



(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 I700087 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105116670

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/485 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K9/08 (2006.01)*

(30)優先權：2015/05/28 美國

14/723,996

2015/11/16 美國

62/255,805

(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：李展榮 LI, CHAN JUNG (TW)；周志光 CHOU, DAVID CHIH KUANG (TW)；黃金鼎 HUANG, JIN DING (TW)；蔡昕致 TSAI, SHIN JR (TW)；郭書瑋 KUO, SHU WEN (TW)；田宥恩 TIEN, YU EN (TW)

(74)代理人：李世章；秦建譜

(56)參考文獻：

US 6225321B1

US 2004/0171631A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：15 共 64 頁

(54)名稱

癸二醯雙那布扶林酯之緩釋藥物製劑

(57)摘要

本發明涉及包含納布啡酯前藥的注射用延釋藥物製劑、以及所述製劑的製備方法和醫藥應用，所述納布啡酯前藥是均質溶解在包含藥學可接受油和油混溶性保持溶劑的溶液中。本發明還提供了藉由改變藥學可接受油和油混溶性保持溶劑的比例來調整製劑的作用持續時間的方法。

The present invention relates to injectable, extended-release, pharmaceutical formulations comprising a nalbuphine ester prodrug homogenously dissolved in a solution comprising a pharmaceutically acceptable oil and an oil-miscible retaining solvent, as well as manufacturing processes and medical uses of the formulations. The invention further provides methods for adjusting the duration of action of the formulations by varying the ratio of the pharmaceutically acceptable oil and the oil-miscible retaining solvent.

指定代表圖：

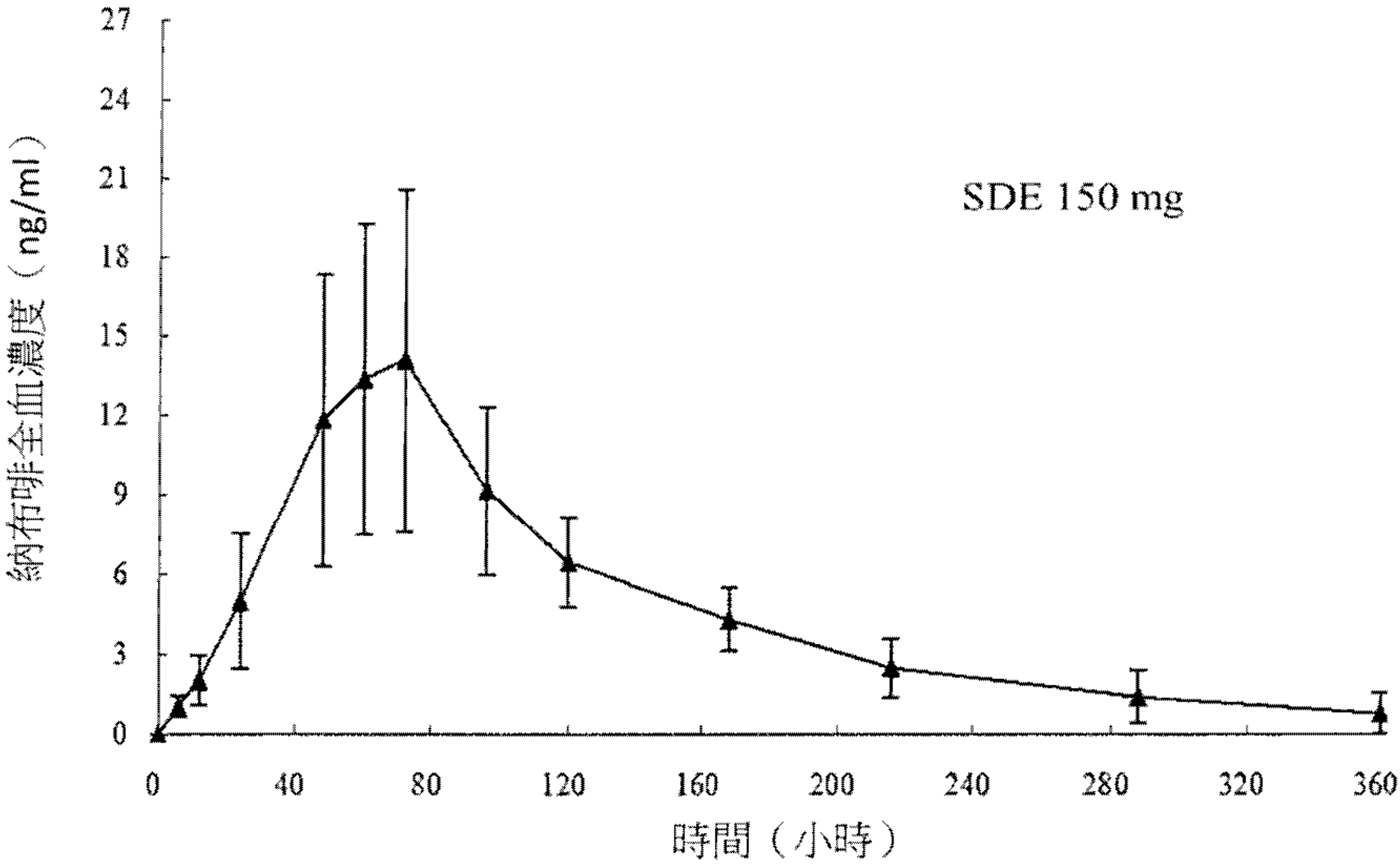


圖 8

【發明摘要】

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 9/08 (2006.01)

【中文發明名稱】癸二醯雙那布扶林酯之緩釋藥物製劑

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR SUSTAINED
RELEASE OF SEBACOYL DINALBUPHINE ESTER

【中文】

本發明涉及包含納布啡酯前藥的注射用延釋藥物製劑、以及所述製劑的製備方法和醫藥應用，所述納布啡酯前藥是均質溶解在包含藥學可接受油和油混溶性保持溶劑的溶液中。本發明還提供了藉由改變藥學可接受油和油混溶性保持溶劑的比例來調整製劑的作用持續時間的方法。

【英文】

The present invention relates to injectable, extended-release, pharmaceutical formulations comprising a nalbuphine ester prodrug homogenously dissolved in a solution comprising a pharmaceutically acceptable oil and an oil-miscible retaining solvent, as well as manufacturing processes and medical uses of the formulations. The invention further provides methods for adjusting the duration of action of the formulations by varying the ratio of the pharmaceutically acceptable oil and the oil-miscible retaining solvent.

【指定代表圖】圖八。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】癸二醯雙那布扶林酯之緩釋藥物製劑

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR SUSTAINED RELEASE OF SEBACOYL DINALBUPHINE ESTER

【技術領域】

【0001】 本發明一般性地涉及藥物組合物。更具體而言，本發明涉及諸如癸二醯二納布啡酯(sebocoyl dinalbuphine ester, “SDE”)等納布啡酯前藥的緩釋製劑。

【先前技術】

【0002】 鴉片類藥物已被廣泛認為是治療疼痛的最有效藥物，鴉片類藥物在急性重度疼痛和慢性疼痛管理中的使用被認為是護理標準。處方鴉片類藥物可作為即釋(immediate release, IR)或緩釋(extended release, ER)製劑取得。與 IR 製劑相比，ER 製劑允許該活性成分的受控釋放以提供治療時間窗內延長的血漿藥物水平；ER 製劑也提供較低的最大濃度(C_{max})、更少的峰-谷波動、和頻率更低的給藥(J Multidiscip Healthc. 2013；6: 265–280)。然而，大多數當前市場可獲得的延釋鴉片類藥物的有效持續時間小於 3 天。例如，納布啡(Nalbuphine)是一種短效藥物，作用持續時間為靜脈(IV)、皮下(SC)或肌肉(IM)注射給藥後 3 至 5 小時。因此，劇烈或長期疼痛的患者需要頻繁注射或施用納布啡。

【0003】 美國專利第 6,197,344 號公開了幾種用於皮下給藥的緩釋懸浮液製劑，其中每一種均包括平均粒徑為約 5 至 25 微米的微粒形式的鴉片類鎮痛劑布托啡諾(butorphanol)。據稱該懸浮液製劑可用於緩解疼痛達 12 至 24 小時。此外，因為布托啡諾微粒的顆粒尺寸過大，懸浮液被認為不適合於經由肌肉注射給藥或不適合於經由過濾滅菌。

【0004】 美國專利第 8,455,508 號公開了一種油和 pH 控制的丁丙諾啡(buprenorphine)釋放製劑，其可以通過皮下或肌肉注射給藥。所述製劑為乳化劑型的形式，並且在製備過程中需要通過若干滅菌程序製備，這在大規模生產過程中耗時且不具成本效益。

【0005】 美國專利第 6,225,321 號公開了數種用於肌肉施用的納布啡酯(Nalbuphine ester)前藥(例如癸二醯二納布啡酯(sebacoyl dinalbuphine ester, “SDE”))緩釋製劑。所述製劑通過混合納布啡酯前藥與治療注射用油和賦形劑，如對羥基苯甲酸甲酯(methyl paraban)、對羥基苯甲酸丙酯(propyl paraban)、(BHA)、(BHT)、聚氧乙烯蓖麻油 EL (cremophor EL)、普朗尼克(pluronic)、梭鹵托(SOLUTOL)或詩本(Span)制得。據稱在注射量為 7.15 毫升時所述製劑的單劑量可以得到保持 4 至 5 天的止痛作用。然而，據報導 5 毫升是成年人單次肌肉注射的最大體積。大體積注射(3 毫升或更大)很少在臨床施用，並可能導致嚴重的注射部位的刺激。

【0006】 美國專利第 6,703,398 號公開了口服施用的納布啡或納布啡酯製劑。所述口服製劑通過混合納布啡或納布啡酯與油性物質以及溶解度助劑製備。據稱溶解度助劑用於改善納布啡或納布啡酯的生體可用率和半衰期。然而，此口服製劑中納布啡的擬似排除半衰期(apparent $t_{1/2}$)僅為約 24 小時，且此口服製劑需要的給藥間隔為約每 8 至 12 小時，以發揮藥效。這樣的給藥頻率對於長期或重度疼痛，例如手術後疼痛的患者是不實際或不期望的。

【0007】 雖然採用基於乳化劑型或油的載劑來製備鴉片類藥物的緩釋製劑不是未知的，但滅菌的複雜性和納布啡酯前藥在油性物質中有限的溶解度使得難以實現這樣的緩釋製劑：可以以良好受控的方式釋放納布啡酯前藥，可以以低注射體積施用于患者，並且可以通過簡單和有成本效益的方法製備，適用於工業規模的製造。存在一種需求，須通過簡單和有成本效益的方法製備具有預定釋放期間的緩釋製劑。

【發明內容】

【0008】 下文給出了本發明的簡要內容，以使閱讀者有基本理解。該內容不是對本發明的廣泛描述。其並非意圖並且也不會限制本發明的範圍。相反，其唯一目的是將本文公開的一些概念以簡化形式作為下文更詳細描述的前序。

【0009】 在一態樣，本公開提供的藥物製劑各包含一納布啡酯前藥和一釋放控制性溶液，其中，所述製劑適合於注射給藥並以緩釋方式釋放所述納布啡酯前藥。在一些實施例中，所述納布啡酯前藥係均質溶解在釋放控制性溶液中。在一些實施例中，所述釋放控制性溶液包括一油混溶性保持溶劑和一藥學可接受油。

【0010】 另，本公開提供的藥物製劑各包含溶解在所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑中的所述納布啡酯前藥。在一些實施例中，所述製劑中所述納布啡酯前藥的濃度大於所述納布啡酯前藥在被加入到所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑的混合物中時的溶解度。在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑與所述藥學可接受油的重量比為大於或等於約 1.1:1。所述藥物製劑可提供所述納布啡酯前藥一延長釋放的時段。

【0011】 本發明人已經發現，通過提高所述油混溶性保持溶劑與所述藥學可接受油的重量比(“保持溶劑/油之比”)，可以延長納布啡酯前藥從所述製劑中釋放的期間。在一些實施例中，所述納布啡酯前藥是癸二醯二納布啡酯(SDE)。所述藥學可接受油可以為一植物油，例如，芝麻油、棉籽油、蓖麻油或它們的混合物。所述油混溶性保持溶劑可以是苯甲酸苄酯、苯甲醇或它們的混合物。在一些實施例中，所述藥學可接受油是芝麻油，且所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯。

- 【0012】 在一些實施例中，前藥如 SDE 在所述油混溶性保持溶劑中的溶解度係大於或等於約 100 mg/mL。例如，SDE 在所述油混溶性保持溶劑中的溶解度可大於或等於 300mg/mL。
- 【0013】 在一些實施例中，前藥如 SDE 在製劑中的濃度為大於或等於約 70 mg/mL。例如，SDE 在所述製劑中的濃度可以為約 70 mg/mL~300 mg/mL、70 mg/mL~150 mg/mL、或約 70 mg/mL~100 mg/mL。在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 75mg/mL 或約 80 mg/mL。
- 【0014】 在一些實施例中，所述保持溶劑/油之比為約 0.5 至約 19。在一些實施例中，保持溶劑/油之比大於或等於 1.1:1。例如，保持溶劑/油之比可以為約 0.8~1.2:1、約 0.65~2:1、約 1~2:1、或約 1~3:1。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12:1、約 1.18:1、約 0.65:1、約 2:1 或約 3:1。
- 【0015】 在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 70 mg/mL~80 mg/mL，且苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.1~1.2:1。在一實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 75 mg/mL，苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.12:1。在一實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 80 mg/mL，苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.18:1。
- 【0016】 在一些實施例中，所述製劑中納布啡酯前藥的濃度大於納布啡酯前藥在被加入到所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑的混合物中時的溶解度。例如，所述納布啡酯前藥可以為 SDE；所述藥學可接受油可以為芝麻油且所述油混溶性保持溶劑可以為苯甲酸苄酯；苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比可以為約 0.8~1.2:1；且 SDE 在所述製劑中的濃度可以為大於約 70 mg/mL。
- 【0017】 在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑與藥學可接受油的重量比大於或等於約 1.1:1。例如，納布啡酯前藥可以為 SDE；藥學可接受油可以為芝麻油，並且油混溶性保持溶劑可以為苯甲酸苄酯；苯甲酸

苜酯與芝麻油的重量比可以為約 1.1-3:1 並且 SDE 在所述製劑中的濃度可以為大於約 70 mg/mL。

【0018】 在一些實施例中，所述製劑是延釋(extended release)或緩釋(sustained release)製劑。在一些實施例中，本發明製劑具有一作用持續時間為大於或等於約 5 天、或約 6 天。在一些實施例中，本發明製劑具有一釋放期間大於或等於約 10 天、約 12 天、或約 14 天。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為大於約 1，且所述藥物製劑的作用持續時間為大於或等於約 5 天或約 6 天、和/或所述藥物製劑的釋放期間大於或等於約 10 天、約 12 天或約 14 天。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為小於約 1，並且所述藥物製劑的作用持續時間為小於約 6 天和/或所述藥物製劑的釋放期間為小於約 14 天。

【0019】 本發明製劑可以肌肉或皮下施用於一病患。在一些實施例中，本發明製劑係適合於肌肉注射給藥。

【0020】 在一些實施例中，所述製劑更包含添加一增溶劑和/或一中和劑。

【0021】 在另一態樣，本發明提供了一製備具有一預定釋放期間的包含一納布啡酯前藥的緩釋製劑的方法，所述方法包括：提供一油混溶性保持溶劑和一藥學可接受油，其中，根據所述預定釋放期間調整所述保持溶劑與所述油的重量比；和將所述納布啡酯前藥與所述保持溶劑和所述油混合，得到一均質溶解的溶液。在一些實施例中，將所述前藥與所述保持溶劑和所述油混合的步驟包括將所述前藥與所述油混溶性保持溶劑混合得到一澄清溶液，然後將所述澄清溶液與所述藥學可接受油混合。在一些實施例中，將所述前藥與所述保持溶劑和所述油混合的步驟包括將所述前藥與一所述油混溶性保持溶劑和所述藥學可接受油的混合物混合。

【0022】 在一些實施例中，所述預定釋放期間為大於或等於約 10 天、約 12 天或約 14 天，且保持溶劑/油之比係被調整為大於約 1。例如，當欲

使本發明製劑的作用持續時間大於或等於約 5 或 6 天時，保持溶劑/油之比可以被調整為大於約 1。當欲使本發明製劑的作用持續時間大於或等於約 5 或 6 天、和/或釋放期間為大於或等於 14 天時，保持溶劑/油之比可以被調整為大於約 1。在一些實施例中，所述預定釋放期間為小於約 14 天，且保持溶劑/油之比可以被調整為小於約 1。在一些實施例中，當欲使本發明製劑的作用持續時間小於約 6 天，和/或釋放期間為小於 14 天時，保持溶劑/油之比可以被調整為小於約 1。

【0023】 本發明還提供了一藥物製劑的製備方法，所述方法包括將所述納布啡酯前藥溶解在所述油混溶性保持溶劑中；並將所得溶液與藥所述學可接受油混合，得到一均質溶液，其中，所述製劑適合於注射給藥。在一些實施例中，所述製劑中的納布啡酯前藥濃度大於所述納布啡酯前藥在被加入到所述油混溶性保持溶劑和所述藥學可接受油的混合物中時的溶解度。

【0024】 在一些實施例中，所述納布啡酯前藥是 SDE。在一些實施例中，前藥如 SDE 在所述油混溶性保持溶劑中的溶解度為大於或等於約 100 mg/mL。在一些實施例中，前藥如 SDE 在所述製劑中的溶解度大於約 70 mg/mL。在一些實施例中，所述藥學可接受油是大豆油、花生油、芝麻油或它們的混合物；且所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯、苯甲醇或它們的混合物。例如，所述油可以為芝麻油，且所述保持溶劑可以為苯甲酸苄酯。在一些實施例中，苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 0.8~1.2:1。在一些實施例中，所述製劑適合於通過肌肉注射或皮下注射給藥。

【0025】 在一些實施例中，所述方法還可以包括添加一增溶劑和/或一中和劑。

【0026】 在一些實施例中，本發明的方法可以還包括以防細菌過濾膜過濾所得均質溶液的步驟。

【0027】 在另一方面，本發明提供了一治療疼痛的方法，所述方法包括對有需要的病患施用治療有效量的本發明的藥物製劑。在一些實施例中，所施用的製劑基本上由 SDE、芝麻油和苯甲酸苄酯組成，其中，苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 0.8~1.2:1。在一些實施例中，在所施用的製劑中 SDE 的濃度大於約 70 mg/mL。

【0028】 在一些實施例中，所述製劑係通過肌肉注射給藥。在一些實施例中，所述製劑係在疼痛症狀發作前 6~36 小時給藥。在一些實施例中，所述疼痛症狀發作係在對病患進行外科手術過程之中或之後。在一些實施例中，所述製劑係施用以遞送總劑量至多為約 160mg SDE。

【0029】 需要理解的是，上述一般性描述和以下相似描述僅是示例性和說明性的，並用於提供對本公開的進一步、非限制性說明。

【圖式簡單說明】

【0030】 圖 1A 顯示了 R1、AF3、AF1、AF4、R2 和 N7 製劑的累積溶出曲線。

圖 1B 顯示了 N8 和 N9 製劑的累積溶出曲線。

圖 2 顯示了 AF3、AF1 和 AF4 製劑的累積溶出曲線。

圖 3 顯示肌肉內注射 AF3、AF1 和 AF4 製劑(總劑量: 160 mg/犬)後犬的血漿納布啡濃度。

圖 4 顯示肌肉內注射 AF3、AF1 和 AF4 製劑後(總劑量: 160 mg/犬)犬的對數血漿納布啡濃度。

圖 5 顯示了顯示肌肉內注射 AF3、AF1 和 AF4 製劑後(總劑量: 160 mg/犬)犬的納布啡累計相對吸收分率 (cumulative relative fraction absorbed, CRFA)-時間曲線。

圖 6 顯示 AF1 和 F8 製劑的累積溶出曲線。

圖 7 顯示人類受試者接受單次肌肉內注射 17 mg Nubain® (納布啡-HCl)或遞增劑量(75 mg、100mg、125mg 和 150 mg)的 F8 製劑後，納布啡的平均血漿濃度-時間曲線。

圖 8 顯示人類受試者接受單次肌肉內注射 F8 製劑(總劑量: 150 mg/人)後的納布啡平均全血濃度-時間曲線。

圖 9 顯示外科手術前接受 SDE 的受試者或外科手術前接受安慰劑的受試者進行痔瘡手術後 48 小時中口服酮咯酸的消耗的分佈統計。

圖 10 顯示 mITT 群體進行痔瘡手術後 0 小時至 7 天期間校正後 VAS 指數圖。

圖 11 顯示含有不同烷基醇的不同溶劑系統中 SDE 的飽和濃度/溶解度。

圖 12 顯示 N1~N5 製劑的累積溶出曲線。

圖 13 顯示 N5、N7 和 N10 製劑的累積溶出曲線。

圖 14 顯示 AF1、N2 和 F8 製劑的累積溶出曲線。

圖 15 顯示 N2、N4、N13 和 N14 製劑的累積溶出曲線。

【實施方式】

【0031】 下面的詳細描述和實施例說明了本發明的實施例。本領域技術人員將會認識到，本公開有許多的變化和改良是包含在本公開的範圍。因此，某些實施例的描述不應被視為是限制性的。

【0032】 本文所用的術語“緩釋”或類似表述，例如，“持續釋放”表示在給藥後活性藥物成分或其前藥可以從一藥劑或藥物製劑中連續釋放達一延長的時間(例如，從給藥起 24 小時以上，例如大於或等於 3 天、大於或等於 5 天、大於或等於 6 天、大於或等於 7 天或大於或等於 14 天)裡。其他相關術語包括“以持續的方式釋放”。

【0033】 本文所用的術語“釋放期間”是指給藥後活性成分或其前藥可被吸收和發揮藥效(例如，治療疼痛)的一段時間。

【0034】 本文所用的術語“作用持續時間”是指給藥後活性成分或其前藥顯示出所需藥效(如止痛效果)的時間長度。此時間是由藥物濃度大於或等於最小有效濃度的時間長度決定。

【0035】 本文所用的術語“藥學可接受油”是指一種可以用於製備包含活性成分的藥物製劑的油，不含有引起不可接受的副作用的油。本文所用的術語“治療注射用油”是指用於製備包含活性成分的藥物製劑的油，不含有引起不可接受的副作用的油，該製劑隨後可因臨床或治療用途注射給患者。因此，“藥學可接受油”亦可以指“治療注射用油”。

【0036】 本文所用的術語“釋放控制性溶液”是指可以用於調節或控制活性成分或其前藥從製劑中的釋放速率或釋放期間的溶液。

【0037】 本文所用的術語“油混溶性保持溶劑”是指一種可與油混溶的有機溶劑，其可用於減緩製劑中活性成分或其前藥的由製劑釋放，從而改變藥物遞送速率或改變藥物在藥學可接受油中的溶解度。通過在加入藥學可接受油之前將藥物或其前藥溶解在油混溶性保持溶劑中，可以使藥物或其前藥在所述製劑中的濃度大於藥物或其前藥加入到油和保持溶劑的預先製備的混合物中時的溶解度。

