

新型 Gi 蛋白偏向性阿片受体 (MOR) 激动剂 LPM3480392 原料药有关物质测定

冯聪睿¹, 王丹², 李丽霞¹, 王淑萍³, 张连庆³, 徐志红^{1,3}, 周凤梅³, 车鑫^{1,3*} (1. 烟台大学药学院分子药理和药物评价教育部重点实验室, 新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心, 山东 烟台 264005; 2. 沈阳市食品药品检验所, 沈阳 110000; 3. 绿叶制药有限公司长效和靶向制剂国家重点实验室, 山东 烟台 264003)

摘要: 目的 建立新型 Gi 蛋白偏向性阿片受体 (MOR) 激动剂 LPM3480392 的有关物质测定方法。方法 采用 Waters Symmetry Shield RP₁₈ (150 mm×4.6 mm, 3.5 μm) 色谱柱, 以 0.002 5 mol·L⁻¹ 辛烷磺酸钠的 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾水溶液 (含 0.1% 的三乙胺, 磷酸调节 pH 2.50) 和乙腈为流动相, 梯度洗脱, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 紫外检测波长 210 nm。结果 LPM-3480392 与杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 E、杂质 F 的色谱峰能够完全分离。LPM3480392 质量浓度在 0.064 9~5.191 2 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好; 杂质 A、B、C、E、F 质量浓度分别在 0.066 6~7.610 4 μg·mL⁻¹, 0.166 0~3.794 0 μg·mL⁻¹, 0.209 2~4.463 2 μg·mL⁻¹, 0.167 9~7.672 6 μg·mL⁻¹, 0.016 4~7.505 7 μg·mL⁻¹ 线性关系良好; 回收率在 93.0%~103.2%。结论 该方法可准确测定 LPM3480392 的有关物质, 可为 LPM3480392 的后续研究与开发提供有价值的参考。

关键词: 镇痛药物; Gi 蛋白偏向性阿片受体激动剂; LPM3480392; 有关物质; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)03-0372-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222657

引用本文: 冯聪睿, 王丹, 李丽霞, 等. 新型 Gi 蛋白偏向性阿片受体 (MOR) 激动剂 LPM3480392 原料药有关物质测定[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 372-377.

Determination of Related Substances in the Novel Gi Protein-biased Opioid Receptor(MOR) Agonist LPM3480392 Active Pharmaceutical Ingredients

FENG Congrui¹, WANG Dan², LI Lixia¹, WANG Shuping³, ZHANG Lianqing³, XU Zhihong^{1,3}, ZHOU Fengmei³, CHE Xin^{1,3*} (1. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. Shenyang Institute for Food and Drug Control, Shenyang 110000, China; 3. State Key Laboratory of Long-acting and Targeting Drug Delivery System, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a determination method for the related substances of LPM3480392, a novel Gi protein-biased opioid receptor(MOR) agonist. **METHODS** The separation was carried out with Waters Symmetry Shield RP₁₈ (150 mm×4.6 mm, 3.5 μm) by gradient elution method, using a mixture of 0.002 5 mol·L⁻¹ sodium 1-octanesulfonate monohydrate in 0.01 mol·L⁻¹ potassium dihydrogen phosphate-water solution(containing 0.1% triethylamine, adjusted pH to 2.50 with phosphate acid) and acetonitrile as the mobile phase at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹ and the UV detection wavelength was set at 210 nm. **RESULTS** The chromatographic peaks of LPM3480392 and impurity A, impurity B, impurity C, impurity E and impurity F could be completely separated, the linear relationship of LPM3480392 was good in 0.064 9–5.191 2 μg·mL⁻¹, while impurity A, impurity B, impurity C, impurity E and impurity F showed good linear relationship within 0.066 6–7.610 4 μg·mL⁻¹, 0.166 0–3.794 0 μg·mL⁻¹, 0.209 2–4.463 2 μg·mL⁻¹, 0.167 9–7.672 6 μg·mL⁻¹ and 0.016 4–7.505 7 μg·mL⁻¹, respectively. The recovery rate was within 93.0%–103.2%. **CONCLUSION** The method is suitable for the determination of related substances in LPM3480392, and can provide valuable reference for the follow-up research and development of LPM3480392.

