

一种稠合三环 γ -氨基酸衍生物在治疗中枢神经病理性疼痛中的用途

技术领域

本发明涉及式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，在制备治疗中枢神经病理性疼痛的药物中的用途。

背景技术

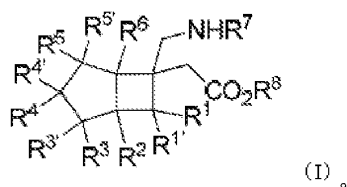
神经病理性疼痛是由于神经系统受到损伤或产生病变而引起的疼痛。神经病理性疼痛的发病机制复杂，包括解剖结构改变和功能受损，常由多种机制引起，包括外周敏化、中枢敏化、下行抑制系统的失能、脊髓胶质细胞的活化、离子通道的改变等。中枢神经病理性疼痛是神经病理性疼痛基于损伤或者疾病的解剖位置的一种类型，另一类型是外周神经病理性疼痛。常见的中枢神经病理性疼痛类型包括脑卒中后疼痛、脊髓损伤性疼痛、帕金森病性疼痛和多发性硬化性疼痛等。

根据 2013 版《神经病理性疼痛诊疗专家共识》，钙离子通道调节剂（如普瑞巴林、加巴喷丁）、三环类抗抑郁药（如阿米替林）和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制药（如文拉法辛和度洛西汀）被推荐为神经病理性疼痛一线治疗药物。2017 年中国《创伤性脊柱脊髓损伤评估、治疗与康复专家共识》推荐加巴喷丁、普瑞巴林为脊髓损伤后病理性神经痛的一线治疗药物，其他可用于治疗的药物有三环类抗抑郁药物、阿片类药物以及局部麻醉药等。药物是治疗卒中后中枢神经痛的主要方式，通常临床上采取治疗神经病理性疼痛的药物进行卒中后疼痛的常规治疗，药物治疗的选择包括抗抑郁药、抗癫痫药、阿片类药物、NMDA（N-甲基-D-天冬氨酸）受体拮抗剂、抗心律失常药等药物。临床对于帕金森病早期疼痛的治疗主要是用非甾体抗炎药、抗焦虑药及抗抑郁药等干预，而中晚期帕金森病性疼痛治疗则多采用多巴胺能药物。然而，由于帕金森病性疼痛的高发病率以及疼痛机制认识仍有不足，临床治疗目前仍未有统一临床共识。临床上对多发性硬化所致持续性疼痛，巴氯芬、替扎尼定和加巴喷丁为一线治疗用药，地西洋和丹曲林为二线用药。可见临床多种类型的中枢神经病理性疼痛药物治疗中，钙离子通道调节剂如普瑞巴林或加巴喷丁均是作为一线治疗药物被推荐使用。

目前，国内尚无监管机构批准用于治疗中枢神经病理性疼痛的药物。国际上，普瑞巴林已于 2012 年被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗脊髓损伤相关性神经痛。在 FDA 注册申报的评估普瑞巴林治疗脊髓损伤相关神经痛的安全性、有效性临床研究中，普瑞巴林相比安慰剂能有效缓解脊髓损伤相关神经痛患者疼痛。美洛加巴林为新型口服 GABA 类似物，作为 $\alpha 2\delta$ 配体药物，以钙离子通道 $\alpha 2\delta-1$ 亚受体为主要作用靶点，具有较高结合能力及选择性，且较普瑞巴林对 $\alpha 2\delta-1$ 的解离速度慢。美洛加巴林已于 2022 年被日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）批准用于治疗中枢神经病理性疼痛。虽然普瑞巴林已经在国内上市，但其说明中仅批准用于带状疱疹后神经痛和纤维肌痛的治疗，美洛加巴林尚未在国内获批上市。

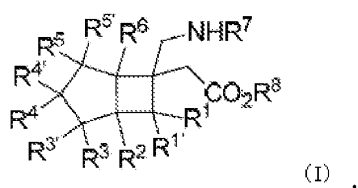
此外，虽然目前在临床上有各种不同机制药物可被用于中枢神经病理性疼痛，但绝大多数患者仍存在疼痛缓解不足或是对药物反应无效，且伴有严重的不良反应。因此，临床急需镇痛药效更好且不良反应更少的大脑神经病理性疼痛治疗药物。

WO2018050046 中记载了一种式 (I) 化合物，其具有显著的镇痛作用，



发明内容

本发明提供一种式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，在制备用于治疗中枢神经病理性疼痛的药物中的用途，



