



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201118084 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099131769

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/18

美國

61/243,616

(71)申請人：亞達羅公司 (美國) ADOLOR CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：伍華德 理查 M WOODWARD, RICHARD M. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：6 共 45 頁

(54)名稱

類鴉片受體拮抗劑於治療或預防胃腸道疾病之用途

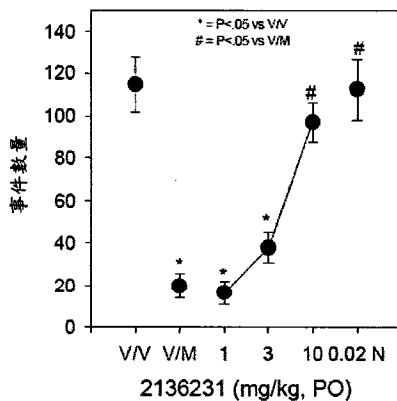
THE USE OF AN OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF GASTROINTESTINAL TRACT DISORDERS

(57)摘要

本揭示內容關於一種藉由投與有效量 5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙胺基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺(化合物 I)治療或預防與活化末梢之類鴉片受體相關之患者病症之方法。特定言之，本揭示內容關於一種藉由投與有效量化合物 I 治療或預防人類患者中類鴉片引起之便秘或類鴉片引起之腸功能障礙之方法，不會減低中樞介導之類鴉片止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。本揭示內容進一步關於一種化合物 I 用於製備於治療或預防與活化末梢之類鴉片受體相關之患者病症之藥劑之用途。

大鼠中之福馬林測試：
2136231 嗎啡之逆轉作用(10 mg/kg, SC)

第 I 期

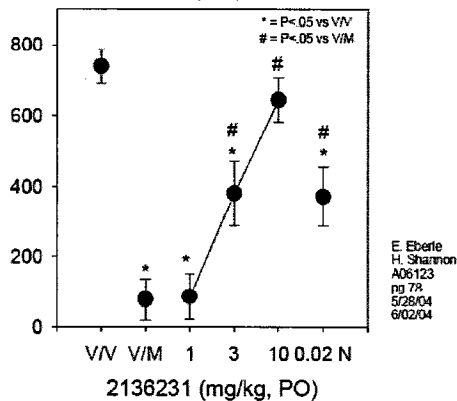


2136231 (mg/kg, PO)

v/v 上方之點表示載體+載體之作用；v/m 上方之點表示載體+嗎啡 (10 mg/kg) 之作用；0.02n 上方之點表示 0.02 mg/kg 納曲酮+嗎啡 (10 mg/kg) 之作用。各點表示 8 隻大鼠之各觀察值之平均值。垂直線表示 ± 1 SEM。*，相對於 v/v 之 $p < 0.05$ ，Dunnett 之 t-測試。#，相對於 v/m 之 $p < 0.05$ ，Dunnett 之 t-測試。

大鼠中之福馬林測試：
2136231 嗎啡之逆轉作用(10 mg/kg, SC)

第 II 期



2136231 (mg/kg, PO)

E. Eberle
H. Shannon
A06123
mg 79
5/28/04
6/02/04



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201118084 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099131769

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/18

美國

61/243,616

(71)申請人：亞達羅公司 (美國) ADOLOR CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：伍華德 理查 M WOODWARD, RICHARD M. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：6 共 45 頁

(54)名稱

類鴉片受體拮抗劑於治療或預防胃腸道疾病之用途

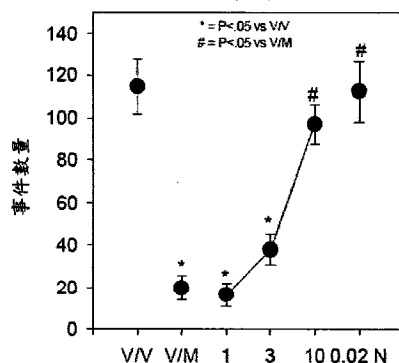
THE USE OF AN OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF GASTROINTESTINAL TRACT DISORDERS

(57)摘要

本揭示內容關於一種藉由投與有效量 5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙胺基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺(化合物 I)治療或預防與活化末梢之類鴉片受體相關之患者病症之方法。特定言之，本揭示內容關於一種藉由投與有效量化合物 I 治療或預防人類患者中類鴉片引起之便秘或類鴉片引起之腸功能障礙之方法，不會減低中樞介導之類鴉片止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。本揭示內容進一步關於一種化合物 I 用於製備於治療或預防與活化末梢之類鴉片受體相關之患者病症之藥劑之用途。

大鼠中之福馬林測試：
2136231 嗎啡之逆轉作用(10 mg/kg, SC)

第 I 期

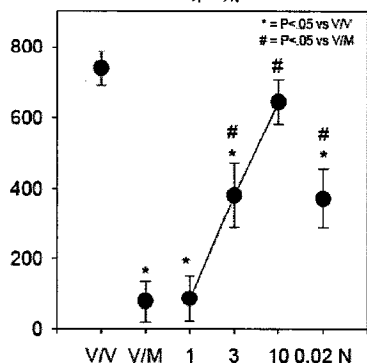


2136231 (mg/kg, PO)

v/v 上方之點表示載體+載體之作用；v/m 上方之點表示載體+嗎啡 (10 mg/kg) 之作用；0.02n 上方之點表示 0.02 mg/kg 納曲酮+嗎啡 (10 mg/kg) 之作用。各點表示 8 隻大鼠之各觀察值之平均值。垂直線表示 ± 1 SEM。*，相對於 v/v 之 $p < 0.05$ ，Dunnett 之 t-測試。#，相對於 v/m 之 $p < 0.05$ ，Dunnett 之 t-測試。

大鼠中之福馬林測試：
2136231 嗎啡之逆轉作用(10 mg/kg, SC)

第 II 期



2136231 (mg/kg, PO)

E. Eberle
H. Shannon
A06123
mg 79
5/28/04
6/02/04

六、發明說明：

本申請案主張2009年9月18日申請之美國臨時申請案第61/243,616之權利。該案之全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

疼痛係人們就醫之最普遍的原因。通常利用乙醯胺苯酚及非類固醇消炎藥劑治療輕度至中度疼痛。中度至重度急性及慢性疼痛之處方為類鴉片止痛劑，係一種主要作為中樞神經系統(「CNS」)中內源性 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體之激動劑。長期使用類鴉片止痛劑會導致身體依賴性且具有副作用(諸如鎮靜作用、精神恍惚、噁心、嘔吐、便秘及瘙癢)。

類鴉片引起之便秘(「OIC」)及稱為類鴉片引起之腸功能障礙(「OBD」)之相關症狀係服用類鴉片數天以上之患者中之普遍副作用。腸道及CNS中之 μ -類鴉片受體之激動劑抑制腸內推進運動，其導致便秘。OIC或OBD之其他症狀包括不完全排放、腹脹、氣脹、腹部不適及胃食道逆流。後續併發症包括腸道假性梗阻、厭食、噁心、嘔吐及干擾口服投藥與吸收。參見P. Holzer (2009) *Regulatory Peptides* 155:11-17。

OIC或OBD可利用協同投與緩瀉劑之藥物治療，但是此方法通常具有有限的效力且需要經常調整劑量及變換緩瀉劑。其他治療包括協同投與選擇性類鴉片受體拮抗劑(諸

如納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)及N-甲基納曲酮)。爲了有效治療類鴉片引起之胃腸疾病且不減低止痛效果或產生不適及潛在危險的中樞類鴉片戒斷症狀，關鍵在於CNS中不可達到類鴉片拮抗劑之藥理上相關之臨界濃度。目前藉由謹慎滴定低劑量中樞活性拮抗劑(例如，納洛酮)，調配具有低全身性生物利用率之拮抗劑(例如，控制釋放納洛酮)，或藉由使用限制在末梢(即，限制進入CNS)之類鴉片拮抗劑(例如，N-甲基納曲酮)，使CNS中之類鴉片拮抗劑低於藥理臨界濃度。

歐洲已批准以控制釋放納洛酮及控制釋放羥可待酮(TARGIN®)之固定比率組合調配物作為減低OIC嚴重度之方法。

美國已批准出售ENTEREG®(愛維漠潘(alvimopan))，且用在大腸或小腸部分切除手術與初期吻合術後，可加速上部及下部胃腸道復原之時間。此用法係限於在18歲或以上住院患者腸道切除後，短期治療術後腸梗阻。咸信外源性類鴉片止痛劑至少會部分導致或加重術後腸梗阻。

美國已批准RELISTOR®(n-甲基納曲酮)(藉由皮下注射之產品)，用在患有末期疾病且接受安寧照護之患者對緩瀉劑治療反應不足時之OIC。

因此需要可用於OIC或OBD且不會損害止痛效果或在患者中出現樞類鴉片戒斷症狀之更有效之經口投與治療法。

【發明內容】

本揭示內容提供一種治療或預防個體(其可係動物或人)

中之 OIC 或 OBD 之方法，其藉由將一定量 5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙胺基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺(化合物 I)及/或其醫藥上可接受的鹽投至個體，以有效緩解 OIC 或 OBD 之症狀，而不會降低類鴉片止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀。本揭示內容進一步提供一種 5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙胺基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺(化合物 I)及/或其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於製備可緩解 OIC 或 OBD 之症狀而不會降低類鴉片止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀之藥劑。本文描述之發明部分基於發明者之驚人的發現：與已知類鴉片受體拮抗劑納曲酮及愛維漢潘具有相當效力之化合物 I(類鴉片受體拮抗劑)充分作用在人體末梢，且能夠有效治療 OIC 或 OBD 而不損害止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀。

發明者在所設計之以確定類鴉片受體拮抗劑之效力及藥物動力學性質之動物模型中研究實驗之結果，並確定化合物 I 之數據係與在低劑量下顯著作用在末梢之強效類鴉片受體拮抗劑一致。特定言之，發明者自數據中發現化合物 I 作為中樞神經系統之類鴉片受體拮抗劑之效力比納曲酮低至少 100 倍(實例 1，圖 1)。發明者亦發現，當嗎啡係全身性投與(即，作用在末梢)時，化合物 I 逆轉嗎啡所引起減慢小鼠腸道蠕動之效力比逆轉嗎啡直接投至 CNS 時之效力高 20 倍(實例 1，圖 2)。

發明者進一步研究了大鼠及小鼠體內之化合物 I 之分佈數據，並發現血漿中之濃度比大腦中高(17 倍以上)。缺少

P-糖蛋白(「P-gp」)轉運體之基因剔除小鼠中之分佈研究顯示，血-腦穿透率增加約7-至19倍(實例1)。對於發明者而言，此等數據顯示化合物I係藉由P-gp轉運體自CNS中轉運，且該化合物在齧齒動物中明顯作用在末梢。