KEYWORDS: analgesic drugs; Gi protein-biased opioid receptor; LPM3480392; related substances; HPLC

疼痛是全世界最严重的健康问题之一^[1-2], 阿片类药物是目前临床上最有效的镇痛药物^[3-6], 但通常容易引起一些与靶点相关的不良反应, 如: 呼吸抑制、便秘等。阿片类 GPCR 受体与配体结

合后可以同时影响多条下游信号通路, 包括 Gi 蛋白信号通路及 β-Arrestin 信号通路。目前研究表明, 阿片类药物的镇痛作用来源于 μ 受体的 Gi 蛋白信号通路, 而相关的不良反应则与 μ 受体下游

作者简介: 冯聪睿, 男, 硕士 E-mail: 1779956303@qq.com

*通信作者: 车鑫, 女, 博士, 副教授 E-mail: chexin-1979@163.com

的 β -Arrestin 信号通路相关^[7]。偏向性 μ -阿片受体激动剂, 选择性激活 G 蛋白通路的同时避免激活 β -抑制蛋白通路, 进而可以实现治疗功效与不良反应的分离^[8-11], 例如最近批准的 MOR 偏向激动剂 Oliceridine^[12]。

Oliceridine 是全球首个且唯一上市的偏向性 μ -阿片受体激动剂, 目标适应证为中到重度急性疼痛的镇痛。Oliceridine 由美国 Trevena 公司研发, 江苏恩华药业股份有限公司获 Trevena 公司中国独占许可, 负责中国开发和销售, 于 2020 年 6 月在中国获得临床默示许可^[13]。尽管 Oliceridine 被 FDA 批准用于治疗中重度急性疼痛, 但已完成的 III 期临床试验未能证明其在改善呼吸抑制方面优于其他阿片类药物且治疗窗口未达到预期^[14-16]。

基于新分子实体技术平台, 山东绿叶制药有限公司自主研发的镇痛类 1 类新药 LPM3480392 是一种新型的小分子 Gi 蛋白偏向性阿片受体 (MOR) 激动剂, 结构式见图 1。LPM3480392 是目前唯一实现 Gi 通路和 β -Arrestin 通路完全分离的候选药物。LPM3480392 已完成 I 期临床试验, 临床结果显示, 单次输注 LPM3480392 可显著提高受试者疼痛耐用性, 总体安全性良好。LPM3480392 与 Oliceridine 公布的数值对比显示, 相同剂量与输注速率下, 镇痛强度约为 Oliceridine 的 4 倍; 相同浓度下, 镇痛强度约为 Oliceridine 的 3~11 倍, 在镇痛剂量给药未观察到呼吸抑制^[17]。

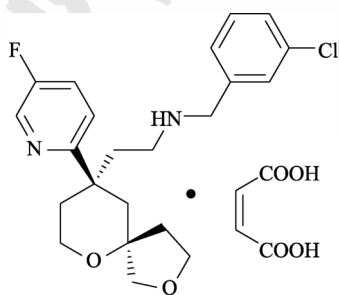


图 1 LPM3480392 结构式

Fig. 1 Structure of of LPM3480392

创新药物 LPM3480392 的质量研究尚未有文献报道。本研究首次建立 LPM3480392 原料药中有关物质检查的 HPLC 分析方法, 旨在同时分离 LPM3480392 全部的实际存在杂质和潜在杂质, 期望为 LPM3480392 原料药的生产工艺过程和质量控制提供依据。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 系列液相色谱仪 (G1311A 四元泵, G1329A 自动进样器, G1316A 柱温箱, G1314B 紫外检测器, G1315D 二极管阵列检测器, 美国 Agilent 公司); ChemStation 工作站; XPE205 电子天平、S400-K 酸度计 (梅特勒-托利多公司)。

