



(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 202133847 A

(43) 公開日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：109142937

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 04 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/472 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/12/06 美國

62/945,093

2019/12/13 美國

62/948,010

(71) 申請人：加拿大商再諾製藥公司 (加拿大) XENON PHARMACEUTICALS INC. (CA)
加拿大(72) 發明人：強生 詹姆士 菲利浦 JOHNSON, JAMES PHILIP (US)；碧曲 格雷果瑞 N
BEATCH, GREGORY N. (CA)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：96 項 圖式數：9 共 59 頁

(54) 名稱

治療疼痛的方法

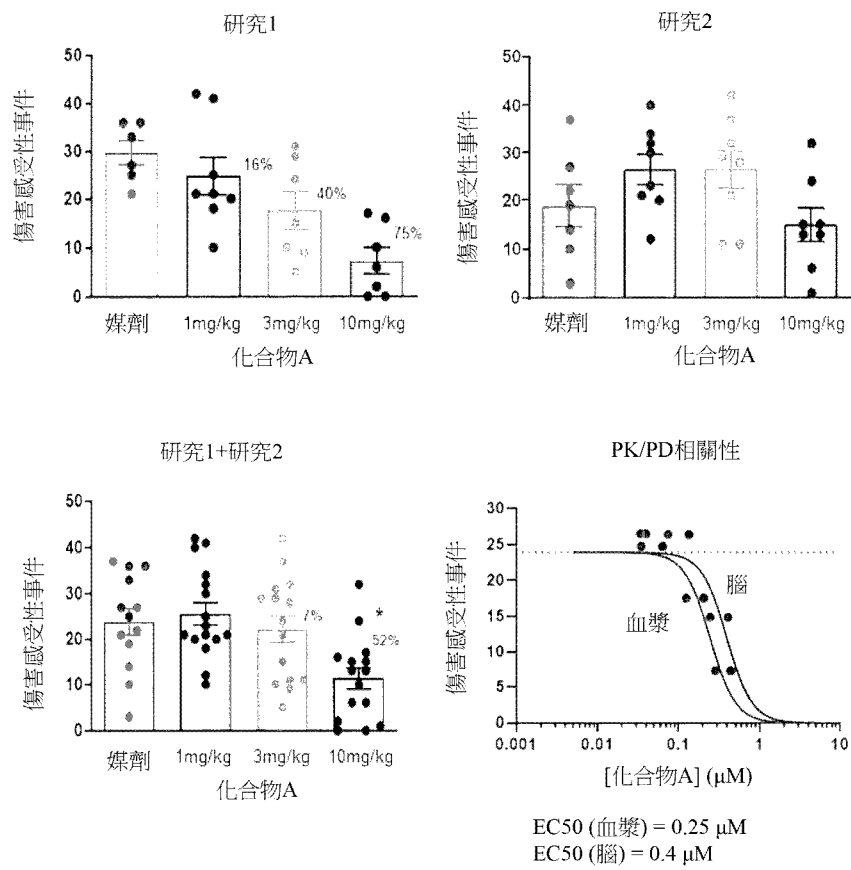
(57) 摘要

在某些實施例中，本發明係關於用於治療諸如人類之個體之疼痛的方法，其中該等方法包含向有需要之個體經口投與治療有效量之 N-[4-(6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺(化合物 A)。本發明進一步關於各種改良之化合物 A 之治療方法及投與方法。

In certain embodiments, the present disclosure is directed to methods for treating pain in a subject, such as a human, wherein the methods comprise orally administering a therapeutically effective amount of N-[4-(6-fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2,6-dimethylphenyl]-3,3-dimethylbutanamide (Compound A), to the subject in need thereof. The present disclosure is further directed to various improved methods of therapy and administration of Compound A.

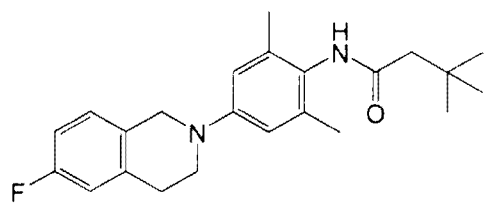
指定代表圖：

乙酸誘導之小鼠內臟疼痛模型



【圖1】

特徵化學式：





202133847

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療疼痛的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING PAIN

【中文】

在某些實施例中，本發明係關於用於治療諸如人類之個體之疼痛的方法，其中該等方法包含向有需要之個體經口投與治療有效量之 *N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺(化合物 A)。本發明進一步關於各種改良之化合物 A 之治療方法及投與方法。

【英文】

In certain embodiments, the present disclosure is directed to methods for treating pain in a subject, such as a human, wherein the methods comprise orally administering a therapeutically effective amount of *N*-[4-(6-fluoro-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-2,6-dimethylphenyl]-3,3-dimethylbutanamide (Compound A), to the subject in need thereof. The present disclosure is further directed to various improved methods of therapy and administration of Compound A.

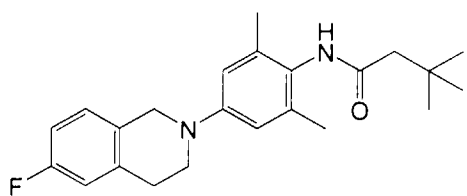
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療疼痛的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING PAIN

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 在美國，疼痛為主要醫學難題，其影響了近1.2億人。在所有年齡段(包括新生兒、嬰兒及兒童)，藥物治療皆為管理急性及慢性疼痛的主要方式。疼痛藥物由美國疼痛學會(American Pain Society)分為三個主要類別：1)非類鴉片止痛劑(例如乙醯胺酚)及非類固醇消炎藥物(NSAID)(例如阿斯匹林)，2)類鴉片止痛劑，及3)輔助止痛劑。

【0002】 已顯示鈉通道阻斷劑適用於治療疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛、發炎性疼痛及神經性病變疼痛(參見例如Wood, J.N.等人，*J. Neurobiol.* (2004)，61(1)，55-71)。臨床前證據表明，鈉通道阻斷劑可抑制周邊及中樞感覺神經元中之神經元放電，且正是經由此機制，其被認為適用於緩解疼痛。

【0003】 許多疼痛患者，尤其遭受慢性疼痛之患者，不能得到有效治療。無效疼痛治療之後果包括行動不便、功能受限、睡眠不佳及整體生活品質低下。此項技術中仍需要新穎且有效之疼痛治療，該疼痛包括神經性病變疼痛及諸如發炎性疼痛之傷害感受性疼痛。本揭示內容藉由提供用於治療疼痛之組合物及方法及用途來滿足此需求，且提供其他相關優勢。

【0004】 此申請案之先前技術部分中之任何參考文獻的引用不應理

解為承認此類參考文獻為本申請案之先前技術。

【發明內容】

【0005】 本揭示內容描述用於小分子*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺(在本文中稱為「化合物A」)之某些方法及用途。

【0006】 在一個實施例中，本揭示內容係關於一種治療有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)之疼痛的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物A。在某些情況下，藉由投與化合物A治療之疼痛為傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛或其組合。在某些實施例中，藉由投與化合物A治療之疼痛為傷害感受性疼痛，諸如神經根疼痛、軀體疼痛、內臟疼痛、軟組織疼痛、發炎性疼痛、術後疼痛或其組合，尤其術後疼痛。

【0007】 在另一實施例中，包含投與治療有效量之化合物A之治療疼痛的方法進一步包含增強個體(例如人類)中之Kv7鉀通道之開放。

【0008】 在另一實施例中，本揭示內容係關於一種開放個體(較佳哺乳動物，諸如人類)中之Kv7鉀通道或增強個體(較佳哺乳動物，諸如人類)中之Kv7鉀通道之開放的方法，該方法包含向個體投與有效量之化合物A，其中該個體遭受疼痛，諸如本文中所描述之各種類型之疼痛，包括傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛或其組合，尤其發炎性疼痛。

【0009】 在一些態樣中，Kv7鉀通道為Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中之一或多者。在某些情況下，相比於Kv7.1，Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5鉀通道中之一或多者之開放或增強開放具有選擇性。在其他情況下，該方法包含開放或增強開放Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)鉀通道。

【0010】 在一個實施例中，本揭示內容提供一種治療有需要之個體

(較佳哺乳動物，諸如人類)之疼痛的方法，其中向個體投與(較佳經口)化合物A。在某些情況下，向個體投與包含每次投與2至200 mg劑量之化合物A。在其他情況下，向個體投與包含每天5-1000 mg之劑量。在其他情況下，向個體投與包含0.05-20 mg/kg之劑量，諸如0.1-10 mg/kg之劑量。

【0011】 在本發明方法及用途之一些實施例中，在用餐之前約30分鐘至用餐之後約2小時之間向個體(較佳哺乳動物，諸如人類)經口投與化合物A，例如可在用餐期間或在用餐之後15分鐘內向個體經口投與化合物A。

【0012】 在某些實施例中，本揭示內容提供一種治療有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)之疼痛的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A與一或多種諸如類鴉片止痛劑之額外止痛劑的組合。

【0013】 在其他實施例中，本揭示內容提供一種減少向有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)投與之類鴉片止痛劑之劑量(例如維持劑量)的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A，例如藉此有效量之化合物A減少達成個體之疼痛緩解所需之類鴉片止痛劑之劑量。

【0014】 化合物A為當前正研製用於治療癲癇之小分子，且其作為鉀通道調節劑之用途揭示於美國專利第8,293,911號及第8,993,593號以及美國申請案序列第16/409,684號及第16/410,851號中，其揭示內容特此以全文引用之方式併入。

【0015】 參考以下實施方式，本揭示內容之此等及其他態樣將為顯而易見的。為此目的，本文中闡述更詳細地描述某些背景資訊及程序且各

自特此以全文引用之方式併入之各種參考文獻。

【圖式簡單說明】

【0016】 圖1展示乙酸誘導之小鼠內臟疼痛模型的結果，其展示研究1(左上)、研究2(右上)、研究1及研究2之組合(左下)之傷害感受性事件(y軸)以及媒劑，1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg之化合物A給藥(x軸)，且PK/PD相關性(右下)展示腦及血漿中之化合物A濃度與所觀測之功效之間的PK/PD相關性。

【0017】 圖2展示第13天在治療之前對大鼠組中之無損傷足及損傷足之電子馮弗雷(von Frey)測試的結果，其展示誘發縮足之力(g)(y軸)以及待投與以下之未來治療：媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱(retigabine)以及128 mg/kg嗎啡(morphine)經口給藥(x軸)。成對司徒頓t檢定(paired student's t-test)(相對於無損傷足)：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0018】 圖3展示對大鼠中之損傷足(在第14天及第18天進行觸覺異常性疼痛評估)之電子馮弗雷測試的結果，其展示誘發縮足之力之變化(相對於基線之差量)(g)(y軸)以及媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0019】 圖4展示對大鼠中之損傷足(在第14天在第2 h進行熱異常性疼痛評估)之冷板測試(cold plate test)的結果，其展示第一次縮足之潛伏期(s)(y軸)以及媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

□))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0020】圖5展示對大鼠中之損傷足(在第14天在第2 h進行熱異常性疼痛評估)之冷板測試的結果，其展示縮足反應之次數(y軸)以及媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0021】圖6展示對大鼠中之損傷足(在第14天在第2 h進行熱異常性疼痛評估)之冷板測試的結果，其展示縮足反應之總持續時間(s)(y軸)以及媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0022】圖7展示對大鼠中之損傷足(在第18天在第2 h進行熱異常性疼痛評估)之冷板測試的結果，其展示第一次縮足之潛伏期(s)(y軸)以及媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0023】圖8展示對大鼠中之損傷足(在第18天在第2 h進行熱異常性疼痛評估)之冷板測試的結果，其展示縮足反應之次數(y軸)以及媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【0024】圖9展示對大鼠中之損傷足(在第18天在第2 h進行熱異常性疼痛評估)之冷板測試的結果，其展示縮足反應之總持續時間(s)(y軸)以及

媒劑，8 mg/kg、16 mg/kg及24 mg/kg化合物A，20 mg/kg瑞替加濱以及128 mg/kg嗎啡經口給藥(x軸)。組間比較(相對於媒劑(經口))：NS =不顯著；* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

【實施方式】

【0025】 本揭示內容係關於化合物A之新穎及改良之方法及用途，尤其用於藉由經口投與或藉由其他途徑向有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)投與化合物A來治療疼痛。

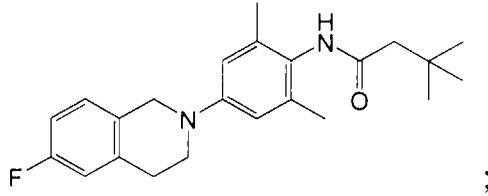
【0026】 在以下揭示內容中，闡述某些具體細節以便提供對各種實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，本文所描述之方法及用途可在無此等細節之情況下實踐。在其他情況下，未展示或詳細描述熟知結構以避免對實施例描述之不必要的混淆。除非上下文另外需要，否則在以下說明書及申請專利範圍通篇中，字詞「包含(comprise)」及其變化形式，諸如「包含(comprises)」及「包含(comprising)」應以開放、包容之含義來解釋，亦即如「包括但不限於」。另外，本文中所提供之標題僅為方便起見，且不解釋所主張之發明之範疇或含義。

【0027】 在本說明書通篇中參考「一個實施例」或「一實施例」意謂結合該實施例描述之特定特徵、結構或特性包括於至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇中之各處出現之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必皆指同一實施例。此外，在一或多個實施例中，特定特徵、結構或特性可以任何適合方式組合。此外，如在本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非內容另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。亦應注意，除非內容另外明確指示，否則術語「或」一般以其包括「及/或」之意義使用。

4.1. 定義

【0028】 除非相反地說明，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，以下術語及縮寫具有所指示之含義：