【0038】 本文所用的術語“增溶劑”表示一種可用于提高活性成分或其前藥在液體製劑中溶解度並且與該液體製劑可混溶的物質。

【0039】 本文所用的術語“中和劑”是指一種可以中和藥物製劑在給藥的過程之中或之後所產生的酸的物質。

【0040】 本文所用的術語“溶解”(例如，完全溶解)或“被溶解”是指非水性物質(例如，固體)摻入或使得摻入液體中從而形成一均質溶液。

【0041】 本文所用的術語“均質溶解”表示非液體(例如，固體或非晶體)化合物完全溶解在溶劑、溶劑系統或混合物中從而得到均質溶液，例如，此均質溶液不含有待溶解的化合物的顆粒或沉澱物。

【0042】 本文所用的術語“適合於注射”或“適合於注射給藥”是指藥物組合物處於臨床上可以或理想地通過注射給藥，例如皮下注射、靜脈注射或肌肉內注射的形式或狀態。

【0043】 本文所用的術語“溶解度”表示在特定溫度下可以溶解在一定量溶劑中的溶質(例如，活性成分或其前藥)的最大量。除非另外指明，本文所指的溶解度是在室溫下(例如，25 至 28°C)。術語“飽和濃度”是指溶劑中不能溶解更多溶質的濃度，且超出的溶質量將成為分離相(例如，作為沉澱)存在。

【0044】 本文所用的單數形式“一”、“和”和“該”在本文中用於包括複數對象，除非上下文另外清楚指明。

【0045】 本文所用的術語“約”是指在本領域通常知識者認知之平均值的可接受的標準誤差範圍內。除了在操作/工作實施例中，或除非另有明確說明，本文公開的所有的數值範圍、量、值、和百分比（例如原料量的百分比）、經過時間、溫度、操作條件、量的比例或反射角，在所有情況下均應理解為以術語“約”修飾。在保持溶劑/油之比、納布啡酯前藥的濃度、或時間的情況中，例如，所公開方法中每個步驟的時間，此處所用的“約”表示該值的計算或測量允許一些輕微的不精確性，而對所公開的製劑或方法的化學或物理屬性沒有實質影響。如果由於某種原因，由“約”提供的不精確度沒有在本領域中以這種通常含義所理解，那麼如本文所用的“約”表示值的最高達 5%的變異。

【0046】 除非另有定義，本文使用的所有技術和科學術語與本發明所屬領域中的通常知識者的普遍理解有相同的含義。

【0047】 藥物製劑

【0048】 在一態樣，本發明提供的藥物製劑各包含一納布啡酯前藥和一釋放控制性溶液，其中，所述製劑適合於注射給藥並以延長或持續的方式釋放納布啡酯前藥。在一些實施例中，所述納布啡酯前藥係均質溶

解在所述釋放控制性溶液中。所述釋放控制性溶液可包含一油混溶性保持溶劑和一藥學可接受油。

【0049】 另，本公開提供的藥物製劑各包含溶解在所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑中的所述納布啡酯前藥。在一些實施例中，所述製劑中所述納布啡酯前藥的濃度大於所述納布啡酯前藥在被加入到所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑的混合物中時的溶解度。在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑與所述藥學可接受油的重量比為大於或等於約 1.1:1。所述藥物製劑可以提供所述納布啡酯前藥一延長釋放的時段。

【0050】 與納布啡相比，納布啡酯前藥可顯示出在油性物質中更好的溶解度。例如，所述前藥可為美國專利第 6,225,321 號中公開的任何納布啡多量酯衍生物。在一些實施例中，所述納布啡酯前藥可以為癸二醯二納布啡酯(“SDE”)。在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 70 mg/mL~300 mg/mL、約 70 mg/mL~150 mg/mL、或約 70 mg/mL~100 mg/mL。例如，SDE 在所述製劑中的濃度可以為約 70 mg/mL、約 75 mg/mL、約 80 mg/mL、約 100 mg/mL、或約 150 mg/mL。

【0051】 在一些實施例中，所述納布啡酯前藥在所述油混溶性保持溶劑中的溶解度大於或等於約 100mg/mL。在其他實施例中，所述油混溶性保持溶劑可以溶解高濃度(例如大於約 150 mg/mL 或大於約 300 mg/mL)的所述納布啡酯前藥，且可與所述藥學可接受油混溶。在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯、苯甲醇或它們的混合物，所述納布啡酯前藥是 SDE。SDE 在苯甲酸苄酯和苯甲醇中的溶解度分別大於 300 mg/mL 和大於 500mg/mL。

【0052】 所述藥學可接受油可以為植物油。在一些實施例中，所述藥學可接受油可以為芝麻油、蓖麻油、棉籽油、大豆油、玉米油、葵花籽油、花生油、橄欖油或它們的混合物。在一些實施例中，所述油是芝麻油、棉籽油或蓖麻油。例如，所述油可以為芝麻油。

【0053】 所述油混溶性保持溶劑為一可與所述藥學可接受油混溶的有機溶劑，例如，苯甲酸苄酯、苯甲醇或它們的混合物。在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯。例如，所述藥學可接受油可以為芝麻油，且所述油混溶性保持溶劑可以為苯甲酸苄酯。

【0054】 所述藥學可接受油可與所述保持溶劑混溶。當所述製劑通過皮下或肌肉注射施用給一受試者時，所述油和所述保持溶劑可形成一保持所述納布啡酯前藥的基質，從而使所述前藥從所述製劑中以一延長或受控的方式釋放。當所述保持溶劑與所述油的重量比增加時，所述前藥從所述製劑中釋放的時段可以延長或延緩。在無意將本發明限定於任何特定理論或運作機制的前提下，據信所述油混溶性保持溶劑係作為所述製劑中將所述前藥保持在基質中的關鍵要素。

【0055】 本文所用的保持溶劑/油之比可以表示為例如，3:1 或 3。例如，表示為 0.5:1 的保持溶劑/油之比與表示為 0.5 的保持溶劑/油之比相同。保持溶劑/油之比範圍可以表示為例如 1:1~3:1、1~3:1 或 1~3。

【0056】 通過控制/調整所述保持溶劑/油之比，本發明製劑可調節所述製劑中納布啡酯前藥的釋放速率/釋放期間。例如，當保持溶劑/油之比調整為 3:1 時，所述製劑可表現出比保持溶劑/油之比为 0.5:1 的製劑一明顯較長的釋放期間。在一些實施例中，當保持溶劑/油之比調整為約 0.65 時，約 99% 的前藥在給藥後 144 小時從所述製劑中釋放；當保持溶劑/油之比調整為約 1 時，約 90% 的前藥在給藥後 144 小時從所述製劑中釋放；當保持溶劑/油之比調整為約 2 時，約 80% 的前藥在給藥後 144 小時從所述製劑中釋放。在一些實施例中，當保持溶劑/油之比調整為大於約 1，本發明製劑的釋放期間可大於或等於 10 天、12 天或 14 天。在一些實施例中，當保持溶劑/油之比調整為大於約 1，本發明製劑的作用持續時間可大於或等於 5 天或 6 天。

【0057】 在一些實施例中，如果保持溶劑/油之比被調整為大於約 1，本發明製劑的釋放期間可大於或等於 14 天，或作用持續時間可大於或等於

6 天。在一些實施例中，如果保持溶劑/油之比被調整為約 1~3 或約 1~2，本發明製劑的作用持續時間可大於或等於約 5 或 6 天，和/或釋放期間可大於或等於約 10、12 或 14 天。在一些實施例中，如果保持溶劑/油之比被調整為小於約 1，本發明製劑的釋放期間可小於 14 天，和/或作用持續時間可小於 6 天。

【0058】 在一些實施例中，所述保持溶劑/油之比為約 0.5 至約 19。在一些實施例中，所述保持溶劑/油之比為約 0.65~8:1、約 0.65~3:1、約 0.65~2:1、約 1~8:1、約 1~3:1、約 1~2:1 或約 0.8~1.2:1。例如，所述保持溶劑/油之比可以為約 0.5、0.65、0.8、1、1.12、1.18、1.2、2、3 或 8。

【0059】 在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯、苯甲醇或它們的混合物；所述納布啡酯前藥是 SDE；且所述藥學可接受油是芝麻油、棉籽油、蓖麻油或它們的混合物。例如，所述油混溶性保持溶劑可以為苯甲酸苄酯，所述納布啡酯前藥可以為 SDE，且所述油可以為芝麻油，其中苯甲酸苄酯與油的重量比（“BB/油之比”）可以為約 0.5 至約 16。當本發明製劑在以 16 的 BB/油之比製備時，可表現出比以 0.5 的 BB/油之比製備時更長的釋放期間。在一些實施例中，BB/油之比為約 0.65~8:1、約 0.65~3:1、約 0.65~2:1、約 1~8:1、約 1~3:1、約 1~2:1、或約 0.8~1.2:1。例如，BB/油之比可以為約 0.5、0.65、0.8、1、1.12、1.18、1.2、2、3 或 8。在 BB/油之比被調整為約 1:12 的實施例中，本發明製劑的可具有一大於或等於約 10 天、12 天或 14 天的釋放期間，和/或一大於或等於約 5 天或 6 天的作用持續時間。特別是，當 BB/油之比被調整為約 1:12 時，本發明製劑的釋放期間可大於或等於約 14 天，和/或作用持續時間可大於或等於約 6 天。

【0060】 在一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯和苯甲醇的混合物。在一些實施例中，苯甲酸苄酯和苯甲醇加總與所述藥學可接受油的重量比（“BB+BA/油之比”）可以為 0.5~19、約 0.82~19、約

0.5~16、約 0.65~8:1、約 0.65~3:1、約 1~8:1、或約 1~3:1。在一些實施例中，BB+BA/油之比可以為約 0.82:1 或約 19:1。

【0061】 在一些實施例中，本發明製劑包括 SDE、苯甲酸苄酯和芝麻油，其中，所述製劑係通過肌肉注射施用給一受試者，苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為大於 1:1，SDE 在所述製劑中的濃度為大於 70 mg/mL，且所述製劑的作用持續時間為大於或等於 6 天。

【0062】 在一些實施例中，本發明的藥物製劑適合於注射於一需要的受試者。本領域已知的是，製劑必須為一均質溶液或一均質懸浮液，才能符合作為注射用製劑的要求。更精確來說，作為肌肉注射用藥學可接受懸浮液，此注射用懸浮液應至多只能含 0.5%~5.0%固體，且平均顆粒尺寸小於 5 μ m (見 R. M. Patel, Parenteral Suspension: an Overview, Int. J. Curr. Pharm. Res., 2010, 2(3):3 - 13)。在一些實施例中，本公開的製劑是均質並且安定的溶液，因此適合於通過肌肉注射給藥。在一些實施例中，納布啡酯前藥係均質溶解在製劑中。

【0063】 應理解的是，由於 SDE 在所述保持溶劑中和所述油中溶解度的差異，當保持溶劑/油之比越高，SDE 在所述製劑中的溶解度就越高。例如，SDE 在苯甲酸苄酯和苯甲醇中的溶解度分別大於 300 mg/mL 和大於 500 mg/mL，而 SDE 在芝麻油、蓖麻油和棉籽油中的溶解度分別為約 6 mg/mL、約 13 mg/mL 和約 6 mg/mL。基於本發明人進行的一系列溶解度測試，證明當苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1 時，SDE 被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度(即，飽和濃度)為約 60 mg/mL~65 mg/mL；當苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.1 時，SDE 被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度為約 70 mg/mL；但苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.5 時，SDE 被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度為約 150 mg/mL；當苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 2.3 時，SDE 被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度為約 200 mg/mL；苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為

約 9 時，SDE 被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度大於 300 mg/mL。

【0064】 在一些實施例中，所述製劑中納布啡酯前藥的濃度大於所述納布啡酯前藥被加入到所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑的混合物中時的溶解度。例如，所述前藥可以為 SDE，所述保持溶劑可以為苯甲酸苄酯，所述油可以為芝麻油，且所述保持溶劑/油之比如 BB/油之比可以設定為約 1 或約 0.8~1.2:1，從而獲得一預定釋放期間或一需要的作用持續時間。在此情況下，利用以下製備方法，SDE 在所述製劑中的濃度可以從約 60 mg/mL~65 mg/mL (SDE 在 BB/油之比為約 1 的苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中的溶解度)提高至約 70mg/mL~100 mg/mL：a)將 SDE 完全溶解在苯甲酸苄酯中，和 b)將所得溶液與芝麻油混合得到一均質溶液。在本發明的此製備方法中，SDE 是先溶解在苯甲酸苄酯中形成一澄清溶液，後將此澄清溶液與芝麻油混合得到一均質溶液，由此可以製備一具有 BB/油之比為約 0.8~1.2:1 且高 SDE 濃度(例如 70 mg/mL~100 mg/mL)的均質安定製劑。依此製備的製劑為具安定性和一長的保存期，甚至在 2°C 至 8°C 保存至少 24 個月後也保持均質且不會形成固體顆粒或沉澱。因此，所述製劑適合於通過肌肉注射給藥。

【0065】 在一些實施例中，所述保持溶劑/油之比大於或等於約 1.1:1。例如，所述前藥可以為 SDE，所述保持溶劑可以為苯甲酸苄酯，所述油可以為芝麻油，並且保持溶劑/油之比如 BB/油之比可以設定為約 1.1，從而獲得一預定釋放期間或一需要的作用持續時間。在一些實施例中，所述製劑中所述納布啡酯前藥的濃度大於所述納布啡酯前藥在被加入到所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑的混合物中時的溶解度，且其保持溶劑/油之比大於或等於約 1.1:1。

【0066】 在一個實施例中，所述納布啡酯前藥是 SDE；所述藥學可接受油是芝麻油；所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯；苯甲酸苄酯與芝

麻油的重量比為約 1.1~3:1；且 SDE 在所述製劑中的濃度為大於約 70 mg/mL。

【0067】 在一些實施例中，保持溶劑/油之比大於或等於約 1.5:1。在一些實施例中，所述製劑中納布啡酯前藥的濃度大於所述納布啡酯前藥在被加入到所述藥學可接受油和所述油混溶性保持溶劑的混合物中時的溶解度，且保持溶劑/油之比大於或等於約 1.5:1。在一個實施例中，所述納布啡酯前藥是 SDE，所述藥學可接受油是芝麻油，且所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯。

【0068】 應理解的是，當 BB/油提高，例如從約 1 提高至約 1.5，SDE 在所述製劑中的溶解度將顯著提高，例如從約 60 mg/mL 提高至約 150 mg/mL。當欲製備的製劑具有的 SDE 濃度大於 SDE 在被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度時，此均質溶解的溶液僅能透過將 SDE 與苯甲酸苄酯混合形成一澄清溶液，然後將此澄清溶液與芝麻油混合來製備。當欲製備的製劑具有的 SDE 濃度小於或等於 SDE 在被加入到苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時的溶解度時，此均質溶解的溶液可以透過將 SDE 直接與苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物混合，或透過以苯甲酸苄酯預先溶解 SDE 來獲得。

【0069】 在一些實施例中，BB/油之比大於或等於約 1.1:1，且 SDE 在所述製劑中的濃度大於約 70 mg/mL。例如 BB/油之比可以為約 1.1:1，且 SDE 在所述製劑中的濃度可以為約 70 mg/mL~100 mg/mL。

【0070】 在一些實施例中，所述納布啡酯前藥是 SDE；所述藥學可接受油是芝麻油，且所述油混溶性保持溶劑是苯甲酸苄酯；苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 0.8~1.2:1；且 SDE 在所述製劑中的濃度大於約 70 mg/mL。

【0071】 在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 70 mg/mL~80 mg/mL，且苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.1~1.2:1。在一實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 75 mg/mL，且苯甲酸苄酯與芝麻油

的重量比為約 1.12:1。在一實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 80 mg/mL，且苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.18:1。

【0072】 在一些實施例中，所述製劑可另包含一增溶劑。所述增溶劑可有助於提高所述製劑中所述納布啡酯前藥的濃度；同時，所述增溶劑是可與所述釋放控制性溶液混溶。例如，所述增溶劑可以為烷基醇。當所述烷基醇獨立用於溶解所述納布啡酯前藥時，所述前藥在所述烷基醇中的溶解度可能相對較低。例如 SDE 在乙醇、1-丙醇和叔丁醇中的溶解度分別為約 16 mg/mL、約 32 mg/mL 和約 19mg/mL。然而，在一些實施例中，當烷基醇加入到本發明製劑中，所述前藥在此製劑中的溶解度可以提高至少 30%。例如，當使用重量百分比 10%的叔丁醇替代製劑中相應量的苯甲酸苄酯時，SDE 在此製劑中的溶解度可以從約 160 mg/mL 提高至約 210 mg/mL。

【0073】 所述增溶劑可以為 C2-C6 烷基醇或任何其混合物。C2-C6 烷基醇可以為直鏈或支鏈烷基醇。在一些實施例中，烷基醇可以為 C2-C5 烷基醇，例如乙醇、1-丙醇、異丙醇、1-丁醇、仲丁醇、異丁醇、叔丁醇、正戊醇、2-戊醇、3-戊醇、2-甲基-1-丁醇、2-甲基-2-丁醇、3-甲基-2-丁醇、3-甲基-1-丁醇和/或 2,2-二甲基-1-丙醇。在一些實施例中，烷基醇可以為乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇和/或叔丁醇。在一些實施例中，溶劑系統(即所述烷基醇、所述保持溶劑和所述油的總和)中所述烷基醇的 w/w%(重量百分比)為約 2.5%~30%，例如，2.5%、5%、10%、15%、20%或 30%。在一些實施例中，所述溶劑系統中所述烷基醇的 w/w%為約 10%~20%。在一些實施例中，所述增溶劑可以用於提高所述納布啡酯前藥在最終製劑中的溶解度至大於 100 mg/mL，例如，大於 150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL、或 300 mg/mL。在一些實施例中，所述增溶劑可以用於將所述納布啡酯前藥在最終製劑中的溶解度提高至少 30%。

【0074】 應理解的是，由於 SDE 在油中的溶解度低，製備高濃度 SDE 的含油製劑具有挑戰性。臨床上，5 mL 被認為是成人單次 IM 注射的最大體積。製備注射用 SDE 緩釋製劑時，當期望的有效釋放期間越長，則藥物載量應該越高。在注射體積限定為小於 5 mL (對於肌肉量更少的成人甚至更低)時，必須提高 SDE 的濃度以提高藥物載量。將 SDE 預先溶解在所述保持溶劑中且加入所述增溶劑(特別是乙醇)可分別顯著提高 SDE 在製劑中的溶解度，從而可以實現高藥物載量的 SDE 長效緩釋製劑。

【0075】 在一些實施例中，本發明的藥物製劑各包含 SDE、所述釋放控制性溶液和所述增溶劑。在一些實施例中，所述釋放控制性溶液包含：選自芝麻油、蓖麻油和棉籽油的藥學可接受油；和包含苯甲酸苄酯或苯甲醇的油混溶性保持溶劑。在一些實施例中，所述增溶劑是一烷基醇，選自由乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇和叔丁醇組成的群組。在一些實施例中，溶劑系統(即所述油、所述保持溶劑和所述增溶劑的總和)中所述藥學可接受油的 w/w% 為約 5%、10%、20%、30%、40%、45%、50%、55% 或 60%。在一些實施例中，溶劑系統中所述藥學可接受油的 w/w% 為約 30%、35%、37.5%、40%、45%、47.5%、50%、55%、57.5%、60%、65%、67.5%、70%、75%、77.5%、80% 或 85%。在一些實施例中，溶劑系統中所述增溶劑的 w/w% 為約 2.5%、5%、10%、15%、20% 或 30%。在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度高於 100 mg/mL，且溶劑系統包含約 2.5 w/w%~30 w/w% 的烷基醇。在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度高於 150 mg/mL，且溶劑系統包含約 5-30% 的烷基醇。在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度高於 200 mg/mL，且溶劑系統包括約 10%~20% 的烷基醇。所述製劑可通過皮下或肌肉注射施用於動物或人。

【0076】 添加烷基醇使本發明製劑能夠以更高 SDE 濃度製備，同時表現出優異的安定性。在一些實施例中，本藥物製劑在 2°C 至 8°C 保存至少

24 小時後不形成固體顆粒或沉澱物。而且，添加醇可有助於降低本發明製劑的粘度，從而使得可通過更小針頭更容易地注射。

【0077】 在一些實施例中，在含有或不含有增溶劑的情況下，所述製劑還可以包含一中和劑。所述中和劑可幫助中和在納布啡酯前藥轉變為納布啡過程中產生的酸。例如，當 SDE 轉變為納布啡時，將產生癸二酸。癸二酸的累積可能引起注射部位刺激。添加所述中和劑可有助於中和癸二酸從而緩解注射部位的局部刺激。所述中和劑可為藥學可接受鹼式鹽。例如，所述鹼式鹽可以為檸檬酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、或琥珀酸鹽。在一些實施例中，所述鹼式鹽可以為鈉鹽或鉀鹽。在一些實施例中，所述鹼式鹽可以為檸檬酸三鈉、磷酸二鈉、碳酸氫鈉或乳酸鈉。

【0078】 在一些實施例中，本發明的藥物製劑各包含 SDE、所述釋放控制性溶液、所述增溶劑和所述中和劑。

【0079】 本藥物製劑可還包含合適的非活性成分、藥學或獸醫學上可接受的載劑，包括但不限於粘度調節劑、著色劑和調味劑等。

【0080】 製備方法

【0081】 在一些實施例中，本發明的藥物製劑可不通過加熱步驟或複雜的混合順序製備。

【0082】 本發明還提供具有一製備具有一預定釋放期間的納布啡酯前藥緩釋製劑的製備方法，所述方法各自包括：

【0083】 1) 提供一油混溶性保持溶劑和一藥學可接受油，其中，所述油混溶性保持溶劑與所述藥學可接受油的重量比(“保持溶劑/油之比”)是基於預定釋放期間調整；和

【0084】 2) 將所述納布啡酯前藥與所述油混溶性保持溶劑和所述藥學可接受油混合，形成一均質溶解的溶液。

【0085】 在一些實施例中，所述前藥與所述保持溶劑和所述油混合的步驟包括將所述前藥與所述油混溶性保持溶劑和所述藥學可接受油的混合

物混合。例如，如果預定釋放期間設定為大於 14 天，保持溶劑/油之比可以調節為大於 1。例如，保持溶劑/油之比可以為約 2。在一實施例中，可先製備包含約 12 g 保持溶劑和約 6 g 油的釋放控制性溶液（即，保持溶劑和油的混合物）然後與約 1.6 g 前藥混合。