LPM3480392 原料药 (批号: LZL348-0479)、LPM3480392 对照品 (批号: LZL348-0435; 纯度: 99.6%)、杂质 A 对照品 (批号: 180921; 纯度: 99.3%)、杂质 B 对照品 (批号: 190724; 纯度: 98.7%)、杂质 C 对照品 (批号: 180823; 纯度: 99.2%)、杂质 E 对照品 (批号: 191125; 纯度: 96.1%)、杂质 F 对照品 (批号: 190914; 纯度: 99.8%) 均由山东绿叶制药有限公司提供; 三乙胺 (科密欧, 分析纯); 乙腈 (默克公司, 色谱纯); 其他试剂来自国药集团化学试剂有限公司, 纯度为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters Symmetry Shield RP₁₈ (150 mm×4.6 mm, 3.5 μ m); 流动相: 以 0.002 5 mol·L⁻¹ 辛烷磺酸钠的 0.01 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钾水溶液 (含 0.1% 的三乙胺, 磷酸调节 pH 2.50) 为流动相 A, 以乙腈为流动相 B, 梯度洗脱 (洗脱程序: 0~30 min, 76%A; 30~56 min, 76%→50%A; 56~57 min, 50%→76%A; 57~66 min, 76%A); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 检测器: 二极管阵列检测器; 检测波长: 210 nm; 进样量: 10 μ L。

2.2 溶液的配制

2.2.1 供试品溶液 取 LPM3480392 约 32 mg, 精密称定, 加稀释剂乙腈-水 (1:4) 溶解并定容至 25 mL 量瓶中, 摇匀, 得供试品溶液。

2.2.2 杂质储备液 取杂质 A、B、C、E、F 对照品各约 19 mg, 精密称定, 加稀释剂乙腈-水 (1:4) 溶解并定容至同一 100 mL 量瓶中, 摇匀, 得杂质储备液。

2.2.3 对照品溶液 取 LPM3480392 对照品约 32 mg, 精密称定, 加稀释剂乙腈-水 (1:4) 溶解并定容至 25 mL 量瓶中, 摇匀, 得 LPM3480392 对照品储备溶液; 精密量取 LPM3480392 对照品储备溶液 3 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释剂乙腈-水 (1:4) 稀释至刻度, 精密量取 1.6 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释剂乙腈-水 (1:4) 稀释至刻度, 摇

匀,得对照品溶液。

2.2.4 系统适用性试验溶液 精密量取杂质储备液 0.25 mL,置对照品储备液中,加稀释剂乙腈-水(1:4)稀释至刻度,摇匀,得系统适用性试验溶液。

2.3 系统适用性试验

取“2.2.4”项下系统适用性溶液,按“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图。系统适用性图谱中,出峰顺序依次为杂质 F、杂质 A、杂质 B、杂质 C、LPM3480392、杂质 E,见图 2。杂质 A 峰与杂质 B 峰之间分离度为 1.9,其他色谱峰之间分离度均>2.3,各杂质分离良好。LPM3480392 拖尾因子 1.37,理论板数 11 993。并且 6 针系统适用性溶液中 LPM3480392 峰面积的 RSD 为 1.7%,说明系统适用性好。

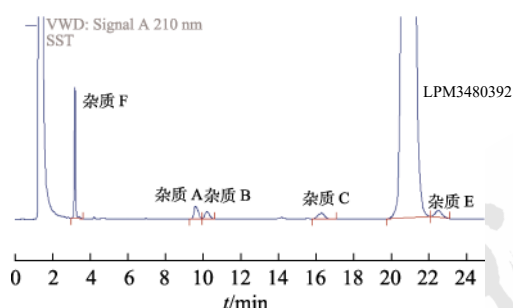


图 2 系统适用性试验色谱图
Fig. 2 Chromatogram of system suitability

2.4 强制降解试验

2.4.1 强制降解样品溶液制备 破坏起始溶液:精密称取供试品 13 mg,加乙腈-水(1:4)溶解并定容至 10 mL 量瓶,摇匀,即得。

酸加热破坏溶液:精密称取样品 13 mg,加水 2 mL 溶解样品,加 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 3 mL,置 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 2 d,冷却后,加入相应浓度的氢氧化钠溶液中和呈中性,用水定容至 10 mL 量瓶,摇匀,即得。