【0029】 「化合物A」係指具有下式：



且具有化學名稱*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺之化合物。化合物A之製備及其作為Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)開放劑之用途揭示於美國專利第8,293,911號及第8,993,593號以及美國申請案序列第16/409,684號及第16/410,851號中。化合物A加強及增強電位閘控鉀通道Kv7.2及Kv7.3(Kv7.2/Kv7.3)之開放，其在控制神經元興奮性中為重要的。化合物A用於本文所描述之方法及用途。

【0030】 如本文所使用之「急性疼痛」意謂最近發作之疼痛。急性疼痛通常在短時間內(例如幾天、幾小時或幾分鐘)減輕，且在身體損傷之後產生，且一般在身體損傷痊癒時消失。

【0031】 如本文所使用之「突發性疼痛」意謂患者所經歷之基線疼痛或背景疼痛之上的疼痛之暫時增加。在此上下文中，「基線疼痛」意謂患者經歷或報告為經歷12小時或更長時間之平均疼痛強度之疼痛。

【0032】 如本文所使用之「慢性疼痛」意謂持續至少一週之疼痛。通常，慢性疼痛持續三至六個月或更長時間。

【0033】 如本文所使用之片語「組合」在投與化合物A之上下文中係指同時或依序投與化合物A與一或多種額外治療劑，該等額外治療劑諸

如一或多種其他疼痛治療劑、方案劑或止痛劑。例如，投與化合物A與另一治療劑之組合意謂化合物A可與另一治療劑以單獨單位劑型(例如作為多次給藥方案之部分)同時或依序投與或以單一單位劑型一起投與。若額外治療劑及化合物A依序投與，則此可在距另一時間至多24小時之時間段內達成，諸如距該另一時間0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、21、22、23或24小時或更短時間。

【0034】 如本文所使用之「疼痛」係指所有類別之疼痛，且包括但不限於神經性病變疼痛、發炎性疼痛、傷害感受性疼痛、原發性疼痛、神經痛、口面痛、燒傷疼痛、口腔灼痛症候群、軀體疼痛、內臟疼痛、肌筋膜疼痛、牙痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、反射性交感神經失養症、臂神經叢撕脫傷、神經性膀胱障礙、急性疼痛(例如肌肉骨骼疼痛及術後疼痛)、慢性疼痛、持續性疼痛、周邊介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、家族性偏癱性偏頭痛、與頭部疼痛相關之病況、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、周邊神經損傷、中風後疼痛、丘腦損傷、神經根病變、HIV疼痛、疱疹後疼痛、非心源性胸痛、腸躁症候群及與腸病及消化不良相關之疼痛，及其組合。

【0035】 如本文所使用之「治療有效量」係指足以治療個體之該疾病、病症或病況或對個體之疾病、病症或病況或一或多種疾病、病症或病況之內在機制具有所需之該效果之化合物A的量。在某些實施例中，當為治療疼痛投與化合物A時，治療有效量係指化合物A在向個體投與後治療或改善個體之疼痛，或在個體中展現使得疼痛減輕之可偵測治療效果之

量。患者所經歷之疼痛變化可經由使用疼痛評定量表量測，且此類量表用於日常臨床實踐以量測疼痛強度。常用的疼痛量測量表包括視覺類比量表(Visual Analog Scale，VAS)、圖示評定量表(Graphic Rating Scale，GRS)、簡單描述性量表(Simple Descriptor Scale，SDS)、數字評定量表(Numerical Rating Scale，NRS)及臉譜評定量表(Faces Rating Scale，FRS)。所有此等量表已記錄為疼痛強度之有效量度。

【0036】 如本文所使用之「治療」係指與投與化合物A相關之治療應用，其在個體中改善所指示之疾病、病症或病況(例如疼痛)或該疾病、病症或病況之一或多種內在機制，包括減緩或阻止疾病、病症或病況或一或多種內在機制之發展。在某些實施例中，當為治療疼痛投與化合物A時，治療係指減緩或阻止疼痛增加(亦即使疼痛程度穩定)及/或減輕或消除疼痛之治療應用。在一些實施例中，包含投與化合物A之疼痛治療伴隨著一或多個Kv7鉀通道(例如Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4及/或Kv7.5，尤其Kv7.2及/或Kv7.3，視情況優先於Kv7.1)之細胞活性朝向將在無痛情況下觀測到之正常水準之改變。

【0037】 「在進食狀態下」係指在經口投與有效量(例如在治療有效劑量範圍內)之化合物A之前約4小時至投與化合物A之後約4小時之時間段期間食用食物之狀態。食物可為固體、液體或固體及液體食物之混合物，其具有足夠體積及脂肪含量，因此其不會在胃中快速溶解且吸收。在一些情況下，食物為餐食，諸如早餐、午餐、晚餐或替代地嬰幼兒食品(例如配方乳或母乳)。可例如在用餐之前約30分鐘至用餐之後約2小時之間向個體經口投與治療有效量之化合物A，最有利地，在用餐期間或在用餐之後15分鐘內經口投與化合物A。

【0038】「在禁食狀態下」係指在經口投與治療有效量之化合物A之前至少4小時至投與化合物A之後約4小時之時間段期間未食用食物之狀態。

4.2. 實施例

【0039】 在一些實施例中，本揭示內容係關於一種治療有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)之疼痛的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A。在某些情況下，藉由投與化合物A治療之疼痛為傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛或其組合。

【0040】 在一些情況下，疼痛為傷害感受性疼痛，該傷害感受性疼痛諸如神經根疼痛、軀體疼痛、內臟疼痛、軟組織疼痛、發炎性疼痛或其組合，尤其發炎性疼痛，該發炎性疼痛包括與發炎性疾病或病況相關之發炎性疼痛，諸如器官移植排斥；由器官移植引起之再充氧損傷(參見Grupp等人，*J. Mol , Cell Cardiol.* 31：297-303 (1999))，該器官移植包括但不限於心臟、肺、肝臟或腎臟之移植；關節之慢性發炎性疾病，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨病；發炎性腸疾，諸如迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群(Barrett's syndrome)及克隆氏症(Crohn's disease)；發炎性肺病，諸如氣喘及成人呼吸窘迫症候群；眼之發炎性疾病，包括角膜營養不良、砂眼、蟠尾絲蟲病、眼色素層炎、交感性眼炎及眼內炎；牙齦之慢性發炎性疾病，包括牙齦炎及牙周炎；結核病；麻風；腎臟之發炎性疾病，包括尿毒症併發症、腎絲球腎炎及腎病；皮膚之發炎性疾病，包括硬化性皮炎、乾癬及濕疹；中樞神經系統之發炎性疾病，包括神經系統之慢性髓鞘脫失病、多發性硬化症、AIDS相關之神經系統退化症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏病

(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症及病毒性腦炎或自體免疫性腦炎；自體免疫疾病，包括第I型及第II型糖尿病；糖尿病併發症，包括但不限於青光眼、視網膜病變、腎病變(諸如微量白蛋白尿及進行性糖尿病腎病變)、足部之壞疽、動脈粥樣硬化性冠狀動脈疾病、周邊動脈疾病、足潰瘍、關節問題及皮膚或黏膜併發症(諸如感染、脛前斑、念珠菌感染或糖尿病脂性漸進壞死)、免疫複合性血管炎及全身性紅斑狼瘡(SLE)；心臟之發炎性疾病，諸如心肌病變、缺血性心臟病高膽固醇血症及心包炎；以及可具有顯著發炎性成分之各種其他疾病，包括子癇前症、慢性肝衰竭、腦及脊髓創傷及癌症。化合物A之本發明方法及用途亦可用於治療與發炎性疾病相關之疼痛，該發炎疾病可例如為身體之全身性炎症，例如革蘭氏陽性休克或革蘭氏陰性休克(gram-positive or gram negative shock)、出血性或過敏性休克或癌症化學療法誘發之對促炎性細胞介素作出反應之休克(例如與促炎性細胞介素相關之休克)。

【0041】 在某些實施例中，疼痛為神經性病變疼痛，包括選自與以下相關之疼痛之神經性病變疼痛：脊髓損傷、脊髓或腦中風、多發性硬化症、癌症、帶狀疱疹、疱疹後神經痛、肢端紅痛症(包括遺傳性肢端紅痛症)、化學療法誘發之神經病變、奧沙利鉑(oxaliplatin)誘發之神經病變、三叉神經痛、幻覺痛、幻肢痛、神經根病變、複雜性局部疼痛症候群、灼性神經痛、反射性交感神經失養症、下背疼痛、周邊神經創傷、疱疹病毒感染、糖尿病、糖尿病神經病變、神經叢撕脫傷、神經瘤、截肢、血管炎、慢性酒精中毒、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、尿毒症、維生素缺乏症、骨盆疼痛或其組合。在一些實施例中，神經性病變疼痛為慢性神經性

病變疼痛，諸如由周邊或中樞神經組織損傷引起之疼痛。在一些實施例中，神經性病變疼痛為神經病變，諸如本文所描述之彼等神經病變中之一者。

【0042】 在一些實施例中，神經性病變疼痛係選自與以下相關之疼痛：脊髓損傷、脊髓或腦中風、疱疹後神經痛、肢端紅痛症(包括遺傳性肢端紅痛症)、三叉神經痛、神經根病變、複雜性局部疼痛症候群、灼性神經痛、反射性交感神經失養症、周邊神經創傷、糖尿病神經病變、神經叢撕脫傷、神經瘤、血管炎或其組合。

【0043】 在某些實施例中，神經性病變疼痛係選自與以下相關之疼痛：帶狀疱疹、多發性硬化症、癌症、化學療法誘發之神經病變、奧沙利鉑誘發之神經病變、疱疹病毒感染、糖尿病、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、甲狀腺功能低下症、尿毒症或其組合，尤其與多發性硬化症或癌症相關之疼痛。在某些實施例中，神經性病變疼痛係選自與帶狀疱疹或疱疹病毒感染相關之疼痛。在一些實施例中，神經性病變疼痛係選自與癌症、化學療法誘發之神經病變或奧沙利鉑誘發之神經病變相關之疼痛。

【0044】 在一些實施例中，神經性病變疼痛係選自與以下相關之疼痛：幻覺痛、幻肢痛、下背疼痛、截肢、慢性酒精中毒、維生素缺乏症、骨盆疼痛或其組合，尤其幻覺痛、幻肢痛或與截肢相關之疼痛。

【0045】 在某些情況下，藉由向個體(較佳哺乳動物，諸如人類)投與治療有效量之化合物A治療之疼痛為急性疼痛。在一些實施例中，疼痛為慢性疼痛。此類投與可例如藉由經口、經舌下、經口頰、經眼、經耳、經陰道、經直腸、經皮膚、局部或經皮投與；藉由靜脈內、肌內、鞘內或皮下注射；或藉由植入。

【0046】 在一些情況下，藉由向個體(較佳哺乳動物，諸如人類)投與治療有效量之化合物A治療之疼痛為輕度、中度或重度疼痛。在某些實施例中，疼痛為中度或重度疼痛，或中度至重度疼痛。此類投與可例如藉由經口、經舌下、經口頰、經眼、經耳、經陰道、經直腸、經皮膚、局部或經皮投與；藉由靜脈內、肌內、鞘內或皮下注射；或藉由植入。

【0047】 在某些情況下，藉由向個體(例如人類)投與(例如經口)治療有效量之化合物A治療之疼痛係與疾病狀態或其他病況相關，諸如癌症疼痛、風濕性疼痛、關節炎性疼痛、骨痛、陣痛、心肌梗塞疼痛、胰臟疼痛、絞痛、術後疼痛、頭痛、肌肉疼痛、與牙周病(包括牙齦炎及牙周炎)相關之疼痛或其組合。在一些實施例中，疼痛具有腫瘤來源。在其他實施例中，疼痛具有非腫瘤來源。在某些實施例中，疼痛係與偏頭痛相關，該偏頭痛包括無先兆偏頭痛(「普通偏頭痛」)、有先兆偏頭痛(「典型偏頭痛」)、無頭痛性偏頭痛、基底性偏頭痛、家族性偏癱性偏頭痛、偏頭痛性梗塞、延長性先兆偏頭痛或其組合。

【0048】 在一些實施例中，藉由向個體(例如人類)投與(例如經口)治療有效量之化合物A治療之疼痛為突發性疼痛。

【0049】 在一些實施例中，藉由投與治療有效量之化合物A治療疼痛之方法包含增強個體(較佳哺乳動物，諸如人類)中之Kv7鉀通道之開放。

【0050】 在某些實施例中，本揭示內容提供一種方法或用途，其包含藉由投與有效量之化合物A來開放有需要之個體中之Kv7鉀通道或增強有需要之個體中之Kv7鉀通道之開放，該Kv7鉀通道諸如Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4及/或Kv7.5鉀通道，尤其Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)鉀通道。在一些

此類實施例中，個體遭受疼痛，諸如本文所描述之疼痛類型，該疼痛類型包括神經性病變疼痛或諸如發炎性疼痛之傷害感受性疼痛。

【0051】 在某些情況下，本文所描述之方法或用途包含相比於Kv7.1，選擇性地開放Kv7鉀通道或增強Kv7鉀通道之開放，該Kv7鉀通道諸如Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中之一或多者。在一些實施例中，該方法或用途相比於Kv7.1，對Kv7.2具有選擇性。在其他實施例中，該方法或用途相比於Kv7.1，對Kv7.3具有選擇性。在另外其他實施例中，該方法或用途相比於Kv7.1，對Kv7.4具有選擇性。在另外其他實施例中，該方法或用途相比於Kv7.1，對Kv7.5具有選擇性。在某些實施例中，該方法或用途相比於Kv7.1，對Kv7.2及Kv7.3具有選擇性。在某些實施例中，該方法或用途相比於Kv7.2及Kv7.3外之其他Kv7鉀通道，對Kv7.2及Kv7.3具有選擇性。在某些實施例中，該方法或用途相比於Kv7.4及Kv7.5，對Kv7.2及Kv7.3具有選擇性。

