



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I729371 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108111046

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/485 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K31/439 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K9/06 (2006.01)**A61P17/04 (2006.01)*

(30)優先權：2018/03/29 美國

62/650,108

(71)申請人：順天醫藥生技股份有限公司 (中華民國) LUMOSA THERAPEUTICS CO., LTD.

(TW)

臺北市南港區園區街 3 之 2 號 4 樓

(72)發明人：黃文英 HUANG, WEN YING (TW)；李展榮 LI, CHAN JUNG (TW)；周志光 CHOU,

DAVID CHIH KUANG (TW)；田宥恩 TIEN, YU EN (TW)；郭書瑋 GUO, SHU WEI

(TW)

(74)代理人：李世章；秦建譜

(56)參考文獻：

US 6225321B1

US 2008/0069779A1

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：9 共 57 頁

(54)名稱

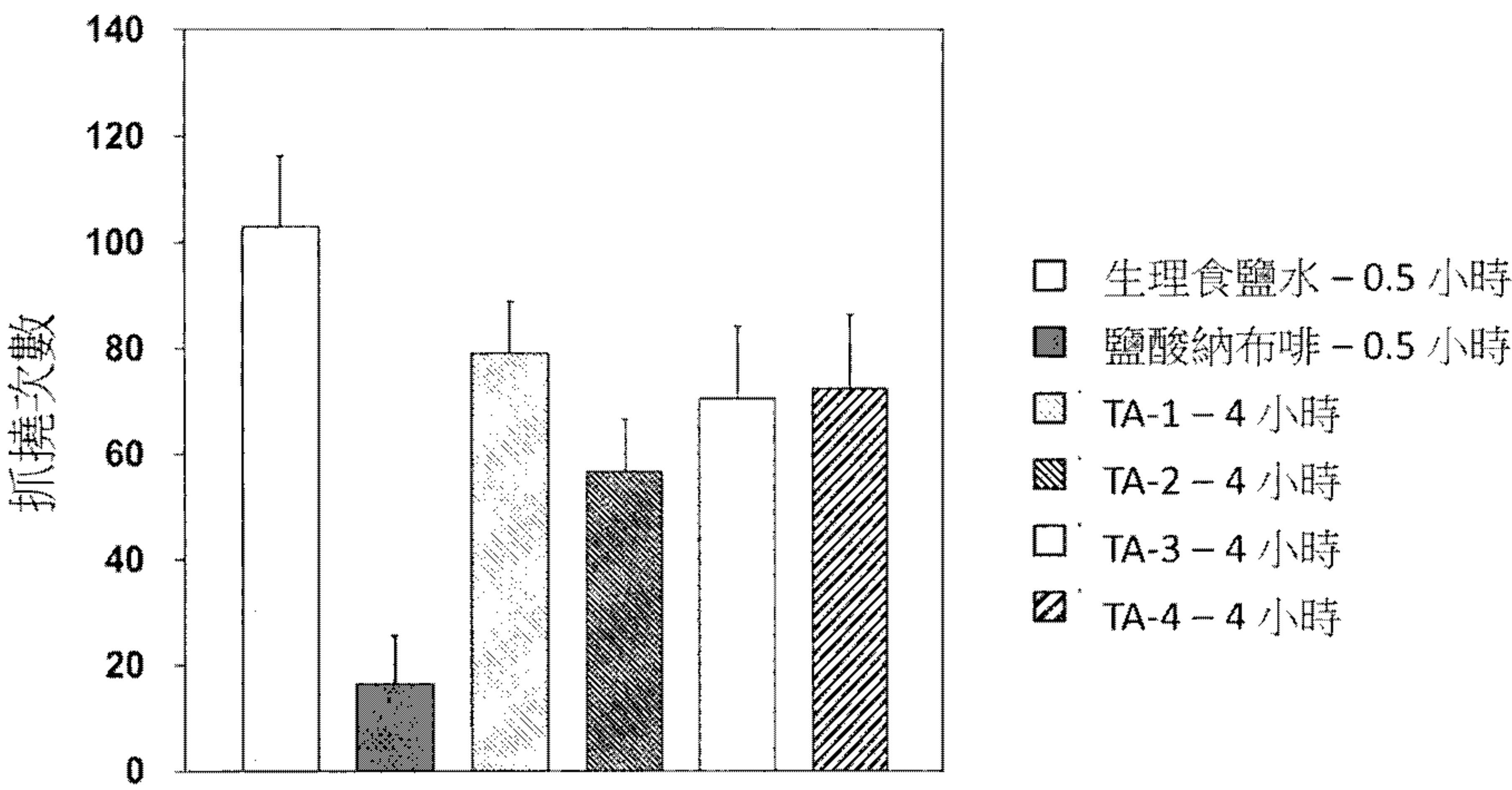
治療搔癢症的組合物與方法

(57)摘要

本文公開了癸二醯二納布啡酯(SDE)的外用藥物組合物和使用該組合物治療搔癢、疼痛和發炎症狀的方法。

Disclosed herein are topical pharmaceutical compositions of Sebacoyl Dinalbuphine Ester (SDE) and methods of using such compositions for treating pruritus, pain, and inflammatory conditions.

指定代表圖：



第7圖

I729371

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

治療搔癢症的組合物與方法 / COMPOSITIONS AND METHODS FOR
TREATING PRURITUS

【中文】

本文公開了癸二醯二納布啡酯 (SDE) 的外用藥物組合物和使用該組合物治療搔癢、疼痛和發炎症狀的方法。

【英文】

Disclosed herein are topical pharmaceutical compositions of Sebacoyl Dinalbuphine Ester (SDE) and methods of using such compositions for treating pruritus, pain, and inflammatory conditions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第 (7) 圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

治療搔癢症的組合物與方法 / COMPOSITIONS AND METHODS FOR
TREATING PRURITUS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及以癸二醯二納布啡酯 (SDE，也稱為二納布啡癸二酸酯、塞地納布啡) 配製的外用藥物組合物，和通過本文所公開的組合物的外用地投予以治療搔癢和相關症狀以及疼痛和/或發炎症狀的方法。

【先前技術】

【0002】 皮膚是人體最大的器官。皮膚是異質的多層組織，其主要功能是通过作為吸收外源分子的有效屏障發揮作用從而保護身體免受外部環境的影響。通常，人類皮膚包括兩層，外層 (表皮)，和底層 (真皮)。真皮是一使皮膚具有彈性的結締組織層，並由三種主要類型的細胞，纖維母細胞、巨噬細胞和脂肪細胞構成。另外，真皮由諸如膠原蛋白、彈性蛋白和纖維外基質等成分的基質構成。表皮的主要功能是調節分泌和體溫，防止脫水和感染。然而，皮膚的疾病或病症往往會損害表皮的功能，並可能限制外層保護身體的能力。事實上，皮膚狀況和皮膚刺激是許多人的共同問題。

【0003】 真皮的厚度為3至5毫米，包含纖維蛋白 (膠原蛋白和彈性蛋白) 及糖胺聚糖、鹽類和水的纖維間膠質的混合物。I型和II型膠原蛋白占真皮乾重的大約75%。血管和淋巴管、游離神經末梢、毛囊以及皮脂腺和汗腺分布在真皮中。毛囊和汗腺導管在皮膚表面上直接向外開放。

【0004】 表皮（不包括作為最外層的角質層）是活體組織。表皮沒有血管化，營養物由真皮表皮連接處擴散以維持其活性。存在代表表皮中細胞生命不同階段的五層。從內到外這些層依次為生髮（或基底）層、棘狀層、顆粒層、透明層和角質層。角質層細胞（角質細胞）是緻密的、功能性死亡、無核的並充滿角蛋白。角質層的排列是緊密地充滿了角化細胞和細胞間脂質，其在角質細胞的周圍形成數個雙層。

【0005】 搔癢，或癢，是引起抓撓欲望的不舒服的皮膚感覺。它可能涉及整個皮膚（泛發性搔癢）或僅是特定的區域，如頭皮、上背、手臂或腹股溝（局部性搔癢）。雖然搔癢可能是急性的，例如，由於蟲咬，但慢性搔癢起源於許多不同的原因。這是一種使人虛弱的症狀，相當於慢性疼痛，其對生活品質產生負面影響。例如，搔癢會引起憤怒、無助的感覺和挫折，而持續的搔癢會嚴重擾亂睡眠和注意力。參見Blume-Peytavi等，*Atopic dermatitis in children: management of pruritus*，*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*，26：2-8，2012；Chang等，*Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance*，*Pediatrics*，134：e397-405，2014。

【0006】 慢性搔癢影響全世界數以百萬計的人，儘管可靠的流行病學資料非常有限。患有某些疾病和症狀的患者報導有較高的慢性搔癢發生率，包括那些患有銀屑病、霍奇金氏症、透析患者和真性紅血球增多症（polycythaemia vera）的患者。參見Metz等，*CME Dermatol*，3：3，124-143，2008。慢性搔癢也是皮膚T淋巴細胞瘤的普遍症狀，這種疾病包括蕈狀肉芽腫（mycosis fungoides）和Sezar症候群。參見Meyer等，*Acta Derm Venereol*，90：12-17，2010。搔癢是老年患者最常見的皮膚病症。參見Beauregard等，

Arch. Dermatol , 123 : 1638-43 , 1987 。搔癢通常是某些藥物的副作用，例如EGF受體拮抗劑。Hu等，Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management , *J. Am. Acad. Dermatol* , 55(2) : 317-26 , 2007 。

【0007】 抗組胺藥有時能有效治療急性蕁麻疹引起的搔癢，但許多慢性搔癢性疾病卻對常規H1受體拮抗劑反應不佳。Tey等，*Br. J. Dermatol* , 165(1):5-7 , 2011 。除了微弱功效外，抗組胺藥還會引起無法忍受的嗜睡。其他目前的療法具有各種限制。例如，如加巴噴丁等抗驚厥藥抑制脊髓中的搔癢感知機制，但由於起效緩慢所致其使用受到限制。諸如納洛酮、納美芬、納曲酮等鴉片受體拮抗劑可減輕肝腎疾病患者的搔癢症狀，然而出現了明顯的中樞神經和胃腸道副作用。Bergasa等，*Hepatology* , 44(5) : 1317-23 , 2006 。

【0008】 外用皮質類固醇是治療與發炎性皮膚病有關的急性搔癢症的第一線藥物。儘管確切的作用機制尚不清楚，但外用皮質類固醇被認為能啟動抑制細胞激素的活化的糖皮質激受體，從而減少局部發炎並間接控制搔癢。因此，儘管醫療實踐者經常使用它來治療患有病因不明的搔癢症患者，但必須強調的是，外用皮質類固醇對非發炎性搔癢患者沒有任何益處。參見Elmariah等，Topical Therapies for Pruritus , *Semin. Cutan , Med. Surg.* 30(2) : 118-126 , 2011 。

【0009】 皮膚穿透是開發針對搔癢的有效外用藥物的重要障礙。穿透途徑包括穿過表皮和皮膚附屬器官，特別是毛囊和汗腺（它們形成了通往完整表皮的另外的途徑）。皮膚附屬器官，僅代表人體皮膚總表面積的

0.1%，這種途徑對藥物穿透通量的貢獻很小。近來，有人提出，通過皮膚附屬器官的途徑對大多數藥物在穩定狀態下的皮膚吸收率貢獻很小；然而，這種途徑卻可以使帶電分子和大極性化合物穿透。皮膚穿透的主要途徑是通過完整的表皮，並鑒定出兩條主要路徑：通過角質層脂質的胞內途徑和通過角化細胞的跨細胞途徑。在兩種情況中，藥物必須擴散到細胞間脂質基質中，這被認為是皮膚吸收藥物的主要決定因素。參見Alexander等，Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery, *J. Control. Rev.*, 164(1): 26-40, 2012；Desai等，Investigation of follicular and non-follicular pathways for polyarginine and oleic acid modified nanoparticles, *Pharm. Res.*, 30(4):1037-49, 2013。通過細胞間脂質基質的擴散被認為限於分子量小於500 Da的較小的分子。Naik等，Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technol Today*, 3: 318-26, 2000。這對於較大的藥物來說是有問題的，這些藥物代表了用於治療用途的大多數活性藥物。Bos等，The 500 Dalton rule for skin penetration of chemical compounds and drugs, *Exp. Dermatol.*, 9(3): 165-9, 2000。

【0010】 鴉片類藥物是從鴉片中提煉出來的藥物，包括嗎啡、可待因和多種半合成類鴉片同系物。鴉片類藥物包括鴉片劑和所有具有類嗎啡活性的促效劑和拮抗劑以及天然存在的內源性和合成類鴉片肽。雖然嗎啡和其他類嗎啡鴉片促效劑通常用於提供止痛，但副作用的嚴重程度和高發生率限制了它們的使用。鴉片類藥物施用的常見副作用包括鎮靜、頭暈、噁心、嘔吐、便秘和呼吸抑制。身體依賴、耐受性和成癮也是臨床關注的問

題。鴉片類藥物使用最常見的副作用是便秘和噁心，這可能難以控制且往往不會發展耐受性。參見Benyamin等，Opioid complications and side effects，*Pain Physician*，11(2 Suppl)：S105-20，2008。

【0011】 三種典型鴉片受體被研究認為是鴉片類藥物效應的媒介物。這些鴉片受體被分類為mu（“μ”）、kappa（“κ”）和delta（“δ”）。納布啡是14-羥基嗎啡的衍生物，並且與鴉片μ-受體促效劑氧化嗎啡酮和鴉片μ-受體拮抗劑納洛酮的結構相關。Gustein等，（23章：Opioid Analgesics，*Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*，第10版，McGraw Hill 2001，569-619頁）指出納布啡通過競爭性拮抗鴉片μ-受體並同時作為鴉片κ-受體的促效劑而發揮其臨床藥理作用，因此是“鴉片促效劑-拮抗劑”類藥物（其通過這種雙重藥理學過程發揮作用機制）的一員。納布啡已被用於治療急性、慢性和術後疼痛。

【0012】 癸二醯二納布啡酯（SDE），也稱為塞地納布啡，是分子量為881 Da的納布啡的前藥。作為前藥的優點，特別是SDE，在於其長期療效和受控釋放，延長了一次劑量的有效時間。SDE分子包含通過癸二酸連接物酯化的兩個納布啡分子。由於內生性酯酶的廣泛地存在，前藥的酯鍵傾向被有效地水解，從而達到活性藥物的持續釋放。

【0013】 Sung和他的同事已經報導了納布啡和具有增加的親脂性的某些低分子量的納布啡前藥（納布啡新戊酸酯、納布啡庚酸酯和納布啡癸酸酯）能夠通過皮膚擴散。參見Sung等，Delivery of nalbuphine and its prodrugs across skin by passive diffusion and iontophoresis，*Journal of Controlled Release*，67：1-8，2000。與此相反，這些研究者隨後報告說SDE

“超過了皮膚的被動滲透的臨界點”，因此不適合穿皮遞送。Huang等，*Int. J. Pharmaceu*，297：162-171，2005。根據這些發現，納布啡和其他低分子量鴉片類似物的製劑（但非SDE）已被建議用於治療搔癢症。參見美國專利號9,624,233；U.S公開號2014/0179727。然而，全身投予有效劑量的納布啡來治療搔癢症會導致不良反應，如噁心、嘔吐和嗜睡（參見表4，*Am J Nephrol* 2017；46：450-458）。本文中公開的實施方式基於令人驚訝的發現，即某些製劑中的SDE能夠擴散到皮膚中，並且儘管先前有相反的報導，適合外用地投予。

【發明內容】

【0014】 在某些實施例中，一外用的非水性藥物組合物包含癸二醯二納布啡酯(SDE)或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0015】 在某些實施例中，一種治療搔癢症、疼痛和/或發炎症狀的方法，包括對有需要的受試者外用地投予一藥學有效量的本文公開的藥物組合物。