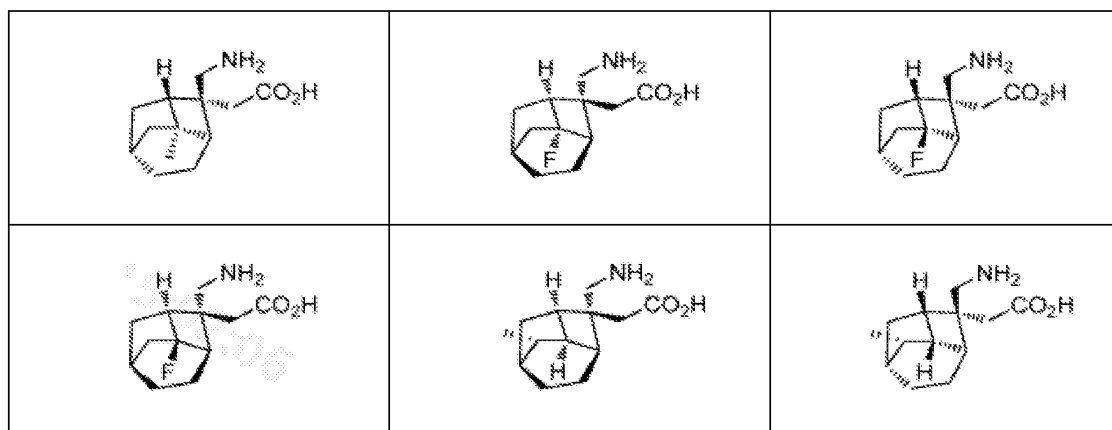
其中， R^1 与 R^4 相结合形成 $-(CR^9R^9)_n-$ 或者 $-CR^9=CR^9-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 、 R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^9 或 R^9' 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、羧酸酯基、酰胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、硫烷基、烯基、炔基、碳环基或者杂环基任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元碳环基或者 3 至 6 元杂环基所取代，所述的杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；n 选自 1, 2 或 3；

所述药学上可接受的盐选自苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐或甲磺酸盐。

进一步地，通式(I)所述的化合物的结构选自表 S-1 所示结构之一：

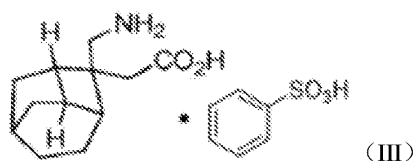
表 S-1 化合物结构



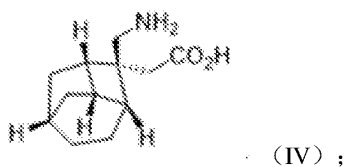
在一些实施例中，通式(I)所述的化合物的结构为式(II)所示的化合物：



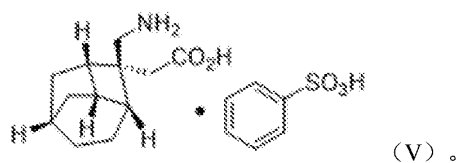
在一些实施例中，通式(I)所述的化合物的结构为式(III)所示的化合物：



在一些实施例中，通式(I)所述的化合物的结构为式(IV)所示的化合物：



在一些实施例中，通式(I)所述的化合物的结构为式(V)所示的化合物：



在一些实施方案中，所述的用途，是对哺乳动物给予有效剂量的式(IV)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物。

本发明涉及中枢神经病理性疼痛选自下列中的至少一种：脑卒中后疼痛、脊髓损伤性疼痛、帕金森病性疼痛、多发性硬化性疼痛，以及其他中枢系统损伤导致的病理性疼痛。

本发明涉及治疗中枢神经病理性疼痛的药物中的用途和治疗方法的一些实施方案中，对哺乳动物给予有效剂量的式(IV)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，当以结构式(IV)的化合物来计算量时，所述化合物的量为 1-100mg/天，优选 5-20mg/天。

本发明涉及治疗中枢神经病理性疼痛的药物中的用途和治疗中枢神经病理性疼痛的方法的一些实施方案中，式(IV)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内。

本发明涉及治疗中枢神经病理性疼痛的药物中的用途和治疗中枢神经病理性疼痛的方法的一些实施方案中，式(IV)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义：

“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶与其他组成成分的混合物，其中其它组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“有效剂量”指引起组织、系统或受试者生理或医学反应的化合物的量，此量是所寻求的，包括在受治疗者身上施用足量以预防受治疗的疾患或病症的一种或几种症状发生或使其减轻至某种程度的化合物的量。

“溶剂化物”指本发明化合物或其盐，它们还包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂。当溶剂为水时，则为水合物。

