件的受试者的 数目	2 (6.7)	6 (20.0)	7 (25.0)	10 (33.3)
肠胃病症	1 (3.3)	4 (13.3)	7 (25.0)	9 (30.0)
恶心	0	4 (13.3)	7 (25.0)	9 (30.0)
呕吐	0	2 (6.7)	2 (7.1)	3 (10.0)
腹泻	0	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)
消化不良	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)
腹痛	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
软便	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
舌痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
神经系统病症	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (7.1)	3 (10.0)
头痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.0)
头晕	0	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.3)
一般性病症和施用 位点状况	0	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.7)
无力	0	0	1 (3.6)	1 (3.3)
非心脏性胸痛	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)

[0245]

血管病症	0	0	2 (7.1)	2 (6.7)
苍白	0	0	2 (7.1)	2 (6.7)
心脏病症	0	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.3)
皮肤和皮下组织病症	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
瘙痒症	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
心悸	0	1 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.3)

注释 1: 在每一治疗期内, 在每一系统器官类别和优选项(MedDRA 20.0 版)中总体上仅对受试者进行一次计数。
 2: 系统器官类别和优选项以表格最右栏的递减频率显示。
 3: 在总列中仅计入具有受试者出院后的起始日期/时间或 ETV 日期/时间直至进行安全性随访电话的 AE。

[0246] 表10.AE的分析

[0247] • 优选项总体频率最高报告的TEAE是恶心 (9名[30.0%]受试者)、头痛 (3名

[10.0%]受试者)、呕吐(3名[10.0%]受试者)、腹泻(2名[6.7%]受试者)、消化不良(2名[6.7%]受试者)和苍白(2名[6.7%]受试者)。仅在一名受试者中报告了所有其他TEAE。

[0248] • 在单独丙戊酸或BIIB074与丙戊酸治疗组中的受试者中报告了恶心、呕吐、腹泻和消化不良的所有TEAE并且认为其与丙戊酸有关。

[0249] • 认为TEAE与BIIB074无关

[0250] 生命体征、ECG、体格检查、C-SSRS和安全性结论

[0251] 生命体征:所有治疗组的受试者都具有散发性临床相关的生命体征值,但这些值均未被认为是临床上显著的或被报告为TEAE。

[0252] 12导联ECG:无受试者的QTcF从基线增加>30毫秒或男性绝对QTcF>450毫秒或女性>460毫秒。所有治疗组中的受试者都具有散发性超出范围的ECG值或至异常发现的转变,但这些均未被认为是临床上显著的或被报告为TEAE。

[0253] 体格检查:在给药后体格检查中无异常发现被报告为TEAE。

[0254] C-SSRS:基于C-SSRS评价未报告自杀相关事件。

[0255] 安全性结论:

[0256] 在单独施用以及在与丙戊酸一起施用,BIIB074在此研究中是安全的且耐受良好的。

[0257] 以引用方式并入

[0258] 本文所提及的所有出版物和专利特此以引用方式整体并入,如同将每一个别出版物或专利特定地且个别地指示以引用方式并入一般。如出现冲突,则以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0259] 等效内容

[0260] 尽管已讨论本发明的具体实施方案,但上文的说明是例示性的而非限制性的。阅读本说明书和下文权利要求后,本领域的技术人员将明了本发明的许多变型形式。应参照权利要求连同其等效内容的完整范围、以及说明书连同此类变型形式来确定本发明的完整范围。

