

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-517586

(P2019-517586A)

(43) 公表日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(51) Int.Cl.

**A61K 38/07 (2006.01)**  
**A61K 47/32 (2006.01)**  
**A61K 47/38 (2006.01)**  
**A61K 47/34 (2017.01)**  
**A61K 9/00 (2006.01)**

F 1

A 61 K 38/07  
A 61 K 47/32  
A 61 K 47/38  
A 61 K 47/34  
A 61 K 9/00

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 084  
4 H 045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-516085 (P2019-516085)  
(86) (22) 出願日 平成29年6月5日 (2017.6.5)  
(85) 翻訳文提出日 平成31年1月31日 (2019.1.31)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2017/035874  
(87) 国際公開番号 WO2017/210668  
(87) 国際公開日 平成29年12月7日 (2017.12.7)  
(31) 優先権主張番号 62/345,583  
(32) 優先日 平成28年6月3日 (2016.6.3)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 518428587  
ジェイティー ファーマスティカルズ、  
インク。  
アメリカ合衆国、29464 サウスカロ  
ライナ州、マウント プレザント、300  
ウェスト コールマン ブルバード、ス  
イート 203  
(74) 代理人 100104411  
弁理士 矢口 太郎  
ガネカール、ゴータム  
アメリカ合衆国、29464 サウスカロ  
ライナ州、マウント プレザント、59  
クリアーレーン

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カッパオピオイド受容体アゴニストの持続放出組成物

## (57) 【要約】

【解決手段】 本明細書に開示されるのは、カッパオピオイドアゴニストの持続放出用組成物のための方法および組成物である。本明細書に開示されている修飾カッパオピオイドアゴニストは、CNS選択性に対して高い末梢性を示し、内臓痛および神経因性疼痛を有する患者に有益である。いくつかの実施形態では、式Iのこれらのカッパオピオイドアゴニストは、ミュー受容体またはデルタ受容体に対してアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性をほとんどまたは全く伴わずにカッパ受容体に対して非常に特異的である。いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、CNS依存性の有害作用を引き起こさない。式Iのカッパオピオイドアゴニストは、副作用を誘発するために血液脳関門を通過することができない。

【選択図】 図1 - 1

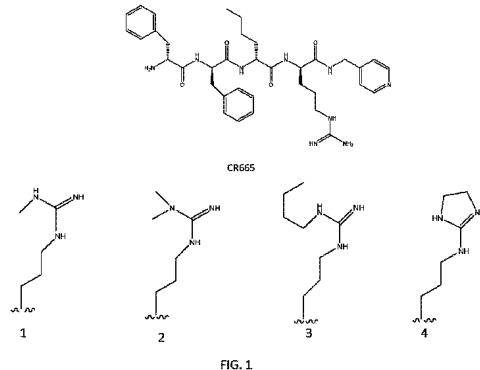


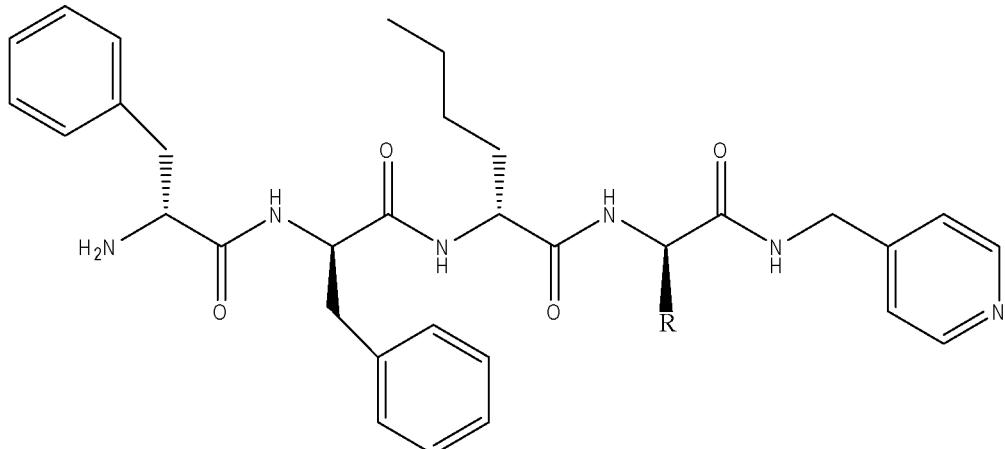
FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生体適合性ポリマー・マトリックスと式 I のカッパオピオイド受容体アゴニストまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および立体異性体とを有する持続放出組成物であつて、

## 【化 1】



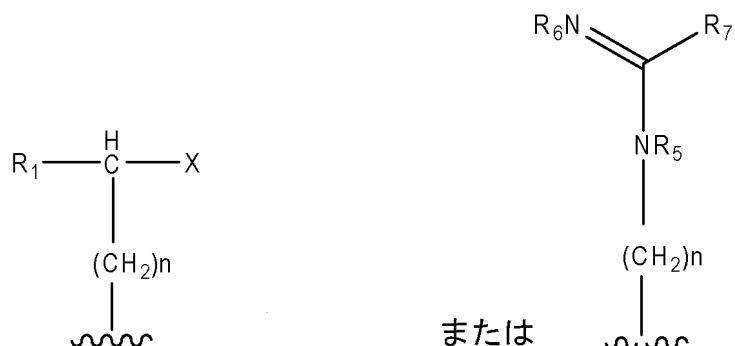
10

(I)

20

式中、 R は、

## 【化 2】



30

または

であり、

式中、 n は、 1 ~ 4 の整数であり、

X は、 -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> または

40

## 【化 3】



であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> のそれぞれは、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 置換アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 置換アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキルであり、

R<sub>7</sub> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 置換アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル

50

、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、または及び-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>であり、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>のそれぞれは、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキルであり、または

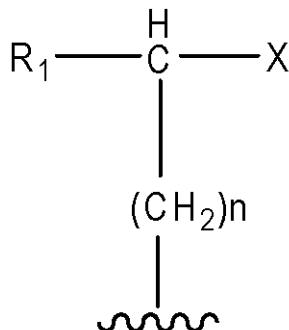
代替的に、R<sub>5</sub>およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環を形成し、または

代替的に、R<sub>6</sub>およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環を形成する、持続放出組成物。 10

**【請求項 2】**

Rが

**【化4】**



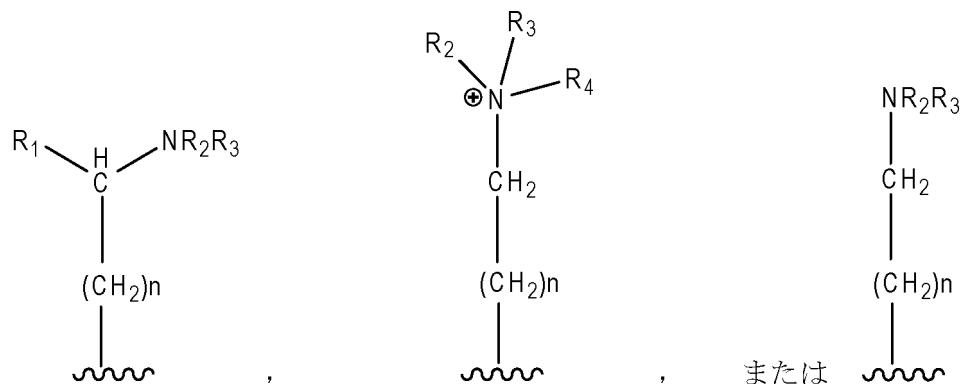
20

である、請求項1記載の持続放出組成物。

**【請求項 3】**

Rが

**【化5】**



30

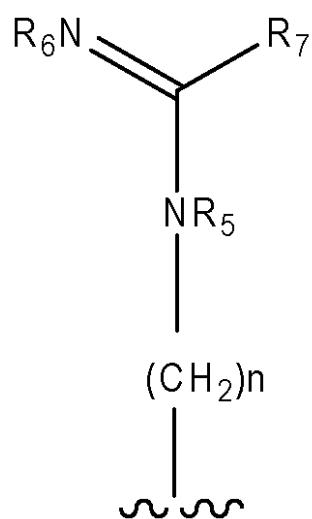
40

である、請求項2記載の持続放出組成物。

**【請求項 4】**

Rが

【化6】

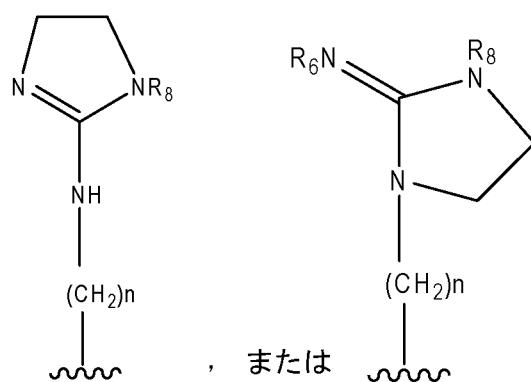
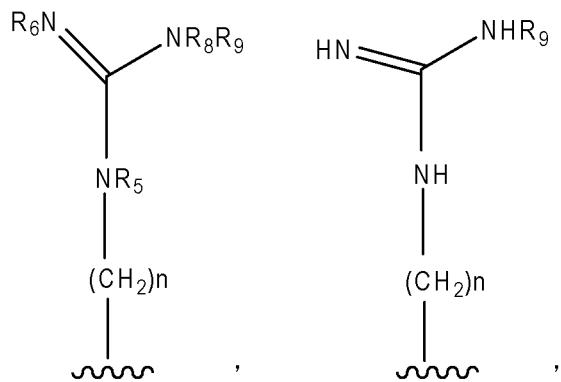


である、請求項1記載の持続放出組成物。

【請求項5】

Rが

【化7】

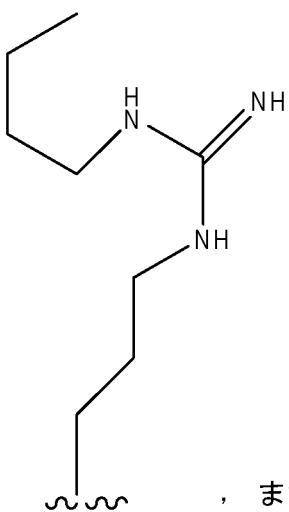
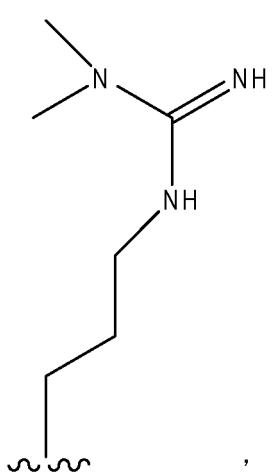
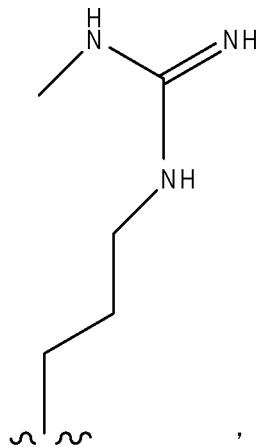


である、請求項4記載の持続放出組成物。

【請求項6】

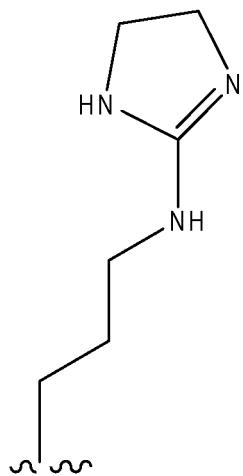
Rが

【化 8】



10

， または



20

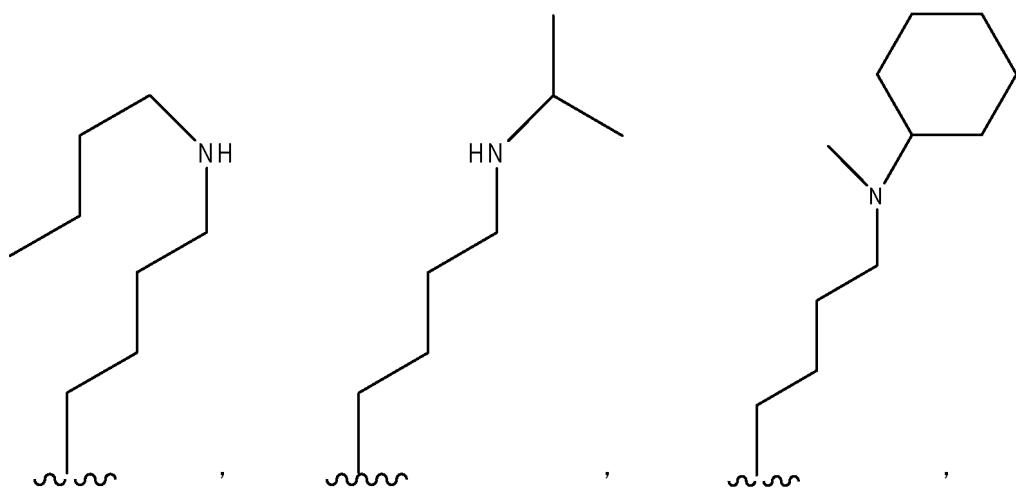
30

である、請求項 4 記載の持続放出組成物。

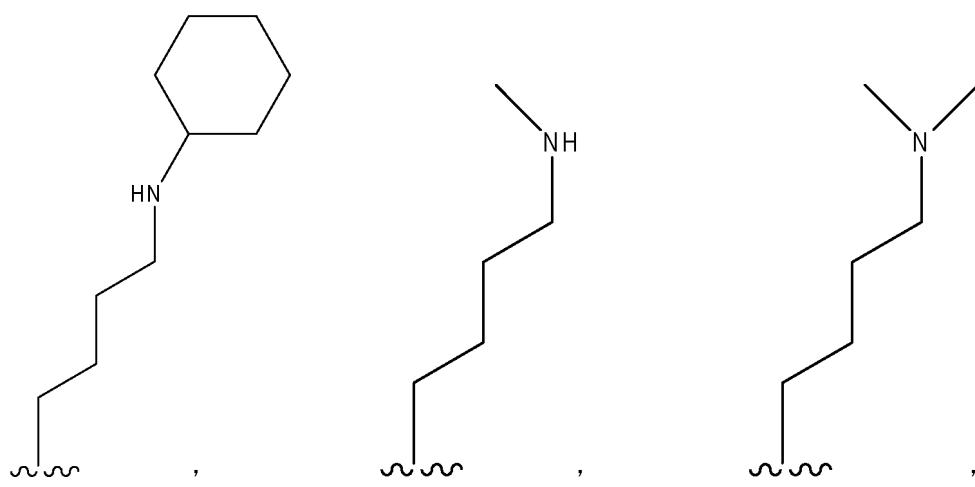
【請求項 7】

R が

【化 9】

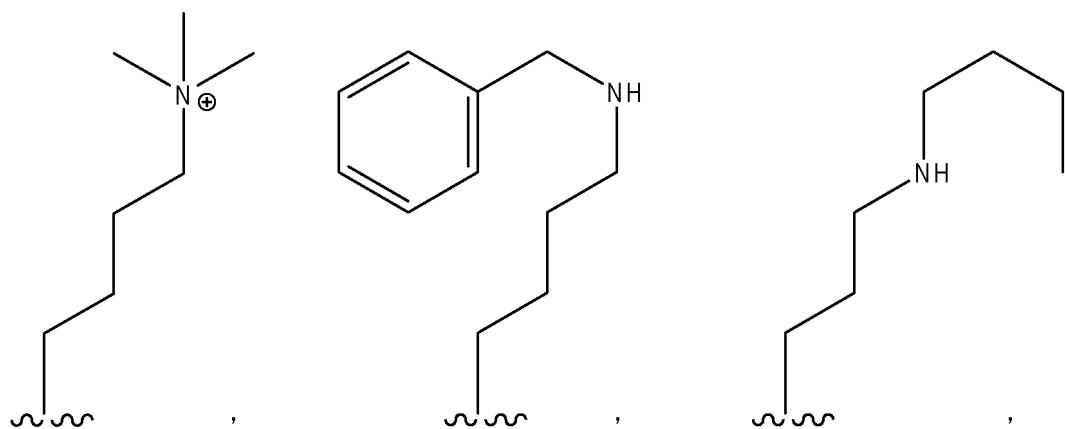


10

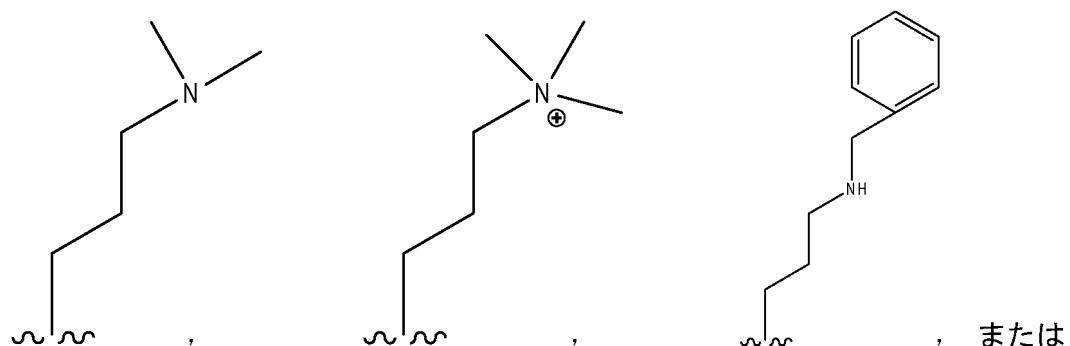
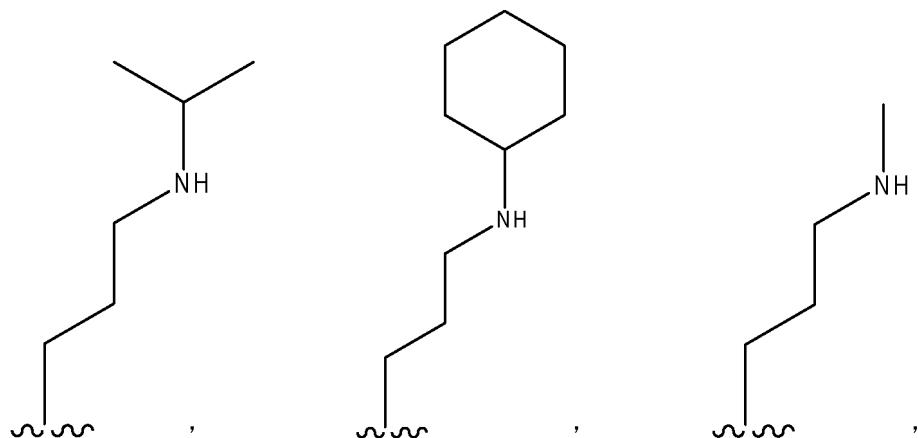


