



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202333732 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111150221

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 27 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/519 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/40 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61P25/36 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/27 美國

63/293,985

2022/02/24 美國

63/313,472

(71)申請人：美商安納萊爾治療公司(美國) ENALARE THERAPEUTICS INC. (US)

美國

(72)發明人：伯格利茲 喬瑟夫 V PERGOLIZZI, JOSEPH V. (US)；黛安娜 法蘭克 DIANA,

FRANK (US)；陳佳翌 CHEN, JIAYI (CN)；杜德 狄翁 E DODD, DEVON E.

(US)；阿吉曼 以薩 AGYEMANG, ISAAC (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：4 共 97 頁

(54)名稱

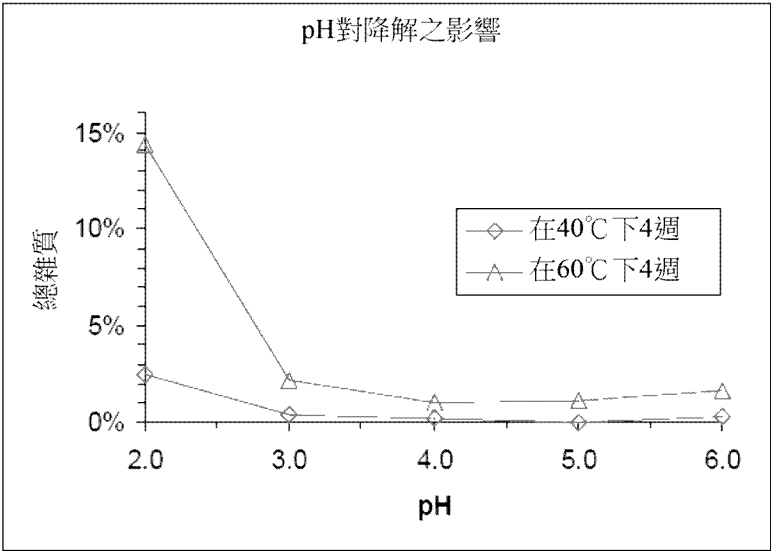
呼吸道刺激劑之非經腸調配物

(57)摘要

在某些實施例中揭示一種非經腸調配物，其包含如本文所揭示之式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該調配物在 60%相對濕度下 25°C 之加速儲存條件 2 週之後維持至少 90%之該化合物。

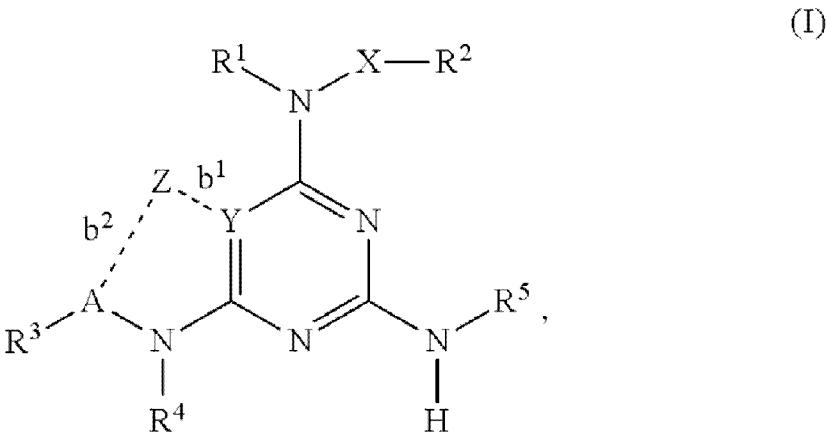
Disclosed in certain embodiments a parenteral formulation comprising a compound of Formula (I) as disclosed herein and a pharmaceutically acceptable excipient, wherein the formulation maintains at least 90% of the compound after accelerated storage conditions of 25°C at 60% relative humidity for 2 weeks.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

呼吸道刺激劑之非經腸調配物

【英文發明名稱】

RESPIRATORY STIMULANT PARENTERAL FORMULATIONS

【中文】

在某些實施例中揭示一種非經腸調配物，其包含如本文所揭示之式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件2週之後維持至少90%之該化合物。

【英文】

Disclosed in certain embodiments a parenteral formulation comprising a compound of Formula (I) as disclosed herein and a pharmaceutically acceptable excipient, wherein the formulation maintains at least 90% of the compound after accelerated storage conditions of 25°C at 60% relative humidity for 2 weeks.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

呼吸道刺激劑之非經腸調配物

【英文發明名稱】

RESPIRATORY STIMULANT PARENTERAL FORMULATIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療例如由類鴉片或非類鴉片藥劑、發炎或感染造成之呼吸抑制的方法及組合物。

【先前技術】

【0002】 人體關鍵性地依賴換氣控制系統用於充分吸收氧氣及移除二氧化碳(CO₂)。許多活性劑，諸如類鴉片鎮痛劑，經由其對腦幹中之呼吸神經元上表現的 μ -類鴉片受體之作用，可在某些情形下(諸如過度劑量)引起呼吸抑制。

【0003】 其他藥劑可在過度劑量或其他情形下引起呼吸抑制。舉例而言，諸如異丙酚(propofol)之麻醉劑可引起危及生命之呼吸抑制。

【0004】 呼吸抑制亦可由諸如發炎或感染之非藥理學原因引起。

【0005】 此項技術中需要治療由任何原因引起之呼吸抑制的治療方法及調配物。

【發明內容】

【0006】 在某些實施例中，本發明係關於治療由例如類鴉片藥劑、非類鴉片藥劑、發炎或感染引起之呼吸抑制的治療方法及調配物。

【0007】 在某些實施例中，本發明係關於一種非經腸調配物，其包含如本文所揭示之式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該調配

物在60%相對濕度下25℃之加速儲存條件持續2週之後維持至少90%之該化合物。

【圖式簡單說明】

【0008】圖1為說明根據本發明之一個實施態樣在40 °C及60 °C下通過2.0-6.0的pH之pH穩定性曲線圖。

圖2為說明根據本發明之一個實施態樣在40 °C及60 °C下通過2.0-3.6的pH之pH穩定性曲線圖。

圖3為說明根據本發明之一個態樣的24小時內平均血漿濃度對時間的曲線圖。

圖4為說明根據本發明之一個態樣的4小時內平均血漿濃度對時間的曲線圖。

定義

【0009】除非上下文另外明確指出，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「活性劑」包括單一活性劑以及兩種或更多種不同活性劑之混合物，且提及「賦形劑」包括單一賦形劑以及兩種或更多種不同賦形劑之混合物，及其類似者。

【0010】如本文所使用，關於量測量之術語「約」係指該量測量的如一般熟習此項技術者所預期使量測及操作與量測之目標及量測設備之精確度在所關心之水準上相匹配的正常變化。在某些實施例中，術語「約」包括所列舉數值 $\pm 10\%$ ，使得「約10」將包括9至11。

【0011】如本文所使用，術語「活性劑」、「活性成分」及「活性醫藥成分」係指意欲產生治療性、防治性或其他預期效果之任何材料，無

論是否為該目的而經政府機構批准。關於特定藥劑之此等術語包括所有醫藥學上之活性劑、其所有醫藥學上可接受之鹽、複合物、立體異構物、結晶形式、共晶體、醚、酯、水合物、溶劑合物及其混合物，其中該形式為醫藥學上活性的。

【0012】 如本文所使用，術語「立體異構物」為針對個別分子之所有異構物的通用術語，該異構物僅在其原子於空間中之取向方面不同。其包括鏡像異構物及具有一或多個對掌性中心的不為彼此之鏡像的化合物異構物(非鏡像異構物)。

【0013】 術語「鏡像異構物」或「鏡像異構」係指分子在其鏡像上不可重疊且因此具有光學活性，其中鏡像異構物使偏振光之平面以一定程度在一個方向上旋轉，且其鏡像使偏振光之平面以相同程度但在相反方向上旋轉。

【0014】 術語「對掌性中心」係指連接四個不同基團之碳原子。

【0015】 術語「患者」係指已呈現特定症狀或表明需要治療之症狀之臨床表現的個體，其預防性地或防治性地治療病狀，或其已診斷患有待治療之病狀。術語「個體(subject)」包括術語「患者」之定義且不排除在其他方面健康之個體(individual)。

【0016】 「醫藥學上可接受之鹽」或「鹽」包括但不限於無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽(sulfate)、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、碳酸鹽、硫酸鹽(sulfuric)、磷酸鹽(包括磷酸氫鹽及磷酸二氫鹽)及其類似者；有機酸鹽，諸如草酸鹽、丙二酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、丁二酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、葡糖酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、羥萘甲

酸鹽、雙羥萘酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、肉桂酸鹽及其類似者；磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及其類似者；胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽及其類似者；金屬鹽，諸如鋅鹽、鈉鹽、鉀鹽、銻鹽及其類似者；鹼土金屬，諸如鈣鹽、鎂鹽及其類似者；及有機胺鹽，諸如三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苯甲基乙二胺鹽、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因(procaine)，及其類似者。此等鹽可以水合物、溶劑合物或結晶多晶型物形式存在。在某些實施例中，適當的有機酸可選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別的有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯乙酸、杏仁酸、亞甲基雙羥萘酸(embonic) (雙羥萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羥基乙磺酸、對甲苯磺酸、對胺基苯磺酸、環己胺基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。所有此等鹽可藉由習知手段由對應本發明化合物藉由使例如適當酸或鹼與本發明化合物反應來製備。*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth編, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) [1]。

【0017】術語「疾病(disease)」或「疾病(diseases)」或「病狀(condition)」或「病狀(conditions)」係指可藉由向個體投與有效量之活性劑來治療或預防的彼等醫學病狀。

【0018】術語「治療(treatment of)」及「治療(treating)」包括減輕病狀之嚴重程度或中止該病狀或減輕病狀之症狀之嚴重程度或中止該等症狀。在某些實施例中，關於病狀之術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」意謂意欲提供藥效學作用之投與，無論結果如何。在某些實施例中，「治療(treatment)」或「治療(treating)」意謂「對病狀具有積極作用」且涵蓋降低病狀之至少一種症狀的嚴重程度、改善及/或緩解病狀之至少一種症狀；降低、改善及/或緩解該病狀之嚴重程度；延遲、預防或抑制該病狀之進展；或由該治療引起之所感知改善或益處。如本文所使用，治療不需要完全治癒該病狀。在某些實施例中，本發明之組合物可提供對患者之生活品質之改善，或延遲、預防、抑制病狀之一或多種症狀發作，或提供所感知益處。

【0019】術語「預防(prevention of)」及「預防(preventing)」包括避免病狀之發作。

【0020】術語「治療有效量」意欲包括一定量之活性劑或一定量之活性劑組合，例如以治療或預防個體之病狀，或治療該病狀之症狀。

【0021】術語「有效量」意欲包括一定量之組分或一定量之組分組合，以達成某一結果或特性，例如有效量之pH調節劑以達成6.0之pH意欲包括一定量之一或多種pH調節劑以達成6.0之pH。

【0022】關於所揭示局部組合物或使用所揭示局部組合物之方法的術語「施加(application)」、「施加(apply)」及「施加(applying)」係指將局部組合物投與至患者皮膚之任何方式，其在醫療或美容學實踐中將組合物遞送至患者之皮膚表面。在具有或不具有適合裝置之輔助的情況下在患者之皮膚上塗抹、擦、鋪展、噴塗所揭示局部組合物均包括在如本文中

所使用之術語「施加」之範疇內。關於投與或施加所揭示調配物之術語「局部(topical)」或「局部地(topically)」係指上表皮投與或施加，或投與至皮膚上。

【0023】如本文所使用，「非經腸投與」係指將醫藥劑型注射至例如肌肉(肌肉內投與)、靜脈(靜脈內投與)、皮膚下(皮下投與)之投與途徑。

【0024】片語「醫藥學上可接受」係指在合理醫療判斷之範疇內適合用於與人類及動物之組織接觸且無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比率相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0025】除非另外陳述，否則如本文所使用，術語「烷基」本身或作為另一取代基之一部分意謂具有指定碳原子數(亦即，C1-C10意謂一至十個碳原子)且包括直鏈、分支鏈或環狀取代基的直鏈或分支鏈烴。實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、新戊基、己基及環丙基甲基。最佳的為(C1-C6)烷基，諸如但不限於乙基、甲基、異丙基、異丁基、正戊基、正己基及環丙基甲基。

【0026】除非另外陳述，否則如本文所使用，術語「環烷基」本身或作為另一取代基之一部分意謂具有指定碳原子數(亦即，C3-C6意謂包含由三至六個碳原子組成之環基團的環狀基團)且包括直鏈、分支鏈或環狀取代基的環狀鏈烴。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。最佳的為(C3-C6)環烷基，諸如但不限於環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0027】除非另外陳述，否則如本文所使用，單獨或與其他術語組

合採用之術語「烯基」意謂具有規定碳原子數之穩定單不飽和或雙不飽和直鏈或分支鏈烴基。實例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、丁烯基(crotyl)、異戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基以及高級同源物及異構物。表示烯烴之官能基由-CH₂-CH=CH₂例示。

【0028】 除非另外陳述，否則如本文所使用，單獨或與其他術語組合採用之術語「炔基」意謂具有規定碳原子數的具有碳-碳三鍵之穩定直鏈或分支鏈烴基。實例包括乙炔基及丙炔基以及高級同源物及異構物。

【0029】 如本文所使用，術語「經取代之烷基」、「經取代之環烷基」、「經取代之烯基」或「經取代之炔基」意謂經一個、兩個或三個選自由以下組成之群之取代基取代的如上文所定義之烷基、環烷基、烯基或炔基：鹵素、-OH、烷氧基、四氫-2-H-哌喃基、-NH₂、-N(CH₃)₂、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)O(C₁-C₄)烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)N((C₁-C₄)烷基)₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂及-NO₂，較佳含有一個或兩個選自鹵素、-OH、烷氧基、-NH₂、三氟甲基、-N(CH₃)₂及-C(=O)OH，更佳選自鹵素、烷氧基及-OH之取代基。經取代之烷基之實例包括但不限於2,2-二氟丙基、2-羧基環戊基及3-氯丙基。

【0030】 除非另外陳述，否則如本文所使用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷氧基」意謂如上文所定義之具有指定碳原子數之烷基，其經由氧原子連接至分子之其餘部分，諸如(例如)甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(異丙氧基)以及高級同源物及異構物。較佳的為(C₁-C₃)烷氧基，諸如但不限於乙氧基及甲氧基。

【0031】 除非另外陳述，否則如本文所使用，術語「鹵基」或「鹵

素」單獨或作為另一取代基的一部分意謂氟、氯、溴或碘原子，較佳的為氟、氯或溴，更佳的為氟或氯。

【0032】 除非另外陳述，否則如本文所使用，術語「雜烷基」本身或與另一術語組合意謂由規定數目之碳原子及一個或兩個選自由O、N及S組成之群之雜原子組成的穩定直鏈或分支鏈烷基，且其中氮及硫原子可視情況氧化且氮雜原子可視情況四級胺化。該等雜原子可置放於雜烷基之任何位置處，包括在雜烷基之其餘部分與其所連接至之片段之間，以及連接至雜烷基中之最遠端碳原子。實例包括： $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 。至多兩個雜原子可為連續的，諸如(例如) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 。

【0033】 除非另外陳述，否則如本文所使用，術語「雜烯基」本身或與另一術語組合意謂由規定數目之碳原子及一個或兩個選自由O、N及S組成之群之雜原子組成的穩定直鏈或分支鏈單不飽和或雙不飽和烴基，且其中氮及硫原子可視情況氧化且氮雜原子可視情況四級胺化。至多兩個雜原子可連續置放。實例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 。

【0034】 如本文所使用，術語「芳族」係指具有一或多個多不飽和環且具有芳族特徵，亦即具有 $(4n+2)$ 個非定域 π (π/pi)電子(其中 n 為整數)的碳環或雜環。

【0035】 除非另外陳述，否則如本文所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」意謂含有一或多個環(通常一個、兩個或三個環)之碳環芳族系統，其中此類環可以側接方式連接在一起，諸如聯苯，或可經

稠合，諸如萘。實例包括苯基、萸基及萘基。較佳的為苯基及萘基，最佳的為苯基。

【0036】 如本文所使用，術語「芳基-(C₁-C₃)烷基」意謂其中一至三個碳伸烷基鏈連接至芳基之官能基，例如-CH₂CH₂-苯基或-CH₂-苯基(苯甲基)。較佳的為芳基-CH₂-及芳基-CH(CH₃)-。術語「經取代之芳基-(C₁-C₃)烷基」意謂其中芳基經取代之芳基-(C₁-C₃)烷基官能基。較佳的為經取代之芳基(CH₂)-。類似地，術語「雜芳基-(C₁-C₃)烷基」意謂其中一至三個碳伸烷基鏈連接至雜芳基之官能基，例如-CH₂CH₂-吡啶基。較佳的為雜芳基-(CH₂)-。術語「經取代之雜芳基-(C₁-C₃)烷基」意謂其中雜芳基經取代之雜芳基-(C₁-C₃)烷基官能基。較佳的為經取代之雜芳基-(CH₂)-。

【0037】 除非另外陳述，否則如本文所使用，術語「雜環(heterocycle)」或「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclic)」本身或作為另一取代基的一部分意謂由碳原子及至少一個選自由N、O及S組成之群之雜原子組成的未經取代或經取代之穩定單環或多環雜環系統，且其中氮及硫雜原子可視情況氧化，且氮原子可視情況四級銨化。除非另外陳述，否則雜環系統可連接於提供穩定結構之任何雜原子或碳原子處。雜環可在本質上為芳族或非芳族的。在一個實施例中，雜環為雜芳基。

【0038】 如本文所使用，術語「雜芳基(heteroaryl或heteroaromatic)」係指具有芳族特徵之雜環。多環雜芳基可包括一或多個部分飽和之環。實例包括四氫喹啉及2,3-二氫苯并呋喃基。

【0039】 非芳族雜環之實例包括單環基團，諸如吖啶(aziridine)、氧吖(oxirane)、硫吖(thiirane)、吖啶(azetidine)、氧啞(oxetane)、硫啞

(thietane)、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、吡啶啉、二氧雜戊環(dioxolane)、環丁砜、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩烷、哌啶、1,2,3,6-四氫吡啶、1,4-二氫吡啶、哌啶、咪啉、硫代咪啉、哌喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌啶、高哌啶、1,3-二氧雜環庚烷、4,7-二氫-1,3-二噁呼及六甲環氧己烷。

【0040】 雜芳基之實例包括吡啶基、吡啶基、嘧啶基(諸如但不限於2-嘧啶基及4-嘧啶基)、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

【0041】 多環雜環之實例包括吡啶基(諸如但不限於3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基及7-吡啶基)、吡啶啉基、噻啉基、四氫噻啉基、異噻啉基(諸如但不限於1-異噻啉基及5-異噻啉基)、1,2,3,4-四氫異噻啉基、吡啶基、噻噁啉基(諸如但不限於2-噻噁啉基及5-噻噁啉基)、噻啉基、吡啶基、1,8-噻啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素(coumarin)、二氫香豆素(dihydrocoumarin)、1,5-噻啉基、苯并呋喃基(諸如但不限於3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基及7-苯并呋喃基)、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻吩基(諸如但不限於3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基及7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯并噻唑基(諸如但不限於2-苯并噻唑基及5-苯并噻唑基)、噻吩基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黃噻吩基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯啉基(pyrrolizidinyl)及噻啉基(quinolizidinyl)。

【0042】 雜環基及雜芳基部分之前述清單意欲為代表性的而非限制性的。

【0043】 如本文所使用，術語「經取代」意謂一原子或一組原子已置換氫作為連接至另一基團之取代基。

【0044】 對於芳基、芳基-(C₁-C₃)烷基及雜環基，術語「經取代」在適用於此等基團之環時係指任何水準之取代，亦即單取代、二取代、三取代、四取代或五取代，其中此類取代係允許的。獨立地選擇取代基，且取代可位於可以化學方式接近的任何位置。在一個實施例中，取代基之數目在一個與四個之間變化。在另一實施例中，取代基之數目在一個與三個之間變化。在另一實施例中，取代基之數目在一個與兩個之間變化。在又一實施例中，取代基獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆烷氧基、鹵基、胺基、乙醯胺基及硝基。如本文所使用，在取代基為烷基或烷氧基之情況下，碳鏈可為分支鏈、直鏈或環狀，其中直鏈為較佳的。

