



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104958298 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201510256187. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 09. 17

A61K 31/497(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 1/10(2006. 01)

61/243, 616 2009. 09. 18 US

A61K 31/137(2006. 01)

A61K 31/4535(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

201080052209. 2 2010. 09. 17

(71) 申请人 阿得罗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R. M. 伍德沃德

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

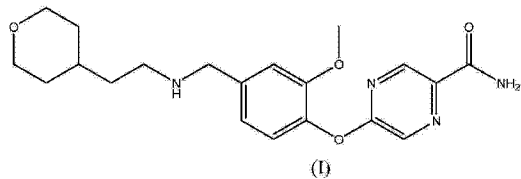
权利要求书2页 说明书16页 附图8页

(54) 发明名称

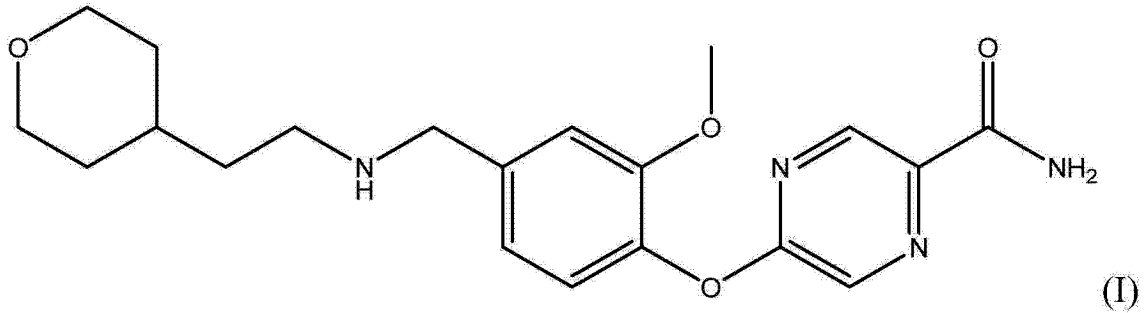
阿片样受体拮抗剂用于胃肠道疾病的用途

(57) 摘要

本公开内容涉及一种通过给药有效量 5-(2-甲氧基-4-{[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基]-甲基}-苯氧基)-吡嗪-2-甲酰胺 (化合物 I) 在患者中治疗或预防与外周阿片样受体的活化相关的病症的方法。具体而言, 本公开内容涉及一种通过给药有效量的化合物 (I) 治疗或预防人类患者中阿片样物质引起的便秘或阿片样物质引起的肠功能障碍的方法, 不会降低中枢介导的阿片样镇痛作用或产生中枢阿片类戒断症状。本公开内容进一步涉及化合物 (I) 在制备用于在患者中治疗或预防与外周阿片样受体的活化相关的病症的药物中的用途。



1. 呈单位剂型的用于在治疗阿片样物质引起的便秘 (OIC) 中口服给药的药物组合物, 所述单位剂型包含治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:

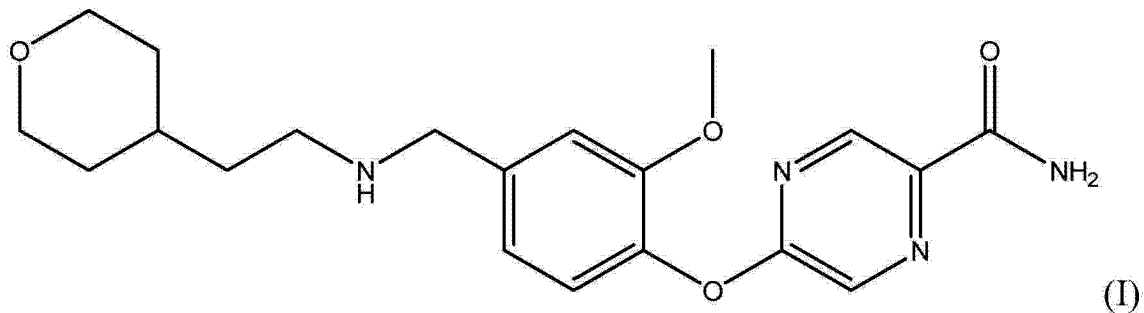


以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为 0.1mg 至 0.5mg/ 天, 其中所述药物组合物为片剂或胶囊。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其含有约 0.25mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其含有约 0.5mg 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

4. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗阿片样物质引起的便秘的单位剂型中的用途:



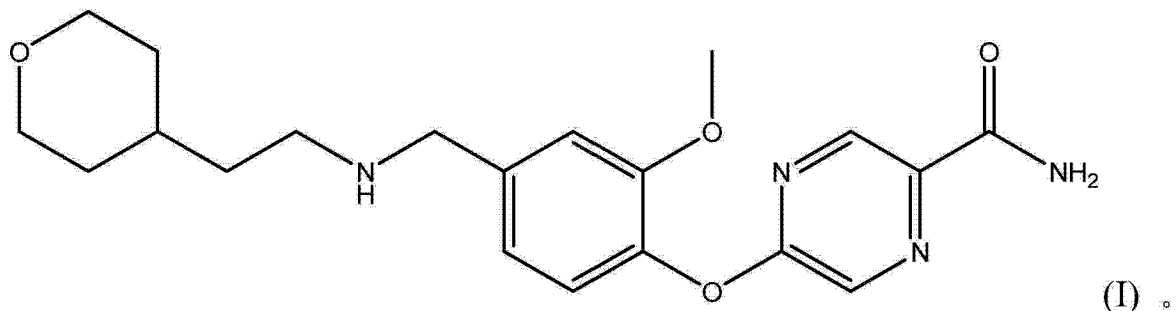
其中式 (I) 化合物以 0.2mg/ 天至 1.5mg/ 天的全身剂量每天口服给药两次。

5. 权利要求 4 的用途, 其中受试者同时服用阿片类镇痛剂, 且在治疗阿片样物质引起的便秘 (OIC) 中给药所述单位剂型, 所述治疗在接受阿片样物质治疗疼痛的患者中不会损害止痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。

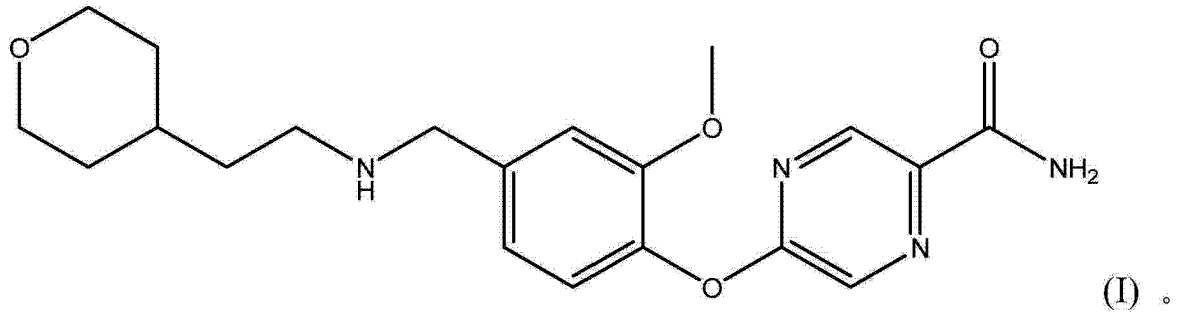
6. 权利要求 4 或 5 的用途, 其中式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐以约 0.5mg/ 天的量给予受试者。

7. 权利要求 4-6 中任一项的用途, 其中式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐以约 0.25mg/ 剂量的量每日两次给予受试者。

8. 剂型, 其包含下式 (I) 化合物和曲马朵,



9. 剂型,其包含下式 (I) 化合物和舒芬太尼,



10. 一种测定化合物在小鼠的血浆及大脑中的分布的方法,包括
- (1) 获取野生型及 P- 糖蛋白转运体基因敲除的小鼠 ;
  - (2) 将化合物静脉内给药至野生型或 P- 糖蛋白基因敲除的小鼠 ;
  - (3) 处死小鼠 ;和
  - (4) 使用标准技术检验血液及大脑中的化合物的量。

## 阿片样受体拮抗剂用于胃肠道疾病的用途

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2010年9月17日;申请号:201080052209.2(国际申请号:PCT/US2010/049311);发明名称:阿片样受体拮抗剂用于胃肠道疾病的用途)的分案申请。

[0002] 1. 对相关申请的交叉参考

[0003] 本申请按照 35 U. S. C. § 119(e) 要求 2009 年 9 月 18 日提交的美国临时申请 61/243,616 的权益,将其内容以引用的方式并入本文中。

### 2. 背景技术

[0004] 疼痛是人们就医的最普遍的原因。通常利用对乙酰氨基酚及非甾体抗炎药治疗轻度至中度疼痛。中度至重度急性及慢性疼痛的处方为阿片类镇痛剂(Opioid analgesics),主要作为中枢神经系统(“CNS”)中内源性  $\mu$ -、 $\delta$ -和/或  $\kappa$ -阿片样受体的激动剂。长期使用阿片类镇痛剂会导致身体依赖性且具有副作用(诸如镇静作用、精神恍惚、恶心、呕吐、便秘及瘙痒)。

[0005] 阿片样物质引起的便秘(“OIC”)及称为阿片样物质引起的肠功能障碍(“OBD”)的相关病症是服用阿片样物质数天以上的患者中的普遍副作用。肠道及 CNS 中的  $\mu$ -阿片样受体的激动剂抑制肠内推进活动,其导致便秘。OIC 或 OBD 的其它症状包括不完全排泄(incomplete evacuation)、腹胀、胃气胀(bloating)、腹部不适及胃食管返流。后续并发症包括假性肠梗阻、食欲缺乏、恶心、呕吐及干扰口服给药与吸收。参见 P. Holzer (2009) *Regulatory Peptides* 155:11-17。

[0006] OIC 或 OBD 可利用联合给药缓泻剂进行治疗,但是此方法通常具有有限的效力且需要经常调整剂量及变换缓泻剂。其它治疗包括联合给药选择性阿片样受体拮抗剂(诸如纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)及 N-甲基纳曲酮)。为了有效治疗阿片样物质引起的胃肠疾病且不降低镇痛效果或产生不适及潜在危险的中枢阿片类戒断症状,关键在于 CNS 中不可达到阿片类拮抗剂的药理上相关的阈浓度。迄今通过谨慎滴定低剂量中枢活性拮抗剂(例如,纳洛酮),配制具有低全身生物利用率的拮抗剂(例如,控制释放纳洛酮),或通过使用限制在外周(即,限制进入 CNS)的阿片类拮抗剂(例如, N-甲基纳曲酮),使 CNS 中的阿片类拮抗剂低于药理阈浓度。

[0007] 欧洲已批准以控制释放纳洛酮及控制释放羟考酮(**TARGIN®**)的固定比率组合制剂作为降低 OIC 严重度的方法。

[0008] 美国已批准出售 **ENTEREG®**(爱维溴潘(alvimopan)),且用在大肠或小肠部分切除手术与初期吻合术后,可加速上部及下部胃肠道恢复的时间。此用法限于在 18 岁或以上住院患者肠道切除后,短期治疗术后肠梗阻。据信外源性阿片类镇痛剂至少会部分导致或加重术后肠梗阻。

[0009] 美国已批准 **RELISTOR®**(N-甲基纳曲酮)(通过皮下注射给药的产品),用于在患有末期疾病且接受姑息性护理(palliative care)的患者中治疗对缓泻剂治疗响应不足时的 OIC。

[0010] 因此需要不会损害镇痛效果或在患者中出现中枢阿片类戒断症状的更有效的 OIC 或 OBD 口服给药治疗方法。

### 3. 发明内容

[0011] 本公开内容提供一种治疗或预防受试者（其可为动物或人）中的 OIC 或 OBD 的方法，其通过将一定量 5-(2-甲氧基-4-[[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基]-甲基]-苯氧基)-吡嗪-2-甲酰胺（化合物 I）和 / 或其药学上可接受的盐给予受试者，以有效缓解 OIC 或 OBD 的症状，而不会降低阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。本公开内容进一步提供 5-(2-甲氧基-4-[[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基]-甲基]-苯氧基)-吡嗪-2-甲酰胺（化合物 I）和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其用于制备可缓解 OIC 或 OBD 的症状而不会降低阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状的药物。本文描述的发明部分基于发明人的惊人的发现：与已知阿片样受体拮抗剂纳曲酮及爱维溴潘具有相当效力的化合物 I（阿片样受体拮抗剂）充分作用在人体外周，且能够有效治疗 OIC 或 OBD 而不损害镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。

