



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102014907 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 200980116486. 2

A61K 31/765 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 05. 07

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 25/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/126, 868 2008. 05. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/002856 2009. 05. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02009/137086 EN 2009. 11. 12

(71) 申请人 尼克塔治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 凯文·J·布罗德贝克

艾伦·R·库格勒

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

A61K 31/485 (2006. 01)

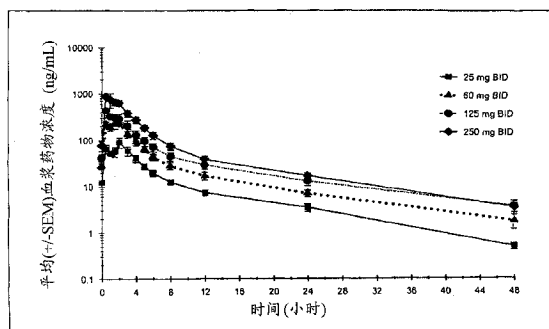
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称

外周作用阿片拮抗剂的口服给药

(57) 摘要

本发明披露了在便利的给药方案中,可口服给药外周作用阿片拮抗剂以治疗给药阿片样物质所产生的副作用。



1. 一种方法，其包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，每天给药不超过两次。

2. 权利要求1的方法，所述方法用在治疗患有有一种或者多种外周介导的阿片样物质诱导的副作用的个体中。

3. 权利要求1的方法，所述方法用在治疗患有阿片样物质诱导的肠机能障碍的个体中。

4. 权利要求1的方法，所述方法用在治疗患有阿片样物质诱导的便秘的个体中。

5. 权利要求1的方法，所述方法用在预防一种或者多种外周介导的阿片样物质诱导的副作用中。

6. 权利要求5的方法，其中在对个体给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂的24小时内，对个体给药治疗有效剂量的阿片样物质。

7. 权利要求1的方法，其中所述外周作用阿片拮抗剂一天给药一次。

8. 权利要求1的方法，其中所述外周作用阿片拮抗剂一天给药两次。

9. 权利要求1的方法，其中所述外周作用阿片拮抗剂的每天总剂量为10mg至100mg。

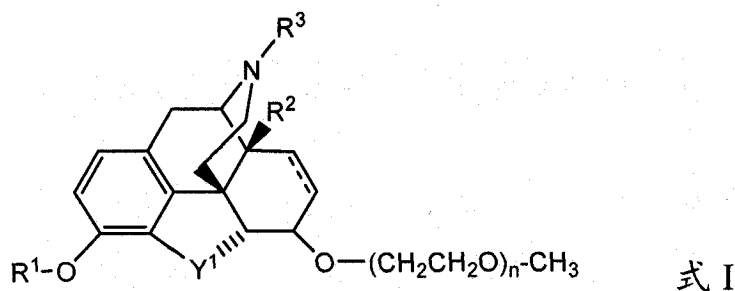
10. 权利要求9的方法，其中所述外周作用阿片拮抗剂的每天总剂量为25mg至100mg。

11. 权利要求1的方法，其中所述外周作用阿片拮抗剂的治疗有效剂量为5mg至50mg。

12. 权利要求1的方法，其中所述治疗有效剂量提供了每天至少十个小时的治疗益处。

13. 权利要求1的方法，其中所述治疗益处选自：在个体中预防阿片样物质诱导的副作用和治疗患有阿片样物质诱导的副作用的个体。

14. 权利要求1的方法，其中所述外周作用阿片拮抗剂具有下述结构式：



其中：

R^1 为 H 或者有机基团；

R^2 为 H 或者 OH；

R^3 为 H 或者有机基团；

虚线（“—”）表示任选的双键；

Y^1 为 O 或者 S；且

(n) 为 3 至 20 的整数，

及其所有的立体异构体以及前面所有物质的药用盐。

15. 权利要求 1 的方法，其中阿片样物质选自：1- α -醋美沙朵、阿芬太尼、阿法罗定、阿尼利定、布马佐辛、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、环佐辛、地佐辛、二乙酰基吗啡、二氢可待因、乙基吗啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、麦啉、美沙酮、左美丙嗪、吗啡、纳布啡、奈福泮、去甲吗啡、那可丁、羟考酮、羟吗啡酮、罂粟碱、喷他佐辛、哌替啶、非那佐辛、丙吡兰、丙氧吩、舒芬太尼、蒂巴因、曲马多以及前面各物质的药用盐。

16. 一种方法，其包括以下步骤：

(i) 对个体给药治疗有效量的阿片样物质，以提供中枢镇痛作用；

(ii) 在步骤 (i) 之前、同时或之后，对个体口服给药治疗有效量的外周作用阿片拮抗剂，其中所述外周作用阿片拮抗剂的剂量：(a) 提供了至少十个小时的治疗益处；以及 (b) 没有引起对中枢镇痛作用的显著抑制。

17. 一种单位剂量形式，其包括在对个体给药后足以提供至少 10 个小时治疗益处的剂量的可口服给药阿片拮抗剂。

18. 权利要求 17 的单位剂量形式，其中所述个体经历有中枢镇痛作用。

19. 权利要求 18 的单位剂量形式，其中所述单位剂量形式还包括治疗有效剂量的阿片样物质。

20. 权利要求 17 的单位剂量形式，其中所述个体没有经历有中枢镇痛作用。

21. 权利要求 17 的单位剂量形式，其中所述治疗益处为治疗或者预防个体中的阿片样物质诱导的副作用。

22. 一种可口服给药的外周作用阿片拮抗剂，其在人类中具有大于 10 个小时的半衰期。

23. 一种方法，所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，其中所述方法在接受阿片样物质治疗并且患有阿片样物质诱导的便秘的个体中诱导肠运动，而没有在所述个体中显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用。

24. 一种方法，所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，其中所述外周作用阿片拮抗剂在所述给药 3 小时内在所述个体中达到其 C_{max} 。

25. 一种方法，所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，其中所述外周作用阿片拮抗剂在给药后 0 至 12 小时提供 140 小时 $\times$ ng/mL 至 1300 小时 $\times$ ng/mL 范围内的曲线下面积。

外周作用阿片拮抗剂的口服给药

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 根据 35U.S.C. § 119(e)，本申请要求于 2008 年 5 月 7 日提交的美国临时专利申请 61/126,868 的优先权，将其全部内容通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及抑制阿片样物质 (opioids) 的外周作用的方法，所述方法通过给予治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂 (peripherally acting opioid antagonists)。本发明涉及药理学和医学领域。