【0016】 在一些實施例中，本發明包括一外用的非水性藥物組合物，所述組合物包含癸二醯二納布啡酯(SDE)或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0017】 在某些實施例中，所述至少一種藥學上可接受的賦形劑是一種經皮促進劑。在各種實施例中，所述經皮促進劑是選自異山梨醇二甲醚、二乙二醇單乙醚、蓖麻油和油醇。

【0018】 在一些實施例中，所述至少一種藥學上可接受的賦形劑是一種增稠劑。在各種實施例中，所述增稠劑選自PEG 4000、軟石蠟、羥丙基纖

維素（HPC）和硬脂酸。

【0019】 在一些實施例中，所述至少一種藥學上可接受的賦形劑是一溶劑。在某些實施例中，所述溶劑選自PEG 400、己二酸二異丙酯、苯甲酸苄酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、肉豆蔻酸異丙酯（IPM）、三辛/三癸甘油酯和液體石蠟。

【0020】 在各種實施例中，所述至少一種或藥學上可接受的賦形劑是一抗氧化劑。在一些實施方式中，所述抗氧化劑選自二丁基羥基甲苯（BHT）、丁基羥基茴香醚（BHA）、乙二胺四乙酸（EDTA）、五倍子酸丙酯、抗壞血酸、檸檬酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、 α -生育酚和 α -生育酚乙酸酯。

【0021】 本發明的某些藥物組合物包含一溶劑、一增稠劑和一經皮促進劑。

【0022】 本發明的特定的藥物組合物包含：約0.1%至約5%（重量/重量）的SDE；約34%至約85%（重量/重量）的溶劑；約0.8%至約40%（重量/重量）的增稠劑；和約0%至約65%（重量/重量）的經皮促進劑。

【0023】 本發明的其他藥物組合物包含：約0.1%至約2%（重量/重量）的SDE；約0%至約15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚；約44%至約70%（重量/重量）的PEG 400；約0%至約10%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚；約15%（重量/重量）的己二酸二異丙酯和約16%（重量/重量）的PEG 4000。

【0024】 本發明的各種藥物組合物包含：約0.1%至約5.1%（重量/重量）的SDE；約0重量%至約15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚；約14%至約65%（重量/重量）的PEG 400；約10%至約50%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚；約15%至約20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；和約0.8%（重

量/重量)的羥丙基纖維素。

【0025】 本說明書的某些藥物組合物包含：約0.1%至4%(重量/重量)的SDE；約15%(重量/重量)的異山梨醇二甲醚；14.1%(重量/重量)的PEG 400；約50%(重量/重量)的二乙二醇單乙醚；約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯；和約0.8%(重量/重量)的羥丙基纖維素。

【0026】 本發明的某些藥物組合物包含約4%(重量/重量)的SDE。

【0027】 本發明的各種藥物組合物包含：約0.1%至約3.2%(重量/重量)的SDE；約5%至約25%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯；約0%至約10%(重量/重量)的油醇；約0%至約20%(重量/重量)的蓖麻油；約5%至約15%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯；約0%至約25%(重量/重量)的液體石蠟；約10%至約30%(重量/重量)的己二酸二異丙酯；約26%至約45%(重量/重量)的軟石蠟和約0%至約8%(重量/重量)的硬脂酸。

【0028】 本發明的某些藥物組合物包含：約0.1%至約2%(重量/重量)的SDE；約16%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯；約14%(重量/重量)的蓖麻油；約10%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯；約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯；約32%(重量/重量)的軟石蠟；和約0%至8%(重量/重量)的硬脂酸。

【0029】 在某些實施例中，本發明提供了治療疾病的方法，所述方法包括對有需要的受試者外用地投予一藥學有效量的藥物組合物，所述藥物組合物包含SDE或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0030】 在一些實施例中，本發明提供用於治療選自搔癢症、疼痛或發炎症狀的疾病的方法。

【0031】 在各種實施例中，所述搔癢症是尿毒性搔癢、異位性皮膚炎或結節性癢疹。

【0032】 在所公開方法的一些實施例中，所述藥物組合物的投予為每天三次、每天兩次、每天一次或每2、3、4、5、6或7天一次。

【0033】 在所公開方法的一些實施例中，所述藥物組合物在2、4、6、8、12、24、48或72小時的過程中由SDE釋放納布啡。

【0034】 在所公開方法的一些實施例中，所述藥物組合物作為外用凝膠、外用油膏、外用乳液、外用泡沫或外用乳霜投予。

【0035】 在所公開方法的一些實施例中，投予後24小時真皮和表皮中的SDE濃度高於循環中的SDE濃度。

【0036】 在所公開方法的一些實施例中，搔癢的症狀得到緩解或部分緩解。

【0037】 在所公開方法的一些實施例中，所述受試者不會經歷鴉片類藥物引起的副作用。

【圖式簡單說明】

【0038】

第1A圖：SDE在真皮、表皮和收集液中的累積。

第1B圖：納布啡在真皮、表皮和收集液中的累積。

第2A圖：表皮中SDE和納布啡累積的比較。

第2B圖：真皮中SDE和納布啡累積的比較。

第2C圖：收集液中SDE和納布啡累積的比較。

第3圖：皮下投予SDE的抗搔癢作用。

第4圖：外用投予SDE的抗搔癢作用-非水性凝膠劑型。

第5圖：外用投予SDE非水性凝膠劑型後納布啡的血藥濃度。

第6A圖：SDE在表皮、真皮和收集液中的累積。

第6B圖：納布啡在表皮、真皮和收集液中的累積。

第7圖：外用投予SDE的抗搔癢作用-非水性油膏劑型。

第8圖：外用投予SDE非水性油膏劑型後納布啡的血藥濃度。

第9A-B圖：劑型P1-P8在4°C和25°C下2週後的外觀。第9A圖顯示在25°C下2週後的劑型P1-P8。第9B圖顯示在4°C下2週後的劑型P1-P8。

【實施方式】

【0039】 如本文中所用，單數形式“一個(a)”、“一種(an)”和“所述(the)”也意在包括複數形式，除非上下文中另有明確說明。此外，就術語“having（具有）”、“has（具有）”或其變體在說明書和/或申請專利範圍中使用所達到的程度，這些術語意在以類似於術語“包括”的方式包括在內。

【0040】 如本文中所用，術語“約”和“近似”意指由本領域的普通技術人員確定的特定值的可接受誤差範圍內，這部分地取決於如何測量或確定該值，即測量系統的局限性。在一些實施例中，“約”指的是所表述的值的正或負10%的範圍。在說明書和申請專利範圍中描述特定值時，除非另做說明，否則應當假定術語“約”指的是特定值的可接受誤差範圍內。此外，本文中描述的所有範圍包括端點以及端點之間的所有的數值。除非上下文另有說明，術語“或”將被理解為“和/或”。

【0041】 術語“藥學上可接受的”意指對於動物或人類的體內使用是生物上或藥理學上可相容的。在一些實施例中，“藥學上可接受的”意思是由聯邦或州政府的管理機構批准的，或是在美國藥典或其他公認的藥典中所列出可用於動物、尤其是人類的。

【0042】 本文中所用的術語“組合物”旨在包括含有預先決定的量或比例的特定成分的產物，以及包括直接或間接由該特定量的特定成分的組合獲得的任何產。與藥物組合物有關的該術語旨在包括包含一種或多種活性成分和可選的藥學上可接受的載體的產物，以及直接或間接由任何兩種以上的成分的組合、複合和聚集獲得、或由一種或多種成分的離解獲得、或由一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用獲得的任何產物。通常，藥物組合物如下製備：使活性成分與液體載體或極細的固體載體或二者均勻緊密的結合，然後在必要時使產物成型為所需劑型。在藥物組合物中，活性目標化合物的含量足以及在疾病的過程或狀況下產生所需的效果。因此，在一些實施方式中，本發明的藥物組合物包括通過混合0.1%至75%的活性成分與藥學上可接受的載體而製成的任何組合物。在其他的實施方式中，本發明的藥物組合物包括通過混合0.1%至50%的活性成分與藥學上可接受的載體而製成的任何組合物。在其他的實施方式中，本發明的藥物組合物包括通過混合0.1%至25%的活性成分與藥學上可接受的載體而製成的任何組合物。在某些實施方式中，本發明的藥物組合物包括通過混合0.1%至10%的活性成分與藥學上可接受的載體而製成的任何組合物。在其他的實施方式中，本發明的藥物組合物包括通過混合0.1%至5%的活性成分與藥學上可接受的載體而製成的任何組合物。

【0043】 本文中所用的術語“非水性”是意指水含量為約10%(重量百分比)或更少的劑型。術語“非水性”並不排除來自製劑中任何一種或多種成分的痕量殘餘水份。在一些實施方式中，非水性製劑包含少於約5 %(重量百分比)的水、或少於約3%(重量百分比)的水、或少於約2%(重量百分比)的水、或少於約1%(重量百分比)的水、或少於約0.5%(重量百分比)的水。

【0044】 術語“溶劑”指的是一種物質，通常是液體，在所述溶劑中溶質溶解形成溶液。如本文中所用，溶劑包括減少蒸發從而增加皮膚的水分含量的皮膚調理劑或潤膚劑。溶劑的實例包括但不限於聚乙二醇（PEG）400、己二酸二異丙酯、苯甲酸苄酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、肉豆蔻酸異丙酯（IPM）、三辛/三癸甘油酯（中鏈甘油三酯）和液體石蠟（礦物油）等等。

【0045】 術語“經皮促進劑”是指增強藥物穿透進入皮膚的試劑。這些試劑經由萃取或流體化脂雙層而干擾皮膚屏障，從而幫助其他分子穿過皮膚屏障。其實例包括但不限於異山梨醇二甲醚、二乙二醇單乙醚、蓖麻油和油醇等等。

【0046】 術語“增稠劑”指的是實質上不改變液體的其他性質的條件下增大液體粘度的物質，或是被專門設計為使得表皮更為柔軟和更柔韌的物質。增稠劑還可以改善其他組分或乳劑的懸浮，這提高混合物的穩定性。實例包括但不限於聚乙二醇（PEG）4000、軟石蠟（凡士林）、羥丙基纖維素（HPC）和硬脂酸等等。

【0047】 術語“抗氧化劑”指的是穩定製劑或提供針對諸如氧化等降解的保護的一種藥學上可接受的賦形劑。其實例包括但不限於二丁基羥基甲苯（BHT）、丁基羥基茴香醚（BHA）、乙二胺四乙酸（EDTA）、五倍

子酸丙酯、抗壞血酸、檸檬酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、 α -生育酚和 α -生育酚乙酸酯等等。

【0048】 正如本說明書中所用的，術語“受試者”包括但不限於人類或動物。示例性動物包括但不限於諸如小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、牛、豬、猴、黑猩猩、狒狒或獼猴等哺乳動物。

【0049】 本文中所用的術語“治療”定義為針對受試者的治療劑的施用或投予，所述受試者具有搔癢，疼痛，炎症或相關狀況，搔癢、疼痛、炎症的症狀，或易患搔癢、疼痛或炎症或相關狀況，其目的在於，與沒有治療的症狀相比，所述治療劑單獨的或與另一種治療劑併用能夠治療、治癒、緩解、減輕、改變、補救、改良、改善或影響病況，病況的一種或多種症狀。結果應被認為是對潛在病症的治療，而不管病症的全部或僅部分症狀是否治療、治癒、緩解、減輕、改變、補救、改良、改善或受影響。

【0050】 本文中所用的術語“搔癢”被定義為引發抓撓衝動的感覺，可以是急性或慢性的。在各種實施方式中，搔癢症狀可以是尿毒性搔癢、異位性皮膚炎、癢疹、神經性皮炎、水源性搔癢、異位性皮膚炎、光敏性皮炎、特發性搔癢、慢性單純苔癬、結節性癢疹、銀屑病、膽汁淤積性搔癢、接觸型皮膚炎、脂溢性皮炎、自體敏感性皮膚炎、毛蟲皮膚炎、濕疹、皮脂缺乏症、老年皮膚搔癢、昆蟲蜇傷、疥瘡、蕁麻疹、皰疹、膿皰病、癬、扁平癬、尋常痤瘡、或內臟疾病併發的搔癢、肘部搔癢、燒傷引起的搔癢、癌症引起的搔癢、神經病性搔癢、嗎啡引起的搔癢、多發性硬化症相關搔癢、皰疹後搔癢、大皰性類天皰瘡、內赫頓綜合症(Netherton syndrome)、或因中毒或其他刺激而發癢。

【0051】 如本文中所用，“SDE”意指癸二醯二納布啡酯（也稱為二納布啡癸二酸酯、塞地納布啡）和/或其藥學上可接受的鹽。

【0052】 組合物

【0053】 本文中描述的是可用於治療搔癢、疼痛和發炎症狀的外用藥物組合物。組合物和方法基於出乎預料的發現，即某些SDE製劑能夠穿透真皮和表皮。SDE大於通常被認為具有穿透表皮和真皮特性的分子。例如，為了允許皮膚滲透，藥物化合物通常必須具有的分子量為小於500 Da。參見Naik等，Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function，Pharm Sci Technol Today，3：318-26，2000。儘管SDE的分子量為881 Da，但本文中揭露的SDE製劑卻具有出乎意料的穿透皮膚中並累積在皮膚中的能力。

【0054】 在各種實施方式中，外用的非水性藥物組合物包含癸二醯二納布啡酯（SDE）或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑。賦形劑可以有助於潤滑性、可流動性、生物利用度、分解，並可能賦予某種形式的抗微生物功能。

【0055】 在各種實施方式中，所述至少一種藥學上可接受的賦形劑是一經皮促進劑，例如，異山梨醇二甲醚、二乙二醇單乙醚、蓖麻油和油醇。本領域技術人員已知的其他表皮經皮促進劑包括但不限於醇類、烷醇類、烷酮類，如苧醇、癸醇、乙醇、辛醇和丙醇；多元醇及其酯，如丁二醇、乙二醇、甘油、1,2,6-己三醇、聚乙二醇、丙二醇單辛酸酯和丙二醇單月桂酸酯；脂肪酸，如月桂酸、油酸和戊酸；脂肪酸酯，如油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯和丙酸甲酯；醯胺類和其他含氮化合物，如二乙醇胺、二甲基乙

醯胺、二甲基甲醯胺、乙醇胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、三乙醇胺和尿素；己二酸二異丙酯、異山梨醇二甲醚；醚類，如二乙二醇單乙醚和二乙二醇單甲醚；有機酸，如檸檬酸、水楊酸、水楊酸鹽和琥珀酸；吡咯烷酮，如2-吡咯烷酮；1-取代的氮雜環庚烷-2-酮類，如1-n-十二烷基環氮雜環庚烷-2-酮（月桂氮卓酮）；亞砷類，如癸基甲基亞砷和二甲基亞砷；油醇；蓖麻油。

【0056】 在各種實施方式中，所述至少一種藥學上可接受的賦形劑是一增稠劑，例如，聚乙二醇（PEG）4000、軟石蠟、硬脂酸、羥丙基纖維素（HPC）和本領域技術人員已知的其他物質。例如，增稠劑可以是微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羥乙基纖維素（HEC）、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸（卡波姆）、透明質酸鈉（透明質酸）、阿拉伯樹膠、糊精、聚乙二醇800-8000、多糖（如葡萄糖結合劑(dextrate)、關華豆膠、黃原膠）、C12-C22的飽和脂肪酸和聚醚類。