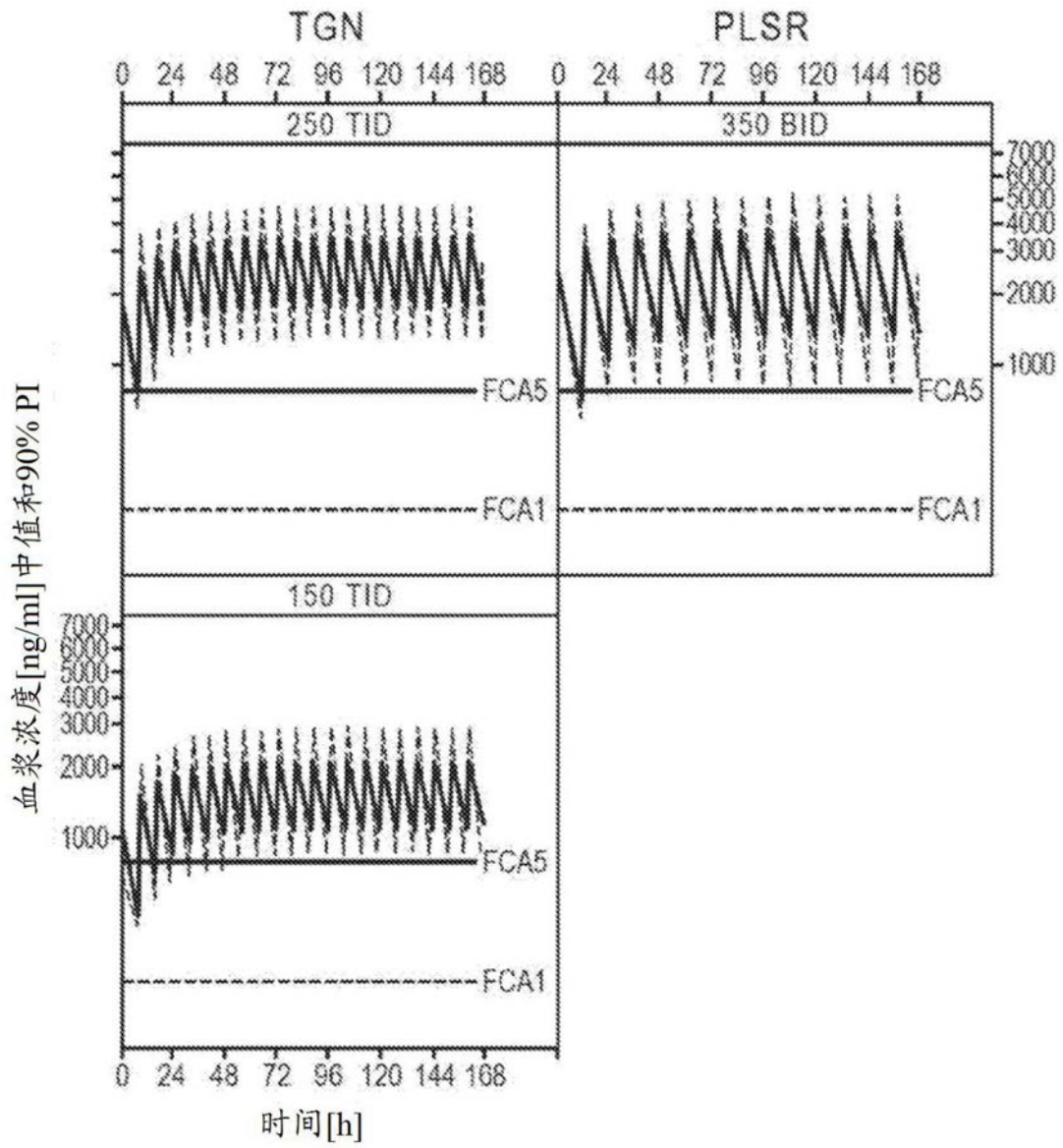
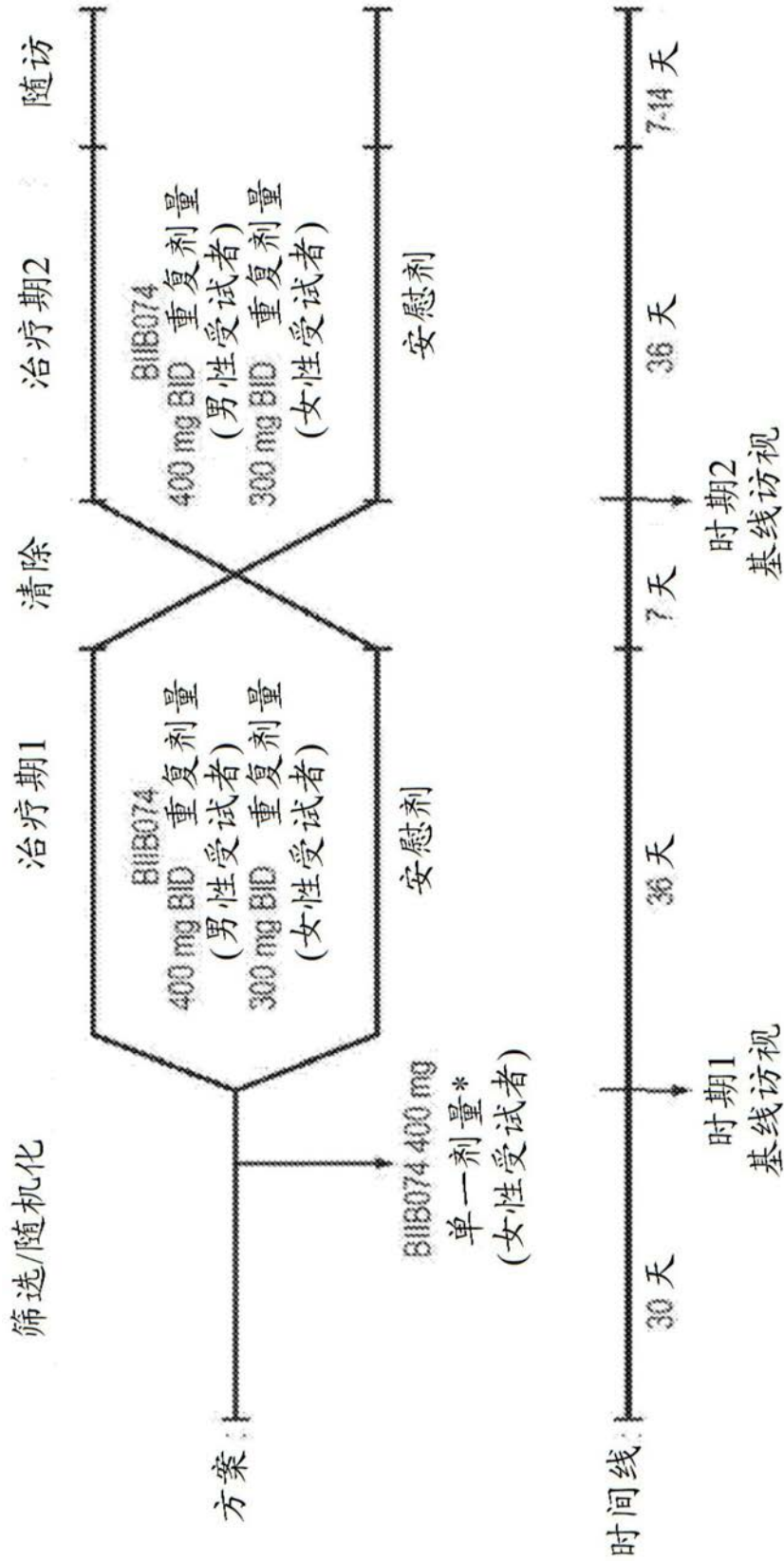