20

30



40



である、請求項 2 記載の持続放出組成物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の持続放出組成物において、前記生体適合性ポリマー・マトリックスは、エチレン酢酸ビニル (EVA) コポリマー、架橋ポリ (ビニルアルコール)、ポリ (ヒドロキシエチルメタクリレート)、アシリル置換セルロースアセテート、加水分解アルキレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルキルエーテル、ポリフッ化ビニル、ポリカーボネート、ポリウレタン、ポリアミド、ポリスルホン、スチレンアクリロニトリルコポリマー、架橋ポリ (エチレンオキシド)、ポリ (アルキレン)、ポリ (ビニルイミダゾール)、ポリ (エステル)、ポリ (エチレンテレフタレート)

、ポリホスファゼン、クロロスルホン化ポリオレフィン、ポリラクチド（P L A）、ポリグリコリド（P G A）、またはそれらの組み合わせである、持続放出組成物。

**【請求項 9】**

請求項 8 記載の持続放出組成物において、前記 E V A コポリマーは、前記コポリマーの全重量の約 3 3 % の酢酸ビニルを有する、持続放出組成物。

**【請求項 10】**

請求項 1 記載の持続放出組成物において、前記カッパオピオイドアゴニストは、前記組成物の全重量の約 1 0 ~ 約 8 5 % を有する、持続放出組成物。

**【請求項 11】**

請求項 1 記載の持続放出組成物において、前記生体適合性ポリマーマトリックスは、約 10  
0 . 5 m m ~ 約 1 0 m m の直径および約 0 . 5 c m ~ 約 1 0 c m の長さを有するロッド状の埋め込み型装置である、持続放出組成物。

**【請求項 12】**

請求項 1 記載の持続放出組成物において、前記組成物は、1 日当たり約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 m g の前記カッパオピオイドアゴニストを放出する、持続放出組成物。

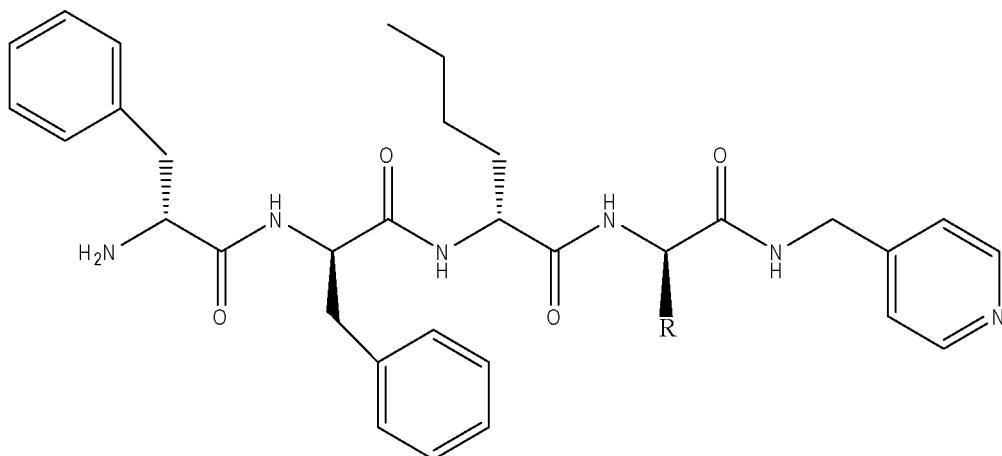
**【請求項 13】**

請求項 1 記載の持続放出組成物において、前記組成物は、約 1 週間 ~ 約 2 4 ヶ月間、前記カッパオピオイドアゴニストを放出する、持続放出組成物。

**【請求項 14】**

対象における慢性疼痛を治療する方法であって、生体適合性ポリマーマトリックスと式 20  
I のカッパオピオイドアゴニストまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および立体異性体とを有する持続放出組成物を前記対象に投与する工程を有し、

**【化 10】**



(I)

式中、R は、

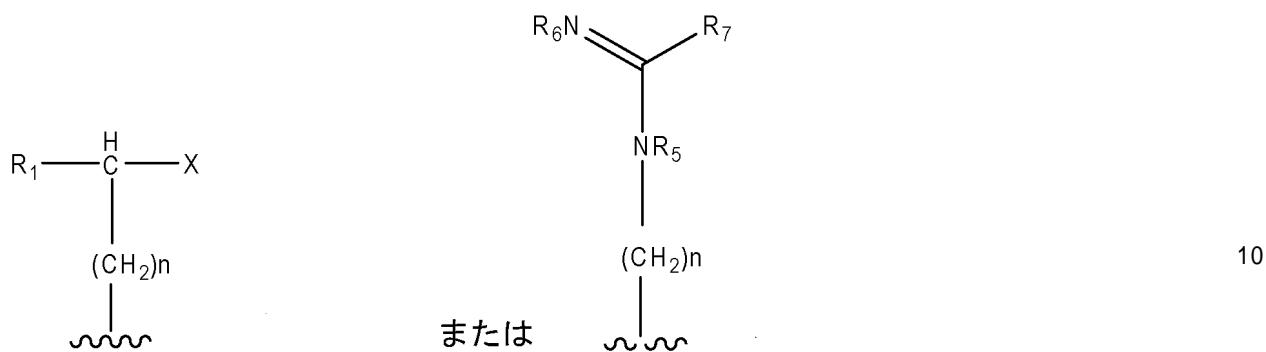
10

20

30

40

## 【化11】

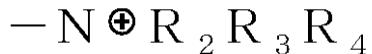


であり、

式中、nは、1～4の整数であり、

Xは、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>または

## 【化12】



20

であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>のそれぞれは、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキルであり、

R<sub>7</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、または-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>であり、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>のそれぞれは、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、またはアリールアルキルであり、または

代替的に、R<sub>5</sub>およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環を形成し、または

代替的に、R<sub>6</sub>およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環を形成し、

前記持続放出組成物は、治療有効量の前記カッパオピオイドアゴニストを長時間にわたって放出する、方法。

## 【請求項15】

請求項14記載の方法において、前記慢性疼痛は、末梢疼痛、内臓痛、温熱痛、骨痛、神経因性疼痛、慢性腰痛、炎症性疼痛、および癌に関連する疼痛、線維筋痛症、過敏性腸症候群、慢性関節症、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、片頭痛、難治性狭心症（胸痛）、間質性膀胱炎（膀胱周囲の炎症）、またはそれらの組み合わせである、方法。

## 【請求項16】

請求項14記載の方法において、前記持続放出組成物は、デポー注射またはインプラントによって投与される、方法。

## 【請求項17】

請求項14記載の方法において、前記持続放出組成物は、約0.5mm～約10mmの直径および約0.5cm～約10cmの長さを有するロッド状の埋め込み型装置である、

30

40

50

方法。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 4 記載の方法において、前記生体適合性ポリマーマトリックスは、エチレン酢酸ビニル( E V A )コポリマー、架橋ポリ( ビニルアルコール )、ポリ( ヒドロキシエチルメタクリレート )、アシリル置換セルロースアセテート、加水分解アルキレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルキルエーテル、ポリフッ化ビニル、ポリカーボネート、ポリウレタン、ポリアミド、ポリスルホン、スチレンアクリロニトリルコポリマー、架橋ポリ( エチレンオキシド )、ポリ( アルキレン )、ポリ( ビニルイミダゾール )、ポリ( エステル )、ポリ( エチレンテレフタレート )、ポリホスファゼン、クロロスルホン化ポリオレフィン、ポリラクチド( P L A )、ポリグリコリド( P G A )、またはそれらの組み合わせである、方法。  
10

**【請求項 1 9】**

請求項 1 4 記載の方法において、前記組成物は、約 1 週間～約 2 4 ヶ月間、前記カッパオピオイドアゴニストを放出する、方法。

**【請求項 2 0】**

請求項 1 4 記載の方法において、前記組成物は、1 日当たり約 0 . 1 m g ～約 1 0 m g の前記カッパオピオイドアゴニストを放出する、方法。

**【請求項 2 1】**

請求項 1 4 記載の方法において、式 I の前記カッパオピオイドアゴニストは、ミューオピオイド受容体またはデルタオピオイド受容体に対するアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性をほとんどまたは全く伴わずにカッパオピオイド受容体に対して非常に特異的である、方法。  
20

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

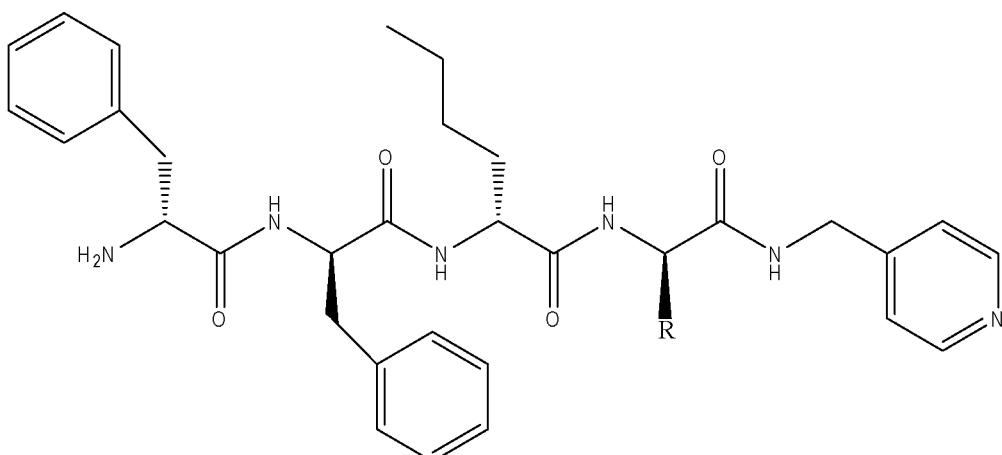
本出願は、2 0 1 6 年 6 月 3 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 4 5 , 5 8 3 号に対する優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

**【0 0 0 2】**

本明細書に開示されるのは、カッパオピオイドアゴニストの持続放出用組成物およびその使用方法である。一実施形態では、持続放出組成物は、生体適合性ポリマーマトリックスおよび式 I のカッパオピオイド受容体アゴニストを含む。  
30

**【0 0 0 3】**

**【化 1】**



(I)

**【発明の概要】**

10

20

30

40

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

別の実施形態では、持続放出組成物は、エチレンビニルアセテート( EVA )コポリマーの生体適合性ポリマーマトリックスを含む。いくつかの実施形態では、EVAポリマーマトリックスは、約0.5～約10mmの直径および約0.5～10cmの長さを有するロッド状の埋め込み型装置である。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の全重量の約10～約85%のカッパオピオイドアゴニストを含む。

## 【0005】

別の実施形態では、対象の慢性疼痛を治療する方法は、それを必要とする前記対象に、生体適合性ポリマーマトリックスおよび式Iのカッパオピオイドアゴニストを含む持続放出組成物であって、治療有効量のカッパオピオイドアゴニストを含む、持続放出組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、慢性疼痛は、末梢疼痛、内臓痛、熱痛、骨痛、神経因性疼痛、慢性腰痛、炎症性疼痛、および癌に関連する疼痛である。

10

## 【0006】

式Iのカッパオピオイドアゴニストは、CNS選択性に対して高い末梢性を示し、内臓痛および神経因性疼痛を有する患者に有益である。いくつかの実施形態では、式Iのこれらのカッパオピオイドアゴニストは、ミューア受容体またはデルタ受容体に対してアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性をほとんどまたは全く伴わずにカッパ受容体に対して非常に特異的である。いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、CNS依存性の有害作用を引き起こさない。式Iのカッパオピオイドアゴニストは、副作用を誘発するために血液脳関門を通過することができない。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0007】

【図1】CR665の構造およびCR665の4位のD-Arg残基を修飾することによって調製されたCR665の種々の類似体を図示する図である。

【図2】ラットの酢酸誘発ライジングアッセイにおける化合物1～18の効果を示す図である。結果は、各化合物についてn=3～9の平均±SEMとして示す。アスタリスクは、その値がスチュードントのT検定による生理食塩水対照値と有意に異なることを示す、p<0.05。

30

【図3】DiscoverX PathHunter(商標)ベータ-アレスチンプラットフォームにおける化合物#3、7、9、11、および17によるカッパ受容体の用量反応(およびEC<sub>50</sub>)活性化を示す図である(95%信頼水準(nM); #3: 1.38～18.67、#7: 5.63～13.14、#9: 1.5.34～54.48、#11: 8.15～26.77、#17: 4.7.2～166.0; CR665: 9.07～13.14; ダイノルフィン: 10.14～96.62)。個々の点は、3～6回の別々の繰り返しの平均±SEMである。

30

【図4】DiscoverX PathHunter(商標)ベータアレスチンプラットフォームにおける化合物3、7、9、11、および17によるミューオピオイド受容体(A)およびデルタオピオイド受容体(B)の活性化を示す図である。200nMのLys-デルモルフィンおよびDADLEは、それぞれミューア受容体およびデルタ受容体の陽性対照として作用した。個々の点は、3～6回の別々の繰り返しの平均±SEMである。活性化は、検出されなかった。

40

【図5】DiscoverX PathHunter(商標)ベータアレスチンプラットフォームにおける化合物3、7、9、11、および17によるミューオピオイド受容体(A)およびデルタオピオイド受容体(B)のアンタゴニズムを示す図である。ナロキソンは、ミューア受容体およびデルタ受容体の両方に対する陽性対照アンタゴニストとして作用したが、200nMのLys-デルモルフィンおよびDADLEは、それぞれ対照アゴニストであった。アゴニストおよび/またはアンタゴニストを添加していない細胞の平均±SEMは、「添加なし」という言葉の隣に×およびエラーバーで示されている。個々の点は、3～6回の別々の繰り返しの平均±SEMである。

50

【図6】酢酸ライジングモデルにおける化合物9の経口用量反応評価を示す図である（EC<sub>50</sub> = 4.7 mg / kg）。個々の点は、平均値±SEMであり、全てのデータ点についてn = 3である。

【図7】化合物9の末梢選択性を示す図である。A）ライジングアッセイにおける静脈内用量反応（EC<sub>50</sub> = 0.032；95%信頼水準の0.0095～0.1069 mg / kg；個々の点は、平均値±SEMであり、全てのデータ点についてn = 3である）。B）30 mg / kgの化合物9のホットプレートアッセイ。個々の点は、平均値±SEMであり、全てのデータ点についてn = 3である。生理食塩水対照からの変化は、検出されなかった。

【図8】ラットの酢酸誘発ライジングアッセイにおける化合物の効果を示す図である。結果は、各化合物についてn = 2～8の平均±SEMとして示す。アスタリスクは、その値がスチューデントのt検定によるモルヒネ対照値と有意差がないことを示す、\* p < 0.05。

【図9】自己投与手順の結果を示す図である。平均能動レバー押しおよび平均注入（n = 8）2時間セッションオペラント自己投与セッション。JT09は、5日間にわたってラットのレバー反応を維持することができなかった。注入回数は、JT09投与の1日目と比較して4日全てで減少した[F(4, 28) = 9.04, p < 0.0001]、およびDunnett事後、p < 0.05]。さらに、これらのラットが報酬処理に欠陥がないことを確実にするために、鼻突き操作を使用してJT09をコカインと交換し、コカイン能動レバー押しの数を7日間にわたって増加させ[F(6, 42) = 4.6, p < 0.0012]、6日目および7日目は、有意により能動的なレバー押しであった（Dunnett事後、p < 0.05）。

【図10】条件付き場所選好手順の結果を示す図である。JT09（20 mg / kg、経口）は、条件付き場所選好手順において区画配置に影響を及ぼさなかった。各区画（黒色バー）についてのベースライン選好は、コンディショニングの前に評価され、薬物治療後に変化しなかった（\* p < 0.05）。