【0052】 在某些情況下，作為經口投與之替代方案，化合物A之其他投與途徑可用於本文所描述之方法及用途中，諸如非經腸投與。非經腸投與途徑包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術或藉由植入。例如，化合物A可藉由注射投與，諸如藉由靜脈內、肌內、鞘內或皮下注射投與。在某些實施例中，化合物A之以上論述之劑量意欲用於經口投與，且可藉由減少經口劑量(例如減少約一半)而轉化成適用於非經腸投與(包括藉由注射投與)之劑量。

【0053】 適合於根據本文所描述之方法及用途投與化合物A之其他投與途徑包括經舌下及經口頰(例如與溶解於舌下或頰內之口中之膜或其

他組合物一起)、經眼(例如滴眼劑)、經耳(例如藉由滴耳劑)、經口或經鼻吸入(例如藉由吹入或噴霧)、皮膚或局部(例如藉由乳劑或洗劑)或經皮(例如藉由皮膚貼片)。除經口投與以外,其他腸內投與途徑可用於化合物A,包括經陰道及經直腸(例如藉由軟膏、栓劑、灌腸劑)投與。

【0054】 本發明所描述之涉及投與化合物A以治療疼痛之方法及用途亦可包括投與化合物A與一或多種額外治療劑之組合,該等額外治療劑諸如一或多種其他疼痛治療劑、方案劑或止痛劑。例如,在一些實施例中,本揭示內容提供一種治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法,其包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A與一或多種額外止痛劑之組合。

【0055】 在一些實施例中,一或多種額外止痛劑包括類鴉片止痛劑,諸如類鴉片促效劑、混合促效劑拮抗劑或部分促效劑,該等類鴉片止痛劑包括但不限於阿芬太尼(alfentanil)、烯丙羅定(allylprodine)、阿法羅定(alphaprodine)、阿尼利定(anileridine)、苧嗎啡(benzylmorphine)、苯晴米特(bezitramide)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、氯尼他秦(clonitazene)、可待因(codeine)、地素嗎啡(desomorphine)、右馬拉胺(dextromoramide)、地佐辛(dezocine)、地恩丙胺(diampromide)、二乙醯嗎啡(diamorphine)、二氫可待因(dihydrocodeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、地美沙朵(dimenoxadol)、地美庚醇(dimepheptanol)、二甲噻丁(dimethylthiambutene)、嗎苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)、地匹哌酮(dipipanone)、依他佐辛(eptazocine)、依索庚吡(ethoheptazine)、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基嗎啡(ethylmorphine)、依託尼秦

(etonitazene)、芬太尼(fentanyl)、海洛因(heroin)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥哌替啶(hydroxypethidine)、異美沙酮(isomethadone)、凱托米酮(ketobemidone)、羥甲左嗎喃(levorphanol)、左芬啡烷(levophenacymorphan)、洛芬太尼(lofentanil)、哌替啶(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美他佐辛(metazocine)、美沙酮(methadone)、美托酮(metopon)、嗎啡、麥羅啡(myrophine)、那碎因(narceine)、尼可嗎啡(nicomorphine)、去甲左啡諾(norlevorphanol)、去甲美沙酮(normethadone)、納洛芬(nalorphine)、納布啡(nalbuphene)、去甲嗎啡(normorphine)、諾匹哌酮(norpipanone)、鴉片(opium)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、阿片全鹼(papaveretum)、戊唑辛(pentazocine)、苯嗎庚酮(phenadoxone)、非諾啡烷(phenomorphan)、非那佐辛(phenazocine)、苯哌利定(phenoperidine)、匹米諾定(piminodine)、哌肱米特(piritramide)、普羅庚吡(propheptazine)、二甲哌替啶(promedol)、丙哌利定(properidine)、右丙氧芬(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)、替利定(tilidine)及曲馬朵(tramadol)，該等類鴉片止痛劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，額外止痛劑包括類鴉片促效劑，諸如丁丙諾啡、可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、美沙酮、嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、替利定及曲馬朵，該類鴉片促效劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外止痛劑為羥考酮或其醫藥學上可接受之鹽，諸如羥考酮HCl。

【0056】 在其他實施例中，一或多種額外止痛劑包括非類鴉片治療

劑，諸如阿斯匹林；乙醯胺酚；非類固醇消炎藥物(「NSAID」)，例如伊布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)等；N-甲基-天冬胺酸(NMDA)受體拮抗劑，例如諸如右美沙芬(dextromethorphan)或右啡烷(dextrophan)之嗎啡喃(morphinan)，或克他明(ketamine)；環氧合酶-2抑制劑(「COX-II抑制劑」)，諸如塞來昔布(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)及依託考昔(eticoxib)及/或甘胺酸受體拮抗劑。

【0057】 在一些實施例中，投與化合物A與一或多種額外止痛劑之組合准許在不降低所提供之疼痛緩解或止痛劑功效之水準的情況下降低額外止痛劑之劑量。例如，在一些實施例中，本揭示內容提供一種治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A與一定量之一或多種額外止痛劑之組合，其中額外止痛劑之量小於在不投與化合物A之情況下達成相同或類似水準之疼痛緩解或止痛劑功效所需的額外止痛劑之量。在某些此類實施例中，一或多種額外止痛劑為類鴉片止痛劑，諸如丁丙諾啡、可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、美沙酮、嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、替利定及曲馬朵，該類鴉片促效劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外止痛劑為羥考酮或其醫藥學上可接受之鹽，諸如羥考酮HCl。

【0058】 在相關實施例中，本揭示內容提供一種減少向有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)投與之類鴉片止痛劑之劑量(例如維持劑量)的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A，例如藉此有效量之化合物A抵消了類鴉片止痛劑之劑量之減少，從而維持了個體所經歷之疼痛緩解或止痛功效之水準。在某些此類實施例中，類鴉片止痛劑係選自丁丙諾啡、可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、美沙酮、嗎啡、羥考

酮、羥嗎啡酮、替利定及曲馬朵，該類鴉片止痛劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，類鴉片止痛劑為羥考酮或其醫藥學上可接受之鹽，諸如羥考酮HCl。

【0059】 在其他實施例中，本揭示內容提供一種減少向有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)投與之類鴉片止痛劑之劑量(例如維持劑量)的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A，例如藉此有效量之化合物A減少達成個體之疼痛緩解所需之類鴉片止痛劑之劑量。在某些此類實施例中，類鴉片止痛劑係選自丁丙諾啡、可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、美沙酮、嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、替利定及曲馬朵，該類鴉片止痛劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，類鴉片止痛劑為羥考酮或其醫藥學上可接受之鹽，諸如羥考酮HCl。

【0060】 在一個實施例中，本文所描述之方法及用途(諸如治療有需要之個體(較佳哺乳動物，諸如人類)之疼痛的方法或用途)藉由投與(例如經口)治療有效量之化合物A來達成，該治療有效量諸如約0.05 mg/kg至約20 mg/kg，包括約0.05 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約20 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg、約0.05 mg/kg至約5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約5 mg/kg、約0.05 mg/kg至約2 mg/kg或約0.1 mg/kg至約2 mg/kg。更特定代表性量包括0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2 mg/kg、5 mg/kg、8 mg/kg、10 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、18 mg/kg或20

mg/kg或藉由使用上述量中之兩者作為端點建立之任何範圍之量。在某些態樣中，該方法或用途包括投與(例如經口) 0.1-1 mg/kg之化合物A。在某些態樣中，該方法包括投與(例如經口) 0.2-0.5 mg/kg之化合物A。在某些態樣中，該方法或用途包括投與(例如經口) 0.05-20 mg/kg之化合物A。在某些態樣中，該方法包括投與(例如經口) 1-10 mg/kg之化合物A。

【0061】 在某些情況下，本揭示內容提供一種治療有需要個體(較佳哺乳動物，諸如人類)之疼痛的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A，其中該疼痛為傷害感受性疼痛，諸如本文所描述之包括發炎性疼痛之彼等傷害感受性疼痛，且其中向個體投與0.05-5 mg/kg之劑量之化合物A，諸如0.1-5 mg/kg、0.05-2 mg/kg或0.1-2 mg/kg，包括約0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.24 mg/kg、0.25 mg/kg、0.3 mg/kg、0.35 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.75 mg/kg、0.8 mg/kg、0.81 mg/kg、0.85 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.5 mg/kg、1.8 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg或5 mg/kg或藉由使用上述量中之兩者作為端點建立之任何範圍之量。

【0062】 在一些情況下，本揭示內容提供一種治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法，該方法包含向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A，其中該疼痛為神經性病變疼痛，諸如本文所描述之彼等神經性病變疼痛，且其中向個體投與0.5-10 mg/kg之劑量之化合物A，諸如0.5-8 mg/kg、1-10 mg/kg或1-8 mg/kg，包括約0.5 mg/kg、0.8 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.8 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、5 mg/kg、5.2 mg/kg、5.5

mg/kg、6 mg/kg、6.5 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg或10 mg/kg或藉由使用上述量中之兩者作為端點建立之任何範圍之量。

【0063】 在一些實施例中，本文所描述之方法及用途(諸如治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法或用途)藉由以單個或多個劑量單位投與(例如經口)治療有效量之化合物A(諸如2至200 mg之化合物A)來達成。例如，該方法可包括以單個或多個劑量單位投與(例如經口)約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約21 mg、約22 mg、約23 mg、約24 mg、約25 mg、約26 mg、約27 mg、約29 mg、約30 mg、約31 mg、約32 mg、約33 mg、約34 mg、約35 mg、約36 mg、約37 mg、約38 mg、約39 mg、約40 mg、約41 mg、約42 mg、約43 mg、約44 mg、約45 mg、約46 mg、約47 mg、約48 mg、約49 mg、約50 mg、約51 mg、約52 mg、約53 mg、約54 mg、約55 mg、約56 mg、約57 mg、約58 mg、約59 mg、約60 mg、約61 mg、約62 mg、約63 mg、約64 mg、約65 mg、約66 mg、約67 mg、約68 mg、約69 mg、約70 mg、約71 mg、約72 mg、約73 mg、約74 mg、約75 mg、約76 mg、約77 mg、約78 mg、約79 mg、約80 mg、約81 mg、約82 mg、約83 mg、約84 mg、約85 mg、約86 mg、約87 mg、約88 mg、約89 mg、約90 mg、約91 mg、約92 mg、約93 mg、約94 mg、約95 mg、約96 mg、約97 mg、約98 mg、約99 mg、約100 mg、約101 mg、約102 mg、約103 mg、約104 mg、約105 mg、約106 mg、約107 mg、約108 mg、約109 mg、約110 mg、約111 mg、約112 mg、約113 mg、約114 mg、約115 mg、約116

mg、約117 mg、約118 mg、約119 mg、約120 mg、約121 mg、約122 mg、約123 mg、約124 mg、約125 mg、約126 mg、約127 mg、約129 mg、約130 mg、約131 mg、約132 mg、約133 mg、約134 mg、約135 mg、約136 mg、約137 mg、約138 mg、約139 mg、約140 mg、約141 mg、約142 mg、約143 mg、約144 mg、約145 mg、約146 mg、約147 mg、約148 mg、約149 mg、約150 mg、約151 mg、約152 mg、約153 mg、約154 mg、約155 mg、約156 mg、約157 mg、約158 mg、約159 mg、約160 mg、約161 mg、約162 mg、約163 mg、約164 mg、約165 mg、約166 mg、約167 mg、約168 mg、約169 mg、約170 mg、約171 mg、約172 mg、約173 mg、約174 mg、約175 mg、約176 mg、約177 mg、約178 mg、約179 mg、約180 mg、約181 mg、約182 mg、約183 mg、約184 mg、約185 mg、約186 mg、約187 mg、約188 mg、約189 mg、約190 mg、約191 mg、約192 mg、約193 mg、約194 mg、約195 mg、約196 mg、約197 mg、約198 mg、約199 mg或約200 mg或投與(例如經口)藉由使用上述量中之兩者作為端點建立之任何範圍之量。在一些態樣中，該方法或用途包括以單個或多個劑量單位向個體(例如人類)經口投與5至50 mg之化合物A。在一些態樣中，該方法或用途包括以單個或多個劑量單位向個體(例如人類)經口投與10、20或25 mg之化合物A。在一些態樣中，該方法或用途包括以單個或多個劑量單位向個體(例如人類)經口投與20 mg之化合物A。

【0064】 在一些態樣中，本文所描述之方法及用途(諸如治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法或用途)藉由投與(例如經口)至少20 mg之化合物A(諸如至少25、30、35、50、75或100 mg之化合物A)來達成。在

一些實施例中，本文所描述之方法及用途(諸如治療有需要之個體之疼痛的方法或用途)藉由向個體(例如人類)每天投與(例如經口)至少50 mg之化合物A(諸如每天至少60、75、85、100、125、150、175或200 mg之化合物A)來達成。