【0057】 在各種實施方式中，所述至少一種藥學上可接受的賦形劑是一溶劑。溶劑例如可以是PEG 400、己二酸二異丙酯、苯甲酸苄酯、N-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）、肉豆蔻酸異丙酯（IPM）、三辛/三癸甘油酯（中鏈甘油三酯）、液體石蠟和本領域技術人員已知的其他物質。例如，溶劑可以是醇、蓖麻油、3-[(3-膽胺丙基)二甲基胺]-1-丙烷磺酸、膽固醇NF、膽酸、檸檬酸、3-環己烯-1-甲醇、無水乙醇、去氧膽酸、二乙二醇單乙醚、二異丙醇胺（1:9）、α-二甲基-α-(4-甲基-3-戊烯基)、乙氧基二甘醇、乙氧基化醇、乙醇、乙二醇、脂肪醇檸檬酸酯、甘油、1-十六醇、1,2,6-己三醇、己二

醇、羥丙基 β 環糊精、異丙醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、卵磷脂、礦物油、2-甲基-1,3-丙二醇、油醇、磷酸、聚乙二醇、聚乙二醇200-600、聚乙二醇1000單十六烷基醚、聚乙二醇單硬脂酸酯、聚乙二醇20鯨蜡硬脂醇醚(cetostearyl)、聚氧丙烯15-硬脂醚、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯20/40/60/80、氫氧化鉀、碳酸丙烯酯、丙二醇、丙基乙二醇4、新戊醇、SD醇40、十二烷硫酸鈉、山梨醇單硬脂酸酯、山梨醇硬脂酸酯、牛磺去氧膽酸、三乙酸甘油酯、三乙二醇、1,3-丙二醇、矽靈(dimethicone)、凡士林、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、植物油和苯氧乙醇。

【0058】 在各種實施方式中，至少一種藥學上可接受的賦形劑是抗氧化劑。在某些實施方式中，抗氧化劑是二丁基羥基甲苯(BHT)。在其他的實施方式中，抗氧化劑是丁基羥基茴香醚(BHA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、五倍子酸丙酯、抗壞血酸、檸檬酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、 α -生育酚、 α -生育酚乙酸酯和本領域技術人員已知的其他物質。其實例包括但不限於抗壞血酸多肽、抗壞血酸二棕櫚酸酯、焦亞硫酸鉀、抗壞血酸磷酸鎂、五倍子酸丙酯抗壞血酸鈉、焦亞硫酸鈉、抗壞血酸磷酸鈉/膽甾醇磷酸鈉、亞硫酸氫鈉、異抗壞血酸鈉、硫代硫酸鈉、維生素E、煙酸生育酚酯和3,4-二羥基苯甲酸。

【0059】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含溶劑、增稠劑和經皮促進劑。

【0060】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含約0.1%至約5%（重量/重量）的SDE、約34%至約85%（重量/重量）的溶劑、約0.8%至約40%（重量/重量）的增稠劑和約0%至約65%（重量/重量）的經皮促進

劑。

【0061】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約0.1%至約2%（重量/重量）的SDE，約0%至約15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚，約44%至約70%（重量/重量）的PEG 400，約0%至約10%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚，約15%（重量/重量）的己二酸二異丙酯和約16%（重量/重量）的PEG 4000。

【0062】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約0.1%至約5.1%（重量/重量）的SDE，約0重量%至約15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚，約14%至約65%（重量/重量）的PEG 400，約10%至約50%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚，約15%至約20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯和約0.8%（重量/重量）的羥丙基纖維素。

【0063】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約0.1%至4.1%（重量/重量）的SDE，約15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚，約14.1%（重量/重量）的PEG 400、約50%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚，約20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯和約0.8%（重量/重量）的羥丙基纖維素。

【0064】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含約4%（重量/重量）的SDE。

【0065】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約0.1%至約3.2%（重量/重量）的SDE，約5%至約25%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯，約0%至約10%（重量/重量）的油醇，約0%至約20%（重量/重量）的蓖麻油，約5%至約15%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯，約0%至約25%

(重量/重量)的液體石蠟，約10%至約30%(重量/重量)的己二酸二異丙酯，約26%至約45%(重量/重量)的軟石蠟和約0%至約8%(重量/重量)的硬脂酸。

【0066】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約0.1%至約2%(重量/重量)的SDE，約16%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯，約14%(重量/重量)的蓖麻油，約10%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯，約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯，約32%(重量/重量)的軟石蠟和約0%至8%(重量/重量)的硬脂酸。

【0067】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約0.5%至約1.4%(重量/重量)的SDE，約0%至約15%(重量/重量)的異山梨醇二甲醚，約44%至約70%(重量/重量)的PEG 400，約0%至約10%(重量/重量)的二乙二醇單乙醚，約15%(重量/重量)的己二酸二異丙酯和約16%(重量/重量)的PEG 4000。

【0068】 在各種實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約1.3%至約4.1%(重量/重量)的SDE，約0%至約15%(重量/重量)的異山梨醇二甲醚，約14%至約65%(重量/重量)的PEG 400，約10%至約50%(重量/重量)的二乙二醇單乙醚，約15%至約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯和約0%至約0.8%(重量/重量)的羥丙基纖維素。在某些實施方式中，所述藥物組合物還包含約5%至15%(重量/重量)的苯甲酸苄酯。在其他的實施方式中，所述藥物組合物還包含約15%(重量/重量)的NMP。

【0069】 在一些實施方式中，所述非水性藥物組合物包含：約4.1%(重量/重量)的SDE，約15%(重量/重量)的異山梨醇二甲醚，14.1%(重

量/重量)的PEG 400,約50%(重量/重量)的二乙二醇單乙醚,約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯和約0.8%(重量/重量)的羥丙基纖維素。

【0070】 在各種實施方式中,所述非水性藥物組合物包含:約0.4%至約1.5%(重量/重量)的SDE,約5%至約20%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯,約0%至約15%(重量/重量)的蓖麻油,約0%至約10%(重量/重量)的油醇,約9.9%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯,約0%至約25%(重量/重量)的液體石蠟,約10%至約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯,約32%(重量/重量)的軟石蠟和約0%至約8%(重量/重量)的硬脂酸。在其他的實施方式中,所述藥物組合物還包含約10%(重量/重量)的苯甲酸苄酯。

【0071】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含:約0.1%至約2%(重量/重量)的SDE,約18%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯,約14%(重量/重量)的蓖麻油,約10%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯,約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯、約32%至約37%(重量/重量)的軟石蠟和約0%至約4%(重量/重量)的硬脂酸。

【0072】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含約1%(重量/重量)的SDE,約18%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯,約14%(重量/重量)的蓖麻油,約10%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯,約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯,約33%(重量/重量)的軟石蠟和約4%(重量/重量)的硬脂酸。

【0073】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含:約1%(重量/重量)的SDE,約18%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯,約14%(重量/

重量)的蓖麻油,約10%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯,約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯和約37%(重量/重量)的軟石蠟。

【0074】 在一些實施方式中,本文中所公開的非水性藥物組合物還包含抗氧化劑。

【0075】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含溶劑和/或經皮促進劑。

【0076】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含:約0.1%至約1%(重量/重量)的SDE,約79%至約90%(重量/重量)的溶劑和約9%至20%(重量/重量)的經皮促進劑。

【0077】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含:約0.1%至約1%(重量/重量)的SDE,約10%至約25%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯,約9%至約20%(重量/重量)的蓖麻油,約5%至約15%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯,約14%至約30%(重量/重量)的己二酸二異丙酯和約26%至45%(重量/重量)的液體石蠟。

【0078】 在一些實施方式中,所述非水性藥物組合物包含:約1%(重量/重量)的SDE,約18%(重量/重量)的肉豆蔻酸異丙酯,約14%(重量/重量)的蓖麻油,約10%(重量/重量)的三辛/三癸甘油酯,約20%(重量/重量)的己二酸二異丙酯和約37%(重量/重量)的液體石蠟。

【0079】 方法

【0080】 本文公開內容的部分重點在於以下發現:外用投予的SDE可以從某些製劑中穿透表皮和真皮。不希望受到理論的束縛,外用的SDE穿透表皮和真皮並在其中累積,在其中SDE被去酯化,導致納布啡在皮膚中

的局部釋放延長。本文中公開內容也關注了外用地施用SDE劑型的治療，特別是外用地投予SDE的抗搔癢活性。

【0081】 在各種實施方式中，治療病症的方法包括對有需要的受試者外用地投予藥學有效量的藥物組合物，所述藥物組合物包含SDE的或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0082】 在各種實施方式中，所述病症選自搔癢症狀、疼痛或發炎症狀。

【0083】 在各種實施方式中，病症是搔癢症狀。在各種實施方式中，搔癢症狀可以是尿毒性搔癢、特應性皮炎、癢疹、神經性皮炎、水源性搔癢、異位性皮膚炎、光敏性皮膚炎、特發性搔癢、慢性單純苔癬、結節性癢疹、銀屑病、膽汁淤積性搔癢、接觸型皮膚炎、脂溢性皮膚炎、自體敏感性皮膚炎、毛蟲皮膚炎、濕疹、皮脂缺乏症、老年皮膚搔癢、昆蟲蜇傷、疥瘡、蕁麻疹、皰疹、膿皰病、癬、扁平癬、尋常痤瘡、或內臟疾病併發的搔癢、肘部搔癢、燒傷引起的搔癢、癌症引起的搔癢、神經病性搔癢、嗎啡引起的搔癢、多發性硬化症相關搔癢、皰疹後搔癢、大皰性類天皰瘡、內赫頓綜合症、或因中毒或其他刺激而發癢。在其他的實施方式中，搔癢症狀可以是尿毒性搔癢、異位性皮膚炎或結節性癢疹。在其他的實施方式中，本文所公開的方法可用於治療患有與P物質的水準升高有關的搔癢症狀的受試者。

【0084】 在某些實施方式中，本文所公開的藥物組合物的投予可以為每天八次、每天六次、每天四次、每天三次、每天兩次、每天一次、或每2、3、4、5、6或7天或更久一次。藥物組合物也可以按照本領域技術人員所確

定的適當的時間表投予。

【0085】 在各種實施方式中，藥物組合物包括外用凝膠、外用油膏、外用乳液或外用乳霜。

【0086】 在各種實施方式中，方法包括在2、4、6、8、12、24、48、72小時或更久的過程中由SDE釋放納布啡的藥物組合物。

【0087】 在各種實施方式中，投予後24小時真皮和表皮中的SDE濃度高於循環中的SDE濃度。

【0088】 在各種實施方式中，本文所公開的方法緩解或部分緩解至少一種搔癢症狀。

【0089】 在各種實施方式中，所述方法包括投予本文公開的藥物組合物，其中受試者不會經歷鴉片引起的副作用，或者與全身投予有效劑量的鴉片類藥物的受試者相比減少了這些副作用。

【0090】 儘管本文描述了示例性實施方式，不過本發明的範圍包括具有基於本公開內容的等效元件、修改、省略、組合（例如實施方式的各方面的組合）、調整或更改的任何及全部實施方式。申請專利範圍中的元件應基於權利要求中採用的語言進行解釋，而不限於說明書中或申請期間描述的實施例，這些實施例應當被解釋為非排他性的。因此，說明書和實施例的用意僅被視為示例性的，其真實範圍和精神由權申請專利範圍及與其均等的全部範圍來表示。

【0091】 實施例

【0092】 實施例1：賦形劑相容性測試

【0093】 研究各賦形劑以確定其與SDE（50°C下2週和4週）的相容

性，以供在外用製劑中潛在使用。結果示於表1。

【0094】 對於去離子水（在pH為4和5時）和卡必醇(Transcutol)P觀察到SDE純度的顯著降低。SDE純度的這些降低可能是由於藥物的水解和/或氧化所致。與單獨的卡必醇P相比，觀察到BHT與卡必醇P的組合減少了SDE的降解程度。

【0095】 表1

賦形劑	SDE純度（%）		
	T=0	50°C	
		2週	4週
水（pH 4）	96.61	28.91	14.47
水（pH 5）	96.83	28.74	5.43
PEG 400（pH 4-5）	100.00	94.01	96.97
PEG 400（pH 4-5）+BHT	98.31	96.38	93.24
超精製PEG 400 (pH 4-5)	100.00	93.17	92.23
卡必醇P	94.31	5.69	1.50
卡必醇P+BHT	96.90	14.65	4.21
蓖麻油	100.00	80.20	75.71
己二酸二異丙酯	100.00	99.60	99.49
肉豆蔻酸異丙酯（IPM）	100.00	99.51	85.75
Miglyol 810（三辛/三癸甘油酯）	100.00	99.66	99.69

【0096】 實施例2：預製劑試驗

【0097】 製備一系列預備溶劑系統（表2中提供了組合物的細節），以研究SDE在這些溶劑體系中的短期穩定性。結果列於表3中。

【0098】 在SS1、SS11和SS12中，觀察到在50°C 儲存2週和4週時SDE 純度顯著下降。結果表明SDE在水性溶劑體系中趨於降解，因此，非水性溶劑系統對於包含SDE的製劑而言是優選的。

【0099】 儘管存在15%的卡必醇P，對於SS6而言觀察到與T=0相比在 50°C 儲存2週後的一致性SDE純度結果（在4週時略微減少）。

【0100】 表2

賦形劑	組合物（%重量/重量）					
	SS1	SS4	SS6	SS11	SS12	SS13
去離子水（pH 4）	69.68	-	-	69.68	69.68	-
PEG 400	-	69.90	69.90	15.00	15.00	69.90
超精製異山梨醇二 甲醚	-	-	-	-	-	15.00
卡必醇P	15.00	15.00	15.00	-	15.00	-
己二酸二異丙酯	-	-	15.00	-	-	-
甘油	15.00	15.00	-	15.00	-	15.00
對羥基苯甲酸甲酯	0.2	-	-	0.2	0.2	-
對羥基苯甲酸丙酯	0.02	-	-	0.02	0.02	-
BHT	-	0.1	0.1	-	-	0.1
五倍子酸丙酯	0.1	-	-	0.1	0.1	-
總計	100	100	100	100	100	100
系統的最終pH	4.0	4-5	4-5	4.0	4.0	4-5

【0101】 表3

溶劑系統	SDE純度（%）		
	T=0	50°C	
		2週	4週

SS1	99.75	45.12	16.06
SS4	99.97	87.45	75.16
SS6	100.00	95.11	90.66
SS11	99.24	37.17	13.05
SS12	99.48	45.40	15.62
SS13	99.62	83.96	73.33

【0102】 實施例3：非水性聚乙二醇油膏劑型

【0103】 如下製備表4中所列的三種聚乙二醇（PEG）油膏劑型。在容器中稱重二丁基羥基甲苯（BHT），之後加入液體賦形劑：超精製異山梨醇二甲醚（SR DMI）、PEG 400、卡必醇P和己二酸二異丙酯。攪拌內容物直至BHT溶解且內容物明顯均勻。然後將SDE加入混合物中並攪拌，直至明顯溶解。在單獨的容器中稱重固體賦形劑PEG 4000，在70°C的水浴中加熱，攪拌直至觀察到透明的熔體。將透明熔體加入到已經被加熱至70°C的液體賦形劑混合物中，攪拌混合物直至看到混合。製劑由水浴移出並攪拌，直至冷卻至室溫。對於每種劑型，同時製備了活性劑型（含SDE）和安慰劑劑型（不含SDE），表4中顯示了每種活性劑型中的SDE的百分比。也確定了SDE在每種劑型中的飽和溶解度。在定義飽和溶解度時，劑型中不包含增稠劑和抗氧化劑，PEG 4000和BHT。

【0104】 表4

劑型編號	PO4	PO6	PO7
超精製異山梨醇二甲醚	-	-	15
PEG 400	68.9	59.9	44.9
卡必醇 P*	-	9	9
己二酸二異丙酯	15	15	15
PEG 4000	16	16	16
BHT	0.1	0.1	0.1
SDE			
(%重量/重量)	0.51	0.66	1.36
飽和溶解度			
(%, 重量/重量)	0.76	0.98	2.02