[0012] 发明人在所设计的以确定阿片样受体拮抗剂的效力及药物动力学性质的已知动物模型中研究实验的结果，并确定化合物 I 的数据与在低剂量下显著作用在外周的强效阿片样受体拮抗剂一致。具体而言，发明人自数据中发现化合物 I 作为中枢神经系统的阿片样受体拮抗剂的效力比纳曲酮低至少 100 倍（实施例 1，图 1）。发明人亦发现，当吗啡全身性给药（即，作用在外周）时，化合物 I 逆转吗啡所引起的减慢小鼠肠道活动的效力比逆转吗啡直接给药至 CNS 时的效力高 20 倍（实施例 1，图 2）。

[0013] 发明人进一步研究了大鼠及小鼠体内的化合物 I 的分布数据，并发现血浆中的浓度比大脑中高（17 倍以上）。缺少 P-糖蛋白（“P-gp”）转运体的基因敲除小鼠中的分布研究显示，血-脑穿透率增加约 7-至 19 倍（实施例 1）。对于发明人而言，这些数据显示化合物 I 通过 P-gp 转运体自 CNS 中转运，且该化合物在啮齿动物中明显作用在外周。

[0014] 重要的是，发明人基于化合物 I 及高度作用在外周的阿片样受体拮抗剂爱维溴潘的药物动力学及药理学数据使用以下描述的多重理论，进一步确定用于治疗人体 OIC 或 OBD 的化合物 I 的有效剂量。在所有情况中，出人意料的是，所计算的用于治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 的有效剂量远低于其影响 CNS 的剂量（其通过测量对就 CNS 中阿片样受体的拮抗作用而言的人体药效学标记物的作用确定）。因此，发明人发现化合物 I 是强效阿片类拮抗剂，且在极低剂量下即可在人体内充分作用在外周，适用于治疗 OIC 或 OBD 及本文描述的其它极需要选择性抑制外周中的阿片样受体，但不希望同时抑制外周及 CNS 阿片样受体的病症。

[0015] 在患有由长期阿片类治疗引起的 OIC 患者中用化合物 I 进行的 I 期多渐增剂量（multiple ascending dose）临床研究的初步结果显示，低至 0.10mg 和 0.25mg 的剂量是充分耐受的并产生了期望的药理学作用。

### 4. 附图说明

[0016] 图 1：大鼠福尔马林测试的结果。发现中枢活性的阿片样受体拮抗剂纳曲酮（皮下给药）在逆转大鼠中阿片类镇痛效果中的效力比化合物 I（2136231，口服给药）高 100 倍

以上；

[0017] 图 2：口服给药化合物 I 对通过脑室内（直接 CNS）给药吗啡所引起抑制小鼠胃肠道（GI）蠕动的逆转结果。开始逆转经中枢给药吗啡对 GI 蠕动的抑制作用时，所需化合物 I 的最小有效剂量为约 3.0mg/kg；

[0018] 图 3：建立口服给药人体 0.15mg 化合物 I 的游离药物血浆浓度对时间曲线的模型。“MOR  $K_i$ ”（水平实线）是针对人体  $\mu$ -阿片样受体测定的化合物 I 的  $K_i$  值；

[0019] 图 4：测定在指定剂量下给药人体的化合物 I 的游离药物血浆浓度对时间曲线（3mg 及 10mg）且建立其模型（0.15mg 及 0.05mg）。“MOR  $K_i$ ”（水平实线）是针对人体  $\mu$ -阿片样受体测定的化合物 I 的  $K_i$  值；

[0020] 图 5：（图 4 中 Y 轴的延伸）：测定在指定剂量下给药人体的化合物 I 的游离药物血浆浓度对时间曲线（3mg 及 10mg）且建立其模型（0.15mg 及 0.05mg）。“MOR  $K_i$ ”（水平实线）是针对人体  $\mu$ -阿片样受体测定的化合物 I 的  $K_i$  值；及

[0021] 图 6 对于口服给药 0.5mg（即，与临床研究中的效力相关的剂量）的人类 OIC 患者中的爱维溴潘游离药物血浆浓度对时间的曲线（基于数据建模）。

[0022] 图 7A-7C：在患有 OIC 受试者的 I 期临床研究中在 12 小时的给药间隔中化合物 I 的血浆浓度对时间曲线。测量了首次给药后在 15min、30min、60min、90min、2h、3h、4h、6h、8h、10h 和 12h 的血浆中化合物的水平。化合物 I 的所测量的 MOR  $K_i$  由虚线表示。图 7A 显示就所测试的五个剂量中的每个而言受试者血浆中的化合物 I 的水平。图 7B 显示在给予 0.1mg、0.25mg、0.35mg 和 0.50mg 化合物 I 的受试者血浆中的化合物 I 的水平。图 7C 显示在给予 0.1mg 和 0.25mg 化合物 I 的受试者血浆中的化合物 I 的水平。

## 5. 具体实施方式

[0023] 本公开内容涉及一种选择性调节外周（与 CNS 相比）中  $\mu$ -、 $\delta$ - 和 / 或  $\kappa$ -阿片样受体的活性的方法，其包括由  $\mu$ -、 $\delta$ - 和 / 或  $\kappa$ -阿片样受体与有效量的 5-(2-甲氧基-4-[[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基]-甲基]-苯氧基)-吡嗪-2-甲酰胺（化合物 I）接触。过去曾将化合物 I 描述为强效中枢活性阿片类拮抗剂。参见美国专利第 7,381,719 号，其全文以引用的方式并入本文中。在各种实施方案中，本公开内容涉及治疗或预防与活化外周中  $\mu$ -、 $\delta$ - 和 / 或  $\kappa$ -阿片样受体相关的病症。在特定实施方案中，该公开内容涉及治疗或预防与活化外周中的  $\mu$ -阿片样受体相关的病症。

[0024] 在一些实施方案中，本公开内容涉及治疗或预防胃肠疾病的方法，其将治疗有效量的化合物 I 或其药学上可接受的盐给予受试者。更具体而言，本公开内容涉及治疗或预防因使用阿片类镇痛剂而导致胃肠疾病的受试者的方法，其不会降低镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状，其包括将治疗有效量的化合物 I 或其药学上可接受的盐给予受试者。在某些特定实施方案中，本公开内容涉及治疗或预防受试者的 OIC 的方法，其不会降低通过阿片类激动剂提供的镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状，其包括将治疗有效量的化合物 I 或其药学上可接受的盐给予受试者。在各种实施方案中，本公开内容涉及治疗或预防受试者中 OBD 的方法，其不会降低通过阿片类激动剂提供的镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状，其包括将治疗有效量的化合物 I 或其药学上可接受的盐给予受试者。

[0025] 在各种实施方案中，本公开内容涉及化合物 I 用于制备可选择性调节外周中  $\mu$ -、

$\delta$ -和/或 $\kappa$ -阿片样受体(与CNS相比)的活性的药物的用途。在各种实施方案中,本公开内容涉及化合物 I 制备用于治疗或预防与活化外周中 $\mu$ -、 $\delta$ -和/或 $\kappa$ -阿片样受体相关的病症的药物的用途。在特定实施方案中,该公开内容涉及化合物 I 制备用于治疗或预防与活化外周中 $\mu$ -阿片样受体相关的病症的药物的用途。

[0026] 在一些实施方案中,本公开内容涉及有效量的化合物 I 或其药学上可接受的盐的用途,其制备用于治疗或预防受试者中胃肠疾病的药物。更具体而言,本公开内容涉及化合物 I 或其药学上可接受的盐的用途,其制备用于治疗或预防因使用阿片类镇痛剂所引起受试者胃肠疾病的药物,其不会降低镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状。在某些特定实施方案中,本公开内容涉及化合物 I 的用途,其制备用于治疗或预防受试者中 OIC 的药物,其不会降低由阿片类激动剂所提供的镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状。在某些特定实施方案中,本公开内容涉及化合物 I 的用途,其制备用于治疗或预防受试者中 OBD 的药物,不会降低由阿片类激动剂提供的镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状。

[0027] 术语“治疗”及类似术语包括改善或中断病症或其症状,及加速疾病的痊愈。在一个实施方案中,治疗包括抑制(例如)降低病症或其症状的整体发作频率。

[0028] 术语“预防”及类似术语包括避免病症或其症状发作。

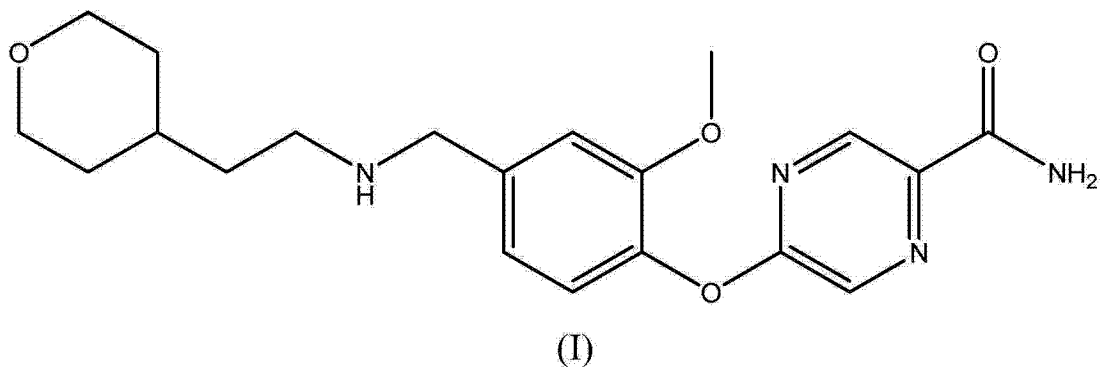
[0029] 术语“受试者”包括(但不限于)人或非人类动物,诸如(例如)牛、猴子、狒狒、黑猩猩、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠。

[0030] 如本文所使用的术语“阿片类(opioid)”意指一种疼痛治疗物质,其包括可以结合且激动一或多种 $\mu$ -、 $\delta$ -和/或 $\kappa$ -阿片样受体的天然或合成化合物。

[0031] 5.1 式 I 化合物

[0032] 在一些实施方案中,本公开内容涉及治疗或预防受试者中与活化外周阿片样受体相关的病症的方法,其包括将有效量的具有式(I)显示的结构 5-(2-甲氧基-4-{2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基氨基}-甲基)-苯氧基)-吡嗪-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐给予受试者:

[0033]



[0034] 如本文所使用的术语“药学上可接受的盐”是可由化合物 I 制备的任何盐,包括由化合物 I 的碱性官能团(诸如氮基团)形成的盐。示例性盐包括(但不限于)硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖精酸盐(saccharate)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷胺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯

磺酸盐、对甲苯磺酸盐及扑酸盐（即，1, 1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酸盐)）。本领域技术人员应理解可经由多种已知方法，通过化合物与合适的酸反应，制备化合物 I 的酸加成盐。

[0035] 在一些实施方案中，该公开内容涉及化合物 I 的其它形式，诸如前药、放射性标记形式、溶剂化物（例如，水合物或由于氢键键合而包含超过其碱性氮原子的数量的酸的加成化合物）、无定形固体形式及结晶固体形式。

[0036] 可通过此项技术中已知的任何方法获得化合物 I。在一些实施方案中，可使用起始物质 5-(4-甲酰基-2-甲氧苯氧基)吡嗪-2-甲酰胺及 2-(四氢吡喃-4-基)乙胺及美国专利第 7,381,719 号的实施例 720 中显示的方案及试剂合成化合物 I，其全文以引用的方式并入本文中。

### [0037] 5.2. 治疗用途

[0038] 由于其作为外周-选择性阿片样受体拮抗剂的活性，化合物 I 有利地用于人体及兽用药剂，以治疗或预防可通过选择性拮抗外周阿片样受体而缓解的病症。可将化合物 I 给药至任何需要抑制外周阿片样受体的受试者中。在一些实施方案中，化合物 I 有利地用于治疗或预防可通过选择性拮抗外周  $\mu$ -阿片样受体而缓解的病症。在各种实施方案中，化合物 I 用于治疗或预防选自以下的病症（但不限于）：手术后肠梗阻、手术后恶心及呕吐、阿片样物质引起的恶心及呕吐、阿片样物质引起的呼吸抑制、阿片样物质引起的便秘、阿片样物质引起的肠功能障碍、慢性特发性便秘、便秘型肠易激综合征、假性肠梗阻、胃排空延迟、肠道喂养不耐受、麻醉性肠梗阻 (narcotic ileus)、顽固性便秘、手术后胃肠恢复的加速及阿片样物质引起的胃气胀。在某些优选的实施方案中，化合物 I 用于治疗或预防受试者中的胃肠蠕动障碍。在一些实施方案中，受试者是人。

[0039] 在一些实施方案中，由于其相对于中枢阿片样受体而对外周阿片样受体展现强力药效及选择性拮抗作用，因此化合物 I 适用于治疗或预防因使用阿片样物质所引起的受试者病症，不会降低镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状。在特定实施方案中，化合物 I 用于治疗或预防 OIC，不会降低镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状。在其它实施方案中，化合物 I 用于治疗或预防 OBD，不会降低阿片样物质的镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状。

