

# Research progress of the new biased $\mu$ -opioid receptor agonist Oliceridine

Xiaona Liu<sup>1,2</sup> Xinyu Yao<sup>2\*</sup>

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China

2. Department of Anesthesiology Xingtai Central Hospital Central Laboratory, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, 054000, China

## Abstract

As a novel biased  $\mu$ -opioid receptor agonist, oliceridine shows great potential in the field of pain treatment. This article reviews the basic characteristics, mechanism of action, pharmacodynamic features, and clinical application prospects of oliceridine. Oliceridine has a unique chemical structure and receptor affinity, achieving potent analgesia through a biased agonism mechanism while reducing the risk of adverse reactions. It shows promising application prospects in the management of acute and chronic pain, especially with higher safety for special populations. However, the development of oliceridine still faces many challenges, including the optimization of formulation processes, innovation in administration methods, and the development of long-acting formulations. In addition, this article also explores the future development directions of oliceridine in individualized dosing, combination therapy, and the development of new indications. In conclusion, oliceridine is expected to become an important breakthrough in the field of pain treatment, but further research is still needed to fully realize its clinical value.

## Keywords

Oliceridine; Biased  $\mu$ -opioid receptor agonists; Analgesia; Pharmacokinetics; Security

## 新型偏向性 $\mu$ -阿片受体激动剂奥赛利定的研究进展

刘晓娜<sup>1,2</sup> 姚新宇<sup>2\*</sup>

1. 河北北方学院研究生院, 中国·河北 张家口 075000

2. 邢台市中心医院麻醉科, 邢台市中心医院中心实验室, 中国·河北 邢台 054000

## 摘要

奥赛利定作为新型偏向性  $\mu$ -阿片受体激动剂, 在疼痛治疗领域展现出巨大潜力。本文综述了奥赛利定的基本特性、作用机制、药效学特征及临床应用前景。奥赛利定具有独特的化学结构和受体亲和性, 通过偏向性激动机制实现强效镇痛的同时降低不良反应风险。在急慢性疼痛管理中, 奥赛利定展现出良好的应用前景, 特别是对特殊人群的安全性更高。然而, 奥赛利定的研发仍面临诸多挑战, 包括制剂工艺优化、给药方式创新和长效制剂开发等。此外, 本文还探讨了奥赛利定的未来在个体化给药、联合用药和新适应症开发等方面的发展方向。综上所述, 奥赛利定有望成为疼痛治疗领域的重要突破, 但仍需进一步研究以充分发挥其临床价值。

## 关键词

奥赛利定; 偏向性  $\mu$ -阿片受体激动剂; 镇痛; 药代动力学; 安全性

## 1. 奥赛利定的基本特性及作用机制

### 1.1 奥赛利定的化学结构与合成过程

奥赛利定注射剂 (Oliceridine, 商品名: Olinvyk<sup>TM</sup>, 研发代码: TRV130) 是一种新型偏向性  $\mu$ -阿片受体激动剂, 属于胺类化合物, 摩尔质量 386.55 g/mol, 分子式为

$C_{22}H_{30}N_2O_2S$ 。文献<sup>[2]</sup>详细描述了 oliceridine 的合成路线: 起始于 2-溴吡啶的格氏反应得到吡啶-2-基溴化镁; 同时, 由 6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-酮与氰乙酸甲酯经克脑文格尔缩合、格氏反应及水解脱羧反应制得氰基中间体。该氰基中间体经过手性拆分和还原反应转化为胺基中间体, 最后与 3-甲氧基噻吩-2-甲醛进行还原胺化反应得到 oliceridine。

### 1.2 奥赛利定的作用机制

阿片系统由四种受体亚型组成, 包括包括  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ),  $\delta$  ( $\delta$ ), 它们是具有相似七跨膜拓扑结构的 G 蛋白偶联受体 (GPCR)<sup>[3]</sup>。阿片类药物主要作用于  $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  等三个亚型的受体, 还包括阿片受体样 1 (ORL1) 等, 所有这些受体都与 G 蛋白偶联, 并激活抑制性 G 蛋白。

