



(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 I498329 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：099127158

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D471/10 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P1/08 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/14 美國

61/234,129

(71)申請人：歐科生醫股份有限公司 (美國) OPKO HEALTH, INC. (US)

美國

(72)發明人：汪建生 WAN, JIANSHENG (US)；古達 帕涅夫 GUPTA, PRANAV (IN)；蒙提斯
大衛 MONTEITH, DAVID (GB)；貝塔查瑞 蘇曼杜 BHATTACHARYA,
SOUMENDU (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7049320B2

US 2005/153999A1

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：66 項 圖式數：13 共 107 頁

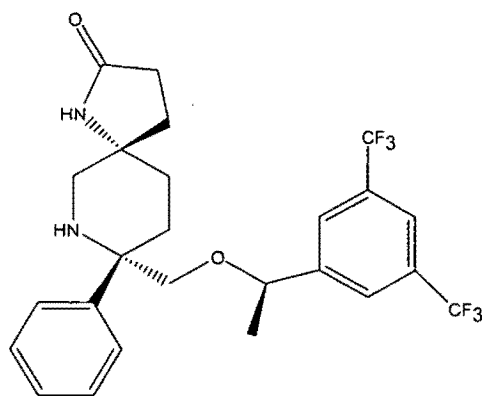
(54)名稱

神經激酶-1 拮抗劑之靜脈注射劑型

INTRAVENOUS FORMULATIONS OF NEUROKININ-1 ANTAGONISTS

(57)摘要

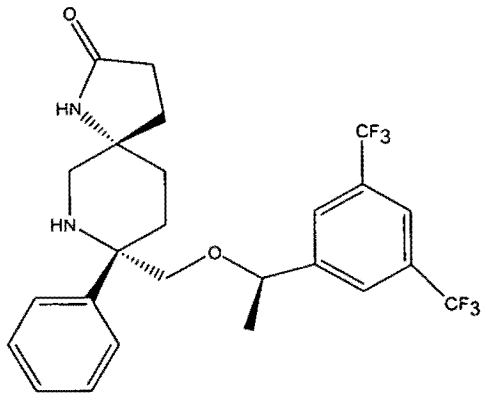
關於靜脈內投藥之醫藥組合物，其包含式 I 化合物



式 I

或其藥學上可接受之鹽、水合物或前體藥物，係描述於本文中。製備該醫藥組合物之方法，及以該醫藥組合物治療噁心及/或嘔吐之方法，亦描述於本文中。

Pharmaceutical compositions for intravenous administration comprising the compound of Formula I



Formula I

or pharmaceutically acceptable salts, hydrates or prodrugs thereof are described herein. Methods of preparing the pharmaceutical compositions and methods for treating nausea and/or emesis with the pharmaceutical compositions are also described herein.

(無元件符號說明)

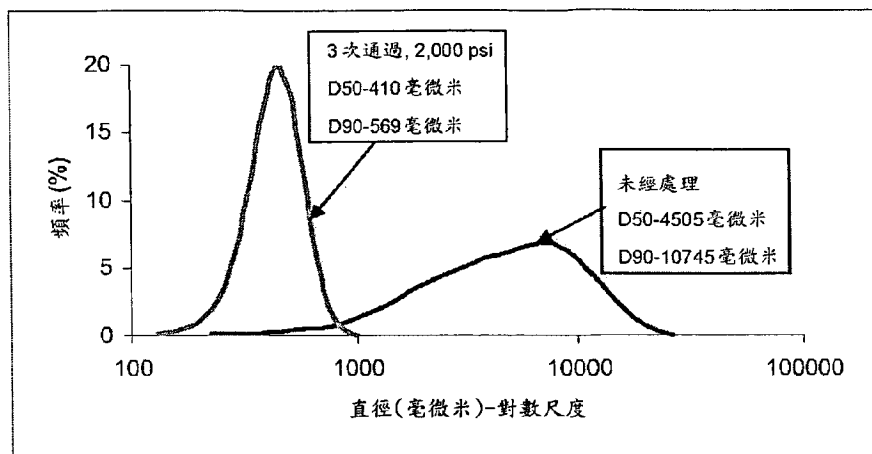
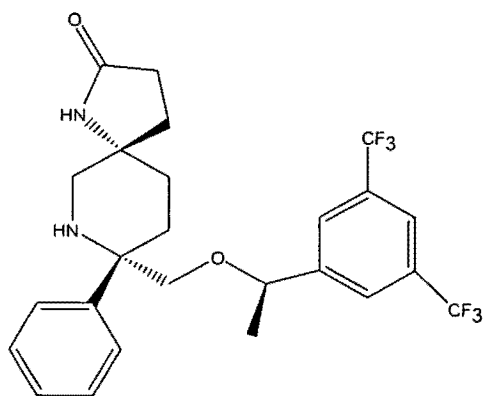


圖4



式 I

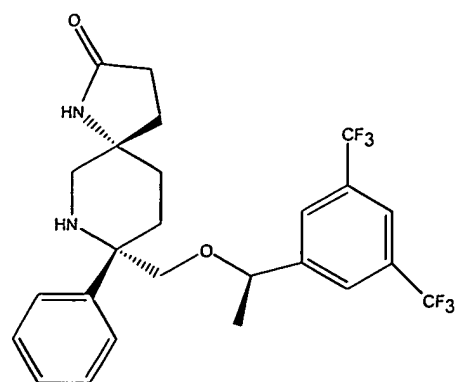
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於供靜脈內投藥之神經激酶-1拮抗劑及其前體藥物之醫藥組合物，該醫藥組合物之製造，及其用途。

【先前技術】

(5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-雙-(三氟甲基)苯基)-乙氧基]-8-苯基-1,7-二氮螺[4.5]癸-2-酮(式I化合物；於本文中亦稱為化合物1)及其鹽已被描述於2006年5月23日頒予之美國專利7,049,320('320專利)中。合成化合物1之方法係特別地舉例說明於'320專利之實例72a中(參閱'320專利，在第43欄第55行至第45欄第20行；第75欄第55行至第80欄第21行；第90欄第35至63行；及第98欄第1行至第99欄第24行，其係併於本文供參考。亦參閱WO2008/11833，實例1-6，其係併於本文供參考)。WO 2005/063243係揭示包含NK-1拮抗劑之某些醫藥組合物。其中所述之配方係需要聚陰離子性 β -環糊精衍生物，其中約一至七個鈉磺酸根基團係藉由至少一個丁基醚間隔基與親脂性腔分隔-意即Captisol[®]。於其中沒有關於會使溶血降至最低之靜脈內配方之參考資料。此外，式I化合物之各種鹽形式已被描述於例如美國專利公報2007/0244142中，且其亦併入供參考。



式 I

式 I 化合物係被分類為速激肽化合物，且係為神經肽神經激酶-1 (NK-1) 受體之拮抗劑。式 I 化合物可呈自由態鹼形式或呈藥學上可接受之鹽形式。自由態鹼或鹽可呈非晶質形式，或於本文中使用的藥學上可接受之鹽可呈結晶形式或結晶水合物或溶劑合物形式。在溶液中，且依此種溶液之 pH 值而定，式 I 化合物可呈混合自由態胺/鹽形式之形式。式 I 化合物之前體藥物亦可被使用於適合非經腸投藥之配方中。前體藥物，其中在式 I 化合物中之任一種自由態胺(或兩種胺類)係具有被選自 -Y 之基團置換之氫，及其鹽，其中 Y 係選自 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-S(O)_{n1}R^1$ 、 $-C(O)(C_{1-6}\text{烷基})X$ 、 $-C(O)(C_{1-6}\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-C(O)OR^4$ ；X 係選自 $-NR^2R^3$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-S(O)_{n1}R^1$ ； R^1 為 H 或 C_{1-6} 烷基； R^2 為 H 或 C_{1-6} 烷基； R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基； R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基； $n1$ 為 0-4，係適用於本文中之用途。關於前體藥物之離子化形式之適當陽離子或二價陽離子包括金屬鹽或有機胺陽離子，包括葡甲胺鹽及其類似物(N-甲基 D-葡萄糖胺)。此種前體藥物可與所述非經腸傳輸媒劑一起使用於適當液體配方中，或未使用之，以治療需要治療之病患。此種前體藥物係在非經腸投予病患時被轉化成藥物(或其鹽)之非前體藥物形式。此種前體藥物可呈非晶質形

式或呈結晶性及/或結晶溶劑合物/水合物形式。

NK-1 受體拮抗劑已被証實為可使用之治療劑，例如以治療疼痛、發炎、偏頭痛、噁心、嘔吐(嘔吐(vomiting))及感受傷害。

【發明內容】

本發明係廣義地關於適合靜脈內投予需要治療病患之配方，其中該配方包含式I化合物及其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物，以及選自下列所組成組群之媒劑，水溶性有機溶劑、非離子性界面活性劑、水不溶性脂質、有機脂質/半固體及磷脂。水溶性有機溶劑可選自例如聚乙二醇300、聚乙二醇400、乙醇、丙二醇、甘油、N-甲基-2-四氫吡咯酮、二甲基乙醯胺及二甲亞碸。非離子性界面活性劑可選自克雷莫弗(Cremophor) EL、克雷莫弗(Cremophor) RH 40、克雷莫弗(Cremophor) RH 60、d- α -母育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽、聚花楸酸酯80、Solutol HS 15、單油酸花楸聚糖酯、聚氧體(poloxamer) 407、Labrifil M-1944CS、Labrafil M-2125CS、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767，及PEG 300、400或1750之單-與二-脂肪酸酯類。水不溶性脂質係選自蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油與棕櫚種子油之中等鏈三酸甘油酯。有機液體與半固體可選自蜂蠟、d- α -母育酚、油酸及中等鏈單-與二酸甘油酯。磷脂係選自卵磷脂、氫化大豆磷脂醯膽鹼、二硬脂醯基磷脂醯甘油、L- α -二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼與L- α -二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油及如本文

中所揭示之其他物質。配方係經製成，以提供足夠溶解度與化學安定性，其係被定義為在依特殊配方、位置等而改變之特定儲存條件下之<5-10%降解，歷經一年(較佳為兩年)。配方較佳可作為靜脈內配方使用。按需要或指示，配方亦可廣泛地作為適合藉此項技藝中所已知方式傳輸之非經腸配方使用，包括靜脈內(IV)、肌內(IM)或皮下(SC)投藥。前體藥物可以口服形式使用，或使用於包含具有或未具有上文所列舉選用傳輸媒劑之水溶液/鹽水傳輸系統之非經腸配方中。

本發明係描述且請求尤其是化合物1及其藥學上可接受鹽之醫藥組合物與配方，供使用於治療噁心及/或嘔吐。用以調配本文所述組合物包括靜脈內配方之化合物1之較佳形式，係作成結晶性單水合物鹽酸鹽。所請求配方之發展係需要如下文及在實例中所述之大量實驗術與努力，以克服低藥物溶解度之問題，且特別是溶血之問題(紅血球之改變、溶解或破壞，導致尿液中之血液滲漏)，咸認其係因經由大丸劑途徑以靜脈內方式投予實驗哺乳動物時，某種形式之化合物1之短暫局部游離濃度所造成。血液之溶血不會發生於化合物1之習用口服劑型投藥時。在大部份情況中，溶血亦不會發生於以經口方式或極慢地投予哺乳動物時，但的確會發生在以某些配方緩慢灌注及/或大丸劑投藥期間。

於發展供靜脈內投藥之化合物1之配方時，首先遭遇之困難為化合物1在生理pH為7.4下係具有低溶解度(<4微克/毫升)，且因此需要溶解度增強，以達到身體中之治療血漿

濃度含量及在 100 毫克之預期劑量下。此外，一般期望增加配方中之藥物濃度與劑量，因其係用以允許降低被投予病患之灌注體積。

為解決化合物 1 在生理 pH 下之低溶解度問題，係進行研究，以探查何種溶劑系統會增強化合物 1 之溶解度。Captisol® (一種 β -環糊精衍生物，於本文中亦稱為卡普提索 (Captisol)) 與含有丙二醇與乙醇之共溶劑為基礎之配方，係顯著地增強化合物 1 之溶解度。但是，此共溶劑配方於靜脈內投藥時係令人意外地造成溶血。藉由改變卡普提索 (Captisol) 之濃度、體積、投藥速率或緩衝劑之添加，或利用乙醇、丙二醇及聚乙二醇 400 之各種組合，進一步企圖降低以靜脈內投予化合物 1 之卡普提索 (Captisol) 配方所發現之溶血發生率/使其降至最低，在一些情況中係為成功的。例如，在 10 毫克/公斤與 5 毫克/公斤之劑量下且使用 10 毫升/公斤之劑量體積(劑量濃度個別為 1 毫克/毫升與 0.5 毫克/毫升)，藉由灌注對大白鼠投予卡普提索 (Captisol) 配方，歷經 15 分鐘期間，係獲得溶血之低發生率(1/5)。此外，於 10 毫克/公斤之劑量下及以 5 毫升/公斤之劑量體積(劑量濃度 2 毫克/毫升)，卡普提索 (Captisol) 配方之大丸劑投藥係在 2/5 之大白鼠中造成溶血。於較低濃度(例如可與 1 毫克/毫升與 0.5 毫克/毫升之灌注濃度比較)下之卡普提索 (Captisol) 之大丸劑投藥，可能導致更低溶血。假設在注射位置處之化合物 1 之短暫局部高游離濃度可能為溶血之主要原因。

為測試上述假說，係在大白鼠中進行研究，其方式是以

靜脈內方式投予(緩慢施行大丸劑1-2分鐘)含有聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯(Solutol®HS15，於本文中亦稱為Solutol)之微胞配方(10毫克/毫升藥物, 22% Solutol HS15, 20 mM 磷酸鹽緩衝劑, pH 7.0)，且於服藥後，測試關於不同時間間隔下及使用不同劑量(10毫克/公斤；20毫克/公斤；及30毫克/公斤)之溶血發生率。已發現在大白鼠中之溶血發生率係於服藥後之30-60分鐘顯著地降低，相對於15分鐘服藥期間。此結果與化合物1具有高口服使用性之事實合併，獲致之結論是化合物1之局部高游離濃度為發生在靜脈內服藥後最初30分鐘內之短暫溶血之原因。

為使與化合物1有關聯之溶血降至最低/將其降低，係研究一項策略，其係以藥物投藥之緩慢速率會導致溶血之較低發生率之假設為基礎。其係涉及藉由15分鐘緩慢灌注以及藉由大丸劑投藥模式，對大白鼠投予化合物1之微胞(7.5% Solutol，25毫克/公斤；5毫升/公斤；5毫克/毫升))溶液之實驗。當微胞配方係經由大丸劑投藥模式投予時，溶血之高發生率係在大白鼠中被發現(5/5)，然而經由注入途徑未發現溶血(0/10)。

因此，將化合物1之微胞配方中之Solutol濃度自22%降低至例如7.5%，且藉由緩慢灌注對大白鼠投予此配方，會降低溶血之發生率。但是，在7.5% Solutol配方(例如低濃度之Solutol)之大丸劑投藥途徑下，溶血係如上述被發現。因此，本文所述之一些所請求配方係適用於緩慢灌注，而非適用於大丸劑投藥。如進一步於下文所述之其他配方係適用於

同時亦保護核芯中之藥物。人類血清白蛋白為基礎之配方係與HSA之強結合至化合物1有關，且其會使自由態藥物之分配至紅血球中降至最低。此種配方可與Solutol、米葛來醇(Myglyol)及維生素E共同調配。帶負電荷胺基酸係與保有正電荷之化合物1之一部份複合，並使其中和，且因此防止化合物1之分配至紅血球中。帶正電荷胺基酸係與化合物1之帶負電荷部份複合，並使其中和，且降低該化合物之曝露至紅血球。帶負電荷微胞會排斥帶負電荷紅細胞，且防止化合物1與紅血球之接觸。

"微胞配方"一詞係意謂配方呈微胞形式，且係衍生自會在藥學上可接受之傳輸系統譬如水、鹽水、右旋糖水等中形成或可形成微胞之任何成份或由其所構成。

"乳化液配方"一詞係意謂配方呈乳化液形式，且其係衍生自當以藥學上可接受之傳輸系統譬如水、鹽水、右旋糖水等呈現及/或與其合併時會形成或可形成乳化液之任何成份或由其所構成。在大丸劑或緩慢灌注投藥時會避免任何溶血作用之較佳乳化液配方，係具有油含量為約10%或較低。藥物濃度可從約1毫克/毫升改變至約30毫克/毫升，其中較低體積與較高濃度對於靜脈內傳輸為較佳。醫藥組合物可經製成，以增加或加強NK-1拮抗劑之溶解度，且亦可經顯著地稀釋，以避免任何可能溶血結果，但一些稀釋體積可能不適合投予需要治療之病患。

本發明之乳化液配方或微胞配方係另外包含活性醫藥成份，選自式I或Ia化合物及/或其藥學上可接受之鹽、水合

物、多晶型物或物理形式。此種負載藥物之乳化液或微胞配方可另外含有賦形劑，其係有助於傳輸，及/或可用以預防或減輕一些因素，譬如溶血。此種其他賦形劑可因此包括例如油類或其他會增強或進一步增強溶解度同時減輕任何潛在溶血作用之成份。

此種乳化液配方或微胞配方可經進一步處理，以形成更安定物理形式或溶液，且可經進一步處理，以例如提供經滅菌之非經腸溶液。

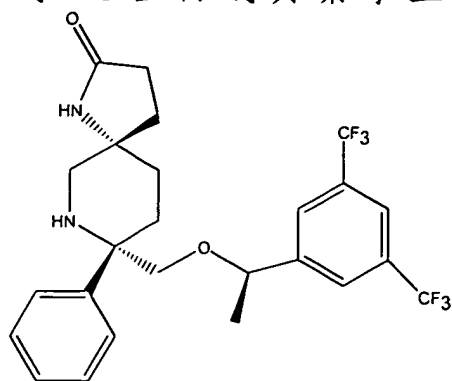
本發明亦關於非經腸配方，其包含呈毫微粒子形式之式I化合物或其藥學上可接受之鹽。式I化合物或其鹽之毫微粒子可接著被併入溶液中，以藉由靜脈內方式傳輸此種毫微粒子。化合物1及其藥學上可接受鹽之毫微粒子可進一步包含藥學上可接受之媒劑。咸信此種毫微粒子(~200毫微米)之緩慢溶解會造成較低溶血，此係由在發生溶解片段處有較低之藥物溶解。

本發明亦關於一種傳輸式I化合物及其藥學上可接受之鹽至病患之方法，其包括(a)將式I化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可接受之媒劑合併，以形成靜脈內配方，(b)傳輸非經腸配方至需要治療之病患。

在本發明人之大量試驗與努力以解決前述關於含有Solutol配方之問題後，已發現以特定比例添加中等鏈與長鏈油兩者至Solutol中，會產生化合物1之經溶解安定(在化學上及在物理上)微乳化液配方，當以靜脈內方式投予實驗哺乳動物時，其會造成最低溶血。

於一方面，本發明係關於一種適合非經腸投藥之醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物或其藥學上可接受之鹽

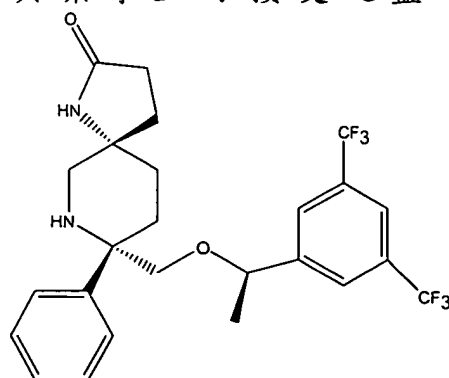


與

b) 增溶劑，選自負載油之微胞或微乳化液所組成之組群。

本發明之一項較佳具體實施例係包括一種醫藥靜脈內配方，其包含：

a) 式I化合物或其藥學上可接受之鹽



與

b) 乳化劑。

本發明亦包括一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽與人類血清白蛋白(HSA)。

本發明亦包括一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中該化合物或其鹽係呈毫微粒子形式。

本發明係另外包括一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽與選自克雷莫弗(Cremophor)之傳輸媒劑。