重要的是，發明者基於化合物I及高度作用在末梢之類鴉片受體拮抗劑愛維漠潘之藥物動力學及藥理學數據使用以下描述之多重理論，進一步確定用於治療人體OIC或OBD之化合物I之有效劑量。在所有情況中，所計算之用於治療OIC或OBD之化合物I之有效劑量遠低於其影響CNS之劑量(其係由人體藥效標記物對CNS中類鴉片受體之拮抗作用測得)。因此，發明者發現化合物I係強效類鴉片拮抗劑，且在極低劑量下即可在人體內充分作用在末梢，適用於治療OIC或OBD及本文描述之其他極需要選擇性抑制末梢中之類鴉片受體，但不希望同時抑制末梢及CNS類鴉片受體之病症。

【實施方式】

本揭示內容關於一種選擇性調節末梢(與CNS相比)中 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體之活性之方法，其包括由 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體與有效量5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙胺基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺(化合物I)接觸。過去曾將化合物I描述為強效中樞活性類鴉片拮抗劑。參見美國專利第7,381,719號，其全文以引用的方式併入本文中。在諸多實施例中，本揭示內容關於治療或預防與活化末梢中 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體相關之病症。在特

定實施例中，該揭示內容關於治療或預防與活化末梢中之 μ -類鴉片受體相關之病症。

在某些實施例中，本揭示內容關於治療或預防胃腸疾病之方法，其係將治療上有效量之化合物I或其醫藥上可接受的鹽投與個體。更特定言之，本揭示內容關於治療或預防因使用類鴉片止痛劑而導致胃腸疾病之個體之方法，其不會減低止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀，其包括將治療上有效量之化合物I或其醫藥上可接受的鹽投至個體。在某些特殊實施例中，本揭示內容關於治療或預防個體之OIC之方法，其不會減低藉由類鴉片激動劑提供之止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀，其包括將治療上有效量之化合物I或其醫藥上可接受的鹽投至個體。在諸多實施例中，本揭示內容關於治療或預防個體中OBD之方法，其不會減低藉由類鴉片激動劑提供之止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀，其包括將治療上有效量之化合物I或其醫藥上可接受的鹽投至個體。

在諸多實施例中，本揭示內容關於化合物I用於製備可選擇性調節末梢中 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體(與CNS相比)之活性之藥劑之用途。在諸多實施例中，本揭示內容關於化合物I用於製備於治療或預防與活化末梢中 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體相關病症之藥劑之用途。在特定實施例中，該揭示內容關於化合物I用於製備於治療或預防與活化末梢中 μ -類鴉片受體相關病症之藥劑之用途。

在某些實施例中，本揭示內容關於有效量之化合物I或

其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於製備於治療或預防個體中胃腸疾病之藥劑。更特定言之，本揭示內容關於化合物I或其醫藥上可接受的鹽之用途，其用於製備於治療或預防因使用類鴉片止痛劑所引起個體胃腸疾病之藥劑，其不會減低止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。在某些特定實施例中，本揭示內容關於化合物I之用途，其用於製備於治療或預防個體中OIC之藥劑，其不會減低由類鴉片激動劑所提供之止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。在某些特定實施例中，本揭示內容關於一種化合物I之用途，其用於製備於治療或預防個體中OBD之藥劑，不會減低由類鴉片激動劑提供之止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。

術語「治療」及類似術語包括改善或中斷病症或其症狀，及加速疾病之痊愈。在一項實施例中，治療包括抑制(例如)降低病症或其症狀之整體發作頻率。

術語「預防」及類似術語包括避免病症或其症狀發作。

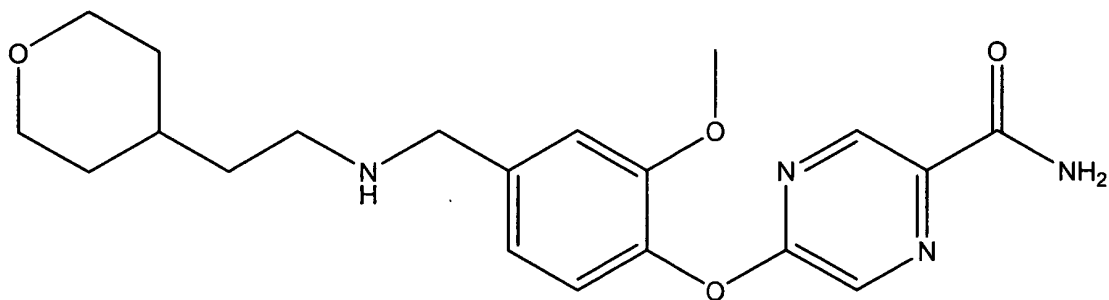
術語「個體」包括(但不限於)人或非人之動物，諸如(例如)牛、猴子、狒狒、黑猩猩、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠。

如本文所使用之術語「類鴉片」意指一種管理疼痛物質，其包括可以結合且激動一或多種 μ -、 δ -及/或 κ -類鴉片受體之天然或合成化合物。

4.1. 式I化合物

在某些實施例中，本揭示內容關於治療或預防與活化末

稍類鴉片受體相關之個體病症之方法，其包括將有效量之具有式(I)顯示之結構之5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙氧基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽投至個體：



(I)

如本文所使用之術語「醫藥上可接受的鹽」係可由化合物I製備之任何鹽，包括由化合物I之鹼性官能基(諸如氮基團)形成之鹽。闡述性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、穀胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽))。熟習此項技術者將瞭解可經由多種已知方法，藉由化合物與合適的酸反應，製備化合物I之酸加成鹽。

在某些實施例中，該揭示內容關於化合物I之其他形

式，諸如前藥、放射性標記形式、溶劑化物(例如，水合物或由於氫鍵鍵合而包含超過其鹼性氮原子之數量之酸之加成化合物)、非晶態固體形式及結晶固體形式。

可藉由此項技術中已知之任何方法獲得化合物I。在某些實施例中，可使用起始材料5-(4-甲醯基-2-甲氧苯氧基)吡嗪-2-甲醯胺及2-(四氫吡喃-4-基)乙胺及美國專利第7,381,719號之實例720中顯示之方案及試劑合成化合物I，其全文以引用的方式併入本文中。

4.2. 治療用途

由於其作為末梢-選擇性類鴉片受體拮抗劑之活性，化合物I宜用於人體及獸用藥劑，以治療或預防可藉由選擇性拮抗末梢類鴉片受體而緩解之病症。可將化合物I投至任何需要抑制末梢類鴉片受體之個體中。在某些實施例中，化合物I宜用於治療或預防可藉由選擇性拮抗末梢 μ -類鴉片受體而緩解之病症。在諸多實施例中，化合物I係用於治療或預防選自以下之病症(但不限於)：手術後腸阻塞、手術後噁心及嘔吐、類鴉片引起之噁心及嘔吐、類鴉片引起之呼吸抑制、類鴉片引起之便秘、類鴉片引起之腸功能障礙、慢性自發便秘、便秘主導型大腸激躁症候群、假性腸梗阻、胃排空障礙、腸道餵養不耐症、麻醉性腸阻塞、頑固性便秘、手術後加速胃腸復原及類鴉片引起之氣脹。在某些較佳的實施例中，化合物I係用於治療或預防個體中之胃腸蠕動障礙。在某些實施例中，個體係人。

在某些實施例中，由於其相對於中樞類鴉片受體而對末

稍類鴉片受體展現強力藥效及選擇性拮抗作用，因此化合物I適用於治療或預防因使用類鴉片所引起之個體病症，不會減低止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。在特定實施例中，化合物I係用於治療或預防OIC，不會減低止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。在其他實施例中，化合物I係用於治療或預防OBD，不會減低類鴉片之止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。

4.3. 治療組合物及投藥方法

當投至個體時，化合物I可作為包含醫藥上可接受之載劑或賦形劑之組合物之組分投與。包含化合物I之組合物可經口投與。亦可藉由任何其他習知的路徑(例如，藉由輸注或快速注射，藉由透過上皮或皮黏膜吸收(例如，經口、直腸及腸黏膜等))投與，且可與第二治療活性劑(例如，緩瀉劑、軟便劑或類鴉片止痛劑)共同投與。投藥可係全身性或局部性。諸多遞送系統係已知(例如，囊封脂質體、微粒、微膠囊、複合顆粒、膠囊等)，並可用於投與化合物I。

投藥方法包括(但不限於)皮內、肌肉內、腹膜內、非經腸、靜脈內、皮下、鼻內、經口、舌下、經皮、直腸、藉由吸入或局部。在諸多實例中，投藥將導致化合物I釋放入血流中。在較佳的實施例中，在藥理相關濃度下投藥不會導致在CNS中釋放。

例如，亦可使用吸入器或噴霧器，及具有氣霧劑之調配物，或含在氟碳化物或合成之肺部表面活性劑中經由輸注

法，對肺部投藥。在某些實施例中，可利用習知的黏合劑及賦形劑(諸如甘油三酸酯)，將化合物I調配為栓劑。

當併入化合物I用於非經腸之注射(例如，連續輸注或快速注射)投藥時，用於非經腸投藥之調配物可呈含於油性或水性載劑中之懸浮液、溶液、乳液形式，且該等調配物可進一步包含醫藥上所需之添加劑，諸如一或多種安定劑、懸浮劑、分散劑及類似物。化合物I亦可呈粉末形式，用於復水成為可注射之調配物。

在另一實施例中，化合物I可在囊胞中遞送，特定言之脂質體(參見 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)；及 Treat 等人，*Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365 (1989))。

在另一實施例中，化合物I可在控制釋放系統或持續釋放系統中遞送(參見，例如，Goodson, 「Dental Applications」(115 至 138 頁) in *Medical Applications of Controlled Release*, 第2卷, Applications and Evaluation, R.S. Langer and D.L. Wise eds., CRC Press (1984))。可使用其他由 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)之概論所討論之控制或持續釋放系統。在一項實施例中，可使用泵(Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)；Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)；Buchwald 等人，*Surgery* 88:507 (1980)；及 Saudek 等人，*N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989))。在另一實施例中，可使用聚合材料(參見 *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds.,

1974) ; Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984) ; Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983) ; Levy等人 , Science 228:190 (1985) ; During等人 , Ann. Neurol. 25:351 (1989) ; 及 Howard等人 , J. Neurosurg. 71:105 (1989))。

該等組合物可視需要包含適量的醫藥上可接受的賦形劑，以提供適於投至患者之形式。該醫藥賦形劑可係稀釋劑、懸浮劑、增溶劑、黏合劑、崩解劑、防腐劑、著色劑、潤滑劑及類似物。該醫藥賦形劑可係液體(諸如水)或油，其包括石油、動物油、植物油或合成油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似物。該醫藥賦形劑可係鹽水、阿拉伯樹膠、明膠、澱粉糊、滑石、角蛋白、膠狀二氧化矽、尿素及類似物。此外，可使用助劑、安定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。在一項實施例中，投至個體之醫藥上可接受的賦形劑係無菌。當式(I)化合物經靜脈內投與時，水係特別有用之賦形劑。鹽水溶液及葡萄糖及甘油水溶液亦可用作液體賦形劑，特別用於注射液。合適的醫藥賦形劑亦包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽糖、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂乳粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及類似物。若需要，該組合物亦可包含少量潤濕劑或乳化劑，或pH緩衝劑。可用於調配口服劑型之醫藥上可接受的載劑及賦形劑之實例係描述於 Handbook of

Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)中。

包含化合物I之組合物可呈溶液、懸浮液、乳劑、錠劑、片劑、丸劑、膠囊、含有液體之膠囊、粉劑、持續釋放調配物、栓劑、乳劑、氣霧劑、噴霧、懸浮液、舌下崩解劑型或任何其他適用之形式。在一項實施例中，該組合物係呈膠囊形式(參見，例如，美國專利第5,698,155)。其他合適的醫藥賦形劑實例係描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676(Alfonso R. Gennaro編輯，第19版，1995)，其以引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，根據習知的方法將化合物I調配成適用於經口投至人體之組合物。用於經口遞送之化合物I可呈(例如)錠劑、膠囊、軟膠囊、膜衣錠、口含錠、舌下崩解固體劑型、水性或油性溶液、懸浮液、粒劑、粉劑、乳劑、糖漿、或酏劑。當化合物I係併入口服錠劑時，該等錠劑可呈壓縮錠劑、研磨錠劑(例如，磨粉或壓碎之錠劑)、腸溶衣型錠劑、糖衣錠劑、塗覆薄膜之錠劑、多重壓縮錠劑或多層錠劑。用於製備固體口服劑型之技術及組合物描述於 Marcel Dekker, Inc 公開之醫藥劑型：錠劑 (Lieberman, Lachman及 Schwartz，編輯，第2版)中。用於製備錠劑(壓縮及模製)、膠囊(硬質及軟質明膠)及丸劑之技術及組合物亦描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol，編輯，第16版，Mack Publishing, Easton, PA 1980)中。

液體口服劑型包括水性及非水性溶液、乳液、懸浮液及由非發泡顆粒復水形成之溶液及/或懸浮液，視需要包含一或多種合適的溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、著色劑、調味劑及類似物。用於製備液體口服劑型之技術及組合物描述於由Marcel Dekker, Inc公開之醫藥劑型：分散系統(Lieberman, Rieger及Banker，編輯)中。

經口投與之組合物可包含一或多種試劑，例如甜味劑(諸如果糖、阿斯巴甜或糖精)；調味劑(諸如薄荷、冬青油或櫻桃)；著色劑；及防腐劑，以提供醫藥上適口之製劑。此外，若呈錠劑或丸劑，可塗覆組合物，以在胃腸道中延遲崩解及吸收，由此在較長時間內提供持續作用。包圍具滲透活性之驅動化合物之選擇性通透膜亦適用於經口投藥之組合物。在此等後者之平臺中，由驅動化合物自包圍膠囊之環境中吸取流體，其會膨脹而透過孔隙置換試劑或試劑組合物。此等遞送平臺可提供基本上為零級之遞送曲線，而與立即釋放調配物之峰值曲線相反。亦可使用延時材料(諸如甘油單硬脂酸酯或甘油硬脂酸酯)。口服組合物可包括標準賦形劑，諸如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素及碳酸鎂。在一項實施例中，該賦形劑係醫藥級。

可調配經口投藥之組合物，以在下胃腸道中及特定言之在結腸中釋放活性成份。用於在結腸中釋放活性成份之劑型可包括具有pH依賴型溶解度之聚合物，其在結腸之pH

下溶解，但在小腸之pH下則不溶解；具有較慢或pH依賴型之膨脹、溶解或腐蝕速率之聚合物，因此使該劑型在結腸中溶解，但不在小腸中溶解；藉由結腸中微生物酶降解之聚合物；或形成層體之聚合物，其會受到蠕動波所提高之內腔壓力而瓦解。在其他實施例中，組合物包括利用在結腸中釋放之材料囊封之羥丙甲基纖維素膠囊，諸如美國專利第7,094,425號中揭示之彼等。其他用於在結腸中釋放之組合物揭示於美國專利第6,368,629號中且包括利用可被腸桿菌溶解之對酸不穩定性包衣囊封之劑型。

當化合物I係非經腸注射時，其可(例如)呈等滲無菌溶液之形式。或者，當化合物係吸入時，其可調配成乾燥噴霧劑或可調配成水性或部分水性溶液。

在另一實施例中，可調配化合物I用於靜脈內投藥。通常，用於靜脈內投藥之組合物包含無菌等滲水性緩衝液。若需要，該組合物亦可包括增溶劑。用於靜脈內投藥之組合物可視需要包括局部麻醉劑(諸如苯佐卡因(benzocaine)或丙胺卡因(prilocaine))以減輕注射部位之疼痛。通常，該等成份係單獨供給或共同混合成單位劑型供給，例如呈含在氣密式密封容器(諸如安瓿或顯示活性劑數量之封口袋)中之冷凍乾燥粉末或無水濃縮物。若化合物I係藉由輸注投藥，其可利用(例如)含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶分配。若化合物I係藉由注射投藥，可提供用於注射之無菌水或鹽水之安瓿，以便在投藥前混合成份。

在某些實施例中，化合物I係與類鴉片止痛劑共同呈劑

型形式。可利用化合物I調配之類鴉片止痛劑包括(但不限於)阿芬太尼(alfentanil)、布諾啡(buprenorphine)、美妥芬諾(butorphanol)、可待因(codeine)、地佐辛(dezocine)、雙氫可待因(dihydrocodeine)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左啡烷(levorphanol)、杜冷丁(meperidine)(哌替啶(pethidine))、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、納布啡(nalbuphine)、羥可待因(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、潘他唑新(pentazocine)、丙吡胺(propiram)、丙氧吩(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)及特拉瑪竇(tramadol)。包含化合物I之劑型中可包含之其他類鴉片止痛劑係熟習此項技術者很容易確定者。

4.4. 治療劑量

使用基於以下多重理論之計算法，由藥物動力學及藥理學數據，外插得到治療OIC或OBD患者之化合物I之有效量：例如(i)由來自OIC之人體效力研究之化合物I之藥物動力學及藥理學數據與作用在末梢之類鴉片受體拮抗劑愛維漠潘(alvimopan)之藥物動力學及藥理學數據進行比較，或(ii)基於可產生最大游離藥物血漿濃度(C_{max})之化合物I之劑量等於或大於化合物I針對 μ -類鴉片受體之 K_i 來計算，如下實例2闡述。使用多重理論基礎計算可有效治療OIC或OBD且不會因對抗CNS中之 μ -類鴉片受體而減低類鴉片止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀之化合物I之全身劑量係約0.1 mg/天，且投與QD或BID。

在某些實施例中，劑量範圍(即所計算用於治療OIC或OBD之化合物I之有效劑量與經實驗確定為了逆轉CNS中嗎啡作用所需之平均有效劑量之間之倍數差異)係約25至約83。參見實例2。因此，在用於治療OIC或OBD所需之低劑量下，發現化合物I可高度作用在末梢，且因此可能不損害類鴉片止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀。

用於治療平均體重(例如，體重約70 kg)之男性人類之OIC或OBD或本文描述之其他病症之適當的有效劑量範圍為約0.01 mg至約1.5 mg全身劑量/天之間。在某些實施例中，適當的有效劑量約0.02 mg至約1.25 mg全身劑量/天之間，諸如約0.03 mg至約1.0 mg全身劑量/天之間，諸如約0.04 mg至約0.75 mg全身劑量/天之間，諸如約0.05至約0.5 mg全身劑量/天之間。

在諸多實施例中，適當的有效劑量約0.01 mg至約1.0 mg全身劑量/天之間，諸如約0.02 mg至約0.9 mg全身劑量/天之間，諸如約0.03 mg至約0.8 mg全身劑量/天之間，諸如約0.04 mg至約0.7 mg全身劑量/天之間，諸如約0.05 mg至約0.6 mg全身劑量/天之間，諸如約0.06 mg至約0.5 mg全身劑量/天之間，諸如約0.07 mg至約0.4 mg全身劑量/天之間，諸如約0.08 mg至約0.3 mg全身劑量/天之間。

在其他實施例中，用於治療平均體重(例如，體重約70 kg)之男性人類中之OIC或OBD或本文描述之其他病症之適當有效劑量範圍為約0.05 mg至約0.5 mg全身劑量/天之間，諸如約0.06 mg至約0.25 mg全身劑量/天之間，諸如約

0.07 mg至約0.2 mg全身劑量/天之間，諸如約0.08 mg至約0.15 mg全身劑量/天之間。

在諸多實施例中，用於治療平均體重(例如，體重約70 kg)之男性人類之OIC或OBD或本文描述之其他病症之適當有效劑量範圍為約0.01 mg至約0.5 mg全身劑量BID之間，諸如約0.02 mg至約0.45 mg全身劑量BID之間，諸如約0.03 mg至約0.4 mg全身劑量BID之間，諸如約0.04 mg至約0.35 mg全身劑量BID之間，諸如約0.05 mg至約0.3 mg全身劑量BID之間，諸如約0.06 mg至約0.25 mg全身劑量BID之間，諸如約0.07 mg至約0.2 mg全身劑量BID之間，諸如約0.08 mg至約0.15 mg全身劑量BID之間。

用於治療OIC或OBD或本文描述之其他病症之適當的有效劑量約0.0001 mg/kg/天至約0.02 mg/kg/天之間。在某些實施例中，適當的有效劑量範圍為約0.0003 mg/kg/天至約0.017 mg/kg/天之間，諸如約0.0004 mg/kg/天至約0.014 mg/kg/天之間，諸如約0.0005 mg/kg/天至約0.01 mg/kg/天之間，諸如約0.0007 mg/kg/天至約0.007 mg/kg/天之間。

在諸多實施例中，適當的有效劑量範圍為約0.0001 mg/kg/天至約0.014 mg/kg/天之間，諸如約0.0003 mg/kg/天至約0.013 mg/kg/天之間，諸如約0.0004 mg/kg/天至約0.011 mg/kg/天之間，諸如約0.0006 mg/kg/天至約0.01 mg/kg/天之間，諸如約0.0007 mg/kg/天至約0.009 mg/kg/天之間，諸如約0.0009 mg/kg/天至約0.007 mg/kg/天之間，諸如約0.001 mg/kg/天至約0.006 mg/kg/天之間，諸如約0.001

mg/kg/天至約0.004 mg/kg/天之間。

在其他實施例中，用於治療OIC或OBD或本文描述之其他病症之適當的有效劑量範圍為約0.0007 mg/kg/天至約0.007 mg/kg/天之間，諸如約0.0009 mg/kg/天至約0.004 mg/kg/天之間，諸如約0.001 mg/kg/天至約0.003 mg/kg/天之間，諸如約0.001 mg/kg/天至約0.002 mg/kg/天之間。

在諸多實施例中，用於治療OIC或OBD或本文描述之其他病症之適當的有效劑量範圍為約0.00015 mg/kg至約0.007 mg/kg BID之間，諸如約0.0003 mg/kg至約0.006 mg/kg BID之間，諸如約0.0004 mg/kg至約0.004 mg/kg BID之間，諸如約0.0006 mg/kg至約0.005 mg/kg BID之間，諸如約0.0007 mg/kg至約0.004 mg/kg BID之間，諸如約0.0009 mg/kg至約0.004 mg/kg BID之間，諸如約0.001 mg/kg至約0.003 mg/kg BID之間，諸如約0.001 mg/kg至約0.002 mg/kg BID之間。

