



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113301894 A

(43) 申请公布日 2021.08.24

---

(21) 申请号 202080008828.5  
(22) 申请日 2020.01.28  
(30) 优先权数据  
62/798,415 2019.01.29 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.07.09  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2020/050637 2020.01.28  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/157640 EN 2020.08.06  
(71) 申请人 诺华股份有限公司  
地址 瑞士巴塞尔  
(72) 发明人 R·C·E·多尔梅奇  
F·加斯帕里尼  
B·戈麦斯-曼西拉  
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247  
代理人 张朔 黄革生  
(51) Int.Cl.  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/485 (2006.01)  
A61K 31/135 (2006.01)  
A61K 31/137 (2006.01)  
A61K 31/215 (2006.01)  
A61K 31/4468 (2006.01)  
A61K 31/451 (2006.01)  
A61K 31/4535 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)

---

权利要求书2页 说明书40页 附图3页

(54) 发明名称

mGluR5拮抗剂用于治疗阿片类物质镇痛耐受性的用途

(57) 摘要

本发明涉及mGluR5拮抗剂用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的用途。

1. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的药物的用途。

2. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的药物的用途,所述治疗逆转阿片类药物镇痛耐受性。

3. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的治疗的药物的用途。

4. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险的治疗的药物的用途。

5. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的药物的用途。

6. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于治疗阿片类药物镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险的药物的用途。

7. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于用以降低慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的治疗的药物的用途。

8. mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的治疗的药物的用途,其中施用至患者的阿片类药物剂量[例如每日阿片类药物剂量;诸如>50mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类药物镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类药物剂量实现的)。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中将所述mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

12. 根据权利要求11所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,所述慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中将所述mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中所述mGluR5拮抗剂以药物组合物的形式施用,所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接

受的赋形剂。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中所述mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分,诸如选自下组的药物活性成分组合施用,所述组由以下项组成:抗抑郁剂(例如三环抗抑郁剂,诸如阿米替林、去甲替林、多虑平、地昔帕明、米帕明、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如度洛西汀、文拉法辛、地文拉法辛、米那普仑、左旋米那普仑)、5-羟色胺再摄取抑制剂(例如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、西酞普兰、依他普仑、维拉佐酮、沃替西汀)、抗惊厥剂(例如加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平、丙戊酸、苯妥英、拉莫三嗪、噻加宾、拉科酰胺、托吡酯、左乙拉西坦、奥卡西平、唑尼沙胺)、非甾体抗炎药(NSAID;诸如萘普生、布洛芬、美洛昔康、双氯芬酸、非诺洛芬、氟比洛芬、二氟尼柳、依托度酸、萘丁美酮、酮洛芬、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、酮咯酸、甲芬那酸、奥沙普嗪)、质子泵抑制剂(例如奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑)、H<sub>2</sub>受体拮抗剂(例如法莫替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、西咪替丁)、NMDA抑制剂(例如克他命、金刚烷胺、美金刚胺)、NO-NSAID、COX-2选择性抑制剂、大麻素激动剂、一氧化氮供体、β肾上腺素能激动剂、α-2激动剂、选择性前列腺素类受体拮抗剂、局部麻醉剂(例如辣椒素、利多卡因)、嘌呤能P<sub>2</sub>受体拮抗剂、神经元烟碱受体激动剂、钙通道拮抗剂、钠通道阻断剂(例如美西律、氟卡尼)、超氧化物歧化酶模拟物、p38 MAP激酶抑制剂、TRPV1激动剂、甘氨酸受体拮抗剂、皮质类固醇、和对乙酰氨基酚。

17. 一种组合,所述组合包含mGluR5拮抗剂诸如化合物(I)或(II)、和阿片类物质,诸如选自下组的阿片类物质,所述组由以下项组成:α甲基芬太尼、阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、二乙酰吗啡、二氢可待因、二氢埃托啡、二氢吗啡、乙基吗啡、埃托啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、L-乙酰美沙醇、左啡诺、美沙酮、哌替啶、吗啡、尼可吗啡、去甲美沙酮、去甲羟考酮、去甲吗啡、去甲左啡诺、羟考酮、羟吗啡酮、非那佐辛、丙氧芬、瑞芬太尼、曲马多、蒂巴因、他喷他多、左啡诺、舒芬太尼、喷他佐辛、卡芬太尼、欧姆芬太尼、nocaine、凯托米酮、烯丙罗定、普鲁丁、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、氰苯咪哌啶、哌替米特、地匹哌酮、洛派丁胺、地芬诺酯、纳布啡、左美沙芬、地佐辛、来苯胺和替利定;特别是氢可酮或羟考酮。

## mGluR5拮抗剂用于治疗阿片类药物镇痛耐受性的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及mGluR5拮抗剂用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的用途。

### 背景技术

[0002] 疼痛治疗是一项重大的医疗保健挑战,其需要在疼痛控制与相关不良事件之间谨慎平衡。在欧洲,五分之一的人口罹患慢性疼痛。此外,与疼痛相关联的疾病正在增加,并且此外,仅三分之一至三分之二的慢性疼痛患者群体报告>50%疼痛缓解(Trends in Neurosciences[神经科学趋势],2014,第37卷,第3期,146)。

[0003] 阿片类药物(诸如吗啡)是用于治疗非恶性或恶性(即癌症)来源的中度至重度慢性疼痛的强效镇痛剂。然而,虽然医学指南推荐了使用阿片类药物疗法来管理癌症疼痛,但将其用于非恶性疼痛的长期治疗是有问题的,这特别是由于相关联的许多不良事件(例如恶心、呕吐、瘙痒、嗜睡、认知损害或口干)、镇痛耐受性的发展、以及此外过量用药或阿片类药物使用障碍的风险。如在2016CDC(Centers for Disease Control and Prevention US Department of Health and Human Services)Guidelines for prescribing opioids for chronic pain[2016年CDC(美国卫生与公众服务部疾病控制与预防中心)慢性疼痛阿片类药物处方指南]中所述的,从1999年至2014年,在美国,超过165,000人死于与阿片类药物止痛药相关的过量用药。

[0004] 阿片类药物镇痛耐受性是公认的与阿片类药物疗法相关联的药理学现象,其潜在的生物学机制仍知之甚少(International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics[国际临床药理学与治疗学杂志],2004,第42卷,第4期,191)。此现象的特征在于镇痛功效随着时间推移而降低,并且因此需要增加阿片类药物给药以维持镇痛效果。随着阿片类药物的剂量的增加,副作用(例如呼吸抑制、镇静、头晕、瘙痒、恶心、呕吐、便秘、免疫学和激素功能障碍)的可能性也增加,过量用药的风险也增加。如由CDC报告的:1)剂量 $\geq 50\text{MME}/\text{天}$ 使过量用药风险增加至少两倍于 $< 20\text{MME}/\text{天}$ 下的风险;2)在退伍军人健康管理局(Veterans Health Administration)从2004-2209年接受阿片类药物的患有慢性疼痛的患者的全国样本中,因过量用药而死亡的患者被开具平均 $98\text{MME}/\text{天}$ 的处方。目前,尚无已知的用以逆转慢性疼痛患者中与慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的疗法。因此,寻找用于治疗阿片类药物镇痛耐受性的药物疗法是一项高医疗需求和一项重大临床挑战。已例如使用异丁司特(ibudilast)、米诺环素(minocycline)、氟代柠檬酸盐、丙戊茶碱治疗吗啡耐受性,然而,这些药物的使用与显著的不良事件相关联。因此,需要鉴定可以用于治疗阿片类药物镇痛耐受性的新治疗剂、特别是可以逆转已建立耐受性而更特别地不增加副作用的药物。

### 发明内容

[0005] 本发明涉及例如如本文定义的mGluR5拮抗剂的以下用途:

[0006] -在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中的用途；

[0007] -在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中的用途,该治疗逆转阿片类药物镇痛耐受性；

[0008] -在用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的治疗中的用途；

[0009] -在用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险的治疗中的用途；

[0010] -在治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中的用途；

[0011] -在治疗阿片类药物镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险中的用途；

[0012] -在用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的治疗中的用途,其中施用至患者的阿片类药物剂量[例如每日阿片类药物剂量;诸如>50mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天),诸如从60mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质(例如氢可酮或羟考酮)的每日等镇痛剂量至100mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质(例如,氢可酮或羟考酮)的每日等镇痛剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类药物镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类药物剂量实现的)。

#### 附图说明

[0013] 图1:化合物(III)对舔足潜伏期的影响

[0014] 图2:化合物(I)对舔足潜伏期的影响

[0015] 图3:化合物(II)对舔足潜伏期的影响

#### 具体实施方式

[0016] 已发现,玛沃谷兰(mavoglurant)可能是用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的理想候选物,该理想候选物具有治疗优势,诸如以下中的一种或多种:

[0017] i) 例如,与安慰剂相比,其逆转与阿片类物质的慢性使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性:例如,与安慰剂相比,其降低了阿片类药物消耗量[例如原始阿片类药物消耗量/天或周的50%或更多的降低,诸如70%或更多的降低,例如90%或更多的降低;例如,如通过使用阿片类物质的代谢物的生物标志物评估的或如通过使用患者的自我报告阿片类药物摄入量(例如,通过使用时间轴跟踪(Timeline Follow Back)阿片类药物自我报告日记;例如Sobell LC等人,The reliability of the timeline followback method applied to drug,cigarette,and cannabis use[应用于药物、香烟、和大麻使用的时间轴跟踪方法的可靠性].Paper presented at the30<sup>th</sup> Annual Meeting of the Association for Advancement of Behavior Therapy[在高级行为疗法协会的第30届年会呈现的文章],New York[纽约州],NY[纽约],1996年11月)评估的,并且维持了镇痛效果;

[0018] ii) 例如,与安慰剂相比,其降低了阿片类物质消耗量并且维持了镇痛效果,从而消除或减少(例如一种或多种)与阿片类物质使用障碍相关联的戒断症状,例如如通过临床阿片剂戒断症状量表(Clinical Opiate Withdrawal Scale)(COWS,例如在Wesson DR等人,Journal of Psychoactive Drugs[精神活性药物杂志],2003年4-6月;35(2):253-9中)评估的;

[0019] iii) 例如,与安慰剂相比,其降低了阿片类物质消耗量并且维持了镇痛效果,从而消除或减少(例如一种或多种)与阿片类物质使用相关联的渴求症状,例如如通过阿片类物质渴求量表(Opioid Craving Scale)(OCS,例如在McHugh RK等人,Drug and Alcohol Dependency[药物和酒精依赖性],2014年12月1日;145:121-6中)评估的;

[0020] iv) 例如,与安慰剂相比,其降低了阿片类物质消耗量并且维持了镇痛效果,从而消除或减少(例如一种或多种)与阿片类物质使用相关联的副作用,例如如通过数字阿片类物质副作用(Numerical Opioid Side Effect)(NOSE,例如在Smith H.S.等人,Med Clin North Am.[北美内科临床学],2007,91(2):213-228中)评估的;

[0021] v) 例如,与安慰剂相比,其消除或减少了(例如10%或更多的降低,诸如30%或更多的降低)与阿片类物质的慢性使用相关联的一种或多种不良事件(例如呼吸抑制、镇静、头晕、瘙痒、恶心、呕吐、便秘)的强度、持续时间或频率;

[0022] vi) 例如,与安慰剂相比,其降低了与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险,例如如通过帕赛罗阿片类物质诱导镇静量表(Pasero Opioid-induced Sedation Scale)(POSS,例如在Pasero C,McCaffery M.Pain Assessment and Pharmacologic Management[疼痛评估和药理学管理].St Louis[圣路易斯]:Mosby/Elsevier[莫斯比/爱思唯尔];2011.第IV章节,Opioid Analgesics[阿片类镇痛剂];第277-622页中)评估的;

[0023] vii) 例如,与安慰剂相比,其改善了总体功能,例如如从临床总体印象量表严重程度(CGI-S)和改善(CGI-I)(Psychiatry[精神病学],2007,4(7):28-37)评估的;

[0024] viii) 其具有有利的治疗概况,诸如有利的安全性概况或代谢概况;例如与脱靶效应、精神病学不良事件、毒性(例如基因毒性)或心血管不良事件(例如血压、心率、心电图参数)有关的有利概况。

[0025] 在下文描述本发明的实施例:

[0026] 实施例(a):

[0027] 实施例1a:一种mGluR5拮抗剂,用于在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用。

[0028] 实施例2a:一种mGluR5拮抗剂,用于在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性。

[0029] 实施例3a:一种mGluR5拮抗剂,用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用。

[0030] 实施例4a:一种mGluR5拮抗剂,用于在用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗中使用。

[0031] 实施例5a:一种mGluR5拮抗剂,用于在治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用。

[0032] 实施例6a:一种mGluR5拮抗剂,用于在治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险中使用。

[0033] 实施例7a:一种mGluR5拮抗剂,用于在降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量中使用。

[0034] 实施例8a:一种mGluR5拮抗剂,用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用,其中施用至患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类物质剂量实现的)。