【0086】 在一些實施例中，所述前藥與所述保持溶劑和所述油混合的步驟包括以下步驟：(a)將納布啡酯前藥溶解在所述油混溶性保持溶劑中，從而得到納布啡酯前藥溶液(為一澄清溶液)，和(b)將所述藥學可接受油與步驟(a)得到的納布啡酯前藥溶液混合得到一均質溶解溶液。在一些實施例中，如果預定釋放期間設定為小於 14 天，保持溶劑/油之比可以調整為小於 1。例如，保持溶劑/油之比可以為約 0.65。在一實施例中，約 1.5 g 的前藥可以溶解在約 11 g 的保持溶劑中從而得到澄清溶液，並將此澄清溶液與約 17 g 油混合。在一些實施例中，所述製劑中所述前藥的濃度大於所述前藥在被加入到所述保持溶劑和油所述混合物中時的溶解度。例如，如果 BB/油之比為約 1.1，製劑中 SDE 濃度可以為約 75 mg/mL 或約 80mg/mL (當被加入到 BB/油之比為約 1.1 的苯甲酸苄酯和芝麻油的混合物中時，SDE 的溶解度為約 70 mg/mL)。

【0087】 如上所述，隨著保持溶劑/油之比提高，納布啡酯前藥在製劑中的溶解度更高，且該製劑的藥物釋放期間更長。當期望較長的釋放期間時，可以將保持溶劑/油之比調整為更高的值，此時所述前藥在被加入到所述保持溶劑和所述油的混合物中時的溶解度可高於所述前藥在最終製劑中濃度；因此，所述製劑可以通過將所述前藥與所述釋放控制性溶液(即，所述保持溶劑和所述油的混合物)直接混合，或通過預先將所述前藥溶解在所述保持溶劑中來製備。然而，當期望較短的釋放期間時，即保持溶劑/油之比是較低的，或所述前藥在最終製劑中的預期濃度大於或等於飽和濃度(即，當所述前藥被加入到所述保持溶劑和所述油的混合物中時的溶解度)時，所述製劑可通過將所述前藥預先溶解在所述保持溶劑中來製備，從而顯著提升所述前藥在製劑中的溶解

度。如此，所述前藥在所得製劑中的濃度可以大於所述前藥的在被加入到所述保持溶劑和所述油的溶液中時的溶解度。

【0088】 一旦透過本發明的製備方法(即，透過直接將所述前藥與所述釋放控制性溶液混合，或通過將所述前藥預先溶解在所述保持溶劑中)形成的均質溶解的溶液，它們均可為安定溶液。在一些實施例中，將 SDE 預先溶解在苯甲酸苄酯中然後與芝麻油混合而製備的製劑在 2°C 至 8°C 保持安定 24 個月，並且可在約 0°C 至 4°C 保持均質，而不形成沉澱物或固體顆粒。

【0089】 在所述方法的一些實施例中，所述納布啡酯前藥是 SDE。

【0090】 在一些實施例中，步驟(a)可還包括將 SDE 和所述油混溶性保持溶劑的混合物攪拌約 30 至 90 分鐘，例如，約 60 分鐘。在一些實施例中，步驟(b)可還包括將步驟(a)所得溶液所述和油的混合物攪拌約 15 至 45 分鐘，例如，約 30 分鐘。在一些實施例中，步驟(a)和步驟(b)可以在室溫進行。本發明的製劑的製備可不需透過任何加熱程序或其他常用於使 SDE 完全溶解的技術，而透過此方法可使所得製劑達到高純度。而且，在一些實施例中，只需要一小段時間的攪拌來製備本發明的製劑。因此，本發明的製劑可以以較經濟且方便的方式製備，其有益於大規模生產。

【0091】 在所述方法的一些實施例中，所述油混溶性保持溶劑可以為苯甲酸苄酯、苯甲醇或它們的混合物，且所述藥學可接受油可以為芝麻油、棉籽油、蓖麻油或它們的混合物。

【0092】 本發明還提供一製備藥物製劑的方法，所述方法包括將所述納布啡酯前藥溶解在所述油混溶性保持溶劑中；且將所得溶液與所述藥學可接受油混合得到一均質溶液，其中所述製劑適合於注射給藥。在一些實施例中，所述納布啡酯前藥是 SDE；SDE 在所述製劑中的濃度大於約 70 mg/mL；苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 0.8~1.2:1；並且所述製劑適合於通過肌肉注射或皮下注射給藥。

【0093】 在一些實施例中，所述保持溶劑可以為苯甲酸苄酯且所述油可以為芝麻油，其中苯甲酸苄酯與油的重量比(“BB/油之比”)可以為約 0.5 至約 16。在一些實施例中，BB/油之比為約 0.65 至約 3。在一些實施例中，BB/油之比為約 0.65 至約 2。在其他實施例中，BB/油之比為約 1~3 或約 1~2。在一些實施例中，如果釋放期間是預定為要得到約 5 或 6 天的作用持續時間，BB/油之比可以調整為約 1.1。因此，如果釋放期間是預定為要得到大於 6 天的作用持續時間，BB/油之比可以調整為大於約 1.1；並且如果釋放期間預定為要得到小於 6 天的作用持續時間，BB/油之比可以調整為小於約 1.1。

【0094】 所述方法可各包含添加一增溶劑和/或一中和劑。在一些實施例中，所述增溶劑和/或所述中和劑可以在與所述前藥混合之前添加到所述釋放控制性溶液中。例如，所述增溶劑和/或所述中和劑可以添加到所述釋放控制性溶液中，然後與所述前藥混合。另一種方式，所述製劑的製備可以透過先將所述前藥與所述保持溶劑和所述增溶劑和/或所述中和劑的混合物混合，然後與所述油混合。

【0095】 本發明方法中所使用的藥學可接受油、油混溶性保持溶劑、增溶劑和中和劑與本發明製劑所描述的那些相同。

【0096】 在方法的一些實施例中，所述增溶劑可以為一烷基醇，例如乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、和/或叔丁醇；且所述納布啡酯前藥可以為 SDE。在一些實施例中，所述增溶劑可以為乙醇。添加所述烷基醇可顯著提高 SDE 在最終製劑中的溶解度，從而一釋放期間長且藥物載量高的製劑可以被實現。在一些實施例中，所述烷基醇可以用於將 SDE 在最終製劑中的濃度提高至大於 100 mg/mL，例如，大於 150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL 或 300 mg/mL。在一些實施例中，所述烷基醇可以用於在最終製劑中將 SDE 的濃度提高至少 30%。所述烷基醇可以在 SDE 加入到溶劑系統中前，被添加到所述釋放控制性溶液中。另一種

方式，所述烷基醇可以在 SDE 與所述保持溶劑混合之前，被加入到所述保持溶劑中。

【0097】 在所述方法的一些實施例中，所述中和劑可以為選自由檸檬酸三鈉、磷酸二鈉、碳酸氫鈉、和乳酸鈉所組成的群組的鹼式鹽。所述鹼式鹽可以在所述前藥與所述釋放控制性溶液混合之前或之後添加到所述製劑中。另一種方式，所述鹼式鹽可以在所述保持溶劑與所述前藥混合之前或之後添加到所述製劑中。另一種方式，所述中和劑可以在本發明製劑施用之前與所述製劑混合。

【0098】 在一些實施例中，本發明的方法可還包含將所述均質溶解的溶液以無菌過濾膜進行過濾，例如 Millipore 0.22 μ m 濾膜。本發明的製劑是不含沉澱物或固體顆粒的均質溶解的溶液，因此它們可以容易地經由過濾滅菌，且能完全或幾乎完全回收藥物。

【0099】 延長的釋放期間/較低的釋放速率

【0100】 在一些實施例中，本發明製劑提供了納布啡酯前藥的延長的釋放期間。例如，經由體外溶出實驗的設計，使納布啡酯前藥以一種比在活體受試者體內實際釋放速率更高的速率從製劑中釋放，可用以證明或估計納布啡酯前藥的釋放速率/時間。當一製劑在溶出實驗中表現較低的溶出速率時，可預見所述製劑在活體受試者中可具有較長的釋放期間(或較低的釋放速率)。所述溶出速率可以定義為在一定介面、溫度和溶劑組成條件下，單位時間內從所述製劑中進入溶出介質中的前藥（如 SDE）的量。所述納布啡酯前藥的溶出可以經由將所述製劑小心地滴加到一較大體積的溶出介質中來測定。例如，所述製劑的體積可以為 50 μ l 至 150 μ l 而所述溶出介質(dissolution medium)的體積可以為 200 ml 至 1000 ml，如 500 ml。所述溶出介質可為含有介面活性劑的緩衝溶液，如含 1% Tween 80 且 pH 為 6.0 的磷酸鹽緩衝溶液(PBST)。然後可以攪拌所述溶出介質，並以預定時間間隔對所得介質取樣。在實驗結束之前，可將 HCl 加入所得介質中，以使所述納布啡酯前藥能 100%

釋放，並可取得一樣品用以作為計算納布啡酯前藥釋放速率中的 100% 參考點。所述納布啡酯前藥可以為 SDE。例如，可以依實施例 1 所述測定所述製劑的溶出曲線。

【0101】 在一些實施例中，當保持溶劑/油之比為約 0.5、約 0.65、約 1、約 2、約 3 和約 16 時，從所述製劑中釋放約 50%總量的所述納布啡酯前藥到體外溶出介質中所需時間可分別為約 15 至 25 分鐘、約 20 至 30 分鐘、約 35 至 45 分鐘、約 50 至 60 分鐘、約 85 至 95 分鐘和約 120 至 130 分鐘。此顯示當保持溶劑/油之比提高時，所述前藥從所述製劑中溶出的速率可被降低。一製劑具有較低的體外溶出速率可反應出其在活體受試者中有一較長的釋放期間(或較低的體內釋放速率)。

【0102】 本發明製劑的釋放速率/期間、或上述體外溶出速率與體內釋放期間/釋放速率之間的關聯性，可進一步經由施用本發明製劑後對活體受試者評估納布啡的體內生體可利用率和藥物動力學參數來評估或驗證。例如，本發明的納布啡酯前藥製劑可透過注射施用於給活體受試者。所述納布啡酯前藥可為 SDE。在一些實施例中，注射可以為皮下注射。在其他實施例中，注射可以為肌肉注射。所述受試者可以為動物，例如狗、貓、或齧齒類動物，或所述受試者可以為人。可以在製劑施用前和製劑施用後的各時間點從受試者體內採取血樣，例如施用後的第 144 或 360 小時時間裡。例如，血樣可以在給藥後 1 小時、2 小時、6 小時、24 小時、36 小時、48 小時、60 小時、72 小時、96 小時、120 小時和 144 小時採取。另一種方式，血樣可以在給藥後 0.083 小時、0.25 小時、0.5 小時、1 小時、1.5 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時和 24 小時採取、或施用後相似的時間間隔、或給藥後長達 12 天內以規則間隔採集。然後可測定這些血樣的全血或血漿納布啡濃度。例如，血漿和全血納布啡濃度可依實施例 3 和 4 所述來測定。

【0103】 在一些實施例中，當保持溶劑/油之比是被調整為約 0.65 時，則約 99%的所述前藥可以在給藥後 144 小時從所述製劑中釋放；當保持溶劑/油之比是被調整為約 1 時，則約 90%的所述前藥可以在給藥後 144 小時從所述製劑中釋放；當保持溶劑/油之比是被調整為約 2 時，則約 80%的所述前藥可以在給藥後 144 小時從所述製劑中釋放。此顯示若提高保持溶劑/油之比，則所述製劑的體內釋放期間可延長或延緩，此與體外溶出實驗所顯示的結果一致。

【0104】 在一些實施例中，當保持溶劑/油之比被調整為約 1 時(如 1.12)，本發明製劑的釋放期間可大於或等於約 10 天、12 天及 14 天，且作用持續時間可為大於或等於約 5 或 6 天。在一些實施例中，保持溶劑/油之比可被調整為小於約 1 (如 0.65)，可得到一作用持續時間小於 6 天 (例如約 4 天) 的製劑。在其他實施例中，保持溶劑/油之比可被調整為大於約 1.1 (如 2)，可得到一作用持續時間大於或等於約 5 天和 6 天 (例如大於 6 天) 的製劑。

【0105】 在一實施例中，本發明的藥物製劑是肌肉注射施用於需要的受試者以緩解疼痛，而給藥後 6 至 12 小時內納布啡的血漿或全血濃度可達不小於 1 ng/mL，且可維持該濃度至施用起大於或等於 12 天。在一實施例中，給藥後 12 至 24 小時內納布啡的血漿或全血濃度可達不小於 3 ng/mL，且此納布啡濃度可以保持至給藥後第 7 天或更久。在其他實施例中，給藥後 12 至 24 小時內納布啡的血漿或全血濃度可達不小於 3 ng/mL，且此濃度可保持至給藥後第 9 天或更久。

【0106】 可以根據全血或血漿納布啡濃度來計算藥物動力學參數，例如，可測定在血漿或全血中觀察到的最大納布啡濃度($C_{\max}$)。達到 $C_{\max}$ 的時間($T_{\max}$)、半衰期($T_{1/2}$)、平均維持時間(MRT)和曲線下面積(時間零點至最後可定量的納布啡測定值時的 AUC_{0-t} 和時間零點外推至無窮大的 $AUC_{0-\infty}$)也可被測定。例如，納布啡的血漿和全血濃度和本發明製劑的藥物動力學參數可以如實施例 3 和 4 中所述測定。

【0107】 在肌肉注射施用至受試者後，在一些實施例中本發明的製劑展現出以下體內特性：(a)給藥後 45 至 66 小時內出現納布啡的峰值血漿水平(T_{max})；和(b)給藥後納布啡的平均消除半衰期($T_{1/2}$)為約 56 至 90 小時。

【0108】 在一些實施例中，給藥後納布啡的血漿或全血濃度可以用於認定本發明製劑止痛效果開始作用和作用持續時間。例如，可以將所測得的納布啡血漿或全血濃度與已被報導為具有止痛效果的血漿或全血納布啡濃度進行比較。通常，通過肌肉注射施用本公開的藥物製劑，止痛效果開始作用可在給藥約 6 至 36 小時內發生且作用持續時間可以為約 6 至約 12 天。在一些實施例中，作用持續時間可大於或等於約 5 天、約 6 天、約 9 天、或約 12 天。在一些實施例中，作用持續時間可大於或等於 3、6、9、10、12、或 14 天。在一些實施例中，製劑的作用持續時間為大於或等於約 5 或 6 天。在其他實施例中，製劑的作用持續時間為大於或等於約 7 天。止痛效果開始作用的時間可取決於給藥劑量、個體反應、和所尋求的疼痛緩解形式。

【0109】 在某些實施例中，本發明製劑是以 BB/油之比為約 0.8~1.2 來製備，其中 SDE 濃度為約 75 mg/mL。在一些實施例中，當施用了單劑 150 mg 的 SDE 時，所述製劑可維持> 3ng/mL 的納布啡血濃度大於或等於約 6 天，或可維持> 1 ng/mL 的納布啡血濃度大於或等於約 12 天。BB/油之比提高的製劑的作用持續時間可大於 6 天。類似地，如果所述製劑預計提供短於 6 天的作用持續時間，如 3 或 5 天，BB/油之比可以降低。

【0110】 應理解的是，本發明製劑的作用持續時間可不僅取決於保持溶劑/油之比，還取決於製劑中所述前藥的濃度和所施用的總劑量。製劑中所述前藥的濃度和所施用的總劑量可根據需要調整，進而在預定期間內提供的一有效的血中濃度。

【0111】 疼痛的治療

【0112】 在另一方面，本發明提供治療疼痛的方法，所述方法包括對有需要的受試者施用治療有效量的本發明的藥物製劑。在一些實施例中，本發明提供藉由本發明製劑治療外科手術後疼痛或其它類型的長期疼痛的方法。在一些實施例中，藥物製劑是經由肌肉或皮下注射給藥。疼痛的治療可以透過測定受試者對疼痛強度量尺的評估來評價。例如，可採用疼痛的視覺類比量表(Visual Analog Scale, VAS)來對受試者的疼痛強度評分(Psychol Med。1988 Nov；18(4):1007-19)。疼痛 VAS 是一種要求受試者在其上標出其疼痛強度水準的一維強度量表。例如，可以在首次使用患者自控止痛藥物(PCA)之前即刻開始評價疼痛強度，及在外科手術後 1 ± 0.1 、 2 ± 0.1 、 3 ± 0.1 、 4 ± 0.25 、 8 ± 0.5 、 12 ± 0.5 、 16 ± 0.5 、 20 ± 0.5 、 24 ± 1 、 28 ± 1 、 32 ± 2 、 36 ± 2 、 40 ± 2 、 44 ± 2 、 48 ± 2 小時評價疼痛強度，並在第 3 至 7 天期間每天早晚評價、以及在特殊事件(例如排便活動)中評價。例如，所述患者自控止痛藥是酮咯酸。在一些實施例中，本發明製劑是在外科手術前施用給受試者。例如，所述外科手術程序可以為痔瘡切除術。在某些實施例中，本發明製劑可以在外科手術之前 6 至 36 小時給藥。在一些實施例中，在外科手術之前施用 150 mg 的 SDE。之後可以在外科手術後評價疼痛強度，例如在外科手術後 48 小時。在一些實施例中，可通過 VAS 疼痛量表評價疼痛。在一些實施例中，施用了本發明製劑的受試者在 48 小時期間內比施用安慰劑的受試者具有更低的 VAS 疼痛指數。例如，評估疼痛的治療可以依實施例 4 所述來測定。

【0113】 疼痛的治療亦可以透過評估受試者對外科手術後止痛藥的使用來評價，所述外科手術後止痛藥即救援藥物，例如酮咯酸。例如，可以評估外科手術後受試者首次使用所述外科手術後止痛藥的時間。在一些實施例中，與施用安慰劑的受試者相比，外科手術之前施用本發明製劑的受試者經過較長的時間，才使用外科手術後止痛藥。例如，疼痛的治療可以依實施例 4 所述來評估。

【0114】 疼痛的治療亦可以藉由測定施用本發明製劑後受試者的納布啡有效血中濃度來評估。在一些實施例中，當保持溶劑/油之比提高時，則達到納布啡有效血中濃度的時間可能較長，因此所述製劑可能更慢開始作用。因此，對有需要的受試者施用所述製劑的時間可以根據製劑的所需的開始作用時間來調整。例如，當保持溶劑/油之比為約 0.65、約 1 或約 2 時，給藥後 1 小時的納布啡血中濃度可分別為約 28 ng/mL、約 11 ng/mL、或約 7 ng/mL。在一些實施例中，例如，當如犬類等活體受試者中的納布啡有效血濃度為約 5 ng/mL 時，則所述保持溶劑/油之比為約 2 的製劑可以在疼痛症狀發作前約 1 小時施用於受試者；保持溶劑/油之比為約 0.65 的製劑可以在疼痛症狀發作之前約 30 分鐘施用於受試者。

【0115】 在一些實施例中，本治療疼痛的方法包括在疼痛症狀發作前 6 至 36 小時對有需要的受試者(例如人類)施用保持溶劑/油之比為約 0.8 ~1.2 (如約 1.12) 的本發明製劑，其中，所述製劑是經由肌肉注射施用給受試者。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑可以在疼痛症狀發作前 12 至 36 小時給藥。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑可以在疼痛症狀發作前 12 至 24 小時給藥。在一些實施例中，SDE 在所述製劑中的濃度為約 75 mg/mL，且所述製劑是以總劑量至多 150 mg 的 SDE 來施用。

【0116】 在一些實施例中，本治療疼痛的方法包括對有需要的受試者(例如犬類)施用保持溶劑/油之比為約 1.18 的本發明製劑。在一個實施例中，所述製劑中 SDE 的濃度為約 80 mg/mL，且所述製劑是以總劑量至多 160 mg 的 SDE 來施用。

【0117】 在一些實施例中，本發明用是於治療外科手術後疼痛，其中，疼痛症狀是在受試者外科手術過程之中或之後發作。所述外科手術的實例包括常見類型的普通外科手術，例如疝氣手術、痔瘡手術、腹部手術、婦科和產科手術、整形手術、骨科手術、耳鼻喉科手術、男性生

殖器程序和牙科手術。在一些實施例中，所述外科手術是痔瘡手術。在某些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑是在外科手術之前 12 至 36 小時給藥。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑是在外科手術之前 12 至 24 小時給藥。在一些實施例中，所施用的製劑包含 SDE、芝麻油和苯甲酸苄酯，其中苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 0.8~1.2:1；且 SDE 在所述製劑中的濃度為約 75 mg/mL。在某些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑是對人類以總劑量至多為 150 mg 的 SDE 來施用。

【0118】 本發明的另一態樣是提供一治療長期疼痛的方法，所述方法包括對有需要的受試者在疼痛症狀發作前 6~36 小時，經由肌肉內注射施用保持溶劑/油之比為約 1.12 的本發明藥物製劑。所述長期疼痛的實例包括產前陣痛、慢性後背疼痛和慢性關節疼痛。在一些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑是在疼痛症狀發作前約 12~36 小時施用。在某些實施例中，保持溶劑/油之比為約 1.12 的製劑是以總劑量至多 150 mg 的 SDE 來施用。

【0119】 在一些實施例中，所述製劑是製備為保持溶劑/油之比為約 0.8~1.2，且 SDE 濃度為約 75 mg/mL，並以總劑量至多為 150 mg 的 SDE 經肌肉施用。在此情況中，所述製劑的作用開始時間可以在給藥起約 6~36 小時內、或約 12~36 小時內；且所述製劑的作用持續時間可以為約 6 天、約 7 天或約 9 天。在其他實施例中，所述製劑是製備為保持溶劑/油之比為約 0.65，且 SDE 濃度為約 50 mg/mL，並以總劑量至多為 160 mg 的 SDE 經肌肉施用。在其他實施例中，所述製劑是製備為保持溶劑/油之比為約 2，且 SDE 濃度為約 80 mg/mL，並以總劑量至多為 160 mg 的 SDE 經肌肉施用。

【0120】 在一些實施例中，所述製劑以約 50 mg/ml~160 mg/ml、或約 70 mg/ml~100mg/mL 的濃度和約 75 mg~160 mg、或約 150 mg~160 mg 的總施用劑量施用。例如，所述濃度可以為約 50 mg/mL、75 mg/mL、

80 mg/mL、100 mg/mL 或 150 mg/mL；並且所述總劑量可以為約 75 mg、100 mg、125 mg、150 mg 或 160 mg。在某些實施例中，所述製劑是以約 75 mg/ml 的濃度和約 150 mg 的總劑量施用。在其他實施例中，所述製劑以約 50 mg/mL 或約 80 mg/ml 的濃度和約 160 mg 的總劑量施用。

實施例

實施例 1. 具有不同 BB/油比的本發明製劑的體外釋放研究

【0121】 (1) 本發明製劑的製備

【0122】 根據表 1A 和表 1B 製備 8 種本發明製劑，其具有各種 SDE 濃度 (50 mg/mL~150 mg/mL) 和各種苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比(“BB/油之比”)、或苯甲酸苄酯和苯甲醇的混合物與芝麻油的各種重量比(“BB+BA/油之比”)(0.5~19)。其中，AF4、R2、N7 和 N9 製劑是根據以下方法 A 製備。

【0123】 方法 A:

【0124】 依據表 1A 和表 1B 中所列各成分所需的重量/重量百分比(w/w%)對應的預定體積，分別製備溶劑體系(即，苯甲酸苄酯(含有或不含有苯甲醇)和芝麻油的混合物)。所得溶劑混合物在室溫下渦旋或攪拌以充分混合各成分。根據表 1A 和 1B 所列的 SDE 濃度分別稱重預定量的 SDE，並加入含有對應溶劑混合物的容量瓶中。所得混合物是利用重複倒置和搖振容量瓶進行充分混合，而得到最終製劑。

【0125】 R1、AF1、AF3 和 N8 製劑是根據以下方法 B 製備。

【0126】 方法 B:

【0127】 根據表 1A 和 1B 所列的 SDE 濃度分別稱重預定量的 SDE，並加入至與表 1A 和表 1B 所列的所需重量/重量百分比(w/w%)對應的預定體積的苯甲酸苄酯或苯甲酸苄酯和苯甲醇的混合物中。所得混合物是透過渦旋或攪拌混合以完全溶解 SDE。然後將預定體積的芝麻油加入到所述苯甲酸苄酯與 SDE 的混合物中、或所述苯甲酸苄酯和苯甲醇的混合物與 SDE 的混合物中，而得到最終製劑。

【0128】 表 1A. 具有不同 BB/油之比的本發明製劑

樣品編號	苯甲酸苄酯 (w/w%)	芝麻油 (w/w%)	SDE (mg/mL)	BB/油之比
R1	33	67	50	0.5
AF3	39	61	50	0.65
AF1	54.2	45.8	80	1.18
AF4	67	33	80	2
R2	75	25	75	3
N7	94	6	150	16

【0129】 表 1B. 具有不同 BB+BA/油之比的本發明製劑

	苯甲酸苄酯+苯甲醇 (w/w%)	芝麻油 (w/w %)	SDE (mg/mL)	BB+BA/油之比
N8	45	55	75	0.82
N9	95	5	150	19

【0130】 (2) 體外溶出實驗:

【0131】 下述體外溶出實驗和 UPLC 分析是對表 1A 和表 1B 列的製劑進行。

【0132】 製劑的 SDE 溶出/釋放速率是透過體外溶出實驗分別評價。溶出介質是含有 0.1% Tween 80 的 PBST 緩衝液(pH6.0)。在各實驗中，將 500 mL 介質放置在 600 mL 燒杯中並除去表面氣泡。將 50 μ l~150 μ l 表 1A 和表 1B 列出的各種 SDE 製劑分別小心滴加到介質中(在各實驗中，所滴加的製劑含有相同量的 SDE，即約 7.5 mg)。介質的溫度設為室溫(約 25°C~28°C)，攪拌速度設為約 360 rpm。在預定時間間隔取出 5 mL 所得介質。在實驗終點前 20 分鐘將 200 μ l 6N HCl 加入到所得介質中，而使 SDE 在酸性條件下 100%釋放。收集 5 mL 終點時的所得介質，作為計算各時間點的 SDE 溶出速率時的 100%釋放參考點。

【0133】 UPLC 分析

【0134】 體外溶出實驗中收集的各樣品的 SDE 濃度是透過超高效液相層析儀(Ultra Performance Liquid Chromatography, UPLC)測定。製備標準

溶液。在以下條件下利用 ACQUITY UPLC ethylene bridged hybrid (BEH) C18 管柱(1.7 μ m , 2.1*50 mm)進行 UPLC 分析：

流速	0.1 mL/分鐘
注射體積	10 μ l
反應時間	15 分鐘
偵測器	UV 280 nm
管柱溫度	35°C
樣品溫度	15°C
流動相	緩衝液 A*/甲醇 = 40/60

*緩衝液 A: 乙酸緩衝液

- 【0135】 各製劑的 SDE 累積溶出曲線繪製在圖 1A 和圖 1B 中。
- 【0136】 圖 1A 中，可以看出如果 BB/油之比從 0.5 提高至 16，SDE 從製劑中的溶出速率降低，即 SDE 從製劑中釋放的期間延長。例如，當 BB/油之比為約 0.5 (R1)，從製劑釋放約 50%總量的 SDE 到體外介質所需的時間為約 15 至 25 分鐘；當 BB/油之比為約 3 (R2)，從製劑釋放約 50%總量的 SDE 到體外介質所需的時間為約 85 至 95 分鐘；且當 BB/油之比為約 16 (N7)，從製劑釋放約 50%總量的 SDE 到體外介質所需的時間為約 120 至 130 分鐘。圖 1B 中，可以看出當保持溶劑是苯甲酸苄酯和苯甲醇的混合物，圖 1A 中觀察到的趨勢仍然存在。
- 【0137】 此結果表示本發明製劑中 SDE 的體外釋放速率/釋放期間可以藉由溶劑系統中的保持溶劑/油之比(如 BB/油之比)來調整或控制。當需要更長的釋放期間時，製劑中保持溶劑/油之比可依需求提高。
- 【0138】 藥物開發過程中通常使用體外和體內資料之間的相關性來減少開發時間並優化製劑。1970 年代後期和 1980 年代早期報導的多項研究建立了這種相關性的基本可信度(Pharm.Res.1990,7,975 – 982)。各種體外 – 體內相關性的定義已被提出作為一種預測用演算模型以描述延釋劑型的體外性質(通常為藥物溶出或釋放的速率或程度)和相關體內反應（如血漿藥物濃度或藥物吸收量）之間的關係。在此概念下，據信當本發明製劑的保持溶劑/油之比增加，則所述製劑可具有提高/延長的體內釋放期間。

實施例 2. 方法 A 和方法 B 之間的比較

【0139】 (1) 當 BB/油之比為約 1，經由方法 A 製備的具有沉澱物懸浮液

【0140】 將 SDE 直接加入到芝麻油和苯甲酸苄酯的混合物中(即實施例 1 的方法 A)以製備兩個樣品(1 和 2)。樣品 1 是先將 5.5 mL 芝麻油和 4.5 mL 苯甲酸苄酯混和形成一油性溶劑混合物，再將 750 mg 的 SDE 加入到溶此劑混合物中。所得混合物以超聲波震盪至少 2 小時，於室溫放置過夜，再以 3000 rpm 轉速離心 10 分鐘，收集上部澄清溶液並進行高效液相層析儀(HPLC)分析。樣品 2 是依照製備樣品 1 的過程製備，不同之處在於將 SDE 的量改為 1000 mg。針對樣品 1 和 2，“原始加入的 SDE 重量”與“苯甲酸苄酯和芝麻油的體積”的比例分別為 75 mg/mL 和 100 mg/mL。對於樣品 1 和 2 兩者，在將 SDE 加入到所述油性混合物中之後，皆立刻形成具有沉澱物的懸浮液。以超聲波震盪超過 2 小時並於室溫放置過夜後，SDE 的可見固體顆粒仍然存在所得混合物中。

【0141】 (2) 當 BB/油之比為約 1，經由方法 B 製備的均質溶液

【0142】 根據實施例 1 的方法 B 製備 4 個樣品(3~6)。具體而言，在樣品 3 中，2.25 mL 苯甲酸苄酯和 375 mg 的 SDE 是先混合並攪拌以形成澄清溶液，再將 2.75 mL 芝麻油加入到此澄清溶液中以得到均質溶液(最終 SDE 濃度為 75 mg/mL；苯甲酸苄酯與芝麻油的體積比為 45:55)，從而使 SDE 均質溶解在此溶液中。樣品 4 是按照製備樣品 3 的方法製備，除了是使用 2 mL 苯甲酸苄酯和 3 mL 芝麻油(最終 SDE 濃度為 75 mg/mL；苯甲酸苄酯與芝麻油的體積比為 40:60)。樣品 5 是按照製備樣品 3 的方法製備，除了是使用 2.5 mL 苯甲酸苄酯和 2.5 mL 芝麻油(最終 SDE 濃度為 75mg/mL；苯甲酸苄酯與芝麻油的體積比為 50:50)。樣品 6 是按照製備樣品 3 的方法製備，除了是使用 500 mg SDE (最終 SDE 濃度為 100 mg/mL；苯甲酸苄酯與芝麻油的體積比為 45:55)。樣品 3~6 接著進行一冷凍-解凍試驗(freeze-thaw test)以確認其物理安定性。冷凍-解凍試驗通過將各樣品在約 0°C~4°C 冷卻約 12 小時，將經冷卻的各樣品在

室溫回溫約 12 小時，並繼續重複所述冷卻和回溫步驟兩次。所有的樣品 3~6 在冷凍-解凍試驗後均保持澄清和均質。所得樣品在 3000 rpm 離心 10 分鐘，分別收集各樣品的上部溶液，並進行 HPLC 分析。

【0143】 (3)樣品 1~6 的 HPLC 分析

【0144】 在以下條件下利用 Waters Xbridge RP18，4.6 mmx250mm，3.5 μ m 管柱(部件編號 186003964)進行 HPLC 分析：

- 流速: 0.6ml/分鐘
- 注射體積: 10 μ l
- 反應時間: 70 分鐘
- 偵測器: UV 波長 280 nm
- 管柱溫度: 35°C
- 樣品溫度: 25°C

梯度程序:

時間(分鐘)	流動相 A %	流動相 B %
0	50	50
30	30	70
60	30	70
62	50	50
70	50	50

【0145】 流動相 A 是乙酸緩衝液，並且流動相 B 是甲醇。收集來自經離心樣品 1~6 的 1.0 mL 各上部溶液，並以乙腈稀釋至 100 mL。所得溶液各自分別進行 HPLC 分析。HPLC 分析的結果用於計算經離心樣品 1~6 中溶解的 SDE 的濃度，資料總結在表 2 中。

【0146】 表 2.方法 A 和方法 B 製備的製劑間的比較

樣品#	BB/油之比	外觀	加入的 SDE 濃度 (mg/mL)	計算出的 SDE 濃度 (mg/mL)
根據方法 A 製備的樣品:				
1	1.0:1	懸浮液	75	60
2	1.0:1	懸浮液	100	65
根據方法 B 製備的樣品:				

3	1.0:1	澄清溶液	75	73
4	0.8:1	澄清溶液	75	76
5	1.2:1	澄清溶液	75	78
6	1.0:1	澄清溶液	100	102

【0147】 表 2 中，苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比是按下式計算：

$$\text{重量比}=\text{體積比}\times 1.118/0.917$$

【0148】 該式中，1.118 (g/cm³)表示苯甲酸苄酯的密度，0.917 (g/cm³)表示芝麻油的密度。“加入的 SDE 濃度”表示“原始加入的 SDE 重量”與“原始加入的苯甲酸苄酯和芝麻油的體積”之比。“計算出的 SDE 濃度”表示將樣品 1～6 分別離心所得的上清液，並經由 HPLC 分析計算出的 SDE 濃度。

【0149】 從表 2 可以看出，當 BB/油之比設為約 1，根據方法 A 製備的樣品（即樣品 1 和 2）均為具有沉澱物的懸浮液形式，而根據方法 B 製備的樣品（即，樣品 3～6）均為均質溶液形式。對於樣品 1 和 2，“加入的 SDE 濃度”並且“計算出的 SDE 濃度”之間的差異表示超過 20%的 SDE 在此製劑中形成固體顆粒，已經大幅超過了肌肉注射懸浮液可接受的“至多 0.5%～5.0%固體”的限制(見 R. M. Patel，Parenteral Suspension: an Overview，Int. J. Curr. Pharm. Res.，2010，2,3:3 - 13)。另外，肉眼可見的固體顆粒表示樣品 1 和 2 的平均顆粒尺寸是遠大於 5 μm (即合格肌肉注射懸浮液的上限)。此外，樣品 1 和 2 的“計算出的 SDE 濃度”顯示了當 BB/油之比設定為約 1，依照方法 A 製備的製劑 SDE 的飽和濃度為約 60 mg/mL～65 mg/mL。

【0150】 對於樣品 3～6，可以看出“加入的 SDE 濃度”和“計算出的 SDE 濃度”之間的差異不顯著，表示經由方法 B 製備的均質製劑即使在三回合冷凍-解凍步驟測試後，仍保持安定性。以上資料也顯示，當苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 0.8～1.2:1 的範圍，方法 B 所製備的本發明製劑在 SDE 濃度為 100 mg/mL 以下時，可以為均質且安定。在

一些實施例中，本發明可形成一 BB/油之比為約 0.8~1.2:1、SDE 濃度為 70 mg/mL~100mg/mL（例如 75 mg/mL）的均質且安定的製劑。與先前技術所建議的注射體積相比，大於 70 mg/mL 的 SDE 濃度使得注射體積極大幅地降低。

【0151】 應理解的是，當 BB/油之比提高，例如從約 1 提高至約 1.5，SDE 在 BB 和油的混合物中的溶解度會顯著提高，例如從約 60 mg/mL 提高至約 150 mg/mL。因此，當所需的 SDE 濃度小於 150 mg/mL，BB/油之比為約 1.5 的均質溶解的製劑可以經由方法 A 或方法 B 製備。然而，當需要製備 SDE 濃度大於 150 mg/mL，BB/油之比為約 1.5 的製劑時，必須採用方法 B 來得到一均質溶解的製劑。

實施例 3. 本發明製劑的體外和體內試驗(於犬類)

【0152】 (1) 本發明製劑的製備

【0153】 根據表 3 所列的濃度和 BB/油之比製備三種 SDE 製劑(AF3、AF1 和 AF4)。AF4 是根據實施例 1 的方法 A 製備；AF3 和 AF1 是根據實施例 1 的方法 B 製備。

【0154】 表 3. 用於犬類體外和體內試驗的本發明製劑

樣品編號	苯甲酸苄酯 (w/w%)	芝麻油 (w/w%)	SDE (mg/mL)	BB/油之比
AF3	39	61	50	0.65
AF1	54.2	45.8	80	1.18
AF4	67	33	80	2

【0155】 (2)本發明製劑的安定性

【0156】 AF3、AF1 和 AF4 製劑隨後進行冷凍-解凍試驗，以確認其物理安定性。所述冷凍-解凍試驗進行是將各樣品在約 0°C~4°C 冷卻約 12 小時，將經冷卻的各樣品在室溫中回溫約 12 小時，並繼續重複冷卻和回溫步驟兩次。AF3、AF1 和 AF4 製劑在冷凍-解凍試驗後保持澄清和均質。所得樣品經 3000 rpm 轉速離心 10 分鐘，分別收集各樣品的上清液，並根據實施例 1 的方法進行 UPLC 分析，除了反應時間為 15 分鐘

且樣品體積為 1 μ l。“加入的 SDE 濃度”和“計算出的 SDE 濃度”與實施例 2 定義的相同，除了 AF3、AF1 和 AF4 的上清液是經由 UPLC 而非 HPLC 分析。

【0157】 表 4. AF3、AF1 和 AF4 製劑的 UPLC 分析結果

樣品編號	BB/油之比	外觀	加入的 SDE 濃度 (mg/mL)	計算出的 SDE 濃度 (mg/mL)
AF3	0.65:1	澄清溶液	50	47
AF1	1.18:1	澄清溶液	80	77
AF4	2:1	澄清溶液	80	79

【0158】 表 4 中，可以看出“加入的 SDE 濃度”和“計算出的 SDE 濃度”之間的差異不顯著，表示 3 種製劑即使在進行 3 回合的冷凍-解凍後仍為均質且安定。3 種製劑分別經由方法 A 或方法 B 來製備，以形成一不含固體顆粒的均質溶液，且所述均質溶液展現出可滿足商業需要的優異安定性，例如適合於通過過濾直接除菌和低溫儲存(低溫下儲存時，保存期可以延長)。

【0159】 (3) 體外溶出實驗

【0160】 AF3、AF1 和 AF4 製劑進行體外溶出實驗和 UPLC 分析是根據實施例 1 公開的方法進行。各製劑的 SDE 累積溶出曲線繪製在圖 2 中。從圖 2 可以看出，當 BB/油之比為約 0.65 時，從 AF3 製劑中釋放總量 50% 的 SDE 至體外介質中所需的時間為約 20 到 30 分鐘。當 BB/油之比為約 1.18，從 AF1 制中釋放總量 50% 的 SDE 至體外介質中所需的時間為約 35 至 45 分鐘。當 BB/油之比為約 2，從 AF4 製劑中釋放總量 50% 的 SDE 至體外介質中所需的時間為約 50 至 60 分鐘。此測試表示當 BB/油之比從 0.65 提高至 2，本發明製劑的體外溶出速率將會降低。

【0161】 (4) 決定在犬體內止痛所需的有效血漿納布啡濃度

【0162】 在《獸醫學疼痛處理手冊》(Handbook of Veterinary Pain Management) (第二版，2009)中，報導了納布啡和其他鴉片類止痛藥的效能(第 167 頁，表 9-2)。當對犬類施用 0.5 mg/kg 的納布啡時，止痛期

間據報導為約 4 小時。因此，皮下注射施用所述劑量納布啡 4 小時後，納布啡的血漿濃度可作為對犬類止痛所需的納布啡最低有效血漿濃度。根據本發明人進行的體內實驗，皮下注射 0.5 mg/kg 納布啡 3 小時和 4 小時後，納布啡的平均血漿濃度分別為 9.9 ng/mL 和 5.2 ng/mL。因此，可以認為犬中納布啡止痛的有效血漿濃度為約 5 ng/mL。

【0163】 (5) 在犬類以肌肉注射施用本發明製劑

【0164】 利用進行動物試驗，以驗證本發明製劑的體外溶出速率和體內釋放速率/釋放期間之間的相關性。AF3、AF1 和 AF4 製劑分別以肌肉內注射各施用於 2 隻雄性米格魯犬(beagle dog)。每隻犬的劑量為 160 mg SDE，注射體積隨各製劑的藥物濃度變化(AF3: 3.2mL，AF1 和 AF4: 2mL)。在給藥之前和給藥後 1、2、6、24、36、48、60、72、96、120 和 144 小時採集血樣。各樣品的納布啡血漿濃度是利用 LC-MS/MS 系統來測定，此系統由一 AB API4000 三重四極杆質譜儀與 Shimadzu LC-20AD 和 CTC 自動進樣器偶聯組成。

【0165】 3 種製劑的第 1 天至第 6 天的納布啡平均血漿濃度-時間曲線如圖 3 所示，相應的對數濃度-時間曲線如圖 4 所示。SDE 從製劑釋放到血液或組織中時會快速轉化為納布啡，因此測定納布啡的血漿濃度以表示 SDE 從製劑中的釋放量。

【0166】 AF3、AF1 和 AF4 製劑在犬類中的體內試驗結果與申請人基於體外溶出實驗所預期的趨勢一致。從圖 3 可以看出，當 BB/油之比提高，所述製劑的體內釋放期間延長或延緩。更具體而言，施用 AF3、AF1 和 AF4 144 小時(第 6 天)後，納布啡的血漿濃度分別為約 0.4 ng/mL、約 9.2 ng/mL 和約 14.7 ng/mL。在犬類止痛所需的有效納布啡血漿濃度為約 5 ng/mL 的假設下，AF3 製劑在給藥 144 小時後不具有止痛效果，而 AF1 和 AF4 製劑在給藥後可產生止痛效果的期間超過 144 小時。根據犬類實驗的結果，當 BB/油之比調整為小於約 1（例如 0.65），所述製劑的作用持續時間小於 6 天，例如約 4 天；當 BB/油之比調整為大於

約 1（例如 2），所述製劑的作用持續時間可大於或等於約 5 天，例如大於 6 天。因此，通過調整製劑的 BB/油之比，可以製備具有預定釋放期間的 SDE 延釋製劑。

【0167】 此外，從圖 3 可以觀察到如果 BB/油之比提高，製劑的釋放曲線將更平穩，例如 AF4 的開始作用時間有延遲且沒有明顯的突釋(burst release)現象。藥物動力學參數摘要於如表 5。AF3、AF1 和 AF4 的 T_{max} 分別為 21 小時、24 小時和 84 小時。AF3、AF1 和 AF4 的 C_{max} 分別為 87.35ng/mL、82.90 ng/mL 和 41.1 ng/mL。

【0168】 如果 BB/油之比為約 0.65、約 1 和約 2，給藥後 1 小時的納布啡血濃度分別為約 28.4 ng/mL、約 11.0 ng/mL 和約 6.7 ng/mL。此結果表明，如果 BB/油之比提高，達到納布啡有效血濃度的時間可延長，因此所述製劑開始作用時間可能更慢。

【0169】 下述 PK 參數支持這樣的結論：與具有低 BB/油之比的製劑相比，當 BB/油之比提高，所述製劑展現的釋放曲線可：具有更長的釋放期間、更低的最大濃度(C_{max})和更長的達到峰值血濃度水準的時間(T_{max})。

【0170】 表 5. IM 注射 AF3、AF1 和 AF4 製劑後的藥物動力學參數

製劑	AF3	AF1	AF4
注射體積(mL)	3.2	2	2
平均 BW(kg)	8.85	9.29	7.9
平均劑量(mg/kg)	18.13	17.24	20.2
T_{max} (hr)	21.00	24.00	84.0
C_{max} (ng/mL)	87.35	82.90	41.1
$T_{1/2}$	12.69	41.14	38.99
AUC_{last} (hr*ng/mL)	4555.63	5030.93	4075.7
AUC_{INF_pred} (hr*ng/mL)	4563.35	5577.12	4978.4

【0171】 利用 Wegner-Nelson 法，將平均血漿濃度對時間的曲線轉化為累積相對吸收分率(CRFA)對時間的曲線。在各製劑的 Ab^{∞} ($t = 0 \sim \infty$ 時吸收的藥物總量)是 100%且在犬類中靜脈內給藥後納布啡的消除半衰期為約 1.2 小時(Biopharm Drug Dispos.1985 年 10 月-12 月；6(4):413-21)

的假設下，各製劑的 CRFA 對時間的曲線繪製在圖 5。圖 5 中，如果 BB/油之比為約 0.65，施用後 144 小時吸收了約 99%的 Ab[∞](AF3)；如果 BB/油之比為約 1.18，施用後 144 小時吸收了約 91%的 Ab[∞] (AF1)；如果 BB/油之比為約 2，施用後 144 小時吸收了約 82%的 Ab[∞] (AF4)。通過應用此模型，可以推出，如果製劑的 BB/油之比提高，則同一時間點吸收的 Ab[∞]相對百分比將更低，代表 BB/油之比更高的製劑，其釋放劑量儲量(dose depot)的時間可維持更長期間。

【0172】 以上實驗結果均表明本發明製劑的體外溶出曲線與製劑的體內釋放曲線具相關性。本發明製劑的體內釋放速率/釋放期間可以通過調整 BB/油之比來控制。

實施例 4. 本發明製劑的體外並且體內(對人類)研究

【0173】 (1) 通過實施例 1 的方法 B 製備本發明製劑

【0174】 約 600 g 的 SDE 與約 4025 g 苯甲酸苄酯混合。所得混合物在 300 rpm 攪拌 60 分鐘，得到一澄清溶液。約 3591 g 芝麻油加入到所述澄清溶液中，然後以 300 rpm 轉速攪拌約 30 分鐘。所得溶液利用 Millipore 0.22 μm 濾膜進行過濾滅菌。最終製劑(F8)具有約 75 mg/mL 的 SDE 濃度，且苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為約 1.12:1 (表 6)。