在某些實施例中，將化合物I投至可感受其作用且因此需要低劑量來有效治療本文描述之病症之個體。在某些實施例中，較低的有效劑量產生約 $0.75K_i$ 之化合物I之游離藥物血漿濃度。在其他實施例中，較低的有效劑量產生約 $0.5K_i$ 之游離藥物血漿濃度。在其他實施例中，較低的有效劑量產生約 $0.33K_i$ 之游離藥物血漿濃度。在其他實施例中，較低的有效劑量產生約 $0.75K_b$ 之化合物I之游離藥物血漿濃度。在其他實施例中，較低的有效劑量產生約 $0.5K_b$ 之游離藥物血漿濃度。在諸多實施例中，較低的有效劑量

產生約0.33K_b之血漿濃度。

將瞭解，可藉由標準臨床技術確定有效治療或預防本文描述之病症之化合物I之量。此外，可視需要利用活體外及/或活體內試驗，以幫助確定最佳劑量範圍。所使用之準確劑量亦將取決於(例如)投藥路徑、調配物、病症之嚴重度及麻醉性止痛效果之程度，且可根據醫生之判斷及/或各個體之環境確定。在其他實例中，特別必需隨接受治療患者之體重及身體狀況(例如，肝及腎功能、原發疾病之嚴重度)、所治療之病痛、症狀之嚴重度、投藥間隔頻率及所存在之任何有害副作用來變化。

在某些實施例中，將瞭解每天之劑量可以單次劑量投與。在其他實施例中，每天之劑量可以分次給藥投與。在其他實施例中，化合物I之劑量可依需要投與(PRN)。

在某些實施例中，在投與類鴉片止痛劑之前或之後投與化合物I。在其他實施例中，在投與類鴉片止痛劑之同時投與化合物I。在某些實施例中，化合物I及類鴉片止痛劑可藉由相同的投藥路徑(例如，經口)投與。在其他實施例中，化合物I及類鴉片止痛劑可藉由不同的投藥路徑投與。在某些實施例中，若化合物I及類鴉片止痛劑共同投與時，則類鴉片止痛劑與化合物I係呈單一劑型(例如，呈膠囊、共調配錠劑或崩解性舌下固體劑型)投與。

實例

實例1：化合物I在非臨床模型中之藥物動力學及藥理學
化合物I在CNS中之效力與納曲酮(naltrexone)之比較

利用刺激性福馬林及利用 10 mg/kg 嗎啡對大鼠進行皮下注射。由大鼠減少舔舐或關注福馬林注射位置之次數(事件)確定止痛效果。投與大鼠 0.02 mg/kg 納曲酮(皮下投藥)或 1、3 或 10 mg/kg 化合物 I(口服投藥)以確定化合物逆轉嗎啡止痛作用之能力。發現納曲酮在逆轉大鼠 CNS 中之嗎啡作用之效力比化合物 I 高約 100 倍(圖 1)。納曲酮及化合物 I 對於 μ -類鴉片受體之親和力相似。不同的實驗顯示化合物 I 在大鼠中具有較高的口服生物利用率。相信在福馬林測試中，由類鴉片受體拮抗劑逆轉嗎啡引起之止痛效果主要係中樞介導之作用。效力差異顯示化合物 I 滲透至 CNS 中之含量比納曲酮明顯偏低。

化合物 I 在 CNS 中及末梢中之作用

利用 10 μ g/kg 嗎啡經側腦室內投與或利用 1 mg/kg 嗎啡經皮下投與小鼠。在不存在化合物 I 及存在不同口服劑量之化合物 I 之情況下測定小鼠中木炭粉飲食(charcoal meal)之胃腸道蠕動程度，以確定化合物逆轉嗎啡所引起之抑制胃腸道(GI)蠕動之能力。已測得化合物 I 使因直接投與嗎啡至 CNS 中而受抑制之小鼠 GI 蠕動逆轉時所需之最小有效劑量為約 3.0 mg/kg 口服劑量(圖 2)。相反，已測得化合物 I 使因全身性投與嗎啡而受抑制之小鼠 GI 蠕動逆轉時所需之有效劑量為約 0.16 mg/kg 口服劑量。因此，化合物 I 對嗎啡減緩 GI 蠕動之末梢作用之逆轉效力比對嗎啡減緩 GI 蠕動之中樞作用之逆轉效力高約 20 倍。此顯示化合物 I 在末梢拮抗類鴉片受體之效力比在 CNS 中高約 20 倍。

野生型及P-糖蛋白轉運體基因剔除小鼠之血漿及大腦中之化合物I之分佈

將 2.5 mg/kg 化合物I靜脈內投至野生型或P-糖蛋白(P-gp)基因剔除小鼠中。殺死小鼠並使用標準技術檢驗血液及大腦中之化合物I之量。此等實驗結果顯示，野生型小鼠之血漿中之化合物I係大腦中之17倍。此外，缺少P-gp轉運體之基因剔除小鼠中之化合物I之血腦障壁穿透量增加7-至19-倍。此等實驗結果顯示，化合物I係藉由P-gp主動轉運出CNS，導致化合物I自CNS中穩態排除，且因此化合物I在小鼠中充分作用在末梢。

實例2：計算用於治療人體OIC或OBD之化合物I之有效劑量且測定作用在末梢而不損害中樞止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀之充分量

以上描述之非臨床動物研究顯示，化合物I在小鼠及大鼠中出現一定程度之末梢作用，且進一步描述化合物I自CNS中排除之主要機制(即，化合物I係用於外流之轉運體P-gp之受質)。但是，關鍵問題係此等數據是否與人體相關，及其等對於化合物I用於治療人體中病症之治療效用產生何種影響。

主要問題係化合物I能否在人體內充分作用在末梢來治療病症，特定言之OIC或OBD，其取決於相對於對CNS中之類鴉片受體之拮抗作用，其選擇性拮抗末梢之類鴉片受體，否則可能損害中樞介導之止痛效果及產生不適及潛在危險的中樞類鴉片戒斷症狀。為了解決此問題，需測定：

(i)對CNS中類鴉片受體產生拮抗作用之化合物I之最低劑量(「臨界劑量」);及(ii)希望對末梢組織中之類鴉片受體產生足夠拮抗作用以有效治療OIC或OBD之化合物I之劑量。

計算對CNS中類鴉片受體產生拮抗作用之化合物I之最低劑量

直接檢測化合物I對中樞類鴉片受體拮抗作用之藥效標記物之作用(其係在單次及多次劑量之第1期臨床研究中測定,亦即,逆轉嗎啡所引起之瞳孔縮小(對瞳孔直徑之影響)及促腎上腺皮質激素(ACTH)及皮質固醇之提高),以確定對CNS中類鴉片受體產生拮抗作用之化合物I之最低劑量。觀察到與逆轉嗎啡所引起瞳孔縮小之臨界值相關之化合物I之全身劑量係10 mg。同樣,觀察到與提高ACTH及皮質固醇之臨界值相關之化合物I之全身劑量係10及25 mg之間。然後將所觀察到之臨界劑量降低半個對數因數(即,3倍),以決定對中樞類鴉片受體拮抗作用之全身劑量之保守性估計值。因此,保守性估計與CNS中類鴉片受體之藥理相關之拮抗作用有關之化合物I之最小劑量為約3 mg至約10 mg之間。

計算希望對末梢組織之類鴉片受體產生拮抗作用而足以有效治療OIC或OBD之化合物I劑量

有許多種可決定用於治療OIC或OBD之化合物I之有效劑量之方法。概述以下4種。依據該方法,依據以下諸多基礎假設來計算用於治療OIC或OBD之化合物I之有效劑量:

(i) μ -類鴉片受體係化合物I在治療OIC或OBD中產生效力之主要目標，儘管其他類鴉片受體亦可能發揮作用。(ii)存在全身末梢中(而非CNS中)之化合物I足以在治療OIC或OBD中產生強大的效力。因此，基於全身血漿濃度而非腸組織中之表面或局部作用進行計算，儘管該等表面或局部作用亦可能產生效力。(iii)健康志願者中及OIC或OBD患者中之化合物I之藥物動力學性質(尤其口服生物利用率)大致相同。(iv)在約1 mg遞減至0.05 mg之劑量範圍內，化合物I之藥物動力學參數(特定言之 C_{max} 、半衰期($t_{1/2}$)及曲線(AUC)下之面積)係與劑量成比例。第(iii)及(iv)項為合理之假設，因為化合物I顯示具有高度一致性且在1 mg至100 mg之劑量範圍內，在人體中具有與劑量成比例之口服藥物動力學。此外，隨後的實驗顯示，在0.1 mg/kg至0.5 mg/kg之劑量範圍內，食蟹猴中化合物I具有約100%口服生物利用率。

第一種方法係基於與高度作用在末梢之類鴉片受體拮抗劑愛維漠潘(alvimopan)之藥物動力學及藥理學數據之比較進行計算。明確言之，在治療OIC或OBD患者之第2期效力研究中，由化合物I所測定之藥物動力學及藥理學數據與愛維漠潘所測定之藥物動力學及藥理學數據進行比較。Webster等人。(2008) *Pain* 137:428-440。所解決的問題係多少劑量之化合物I才能產生與愛維漠潘相當之全身性末梢中 μ -類鴉片受體拮抗程度，其係兩種藥物對 μ -類鴉片受體之親和力(K_i)、血漿中之藥物濃度(由 C_{max} 值評估)、及血

漿蛋白結合程度之函數。藉由活體外受體與表現選殖之人體 μ -類鴉片受體之CHO細胞膜之結合作用來測定愛維漢潘及化合物I之 K_i 。如表1所示，愛維漢潘之 μ -類鴉片受體 K_i 係0.27 nM，及化合物I之 μ -類鴉片受體 K_i 係0.36 nM。在第2期臨床研究中，將有效劑量0.5 mg BID之愛維漢潘投至OIC或OBD患者後，測定平均游離愛維漢潘 C_{max} 血漿含量約0.1 ng/ml。在1 mg單次口服劑量之化合物I投至健康個體後，測定平均游離藥物 C_{max} 血漿含量係1.15 ng/ml。對於此等初次計算值而言，使用小鼠血漿蛋白結合性作為人體血漿蛋白結合性之替代物，來估算游離藥物；隨後的實驗數據證實此等數值實質上較相似(參見表1)。

表 1

愛維漢潘及化合物I之藥物動力學及藥理學數據

	愛維漢潘	化合物I
μ -類鴉片受體 K_i (nM)	0.27	0.36
平均游離藥物 C_{max} 血漿含量 (ng/ml)	0.1 ¹	1.15 ²
血漿蛋白結合性 (游離藥物%)	20.3 (人)	64 ³ (小鼠) 73.8 (人)

¹ 0.5 mg BID後 (CI 0.03至0.25)

² 1 mg投藥後 (CI 1.66至2.16)

³ 使用假定與人體數值相當之小鼠數據之初始計算值

第1期研究顯示，在1至100 mg之劑量範圍內，化合物I之劑量及血漿 C_{max} 及曲線(AUC)下之面積之間具有近似線性的關係。因此可藉由線性外插至較低的劑量(即，假設

