



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118284419 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 02

(21) 申请号 202280058527.2

(22) 申请日 2022.08.03

(30) 优先权数据

63/229,387 2021.08.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/074469 2022.08.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/015206 EN 2023.02.09

(71) 申请人 杰资制药爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 K·巴布森

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

专利代理师 陈扬扬

(51) Int.Cl.

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页 附图1页

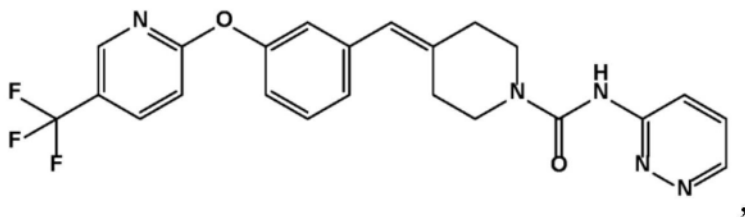
(54) 发明名称

治疗创伤后应激障碍的方法

(57) 摘要

本公开提供了用于通过施用药物化合物来治疗疾病或病症的方法。具体地说,本公开涉及通过施用脂肪酸酰胺水解酶抑制剂或其药学上可接受的盐来治疗有需要的个体的创伤后应激障碍。

1. 一种治疗有需要的个体的创伤后应激障碍 (PTSD) 的方法, 其包括向所述个体施用具有以下结构的化合物:



或其药学上可接受的盐的口服剂型, 每日一次 (QD), 持续至少8周的时间段。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述口服剂型是固体。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述口服剂型包含至少0.3mg的所述化合物或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中所述口服剂型包含0.3mg至4mg的所述化合物或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述时间段为至少12周的时间段。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐的口服剂型以有效达到介于1ng/ml与3ng/ml之间的所述化合物或其药学上可接受的盐血浆浓度的量向所述个体施用。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐的口服剂型以有效维持至少1ng/ml的所述化合物或其药学上可接受的盐血浆浓度持续至少12小时的量向所述个体施用。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐的口服剂型以有效达到介于2ng/ml至5ng/ml之间的内源性大麻素花生四烯酰乙醇胺 (AEA) 血浆浓度的量向所述个体施用。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐的口服剂型以有效维持至少2ng/ml的内源性大麻素花生四烯酰乙醇胺 (AEA) 血浆浓度持续至少12小时的量向所述个体施用。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其中所述需要治疗的个体是成年人。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述需要治疗的个体具有PTSD的遗传倾向。

治疗创伤后应激障碍的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年8月4日提交的美国临时专利申请号63/229,387的优先权和权益,所述申请的公开内容特此以引用的方式整体并入本文。

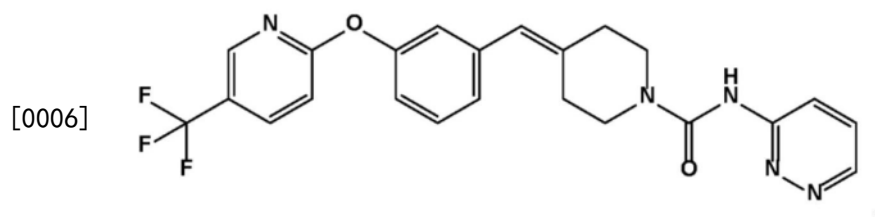
背景技术

[0003] 创伤后应激障碍(PTSD)是一种常见的精神病状,可能因直接或间接暴露于实际死亡或死亡威胁、严重伤害或性暴力而导致(APA 2013)。全球大约70%的人口在其一生中的某个时刻会经历创伤事件,其中大多数人将在创伤暴露后的几天或几周内康复(Kessler 2017)。然而,在美国,有4.7%至6.1%将继续发展出PTSD(Goldstein 2016),在欧盟国家中也观察到类似比率(0.6%至6.7%)(Burri和Maercker 2014)。虽然男性更有可能经历创伤事件,但女性发展出PTSD的可能性为两倍(Goldstein 2016;Kessler 2017)。