【0175】 表 6. F8 製劑

樣品編號	苯甲酸苄酯 (w/w%)	芝麻油 (w/w%)	SDE (mg/mL)	BB/油之比
F8	53	47	75	1.12

【0176】 如此獲得的 F8 製劑是不含一固體顆粒的均質溶液，因此適合於通過過濾直接滅菌並適合於大規模生產。

【0177】 (2) 體外溶出實驗

【0178】 根據實施例 1 公開的方法，對 F8 製劑進行體外溶出實驗和 UPLC 分析。F8 製劑和 AF1 製劑的 SDE 累積溶出曲線繪製在圖 6。從圖 6 可以看出，F8 和 AF1 製劑由於其 BB/油之比相似因而溶出曲線相似。如

果 BB/油之比為約 1.1~1.2，從所述製劑中釋放總量 50%的 SDE 到體外介質中所需時間為約 30 至 40 分鐘。

【0179】 鑒於上述在犬類中以 AF1 獲得的作用持續時間結果，及 F8 和 AF1 體外溶出曲線相似，預期 F8 在人體中有相似的作用持續時間(即，大於 6 天)。

【0180】 (3) 1 期臨床試驗

【0181】 第 1 期臨床試驗是利用 F8 製劑，在健康受試者中進行。所述試驗經設計用以評估單一劑量肌肉注射後的安全性、局部耐受性及 SDE 藥物動力學。此試驗招募了一共 28 名健康男性受試者。所有受試者隨機分為 5 個群組(cohort)。群組 1 (N=4)經由肌肉注射施以單一劑量的 Nubain[®] 17 mg (0.85 mL)。群組 2~5 (N=6)以安慰劑(N=2)治療或分別以 75 mg (1 mL)、100 mg (1.33 mL)、125 mg (1.67 mL)和 150 mg (2 mL)的單一劑量 SDE (N=4)治療。總體上，SDE 遞增劑量至 150 mg 的耐受性良好。所有的不良事件(adverse events, AEs)均是輕微的。在不良事件的數量、發生不良事件的受試者數量、不良事件的嚴重性不良反應的關聯性方面，在 SDE 和安慰劑組間沒有發現顯著差異。

【0182】 從以 Nubain[®]、F8 製劑或安慰劑治療的所有 28 名受試者中採取血液樣本。在單一劑量施用試驗藥物前和及給藥後的各時間點採樣，以獲得肝素處理的血液樣本。Nubain[®]或 F8 製劑釋出的納布啡濃度是利用經驗證的 LC/MS/MS 法進行定量。此資料的後續分析涉及非室體模式(non-compartmental pharmacokinetics analysis)藥物代謝動力學分析，即， C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 和 $T_{1/2}$ 。由於 SDE 在血液中會快速轉化為納布啡，納布啡的藥物動力學參數是利用非室體模式和實際時間對納布啡的血漿濃度來計算(表 7)。

【0183】 施用 F8 製劑後的納布啡藥代動力學特性為與劑量成比例。在施用 150 mg SDE 時，可得最高的平均 C_{max} 和 AUC_{0-inf} ，分別為 9.81 ng/mL

和 1353.16 ng*hr/mL。在肌肉注射施用 75 mg、100 mg、125 mg 和 150 mg SDE 後，血漿納布啡濃度在 45 至 66 小時(T_{max})可達到最大值(C_{max})。

【0184】 肌肉注射施用 Nubain[®](群組 1)後納布啡的平均消除半衰期($T_{1/2}$)為約 4 小時。肌肉注射施以總劑量為 75 mg 至 150 mg 的 F8 製劑後，納布啡的平均擬似排除半衰期 $T_{1/2}$ (apparent $T_{1/2}$)為約 56 至 90 小時。此較長的擬似排除半衰期很可能是由於 SDE/納布啡在肌肉注射點的緩慢且延長的吸收造成。

【0185】 表 7. 單一肌肉注射 17 mg Nubain[®] (NH)或遞增劑量的 F8 製劑後的藥物動力學參數

治療/ 劑量		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
NH 17mg	平均值	85.73	0.25	171.74	174.16	4.06
	SD	18.61	0	15.99	15.53	1.13
SDE 75mg	平均值	5.45	66	647.84	692.27	55.75
	SD	0.85	22.98	96.95	114.00	5.54
SDE 100mg	平均值	5.65	66	811.34	936.17	85.45
	SD	1.50	40.99	145.69	176.27	29.70
SDE 125mg	平均值	7.31	45	1047.45	1219.71	89.83
	SD	1.79	24.74	205.77	263.16	24.74
SDE 150mg	平均值	9.81	60	1214.98	1353.16	73.4
	SD	2.94	13.86	155.93	137.55	30.74

【0186】 圖 7 表示施用各種劑量的 F8 製劑和單一劑量 Nubain[®]後的納布啡血漿濃度。在接受 F8 製劑中 75 mg~150 mg SDE 的所有 16 名受試者中，納布啡血漿濃度分別維持大於 1 ng/mL 或 3 ng/mL 至少 220 或 120 小時。然而，在肌肉注射 Nubain[®] 17 mg 後，納布啡血漿濃度只能保持大於 1 ng/mL 或 3 ng/mL 至 16 或 8 小時。在假設中度至重度疼痛中止疼所需的納布啡的有效血漿濃度大於 1 ng/mL、更優選大於 3 ng/mL (Can J Anaesth. 1991 Mar. ; 38(2):175-82 ; European Journal of Clinical Pharmacology 1987, 第 33 卷, 第 3 期, 297-301)的情況下，單一注射 F8 製劑的作用持續時間遠遠長於單次注射 Nubain[®]所達的作用持續時

間。在接受 125 mg SDE 的群組中，在給藥 12 至 168 小時內，納布啡的平均血漿濃度高於 3 ng/mL，代表作用持續時間為約 6.5 天($168-12=156$ 小時 = 6.5 天)。在接受 150 mg SDE 的群組中，在給藥 24 至 168 小時內，納布啡的平均血漿濃度時高於 3 ng/mL；且在給藥 6 至 288 小時內，高於 1 ng/mL，代表作用持續時間為約 6 至 12 天($168-24=144$ 小時 = 6 天； $288-6=282$ 小時 = 11.75 天)。在某些個體中，在給藥 12 至 216 小時內，納布啡血漿濃高於 3 ng/mL，代表作用持續時間為約 8.5 天($216-12=204$ 小時 = 8.5 天)。此結果表示 F8 製劑可以在疼痛症狀發作前 6 至 36 小時施用給患者。例如，疼痛症狀是在外科手術過程中或之後發作。因此，F8 製劑可以在外科手術之前 6 至 36 小時施用給患者，並可在外科手術過程中或之後立刻緩解疼痛。例如，F8 製劑可以在外科手術之前 12 至 36 小時或 12 至 24 小時施用。

【0187】 (4) 藥品生體可用率實驗

【0188】 藥品生體可用率是以 F8 製劑和 Bain[®] (納布啡 HCl 肌肉注射劑)，在健康受試者中進行。一共 12 名受試者完成了此交叉試驗。各受試者在第一階段接受單一劑量對照藥(Bain[®]，納布啡 HCl IM 注射劑，10 mg/mL×2 mL)，並且在第二階段接受 F8 製劑(SDE IM 注射，75 mg/mL×2 mL)。在第一階段和第二階段之間有最少 5 天的沖洗期(washout period)。在第一階段中，在給藥前和給藥後 0.083、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 和 24 小時採集血樣。在第二階段中，在給藥前和給藥後 6、12、24、48、60、72、96、120、168、216、288 和 360 小時採集血樣。

【0189】 樣品中的納布啡全血濃度是經由 LC-MS/MS 檢測。利用非室體方法判定全血中納布啡的 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 MRT。另外，也計算 SDE 相對於與納布啡(Bain[®])的藥品生體可用率。

【0190】 本試驗期間沒有發生嚴重的不良事件。Bain[®]和 F8 製劑的納布啡藥物動力學參數以平均值 標準差(SD) 表示在表 8。

【0191】 表 8. 納布啡(Bain®)和 F8 製劑的納布啡藥物動力學參數

治療/ 劑量		AUC _{0-t}	AUC _{0-inf}	C _{max}	T _{max}	MRT	T _{1/2}
		(ng/mL*h)	(ng/mL*h)	(ng/mL)	(h)	(h)	(h)
Bain® 20 mg	平均值	319.3	323.0	115.45	0.40	4.15	4.03
	SD	85.3	86.5	56.45	0.13	0.61	0.54
SDE 150 mg	平均值	1687.4	1832.0	15.40	64.00	149.38	83.16
	SD	385.6	402.2	6.42	9.34	69.07	46.45

【0192】 圖 8 表示在上述第二階段中受試者接受 F8 製劑後 0 至 360 小時的納布啡平均全血濃度-時間曲線。在此藥品生體可用率試驗中，給藥後 24 至 168 小時內，納布啡的平均全血濃度大於 3 ng/mL，代表作用持續時間為約 6 天(表 9)。此結果與第一期臨床試驗中接受 150mg SDE 的群組的結果是一致的(納布啡血漿濃度)。在某些受試者中，給藥後 12 至 216 小時內，納布啡的全血濃度大於 3 ng/mL，代表作用持續時間為約 8.5 天。另外，給藥後 6 至 288 小時內，納布啡的平均全血濃度大於 1 ng/mL，代表作用持續時間為約 12 天。

【0193】 表 9. F8 製劑的納布啡的平均全血濃度-時間數據

時間(h)	平均值(ng/mL)	SD
0	-	-
6	1.09	0.39
12	2.04	0.94
24	5.03	2.55
48	11.83	5.51
60	13.39	5.87
72	14.12	6.49
96	9.17	3.15
120	6.48	1.67
168	4.33	1.19
216	2.51	1.10
288	1.44	0.98
360	0.81	0.78

【0194】 F8 製劑相對於 Bain®的納布啡藥品生體可用率(F)為約 86.2 12.1 (%)。另外，F8 製劑的納布啡平均吸收時間(MAT)和吸收速率(Ka)

分別為約 145.2 69.1 小時和約 0.0081 0.0030 h⁻¹。此藥品生體可用率實驗顯示，當 BB/油之比設定為約 1.12，本發明製劑的作用持續時間可大於或等於 6 天。在某些個體中，本發明製劑的作用持續時間可以為約 5 天。

【0195】 透過將犬類試驗結果(實施例 3)與人類試驗結果連結，可以結論出當對人類受試者 IM 注射施用 BB/油之比小於 1（例如約 0.65）的製劑時，所述製劑的作用持續時間可小於 6 天；而當對人類受試者 IM 注射施用 BB/油之比大於 1（例如約 2）的製劑時，所述製劑的作用持續時間可大於 6 天。因此，本發明可提供經由調整 BB/油之比而具有各種釋放期間的 SDE 緩釋製劑。例如，當需要較長的作用持續時間時(例如 1 或 2 周或以上)，BB/油之比可以設定為約 1 或大於 1，例如 2 或 3；而當需要較短的作用持續時間時(例如 3 或 4 天)，BB/油之比可以設定為小於 1，例如 0.5 或 0.65。

【0196】 (5) 第 2/3 期臨床試驗

【0197】 一隨機、安慰劑對照的、單一劑量、平行設計的第 2/3 期臨床試驗，在 209 名男性和女性患者進行，以評估以肌肉注射 F8 製劑，在痔瘡切除術後的手術後疼痛治療中的安全性和有效性。

【0198】 受試者被分為兩組，其中第一組 (n=103)是以單一劑量肌肉注射 SDE 150 mg (2 mL)治療，而第二組 (n=106)是以單一劑量肌肉注射安慰劑(2 mL)治療。所有受試者在痔瘡切除手術 24±12 小時前，以肌肉內注射給予單一劑量的 SDE 或安慰劑。受試者被允許服用救援藥物(rescue medication)，並觀察至在給藥後 7 天。對所述兩組資料進行統計學分析比較。

【0199】 主要治療指標(primary efficacy endpoint)是利用計算外科手術後 48 小時內的 VAS 疼痛強度指數的曲線下面積來評價疼痛。次要療效指標(secondary efficacy endpoint)包括：利用 VAS 測定的評估疼痛；手術結束至第一次服用救援藥物的時間；口服酮咯酸的消耗。在首次使用

PCA 酮咯酸之前的當下，和手術後 1±0.1、2±0.1、3±0.1、4±0.25、8±0.5、12±0.5、16±0.5、20±0.5、24±1、28±1、32±2、36±2、40±2、44±2、48±2 小時評價疼痛強度，並在第 3 至 7 天期間的每天早、晚以及特殊事件(例如排便活動)評價疼痛強度。

【0200】 為了計算 AUC，利用治療時間窗內最差觀察值推估法(worst observation carried forward)外加最後觀察值推估法(last observation carried forward)來處理數據。對於使用救援藥物來緩解疼痛的受試者，以“最差”觀察值(即服用酮咯酸之前的最高評分)替代酮咯酸治療視窗中記錄的 VAS 指數(6 小時，是酮咯酸的一個半衰期)，此後稱為“校正後 VAS 指數”。

【0201】 利用梯形法計算 SDE 和安慰劑組的平均校正後 VAS 指數的 AUC₀₋₂₄和 AUC₀₋₄₈，並總結在表 10 中。

【0202】 表 10. 痔瘡手術後治療的 AUC₀₋₂₄和 AUC₀₋₄₈的統計學分析

Population	Mean ± SD		SDE— Placebo LS-mean [95% CI] ¹	p-value ²
	SDE	Placebo		
mITT				
N	103	106		
AUC ₀₋₂₄	109.42±55.04	126.71±49.22	-16.86 [-31.05;-2.67]	0.0201*
AUC ₀₋₄₈	209.93±111.26	253.53±108.49	-42.20 [-71.68;-12.71]	0.0052*

Population=群，mean=平均值，placebo=安慰劑，value=值

*mITT 群: 修正形意圖治療群

【0203】 mITT 群中，SDE 組的 AUC₀₋₄₈相對於安慰劑組顯示出統計學顯著的優異性(209.93 ±111.26 相比 253.53 ±108.49，p=0.0052)。經治療手術 48 小時後口服酮咯酸消耗量的分佈統計被繪製成圖 9 的條狀圖。SDE 組的口服酮咯酸消耗量的平均值和中位數(平均值: 51.36 mg，中位數: 40.00 mg)低於安慰劑組(平均值: 73.30 mg，中位數: 80.00 mg)。

【0204】 另外，測定手術後首次使用術後止痛藥的時間，並將分佈統計結果總結在表 11 中。SDE 組中觀察到的首次使用術後止痛藥的時間是較長的。SDE 組的平均時間(12.57 小時)與安慰劑組(4.93 小時)相比是有延長的。

【0205】 表 11. 經治療首次使用術後止痛藥的時間(小時)分佈統計

Population	SDE	Placebo	Overall
mITT (N)	103	106	209
NObs ¹	87	99	186
Mean (SD)	12.57 (1.68)	4.93 (0.47)	9.68 (1.01)
Q1 [95% CI] ²	2.27 [1.32;2.78]	1.43 [0.98;1.90]	1.80 [1.23;2.22]
Median [95% CI] ^{2,3}	4.42 [3.47;5.80]	3.28 [2.33;4.73]	4.23 [3.03;4.75]
Q3 [95% CI] ²	11.25 [8.33; 46.65]	6.52 [5.67;7.60]	7.95 [6.60;10.63]

Population=群，mean=平均值，placebo=安慰劑，value=值，overall=整體，median=中位數

【0206】 總之，手術後 48 小時內測定的疼痛強度 VAS 指數、從手術結束至首次使用救援藥物的時間、和 48 小時內口服酮咯酸的消耗量的趨勢都是一致的。所有這些臨床結果顯示，F8 製劑可以在痔瘡手術之前施用於患者，並可在痔瘡手術後立即有效緩解疼痛。

【0207】 圖 10 顯示了 mITT 群體的痔瘡手術後 0 小時至 7 天期間內校正後 VAS 指數的圖表。SDE 和安慰劑組的校正後平均 VAS 指數的 AUC_{0-final} 以梯形法計算並總結在表 12 中。mITT 群體中，SDE 組中疼痛強度的校正後平均 VAS 指數的 AUC_{0-final} 顯示出相對於安慰劑組的統計顯著的優異性(630.79±350.90 相對 749.94 ±353.72，p=0.0165)。另外，痔瘡手術後第 1 小時和第 7 天早上測定評估時，SDE 組中疼痛強度的校正後 VAS 指數較低(見圖 10 的第一和最後一個數據點)。痔瘡手術後 7 天內，SDE 組的校正後 VAS 指數小於安慰劑組。因此，F8 製劑可以在痔瘡手術前施用於患者，並且可以在痔瘡手術後立刻有效緩解疼痛，作用持續時間持續至少約 5 或 6 天。

【0208】 表 12. 經治療痔瘡手術後的 AUC_{0-final} 的統計學分析(基於校正後 VAS 指數)

Population	Mean ± SD		SDE – Placebo	p-value ²
	SDE	Placebo	LS-mean [95% CI] ¹	
mITT				
N	103	106		
AUC _{0-final}	630.79 ± 350.90	749.94 ± 353.72	-115.20 [-209.153;-21.26]	0.0165*

Population=群，mean=平均值，placebo=安慰劑，value=值

實施例 5. 本發明製劑的安定性數據

【0209】 根據實施例 4 製備的 F8 製劑在 2°C 至 8°C 儲存 24 個月。所述製劑在 24 個月中皆保持為澄清、淺黃色油狀溶液。同時，所述製劑定期以 HPLC 進行定量(Assay)檢測(表 13)。

【0210】 表 13. F8 製劑在 2°C ~8°C 存放 24 個月的定量檢測

取樣時間(月)	HPLC 定量檢測 (目標值的%)
0	104.3%
6	105.2%
12	101.7%
18	101.7%
24	101.3%

【0211】 從表 13 可以看出，F8 製劑可在 2°C 至 8°C 安定地至少存放 24 個月。實施例 2 中進行的冷凍-解凍試驗亦顯示本發明的製劑可在約 0°C 至 4°C 保持均質，回到室溫時也不會形成沉澱物或固體顆粒。安定性測試結果顯示經由方法 B 製備的製劑，具有高於原始溶解度/飽和濃度(約 60 mg/mL) 的 SDE 濃度(約 75 mg/mL)，可顯示優異的安定性而滿足商業需要，例如低溫儲存時的長保存期。

【0212】 在另一實施例中，F8 製劑分別在 5°C、25°C 和 40°C 儲存 6 個月。各組收集的樣品定期地以 HPLC 測定，以測定降解產物的形成(表 14)。

【0213】 表 14. F8 製劑在 5°C、25°C 和 40°C 儲存 6 個月的安定性

取樣時間(月)	通過 HPLC 分析的不純物		
	在 5°C 儲存	在 25°C 儲存	在 40°C 儲存
0	0.37%	0.37%	0.37%
1	0.42%	0.45%	0.47%
3	0.39%	0.50%	0.85%
6	0.38%	0.65%	1.66%

【0214】 從表 14 中可以看出，當在 25°C 或 40°C 儲存時，F8 製劑產生更多不純物。這表示所述製劑較適合在低於室溫的溫度儲存。由於本發明製劑在 2°C 至 8°C 可保持均質和安定，且在返回室溫時不會形成固體顆粒，可經由儲存在較低溫的方式進一步延長期保存期。

實施例 6. SDE 在含有不同烷基醇作為增溶劑的各種溶劑系統中溶解度的增加

【0215】 (1) SDE 溶液的溶解度測試

【0216】 表 15 顯示以重量/重量百分比(w/w%)顯示所測試的溶劑系統的組成。溶劑系統各自包含芝麻油、苯甲酸苄酯和不同烷基醇(即，乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇和叔丁醇)。

【0217】 各溶劑系統是經由混合各成分在表 15 所列的 w/w%對應的確切體積(μl)的來製備。製備約 500 μL 各溶劑系統，並且渦旋混合 3 分鐘以上使各成分充分混合。將適量的 SDE 加到 250 μL 的各溶劑系統中，並將所得混合物以超聲波震盪 10 分鐘。若先前加入的 SDE 完全溶解，則額外加入 4 mg~8 mg 的 SDE 到混合物中，並再另將其以超聲波震盪 10 分鐘。重複加入 4 mg~8 mg SDE 的步驟，直到所述混合物達飽和並出現未溶解的 SDE 沉澱物。所有的混合物皆經超聲波震盪至少 30 分鐘，然後離心以收集上清液。上清液以乙腈處理，並進行 UPLC 分析。

【0218】 (2) UPLC 分析

【0219】 樣品 S1-S8 中收集的上清液的 SDE 濃度分別以實施例 1 方法的 UPLC 進行測定，除了反應時間為 15 分鐘，且樣品體積為 1 μl。

【0220】 所測試的各溶劑系統的飽和 SDE 濃度(即，溶解度)如表 15 所示。可看出即便 SDE 在單獨的各種醇類中的溶解度相當低，但在溶劑系統中添加烷基醇可顯著提高 SDE 溶解度。SDE 在乙醇、1-丙醇、或叔丁醇中的溶解度為約 10 mg/mL~30 mg/mL (表 16)。

【0221】 當添加 10%烷基醇時，溶劑系統中 SDE 的溶解度可以提高至少 30%。

【0222】 表 15. 烷基醇對提高本發明製劑中 SDE 溶解度的效果

編號	溶劑系統的組成(w/w %)				SDE 溶解度 (mg/mL)	溶解度增加
	醇類型	醇	芝麻油	苯甲酸苄 酯		
S1	NC*	0	40	60	159.8	-
S2	乙醇	10	40	50	267.7	168 %

S3	1-丙醇	10	40	50	254.1	159 %
S4	2-丙醇	10	40	50	235.2	147 %
S5	1-丁醇	10	40	50	222.0	139 %
S6	叔丁醇	10	40	50	211.2	132 %

*NC: 對照組，即未添加醇類

【0223】 表 16. 各種溶劑中 SDE 的溶解度

樣品 編號	溶劑	溶劑中 SDE 的溶解度 (mg/mL)
1	苯甲酸苄酯(BB)	373.44
2	苯甲醇	583.13
4	乙醇	15.86
5	1-丙醇	32.46
6	叔丁醇	19.46
11	芝麻油	5.93

實施例 7. SDE 在包含不同種類和量的烷基醇的溶劑系統中的溶解度

【0224】 根據實施例 6 的方法，依表 17 所列的成分分別製備包含重量比 40 %的芝麻油的 5 組溶劑系統；其中，在 5 個組別中使用五種相異的醇(即乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇和叔丁醇)。依實施例 6 的方法將 SDE 在各溶劑系統中溶解至飽和。各樣品收集的上清液 SDE 濃度(即，飽和 SDE 濃度或 SDE 溶解度)分別依實施例 6 的方法以 UPLC 測定。

【0225】 表 17. 含有各種種類和量的醇的溶劑系統

溶劑系統的成分(w/w %)		
芝麻油	醇*	苯甲酸苄酯
40	0	60
40	2.5	57.5
40	5	55
40	10	50
40	20	40
40	30	30
40	40	20