【0045】 除非本文另外指出，否則本文對值範圍之敘述僅意欲用作個別地提及屬於該範圍內之各個別值的簡寫方法，且各個別值係併入本說明書中，如同其在本文中個別地敘述一般。除非本文另外指明或與內容明顯矛盾，否則本文所描述之所有方法可以任何適合之順序進行。本文所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)之使用僅意欲說明某些材料及方法且不對範疇形成限制。本說明書之語言均不應解釋為指示任何非主張之要素對於所揭示之材料及方法之實踐為必不可少的。

【實施方式】

【0046】 本發明係在政府支持下根據由生物醫學先進研究與發展局(Biomedical Advanced Research and Development Authority ; BARDA)

代之環烷基、烯基、經取代之烯基、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、鹼基或芳基；

R^4 為H、烷基或經取代之烷基；

R^5 為H、烷基、炔丙基(propargylic)、經取代之炔丙基、高炔丙基(homopropargylic)、經取代之高炔丙基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、烯基、經取代之烯基、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、鹼基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環或經取代之雜環；或 R^3 及 R^5 組合以便形成選自由以下組成之群的雙基團：3,6,9-三氧雜-十一烷-1,11-二基及3,6-二氧雜-辛烷-1,8-二基；

R^6 為H、烷基、經取代之烷基或烯基；

X為鍵、O或 NR^4 ；及

Y為N、 CR^6 或C；其中：

若Y為N或 CR^6 ，則鍵 b^1 不存在且：(i) Z為H，鍵 b^2 為單鍵，且A為CH；或(ii) Z不存在，鍵 b^2 不存在，且A為單鍵；且

若Y為C，則鍵 b^1 為單鍵，且：(i) Z為 CH_2 ，鍵 b^2 為單鍵，且A為CH；或(ii) Z為CH，鍵 b^2 為雙鍵，且A為C；

或其鹽。

【0049】 本發明之某些實施例係關於一種非經腸調配物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續2週之後維持至少90%之該化合物，其中該式(I)化合物係選自：

R^3 為H、烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、烯基、經取代之烯基、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、醯基或芳基；

R^4 為H、烷基或經取代之烷基；

R^5 為H、烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、烯基、經取代之烯基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、醯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環或經取代之雜環；或 R^3 及 R^5 組合以便形成選自由3,6,9-三氧雜-十一烷-1,11-二基及3,6-二氧雜-辛烷-1,8-二基組成之群的雙基團；

R^6 為H、烷基、經取代之烷基或烯基；

X為鍵、O或 NR^4 ；及

Y為N、 CR^6 或C；其中：

若Y為N或 CR^6 ，則鍵 b^1 不存在且：(i) Z為H，鍵 b^2 為單鍵，且A為CH；或(ii) Z不存在，鍵 b^2 不存在，且A為單鍵；且

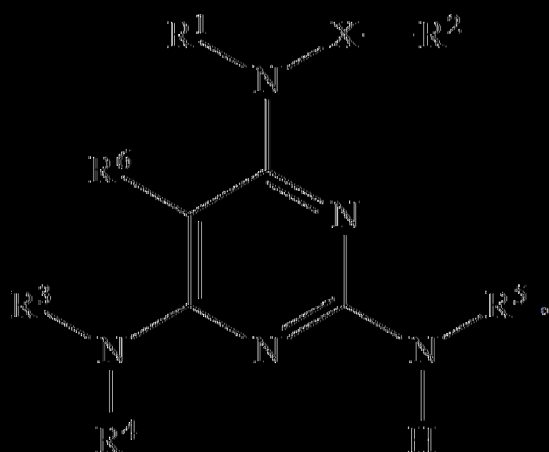
若Y為C，則鍵 b^1 為單鍵，且：(i) Z為 CH_2 ，鍵 b^2 為單鍵，且A為CH；或(ii) Z為CH，鍵 b^2 為雙鍵，且A為C；

或其鹽。

【0051】 在一個實施例中， R^3 為H、烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、烯基或經取代之烯基。在另一實施例中， R^5 為H、烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、烯基、經取代之烯基或醯基。

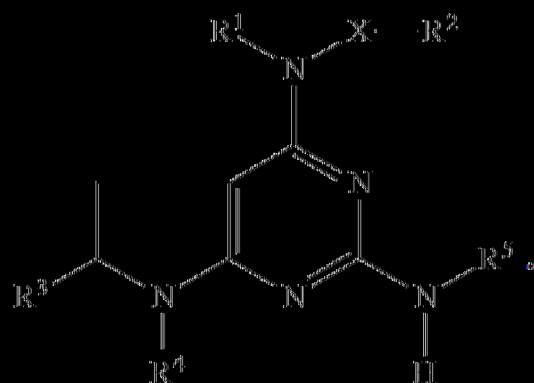
【0052】 本發明之某些實施例係關於一種非經腸調配物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續2週之後維持至少90%之該化合物，其中該式(I)

(III.b)



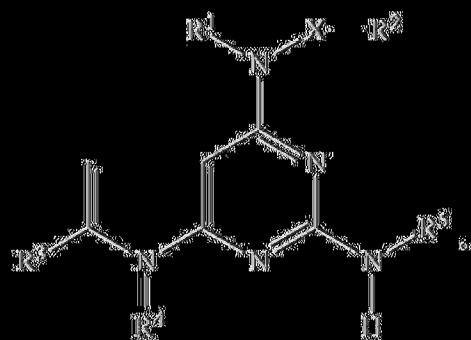
[0056] 在一個實施例中，Y為C，鍵b¹為單鍵，Z為CH₂，鍵b²為單鍵，A為CH，且該至少一種化合物為式(IV)化合物或其鹽：

(IV)



[0057] 在一個實施例中，Y為C，鍵b¹為單鍵，Z為CH，鍵b²為雙鍵，A為C，且該至少一種化合物為式(V)化合物或其鹽：

(V)



[0058] 在一個實施例中，至少一種化合物係選自由以下組成之群：N-(4,6-雙甲胺基-[1,3,5]-三唑-2-基)-N,O-二甲基-脛胺(XX)、N-(4,6-雙乙基胺基-[1,3,5]-三唑-2-基)-N,O-二甲基-脛胺(XXXIII)、N-(4-環丙基甲

基胺基)-N-(6-正丙基胺基)[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(XXV)、
 N-(4-乙基胺基)-N-(6-正丙基胺基)-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺
 (XXVII)、N-(雙-4,6-(2-甲基丙基胺基))[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺
 (XXIX)、N-(雙-4,6-(2,2-二甲基丙基胺基))[1,3,5]三吡啶-2-基)-O,N-二甲基-
 脘胺(XXXI)、4,6-雙-N-環丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-鹽酸
 脘胺(XXXIII)、N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O,N-二甲基-脘
 胺(XXXV)、N-(4-(甲氧基(甲基)胺基)-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)丙
 醯胺(XL)、N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-甲基-脘胺(XLI)、O-
 烯丙基-N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-脘胺(XLIII)、N-(4,6-雙丙
 基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-脘胺(XLV)、6-(甲氧基(甲基)胺基)-N2-丙基-
 1,3,5-三吡啶-2,4-二胺(XLVII)、N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N-甲
 基-脘胺(XLVIII)、O-苯基-N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N-甲基-
 脘胺(LIII)、N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N-異丙基-脘胺(LV)、
 6-[1,2]氧氮雜環己-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三吡啶-2,4-二胺(LVII)、N-
 (4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-異丙基-N-甲基-脘胺(LXIV)、O-苯
 基-N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N-乙基-脘胺(LXVIII)、N-(4,6-
 雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-異丙基-脘胺(LXX)、6-((苯甲氧基)(異
 丙基)胺基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺(LXXII)、N-(4,6-雙丙基
 胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N-乙基-O-異丙基-脘胺(LXXVI)、N-(4,6-雙丙基
 胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-異丁基-N-甲基-脘胺(LXXXII)、6-(甲基(噻吩-
 2-基甲氧基)胺基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺(LXXXIV)、N-(4,6-
 雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-環丙基甲基-N-甲基-脘胺(XCI)、N-
 (4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-乙基-N-甲基-脘胺(XCVI))N-(4,6-

雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O-(2,2-二氟-乙基)-脘胺(C)、4-N-(2-二甲胺基乙基)胺基-6-N-(正丙基)胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(CIII)、4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-胺基-6-N-(正丙基)胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(CV)、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲胺基-6-N-(正丙基)胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O,N-二甲基-脘胺(CVII)、4,6-雙-(N-(2-二甲胺基乙基)胺基)-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(CIX)、4,6-雙(N-(吡啶-4-基甲基)胺基)-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(CXI)、4,6-雙-[N-(3-甲氧基-正丙基)胺基]-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(CXIII)、4,6-雙-[N-(四氫吡喃-4-基甲基)胺基]-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N,O-二甲基-脘胺(CXV)、N-(5,8,11-三氧雜-2,14,16,18,19-五氮雜雙環[13.3.1]-十九-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,O-二甲基脘胺(CXVII)、N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N',N'-二甲基胍(XLVI)、N-(4,6-雙丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-N-甲基-N'-甲基胍(XLIX)、其鹽及其混合物。在另一實施例中，該鹽為硫酸氫鹽或鹽酸鹽。

【0059】 在一個實施例中，至少一種化合物為2,6-雙-(N-正丙基胺基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,O-二甲基-脘胺N-(4-(甲氧基(甲基)胺基)-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)丙醯胺或其鹽。在另一實施例中，該鹽為硫酸氫鹽或鹽酸鹽。

【0060】 在一個實施例中，至少一種化合物為N-(4-(甲氧基(甲基)胺基)-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)丙醯胺或其鹽。在另一實施例中，該鹽為硫酸氫鹽或鹽酸鹽。

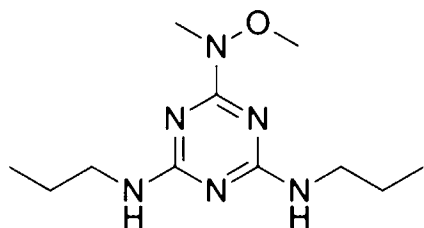
【0061】 在一個實施例中，至少一種化合物係選自由以下組成之

群：2-(正丙基)胺基-4-(異丙基胺基-7-甲基-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶(CXXVI)、2-(正丙基)胺基-4-二甲胺基-7-甲基-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶(CXXVIII)、2-(正丙基)胺基-4-甲胺基-7-甲基-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶(CXXXI)、2-(正丙基)胺基-4-(異丙基)胺基-7-異丙基-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶(CXXXVI)、2,4-雙-(正丙基)胺基-7H-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶(CXLIX)、2-(正丙基)胺基-4-(4-羥基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶(CLII)、8-(7-甲基-2-(丙胺基)-吡咯啶基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇(CLV)，其鹽及其混合物。在另一實施例中，該鹽為硫酸氫鹽或鹽酸鹽。

【0062】 在一個實施例中，至少一種化合物係選自由以下組成之群：N-(2-丙基胺基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O,N-二甲基-羥胺(CXLI)、N-(2-(丙烯-2-基)胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,O-二甲基-羥胺(CLVIII)、N-(2-(丙烯-2-基)胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羥胺(CLX)、N-(2-正丙基胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O,N-二甲基-羥胺(CLXII)、N-(2-正丙基胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羥胺(CLXIV)、N-(2-正丙基胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-醯肼(CLXVI)、N-甲基-N-(2-正丙基胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-醯肼(CLXVIII)、N,N-二甲基-N'-(2-正丙基胺基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-醯肼(CLXX)、其鹽及其混合物。在另一實施例中，該鹽為硫酸氫鹽或鹽酸鹽。

【0063】 在某些實施例中，化合物係選自由以下組成之群：O,N-二甲基-N-[4-(正丙基胺基)-6-(丙-2-炔基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)]-羥胺；N-甲基-N'-正丙基-N''-丙-2-炔基-[1,3,5]三吡啶-2,4,6-三胺；其鹽；及其任何組合。

【0064】 在某些實施例中，下文用於本發明中之化合物A為



或其醫藥學上可接受之鹽，諸如硫酸氫鹽。

【0065】 在某些實施例中，式(I)化合物係選自美國專利第9,162,992號及/或美國專利第9,351,972號及/或現在廢棄的美國專利申請公開案第2015-0291597號中所描述之化合物，該等專利之教示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0066】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續2週之後維持至少90%之化合物。

【0067】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續1個月之後維持至少90%之化合物。

【0068】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續6週之後維持至少90%之化合物。

【0069】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續2個月之後維持至少90%之化合物。

【0070】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續3個月之後維持至少90%之化合物。

【0071】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續2週之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0072】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續1個月之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0073】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續6週之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0074】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續2個月之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0075】 在某些實施例中，調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件持續3個月之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。在此類實施例中，在3個月時，總雜質為約0.1%至約0.12%或約0.10%或更低、約0.09%或更低或約0.08%或更低。

【0076】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續2週之後維持至少90%之化合物。

【0077】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續1個月之後維持至少90%之化合物。

【0078】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續6週之後維持至少90%之化合物。

【0079】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續2個月之後維持至少90%之化合物。

【0080】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續3個月之後維持至少90%之化合物。

【0081】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續2週之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0082】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續1個月之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0083】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存

存條件持續6週之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0084】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續2個月之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。

【0085】 在某些實施例中，調配物在75%相對濕度下40°C之加速儲存條件持續3個月之後維持至少95%、至少99%或至少99.5%之化合物。在此類實施例中，在3個月時，總雜質為約0.1%至約0.40%或約0.35%或更低、約0.20%或更低或約0.15%或更低。

【0086】 在某些實施例中，調配物之pH為約2.5至約5.5。

【0087】 在某些實施例中，調配物之pH為約3.5至約5.5。

【0088】 在某些實施例中，pH為約4至約5。

【0089】 在某些實施例中，pH係選自約4.0、約4.5、約4.6、約4.8或約5.0。

【0090】 在某些實施例中，化合物之濃度為約10 mg/mL至約30 mg/mL。

【0091】 在某些實施例中，化合物之濃度為約15 mg/mL至約25 mg/mL。

【0092】 在某些實施例中，化合物之濃度係選自約15 mg/mL、約20 mg/mL或約25 mg/mL。

【0093】 在某些實施例中，賦形劑係選自乙醇、聚伸烷二醇、烷二醇、環糊精、鹽水、林格氏溶液(ringers solution)、右旋糖或其組合。在某些實施例中，賦形劑為例如藉由使15莫耳乙二醇與1莫耳12-羥基硬脂酸反應獲得的聚乙二醇-羥基硬脂酸酯。此可以Kolliphor® HS15自BASF商購。

【0094】 在某些實施例中，賦形劑包含乙醇。

【0095】 在某些實施例中，賦形劑包含呈約1%至約30%、約5%至約25%或約10%至約20%之量的乙醇。

【0096】 在某些實施例中，賦形劑包含丙二醇。

【0097】 在某些實施例中，賦形劑包含呈約20%至約100%、約50%至約95%或約70%至約90%之量的丙二醇。

【0098】 在某些實施例中，賦形劑包含聚乙二醇。

【0099】 在某些實施例中，賦形劑包含呈約20%至約100%、約50%至約95%或約70%至約90%之量的聚乙二醇。

【0100】 在某些實施例中，賦形劑包含羥丙基- β -環糊精。

【0101】 在某些實施例中，賦形劑包含呈約1%至約50%、約10%至約40%或約20%至約30%之量的羥丙基- β -環糊精。

【0102】 在某些實施例中，調配物適用於肌肉內投與。

【0103】 在某些實施例中，調配物為呈約75/25至約25/75或約60/40至約40/60或約50/50之比率的丙二醇/乙酸鹽緩衝液。在此類實施例中，活性劑之濃度可為10 mg/mL至約30 mg/mL、約15 mg/mL至約25 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL或約25 mg/mL。在此類實施例中，pH可為約4.0、約4.5、約4.6、約4.8或約5.0。

【0104】 在某些實施例中，調配物為呈約10-40/5-25/2-20/25-75或約25/15/10/50至約25/75或約60/40至約40/60或約50/50之比率的丙二醇/聚乙二醇(15)-羥基硬脂酸酯/乙醇/乙酸鹽緩衝液。在此類實施例中，活性劑之濃度可為10 mg/mL至約30 mg/mL、約15 mg/mL至約25 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL或約25 mg/mL。在此類實施例中，pH可為約

4.0、約4.5、約4.6、約4.8或約5.0。

【0105】 在某些實施例中，本發明係關於一種提供呼吸道刺激之方法，其包含肌肉內投與如本文所揭示之非經腸調配物。

【0106】 在某些實施例中，調配物係以約2.0 mg/kg至約40 mg/kg、約3.0 mg/kg至約35 mg/kg、約4.0 mg/kg至約30 mg/kg、約5.0 mg/kg至約25 mg/kg、約6.0 mg/kg至約20 mg/kg、約7.0 mg/kg至約15 mg/kg或約8.0 mg/kg至約10 mg/kg之劑量率投與。在某些實施例中，約4.0 mg/kg至約5.0 mg/kg或約4.8 mg/kg之劑量率。

組合物

【0107】 在某些實施例中，醫藥組合物經預混合(例如，將活性劑與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及視情況與一或多種額外活性劑預混合)。

【0108】 在某些實施例中，醫藥組合物可含於玻璃容器或塑膠容器中。

【0109】 在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。適合的醫藥學上可接受之賦形劑可基於組合物之最終形式及投與途徑而變化。

【0110】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑包括涉及將本發明內所使用之化合物攜載或運送於個體內或個體中以使得其可執行其預期功能的醫藥學上可接受之載劑，諸如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、增稠劑、溶劑或囊封材料。通常，該等構築體係自身體之一個器官或部分攜載或運送至身體之另一器官或部分。各載劑必須在與調配物之其他成分(包括本發明內使用之化合物)相容且對個體無害之

意義上為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂(cocoa butter)及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；界面活性劑；海藻酸；無熱原質水；等張鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥調配物中所採用之其他無毒相容物質。如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」亦包括與本發明內使用之化合物之活性相容且對於個體為生理學上可接受的任何及所有塗層、抗菌劑及抗真菌劑以及吸收延遲劑，及其類似者。亦可將補充活性化合物併入組合物中。「醫藥學上可接受之載劑」可進一步包括在本發明內有用的化合物之醫藥學上可接受之鹽。可包括於用於本發明之實踐中之醫藥組合物中的其他額外成分為此項技術中已知的且描述於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro編, Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.)中，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0111】 適用的醫藥學上可接受之載劑包括但不限於丙三醇、水、鹽水、乙醇及其他醫藥學上可接受之鹽溶液(諸如磷酸鹽及有機酸之鹽)。此等及其他醫藥學上可接受之載劑之實例描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey)中。

【0112】 載劑可為溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，丙三醇、丙二醇及液態聚乙二醇及其類似者)、其適合的混合物，

及植物油。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。微生物活動之防止可藉由多種抗細菌及抗真菌劑實現，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。在許多情況下，組合物中較佳包括等張劑，例如糖類、氯化鈉，或多元醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收之藥物(例如，單硬脂酸鋁及明膠)來達成。在一個實施例中，醫藥學上可接受之載劑並非單獨的DMSO。

【0113】 醫藥製劑可經滅菌，且視需要與助劑，例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及其類似者混合。

【0114】 根據本發明使用之防腐劑之實例包括(但不限於)選自由以下組成之群的防腐劑：苯甲醇、山梨酸、對羥基苯甲酸酯、咪唑啉基脲(imidurea)及其組合。

【0115】 組合物較佳包括抗氧化劑及抑制化合物降解之螯合劑。一些化合物之較佳抗氧化劑為BHT、BHA、 α -生育酚及抗壞血酸，以組合物之總重量計較佳範圍為約0.01重量%至0.3重量%且BHT之更佳範圍為0.03重量%至0.1重量%。較佳地，以組合物之總重量計，螯合劑以0.01重量%至0.5重量%之量存在。尤佳的螯合劑包括依地酸鹽(edetate salts) (例如依地酸二鈉)及檸檬酸，以組合物之總重量計重量範圍為約0.01重量%至0.20重量%且更佳在0.02重量%至0.10重量%之範圍內。螯合劑適用於螯合組合物中可能對調配物之存放期不利的金屬離子。儘管BHT及依地酸二鈉對於一些化合物分別為尤佳的抗氧化劑及螯合劑，但其他適合及等效抗