附图说明

图1为本发明测试例1造模前（baseline）各组动物的机械疼痛阈值；

图2为本发明测试例1给药前（0小时）各组动物的机械疼痛阈值；

图3为本发明测试例1给药后2小时化合物（V）在小鼠脊髓损伤诱导的中枢神经病理性疼痛模型中的镇痛效果；

图4为本发明测试例1给药后4小时化合物（V）在小鼠脊髓损伤诱导的中枢神经病理性疼痛模型中的镇痛效果；

图5为本发明测试例1给药后6小时化合物（V）在小鼠脊髓损伤诱导的中枢神经病理性疼痛模型中的镇痛效果；

图6为本发明测试例1各组动物的机械疼痛阈值变化曲线下面积（AUC）；

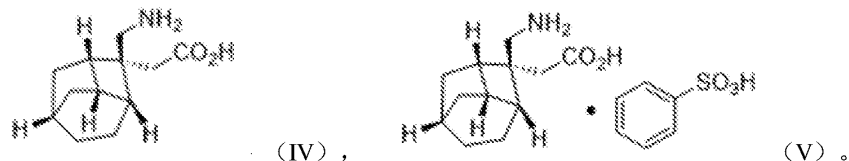
图7为本发明临床研究总体设计图。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

合成实施例：

式（IV）、（V）化合物根据WO2018050046描述的方法制备：



生物测试例

测试例 1：化合物（V）在小鼠脊髓损伤诱导的中枢神经病理性疼痛模型中的镇痛作用研究

来源于浙江维通利华实验动物技术有限公司的雌性 C57BL/6J 小鼠经适应性饲养 1 周后开始实验。具体的实验流程如下：

（1）实验前 3 天，每天抚摸小鼠 5 分钟，使实验动物对实验员熟悉，随后将小鼠放置在金属测痛架上适应 60 分钟。

（2）对所有实验动物进行机械疼痛 Baseline 值测定（Ascending 测试法），每只动物测两次取平均值，每次间隔至少 5 分钟，使用 Excel 随机函数根据动物编号进行第 1 次分组（Sham 组与造模组）。

（3）Sham 组进行假手术，其余动物进行脊髓部分横断损伤（SCI）造模，以造模当天记为 Day 0。

（4）造模后第 25 天（Day 25）对所有小鼠进行脊髓损伤 BBB 评分，筛选造模不合格小鼠（合格范围为 BBB 评分平均值 $\pm$ 标准差）。

（5）给药前机械疼痛检测：检测造模后第 26 天（Day 26）小鼠机械痛阈值，即 0 小时（给药前）数据。

（6）给药前动物分组：根据给药前机械疼痛阈值（MPT）将小鼠痛阈值无明显降低（MPT > 0.4 g）的小鼠筛选，将剩余造模动物按不同痛阈值分别使用 Excel 随机函数均分至各实验组。

（7）给药以及给药后机械疼痛阈值检测：造模后第 28 天（Day 28）灌胃给予用溶媒配制的不同剂量（按游离碱计）的化合物（V）或溶媒（0.5%甲基纤维素），并检测单次给药后 2、4 与 6 小时后的机械疼痛阈值。

小鼠脊髓损伤诱导的中枢神经病理性疼痛模型建立方法如下：

（1）打开呼吸麻醉机空气泵，逆时针旋转氧气流量调节旋钮，调节至 0.8 L/min；将动物放入诱导盒，将气体转换开关拨向“Chamber”指向方向，此时麻醉气体流向诱导盒；按下刻度盘锁定键，旋转蒸发器刻度盘，调节麻醉气体浓度至 2 L/min。诱导麻醉完成后，旋转蒸发器刻度盘，调节麻醉气体浓度至 1 L/min，将气体转换开关拨向“Mask”指向方向，此时气体流向麻醉面罩；将动物从麻醉诱导盒取出，将其头/鼻放置于麻醉面罩里，确认动物麻醉状态良好后，可进行后续实验操作。

（2）手术器械消毒，剔除背部毛发，使用碘伏消毒。

（3）沿背侧第 13 根肋骨，判断出 T9 椎体。

（4）以 T9 椎体棘突为中心在背部做一个 1-2 厘米的中线皮肤切口。

（5）钝性分离皮下组织及肌肉，暴露出 T9 椎体的棘突和椎板。

（6）钳夹固定 T9 棘突并轻轻向左上提起，张开椎间隙，以 T9 右侧椎间隙为入路，切开黄韧带，依次划断 T9 横突与两相邻横突交接处，用左手中指从腹部尽量向上平托 T9 棘突，使椎间隙增大。

