(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117858728 A
(43)申请公布日 2024.04.09

(21)申请号 202280024616.5
(22)申请日 2022.02.01
(30)优先权数据
63/144,441 2021.02.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/014695 2022.02.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/165407 EN 2022.08.04
(71)申请人 可利尔科学公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 李新华 米切尔·扎金
钱德拉塞卡·谢蒂
皮尔森·奥利弗 丹·瓦拉赫
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/724(2006.01)
A61K 31/485(2006.01)
A61P 25/36(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)

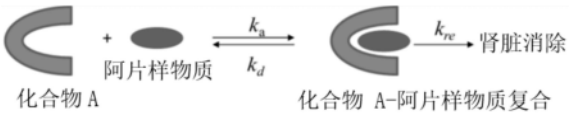
权利要求书9页 说明书30页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗物质使用障碍的螯隔化合物及其用途

(57)摘要

本文描述了i)螯隔剂和ii)中枢神经系统(CNS)活性剂,用于治疗由于毒性剂诸如成瘾性药物所致的中毒以及相关症状。本文还公开了葫芦脲和纳洛酮,用于治疗阿片样物质服用过量,所述治疗通过螯隔所关注的结合分子并且通过尿液排泄所述结合分子来进行。本文还提供了本公开的试剂盒和治疗方法。



CN 117858728 A

1.一种在治疗人类的由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状中使用的组合,所述组合包含:

i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及

ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;

其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃;并且

其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用,或者以小于约5分钟的间隔依次施用。

2.一种在治疗人类的由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状中使用的组合,所述毒性剂选自由以下各项组成的组:兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物,所述组合包含:

i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及

ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;

其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。

3.一种在治疗受试者的疑似服用过量或其症状中使用的组合,所述组合包含:

i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔至少一种毒性剂;以及

ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;

其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃;并且

其中所述受试者疑似多种毒性剂服用过量。

4.根据权利要求3所述使用的组合,其中所述多种毒性剂包括至少1种、至少2种、至少3种或至少4种毒性剂。

5.根据权利要求2至4中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用,或者以小于约5分钟的间隔依次施用。

6.根据权利要求1至5中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在同一药物组合物中。

7.根据权利要求1至5中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的药物组合物中。

8.根据权利要求1至7中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用。

9.根据权利要求1至5或7中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂依次施用。

10.根据权利要求9所述使用的组合,其中所述CNS活性剂首先施用。

11.根据权利要求10所述使用的组合,其中所述螯隔剂在所述CNS活性剂之后不到约4分钟、约3分钟、约2分钟或约1分钟施用。

12.根据权利要求9所述使用的组合,其中所述螯隔剂首先施用。

13.根据权利要求12所述使用的组合,其中所述CNS活性剂在所述螯隔剂之后不到约4分钟、约3分钟、约2分钟或约1分钟施用。

14.根据权利要求1至13中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是阿片样物质

受体拮抗剂。

15.根据权利要求1至14中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是μ阿片样物质受体拮抗剂。

16.根据权利要求1至15中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂选自由以下各项组成的组:纳洛酮、喷他佐辛、纳布啡、二丙诺啡、甲基那曲酮、纳洛昔醇、阿维莫泮、那曲酮、纳美芬和丁丙诺啡以及它们的药学上可接受的盐。

17.根据权利要求16所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是纳洛酮。

18.根据权利要求1至13中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是苯二氮䓬。

19.根据权利要求18所述使用的组合,其中所述苯二氮䓬选自由以下各项组成的组:劳拉西泮、克洛诺平、氯硝西泮、苯甲二氮䓬、阿普唑仑、氯氮䓬、氯䓬酸、哈拉西泮、奥沙西泮、普拉西泮和夸西泮以及它们的药学上可接受的盐。

20.根据权利要求1至13中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是抗组胺。

21.根据权利要求20所述使用的组合,其中所述抗组胺选自由以下各项组成的组:西替利嗪、苯海拉明、非索非那定、氯雷他定、地氯雷他定、氯马斯汀、氯苯那敏、左西替利嗪、赛庚啶、卡比沙明、依美斯汀和左卡巴斯汀以及它们的药学上可接受的盐。

22.根据权利要求1至13中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐。

23.根据权利要求1至13中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是阿托品或东莨菪碱或者它们的药学上可接受的盐。

24.根据权利要求1至23中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是非环状葫芦脲。

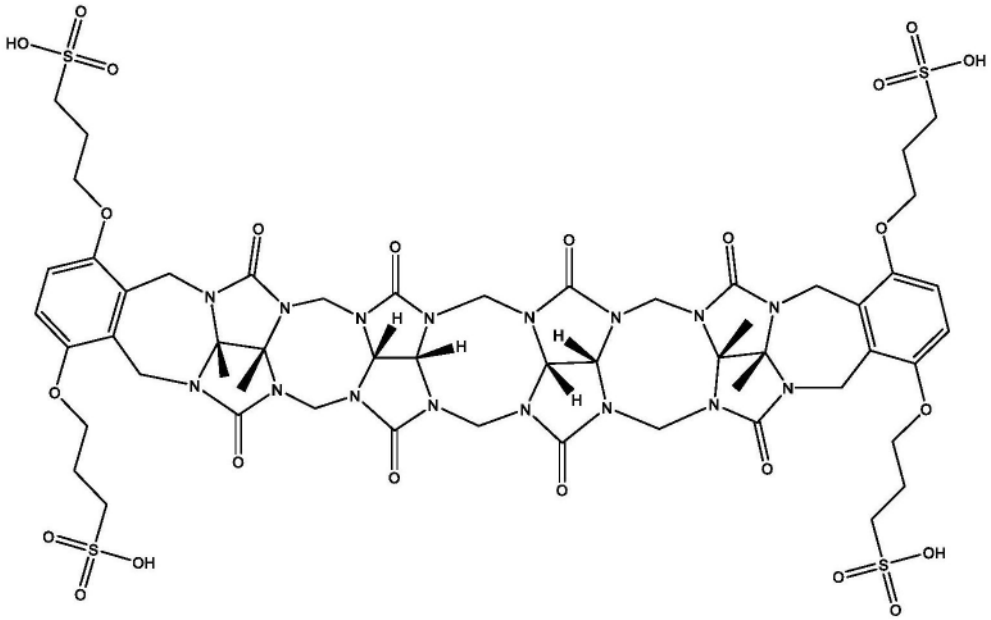
25.根据权利要求1至23中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是环状葫芦脲。

26.根据权利要求1至23中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是柱芳烃。

27.根据权利要求1至23中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是环糊精。

28.根据权利要求1至23中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是杯芳烃。

29.根据权利要求1至23中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物、或其药学上可接受的盐,其中化合物A包含以下结构:



化合物A。

30.根据权利要求1至29中任一项所述使用的组合,其中所述毒性剂是成瘾性药物。

31.根据权利要求1和3至30中任一项所述使用的组合,其中所述毒性剂是阿片样物质。

32.根据权利要求31所述使用的组合,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述阿片样物质:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

33.根据权利要求31或32所述使用的组合,其中所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、舒芬太尼、乙酰芬太尼、阿芬太尼、海洛因、吗啡、羟考酮、可待因、氢可酮、氧吗啡酮和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

34.根据权利要求1至30中任一项所述使用的组合,其中所述毒性剂选自由以下各项组成的组:兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物。

35.根据权利要求34所述使用的组合,其中所述毒性剂是兴奋剂。

36.根据权利要求35所述使用的组合,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述刺激剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

37.根据权利要求35或36所述使用的组合,其中所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、苯环己哌啶、可卡因、咖啡因、3,4-亚甲二氧基-甲基苯丙胺(MDMA)和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

38.根据权利要求1至37中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂以如下K_a结合至所述毒性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

39.根据权利要求1至38中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述CNS活性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

40.根据权利要求1至39中任一项所述使用的组合,其中所述螯隔剂是化合物A或其药学上可接受的盐,其中化合物A或其药学上可接受的盐以约1mg/kg至约2,000mg/kg施用。

41.根据权利要求1至40中任一项所述使用的组合,其中所述CNS活性剂是纳洛酮或其药学上可接受的盐,其中所述纳洛酮或其药学上可接受的盐以约0.1至约1,000μg/kg施用。

42.一种药物组合物,所述药物组合物包含:

i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔至少一种毒性剂;

ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;以及

iii)药学上可接受的赋形剂;

其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。

43.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是阿片样物质受体拮抗剂。

44.根据权利要求42或43所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是μ阿片样物质受体拮抗剂。

45.根据权利要求42至44中任一项所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂选自由以下各项组成的组:纳洛酮、喷他佐辛、纳布啡、二丙诺啡、甲基那曲酮、纳洛昔醇、阿维莫泮、那曲酮、纳美芬、丁丙诺啡以及它们的药学上可接受的盐。

46.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是纳洛酮。

47.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是苯二氮䓬。

48.根据权利要求47所述的药物组合物,其中所述苯二氮䓬选自由以下各项组成的组:劳拉西泮、克洛诺平、氯硝西泮、苯甲二氮䓬、阿普唑仑、氯氮䓬、氯䓬酸、哈拉西泮、奥沙西泮、普拉西泮和夸西泮以及它们的药学上可接受的盐。

49.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是抗组胺。

50.根据权利要求49所述的药物组合物,其中所述抗组胺选自由以下各项组成的组:西替利嗪、苯海拉明、非索非那定、氯雷他定、地氯雷他定、氯马斯汀、氯苯那敏、左西替利嗪、赛庚啶、卡比沙明、依美斯汀和左卡巴斯汀以及它们的药学上可接受的盐。

51.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐。

52.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是阿托品或东莨菪碱或者它们的药学上可接受的盐。

53.根据权利要求42至52中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是非环状葫芦脲。

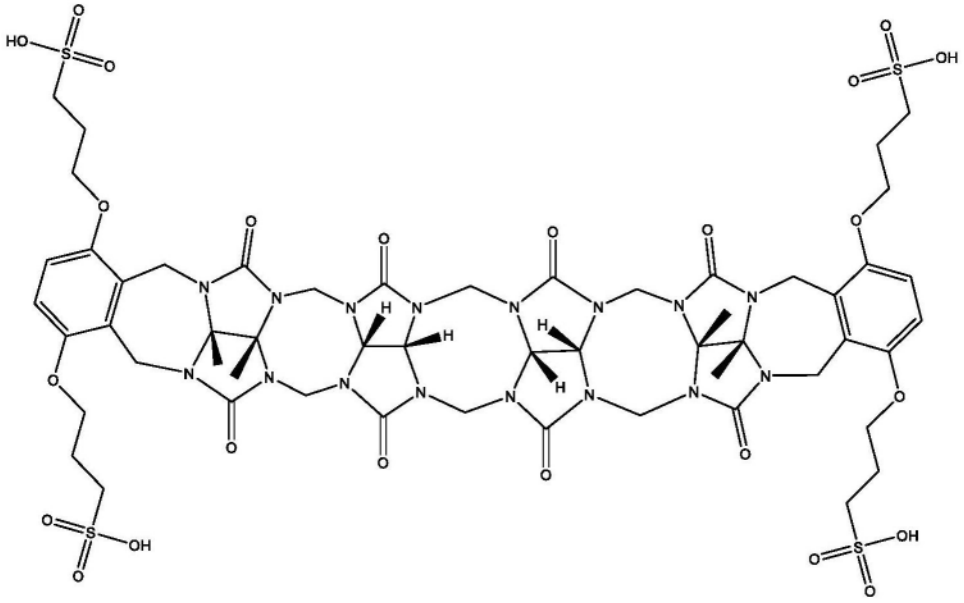
54.根据权利要求42至52中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是环状葫芦脲。

55.根据权利要求42至52中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是柱芳烃。

56.根据权利要求42至52中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是环糊精。

57.根据权利要求42至52中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是杯芳烃。

58.根据权利要求42至52中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物、或其药学上可接受的盐,其中化合物A包含以下结构:



化合物A。

59.根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述CNS活性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

60.根据权利要求42至59中任一项所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是纳洛酮或其药学上可接受的盐,其中所述纳洛酮或其药学上可接受的盐以约0.01重量%至约20重量%存在。

61.根据权利要求42至60中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈适合于口服、静脉内、肌肉内、皮下、髓内、鞘内、腹膜内、鼻内、眼部、肺部、经粘膜、透皮或局部施用的形式。

62.根据权利要求42至61中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是液体剂型。

63.根据权利要求42至62中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是固体剂型。

64.根据权利要求42至63中任一项所述的药物组合物,用于治疗由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状。

65.根据权利要求64所述使用的药物组合物,其中所述毒性剂是成瘾性药物。

66.根据权利要求64或65所述使用的药物组合物,其中所述毒性剂是阿片样物质。

67.根据权利要求66所述使用的药物组合物,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述阿片样物质:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$、$1\times10^9M^{-1}$。

68.根据权利要求66或67所述使用的药物组合物,其中所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、舒芬太尼、乙酰芬太尼、阿芬太尼、海洛因、吗啡、羟考酮、可待因、氢可酮、氧吗啡酮和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

69.根据权利要求64或65所述使用的药物组合物,其中所述毒性剂选自由以下各项组成的组:兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物。

70.根据权利要求69所述使用的药物组合物,其中所述毒性剂是兴奋剂。

71.根据权利要求70所述使用的药物组合物,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述兴奋剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

72.根据权利要求70或71所述使用的药物组合物,其中所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、苯环己哌啶、可卡因、咖啡因、3,4-亚甲二氧基-甲基苯丙胺(MDMA)和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

73.根据权利要求64至72中任一项所述使用的药物组合物,其中所述CNS活性剂以如下K_a结合至所述毒性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

74.一种治疗人类的由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的:

i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及

ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;

其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃;并且

其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用,或者以小于约5分钟的间隔依次施用。

75.一种治疗人类的由于兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物所致的中毒、服用过量或它们的症状的方法,所述方法包括:

将治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述共施用可有效治疗有需要的人类的所述兴奋剂、神经毒性剂、过敏原或者代谢和消化衍生的毒物服用过量或其症状。

76.一种治疗受试者的疑似服用过量或其症状的方法,所述方法包括将治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述受试者疑似多种毒性剂服用过量。

77.根据权利要求76所述的方法,其中所述多种毒性剂包括至少1种、至少2种、至少3种、至少4种毒性剂。

78.根据权利要求75至77中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用,或者以小于约5分钟的间隔依次施用。

79.根据权利要求74至78中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在同一药物组合物中施用。

80.根据权利要求74至78中任一项所述方法,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的药物组合物中。

81.根据权利要求74至80中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用。

82.根据权利要求74至78或80中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂依次施用。

83.根据权利要求82所述的方法,其中所述CNS活性剂首先施用。

84.根据权利要求83所述的方法,其中所述螯隔剂在所述CNS活性剂之后不到约4分钟、约3分钟、约2分钟或约1分钟施用。

85.根据权利要求82所述的方法,其中所述螯隔剂首先施用。

86.根据权利要求85所述的方法,其中所述CNS活性剂在所述螯隔剂之后不到约4分钟、约3分钟、约2分钟或约1分钟施用。

87.根据权利要求74至86中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是阿片样物质受体拮抗剂。

88.根据权利要求74至87中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是μ阿片样物质受体拮抗剂。

89.根据权利要求74至88中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂选自由以下各项组成的组:纳洛酮、喷他佐辛、纳布啡、二丙诺啡、甲基那曲酮、纳洛昔醇、阿维莫泮、那曲酮、纳美芬和丁丙诺啡以及它们的药学上可接受的盐。

90.根据权利要求89所述的方法,其中所述CNS活性剂是纳洛酮。

91.根据权利要求74至86中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是苯二氮䓬。

92.根据权利要求91所述的方法,其中所述苯二氮䓬选自由以下各项组成的组:劳拉西泮、克洛诺平、氯硝西泮、苯甲二氮䓬、阿普唑仑、氯氮䓬、氯䓬酸、哈拉西泮、奥沙西泮、普拉西泮和夸西泮以及它们的药学上可接受的盐。

93.根据权利要求74至86中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是抗组胺。

94.根据权利要求93所述的方法,其中所述抗组胺选自由以下各项组成的组:西替利嗪、苯海拉明、非索非那定、氯雷他定、地氯雷他定、氯马斯汀、氯苯那敏、左西替利嗪、赛庚啶、卡比沙明、依美斯汀和左卡巴斯汀以及它们的药学上可接受的盐。

95.根据权利要求74至86中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐。

96.根据权利要求74至86中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是阿托品或东莨菪碱或者它们的药学上可接受的盐。