### [0040] 5.3. 治疗组合物及给药方法

[0041] 当给予受试者时，化合物 I 可作为包含药学上可接受的载体或赋形剂的组合物的组分给药。包含化合物 I 的组合物可口服给药。亦可通过任何其它常规路径（例如，通过输注或推注，通过透过上皮或黏膜皮肤衬里吸收（例如，口服、直肠及肠黏膜等））给药，且可与第二治疗活性剂（例如，缓泻剂、软便剂或阿片类镇痛剂）一起给药。给药可为全身性或局部性。诸多递送系统系已知（例如，包封在脂质体、微粒、微胶囊、多颗粒、胶囊等），并可用于给药化合物 I。

[0042] 给药方法包括（但不限于）皮内、肌肉内、腹膜内、肠胃外、静脉内、皮下、鼻内、口服、舌下、经皮、直肠、通过吸入或局部给药。在诸多实例中，给药将导致化合物 I 释放入血流中。在优选的实施方案中，在药理相关浓度下给药不会导致在 CNS 中释放。

[0043] 例如，亦可使用吸入器或喷雾器，及具有气雾剂的制剂，或含在碳氟化合物或合成的肺表面活性剂中经由输注法，对肺部给药。在一些实施方案中，可利用常规黏合剂及赋形剂（诸如甘油三酯），将化合物 I 配制为栓剂。

[0044] 当引入化合物 I 用于肠胃外的注射（例如，连续输注或推注）给药时，用于肠胃外给药的制剂可呈含于油性或水性载体中的悬浮液、溶液、乳液形式，且所述制剂可进一步包含药学上所需的添加剂，诸如一或多种稳定剂、悬浮剂、分散剂等。化合物 I 亦可呈粉末形式，用于复原成为可注射的制剂。

[0045] 在另一实施例中，化合物 I 可在囊胞中递送，具体而言脂质体（参见 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)）。

[0046] 在另一实施例中，化合物 I 可在控制释放系统或持续释放系统中递送（参见，例如，Goodson, “Dental Applications” (115 至 138 页) in *Medical Applications of Controlled Release*, 第 2 卷, Applications and Evaluation, R. S. Langer and D. L. Wise eds., CRC Press(1984)）。可使用其它由 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990) 的综述所讨论的控制或持续释放系统。在一个实施方案中，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)）。在另一实施例中，可使用聚合材料（参见 *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)）。

[0047] 所述组合物可视需要包含适量的药学上可接受的赋形剂，以提供适于给药至患者的形式。该药物赋形剂可为稀释剂、悬浮剂、增溶剂、黏合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、润滑剂等。该药物赋形剂可为液体（诸如水）或油，其包括石油、动物油、植物油或合成油，诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。该药物赋形剂可为生理盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶状二氧化硅、尿素等。此外，可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂及着色剂。在一个实施方案中，给予受试者的药学上可接受的赋形剂是无菌的。当式 (I) 化合物经静脉内给药时，水是特别有用的赋形剂。生理盐水溶液及葡萄糖及甘油水溶液亦可用作液体赋形剂，特别用于注射液。合适的药物赋形剂亦包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。若需要，该组合物亦可包含少量润湿剂或乳化剂，或 pH 缓冲剂。可用于配制口服剂型的药学上可接受的载体及赋形剂的具体实例描述于 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association(1986) 中。

[0048] 包含化合物 I 的组合物可呈溶液、悬浮液、乳剂、片剂、丸剂、胶囊、含有液体的胶囊、粉剂、持续释放制剂、栓剂、乳剂、气雾剂、喷雾剂、悬浮液、舌下崩解剂型或任何其它适用的形式。在一个实施方案中，该组合物呈胶囊形式（参见，例如，美国专利 5,698,155）。其它合适的药物赋形剂实例系描述于 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro 编辑, 第 19 版, 1995), 其以引用的方式并入本文中。

[0049] 在一些实施方案中，根据常规方法将化合物 I 配制成适用于口服给药至人体的组合物。用于口服递送的化合物 I 可呈（例如）片剂、胶囊、软胶囊、小胶囊、锭剂、舌下崩解固体剂型、水性或油性溶液、悬浮液、颗粒剂、粉剂、乳剂、糖浆、或酞剂。当

化合物 I 引入口服片剂中时,所述片剂可呈压缩片剂、研磨片剂(例如,粉碎的或压碎的片剂)、肠溶衣型片剂、糖衣片剂、膜衣片剂、多重压缩片剂或多层片剂。用于制备固体口服剂型的技术及组合物描述于 Marcel Dekker, Inc 出版的 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman and Schwartz, eds., 2nd ed.) 中。用于制备片剂(压缩及模制)、胶囊(硬及软明胶)及丸剂的技术及组合物亦描述于 *Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593* (Arthur Osol, 编辑, 第 16 版, Mack Publishing, Easton, PA 1980) 中。

[0050] 液体口服剂型包括水性及非水性溶液、乳液、悬浮液及由非泡腾颗粒复原形成的溶液和/或悬浮液,视需要包含一或多种合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、着色剂、调味剂等。用于制备液体口服剂型的技术及组合物描述于由 Marcel Dekker, Inc 出版的 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman and Schwartz, eds., 2nd ed.) 中。

[0051] 口服给药的组合物可包含一或多种试剂,例如甜味剂(诸如果糖、阿斯帕坦或糖精);调味剂(诸如薄荷油、冬青油或樱桃);着色剂;及防腐剂,以提供药学上适口的制剂。此外,若呈片剂或丸剂形式,可包衣组合物,以在胃肠道中延迟崩解及吸收,由此在较长时间内提供持续作用。包围渗透活化驱动的化合物的选择性渗透膜亦适用于口服给药的组合物。在这些后者的平台中,由驱动化合物自包围胶囊的环境中吸取流体,其会膨胀而透过孔隙置换试剂或试剂组合物。这些递送平台可提供基本上为零级的递送分布,而与立即释放制剂的峰值分布相反。亦可使用延时材料(诸如单硬脂酸甘油酯或甘油硬脂酸酯)。口服组合物可包括标准赋形剂,诸如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素及碳酸镁。在一个实施方案中,该赋形剂是医药级的。

[0052] 可配制口服给药的组合物,以在下胃肠道中及具体而言在结肠中释放活性成份。用于在结肠中释放活性成份的剂型可包括具有 pH 依赖型溶解度的聚合物,其在结肠的 pH 下溶解,但在小肠的 pH 下则不溶解;具有较慢或 pH 依赖型的膨胀、溶解或腐蚀速率的聚合物,因此使该剂型在结肠中溶解,但不在小肠中溶解;通过结肠中微生物酶降解的聚合物;或形成层的聚合物,其会受到蠕动波所引起的提高的内腔压力而分解。在其它实施方案中,组合物包括利用在结肠中释放的材料包封的羟丙甲基纤维素胶囊,诸如美国专利第 7,094,425 号中披露的那些。其它用于在结肠中释放的组合物披露于美国专利第 6,368,629 号中且包括利用可被肠细菌溶解的对酸不稳定性包衣包封的剂型。

[0053] 当化合物 I 肠胃外注射时,其可(例如)呈等渗无菌溶液的形式。或者,当化合物吸入时,其可配制成干燥喷雾剂或可配制成水性或部分水性溶液。

[0054] 在另一实施例中,可配制化合物 I 用于静脉内给药。通常,用于静脉内给药的组合物包含无菌等渗水性缓冲液。若需要,该组合物亦可包括增溶剂。用于静脉内给药的组合物可视需要包括局部麻醉剂(诸如苯佐卡因(benzocaine)或丙胺卡因(prilocaine))以减轻注射部位的疼痛。通常,所述成份单独供给或一起混合成单位剂型供给,例如呈在气密式密封容器(诸如安瓿或显示活性剂数量的药囊)中的冷冻干燥粉末或无水浓缩物。若化合物 I 通过输注给药,其可利用(例如)含有无菌药物级水或生理盐水的输注瓶分配。若化合物 I 通过注射给药,可提供用于注射的无菌水或生理盐水的安瓿,以便在给药前混合成份。

[0055] 在一些实施方案中,化合物 I 与阿片类镇痛剂一起呈剂型形式。可利用化合物 I 配制的阿片类镇痛剂包括(但不限于)阿芬太尼(alfentanil)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、可待因(codeine)、地佐辛(dezocine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、芬太尼(fentanyl)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、左啡诺(levorphanol)、杜冷丁(meperidine)(哌替啶(pethidine))、美沙酮(methadone)、吗啡(morphine)、纳布啡(nalbuphine)、羟考酮(oxycodone)、羟吗啡酮(oxymorphone)、喷他佐辛(pentazocine)、丙吡胺(propiram)、丙氧吩(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)及曲马朵(tramadol)。包含化合物 I 的剂型中可包含的其它阿片类镇痛剂是本领域技术人员很容易确定的。

#### [0056] 5.4. 治疗剂量

[0057] 使用基于以下多重理论的计算法,由药物动力学及药理学数据,外推得到治疗 OIC 或 OBD 患者的化合物 I 的有效量:例如(i)由来自 OIC 的人体效力研究的化合物 I 的药物动力学及药理学数据与作用在外周的阿片样受体拮抗剂爱维溴潘(alvimopan)的药物动力学及药理学数据进行比较,或(ii)基于可产生最大游离药物血浆浓度( $C_{max}$ )的化合物 I 的剂量(等于或大于化合物 I 针对  $\mu$ -阿片样受体的  $K_i$ )来计算,如以下实施例 2 阐述。使用多重理论计算可有效治疗 OIC 或 OBD 且不会拮抗 CNS 中的  $\mu$ -阿片样受体且由此降低阿片类镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状的化合物 I 的全身剂量为约 0.1mg/天,且给药 QD(每日一次)或 BID(每日两次)。如上所述,有效治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 的从药物代谢动力学和药效学数据外推,并在患有 OIC 的患者的 I 期临床研究中证实为约 0.1mg/日。

[0058] 在一些实施方案中,剂量限度(dose margin)(即所计算用于治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 的有效剂量与经实验确定为了逆转 CNS 中吗啡作用所需的平均有效剂量之间的倍数差异)为约 25 至约 83。参见实施例 2。因此,在用于治疗 OIC 或 OBD 所需的低剂量下,发现化合物 I 可高度作用在外周,且因此不可能损害阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。

[0059] 用于治疗平均体重(例如,体重约 70kg)的男性人类的 OIC 或 OBD 或本文描述的其它病症的适当的有效剂量范围为约 0.01mg 至约 1.5mg 全身剂量/天之间。在一些实施方案中,适当的有效剂量约 0.02mg 至约 1.25mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.03mg 至约 1.0mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.04mg 至约 0.75mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.05 至约 0.5mg 全身剂量/天之间。

[0060] 在某些实施方案中,适当的有效剂量范围为约 0.1 至约 1mg 全身剂量/天。在各种实施方案中,适当的有效剂量范围为约 0.1 至约 0.75mg 全身剂量/天,如约 0.1 至约 0.5mg 全身剂量/天,如约 0.1 至约 0.35mg 全身剂量/天,如约 0.1 至约 0.25mg 全身剂量/天。

[0061] 在各种实施方案中,适当的有效剂量约 0.01mg 至约 1.0mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.02mg 至约 0.9mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.03mg 至约 0.8mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.04mg 至约 0.7mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.05mg 至约 0.6mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.06mg 至约 0.5mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.07mg 至约 0.4mg 全身剂量/天之间,诸如约 0.08mg 至约 0.3mg 全身剂量/天之间。

[0062] 在其它实施方案中,用于治疗平均体重(例如,体重约 70kg)的男性人类中的 OIC 或 OBD 或本文描述的其它病症的适当有效剂量范围为约 0.05mg 至约 0.5mg 全身剂量/天

之间, 诸如约 0.06mg 至约 0.25mg 全身剂量 / 天之间, 诸如约 0.07mg 至约 0.2mg 全身剂量 / 天之间, 诸如约 0.08mg 至约 0.15mg 全身剂量 / 天之间。

[0063] 在各种实施方案中, 用于治疗平均体重 (例如, 体重约 70kg) 的男性人类的 OIC 或 OBD 或本文描述的其它病症的适当有效剂量范围为约 0.01mg 至约 0.5mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.02mg 至约 0.45mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.03mg 至约 0.4mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.04mg 至约 0.35mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.05mg 至约 0.3mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.06mg 至约 0.25mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.07mg 至约 0.2mg 全身剂量 BID 之间, 诸如约 0.08mg 至约 0.15mg 全身剂量 BID 之间。