[0035] 实施例9a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0036] 实施例10a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0037] 实施例11a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0038] 实施例12a:根据实施例11a所述使用的mGluR5拮抗剂,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0039] 实施例13a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0040] 实施例14a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0041] 实施例15a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0042] 实施例16a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂以药物组合物的形式施用,该药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0043] 实施例17a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分组合施用。

[0044] 实施例18a:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0045] 实施例19a:根据实施例18a所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0046] 实施例20a:根据实施例19a所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0047] 实施例21a:根据实施例18a所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂是化

合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0048] 实施例22a:根据实施例21a所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0049] 实施例23a:根据实施例18a所述使用的mGluR5拮抗剂,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0050] 实施例24a:一种组合,该组合包含mGluR5拮抗剂和阿片类物质。

[0051] 实施例25a:根据实施例24a所述的组合,其中该阿片类物质选自下组,该组由以下项组成: $\alpha$ 甲基芬太尼、阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、二乙酰吗啡、二氢可待因、二氢埃托啡、二氢吗啡、乙基吗啡、埃托啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、L-乙酰美沙醇、左啡诺(levorphanol)、美沙酮、哌替啶、吗啡、尼可吗啡、去甲美沙酮、去甲羟考酮、去甲吗啡、去甲左啡诺、羟考酮、羟吗啡酮、非那佐辛(phenazocine)、丙氧芬、瑞芬太尼(remifentanyl)、曲马多、蒂巴因(thebaine)、他喷他多(tapentadol)、左啡诺、舒芬太尼、喷他佐辛(pentazocine)、卡芬太尼(carfentanyl)、欧姆芬太尼(ohmfentanyl)、nocaine、凯托米酮(ketobemidone)、烯丙罗定、普鲁丁(prodine)、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、氰苯咪哌啶(benzitramide)、哌替米特(piritramide)、地匹哌酮、洛派丁胺(loperamide)、地芬诺酯、纳布啡(nalbuphine)、左美沙芬(levomethorpha)、地佐辛(dezocine)、来苯胺(lefetamine)和替利定(tildine);特别地,该阿片类物质选自由氢可酮和羟考酮组成的组。

[0052] 实施例26a:根据实施例24a或25a所述的组合,该组合包含至少一种另外的活性成分,该至少一种另外的活性成分选自下组,该组由以下项组成:抗抑郁剂(例如三环抗抑郁剂,诸如阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、多虑平、地昔帕明(desipramine)、米帕明(imipramine)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、氯米帕明(clomipramine))、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、地文拉法辛(desvenlafaxine)、米那普仑(milnacipran)、左旋米那普仑(levomilnacipran))、5-羟色胺再摄取抑制剂(例如氟西汀(floxetine)、舍曲林(setraline)、帕罗西汀(paroxetine)、氟伏沙明、西酞普兰、依他普仑、维拉佐酮、沃替西汀(vortioxetine))、抗惊厥剂(例如加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平(carbamazepine)、丙戊酸、苯妥英、拉莫三嗪、噻加宾、拉科酰胺(lacosamide)、托吡酯、左乙拉西坦(levetiracetam)、奥卡西平(oxacarbazepine)、唑尼沙胺(zonisamide))、非甾体抗炎药(NSAID;诸如萘普生、布洛芬、美洛昔康、双氯芬酸、非诺洛芬、氟比洛芬、二氟尼柳、依托度酸、萘丁美酮(nabumetone)、酮洛芬、吡罗昔康、舒林酸、托美丁(tolmetin)、酮咯酸、甲芬那酸(mefenamic)、奥沙普嗪(oxaprozin))、质子泵抑制剂(例如奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑)、H<sub>2</sub>受体拮抗剂(例如法莫替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、西咪替丁(cimetidine))、NMDA抑制剂(例如克他命(ketamine)、金刚烷胺、美金刚胺(memantine))、NO-NSAID、COX-2选择性抑制剂、大麻素激动剂、一氧化氮供体、 $\beta$ 肾上腺素能激动剂、 $\alpha$ -2激动剂、选择性前列腺素类受体拮抗剂、局部麻醉剂(例如辣椒素、利多卡因)、嘌呤能P<sub>2</sub>受体拮抗剂、神经元烟碱受体激动剂、钙通道拮抗剂、钠通道阻断剂(例如美西律、氟卡尼)、超氧化物歧化酶模拟物、p38 MAP激酶抑制剂、TRPV1激动剂、甘氨酸受体拮抗剂、皮质类固醇、和对乙酰氨基酚。



[0053] 实施例27a:根据前述实施例中任一项所述的组合,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0054] 实施例28a:根据实施例27a所述的组合,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0055] 实施例29a:根据实施例27a所述的组合,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0056] 实施例30a:根据实施例27a所述的组合,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0057] 实施例(b):

[0058] 实施例1b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用。

[0059] 实施例2b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性。

[0060] 实施例3b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用。

[0061] 实施例4b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗中使用。

[0062] 实施例5b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用。

[0063] 实施例6b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险中使用。

[0064] 实施例7b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量中使用。

[0065] 实施例8b:一种药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用,其中施用至患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类物质剂量实现的)。

[0066] 实施例9b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片

类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0067] 实施例10b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0068] 实施例11b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0069] 实施例12b:根据实施例11b所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0070] 实施例13b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0071] 实施例14b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0072] 实施例15b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0073] 实施例16b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分组合施用。

[0074] 实施例17b:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0075] 实施例18b:根据实施例17b所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0076] 实施例19b:根据实施例18b所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0077] 实施例20b:根据实施例17b所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0078] 实施例21b:根据实施例20b所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0079] 实施例22b:根据实施例17b所述使用的药物组合物,该药物组合物包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上

可接受的盐。

[0080] 实施例(c)：

[0081] 实施例1c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中使用。

[0082] 实施例2c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中使用，该治疗逆转阿片类药物镇痛耐受性。

[0083] 实施例3c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中使用。

[0084] 实施例4c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险的治疗中使用。

[0085] 实施例5c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中使用。

[0086] 实施例6c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在治疗阿片类药物镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险中使用。

[0087] 实施例7c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在降低慢性疼痛中的阿片类药物消耗量中使用。

[0088] 实施例8c：一种药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性中使用，其中施用至患者的阿片类药物剂量[例如每日阿片类药物剂量]被降低(例如降低50%或更多，诸如降低70%或更多，例如降低90%或更多)，并且维持了阿片类药物镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类药物剂量实现的)。

[0089] 实施例9c：根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者，诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0090] 实施例10c：根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0091] 实施例11c：根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0092] 实施例12c：根据实施例11b所述使用的药物组合，该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分，其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛，诸如慢性下背痛，该慢

性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0093] 实施例13c:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0094] 实施例14c:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0095] 实施例15c:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0096] 实施例16c:根据前述实施例中任一项所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0097] 实施例17c:根据实施例16c所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0098] 实施例18c:根据实施例17c所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0099] 实施例19c:根据实施例16c所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0100] 实施例20c:根据实施例19c所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0101] 实施例21c:根据实施例16c所述使用的药物组合,该药物组合包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0102] 实施例(d):

[0103] 实施例1d:一种用于在有需要的受试者中治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0104] 实施例2d:一种用于在有需要的受试者中治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性,该方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0105] 实施例3d:一种用于在有需要的受试者中逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0106] 实施例4d:一种用以在有需要的受试者中降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0107] 实施例5d:一种在有需要的受试者中治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的方法,该方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0108] 实施例6d:一种在有需要的受试者中治疗阿片类药物镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物相关过量用药的风险的方法,该方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0109] 实施例7d:一种用于在有需要的受试者中降低慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂。

[0110] 实施例8d:一种用于在有需要的受试者中逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用有效量的mGluR5拮抗剂,由此施用至该患者的阿片类药物剂量[例如每日阿片类药物剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类药物镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类药物剂量实现的)。

[0111] 实施例9d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0112] 实施例10d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0113] 实施例11d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0114] 实施例12d:根据实施例11d所述的方法,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0115] 实施例13d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0116] 实施例14d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0117] 实施例15d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0118] 实施例16d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以药物组合物的形式施用,该药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0119] 实施例17d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分组合施用。

[0120] 实施例18d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0121] 实施例19d:根据实施例18d所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0122] 实施例20d:根据实施例19d所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d.、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0123] 实施例21d:根据实施例18d所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0124] 实施例22d:根据实施例21d所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0125] 实施例23d:根据实施例18d所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0126] 实施例(e):

[0127] 实施例1e:一种用于在有需要的受试者中治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0128] 实施例2e:一种用于在有需要的受试者中治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性,该方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0129] 实施例3e:一种用于在有需要的受试者中逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0130] 实施例4e:一种用以在有需要的受试者中降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0131] 实施例5e:一种在有需要的受试者中治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0132] 实施例6e:一种在有需要的受试者中治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的方法,该方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0133] 实施例7e:一种用于在有需要的受试者中降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0134] 实施例8e:一种用于在有需要的受试者中逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,由此施用至该患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前

通过使用较高的阿片类药物剂量实现的)。

[0135] 实施例9e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类药物剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0136] 实施例10e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0137] 实施例11e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0138] 实施例12e:根据实施例11e所述的方法,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0139] 实施例13e:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0140] 实施例14e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0141] 实施例15e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0142] 实施例16e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分组合施用。

[0143] 实施例17e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0144] 实施例18e:根据实施例17e所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0145] 实施例19e:根据实施例18e所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0146] 实施例20e:根据实施例17e所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0147] 实施例21e:根据实施例20e所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0148] 实施例22e:根据实施例17e所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0149] 实施例(f):

[0150] 实施例1f:一种用于在有需要的受试者中治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使用相关联的阿片类药物镇痛耐受性的方法,该方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0151] 实施例2f:一种用于在有需要的受试者中治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类药物使

用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性,该方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0152] 实施例3f:一种用于在有需要的受试者中逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0153] 实施例4f:一种用以在有需要的受试者中降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0154] 实施例5f:一种在有需要的受试者中治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的方法,该方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0155] 实施例6f:一种在有需要的受试者中治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的方法,该方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0156] 实施例7f:一种用于在有需要的受试者中降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分。

[0157] 实施例8f:一种用于在有需要的受试者中逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗方法,该治疗方法包括向所述受试者施用药物组合,该药物组合包含有效量的mGluR5拮抗剂和至少一种另外的药物活性成分,由此施用至该患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类物质剂量实现的)。

[0158] 实施例9f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0159] 实施例10f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0160] 实施例11f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0161] 实施例12f:根据实施例11f所述的方法,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0162] 实施例13f:根据前述实施例中任一项所述使用的mGluR5拮抗剂,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0163] 实施例14f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中慢性疼痛是慢性手术后神



经性疼痛。

[0164] 实施例15f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0165] 实施例16f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0166] 实施例17f:根据实施例16f所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0167] 实施例18f:根据实施例17f所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0168] 实施例19f:根据实施例16f所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0169] 实施例20f:根据实施例19f所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0170] 实施例21f:根据实施例16f所述的方法,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0171] 实施例(g):

[0172] 实施例1g:mGluR5拮抗剂用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途。

[0173] 实施例2g:mGluR5拮抗剂用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性。

[0174] 实施例3g:mGluR5拮抗剂用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗的药物的用途。

[0175] 实施例4g:mGluR5拮抗剂用于制造用于用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗的药物的用途。

[0176] 实施例5g:mGluR5拮抗剂用于制造用于治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途。

[0177] 实施例6g:mGluR5拮抗剂用于制造用于治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的药物的用途。

[0178] 实施例7g:mGluR5拮抗剂用于制造用于用以降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量的治疗的药物的用途。

[0179] 实施例8g:mGluR5拮抗剂用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗的药物的用途,其中施用至患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类物质剂量实现的)。

[0180] 实施例9g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类

物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0181] 实施例10g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0182] 实施例11g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0183] 实施例12g:根据实施例11g所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0184] 实施例13g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0185] 实施例14g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0186] 实施例15g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0187] 实施例16g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以药物组合物的形式施用,该药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0188] 实施例17g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分组合施用。

[0189] 实施例18g:根据前述实施例中任一项所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0190] 实施例19g:根据实施例18g所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0191] 实施例20g:根据实施例19g所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0192] 实施例21g:根据实施例18g所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0193] 实施例22g:根据实施例21g所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0194] 实施例23g:根据实施例18g所述的mGluR5拮抗剂用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0195] 实施例(h):

[0196] 实施例1h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途。

[0197] 实施例2h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物

用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性。

[0198] 实施例3h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗的药物的用途。

[0199] 实施例4h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的治疗的药物的用途。

[0200] 实施例5h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途。

[0201] 实施例6h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的药物的用途。

[0202] 实施例7h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于用以降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量的治疗的药物的用途。

[0203] 实施例8h:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗的药物的用途,其中施用至患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类物质剂量实现的)。

[0204] 实施例9h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0205] 实施例10h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0206] 实施例11h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0207] 实施例12h:根据实施例11h所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0208] 实施例13h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0209] 实施例14h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性

疼痛。

[0210] 实施例15h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0211] 实施例16h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂与一种或多种另外的药物活性成分组合施用。

[0212] 实施例17h:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0213] 实施例18h:根据实施例17h所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0214] 实施例19h:根据实施例18h所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d.、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0215] 实施例20h:根据实施例17h所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0216] 实施例21h:根据实施例20h所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0217] 实施例22h:根据实施例17h所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