碱加热破坏溶液:精密称取样品 13 mg,加水 2 mL 溶解样品,加 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 3 mL,置 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 2 d,冷却后,加入相应浓度的盐酸溶液中和呈中性,用水定容至 10 mL 量瓶,摇匀,即得。

氧化破坏溶液:精密称取样品 13 mg,加 3.5% H_2O_2 溶液适量溶解后加乙腈 2 mL,用 3.5% H_2O_2 溶液定容至 10 mL 量瓶,摇匀,室温放置 24 h,即得。

高温破坏溶液:精密称取样品 13 mg,置 $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置 8 h,冷却,用稀释剂乙腈-水(1:4)溶解并定容至 10 mL 量瓶,摇匀,即得。

光照破坏溶液:精密称取样品 13 mg,置光照箱中开口放置 30 d(总照度 $\geq 3.6\times 10^6\text{ Lux}\cdot\text{hr}$,近紫外灯能量 $\geq 600\text{ W}\cdot\text{hr}\cdot\text{m}^{-2}$ 的条件),用稀释剂乙腈-水(1:4)溶解并定容至 10 mL 量瓶,摇匀,即得。

高湿破坏溶液:精密称取样品 13 mg,置(90+5)%RH 放置 10 d,用稀释剂乙腈-水(1:4)溶解并定容至 10 mL 量瓶,摇匀,即得。

2.4.2 强制降解试验结果 取“2.4.1”项下破坏溶液,按“2.1”项下条件进样分析,记录色谱图,结果见图 3。结果表明 LPM3480392 对氧化条件最敏感。在上述降解条件下各杂质峰与主峰均能良好分离,主峰纯度均>0.990;物料守恒均在 97%~103%。说明此方法专属性好,能够有效检测样品中的降解产物。

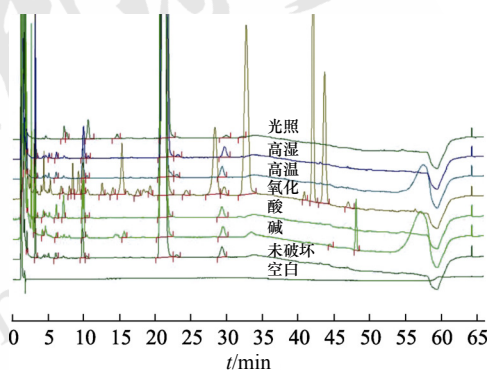


图 3 强制降解试验色谱图
Fig. 3 HPLC chromatograms of forced degradation tests

2.5 检测限与定量限试验

取“2.2.2”项下杂质储备液,逐步稀释后依法进样,记录峰面积,选取信噪比约为 10:1 时对应的各杂质的浓度作为样品的定量限,3:1 时对应的各杂质的浓度作为样品的检测限,结果见表 1。

表 1 各杂质的定量限和检测限
Tab. 1 Limit of quantitative and detection of impurities

化合物	定量限		检测限/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
	测定值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/%	
杂质 A	0.066 6	0.8	0.018 9
杂质 B	0.166 0	2.0	0.053 3
杂质 C	0.209 2	2.8	0.079 7
杂质 E	0.167 9	2.0	0.049 6
杂质 F	0.016 4	0.5	0.004 6

2.6 线性范围考察

分别配制 LPM3480392 及各杂质限度浓度 50% 的溶液、限度浓度 100% 的溶液、限度浓度 150% 的溶液、限度浓度 200% 的溶液和定量限浓度的溶液。以峰面积相对浓度进行线性回归，报告线性方程、相关系数、校正因子、线性范围。结果表明，各杂质在线性范围内线性关系良好，相关系数 (r) 均符合验证要求，见表 2。

