



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101938963 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

(21) 申请号 200980102188. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 04. 28

A61F 13/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/053571 2008. 05. 15 US

12/424382 2009. 04. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/041991 2009. 04. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02009/140059 EN 2009. 11. 19

(71) 申请人 帝国制药美国公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 锅田喜一郎 日比彻

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 马崇德 郭文洁

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 5 页

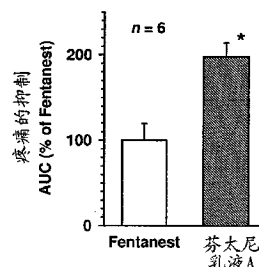
(54) 发明名称

治疗手术疼痛的麻醉乳液制剂

(57) 摘要

本发明提供了治疗患者术后疼痛的方法和组合物。在本方法中,通过给予患者有效量的麻醉乳液制剂,例如,芬太尼乳液制剂,治疗患者的术后疼痛。在某些实施方案中,乳液制剂包括麻醉活性剂、油、水和表面活性剂。本发明还提供了制备本乳液制剂的方法以及包含本乳液制剂的药剂盒。

Fentanest™ (枸橼酸芬太尼注射剂)和芬太尼乳液A抑制的疼痛强度
曲线下面的面积(%Fentanest™)



1. 治疗患者术后疼痛的方法,所述方法包括:
给予所述患者可有效治疗所述患者术后疼痛的数量的麻醉乳液制剂。
2. 按照权利要求 1 的方法,其中所述麻醉乳液制剂包括阿片类物质。
3. 按照权利要求 2 的方法,其中所述阿片类物质是芬太尼。
4. 按照权利要求 3 的方法,其中所述麻醉乳液包含:
芬太尼;
油;
水;和
表面活性剂。
5. 按照权利要求 4 的方法,其中所述芬太尼以 0.1 至 10mg/ml 范围的数量存在。
6. 按照权利要求 5 的方法,其中所述油以 0.05 至 200mg/ml 范围的数量存在。
7. 按照权利要求 4 的方法,其中所述表面活性剂选自蛋黄磷脂或大豆磷脂。
8. 按照权利要求 4 的方法,其中所述乳液制剂进一步包含乳化增强剂。
9. 按照权利要求 8 的方法,其中所述乳化增强剂是油酸。
10. 按照权利要求 4 的方法,其中所述乳液制剂进一步包含丙三醇或丙二醇。
11. 按照权利要求 4 的方法,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,其中所述乳液制剂显示出类似的效果。
12. 按照权利要求 4 的方法,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,其中所述乳液制剂显示出降低的中枢神经系统介导的副作用。
13. 一种乳液制剂,其包含:
芬太尼;
油;
水;和
表面活性剂。
14. 按照权利要求 13 的乳液制剂,其中所述芬太尼以 0.1 至 10mg/ml 范围的数量存在。
15. 按照权利要求 13 的乳液制剂,其中所述油以 0.05 至 200mg/ml 范围的数量存在。
16. 按照权利要求 13 的乳液制剂,其中所述表面活性剂选自蛋黄磷脂或大豆磷脂。
17. 按照权利要求 13 的乳液制剂,其中所述乳液制剂进一步包含乳化增强剂。
18. 按照权利要求 17 的乳液制剂,其中所述乳化增强剂是油酸。
19. 按照权利要求 13 的乳液制剂,其中所述乳液制剂进一步包含丙三醇。
20. 按照权利要求 13 的乳液制剂,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,其中所述乳液制剂显示出类似的效果。
21. 按照权利要求 13 的乳液制剂,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,其中所述乳液制剂显示出降低的中枢神经系统介导的副作用。
22. 包含乳液制剂的药剂盒,其中乳液制剂包含:
芬太尼;
油;
水;和
表面活性剂。

23. 按照权利要求 22 的药剂盒,其中所述芬太尼以 0.1 至 10mg/ml 范围的数量存在。
24. 按照权利要求 22 的药剂盒,其中所述油以 0.05 至 200mg/ml 范围的数量存在。
25. 按照权利要求 22 的药剂盒,其中所述表面活性剂选自蛋黄磷脂或大豆磷脂。
26. 按照权利要求 22 的药剂盒,其中所述乳液制剂进一步包含乳化增强剂。
27. 按照权利要求 26 的药剂盒,其中所述乳化增强剂是油酸。
28. 按照权利要求 22 的药剂盒,其中所述乳液制剂进一步包含丙三醇。
29. 按照权利要求 22 的药剂盒,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,其中所述乳液制剂显示出类似的效果。
30. 按照权利要求 22 的药剂盒,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,其中所述乳液制剂显示出降低的中枢神经系统介导的副作用。

治疗手术疼痛的麻醉乳液制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 按照 35U. S. C. § 119(e), 本申请要求美国临时专利申请系列 61/053, 571 (2008 年 5 月 15 日申请) 的申请日作为优先权; 本文结合其公开内容作为参考。

[0003] 简介

[0004] 可以将疼痛定义为: 与实际或潜在的组织损伤有关的、使人不愉快的感觉和情绪感受。它是受生理和心理因素影响的复杂过程。疼痛典型地是主观感觉, 并且许多卫生保健专业人员没有受到有效地评价或治疗疼痛的培训。

