



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109789094 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780045316.4

(74)专利代理机构 北京安杰律师事务所 11627

(22)申请日 2017.06.05

代理人 王颖 刘盈盈

(30)优先权数据

62/345,583 2016.06.03 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/22(2006.01)

2019.01.22

A61K 9/26(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 38/07(2006.01)

PCT/US2017/035874 2017.06.05

A61P 25/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/210668 EN 2017.12.07

(71)申请人 JT药品公司

地址 美国南卡罗来纳州

(72)发明人 高塔姆·加特内卡

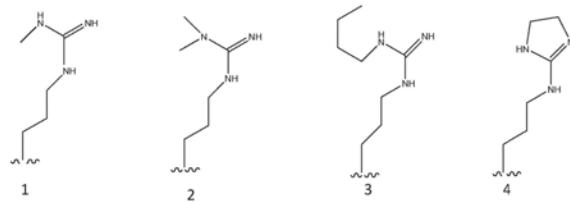
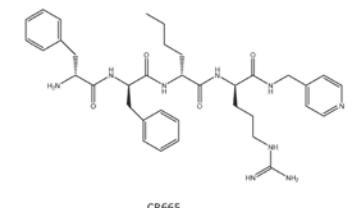
权利要求书7页 说明书26页 附图13页

(54)发明名称

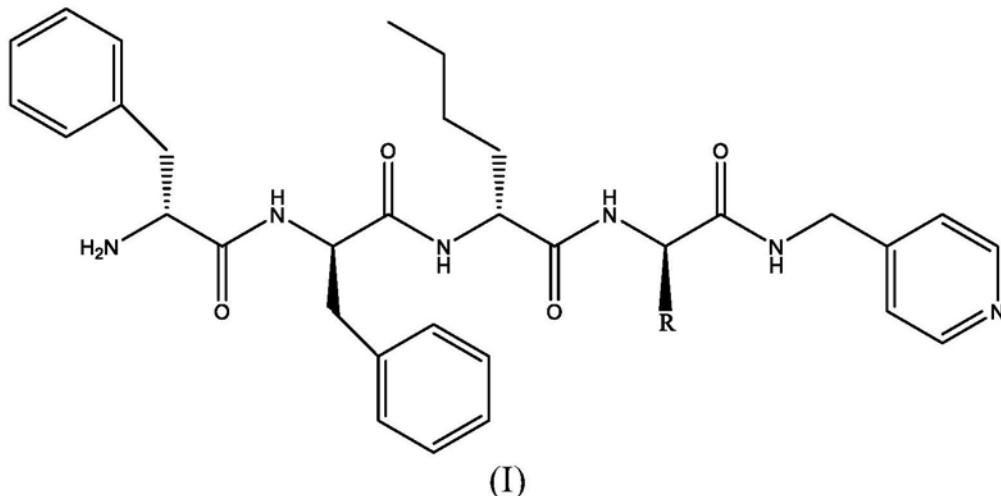
 κ -阿片类受体激动剂的持续释放组合物

(57)摘要

本文披露了用于 κ -阿片类激动剂的持续释放的方法和组合物。本文披露的经修饰的 κ -阿片类激动剂对外周神经系统展现出比对CNS高的选择性，并对患有内脏和神经性疼痛的患者有益。在一些实施例中，这些具有式I的 κ -阿片类激动剂对于 κ 受体具有高度特异性，对于 μ 或 δ 受体具有很少或没有激动剂或拮抗剂活性。在一些实施例中，这些具有式I的 κ -阿片类激动剂不引起CNS-依赖性不良反应。这些具有式I的 κ -阿片类激动剂可能不会穿过血脑屏障以引起副作用。

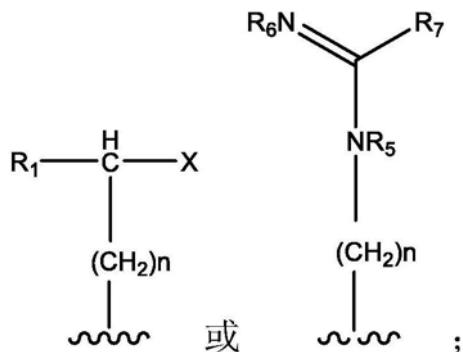


1. 一种持续释放组合物，该持续释放组合物包含生物相容性聚合物基质和具有式I的 κ -阿片类受体激动剂：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物和立体异构体

其中R是：



其中n是1至4的整数；

X是-NR₂R₃或-N⁺R₂R₃R₄；

R₁、R₂、R₃、R₄各自独立地是氢、C₁—C₅烷基、C₁—C₅取代的烷基、C₁—C₅烯基、C₁—C₅取代的烯基、C₁—C₅炔基、C₁—C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基；

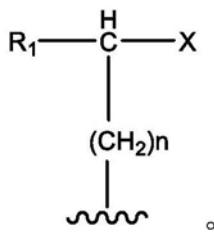
R₇是氢、C₁—C₅烷基、C₁—C₅取代的烷基、C₁—C₅烯基、C₁—C₅取代的烯基、C₁—C₅炔基、C₁—C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、或和-NR₈R₉；

R₅、R₆、R₈、R₉各自独立地是氢、C₁—C₅烷基、C₁—C₅取代的烷基、C₁—C₅烯基、C₁—C₅取代的烯基、C₁—C₅炔基、C₁—C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基；或

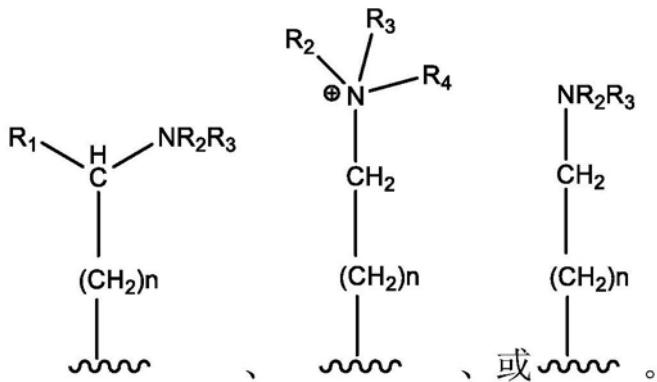
可替代地，R₅和R₉连同它们所附接的氮原子形成杂环；或

可替代地，R₆和R₉连同它们所附接的氮原子形成杂环。

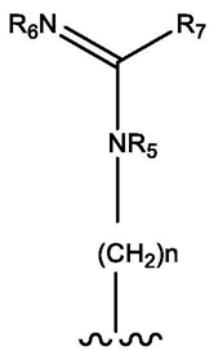
2. 如权利要求1所述的持续释放组合物，其中R是：



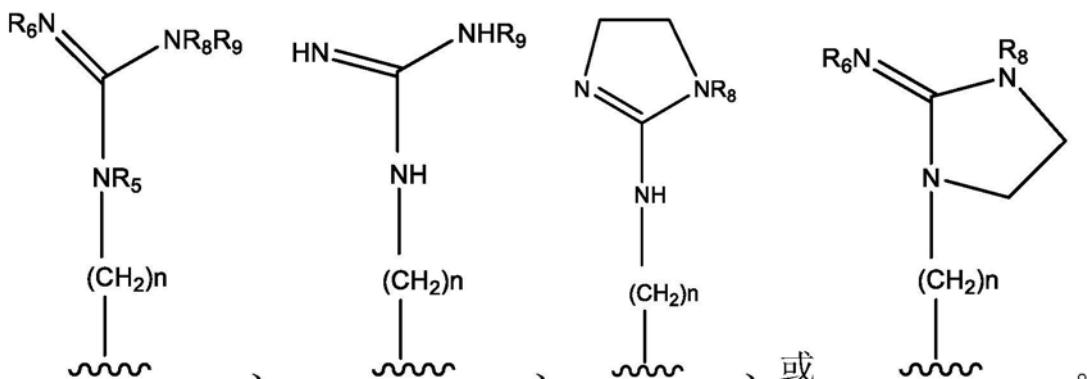
3. 如权利要求2所述的持续释放组合物,其中R是:



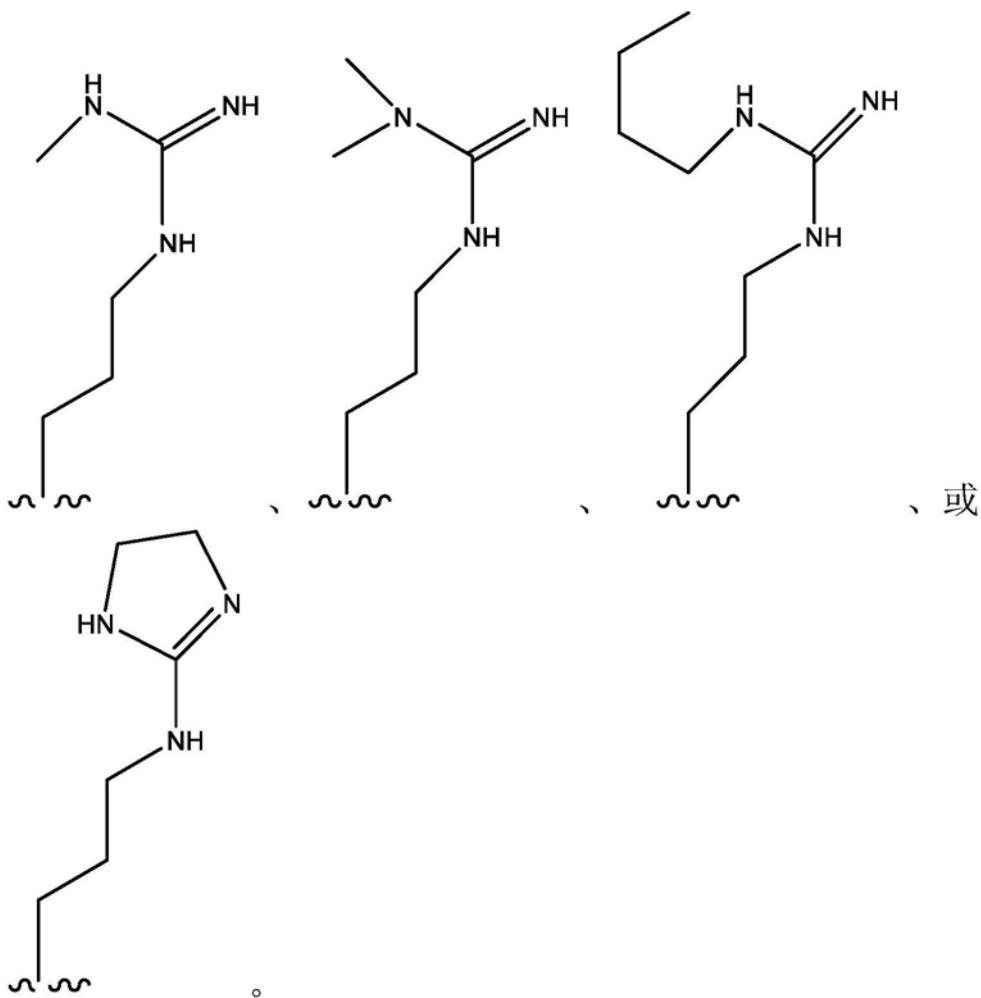
4. 如权利要求1所述的持续释放组合物,其中R是:



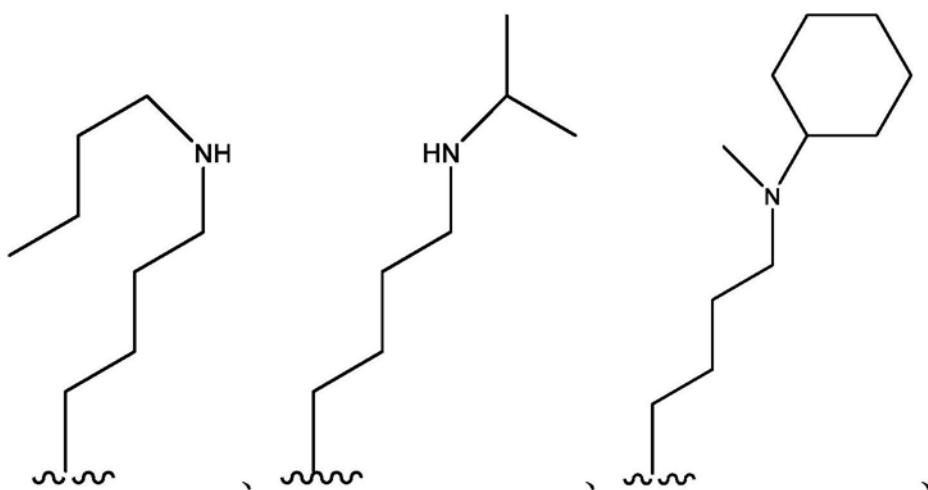
5. 如权利要求4所述的持续释放组合物,其中R是:

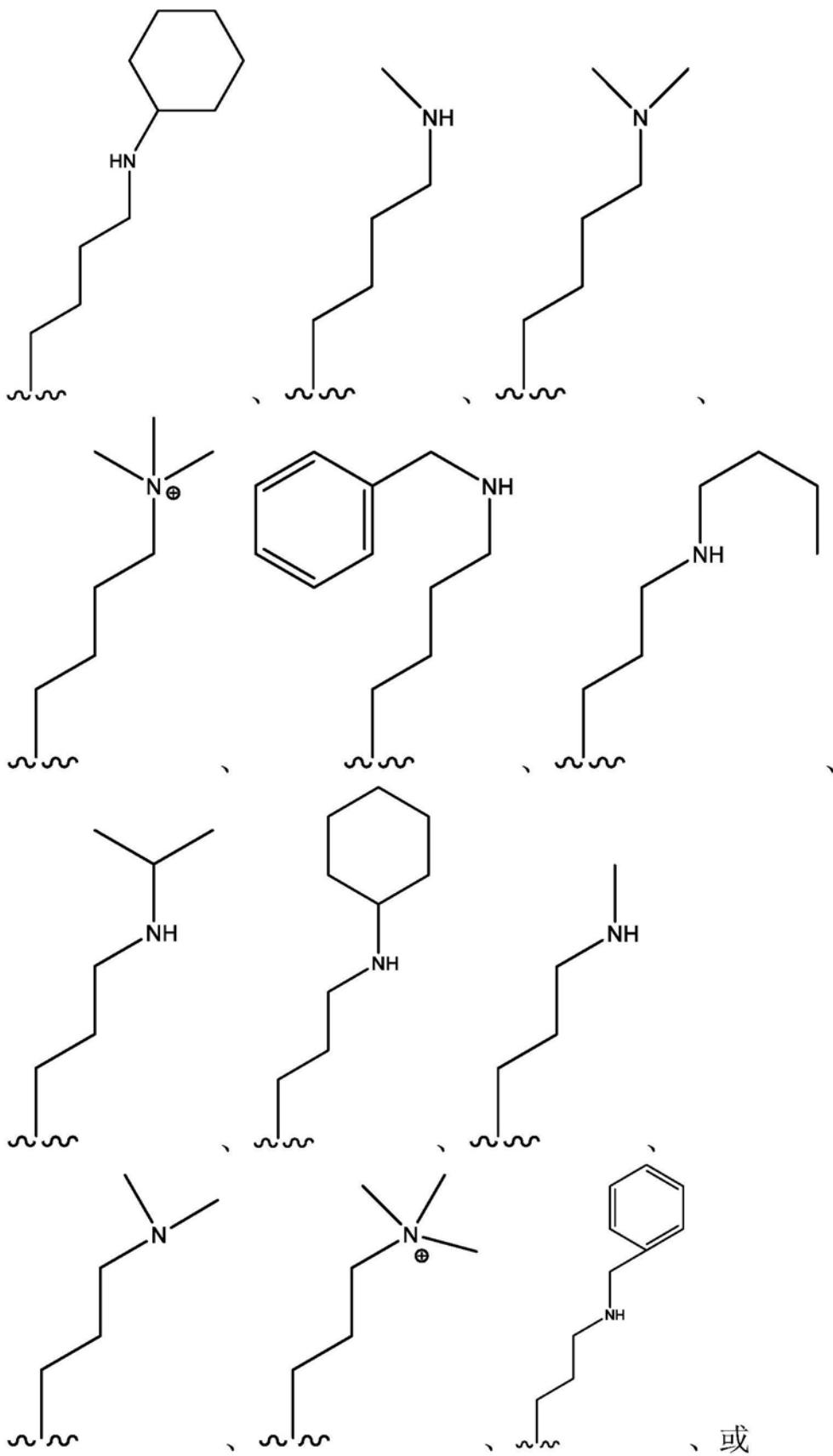


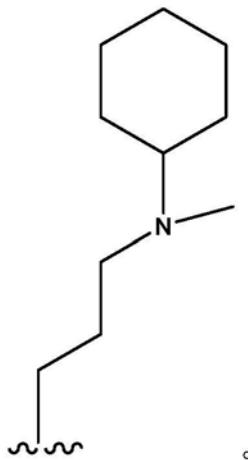
6. 如权利要求4所述的持续释放组合物,其中R是:



7. 如权利要求2所述的持续释放组合物，其中R是：







8. 如权利要求1所述的持续释放组合物，其中该生物相容性聚合物基质是乙烯乙酸乙酯(EVA)共聚物、交联聚(乙烯醇)、聚(羟基甲基丙烯酸乙酯)、酰基取代的乙酸纤维素、水解的烯烃-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯烷基醚、聚氟乙烯、聚碳酸酯、聚氨酯、聚酰胺、聚砜、苯乙烯丙烯晴共聚物、交联聚(环氧乙烷)、聚(烯烃)、聚(乙烯基咪唑)、聚(酯)、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚磷腈、氯磺化聚烯烃、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、或其组合。

