

公 告 本**發明專利說明書**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94133844

※ 申請日期：94.9.28

※IPC 分類：A61K 31/25, 9/06, 9/16 47/34

一、發明名稱：(中文/英文)

半固態傳遞媒劑及醫藥組合物

SEMI-SOLID DELIVERY VEHICLE AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS**二、申請人：(共 1 人)**

姓名或名稱：(中文/英文)

美商AP法瑪公司

A.P. PHARMA, INC.

代表人：(中文/英文)

麥可 歐康納

O'CONNELL, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州紅木市沙加諾路123號

123 SAGINAW DRIVE, REDWOOD CITY, CA94063, UNITED STATES
OF AMERICA

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 史帝文 Y NG

NG, STEVEN Y.

2. 沈會榮

SHEN, HUI RONG

3. 喬治 海勒

HELLER, JORGE

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 中國大陸 P.R.C.

3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年09月28日；10/953,841

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明揭示半固態傳遞媒劑含有聚原酸酯和賦形劑，且半固態醫藥組合物含有活性劑和傳遞媒劑。該醫藥組合物可為一局部塗抹、可用針筒注射或可注射之調配物；並適用於活性劑之局部傳遞。本發明亦揭示治療方法。

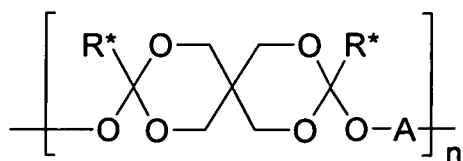
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

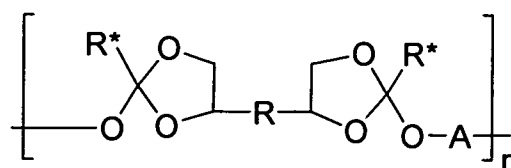
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



(II)

九、發明說明：

本申請案係為2004年1月26日申請之申請案第10/765,768號之部份接續申請案，其為2003年4月7日申請之申請案第10/409,408號之接續申請案，其為2001年6月11日申請之申請案第09/854,180號之分割申請案<美國專利第6,613,355號>，其係於2000年6月11日申請美國臨時申請案第60/325,790號之權益。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含聚原酸酯和賦形劑之半固態傳遞媒劑，並關於包含傳遞媒劑和活性劑之受控釋出半醫藥組合物。該醫藥組合物為可局部塗抹、可用針筒注射或可注射調配物之形式，其可用於該活性劑之局部受控傳遞。

【先前技術】

有一大類別之活性劑例如抗生素、消毒劑、類固醇藥劑、抗癌瘤藥劑和局部麻醉藥可利用局部塗抹方式或利用注射方式用藥於皮膚或黏膜上。該活性劑可局部或系統性地作用。局部塗抹傳遞可經由組合物之使用而完成，例如軟膏、乳霜、乳化液、溶液、懸浮液及其類似物。活性劑之注射傳遞包括溶液、懸浮液和乳化液。所有這些製備物皆已經廣泛地使用在活性劑之傳遞上數年之久。然而，這些製備物具有的缺點為其短效性，因此一天內必須經常用藥數次，才能在需要該活性/治療部位的血流中維持治療上之有效劑量。

近幾年來，在劑型發展上已有很大的進步，其在經投藥

之後已可提供長效治療反應。該等產品可利用微囊化方式完成，例如脂質體、微膠囊、微球、微粒及其類似物。對於該種劑型而言，典型地將活性劑捕入或裝入微膠囊、脂質體或微粒中，之後可經由注射或以一種植入形式傳入體內。來自該種劑型之活性劑，其釋出速率係受到控制，以消除經常用藥之需要。然而，該等製造方式極為麻煩，因此經常造成高成本負擔。此外，在很多案例中，該等劑型具有低重製度並因此在釋出模式上缺乏可靠性。再者，如有一種有機溶劑可用在該製程上，可能也會有有機溶劑殘留在組合物中，其可能具有高毒性。有機溶劑之使用就環保和火災危害理由上而言亦不受到歡迎。

對於可用於治療性藥劑傳遞之合成生物可分解聚合物感到興趣係開始於1970年代早期，由Yolles等人在*Polymer News*, 1, 9-15 (1970)中開始使用聚(乳酸交酯)。從那時起，已經製備出無數之其他聚合物，並經調查可作為生物可腐蝕基質，用於活性劑之受控釋出。美國專利第4,079,038、4,093,709、4,131,648、4,138,344、4,180,646、4,304,767、4,946,931和5,968,543號揭示各種生物可分解或生物可腐蝕聚合物，其可用於受控活性劑之傳遞。該等聚合物中有很多以半固體形式出現。然而，該半固體聚合物材料經常太具有黏性。因此，造成活性劑經常無法輕易且確實地從半固體聚合物材料中釋放出來。

【發明內容】

本發明第一個目的為提供含有聚原酸酯和賦形劑之半固

態傳遞媒劑。該賦形劑可輕易地和聚原酸酯混合，而且混合得到之半固態傳遞媒劑具有平滑及可流動之結構。適用於本發明之聚原酸酯由下列式I和式II所代表。

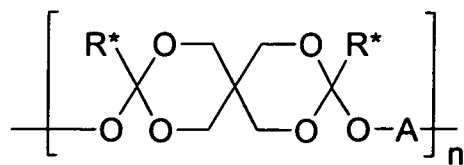
本發明另一個目的為提供可用於活性劑局部受控傳遞之受控釋出半固體醫藥組合物。該組合物包含一活性劑及該半固態傳遞媒劑。

本發明另一目的為提供可用於局部作用活性劑之受控傳遞上可針管注射或可注射之半固體組合物。

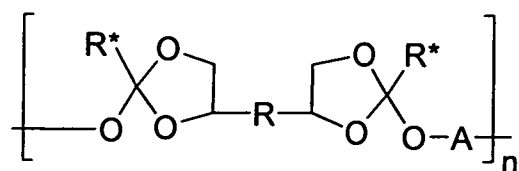
該聚原酸酯可和賦形劑於室溫下均質地混合，不需使用溶劑。在另一變化過程中，該聚原酸酯可和該賦形劑於約5和200°C之間，較佳為在約20和150°C之間，且最佳為在約25和100°C之間均質地混合。在一變化中，該聚原酸酯可在一溫度下，例如在約70°C下，且該賦形劑在一不同溫度下，例如在約120°C，並將兩成分混合達到最後溫度，即在高於室溫的溫度。兩成分中每個成分之期望溫度將基於所選擇之聚原酸酯以及賦形劑之種類。得到之半固態傳遞媒劑和受控釋出半之醫藥組合物具有一有用結構和黏性，且來自該組合物之活性劑的釋出速率亦可方便且可靠地調整至適合需要之治療效用。

因此，在第一方面，本發明提供半固態傳遞媒劑，包含：

(a)式I或式II之聚原酸酯：



(I)



(II)

其中：

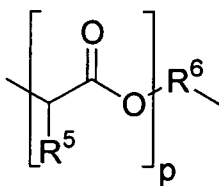
R 為一鍵， $-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_b-\text{O}-(\text{CH}_2)_c-$ ，其中 a 為 1 至 10 之整數，且 b 和 c 各自分別為 1 至 5 之整數；

R* 為 C₁₋₄ 烷基；

n 為至少 5 之整數；且

A 為 R¹、R²、R³ 和 R⁴，其中

R¹ 為：

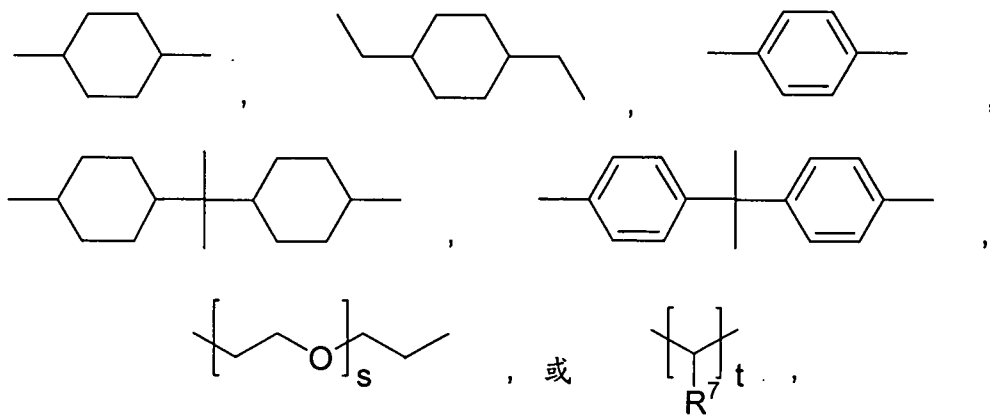


其中：

p 為 1 至 20 之整數；

R⁵ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；且

R⁶ 為：



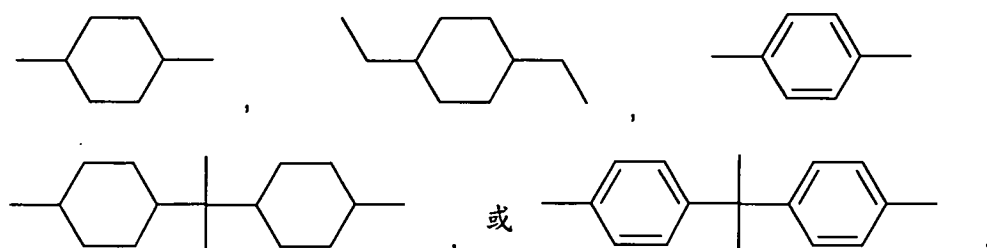
其中：

s 為 0 至 30 之整數；

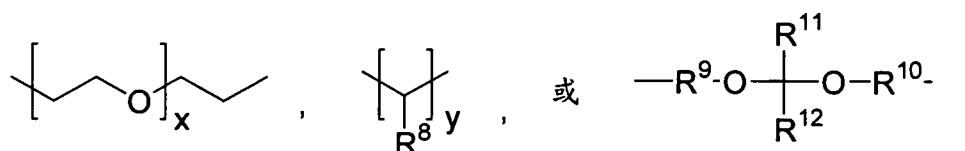
t 為 2 至 200 之整數；且

R^7 為 氫 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 為：



R^3 為：



其中：

x 為 0 至 30 之整數；

y 為 2 至 200 之整數；

R^8 為 氫 或 C_{1-4} 烷基；

R^9 和 R^{10} 分別為 C_{1-12} 烯基；

R^{11} 為 氫 或 C_{1-6} 烷基 且 R^{12} 為 C_{1-6} 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 共同為 C_{3-10} 烯基，且

R^4 為 含有至少種官能基之二醇，其係各自分別選自 醯胺、醯亞胺、尿素胺基甲酸酯基團；

其中至少 0.01 莫耳百分比的 A 單元為式 R^1 ，且

(b) 醫藥上可接受聚原酸酯-可相容液體賦形劑係選自聚乙二醇醚衍生物(具有分子量介於 200 和 4000 之間)、聚乙二醇共聚物(具有分子量介於 400 和 4000 之間)、 C_{2-19} 脂肪族羧