[0005] 每年超过两千万患者经历手术过程。术后的疼痛(可互换地称为切口后疼痛), 或手术或外伤性损伤之后出现的疼痛, 是严重的, 并且常常是难控制的医学难题。

[0006] 疼痛通常局限在邻近手术位点的范围内。术后疼痛具有两个临床重要方面, 即静止痛或当患者没有移动时出现的疼痛, 和机械性疼痛, 这种疼痛由于运动(咳嗽/打喷嚏, 起床, 理疗, 等等)而加重。对于大手术来说, 术后疼痛控制的主要问题是目前使用的药物具有各种显著的副作用, 这种副作用可以使康复延迟、延长住院治疗时间和使某些脆弱患者面临严重的并发症的危险。

[0007] 治疗术后疼痛所使用的三个主要类别的药学药物是阿片类镇痛药、局部麻醉剂和非甾族抗炎药(NSAID)。在手术期间, 这些类别药物中的两类(阿片类镇痛药和NSAIDs)典型地全身性给予, 而局部麻醉剂(例如通道阻断剂)是非全身性给予的。

[0008] 手术之后为了止痛而全身性给药常常是不适宜的。例如, 手术之后全身性给予阿片类物质可以导致恶心、抑制肠功能、尿储留、抑制肺机能、心血管性影响和镇静作用。

[0009] 已经用于术后疼痛治疗的一种阿片类物质止痛药是芬太尼。芬太尼是化合物 N-(- 苯乙基 - 4 哌啶基) 丙酰替苯胺的通用名, 其是有效的可注射的止痛药。参见美国专利 US 3, 164, 600。芬太尼是阿片类激动剂, 并且具有阿片类物质例如吗啡和哌替啶的许多药效。然而, 与这些阿片类物质相比, 芬太尼显示出很小的安眠活性, 很少引起组胺释放, 并且呼吸抑制更短暂。芬太尼是可商购的, 可以静脉内、颊内(糖锭 - 透粘膜)和透皮给药。

[0010] 迄今为止, 已经研制了各种可注射的芬太尼制剂。一种这样的制剂是枸橼酸芬太尼组合物(在美国销售, 商品名 SUBLIMAZE™), 其包含枸橼酸芬太尼、USP 注射用水和能够将 pH 值提高至 6.5 的足够的氢氧化钠。不同的枸橼酸芬太尼组合物已经在欧洲销售(商品名 FENTANEST™), 其仅仅由芬太尼和 USP 注射用水组成, 完全没有考虑 pH 值调节问题。

[0011] 虽然可注射的芬太尼制剂具有应用性, 但这种制剂确实还存在某些缺点。例如, 可注射的芬太尼制剂可以导致不希望有的中枢神经系统介导的副作用, 例如, 呼吸抑制、镇静作用和眩晕。

[0012] 因此, 还需要研制与现行注射制剂效果一样、但具有中枢神经系统所介导副作用的低发生率的注射制剂。

[0013] 概述

[0014] 本发明提供了治疗患者术后疼痛的方法和组合物。在本方法中, 通过给予患者有效量的麻醉乳液制剂, 例如, 芬太尼乳液制剂, 治疗患者的术后疼痛。在某些实施方案中, 乳

液制剂包括麻醉活性剂、油、水和表面活性剂。本发明还提供了制备本乳液制剂的方法以及包含本乳液制剂的药剂盒。

[0015] 附图的简要说明

[0016] 图 1 说明了 Fentanest™ 对疼痛相关的分数的影响（相对于时间，在小鼠中）。

[0017] 图 2 说明了芬太尼乳液 A 对疼痛相关的分数的影响（相对于时间，在小鼠中）。

[0018] 图 3 显示了 Fentanest™ 和芬太尼乳液 A 对疼痛的抑制。效果用曲线下面的面积来表示（% Fentanest™）。

[0019] 图 4 显示了由 Fentanest™ 和芬太尼乳液 A 引起的斯特劳布举尾反应的持续时间。静脉内给予 0.10ml 体积的制剂。给药之后观察斯特劳布举尾反应 1 小时，并将反应的持续时间进行合计。显示的结果是说明反应的动物的平均值 $\pm$ SEM。柱中的数值表示显现了斯特劳布举尾反应的动物的数目。每组六个动物给予 Fentanest™ 或芬太尼乳液 A。

[0020] 附图 5 显示了由 Fentanest™ 引起的一个方向运动（locomotor）行为（例如，环形（round）运动行为的持续时间）。静脉内给予 0.10ml 体积的 Fentanest™ 和赋形剂。显示的结果是六个动物的平均值 $\pm$ SEM。* $p < 0.05$ (Dunnett' s 多重比较)。

[0021] 图 6 显示了由芬太尼乳液 A 引起的一个方向运动行为（例如，环形运动行为的持续时间）。静脉内给予 0.10ml 体积的芬太尼乳液 A 和赋形剂。显示的结果是六个动物的平均值 $\pm$ SEM。* $p < 0.05$ (Dunnett' s 多重比较)。

