

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880006857.7

[43] 公开日 2010 年 1 月 6 日

[11] 公开号 CN 101622014A

[22] 申请日 2008.2.15

[21] 申请号 200880006857.7

[30] 优先权

[32] 2007.3.1 [33] GB [31] 0703966.2

[86] 国际申请 PCT/GB2008/000521 2008.2.15

[87] 国际公布 WO2008/104735 英 2008.9.4

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.1

[71] 申请人 雷克特本克斯乐保健（英国）有限公司

地址 英国伯克郡

[72] 发明人 克利斯托弗·波恩·夏普利奥
尼尔·海德

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰 庞东成

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 3 页

[54] 发明名称

包含丁丙诺啡和纳曲酮的改善的药用组合物

[57] 摘要

一种为胃肠外单位剂型或为适于经真皮或黏膜递送的单位剂型的镇痛药组合物，所述镇痛组合物包含丁丙诺啡和一定量的纳曲酮，从而使被递送到或到达患者血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为 100:1 ~ 5000:1。低剂量的纳曲酮可以加强丁丙诺啡的镇痛作用。本发明还提供了治疗疼痛的方法以及丁丙诺啡和纳曲酮在药剂的制造中的应用。

1. 一种为胃肠外单位剂型或适于经黏膜或真皮递送的单位剂型的镇痛组合物，所述组合物包含丁丙诺啡和一定量的纳曲酮，从而使被递送到或到达患者血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为 100:1~5000:1。

2. 如权利要求 1 所述的组合物，其中，在所述单位剂型中所述丁丙诺啡的量为 10 μg ~8 mg。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中，所述组合物所包含的丁丙诺啡和纳曲酮的比例为 120:1~1000:1，优选为 140:1~500:1，更优选为 150:1~180:1。

4. 一种治疗人类患者疼痛的方法，所述方法包括通过胃肠外途径或经真皮或黏膜途径对人类患者施用丁丙诺啡和纳曲酮，从而使被递送到或到达所述患者血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为 100:1~5000:1。

5. 丁丙诺啡和纳曲酮在用于治疗疼痛的药剂的制造中的应用，其中，所述丁丙诺啡和纳曲酮的用量使得所述药剂以 100:1~5000:1 的丁丙诺啡:纳曲酮的重量比被递送到患者或者在患者的血浆中达到所述重量比。

6. 如权利要求 5 或 6 中所述的应用方法，其中，丁丙诺啡的所述施用为每 24 小时 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重~640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。

7. 基本上与本发明的所述组合物或方法或应用相似的组合物或方法或应用。

包含丁丙诺啡和纳曲酮的改善的药用组合物

技术领域

本发明涉及含有与纳曲酮组合的丁丙诺啡的药用组合物；并且涉及丁丙诺啡和纳曲酮在所述组合物的制造中的应用以及在临床实践中作为镇痛药的应用。

背景技术

虽然阿片样物质对于中度至重度疼痛的处理特别有效，但是其应用却因令人不适和潜在危险的不良反应而受到限制。这些不良反应可以包括镇静、呼吸抑制、恶心和胃肠道问题。因此，人们已经为减少不良反应进行了努力。

有许多阿片样物质，其中一些阿片样物质产生的不良反应比其它阿片样物质更显著。因此，对镇痛药组合物中所使用的阿片样物质的慎重选择本身可以降低不良反应的发生率和严重性。一种特别适宜的阿片样物质是丁丙诺啡，已经表明丁丙诺啡既具有激动剂的性质(类似吗啡)又具有拮抗剂的性质，而不会产生显著的生理依赖性。

丁丙诺啡(N-环丙甲基-7[α]-[1-(S)-羟基-1,2,2-三甲基-丙基]6,14-内乙基桥-6,7,8,14-四氢去甲东罂粟碱的国际非专利药品名称(International Non-proprietary Name))是不具有在其它阿片类镇痛药中所发现的拟精神病效应的有效的阿片类部分激动剂镇痛药。然而，丁丙诺啡却具有阿片样激动剂的典型副作用，例如一些患者出现恶心和呕吐、便秘和呼吸抑制，尽管它对作为其部分激动剂性质的直接后果的呼吸抑制的效果有限。

人们还进行尝试通过将阿片样物质治疗与其它药物组合从而增强阿片样物质的镇痛药效果，同时使不良反应的发生率和严重性最小化。

一种方法是向阿片样物质治疗中加入非阿片样物质镇痛药。其基本原理在于，实现抗伤害感受所需的阿片样物质水平较低，因此可以减少

不良反应。

另一种方法是阿片样物质激动剂和低剂量的阿片样物质拮抗剂的共施用。这种拮抗剂之一是纳曲酮(1-N-环丙基甲基-14-羟基去甲二氢吗啡酮的国际非专利药品名称)，其为纯鸦片拮抗剂。还已知纳曲酮可作为鸦片成瘾者的维持药物而口服施用(50 mg/天)，从而阻断自施用鸦片的效应，并有助于消除药物渴求。