图1



* 在治疗期I基线访视之前7天施用

图2

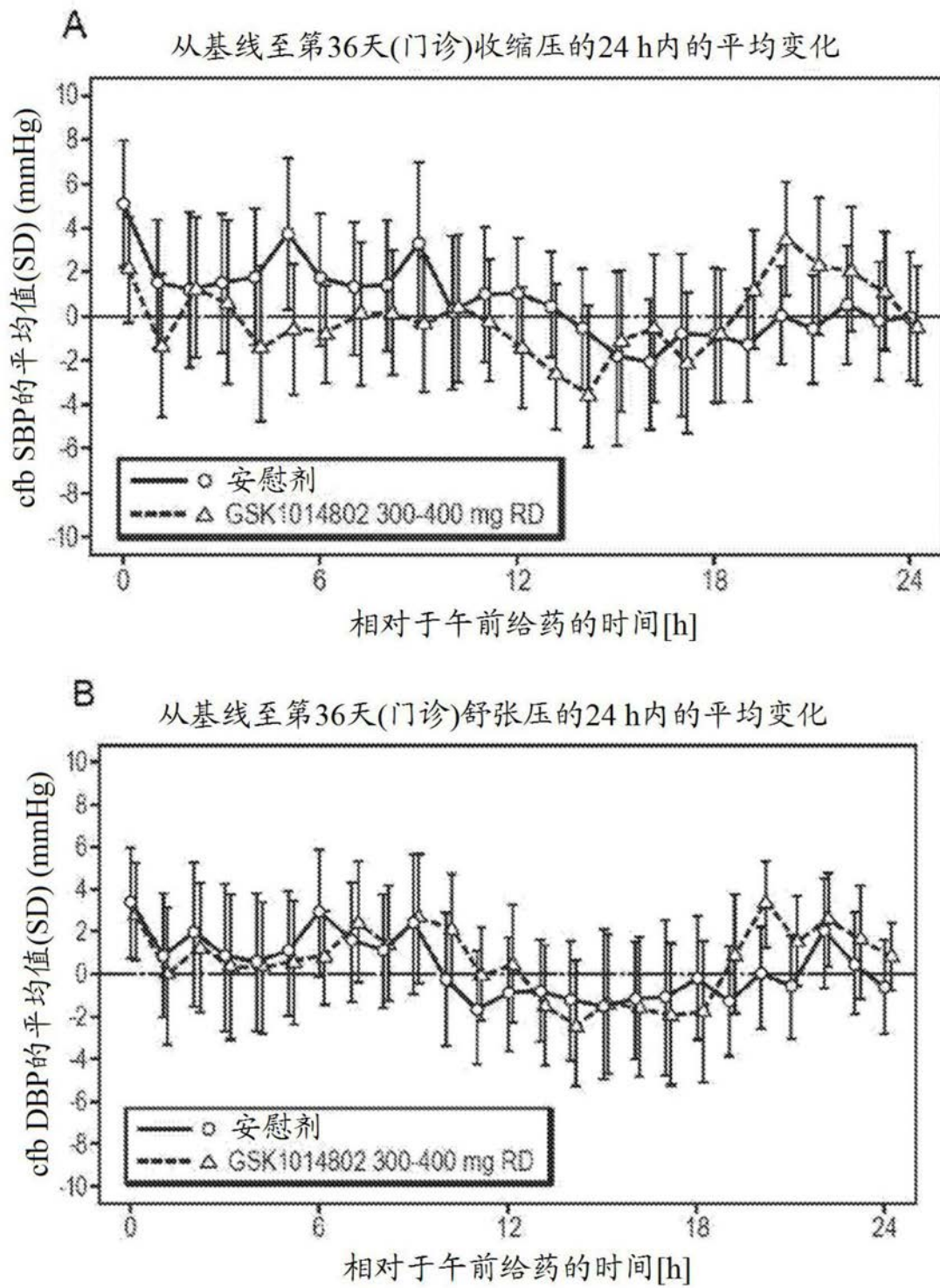


图3