[0004] 创伤后应激障碍的特征在于潜在创伤事件后经历的症状(Hoffman 2018)。PTSD的症状分为4个症状群:1)反复侵扰/重新经历;2)持续回避;3)情绪和认知的负面改变;以及4)明显的觉醒/反应性。创伤性事件定义为暴露于直接经历、目睹、了解到的发生在亲人身上的实际死亡或死亡威胁、严重伤害或性暴力,或者在工作中极端或反复暴露于令人厌恶的细节(例如,第一响应者)(APA 2013)。除了增加死亡风险外,PTSD还对患者的感觉和功能具有重大影响。创伤后应激障碍影响患者生活的所有方面,包括对工作、学校、人际关系、住房、法律问题、财务问题的负面影响以及医疗保健利用率与医疗保健成本的总体增加(Kessler 2017;Watson 2019)。PTSD的治疗存在各种指南(APA 2004;NICE 2018;VA/DoD 2003;ISTSS 2018),其中大多数包括心理和药物治疗的指导。迫切需要解决PTSD药物治疗进展中的关键差距(Krystal 2017)。

发明内容

[0005] 在一些方面中,此处提供了治疗创伤后应激障碍的方法。本文涵盖了各种实施方案。在一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的个体的创伤后应激障碍(PTSD)的方法,其包括向所述个体施用化合物A:



[0007] 或其药学上可接受的盐的口服剂型,每日一次(QD),持续至少8周的时间段。

[0008] 在一些实施方案中,口服剂型是固体。在某些变型中,口服剂型包含至少0.3mg的化合物A。在某些变型中,口服剂型包含0.3mg至4mg的化合物A。

[0009] 在一些实施方案中,所述时间段为至少12周的时间段。在一些变型中,以有效达到介于1ng/ml与3ng/ml之间的化合物A血浆浓度的量向个体施用化合物A的口服剂型。在其他

变型中,以有效维持至少1ng/ml的化合物A血浆浓度持续至少12小时的量向个体施用化合物A的口服剂型。在其他变型中,以有效达到2ng/ml至5ng/ml之间的内源性大麻素花生四烯酰乙醇胺(AEA)血浆浓度的量向个体施用化合物A的口服剂型。在某些变型中,以有效维持至少2ng/ml的内源性大麻素花生四烯酰乙醇胺(AEA)血浆浓度持续至少12小时的量向个体施用化合物A的口服剂型。

[0010] 在一些实施方案中,需要治疗的个体是成年人。在一种变型中,个体是人。在某些实施方案中,需要治疗的个体具有PTSD的遗传倾向。

附图说明

[0011] 附图是化合物A在治疗患有PTSD的成年参与者中的安全性和功效的盲、安慰剂对照、随机、平行组研究的示意图。

具体实施方式

[0012] 定义

[0013] 如本文所用,“治疗”或“治疗”是指获得有益或期望的结果的方法。在PTSD的背景下,有益或期望的结果可包括减轻或缓解与创伤后应激障碍相关的一种或多种症状,定义于精神障碍诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第五版(DSM-5)中,包括但不限于,反复侵扰或重新经历、持续回避、情绪和认知的负面改变以及明显的觉醒或反应性,或提高患者生活质量。

[0014] 如本文所用,“药学上可接受的”是指在生物学上或其他方面不是不合需要的材料,例如,可将所述材料掺入施用于患者的药物组合中,而不会引起任何显著的不合需要的生物效应或以有害的方式与含有所述材料的组合物的任何其他组分相互作用。药学上可接受的载剂或赋形剂优选满足毒理学和制造测试所需的标准和/或包括于美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug administration)制定的非活性成分指南上。

[0015] 如本文所用,“口服剂型”是指适于口服施用的任何制剂。

[0016] 如本文所用,“个体”是指需要治疗的哺乳动物(例如,人)。

[0017] 术语“成年人”是指18岁或以上的个体。

[0018] 本文提及“约”某一值或参数包括(并且描述)针对所述值或参数本身的变化。

[0019] 除非上下文中另外明确指示,否则单数形式“一种”、“一个”和“所述”包括复数个指示物。

[0020] 术语“包含(comprise)”或变型,如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”,将理解为意味着包含指定的元件、整数或步骤,或元件、整数或步骤组,但不排除任何其他元件、整数或步骤,或元件、整数或步骤组。