在 GB 2167663A 中，披露了胃肠外型或舌下型的镇痛药组合物，其中包含有效作用剂量的丁丙诺啡和一定量的纳曲酮，所述纳曲酮的量足以通过胃肠外施用使麻醉药成瘾者不适，但不足以破坏丁丙诺啡的镇痛药作用。胃肠外剂型可以包含重量比为 12:1~3:1 的丁丙诺啡和纳曲酮，而舌下型可以包含重量比为 4:1~1:1 的丁丙诺啡和纳曲酮。GB-A-2167663A 中的测试对大鼠进行。

在 EP 1242087A 中，披露了低剂量的纳曲酮可以加强和提高胃肠外和舌下剂型的丁丙诺啡。根据对大鼠的测试，表明丁丙诺啡与纳曲酮的适宜的重量比为 12.5:1~22.5:1，优选为 15:1~20:1。

发明内容

现在已经进行了人体研究，并且关于作为阿片样物质激动剂的丁丙诺啡和作为阿片样物质拮抗剂的纳曲酮的组合使用已经有了新的发现。这些新发现拓展了我们对于将为人类提供有效镇痛的治疗剂量的理解。

根据本发明的第一方面，提供了一种胃肠外单位剂型或适于经黏膜或真皮递送的单位剂型的镇痛组合物，该组合物包含丁丙诺啡和一定量的纳曲酮，从而使被递送到或到达患者血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为 100:1~5000:1。

相信通过相对少量的纳曲酮加强了丁丙诺啡的镇痛药作用。

应该理解，此处使用的术语“丁丙诺啡”和“纳曲酮”意在涵盖诸如酯、碱和盐(例如酸加成盐)等简单相关的药用化合物。特别优选的盐是盐酸盐。然而，此处所述的比例和重量是指丁丙诺啡与纳曲酮本身的比例和重量，而不是指盐、碱或酯的比例和重量。

术语“胃肠外”意在涵盖通过除经消化道之外的任何方式施用组合物。

术语“黏膜(mucosa)”或“黏膜的(mucosal)”意在涵盖任何黏膜性膜(mucous membrane)，并包括口腔黏膜、直肠黏膜、阴道黏膜和鼻黏膜。术语“真皮”是指非黏膜的皮肤。

施用可以用时数分钟。优选进行至少 1 分钟，更优选进行至少 2 分钟，更优选进行至少 3 分钟。施用优选进行至多 10 分钟，更优选进行至多 7 分钟，更优选进行至多 5 分钟。

用于透皮或透黏膜施用的单位剂型可以是例如片剂、膜剂、喷剂、贴剂、擦入组合物或锭剂。将在第二方面中进一步描述的施用可以包括优选为所述形式的包含丁丙诺啡和纳曲酮的药剂的递送。

透皮施用可涵盖任何模式的通过真皮的施用。透黏膜施用可涵盖任何模式的通过黏膜的施用，施用位点包括例如阴道黏膜和直肠黏膜，优选的是口-鼻腔黏膜，例如鼻、喉、口、舌下位点的黏膜。特别优选鼻和舌下施用。

优选的是，在施用后 60 分钟内实现丁丙诺啡与纳曲酮的所限定的比例在此是指，在施用完成的 60 分钟内，即，优选在施用完成的 60 分钟内的某一时刻实现如上在血浆中的所限定的药物比。

优选的组合物包含丁丙诺啡和纳曲酮，并使被递送到或到达患者血浆的所提供的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为至少 X:1(X 比 1)，其中 X 是 120，优选是 140，更优选是 160。

优选的组合物包含丁丙诺啡和纳曲酮，并使被递送到或到达患者血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为不大于 Y:1(Y 比 1)，其中 Y 是 1000，优选是 500，更优选是 180。

组合物可以包含胃肠外单位剂型，并且丁丙诺啡与纳曲酮在胃肠外组合物中的比例可以与应用时患者血浆中形成的比例基本相同。因此，胃肠外剂型可以包含重量比为任何上述血浆中的重量比的丁丙诺啡和纳曲酮。

如 EP 1242087B 中所述，就人类而言，在没有加强作用时，需要约

40 μg /千克体重的适当剂量的丁丙诺啡以获得满意的疼痛缓解。因此，对于 50 kg~80 kg 的典型体重而言，丁丙诺啡的剂量将是 2 mg 丁丙诺啡/天~3.2 mg 丁丙诺啡/天。这可以方便地以四单位剂量施用。

本发明的组合物中有效所需的丁丙诺啡的量少于在没有纳曲酮的加强效果存在时有效所需的量。

重要的是，对具有纳曲酮的加强效果与不具有纳曲酮的加强效果的等剂量的丁丙诺啡进行比较时，会发现前一种组合物(即，还含有纳曲酮)所实现的镇痛程度和持续时间都得到了显著提高。因此，当与纳曲酮组合时，使用较低剂量的丁丙诺啡可以实现相同的镇痛效果。因此可以提出，在治疗范围内或在整个治疗范围中，可以实现镇痛药效果的提高和/或可以使用降低浓度的丁丙诺啡。