97.根据权利要求74至96中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是非环状葫芦脲。

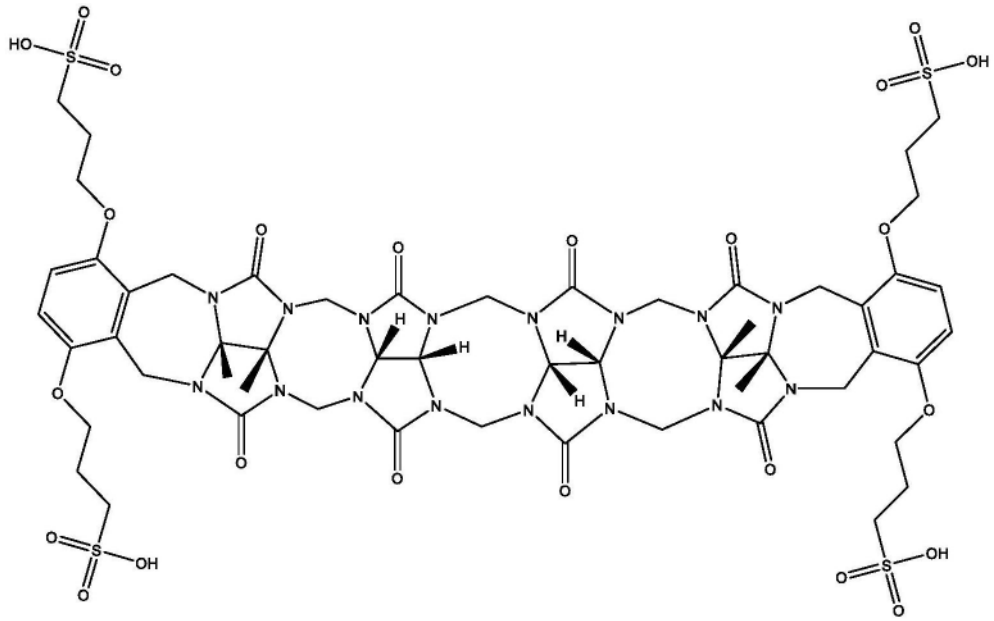
98.根据权利要求74至96中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是环状葫芦脲。

99.根据权利要求74至96中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是柱芳烃。

100.根据权利要求74至96中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是环糊精。

101.根据权利要求74至96中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是杯芳烃。

102.根据权利要求74至96中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物、或其药学上可接受的盐,其中化合物A包含以下结构:



化合物A。

103.根据权利要求74至102中任一项所述的方法,其中所述毒性剂是成瘾性药物。

104.根据权利要求74和76至103中任一项所述的方法,其中所述毒性剂是阿片样物质。

105.根据权利要求104所述的方法,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述阿片样物质:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

106.根据权利要求104或105所述的方法,其中所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、舒芬太尼、乙酰芬太尼、阿芬太尼、海洛因、吗啡、羟考酮、可待因、氢可酮、氧吗啡酮和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

107.根据权利要求74至103中任一项所述的方法,其中所述毒性剂选自由以下各项组成的组:兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物。

108.根据权利要求107所述的方法,其中所述毒性剂是兴奋剂。

109.根据权利要求108所述的方法,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述刺激剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

110.根据权利要求107或108所述的方法,其中所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、苯环己哌啶、可卡因、咖啡因、3,4-亚甲二氧基-甲基苯丙胺(MDMA)和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

111.根据权利要求74至110中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂以如下K_a结合至所述毒性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

112.根据权利要求74至110中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至所述CNS活性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

113.根据权利要求74至110中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂是化合物A或其药学上可接受的盐,其中化合物A或其药学上可接受的盐以约1mg/kg至约2,000mg/kg施用。

114.根据权利要求74至110中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂是纳洛酮或其药

学上可接受的盐,其中所述纳洛酮或其药学上可接受的盐以约0.1至约1,000μg/kg施用。

115.根据权利要求74至114中任一项所述的方法,其中所述施用是口服、静脉内、肌肉内、皮下、髓内、鞘内、腹膜内、鼻内、眼部、肺部、经粘膜、透皮或局部。

116.根据权利要求74至115中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

117.根据权利要求74至116中任一项所述的方法,还包括监测所述受试者以确定是否需要随后施用CNS活性剂。

118.根据权利要求117所述的方法,其中所述监测包括测量所述受试者的异常心率、呼吸率、食欲、认知能力或它们的任何组合。

119.根据权利要求118所述的方法,还包括在所述监测之后施用所述CNS活性剂。

120.根据权利要求74至119中任一项所述的方法,其中所述方法提供麻醉中毒的缓解。

121.根据权利要求120所述的方法,其中所述麻醉中毒包括阿片样物质服用过量、兴奋剂服用过量或它们的症状。

122.根据权利要求120或121所述的方法,其中所述缓解包括正常呼吸率的恢复。

123.根据权利要求122所述的方法,其中所述正常呼吸率包括至少约12至16次呼吸/分钟。

124.根据权利要求120或121所述的方法,其中所述缓解包括食欲的恢复。

125.根据权利要求120所述的方法,其中麻醉中毒的缓解防止再次麻醉。

126.根据权利要求74至125中任一项所述的方法,还包括至少所述CNS活性剂的第二次施用。

127.根据权利要求126所述的方法,其中至少所述CNS活性剂的第二次施用包括在8小时内至少约1、2、3或4个剂量。

128.根据权利要求74至127中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂的施用包括在8小时内至少约0.4mg、2mg、4mg、8mg、10mg、12mg或16mg。

129.一种包含组合物的试剂盒,所述组合物包含:

i)治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;以及

ii)治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量是可有效螯隔至少一种毒性剂的量;

其中所述试剂盒提供将所述组合物施用于有需要的受试者的说明。

130.根据权利要求129所述的试剂盒,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在同一制剂中。

131.根据权利要求129所述的试剂盒,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的制剂中。

132.根据权利要求129至131中任一项所述的试剂盒,其中所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约1mg/kg至约2,000mg/kg施用于所述有需要的受试者。

133.根据权利要求132所述的试剂盒,其中所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物。

134.根据权利要求129至131中任一项所述的试剂盒,其中所述CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约0.1-1,000μg/kg施用于有需要的受试者。

135.根据权利要求134所述的试剂盒,其中所述CNS活性剂是纳洛酮。

用于治疗物质使用障碍的螯隔化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年2月1日提交的美国临时申请63/144,441的权益,该临时申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] 联邦政府资助研究的声明

[0004] 本公开是在政府支持下通过美国国立卫生研究院主任办公室(OD)和美国陆军化学防御医学研究所之间的研究合作完成的,并且是在美国国家过敏和传染病研究所(NIAID/NIH)的生物防御研究办公室(OBRS)的化学对策研究计划(CCRP)的监督下进行的。政府在本公开中拥有某些权利。

背景技术

[0005] 药物服用过量或中毒是影响社会各个方面的重大社会问题。药物服用过量可能是由于开立非法物质(诸如阿片样物质(例如,芬太尼(fentanyl)及其衍生物)、兴奋剂(例如,甲基苯丙胺)和其他物质)的处方所致。药物服用过量或兴奋剂(诸如甲基苯丙胺、以及兴奋剂和阿片样物质)中毒也是一个问题。兴奋剂和兴奋剂/阿片样物质服用过量也可能是由于处方药物、滥用药物或非法物质所致。

[0006] 仍然需要用于治疗药物服用过量或药物中毒的患者、治疗阿片样物质服用过量的患者、治疗兴奋剂服用过量的患者、治疗因意外药物服用过量或其他原因而服用兴奋剂和阿片样物质服用过量组合的患者的方法和组合物。

发明内容

[0007] 本公开提供了用于解决这些和其他情况的组合物和方法,其中逆转一种或多种药物的作用是所期望的,所述药物包括但不一定限于毒性剂,诸如成瘾性药物。

[0008] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在治疗人类的由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状中使用的药物组合,所述药物组合包含:i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃;并且其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用或适合于同时施用,或者以小于约5分钟的间隔依次施用。

[0009] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在治疗人类的由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状中使用的药物组合,所述毒性剂选自兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物,所述药物组合包含:i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。

[0010] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在治疗受试者的疑似服用过量或其症状中使用的药物组合,所述药物组合包含:i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药

学上可接受的盐的量足以螯隔至少一种毒性剂以及;ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃;并且其中所述受试者疑似多种毒性剂服用过量。在一些实施方案中,所述多种毒性剂包括至少1种、至少2种、至少3种、至少4种毒性剂。

[0011] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含:i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔至少一种毒性剂;ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;以及iii)药学上可接受的赋形剂;其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。

[0012] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗人类的由于至少一种毒性剂所致的中毒、服用过量或它们的症状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的:i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;其中所述螯隔剂是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃;并且其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用,或者以小于约5分钟的间隔依次施用。

[0013] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗人类的由于兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物所致的中毒、服用过量或它们的症状的方法,所述方法包括:将治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐,与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述共施用可有效治疗有需要的人类的所述兴奋剂、神经毒性剂、过敏原或者代谢和消化衍生的毒物服用过量或其症状。

[0014] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者的疑似服用过量或其症状的方法,所述方法包括将治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐,与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述受试者疑似多种毒性剂服用过量。在一些实施方案中,所述多种毒性剂包括至少1种、至少2种、至少3种、至少4种毒性剂。

[0015] 在一些实施方案中,所述螯隔剂和所述CNS活性剂在同一制剂中。在一些实施方案中,所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的制剂中。所述制剂还可以包含药学上可接受的赋形剂。

[0016] 在一些实施方案中,所述螯隔剂和所述CNS活性剂同时施用。根据所述实施方案,所述螯隔剂和所述CNS活性剂可以存在于同一制剂中(即,所述螯隔剂和所述CNS活性剂共配制)。或者,所述螯隔剂和所述CNS活性剂可以存在于不同的制剂中,所述不同的制剂同时或接近同时共施用。

[0017] 在一些实施方案中,所述螯隔剂和所述CNS活性剂按顺序施用,优选地间隔小于约5分钟,例如间隔小于约4分钟、间隔小于3分钟、间隔小于2分钟、间隔小于一分钟,等等。例如,在一个实施方案中,所述CNS活性剂首先施用,并且所述螯隔剂在所述CNS活性剂之后不到约4分钟、约3分钟、约2分钟或约1分钟施用。在另一个实施方案中,所述螯隔剂首先施用,并且所述CNS活性剂在所述螯隔剂之后不到约4分钟、约3分钟、约2分钟或约1分钟施用。

[0018] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是阿片样物质受体拮抗剂。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是μ阿片样物质受体拮抗剂。在一些实施方案中,所述CNS活性剂选自由以下各项组成的组:纳洛酮(naloxone)、喷他佐辛(pentazocine)、纳布啡(nalbuphine)、二

丙诺啡(diprenorphine)、甲基那曲酮(methylnaltrexone)、纳洛昔醇(naloxegol)、阿维莫泮(alvimopan)、那曲酮(naltrexone)、纳美芬(nalmefene)、丁丙诺啡(buprenorphine)或它们的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是纳洛酮。

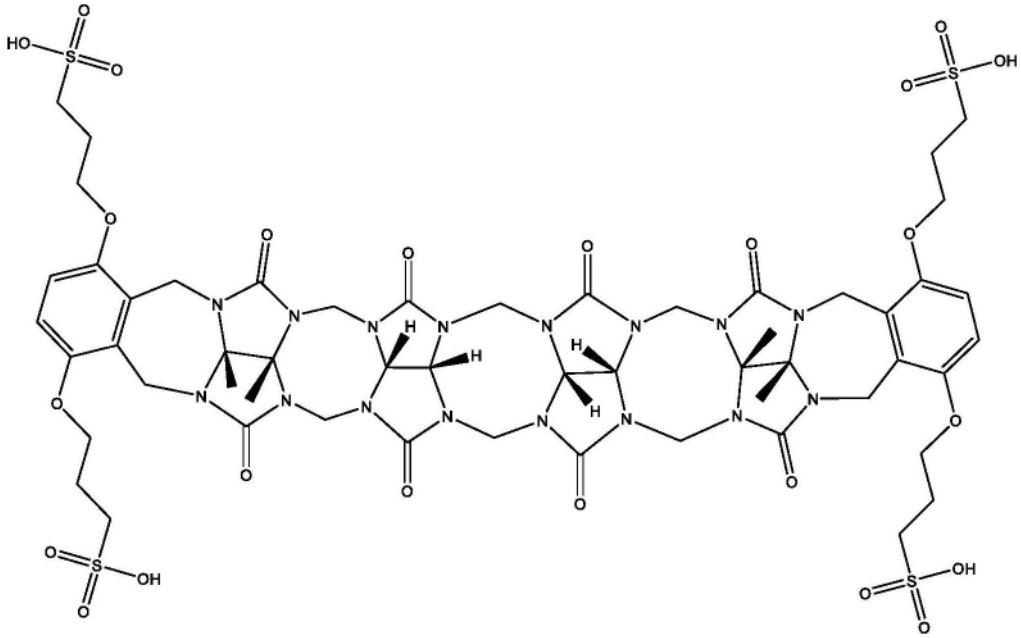
[0019] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是苯二氮䓬。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是苯二氮䓬,所述苯二氮䓬选自由以下各项组成的组:劳拉西泮(lorazepam)、克洛诺平(klonopin)、氯硝西泮(clonozapam)、苯甲二氮䓬(diazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)、氯䓬酸(clorazepate)、哈拉西泮(halazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)和夸西泮(quazepam)或它们的药学上可接受的盐。

[0020] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是抗组胺。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是抗组胺,所述抗组胺选自由以下各项组成的组:西替利嗪(cetirizine)、苯海拉明(diphenhydramine)、非索非那定(fexofenadine)、氯雷他定(loratadine)、地氯雷他定(desloratadine)、氯马斯汀(clemastine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、左西替利嗪(levocetirizine)、赛庚啶(cyproheptadine)、卡比沙明(carbinoxamine)、依美斯汀(emedastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)或它们的药学上可接受的盐。

[0021] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0022] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是阿托品(atropine)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是东莨菪碱(scopolamine)或其药学上可接受的盐。

[0023] 在一些实施方案中,所述螯隔剂是葫芦脲。在一些实施方案中,所述螯隔剂是非环状葫芦脲。在一些实施方案中,所述螯隔剂是环状葫芦脲。在一些实施方案中,所述螯隔剂是柱芳烃。在一些实施方案中,所述螯隔剂是环糊精。在一些实施方案中,所述螯隔剂是杯芳烃。在一些实施方案中,所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物,其中化合物A包含以下结构:

[0024] 

[0025] 化合物A。

[0026] 在一些实施方案中,所述毒性剂是成瘾性药物。

[0027] 在一些实施方案中,所述毒性剂是阿片样物质。在一些实施方案中,所述螯隔剂以如下K_a结合至所述阿片样物质:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。在一些实施方案中,所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼(carfentanil)、舒芬太尼(sufentanil)、乙酰芬太尼(acetylfentanyl)、阿芬太尼(alfentanil)、海洛因(heroin)、吗啡(morphine)、羟考酮(oxycodone)、可待因(codeine)、氢可酮(hydrocodone)、氧吗啡酮(oxymorphone)和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

[0028] 在一些实施方案中,所述毒性剂选自由以下各项组成的组:兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物。

[0029] 在一些实施方案中,所述毒性剂是兴奋剂。在一些实施方案中,所述螯隔剂以如下K_a结合至所述刺激剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。在一些实施方案中,所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林(Ritalin)、苯环己哌啶(phencyclidine)、可卡因(cocaine)、咖啡因(caffeine)、3,4-亚甲二氧基-甲基苯丙胺(MDMA)和任何药学上可接受的盐以及它们的任何组合。

[0030] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂以如下K_a结合至所述毒性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

[0031] 在一些实施方案中,所述螯隔剂以如下K_a结合至所述CNS活性剂:至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。

[0032] 在一些实施方案中,所述螯隔剂(例如,化合物A或其药学上可接受的盐)以约1mg/kg至约2,000mg/kg施用。在一些实施方案中,所述螯隔剂(例如,化合物A或其药学上可接受的盐)以约1mg/kg至约1,000mg/kg施用。在一些实施方案中,所述螯隔剂(例如,化合物A或其药学上可接受的盐)以约1mg/kg至约500mg/kg施用。在一些实施方案中,所述螯隔剂(例如,化合物A或其药学上可接受的盐)以约10mg/kg至约300mg/kg施用。

[0033] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂(例如,纳洛酮)以约0.1μg/kg至约1,000μg/kg施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂以约1μg/kg至约500μg/kg施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂以约100μg/kg至约500μg/kg施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂以约100μg/kg至约400μg/kg施用。

[0034] 在一些实施方案中,所述螯隔剂是化合物A或其药学上可接受的盐,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐以约1mg/kg至约2,000mg/kg施用。

[0035] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是纳洛酮或其药学上可接受的盐,其中所述纳洛酮或其药学上可接受的盐以约0.1至1,000μg/kg施用。