* 5 個組別中分別使用乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇和叔丁醇

【0226】 如圖 11 所示，UPLC 分析結果分為 5 組以說明改變醇類對 SDE 溶解度的影響。從圖 11 可以看出，當將乙醇替換為 1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇或叔丁醇時，觀察到的溶解度增加趨勢相似。對於 C2-C4 的醇，當溶劑系統中加入重量比 2.5%至 30%的醇類時，SDE 溶解度可以顯著

提高；且當溶劑系統中加入重量比約 10%至 20%的醇類時，SDE 溶解度可達最大值。

實施例 8. 含有各種烷基醇的本發明製劑的體外釋放研究

【0227】 (1)本發明製劑的製備

【0228】 利用表 18 所列的各種溶劑系統依實施例 1 的方法 A 製備 5 種本發明製劑(即混合烷基醇、BB 和油，然後加入 SDE)。SDE 在包含油混溶性保持溶劑和藥學可接受油的製劑中的溶解度可以藉由加入烷基醇而顯著提高。如此，只要此含醇類製劑中 SDE 所需濃度小於其飽和濃度，方法 A 即足以製備一 SDE 濃度大於 SDE 在不含醇類製劑中溶解度的均質含醇類製劑。

【0229】 對於表 18 中列出的 5 種製劑，各製劑含有 10%乙醇並且 BB/油之比為 0.5 至 16。

【0230】 表 18. 含有乙醇的各種 BB/油之比的本發明製劑

樣品編號	乙醇 (w/w %)	苯甲酸苄酯 (w/w %)	芝麻油 (w/w %)	SDE (mg/mL)	BB/油 之比
N1	10	30	60	75	0.5
N2	10	45	45	150	1
N3	10	67.5	22.5	150	3
N4	10	80	10	150	8
N5	10	85	5	150	16

【0231】 (2) 體外溶出實驗

【0232】 依實施例 1 的方法進行體外溶出實驗和 UPLC 分析。表 18 所列的 5 種製劑的 SDE 累積溶出曲線繪製在圖 12。

【0233】 在圖 12 中，可以看出當乙醇加入到製劑(表 18 的 N1~N5)中時仍保留了圖 1 觀察到的趨勢。

【0234】 本發明製劑中是否存在烷基醇不顯著影響溶出/釋放速率和 BB/油之比之間的相關性，但添加醇類可顯著改善製劑中 SDE 的溶解度，從而獲得均質製劑，其 SDE 濃度高於在不添加醇類的製劑中所可能獲得的 SDE 濃度。

實施例 9. 含有或不含有烷基醇的本發明製劑的體外釋放研究

【0235】 (1)製劑的製備

【0236】 依表 19 至 20 所列的各種溶劑系統製備 6 種製劑。其中，製劑 F8 和 AF1 是根據實施例 1 的方法 B 製備，其餘製劑是根據實施例 1 的方法 A 製備(即混合烷基醇、BB 和油，然後加入 SDE)。

【0237】 表 19 所列的 3 種製劑中，BB/油之比均為 16。N5 和 N10 製劑中，分別將乙醇和 1-丁醇加入製劑。N7 製劑中，沒有在製劑中使用醇類。

【0238】 表 20 所列的 3 種製劑中，BB/油之比均為約 1。N2 製劑中，製劑中加入乙醇；而至於 F8 和 AF1 製劑中，沒有在製劑中使用醇類。

【0239】 表 19. BB/油之比為 16 的含有/不含有醇類的本發明製劑

樣品編號	溶劑系統的組分 (w/w %)				SDE (mg/mL)	BB/油之比
	醇種類	醇	苯甲酸苄酯	芝麻油		
N7	-	0	94	6	150	16
N5	乙醇	10	85	5	150	16
N10	1-丁醇	10	85	5	150	16

【0240】 表 20. BB/油之比為約 1 的含有/不含有醇類的本發明製劑

樣品編號	溶劑系統的組分 (w/w %)			SDE (mg/mL)	BB/油之比
	乙醇	苯甲酸苄酯	芝麻油		
F8	0	53	47	75	1.12
AF1	0	54.2	45.8	80	1.18
N2	10	45	45	150	1

【0241】 (2) 體外溶出實驗

【0242】 表 19-20 所列的製劑，根據實施例 1 的方法進行體外溶出實驗和 UPLC 分析。表 19 和 20 中 8 種製劑的 SDE 累積溶出曲線分別繪製在圖 13-14。如圖 13-14 所示，只要 BB/油之比保持相同或相似，是否存在烷基醇不會顯著影響製劑中 SDE 的溶出速率，。當 BB/油之比設定為約 16，從此四種製劑中釋放總量 50% 的 SDE 到體外介質中所需的時間均為約 100 至 120 分鐘(表 19 的 N7、N5 和 N10)。當 BB/油之比設定為約

1，從三種製劑中釋放總量 50%的 SDE 到體外介質中所需的時間均為約 20 至 50 分鐘(表 20 的 F8、AF1 和 N2)。

【0243】 結果顯示，只要 BB/油之比保持相同或相似，是否存在烷基醇不會顯著影響本發明製劑的溶出/釋放速率，。

實施例 10. 含有不同油的製劑的體外釋放試驗

【0244】 (1)製劑的製備

【0245】 依表 21 所列的不同溶劑系統以實施例 1 的方法 A 製備 4 種製劑(即混合乙醇、BB 和油，然後加入 SDE)。在 N2 和 N14 製劑中，BB/油之比為約 1；而在 N4 和 N13 製劑中，BB/油之比為約 8。在 N2 和 N4 製劑中，所使用的油是芝麻油；在 N14 和 N13 製劑中，所使用的油是蓖麻油。

【0246】 表 21. 含有不同油的製劑

樣品編號	溶劑系統的組成 (w/w %)				SDE (mg/mL)	BB/油之比
	油種類	油	乙醇	苯甲酸苄酯		
N2	芝麻油	45	10	45	150	1
N14	蓖麻油	45	10	45	150	1
N4	芝麻油	10	10	80	150	8
N13	蓖麻油	10	10	80	150	8

【0247】 (2) 體外溶出實驗

【0248】 4 種製劑按是依照實施例 1 的方法進行體外溶實驗和 UPLC 分析。
4 種製劑的 SDE 累積溶出曲線在圖 15 中作圖。

【0249】 如圖 15 所示，當所使用的油是芝麻油且 BB/油之比設定為 1 時，從製劑中釋放總量 50%的 SDE 到體外介質中所需的時間為約 30 至 40 分鐘(N2)；當所使用的油是蓖麻油且 BB/油之比設定為 1 時，從製劑中釋放總量 50%的 SDE 到體外介質中所需的時間為約 100 至 120 分鐘(N14)。另一方面，當所使用的油是芝麻油且 BB/油之比設定為 8 時，從製劑中釋放總量 50%的 SDE 到體外介質中所需的時間為約 70 至 90 分鐘(N4)；且當所使用的油是蓖麻油且 BB/油之比設定為 8 時，從製劑

中釋放總量 50%的 SDE 到體外介質中所需的時間為約 120 至 140 分鐘 (N13)。

【0250】 從圖 15 可以看出，N2 和 N14 製劑的溶出曲線相當相似，但溶出速率可以藉由以蓖麻油替換芝麻油來進一步減緩。此趨勢在比較 N4 和 N13 製劑時也能見到。這就是說，在本發明製劑中以另一種藥學可接受油替換芝麻油，不會顯著影響釋放期間和 BB/油之比之間的相關性，即 BB/油之比越高，則製劑的釋放期間越長。此外，使用蓖麻油替換芝麻油可進一步延長製劑的釋放期間。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

1. 一種藥物製劑，其包含溶解在芝麻油和苯甲酸苄酯中的癸二醯二納布啡酯(sebacoyl dinalbuphine ester, “SDE”)，
其中該製劑中的 SDE 的濃度約為 75 mg/mL，
其中苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比約為 1.12 : 1，
其中該製劑為一適合用於注射給藥的均質澄清溶液，由以下方法製備：
(1) 將 SDE 溶解在苯甲酸苄酯中；和
(2) 將步驟(1)獲得的溶液與芝麻油混合得到一均質溶液。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物製劑，且苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為 1.12 : 1。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物製劑，其中 SDE 在該製劑中的濃度為 75mg/mL，且苯甲酸苄酯與芝麻油的重量比為 1.12 : 1。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物製劑，其中該製劑適合於通過肌肉注射或皮下注射給藥。
5. 一種如申請專利範圍第 1 項所述的藥物製劑做為製備治療術後疼痛之藥物的用途，包括對有需要的病患施用治療有效劑量的該藥物製劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述的用途，其中，該藥物製劑係施用以遞送總劑量高達約 160 mg 的 SDE。