[0064] 用于治疗 OIC 或 OBD 或本文描述的其它病症的适当的有效剂量约 0.0001mg/kg/ 天至约 0.02mg/kg/ 天之间。在一些实施方案中, 适当的有效剂量范围为约 0.0003mg/kg/ 天至约 0.017mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0004mg/kg/ 天至约 0.014mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0005mg/kg/ 天至约 0.01mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0007mg/kg/ 天至约 0.007mg/kg/ 天之间。

[0065] 在各种实施方案中, 适当的有效剂量范围为约 0.0001mg/kg/ 天至约 0.014mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0003mg/kg/ 天至约 0.013mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0004mg/kg/ 天至约 0.011mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0006mg/kg/ 天至约 0.01mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0007mg/kg/ 天至约 0.009mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0009mg/kg/ 天至约 0.007mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.001mg/kg/ 天至约 0.006mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.001mg/kg/ 天至约 0.004mg/kg/ 天之间。

[0066] 在其它实施方案中, 用于治疗 OIC 或 OBD 或本文描述的其它病症的适当的有效剂量范围为约 0.0007mg/kg/ 天至约 0.007mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.0009mg/kg/ 天至约 0.004mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.001mg/kg/ 天至约 0.003mg/kg/ 天之间, 诸如约 0.001mg/kg/ 天至约 0.002mg/kg/ 天之间。

[0067] 在各种实施方案中, 用于治疗 OIC 或 OBD 或本文描述的其它病症的适当的有效剂量范围为约 0.00015mg/kg 至约 0.007mg/kg BID 之间, 诸如约 0.0003mg/kg 至约 0.006mg/kg BID 之间, 诸如约 0.0004mg/kg 至约 0.004mg/kg BID 之间, 诸如约 0.0006mg/kg 至约 0.005mg/kg BID 之间, 诸如约 0.0007mg/kg 至约 0.004mg/kg BID 之间, 诸如约 0.0009mg/kg 至约 0.004mg/kg BID 之间, 诸如约 0.001mg/kg 至约 0.003mg/kg BID 之间, 诸如约 0.001mg/kg 至约 0.002mg/kg BID 之间。

[0068] 在一些实施方案中, 将化合物 I 给药至对其作用敏感且因此需要低剂量来有效治疗本文描述的病症的受试者。在一些实施方案中, 较低的有效剂量产生约  $0.75K_i$  的化合物 I 的游离药物血浆浓度。在其它实施方案中, 较低的有效剂量产生约  $0.5K_i$  的游离药物血浆浓度。在其它实施方案中, 较低的有效剂量产生约  $0.33K_i$  的游离药物血浆浓度。在其它实施方案中, 较低的有效剂量产生约  $0.75K_b$  的化合物 I 的游离药物血浆浓度。在其它实施方案中, 较低的有效剂量产生约  $0.5K_b$  的游离药物血浆浓度。在各种实施方案中, 较低的有效剂量产生约  $0.33K_b$  的血浆浓度。

[0069] 应理解, 可通过标准临床技术确定有效治疗或预防本文描述的病症的化合物 I 的量。此外, 可视需要利用体外和 / 或体内试验, 以帮助确定最佳剂量范围。所使用的准确剂量亦将取决于 (例如) 给药路径、制剂、病症的严重度及麻醉性镇痛效果的程度, 且可根据

医生的判断和 / 或各受试者的环境确定。在其它实施方案中,特别必需随接受治疗患者的体重及身体状况(例如,肝及肾功能、潜在疾病的严重度)、所治疗的病痛、症状的严重度、给药间隔频率及所存在的任何有害副作用等来变化。

[0070] 在一些实施方案中,应理解每天的剂量可以单次剂量给药。在其它实施方案中,每天的剂量可以分次剂量给药。在其它实施方案中,化合物 I 的剂量可依需要给药 (PRN)。

[0071] 在一些实施方案中,在给药阿片类镇痛剂之前或之后给药化合物 I。在其它实施方案中,在给药阿片类镇痛剂的同时给药化合物 I。在一些实施方案中,化合物 I 及阿片类镇痛剂可通过相同的给药路径(例如,口服)给药。在其它实施方案中,化合物 I 及阿片类镇痛剂可通过不同的给药路径给药。在一些实施方案中,若化合物 I 及阿片类镇痛剂一起给药时,则阿片类镇痛剂与化合物 I 呈单一剂型(例如,呈胶囊、共同配制片剂或崩解性舌下固体剂型)给药。

#### [0072] 6. 实施例

[0073] 实施例 1 : 化合物 I 在非临床模型中的药物动力学及药理学

[0074] 化合物 I 在 CNS 中的效力与纳曲酮 (naltrexone) 的比较

[0075] 利用刺激性福尔马林及利用 10mg/kg 吗啡对大鼠进行皮下注射。由大鼠减少舔舐或关注福尔马林注射位置的次数(事件)确定镇痛效果。给药大鼠 0.02mg/kg 纳曲酮(皮下给药)或 1、3 或 10mg/kg 化合物 I(口服给药)以确定化合物逆转吗啡镇痛作用的能力。发现纳曲酮在逆转大鼠 CNS 中的吗啡作用的效力比化合物 I 高约 100 倍(图 1)。纳曲酮及化合物 I 对于  $\mu$ -阿片样受体的亲和力相似。不同的实验显示化合物 I 在大鼠中具有较高的口服生物利用率。相信在福尔马林测试中,由阿片样受体拮抗剂逆转吗啡引起的镇痛效果主要是中枢介导的作用。效力差异显示化合物 I 渗透至 CNS 中的含量比纳曲酮明显偏低。

[0076] 化合物 I 在 CNS 中及外周中的作用

[0077] 利用 10  $\mu$ g/kg 吗啡经脑室内给药或利用 1mg/kg 吗啡经皮下给药小鼠。在不存在化合物 I 及存在不同口服剂量的化合物 I 的情况下测定小鼠中木炭粉饮食(charcoal meal)的胃肠道通过(gastrointestinal transit)程度,以确定化合物逆转吗啡所引起的抑制胃肠道(GI)通过的能力。已测得化合物 I 使因直接给药吗啡至 CNS 中而受抑制的小鼠 GI 通过逆转时所需的最小有效剂量为约 3.0mg/kg 口服剂量(图 2)。相反,已测得化合物 I 使因全身性给药吗啡而受抑制的小鼠 GI 通过逆转时所需的有效剂量为约 0.16mg/kg 口服剂量。因此,化合物 I 对吗啡减缓 GI 通过的外周作用的逆转效力比对吗啡减缓 GI 通过的中枢作用的逆转效力高约 20 倍。这显示化合物 I 在外周拮抗阿片样受体的效力比在 CNS 中高约 20 倍。

[0078] 野生型及 P-糖蛋白转运体基因敲除小鼠的血浆及大脑中的化合物 I 的分布

[0079] 将 2.5mg/kg 化合物 I 静脉内给药至野生型或 P-糖蛋白(P-gp)基因敲除小鼠中。处死小鼠并使用标准技术检验血液及大脑中的化合物 I 的量。这些实验结果显示,野生型小鼠的血浆中的化合物 I 是大脑中的 17 倍。此外,缺少 P-gp 转运体的基因敲除小鼠中的化合物 I 的血脑障壁穿透量增加 7- 至 19- 倍。这些实验结果显示,化合物 I 通过 P-gp 主动转运出 CNS,导致化合物 I 自 CNS 中稳态排出,且因此化合物 I 在小鼠中充分作用在外周。

[0080] 实施例 2 : 计算用于治疗人类 OIC 或 OBD 的化合物 I 的有效剂量且测定作用在外

周而不损害中枢镇痛效果或产生中枢阿片类戒断症状的充分量

[0081] 以上描述的非临床动物研究显示,化合物 I 在小鼠及大鼠中出现一定程度的外周作用,且进一步描述化合物 I 自 CNS 中排除的主要机制(即,化合物 I 用于外流的转运体 P-gp 的底物)。但是,关键问题是这些数据是否与人体相关,及其对于化合物 I 用于治疗人体中病症的治疗效用产生何种影响。

[0082] 主要问题是化合物 I 能否在人体内充分作用在外周来治疗病症,特别是 OIC 或 OBD,其取决于相对于对 CNS 中的阿片样受体的拮抗作用,其对外周阿片样受体选择性拮抗作用,否则可能损害中枢介导的镇痛效果及产生不适及潜在危险的中枢阿片类戒断症状。为了解决此问题,需测定:(i) 对 CNS 中阿片样受体产生拮抗作用的化合物 I 的最低剂量(“阈剂量”);及(ii) 希望对外周组织中的阿片样受体产生足够拮抗作用以有效治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 的剂量。

[0083] 计算对 CNS 中阿片样受体产生拮抗作用的化合物 I 的最低剂量

[0084] 直接检测化合物 I 对中枢阿片样受体拮抗作用的药效学标记物的作用(其在单次及多次剂量的第 1 期临床研究中测定,亦即,逆转吗啡所引起的瞳孔缩小(对瞳孔直径的影响)及促肾上腺皮质激素(ACTH)及皮质醇的提高),以确定对 CNS 中阿片样受体产生拮抗作用的化合物 I 的最低剂量。观察到与逆转吗啡所引起瞳孔缩小的阈值相关的化合物 I 的全身剂量为 10mg。同样,观察到与提高 ACTH 及皮质醇的阈值相关的化合物 I 的全身剂量为 10 及 25mg 之间。然后将所观察到的阈剂量降低半个对数因子(即,3 倍),以决定对中枢阿片样受体拮抗作用的全身剂量的保守性估计值。因此,保守性估计与 CNS 中阿片样受体的药理相关的拮抗作用有关的化合物 I 的最小剂量为约 3mg 至约 10mg 之间。

[0085] 计算希望对外周组织的阿片样受体产生拮抗作用而足以有效治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 剂量

[0086] 有许多种可决定用于治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 的有效剂量的方法。概述以下 4 种。依据该方法,依据以下诸多基础假设来计算用于治疗 OIC 或 OBD 的化合物 I 的有效剂量:(i)  $\mu$ -阿片样受体是化合物 I 在治疗 OIC 或 OBD 中产生效力的主要目标,尽管其它阿片样受体亦可能发挥作用。(ii) 外周中(而非 CNS 中)的全身性存在的化合物 I 足以在治疗 OIC 或 OBD 中产生强大的效力。因此,基于全身血浆浓度而非肠组织中的可能表面或局部作用进行计算,尽管所述表面或局部作用亦可能产生效力。(iii) 健康志愿者中及 OIC 或 OBD 患者中的化合物 I 的药物动力学性质(尤其口服生物利用率)大致相似。(iv) 在约 1mg 递减至 0.05mg 的剂量范围内,化合物 I 的药物动力学参数(具体而言  $C_{max}$ 、半衰期( $t_{1/2}$ )及曲线下面积(AUC))与剂量成比例。第(iii)及(iv)项为合理的假设,因为化合物 I 显示具有高度一致性且在 1mg 至 100mg 的剂量范围内,在人体中具有与剂量成比例的口服药物动力学。此外,随后的实验显示,在 0.1mg/kg 至 0.5mg/kg 的剂量范围内,石蟹猴中化合物 I 具有约 100%口服生物利用率。

[0087] 第一种方法是基于与高度作用在外周的阿片样受体拮抗剂爱维漠潘(alvimopan)的药物动力学及药理学数据的比较进行计算。具体地,在治疗 OIC 或 OBD 患者的第 2 期效力研究中,由化合物 I 所测定的药物动力学及药理学数据与爱维漠潘所测定的药物动力学及药理学数据进行比较。Webster 等人.(2008)Pain 137:428-440。所解决的问题是多少剂量的化合物 I 才能产生与爱维漠潘相当的全身性外周中  $\mu$ -阿片样受体拮抗程度,其是两

种药物对  $\mu$ -阿片样受体的亲和力 ( $K_i$ )、血浆中的药物浓度 (由  $C_{max}$  值评估)、及血浆蛋白结合程度的函数。通过体外受体与表达克隆的人  $\mu$ -阿片样受体的 CHO 细胞膜的结合作用来测定爱维溴潘及化合物 I 的  $K_i$ 。如表 1 所示,爱维溴潘的  $\mu$ -阿片样受体  $K_i$  是 0.27nM, 及化合物 I 的  $\mu$ -阿片样受体  $K_i$  是 0.36nM。在第 2 期临床研究中,将有效剂量 0.5mg BID 的爱维溴潘给药至 OIC 或 OBD 患者后,测定平均游离爱维溴潘  $C_{max}$  血浆含量约 0.1ng/ml。在 1mg 单次口服剂量的化合物 I 给药至健康受试者后,测定平均游离药物  $C_{max}$  血浆含量是 1.15ng/ml。对于这些初始计算值而言,使用小鼠血浆蛋白结合作为人体血浆蛋白结合的替代物,来估算游离药物;随后的实验数据证实这些数值实质上较相似(参见表 1)。