*二乙二醇單乙醚

【0105】 實施例4：非水性凝膠劑型

【0106】 如下製備表5中所列出的七種非水性凝膠劑型。在容器中稱重BHT，之後加入液體賦形劑：超精製異山梨醇二甲醚、PEG400、卡必醇P、己二酸二異丙酯、苯甲酸苄酯和N-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）。攪拌內容物直至BHT溶解，且內容物明顯均勻。然後將SDE加入到混合物中並攪拌直至明顯溶解。然後將增稠劑羧丙基纖維素（HPC HF）添加到液體賦形劑混合中然後攪拌直至明顯溶劑化。對於每種劑型，同時製備了活性劑型（含SDE）和安慰劑劑型（不含SDE），表5中顯示了每種活性劑型中的SDE的百分比。也確定了SDE在每種劑型中的飽和溶解度並顯示在表5中。在定義飽和溶解度時，劑型中不包含增稠劑和抗氧化劑，HPC HF和BHT。

【0107】 SDE在NA8劑型中的飽和溶解度是5.12%（重量/重量），這在七種非水性凝膠劑型中是最高的。

【0108】 表5

劑型編號	NA7	NA8	NA10	NA12	NA14	NA15	NA16
SR DMI	15	15	-	-	-	15	15
PEG 400	39.1	14.1	54.1	54.1	64.1	52.16	52.34
卡必醇 P	25	50	15	15	15	15	10
己二酸二異丙酯	20	20	15	15	15	15	20
苯甲酸苄酯	-	-	15	-	5	-	-
NMP	-	-	-	15	-	-	-
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
HPC HF	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
SDE (%重量/重量)	2.62	4.08	1.97	2.17	1.34	1.94	1.76
SDE 的飽和溶解度 (%重量/重量)	3.27	5.10	2.46	2.71	1.67	2.43	2.2

【0109】 實施例5：非水性油膏劑型

【0110】 如下製備表6中所列的五種油膏劑型。在容器中稱重BHT，之後加入液體賦形劑：蓖麻油、肉豆蔻酸異丙酯（IPM）、油醇、Miglyol 810、液體石蠟、己二酸二異丙酯和苯甲酸苄酯。攪拌內容物直至BHT溶解，且內容物明顯均勻。然後將SDE加入到混合物中並攪拌直至明顯溶解以形成液相混合物。在單獨的容器中稱重固體賦形劑，軟石蠟和硬脂酸，在70℃的水浴中加熱，攪拌直至觀察到透明的熔體。將透明熔體加入到已經被加熱至70℃的液相混合物中，攪拌混合物直至明顯混合。劑型由水浴移出並攪拌，直至冷卻至室溫。對於每種劑型，同時製備了活性劑型（含SDE）和安慰劑

劑型（不含SDE），表6中顯示了每種活性劑型中的SDE的百分比。
也確定了SDE在每種劑型中的飽和溶解度並顯示在表6中。在定義飽和溶解度時，劑型中不包含增稠劑和抗氧化劑，軟石蠟、硬脂酸和BHT。

【0111】 表6

劑型編號	OO1	OO2	OO3	OO4	OO5
蓖麻油	-	5	14	14	14
IPM	5	15	16	16	16
油醇	10	10	10	-	-
Miglyol 810	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9
液體石蠟	25	10	-	-	-
己二酸二異丙酯	10	10	10	10	20
軟石蠟	32	32	32	32	32
硬脂酸	8	8	8	8	8
苯甲酸苄酯	-	-	-	10	-
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
SDE (%重量/重量)	0.45	0.56	0.94	1.5	0.99
SDE 的飽和溶解度 (%重量/重量)	0.94	1.17	1.96	3.12	2.06

【0112】 實施例6：某些劑型的肉眼觀察外觀

【0113】 根據實施例3-5製備表7中所列的十種劑型。對於每種劑型，同時製備了活性劑型（含SDE）和安慰劑劑型（不含SDE），表7中顯示了每種活性劑型中的SDE的百分比。

【0114】 表7

劑型編號	PO7	OO3	OO4	OO5	NA7	NA8	NA10	NA12	NA14	NA15
蓖麻油	-	14	14	14	-	-	-	-	-	-
IPM	-	16	16	16	-	-	-	-	-	-
油醇	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Miglyol 810	-	9.9	9.9	9.9	-	-	-	-	-	-
SR DMI	15	-	-	-	15	15	-	-	-	15
PEG 400	44.9	-	-	-	39.1	14.1	54.1	54.1	54.1	52.16
卡必醇	9	-	-	-	25	50	15	15	15	15
己二酸二異丙 酯	15	10	10	20	20	20	15	15	15	15
PEG 4000	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-
軟石蠟	-	32	32	32	-	-	-	-	-	-
硬脂酸	-	8	8	8	-	-	-	-	-	-
苯甲酸苄酯	-	-	10	-	-	-	15	-	5	-
NMP	-	-	-	-	-	-	-	15	-	-
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
HPC HF	-	-	-	-	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
SDE (%重量/重量)	1.36	0.94	1.5	0.99	2.62	4.08	1.97	2.17	1.34	1.94

【0115】 在表8A和8B中總結了在時間零 (t=0) 時10種所選劑型的肉眼觀察外觀。在2-8°C和25°C儲存2週或4週後，任何一種劑型中都未觀察到SDE晶體，且沒有觀察到任一種活性劑型和安慰劑劑型之間的差異 (表8A)。在任何劑型中在任何時間點用偏振光或非偏振光在顯微鏡下都沒有觀察到SDE晶體。在2-8°C和25°C儲存2週或4週後未觀察到差異 (表8B)。

【0116】 表8A

劑型	所開發劑型的肉眼觀察外觀																	
	T = 0		T = 2 週				T = 4 週											
			2-8℃		25℃		2-8℃		25℃									
	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A								
PO7	灰白色、不透明、 中至高黏度的油膏	灰白色、不透明、 中至高黏度的油膏	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化	自 T = 0 起無變 化								
OO3																		
OO4																		
OO5																		
NA3	澄清、無色、中至 低黏度的凝膠	澄清、無色、中至 低黏度的凝膠																
NA7																		
NA8																		
NA10																		
NA12																		
NA14																		

P：安慰劑劑型；A：活性劑型

【0117】 表8B

劑型	所開發劑型的顯微鏡觀察外觀									
	T = 0		T = 2 週				T = 4 週			
			2-8℃		25℃		2-8℃		25℃	
	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A
PO7	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OO3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OO4										
OO5										

NA3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NA7										
NA8										
NA10										
NA12										
NA14										

X =偏振光和非偏振光下均未觀察到SDE晶體

P：安慰劑劑型；A：活性劑型

【0118】 實施例7：非水性油膏劑型II

【0119】 根據實施例5製備表9中所列的八種油膏劑型。對於每種劑型，同時製備了活性劑型（含SDE）和安慰劑劑型（不含SDE），表9中顯示了每種活性劑型中的SDE的百分比。將這些劑型在4°C和25°C於玻璃瓶中儲存2週。

【0120】 表9

劑型編號	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
蓖麻油	9	20	9	20	9	20	9	20
IPM	10	18	25	20	10	20	25	20
Miglyol 810	5	15	5	10	5	10	5	10
己二酸二異丙酯	30	20	25	14	30	23	25	14
軟石蠟	0	0	0	0	45	26	29	35
硬脂酸	0	0	0	0	0	6	0	0
液體石蠟	45	26	35	35	0	0	0	0
SDE (%重量/重量)	1	1	1	1	1	1	1	1

【0121】 表10中總結了2週後八種劑型的目視或顯微鏡觀察。對於劑

型P1-P4，在25℃和4℃儲存2週後劑型的外觀保持透明，分別顯示在第9A圖和第9B圖中。沒有觀察到SDE的沉澱或晶體。對於劑型P5-P8，劑型的外觀為不透明的白色軟膏。在顯微鏡下採用非偏振光時沒有觀察到SDE的晶體。

【0122】 表10

4℃，2 週								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
目視觀察	透明溶液				白色*			
顯微鏡觀察	通過	通過	通過	通過	通過 [#]	通過 [#]	通過 [#]	通過 [#]

25℃，2 週								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
目視觀察	透明溶液				白色*			
顯微鏡觀察	通過	通過	通過	通過	通過 [#]	通過 [#]	通過 [#]	通過 [#]

*不透明白色軟膏

在非偏振光下未觀察到SDE晶體

【0123】 實施例8：離體皮膚藥物滲透和穿透

【0124】 使用MedFlux-HTTM擴散槽系統，將表7中所列的十種劑型用於評估藥物對人體皮膚的穿透。在本研究中，將厚度為約500 ± 50 μm的人類皮膚固定在MedFlux-HT 擴散槽系統上。將約10 mg的測試用劑型施用至人類皮膚的表皮側，並將持續流動的收集液置放於皮膚的另一側。由於在生物環境中SDE被酯酶迅速轉化為納布啡，所以測量SDE和納布啡的濃度以評估藥物的穿透狀態。收集液中納

布啡和SDE的濃度代表通過人體皮膚滲透的藥物的量。

【0125】 真皮和表皮中SDE和納布啡的組織含量，以及24小時內收集液中SDE和納布啡的量被測定並將其顯示在第1A圖和第1B圖中。在收集液、真皮和表皮中均檢測到SDE和納布啡。24小時回收的收集液中SDE和納布啡的累積量分別為89-1978 ng/cm²和169-978 ng/cm²。這些結果表示分子量為881.1 Da的SDE（其大大超過一般已知的允許皮膚穿透的分子尺寸（Naik等，Pharm Sci Technol Today，2000；3：318-26））在10種測試用劑型的每一種中，被投予時都能夠穿透皮膚。

【0126】 觀察到一種趨勢，NA8和全部三種油膏劑型（OO3、OO4和OO5）在收集液和真皮中具有最高含量的SDE，在真皮中具有最高含量的納布啡。非水性凝膠劑型和非水性油膏劑型都可以是治療搔癢的合適的劑型。

【0127】 實施例9：皮膚分佈的分析

【0128】 表皮、真皮和收集液中SDE和納布啡的累積量的比較分別顯示在第2A、2B和2C圖中。

【0129】 真皮和表皮中，SDE的濃度遠高於納布啡的濃度，可觀察到10倍的差異（第2A和2B圖）。另一方面，收集液中，SDE的濃度與納布啡的濃度相當（第2C圖）。來自第1B圖的資料也顯示收集液中的納布啡濃度高於表皮和真皮中的濃度，這是在所有製劑中都觀察到的趨勢。

【0130】 藉由將測定到的SDE/納布啡的累積量轉化為濃度，計算了

SDE和納布啡在皮膚相對於收集液中的相對濃度，並將其表示在表11中。皮膚和收集液之間的SDE濃度的比值顯著高於納布啡在皮膚與收集液之間的比值，表示SDE從皮膚到循環的被動擴散速率較低。

【0131】 血液中的高濃度的納布啡導致諸如鎮靜、頭暈、噁心和嘔吐等副作用。此結果顯示當SDE被皮膚中的酯酶水解時，納布啡以相對較快的方式穿透皮膚進入循環。相反地，SDE穿透皮膚進入循環的速率比納布啡慢。與納布啡相比，作為納布啡前藥的SDE可以在真皮和表皮中保留更長的時間，並還可以避免納布啡快速滲透進入循環。因此，可以避免經全身投予納布啡導致的副作用。這些特性表示外用地施用SDE可以避免鴉片類藥物投予有關常見的許多副作用。

【0132】 表11

劑型編號	PO7	NA7	NA8	NA10	NA12	NA14	NA15	OO3	OO4	OO5
SDE 在皮膚中的濃度 (mg/mL) *	11420 0	6356 0	6343 20	1044 40	16028 0	9772 0	1843 40	1737 40	2007 00	23316 0
SDE 在收集液中的濃度 (mg/mL)	46.4	8.7	107.5	21.5	15.7	12.0	38.0	88.0	151.0	34.4
SDE 的濃度比(皮膚相對於收集液)	2464	7316	5900	4862	10206	8115	4850	1973	1329	6776
納布啡在皮膚中的濃度 (mg/mL) *			1345							
	4750	3374	4	2622	4460	2710	2944	8680	6076	5722
納布啡在收集液中的濃度 (mg/mL)	38.5	22.4	126.2	33.5	46.1	17.0	19.0	55.0	60.3	16.1
納布啡的濃度比(皮膚相對於收集液)	123	151	107	78	97	160	155	158	101	355

* (表皮和真皮中的SDE/納布啡的總量) /皮膚體積

【0133】 實施例9：候選劑型的穩定性

【0134】 為了解劑型的穩定性，根據實施例4和5製備NA8和OO5。將所測試樣品放置在40°C/75% RH的穩定性室中18天，並通過超高效液相色譜（UPLC）分析。在測定穩定性時，劑型中不包含抗氧化劑BHT。

【0135】 使用Xbridge Shield RP18，3.5 um，4.6*250 mm管柱在下列條件下進行UPLC分析：

流動速率	0.45 mL/min
執行時間	85 分鐘
檢測器	UV 280 nm
柱溫	40°C
樣品溫度	15°C
流動相	緩衝液 A*/甲醇梯度

*緩衝液A：醋酸鹽緩衝液。

【0136】 各劑型的不純物特徵總結在表12中。資料顯示油膏類劑型中SDE的穩定性可適用於於商業用途。

【0137】 表12

不純物	NA8	005
不純物 1	2.20%	0.13%
不純物 2	0.42%	0.45%
不純物 3	3.20%	0.12%
不純物 4	10.52%	2.39%

【0138】 實施例10：SDE經皮下注射的抗搔癢活性

【0139】 在小鼠的P物質誘導的抓撓模型中，研究皮下(SC)注射SDE的時間進程和抗搔癢作用，以評價SDE的抗搔癢作用的效果。在該研究中，SDE溶解在油性劑型中，濃度為75 mg/mL。

【0140】 P物質（神經激肽-1（NK-1）受體的內源性配體）是搔癢的重要介體。參見Andoh等，J. Pharmacol. Exp. Ther.，286：1140-5，1998。皮內注射P物質會引起人類受試者中的搔癢感，也會在小鼠中引起相關的搔癢反應。參見Amatya等，Skin Pharmacol. Physiol.，23：133-138，2010。

【0141】 與注射SC（安慰劑對照組）相比，皮內注射物質P在30分鐘觀察期內成功地誘導了平均 78.7 ± 12.9 次抓撓發作。與安慰劑對照組相比，在處理後4小時（ 18.8 ± 11.8 次）和12小時（ 24.5 ± 4.1 次），以10 mL/kg的SC投予SDE與顯著減少的P物質誘導的抓撓行為有關，於處理後4小時和12小時分別是 18.8 ± 11.8 次和 24.5 ± 4.1 次。在隨後的36小時抓撓反應的減少隨時間遞減，佐證如在24小時有45%的抑制作用，在48小時失去活性（第3圖）。此外，觀察到抑鬱、震顫和低體溫的症狀，以及在24和48小時出現死亡和瀕死動物，致死率分別為7.7%和35.7%（資料未示出）。總之，SDE在SC投予後4小時至24小時表現了抗搔癢活性。然而，SDE的SC投予導致循環中高濃度的納布啡，並引起嚴重的副作用。