适宜的是，单位剂量的本发明的组合物(包含纳曲酮)所包含的丁丙诺啡的量低于为获得相应的疼痛缓解所需的单位剂量的不含纳曲酮的丁丙诺啡中的量。

适宜的是，本发明的组合物包含每单位剂量至少 10 μg 的丁丙诺啡，优选为至少 15 μg ，更优选为至少 20 μg ，更优选为至少 30 μg ，最优选为至少 40 μg 。这些值反映了以低剂量实现镇痛的本发明的益处。

适宜的是，本发明的组合物可以包含至多常规临床实践的上限的任何量的丁丙诺啡。适宜的是，所述组合物可以包含每单位剂量至多 32 mg 的丁丙诺啡，优选为至多 16 mg，更优选为 8 mg，更优选为至多 4 mg，更优选为至多 2 mg，更优选为至多 1 mg，更优选为至多 600 μg ，更优选为至多 400 μg ，更优选为至多 200 μg ，更优选为至多 160 μg ，优选为至多 100 μg 。

适宜的是，根据本发明，每 24 小时对患者施用至少 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)的丁丙诺啡。优选该量为至少 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选为至少 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选为至少 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，最优选为至少 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

适宜的是，根据本发明，每 24 小时对患者施用至多 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的丁丙诺啡。该量优选为至多 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选为至多 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选为至多 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选为至多 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选为至多 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更优选

为至多 16 $\mu\text{g/kg}$ ，更优选为至多 12 $\mu\text{g/kg}$ 。最优选该量为至多 8 $\mu\text{g/kg}$ 。

适宜的是，通过使用本发明的组合物，出于实现缓解疼痛的目的而对患者施用的丁丙诺啡的量为每 24 小时至少 40 μg ，优选为至少 60 μg ，更优选为至少 80 μg ，更优选为至少 120 μg ，最优选为至少 160 μg 。

适宜的是，通过使用本发明的组合物，出于实现缓解疼痛的目的而对患者施用的丁丙诺啡的量为至多 32 mg，优选为至多 16 mg，更优选为至多 8 mg，更优选为至多 4 mg，更优选为至多 2 mg，更优选为至多 1 mg，更优选为至多 800 μg ，更优选为至多 600 μg ，更优选为至多 400 μg ，更优选为至多 200 μg ，更优选为至多 160 μg ，更优选为至多 100 μg 。

适宜的是，含有纳曲酮的组合物所包含的纳曲酮为 0.01 $\mu\text{g/单位剂量}$ ~4 $\mu\text{g/单位剂量}$ ，优选为 0.05 $\mu\text{g/单位剂量}$ ~1.2 $\mu\text{g/单位剂量}$ ，最优选为 0.1 $\mu\text{g/单位剂量}$ ~0.6 $\mu\text{g/单位剂量}$ 。

适宜的是，对患者施用的纳曲酮的量为每 24 小时 0.001 $\mu\text{g/kg}$ 体重~0.2 $\mu\text{g/kg}$ 体重。优选该量为每 24 小时至少 0.002 $\mu\text{g/kg}$ 体重，更优选为至少 0.004 $\mu\text{g/kg}$ 体重。优选该量为每 24 小时不大于 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重，更优选为不大于 0.05 $\mu\text{g/kg}$ 体重，更优选为不大于 0.03 $\mu\text{g/kg}$ 体重，更优选为不大于 0.015 $\mu\text{g/kg}$ 体重，最优选为不大于 0.007 $\mu\text{g/kg}$ 体重。

适宜的是，对患者施用的纳曲酮的量为每 24 小时 0.1 μg ~12 μg ，优选为 0.2 μg ~5 μg ，更优选为 0.35 μg ~2.4 μg ，最优选为 0.5 μg ~1.5 μg 。

可对患者施用的化合物的量的上述参考值是成人患者的参考值。

无论所施用的丁丙诺啡和纳曲酮的绝对量是多少，都必须满足本文所述的关于丁丙诺啡与纳曲酮的比例的限定。

优选将组合物配制为单位剂型，即，含有适当的量的丁丙诺啡和纳曲酮以及药学可接受的稀释剂和/或载体的物理上分离的单元。用于胃肠外施用的所述单位剂型适合采用安瓿的形式。对于经黏膜的递送，例如可以是舌下片剂、膜剂或锭剂的形式。