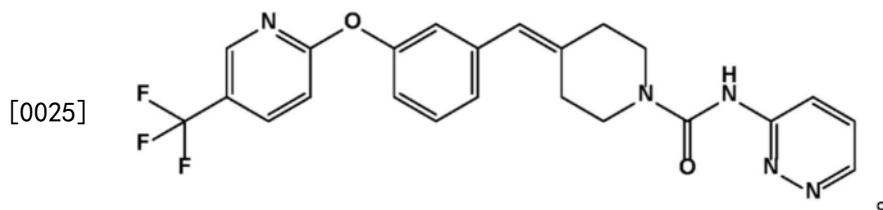
[0021] 本文所述的实施方案包括“由各方面组成”和/或“基本上由各方面组成”。

[0022] 本申请是指各个颁发的专利、公布的专利申请、杂志文章和其他出版物,出于所有目的,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0023] 化合物A

[0024] 化合物A,也称为PF-04457845,是一种可口服的、高选择性的和不可逆的脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂(Ahn 2011;Johnson2011;Bonifacio 2020)。化合物A在化学上描述

为N-吡啶-3-基-4-{3-[5(三氟甲基)-2-吡啶氧基]亚苄基}哌啶-1-甲酰胺,其结构式为:



[0026] 化合物A公开于标题为“联芳基醚脲化合物(Biaryl Ether Urea Compounds)”的美国专利号8044052中,所述专利的全部内容以引用的方式入本文。化合物A和制备化合物A的方法的描述可见于例如上述参考专利的第35栏实施例5a和第36栏实施例5b中,所述章节以引用的方式具体并入本文。

[0027] 最近的一项调查人员发起的、安慰剂对照的研究显示,化合物A增强了健康志愿者对恐惧消退记忆的回忆,并且削弱了对厌恶刺激的反应的负面影响;参见例如,Mayo等人 *Biological Psychiatry* 2020,87:538-547。另一项研究表明,与安慰剂相比,如通过多导睡眠图所测量,化合物A显著增加了患有大麻使用障碍(CUD)的男性的慢波睡眠,并且改善了自我报告的总体自我报告睡眠(参见例如,D'Souza等人 *The Lancet Psychiatry* 2019,6:35-45)。化合物A也正在用于治疗大麻戒断和大麻使用障碍的临床评价(参见例如,NCT 01618656和NCT 03386487)。

[0028] 方法

[0029] 本文提供了治疗有需要的个体的创伤后应激障碍(PTSD)的方法,其包括向个体施用化合物A或其药学上可接受的盐的口服剂型。为了实现治疗,口服剂型可给予个体任何时间段(例如,至少或约4周、8周、12周、4个月、6个月、1年等)。口服剂型可包含任何量的化合物A(例如,至少约0.3mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg等)。治疗可减轻或缓解与创伤后应激障碍相关的一种或多种DSM-5定义的症状,包括但不限于反复侵扰或重新经历、持续回避、情绪和认知的负面改变,以及明显的觉醒或反应性。

[0030] 口服剂型可给予个体任何时间段以实现治疗。在一些实施方案中,时间段是至少8周的时间段。在一些实施方案中,时间段是至少12周的时间段。在一些实施方案中,时间段是介于1至3个月之间的时间段。在一些实施方案中,时间段是介于3至6个月之间的时间段。在一些实施方案中,时间段是1年的时间段。

[0031] 在一些实施方案中,结合上文或下文的实施方案,口服剂型给予个体约4周的时间段。在一些实施方案中,结合上文或下文的实施方案,口服剂型给予个体约2周的时间段。在一些实施方案中,结合上文或下文的实施方案,口服剂型给予个体约1周的时间段。