（7）右手持眼科手术尖刀，刀刃朝向横断侧，刀尖与 T9 棘突平行进椎间隙后，垂直向下切割达椎体，同时刀柄向未切割侧倾一定角度，切割侧后肢出现抽搐为模型制备成功标志。

（8）用缝合线逐层缝合肌肉和皮肤，并进行消毒。

（9）Sham 组仅进行（1）-（5）手术步骤后用缝合线逐层缝合肌肉和皮肤，并进行消毒。

（10）手术结束后，旋转蒸发器刻度盘，关闭异氟烷阀门及氧气阀门，顺时针旋转氧气流量调节旋钮，关闭空气泵，清洁麻醉诱导盒。

脊髓损伤 BBB 评分方法如下表所述：

分数	特征	说明
0	无可见后肢运动	
1	一或两个关节轻微运动，通常为髻和（或）膝关节	轻度 $\leq 5\%$ 关节活动范围
2	一个关节广泛活动，或一个关节广泛活动且另外一个关节轻微活动	大幅 $>50\%$ 关节活动范围
3	两个关节大幅活动	两个关节通常为髻和踝
4	后肢全部三个关节轻微活动	三个关节为髻、踝和踝
5	两个关节轻度活动，第3个关节可大幅度活动	第3个关节通常为踝
6	两个关节可大幅度活动，第3个关节轻度活动	
7	后肢全部三个关节可大幅度活动	
8	非承重情况下可以拖动或足置于不负重位（非承重情况下爪掌面着地）	
9	足底仅位于负重位，或偶尔/频繁/持续以足背负重步行	负重：足底负重位时或仅在后躯干抬高时后肢伸肌收缩
10	偶见负重步行；无前后肢协调动作	偶尔 $>5\%$ 且 $\leq 50\%$
11	由频繁到持续负重步行，但无前后肢协调动作	频繁：51%~95%观察期； 持续：95%~100%观察期；
12	由频繁到持续负重步行，偶见前后肢协调动作	6%~50%协调运动
13	由频繁到持续负重步行，频繁前后肢协调动作	51%~95%协调运动
14	有持续性足底协调步行，优势爪在刚触地和抬起时旋转；频繁足底步行，持续后肢协调动作，偶尔足背侧步行	旋转：当触地和抬起时爪内旋或外旋
15	持续协调足底步态，当前肢向前时无或偶有伸趾，优势爪刚触地时与身体平行	平行：后爪在刚触地或抬起时与躯干平行 伸趾：听趾，拖沓音，即足音中无趾拖沓音
16	持续协调足底步态，频繁伸趾，优势爪触地时与身体平行，抬起时旋转	频繁伸趾：一半及以上足音中无趾拖沓音
17	持续协调足底步态，频繁伸趾，优势爪触地时，抬起时均与身体平行	
18	持续协调足底步态，持续伸趾，优势爪触地时，抬起时均与身体平行	持续伸趾：4 min 观察期中仅有 ≤ 4 次趾拖沓音
19	持续协调足底步态，持续伸趾，优势爪触地时，抬起时均与身体平行，尾在部分或全部观察期中下垂	
20	持续协调足底步态，持续伸趾，优势爪触地时，抬起时均与身体平行，尾在部分或全部观察期中上翘但躯干不稳	尾上翘：不触地 躯干不稳：当快速移动时，重心侧移

分数	特征	说明
		出现摇摆，倾斜，滑倒
21	持续协调足底步态，持续伸趾，优势爪触地时，抬起时均与身体平行，尾在部分或全部观察期中上翘但躯干持续稳定	躯干持续稳定；无滑倒，盆骨环与尾在运动时保持一条直线

机械痛阈值 MPT 测定方法（Ascending 法）如下所述：

（1）将实验动物放置在机械疼痛测试金属网架上静置 1 小时，待动物不再张望、探究、较安静后开始测试。

（2）实验动物安静后用 Von Frey 纤维丝（North Coast，货号 NC12775-99）缓慢轻柔的垂直刺激待测后肢足底使纤维丝弯曲，持续 2-3s 观察动物缩足反应。按照纤维丝克数从小到大的顺序逐一刺激受试动物，每一个克数的纤维丝连续刺激 5 次，每次刺激间隔至少 10s。若出现的阳性反应小于 3 次，则使用较大一级的纤维丝重复上述操作，当测试第一次出现 3 次或 3 次以上的阳性反应，则该纤维丝为该动物的疼痛阈值（每只动物测试两次，取其平均值）。