本发明的组合物可以包含缓冲系统，例如有机酸及其盐，如柠檬酸和柠檬酸钠。

舌下剂型形式的组合物适合包含选自诸如乳糖、甘露糖醇、右旋葡

葡萄糖、蔗糖等物质或它们的混合物的可溶性赋形剂。它们还适合包含选自诸如淀粉等材料的成粒剂和崩解剂、诸如聚维酮或羟丙基甲基纤维素等粘合剂和诸如硬脂酸镁等润滑剂。

用于胃肠外施用的组合物可以包含丁丙诺啡和纳曲酮在无菌水中的等渗溶液。通常，可以通过使用右旋葡萄糖使溶液等渗压，并通过高压灭菌或通过隔膜过滤器过滤而除菌。该组合物可以肌肉内、皮内、腹腔内、静脉内、动脉内、皮下或者硬膜外途径施用。

如上文中所详细描述，用于胃肠外施用的组合物或用于诸如通过舌下施用等经黏膜递送的组合物可以通过本领域技术人员所公知的制造技术制备。

根据本发明的第二方面，提供了一种治疗人类患者疼痛的方法，该方法包括通过胃肠外途径或者经真皮或黏膜途径对人类患者施用丁丙诺啡和纳曲酮，从而使被递送到或到达患者血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的重量比为 100:1~5000:1。

被递送到或到达患者的血浆的丁丙诺啡与纳曲酮的优选比例如以上针对第一方面所限定。

适宜的是，该方法包括经黏膜的递送。该方法可以包括以舌下单位剂型的递送。

适宜的是，该方法包括施用丁丙诺啡和一定量的纳曲酮，所述纳曲酮的量可达到的目的是加强丁丙诺啡的镇痛药作用，特别是优化丁丙诺啡的镇痛药作用与纳曲酮的抗滥用作用之间的平衡。应该理解，这一平衡极其重要。所述药剂必须是有效的镇痛药，以实现其预计的功能。同时，当前阻止成瘾者滥用阿片样物质药剂也是至关重要的。相信本发明在这些方面极为有效。

丁丙诺啡和纳曲酮的分开施用也不排除在该方法之外。然而，适宜的是，该方法包括对人施用包含丁丙诺啡和纳曲酮的组合物。适宜的是，该方法使用第一方面的组合物。上述第一方面给出的限定适用于第二方面，不过要注意在第二方面中丁丙诺啡和纳曲酮原则上可以分开施用。

适宜的是，该方法包括对人或动物施用每天 0.25 μg /千克体重~20 μg /

千克体重的丁丙诺啡。

该方法可以包括施用单独施用时会产生最小的抗伤害感受或不会产生抗伤害感受的剂量的丁丙诺啡。该方法可以包括对人类施用如上关于本发明的第一方面所述的量的丁丙诺啡和纳曲酮。

该方法可以包括如第一方面所述的任何特征。

根据本发明的第三方面，提供了丁丙诺啡和纳曲酮在用于治疗疼痛的药剂的制造中的应用，其中，丁丙诺啡和纳曲酮的用量使得被递送到患者或者到达患者的血浆中的所述药剂为 100:1~5000:1 的丁丙诺啡:纳曲酮的重量比。

适宜的是，该方面包括丁丙诺啡和纳曲酮在用于治疗疼痛的药剂的制造中的应用，其中，丁丙诺啡由于其镇痛药效果而被使用，但是其用量水平低于在没有纳曲酮时为对给定患者的给定疼痛提供给定镇痛药效果所需的水平。因此，纳曲酮可以加强丁丙诺啡的镇痛药效果。此外，还使药剂对药物成瘾者的吸引力更低。

第三方面的丁丙诺啡和纳曲酮在药剂的制造中的应用可以包括对于第一方面或第二方面所述的任何特征。

适宜的是，丁丙诺啡和纳曲酮在药剂的制造中的应用包括制造包含第一方面的组合物的药剂。然而，不排除将丁丙诺啡和纳曲酮应用在具有分别包含丁丙诺啡和纳曲酮的两种剂量单元的药剂的制造中。

附图说明

下面将参考附图，通过实例的方式说明本发明，在附图中：

图 1 包括显示丁丙诺啡和其与纳曲酮的组合的耐痛阈的曲线图；

图 2 包括显示丁丙诺啡和其与纳曲酮的组合的耐痛阈的曲线图；

图 3 包括比较的曲线图；和

图 4 是比较的曲线图。

具体实施方式

方法

伤害感受测试

使用冷加压(CP)试验评估丁丙诺啡和丁丙诺啡与纳曲酮的组的抗伤害感受。丁丙诺啡的化合物形式为其 HCl 盐，并且纳曲酮的化合物形式为其 HCl 盐。CP 试验使用两个圆筒形塑料容器，其中之一充满温水，另一个则充满水与碎冰的混合物，使其达到“浆状 (slushy)”稠度。令受试者将非惯用前臂和手浸在温水中恰好 2 分钟。在 1 分 45 秒时，对浸入的手臂上的血压套囊充气，达到比舒张压低 20 mmHg 的压力。血压套囊将血流在确定对寒冷的反应中的作用减到最小。在恰好 2 分钟时，将前臂从温水转移到冷水浴中。为将干扰和时间的暗示达到最小，在整个过程中蒙罩受试者的眼睛。在将肢体浸入冷水浴中时，要求受试者指出何时开始感到疼痛(痛阈，CPTHR)，然后要求其浸没手臂，直至无法再忍受疼痛(耐痛阈，CPTOL)。以秒为单位，从浸入冷水中开始记录痛阈和耐受时间。进行 180 秒的不公开的中断，在该时间后，耐痛阈会因麻木而无法再精确评估。在当前的研究中，耐痛阈(CPTOL)被报道为疼痛响应参数。