[0218] 实施例(j):

[0219] 实施例1j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途。

[0220] 实施例2j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于治疗与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途,该治疗逆转阿片类物质镇痛耐受性。

[0221] 实施例3j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗的药物的用途。

[0222] 实施例4j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用

药的风险的治疗的药物的用途。

[0223] 实施例5j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于治疗慢性疼痛以逆转与慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的药物的用途。

[0224] 实施例6j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于治疗阿片类物质镇痛耐受性以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险的药物的用途。

[0225] 实施例7j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于用以降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量的治疗的药物的用途。

[0226] 实施例8j:包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造用于用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗的药物的用途,其中施用至患者的阿片类物质剂量[例如每日阿片类物质剂量]被降低(例如降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多),并且维持了阿片类物质镇痛效果(即先前通过使用较高的阿片类物质剂量实现的)。

[0227] 实施例9j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中将该mGluR5拮抗剂施用至接受>50mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)的患者,诸如接受从60至100mg口服吗啡/天的阿片类物质剂量或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的患者。

[0228] 实施例10j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中慢性疼痛与损伤(例如伤口、烧伤或骨折)或疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、关节炎、自身免疫性疾病或感染)相关联。

[0229] 实施例11j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是非恶性慢性疼痛。

[0230] 实施例12j:根据实施例11j所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中非恶性慢性疼痛是慢性背痛,诸如慢性下背痛,该慢性背痛例如先前进行或未进行脊柱手术。

[0231] 实施例13j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中将该mGluR5拮抗剂施用至老年患者。

[0232] 实施例14j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中慢性疼痛是慢性手术后神经性疼痛。

[0233] 实施例15j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以速释形式或调释形式;特别是调释形式施用。

[0234] 实施例16j:根据前述实施例中任一项所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂选自下组,该组由以下项组成:化合物(I)、化合物(II)、和化合物(III);或在每种情况下,其药学上可接受的

盐。

[0235] 实施例17j:根据实施例16j所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0236] 实施例18j:根据实施例17j所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以从50mg/b.i.d至200mg/b.i.d、特别是50mg/b.i.d、100mg/b.i.d或200mg/b.i.d.,诸如200mg/b.i.d.的量施用。

[0237] 实施例19j:根据实施例16j所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0238] 实施例20j:根据实施例19j所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂以从1mg/天至100mg/天的量施用。

[0239] 实施例21j:根据实施例16j所述的包含mGluR5拮抗剂、和至少一种另外的药物活性成分的药物组合用于制造药物的用途,其中该mGluR5拮抗剂是化合物(III)或其药学上可接受的盐。

#### [0240] 通用术语

[0241] 如本文所用,术语“阿片类物质”或“阿片类物质镇痛剂”是指天然(阿片剂)或合成(阿片类物质)的形式,以及天然或合成的混合阿片类激动剂/拮抗剂,并且包括但不限于 $\alpha$ 甲基芬太尼、阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、二乙酰吗啡、二氢可待因、二氢埃托啡、二氢吗啡、乙基吗啡、埃托啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、L-乙酰美沙醇、左啡诺、美沙酮、哌替啶、吗啡、尼可吗啡、去甲美沙酮、去甲羟考酮、去甲吗啡、去甲左啡诺、羟考酮、羟吗啡酮、非那佐辛、丙氧芬、瑞芬太尼、曲马多、蒂巴因、他喷他多、左啡诺、舒芬太尼、喷他佐辛、卡芬太尼、欧姆芬太尼、nocaine、凯托米酮、烯丙罗定、普鲁丁、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、氰苯咪哌啶、哌替米特、地匹哌酮、洛派丁胺、地芬诺酯、纳布啡、左美沙芬、地佐辛、来苯胺和替利定。在一个实施例中,“阿片类物质”选自由吗啡、氢可酮、羟考酮和可待因组成的组;特别地,该阿片类物质选自由氢可酮和羟考酮组成的组。在一个实施例中,该阿片类物质是氢可酮。在另一个实施例中,该阿片类物质是羟考酮。

[0242] 如本文所用,术语“慢性阿片类物质使用”或“阿片类物质的慢性使用”是指持续超过6个月的阿片类物质治疗/疗法(例如每日),其中该阿片类物质例如如本文所定义。在一个实施例中,“慢性阿片类物质使用”是指慢性 $\alpha$ 甲基芬太尼使用、慢性阿芬太尼使用、慢性丁丙诺啡使用、慢性布托啡诺使用、慢性可待因使用、慢性二乙酰吗啡使用、慢性二氢可待因使用、慢性二氢埃托啡使用、慢性二氢吗啡使用、慢性乙基吗啡使用、慢性埃托啡使用、慢性芬太尼镇痛剂使用、慢性氢可酮使用、慢性氢吗啡酮使用、慢性L-乙酰美沙醇使用、慢性左啡诺使用、慢性美沙酮使用、慢性哌替啶使用、慢性吗啡使用、慢性尼可吗啡使用、慢性去甲美沙酮使用、慢性去甲羟考酮使用、慢性去甲吗啡使用、慢性去甲左啡诺使用、慢性羟考酮使用、慢性羟吗啡酮使用、慢性非那佐辛使用、慢性丙氧芬使用、慢性瑞芬太尼使用、慢性曲马多使用、慢性蒂巴因使用、慢性他喷他多使用、慢性左啡诺使用、慢性舒芬太尼使用、慢性喷他佐辛使用、慢性卡芬太尼使用、慢性欧姆芬太尼使用、慢性nocaine使用、慢性凯托米

酮使用、慢性烯丙罗定使用、慢性普鲁丁使用、慢性右旋丙氧芬使用、慢性右旋吗酰胺使用、慢性氟苯咪哌啉使用、慢性哌替米特使用、慢性地匹哌酮使用、慢性洛派丁胺使用、慢性地芬诺酯使用、慢性纳布啡使用、慢性左美沙芬使用、慢性地佐辛使用、慢性来苯胺使用和慢性替利定使用；其中术语“慢性”在每种情况下是指持续超过6个月的使用(例如每日)。在另一个实施例中，“慢性阿片类物质使用”是指慢性吗啡使用、慢性氢可酮使用、慢性羟考酮使用或慢性可待因使用，在一个实施例中是指慢性氢可酮使用，在另一个实施例中是指慢性羟考酮使用；其中术语“慢性”在每种情况下是指持续超过6个月的使用(例如每日)。

[0243] 如本文所用，术语“慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用”应理解为由患有慢性疼痛的患者进行的如本文所定义的“慢性阿片类物质使用”。术语“慢性阿片类物质使用者”是指接受如本文所定义的阿片类物质(例如每日)持续超过6个月的慢性疼痛患者。

[0244] 如本文所用，术语“阿片类物质治疗”或“阿片类物质疗法”是指用例如如本文所定义的阿片类物质对慢性疼痛的镇痛治疗[参见例如the Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain[机构间疼痛阿片类物质处方指南]，第3版，2015年7月；或the Centers for Disease Control and Prevention(CDC) Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain[疾病控制和预防中心(CDC)慢性疼痛阿片类物质处方指南]，2016；或The Journal of Pain[疼痛杂志]，2009，10(2)，113-130；将这些文献的全部内容通过援引并入本文]。

[0245] 如本文所用，术语“耐受性”例如根据国家药物滥用研究所(National Institute on Drug Abuse)(NIDA)的定义来理解，即理解为患者不再对药物产生应答并且需要较高的剂量(例如较高的日剂量)才能实现效果的状态。因此，耐受性是身体随时间段推移的现象，其中药物的一种或多种效果随着以相同剂量重复使用而减弱，并且需要较高的剂量才能实现结果(例如需要增加的剂量来维持镇痛效果)。

[0246] 如本文所用，术语“阿片类物质耐受性”或“阿片类物质镇痛耐受性”是指阿片类物质的慢性使用，该慢性使用导致阿片类物质的逐渐剂量增加(例如每日剂量增加)以维持镇痛效果。耐受性的迹象可以例如根据PEG量表[即疼痛强度(P)、生活享受(E)、一般活动(G)的评估；PEG量表已显示出对有和没有疼痛改善的患者之间的变化和区别敏感；例如在<http://mytopcare.org/wp-content/uploads/2013/06/PEG-Pain-Screening-Tool1.pdf>，Krebs EE等人J.Gen.Intern.Med[普通内科学杂志]，2009，24，733-8中]来评估。在一个实施例中，“阿片类物质镇痛耐受性”选自下组，该组由以下项组成： $\alpha$ 甲基芬太尼镇痛耐受性、阿芬太尼镇痛耐受性、丁丙诺啡镇痛耐受性、布托啡诺镇痛耐受性、可待因镇痛耐受性、二乙酰吗啡镇痛耐受性、二氢可待因镇痛耐受性、二氢埃托啡镇痛耐受性、二氢吗啡镇痛耐受性、乙基吗啡镇痛耐受性、埃托啡镇痛耐受性、芬太尼镇痛耐受性、氢可酮镇痛耐受性、氢吗啡酮镇痛耐受性、L-乙酰美沙醇镇痛耐受性、左啡诺镇痛耐受性、美沙酮镇痛耐受性、哌替啶镇痛耐受性、吗啡镇痛耐受性、尼可吗啡镇痛耐受性、去甲美沙酮镇痛耐受性、去甲羟考酮镇痛耐受性、去甲吗啡镇痛耐受性、去甲左啡诺镇痛耐受性、羟考酮镇痛耐受性、羟吗啡酮镇痛耐受性、非那佐辛镇痛耐受性、丙氧芬镇痛耐受性、瑞芬太尼镇痛耐受性、曲马多镇痛耐受性、蒂巴因镇痛耐受性、他喷他多镇痛耐受性、左啡诺镇痛耐受性、舒芬太尼镇痛耐受性、喷他佐辛镇痛耐受性、卡芬太尼镇痛耐受性、欧姆芬太尼镇痛耐受性、nocaine镇痛耐受性、凯托米酮镇痛耐受性、烯丙罗定镇痛耐受性、普鲁丁镇痛耐受性、右旋丙氧芬镇痛耐

受性、右旋吗酰胺镇痛耐受性、氰苯咪哌啶镇痛耐受性、哌替米特镇痛耐受性、地匹哌酮镇痛耐受性、洛派丁胺镇痛耐受性、地芬诺酯镇痛耐受性、纳布啡镇痛耐受性、左美沙芬镇痛耐受性、地佐辛镇痛耐受性、来苯胺镇痛耐受性和替利定镇痛耐受性。在另一个实施例中，“阿片类物质镇痛耐受性”选自由吗啡镇痛耐受性、氢可酮镇痛耐受性、羟考酮镇痛耐受性和可待因镇痛耐受性组成的组；特别是选自由氢可酮镇痛耐受性和羟考酮镇痛耐受性组成的组；在一个实施例中为氢可酮镇痛耐受性；在另一个实施例中为羟考酮镇痛耐受性。

[0247] 如本文所用，术语“用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性”、“逆转 (reverses/reversing) 与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性”应理解为在作为如本文所定义的慢性阿片类物质使用者的慢性疼痛患者中逆转如本文所定义的现有 (即已建立) 阿片类物质镇痛耐受性。特别地，其是指例如如本文所定义的活性成分 (诸如mGluR5拮抗剂) 的以下能力：降低施用至该慢性疼痛患者的阿片类物质的阿片类物质剂量 [例如每日阿片类物质剂量，诸如>50mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量 (即吗啡毫克当量MME/天)] [例如原始阿片类物质消耗量/天或周的50%或更多的降低，诸如70%或更多的降低，例如90%或更多的降低；例如，如通过使用阿片类物质的代谢物的生物标志物评估的或如通过使用患者的自我报告阿片类物质摄入量 (例如，通过使用时间轴跟踪阿片类物质自我报告日记) 评估的]，并且维持镇痛效果 (即维持先前通过使用所述阿片类物质的较大剂量 (诸如较大每日剂量) 实现的镇痛效果)。阿片类物质减少可以例如通过使用阿片类物质的代谢物的生物标志物或通过使用患者的自我报告阿片类物质摄入量来评估。

[0248] 如本文所用，术语“PEG量表”是指PEG三项量表 (即如例如在<http://mytopcare.org/wp-content/uploads/2013/06/PEG-Pain-Screening-Tool1.pdf>, Krebs EE等人J.Gen. Intern. Med [普通内科学杂志], 2009, 24, 733-8 (通过援引并入本文) 中定义的)。该量表是进行以下项的3项临床交谈：i) 从1至10评定“疼痛平均值” (P), ii) 从1至10评定“对生活享受的干扰” (E), 以及iii) 从1至10评定“对一般活动的干扰”。该量表已显示出对没有和没有疼痛改善的受试者之间的变化敏感，并且可以区别这些受试者。

[0249] 特别地，如本文所用，术语“用于在逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性中使用”应理解为“用于在用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗中使用”或“用于在用以逆转与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质镇痛耐受性的治疗方法中使用”。