（3）动物若由于刺激而出现抬足、躲避或舔足动作反应，则标记为阳性（×），由于身体活动而引起的缩足反应则不计算；若没有上述表现，则标记为阴性（○）。

（4）纤维丝克数：0.16 g、0.4 g、0.6 g、1.0 g、1.4 g 与 2.0 g，切断值为 2.0 g。

测试完成后，根据给药前后各时间点机械疼痛阈值（MPT）计算曲线下面积（AUC），计算公式为： $AUC = MPT_{0h} + 2 \times MPT_{2h} + 2 \times MPT_{4h} + MPT_{6h}$ 。使用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析以及图形绘制。

结果如表 1、表 2 与图 1-图 6 所示，在 30 mg/kg 剂量下，化合物（V）具有极其显著的镇痛作用，该组动物的机械痛阈值与 Sham 组相当。

表 1 总结了本发明测试例 1 各组动物的机械疼痛阈值（均值 ± 标准误）。

表 1

组别	机械疼痛阈值（g）				
	Baseline	给药前	给药后		
		0 小时	2 小时	4 小时	6 小时
Sham	0.88 ± 0.03	0.90 ± 0.04	0.90 ± 0.04	0.90 ± 0.03	0.92 ± 0.03
Model	0.90 ± 0.04	0.26 ± 0.02	0.29 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.26 ± 0.03
化合物（V），3 mg/kg	0.88 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.26 ± 0.02
化合物（V），10 mg/kg	0.86 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.02
化合物（V），30 mg/kg	0.92 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.86 ± 0.06	1.04 ± 0.06	0.95 ± 0.08

表 2 总结了本发明测试例 1 各组动物的机械疼痛阈值变化曲线下面积（均值 ± 标准误）。

表 2

组别	机械疼痛阈值变化曲线下面积（AUC）
Sham	5.42 ± 0.14
Model	1.63 ± 0.10

化合物（V），3 mg/kg	1.61 ± 0.11
化合物（V），10 mg/kg	1.68 ± 0.12
化合物（V），30 mg/kg	5.03 ± 0.27

临床测试:评估化合物(V)胶囊治疗中国中重度中枢神经病理性疼痛患者的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 III 期临床测试。

测试持续时间: 每例受试者参加本测试时长约为 56 周，包括：筛选期 2 周（导入期前 14 天）、导入期 1 周 [含基线（D0）]、双盲治疗期 12 周、开放延展治疗期 40 周、安全性随访期 1 周。

测试目的

主要目的

与安慰剂比较，评估化合物（V）胶囊（以下简称为化合物（V））治疗中重度中枢神经病理性疼痛的有效性。

次要目的

评估化合物（V）相比安慰剂治疗中重度中枢神经病理性疼痛的安全性。

评估化合物（V）治疗中重度中枢神经病理性疼痛（52 周）的长期安全性和有效性。

评估化合物（V）在中国中重度中枢神经病理性疼痛患者中的药代动力学（PK）特征。

测试总体设计

本测试采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行分组设计。

测试包括筛选期 2 周（导入期前 14 天）、导入期 1 周 [含基线（D0）]、双盲治疗期 12 周、开放延展治疗期 40 周、安全性随访期 1 周。

受试者签署知情同意书（ICF）后将进入筛选期。在筛选期完成方案规定的筛选检查并符合入选标准和不符合排除标准的受试者将进入安慰剂导入期，期间需每日早晚各服用一次安慰剂（1 粒/次，BID），连续用药 1 周。受试者于基线（D0）将接受随机标准评估，合格的受试者将按照 1:1 的比例，随机进入化合物（V）组和安慰剂组。将根据基线 ADPS 评分（<6 分和 ≥ 6 分）和疾病类型（脊髓病损相关神经痛、脑卒中后中枢神经病理性疼痛、帕金森病性疼痛、多发硬化性疼痛）进行分层随机。

药物治疗期：包括 12 周双盲治疗期和 40 周开放延展治疗期两个阶段。

双盲治疗期：满足随机标准的受试者将接受化合物（V）胶囊或安慰剂口服，每天两次（BID）。在基线（D0）进行随机标准评估，合格的受试者将在 V3 访视，即随机当天（D0）晚上开始接受测试治疗（给药剂量为 20mg），第二天开始给药剂量均为 20mg BID。在 V4 访视（用药第二周结束）评估受试者耐受性和疗效反应：若受试者 PGIC 评分为“很大改善”或“较大改善”或“稍有改善”，则维持 20mg BID 给药；若受试者 PGIC 评分为“没有变化”或“稍有恶化”或“较大恶化”或“很大恶化”且耐受性良好（未发生 3 级及以上药物不良反应 ADR），则调整给药剂量为 40mg BID。在 V5 访视（第四周结束）评估受试者的耐受性，已调整为 40mg BID 的受试者若不能耐受（严重头晕、嗜睡或发生 3 级及以上 ADR），可将剂量调回至 20mg BID。V5 访视至 V7 访视（双盲治疗期结束），即第 5 周开始至第 12 周结束均不可再进行剂量调整。