[0032] 口服剂型可包含任何量的化合物A或其药学上可接受的盐以实现治疗。在一些实施方案中,口服剂型包含至少或约0.3mg的化合物A。在一些实施方案中,口服剂型包含约0.3mg至约4mg的化合物A。在一些实施方案中,口服剂型包含约0.5mg至4mg、或1mg至4mg、或2mg至4mg、或3mg至4mg、或2mg至3mg中的任一者的化合物A。在一些实施方案中,口服剂型包含至少或约4mg(例如,至少或约4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg)的化合物A。在一些实施方案中,口服剂型包含约4mg至5mg、或4mg至6mg、或4mg至7mg、或4mg至8mg、或4mg至9mg、或4mg至10mg中的任一种的化合物A。

[0033] 在一些实施方案中,所述方法包括施用有效达到血浆中化合物A或其活性代谢物

的最低有效浓度 (MEC) 的量的化合物A。在一些实施方案中,化合物A的MEC为至少约1ng/ml。在一些实施方案中,化合物A的MEC为至少或约1ng/ml、1.5ng/ml、2ng/ml、2.5ng/ml、3ng/ml、3.5ng/ml、4ng/ml、4.5ng/ml、5ng/ml、5.5ng/ml、6ng/ml、7ng/ml、8ng/ml、9ng/ml或10ng/ml中的任一种。在一些实施方案中,化合物A的MEC介于约1ng/ml与约2ng/ml之间。在一些实施方案中,化合物A的MEC为约1ng/ml至2ng/ml、1ng/ml至3ng/ml、1ng/ml至4ng/ml、1ng/ml至5ng/ml、1ng/ml至6ng/ml、1ng/ml至7ng/ml、1ng/ml至8ng/ml、1ng/ml至9ng/ml、1ng/ml至10ng/ml中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括施用有效维持化合物A的MEC一段时间(例如至少6小时、12小时、15小时、18小时、24小时等)的量的化合物A。例如,在一些实施方案中,化合物A的MEC为约1ng/ml至2ng/ml、1ng/ml至3ng/ml、1ng/ml至4ng/ml、1ng/ml至5ng/ml、1ng/ml至6ng/ml、1ng/ml至7ng/ml、1ng/ml至8ng/ml、1ng/ml至9ng/ml、1ng/ml至10ng/ml中的任一种,维持至少6小时、12小时、15小时、18小时或24小时中的任一种的持续时间。在一些实施方案中,化合物A的施用包括口服剂型的施用。在一些实施方案中,口服剂型每日施用一次并且在至少或约6小时、12小时、15小时、18小时或24小时的持续时间内达到期望的MEC。

[0034] 在一些实施方案中,所述方法包括施用有效达到血浆中内源性大麻素花生四烯酰乙醇胺(AEA)最低有效浓度(MEC)的量的化合物A。在一些实施方案中,AEA的MEC为至少约2ng/ml。在一些实施方案中,AEA的MEC为至少或为约2ng/ml、2.5ng/ml、3ng/ml、3.5ng/ml、4ng/ml、4.5ng/ml、5ng/ml、5.5ng/ml、6ng/ml、7ng/ml、8ng/ml、9ng/ml或10ng/ml中的任一种。在一些实施方案中,AEA的MEC介于约2ng/ml与约3ng/ml之间。在一些实施方案中,AEA的MEC为约2ng/ml至3ng/ml、2ng/ml至4ng/ml、2ng/ml至5ng/ml、2ng/ml至6ng/ml、2ng/ml至7ng/ml、2ng/ml至8ng/ml、2ng/ml至9ng/ml或2ng/ml至10ng/ml中的任一种。在一些实施方案中,所述方法包括施用有效维持AEA的MEC一段时间(例如至少或约6小时、12小时、15小时、18小时、24小时等)的量的化合物A。例如,在一些实施方案中,AEA的MEC为至少或为约2ng/ml、2.5ng/ml、3ng/ml、3.5ng/ml、4ng/ml、4.5ng/ml、5ng/ml、5.5ng/ml、6ng/ml、7ng/ml、8ng/ml、9ng/ml或10ng/ml中的任一种,维持至少或约6小时、12小时、15小时、18小时或24小时中的任一种的持续时间。