[0250] 如本文所用，术语“另一种阿片类物质的等镇痛剂量”应理解为吗啡毫克当量MME/天，如例如根据the United States Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention guideline [美国卫生与公众服务部疾病控制与预防中心指南] 计算的 (例如参见，[https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/calculating\\_total\\_daily\\_dose-a.pdf](https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/calculating_total_daily_dose-a.pdf); 将其全部内容通过援引并入本文)，由此吗啡当量给药是基于以下转换因子计算的：



阿片类物质 (除非另有说明, 否则 剂量以 mg/天计)	转换因子
可待因	0.15
芬太尼 经皮 (以 mcg/h 计)	2.4
氢可酮	1
氢吗啡酮	4
美沙酮	
[0251] 1-20 mg/天	4
21-40 mg/天	8
41-60 mg/天	10
≥ 61-80 mg/天	12
羟考酮	1.5
羟吗啡酮	3
吗啡	1

[0252] 因此, 50MME/天是指例如每天50mg的氢可酮、33mg的羟考酮或12mg的美沙酮; 并且 90MME/天是指例如每天90mg的氢可酮、60mg的羟考酮或约20mg的美沙酮。

[0253] 术语MME是指吗啡的毫克当量剂量。

[0254] 如本文所用, 术语“用以降低与慢性疼痛中的慢性阿片类物质使用相关联的阿片类物质相关过量用药的风险”应理解为患有慢性疼痛的患者的与慢性阿片类物质使用相关联的过量用药的风险的降低。该过量用药的风险可以例如与安慰剂相比, 例如根据帕赛罗阿片类物质诱导镇静量表 (POSS; 例如在Pasero C, McCaffery M. Pain Assessment and Pharmacologic Management [疼痛评估和药理学管理]. St Louis [圣路易斯]: Mosby/Elsevier [莫斯比/爱思唯尔]; 2011. 第IV章节, Opioid Analgesics [阿片类镇痛剂]; 第277-622页中) 来评估。

[0255] 如本文所用, 如本文所用, 术语“用以降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量”、“降低 (reduces/reducing) 慢性疼痛中的阿片类物质消耗量”是指患有慢性疼痛的患者中的阿片类物质消耗量的降低。在一个实施例中, 该术语应理解为作为如本文所定义的慢性阿片类物质使用者的患有慢性疼痛的患者正在施用的阿片类物质剂量的降低 (例如每日阿片类物质剂量的降低)。在另一个实施例中, 该术语应理解为阿片类物质使用的疾病状态的降低 (例如, 根据阿片类物质使用障碍的DMS-V诊断标准, 从中度状态降低至轻度状态)。特别地, 患有慢性疼痛的患者中阿片类物质消耗量的降低是在维持镇痛效果的情况下。

[0256] 特别地, “降低慢性疼痛中的阿片类物质消耗量”或“患有慢性疼痛的患者中阿片类物质消耗量的降低”是指原始阿片类物质剂量的50%阿片类物质降低, 诸如在起始阿片类物质剂量为从60mg至100mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的情况下原始阿片类物质剂量的50%阿片类物质降低; 例如原始阿片类物质剂量在5周时段内的50%阿片类物质降低, 诸如在起始阿片类物质剂量为从60mg至100mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的情况下原始阿片类物质剂量在5周时段内的50%阿片类物

质降低。

[0257] 特别地,如本文所用,术语“阿片类药物剂量”是指每日阿片类药物剂量。如本文所用,术语“每日阿片类药物剂量”是指mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天)。在一个实施例中,该每日阿片类药物剂量是例如>50mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量(即吗啡毫克当量MME/天),诸如从60mg口服吗啡/天或另一种阿片类药物(例如氢可酮或羟考酮)的每日等镇痛剂量至100mg口服吗啡/天或另一种阿片类药物(例如,氢可酮或羟考酮)的每日等镇痛剂量。

[0258] 特别地,施用至该慢性疼痛患者的该每日阿片类药物剂量降低50%或更多,诸如降低70%或更多,例如降低90%或更多。在另一个实施例中,施用至该慢性疼痛患者的该每日阿片类药物剂量在5周时段内降低50%,诸如在起始阿片类药物剂量为从60mg至100mg口服吗啡/天或另一种阿片类物质的每日等镇痛剂量的情况下原始阿片类药物剂量在5周时段内的50%阿片类药物降低。阿片类药物降低例如通过使用阿片类物质的代谢物的生物标志物或通过使用该患者的自我报告阿片类药物摄入量(例如,通过使用时间轴跟踪阿片类药物自我报告日记)来评估。

[0259] 特别地,如本文所用,术语“用于在降低慢性疼痛中的阿片类药物消耗量中使用”应理解为“用于在用以降低慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的治疗中使用”或“用于在用以降低慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的治疗方法中使用”。

[0260] 特别地,如本文所用,术语“用于在慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的降低中使用”应理解为“用于在用于慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的降低的治疗中使用”或“用于在用于慢性疼痛中的阿片类药物消耗量的降低的治疗方法中使用”。

[0261] 如本文所用,术语“慢性疼痛”应理解为例如通过American Chronic Pain Association (ACPA) Resource Guide to Chronic Pain Management[美国慢性疼痛协会 (ACPA) 慢性疼痛管理资源指南],2017版定义的,即理解为持续超出急性疾病或损伤的通常病程或超过6个月、并对个体的健康产生不利影响的持续性或复发性疼痛。典型地,慢性疼痛按病理生理学(与疾病或损伤相关联或由疾病或损伤引起的功能变化)分类为伤害感受性疼痛(由于持续性组织损伤)、神经性疼痛(由脑、脊髓或外周神经损伤引起)或这些疼痛的混合。如本文所用,术语“慢性疼痛中”可以理解为“由患有慢性疼痛的患者进行的”或“患有慢性疼痛的患者的”。

[0262] 如本文所用,术语“非恶性慢性疼痛”是指非癌症慢性疼痛,其包括例如带状疱疹后神经痛、退行性关节病(DJD;骨关节炎)、糖尿病性神经病变、神经瘤疼痛、中枢性疼痛、交感神经营养不良、慢性肌骨骼疼痛、偏头痛、纤维肌痛、类风湿性关节炎、脊柱狭窄和下背痛。特别地,非恶性慢性疼痛是指慢性手术后神经性疼痛。在另一个实施例中,非恶性慢性疼痛是指背痛,诸如慢性下背痛。如本文所用,术语“下背痛”或“慢性下背痛”是指即使在急性下背痛的初始损伤或根本原因已经得到治疗之后,持续12周或更长的疼痛(例如参见,例如North America Spine Society Diagnosis (NASS) and Treatment of Low-Back Pain Evidence-Based Guideline[北美脊柱学会(NASS)基于下背痛迹象的诊断和治疗指南],2016;或Guideline for the Evaluation and Management of Low Back Pain:Evidence Review[下背痛评价和管理指南:迹象审查],R.Chou,L.Hoyt Huffman,American Pain Society[美国疼痛学会])。

[0263] 如本文所用,术语“恶性慢性疼痛”是指癌症慢性疼痛(例如如Appendix E of the Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain[机构间疼痛阿片类药物处方指南的附录E],第3版,2015年6月(将其全部内容通过援引并入本文)中所述的慢性疼痛综合征)。

[0264] 如本文所用,关于疾病或障碍,术语“治疗(treat/treating/treatment)”在一个实施例中,是指改善疾病或障碍(即,减慢或阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中,“治疗(treat/treating/treatment)”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括不能被患者辨别的那些。在又一个实施例中,“治疗(treat/treating/treatment)”是指在身体上(例如,可辨别的症状的稳定化)或在生理上(例如,身体参数的稳定化)或两者调节疾病或障碍。在一个实施例中,如本文所用,术语“用于治疗.....的方法”是指“用以治疗.....的方法”。

[0265] 如本文所用,术语“老年患者”是指六十五岁或以上的患者。

[0266] 如本文所用,“bid”、“b.i.d”或“b.i.d.”是指一天服用两次(twice/two times)(例如,200mg b.i.d=400mg/day),例如在早上和晚上(例如通过大约12小时间隔分开)服用。

[0267] 如本文所用,术语“患者”是指患病并将从治疗中受益的受试者。如本文所用,术语“慢性疼痛患者”或“患有慢性疼痛的患者”是指患有慢性疼痛(即被诊断为患有如本文所定义的慢性疼痛)的受试者。在一个实施例中,术语“患者”是指被诊断为患有如本文所定义的慢性疼痛的受试者,该受试者是慢性阿片类药物使用者并且是阿片类药物依赖者(即在阿片类药物停止后具有戒断症状,但不符合DSM-V阿片类药物使用障碍标准)。在另一个实施例中,术语“患者”是指被诊断为患有如本文所定义的慢性疼痛的受试者,该受试者满足轻度或中度DSM-V阿片类药物使用障碍标准。

[0268] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳生物、优选地人类(男性或女性)。

[0269] 如本文所用,如果受试者(患者)将在生物学上、医学上或生活质量方面从治疗中获益,那么这名受试者是“需要”这种治疗的。

[0270] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指将引发受试者的生物学或医学应答(例如,改善症状、缓解病症等)的本发明化合物的量。

[0271] 如本文所用,术语“阿片类药物使用障碍”或“OUD”是指阿片类药物使用障碍的DSM-5标准(即根据the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[精神障碍诊断和统计手册].第5版,Washington[华盛顿],DC[哥伦比亚特区]:American Psychiatric Association[美国精神病协会],2013;将其全部内容通过援引并入本文),该阿片类药物使用障碍可以分为以下三类:轻度(即存在2至3个症状,参考DSM-5标准定义)、中度(即存在4至5个症状,参考DSM-5标准定义)以及重度(即存在6个或更多症状,参考DSM-5标准定义)。因此,如本文所用,术语“阿片类药物使用障碍”定义为在12个月时段内发生导致临床上显著的损害或痛苦的阿片类药物使用有问题的模式,如通过以下项中的至少两项表现的:

[0272] 1) 阿片类药物通常与预期的相比以更大量或在更长时段内服用。

[0273] 2) 存在对阿片类药物使用持续的欲望或减少或控制阿片类药物使用的失败努力。

[0274] 3) 在获得阿片类药物、使用阿片类药物或从其效应中恢复所需的活动中花费了大

量时间。

[0275] 4) 渴求、或强烈希望或强烈要求使用阿片类物质。

[0276] 5) 反复使用阿片类物质导致无法履行在工作、学校或家庭中的主要角色义务。

[0277] 6) 尽管阿片类物质的效应引起或加剧了持续或反复出现的社会或人际关系问题，但仍继续使用阿片类物质。

[0278] 7) 因为使用阿片类物质，放弃或减少重要的社交、职业或娱乐活动。

[0279] 8) 在对身体有害的情况下，反复使用阿片类物质。

[0280] 9) 尽管知道具有可能由阿片类物质引起或加重的持续的或反复的身体或心理问题，但仍继续使用阿片类物质。

[0281] 10) 耐受性，如通过以下项中的任一项定义的：a) 需要明显增加阿片类物质的量实现陶醉(intoxication)或所希望的效果；b) 继续使用相同量的阿片类物质，效果明显减弱。

[0282] 11) 戒断症状，如通过以下项中的任一项表现的：

[0283] a) 阿片类物质的典型戒断综合征(是指阿片类物质截断症状标准集的DSM-5标准A和B)。

[0284] b) 服用阿片类物质(或密切相关的物质)以缓解或避免戒断症状。

[0285] 术语“药物组合物”在本文中定义为是指含有至少一种待施用至受试者的活性成分或治疗剂的混合物或溶液，用以治疗影响受试者的特定病症(即疾病、障碍或病症或其至少一种临床症状)。

[0286] 阿片类物质渴求量表(OCS)是可卡因渴求量表的修正版并且是用于评估在阿片类物质消耗期间的渴求经历的短型3项报告结局。该3项量表包括从1至10的视觉模拟量度并且用于说明阿片类物质使用者对阿片剂的渴求程度；阿片类物质使用者希望在前一天使用阿片剂的愿望有多强烈；并且阿片类物质使用者是否希望在当天的同一时间服用阿片类物质。基于针对该三项在1至10量表上的应答，得分的每一个单位增加与下周使用阿片类物质的17%更大几率相关联(例如McHugh RK等人, Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients[在寻求治疗的处方阿片类物质依赖性患者中评估渴求及其与后续处方阿片类物质使用的关系], Drug and Alcohol Dependency[药物和酒精依赖性], 2014年12月1日; 145:121-6)。

[0287] 临床阿片剂戒断症状量表(COWS)由11项量表组成，该量表由医师管理并且用于评定阿片剂戒断的更常见体征和症状，并且在一段时间内审查这些症状(例如Wesson DR等人, Journal of Psychoactive Drugs[精神活性药物杂志], 2003年4-6月; 35(2):253-9)。整个11项量表的附加得分可以帮助医师评估使用者正在经历的阿片剂戒断症状的阶段或严重程度，并且还提供对阿片剂的身体依赖程度的指示。

[0288] 数字阿片类物质副作用(NOSE)评估(例如在Smith H.S.等人, Med Clin North Am.[北美内科临床学], 2007, 91(2):213-228中)是常见阿片剂特有副作用的10项量表。每种副作用均由从0至10的模拟量表表示，其中零指示不存在副作用，并且10是阿片剂使用者可以想象的最严重的副作用。