9. 如权利要求8所述的持续释放组合物，其中该EVA共聚物包含占该共聚物总重量的约33%的乙酸乙烯酯。

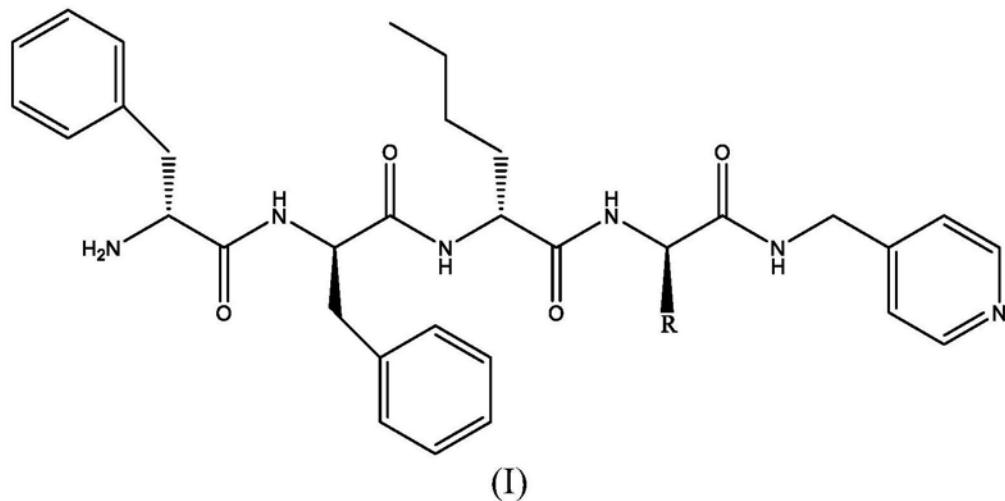
10. 如权利要求1所述的持续释放组合物，其中该κ-阿片类激动剂占该组合物总重量的约10%至约85%。

11. 如权利要求1所述的持续释放组合物，其中该生物相容性聚合物基质是棒状可植入装置，该棒状可植入装置具有约0.5mm至约10mm的直径和约0.5cm至约10cm的长度。

12. 如权利要求1所述的持续释放组合物，其中该组合物每天释放约0.1mg至约10mg的κ-阿片类激动剂。

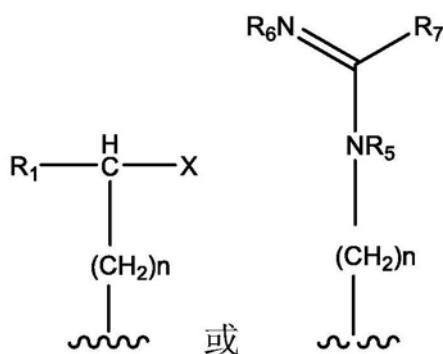
13. 如权利要求1所述的持续释放组合物，其中该组合物释放该κ-阿片类激动剂持续约1周至约24个月。

14. 一种治疗受试者的慢性疼痛的方法，该方法包括向该受试者给予持续释放组合物，该持续释放组合物包含生物相容性聚合物基质和具有式I的κ-阿片类激动剂：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物和立体异构体

其中R是：



其中n是1至4的整数；

X是-NR₂R₃或-N[⊕]R₂R₃R₄；

R₁、R₂、R₃、R₄各自独立地是氢、C₁—C₅烷基、C₁—C₅取代的烷基、C₁—C₅烯基、C₁—C₅取代的烯基、C₁—C₅炔基、C₁—C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基；

R₇是氢、C₁—C₅烷基、C₁—C₅取代的烷基、C₁—C₅烯基、C₁—C₅取代的烯基、C₁—C₅炔基、C₁—C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、或-NR₈R₉；

R₅、R₆、R₈、R₉各自独立地是氢、C₁—C₅烷基、C₁—C₅取代的烷基、C₁—C₅烯基、C₁—C₅取代的烯基、C₁—C₅炔基、C₁—C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基；或者

可替代地，R₅和R₉连同它们所附接的氮原子形成杂环；或者

可替代地，R₆和R₉连同它们所附接的氮原子形成杂环；并且

其中该持续释放组合物在持续的时段内释放治疗有效量的κ阿片类激动剂。

15. 如权利要求14所述的方法，其中该慢性疼痛是外周疼痛、内脏疼痛、热疼痛、骨痛、神经性疼痛、慢性腰背痛、炎症性疼痛、以及与癌症相关的疼痛、纤维肌痛、肠易激综合征、慢性关节病、疱疹后神经痛、三叉神经痛、偏头痛、顽固性心绞痛(胸痛)、间质性膀胱炎(膀胱周围炎症)或其组合。

16. 如权利要求14所述的方法，其中将该持续释放组合物通过积存注射或通过植入给予。

17. 如权利要求14所述的方法，其中该持续释放组合物是棒状可植入装置，该棒状可植入装置具有约0.5mm至约10mm的直径和约0.5cm至约10cm的长度。

18. 如权利要求14所述的方法，其中该生物相容性聚合物基质是乙烯乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、交联聚(乙烯醇)、聚(羟基甲基丙烯酸乙酯)、酰基取代的乙酸纤维素、水解的烯烃-乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯烷基醚、聚氟乙烯、聚碳酸酯、聚氨酯、聚酰胺、聚砜、苯乙烯丙烯晴共聚物、交联聚(环氧乙烷)、聚(烯烃)、聚(乙烯基咪唑)、聚(酯)、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚磷腈、氯磺化聚烯烃、聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、或其组合。

19. 如权利要求14所述的方法，其中该组合物释放该κ-阿片类激动剂持续约1周至约24个月。

20. 如权利要求14所述的方法，其中该组合物每天释放约0.1mg至约10mg的κ-阿片类激动剂。

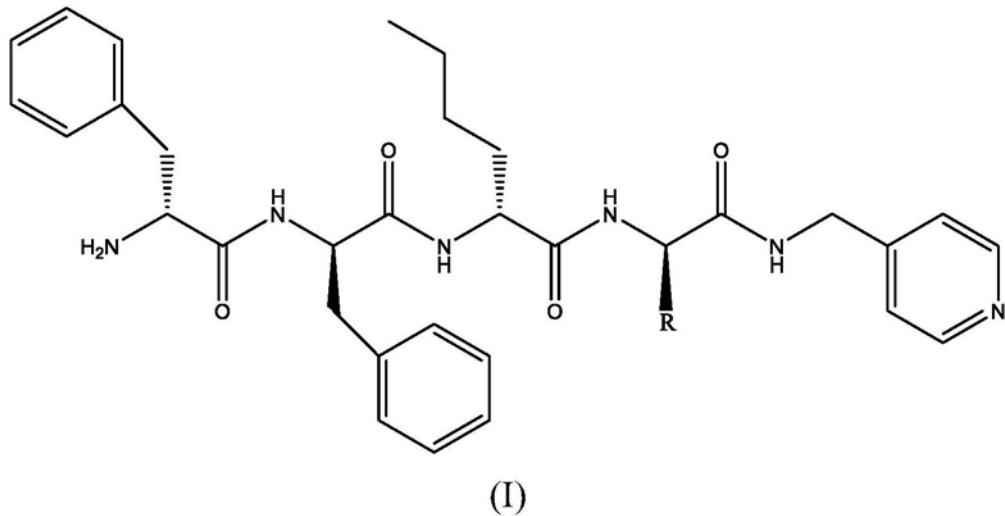
21. 如权利要求14所述的方法,其中该具有式I的κ-阿片类激动剂对于κ阿片类受体具有高度特异性,对于μ或δ阿片类受体具有很少或没有激动剂或拮抗剂活性。

κ -阿片类受体激动剂的持续释放组合物

发明内容

[0001] 本申请要求2016年6月3日提交的美国临时申请号62/345,583的优先权，且该临时申请通过援引以其全文并入本文。

[0002] 本文披露了用于 κ -阿片类激动剂的持续释放的组合物以及使用这种组合物的方法。在一个实施例中，持续释放组合物包括生物相容性聚合物基质和具有式I的 κ -阿片类受体激动剂：



[0003] 在另一个实施例中，该持续释放组合物包括乙烯乙酸乙烯酯(EVA)共聚物的生物相容性聚合物基质。在一些实施例中，EVA聚合物基质是棒状可植入装置，该棒状可植入装置具有约0.5mm至约10mm的直径和约0.5cm至约10cm的长度。在一些实施例中，该组合物包括组合物的总重量的约10%至约85%的 κ -阿片类激动剂。

[0004] 在另一个实施例中，治疗受试者中的慢性疼痛的方法包括向对其有需要的所述受试者给予包含生物相容性聚合物基质和具有式I的 κ -阿片类激动剂的持续释放组合物，其中该组合物包括治疗有效量的 κ -阿片类激动剂。在一些实施例中，该慢性疼痛是外周疼痛、内脏疼痛、热疼痛、骨痛、神经性疼痛、慢性腰背痛、炎症性疼痛、以及与癌症相关的疼痛。

[0005] 该具有式I的 κ -阿片类激动剂对外周神经系统展现出比对CNS高的选择性，并对患有内脏和神经性疼痛的患者有益。在一些实施例中，这些具有式I的 κ -阿片类激动剂对于 κ 受体具有高度特异性，对于 μ 或 δ 受体具有很少或没有激动剂或拮抗剂活性。在一些实施例中，该具有式I的 κ -阿片类激动剂不引起CNS-依赖性不良反应。该具有式I的 κ -阿片类激动剂可能不会穿过血脑屏障以引起副作用。

附图说明

[0006] 图1阐明了CR665的结构以及通过修饰CR665的位置4处的D-Arg残基制备的CR665的各种类似物。

[0007] 图2描绘了化合物1-18对大鼠乙酸诱导的扭体测定的影响。结果显示为均值±SEM，每种化合物的n=3-9。星号指示该值与通过学生T-检验(Student's T-Test)的盐水对

照值有显著差异, $p < 0.05$ 。

[0008] 图3显示了在DiscoveRx PathHunterTM Beta-Arrestin平台的3、7、9、11和17号化合物的 κ 受体活化的剂量应答(和EC₅₀) (95%置信水平(nM);3号化合物:1.38至18.67,7号化合物:5.63至13.14,9号化合物:15.34至54.48,11号化合物:8.15至26.77,17号化合物:47.2至166.0;CR665:9.07至13.14;强啡肽:10.14至96.62)。单个的点是3-6个分别的重复的均值±SEM。

[0009] 图4显示了在DiscoveRx PathHunterTM Beta-Arrestin平台中的化合物3、7、9、11和17的 μ (A)和 δ (B)阿片类受体的活化。在200nM处的赖氨酸-皮啡肽和DADLE分别作为 μ 和 δ 受体的阳性对照。单个的点是3-6个分别的重复的均值±SEM。未检测到活化。

[0010] 图5显示了在DiscoveRx PathHunterTMBeta-Arrestin平台化合物3、7、9、11和17的 μ (A)和 δ (B)阿片类受体的拮抗作用。纳洛酮作为 μ 和 δ 受体的阳性对照拮抗剂,而赖氨酸-皮啡肽和DADLE在200nM处分别为对照拮抗剂。不添加激动剂和/或拮抗剂的细胞的均值±SEM由x和“无添加”这个词旁边的误差条表示。单个的点是3-6个分别的重复的均值±SEM。

[0011] 图6显示了化合物9在乙酸扭体模型(EC₅₀=4.7mg/kg)中的口服剂量-应答评估。单个的点是均值±SEM,所有数据点的n=3。

[0012] 图7显示了化合物9的外周选择性。A). 扭体测定中静脉内(i.v.)剂量应答(EC₅₀=0.032;95%置信水平为0.0095至0.1069mg/kg;单个的点是均值±SEM,所有数据点的n=3)。B). 化合物9在30mg/kg的烤盘测定。单个的点是均值±SEM,所有数据点的n=3。与盐水对照组相比,未检测到任何变化。

[0013] 图8显示了化合物对大鼠乙酸诱导的扭体测定的影响。结果显示为均值±SEM,每种化合物的n=2-8。星号指示该值与通过学生T-检验的吗啡对照值无显著差异,* $p < 0.05$ 。

[0014] 图9显示了自我给药程序的结果。平均活动杠杆按压和平均输注(n=8)两小时时段操作自我给药阶段。JT09未能在经5天的期间内维持大鼠的杠杆应答。与JT09给药第一天相比,所有4天的输液量均减少[F(4, 28)=9.04, $p < 0.0001$,且Dunnett事后检验, $p < 0.05$]。此外,为了确保这些大鼠并不缺乏奖励处理,使用戳鼻操作将JT09换成可卡因,可卡因活动杠杆按压次数在经7天增加[F(6, 42)=4.6, $p < 0.0012$],活动杠杆按压在第6和7天显著增加(Dunnett事后检验, $p < 0.05$)。

[0015] 图10显示了条件性地点偏好程序的结果。JT09(20mg/kg,p.o.)在条件性地点偏好程序中对隔间的放置没有影响。对每个隔间(黑色条)的基线偏好在调节前进行评估,药物治疗后未发生变化(* $p < 0.05$)。

[0016] 图11显示了强迫游泳测定的结果。在强迫游泳测定的最后一次试验中,单剂量JT09(20mg/kg,p.o.)、鼠尾草提炼剂A(1mg/kg,i.p.)或盐水(2mL,p.o.)30分钟后悬浮时间(以秒计)。盐水和JT09在每个试验中均无统计学差异(学生t检验, $p < 0.05$)。鼠尾草提炼剂A和JT09[F(3, 30)=117, $p < 0.0001$]之间存在显著的相互作用,特别地,用JT09处理的大鼠在所有试验中具有相对于鼠尾草提炼剂A低的悬浮消耗时间(Sidak的多重比较, $p < 0.05$)。另外,治疗的主要效果[F(1, 10)=947, $p < 0.0001$]和时间[F(3, 30)=418, $p < 0.0001$]也有统计学意义。数据表达为平均值±SEM,n=8。

[0017] 图12显示了自主活动测试结果。在能力测试中,单剂量JT09(20mg/kg,p.o.)、吗啡(10mg/kg,i.p.)或盐水(2mL,p.o.)30分钟后行进距离时间(以厘米计)。盐水和JT09在所有

时间段中均无统计学差异(学生t检验, $p<0.05$)。吗啡与JT09之间存在显著的相互作用 [$F(5, 70) = 7.0, p<0.0001$] , 特别地, JT09在第1、2和5个时间段期间相对于吗啡具有较高的自主活动(Sidak的多重比较, $p<0.05$)。另外,治疗的主要效果 [$F(1, 14) = 18.6, p<0.0007$] 和时间 [$F(5, 70) = 84, p<0.0001$] 也有统计学意义。数据表示为均值±8。

具体实施方式

[0018] 在美国,疼痛是导致人们寻求医疗干预的最常见症状。虽然对慢性疼痛患者的估计差异很大,但2001年的一项研究显示,50%的个体报告在此前三个半月有过“任何”慢性疼痛,14%的个体报告患有“显著的”慢性疼痛,6%的个体报告患有“严重的”慢性疼痛。这些值随着年龄、癌症和住院患者的增加而增加。大多数全科医生(81%)认为疼痛管理在寻求帮助的患者中无效。最难成功控制的疼痛是慢性疼痛,其包括内脏疼痛、热疼痛、骨痛、神经性疼痛、以及与癌症相关的疼痛。目前,有两种主要类型的慢性止痛药在使用中-阿片类物质和非阿片类物质-两者都有重要的局限性。非阿片类镇痛药物包括扑热息痛和NSAID,它们通常通过抑制COX-1和COX-2酶来靶向前列腺素的形成。非选择性COX抑制剂可导致与COX-1抑制相关的不良副作用,包括肾功能障碍、胃肠(GI)溃疡和血小板聚集抑制。阿片类物质是用于中至重度慢性疼痛的治疗的镇痛药的主要类型。这些化合物具有各种副作用,包括恶心、呕吐、便秘、呼吸困难和神经毒性。最重要的是,患者可能会对这些药物上瘾并产生耐受,因此需要增加剂量以维持治疗价值。

[0019] 阿片类物质镇痛作用通过 μ 、 κ 和 δ 三种受体介导。长期以来,人们认为这些受体的活化只发生在中枢,但近年来,在外周血感觉神经元中发现了这些受体,这些感觉神经元可以被内源性阿片类物质或阿片类药物调节。阿片类药物还具有抗炎特性,因此它们在受损(炎症)组织中比正常组织表现出更明显的镇痛作用。这似乎是阿片类受体在炎症事件期间上调的结果,并从免疫调用中释放阿片类肽(内啡肽、脑啡肽、强啡肽等)的结果。导致神经性疼痛的机械性神经损伤也会导致阿片类受体的上调,并导致更大的阿片类镇痛作用。内源性阿片类肽在刺激神经元损伤应答中释放,并且通过免疫细胞在炎症应答中释放,这与在炎症及伴随疼痛调节应答一致。最后,最近的研究表明,全身和集中给药的阿片类药物可以是作为外周阿片类受体的激动剂其主要作用(50%-80%)。

[0020] 阿片类药物对CNS和外周神经系统的三种阿片类受体有不同的靶点,这可能导致不良的副作用。用于 μ 受体的激动剂是目前使用最多的阿片类药物,但会引起欣快感、成瘾、呼吸抑制和胃肠(GI)道抑制。 κ 阿片类激动剂(KOA)没有显示出这些效果,并且在内脏疼痛模型中显示出阿片类药物是最有效的。可能更有前途的是肽类化合物,包括FE20041和FE200665(CR665),它们表现出很高的外周活性和中枢活性,并显示出对内脏和神经性疼痛患者的好处,与早期的KOA具有相同的镇痛效果,而且没有副作用。然而,这些肽并不是口服活性的,这极大地限制了它作为治疗外周疼痛的广谱镇痛药的潜力。

[0021] 本披露不限于所描述的特定系统、设备和方法,因为这些可以变化。在说明书中所使用的术语仅用于描述特定版本或实施例的目的,并且不旨在限制范围。

[0022] 如本文所使用的,术语“烷基”意指直链的或支链的饱和烃基团。烷基可以是杂烷基。

[0023] 如本文所使用的,术语“取代的烷基”是指如上所述的烷基,其中烷基的附接至碳

的一个或多个氢原子被另一个基团替换。

[0024] 如本文所使用的,术语“杂烷基”是指烷基基团,其中一个或多个C原子被氧、氮、硫或其组合替换。

[0025] 如本文所使用的,术语“烯基”意指具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链烷基基团。烯基可以是杂烯基。

[0026] 如本文所使用的,术语“取代的烯基”是指如上所述的烯基,其中烯基的附接至碳的一个或多个氢原子被另一个基团替换。

[0027] 如本文所使用的,术语“杂烯基”是指烯基基团,其中一个或多个C原子被氧、氮、硫或其组合替换。

[0028] 如本文所使用的,术语“炔基”意指具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链烷基基团。炔基可以是杂炔基。

[0029] 如本文所使用的,术语“取代的炔基”是指如上所述的炔基,其中炔基的附接至碳的一个或多个氢原子被另一个基团替换。

[0030] 如本文所使用的,术语“杂炔基”是指炔基基团,其中一个或多个C原子被氧、氮、硫或其组合替换。

[0031] 如本文所使用的,术语“芳基”意指单环、二环、或多环(例如,具有2、3或4个稠合的环)的芳香烃。在一些实施例中,芳基基团具有从6至20个碳原子或从6至10个碳原子。芳基基团的实例包括但不限于苯基、联苯基、苄基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基、四氢萘基等。芳基可以是杂芳基。