[0036] 在一些实施方案中,所述螯隔剂(例如,化合物A或其药学上可接受的盐)以约10mg/kg至500mg/kg存在。在一些实施方案中,所述CNS活性剂(例如,纳洛酮或其药学上可接受的盐)以约100至600μg/kg存在。在一些实施方案中,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至300mg/kg施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约100至400μg/kg施用。

[0037] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂以药物组合物形式提供,所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述螯隔剂以药物组合物形式提

供,所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述CNS活性剂和所述螯隔剂共配制于药物组合物中,所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含化合物A或其药学上可接受的盐,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐以约0.01重量%至约20重量%存在。在一些实施方案中,所述药物组合物包含纳洛酮或其药学上可接受的盐,其中所述纳洛酮或其药学上可接受的盐以约0.01重量%至约20重量%存在。

[0038] 在一些实施方案中,所述药物组合物呈适合于口服、静脉内、肌肉内、皮下、髓内、鞘内、腹膜内、鼻内、眼部、肺部、经粘膜、透皮或局部施用的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物是液体剂型。在一些实施方案中,所述药物组合物是固体剂型。

[0039] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括以多种施用方法施用所述药物组合物,所述施用方法例如口服、静脉内、肌肉内、皮下、髓内、鞘内、腹膜内、鼻内、眼部、肺部、经粘膜、透皮、局部、舌下或含服。在一些实施方案中,所述受试者是人类。

[0040] 在一些实施方案中,所述方法还包括监测所述受试者以确定是否需要随后施用CNS活性剂。在一些实施方案中,所述监测包括测量所述受试者的异常心率、呼吸率、食欲、认知能力或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述方法还包括在所述监测之后施用CNS活性剂(例如,纳洛酮)。在一些实施方案中,所述方法提供麻醉中毒的缓解。在一些实施方案中,所述方法提供阿片样物质服用过量、兴奋剂服用过量或它们的症状的缓解。在一些实施方案中,阿片样物质服用过量、兴奋剂服用过量的缓解包括正常呼吸率的恢复。在一些实施方案中,正常呼吸率包括至少约15至20次呼吸/分钟。在一些实施方案中,正常呼吸率包括至少约12至16次呼吸/分钟。在一些实施方案中,麻醉中毒的减轻包括食欲的恢复。在一些实施方案中,麻醉中毒的缓解防止再次麻醉。在一些实施方案中,所述方法还包括至少CNS活性剂的第二次施用。

[0041] 在一些实施方案中,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约1mg/kg至2,000mg/kg施用。在一些实施方案中,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至500mg/kg施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约1至1,000μg/kg施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约100至600μg/kg施用。在一些实施方案中,所述螯隔剂包括化合物A或其任何衍生物。在一些实施方案中,所述CNS活性剂包括纳洛酮或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法还包括所述CNS活性剂的施用。在一些实施方案中,所述CNS活性剂的施用包括在8小时内至少约1、2、3或4个剂量。在一些实施方案中,所述CNS活性剂的施用包括在8小时内至少约0.4mg、2mg、4mg、8mg、12mg或16mg。

[0042] 本文提供的公开内容提供了包括组合物的试剂盒,所述组合物包含i)治疗有效量的CNS活性剂;ii)治疗有效量的螯隔剂,其中所述治疗有效量是可有效螯隔至少一种毒性剂的量,并且其中所述试剂盒提供将所述组合物施用于有需要的受试者的说明。在一些实施方案中,所述螯隔剂和所述CNS活性剂在同一制剂中。在一些实施方案中,所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的制剂中。在一些实施方案中,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约1mg/kg至2,000mg/kg施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至500mg/kg施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物。在一些实施方案中,所述CNS活性剂或其药学上可接受的

盐以约0.11至1,000μg/kg施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物。在一些实施方案中,所述CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约100至600μg/kg施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是纳洛酮。在一些实施方案中,所述受试者是人类。

[0043] 以引用的方式并入

[0044] 本说明书中提及的所有公布、专利和专利申请均以引用的方式并入本文,达到如同每个单独的公布、专利或专利申请被具体地和单独地指示为以引用的方式并入的程度。

附图说明

[0045] 本公开的新特征在所附权利要求中具体阐述。对本公开的特征和优点的更好理解将通过参考阐述说明性实施方案的以下详细描述获得,其中利用了本公开的原理及其附图:

[0046] 图1提供了化合物A与所关注的化合物的结合的示意图。例如,化合物A以1×107M-1的结合常数Ka结合合成阿片样物质(例如,芬太尼),形成复合物并且有效地螯隔合成阿片样物质,该复合物随后通过肾脏从血液中除去。

[0047] 图2显示了使用化合物A以剂量依赖性治疗方案进行的芬太尼诱导的呼吸抑制的治疗。施用芬太尼并且在大约12-15分钟后施用化合物A。化合物A以不同的浓度提供:0.5mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和50mg/kg。(T.Thevathasnan等人,British Journal of Anasthesia,2020)。

[0048] 图3显示了在施用卡芬太尼(静脉内,20μg/kg)后120分钟立即施用盐水对照或制剂(肌肉内,400mg/kg化合物A和0.5mg/kg纳洛酮)时卡芬太尼的尿浓度。

[0049] 图4显示了以分别为1:0、0:1、0.5:1和1:1的摩尔比在D^2O中制备的化合物A和纳洛酮的$_1H$ NMR波谱的分析。

具体实施方式

[0050] 定义

[0051] 所谓“拮抗剂”意指受体配体,该受体配体在结合至受体时不引起生物反应,但是阻断或减弱(减少、减轻等)激动剂介导的反应。(“激动剂”是结合至受体并触发反应的配体,即激动剂产生这样的作用,该作用通常模拟天然物质的作用。)因此,拮抗剂对它们的同源受体具有亲和力,但是功效很小或没有功效,并且拮抗剂与受体的结合将破坏相互作用并抑制激动剂的功能或者在受体存在的情况下逆转激动剂。拮抗剂活性可以是可逆的或不可逆的,具体取决于拮抗剂-受体复合物的寿命,而拮抗剂-受体复合物的寿命又取决于拮抗剂受体结合的性质。

[0052] 如本文所用,术语“约”或“大约”可以意指在由本领域的普通技术人员确定的特定值的可接受的误差范围内,这将部分取决于该值是如何测量或确定的,例如,测量系统的局限性。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指正负10%。或者,“约”可以意指给定值的正负20%、正负10%、正负5%、或正负1%的范围。或者,尤其是对于生物系统或过程,该术语可以意指在值的一个数量级内、5倍内或2倍内。当特定值在申请和权利要求中进行描述时,除非另外指明,否则应当假定术语“约”意味着在特定值的可接受的误差范围内。另外,在提供

值的范围和/或子范围的情况下,该范围和/或子范围可以包括该范围和/或子范围的端点。

[0053] 如本文所用,术语“包含”旨在指组合物和方法包括所列举的要素,但是不排除其他要素。当用于定义组合物和方法时,“基本上由……组成”应意指排除对于预期用途的组合具有任何本质意义的其他要素。因此,基本上由本文定义的要素组成的组合物不会排除来自分离和纯化方法以及药学上可接受的载剂(诸如磷酸盐缓冲盐水、防腐剂等等)的痕量污染物。“由……组成”应意指排除超过其他成分的痕量要素以及用于施用本公开的组合物的实质性方法步骤。由这些过渡术语中的每个定义的实施方案都在本公开的范围内。

[0054] 如本文所用,术语“成瘾性药物”旨在指任何这样的物质,所述物质的过量消耗或施用可以作出如本文所定义或如由美国精神病学协会颁布的现行DSM标准或同等标准定义的物质依赖性或物质成瘾(例如,物质使用障碍)或中毒的诊断。成瘾性药物包括但不限于可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、哌甲酯、海洛因、可待因、氢可酮、尼古丁、醇、处方药物(例如,Percodan®、Percoset®)、大麻、烟草、美沙酮。为清晰起见,应当理解,成瘾性药物包括但不限于海洛因、可卡因、甲基苯丙胺、阿片样物质、芬太尼、芬太尼类似物、芬太尼衍生物、芬太尼代谢物、卡芬太尼或它们的任何组合。此外,成瘾性药物可以包括但不一定限于美国国立卫生研究院(NIH)和国家药物成瘾研究所(NIDA)列出的那些药物。NIDA列出的示例性成瘾性药物可以包括但不限于醇、死藤水(ayahuasca)、CNS抑制剂、可卡因、N,N-二甲基色胺(DMT)、γ-羟丁酸(GHB)、致幻剂、海洛因、吸入剂、氯胺酮、阿拉伯茶(khat)、卡痛叶(kratom)、麦角酰二乙胺(LSD)、大麻(大麻属)、MDMA(快乐神/摇头丸)、墨斯卡灵(佩奥特掌)、甲基苯丙胺、右美沙芬(dextromethorphan)、洛哌丁胺(loperamide)、PCP、赛洛西宾(psilocybin)、洛喜普诺(Rohypnol)、鼠尾草(salvia)、类固醇、合成大麻素、合成卡西酮(浴盐)、尼古丁、烟草、右旋苯丙胺(extroamphetamine)、哌甲酯或右旋哌甲酯。

[0055] 术语“受试者”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人类、非人类灵长类动物,诸如黑猩猩以及其他猿和猴物种;农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,诸如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等等。在一个方面,哺乳动物是人类。如本文所用,术语“动物”包括人类和非人类动物。在一个实施方案中,“非人类动物”是哺乳动物,例如啮齿动物,诸如大鼠或小鼠。在一个实施方案中,非人类动物是小鼠。

[0056] 如本文所用,术语“治疗”包括预防性地和/或治疗性地缓解、减轻或改善疾病或病症的至少一种症状,预防其他症状,抑制疾病或病症,例如,阻止疾病或病症的发展,缓和疾病或病症,引起疾病或病症的消退,缓和由疾病或病症引起的病症状况,或者停止疾病或病症的症状。

[0057] 术语“药学上可接受的赋形剂”、“药学上可接受的载剂”和“治疗上惰性的赋形剂”可以互换使用,并且表示药物组合物中不具有治疗活性并且对所施用的受试者无毒的任何药学上可接受的成分,诸如用于配制药品的崩解剂、粘合剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张力剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载剂、稀释剂、赋形剂、防腐剂或润滑剂。

[0058] 术语“药学上可接受的盐”表示非生物学或不期望的盐。药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐二者。“药学上可接受的盐”可以指不会对所施用到的生物体引起显著刺激和/或不会消除化合物的生物活性和性质的化合物的制剂。

[0059] 本文提供的范围应理解为该范围内所有值的简写。例如,1至50的范围应理解为包

括来自由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50组成的组的任何数字、数字的组合或子范围。

[0060] 包含中枢神经系统(CNS)活性剂和螯隔剂的组合

[0061] 本公开涉及包含螯隔剂(例如,环状葫芦脲、非环状葫芦脲、柱芳烃、环糊精、杯芳烃等等)和CNS活性剂的组合的使用方法、组合物和试剂盒。

[0062] 使用CNS活性剂或螯隔剂的单一药剂来预防毒性剂的作用可能还不够。例如,纳洛酮的半衰期较短(约60分钟),并且对于半衰期较长的新型合成阿片样物质(诸如半衰期为10-12小时的芬太尼)效果越来越差。这通常会导致继发性服用过量现象,称为再次麻醉。为了避免再次麻醉,护理的标准是施用更高和更频繁剂量的纳洛酮。然而,这可能导致称为阿片样物质快速戒断(POW)的继发性并发症,这是一种严重且有时会危及生命的病症。此外,一些CNS活性剂与它们的受体的相对结合亲和力可能不足以完全取代毒性剂。

[0063] 本公开利用螯隔剂和CNS活性剂的组合来取代和清除毒性剂。不希望受任何作用机制理论的束缚,预期CNS活性剂从其受体(例如,阿片剂受体)取代毒性剂,并且螯隔剂例如从受试者的身体捕获和清除毒性剂。在一些实施方案中,螯隔剂和CNS活性剂共配制和/或共施用,或者以彼此非常接近的方式施用(例如,间隔小于5分钟)。在一些实施方案中,CNS活性剂首先施用,以使毒性剂从其受体释放,然后施用螯隔剂(优选地在其后小于约5分钟),该螯隔剂从受试者的循环中捕获和消除此类毒性剂。在一些实施方案中,螯隔剂的施用在时间上与CNS活性剂接近可防止再次麻醉并且促进毒性剂从接受治疗的受试者中清除。

[0064] 在一些实施方案中,本公开提供了对卡芬太尼中毒的治疗有效性治疗,而不需要施用显著更高量的纳洛酮(相对于治疗芬太尼中毒所需的量)并且不需要重复施用纳洛酮来防止再次麻醉。因此,结果表明,(1)本文所述的螯隔剂(例如,化合物A)能够快速螯隔和清除毒性剂(例如,阿片样物质,诸如卡芬太尼);并且(2)CNS活性剂(例如,纳洛酮)可有效结合至阿片样物质受体并且取代毒性剂,无需多次施用。

[0065] 本公开涉及组合物的用途,所述组合物如下文进一步描述,可用于逆转有毒药剂的作用,并且如本文更全面地描述,可用于逆转其他药剂的作用。在一些实施方案中,本公开提供了适用于逆转药物诱导的神经肌肉阻滞、或逆转麻醉、或逆转成瘾性药物、或抗抑郁药或其他药剂的中毒效应的实施方案。在一些实施方案中,本公开包括逆转一种或多种药剂的作用,所述药剂包括但不限于阿片样物质、可卡因、海洛因、苯丙胺、甲基苯丙胺、苯环己哌啶[PCP],围手术期医学中使用的药物,包括但不一定限于局部麻醉剂、β-阻滞剂、精神安定剂,或所述药剂中的任一者的组合。在非限制性和示例性实施方案中,通过将包含螯隔剂的组合物施用于个体来实现逆转,如下文进一步描述。在一个实施方案中,所述方法涵盖逆转可卡因、芬太尼、芬太尼类似物、芬太尼衍生物、或甲基苯丙胺、或它们的任何组合的中毒。因此,在实施方案中,将包含本文所述的一种化合物或化合物的组合的组合物施用于由于成瘾性药物中毒而需要治疗的个体。

[0066] 通过螯隔剂和CNS活性剂的组合,可确保根据本公开的制备物提供药物中毒相关症状的有效减少,并且同时重复施用CNS活性剂(例如,纳洛酮)的需要至少显著地减少。

[0067] 如本文所提供,本公开提供了一种用于治疗由于在人类中使用至少一种成瘾性药

物所致的中毒、服用过量或它们的症状的药物组合物,所述药物组合物包含i)螯隔剂或其药学上可接受的盐;ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;以及iii)药学上可接受的赋形剂,其中所述螯隔剂选自环状或非环状葫芦脲柱芳烃、环糊精或杯芳烃。在一些实施方案中,所述螯隔剂选自环状或非环状葫芦脲或者柱芳烃。

[0068] 如本文所提供,本公开提供了一种用于治疗由于使用至少一种成瘾性药物所致的中毒或其症状的药物组合物,所述药物组合物包含i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔至少一种毒性剂;以及ii)CNS活性剂或其药学上可接受的盐,其中所述螯隔剂优选地选自葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。在一些实施方案中,所述螯隔剂选自环状或非环状葫芦脲或者柱芳烃。

[0069] 如本文所提供,本公开提供了一种用于治疗由于使用至少一种成瘾性药物所致的中毒或其症状的药物组合物,所述药物组合物包含i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔至少一种毒性剂;以及ii)CNS活性剂或其药学上可接受的盐。

[0070] 如本文所提供,本公开提供了一种治疗人类的疑似阿片样物质服用过量或其症状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐与治疗有效量的CNS活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述施用可有效治疗有需要的人类的疑似阿片样物质服用过量。在一些实施方案中,所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、海洛因、吗啡舒芬太尼、乙酰芬太尼、阿芬太尼以及它们的任何组合。

[0071] 如本文所提供,本公开提供了一种治疗人类的成瘾性药物中毒或其症状的方法,所述方法包括将治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐与治疗有效量的CNS活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述施用可有效治疗有需要的人类的兴奋剂服用过量或其症状。在一些实施方案中,所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、可卡因、咖啡因、苯环己哌啶、MDMA以及它们的任何组合。

[0072] 如本文所提供,本公开提供了一种治疗受试者的疑似服用过量或其症状的方法,所述方法包括将治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐与治疗有效量的CNS活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述受试者疑似多种成瘾性药物服用过量。在一些实施方案中,所述多种药物包括至少1种、至少2种、至少3种、至少4种成瘾性药物。

[0073] 如本文所提供,本公开提供了一种治疗受试者的疑似阿片样物质服用过量的方法,所述方法包括将螯隔剂或其药学上可接受的盐与CNS活性剂或其药学上可接受的盐共施用,其中所述CNS活性剂在所述螯隔剂之后不到5分钟施用。