本發明係進一步包括一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽與選自微胞之傳輸媒劑。

本發明係進一步包括一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽與選自微脂粒之傳輸媒劑。

本發明較佳係關於適合大丸劑與灌注投藥兩者之靜脈內乳化液配方。

本發明之一項較佳具體實施例係包括一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽與至少一種乳化劑，其中乳化液係經形成，且接受高壓微射流體法，以形成具有小於500毫微米平均直徑及/或約600毫微米或較小之 D_{90} 之液滴。

本發明係進一步關於一種靜脈內配方，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽與帶負或正電荷胺基酸。

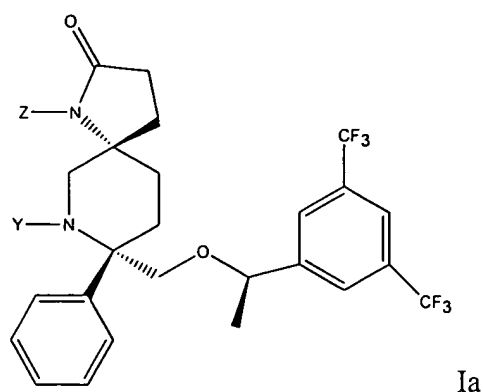
本發明係進一步包括一種靜脈內配方，其包含經凍乾之式I化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明係進一步包括一種靜脈內配方，其包含呈粉末形式之式I化合物或其藥學上可接受之鹽。此粉末係經重配或添加至液體中，以形成包含式I化合物或其鹽之液體靜脈內配方，其係被投予需要治療之病患。除了其他不活性成份譬如pH值調節劑、防腐劑(EDTA)等之外，乳化劑，譬如聚花楸酸酯80(Tween 80)等，可被添加至此配方中。

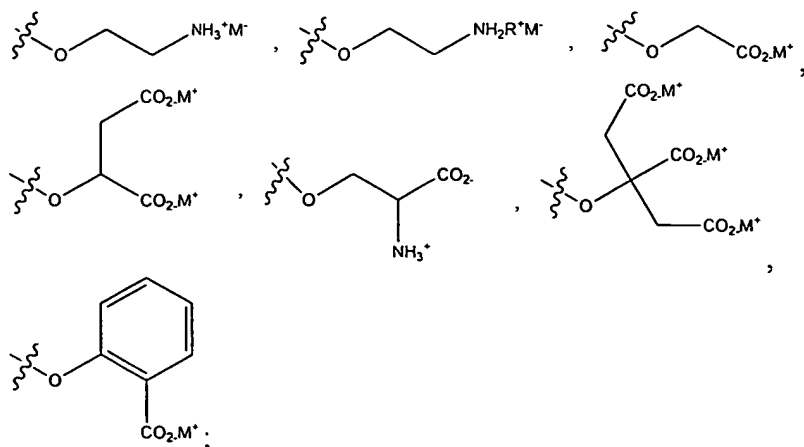
於各上述具體實施例中，被添加至配方中之式I化合物或其鹽之較佳形式係作成固體結晶性單水合物鹽酸鹽。

於各上述具體實施例中，式I化合物或其鹽之替代形式係選自式I化合物之前體藥物。此種前體藥物可藉任何傳輸方式投予，包括經由口腔途徑或藉由靜脈內投藥。

此種前體藥物可選自式Ia化合物及其藥學上可接受之鹽：

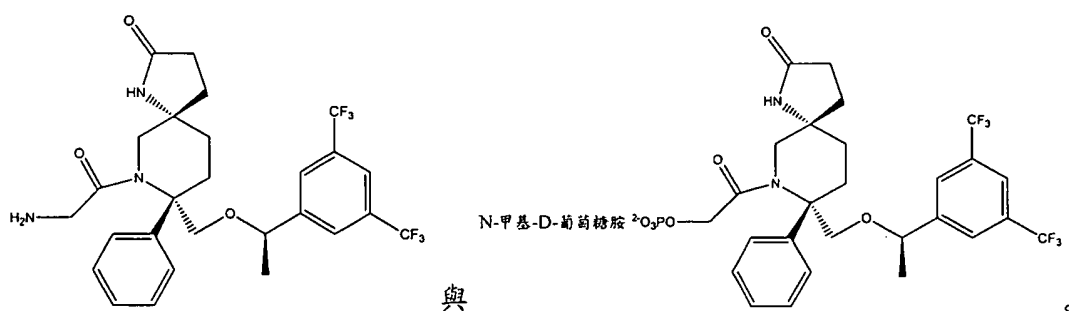


其中Z與Y係獨立選自下列組成之組群： H 、 $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 2\text{M}^+$ 、 $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \text{D}^{2+}$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_n-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_n-\text{PO}(\text{O}^-)_2 2\text{M}^+$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_n-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \text{D}^{2+}$ 、 $-\text{C(O)-[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_m-\text{OPO}(\text{O}^-)_2 2\text{M}^+$ 、 $-\text{C(O)[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_o\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C(O)-[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_p\text{CO}_2\text{-M}^+$ 、 $-\text{SO}_3\text{-M}^+$ 、 $-\text{[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_q\text{SO}_3\text{-M}^+$ 及 $-\text{[C(R}^1\text{)(R}^2\text{)]}_r\text{OC(O)OR}^3$ ，其中 R^3 係選自下列組成之組群：



其附帶條件是Z與Y不能夠皆為H； M^+ 係選自單價陽離子； D^+ 係選自二價陽離子； R^1 與 R^2 係獨立選自H或 C_{1-6} 烷基；n為1-4；m、o及p係獨立選自0-4；且R係選自 C_{1-6} 烷基。

於前體藥物之一項較佳具體實施例中，Z係選自H，且Y係選自上文關於Z與Y所示之任一個基團，H除外。在一項更佳具體實施例中，此種前體藥物係選自：



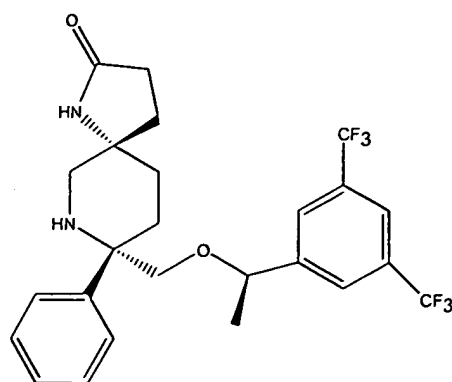
較佳 M^+ 鹽係選自例如銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂，與有機鹼譬如N-甲基-D-葡萄糖胺或二環己基胺之鹽，胺基酸鹽，譬如精胺酸、離胺酸等。

前體藥物係經由使胺或經適當保護之胺與經活化基團Z-X或Y-X反應，或藉任何習用方式而製成，以形成式I化合物之前體藥物變型。

本發明之前體藥物係具有勝過母體藥物之經增強溶解度，且因此為可使用及適合靜脈內投藥。

本發明之一項較佳具體實施例為一種醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；

b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.50% 至約 10.0% 重量比；

c) 中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 2.5% 重量比；

d) 長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 1.5% 重量比；及

e) 至少一種緩衝劑，其中在該組合物中之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為約 5-100:1-5:1，且其中該組合物之 pH 值為約 6.5 至約 8.0。

上述配方可呈負載油之微胞或微乳化液形式。

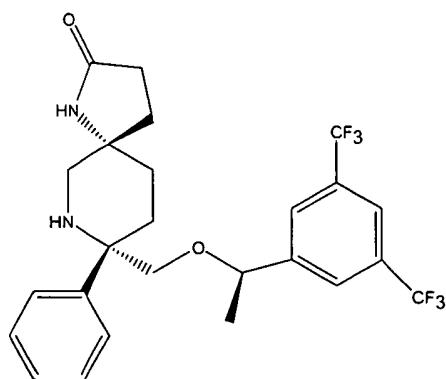
於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.50% 至約 7.5% 重量比；中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.15% 至約 1.5% 重量比；及長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 1.2% 重量比。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約

0.88% 至約 4.84% 重量比；中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.20% 至約 1.20% 重量比；及長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 0.75% 重量比。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

(a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽；

(b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 4.4% 重量比；

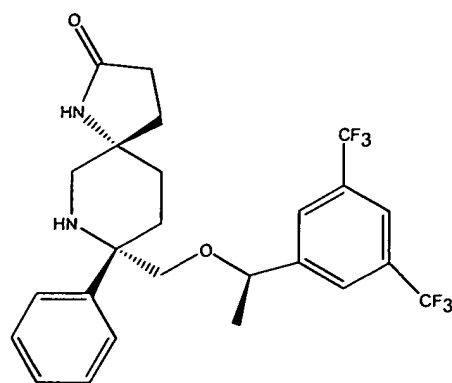
(c) 至少一種中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 1.1% 重量比；

(d) 精製大豆油，其量為全部組合物之約 0.66% 重量比；及

(e) 磷酸鹽緩衝劑，其中該組合物之 pH 值為約 7.5。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

(a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽；

(b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.88% 重量比；

(c) 至少一種中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.22% 重量比；

(d) 精製大豆油，其量為全部組合物之約 0.12% 重量比；及

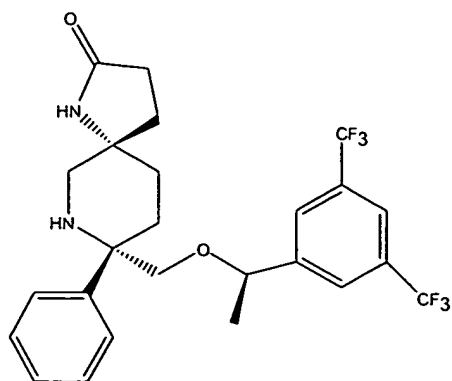
(e) 磷酸鹽緩衝劑，其中該組合物之 pH 值為約 7.5。

於另一方面，本發明係提供一種製造醫藥組合物之方法，其包括：

a) 加熱 (i) 經熔解之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯、(ii) 中等鏈三酸甘油酯及 (iii) 長鏈三酸甘油酯，以形成組合物；

b) 添加水至組合物中，以形成微乳化液組合物；

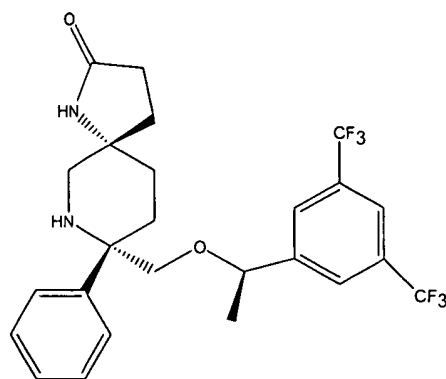
c) 將式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽添加至微乳化液組合物中；及



d) 添加至少一種緩衝劑，並將 pH 自約 6.5 調整至約 8.0，以形成醫藥組合物，其中聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯係以全部醫藥組合物之約 0.50% 至約 10.0% 重量比之量存在，中等鏈三酸甘油酯係以全部醫藥組合物之約 0.10% 至約 2.5% 重量比之量存在，及長鏈三酸甘油酯係以全部醫藥組合物之約 0.10% 至約 1.5% 重量比之量存在，且其中在該醫藥組合物中之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為約 5-100:1-5:1。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物

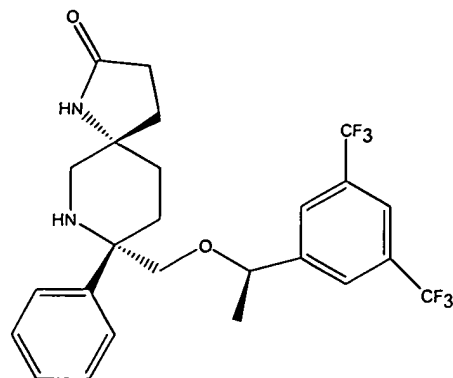


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 經 PEG 化之羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.88% 至約 5.0% 重量比，其中經 PEG 化之羥基硬脂酸酯係實質上不含自由態聚乙二醇，且其中該組合物之 pH 值為約 6.5 至約 8。

於另一方面，本發明係提供一種在需要治療之病患中治療噁心及 / 或嘔吐之方法，其包括藉由灌注對該病患以靜脈內方式投予有效量之本發明醫藥組合物，其中在病患中之溶血係被降至最低。

於另一方面，本發明係提供一種在式I化合物或其藥學上可接受鹽之靜脈內投藥後，使病患中之溶血降至最低之方法，



此方法包括藉由灌注對該病患以靜脈內方式投予有效量之本發明醫藥組合物。

於另一項具體實施例中，所敘述之靜脈內配方可併用其他止吐藥與去除噁心藥物；消炎或類固醇劑（例如地塞米松），且伴隨著化學治療劑。所敘述之靜脈內配方可根據醫師所提供之處方與服用法給予病患。此種其他藥物包括翁丹西從 (ondansetron) 及其他已知 5HT₃ 拮抗劑。因此，供注射用之式I化合物及其鹽可與其他止吐藥劑一起使用，以預防與高度地產生嘔吐癌症化學療法（包括例如以順氯胺鉑治療）之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐。供注射用之式I化合物及其鹽亦可與其他止吐藥劑一起使用，以預防與溫和地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐。除了以順氯胺鉑治療以外，在此組合服藥使用法中被投予之其他抗癌劑係包括衣托糖苷 (etoposide)、氟尿嘧啶、真西塔賓 (gemcitabine)、威諾賓 (vinorelbine)、太平洋紫杉醇、環磷醯胺、多克索紅菌素、

多謝他索(docetaxel)，且亦可包括天莫洛醯胺(temozolomide)。以式I化合物之治療應於化學療法治療之第1天，在此種治療前之三十分鐘開始。靜脈內配方可藉由緩慢灌注歷經十五分鐘或經由大丸劑注射而投予，依配方而定。

於另一項具體實施例中，式I化合物及其藥學上可接受鹽之靜脈內配方可單獨或併用其他關於治療及/或預防手術後噁心與嘔吐之藥劑投藥。此種組合藥劑包括其他止吐藥治療劑，譬如翁丹西從(ondansetron)，及其他5HT₃拮抗劑。

發明詳述

當於本文中使用时，應明瞭下列術語，除非另有指出，否則具有下述意義：

於本文中使用时之"微胞"或"微胞的"術語係指兩親性分子之膠態聚集體(界面活性劑)，其係發生在於或高於稱為臨界微胞濃度之經良好界定濃度下。聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯(Solutol® HS15，可得自BASF Ludwigshafen, Germany)為具有臨界微胞濃度在0.005%至0.02%範圍內之界面活性劑之特殊實例。

於本文中使用时之"微乳化液"一詞係指油、水及界面活性劑之透明、安定、各向同性液體混合物。此術語亦意謂負載油之微胞。

於本文中使用时之"溶血"一詞係意謂紅血球之破壞，其會導致血紅素自紅血球內釋出至血漿中。溶血可藉此項技藝中所習知之方法度量，例如會偵測尿液中之血液之Hemastix®試劑條(Bayer公司, Elkhart, IN)。Hemastix®試劑條係依

尿液中所發現血紅素之量而自黃色轉變成深綠色。Hemastix[®] 尺度係如下述：0 = 陰性，1 = 非引起溶血之跡象，3 = 引起溶血之跡象，4 = 小+，5 = 中等++，及6 = 大+++。

於本文中使用的"最低溶血"與"溶血係被降至最低"之措辭，係意謂在實驗哺乳動物中投予化合物1之配方時，於實驗哺乳動物中未曾發現溶血，或十隻實驗哺乳動物中不超過兩隻實驗哺乳動物顯示微量級溶血，如在例如Hemastix[®] 尺度下被度量為三或較低。

於本文中使用的"安定"一詞係指化學與物理安定性兩者。

物理安定性係指在粒子大小/液滴大小上未顯示顯著差異，且未顯示任何相分離之微胞與微乳化液。

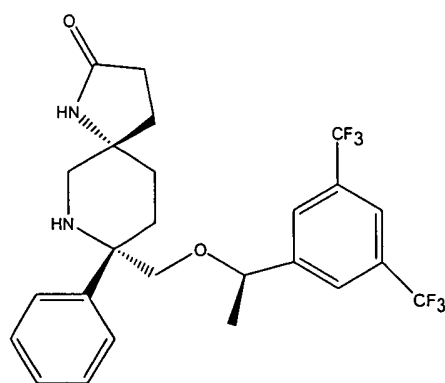
於本文中使用的化學安定性係關於維持化合物1之活性功效在可容許範圍內(大於90%之標識強度)。

於本文中使用的"有效量"一詞，係指會在病患(例如哺乳動物，譬如人類或非人類靈長類動物，或伴侶動物，譬如狗或貓)中預防、改善或降低噁心及/或嘔吐之化合物1或其藥學上可接受鹽之量。

於本文中使用的"治療"、"進行治療"或"治療作業"術語係指噁心及/或嘔吐之預防或改善或降低。

一般熟諳此藝者應明瞭於本文中使用的"約"一詞，係意謂特定術語之至高加上或減去10%。

本發明係針對供靜脈內投藥之呈微乳化液形式之醫藥組合物，其包含式I化合物(於本文中亦稱為化合物1)，



式 I,

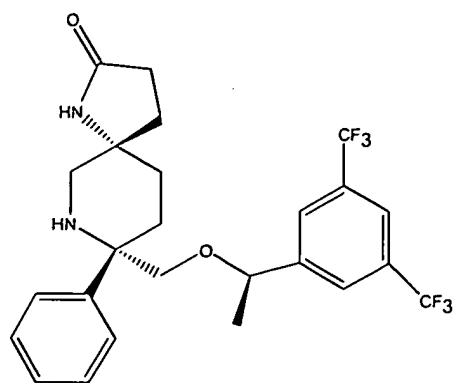
製備該醫藥組合物之方法，及利用該醫藥組合物治療噁心及/或嘔吐之方法。

與在實驗哺乳動物中測試時造成溶血之化合物 1 之共溶劑配方成對比，因化合物 1 之靜脈內投藥所造成之溶血問題係成功地在實驗哺乳動物中，藉由本發明之醫藥組合物解決，該組合物包含約 0.50% 至約 10.0% 之 Solutol、約 0.10% 至約 2.5% 之中等鏈三酸甘油酯及約 0.10% 至約 1.5% 之長鏈三酸甘油酯，其中在該組合物中之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為約 5-100:1-5:1。在未被溶劑系統之任何特定作用機制束縛下，一般認為醫藥組合物之靜脈內投藥係藉由降低化合物 1 自微胞核芯至紅血球之轉移速率，而造成顯著降低之溶血。較佳濃度係在 1-15 毫克/毫升之範圍內。

因化合物 1 之靜脈內投藥所造成之溶血問題，亦利用單獨包含在特定濃度範圍內之經 PEG 化羥基硬脂酸酯之配方解決，其中經 PEG 化之羥基硬脂酸酯係實質上不含自由態聚乙二醇。

於一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽；

b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯 (Solutol® HS15)，其量為全部組合物之約 0.50% 至約 10.0% 重量比；

c) 中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.1% 至約 2.5% 重量比；

d) 長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 1.5% 重量比；及

(e) 至少一種緩衝劑，其中在該組合物中之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為約 5-100:1-5:1，且其中該組合物之 pH 值為約 6.5 至約 8.0。

當藉由灌注以靜脈內方式投予病患時，本發明之組合物係令人驚訝地與最低溶血有關聯。

式 I 化合物可與有機及無機酸類形成藥學上可接受之鹽。供鹽形成之適當酸之實例，係為鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、丙二酸、柳酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸，及熟諳此藝者所習知之其他磺酸與羧酸類。在一些具體實施例中，式 I 化合物係以鹽酸鹽存在。此鹽係經由使自由態鹼形式與足量之所要

酸接觸而製成，以習用方式產生鹽。

在一些具體實施例中，式I化合物或其藥學上可接受之鹽係以全部組合物之1毫克/毫升至15毫克/毫升，2.0毫克/毫升至10毫克/毫升，或2.0毫克/毫升之濃度存在於醫藥組合物中。

聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯 (Solutol® HS15，可得自 BASF Ludwigshafen, Germany) 係為具有臨界微胞濃度在 0.005% 至 0.02% 範圍內之界面活性劑。不意欲受限於任何特定作用機制，本發明人認為高於其臨界微胞濃度之濃度會造成微胞之形成，其係提供疏水性環境以包覆化合物 1，且降低化合物 1 之曝露至紅血球。Solutol® HS15 係以全部組合物之約 0.50% 至約 10.0% 重量比之量存在於醫藥組合物中。

適當中等鏈三酸甘油酯係包括但不限於辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯，及由 SASOL North America 以丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯-MIGLYOL® 812 或 MIGLYOL® 810 銷售之辛酸/癸酸三酸甘油酯；由 Abitech 公司以 CAPTEX 300/CAPTEX 850® 銷售之得自椰子油之三酸甘油酯；由 Abitech 公司以 CAPTEX 355® 銷售之辛酸/辛酸三酸甘油酯；由 Abitech 公司以 CAPTEX 350® 銷售之辛酸/辛酸/月桂酸三酸甘油酯；由 Abitech 公司以 CAPTEX 810® 銷售之辛酸/辛酸/亞麻仁油酸三酸甘油酯；由 Abitech 公司以 CAPTEX SBE® 銷售之辛酸/辛酸/硬脂酸三酸甘油酯，及其兩種或多種之組合。中等鏈三酸甘油酯係以全部組合物之約 0.1% 至約 2.5% 重量比之量存在於醫藥組合物中。

適當長鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸類係包括但不限於由 Croda 以 SUPER-REFINED SOYBEAN OIL USP® 銷售之大豆油；由 Croda 以 SUPER-REFINED CORN OIL NF® 銷售之玉米油；由 Croda 以 SUPER-REFINED COTTONSEED OIL NF® 銷售之棉籽油；由 Croda 以 SUPER-REFINED OLIVE OIL NF® 銷售之橄欖油；由 Croda 以 SUPER-REFINED PEANUT OIL BF® 銷售之花生油；由 Croda 以 SUPER-REFINED SAFFLOWER USP® 銷售之紅花油；由 Croda 以 SUPER-REFINED SESAME NF® 銷售之芝麻油；由 Croda 以 SUPER-REFINED SHARK LIVER® 銷售之鯊魚肝油；由 Croda 以 Crodamol EO® 銷售之油酸乙酯，蓖麻油，由 Croda 以油酸銷售之單不飽和 ω -9 脂肪酸，及其兩種或多種之組合。長鏈三酸甘油酯或長鏈脂肪酸或兩者係以全部組合物之約 0.10% 至約 1.5% 重量比之量存在於醫藥組合物中。

在一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.50% 至約 7.5% 重量比；中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.15% 至約 1.5% 重量比；及長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 1.2% 重量比。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.88% 至約 4.84% 重量比；中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.20% 至約 1.20% 重量比；及長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.10% 至約 0.75% 重量比。

於另一項具體實施例中，中等鏈三酸甘油酯為由 SASOL

North America (Houston, Texas) 以丙二醇二辛酸酯 / 二癸酸酯 -MIGLYOL®810 或 MIGLYOL®812 銷售之辛酸 / 癸酸三酸甘油酯，且長鏈三酸甘油酯為呈超精製形式之大豆油。

醫藥組合物亦包含至少一種緩衝劑。可被加入醫藥組合物中之適當緩衝劑之非限制性實例，係包括磷酸鹽緩衝劑 (pH 7-8)，譬如磷酸鈉、磷酸鉀及磷酸鈣緩衝劑，琥珀酸鹽緩衝劑 (pH 4-6)、檸檬酸鹽緩衝劑 (pH 2-6)、TRIS (pH 7-8)，自 5 至 20 mM，及其混合物。

於醫藥組合物中之緩衝劑之量可依緩衝劑之類型與濃度而定。例如，假設 10-20 mM 磷酸鹽緩衝劑，用於在 pH 6.5 至 8.0 之間調整，磷酸鹽可以全部組合物之 0.01% 至 0.5% 重量比；或約 0.05% 至 0.02% 重量比，或 0.4% 至 0.2% 重量比之量被添加至組合物中。以下述作為實例，當利用無水二鹽基性磷酸鈉 / 單鹽基性脫水物系統時，約 0.2% 重量比單鹽基性磷酸鈉與約 0.284% 重量比二鹽基性磷酸鈉 (無水) 係被添加至組合物中。

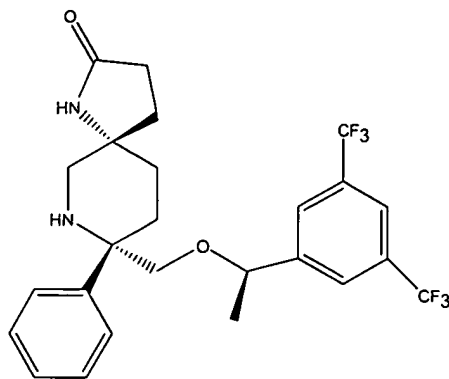
若必要，則本發明組合物之 pH 值係藉由鹼譬如氫氧化鈉調整至 pH 值為約 6.5 至約 8.0。在一些具體實施例中，組合物之 pH 值為約 7.0 至約 8.0，pH 值為約 pH 7.5，或 pH 值為 7.5。

若需要，則本發明之醫藥組合物可進一步包含其他賦形劑，例如抗氧化劑 (防腐劑)、抗微生物劑、螯合劑、白蛋白、滲透性調節劑、膨鬆化劑等。以下述作為實例，抗微生物劑為 BAC (0.1%-0.025%)、苯甲酸 (0.1-0.2%)、苜醇 (0.0001-1.5%)；抗氧化劑為 BHT、BHA (0.0001-0.001%)、組胺酸、甲硫

胺酸、甘胺酸、亞硫酸鈉/酸性亞硫酸鈉(0.01-0.2%)及抗壞血酸(0.02-0.2%);螯合劑為EDTA(0.01-1.0%)、DTPA(二乙三胺五醋酸);白蛋白(0.05-1.2%);滲透性調節劑(NaCl、甘露醇(1-10%)、甘油(0.2-2.5%);及膨鬆化劑為甘露醇(1-10%)、蔗糖、甘胺酸(0.1%-2.5%)、海藻糖及乳糖(0.1-3.0%)。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

(a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；

(b) 聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯(Solutol® HS 15)，其量為全部組合物之約4.4%或4.4%重量比；

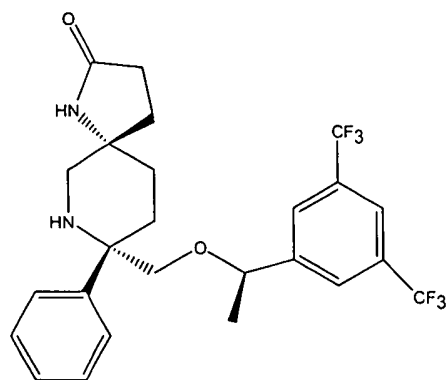
(c) 至少一種中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約1.1%或1.1%重量比；

(d) 精製大豆油，其量為全部組合物之約0.66%或0.66%重量比；及

(e) 磷酸鹽緩衝劑，其中該組合物之pH值為約7.5。

於進一步具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

(a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；

(b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯 (Solutol[®] HS 15)，其量為全部組合物之約 0.88% 或 0.88% 重量比；

(c) 至少一種中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.22% 或 0.22% 重量比；

(d) 精製大豆油，其量為全部組合物之約 0.12% 或 0.12% 重量比；及

(e) 磷酸鹽緩衝劑，其中該組合物之 pH 值為約 7.5。

中等鏈三酸甘油酯之實例係如上述。

本發明之醫藥組合物可藉數種滅菌技術之任一種滅菌，包括過濾滅菌及藉由進行熱壓鍋法之滅菌。在一項具體實施例中，醫藥組合物係藉由過濾方法滅菌，例如利用具有 0.01 至約 0.45 微米孔隙大小之濾器，例如 0.22 微米濾器。

本發明之醫藥組合物係適當地在化學上及在物理上為安定的，歷經 1 至 6 個月，典型上為 3 個月，在 5°C 至 40°C 之溫度 / 75% RH (相對濕度) 下。

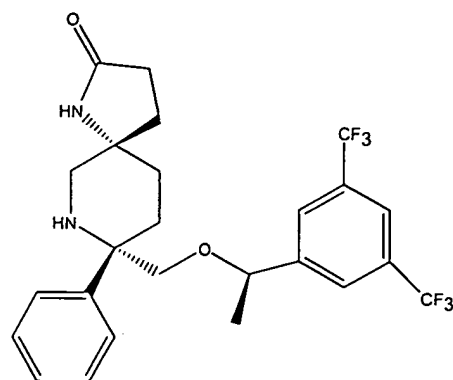
於另一方面，本發明係提供一種製造醫藥組合物之方法，其包括以下步驟：

a) 混合與加熱 (i) 經熔解之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯、(ii)

中等鏈三酸甘油酯及(iii)長鏈三酸甘油酯，以形成組合物；

b) 添加水至組合物中，以形成微乳化液組合物；

c) 將式I化合物或其藥學上可接受之鹽添加至微乳化液組合物中；及



d) 添加至少一種緩衝劑，並將pH自約6.5調整至約8，以形成醫藥組合物，其中聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯係以全部醫藥組合物之約0.50%至約10.0%重量比之量存在，中等鏈三酸甘油酯係以全部醫藥組合物之約0.10%至約2.5%重量比之量存在，及長鏈三酸甘油酯係以全部醫藥組合物之約0.10%至約1.5%重量比之量存在，且其中在該醫藥組合物中之聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為約5-100:1-5:1。

中等鏈與長鏈三酸甘油酯之實例及化合物1之濃度係描述於上文。

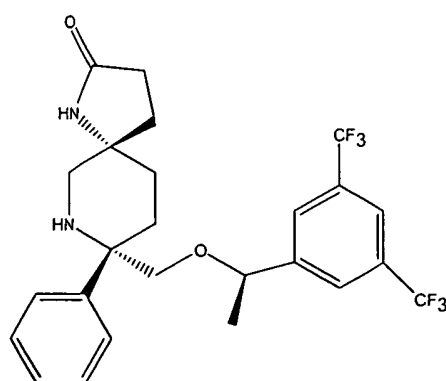
以下述作為本發明製造醫藥組合物之方法之實例，Solutol®HS15係經由將Solutol®HS15在60°C至65°C之溫度下或在約65°C之溫度下加熱而被溶解。將經溶解之Solutol®HS15、中等及長鏈三酸甘油酯在50°C至65°C之溫度下或在約60°C

下混合約5分鐘至約15分鐘，以形成組合物。然後，添加注射用水，以形成微乳化液組合物，接著添加化合物1，以形成醫藥組合物。然後，將單鹽基性/二鹽基性磷酸鈉添加至醫藥組合物中。將醫藥組合物之pH值利用氫氧化鈉調整至pH值為例如7.5，並將組合物之滲透性以滲透性劑(氯化鈉)調整至大約290 nM。接著，添加水至所要之體積，接著為藉過濾，經過0.22微米濾器之組合物滅菌(參閱下文實例5)。

關於製備化合物1之方法係在'320專利中被描述為實例72a之製備，且係自市購可得之起始物質，在18個各別步驟中進行(參閱'320專利，在第43欄第55行至第45欄第20行；第75欄第55行至第80欄第21行；第90欄第35至63行；及第98欄第1行至第99欄第24行，其係併於本文供參考。亦參閱WO2008/11833，實例1-6，其係併於本文供參考)。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

b) 經PEG化之羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約0.88%至約5%重量比，其中經PEG化之羥基硬脂酸酯係實

質上不含自由態聚乙二醇(PEG)，且其中該組合物之pH值為約6.5至約8.0。"實質上不含"一詞係意謂經PEG化之羥基硬脂酸酯之組合物含有不超過2%自由態PEG。

為製備實質上不含自由態PEG之經PEG化之羥基硬脂酸酯，被包含在經PEG化之羥基硬脂酸酯例如 Solutol® HS15 中之自由態PEG可藉由此項技藝中已知之技術例如透析移除(參閱下文實例5，經透析 Solutol 在磷酸鹽緩衝之鹽水中之製備，與表9)。

本發明之醫藥組合物可用於治療噁心及/或嘔吐。因此，於另一方面，本發明係提供一種在需要治療之病患(例如人類，或非人類靈長類動物，譬如猴子，或伴侶動物，譬如狗或貓)中治療噁心及/或嘔吐之方法。此方法包括藉由灌注對該病患以靜脈內方式投予有效量之本發明醫藥組合物，"其中溶血係於醫藥組合物之靜脈內投藥時被降至最低。醫藥組合物可用於治療遲發性嘔吐，譬如在投予化學療法之後歷經24小時至數天者。參閱 Gonzales 等人，腫瘤學特輯，第5卷(2002)，第53-58頁。醫藥組合物亦可用於治療因化學療法、放射、運動及醇(例如乙醇)、高劑量口服抗生素、病毒或細菌胃腸炎所引致之急性噁心及/或嘔吐。醫藥組合物亦可經共同調配，以包含至少一種其他止吐劑，例如地塞米松或翁丹西從(ondansetron) HCl。本文中之醫藥組合物亦可與此種如醫師所開立之其他去除噁心及/或嘔吐藥劑及/或化學治療劑合併提供。

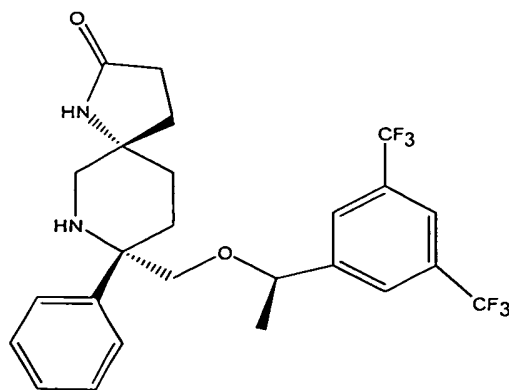
醫藥組合物可在投藥之前以適當含水稀釋劑稀釋，譬如

生理食鹽水、右旋糖、右旋糖過濾水及甘露醇，以獲得約0.88%至約4.4% Solutol® HS15間之任何中間組合物，以全部組合物之重量計。

用於本發明醫藥組合物之劑量服用法係以多種因素之考量為基礎而經選擇，包括需要治療病患之物種、年齡、體重、性別及醫療症狀，與病患所經歷之噁心及/或嘔吐之嚴重性。一般熟練醫師可容易地決定及開立有效量之化合物1，以預防、改善或降低噁心及/或嘔吐。例如，對於成年人類之式I化合物之總日服劑量為1毫克/公斤至9毫克/公斤病患體重或1毫克/公斤至3毫克/公斤病患體重(假設對於70公斤病患，劑量為200毫克)。

醫藥組合物可藉由灌注以靜脈內方式投予，歷經15至90分鐘、15至60分鐘或15至30分鐘之期間。在一些配方中，該組合物可藉由大丸劑注射投予。

於另一方面，本發明係提供一種在式I化合物或其藥學上可接受鹽之靜脈內投藥後，使病患(例如哺乳動物，譬如人類或非人類靈長類動物，或伴侶動物，譬如狗或貓)中之溶血降至最低之方法，



包括藉由灌注對該病患以靜脈內方式投予有效量之本發

明醫藥組合物。

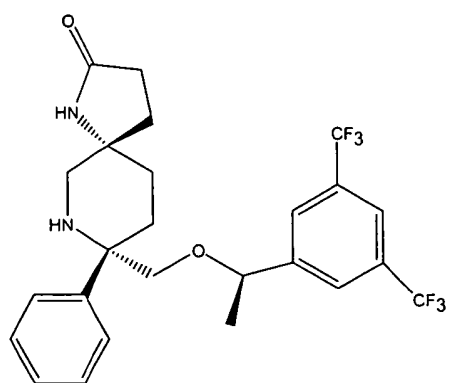
本發明係關於一種以包含式I化合物或其藥學上可接受鹽之靜脈內配方治療需要治療病患之方法，其中劑量範圍為100至200毫克此種化合物，且該配方係以單一劑量，在化學療法或放射循環之前投予病患一次，或在手術之前或之後投予一次，以治療CINV（化學療法所引致之噁心與嘔吐）、PONV（手術後噁心與嘔吐）或RINV（放射所引致之噁心與嘔吐）。

除了上述含有Solutol之配方以外，本發明亦關於適合大丸劑與緩慢灌注靜脈內投藥兩者之乳化液配方。可用於此種配方之化合物包括式I與Ia化合物及其藥學上可接受之鹽。

以中等與長鏈三酸甘油酯為基礎，且伴隨著其他賦形劑譬如蛋卵磷脂之非經腸乳化液係經調配而成。當藉由大丸劑與注入兩種途徑投予哺乳動物（大白鼠）時，以卵PC與類脂E80S製成之一些此等配方會造成乾淨（意即極少或無溶血）配方。使較佳配方接受高壓微射流體法，以造成具有較小液滴大小與相對較狹窄粒子大小分佈（低於500毫微米平均直徑且具有 D_{90} 為小於約600毫微米）之乳化液。此種配方於121°C下藉由進行熱壓鍋法滅菌之後，在物理上亦為安定的。

因此，於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物

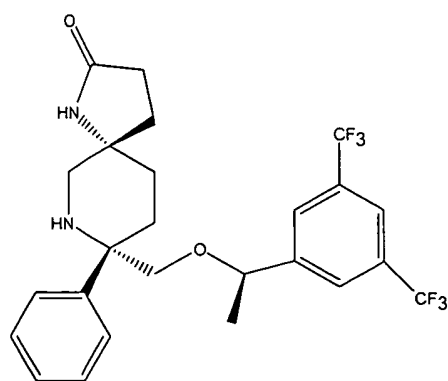


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 磷脂。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物

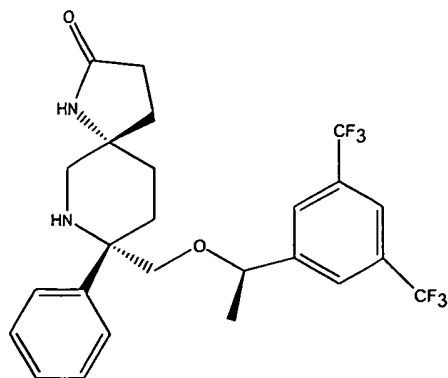


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 長鏈脂肪酸及/或長鏈三酸甘油酯。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物

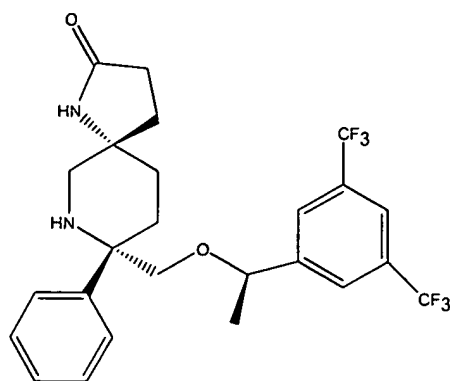


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 中等鏈三酸甘油酯。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物