[0088] 表 1

[0089] 爱维溴潘及化合物 I 的药理学及药物动力学数据

[0090]

	爱维溴潘	化合物 I
$\mu$ -阿片样受体 $K_i$ (nM)	0.27	0.36
平均游离药物 $C_{max}$ 血浆含量 (ng/ml)	0.1 <sup>1</sup>	1.15 <sup>2</sup>
血浆蛋白结合 (游离药物%)	20.3 (人)	64 <sup>3</sup> (小鼠) 73.8 (人)

[0091] <sup>1</sup>0.5mg BID 后 (CI 0.03 至 0.25)

[0092] <sup>2</sup>1mg 给药后 (CI 1.66 至 2.16)

[0093] <sup>3</sup>使用假定与人体数值相当的小鼠数据的初始计算值

[0094] 第 1 期研究显示,在 1 至 100mg 的剂量范围内,化合物 I 的剂量及血浆  $C_{max}$  及曲线下面积 (AUC) 之间具有近似线性的关系。因此可通过线性外推至较低的剂量 (即,假设剂量小于 1mg 时,剂量及  $C_{max}$  之间仍为线性关系) 估算达到  $C_{max}$  等于 0.1ng/ml (即爱维溴潘有效治疗 OIC 或 OBD 的游离药物血浆浓度) 时所需的化合物 I 剂量。使用此方法,达到游离药物血浆  $C_{max}$  为 0.1ng/ml 时所需的化合物 I 剂量为 0.087mg。考虑两种化合物的相对  $K_i$  (表 1) 来决定达到与爱维溴潘的临床上有有效剂量相关的药理上等效的  $\mu$ -阿片样受体拮抗作用时所需的化合物 I 剂量。通过简单比例,这显示 0.12mg 极低剂量的化合物 I 即可有效治疗 OIC 或 OBD。重要的是,此剂量比与中枢阿片样受体的拮抗作用相关的剂量低 25- 至 83 倍,显然尽管在较高剂量下具有中枢活性,化合物 I 在极低剂量下仍充分作用在外周以治疗 OIC 或 OBD,不会损害中枢阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。

[0095] 第二种方法是基于化合物 I 作为  $\mu$ -阿片样受体的拮抗剂的效力 ( $K_i$ ) 进行计算。在此情况中,采用化合物 I 的药物动力学及药理学数据来决定可在外周中产生等于  $\mu$ -阿片样受体的  $K_i$  (亦即,由人体  $\mu$ -阿片样受体在 CHO 细胞中的体外结合所测得的 0.36nM, 表 1) 时的全身性血浆游离药物浓度 ( $C_{max}$ ) 的化合物 I 剂量。如上述讨论,将 1mg 单次口服剂量的化合物 I 给药至健康受试者后,测定平均游离药物  $C_{max}$  血浆浓度为 1.15ng/ml, 或 2.98nM (化合物 I 的分子量:386.4g/mol)。假设剂量低于 1mg 时,剂量与  $C_{max}$  之间仍呈线性关系,计算得到要达到 0.36nM 游离药物时所需的化合物 I 剂量极低,达 0.12mg 全身剂量。此外,此剂量比与中枢阿片样受体的拮抗作用相关的剂量低 25- 至 83- 倍,同样显示尽管在

较高剂量下具有中枢活性,化合物 I 在极低剂量下仍充分作用在外周以治疗 OIC 或 OBD,不会损害中枢阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。

[0096] 第三种方法是为了在低剂量下建立化合物 I 的药物动力学模型。这是假设在 1mg 剂量的化合物 I 下,剂量与血浆时程中所有参数之间仍呈线性关系,且外推此至较低的剂量。此模型显示将 0.15mg 化合物 I 给药至人体后,化合物的游离药物血浆浓度维持或高于  $\mu$ -阿片样受体  $K_i$  (0.36nM) 达约 6 小时 (图 3),亦即,足以产生效力信号的时间。此剂量比与中枢阿片样受体的拮抗作用相关的剂量低 20- 至 67- 倍,再次显示尽管在较高剂量下具有中枢活性,在极低剂量下的化合物 I 仍充分作用在外周,以治疗 OIC 或 OBD,不会损害中枢阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状 (图 4 及图 5)。

[0097] 第四种方法是评估爱维溴潘的临床动力学模型,其显示暴露于仅约 0.33 的  $\mu$ -阿片样受体的  $K_i$  的游离药物血浆浓度的时间足以在 OIC 患者中产生效力 (图 6)。使用以上描述的药物动力学模型及假设,0.5mg 剂量的化合物 I 可使游离药物血浆浓度维持或高于 0.33 的  $\mu$ -阿片样受体的  $K_i$  (0.36nM) 达 4 小时以上,即足以产生效力信号的时间。此剂量比与中枢阿片样受体的拮抗作用相关的剂量低 60- 至 200- 倍,再次显示尽管在较高剂量下具有中枢活性,化合物 I 仍充分作用在外周以治疗 OIC 或 OBD,不会损害中枢阿片类镇痛效果或出现中枢阿片类戒断症状。

[0098] 在剂量为 1 至 3mg 时,测得化合物 I 在人体中的血浆半衰期为约 12 小时。若在重复给药方式时,可能存在一定程度的药物蓄积,与有效治疗 OIC 或 OBD 相关的剂量可略低于以上计算的剂量,即,低至 0.01 至 0.02mg 全身剂量 QD 或 BID (针对男性体重约 70kg 而言)。

[0099] 实施例 3 :用化合物 I 进行的 I 期多渐增剂量临床研究 ;初步结果

[0100] I 期多渐增剂量临床研究的目的是评估化合物 I 的多渐增剂量的安全性、耐受性、药物动力性和临床效应,将化合物每日两次 (BID) 给予由于针对持续的非癌症疼痛进行长期阿片样物质治疗而患有阿片类引起的便秘 (OIC) 的受试者。研究的第一部分为随机、双盲、安慰剂对照的、多渐增剂量研究,在此期间受试者历时 2 天接受 4 次所研究药物的口服剂量,同时被限制在研究场所中 (study unit)。0.10mg、0.25mg、0.35mg、0.50mg 和 0.75mg BID 剂量组中的每个包括 4 名受试者,随机化是未平衡的,其中化合物 I 治疗组 ( $n = 3$ ) 与安慰剂治疗组 ( $n = 1$ ) 的比例为 3:1。0.75mg BID 组仅包括 2 名受试者。临床效应的评估包括以下测量,其从研究药物的首次给药后立即开始评价,直到第 3 天受试者离开:(i) 研究药物的首次给药后第一次肠运动的时间;(ii) 肠运动的次数;和 (iii) 受试者被限制在研究场所中时针对发生的每次肠运动的肠运动舒适度评分、粪便重量、粪便稠度,这通过 Bristol Stool Scale 进行测量。

[0101] 对于药物动力学分析,在第 1 天在以下时间从每名受试者采集血样:首次给药研究药物前约 1 小时 (时间 0) 和首次给药研究药物之后的以下的每个时间:15 分钟、30 分钟、60 分钟、90 分钟、2h、3h、4h、6h、8h、10h 和 12h。图 7A、7B 和 7C 显示针对测试的 5 个剂量 (0.10mg、0.25mg、0.35mg、0.50mg 和 0.75mg BID) 中的每个,首次给药后在 12h 的给药间隔期间获得的化合物 I 的血浆水平。如图 7A 所示,所有的剂量都提供了高于化合物 I 的 MOR  $K_i$  [ $K_i$  (MOR) = 0.36nM] 的血浆浓度,由虚线表示。在该首次给药后 12 小时的给药间隔结束之前,仅在最低剂量 (0.1mg) 浓度位于 MOR  $K_i$  以下;并且即使在这一阶段,浓度依然高

于 MOR  $K_i$  持续约 9 小时（参见图 7C）。初步数据显示 0.10mg 和 0.25mg 剂量是充分耐受的并产生了期望的药理学效应。

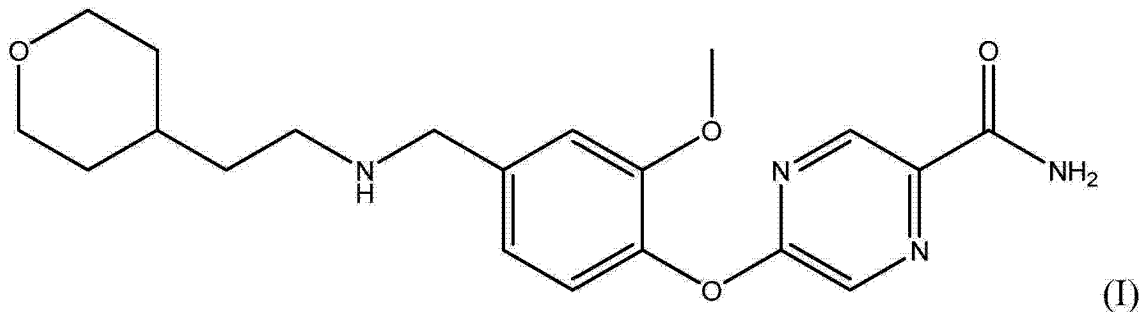
[0102] 出于所有的目的将本申请引用的所有出版物、专利、专利申请及其它文献以引用的方式全部并入本文中，该引用的程度就如同个别地将各个出版物、专利、专利申请或其它文献以引用的方式并入一般。

[0103] 当阐述及描述诸多特定实施方案时，应理解可能出现诸多变化而不违背本发明的精神及范围。

[0104] 本申请涉及如下方面：

[0105] 1. 一种用于在受试者中治疗或预防与外周阿片样受体的活化相关的病症的方法，其包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐给予受试者：

[0106]



[0107] 其中该治疗有效量为每天约 0.01mg 至约 1.0mg 之间。

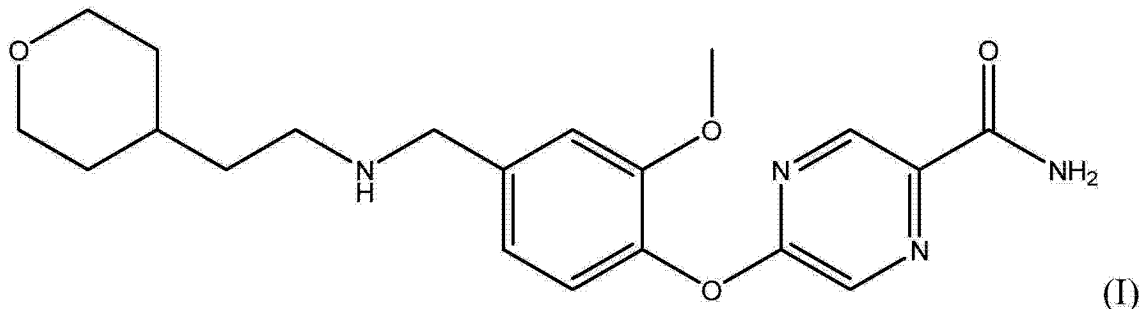
[0108] 2. 如 1 的方法，其中该治疗有效量为每天约 0.05mg 至约 0.5mg 之间。

[0109] 3. 如 1 的方法，其中该病症选自手术后肠梗阻、手术后恶心及呕吐、阿片样物质引起的恶心及呕吐、阿片样物质引起的呼吸抑制、阿片样物质引起的便秘、阿片样物质引起的肠功能障碍、慢性特发性便秘、便秘型肠易激综合征、假性肠梗阻、胃排空延迟、肠道喂养不耐受、麻醉性肠梗阻、顽固性便秘、手术后胃肠恢复的加速及阿片样物质引起的胃气胀。

[0110] 4. 如 1 的方法，其中该受试者为人类。

[0111] 5. 一种用于治疗或预防人类的阿片样物质所引起便秘的方法，其包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐给予人类：

[0112]



[0113] 其中该治疗有效量为每天约 0.01mg 至约 1.0mg 之间。

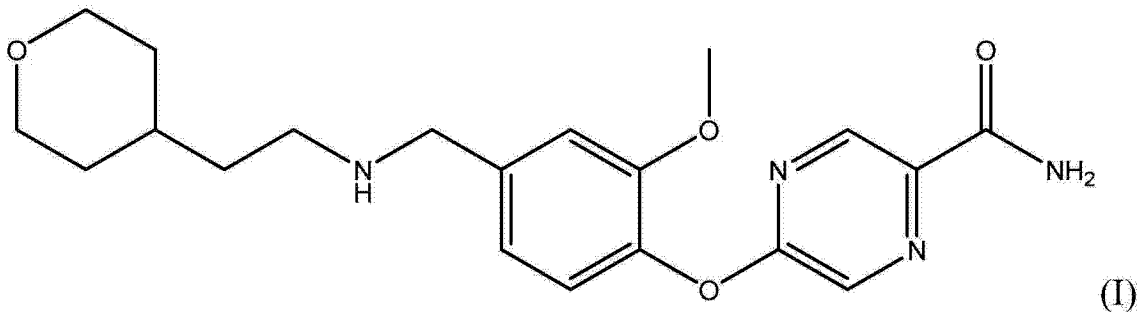
[0114] 6. 如 5 的方法，其中式 (I) 化合物的有效量为每天约 0.05mg 至约 0.5mg。