氧化劑及螯合劑可如熟習此項技術者已知取代。

【0116】液體懸浮液可使用習知方法製備以實現活性成分於水性或油性媒劑中之懸浮液。水性媒劑包括例如水及等張鹽水。油性媒劑包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、分餾植物油，及礦物油(諸如液體石蠟)。液體懸浮液可進一步包含一或多種另外成分，包括(但不限於)懸浮劑、分散劑或濕潤劑、乳化劑、緩和劑、防腐劑、緩衝劑、鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。油性懸浮液可進一步包含增稠劑。已知的懸浮劑包括(但不限於)山梨糖醇糖漿、氫化可食用脂肪、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠、阿拉伯膠及纖維素衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素)。已知的分散劑或潤濕劑包括(但不限於)天然存在之磷脂，諸如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸、與長鏈脂族醇、與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯或與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(分別例如聚氧乙烯硬脂酸酯、十七伸乙基氧基十六醇、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。已知的乳化劑包括(但不限於)卵磷脂及阿拉伯膠。已知的防腐劑包括(但不限於)對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯、抗壞血酸及山梨酸。已知的甜味劑包括例如丙三醇、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖及糖精。用於油性懸浮液之已知增稠劑包括例如蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。

【0117】水性或油性溶劑中活性成分之液體溶液可以與液體懸浮液實質上相同的方式製備，主要差異為使活性成分溶解，而非懸浮於溶劑中。如本文所使用，「油性」液體為包含含碳液體分子且展現的極性特徵比水更低之液體。本發明之醫藥組合物之液體溶液可包含關於液體懸浮液

所描述之組分中之各者，應理解，懸浮劑將不一定輔助活性成分溶解於溶劑中。水性溶劑包括例如水及等張鹽水。油性溶劑包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)、分餾植物油及礦物油(諸如液體石蠟)。

【0118】 本發明之醫藥製劑之粉末狀及顆粒狀調配物可使用已知方法製備。此類調配物可直接投與至個體，或藉由向其中添加水性或油性媒劑來製備水性或油性懸浮液或溶液。此等調配物中之各者可進一步包含分散劑或濕潤劑、懸浮劑及防腐劑中之一或多者。額外賦形劑(諸如填充劑及著色劑)亦可包括於此等調配物中。

【0119】 本發明之醫藥組合物亦可以水包油乳液或油包水乳液形式製備、封裝或出售。油相可為植物油(諸如橄欖油或花生油)、礦物油(諸如液體石蠟)或此等之組合。此類組合物可進一步包含一或多種乳化劑，諸如天然存在之樹膠，諸如阿拉伯膠或黃蓍膠；天然存在之磷脂，諸如大豆磷脂或卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之組合之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及此類偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。

【0120】 在某些實施例中，一或多種額外賦形劑包括pH調節劑，其可選自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化銨、硫酸、磷酸、硝酸、檸檬酸鈉、乙酸鈉、氫氧化鎂、檸檬酸、鹽酸，或其混合物。

【0121】 在某些實施例中，組合物可包括一或多種額外賦形劑，諸如但不限於碳水化合物、抗氧化劑、螯合劑、低分子量蛋白質、高分子量聚合物、凝膠形成劑、穩定劑、添加劑、潤濕劑、乳化劑、界面活性劑及/或分散劑、鹼化劑、著色劑、合成晶粒、填充劑、稀釋劑、礦物質氧化

物、防腐劑或其混合物。

【0122】 在某些實施例中組合物進一步包括抗氧化劑。在某些實施例中，抗氧化劑可包括三價磷類(例如亞磷酸)、酚類抗氧化劑、羥胺、內酯(諸如經取代之苯并呋喃酮)。受阻酚、硫代增效劑及/或受阻胺適用於聚合物之長期穩定性，而以下抗氧化劑亦適合用於其中活性物質經受氧化之情形：酸(抗壞血酸、異抗壞血酸、依替膦酸(etidronic acid)、沒食子酸、次磷酸、去甲二氫愈創木酸(nordihydroguaiaretic acid)、丙酸等)、酚(例如，BHA、BHT、三級丁基氫醌、沒食子酸十二烷基酯、沒食子酸辛酯、1,3,5-三羥基苯)、有機鹽及無機鹽(抗壞血酸鈣、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、亞硫酸氫鉀、偏亞硫酸氫鉀)、酯(抗壞血酸鈣、硫代二丙酸二月桂酯、硫代二丙酸二肉豆蔻酯、硫代二丙酸二硬脂醯酯)、吡喃酮(pyranon) (麥芽糖醇)及維生素E (生育酚、D- α -生育酚、DL- α -生育酚、生育酚乙酸酯、d- α -生育酚乙酸酯、dl- α -生育酚乙酸酯)。然而，可根據本發明使用此項技術中已知之其他抗氧化劑。

【0123】 在某些實施例中，適合抗氧化劑可包括但不限於位阻酚、芳基胺、硫脲、硫代胺基甲酸酯、亞磷酸酯、硫醚酯及前述之組合。抗氧化劑之其他適合實例包括但不限於烷基化單酚，包括但不限於2,6-二-三級丁基-4-甲基苯酚、2-三級丁基-4,6-二甲基苯酚、2,6-二-三級丁基-4-乙酚、2,6-二-三級丁基-4-正丁基苯酚、2,6-二-三級丁基-4-異丁基苯酚、2,6-二環戊基-4-甲基苯酚、2-(α -甲基環己基)-4,6-二甲基苯酚、2,6-二十八烷基-4-甲基苯酚、2,4,6-三環己基苯酚、2,6-二-三級丁基-4-甲氧基甲酚、在側鏈中為直鏈或分支鏈之王基苯酚，例如2,6-二王基-4-甲基苯酚、2,4-二甲基-6-(1'-甲基十一-1'-基)苯酚、2,4-二甲基-6-(1'-甲基十七碳-1'-

基)苯酚、2,4-二甲基-6-(1'-甲基十三碳-1-基)苯酚及其混合物；烷基硫基甲基苯酚，包括但不限於2,4-二辛基硫基甲基-6-三級丁基苯酚、2,4-二辛基硫基甲基-6-甲基苯酚、2,4-二乙基硫基甲基-6-乙基苯酚、2,6-二-十二烷基硫基甲基-4-壬基苯酚；氫醌及烷基化氫醌，包括但不限於2,6-二-三級丁基-4-甲氧基苯酚、2,5-二-三級丁基氫醌、2,5-二三級-戊基氫醌、2,6-二苯基-4-十八烷氧基苯酚、2,6-二-三級丁基氫醌、2,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲醚、3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲醚、3,5-二-三級丁基-4-羥苯基硬脂酸酯、雙(3,5-二-三級丁基-4-羥苯基)己二酸酯；生育酚，包括但不限於 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚及其混合物(維生素E)；羥化硫代二苯醚，包括但不限於2,2'-硫基雙(6-三級-丁基-4-甲基苯酚)、2,2'-硫基雙(4-辛基苯酚)、4,4'-硫基雙(6-三級丁基-3-甲基苯酚)、4,4'-硫基雙(6-三級丁基-2-甲基苯酚)、4,4'-硫基雙(3,6-二-二級戊基苯酚)、4,4'-雙(2,6-二甲基-4-羥苯基)-二硫化物；仲烷基雙酚，包括但不限於2,2'-亞甲基雙(6-三級丁基-4-甲基苯酚)、2,2'-亞甲基雙(6-三級丁基-4-乙基苯酚)、2,2'-亞甲基雙[4-甲基-6-(α -甲基環己基)-苯酚]、2,2'-亞甲基雙(4-甲基-6-環己基苯酚)、2,2'-亞甲基雙(6-壬基-4-甲基苯酚)、2,2'-亞甲基雙(4,6-二-三級丁基苯酚)、2,2'-仲乙基雙(4,6-二-三級丁基苯酚)、2,2'-仲乙基雙(6-三級丁基-4-異丁基苯酚)、2,2'-亞甲基雙[6-(α -甲基苯甲基)-4-壬基苯酚]、2,2'-亞甲基雙[6-(α,α -二甲苯甲基)-4-壬基苯酚]、4,4'-亞甲基雙(2,6-二-三級丁基苯酚)、4,4'-亞甲基雙(6-三級丁基-2-甲基苯酚)、1,1-雙(5-三級丁基-4-羥基-2-甲基苯基)丁烷、2,6-雙(3-三級丁基-5-甲基-2-羥基苯甲基)-4-甲基苯酚、1,1,3-參(5-三級丁基-4-羥基-2-甲基苯基)丁烷、1,1-雙(5-三級丁基-4-羥基-2-甲基-苯基)-3-正十二烷基巰基丁烷、乙二醇

雙[3,3-雙(3'-三級丁基-4'-羥苯基)丁酸酯]、雙(3-三級丁基-4-羥基-5-甲基-苯基)二環戊二烯、雙[2-(3'-三級丁基-2'-羥基-5'-甲基苯甲基)-6-三級丁基-4-甲基苯基]對苯二甲酸酯、1,1-雙-(3,5-二甲基-2-羥苯基)丁烷、2,2-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥苯基)丙烷、2,2-雙(5-三級丁基-4-羥基-2-甲基苯基)-4-正十二烷基巯基丁烷、1,5,5-四-(5-三級丁基-4-羥基-2-甲基苯基)戊烷；O-苯甲基、N-苯甲基及S-苯甲基化合物，包括但不限於3,5,3',5'-四-三級丁基-4,4'-二羥基二苯甲基醚、十八基-4-羥基-3,5-二甲基苯甲基巯基乙酸酯、十三基-4-羥基-3,5-二-三級丁基苯甲基巯基乙酸酯、參(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)胺、雙(4-三級丁基-3-羥基-2,6-二甲苯甲基)二硫對苯二甲酸酯、雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)硫化物、異辛基-3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基巯基乙酸酯；羥基苯甲基化丙二酸酯，包括但不限於二(十八烷基)-2,2-雙(3,5-二-三級丁基-2-羥基苯甲基)丙二酸酯、二(十八烷基)-2-(3-三級丁基-4-羥基-5-甲基苯甲基)丙二酸酯、二(十二烷基)巯基乙基-2,2-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)丙二酸酯、雙[4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基]-2,2-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)丙二酸酯；芳族羥基苯甲基化合物，包括但不限於1,3,5-參(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)-2,4,6-三甲基苯、1,4-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)-2,3,5,6-四甲基苯、2,4,6-參(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)苯酚；三吡化合物，包括但不限於2,4-雙(辛基巯基)-6-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯胺基)-1,3,5-三吡、2-辛基巯基-4,6-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯胺基)-1,3,5-三吡、2-辛基巯基-4,6-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯氧基)-1,3,5-三吡、2,4,6-參-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯氧基)-1,2,3-三吡、1,3,5-參(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基)異氰尿酸酯、1,3,5-參(4-三級丁基-3-羥基-

2,6-二甲苯甲基)異氰尿酸酯、2,4,6-參-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯乙基)-1,3,5-三吡、1,3,5-參(3,5-二-三級丁基-4-羥基-苯基丙醯基)-六氫-1,3,5-三吡、1,3,5-參(3,5-二環己基-4-羥基苯甲基)異氰尿酸酯；苯甲基膦酸酯，包括但不限於二甲基-2,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基膦酸酯、二乙基-3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基膦酸酯、二(十八烷基)3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基膦酸酯、二(十八烷基)-5-三級丁基-4-羥基-3-甲基苯甲基膦酸酯、3,5-二-三級丁基-4-羥基苯甲基膦酸之單乙基酯之鈣鹽；醯胺基苯酚，包括但不限於4-羥基十二醯苯胺、4-羥基十八醯苯胺、N-(3,5-二-三級丁基-4-羥基)胺基甲酸辛酯； β -(3,5-二-三級丁基-4-羥基)丙酸與一元醇或多元醇之酯，例如與甲醇、乙醇、正辛醇、異辛醇、十八醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、新戊四醇、參(羥乙基)異氰尿酸酯、N,N'-雙(羥乙基)草醯胺、3-硫雜十一醇、3-硫雜十五醇、三甲基己二醇、三羥甲基丙烷、4-羥甲基-1-磷雜-2,6,7-三氧雜雙環[2.2.2]辛烷之酯； β -(5-三級丁基-4-羥基-3-甲基苯基)丙酸與一元醇或多元醇之酯，例如與甲醇、乙醇、正辛醇、異辛醇、十八醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、異戊四醇、參(羥乙基)異氰尿酸酯、N,N'-雙(羥乙基)草醯胺、3-硫雜十一醇、3-硫雜十五醇、三甲基己二醇、三羥甲基丙烷、4-羥甲基-1-磷雜-2,6,7-三氧雜雙環[2.2.2]辛烷、3,9-雙[2-{3-(3-三級丁基-4-羥基-5-甲基苯基)丙醯基氧基}-1,1-二甲基乙基]-2,4,8,10-四氧雜螺[5.5]-十一烷之酯；6-(3,5-二環己基-4-羥基)丙酸與一元醇或多元醇之酯，例如與甲醇、乙醇、辛醇、十八醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙

二醇、三乙二醇、新戊四醇、參(羥乙基)異氰尿酸酯、N,N'-雙(羥乙基)草
 醯胺、3-硫雜十一醇、3-硫雜十五醇、三甲基己二醇、三羥甲基丙烷、4-
 羥甲基-1-磷雜-2,6,7-三氧雜雙環[2.2.2]辛烷之酯；3,5-二-三級丁基-4-羥
 苯基乙酸與一元醇或多元醇之酯，例如與甲醇、乙醇、辛醇、十八醇、
 1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二
 醇、二乙二醇、三乙二醇、新戊四醇、參(羥乙基)異氰尿酸酯、N,N'-雙
 (羥乙基)草醯胺、3-硫雜十一醇、3-硫雜十五醇、三甲基己二醇、三羥甲
 基丙烷、4-羥甲基-1-磷雜-2,6,7-三氧雜雙環[2.2.2]辛烷之酯；6-(3,5-二-
 三級丁基-4-羥苯基)丙酸之醯胺，例如N,N'-雙(3,5-二-三級丁基-羥基苯丙
 醯基)六亞甲基二醯胺、N,N'-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯丙醯基)三亞甲
 基二醯胺、N,N'-雙(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯丙醯基)醯肼、N,N'-雙[2-
 (3-[3,5-二-三級丁基-4-羥苯基]丙醯氧基)乙基]草醯胺(Naugard®XL-1，
 由Uniroyal供應)、抗壞血酸(維生素C)；胺類抗氧化劑，包括但不限於
 N,N'-二-異丙基-對苯二胺、N,N'-二-二級丁基-對苯二胺、N,N'-雙(1,4-二
 甲基戊基)-對苯二胺、N,N'-雙(1-乙基-3-甲基戊基)-對苯二胺、N,N'-雙
 (1-甲基庚基)-對苯二胺、N,N'-二環己基-對苯二胺、N,N'-二苯基-對苯二
 胺、N,N'-雙(2-萘基)-對苯二胺、N-異丙基-N'-苯基-對苯二胺、N-(1,3-二
 甲基丁基)-N'-苯基-對苯二胺、N-(1-甲基庚基)-N'-苯基-對苯二胺、N-環
 己基-N'-苯基-對苯二胺、4-(對甲苯胺磺醯基)二苯胺、N,N'-二甲基-N,N'-
 二-二級丁基-對苯二胺、二苯胺、N-烯丙基二苯胺、4-異丙氧基二苯胺、
 N-苯基-1-萘胺、N-(4-三級辛基苯基)-1-萘胺、N-苯基-2-萘胺；辛基二苯
 胺，包括但不限於p,p'-二-三級辛基二苯胺、4-正丁基胺基苯酚、4-丁醯
 基胺基苯酚、4-壬醯基胺基苯酚、4-十二醯基胺基苯酚、4-十八醯基胺基

苯酚、雙(4-甲氧基苯基)胺、2,6-二-三級丁基-4-二甲基胺、甲基苯酚、2,4'-二胺基二苯基甲烷、4,4'-二胺基二苯基甲烷、N,N,N',N'-四甲基-4,4'-二胺基二苯基甲烷、1,2-雙[(2-甲基苯基)胺基]乙烷、1,2-雙(苯胺基)丙烷、(鄰甲苯基)二胍、雙[4-(1',3'-二甲基丁基)苯基]胺、三級辛基化N-苯基-1-萘胺、單烷基化及二烷基化三級丁基/三級辛基二苯胺之混合物、單烷基化及二烷基化壬基二苯胺之混合物、單烷基化及二烷基化十二烷基二苯胺之混合物、單烷基化及二烷基化異丙基/異己基二苯胺之混合物、單烷基化及二烷基化三級丁基二苯胺之混合物、2,3-二氫-3,3-二甲基-4H-1,4-苯并噻吡、啡噻吡、單烷基化及二烷基化三級丁基/三級辛基啡噻吡之混合物、單烷基化及二烷基化三級辛基-啡噻吡之混合物、N-烯丙基啡噻吡、N,N,N',N'-四苯基-1,4-二胺基丁-2-烯以及前述之組合。

【0124】 在某些實施例中，適合醫藥學上可接受之賦形劑可包括丙烯酸類、纖維素衍生物、多醣、單醣、膠、天然或合成聚合物(例如，聚環氧烷(例如聚亞甲基氧化物、聚氧化乙烯、聚丙烯氧化物)聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、聚己內酯、其聚甲基丙烯酸酯共聚物及其混合物)、脂質體、崩解劑(例如，聚乙炔吡咯啉酮、羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉或其混合物)、助滑劑、潤滑劑、吸收增強劑、界面活性劑、黏合劑、軟化劑、塑化劑(例如，卵磷脂、氫化植物油、甘油酯、羊毛蠟、甲酯、新戊四醇酯、米糠蠟、硬脂酸、硬脂酸鈉鉀及類似者)、蠟、脂肪、乳化劑、填充劑、抗氧化劑、著色劑、稀釋劑、加工助劑(例如，粒化助劑)、固定劑(例如，多元醇，諸如但不限於山梨糖醇、麥芽糖醇/異麥芽酮糖醇、甘露糖醇、澱粉及類似者)、pH調節劑、黏度調節劑、增溶劑或減溶劑、滲透劑、溶劑或其組合。

【0125】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括聚乙炔吡咯啉酮、天然及合成樹膠、聚乙烯醇、玉米澱粉、親水性及疏水性材料(諸如持續釋放聚合物)、丙烯酸樹脂、蛋白酶衍生之材料、蠟、蟲膠(shellacs)及固體或半固體油，諸如氫化蓖麻油及氫化植物油。更具體而言，控制釋放材料可為例如烷基纖維素(諸如乙基纖維素)、丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物(例如，丙烯酸及甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酸酐)、甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酸醯胺、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酸酐)、甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物及前述任一者之混合物)及纖維素醚，諸如羥基烷基纖維素(例如，羥丙基甲基纖維素)及羧基烷基纖維素。蠟包括例如天然及合成蠟、脂肪酸、脂肪醇及其混合物(例如，蜂蠟、巴西棕櫚蠟(carnauba wax)、硬脂酸及硬脂醇)。

【0126】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括膠凝劑，諸如但不限於糖或糖衍生之醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇及其類似者)、澱粉及澱粉衍生物、纖維素衍生物(諸如微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、纖維素酯、纖維素二酯、纖維素三酯、纖維素醚、纖維素酯-醚、纖維素醯化物、纖維素二醯化物、纖維素三醯化物、乙酸纖維素、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸丁二酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、

