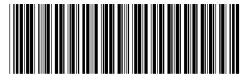


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102579555 A

(43) 申请公布日 2012.07.18

(21) 申请号 201210050731.8

(22) 申请日 2012.03.01

(71) 申请人 四川大学华西医院

地址 610041 四川省成都市外南国学巷 37
号

(72) 发明人 刘进 周诚 张文胜

(74) 专利代理机构 成都立信专利事务所有限公
司 51100

代理人 濮家蔚

(51) Int. Cl.

A61K 36/48(2006.01)

A61K 9/107(2006.01)

A61P 39/02(2006.01)

A61P 1/08(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

注射用脂肪乳在作为拮抗全身麻醉用药作用
的药物制备中的应用

(57) 摘要

本发明涉及注射用脂肪乳在作为拮抗全身麻
醉用药作用的药物制备中的应用。试验结果表明，
脂肪乳可以缩短全身麻醉用药作用的时间，提高
用药后的苏醒质量，促进认知能力的恢复，可适用
于临幊上促进各种麻醉维持时间后的苏醒，以及
用于拮抗镇静类药物、镇痛类药物及肌肉松弛类
药物的作用。

1. 注射用脂肪乳在作为拮抗全身麻醉用药作用的药物制备中的应用。
2. 注射用脂肪乳在作为拮抗全身麻醉药作用的药物制备中的应用。
3. 注射用脂肪乳作为拮抗镇静类药物作用的药物制备中的应用。
4. 注射用脂肪乳作为拮抗镇痛类药物作用的药物制备中的应用。
5. 注射用脂肪乳作为拮抗肌肉松弛类药物作用的药物制备中的应用。

注射用脂肪乳在作为拮抗全身麻醉用药作用的药物制备中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及的是注射用脂肪乳的新用途，具体讲是在作为制备拮抗麻醉类、镇静类、镇痛类及肌肉松弛类作用药物方面的应用。

背景技术

[0002] 注射用脂肪乳，是以注射用大豆油经注射用卵磷脂乳化，并加注射用甘油和注射用水为基本组成形式，制成的一种水包油型灭菌乳状液体，pH值 6.5~8.5，临幊上常用作为营养补充物质使用，也是唯一批准可以静脉注射的乳剂。

[0003] 局部麻醉在医疗实践中已有广泛使用，其作用于局部，通常认为是通过钠离子通道发挥作用。有研究发现，局部麻醉药使用过量可造成神经系统毒性（如惊厥，谵妄，昏迷等）或者心脏毒性（如心率失常甚至心脏停搏），其中引起中枢毒性的病例比较少见，通过静脉注射脂肪乳可以起到解毒作用，特别是对心脏毒性的解救，在心脏停搏的病例中可以提高心脏复苏的成功率，其作用机制目前尚不是十分明确。

[0004] 全身麻醉在医疗实践中同样也在广泛应用。虽然麻醉技术的发展很迅速，但全身麻醉依然存在着远大于局部麻醉的风险甚至危险。全身麻醉的用药也更为复杂，一般需要包括全身麻醉药物（如丙泊酚、地氟烷，异氟烷，七氟烷，恩氟烷，氟烷）、麻醉性镇痛药物（如吗啡，芬太尼，苏芬太尼，芬太尼，瑞芬太尼）、镇静药物（苯二氮唑类（如安定，咪唑安定）、右美托嘧啶）、肌肉松弛药物（如琥珀酰胆碱以及非去极化肌肉松弛药如罗库溴铵）等不同性质、不同作用机制类型药物的配合使用或联合用药。由于全身麻醉所使用药物的理化性质，作用部位以及代谢等都具有各自的特点，完全不同于局部麻醉药物。全身麻醉用药的作用部位可包括有大脑和脊髓的多种受体及其离子通道，其中的肌肉松弛药还多作用于神经肌肉接头，因此其风险性和危险性在于，即使在正常的麻醉状态下，人体的多种保护性反射也都消失。麻醉后人的苏醒及意识的恢复，通常多是靠药物在体内自然代谢消除，无疑也延长了风险或危险的持续时间，因此临幊上，即使在全身麻醉的正常使用过程中，对于能对抗全身麻醉用药各种作用的拮抗药物，以实现提前苏醒，改善苏醒质量，减少麻醉后恶心呕吐的发生等，一直都有着迫切的需求。但到目前为止，尚无作用确切的全身麻醉药物的拮抗剂。