圖式

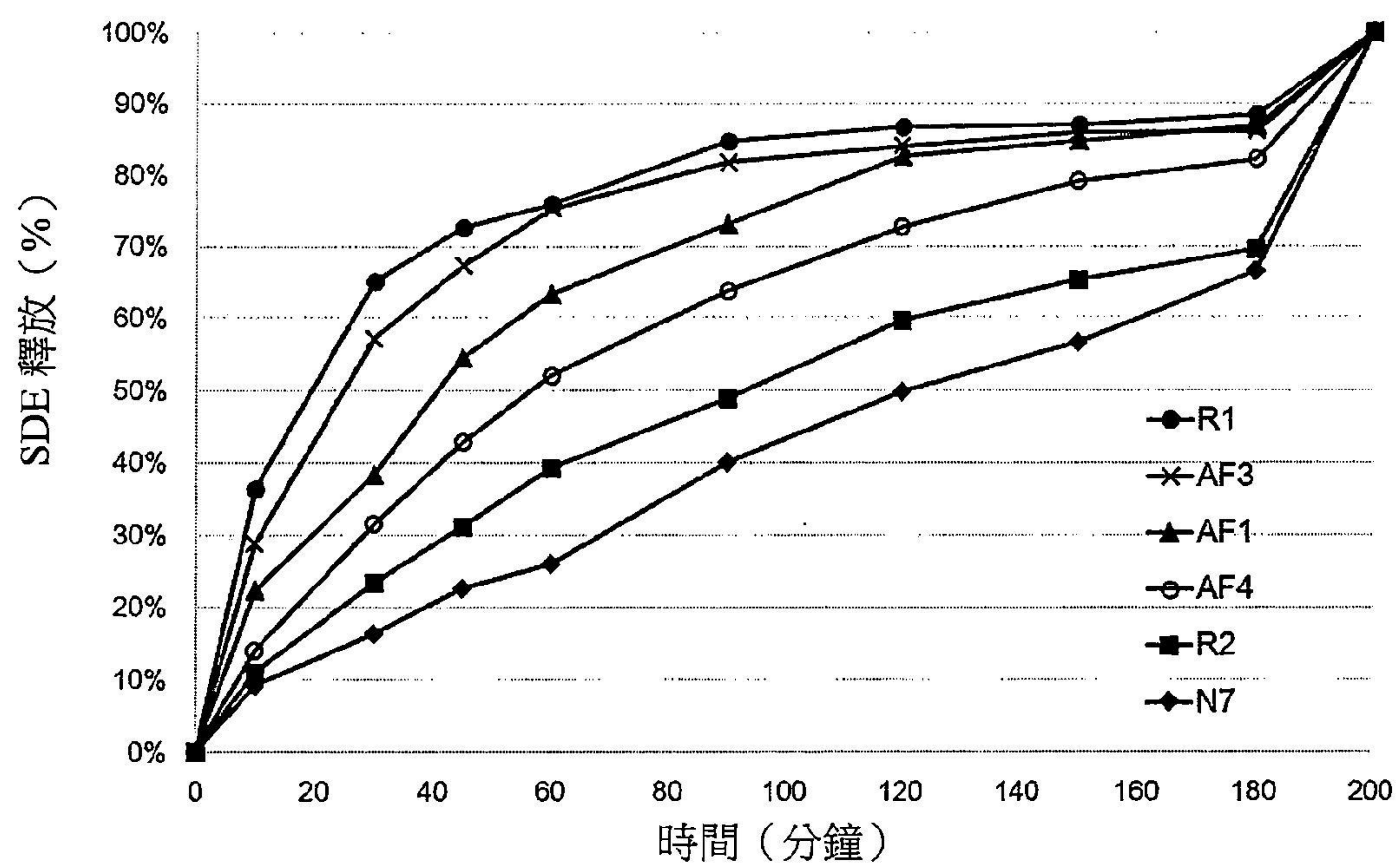


圖 1A

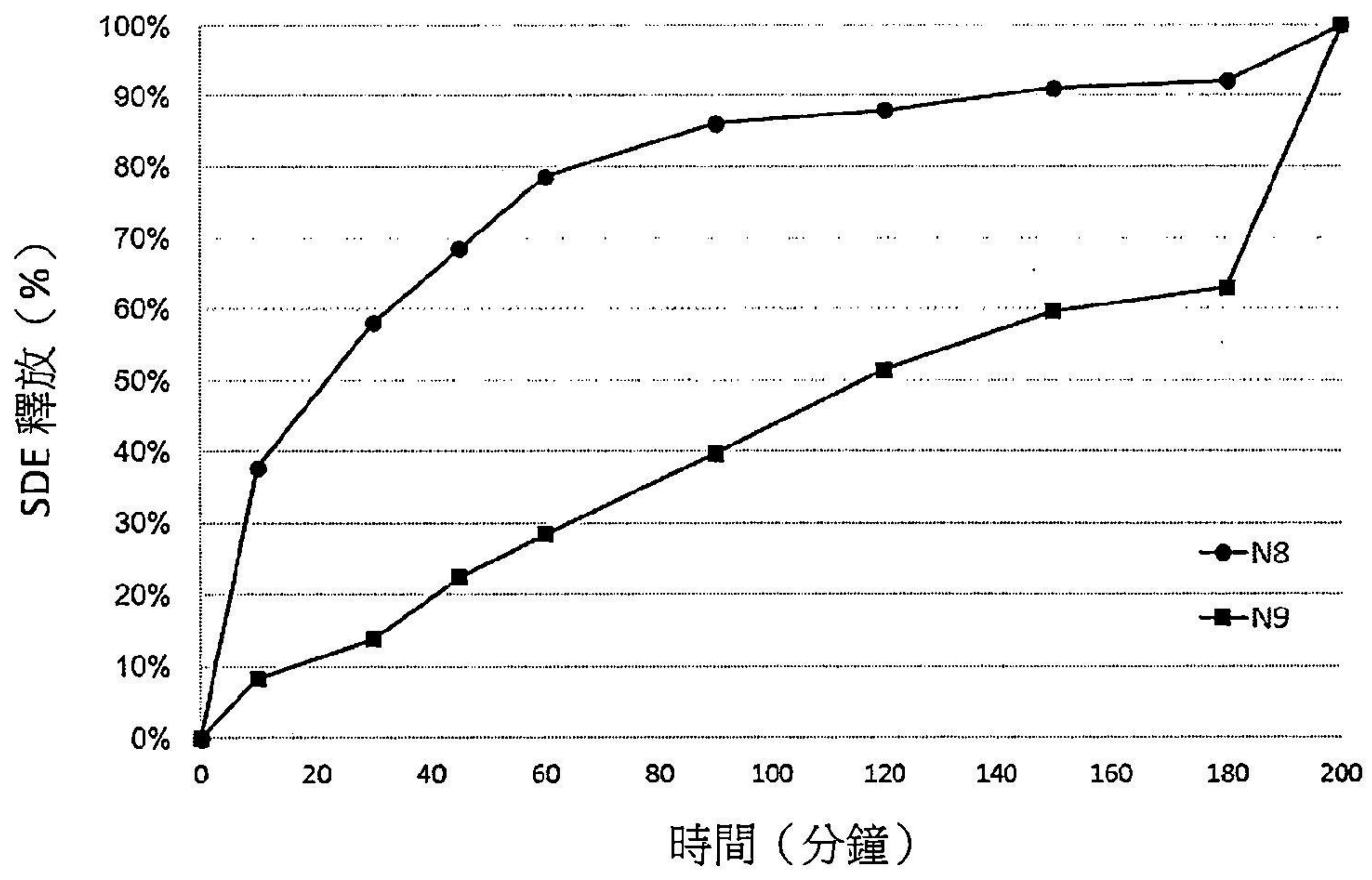


圖 1b

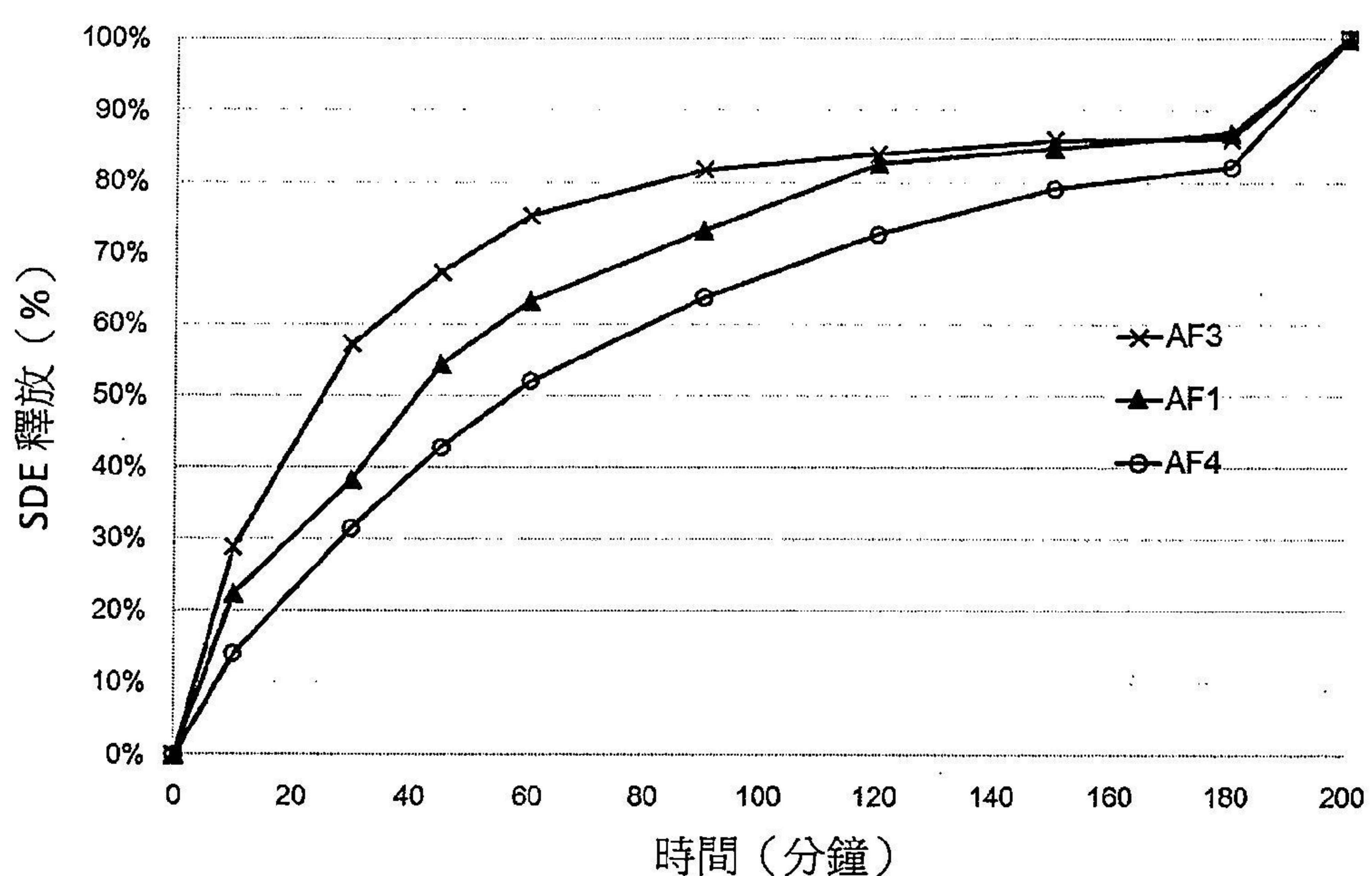


圖 2

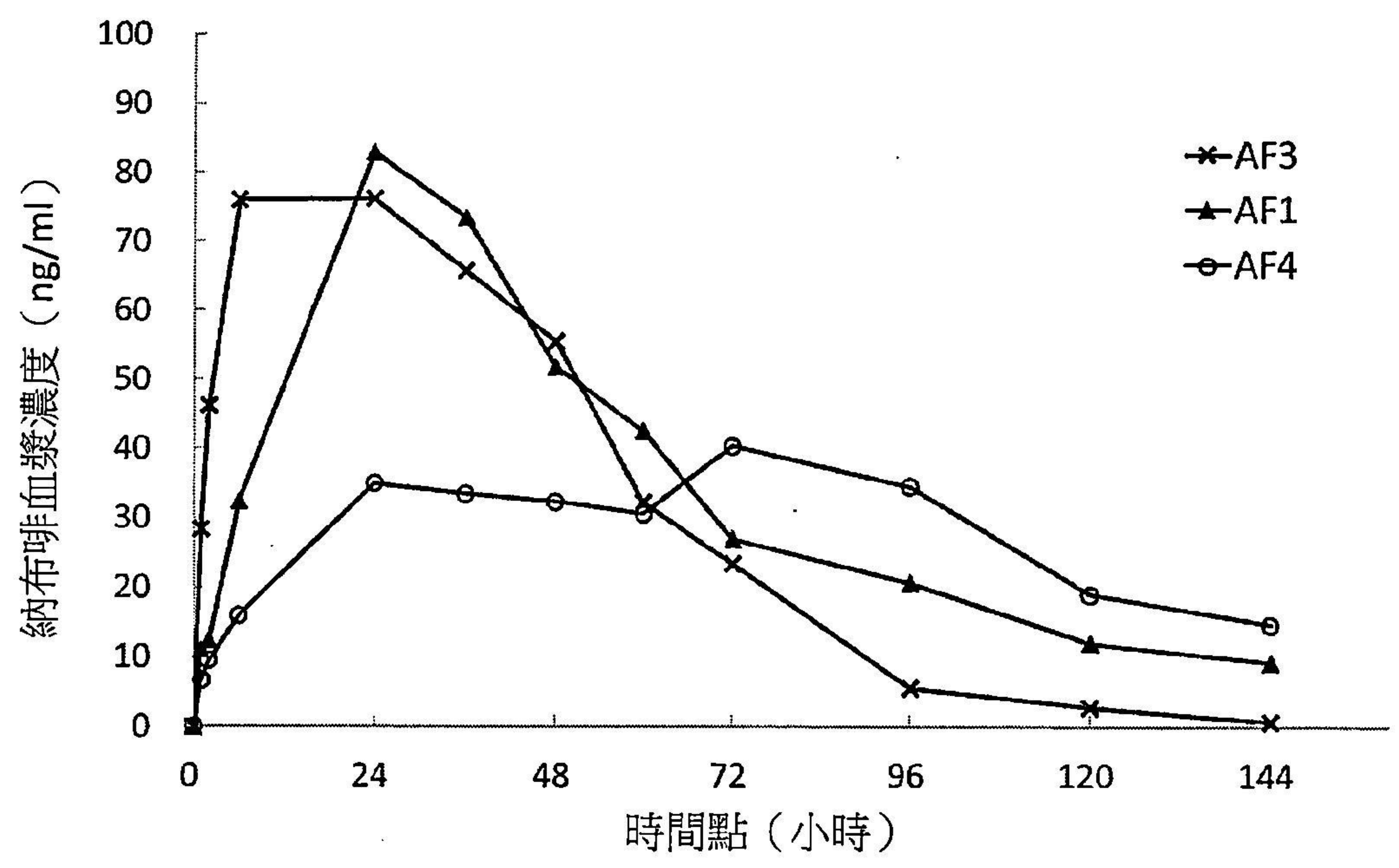


圖 3

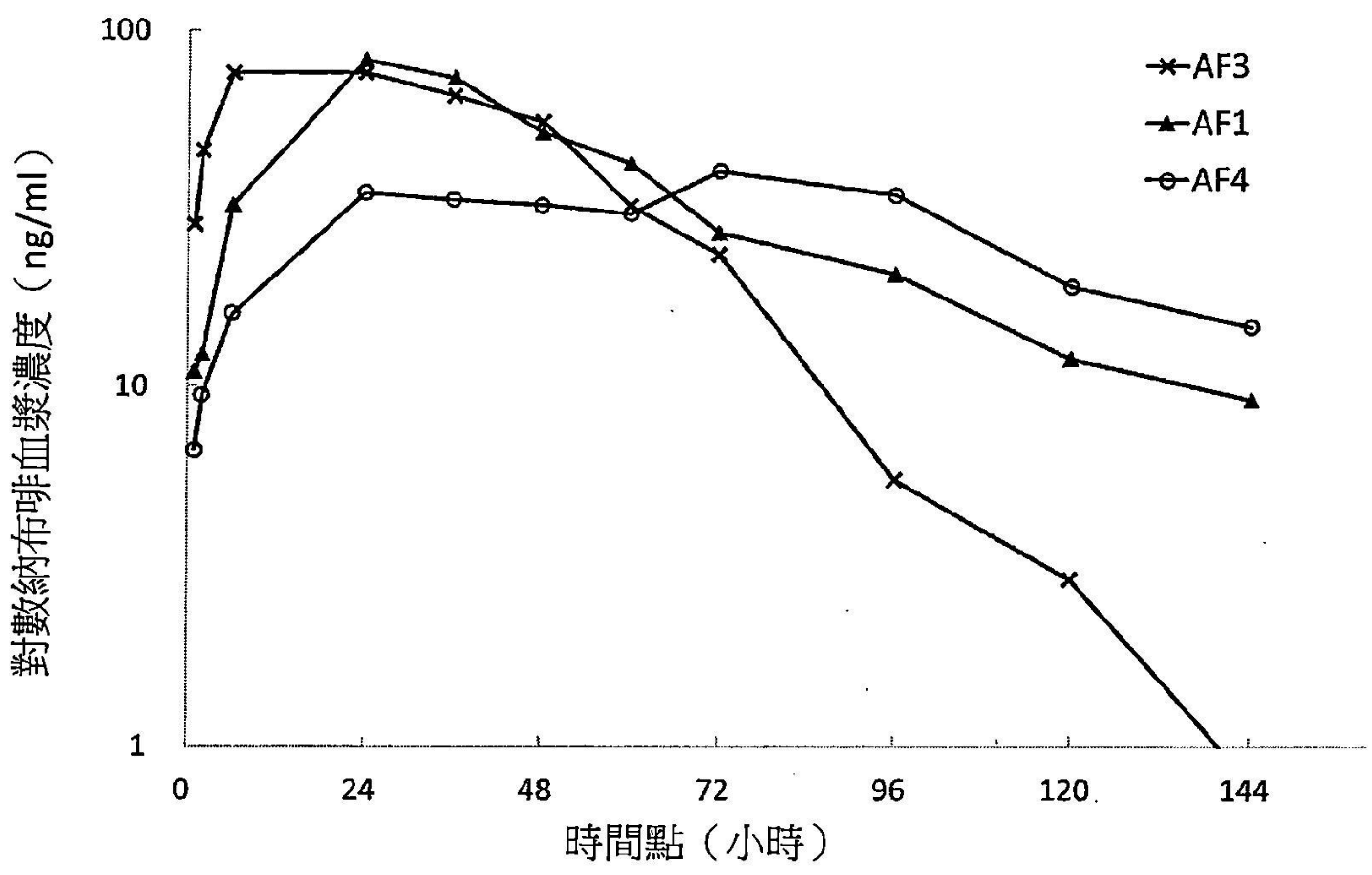


圖 4

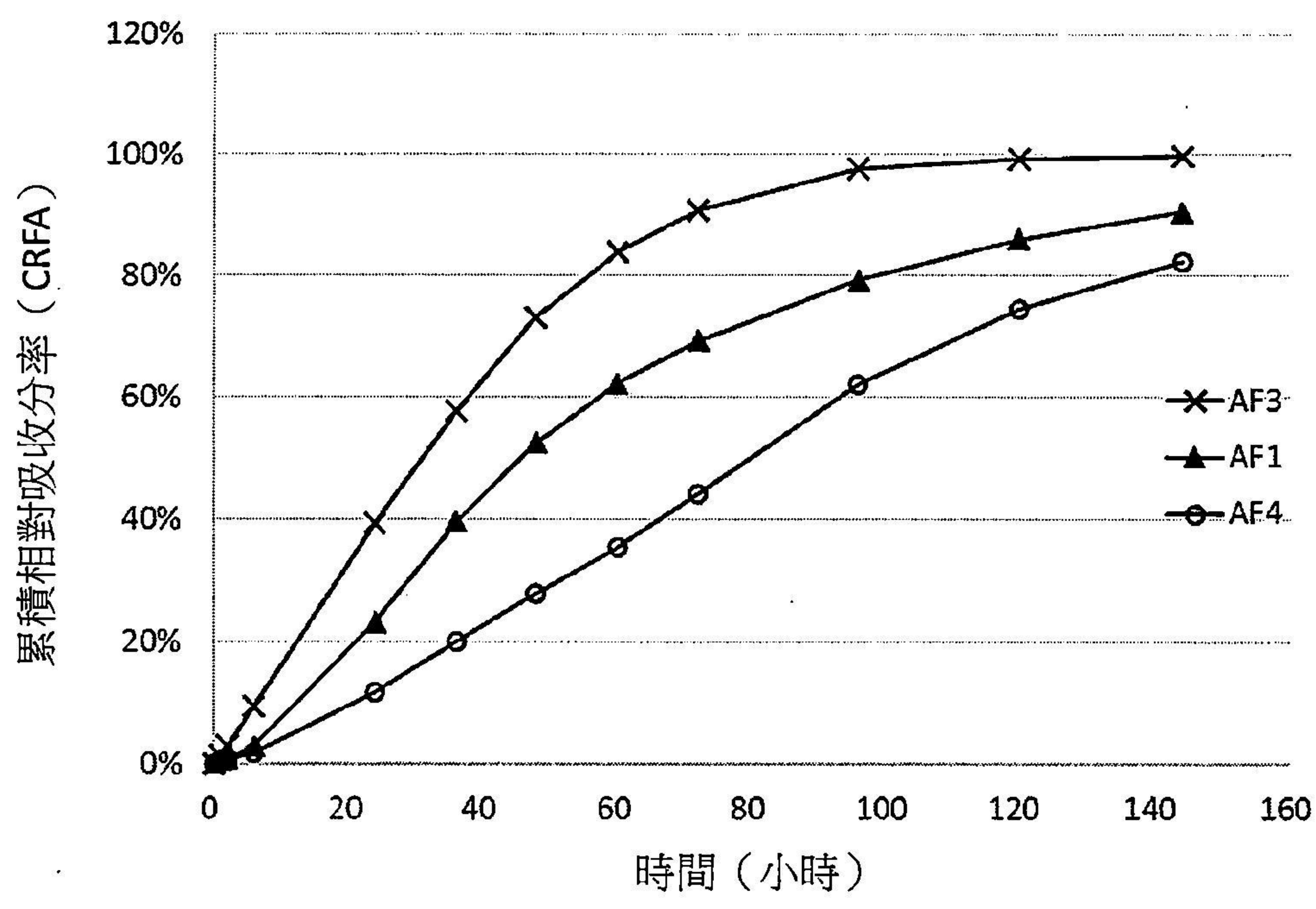


圖 5

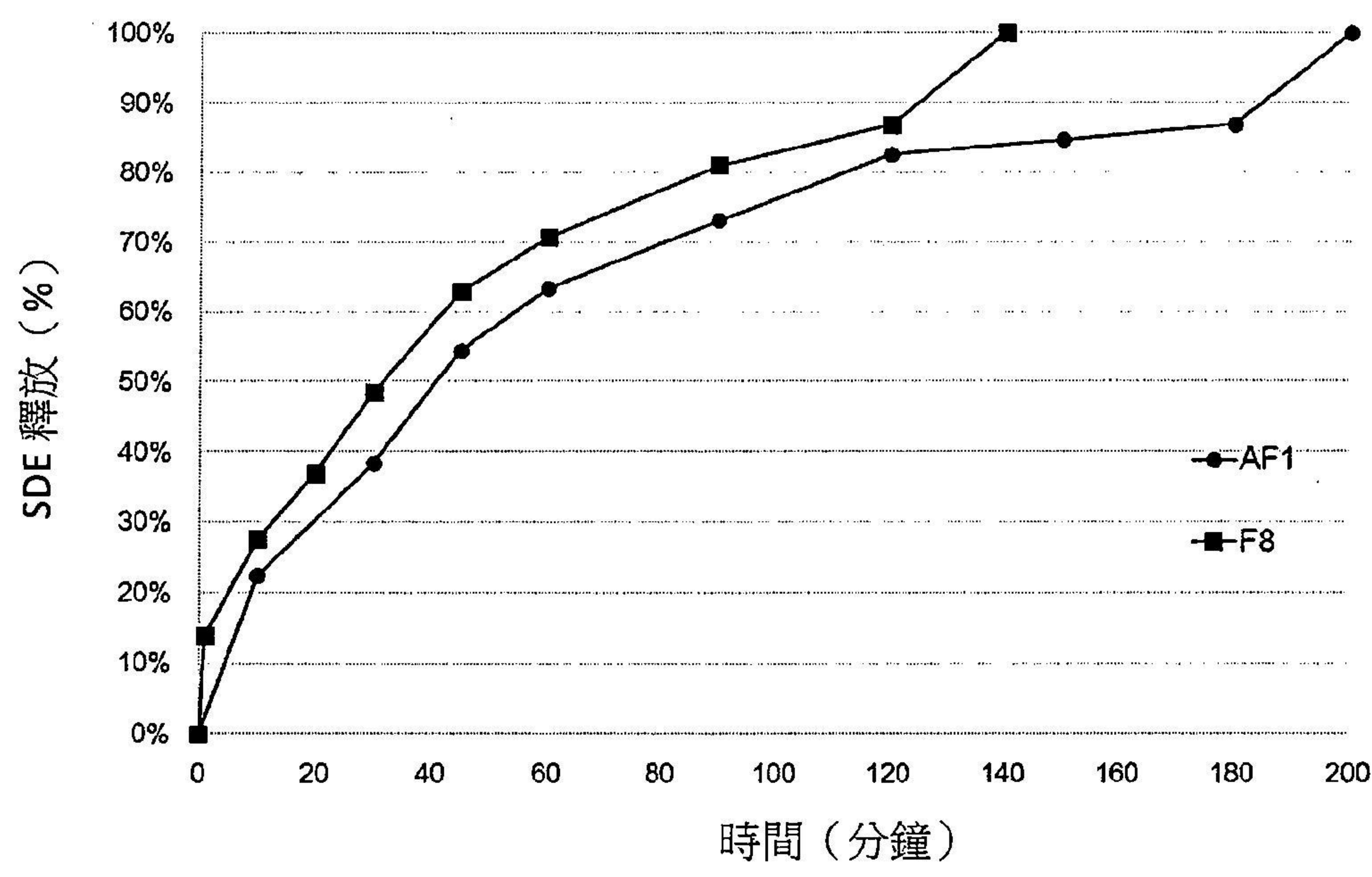


圖 6

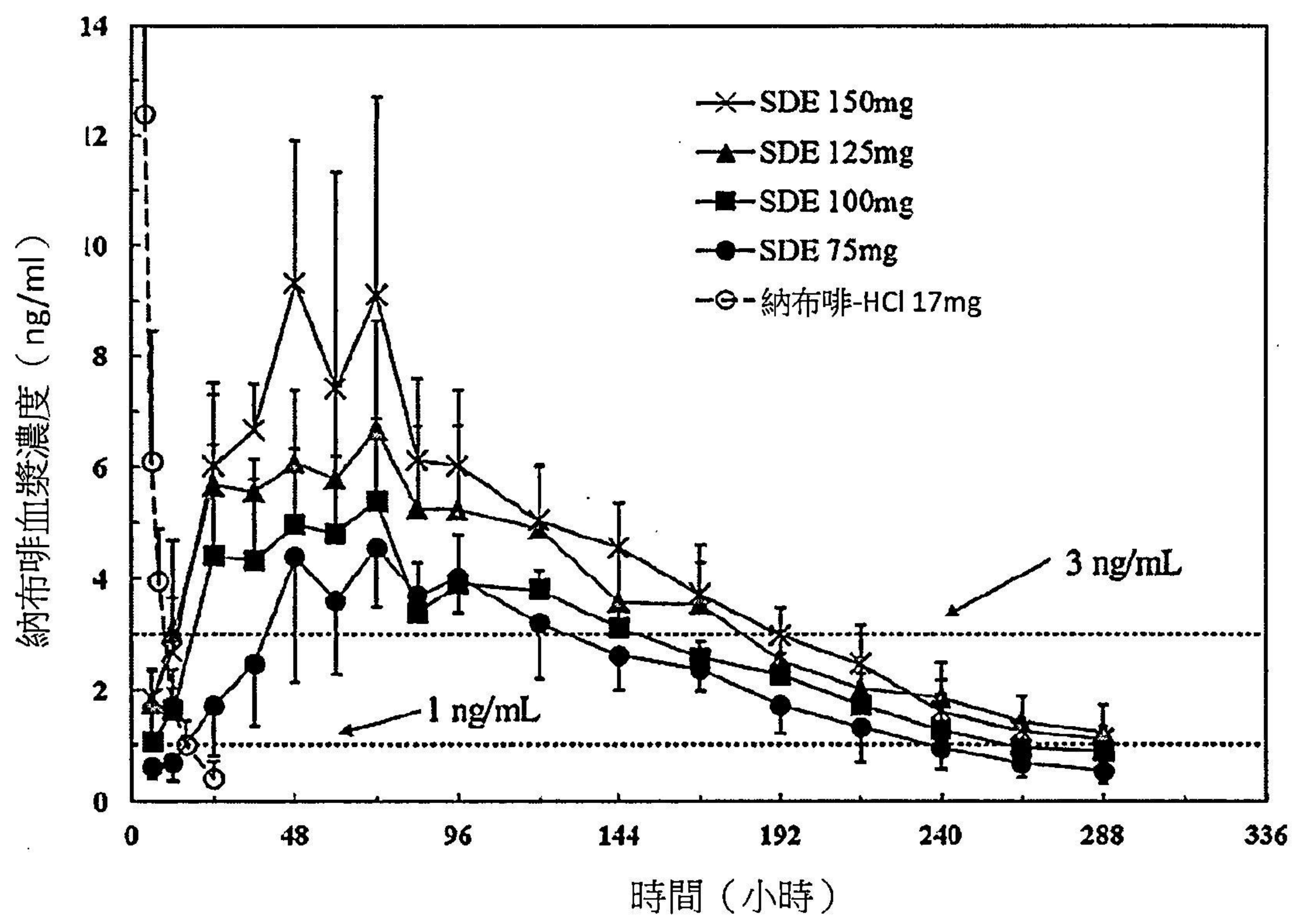


圖 7