[0074] 螯隔剂

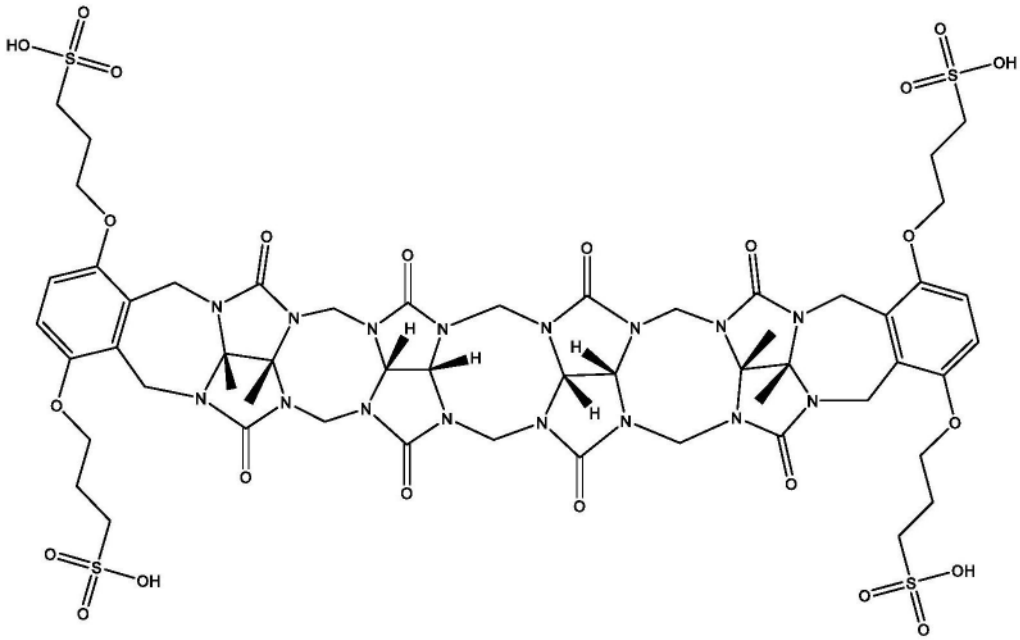
[0075] 本文提供了本公开的螯隔剂。螯隔剂(本文中也可互换地称为螯隔药剂)是用于治疗由过量水平毒性物质引起的疾病的分子。螯隔剂被用于治疗药物成瘾、成瘾性药物中毒、成瘾性药物的使用、药物服用过量、摄取或者摄入或暴露于成瘾性药物。此外,螯隔剂可以用于结合至所关注的分子,以提供通常通过肾脏清除从体内除去所关注的分子的方式。螯隔剂可以结合至所关注的分子,结合常数以K_a (M^{-1})表示,其中$K_a = k_{on}/k_{off}$。

[0076] 螯隔剂可以用于除去毒物并且治疗药物中毒,可作为利用生物受体-药物拮抗作用或药代动力学(PK)手段的替代方案。除了任何定义、免责声明、否认内容和不一致之处之

外,论文“Supramolecular hosts as in vivo sequestration agents for pharmaceuticals and toxins”(Chem.Soc.Rev.2020,49,7516)的全部公开内容均以引用的方式并入本文,该论文提供了示例性螯隔剂。另外参见,Thevathasan,T.;Grabitz,S.D.;Santer,P.;Rostin,P.;Akeju,O.;Boghosian,J.D.;Gill,M.;Isaacs,L.;Cotton,J.F.;Eikermann,M.“Calabadion 1selectively reverses respiratory and central nervous system effects of fentanyl in a rat model,”British Journal of Anaesthesia 2020,S0007-0912(20)30134-3。

[0077] 在一些实施方案中,所述螯隔剂可以是环糊精、无环葫芦脲、环状葫芦脲、柱芳烃、杯芳烃或环糊精。在一些实施方案中,所述螯隔剂是葫芦脲。在一些实施方案中,所述螯隔剂是非环状葫芦脲。在一些实施方案中,所述螯隔剂是环状葫芦脲。在一些实施方案中,所述螯隔剂是柱芳烃。在一些实施方案中,所述螯隔剂是杯芳烃。在一些实施方案中,所述螯隔剂是环糊精。

[0078] 在一些实施方案中,所述螯隔剂可以包含以下结构:

[0079] 

化合物A。

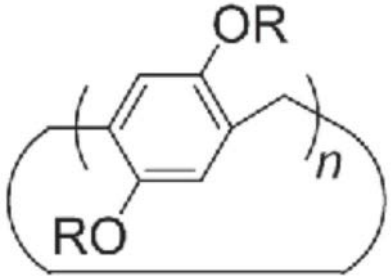
[0080] 葫芦脲分子容器状化合物是大环化合物,它包含通过2n个亚甲基基团连接的n个甘脲单体,这些单体可以通过甘脲与甲醛在强酸性条件下的缩合来制备。葫芦脲的分子结构的特征在于中心疏水性空腔,该空腔由两个具有高负静电势的对称等同脲基羰基入口提供保护。因此,葫芦脲显示出优先结合特征在于侧翼为阳离子(例如,铵)基团的中心疏水性结构域的分子。分子的结合通过疏水效应和离子偶极相互作用来介导。在一些情况下,超紧密结合(K_a>$10^{12}M^{-1}$)已经在一些被设计为结合至金刚烷、二金刚烷和二茂铁的葫芦脲中观察到。

[0081] 非环状葫芦脲分子容器状化合物是相似的,但是表现出更高的水溶性,并且可以提供更具柔性的结合腔以容纳更大的分子。非环状葫芦脲通过疏水性阳离子的相互作用来介导紧密结合,但是也可以被合成修饰。这些分子的特征在于中心甘脲四聚体,该四聚体赋予C-形和疏水性阳离子结合性质,该性质由两个末端芳族侧壁呈现,该侧壁通过阳离子-π、

CH-π和π-π相互作用与分子接合。四个磺酸钠臂有助于增强水溶性并且促进葫芦脲和所结合的分子之间的二次静电相互作用。

[0082] 柱芳烃是由n个芳族环组成的大环分子,该芳族环通过n个在对位的亚甲基桥连接。小柱芳烃结合至窄正烷烃分子,而较大的柱芳烃可以结合至芳族化合物、紫罗碱和脂环族分子。本文提供了示例性柱芳烃(Xue等人,Angewandte Chemie,2020),该文献以引用的方式整体并入。

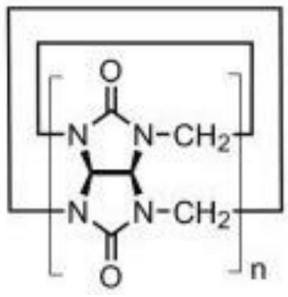
[0083] 在一些实施方案中,螯隔剂是具有以下结构的柱芳烃:

[0084] 

[0085] 其中n为5-8的整数,并且R=SO_3H或其盐(例如,SO_3Na),或者-CH_2COOH或其盐(例如,CH_2COONa)。

[0086] 在一些实施方案中,n=5。在一些实施方案中,n=6。在一些实施方案中,n=7。在一些实施方案中,n=8。在一些实施方案中,n=6并且R=SO_3H或SO_3Na,并且该化合物在本文中称为化合物B。

[0087] 在一些实施方案中,螯隔剂是具有下式的环状葫芦脲:

[0088] 

[0089] 其中n为5-8的整数。

[0090] 在一些实施方案中,n=5。在一些实施方案中,n=6。在一些实施方案中,n=7。在一些实施方案中,n=8。在一些实施方案中,n=7,并且该化合物在本文中称为化合物C。

[0091] 在一些实施方案中,螯隔剂以如下Ka结合至毒性剂(例如,成瘾性药物):至少约$1\times10^3M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^9M^{-1}$。在一些实施方案中,螯隔剂以如下Ka结合至毒性剂(例如,成瘾性药物):约$1\times10^3M^{-1}$-$1\times10^4M^{-1}$、$1\times10^3M^{-1}$-$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^3M^{-1}$-$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^3M^{-1}$-$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^3M^{-1}$-$1\times10^8M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$-$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$-1×10^6M-1、$1\times10^4M^{-1}$-$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^4M^{-1}$-1×10^8M-、$1\times10^5M^{-1}$-$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$-$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^5M^{-1}$-$1\times10^8M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$-$1\times10^7M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$-$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^7M^{-1}$-$1\times10^8M^{-1}$或$1\times10^7M^{-1}$-$1\times10^9M^{-1}$。

[0092] 中枢神经系统(CNS)活性剂

[0093] CNS活性剂可以包括影响中枢神经系统的化合物、分子或药物。示例性CNS活性剂可以包括但不限于麻醉剂、抗惊厥剂、止吐剂、CNS兴奋剂、肌肉松弛剂、麻醉镇痛剂(止痛

药)、非麻醉镇痛剂(诸如对乙酰氨基酚和NSAID)、阿片样物质受体拮抗剂和镇静剂。在一些实施方案中,CNS活性剂可以是阿片样物质受体拮抗剂。

[0094] 阿片样物质受体拮抗剂是用于逆转个体具有阿片样物质毒性的危及生命的阿片样物质毒性的分子。示例性阿片样物质受体拮抗剂可以是但不限于纳洛酮(Narcan®或Evzio®)、那曲酮和Suboxone®。

[0095] 如本文所提供,在一些实施方案中,组合物包含阿片样物质受体拮抗剂。

[0096] 所公开的组合物可以包含阿片样物质受体拮抗剂,诸如纳洛酮、那曲酮、纳美芬、纳洛芬(nalorphine)、纳布啡、纳洛酮吖嗪宁(naloxoneazinen)、甲基那曲酮、羰自由基环唑辛(ketylcyclazocine)、去甲拜纳托非(norbinaltorphimine)、纳屈吲哚(naltrindol)、6-13-纳洛醇、6-13-纳曲醇或它们的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,阿片样物质受体拮抗剂是μ阿片样物质受体拮抗剂,诸如纳洛酮或那曲酮或者它们的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,阿片样物质受体拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮碱或者它们的药学上可接受的盐,包括盐酸纳洛酮、盐酸纳洛酮二水合物或它们的组合。盐酸纳洛酮是氧吗啡酮的合成同系物。在结构上,它与氧吗啡酮的不同之处在于氮原子上的甲基基团被烯丙基基团取代。它的化学名称为17-烯丙基-4,5α-环氧,3-14-二羟基吗啡喃-6-酮盐酸盐。它的分子量为363.84,含有四个手性中心,具有以下结构式:$C_{19}H_{22}ClNO_4$。

[0097] 盐酸纳洛酮为白色至微灰白色粉末,可溶于水、稀酸和强碱;微溶于乙醇;几乎不溶于醚和氯仿。纳洛酮可预防或逆转阿片样物质的作用,所述作用包括呼吸抑制、镇静和低血压。另外,它还可以逆转激动剂-拮抗剂(诸如喷他佐辛)的拟精神病和烦躁作用。纳洛酮是本质上纯的阿片样物质受体拮抗剂,即它不具有其他阿片样物质受体拮抗剂的“激动”或类吗啡性质。当在不存在阿片样物质或其他阿片样物质受体拮抗剂的激动作用的情况下以通常剂量施用时,它基本上不表现出药理学活性。尚未证明纳洛酮可产生耐受性或引起身体或心理依赖性。在存在对阿片样物质的身体依赖性的情况下,纳洛酮将产生戒断症状。然而,在存在阿片样物质依赖性的情况下,戒断症状在纳洛酮施用的几分钟内就会出现,并且在约2小时内消退。戒断综合征的严重度和持续时间与纳洛酮的剂量和给药途径以及依赖性的程度和类型有关。虽然纳洛酮的作用机制尚不完全清楚,但是体外证据表明,纳洛酮通过竞争CNS中的μ、κ和σ阿片剂受体位点来拮抗阿片样物质的作用,其中对μ受体的亲和力最大。其他阿片样物质受体拮抗剂,例如环唑辛(cyclazocine)和那曲酮,它们二者在氮上都具有环丙基甲基取代,这些阿片样物质受体拮抗剂保留了大部分功效,并且作用持续时间更长,在论证后接近24小时。

[0098] 纳洛酮的半衰期较短(约60分钟),并且对于半衰期较长的新型合成阿片样物质(诸如半衰期为10-12小时的芬太尼)效果越来越差。这通常会导致继发性服用过量现象,称为再次麻醉。

[0099] 为了避免再次麻醉,护理的标准是施用更高和更频繁剂量的纳洛酮。然而,这可能导致称为阿片样物质快速戒断(POW)的继发性并发症,这是一种严重且有时会危及生命的病症。因此,有必要寻找能够除去成瘾性药物,从而有效地治疗芬太尼中毒或服用过量的其他治疗。

[0100] 用纳洛酮来治疗甲基苯丙胺中毒或服用过量服用的效果并不充分。因此,用纳洛酮来治疗多种药物中毒或服用过量可能是不充分的。因此,有必要寻找能够除去成瘾性药

物,从而有效地治疗多种药物中毒或服用过量的其他治疗。

[0101] 那曲酮是另一种阿片样物质受体拮抗剂。然而,根据本公开可以采用等拮抗剂量的其他阿片样物质受体拮抗剂,包括但不限于纳洛酮、纳美芬、环唑辛和左洛啡烷(levallorphan)。此类其他拮抗剂与特定阿片样物质激动剂的比率可以由本领域的技术人员容易地确定,而无需过度实验,本领域的技术人员希望采用不同于那曲酮的阿片样物质受体拮抗剂,并且阿片样物质拮抗剂与阿片样物质激动剂的比率在本文中有所详细示例和讨论。本领域的技术人员可以确定其他拮抗剂与阿片样物质激动剂的比率,例如通过进行本文所附实施例中阐述的相同或相似的临床研究来确定。因此,以等于例如本文所述的那曲酮与氢可酮的比率口服、静脉内、舌下、肌肉内或皮下施用的阿片样物质受体拮抗剂/阿片样物质激动剂的组合被认为在本公开的范围内以及所附权利要求的范围内。例如,在本公开的某些实施方案中,纳洛酮被用作阿片样物质受体拮抗剂,剂型中包含的纳洛酮的量足够大以提供与组合中包含的那曲酮等同的拮抗作用。

[0102] 在一些实施方案中,纳洛酮(例如,Narcan®)作为注射剂或吸入剂口服施用。在一些实施方案中,阿片样物质受体拮抗剂可以是Suboxone®、那曲酮或甲基那曲酮。

[0103] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是苯二氮䓬。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是苯二氮䓬,所述苯二氮䓬选自由以下各项组成的组:劳拉西泮(lorazepam)、克洛诺平(klonopin)、氯硝西泮(clonozapam)、苯甲二氮䓬(diazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氯氮䓬(chlordiazepoxide)、氯䓬酸(clorazepate)、哈拉西泮(halazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)和夸西泮(quazepam)或它们的药学上可接受的盐。

[0104] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是抗组胺。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是抗组胺,所述抗组胺选自由以下各项组成的组:西替利嗪(cetirizine)、苯海拉明(diphenhydramine)、非索非那定(fexofenadine)、氯雷他定(loratadine)、地氯雷他定(desloratadine)、氯马斯汀(clemastine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、左西替利嗪(levocetirizine)、赛庚啶(cyproheptadine)、卡比沙明(carbinoxamine)、依美斯汀(emedastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)或它们的药学上可接受的盐。

[0105] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是氯胺酮或其药学上可接受的盐。

[0106] 在一些实施方案中,所述CNS活性剂是阿托品(atropine)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述CNS活性剂是东莨菪碱(scopolamine)或其药学上可接受的盐。

[0107] 治疗方法

[0108] 本公开提供了治疗成瘾性药物中毒的受试者的方法。在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者的成瘾性药物中毒的方法,所述方法包括施用治疗有效量的螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐与治疗有效量的CNS活性剂或其药学上可接受的盐组合,其中所述施用可有效治疗有需要的受试者的毒性剂(例如,成瘾性药物)中毒或服用过量。在一些实施方案中,CNS活性剂和螯隔剂在0分钟、1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、35分钟、40分钟、45分钟、50分钟、55分钟或60分钟内施用。在一些实施方案中,螯隔剂首先施用。在一些实施方案中,CNS活性剂首先施用。在一些实施方案中,螯隔剂和CNS活性剂一起施用。在一些实施方案中,CNS活性剂首先施用,螯隔剂随后施用,螯隔剂优选地在CNS活性剂之后不到5分钟(例如,同