【図11】強制水泳アッセイの結果を示す図である。JT09（20 mg / kg、経口）、サルビノリンA（1 mg / kg、腹腔内）、または生理食塩水（2 mL、経口）の単回投与から30分後の強制水泳試験の最後の試行中の不動時間（秒）。生理食塩水およびJT09は、各試行で統計的に区別がつかなかった（スチューデントのt検定、p < 0.05）。サルビノリンAとJT09との間には有意な相互作用があり[F(3, 30) = 1.17, p < 0.0001]、具体的には、JT09で治療したラットは、全ての試行中のサルビノリンAに対して不動に過ごす時間量が少なかった（Sidakの多重比較、p < 0.05）。さらに、治療の主な効果[F(1, 10) = 9.47, p < 0.0001]および時間[F(3, 30) = 4.18, p < 0.0001]もまた有意であった。データは、n = 8の平均±SEMとして表す。

【図12】自発運動量試験の結果を示す図である。JT09（20 mg / kg、経口）、モルヒネ（10 mg / kg、腹腔内）、または生理食塩水（2 mL、経口）の単回投与から30分後の活性試験中の移動時間（センチメートル）。生理食塩水およびJT09は、全ての時間ビンで統計的に区別がつかなかった（スチューデントのt検定、p < 0.05）。モルヒネとJT09との間には有意な相互作用があり[F(5, 70) = 7.0, p < 0.0001]、具体的にはJT09は、時間ビン1、2、および5の間のモルヒネに対してより高い自発運動を有した（Sidakの多重比較、p < 0.05）。さらに、治療の主な効果[F(1, 14) = 18.6, p < 0.0007]および時間[F(5, 70) = 8.4, p < 0.0001]もまた有意であった。データは、平均±8として表す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0008】

痛みは、米国で医療的介入を求めるよう人々を導く最も一般的な症状である。慢性疼痛を有する人々の推定値は、大きく変動するが、2001年の研究では、過去3ヶ月間に50%の個人が「何らかの」慢性疼痛を有すると報告し、14%が「有意な」慢性疼痛を

10

20

30

40

50

有すると報告し、6%が「深刻な」慢性疼痛を有すると報告した。これらの値は、年齢、癌、入院中の患者で増加する。一般開業医の大多数(81%)は、疼痛管理は、助けを求めている患者の半数以上で無効であると考えている。うまく管理することが最も困難な疼痛は、内臓痛、熱痛、骨痛、および神経因性疼痛を含む慢性疼痛、ならびに癌に関連する疼痛である。現在、オピオイドおよび非オピオイドの2つの主要なタイプの慢性疼痛治療薬が使用されており、どちらも重要な制限を有する。非オピオイド鎮痛剤には、パラセタモールおよびNSAIDsが含まれ、これらは全て、通常COX-1およびCOX-2酵素の阻害を通してプロスタグランジン形成を標的とする。非選択性COX阻害剤は、腎機能障害、GI潰瘍形成、および血小板凝集の阻害を含む、COX-1阻害に関連した有害な副作用をもたらす。オピオイドは、中等度から重度の慢性疼痛の治療に使用される鎮痛剤の主要な種類である。これらの化合物は、吐き気、嘔吐、便秘、呼吸低下、および神経毒性を含む様々な副作用を有する。最も重要なことに、患者は、これらの薬剤を常習し、耐性をもつようになる可能性があり、これにより、治療的価値を維持するために用量漸増を必要とする。

10

#### 【0009】

オピオイド鎮痛作用の媒介は、3つの受容体、缪ー、カッパ、およびデルタを通して起こる。これらの受容体の活性化は、中枢的にのみ起こると長い間考えられていたが、近年、受容体は、内因性オピオイドまたはオピオイド薬によって調節することができる末梢感覚ニューロンにおいて見出された。オピオイドはまた、抗炎症特性を有し、それ故それらは、正常組織に対して損傷を受けた(炎症性)組織においてより顕著な鎮痛効果を示す。これは、炎症事象中のオピオイド受容体の上方制御および免疫呼び出しからのオピオイドペプチド(エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィンなど)の放出の結果であると思われる。神経因性疼痛をもたらす機械的神経損傷もまた、オピオイド受容体の上方制御、および対応するより大きなオピオイド鎮痛効果をもたらす。内因性オピオイドペプチドは、刺激ニューロンの損傷に反応し、および炎症に反応して免疫細胞によって放出され、これは炎症および付随する疼痛に対する規制された反応と一致する。最後に、最近の研究は、全身投与および中枢投与されたオピオイドが、末梢オピオイド受容体のアゴニストとして主に(50~80%)作用できることを示唆している。

20

#### 【0010】

オピオイドは、CNSおよび末梢の両方において、3つのオピオイド受容体を差別的に標的とし、これは有害な副作用をもたらす可能性がある。缪ー受容体に対するアゴニストは、現在最もよく使用されているオピオイドであるが、多幸感の誘発、嗜癖、呼吸抑制、および消化管阻害に苦しんでいる。カッパ・オピオイド・アゴニスト(Kappa opioid agonists: K<sub>OA</sub>s)は、これらの効果のいずれも示さず、内臓痛モデルにおいて最も有効なオピオイドであることが示されている。潜在的により有望なものは、FE20041およびFE200665(CR665)を含むペプチド化合物であり、これらは、非常に高い末梢対中枢活性を示し、内臓痛および神経因性疼痛を有する患者において有益であることが示されており、負の副作用を伴わずに初期のK<sub>OA</sub>sと同じ鎮痛効果を有する。しかしながら、これらのペプチドは、経口的に活性ではなく、それは末梢疼痛のための広域鎮痛剤としてのその潜在的な使用を劇的に制限する。

30

#### 【0011】

本開示は、記載されている特定のシステム、装置、および方法が変動する可能性があるため、これらに限定されない。説明に使用される用語は、特定のバージョンまたは実施形態を説明することのみを目的としており、範囲を限定することを意図していない。

40

#### 【0012】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキル」は、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基を意味する。アルキルは、ヘテロアルキルであってもよい。

#### 【0013】

本明細書で使用されるとき、用語「置換アルキル」は、アルキルの炭素に結合した1つまたはそれ以上の水素原子が別の基により置換されている、直前に記載されたようなアル

50

キルを指す。

【0014】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアルキル」は、1つまたはそれ以上のC原子が酸素、窒素、硫黄、またはそれらの組み合わせによって置換されているアルキル基を指す。

【0015】

本明細書で使用されるとき、用語「アルケニル」は、1つまたはそれ以上の二重炭素-炭素結合を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。アルケニルは、ヘテロアルケニルであってもよい。

【0016】

本明細書で使用されるとき、用語「置換アルケニル」は、アルケニルの炭素に結合した1つまたはそれ以上の水素原子が別の基によって置換されている、直前に記載されたようなアルケニルを指す。

【0017】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアルケニル」は、1つまたはそれ以上のC原子が酸素、窒素、硫黄、またはそれらの組み合わせによって置換されているアルケニル基を指す。

【0018】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキニル」は、1つまたはそれ以上の三重炭素-炭素結合を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。アルキニルは、ヘテロアルキニルであってもよい。

20

【0019】

本明細書で使用されるとき、用語「置換アルキニル」は、アルキニルの炭素に結合した1つまたはそれ以上の水素原子が別の基によって置換されている、直前に記載されたようなアルキニルを指す。

【0020】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアルキニル」は、1つまたはそれ以上のC原子が酸素、窒素、硫黄、またはそれらの組み合わせによって置換されているアルキニル基を指す。

【0021】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」は、単環式、二環式、または多環式（例えば、2、3、または4つの縮合環を有する）芳香族炭化水素を意味する。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～20個の炭素原子または6～10個の炭素原子を有する。アリール基の例としては、これらに限定されるものではないが、フェニル、ビフェニル、ベンジル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルなどを含む。アリールは、ヘテロアリールであってもよい。

30

【0022】

本明細書で使用されるとき、用語「置換アリール」は、任意の炭素原子に結合した1つまたはそれ以上の水素原子が1つまたはそれ以上の官能基によって置換されている、直前に記載されたようなアリールを指す。

【0023】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」は、最大20個の環形成原子（例えば、C）を有し、および少なくとも1つのヘテロ原子環員（環形成原子）、例えば硫黄、酸素、または窒素を有する芳香族複素環を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、少なくとも1つまたはそれ以上のヘテロ原子環形成原子を有し、それらの各々は、独立して、硫黄、酸素、または窒素である。

【0024】

本明細書で使用されるとき、用語「アリールアルキル」は、アリールで置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルを意味する。

【0025】

40

50

本明細書で使用されるとき、用語「複素環式環」は、5～7員の単環式もしくは二環式または7～10員の二環式複素環式環系を意味し、その任意の環は、飽和でも不飽和でもよく、かつ炭素原子とN、O、およびSから選択される1～3つのヘテロ原子とから成ってもよく、NおよびSヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてもよく、Nヘテロ原子は、任意選択で四級化されていてもよく、上記の複素環式環のいずれがベンゼン環に縮合している任意の二環式基を含む。

#### 【0026】

組成物の「治療有効量」または「有効量」は、所望の効果を達成するために、すなわち栄養的健康を補完するため、促進するため、または増加させるために計算された所定量である。本方法によって企図される活性は、必要に応じて、治療的処置および／または予防的処置の両方を含む。治療的および／または予防的効果を得るために本発明に従って投与される化合物の具体的な用量は、もちろん、例えば、投与される化合物、投与経路、および治療されている症状を含む場合を取り巻く特定の状況によって決定される。投与される有効量は、治療される症状、投与される化合物の選択、および選択された投与経路を含む関連する状況に照らして医師によって決定されてもよい。本発明の化合物の治療有効量は、典型的には、生理学的に許容される賦形剤組成物中で投与したときに、標的組織中で有効な全身濃度または局所濃度を達成するのに十分であるような量である。

10

#### 【0027】

「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が製剤の他の成分と相溶性でなければならず、そのレシピエントに有害ではないことを意味する。

20

#### 【0028】

本明細書で使用されるとき、用語「から成る」または「から成る」は、装置または方法が、特定の特許請求された実施形態または特許請求の範囲に具体的に列挙された要素、工程、または成分のみを含むことを意味する。

#### 【0029】

用語、含むが遷移句として使用される実施形態または特許請求の範囲では、そのような実施形態は、用語「含む」を「から成る」または「から本質的に成る」という用語で置き換えることも想定することができる。

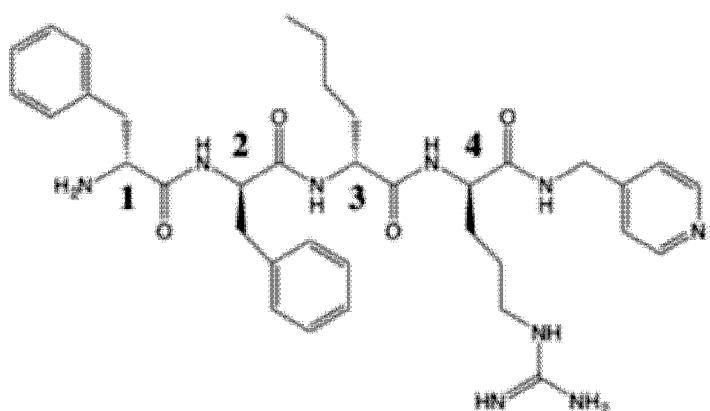
30

#### 【0030】

末梢由来の慢性疼痛を含む疼痛治療用の新規組成物の開発に対する重大な必要性が存在する。本明細書に開示されているのは、修飾C R 6 6 5の持続放出組成物である。これらのC R 6 6 5類似体は、4位に安定性および経口利用可能性を改善する修飾を含有する。C R 6 6 5は、以下の構造を有するD-アミノ酸含有テトラペプチド(D-Phe-D-Phe-D-Nle-D-Arg-NH-4-ピコリル)である。

#### 【0031】

## 【化2】



10

## CR665

## 【0032】

本明細書に開示されているのは、オピオイドアゴニスト活性を有する様々な構造修飾を含有するC R 6 6 5の類似体である。C R 6 6 5の4位のD - Arg残基を修飾D - Arg残基またはD - Lys残基を含有する誘導体に変換した。本明細書に開示されている修飾カッパオピオイドアゴニストは、C N S選択性に対して高い末梢性を示し、内臓痛および神経因性疼痛を有する患者に有益である。いくつかの実施形態では、式Iのこれらのカッパオピオイドアゴニストは、ミュー受容体またはデルタ受容体に対してアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性をほとんどまたは全く伴わずにカッパ受容体に対して非常に特異的である。いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、C N S依存性の有害作用を引き起こさない。式Iのカッパオピオイドアゴニストは、副作用を誘発するために血液脳関門を通過することができない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているC R 6 5の修飾類似体は、持続放出組成物の一部である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているC R 6 5の修飾類似体は、経口活性化合物である。

20

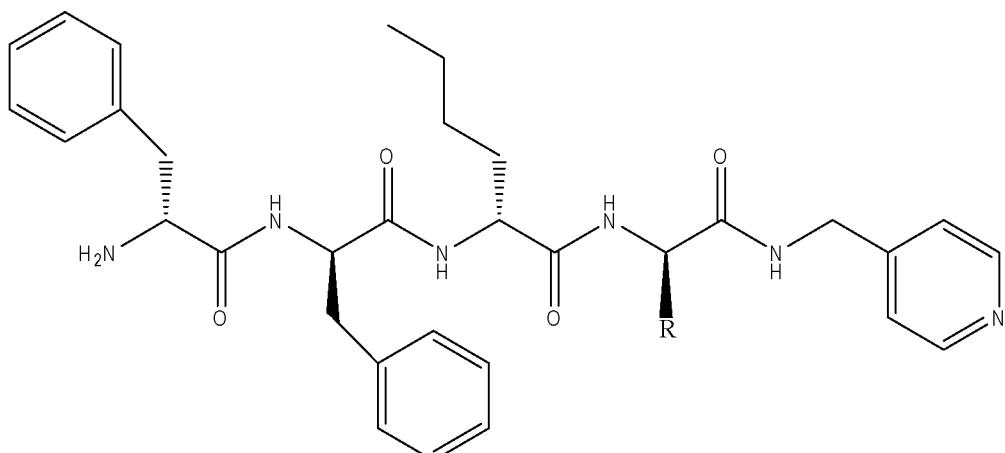
30

## 【0033】

いくつかの実施形態では、カッパオピオイドアゴニストは、式Iのもの、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および立体異性体である。

## 【0034】

## 【化3】



10

(I)

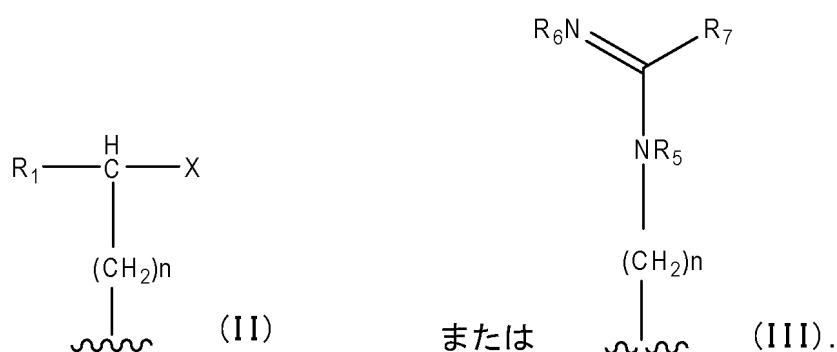
## 【0035】

いくつかの実施形態では、式IのRは、以下のように式IIまたは式IIIによって表される。

20

## 【0036】

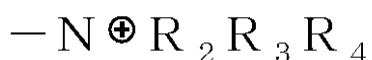
## 【化4】



30

(式中、nは、1～4の整数であり；Xは、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>または

## 【化5】



40

であってもよく；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキルであり；R<sub>7</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、または-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>であってもよく；

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>置換アルケニル、

50

$C_1 \sim C_5$  アルキニル、 $C_1 \sim C_5$  置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキルであり；

いくつかの実施形態では、 $R_5$  および  $R_9$  は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成し；

いくつかの実施形態では、 $R_6$  および  $R_9$  は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成する。）