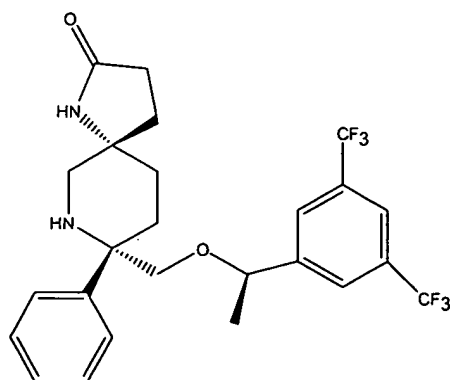
或其藥學上可接受之鹽；與

b) 中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及

c) 磷脂。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

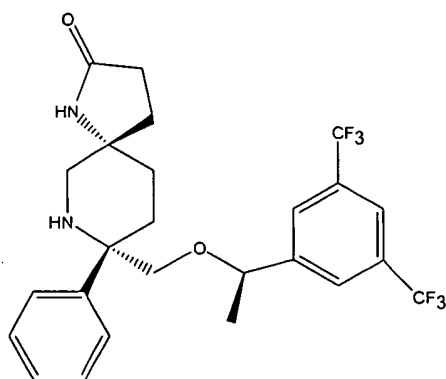
b) 中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及

c) 磷脂，以及

d) 甘油。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

b) 中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及

c) 磷脂；

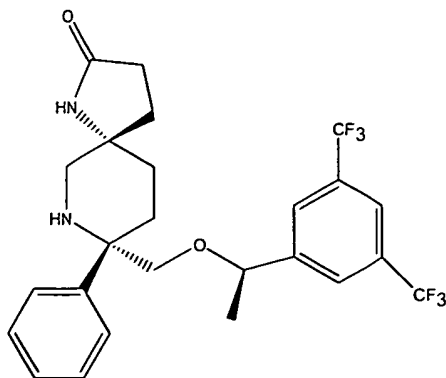
d) 甘油，以及

e) 乙醇。

於一項較佳具體實施例中，油負載(例如成份b)之重量百分比為約10%重量/重量，以全部組合物之重量為基準。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

b) 10%之中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及

c) 1.2%之磷脂，以及

d) 2.25%之甘油。

於本發明之另一項具體實施例中，有效量之一或多種本文所述配方可以個別劑量併用其他活性成份，且在該其他活性成份投藥之前或之後(或與其共同地)，或以NK-1拮抗劑且併用此種其他活性成份之固定組合劑量。本發明之配方可併用一或多種選擇性血清素再攝取抑制劑("SSRI")一起投藥，以治療抑鬱或焦慮。代表性SSRI包括氟西汀(floxetine)、氟伯斯胺(flvoxamine)、帕西汀(paroxetine)、色他林(sertraline)及其藥學上可接受之鹽。於另一方面，本發明係關於一種治療嘔吐或遲發性嘔吐(譬如在接受化學療法之後歷經數小時至數天者)之方法。本發明之靜脈內配方與另一種止吐劑譬如血清素5-HT₃受體拮抗劑、皮質類固醇或經取代苯甲醯胺之組合，可用以治療嘔吐之其他形式，包括因化學療法、放射、運動及/或醇(乙醇)所引致之急性嘔吐，及手術後噁心與嘔吐。5-HT₃拮抗劑之實例包括巴洛西從(palosetron)、多拉西從(dolasetron)、翁丹西從(ondansetron)及葛來尼西從(granisetron)或其藥學上可接受之鹽。適當皮質類固醇之實例為地塞米松。適當苯甲醯胺之實例為胃復安(metoclopramide)。較佳組合係包括上述任兩種或上述任一種與NK-1靜脈內配方(或在其內)之組合。

本發明係關於一種治療與高度地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐之方法，其包括投予式I化合物之靜脈內配方，且併用至少一種其他止吐劑。

本發明係關於一種治療與溫和地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐之方法，其包括投予式I化合物之靜脈內配方，且併用至少一種其他止吐劑。

本發明係關於一種治療與高度地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐之方法，其包括投予式Ia化合物之靜脈內配方，且併用至少一種其他止吐劑。

本發明係關於一種治療與溫和地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐之方法，其包括投予式Ia化合物之靜脈內配方，且併用至少一種其他止吐劑。

【實施方式】

下述實例已被提出於下文作為執行者之指引，而非意謂以任何方式限制本發明之範圍。

實例

實例1-4係描述化合物1之某些靜脈內配方之發展或關於溶血之其他研究。實例5係提供本發明化合物1之靜脈內微乳化液(油負載微胞)配方發展之描述。實例6係提供其他配方。實例7係描述適合大丸劑與緩慢灌注靜脈內投藥兩者之

乳化液配方。實例8係提供前體藥物之實例。

實例1. 化合物1在環糊精為基礎與其他共溶劑系統中之溶解度之評估

化合物1在16% Captisol®(β-環糊精之磺酸基丁基醚衍生物，可得自 Overland Park, Kansas 之 Cydex 公司)與共溶劑系統丙二醇：乙醇(PG：EtOH，40%：10%)中之溶解度，係藉由測定化合物1於此等溶劑系統中之平衡溶解度而評估。化合物1濃度係在差異時間點下，藉由如實例5中所述之高性能液相層析法(HPLC)方法，針對平衡溶解度之測定而進行檢測，一旦溶解度隨著時間達到平穩(不會明顯地改變)，即獲得此平衡溶解度。已發現化合物1之最適宜溶解度具有16%卡普提索(Captisol)(數據未示出)。

實例2. 在以靜脈內方式被投予含有 Captisol®與其他共溶劑系統之NK-1配方之大白鼠中之研究

16% Captisol®與共溶劑系統PG：EtOH 40%：10%係以靜脈內方式投予大白鼠。

得自大白鼠之尿液試樣係使用 Hemastix®試劑條(編號2190, Bayer 公司, Elkhart IN)評估關於溶血。血液之存在於尿液中係使用 Hemastix®試劑條(編號2190, Bayer 公司, Elkhart IN)偵測。Hemastix®試劑條係偵測血紅素之似過氧化物活性。此試劑條係依尿液中所發現血紅素之量而自黃色轉變成深綠色。Hemastix®尺度係如下述：0=陰性，1=非引起溶血之跡象，3=引起溶血之跡象，4=小+，5=中等++，及6=大+++。

雖然環糊精與共溶劑配方在改善化合物1之溶解度上為

成功的，但共溶劑配方係令人意外地在靜脈內灌注投藥時導致嚴重溶血(於Hemastix[®]尺度下，在尺度為6下)。使用卡普提索(Captisol)配方之15分鐘緩慢注入途徑會導致溶血之較低發生率(表1)。

表1. 在靜脈內投藥時之Captisol[®]與共溶劑溶血測試結果

配方	大丸劑(B) 或 灌注(I)	劑量 (毫克/ 公斤)	劑量體積 (毫升/ 公斤)	劑量濃度 (毫克/ 毫升)	發生率+ 血紅素尿/ 性別
16% 卡普提索(Captisol)	I	10	10	1	1/5
16% 卡普提索(Captisol)	B	10	5	2	2/5
共溶劑 (40% PG: 10% EtOH)	I	2.5	1.7	1.5	3/5

假設在注射位置處之化合物之短暫局部高游離濃度為溶血之主要原因。於大白鼠中，用以評估不同濃度下之Captisol[®]之使用、體積、傳輸速率或緩衝劑之添加是否可在大丸劑投藥期間降低溶血發生率之其他實驗，係為不成功的。

實例3. 評估在含有22% Solutol之配方之大丸劑投藥時，於大白鼠中溶血發生之研究

研究係接著在雄性與雌性大白鼠中進行，具有降低自由態化合物1之局部高濃度之目的，其方式是1)將化合物1利用Solutol[®]HS15(聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯，於本文中亦稱為Solutol)摻入微胞之疏水性核芯中，2)經由大丸劑途徑注射被摻入Solutol中之化合物1，及2)在不同時間間隔(15-60分鐘)下，測試關於溶血之發生(使用Hemastix[®]試劑條)。

其結果顯示在雄性與雌性兩種大白鼠中，溶血之發生係隨著時間顯著地降低(表2)，且獲致之結論是化合物1之局

部高游離濃度為發生在靜脈內服藥後最初數分鐘內之短暫溶血之原因。

表2. 於靜脈內投藥時，因化合物1所造成溶血之短暫性質

劑量組	時間點	溶血 (雄性大白鼠)	溶血 (雌性大白鼠)
10 毫克/公斤	15 分鐘	3	1
	30 分鐘	0	1
	60 分鐘	0	0
20 毫克/公斤	15 分鐘	3	3
	30 分鐘	3	0
	60 分鐘	0	0
30 毫克/公斤	15 分鐘	3	3
	30 分鐘	0	2
	60 分鐘	0	0

單一靜脈內1-2分鐘緩慢施行大丸劑，使用適當大小之針頭與注射器至尾靜脈中。配方：10 毫克/毫升藥物，22% Solutol[®] HS15, 20 mM 磷酸鹽緩衝劑，pH 7.0

實例4. 評估藉由改變靜脈內投藥之類型，於大白鼠中溶血發生之研究

為降低溶血之發生率，係採用一種策略，其係涉及測試藥物輸入速率對於溶血是否具有衝擊之實驗。這係涉及藉由灌注與大丸劑兩種途徑，對大白鼠以微胞溶液(HS Solutol[®] 15)投予化合物1之實驗。當微胞溶液係經由大丸劑途徑投予時，溶血之高發生率係在大白鼠中被發現，然而於相同劑量下，經由15分鐘緩慢靜脈內灌注未發現溶血(表3)。

表3. 化合物1之灌注對大丸劑投藥對於溶血之衝擊

配方	大丸劑(B) 或灌注(I)	劑量 (毫克/ 公斤)	劑量體積 (毫升/ 公斤)	劑量濃度 (毫升/ 毫升)	發生率+ 血紅素尿/ 性別
7.5% Solutol	I	25	5	5	0/10 M

7.5% Solutol	B	25	5	5	5/5 M
灌注=被投予至尾靜脈中之劑量，灌注，歷經15分鐘					

實例 5. 本發明化合物 1 之靜脈內微乳化液配方之發展

材料與方法

關於微乳化液配方發展之材料

使用於此項研究之材料係摘述於表 4 中。

表 4. 使用於化合物 1 之微乳化液配方中之材料、組成及賦形劑功能		
材料	組成	功能
化合物 1*	0.2-1.0%	藥物/活性
SolutolHS-15	0.88-4.84%	乳化劑
單鹽基性磷酸鈉	0.2%	緩衝劑
二鹽基性磷酸鈉 (無水)	0.284%	緩衝劑
NaCl (鹽水)	按需要而定	滲透性調節劑
NaOH	按需要而定	pH 值調節劑
MIGLYOL® 812N (MCT*)	0.2-1.21%	增溶劑/疏水性成份
大豆油 (LCT*)	0.12-0.73%	增溶劑/疏水性成份

* MCT- 中等鏈三酸甘油酯；*LCT- 長鏈三酸甘油酯

* 作成式 I 化合物之單水合物鹽酸鹽

在大白鼠中之溶血測試

關於此項研究之操作法係為使用灌注泵，藉由靜脈內灌注，投予各配方(至大白鼠之尾靜脈中)，歷經 15 分鐘，或使用注射器，藉由大丸劑途徑，在兩分鐘內投予此配方。尿液係在六小時間隔下，使用匯集尿液收集方法，測試關於游離血紅素之存在。對於六小時匯集尿液收集，使大白鼠服藥，並置於新陳代謝作用籠子中。於服藥後六小時，藉由二氧化碳過度吸入使大白鼠安樂死，並收集尿液試樣。

最少五隻受試鼠係針對各配方測試，且尿液試樣係使用 Hemastix[®] 試劑條分析關於溶血，如比較實例 2 中所顯示。

對於 15 分鐘與一小時試樣，係使大白鼠服藥，然後返回其未具有墊草之原本籠子(個別地收容)。若大白鼠在籠子中排出任何尿液，則此尿液係使用 Hemastix[®] 試劑條分析，以測定血紅素尿之存在。若大白鼠並未在籠子中排泄，而於安樂死時排泄，則分析安樂死室中之尿液。

經透析 Solutol 在磷酸鹽緩衝之鹽水/蒸餾水中之製備

Solutol 為兩親性分子，且於該分子中具有約 30% 之自由態聚乙二醇 (PEG)。透析研究之目的係為使分子中之親水性部份降至最低/將其消除。為獲得無自由態 PEG 之 Solutol，係製備 50 毫升安慰劑配方(包含 20% Solutol，在磷酸鹽緩衝劑中)，並經過 0.22 微米濾器過濾。將透析袋以 pH 7.0 下之磷酸鹽緩衝劑潤濕。記錄經潤濕袋子之重量。然後，將經透析之袋子充填 50 毫升上述安慰劑配方，並將此袋放置在不低於 750 毫升之 pH 7.0 下之磷酸鹽緩衝劑中，且將媒質使用攪拌棒攪拌。於透析袋外部之緩衝劑係一天更換兩次，並重複此程序，歷經總共 72 小時，其中於 72 小時內施行總共至少 6 次更換。在 72 小時完成後，記錄經透析之袋子伴隨著該袋子內部安慰劑溶液之重量。安慰劑配方亦藉 HPLC 分析，以確認溶液中之 PEG 含量。

關於測定 Solutol 中之自由態聚乙二醇 (PEG) 含量之分析試驗方法

測試 Solutol 分子中之自由態 PEG 之 HPLC 條件係如下述：

管柱：Nucleosil CIS Sum 150x4.6 毫米

流動相 A：0.025% 磷酸溶液

流動相 B：乙腈

管柱溫度：30℃ 試樣溫度：20℃ 注射體積：20微升

流率：1 毫升/分鐘 UV 波長：190 毫微米 操作時間：60 分鐘

試樣稀釋劑：甲醇

梯度液程序：

時間(分鐘)	MPA%	MPB%
0	100	0
40	36	64
40.1	20	80
50	20	80
50.1	100	0

化合物 1 之微乳化液配方之製備方法

下文為製造化合物 1 之微乳化液組合物之方法。關於微乳化液配方之製造方法之概要流程圖係描繪於圖 1 中。

(i) 拆開一個空玻璃燒杯。

(ii) 稱重，並將先前已在其最初容器中，於 65℃ 下被熔解約略 15 分鐘之 Solutol 裝填至上述玻璃燒杯中。

(iii) 稱重，並將大豆油裝填至上述燒杯中。

(iv) 稱重，並將米葛來醇(Miglyol)裝填至上述燒杯中。

(v) 將上述成份使用攪拌棒充分混合大約五分鐘。

(vi) 在量上述燒杯重量之後，將注射用水添加至上述燒杯中以形成微乳化液，接著為化合物 1，並混合。

(vii) 將微乳化液配方使用磁攪拌棒均勻地混合 15 分鐘。

(viii) 稱重，並將單鹽基性與二鹽基性磷酸鈉裝填至上述

配方中。

(ix) 測試配方 pH，並將 pH 以 1N NaOH 調整至 pH 值為 7.5。

(x) 檢查溶液之滲透度，並將滲透性以飽和鹽水 (NaCl) 調整至約 290mM±30mM。

(xi) 以水足量至產物之最後體積。

(xii) 使溶液在層流罩下，使用 Millipore Durapore-GV 濾器，經過 0.22 微米濾器過濾。

(xiii) 將配方以無菌方式密封在 10 或 20 毫升小玻瓶中，供最後使用。

關於含有式 I 化合物之試樣分析之分析試驗方法

用於化合物 1 分析之 HPLC 條件係如下述：

管柱：Prodigy ODS (3) 150X4.6 毫米 3 微米

流動相 A：0.1% 磷酸溶液

流動相 B：乙腈

管柱溫度：30°C 試樣溫度：5°C 注射體積：10 微升

流率：1 毫升/分鐘 UV 波長：215 毫微米 操作時間：60 分鐘

試樣稀釋劑：甲醇

梯度液程序：

時間(分鐘)	MPA%	MPB%
0	80	20
35	20	80
45	20	80
45.1	80	20
60	80	20

A. 化合物 1 在 Solutol 對 Captisol® 中之溶解度之評估

化合物 1 在 20% Solutol 中之平衡溶度曲線係經設計成 pH 之

函數。如圖 2 中所示，化合物 1 之平衡溶解度於 20% Solutol 中，在 pH 值為 7.0 下為實質上較高 (~50 毫克/毫升)，相較於以 16% Captisol® 之環糊精配方所獲得之 <6 微克/毫升，其係更接近 pH 7.0 下之化合物 1 之水溶液溶解度。因此，與 Captisol® 為基礎之配方比較，化合物 1 之溶解度增強之巨大從 Solutol 微胞配方來看為顯著地重要。

B. 在以靜脈內方式被投予含有化合物 1 之 Solutol 配方之大白鼠中，溶血發生之評估

於 10 毫克/毫升之化合物 1 下，在 pH 8.0 下之具有 22% Solutol 之微胞溶液，係作為化合物 1 配方之起始點使用。8.0 之配方 pH 值係經選擇，以保持高於 6.9 之化合物 1 之 pKa，以致使化合物 1 未被離子化，以優先地留在微胞之疏水性核芯中。但是，當具有 22% Solutol 之微胞配方係在大白鼠中測試時，高度地令人意外之結果係於活體內獲得。嚴重溶血係在 10-30 毫克/公斤化合物 1 之所測試之所有劑量範圍下，於藉由大丸劑灌注投予配方時，在大白鼠中被發現(表 5)。

表 5. 在大白鼠中，化合物 1 之 22% Solutol 配方之大丸劑投藥之摘述

劑量組 (毫克/公斤)	淡紅色尿液 (在動物毛皮上發現)		淡紅色血漿 (在離心分離後發現)	
	M	F	M	F
10	0/3	0/3	3/3	1/3
20	0/3	3/3	3/3	2/3
30	1/3	3/3	3/3	3/3

在 22% Solutol HS15, 10 毫克/毫升藥物, 20 mM 磷酸鹽緩衝劑配方之單一靜脈內 1-2 分鐘緩慢施行大丸劑投藥後之溶血結果，使用適當大小之針頭與注射器至尾靜脈中。上述觀察係於服藥後之 15-60 分鐘施行。

假設 Solutol 之高含量可能為使用上述以大丸劑注射所投予微胞配方之溶血活性之原因。Solutol 為兩親性藥物分子，具有構成約 70% 藥物分子之親脂性部份(12-羥基硬脂酸)及包含 30% 自由態 PEG 之親水性部份。亦假設自由態 PEG 之存在於 Solutol 分子中會增加整體親水性，且幫助自親脂性核芯轉移至水相，藉以增加藥物曝露至紅血球。

上述假說係藉由降低配方中之 Solutol 含量而測試，其係於是降低分子中之自由態 PEG 含量。在降低 Solutol 濃度時，溶血之發生率係顯著地降低，從以 22% Solutol 配方(20 毫克/公斤劑量，經由灌注)所測試之 10 隻大白鼠中有高達 6 隻，至在 25 毫克/公斤之遠為較高之劑量下，以 7.5% Solutol 配方所測試之 10 隻大白鼠中之 0 隻。在 6% Solutol 濃度下，溶血之發生率亦於兩個各別研究中，顯著地降低至 1/10 與 2/10 之溶血發生案例(表 6)。在 Solutol 之最低含量下所發現之溶血發生率，可歸因於大白鼠溶血測試期間發現之背景發生率與變異性。

表 6. 在大白鼠中，化合物 1 之 Solutol 配方之灌注投藥之摘述				
配方	劑量 (毫克/ 公斤)	劑量體積 (毫升/公斤) ^a	劑量濃度 (毫克/毫升)	發生率 + 血紅素尿
6% Solutol	20	7 ^b	2.86	1/10
6% Solutol	20	7 ^b	2.86	2/10
7.5% Solutol	5	5	1	0/5
7.5% Solutol	25	5	5	0/5 0/5
15% Solutol)	25	2.5	10	1/5
22% Solutol	20	2	10	8/10
22% Solutol	20	2	10	6/10
a：被投予至尾靜脈中之劑量，灌注，歷經 15 分鐘				
b：以水中之 5% 右旋糖(D5W) 稀釋之體積				

為進一步確認上述假說，將自由態 PEG 藉由透析自 Solutol 分子移除。在自由態 PEG 含量上自 8.5% 減少至 0%，會顯著地降低溶血發生。溶血發生率係自被投予具有 8.5% 自由態 PEG 之 15% Solutol 配方之大白鼠中 10/10 之發生，個別降低至使用含有 2% 與 0% 自由態 PEG 之 6 與 8% Solutol 之 10 隻大白鼠中有 1 隻及 10 隻大白鼠中有 2 隻(表 7)。

表 7. PEG 含量對於溶血之衝擊

配方	劑量 (毫克/ 公斤)	劑量體積 (毫升/公斤) ^a	劑量濃度 (毫克/毫升)	發生率 + 血紅素尿
(8.5% Solutol, 0% PEG)	20	2	10	2/10
(6% Solutol, ~2% PEG) ^c	20	7	2.86	1/10
(22% Solutol ; 7.26% PEG)	20	2	10	8/10
(15% Solutol ; 8.5% PEG)	20	2	10	10/10 ^b