对于本试验，在同样的环境下进行伤害感受测试，该环境具有尽可能的背景噪音和可听见的声音都需要尽可能小，并且不能有可听见滴答声的钟表。周围的室温和照明应一致。在任何时候，实验人员都不应与受试者讨论他/她在试验中的表现，或者回答任何与平均耐痛时间或任何之前的结果相关的问题。

筛选

在测试之前，根据基于诸如以前的医学状况和药物滥用情况等因素的纳入和排除标准来筛选受试者。

试验程序

根据以下程序测试经筛选的适当受试者。受试者于测试日抵达后需提供尿样，对尿样进行药物滥用(阿片样物质、大麻、苯并二氮和拟交感神经胺)测试和对于女性受试者的怀孕测试。将 22 号留置静脉导管插入每一手臂的最易插入的前臂静脉中(对于非惯用手臂，在 CP 浸入线的上方)。将公路厄氏锁定转接器的注射位点(male luer lock adaptor injection site)连

接于每根导管。将一根导管用于整个测试日的血液取样，另一根导管用于输注。然后使参与者与监视器相连，将该监视器设置为在测试阶段过程中连续监视生理参数。

在每一测试日，受试者接受 30 分钟的非盲静脉盐水输注，然后接受一次或多次 30 分钟的药物(或安慰剂)输注。最初的盐水输注具有双重目的：确定是否存在作为对输注过程本身的响应而发生的疼痛或生理参数的任何变化，并确保经由导管的静脉通路不存在任何阻碍及输注泵正常运行。

使用注射泵进行输注。将药物和盐水制备在 30 ml BD Plastipak 注射器中。输注以 20 ml/小时的速率进行 30 分钟。每一注射器都与最小体积延长设备(minimum volume extension set)(150cm tubing, 母路厄氏锁定转接器, 公路厄氏锁定转接器, 0.5mL/30cm)相连。将公路厄氏锁定转接器连接于杆锁套管(lever lock cannula)。用药物/盐水灌注延长设备，并将其插入注射位点中。在丁丙诺啡:拮抗剂比例的研究中，将 BUP 与拮抗剂同时施用。对于两种药物(通过一个插管)的同时输注，可以将具有两个注射位点的 Y 形导管延长设备连接于导管，并将杆锁套管(通过最小体积延长设备连接于每个注射器)插入每一个注射位点中。

在每一测试日的大量不同时机进行测试活动。每一测试活动都由按照下列顺序进行的以下测量构成：记录恶心和镇静、抽取血样、记录生理参数(脉搏、氧饱和度和血压)、完成伤害感受测试(如上所详述)和记录呼吸(在 CP 的温水部分期间,为完整的一分钟所计算的每分钟的呼吸数)。

在每一测试日，以设定的间隔进行测试活动。这些测试活动如下：
1. 在输注开始前；2. 在为时 30 分钟的盐水输注开始后的 20 分钟；3. 在为时 30 分钟的药物输注开始后的 20 分钟，和(最后的)药物输注终止后的每小时。这被称作清除期。在每次为时 30 分钟的输注开始后的 20 分钟进行测试活动的目的是可以在后续的输注开始之前为待完成的测试留下时间。

结果的比较

由于条件之间的基线值不同，为了比较与不同的药物组合相关的效

果, 将 CPTOL 数据表示为相对于基线值的百分比变化。根据以下等式, 将每位参与者在每一时点对于每种条件的响应表示为相对于基线响应的百分比变化。可将数据表示为每种条件下的每次用药后的测试活动的这些值的平均值($\pm$ SEM)。

$$\frac{\text{施用药物后的潜伏时间} - \text{基线潜伏时间}}{\text{基线潜伏时间}} \times 100$$

这提供了 CPTOL 的百分比变化的值。

实施例

实施例 1

4 名年龄为 21 岁~33 岁(平均值 $\pm$ SEM, 26.0 岁 $\pm$ 5.3 岁)的健康的白种人参与者(2 男 2 女)参加了研究。平均体重为 74 kg($\pm$ 13.3, 范围为 57 kg~89 kg), 并且筛选的平均 CPTOL 为 30.7 秒($\pm$ 6.9, 范围为 25 秒~39 秒)。在年龄($p=0.782$)或筛选的 CPTOL($p=0.792$)方面, 男性和女性之间不存在显著差异。