[0115] 7. 如 5 的方法，其中式 (I) 化合物与阿片类镇痛剂一起给药。

[0116] 8. 如 5 的方法，其中式 (I) 化合物呈选自以下的剂型给药：口服剂型、舌下剂型、静脉内剂型、肌肉内剂型、皮下剂型及透皮剂型。

[0117] 9. 一种用于治疗或预防人类阿片样物质引起的肠功能障碍的方法,其包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐给予人类:

[0118]



[0119] 其中该治疗有效量为每天约 0.01mg 至约 1.0mg。

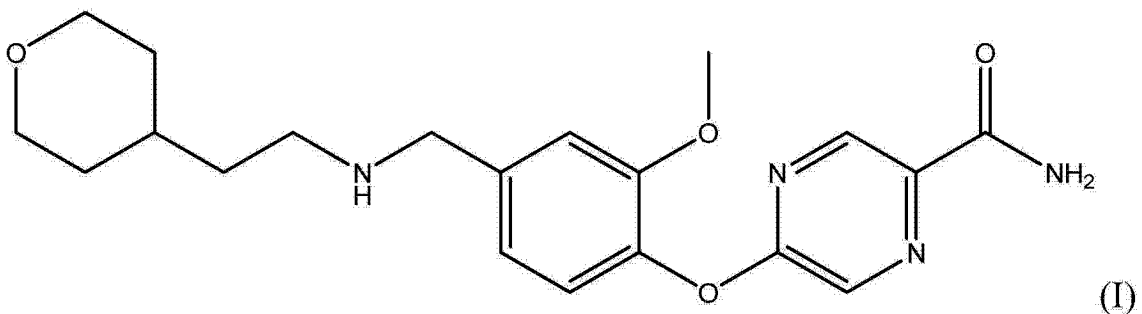
[0120] 10. 如 9 的方法,其中式 (I) 化合物的有效量为每天约 0.05 至约 0.5mg。

[0121] 11. 如 9 的方法,其中该式 (I) 化合物与阿片类镇痛剂一起给药。

[0122] 12. 如 9 的方法,其中该式 (I) 化合物呈选自以下的剂型给药:口服剂型、舌下剂型、静脉内剂型、肌肉内剂型、皮下剂型及透皮剂型。

[0123] 13. 治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者中治疗或预防与外周阿片样受体的活化相关的病症的药物中的用途,

[0124]

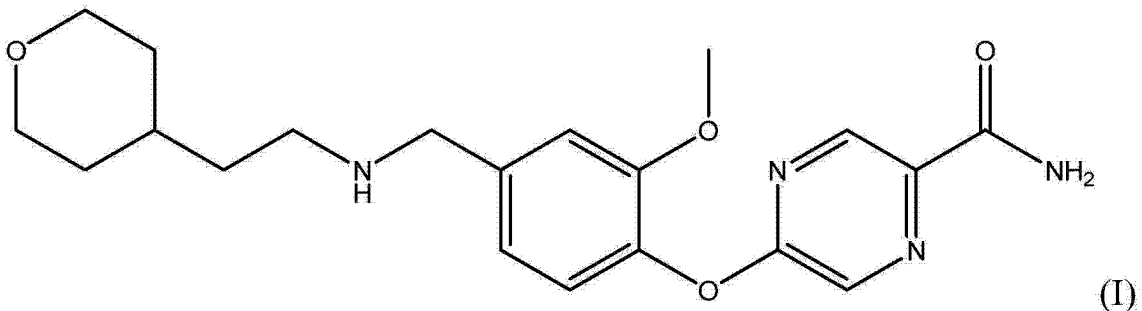


[0125] 其包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐给予受试者,其中该治疗有效量为每天约 0.01mg 至约 1.0mg。

[0126] 14. 如 13 的用途,其中该治疗有效量为每天约 0.05mg 至约 0.5mg。

[0127] 15. 治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防人类阿片样物质引起的便秘的药物中的用途,

[0128]

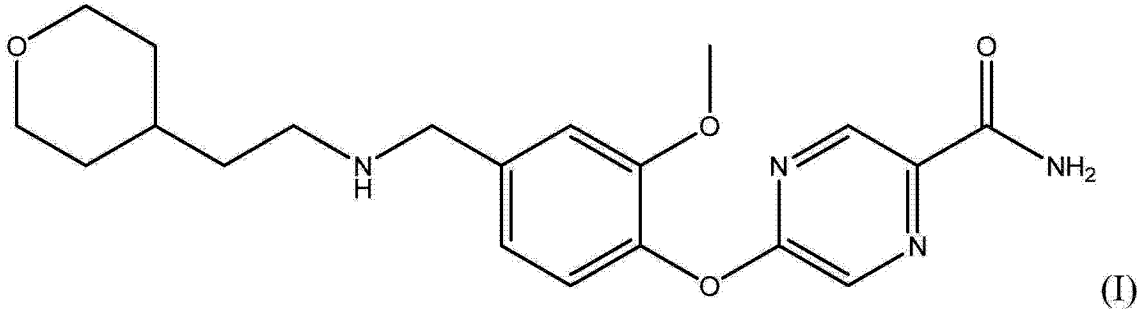


[0129] 其中该治疗有效量为每天约 0.01mg 至约 1.0mg。

[0130] 16. 如 15 的用途,其中该治疗有效量为每天约 0.05mg 至约 0.5mg。

[0131] 17. 治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防人类阿片样物质引起的肠功能障碍的药物中的用途,

[0132]

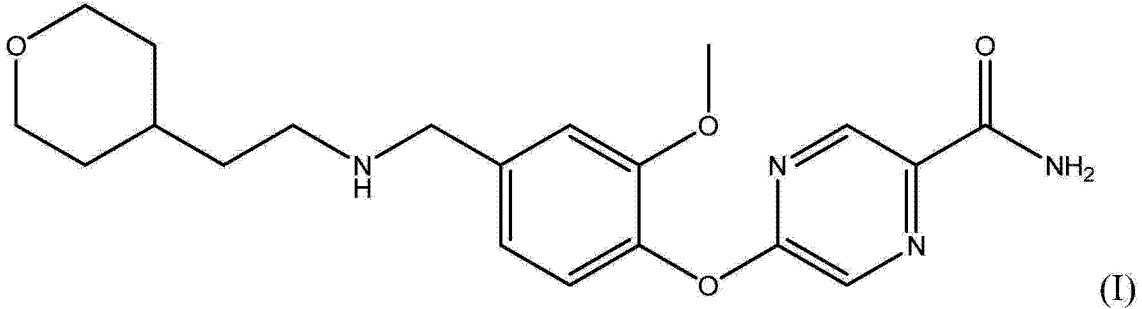


[0133] 其中该治疗有效量为每天约 0.01mg 至约 1.0mg。

[0134] 18. 如 17 的用途, 其中该治疗有效量为每天约 0.05mg 至约 0.5mg。

[0135] 19. 一种用于治疗或预防人类阿片样物质引起的便秘的方法, 其包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐给予人类:

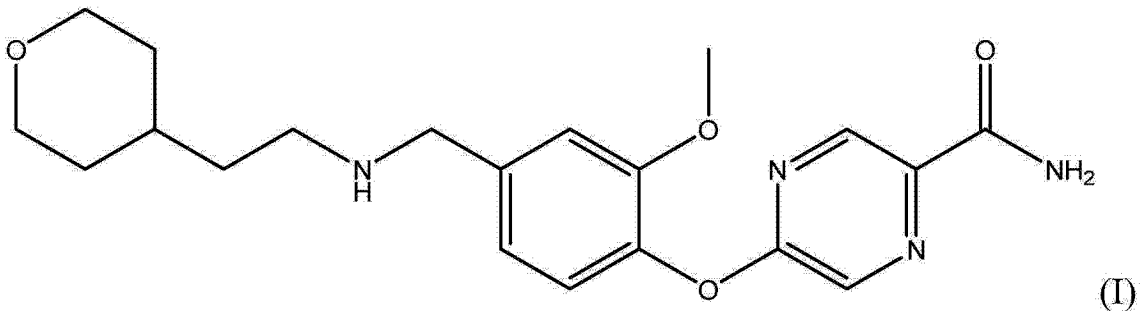
[0136]



[0137] 其中该治疗有效量为约 0.01mg 至约 0.5mg BID。

[0138] 20. 一种用于治疗人类阿片样物质引起的肠功能障碍的方法, 其包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐给予人类:

[0139]



[0140] 其中该治疗有效量为约 0.01mg 至约 0.5mg BID。

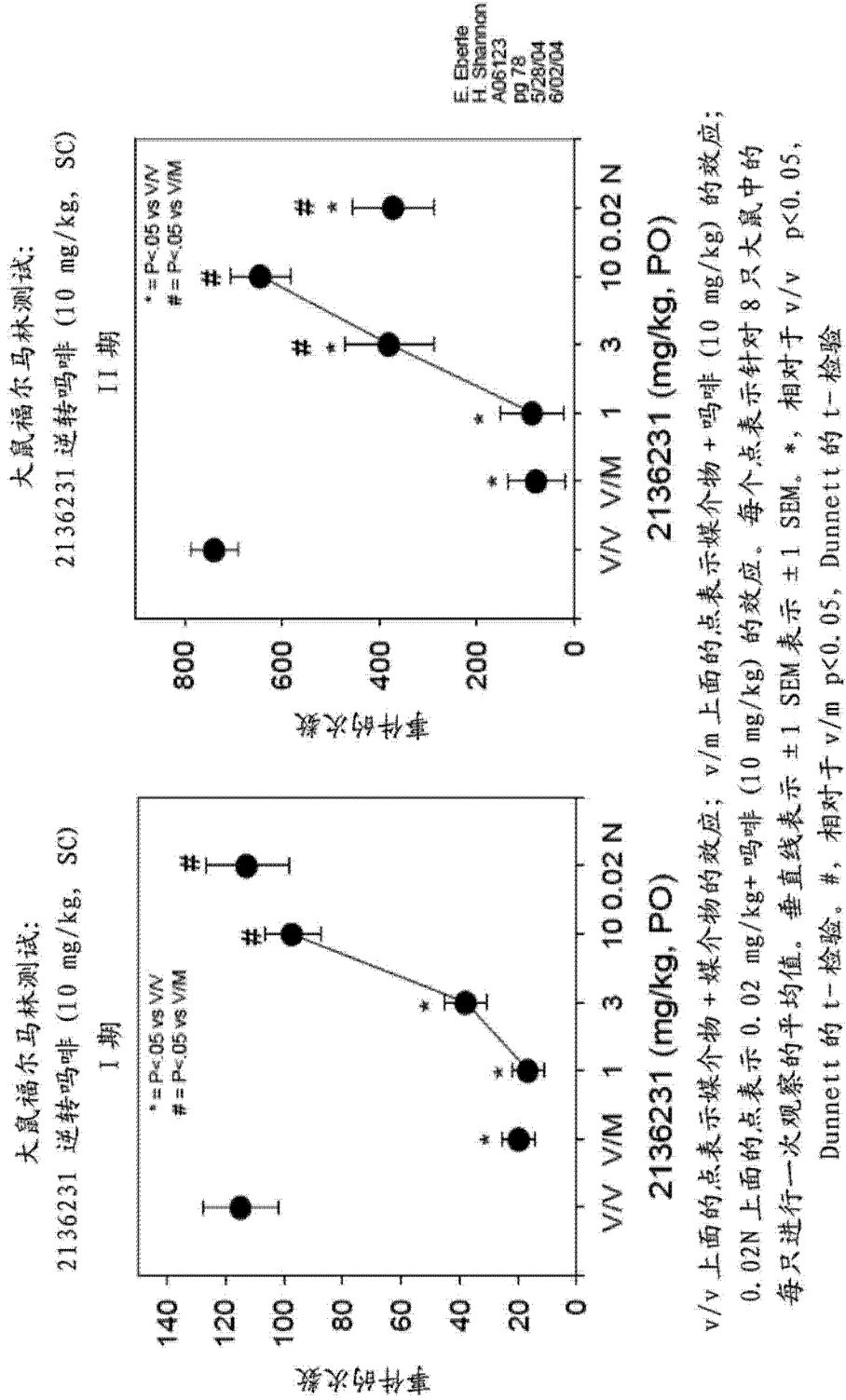


图 1

v/v 上面的点表示媒介物 + 媒介物的效应; v/m 上面的点表示媒介物 + 吗啡 (10 mg/kg) 的效应; 0.02N 上面的点表示 0.02 mg/kg+ 吗啡 (10 mg/kg) 的效应。每个点表示针对 8 只大鼠中的每只进行一次观察的平均值。垂直线表示  $\pm 1$  SEM。\*，相对于 v/v  $p < 0.05$ , Dunnett 的 t-检验。#，相对于 v/m  $p < 0.05$ , Dunnett 的 t-检验