发明内容

[0005] 针对上述情况，本发明经大量研究和实验发现，注射用脂肪乳在作为拮抗全身麻醉用药作用的药物方面，可以具有显著和意想不到的效果，可以作为正常临幊使用中，有效对抗全身麻醉用药的作用，实现提前苏醒，改善苏醒质量，减少麻醉后恶心呕吐的发生。从而，可以大为扩展注射用脂肪乳在医疗实践中的应用范围。

[0006] 本申请中所称的全身麻醉用药，包括上述直接的全身麻醉药，以及通常需配合使用或联合使用的麻醉性镇痛药、苯二氮唑类药物、右美托嘧啶、肌肉松弛药等不同性质、不

同作用机制类型的相关药物；所说的全身麻醉用药作用含义，是指临床麻醉操作中使用这些药物后对人体产生的综合作用。

[0007] 进一步的研究和实验表明，注射用脂肪乳在上述作为拮抗全身麻醉药作用的药物制备中被应用的基础上，还可以分别单独或联合作为拮抗镇静类药物作用、拮抗镇痛类药物作用以及拮抗肌肉松弛类药物作用的药物被应用。

[0008] 以下通过实施例及相应附图，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明上述技术思想情况下，根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的各种替换或变更，均应包括在本发明的范围内。

附图说明

[0009] 图 1 是本发明给予脂肪乳后与对照组的 VAS 对比实验结果。

[0010] 图 2 是本发明给予脂肪乳后与对照组的 MMSE 对比实验结果。

具体实施方式

[0011] 下述各项实验使用的注射用脂肪乳为：30% 脂肪乳注射液(华瑞制药有限公司生产，批号 80EF090，国药准字 H19993200。成分：注射用大豆油，注射用水，甘油，卵磷脂为乳化剂。

[0012] 临床实验中的病例资料统计、全身麻醉的维持时间以及全身麻醉药的剂量情况如表 1 所示，表明病例在实验组间无差异。表中的 MAC = 最小肺泡浓度，即吸入麻醉药的有效浓度。

[0013] 表 1 病例资料统计，全身麻醉的维持时间以及全身麻醉药的剂量($\bar{x} \pm SD$ 或 n)

	对照组 (n=30)	脂肪乳组 (n=30)	P
年龄(年)	40.3±10.6	37.1±12.2	0.28
性别(男 / 女) (n)	5/25	9/21	0.22
体重指数 (kg/m ²)	21.3±1.4	21.8±1.6	0.26
吸烟史(有 / 无) (n)	6/24	3/27	0.47
精神病史(有 / 无) (n)	7/23	6/24	0.75
术后恶心呕吐(有 / 无) (n)	2/28	2/28	1.00
麻醉维持时间(min)	56.5±18.4	56.0±16.3	0.92
麻醉用药剂量：			
咪唑安定(Midazolam) (mg)	2.1±0.6	2.3±0.3	0.11
芬太尼(Fentanyl) (mg)	0.18±0.04	0.18±0.04	1.00
丙泊酚(Propofol) (mg)	110.5±12.4	114.2±14.6	0.29
罗库溴铵(Rocuronium) (mg)	33.2±3.7	34.3±4.4	0.29
瑞芬太尼(Remifentanil) (mg)	0.3±0.1	0.3±0.2	0.72
异氟烷浓度(Isoflurane (MAC-hr)) (%)	1.2±0.5	1.2±0.4	0.98

实施例 1

在胆囊切除手术中，使用表 1 所示以异氟烷为主的麻醉，维持全身麻醉 1 小时后，在苏醒阶段静脉给予 30% 脂肪乳(剂量为：2ml/kg) 拮抗异氟醚。

[0014] 1. 麻醉后恢复时间比较的试验结果如表 2 所示。表中：(MAS)Aldrete 改良评分。(Modified Aldrete score) 标准麻醉后恢复评分标准共 5 项，总分 =10；当总分 ≥ 9 时，认

为达到麻醉后恢复标准：

活动力：2= 四肢活动自如或听从指令，1= 两个肢体能动，0= 四肢都不能动；

呼吸：2= 能做深呼吸和有效咳嗽，1= 呼吸困难、表浅或受限；

循环：2= 麻醉前血压 ± 20mmHg (毫米汞柱)，1= 麻醉前血压 ± 20–50mmHg，

0= 麻醉前血压 ± 50mmHg；

意识：2= 完全清醒，1= 能唤醒，0= 无反应；

氧饱和度：2= 呼吸空气时，血氧饱和度 >92%；1= 吸 O₂ 时，能维持血氧饱和度 >92%；

0= 吸 O₂ 时，血氧饱和度 <92%。

[0015] 表 2 麻醉后恢复时间的比较

	对照组 (n=30)	脂肪乳组 (n=30)	P
睁眼时间(分钟)	20.0(10.0)	15.5(9.0)	0.01
气管插管拔管时间(分钟)	21.0(8.0)	17.0(6.0)	0.08
MAS ≥ 9 分钟	33.1(13.5)	28.5(12.7)	0.18