酸或該等酸混合物之單-、二-或三-甘油酯、烷氧基化四氫糠醇類和該等C₁₋₄烷基醚類和C₂₋₁₉脂肪族羧酸酯類及生物可相容油脂。

在第二方面，本發明提供受控釋出半固體醫藥組合物，包含：

(a)一活性劑；和

(b)作為一傳遞媒劑，上述之半固態傳遞媒劑。

在第三方面，本發明提供一種疾病狀態之治療方法，該疾病為其可利用活性劑之受控釋出局部投藥而加以治療，特定而言為藉由麻醉劑之局部投藥來治療疼痛，包含以上述醫藥組合物形式存在之治療上有效量活性劑之局部投藥。

在第四方面，本發明提供一種疾病狀態之治療方法，該疾病為可利用活性劑之受控釋出局部投藥而加以治療，特定而言為藉由鎮吐藥劑之局部投藥來治療或預防噁心和/或嘔吐，包含以上述醫藥組合物形式存在之治療上有效量活性劑之局部投藥。

【實施方式】

定義

在本專利申請書中，除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術或科學術語皆根據該等習用之定義，如該等熟習合成化學、藥理學和美容學技藝者一般所使用以及了解之該等定義。

「活性劑」包括可產生有利或有用結果之任何化合物或

化合物之混合物。活性劑可和作為媒劑、載劑、稀釋劑、潤滑劑、結合劑和其他調配輔助劑之成分，以及膠囊化或其他保護性成分做一區別。活性劑及該等醫藥上可接受鹽類為醫藥、農業或美容藥劑。適用之醫藥藥劑包括局部或系統作用之醫藥活性劑，其可利用局部塗抹或內注射用藥(包括例如用藥於磨損皮膚、裂傷、刺傷傷口等，以及用於手術切口上)或利用注射，例如皮下注射、皮內注射、肌肉注射、眼球內注射或關節注射投藥予受試者。該等藥劑之實例包括(但不限於)抗感染劑(包括抗生素、抗病毒、殺真菌劑、滅疥瘡劑及滅蟲劑)、殺菌消毒劑[例如，氯化苯二甲羥銨、氯化苯銨松寧、葡萄糖酸氯己啶、醋酸磺胺米隆、甲基氯化苯銨松寧、呋喃西林(Nitrofurazone)、硝甲酚汞(Nitromersol)及其類似物]、類固醇[例如雌激素、孕激素、雄激素、腎上腺皮質素及其類似物]、治療性聚胜肽(例如胰島素、促紅細胞生成素、促進生成蛋白質例如促進骨生成蛋白質，及其類似物)、鎮痛劑和消炎藥劑[例如阿斯匹靈、布洛芬(ibuprofen)、拿百疼(naproxen)、克多羅多克(ketorolac)、COX-1抑制劑、COX-2抑制劑及其類似物]、癌症化療藥劑[例如氮芥(mechlorethamine)、環磷醯胺、氟尿嘧啶、硫鳥嘌呤、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法倫(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、鏈佐星(streptozocin)、甲氧蝶呤(methotrexate)、長春新鹼(vincristine)、平陽黴素(bleomycin)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、

更生黴素(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、塔莫西芬(tamoxifen)及其類似物]、麻醉劑(例如嗎啡、美吡利啉(meperidine)、可待因(codeine)及其類似物)、局部麻醉劑(例如鹽胺-或鹽苯胺-型局部麻醉劑，例如布比卡因(bupivacaine)、地布卡因(dibucaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、普魯卡因(procaine)、利多卡因(lidocaine)、丁卡因(tetracaine)及其類似物)、止吐劑例如恩丹西酮(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)、曲匹西龍(tropisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)、東莨菪鹼(scopolamine)及其類似物、抗血管生成劑(例如風車子阻生素(combrestatin)、蛇毒阻生素(contortrostatin)、抗-VEGF及其類似物)、多元醣類、疫苗、抗原、DNA和其他聚核苷酸、反意寡核苷酸及其類似物。本發明中可用於其他局部作用之活性劑，例如收斂劑、防汗劑、刺激劑、發紅劑、起泡劑、硬化劑、焦散劑、腐蝕藥、角質溶解劑、防曬劑和各種皮膚藥劑包括低色素劑和止癢劑。術語「活性劑」另包括生物殺菌劑例如殺真菌劑、殺蟲劑和除草劑、植物生長促進劑或抑制劑、防腐劑、消毒劑、空氣清淨劑和營養素。活性劑係之前驅藥物亦涵括在本發明範疇內。

「烷基」係指具有從一至指定之碳原子數目之線性飽和烴基，或具有從三至指定碳原子數目之支鏈或環狀飽和烴基(例如C₁₋₄烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、正-丙

基、異丙基、環丙基、正-丁基、第三-丁基、環丙基甲基及其類似物。

「烯基」係指具有從一至指定碳原子數目之直鏈或支鏈二價、三價或四價烯基，或具有從三至指定碳原子數目之支鏈或環狀飽和環烯基(例如C₁₋₄烯基或C₃₋₇環烯基)並包括例如1,2-乙烯、1,3-丙烯、1,2-丙烯、1,4-丁烯、1,5-戊烯、1,6-己烯、1,2,5-己烯、1,3,6-己烯、1,7-庚烯及其類似物。

「生物可腐蝕」和「生物可腐蝕性」係指利用生物環境之作用，包括生物體之作用以及最顯著之生理pH值和溫度，使聚原酸酯退化、分解或消化。本發明聚原酸酯生物腐蝕作用之主要機制為聚原酸酯單元間或其中之鍵結的水解作用。

「包含」為涵蓋性術語，係解釋為具有含有、包含、涵蓋或包括下列後續術語之元素，但不排除其他未再提及之元素。

「受控釋出」、「持續釋出」及相似術語係用於代表活性劑傳遞之模式，其發生在當活性劑以可確定和可控制速率經過一段時間從傳遞媒劑釋出，而非經由塗抹用藥或注射時，立即從傳遞媒劑釋出。受控或持續釋出時間可長達數小時、數天或數個月，且可因多種因素而改變。對本發明之醫藥組合物而言，釋出速率將視所選擇之賦形劑種類以及該組合物中賦形劑之濃度而定。釋出速率之另一決定因子為聚原酸酯單元之間或其中之鍵結的水解速率。換言

之，水解速率可受到聚原酸酯之組合物以及聚原酸酯中可水解鍵之數目所控制。決定本醫藥組合物所釋出之活性劑之釋出速率的其他因素包括顆粒大小、活性劑溶解度、(不論是介質內或外之)介質活性以及介質中活性劑之物理和化學性質。

「傳遞媒劑」係指具有下列作用之組合物，包括可傳送活性劑至有利部位、可利用引退或其他方法控制進入活性劑或活性劑釋出之速率，以及可促進藥劑在需要該藥劑之區域上之用藥。

「基質」係指聚原酸酯或傳遞媒劑之物理結構，其在本質上可以某種方式維持活性劑之結構，以預防藥劑之釋出，直到聚原酸酯腐蝕或分解。

「聚原酸酯-可相容」係指賦形劑之性質，當其和聚原酸酯混合時，可形成一單相，且不會對聚原酸酯造成任何物理或化學變化。

「前驅藥物」係指化合物之醫藥不活性或低活性形式，其必須在投藥予受試者後在其活體內可利用例如生物流體或酵素，使該化合物改變成具有醫藥活性或較具活性之形式，以產生預期之醫藥作用。化合物之前驅藥物可利用存在於化合物中一或多個官能基之某種修飾方式加以製備，其可在活體內經切斷後釋出母化合物。前驅藥物包括在一化合物中其羥基、胺基、硫氫基、羧基或羰基基團可鍵結至任何基團之該等化合物，其可在活體內經切斷而分別產生游離羥基、胺基、硫氫基、羧基或羰基基團。前驅藥物

之實例包括(但不限於)酯類(例如乙酸酯、胺基乙酸二烷基酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)和羥基官能基之胺基甲酸酯(例如N,N-二甲基羰基)、羧基官能基之酯類(例如乙酯類、嗎啉乙醇酯類)、N-醯基衍生物(例如N-乙醯基)、N-曼尼希鹼基(Mannich bases)、史契夫鹼基(Schiff bases)和胺基官能基之烯胺酮類(enaminones)、肟類、縮醛類、縮酮類和酮體之烯醇酯類以及在化合物中之醛官能基，及其類似物。

「半固體」係指一物質之機械-物理狀態在中等壓力下為可流動。更特定言之，半固體物質應具有約10,000和3,000,000 cps間之黏性，特定而言為約50,000和500,000 cps間。較佳地，調配物可輕易地利用針頭注射或為可注射，意指其可來自吾人熟知可用於局部塗抹或眼科調配物之習用試驗管、來自一無針頭注射器或來自具有16口徑規或較小針頭之注射器，例如16-25口徑規給予配藥。

「鉗合作用」係為聚原酸酯內在基質之內在空間中活性劑之禁制或保留。基質內活性劑之鉗合作用可限制藥物之毒性作用、可以受控方式延長藥物之作用時間、可在生物體內精確定義部位釋出該藥物或可保護不穩定藥物免於受到環境之作用。

「治療上有效量」意指當投藥予動物以治療疾病時，其藥物量足以有效治療該疾病。

疾病之「治療」包括預防動物體內之疾病發生，其可在尚未罹患疾病或表現出該疾病之症狀就預先用於該疾病上

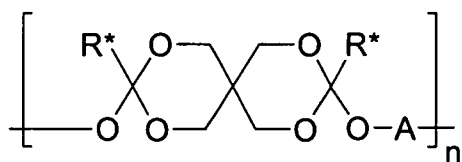
(預防性治療)、抑制該疾病(減緩或阻止疾病之發展)、為該疾病之症狀或副作用提供紓緩(包括緩和治療)，以及紓解疾病(造成疾病之復原)。就本發明之目的而言，「疾病」包括疼痛。

「單元」係指聚原酸酯鏈之個別片段，包含二乙烯酮乙縮醛分子之殘基和聚醇之殘基。

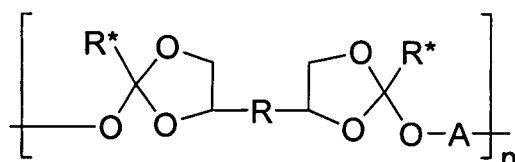
「含有 α -羥基酸」單元係指A為 R^1 之單元，即由 α -羥基酸或其環二酯以及式 $HO-R^5-OH$ 之二醇所製備之聚醇。聚原酸酯之部分即指含有某些單元之 α -羥基酸，其可影響聚原酸酯之水解(或生物腐蝕)速率，換言之為活性劑之釋出速率。

聚原酸酯

聚原酸酯係為式I或式II



(1)



(11)

其中：

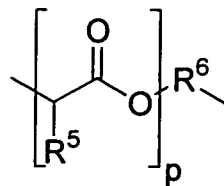
R 為一鍵、 $-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_b-\text{O}-(\text{CH}_2)_c-$ ；其中 a 為 1 至 10 之整數，且 b 和 c 分別為 1 至 5 之整數；