劑量小於1 mg時，劑量及 $C_{\max}$ 之間仍為線性關係)估算達到 $C_{\max}$ 等於0.1 ng/ml(即愛維漠潘有效治療OIC或OBD之游離藥物血漿濃度)時所需之化合物I劑量。使用此方法，達到游離藥物血漿 $C_{\max}$ 為0.1 ng/ml時所需之化合物I劑量係0.087 mg。考量兩種化合物之相對 K_i (表1)來決定達到與愛維漠潘之臨床上有效劑量相關之藥理上等效之 μ -類鴉片受體拮抗作用時所需之化合物I劑量。藉由簡單比例，此顯示0.12 mg極低劑量之化合物I即可有效治療OIC或OBD。重要的是，此劑量比與中樞類鴉片受體之拮抗作用相關之劑量低25-至83倍，顯然儘管在較高劑量下具有中樞活性，化合物I在極低劑量下仍充分作用在末梢以治療OIC或OBD，不會損害中樞類鴉片止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀。

第二種方法係基於化合物I作為 μ -類鴉片受體之拮抗劑之效力(K_i)進行計算。在此情況中，採用化合物I之藥物動力學及藥理學數據來決定可在末梢中產生等於 μ -類鴉片受體之 K_i (亦即，由人體 μ -類鴉片受體在CHO細胞中之活體外結合性所測得之0.36 nM，表1)時之全身性血漿游離藥物濃度($C_{\max}$)之化合物劑量。如上述討論，將1 mg單次口服劑量之化合物I投至健康個體後，測定平均游離藥物 $C_{\max}$ 血漿濃度係1.15 ng/ml，或2.98 nM(化合物I之分子量：386.4 g/mol)。假設劑量低於1 mg時，劑量與 $C_{\max}$ 之間仍呈線性關係，計算得到要達到0.36 nM游離藥物時所需之化合物I劑量極低達0.12 mg全身劑量。此外，此劑量比與中樞類

鴉片受體之拮抗作用相關之劑量低25-至83-倍，同樣顯示儘管在較高劑量下具有中樞活性，化合物I在極低劑量下仍充分作用在末梢以治療OIC或OBD，不會損害中樞類鴉片止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀。

第三種方法係爲了在低劑量下建立化合物I之藥物動力學模型。此係假設在1 mg劑量之化合物I下，劑量與血漿時程中所有參數之間仍呈線性關係，且外插此至較低的劑量。此模型顯示將0.15 mg化合物I投至人體後，化合物之游離藥物血漿濃度維持或高於 μ -類鴉片受體 K_i (0.36 nM)達約6小時(圖3)，亦即，足以產生效力信號之時間。此劑量比與中樞類鴉片受體之拮抗作用相關之劑量低20-至67-倍，再次顯示儘管在較高劑量下具有中樞活性，在極低劑量下之化合物I仍充分作用在末梢，以治療OIC或OBD，不會損害中樞類鴉片止痛效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀(圖4及圖5)。

第四種方法係評估愛維漢潘之臨床動力學模型，其顯示暴露於僅約 $0.33 \times \mu$ -類鴉片受體之 K_i (可有效治療患者之OIC)之游離藥物血漿濃度之時間(圖6)。使用以上描述之藥物動力學模型及假設，0.5 mg劑量之化合物I可使游離藥物血漿濃度維持或高於 $0.33 \times \mu$ -類鴉片受體之 K_i (0.36 nM)達4小時以上，即足以產生效力信號之時間。此劑量比與中樞類鴉片受體之拮抗作用相關之劑量低60-至200-倍，再次顯示儘管在較高劑量下具有中樞活性，化合物I仍充分作用在末梢以治療OIC或OBD，不會損害中樞類鴉片止痛

效果或出現中樞類鴉片戒斷症狀。

在劑量為1至3 mg時，測得化合物I在人體中之血漿半衰期為約12小時。若在重複給藥方式時，可能存在一定程度之藥物累積，與有效治療OIC或OBD相關之劑量可略低於以上計算之劑量，即，低至0.01至0.02 mg全身劑量QD或BID(針對男性體重約70 kg之人而言)。

本申請案引用之所以公開案、專利、專利申請案及其他文獻係以引用的方式全部併入本文中，該引用之程度就如同個別地將各個公開案、專利、專利申請案或其他文獻以引用的方式併入一般。

當闡述及描述諸多特定實施例時，將瞭解可能出現諸多變化而不違背本發明之精神及範圍。

【圖式簡單說明】

圖1大鼠福馬林測試之結果。發現中樞活性之類鴉片受體拮抗劑納曲酮(皮下投與)在逆轉大鼠中類鴉片止痛效果中之效力比化合物I(經口投與)高100倍以上；

圖2經口投與化合物I對藉由側腦室(直接CNS)投與嗎啡所引起抑制小鼠胃腸道(GI)蠕動之逆轉結果。開始逆轉經中樞投與嗎啡對GI蠕動之抑制作用時，所需化合物I之最小有效劑量係約3.0 mg/kg；

圖3建立經口投與人體0.15 mg化合物I之游離藥物血漿濃度對時間曲線之模型。「MOR K_i 」(水平實線)係化合物I針對人體 μ -類鴉片受體測定之 K_i 值；

圖4測定在指定劑量下投與人體之化合物I之游離藥物血

漿濃度對時間曲線(3 mg及10 mg)且建立其模型(0.15 mg及0.05 mg)。「MOR K_i 」(水平實線)係化合物I針對人體 μ -類鴉片受體測定之 K_i 值；

圖5(圖4中Y軸之延伸)：測定在指定劑量下投與人體之化合物I之游離藥物血漿濃度對時間曲線(3 mg及10 mg)且建立其模型(0.15 mg及0.05 mg)。「MOR K_i 」(水平實線)係化合物I針對人體 μ -類鴉片受體測定之 K_i 值；及

圖6對於口服投藥0.5 mg(即，與臨床研究中之效力相關之劑量)之人類OIC患者中之愛維漠潘游離藥物血漿濃度對時間之曲線。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99131769

※申請日： 99-09-17

※IPC 分類：~~A61K~~; ~~A61P~~

C07D 405/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 405/10 (2006.01)

類鴉片受體拮抗劑於治療或預防胃腸道疾病之用途

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

THE USE OF AN OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE
TREATMENT OR PREVENTION OF GASTROINTESTINAL TRACT
DISORDERS

二、中文發明摘要：

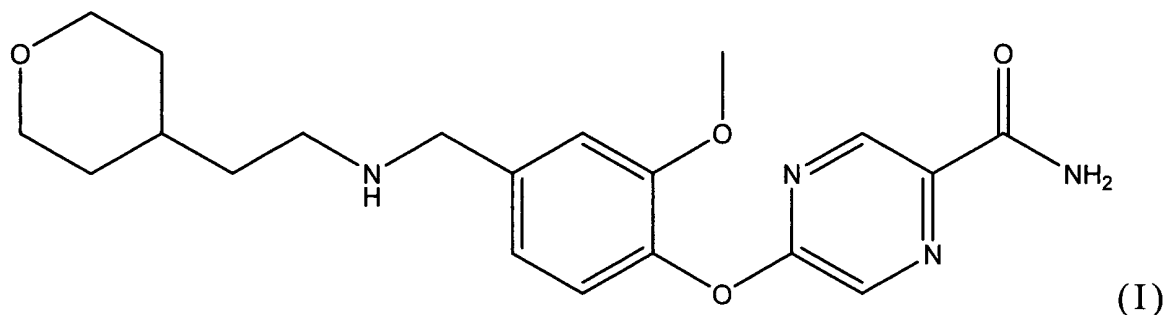
本揭示內容關於一種藉由投與有效量 5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氫-哌喃-4-基)-乙胺基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲醯胺(化合物I)療或預防與活化末梢之類鴉片受體相關之患者病症之方法。特定言之，本揭示內容關於一種藉由投與有效量化合物I治療或預防人類患者中類鴉片引起之便秘或類鴉片引起之腸功能障礙之方法，不會減低中樞介導之類鴉片止痛效果或產生中樞類鴉片戒斷症狀。本揭示內容進一步關於一種化合物I用於製備於治療或預防與活化末梢之類鴉片受體相關之患者病症之藥劑之用途。

三、英文發明摘要：

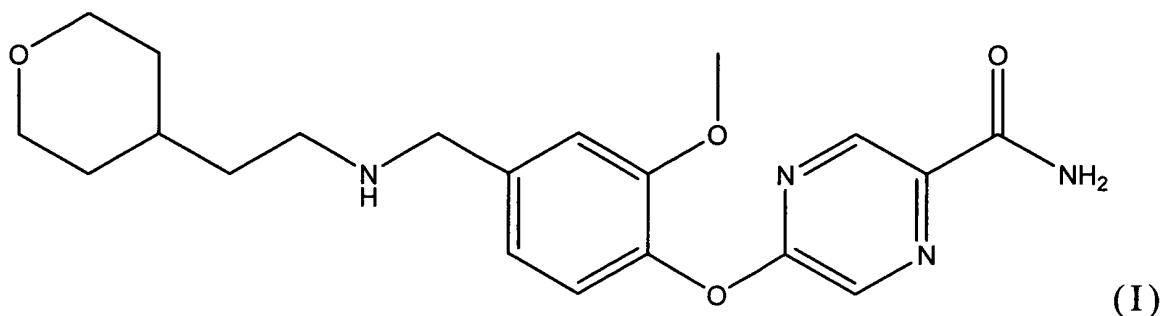
The disclosure relates to a method of treating or preventing a condition in a subject associated with the activation of an opioid receptor in the periphery by administering an effective amount of 5-(2-methoxy-4-{{2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino}-methyl}-phenoxy)-pyrazine-2-carboxamide (Compound I). In particular, the disclosure relates to a method of treating or preventing opioid-induced constipation or opioid-induced bowel dysfunction in a human without reducing centrally-mediated opioid analgesia or producing central opioid withdrawal symptoms by administering an effective amount of Compound I. The disclosure further relates to the use of Compound I for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a condition in a subject associated with the activation of an opioid receptor in the periphery.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於治療或預防與活化末梢中之類鴉片受體相關之個體病症之醫藥組合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物：