表 2 结果说明，脂肪能够缩短病人睁眼时间($p<0.05$)。作为苏醒时间的指标的拔管时间(拔除气管插管的时间)没有差异，但较对照组缩短 20%。达到麻醉后恢复标准(Aldrete score to 9)，脂肪乳组能够缩短 4min 左右。表明了脂肪乳可以缩短异氟烷的麻醉维持时间。

[0016] 2. 给药后主观评价的镇静评分(OAA/S)的结果如表 3 所示。表中的结果分别为人数和占组内总数的百分比 %。

[0017] 表 3 给药后主观评价的镇静评分(OAA/S, observer assessment of alertness and sedation)

表 3 给药后主观评价的镇静评分(OAA/S, observer assessment of alertness and sedation)

给药后时间	对照组 (n=30)						30 人 总分	脂肪乳组 (n=30)						30 人 总分
	28 (93.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		22 (73.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
5 分钟	28 (93.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	22 (73.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18
10 分钟	16 (53.3)	5 (16.6)	3 (10.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	31	7 (23.3)	1 (3.3)	6 (20.0)	11 (36.7)	4 (13.3)	1 (3.3)	67
15 分钟	6 (20.0)	2 (6.6)	3 (10.0)	10 (33.3)	5 (16.7)	4 (13.3)	78	1 (3.3)	0 (0.0)	6 (20.0)	6 (20.0)	8 (26.7)	9 (30.0)	107
30 分钟	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	7 (23.3)	20 (66.6)	135	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	8 (26.7)	21 (70.0)	140
60 分钟	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	28 (93.3)	147	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (100.0)	150

其中，OAA/S 的评分标准如表 4 所示，分为 0–5 分，分数越大清醒程度越高：

表 4 OAA/S 的评分标准

反应	语言	面部表情	眼睛	得分
对呼唤名字应答自如	正常	正常	明亮, 无下垂	5(清醒)
对呼唤名字反应倦怠	稍慢	轻度放松	有光泽或轻度下垂(< 眼的一半)	4
仅对大声呼唤名字有应答	不清或明显变慢	明显放松	有光泽并明显下垂(> 眼的一半)	3
仅对轻度刺激或摇动反应	几乎不能分辨	—	—	2
对轻度刺激或摇动无反应	—	—	—	1
对重度刺激或摇动无反应	—	—	—	0

表 3 表明了在给予脂肪乳后的 60 分钟内，各个时间点的病例的镇静评分，分数越高说明苏醒质量越好。其结果可以说明在注射脂肪乳后的相同时间点，脂肪乳组的评分更高，苏

醒质量明显改善。

[0018] 3. 视觉模拟评分法(VAS ,visual analog scales)的对比结果如图 1 所示。VAS 的分数越低,睡意越低,说明苏醒越彻底。图 1 中的横坐标是给药后的时间,纵坐标是评分值。虚线是对照组,实线是给予脂肪乳的组。图 1 结果表明,按照 VAS 评分法,给予脂肪乳组与对照组比较,脂肪乳组可以明显降低睡意,苏醒质量显著提高。

[0019] 4. 简易精神状态检查(MMSE, Mini-Mental State Examination) 对比结果如图 2 所示。

[0020] MMSE 的满分为 30 分,用以评价认知功能,分数高代表正常,分数低则说明可能痴呆。图 2 中的横坐标是给药后的时间,纵坐标是评分值。图中的虚线为对照组,实线为给予脂肪乳的组。图 2 结果表明,脂肪乳可以提高全身麻醉麻后认知能力的恢复,缩短恢复所需的时间,提高苏醒的恢复质量。

[0021] 实施例 1 的上述各项临床试验结果表明,术后使用注射用脂肪乳,能够显著缩短睁眼时间,提前苏醒。标准麻醉后恢复评分显示,脂肪乳可以将完全苏醒缩短 4 分钟左右。从给予脂肪乳的 60 分钟观察时间内,脂肪乳组病人的 OAA/s(主观评价的镇静评分), MMSE (简易精神状态检查)评分都较对照组有所提高。清醒质量较对照组提高。未观察到严重不良事件。

[0022] 上述使用复合麻醉的临床实验病例表明,脂肪乳可以拮抗全身麻醉用药的综合作用,缩短以异氟烷为主的全身麻醉作用时间,提高了异氟烷麻醉后的苏醒质量,促进认知能力的恢复。