R*為C₁₋₄烷基；

n 為至少 5 之整數；且

A 為 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 ，其中

$$R^1 \text{ 為 } :$$

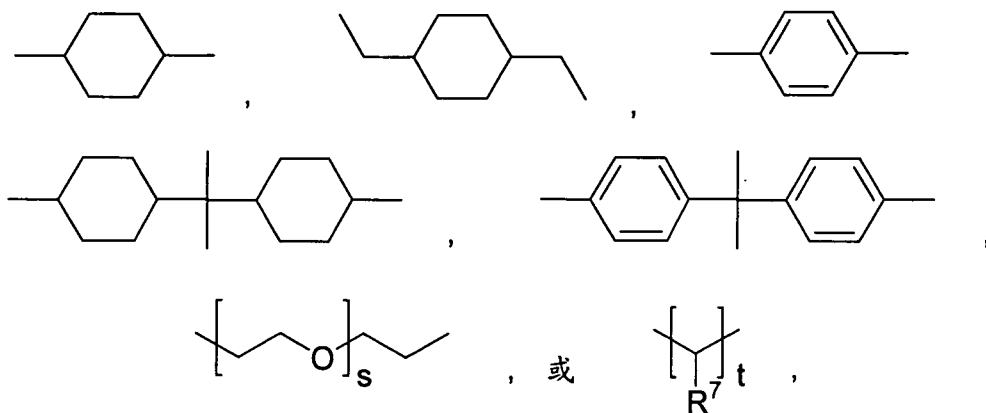


其中：

p為1至20之整數；

R⁵為氫或C₁₋₄烷基；且

R⁶為：



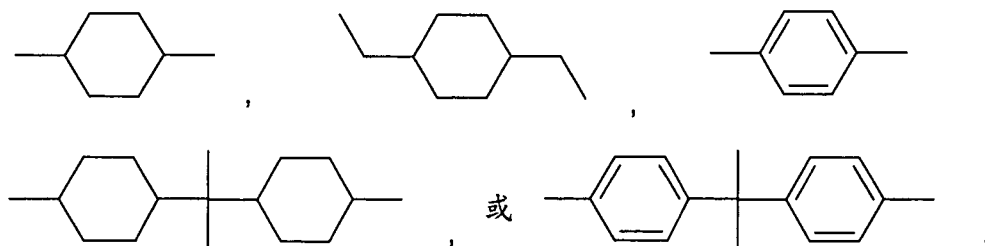
其中：

s為0至30之整數；

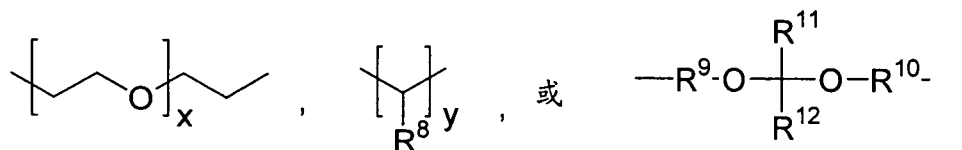
t為2至200之整數；且

R⁷為氫或C₁₋₄烷基；

R²為：



R³為：



其中：

x為0至30之整數；

y為2至200之整數；

R^8 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^9 和 R^{10} 分別為 C_{1-12} 烯基；

R^{11} 為氫或 C_{1-6} 烷基且 R^{12} 為 C_{1-6} 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 共同為 C_{3-10} 烯基；且

R^4 為含有至少一個官能基之二醇殘基，該官能基係分別選自醯胺、醯亞胺、尿素和胺基甲酸酯基團；

其中至少0.01莫耳百分比之A單元為式 R^1 。

用於本發明之聚原酸酯結構，如式I和式II所示，係為二乙烯酮乙縮醛和二醇此二選擇之一之殘基，其每對相鄰之二乙烯酮乙縮醛殘基被一個聚醇之殘基加以分離，較佳為二醇。

在水存在時，含有 α -羥基酸之該等單元可在體溫 37°C 並在生理pH值下，水解產生對應之羥基酸。之後該等羥基酸可作為酸催化劑，在無外生性酸之加成下控制聚原酸酯之水解速率。當聚原酸酯用於作為傳遞媒劑或捕捉活性劑之基質時，聚原酸酯之水解可造成活性劑之釋出。

具有較高莫耳百分比「含有 α -羥基酸」單元之聚原酸酯具有較高之生物腐蝕性。較佳之聚原酸酯為「含有 α -羥基酸」單元之莫耳百分比至少為0.01莫耳百分比，範圍為約0.01至約50莫耳百分比，更加為約0.05至約30莫耳百分比，例如約0.1至約25莫耳百分比，特定而言為約1至約20莫耳百分比。適合達成預期組合物之「含有 α -羥基酸」單

元之莫耳百分比將因調配物不同而有所改變。

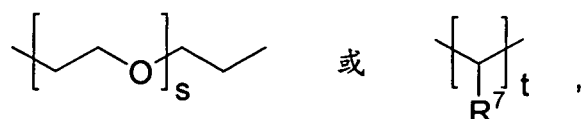
較佳之聚原酸酯為該等物質中：

n 為5至1000之整數；

該聚原酸酯具有1000至20,000之分子量，較佳為1000至10,000，更佳為1000至8000；

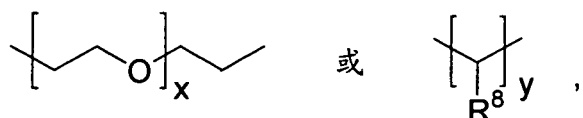
R^5 為氫或甲基；

R^6 為：



其中 s 為0至10之整數，特定言之為1至4； t 為2至30之整數，特定言之為2至10之整數；且 R^7 為氫或甲基；

R^3 為：



其中 x 為0至10之整數，特定而言為1至4； y 為2至30之整數，特定言之為2至10之整數；且 R^8 為氫或甲基；

R^4 係選自2至20個碳原子之脂肪族二醇之殘基，較佳為2至10個碳原子，由一或二個醯胺、醯亞胺、尿素或胺基甲酸酯基團所打斷；

在A為 R^1 之單元中其比例為約0.01-50%莫耳百分比，較佳為0.05-30%莫耳百分比，更佳為0.1-25%莫耳百分比；

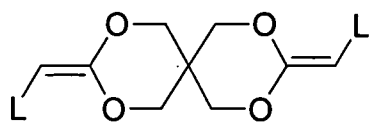
在A為 R^2 之單元中其比例為少於20%；較佳為少於10%，特定而言為少於5%，且

在A為 R^4 之單元中其比例為少於20%，較佳為少於10%，特定而言為少於5%。

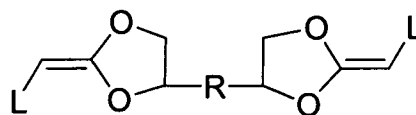
當有任何該等較佳之選擇存在時所得到之聚原酸酯，比沒有符合這些較佳條件時所得到之相同聚原酸酯更佳，較佳之選擇一般而言為獨立，且符合較多較佳條件之聚原酸酯一般而言將得到比符合較少較佳條件之聚原酸酯更佳。

聚原酸酯之製備

聚原酸酯可依據美國專利第4,549,010號和第5,968,543號描述之方法製備而得。特定言之，該聚原酸酯可利用式III或式IV之二乙烯酮乙縮醛之反應製備而得：



(III)



(IV)

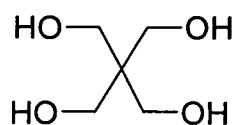
其中L為氫或C₁₋₃烷基，

其具有式HO-R¹-OH之二醇和至少一個式HO-R²-OH、HO-R³-OH或HO-R⁴-OH之二醇。

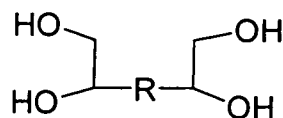
為了使用兩種二醇類之混合物來形成聚原酸酯，該混合物之形成係具有經選擇之比例其係基於聚原酸酯之期望特性。在A為R¹之二醇類中增加其用量可增加聚原酸酯之生物腐蝕性，且在R⁶為聚氧化乙烯基團或烷類時，該二醇類之使用可增加該聚合物之柔軟度；在A為R²之二醇類中增加其用量可增加聚原酸酯之硬度(且儘管其可用於特殊情況上，其因此不是一般所希望)；且使用A為R³之二醇類可增加聚原酸酯之柔軟度，特定而言為當該等二醇類為低分子量之聚乙二醇或脂肪族二醇類。使用A為R⁴之二醇類，

一般亦可增加聚原酸酯之硬度，因為聚原酸酯之兩相鄰鍵間之氫鍵，且視另一個使用之二醇類而定，其可能是吾人所希望，也可能不是。

式 III 和式 IV 之該等類型之二乙烯酮縮醛類之製備揭示在美國專利第 4,304,767 號、第 4,532,335 號以及第 5,968,543 號，且將為一般已知此項技藝者所了解。典型之方法為利用式 V (即異戊四醇) 或式 VI 之雙(二醇)進行縮合反應：



(V)



(VI)

其中二等價之 2-鹵甲 醛二烷基縮醛，例如 2-溴乙 醛二乙基縮醛，接著進行去氫鹵化反應，得到二乙烯酮乙縮醛。乙二醇和二乙基溴縮醛類之縮合反應描述在 Roberts 等人之 *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1247-1254 (1958) 中，且去氫鹵化反應描述在 Beyerstedt 等人之 *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 529-553 (1936) 中。

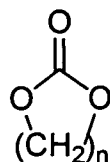
二乙烯酮縮醛類亦可經由二乙烯縮醛類之異構化製備而得。因此，例如 3,9-二(亞乙基)-2,4,8,10-四噁螺[5.5]十一烷(DETOSU)可由 3,9-二乙烯-2,4,8,10-四噁螺[5.5]十一烷之異構化，使用正-丁基鋰在乙二胺中製備而得。雙鍵之異構化描述在 Corey 等人之 *J. Org. Chem.*, **38**, 3224 (1973)。二乙烯縮醛類可由式 V 和式 VI 之雙(二醇)和二等價之乙烯醛，例如丙烯醛或乙丁烯醛，或該等二烷基縮醛類，例如

丙烯醛二甲基縮醛之縮合反應製備而得，且該縮合反應已為吾人所熟知。

R為一鍵之式VI之雙(二醇)為赤蘚糖醇。R為 $-(CH_2)_a-$ 之式VI之雙(二醇)可利用 α,ω -二烯，例如1,3-丁二烯或1,5-己二烯，和一氧化劑，例如四氧化鐵/過氧化氫，進行氧化作用，或利用其他熟習此項技藝者已知之方法，製備得到該雙(二醇)。式VI之雙(二醇)，其中R為 $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ ，可利用 ω -羥基- α -烯烴，例如烯丙基醇和一 ω -鹵烷基環氧乙烷，例如環氧氯丙烷反應製備而得，以形成一 ω -環氧基- α -烯烴，其骨架中具有一氧原子例如2-烯丙基氧基甲基環氧乙烷，之後利用一氧化劑，例如四氧化鐵/過氧化氫，或利用熟習此項技藝者已知之其他方法進行氧化，以得到雙(二醇)。

式 $HO-R^1-OH$ 、 $HO-R^2-OH$ 、 $HO-R^3-OH$ 和 $HO-R^4-OH$ 之二醇類可根據熟習此項技藝者熟知之方法製備而得，並如例如美國專利第4,549,010號和第5,968,543號中所描述。某些二醇類係為市售可得。包含一聚酯基團之式 $HO-R^1-OH$ 之二醇類可利用式 $HO-R^6-OH$ 之二醇和具有介於0.5和10莫耳當量之間的環二酯之 α -羥基酸，例如乳酸交酯(lactide)或甘醇酸交酯(glycolide)反應製備而得，並使反應於100-200°C下進行約12小時至約48小時。儘管該反應不需特定溶劑，但亦可使用有機溶劑，例如二甲基乙醯胺、二甲基亞楓、二甲基甲醯胺、乙腈、吡咯烷酮、四氫呋喃和甲基丁基醚。二醇類，特定言之為一般揭示在Heller等人之J.