时、30秒、1分钟、1.5分钟、2分钟、2.5分钟、3分钟、3.5分钟、4分钟或4.5分钟)施用。

[0109] 本文提供了一种治疗毒性剂(例如,成瘾性药物)中毒的方法,其中所述方法包括施用i)CNS活性剂;和ii)螯隔剂。在一些实施方案中,CNS活性剂和螯隔剂在0分钟、1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、35分钟、40分钟、45分钟、50分钟、55分钟或60分钟内施用。在一些实施方案中,螯隔剂首先施用。在一些实施方案中,CNS活性剂首先施用。在一些实施方案中,螯隔剂和CNS活性剂一起施用。

[0110] 本文提供了一种治疗毒性剂(例如,成瘾性药物)中毒的方法,所述方法包括施用治疗有效量的CNS活性剂,以治疗成瘾性药物中毒的急性效应,以及施用治疗有效量的螯隔剂,以结合并从血液中除去药物。在一些实施方案中,CNS活性剂和螯隔剂在0分钟、1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、35分钟、40分钟、45分钟、50分钟、55分钟或60分钟内施用。在一些实施方案中,螯隔剂首先施用。在一些实施方案中,CNS活性剂首先施用。在一些实施方案中,螯隔剂和CNS活性剂一起施用。

[0111] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗成瘾性药物中毒的方法,其中所述方法包括将包含CNS活性剂和螯隔剂的组合物施用于有需要的受试者,其中所述组合物防止麻醉。在一些实施方案中,与CNS活性剂的单独施用相比,所述组合物可更有效地防止再次麻醉。

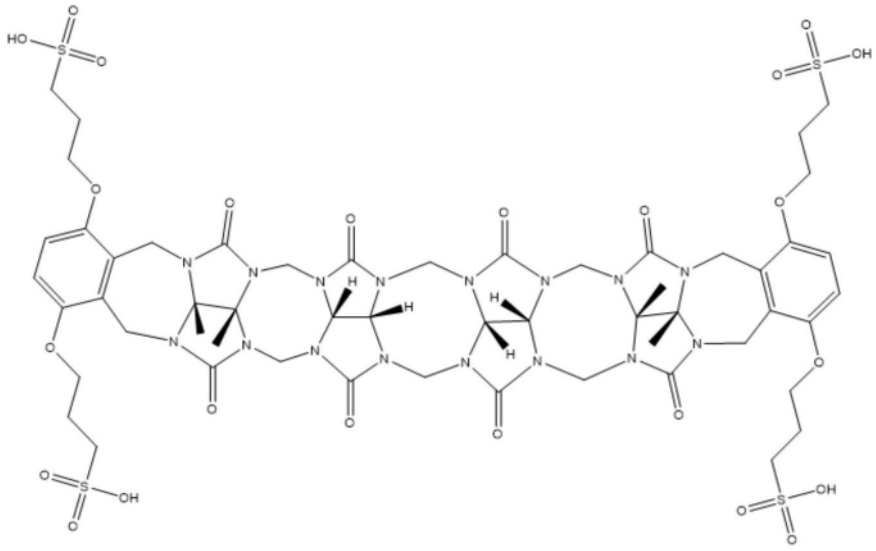
[0112] 在一些实施方案中,可以提供CNS活性剂的附加施用,以缓解药物服用过量的症状。就阿片样物质而言,心率降低和呼吸率降低可以表示阿片样物质服用过量。在这种情况下,临床医生将识别这些症状并开立附加剂量的纳洛酮处方,直到症状稳定。就兴奋性药物,诸如甲基苯丙胺而言,相关症状包括但不限于心率加快、呼吸加快和兴奋性谵妄。

[0113] 在一些实施方案中,可以提供螯隔剂的附加施用,以缓解药物服用过量的症状、药物中毒或其症状。就阿片样物质而言,心率降低和呼吸率降低可以表示阿片样物质服用过量。在这种情况下,临床医生将识别这些症状并开立附加剂量的纳洛酮处方,直到症状稳定。就兴奋性药物,诸如甲基苯丙胺而言,相关症状包括但不限于心率加快、呼吸加快和兴奋性谵妄。

[0114] 在一些实施方案中,在螯隔剂和CNS活性剂的施用后,临床医生监测受试者以确定是否需要附加剂量的纳洛酮或CNS活性剂,以缓和与服用过量相关的症状。

[0115] 在一些实施方案中,本公开的方法和药物组合物可以通过任何合适的途径施用于受试者,所述途径例如通过静脉内(i.v.)输注肠胃外施用、推注施用、肌肉内施用、皮下施用、腹膜内施用、口服施用、吸入施用、舌下施用或含服施用。

[0116] 美国申请15/417,785(US2017/0137431)提供了示例性葫芦脲和螯隔剂,除了任何定义、免责声明、否认内容和不一致之处之外,该申请的全部公开内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,螯隔剂可以是葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。在一些实施方案中,螯隔剂可以是环状葫芦脲或非环状葫芦脲。在一些实施方案中,螯隔剂包含以下结构:

[0117] 

化合物A。

[0118] 在一些实施方案中,螯隔剂或其药学上可接受的盐以约0.05mg/kg至500mg/kg施用。在一些实施方案中,螯隔剂以约0.05mg/kg-50mg/kg、50-60mg/kg、50-70mg/kg、50-80mg/kg、50-90mg/kg、50-100mg/kg、50-120mg/kg、50-140mg/kg、50-160mg/kg、50-180mg/kg、50-200mg/kg、50-220mg/kg、50-240mg/kg、50-260mg/kg、50-280mg/kg、50-300mg/kg、50-350mg/kg、50-400mg/kg、50-450mg/kg、50-500mg/kg、60-70mg/kg、60-80mg/kg、60-90mg/kg、60-100mg/kg、60-120mg/kg、60-140mg/kg、60-160mg/kg、60-180mg/kg、60-200mg/kg、60-220mg/kg、60-240mg/kg、60-260mg/kg、60-280mg/kg、60-300mg/kg、60-350mg/kg、60-400mg/kg、60-450mg/kg、60-500mg/kg、80-90mg/kg、80-100mg/kg、80-120mg/kg、80-140mg/kg、80-160mg/kg、80-180mg/kg、80-200mg/kg、80-220mg/kg、80-240mg/kg、80-260mg/kg、80-280mg/kg、80-300mg/kg、80-350mg/kg、80-400mg/kg、80-450mg/kg、80-500mg/kg、100-120mg/kg、100-130mg/kg、100-140mg/kg、100-150mg/kg、100-160mg/kg、100-180mg/kg、100-200mg/kg、100-220mg/kg、100-240mg/kg、100-260mg/kg、100-280mg/kg、100-300mg/kg、100-350mg/kg、100-400mg/kg、100-450mg/kg、100-500mg/kg、140-160mg/kg、140-180mg/kg、140-200mg/kg、140-220mg/kg、140-240mg/kg、140-260mg/kg、140-280mg/kg、140-300mg/kg、140-350mg/kg、140-400mg/kg、140-450mg/kg、140-500mg/kg、160-200mg/kg、160-220mg/kg、160-240mg/kg、160-260mg/kg、160-280mg/kg、160-300mg/kg、160-350mg/kg、160-400mg/kg、160-450mg/kg、160-500mg/kg、180-200mg/kg、180-220mg/kg、180-240mg/kg、180-260mg/kg、180-280mg/kg、180-300mg/kg、180-350mg/kg、180-400mg/kg、180-450mg/kg、180-500mg/kg、200-220mg/kg、200-240mg/kg、200-260mg/kg、200-280mg/kg、200-300mg/kg、200-350mg/kg、200-400mg/kg、200-450mg/kg、200-500mg/kg、220-240mg/kg、220-260mg/kg、220-280mg/kg、220-300mg/kg、240-260mg/kg、240-280mg/kg、240-300mg/kg、240-350mg/kg、240-400mg/kg、240-450mg/kg、240-500mg/kg、260-280mg/kg、260-300mg/kg、280-300mg/kg、260-350mg/kg、260-400mg/kg、260-450mg/kg、260-500mg/kg、280-350mg/kg、280-400mg/kg、280-450mg/kg或280-500mg/kg施用。

[0119] 在一些实施方案中,螯隔剂或其药学上可接受的盐以约至少0.05mg/kg、1mg/kg、

5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、180mg/kg、190mg/kg、200mg/kg、210mg/kg、220mg/kg、230mg/kg、240mg/kg、250mg/kg、260mg/kg、270mg/kg、280mg/kg、290mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg或500mg/kg施用。在一些实施方案中,化合物A或其药学上可接受的盐以约小于50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、180mg/kg、190mg/kg、200mg/kg、210mg/kg、220mg/kg、230mg/kg、240mg/kg、250mg/kg、260mg/kg、270mg/kg、280mg/kg、290mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg或500mg/kg施用。

[0120] 在一些实施方案中,螯隔剂或其药学上可接受的盐可以以约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg施用。

[0121] 在一些实施方案中,CNS活性剂以约0.1-1,000μg/kg施用。在一些实施方案中,CNS活性剂以约1-1,000μg/kg施用。在一些实施方案中,CNS活性剂以约1-500μg/kg施用。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂以约100-500μg/kg施用。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂以约100-150μg/kg、100-200μg/kg、100-250μg/kg、100-250μg/kg、100-300μg/kg、100-350μg/kg、100-400μg/kg、100-450μg/kg、100-500μg/kg或100-600μg/kg施用。在一些实施方案中,CNS活性剂以约至少100μg/kg、150μg/kg、200μg/kg、250μg/kg、300μg/kg、350μg/kg、或400μg/kg、450μg/kg、500μg/kg、550μg/kg、600μg/kg、700μg/kg、800μg/kg、900μg/kg或1,000μg/kg施用。在一些实施方案中,CNS活性剂以小于约100μg/kg、150μg/kg、200μg/kg、250μg/kg、300μg/kg、350μg/kg、400μg/kg、450μg/kg、500μg/kg、550μg/kg、600μg/kg、700μg/kg、800μg/kg、900μg/kg或1,000μg/kg施用。

[0122] 在一些实施方案中,CNS活性剂可以是纳洛酮、氯胺酮、喷他佐辛、纳布啡、丁丙诺啡、二丙诺啡(diprenophine)、甲基那曲酮、那曲酮、纳美芬、纳洛昔醇、阿维莫泮、纳地美定(naldemedine)、氯胺酮、苯二氮䓬、抗组胺或它们的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,CNS活性剂可以是阿片样物质受体拮抗剂。在一些实施方案中,阿片样物质受体拮抗剂是纳洛酮。在一些实施方案中,CNS活性剂是阿托品或东莨菪碱。

[0123] 所公开的实施方案可以被配制用于各种施用途径,这取决于所使用的具体载剂和其他成分。例如,药物组合物可以肌肉内、皮下、皮内或静脉内注射。它们还可以通过粘膜,诸如鼻内、阴道内、直肠内或口服施用。化合物或组合物还可以经由透皮贴剂透过皮肤、点滴剂、浇泼剂或微针局部施用。本文设想了混悬剂、溶液剂、粉末剂、片剂、凝胶胶囊剂等。

[0124] 药物中毒或服用过量的治疗可以包括CNS活性剂的重复施用。在一些实施方案中,CNS活性剂的施用可以包括在8小时内至少0、1、2、3、4或5个剂量。在一些实施方案中,CNS活性剂的施用可以包括在8小时内约0-5个剂量、0-4个剂量、0-3个剂量、0-2个剂量、0-1个剂

量、1-5个剂量、1-4个剂量、1-3个剂量、1-2个剂量、2-3个剂量、2-4个剂量、2-5个剂量、3-4个剂量、3-5个剂量或4-5个剂量。在一些实施方案中,CNS活性剂的施用可以包括在8小时内至少4mg、8mg、12mg或16mg。在一些实施方案中,CNS活性剂的施用可以包括在8小时内4-8mg、4-12、4-16mg、8-12mg、8-16mg、12-16mg。

[0125] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是非人类灵长类动物。在一些实施方案中,受试者是人类。

[0126] 毒性剂和成瘾性药物

[0127] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗或预防由毒性剂引起的服用过量中毒或其症状的方法。在一些实施方案中,所述毒性剂是成瘾性药物。在一些实施方案中,所述毒性剂选自由以下各项组成的组:阿片样物质、兴奋剂、神经毒性剂、过敏原以及代谢或消化衍生的毒物。

[0128] 如本申请中所用,术语"物质使用障碍"是指与成瘾性物质的施用、成瘾和戒断相关的任何分期。该术语包括渴望某种物质、施用该物质以及体验欣快感(高潮)、满足感或放松感。当截断该物质时,受试者可以经历易怒、焦虑、出汗、恶心、呕吐、腹泻、疲劳、震颤、头痛、失眠、注意力不集中、幻觉、癫痫发作和渴望增加。这些也称为戒断症状。

[0129] 在一些实施方案中,所述毒性剂是阿片样物质。在一些实施方案中,阿片样物质可以是鸦片、芬太尼、卡芬太尼、氢可酮、可待因、吗啡或它们的任何组合。阿片样物质服用过量可以通过出现针尖瞳孔、意识丧失、心率降低和呼吸困难来识别。呼吸困难导致氧水平降低。此外,与不具有阿片样物质服用过量的个体相比,这可以在受试者中表现为呼吸率降低。

[0130] 在一些实施方案中,所述毒性剂是兴奋剂。兴奋剂是提高体内生理或神经活动水平的物质,在高剂量时,它可能导致危险的高体温、心律不齐、心力衰竭、癫痫发作和死亡。在一些实施方案中,兴奋剂可以是咖啡因、利他林、可卡因、苯丙胺、冰毒、甲基苯丙胺、苯环己哌啶、可卡因、3,4-亚甲二氧基-甲基苯丙胺(MDMA)等等。兴奋剂服用过量可以通过出现兴奋性谵妄、兴奋增加、偏执、精神病和血压升高来识别。在一些实施方案中,所述螯隔剂以如下K_a结合至所述刺激剂:至少约$1\times10^{3}M^{-1}$、$1\times10^{4}M^{-1}$、$1\times10^{5}M^{-1}$、$1\times10^{6}M^{-1}$、$1\times10^{7}M^{-1}$、$1\times10^{8}M^{-1}$或$1\times10^{9}M^{-1}$。

[0131] 在一些实施方案中,毒性剂是神经毒性剂。神经毒性剂是抑制胆碱酯酶并且影响神经系统的物质。实例包括但不限于VX、沙林(sarin)、梭曼(soman)、塔崩(tabun)和有机磷酸盐杀害虫剂。

[0132] 在一些实施方案中,毒性剂是代谢和消化衍生的毒物。代谢和/或消化衍生的毒物是在人体代谢和消化活动过程中过量产生的CNS活性物质。实例包括但不限于:罕见遗传代谢疾病苯丙酮尿症和肝性脑病(肝功能障碍)产生的苯丙氨酸过量,以及尼曼-匹克(Niemann-Pick)病产生的胆固醇和脂肪物质过量。

[0133] 药物中毒或服用过量的治疗可以包括施用CNS活性剂(例如,阿片样物质受体拮抗剂)以缓和或改善由成瘾性药物引起的复发症状。在一些实施方案中,复发症状可以与再次麻醉有关。

[0134] 多种药物相关的成瘾性药物中毒

[0135] 在一些实施方案中,成瘾性药物中毒可以涉及使用多于一种药物,也称为多种药

物。在一些实施方案中,多种药物相关的中毒可以包括阿片样物质和至少一种其他药物。在一些实施方案中,多种药物相关的中毒可以包括多种成瘾性药物。在一些实施方案中,多种成瘾性药物包括至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种成瘾性药物。

[0136] 成瘾性药物可以是但不限于咖啡因、醇、可卡因、阿片样物质、兴奋剂、芬太尼、氯胺酮、海洛因、苯丙胺、晶体甲基苯丙胺、CNS作用性分子、苯二氮䓬、阿德拉(Adderall)、利他林、安眠药、MDMA或它们的任何组合。

[0137] 结合常数

[0138] 在一些实施方案中,螯隔剂是非环状葫芦脲,诸如化合物A。表1列出了化合物A与毒性剂的示例性结合常数,这些结合常数通过化合物A和临床实践所用的多种化合物之间的1H NMR滴定来测定。从表1中的值、本发明的附图和描述可以明显看出,针对逆转的化合物的结合亲和力很高。

[0139] 表1-化合物A的结合常数(K_a)

[0140]

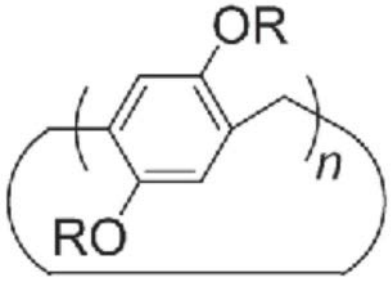
化合物	化合物 A K_a ($\times 10^6\ M^{-1}$)
卡芬太尼	2
舒芬太尼**	7.1
芬太尼	5
呋喃基芬太尼***	3
乙酰基芬太尼	5.7
瑞芬太尼	0.03
甲基苯丙胺	1.9
苯丙胺	2
丁丙诺啡**	5.2
纳洛酮**	0.23