乙酸丁二酸羥基丙基甲基纖維素(乙酸丁二酸羥丙甲纖維素(hypermellose acetate succinate))及其混合物)、厄帖浦土(attapulgites)、膨潤土、糊精(dextrins)、海藻酸鹽、褐藻酸鹽(諸如海藻酸鈉及海藻酸鉀)、酪蛋白、硬脂酸、蟲膠、角叉菜膠(carrageenan)、黃蓍膠、阿拉伯膠(gum acacia)、阿拉伯膠(gum arabic)、普魯蘭膠(pullulan gum)、糊精(dextrin)、結蘭膠(gellan gum)、瓊脂膠、刺雲豆膠(tara gum)、刺梧桐膠(karaya)、瓜爾膠(guar gum)、威蘭膠(welan gum)、鼠李聚糖膠(rhamsan gum)、刺槐豆膠(locust bean gum)、黃原膠、果膠、明膠、高嶺土、卵磷脂、矽酸鎂鋁、卡波姆(carbomers)及卡波普(carbopols)、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯醇、二氧化矽、界面活性劑、混合型界面活性劑/潤濕劑系統、乳化劑、其他聚合材料及其混合物。

【0127】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括親水性賦形劑，諸如但不限於水、低分子量多元醇(諸如聚乙二醇、聚丙二醇)或其組合。其他適合的親水性載劑之實例包括但不限於脫水山梨糖醇酯之聚氧化乙烯衍生物，諸如脫水山梨糖醇單月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚氧化乙烯20脫水山梨糖醇三油酸酯(聚山梨醇酯85)、乙酸、甲酸、其他親水性界面活性劑及其混合物。例示性低分子量多元醇包括但不限於數目平均分子量為約200道爾頓、約400道爾頓、約600道爾頓、約800道爾頓或約1000道爾頓中任一者至約2000道爾頓、約3000道爾頓、約4000道爾頓、約5000道爾頓、約6000 Da或約7000 Da中任一者，或其中之任何子範圍或單一值的低分子量多元醇(例如，聚乙二醇400、聚乙二醇600或類似者)。

【0128】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括

塑化劑，諸如但不限於糖醇塑化劑，諸如三乙醯甘油、異麥芽酮糖醇、麥芽糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、福壽草醇(adonitol)、衛矛醇(dulcitol)、新戊四醇或甘露糖醇；或多元醇塑化劑，諸如雙甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、二丙二醇、高達10,000 MW之聚乙二醇、新戊二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-1,3-丙二醇、三羥甲基丙烷、聚醚多醇、乙醇胺；及其混合物。其他例示性塑化劑亦可包括但不限於低分子量聚合物、寡聚物、共聚物、油、有機小分子、具有脂族羥基之低分子量多元醇、酯型塑化劑、二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、單嵌段聚合物、檸檬酸酯型塑化劑及三乙醯甘油。此類塑化劑可包括1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙烯二醇、單丙二醇單異丙醚、丙二醇單乙醚、乙二醇單乙醚、二乙二醇單乙醚、山梨糖醇乳酸酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸三乙酯、單硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸三丁酯及乙醇酸烯丙酯，及其混合物。

【0129】 在某些實施例中，適合醫藥學上可接受之賦形劑可包括塑化劑，諸如但不限於磷酸酯；鄰苯二甲酸酯；醯胺；礦物油；脂肪酸及酯；脂肪醇、植物油及氫化植物油，包括乙醯化氫化棉籽甘油酯及乙醯化氫化大豆油甘油酯；檸檬酸乙醯酯三丁酯、檸檬酸乙醯酯三乙酯、蓖麻油、二乙醯化單甘油酸酯、二丙二醇水楊酸酯丙三醇、椰油酸甘油酯、單乙醯化及二乙醯化單甘油酸酯、硝基苯、二硫化碳、水楊酸萘酯(fl-naphtyl salicylate)、乙醇酸苯二甲醯酯、鄰苯二甲酸二辛酯；山梨糖醇、山梨糖醇甘油基三檸檬酸酯；蔗糖八乙酸酯；a-生育酚聚乙二醇丁二酸酯、磷酸酯；鄰苯二甲酸酯；醯胺；礦物油；脂肪酸及酯；脂肪醇；及植

物油、包括鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、硬脂醇、油醇及十四醯醇之脂肪醇；松脂酸甲酯、檸檬酸乙醯酯三丁酯、檸檬酸乙醯酯三乙酯、己二酸二異辛酯、油酸戊酯、蓖麻油酸丁酯、苯甲酸苯甲酯、脂肪酸之丁基及乙二醇酯、丁基二甘醇碳酸酯、油酸丁酯、十八酸丁酯、二(β -甲氧基乙基)己二酸酯、癸二酸二丁酯、酒石酸二丁酯、己二酸二異丁酯、己二酸二己酯、三乙二醇二(β -丁酸乙酯)、聚乙二醇二(2-乙基己酸酯)、二乙二醇單月桂酸酯、單體聚乙烯酯、松香之氯化甲酯、油酸甲氧基乙酯、硬脂酸丁氧基乙酯、乙醇酸丁酯苯二甲醯酯丁酯、甘油三丁酸酯、三乙二醇二壬酸酯、 β -(對三級戊基苯氧基)乙醇、 β -(對三級丁基苯氧基)乙醇、 β -(對三級丁基苯氧基乙基)乙酸酯、雙(β -對三級丁基苯氧基二乙基)醚、樟腦(camphor)、Cumar W-1、Cumar MH-1、Cumar V-1、鄰苯二甲酸二戊酯、(二戊基苯氧基)乙醇、二苯基氧化物、工業氯化橐醇(technical hydroabietyl alcohol)、貝科林(beckolin)、六氫氯化苯、Clorafin 40、Piccolastic A-5、Piccalastic A-25、Flexol B-400、甘油 α -甲基 α -苯基醚、氯化萘、HB-40、鄰苯二甲酸單戊酯、Nevillac 10、鄰硝基聯苯及Paracril 26。

【0130】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括塑化劑，諸如但不限於糖醇塑化劑，諸如異麥芽酮糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、福壽草醇、衛矛醇、新戊四醇或甘露糖醇；或多元醇塑化劑，諸如甘油、雙甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、二丙二醇、高達10,000 MW之聚乙二醇、新戊二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-1,3-丙二醇、三羥甲基丙烷、聚醚多醇、乙醇胺；及其混合物。其他例示性塑化劑可包括但不限於低分子量聚合物、寡聚物、共聚

物、油、有機小分子、具有脂族羥基之低分子量多元醇、酯型塑化劑、二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、單嵌段聚合物、檸檬酸酯型塑化劑及三乙醯甘油。此類塑化劑可包括1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙烯二醇、單丙二醇單異丙醚、丙二醇單乙醚、乙二醇單乙醚、二乙二醇單乙醚、山梨糖醇乳酸酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸三乙酯、單硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸三丁酯及乙醇酸烯丙酯，及其混合物。

【0131】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括芳香劑，諸如但不限於天然及/或合成芳香劑原料。舉例而言，油溶性香料油，其可與或可不與水溶性香料油混合。油溶性香料材料為天然或天然相同精油，諸如橙油、薰衣草油、松油、桉油、檸檬油、丁香葉、薄荷油、香柏油、迷迭香油、佛手柑油(bergamot oil)、雜熏衣草油(lavandin oil)、廣藿香油(patchouli oil)、甘菊油、茉莉油、穗油、玫瑰油、岩蘭草油、茴香油、大茴香油、百里香油、鍺油、薄荷醇及馬郁蘭油(marjoram oil)。動物芳香劑為例如麝香、海狸香(castoreum)、龍涎香(amber)或靈貓香(zibet)。植物生命精髓(Spagyric essences)亦為此項技術中已知的。其藉由使隨後加工成最終產物之某些草本植物醱酵製得。合成芳香劑成分為例如合成精油，諸如由單一化合物構成，諸如胡荽油醇(linalol)、松香醇、橙花醇、香茅醛、苯甲醛、肉桂醛、香草精、乙基香草精或甲基苯乙酮。芳香劑材料亦可為選自由以下組成之常見群的合成油溶性香料油：芳香烴、醇、酮、醛、醚、酯、多烯衍生物。可使用之其他芳香劑經編錄且描述於參考文獻及資料庫，諸如 S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, 第I及II卷(1960, 1969；2000年翻印)；Allured's *Flavor and*

Fragrance Materials (2005)；及由芳香劑材料之研究機構在www.rifm.org維持之資料庫中。

【0132】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括香料油。適合香料油包括天然及合成芳香劑之混合物。天然芳香劑為來自以下之提取物：花(百合、薰衣草、玫瑰、茉莉、橙花油、香水樹)、莖及葉(天竺葵、廣藿香、苦橙葉)、水果(洋茴香、芫荽、孜然芹、杜松)、水果皮(佛手柑、檸檬、橙子)、根(肉豆蔻、白芷、芹菜、小豆蔻、木香(costus)、鳶尾、菖蒲(calmus))、木材(松木、檀香木、愈創木(guaiac wood)、雪松木、玫瑰木)、草本植物及草(香艾菊、檸檬草、鼠尾草、百里香)、針葉及樹枝(雲杉、冷杉、松樹、矮松(dwarf-pine))、樹脂及香脂(阿魏脂(galbanum)、欖香脂、安息香、沒藥(myrrh)、乳香、紅沒藥(opoponax))。典型合成芳香劑化合物為酯、醚、醛、酮、醇及烴類型之產物。酯類型之芳香劑化合物為例如乙酸苯甲酯、異丁酸苯氧基乙酯、乙酸對三級丁基環己酯、乙酸沈香酯(linalyl acetate)、乙酸二甲基苯甲基原酯(dimethylbenzylcarbiny l acetate)、乙酸苯乙酯、苯甲酸沈香酯、甲酸苯甲酯、甘胺酸乙基-甲基苯酯、環己基丙酸烯丙酯、丙酸蘇合香酯(styrallyl propionate)及水楊酸苯甲酯。醚包括例如苯甲基乙基醚，醛包括例如具有8至18個碳原子之直鏈烷醛、檸檬醛、香茅醛、香茅基氧基乙醛(citronellyloxyacetaldehyde)、仙客來醛(cyclamen aldehyde)、羥基香茅醛、鈴蘭醛(lilial)及波潔紅醛(bourgeonal)，且酮包括例如紫羅蘭香酮(ionones)、 α -異甲基紫羅蘭酮及甲基柏木酮(methyl cedryl ketone)，醇包括大茴香腦、香茅醇、丁香酚、異丁香酚、香草醇、沈香醇、苯乙醇及松香醇，且烴主要包括萜類及香脂。

【0133】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括相對低揮發性之精油，其主要用作香氣組分，亦適用作香料油，例如鼠尾草油、甘菊油、丁香油、蜂花油、薄荷油、肉桂葉油、椴樹花油、杜松漿果油、岩蘭草油、乳香油、格蓬油 (galbanum oil)、拉蔔拉努油 (labolanum oil) 及雜熏衣草油。其他適合的油包括單獨或混合物中的佛手柑油、二氫月桂烯醇、鈴蘭醛、新鈴蘭醛 (lyral)、香茅醇、苯乙醇、 α -己基肉桂醛、香草醇、苜丙酮、仙客來醛、沈香醇、乙氧基甲氧基環十一烷 (boisambrene forte)、降龍涎香醚 (ambroxan)、吡啶、二氫茉莉酮酸甲酯 (hedione)、桑德利塞 (sandelice)、檸檬油、柑橘油、橙子油、戊基乙醇酸烯丙酯、女貞醛 (cyclovertal)、雜熏衣草油、快樂鼠尾草油 (clary sage oil)、 β -突厥酮 (β -damascone)、波旁天竺葵油 (geranium oil bourbon)、水楊酸環己酯、甲基柏木酮 (Vertofix coeur)、龍涎酮 (iso-E-super)、吐納麝香 NP (Fixolide NP)、橡苔 (evernyl)、甲基紫羅蘭酮 γ (iraldein gamma)、苯乙酸、乙酸香葉酯、乙酸苯甲酯、玫瑰氧化物、羅米卡特 (romilat)、依羅酯 (irotyl) 及花酮 (floramat)。

【0134】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括防腐劑。如本文所使用，術語「防腐劑」係指藉由延遲或防止香料、氣味、顏色、纖構、外觀、治療價值或安全性惡化來延長劑型之儲存期限的試劑。防腐劑無需提供導致部分或完全微生物細胞破壞或失能之致死性、不可逆作用。滅菌劑、消毒殺菌劑 (sanitizer)、消毒劑 (disinfectant)、殺芽胞劑 (sporicide)、殺病毒劑 (viracide) 及殺結核菌劑 (tuberculocidal agent) 提供此類不可逆作用模式，有時稱為「殺菌」作用。相比之下，防腐劑可提供可逆的抑制或抑菌作用，因為若移除防腐劑，則目標微生物可

重新繼續增殖。防腐劑與消毒劑之間的主要差異主要涉及作用模式(防腐劑防止生長而非殺死微生物)及暴露時間(防腐劑具有數天至數月起作用，而消毒劑具有至多數分鐘起作用)。適合防腐劑包括但不限於苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸酯、戊二醇及山梨酸之溶液，以及銀複合物。

【0135】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括著色劑，諸如但不限於顏料，諸如白色、黑色、黃色、藍色、綠色、粉色、紅色、橙色、紫色、靛藍色及棕色。

【0136】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括鹼化劑，諸如但不限於氧化鎂、氫氧化銨、氫氧化鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸三鈉及/或磷酸氫二鈉。

【0137】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括潤滑劑/脫模劑，諸如但不限於脂肪酸及其鹽、脂肪醇、脂肪酯、脂肪胺、脂肪胺乙酸酯及脂肪醯胺。其他適合的潤滑劑可包括但不限於二十二烷酸甘油酯(Compritol™ 888)、金屬硬脂酸鹽(例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及硬脂酸鈉)、硬脂酸、氫化植物油(例如，Sterotex™)、滑石、蠟(諸如蜂蠟及巴西棕櫚蠟)、二氧化矽、煙霧狀二氧化矽、膠態二氧化矽、硬脂酸鈣、長鏈脂肪醇、硼酸(boric acid)、苯甲酸鈉及乙酸鈉、氯化鈉、DL-白胺酸、聚乙二醇(例如，Carbowax™ 4000及Carbowax™ 6000)、油酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉(Pruv™)、月桂基硫酸鎂、硬脂酸、硬脂醇、礦物油、石蠟、微晶纖維素、甘油、丙二醇及其組合。

【0138】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括稀釋劑，諸如但不限於乳糖USP、乳糖USP (無水)、乳糖USP (噴霧乾

燥)、澱粉USP、直接可壓縮澱粉、甘露糖醇USP、山梨糖醇、右旋糖單水合物、微晶纖維素NF、二水合磷酸氫鈣NF、基於蔗糖之稀釋劑、糖粉(confectioner's sugar)、一元硫酸鈣單水合物、二水合硫酸鈣NF、乳酸鈣三水合物顆粒NF、葡萄糖結合劑NF(例如, Emdex™)、右旋糖(例如, Cerelease™)、肌醇、水解穀物固體(諸如Maltrons™及Mor-Rex™)、直鏈澱粉、粉末狀纖維素(例如, Elcema™)、碳酸鈣、甘胺酸、膨潤土、聚乙烯吡咯啉酮及其類似者。

【0139】在某些實施例中, 適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括油及脂肪, 諸如但不限於杏仁油、阿甘油(argan oil)、鱷梨油(avocado oil)、芥花油(canola oil)、腰果油、蓖麻油、可可脂、椰子油、菜籽油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、大麻油、羥基化卵磷脂、卵磷脂、亞麻籽油、昆士蘭龍眼油(macadamia oil)、芒果脂(mango butter)、馬尼拉油(manila oil)、蒙剛果堅果油(mongongo nut oil)、橄欖油、棕櫚仁油、棕櫚油、花生油、山核桃油、紫蘇油、松樹堅果油、開心果油、罌粟子油、南瓜子油、米糠油、紅花油、芝麻油、牛油樹油(shea butter)、大豆油、葵花籽油、胡桃油及西瓜籽油。可在PVA外殼之填充物中之其他油及脂肪可包括但不限於魚油(ω -3)、辣椒油(crill oil)、動物或植物脂肪(例如, 呈其氫化形式)、與C12-脂肪酸、C14-脂肪酸、C16-脂肪酸、C18-脂肪酸、C20-脂肪酸及C22-脂肪酸之甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯。

【0140】在某些實施例中, 適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括植物蛋白, 諸如葵花蛋白、大豆蛋白、棉籽蛋白、花生蛋白、葡萄籽蛋白、乳清蛋白、乳清蛋白分離物、血液蛋白、雞蛋蛋白、丙烯酸化蛋白; 水溶性多醣, 諸如海藻酸鹽、角叉菜膠、瓜爾豆膠、瓊脂-瓊脂、三仙

膠、結蘭膠、阿拉伯膠及相關(哥地膠(gum ghatti)、卡拉牙膠(gum karaya)、黃蓍膠)、果膠；纖維素之水可溶衍生物：烷基纖維素、羥烷基纖維素及羥烷基纖維素，諸如甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥丁基甲基纖維素、纖維素酯及羥烷基纖維素酯，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)；羧烷基纖維素、羧烷基纖維素、羧烷基纖維素酯，諸如羧甲基纖維素及其鹼金屬鹽；水可溶合成聚合物，諸如聚丙烯酸、聚丙烯醯胺及聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酸醯胺及聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚乙烯乙酸鄰苯二甲酸酯(PVAP)、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、PVY/乙酸乙烯酯共聚物及聚巴豆酸；亦適合的為鄰苯二甲酸明膠、丁二酸酯明膠、交聯明膠、蟲膠、澱粉之水可溶化學衍生物；具有例如三級或四級胺基的陽離子改質之丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯，諸如二乙胺基乙基，其可視需要經四級銨化；及其他類似聚合物；無機填充劑，諸如鎂鋁、矽、鈦等之氧化物。

【0141】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括疏水性材料，包括但不限於可消化長鏈(C₈-C₅₀，尤其C₁₂-C₄₀)、經取代或未經取代之烴，諸如天然或合成蠟(諸如蜂蠟、糖蠟、蓖麻蠟及巴西棕櫚蠟)、脂肪醇(諸如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鯨蠟醇或較佳鯨蠟硬脂醇)、脂肪酸，包括但不限於中鏈脂肪酸(諸如辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、油酸、亞麻油酸)之單甘油二酸酯(mono-diglyceride)、中鏈三酸甘油酯、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯)、氫化脂肪、烴、普通蠟、硬脂酸、硬脂醇以及具有烴主鏈之疏水性及親水性材料。

【0142】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚氧化烯、聚丙烯酸、纖維素、纖維素醚、纖維素酯、纖維素醯胺、聚乙酸乙烯酯、聚羧酸及鹽、乙酸、辛酸、油酸、聚胺基酸或肽、聚醯胺、聚丙烯醯胺、順丁烯二酸/丙烯酸之共聚物、包括澱粉及明膠之多醣、諸如黃原膠及角叉菜膠之天然膠。舉例而言，聚合物可選自聚丙烯酸酯及水溶性丙烯酸酯共聚物、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、麥芽糊精、聚甲基丙烯酸酯及其組合，或選自聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物及羥丙基甲基纖維素(HPMC)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、蟲膠、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯、偏苯三甲酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸聚乙酸乙烯酯(polyvinyl acetate phthalates)、PEG-35蓖麻油、辛醯基己醯基聚乙二醇-8甘油酯、二硬脂酸甘油酯及其組合。

【0143】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括高HLB界面活性劑，諸如但不限於聚山梨醇酯80-聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯、聚乙二醇40氫化蓖麻油、聚乙二醇35蓖麻油、辛醯基己醯基聚乙二醇甘油酯及其組合。

【0144】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括填充劑，諸如但不限於乳糖、微晶纖維素及其組合。

【0145】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括天然膠(例如，天然植物膠)。適合的天然膠包括但不限於瓜爾膠、刺槐膠、蒟蒻膠(konjac gum)、黃原膠、小核菌膠(sclerotium gum)、阿拉伯