[0004] 发明背景

[0005] 外源性阿片样物质通过它们对中枢神经系统内受体的作用，而有效地缓解疼痛；然而，阿片样物质也对肠神经系统内受体起作用，因此扰乱了正常胃肠功能。参见 Panchal et al.(2007) Int J Clin Pract.61(7) : 1181-1187 和 Thomas(2008) J Pain Symptom Manage 35(1) : 103-113。便秘是常见的且潜在地减弱伴与阿片样物质使用相关的不良反应。取决于种群研究和所使用的定义，在服用阿片样物质的 15% 至 90% 患者中发生便秘。参见 Panchal et al.(2007)。阿片样物质诱导的便秘 (Opioid-induced constipation, OIC) 显著地影响了患者的生活质量并增加了医疗保健的使用；患有 OIC 的患者访问医师的次数显著多于没有患有 OIC 的阿片样物质治疗的患者。参见 Bell et al.(2007) J Pain.8(4) : S75, Abstract 897 and Eldon et al.(2007) Poster presented at the Annual Meeting of the American Academy of Pain Management ; Las Vegas, Nevada, September 27-30, Poster 28。尽管便秘通常为阿片样物质诱导的肠机能障碍 (opioid-induced bowel dysfunction, OBD) 的主要组成，服用阿片样物质的患者可经历一系列其它令人苦恼的胃肠作用，包括胃食管反流 (gastroesophageal reflux)、腹部绞痛 (abdominal cramping) 和胃气胀 (bloating)。参见 Panchal et al.(2007)。

[0006] 纳洛酮为用于逆转阿片样物质过量 (诸如海洛因或者吗啡过量) 的作用的药物，特别用于消除中枢神经系统和呼吸系统的危及生命的抑郁。纳洛酮以各种商标上市，包括 Narcan、Nalone 和 Narcanti。纳洛酮不能用于治疗阿片样物质给药的副作用，然而也不能消除阿片样物质的镇痛作用 (analgesic effect)。

[0007] 甲基纳曲酮 (RELISTOR[®], Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia PA) 和 alvimopan 为阿片拮抗剂，其具有受限于外周肠受体的活性。这两种药物均具有逆转阿片样物质诱导的肠梗阻而不逆转镇痛作用的能力。Alvimopan 可口服给药，但其不经胃粘膜吸收。甲基纳曲酮是一种纳曲酮的季铵化衍生物，其不能跨越血脑屏障以及作为选择性外周阿片受体拮抗剂。

[0008] 聚乙二醇-缀合的 naloxol (PEG-naloxol) 化合物为阿片拮抗剂纳洛酮的化学衍生物，其也作为肠神经系统内的阿片受体的外周阿片拮抗剂 (参见美国专利申请公开文本 2005/0136031 和 2006/0105046 以及 PCT 专利申请公开文本 WO 2007/124114 和 WO 2008/057579，其各自通过引用并入本申请)。如在动物模型中已证明的，PEG 化作用

(其被描述为通过一个或者多个 PEG 部分缀合对化合物进行化学衍生), 相对于未经衍生的化合物, 阻碍了经衍生的化合物渗入, 穿越血脑屏障。参见上述的 Eldon et al. (2007)。在临床前研究中, PEG-naloxol 改善了胃肠通过时间而同时保持吗啡诱导的便秘的啮齿动物模型中的中枢镇痛。Id. 在原理证明 (proof-of-principle) 1 期测试中, 如经瞳孔测量法测量的, 单一口服剂量的外周作用阿片拮抗剂拮抗了胃肠通过时间的吗啡诱导的延迟, 但保持了中枢阿片样物质作用。参见 Neumann et al. (2007) Poster presented at the Annual Meeting of the American Academy of Pain Management ; Las Vegas, Nevada, September 27-30, Poster 27。

[0009] 虽然外周作用阿片拮抗剂的出现提供了对于治疗与阿片样物质使用相关的副作用的重大前景, 但是对这些有前景的新剂型和给药方法仍存在需要, 它们能够使得这些药物的使用得到最大的治疗效果。本发明满足这些需要和其它需要。

发明内容

[0010] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种方法, 所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂, 每天给药不超过两次。

[0011] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种治疗或者预防在用阿片样物质治疗的患者中的一种或者多种阿片样物质诱导的副作用 (例如, 阿片样物质诱导的肠机能障碍), 而没有显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用的方法, 所述方法包括口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂, 每天给药不超过两次, 优选地, 其中所述剂量提供了至少十个小时的治疗益处 (例如, 治疗或者预防阿片样物质诱导的肠机能障碍)。

[0012] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种方法, 所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂, 其中外周作用阿片拮抗剂每天仅给药一次。

[0013] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种方法, 所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂, 其中外周作用阿片拮抗剂选自甲基纳曲酮、alvimopan 和本申请描述的式 I 所包括的化合物。

[0014] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种方法, 所述方法包括对个体口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂, 其中治疗有效剂量为在下述范围内的一种或者多种的剂量: 每天 5mg 至 100mg; 每天 10mg 至 100mg; 每天 25mg 至 100mg; 以及每天 5mg 至 50mg。

[0015] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种可口服给药的阿片拮抗剂的药物制剂的单位剂量形式, 所述拮抗剂对服用阿片样物质的患者提供了至少 10 个小时的治疗益处, 其中给予的单位剂量形式用于治疗或者预防阿片样物质诱导的肠机能障碍, 而没有显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用。

[0016] 在本发明的一种或者多种实施方案中, 提供了一种单位剂量形式, 所述单位剂量形式包括治疗有效剂量的阿片样物质和治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂。在本发明的一种或者多种实施方案中, 单位剂量形式包括所述外周作用阿片拮抗剂, 其量使得在给予个体所述单位剂量形式后, 在服用过量的所述单位剂量形式的个体中出现了阿

片样物质中枢镇痛作用的显著抑制。在本发明的一种或者多种实施方案中，单位剂量形式包括所述外周作用阿片拮抗剂，其量使得在给予个体所述单位剂量形式后，在注射有液化形式（诸如混悬液或者溶液）的所述单位剂量形式的个体中出现了对于阿片样物质中枢镇痛作用的显著抑制。

[0017] 在本发明的一种或者多种实施方案中，提供了一种在经阿片样物质治疗而患有阿片样物质诱导的便秘的个体中的肠运动 (bowel movement)，而没有显著抑制在所述个体中的阿片样物质的中枢镇痛作用的方法，所述方法包括口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，其中所述阿片拮抗剂优选地在所述给药步骤的 3 个小时内在所述个体中达到其最大浓度 (C_{max})。

[0018] 在本发明的一种或者多种实施方案中，提供了一种治疗或者预防在用阿片样物质治疗的个体中的阿片样物质诱导的肠功能障碍，而没有显著抑制在所述个体中所述阿片样物质的中枢镇痛作用的方法，所述方法包括口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，优选地所述有效剂量足以在 0 至 12 个小时提供 140 小时 x ng/mL 至 1300 小时 x ng/mL 范围内的曲线下面积 (area under the curve)。