[0032] 如本文所使用的,术语“取代的芳基”是指如上所述的芳基,其中附接至任一碳原子的一个或多个氢原子被一个或多个官能团替换。

[0033] 如本文所使用的,术语“杂芳基”意指具有多达20个成环原子(例如C)并且具有至少一个杂原子环成员(成环原子)(例如硫、氧、或氮)的芳香族杂环。在一些实施例中,该杂芳基基团具有至少一个或多个杂原子成环原子,这些原子各自独立地是硫、氧或氮。

[0034] 如本文所使用的,术语“芳基烷基”意指被芳基取代的C₁₋₆烷基。

[0035] 如本文所使用的,术语“杂环”意指5-至7-元单环-或二环或7-至10-元二环杂环系统,这些环的任一个可以是饱和的或不饱和的,并且其由碳原子和从一个至三个选自N、O和S的杂原子组成,并且其中该N和S杂原子可以任选地被氧化,并且该N杂原子可以任选地被季胺化,并且包括上述定义的任何杂环与苯环融合的任何双环基团。

[0036] 组合物的“治疗有效量”或“有效量”是为达到所希望的效果即,以补充、促进或增加营养健康而计算的预确定量。本方法所设想的活动包括适当的治疗和/或预防性治疗。根据本发明所给予的化合物获得治疗和/或预防效果的具体剂量当然将通过病例周围的具体情况确定,包括例如,所给予的化合物、给予途径、和正在治疗的病症。有效给药量可由医师根据包括治疗病症、给药化合物的选择、和选择的给药途径等有关情况确定。本发明的化合物的治疗有效量通常为这样的量:当以生理上可容忍的辅料组合物给予复合物时,该复合物足以在目标组织中达到有效的全身浓度或局部浓度。

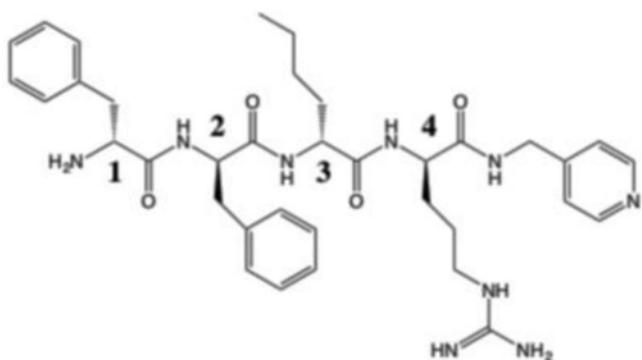
[0037] 关于“药学上可接受的”,其意指载体、稀释剂或赋形剂必须与配制品中的其他成分相容,且不得对接受者有害。

[0038] 如本文所使用的,术语“由……组成(consists of)”或“由……组成(consisting

of)”意指装置或方法包括具体的权利要求实施例或权利要求中具体叙述的元素、步骤或成分。

[0039] 在将术语“包含”用作过渡短语的实施例或权利要求书中，此类实施例还可以设想用术语“由……组成”或“本质上由……组成”替换术语“包含”。

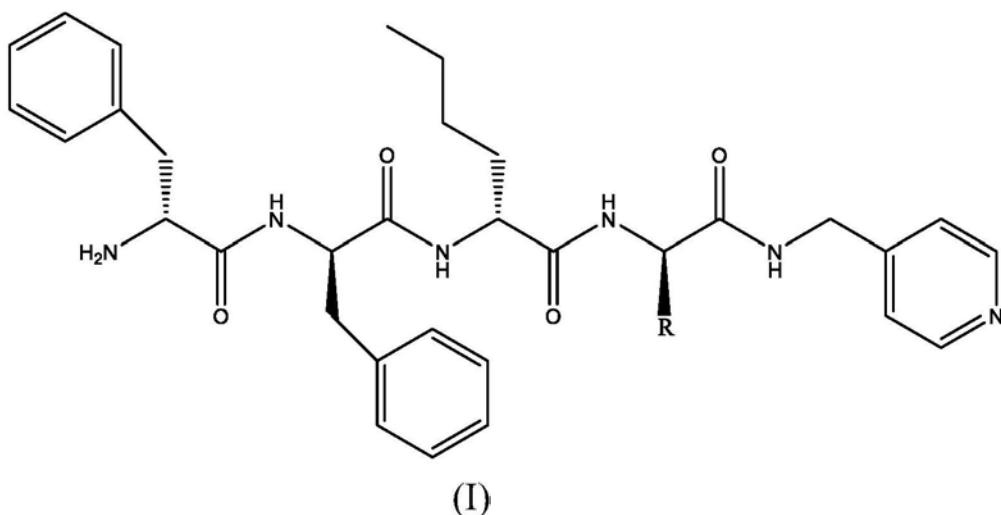
[0040] 目前迫切需要开发治疗疼痛的新颖组合物，所述疼痛包括外周起源的慢性疼痛。本文披露了经修饰的CR665的持续释放组合物。这些CR665类似物包含在位置4处的修饰，以提高稳定性和口服有效性。CR665是一种含有四肽(D-Phe-D-Phe-D-Nle-D-Arg-NH-4-Picoly1)的D-氨基酸，其结构如下：



CR665

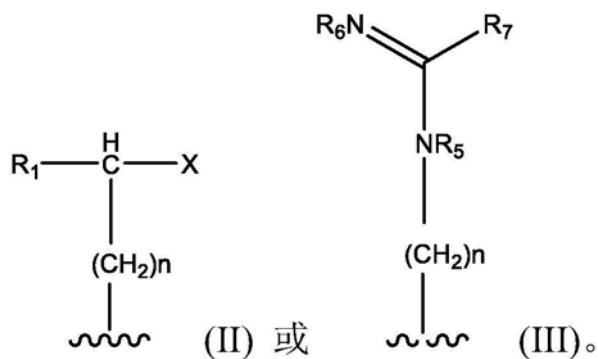
[0041] 本文披露了含有阿片类激动剂活性的各种结构修饰的CR665的类似物。将CR665的位置4的D-Arg残基转化为含有经修饰的D-Arg或D-Lys残基的衍生物。本文披露的经修饰的 κ -阿片类激动剂对外周神经系统展现出比对CNS高的选择性，并对患有内脏和神经性疼痛的患者有益。在一些实施例中，这些具有式I的 κ -阿片类激动剂对于 κ 受体具有高度特异性，对于 μ 或 δ 受体具有很少或没有激动剂或拮抗剂活性。在一些实施例中，该具有式I的 κ -阿片类激动剂不引起CNS-依赖性不良反应。该具有式I的 κ -阿片类激动剂可能不会穿过血脑屏障以引起副作用。在一些实施例中，本文披露的经修饰的CR665的类似物是持续释放组合物的部分。在一些实施例中，本文披露的经修饰的CR665的类似物是口服-活性化合物。

[0042] 在一些实施例中，该 κ -阿片类激动剂是具有式I的激动剂：



以及其药学上可接受的盐、溶剂化物和立体异构体。

[0043] 在一些实施例中，具有式I的R由如下式II或式III表示：



其中n是1至4的整数；

X可以是-NR₂R₃或-N⁺R₂R₃R₄；

R₁、R₂、R₃、R₄独立地是氢、C₁-C₅烷基、C₁-C₅取代的烷基、C₁-C₅烯基、C₁-C₅取代的烯基、C₁-C₅炔基、C₁-C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基；

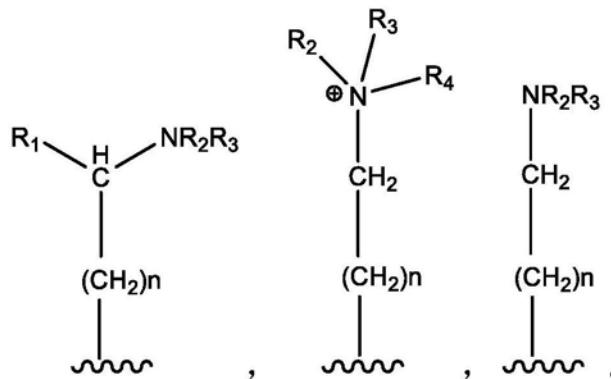
R₇可以是氢、C₁-C₅烷基、C₁-C₅取代的烷基、C₁-C₅烯基、C₁-C₅取代的烯基、C₁-C₅炔基、C₁-C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、或-NR₈R₉；

在一些实施例中，R₅、R₆、R₈、R₉独立地是氢、C₁-C₅烷基、C₁-C₅取代的烷基、C₁-C₅烯基、C₁-C₅取代的烯基、C₁-C₅炔基、C₁-C₅取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基，或芳基烷基；

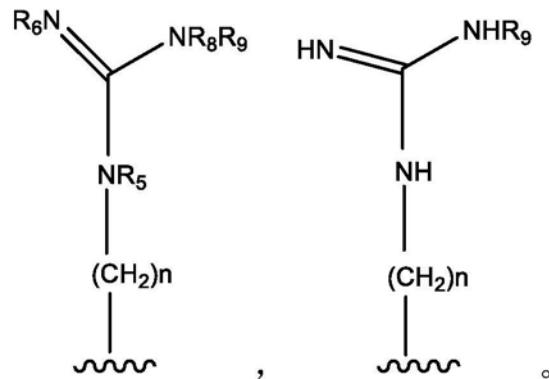
在一些实施例中，R₅和R₉连同它们所附接的氮原子形成杂环；

在一些实施例中，R₆和R₉连同它们所附接的氮原子形成杂环。

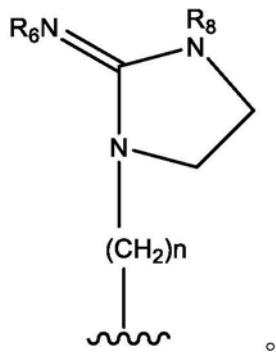
[0044] 式II的非限制性实施例包括：



[0045] 在一些实施例中，式III的非限制性实例包括：

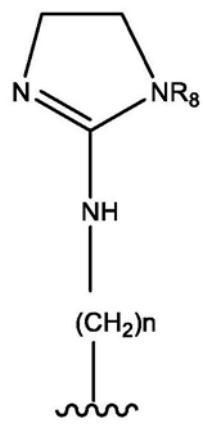


[0046] 在一些实施例中,R₅和R₉连同它们所附接的氮原子形成如下杂环:



。

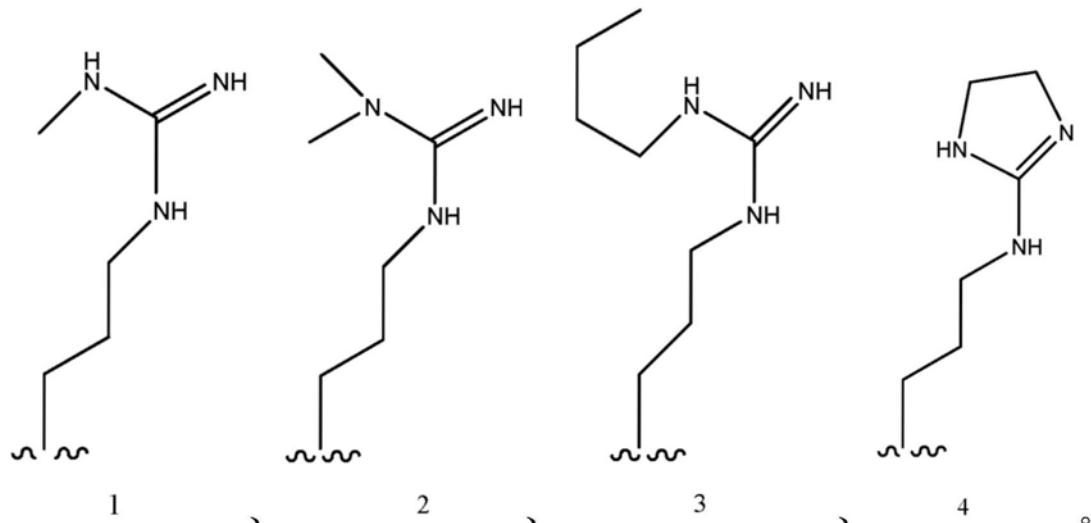
[0047] 在一些实施例中,R₆和R₉连同它们所附接的氮原子形成如下杂环:



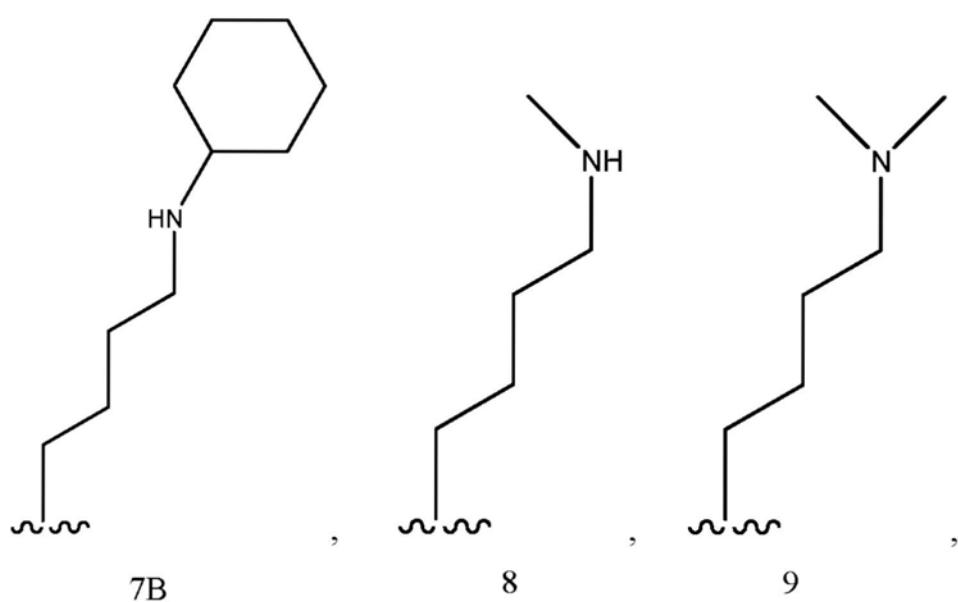
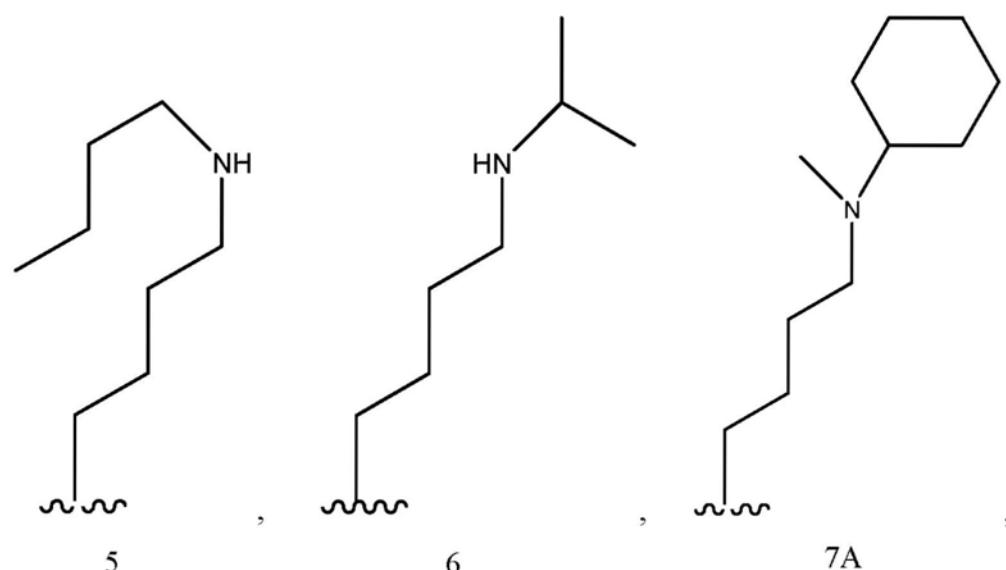
。

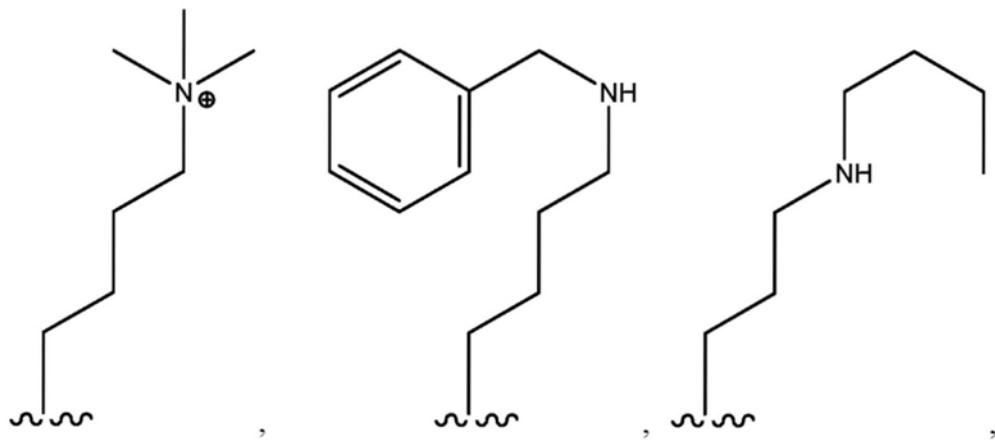
[0048] 在一些实施例中,式I中的R基团的C_α和C_β处的C-原子的立体化学独立地是R或S。

[0049] 式III的非限制性实施例是:



[0050] 式II的非限制性实施例是:

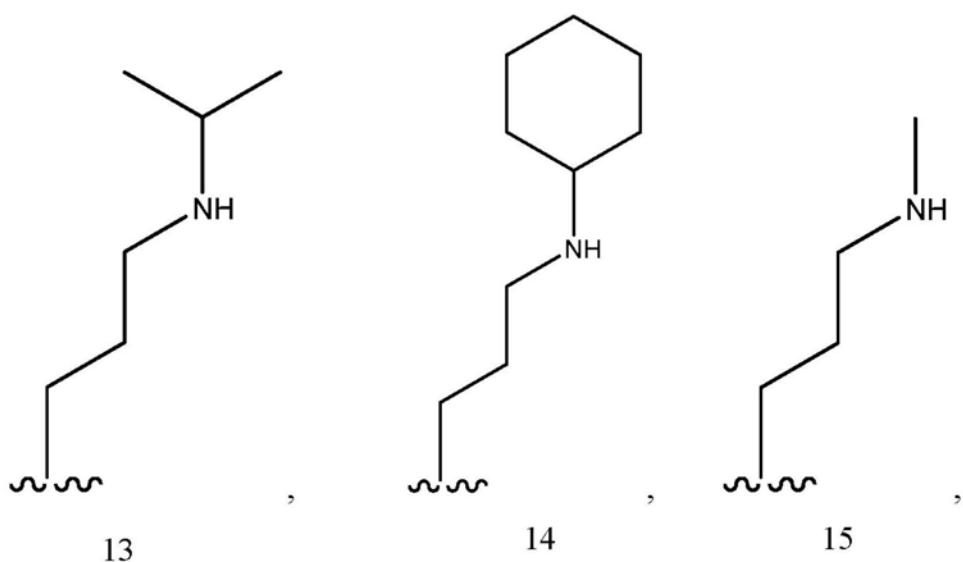




10

11

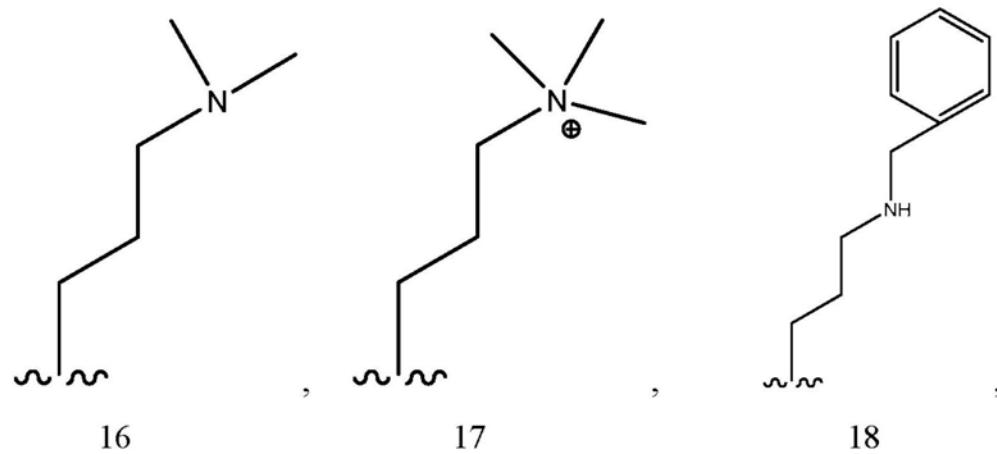
12



13

14

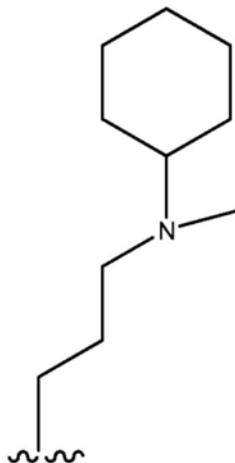
15



16

17

18



19。

其他经修饰的D-Arg或D-Lys残基可以是在式I的位置R处取代，并且进一步描述于美国专利号6,043,218;6,358,922;6,566,330;6,783,946;和6,858,396，并且通过引用并入本文。

[0051] 在一些实施例中，具有式I的 κ -阿片类激动剂可以独立地在R₁、R₂、R₃和R₄的每一个处具有如下取代，如在表1中所示。

表1

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
氢、C ₁ -C ₅ 烷基、C ₁ -C ₅ 取代的烷基、C ₁ -C ₅ 烯基、C ₁ -C ₅ 取代的烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、C ₁ -C ₅ 取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、C ₁ -C ₅ 取代的烷基、C ₁ -C ₅ 烯基、C ₁ -C ₅ 取代的烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、C ₁ -C ₅ 取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、C ₁ -C ₅ 取代的烷基、C ₁ -C ₅ 烯基、C ₁ -C ₅ 取代的烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、C ₁ -C ₅ 取代的炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	
氢、C ₁ -C ₅ 烷基、C ₁ -C ₅ 烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	
氢	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。
氢	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、	

	C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。	C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。	
C ₁ -C ₅ 烷基	环烷基、芳基、 取代的芳基、或 芳基烷基。	环烷基、芳基、 取代的芳基、或 芳基烷基。	
C ₁ -C ₅ 烷基	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。	
C ₁ -C ₅ 烷基	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 炔基、环烷 基、芳基、取代 的芳基、或芳基 烷基。

[0052] 在一些实施例中，具有式I的κ-阿片类激动剂可以独立地在R₅、R₆、R₇、R₈和R₉的每一个处具有如下取代，如在表2中所示。

表2

R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
氢、C ₁ -C ₅ 烷 基、C ₁ -C ₅ 取 代的烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 取代的 烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、C ₁ -C ₅ 取代的炔基、 环烷基、芳 基、取代的芳 基、或芳基烷 基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷 基、C ₁ -C ₅ 取 代的烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 取代的 烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、C ₁ -C ₅ 取代的炔基、 环烷基、芳 基、取代的芳 基、或芳基烷 基。	氢、C ₁ -C ₅ 烷 基、C ₁ -C ₅ 取 代的烷基、 C ₁ -C ₅ 烯基、 C ₁ -C ₅ 取代的 烯基、C ₁ -C ₅ 炔基、C ₁ -C ₅ 取代的炔基、 环烷基、芳 基、取代的芳 基、或芳基烷 基。		
氢、C ₁ -C ₅ 烷 基、C ₁ -C ₅ 烯	氢、C ₁ -C ₅ 烷 基、C ₁ -C ₅ 烯	氢、C ₁ -C ₅ 烷 基、C ₁ -C ₅ 烯		

	芳基、取代的芳基、或芳基烷基。		芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	芳基、取代的芳基、或芳基烷基。
氢	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。		环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。	环烷基、芳基、取代的芳基、或芳基烷基。

持续释放组合物

[0053] 本文披露了用于治疗外周疼痛的κ-阿片类激动剂的各种持续释放组合物。应理解的是，除非另有说明，“κ-阿片类激动剂”包括具有式I的κ-阿片类激动剂和其他本领域已知的κ-阿片类激动剂。持续(或控制)释放是指在经一段时间内，κ-阿片类激动剂从组合物中逐渐释放。在一些实施例中，可以存在初始爆发阶段，优选该释放显示相对线性的动力学，从而在经释放期间提供持续的κ-阿片类激动剂供应。释放期间可能从几个小时到几个月不等，这取决于κ-阿片类激动剂及其预期用途。令人希望的是，在经治疗期间，从该组合物中释放的κ-阿片类激动剂是相对稳定的。释放期间的持续时间可由生物相容性聚合物基质的组合物、κ-阿片类激动剂的浓度、给药部位以及释放谱修饰剂的添加控制。

[0054] 通常使用乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)作为生物相容性聚合物基质，但也可以使用其他不可侵蚀材料。其它合适的材料包括硅树脂、水凝胶例如交联聚(乙烯醇)和聚(羟基甲基丙烯酸乙酯)、酰基取代的乙酸纤维素和其烷基衍生物，部分和完全水解的烯烃-乙酸乙烯酯共聚物、低塑性聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯的交联均聚物和共聚物、丙烯酸和/或甲基丙烯酸的交联聚酯、聚乙烯烷基醚、聚氟乙烯、聚碳酸酯、聚氨酯、聚酰胺、聚砜、苯乙烯丙烯晴共聚物、交联聚(环氧乙烷)、聚(烯烃)、聚(乙烯基咪唑)、聚(酯)、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚磷腈、和氯磺化聚烯烃及其组合。

[0055] 其他可以使用的生物相容性聚合物材料是聚丙交酯(PLA)和聚乙交酯(PGA)。还可以包括PLA或PGA的衍生物，例如聚琥珀酸丁二酯(PBS)、聚羟基脂肪酸酯(PHA)、聚己酸内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯(PHB)、glycolic amyl(PHV)、PHB和PHV共聚物(PHBV)、和聚乳酸(PLA)-聚乙二醇(PEG)共聚物(PLEG)。

[0056] 持续释放组合物通常使用κ-阿片类激动剂配制，其载量为按总组合物的重量计约10%至约85%。例如，该持续释放组合物可包含聚合物基质和按总组合物的重量计约10%至约20%、约20%至约30%、约30%至约40%、约40%至约50%、约50%至约60%、约60%至约70%、约70%至约80%、或约80%至约85%的κ-阿片类激动剂。该持续释放组合物可含有一种或多种具有式I的κ-阿片类激动剂。

[0057] 在一些实施例中，聚合物基质与κ-阿片类激动剂的比率可以是从约0.001:1重量%至约9:1重量%、约0.001:1重量%至约5:1重量%、或约0.001:1重量%至约0.05:1重量%。具体的实例包括约0.001:1重量%、约0.005:1重量%、约0.01:1重量%、约0.05:1重量%、约0.1:1重量%、约0.5:1重量%、约1:1重量%、约2:1重量%、约3:1重量%、约4:1重量%、约9:1重量%、以及任意两个值之间的范围。

[0058] 在一些实施例中，该持续释放组合物可以是可植入的(例如，可植入装置)。在一些实施例中，该持续释放组合物可以是片剂的形式、杆型结构、或柱形结构并且可以是使用挤

出工艺生产,其中磨碎的EVA与 κ -阿片类激动剂共混、融化、并挤压成棒状结构。将棒切割成所需长度的单个可植入装置,包装,并在使用前消毒。其他将治疗化合物封装在可植入的聚合物、不可侵蚀的持续释放基质的方法是本领域技术人员已知的。可以使用多个可植入装置,也可以修改装置的大小和形状,以达到所需的总剂量。

[0059] 在一些实施例中,EVA可植入装置的长度为约0.5cm至约10cm、约1.5cm至约5cm、约2cm至约6cm、或约2cm至约3cm。EVA可植入装置的直径为约0.5mm至约10mm、约1.5mm至约5mm、或约2mm至约3mm。

[0060] 一旦具有式I的 κ -阿片类激动剂开始从组合物释放,则释放过程可持续一段另外的时间的期间(持续释放时期)。例如,持续释放期间可以是持续约1周至约1个月、约1周至约3个月、约1周至约6个月、约1周至约9个月、约1周至约12个月、约1周至约15个月、约1周至约18个月、或约1周至约24个月。在该持续释放期间,药物递送以接近恒定的速度进行。例如,持续约1周至7周的期间,可以释放组合物中约2%的药物。在其他实施例中,持续约1周至10周的期间,将释放约3%的药物。在另外的实施例中,持续约1周至15周的期间,将释放约4%的药物。在进一步的实施例中,持续约1周至26周的期间,将释放约10%的药物。

[0061] 在一些实施例中,还可以通过改变EVA聚合物基质中乙酸乙烯酯的含量来改变释放速率。乙酸乙烯酯的含量通常为约2%至约50%、更通常约10%至约35%、最通常约30%至约35%(以共聚物的重量计)。在一个实施例中,乙酸乙烯酯的含量为约33%(以共聚物的重量计)。

[0062] 本文披露的持续释放组合物可以进一步包含水凝胶。水凝胶的非限制性实例包括甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、乙基甲基纤维素(EMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟甲基纤维素(HMC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基羟乙基纤维素(EHEC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)、甲基羟乙基纤维素(MHEC)、甲基羟丙基纤维素(MHPC)、和羟乙基羧甲基纤维素(HECMC)。

[0063] 在一些实施例中,该持续释放组合物可以处于如下的形式,所述形式包括但不限于软凝胶、片剂、胶囊、扁囊剂、球粒丸剂、粉末和颗粒。局部剂型包括但不限于溶液、粉末、液体乳液、液体悬浮液、半固体、软膏剂、糊剂、霜剂、凝胶和胶冻剂以及泡沫。肠外剂型包括但不限于溶液、悬浮液、乳液和干粉。配制品也可以是薄膜、衬垫、晶圆片、注射剂、水凝胶等形式。

[0064] 在一些实施例中,该持续释放组合物可以是药物储集器的形式,例如可注射微粒、被动经皮/经黏膜药物递送或电转运药物递送系统。本领域技术人员将理解,本文描述的本发明的配制品可与合适的载体组合以制备替代药物剂型(例如口服胶囊、局部药膏、直肠和/或阴道栓剂、颊贴或气溶胶喷雾剂)。

[0065] 在一些实施例中,该持续释放组合物还可包含药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性载体,水溶性载体、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂等。用于给予的装置和方法在本领域中是已知的并且技术人员可参考各种药理学参考文献以获得指导。例如,可以查阅Modern Pharmaceutics[现代药学],Banker和Rhodes,Marcel Dekker公司(1979);以及Goodman和Gilman的The Pharmaceutical Basis of Therapeutics[治疗学的药理学基础],第6版,MacMillan Publishing Co.[麦克米伦出版公司],纽约(1980)。

[0066] 本文披露的持续释放组合物可包括适当的固体或凝胶相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(例如聚乙二醇)。在一些实施例中,该药学上可接受的赋形剂可以包括但不限于,粘合剂、包衣、崩解剂、填充剂、稀释剂、香精、着色剂、润滑剂、助流剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂、共轭亚油酸(CLA)、明胶、蜂蜡、纯净水、甘油、任何类型的油,包括但不限于鱼油或大豆油等。

[0067] 在一些实施例中,该组合物可以包括一种或多种崩解剂组分,例如交联羧甲基纤维素钠、羧甲纤维素钙、交聚维酮、海藻酸、海藻酸钠、海藻酸钾、海藻酸钙、离子交换树脂、基于食品酸和碱性碳酸盐组分的发泡系统、粘土、滑石粉、淀粉、预胶凝淀粉、羧基乙酸淀粉钠、纤维素絮状物、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硅酸钙、金属碳酸盐、碳酸氢钠、柠檬酸钙、或磷酸钙。

[0068] 在一些实施例中,该组合物可以包括一种或多种稀释剂组分,例如甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糊精、山梨醇、木糖醇、粉末纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、淀粉、羧基乙酸淀粉钠、预糊化淀粉、磷酸钙、金属碳酸盐、金属氧化物或金属铝硅酸盐。

[0069] 在一些实施例中,该组合物可以包括一种或多种任选地润滑剂组分,例如硬脂酸、金属硬脂酸盐、硬脂富马酸钠、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、山嵛酸甘油酯、矿物油、植物油、石蜡、亮氨酸、二氧化硅、硅酸、滑石、丙二醇脂肪酸酯、聚乙氧基蓖麻油、聚乙二醇、聚丙二醇、聚二醇、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚乙氧基甾醇、聚乙氧基蓖麻油、聚乙氧基植物油、或氯化钠。

给药

[0070] 本文披露了治疗慢性疼痛的方法。在一个实施例中,治疗受试者慢性疼痛的方法涉及给予包含具有式I的 κ -阿片类激动剂的持续释放组合物,其中该持续释放组合物在经持续一段时间内释放治疗有效量的 κ 阿片类激动剂。在一些实施例中,该慢性疼痛可以是外周疼痛、内脏疼痛、热疼痛、骨痛和神经性疼痛、以及与癌症相关的疼痛。其他慢性疼痛的实例包括涉及精神病、中风、纤维肌痛、肠易激综合征、慢性关节病、炎性痛、疱疹后神经痛、三叉神经痛、偏头痛、顽固性心绞痛(胸痛)、间质性膀胱炎(膀胱周围炎症)的疼痛或其他内脏疼痛。

[0071] 在一些实施例中,该具有式I的 κ -阿片类激动剂对外周神经系统展现出比对CNS高的选择性,并对患有内脏和神经性疼痛的患者有益。在一些实施例中,该具有式I的 κ -阿片类激动剂对于 κ 受体具有高度特异性,对于 μ 或 δ 受体具有很少或没有激动剂或拮抗剂活性。在一些实施例中,该具有式I的 κ -阿片类激动剂不引起CNS-依赖性不良反应。

[0072] 术语“受试者”包括可以用本发明的方法治疗的动物。动物的实例包括哺乳动物,例如小鼠、兔子、大鼠、马、山羊、狗、猫、猪、牛、羊和灵长类动物(例如黑猩猩、大猩猩、以及优选地人类)。

[0073] 在一些实施例中,将一种或多种抗炎剂与具有式I的 κ -阿片类激动剂联合给药。抗炎剂可以包封在与 κ -阿片类激动剂相同的聚合物基质中或在不含有 κ -阿片类激动剂的单独的聚合物基质中,也可能经由不同的途径给药,例如口服或经由注射,同时给予含有 κ -阿片类激动剂的持续释放组合物,或在不同时间,或按不同的计划,例如口服或注射制剂的多

次给药。在各种实施例中，该抗炎剂可以是类固醇、NSAID和/或抗组胺药。在一些实施例中，抗氧化剂被掺入含有 κ -阿片类激动剂的聚合物基质中，并与 κ -阿片类激动剂共同给药。可以包括于聚合物基质的药剂的实例是地塞米松、去炎松、倍他米松、氯倍他索、可的松、氢化可的松、或其药学上可接受的盐，或非甾体类抗炎剂（“NSAID”），其实例包括但不限于双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、含米索前列醇的双氯芬酸钠、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酪洛芬、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、甲氧萘丙酸钠、奥沙普秦、吡罗昔康、苏灵大、托美丁、COX-2抑制剂（例如，塞来昔布、罗非考昔、伐地考昔）、乙酰化水杨酸盐（例如，阿司匹林）、非乙酰化水杨酸盐（例如，胆碱、水杨酸镁和水杨酸钠、水杨酸）、和/或抗组胺剂，其实例包括但不限于氯雷他定（“LT”）、阿司咪唑、盐酸西替利嗪、氯苯那敏、dexochlorpheniramine、苯海拉明、美海屈林奈二磺酸盐、马来酸非利拉明、异丙嗪、或特非那定。

[0074] 在一些实施例中，本发明的方法包括结合 κ -阿片类激动剂持续释放组合物的给药的另一物质的给予。此类物质包括但不限于左旋多巴、多巴胺激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂或单胺氧化酶抑制剂，口服或静脉给药。

[0075] 在一些实施例中，该方法包括作为辅助疗法的持续释放组合物的给药。在一些实施例中，该方法包括作为新辅助疗法的持续释放组合物的给药。在一些实施例中，该持续释放组合物可与其他治疗一起给予，例如放射疗法、化学疗法、靶向疗法、基因疗法或激素疗法。