[0141]

缓激肽	0.001
组胺	0.001
苯海拉明	0.004
异丙嗪	0.003
多巴胺	0.25
苯丙氨酸	0.009
肾上腺素	0.004
阿托品	0.05
东莨菪碱	0.02
咪达唑仑*	0.4
苯甲二氮䓬*	<.001

[0142] 在一些实施方案中,螯隔剂是以化合物B或其任何衍生物的结构表示的柱芳烃,其

中化合物B包含以下结构：

[0143] 

[0144] 其中n为5-8，并且R＝SO_3H或SO_3Na。在一些实施方案中，n为6。

[0145] 表2列出了化合物B与毒性剂的示例性结合常数，这些结合常数通过化合物B和临床实践所用的多种化合物之间的1H NMR滴定来测定。从表2中的值、本发明的附图和描述可以明显看出，针对逆转的化合物的结合亲和力很高。

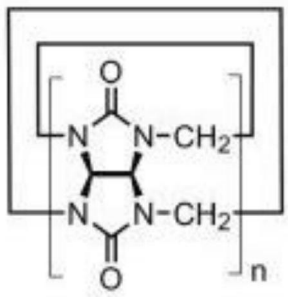
[0146] 表2.具有式B的化合物的结合常数(K_a)

[0147]

化合物	化合物B K_a($\times 10^6 M^{-1}$)
甲基苯丙胺	8
柠檬酸芬太尼	60
瑞芬太尼	0.8
柠檬酸舒芬太尼**	40
丁丙诺啡**	0.6
苯丙胺	4

[0148] **pH 6.15

[0149] 在一些实施方案中，螯隔剂是环状葫芦脲，诸如化合物C或其任何衍生物，其中化合物C包含以下结构：

[0150] 

[0151] 其中n为5、6、7或8，例如，n＝7。

[0152] 表3列出了化合物C与毒性剂的示例性结合常数，这些结合常数通过化合物C和临床实践所用的多种化合物之间的1H NMR滴定来测定。从表3中的值、本发明的附图和描述可以明显看出，针对逆转的化合物的结合亲和力很高。

[0153] 表3.具有式C的化合物的结合常数(K_a)

[0154]

化合物	化合物C K_a($\times 10^6 M^{-1}$)
甲基苯丙胺	6
柠檬酸芬太尼	10
苯丙胺	5

[0155] 试剂盒

[0156] 在一些实施方案中,本公开提供了包括本公开的组合物(例如,药物组合物)(例如,包含螯隔剂和CNS活性剂的组合物)的试剂盒。试剂盒可以包括允许临床医生(例如,内科医生或护士)将其中含有的组合物施用于受试者以治疗麻醉中毒和相关症状的说明。

[0157] 在某些实施方案中,试剂盒包括单剂量药物组合物的包装,所述药物组合物含有治疗有效量的包含本公开的螯隔剂和CNS活性剂的组合物。任选地,施用药物组合物所需的仪器或装置可以包括在试剂盒中。例如,本公开的试剂盒可以提供一个或多个预填充注射器,所述预填充注射器含有治疗有效量的本公开的组合物。此外,试剂盒还可以包括另外的部件,诸如关于具有麻醉中毒和相关症状的受试者的施用时间表的说明。

[0158] 在一些实施方案中,化合物或组合物可以在合适的容器中以单位剂型提供。术语“单位剂型”是指适合作为人类或动物使用的单式剂量的物理离散单位。每个单位剂型可以在载剂中含有预定量的本发明的化合物(和/或其他活性剂),所述量经计算可产生期望的效果。在其他实施方案中,化合物可以与载剂分开提供(例如,在其自己的小瓶、安瓿瓶、小囊袋或其他合适的容器中),用于在施用于受试者之前现场混合。本文还公开了包括化合物的试剂盒。试剂盒还包括将化合物施用于受试者的说明。化合物可以作为剂量单位的一部分提供,已经分散于药学上可接受的载剂中,或者它可以与载剂分开提供。试剂盒还可以包括制备施用于受试者的化合物的说明,包括例如将化合物分散于合适的载剂中的说明。

[0159] 在一些实施方案中,螯隔剂和CNS活性剂可以在同一制剂中。在一些实施方案中,螯隔剂和CNS活性剂可以在不同的制剂中。

[0160] 应当理解,本文所述的治疗和预防方法适用于人类以及任何合适的动物,包括但不限于狗、猫和其他宠物,以及啮齿动物、灵长类动物、马、牛、猪等。该方法还可以应用于临床研究和/或学习。

[0161] 药物组合物

[0162] 在一些实施方案中,本公开的组合物可以包含在组合物(例如,药物组合物)中。本公开的药物组合物还可以包含药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。

[0163] 如本文所用,术语“药物组合物”是指含有本文所述的螯隔剂和CNS活性剂的组合物,所述组合物与药学上可接受的载剂一起配制,并且经政府监管机构批准作为用于治疗哺乳动物的障碍的治疗方案的一部分进行制造或销售。药物组合物可以被配制为例如以单位剂型(例如,片剂、胶囊剂、小胶囊剂、凝胶胶囊剂或糖浆剂)用于口服施用;用于局部给药(例如,作为霜剂、凝胶剂、洗剂或软膏剂);用于静脉内注射(例如,作为不含颗粒栓塞的无菌溶液剂和适用于静脉内使用的溶剂体系);或者本文所述的任何其他制剂。

[0164] 如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”是指所治疗的哺乳动物(例如,人类)生理上可接受,同时保持所施用的蛋白质的治疗性质的载剂。一种示例性药学上可接受的载剂是生理盐水。其他生理上可接受的载剂及其制剂是本领域的技术人员已知的,并且例如在Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,A.Gennaro,1990,Mack Publishing Company,Easton,PA)中有所描述,该文献以引用的方式并入本文。

[0165] 在一些实施方案中,含有螯隔剂和CNS活性剂的药物组合物被制备为溶液、甘油分散体、液体聚乙二醇及其在油中的任何组合、固体剂型、可吸入剂型、鼻内剂型、脂质体制剂、包含纳米颗粒的剂型、包含微粒的剂型、聚合物剂型或它们的任何组合。

[0166] 在一些实例中,药学上可接受的赋形剂是Handbook of Pharmaceutical

Excipients,American Pharmaceutical Association(1986)中描述的赋形剂。合适的赋形剂的非限制性实例包括缓冲剂、防腐剂、稳定剂、粘合剂、压实剂、润滑剂、螯合剂、分散增强剂、崩解剂、调味剂、甜味剂、着色剂。

[0167] 在一些实施方案中,赋形剂是缓冲剂。合适的缓冲剂的非限制性实例包括柠檬酸钠、碳酸镁、碳酸氢镁、碳酸钙和碳酸氢钙。在一些实施方案中,在本公开的药物组合物中,碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化镁、乳酸镁、葡萄糖酸镁、氢氧化铝、柠檬酸钠、酒石酸钠、乙酸钠、碳酸钠、聚磷酸钠、聚磷酸钾、焦磷酸钠、焦磷酸钾、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸三钠、磷酸三钾、偏磷酸钾、氧化镁、氢氧化镁、碳酸镁、硅酸镁、乙酸钙、甘油磷酸钙、氯化钙、氢氧化钙和其他钙盐或它们的组合作为缓冲剂使用。

[0168] 在一些实施方案中,赋形剂包括防腐剂。合适的防腐剂的非限制性实例包括抗氧化剂,诸如α-生育酚和抗坏血酸,以及抗微生物剂,诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇和苯酚。在一些实例中,抗氧化剂还包括但不限于EDTA、柠檬酸、抗坏血酸、丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、亚硫酸钠、对氨基苯甲酸、谷胱甘肽、没食子酸丙酯、半胱氨酸、甲硫氨酸、乙醇和N-乙酰半胱氨酸。在一些情况下,防腐剂包括有效霉素A、TL-3、原钒酸钠、氟化钠、N-对甲苯磺酰基-苯丙氨酸-氯甲基酮、N-对甲苯磺酰基-赖氨酸-氯甲基酮、抑肽酶、苯甲基磺酰氟、二异丙基氟磷酸、激酶抑制剂、磷酸酶抑制剂、半胱天冬酶抑制剂、粒酶抑制剂、细胞粘附抑制剂、细胞分裂抑制剂、细胞周期抑制剂、脂质信号传导抑制剂、蛋白酶抑制剂、还原剂、烷基化剂、抗微生物剂、氧化酶抑制剂或其他抑制剂。

[0169] 在一些实施方案中,如本文所述的药物组合物包含粘合剂作为赋形剂。合适的粘合剂的非限制性实例包括淀粉、预胶凝淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚丙烯酰胺、聚乙烯噁唑烷酮、聚乙烯醇、C12-C18脂肪酸醇、聚乙二醇、多元醇、糖、寡糖以及它们的组合。在一些实例中,药物制剂中使用的粘合剂选自淀粉,诸如马铃薯淀粉、玉米淀粉、小麦淀粉;糖,诸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖、麦芽糖糊精;天然和合成胶;明胶;纤维素衍生物,诸如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮);聚乙二醇(PEG);蜡;碳酸钙;磷酸钙;醇,诸如山梨糖醇、木糖醇、甘露糖醇和水或者它们的任何组合。

[0170] 在一些实施方案中,如本文所述的药物组合物包含润滑剂作为赋形剂。合适的润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、氢化植物油、sterotex、聚氧乙烯单硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁和轻质矿物油。在一些实施方案中,药物制剂中使用的润滑剂选自金属硬脂酸盐(诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸铝)、脂肪酸酯(诸如硬脂酰延胡索酸钠)、脂肪酸(诸如硬脂酸)、脂肪醇、山萮酸甘油酯、矿物油、石蜡、氢化植物油、亮氨酸、聚乙二醇(PEG)、金属月桂基硫酸盐(诸如月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁)、氯化钠、苯甲酸钠、乙酸钠和滑石或者它们的组合。

[0171] 在一些实施方案中,药物制剂包含分散增强剂作为赋形剂。在一些实例中,合适的分散剂的非限制性实例包括淀粉、藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、瓜尔胶、高岭土、膨润土、纯化木材纤维素、羟基乙酸淀粉钠、同晶硅酸盐和微晶纤维素作为高HLB乳化剂表面活性剂。

[0172] 在一些实施方案中,如本文所述的药物组合物包含崩解剂作为赋形剂。在一些实施方案中,崩解剂是非泡腾崩解剂。合适的非泡腾崩解剂的非限制性实例包括淀粉(诸如玉

米淀粉、马铃薯淀粉、它们的预胶凝和改性淀粉)、甜味剂、粘土(诸如膨润土)、微晶纤维素、藻酸盐、羟基乙酸淀粉钠、胶(诸如琼脂胶、瓜尔胶、槐豆胶、卡拉牙胶、果胶和黄蓍胶)。在一些实施方案中,崩解剂是泡腾崩解剂。合适的泡腾崩解剂的非限制性实例包括碳酸氢钠与柠檬酸的组合以及碳酸氢钠与酒石酸的组合。

[0173] 在一些实施方案中,赋形剂包括调味剂。在一些实例中,掺入外层的调味剂选自合成调味油和调味芳香剂;天然油;植株、叶、花和果实的提取物;以及它们的组合。在一些实施方案中,调味剂可以选自由以下各项组成的组:肉桂油;冬青油;薄荷油;三叶草油;干草油;茴香油;桉树;香草;柑橘油(诸如柠檬油、橙油、葡萄油和柚子油);以及水果香精,包括苹果、桃、梨、草莓、覆盆子、樱桃、李、菠萝和杏。

[0174] 在一些实施方案中,赋形剂包括甜味剂。合适的甜味剂的非限制性实例包括葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖以及它们的混合物(当不用作载剂时);糖精及其各种盐,诸如钠盐;二肽甜味剂,诸如阿斯巴甜;二氢查耳酮化合物、甘草素;甜叶菊(Stevia Rebaudiana)(甜菊苷);蔗糖的氯代衍生物,诸如三氯蔗糖;以及糖醇,诸如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇等等。

[0175] 在一些情况下,如本文所述的药物组合物包含着色剂。合适的着色剂的非限制性实例包括食品、药物和化妆品色素(FD&C)、药物和化妆品色素(D&C)以及外用药物和化妆品色素(Ext.D&C)。着色剂可以用作染料或它们相应的色淀。

[0176] 在一些情况下,如本文所述的药物组合物包含螯合剂。在一些情况下,螯合剂是杀真菌螯合剂。实例包括但不限于:乙二胺-N,N,N',N'-四乙酸(EDTA);EDTA的二钠盐、三钠盐、四钠盐、二钾盐、三钾盐、二锂盐和二铵盐;EDTA的钡、钙、钴、铜、镝、钕、铁、钢、镧、镁、锰、镍、钐、锶或锌螯合物;反式-1,2-二氨基环己烷-N,N,N',N'-四乙酸一水合物;N,N-双(2-羟乙基)甘氨酸;1,3-二氨基-2-羟基丙烷-N,N,N',N'-四乙酸;1,3-二氨基丙烷-N,N,N',N'-四乙酸;乙二胺-N,N'-二乙酸;乙二胺-N,N'-二丙酸二盐酸盐;乙二胺-N,N'-双(亚甲基膦酸)半水合物;N-(2-羟乙基)乙二胺-N,N',N'-三乙酸;乙二胺-N,N,N',N'-四(亚甲基膦酸);0,0'-双(2-氨基乙基)乙二醇-N,N,N',N'-四乙酸;N,N-双(2-羟基苄基)乙二胺-N,N-二乙酸;1,6-六亚甲基二胺-N,N,N',N'-四乙酸;N-(2-羟乙基)亚氨基二乙酸;亚氨基二乙酸;1,2-二氨基丙烷-N,N,N',N'-四乙酸;次氮基三乙酸;次氮基三丙酸;次氮基三(亚甲基磷酸)的三钠盐;7,19,30-三氧杂-1,4,10,13,16,22,27,33-八氮杂双环[11,11,11]三十五碳烷六氢溴酸盐;或者三乙烯四胺-N,N,N',N",N'",N'"-六乙酸。

[0177] 还设想了包含如本文公开的螯隔剂和阿片样物质拮抗剂以及一种或多种其他抗微生物剂或抗真菌剂的组合产品,所述抗微生物剂或抗真菌剂例如,多烯类,诸如两性霉素B、两性霉素B脂质复合物(ABCD)、脂质体两性霉素B(L-AMB)和脂质体制霉菌素,唑类和三唑类,诸如伏立康唑、氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑(pozaconazole)等等;葡聚糖合酶抑制剂,诸如卡泊芬净(caspofungin)、米卡芬净(micafungin)(FK463)和V-棘白菌素(V-echinocandin)(LY303366);灰黄霉素;烯丙胺类,诸如特比萘芬(terbinafine);氟胞嘧啶或其他抗真菌剂,包括本文所述的那些。此外,还设想了肽可以与局部抗真菌剂组合,所述局部抗真菌剂诸如环吡酮胺(ciclopirox olamine)、卤普罗近(haloprogin)、托萘酯(tolnaftate)、十一碳烯酸(undecylenate)、局部制霉菌素、阿莫罗芬(amorolfine)、布替萘芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)、特比萘芬和其他局部药剂。在一些情况下,药物组

合物包含另外的药剂。在一些情况下,另外的药剂以治疗有效量存在于药物组合物中。

[0178] 在普通储存和使用条件下,如本文所述的药物组合物包含防腐剂以防止微生物生长。在某些实例中,如本文所述的药物组合物不包含防腐剂。适用于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散体以及用于无菌注射溶液或分散体的临时制备的无菌粉末。药物组合物包含载剂,该载剂是溶剂或分散介质,含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等等)和/或植物油或者它们的任何组合。适当的流动性例如通过使用包衣(诸如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂来维持。通过各种抗细菌剂和抗真菌剂来防止微生物的作用,所述抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等等。在很多情况下,等渗剂,例如糖或氯化钠,被包括在内。可以通过在组合物中使用延迟吸收剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来延长注射用组合物的吸收。

[0179] 例如,对于以水溶液形式进行的肠胃外施用,如果需要,可适当缓冲液体剂型,并且使用足够的盐水或葡萄糖来使液体稀释剂等渗。液体剂型特别适用于静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内施用。就这一点而言,根据本公开内容,本领域的技术人员将了解可以采用的无菌水性介质。例如,在某些情况下,将一个剂量溶解于1mL至20mL等渗NaCl溶液中,并且添加至100mL至1000mL液体(例如,碳酸氢钠缓冲盐水)中,或注射到建议的输注部位。