Polymer Sci., Polymer Letters Ed. 18:293-297 (1980)中式 $\text{HO-R}^3\text{-OH}$ 之二醇類，可利用適當二乙烯醚和一過量之適當二醇反應製備而得。式 $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ 之二醇類包括其 R^4 為 $\text{R}'\text{CONR}''\text{R}'$ (醃 胺)、 $\text{R}'\text{CONR}''\text{COR}'$ (醃 亞 胺)、 $\text{R}'\text{NR}''\text{CONR}''\text{R}'$ (尿 素) 和 $\text{R}'\text{OCONR}''\text{R}'$ (胺 基 甲 酸 酯) 之二醇類，其中每個 R' 各自為脂肪族、芳香族或芳香族/脂肪族直鏈或支鏈烴基，特定言之為2至22個碳原子之直鏈或支鏈烷基，特定言之為2至10個碳原子，且更特定言之為2至5個碳原子，且 R'' 為氫或 C_{1-6} 烷基，特定言之為氫或甲基，更特定言之為氫。式 $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ 之某些代表性二醇類包括 N,N' -雙-(2-羥基乙基)-對苯二醃胺、 N,N' -雙-(2-羥基乙基)苯均四酸二醃亞胺、1,1'-亞甲基二(對-伸丙基)-雙-[3-(2-羥基乙基)尿]、 N,N' -雙-(2-羥基乙基)草醃胺、1,3-雙(2-羥基乙基)尿素、3-羥基- N -(2-羥基乙基)丙醃胺、4-羥基- N -(3-羥基丙基)丁醃胺，以及雙(2-羥基乙基)二胺基甲酸乙烯酯。該等二醇類為熟習此項合成方法者已知且為市售可得。式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{-NHCO}-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ (其中 n 為2至6之整數且 m 為2至5之整數)之代表性二醇類可利用2-胺基乙醇、3-胺基丙醇、4-胺基丁醇、5-胺基戊醇或6-胺基己醇和 β -丙內酯、 γ -丁內酯、 δ -戊內酯或 ϵ -己內酯之反應製得。式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{-NHCOO}-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ (其中 n 和 m 各自分別為2至6之整數)之代表性二醇類可利用剛剛提到之相同胺基醇類和該式之環碳酸氫鹽反應製得，



例如碳酸乙烯酯。式 $\text{HO-A-NHCO-B-CONH-A-OH}$ 之雙-醯胺二醇類可由一個二酸，視需要為活化形式，例如二醯基二鹵化物，和兩相同之羥基-胺反應製備而得。製備式 $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ 二醇類之其他方法為熟習此項技藝者所已知。

一旦製得，式 $\text{HO-R}^1\text{-OH}$ 之二醇和式 $\text{HO-R}^2\text{-OH}$ 、 $\text{HO-R}^3\text{-OH}$ 和 $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ 之二醇類可以期望之比例，和式 III 或式 IV 之二乙烯酮乙縮醛，以略少於 1:1 (例如 0.5:1-0.9:1) 二乙烯酮乙縮醛總莫耳數對二醇類總莫耳數之比值，在適用溶劑中於環境溫度下加以混合。二乙烯酮乙縮醛和二醇類之間的縮合反應，可在例如美國專利第 4,304,767，4,549,010 和 5,968,543 中所描述之條件下進行，該等條件亦為熟習此項技藝者所熟知；且該反應物本身之結構亦將為顯而易見。使用之溶劑為非質子溶劑，例如二甲基乙醯胺、二甲基亞楓、二甲基甲醯胺、乙腈、丙酮、乙基乙酯、吡咯烷酮、四氫呋喃及甲基丁基醚，及其類似物。本反應不需要催化劑，但如使用時，適用之催化劑為碘在吡咯中、對-甲本磺酸、水楊酸、路易士酸 (例如三氯化硼、三氟化硼、醚合三氯化硼 (boron trichloride etherate)、醚合三氟化硼、氧氯化錫 (stannic oxychloride)、氧氯化磷 (phosphorous oxychloride)、氯化鋅、五氯化磷 (phosphorus pentachloride)、五氟化銻 (antimony pentafluoride)、辛酸亞錫 (stannous octoate)、氯化錫 (stannic chloride)、二乙基

鋅及其混合物)及布忍斯特催化劑(Brønsted catalysts)(例如聚磷酸、交聯聚苯乙烯磺酸、酸性矽膠及其混合物)。所使用之催化劑量典型上約為相對於二乙烯酮乙縮醛之0.2%重量百分比。亦可使用較少量或較大量，例如相對於二乙烯酮乙縮醛之0.005%至約2.0%重量百分比。一旦反應完成，讓反應混合物冷卻並利用旋轉蒸發器在真空下進行濃縮。該濃縮混合物可另外在真空下於逐漸升高之溫度下進行乾燥。

聚原酸酯亦可利用二乙烯酮乙縮醛和經選擇之二醇類在相似反應條件下反應製備而得，但是必須在有一「鏈終止劑」(終止聚原酸酯鏈形成之試劑)存在下。適用之鏈終止劑為C₅₋₂₀烷基醇，特定而言為C₁₀₋₂₀烷基醇。較佳鏈終止劑為以二乙烯酮乙縮醛計約1-20莫耳百分比。因此，可製備得到具有低分子量以及較低分子量分布之聚原酸酯，相較於由二乙烯酮縮醛類和僅有一二醇類反應製備而得到之該等聚原酸酯，並因此特別適用於本發明。

賦形劑

使用於本發明之賦形劑為醫藥上可接受且聚原酸酯-可相容物質。該等物質在室溫下為液體，並極易和聚原酸酯混合。

適用之賦形劑包括聚(乙二醇)醚衍生物，其具有介於200和4,000間之分子量，例如聚(乙二醇)單-或二-烷基醚，較佳為聚(乙二醇)單甲基醚550或聚(乙二醇)二甲基醚250；聚(乙二醇)共聚物，其具有介於400和4,000間之分子

量，例如聚(乙二醇-共-聚丙二醇； C_{2-19} 脂肪族羧酸或該等酸混合物之丙二醇單-或二-酯類，例如丙二醇二辛酸酯或二癸酸酯； C_{2-19} 脂肪族羧酸或該等酸混合物之單-、二-或三-甘油酯，例如辛酸甘油酯、癸酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯、四氫呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)和同樣經乙氧基化之四氫糠醇類及該等 C_{1-4} 烷基醚類和 C_{2-19} 脂肪族羧酸酯類；及生物可相容油脂例如葵花油、芝麻油和其他無-或部分-氫化之蔬菜油。

該等物質大部分為市售可得，例如來自Aldrich化學公司(Milwaukee, WI)以及來自Abitec企業(Columbus, OH)、LIPO化學公司(Paterson, NJ)以及Jarchem工業公司(Newark, NJ)。

傳遞媒劑

傳遞媒劑包含選自前面單元所述之該等聚原酸酯和賦形劑。

在傳遞媒劑中之聚原酸酯和賦形劑之濃度可能改變。例如在媒劑中之賦形劑可在範圍為媒劑之1-99%重量百分比，較佳為5-80%重量百分比，特定言之為20-60%重量百分比。

當單一形式用於描述本專利申請書中之聚原酸酯和賦形劑時，吾人應了解超過一種選自上述基團之聚原酸酯和賦形劑中可用於傳遞媒劑中。

傳遞媒劑可利用共同混合或拌合聚原酸酯和賦形劑製備而得。混合或拌合可利用其溫度低於約 50°C ，例如於室溫

下，之任何方法來進行，其係於缺乏溶劑時，使用任何適用裝置在室溫下達成均質、可流動且無-黏性之半固體混合物。在本發明另一方面，混合物或拌合物可利用溫度約介於5至200°C之任何方法來進行，較佳為約20至150°C之間，且更佳為約25和100°C之間，其係視如上述所選擇之起始物質的性質而定，在室溫下達成均質、可流動且具黏性或無-黏性之半固體混合物。

半固體醫藥組合物

如果活性劑本身為液體或半固體，其可和傳遞媒劑以和形成傳遞媒劑相同之方法混合，即習用之半固體調配物混合方法。該混合之進行可利用適於在整個調配物中使成份得到均質分佈之方法，利用達成該均質性所需之任何順序混合該等成份。然而，該活性劑典型而言為一固體。必要的是，活性劑之顆粒大小必須小至(例如1-100 μm ，特定言之5-50 μm)足以使得到之組合物呈平滑狀。因此，除非該活性劑已經為微米級散劑，否則一般而言需先研磨成細顆粒，較佳為小於100 μm 並在和其他成分混合前先過篩。機械混合過程可在室溫下真空中進行，以避免氣泡發生。在本過程另一方面，機械混合過程可在室溫下或高於室溫而不需在真空中進行。如有必要，活性劑顆粒大小之另一大小縮減過程可利用將半固體混合物通過一球磨機或滾壓機而進行，以得到均質且一致之醫藥組合物。

該活性劑可和已經形成之傳遞媒劑混合，或直接和聚原酸酯和賦形劑共同混合。在本發明另一方面，該活性劑、

傳遞媒劑、聚原酸酯和賦形劑可以任何適用順序共同混合，得到均質且具有期望性質之產物。

該活性劑係以其可提供期望生物或治療作用之有效量存在於組合物中。因為該組合物持續釋出之性質，活性劑通常以多於習用單一劑量之量存在。在半固體聚原酸酯組合物中該活性劑之濃度可在一範圍內有所改變(例如以組合物為一整體計之0.1-80%重量百分比，較佳為0.3-60%重量百分比，更佳為0.5-40%重量百分比，例如1-30%重量百分比)，其視多種因素而定，例如該組合物之釋出方式、活性劑之治療上有效劑量，以及活性劑釋出期間希望的時間週期長短，在半固體聚原酸酯組合物活性劑中係介於約1-5%重量百分比之間，更佳為介於約2-3%重量百分比之間。

聚原酸酯之濃度可為組合物之1-99%重量百分比，較佳為5-40%重量百分比。賦形劑之總濃度為組合物之1-90%重量百分比，較佳為5-60%重量百分比，更佳為10-50%重量百分比。

吾人應了解，不一定必要的是，其他醫藥上可接受惰性劑，例如色素和防腐劑，亦可併入組合物中。

本發明之半固體醫藥組合物具有經改善之組織，其不具有黏性且為可流動。在本發明另一方面，本發明之半固體醫藥組合物經改善之組織，其具有黏性且亦為可流動。如本文中所使用，術語「黏性」係指組合物之物理性質，其中該組合物經輕微碰觸時即具有黏性。因此該組合物習用

上可以習用乳液或凝膠之方法用於皮膚或黏膜上。較佳之調配物係可輕易地用針筒注射或為可注射，意指其可輕易地由熟知用於局部塗抹或眼科調配物之該種習用管、可由無針頭注射器或由具有16口徑規或較小針頭(例如16-25口徑規)注射器而施藥，並以皮下注射、皮內注射或肌肉注射之方式注射。該調配物可利用熟習此項技藝者已知之各種方法，包括利用注射器、可注射器或管分注器，例如直接或間接地用於皮膚或傷口上。