[0035] 在一些实施方案中,需要治疗的个体经诊断患有PTSD。例如,可使用精神障碍诊断与统计手册(DSM-5)中的标准来诊断PTSD。在一些实施方案中,可使用由简明国际神经精神病访谈(Mini International Neuropsychiatric Interview)(MINI)来确认PTSD诊断。MINI是一种简短的、结构化的、临床医生施行的精神病症的诊断性访谈(Sheehan 1998)。MINI评估可用于确认PTSD诊断。在一些实施方案中,PTSD诊断可通过CAPS-5来确认。在一些实施方案中,可使用DSM-5、MINI、CAPS-5或其任何组合来诊断个体患有PTSD。

[0036] 在一些实施方案中,需要治疗的个体具有至少30(例如至少30、31、32、33、34、35、40、45、50等)的PCL-5总评分。在一些实施方案中,需要治疗的个体具有至少35的PCL-5总评分。在一些实施方案中,需要治疗的个体具有重度抑郁症、持续性抑郁症、广泛性焦虑症、特定恐惧症、强迫症、社交焦虑症或其任何组合的共病诊断。在一些实施方案中,需要治疗的个体在使用化合物A的PTSD治疗之前用选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)或血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗(例如,在治疗前至少8周接受稳定剂量的SSRI或SNRI)。在一些实施方案中,使用化合物A的PTSD治疗是向接受SSRI或SNRI治疗的个体施用的附加疗

法。在一些实施方案中,使用化合物A的PTSD治疗是向接受SSRI治疗的个体施用的附加疗法。在一些实施方案中,使用化合物A的PTSD治疗是向接受SNRI治疗的个体施用的附加疗法。在一些实施方案中,使用化合物A的PTSD治疗是向个体施用的单一疗法。在一些实施方案中,将使用化合物A的PTSD治疗施用于未同时接受SSRI或SNRI治疗的个体。

[0037] 在一些实施方案中,需要治疗的个体具有PTSD的遗传倾向。在一些实施方案中,需要治疗的个体是成年人。在一些实施方案中,需要治疗的个体是成年男性。在一些实施方案中,需要治疗的个体是成年女性。

[0038] 功效评估

[0039] 在一些实施方案中,治疗可有效实现以下评价中的一个或多个的改善:CAPS-5、CGI-S、CGI-C、PGI-S、PCL-5、B-IPF、ReQoL-10、SDS、PSQI-A、ISI、PHQ-9和SIGH-A。在一些实施方案中,治疗可有效实现CAPS-5、CGI-S、PGI-S或其任何组合的改善。例如,治疗可有效实现CAPS-5的至少5分(例如,5、6、7、8、9、10、15、20分等)变化。在一些实施方案中,治疗可有效实现一个或多个CAPS-5项目(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个CAPS-5项目)的至少1分变化。在一些实施方案中,治疗可有效实现CAPS-5总症状严重性评分的至少30%(例如,30%、35%、40%、45%、50%或更多)改善。在一些实施方案中,治疗可有效实现CGI-S的非常大或很大的改善。在一些实施方案中,治疗可有效实现PGI-S的至少1个单位(例如,1、2、3、4、5个单位等)的改善。

[0040] 在一些实施方案中,可通过临床医生施行的PTSD量表(CAPS-5)来评估治疗的功效。CAPS-5是一种结构化的、临床医生施行的临床访谈,其中参与者报告他们的PTSD症状(Weathers 2018)。CAPS-5可由合格的医务人员(例如,PI、临床评定人员)来施行。其是一项完善、广泛使用并且经过验证的评估,使用5分李克特(Likert)型评定量表捕获过去一周的PTSD症状频率和强度。其独特的特征包括标准化提示,症状频率、强度、严重性的评估和行为锚定评定。CAPS-5总症状严重性评分是通过将第1-20项的评分求和得出的。各项均按五分评定量表(0-4)评定一个严重性评分,对应于以下类别:0分不存在、1分轻度/亚阈值、2分中度/阈值、3分严重/明显升高和4分极端/丧失机能。CAPS-5总症状严重性评分范围为0至80。