[0019] 在本发明的一种或者多种实施方案中，本发明提供了一种可口服给药的外周作用阿片拮抗剂，其在人类中具有大于 10 个小时的半衰期。

附图说明

[0020] 图 1 为显示对于第 8 天所有治疗的平均 (±SEM) 血浆化合物 1 浓度 - 时间分布曲线图，对数线性刻度 (n = 6)。

具体实施方案

[0021] 在具体描述本发明之前，可理解的是本发明不限制在本申请具体提及的活性药物，因为所述活性药物为本发明所包括的活性药物的实施例。例如，在当前并非已知的但具有在本申请权利要求中所记载的相同特征的其他活性药物也包括在本发明范围内。

[0022] 必须注意的是，如在本说明书和权利要求中所使用的，单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数形式 (plural referent)，除非上下文另作明确说明。

[0023] 在描述和声明本发明的过程中，下面术语将根据下述定义使用。

[0024] 如本申请使用的“PEG”、“聚乙二醇”和“聚(乙二醇)”意在涵盖任意的可溶性聚环氧乙烷 (poly(ethylene oxide))。典型地，在药物上下文中使用的 PEGs 包括下述结构 “-O(CH₂CH₂O)_m-”，其中 (m) 为 2 至 4000。如在本申请使用，PEG 也包括 “-CH₂CH₂-O(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-” 和 “-(CH₂CH₂O)_m-”，按照末端氧是否已被取代而定。当 PEG 还包括间隔部分（下面将更具体描述）时，如果构成间隔部分的原子与可溶性聚合物片段共价连接时，则不会形成氧-氧键（即，“-O-O-”或者过氧键 (peroxide linkage)）。在整个说明书和权利要求书中，应记住的是，术语“PEG”包括具有各种末端或者“封端 (end capping)”基团等的结构。术语“PEG”也指含有多数（也就是说大于 50%）-CH₂CH₂O- 单体亚单元 (monomeric subunit) 的聚合物。就具体形式来说，PEG 可具有任意数目的不同分子量，以及结构或者几何形状 (geometry) 诸如“支链的”、“直链的”、“叉状的”、“多官能的”等，其将在下面更具体地描述。

[0025] 如本申请使用的,“有机基团(organic radical)”包括例如,烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基和取代的芳基。

[0026] “烷基”是指烃链,典型地长度范围为约 1 至 20 个原子。所述烃链优选地但不必要地为饱和的且可为支链或者直链,尽管典型地直链为优选的。示例的烷基基团包括乙基、丙基、丁基、戊基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、3-甲基戊基等。如本申请使用,“烷基”包括环烷基(当提及三个或者多个碳原子时)和低级烷基。

[0027] “低级烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的烷基基团,且其可为直链的或者支链的,举例为甲基、乙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0028] “环烷基”是指饱和的或者不饱和的环状烃链,其包括桥环化合物、稠环化合物或者螺环化合物,其优选地由 3 至约 12 个碳原子构成,更优选地由 3 至约 8 个碳原子构成。

[0029] 术语“取代的”,如在例如“取代的烷基”中的术语“取代的”,是指一个部分(例如,烷基)的一个或多个氢原子被一个或多个下述相互不干扰的取代基所取代,例如但不限于: C_3-C_8 环烷基,例如,环丙基、环丁基等;卤素,例如,氟、氯、溴和碘;氰基;烷氧基、低级苯基(例如,0-2 个取代基取代的苯基);取代的苯基等。

[0030] 如本申请使用,“烯基”是指含有至少一个双键的且链长为 2 至 15 个原子的支链的或者非支链的烃基,诸如乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、辛烯基、癸烯基、十四烯基等。

[0031] 如本申请使用的,“炔基”是指含有至少一个三键的且链长为 2 至 15 个原子的支链的或者非支链的烃基,诸如乙炔基、正丁炔基、异丁炔基、辛炔基、癸炔基等。

[0032] “药用赋形剂”或者“药用载体”是指可包括在本发明组合物中且不引起显著的对个体(即,患者)的不良毒理学作用的赋形剂。

[0033] “治疗有效量”是指需要在血流中或者在靶组织中提供活性药物(例如,外周作用阿片拮抗剂和阿片激动剂)的预期水平的量。确切量将按照各种因素而定,例如,具体的活性药物、药物制品的成分和物理特征、预期的患者种群、患者见解等,并且容易地由本领域普通技术人员基于本申请所提供的信息确定。

[0034] 术语“患者”和“个体”是可互换使用的且是指患有或者易于患有可经给药外周作用阿片拮抗剂来预防或治疗的病症的活体,且包括人类和动物两类。如本申请所用的,可理解的是,提及的中枢镇痛作用表示在经阿片样物质治疗的个体(即,通过给药一种或者多种阿片样物质镇痛药来服用基于阿片样物质的镇痛药的个体)内相关的中枢镇痛作用。

[0035] “任选的”和“任选地”表示随后描述的情形可能出现或者不出现,因此描述包括情形出现的情况和情形不出现的情况。

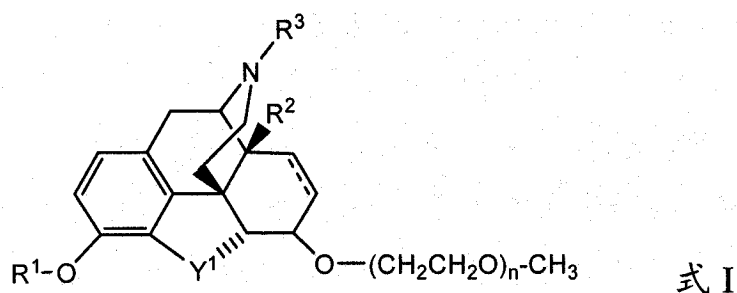
[0036] 如前所述,除了其它方面以外,本发明提供了包括对患者口服给药外周作用阿片拮抗剂的各种方法。典型地,通过对患者给药一种或多种阿片样物质镇痛药以对患者提供中枢镇痛作用,使患者接受基于阿片样物质的治疗,尽管以下情况也包括在本发明内:在口服给药外周作用阿片拮抗剂的同时或随后,开始基于阿片样物质的治疗。

[0037] 示例的外周作用阿片拮抗剂包括水溶性寡聚物与对阿片受体具有拮抗作用的部分共价连接所涵盖的化合物。参见,例如美国专利申请公开文本 2003/0124086 中披露的

化合物。

[0038] 其它的化合物包括, 仅作为举例, 下述式 I 涵盖的那些化合物及其所有立体异构体以及前面所有物质的药用盐:

[0039]



[0040] 其中:

[0041] R¹ 为 H 或者有机基团 (优选为 H);

[0042] R² 为 H 或者 OH (优选为 OH);