【作者简介】刘晓娜 (1998-), 女, 中国河北邢台人, 在读硕士, 从事围术期疼痛管理研究。

【通讯作者】姚新宇 (1984-), 男, 中国河北邢台人, 博士, 副主任医师, 从事疼痛发病及治疗机制研究。

阿片类药物产生的镇痛效应是通过其对  $\mu$ -阿片受体 (Mu-Opioid Receptor, MOR) 的作用介导的。MOR 属于抑制性 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 其内化过程是一种重要的受体调节机制。值得注意的是, 这种内化与阿片类药物诱发的多种症状相关联, 包括痛觉过敏 (OIH)、耐受性、成瘾、恶心、呕吐、便秘、术后肠梗阻和呼吸抑制<sup>[3]</sup>。与此同时, MOR 还可以激活偏向-抑制蛋白 ( $\beta$ -arrestin) 通路。目前多数学者认为,  $\beta$ -arrestin 通路与镇痛反馈抑制有关, 同时是导致阿片类药物不良反应的根源<sup>[4]</sup>。例如, 相关研究表明, 与野生型小鼠相比, 敲除  $\beta$ -arrestin 基因的小鼠对吗啡的耐药性降低, 镇痛效果增强且持续时间延长, 同时药物引发的脱敏作用也有所减少<sup>[5]</sup>。这些结果表明,  $\beta$ -arrestin 通路可能与阿片类药物引发的呼吸抑制、便秘等副作用有关, 至于  $\beta$ -arrestin 通路的激活机制及其产生的效应之间的关联。

奥赛利定是一种倾向于激活 G 蛋白偶联的  $\mu$ -阿片受体的药物。相较于吗啡, 它对  $\beta$ -arrestin 的募集和受体的内化作用较弱, 仅触发较低水平的  $\beta$ -arrestin 信号传导。奥赛利定对 G 蛋白信号通路的选择性是  $\beta$ -arrestin 信号通路的 3 倍, 因此被归类为“偏向性配体”<sup>[6]</sup>。基于这些特性, 奥赛利定相较于吗啡, 具有更低的呼吸抑制风险和更高的安全性。Muchhala KH<sup>[7]</sup> 等人于 2021 年发表在 *Eur J Pharmacol* 的一项动物研究探讨使用  $\beta$ -arrestin-2 敲除小鼠和 G 蛋白偏倚的  $\mu$ -阿片受体激动剂 TRV130 研究了  $\beta$ -arrestin-2 在背根神经节伤害性神经元阿片类药物耐受性机制中的作用。该研究指出,  $\beta$ -arrestin-2 介导背根神经节神经元的急性而非慢性阿片类药物耐受和体内抗伤害感受, 同时还发现即使在没有  $\beta$ -arrestin-2 激活的情况下, 阿片类药物诱导的抗伤害性耐受性也可能发展, 从而显著影响偏倚激动剂的临床效用, 证实了偏向激动剂的效用。奥赛利定是第一个批准上市的偏向性  $\mu$ -阿片受体激动剂, 奥赛利定对  $\mu$ -阿片受体的选择性是  $\kappa$  和  $\delta$  阿片受体的 400 倍, G 蛋白耦联效力高于吗啡 (8 nmol/L 比 50 nmol/L), 但  $\beta$ -arrestin 募集的有效性仅为吗啡的 14%<sup>[8]</sup>。一项针对小鼠体内的疼痛相关研究显示<sup>[9]</sup>, 奥赛利定具有显著的止痛效果, 与吗啡等效剂量相比, 奥赛利定引起的胃肠道功能问题和呼吸抑制现象较少, 并且其止痛效果能够被纳洛酮所逆转, 相较于吗啡, 奥赛利定在耐受性和阿片类药物引发的痛觉过敏方面的表现更为出色; 长期应用奥赛利定时, 便秘的发生率和滥用的可能性与吗啡相近。

## 2. 奥赛利定的药代动力学特征

奥赛利定起效迅速, 疗效持久, 绝大多数患者在给予初始剂量后 1-3min 内可产生镇痛作用, 5 min 达峰值, 且疗效持续约 3 h, 快速起效的特性对于急性疼痛的管理尤为重要<sup>[8]</sup>。奥赛利定平均稳态分布体积在 90-120L 之间, 表明其组织分布广泛, 血浆蛋白结合率为 77%, 半衰期约为 1.5 至