[0041] 在一些实施方案中,可通过临床严重性总体印象(Clinical Global Impression of Severity)(CGI-S)来评估治疗的功效。CGI-S是一种7分李克特型评定量表和一种在临床精神药理学试验中广泛用于评估疾病严重性的评估方法(Guy 1976)。对此调查人员完成的量表的反应范围从1分(正常,完全没有生病)至7分(病情最严重的患者)。合格的医务人员根据他/她在此患者群体中的经验,对参与者目前因其PTSD而导致的功能能力的严重性的印象进行评定。在一些实施方案中,CGI-S可用于评价个体PTSD的严重性。

[0042] 在一些实施方案中,可通过临床总体印象变化(CGI-C)来评估治疗的功效。CGI-C是一种7分李克特型评定量表和一种广泛用于评估临床药物试验的功效率的评估方法(Guy 1976)。调查人员或训练有素的评定人员对从基线以来个体病状严重性的任何变化的印象按7分量表进行评定,范围从1(非常大的改善)至7(非常差)。评定关注于个体因PTSD而导致的功能能力的变化。

[0043] 在一些实施方案中,可通过患者严重性总体印象(Patient Global Impression of Severity)(PGI-S)来评估治疗的功效。PGI-S是一种5分李克特型评定量表和一种在临

床精神药理学试验中广泛用于评估疾病严重性的评估方法。此患者完成的量表的反应范围为1=无至5=非常严重。个体可报告其PTSD症状的严重性。

[0044] 在一些实施方案中,可通过社会心理功能的简明清单(Brief Inventory of Psychosocial Functioning) (B-IPF) 来评估治疗的功效。B-IPF是一种评估PTSD相关的社会心理功能障碍的7项自我报告问卷(Kleiman 2018)。有关功能障碍的问题按6分量表评定,从0分(完全没有)、1至5分(有些)、至6分(非常多)。

[0045] 在一些实施方案中,可通过希恩残疾量表(SDS) 评估治疗的功效。SDS是一种简短的5项自我报告工具,其用于评估工作/学校、社交生活和家庭生活中的功能障碍(Leon 1997)。总评分为0至30分(0分无障碍,30分严重障碍)。高评分与显著的功能障碍相关。

[0046] 在一些实施方案中,可通过PTSD检查表(PCL-5) 来评估治疗的功效。PCL-5是一种评估PTSD的20种DSM-5症状的20项自我报告量度。其可用于监测治疗期间和治疗后的症状变化(Blevins 2015)。

[0047] 在一些实施方案中,可通过失眠严重性指数(ISI) 来评估治疗的功效。ISI是一种评估失眠的性质、严重性和影响的7项自我报告问卷(Morin 2011)。所评价的维度为:睡眠开始、睡眠维持和早醒问题的严重性、睡眠不满意、睡眠困难对日间功能的干扰、睡眠问题被他人注意到以及睡眠困难造成的痛苦。使用5分李克特量表对各项进行评定。

[0048] 在一些实施方案中,可通过匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index) -PTSD附录(PSQI-A) 来评估治疗的功效。PSQI-A是一种评价过去一个月的睡眠质量和干扰的19项自我报告问卷(Insana2013)。PSQI-A包含患有PTSD的成年人通常报告的七种不同睡眠干扰项(例如潮热、创伤经历的记忆或噩梦以及睡眠期间的惊恐发作)。项目按0分(在过去一个月没有)至3分(每周三次或更多次)量表进行评定,并且可将其相加得出总评分。总评分范围为0分(正常)至21分(严重)。

[0049] 在一些实施方案中,可通过患者健康问卷(PHQ-9) 来评估治疗的功效。PHQ-9是较长的患者健康问卷的组成部分,并且是一种用于评估抑郁症的简洁、自行填答的工具(Kroenke 2001)。其将DSM抑郁症标准与其他主要抑郁症状合并成一个简短的自我报告工具,通常用于筛选和诊断以及选择和监测治疗。

[0050] 在一些实施方案中,可通过汉密尔顿焦虑评定量表(Hamilton Anxiety Rating Scale) 的结构化访谈指南(SIGH-A) 来评估治疗的功效。SIGH-A是一种开发用于测量焦虑症状的严重性的临床医生施行的评定量表(Hamilton 1959)。所述量表由14个项目组成(各项由一系列症状定义),并且测量精神性焦虑(精神骚动和心理困扰)与躯体性焦虑(与焦虑相关的身体不适)。