經局部塗抹、注射投藥或任何投藥方式用藥後，包括用藥在皮膚上或皮下之開放性傷口後，該活性劑可由該組合物以持續或受控方式釋出。釋出速率可用各種方式調節或控制，以符合期望之治療作用。該速率可利用改變聚原酸酯中所含 α -羥基酸單元之莫耳百分比或利用選擇一特定賦形劑，或利用改變所選擇之賦形劑或其組合物之量而增加或降低。

該組合物亦為穩定之組合物。該活性劑之釋出速率不受殺菌輻射所影響。

特定組合物及該等組合物之用途

本發明例舉之組合物及該等用途包括：

(1)含有局部麻醉劑之組合物，並視需要組合腎上腺糖皮質類固醇，例如地塞米松(dexamethasone)、可體松(cortisone)、氫化可體松、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮化氟新龍

(fluocinolone acetonide)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、曲安西龍(triamcinolone)，及其類似物。其可用於局部疼痛之紓解延長或用於神經阻斷之延長，包括將該組合物沉積至手術部位。該用途將在下文另加以討論；

(2)含有癌症化學治療劑之組合物，例如在以上「活性劑」中所列之該等組合物，其可用於利用注射器或利用注射至腫瘤或手術部位或利用注射至腫瘤內或經摘除腫瘤之手術部位而沉積、用於腫瘤控制或治療；和/或用於腫瘤摘除後殘餘腫瘤細胞之腫瘤再生壓制；

(3)含有黃體酮類藥物之組合物，例如氟孕酮(拮抗劑)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、炔諾孕酮(norgestrel)、諾孕酯(norgestimate)、炔諾酮(norethindrone)及其類似物，用於同步發情或避孕；

(4)含有抗代謝物之組合物，例如氟尿嘧啶及其類似物，作為青光眼濾過手術之附屬物；含有抗血管生成劑之組合物，例如風車子阻生素(combrestatin)，用於視網膜斑痕萎縮症和視網膜血管生成症之治療；及其他用於眼科藥物受控釋出至眼睛之組合物；

(5)含有治療性聚胜肽物(蛋白質)之組合物，例如胰島素、LHRH拮抗劑及其類似物，用於該等聚胜肽物之受控傳遞，以防每日或其他經常性注射之所需；

(6)含有消炎藥物之組合物，例如非固醇類消炎藥(NSAIDs)，例如布洛芬(ibuprofen)、拿百疼(naproxen)、COX-1或COX-2抑制劑，及其類似物，或糖皮質類固醇，

可用於血管內用藥或用於注射；

(7)含有抗生素之組合物，其可用於注射之預防或治療，特定言之為用於將組合物用於手術部位以抑制術後感染，或用於傷口上或傷口內，或用於感染之抑制(例如來自傷口中之外來物體)；

(8)含有促進骨生成的蛋白質之組合物，例如骨生成蛋白質；

(9)含有DNA或其他聚核苷酸之組合物，例如反意寡核苷酸；

(10)含有止吐劑之組合物；

(11)含有疫苗內抗原之組合物；和

(12)含有兩或多種上列活性劑組合之組合物，可用於同步治療用藥。

受控-釋出止吐劑之傳遞

本發明另關於病患之嘔吐治療或預防方法，其包含5-HT₃拮抗劑之投藥，其中該5-HT₃會使和其他醫理上藥劑有關之噁心和/或嘔吐副作用降到最低。

在本發明另一方面，亦提供用於治療或預防嘔吐之醫藥組合物，包含一HT₃拮抗劑，配合至少一種醫藥上可接受載劑或賦形劑。

如本文中所述，術語「嘔吐」包括噁心和嘔吐。在本發明半固體可注射形式中HT₃拮抗劑係有利於急性、延遲或預先嘔吐之治療，包括由化療、放射治療、毒物、病毒或細菌感染、懷孕、前庭(例如動暈症、眩暈、頭暈和梅尼

爾氏症(Meniere's disease))、手術、偏頭痛和顱內壓變異引發之嘔吐。在本發明中使用之HT₃拮抗劑係對由放射和/或化療引發之嘔吐治療特別有用，例如在癌症治療期間、放射病；以及在術後噁心和嘔吐治療中。本發明之半固體可注射形式HT₃拮抗劑係對由抗腫瘤(細胞毒性)劑，包括例行上用於癌症化療之該等藥劑，所引發之嘔吐，以及由其他藥理藥劑，例如 α -2腎上腺素受體拮抗劑，例如育亨賓(yohimbine)、MK-912和MK-467，以及IV型環核苷酸磷酸二酯酶(PDE4)抑制劑，例如RS14203，CT-2450和喀利普蘭(rolipram)引發之嘔吐治療很有利。

化學治療藥劑之特定實例描述在例如D. J. Stewart之*Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances*, ed. J. Kucharczyk et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Fla., USA, 1991, pages 177-203, see page 188。常用化學治療藥劑之實例包括順鉑(cisplatin)達卡巴嗪(dacarbazine; DTIC)；更生黴素(dactinomycin)、氮芥(mechlorethamine; nitrogen mustard)、鏈佐星(streptozocin)、環磷醯胺、卡氮芥(carmustine; BCNU)、洛莫司汀(lomustine; CCNU)、多柔比星(doxorubicin)〔阿霉素(adriamycin)〕、柔紅黴素(daunorubicin)、丙卡巴肼(procarbazine)、絲裂黴素(mitomycin)、阿糖胞苷(cytarabine)、依託泊苷(etoposide)、甲氨蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、平陽黴素(bleomycin)和苯丁酸氮芥

(chlorambucil)(參見 R. J. Gralle 等人之 *Cancer Treatment Reports*, 1984, 68, 163-172)。

很多止吐劑習用以該等酸加成鹽類之形式存在，因為該等形式可提供水性注射介質中之溶解度。然而，因為大量酸存在於該局部止吐酸加成鹽類中將造成聚原酸酯更快速分解以及止吐劑之快速釋出，因此一般希望使用游離鹼形式之止吐劑。另外，止吐劑只能和小比例存在之酸加成鹽類(如必要，小量之酸加成鹽類可提供強化釋出)一起使用。

半固體可注射形式之本發明止吐劑可利用上述方法將該止吐劑併入傳遞媒劑中製備而得。該止吐劑之濃度可有從約0.1至80%重量百分比之變化，較佳為從約0.2至60%重量百分比，更佳為從約0.5至40%重量百分比，最佳為從約1至5%重量百分比，例如約2至3%重量百分比。之後將半固體組合物填入帶有16-25口徑規針頭之注射器中，並注射至經決定最有效之部位。本發明之半固體可注射組合物可用於可輕微溶解和可溶解兩種止吐劑之受控傳遞。

用於本發明之止吐劑之適用類別包括，例如5-HT₃拮抗劑，例如恩丹西酮(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)或曲匹西龍(tropisetron)；多巴胺拮抗劑例如甲氧氯普胺(metoclopramide)或多潘立酮(domperidone)；抗膽鹼劑例如東莨菪鹼(scopolamine)；GABA_B受體激動劑例如巴克勞芬(baclofen)；如WO 97/49710中所述之NK₁受體拮抗劑；或如在WO 99/67245中所述之GABA_Aα₂和/或α₃受體激動

劑。

在本發明中所使用之5-HT₃拮抗劑亦用於嘔吐之治療或預防，並結合使用熟習此項技藝者已知之其他止吐劑。

在一特定方面，其他適用於和本發明結合使用之止吐劑包括，例如 α -2腎上腺受體激動劑，包括例如可樂定(clonidine)、阿可樂定(apraclonidine)、對-胺基可樂定(para-aminoclonidine)、布利莫尼定(brimonidine)、萘甲唑啉(naphazoline)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、四氫唑啉(tetrahydrozoline)、曲馬唑啉(tramazoline)、地托咪啉(detomidine)、美托咪啉(medetomidine)、右美托咪啉(dexmedetomidine)、B-HT 920、B-HIT 933、甲苯噻嗪(xylazine)、利美尼啉(rilmenidine)、胍那苄(guanabenz)、胍法辛(guanfacine)、拉貝洛爾(labetalol)、去氧腎上腺素(phenylephrine)、美芬丁胺(mephentermine)、間羥胺(metaraminol)、甲氧胺(methoxamine)和甲苯噻嗪(xylazine)。

如上述提及，本發明中所使用之化合物或藥劑亦可用於嘔吐之治療或預防，並結合使用熟習此項技藝者已知之另一止吐劑，例如5-HT₃拮抗劑、多巴胺拮抗劑、抗膽鹼劑、GABA_B受體激動劑、NK₁受體拮抗劑以及GABA_A α_2 和/或 α_3 受體激動劑。

在本發明另一方面，止吐劑可以單一藥劑或以組合方式，分別使用該藥劑之鹽類或該等鹽類或混合物形式以及該藥劑之該鹽類形式。在本發明中所使用化合物之適用醫

藥上可接受鹽類包括酸加成鹽類，其可利用例如該化合物溶液和醫藥上可接受非毒性酸例如鹽酸、碘酸、反丁烯二酸、馬來酸、琥珀酸、醋酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸、硫酸及其類似物之混合而形成。胺基團之鹽類亦可包含第四銨鹽，其胺基氮原子帶有一烷基、烯基、炔基或芳烷基基團。其中該化合物帶有一酸性基團，例如羧酸基團，本發明亦涵蓋其鹽類，較佳為其無-毒性醫藥上可接受鹽類，例如其鈉、鉀和鈣鹽。

應了解當使用本發明之組合時，5-HT₃拮抗劑和其他止吐劑將以本發明之半固體可注射形式共同投藥予一病人。在本發明一方面，該等化合物可在相同之醫藥可接受載劑中，並因此同時投藥。

當組合投藥時，5-HT₃拮抗劑和其他止吐醫藥品可以半固體可注射形式之單一產品或以分離之醫藥組合物方式，以符合希望作用顯示之比例存在。特定言之，5-HT₃拮抗劑和其他止吐劑將適於介於0.001至1和1000至1之間，且特定言之介於0.01至1和100至1之間。

本發明另指可用於改善伴隨病人嘔吐發生之症狀，包含投藥予該病人一5-HT₃拮抗劑。本發明之5-HT₃拮抗劑可以足以治療或預防症狀和/或基於病人體內和嘔吐相關病因之劑量投藥予病人。

受控釋出局部麻醉劑之傳遞

局部麻醉劑可導致暫時性神經傳導阻斷並提供疼痛舒緩，可持續數分鐘至數小時。該等物質經常可用於預防手

術過程、牙齒修補或外傷時的疼痛。

合成局部麻醉劑可分成兩：輕微可溶解化合物和可溶解化合物。習用上而言，可溶解局部麻醉劑可局部塗抹或注射用藥，輕微可溶解局部麻醉劑只可為皮膚上用藥。習用上可利用注射投藥之局部麻醉劑亦可分成兩組，酯類和非-酯類。該酯類包括(1)苯甲酸酯類[哌羅卡因(piperocaine)、美普卡因(meprylcaine)和異布卡因(isobucaine)]；(2)對-胺基苯甲酸酯類[普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、丁胺卡因(butethamine)、丙氧卡因(propoxycaine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)]；(3)間-胺基苯甲酸酯類[間丁胺卡因(metabutethamine)、碧蘭麻卡因(primacaine)]；以及(4)對-乙氧基苯甲酸酯(parethoxycaine)。非-酯類為鹽基苯胺類(鹽胺類或非酯類，其包括布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、吡咯卡因(pyrrrocaine)和丙胺卡因(prilocaine)。