以平衡溶度曲線為基礎，測得 10 毫克/毫升之化合物 1 可在可溶解 50 毫克/毫升化合物 1 之 22% Solutol 之目前常用前

導配方較低濃度之五倍下溶解。因此，於10毫克/毫升化合物1, pH 8.0下之4.4% Solutol (從22% Solutol減少5倍含量)之微胞配方係經選擇作為所有進一步測試之配方。但是，當在10毫克/毫升化合物1下之此配方係於20毫克/公斤之劑量下，在大白鼠中測試時，發現溶血之發生率仍然很高，造成在兩個組群中所測試之20隻大白鼠中有14次溶血發生，於各組群中具有10隻大白鼠(表8)。在pH 8.0下之4.4% Solutol配方之重複測試係產生類似結果，於8隻受試鼠中有7隻具有溶血(表8)。

表8. 使用含有10毫克/毫升化合物1之4.4% Solutol靜脈內配方之溶血結果

配方	劑量* 毫克/ 公斤	體積 毫升/ 公斤	濃度 毫克/ 毫升	pH	% Solutol	%自由 態PEG	發生率+ 血紅素尿
4.4% Solutol	20	2	10	8.0	4.4	1.45	7/8
4.4% Solutol	20	2	10	7.0	22	6.6	8/10
4.4% Solutol	20	2	10	7.0	22	6.6	6/10

* 劑量，以灌注，歷經15分鐘。

C. 在以靜脈內方式被投予化合物1之微乳化液配方之大白鼠中，溶血發生之評估

由於單獨微胞在較高濃度下防止溶血發生之限制，故將油類裝填至微胞上(形成微乳化液)，以保護疏水性核芯內部之藥物，且延遲化合物1之分配至紅血球中，其方式是藉由加入三酸甘油酯而增加微胞之整體疏水性。假設加入三酸甘油酯亦可用以增加在其他情況下為具有短壽命之高度地動態結構之微胞壽命。微胞係與在整體與微胞之間進行

恒定交換之個別界面活性劑分子/單體呈平衡，此外微胞本身係進行連續崩解作用與重組。

將各種短、中等及長鏈三酸甘油酯裝填至微胞上，包括 capryol、玉米油、大豆油及 MIGLYOL® 812 (於本文中亦稱為米葛來醇(Miglyol))，以造成具有高油負載之物理上安定微乳化液配方。在 20% Solutol 濃度下之最高量之油可使用中等鏈三酸甘油酯米葛來醇(Miglyol)裝填。多達 5% 之此中等鏈三酸甘油酯可被裝填至 20% Solutol 溶液上，而不會危害到此配方之物理安定性。

因此，在 10 毫克/毫升化合物 1 下之含有 20% Solutol、4.4% 米葛來醇(Miglyol)之配方係於 20 毫克/公斤化合物 1 之劑量下，藉由灌注，在大白鼠中測試關於溶血。此配方於所測試之 8 隻大白鼠中並未造成任何溶血發生。其結果在 10 毫克/毫升化合物 1 下，於 4.4% Solutol 及 1.1% 米葛來醇(Miglyol)之降低 Solutol 與 MCT 濃度下係為類似，造成所測試之 8 隻受試鼠中只有 1 次溶血發生(表 9)。

表 9. 使用化合物 1 之微乳化液(米葛來醇(Miglyol)-Solutol 為基礎)配方之溶血測試

配方	劑量* 毫克/ 公斤	體積 毫升/ 公斤	濃度 毫克/ 毫升	pH	% 組合物	% 自由態 PEG	發生率 + 血紅 素尿
油提高之 Solutol	20	2	10	8.0	20% Solutol + 5% 米葛來醇 (Miglyol)	6.6	0/8
油提高之 Solutol	20	2	10	8.0	4.4% Solutol + 1.1% 米葛來醇 (Miglyol)	1.45	1 ^a /8

a- 表示在受影響動物中之些微溶血

* 劑量，以灌注，歷經15分鐘。

為確認以油提高之配方所獲得之陽性結果，此等配方係再一次於大白鼠中，在個別研究中測試關於任何溶血之發生。令人驚訝的是，20% Solutol、4.4% 米葛來醇 (Miglyol) 配方此次會造成溶血之高發生率，在所測試之8隻受試鼠中有4個溶血案例。但是，使用4.4% Solutol與1.1% 米葛來醇 (Miglyol) 之結果，其可與前述結果比較，在被投予此配方之7隻受試鼠中係僅產生一個溶血案例(表10)。

為降低以上述配方所發現之溶血發生，係將此等配方進一步修正，以包含長鏈三酸甘油酯 (LCT)，以進一步增加微胞中之油負載，且造成更顯著疏水性，以達到增強之藥物保留。大豆油，一種長鏈三酸甘油酯，係用以提高 Solutol、米葛來醇 (Miglyol) 配方中之油負載。可被裝填至20% Solutol與5% 米葛來醇 (Miglyol) 上之大豆油之最高量為大約3%。大豆油亦用以增強上述配方之物理安定性，可能經由微胞組態之重排，其方式是加入長煙鏈至中等鏈三酸甘油酯米葛來醇 (Miglyol) 中，以形成更緊密結構。

使用20% Solutol、4.4% 米葛來醇 (Miglyol) 及3%大豆油，在10毫克/毫升高化合物1下之結果，係與未具有大豆油之類似配方沒有不同。上述配方會在以此配方所測試之8隻大白鼠之5隻中造成溶血。反之，當於8隻受試鼠中測試時，4.4% Solutol、1.1% 米葛來醇 (Miglyol) 及0.66%大豆油，在10毫克/毫升之化合物1下，會產生絕對單純結果(表10)。但是，當於8隻受試鼠中，在20毫克/公斤之劑量下，藉由灌注測試時，20%

Solutol、4.4% 米葛來醇 (Myglyol) 及 1.5% 維生素 E，在 10 毫克 / 毫升之化合物 1 下，的確會產生無溶血結果 (表 10)。

衍生自上述研究之結論為 (a) 較低 % 之 Solutol 係獲得較佳結果，在 Solutol 分子中之較低 % 之自由態 PEG 亦然，(b) 油負載會造成微胞核芯中之增強藥物保留，且以降低溶血發生為觀點，與簡單微胞溶液比較，係獲得較佳結果，及 (c) 與 4.4% Solutol 且併用上述油類比較，較高 % 之 Solutol 係獲得較易變結果，即使於油類存在下亦然，如以 20% Solutol 伴隨著單獨米葛來醇 (Miglyol)，及以米葛來醇 (Miglyol) 與大豆油組合所發現者。油添加係明顯地改良一些高百分比 Solutol 配方 (例如具有維生素 E 者)。

表 10. 使用化合物 1 之微乳化液配方之溶血測試

組群	劑量 毫克/ 公斤	體積 毫升/ 公斤	濃度 毫克/ 毫升	PH	發生率 + 血紅 素尿
4.4% Solutol/ 1.1% 米葛來醇 (Miglyol)	20	2	10	8.0	1 ^a /7
20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol)	20	2	10	8.0	4 ^b /8
得自表 9 之比較結果					
4.4% Solutol/ 1% 米葛來醇 (Miglyol)	20	2	10	8.0	1 ^a /8
20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol)	20	2	10	8.0	0/8
4.4% Solutol/ 1.1% 米葛來醇 (Miglyol)/ 0.66% 大豆油	20	2	10	8.0	0/8
20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol)/ 3% 大豆油	20	2	10	8.0	5 ^c /8

20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol)/ 1.5% α -t-母育酚	20	2	10	8.0	0°/8
受影響動物之嚴重性a：些微，b：3+, 3+, 些微，些微 c：1+, 3+, 2+, 1+, 些微					

因此，為了在確保使用化合物1之油提高靜脈內配方之非溶血結果上具有合理之可信度水平，係制定三種標準以幫助選擇前導配方，

(a) 測試/再測試可靠性(配方必須能夠在>1項研究中測試為乾淨)

(b) 具有一致性能遍及各批次(配方必須能夠測試為乾淨橫越>1個批次)

(c) 必須為強效(配方必須能夠在至少n=10位病患中測試為乾淨)。

以上述指引為基礎而經測試之配方係包含4.4% Solutol、1.1% 米葛來醇(Miglyol)及0.66%大豆油，與0.88% Solutol、0.2% 米葛來醇(Miglyol)及0.12%大豆油，在2毫克/毫升之化合物1下，於pH值為8.0下。Solutol之含量係在上述情況中，自4.4%減少5倍至0.88%含量，以進一步降低溶血發生之機會，且獲得可重現性結果，其在Solutol之較低含量下為更一致，如藉由前述數據所確認。

表 11. 在不同位置處之溶血測試，使用含有 4.4% Solutol、1.1% 米葛來醇 (Miglyol) 及 0.66% 大豆油之微乳化液配方，2 毫克 / 毫升之化合物 1，在 pH 8.0 下

研究編號	劑量 毫克/公斤	灌注 分鐘	體積 毫升/公斤	濃度 毫克/毫升	發生率+ 血紅素尿
SN 1	20	15	2	10	0/8
SN 2	20	15	10	2	1/7 (1, 在 2+ 下)
SN 3	10	15	5	2	0/10
SN 4	10	15	5	2	1/20 (1, 在些微下)
SN 5	20	15	10	2	1/6 (1, 在 1+ 下)
SN 6	20	15	10	2	0/8

藉由灌注所投予之在 2 毫克 / 毫升化合物 1 下之 4.4% Solutol、1.1% 米葛來醇 (Miglyol) 及 0.66% 大豆油，係僅造成以此配方所測試 59 隻大白鼠之三個溶血例証。此項研究係包括得自以下之結果，(a) 四個各別研究，在三個不同位置處進行，(b) 以至少四個不同批次進行，及 (c) 在大數目之病患中進行，於一種此類研究中有多達 20 隻大白鼠 (n=20) (表 11)。因此，此配方係成功地符合上述標準 (a-c)。

使用 0.88% Solutol、0.2% 米葛來醇 (Miglyol) 及 0.12% 大豆油配方，以 2 毫克 / 毫升之化合物 1，在 pH 8.0 下之結果係稍微較佳，僅造成接受此配方之 50 隻大白鼠之一個溶血例証。此等結果亦包括得自以下之數據，(a) 三個各別研究，(b) 以三個不同批次進行，及 (c) 在大數目之大白鼠 (n=20) 中進行，於兩種此類研究中 (表 12)。

表 12. 在不同位置處所進行之溶血測試，使用含有 0.88% Solutol、0.2% 米葛來醇 (Miglyol) 及 0.12% 大豆油之微乳化液配方，2 毫克/毫升化合物 1，在 pH 8.0 下

研究編號/	劑量 毫克/公斤	灌注 分鐘	體積 毫升/公斤	濃度 毫克/毫升	發生率+ 血紅素尿
SN1	20	15	10	2	0/8
SN2	20	15	10	2	0/2
SN3	20	15	10	2	1/20 (1, 在 1+ 下)
SN4	10	15	5	2	0/20

D. 在以靜脈內方式被投予化合物 1 之微乳化液配方之猴子中，溶血發生之評估

具有 1.5%、3.5% 及 5.0% Solutol 含量伴隨著油類之配方 (Solutol: 米葛來醇 (Miglyol): 大豆油，在 6.67:1.67:1 下)，於 pH 7.5 (pH 7.5 係針對化學安定性而經選擇) 配方下，以及降低經離子化之化合物 1 (pKa 為 6.9) 之分率，對紅血球有效)，係在 3 隻猴子中測試，以觀察關於任何溶血之發生。1.5% Solutol 配方會在所測試之三隻猴子之一中導致溶血。對於溶血經測試為陽性之猴子在以溶血嚴重性為觀點之 6 之尺度下，係具有 +1 評價。同樣地，2.5% Solutol 亦會在接受此配方之 3 隻猴子中導致一個溶血案例 (在對於溶血經測試為陽性之猴子中，嚴重性為 +2) (表 18)。但是，5.0% Solutol 係獲得單純結果，在被投予此配方之所有 3 隻猴子中無溶血之發生 (表 13)。

表 13. 使用在 1.5%、3.5% 及 5.0% Solutol 下，伴隨著油類之微乳
化液配方 (Solutol：米葛來醇 (Myglyol)：大豆油 - 6.67:1.67:1) 之溶
血測試，2 毫克 / 毫升化合物 1；pH 7.5，在 20 毫克 / 公斤下服藥

試驗配方	劑量 毫克/公斤	灌注 分鐘	體積 毫升/公斤	濃度 毫克/毫升	發生率 + 血紅素尿
1.5% Solutol 伴隨著油類 *	20	15	10	2	1/3 (1, 在 1+ 下)
3.5% Solutol 伴隨著油類 *	20	15	10	2	1/3 (1, 在 2+ 下)
5.0% Solutol 伴隨著油類 *	20	15	10	2	0/3

* 所有配方均具有油成份，其係以下列相對於 Solutol 之比例 (Solutol：米葛來醇 (Miglyol)：大豆油 - 6.67:1.67:1) 包含米葛來醇 (Miglyol) 與大豆油。

實例 6- 使用其他配方之研究

表 14 係提供除了先前所討論之 Solutol、共溶劑及環糊精配
方以外之其他配方之清單，其係經製成與測試關於溶血結
果。

表 14

配方	劑量 毫克/ 公斤	灌注 分鐘	體積 毫升/ 公斤	濃度 毫克/ 毫升	發生率 + 血紅素尿
Intralipid®	5	15	5	1	0/2
乳化液	5	15	5	1	0/4
HSA	5	15	5	1	0/2
微胞	5	15	5	1	0/5
微胞	25	15	5	5	0/5
奈米尺寸者	5	15	5	1	0/5
克雷莫弗 (Cremophor) RH40	20	15	10	2	0/12
克雷莫弗 (Cremophor) EL	20	15	10	2	1/6

此外，多種其他 / 相同配方係按下文所示經製成與測試。

於各情況中，醫藥化合物1係呈HCl單水合物鹽形式。

配方1：

化合物1+環糊精(卡普提索(Captisol))；

傳輸方法(總日服劑量)(劑量體積)(劑量濃度)-溶血結果：

大丸劑(TDD 5毫克/公斤)(DV 5毫升/公斤)(DC 1毫克/毫升)-
5/5

緩慢灌注(TDD 10毫克/公斤)(DV 10毫升/公斤)(1毫克/毫
升)- 1/5

配方2：

化合物1+共溶劑(PEG/EtOH)

B-

SI(TDD 2.5毫克/公斤)(1.5毫升/公斤)(1.5毫克/毫升)- 3/5

配方3：

化合物1+聚乙二醇-660-

羥基硬脂酸酯、Solutol® HS 15 (22%)、20 mM磷酸鹽緩衝劑；

pH 7 Solutol HS 15 形成微胞

10毫克/毫升藥物；10、20及30毫克/公斤，溶血，在雄性
動物中；在緩慢大丸劑灌注之早期時為較常見。

配方4：

大丸劑或灌注劑量(毫克/公斤)劑量體積(毫升/公斤)劑量
濃度(毫克/毫升)發生率+血紅素尿/性別

7.5% Solutol I 25 5 5 0/10 M

7.5% Solutol B 25 5 5 5/5 M

對於下列配方，劑量係經由灌注投予至大白鼠之尾靜脈

慢施行大丸劑大白鼠尾靜脈下

配方 11

6% Solutol	20	7	2.86	1/10
	20	7	2.86	2/10

配方 12

7.5% Solutol	5	5	1	0/5
	25	5	5	0/5

配方 13

15% Solutol	25	2.5	10	1/5
-------------	----	-----	----	-----

11-13-緩慢灌注於尾靜脈中，歷經15分鐘

配方 14

8.5% Solutol； 0% PEG (移除)

20	2	10	2/10
----	---	----	------

配方 15

6% Solutol； 2% PEG

20	7	2.86	1/10
----	---	------	------

配方 16*

油提高之微胞 (Solutol HS 15 + 米葛來醇 (Miglyol) H12N (中等鏈三酸甘油酯油)/ 大豆油)

在大豆油三酸甘油酯中之主要不飽和脂肪酸類為 7% α -亞麻脂酸 (C-18:3)； 51% 亞麻仁油酸 (C-18:2)； 及 23% 油酸 (C-18:1)。
其亦含有飽和脂肪酸類， 4% 硬脂酸與 10% 棕櫚酸。

4.4% Solutol (1.45% 自由態 PEG)/ 1.1% 米葛來醇 (Miglyol) (pH 8)

20	2	10	1/8
----	---	----	-----

20% Solutol (6.6% 自由態 PEG)/ 5% 米葛來醇 (Miglyol) (pH 8)

20 2 10 0/8

配方 17

4.4% Solutol/ 1% 米葛來醇 (Miglyol) (pH 8)

20 2 10 1/7 (1 = 些微)

配方 18

4.4% Solutol/ 1% 米葛來醇 (Miglyol)/ 0.66% 大豆油 (pH 8)

20 2 10 0/8

配方 19

20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol) (pH 8)

20 2 10 4/8 (3+, 3+, 些微, 些微)

配方 20

20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol)/ 3% 大豆 (pH 8)

20 2 10 5/8 (1+, 2+, 3+, 1+, 些微)

配方 21

20% Solutol/ 5% 米葛來醇 (Miglyol)/ 1.5% α 生育酚 (pH 8)

20 2 10 0/8

配方 21A

4.4% Solutol/ 1% 米葛來醇 (Miglyol)/ 1.5% α 生育酚

20 10 2 2/10

配方 21B

4.4% Solutol/ 1% 米葛來醇 (Miglyol)/ 1.5% α -生育酚 / 0.6% 大豆油

20 10 2 0/8

配方 22

化合物 1 2 毫克 / 毫升 , 0.88% Solutol/ 0.2% 米 葛 來 醇 (Miglyol)/
0.12% 大豆 , 15 分鐘 灌 注

20	10	2	0/8
20	10	2	0/2
20	10	2	1/20
10	5	2	0/20

配 方 23

化合物 1 2 毫克 / 毫升 , 4.4% Solutol/ 1% 米 葛 來 醇 (Miglyol)/ 0.6%
大豆 , Ph 7.5 , 15 分鐘 灌 注

20	2	10	0/8
20	10	2	1/7
10	5	2	0/10
20	10	2	1/6
10	5	2	1/20

配 方 24-26 :

- 克 雷 莫 弗 (Cremophor) RH40 1.25% ; 劑 量 - 20 毫 克 / 公 斤 ;

藥 物 濃 度 : - 2 毫 克 / 毫 升 ; 溶 血 : - 0/8 ; 15-分 鐘 灌 注

- 克 雷 莫 弗 (Cremophor) EL 1.25% ; 劑 量 - 20 毫 克 / 公 斤 ; 藥

物 濃 度 : - 2 毫 克 / 毫 升 ; 溶 血 : - 1/6 ; 15 分 鐘 緩 慢
灌 注

克 雷 莫 弗 (Cremophor) EL 6% ; 劑 量 - 20 毫 克 / 公 斤 ; 藥 物

濃 度 : - 2 毫 克 / 毫 升 ; 溶 血 : - 4/4 ; 大 丸 劑 投 藥 模 式

配 方 27 (混 合 微 胞) :

960 微 升 POPC / 乙 醇 混 合 物 (240 毫 克 POPC)

200 毫 克 Na-乙 醇 酸

當藉由大丸劑途徑及藉由緩慢灌注兩者投予時，如下文所敘述之一些此等配方會造成單純結果。此外，乳化液會導致降低之溶血，即使在30毫克/公斤之極高劑量下亦然。使配方接受高壓微射流體法，其中使處理條件達最佳化，以造成具有較小液滴大小與狹窄粒子大小分佈(PSD)之乳化液。以H30Z(200微米)交互作用室，在2000 psi下處理之所有配方，均達成低於500毫微米平均直徑與小於600毫微米之 D_{90} 。某些配方於121°C下，藉由進行熱壓鍋法歷經20分鐘之一個滅菌循環後，亦經測定為物理上安定的。此種配方在滅菌程序之後，並未造成液滴大小上之任何可感覺得到之增加。因此，具有化合物1之物理上安定配方(當被調配時，係呈其結晶性單水合物鹽酸鹽形式)係適用於大丸劑與緩慢灌注靜脈內投藥，且不會在所測試之動物中產生溶血。