[0023] 实施例 2

在上述手术中,使用异氟烷或七氟烷维持两小时后,苏醒期给予脂肪乳(剂量 :2ml/kg),试验结果如下 :

1. 脂肪乳对异氟烷的作用,试验结果如表 5 所示。

[0024] 表 5 脂肪乳对异氟烷的作用(\bar{x} ± SD)

	对照组 (n=35)	脂肪乳组 (n=39)	P
自主呼吸恢复时间(min)	18.2±3.27	17.9±3.93	0.707
睁眼时间(min)	21.5±3.73	20.5±3.81	0.260
气管插管拔管时间(min)	23.6±4.20	21.6±3.62	0.031
回答姓名所需时间(Orientation) (min)	25.9±5.06	22.7±3.89	0.004
回答时间及位置时间(Orientation) (min)	32.0±6.34	24.8±4.30	0.000
ModifiedAldretestscores ≥ 9 (min)	36.1±7.83	26.9±5.67	0.000

表 5 结果表明,脂肪乳可以缩短全麻恢复时间,其中效果最明显的是气管拔管时间,恢复到能够回答姓名所需时间,恢复到能够回答时间及位置时间,以及 Aldrete 改良评分(Modified Aldrete score) 标准麻醉后恢复评分大于 9 分的时间。

[0025] 2. 脂肪乳对七氟烷的作用,试验结果如表 6 所示。

[0026] 表 6 脂肪乳对七氟烷的作用(\bar{x} ± SD)

	对照组 (n=38)	脂肪乳组 (n=38)	P
自主呼吸恢复时间(min)	15.6±3.01	14.3±2.64	0.056
睁眼时间(min)	19.2±3.14	18.0±2.87	0.098
气管插管拔管时间(min)	20.2±3.00	19.0±2.60	0.054
回答姓名所需时间(Orientation) (min)	22.9±3.94	19.8±2.56	0.000
回答时间及位置时间(Orientation) (min)	24.8±4.10	21.1±2.62	0.000
ModifiedAldretestscores ≥ 9 (min)	28.3±4.00	24.0±2.58	0.000

表 6 是用七氟烷维持麻醉两小时后给予脂肪乳后的结果, 表明了脂肪乳可以显著地缩短麻醉后苏醒所需要的时间。其中最明显的是恢复到能够回答姓名所需时间、恢复到能够回答时间及位置时间、以及 Aldrete 改良评分 (Modified Aldrete score) 标准麻醉后恢复评分大于 9 分的时间。

[0027] 3. 异氟烷麻醉麻醉后不良反应的发生率, 试验结果如表 7 所示。

[0028] 表 7 异氟烷麻醉麻醉后不良反应的发生率

	异氟烷脂肪乳组 (n=39)	异氟烷对照组 (n=35)	七氟烷脂肪乳组 (n=38)	七氟烷对照组 ((n=35))
恶心呕吐病例 (n)	1	0	0	0
寒战病例 (n)	0	0	0	0
需镇痛病例 (n)	0	0	0	0

上述试验结果表明, 在使用七氟烷和异氟烷麻醉维持两小时后, 脂肪乳可以加快苏醒时间, 并且术后没有明显不良反应产生, 说明是安全的, 可适用于各种维持时间的麻醉。

[0029] 实施例 3

以大鼠为实验动物, 试验脂肪乳拮抗全身镇静药物依托咪酯的作用。试验结果如表 8 所示。

[0030] 表 8 脂肪乳拮抗依托咪酯作用的试验结果 (\bar{x} \pm SD)

	翻正反应恢复时间(秒)	正常活动恢复时间(秒)	翻正反应到正常活动的恢复时间(秒)
对照组	770. 9±64. 2	1003. 1±48. 9	232. 2±36. 9
2ml 生理盐水	727. 2±56. 0	1040. 4±103. 7	313. 2±61. 4
1. 5 生理盐水+0. 5ml 脂肪乳	759. 9±49. 7	920. 7±57. 3	160. 8±30. 7
1. 0 生理盐水+1. 0ml 脂肪乳	658. 7±41. 4	768. 0±33. 0*	109. 3±22. 5*
0. 5 生理盐水+1. 5ml 脂肪乳	554. 8±22. 1*	697. 1±30. 9**	142. 3±19. 7**
2ml 脂肪乳	475. 7±25. 8**	610. 5±37. 2**	134. 9±16. 9***