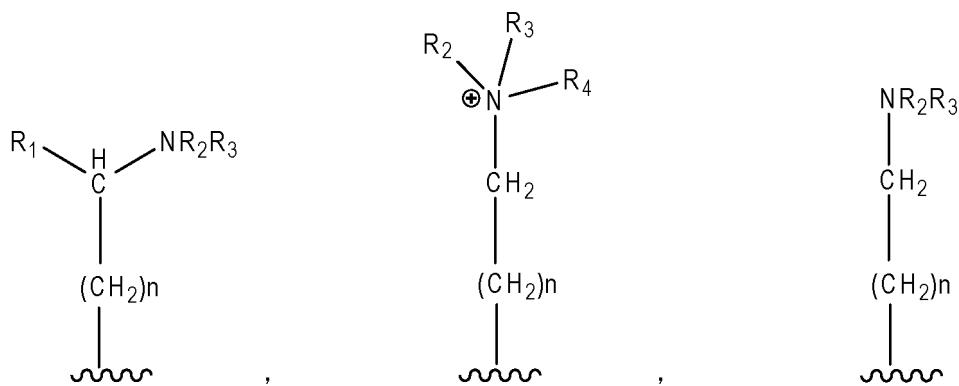
【0037】

式 I I の非限定的な実施形態は、以下を含む。

【0038】

【化6】

10



20

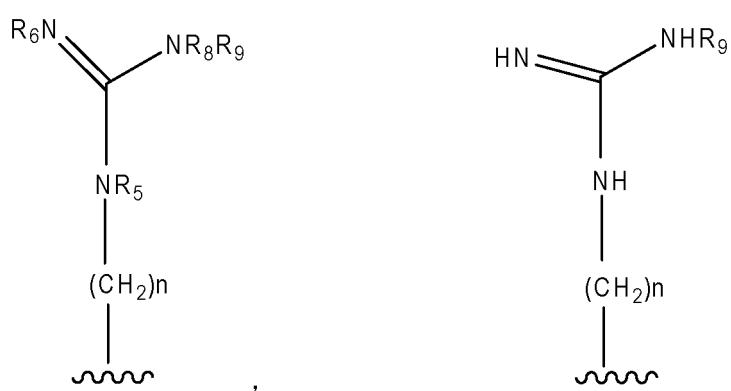
【0039】

いくつかの実施形態では、式 I I I の非限定的な例は、以下のものを含む。

【0040】

【化7】

30



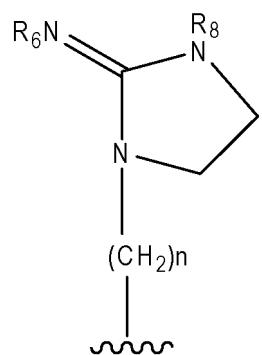
40

【0041】

いくつかの実施形態では、 $R_5$  および  $R_9$  は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下のような複素環を形成する。

【0042】

【化8】



10

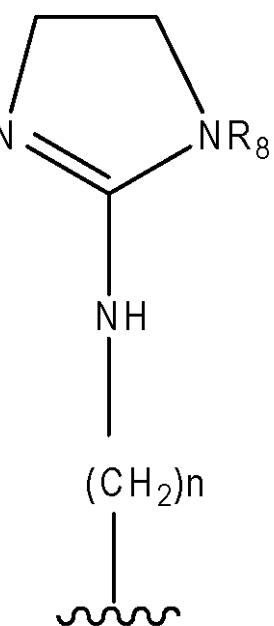
【0043】

いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、以下のような複素環を形成する。

【0044】

【化9】

20



30

【0045】

いくつかの実施形態では、式I中のR基のC—およびC=C原子における立体化学は、独立して、RまたはSのいずれかである。

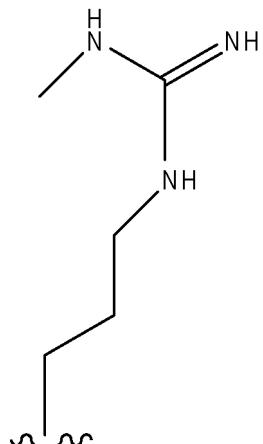
【0046】

式IIIの非限定的な実施形態は、以下のものである。

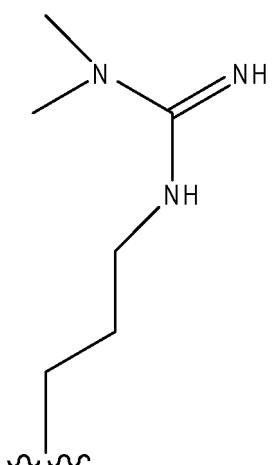
【0047】

40

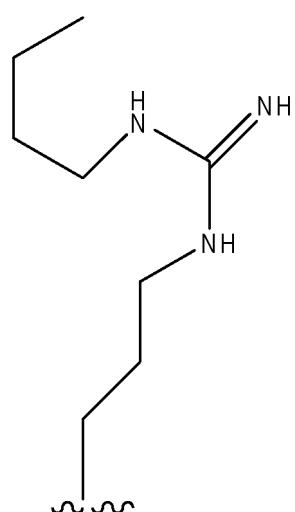
【化 1 0】



1

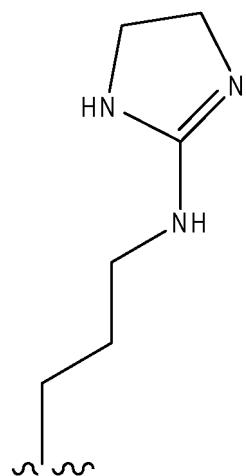


2



3

10



4

30

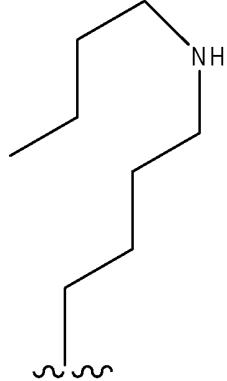
【0 0 4 8】

40

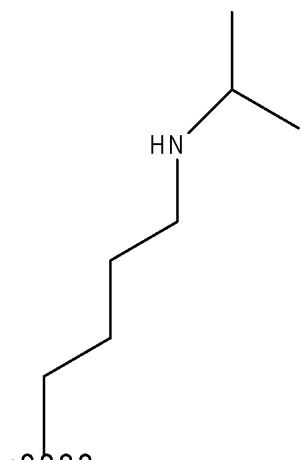
式 I I の非限定的な実施形態は、以下のものである。

【0 0 4 9】

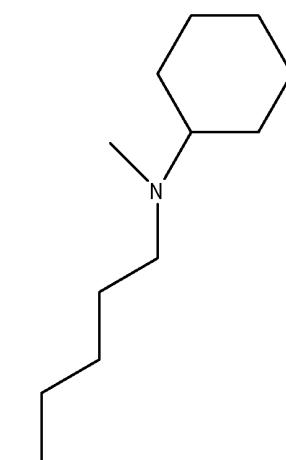
【化 11】



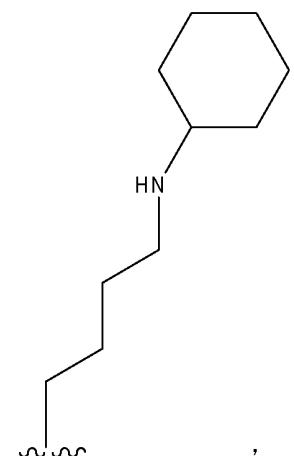
5



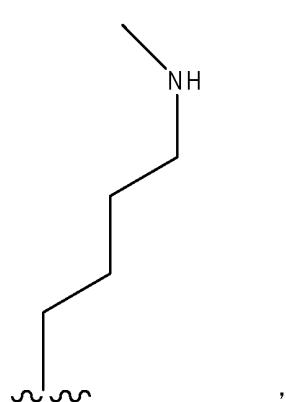
6



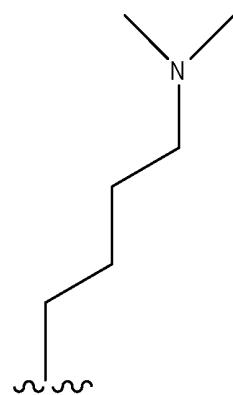
7A



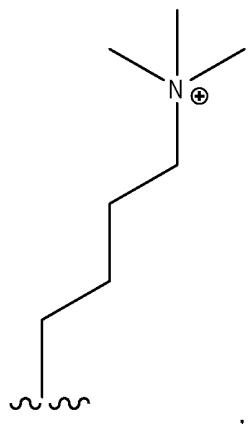
7B



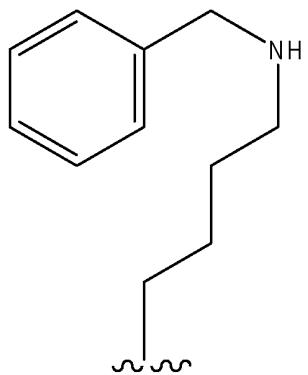
8



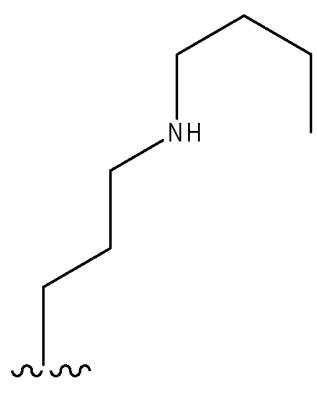
9



10



11



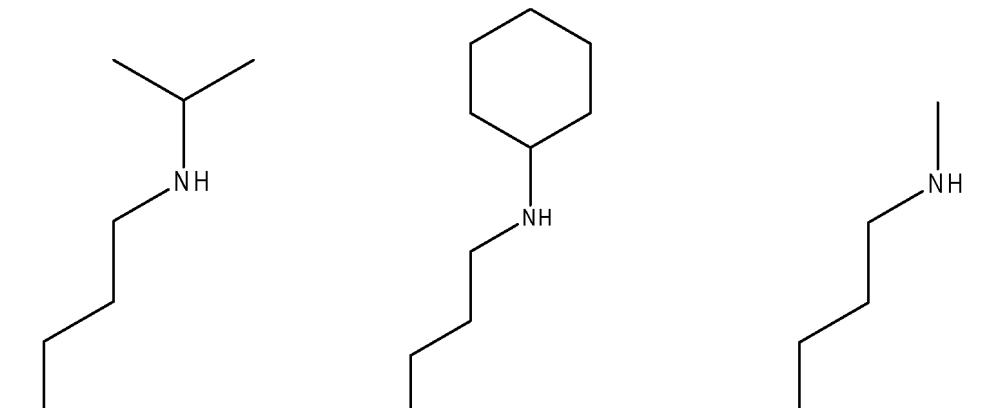
12

10

20

30

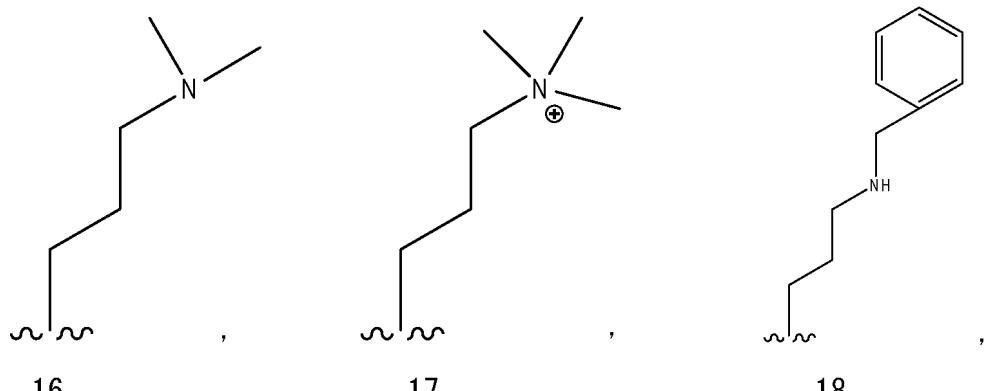
40



13

14

15



16

17

18



19

## 【0050】

他の修飾 D - Arg または D - Lys 残基は、式 I の位置 R で置換することができ、米国特許第 6,043,218 号明細書；同第 6,358,922 号明細書；同第 6,566,330 号明細書；同第 6,783,946 号明細書；および同第 6,858,396 号明細書にさらに記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0051】

いくつかの実施形態では、式 I のカッパオピオイドアゴニストは、表 1 に示されるように、独立して、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> のそれぞれに以下の置換を有してもよい。

【0052】

【表1】

表1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> 置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	
水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	
水素	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。
水素	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	
C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	
C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	
C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。	水素、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルキル、C <sub>1</sub> ～C <sub>5</sub> アルケニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキル。

【0053】

いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、表2に示されるように、独立して、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、およびR<sub>9</sub>のそれぞれに以下の置換を有してもよい。

【0054】

10

20

30

40

【表2】

表 2

### 持続放出組成物

本明細書に開示されているのは、末梢疼痛を治療するためのカッパオピオイドアゴニストの様々な持続放出組成物である。「カッパオピオイドアゴニスト」には、特に断らない限り、式Ⅰのカッパオピオイドアゴニストおよび当技術分野で既知の他のカッパオピオイドアゴニストが含まれることを理解されたい。持続（または制御）放出とは、ある期間にわたる組成物からのカッパオピオイドアゴニストのゆるやかな放出を指す。初期のバースト段階があつてもよいが、いくつかの実施形態では、放出は、比較的線形の動態を示し、それによって放出期間にわたってカッパオピオイドアゴニストの一定の供給を提供することが好ましい。放出期間は、カッパオピオイドアゴニストおよびその意図される用途に応じて、数時間～数ヶ月まで変動してもよい。治療期間にわたる組成物からのカッパオピオイドアゴニストの放出は、比較的一定であることが望ましい。放出期間の持続時間は、とりわけ、生体適合性ポリマーマトリックスの組成、カッパオピオイドアゴニストの濃度、投与場所、および放出プロファイル改質剤の添加によって制御することができる。

10

#### 【0056】

典型的には、エチレンビニルアセテートコポリマー（EVA）が生体適合性ポリマーマトリックスとして使用されるが、他の非侵食性材料が使用されてもよい。他の好適な材料の例は、シリコーン、架橋ポリ（ビニルアルコール）およびポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）などのヒドロゲル、アシル置換セルロースアセテートおよびそのアルキル誘導体、部分的および完全加水分解アルキレン-ビニルアセテートコポリマー、非可塑化ポリ塩化ビニル、ポリビニルアセテートの架橋ホモポリマーおよびコポリマー、アクリル酸および/またはメタクリル酸の架橋ポリエステル、ポリビニルアルキルエーテル、ポリフッ化ビニル、ポリカーボネート、ポリウレタン、ポリアミド、ポリスルホン、スチレンアクリロニトリルコポリマー、架橋ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（アルキレン）、ポリ（ビニルイミダゾール）、ポリ（エステル）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリホスファゼン、およびクロロスルホン化ポリオレフィン、ならびにそれらの組み合わせを含む。

20

#### 【0057】

使用することができる他の生体適合性ポリマー材料は、ポリラクチド（PLA）およびポリグリコリド（PGA）である。それらはまた、ポリブチレンサクシネート（PBS）、ポリヒドロキシアルカノエート（PHA）、ポリカプロラクトン酸ラクトン（PCL）、ポリヒドロキシブチレート（PHB）、グリコールアミル（PHV）、PHBおよびPHVコポリマー（PHBV）、ならびにポリ乳酸（PLA）-ポリエチレングリコール（PEG）コポリマー（PLEG）などのPLAまたはPGAの誘導体を含んでもよい。

30

#### 【0058】

持続放出組成物は、典型的には、全組成物の約10重量%～約85重量%のカッパオピオイドアゴニスト装填量で処方される。例えば、持続放出組成物は、ポリマーマトリックスと、全組成物の重量基準で約10%～約20%、約20%～約30%、約30%～約40%、約40%～約50%、約50%～約60重量%、約60重量%～約70重量%、約70重量%～約80重量%、または約80重量%～約85重量%のカッパオピオイドアゴニストとを含有してもよい。持続放出組成物は、式Ⅰの1つまたはそれ以上のカッパオピオイドアゴニストを含有してもよい。

40

#### 【0059】

いくつかの実施形態では、ポリマーマトリックスとカッパオピオイドアゴニストとの比は、約0.001：1重量%～約9：1重量%、約0.001：1重量%～約5：1重量%、または約0.001：1重量%～約0.05：1重量%であつてもよい。具体例としては、約0.001：1重量%、約0.005：1重量%、約0.01：1重量%、約0.05：1重量%、約0.1：1重量%、約0.5：1重量%、約1：1重量%、約2：1重量%、約3：1重量%、約4：1重量%、約9：1重量%、および2つの値のいずれかの間の範囲を含む。

#### 【0060】

50

いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、埋め込み型であってもよい（例えば埋め込み型装置）。いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、錠剤、ロッド状構造、または円筒状構造の形態であり、粉碎EVAをカッパオピオイドアゴニストとブレンドし、溶融して、ロッド状構造に押し出す押出法を使用して製造してもよい。ロッドは、所望の長さの個々の埋め込み型装置に切断され、包装され、使用前に滅菌される。治療用化合物を埋め込み型ポリマーの非侵食性持続放出マトリックス中に封入するための他の方法は、当業者に周知である。所望の全体投与量を達成するために、複数の埋め込み型装置を使用してもよく、または装置のサイズおよび形状を修正してもよい。

#### 【0061】

いくつかの実施形態では、EVA埋め込み型装置は、約0.5cm～約10cm、約1.5cm～約5cm、約2cm～約6cm、または約2cm～約3cmの長さである。EVA埋め込み型装置は、約0.5mm～約10mm、約1.5mm～約5mm、または約2mm～約3mmの直径である。10