膠、纖維素膠(經改質或未經改質)或其組合。

【0146】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括乳化劑，諸如但不限於PEG-30二多羟基硬脂酸酯、PEG-4二月桂酸酯、PEG-8二油酸酯、PEG-40脫水山梨糖醇全油酸酯、PEG-7甘油基椰油酸酯、PEG-20杏仁甘油酯、PEG-25氫化蓖麻油、硬脂酸甘油酯(及)PEG-100硬脂酸酯、PEG-7橄欖油酯、PEG-8油酸酯、PEG-8月桂酸酯、PEG-60杏仁甘油酯、PEG-20甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-80脫水山梨糖醇月桂酸酯、硬脂醇聚醚-2 (Steareth-2)、硬脂醇醚-12、油醇聚醚-2、鯨蠟醇聚醚-2、月桂醇聚醚-4、油醇聚醚-10、油醇聚醚-10/聚乙二醇10油醚、鯨蠟醇聚醚-10、異硬脂醇聚醚-20、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、油醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-21、鯨蠟醇聚醚-20、異鯨蠟醇聚醚-20、月桂醇聚醚-23、硬脂醇聚醚-100、甘油硬脂酸酯檸檬酸酯、甘油硬脂酸酯SE (自乳化型)、硬脂酸、硬脂酸之鹽、聚甘油基-3-甲基葡萄糖二硬脂酸酯或其組合。

【0147】 其他適合乳化劑為磷酸酯及其鹽，諸如鯨蠟基磷酸酯 (Amphisol® A)、二乙醇胺鯨蠟基磷酸酯(Amphisol®DEA)、鯨蠟基磷酸鉀 (Amphisol® K)、鯨蠟硬脂基硫酸鈉、油酸甘油酯磷酸鈉、氫化植物甘油酯磷酸酯及其混合物。其他適合乳化劑為脫水山梨糖醇油酸酯、脫水山梨糖醇倍半油酸酯、脫水山梨糖醇異硬脂酸酯、脫水山梨糖醇三油酸酯、鯨蠟硬脂基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、癸基葡萄糖苷、硬脂醯基麩胺酸鈉、蔗糖多硬脂酸酯(Sucrose Polystearate)及水合聚異丁烯。此外，一或多種合成聚合物可用作乳化劑。舉例而言，PVP二十烯共聚物、丙烯酸酯/C₁₀₋₃₀丙烯酸烷酯交聯聚合物、丙烯酸酯/硬脂醇聚醚-20甲基丙烯酸酯共聚物、

PEG-22/十二烷基二醇共聚物、PEG-45/十二烷基二醇共聚物，及其混合物。

【0148】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括螯合劑，諸如但不限於乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、二伸乙三胺五乙酸(DTPA)、N-(羥乙基)-乙二胺四乙酸(HEDTA)及氨基三乙酸(NTA)。

【0149】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括脂肪醇，諸如但不限於基於具有6至18個，較佳8至10個碳原子之脂肪醇的格爾伯特醇(guerbet alcohol)，包括鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇、油醇、辛基十二醇、C12-C15醇之苯甲酸酯、乙醯化羊毛蠟醇等。

【0150】 在某些實施例中，適合醫藥學上可接受之賦形劑可包括脂肪酸之酯，諸如但不限於直鏈C₆-C₂₄脂肪酸與直鏈C₃-C₂₄醇之酯、分支鏈C₆-C₁₃羧酸與直鏈C₆-C₂₄脂肪醇之酯、直鏈C₆-C₂₄脂肪酸與分支鏈醇(尤其2-乙基己醇)之酯、羥基羧酸與直鏈或分支鏈C₆-C₂₂脂肪醇(尤其蘋果酸二辛酯)之酯、直鏈及/或分支鏈脂肪酸與多元醇(例如，丙二醇、二聚體二醇或三聚體三醇)及/或格爾伯特醇之酯，例如己酸、辛酸、2-乙基己酸、癸酸、月桂酸、異十三酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、異硬脂酸、油酸、反油酸、岩芹炔酸(petroselinic acid)、亞麻油酸、次亞麻油酸、桐酸(elaeostearic acid)、二十烷酸、鱈油酸、二十二烷酸及芥子酸以及其與醇之工業級混合物(例如在天然脂肪和油之壓力移除、勒倫氏氧化合成(Roelen's oxosynthesis)中醛之還原或不飽和脂肪酸之二聚中獲得)，例如異丙醇、己醇、辛醇、2-乙基己醇、癸醇、月桂醇、異十三醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、棕櫚醇、硬脂醇、異硬脂醇、油醇、反油醇、岩油醇(petroselinyl alcohol)、亞油醇(linoyl alcohol)、亞麻醇(linolenyl

alcohol)、桐醇(elaeostearyl alcohol)、花生醇、二十碳烯醇(gadoleyl alcohol)、山嶺醇、瓢兒菜醇(erucyl alcohol)及巴惟醇(brassidyl alcohol)以及其工業級混合物(例如,在基於脂肪和油的工業級甲酯或來自勒倫氏氧化合成的醛的高壓氫化中以及在不飽和脂肪醇之二聚中作為單體溶離份獲得)。酯油之額外適合實例為肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、異硬脂酸異丙酯、油酸異丙酯、硬脂酸正丁酯、月桂酸正己酯、油酸正癸酯、硬脂酸異辛酯、異壬基硬脂酸酯、異壬酸異壬酯、2-乙基己基棕櫚酸酯、2-己基月桂酸酯、2-己基癸基硬脂酸酯、2-辛基十二烷基棕櫚酸酯、油酸油酯(oleyleate)、芥子酸油酯(oleyl erucate)、油酸芥子酯(erucyleate)、芥子酸芥子酯(erucyl erucate)、辛酸鯨蠟硬脂基酯、棕櫚酸鯨蠟酯、硬脂酸鯨蠟酯、油酸鯨蠟酯、二十二烷酸鯨蠟酯、乙酸鯨蠟酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、二十二烷酸肉豆蔻酯、油酸肉豆蔻酯、硬脂酸肉豆蔻酯、棕櫚酸肉豆蔻酯、乳酸肉豆蔻酯、丙二醇二辛酸酯/癸酸酯、庚酸硬脂基酯、蘋果酸二異硬脂基酯、羥基硬脂酸辛酯等。

【0151】 在某些實施例中,適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括其他佐劑,諸如但不限於2,6-萘二甲酸二乙基己酯、己二酸二正丁酯、二(2-乙基己基)-己二酸酯、二(2-乙基己基)-丁二酸酯及乙酸二異十三烷基酯,以及二醇酯,諸如乙二醇二油酸酯、乙二醇二異十三烷酸酯、丙二醇二(2-乙基己酸酯)、丙二醇二異硬脂酸酯、丙二醇二壬酸酯、丁二醇二異硬脂酸酯及新戊二醇二辛酸酯。 C_6 - C_{24} 脂肪醇及/或格爾伯特醇與芳族羧酸(飽和及/或不飽和),尤其苯甲酸之酯, C_2 - C_{12} 二羧酸與具有1至22個碳原子之直鏈或分支鏈醇或具有2至10個碳原子及2至6個羥基之多元醇之酯。

【0152】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括天然或合成的三酸甘油酯(包括甘油酯及衍生物)，諸如但不限於藉由與其他醇(辛酸/癸酸三甘油酯、小麥胚甘油酯等)反應改質的基於C₆-C₁₈脂肪酸之雙酸甘油酯或三酸甘油酯。聚甘油之脂肪酸酯(聚甘油基-n，諸如聚甘油基-4癸酸酯、聚甘油基-2異硬脂酸酯等)或蓖麻油、氫化植物油、甜味杏仁油、小麥胚芽油、芝麻油、氫化棉籽油、椰子油、鱷梨油、玉米油、氫化蓖麻油、牛油樹油、可可脂、大豆油、貂油、葵花籽油、紅花油、澳洲胡桃油、橄欖油、氫化動物脂、杏核油、榛子油、琉璃苣油等。額外適合的賦形劑包括蠟，包括長鏈酸與醇之酯，以及具有蠟樣特性之化合物，例如巴西棕櫚蠟、蜂蠟(白色或黃色)、羊毛脂蠟、小燭樹蠟(candelilla wax)、地蠟(ozokerite)、日本蠟(japan wax)、固體石蠟(paraffin wax)、微晶蠟、純地蠟(ceresin)、鯨蠟硬脂基酯蠟、合成蜂蠟等。此外，親水性蠟作為鯨蠟硬脂醇或部分甘油酯。

【0153】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括珠光蠟，諸如但不限於烷二醇酯，尤其乙二醇二硬脂酸酯；脂肪酸烷醇醯胺，尤其可可脂肪酸二乙醇醯胺；部分甘油酯，尤其硬脂酸單甘油酯；多價、未經取代或經羥基取代之羧酸與具有6至22個碳原子之脂肪醇的酯，尤其酒石酸之長鏈酯；脂肪物質，例如脂肪醇、脂肪酮、脂肪醛、脂肪醚及脂肪碳酸酯，其總計具有至少24個碳原子，尤其月桂基醚及二硬脂醯基醚；脂肪酸，諸如硬脂酸、羥基硬脂酸或二十二烷酸、具有12至22個碳原子之烯烴環氧化物與具有12至22個碳原子之脂肪醇及/或具有2至15個碳原子及2至10個羥基之多元醇的開環產物，及其混合物。

【0154】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括

烴油，諸如但不限於礦物油(輕或重)、石蠟脂(黃色或白色)、微晶蠟、石蠟及異石蠟化合物、氫化異石蠟分子(如聚癸烯及聚丁烯)、氫化聚異丁烯、角鯊烷、異十六烷、異十二烷以及來自植物及動物界之其他物。

【0155】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括聚矽氧或矽氧烷(經有機取代之聚矽氧烷)，諸如但不限於二甲基聚矽氧烷、甲基苯基聚矽氧烷、環狀聚矽氧，以及經胺基、脂肪酸、醇、聚醚、環氧基、氟、糖苷及/或烷基改質之聚矽氧化合物，其在室溫下可呈液體或樹脂形式。直鏈聚矽氧烷、二甲聚矽氧烷(Dow Corning 200 fluid, Rhodia Mirasil DM)、二甲聚矽氧烷醇、環狀聚矽氧流體、環戊矽氧烷揮發物(cyclopentasiloxanes volatiles) (Dow Corning 345 fluid)、苯基三甲聚矽氧烷(Dow Corning 556 fluid)。亦適合的為西甲矽油(simethicones)，其為具有200至300個二甲基矽氧烷單元之平均鏈長的二甲聚矽氧烷與氫化矽酸鹽之混合物。適合揮發性聚矽氧之Todd等人進行之詳細調查可另外見於Cosm. Toil. 91, 27 (1976)中。

【0156】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括乳化劑，諸如但不限於羧酸及其鹽：鈉、鉀及銨之鹼性皂、鈣或鎂之金屬皂、有機鹼性皂(諸如月桂酸、棕櫚酸、硬脂酸及油酸等)。磷酸烷基酯或磷酸酯、酸式磷酸鹽、二乙醇胺磷酸酯、鯨蠟基磷酸鉀。乙氧基化羧酸或聚乙二醇酯、PEG-n醯化物。直鏈脂肪醇具有8至22個碳原子，分支鏈為2至30 mol環氧乙烷及/或0至5 mol環氧丙烷，其中脂肪酸具有12至22個碳原子且其中烷基酚在烷基中具有8至15個碳原子。脂肪醇聚乙二醇醚，諸如月桂醇聚醚-n、鯨蠟硬脂醇聚醚-n、硬脂醇聚醚-n、油醇聚醚-n。脂肪酸聚乙二醇醚，諸如PEG-n硬脂酸酯、PEG-n油酸酯、PEG-n椰油酸酯。

單甘油酯及多元醇酯。1至30 mol之環氧乙烷與多元醇之加成產物之C12-C22脂肪酸單酯及二酯。脂肪酸及聚甘油酯，諸如單硬脂酸甘油酯、聚甘油基-3-二異硬脂酸二異硬脂醯基酯、聚甘油基-3-二異硬脂酸酯、二異硬脂酸三甘油酯、聚甘油基-2-倍半異硬脂酸酯或聚甘油基二聚體化物(polyglyceryl dimerate)。亦使用來自複數個彼等物質類別之化合物之混合物。脂肪酸聚乙二醇酯，諸如單硬脂酸二乙二醇酯(monostearate diethylene glycol)、脂肪酸及聚乙二醇酯、脂肪酸及蔗糖酯(諸如蔗糖酯(sucro ester))、丙三醇及蔗糖酯(saccharose ester) (諸如蔗糖甘油酯)。具有6至22個碳原子之飽和及不飽和脂肪酸與環氧乙烷加成產物之山梨糖醇及脫水山梨糖醇、脫水山梨糖醇單酯及二酯。聚山梨醇酯-n系列脫水山梨糖醇酯，諸如倍半異硬脂酸酯、脫水山梨糖醇、PEG-(6)-異硬脂酸脫水山梨糖醇酯、PEG-(10)-脫水山梨糖醇月桂酸酯、PEG-17-二油酸脫水山梨糖醇酯。葡萄糖衍生物，C8-C22烷基-單糖苷及寡聚糖苷及具有葡萄糖之乙氧基化類似物較佳作為糖組分。O/W乳化劑，諸如甲基葡萄糖醇聚醚-20倍半硬脂酸酯、脫水山梨糖醇硬脂酸酯/蔗糖椰油酸酯、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、鯨蠟硬脂醇/鯨蠟硬脂基葡萄糖苷。W/O乳化劑，諸如甲基葡萄糖二油酸酯/甲基葡萄糖異硬脂酸酯。硫酸鹽及磺化衍生物，磺基丁二酸二烷基酯、丁二酸二辛酯、月桂基磺酸烷基酯、直鏈磺化石蠟、磺化四丙烯磺酸酯、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸銨及月桂基硫酸乙醇胺鹽、月桂基醚硫酸鹽、月桂醇醚硫酸鈉、磺基丁二酸酯、異硫磺酸乙醯酯、烷醇醯胺硫酸酯、牛磺酸(牛磺酸、甲基牛磺酸、咪唑硫酸鹽(imidazole sulfates))。聚矽氧烷/聚烷基/聚醚共聚物及衍生物、二甲聚矽氧烷、共聚醇、聚矽氧聚氧化乙烯共聚物、聚矽氧二醇共聚物。丙氧基化或POE-n醚(美羅沙波

(Meroxapol))、泊拉沙姆(Polaxamer)或聚(環氧乙烷) m-嵌段-聚(環氧丙烷) n-嵌段(環氧乙烷)。兩性離子界面活性劑，其在分子中攜帶至少一個四級銨基團及至少一個羧酸酯基及/或磺酸酯基。尤其適合的兩性離子界面活性劑為甜菜鹼(betaines)，諸如N-烷基-N,N-二甲基甘胺酸銨、椰油烷基二甲基甘胺酸銨、N-醯胺基丙基-N,N-二甲基甘胺酸銨、椰油醯胺基丙基二甲基甘胺酸銨及各自在烷基或醯基中具有8至18個碳原子的2-烷基-3-羧甲基-3-羥乙基咪唑啉以及椰油醯胺基乙基羥乙基羧甲基甘胺酸酯、N-烷基甜菜鹼、N-烷基胺基甜菜鹼。烷基咪唑啉、烷基肽(alkylopeptide)、脂胺基酸、自乳化鹼基及如 K. F. DePolo, A short textbook of cosmetology, 第8章, 表8-7, 第250-251頁中所描述之化合物。

【0157】 適合非離子性鹼包括但不限于PEG-6蜂蠟(及) PEG-6硬脂酸酯(及)聚甘油基-2-異硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯(及) PEG-100硬脂酸酯、PEG-5硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇油酸酯(及)聚甘油基-3蓖麻油酸酯、脫水山梨糖醇硬脂酸酯及蔗糖椰油酸酯、硬脂酸甘油酯及月桂醇醚-23、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟醇醚-20、鯨蠟硬脂醇及聚山梨醇酯60及PEG-150及硬脂酸酯-20、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟硬脂基聚葡萄糖苷、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟硬脂醇醚-20、鯨蠟硬脂醇及PEG-40蓖麻油、鯨蠟硬脂醇及PEG-40蓖麻油及鯨蠟硬脂基硫酸鈉、硬脂醇及硬脂醇醚-7及硬脂醇醚-10、鯨蠟硬脂醇及硬脂醇醚-7及硬脂醇醚-10、硬脂酸甘油酯及PEG-75硬脂酸酯、丙二醇鯨蠟醇醚-3乙酸酯、丙二醇異鯨蠟醇醚-3乙酸酯、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟醇醚-12及油醇醚-12、PEG-6硬脂酸酯及PEG-32硬脂酸酯、PEG-6硬脂酸酯及鯨蠟醇聚醚-20及硬脂醇醚-20、PEG-6硬脂酸酯及鯨蠟醇聚醚-20及硬脂酸甘油酯及硬脂醇醚-20、硬脂酸甘油酯及鯨蠟硬脂醇醚-20。

【0158】 適合陰離子鹼性鹼包括但不限於PEG-2硬脂酸酯SE、硬脂酸甘油酯SE、丙二醇硬脂酸酯。陰離子酸鹼，諸如鯨蠟硬脂醇及鯨蠟硬脂基硫酸鈉、鯨蠟硬脂醇及月桂基硫酸鈉、三羊毛醇醚-4磷酸酯及乙二醇硬脂酸酯及PEG-2硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。陽離子酸鹼，諸如鯨蠟硬脂醇及溴化十六烷基三甲基銨。

【0159】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括佐劑及添加劑，諸如但不限於界面活性劑、富脂劑(super-fatting agent)、稠度調節劑、增稠劑、聚合物、穩定劑、生物活性成分、膨脹劑、其他UV光保護因子、抗氧化劑、水溶助劑(hydrotropic agent)、防腐劑、自鞣劑、增溶劑、香料油、著色劑、細菌抑制劑及其類似者。

【0160】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括富脂劑，諸如但不限於羊毛蠟及卵磷脂以及聚乙氧基化或乙醯化羊毛蠟及卵磷脂衍生物、多元醇脂肪酸酯、單甘油酯及脂肪酸烷醇醯胺，後者同時充當發泡體穩定劑。

【0161】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括界面活性劑，諸如但不限於脂肪醇聚乙二醇醚硫酸鹽、單甘油酯硫酸鹽、磺基丁二酸單烷基酯及/或磺基丁二酸二烷基酯、脂肪酸羥乙基磺酸鹽、脂肪酸肌胺酸鹽、脂肪酸牛磺酸鹽、脂肪酸麩胺酸鹽、 α -烯烴磺酸鹽、醚羧酸(ethercarboxylic acid)、烷基寡聚葡萄糖苷、脂肪酸葡萄糖醯胺、烷基胺基甜菜鹼及/或蛋白質脂肪酸縮合產物，後者較佳係基於小麥蛋白。

【0162】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括稠度調節劑/增稠劑及流變改質劑，諸如但不限於二氧化矽、矽酸鎂、矽酸鋁、多醣或其衍生物(例如玻尿酸)、黃原膠、瓜爾豆膠-瓜爾豆膠(guar-

guar)、瓊脂-瓊脂、海藻酸鹽、角叉菜膠、結蘭膠、果膠或經改質之纖維素(諸如羥基纖維素、羥丙基甲基纖維素)。另外，聚丙烯酸酯或網狀丙烯酸及聚丙烯醯胺之均聚物、卡波姆(CARBOPOL型980、981、1382、ETD 2001、ETD2020、ULTREZ 10)或SALCARE系列(諸如SALCARE SC80 (硬脂醇醚-10烯丙醚/丙烯酸酯共聚物))、Salcare SC81 (丙烯酸酯共聚物)、Salcare SC91及Salcare AST (丙烯酸鈉共聚物/PPG-1十三烷醇醚-6)、SEPIGEL 305 (聚丙烯醯胺/月桂醇醚-7)、SIMULGEL NS及SIMULGEL EG (丙烯酸羥乙酯/丙烯醯二甲基牛磺酸鈉共聚物)、STABILEN 30 (丙烯酸酯/異癸酸乙烯酯交聯聚合物)、PEMULEN TR-1 (丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷酯交聯聚合物)、LUVIGEL EM (丙烯酸鈉共聚物)、ACULYN 28 (丙烯酸酯/山嶺醇醚-25甲基丙烯酸酯共聚物)等。