[0051] 在一些实施方案中,可通过恢复生活质量(ReQoL) 来评估治疗的功效。ReQoL-10一种开发用于评估具有不同心理健康状况的人生活质量的患者的结局(Keetharuth 2018)。其适用于所有心理健康群体,包括常见的心理健康问题。

[0052] 施用

[0053] 在一些实施方案中,口服剂型可以是固体(例如片剂或胶囊)。在一些实施方案中,口服剂型可以是液体。在一些实施方案中,每日一次(QD)向个体施用口服剂型。在一些实施方案中,在早晨(例如,从约上午6点至约中午的任何时间)向个体施用口服剂型。在一些实施方案中,在醒来后约4小时内(例如,约4、3、2或1小时内)向个体施用口服剂型。在一些实

施方案中,在早晨每日一次向个体施用口服剂型,而不考虑食物(例如,有或没有食物)。

[0054] 也可使用其他施用途径,其包括但不限于:肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌内、腹膜内或胸膜内)和经皮施用途径。

[0055] 实施例

[0056] 实施例1. 评估化合物A在治疗患有PTSD的成年人中的安全性和功效的2期研究

[0057] 研究设计

[0058] 本研究是一项化合物A在治疗患有PTSD的成年人参与者中的安全性和功效的12周双盲、安慰剂对照、随机、平行组研究。此2期研究的目的是评价化合物A在患有PTSD的参与者中的功效和安全性,同时评价广泛的化合物A剂量以支持药物动力学(PK)/药效学(PD)暴露反应分析。

[0059] 符合PTSD的精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)标准(如通过简明国际神经精神病访谈(MINI)确定)的参与者,在筛选和基线时PCL-5总评分 ≥ 35 ,将有资格入组。PTSD诊断必须通过在基线时施行的CAPS-5进行确认。筛选后,有资格的参与者(大约270名参与者)将被随机分配(2:1:2)至3个治疗组中的1个组:安慰剂、化合物A0.3mg QD或化合物A4mg QD。随机化将基于筛选时是否使用稳定的选择性SSRI/血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)进行分层。发起者、研究调查人员、临床评定人员和参与者将对治疗分配不知情。

[0060] 研究将由以下阶段组成:筛选期和禁用药物的清除期(长达28天)、基线和随机化(第1天)、双盲治疗期(12周,例如第1周至第12周)和安全性随访(2周,例如,最后一次剂量后14天)。在12周的治疗期内,临床就诊发生在第1、4、8和12周期间。研究方案示于附图中。

[0061] 研究群体

[0062] 仅当以下所有标准适用时,参与者才有资格被纳入研究:1. 参与者在签署知情同意书时必须年满18岁至70岁(含)。2. 参与者必须是基于筛选时的MINI初步诊断为DSM-5定义的PTSD的门诊患者,并且在基线时由CAPS-5确认。3. 筛选和基线时PCL-5总评分 ≥ 35 。4. PTSD必须是初步诊断。患有重度抑郁症(当前严重症状除外)、持续性抑郁症(以前称为心境恶劣)、广泛性焦虑症、特定恐惧症、强迫症(严重症状除外)或社交焦虑症的参与者如果PTSD是初步诊断,则符合资格。5. 开具SSRI或SNRI处方的参与者必须在筛选前至少8周保持稳定剂量,并且在试验过程中不计划改变剂量或治疗方案。筛选时未接受SSRI/SNRI的那些参与者可能不会在研究过程中开始用SSRI/SNRI治疗。

[0063] 研究目标和评估

[0064] 此研究的主要目标是评价与安慰剂相比,每日一次以0.3mg和4mg的剂量施用化合物A长达12周在治疗患有PTSD的成年人中的功效,如通过CAPS-5总症状严重性评分的变化来测量。主要被估量的变量(终点)是从基线至第12周的临床医生施行的PTSD量表(CAPS-5)总症状严重性评分变化。