[0022] 图 7 显示了由 Fentanest™ 和芬太尼乳液 A 引起的一个方向运动行为（例如，环形运动行为的持续时间）的比较。显示的结果是六个动物的平均值 $\pm$ SEM。* $p < 0.05$ (Dunnett' s 多重比较)。

[0023] 详细说明

[0024] 本发明提供了治疗患者术后疼痛的方法和组合物。在本方法中，通过给予患者有效量的麻醉乳液制剂，例如，芬太尼乳液制剂，治疗患者的术后疼痛。在某些实施方案中，乳液制剂包括麻醉活性剂、油、水和表面活性剂。本发明还提供了制备本乳液制剂的方法以及包含本乳液制剂的药剂盒。

[0025] 在更详细地描述本发明之前，应该理解，本发明不局限于所描述的具体实施方案，并且当然可以有变化。还应该理解，本文使用的术语仅仅是为了描述具体实施方案的目的，并不是用来加以限制，这是由于本发明的范围仅仅由附加的权利要求来限定。

[0026] 在提供数值范围的情况下，应该理解，除非上下文清楚地另外规定，否则在该范围的上下限之间的每个居中值（到该下限单位的十分之一）和该宣称范围中的任何其它确定的或居中的值都包括在本发明范围之内。这些较小范围的上下限可以被独立地包括在较小的范围内，并且还包括在本发明范围之内，以在所宣称的范围内的任何具体排除限制为条件。如果所宣称的范围包括一个或两个限制，排除所包括限制的任何一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0027] 本文用数值提供某些范围，在数值之前使用术语“大约”。本文使用术语“大约”来对它后面的精确数值提供字面支持，以及对接近或近似于该术语后面数值的数值提供字面支持。在确定数值是否接近或近似于具体列举的数值时，接近或近似于未列举的数值可以是上下文所提供的数值，只要基本上等同于具体列举的数值即可。

[0028] 除非另外定义，本文使用的所有技术和科学名词具有与本发明所属领域的普通技

术人员通常所理解的含义相同的含义。虽然还可以在本发明的实践或试验中使用与本文所描述那些相似或等效的任何方法和物质,但现在描述代表性的说明性方法和物质。

[0029] 将该说明书中引用的所有出版物和专利通过引证结合到本文,如同每个单一出版物或专利是具体和单独地指明被引证结合那样,并且通过引证结合以披露和描述与所引用的出版物有关的方法和/或材料。任何出版物的引用是指为申请日之前公开的内容,不应该理解为对于由于先前的发明而使本发明不享有居先于这种出版物的权利的承认。进一步的,所提供的出版日期可能不同于实际出版日期,其可能需要独立地确定。

[0030] 应该注意到,本文和附加权利要求中使用的单数形式“一种(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括多个对象,除非上下文另外清楚地规定范围。应该进一步注意的是,权利要求可能撰写成为排除任何任选的要素。因此,这种声明用来充当在前的基础,针对的是使用与权利要求要素的叙述有关的排它性术语例如“只”、“仅仅”等等,或使用“否定的”限制。

[0031] 本领域技术人员阅读本公开可以明确的是,本文描述和举例说明的每个单独的实施方案具有独立的组成部分和特征,其可以容易地与没有背离本发明的范围或精神的任何其它一些实施方案的特征区分开,或容易与这些特征相结合。任何列举的方法可以按照所列举事件的次序,或按照逻辑上可能的任何其它次序进行。

[0032] 在以后几节里,首先更详细地描述乳液制剂和使用乳液制剂的方法,而后对制备制剂的方法和可包含该制剂的药剂盒进行综述。

[0033] 麻醉乳液制剂

[0034] 本麻醉乳液制剂包含麻醉活性剂。使人感兴趣的麻醉活性剂是阿片类物质受体激动剂。阿片类物质受体激动剂包括阿片剂和阿片类物质。“阿片剂”和“阿片类物质”是大致同义的术语,一般表示麻醉化合物的类别,以成瘾或持续成瘾性能为特征(与吗啡相似),或能够转化为具有这种成瘾性或持续成瘾性能的药物。具体地说,术语“阿片剂”表示含有基本吗啡或蒂巴因结构的化合物,并且对任何或所有的阿片类物质受体亚型具有一些亲合性。阿片剂的例子是海洛英、丁丙诺啡和纳曲酮。“阿片类物质”是任何化合物、肽,或者当不含有基本吗啡或蒂巴因结构的时候,其对任何或所有的阿片类物质受体亚型具有一些亲合性。阿片剂和阿片类物质的非排它性例子包括吗啡,海洛英,罂粟,可卡因,芬太尼,芽子碱,蒂巴因,等等。商业上可得到的阿片剂和阿片类物质(和可获得的示范性的注册商标名称)包括:阿芬太尼(“Alfenta”),丁丙诺啡(“Temgesic”,或“Subutex”),卡芬太尼(“Carfenta”),可待因,双氢可待因,二丙诺啡,埃托啡(“Immobilon”),芬太尼(“Sublimaze”或“Fentanest”),海洛英,氢可酮(“Vicodin”),氢化吗啡酮(“Dilaudid”),LAAM(“Orlaam”),利富吩(“Levo-Dromoran”),哌替啶(“Demerol”),美沙酮(“Dolophine”),吗啡,纳洛酮(“Narcan”),纳曲酮(“Trexan”), β -羟基 3-甲基芬太尼,氧可酮(“Percodan”),氧吗啡酮(“Numorphan”),达尔丰(“Darvon”),瑞芬太尼(“Ultiva”),舒芬太尼(“Sufenta”),痛立停(“Valeron”)和反胺苯环醇(“Ultram”)。该定义包括任何渠道的所有阿片剂和阿片类物质,包括天然衍生的化合物、合成化合物和半合成的化合物。该定义还包括所有异构体,立体异构体,酯,醚,盐和这种异构体、立体异构体、酯和醚的盐,在具体化学名称之内,不论何时,这种异构体、立体异构体、酯和醚的存在都是可能的。