【0163】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括聚合物，諸如但不限於陰離子、兩性離子、兩性及非離子型聚合物，考慮到例如乙酸乙烯酯/丁烯酸共聚物、乙烯吡咯啉酮/丙烯酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯/順丁烯二酸丁酯/丙烯酸異冰片酯共聚物、甲基乙烯醚/順丁烯二酸酐共聚物及其酯、與多元醇交聯之非交聯聚丙烯酸及聚丙烯酸、丙烯醯胺基丙基-三甲基氯化銨/丙烯酸酯共聚物、辛基丙烯醯胺/甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三級丁基胺基乙酯/2-甲基丙烯酸羥丙酯共聚物、聚乙烯吡咯啉酮、乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物、乙烯吡咯啉酮/甲基丙烯酸二甲胺基乙酯/乙基己內醯胺三元共聚物以及視情況衍生化纖維素醚及聚矽氧。此外，可使用如EP 1093796 (第3至8頁，第17至68段)中所描述之聚合物。

【0164】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括

抗氧化劑，諸如但不限於胺基酸(例如，甘胺酸、組胺酸、酪胺酸、色胺酸)及其衍生物、咪唑(例如，尿刊酸(urocanic acid))及其衍生物、肽(諸如D,L-肌肽、D-肌肽、L-肌肽)及其衍生物(例如，甲肌肽(anserine))、類胡蘿蔔素、胡蘿蔔素、番茄紅素及其衍生物、綠原酸及其衍生物、類脂酸及其衍生物(例如，二氫硫辛酸(dihydrolipoic acid))、金硫葡萄糖(aurothioglycose)、丙硫氧嘧啶(propylthiouracil)及其他硫醇(例如，硫氧還蛋白(thioredoxin)、麩胱甘肽、半胱胺酸、胱胺酸、胱胺及其糖基酯、N-乙醯基、甲酯、乙酯、丙酯、戊酯、丁酯、月桂酯、棕櫚醯酯、油酯、亞油醇酯、膽固醇酯及甘油酯)以及其鹽、硫代二丙酸二月桂酯、硫代二丙酸二硬脂基酯、硫二丙酸及其衍生物(酯、醚、肽、脂質、核苷酸、核苷及鹽)以及亞砷亞胺化合物(例如，丁硫胺酸磺醯亞胺、高半胱胺酸亞砷亞胺、丁硫胺酸砷、戊硫胺酸亞砷亞胺、己硫胺酸亞砷亞胺、庚硫胺酸亞砷亞胺)、另外(金屬)螯合劑(例如羥基脂肪酸、棕櫚酸、植酸、乳鐵蛋白(lactoferrin))、醇酸(例如，檸檬酸、乳酸、蘋果酸)、腐殖酸、膽汁酸、膽汁提取物、膽紅素、膽綠素、EDTA、EDDS、EGTA及其衍生物、不飽和脂肪酸及其衍生物(例如，次亞麻油酸、亞麻油酸、油酸)、葉酸及其衍生物、泛醌及泛醇以及其衍生物、維生素C及衍生物(例如，抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸磷酸鎂、抗壞血酸乙酸酯(ascorbyl acetate))、生育酚及衍生物(例如，維生素E乙酸酯)、維生素A及衍生物(例如，維生素A棕櫚酸酯)以及安息香樹脂(benzoin resin)之苯甲酸松柏酯、芸香亭酸(rutinic acid)及其衍生物、糖基芸香苷(glycosylrutin)、阿魏酸、呋喃亞甲基葡萄糖醇、肌肽、丁基羥基甲苯、丁基羥基甲氧苯、正二氫愈創酸、三羥苯丁酮、尿酸及其衍生物、甘露糖及其衍生物、超氧化歧化酶、N-[3-(3,5-二-

三級丁基-4-羥苯基)丙醯基]對胺基苯磺酸(及其鹽，例如二鈉鹽)、硒及其衍生物(例如，甲硫胺酸硒)、二苯乙烯及其衍生物(例如，二苯乙烯氧化物、反式-二苯乙烯氧化物)，及根據本發明適合的提及之彼等活性成分之衍生物(鹽、酯、醚、糖、核苷酸、核苷、肽及脂質)。亦可提及HALS (=「受阻胺光穩定劑」)化合物。

【0165】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括水溶助劑，諸如但不限於具有低碳原子數之乙氧基化或非乙氧基化單醇、二醇或多元醇或其醚(例如，乙醇、異丙醇、1,2-二丙二醇、丙二醇、丙三醇、乙二醇、乙二醇單乙醚、乙二醇單丁醚、丙二醇單甲醚、丙二醇單乙醚、丙二醇單丁醚、二乙二醇單甲醚；二乙二醇單乙醚、二乙二醇單丁醚及類似產物)。出於該目的考慮之多元醇較佳具有2至15個碳原子及至少兩個羥基。多元醇亦可含有其他官能基，尤其胺基，及/或可經氮修飾。典型實例如下：甘油、烷二醇，例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、丁二醇、己二醇以及具有100至1000道爾頓之平均分子量的聚乙二醇；具有1.5至10之固有縮合度(intrinsic degree of condensation)之工業低聚甘油混合物，例如具有40重量%至50重量%之二甘油含量的工業二甘油混合物；羥甲基化合物，尤其諸如三羥甲基乙烷、三羥甲基丙烷、三羥甲基丁烷、新戊四醇及二新戊四醇；低碳數烷基-葡糖苷，尤其在烷基中具有1至8個碳原子之低碳數烷基-葡糖苷，例如甲基及丁基葡糖苷；具有5至12個碳原子之糖醇，例如山梨糖醇或甘露糖醇；具有5至12個碳原子之糖，例如葡萄糖或蔗糖；胺基糖，例如葡糖胺；二醇胺，諸如二乙醇胺或2-胺基-1,3-丙二醇。

【0166】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括

防腐劑，諸如(但不限於)對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、苯紮氯銨(Benzalkonium chloride)、2-溴-2-硝基-丙烷-1,3-二醇、去氫乙酸、重氮烷基脲(Diazolidinyl Urea)、2-二氯-苯甲醇、DMDM乙內醯脲、甲醛溶液、甲基二溴戊二腈、苯氧基乙醇、羥甲基甘胺酸鈉、咪唑啉基脲、三氯沙(Triclosan)，及以下參考文獻中所列舉之其他物質類別：K. F. DePolo-A short textbook of cosmetology, 第7章, 表7-2、7-3、7-4及7-5, 第210-219頁。

【0167】 在某些實施例中，適合的醫藥學上可接受之賦形劑可包括細菌抑制劑，諸如(但不限於)2,4,4'-三氯-2'-羥基二苯基醚、氯己定(chlorhexidine) (1,6-二(4-氯苯基-雙胍基)己烷)或TCC (3,4,4'-三氯二苯基脲(carbanilide))。許多芳族物質及醚油亦具有抗菌特性。典型實例為含活性成分丁香酚、薄荷醇及瑞香草酚(thymol)之丁香油、薄荷油及瑞香草油。所關注之天然除臭劑為存在於萊姆花油(lime blossom oil)中之萜醇法呢醇(farnesol) (3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯-1-醇)。單月桂酸甘油酯亦已證明為抑菌劑。

【0168】 其他醫藥學上可接受之賦形劑亦可如熟習此項技術者所識別利用。

【0169】 在某些實施例中，按組合物之總重量計，醫藥學上可接受之賦形劑可以範圍介於約5 wt%、約10 wt%、約15 wt%、約20 wt%、約25 wt%、約30 wt%、約35 wt%、約40 wt%、約45 wt%或約50 wt%中之任一者至約55 wt%、約60 wt%、約65 wt%、約70 wt%、約75 wt%、約80 wt%、約85 wt%、約90 wt%、約95 wt%或約99 wt%中之任一者，或其中之任何子範圍或單一值的濃度(個別地或累積地)包括於本文所描述之醫

藥組合物中。

治療方法

【0170】 本文所揭示之調配物可用於治療先天或由外部因素諸如藥物過度劑量(例如類鴉片，諸如羥考酮、嗎啡、氫可酮、海洛因或芬太尼(fentanyl)，或諸如異丙酚(propofol)之藥劑)引起之呼吸控制病症或疾病。在某些實施例中，病症或疾病可選自呼吸抑制、睡眠呼吸中止、早產兒呼吸中止、肥胖症-換氣不足症候群、原發性肺泡換氣不足症候群、呼吸困難、高山病(altitude sickness)、低氧症、高碳酸血症及慢性阻塞性肺病(COPD)，其中呼吸抑制可由麻醉藥、鎮靜劑、抗焦慮劑、催眠劑、酒精或麻醉劑引起。在某些實施例中，向患者或個體進一步投與組合物，該組合物包含至少一種適用於治療該呼吸病症或疾病之另外化合物，諸如乙醯唑胺、阿米三嗪(almitrine)、茶鹼、咖啡鹼、甲基孕酮、血清素能調節劑、大麻素(cannabinoid)及安帕金(ampakine)。在另一實施例中，調配物與使用機械換氣裝置或氣道正壓裝置連合投與個體或在此裝置停止後投與。在某些實施例中，本文所揭示之調配物可用於治療大電導鉀通道所調節之疾病或病狀，諸如神經病症，諸如癲癇、突發性運動困難或精神分裂症；心臟病症，諸如心肌缺血或心肌低氧症；或大腦病症，諸如大腦缺血或大腦低氧症。在一個實施例中，個體為哺乳動物。在又一實施例中，哺乳動物為人類。在又一實施例中，本文所揭示之調配物可藉由吸入、局部、經口、經頰、經直腸、經陰道、肌肉內、皮下、經皮、鞘內或靜脈內途徑投與患者或個體。

製備方法

【0171】 在某些實施例中，本發明係關於一種製備本文所描述之組

合物中之任一者的方法。在某些實施例中，該方法包括組合治療有效量的本文所揭示之化合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0172】 本文所描述之各種組合物可經調配以具有用於活性劑之定製釋放曲線，諸如但不限於立即釋放曲線、控制釋放曲線、延遲釋放曲線、零級釋放曲線、一級釋放曲線、脈衝釋放曲線、體內某一位置(諸如胃腸道內之目標位置)中之靶向釋放及其類似者。

實例

【0173】 現將參照以下實例展示本發明之特定實施例。應理解，此等實例僅藉助於說明本發明來揭示且不應以任何方式限制本發明之範疇。

穩定性研究

【0174】 用表1中所呈現之調配物與活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O,N-二甲基-羥胺硫酸氫鹽)來製備調配物。

表1

樣本	調配物	濃度 mg/mL	pH
1A	10% v/v EtOH、40%丙二醇檸檬 酸鹽緩衝液	20	4.5
1B	10% v/v EtOH、40%丙二醇乙酸 鹽緩衝液		
2A	10% v/v EtOH、40% HP-β-CD檸 檬酸鹽緩衝液		
2B	10% v/v EtOH、40% HP-β-CD乙 酸鹽緩衝液		
3A	10% v/v EtOH、40% Kolliphor HS15檸檬酸鹽緩衝液		
3B	10% v/v EtOH、40% Kolliphor HS15乙酸鹽緩衝液		

【0175】 在25℃及40℃下4週之後測試表1中之樣本之穩定性。其結果呈現於下表2中。應注意，表2中之濃度為經過濾濃度之濃度。

表2

樣本	初始時間點			在25℃下4週			在40℃下4週		
	濃度 mg/mL	純度 面積%	pH	濃度 mg/mL	純度 面積%	pH	濃度 mg/mL	純度 面積%	pH
1A	20.7	100.0	4.60	19.2	100.0	4.60	20.5	100.0	4.57
1B	20.4	100.0	4.70	21.8	100.0	4.77	21.4	100.0	4.77
2A	19.0	100.0	4.49	19.9	100.0	4.46	19.9	100.0	4.44
2B	18.0	100.0	4.55	19.8	100.0	4.57	19.7	99.89 RRT 1.35=0. 11	4.51
3A	19.6	100.0	4.71	22.5	100.0	4.65	22.7	100.0	4.67
3B	20.0	100.0	4.73	20.5	100.0	4.65	21.8	100.0	4.69

【0176】 製備具有15 mg/mL濃度之另一實施例，且在40℃及60℃下歷經2週之時程測試穩定性。使用50%聚乙二醇在4.0及5.0之pH下製備15 mg/mL濃度。穩定性研究之結果呈現於表3-5中。

表3：初始時間點時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 pH 4.0，40℃	14.14	3.89	RRT 0.70-0.71 = 0.08	0.08
50% PEG300 pH 5.0，40℃	14.57	4.9	RRT 0.70-0.71 = <0.05	<0.05

表4：1週時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 pH 4.0 , 40℃	14	3.87	RRT 0.70-0.71 = 0.13	0.13
50% PEG300 pH 4.0 , 60℃	13.8	3.74	RRT 0.61-.062 = 0.43 RRT 0.70-0.71 = 0.6 RRT 0.81 = 0.06 RRT 0.90 = 0.15 RRT 0.93-0.94 = 0.1 RRT 1.16-1.18 = 0.1	1.43
50% PEG300 pH 5.0 , 40℃	13.91	4.92	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
50% PEG300 pH 5.0 , 60℃	14.45	4.7	RRT 0.61-.062 = 0.6 RRT 0.70-0.71 = 0.22 RRT 0.81 = 0.09 RRT 0.90 = 0.13 RRT 0.93-0.94 = 0.09 RRT 1.16-1.18 = 0.09	1.23

表5：2週時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 pH 4.0 , 40℃	14.26	3.97	RRT 0.66-0.67 = 0.05 RRT 0.76 = 0.2	0.25
50% PEG300 pH 4.0 , 60℃	13.9	3.77	RRT 0.66-0.67 = 0.42 RRT 0.70-0.71 = 0.14 RRT 0.76 = 0.73 RRT 0.85 = 0.07 RRT 0.93-0.94 = 0.44 RRT 0.96 = 0.11 RRT 1.16-1.18 = 0.1	2.01
50% PEG300 pH 5.0 , 40℃	14.51	5.02	RRT 0.66-0.67 = 0.08 RRT 0.76 = 0.08	0.16
50% PEG300 pH 5.0 , 60℃	14.34	4.69	RRT 0.66-0.67 = 0.61 RRT 0.76 = 0.37 RRT 0.85 = 0.11 RRT 0.93-0.94 = 0.31 RRT 0.96 = 0.11 RRT 0.97 = 0.12 RRT 1.16-1.18 = 0.1 RRT 1.22 = 0.05	1.77

【0177】 製備具有25 mg/mL之濃度的另一實施例，且在40℃及60℃下歷經2週之時程測試穩定性。使用50%聚乙二醇在4.0及5.0之pH下製備25 mg/mL濃度。穩定性研究之結果呈現於表6-8中。

表6：初始時間點時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 pH 4.0，40℃	22.97	4.01	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
50% PEG300 pH 5.0，40℃	23.87	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.05	0.05

表7：1週時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 pH 4.0，40℃	22.28	4.03	RRT 0.70-0.71 = 0.13	0.13
50% PEG300 pH 4.0，60℃	21.99	3.87	RRT 0.61-.062 = 0.32 RRT 0.70-0.71 = 0.36 RRT 0.81 = 0.05 RRT 0.90 = 0.14 RRT 0.93-0.94 = 0.08 RRT 1.16-1.18 = 0.09	1.04
50% PEG300 pH 5.0，40℃	22.91	4.88	RRT 0.70-0.71 = 0.07	0.07
50% PEG300 pH 5.0，60℃	22.76	4.64	RRT 0.61-.062 = 0.66 RRT 0.70-0.71 = 0.29 RRT 0.81 = 0.1 RRT 0.90 = 0.2 RRT 0.93-0.94 = 0.11 RRT 1.16-1.18 = 0.12	1.48

表8：2週時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 pH 4.0，40℃	23.17	4.05	RRT 0.76 = 0.18	0.18
50% PEG300 pH 4.0，60℃	22.39	4	RRT 0.66-0.67 = 0.36 RRT 0.70-0.71 = 0.11 RRT 0.76 = 0.97 RRT 0.85 = 0.06 RRT 0.93-0.94 = 0.37 RRT 0.97 = 0.12 RRT 1.16-1.18 = 0.12 RRT 1.22 = 0.07	2.17
50% PEG300 pH 5.0，40℃	21.75	4.72	RRT 0.66-0.67 = 0.08 RRT 0.81 = 0.07	0.15
50% PEG300 pH 5.0，60℃	23.37	4.65	RRT 0.66-0.67 = 0.6 RRT 0.70-0.71 = 0.05 RRT 0.76 = 0.38 RRT 0.85 = 0.11 RRT 0.93-0.94 = 0.39	1.96

			RRT 0.96 = 0.06 RRT 0.97 = 0.15 RRT 1.16-1.18 = 0.15 RRT 1.22 = 0.09	
--	--	--	---	--

【0178】 此外，使用具有50 mg/mL濃度之不同賦形劑在5.0之pH下進行穩定性測試。穩定性測試之結果呈現於下表9-11中。

表9：初始時間點時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 10% EtOH 40°C	47.34	4.98	RRT 0.70-0.71 = 0.07	0.07
50% PEG300 15%甘油 40°C	41.17	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.07	0.07
50% PEG300 10% DMA	47.03	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
50% PG	45.33	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
80% PG	45.63	5.09	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06

表10：1週時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 10% EtOH 40°C	48.17	4.54	RRT 0.76 = 0.11	0.11
50% PEG300 10% EtOH 60°C	47.13	4.51	RRT 0.66-0.67 = 0.22 RRT 0.76 = 0.3 RRT 0.93 = 0.07 RRT 0.97 = 0.09 RRT 1.18 = 0.1 RRT 1.22 = 0.09	0.88
50% PEG300 15%甘油 40°C	43.67	4.84	RRT 0.76 = 0.09	0.09
50% PEG300 15%甘油 60°C	42.78	4.65	RRT 0.66-0.67 = 0.32 RRT 0.76 = 0.33 RRT 0.78 = 0.07 RRT 0.85 = 0.07 RRT 0.93 = 0.17 RRT 0.97 = 0.1 RRT 1.18 = 0.11 RRT 1.22 = 0.16	1.26

50% PEG300 10% DMA 40°C	48.42	4.77	RRT 0.76 = 0.1	.1
50% PEG300 10% DMA 60°C	46.9	4.82	RRT 0.66-0.67 = 0.36 RRT 0.76 = 0.27 RRT 0.85 = 0.07 RRT 0.93 = 0.19 RRT 0.97 = 0.1 RRT 1.18 = 0.12 RRT 1.22 = 0.15	1.26
50% PG 40°C	46.3	4.84	RRT 0.76 = 0.07	0.07
50% PG 60°C	46.57	4.84	RRT 0.76 = 0.21 RRT 0.89 = 0.07	0.28
80% PG 40°C	46.5	5.12	RRT 0.76 = 0.07	0.07
80% PG 60°C	46.69	5.07	RRT 0.76 = 0.07 RRT 0.89 = 0.12 RRT 0.90 = 0.06	0.25

表11：2週時之結果

樣本	分析 (mg/mL)	pH	存在之雜質	總雜質
50% PEG300 10% EtOH 40°C	48.27	4.41	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.16	0.16
50% PEG300 10% EtOH 60°C	47.07	4.63	RRT 0.66-0.67 = 0.24 RRT 0.76 = 0.92 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = 0.05 RRT 0.89 = <0.05 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = 0.15 RRT 0.96 = <0.05 RRT 0.97 = 0.12 RRT 1.18 = 0.13 RRT 1.22 = 0.1	1.7
50% PEG300 15%甘油 40°C	44.14	4.74	RRT 0.66-0.67 = 0.06 RRT 0.76 = 0.12	0.18
50% PEG300 15%甘油 60°C	41.77	4.69	RRT 0.66-0.67 = 0.41 RRT 0.76 = 0.4 RRT 0.78 = 0.13 RRT 0.85 = 0.11 RRT 0.89 = <0.05 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = 0.33 RRT 0.96 = 0.05 RRT 0.97 = 0.17 RRT 1.18 = 0.17	1.93