【0142】 實施例11：經外用投予SDE的抗搔癢活性-非水性凝膠劑型

【0143】 在小鼠的P物質誘導的抓撓模型中，評估外用地施用NA8劑型的時間進程和抗搔癢作用。使用每組10或20隻體重為 23 ± 3 克的雄性ICR小鼠。在測試前一天，移除P物質注射部位的毛髮。在測試日，在P物質刺激前的2小時或4小時，對後背的上部（ 2×2 cm區域）外用地施用NA8活性劑型和NA8安慰劑劑型（NA8載體）。P物質（250 nmol/部位）以每部位50 μ L的體積皮內（ID）注射到後背的上部（與測試化合物施用於相同的區域）。作為參照，鹽酸納布啡以皮下注射至下背部區域（與P物質刺激相較為不同部位）。注射P物質後立即通過目視觀察來記錄抓撓行為30分鐘。

【0144】 在P物質刺激之後的30分鐘的觀察期內生理鹽水和兩個NA8

載體組具有大約56-65次抓撓事件（第4圖）。與各對照相比，在處理後0.5小時鹽酸納布啡（30 mg/kg，SC）明顯減少了P物質誘導的抓撓行為。另外，與各NA8載體對照相比，在處理時間點後2小時和4小時外用地施用NA8明顯顯示出對抓撓行為的46%-47%的抑制，表示外用地施用SDE劑型對P物質刺激的抗搔癢活性。

【0145】 實施例12：外用地施用的非全身性的抗搔癢作用-非水性凝膠劑型

【0146】 在實施例11的抓撓觀察後，立即通過腔靜脈由每隻小鼠採集全血，並測定各樣品中的納布啡濃度。各狀況的納布啡平均全血濃度顯示在第5圖中。

【0147】 以30 mg/kg進行鹽酸納布啡的SC注射，已知0.5小時時的SC是通過全身投予治療搔癢的有效劑量（Hawi A等，Nalbuphine attenuates itch in the substance-P induced mouse model。Acta Derm Venereol，2013，93：634）。實施例10和實施例11的資料表明在投予該劑量時納布啡的有效全身濃度為約206.84 ng/mL。

【0148】 外用地投予NA8後2小時和4小時的納布啡的全血濃度分別為16.96 ng/mL和26.55 ng/mL。外用地投予NA8後納布啡的全血濃度在統計學上低於納布啡抗搔癢作用的有效全身性濃度。這些結果表明NA8劑型的抗搔癢作用並非全身性的，且外用劑型可通過針對位於真皮和表皮的周邊鴉片受體系統發揮作用。

【0149】 實施例13：離體皮膚藥物的穿透和滲透-非水性油膏劑型

【0150】 根據實施例5中描述的方法製備表13中所列的四種油膏劑

型。也測定每種試劑中SDE的飽和溶解度並將其顯示在表13中。在測定飽和溶解度時，劑型中不包含增稠劑和抗氧化劑，軟石蠟、硬脂酸和BHT。

【0151】 根據實施例8使用MedFlux-HTTM擴散池系統，將這些劑型用於評估藥物對人體皮膚的穿透。

【0152】 表13

劑型編號	TA-1	TA-2	TA-3	TA-4
蓖麻油	14	14	14	14
IPM	18	18	18	18
Miglyol 810	10	10	10	10
己二酸二異丙酯	20	20	20	20
軟石蠟	32.89	35.89	36.89	0
液體石蠟	0	0	0	36.89
硬脂酸	4	1	0	0
VitC 棕櫚酸酯	0.01	0.01	0.01	0.01
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1
SDE				
(%重量/重量)	1	1	1	1
SDE 的飽和溶解度				
(%重量/重量)	1.63	1.63	1.63	1.63

【0153】 測定了24小時內真皮和表皮中SDE和納布啡的組織含量，以及收集液中SDE和納布啡的量並將其顯示在第6A和6B圖中。在收集液、真皮和表皮中均檢測到SDE和納布啡。24小時時回收的收集液中SDE和納布啡的累積量分別為345-4480 ng/cm²和131-3432

ng/cm²。這些結果顯示，在SDE經由此四種測試劑型投予時能夠穿透皮膚。

【0154】 真皮和表皮中的SDE濃度遠高於納布啡的濃度。另一方面，收集液中SDE的濃度與納布啡的濃度相當。在四種測試劑型的每一種中也都觀察到實施例9中觀察到的趨勢。

【0155】 實施例14：經外用地投予SDE的抗搔癢活性-非水性油膏劑型

【0156】 在根據實施例11的小鼠的P物質誘導的抓撓模型中，研究外部施用軟膏劑型的時間進程和抗搔癢作用。在測試日，在P物質刺激前的4小時，對後背的上部（2×2 cm區域）外用地施用測試劑型（TA-1、TA-2、TA-3和TA-4）。每組使用15隻雄性ICR小鼠。作為參比，鹽酸納布啡皮下注射至下背部區域（與P物質刺激相較為不同部位）。注射P物質後立即通過目視觀察來記錄抓撓行為30分鐘。

【0157】 在P物質刺激之後的30分鐘的觀察期內，生理鹽水組具有大約100次抓撓事件（第7圖）。與各對照相比，在處理後0.5小時鹽酸納布啡組（30 mg/kg，SC）明顯減少了P物質誘導的抓撓行為。另外，與生理鹽水對照相比，在處理時間點後4小時外用地施用TA-1、TA-2、TA-3和TA-4明顯顯示出對抓撓行為的約20%的抑制，表示了外用地施用測試劑型對P物質刺激的抗搔癢活性。

【0158】 實施例15：外用地施用的非全身性的抗搔癢作用-用非水性油膏劑型

【0159】 在實施例14的抓撓觀察後，立即通過腔靜脈由每隻小鼠採集

全血，並測定各樣品中的納布啡濃度。各狀況的納布啡平均全血濃度顯示在第8圖中。

【0160】 外用投予TA-1、TA-2、TA-3和TA-4後4小時納布啡的全血濃度為約3.55 ng/mL至11.09 ng/mL。外用投予TA-1、TA-2、TA-3和TA-4後納布啡的全血濃度在統計學上低於納布啡抗搔癢作用的有效全身性濃度。這些結果表明非水性油膏劑型的抗搔癢作用並非全身性的，這些外用劑型可通過針對位於真皮和表皮內的周邊鴉片受體系統發揮作用。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種外用的非水性藥物組合物，該藥物組合物包含癸二醯二納布啡酯（SDE）或其藥學上可接受的鹽和一藥學上可接受的賦形劑，該賦形劑包含一溶劑、一增稠劑以及一經皮促進劑，其中約 0.1% 至約 5%（重量/重量）的 SDE，約 34% 至約 85%（重量/重量）的溶劑，約 0.8% 至約 45%（重量/重量）的增稠劑，和約 9% 至約 65%（重量/重量）的經皮促進劑。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，其中該經皮促進劑係選自異山梨醇二甲醚、二乙二醇單乙醚、蓖麻油和油醇。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，其中該增稠劑係選自 PEG 4000、軟石蠟、羥丙基纖維素（HPC）和硬脂酸。

【第4項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，其中該溶劑係選自 PEG 400、己二酸二異丙酯、苯甲酸苄酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、肉豆蔻酸異丙酯（IPM）、三辛/三癸甘油酯和液體石蠟。

【第5項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，其中該賦形劑更包含一抗氧化劑。

【第6項】如申請專利範圍第 5 項所述的藥物組合物，其中該抗氧化劑係選自二丁基羥基甲苯（BHT）、丁基羥基茴香醚（BHA）、乙二胺四乙酸（EDTA）、五倍子酸丙酯、抗壞血酸、檸檬酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、 α -生育酚和 α -生育酚乙酸酯。

【第7項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 0.1% 至約 2%（重量/重量）的 SDE，約 0% 至約 15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚，約 44% 至約 70%（重量/重量）的 PEG 400，約 0% 至

約 10%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚，約 15%（重量/重量）的己二酸二異丙酯，和約 16%（重量/重量）的 PEG 4000。

【第8項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 0.1%至約 5%（重量/重量）的 SDE；約 0 %至約 15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚；約 14%至約 65%（重量/重量）的 PEG 400；約 10%至約 50%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚；約 15%至約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；和約 0.8%（重量/重量）的羥丙基纖維素。

【第9項】如申請專利範圍第 8 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 0.1%至 4%（重量/重量）的 SDE；約 15%（重量/重量）的異山梨醇二甲醚；14.1%（重量/重量）的 PEG 400；約 50%（重量/重量）的二乙二醇單乙醚；約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；和約 0.8%（重量/重量）的羥丙基纖維素。

【第10項】如申請專利範圍第 9 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含約 4%（重量/重量）的 SDE。

【第11項】如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 0.1%至約 3.2%（重量/重量）的 SDE；約 5%至約 25%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 0%至約 10%（重量/重量）的油醇；約 0%至約 20%（重量/重量）的蓖麻油；約 5%至約 15%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯；約 0%至約 25%（重量/重量）的液體石蠟；約 10%至約 30%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；約 26%至約 45%（重量/重量）的軟石蠟和約 0%至約 8%（重量/重量）的硬脂酸。

【第12項】如申請專利範圍第 11 項所述的藥物組合物，該藥物組合物

包含：約 0.1% 至約 2%（重量/重量）的 SDE；約 16%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 14%（重量/重量）的蓖麻油；約 10%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯；約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；約 32%（重量/重量）的軟石蠟；和約 0% 至 8%（重量/重量）的硬脂酸。

【第13項】如申請專利範圍第 11 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 0.1% 至約 2%（重量/重量）的 SDE；約 18%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 14%（重量/重量）的蓖麻油；約 10%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯；約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；約 32% 至 37%（重量/重量）的軟石蠟；和約 0% 至約 4%（重量/重量）的硬脂酸。

【第14項】如申請專利範圍第 11 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 1%（重量/重量）的 SDE；約 18%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 14%（重量/重量）的蓖麻油；約 10%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯；約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；約 33%（重量/重量）的軟石蠟；和約 4%（重量/重量）的硬脂酸。

【第15項】如申請專利範圍第 11 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含約 1%（重量/重量）的 SDE；約 18%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 14%（重量/重量）的蓖麻油；約 10%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯；約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；和約 37%（重量/重量）的軟石蠟。

【第16項】如申請專利範圍第 14 或 15 項所述的藥物組合物，該賦形劑還包含一抗氧化劑。

【第17項】一種外用的非水性藥物組合物，該藥物組合物包含 SDE 或其藥學上可接受的鹽和一藥學上可接受的賦形劑，該賦形劑包含一溶劑和

一經皮促進劑，其中約 0.1%至約 1%（重量/重量）的 SDE，約 79%至約 90%（重量/重量）的溶劑，和約 9%至 20%（重量/重量）的經皮促進劑。

【第18項】如申請專利範圍第 17 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 0.1%至約 1%（重量/重量）的 SDE；約 10%至約 25%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 9%至約 20%（重量/重量）的蓖麻油；約 5%至約 15%（重量/重量）的辛酸/癸酸甘油三酯；約 14%至約 30%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；和約 26%至 45%（重量/重量）的液體石蠟。

【第19項】如申請專利範圍第 18 項所述的藥物組合物，該藥物組合物包含：約 1%（重量/重量）的 SDE；約 18%（重量/重量）的肉豆蔻酸異丙酯；約 14%（重量/重量）的蓖麻油；約 10%（重量/重量）的三辛/三癸甘油酯；約 20%（重量/重量）的己二酸二異丙酯；和約 37%（重量/重量）的液體石蠟。

【第20項】如申請專利範圍第 19 項所述的藥物組合物，所述賦形劑還包含一抗氧化劑。

【第21項】一種非水性藥物組合物用於製備治療搔癢症的藥物的方法，該非水性藥物組合物包含 SDE 或其藥學上可接受的鹽和一藥學上可接受的賦形劑，該賦形劑包含一溶劑、一增稠劑以及一經皮促進劑，其中約 0.1%至約 5%（重量/重量）的 SDE，約 34%至約 85%（重量/重量）的溶劑，約 0.8%至約 45%（重量/重量）的增稠劑，和約 9%至約 65%（重量/重量）的經皮促進劑。

【第22項】一種非水性藥物組合物用於製備治療搔癢症的藥物的方法，該非水性藥物組合物包含 SDE 或其藥學上可接受的鹽和一藥學上可接

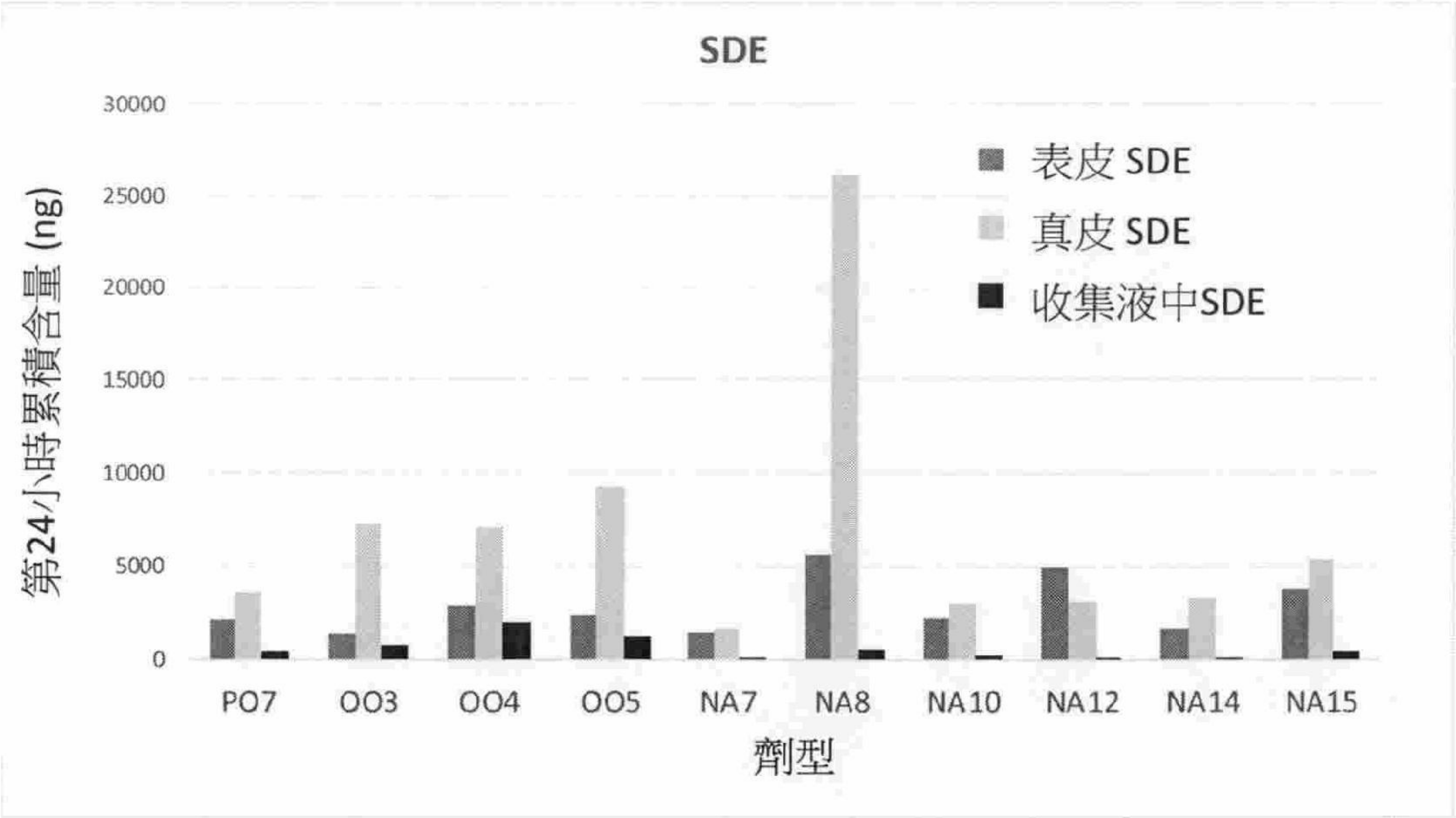
受的賦形劑，該賦形劑包含一溶劑以及一經皮促進劑，其中約 0.1%至約 1%（重量/重量）的 SDE，約 79%至約 90%（重量/重量）的溶劑，和約 9%至 20%（重量/重量）的經皮促進劑。