开放延展治疗期：完成 12 周双盲治疗期测试并且未发生重大安全性问题的受试者可自愿进入为期 40 周的开放延展治疗期。若受试者自愿进入开放延展治疗期，在 V7 访视当日晚上开始接受开放延展测试治疗（给药剂量为化合物（V） 20mg），第二日开始接受化合物（V） 40mg/日（20mg BID）治疗，开放延展治疗期间受试者根据自身疗效反应和耐受情况，在测试者的指导下可调整剂量，即受试者在接受 20mg BID

剂量下，若受试者疗效反应不足，可调整剂量至 40 mg BID 用药，之后由测试者根据受试者耐受情况及疼痛缓解情况决定是否将剂量回调至 20mg BID。完成 52 周治疗后，受试者将在末次试验用药品给药后第 7 天接受安全性随访。

不愿意参加开放延展治疗期的受试者，完成 12 周双盲治疗期测试后，受试者将在末次试验用药品给药后第 7 天接受安全性随访。

对于没有完成测试治疗的受试者，须完成提前终止访视。

导入期及双盲治疗期结束前 1 周不得使用补救药物。

补救药物的给药方法：每 4~6 h 一次，每次 1 片，每日不超过 4 片，不得连续服用超过 5 天。

测试总体设计图如附图 7 所示。

药代动力学采血

将对所有受试者进行 PK 血样采集。PK 血样采集时间点包括：V4 访视（D15-1/+2）早晨给药前 30 min 内，V5 访视（D29-1/+2）早晨给药前 30 min 内，V6 访视（D57-1/+2）早晨给药前 30 min 内、早晨给药后 30 min~2 h、早晨给药后 4~12 h（晚上给药前）。每个采血点约采集 3 mL 全血。所有涉及 PK 采血的访视均须记录受试者的采血、用药时间，V4、V5 和 V6 访视点需记录采血当日的早餐时间。

受试者例数

单个疾病类型入组 204 例受试者，化合物（V）组和安慰剂组各 102 例；2 种疾病类型满足受试者例数即可停止入组。

入选标准（符合下列所有标准的受试者可入选本测试）

- 1) 自愿签署知情同意书；
- 2) 能阅读并完成调查问卷；
- 3) 年龄≥18 岁的男性或女性患者；
- 4) 受试者具有中枢神经病理性疼痛的相关病史及症状，包括脊髓病损相关神经痛、脑卒中后中枢神经痛、帕金森病性疼痛以及多发性硬化性疼痛，且需要满足：
 - a) 疼痛持续时间≥3 月；
 - b) 符合神经病理性疼痛的特点：神经病理性疼痛（DN4）量表评分≥4 分；筛选访视时，患者评估过去 24 h 平均疼痛视觉模拟量表（VAS）评分≥40 mm。

排除标准（符合以下任一标准的受试者不得入选本测试）

- 1) 存在经测试者评估可能影响中枢神经病理性疼痛评估的其他疼痛，包括但不限于：
 - a) 筛选前 12 个月内存在椎间盘突出/膨出、椎管狭窄、椎体退变/增生等压迫神经根引起的疼痛（经治疗后影像证实无神经压迫的患者除外）；
 - b) 筛选前 6 个月内存在痛风性关节炎、类风湿性关节炎、骨性关节炎、软组织损伤等引起的疼痛；
 - c) 筛选前 6 个月内存在其他原因导致的周围神经病变或获得性周围神经病变引起的疼痛；
 - d) 既往存在糖尿病性周围神经病理性疼痛；
 - e) 既往存在带状疱疹后神经痛（治愈患者除外：在筛选时带状疱疹已治愈，且筛选前 6 个月内无带状疱疹后疼痛、无皮损等相关症状体征的患者）；
- 2) 脊髓病损、脑卒中病情不稳定，预期需要行手术治疗的患者；
- 3) 存在经测试者评估可能影响受试者参与测试的慢性系统性疾病，包括但不限于：
 - a) 患有严重心肺疾病，如不稳定性心绞痛、6 个月内急性发作的心肌梗死、严重心律失常，筛选时世