			RRT 1.22 = 0.15	
50% PEG300 10% DMA 40°C	48.46	4.68	RRT 0.66-0.67 = 0.07 RRT 0.76 = 0.14	0.21
50% PEG300 10% DMA 60°C	47.08	4.88	RRT 0.66-0.67 = 0.4 RRT 0.76 = 0.54 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = 0.08 RRT 0.89 = <0.05 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = 0.27 RRT 0.96 = 0.05 RRT 0.97 = 0.15 RRT 1.18 = 0.16 RRT 1.22 = 0.15	1.79
50% PG 40°C	47.1	4.74	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.09	0.09
50% PG 60°C	46.83	4.79	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.42 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = <0.05 RRT 0.89 = 0.14 RRT 0.90 = 0.08 RRT 0.93 = <0.05 RRT 0.96 = <0.05 RRT 0.97 = <0.05 RRT 1.18 = <0.05 RRT 1.22 = <0.05	0.65
80% PG 40°C	46.91	5.06	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.08	0.08
80% PG 60°C	47.2	5.05	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.26 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = 0.22 RRT 0.89 = 0.12 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = <0.05 RRT 0.96 = <0.05 RRT 0.97 = <0.05 RRT 1.18 = <0.05 RRT 1.22 = <0.05	0.6

隨pH而變的調配物之溶解度

【0179】 進行pH溶解度研究以評定在IV調配物之合理pH下調配活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-脛胺)作為簡單緩衝溶液的可行性。

【0180】 方法：製備在pH 2.5的100 mM檸檬酸中濃度為約107 mg/mL的活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)及H₂SO₄溶液。將此溶液之約150 μL等分試樣轉移至6個單獨的玻璃HPLC小瓶中。如表12中所示，用6N氫氧化鈉將各等分試樣滴定至3-5.5範圍內之不同pH值。在室溫下使用回轉振盪器振盪所有樣本(包括pH 2.5之溶液)隔夜。在振盪之後，以肉眼評估樣本之沈澱物之存在，且接著經由0.45 μm針筒尖端過濾器(4 mm直徑)以3000 rpm旋轉過濾20 min。量測濾過物之最終pH值。接著適當稀釋濾過物且使用HPLC分析活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)·H₂SO₄濃度。

【0181】 結果：在振盪隔夜之前及之後樣本之pH值、外觀以及樣本之濃度展示於表12中。在2.5、3.0及3.5之目標pH值下製備的溶液為澄清的(無過量固體存在)且因此此等樣本之濃度值不表示飽和溶解度值。

表12. pH溶解度結果

目標pH	初始pH	振盪及過濾之後 的最終pH	振盪之後的外觀	活性劑·H ₂ SO ₄ 濃 度(mg/mL)
2.5	2.51	2.42	澄清溶液	104.1
3.0	3.05	3.00	澄清溶液	99.8
3.5	3.51	3.51	澄清溶液	101.6
4.0	4.00	3.79	沈澱物	20.8
4.5	4.55	4.37	沈澱物	3.46
5.0	4.93	4.52	沈澱物	2.73
5.5	5.63	5.02	沈澱物	0.99

隨pH而變的穩定性

【0182】 已評估活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)具有5.6之pKa及約0.18 mg/mL之理論游離鹼溶解度。因此，本發明人咸信對於高於約pH 3.6之預期產物濃度，藥物之溶解度變得不充分。然而，藥物產物將在輸注之前稀釋且接著緩慢靜脈內輸注，且此類低pH不大可能呈現安全性或患者舒適度問題，但藥物在溶液中之穩

定性可為此低pH之問題。此實驗之目的為評定隨pH而變的藥物之穩定性。

【0183】 此實驗中之關鍵考慮因素為所使用之藥物及緩衝液之濃度。使用緩衝液為必需的，因為若在實驗期間pH顯著變化，則資料無意義。然而，期望使緩衝液保持在最小強度以使緩衝液催化之影響降至最低。可藉由保持藥物濃度較低而使緩衝液強度減至最小。保持藥物濃度較低亦使具有溶解度限制(亦即自溶液中沈澱出藥物)之資料混淆減至最小。

【0184】 方法：藉由用1N NaOH/1N HCl滴定含有兩種緩衝劑之250 mL單一儲備液且在預定pH值下移除50 mL等分試樣來製備含有約10 mM在pH範圍2-6中之檸檬酸及甘胺酸中之各者的緩衝溶液。藉由將約25 mg具有活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O,N-二甲基-脘胺) H₂SO₄之化合物溶解於約23 mL給定緩衝液中，將pH調節至目標且在量瓶中將體積補充至25.0 mL而在pH 2-5之緩衝液中製備1 mg/mL之溶液。類似地但在0.25 mg/mL之較低藥物濃度下使用6.68 mg具有活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡啶-2-基)-O,N-二甲基-脘胺) H₂SO₄之化合物來製備pH 6之溶液。

【0185】 將緩衝溶液中之各者經由0.2 μm聚醚砜針筒過濾器過濾至先前已用70%乙醇沖洗且在層流淨化罩中乾燥的量瓶中。在過濾之後，將各緩衝溶液在先前用70%乙醇沖洗且在層流淨化罩中乾燥的5 mL血清小瓶中分成10個等分試樣(各2.5 mL之9個等分試樣及2 mL之1個等分試樣)。在層流淨化罩中進行等分試樣之過濾及製備。提供各緩衝溶液之2 mL等分試樣用於T0分析(HPLC分析及相關物質)。在九個2.5 mL等分試樣中，在各40°C及60°C下儲存三個等分試樣，在25°C下儲存兩個等分試樣且在-

70℃ 下儲存一個等分試樣。在1週、2週及4週儲存之後，評估儲存於40℃及60℃ 下之樣本的物理外觀、pH、分析及相關物質。25℃ 及-70℃ 下之樣本充當待在必要時分析之對照物。

【0186】 結果：pH穩定性資料展示於表13中。所有樣本在40℃ 及60℃ 下至多4週之儲存內保持澄清、無色及無顆粒。所有樣本之pH值在兩種儲存溫度下保持相對恆定持續至多4週。分析及雜質資料兩者指示溶液在pH 2下相較於所評估之剩餘pH值顯著較不穩定。在pH範圍3-6中未觀測到特定趨勢。60℃ 下之pH穩定性概況展示於圖1中(雜質%)。

表13. pH穩定性

測試	目標pH	初始	40℃ 儲存			60℃ 儲存		
			1週	2週	4週	1週	2週	4週
pH	2	1.96	2.02	1.98	2.00	2.00	1.99	2.01
	3	3.02	3.05	3.05	3.06	3.07	3.03	3.07
	4	4.00	3.94	3.96	3.96	3.94	3.96	3.97
	5	5.03	4.90	4.95	4.97	4.92	4.93	4.98
	6	6.05	5.88	6.02	5.98	5.87	6.03	6.01
分析	2	1.02	0.997	0.975	0.970	0.929	0.754	0.754
	3	0.984	0.984	0.987	0.991	0.971	0.952	0.952
	4	1.01	0.999	1.006	1.012	0.992	0.979	0.979
	5	1.01	0.989	0.992	0.977	0.977	0.947	0.947
	6	0.260	0.257	0.253	0.251	0.247	0.234	0.234
雜質	2	n.d.	0.58	1.48	2.49	3.83	9.89	14.34
	3	n.d.	n.d.	0.19	0.41	0.71	1.20	2.19
	4	n.d.	n.d.	0.17	0.22	n.d.	0.52	1.02
	5	n.d.	n.d.	0.26	n.d.	n.d.	0.62	1.10
	6	n.d.	n.d.	0.25	0.28	0.56	0.87	1.65

n.d. = 未偵測到

隨pH而變的穩定性 - pH之狹窄範圍

【0187】 上文所描述之pH穩定性研究展示化合物在pH 2.0下不穩定但在較高pH值下更穩定。因此，在pH範圍2-3.6中評估化合物之穩定性。

【0188】 方法：藉由用1N NaOH/1N HCl滴定含有兩種緩衝劑之250 mL單一儲備液且在預定pH值下移除50 mL等分試樣來製備含有約10 mM

在pH範圍2-3.6中之檸檬酸及甘胺酸中之各者的緩衝溶液。藉由將約25 mg化合物溶解於約23 mL給定緩衝液中，將pH調節至目標且在量瓶中將體積補充至25.0 mL而在緩衝液中製備1 mg/mL之溶液。

【0189】 將緩衝溶液中之各者經由0.2 μm聚醚砜針筒過濾器過濾至先前用70%乙醇沖洗且在層流淨化罩中乾燥的量瓶中。在過濾之後，將各緩衝溶液在先前用70%乙醇沖洗且在層流淨化罩中乾燥的5 mL血清小瓶分成9個等分試樣。在層流淨化罩中進行等分試樣之過濾及製備。在九個等分試樣中，在各40°C及60°C下儲存三個等分試樣，在25°C下儲存兩個等分試樣且提供一個等分試樣用於T0測試。在T0時且在40°C及60°C下1週、2週及4週儲存之後，評估樣本之pH、分析及相關物質。在25°C下儲存之樣本充當待在必要時分析之對照物。結果呈現於表14及圖2中。

【0190】 此研究得到最值得注意的結果為，在40°C及60°C儲存期間，雜質含量隨著在所研究之全部pH範圍內pH值增加而顯著降低。此意謂調配物之pH之任何增加引起在水性調配物可行之pH範圍內的穩定性之改善。

表14.活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-脛胺)之pH穩定性 - 狹窄pH範圍

測試	目標pH	初始	40°C 儲存			60°C 儲存		
			1週	2週	4週	1週	2週	4週
pH	2.0	2.00	2.00	1.98	1.98	2.00	1.97	1.89
	2.3	2.33	2.36	2.32	2.33	2.36	2.34	2.28
	2.7	2.72	2.73	2.72	2.73	2.75	2.74	2.67
	3.0	3.02	3.04	3.05	3.04	3.05	3.04	3.00
	3.3	3.31	3.35	3.35	3.34	3.36	3.34	3.34
	3.6	3.62	3.64	3.70	3.64	3.65	3.70	3.64
分析	2.0	0.981	0.955	0.959	0.956	0.913	0.851	0.786
	2.3	0.987	0.984	0.993	0.995	0.961	0.932	0.916
	2.7	0.987	0.981	0.985	1.019	0.978	1.144	0.987
	3.0	1.005	1.01	0.987	1.027	0.991	0.975	0.987
	3.3	1.019	1.02	1.01	1.047	0.97	0.995	1.027

	3.6	0.996	0.991	0.985	0.991	0.979	0.958	0.979
雜質	2.0	0.14	0.99	1.55	2.84	3.87	7.56	13.99
	2.3	0.09	0.47	0.63	1.70	1.81	3.53	6.30
	2.7	n.d.	0.22	0.37	0.61	0.97	1.76	3.9
	3.0	n.d.	0.21	0.34	0.58	0.61	1.27	1.82
	3.3	n.d.	n.d.	n.d.	0.25	0.41	0.69	1.26
	3.6	0.12	n.d.	n.d.	0.17	0.36	0.62	0.99

n.d. = 未偵測到

藥物物質穩定性

【0191】 方法：在40℃及60℃中之各者下將大約100 mg API (批次009MSB058)儲存於封閉I型玻璃瓶中。在T0時及1週、2週及4週儲存之後分析樣本之外觀及純度百分比。

【0192】 結果：如表15中所示，API即使在60℃下亦非常穩定持續4週。在視覺上，不存在降解跡象(亦即變色等)。

表15.藥物物質穩定性

測試	儲存條件	T = 0	T = 1週	T = 2週	T = 4週
外觀	40℃	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	60℃				
純度(%)	40℃	100.00	99.92	99.90	100.00
	60℃		99.76	100.00	100.00
相關物質	40℃	n.d.	總計0.08	總計0.10	n.d.
	60℃		總計0.24	n.d.	n.d.

n.d. = 未偵測到

簡單原型穩定性

【0193】 進行實驗以確定API在簡單調配物原型中之穩定性。製備濃度為25 mg/mL API作為游離鹼之溶液，其對應於35 mg/mL具有活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-脘胺) (亦稱為具有式(I)之化合物) H₂SO₄的化合物。

【0194】 方法：如表16中所示，製備總共9種原型，其包括簡單緩衝溶液、共溶劑系統以及非水性溶液。

表16.用於穩定性評估之活性劑(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)原型

原型編號	描述
1	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於50 mM檸檬酸鹽中，pH 3.0
2	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於含50% v/v PEG-400之水中
3	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於含50%v/v PEG-400之水中，用1N NaOH調節至pH 4.4
4	30 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於100% PEG-400中
5	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於100%丙二醇中
6	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於含50% v/v PEG-400之乙酸鹽溶液(約40 mM乙酸鈉及約100 mM氫氧化鈉)中
7	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於含50% v/v丙二醇之乙酸鹽溶液(約40 mM乙酸鈉及約100 mM氫氧化鈉)中
8	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於含50% v/v PEG-400之乙酸鹽溶液(約40 mM乙酸銨及約100 mM氫氧化銨)中
9	35 mg/mL具有式(I)之化合物.H ₂ SO ₄ 於含70% v/v丙二醇之乙酸鹽溶液(約40 mM乙酸銨及約100 mM氫氧化銨)中

【0195】 原型6、7及8在製備期間引起顯著沈澱且因此不進一步評估。剩餘原型在2-8℃、RT、40℃及60℃下儲存於血清小瓶中。在所選時間點處分析儲存於2-8℃及RT下之樣本。

【0196】 結果：資料提供於表17至表22中。發現水溶液緩衝之調配物(原型1號)在室溫下且在冷凍下穩定，但在加速條件下觀測到一些降解。在60℃下2週之後在40℃下8週之後，已觀測到描述為一個或兩個雪花樣顆粒的極小量之沈澱物。由於此沈澱物在60℃儲存期間之出現與主要雜質峰之實際降低一致，所以因此正在研究降解物不溶的可能性。

【0197】 原型2號在不進行pH調節之50% PEG/50%水中不穩定。不穩定性大概歸因於此調配物之低pH。發現藥物在原型3號中更穩定，其具有相同的50% PEG鹼且亦含有足夠的氫氧化鈉以使表觀pH達至約4.5。類似地，良好的穩定性見於原型9號中，70%丙二醇/30%水與乙酸銨緩衝液使表觀pH達至約5.3。在鹽於PEG或丙二醇之簡單溶液中亦發現良好穩定性，此大概係由於不存在水作為反應物。

表17.原型1號之穩定性

調配物1號					
參數	溫度	初始	1週	2週	4週
pH	2-8℃	2.97	3.04	--	--
	RT		3.04	--	3.07
	40℃		2.99	3.01	3.06
	60℃		3.01	3.02	2.97
分析	2-8℃	35.73	36.22	NA	NA
	RT		35.93	--	35.31
	40℃		34.83	35.40	33.96
	60℃		37.90	34.63	31.89
雜質	2-8℃	n.d.	n.d.	--	--
	RT		n.d.	--	n.d.
	40℃		n.d.	0.35	0.52
	60℃		0.73	0.49	0.51

表18.原型2號之穩定性

調配物2號					
參數	溫度	初始	1週	2週	4週
pH	RT	2.00	2.01	NA	2.07
	40℃		2.04	2.03	2.11
	60℃		2.04	2.14	2.36
分析	RT	33.93	35.26	NA	34.47
	40℃		35.30	34.81	33.92
	60℃		33.70	31.77	27.45
雜質	RT	n.d.	0.39	0.39	1.10
	40℃		0.92	0.92	2.53
	60℃		2.11	2.11	11.99

表19.原型3號之穩定性

調配物3號					
參數	溫度	初始	1週	2週	4週
pH	2-8℃	4.38	4.51	NA	NA
	RT		4.40	NA	4.52
	40℃		4.20	4.43	4.41
	60℃		4.16-3.88	4.22	4.27
分析	2-8℃	22.17	37.31	NA	NA
	RT		36.23	NA	36.03
	40℃		35.66	36.53	35.96
	60℃		35.33	34.70	34.14
雜質	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	n.d.	0.90
	60℃		0.62	1.50	1.91

表20.原型4號之穩定性

調配物4號					
參數	溫度	初始	1週	2週	4週
分析	2-8℃	27.94	30.18	NA	NA
	RT		30.20	NA	30.31
	40℃		29.91	29.89	30.19
	60℃		29.24	29.60	29.97
雜質	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	n.d.	n.d.
	60℃		0.50	0.50	0.37

表21.原型5號之穩定性

調配物5號：					
參數	溫度	初始	1週	2週	4週
分析	2-8℃	28.97	36.22	NA	NA
	RT		36.23	NA	36.00
	40℃		35.16	35.63	36.03
	60℃		35.56	35.33	35.56
雜質	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	0.12	0.27
	60℃		0.23	0.74	0.99

表22.原型9號之穩定性

調配物9號					
參數	溫度	初始	1週	2週	4週
pH	2-8℃	5.28	5.27	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		5.26	5.35	
	60℃		5.25	5.34	
分析	2-8℃	35.50	34.40	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		34.36	34.62	
	60℃		34.69	34.55	
雜質	2-8℃	n.d.	n.d.	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		n.d.	n.d.	
	60℃		n.d.	0.39	

【0198】 自狹窄範圍pH穩定性研究顯而易見，即使在所研究範圍之上半部分中，隨著pH增加，穩定性實質上得到改善。pH之上限由藥物溶

解度定義，使得需要溶解的藥物之濃度之降低將允許在較高pH下調配產物，此將改善產物之穩定性。特定言之，使濃度降低一半允許調配物pH增加約0.3單位，且如表6中可見，0.3單位pH增加實質上改善調配物之穩定性。基於此考慮因素，決定將調配物中之(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)濃度自25 mg/mL降低至10 mg/mL且將目標pH自3.0增加至3.2。緩衝液濃度自50 mM成比例地降低至20 mM。最終調配物提供於表23中。

表23.最終調配物

組分	功能	濃度	% w/w
(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)	活性	10 mg/mL (作為游離鹼)	1.386 (作為鹽)
檸檬酸，無水，USP	緩衝液	20 mM	0.384
1 N氫氧化鈉	將pH調節至3.2	q.s.	q.s.
用於注射之無菌水，USP	溶劑	q.s.	q.s.