[0180] 在某些实施方案中,无菌注射用溶液通过将所需量的免疫治疗剂与上文列举的各种其他组分(根据需要)一起掺入适当的溶剂中,然后过滤灭菌来制备。一般而言,分散体通过将各种灭菌活性成分掺入无菌媒介物中来制备,所述无菌媒介物含有基本分散介质和来自上文列举的那些的所需的其他成分。在一些情况下,本文公开的组合物被配制为中性或盐形式。药学上可接受的盐包括例如酸加成盐(与蛋白质的游离氨基基团一起形成),该酸加成盐与无机酸(例如,盐酸或磷酸)或有机酸(诸如,乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等等)一起形成。在一些情况下,与游离羧基基团一起形成的盐衍生自无机碱(例如,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁)和有机碱(诸如,异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等等)。在一些实施方案中,在配制后,药物组合物以与剂量制剂相容的方式并且以治疗有效的量施用。

[0181] 在某些实施方案中,本公开的药物组合物包含有效量的如本文公开的螯隔剂和CNS活性剂以及药学上可接受的载剂。如本文所用,"药学上可接受的"包括不干扰活性成分的生物活性的有效性和/或对所施用的患者无毒的任何载剂。合适的药物载剂的非限制性实例包括磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(诸如油/水乳液)、各种类型的润湿剂和无菌溶液。药学上相容的载剂的另外的非限制性实例可以包括凝胶、可生物吸收的基质材料、含有免疫治疗剂的移植元件或者任何其他合适的媒介物、递送或分配装置或材料。此类载剂例如通过常规方法来配制并且以有效量施用于受试者。

[0182] 实施例:

[0183] 实施例1:用于麻醉中毒的消退和再次麻醉的缓和的纳洛酮和螯隔剂的组合评估

[0184] 使非洲绿猴(AGM;n=8)暴露于15μg/kg(皮下)卡芬太尼。在姿势失衡或<10次呼吸/分钟(bpm)时施用纳洛酮(355.12μg/kg,肌肉内),随后立即施用化合物A(100或200mg/kg,肌肉内)。如果呼吸率≤10bpm或呼吸质量下降,则在大约3分钟内施用第二剂纳洛酮(355.12μg/kg,肌肉内)。

[0185] 纳洛酮施用的平均潜伏期提供于下表中。在实验期间,在3/8(反应数/总数)只动物中,用化合物A(100mg/kg)和纳洛酮进行的初始治疗足以减弱卡芬太尼诱导的呼吸抑制。对于三只AGM,在测试结束时的呼吸率在15和20次呼吸/分钟(bpm)之间,在测试结束时不需要另外的纳洛酮。其余五只AGM需要第二剂纳洛酮。一只AGM在初始剂量的纳洛酮后仍处于呼吸暂停状态,需要在初始治疗的三分钟内施用第二剂纳洛酮。除了第二剂之外不需要另外的纳洛酮。另外四只患有共济失调,呼吸浅且不稳定,约等于或低于12bpm。相比之下,施用200mg/kg化合物A的AGM在一天结束时都不需要另外的纳洛酮剂量,并且在一天结束时的呼吸率大多正常(16-24bpm),但有一只AGM除外,稳定呼吸率为14bpm。在200mg/kg组中,只有一只AGM对初始剂量的纳洛酮无反应,并且在3分钟后施用另一剂。

[0186] 表4

[0187]

治疗潜伏期(分钟)				
组	**纳洛酮#1**	**纳洛酮#2**	**纳洛酮#3**	**纳洛酮#4**
0 mg/kg 化合物 A	12±6(6/6)	155±50(6/6)	278±104(4/6)	339(1/6)
100 mg/kg 化合物 A	11±4(8/8)	250±4(5/8)*	N/A(0/0)	N/A(0/0)
200 mg/kg 化合物 A	13±4(8/8)	14(1/8)*	N/A(0/0)	N/A(0/0)

[0188] *在100mg/kg和200mg/kg组中各有一个研究受试者在对初始治疗无反应后3分钟内需要附加剂量的纳洛酮。在这两种情况下,在实验期间不需要另外的纳洛酮治疗。

[0189] 在暴露后施用100mg/kg化合物A的大多数AGM(6/8)在一天结束时消耗了部分或全部每日强化食物和/或饼干。其余的AGM各自消耗了每日饼干配额的39%。当用200mg/kg化合物A处理时,八只AGM中只有一只出现饼干消耗(22%)。相比之下,暴露于卡芬太尼并用纳洛酮处理的大多数AGM对食物几乎没有兴趣。在一项此前的研究中,暴露于15μg/kg卡芬太尼并用纳洛酮治疗的五只雄性AGM中有四只消耗了≥50%的饼干配额。

[0190] 在安全性评估中,所有研究受试者对化合物A以及化合物A与纳洛酮的组合均具有良好的耐受性。

[0191] 实施例2:使用化合物A进行的芬太尼诱导的呼吸抑制的剂量依赖性治疗

[0192] 在本研究中,给30只大鼠施用芬太尼并且在芬太尼输注开始后大约12-15分钟肌肉内施用化合物A。在12-15分钟时,每分钟通气量(相对于芬太尼使用前基线的百分比)显著低于基线(*:$p<0.001$)。在化合物A治疗给药方案中,与前述较低剂量的化合物A相比,每个给药方案在每分钟通气量方面均提供了显著改善(#:$p<0.001$)(图2)

[0193] 实施例3:卡芬太尼和甲基苯丙胺中毒的化合物A治疗评估

[0194] 使非洲绿猴(AGM)暴露于15μg/kg(皮下)卡芬太尼和甲基苯丙胺,并且施用纳洛酮和化合物A。例如,在姿势失衡或<10次呼吸/分钟(bpm)时施用纳洛酮(355.12μg/kg,肌肉内),随后立即施用化合物A(100或200mg/kg,肌肉内)。如果呼吸率≤10bpm或呼吸质量下降,则在大约3分钟内施用第二剂纳洛酮(355.12μg/kg,肌肉内)。

[0195] 例如,用化合物A(100mg/kg或200mg/kg)和纳洛酮进行的初始治疗可足以减弱卡芬太尼/甲基苯丙胺诱导的呼吸抑制。如果观察到姿势失衡或呼吸率降低,则施用另一剂纳

洛酮。如果未观察到姿势失衡或呼吸率降低,则不给AGM施用纳洛酮。此外,监测食欲丧失以确定治疗后食欲是否可以恢复。

[0196] 实施例4:化合物A螯隔的化合物的肾脏清除测定

[0197] 为了确定化合物A的功效,测试化合物的螯隔导致血流中的化合物减少。

[0198] 例如,使非洲绿猴(AGM)暴露于不同的阿片样物质、兴奋剂和麻醉剂。在姿势失衡或<10次呼吸/分钟(bpm)时施用纳洛酮(355.12μg/kg,肌肉内),随后立即施用化合物A(100或200mg/kg,肌肉内)。如果呼吸率≤10bpm或呼吸质量下降,则在大约3分钟内施用第二剂纳洛酮(355.12μg/kg,肌肉内)。在治疗过程中和治疗之后,收集并分析尿液以确定所排泄的化合物A结合的化合物是否增加。

[0199] 实施例5:使用化合物A和纳洛酮的共制剂进行的剂量依赖性治疗

[0200] 给Sprague-Dawley大鼠静脉内施用20μg/kg卡芬太尼vi,随后立即通过肌肉内注射施用化合物A(400mg/kg)和纳洛酮(0.5mg/kg)的共制剂。

[0201] 化合物A和纳洛酮的共制剂通过称出适量的纳洛酮和化合物A并且溶解于90%所需体积的注射用水(WFI)中来制备。涡旋1分钟或直到获得澄清溶液。如有必要,将pH值调整至pH 7-8。用WFI补充到最终体积。

[0202] 化合物A和纳洛酮的共制剂快速螯隔血浆中的卡芬太尼,与接受盐水对照的大鼠中的卡芬太尼的水平相比,显著降低接受共制剂的大鼠血浆中的卡芬太尼的水平。

[0203] 图3显示了在施用卡芬太尼(静脉内,20μg/kg)后120分钟立即施用盐水对照或制剂(肌肉内,400mg/kg化合物A和0.5mg/kg纳洛酮)时卡芬太尼的尿浓度。与盐水对照相比,用该制剂治疗的动物表现出卡芬太尼进入尿液的清除增加约5倍。误差棒指示每组的最大值和最小值。

[0204] 此外,该共制剂可在14分钟内逆转翻正反射丧失(LORR),而盐水则需要60分钟。此外,共制剂在5分钟内恢复呼吸。下表5显示了在20μg/kg卡芬太尼之后立即施用400mg/kg化合物A和0.5mg/kg纳洛酮的制剂的呼吸次数/分钟。

[0205] 表5

[0206]

共制剂后的时间(分钟)	呼吸次数/分钟	恢复百分比
1	37	31%
3	77	65%
4	88	75%
5	118	100%

[0207] 根据制剂施用后大鼠的高质量视频对胸部收缩进行手动计数来计算呼吸次数/分钟。

[0208] 应当指出的是,0.5mg/kg纳洛酮,换算成人体等效剂量(HED)为0.081mg/kg,即对于70kg人体为5.6mg。

[0209] 卡芬太尼是合成阿片样物质,效力比吗啡强大约10,000倍,比芬太尼强100倍。芬太尼在人体中的估算致死剂量为2mg。阿片样物质受体拮抗剂的缺点是在初次治疗后会再次麻醉,因此需要重复施用。CDC以及其他联邦和州当局的长期建议警告说,由于芬太尼相

对于其他阿片样物质的效力有所增强,因此每次服用过量事件可能需要施用多剂量的纳洛酮。

[0210] 本公开的组合和方法提供了对卡芬太尼中毒的治疗有效性治疗,而不需要施用显著更高量的纳洛酮(相对于治疗芬太尼中毒所需的量)并且不需要重复施用纳洛酮来防止再次麻醉。因此,结果表明,(1)本文所述的螯隔剂(例如,化合物A)能够快速螯隔和清除毒性剂(例如,阿片样物质,诸如卡芬太尼);并且(2)CNS活性剂(例如,纳洛酮)可有效结合至阿片样物质受体并且取代毒性剂,无需多次施用。

[0211] 本文所述的数据表明,当以实施例1的形式或以实施例5的共制剂形式施用时,所述的施用化合物A和纳洛酮的方法可快速恢复呼吸、逆转LORR、降低血浆中的阿片样物质的水平、增加阿片样物质进入尿液的清除并且减少再次麻醉。这对多种CNS活性剂和多种共制剂比率均有效。

[0212] 实施例6:纳洛酮和化合物A的共制剂

[0213] 化合物A和纳洛酮的样品在D_2O中以分别1:0、0:1、0.5:1、0.75:1、1:1、1:1.05、1:1.10、1:1.2和1:1.35的摩尔比制备。这些样品的^1H NMR波谱(图4)分析显示,化合物A与纳洛酮结合。首先,当添加纳洛酮时,对应于化合物A的芳族质子的单线态变得不对称(波谱C、D)。另外,还会发生若干显著的化学位移变化。当添加化合物A(波谱C和D)时,在δ5.09处的纳洛酮单线态(波谱B)不可见,并且可能已经向高场偏移,被水信号遮盖。同样,在添加化合物A后,来自纳洛酮的乙烯基质子的信号(δ5.96,5.68)偏移,这表明已经发生结合。在达到化合物A与纳洛酮的比率等于1:1后,另外添加化合物A不会显著改变获得的NMR波谱,这表明除该点之外,使用1^H NMR未观察到结合的显著变化。

[0214] 实施方案

[0215] 实施方案1.一种用于治疗由于在人类中使用至少一种成瘾性药物所致的中毒、服用过量或它们的症状的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0216] i)螯隔剂或其药学上可接受的盐;

[0217] ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;以及

[0218] iii)药学上可接受的赋形剂;

[0219] 其中所述螯隔剂选自环状或非环状葫芦脲或者柱芳烃。

[0220] 实施方案2.一种用于治疗由于使用至少一种成瘾性药物所致的中毒或其症状的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0221] i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及

[0222] ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐;

[0223] 其中所述螯隔剂选自葫芦脲、柱芳烃、环糊精或杯芳烃。

[0224] 实施方案3.一种用于治疗由于使用至少一种成瘾性药物所致的中毒或其症状的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0225] i)螯隔剂或其药学上可接受的盐,所述螯隔剂或其药学上可接受的盐的量足以螯隔所述至少一种毒性剂;以及

[0226] ii)中枢神经系统(CNS)活性剂或其药学上可接受的盐。

[0227] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂和所

述CNS活性剂在同一制剂中。

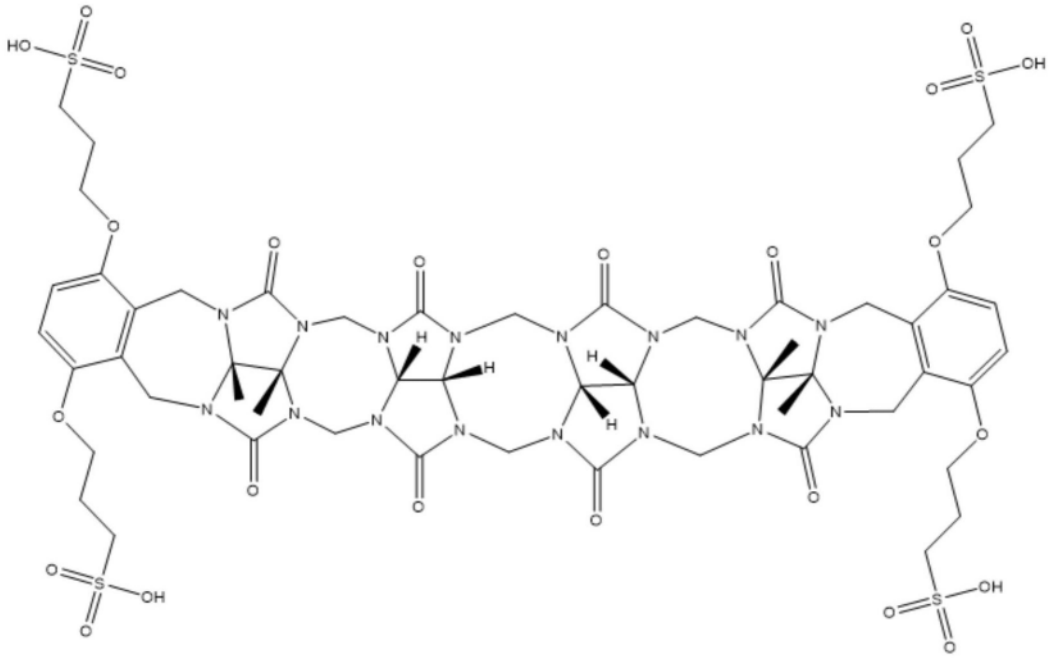
[0228] 实施方案5.根据实施方案1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的制剂中。

[0229] 实施方案6.根据实施方案1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂选自由以下各项组成的组:纳洛酮、喷他佐辛、纳布啡、二丙诺啡、甲基那曲酮、纳洛昔醇、阿维莫泮、那曲酮、纳美芬、丁丙诺啡或它们的药学上可接受的盐。

[0230] 实施方案7.根据实施方案6所述的药物组合物,其中所述CNS活性剂是纳洛酮。

[0231] 实施方案8.根据实施方案1至7中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂是环状或非环状葫芦脲。

[0232] 实施方案9.根据实施方案8所述的药物组合物,其中所述葫芦脲是化合物A或其任何衍生物,其中化合物A包含以下结构:

[0233] 

化合物A 。

[0234] 实施方案10.根据实施方案9所述的药物组合物,其中所述化合物A或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至300mg/kg存在。

[0235] 实施方案11.根据实施方案7或8所述的药物组合物,其中纳洛酮或其药学上可接受的盐以约100-400μg/kg存在。

[0236] 实施方案12.根据实施方案1至9中任一项所述的药物组合物,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至阿片样物质:至少约$1\times10^5M^{-1}$、$\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$或$1\times10^8M^{-1}$。

[0237] 实施方案13.根据实施方案1至9中任一项所述的组合物,其中所述螯隔剂以如下K_a结合至刺激剂:至少约$1\times10^5M^{-1}$、$1\times10^6M^{-1}$、$1\times10^7M^{-1}$或$1\times10^8M^{-1}$。

[0238] 实施方案14.根据实施方案12所述的药物组合物,其中所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、乙酰芬太尼、阿芬太尼以及它们的任何组合。

[0239] 实施方案15.根据实施方案13所述的药物组合物,其中所述兴奋剂选自由以下各

项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、苯环己哌啶、可卡因、MDMA以及它们的任何组合。

[0240] 实施方案16.一种治疗人类的疑似阿片样物质服用过量或其症状的方法,所述方法包括:

[0241] 施用治疗有效量的螯隔剂,所述螯隔剂与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂共施用,其中所述施用可有效治疗有需要的人类的疑似阿片样物质服用过量。