【0065】 在一些實施例中，本文所描述之方法及用途(諸如治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法或用途)藉由每天投與(例如經口)治療有效量之化合物A(諸如每天5至1000 mg之化合物A，諸如每天5至500 mg或5至250 mg之化合物A)來達成。例如，該方法或用途可包括每天投與(例如經口)約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約205 mg、約210 mg、約215 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約235 mg、約240 mg、約245 mg、約250 mg、約255 mg、約260 mg、約265 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約285 mg、約290 mg、約295 mg、約300 mg、約305 mg、約310 mg、約315 mg、約320 mg、約325 mg、約330 mg、約335 mg、約340 mg、約345 mg、約350 mg、約355 mg、約360 mg、約365 mg、約370 mg、約375 mg、約380 mg、約385 mg、約390 mg、約395 mg、約400 mg、約405 mg、約410 mg、約415 mg、約420 mg、約425 mg、約430 mg、約435 mg、約440 mg、約445 mg、約450 mg、約455 mg、約460

mg、約465 mg、約470 mg、約475 mg、約480 mg、約485 mg、約490 mg、約495 mg、約500 mg或約1000 mg之化合物A，或每天投與(例如經口)藉由使用上述量中之兩者作為端點建立之範圍之量。在一些態樣中，該方法或用途包括向個體(例如人類)每天經口投與10至200 mg之化合物A，諸如每天10、15、20、25、30、35或40 mg至75、100、125、150、175或200 mg之化合物A，包括每天20至150 mg。在一些態樣中，向個體(例如人類)經口投與包括每天50、75、100或125 mg之化合物A，諸如每天100 mg。

【0066】 在某些情況下，以每天多次劑量(諸如以每天兩次、三次、四次或五次劑量)投與(例如經口)以上每日劑量之化合物A。例如，100 mg之每日劑量可在一整天內以五個20 mg、四個25 mg、三個33.3 mg或兩個50 mg劑量投與。

【0067】 在一些實施例中，以上每日劑量之化合物A以單次劑量投與(例如經口)。例如，每天約5、10、15、20、25或30 mg至約50、65、75、100、125或150 mg之化合物A可以單次劑量經口投與，包括每天10-25 mg、10-30 mg及10-40 mg之單次劑量，諸如每天10-25 mg之單次劑量。相關地，前述段落中所論述之化合物A之劑量中的任一者可包括於單種單位劑型或多種單位劑型中，諸如兩種、三種或四種單位劑型中。

【0068】 在某些實施例中，當使用本文所揭示之每日劑量時，本文所描述之方法及用途在6至9天內(諸如在約1週內)達成化合物A之穩態。

【0069】 在一些實施例中，本文所描述之藉由投與(例如經口)化合物A治療疼痛之方法及用途包括根據12小時(亦即一天兩次)、24小時(亦即一天一次)、48小時(亦即每兩天一次)、72小時、96小時、5天、6天、1週

或2週給藥方案(尤其12小時、24小時或48小時給藥方案)投與。此類方案可涉及投與任一上述劑量或每日劑量。例如，本揭示內容提供治療有需要之個體(例如人類)之疼痛的方法，該方法包含根據12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、5天、6天、1週或2週間隔(尤其12小時、24小時或48小時間隔)向個體投與(例如經口)治療有效量之化合物A，其中化合物A之量對應於任一上述劑量或每日劑量。在某些此類實施例中，例如在用餐之前約30分鐘至用餐之後約2小時之間(包括在用餐期間或在用餐之後15分鐘內)之進食狀態下，向人類個體經口投與化合物A。

【0070】 在額外實施例中，上文論述之藉由投與治療有效量之化合物A治療疼痛之方法或用途包含例如在用餐之前約30分鐘至用餐之後約2小時之間(包括在用餐期間或在用餐之後15分鐘內)之進食狀態下，向人類個體經口投與化合物A。在一些實施例中，相比於在禁食狀態下向個體經口投與化合物A，在進食狀態下向人類個體經口投與化合物A顯著增強化合物A之生體可用率及暴露。在一些實施例中，相比於在禁食狀態下向個體經口投與相同量之化合物A時，在進食狀態下向人類個體經口投與化合物A增加化合物A之一或多個藥物動力學參數(例如 C_{max} 、 AUC_{inf} 、 T_{max} 、 $t_{1/2\lambda_z}$ 等)。

【0071】 在某些實施例中，本文所描述之方法及用途投與呈包含化合物A及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥學上可接受的口服組合物形式之化合物A。此等組合物中所包括之化合物A之量可對應於本文所描述之一或多種量。在一些實施例中，該組合物呈單位劑量。

【0072】 包含化合物A之醫藥學上可接受之口服組合物的實例包括固體調配物(諸如錠劑、膠囊、口含錠、糖衣錠、顆粒、粉劑、薄片、多

微粒及膜)、液體調配物(諸如水溶液、酞劑、酊劑、漿液、懸浮液及分散液)及氣溶膠化調配物(諸如霧滴及噴霧)。在一個實施例中,化合物A之醫藥學上可接受之口服組合物包括兒科懸浮液或顆粒。所有上述量之化合物A可包括於例如包含5、10、15、10、25、30或35 mg化合物A之膠囊之此類調配物中。

【0073】適合於非經腸投與化合物A之組合物之實例包括無菌可注射溶液、懸浮液或分散液,包括水性或油性製劑,尤其水性製劑。在一些實施例中,化合物A以可注射無菌水性調配物之形式根據本文所描述之方法或用途進行投與,該可注射無菌水性調配物包括非經腸可接受之稀釋劑或溶劑,諸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液、緩衝水溶液及含有諸如1,3-丁二醇之可溶混醇之水溶液。化合物A之非經腸調配物之其他適合賦形劑包括單甘油酯或雙甘油酯;脂肪酸,諸如油酸及其甘油酯衍生物;天然醫藥學上可接受之油,諸如橄欖油或蓖麻油,包括其聚氧乙烯化形式;長鏈醇稀釋劑或分散劑,諸如烷基纖維素,包括羧甲基纖維素;及界面活性劑,諸如Tween、Span及其他乳化劑或生體可用率增強劑。

【0074】在另一實施例中,提供用於經口投與化合物A以治療疼痛之套組。此類套組包含複數個經口單位劑型之化合物A以及經口投與化合物A之說明書。

【0075】本揭示內容之額外實施例及實例描述於本文中。此等實施例及實例為說明性的且不應視為限制所主張之本發明之範疇。

5. 實例

【0076】進行研究以確定化合物A在啮齒動物疼痛模型(例如乙酸誘

導之小鼠內臟疼痛模型及大鼠神經性病變疼痛脊神經結紮/Chung模型)中之效果。進行額外研究以確定化合物A在公認疼痛模型中之效果(若存在)。

5.1. 實例1.乙酸誘導之小鼠內臟疼痛模型

【0077】 目的：進行乙酸測試以評定化合物A在發炎性疼痛之乙酸扭體(AAW)模型中之潛在功效。AAW測試如先前所描述進行(Yeping Bi 等人，「由對小鼠中天然Kv7/KCNQ/M電流之前腦特異性抑制誘發內臟痛覺過敏(Visceral hyperalgesia induced by forebrain-specific suppression of native Kv7/KCNQ/M-current in mice)」. *Mol. Pain* 2011，7:84；Gabriela F. Pavao-de-Souza等人，「乙酸及苯基-對苯醌誘發之明顯類疼痛行為視小鼠中之脊髓MAP激酶、PI3K及小神經膠質細胞之活化而定(Acetic acid- and phenyl-p-benzoquinone-induced overt pain-like behavior depends on spinal activation of MAP kinases, PI3K and microglia in mice)」. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 101 (2012) 320-328；Kazufumi Hirano等人，「Kv7.2-7.5電位閘控鉀通道(KCNQ2-5)開放劑瑞替加濱減輕了辣椒素誘發之小鼠內臟疼痛(Kv7.2-7.5 voltage-gated potassium channel (KCNQ2-5) opener, retigabine, reduces capsaicin-induced visceral pain in mice)」. *Neurosci. Lett.* 413 (2007) 159-162；Mosad A. Ghareeb等人，「豔山薑(薑科)葉提取物之多酚類之HPLC-ESI-MS/MS譜分析及其在活體內之抗炎、抗傷害感受性及退熱活性(HPLC-ESI-MS/MS Profiling of Polyphenolics of a Leaf Extract from *Alpinia zerumbet* (Zingiberaceae) and Its Anti-Inflammatory, Anti-Nociceptive, and Antipyretic Activities In Vivo)」. *Molecules* 23 (2018) 3238；及

Yaroslav A. Andreev等人，「酸敏感離子通道3(ASIC3)抑制劑之止痛活性：海葵肽 Ugr9-1 及 APETx2 與低分子量化合物之比較 (Analgesic Activity of Acid-Sensing Ion Channel 3 (ASIC3) Inhibitors: Sea Anemones Peptides Ugr9-1 and APETx2 versus Low Molecular Weight Compounds)」. *Mar. Drugs* 16 (2018), 500)。

【0078】 研究設計：簡言之，將乙酸以0.4%濃度腹膜內注射至6-7週齡CD1小鼠中。在注射乙酸之後，將動物置於腔室中，且錄影記錄其後續扭體行為。將扭體定義為伴隨著身體伸長及後肢伸展或軀幹旋轉之腹肌收縮。在注射乙酸之後5-15 min之間對扭體進行計數。

【0079】 乙酸劑量之選擇：基於CD1小鼠對乙酸之濃度反應(0.2-0.8%)，選擇EC75濃度(0.4%)以產生最佳扭體反應。雙氯芬酸在乙酸模型中用作陽性對照。

【0080】 結果：第一研究(圖1，研究1)顯示經由劑量組(媒劑、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg化合物A)觀測到傷害感受性事件之數量呈劑量反應性減少。第二研究(圖1，研究2)顯示在10 mg/kg化合物A下傷害感受性事件之數量減少。在腦及血漿中之化合物A濃度與所觀測之功效之間展示PK/PD相關性(圖1，PK/PD相關性)。EC₅₀(得到50%之傷害感受性事件減少之有效濃度)在血漿及腦中分別為0.25 μM及0.4 μM。

5.2. 實例2.脊神經結紮誘導之大鼠神經性病變疼痛模型

【0081】 目的：化合物A之功效係使用大鼠神經性病變疼痛脊神經結紮(SNL)/Chung模型來評定。如先前所描述開發大鼠SNL模型(Chung JM, Kim HK, Chung K. 「神經性病變疼痛之分段式脊神經結紮模型 (Segmental spinal nerve ligation model of neuropathic pain)」. *Methods*

Mol. Med. 99 (2004) 35-45)。

表1. SNL模型之材料

物質	外觀	配方	投與途徑	Ptt ^a	劑量表 現	投與體 積
(媒劑)	-	含0.5% (w/v) CMC-Na鹽及0.1% (v/v) Tween 80之蒸餾水	經口	自第14天至第18天每日一次(在第14天及第18天第一次測試之前120 min)	mg/kg之供應物質	5 mL/kg 體重
化合物A	白色粉末	分散於含0.5% (w/v)羧甲基纖維素(CMC)-Na鹽及0.1% (v/v) Tween 80之蒸餾水中	經口	自第14天至第18天每日一次(在第14天及第18天第一次測試之前120min)	mg/kg之供應物質	5 mL/kg 體重
瑞替加濱 (Selleckchem)	白色粉末	分散於含0.5% (w/v)甲基纖維素及0.2% (v/v) Tween 80之蒸餾水中	經口	自第14天至第18天每日一次(在第14天及第18天第一次測試之前120 min)	mg/kg之供應物質	5 mL/kg 體重
嗎啡鹽酸鹽 (Caesar Loretz GmbH)	白色粉末	溶解於蒸餾水中	經口	在第14天及第18天第一次測試之前60分鐘 (自第15天至第17天每日一次投與蒸餾水)	mg/kg之鹽	5 mL/kg 體重

^a預治療時間。

【0082】 研究設計：簡言之，在第0天，將馮弗雷測試及冷板測試分別用於觸覺異常性疼痛及冷異常性疼痛之基線量測。基線量測後，麻醉大鼠(171-209 g雄性史-道二氏(Sprague Dawley))且在L4-S2節處切開以暴露左L5神經。將縛線緊緊地綁紮在L5神經周圍(Chung等人；R. Dost等人，「瑞替加濱之抗痛覺過敏活性係由KCNQ鉀通道活化介導(The anti-hyperalgesic activity of Retigabine is mediated by KCNQ potassium channel activation)」. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 369 (2004) 382-390；Gordon Blackburn-Munro等人，「抗驚厥瑞替加濱減弱大鼠持續性疼痛及神經性病變疼痛模型中之傷害感受性行為(The

anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviors in rat models of persistent and neuropathic pain)」. *Eur. J. Pharmacol.* 460 (2003) 109-116；及Wu YJ等人，「(S,E)-3-(2-氟苯基)-N-(1-(3-(吡啶-3-基氧基)苯基)乙基)-丙烯醯胺作為治療神經性病變疼痛之強力及有效KCNQ2(Kv7.2)開放劑 (Discovery of (S,E)-3-(2-fluorophenyl)-N-(1-(3-(pyridin-3-yloxy)phenyl)ethyl)-acrylamide as a potent and efficacious KCNQ2 (Kv7.2) opener for the treatment of neuropathic pain)」. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 6188-91)。隨後縫合傷口且使大鼠恢復。在第13天，量測觸覺異常性疼痛及冷異常性疼痛之手術後基線以驗證神經性病變疼痛。基於手術後基線分數將動物分配至治療組。**表2**及圖2展示在用媒劑、化合物A、瑞替加濱或嗎啡治療之前，第13天大鼠觸覺異常性疼痛馮弗雷測試之結果。

表2.第13天之預治療測試：電子馮弗雷測試

待治療	誘發縮足之力(g)		
	無損傷足	損傷足	
	平均值±平均值標準誤差	平均值±平均值標準誤差	平均值±平均值標準誤差
媒劑(經口)	91.2 ± 3.7	22.7 ± 1.5	-75% ***
化合物A (8 mg/kg經口)	87.7 ± 6.4	23.0 ± 1.0	-74% ***
化合物A (16 mg/kg經口)	85.8 ± 5.7	21.8 ± 1.0	-75% ***
化合物A (24 mg/kg經口)	83.8 ± 4.4	22.1 ± 1.7	-74% ***
瑞替加濱(20 mg/kg經口)	82.8 ± 4.3	22.7 ± 1.7	-73% ***
嗎啡(128 mg/kg經口)	90.1 ± 2.4	22.6 ± 1.6	-75% ***