[0043] R³ 为 H 或者有机基团 (优选地, R³ 为 H 或者有机基团, 诸如 C₁-₆ 烷基、取代的 C₁-₆ 烷基、C₃-₆ 环烷基、取代的 C₃-₆ 环烷基、C₂-₆ 烯基、取代的 C₂-₆ 烯基、C₂-₆ 炔基、取代的 C₂-₆ 炔基; 更优选的是 CH₂-CH=CH₂);

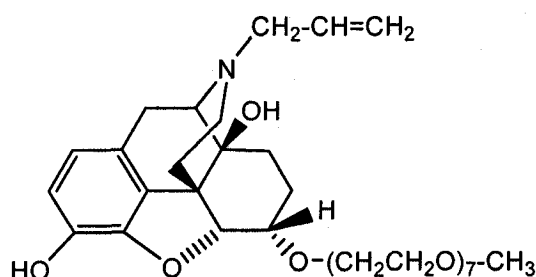
[0044] 虚线 (“---”) 表示任选的双键;

[0045] Y¹ 为 O 或者 S (优选为 O); 且

[0046] (n) 为 3 至 20 的整数 (优选为 3 至 10 的整数)。

[0047] 优选的外周作用阿片拮抗剂为化合物 I, 其为具有下式的化合物:

[0048]



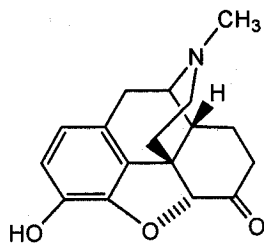
[0049] 外周作用阿片拮抗剂的半衰期的示例范围包括: 大于 8 个小时; 大于 9 个小时; 大于 10 个小时; 大于 11 个小时; 大于 8 个小时且小于 24 个小时; 大于 10 个小时且小于 24 个小时; 大于 11 个小时且小于 24 个小时。

[0050] 为了实现中枢镇痛作用, 典型地对患者给药阿片激动剂 (opioid agonist)。可以通过任何合适的方式对患者给药阿片激动剂, 这些方法包括例如, 通过注射给药 (包括但不限于静脉内注射、动脉内注射、皮下注射 (subdermally)、腹膜内注射、肌肉注射和皮下注射 (subcutaneously))、口服给药、含服给药、鼻内给药、跨粘膜给药 (transmucosally)、局部给药、经眼用制品给药和经吸入给药。阿片激动剂的给药可通过个体以及其它个体经自身给药来实现。阿片激动剂的治疗有效剂量 (包括其给药频率) 将典型地根据与具体阿片样物质相关的常规给药方案得到, 以及由例如在 Drug Facts and Comparisons (2003) 57th Edition, Kenneth Killian, Ed., Facts and Comparison, St.Louis,

MO 中得到。

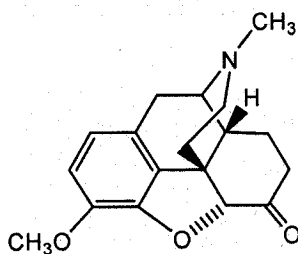
[0051] “阿片激动剂”为任意的天然生物碱或者合成生物碱或者激活一种或者多种阿片受体类型的阿片结构衍生物，包括部分激动剂（即对非所有的阿片受体类型显示活性的化合物）和激动剂-拮抗剂（即对一种受体类型显示激动活性和对另一种受体类型显示拮抗活性的化合物）。阿片激动剂可为天然生物碱诸如菲（*penanthrene*）（例如，吗啡（*morphine*））或者苄基异喹啉（例如，罂粟碱（*papaverine*））、半合成衍生物（例如，氢吗啡酮（*hydromorphone*））或者各种类型合成衍生物的任何一种（例如，苯基哌啶、苯并吗吩烷（*benzmorphans*）、丙酰苯胺（*propionanilide*）和左吗南（*morphinans*））。示例的阿片激动剂包括 1- α -醋美沙朵（1- α -*acetylmethadol*）、阿芬太尼（*alfentanil*）、阿法罗定（*alphaprodine*）、阿尼利定（*anileridine*）、布马佐辛（*bremazocine*）、丁丙诺啡（*buprenorphine*）、布托啡诺（*butorphanol*）、可待因（*codeine*）、环佐辛（*cyclazocine*）、地佐辛（*dezocine*）、二乙酰吗啡（*diacetylmorphine*）（即海洛因（*heroin*））、二氢可待因（*dihydrocodeine*）、乙基吗啡（*ethylmorphine*）、芬太尼（*fentanyl*）、氢可酮（*hydrocodone*）、氢吗啡酮（*hydromorphone*）、左啡诺（*levorphanol*）、麦啉（*meperidine*）（即哌替啶（*pethidine*））、美沙酮（*methadone*）、左美丙嗪（*methotrimeprazine*）、吗啡（*morphine*）、纳布啡（*nalbuphine*）、奈福泮（*nefopam*）、去甲吗啡（*normorphine*）、那可丁（*noscapine*）、羟考酮（*oxycodone*）、羟吗啡酮（*oxymorphone*）、罂粟碱（*papaverine*）、喷他佐辛（*pentazocine*）、哌替啶（*pethidine*）、非那佐辛（*phenazocine*）、丙吡兰（*propiram*）、丙氧吩（*propoxyphene*）、舒芬太尼（*sufentanil*）、蒂巴因（*thebaine*）和曲马多（*tramadol*），以及前面每个物质的药用盐。优选的阿片激动剂的结构提供如下：

[0052]



氢吗啡酮

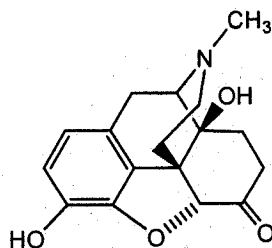
(7,8-二氢吗啡-6-酮);



氢可酮

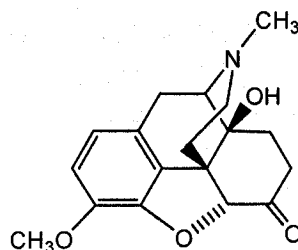
(3-甲基-7,8-二氢吗啡-6-酮);

[0053]



羟吗啡酮

(14-羟基-7,8-二氢吗啡-6-酮); 和



羟考酮

(14-羟基-3-甲基-7,8-二氢吗啡-6-酮)。

[0054] 如前所述，当外源性阿片样物质对患者提供镇痛益处时，它们经常同时导致外周副作用。通过口服给药外周作用阿片拮抗剂，可实现以下两者益处：即便利（例如，不需给予注射剂）以及逆转一种或者多种阿片样物质诱导的副作用。例如，在一种实施方案中，本发明的方法可在患有阿片样物质诱导的肠机能障碍的患者中使用。在另一种示例的实施方案中，本发明的方法可在经历阿片样物质疗法中使用，在阿片样物质疗法中已经表明了肠运动诱因。在所有情况下，优选的患者为人类患者。