通过 IV 输注以 100:1 的比例对受试者施用丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 0.5 μ g/kg 体重。进行为期 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 1 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 2 – 比较

作为比较性实施例, 在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 1 中的相同受试者施用丁丙诺啡和盐水(下文称作“仅施用 BUP”)。仍然以 0.5 μ g/kg 体重的剂量施用丁丙诺啡, 并进行 4 个小时的清除监视。CPTOL 结果如图 1 中所示。

实施例 3

在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 1 中的相同受试者施用比例为 133:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 0.5 μ g/kg 体重。进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 1 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 4

在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 1 中的相同受试者施用比例为 166:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 0.5 μ g/kg 体重。

进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 1 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 5

在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 1 中的相同受试者施用比例为 200:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 1 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 6

4 名健康的白种人志愿者(2 男 2 女)参加了研究。参与者的平均年龄为 23.3 岁(1.89, 范围为 18 岁~27 岁), 并且筛选的 CPTOL 为 27 秒~37 秒($32.3 \text{ 秒} \pm 2.5 \text{ 秒}$)。平均体重为 $76.0 \text{ kg} (\pm 10.7)$, 范围为 $59 \text{ kg} \sim 107 \text{ kg}$ 。在年龄方面女性受试者和男性受试者之间不存在显著差异($p=0.312$), 但女性中筛选的 CPTOL(36 秒和 37 秒)比男性(27 秒和 29 秒)高($p=0.037$)。

通过 IV 输注对受试者施用比例为 200:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 2 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 7 – 比较

作为比较性实施例, 在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 6 中的相同受试者施用丁丙诺啡和盐水(下文称作“仅施用 BUP”)。仍然以 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重的剂量施用丁丙诺啡, 并进行 4 个小时的清除监视。CPTOL 结果如图 2 中所示。

实施例 8

在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 6 中的相同受试者施用比例为 500:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 2 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 9

在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 6 中的相同受试者施用比例为 1000:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。

进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 2 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 10

在单独的一天, 通过 IV 输注对实施例 6 中的相同受试者施用比例为 5000:1 的丁丙诺啡和纳曲酮, 所施用的丁丙诺啡的剂量为 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重。进行为时 4 小时的清除监视。CPTOL 结果如图 2 中所示。未发现引人关注的不良反应。

实施例 1~10 的比较

计算实施例 2、实施例 4 和实施例 5 的 CPTOL 相对于基线的百分比变化, 结果如图 3 中所示。可以看到, 与单独施用丁丙诺啡相比, 丁丙诺啡与纳曲酮的组合存在优势。

计算实施例 7 和实施例 9 的 CPTOL 相对于基线的百分比变化, 结果如图 4 中所示。可以看到, 与单独施用丁丙诺啡相比, 丁丙诺啡与纳曲酮的组合存在显著的优势, 在早期尤为明显。

实施例 11 – 丁丙诺啡/纳曲酮胃肠外组合物

通过在搅拌下将右旋葡萄糖、丁丙诺啡盐酸盐和纳曲酮盐酸盐依次溶解在约 95%批量(batch volume)的注射用水中, 从而制备具有以下组成的胃肠外制剂:

	mg/ml
作为 HCl 盐的丁丙诺啡	0.1
作为 HCl 盐的纳曲酮	0.0006
无水右旋葡萄糖	50.0
盐酸	达到 pH 4.0
注射用水	达到 1.0 ml

通过加入 0.1 M 的盐酸将溶液的酸度调整为 pH 4.0, 使用注射用水使溶液达到所述体积。通过膜过滤器过滤溶液, 并将其转移到经灭菌的 2 ml 的玻璃安瓿中, 使其中盛有 2 ml 的该溶液。密封该安瓿, 并通过高压灭菌对该产品灭菌。