[0065] 此研究的关键次要目标是评价与安慰剂相比,每日一次以0.3mg和4mg的剂量施用化合物A持续12周对临床医生和患者严重性总体印象的功效。关键次要被估量的终点包括1)从基线至第12周的临床严重性总体印象(CGI-S)的变化和2)从基线至第12周的患者严重性总体印象(PGI-S)的变化。

[0066] 此研究的次要目标包括评价与安慰剂相比,每日一次以0.3mg和4mg的剂量施用化

合物A持续12周对患有PTSD的成年人的功能结局和患者报告的症状的功效。被估量的变量(终点)是:1)以3种不同方式定义的响应者分析:i)从基线至第12周,CAPS-5总症状严重性评分改善 $\geq 30\%$ 的参与者百分比;ii)第4周和第12周CGI-C非常大或很大改善的参与者百分比;iii)从基线至第12周,PGI-S改善 ≥ 1 个单位的参与者百分比。2)从基线至第4周,CAPS-5总症状严重性评分变化。3)从基线至第12周,通过社会心理功能的简明清单(B-IPF)和希恩残疾量表(SDS)测量的功能结局的变化。4)从基线至第1、4、8和12周,如通过PTSD检查表(PCL-5)、PGI-S和CGI-S所评估,患者和临床医生报告的PTSD症状的变化。5)从基线至第12周,如通过失眠严重性指数(ISI)和匹兹堡睡眠质量指数-PTSD附录(PSQI-A)所测量的自我报告睡眠问题的变化。6)从基线至第12周,通过CAPS-5子量表的变化所评估的PTSD症状群(重新经历、回避、觉醒和情绪)的变化。7)从基线至第4、8和12周,如通过患者健康问卷(PHQ-9)和汉密尔顿焦虑量表的结构化访谈指南(SIGH-A)所评估的情绪和焦虑的变化。8)从基线至第12周,如通过恢复生活质量(ReQoL)所测量的生活质量的变化。

[0067] 本研究的次要目标还包括评价与安慰剂相比,每日一次以0.3mg和4mg的剂量施用化合物A持续12周,对患有PTSD的成年人的功能结局和患者报告的对称的功效。化合物A的安全性将通过以下评估进行评价:AE、生命体征、体格检查、12导联心电图(ECG)、临床实验室测试(化学、血液学、尿液分析)、哥伦比亚自杀严重性评定量表(Columbia Suicide Severity Rating Scale)(C-SSRS)和戒断量表(大麻戒断检查表)。

[0068] 本研究的次要目标还包括使用群体PK建模和模拟方法来表征患有PTSD的成年人中化合物A的PK和PD,这将通过AEA、化合物A及其代谢物的血浆浓度来评估。

[0069] 探索性目标是评估临床终点所选基因的自然遗传变异和/或AE发生率之间的关联。将在基线时收集血液样品,用于对与化合物A药理学相关的单核苷酸多态性(SNP)(例如FAAH和CNR1)以及与所研究的临床病状相关的探索性SNP进行基因分型。经由全外显子组测序进行药物基因组学分析可在研究结束时进行。

[0070] 药物动力学

[0071] 将在第1周、第8周和第12周收集血液样品以测量化合物A及其代谢物的血浆浓度。将在给药前抽取4mL血液样品,在第1周和第12周给药后2小时(± 15 分钟)并且在第8周在给药后5小时(± 15 分钟)和8小时(± 15 分钟)抽取1份样品。应在完成CAPS-5评估后收集第12周的给药后样品。连续血液样品将在给药后标称时间的5分钟内采集。

[0072] 药物基因组学

[0073] 将从同意在第1天(例如,基线和随机化)参与研究的遗传分析部分的参与者中收集用于DNA分离的10mL血液样品。

[0074] 生物标志物

[0075] 将在最后一次剂量后的第1天、第1周、第8周、第12周和第14天收集大约4mL的血液样品以检查相关PD生物标志物(例如,血浆AEA浓度、FAAH活性)。

[0076] 其他实施方案

[0077] 上文已经描述了本公开的某些非限制性实施方案。本领域普通技术人员将理解,可在不背离本公开精神或范围的情况下对本说明书做出各种改变和修改,如以下权利要求中所定义。