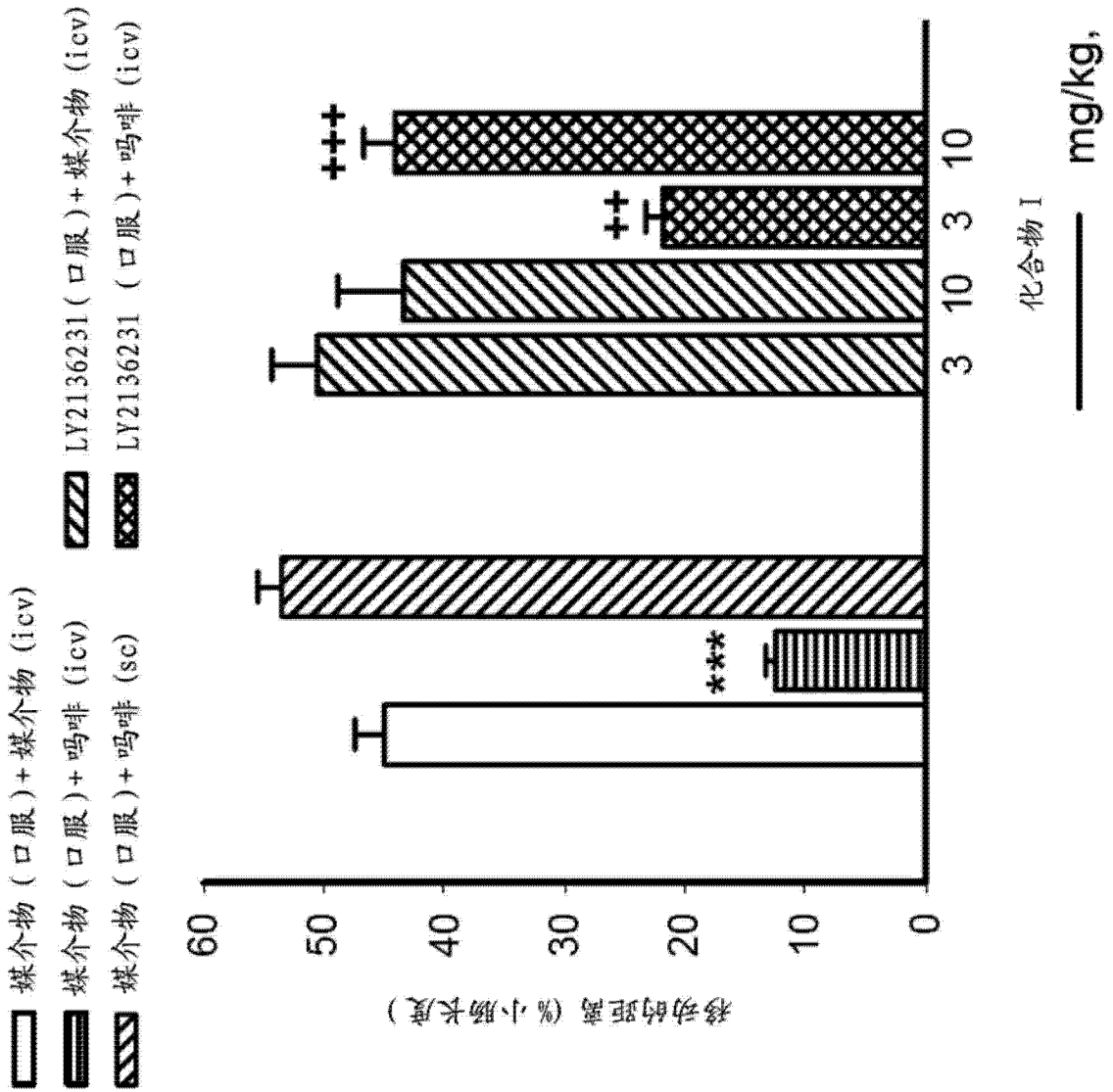


图 2

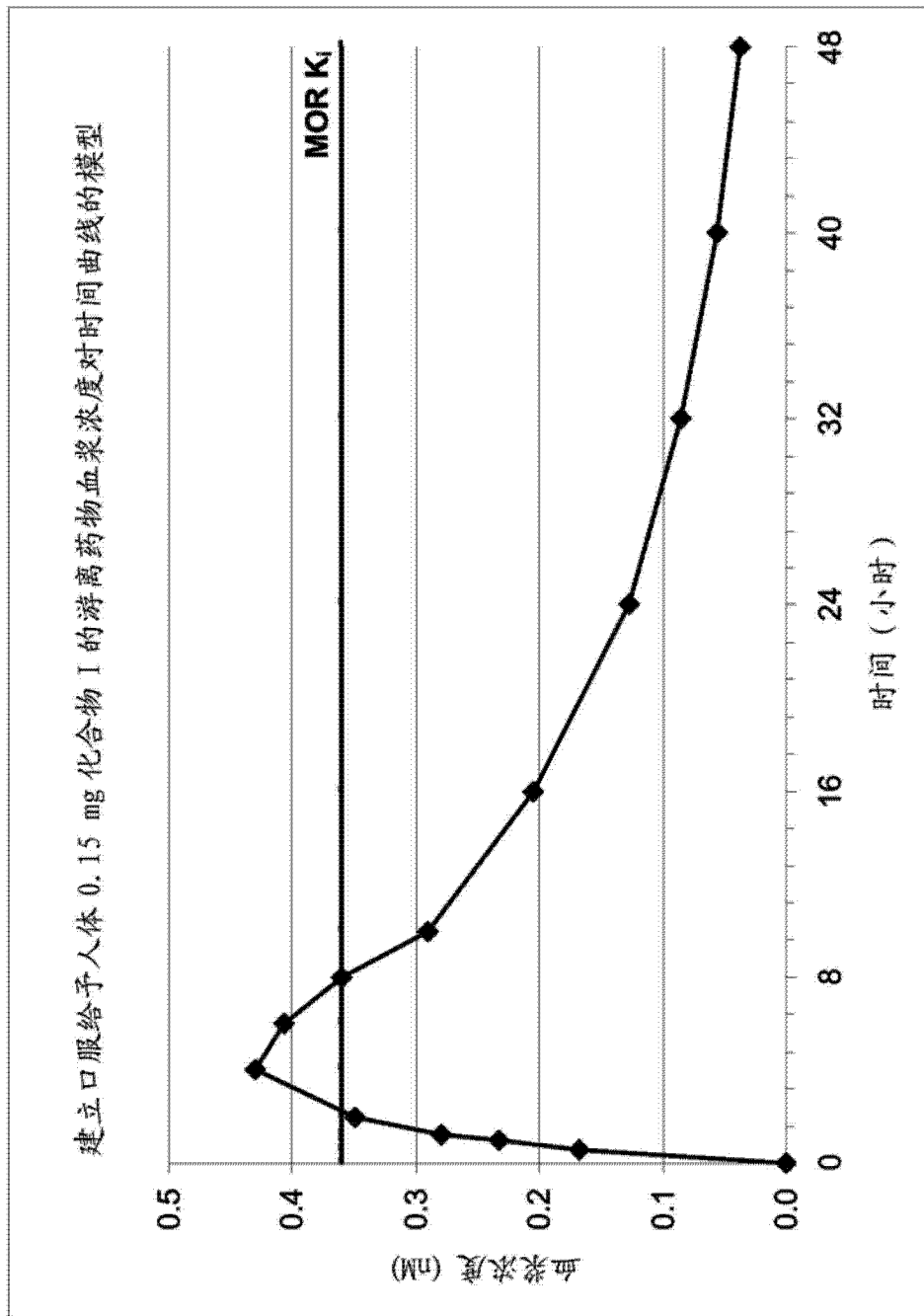


图 3

人体中化合物 I (口服剂量) 的测量的 (3 mg 及 10 mg) 和建立模型的 (0.15 mg 及 0.05 mg) 游离药物血浆浓度对时间曲线

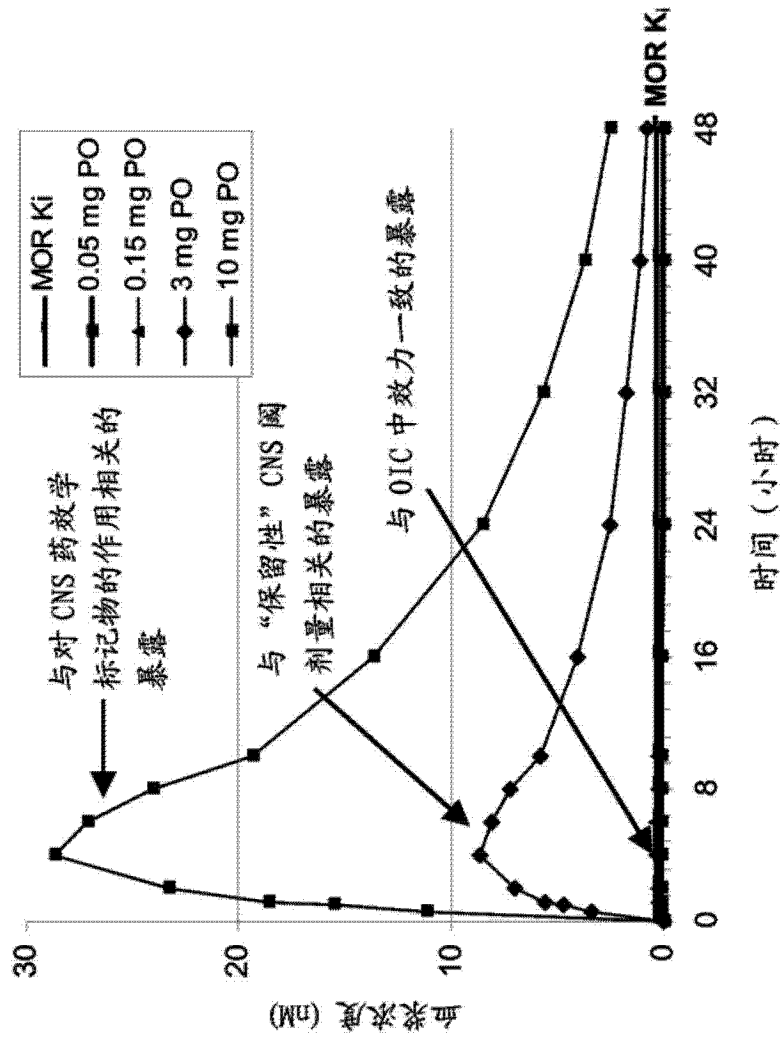


图 4

人体中化合物 I (口服剂量) 的测量的 (3 mg 及 10 mg) 和建立模型的 (0.15 mg 及 0.05 mg) 游离药物血浆浓度对时间曲线