[0035] 本文所描述的麻醉制剂是乳液制剂,该制剂是液体药剂,其是一种液体的小液滴

在第二种液体中的悬浮液,其中第一种液体不会与第二种液体混合。在某些实施方案中,本乳液制剂包括麻醉活性剂、油、水和表面活性剂。麻醉活性剂可以包括如上所述的阿片类物质,其中在某些情况下,阿片类物质包括芬太尼,即 N-(1- 苯乙基 -4 哌啶基) 丙酰替苯胺。

[0036] 本乳液制剂的一个方面是包含有效量的麻醉活性剂的乳液制剂。有效量是指足够提供所需要效果的剂量。例如,如果活性剂是麻醉药,则有效量是提供所需要的麻醉效果的剂量。对本领域技术人员显而易见的是,有效量可以根据所使用的具体活性剂、所治疗的具体伤口等等而变化。在本乳液制剂中,麻醉活性剂的数量可以变化,在某些实施方案中,数量在 0.01 至 100mg/ml 的范围,例如,0.1 至 50mg/ml,并且包括 0.1 至 10mg/ml。在某些实施方案中,乳液制剂包含有效量的芬太尼。芬太尼可以以游离碱或其生理学可接受的盐或其水合物形式存在于乳液制剂中。在某些实施方案中,组合物中存在的芬太尼的浓度是 0.05mg/ml 或更高,包括 0.1mg/ml 或更高,在某些实施方案中,浓度在 0.1 至 10mg/ml 的范围,例如 0.1 至 2mg/ml,包括 0.1 至 1mg/ml。

[0037] 在某些实施方案中,乳液制剂是水和油的乳液制剂。因为制剂是乳液制剂,所以它们是两种不混溶(例如,不能混合)液体的混合物,其中一种液体(例如油或水)(分散相)分散在另一种液体(例如,另一种油或水)(连续相)中。存在于乳液制剂中的水可以是任何合适的水,包括去离子水、USP 注射用水(WFI),等等。

[0038] 在本乳液制剂的某些实施方案中,还存在油。使人感兴趣的油是生理学可接受的油,并且包括但不限于:单纯脂质,衍生脂类,衍生自天然植物油和油脂、动物油脂和矿物油的复脂,或其混合物。在某些实施方案中,油包括但不限于:大豆油,橄榄油,芝麻油,蓖麻油,玉米油,花生油,红花油,葡萄子油,桉叶油,中链脂肪酸酯,低链脂肪酸酯,等等。使人感兴趣的动物油和油脂包括但不限于:鱼肝油,海豹油,沙丁鱼油,二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸。使人感兴趣的矿物油包括但不限于:液体石蜡(例如,衍生自正烷烃的油),萘油(例如,基于环烷的油)和芳香族油(例如,基于芳香烃的油)。可以使用这类油的一种类别或一种以上的类别组合。例如,本乳液制剂的一些实施方案包含大豆油、橄榄油、芝麻油或其组合。另一个实施方案包含大豆油、橄榄油或其组合。在某些实施方案中,使用高度精制的油和脂肪。在有些情况下,乳液制剂中油的数量在 0.05 至 200mg/ml 的范围,例如,1 至 200mg/ml,并且包括 10 至 100mg/ml。

[0039] 在本乳液制剂的某些实施方案中,还存在表面活性剂。表面活性剂可以包括药制剂所使用的任何类型的表面活性剂,包括但不限于:磷脂,精炼的磷脂,非离子型表面活性剂,或其混合物。精炼的磷脂可以包括磷脂酰肌醇(phosphatidylinoctol),磷脂酰乙醇胺,磷脂酰丝氨酸和鞘磷脂,其中卵磷脂作为主要组份。例如,精炼磷脂包括蛋黄卵磷脂和大豆磷脂。使人感兴趣的非离子表面活性剂包括但不限于:聚乙二醇,聚氧化烯共聚物 and 山梨糖醇酐脂肪酸酯。可以使用这些表面活性剂中的一种或一种以上的这些表面活性剂的组合。在某些实施方案中,乳液制剂包含表面活性剂,例如,使用精炼的磷脂。在某些情况下,乳液制剂包含衍生自蛋黄或大豆的精炼或氢化磷脂(卵磷脂作为主要组份)。在本乳液制剂中,对油和表面活性剂的组合比例没有特别限制,只要可以获得脂质乳液制剂即可。因此,表面活性剂的数量可以变化,在某些实施方案中,范围从 0.1 至 50mg/ml,例如 0.1 至 25mg/ml,包括 1 至 20mg/ml。