[0055] 对于口服递送外周作用阿片拮抗剂而言，优选的是，剂型为单位剂量形式。在本发明的某些实施方案中，单位剂量形式包括外周作用阿片拮抗剂和阿片激动剂两者。

[0056] 在其它实施方案中，单位剂量形式将包括外周作用阿片拮抗剂和阿片激动剂两者，其中阿片拮抗剂的存在量使得在注射有液化形式的所述单位剂量形式的个体中出现对所述阿片样物质的中枢镇痛作用的显著抑制。这样的方式可最小化单位剂量形式的滥用趋势。尽管不希望束缚于理论，外周作用阿片拮抗剂，当以足够且相对高的量存在时，可压制 (overwhelm) 血脑屏障过滤机制，并且随后渗透进入中枢神经系统。在进入中枢神经系统后，阿片拮抗剂可抵消阿片激动剂的作用，由此阻碍了成瘾者滥用阿片激动剂的欲望。

[0057] 对于可口服给药的药物（包括外周作用阿片拮抗剂（以及使用口服给药途径的阿片激动剂））而言，适当的口服单位剂量形式可为液体、半固体或者固体的形式。示例的液体包括混悬剂、溶液剂、乳剂和糖浆剂。示例的半固体包括凝胶剂，其可“按原样 (as it)” 给药或者配制（例如，配制成软胶囊 (gel-cap)）以对患者给药。示例的固体包括颗粒剂 (granules)、丸剂 (pellet)、珠粒 (beads)、粉剂，它们可“按原样” 给药或者配制成下述形式中的一种或者多种以对患者给药：片剂；胶囊剂 (capsule)；小胶囊剂 (caplet)；软胶囊和含片 (troche)。适当的药物组合物和单位剂量形式可使用

常规方法制备，所述方法在药物制剂领域是已知的且描述在相关文件和文献中，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences：18th Edition, Gennaro, A.R., Ed.(Mack Publishing Company；Easton, Pennsylvania；1990)。

[0058] 片剂和胶囊剂代表了最便利的口服剂量形式。片剂可使用标准片剂加工操作和装备来制备。用于形成片剂的优选技术包括直接压片和造粒。片剂除了包含活性药物之外，通常含有无活性的药用载体物质诸如粘合剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、着色剂等。粘合剂用于对片剂赋予粘合性质，由此确保片剂保持完整。适当的粘合剂物质包括但不限于淀粉（包括玉米淀粉和预胶凝淀粉）、明胶、糖（包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖）、聚乙二醇、蜡以及天然树胶和合成树胶，例如，阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物（包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素等），以及硅酸镁铝。润滑剂用于促进片剂制造，促进粉末流动，以及在压力释放时防止颗粒顶裂（capping）（即颗粒断裂）。有用的润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸。崩解剂用于促进片剂崩解，且通常为淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶或者交联聚合物。填充剂包括例如，诸如二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉状纤维素和微晶纤维素的物质，以及可溶物质诸如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化钠和山梨醇。如在本领域已知的，稳定剂用于抑制或者延缓药物分解反应，举例而言，药物分解反应包括氧化反应。

[0059] 在某些情况中，片剂可为均匀片剂的形式。在均匀片剂中，在制备片剂中使用的制剂为活性药物与一种或者多种药物赋形剂（例如，稀释剂）的基本上均匀混合物。然后，利用合适的压片方法，使用制剂来制备片剂，由此得到在整个片剂中基本上均匀的片剂。

[0060] 在其它情况中，片剂也可分为分层（一层、两层、三层或者多层）片剂的形式。用于制造分层片剂（layered tablet）的方法可包括将两种不同制剂（例如，一种制剂含有阿片激动剂且另一种含有聚合物-阿片样物质缀合物）合并，并且将两者一起压片以形成片剂。含有三层或者多层的多层片剂也是可以的，并且，例如可通过合并三种或者多种不同制剂，然后压制以类似的方式形成。

[0061] 任选地，阻挡层（barrier layer）可包括在分层片剂中。一种结合阻挡层的方法包括形成第一制剂（例如，含有第一活性药物的制剂）的压制的第一层（其中压制层具有一暴露的表面），将所述暴露的表面用物质（例如，基本上不可渗透由此防止相邻层之间物理相互作用的物质）包衣以形成包衣的表面，并将所述包衣的表面与第二制剂（例如，含有第二活性药物的第二制剂）接触，并且将所述第二制剂和包衣的表面压片以形成其内含有阻挡层的分层片剂。

[0062] 胶囊剂也是优选的口服剂量形式，在这种情况下，组合物可被包囊为液体、半固体或者固体的形式（包括粒子诸如颗粒、珠粒、粉末或者小丸）。适当的胶囊剂可为硬胶囊或者软胶囊，且通常由明胶、淀粉或者纤维素物质构成，优选为明胶胶囊。优选地将两片硬明胶胶囊用诸如明胶带状物（gelatin bands）等密封。参见，例如，前述的Remington's Pharmaceutical Sciences，其描述了用于制备包囊的药物的物质和方法。

[0063] 示例的赋形剂包括但不限于选自下述的那些：碳水化合物、无机盐、抗微生物剂、抗氧化剂、表面活性剂、缓冲液、酸、碱，以及它们的组合。

[0064] 碳水化合物诸如糖、衍生的糖诸如糖醇、糖醛酸、酯化糖和 / 或者糖聚合物，可作为赋形剂存在。 具体的碳水化合物赋形剂包括例如：单糖，诸如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D- 甘露糖、山梨糖等；二糖，诸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等；多糖，诸如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉等；以及糖醇，诸如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、拉克替醇 (lactitol)、山梨醇 (glucitol)、吡喃糖基山梨醇 (pyranosyl sorbitol)、肌醇等。

[0065] 赋形剂也可包括无机盐或者缓冲液诸如枸橼酸、氯化钠、氯化钾、硫酸钠、硝酸钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠，以及它们的组合。

[0066] 制品也包括用于防止或者抑制微生物生长的抗微生物剂。 适于本发明的抗微生物剂的非限制性实例包括苯扎氯铵 (benzalkonium chloride)、苄索氯铵 (benzethonium chloride)、苯甲醇 (benzyl alcohol)、西吡氯铵 (cetylpyridinium chloride)、三氯叔丁醇 (chlorobutanol)、苯酚 (phenol)、苯乙醇 (phenylethyl alcohol)、硝酸苯汞 (phenylmercuric nitrate)、硫柳汞 (thimersol)，以及它们的组合。

[0067] 抗氧化剂也可存在于制品中。 抗氧化剂用于防止氧化，因此防止制品的缀合物或者其它成分的变质。 在本发明中使用的适当的抗氧化剂包括例如，抗坏血酸棕榈酸盐、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、二羟基丙硫醇、没食子酸丙酯、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、亚硫酸钠，以及它们的组合。