[0076] 在一些实施例中，该持续释放组合物可与全身给药的其他药剂组合使用。在另一个实施例中，该持续释放组合物可以与一种或多种抗癌剂组合给药，所述抗癌剂包括泰莫西芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、艾多昔芬、醋酸甲地孕酮、阿那曲唑、来曲唑、三氮杂硼烷、依西美坦、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、非那雄胺、赫塞汀、甲氨蝶呤、5-氟二氧嘧啶、胞嘧啶阿拉伯糖苷、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、依达比星、丝裂霉素-C、放线菌素、光神霉素、顺铂、卡铂、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝脲类、thiotephan、甲硝哒唑、喜树碱、长春新碱、紫杉醇、泰素帝、依托泊苷、替尼泊苷、安吖啶、伊立替康、拓扑替康、埃博霉素、吉非替尼、厄洛替尼、血管生成抑制剂、EGF抑制剂、VEGF抑制剂、CDK抑制剂、细胞因子、Her1抑制剂、Her2抑制剂、和单克隆抗体。在另一个实施例中，该持续释放组合物可以与一种或多种细胞因子组合给药，所述细胞因子包括但不限于淋巴因子、肿瘤坏死因子、肿瘤坏死因子样细胞因子、淋巴毒素、干扰素、巨噬细胞炎性蛋白、粒细胞单核细胞集落刺激因子、白介素，包括但不限于白介素-1、白介素-2、白介素-6、白介素-12、白介素-15和白介素-18。

[0077] 具体给予模式将取决于适应症。具体给予途径和投药方案的选择可由临床医师根据临床医师已知的方法调节或调整，以便获得最佳临床反应。给药的化合物的量是治疗有效的量。给药的剂量取决于待治疗的受试者的特点，例如，待治疗的具体动物或人类、年龄、体重、健康、同时进行的治疗的类型（如果有的话）、以及治疗的频率，并且可以由本领域技术人员（例如，由临床医生）很容易地确定。

[0078] 持续释放组合物的尺寸应与选择作为给药位点的区域的大小和形状相称，且在植入、注射或其他长效的给药手段后不会从插入位点迁移。该持续释放组合物可以是刚性的，或具有一定的柔性，以便于在目标位点插入植入物和调节植入物。该持续释放组合物可以

是颗粒、薄片、贴片、斑块、纤维、微胶囊等，且其大小或形状可与所选插入位置相兼容。

[0079] 在一个实施例中，该持续释放组合物可以通过导管给予。在另一个实施例中，该持续释放组合物可以通过注射器给予。配制持续释放组合物使组合物易于植入（例如通过注射）至所希望的位置以形成可以在一个位置保持一个合适的时期以控制 κ -阿片类激动剂的释放的物质以及机械支持的另外的益处（如果适用）。适用于可注射的贮库组合物的机械和流变特性是本领域已知的。通常，含有微粒的贮库载体的聚合物存在于适当量的溶剂中，以便能够植入药性持久的组合物。

[0080] 本发明的替代实施例提供了一种棒状贮库植入物。其他实施例包括包含中空贮库的贮库植入物，该中空贮库包含可提供浓度梯度，以便将该药剂靶向递送到受试者的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或围绕受试者椎管的软组织的治疗剂。

[0081] 在本发明的各种实施例中，该持续释放组合物是通过例如手术过程中的局部输注、局部应用（例如手术后伤口敷料共同应用）、注射、借助于导管、借助于栓剂、或借助于植入物直接给药至慢性疼痛区域。植入物可以是多孔、非多孔或凝胶材料，包括膜（例如硅橡胶膜）或纤维。栓剂通常含有按重量计0.5%至10%的范围的活性成分。

[0082] 在其他实施例中，可将控制释放系统置于疼痛附近。例如，微泵可以将受控制的剂量直接递送至疼痛区域，从而精细地调节药物组合物的时间和浓度。

[0083] 在一些实施例中，本文披露的 κ -阿片类激动剂可以是持续释放组合物的一部分。该 κ -阿片类激动剂可以在全身、肠外、局部或口服给药的组合物中。例如，给药可以是但不限于，肠外给药、皮下给药、静脉给药、肌肉给药、腹腔给药、经皮给药、口服给药、颊部给药、眼部给药或静脉给药，通过吸入、通过积存注射（depot injection），或通过植入物。在其他实施例中，给药可以在肿瘤切除的位置。因此，本发明的组合物的给药模式（无论是单独或其他药物组合）可以是但不限于，舌下、注射（包括短效、长效、植入和颗粒形式皮下或肌肉注射），或者通过使用阴道乳膏、栓剂、子宫托、阴道环、直肠栓剂、子宫内避孕器、和经皮形式例如贴剂和乳膏。

[0084] 对于口服给药，该药物组合物可配制成片剂、丸剂、糖粒、胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液以及类似物，用于由将被治疗的患者口服摄取。口服用的药物制剂可通过以下方法而获得，添加固体赋形剂（可任选地将所得的混合物磨碎），并加工颗粒类混合物（如果希望的话，可在添加适宜的助剂之后），从而获得片剂或糖衣片核心类。合适的赋形剂包括但不限于：填充剂，例如糖类，包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇；纤维素制剂，例如但不限于，玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、钠碳氧基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果需要，可添加崩解剂，例如但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或它的一种盐如海藻酸钠。

[0085] 对于口服给药，该水凝胶配置品优选被一种阻滞包衣（例如可生物消化的聚合物）包封。当胶囊材料溶解或腐蚀后，水凝胶芯得以暴露，并且凝胶中所含的药物可以被释放以进行肠内吸附。可生物消化的包衣材料可以选自各种天然聚合物和合成聚合物，这取决于被包衣的药剂和所需的释放特性。示例性报以材料包括明胶、巴西棕榈蜡、虫胶、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或乙酸丁酸纤维素。通过调节聚合物包衣的厚度和溶解速度来控制药剂的释放。

[0086] 可为糖衣芯提供合适的涂层。出于该目的，可以使用浓缩的糖溶液，这些浓缩的糖

溶液可以任选地包括阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或色素添加至片剂或糖衣中进行鉴定或表征不同的活性剂量组合。

[0087] 可用于口服的药物制剂包括但不限于由明胶制成的插接式胶囊 (push-fit capsule)、连同由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的密封式胶囊。插接式胶囊可以含有与填充剂(例如比如乳糖)、粘合剂(例如比如淀粉)和/或润滑剂(例如比如滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂相混合的活性成分。在软胶囊剂中,可以将该活性化合物溶解或悬浮在适合的液体(如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。此外,还可以添加稳定剂。所有口服给药的配置品的剂量均应适合此类给药。

[0088] 对于口腔含化给予,这些组合物可以采取以常规方式配制的例如片剂或锭剂的形式。

[0089] 对于通过吸入进行给予而言,用于根据本发明的用途的这些组合物,使用一种适宜的推进剂(如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适宜的气体)方便地将处于从增压式包装或喷雾器中展现的喷雾剂的形式进行递送。在增压式气溶胶的情况下,剂量单位可通过提供阀以递送计量的量来确定。可以配制例如用于在吸入器或吹入器中使用的明胶胶囊或药筒,这些胶囊或药筒包含该化合物和一种适宜的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0090] 本发明的组合物还可被配制成直肠组合物类(如栓剂或保留灌肠剂),例如包含多种常规的栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯类)。

[0091] 除上述配置品外,本发明的组合物还可以配置为长效配置品。此类长效配制品可通过植入法(例如经皮下或肌内)或通过肌内注射进行给予。

[0092] 例如,在透皮给药中,本发明的组合物可应用于膏药,或可应用于随后供应给该生物体的透皮治疗系统。

包装及试剂盒

[0093] 如果需要,该持续释放组合物可能呈现于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可能包括含有活性成分的一个或多个单位剂型。包装可以例如包括金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可以附有给予说明书。

[0094] 本发明还提供了用于实施本发明治疗方案的试剂盒。此类试剂盒包含在一种或多种容器中,该容器具有药物可接受形式的持续释放组合物的治疗或预防有效量。本发明试剂盒的小瓶中的持续释放组合物可以以药物可接受的溶液形式,例如与无菌盐水、葡萄糖溶液、或缓冲溶液、或其他药物可接受的无菌液体组合。可替代地,复合物可以冻干的或干燥的;在这种情况下,试剂盒还可任选地在容器中包含药学上可接受的溶液(例如盐水、葡萄糖溶液等),优选是无菌的,以重建复合物以形成用于注射目的的溶液。

[0095] 在另一个实施例中,本发明的试剂盒进一步包括用于注射复合物的针头或注射器,优选地以无菌形式包装,和/或包装的酒精垫。可任选地包括说明书,用于通过临床医生或通过患者给予持续释放组合物。

[0096] 在另一个实施例中,该试剂盒可能包含至少一个可植入、不可侵蚀的本文描述的类型的装置,该装置能够长期递送治疗水平的 κ -阿片类激动剂,其与向使用者和/或医疗保健提供者提供的说明书一起包装于合适的包装内用于皮下植入,以及用于治疗给予 κ -阿片

类激动剂是治疗有益的病症的系统。

剂量

[0097] 在一些实施例中，给予约1微克至500克的持续释放组合物。在一些实施例中，给予约1微克至400克的持续释放组合物。在一些实施例中，给予约1微克至300克的持续释放组合物。在一些实施例中，给予约1微克至200克的持续释放组合物。

[0098] 在一个实施例中，从持续释放组合物释放的κ-阿片类激动剂的有效剂量的范围可以从约0.1至3000、0.2至900、0.3至800、0.4至700、0.5至600、0.6至500、70至400、80至300、90至200、或100至150微克/天。在其他实施例中，该剂量范围可以从约10至20、21至40、41至80、81至100、101至130、131至150、151至200、201至280、281至350、351至500、501至1000、1001至2000、或2001至3000纳克/天。在具体实施例中，该剂量可以是至少约20、40、80、130、200、280、400、500、750、1000、2000、或3000微克/剂量。在具体实施例中，该剂量可以是至少约20、40、80、130、200、280、400、500、750、1000、2000、或3000纳克/剂量。

[0099] 在另一个实施例中，释放的κ-阿片类激动剂的有效剂量导致血浆浓度约为0.1、1、2.5、5、7.5、10、15、20、30、40、或50微克/升。在另一个实施例中，释放的κ-阿片类激动剂的有效剂量导致血浆浓度约为0.1、1、2.5、5、7.5、10、15、20、30、40、或50纳克/升。在其他实施例中，所得的κ-阿片类激动剂的循环浓度为约0.1至50、1至40、2.5至30、5至20、或7.5至10微克/升。在其他实施例中，所得的κ-阿片类激动剂的循环浓度为约0.1至50、1至40、2.5至30、5至20、或7.5至10纳克/升。在其他实施例中，所得的κ-阿片类激动剂的循环浓度为约0.1至1、1.1至2.4、2.5至5、5.1至7.4、7.5至10、11至15、16至20、21至30、31至40、或41至50微克/升。在其他实施例中，所得的κ-阿片类激动剂的循环浓度为约0.1至1、1.1至2.4、2.5至5、5.1至7.4、7.5至10、11至15、16至20、21至30、31至40、或41至50纳克/升。

[0100] 在一些实施例中，本发明的可植入装置可以在体外或体内以如下速率释放具有式I的κ-阿片类激动剂：约0.01至约10mg/天、约0.1至约10mg/天、约0.25至约5mg/天、或约1至约3mg/天在体外或体内。在一些实施例中，本发明的可植入装置可以在体外或体内以一种速率持续释放κ-阿片类激动剂，该速率导致受试者的血浆水平为至少约0.001、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、5、或10ng/ml的激动剂。

实例

实例1：κ阿片类激动剂的合成

方法

[0101] 将CR665的位置4的D-Arg残基转化为含有经修饰的D-Arg或D-Lys残基的衍生物(示于图1中)。化合物1-4特征为D-Arg残基的烷基化，而化合物5-18特征为D-Lys残基侧链长度的修饰和烷基化。所有化合物均使用标准Merrifield化学合成以构建肽，同时掺入非天然D-Arg和D-Lys残基构建多肽并且合成。所有化合物均经HPLC纯化，并通过MALDI-质谱法表征，给出测定的[M+1]⁺分子量在理论值的0.1%范围内。

[0102] 动物。所有的动物工作都通过了南卡罗莱纳医科大学动物护理和使用委员会(IACUC)的审查和批准。所有的实验方案都是按照公共卫生署公布的护理和使用实验动物的NIH指南中的指导方针执行的。所有的方案都是在雄性Sprague-Dawley大鼠(Harlan, Prattville AL, 240-280g)上进行的，这些大鼠被安置在AAALAC-批准的维持在恒定的温度

和湿度的群体房间中。动物(每笼两只;每只约175–225g)在12小时的光照:黑暗循环下饲养,随意地获取食物和水。因为很多测定是容易学习的现象,导致监控到的逐渐减少的生理应答或行为,所以每镇痛测定的大鼠的使用不超过三次。

[0103] 乙酸诱导的扭体模型。本方案是一种公认的外周疼痛模型。口服或静脉注射化合物后,大鼠休息20分钟,随后腹腔注射2ml/kg的3%的乙酸。然后将动物放置在一个10×10英寸的房间内,再休息10分钟。然后将大鼠的录像再记录20分钟。这段视频随后被调查员盲打分,在整个20分钟内每20秒检查每只老鼠(60次单独观察)。在每次观察中,对老鼠是否扭动进行评分。扭动被定义为腹部区域的收缩,通常伴随着后腿的伸展。在实验结束时,计算出动物扭动的次数的百分比。使用GraphPad Prism®生成剂量应答曲线和EC50值。

[0104] 烤盘模型。烤盘模型评估了应用急性热刺激后啮齿动物中枢疼痛的减轻。用化合物处理大鼠,并在烤盘镇痛仪(哥伦布公司(Columbus Instruments),哥伦布,俄亥俄州)上评估经过时间,烤盘表面基本上保持在53.0°C+/-0.2°C。记录下大鼠抬起、轻咬或摇动一只后爪的时间,其被称为应答潜伏期。动物停留在烤盘上的时间不超过30秒,以避免组织损伤。实验如最大可能效应百分比(%MPE)进行评分,使用如下公式计算:
$$\%MPE = [(药物后潜伏期 - 药物前潜伏期) / (停药前潜伏期)] \times 100\%$$
。使用GraphPad Prism®生成剂量应答曲线和EC50值。

[0105] 阿片类受体活化测定。PathHunter™Beta-Arrestin GPCR功能分析和筛选表达单个阿片类受体的细胞系获得自DiscoveRx(菲蒙市,加利福尼亚州)。这些细胞表达融合至专有β-半乳糖苷酶片段的κ(或μ或δ)阿片类受体和融合至酶受体的β-抑制蛋白基因(β-半乳糖苷酶保持的片段)。在将受体活化后,将β-抑制蛋白招募至GPCR并将β-半乳糖苷酶通过酶互补被活化。使用标准的细胞培养技术培养细胞,然后以30,000个细胞/孔于96孔白色透明底平板中铺板,每孔90μl并孵化过夜。在稀释缓冲液(HBBS, 20mM Hepes, 0.1% BSA)中制备稀释液并每孔添加10μl。然后在37°C下的水饱和环境中孵育平板90分钟。然后,允许平板降至室温并如制造商的推荐添加DiscoveRx's专利开发试剂。本试剂含有洗涤剂、6-O-β-吡喃半乳糖-萤光素和荧光素酶。然后在室温下孵育平板1小时,然后在光度计上读数。以相同的方式进行拮抗剂的研究,除去10μl培养基的过夜孵育被删除,取而代之的是制定浓度的药物或纳洛酮。然后在37°C下的水饱和环境中孵育细胞30分钟,然后添加10μl的指定激动剂(对于μ受体的赖氨酸-皮啡肽和对于δ受体的[D-Ala2,D-Leu5]-脑啡肽(DADLE))。所有平板均仅用稀释缓冲液妥善处理(背景),并且其他平板使用初始研究中显示的最大(200nM;最大发光)激动剂浓度处理。为了计算%最大发光,从实验值中减去背景,再除以最大发光,再乘以100。

[0106] 统计。为了检验剂量筛选期间扭体测定的显著差异(图2),使用学生t检验,将每种化合物单独与盐水对照进行比较。如果p<0.05,则结果被认为具有显著差异。对于所有剂量应答实验(阿片类受体结合测定和扭体剂量应答)EC50和95%置信区间均使用Graphpad Prism软件计算。

结果

[0107] 图(1)阐明了合成和评估的KOA肽衍生物的系列。所有对位置4D-Arg残基的特征修饰,并被选择提供一系列结构来初步探测在该位置的潜在结构-活性关系(SAR)。化合物1–4为经修饰的D-Arg,化合物5–11为经修饰的D-Lys,而化合物12–18为D-Orn(或5–11被侧链上

的一个亚甲基基团截断)。

[0108] 潜在KOA的筛选。作为初步的生物筛选,在完善的外周疼痛模型中评估了我们的文库中18种肽的口服有效性的潜力,该模型是乙酸诱导的扭体测定。以筛选剂量为20mg/kg通过口服灌服大鼠各种化合物,20分钟后腹腔注射2ml/kg的3%的乙酸。10分钟后如方法部分所示进行动物扭体试验。如图2所示,在本实验(扭体试验)中,几种化合物(3、7、8、9、11和17)能够显著阻断外周疼痛的外部物理体征,而母体化合物CR665则没有显著作用。因此,几种Arg修饰可以赋予CR665穿越肠道屏障的能力。选择化合物3、7、9、11和17进行进一步分析。

[0109] 通过KOA化合物分析 κ 受体活化。目前的化合物,如CR665,旨在特异性活化 κ 阿片类受体。为了证实这一点并确定它们的相对活性,使用PathHunterTM Beta-Arrestin GPCR功能分析评估其效率并如在材料和方法部分中所述的筛选来自DiscoveRx(菲蒙市,加利福尼亚州)的细胞系。如图3所示,化合物3、7、9、11和17在低nM范围内以EC50活化 κ 阿片类受体,CR665和强啡肽(阳性对照)也是如此。

[0110] 为了使外周 κ 激动剂有效且副作用最小,重要的是它不能与其他阿片类受体发生任何实质性的相互作用。因此,我们使用DiscoveRx系统中的克隆人类受体来评估 μ 或 δ 受体的活化。如图4所示,即使在mM浓度下,我们的化合物都不能活化 μ (图4A)或 δ (图4B)阿片类受体。这表明这些化合物的 κ 特异性从>11,000倍(17)到>33,400倍(9),到>200,000倍(3)。这些是最小的估计;由于没有检测到 μ 或 δ 活性,实际的选择性可能要高得多。包括赖氨酸-皮啡肽和DADLE作为阳性对照,在nM范围内有EC50。