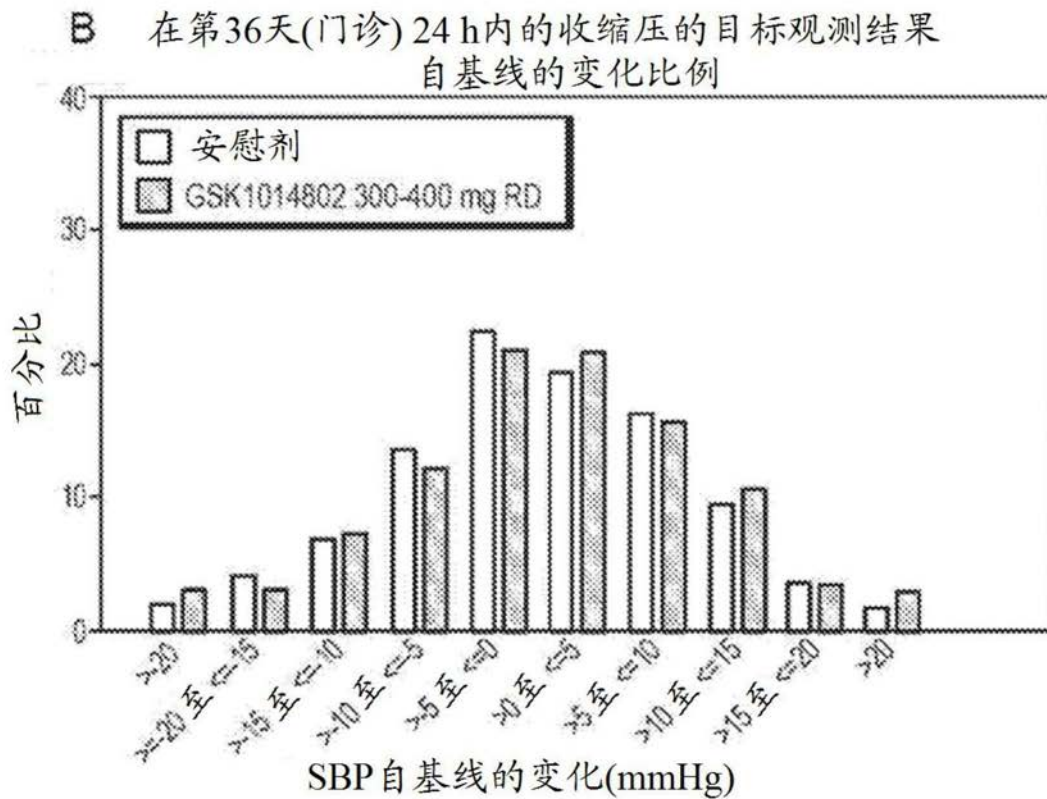
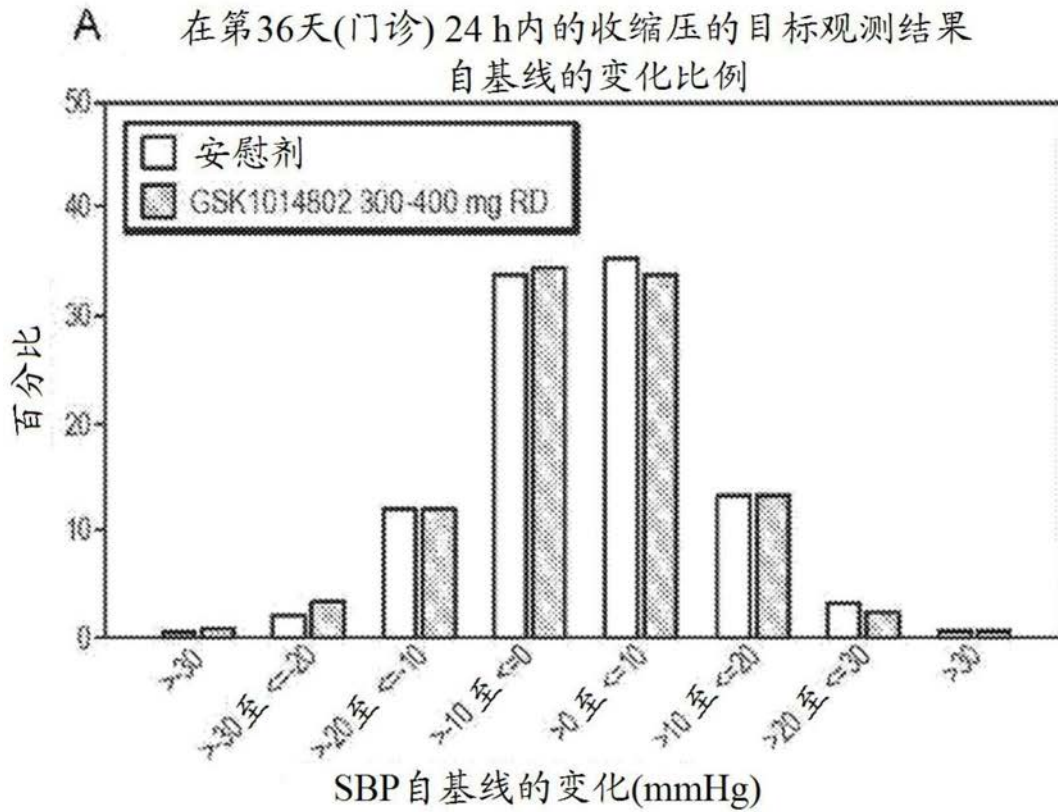