很多局部麻醉劑習用以該等酸加成鹽類之形式存在，因可提供水性注射介質中溶解度。然而，因為大量酸存在於該局部麻醉酸加成鹽類中將造成聚原酸酯更快速分解以及局部麻醉劑之釋出，因此一般希望使用游離鹼形式之局部麻醉劑，或只和一小部分存在之酸加成鹽類(如必要，小量之酸加成鹽類可提供強化釋出)一起使用。

半固體可注射形式之本發明局部麻醉劑可利用上述方法將該局部麻醉劑併入傳遞媒劑中製備而得。該局部麻醉劑

之濃度可加以改變，從約0.1-80%重量百分比，較佳為從約1-60%重量百分比，更佳為從約0.5-40%重量百分比，最佳為從約1-5%重量百分比，例如約2-3%重量百分比。該半固體組合物可直接用藥於手術切除部位或經由適當大小之針頭進行皮下注射。在另一方面，可將半固體組合物填入帶有16-25口徑規針頭之注射器中，並注射疼痛或準備進行手術過程之部位。本發明之半固體可注射組合物可用於可輕微溶解和可溶解兩種局部麻醉劑之受控傳遞。

因為局部麻醉劑作用之持續時間和其確實和神經組織接觸之時間成比例，因此本發明可注射傳遞系統使麻醉劑可在神經之局部化維持一段延長之時間，其將大大地延長麻醉劑之作用。

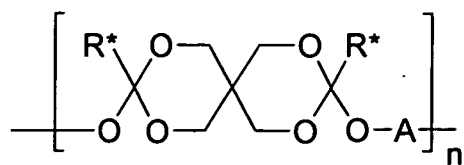
有很多作者包括 Berde 等人之美國專利第 6,046,187 號和相關專利建議，腎上腺糖皮質類固醇類之共同投藥將延長或增強局部麻醉劑特定言之受控釋出局部麻醉劑之作用；且含有一局部麻醉劑和一腎上腺糖皮質類固醇之調配物，及其用於受控釋出局部麻醉劑之該等用途，係在本發明範疇內。

本發明觀點

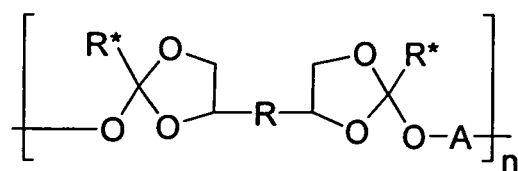
在本發明一方面，可提供一包含下列之醫藥組合物：

(A) 半固態傳遞媒劑，包含：

(i) 如式 I 或式 II 之聚原酸酯



(I)



(II)

其中：

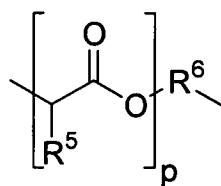
R 為一鍵、 $-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_b-\text{O}-(\text{CH}_2)_c-$ ；其中 a 為 1 至 10 之整數，且 b 和 c 分別為 1 至 5 之整數；

R* 為 C₁₋₄ 烷基；

n 為至少 5 之整數；且

A 為 R¹、R²、R³ 或 R⁴，其中

R¹ 為：

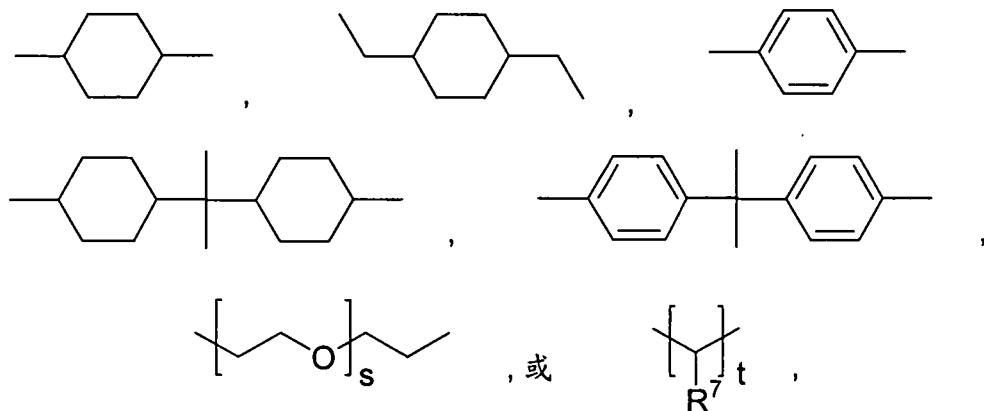


其中：

p 為 1 至 20 之整數；

R⁵ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；且

R⁶ 為：



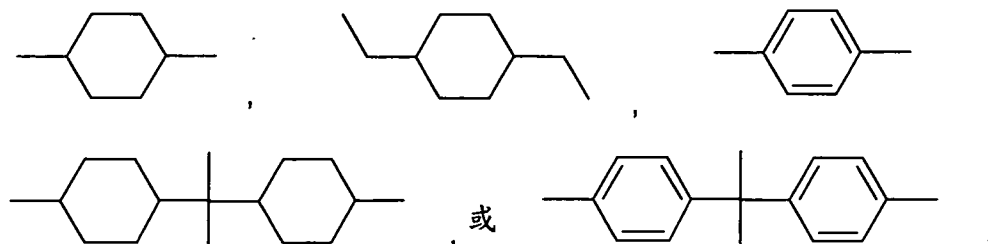
其中：

s 為 0 至 30 之整數；

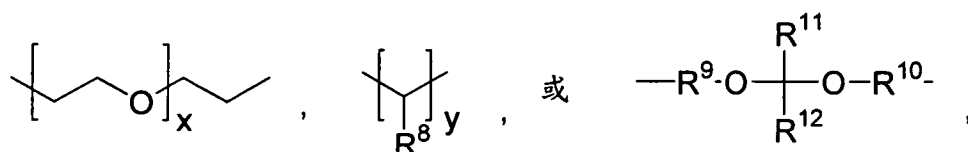
t為2至200之整數；且

R^7 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^2 為；



R^3 為：



其中：

x為0至30之整數；

y為2至200之整數；

R^8 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^9 和 R^{10} 分別為 C_{1-12} 烯基；

R^{11} 為氫或 C_{1-6} 烷基且 R^{12} 為 C_{1-6} 烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 共同為 C_{3-10} 烯基；且

R^4 為含有至少一種官能基之二醇之殘基，其係分別選自醯胺、醯亞胺、尿素和胺基甲酸酯基團；

其中A單元至少有0.01莫耳百分比為式 R^1 ；且

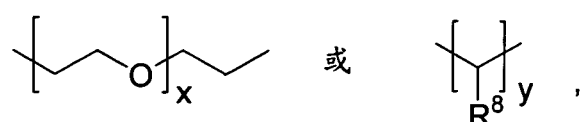
(ii) 醫藥上可接受聚原酸酯-可相容液體賦形劑，其係選自具有分子量介於200和4000間之聚乙二醇醚衍生物、具有分子量介於400和4000間之聚乙二醇共聚物、 C_{2-19} 脂肪族羧酸或該等酸混合物之單-、二-或三-甘油酯、烷氧基化四氫糠醇類及該

等 C_{1-4} 烷基醚類和 C_{2-19} 脂肪族羧酸酯類和生物可相容油脂；及

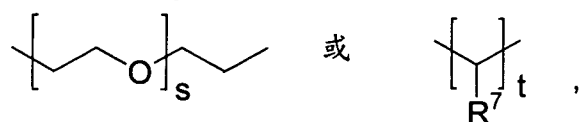
(B) 一止吐劑，和/或一麻醉劑。

在本發明另一方面，其可提供以上之半固態傳遞媒劑，其中聚原酸酯之濃度範圍從1%至99%重量百分比。在一變化形式中，聚原酸酯具有分子量介於1,000和20,000之間。在另一方面，式 R^1 之A單位分率係介於1和90%莫耳百分比之間。

在本發明一方面，聚原酸酯如式I，其終無任何單元使得A等於 R^2 ， R^3 為：



其中 x 為0至10之整數； y 為2至30之整數；且 R^6 為：



其中 s 為0至10之整數， t 為2至30之整數，且 R^5 、 R^7 和 R^8 分別為氫或甲基。在一變化形式中， R^3 和 R^6 皆為 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ ， R^5 為甲基，且 p 為1或2。在另一變化形式中， R^3 和 R^6 兩者皆為 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_9-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ ， R^5 為甲基，且 p 為1或2。

在本發明另一方面，其可提供一醫藥組合物，其中麻醉劑係選自下列組成之基團：布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、吡咯卡因(pyrrrocaine)和丙胺卡因(prilocaine)。在一變化形式中，該組合物中麻醉劑之濃度為約1-5%重量百分比。

在本發明一方面，其可提供以上之組合物，其中該止吐劑為格拉司瓊(granisetron)。在一變化形式中，止吐劑之分率係從組合物之0.1%至80%重量百分比。在另一變化形式中，止吐劑之分率係從組合物之1%至5%重量百分比。

在本發明另一方面，該組合物為以局部塗抹、可用針筒注射或可注射形式。

然而在本發明另一方面，其可提供一組合物，其中該止吐劑係選自下列組成之基團：5-HT₃拮抗劑、多巴胺拮抗劑、抗膽鹼劑、GABA_B受體激動劑、NK₁受體拮抗劑和GABA_Aα₂和/或α₃受體激動劑。在一變化形式中，該止吐劑為5-HT₃拮抗劑。在另一變化形式中，5-HT₃拮抗劑係選自恩丹西酮(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)和曲匹西龍(tropisetron)組成之基團。

然而在本發明另一方面，其可提供以上之醫藥組合物，另包含第二止吐劑以形成一組合之組合物。在一變化形式中，第二止吐劑係選自下列組成之基團：α-2腎上腺受體激動劑、多巴胺拮抗劑、抗膽鹼劑、GABA_B受體激動劑、NK₁受體拮抗劑和GABA_Aα₂和/或α₃受體激動劑。在另一變化形式中，α-2腎上腺受體激動劑係選自下列組成之基團：可樂定(clonidine)、阿可樂定(apraclonidine)、對-氨基可樂定(para-aminoclonidine)、溴莫尼定(brimonidine)、萘甲唑啉(naphazoline)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、四氫唑啉(tetrahydrozoline)、曲馬唑啉(tramazoline)、地托咪啉(detomidine)、美托咪啉(medetomidine)、右美托咪啉

(dexmedetomidine)、B-HT 920、B-HIT 933、甲苯噻嗪(xylazine)、利美尼啉(rilmenidine)、胍那苄(guanabenz)、胍法辛(guanfacine)、拉貝洛爾(labetalol)、去氧腎上腺素(phenylephrine)、美芬丁胺(mephentermine)、間羥胺(metaraminol)、甲氧胺(methoxamine)和甲苯噻嗪(xylazine)。

在本發明另一方面，其可提供需要接受治療之病人其因化療引發之嘔吐、由放射引發之噁心和嘔吐，和/或由手術後引發之噁心和嘔吐之治療方法，其包含投藥予病人以上之組合物，包含本發明之5-HT₃拮抗劑。在以上方法之變化中，5-HT₃拮抗劑係選自恩丹西酮(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)和曲匹西龍(tropisetron)組成之基團。在以上方法另一變化形式中，病人為人類。然而在本方法另一變化形式中，投藥包含將5-HT₃拮抗劑沉積至手術部位。