[0111] 为了确保化合物在非 κ 阿片类受体上不作为拮抗剂,DiscoveRx系统中只表达 μ 受体的细胞首先与化合物(或非选择性阿片类拮抗剂纳洛酮作为阳性对照)孵育,然后与激动剂(赖氨酸皮啡肽或DADLE在200nM处)孵育。如图5A所示,仅检测到对mu受体有轻微的拮抗作用,并且仅在1mM浓度时。同样,类似的研究也使用了只表达 δ 受体的DiscoveRx细胞进行。没有一种测试化合物对这些受体有显著的拮抗作用(图5B)。这些研究中纳洛酮的效果与已发表的研究相似。

[0112] 化合物9的口服剂量应答及外周选择性。5种化合物(3、7、9、11和17)在各种体外和体内实验评估中显示出广泛但统计上难以区分的活性(图2-6)。选择化合物9作为概念研究的证据,评估其潜在的口腔疗效和周围选择性,基于其特定的非天然的Lys残基的合成相对于其他候选物的容易性。如图6所示,化合物9在外周疼痛扭体模型中口服镇痛作用呈剂量应答性,EC50为4.7mg/kg。

[0113] 如前所述, κ 激动剂的中枢可用性可导致不希望的副作用。为了评估化合物9的外周到中枢的选择性,在外周疼痛模型(A.扭体测定)和中枢疼痛模型(B.烤盘测定)中均进行了该药物的静脉剂量应答。这些实验的每一个的EC50比值可以用来确定药物的外周选择性。使用经由静脉注射途径给药是为了确保结果不反映化合物9穿过肠道屏障的能力,而是描述药物一旦进入血流后的有效分割。如图7A所示,化合物9在扭体测定中呈剂量应答,其显著的有效的EC50为0.032mg/kg。相反,最高剂量的测试的化合物9(30mg/kg;图7B)在烤盘法中不能检测到活性。相比之下,5mg/kg的吗啡在15分钟后会产生最大的应答(如图所示),在实验过程中会减弱。使用30mg/kg作为CNS-介导的疼痛中最小EC50,我们可以计算出>900倍(化合物9)的外周选择性。

实施例2: κ -阿片类激动剂的临床前研究 方法

[0114] 乙酸诱导的扭体模型。本方案是一种公认的外周疼痛模型。实验大鼠口服灌服每种试验化合物(20mg/kg),并休息20分钟,随后接受腹腔(腹膜内)注射2ml/kg的3%的乙酸。对照大鼠给予吗啡(10mg/kg)腹腔注射,并休息20分钟,随后接受腹腔(腹膜内)注射2ml/kg的3%的乙酸。接受乙酸注射后,动物再休息10分钟,随后们被放置于10×10英寸的树脂玻璃室中。然后将每只大鼠的录像再记录20分钟。这段视频随后被调查员盲打分,在整个20分钟内每20秒检查每只老鼠(60次单独观察)。在每次观察中,对老鼠是否扭动进行评分。扭动被定义为腹部区域的收缩,通常伴随着后腿的伸展。在实验结束时,计算出动物扭动的次数的百分比。使用GraphPad Prism生成剂量应答曲线和EC50值。

[0115] 烤盘模型。烤盘模型评估了应用急性热刺激后啮齿动物中枢疼痛的减轻。实验大鼠口服灌服先导化合物JT07或JT09(20mg/kg),并休息20分钟,然后置于烤盘上。对照大鼠接受吗啡注射(10mg/kg),并休息20分钟,然后置于烤盘上。然后在烤盘镇痛仪(哥伦布公司(Columbus Instruments),哥伦布,俄亥俄州)上评估小鼠的经过时间,烤盘表面基本上保持在53.0℃+/-0.2℃。记录下大鼠抬起、轻咬或摇动一只后爪的时间,其被称为应答潜伏期。动物停留在烤盘上的时间不超过30秒,以避免组织损伤。实验如最大可能效应百分比(%MPE)进行评分,使用如下公式计算: $\%MPE = [(药物后潜伏期 - 药物前潜伏期) / (停药前潜伏期)] \times 100\%$ 。使用GraphPad Prism生成剂量应答曲线和EC50值。

[0116] 自我给药模型。成瘾/依赖是阿片类药物的一个重要副作用,必须与该家族的任何新成员一起评估。滥用倾向与最大翻译相关性的最可靠测试是偶发药物自我给药模型,该模型训练大鼠按压杠杆进行静脉药物递送。16个标准自我给药室(30×20×20cm,Med Associates)内装有降噪隔板,并配有风扇用于空气流动并掩盖噪音。每个房间包含两个可伸缩的杠杆,两个刺激灯,一个扬声器用来传递声音,和一个提供一般照明的室内灯。此外,每个房间配备了一个平衡的金属臂和弹簧皮带连接到一个转环(Instech)。Tygon®管延伸通过皮带并被连接到一个10ml注射器上,其被安装在一个输液泵上,输液泵位于降噪隔板外。通过腹腔注射氯胺酮(66mg/kg;Vedco Inc,圣约瑟夫,密苏里州,美国),甲苯噻嗪(1.3mg/kg;Lloyd实验室,谢南多厄,爱荷华州,美国)和equithesin(0.5ml/kg)麻醉大鼠;将戊巴比妥钠(4mg/kg)、水合氯醛(17mg/kg)、和21.3mg/kg硫酸镁溶于44%丙二醇、10%乙醇溶液中。在手术前给予酮咯酸(2.0mg/kg,i.p.西格玛,圣路易斯,密苏里州,美国)作为镇痛剂使用。将硅橡胶导管一端插入右侧外颈静脉33mm,并用4.0缝合丝线固定。另一端从肩胛骨下方的一个小切口皮下流出。这一端连接到输液管(Instech Solomon,普利茅斯会议,宾夕法尼亚州,美国),为静脉药物递送提供了一个外部端口。按照这个手术步骤,大鼠皮下注射头孢唑林(10mg/0.1ml;施恩制药公司(Schein Pharmaceuticals),弗洛勒姆帕克,新泽西州,美国)的抗生素溶液;并允许恢复5天。

[0117] 自我给药过程中,大鼠在每阶段前静脉输注10U/ml肝素化盐水(0.1ml)。每阶段后,用头孢唑林和0.1ml 70U/ml肝素化盐水冲洗导管。导管通畅性定期用美索比妥钠(10mg/ml,溶于0.9%生理盐水)进行验证,短期作用的巴比妥酸盐,在静脉注射时能使肌肉迅速失去张力。每天2小时阶段发生于固定比例1强化方式。房屋的灯光标志着阶段的开始,并在整个阶段期间保持亮着。阶段期间,活动杠杆上的应答导致激活泵2s输注(50μl推注输

注) 和由5-s声调(78dB, 4.5kHz)组成的刺激复合物的呈现以及活动杠杆上的白色的光刺激, 随后是20-s的暂停。记录了在暂停和非活动杠杆上发生的应答, 但没有预定的结果。最初训练大鼠在单独6小时阶段内按压杠杆来获得蔗糖颗粒(45mg)。第二天, 杠杆上的应答不再产生蔗糖奖励, 而是产生JT09静脉输注(20mg/kg/inf)。5天后, 用可卡因(50ug/50ul推注输注)代替JT09, 且杠杆用戳鼻孔代替。出于比较目的选择了可卡因, 因为它很容易自我给药。

[0118] 条件性地点偏好。为了测试JT09是否能够调节食欲行为, 我们使用了条件性地点过程。第一天, 大鼠习惯三种隔间设备10分钟。一个隔间是黑色的格子地板, 另一个是白色的杆状地板。一个较小的中间隔间是灰色的固体地板。记录下每个隔间所消耗的时间。大鼠在适应日花费最少时间的一侧与JT09配对, 大鼠在隔室放置之前立即通过口服灌服接受化合物。在交替的日子里, 大鼠接受盐水处理, 并被限制在相反的隔间里。大鼠被限制在每个隔间25分钟。试验大鼠口服灌服生理盐水, 并在整个装置中放置10分钟。记录下每个隔间所消耗的时间。

[0119] 强迫游泳测定。中断发展κ激动剂最常见的原因是烦躁的诱导, 这是通过CNSκ受体介导的。为了测试这种副作用, 我们使用了一个已建立的模型: 反复强迫游泳测定。大鼠被放置在一个含有30°C的水的容器中, 没有逃道。记录每次试验最后4分钟内的静止时间。静止被定义为前肢在身体前面不动, 后肢运动受限, 尾巴向外伸展的一种姿势。第一天, 老鼠被放入水中15分钟。在接下来的一天, 放置由四个试验组成, 每个试验持续6分钟, 间隔10分钟。在第一次放置前立即给予鼠尾草提炼剂A(1mg/kg, i.p.)或JT09(20mg/kg, p.o.)。静止时间是烦躁的一种诊断, 并且通常随着每次试验而增加。由于鼠尾草提炼剂A(一种中枢性可获得的κ激动剂)已知的抗抑郁类作用, 如烦躁, 使用其作为阳性对照。

[0120] 开放场地自主活动测验。镇静和肌肉协调性丧失是阿片类药物常见的CNS-介导的副作用。为了评估JT09的镇静作用, 在放置在自动(681 x 21w x 21h cm)活动室进行30分钟测试之前20分钟, 给予大鼠JT09(20mg/kg, p.o.)或吗啡(10mg/kg, i.p.)。吗啡因其众所周知的镇静作用被用作对照组。

[0121] 最大耐受剂量确定。为了确定JT09的最大耐受剂量, 其剂量水平一直升高, 直到确定最大耐受剂量(MTD), 或者如果MTD剂量未达到, 则确定最大给药剂量(MAD)。MTD是一种不会导致死亡、体重减轻10%以上或出现明显毒性症状的剂量。每个剂量水平包括六只大鼠(50、70和90mg/kg, p.o.)。每天观察动物两次; 体重和行为毒性的详细临床观察(卟啉染色、活动水平的变化、梳洗习惯的变化、惊厥、全身僵硬、肌肉强直和过度发声)在每个水平给药后4天每天进行。根据化合物的ED₅₀镇痛效力选择剂量。

[0122] 多剂量研究。大鼠每日口服JT09, 剂量为其ED₉₀(30mg/kg)连续14天。使用乙酸诱导的扭体测定(如上所述)评价先导化合物对镇痛效果的耐受性。在实验过程中进行了行为毒性的日常临床观察(如上所述), 并记录了研究第3、5、7、9、11和13天的体重和食物摄入量。第15天, 动物们通过吸入来自压缩气罐的二氧化碳被处死在笼子里。安乐死后立即进行了大体的尸检分析。

[0123] 统计。为了检验乙酸诱导大鼠扭体测定和烤盘测定的显著差异(图8), 我们使用了学生t检验, 将每种化合物单独与对照组进行比较。如果p<0.05, 则结果被认为具有显著差异。对于所有剂量应答实验(扭体剂量应答测定)EC₅₀和95%置信区间均使用Graphpad

Prism软件计算。使用学生t检验分析CPP,以比较大鼠在每个隔间中停留的时间。自我给药、自主活动和强迫游泳数据通过双向混合方差分析(ANOVA),组JT09和对照作为受试者间变量以及阶段/时间作为受试者内变量进行分析。在适当的情况下,用Dunnett或Sidak方法进行事后比较,以控制族错误率。

结果

[0124] 潜在KOA的筛选。作为一种生物筛选,在乙酸诱导的外周疼痛扭体测定中评估了我们第二代文库中8种肽的口服有效性的潜力。以筛选剂量为20mg/kg通过口服灌服大鼠各种化合物,20分钟后腹腔注射2ml/kg的3%的乙酸。十分钟后如方法部分所述进行动物扭体试验。如图8所示,几种JT药物复合物(JT07、JT09和JT22)能够显著阻断该模型中外周疼痛的外部物理征象。因此,几种Arg修饰可以赋予CR665穿越肠道屏障的能力。另外,JT07和JT09在评估扭体时间百分比时与盐水相比有统计学显著差异(学生t检验, $p<0.05$),与吗啡相比其效价无统计学差异(学生t检验, $p<0.05$)。选择JT07和JT09进行进一步分析。

[0125] KOA中CNS-介导的疼痛的筛选。作为镇痛活性的初步筛选,使用标准口服剂量20mg/kg的烤盘镇痛模型评价JT07和JT09。分析每种化合物的最大可能效应百分比,并与吗啡(10mg/kg, i.p.)进行比较。JT07和JT09不显示镇痛作用,与吗啡有显著差异(学生t检验, $p<0.05$)。

[0126] 自我给药。在一个操作性的自我给药过程中,大鼠需要按下杠杆来接受静脉药物输注,JT09在五天的期间内未能维持杠杆应答(图9)。与JT09给药第一天相比,所有4天的输液量均减少 [$F(4,28) = 9.04, p<0.0001$,且Dunnett特事后检验, $p<0.05$]。此外,为了确保这些大鼠并不缺乏奖励处理,使用戳鼻操作将JT09换成可卡因,可卡因输注次数在经7天增加 [$F(6,42) = 4.6, p<0.0012$],输注次数在第6和7天显著增加(Dunnett事后检验, $p<0.05$)。

[0127] 条件性地点偏好。为了进一步证明JT09不具有奖励特性,我们对大鼠进行了测试,将之前与JT09相关的环境中所花的时间与盐水配对的房间进行了比较。在连续八天交替接受JT09和盐水的处理后,大鼠对JT09的偏好没有超过盐水(图10)。

[0128] 强迫游泳。作为烦躁的初步筛查,大鼠在强迫游泳测定中反复试验。盐水和JT09在所有时间段中均无统计学差异(学生t检验, $p<0.05$)。Sal A(鼠尾草提炼剂A)和JT09[图11, $F(3,30) = 117, p<0.0001$]之间存在显著的相互作用,特别地,用JT09处理的大鼠在所有试验中具有相对于及Sal A低的悬浮消耗时间(Sidak的多重比较, $p<0.05$)。另外,治疗的主要效果 [$F(1,10) = 947, p<0.0001$]和时间 [$F(3,30) = 418, p<0.0001$]也有统计学意义。

[0129] 自主活动。作为镇静的一项测量,大鼠被放置在活动室中,并对其行进距离进行评估。盐水和JT09在所有时间段中均无统计学差异(学生t检验, $p<0.05$)。吗啡与JT09之间存在显著的相互作用[图12, $F(5,70) = 7.0, p<0.0001$],特别地,JT09在第1、2和5个时间段期间相对于吗啡具有较高的自主活动(Sidak的多重比较, $p<0.05$)。另外,治疗的主要效果 [$F(1,14) = 18.6, p<0.0007$]和时间 [$F(5,70) = 84, p<0.0001$]也有统计学意义。

[0130] 最大耐受剂量确定。最大耐受剂量(MTD)用于确定JT09在不产生不可接受的副作用的情况下可给予的最高剂量。最大给药剂量(MAD)为JT09的EC90的三倍(90mg/kg),不会导致死亡、体重减轻10%以上或出现明显的毒性症状。

[0131] 多剂量研究。经过14天的多剂量研究,六只大鼠被进行尸检。尸检显示肺部有轻微的灰色变色。肺的灰色变可能是由于出血,其是组织学上看到的。出血是由于用CO₂安乐死

的常见的变化。心脏、胃、肠、肝、脾、胰腺、肾脏、肾上腺、骨骼肌、骨骼、生殖器官和大脑都非常正常。

讨论

[0132] 先导化合物JT09有效结合以活化 κ -阿片类受体,EC50为29.9nM,同时具有对 κ -的激动剂选择性大于对 μ -和 δ -阿片类受体的激动剂选择性,最低>33,400,并且可能更大。最重要的是,JT09以足够有效的EC₅₀(4.7mg/kg)表现出口服活性,同时外周选择性对比中枢选择性至少为900倍。在乙酸诱导的外周疼痛扭体模型中,JT09和吗啡的镇痛活性相当。然而,在中枢介导疼痛的烤盘模型中,吗啡是一种有效的镇痛药物,而JT09在我们能够测试的最高浓度下未呈现镇痛效果。这表明JT09的给药不能显著减轻中枢介导的疼痛,因为它不能穿过血脑屏障。还与JT09评估了吗啡的其他潜在的中枢介导的副作用,这些副作用结合在一起使其成为一种不太理想的药物。采用两种不同的检验方法对JT09的滥用依赖进行了检验。滥用倾向的最可靠测试是偶发药物自我给药模型,该模型训练大鼠按压杠杆进行静脉药物递送。JT09在五天的期间内未能维持大鼠的杠杆应答,与第一天相比,过去四天的输注次数减少了。阳性对照显示,大鼠在奖励处理方面并不缺乏,因为给予可卡因导致过程中七天的杠杆按压次数预期的增加。此外,我们使用了条件性地点偏好模型,以确保JT09不显示奖励特性。正如预期的那样,大鼠没有产生对JT09相比较对盐水的偏好,因此进一步证实了JT09缺乏奖励特性。

[0133] 成瘾是与例如吗啡的中枢介导镇痛药相关的另一个主要问题。对早期KOA的评估,包括非肽化合物U50,488、依那朵林、ADL 10-0101和ADL 10-0116,显示其外周与中枢分布较差,导致中枢介导的镇静和烦躁,迫使发育停止。因此,我们用两个实验来测试烦躁和镇静的诱导。为了测试烦躁的促进作用,我们在强迫游泳测定中检测了大鼠,并将JT09与鼠尾草提炼剂A(一种中枢活性KOA)进行了比较。烦躁是指在每次试验的最后四分钟里测量的静止的时间。与大鼠给予鼠尾草提炼剂A相反,JT09给药没有引起多基线的静止时间。作为镇静的测量,我们使用自主活动盒子来确定接受JT09和吗啡后大鼠的活动水平,其由于中枢作用的能力是高度镇静的。吗啡组大鼠与JT09处理组大鼠有显著差异,具体地JT09组大鼠显示无镇静作用,而吗啡组大鼠镇静作用较强。因此,由于其高外周选择性,JT09似乎不会引起镇静,这使得CR665衍生物JT09通过消除其诱导中枢介导效应的能力,成功地改善超过了早期的KOAs和吗啡。

[0134] 综上所述,本研究提供的数据表明,JT09具有口服活性和外周局限性,具有在临床和门诊作为镇痛药物使用的潜力。JT09的EC50是在成药水平的口服镇痛药,在减轻外周疼痛方面似乎和吗啡一样有效。此外,JT09不促进与吗啡相关的阴性CNS-介导效应,包括镇静、烦躁、耐受和成瘾。