[0289] 数字评定量表(NRS, 例如在Childs J.D.等人, Spine[脊柱], 2005; 30:1331-4中)在从0(没有疼痛)至10(最差的可想象疼痛)的量表上评估疼痛强度。

[0290] 哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (Columbia Suicide Severity Rating Scale) (C-SSRS; 例如在 Posner K 等人, Am. J. Psychiatry [美国精神病学杂志]; 2011, 168:1266-1277 中) 是用以评价自杀风险的自杀意念和行为评定量表。

[0291] 如本文所用, 术语“药学上可接受的赋形剂”包括如本领域技术人员所知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂 (例如, 抗细菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等及其组合 (参见, 例如, Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明顿医药科学], 第22版 Mack Printing Company [马克出版公司], 2013, 第1049-1070页)。除了任何常规载体与活性成分均不相容的情况外, 考虑了其在治疗或药物组合物中的用途。

[0292] 术语“药物”、“活性物质”、“活性成分”、“药物活性成分”、“活性剂”或“治疗剂”应理解为意指游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物、特别是本文指定类型的化合物。

[0293] 术语“组合”或“药物组合”是指在一种单位剂型 (例如, 胶囊或片剂) 中的固定组合、非固定组合、或用于组合施用的成套试剂盒, 其中本发明化合物和一种或多种组合配偶体 (例如本文指定的另一种药物, 也称为另外的“药物活性成分”、“治疗剂”或“共药剂”) 可以同时独立地施用或在时间间隔内分开地施用, 尤其是在这些时间间隔允许组合配偶体显示出合作, 例如协同效应的情况下。如本文所用, 术语“共同施用”或“组合施用”等意在涵盖将所选择的组合配偶体施用至有需要的单名受试者 (例如患者), 并且旨在包括其中药剂不一定通过相同的施用途径施用或同时施用的治疗方案。术语“固定组合”意指活性成分 (例如本发明化合物和一种或多种组合配偶体) 均以单一实体或剂量的形式同时施用至患者。术语“非固定组合”是指活性成分 (例如本发明化合物和一种或多种组合配偶体) 均作为分开的实体同时或在没有特定的时间限制下依序地施用至患者, 其中这种施用在患者体内提供了该两种化合物的治疗有效水平。

[0294] 本发明化合物可以与其他药剂通过相同或不同的施用途径分开施用, 或在相同的药物组合物中一起施用。在本发明的组合疗法中, 本发明的化合物和其他治疗剂可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。此外, 可以以下述方式将本发明化合物和其他治疗剂一起形成组合疗法: (i) 在将组合产品发放给医师之前 (例如在包括本发明化合物和其他治疗剂的试剂盒的情况下); (ii) 在施用前不久, 由医师自己 (或在医师的指导下) 进行; (iii) 由患者自己, 例如在依序施用本发明的化合物和其他治疗剂期间进行。

[0295] 特别地, 如本文 (例如在上文的任一个实施例中、或在下文的任一项权利要求中) 所用, 对与另外的活性剂的组合的提及是指例如与至少一种另外的活性剂的组合, 该至少一种另外的活性剂选自下组, 该组由以下项组成: 抗抑郁剂 (例如三环抗抑郁剂, 诸如阿米替林、去甲替林、多虑平、地昔帕明、米帕明、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (例如度洛西汀、文拉法辛、地文拉法辛、米那普仑、左旋米那普仑)、5-羟色胺再摄取抑制剂 (例如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、西酞普兰、依他普仑、维拉佐酮、沃替西汀)、抗惊厥剂 (例如加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平、丙戊酸、苯妥英、拉莫三嗪、噻加宾、拉科酰胺、托吡酯、左乙拉西坦、奥卡西平、唑尼沙胺)、非甾体抗炎药 (NSAID; 诸如萘普生、布洛芬、美洛昔康、双氯芬酸、非诺洛芬、氟比洛芬、二氟尼柳、依托度酸、萘丁美酮、酮洛芬、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、酮咯酸、甲芬那酸、奥沙普嗪)、质子泵抑制剂 (例如奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑)、H<sub>2</sub>受体拮

抗剂(例如法莫替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、西咪替丁)、NMDA抑制剂(例如克他命、金刚烷胺、美金刚胺)、NO-NSAID、COX-2选择性抑制剂、大麻素激动剂、一氧化氮供体、 $\beta$ 肾上腺素能激动剂、 $\alpha$ -2激动剂、选择性前列腺素类受体拮抗剂、局部麻醉剂(例如辣椒素、利多卡因)、嘌呤能P2受体拮抗剂、神经元烟碱受体激动剂、钙通道拮抗剂、钠通道阻断剂(例如美西律、氟卡尼)、超氧化物歧化酶模拟物、p38 MAP激酶抑制剂、TRPV1激动剂、甘氨酸受体拮抗剂、皮质类固醇、和对乙酰氨基酚;或其药学上可接受的盐。

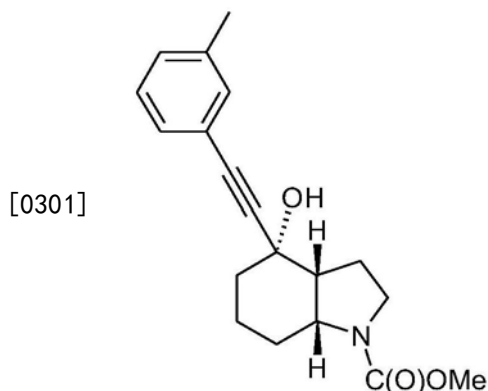
[0296] 术语“速释形式”是指设计为在体内施用后立即释放活性物质的药物组合物。

[0297] 术语“调释形式”是指药物组合物,其不立即释放活性物质,而是提供持续的、延迟的、连续的、逐渐的、延长的或搏动的释放,并且因此与速释形式相比特殊地改变了药物血浆水平。术语“调释形式”涵盖描述为以下的形式:控释形式、缓释形式、延长释放形式、和长效形式;特别是缓释形式。

[0298] 如本文所用,术语“一个/种(a/an)”、“所述(the)”以及在本发明的上下文中使用的类似术语(尤其是在权利要求的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数两者,本文中除非另有指示或与上下文明显相矛盾。

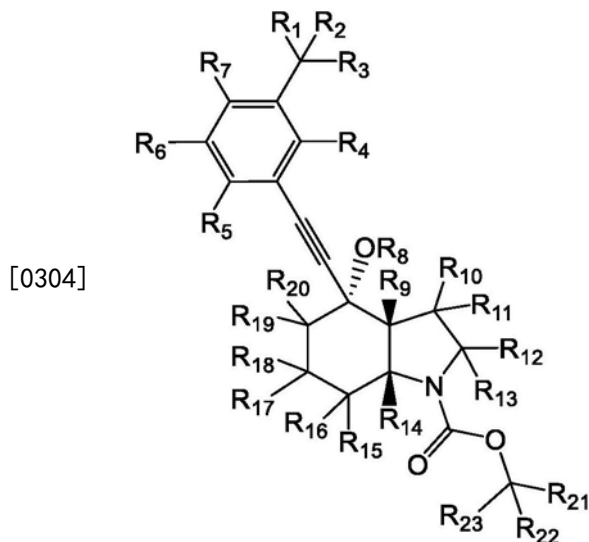
[0299] 本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不对另外要求保护的本发明范围做出限制。

[0300] 如本文所用,如上文和下文所用,本发明化合物(替代性地称作化合物(I))是具有下式的mGluR5拮抗剂(-)-(3aR,4S,7aR)-4-羟基-4-间甲苯基乙炔基-八氢-吲哚-1-甲酸甲基酯,也称作(-)-(3aR,4S,7aR)-4-羟基-4-[2-(3-甲基苯基)乙炔基]全氢吲哚-1-甲酸甲基酯(也称作玛沃谷兰):



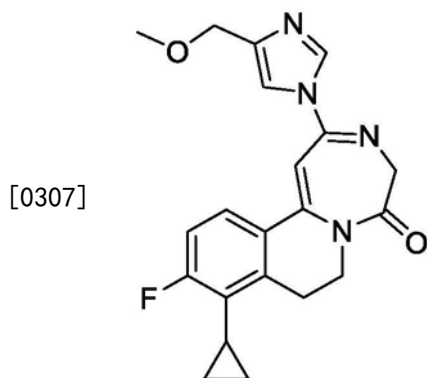
[0302] ,其可以例如如W0 2003/047581中(例如,在实例1中)所述、或如W0 2010/018154中所述制备。W0 2003/047581(将其通过援引并入本文)还根据第7页描述了其体外生物学数据。如本文所用,“玛沃谷兰”是指游离形式。特别地,玛沃谷兰是呈游离形式。除非本文中另有说明,否则如本文所用,如在本发明的上下文中(特别是在以上或以下任一个实施例以及权利要求的上下文中)所用,术语“玛沃谷兰或其盐,诸如其药学上可接受的盐”因此应解释为涵盖其游离形式及其药学上可接受的盐。

[0303] 在一个实施例中,化合物(I)也旨在表示同位素标记形式。同位素标记化合物具有由上式所绘示的结构,除了一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明化合物中的同位素包括,例如氢的同位素,即具有下式的化合物:



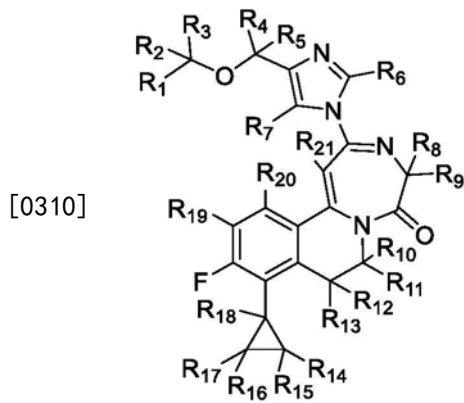
[0305] 其中每个 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 和 $R_{23}$ 独立地选自H或氘；条件是该化合物中存在至少一个氘。在其他实施例中，该化合物中存在多个氘原子。

[0306] 如本文所用，如上文和下文所用，本发明化合物(替代性地称作化合物(II))是具有下式的称作9-环丙基-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氢-[1,4]二氮杂卓并[7,1-a]异喹啉-5(4H)-酮的mGluR5拮抗剂：

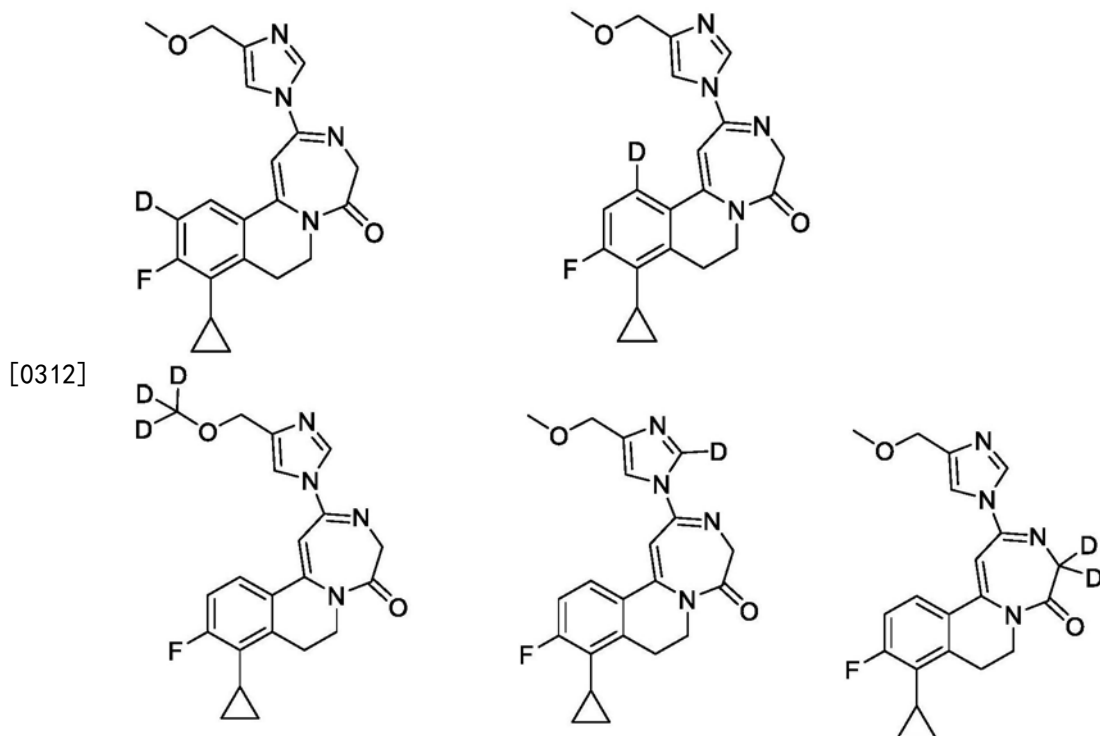


[0308] ，其可以例如如WO 2014/030128中(例如，在实例96-2中)所述制备，该专利通过援引并入本文，并且还根据第203页描述了其体外生物学数据。除非本文中另有说明，否则如在本发明的上下文中(尤其是在以上或以下任一个实施例以及权利要求的上下文中)所用，术语“化合物(II)”应解释为涵盖其游离形式及其药学上可接受的盐。