界卫生组织（WHO）心功能分级为 III~IV 级，经积极治疗仍控制不佳的高血压，筛选时收缩压 >160 mmHg 或舒张压 >100 mmHg；哮喘反复发作；

- b) 患有慢性消化系统疾病，如肝纤维化等肝脏疾病、反复发作的消化不良或腹泻、消化道溃疡；
- c) 存在其他神经精神系统疾病，由测试者判断可能会影响自我评分，包括但不限于中重度认知障碍、躯体形式障碍、癫痫、反复发作的头晕、头痛、记忆障碍；
- 4) 血糖控制不佳的糖尿病患者（筛选时空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L）；
- 5) 已知有药物滥用或筛选前 1 年内已知有酗酒史 [每周饮酒量超过 14 份（1 份相当于 360 mL 啤酒，或 45 mL 酒精含量为 40% 的烈酒，或 150 mL 葡萄酒）]；
- 6) 既往使用普瑞巴林 ≥ 300 mg/天或加巴喷丁 ≥ 1200 mg/天，并宣称缺乏临床疗效；
- 7) 严重血液学、肝、肾功能异常，符合以下临床实验室检测结果中任意一项：
 - a) 血液学：白细胞计数 $<3 \times 10^9$ /L，中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9$ /L，或血小板 $<75 \times 10^9$ /L，或血红蛋白 <90 g/L；
 - b) 肝功能：丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $>2.5 \times$ 正常值上限（ULN）；或总胆红素（TBIL） $>1.5 \times$ ULN；
 - c) 估计肾小球滤过率（eGFR） <60 mL/min/1.73 m²（根据简化的 MDRD 公式计算）；
 - d) 肌酸激酶 $>2.0 \times$ ULN。
- 8) 恶性肿瘤病史：患有基底细胞癌、皮肤局限性鳞状细胞癌或宫颈原位癌的受试者，如果在签署知情同意书前完成治愈性治疗已经至少 12 个月，则可以进入本测试；患有其他恶性肿瘤的受试者，如果在签署知情同意书前完成治愈性治疗已经至少 5 年，则可以进入本测试；
- 9) 筛选时乙肝表面抗原（HBsAg）阳性或丙肝病毒抗体（HCV Ab）阳性 [须进一步通过乙肝病毒脱氧核糖核酸（HBV DNA）滴度检测或丙肝病毒核糖核酸（HCV RNA）检测（超过测定法的检测下限需要排除）]、人类免疫缺陷病毒抗体（HIV Ab）阳性、血清梅毒螺旋体抗体（TPAb）阳性（须进一步检查梅毒螺旋体滴度，如阳性需要排除）；
- 10) 筛选前使用了禁用药物，或筛选前 30 天内改变了限制使用的合并药物者（筛选前停用限制用药超过 5 个半衰期，并计划测试期间不再使用者除外）；若受试者在筛选前使用了禁用药物，则须在筛选访视前停药至少 5 个半衰期（具体半衰期以说明书为准），方可进行筛选，且在整个测试治疗期间须停用该药物；
- 11) 既往已知对普瑞巴林、试验用药品或对乙酰氨基酚或其他化学结构相似药物或辅料有过敏史；
- 12) 既往有自杀行为或自杀倾向者；
- 13) 妊娠、测试期间准备妊娠或正在哺乳的女性；受试者不愿在签署 ICF 开始至末次试验用药品给药后 28 天内采取可靠的避孕措施（包括避孕套、杀精剂或宫内节育器等），或此期间计划使用含孕酮避孕药的女性；
- 14) 测试期间从事高空作业、机动车驾驶等伴有危险性的机械操作者；
- 15) 筛选前 30 天内，参加过任何其他临床测试；
- 16) 测试者判定存在其他不宜参加测试的情况。

随机标准（导入期完成后进入双盲治疗期前，需符合以下任一标准）

- 1) 符合所有入选标准且不符合任一排除标准；
- 2) 导入期和基线访视疼痛 VAS 评分 ≥ 40 mm；
- 3) 导入期 1 周内每日疼痛数字评估量表（NRS）评分 ≥ 4 分，且必须完成了至少 4 天的疼痛 NRS 评估；

4) 导入期 1 周内日 NRS 疼痛评分变异性较小（任意两次 NRS 疼痛评分之差 <4 分），且安慰剂效应较小的受试者（与 V1 相比，V3 的 VAS 评分下降 $<30\%$ ）；