图4

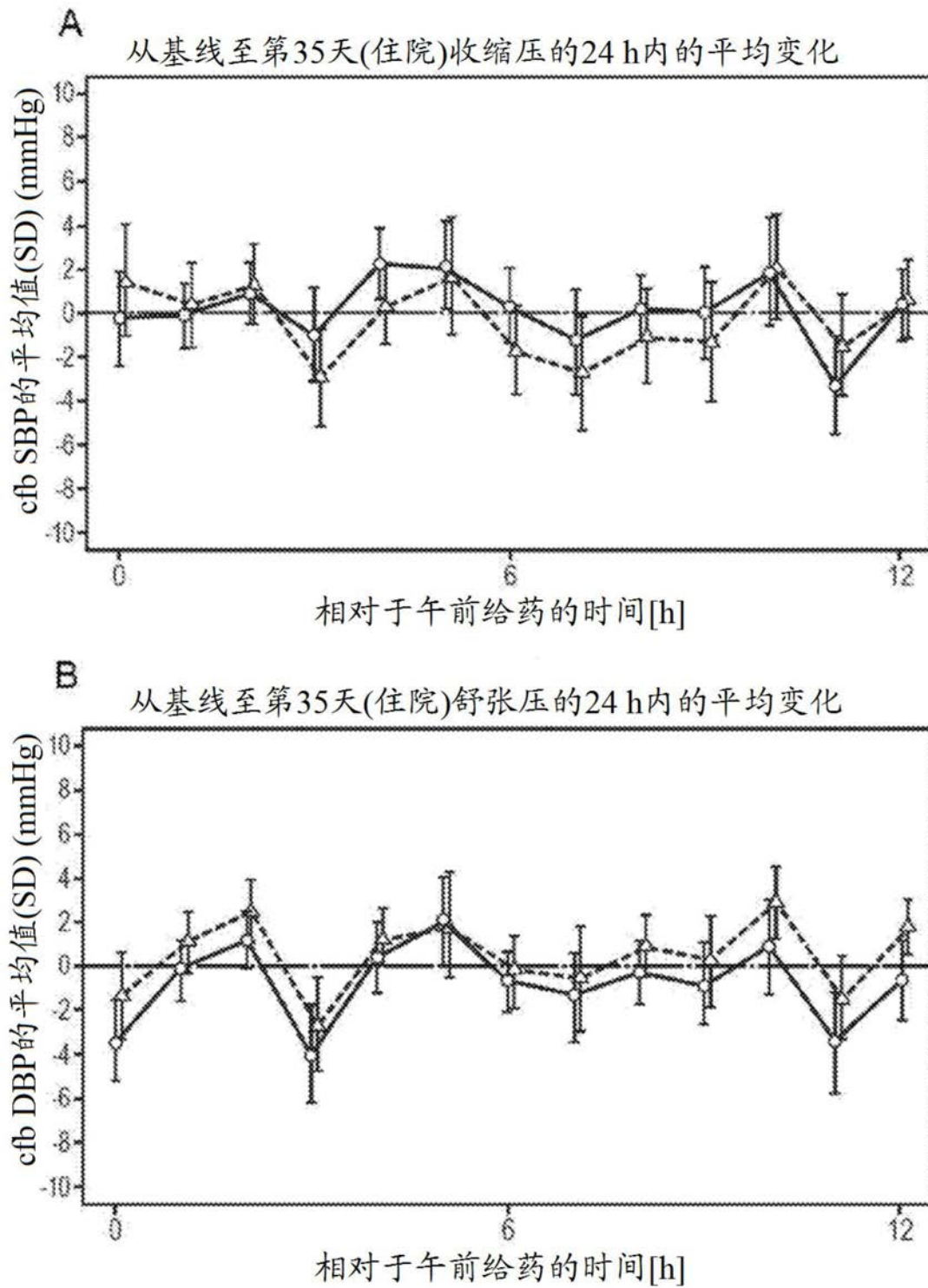


图5