[0040] 在本乳液制剂的某些实施方案中,还包含一或多种乳化增强剂。药制剂可以使

用的任何类型的脂肪酸可以用作乳化增强剂。使人感兴趣的是包含 6 至 22 个碳的脂肪酸。可以使用天然或合成的和饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸,包括但不限于:硬脂酸,油酸,亚油酸,棕榈酸,亚麻酸,肉豆蔻酸,等等。在某些实施方案中,乳液制剂包含精炼脂肪酸,例如,油酸。包含在乳液制剂中的乳化增强剂的数量可以在 0.1 至 10mg/ml 的范围,例如 1 至 5mg/ml。

[0041] 另外,乳液制剂可以具有生理学可接受的 pH 值。在某些实施方案中,乳液制剂的 pH 值在 3 至 8 的范围,例如 5 至 7.5,包括 6 至 7。在有些情况下,乳液制剂包含 pH 值调节剂。使人感兴趣的 pH 值调节剂包括但不限于:氢氧化钠,盐酸,磷酸缓冲溶液,枸橼酸缓冲溶液,等等。例如,可以通过加入合适数量的 pH 值调节剂,将乳液制剂的 pH 值调节至所需要的范围。

[0042] 可以存在于制剂中的其它添加剂包括稳定剂,例如但不限于:丙三醇,丙二醇,聚乙二醇(例如,具有 400 或更小的平均分子量),D-葡萄糖和麦芽糖。这种试剂可以包含在本乳液制剂中,数量从 0.1 至 50mg/ml,例如 1 至 25mg/ml。

[0043] 与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂(0.1mg/2ml,得自于 Sankyo Corporation, Tokyo, Japan)相比较,含有芬太尼的乳液制剂可以显示出提高的效果。使人感兴趣的是乳液制剂,例如芬太尼乳液 A,其比 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂显示出更大的效果,正如在下面的实验部分中所说明的那样。通过在给药之后的各个时点将 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂和本文所描述的乳液制剂(例如,芬太尼乳液 A)对疼痛强度的抑制(例如,疼痛相关的分数)进行比较,可以测定效果。在某些实施方案中,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,本文所描述的乳液制剂至少显示出可比较的效果。例如,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比,本乳液制剂可以显示出效力提高 5% 或更大,例如 10% 或更大,包括 15% 或更大。在某些实施方案中,给药之后 15 分钟, Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂和芬太尼乳液 A 分别抑制疼痛强度(例如疼痛相关的分数)61% 和 78%, 给药之后 30 分钟,分别抑制 35% 和 49%,如图 1 和 2 中所举例说明。另外,在某些情况下,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂的曲线下的面积相比,芬太尼乳液 A 可以使疼痛强度(例如,疼痛相关的分数)降低(表示为曲线下的面积)50% 或更大,例如 75% 或更大,包括 100% 或更大。在某些情况下,本乳液制剂降低的疼痛强度(表示为曲线下的面积)是 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂所降低疼痛强度的两倍,如图 3 所举例说明。

[0044] 在某些实施方案中,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,本文所描述的乳液制剂显示出可以降低中枢神经系统介导的副作用。通过将本文所描述乳液制剂和 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂之间的斯特劳布举尾反应的发生率进行比较,可以观察到中枢神经系统所介导的副作用的降低。小鼠的斯特劳布举尾反应是小鼠尾部的 S 形状向背弯曲,其可以用作对阿片类物质的敏感性和特异性生物测试。斯特劳布举尾反应是在阿片类物质以腰骶脊髓的水平对骶尾背侧肌肉的作用下所介导的。在某些情况中,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,本文所描述的乳液制剂显示出可以降低斯特劳布举尾反应的发生率。例如,在给予 30 μ g/ml 剂量的芬太尼乳液 A 之后,如下面表 5 所说明,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较,小鼠中的斯特劳布举尾反应的发生率是 50% 或更小,例如 33% 或更小(使用下面实验部分中所报道的试验方案进行测定)。在某些情况下,与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比,对于芬太尼乳液来说,斯特劳布举

尾反应的持续时间是 80%或更小,例如 75%或更小,包括 36%或更小(如图 4 所说明)。

[0045] 本文所公开的乳液制剂的方面还包括:显示出可以降低脑介导的副作用(例如,一个方向运动行为增加,例如,环绕行为)的乳液制剂(与 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂相比较)。例如,在给予 30 μ g/ml 剂量的 Fentanest™ 枸橼酸芬太尼注射制剂或芬太尼乳液 A 之后,环绕行为的持续时间分别是 40 和 27 分钟(如图 5 和 6 所说明,是使用下面实验部分中报道的试验方案来测定的)。在某些实施方案中,在给予本乳液制剂之后,环绕行为的持续时间是 40 分钟或更少,例如 35 分钟或更少,包括 30 分钟或更少。

[0046] 本乳液制剂的其它方面包括可稳定储存的乳液制剂。稳定储存是指组合物可以保存更长时间,不会出现显著的相分离和/或活性剂的活性显著降低的现象。在某些实施方案中,当保持在 25℃时,本组合物可稳定储存 6 个月或更长时间,例如 1 年或更长时间,包括 3 年或更长时间,等等。短语“活性剂的活性没有显著降低”是指:与存储期开始时的活性剂的活性相比,在存储期的最后,活性剂的活性降低 10%或更少,例如 5%或更少,包括 3%或更少。