【第23項】 如申請專利範圍第 21 或 22 項所述的方法，其中該搔癢症係尿毒性搔癢、異位性皮膚炎或結節性癢疹。

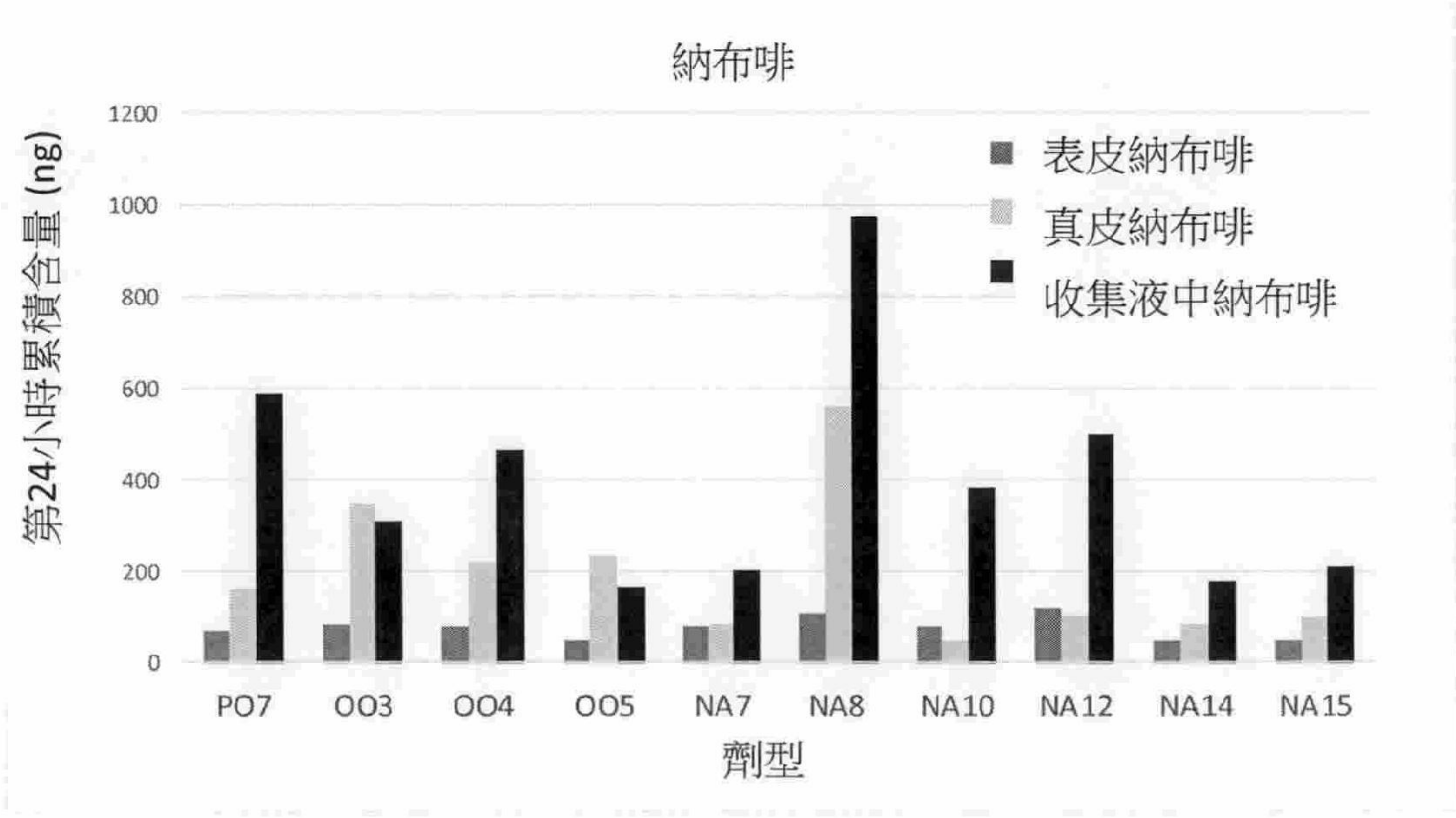
【第24項】 如申請專利範圍第 21 或 22 項所述的方法，其中該藥物組合物作為外用凝膠、外用油膏、外用乳液、外用泡沫或外用乳霜投予。