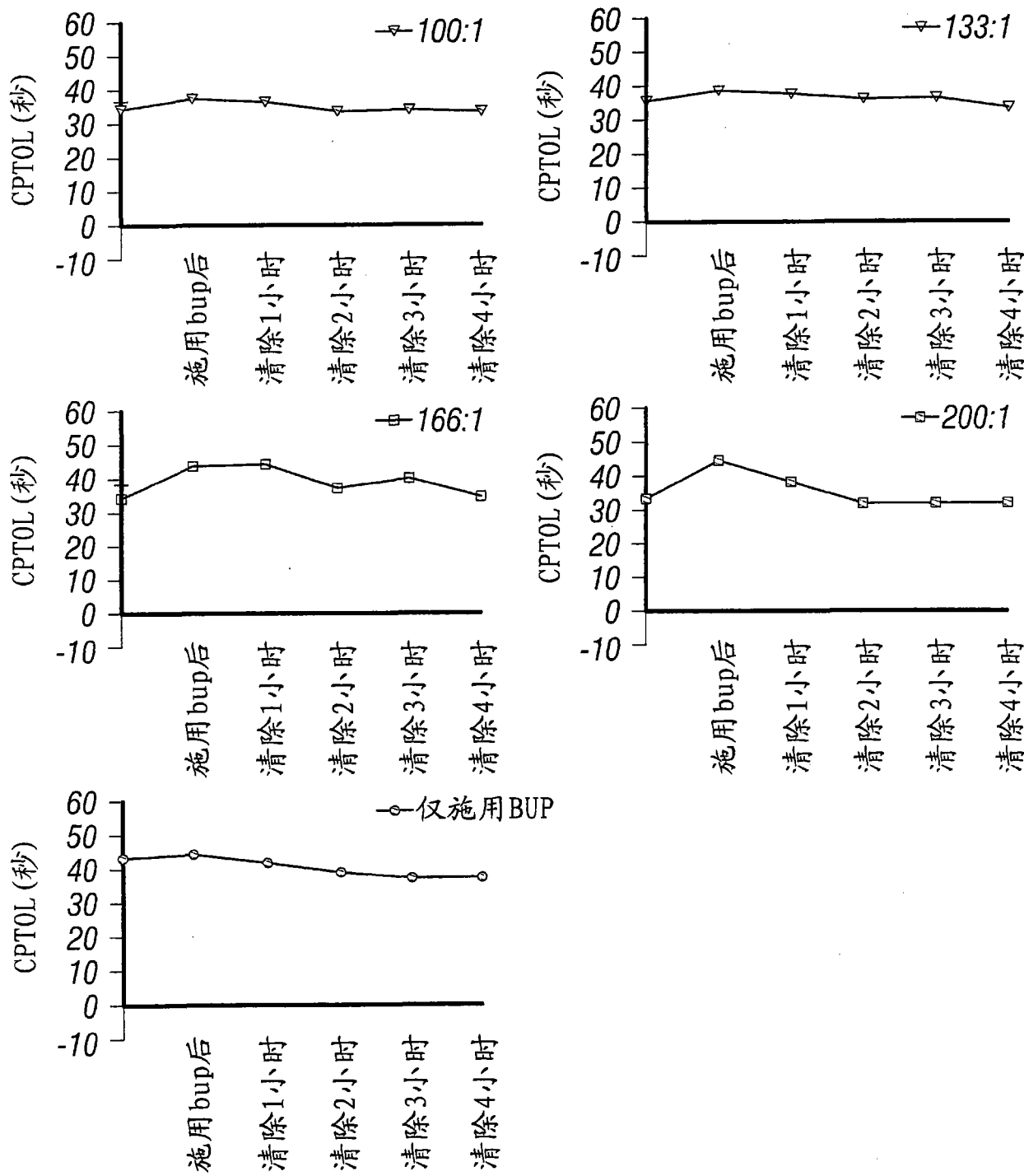


图1

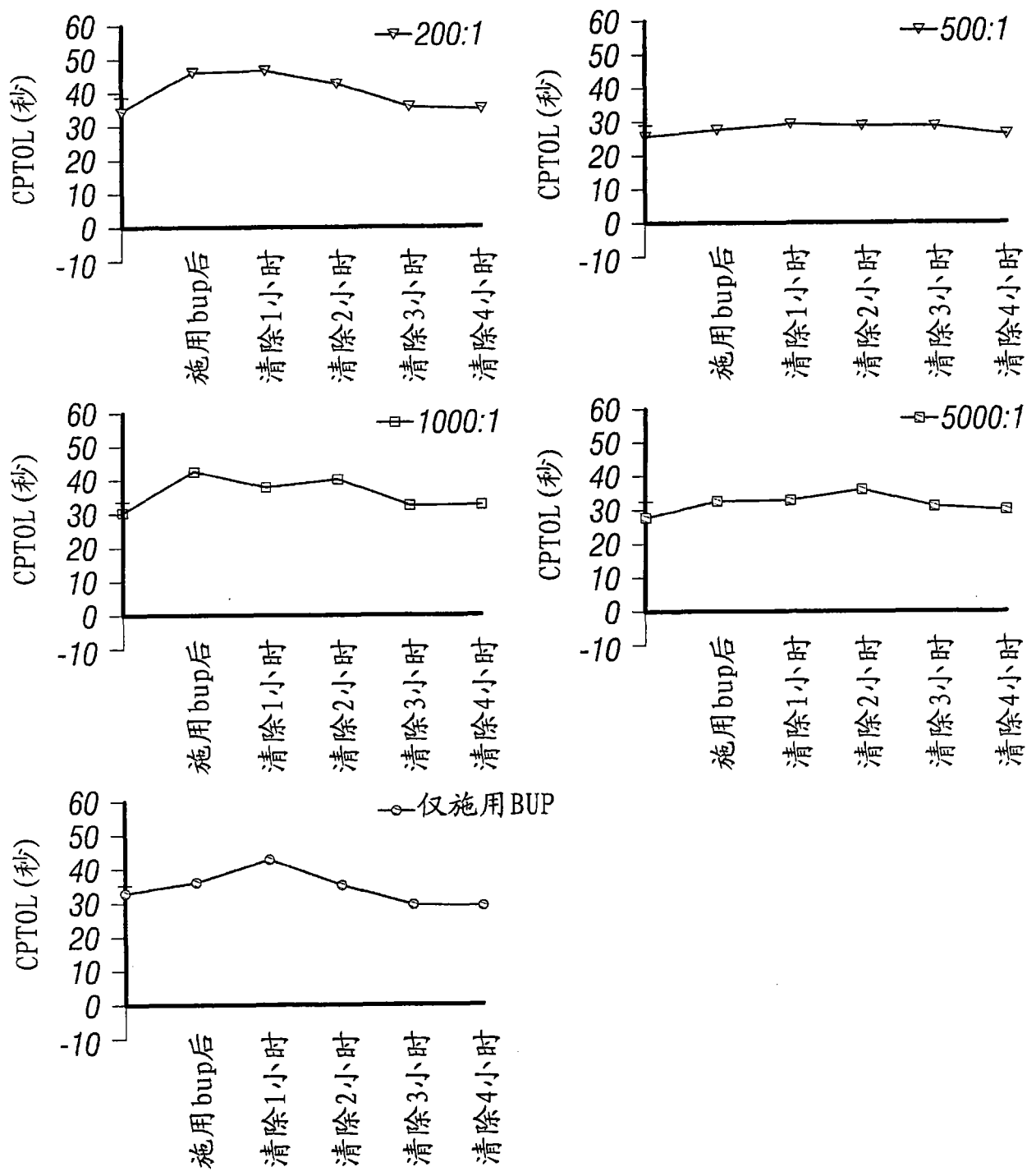


图 2