下文所述之乳化液配方係具有疏水性核芯中之增強藥物保留之優點；與微胞配方比較，增加液滴大小以延遲自油滴至RBC之藥物轉移/分配，並利用天然生成之脂質作為乳化劑，提供在調配時之增加彈性，藉以避免例如存在於Solutol中之自由態聚乙二醇，且其因此係進一步防止自疏水性環境至RBC之藥物轉移。非經腸乳化液係用以運送水溶性差之藥物，且典型上係在水溶液中構成小油滴。較佳乳化劑係選自被認為是安全使用於供非經腸投藥者。在本發明配方中，卵磷脂為較佳乳化劑。經純化之蛋卵磷脂為最佳。可添加其他安定劑，包括例如油酸或油酸鈉。亦可添加中等鏈(米葛來醇(Myglyol))與長鏈(大豆油)三酸甘油酯。

除了類脂 E 80 (77.7% PC、7.8% PE、2.5% LPC、3.0% SPM) (PC = 磷脂酰膽鹼；PE = 磷脂酰乙醇胺；LPC = lyso-PC；SPM = 神經鞘磷脂) 或類脂 E80S 之外，卵磷脂酰膽鹼可作為安定劑使用。甘油可作為滲透性調節劑使用，且乙醇可作為卵磷脂與藥物(式 I 化合物或其鹽 - 例如化合物 1) 之共溶劑/增溶劑使用。

使用於此實例中之下列材料係摘述於表 15 中。

表 15

材料	組合物 %	功能
化合物 1*	0.4-1.5%	藥物/活性
卵 PC	3.0%	乳化劑
類脂 E 80S	1.2%	乳化劑
類脂 E80	1.2%	乳化劑
油酸鈉	0.3%	乳化劑
甘油	2.25%	安定劑/共乳化劑
乙醇	1.6-4.0%	共溶劑
米葛來醇(Myglyol) (MCT)	5-10%	增溶劑/疏水性成份
大豆油(LCT)	5-10%	增溶劑/疏水性成份

*化合物 1 呈固體單水合物鹽酸鹽形式

MCT = 中等鏈三酸甘油酯；LCT = 長鏈三酸甘油酯/脂肪酸

在動物中之溶血測試

關於此實例之操作法係為使用灌注泵，藉由靜脈內灌注，投予各配方，歷經 15 分鐘，或使用注射器，藉由大丸劑注射，在 2 分鐘內投予此配方，且傳輸此配方至大白鼠之尾靜脈中。尿液係在 6 小時間隔下，使用匯集尿液收集方法，藉由浸量尺測試，關於游離血紅素之存在。最少四位病患係針對各配方測試，且溶血之頻率係於此種動物中觀察。

未經處理之乳化液配方之製備

關於製備乳化液之一般程序係如下述(圖3)：

- (1) 稱量出所需要量之米葛來醇(Myglyol)與大豆油，置於燒杯中；
- (2) 使上述預混物均化5分鐘，以摻合與混合該兩種成份；
- (3) 將所需要量之類脂E80[®]/類脂E80S添加至上述燒杯中；
- (4) 添加所需要量之含有乙醇之200-250微克/毫升化合物1，作成單水合物鹽酸鹽；
- (5) 稱量出所需要量之無菌水，置於另一個燒杯中；
- (6) 將特定量之甘油添加至水相中，並將其混合2-3分鐘；
- (7) 將特定量之油酸鈉添加至水相中，若存在於配方中時；
- (8) 將油相與水相在約65-70°C下個別地加熱15-20分鐘；
- (9) 將水相添加至油相中，以經滅菌之水足量至最後體積，並使分散液均化大約1-2分鐘；
- (10) 在充填小玻瓶之前，使分散液冷卻至室溫。

經處理之乳化液配方使用高壓微射流體法之製備

上述或在本發明範圍內之未經處理之乳化液可接著通過高壓微射流均質機，以造成具有狹窄液滴大小分佈之更安定乳化液。高壓微射流體法係涉及利用高壓微射流均質機，其係經設計以在對產物流之恒定速率下供應所要之壓力至產物。因此，產物流係經過精密設計之固定幾何形狀微通道(交互作用室)加速至高速度，在產物流內產生遠高於任何其他習用方法之剪切速率。這會造成液滴破碎成較小尺寸，且造成具有更均勻及狹窄液滴大小分佈之配方，以達

到增強之物理安定性。

關於配方使用高壓微射流均質機之處理/特徵鑒定之程序

膠態乳化液係使用 F20Y (75 微米) 交互作用室，以 4,100 與 10,000 psi 間之壓力範圍，或 H30Z (200 微米)，在 2000 與 5000 psi 之壓力下處理。通過數之範圍為一至三。包圍交互作用室之水浴係用以防止在高壓微射流體法步驟期間之產物任何溫度增加。分析係涉及利用光學顯微鏡與粒子大小分析器。影像係在處理後針對所收集之各試樣捕獲。粒子大小分析係針對未經處理之試樣及在高壓微射流體法之各循環結束時度量。

蒸汽滅菌

將配方充填與密封在小玻瓶中，並於 121°C 之一個循環下，在熱壓鍋中放置 20 分鐘，供最終滅菌。粒子大小係使用 Malvern Zetasizer Nano-ZS 度量，以觀察滅菌方法後之液滴大小分佈上之改變。儀器係在動態光散射之原理下操作。

配方與結果

兩種乳化液配方係以卵 PC 及中等與長鏈三酸甘油酯之組合調配而成。乳化液配方係在 4 與 6 隻大白鼠中，於灌注與大丸劑投藥兩者時，個別產生非溶血結果(表 16)。但是，此等特定配方在過了 24 小時期間並不為安定，除非振盪以對適當分散液賦予剪切力。

表 16

批次 編號	配方組合物	藥物 濃度 毫克/ 毫升	標的 劑量 (毫克/ 公斤)	劑量 途徑	時間點	血紅素尿
85266 MCT- LCTinf	大豆油 -5% 米葛來醇 (Myglyol) 5% 卵 PC-1.2% 乙醇 2%	10	20	靜脈內 灌注	6	0/4
85266 MCT- LCTbol	大豆油 -5% 米葛來醇 (Myglyol) 5% 卵 PC-3.0% 乙醇 2%	10	20	靜脈內 大丸劑	6	0/6

關於在大白鼠中進一步測試之乳化液配方係於 20% w/w 之油負載下經調配，且使用類脂 E80S 作為乳化劑使其為物理上安定。需要高油含量，以將化合物 1 保留於疏水性核芯中。類脂 E80S 具有高磷脂醯乙醇胺 (PE) 含量，且係充作陰離子性乳化劑。此產物可市購得自 Ludwigshafen, Germany 之 Lipoid KG。在類脂 E80S 中之 PE 含量為約 20%，然而卵磷脂醯膽鹼係構成該物質之約 80%。此等配方係於 20 毫克/公斤化合物 1 之劑量下，藉由大丸劑與灌注兩者測試。溶血之發生率在此油負載下為很高，如表 17 中可見及。

表 17

批次編號	配方組合物	藥物 濃度 (毫克/ 毫升)	標的 劑量 (毫克/ 公斤)	劑量 途徑	時間點 (小時)	血紅 素尿
85266- M/L20%inf	大豆油 -10% 米葛來醇 (Myglyol)-10% 類脂 E80S-1.2% 甘油 -2.25% 乙醇 - 1.6%	4	20	靜脈內 灌注	6	3/6
85266- M/L20%	大豆油 -10% 米葛來醇 (Myglyol)-10% 類脂 E80S- 1.2% 甘油 - 2.25% 乙醇 - 4.0%	10	20	靜脈內 大丸劑	6	4/6

將配方中之油負載自 20% 降低至 10%，係在大丸劑途徑與緩慢注入途徑兩者中產生單純溶血結果(表 18)。

表 18

批次編號	配方組合物	藥物 濃度 (毫克/ 毫升)	標的 劑量 (毫克/ 公斤)	劑量 途徑	時間點 (小時)	血紅 素尿
85266 M/L10%inf	大豆油 - 5% 米葛來醇 (Myglyol)-5% 類脂 E80S-1.2% 甘油 -2.25% 乙醇 - 1.6%	4	20	靜脈內 灌注	6	0/6
85266- M/L10%	大豆油 - 5% 米葛來醇 (Myglyol)- 5% 類脂 E80S- 1.2% 甘油 - 2.25% 乙醇 - 4.0%	10	20	靜脈內 大丸劑	6	0/6

因此，較佳乳化液配方係含有 10% 油負載。油酸鈉係被

添加作為另一種成份，但並未在所有傳輸途徑中產生有利溶血結果(表 19)。

表 19

批次編號	配方組合物	藥物 濃度 (毫克/ 毫升)	標的 劑量 (毫克/ 公斤)	劑量 途徑	時間點 (小時)	血紅素尿
85266-M/L 10%SOinf	大豆油 - 5% 米葛來醇 (Myglyol)- 5% 類脂 E80*-1.2% 油酸鈉 0.3% 甘油 - 2.25% 乙醇 - 1.6%	4	20	靜脈內 灌注	6	1/5
85266-M/L 10%SObol	大豆油 - 5% 米葛來醇 (Myglyol))- 5% 類脂 E80- 1.2% 油酸鈉 0.3% 甘油 - 2.25% 乙醇 - 4.0%	4	8	靜脈內 大丸劑	6	2/5

當與類脂 E80S 中之 20% PE 含量比較時，類脂 E80 係具有 10%。

未具有油酸鈉而具有較高濃度之藥物負載(30 毫克 / 公斤)之配方亦經測試(表 20)。

表 20

批次編號	配方組合物	藥物 濃度 (毫克/ 毫升)	標的 劑量 (毫克/ 公斤)	劑量 途徑	時間點 (小時)	血紅 素尿
85266 M/L 10%inf2	大豆油 - 5% 米葛來醇 (Myglyol)- 5% 類脂 E80- 1.2% 甘油 - 2.25% 乙醇 - 2.0%	5	30	靜脈內 灌注	6	1/5

85266 M/L 10%bol3	大豆油 - 5% 米葛來醇 (Myglyol)- 5% 類脂 E80- 1.2% 甘油 - 2.25% 乙醇 - 4.0%	15	30	靜脈內 大丸劑	6	1/5
----------------------	--	----	----	------------	---	-----

列示於下文之五種乳化液配方係使用高壓微射流體法技術處理。處理此等配方後所獲得之最後粒子大小 (D_{10} 、 D_{50} 及 D_{90})，伴隨著所涉及之通過數，用以迫使液體經過交互作用室之壓力，及所使用交互作用室之類型，係表列於表 21 中。

表 21

試樣	交互作用室	壓力 (psi)	通過數	D10 (毫微米)	D50 (毫微米)	D90 (毫微米)
INFWSO	未經處理	0	0	1365	2643	4868
INFWSO	F20Y	10,000	1	198	316	4205
INFWSO	F20Y	4,100	1	237	390	728
INFWSO	F20Y	4,100	2	228	334	461
INFWSO	F20Y	4,100	3	217	318	437
INFWSO	H30Z	2,000	1	352	914	2862
INFWSO	H30Z	2,000	2	323	566	992
INFWSO	H30Z	2,000	3	309	442	578
INFSO	未經處理	0	0	1949	4911	15,186
INFSO	H30Z	2,000	1	474	699	972
INFSO	H30Z	2,000	2	358	501	655
INFSO	H30Z	2,000	3	335	464	608
INFSO	H30Z	5,000	1	344	544	818
INFSO	H30Z	5,000	2	272	386	503
INFSO	H30Z	5,000	3	231	327	433
BOL10WSO	未經處理	0	0	1967	3892	6,873
BOL10WSO	H30Z	2,000	1	313	597	1,119
BOL10WSO	H30Z	2,000	2	308	498	735
BOL10WSO	H30Z	2,000	3	276	422	595

BOL10WSO	H30Z	5,000	1	266	529	3192
BOL10WSO	H30Z	5,000	3	227	341	482
BOL10SO	未經處理	0	0	885	2,028	3,868
BOL10SO	H30Z	2,000	1	284	507	905
SOL10SO	H30Z	2,000	2	299	461	661
BOL10SO	H30Z	2,000	3	259	370	493
BOL10SO	H30Z	5,000	1	262	479	1,186
BOL10SO	H30Z	5,000	2	235	365	541
BOL10SO	H30Z	5,000	3	213	312	431
BOL15SO	未經處理	0	0	1,383	4,505	10,745
BOL15SO	H30Z	2,000	1	345	652	1,259
BOL15SO	H30Z	2,000	2	289	470	720
BOL15SO	H30Z	2,000	3	273	410	569

INFWSO 為與批次編號：85266-M/L 10%inf 相同之配方組合物

INFSO 具有與批次編號：85266-M/L 10%SOinf 相同之配方組合物

BOL10WSO 具有與批次編號：85266-M/L 10% 相同之配方組合物

BOL10SO 具有與批次編號：85266-M/L 10%SObol 相同之配方組合物

BOL15SO 具有與批次編號：85266-M/L 10%bol3 相同之配方組合物

對於所有經處理之配方均獲得較狹窄及更均勻粒子大小分佈 (psd)。正如圖 4 中可見及，與未經處理之配方比較，關於 BOL15SO 之 psd 曲線係顯著地在 2,000 psi 之壓力下，接受三次通過之高壓微射流體法之後移位至左邊。關於未經處理 BOL15SO 之 D_{50} 與 D_{90} 值係個別為 4.505 微米與 10.745 微米，且在使配方於 2000 psi 壓力下，使用 H30Z (200 微米) 交互作用室通過三次之後，個別轉變至 410 毫微米與 569 毫微米。顯微鏡影像係確認使配方在 2000 psi 下接受高壓微射流體法之 3 次通過後所獲得油滴 psd 中之均勻性，與在 2000 psi 下之一次通過比較 (圖 7)。

圖 7 係顯示配方 BOL15SO 與 INFWSO 在高壓微射流體法期

間之光學顯微鏡影像。光學顯微鏡術結果係明白地顯示高壓微射流體法之循環數對於配方 BOL 15SO (上方2個影像) 與 INFWSO (底部4個影像) 之衝擊。發現在右側之影像無極大油小球，具有更均勻及狹窄大小分佈。

關於 INFWSO 係施行類似觀察。D₅₀ 與 D₉₀ 值係在 2,000 psi 下，使用 H30Z 交互作用室，以三次通過，而自未經處理配方之 2.643 微米與 4.848 微米改變至 442 毫微米與 578 毫微米。使配方在 4,100 psi 之壓力下，接受3次通過之後，psd 曲線係進一步移位至左邊，且 D₅₀ 與 D₉₀ 值係被個別記錄在 318 與 437 毫微米下，使用具有 75 微米微孔通道之 F20Y 交互作用室 (圖 5)。於 2000 與 4,100 psi 下之一次通過後之經處理配方之顯微鏡術影像，係顯示大油小球與不均勻 psd，其係在使配方接受更多次通過之後明顯地變得更均勻 (圖 7)。

BOL10WSO 係產生關於處理之類似結果，其中油滴 psd 之曲線係於高壓微射流體法之後顯著地位移至左邊。與具有 D₅₀ 與 D₉₀ 為 3.892 微米及 6.873 微米之未經處理配方比較，對於 2,000 psi 壓力下，使用 H30Z 交互作用室處理此等乳化液，在三個循環之後，D₅₀ 與 D₉₀ 值係被記錄在 422 微米與 595 微米下。利用 5,000 psi 之較高壓力，使用相同交互作用室，在三次通過下，係將曲線進一步移位至左邊，個別產生 D₅₀ 與 D₉₀ 值為 341 毫微米及 482 毫微米 (圖 6)。高壓微射流體法對於循環數及使配方接受較高壓力後所獲得之較小油滴之作用，係清楚地於顯微鏡影像中被發現 (圖 8)。

圖 8 係顯示配方 BOL10WSO 在高壓微射流體法期間之光學

顯微鏡影像。

光學顯微鏡術結果係明白地顯示壓力與高壓微射流體法之循環數對於配方 BOL10WSO 之衝擊。發現在右側之影像無極大油小球，具有更均勻及狹窄大小分佈。再者，當使配方在較高壓力下接受高壓微射流體法時，油滴亦為較小，正如所預期。

類似觀察係以配方 INFISO 與 BOL10SO 見及 (圖 9 與 10) 圖 9 係顯示配方 BOL15SO 與 INFWSO 在高壓微射流體法期間之光學顯微鏡影像。光學顯微鏡術結果係明白地顯示高壓微射流體法之循環數對於配方 INFISO 之衝擊。較高循環數會造成更均勻粒子大小分佈。圖 10 係顯示配方 BOL10SO 在高壓微射流體法期間之光學顯微鏡影像。

光學顯微鏡術結果係明白地顯示高壓微射流體法之循環數對於配方 BOL10SO 之衝擊。較高循環數會造成更均勻粒子大小分佈。

因此，高壓微射流體法處理係提供包含式 I 化合物及其藥學上可接受鹽之物理上安定之乳化液配方。本發明亦關於式 I 及其鹽之乳化液配方，具有具平均直徑為約 500 毫微米或較小與 D_{90} 為約 600 或較小之液滴。當使配方接受額外通過與較高壓力時，係達成更小液滴粒子大小。然後，使配方接受熱壓鍋法，以使供靜脈內投藥之配方滅菌。無可見之安定性問題係由於進行熱壓鍋法之結果所發生。使 INFWSO 與 BOL10WSO 進行熱壓處理，且於目視檢查之後，在一個循環後所獲得之平均粒子大小係經測定而個別為

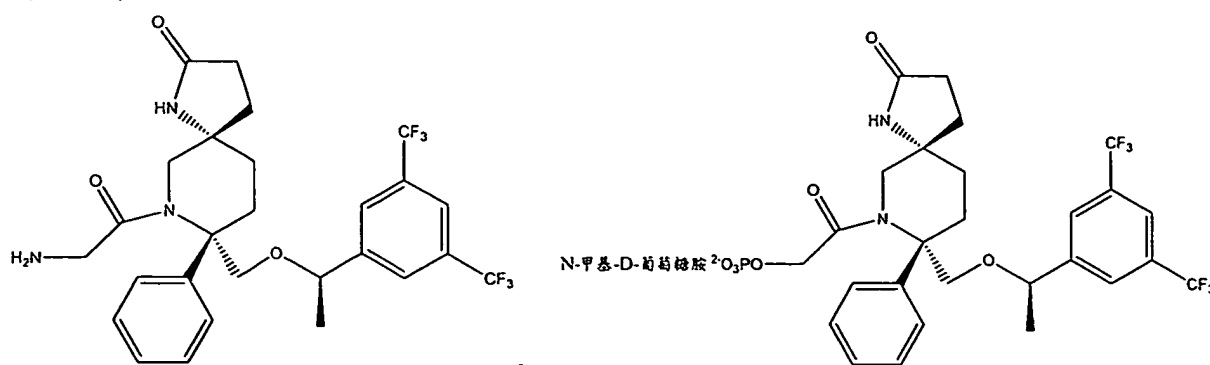
353.4 毫微米與 336.7 毫微米 (圖 11 與 12)。因此，非溶血結果可使用供大丸劑與緩慢灌注投藥兩者之磷脂為基礎之乳化液配方再現地達成。

如上文所指出，配方可用於預防及治療與癌症治療之放射療法、癌症治療之化學療法有關聯之噁心與嘔吐；及手術後有關聯之噁心與嘔吐。療程係包括於第一天，在化學療法起始之前，單一劑量之包含式 I 化合物或其鹽之配方，接著於第二與三天，一天一次服藥。療程亦包括於第 1 天，單一劑量投藥。靜脈內溶液可呈 2 毫克/毫升溶液之形式，其中 50 毫升必須傳輸 100 毫克至需要治療之病患。配方可為現成之預混合溶液或濃縮液，其可在使用之前經稀釋。於本文中所揭示之經凍乾配方可呈粉末形式，其係在使用之前與鹽水或適當緩衝溶液混合。

實例 8- 前體藥物

下文所示之兩種前體藥物係藉由使經活化羧基化合物與式 I 化合物反應而製成。當在兩個不同時點下及在尿液與血漿兩者中度量時，下文所示之葡萄糖胺磷酸鹽係於未具有任何增溶劑之右旋糖水溶液中獲得單純溶血結果。