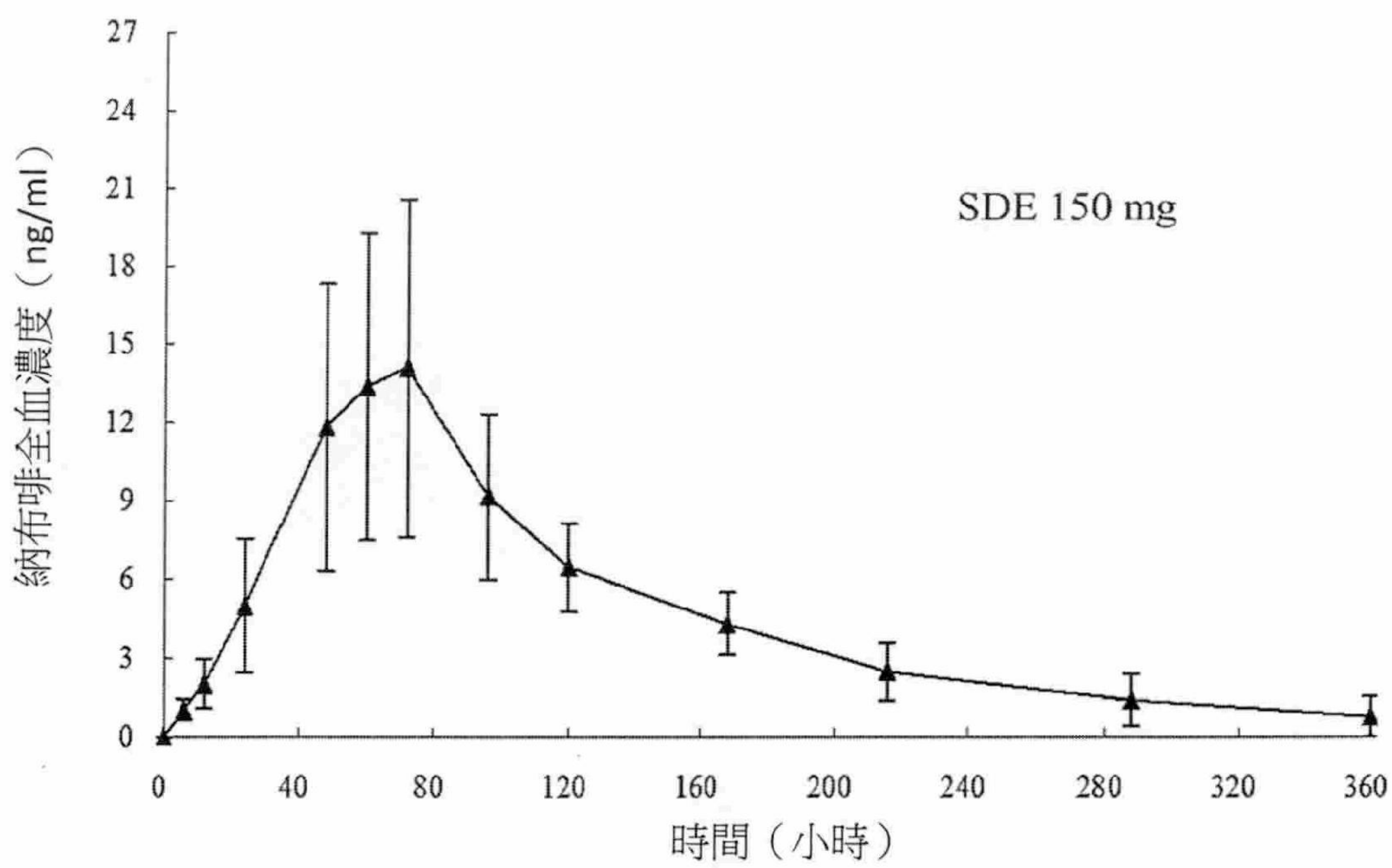


圖 8

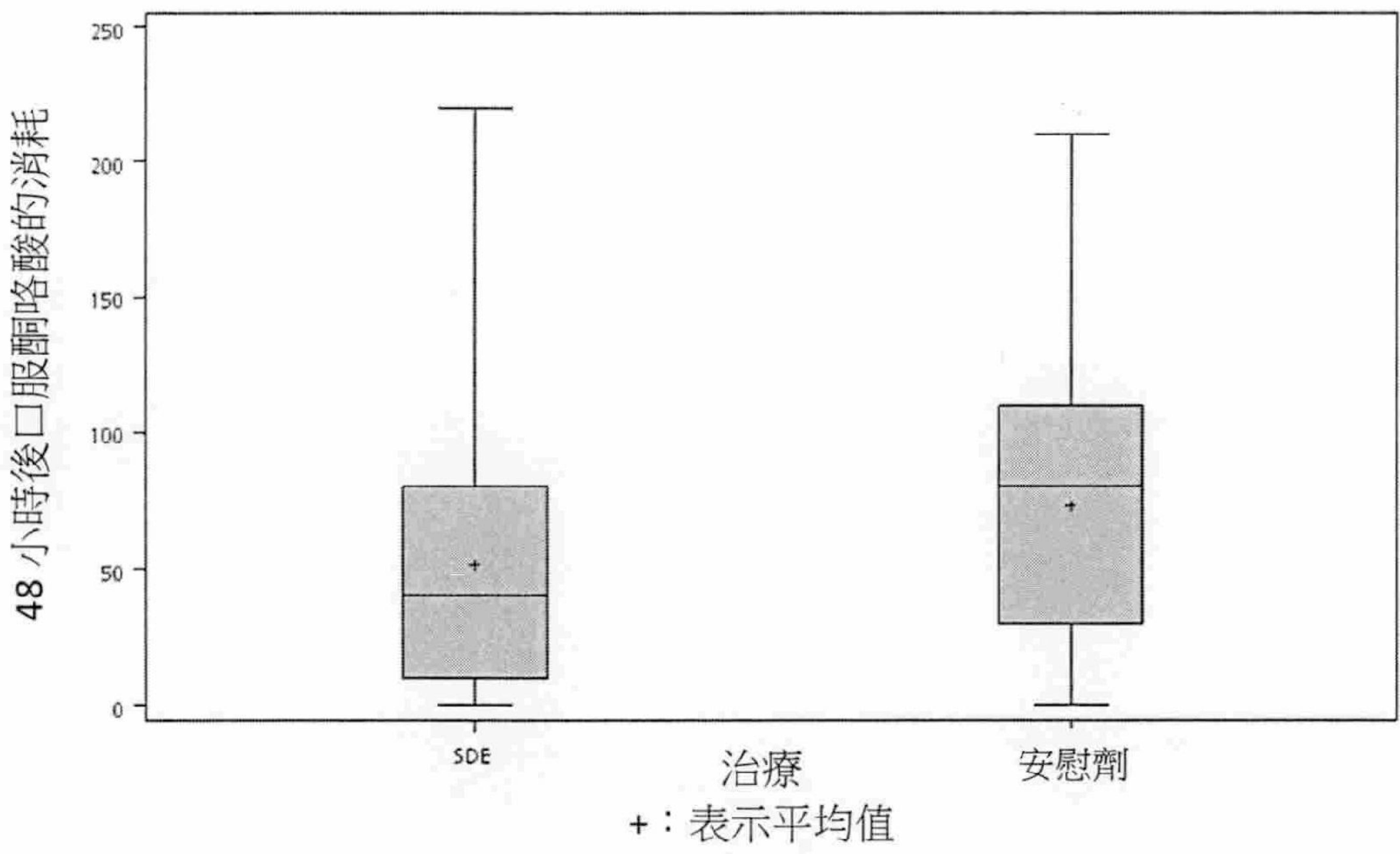


圖 9

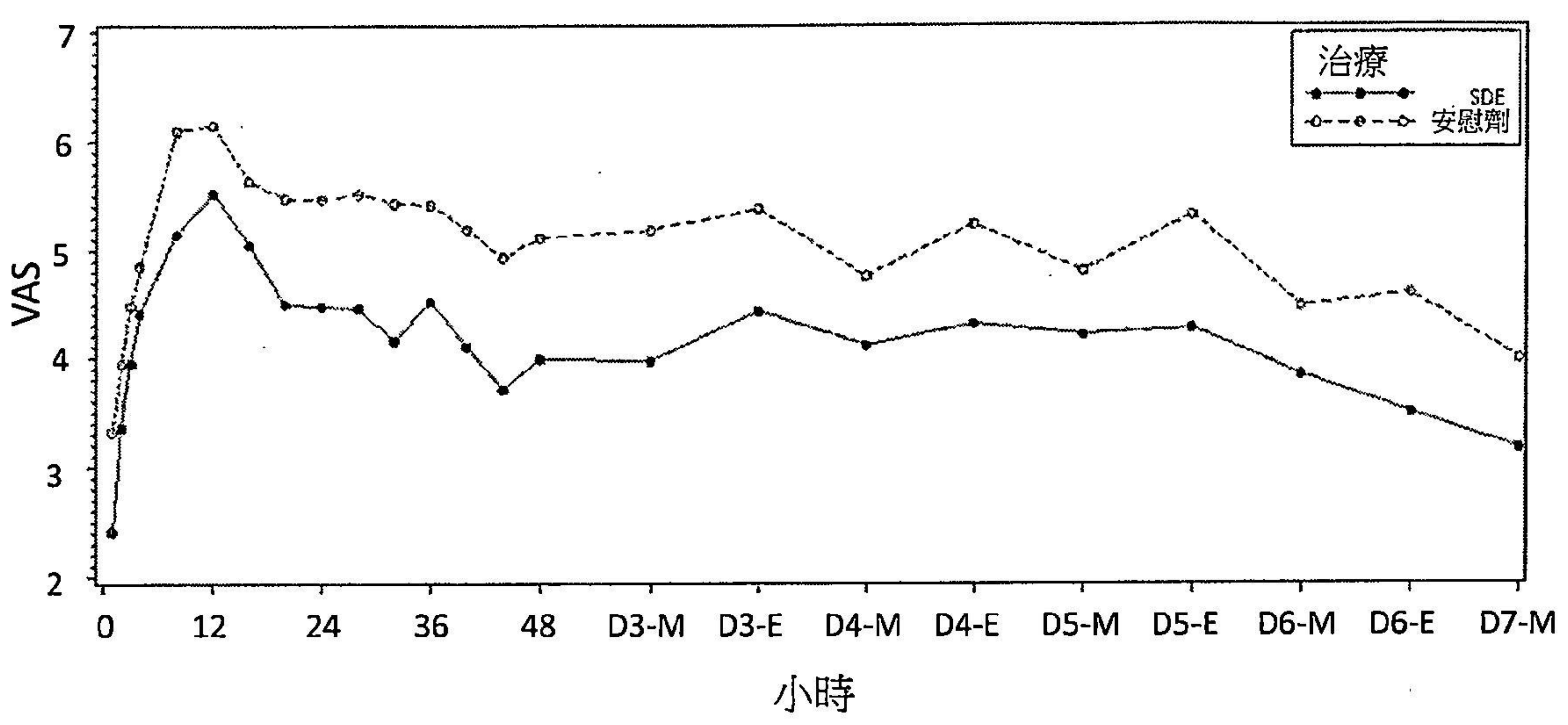


圖 10

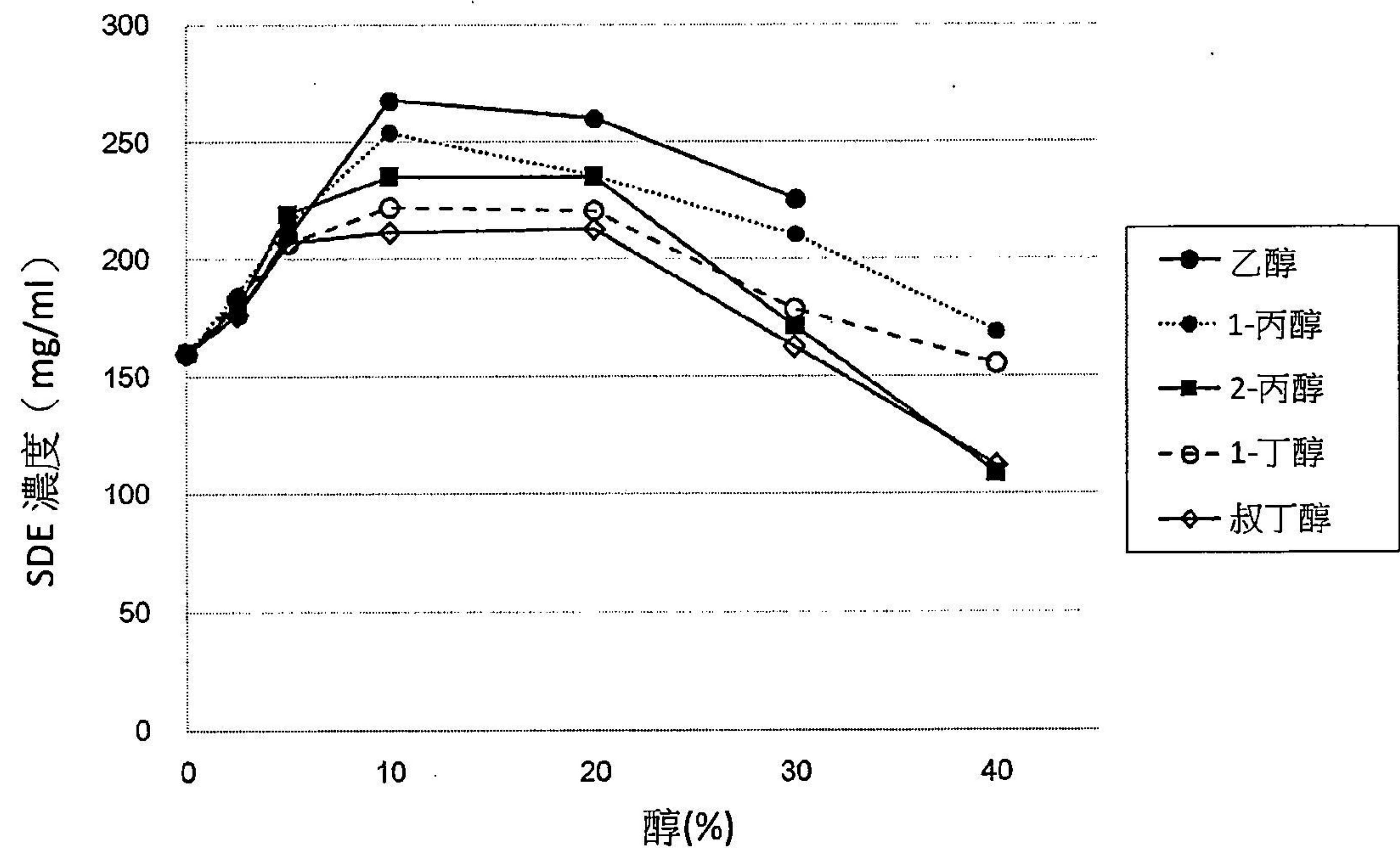


圖 11

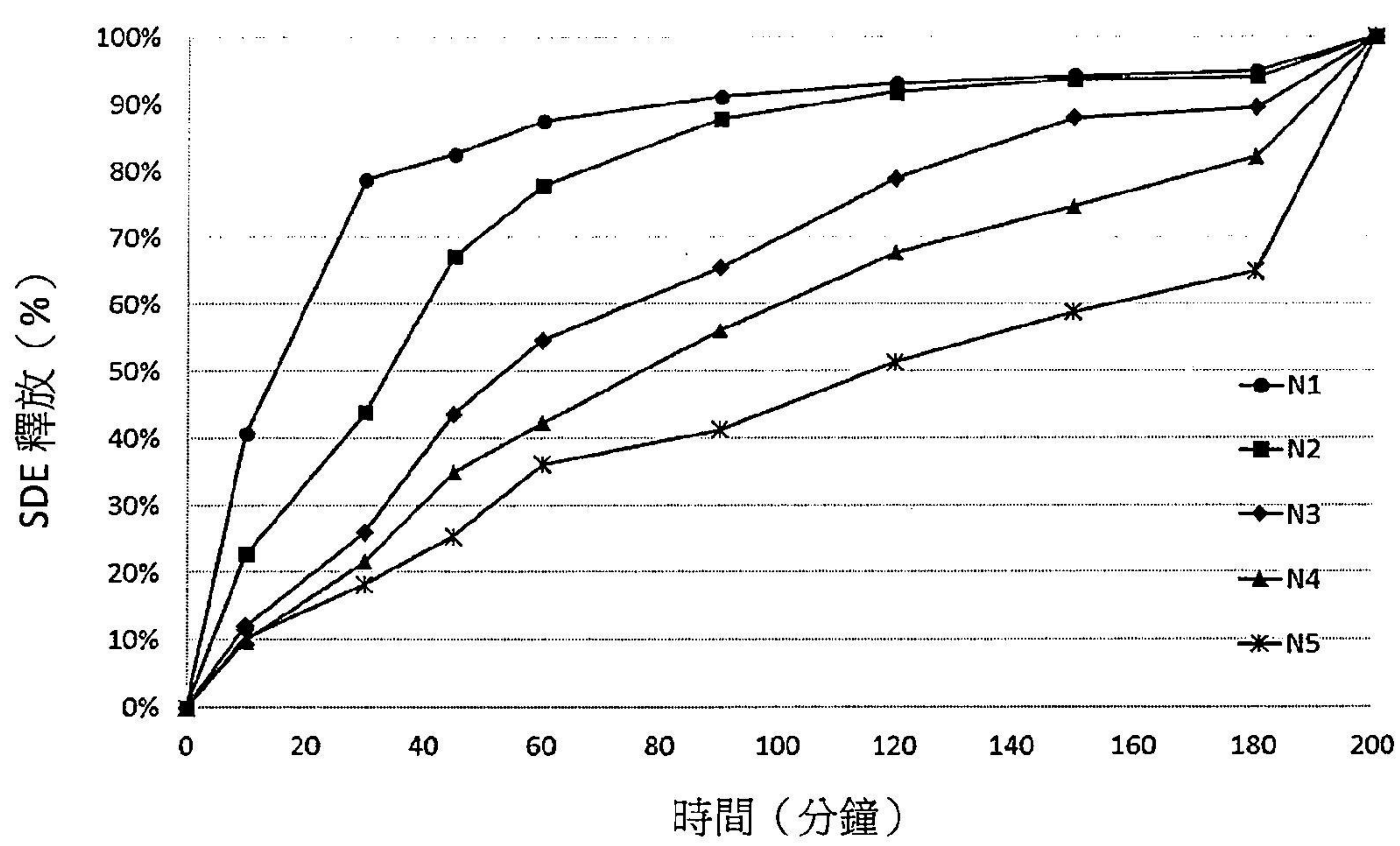


圖 12

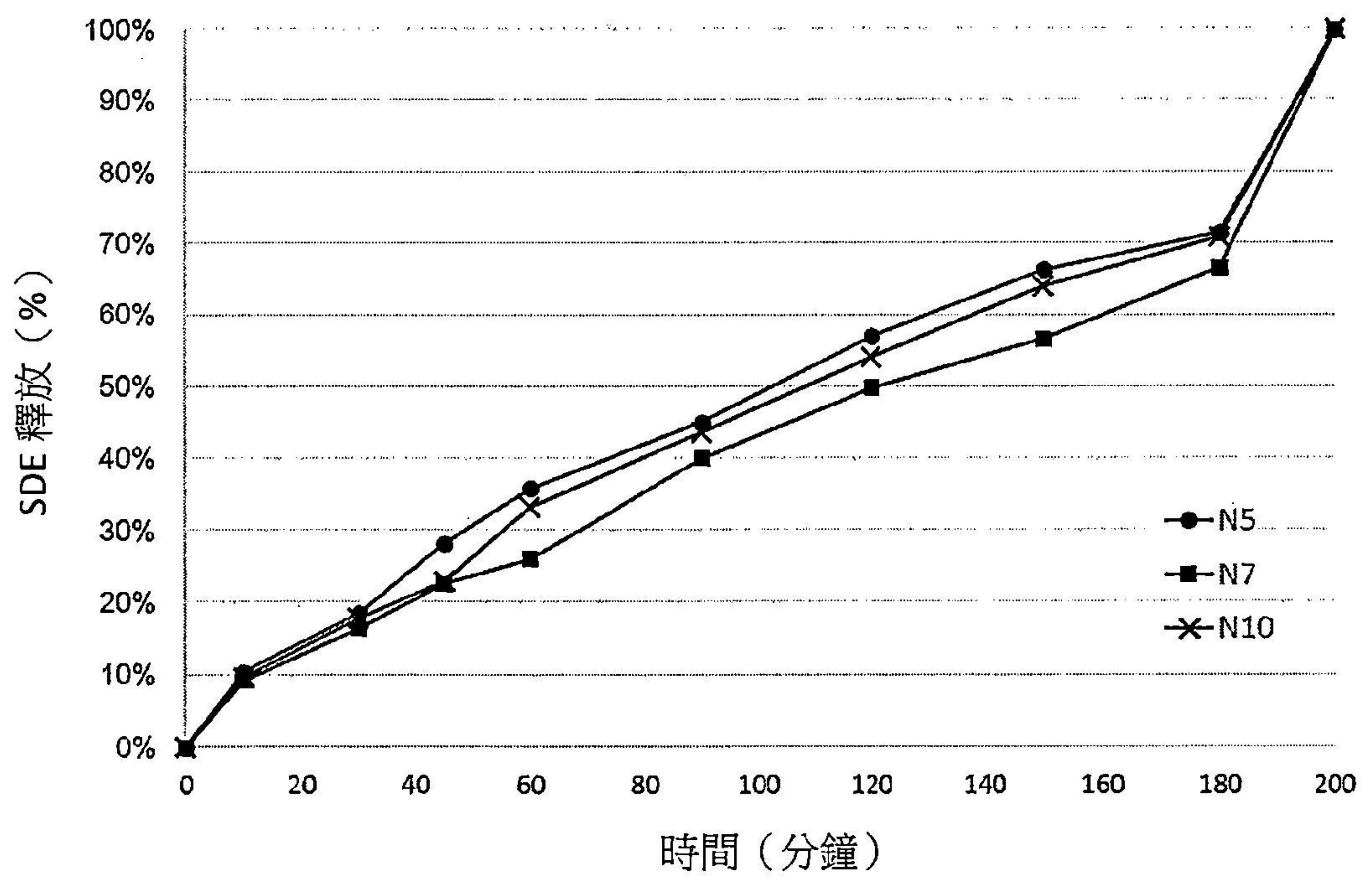


圖 13

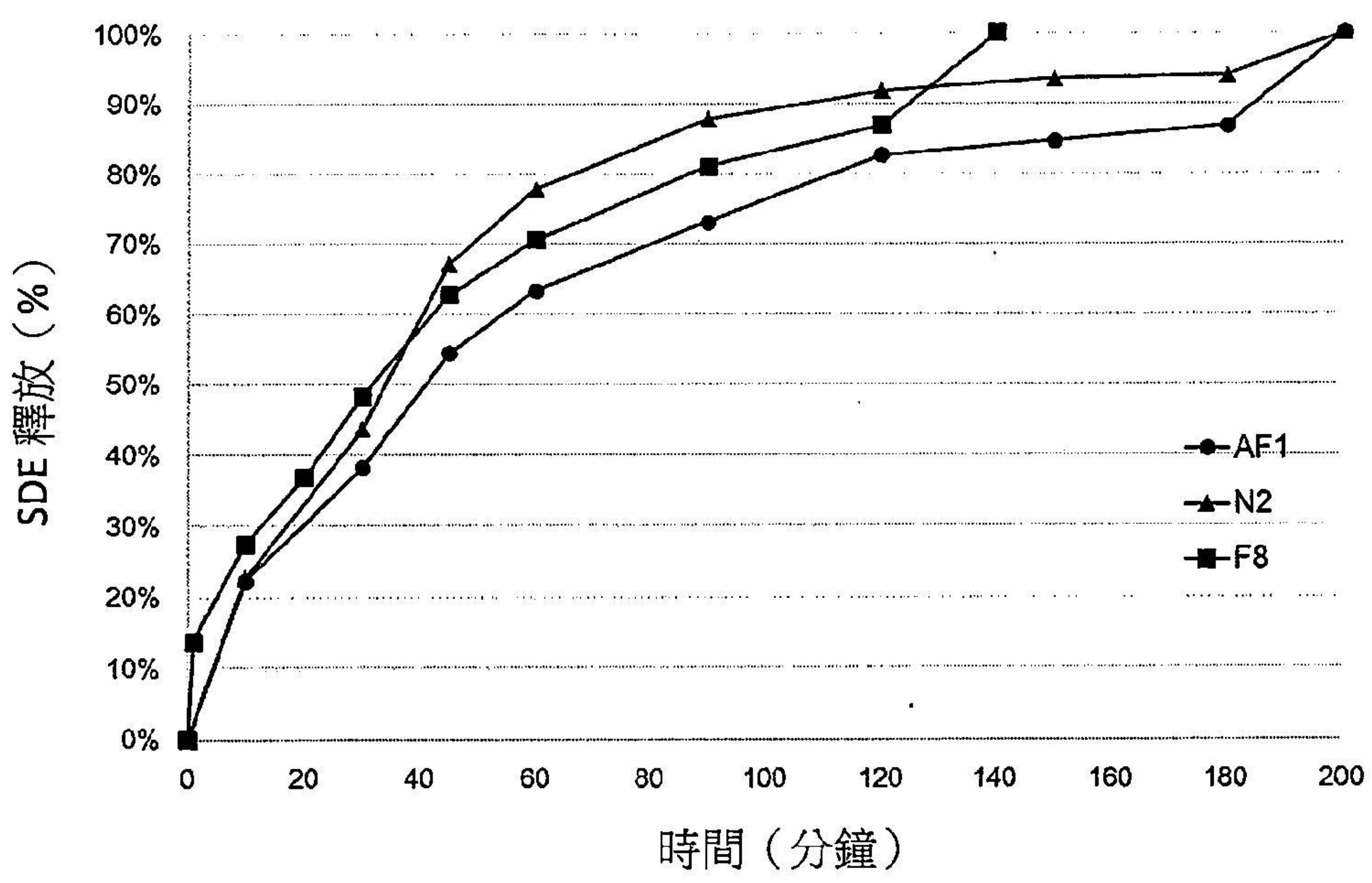


圖 14

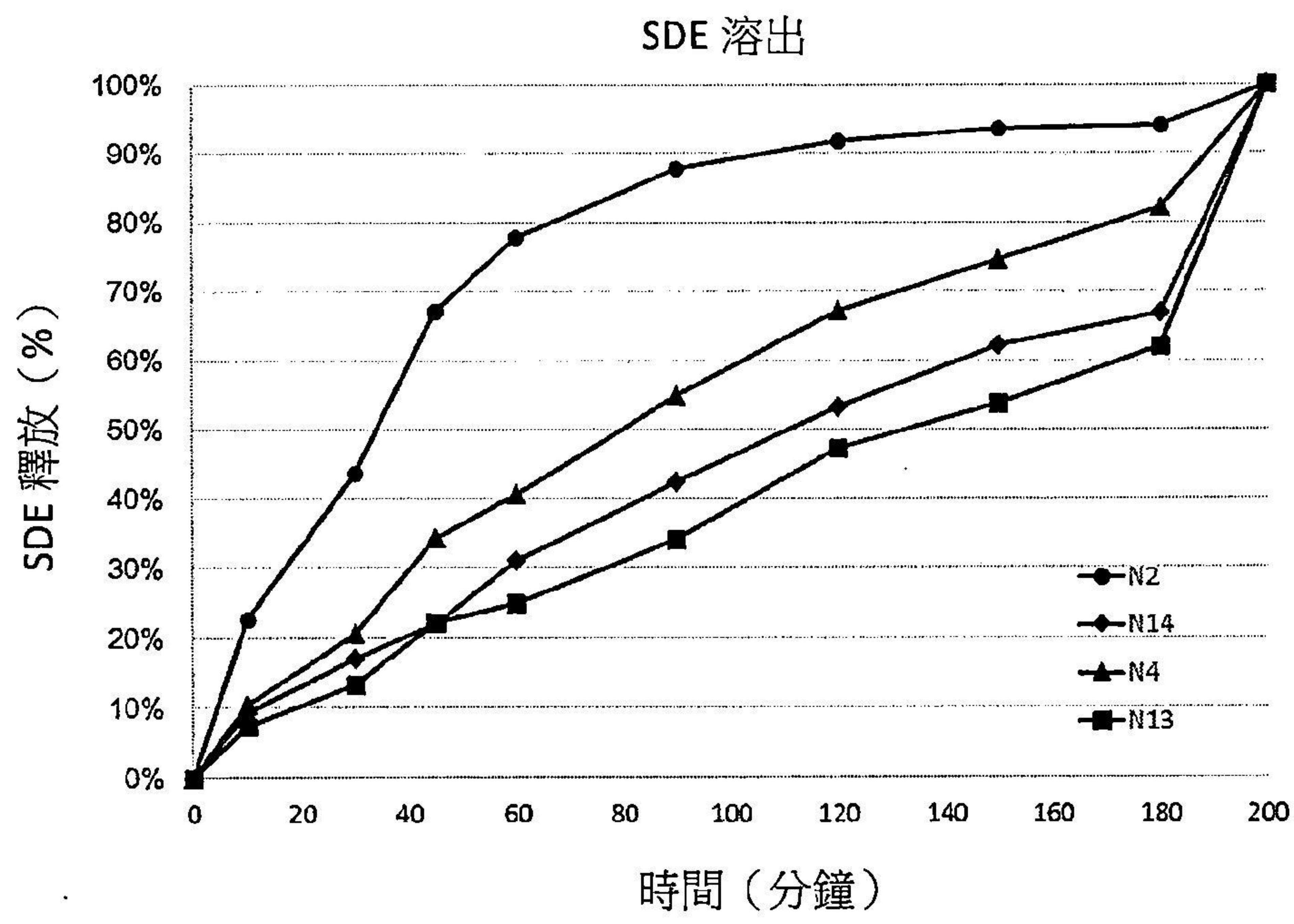


圖 15