3 小时<sup>[8]</sup>。较大的表观分布容积表明药物能够充分渗透到各种组织中。

在代谢方面, 奥赛利定主要通过肝脏代谢, 其中 CYP3A4 和 CYP2D6 是参与代谢的主要酶系<sup>[8]</sup>。分布体积随肝功能障碍而增加, 故而虽然对于轻度或中度肝功能损害的患者不需要调整剂量, 但严重损害的患者可能需要减少初始剂量<sup>[8]</sup>。CYP2D6 代谢功能不佳的人群 (在亚洲人中占比不足 2%), 其体内代谢可能会出现延迟。奥赛利定仅有 0.97% -6.75% 会以原形经肾脏排出体外。有研究表明, 终末期肾衰竭受试者体内奥赛利定的平均清除率为 49.2 L/h, 这一数值约为健康受试者 (平均清除率 55.3 L/h) 的 81.2%<sup>[10]</sup>。正常情况下大约 70% 的代谢物随尿液排出, 其余随粪便排出, 较低的肾脏清除率, 表明了肾功能不全患者不需要调整剂量, 也说明了其在肾功能异常患者中的应用是安全有利的。奥赛利定经过多步代谢, 生成无活性的代谢产物<sup>[8]</sup>, 累积给药后很难确定奥赛利定与与其他阿片类药物的效力比。

## 3. 奥赛利定的临床评价

### 3.1 临床前研究

Cheng 等<sup>[11]</sup> 对奥赛利定 (TRV130) 进行了一系列生物学活性研究。细胞活性实验结果显示, 相较于吗啡, TRV130 在 cAMP 测试中的数据出现小幅下降, 这意味着 TRV130 的镇痛活性略优于吗啡。同时, TRV130 在  $\beta$ -arrestin2 测试中的数据显著低于吗啡, 充分说明 TRV130 引发阿片样副作用的可能性大幅降低。根据 Ahmad 等<sup>[12]</sup> 人对啮齿动物开展的 TRV130 药理研究, 该药物之所以能降低服用后的阿片样副作用 (如依赖性和呼吸抑制), 是因为 TRV130 激活  $\mu$ -阿片受体, 而不激活  $\beta$ -arrestin2 导致的。然而, 该研究也发现重复使用 TRV130 会增强滥用相关效应, 表明像 TRV130 这样的偏向性  $\mu$ -阿片受体激动剂仍无法规避阿片类药物的滥用风险。Liang DY<sup>[13]</sup> 等人在 2019 年发表于 *Anesth Analg* 的研究证明, 奥赛利定的镇痛效果持久, 无显著的药物耐受性, 镇痛效力是吗啡的 3~10 倍。研究还发现, 使用纳洛酮可以迅速完全逆转奥赛利定的镇痛效果, 因此奥赛利定的调控性可以更为精准, 体现了其在疼痛管理中的优势与潜力。与吗啡不同, 奥赛利定不产生已知的活性代谢物<sup>[13]</sup>, 在啮齿动物模型中, 奥赛利定表现出强大的镇痛作用, 比吗啡更少的恶心和呕吐<sup>[14]</sup>。

Tomohisa Mori<sup>[15]</sup> 等人进一步研究了 G 蛋白偏向  $\mu$ -配体奥赛利定的快速起效和短时作用, 发现在小鼠中, 奥赛利定 (0.3-10 mg/kg) 在热板试验中产生剂量依赖性抗伤害作用, 在热板试验中具有快速起效和短持续时间的作用, 以及使用热痛觉过敏试验在坐骨神经结扎后抗痛觉过敏, 而不会产生镇痛耐受, 另一方面, 奥赛利定抑制了胃肠道的蠕动。这些结果表明, 尽管奥赛利定即使通过选择性刺激 G 蛋白偏倚的  $\mu$ -阿片受体通路也可能产生多巴胺相关行为, 但它仍然

为没有足够剂量的抗伤害耐受的突破性疼痛提供优势。

### 3.2 I 期临床研究

I 期研究报告了 0.15 至 7mg 的奥赛利定使用范围，奥赛利定引起剂量相关的瞳孔收缩，证实  $\mu$  阿片类受体参与<sup>[16]</sup>。总的来说，这项研究表明，引起  $\mu$  受体介导药理学的剂量和引起  $\mu$  阿片受体介导不耐受的剂量之间可能存在很大的差距。另一项 I 期研究表明，与 10mg 吗啡相比，3mg 或 4.5mg 奥赛利定可以提高镇痛效果，起效更快。此外，与吗啡相比，奥赛利定对呼吸功能的抑制作用较小，仅在 7mg 的超治疗剂量下观察到恶心和呕吐<sup>[17]</sup>。