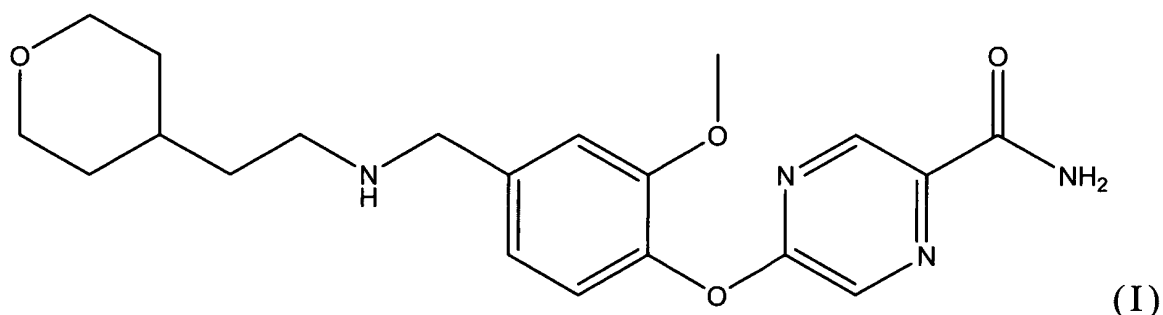


- 或其醫藥上可接受的鹽，其中該治療上有效量係約0.01 mg至約1.0 mg/天之間。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該治療上有效量係約0.05 mg至約0.5 mg/天之間。
 3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該病症係選自由手術後腸阻塞、手術後噁心及嘔吐、類鴉片引起之噁心及嘔吐、類鴉片引起之呼吸抑制、類鴉片引起之便秘、類鴉片引起之腸功能障礙、慢性自發便秘、便秘主導型大腸激躁症候群、假性腸梗阻、胃排空障礙、腸道餵養不耐症、麻醉性腸阻塞、頑固性便秘、手術後加速胃腸復原及類鴉片引起之氣脹組成之群。
 4. 如請求項1之醫藥組合物，其中該個體係人類。
 5. 一種用於治療或預防人類之類鴉片所引起便秘之醫藥組合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中該治療上有效量係約0.01 mg至約1.0 mg/天之間。

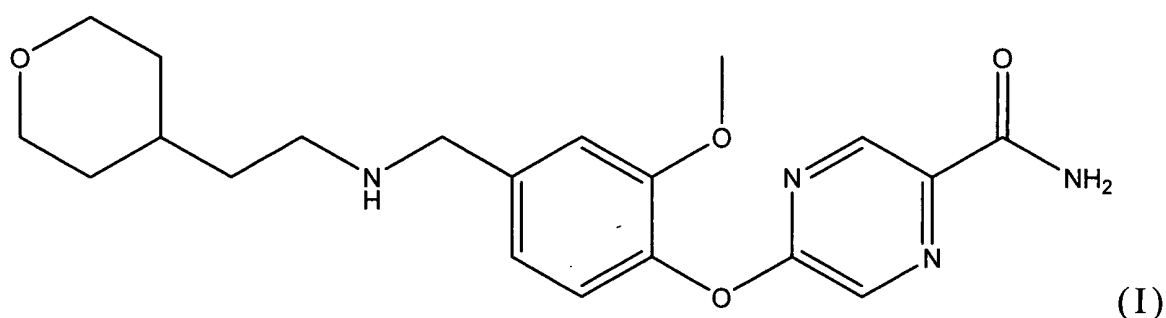
6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該有效量之式(I)化合物係約0.05 mg至約0.5 mg/天。
7. 如請求項5之醫藥組合物，其中該式(I)化合物係與類鴉片止痛劑共同投與。
8. 如請求項5之醫藥組合物，其中式(I)化合物係呈選自以下之群組成之劑型投與：口服劑型、舌下劑型、靜脈內劑型、肌肉內劑型、皮下劑型及經皮劑型。
9. 一種用於治療或預防人體中類鴉片引起之腸功能障礙之醫藥組合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中該治療上有效量係約0.01 mg至約1.0 mg/天。

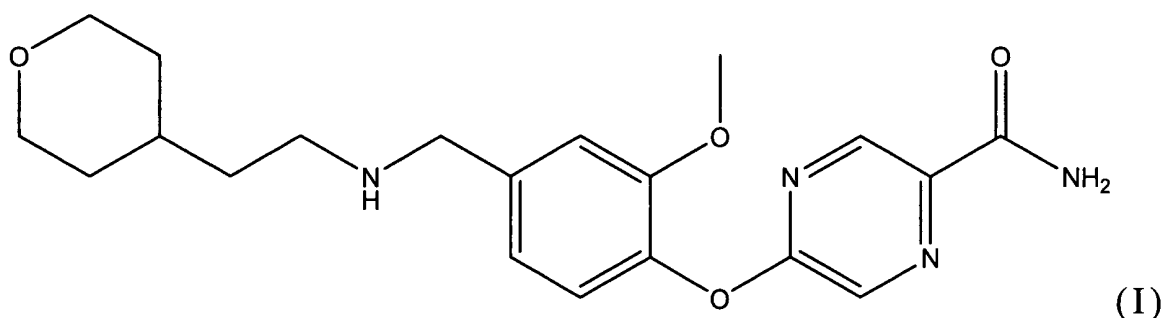
10. 如請求項9之醫藥組合物，其中該有效量之式(I)化合物係約0.05至約0.5 mg/天。

11. 如請求項9之醫藥組合物，其中該式(I)化合物係與類鴉片止痛劑共同投與。
12. 如請求項9之醫藥組合物，其中該式(I)化合物係呈選自以下組成之群之劑型投與：口服劑型、舌下劑型、靜脈內劑型、肌肉內劑型、皮下劑型及經皮劑型。
13. 一種治療上有效量之式(I)或其醫藥上可接受的鹽之用途，



其用於製備供治療或預防與活化末梢中之類鴉片受體相關之個體病症之藥劑，其包括將其投與個體，其中該治療上有效量係約0.01 mg至約1.0 mg/天。

14. 如請求項13之用途，其中該治療上有效量係約0.05 mg至約0.5 mg/天。
15. 一種治療上有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，

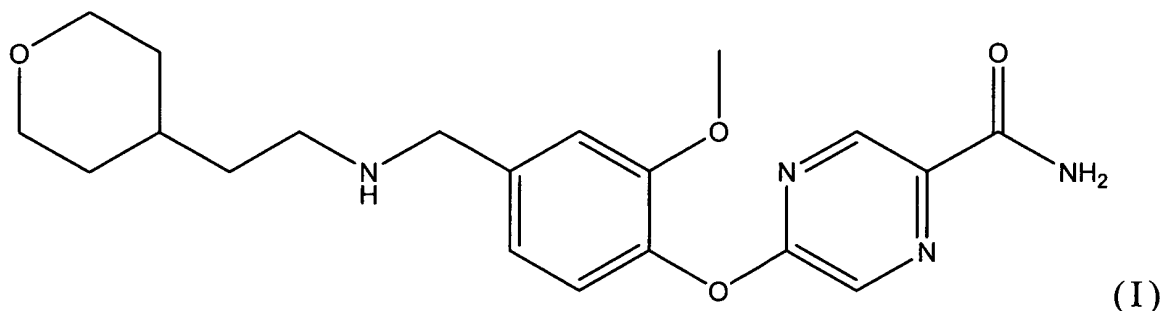


其用於製備供治療或預防人體中類鴉片引起之便秘之藥

劑，其中該治療上有效量係約 0.01 mg 至約 1.0 mg/天。

16. 如請求項 15 之用途，其中該治療上有效量係約 0.05 mg 至約 0.5 mg/天。

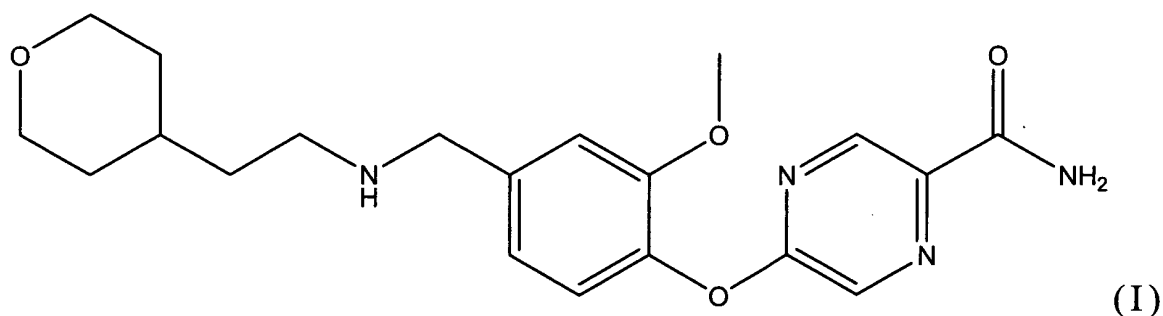
17. 一種治療上有效量之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，



其用於製備供治療或預防人體中類鴉片引起之腸功能障礙之藥劑，其中該治療上有效量係約 0.01 mg 至約 1.0 mg/天。

18. 如請求項 17 之用途，其中該治療上有效量係約 0.05 mg 至約 0.5 mg/天。

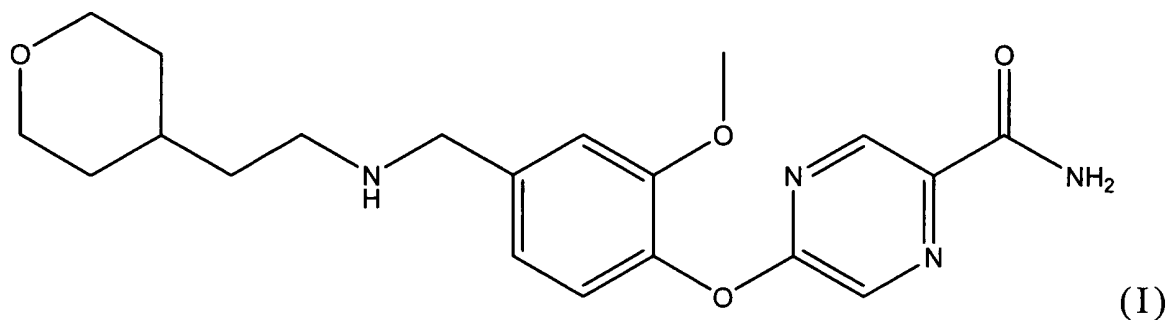
19. 一種用於治療或預防人體中類鴉片引起之便秘之醫藥組合物，其包含治療上有效量之式 (I) 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療上有效量係約 0.01 mg 至約 0.5 mg BID。

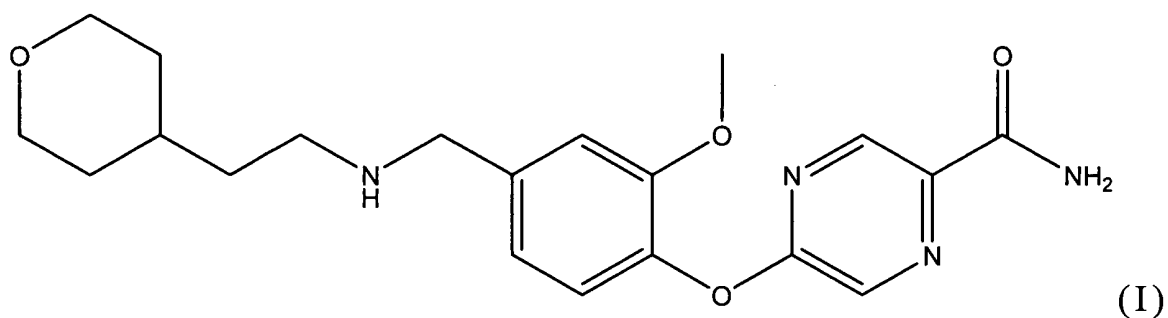
20. 一種用於治療人體中類鴉片引起之腸功能障礙之醫藥組

合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物：



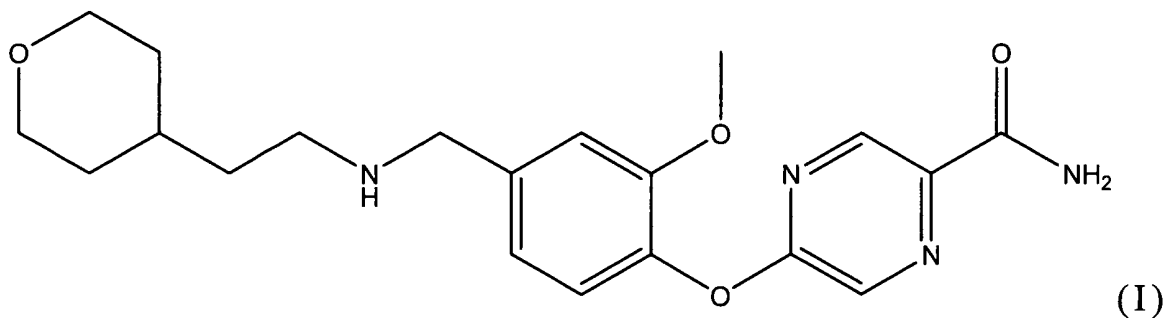
或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療上有效量係約0.01 mg至約0.5 mg BID。