[0047] 用麻醉乳液制剂治疗术后疼痛的方法

[0048] 正如上面所概括的那样,本发明提供了治疗患者术后疼痛的方法。“术后疼痛”(可互换地称为“切口后”或“外伤后疼痛”)是指对个体的组织造成外部损伤(例如,切割、刺、切口、撕裂或伤害)所引起或产生的疼痛(包括由所有的手术过程引起的疼痛,不论是否是攻击性的或非攻击性的)。本文使用的“术后疼痛”不包括没有外部实际损伤所出现的疼痛。在一些实施方案中,术后疼痛是内部或外部疼痛,并且伤口、切割、损伤、撕裂或切口可以意外地(就象外伤性伤口一样)或有意地(如同手术切口一样)出现。本文使用的“疼痛”包括伤害感受和痛觉,并且可以使用疼痛分数及其它方法(例如,本领域众所周知的方案)来客观和主观地评价疼痛。本文使用的术后疼痛包括触摸痛(即,由于通常不会引起疼痛的刺激所造成的疼痛)和痛觉过敏(即,对普通疼痛的刺激的反应提高),其在性质上也可以是热或机械性疼痛(有触觉的疼痛)。在一些实施方案中,疼痛的特点在于热灵敏性、机械灵敏性和/或静止痛(例如,在没有外界刺激情况下的持久性疼痛)。在一些实施方案中,术后疼痛包括机械引起的疼痛或静止痛。在其它实施方案中,术后疼痛包括静止痛。疼痛可以是原发性疼痛(例如,直接由引起疼痛的活动所导致)或继发性疼痛(例如,与导致疼痛的活动有关、但不是其直接导致的疼痛)。

[0049] 相应地,在一方面,本发明提供了治疗患者术后疼痛的方法,该方法包括:给予有效量的麻醉活性剂的乳液制剂。在一些实施方案中,术后疼痛包括下列中的一或多种:触摸痛,痛觉过敏,热引起的疼痛,机械引起的疼痛或静止痛。例如,术后疼痛可以包括机械引起的疼痛和/或静止痛。在某些情况下,术后疼痛包括静止痛。“治疗”或“医治”是指:至少抑制或改善与折磨患者的病症有关的症状,其中广义上使用抑制和改善,指的是与所治疗病症(例如疼痛)有关的参数(例如症状)的幅度得到降低。因此,治疗还包括症状完全得到抑制的状况,例如,防止发生或中止,例如,结束,以使患者不再经受到症状。因此,治疗包括预防和控制症状。在某些实施方案中,抑制、改善和/或预防触摸痛,在一些实施方案中,抑制、改善和/或预防痛觉过敏。在有些情况下,疼痛是慢性疼痛。在其它情况下,疼痛是在外部损伤、伤口或切口的一个或多个位点处,或大约在这些位点,和/或在这些位点附近。

[0050] 本方法的其它方面包括,通过给予本乳液制剂,改善和 / 或预防术后疼痛的发展或进展的方法。在某些实施方案中,本乳液制剂可以在可能导致外部损伤、伤害或切口的活动(例如手术)之前给予。例如,本乳液制剂可以在可能导致外部损伤、伤害或切口的活动之前(例如在手术之前)30 分钟、1 小时、2 小时、5 小时、10 小时、15 小时、24 小时或更长时间(例如 1 天、几天或甚至 1 周、2 周、3 周或更长时间)给予。在其它实施方案中,本乳液制剂可以在导致外部损伤、伤害或切口的手术或活动期间和 / 或之后给予。在有些情况下,本乳液制剂在导致外部损伤、伤害或切口的手术或活动之后 1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、24 小时、30 小时、36 小时或更长时间给予。

[0051] 在实践本方法的过程中,可以胃肠外给予患者本文公开的乳液制剂。“肠胃外给药”是指通过不同于消化道的途径、利用给患者(例如,遭受后疼痛的患者)递送一定量的乳液制剂的方案来给药。肠胃外给药的例子包括但不限于:肌肉注射,静脉注射,透皮吸收,吸入,等等。在某些实施方案中,肠胃外给药使用注射递送装置来进行注射。给予患者的乳液制剂数量可以根据许多因素变化,例如,患者特性、先前的阿片剂治疗、疼痛的性质,等等。在某些实施方案中,每次给药所给予的活性剂的剂量在 10 至 250 μ g/剂量的范围,例如 10 至 150 μ g/剂量,包括 25 至 100 μ g/剂量。对于本乳液制剂,可以使用已经形成的、并且被本领域技术人员遵循的乳液制剂的剂量准则。

[0052] 本方法的进一步方面包括提高痛觉阈的方法。本文使用的“提高痛觉阈”是指:使与手术、切口、损伤或伤害有关的疼痛减轻、降低和 / 或最小化(包括使疼痛的主观感觉降低、削弱和 / 或最小化)。在又一个方面,本方法提可以提高手术康复,以及提高伤口、外伤性损伤和 / 或切口的康复。