調配物研究

【0199】 進行研究以調配具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)以用於肌肉內(IM)投與作為用於物質誘導之呼吸抑制的治療。

【0200】 研究係由在小型豬中進行生物等效性(BE)研究組成。在研究中如下測試具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)之兩種調配物：

調配物1：20 mg/mL於50/50丙二醇/乙酸鹽緩衝液中，pH約4.8

調配物2：20 mg/mL於25/15/10/50丙二醇/Kolliphor HS 15/乙醇/乙酸鹽緩衝液中，pH約4.6

【0201】 對於IV投與，小型豬(n=3)在頸靜脈處經由血管進入口(vascular access port；VAP)接受單次IV彈丸注射(bolus) (1-2分鐘)投與

具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-脘胺)。對於IM投與，小型豬(n=3)經由側頸肌肉(在耳朵後方)接受單次IM投與具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-脘胺)。動物在給藥當天正午之前給藥。途徑允許自IV及IM投與測定具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-脘胺)之藥代動力學。

【0202】 調配物1及2兩者之穩定性資料呈現於下表24中。12週穩定性結果指示IM調配物在室溫(25°C /60% RH)及加速條件(40°C /75% RH)下穩定。

表24 - 對於IM調配物，至12週之穩定性資料

調配物1 - 室溫(25°C/60% RH)						
樣本描述	pH	分析%	相關化合物	未知雜質	總雜質	mg/mL
T = 0	4.6	96.7	0.05	<0.05%	0.05%	19.34
T= 2週	4.6	96.5	0.05	<0.05%	0.05%	19.31
T= 6週	4.7	98.8	0.05	<0.05%	0.05%	19.75
T= 12週	4.6	96.9	0.08	<0.05%	0.08%	19.38
調配物2 - 室溫(25°C/60% RH)						
T = 0	4.4	100.3	<0.05	<0.05%	<0.05%	20.06
T= 2週	4.3	94.1	0.05	<0.05%	0.05%	18.83
T= 6週	4.4	101.6	0.06	<0.05%	0.06%	20.32
T= 12週	4.4	106.6	0.09	<0.05%	0.09%	21.32
調配物1 - 加速條件(40°C/75% RH)						
T = 0	4.6	96.7	0.05	<0.05%	0.05%	19.34
T= 2週	4.6	97.6	0.07	<0.05%	0.07%	19.51
T= 6週	4.7	102.1	0.12	<0.05%	0.12%	20.41
T= 12週	4.7	97.5	0.06	0.09%	0.15%	19.5
調配物2 - 加速條件(40°C/75% RH)						
T = 0	4.4	100.3	<0.05	<0.05%	<0.05%	20.06
T= 2週	4.4	94.2	0.08	<0.05%	0.08%	18.83
T= 6週	4.4	102.0	0.15	<0.05%	0.15%	20.39
T= 12週	4.4	96.6	0.33	<0.05%	0.33%	19.32

小型豬之三期藥代動力學(PK)研究

【0203】 在雄性哥廷根(Gottingen)小型豬(n=3)中進行PK研究，該等雄性哥廷根小型豬使用表25中所概述之給藥方案以單次IV及後續IM劑量投與。在劑量事件之間存在最少3天清除期。

表25 - 小型豬研究組分配及劑量含量

劑量組	劑量事件	動物之數目(雄性)	測試品/調配物	給藥途徑	劑量(mg/kg)	劑量濃度(mg/mL)	劑量體積(mL/kg)
1	1	3	IV調配物：具有式(I)之化合物+水/檸檬酸鹽緩衝液水溶液，pH 3.2，10 mg/mL	IV	4.8	10	0.48
1	2	3	IM調配物1	IM	4.8	20	0.24
1	3	3	IM調配物2	IM	4.8	20	0.24

【0204】 IV劑量組1之平均劑量為4.79 +/- 0.012 mg/kg。IM劑量組2之平均劑量為4.82 +/- 0.036 mg/kg。IM劑量組3之平均劑量為4.79 +/- 0.033 mg/kg。所有各組標稱劑量均為4.8 mg/kg。此等劑量係基於具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)於劑量調配物(校正純度、水及鹽含量)中之標稱濃度。

【0205】 對於IV投與，小型豬(n=3)在頸靜脈處經由血管入口(VAP)接受單次IV彈丸注射(1-2分鐘)投與具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)。對於IM投與，小型豬(n=3)經由側頸肌肉(在耳朵後方)接受單次IM投與各IM調配物。對於各劑量事件，在8個時間點處收集血液樣本：給藥後0.083、0.167、0.25、0.5、1、2、4及24小時。針對任何治療相關作用/毒性及/或耐受性每日兩次進行一般觀測。表26包括具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)之血漿濃度描述性統計。表27說明具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)之血漿濃度藥代動力學參數。

表26 - 血漿濃度描述性統計

劑量事件	時間(h)	N	平均值(ng/mL)	SD (ng/mL)
1	0.083	3	2820.0	857.5
1	0.167	3	2013.3	459.4
1	0.25	3	1496.7	373.1
1	0.5	3	1019.0	266.6
1	1	3	518.7	162.0
1	2	3	185.7	47.1
1	4	3	40.0	15.5
1	24	3	0.8	0.2
2	0.083	3	211.3	102.2
2	0.167	3	328.7	205.0
2	0.25	3	399.3	251.2
2	0.5	3	465.7	314.6
2	1	3	424.0	138.2
2	2	3	279.3	29.1
2	4	3	143.0	52.7
2	24	3	2.0	1.4
3	0.083	3	308.0	244.2
3	0.167	3	356.3	157.4
3	0.25	3	442.7	148.4
3	0.5	3	547.7	58.7
3	1	3	601.3	25.0
3	2	3	389.7	63.4
3	4	3	121.0	16.5
3	24	3	1.0	0.4

表27 - 小型豬血漿濃度藥代動力學參數

劑量事件	劑量含量	R _{sq}	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{last} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{INF} (hr*ng/mL)
1	4.8 mg/kg IV	0.964	3.0	0.083	2820	24	2313	2316
2	4.8 mg/kg IM	0.998	3.2	0.5	466	24	2617	2626
3	4.8 mg/kg IM	0.989	2.7	1	601	24	2711	2715

【0206】 圖3呈現直至24小時及圖4直至4小時平均血漿濃度相對於時間之曲線圖。當解釋此PK資料時，應注意，針對小型豬之生物等效性研究所選擇的4.8 mg/kg劑量為保守性的，例如在先前研究中，所測試之最高劑量為30 mg/kg。

血漿濃度資料及藥代動力學參數

【0207】 具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)之血漿濃度描述性統計呈現於表28中。

表28 - 具有式(I)之化合物之血漿濃度描述性統計(N=3)

時間(h)	劑量事件	平均值(ng/mL)	SD (ng/mL)
0.083	1	2820.0	857.5
0.167	1	2013.3	459.4
0.25	1	1496.7	373.1
0.5	1	1019.0	266.6
1	1	518.7	162.0
2	1	185.7	47.1
4	1	40.0	15.5
24	1	0.8	0.2
0.083	2	211.3	102.2
0.167	2	328.7	205.0
0.25	2	399.3	251.2
0.5	2	465.7	314.6
1	2	424.0	138.2
2	2	279.3	29.1
4	2	143.0	52.7
24	2	2.0	1.4
0.083	3	308.0	244.2
0.167	3	356.3	157.4
0.25	3	442.7	148.4
0.5	3	547.7	58.7
1	3	601.3	25.0
2	3	389.7	63.4
4	3	121.0	16.5
24	3	1.0	0.4

【0208】 劑量事件1、2及3之藥代動力學參數呈現於表29中。在IV給藥之後，T_{max}對於組1為0.083小時。在IM給藥之後，T_{max}對於組2 (50/50丙二醇/乙酸鹽緩衝液，pH 4.8)為0.5小時且對於組3 (25/15/10/50丙二醇/Kolliphor HS15/乙醇/乙酸鹽緩衝液，pH 4.6)為1小時。T_{1/2}值對於組1為3.0小時且對於IM組2及3分別為3.2小時及2.7小時。

【0209】 對於IV給藥，C_{max}為2820 ng/mL且AUC_{last}為2313 hr*ng/mL。對於IM給藥，對於組2，C_{max}為466 ng/mL且AUC_{last}為2617 hr*ng/mL，且對於組3，C_{max}為601 ng/mL且AUC_{last}為2711 hr*ng/mL。

對於各劑量含量，C_{max}對於IV給藥比對於IM給藥更高，而AUC_{last}對於IM給藥比對於IV給藥更高。

表29 - 血漿藥代動力學參數

劑量事件	劑量含量	R _{sq}	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{last} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)
1	4.8 mg/kg IV	0.964	3.0	0.083	2820	24	2313	2316
2	4.8 mg/kg IM	0.998	3.2	0.5	466	24	2617	2626
3	4.8 mg/kg IM	0.989	2.7	1	601	24	2711	2715

【0210】 具有式(I)之化合物(N-(4,6-雙-正丙基胺基-[1,3,5]三吡-2-基)-O,N-二甲基-羥胺)之IV及IM生物可用性呈現於表30中。IV給藥之生物可用性經計算對於組2為100%及113.1%且對於組3為117.2%。

表30 - 生物可用性

劑量事件	給藥途徑	劑量含量 (mg/kg)	性別	AUC _{last} (h*ng/mL)	生物可用性 ^a
1	IV	4.8	M	2313	100%
2	IM	4.8	M	2617	113.1%
3	IM	4.8	M	2711	117.2%

^a生物可用性 = [(平均AUC_{IM}/劑量_{IM})/(平均AUC_{IV}/劑量_{IV}) * 100%

【0211】 對來自小型豬研究之結果的綜述指示，如C_{max}及曲線下面積血漿暴露(AUC)所指出，兩種IM調配物均產生快速吸收，因為C_{max}與小型豬中關於IV輸注之先前資料類似。IV調配物單次注射產生較高C_{max}及較短達至C_{max}之時間(T_{max})。根據結果，IM調配物2得到比IM調配物1更高的C_{max} (601 ng/mL相比於466 ng/mL)，且IM調配物1得到比調配物2更短的T_{max} (0.5小時相比於1小時)。根據本發明藥物動力學研究，咸信IM調配物1為具有高溶解度及較短T_{max}之簡單調配物，而，IM調配物2在大鼠及小型豬兩者中具有較高吸收率。

【0212】 為解釋簡單起見，描繪本發明方法之實施例且描述為一系列動作。然而，根據本發明之動作可以各種次序及/或同時發生，且並不

在本文中呈現及描述其他動作。此外，實施根據所揭示主題之方法並不需要所有所說明之動作。此外，熟習此項技術者將理解且瞭解，可替代地經由狀態圖或事件將方法表示為一系列相關狀態。

【0213】 在前述描述中，闡述諸如特定材料、尺寸、方法參數等之眾多特定細節，以提供對本發明之透徹理解。在一或多個實施例中，特定特徵、結構、材料或特性可以任何適合方式組合。詞「實例」或「例示性」在本文用以意謂充當實例、例子或說明。不必將本文中描述為「實例」或「例示性」之任何態樣或設計理解為比其他態樣或設計較佳或有利。實際上，使用詞「實例」或「例示性」意欲以具體方式呈現概念。如本申請案中所使用，術語「或」欲意謂包括性「或」而非排他性「或」。亦即，除非另外規定，否則或根據上下文顯而易見，「X包括A或B」意欲意謂天然包括性置換中之任一者。亦即，若X包括A；X包括B；或X包括A及B二者，則在前述情況中之任一者下均滿足「X包括A或B」。本說明書通篇提及「實施例」、「某些實施例」或「一個實施例」意謂結合實施例所描述之特定特點、結構或特徵包括於至少一個實施例中。因此，在貫穿本說明書各處出現片語「一實施例」、「某些實施例」或「一個實施例」未必均指代同一實施例。

【0214】 已參考本發明之特定例示性實施例描述本發明。因此，應在說明性意義上而非限制性意義上看待說明書及圖式。除了本文所展示及所描述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將變得顯而易見且意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。

(homopropargylic)、經取代之高炔丙基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、烯基、經取代之烯基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、醯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環或經取代之雜環；或 R^3 及 R^5 組合形成選自由以下組成之群的雙基團：3,6,9-三氧雜-十一烷-1,11-二基及3,6-二氧雜-辛烷-1,8-二基；

R^6 為H、烷基、經取代之烷基或烯基；

X為鍵、O或 NR^4 ；及

Y為N、 CR^6 或C；其中：

若Y為N或 CR^6 ，則鍵 b^1 不存在且：(i) Z為H，鍵 b^2 為單鍵，且A為CH；或(ii) Z不存在，鍵 b^2 不存在，且A為單鍵；且

若Y為C，則鍵 b^1 為單鍵，且：(i) Z為 CH_2 ，鍵 b^2 為單鍵，且A為CH；或(ii) Z為CH，鍵 b^2 為雙鍵，且A為C；

或其鹽。

【請求項2】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件1個月之後維持至少90%之該化合物。

【請求項3】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件2個月之後維持至少90%之該化合物。

【請求項4】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在60%相對濕度下25°C之加速儲存條件3個月之後維持至少90%之該化合物。

【請求項5】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在60%相對濕度下25℃之加速儲存條件2週之後維持至少95%之該化合物。

【請求項6】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在60%相對濕度下25℃之加速儲存條件1個月之後維持至少95%之該化合物。

【請求項7】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在75%相對濕度下40℃之加速儲存條件2週之後維持至少90%之該化合物。

【請求項8】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在75%相對濕度下40℃之加速儲存條件1個月之後維持至少90%之該化合物。

【請求項9】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在75%相對濕度下40℃之加速儲存條件2個月之後維持至少90%之該化合物。

【請求項10】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在75%相對濕度下40℃之加速儲存條件3個月之後維持至少90%之該化合物。

【請求項11】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在75%相對濕度下40℃之加速儲存條件2週之後維持至少95%之該化合物。

【請求項12】

如請求項1之非經腸調配物，其中該調配物在75%相對濕度下40℃之

加速儲存條件1個月之後維持至少95%之該化合物。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之非經腸調配物，其中該調配物之pH為約3.5至約5.5。

【請求項14】

如請求項13之非經腸調配物，其中pH為約4至約5。

【請求項15】

如請求項14之非經腸調配物，其中pH係選自約4.0、約4.5或約5.0。

【請求項16】

如前述請求項中任一項之非經腸調配物，其中該化合物之濃度為約10 mg/mL至約30 mg/mL。

【請求項17】

如請求項16之非經腸調配物，其中該化合物之濃度為約15 mg/mL至約25 mg/mL。

【請求項18】

如請求項17之非經腸調配物，其中該化合物之濃度係選自約15 mg/mL、約20 mg/mL或約25 mg/mL。

【請求項19】

如前述請求項中任一項之非經腸調配物，其中該賦形劑係選自乙醇、聚伸烷二醇、烷二醇、環糊精、鹽水、林格氏溶液(ringers solution)、右旋糖、聚乙二醇-羥基硬脂酸酯或其組合。

【請求項20】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含乙醇。

【請求項21】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含呈約1%至約30%、約5%至約25%或約10%至約20%之量的乙醇。

【請求項22】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含丙二醇。

【請求項23】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含呈約20%至約100%、約50%至約95%或約70%至約90%之量的丙二醇。

【請求項24】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含聚乙二醇。

【請求項25】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含呈約20%至約100%、約50%至約95%或約70%至約90%之量的聚乙二醇。

【請求項26】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含羟丙基- β -環糊精。

【請求項27】

如請求項19之非經腸調配物，其中該賦形劑包含呈約1%至約50%、約10%至約40%或約20%至約30%之量的羟丙基- β -環糊精。

【請求項28】

如前述請求項中任一項之非經腸調配物，其適用於肌肉內投與。

【請求項29】

一種提供呼吸道刺激之方法，其包含經肌肉內投與如請求項28之非經腸調配物。

【請求項30】

如請求項1之非經腸調配物，其進一步包含緩衝溶液。

【請求項31】

如請求項30之非經腸調配物，其中該緩衝溶液包含檸檬酸、甘胺酸、檸檬酸鹽或乙酸鹽。

【請求項32】

如請求項30之非經腸調配物，其中該緩衝溶液包含檸檬酸鹽。

【請求項33】

如請求項30之非經腸調配物，其中該緩衝溶液包含乙酸鹽。

【請求項34】

一種治療呼吸抑制之方法，其包含非經腸投與如請求項1至33中任一項之調配物。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該呼吸抑制係由類鴉片劑引起。

【請求項36】

如請求項34之方法，其中該呼吸抑制係由非類鴉片劑引起。

【請求項37】

如請求項34之方法，其中該呼吸抑制係由發炎引起。

【請求項38】

如請求項34之方法，其中該呼吸抑制係由感染引起。

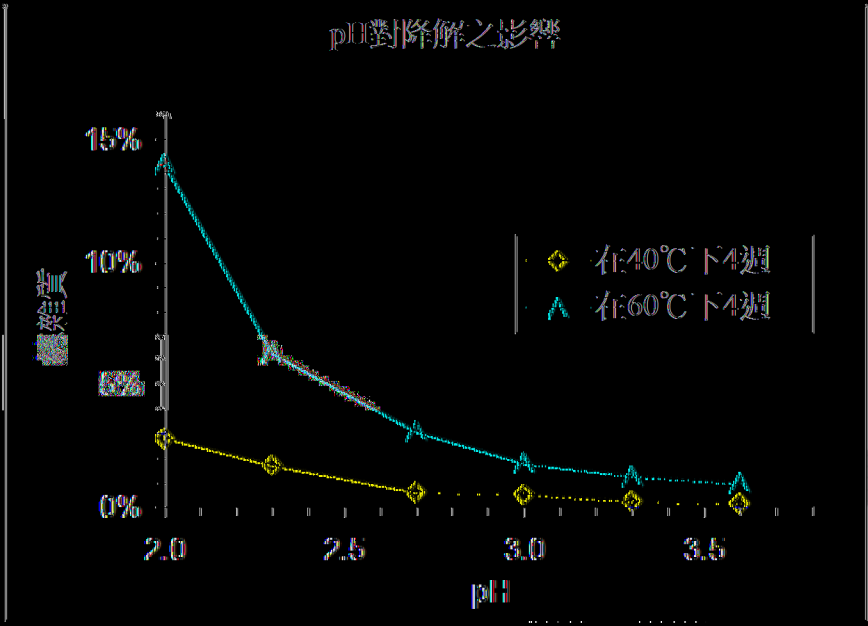
【請求項39】

如請求項37之方法，其中該調配物係以約2.0 mg/kg至約40 mg/kg、約3.0 mg/kg至約35 mg/kg、約4.0 mg/kg至約30 mg/kg、約5.0 mg/kg至約

25 mg/kg、約6.0 mg/kg至約20 mg/kg、約7.0 mg/kg至約15 mg/kg或約8.0 mg/kg至約10 mg/kg之劑量率投與。

【請求項40】

如請求項37之方法，其中該調配物係以約4.0 mg/kg至約5.0 mg/kg或約4.8 mg/kg之劑量率投與。



[(圖2)]

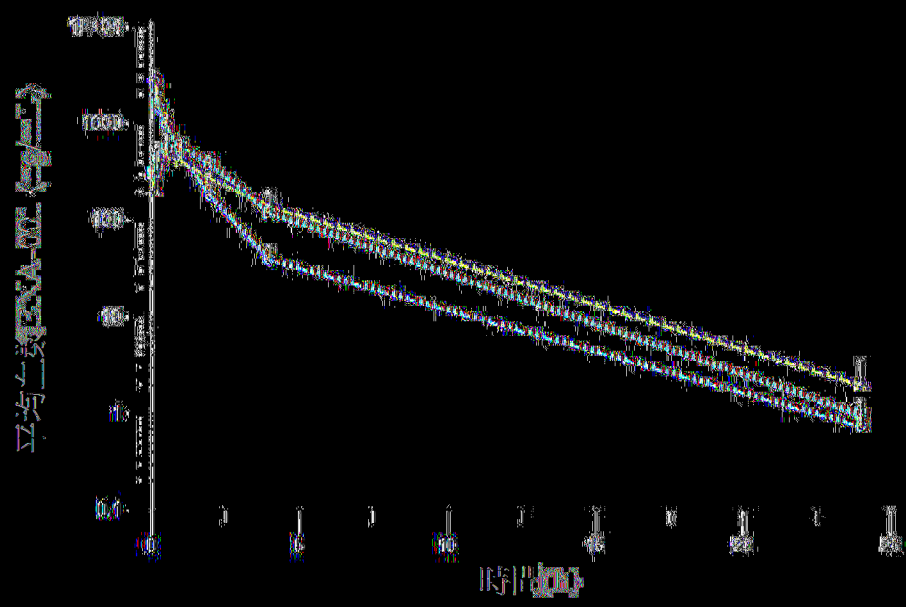


圖 11, IV, 4.8 mp/kg 圖 12, IM, 4.8mp/kg 圖 13, IM, 4.8mp/kg

[(13)]

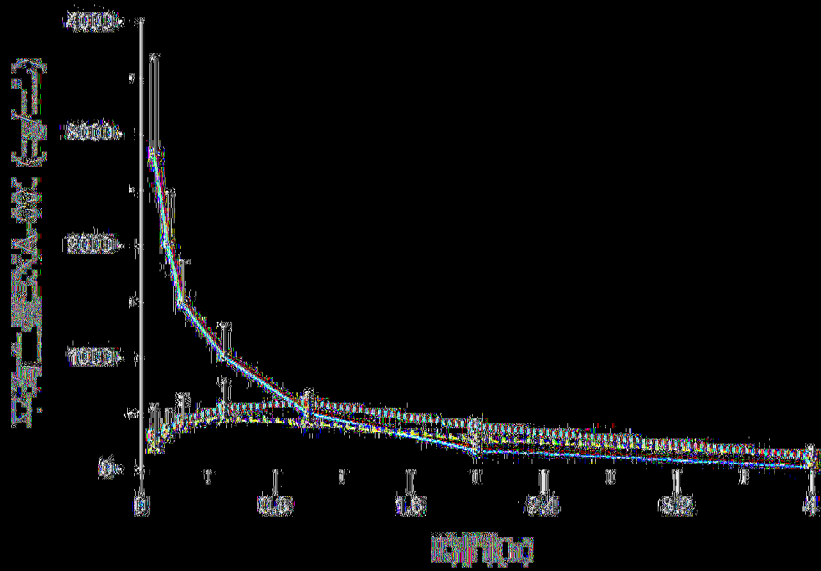


圖 1 1, IV, 4.8 mg/kg 2, IM, 4.8mg/kg 3, IM, 4.8mg/kg 4, IM, 4.8mg/kg

(1/4)