在本發明另一方面，其可在需要之病人身上提供用於預防由化療引發之嘔吐之方法，其細胞含投藥予該病人以上含有5-HT₃拮抗劑之組合物。在一變化形式中，5-HT₃拮抗劑係選自由恩丹西酮(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)和曲匹西龍(tropisetron)組成之基團。在以上方法之另一變化形式中，該病人為人類。

在另一方面，其可在需要之病人身上提供改善病人症狀之方法，其係因化療藥劑引發之嘔吐、因放射引發之噁心和嘔吐和/或因術後引發之噁心和嘔吐所伴隨發生之症

狀，包含投藥予該病人包含5-HT₃拮抗劑之本發明組合物。在一變化形式中，5-HT₃拮抗劑係選自恩丹西酮(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)和曲匹西龍(tropisetron)組成之基團。在以上方法之一變化形式中，該病人為人類。

在本發明另一方面，其可在需要之病人身上提供預防因化療藥劑引發之嘔吐、因放射引發之噁心和嘔吐和/或因術後引發之噁心和嘔吐之方法，包含投藥予該病人包含5-HT₃拮抗劑和第二止吐劑之本發明組合物。在一變化形式中，第二止吐劑為選自下列其團組成之化合物： α -2腎上腺受體激動劑、多巴胺拮抗劑、抗膽鹼劑、GABA_B受體激動劑、NK₁受體拮抗劑和—GABA_A α_2 和/或 α_3 受體激動劑。

然而在本發明另一方面，其可提供製備本發明傳遞媒劑之方法，包含在缺乏溶劑情況下在一溫度介於約20和150°C之間混合成份(A)和(B)。

然而在本發明另一方面，其可提供製備以上醫藥組合物之方法，其中該止吐劑為固體形式，包含：(1)視需要研磨該活性劑以減少該活性劑之顆粒大小；(2)混合該活性劑和傳遞媒劑；並(3)視需要研磨該組合物以減少活性劑之顆粒大小。

然而在本發明另一方面，其可提供製備本發明醫藥組合物之方法，其中該止吐劑和/或該麻醉劑為固體形式，包含：(1)將聚原酸酯加溫至70°C；(2)-將活性劑於120-150°C

溶解在賦形劑中，並且(3)將70℃聚原酸酯混合至120℃活性劑在賦形劑中之溶液，並裝有一攪拌器，在下列條件下攪拌以得到均質分布之成份：(a)在一惰性氣體中，例如氫氣或氮氣，(b)視需要將混合容器加溫至70℃；或(c)視需要在混合過程中使得混合物溫度能在環境條件下達到平衡。

實例

實例 1

聚原酸酯之製備

下列合成說明了代表性聚原酸酯之製備方法。該等起始物質係為市售可得或可如下列單元中和美國專利第4,549,010和5,968,543號中所描述。

1(a)在本實例中聚原酸酯可由3,9-二(亞乙基)-2,4,8,10-四呋螺[5.5]十一烷 (DETOSU)、三乙二醇(TEG)和三乙烯基乙二醇單甘醇酸交酯(TEG-mGL)製備而得。三種成分(DETOSU:TEG:TEG-mGL)之莫耳比為65:95:5。

在嚴格無水情況下，將DETOSU(6.898 g, 32.5 mmol)、TEG(7.133 g, 47.5 mmol)和TEG-mGL(0.521g, 2.5 mmol)放入250 mL圓底燒瓶中並將混合物溶解在無水乙酸乙酯(16 mL)中。將水楊酸溶液之乙酸乙酯(12滴，10 mg/mL)加到該溶液中以起始聚合反應。使溶液在數分鐘內加熱至沸騰，使其冷卻至室溫，之後利用旋轉蒸發方式於40-50℃進行濃縮。將燒瓶轉換至真空爐中，並在40℃乾燥2小時，接著在70℃繼續乾燥3小時。該物質為分子量約為

4000之半固體物質。

1(b)在本實例中，聚原酸酯可由DETOSU、TEG和三乙烯乙二醇二甘醇酸交酯(TEG-diGL)製備而得。三種成份之莫耳比(DETOSU:TEG:TEG-diGL)為65:80:20。遵循實例1(a)之程序，使DETOSU(6.898 g, 32.5 mmol)、TEG(6.007 g, 40 mmol)和TEG-diGL(2.662 g, 10 mmol)反應。該反應將得到具有分子量2000之半固體物質。

1(c)在本實例中，聚原酸酯可由DETOSU、TEG和TEG-diGL製備而得。三種成分之莫耳比(DETOSU:TEG:TEG-diGL)為60:70:30。遵循實例1(a)之程序，使DETOSU(25.470 g, 120 mmol)、TEG(21.024 g, 140 mmol)和TEG-diGL(15.973 g, 60 mmol)反應。該反應將得到具有分子量約為2000之半固體物質。

其他聚原酸酯，例如含有式IV之二乙烯酮縮醛類之該等聚原酸酯，和/或含有式HO-R¹-OH、HO-R²-OH、HO-R³-OH和HO-R⁴-OH之二醇類之該等聚原酸酯，可利用相似之方法製備。

1(d)在本實例中，聚原酸酯可由DETOSU、TEG和TEG-diGL製備而得。三種成分(DETOSU:TEG:TEG-diGL)之莫耳比為90:80:20。在嚴格無水條件下，將DETOSU(114.61 g, 540 mmol)溶解在2L燒瓶之450 mL無水THF和TEG中(72.08 g, 480 mmol)，並將TEG-diGL(1.95 g, 120 mmol)放入500 mL圓底燒瓶中，並溶解在無水THF (50 mL)中。TEG-diGL溶液加到DETOSU和TEG之溶液中以起始聚合反

應。使溶液在數分鐘內加熱至沸騰，使其冷卻至室溫，之後利用旋轉蒸發方式在50℃進行濃縮，接著在80℃繼續進行濃縮。該物質為分子量約為6,500之半固體物質。

實例2

醫藥組合物之製備

2(a)半固體醫藥組合物可和作為活性劑之布比卡因(bupivacaine)製備而得，首先將布比卡因研磨成細顆粒並過篩，接著將經選擇量之聚原酸酯和賦形劑混合。在室溫下真空中進行混合過程。布比卡因(bupivacaine)顆粒之進一步減小可讓半固體組合物通過球磨機而發生。

A.60%重量百分比之聚原酸酯(DETOSU/TEG/TEG-mGL
60:95:5)

40%重量百分比之布比卡因(bupivacaine)(控制組)

B.40%重量百分比之聚原酸酯(DETOSU/TEG/TEG-mGL
60:95:5)

40%重量百分比之布比卡因(bupivacaine)

20%重量百分比之聚乙二醇單甲基醚550

C.60%重量百分比之聚原酸酯(DETOSU/TEG/TEG-diGL
60:80:20)

40%重量百分比之布比卡因(bupivacaine)(控制組)

D.40%重量百分比之聚原酸酯(DETOSU/TEG/TEG-diGL
60:80:20)

40%重量百分比之布比卡因(bupivacaine)

20%重量百分比之聚乙二醇單甲基醚550

E. 20% 重量百分比之聚原酸酯 (DETOSU/TEG/TEG-diGL 60:70:30)

40% 重量百分比之布比卡因 (bupivacaine)

40% 重量百分比之聚乙二醇單甲基醚

組合物 B、D 和 E 具有非-黏性、可流動組織。極具黏性組織之組合物 A 和 C 很難掌控並顯示其之可針筒注射性極差。

2(b) 半固體醫藥組合物和作為活性劑之甲哌卡因 (mepivacaine) 可利用將甲哌卡因 (mepivacaine) 於溫度介於 120°C 和 150°C 在容器中溶解在賦形劑醚 550 中製備而得，並混合至特定量之聚原酸酯中，其已預先加溫至 70°C，使其在一分離容器中成為可流動。該調配物可在兩容器間另外加以轉換以確保所有成份能完全轉換至單一容器中，並在氫氣或氮氣環境下另外加以混合。該混合之發生或可或可不要在 70°C 加溫混合容器，以維持所有成份都能均質分佈在該調配物中所需之流動性質調配物。該調配物之組合物實例如下所示：

77.6% 重量百分比之聚原酸酯 (DETOSU:TEG:TEG-diGL 之莫耳比 90:80:20)

19.4% 重量百分比之聚乙二醇單甲基醚 550

3.0% 重量百分比之甲哌卡因 (mepivacaine)

2(c) 半固體醫藥組合物和作為格拉司瓊 (granisetron) 如描述在實例 2(b) 之方法製備以得到下列組合物：

78.4% 重量百分比之聚原酸酯 (DETOSU:TEG:TEG-diGL

之莫耳比 90:80:20)

19.6%重量百分比之聚乙二醇單甲基醚550

2.0%重量百分比之格拉司瓊(granisetron)

2(d)半固態傳遞媒劑可以類似實例2(b)中描述之方法製備而得，以省略步驟將活性醫藥成份溶解在賦形劑中。半固態傳遞媒劑之組合物實例如下所示：

80%重量百分比之聚原酸酯(DETOSU:TEG:TEG-diGL之莫耳比為 90:80:20)

20%重量百分比之聚乙二醇單甲基醚550

含有其他聚原酸酯，例如含有式IV之二乙烯酮縮醛類之該等聚原酸酯和含有式HO-R¹-OH、HO-R²-OH、HO-R³-OH和HO-R⁴-OH之其他二醇類之該等聚原酸酯，以及不同之活性劑，和/或不同比例之其他組合物，可以相似方式製備。

實例 3

該醫藥組合物之釋出檔案資料

將實例2之半固體組合物放入有螺旋蓋之瓶中。將100 mL之50 mM PBS(pH 7.4)加到每個瓶中。將試驗瓶轉移至37 °C培養器中並放在旋轉振動器(36 rpm)上。在各種時間點上，將瓶子從培養器中除去並將約5 mL之樣本除去並用HPLC於263 nm 分析布比卡因(bupivacaine)含量。將緩衝液之剩餘體積除去並用100 mL新鮮緩衝液取代。

組合物B在控制組組合物A中具有增加之釋出速率。

組合物D具有和控制組組合物C相似之釋出速率。

該等試驗結果證實，本發明之該醫藥組合物具有之好處為該組合物之釋出速率可以各種方法調整和控制。可利用如美國專利第5,968,543號中揭示之方法，改變聚原酸酯中含有 α -羥酸之單元的莫耳百分比，或利用選擇特定之賦形劑，或利用改變組合物中賦形劑之濃度，或所有該等因素之組合，將釋出速率調整至符合希望之治療作用。

將組合物經過輻射，使用上述試驗20天後，組合物E之釋出速率在輻射前和後顯示沒有明顯不同。

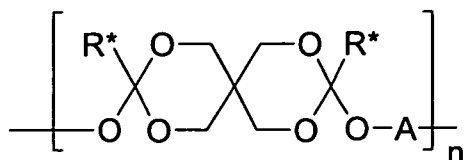
前述提供之方法主要是用於說明之目的。對於熟習此項技藝者已經很明顯的是，分子結構、在傳遞媒劑或醫藥組合物中各種成分之比例、製造方法和文中描述之本發明其他參數可以各種方法另加以修飾或取代，而不脫離本發明之精神和範疇。例如異於本文中前述特定劑量之有效劑量可用以作為，因為任何症狀而用上示之本發明化合物加以治療之哺乳動物之回應中的一種變化結果。同樣地，經觀察到之特定醫藥反應可根據並視所選擇之特定活性化合物或是否有本醫藥載劑而定，以及調配物之種類以及所使用之投藥模式，以及結果中得到之該預期變化或不同皆涵蓋在根據本發明之目標和練習中。因此，希望本發明可利用下列申請專利範圍之範疇加以定義，且該申請專利範圍亦盡可能合理地廣泛加以解釋。