2.7 重复性试验

取“2.5”项下的杂质储备溶液配制 100% 限度浓度溶液 6 份，按“2.1”项下色谱条件进样分析，计算各样品中杂质的百分含量，结果杂质 A、B、C、E、F 的 $RSD(n=6)$ 分别为 0.6%，2.6%，0.5%，2.4%，2.5%；总杂含量的 RSD 为 3.7%。结果表明该方法具有良好的重复性。

2.8 中间精密度

2 名研究者分别取同一批 LPM3480392 原料药样品 (批号: LZL348-0479)，按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液 6 份，在同一实验室，不同日期，使用不同仪器分别进样，记录色谱图。结果杂质 A、B、C、E、F 峰面积的 RSD 分别为 4.8%，7.7%，0.7%，8.0%，3.9%。结果表明本方法精密度良好。

2.9 准确度试验

取“2.5”项下的杂质储备溶液配制准确度溶

液 (LOQ~150%)，LOQ 浓度和 150% 限度浓度各配制 3 份，取“2.7”项下 100% 限度浓度溶液 6 份，分别进样，记录色谱图，计算回收率，结果见表 3。结果表明，该方法准确度良好。

2.10 溶液稳定性试验

取“2.2.1”项下供试品溶液于室温条件下放置 24 h，分别在 0，2，4，6，8，12，16，20，24 h 进样分析，记录色谱图。LPM3480392、杂质 A、B、C、E、F 峰面积的 RSD 分别为 4.0%，2.2%，5.2%，2.7%，3.1%，2.4%。说明各成分在 0~24 h 内无明显变化，因此溶液可于室温稳定保存 24 h。

2.11 耐用性试验

通过将“2.1”项下色谱条件进行微小的改变，如改变初始比例 (77 : 23, 75 : 25)，柱温 (33 °C, 37 °C)，流速 (0.9, 1.1 mL·min⁻¹)，流动相 pH(2.3, 2.7) 对 LPM3480392 有关物质测定的供试品溶液测定结果进行了耐用性考察，结果见表 4。研究表明，色谱条件对 pH 较为敏感，流动相的 pH 对杂质 A 与杂质 B 之间的分离度影响较大，流动相 pH 在 2.3 时，杂质 A 和 B 的分离度 < 1.0，结果见图 4。为了保证结果的准确性，应严格控制流动相的 pH 在 2.5±0.05。在其他色谱条件下，各杂质检测结果无明显差异且均满足系统适应性要求。

表 2 回归方程、线性范围及校正因子

Tab. 2 Linear ranges, regression equations and correction factors

化合物	线性范围/ μg·mL ⁻¹	回归方程	r	校正因子
LPM3480392	0.064 9~5.191 2	$Y=2.095\ 30\times 10^5 X-8.128\ 3\times 10^4$	1.000	—
杂质A	0.066 6~7.610 4	$Y=1.848\ 00\times 10^5 X-1.528\ 7\times 10^4$	1.000	1.13
杂质B	0.166 0~3.794 0	$Y=2.134\ 02\times 10^5 X-4.475\ 0\times 10^3$	1.000	0.98
杂质C	0.209 2~4.463 2	$Y=1.763\ 64\times 10^5 X+5.396\ 0\times 10^2$	0.999	1.18
杂质E	0.167 9~7.672 6	$Y=2.067\ 32\times 10^5 X-2.383\ 0\times 10^4$	1.000	1.01
杂质F	0.016 4~7.505 7	$Y=5.493\ 80\times 10^5 X+5.396\ 0\times 10^2$	1.000	0.38

表 3 准确度试验结果

Tab. 3 Results of accuracy test

化合物	平均回收率/%			RSD/% ($n=12$)
	LOQ浓度($n=3$)	100%浓度($n=6$)	150%浓度($n=3$)	
杂质A	98.3	100.3	97.1	6.1
杂质B	96.4	101.3	98.1	6.3
杂质C	94.8	96.7	97.1	1.6
杂质E	94.1	93.0	97.5	7.5
杂质F	98.1	103.2	101.6	6.0