#### 【0062】

式Iのカッパオピオイドアゴニストが組成物から放出され始めると、放出プロセスは、さらなる期間（持続放出期間）継続することができる。例えば、持続放出期間は、約1週間～約1ヶ月間、約1週間～約3ヶ月間、約1週間～約6ヶ月間、約1週間～約9ヶ月間、約1週間～約12ヶ月間、約1週間～約15ヶ月間、約1週間～約18ヶ月間、または約1週間～約24ヶ月間であってもよい。この持続放出期間中、薬物送達は、ほぼ一定の速度で進行する。例えば、約1週間～7週間の期間、組成物内の約2%の薬物を放出することができる。他の実施形態では、約1週間～10週間の期間、約3%の薬物が放出される。追加の実施形態では、約1週間～15週間の期間、約4%の薬物が放出される。さらなる実施形態では、約1週間～26週間の期間、約10%の薬物が放出される。20

#### 【0063】

いくつかの実施形態では、放出速度はまた、EVAポリマーマトリックス中の酢酸ビニル含有量を変えることによって修正してもよい。酢酸ビニル含有量は、多くの場合コポリマーの約2重量%～約50重量%、より多くの場合約10重量%～約35重量%、最も多くの場合約30重量%～約35重量%である。一実施形態では、酢酸ビニル含有量は、コポリマーの約33重量%である。

#### 【0064】

本明細書に開示される持続放出組成物は、さらにヒドロゲルを含有してもよい。ヒドロゲルの非限定的な例は、メチルセルロース(MC)、エチルセルロース(EC)、エチルメチルセルロース(EMC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、エチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)、ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC)、メチルヒドロキシエチルセルロース(MHEC)、メチルヒドロキシプロピルセルロース(MHPC)、およびヒドロキシエチカルボキシメチルセルロース(HECMC)を含む。30

#### 【0065】

いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、これらに限定されるものではないが、ソフトゲル、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、ペレット剤、丸剤、散剤、および顆粒剤を含む形態であることができる。局所剤形は、これらに限定されるものではないが、溶液、粉末、流体エマルジョン、流体懸濁液、半固体、軟膏、ペースト、クリーム、ゲル、およびゼリー、ならびにフォームを含む。非経口剤形は、これらに限定されるものではないが、溶液、懸濁液、エマルジョン、および乾燥粉末を含む。製剤はまた、フィルム、パッド、ウェハ、注射剤、ヒドロゲルなどの形態であることができる。40

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、注射用微粒子、受動経皮／経粘膜薬物送達、または電気輸送薬物送達システムなどの薬物リザーバの形態であってもよい。当業者であれば、本明細書に記載の本発明の製剤を好適な担体と組み合わせて代替的な薬物剤形50

( 例えば、経口カプセル剤、局所軟膏剤、直腸および / もしくは膣坐剤、口腔パッチ、またはエアロゾルスプレー ) を調製することができることを理解するであろう。

#### 【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、薬学的に許容される希釈剤、增量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、湿潤剤、保湿剤、可溶化剤、保存剤などをさらに含んでもよい。投与のための手段および方法は、当技術分野において既知であり、当業者は、手引きとして様々な薬理学的参考文献を参照することができる。例えば、Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. ( 1979 ) ; および Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co. , ニューヨーク州 ( 1980 ) を参照することができる。  
10

#### 【 0 0 6 8 】

本明細書に開示される持続放出組成物は、好適な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含むことができる。そのような担体または賦形剤の例は、これらに限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、および例えばポリエチレングリコールなどのポリマーを含む。いくつかの実施形態では、医薬賦形剤としては、非限定的に、結合剤、コーティング剤、崩壊剤、增量剤、希釈剤、香味剤、着色剤、潤滑剤、流動促進剤、保存剤、吸着剤、甘味剤、共役リノール酸 ( CLA ) 、ゼラチン、蜜ろう、精製水、グリセロール、これらに限定されないが魚油または大豆油などを含む任意のタイプの油を含むことができる。  
20

#### 【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、組成物は、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム、イオン交換樹脂、食用酸およびアルカリ炭酸塩成分に基づく発泡系、粘土、タルク、デンプン、アルファ化デンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、セルロースフロック、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸カルシウム、金属炭酸塩、重炭酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、またはリン酸カルシウムなどの 1 つまたはそれ以上の崩壊剤成分を含んでもよい。  
30

#### 【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、組成物は、マンニトール、ラクトース、スクロース、マルトデキストリン、ソルビトール、キシリトール、粉末セルロース、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、デンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、アルファ化デンプン、リン酸カルシウム、金属炭酸塩、金属酸化物、または金属アルミノケイ酸塩などの 1 つまたはそれ以上の希釈剤成分を含んでもよい。

#### 【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態では、組成物は、ステアリン酸、ステアリン酸金属塩、フマル酸ステアリルナトリウム、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、ベヘン酸グリセリル、鉱油、植物油、パラフィン、ロイシン、シリカ、ケイ酸、タルク、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリエトキシル化ひまし油、ポリエチレングリコール、ポリブロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリオキシエチレン - グリセロール脂肪エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、ポリエトキシル化ステロール、ポリエトキシル化ひまし油、ポリエトキシル化植物油、または塩化ナトリウムなどの 1 つまたはそれ以上の任意選択の潤滑剤成分を含んでもよい。  
40

#### 【 0 0 7 2 】

##### 投与

本明細書に開示されているのは、慢性疼痛を治療する方法である。一実施形態では、対

10

20

30

40

50

象の慢性疼痛を治療する方法は、式Iのカッパオピオイドアゴニストを含む持続放出組成物であって、持続期間にわたって治療有効量のカッパオピオイドアゴニストを放出する、持続放出組成物を投与することを伴う。いくつかの実施形態では、慢性疼痛は、末梢疼痛、内臓痛、熱痛、骨痛、および神経因性疼痛、ならびに癌に関連する疼痛であってもよい。慢性疼痛の他の例は、精神病、脳卒中、線維筋痛症、過敏性腸症候群、慢性関節症、炎症性疼痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、片頭痛、慢性腰痛、難治性狭心症（胸痛）、間質性膀胱炎（膀胱周囲の炎症）、およびその他の内臓痛に関連する疼痛を含む。

#### 【0073】

いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、CNS選択性に対して高い末梢性を示し、内臓痛および神経因性疼痛を有する患者に有益である。いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、ミュー受容体またはデルタ受容体に対してアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性をほとんどまたは全く伴わずにカッパ受容体に対して非常に特異的である。いくつかの実施形態では、式Iのカッパオピオイドアゴニストは、CNS依存性の有害作用を引き起こさない。

10

#### 【0074】

用語「対象」は、本発明の方法を使用して治療することができる動物を含む。動物の例は、マウス、ウサギ、ラット、ウマ、ヤギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、および靈長類（例えば、チンパンジー、ゴリラ、および好ましくはヒト）などの哺乳動物を含む。

#### 【0075】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれ以上の抗炎症剤は、式Iのカッパオピオイドアゴニストと同時投与される。抗炎症剤は、カッパオピオイドアゴニストと同じポリマーマトリックス内、もしくはカッパオピオイドアゴニストを含有しない別個のポリマーマトリックス中に封入されてもよく、またはカッパオピオイドアゴニスト含有持続放出組成物の投与と同時にもしくは異なる時点で、経口もしくは注射などの異なる経路で、または例えば経口もしくは注射用製剤の複数回投薬などの異なるスケジュールで投与してもよい。様々な実施形態では、抗炎症剤は、ステロイド、NSAID、および/または抗ヒスタミン薬であってもよい。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、カッパ-オピオイドアゴニスト含有ポリマーマトリックスに組み込まれ、カッパ-オピオイドアゴニストと共に同時投与される。ポリマーマトリックス中に含まれてもよい薬剤の例は、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、クロベタゾール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、またはそれらの薬学的に許容される塩、または非ステロイド系抗炎症剤（「NSAID」）であり、その例としては、これらに限定されるものではないが、ジクロフェナクカリウムジクロフェナクナトリウム、ミソプロストールを含むジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナメートナトリウム、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチン、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ、ロフエコキシブ、バルデコキシブ）、アセチル化サリチレート（例えば、アスピリン）、非アセチル化サリチレート（例えば、コリン、マグネシウム、およびサリチル酸ナトリウム、サリチレート）、ならびに/または抗ヒスタミン剤を含み、その例としては、これらに限定されるものではないが、ロラタジン（「LT」）、アステミゾール、二塩酸セトリジン、クロルフェニラミン、デキソクロロフェニラミン、ジフェンヒドラミン、メブドロリンナバジシレート、フェニラミンマレート、プロメタジン、またはテルフェナジンを含む。

20

30

40

#### 【0076】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、カッパオピオイドアゴニスト持続放出組成物の投与と併せて別の物質の投与を含む。そのような物質は、これらに限定されるものではないが、経口もしくは静脈内投与されるレボドバ、ドーパミンアゴニスト、カテコール-O-メチルトランスクフェラーゼ阻害剤、またはモノアミンオキシダーゼ阻害剤を含む。

#### 【0077】

50

いくつかの実施形態では、本方法は、持続療法組成物をアジュvant療法として投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、持続放出組成物をネオアジュvant療法として投与することを含む。いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、放射線療法、化学療法、標的療法、遺伝子療法、またはホルモン療法などの他の治療と共に投与することができる。

#### 【0078】

いくつかの実施形態では、持続放出組成物は、全身投与される他の薬剤と組み合わせて使用することができる。別の実施形態では、持続放出組成物は、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードオキシフェン、酢酸メゲストロール、アナスフロゾール、レトラゾール、ボラゾール、エキセメスタン、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸ゴセレリン、ルプロリド、フィナステリド、ハーセプチン、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エビルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテファン、メトロニダゾール、カンプトテシン、ピンクリスチン、タキソール、タキソテール、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、イリノテカン、トポテカン、エポチロン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、血管新生阻害剤、EGF阻害剤、VEGF阻害剤、CDK阻害剤、サイトカイン、Her1阻害剤、Her2阻害剤、およびモノクローナル抗体を含む1つまたはそれ以上の抗癌剤と組み合わせて投与されてもよい。別の実施形態では、持続放出組成物は、これらに限定されるものではないが、リンホカイン、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子様サイトカイン、リンホトキシン、インターフェロン、マクロファージ炎症性タンパク質、顆粒球単球コロニー刺激因子を含む1つまたはそれ以上のサイトカイン、これらに限定されるものではないが、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-12、インターロイキン-15、およびインターロイキン-18を含むインターロイキンと組み合わせて投与されてもよい。

#### 【0079】

特定の投与様式は、適応症に依存する。特定の投与経路および用量レジメンの選択は、最適な臨床反応を得るために、臨床医に既知の方法に従って臨床医によって調整または滴定されるべきである。投与される化合物の量は、治療上有効な量である。投与される投与量は、治療される対象の特徴、例えば治療される特定の動物またはヒト、年齢、体重、健康状態、もしあれば併用治療の種類、および治療の頻度に依存し、当業者により（例えば臨床医により）容易に決定することができる。

#### 【0080】

持続放出組成物の寸法は、投与部位として選択された領域のサイズおよび形状と釣り合い、埋め込み、注射、または他のデポー投与手段の後に挿入部位から移動しない。持続放出組成物は、標的部位へのインプラントの挿入およびインプラントの順応の両方を容易にするために、硬いか、またはやや柔軟であってもよい。持続放出組成物は、粒子、シート、パッチ、ブラーク、繊維、マイクロカプセルなどであってもよく、選択された挿入部位に適合する任意のサイズまたは形状であってもよい。

#### 【0081】

一実施形態では、持続放出組成物は、カテーテルによって投与することができる。別の実施形態では、持続放出組成物は、注射器によって投与することができる。持続放出組成物は、カッパオピオイドアゴニストの制御放出に好適な期間、および適用可能であれば機械的支持の任意のさらなる利点のために定位位置に留まることができる塊を形成するために組成物を所望の位置に（例えば注射によって）容易に埋め込むことができるよう処方される。注射可能なデポー組成物に好適な機械的特性およびレオロジー特性は、当技術分野において既知である。典型的には、デポービヒクルと微粒子とのポリマーは、デポー組成物をそのように埋め込むことができるように適切な量の溶媒中に存在する。

#### 【0082】

10

20

30

40

50

本発明の代替的な実施形態は、ロッドデポーインプラントを提供する。他の実施形態は、中空デポーを含む薬物デポーインプラントを含み、中空デポーは、対象の滑膜関節、椎間板腔、脊柱管、または脊柱管を取り囲む軟組織への薬剤の標的化送達のための濃度勾配を提供する治療薬を含む。

#### 【0083】

本発明の様々な実施形態では、持続放出組成物は、例えば、手術中の局所注入、局所適用（例えば、手術後の創傷被覆材と組み合わせて）、注射、カテーテルの手段、坐剤の手段、またはインプラントの手段により慢性疼痛の領域に直接投与される。インプラントは、シアラスティック膜などの膜、または纖維を含む、多孔質、非多孔質、またはゼラチン状材料であることができる。坐剤は、一般に0.5～10重量%の範囲の活性成分を含有する。

10

#### 【0084】

他の実施形態では、制御放出システムを疼痛の近くに配置することができる。例えば、マイクロポンプは、制御された用量を疼痛のエリアに直接送達し、それによって医薬組成物のタイミングおよび濃度を細かく規制することができる。

#### 【0085】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるカッパオピオイドアゴニストは、持続放出組成物の一部ではなくてもよい。カッパオピオイドアゴニストは、全身投与、非経口投与、局所投与、または経口投与することができる組成物中であってもよい。例えば、投与は、これらに限定されるものではないが、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、経口、口腔内、眼内経路、または膣内、吸入、デポー注射、またはインプラントによって行うことができる。他の実施形態では、投与は、腫瘍切除部位であることができる。したがって、本発明の組成物の投与方法（単独でもしくは他の医薬品と組み合わせて）は、これらに限定されるものではないが、舌下、注射可能であることができ（皮下もしくは筋肉内に注射される短時間作用型、デポー、インプラント、およびペレット形態を含む）、または膣クリーム、坐剤、ペッサリー、膣リング、直腸坐剤、子宮内装置、ならびにパッチおよびクリームなどの経皮形態を使用することができる。

20

#### 【0086】

経口投与の場合、医薬組成物は、治療される患者による経口摂取のために、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして処方することができる。経口使用のための医薬品は、所望により、錠剤または糖衣錠コアを得るために好適な補助剤を添加した後、固体賦形剤を添加し、任意選択で得られた混合物を粉碎して、顆粒混合物を加工することによって得ることができる。好適な賦形剤は、これらに限定されるものではないが、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトールを含む糖などの增量剤；これらに限定されるものではないが、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物を含む。必要に応じて、これらに限定されるものではないが、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加することができる。

30

#### 【0087】

経口投与の場合、ヒドロゲル製剤は、好ましくは遅延コーティング、例えば生侵食性ポリマーによって封入される。封入材料が溶解または侵食されると、ヒドロゲルコアが露出され、ゲル内に含有される薬物を腸管吸着のために放出することができる。生侵食性コーティング材料は、コーティングされる薬剤および所望の放出特性に応じて、種々の天然および合成ポリマーから選択してもよい。例示的なコーティング材料は、ゼラチン、カルナバワックス、シェラック、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、または酢酸酪酸セルロースを含む。薬剤の放出は、ポリマーコートの厚さおよび溶解速度を調整することによって制御される。

40

50

## 【0088】

糖衣錠コアには、好適なコーティングを提供することができる。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカーリ溶液、ならびに好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を任意選択で含有することができる濃縮糖溶液を使用することができる。識別のために、または活性用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料もしくは顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

## 【0089】

経口的に使用することができる医薬品は、これらに限定されるものではないが、ゼラチン製の押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトール製の密封軟カプセルを含む。押し込み型カプセルは、例えばラクトースのような増量剤、例えばデンプンのような結合剤、および／または例えればタルクもしくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ならびに任意選択の安定剤と混合した活性成分を含有することができる。ソフトカプセルでは、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解または懸濁することができる。さらに、安定剤を添加することができる。経口投与用の全ての製剤は、そのような投与に好適な投与量であるべきである。

10

## 【0090】

口腔投与の場合、組成物は、例えば従来の方法で処方された錠剤またはロゼンジの形態をとることができる。

20

## 【0091】

吸入による投与の場合、本発明に従う使用のための組成物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスを用いて、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、定量を送達するための弁を提供することによって決定することができる。化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有する、吸入器または吹送器で使用するための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを処方することができる。

30

## 【0092】

本発明の組成物はまた、例えばココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸などの直腸用組成物に処方することもできる。

## 【0093】

前述の調合物に加えて、本発明の組成物をデポー調製物として処方することもできる。そのような長時間作用型製剤は、埋め込み（例えば皮下もしくは筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。

## 【0094】

経皮投与では、本発明の組成物は、例えば、硬膏剤に塗布することができ、または結果的に生物に供給される経皮治療システムによって塗布することができる。

40

## 【0095】

## パックおよびキット

持続放出組成物は、所望であれば、活性成分を含有する1つまたはそれ以上の単位剤形を含有してもよいパックまたはディスペンサー装置中に存在してもよい。パックは、例えば、ブリストーパックなどの金属またはプラスチックホイルを含んでもよい。パックまたはディスペンサー装置には投与のための説明書を添付することができる。

## 【0096】

本発明はまた、本発明の治療計画を実施するためのキットを提供する。そのようなキットは、治療上または予防上有効量の持続放出組成物を薬学的に許容される形態で有する1つまたはそれ以上の容器を含む。本発明のキットのバイアル中の持続放出組成物は、薬学的に許容される溶液の形態、例えば、無菌生理食塩水、デキストロース溶液もしくは緩衝