[0068] 表面活性剂可作为赋形剂。 示例的表面活性剂包括：聚山梨酯 80 诸如“吐温 20”和“吐温 80”和普流罗尼类 (pluronic) 诸如 F68 和 F88 (两者均获自 BASF, Mount Olive, New Jersey)；山梨坦酯；类脂 (lipid)，诸如磷脂诸如卵磷脂和其它的磷酸卵磷脂、磷脂酰乙醇胺 (尽管优选地不为脂质体形式)、脂肪酸和脂肪酯；类固醇，诸如胆固醇；以及螯合剂，诸如 EDTA、锌和其它那样适当的阳离子。

[0069] 酸或者碱可作为制品中的赋形剂。 可使用的酸的非限制性实例包括那些选自下述的酸：盐酸、乙酸、磷酸、枸橼酸、苹果酸、乳酸、甲酸、三氯乙酸、硝酸、高氯酸、磷酸、硫酸、富马酸，以及它们的组合。 适当的碱实例包括但不限于选自下述的碱：氢氧化钠、乙酸钠、氢氧化铵、氢氧化钾、乙酸铵、乙酸钾、磷酸钠、磷酸钾、枸橼酸钠、甲酸钠、硫酸钠、硫酸钾、富马酸钾，以及它们的组合。

[0070] 药物制品涵盖所有类型的制剂。 组合物中的活性药物 (即，阿片激动剂和聚合物-阿片拮抗剂缀合物) 的量取决于多种因素而变化，但当组合物以单位剂量形式储存时，活性药物的量最适地为各活性药物的治疗有效剂量。 各活性药物的治疗有效剂量可通过实验如下确定：重复给药增量的活性药物，以确定哪个量产生如临床医师所确定的临床上的预期终点。

[0071] 组合物中的任意单独赋形剂的量取决于赋形剂的活性和组合物的具体需求而变化。 典型地，任意单独赋形剂的最适量经常规实验确定，即通过制备含有改变量的赋形剂 (范围为从低至高) 的组合物，检查组合物的稳定性和其它参数，然后确定获得最佳表现而没有显著不良反应的范围。

[0072] 然而，赋形剂一般以如下的量存在于组合物中：按重量计约 1% 至约 99% 的赋形剂，优选地按重量计约 2% -98% 的赋形剂，更优选地按重量计约 5-95% 的赋形剂，其中最优选地浓度按重量计为小于 30%。

[0073] 这些上述的药物赋形剂与其它赋形剂描述在：“Remington：The Science & Practice of Pharmacy”，19th ed.，Williams & Williams，(1995)，the“Physician’s Desk Reference”，52nd ed.，Medical Economics，Montvale，NJ(1998)，and Kibbe，A.H.，Handbook of Pharmaceutical Excipients，3rd Edition，American Pharmaceutical Association，Washington，D.C.，2000。

[0074] 可理解的是，尽管已经结合优选的具体实施方案描述了本发明，但是上面的描述以及下面的实验意在示例说明，而非限制本发明的范围。

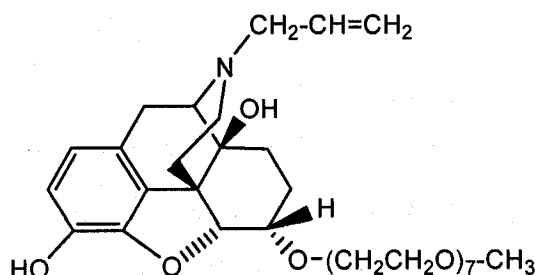
[0075] 在本发明范围内的其它方面、优势和修改将对本发明相关领域的技术人员来说是明显的。

[0076] 将本申请引用的所有文章、书籍、专利、专利公开文本和其它出版物的全部内容通过引用的方式并入本申请中。

[0077] 实验

[0078] 如实施例 1 中所使用的，化合物 1 是指具有下面提供的结构的化合物。

[0079]



[0080] 化合物 I 可如在美国专利申请公开文本 2005/0136031、2006/0105046 和 PCT 专利申请公开文本 WO 2007/124114 中所述制备。

[0081] 实施例 1

[0082] 进行双盲法、随机法、安慰剂对照的多剂量研究(double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study)以评价化合物 I 口服剂量的安全性、耐受性和药动学。

[0083] 在该随机法、双盲法、安慰剂对照的多剂量的剂量增加研究中招收 32 个健康男性和女性志愿受试者。主要的招收标准为：(i) 年龄 ≥ 18 且 ≤ 65 岁；(ii) 体重指数(BMI) ≥ 18 且 $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ ；(iii) 不吸烟者，无药物滥用或者酗酒历史；(iv) 在过去的一个月内，肠运动频率正常；以及(v) 女性受试者必须是经绝后的或者经手术绝经的。有 16 个男性受试者和 16 个女性受试者参与该项研究。受试者年龄范围为从 25 至 65 岁。BMI(体重(千克)除以身高(米)的平方)范围为从 19 至 29。

[0084] 将受试者随机按 3：1 的比例分组，分别给予化合物 I 口服溶液或者安慰剂口服溶液，每天两次(每 12 小时一次)给予 7 天(在第八天给予单剂量)。对受试者按照下述四组中的一组给药：25mg、60mg、125mg 或者 250mg 每天两次。每组包括 8 个受试者；6 个用活性药物治疗，且两个接受安慰剂。每组包括四个男性受试者和四个女性受试者。在研究过程中受试者不接受阿片样物质治疗。安全性如下评价：监测不良事件、生命征象、心电图记录和临床实验室参数(包括血液学、血清生物化学和尿液分析)。

[0085] 采集血样，以用于经证实的 LC-MS/MS 方法测量血浆化合物 I 和化合物 I- 葡

糖苷酸的浓度。单独和平均的血浆化合物 I 和化合物 I- 葡萄糖苷酸的浓度为试样时间的函数，按线性和对数线性刻度对该函数绘图。单独药动学参数由无房室法分析 (noncompartmental analysis) 得到且经处理总结。对得到的稳定状态、剂量比例和性别比较进行图解性评价。

[0086] 不存在死亡、严重不良事件或者过早研究中断。一般而言，在安慰剂组和治疗组中的不良事件比率相似；在安慰剂组中的 8 个受试者中的 6 个 (75%) 和在治疗组中的 24 个受试者中的 18 个 (75%) 经历至少一个不良事件。表 1 和 2 总结了在该项研究中观察的治疗 - 突发不良事件。

