

# 治疗慢性疼痛的丙泊酚衍生物

基于异丙酚衍生物的新型化学实体在慢性疼痛的长期治疗中具有潜在的应用前景。



请注意，标题图像仅作说明。资料来源：George Hodan, publicdomainpictures.net, CC0

## 知识产权状态

提交专利申请，具有专利

## 寻求

商业合作伙伴、许可、开发合作伙伴

# 背景

慢性疼痛是一种严重的健康问题，对全球15亿人造成影响。慢性疼痛影响到欧洲人口的20%，在妇女、老年人和经济较贫穷阶层中更为普遍存在。

慢性疼痛的治疗较难，目前还没有一种治疗方法适用于所有病症。此外，现有的产品并非特效，且存在许多不必要的副作用，包括镇静和上瘾的风险。目前的治疗方法仅对40%左右的患者有效，这些患者往往难以在充分缓解疼痛和不良影响之间找到平衡。治疗慢性疼痛的常用方法包括：

- 抗惊厥药，如卡马西平和加巴喷丁。这些药物对某些神经类疼痛（如灼痛、射痛）非常有帮助，但副作用也同样存在，包括镇静和体重增加。
- 类阿片，例如：吗啡。如使用得当，阿片类药物在控制某些类型的慢性疼痛（如癌症疼痛）方面可能非常有效，但在神经型疼痛方面效果较差或需要更高剂量。常见的副作用包括便秘、镇静和恶心。关键是耐受性常产生超敏和身体依赖性，进而导致上瘾和滥用。
- 抗抑郁药，例如：三环类抗抑郁药。有些年代久远的抗抑郁药在控制疼痛方面有一定的作用，但最常见的副作用还是镇静。
- 非甾体抗炎药（NSAID），例如：布洛芬和COX II抑制剂；对急性肌肉和骨骼疼痛以及某些类型的慢性疼痛综合征非常有效，但如果长时间或大量服用，不仅可能出现严重肾脏、胃肠道疾病，还会有心血管副作用。
- 对乙酰氨基酚常出现在非处方药中，但应注意24小时内不要服用超过4克的药物；否则可能会出现多次肝衰竭。

多数现有药物都以GABAA受体或炎症介质为靶点治疗慢性疼痛，所有现有药物都有不良的副作用。除此之外，还有一些棘手的问题。该利物浦团队认为解决办法是以甘氨酸受体为靶向，从而避免镇静和成瘾的问题。

## 技术概述

来自利物浦大学的一支研究小组长期研究异丙酚衍生物作为调节脊髓 $\alpha$ -1甘氨酸受体的靶点，以恢复与慢性疼痛相关的条件下常被抑制的自然抗伤害性脊髓信号。而母体复合物异丙酚是一种公认的 $\alpha$ -1甘氨酸受体调节剂，也是GABAA受体的深层激动剂，会产生剂量依赖性镇静和麻醉。然而，丙泊酚的衍生物已被该利物浦团队开发和广泛筛选，产生对 $\alpha$ -1甘氨酸受体有更高选择性的主要化合物，从而将药效学研究重点转向镇痛，将不良镇静副作用的风险降至最低，这是目前大多数中枢性镇痛药面临的一个常见问题。主要的化合物，LT-01-25，现已准备进行临床前研究。

# 优势

迄今为止的关键结果表明，LT-01-025具有：

- $\alpha$ -1甘氨酸受体比GABA<sub>A</sub>受体的可选择性高30000倍（=无镇静镇痛）
- 半衰期大于180分钟的啮齿动物80%口服生物利用度，
- 对啮齿动物30倍治疗剂量无器官毒性，
- 在3种不同的啮齿动物疼痛模型（2种）中概念验证，
- 用相对便宜原料（异丙酚）的简单、可扩展的制造工艺。

# 机遇

利物浦大学正在寻找一系列基于异丙酚衍生物的新化学实体的出让许可证，有可能作为“一流”中枢作用口服疗法，应用于人类和动物慢性疼痛的长期治疗。人和兽医领域都在积极寻求商业合作伙伴。

# 专利

- 专利申请涵盖了治疗慢性疼痛的新化学实体，WO 2015/097475，