实例3:可植入装置的制备

[0135] 可植入装置将在Microtruder设备(Rancastle,RC-025-CF-RF)中使用挤出工艺制备。为了便于进料至挤出机,并使 κ -阿片类激动剂和其他物质的混合物能够被掺入至植入物中,EVA在挤出前被研磨成更小的颗粒。如果需要的话,挤出工艺是在氩气下进行,以防止 κ -阿片类激动剂的氧化。所有的共聚物和一种或多种药剂的共混物都是在一个120ml的琥珀瓶中滚动约10分钟制成的。然后将共混物进料通过Microtruder。用于挤出的参数在本领域中是已知的。

[0136] 挤压工艺过程中使用的所有材料都是避光的,以防止光催化氧化。将挤出机设置到所需的温度并允许其达到平衡。当挤出机达到平衡后,大约15克的共混料被挤出并切割成18英寸的棒状。测量的直径为2.4mm。然后将棒状物切割成所需的26mm长的植入物。然后将植入物通过置于铝制筛网上,并将其浸入乙醇(每个植入物约50ml)中进行洗涤。将植入物在乙醇浴中清洗大约30、60或120分钟。将洗涤的植入物通风干燥10分钟,并用烤箱与40℃下干燥1小时随后在真空干燥箱中在30℃下干燥24小时。植入物在氩气存在下装入20ml玻璃瓶,密封,然后通过 γ 辐射灭菌。