【第25項】 如申請專利範圍第 21 或 22 項所述的方法，其中所述受試者不會經歷鴉片類藥物引起的副作用。

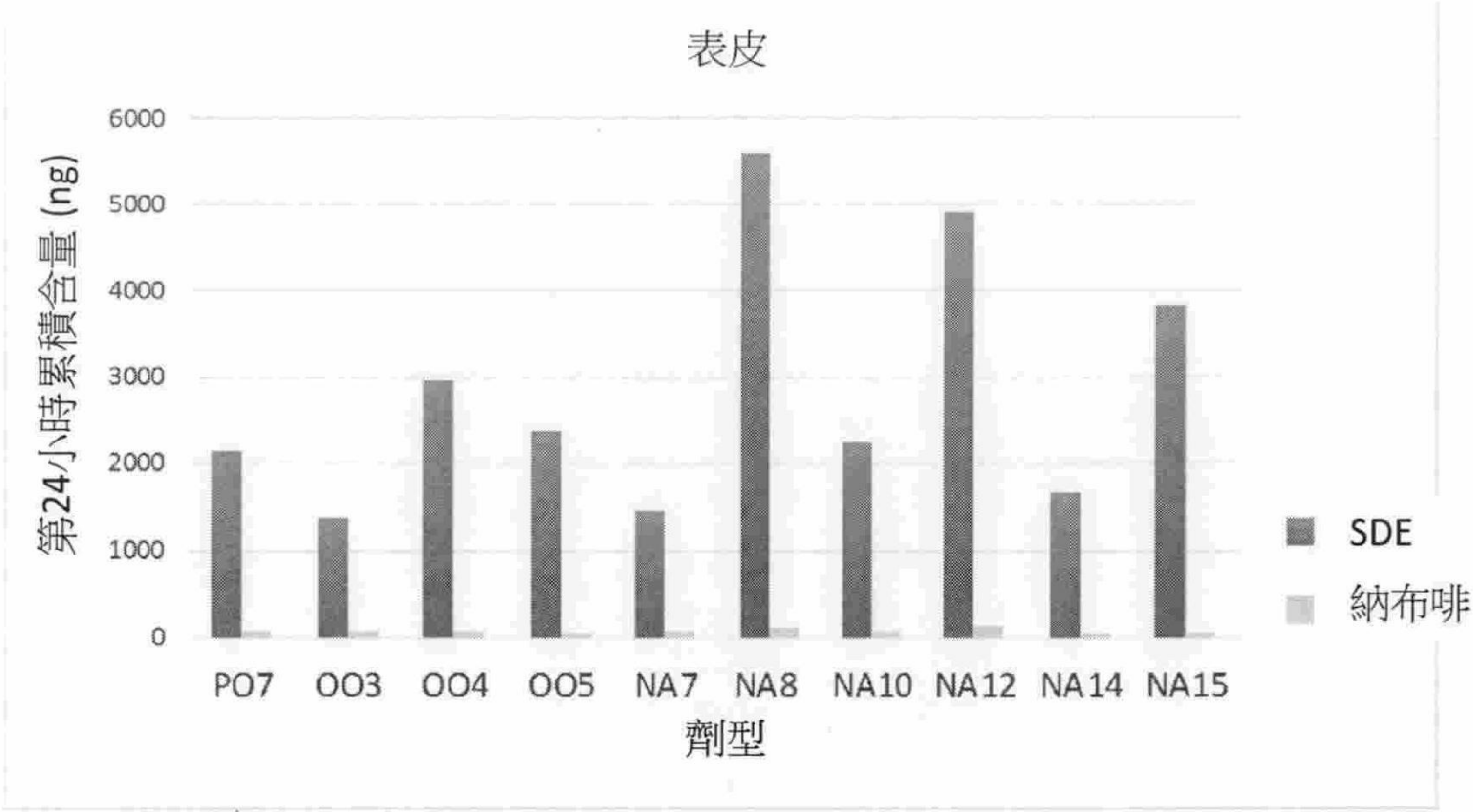
圖式



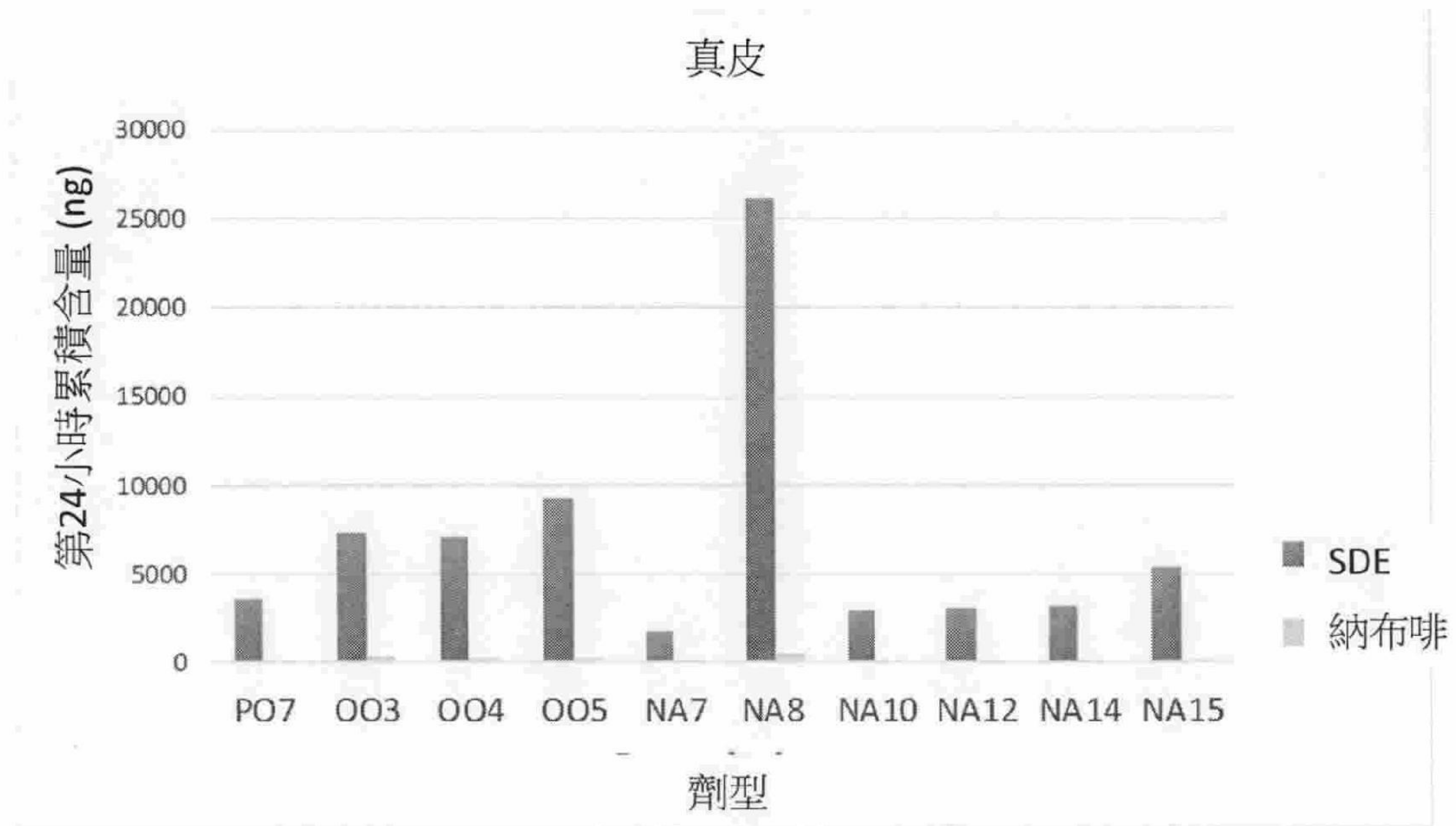
第1A圖



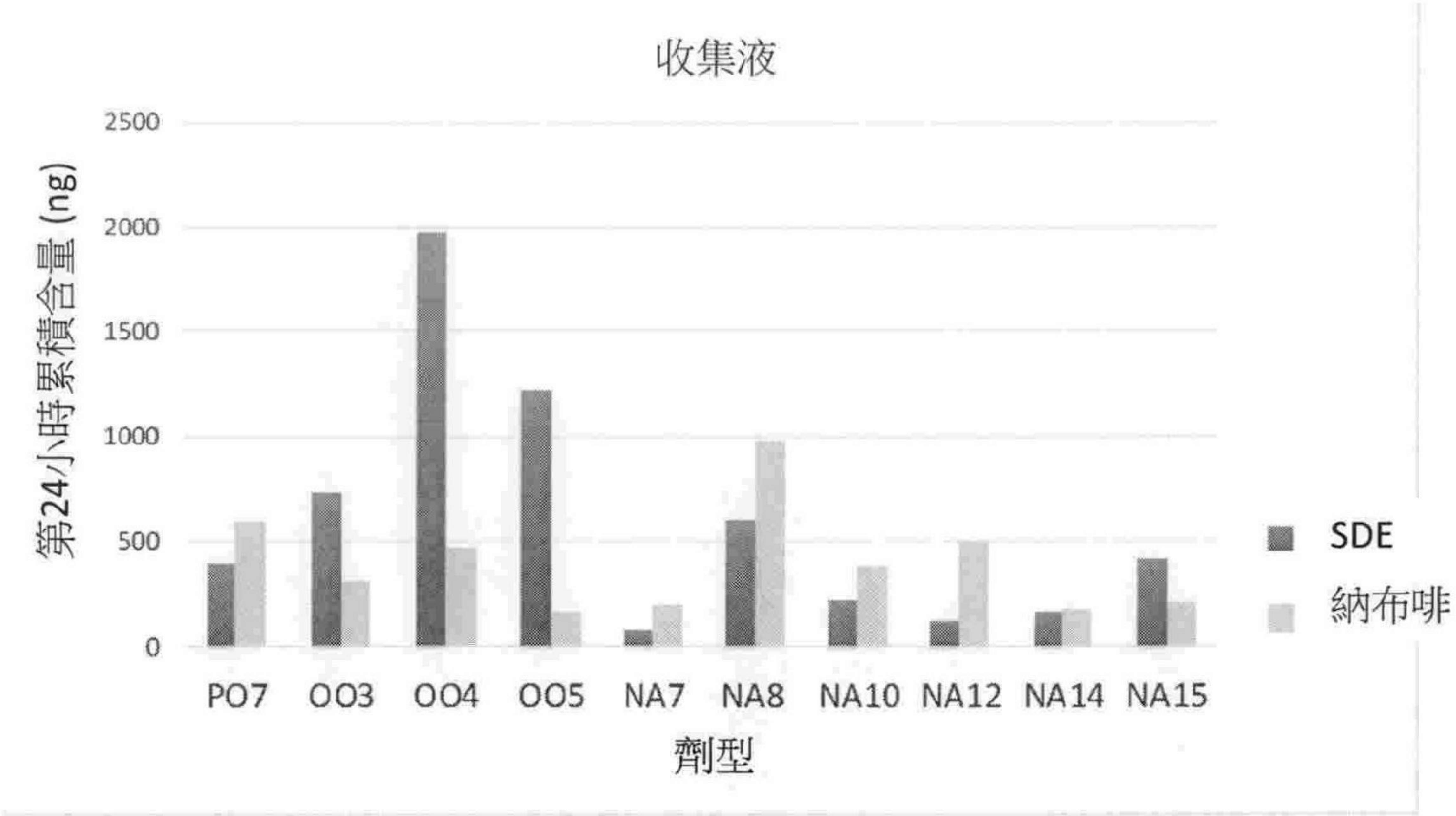
第1B圖



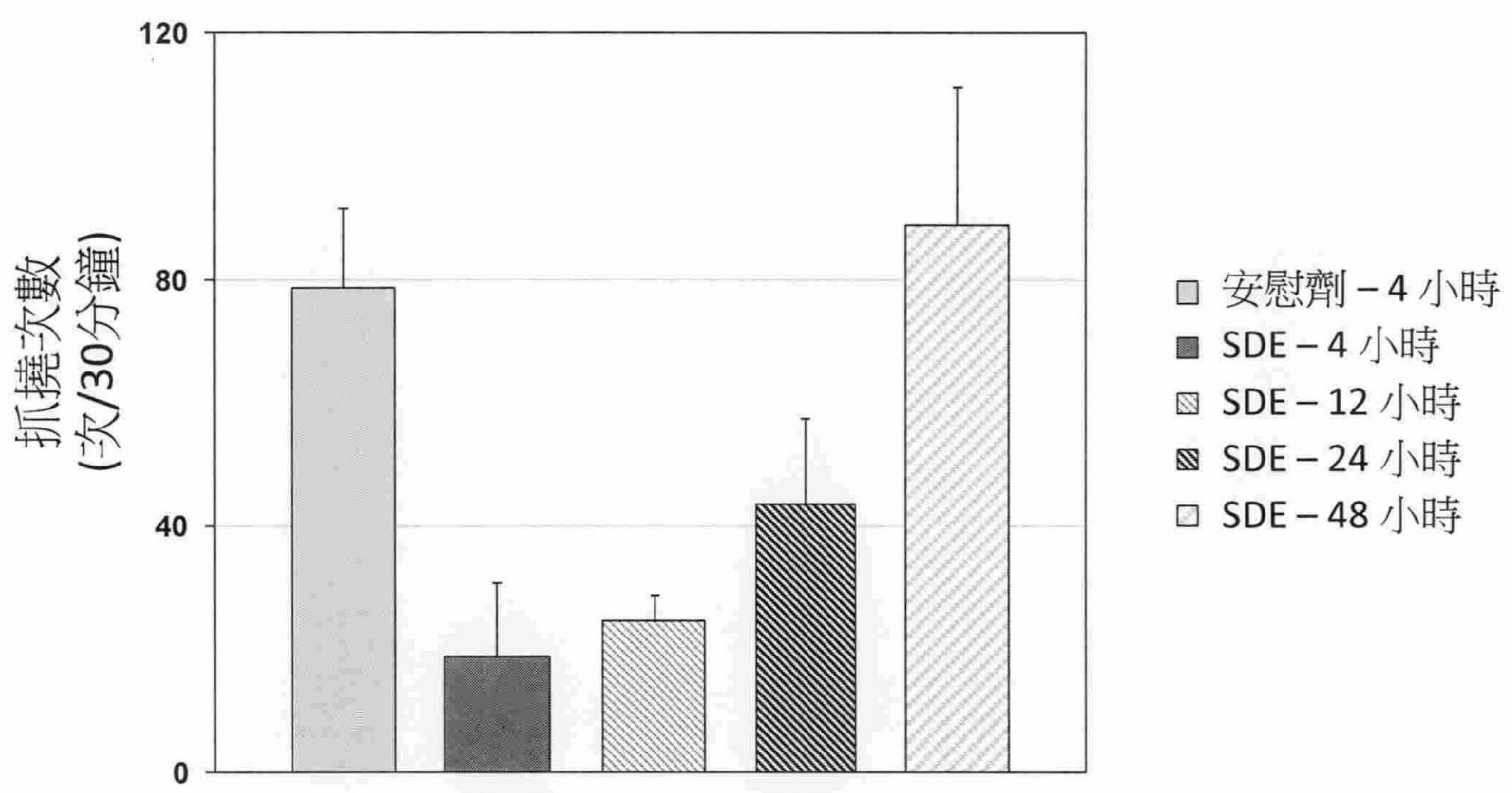
第2A圖



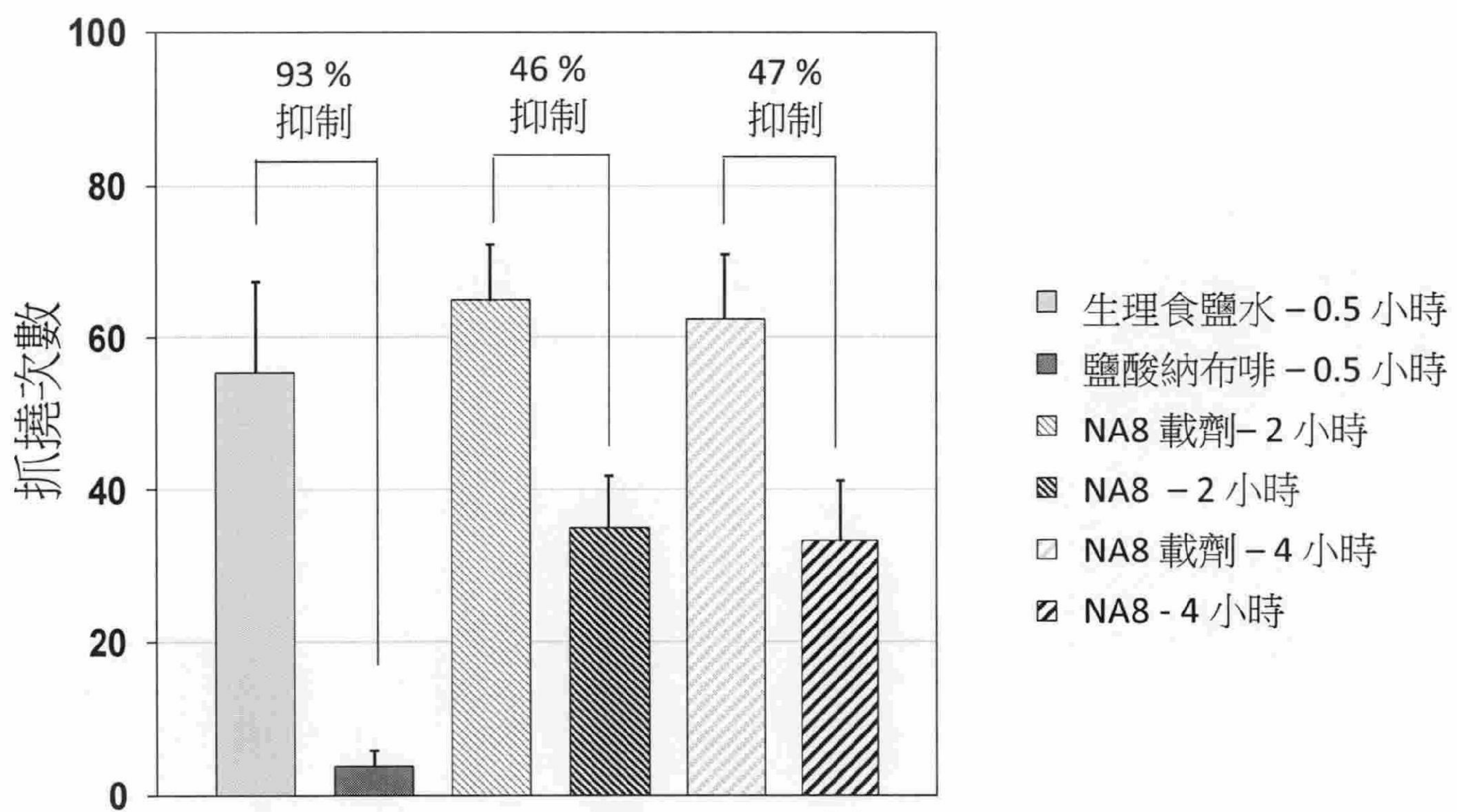
第2B圖



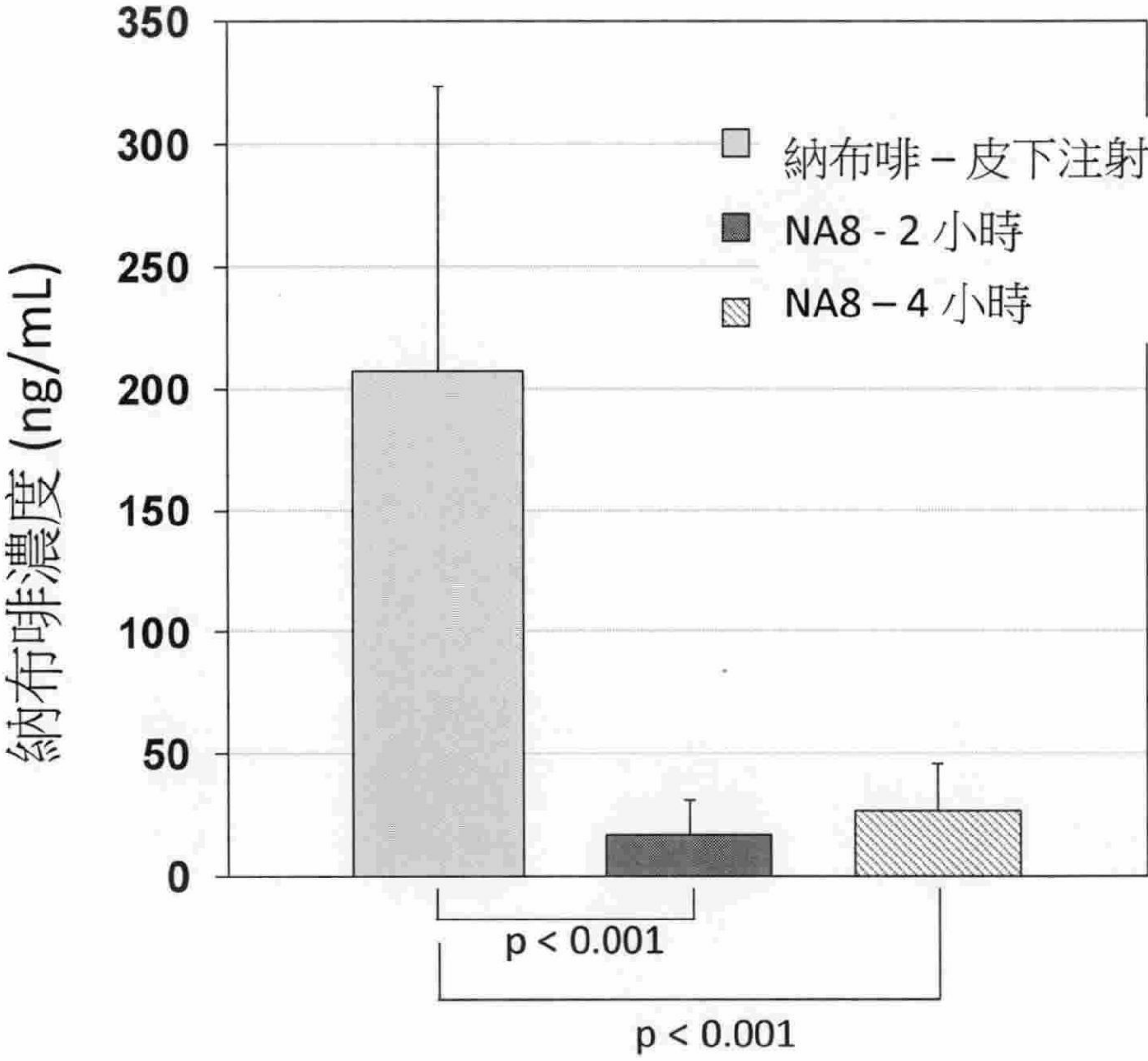