前體藥物：



關於葡萄糖胺磷酸鹽前體藥物在右旋糖/水中之溶血數據：

20 毫克/公斤劑量 2 毫升/公斤 10 毫克/毫升 0/4 尿液；1/4 血漿
0.25 小時時間點

20 2 10 0/3 尿液；0/3 血漿 1 小時時間點

關於以媒劑 (10% Solutol) 所產生胺之數據 0.25 小時 3/3 溶血

【圖式簡單說明】

圖 1. 化合物 1 之靜脈內微乳化液配方之製備 (概要流程圖)。

圖 2. 化合物 1 在 20% Solutol 配方 (菱形) 與 16% 卡普提索 (Captisol) 配方 (方形) 中之平衡溶解度，作成 pH 之函數。

圖 3. 化合物 1 之乳化液配方之製造方法之概要表示圖。

圖 4. 未經處理之配方 BOL15SO 與經處理配方之粒子大小分佈，其係涉及在 2000 psi 下，使用 H30Z 交互作用室 3 次通過。

圖 5. 未經處理之配方 INFWSO 與經處理配方之粒子大小分佈，其係涉及在 2000 psi 下，使用 H30Z 交互作用室，及在 4,100 psi 下，使用 H20Y 交互作用室 3 次通過。

圖 6. 未經處理之配方 BOL10WS 與經處理配方之粒子大小分佈，其係涉及配方使用 H30Z 交互作用室，在 2000 psi 與 4,100 psi 下之 2 與 3 次通過。

圖 7. 配方 BOL 15SO 與 INFWSO 在高壓微射流體法期間之光學顯微鏡影像。

圖 8. 配方 BOL 10WSO 在高壓微射流體法期間之光學顯微鏡影像。

圖 9. 配方 INF SO 在高壓微射流體法期間之光學顯微鏡影像。

圖 10. 配方 BOL 10SO 在高壓微射流體法期間之光學顯微鏡影像。

圖 11. 關於 INFWSO 在滅菌後之 PSD 曲線。

圖 12. 關於 BOL 10WSO 在滅菌後之 PSD 曲線。

圖 13. 在各種劑量下，藉由靜脈內投藥所投予之化合物 1 之毫微克/毫升血液含量。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99127158

G07D471/10 (2006.01)

※ 申請日：99.8.13

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/438 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/459 (2006.01)

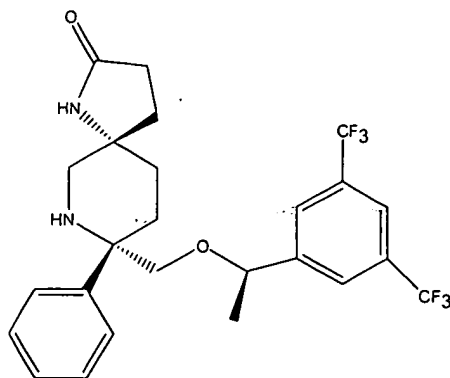
神經激酶-1拮抗劑之靜脈注射劑型

A61P 1/08 (2006.01)

INTRAVENOUS FORMULATIONS OF NEUROKININ-1 ANTAGONISTS

二、中文發明摘要：

關於靜脈內投藥之醫藥組合物，其包含式I化合物

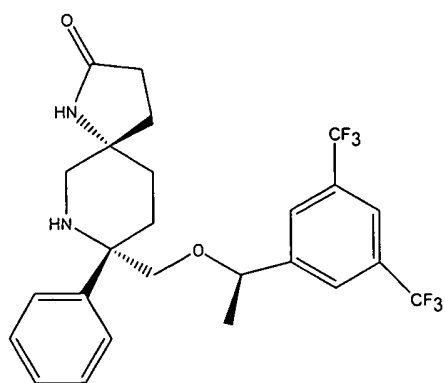
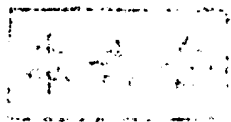


式 I

或其藥學上可接受之鹽、水合物或前體藥物，係描述於本文中。製備該醫藥組合物之方法，及以該醫藥組合物治療噁心及/或嘔吐之方法，亦描述於本文中。

三、英文發明摘要：

Pharmaceutical compositions for intravenous administration comprising the compound of Formula I



Formula I

or pharmaceutically acceptable salts, hydrates or prodrugs thereof are described herein.

Methods of preparing the pharmaceutical compositions and methods for treating nausea and/or emesis with the pharmaceutical compositions are also described herein.

八、圖式：

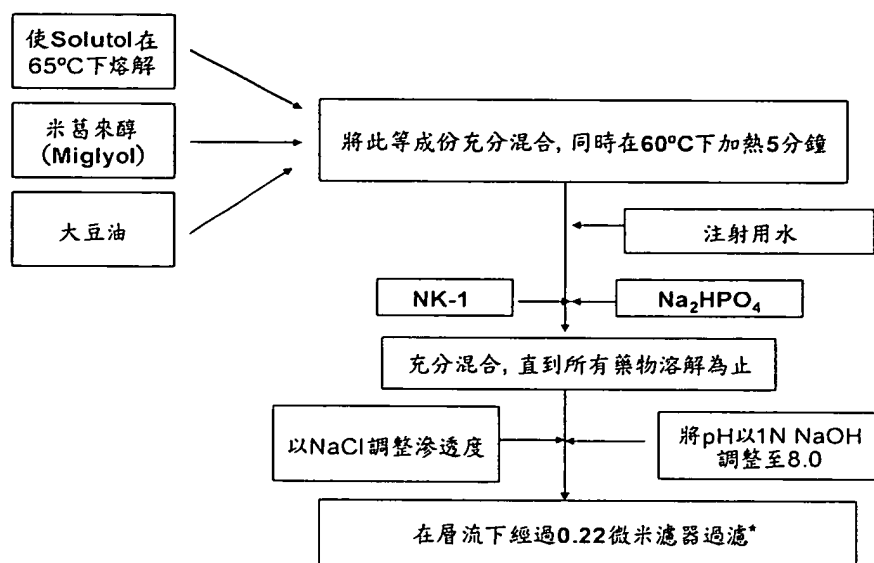


圖1

關於製造NK-1乳化液配方之方法之概要表示圖

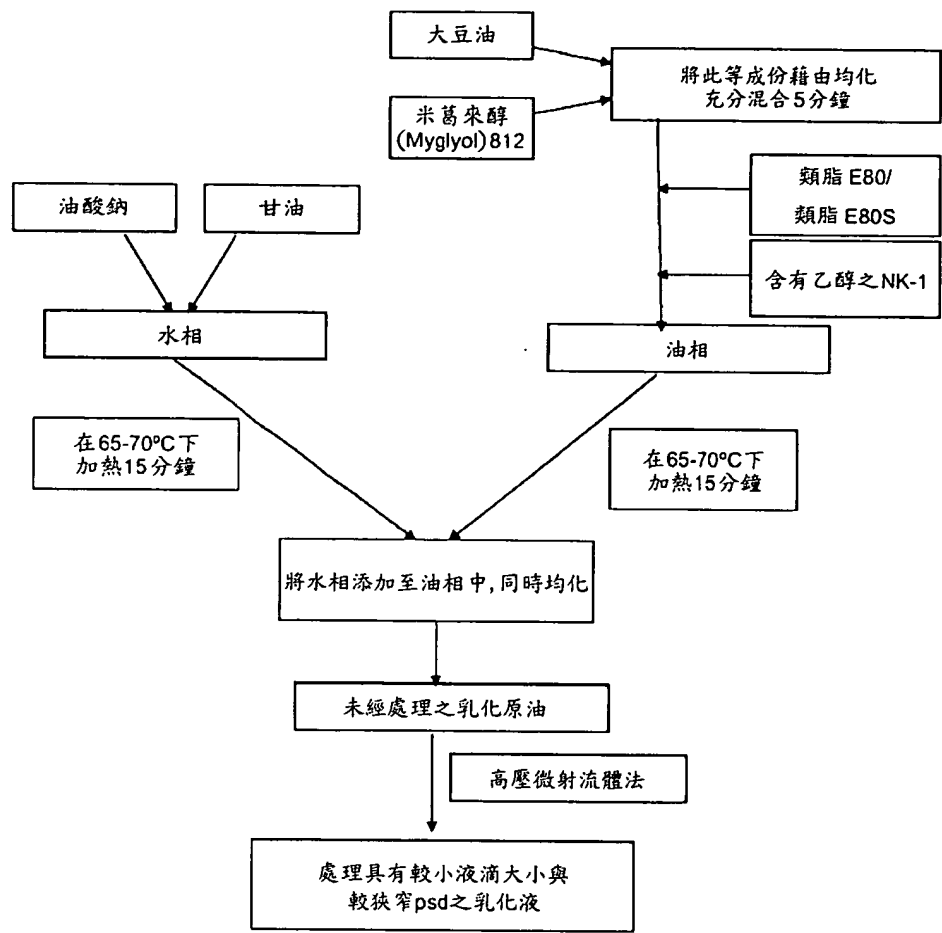


圖3

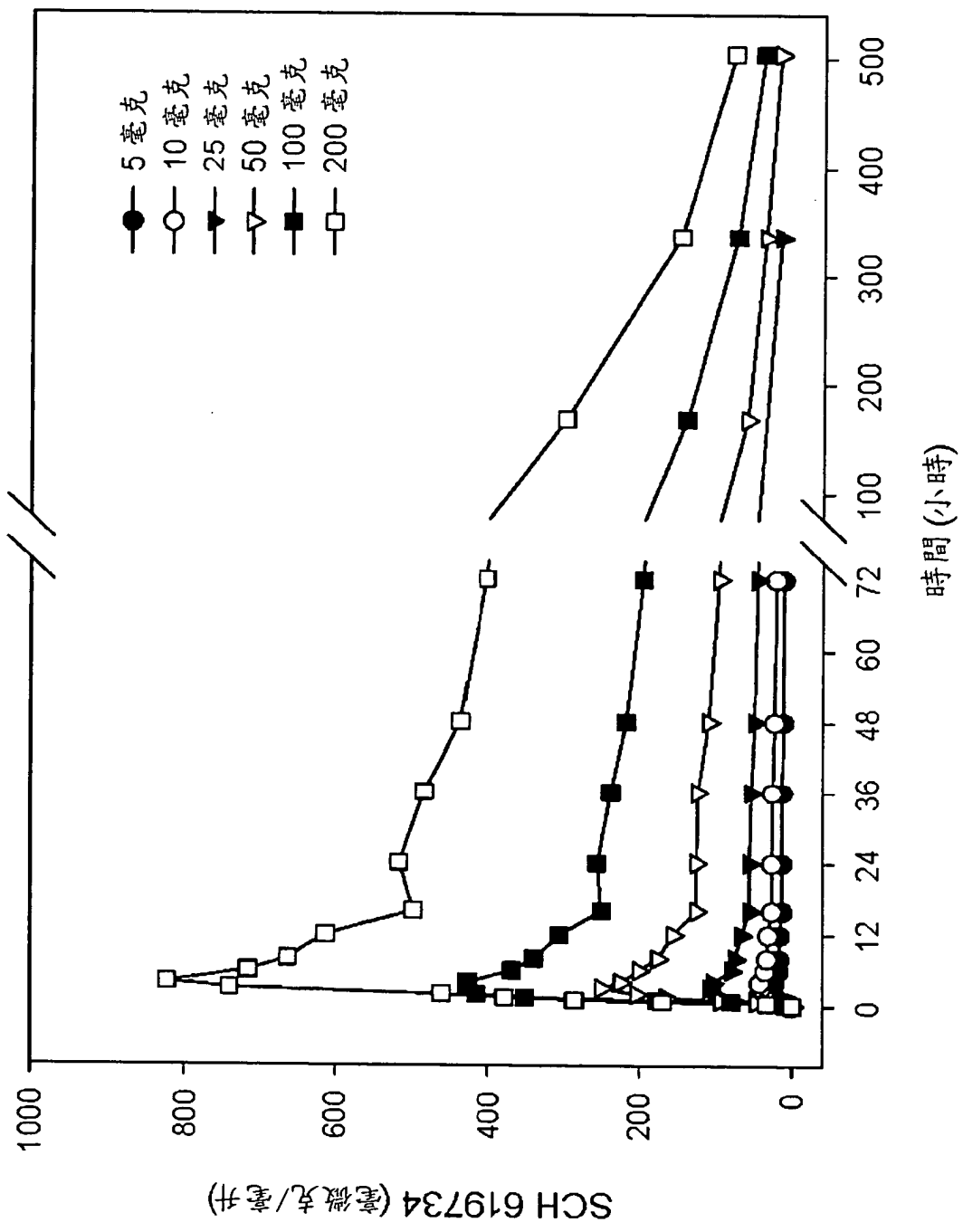


圖13

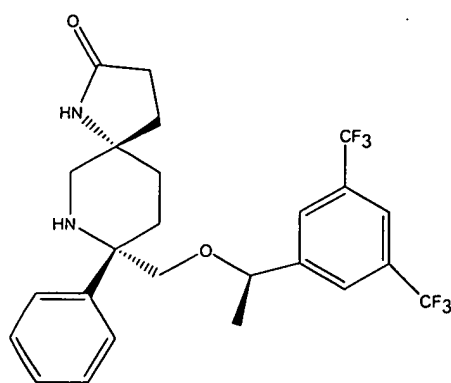
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (4) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

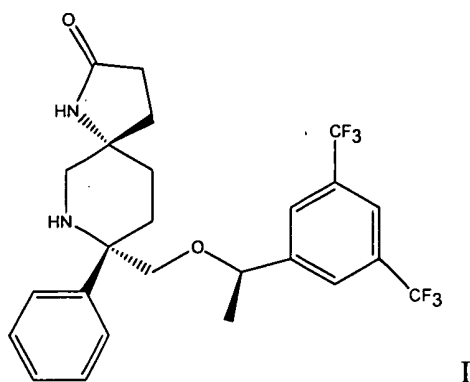


式 I

緩慢灌注與大丸劑投藥兩者。

進行關於 Solutol 配方之其他實驗術，以評估各種類型油類之添加、油摻入之百分比及 Solutol 配方之 pH 值範圍，關於大白鼠中溶血之發生。咸信添加油至微胞溶液中以形成微乳化液，意即負載油之微胞，係另外用以減緩化合物 1 自疏水性核芯之釋出，且防止化合物 1 之迅速分配/轉移至紅血球。

本發明係關於非經腸配方，其包含 a) 式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，



與 b) 藥學上可接受之媒劑。

"藥學上可接受之媒劑"一詞係意謂會增強式 I 化合物或其藥學上可接受鹽之溶解度，以幫助治療濃度之此種化合物或鹽非經腸傳輸至標的 NK-1 受體位置之任何適當成份。媒劑係選自下列組成之組群：克雷莫弗 (cremophor)、乳化液、微乳化液、微胞、帶負電荷微胞、負載油之微胞、靜注用脂肪乳劑、HSA、微脂粒及帶負與正電荷胺基酸，以及另外如本文中所述之類似物。藥學上可接受之媒劑不包括 β -環糊精配方。

在微脂粒、乳化液、微胞及負載油微胞之情況中，咸信此種媒劑會保持藥物於親脂性核芯內部，以增強藥物保留，

中，歷經 15 分鐘期間。關於表 14 中之一些配方之數據係重複於下文配方 5-10 中。數據係以劑量(毫克/公斤)；劑量體積(毫升/公斤)；劑量濃度(毫克/毫升)，及溶血發生率顯示。

配方 5： 10 毫升靜注用脂肪乳劑(20% 大豆油，1.2% 卵磷脂，2.25% 甘油)；100 微升 NK-1/ 乙醇 1 毫克/毫升；80 微升 0.1N NaOH, pH 6.07

靜注用脂肪乳劑(乳化液) 5 5 1 0/2

配方 6：(類似靜注用脂肪乳劑)

乳化液 5 5 1 0/4

配方 7： 10 毫升 HAS (20%)；100 微升 NK-1/ 乙醇溶液(1 毫克/毫升)pH 6.66

HSA 5 5 1 0/2

配方 8： 45 克 solutol 15 HS；15 克丙二醇、250 毫克 NK-1；8 克 PBS (1X)，以 2 克 NK-1 Solutol 溶液稀釋，pH 6.5，或 50 毫克/毫升藥物，在 Solutol：PG (3:1 w/w) 中，在使用之前，以鹽水稀釋至 1 或 5 毫克/毫升藥物。

微胞 7.5% Solutol

5 5 1 0/5

25 5 5 0/5

微胞 = 小於 25 毫微米直徑

配方 9：

奈米尺寸者

5 5 1 0/5

配方 10

22% Solutol；pH 7；磷酸鹽緩衝劑 10 毫克/毫升，溶血，在緩

15 毫克化合物 1 (HCl-單水合物)

3 毫升 PBS (1X)

標的濃度：5 毫克/毫升

pH：6.6

在稀釋前充分振盪。將儲備溶液以 PBS (pH 7.4) 稀釋至所要之濃度。注射應於稀釋後之 2 小時內完成。

POPC：棕櫚酸與油酸磷脂醯膽鹼

註-此配方係獲得溶血之高發生率，歷經 15 分鐘緩慢灌注途徑，在 5 毫克/公斤；5 毫升/公斤下，及在劑量濃度為 1 毫克/毫升。於任何其他資訊不存在下，此配方在所利用之特定投藥途徑下並不適合作為靜脈內配方。較長期灌注可能為適當，及/或必須使溶血降至最低。

配方 28

6.7% Solutol 與 13.3% 靜注用脂肪乳劑藥物 2 毫克/毫升

於一項較佳具體實施例中，化合物 1 之配方係藉由靜脈內灌注投予，歷經 15-30 分鐘期間，且係以具有藥物濃度為 2 毫克/毫升之 50 毫升溶液呈現於瓶子中，具有 100 毫克/瓶。劑量與體積可經調整，以提供其他標的劑量(例如 100 至 200 毫克標的劑量)。

化合物 1 之一項特定優點係為其具有 180 小時之半生期 ($T_{1/2}$)-這係使得該化合物對於治療 CINV，針對每治療循環單一劑量攝取為特別合宜；在範圍為 5-200 毫克劑量下之 $T_{1/2}$ ，以不同劑量下之每次有效療劑之毫微克/毫升表示：在直接投藥時之毫微克/毫升，其範圍為 850 毫微克/毫升

(200 毫克)；430 毫微克/毫升(100 毫克)；280 毫微克/毫升(50 毫克)，其中一半濃度對於所有劑量，係在投藥後之約 180 小時下達成。

靜脈內配方可在 2 毫克/毫升下預混合，或可為供稀釋用之濃縮液(10 毫克/毫升與 20 毫克/毫升濃度，供稀釋至 2 毫克/毫升)。

Intralipid® 配方含有 10 毫升 Intralipid®(20%)(20% 大豆油、1.2% 蛋黃磷脂、2.25% 甘油及注射用水)；100 微升化合物 1/ 乙醇溶液(1 毫克/毫升)；80 微升 0.1N NaOH，以形成 pH 值為 6.07。靜注用脂肪乳劑配方為乳化液。

乳化液配方(配方 6)係由棕櫚醯基-油醯基-磷脂醯膽鹼(POPC)、油酸、甘油及 Tween 80 所構成。

微胞粒子大小典型上係小於 100 毫微米，且落在 15 至 100 毫微米之範圍內。微胞配方為 45 克 Solutol HS；15 克丙二醇；250 毫克化合物 1 (作成結晶性單水合物鹽酸鹽)；8 克 PBS (1X)，以 2 克化合物 1、Solutol 15S 及丙二醇溶液稀釋；pH 6.5 至 10 毫克/毫升；在使用之前稀釋，或經製成 50 毫克/毫升溶液，具有藥物在 Solutol：PG (3:1，w：w) 中，在使用之前，以鹽水稀釋至 1 或 5 毫克/毫升藥物。