成對司徒頓t檢定：NS =不顯著；* = p < 0.05；** = p < 0.01；*** = p < 0.001。

【0083】 給藥：對於功效測試，化合物A自第14天-第18天一天一次經口給藥，持續5個連續日。在第14天及第18天在投與化合物A之後兩小時再次評估動物之觸覺異常性疼痛及熱異常性疼痛。嗎啡用作陽性對照。

表3展示大鼠在測試持續時間內之體重。

表3.體重

第14天至第18天 每日一次治療 ^a	體重(g)(平均值±平均值標準誤差)						
	第0天	第13天	第14天	第15天	第16天	第17天	第18天
媒劑(經口)	194.4 ± 2.0	309.4 ± 4.1	314.5 ± 3.7	327.1 ± 3.8	335.2 ± 4.2	345.6 ± 4.5	351.6 ± 4.7
化合物A (8 mg/kg 經口)	194.6 ± 2.4	307.4 ± 6.6	311.5 ± 6.7	327.8 ± 7.8	338.2 ± 7.6	347.0 ± 8.2	354.0 ± 8.0
化合物A (16 mg/kg經口)	190.6 ± 2.5	296.8 ± 4.0	300.2 ± 5.1	314.9 ± 5.3	320.2 ± 5.2	330.1 ± 6.7	334.9 ± 6.4
化合物A (24 mg/kg經口)	192.2 ± 1.8	296.8 ± 4.5	301.4 ± 5.1	319.8 ± 5.7	328.3 ± 5.5	334.2 ± 6.4	339.1 ± 5.5
瑞替加濱(20 mg/kg經口)	190.6 ± 3.3	297.8 ± 5.0	300.8 ± 4.8	312.6 ± 5.1	321.1 ± 5.2	330.6 ± 5.3	336.8 ± 5.7
嗎啡(128 mg/kg經口)	188.4 ± 2.0	293.9 ± 4.7	295.9 ± 4.6	312.8 ± 5.5	302.0 ± 5.4	298.9 ± 5.4	306.7 ± 5.2

^a用嗎啡治療之組在第14天及在第18天治療一次。

5.2.1 使用電子馮弗雷測試之觸覺異常性疼痛評估

【0084】 將大鼠置放在網格地板上之倒置丙烯酸塑膠盒下。隨後以增加之力將電子馮弗雷探針之頂端施加至手術後足且自動記錄誘發縮足所需之力。進行3次該程序且計算平均縮足力。實驗者對治療為雙盲的。

【0085】 結果：表4-5及圖3展示在第14天及第18天觸覺異常性疼痛馮弗雷評估之結果。與嗎啡相比，化合物A及瑞替加濱皆對觸覺異常性疼痛指標沒有太大效果。此對於Kv7.2機制並不出人意料(參見Blackburn-Munro及Jensen，*Eur J Pharmacol*，460(2-3)：109-116 (2003))。

表4.第14天之觸覺異常性疼痛評估：對損傷足之電子馮弗雷測試

第14天至第18天每日一次治療 ^a	誘發縮足之力(g)					
	第14天基線	第14天在第2 h	第14天在第2 h：相對於基線之差量			
	平均值±平均值標準誤差	平均值±平均值標準誤差	平均值±平均值標準誤差	與媒劑(經口)相比		
				c	d	Δ
媒劑(經口)	22.9 ± 1.2	23.2 ± 1.7	+0.3 ± 1.4			
化合物A (8 mg/kg經口)	21.5 ± 1.6	28.5 ± 3.4	+7.0 ± 2.5	NS	-	+6.7

化合物A (16 mg/kg經口)	19.9 ± 1.9	25.2 ± 1.9	+5.4 ± 2.1		-	+5.1
化合物A (24 mg/kg經口)	22.4 ± 1.4	29.9 ± 2.9	+7.5 ± 3.1		-	+7.2
瑞替加濱(20 mg/kg經口)	22.5 ± 1.6	26.5 ± 2.5	+4.0 ± 2.2		-	+4.0
嗎啡(128 mg/kg經口) ^b	23.0 ± 1.8	50.6 ± 5.0	+27.7 ± 5.6	***		+27.4

組間比較：NS =不顯著；* = p < 0.05；** = p < 0.01；*** = p < 0.001。

^a用嗎啡治療之組在第14天及在第18天治療一次。

^b在投與之後1 h進行測試。

^c對於測試物質治療組：以組為因子之單因子變異數分析(One-way ANOVA)。

^d當單因子變異數分析顯著時進行鄧奈特檢定(Dunnett's test)。

表5.第18天之觸覺異常性疼痛評估：對損傷足之電子馮弗雷測試

第14天至第18天每日一次治療 ^a	誘發縮足之力(g)					
	第14天基線	第18天在第2 h	第18天在第2 h：相對於基線之差量			
	平均值±平均值標準誤差	平均值±平均值標準誤差	平均值±平均值標準誤差	與媒劑(經口)相比		
				c	d	Δ
媒劑(經口)	22.9 ± 1.2	25.7 ± 1.8	+2.8 ± 2.1			
化合物A (8 mg/kg經口)	21.5 ± 1.6	32.1 ± 3.6	+10.6 ± 3.5	NS	-	+7.8
化合物A (16 mg/kg經口)	19.9 ± 1.9	25.2 ± 2.0	+5.4 ± 2.1		-	+2.6
化合物A (24 mg/kg經口)	22.4 ± 1.4	33.8 ± 3.6	+11.5 ± 3.0		-	+8.7
瑞替加濱(20 mg/kg經口)	22.5 ± 1.6	31.8 ± 2.2	+9.2 ± 2.1		-	+6.4
嗎啡(128 mg/kg經口) ^b	23.0 ± 1.8	50.0 ± 4.5	+27.1 ± 4.6	***		+24.3

組間比較：NS =不顯著；* = p < 0.05；** = p < 0.01；*** = p < 0.001。

^a用嗎啡治療之組在第14天及在第18天治療一次。

- ^b在投與之後1 h進行測試。
- ^c對於測試物質治療組：以組為因子之單因子變異數分析。
- ^d當單因子變異數分析顯著時進行鄧奈特檢定。

5.2.2 使用冷板測試之熱異常性疼痛評估

【0086】 冷板裝置維持在4 ± 1℃ 下且由丙烯酸玻璃外殼包圍。將大鼠置放於板上持續5分鐘之時間段。針對手術後足記錄第1次縮足之潛伏期、縮足之總次數及縮足反應之總持續時間。

【0087】 結果：表6-7及圖4-9展示在第14天及第18天熱異常性疼痛馮弗雷評估之結果。圖7-9展示在16及24 mg/kg兩者下，在熱異常性疼痛指標中化合物A勝過嗎啡(128 mg/kg)。

表6.第14天之熱異常性疼痛評估：對損傷足之冷板測試

第14天至第18天每日一次治療 ^a	第一次縮足之潛伏期(s)			縮足反應之次數				縮足反應之總持續時間(s)				
	第14天在第2 h											
	平均值±平均值標準誤差	與媒劑(經口)相比			平均值±平均值標準誤差	與媒劑(經口)相比			平均值±平均值標準誤差	與媒劑(經口)相比		
		C	d	Δ %		c	d	Δ %		c	d	Δ %
媒劑(經口)	130.0 ± 25.5				10.1 ± 3.1				2.2 ± 1.0			
化合物A (8 mg/kg經口)	226.8 ± 29.4	***	*	+74	2.1 ± 0.8	**	**	-79	3.4 ± 3.4	NS	-	+55
化合物A (16 mg/kg經口)	214.9 ± 29.2		NS	+65	3.0 ± 1.7		*	-70	0.8 ± 0.7		-	-64
化合物A (24 mg/kg經口)	280.0 ± 20.0		***	+115	0.9 ± 0.9		**	-91	0.0 ± 0.0		-	-100
瑞替加濱(20 mg/kg經口)	272.7 ± 20.1		***	+110	1.5 ± 1.3		**	-85	0.3 ± 0.3		-	-86
嗎啡(128 mg/kg經口) ^b	201.3 ± 35.8	NS		+55	7.9 ± 2.8	NS		-22	4.9 ± 2.4	NS		+123

組間比較：NS =不顯著；* = p < 0.05；** = p < 0.01；*** = p < 0.001。

- ^a用嗎啡治療之組在第14天及在第18天治療一次。
- ^b在投與之後1 h進行測試。
- ^c對於測試物質治療組：以組為因子之單因子變異數分析。對於比較治療組：非成對司徒頓檢定(Unpaired Student's test)。
- ^d當單因子變異數分析顯著時進行鄧奈特檢定。

表7.第18天之熱異常性疼痛評估：對損傷足之冷板測試

第14天至第18天每日一次治療 ^a	第一次縮足之潛伏期 (s)				縮足反應之次數				縮足反應之總持續時間 (s)			
	第18天在第2 h											
	平均值 ±平均 值標準 誤差	與媒劑(經口)相比			平均值 ±平均 值標準 誤差	與媒劑(經口)相比			平均值 ±平均 值標準 誤差	與媒劑(經口)相比		
		C	d	Δ %		c	d	Δ %		c	d	Δ %
媒劑(經口)	94.2 ± 25.6				10.9 ± 3.5				10.8 ± 4.3			
化合物A (8 mg/kg經口)	180.4 ± 26.5	***	NS	+92	7.7 ± 2.8	**	NS	-29	1.3 ± 0.9	NS	-	-88
化合物A (16 mg/kg經口)	257.0 ± 23.5		***	+173	1.3 ± 2.8		**	-88	0.0 ± 0.0		-	-100
化合物A (24 mg/kg經口)	263.8 ± 24.3		***	+180	0.6 ± 0.5		**	-94	0.0 ± 0.0		-	-100
瑞替加濱(20 mg/kg經口)	209.3 ± 36.1		*	+122	3.4 ± 1.3		NS	-69	27.3 ± 23.5		-	+153
嗎啡(128 mg/kg經口) ^b	235.8 ± 33.2	**		+150	4.6 ± 2.8	NS		-58	3.8 ± 2.7	NS		-65

組間比較：NS =不顯著；* = p < 0.05；** = p < 0.01；*** = p < 0.001。

- ^a用嗎啡治療之組在第14天及在第18天治療一次。
- ^b在投與之後1 h進行測試。
- ^c對於測試物質治療組：以組為因子之單因子變異數分析。對於比較治療組：非成對司徒頓檢定。
- ^d當單因子變異數分析顯著時進行鄧奈特檢定。

5.3. 實例3.具有藥物動力學分析之交叉研究

【0088】 在隨機、雙盲、安慰劑對照、跨顱磁刺激(TMS)交叉研究中研究單次劑量之化合物A在慣用右手之健康男性人類個體中之藥物動力學(PK)、安全性及耐受性。

【0089】 研究目的為評估單次劑量之化合物A在健康男性個體中之安全性、耐受性及藥物動力學。

【0090】 招募了二十位慣用右手之健康男性個體且以盲法將其隨機分組，以在第1天接受單次經口劑量之20 mg化合物A或安慰劑(隨機比例為1:1)，隨後交叉以在第7天接受單次劑量之其他治療劑。

【0091】 在第1天進入研究之前，在27天內篩選個體。對於第1階段，容許個體進入研究單位且在第1天給藥，且在第2天離開。對於第2階段，在清除6天之後，容許相同個體再次進入研究單位且在第7天給藥，且在第8天離開。所有個體在第14天返回至臨床單位以進行門診問診，且在第37天接到隨訪電話。

【0092】 向進食狀態之個體給藥，但在研究期間改變相對於用餐之給藥時間，且在給藥之前2 h或30分鐘食用高脂或標準餐食與給藥後1 h或2.5 h食用高脂或標準餐食之間變化。

【0093】 PK變數包括最大血漿濃度(C_{max})、最大血漿濃度之時間(T_{max})、終端消除半衰期($t_{1/2}$)、消除速率常數(λ_z)、0至24 h之曲線下面積(AUC_{0-24h})、時間零至最後可定量濃度之曲線下面積($AUC_{0-t_{last}}$)、時間零至無限之曲線下面積(AUC_{0-inf})、歸因於自 t_{last} 至無限之外推之AUC的百分比($\%AUC_{extrap}$)、經口投與之後的表觀全身清除率(CL/F)、按體重正規化之 CL/F 、時間零至最後可定量濃度之平均滯留時間(MRT_{last})、外推至無限之平均滯留時間(MRT_{inf})、終端階段期間之表觀分佈體積(V_z/F)及

按體重正規化之 V_z/F 。

5.3.1. 藥物動力學分析

【0094】 以兩種方式概述此研究之PK參數。首先，在可能時單獨使用在第1階段及第2階段之各24 h採樣週期期間收集之PK樣本計算PK參數。其次，使用超出24 h採樣週期(亦即來自第7/8天及/或第14天)之樣品測定PK參數。對於在第一階段接受化合物A之個體，在安慰劑治療之前獲取之PK樣本在>24 h時提供額外PK時間點。對於在第二階段接受化合物A之個體，不存在>24 h PK時間點，直至添加第14天PK樣本為止。因此，在第14天實施額外PK樣本之前招募之在第二階段隨機接受化合物A之個體沒有超出24 h之PK資料。完整PK概況資料集由給藥後>24 h獲取PK樣品之16位個體組成。為了論述以下PK參數，一般使用完整PK概況資料集，因為其使得PK參數得到更精確估計。