21. 一種治療上有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，



其用於製備供治療或預防人體中類鴉片引起之便秘之藥劑，其中該醫藥上有效量係約0.01 mg至約0.5 mg BID。

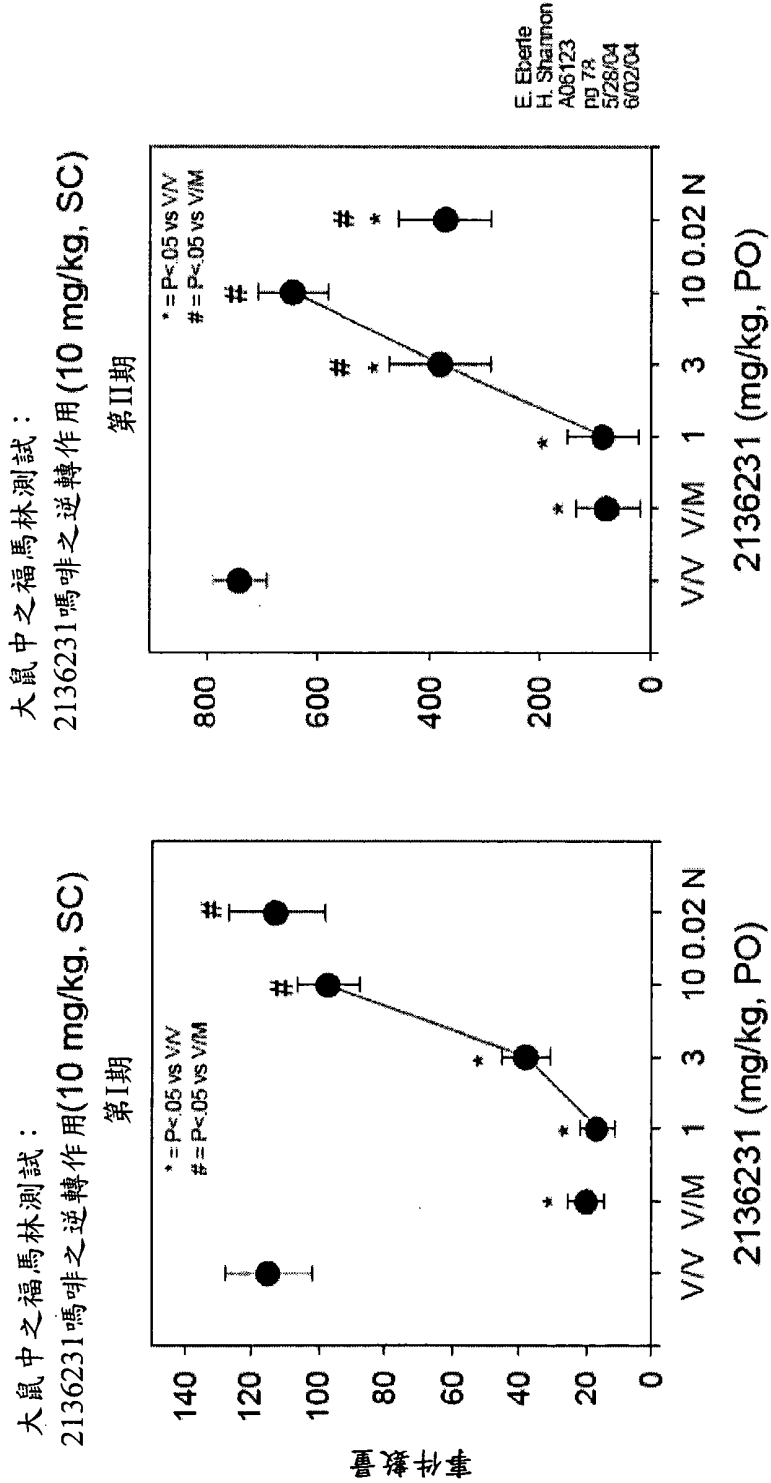
22. 一種治療上有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，



其用於製備供治療或預防人體中類鴉片引起之腸功能障

礙之藥劑，其中該治療上有效量係約 0.01 mg 至約 0.5 mg
BID。

八、圖式：



v/v上方之點表示載體+嗎啡(10 mg/kg)之作用；0.02n上方之點表示0.02 mg/kg納曲酮+嗎啡(10 mg/kg)之作用。各點表示8隻大鼠之各觀察值之平均值。垂直線表示±1 SEM。*，相對於v/v之p<0.05，Dunnett之t-測試。#，相對於v/m之p<0.05，Dunnett之t-測試。