十、申請專利範圍：

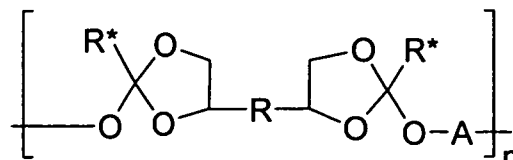
1. 一種醫藥組合物包含，

(A) 半固態傳遞媒劑，包含：

(i) 一種式 I 或式 II 之聚原酸酯



(I)



(II)

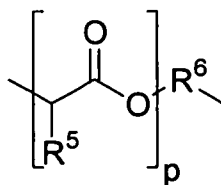
其中：

R 為一鍵， $-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_b-\text{O}-(\text{CH}_2)_c-$ ，其中 a 為 1 至 10

之整數，且 b 和 c 各自分別為 1 至 5 之整數；

R* 為 C_{1-4} 烷基；

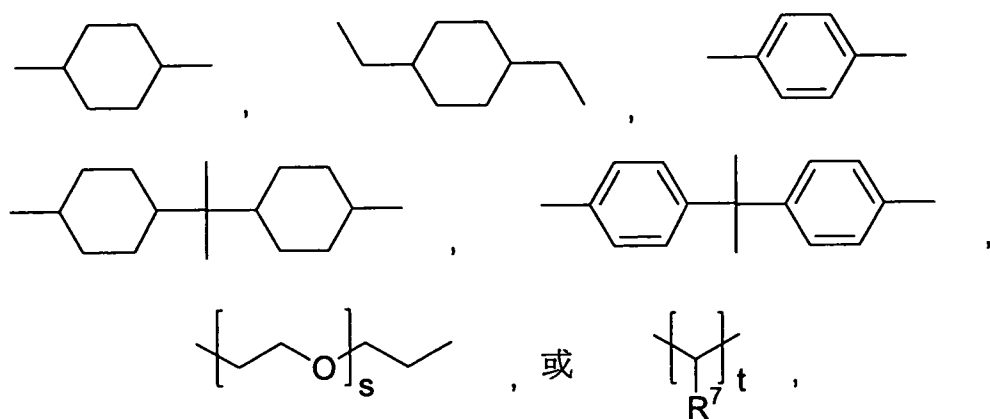
n 為至少 5 之整數；且

A 為 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 ，其中 R^1 為

其中：

p 為 1 至 20 之整數；

 R^5 為氫或 C_{1-4} 烷基；且 R^6 為：



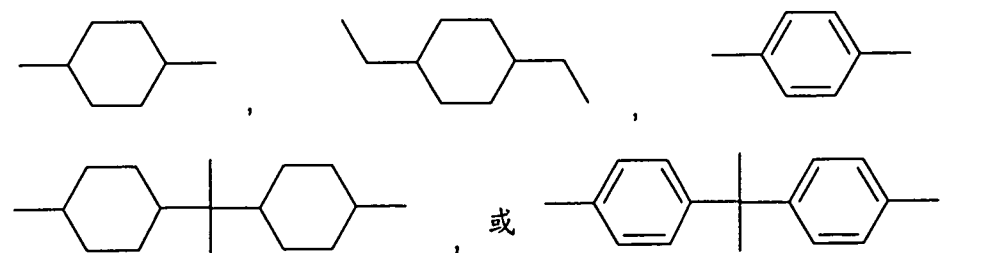
其中：

s 為 0 至 30 之整數；

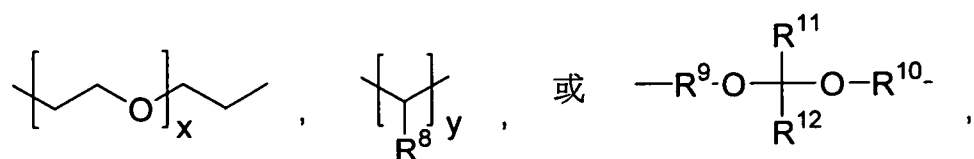
t 為 2 至 200 之整數；且

R^7 為 氫 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 為：



R^3 為：



其中：

x 為 0 至 30 之整數；

y 為 2 至 200 之整數；

R^8 為 氫 或 C_{1-4} 烷基；

R^9 和 R^{10} 各自分別為 C_{1-12} 烯基；

R^{11} 為氫或 C_{1-6} 烷基且 R^{12} 為 C_{1-6} 烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 共同為 C_{3-10} 烯基，且

R^4 為含有至少一種官能基之二醇殘基，該官能基係各自分別選自醯胺、醯亞胺、尿素及胺基甲酸酯基團；

其中至少 0.01 莫耳百分比之 A 單元為式 R^1 ，及

(ii) 醫藥上可接受之聚原酸酯-可相容液體賦形

劑，係選自分子量介於 200 和 4000 之間之聚乙

二醇醚衍生物、分子量介於 400 和 4000 之間之

聚乙二醇共聚物、 C_{2-19} 脂肪族羧酸之單-、二-

或三-甘油酯或該等酸之混合物、烷氧基化四

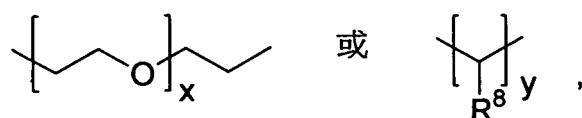
氫糠醇類及其 C_{1-4} 烷基醚類和 C_{2-19} 脂肪族羧酸

酯類，及生物可相容油脂；及

(B) 一止吐劑，其係格拉司瓊 (granisetron)。

2. 如請求項 1 之醫藥組合物，其聚原酸酯之濃度範圍係 1 至 99 重量%。
3. 如請求項 1 之醫藥組合物，其聚原酸酯具有分子量介於 1,000 和 20,000。
4. 如請求項 1 之醫藥組合物，其 A 單元為式 R^1 之分率為介於 1 和 90 莫耳百分比。
5. 如請求項 1 之醫藥組合物，其聚原酸酯為式 I，其中：
該等單元中沒有一個具有 A 等於 R^2 ；

R^3 為：

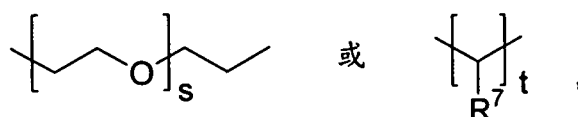


其中：

x 為 0 至 10 之整數；

y 為 2 至 30 之整數；且

R^6 為：



其中：

s 為 0 至 10 之整數；

t 為 2 至 30 之整數；且

R^5 、 R^7 和 R^8 分別為氫或甲基。

6. 如請求項 5 之醫藥組合物，其中：

R^3 和 R^6 兩者皆為 $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$ ；

R^5 為甲基；且

p 為 1 或 2。

7. 如請求項 5 之醫藥組合物，其中：

R^3 和 R^6 兩者皆為 $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_9\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$ ；

R^5 為甲基；且

p 為 1 或 2。

8. 如請求項 1 之醫藥組合物，其止吐劑之分率為組合物之

0.1至80重量%。

9. 如請求項8之醫藥組合物，其止吐劑之分率為組合物之1至5重量%。

10. 如請求項1之醫藥組合物，其該組合物為局部塗抹、可用針筒注射或可注射之形式。

11. 如請求項1之醫藥組合物，另包含第二止吐劑以形成一組合之組合物。

12. 如請求項11之醫藥組合物，其中第二止吐劑係選自由下列組成之群： α -2腎上腺受體激動劑、多巴胺拮抗劑、抗膽鹼劑、GABA_B受體激動劑、NK₁受體拮抗劑和GABA_A α_2 和/或 α_3 受體激動劑。

13. 如請求項12之醫藥組合物，其 α -2腎上腺受體激動劑係選自由下列組成之群：可樂定(clonidine)、阿可樂定(apraclonidine)、對-胺基可樂定(para-aminoclonidine)、布利莫尼定(brimonidine)、萘甲唑啉(naphazoline)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、四氫唑啉(tetrahydrozoline)、曲馬唑啉(tramazoline)、地托咪啉(detomidine)、美托咪啉(medetomidine)、右美托咪啉(dexmedetomidine)、B-HT 920、B-HIT 933、甲苯噻嗪(xylazine)、利美尼啉(rilmenidine)、胍那苳(guanabenz)、胍法辛(guanfacine)、拉貝洛爾(labetalol)、去氧腎上腺素

(phenylephrine)、美芬丁胺(mephentermine)、間羥胺(metaraminol)、甲氧胺(methoxamine)和甲苯噻嗪(xylazine)。

14. 一種如請求項1之組合物在製備藥劑之用途，該藥劑係用於治療病患因化學療法藥劑引發之嘔吐、因放射療法引發噁心和嘔吐。

15. 如請求項14之用途，其中該病患為人類。

16. 如請求項15之用途，其中該治療包含將該藥劑置於手術部位。

17. 一種如請求項1之組合物在製備藥劑之用途，該藥劑係用於預防病患因化學療法藥劑引發之嘔吐。

18. 如請求項17之用途，其中該病患為人類。

19. 一種如請求項1之組合物在製備藥劑之用途，該藥劑係用於改善病患因化學療法藥劑引發之嘔吐、因放射療法引發噁心和嘔吐和/或因手術後引發噁心和嘔吐發生之症狀。

20. 如請求項19之用途，其中該病患為人類。

21. 一種如請求項1之組合物及一第二止吐劑在製備藥劑之用途，該藥劑係用於預防病患因化學療法藥劑引發之嘔吐、因放射療法引發噁心和嘔吐和/或因手術後引發噁心和嘔吐。

22. 如請求項21之用途，其中該第二止吐劑為選自由下列所組成之群： α -2腎上腺受體激動劑、多巴胺拮抗劑、抗膽鹼劑、GABA_B受體激動劑、NK₁受體拮抗劑和GABA_A α ₂和/或 α ₃受體激動劑。

23. 一種製備請求項1之傳遞媒劑之方法，包含於約20和150°C之間在無溶劑存在下混合成分(A)和(B)。

24. 一種製備請求項1之醫藥組合物之方法，其止吐劑為固體形式，包含：

(1) 視需要研磨該活性劑，以減小該活性劑之顆粒大小；

(2) 混合該活性劑和傳遞媒劑；和

(3) 視需要研磨該組合物，以減小該活性劑之顆粒大小。

25. 一種製備請求項1之醫藥組合物之方法，其止吐劑係固體形式，包含：

(1) 將聚原酸酯加溫至70°C；

(2) 將活性劑於120-150°C溶解在賦形劑中；並且

(3) 用攪拌機在下列條件下將70°C之聚原酸酯混合至

120°C之活性劑於賦形劑之溶液中，以得到該等成分之均質分布：

(a) 在惰性環境下，

(b)視需要將混合容器加溫至70℃；或

(c)視需要在混合過程期間於環境溫度下使混合物之
溫度達到平衡。