HSA 配方為 10 毫升 HSA 20%；100 微升化合物 1/ 乙醇溶液(1 毫克/毫升)；pH 6.66。

實例 7- 適合大丸劑與緩慢灌注投藥之乳化液配方

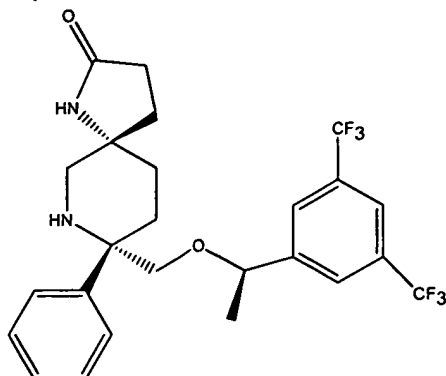
以中等與長鏈三酸甘油酯為基礎，且適當使用乳化劑譬如蛋卵磷脂與油酸鈉之非經腸乳化液配方亦經調配而成。

七、申請專利範圍：

104年4月20日修正本

1. 一種醫藥組合物，其係適用於靜脈內投藥，其包含：

a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽，與

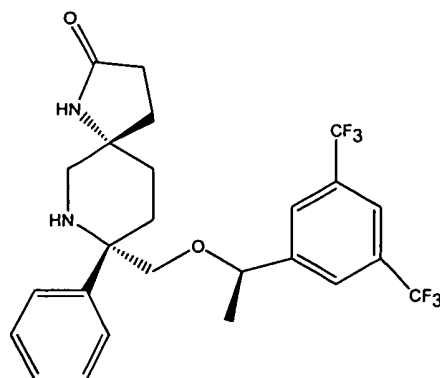
b) 選自下列所組成之群的藥學上可接受之媒劑：蓖麻油酸聚乙二醇甘油酯（克雷莫弗 (Cremophor) EL）、羥硬脂酸聚乙二醇甘油酯（克雷莫弗 (Cremophor) RH）、乳化液、微乳化液、微胞、帶負電荷微胞、負載油之微胞、靜注用脂肪乳劑、人類血清白蛋白、微脂粒、帶負電荷胺基酸、帶正電荷胺基酸、水溶性有機溶劑、非離子性界面活性劑、水不溶性脂質、有機脂質/半固體、磷脂及非離子性增溶劑；且

其中該醫藥組合物不包含β環糊精配方。

2. 如請求項1之醫藥組合物，其中藥學上可接受之媒劑係選自下列組成之組群：蓖麻油酸聚乙二醇甘油酯（克雷莫弗 (Cremophor) EL）、羥硬脂酸聚乙二醇甘油酯（克雷莫弗 (Cremophor) RH）、乳化液、微乳化液、微胞、帶負電荷微胞、負載油之微胞、靜注用脂肪乳劑、人類血清白蛋白、微脂粒及帶負與正電荷胺基酸。

3. 如請求項1之醫藥組合物，其中藥學上可接受之媒劑係選自下列組成之組群：水溶性有機溶劑、非離子性界面活性劑、水不溶性脂質、有機脂質/半固體及磷脂。
4. 如請求項2之醫藥組合物，其中藥學上可接受之媒劑係呈負載油之微胞形式。
5. 如請求項4之醫藥組合物，其中負載油之微胞係包含聚乙二醇 15-羥硬脂酸酯，且併用長鏈與中等鏈三酸甘油酯。
6. 如請求項2之醫藥組合物，其中藥學上可接受之媒劑係呈乳化液形式。
7. 如請求項6之醫藥組合物，其中乳化液係包含長鏈三酸甘油酯與短鏈三酸甘油酯。
8. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物

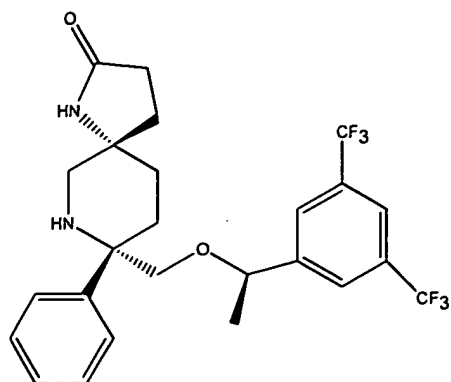


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 磷脂。

9. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物

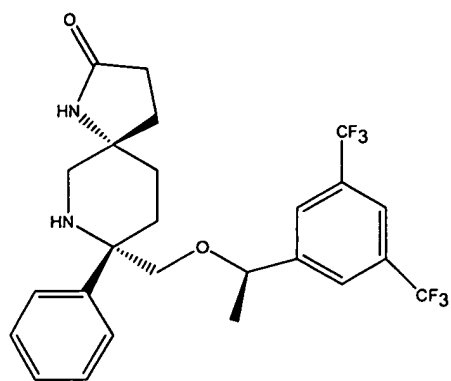


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 長鏈脂肪酸或長鏈三酸甘油酯。

10. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物

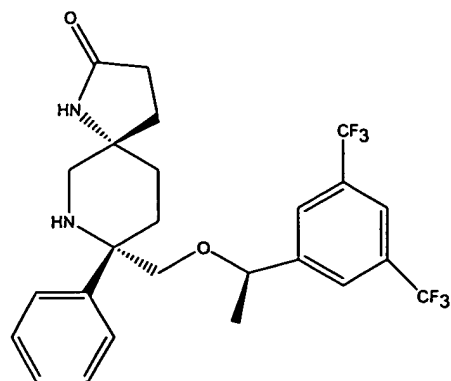


或其藥學上可接受之鹽；與

b) 中等鏈三酸甘油酯或脂肪酸。

11. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物

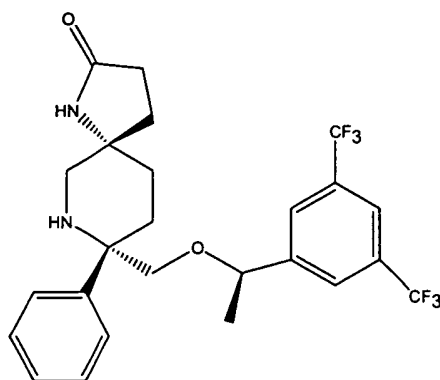


或其藥學上可接受之鹽；與

- b) 中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及
- c) 磷脂。

12. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

- a) 式I化合物

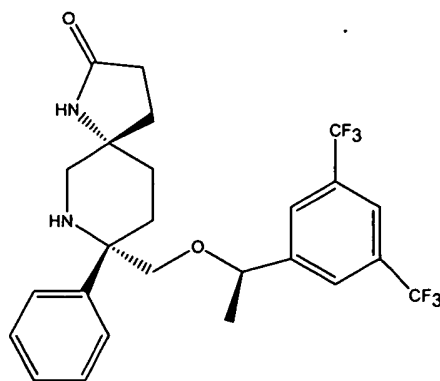


或其藥學上可接受之鹽；與

- b) 中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及
- c) 磷脂，以及
- d) 甘油。

13. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

- a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

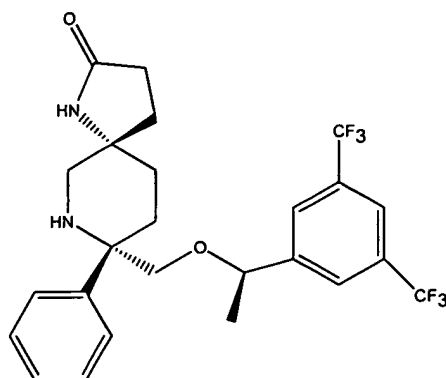
- b) 中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及
- c) 磷脂；
- d) 甘油，以及

e) 乙醇。

14. 如請求項13之醫藥組合物，其中以組合物總重量為基準之成份b)之重量百分比為約10%。

15. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

b) 10%之中等鏈三酸甘油酯及/或長鏈脂肪酸或三酸甘油酯；及

c) 1.2%之磷脂，以及

d) 2.25%之甘油。

16. 如請求項1之醫藥組合物，其中關於活性成份之 $T_{1/2}$ 為約180小時，且其中在投藥時，關於範圍為約50至約200毫克之劑量及就在投藥後之血液濃度(毫微克/毫升)，其範圍為約280毫微克/毫升至約850毫微克/毫升。

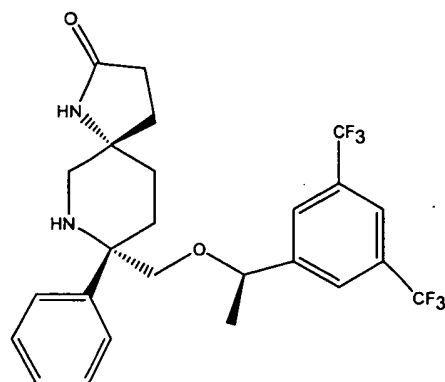
17. 如請求項1之醫藥組合物，其中該組合物係微胞配方。

18. 如請求項1之醫藥組合物，其中該組合物係乳化液配方。

19. 如請求項1之醫藥組合物，其包含非離子性增溶劑。

20. 一種醫藥組合物，其包含：

a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；

b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之 0.50% 至 10.0% 重量比；

c) 中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之 0.10% 至 2.5% 重量比；

d) 長鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之 0.10% 至 1.5% 重量比；及

e) 至少一種緩衝劑，其中在該組合物中之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為 5-100:1-5:1，且其中該組合物之 pH 值為 6.5 至 8.0。

21. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中中等鏈三酸甘油酯係選自下列組成之組群：辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯、辛酸/癸酸三酸甘油酯、得自椰子油之三酸甘油酯、辛酸/辛酸/月桂酸三酸甘油酯、辛酸/辛酸/亞麻仁油酸三酸甘油酯、辛酸/辛酸/硬脂酸三酸甘油酯及其兩種或多種之組合。

22. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中長鏈三酸甘油酯係選自下列組成之組群：大豆油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、紅花油、芝麻油、鯊魚肝油、油酸乙酯、蓖麻油、

單不飽和 ω -9 脂肪酸及其兩種或多種之組合。

23. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯係以全部組合物之 0.5% 至 10.0% 重量比之量存在；中等鏈三酸甘油酯係以全部組合物之 0.15% 至 1.5% 重量比之量存在；及長鏈三酸甘油酯係以全部組合物之 0.10% 至 1.2% 重量比之量存在。
24. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯係以全部組合物之 0.88% 至 4.84% 重量比之量存在；中等鏈三酸甘油酯係以全部組合物之 0.20% 至 1.20% 重量比之量存在；及長鏈三酸甘油酯係以全部組合物之 0.10% 至 0.75% 重量比之量存在。
25. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中中等鏈三酸甘油酯為辛酸/癸酸三酸甘油酯，且長鏈三酸甘油酯為精製大豆油。
26. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
27. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中式 I 化合物係以 1 毫克/毫升至 15 毫克/毫升之濃度存在。
28. 如請求項 27 之醫藥組合物，其中式 I 化合物係以 2 毫克/毫升至 10 毫克/毫升之濃度存在。
29. 如請求項 28 之醫藥組合物，其中式 I 化合物係以 2 毫克/毫升之濃度存在。
30. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中該組合物之 pH 值為 7 至 8。
31. 如請求項 30 之醫藥組合物，其中該組合物之 pH 值為約 7.5。
32. 如請求項 20 之醫藥組合物，其中該組合物係進一步包含

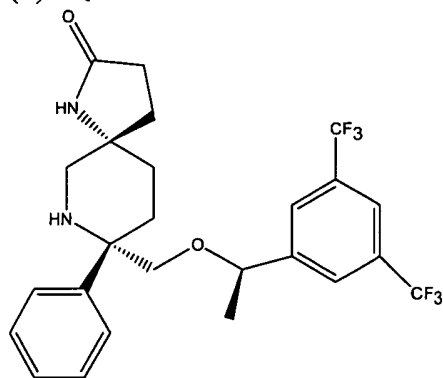
滲透性調節劑及/或pH值調節劑。

33. 如請求項20之醫藥組合物，其中該至少一種緩衝劑為磷酸鹽緩衝劑。

34. 如請求項33之醫藥組合物，其中磷酸鹽緩衝劑為磷酸鈉緩衝劑。

35. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；

(b) 聚乙二醇15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約4.4%重量比；

(c) 至少一種中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約1.1%重量比；

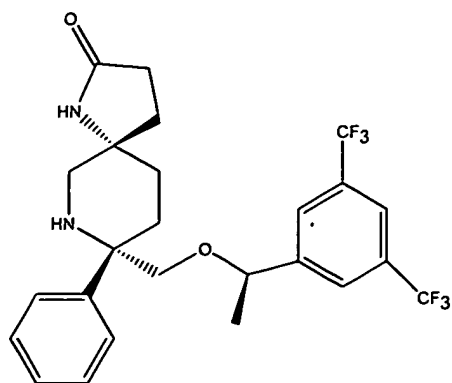
(d) 精製大豆油，其量為全部組合物之約0.66%重量比；及

(e) 磷酸鹽緩衝劑，其中該組合物之pH值為約7.5。

36. 如請求項35之醫藥組合物，其中式I化合物係以1毫克/毫升至15毫克/毫升之濃度存在。

37. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 式I化合物



或其藥學上可接受之鹽；

(b) 聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之約 0.88% 重量比；

(c) 至少一種中等鏈三酸甘油酯，其量為全部組合物之約 0.22% 重量比；

(d) 精製大豆油，其量為全部組合物之約 0.12% 重量比；及

(e) 磷酸鹽緩衝劑，其中該組合物之 pH 值為約 7.5。

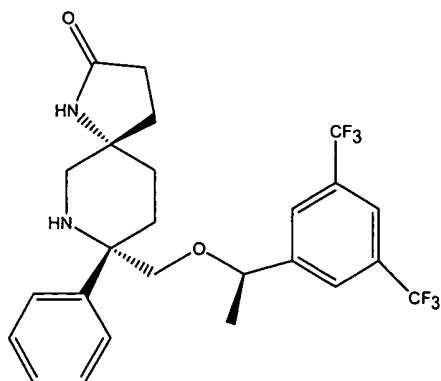
38. 如請求項 37 之醫藥組合物，其中式 I 化合物係以 1 毫克/毫升至 15 毫克/毫升之濃度存在。

39. 一種製造醫藥組合物之方法，其包括：

a) 加熱 (i) 經熔解之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯、(ii) 中等鏈三酸甘油酯及 (iii) 長鏈三酸甘油酯，以形成組合物；

b) 添加水至組合物中，以形成微乳化液組合物；

c) 將式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽添加至微乳化液組合物中；及



d) 添加至少一種緩衝劑，並將 pH 自 6.5 調整至 8.0，以形成醫藥組合物，其中聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯係以全部醫藥組合物之 0.50% 至 10.0% 重量比之量存在，中等鏈三酸甘油酯係以全部醫藥組合物之 0.10% 至 2.5% 重量比之量存在，及長鏈三酸甘油酯係以全部醫藥組合物之 0.10% 至 1.5% 重量比之量存在，且其中在該組合物中之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯：中等鏈三酸甘油酯：長鏈三酸甘油酯之重量比為 5-100:1-5:1。

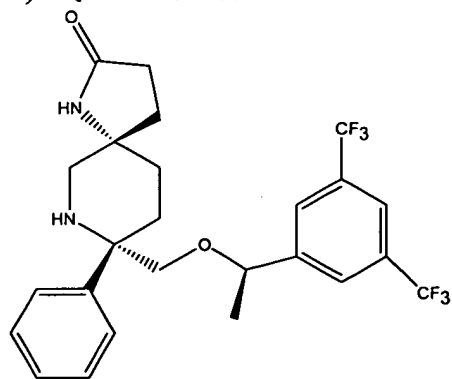
40. 如請求項 39 之方法，其中中等鏈三酸甘油酯係選自下列組成之組群：辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯、辛酸/癸酸三酸甘油酯、得自椰子油之三酸甘油酯、辛酸/辛酸/月桂酸三酸甘油酯、辛酸/辛酸/亞麻仁油酸三酸甘油酯、辛酸/辛酸/硬脂酸三酸甘油酯及其兩種或多種之組合。

41. 如請求項 39 之方法，其中長鏈三酸甘油酯係選自下列組成之組群：大豆油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、紅花油、芝麻油、鯊魚肝油、油酸乙酯、蓖麻油、單不飽和 ω -9 脂肪酸及其兩種或多種之組合。

42. 如請求項 39 之方法，其中中等鏈三酸甘油酯為辛酸/癸酸三酸甘油酯，且長鏈三酸甘油酯為大豆油。

43. 如請求項 39 之方法，其中經熔解之聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯係經由將聚乙二醇 15-羥基硬脂酸酯在 60°C 至 65°C 之溫度下加熱而獲得。
44. 如請求項 39 之方法，其中於步驟 (b) 中，在加水之前將步驟 (a) 之混合物在約 60°C 之溫度下加熱。
45. 如請求項 39 之方法，其中式 I 化合物係以 1 毫克/毫升至 15 毫克/毫升之濃度存在於醫藥組合物中。
46. 如請求項 39 之方法，其中於步驟 (d) 中，係將 pH 調整至約 7.5。
47. 如請求項 39 之方法，其係進一步包括添加滲透性調節劑至微乳化液組合物中。
48. 一種醫藥組合物，其包含：

a) 式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽；與

- b) 經 PEG 化之羥基硬脂酸酯，其量為全部組合物之 0.88% 至 5% 重量比，其中經 PEG 化之羥基硬脂酸酯係實質上不含自由態聚乙二醇，且其中該組合物之 pH 值為 6.5 至 8.0。
49. 一種如請求項 1 至 38 及 48 中任一項之醫藥組合物或如請求項 39 至 47 中任一項之方法所製備之醫藥組合物於藥劑製

造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療噁心及/或嘔吐，其係適合藉由灌注之靜脈內投藥，且其中在病患中之溶血係被降至最低。

50. 如請求項49之用途，其中噁心及/或嘔吐係因化學療法所引致或為手術後噁心及/或嘔吐。

51. 如請求項49之用途，其中病患為靈長類動物或伴侶動物。

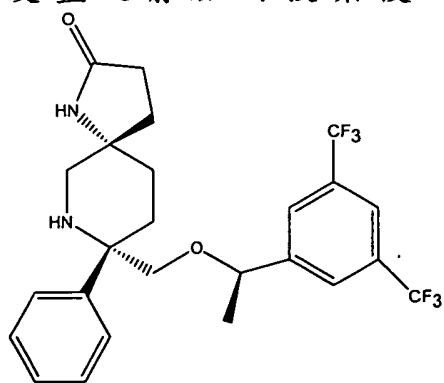
52. 如請求項51之用途，其中靈長類動物為人類。

53. 如請求項49之用途，其中式I化合物或其藥學上可接受之鹽係以1毫克/毫升至15毫克/毫升之濃度存在。

54. 如請求項53之用途，其中灌注係持續15至90分鐘之期間。

55. 如請求項49之用途，其中式I化合物或其藥學上可接受鹽之總日服劑量為1毫克/公斤至9毫克/公斤病患體重。

56. 一種如請求項1至38及48中任一項之醫藥組合物或如請求項39至47中任一項之方法所製備之醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在式I化合物或其藥學上可接受鹽之靜脈內投藥後，用於使病患中之溶血降至最低，



其中該藥劑係適合藉由灌注之靜脈內投藥。

57. 如請求項56之用途，其中病患為靈長類動物或伴侶動物。

58. 如請求項57之用途，其中靈長類動物為人類。

59. 一種組合，其包含藥學上有效量之如請求項1之醫藥組合物，及至少一種其他活性醫藥成份，選自下列組成之組群：抗抑鬱劑、去除噁心或止吐藥物、化學治療劑或消炎劑。
60. 如請求項59之組合，其中抗抑鬱劑係選自選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)。
61. 如請求項59之組合，其中去除噁心/止吐藥物係選自5-HT₃受體拮抗劑。
62. 一種如請求項1之醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療與高度地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐，其中該藥劑係進一步包含至少一種其他止吐劑或係與其合併使用。
63. 一種如請求項1之醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療與溫和地產生嘔吐癌症化學療法之最初及重複過程有關聯之急性與延遲性噁心及嘔吐，其中該藥劑係進一步包含至少一種其他止吐劑或係與其合併使用。
64. 一種如請求項14之醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療嘔吐。
65. 如請求項64之用途，其中該藥劑係用於以大丸劑劑量投藥。
66. 一種如請求項1之醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療需要治療化學療法所引致之噁心與嘔吐之病患，其中該藥劑係用於在每個化學治療處理循環中以單一劑量投藥。