5) 导入期试验用药品依从性为 80~120%。

测试终点

主要终点

1) 比较脊髓病损人群中化合物（V）与安慰剂之间第 12 周时 ADPS 较基线的变化；

2) 比较总人群中化合物（V）与安慰剂之间第 12 周时 ADPS 较基线的变化；

3) 比较脑卒中后中枢神经病理性疼痛人群中化合物（V）与安慰剂之间第 12 周时 ADPS 较基线的变化。

次要终点

1) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）与安慰剂之间 ADPS 应答率（每周 ADPS 相对基线下降 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 的受试者比例）；

2) 按照疾病类型及总人群比较化合物（V）与安慰剂之间第 1~12 周的每周 ADPS 较基线的变化；

3) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）相比安慰剂对 VAS 评分较基线的变化；

4) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）相比安慰剂对简式麦吉尔疼痛问卷（SF-MPQ）评分较基线的变化；

5) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）相比安慰剂对平均每日睡眠干扰量表（ADSIS）评分较基线变化；

6) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）相比安慰剂对欧洲五维健康量表五级版本（EQ-5D-5L）测定的受试者生活质量影响；

7) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）相比安慰剂医院焦虑抑郁量表（HADS）评分较基线变化；

8) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，化合物（V）相比安慰剂 POMS-C 评分较基线变化；

9) 按照疾病类型及总人群评价第 12 周时，患者对病情改变的整体印象（PGIC）；

10) 按照疾病类型及总人群评价第 52 周时，SF-MPQ（含 VAS）较基线变化；

11) 按照疾病类型及总人群评价第 52 周时，EQ-5D-5L 评分较基线变化；

药代动力学指标：

在中枢神经病理性疼痛患者中口服给药 12 周内特定时间点（V4、V5、V6）的化合物（V）血药浓度。

安全性指标：

比较化合物（V）与安慰剂口服给药 12 周的 AE、实验室检查、体格检查、生命体征、12-导联 ECG，评估化合物（V）的安全性和耐受性；

评价化合物（V）口服给药 52 周的安全性和耐受性。

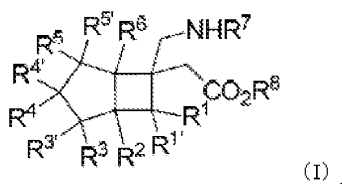
测试结论：

上述临床测试结果表明，化合物（V）对治疗中重度中枢神经病理性疼痛具有良好的有效性和安全性。

权利要求书

1、式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物，在制备用于治疗中枢神经病理性疼痛的药物中的用途，其特征在于对哺乳动物给予有效剂量的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物；

式(I)结构如下：

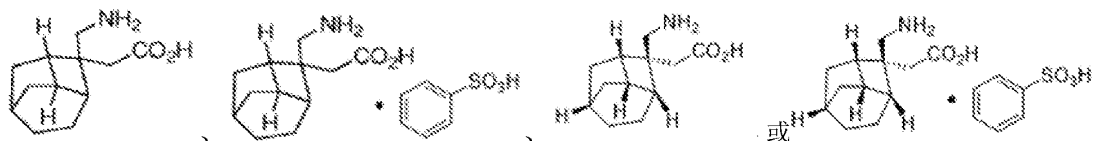


其中， R^1 与 R^4 相结合形成 $-(CR^9R^{9'})_n$ -或者 $-CR^9=CR^{9'}-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 、 R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^9 或 $R^{9'}$ 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、羧酸酯基、酰胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3至6元碳环基或者3至6元杂环基，所述的烷基、烷氧基、硫烷基、烯基、炔基、碳环基或者杂环基任选进一步被0至6个选自F、Cl、Br、I、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、3至6元碳环基或者3至6元杂环基所取代，所述的杂环基含有1至2个选自N、O或者S的杂原子；n选自1, 2或3；

所述药学上可接受的盐选自苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐或甲磺酸盐。

2、根据权利要求1所述的用途，其特征在于，式(I)化合物选自如下结构之一：



3、根据权利要求1或2所述的用途，其特征在于，所述中枢神经病理性疼痛包括脑卒中后疼痛、脊髓损伤性疼痛、帕金森病性疼痛和多发性硬化性疼痛。

4、根据权利要求1-3中任一项所述的用途，其中有效剂量是以式(I)的游离碱计，所述有效剂量为1-100mg/天，优选5-20mg/天。

5、根据权利要求4所述的用途，式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自注射、滴注、透皮吸收、含服吸收、肠胃外腹膜内、直肠、透颊、滴鼻、吸入、局部递送、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内或鞘内。

6、根据权利要求5所述的用途，式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或其组合物的给药途径选自静脉注射、静脉滴注、动脉注射、肌肉内注射、皮下注射、关节内注射、腹膜内注射、鞘内注射或滴鼻。