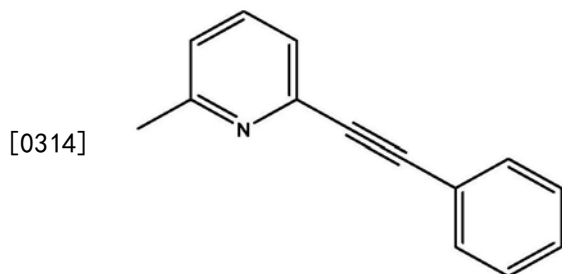
[0309] 在一个实施例中，化合物(II)也旨在表示同位素标记形式。同位素标记化合物具有由上式所绘示的结构，除了一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明化合物中的同位素包括，例如氢的同位素，即具有下式的化合物：



[0311] 其中每个 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 和 $R_{21}$ 独立地选自H或氘；条件是该化合物中存在至少一个氘。在其他实施例中，该化合物中存在多个氘原子。化合物(II)的同位素标记形式是例如：



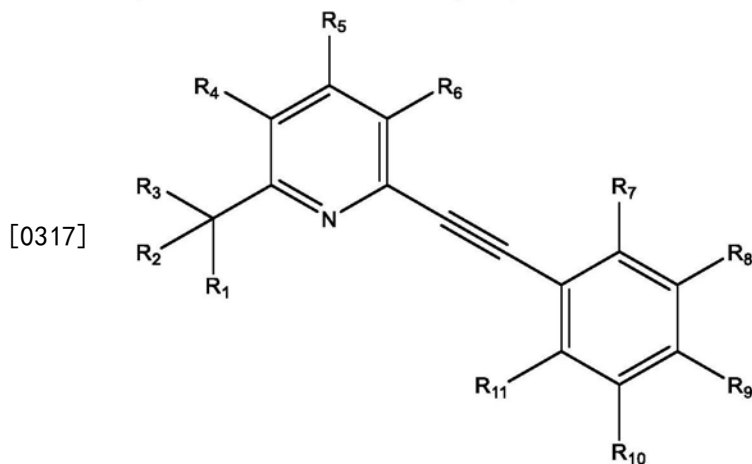
[0313] 如本文所用，如上文和下文所用，本发明化合物(替代性地称作化合物(III))是具有下式的称作2-甲基-6-(苯乙炔基)吡啶(也称作MPEP)的mGluR5拮抗剂：



[0315] ，其CAS号是96206-92-7并且其是可商购获得的。除非本文中另有说明，否则如在本发明的上下文中(尤其是在以上或以下任一个实施例以及权利要求的上下文中)所用，术语“化合物(III)”应解释为涵盖其游离形式及其药学上可接受的盐。



[0316] 在一个实施例中,化合物(III)也旨在表示同位素标记形式。同位素标记化合物具有由上式所绘示的结构,除了一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明化合物中的同位素包括,例如氢的同位素,即具有下式的化合物:



[0318] 其中每个R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>独立地选自H或氘;条件是该化合物中存在至少一个氘。在其他实施例中,该化合物中存在多个氘原子。

[0319] 掺入某些同位素、特别是氘(即<sup>2</sup>H或D)可以提供由更高代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求或治疗指数或耐受性的改善。应理解,在本上下文中氘被认为是本发明化合物的取代基。氘的浓度可以由同位素富集因子定义。如本文所用,术语“同位素富集因子”意指同位素丰度与指定同位素的天然丰度之间的比率。如果本发明化合物中的取代基指示为氘,则这种化合物具有的针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)、或至少6633.3(99.5%氘掺入)。应理解,术语“同位素富集因子”可以以与对氘描述的类似方式应用于任何同位素。

[0320] 可以掺入本发明化合物中的同位素的其他实例包括氢(除了氘)、碳、氮、氧和氟的同位素,分别诸如<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F。因此,应理解,本发明包括掺入一种或多种任何前述同位素(包括例如放射性同位素(诸如<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C))的化合物,或其中存在非放射性同位素(诸如<sup>2</sup>H和<sup>13</sup>C)的化合物。此类同位素标记化合物可用于代谢研究(用<sup>14</sup>C)、反应动力学研究(例如用<sup>2</sup>H或<sup>3</sup>H)、检测或成像技术(诸如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定),或用于患者的放射性治疗。特别地,<sup>18</sup>F或标记化合物对于PET或SPECT研究可能是特别期望的。同位素标记化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所描述的本发明化合物的制备类似的方法通过使用适当的同位素标记试剂代替先前所用的非标记试剂来制备。

[0321] 如本文所用,术语“游离形式(free form/free forms)”是指呈非盐形式的化合物,诸如相应化合物,例如本文指定的化合物[例如化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)或另外的药物活性成分,例如如本文所定义的]的碱游离形式或酸游离形式。

[0322] 如本文所用,术语“盐(salt/salts)”或“盐形式”是指相应化合物,例如本文指定的化合物[例如化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)或另外的药物活性成分,例如如本文

所定义的]的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别地包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留化合物的生物学有效性和特性,并且典型地不是生物学上或其他方面并非不合意的盐。

[0323] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。

[0324] 可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0325] 可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0326] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。

[0327] 可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施例中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0328] 可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代胺(包括天然存在的取代胺);环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苜星(benzathine)、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0329] 药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由碱性或酸性部分合成。通常,可以通过以下方式来制备此类盐:使化合物的游离酸形式与化学计量量的适当碱(诸如Na、Ca、Mg或K氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过使化合物的游离碱形式与化学计量量的适当酸反应。典型地,此类反应在水中或在有机溶剂中、或在这两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,希望使用非水性介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈。另外合适的盐的列表可以例如见于以下文献中:“Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿医药科学]”,第22版Mack Printing Company[马克出版公司](2013);以及Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use[药用盐手册:性质、选择和用途]”(Wiley-VCH[威利-VCH出版社], Weinheim[魏因海姆], 2011, 第2版)。

[0330] 本文指定的化合物[例如化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)或另外的药物活性成分,例如如本文所定义的]可以通过常规途径、特别是口服,诸如以片剂或胶囊的形式施用,该形式可以根据如本领域中已知的制药技术(例如,在“Remington Essentials of Pharmaceutics[雷明顿医药基础]”, 2013, 第1版, Linda Felton编辑, Pharmaceutical Press[医药出版社]出版2012, ISBN 978 0 85711 105 0;特别是第30章中)来制造,其中药物赋形剂例如如“Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册], 2012, 第7版, Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter G. Cook和Marian E. Fenton编辑, ISBN 978 0 85711 027 5”中所述。特别地, WO 2014/199316描述了包含玛沃谷兰的配制品,特别是其调释形式配制品,并且通过援引并入本文(更特别地是其中的实例、优选的实施例和权利要求)。

[0331] 本发明的药物组合物、或组合可以是在单位剂型(例如片剂或胶囊)中,该单位剂型含量在从1mg至300mg、特别是从1mg至200mg,诸如从1mg至100mg范围内的本文指定的化合物(例如玛沃谷兰),该量是指化合物的游离形式的量,并且如果使用其盐,则将相应地调整该量。特别地,玛沃谷兰是呈游离形式。

[0332] 对于上述用途/治疗方法,适当的剂量可以根据多种因素(例如像年龄、体重、性别、施用途或所用的盐)而变化。在例如体重从50-70kg的患者中,指定的每日剂量是

200mg/b.i.d的玛沃谷兰,或从1mg/天至100mg/天的化合物(II),该每日剂量是指游离形式的量,并且如果使用其盐,则将相应地调整该量。

[0333] 缩写

[0334] °C = 摄氏度

[0335] bid=b.i.d=b.i.d.=一天两次

[0336] cm = 厘米

[0337] DSM 5 = 精神障碍诊断和统计手册,第5版

[0338] i.p. = 腹膜内

[0339] Kg = 千克

[0340] mg = 毫克

[0341] p.o. = 经口、口服

[0342] PEG = 疼痛强度(P)、生活享受(E)、一般活动(G)的评估

[0343] NRS = 数字评定量表

[0344] TLFB-阿片类物质 = 时间轴跟踪阿片类物质自我报告日记

[0345] COWS = 临床阿片剂截断症状量表

[0346] OCS = 阿片类物质渴求量表

[0347] NOSE = 数字阿片类物质副作用

[0348] DSM-5 = DMS-V = 精神障碍诊断和统计手册第5版

[0349] QTcF = 通过Fridericia公式校正的QT间隔

[0350] QTcB = 通过Bazett公式校正的QT间隔

[0351] ECG = 心电图

[0352] C-SSRS = 哥伦比亚自杀严重程度评定量表

[0353] AST = 天冬氨酸转氨酶

[0354] ALT = 丙氨酸转氨酶

[0355] GGT =  $\gamma$ -谷氨酰转移酶

[0356] ULN = 正常上限

[0357] OUD = 阿片类物质使用障碍

[0358] hCG = 人绒毛膜促性腺激素

[0359] FDA = 食品和药物管理局

[0360] QT = 从Q波开始到T波结束之间的时间

[0361] T波 = 每个QRS波群后的正向偏转

[0362] ST波 = 从S波开始到T波结束之间的时间

[0363] 实例

[0364] 以下实例用于说明本发明而不限制其范围。如在这些实例的上下文中所用,术语“化合物(I)”(即玛沃谷兰)是指游离形式。如在这些实例的上下文中所用,术语“化合物(II)”{即9-环丙基-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氢-[1,4]二氮杂卓并[7,1-a]异喹啉-5(4H)-酮}是指游离形式。如在这些实例的上下文中所用,术语“化合物(III)”(即MPEP)是指游离形式。

[0365] 实例1:小鼠中的阿片剂耐受性测试(热板)

[0366] 检测对镇痛活性的耐受性的方法遵循由Fernandes等人 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. [Naunyn-Schmiedeberg药理学档案], 297, 53-60, 1977) 描述的方法。

[0367] 将小鼠置于被Plexiglas圆柱体(高度:13cm;直径:19cm)包围、保持在54°C下的热金属板(Bioseb:型号PE34)上。测量至第一次舔足的潜伏期(最长:30秒)。将吗啡(32mg/kg i.p.)或媒介物每日两次施用,持续6天(在约9:00和15:00),并且然后在第7天测试前30分钟以吗啡8mg/kg i.p.(或盐水)施用以评估吗啡耐受性。

[0368] 将测试物质各自以3个剂量(对于化合物(I)为1、3和10mg/kg,并且对于化合物(II)为0.3、1和3mg/kg)进行评价,在第7天测试前60分钟急性p.o.施用在吗啡耐受性小鼠中。实验包括适当的对照组,以评估测试物质对吗啡耐受性的潜在影响。将化合物(III)以1个剂量(10mg/kg)进行评价,在相同实验条件下施用并且用作比较物质。

[0369] 每组研究10只小鼠。该测试是盲法进行的。通过使用未配对学生t检验将治疗组与适当的对照进行比较来分析数据。

[0370] 结果:

[0371] 与从第1天至第6天接受吗啡的动物相比,在从第1天至第6天每日两次接受媒介物p.o.和吗啡(32mg/kg) i.p.的动物中在第7天测试前60分钟p.o.施用的化合物(III) (10mg/kg)显著增加了舔足潜伏期(+32%,  $p < 0.05$ ) (图1)。

[0372] 与从第1天至第6天接受吗啡的动物相比,在从第1天至第6天每日两次接受媒介物p.o.和吗啡(32mg/kg) i.p.的动物中在第7天测试前60分钟p.o.施用的化合物(I) (1mg/kg)显著增加了舔足潜伏期(+44%,  $p < 0.01$ )。它在3或10mg/kg下没有显著效应(图2)。

[0373] 与从第1天至第6天接受吗啡的动物相比,在从第1天至第6天每日两次接受媒介物p.o.和吗啡(32mg/kg) i.p.的动物中在第7天测试前60分钟p.o.施用的化合物(II) (3mg/kg)显著增加了舔足潜伏期(+38%,  $p < 0.05$ )。它在1mg/kg下具有相同的趋势(+37%,  $p = 0.0555$ ),但在0.3mg/kg下没有效应(图3)。

[0374] 结论:

[0375] 这些结果表明,p.o.施用的化合物(I) (1mg/kg)、化合物(II) (3mg/kg)和化合物(III) (10mg/kg)急性地显著降低吗啡耐受性的表达。

[0376] 实例2:临床测试[化合物(I)]