50

溶液、または他の薬学的に許容される無菌流体との組み合わせであってもよい。あるいは、複合体は、凍結乾燥または乾燥させてもよく；この場合、キットは、任意選択で、好ましくは無菌の、薬学的に許容される溶液（例えば、生理食塩水、デキストロース溶液など）を容器中にさらに含み、注射用の溶液を形成するために複合体を再構成する。

#### 【0097】

別の実施形態では、本発明のキットは、複合体を注射するための、好ましくは滅菌形態で包装された針もしくは注射器、および／または包装されたアルコールパッドをさらに含む。臨床医または患者による持続放出組成物の投与のための説明書が任意選択で含まれる。

#### 【0098】

別の実施形態では、キットは、ユーザおよび／またはカッパオピオイドアゴニスト投与が治療的に有益である状態を治療するための皮下移植およびシステムの使用に関するヘルスケア提供者に情報を提供する説明書と共に、好適な包装で、長期治療レベルのカッパオピオイドアゴニストを送達することができる、本明細書記載のタイプの少なくとも1つの埋め込み型非侵食性デバイスを含有してもよい。

#### 【0099】

##### 投与量

いくつかの実施形態では、約1マイクログラム～500グラムの持続放出組成物が投与される。いくつかの実施形態では、約1マイクログラム～400グラムの持続放出組成物が投与される。いくつかの実施形態では、約1マイクログラム～300グラムの持続放出組成物が投与される。いくつかの実施形態では、約1マイクログラム～200グラムの持続放出組成物が投与される。

20

#### 【0100】

一実施形態では、持続放出組成物から放出されるカッパオピオイドアゴニストの有効量は、約0.1～3000、0.2～900、0.3～800、0.4～700、0.5～600、0.6～500、70～400、80～300、90～200、または100～150マイクログラム／日の範囲であってもよい。他の実施形態では、用量は、約10～20、21～40、41～80、81～100、101～130、131～150、151～200、201～280、281～350、351～500、501～1000、1001～2000、または2001～3000ナノグラム／日の範囲であってもよい。特定の実施形態では、用量は、少なくとも約20、40、80、130、200、280、400、500、750、1000、2000、または3000マイクログラム／用量であってもよい。特定の実施形態では、用量は、少なくとも約20、40、80、130、200、280、400、500、750、1000、2000、または3000ナノグラム／用量であってもよい。

30

#### 【0101】

別の実施形態では、放出されるカッパオピオイドアゴニストの有効量は、約0.1、1、2.5、5、7.5、10、15、20、30、40、または50マイクログラム／リットルの血漿濃度をもたらす。別の実施形態では、放出されるカッパオピオイドアゴニストの有効量は、約0.1、1、2.5、5、7.5、10、15、20、30、40、または50ナノグラム／リットルの血漿濃度をもたらす。他の実施形態では、得られるカッパオピオイドアゴニストの循環濃度は、約0.1～50、1～40、2.5～30、5～20、または7.5～10マイクログラム／リットルである。他の実施形態では、得られるカッパオピオイドアゴニストの循環濃度は、約0.1～50、1～40、2.5～30、5～20、または7.5～10ナノグラム／リットルである。他の実施形態では、得られるカッパオピオイドアゴニストの循環濃度は、約0.1～1、1.1～2.4、2.5～5、5.1～7.4、7.5～10、11～15、16～20、21～30、31～40、または41～50マイクログラム／リットルである。他の実施形態では、得られるカッパオピオイドアゴニストの循環濃度は、約0.1～1、1.1～2.4、2.5～5、5.1～7.4、7.5～10、11～15、16～20、21～30、31～40、ま

40

50

たは41～50ナノグラム／リットルである。

#### 【0102】

いくつかの実施形態では、本発明の埋め込み型装置は、インピトロまたはインピボで、約0.01～約10mg／日、約0.1～約10mg／日、約0.25～約5mg／日、または約1～約3mg／日の速度で、インピトロまたはインピボで式Iのカッパオピオイドアゴニストを放出してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の埋め込み型装置は、対象におけるアゴニストの少なくとも約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、または10ng／mlの血漿中濃度をもたらす速度で、インピボにおいてカッパオピオイドアゴニストを連続的に放出してもよい。10

#### 【実施例】

#### 【0103】

##### 実施例1：カッパオピオイドアゴニストの合成 方法

C R 6 6 5 の 4 位の D - A r g 残基は、(図1)に示される修飾 D - A r g または D - L y s 残基を含有する誘導体に変換された。化合物1～4は、D - A r g 残基のアルキル化を特徴とし、一方化合物5～18は、側鎖長に対する修飾およびD - L y s 残基のアルキル化を特徴とする。非天然D - A r g およびD - L y s 残基を組み込みながらペプチドを構築するために、標準的なメリフィールド化学を使用して全ての化合物を組み立て、合成した。全ての化合物をH P L C 精製し、M A L D I 質量分析法によって特徴付け、理論値の0.1%以内の[M + 1]<sup>+</sup>分子量を測定した。20

#### 【0104】

動物。全ての動物実験は、サウスカロライナ医科大学の施設内動物管理使用委員会(I A C U C)によって検討および承認された。全ての実験プロトコルは、公衆衛生局により発行された実験動物の管理および使用のためのN I Hガイドに記載されたガイドラインに従って実行された。全てのプロトコルは、一定の温度および湿度に維持されたA A A L A C 承認コロニールームに収容されたオスのS p r a g u e - D a w l e y ラット(H a r l a n、P r a t t v i l l e A L、2 4 0 ~ 2 8 0 g)で実行された。動物(ケージ当たり2匹；それぞれ約175～225g)を12時間の明暗サイクルで飼育し、食物および水を自由に摂取させた。アッセイの多くは、監視される生理学的反応または行動の漸進的な減少をもたらす学習現象の影響を受けやすいので、ラットは鎮痛アッセイ当たり3回以下で使用された。30

#### 【0105】

酢酸誘発ライジングモデルこのプロトコルは、末梢疼痛の確立されたモデルである。化合物の経口または静脈内投与後、ラットを20分間休ませた後、2ml/kgの3%酢酸を腹腔内注射する。次いで、動物をさらに10分間休ませた後、10×10インチのチャンバーに入れる。次いで、ラットのビデオを次の20分間記録する。その後、ビデオは、全体で20分間20秒ごとに各ラットを調査する調査員が盲目的に採点する(60回の個別観察)。各観察において、ラットは、ライジングしているか否かについて採点する。ライジングは、腹部エリアの狭窄として定義され、しばしば後肢の伸展を伴う。実験終了時に、動物がライジングしている時間の割合を計算した。G r a p h P a d P r i s m(登録商標)を使用して用量反応曲線およびE C 5 0 値を作成した。40

#### 【0106】

ホットプレートモデルホットプレートモデルは、急性熱刺激を加えた後のげっ歯類における中枢性疼痛軽減を評価する。ラットを化合物で治療し、ホットプレート鎮痛計(C o l u m b u s I n s t r u m e n t s、オハイオ州C o l u m b u s)、本質的に53.0+/-0.2に維持された平らな表面上で経時的に評価する。ラットがその後肢のうちの1つを持ち上げる、かじる、または振るまでの時間を記録し、これは反応潜時として既知である。動物は、ホットプレート上に30秒以内で留まり、組織の損傷を防ぐ。実50

験は、以下の式： $\% \text{MPE} = [(\text{薬物投与後潜時} - \text{薬物投与前潜時}) / (\text{カットオフ薬物投与前潜時})] \times 100\%$ を使用して計算した最大可能効果%（%MPE）として記録する。GraphPad Prism（登録商標）を使用して用量反応曲線およびEC50値を作成した。

#### 【0107】

オピオイド受容体活性化アッセイ。個々のオピオイド受容体を発現するPathHunter（商標）ベータアレスチンGPCR機能プロファイリングおよびスクリーニング細胞株は、DiscoverRx（カリフォルニア州Freemont）から入手した。これらの細胞は、独自の-ガラクトシダーゼ酵素断片に融合したカッパ（またはミューもしくはデルタ）オピオイド受容体および酵素受容体（-ガラクトシダーゼの残りの断片）に融合した-アレスチン遺伝子を発現する。受容体が活性化されると、-アレスチンは、GPCRに動員され、-ガラクトシダーゼは、酵素相補性によって活性化される。細胞を標準的な細胞培養技術を使用して増殖させ、次いで、96ウェル白色の透明底プレート中に90μl中30,000細胞/ウェルで播種し、一晩インキュベートした。希釈液を希釀緩衝液（HBBS、20mM HEPES、0.1% BSA）中で調製し、ウェルあたり10μlを添加した。次いで、プレートを水飽和雰囲気中37℃で90分間インキュベートした。次いで、プレートを室温にし、DiscoverRxの専売現像剤を製造業者の推奨通りに添加した。この薬剤は、界面活性剤、6-O--ガラクトピラノシリル-ルシフェリン、およびルシフェラーゼを含有する。次いで、プレートを室温で1時間インキュベートした後、ルミノメーターで読み取った。一晩インキュベートした後、培地10μlを除去し、指示された濃度の薬物またはナロキソンと交換した以外は、同一の方法でアンタゴニスト試験を実行した。次いで、細胞を水で飽和した雰囲気中37℃で30分間インキュベートした後、10μlの示されたアゴニスト（ミュー受容体についてはlys-デルモルフィン、およびデルタ受容体については[D-Ala2, D-Leu5]-エンケファリン（DADLE））を添加した。全てのプレートは、希釀緩衝液のみ（バックグラウンド）で処理されたウェルを有し、他のプレートは、予備研究において最大（200nM；最大発光）であることが示されたアゴニスト濃度で処理した。最大発光%を計算するために、実験値からバックグラウンドを差し引き、これを最大発光で割って100倍した。

#### 【0108】

統計。用量のスクリーニング中のライティングアッセイの有意差を試験するために（図2）、スチュードントのt検定を使用して、各化合物を生理食塩水対照と個別に比較した。p<0.05の場合、結果は、有意に異なると見なされた。全ての用量反応実験（オピオイド受容体結合アッセイおよびライジング用量反応）について、GraphPad Prismソフトウェアを使用してEC50sおよび95%の信頼限界を計算した。

#### 【0109】

##### 結果

図(1)は、合成され評価された一連のKOAsペプチド誘導体を図示する。全ての特徴は、4位のD-Arg残基に対する修飾であり、この位置で潜在的な構造活性相關（structure-activity relationships: SARs）を初期に調べるためにある範囲の構造を提供するように選択された。化合物1~4は、修飾D-Argであり、化合物5~11は、修飾D-Lysであり、一方化合物12~18は、D-Orn（または側鎖中の1つのメチレン基により切断された5~11）である。

#### 【0110】

潜在的なKOAsのスクリーニング初期の生物学的スクリーニングとして、本発明者らのライプラリー中の18個のペプチドの経口利用可能性の可能性を、末梢疼痛の十分に確立されたモデル、酢酸誘発ライジングアッセイにおいて評価した。2ml/kgの3%酢酸を腹腔内注射する20分前に、20mg/kgのスクリーニング用量で経口胃管栄養によって、ラットに様々な化合物を投与した。10分後、方法の節に示されるようにライジングについて動物を評価した。（図2）に示されるように、いくつかの化合物（3、7、

10

20

30

40

50

8、9、11、および17)は、このアッセイにおいて末梢疼痛の外側の身体的徴候を有意に遮断することができ(ライジング)、一方親化合物CR665は、有意な効果はなかった。したがって、いくつかのArg修飾は、腸管バリアを通過する能力をCR665に付与することができる。さらなる分析のために化合物3、7、9、11、および17を選択した。

#### 【0111】

KOA化合物によるカッパ受容体活性化の分析CR665のような現在の化合物は、カッパオピオイド受容体を特異的に活性化することを意図している。これを確認し、それらの相対的活性を決定するために、材料および方法の節に記載されているように、Discovery Rx(カリフォルニア州Fremont)からのPathHunter(商標)ペータアレスチンGPCR機能プロファイリングおよびスクリーニング細胞株を使用してそれらの効率を評価した。(図3)に示すように、化合物3、7、9、11、および17は、CR665およびダイノルフィン(陽性対照)と同様に、低nM範囲のEC50sでカッパオピオイド受容体を活性化する。

10

#### 【0112】

末梢カッパアゴニストが最小限の副作用で有効であるためには、それが他のオピオイド受容体と任意の実質的な程度で相互作用しないことが重要である。したがって、本発明者らは、ミュー受容体またはデルタ受容体における活性化を評価するために、Discovery Rxシステムにおいてクローニングされたヒト受容体を使用した。(図4)に示されるように、本発明者らの化合物はどれも、mM濃度でさえも、ミュー受容体(図4A)またはデルタオピオイド受容体(図4B)を活性化することができなかった。これは、これらの化合物について、17の場合>11,000倍から、9の場合>33,400、3の場合>200,000倍までのカッパ特異性を示す。これらは、最小限の見積もりであり；検出可能なミュー活性またはデルタ活性がなかったので、実際の選択性はずっと高い場合がある。Ly5-デルモルフィンおよびDADLEは、陽性対照として含まれており、nMの範囲でEC50sを有する。

20

#### 【0113】

化合物が非カッパオピオイド受容体においてアンタゴニストとして作用しないことを確実にするために、ミュー受容体のみを発現するDiscovery Rxシステムの細胞を最初に化合物(または陽性対照としての非選択的オピオイド拮抗薬ナロキソン)、続いてアゴニスト(200nMのLy5デルモルフィンまたはDADLE)とインキュベートした。(図5A)に示されるように、ミュー受容体に対するわずかなアンタゴニスト作用しか検出されず、次いで1mMの濃度でのみ検出された。同様に、デルタ受容体のみを発現するDiscovery Rx細胞を使用して同様の研究を実行した。試験した化合物はいずれも、これらの受容体とのいかなる有意なアンタゴニズムも発揮しなかった(図5B)。これらの試験におけるナロキソンの効果は、公表されている研究と同様であった。

30

#### 【0114】

化合物9の経口用量反応および末梢選択性5つの化合物、3、7、9、11、および17は、様々なインビトロおよびインビボでの実験的評価において、統計的に見分けがつかない広範な活性を示した(図2~6)。他の候補と比較したその特定の非天然Ly5残基の合成の容易さに基づいて、潜在的経口有効性および末梢選択性を評価するために、概念実証研究のために化合物9を選択した。(図6)に示されるように、経口投与されたときの末梢疼痛のライジングモデルにおける化合物9の鎮痛効果は、4.7mg/kgのEC50で用量反応性である。

40

#### 【0115】

論じたように、カッパアゴニストの中心的有用性は、望ましくない副作用をもたらす可能性がある。化合物9の末梢から中枢選択性を評価するために、この薬物の静脈内用量反応は、末梢疼痛(A.ライジングアッセイ)および中枢疼痛(B.ホットプレートアッセイ)の両方のモデルにおいて実行した。次いで、これらのアッセイのそれぞれについてのEC50sの比を使用して、薬物の末梢選択性を決定することができる。静脈内経路によ

50

る投与を使用して、結果が化合物9の腸閥門を通過する能力を反映するのではなく、むしろそれが血流中に入った後の薬物の効果的な分配を説明することを確認するために使用した。(図7A)に示されるように、化合物9は、ライジングアッセイにおいて0.032 mg/kgの著しく強力なEC50で用量反応を示した。対照的に、試験した最高用量の化合物9(30mg/kg; 図7B)を用いたホットプレートアッセイでは活性は検出できなかった。比較のために、5mg/kgのモルヒネは、15分後に最大の反応を引き出し(グラフに示される)、それは実験への経過の間に弱まる。CNS媒介疼痛における最小EC50として30mg/kgを使用して、本発明者らは、>900倍の化合物9に対する末梢選択性を計算することができる。

## 【0116】

10

## 実施例2：カッパオピオイドアゴニストの前臨床試験

## 方法

酢酸誘発ライジングモデルこのプロトコルは、末梢疼痛の確立されたモデルである。実験用ラットに各試験化合物(20mg/kg)を経口投与し、2ml/kgの3%酢酸を用いた腹腔内(腹腔内の)注射を受ける前に20分間休ませた。対照ラットにはモルヒネ(10mg/kg)の腹腔内注射をし、20分間休ませた後、2ml/kgの3%酢酸を腹腔内注射した。酢酸注射を受けた後、動物をさらに10分間休ませた後、10×10インチのプレキシグラスチャンバーに入れた。次いで、各ラットのビデオを次の20分間記録した。その後、ビデオは全体で20分間20秒ごとに各ラットを調査した調査員が盲目的に採点した(60回の個別観察)。各観察において、ラットは、ライジングしているか否かについて採点した。ライジングは、腹部エリアの狭窄として定義され、しばしば後肢の伸展を伴う。実験終了時に、動物がライジングしている時間の割合を計算した。GraphPad Prismを使用して用量反応曲線およびEC50値を作成した。