圖 1

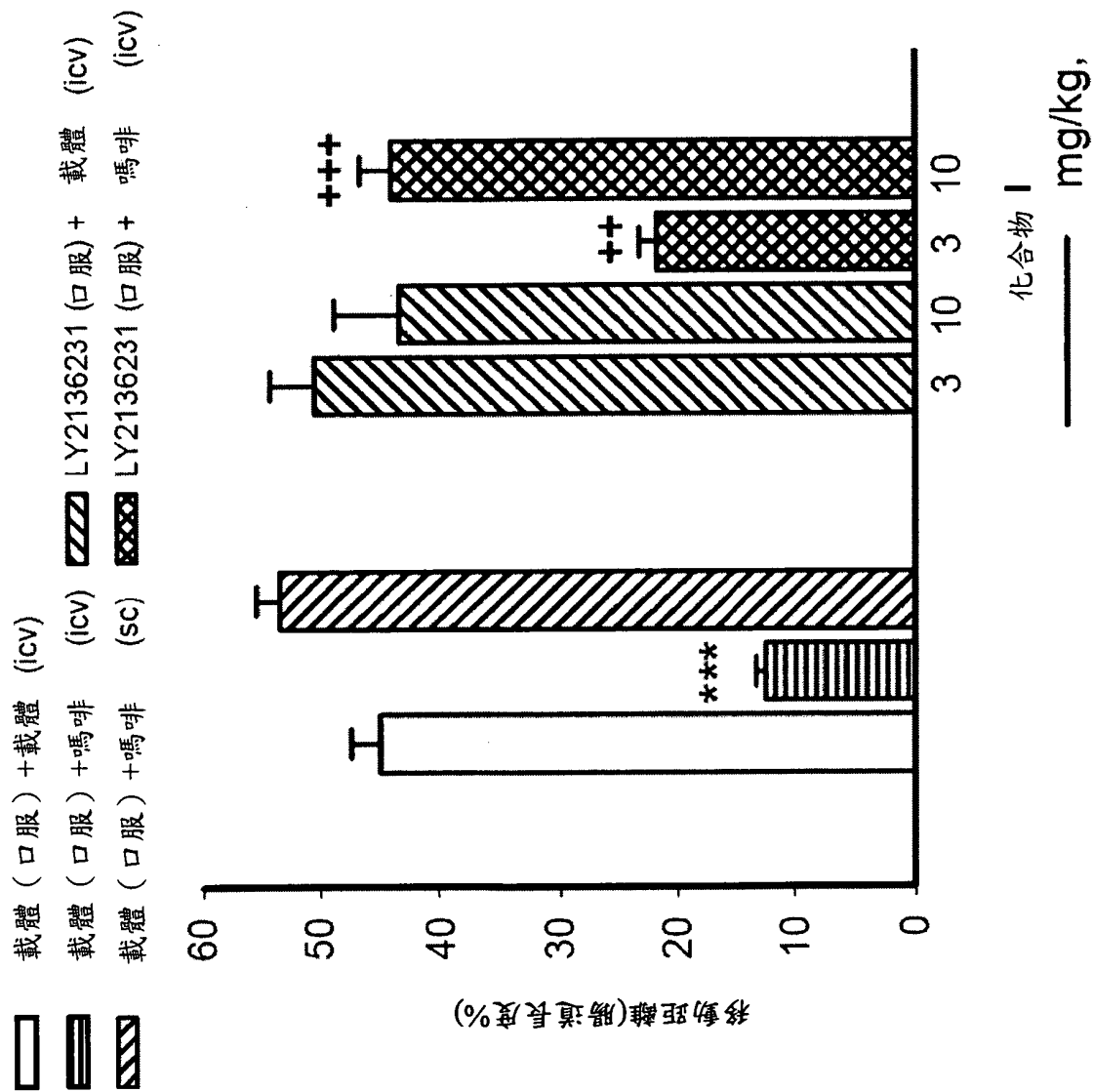


圖 2

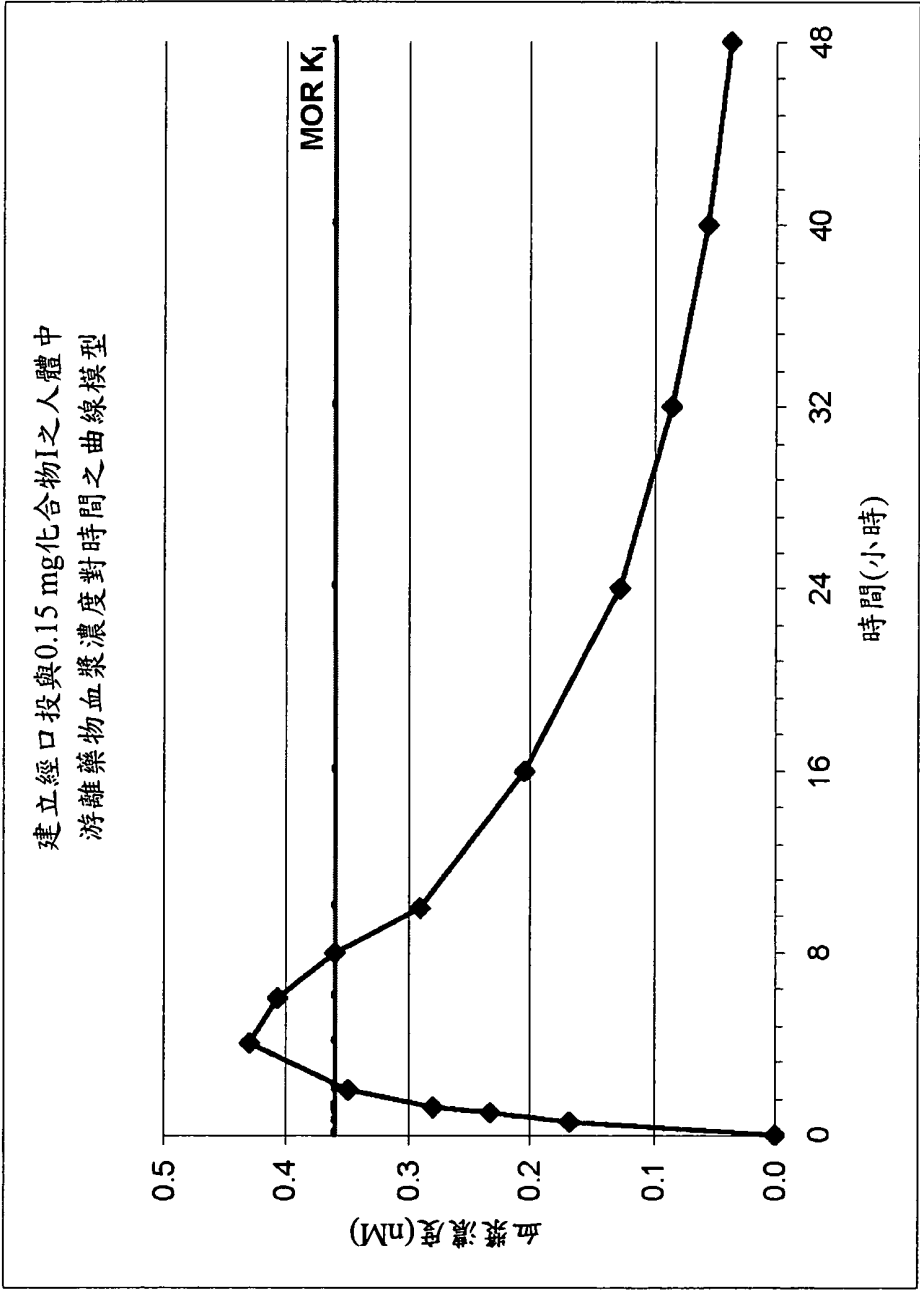


圖 3

測定人體中化合物I之游離藥物血漿濃度對時間之曲線 (3及10 mg) 並建立其模型 (0.05及0.15 mg) (經口投藥)

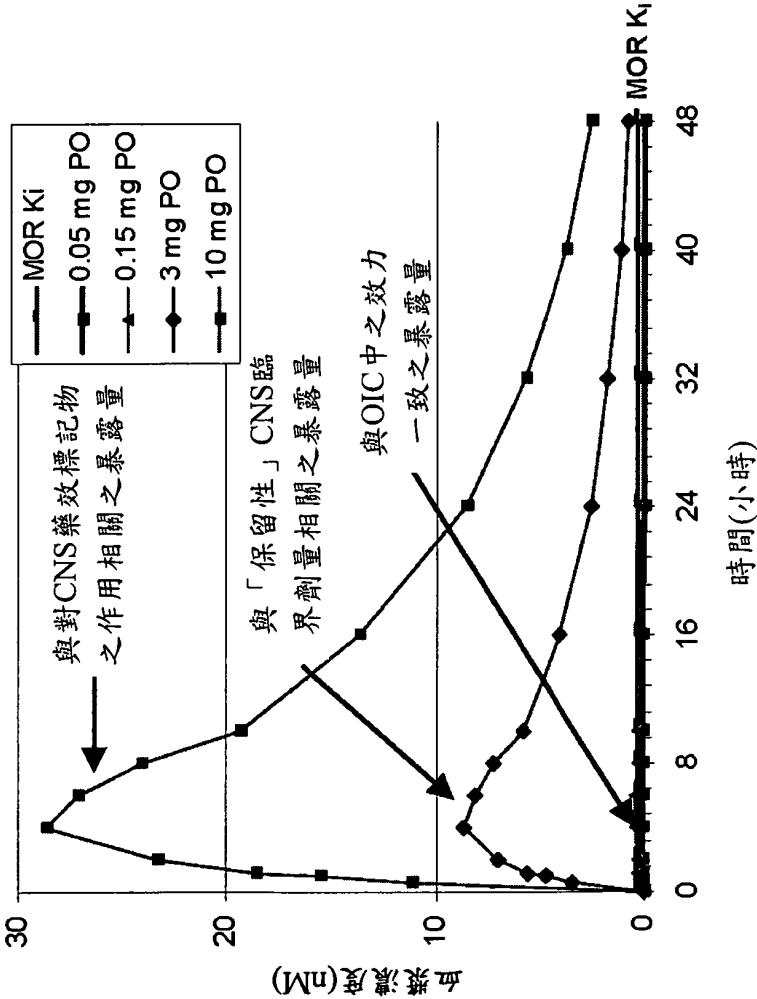


圖 4

測定人體中化合物I之游離藥物血漿濃度對時間之曲線 (3及10 mg) 並建立其模型 (0.05及0.15 mg) (經口投藥)

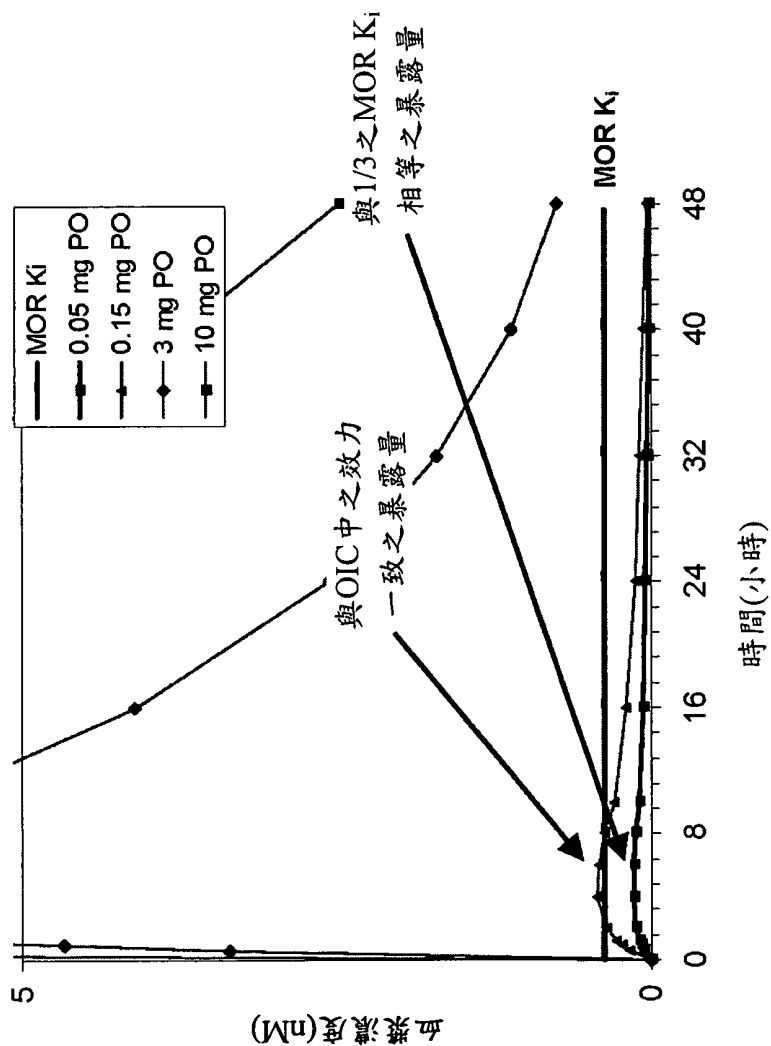


圖 5

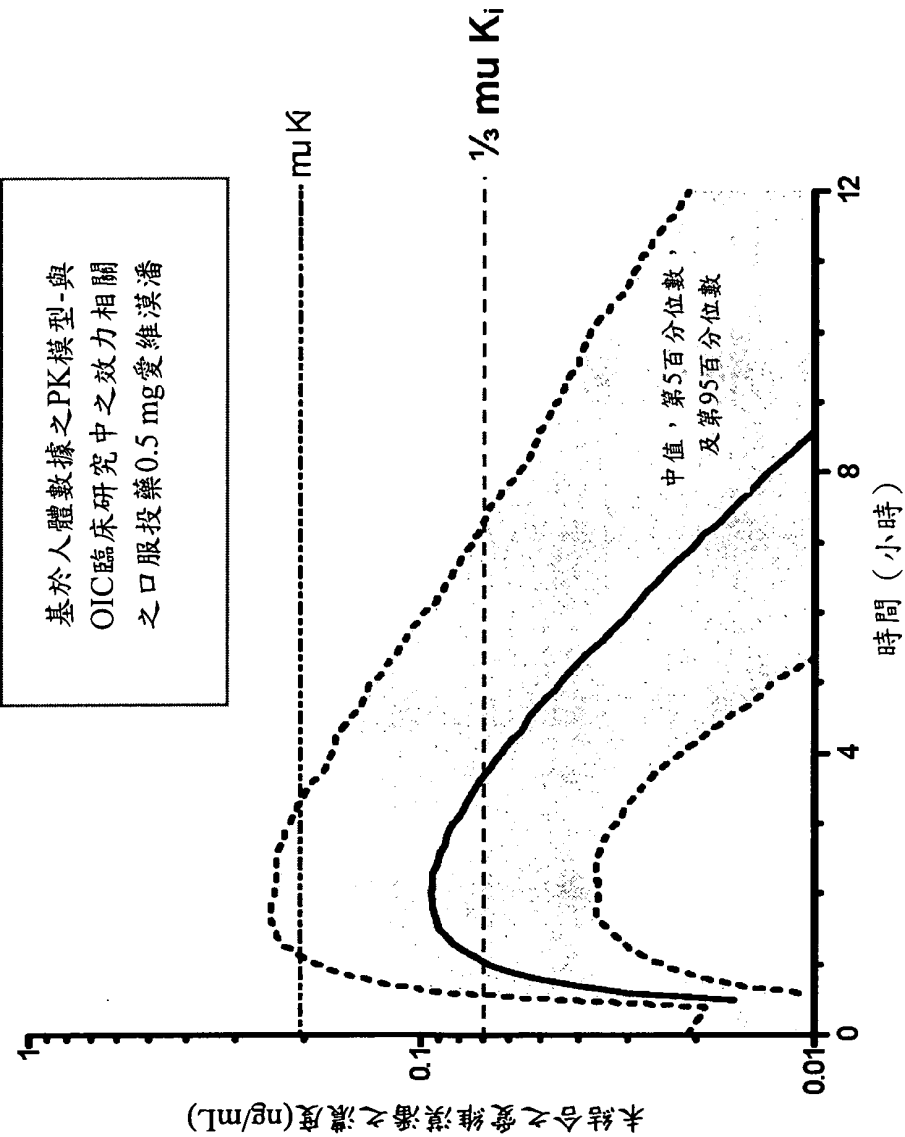


圖 6

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