[0053] 应该理解,虽然本文一般地指明了治疗或预防术后疼痛,但本乳液制剂可以在外部损伤(例如碰撞)、创伤或伤害的危险提高的活动之前给予。正如本领域技术人员所理解的那样,外部损伤、创伤或伤害的危险提高的活动包括危险职业、格斗和 / 或运动活动。

[0054] 在某些实施方案中,本方法包括诊断步骤。可以使用任何方便的方案来诊断个体确实需要本方法。另外,在实践本方法之前,个体可以是知道需要本方法的,例如,他们患有靶向疾病症状,或已经确定处于靶向疾病症状的危险之中。

[0055] 疼痛的诊断或评价在本领域是已完善设定的。评价可以基于客观测度来进行,例如,行为的观察,例如对刺激的反应,面部表情,等等。评价还可以基于主观测定,例如,使用各种疼痛等级的患者的疼痛特征认定。参见,例如, Katz 等人, Surg. Clin. North Am. (1999) 79(2):231-52; Caraceni 等人, J. Pain Symptom Manage (2002) 23(3):239-55。

[0056] 疼痛减轻的特点还在于减轻的时程。相应地,在一些实施方案中,在 1、2 或几个小时之后主观或客观地观察到疼痛减轻(在一些实施方案中,在大约 12-18 小时达到峰值)。在其它实施方案中,在手术(或与伤害或损伤有关的活动)之后 24、36、48、60、72 或更多小时,主观或客观地观察到疼痛减轻。

[0057] 制备方法

[0058] 本乳液制剂可以使用任何方便的乳化方案来制备。在某些实施方案中,制备方法包括:将活性剂、水和油混合,并使混合物乳化。例如,可以将注射溶剂(例如,WFI)加入到合适油的均匀混合物中。开始时,可以使混合物大致乳化。例如,为了大致乳化,可以使用均质混匀机(Mizuho Industrial Co., Ltd.)或高挠性分散器(SMT)。将混合物大致乳化之

后,可以使混合物精细地乳化,例如,使用高压乳化机械进行乳化。为了精细乳化,可以使用高压均化器,例如 Gaulin 均化器 (APV-SMT) 和微流控器 (Microfluidics, Newton, MA)。另外,为了精细乳化,可以不止一次地利用乳化机械处理乳液制剂,例如 2 至 50 次,例如 5 至 20 次,压力在 500 至 850kg/cm² 的范围。制备方法可以在室温下或在比室温低的温度下进行。在某些实施方案中,制备方法包括用氮气冲洗乳化机械。

[0059] 实用性

[0060] 本乳液制剂和方法可以在各种应用中使用,包括预防或治疗术后疼痛。相应地,本乳液制剂和方法可有效用于治疗患者的术后疼痛、延迟其发展和 / 或对其进行预防,患者包括所有的哺乳动物 (人类和非人类),包括食肉动物 (例如,狗和猫),啮齿目 (例如,小鼠、豚鼠和大鼠),兔形目 (例如兔子) 和灵长类 (例如,人、黑猩猩和猴子)。在某些实施方案中,受治疗者 (例如患者) 是人。此外,本乳液制剂和方法可用于具有组织切口伤口的个体,不论切割、刺或撕裂,不论内部或外部。这种切口伤口可以意外地出现 (如同外伤性伤口一样),或有意地出现 (如同手术伤口一样)。

[0061] 药剂盒

[0062] 本发明还提供了药剂盒,其可以在实践本方法中获得应用,如上所述。例如,实践本方法的药剂盒可以包括一些乳液制剂 (以单位剂量形式存在,例如,安瓿,或以多剂量形式存在)。因此,在某些实施方案中,药剂盒可以包括一个或多个单位剂量 (例如,安瓿) 的乳液制剂。本文使用的术语“单位剂量”是指适合作为人和动物患者的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的本乳液制剂 (以足够产生预期效果的数量计算)。本乳液制剂的单位剂量的数量取决于各种因素,例如,所使用的具体活性剂、要获得的效果和制剂中与活性剂有关的药效。在其它实施方案中,药剂盒可以包括单一多剂量数量的乳液制剂。

[0063] 除了上述组份之外,本药剂盒可以进一步包括实践本方法的说明书。这些说明书可以以各种形式存在于本药剂盒中,其中的一种或多种可以存在于药剂盒中。这些说明书可以存在的一种形式是印刷在合适介质或基质上的信息,例如,印刷上信息的一张或多张纸 (在药剂盒的包装中,以包装插页形式,等等)。说明书可以存在于电脑可读的介质上,例如,软盘、CD、DVD,等等,在上面记录信息。说明书可以存在在网址上,其可以通过国际互连网使用,从而可以在远距离位置获取信息。其它方便的手段是可能的,并且可以包括在药剂盒中。

[0064] 提出下列实施例,以便给本领域普通技术人员提供如何进行和使用本发明的完全公开和描述,并且这些实施例不是用来限制本发明人所认为的其发明的范围,也不是它们用来表示下面的实验是进行的所有或唯一实验。虽然已经努力保证所使用数字 (例如数量,温度,等等) 的精确性,但还应该考虑到一些实验误差和偏差。除非另外指明,否则份数是重量份数,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,压力是常压或接近常压。