【0095】 起初，在高脂餐食之後2小時向個體給藥，且在給藥之後1小時提供相對高脂之午餐。在對最初8名個體之PK概況進行盲法檢查之後，減少了午餐之脂肪含量，以試圖縮短達至 T_{max} 之時間。另外，相對於給藥之用餐時間自給藥之前2小時變為給藥之前30分鐘，且隨後減少了早餐之脂肪含量。各個體用餐時間及類型說明於表8中。總體而言，儘管餐食組成及相對於給藥之用餐時間發生變化，但 C_{max} 或 T_{max} 無明顯差異。因而，PK資料在未根據餐食含量或相對用餐時間進行分類之情況下呈現。

表8.相對於給藥之用餐類型及時間

個體	給藥前用餐		給藥後用餐	
	類型	時間	類型	時間
901, 908, 910, 907	高脂 ^a	給藥前2 h	高脂	給藥後1 h
912, 919, 914, 918	高脂	給藥前2 h	標準	給藥後1 h
927, 925, 928, 924	高脂	給藥前0.5 h	標準	給藥後2.5 h
930, 934, 933, 937, 938, 941, 940, 942	標準	給藥前0.5 h	標準	給藥後2.5 h

^a除個體910外，其在給藥之前食用標準早餐

5.3.1.1.血漿濃度

【0096】 記錄完整PK概況隨時間推移之血漿濃度。在2 h、4 h及6 h 時間點，平均值±SD血漿濃度分別為15.9 ± 21.4 ng/mL、30.2 ± 21.1 ng/mL及42.1 ± 19.1 ng/mL。

【0097】 階段之間的平均C_{max}或T_{max}無差異(表9)。達至峰值血漿濃度之總時間在1.9至12 h之範圍內，且中位數時間為7.8 h。

【0098】 在第2階段接受安慰劑之個體在安慰劑治療期開始時具有低但可量測之化合物A含量，其中平均C_{max}為5.84 ng/mL(範圍為3.34-9.61 ng/mL)。

表9.階段、總體及完整PK概況之藥物動力學參數

參數	統計量	20 mg化合物A			
		階段1 (N=10)	階段2 (N=10)	總體(N=20)	完整PK概況(N=16)
C _{max} (ng/mL)	平均值±SD	60.2 ± 17.3	58.3 ± 9.94	59.2 ± 13.8	60.1 ± 14.9
	範圍	29.9 - 77.1	46.2 - 79.4	29.9 - 79.4	29.9 - 79.4
T _{max} (h)	中位數	6.94	7.83	7.83	6.83
	範圍	1.92 - 12	1.92 - 8.15	1.92 - 12	1.92 - 12
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	平均值±SD	693 ± 184	681 ± 142	687 ± 160	692 ± 151
	範圍	383 - 951	358 - 869	358 - 951	383 - 951
C _{last} (ng/mL)	平均值±SD	16.4 ± 5.61	16.4 ± 3.87	16.4 ± 4.69	4.52 ± 1.82
	範圍	10.1 - 27.8	7.1 - 21.3	7.1 - 27.8	1.33 - 7.67
T _{last} (h)	平均值±SD	23.8 ± 0.375	23.8 ± 0.213	23.8 ± 0.299	235 ± 81.5
	範圍	23.1 - 24.3	23.5 - 24.1	23.1 - 24.3	142 - 360
T _{1/2} (h)	平均值±SD	11.4 ± 2.6	10.6 ± 2.9	11.1 ± 2.6	127 ± 84.6
	範圍	8.46 - 14.9	8.01 - 14.3	8.01 - 14.9	48.2 - 306

5.3.1.2.完整PK概況之其他藥物動力學參數

【0099】 其他PK參數之概述提供於表10中。平均AUC_{last}為2370 ng*h/mL，其包括在可獲得時來自隨訪之PK樣本。相同資料集之AUC_{inf}為3155 ng*h/mL且中位數(範圍)外推面積為19.9% (範圍10.6%-40.5%)。

一些個體中之此相對較高水準之外推面積表明，根據 λ_z 計算之參數(諸如半衰期、 MRT_{inf} 、清除率及分佈體積)應謹慎分析且在其計算中可具有較高固有方差。

【0100】 16.3 L/kg之平均正規化分佈體積(V_z/F)遠高於72.3 kg平均體重之總血液體積，此表明藥物自血漿分佈至周圍組織中。

【0101】 體重正規化清除率(CL/F)為 97.5 mL/h/kg(等於約 1.6 mL/min/kg)。此值為血漿清除率，而非血液清除率；然而，即使調整血容比，其遠低於 17 mL/min/kg 之總肝血流(Carlisle等人，*Gut* 1992，33:92-97)，此表明藥物之低提取。

表10.藥物動力學參數(完整PK資料集)

參數	20 mg化合物A完整PK概況資料集(N=16)	
	平均值±SD	範圍
AUC_{last} (ng*h/mL)	2370 ± 680	1583 - 4400
AUC_{inf} (ng*h/mL)	3155 ± 1341	1923 - 7393
正規化 V_z/F (L/kg)	16.3 ± 9.06	6.4 - 33.8
$t_{1/2}$ (h)	127 ± 84.6	48.2 - 306
MRT_{last} (h)	77.4 ± 23.7	48.2 - 122
MRT_{inf} (h)	102 ± 84.8	33 - 304
正規化 CL/F (mL/h/kg)	97.5 ± 25.7	40.3 - 136

5.3.2. 藥物動力學結論

【0102】 化合物A在20 mg經口劑量之後經緩慢吸收，其中中位數峰值血漿濃度出現在投與之後約8小時。當吸收時，其自血漿分佈至周圍組織中且以遠低於肝血流之速率自體循環中緩慢清除，此表明肝提取(代謝)最少。其展現127 h之平均半衰期(範圍為48.2-306 h)及102 h之平均滯留時間(範圍為33-304 h)，此等可為低估值，因為多個個體具有高於20%及高達40%之 $\%AUC_{extrap}$ 值。

【0103】 階段之間的清除不足以使化合物A含量下降至低於第2階段中接受安慰劑之個體中之定量極限(平均值為3.1 ng/mL，範圍為1.3-6.8

ng/mL)。

【0104】 本說明書中所提及之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案(包括2019年12月6日申請之美國臨時申請案第62/945,093號及2019年12月13日申請之美國臨時申請案第62/948,010號)以全文引用之方式併入本文中。

【0105】 儘管已較為詳細地描述前述組合物、方法及用途以促進理解，但顯然可在所附申請專利範圍之範疇內實踐某些變化及修改。因此，所描述之實施例將被視為說明性的而非限制性的，且所主張之本發明並不限於本文中給出之細節，但可在隨附申請專利範圍之範疇及等效物內對其進行修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要之人類之疼痛的方法，其包含向該人類投與治療有效量之化合物A；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺。

【請求項2】

一種治療有需要之人類之疼痛的方法，其包含向該人類投與治療有效量之化合物A與類鴉片止痛劑之組合；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺。

【請求項3】

一種減少向有需要之人類投與之類鴉片止痛劑之劑量的方法，其包含向該人類投與治療有效量之化合物A，藉此該有效量之化合物A減少達成該人類之疼痛緩解所需之該類鴉片止痛劑之劑量；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺。

【請求項4】

如請求項2或3之方法，其中該類鴉片止痛劑係選自丁丙諾啡(buprenorphine)、可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、替利定(tilidine)及曲馬朵(tramadol)，該類鴉片止痛劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫

藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該方法包含增強該人類中之Kv7鉀通道之開放。

【請求項6】

一種增強人類中之Kv7鉀通道之開放的方法，其包含向該人類投與有效量之化合物A；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺；且

其中該人類遭受疼痛。

【請求項7】

如請求項5或6之方法，其中該Kv7鉀通道為Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中之一或多者。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該方法相比於Kv7.1，選擇性地增強Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中之一或多者之開放。

【請求項9】

如請求項5或6之方法，其中該方法包含開放該Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)鉀通道。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該疼痛為傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛或其組合。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該疼痛為傷害感受性疼痛。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該傷害感受性疼痛為神經根疼痛、軀體疼痛、內臟疼痛、軟組織疼痛、發炎性疼痛或其組合。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該傷害感受性疼痛為發炎性疼痛。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該發炎性疼痛係與發炎性疾病相關，該發炎性疾病諸如以下之發炎性疾病：腸、肺、眼、牙齦、腎臟、皮膚、中樞神經系統或心臟。

【請求項15】

如請求項12之方法，其中該傷害感受性疼痛為內臟疼痛。

【請求項16】

如請求項10之方法，其中該疼痛為神經性病變疼痛。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該神經性病變疼痛為與以下相關之疼痛：脊髓損傷、脊髓或腦中風、多發性硬化症、癌症、疱疹後神經痛、三叉神經痛、幻覺痛、灼性神經痛、反射性交感神經失養症、下背疼痛、周邊神經創傷、疱疹病毒感染、糖尿病、糖尿病神經病變、神經叢撕脫傷、神經瘤、截肢、血管炎、慢性酒精中毒、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、甲狀腺功能低下症、尿毒症、維生素缺乏症、骨盆疼痛、複雜性局部疼痛症候群或其組合。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該疼痛為急性疼痛。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該疼痛為慢性疼痛。

【請求項20】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該疼痛為輕度、中度或重度疼痛。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中該疼痛為中度或重度疼痛。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該疼痛為癌症疼痛、風濕性疼痛、關節炎性疼痛、骨痛、陣痛、心肌梗塞疼痛、胰臟疼痛、絞痛、術後疼痛、頭痛、肌肉疼痛、與牙周病(包括牙齦炎及牙周炎)相關之疼痛或其組合。

【請求項23】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該疼痛具有腫瘤來源。

【請求項24】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該疼痛具有非腫瘤來源。

【請求項25】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該疼痛為突發性疼痛。

【請求項26】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該疼痛係與偏頭痛相關，該偏頭痛包括無先兆偏頭痛(「普通偏頭痛」)、有先兆偏頭痛(「典型偏頭痛」)、無頭痛性偏頭痛、基底性偏頭痛、家族性偏癱性偏頭痛、偏頭痛性梗塞、延長性先兆偏頭痛或其組合。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之方法，其中向該人類經口投與化合物A。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之方法，其中向該人類投與2至200 mg之劑量之化合物A。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中向該人類投與2至100 mg之劑量之化合物A。

【請求項30】

如請求項28之方法，其中向該人類投與5至50 mg之劑量之化合物A。

【請求項31】

如請求項28之方法，其中向該人類投與10、20或25 mg之劑量之化合物A。

【請求項32】

如請求項28之方法，其中向該人類投與20 mg之劑量之化合物A。

【請求項33】

如請求項1至27中任一項之方法，其中向該人類投與至少20 mg之劑量之化合物A。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中向該人類投與至少50 mg之劑量之化合物A。

【請求項35】

如請求項33之方法，其中向該人類投與至少100 mg之劑量之化合物A。

【請求項36】

如請求項1至27中任一項之方法，其中向該人類投與每天5-1000 mg之劑量之化合物A。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中向該人類投與每天5-500 mg之劑量之化合物A。

【請求項38】

如請求項36之方法，其中向該人類投與每天5-250 mg之劑量之化合物A。

【請求項39】

如請求項36之方法，其中向該人類投與每天20-150 mg之劑量之化合物A。

【請求項40】

如請求項36之方法，其中向該人類投與每天100 mg之劑量之化合物A。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之方法，其中向該人類投與0.05-20 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中向該人類投與0.1-10 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項43】

如請求項11至15中任一項之方法，其中向該人類經口投與0.05-5 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項44】

如請求項11至15中任一項之方法，其中向該人類經口投與0.1-2 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項45】

如請求項16或17之方法，其中向該人類投與0.5-10 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項46】

如請求項16或17之方法，其中向該人類經口投與1-8 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中在用餐之前約30分鐘至用餐之後約2小時之間向該人類經口投與化合物A。

【請求項48】

如請求項47之方法，其中在用餐期間或在用餐之後15分鐘內向該人類經口投與化合物A。

【請求項49】

一種化合物A在製造用於治療有需要之人類之疼痛的藥物中之用途；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺。

【請求項50】

一種化合物A與類鴉片止痛劑之組合在製造用於治療有需要之人類之疼痛的藥物中之用途；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺。

【請求項51】

一種化合物A在製造用於減少向有需要之人類投與之類鴉片止痛劑之劑量的藥物中之用途；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺。

【請求項52】

如請求項50或51之用途，其中該類鴉片止痛劑係選自丁丙諾啡、可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、美沙酮、嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、替利定及曲馬朵，該類鴉片止痛劑包括前述任一者之混合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項53】

如請求項49至52中任一項之用途，其中該用途包含增強該人類中之Kv7鉀通道之開放。

【請求項54】

一種化合物A在製造用於增強人類中之Kv7鉀通道之開放的藥物中之用途；

其中化合物A為*N*-[4-(6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁醯胺；且

其中該人類遭受疼痛。

【請求項55】

如請求項53或54之用途，其中該Kv7鉀通道為Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中之一或多者。

【請求項56】

如請求項55之用途，其中增強Kv7鉀通道之開放相比於Kv7.1，選擇性地增強Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中之一或多者之開放。

【請求項57】

如請求項53或54之用途，其中增強Kv7鉀通道之開放包含開放該Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)鉀通道。

【請求項58】

如請求項49至57中任一項之用途，其中該疼痛為傷害感受性疼痛、神經性病變疼痛或其組合。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該疼痛為傷害感受性疼痛。