### 3.3 II 期临床研究

在一项 II 期、随机、安慰剂和活性对照研究中，发现了奥赛利定在拇囊炎切除术急性疼痛管理中的疗效和耐受性。结果表明，奥赛利定在中度至重度急性疼痛中能迅速（5 分钟内）出现产生深度镇痛作用，其耐受性与吗啡相似<sup>[18]</sup>。在另一项随机 II 期研究中，Singla 证明，与吗啡组相比，用于腹部手术后急性疼痛的奥赛利定具有良好的安全性和耐受性，且胃肠功能障碍、呼吸抑制发生率更低<sup>[14]</sup>。

与吗啡不同，奥赛利定不产生已知的活性代谢物，治疗窗口困难比吗啡更宽<sup>[18]</sup>。

### 3.4 III 期临床研究

两项双盲 III 期 APOLLO-1 和 APOLLO-2 试验中，描述了奥赛利定的良好镇痛作用<sup>[18, 19]</sup>。当使用 0.35mg 奥赛利定的患者自控镇痛方案显示出与吗啡相当的疗效，但副作用较少，从而在镇痛疗效和副作用之间实现了最佳平衡。在两项阿波罗试验的回顾性研究中，与吗啡相比，奥赛利定表现出更好的胃肠耐受性<sup>[20]</sup>。在一项开放标签的 III 期试验中，发现奥赛利定具有强效镇痛作用，在异质人群中通常是安全且耐受性良好的<sup>[21]</sup>。值得注意的是，参与实验的患者通常年龄较大，至少有一种合并症。故而，在个年龄段或无合并症患者中使用奥赛利定仍然值得被重新评估。

### 3.5 不良反应与安全性

阿片类药物的应用是导致术后恶心呕吐的重要风险因素。Beard<sup>[20]</sup> 等的一项研究将完全胃肠道反应作为结局指标，发现当控制镇痛作用良好时，奥赛利定的完全胃肠道反应的比值比高于吗啡，表明奥赛利定在胃肠道耐受性方面表现更优。

在 ATHENA 研究中<sup>[20]</sup> 将呼吸抑制定义为  $SpO_2$  低于 90% 或呼吸频率低于 10 次/分钟。该研究共纳入 724 名患者，结果显示呼吸抑制的总体发生率为 13.7%。进一步分析发现，老年患者呼吸抑制发生率为 10.8%，年轻患者为 15.1%；肥胖患者发生率为 14%，非肥胖患者则是 13.4%。而在 120 名老年肥胖患者群体中，呼吸抑制发生率同样为 10.8%。以上数据表明，对于高龄和肥胖患者而言，使用奥赛利定并不会明显增加呼吸抑制的发生风险。

奥赛利定的最大推荐剂量为 27 mg。在健康志愿者单 /

多剂量研究中出现的短暂性轻度 QT 间期变化变化，其确切原因和临床意义尚不明确，可能源于合并用药或其他潜在疾病。因此，在 QT 间期延长风险较高的临床情境下应谨慎使用奥赛利定，或对已存在 QT 延长或房室传导阻滞的患者加强监测<sup>[20]</sup>。

关于奥赛利定滥用风险的研究仍然没有定论。尽管在副作用和呼吸抑制风险方面，奥赛利定可能比传统阿片类药物更安全，但目前的证据表明，它仍然具有阿片类滥用的潜力。值得注意的是，一项研究发现，敲除  $\beta$ -arrestin-2 并没有减少吗啡的奖励作用；相反，它增强了吗啡诱导的  $\beta$ -arrestin-2 敲除小鼠的条件性位置偏好，这表明吗啡的奖励作用不是由  $\beta$ -arrestin-2 信号介导的，这暗示 G 蛋白信号可能是小鼠阿片类奖励的介质<sup>[22]</sup>。此外，奥赛利定的滥用潜力与吗啡和羟考酮等无偏倚  $\mu$  阿片受体激动剂的滥用潜力相当<sup>[17]</sup>。奥赛利定的奖励作用似乎是剂量依赖性的，但在镇痛剂量下，它不会诱导与奖励相关的行为。有趣的是，另一项研究表明<sup>[24]</sup>，与丁丙诺啡相比，奥赛利定在改良的情境诱导恢复程序中以性别特异性的方式减少了羟考酮的寻求和使用，并预防了羟考酮诱导的急性脑缺氧。