[0242] 实施方案17.根据实施方案16所述的方法,其中所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、芬太尼类似物、卡芬太尼、海洛因、吗啡乙酰芬太尼、阿芬太尼以及它们的任何组合。

[0243] 实施方案18.一种治疗人类的成瘾性药物中毒或其症状的方法,所述方法包括:

[0244] 将治疗有效量的螯隔剂与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂共施用,其中所述施用可有效治疗有需要的人类的兴奋剂服用过量或其症状。

[0245] 实施方案19.根据实施方案18所述的方法,其中所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、可卡因、咖啡因、苯环己哌啶、MDMA以及它们的任何组合。

[0246] 实施方案20.一种治疗受试者的疑似服用过量或其症状的方法,所述方法包括将治疗有效量的螯隔剂与治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂共施用,其中所述受试者疑似多种成瘾性药物服用过量。

[0247] 实施方案21.根据实施方案20所述的方法,其中所述多种药物包括至少1种、至少2种、至少3种、至少4种成瘾性药物。

[0248] 实施方案22.根据实施方案20至21中任一项所述的方法,其中所述成瘾性药物包括阿片样物质或兴奋剂。

[0249] 实施方案23.根据实施方案22所述的方法,其中所述阿片样物质选自由以下各项组成的组:芬太尼、卡芬太尼、芬太尼类似物、芬太尼衍生物、海洛因、吗啡、乙酰芬太尼、阿芬太尼以及它们的任何组合;并且其中所述兴奋剂选自由以下各项组成的组:苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、苯环己哌啶、可卡因和MDMA。

[0250] 实施方案24.根据实施方案16至23中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂在所述CNS活性剂之前施用。

[0251] 实施方案25.根据实施方案16至23中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂在所述CNS活性剂之后施用。

[0252] 实施方案26.根据实施方案16至25中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂在所述螯隔剂之后不到5分钟、4分钟、3分钟、2分钟或1分钟施用。

[0253] 实施方案27.根据实施方案16至25中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂在所述CNS活性剂之后不到5分钟、4分钟、3分钟、2分钟或1分钟施用。

[0254] 实施方案28.根据实施方案16至27中任一项所述的方法,还包括施用所述CNS活性剂。

[0255] 实施方案29.根据实施方案16至28中任一项所述的方法,其中所述方法通过肌肉内、鼻内、舌下、含服或静脉内施用。

[0256] 实施方案30.根据实施方案16至29中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

[0257] 实施方案31.根据实施方案30所述的方法,还包括监测所述受试者以确定是否需

要随后施用CNS活性剂。

[0258] 实施方案32.根据实施方案31所述的方法,其中所述监测包括测量所述受试者的异常心率、呼吸率、食欲、认知能力或它们的任何组合。

[0259] 实施方案33.根据实施方案32所述的方法,还包括在所述监测之后施用纳洛酮。

[0260] 实施方案34.根据实施方案1至33中任一项所述的方法,其中所述方法提供阿片样物质服用过量、兴奋剂服用过量或它们的症状的缓解。

[0261] 实施方案35.根据实施方案34所述的方法,其中阿片样物质服用过量、兴奋剂服用过量的缓解包括正常呼吸率的恢复。

[0262] 实施方案36.根据实施方案35所述的方法,其中正常呼吸率包括至少约15至20次呼吸/分钟。

[0263] 实施方案37.根据实施方案34所述的方法,其中麻醉中毒的缓解包括食欲的恢复。

[0264] 实施方案38.根据实施方案34所述的方法,其中麻醉中毒的缓解防止再次麻醉。

[0265] 实施方案39.根据实施方案16至38中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至300mg/kg施用。

[0266] 实施方案40.根据实施方案16至39中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约100-400μg/kg施用。

[0267] 实施方案41.根据实施方案16至40中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂包括化合物A或其任何衍生物。

[0268] 实施方案42.根据实施方案16至41中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂包括纳洛酮或其药学上可接受的盐。

[0269] 实施方案43.根据实施方案16至42中任一项所述的方法,还包括施用所述CNS活性剂。

[0270] 实施方案44.根据实施方案43所述的方法,其中所述CNS活性剂的施用包括在8小时内至少约1、2、3或4个剂量。

[0271] 实施方案45.根据实施方案43所述的方法,其中所述CNS活性剂的施用包括在8小时内至少约4mg、8mg、12mg或16mg。

[0272] 实施方案46.一种包含组合物的试剂盒,所述组合物包含:

[0273] i)治疗有效量的中枢神经系统(CNS)活性剂;以及

[0274] ii)治疗有效量的螯隔剂;

[0275] 其中所述试剂盒提供将所述组合物施用于有需要的受试者的说明。

[0276] 实施方案47.根据实施方案46所述的试剂盒,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在同一制剂中。

[0277] 实施方案48.根据实施方案[0217]所述的试剂盒,其中所述螯隔剂和所述CNS活性剂在不同的制剂中。

[0278] 实施方案49.根据实施方案46至48中任一项所述的试剂盒,其中所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至300mg/kg施用于所述有需要的受试者。

[0279] 实施方案50.根据实施方案49所述的试剂盒,其中所述螯隔剂是化合物A或其任何衍生物。

[0280] 实施方案51.根据实施方案46至48中任一项所述的试剂盒,其中所述CNS活性剂或

其药学上可接受的盐以约100-400μg/kg施用于有需要的受试者。

[0281] 实施方案52.根据实施方案51所述的试剂盒,其中所述CNS活性剂是纳洛酮。

[0282] 实施方案53.根据实施方案46所述的试剂盒,其中所述受试者是人类。

[0283] 实施方案54.一种治疗受试者的疑似阿片样物质服用过量的方法,所述方法包括将螯隔剂与中枢神经系统(CNS)活性剂共施用,其中所述CNS活性剂在所述螯隔剂之后不到5分钟施用。

[0284] 实施方案55.根据实施方案54所述的方法,还包括施用CNS活性剂。

[0285] 实施方案56.根据实施方案54至55中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂或其药学上可接受的盐以约10mg/kg至300mg/kg施用。

[0286] 实施方案57.根据实施方案54至56中任一项所述的方法,其中CNS活性剂或其药学上可接受的盐以约100-400μg/kg施用。

[0287] 实施方案58.根据实施方案54至57中任一项所述的方法,其中所述螯隔剂包括化合物A或其任何衍生物。

[0288] 实施方案59.根据实施方案54至58中任一项所述的方法,其中所述CNS活性剂包括纳洛酮或其药学上可接受的盐。

[0289] 虽然本文已经显示和描述了本公开的优选的实施方案,但是对本领域的技术人员而言显而易见的是,这些实施方案仅以举例的方式提供。在不脱离本公开的情况下,本领域的技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实践本公开时可以采用本文所述的本公开的实施方案的各种替代方案。以下所附权利要求旨在限定本公开的范围,并且这些权利要求及其等同物的范围内的方法和结构由此被涵盖在内。

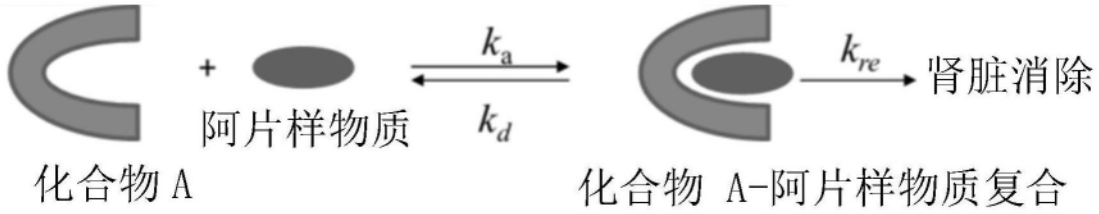

+
k_a
k_d
k_{re}
肾脏消除
阿片样物质
化合物 A
化合物 A-阿片样物质复合

图1

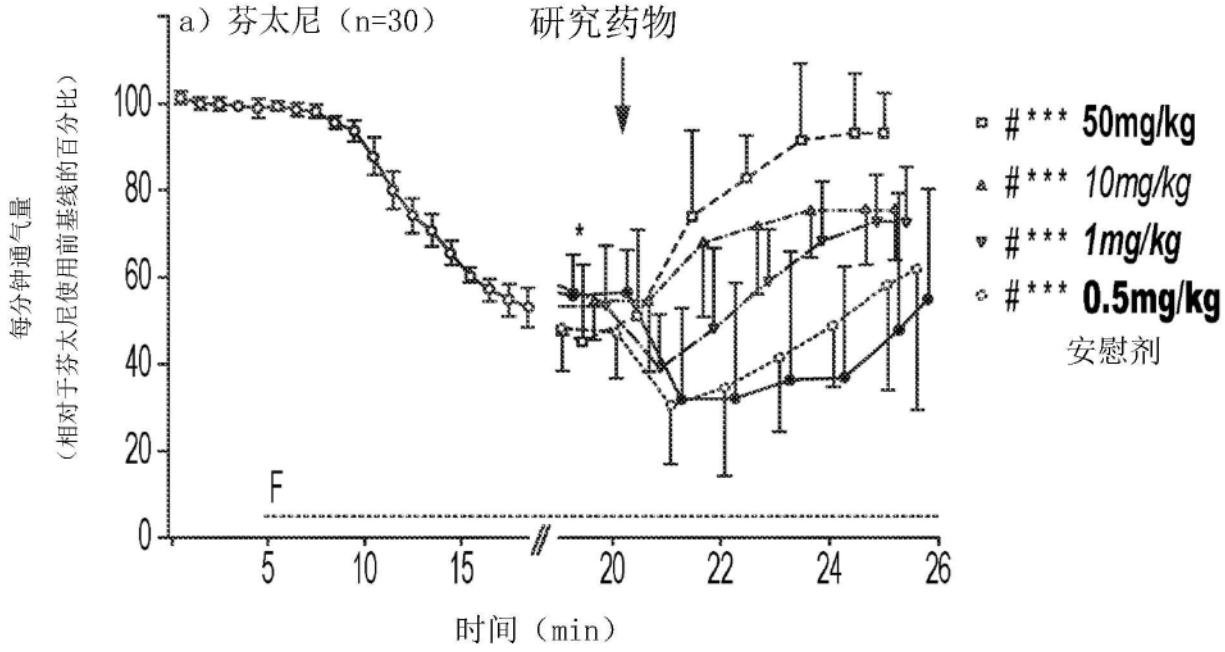

a）芬太尼（n=30）
研究药物
每分钟通气量
（相对于芬太尼使用前基线的百分比）
100
80
60
40
20
0
F
5
10
15
20
22
24
26
时间（min）
#*** 50mg/kg
#*** 10mg/kg
#*** 1mg/kg
#*** 0.5mg/kg
安慰剂

图2

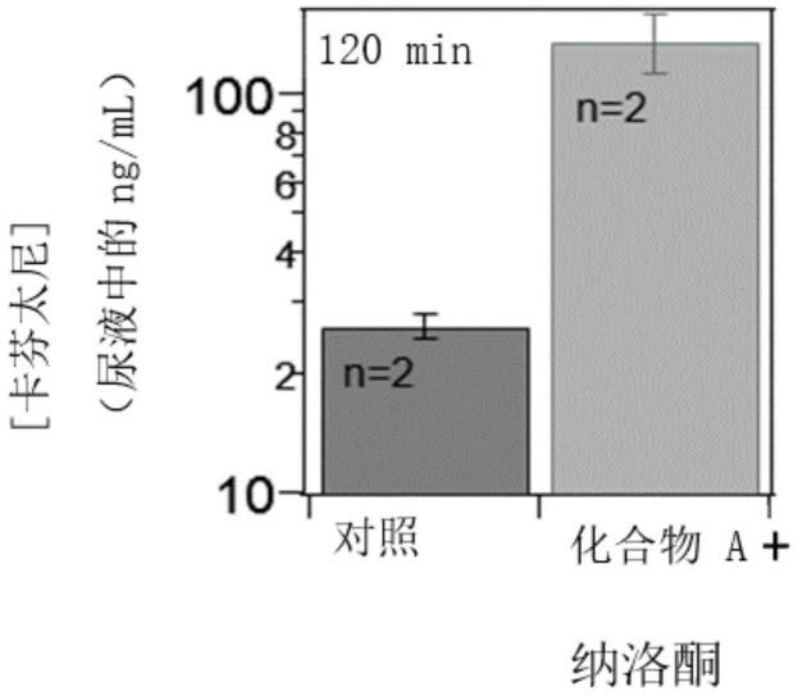


图3

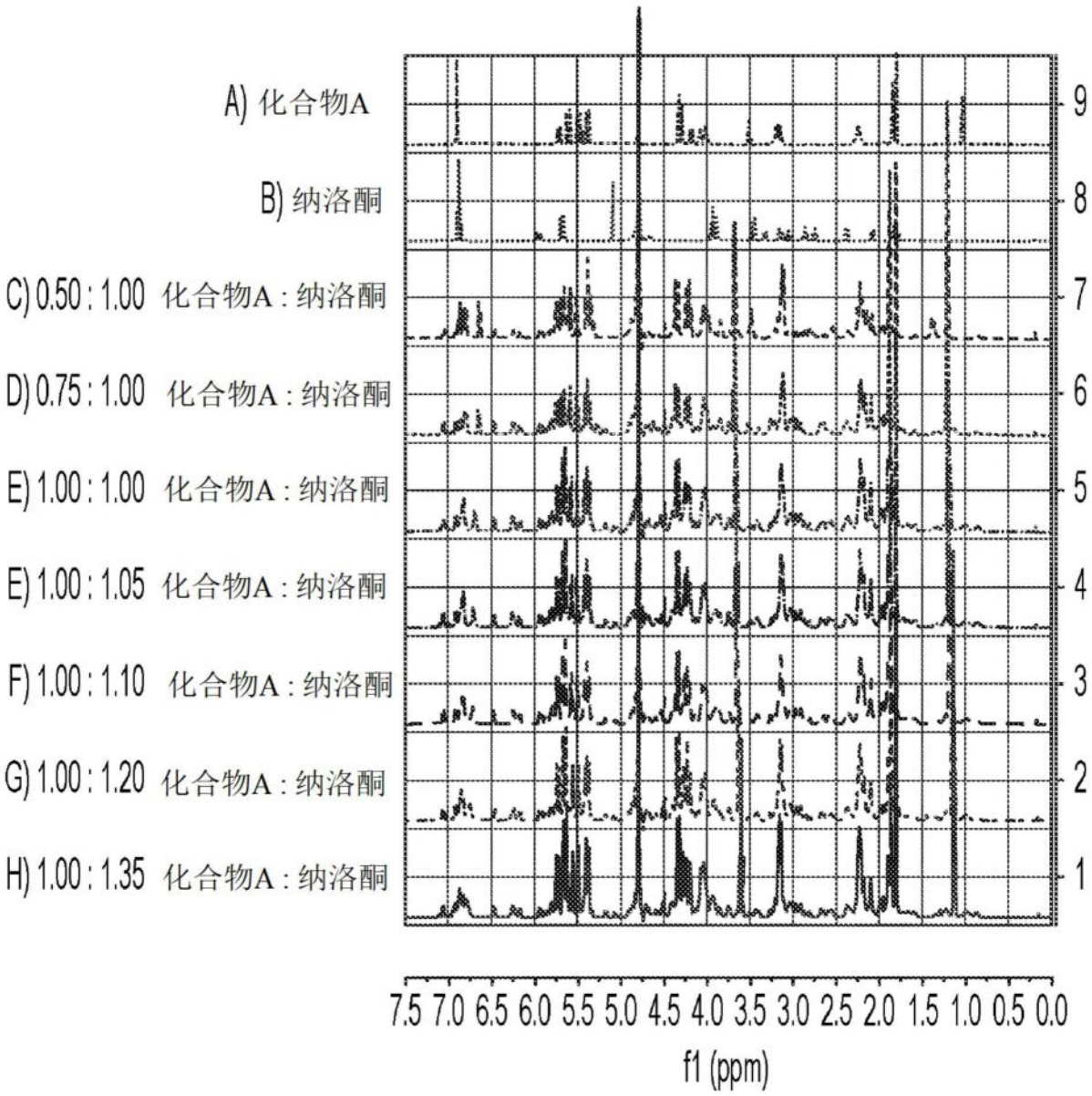

A) 化合物A
B) 纳洛酮
C) 0.50 : 1.00 化合物A : 纳洛酮
D) 0.75 : 1.00 化合物A : 纳洛酮
E) 1.00 : 1.00 化合物A : 纳洛酮
E) 1.00 : 1.05 化合物A : 纳洛酮
F) 1.00 : 1.10 化合物A : 纳洛酮
G) 1.00 : 1.20 化合物A : 纳洛酮
H) 1.00 : 1.35 化合物A : 纳洛酮
9
8
7
6
5
4
3
2
1
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

图4