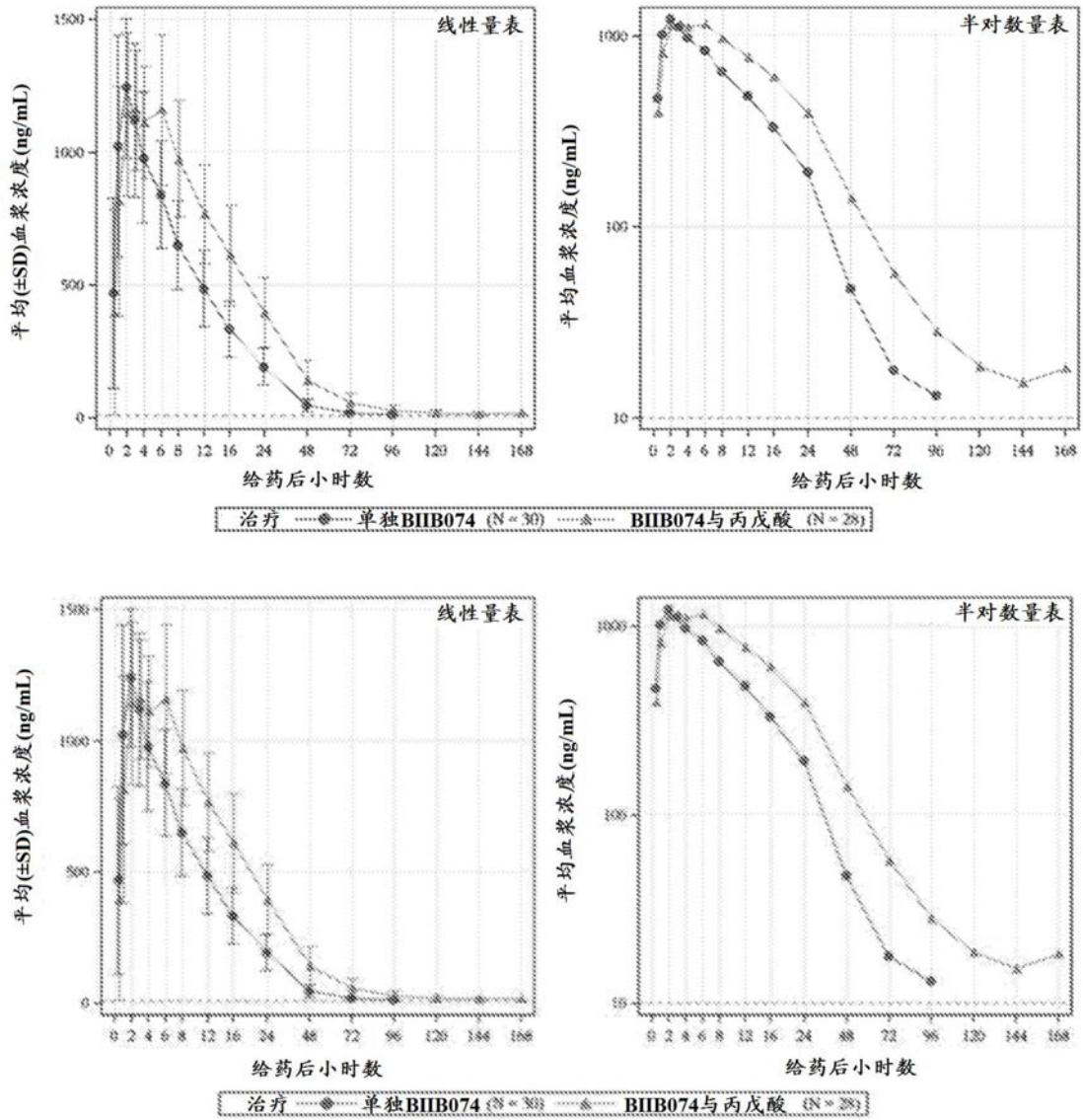


图6