第2C圖



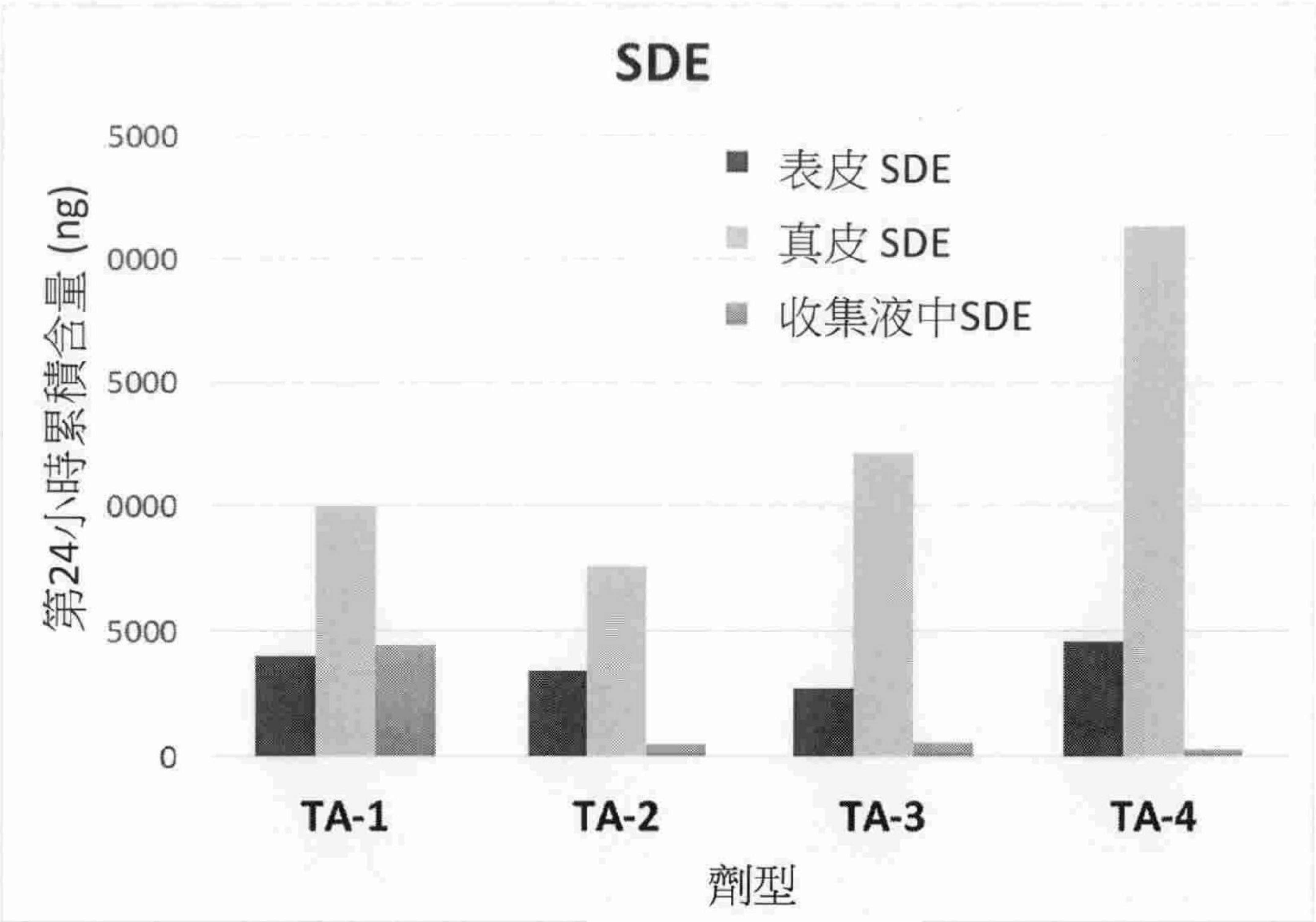
第3圖



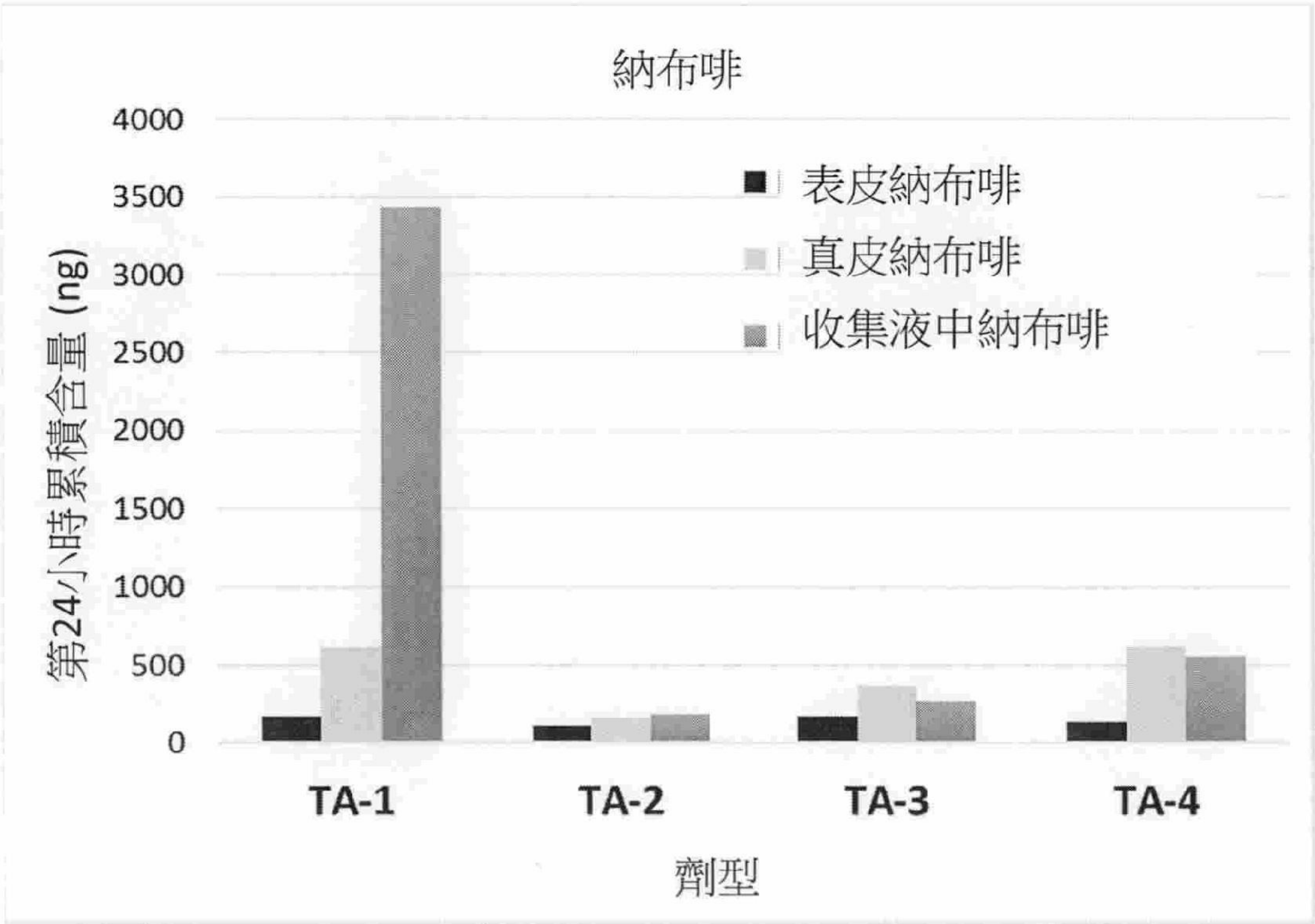
第4圖



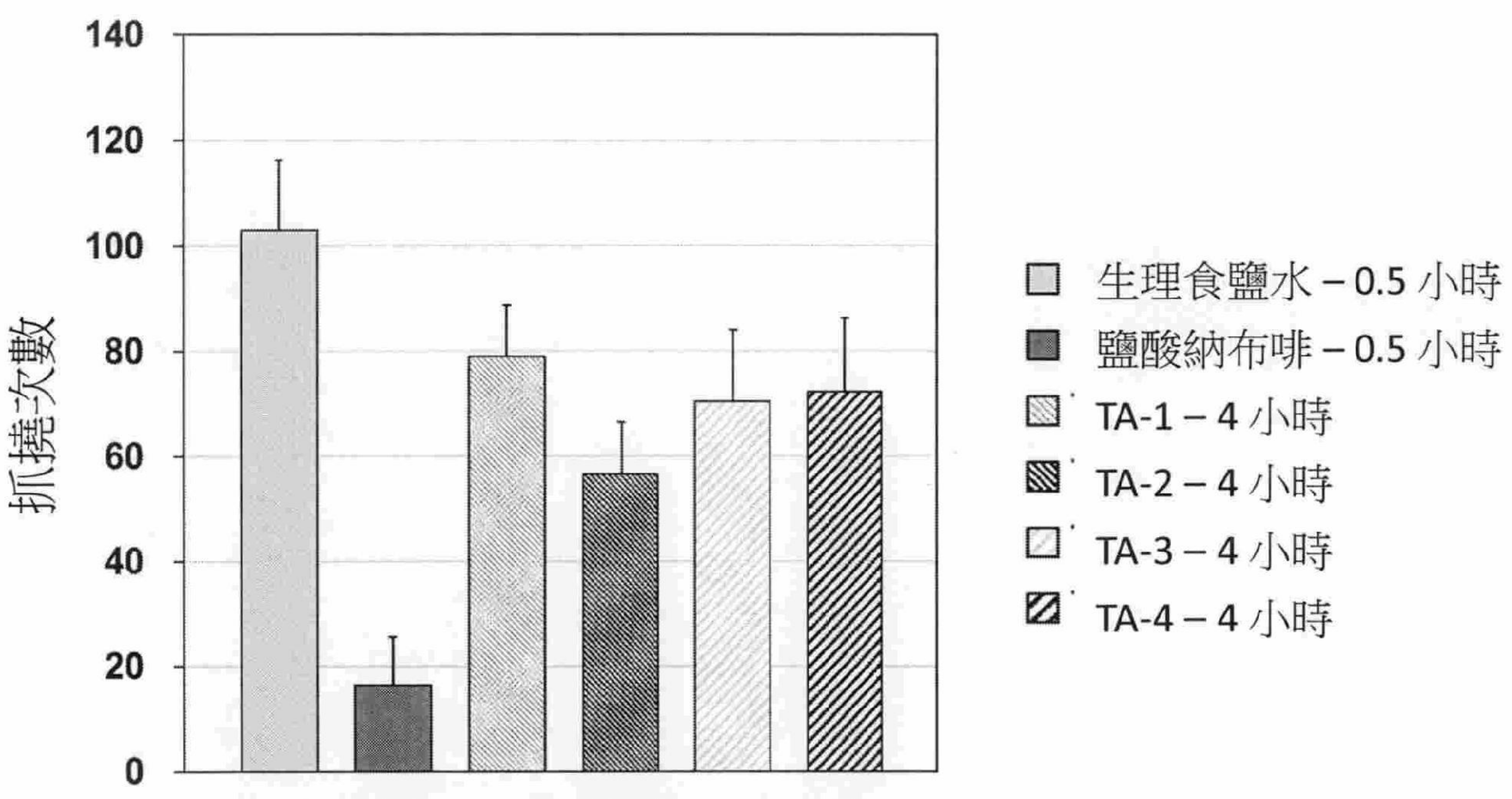
第5圖



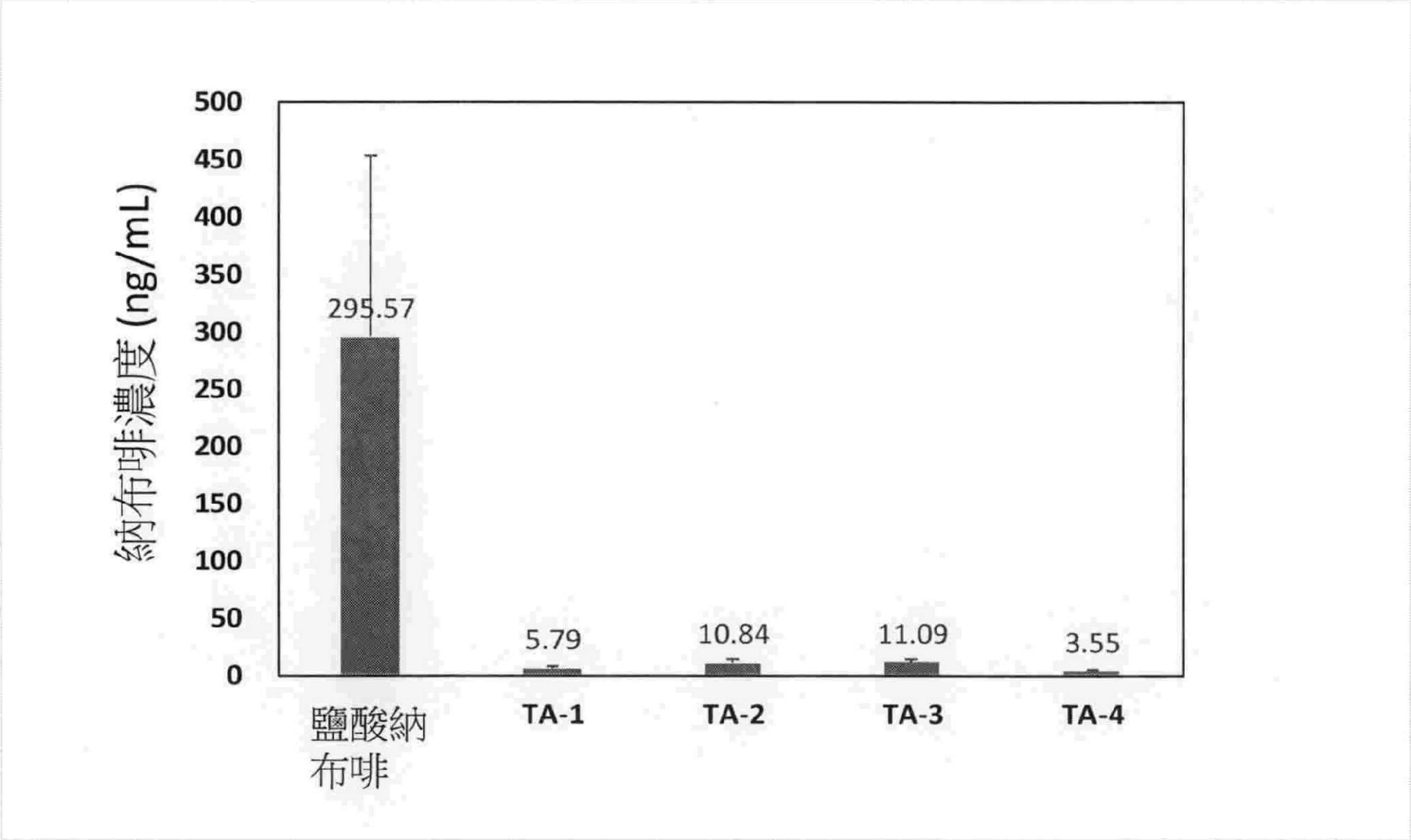
第6A圖



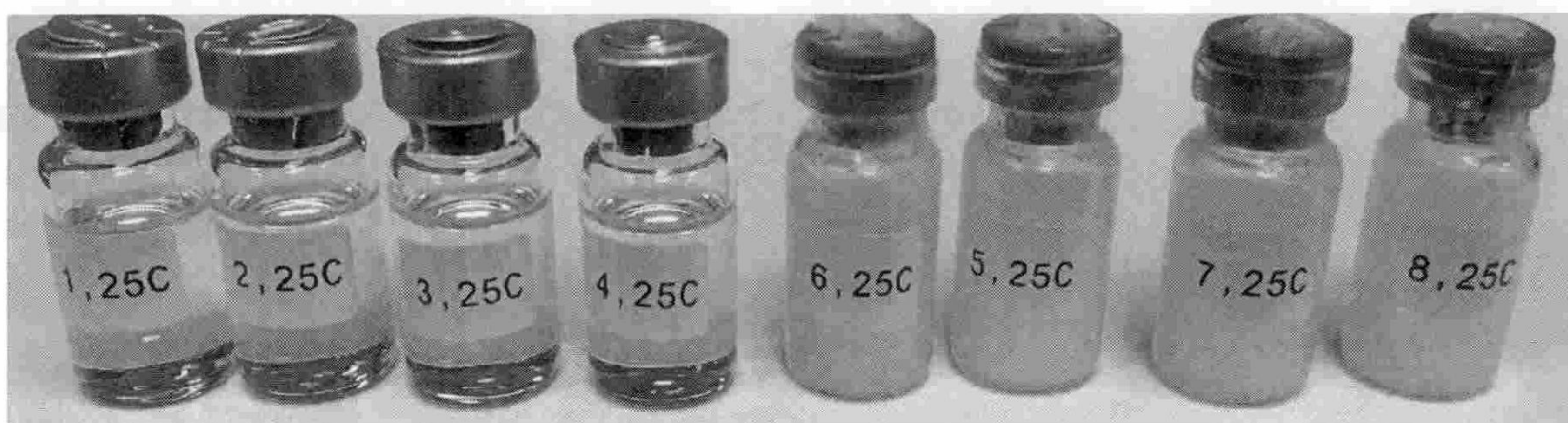
第6B圖



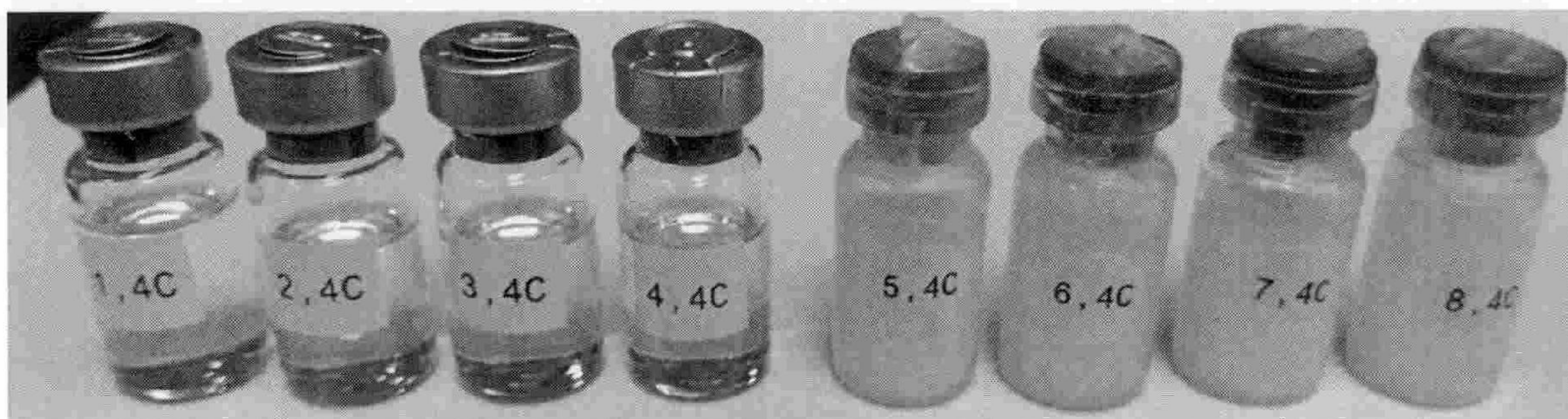
第7圖



第8圖



第9A圖



第9B圖