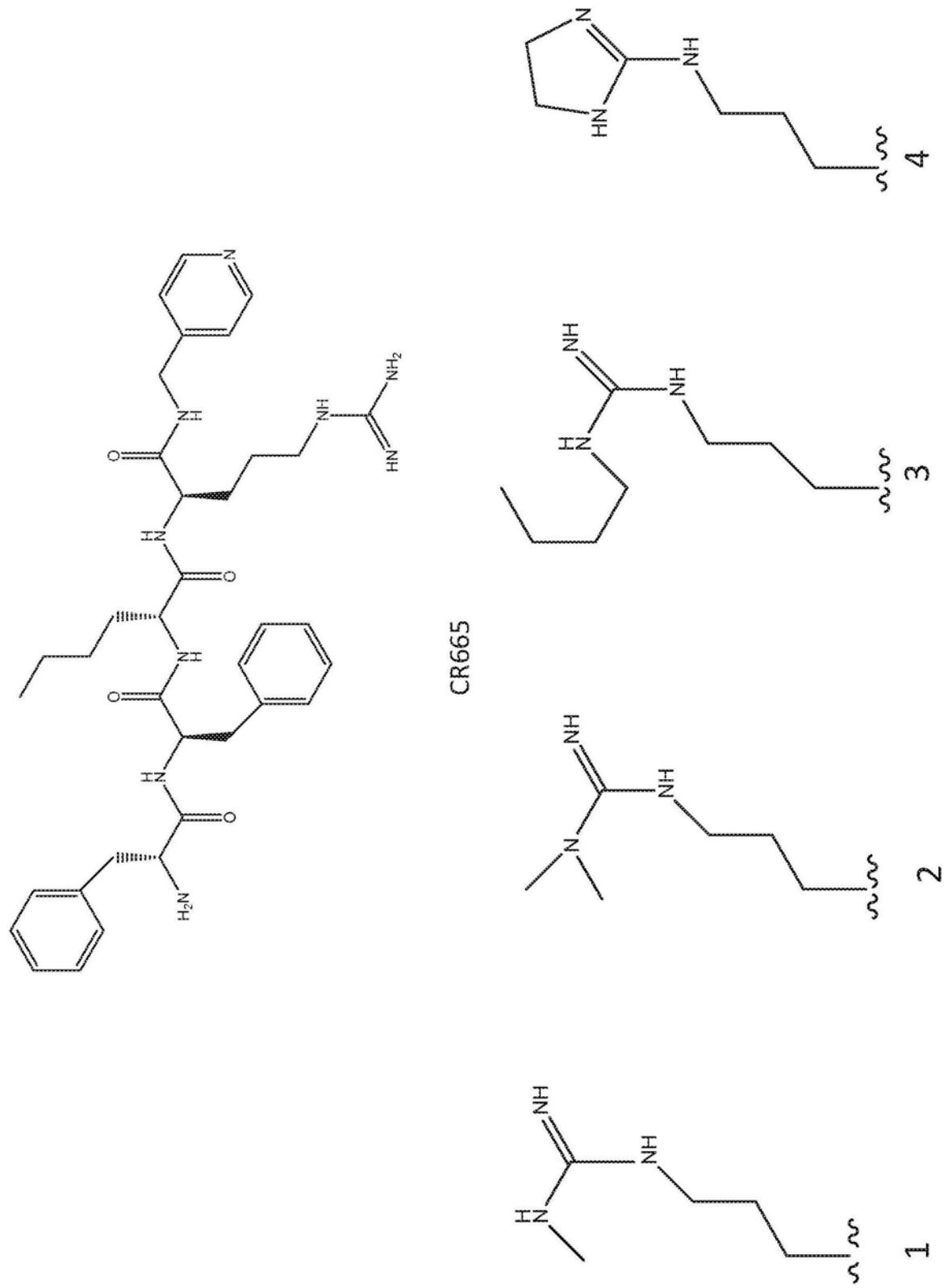


图1

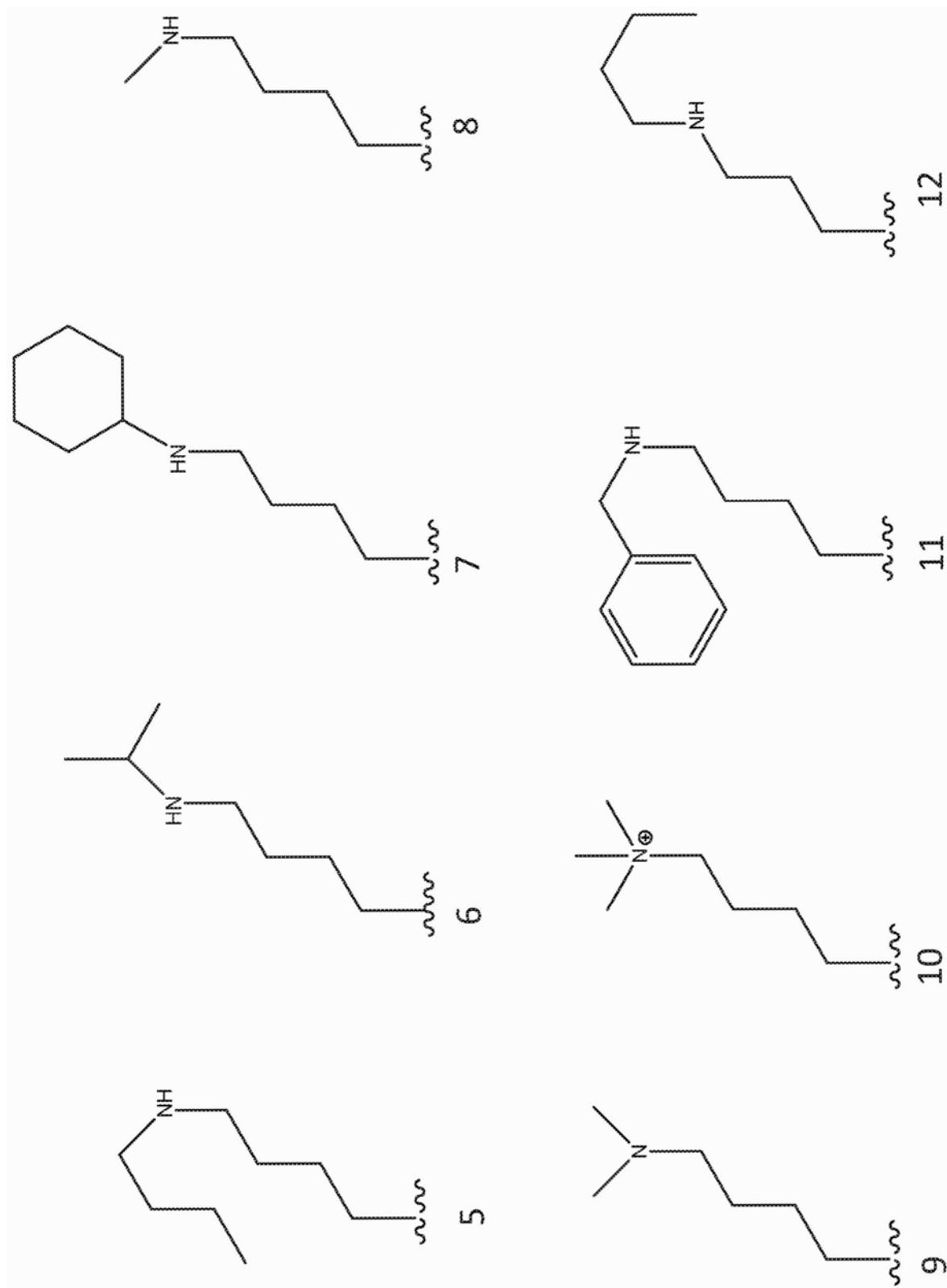


图1续

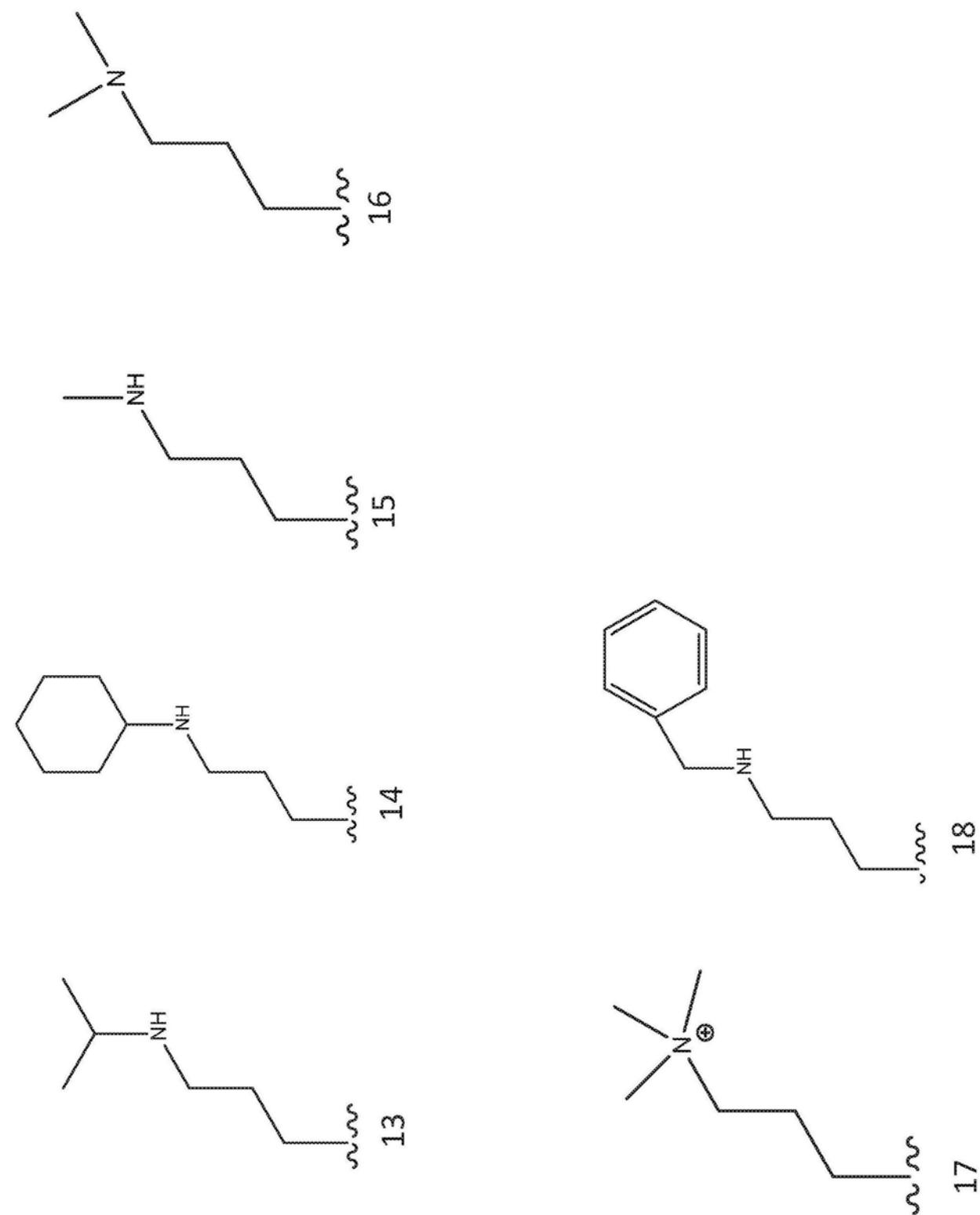


图1续

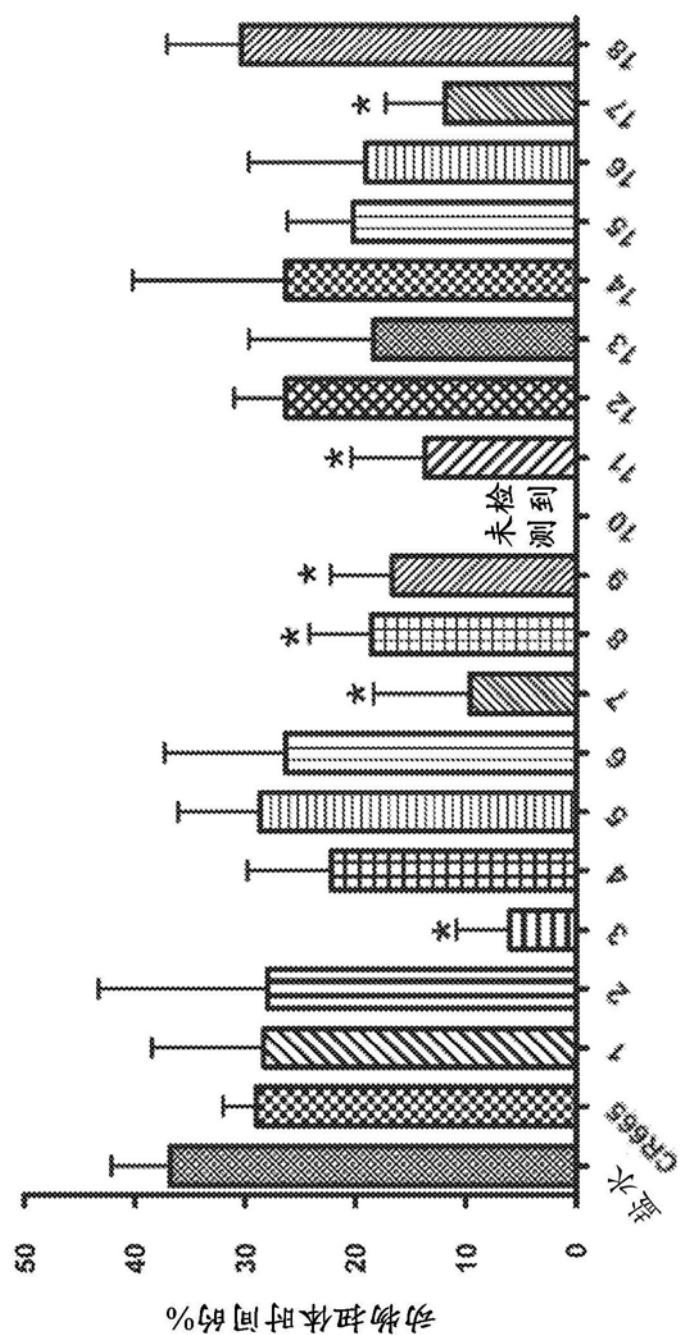


图2

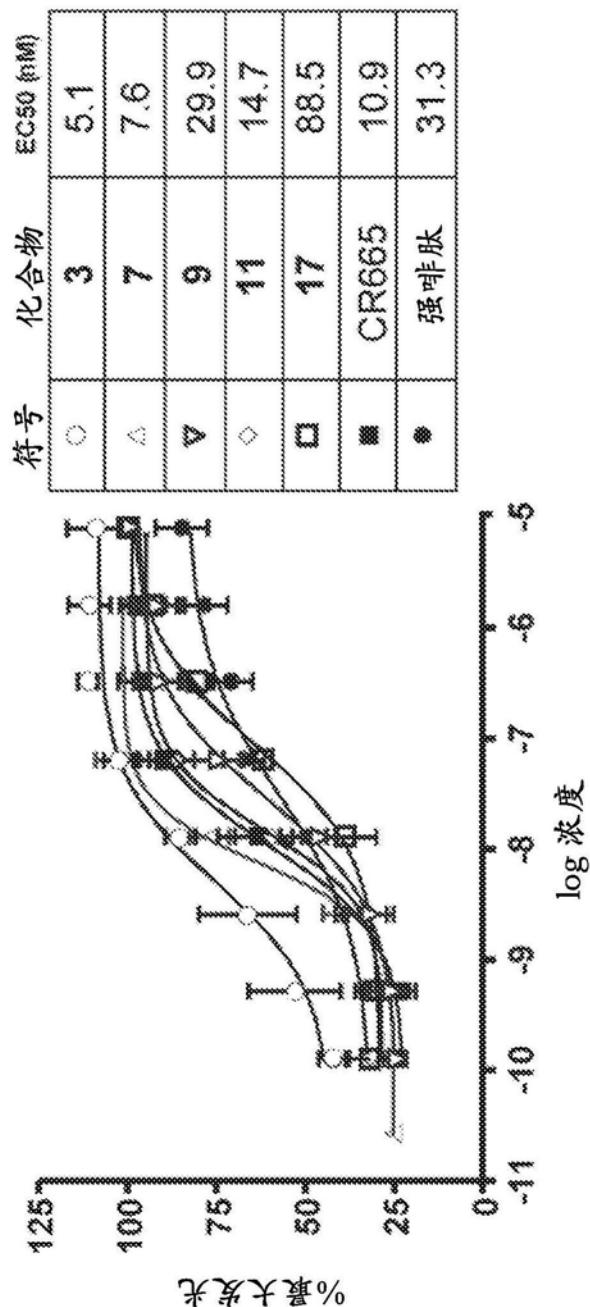


图3

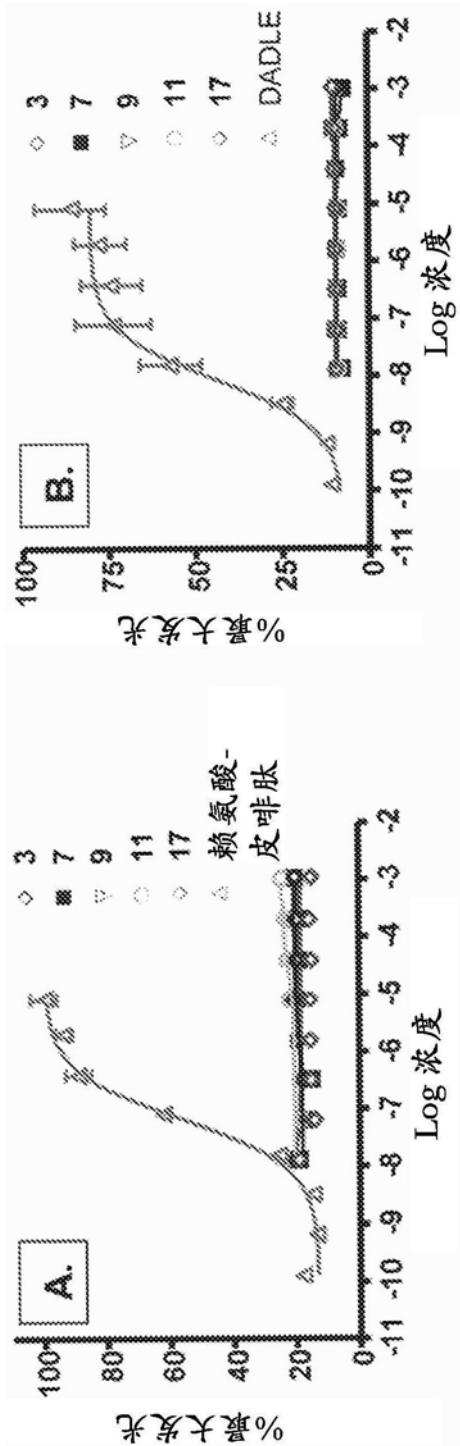


图4

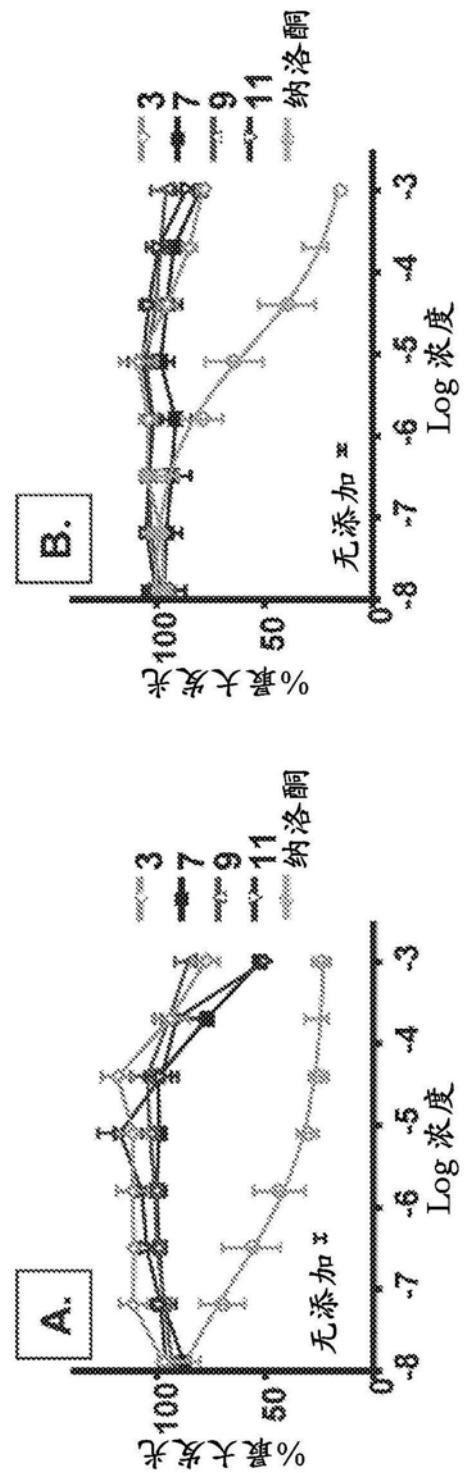


图5

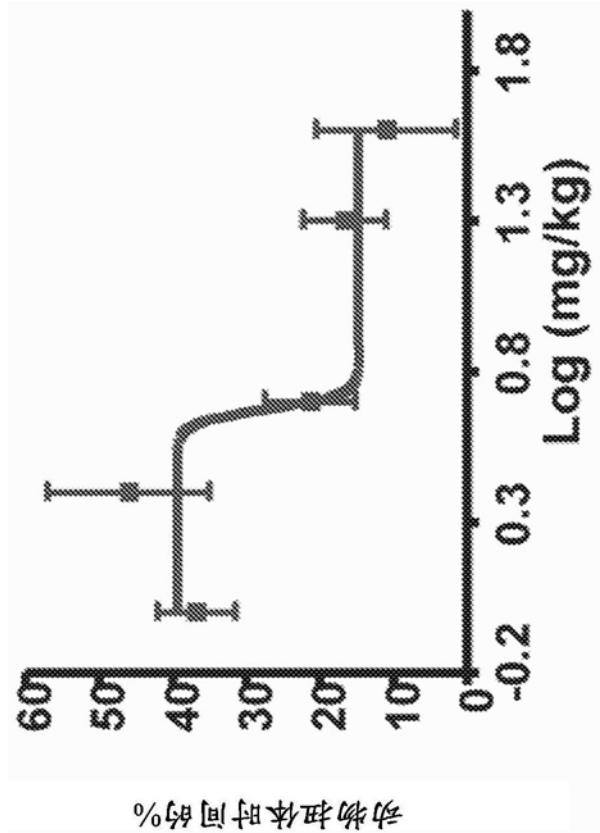


图6

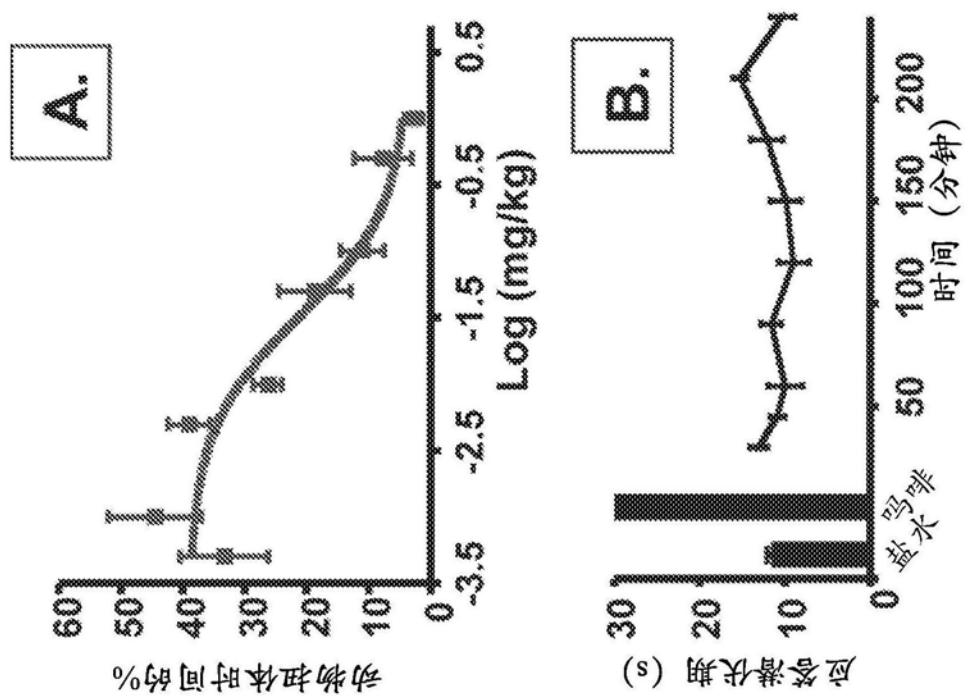


图7

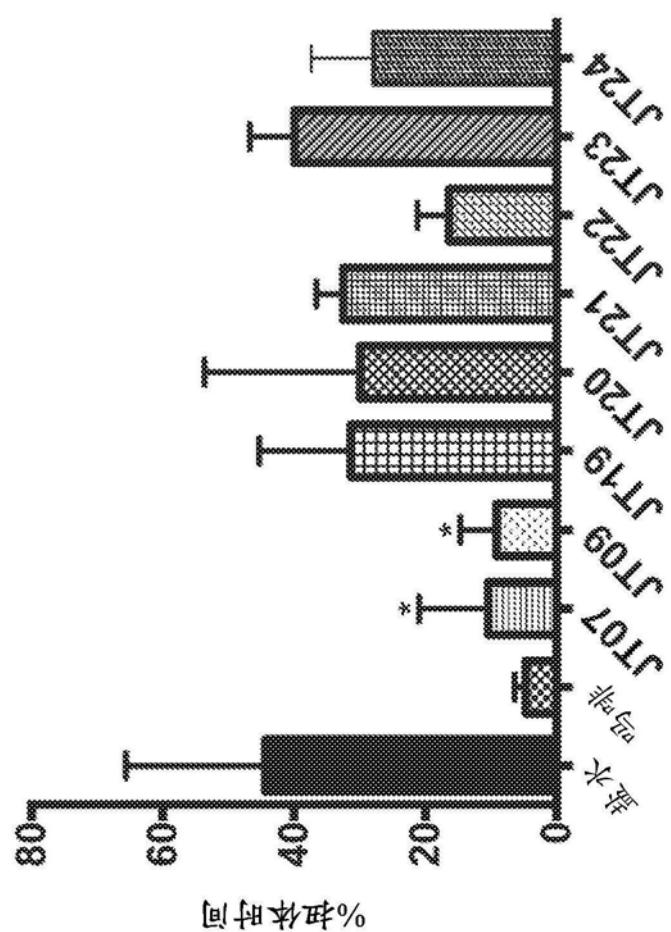


图8

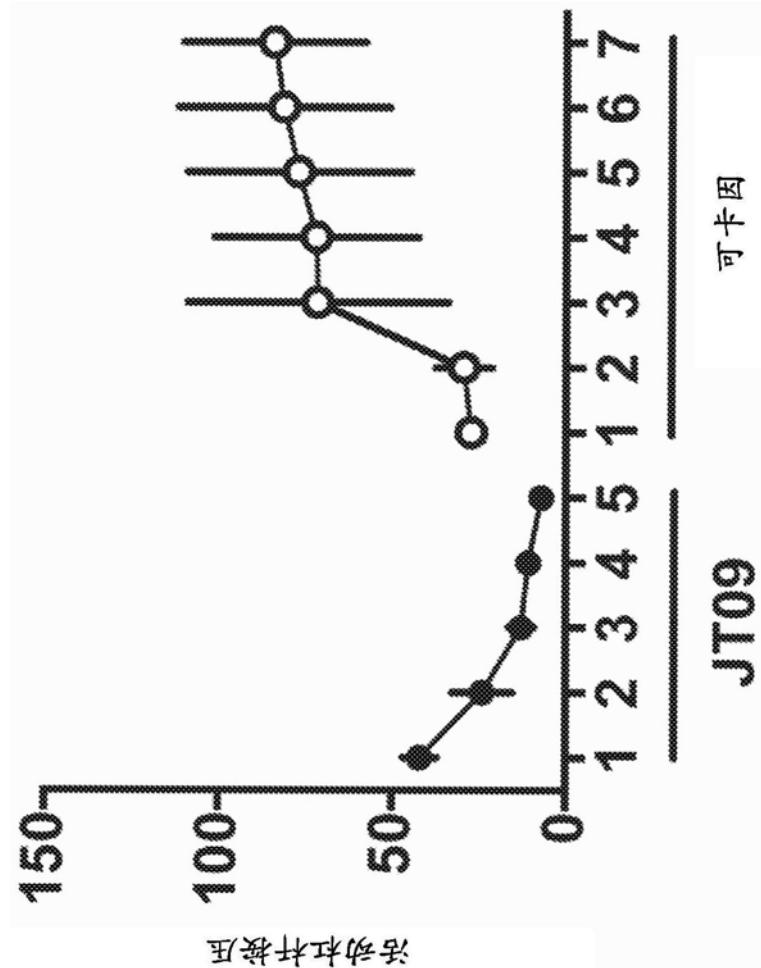


图9

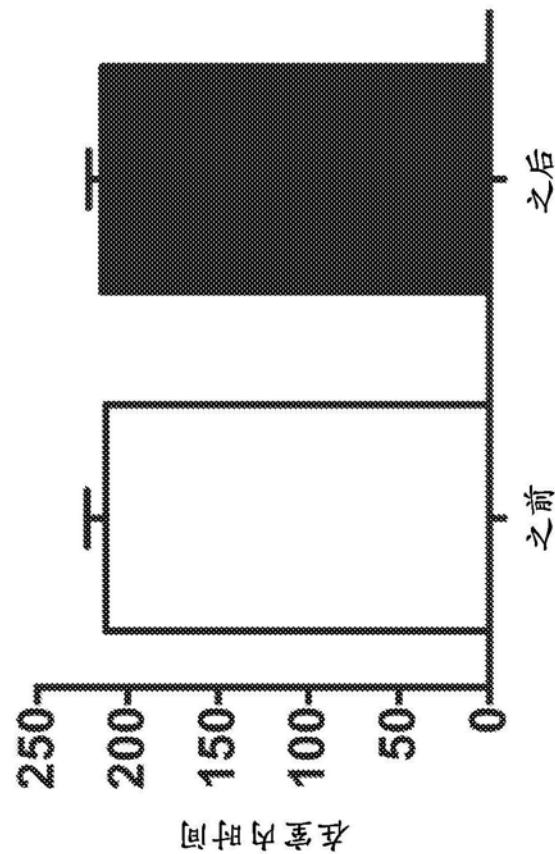


图10

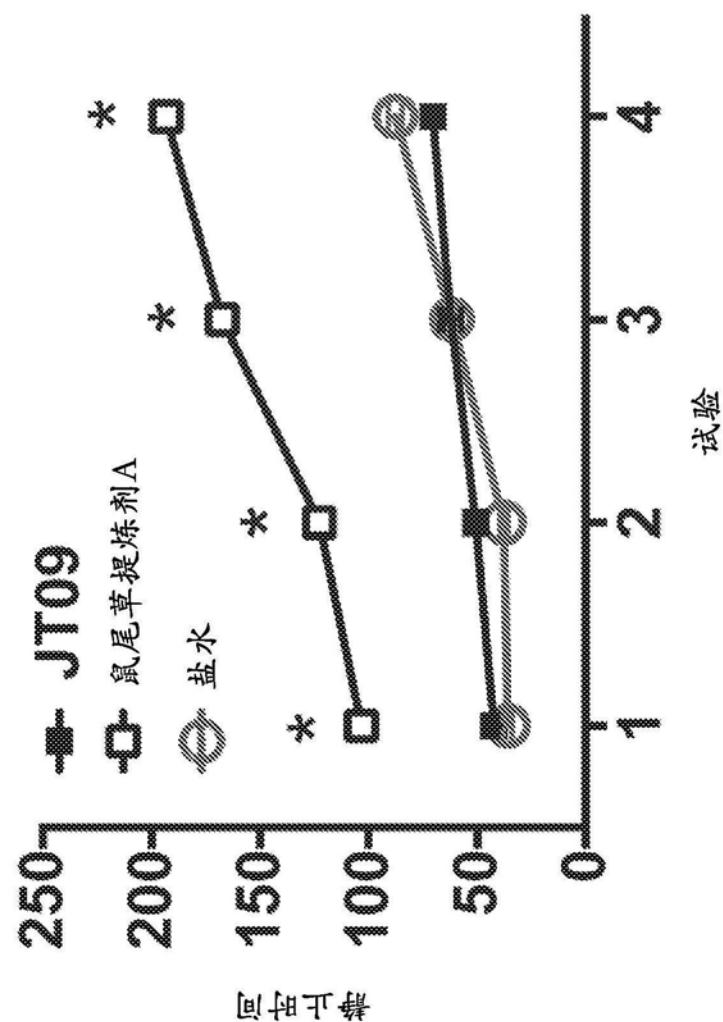


图11

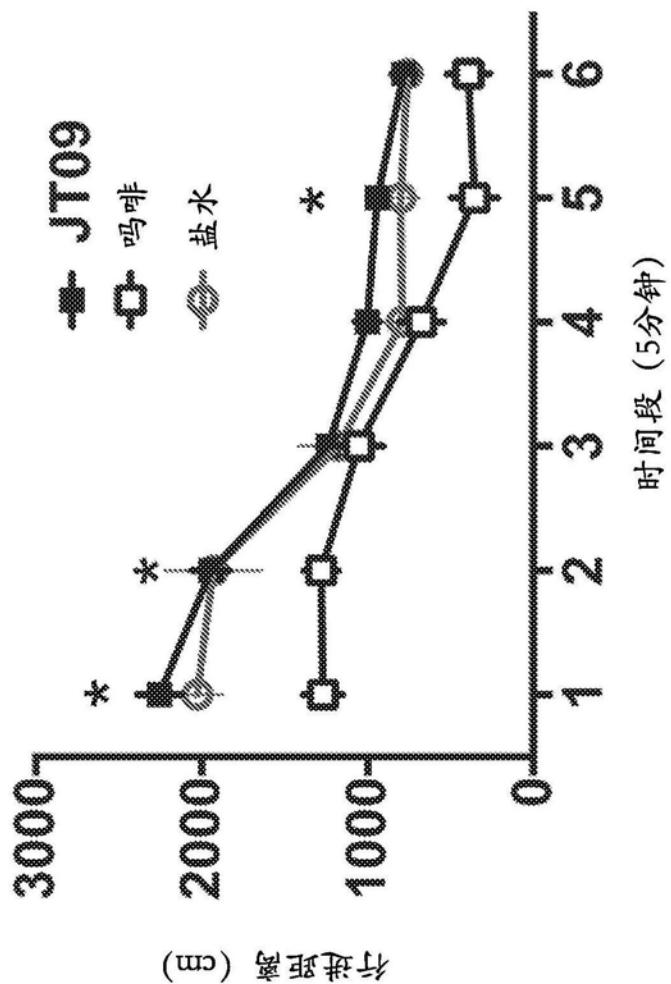


图12