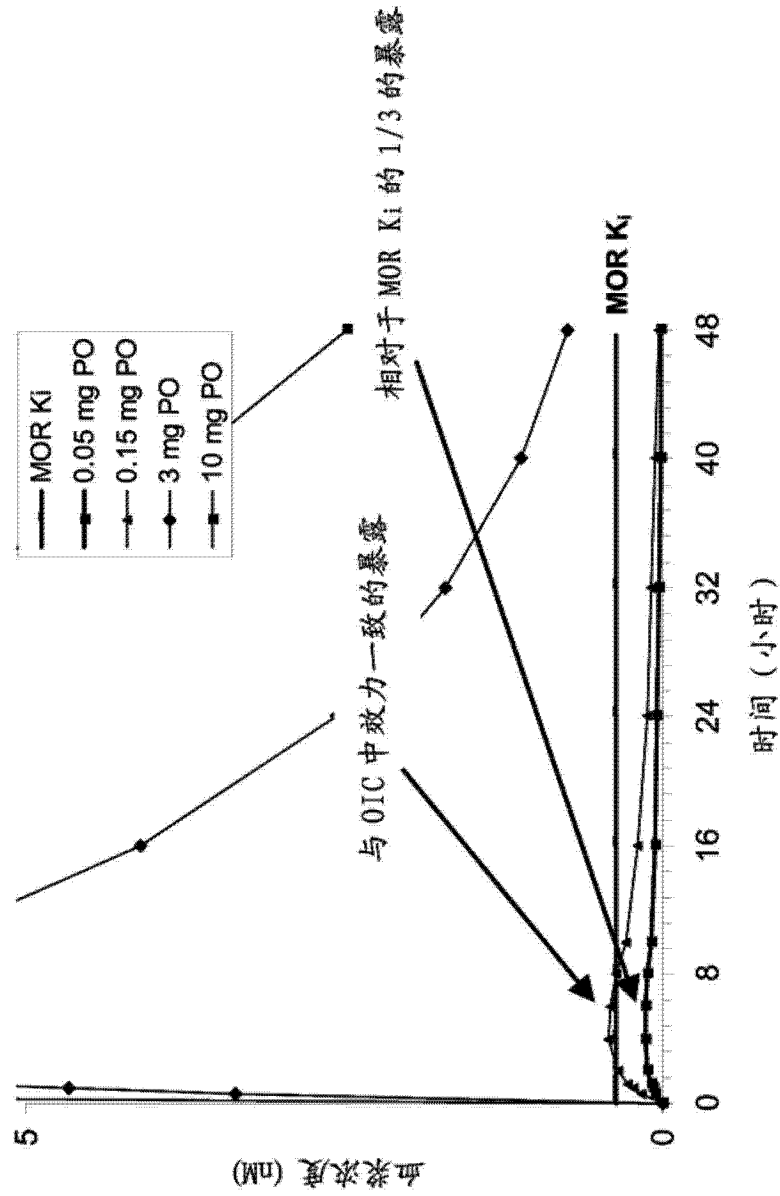


图 5

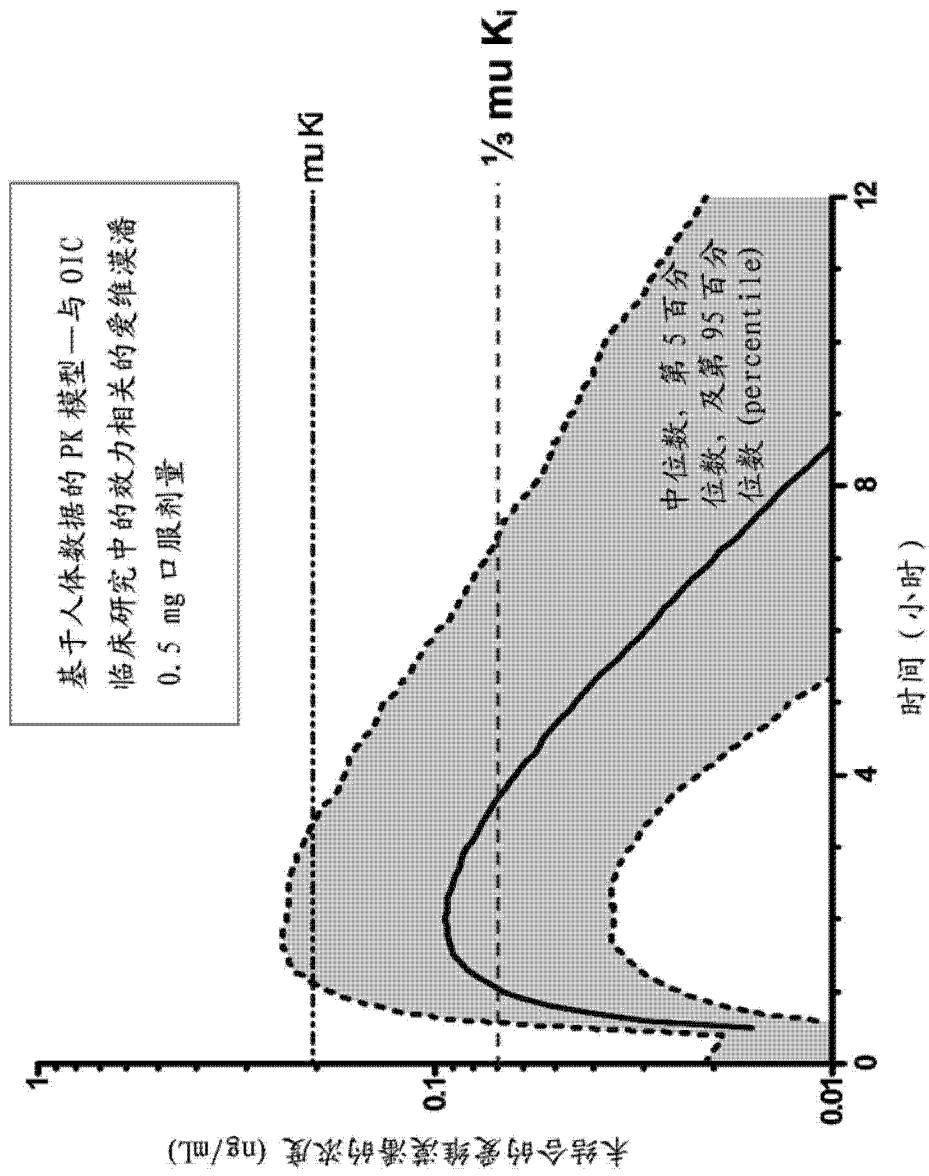


图 6

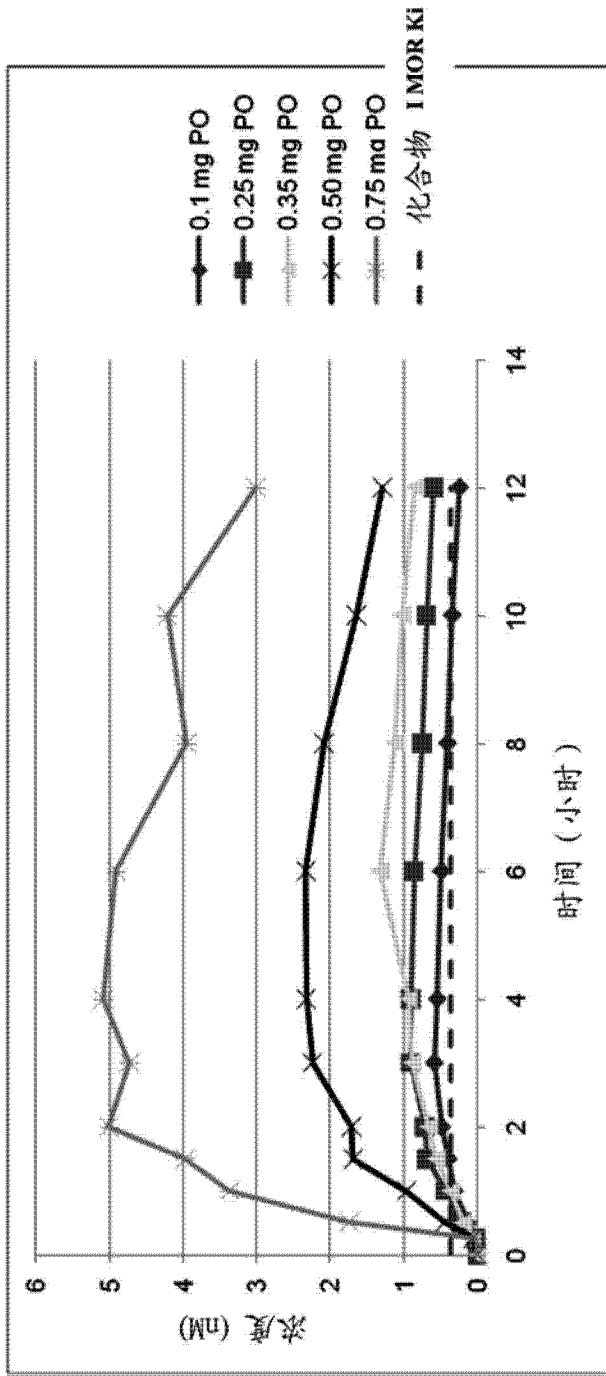


图 7A

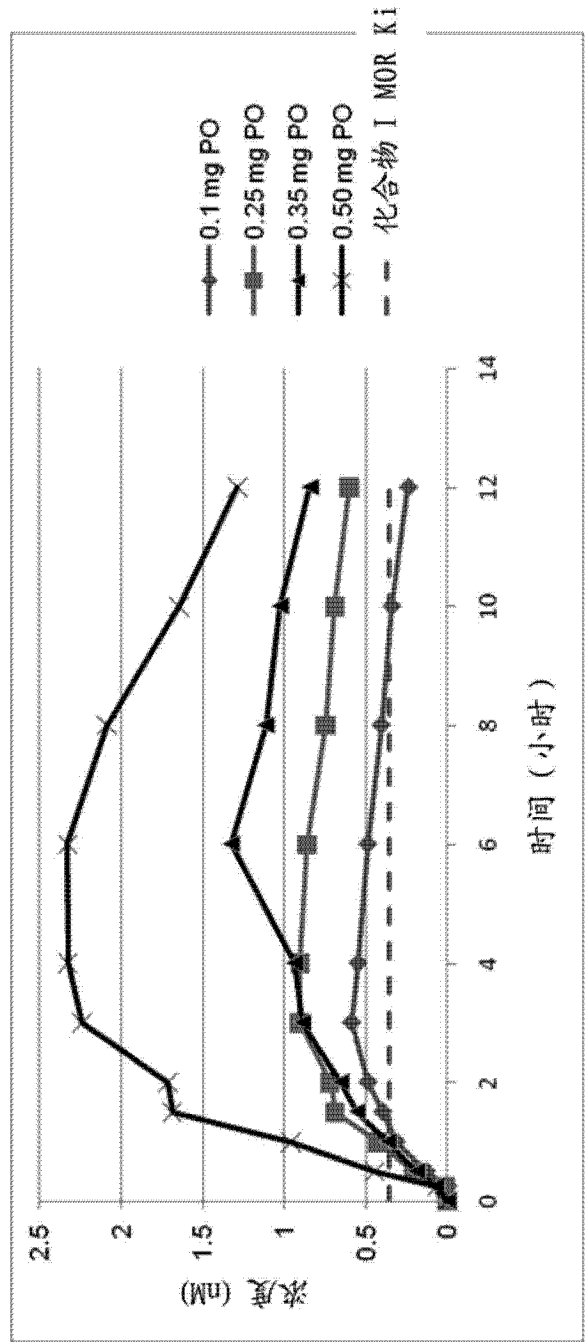


图 7B

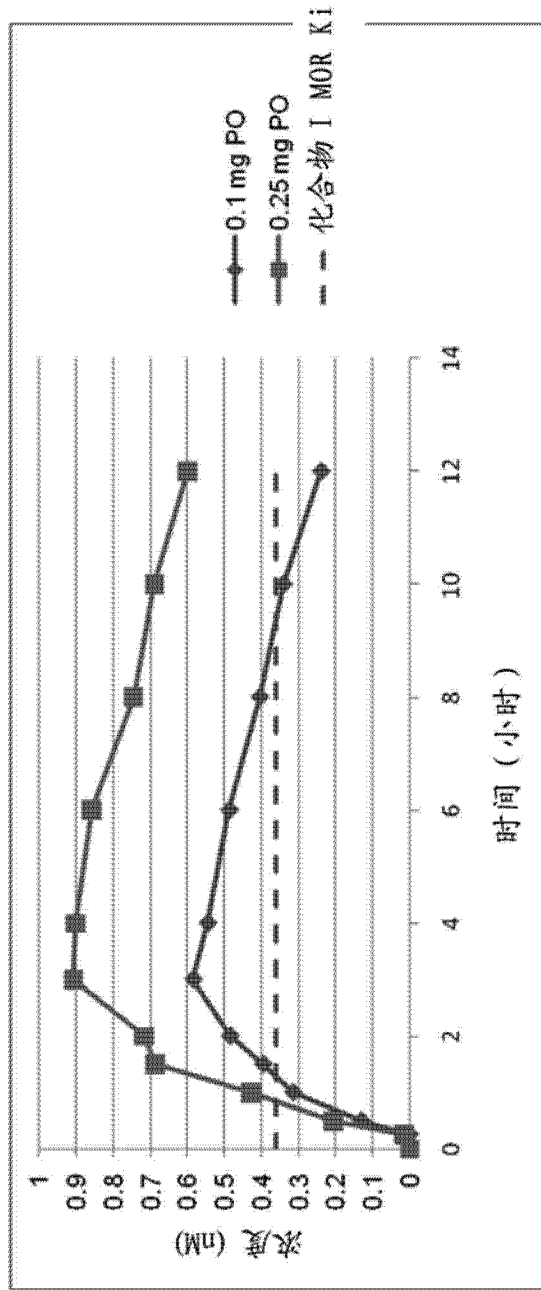


图 7C