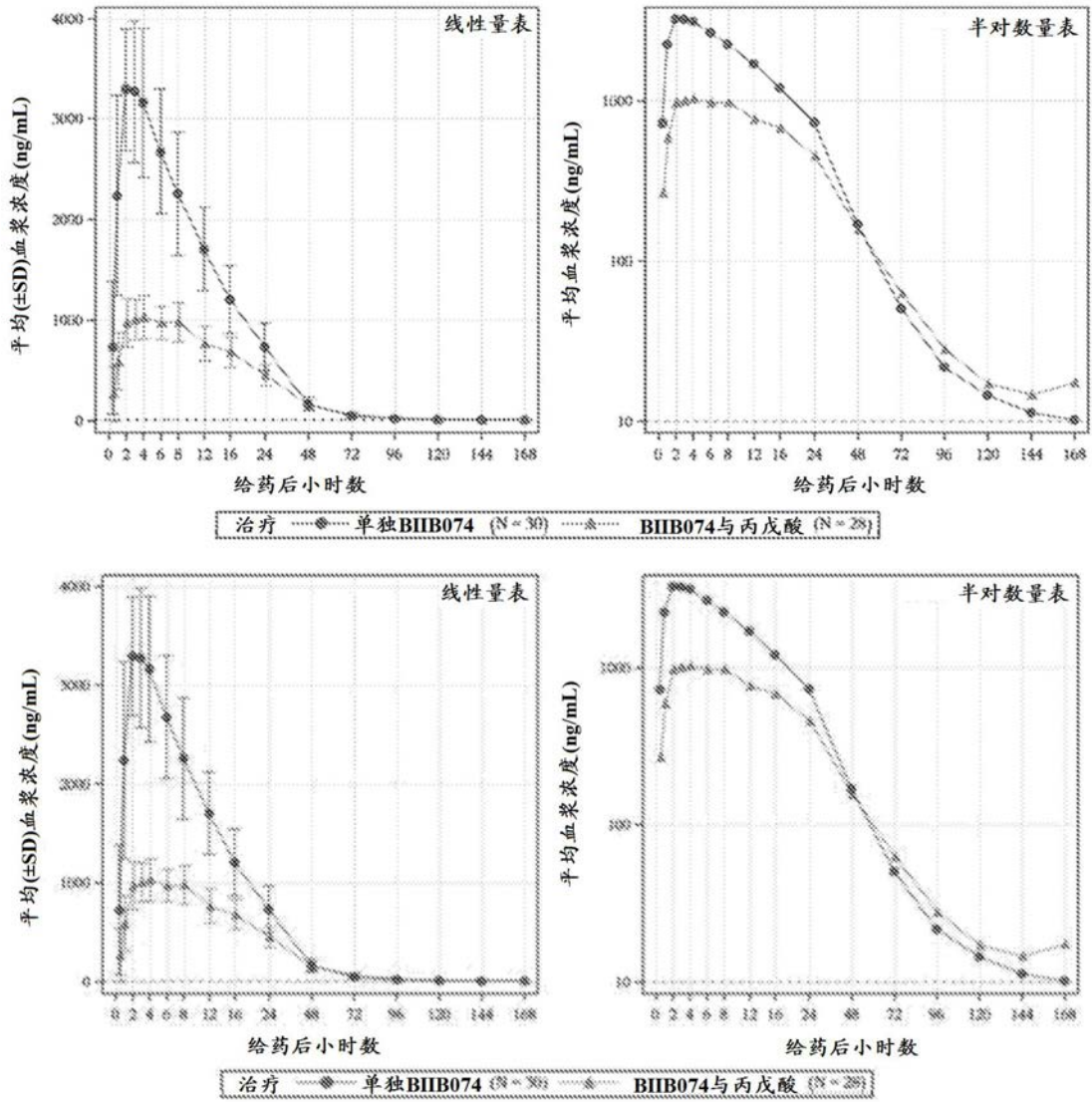


图7

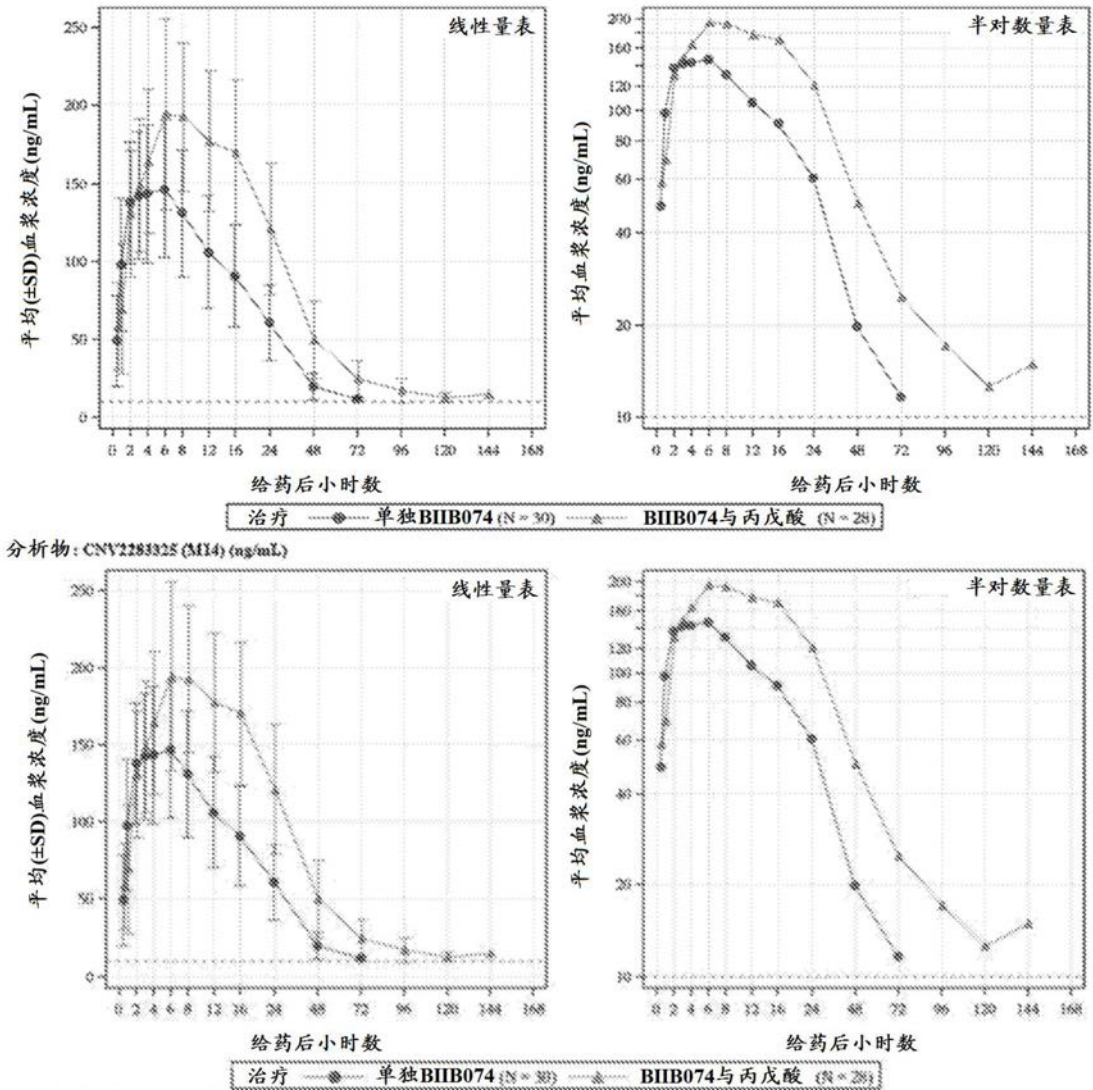