表 4 耐用性试验结果

Tab. 4 Results of durability test

参数	杂质A与杂质 B的分离度	LPM3480392 峰的理论板数
流速/mL·min ⁻¹	0.9	1.69
	1.1	1.68
柱温/℃	33	1.65
	37	1.69
流动相初始比例	75 : 25	1.47
	77 : 23	2.09
色谱柱		
Waters Symmetry Shield RP ₁₈	批号(PA2-19-017)	1.46
(150 mm×4.6 mm, 3.5 μm)		13 283
	批号(PA2-19-018)	1.51
		13 354
流动相pH	2.3	—
	2.7	1.14
		13 259

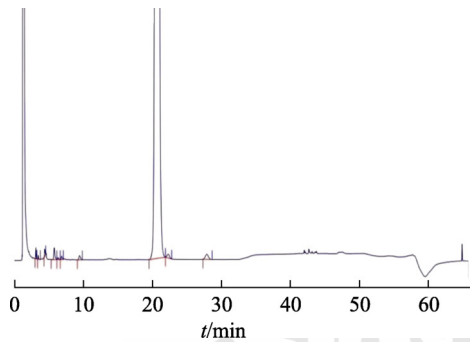


图 4 流动相 pH=2.3 的色谱图

Fig. 4 Chromatograms of mobile phase pH=2.3

3 讨论

3.1 检测波长的确定

采用二极管阵列检测器,通过对各个物质在 200~400 nm 波长范围内扫描图可知,主成分及已知杂质的最大吸收峰均在 210 nm 及 268 nm 附近,通过对比发现主成分及已知杂质在 210 nm 处的光谱吸收强度更高,同时根据本品强制降解

表 5 色谱柱考察结果

Tab. 5 Results of chromatographic column tests

色谱柱	参数	化合物					
		杂质F	杂质A	杂质B	杂质C	LPM3480392	杂质E
Waters Symmetry Shield RP ₁₈ (150 mm×4.6 mm, 3.5 μm)	保留时间/min	3.31	10.33	11.23	17.31	21.83	23.73
	分离度	—	9.8	2.4	4.2	3.9	2.4
Waters Symmetry Shield C ₁₈ (150 mm×3.9 mm, 5.0 μm)	保留时间/min	2.73	9.70	10.44	16.21	21.51	23.35
	分离度	—	9.3	1.7	2.2	3.1	1.2
Inertsil ODS-2(150 mm×4.6 mm, 5.0 μm)	保留时间/min	4.17	14.36	15.49	23.79	31.65	34.11
	分离度	—	9.2	1.6	1.8	2.6	1.5

溶液在 210 nm 和 268 nm 下的考察结果,强制降解溶液在 210 nm 的杂质检测个数较 268 nm 的多,见图 5。综上,最终确定检测波长为 210 nm。

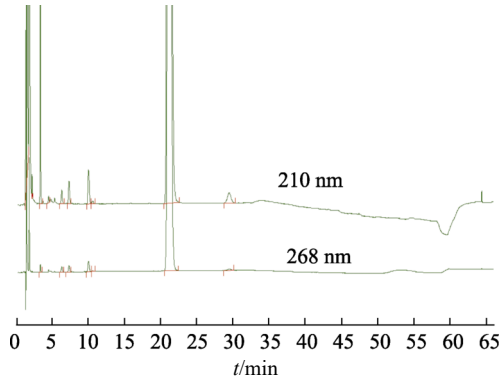


图 5 不同波长的酸降解色谱图

Fig. 5 Chromatograms of acid degradation at different wavelengths

3.1.1 流动相的选择 对水-乙腈、酸性缓冲盐-乙腈的流动相体系中各组分组成比例进行了摸索和优化,考察了 LPM3480392 与有关物质峰形、分离度及保留时间,最终确定采用以 0.002 5 mol·L⁻¹ 辛烷磺酸钠的 0.01 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钾水溶液(含 0.1% 的三乙胺,磷酸调节 pH 2.50)-乙腈体系作为流动相。