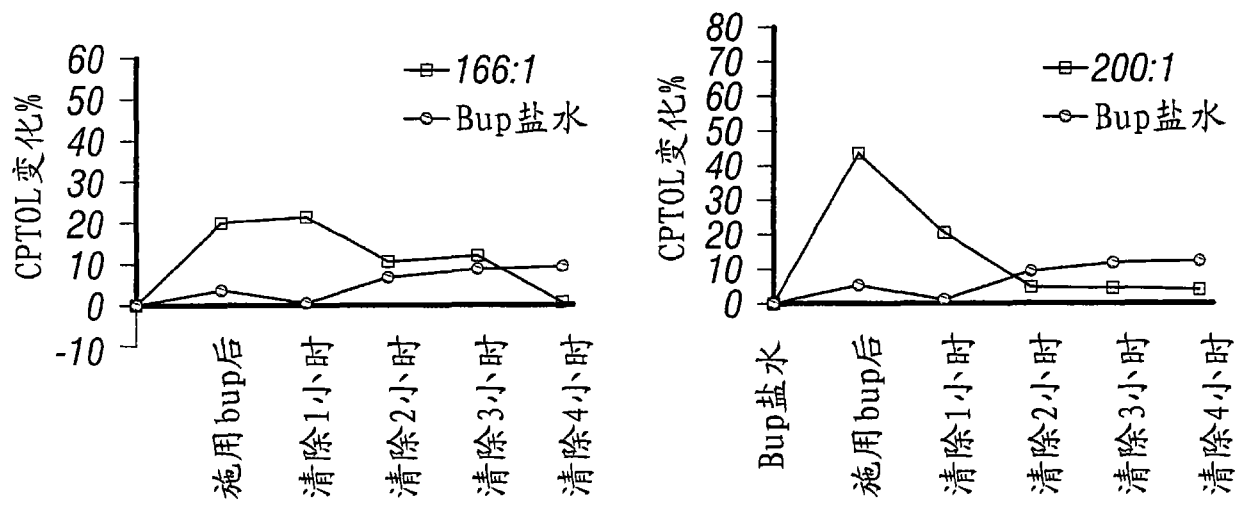


图 3

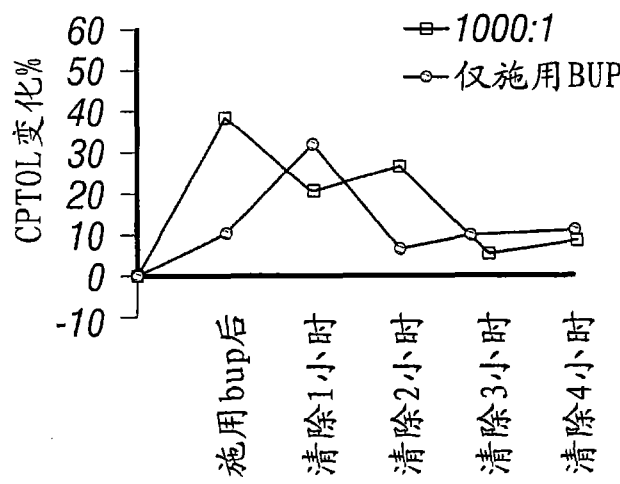


图 4