【請求項60】

如請求項59之用途，其中該傷害感受性疼痛為神經根疼痛、軀體疼痛、內臟疼痛、軟組織疼痛、發炎性疼痛或其組合。

【請求項61】

如請求項60之用途，其中該傷害感受性疼痛為發炎性疼痛。

【請求項62】

如請求項61之用途，其中該發炎性疼痛係與發炎性疾病相關，該發炎性疾病諸如以下之發炎性疾病：腸、肺、眼、牙齦、腎臟、皮膚、中樞神經系統或心臟。

【請求項63】

如請求項60之用途，其中該傷害感受性疼痛為內臟疼痛。

【請求項64】

如請求項58之用途，其中該疼痛為神經性病變疼痛。

【請求項65】

如請求項64之用途，其中該神經性病變疼痛為與以下相關之疼痛：
脊髓損傷、脊髓或腦中風、多發性硬化症、癌症、疱疹後神經痛、三叉神經痛、幻覺痛、灼性神經痛、反射性交感神經失養症、下背疼痛、周邊神經創傷、疱疹病毒感染、糖尿病、糖尿病神經病變、神經叢撕脫傷、神經瘤、截肢、血管炎、慢性酒精中毒、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、甲狀腺功能低下症、尿毒症、維生素缺乏症、骨盆疼痛、複雜性局部疼痛症候群或其組合。

【請求項66】

如請求項49至65中任一項之用途，其中該疼痛為急性疼痛。

【請求項67】

如請求項49至65中任一項之用途，其中該疼痛為慢性疼痛。

【請求項68】

如請求項49至65中任一項之用途，其中該疼痛為輕度、中度或重度疼痛。

【請求項69】

如請求項68之用途，其中該疼痛為中度或重度疼痛。

【請求項70】

如請求項69之用途，其中該疼痛為癌症疼痛、風濕性疼痛、關節炎

性疼痛、骨痛、陣痛、心肌梗塞疼痛、胰臟疼痛、絞痛、術後疼痛、頭痛、肌肉疼痛、與牙周病(包括牙齦炎及牙周炎)相關之疼痛或其組合。

【請求項71】

如請求項49至57中任一項之用途，其中該疼痛具有腫瘤來源。

【請求項72】

如請求項49至57中任一項之用途，其中該疼痛具有非腫瘤來源。

【請求項73】

如請求項49至57中任一項之用途，其中該疼痛為突發性疼痛。

【請求項74】

如請求項49至57中任一項之用途，其中該疼痛係與偏頭痛相關，該偏頭痛包括無先兆偏頭痛(「普通偏頭痛」)、有先兆偏頭痛(「典型偏頭痛」)、無頭痛性偏頭痛、基底性偏頭痛、家族性偏癱性偏頭痛、偏頭痛性梗塞、延長性先兆偏頭痛或其組合。

【請求項75】

如請求項49至74中任一項之用途，其中向該人類經口投與化合物A。

【請求項76】

如請求項49至75中任一項之用途，其中向該人類投與2至200 mg之劑量之化合物A。

【請求項77】

如請求項76之用途，其中向該人類投與2至100 mg之劑量之化合物A。

【請求項78】

如請求項76之用途，其中向該人類投與5至50 mg之劑量之化合物A。

【請求項79】

如請求項76之用途，其中向該人類投與10、20或25 mg之劑量之化合物A。

【請求項80】

如請求項76之用途，其中向該人類投與20 mg之劑量之化合物A。

【請求項81】

如請求項49至75中任一項之用途，其中向該人類投與至少20 mg之劑量之化合物A。

【請求項82】

如請求項81之用途，其中向該人類投與至少50 mg之劑量之化合物A。

【請求項83】

如請求項81之用途，其中向該人類投與至少100 mg之劑量之化合物A。

【請求項84】

如請求項49至75中任一項之用途，其中向該人類投與每天5-1000 mg之劑量之化合物A。

【請求項85】

如請求項84之用途，其中向該人類投與每天5-500 mg之劑量之化合物A。

【請求項86】

如請求項84之用途，其中向該人類投與每天5-250 mg之劑量之化合物A。

【請求項87】

如請求項84之用途，其中向該人類投與每天20-150 mg之劑量之化合物A。

【請求項88】

如請求項84之用途，其中向該人類投與每天100 mg之劑量之化合物A。

【請求項89】

如請求項49至88中任一項之用途，其中向該人類投與0.05-20 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項90】

如請求項89之用途，其中向該人類投與0.1-10 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項91】

如請求項59至63中任一項之用途，其中向該人類經口投與0.05-5 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項92】

如請求項59至63中任一項之用途，其中向該人類經口投與0.1-2 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項93】

如請求項64或65之用途，其中向該人類投與0.5-10 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項94】

如請求項64或65之用途，其中向該人類經口投與1-8 mg/kg之劑量之化合物A。

【請求項95】

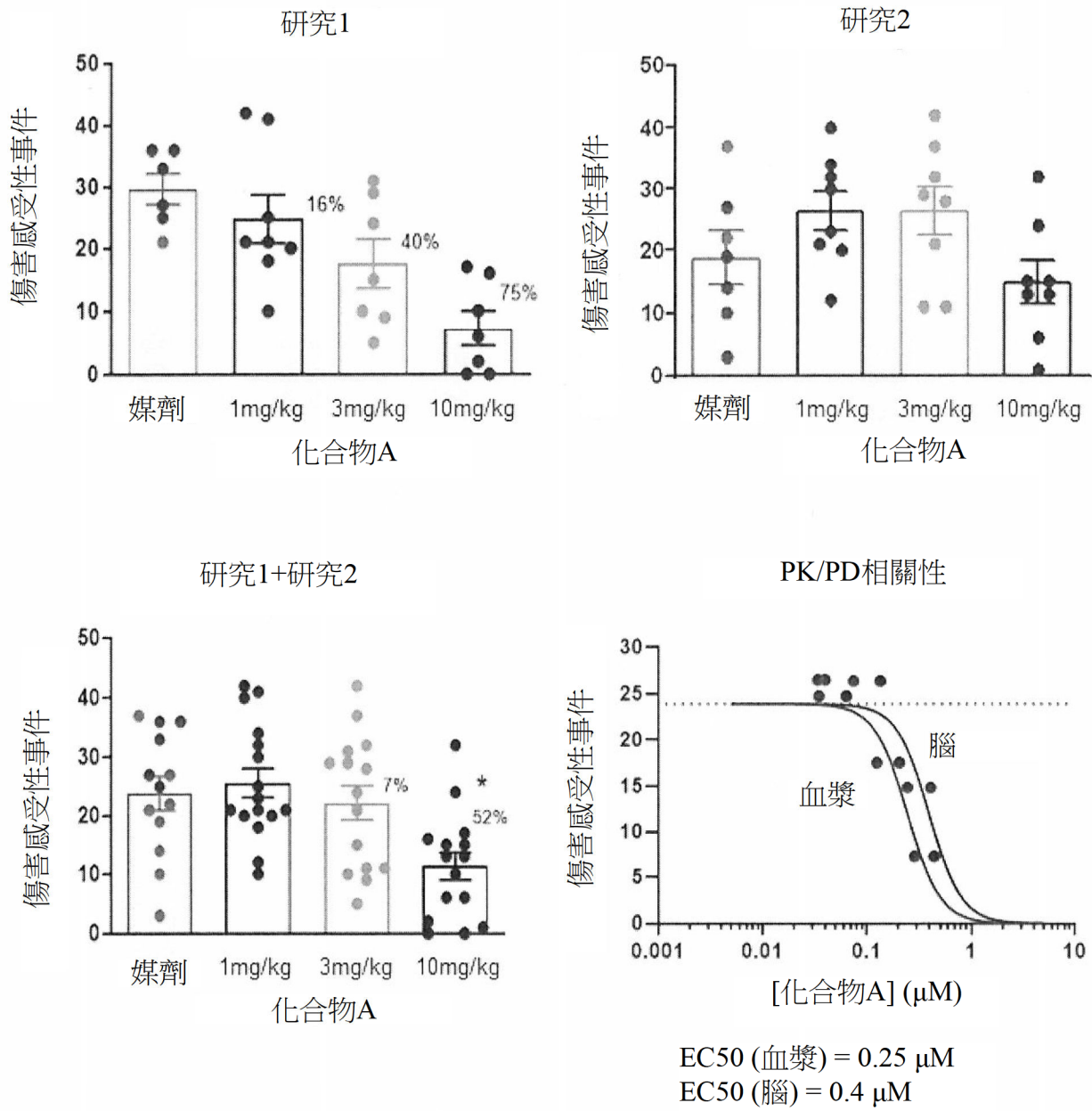
如請求項49至94中任一項之用途，其中在用餐之前約30分鐘至用餐之後約2小時之間向該人類經口投與化合物A。

【請求項96】

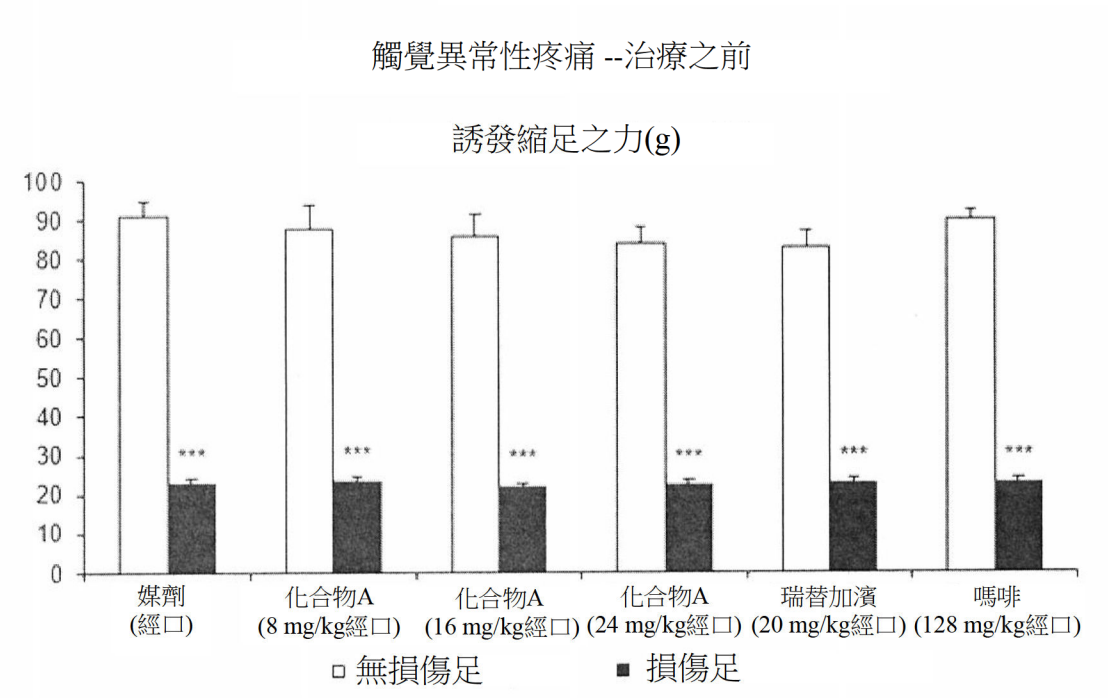
如請求項95之用途，其中在用餐期間或在用餐之後15分鐘內向該人類經口投與化合物A。