## 4. 结论与未来研究方向

到目前为止，在反复使用奥赛利定治疗后没有发现明显的耐受性，这是该药物在通过  $\mu$  受体起作用的阿片类镇痛药中的一个特征。研究表明<sup>[23]</sup>，羧基末端磷酸化调节的  $\mu$  阿片受体脱敏及其与  $\beta$ -arrestin 的相互作用， $\beta$ -arrestin2 是一种与磷酸化受体结合的支架蛋白，磷酸化受体与  $\beta$ -arrestin 2 的结合允许受体内化，导致可供激动剂进一步激活的受体减少。这些机制被认为是慢性激动剂暴露后激动剂信号减少的基础。

一些研究结果挑战了之前认为  $\beta$ -arrestin-2 信号传导在阿片类药物诱导的呼吸抑制中起关键作用的观点，引发了人们对 G 蛋白偏置的  $\mu$  阿片受体激动剂作为阿片类镇痛药更安全替代品的发展的担忧。使情况更加复杂的是，对奥赛利定的研究表明，其治疗窗口的改善主要是由于其较低的内在疗效，而不是其 G 蛋白偏置的信号特性。这一发现挑战了开发 G 蛋白偏倚激动剂作为减少阿片类药物相关副作用的一种手段的基本前提。尽管如此，其他研究支持 G 蛋白偏向可以增强阿片类镇痛同时减少不良反应的观点，与早期研究一致<sup>[24]</sup>。这些相互矛盾的结果表明，G 蛋白偏置信号与阿片类药物疗效或安全性之间的关系比最初想象的要复杂得多。由于体间对阿片类药物反应存在差异以及随着对有偏倚的激动剂的争议和怀疑不断出现，研究的重点正逐渐转向对驱动 G 蛋白偶联受体信号传导的内在机制的更深入理解。这种视角的转变可能会推动进一步的深入研究，为未来的药物开发和临床应用提供更全面的理论基础和技术进步。

未来，鉴于产科和儿科等特定人群更容易受到阿片类

药物不良反应的影响,有必要探索奥赛利定在这些特定群体中的安全性和有效性。此外,迫切需要阐明奥赛利定在术后快速康复(ERAS)方案中的作用,特别是考虑到强调多模式镇痛以减轻阿片类药物的相关不良反应。尽管已经有试验已将奥赛利定纳入多模式镇痛方案,但仍有必要进一步收集数据,以确定其与其他镇痛药联合使用时的安全性和有效性。

总的来说,奥赛利定的研究应用正处于快速发展阶段,这表明这种新型G蛋白偏置的 $\mu$ -阿片受体激动剂引起了广泛关注,成为当前疼痛治疗研究的热点。然而,为了充分了解其治疗潜力,需要更多的随机对照试验,特别是在不同手术以及手术环境之外的不同患者群体中。继续研究偏向激动剂的机制和临床应用对于推进药物开发和改善疼痛管理的治疗结果至关重要。