注 :*:与对照组比较有明显差异, **:与对照组比较有十分明显的差异。

[0031] 表 8 说明, 静脉注射脂肪乳可以剂量依赖地缩短大鼠从依托咪酯镇静作用中苏醒的时间。剂量越大效果越明显。翻正反应的消失 / 恢复是用于对大鼠镇静或麻醉的产生 / 恢复最普遍的评价。翻正反应恢复到正常活动时间的长短, 可以反映大鼠在镇静或麻醉后的苏醒质量。

[0032] 实施例 4

脂肪乳拮抗肌肉松弛药物司可林的试验。

[0033] 各试验组病例的基本情况如表 9 所示，表明各组病例的情况没有显著性差异。体重指数表明病人是否肥胖或消瘦，各病例的平均值属于正常，具有普遍意义。

[0034] 表 9 各组病例的基础资料(\bar{x} \pm SD)

	对照组 (n=21)	脂肪乳组 (n=21)	P
性别 (男 / 女)	11/10	10/11	0.758
年龄 (年)	48.4 \pm 12.4	48.0 \pm 11.4	0.908
体重指数 (kg/ m ²)	21.8 \pm 2.0	22.3 \pm 2.1	0.410

各组病例的肌肉松弛药物的药理结果如表 10 所示。

[0035] 表 10 各组病例的肌肉松弛药物的药理结果(\bar{x} \pm SD)

	对照组 (n=21)	脂肪乳组 (n=21)	P
起效时间 (秒)	43.0 \pm 8.0	42.4 \pm 7.7	0.829
无反应时间 (秒)	419.5 \pm 64.9	403.0 \pm 74.1	0.448
持续时间 (秒)	477.5 \pm 58.0	456.9 \pm 76.2	0.330
50% 恢复时间 (秒)	533.4 \pm 64.0	482.4 \pm 81.8	0.030
75% 恢复时间 (秒)	560.6 \pm 74.6	504.9 \pm 88.9	0.034
95% 恢复时间 (秒)	612.4 \pm 98.1	514.4 \pm 89.4	0.002

肌肉松弛药物的药理效果，包括了起效时间、病人完全无反应的时间、肌肉松弛作用的维持时间，以及给予脂肪乳后肌松作用恢复的时间(包括 50%， 75%， 95% 不同比例的恢复)等方面。表 10 的结果表明，脂肪乳可以加快肌肉松弛药物后的恢复。

[0036] 上述的试验结果表明，脂肪乳可缩短肌肉松弛药物的作用维持时间。

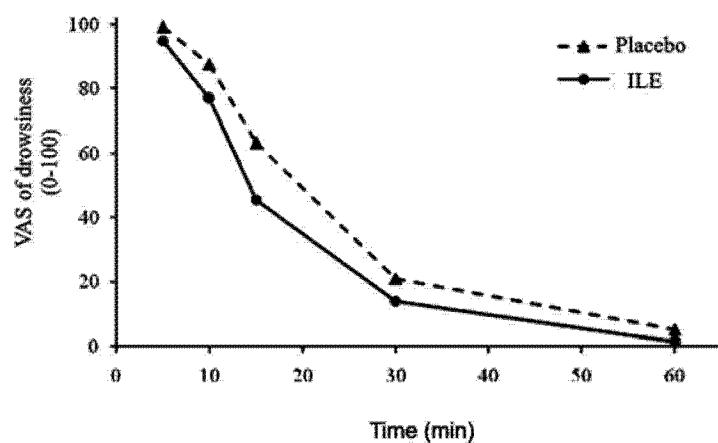


图 1

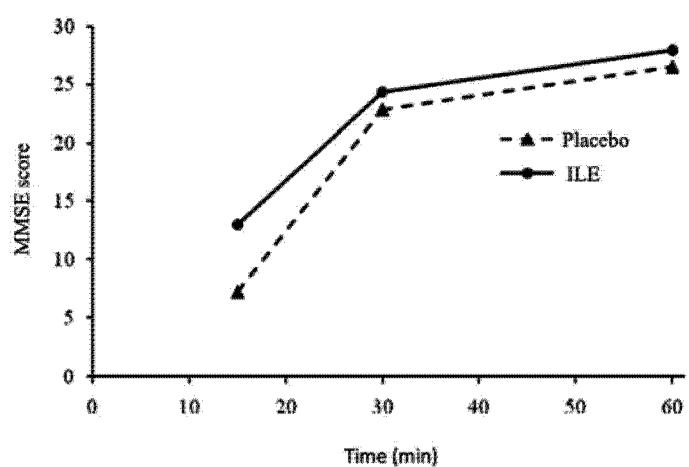


图 2