[0087] 药物相关的不良事件被定义为在研究者的意见中被认为与所研究药物“可能相关的”或者“明确相关的”不良事件；不存在被认为与所研究的药物明确相关的药物相关的不良事件。大多数的药物相关的不良事件为轻度的；在 69 个药物相关的不良事件中，62 个 (90%) 评估为轻度的且其中的 7 个 (10%) 评估为中度的。不良事件不与剂量相关，可能的例外是头晕。没有受试者在 25- 或者 60-mg 剂量组中经历头晕。6 个受试者中的 2 个在 125-mg 组中和 6 个受试者中的 3 个在 250-mg 组中经历头晕。然而，在安慰剂组中，8 个受试者中的 2 个也经历头晕。没有观察到临床上显著的药物相关的实验室毒性或者心电图变化。

[0088] 表 1

[0089] 治疗 - 突发不良事件的总结

[0090]

剂量组	经历不良事件的 受试者, n	经历不良事件的 受试者, %	不良事件的 总数
安慰剂 (n=8)	6	75	29
25 mg Q12H (n=6)	4	66.7	7
60 mg Q12H (n=6)	5	83.3	13
125 mg Q12H (n=6)	4	66.7	14
250 mg Q12H (n=6)	5	83.3	23

[0091] Q12H, 每 12 小时一次。

[0092] 表 2

[0093] 出现在多于 1 个受试者中的治疗 - 突发不良事件 *

[0094]

不良事件	安慰剂		25 mg Q12H		60 mg Q12H		125 mg Q12H		250 mg Q12H	
	(N=8)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)	
	事件	N	事件	n	事件	n	事件	N	事件	n
腹痛	1	1	—	—	2	2	—	—	1	1
便秘	—	—	—	—	—	—	1	1	1	1
腹泻	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—
变色的粪便	2	2	1	1	1	1	—	—	—	—
胃气胀	1	1	—	—	5	5	2	2	—	—
恶心	2	2	—	—	1	1	1	1	2	2
导管部位疼痛	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
导管部位相关反应	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—
背痛	1	1	—	—	—	—	1	1	1	1
肌痛	—	—	1	1	—	—	2	1	2	2
头晕	4	2	—	—	—	—	2	2	5	3
头痛	7	2	1	1	2	2	2	2	1	1

[0095] * 报告事件、事件的数目；n，报告事件的受试者的数目。

[0096] Q12H，每 12 小时一次。

[0097] 化合物 I 被快速吸收，如通过在所有剂量水平的血浆化合物 I 浓度的快速增加所证实的。频繁地观察到接着初始峰的第二化合物 I 浓度 - 时间分布峰或者肩峰，在较低剂量时更是如此。最大化合物 I 血浆浓度 ($C_{\max}$) 和血浆化合物 I 浓度 - 时间曲线下面积 (AUC) 值在给药的第 1 天和第 8 天为线性的 (与剂量成比例) (表 3 和 4)。根据在第 8 天的血浆化合物 I 浓度 - 时间曲线 (图 1)，多相动力学是明显的。

[0098] 表 3

[0099] 在第 1 天的初期血浆化合物 I 药动力学参数

[0100]

剂量组	平均值(SD)		
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC ₀₋₁₂ (h × ng/mL)
25 mg Q12H (n=6)	76.9 (37.59)	1.58 (0.97)	248.0 (78.32)
60 mg Q12H (n=6)	242.7 (112.4)	0.75 (0.61)	531.8 (239.8)
125 mg Q12H (n=6)	324.8 (84.73)	0.83 (0.61)	996.0 (292.5)
250 mg Q12H (n=6)	990.7 (492.8)	0.50 (0.00)	1974 (700.9)

[0101] AUC₀₋₁₂ 为在 0 至 12 小时的血浆化合物 I 浓度 - 时间曲线下面积； $C_{\max}$ 为最大的化合物 I 血浆浓度；Q12H，每次 12 小时；SD，标准偏差； $T_{\max}$ ，达到最大的血浆化合物 I 浓度的时间。

[0102] 表 4

[0103] 在第 8 天的初期血浆化合物 I 药动力学参数

[0104]

剂量组	平均值(SD)			
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-12} (h × ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
25 mg Q12H (n=6)	96.87 (55.38)	1.92 (0.80)	363.9 (151.0)	9.389 (2.044)
60 mg Q12H (n=6)	288.2 (102.9)	1.42 (0.74)	961.1 (323.2)	10.96 (4.176)
125 mg Q12H (n=6)	489.7 (112.8)	0.75 (0.61)	1457 (588.6)	11.67 (3.111)
250 mg Q12H (n=6)	1054 (364.1)	0.69 (0.30)	2985 (1057)	10.52 (2.497)

[0105] AUC_{0-12} 为在 0 至 12 小时的血浆化合物 I 浓度 - 时间曲线下面积； $C_{\max}$ 为最大的化合物 I 血浆浓度；Q12H，每次 12 小时；SD，标准偏差； $T_{\max}$ ，达到最大的血浆化合物 I 浓度的时间； $T_{1/2z}$ ，末端血浆化合物 I 的半衰期。

[0106] 观察到的末端化合物 I 半衰期约为 11 小时，与剂量无关。稳态通常在少数剂量范围内达到。血浆化合物 I- 葡萄糖苷酸浓度约小于血浆化合物 I 浓度的百分之一。葡萄糖苷酸化不受剂量水平或者给药持续时间的影响。

[0107] 这些结果证实了口服化合物 I 是安全的且通常对每天两次的至多 250mg 的剂量很好地耐受，没有严重或者紧急的不良事件，且没有因毒性而停药。在剂量给药后，化合物 I 快速出现在血浆中，这证明了其作为口服药物的生物利用度；药动学为线性的（与剂量成比例），且观察到的末端化合物 I 半衰期约为 11 小时，与剂量无关。

[0108] 结果也证实了可口服给药的外周作用阿片拮抗剂可以以用于治疗 OIC 和 OBD 的其它症候的治疗有效剂量给药。因此，本发明提供了用于治疗或者预防在用阿片样物质治疗的患者中的阿片样物质诱导的肠机能障碍，而没有显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用的方法，所述方法包括口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，每天不超过两次，其中所述剂量提供了每天至少 10 个小时的治疗益处。如上述结果所证实，化合物 I 具有约 11 小时的血清半衰期且可以相对高的剂量安全给药。因此，在本发明的一种实施方案中，其中拮抗剂为化合物 I 或者类似的 PEG- 阿片拮抗剂，所述治疗有效剂量范围为每天 25mg 至 250mg（且甚至更低的剂量也可以是有有效的，例如，每天 5mg、10mg、12mg、15mg 和 20mg），可每天给药一次或者在一整天内分两次或者多次给药（诸如，例如如在给予患者阿片样物质的相同给药方案）。在不对应的实施方案中，每日剂量为每天 5、10、12、15、20、25、50 和 100mg。对分子量 / 生物利用度 / 活性等明显不同于化合物 I 的不同 PEG- 阿片拮抗剂而言，可相应地调整剂量。