### 参考文献

- [1] 吴禧敏, 张晓静, 冯汨, 常惠礼. 治疗成人中重度急性疼痛新药 oliceridine. 中国新药杂志. 2023. 32(05): 469-475.
- [2] Huang YH, Lee MT, Sieghart W, Knutson DE, Chiou LC. Positive modulation of cerebellar  $\alpha$ 6GABA A receptors for treating essential tremor: a proof-of-concept study in harmaline-treated mice. 2021 .
- [3] Hill DM, DeBoer E. State and Future Science of Opioids and Potential of Biased-ligand Technology in the Management of Acute Pain After Burn Injury. *J Burn Care Res.* 2023. 44(3): 524-534.
- [4] Fossler MJ, Sadler BM, Farrell C, et al. Oliceridine (TRV130), a Novel G Protein-Biased Ligand at the  $\mu$ -Opioid Receptor, Demonstrates a Predictable Relationship Between Plasma Concentrations and Pain Relief. I: Development of a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *J Clin Pharmacol.* 2018. 58(6): 750-761.
- [5] Bachmutsky I, Wei XP, Durand A, Yackle K.  $\beta$ -arrestin 2 germline knockout does not attenuate opioid respiratory depression. *Elife.* 2021. 10: e62552.
- [6] Urits I, Viswanath O, Orhurhu V, et al. The Utilization of Mu-Opioid Receptor Biased Agonists: Oliceridine, an Opioid Analgesic with Reduced Adverse Effects. *Curr Pain Headache Rep.* 2019. 23(5): 31.
- [7] Muchhala KH, Jacob JC, Dewey WL, Akbarali HI. Role of  $\beta$ -arrestin-2 in short- and long-term opioid tolerance in the dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol.* 2021. 899: 174007.
- [8] DeWire SM, Yamashita DS, Rominger DH, et al. A G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013. 344(3): 708-17.
- [9] Liang DY, Li WW, Nwaneshiudu C, Irvine KA, Clark JD. Pharmacological Characters of Oliceridine, a  $\mu$ -Opioid Receptor G-Protein-Biased Ligand in Mice. *Anesth Analg.* 2019. 129(5): 1414-1421.
- [10] Nafziger AN, Arscott KA, Cochrane K, Skobieranda F, Burt DA, Fossler MJ. The Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oliceridine. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020. 9(5): 639-650.
- [11] Cheng JX, Cheng T, Li WH, Liu GX, Zhu WL, Tang Y. Computational insights into the G-protein-biased activation and inactivation mechanisms of the  $\mu$  opioid receptor. *Acta Pharmacol Sin.* 2018. 39(1): 154-164.
- [12] Altarifi AA, David B, Muchhala KH, Blough BE, Akbarali H, Negus SS. Effects of acute and repeated treatment with the biased  $\mu$  opioid receptor agonist TRV130 (oliceidine) on measures of antinociception, gastrointestinal function, and abuse liability in rodents. *J Psychopharmacol.* 2017. 31(6): 730-739.
- [13] Liang DY, Li WW, Nwaneshiudu C, Irvine KA, Clark JD. Pharmacological Characters of Oliceridine, a  $\mu$ -Opioid Receptor G-Protein-Biased Ligand in Mice. *Anesth Analg.* 2019. 129(5): 1414-1421.
- [14] Singla N, Minkowitz HS, Soergel DG, et al. A randomized, Phase IIb study investigating oliceridine (TRV130), a novel  $\mu$ -receptor G-protein pathway selective ( $\mu$ -GPS) modulator, for the management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty. *J Pain Res.* 2017. 10: 2413-2424.
- [15] Mori T, Takemura Y, Arima T, et al. Further investigation of the rapid-onset and short-duration action of the G protein-biased  $\mu$ -ligand oliceridine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021. 534: 988-994.
- [16] Soergel DG, Subach RA, Sadler B, et al. First clinical experience with TRV130: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2014. 54(3): 351-7.
- [17] Soergel DG, Subach RA, Burnham N, et al. Biased agonism of the  $\mu$ -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. *Pain.* 2014. 155(9): 1829-1835.
- [18] Viscusi ER, Webster L, Kuss M, et al. A randomized, phase 2 study investigating TRV130, a biased ligand of the  $\mu$ -opioid receptor, for the intravenous treatment of acute pain. *Pain.* 2016. 157(1): 264-272.
- [19] Viscusi ER, Skobieranda F, Soergel DG, Cook E, Burt DA, Singla N. APOLLO-1: a randomized placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor, for management of moderate-to-severe acute pain following bunionectomy. *J Pain Res.* 2019. 12: 927-943.

- [20] Beard TL, Michalsky C, Candiotti KA, et al. Oliceridine is Associated with Reduced Risk of Vomiting and Need for Rescue Antiemetics Compared to Morphine: Exploratory Analysis from Two Phase 3 Randomized Placebo and Active Controlled Trials. *Pain Ther.* 2021. 10(1): 401-413.[21]
- [21] Bergese SD, Brzezinski M, Hammer GB, et al. ATHENA: A Phase 3, Open-Label Study Of The Safety And Effectiveness Of Oliceridine (TRV130), A G-Protein Selective Agonist At The  $\mu$ -Opioid Receptor, In Patients With Moderate To Severe Acute Pain Requiring Parenteral Opioid Therapy. *J Pain Res.* 2019. 12: 3113-3126.
- [22] Bohn LM, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, et al. Enhanced rewarding properties of morphine, but not cocaine, in beta(arrestin)-2 knock-out mice. *J Neurosci.* 2003. 23(32): 10265-73.
- [23] Kliewer A, Schmiedel F, Sianati S, et al. Phosphorylation-deficient G-protein-biased  $\mu$ -opioid receptors improve analgesia and diminish tolerance but worsen opioid side effects. *Nat Commun.* 2019. 10(1): 367.
- [24] Stahl EL, Bohn LM. Low Intrinsic Efficacy Alone Cannot Explain the Improved Side Effect Profiles of New Opioid Agonists. *Biochemistry.* 2022. 61(18): 1923-1935.