【發明圖式】

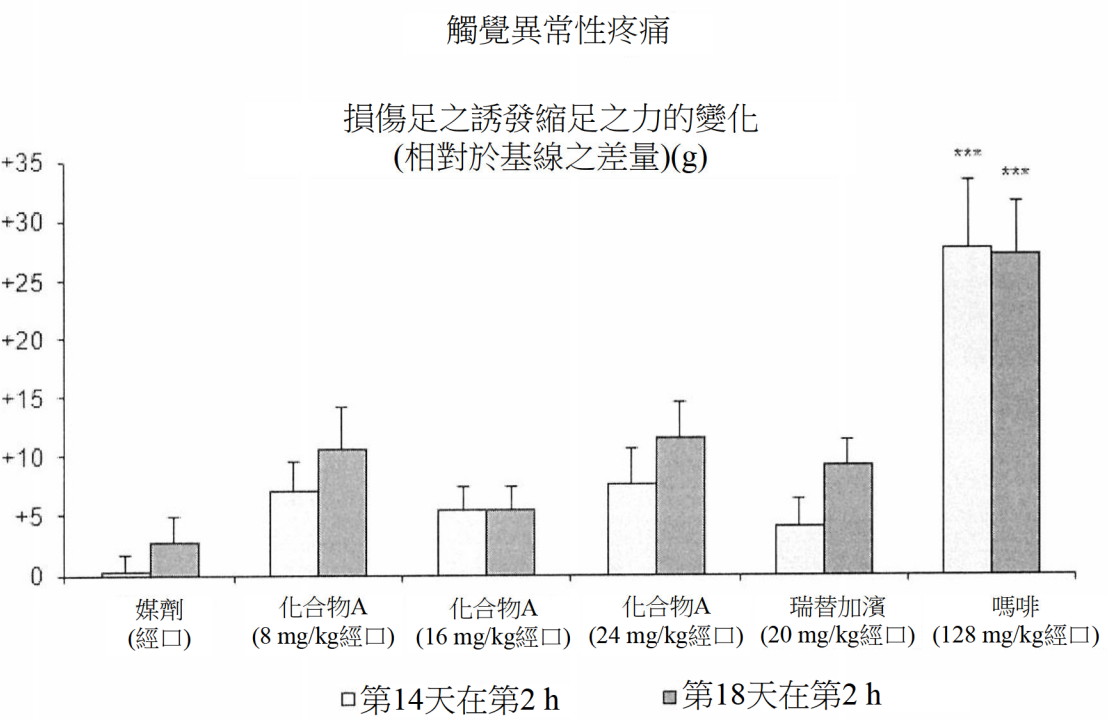
乙酸誘導之小鼠內臟疼痛模型



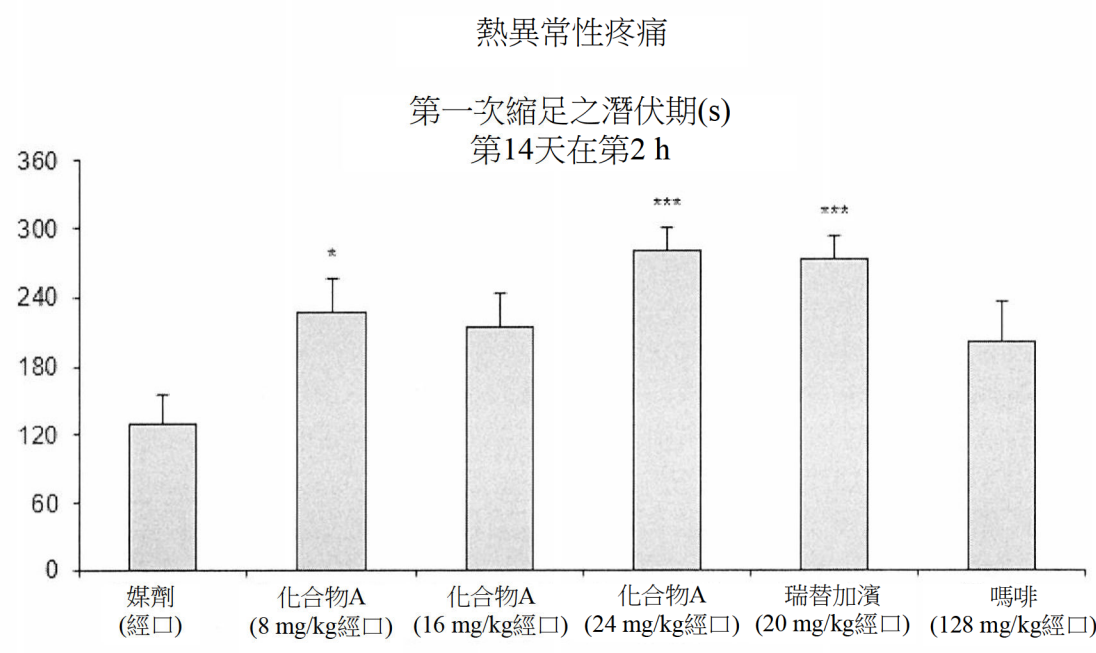
【圖1】



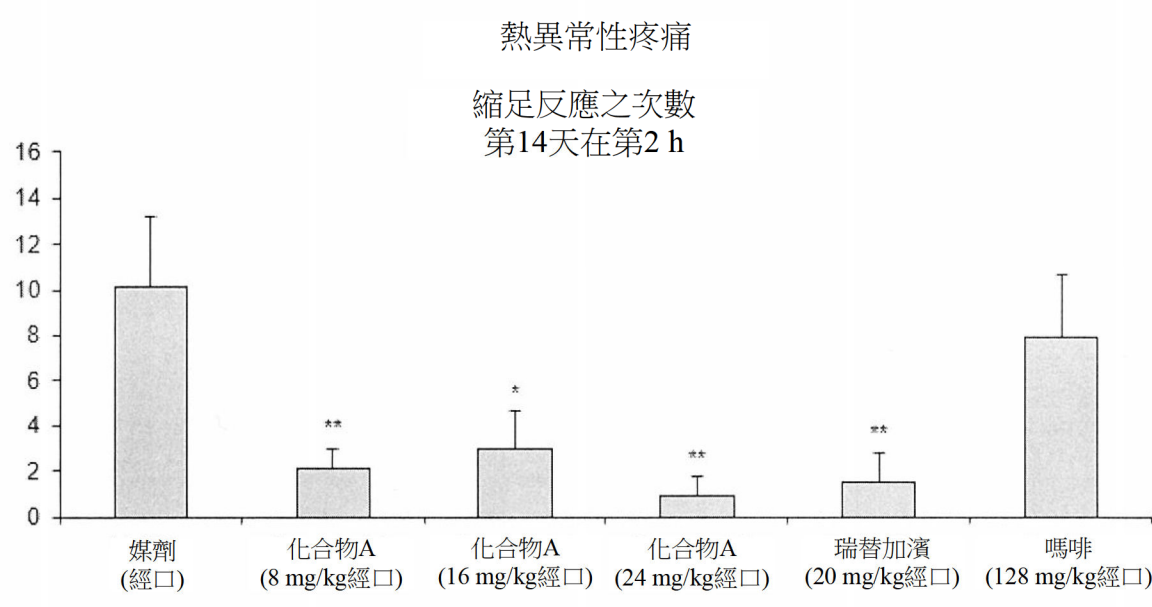
【圖2】



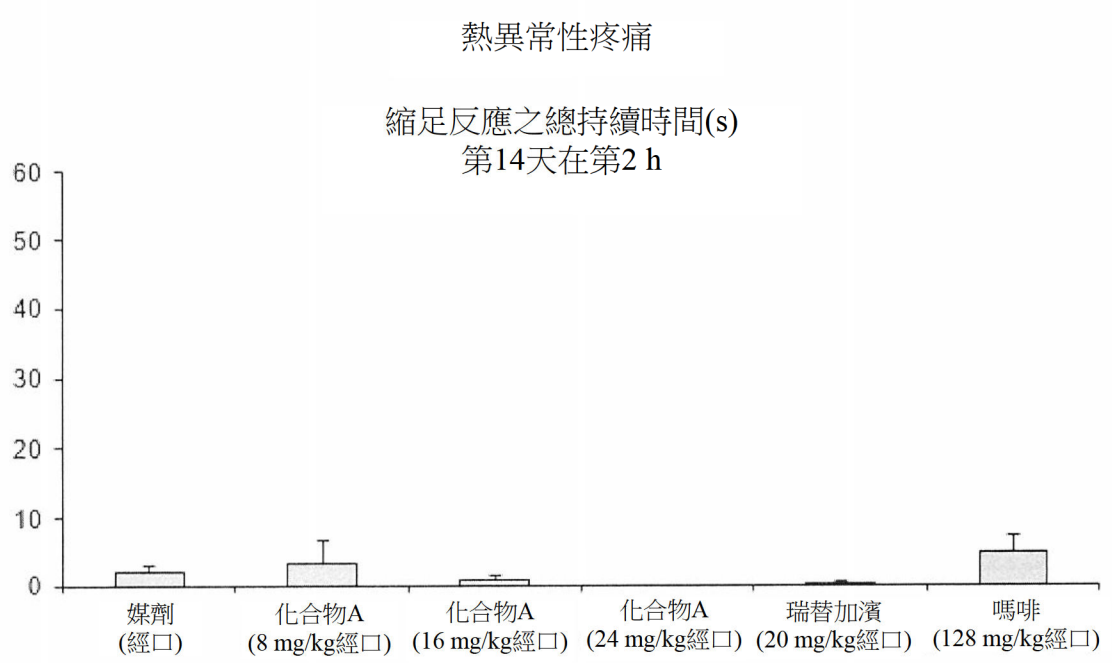
【圖3】



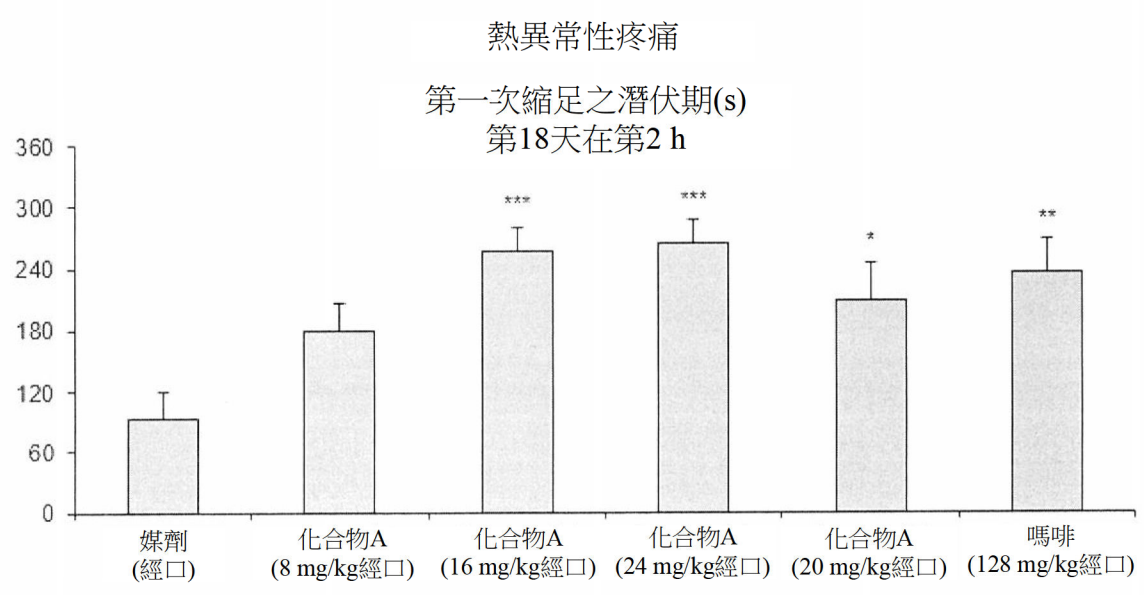
【圖4】



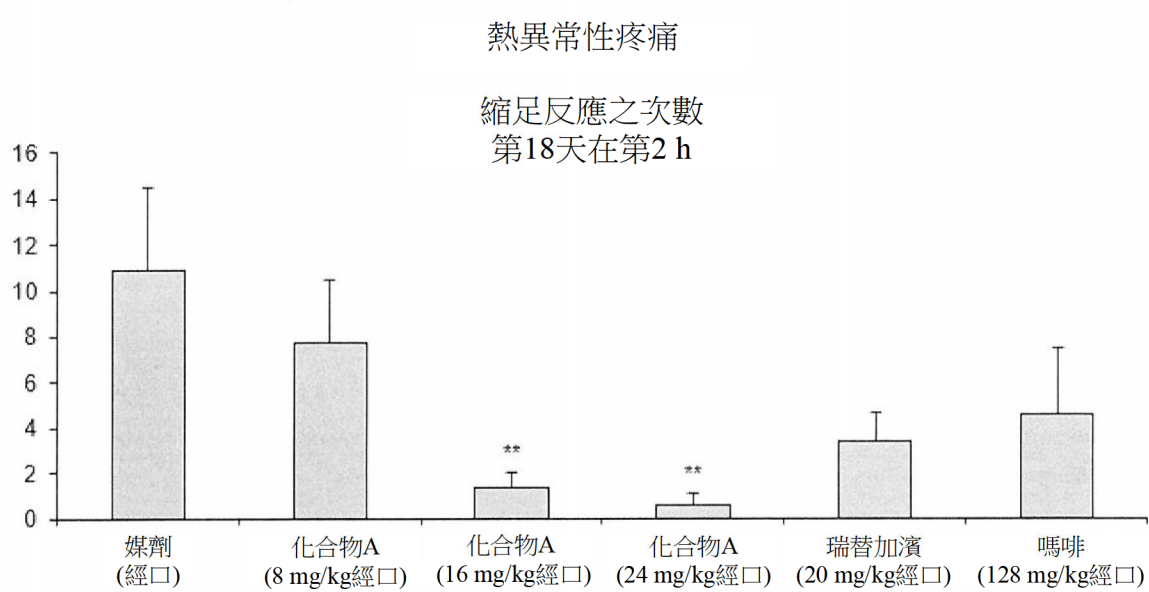
【圖5】



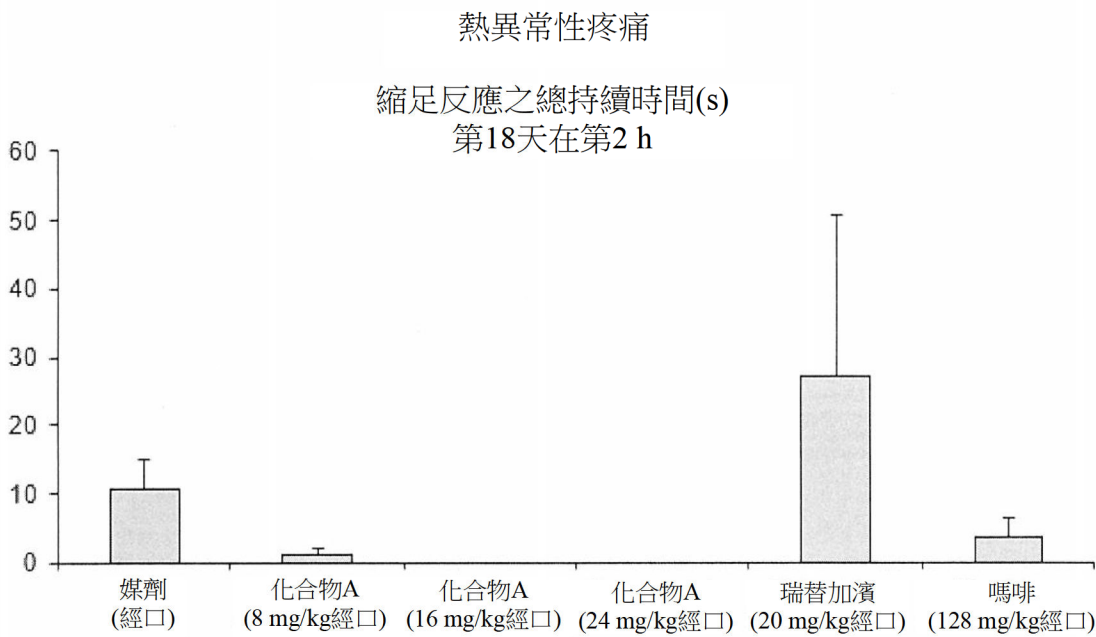
【圖6】



【圖7】



【圖8】



【圖9】