[0109] 本发明也提供了可口服给药的阿片拮抗剂的药物制剂的单位剂量形式，和对服用阿片样物质的患者提供了至少 10 个小时的治疗益处，其中所述治疗益处为治疗或者预防阿片样物质诱导的肠机能障碍，而没有显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用。在一种实施方案中，拮抗剂选自甲基纳曲酮、alvimopan 和 PEG- 阿片拮抗剂。在一种实施方案中，拮抗剂为化合物 I 或者类似的 PEG- 阿片拮抗剂，且治疗有效剂量的范围为每天 25mg 至 250mg（且甚至更低的剂量也可以是有有效的，例如，5mg、10mg、12mg、15mg 和 20mg），可每天给药一次或者在一整天内分两次或者多次给药（诸如，例如如在给予患者阿片样物质的相同给药方案）。在不同的实施方案中，治疗有效剂量为每天 5、10、12、15、20、25、50 和 100mg。对分子量 / 生物利用度 / 活性等明显不同于化合物 I 的不同 PEG- 阿片拮抗剂而言，可相应地调整剂量。

[0110] 在本发明的另一种实施方案中，单位剂量形式还包括治疗有效剂量的阿片样物

质，任选地其中所述阿片拮抗剂以在服用过量的所述单位剂量形式的个体中出现显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用的量存在。在一种实施方案中，阿片拮抗剂以在注射有液化形式的所述单位剂量形式的个体中出现显著抑制所述阿片样物质的中枢镇痛作用的量存在。在上述的研究中在高剂量测试的某些患者经历头晕，这部分可能是由于高剂量的 PEG- 阿片拮抗剂部分渗透血脑屏障。因此，当患者试图滥用本发明的阿片拮抗剂 / 阿片样物质组合单位剂量形式（例如，通过液化或者注射）时，吸收的高剂量拮抗剂应导致渗透血脑屏障和伴随地阻断阿片样物质的镇痛作用、破坏滥用者的目的并且也提供了阿片样物质的较安全剂量。

[0111] 上述结果也显示本发明提供了在患有阿片样物质诱导的便秘的患者中诱导肠运动，而没有显著抑制在所述患者中阿片样物质的中枢镇痛作用的方法，所述方法包括口服给药治疗有效剂量的外周作用阿片拮抗剂，其中所述阿片拮抗剂在所述给药步骤 3 小时内所述患者中达到其最大浓度 (Cmax)。在一种实施方案中，每天给药所述拮抗剂不超过两次。在一种实施方案中，每天给药所述拮抗剂仅一次。在一种实施方案中，拮抗剂选自甲基纳曲酮、alvimopan 和 PEG- 阿片拮抗剂。在一种实施方案中，拮抗剂为化合物 I 或者类似的 PEG- 阿片拮抗剂，且治疗有效剂量的范围为每天 25mg 至 250mg（且甚至更低的剂量也可以是有效的，例如，5mg、10mg、12mg、15mg 和 20mg），可每天给药一次或者在一整天内分两次或者多次给药（诸如，例如如在给予患者阿片样物质的相同给药方案）。在不同的实施方案中，治疗有效剂量为每天 5、10、12、15、20、25、50 和 100mg。对分子量 / 生物利用度 / 活性等明显不同于化合物 I 的不同 PEG- 阿片拮抗剂而言，可相应地调整剂量。在一种实施方案中，服用本发明的阿片拮抗剂的患者每周具有 7 次或者更多次的肠运动，但无该治疗的话，所述患者每周仅具有 3 次或者更少次的肠运动。

[0112] 本发明也提供了用于治疗或者预防在用阿片样物质治疗的患者中的阿片样物质诱导的肠机能障碍，而没有显著抑制在所述患者中阿片样物质的中枢镇痛作用的方法，所述方法包括口服给药治疗有效剂量的化合物 I 或者式 I 涵盖的化合物，其足以提供在表 3 和 4 中显示的范围内的对于 25、60、125 和 250mg 剂量组的 0 至 12 小时的曲线下面积值。

[0113] 在考虑到本申请公开文本之后，本发明的这些方面和其它方面以及实施方案对本领域的技术人员来说是明显的。

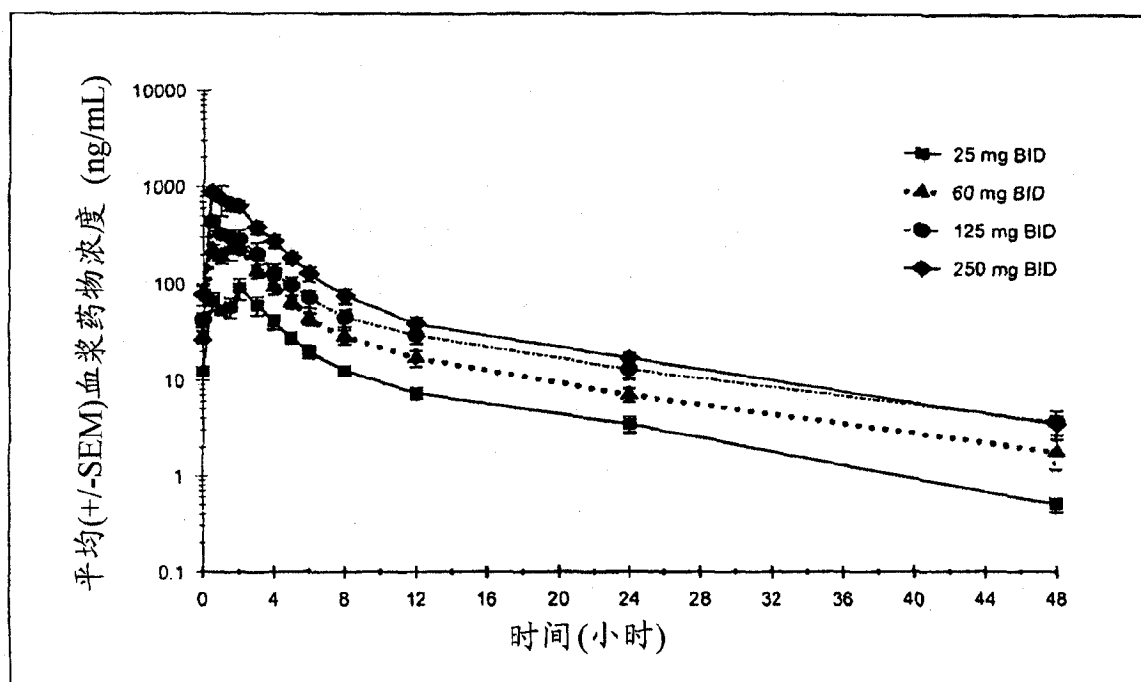


图 1