图8

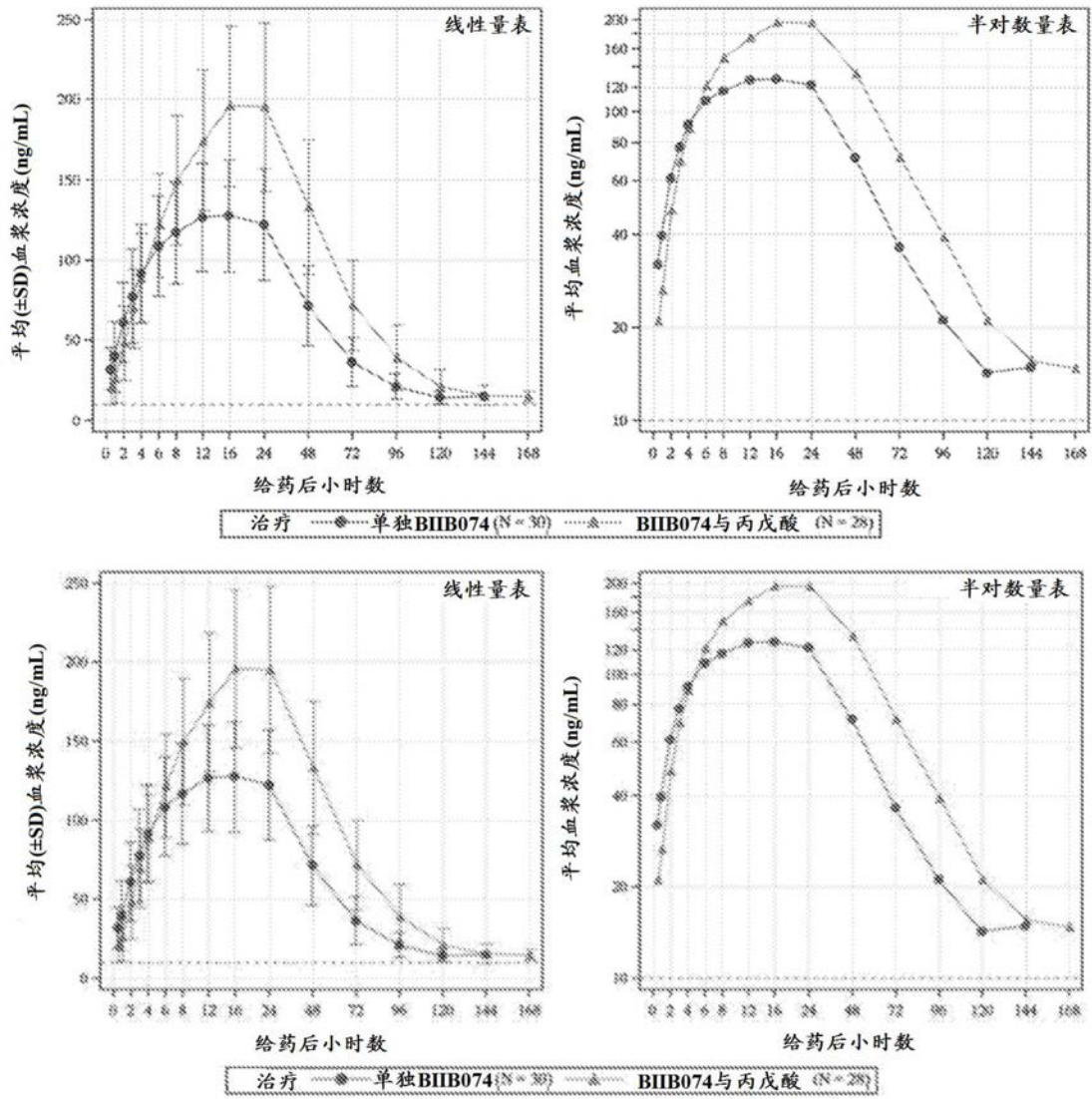


图9