20

## 【0117】

ホットプレートモデル。ホットプレートモデルは、急性熱刺激を加えた後のげっ歯類における中枢性疼痛軽減を評価する。実験用ラットに鉛化合物JT07またはJT09(20mg/kg)を経口投与し、ホットプレート上に置く前に20分間休ませた。対照ラットにはモルヒネ(10mg/kg)の腹腔内注射をし、ホットプレート上に置く前に20分間休ませた。次いで、ラットを、本質的に $53.0 \pm 0.2$ に維持された平らな表面であるホットプレート鎮痛メーター(Columbus Instruments、オハイオ州Columbus)で経時的に評価した。ラットがその後肢の1つを持ち上げる、かじる、または振るまでの時間を記録し、これは反応潜時として既知である。動物は、ホットプレート上に30秒以内で留まり、組織の損傷を防いだ。実験は、以下の式： $\% MPE = [( \text{薬物投与後潜時} - \text{薬物投与前潜時} ) / (\text{カットオフ薬物投与前潜時})] \times 100\%$ を使用して計算した最大可能効果%(%MPE)として記録した。GraphPad Prism(登録商標)を使用して用量反応曲線およびEC50値を作成した。

30

## 【0118】

自己投与モデル嗜癖/依存は、オピオイドの重大な副作用であり、このファミリーの任意の新しいメンバーと共に評価されなければならない。最も翻訳的関連性を有する乱用責任の最も信頼できる試験は、ラットが静脈内薬物送達のためのレバーを押すように訓練されている偶発的薬物自己投与モデルである。16個の標準的な自己投与チャンバー(30×20×20cm、Med Associates)を、空気流のためおよび騒音を遮蔽するためにファンを取り付けた消音室の内部に収容した。各チャンバーは、2つの格納式レバー、2つの刺激灯、トーン伝達用スピーカ、および一般照明を提供するための室内灯を含有していた。加えて、各チャンバーは、旋回装置(Instech)に取り付けられたバランスのとれた金属製のアームおよびスプリングリーシュを備えていた。Tygon(登録商標)チューブをひもを通して延ばし、音を減衰させるキュービクルの外部に配置された注入ポンプに実装された10mlシリンジに接続した。44%プロピレンギリコール、10%エタノール溶液に溶解したケタミン(66mg/kg; Vedco Inc、米国ミズーリ州St Joseph)、キシラジン(1.3mg/kg; Lloyd La

40

50

b o r a t o r i e s 、米国アイオワ州 S h e n a n d o a h ) およびエクイテシン ( 0 . 5 m l / k g ) ; ベントバルビタールナトリウム ( 4 m g / k g ) 、抱水クロラール ( 1 7 m g / k g ) 、ならびに 2 1 . 3 m g / k g 硫酸マグネシウム七水和物の腹腔内注射でラットに麻酔をかけた)。ケトロラク ( 2 . 0 m g / k g 、腹腔内、 S i g m a 、米国ミズーリ州 S t . L o u i s ) を鎮痛剤として手術の直前に与えた。シラスティックカテーテルの一端を右外頸静脈に 3 3 m m 挿入し、 4 . 0 絹縫合糸で固定した。他端は、皮下を通し、肩甲骨のすぐ下の小さな切開から出した。この端部は、 I V 薬物送達のための外部ポートへのアクセスを提供する注入ハーネス ( I n s t e c h S o l o m o n , P l y m o u t h M e e t i n g 、米国ペンシルベニア州 ) に取り付けられている。この外科的処置に続いて、ラットにセファゾリンの抗生物質溶液 ( 1 0 m g / 0 . 1 m l ; S c h e i n P h a r m a c e u t i c a l s , F l o r h a m P a r k 、米国ニュージャージー州 ) を皮下注射し、 5 日間回復させた。

## 【 0 1 1 9 】

自己投与中、各セッションの前に、ラットに 1 0 U / m l のヘパリン化生理食塩水の I V 注入 ( 0 . 1 m l ) を受けさせた。各セッション後、カテーテルをセファゾリンおよび 0 . 1 m l の 7 0 U / m l ヘパリン化生理食塩水で洗い流した。静脈内投与時に筋緊張の急速な喪失を生じる短時間作用型バルビツレートであるメトヘキシタールナトリウム ( 0 . 9 % 生理食塩水中に溶解した 1 0 m g / m l ) を用いてカテーテル開存性を定期的に検証した。毎日の 2 時間のセッションは、固定比率 1 の強化スケジュールで行った。室内灯は、セッションの開始を知らせ、セッション中ずっと点灯し続けた。セッション中、能動レバーに対する反応は、 2 秒間注入 ( 5 0  $\mu$  l ボーラス注入 ) のためのポンプの活性化、および能動レバー上に 5 秒間のトーン ( 7 8 d B 、 4 . 5 k H z ) と白色の刺激光とからなる刺激複合体が表示され、続いて 2 0 秒間のタイムアウトをもたらした。タイムアウト中および非能動レバーに対して起こる反応を記録したが、スケジュールされた結果はなかった。ラットを初期に 6 時間のセッションでスクロースペレット ( 4 5 m g ) 用のレバーを押すように訓練した。翌日、レバーに対する反応は、もはやスクロース報酬をもたらさなかつたが、代わりに J T 0 9 ( 2 0 m g / k g / i n f ) の静脈内注入を生じた。 5 日後、 J T 0 9 をコカイン ( 5 0  $\mu$  g / 5 0  $\mu$  l ボーラス注入 ) と交換し、レバーを鼻突き穴と交換した。コカインは、容易に自己投与されるので、比較目的のために選択した。

## 【 0 1 2 0 】

条件付き場所の選好。 J T 0 9 が食欲行動の調子を整えることができたかどうかを試験するために、本発明者は、条件付き場所手順を使用した。 1 日目に、ラットを 3 区画装置に 1 0 分間慣れさせた。一方の区画は、格子床で黒く、他方は、ロッド床で白であった。より小さい中央区画は、堅い床で灰色であった。各区画で過ごした時間量を記録した。ラットが区画配置の直前に経口強制経口投与によって化合物を受け取るという点で、ラットが馴化日に最短時間を費やした側を J T 0 9 と対にした。隔日に、ラットを生理食塩水で処理し、反対側の区画に閉じ込めた。ラットを各区画に 2 5 分間閉じ込めた。試験ラットに生理食塩水を経口投与し、装置全体に 1 0 分間アクセスした。各区画で過ごした時間量を記録した。

## 【 0 1 2 1 】

強制水泳アッセイ。カッパアゴニストの開発を中止するための最も一般的な理由は、 C N S カッパ受容体を通じて媒介される不快気分の誘発である。この副作用を試験するために、本発明者らは、確立されたモデルを使用した：反復強制水泳アッセイ。ラットを逃避路なしで 3 0 の水を入れた容器に入れた。各試行の最後の 4 分間に不動で過ごした時間を記録した。不動は、前肢が体の前で動かず、後肢が限られた動きしか示さず、かつ尾が外側を向いている姿勢によって定義された。 1 日目に、ラットを 1 5 分間水中に入れた。翌日、留置は、 1 0 分間隔で分けられた、それぞれ 6 分続く 4 回の試行で構成された。サルボリン A ( 1 m g / k g 、腹腔内 ) または J T 0 9 ( 2 0 m g / k g 、経口 ) を最初の留置の直前に投与した。不動に費やされた時間は、不快気分の症状を示すものであり、典型的には試行ごとに増加する。サルビノリン A ( 中心的に入手可能なカッパアゴニスト )

10

20

30

40

50

は、不快気分などのその既知の抗うつ剤様効果のために陽性対照として使用した。

#### 【0122】

自発運動野外試験鎮静作用および筋肉協調の喪失は、オピオイドの一般的なCNS媒介副作用である。JT09の鎮静効果を評価するために、30分の試験のために自動化された(681×21w×21h cm)活動チャンバーに留置する20分前にラットにJT09(20mg/kg、経口)またはモルヒネ(10mg/kg、腹腔内)を与えた。モルヒネは、その周知な鎮静作用のために比較群として使用した。

#### 【0123】

最大許容用量決定許容することができるJT09の最大用量を決定するために、その用量レベルを最大許容用量(MTD)が同定されるまで、またはMTD用量に達しない場合は最大投与量(MAD)まで増加させた。MTDは、死亡、10%を超える体重の減少、または明白な毒性の徴候を生み出さない用量である。6匹のラットに各用量レベル(50、70、および90mg/kg、経口)を含めた。動物を1日2回観察し；体重および行動毒性(ポルフィリン染色、活動レベルの変化、グルーミング習慣の変化、痙攣、カタレプシー、筋硬直、および過度の発声)の詳細な臨床観察を各レベルで投薬後4日間毎日行った。鎮痛剤の効力については、化合物のEC<sub>50</sub>に基づいて用量を選択した。

10

#### 【0124】

多用量研究。ラットを毎日14日間、そのED90(30mg/kg)でJT09で経口処理した。鉛化合物の鎮痛効果に対する耐性は、酢酸誘発ライジングアッセイ(上記)を使用して評価した。行動の毒性についての毎日の臨床観察(上記)を実験の過程の間に20行い、研究3、5、7、9、11、および13日目に体重および摂餌量を記録した。15日目に、動物を彼らのホームケージ中で圧縮ガスタンクからの二酸化炭素吸入によって屠殺した。肉眼的剖検分析を安楽死後直ちに実行した。

20

#### 【0125】

統計。酢酸誘発ラットライジングアッセイおよびホットプレートアッセイにおける有意差を試験するために(図8)、スチュードントのt検定を使用して各化合物を個々に対照群と比較した。p<0.05の場合、結果は、有意に異なると見なされた。全ての用量反応実験(ライジング用量反応アッセイ)について、Graphpad Prismソフトウェアを使用してEC<sub>50</sub>sおよび95%信頼限界を計算した。ラットが各区画で過ごした時間量を比較するために、CPPをスチュードントのt検定で分析した。自己投与、自発運動、強制水泳のデータを対象間変数としての群JT09および対照と、対象内変数としてのセッション/時間とを用いた二元配置分散分析(two-way mixed analysis of variance: ANOVA)によって分析した。適切な場合には、DunnettまたはSidakを用いて、家族ごとのエラーを管理するための事後比較を実施した。

30

#### 【0126】

##### 結果

潜在的なKOAsのスクリーニング生物学的スクリーニングとして、本発明者らの第二世代ライブリーアー中の8つのペプチドの経口利用可能性の可能性を、末梢疼痛についての酢酸誘発ライジングアッセイにおいて評価した。2ml/kgの3%酢酸を腹腔内注射する20分前に、20mg/kgのスクリーニング用量で経口胃管栄養によって、ラットに様々な化合物を投与した。10分後、方法の節に記載したようにライジングについて動物を評価した。図8に示すように、このモデルでは、JTPharma化合物のいくつか(JT07、JT09、およびJT22)が末梢疼痛の外的な身体的徴候を有意に遮断することができた。したがって、いくつかのArg修飾は、腸管バリアを通過する能力をCR665に付与することができる。さらに、JT07およびJT09は、ライジング時間の割合を評価すると生理食塩水と統計的に有意に異なり(スチュードントのt検定、p<0.05)、モルヒネと比較した場合の効力は区別できなかった(スチュードントのt検定、p<0.05)。さらなる分析のためにJT07およびJT09を選択した。

40

#### 【0127】

50

K O A s における C N S 媒介疼痛のスクリーニング鎮痛活性についての初期のスクリーニングとして、J T 0 7 および J T 0 9 を、ホットプレート鎮痛剤モデルにおいて 2 0 m g / k g の標準経口用量を使用して評価した。各化合物について可能な最大効果 % を分析し、モルヒネと比較した ( 1 0 m g / k g 、腹腔内 ) 。 J T 0 7 および J T 0 9 は、鎮痛作用を示さず、モルヒネとは有意に異なった ( スチューデントの t 検定、 p < 0 . 0 5 ) 。

#### 【 0 1 2 8 】

自己投与ラットが静脈内薬物注入を受けるためにレバーを押すことを要求されるオペラント自己投与手順では、J T 0 9 は、5 日間にわたってラットでレバー反応を維持することができなかった ( 図 9 ) 。注入回数は、J T 0 9 投与の 1 日目と比較して 4 日全てで減少した [ F ( 4 , 2 8 ) = 9 . 0 4 、 p < 0 . 0 0 0 1 、 および Dunnett 事後、 p < 0 . 0 5 ] 。さらに、これらのラットが報酬処理に欠陥がないことを確実にするために、本発明者らは、鼻突き操作を使用して J T 0 9 をコカインで置き換え、コカイン注入の数は、7 日間にわたって増加し [ F ( 6 , 4 2 ) = 4 . 6 、 p < 0 . 0 0 1 2 ] 、6 日目および 7 日目には有意に多く注入された ( Dunnett 事後、 p < 0 . 0 5 ) 。

10

#### 【 0 1 2 9 】

条件付き場所の選好。J T 0 9 が有益な特性を有さないことをさらに立証するために、生理食塩水対区画と比較して、以前に J T 0 9 に関連した環境で過ごした時間量についてラットを試験した。J T 0 9 および生理食塩水の交互投与を 8 日間の過程にわたって受けた後、ラットは、生理食塩水より J T 0 9 についての選好を発達させなかつた ( 図 1 0 ) 。

20

#### 【 0 1 3 0 】

強制水泳。不快気分についての初期のスクリーニングとして、ラットを強制水泳アッセイで繰り返し試験した。生理食塩水および J T 0 9 は、全ての時間ビンで統計的に区別がつかなかつた ( スチューデントの t 検定、 p < 0 . 0 5 ) 。サルビノリン A と J T 0 9 との間には有意な相互作用があり [ 図 1 1 、 F ( 3 , 3 0 ) = 1 1 7 、 p < 0 . 0 0 0 1 ] 、特に J T 0 9 で処置したラットは、全ての試験中のサルビノリン A と比較して不動に過ごす時間が少なかつた ( Sidak の多重比較、 p < 0 . 0 5 ) 。さらに、治療の主な効果 [ F ( 1 , 1 0 ) = 9 4 7 、 p < 0 . 0 0 0 1 ] および時間 [ F ( 3 , 3 0 ) = 4 1 8 、 p < 0 . 0 0 0 1 ] もまた有意であった。

30

#### 【 0 1 3 1 】

自発運動鎮静作用の尺度として、ラットを活動チャンバーに置き、移動距離を評価した。生理食塩水および J T 0 9 は、全ての時間ビンで統計的に区別がつかなかつた ( スチューデントの t 検定、 p < 0 . 0 5 ) 。モルヒネと J T 0 9 との間には有意な相互作用があり [ 図 1 2 、 F ( 5 , 7 0 ) = 7 . 0 、 p < 0 . 0 0 0 1 ] 、具体的には J T 0 9 は、時間ビン 1 、 2 、および 5 の間のモルヒネに対してより高い自発運動を有した ( Sidak の多重比較、 p < 0 . 0 5 ) 。さらに、治療の主な効果 [ F ( 1 , 1 4 ) = 1 8 . 6 、 p < 0 . 0 0 0 7 ] および時間 [ F ( 5 , 7 0 ) = 8 4 、 p < 0 . 0 0 0 1 ] もまた有意であった。

40

#### 【 0 1 3 2 】

最大許容用量決定最大耐量 ( M T D ) は、容認できない副作用を促進することなく投与することができる J T 0 9 の最高用量を決定するために使用される。J T 0 9 の E C 9 0 の 3 倍の最大投与量 ( M A D ) ( 9 0 m g / k g ) では、死亡、 1 0 % を超える体重の減少、または明白な毒性の徴候は生じなかつた。

#### 【 0 1 3 3 】

多用量研究。1 4 日間の多用量研究後、6 匹のラットを剖検にかけた。剖検すると、肺は、わずかに灰色の変色を示した。肺の灰色の変色は、組織学的に見られた出血が原因である可能性がある。出血は、 C O 2 による安樂死のために見られる一般的な変化である。心臓、胃、腸、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、骨格筋、骨、生殖器官、および脳は全て非常に正常であった。

50

## 【0134】

## 考察

鉛化合物 JT09は、最小で $>33,400$ およびおそらくそれを超えるミューオピオイド受容体およびデルタオピオイド受容体の両方に対するカッパオピオイド受容体についてのアゴニスト選択性を有しながら、 $29.9\text{ nM}$ のEC<sub>50</sub>でカッパ-オピオイド受容体を強く活性化するように結合する。最も重要なことに、JT09は、少なくとも900倍の末梢対中枢選択性を有しながら、 $4.7\text{ mg/kg}$ の十分に強力なEC<sub>50</sub>で経口活性を示す。JT09およびモルヒネの両方は、末梢疼痛のための酢酸誘発ライジングモデルにおいて同等の鎮痛活性を示す。しかしながら、中枢媒介疼痛のホットプレートモデルでは、モルヒネは、強力な鎮痛剤であるが、JT09は、本発明者らが試験することができた最高濃度では鎮痛効果を示さなかった。これは、JT09の投与が血液脳関門を通過することができないため、中枢媒介疼痛を有意に軽減しないことを示している。それを理想的ではない薬物にするために組み合わせる、モルヒネの他の潜在的な中枢媒介副作用もまた、JT09を用いて評価した。JT09の乱用責任を調査するために、2つの異なる試験方法を利用した。最も信頼できる乱用責任の試験は、ラットが静脈内薬物送達のためにレバーを押すように訓練された、偶発的薬物自己投与モデルである。JT09は、5日間にわたってラットのレバー反応を維持することができず、注入数は、1日目と比較して最後の4日間で減少した。陽性対照は、コカイン投与が7日間の治療期間にわたってレバー押しの数の予想される増加をもたらしたので、ラットは、報酬処理に欠陥がないことを実証した。さらに、本発明者らは、確実にJT09が価値のある特性を示さないようにするために、条件付き場所の選好モデルを用いた。予想されたように、ラットは、生理食塩水よりもJT09に対する選好を発達させず、そのためJT09が価値のある特性を欠いていることをさらに確認させた。