目标	终点
<b>主要目标</b>	<b>主要目标的终点</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>评价化合物 (I) 在慢性背痛和手术后疼痛患者中实现阿片类药物摄入量的临床降低的功效。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用时间轴跟踪 - 阿片类药物自我报告日记 (TLFB) 的消耗量降低 50% 的患者的比例。</li> </ul>
<b>次要目标</b>	<b>次要目标的终点</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>自杀倾向。</li> <li>疼痛状态的变化。</li> <li>阿片类药物使用障碍的疾病状态的变化。</li> <li>阿片类药物使用障碍的不良结局。</li> <li>与阿片类使用相关联的渴求。</li> <li>与阿片类药物使用障碍相关联的戒断症状。</li> <li>评价化合物 (I) 在慢性背痛和手术后疼痛患者中实现阿片类药物摄入量的降低的功效。</li> <li>疼痛、活动和享受的变化。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>哥伦比亚-自杀严重程度评定量表 (C-SSRS)。</li> <li>数字评定量表 (NRS)。</li> <li>阿片类药物使用障碍的 DSM-5 诊断标准。</li> <li>数字阿片类药物副作用 (NOSE) 评估。</li> <li>阿片类药物渴求量表 (OCS)。</li> <li>临床鸦片剂戒断症状量表 (COWS)。</li> <li>使用时间轴跟踪 - 阿片类药物自我报告日记的消耗量降低 20% 或消耗量降低 70% 的患者的比例。</li> <li>疼痛、活动和享受 (PEG) 量表</li> </ul>

[0377] 研究设计

[0379] 此研究是一项随机、受试者和研究者盲法、安慰剂对照、平行组研究，以评价化合物 (I) 在 80 名患有慢性下背痛和手术后疼痛的患者中降低已使用阿片类药物不到两年的受试者中的阿片类药物摄入量 (氢可酮、羟考酮) 的功效。本研究包括到受试者的平常疼痛诊所的门诊就诊，并且由 3 个时期组成：筛选和基线时期；治疗时期；之后是治疗随访时期。受试者的总持续时间可能长达 122 天 (大约 4 个月，包括筛选和基线时期)，这取决于所选的阿片类药物降低百分比。

[0380] 筛选/基线时期

[0381] 筛选/基线时期持续 14 天并且由以下项组成：

[0382] 1. 获得知情同意书

[0383] 2. 使用 DSM-V 标准的阿片类药物耐受性的初始诊断标准。

[0384] 3. 血液学/生物化学实验室安全性评估，包括对绝经期前女性受试者的妊娠测试

[0385] 4. 病史、体格检查以及生命体征、目前的药物治疗和自杀倾向风险

[0386] 治疗时期

[0387] 满足所有资格标准的受试者将以 1:1 的比率随机分配到化合物 (I) 组或安慰剂匹配组。研究药物治疗应在第 1 天开始，总治疗持续大约 93 天，在此期间，受试者将与其研究医

师协商每周将其阿片类药物剂量减少其起始剂量的至少10%。受试者将每4天通过50mg、100mg和200mg bid进行滴定(参见表1),以在第12天达到400mg总每日剂量。在此滴定阶段,将监测受试者的随着研究药物剂量的增加的安全性,这将包括在第1、5和9天的就诊,以确保受试者已达到400mg/天的维持剂量而没有耐受性问题。

[0388] 将分别在第13、55和69天在给药前和给药后 $4 \pm 1$ 小时收集PK样品,并且将在第83天收集给药前PK样品。在PK采样当天,受试者将在现场服用化合物(I)剂量,因为需要在给药前进行给药前采样。

[0389] 表1. 化合物(I) 滴定计划表

	研究天数	治疗剂量	总每日治疗剂量
	1-4	50 mg bid 化合物 (I) 或安慰剂	100 mg 化合物 (I) 或安慰剂/天
[0390]	5-8	100 mg bid 化合物 (I) 或安慰剂	200 mg 化合物 (I) 或安慰剂/天
	9-12	200 mg bid 化合物 (I) 或安慰剂	400 mg 化合物 (I) 或安慰剂/天

[0391] 在滴定至400mg/天后,受试者将从第13天至第82天继续用400mg化合物(I) (200mg b.i.d) 或安慰剂的每日剂量。在此时间期间,受试者将与其研究医师协商每周将其阿片类药物消耗量降低至少10%,直到他们达到其起始阿片类药物MME剂量的至少50%的每日阿片类药物消耗量。不能降低的受试者可以保持在他们在前一周研究期间实现的目前阿片类药物剂量下。受试者可以在其研究医师的指导下将其阿片类药物消耗量降低到超过50%。受试者还可以旨在通过利用替代治疗方法来降低其阿片类药物摄入量。然而,根据此方案,不允许使用大麻毒品(marijuana)来治疗疼痛。

[0392] 化合物(I) 逐渐减量的起始日是第83天,在第90天完成化合物(I) 的逐渐减量。假设阿片类药物每周保守减少10%,阿片类药物减少可以贯穿化合物(I) 给药的整个维持期,或者受试者可以在整个剩余化合物(I) 维持期和逐渐减量期间保持在其阿片类药物减少期间已实现的阿片类药物剂量上。该方案是灵活的,以允许医师和患者选择降低最适合受试者治疗和病史的阿片类药物消耗量。然而,化合物(I) 治疗并不灵活,并且应遵循向上滴定、维持和逐渐减量的评估计划表。受试者将逐渐减量其研究药物(化合物(I) 或安慰剂),直到他们达到其化合物(I) 或安慰剂的最后剂量(表2)。受试者将继续用他们在减少过程期间已实现的阿片类药物剂量。

[0393] 表2. 化合物(I) 逐渐减量计划表

	研究天数	治疗剂量	总每日治疗剂量
	83-86	100 mg b.i.d 化合物 (I) 或安慰剂	200 mg/天化合物 (I) 或安慰剂
[0394]	87-90	50 mg b.i.d 化合物 (I) 或安慰剂	100 mg/天化合物 (I) 或安慰剂
	97	研究结束随访	

[0395] 治疗随访时期

[0396] 受试者将在第97天返回诊所进行治疗完成结束随访就诊。受试者必须在治疗完成结束随访就诊前已逐渐减量研究药物治疗。

[0397] 在研究期间与强制性阿片类药物减少组合的给药

[0398] 因为患者可能服用不同剂量的不同阿片类药物(氢可酮和羟考酮),所以这些药物应转换为吗啡当量剂量(MED),并且应使用MED进行阿片类药物减少。由于阿片类药物减少计划应个体化以最大限度地减少阿片类药物戒断症状,同时最大限度地增加疼痛治疗,因此应由研究者根据the Oxford University Hospitals Guidance for Opioid Reduction in Primary Care[牛津大学医院初级保健中阿片类药物减少指南](v1.1 2017年12月)中指出的标准进行,作为参考,参见表3。

[0399] 表3. 假设在起始剂量为100MME的情况下每周减少至少10%阿片类物质的示例性减少计划表

研究天数	每日总化合物 (I) 剂量	每日吗啡当量剂量 (10%减少)
1-4	100 mg/天	100
5-8	200 mg/天	100
9-12	400 mg/天	100
13-19 V	400 mg/天	90-80
20-26	400 mg/天	80-70
27-33 V	400 mg/天	70-60
34-40	400 mg/天	60-50
41-47 V	400 mg/天	50-45
[0400] 48-54	400 mg/天	45-40
55-61 V	400 mg/天	40-35
62-68	400 mg/天	35-30
69-75 V	400 mg/天	30-25
76-82	400 mg/天	实现的最后阿片类药物剂量
83-86 V	200 mg/天	实现的最后阿片类药物剂量
87-90	100 mg/天	实现的最后阿片类药物剂量
97	研究结束随访	

[0401] 受试者没有被强制要求将其阿片类药物摄入量降低至零MME。研究医师和受试者应确定阿片类药物减少的停止点。

[0402] 群体

[0403] 将总共大约80名年龄在18与65岁之间(包括端值在内)、具有阿片类药物使用障碍的诊断的患者招募在本研究中。

[0404] 研究者必须确保所有考虑进行研究的受试者符合以下资格标准。不应有另外的标准被研究者应用,以便研究群体将代表所有的有资格受试者。

[0405] 经由检查通过筛选时以及再基线时的所资格标准来建立受试者选择以确保受试

者保持有资格进入本研究中。资格标准的相关记录(例如,检查表)必须与研究现场的源文件一起储存。

[0406] 偏离任何进入标准都将受试者排除在招募到本研究中之外。

[0407] 纳入标准

[0408] 有资格纳入此研究的受试者必需满足以下所有标准:

[0409] 1. 可以提供书面知情同意书的18至65岁(包括端值在内)的健康男性和女性受试者。

[0410] 2. 能够与研究很好沟通,以了解并遵守研究要求。

[0411] 3. 未来受试者应根据固定给药计划表(例如,bid)服用阿片类药物。

[0412] 4. 在筛选前至少4周内增加阿片类药物剂量但没有减轻疼痛或服用相同量的药物时疼痛强度增加的文件证据。

[0413] 5. 受试者必须处于良好的健康状态,如通过筛选时的病史和体格检查确定的。

[0414] 6. 患有慢性下背痛或慢性手术后神经性疼痛的受试者在创伤或手术事件(例如像机动车辆事故、跌倒、运动损伤、膝关节或髋关节置换术)后存在超过6个月服用60与100毫克之间的吗啡当量剂量。可以招募患有轻度至中度骨关节炎的受试者。

[0415] 7. 在筛选时,将在坐姿以及再(在需要时)在站姿中评估生命体征(收缩压和舒张压、脉搏率以及呼吸率)。生命体征应在由主要研究者确定的正常限值内。

[0416] 8. 关于阿片类药物使用障碍的诊断,患者具有轻度至中度DSM-5标准。

[0417] 排除标准

[0418] 符合任何以下标准的受试者不具有纳入此研究的资格。

[0419] 1. 受试者不能在交通安排或前往研究现场的可用时间方面预料到任何重大问题,或者在接下来的几个月内有搬到某个地点、从而使继续参加研究变得不切实际的任何计划。

[0420] 2. 受试者不应涉及到任何可能危及研究继续或完成的未解决的法律问题。

[0421] 3. 根据病历卡的免疫缺陷疾病史

[0422] 4. 根据病史的患有乙型肝炎(HBV)或丙型肝炎(HCV)的慢性感染史。

[0423] 5. ECG异常史或目前诊断表明受试者参与本研究存在重大安全风险,诸如:

[0424] • 伴随临床上显著的心律失常,例如持续性室性心动过速,以及临床上显著的第二度或第三度AV阻断而没有起搏器

[0425] • 家族性长QT综合征史或尖端扭转性室速的已知家族史

[0426] • 静息心率(体格检查或12导联ECG) < 60bpm

[0427] • 在治疗前[筛选时]静息QTcF  $\geq$  450ms(男性)或  $\geq$  460ms(女性)

[0428] • 注意,如果QTcB(Bazett)是由ECG机器产生的唯一可用校正值,则研究者必须根据现场操作手册(Site Operations Manual)中的说明计算筛选和/或基线(如适用)时的QTcF。

[0429] • 注意,不排除窦性心动过速、心轴左偏、和非特异性ST或T波变化。

[0430] • 使用已知延长QT间隔的药剂,除非可以在研究期间永久停用它们

[0431] 6. 如果在过去6个月内发生自杀意念,请在C-SSRS的自杀意念部分的项目4或5上打“是”,或者,如果此行为发生在过去2年内,请在自杀行为部分的任何项目上打“是”(除了



“非自杀式自残行为” (也包括在自杀行为部分中的项目中) 之外)。

[0432] 7. 对于酒精或其他兴奋剂 (除了医师开具的阿片类药物处方之外), 目前诊断为物质使用障碍 (根据DSM-5)。

[0433] 8. 任何可能显著改变药物的吸收、分布、新陈代谢或排泄, 或在参与研究的情况下可能危及受试者的外科或医学病症。研究者应在考虑到受试者的病史和/或任何以下情况的临床或实验室证据的情况下来做出此决定: 在筛选时, 在主要研究者看来被视为OUD群体在临床上不可接受的临床实验室值 (包括AST、ALT、总胆红素或肌酐)。

[0434] • 血清胆红素不能超过1.5x ULN

[0435] • ALT、AST、GGT不能超过3x ULN。

[0436] 注意: 在筛选时的安全性实验室评估超出以上指定的范围的情况下, 可以在随机化前重复评估一次。如果重复值保持在指定范围之外, 则将该受试者排除在本研究之外。

[0437] 9. 对任何研究处理或赋形剂、或对类似化学类别的药物具有超敏反应史。

[0438] 10. 有在主要研究者或指定人员看来可能会混淆研究结果或在向受试者施用研究性药剂时带来额外风险, 或妨碍研究成功完成的任何疾病、病症和药物使用史。

[0439] 11. 目前和/或先前用为CYP3A4的强或中度诱导剂/抑制剂的伴随药物 (例如, 克拉霉素、酮康唑、利托那韦、利福平等) 治疗

[0440] 注意: 为CYP3A4的强或中度诱导剂/抑制剂的伴随药物应在第一次给药前至少五 (5) 个半衰期已停止。

[0441] 12. 需要用任何精神活性药物, 包括任何抗癫痫药物 (用于短期治疗失眠的药物除外) 治疗。

[0442] 注意: 如果在给药前至少一 (1) 个月内有足够的稳定剂量, 则允许SSRI。

[0443] 13. 在过去5年内已治疗的或未治疗的任何器官系统的恶性肿瘤史 (局部皮肤基底细胞癌或原位宫颈癌除外) (无论是否存在局部复发或转移的迹象)。

[0444] 14. 诸如心绞痛、心肌梗塞、中风、短暂性缺血性发作、外周血管疾病等的心血管或脑血管疾病的已知史或存在。

[0445] 15. 伴随使用已知延长QT间隔的药剂, 除非可以在本研究期间永久停用这些药剂。

[0446] 16. 卟啉症史。

[0447] 17. 有生育能力的妇女, 定义为所有在生理上能够怀孕的妇女, 除非她们在给药期间以及停止使用研究性药物后30天/周内使用高效避孕方法。高效的避孕方法包括:

[0448] • 完全禁止异性性交 (当这与受试者的优选和日常生活方式一致时)。周期性禁欲 (例如按日历、按排卵期、按体温、排卵期后方法) 和体外射精不是可被接受的避孕法。

[0449] • 女性绝育 (已行双侧卵巢切除术, 进行或未进行子宫切除术), 在服用研究性药物前至少六周进行全子宫切除术或输卵管结扎术。在仅进行卵巢切除术的情况下, 仅当女性生殖状况已通过后续的激素水平评估确认时。

[0450] • 男性绝育 (筛选前至少6个月)。对于研究中的女性受试者, 经输精管切除术的男性伴侣应为此受试者的唯一伴侣。

[0451] • 屏障避孕法: 具有杀精子泡沫剂/凝胶剂/乳膏/阴道栓剂的避孕套或闭塞帽 (隔膜或宫颈/穹隆体 (vault) 帽); 放置宫内节育装置 (IUD) 或节育系统 (IUS)。

[0452] • 注意: 如果与研究药物一起服用, 注射或植入或口服或经皮施用激素避孕药不

被视为有效的避孕方法。

[0453] • 如果女性有12个月的自然(自发)闭经且临床概况适当(例如年龄合适,有血管收缩症状史),则认为该女性是绝经后且没有生育潜能。

[0454] 18. 孕妇或哺乳(哺乳期)妇女,其中怀孕定义为女性受孕后的状态直到妊娠终止,如通过阳性hCG实验室检查确认的。

[0455] 19. 在招募时、或在招募的5个半衰期内、或在30天内(以较长者为准),或如果当地法规要求的话更长的时间,使用其他研究性药物。

[0456] 治疗组

[0457] 受试者将在基线时以1:1的比率分配到以下2个治疗组之一。

[0458] • 化合物(I)组:向上滴定b.i.d.方案,之后是固定剂量b.i.d.方法并且以逐渐减量b.i.d.方案结束。关于向上滴定和逐渐减量方案,参见研究设计部分(表1和2)。

[0459] • 安慰剂组:匹配的安慰剂

[0460] 功效

[0461] 将收集临床功效量度(PEG、NRS和TLFB-阿片类药物)。此外,草案FDA指南内关于阿片类药物减少提出的领域也将通过COWS、OCS和NOSE、以及DSM-5定义的阿片类药物使用障碍严重程度进行评估。

[0462] 主要终点的分析

[0463] 本研究的目的是评价化合物(I)在每天服用60与100毫克之间的吗啡当量剂量的慢性下背痛和手术后疼痛患者中降低阿片类药物消耗量的功效。这将通过使用TLFB测量每日消耗量来评价。显示出在基线与最后一周治疗时之间的平均每周消耗量降低至少50%的受试者将被视为应答者。在基线、在第4、8周、以及在研究结束时的PEG评估将提供随时间推移的治疗应答的证据。

[0464] 主要终点的定义

[0465] 本研究的主要终点是二元终点(应答者/非应答者)。应答定义为基线(前一周并包括基线就诊)与维持剂量(即200mg bid,76至82天)下的最后一周治疗时(如果受试者根据方案完成治疗维持期)或治疗时的任何最后7天(如果受试者在第82天之前停止治疗)之间的平均每周消耗量的至少50%降低。

[0466] 统计模型、假设和分析方法

[0467] 假设每个治疗组中为应答者的受试者的数量是遵循二项式分布 $\text{Bin}(n_i, p_i)$ 的随机变量,其中 $n_i$ 是治疗组 $i$ 中受试者的数量,并且 $p_i$ 是治疗 $i$ 中受试者应答者的真潜在比例(对于化合物(I), $i=1$ ,对于安慰剂, $i=2$ )。

[0468] 假设应答者率 $p_1$ 和 $p_2$ 的非信息性 $\beta(1/3, 1/3)$ 先验值,将应答者率差异的后验概率用于计算概率 $(p_1 - p_2 > 0/\text{数据})$ 和概率 $(p_1 - p_2 > 0.2/\text{数据})$ 。

[0469] 样本量计算

[0470] 主要终点

[0471] 基于“成功”的可能性评估样本量,该成功即化合物(I)应答者率与安慰剂应答者率之间的真差异在期中分析时或在最终分析时在至少90%置信度的情况下 $>0$ 并且在至少为50%置信度的情况下 $>20\%$ 。

[0472] 功效标准根据关于真应答者率差异 $\Delta = p_1 - p_2$ 的后验概率陈述来制定,其中 $p_1$ 表

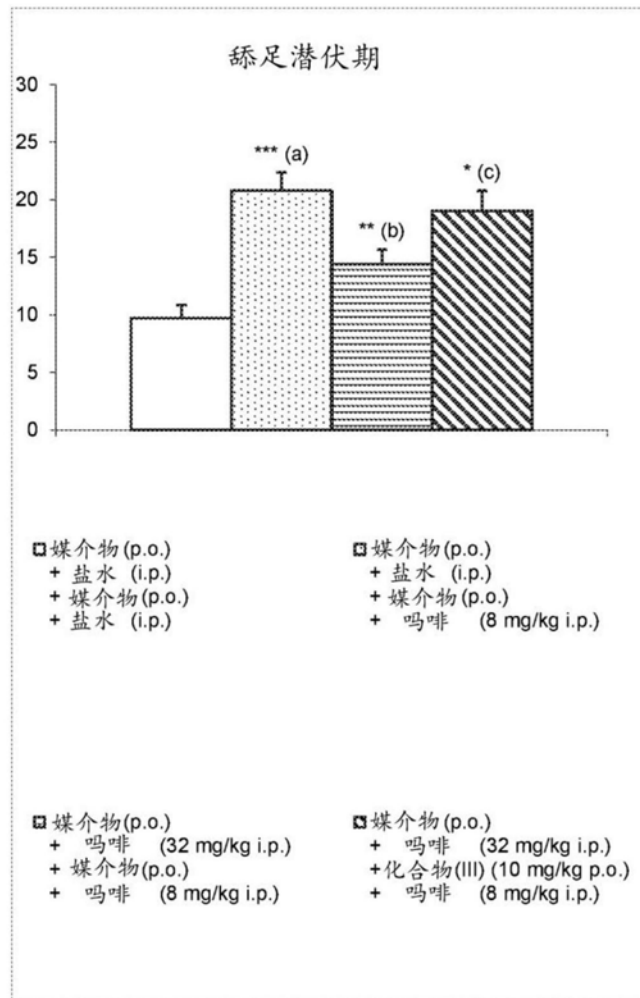
示化合物(I)治疗患者的真应答者率,并且 $p_2$ 表示安慰剂治疗患者的真应答者率。使用标准二项式概率模型计算两个组的后验概率分布,该二项式概率模型具有共轭非信息性 $\beta$ 分布先验值 $\beta(a, a)$ ,其中对于 $p_1$ 和 $p_2$ 两者 $a=1/3$ 。

[0473] 功效判定标准

[0474] 在最终分析时用于宣称功效的判定规则由以下两个必须同时为真的陈述组成:

[0475] 1.  $\Delta > 0$ 的后验概率大于90%;

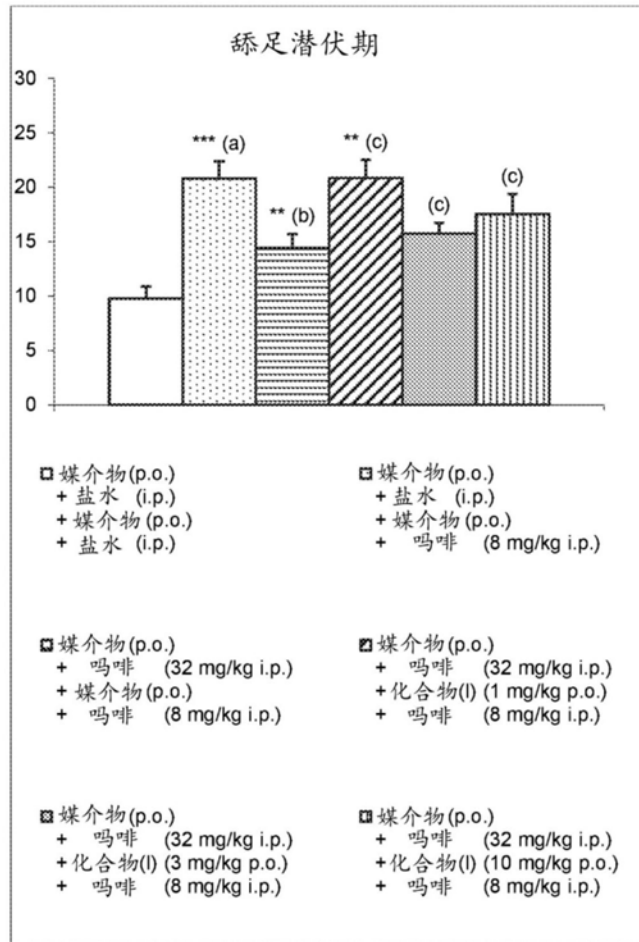
[0476] 2.  $\Delta > 0.20$ 的后验概率大于50%。



- (a): 与媒介物 (p.o.) + 盐水 (i.p.) + 媒介物(p.o.) + 盐水 (i.p.) 相比。
- (b): 与媒介物 (p.o.) + 盐水 (i.p.) + 媒介物(p.o.) + 吗啡 (8 mg/kg i.p.) 相比。
- (c): 与媒介物 (p.o.) + 吗啡 (32 mg/kg i.p.) + 媒介物 (p.o.) + 吗啡 (8 mg/kg i.p.) 相比。

化合物 (III) 对舔足潜伏期的影响

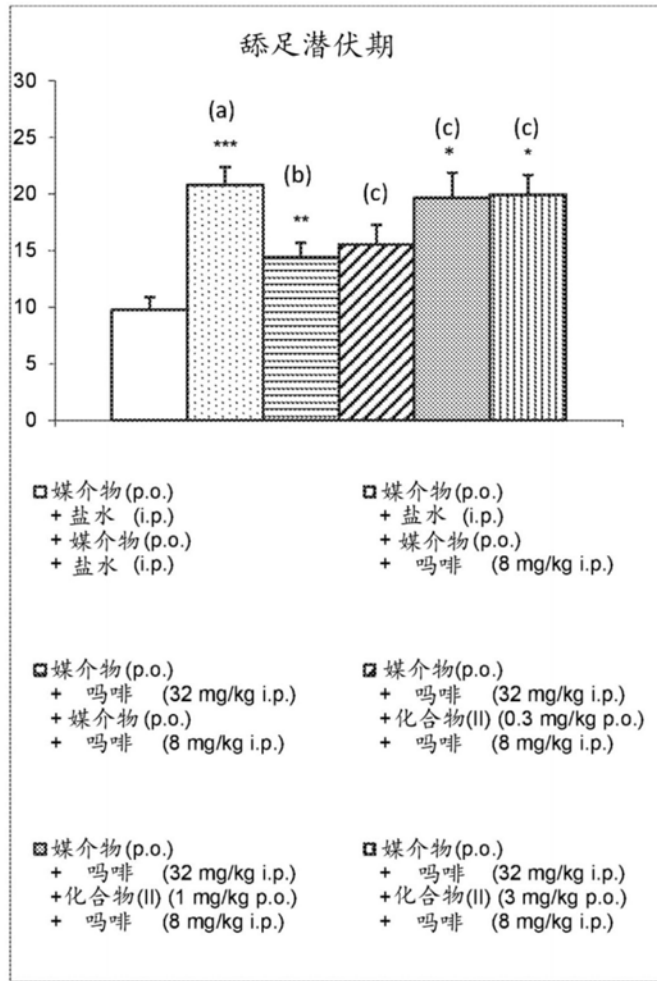
图1



- (a): 与媒介物 (p.o.) + 盐水(i.p.) + 媒介物(p.o.) + 盐水(i.p.)相比。
- (b): 与媒介物 (p.o.) + 盐水(i.p.) + 媒介物(p.o.) + 吗啡(8 mg/kg i.p.)相比。
- (c): 与媒介物 (p.o.) + 吗啡(32 mg/kg i.p.) + 媒介物(p.o.) + 吗啡(8 mg/kg i.p.)相比。

化合物(I)对舔足潜伏期的影响

图2



- (a): 与媒介物 (p.o.) + 盐水 (i.p.) + 媒介物 (p.o.) + 盐水 (i.p.) 相比。
- (b): 与媒介物 (p.o.) + 盐水 (i.p.) + 媒介物 (p.o.) + 吗啡 (8 mg/kg i.p.) 相比。
- (c): 与媒介物 (p.o.) + 吗啡 (32 mg/kg i.p.) + 媒介物 (p.o.) + 吗啡 (8 mg/kg i.p.) 相比。

化合物 (II) 对舔足潜伏期的影响

图3