3.1.2 色谱柱的选择 将“2.2.1”项下的供试品溶液分别选择 3 根不同品牌型号色谱柱进样,记录色谱图,结果见表 5。结果表明,对于较难分离的杂质 A 和杂质 B,杂质 E 和 LPM3480392,色谱柱 I 较另外 2 根色谱柱分离效果更好,故选择色谱柱 I : Waters Symmetry Shield RP₁₈(150 mm×4.6 mm, 3.5 μm)。

3.2 结论

本研究建立了一种新型 Gi 蛋白偏向性阿片受体 (MOR) 激动剂 LPM3480392 有关物质检测的 HPLC,并对该检测方法进行验证。结果表明,方

法专属性好,灵敏度高,线性关系及重复性好。本研究可为新型 Gi 蛋白偏向性阿片受体(MOR)激动剂 LPM3480392 的后续研究提供有价值的参考。

REFERENCES

- [1] DHILLON H, SINGH S. Role of apolipoprotein E in the tangled mystery of pain[J]. *Med Hypotheses*, 2018(114): 58-64.
- [2] MELNIKOVA I. Pain market[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(8): 589-590.
- [3] ZHU L H, CUI Z Y, ZHU Q H, et al. Advances in research on opioid receptor agonists[J]. *China Ind Econ(药进展)*, 2018, 42(7): 537-543.
- [4] KUDLA L, PRZEWOLOCKI R. Influence of G protein-biased agonists of μ -opioid receptor on addiction-related behaviors[J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(4): 1033-1051.
- [5] MADA S, GERA L R, SOYER A, et al. Behavioral effects of benzylideneoxymorphone(BOM), a low efficacy μ opioid receptor agonist and a δ opioid receptor antagonist[J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(12): 3591-3602.
- [6] ROMERO H K, CHRISTENSEN S B, DI CESARE MANNELLI L, et al. Inhibition of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors prevents chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(10): E1825-E1832.
- [7] BOHN L M, LEFKOWITZ R J, GAINETDINOV R R, et al. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2[J]. *Science*, 1999, 286(5449): 2495-2498.
- [8] RAEHAL K M, BOHN L M. β -arrestins: Regulatory role and therapeutic potential in opioid and cannabinoid receptor-mediated analgesia[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2014(219): 427-443.
- [9] RAEHAL K M, WALKER J K L, BOHN L M. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1195-1201.
- [10] MANGLIK A, LIN H, ARYAL D K, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects[J]. *Nature*, 2016, 537(7619): 185-190.
- [11] DEWIRE S M, YAMASHITA D S, ROMINGER D H, et al. A G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(3): 708-717.
- [12] CHEN X T, PITIS P, LIU G D, et al. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased μ opioid receptor ligand,[(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(20): 8019-8031.
- [13] 张昱. Oliceridine 药品研究文献综述[J]. *科学技术创新*, 2018(21): 10-11.
- [14] KLEWER A, GILLIS A, HILL R, et al. Morphine-induced respiratory depression is independent of β -arrestin2 signalling[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(13): 2923-2931.
- [15] SINGLA N, MINKOWITZ H S, SOERGEL D G, et al. A randomized, Phase IIb study investigating oliceridine (TRV130), a novel μ -receptor G-protein pathway selective (μ -GPS) modulator, for the management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty[J]. *J Pain Res*, 2017(10): 2413-2424.
- [16] SOERGEL D G, SUBACH R A, BURNHAM N, et al. Biased agonism of the μ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers[J]. *PAIN®*, 2014, 155(9): 1829-1835.
- [17] YANG Y F, WANG Y H, ZUO A X, et al. Synthesis, biological, and structural explorations of a series of μ -opioid receptor (MOR) agonists with high G protein signaling bias[J]. *Eur J Med Chem*, 2022(228): 113986.

收稿日期: 2023-03-13

(本文责编: 蔡珊珊)