10

20

30

40

## 【0135】

中毒は、モルヒネなどの中枢媒介鎮痛剤に関連する別の主要な問題である。非ペプチド化合物U50、488、エナドリン、ADL 10-0101、およびADL 10-0116を含む早期のKOAsの評価は、中枢媒介鎮静作用および不快気分をもたらす、末梢性対中枢性の不良な分布を実証し、開発の中止を余儀なくさせた。したがって、本発明者らは、不快気分および鎮静作用の誘導について試験するために2つの実験を用いた。不快気分の促進を試験するために、JT09とサルビノリンA（中枢活性型KOAs）とを比較して、強制水泳アッセイでラットを調査した。不快気分は、各試験試行の最後の4分間に不動で過ごした時間量で測定される。JT09の投与は、サルビノリンAを投与したラットとは対照的に、ベースライン時間を超える不動を誘発しなかった。鎮静作用の尺度として、本発明者らは、運動箱を使用してJT09およびモルヒネを受けた後のラットの活動レベルを決定し、これは中枢的に作用するその能力の結果として非常に鎮静作用がある。モルヒネ処理ラットとJT09処理ラットとの間に有意差があり、具体的には、JT09は、鎮静作用を示さなかつたが、モルヒネは、非常に鎮静作用があつた。したがって、JT09は、その高い末梢選択性のために鎮静作用を誘発するようには思われず、CR665誘導体JT09は、中枢媒介効果を誘発するその能力を排除することによって早期のKOAsおよびモルヒネよりもうまく改善されている。

40

## 【0136】

結論として、この研究は、JT09が鎮痛剤として臨床および外来使用の可能性と共に、経口的に活動的で末梢的に制限されていることを実証するためのデータを提供する。JT09のEC<sub>50</sub>は、経口鎮痛剤のための薬用レベルであり、末梢疼痛の軽減においてモルヒネと同じくらい効果的に見える。さらに、JT09は、鎮静作用、不快気分、寛容性、および嗜癖を含む、モルヒネに関連する負のCNS媒介効果を促進しない。

## 【0137】

## 実施例3：埋め込み型装置の調製

埋め込み型装置は、Micrurudr装置（Rancastle、RC-025-CF-RF）における押出プロセスを使用して調製される。押出機への供給を促進し、力

50

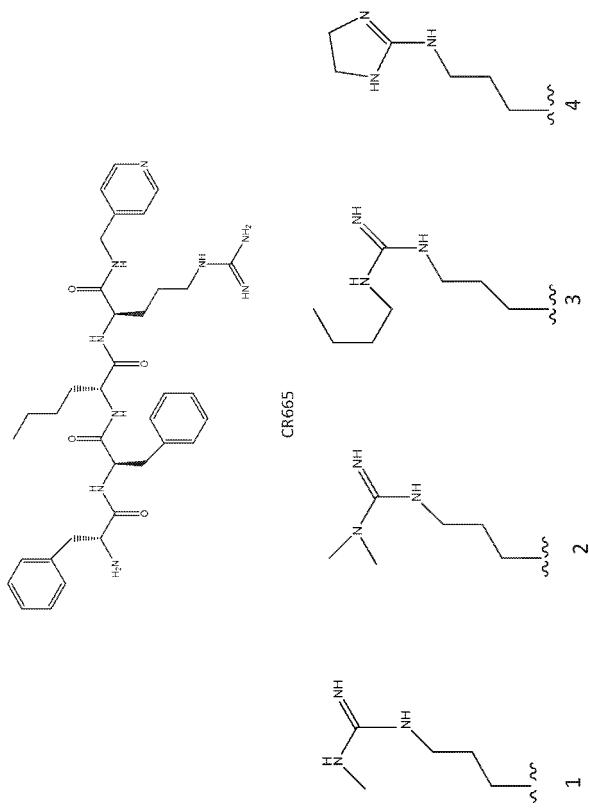
ツバオピオイドアゴニストと他の物質との混合物をインプラントに組み込むことを可能にするために、EVAは、押出前により小さい粒径に粉碎される。必要ならば、押出プロセスは、カッパオピオイドアゴニストの酸化を防止するために、アルゴンガス下で実行される。コポリマーと薬物との全てのブレンドは、120mlの琥珀色のビンの中で約10分間回転させることによって調製される。次いで、ブレンドは、Microtuderを通して供給される。押出に使用されるパラメーターは、当技術分野において既知である。

## 【0138】

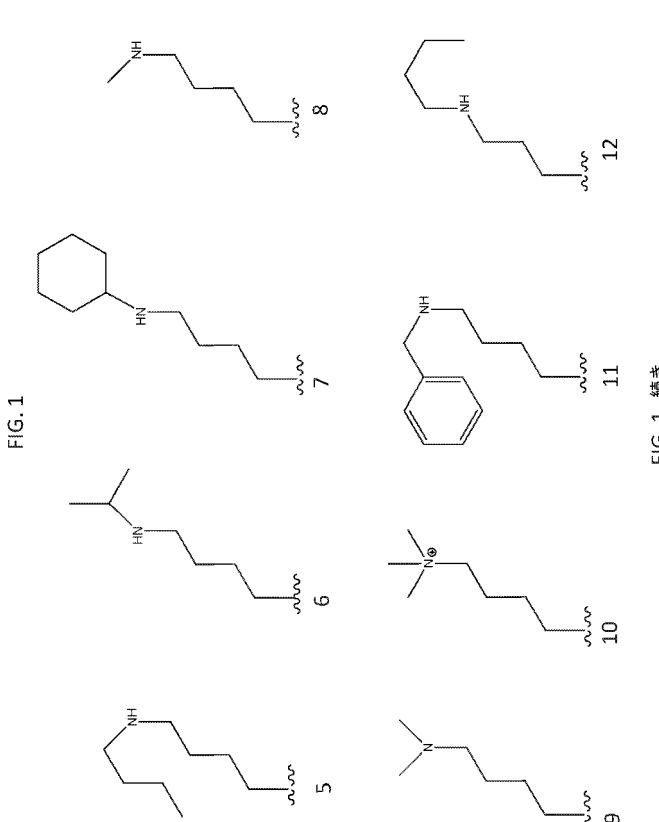
押出プロセス中に使用される全ての材料は、光触媒酸化を防止するために光から保護されている。押出機を必要な温度に設定し、平衡に達するようにする。押出機が平衡に達した後、約15グラムのブレンドを押し出し、18インチのロッドに切断する。直径は、2.4mmで測定する。次いで、ロッドは、26mmの所望のインプラント長さに切断される。次いで、インプラントをアルミニウムスクリーン上に置き、それらをエタノール中に浸漬することにより洗浄する（インプラント当たり約50ml）。インプラントをエタノール浴で約30、60、または120分間洗浄する。洗浄したインプラントを10分間風乾し、40℃で1時間オーブン乾燥した後、30℃で24時間にわたって真空乾燥する。インプラントをアルゴンガスの存在下で20mlのガラスバイアルに包装、密封した後、ガンマ線照射で滅菌した。

10

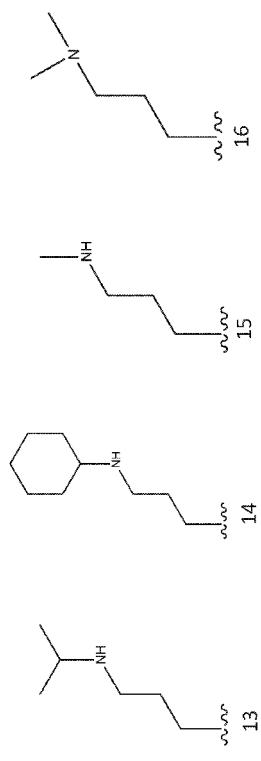
【図1-1】



【図1-2】



【図 1 - 3】



【図 2】

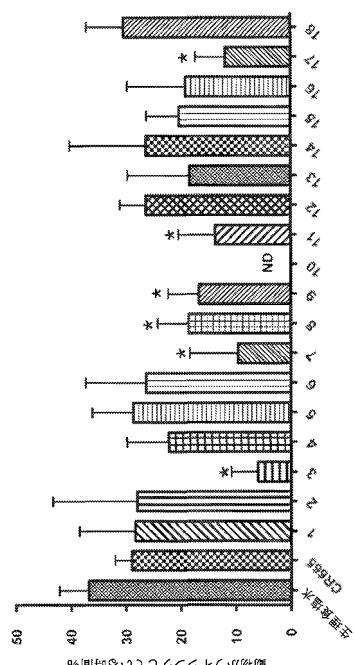


FIG. 2

【図 3】

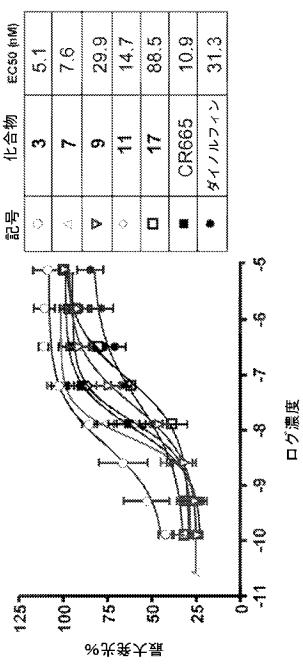


FIG. 3

【図 4】

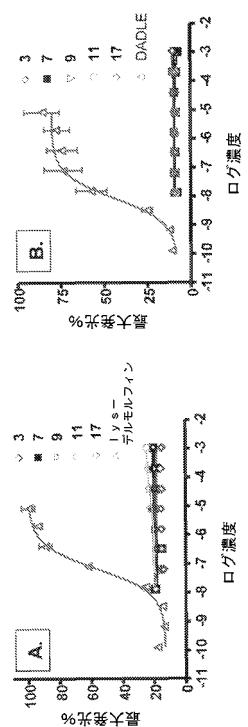
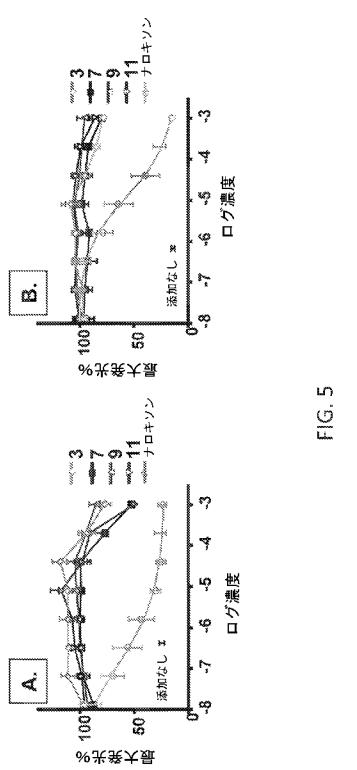


FIG. 4

【図 5】



【図 6】

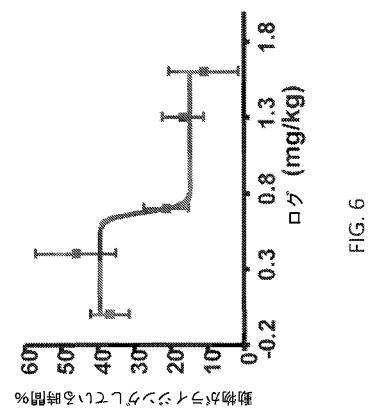
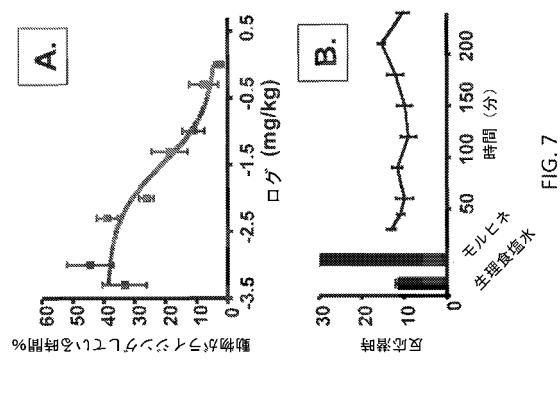


FIG. 6

【図 7】



【図 8】

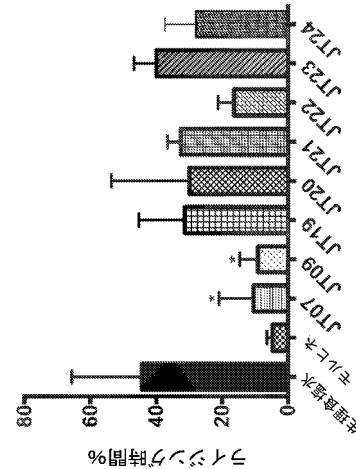


FIG. 8

【図 9】

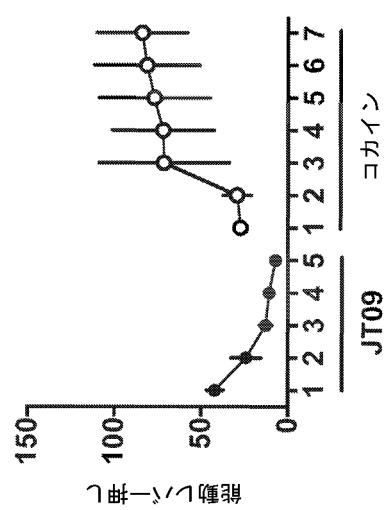


FIG. 9

【図 10】

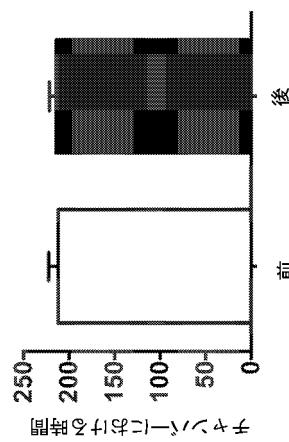


FIG. 10

【図 11】

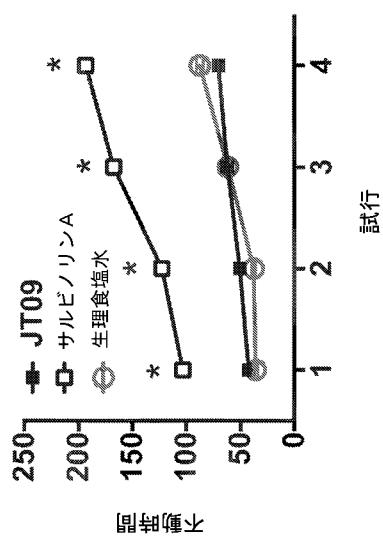


FIG. 11

【図 12】

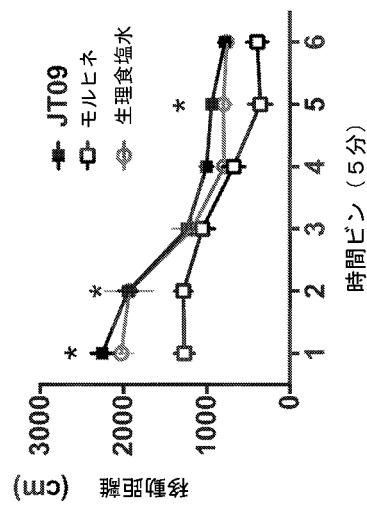


FIG. 12

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		international application No. PCT/US17/35874
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 9/14, 9/22, 9/26, 38/07; A61P 25/04 (2017.01) CPC - A61K 9/14, 38/07		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0171457 A1 (TITAN PHARMACEUTICALS, INC.) 19 June 2014; paragraphs [0003]-[0004], [0010]-[0012], [0014], [0021], [0028]-[0029], [0033], [0036]	1-21
Y	HUGHES, JR., FM et al., Development of Peptide-Derived Orally-Active Kappa-Opioid Receptor Agonist Targeting Peripheral Pain, The Open Medicinal Chemistry Journal 7, pages 16-22, 2013; abstract; page 17, column 1, paragraph 3; page 18, see figure 1; page 21, column 1, paragraph 2 & column 2, paragraph 4	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 06 August 2017 (06.08.2017)		Date of mailing of the international search report <b>29 AUG 2017</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer <b>Shane Thomas</b> <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 K 5/107 (2006.01)	C 0 7 K 5/107	
C 0 7 K 14/665 (2006.01)	C 0 7 K 14/665	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA11 AA17 AA22 AA29 AA94 AA95 BB11 BB32 CC01  
 EE03M EE05M EE06M EE07M EE12M EE20M EE22M EE23M EE24M EE26M  
 EE33M FF31 FF35  
 4C084 AA02 AA03 BA01 BA09 BA16 BA32 CA59 DB04 NA12 ZA08  
 ZC41  
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA01 BA13 CA40 DA30 EA21 FA10 FA50  
 GA25