[0065] 实验

[0066] I. 芬太尼乳液制剂和制备

[0067] A. 制剂

[0068] (乳液制剂, 250ml)

[0069] 表 1 :油相的组分

[0070]

	乳液 A
大豆油	25g
精炼蛋黄磷脂	4.5g
油酸	0.6g

[0071] 表 2 : 水相的组分 (丙三醇溶液)

[0072]

	乳液 A
丙三醇	5.52g
净化水	200ml

[0073] B. 制备芬太尼乳液 A 的方法

[0074] 将油相的组分加入到烧杯中, 并加热到 60℃, 同时搅拌 (7,000rpm), 以便溶解组分。

[0075] 加入 25mg 芬太尼, 搅拌。(该过程大约需要 10 分钟。)

[0076] 将 50ml 丙三醇溶液滴加到混合物中, 在 10,000rpm 下搅拌 10 分钟。

[0077] 将溶液转移到可分开的烧瓶中。加入剩余的丙三醇溶液, 同时在乳化机中、在 12,000rpm 下搅拌 30 分钟。

[0078] 加入净化水, 将乳液的总体积调到 250ml。

[0079] 用高压乳化机 LAB-1000 (APV, Denmark) 将乳液乳化 20 次, 同时在 650Bar 的压力下将混合物冷却。

[0080] 如果乳液的 pH 值在 6 和 7 之间, 不需要调节 pH 值。如果 pH 值不在 6 和 7 之间, 则用盐酸溶液或氢氧化钠溶液调节 pH 值。在该实验中, 因为 pH 值在 6.3 和 6.7 之间, 所以不用调节 pH 值。

[0081] 高压乳化之后, 将乳液过滤 (0.4 μm 的孔径), 将乳液加入到安瓿中同时加入 N₂ 气体。

[0082] 用高压釜灭菌法 (121℃, 10 分钟) 将安瓿消毒。

[0083] 灭菌之后, 将安瓿冷却并保存。

[0084] 使用 Zetasizer 3000HS (Malvern Instruments, Worcestershire, UK), 使用光相关方法, 测定消毒样品的平均粒度。

[0085] II. 芬太尼制剂的术后疼痛试验

[0086] 在小鼠中, 检验 Fentanest™ 和芬太尼乳液 A 对于术后疼痛的止痛效果。

[0087] A. 原料和方法

[0088] 动物

[0089] 使用雄性 C57BL/6Cr 小鼠。

[0090] 试验制剂

[0091] 1) Fentanest™ 注射剂 (枸橼酸芬太尼, 0.1mg/2ml 芬太尼)

[0092] 2) 芬太尼乳液 A (0.1mg/ml 芬太尼 ; 平均粒度 = 181nm)

[0093] 给药

[0094] 用合适的溶剂制备每个制剂。静脉内注射每个制剂, 其数量为 0.05ml/10g 体重。

[0095] 手术后疼痛模型的准备

[0096] 在戊巴比妥 (50mg/kg, i. p.) 麻醉下, 由踵朝着趾尖的方向做成大约 1cm 的切口。用不锈钢解剖刀在皮肤、膜和肌肉上制成另一个 1cm 切口, 同时规避皮肤下面的血管和神经。用 7 号缝线将两个切口区域缝合两次, 并用 Isodine (Meiji Seika Kaisha Ltd., Tokyo, Japan) 将伤口消毒。

[0097] 术后疼痛试验

[0098] 后腿对机械刺激的反应用作术后疼痛的标志。用两个后腿 (即, 伤口区域的同侧和对侧) 测定术后疼痛。具有 1.6mN 强度的 Von Frey 丝 (North Coast Medical, San Jose, CA, USA) 用于测定。给后腿的足底部施加 Von Frey 丝之后, 将反应分为三级 (0 = 不反应; 1 = 抬起后腿; 2 = 摇动后腿, 并舔后腿)。用 Von Frey 丝给予刺激, 同时避开伤口区域。将该过程重复六次, 将平均值视为疼痛反应分数。

[0099] 以盲法进行术后疼痛试验; 实验者知道所有的制剂含有芬太尼, 但他们不知道这些制剂的特征的差别。

[0100] B 结果

[0101] 概述

[0102] 观察到术后疼痛的剂量依赖性抑制 (在给药之后 15 分钟达到峰值), 并且观察效果大约 60 分钟 (图 1 和 2)。在 Fentanest™ 注射剂和芬太尼乳液 A 两个组 (剂量 16 μ g/kg 和 48 μ g/kg) 中, 观察到术后疼痛的显著抑制 (图 1 和 2)。

[0103] 给予芬太尼或制剂之后的抑制效果的比较

[0104] 给药之后, 在 Fentanest™ 注射剂和芬太尼乳液 A 之间没有观察到抑制效果的差别 (双向 RM ANOVA) (表 4)。给药之后 60 分钟, 观察到曲线下方的面积没有显著差别 (单向 ANOVA) (图 3)。

[0105] 表 4: 双向 RM ANOVA

[0106]

	P	F
治疗 (主要效果)	2.141	0.127
治疗 x 时间 (相互作用)	0.447	0.9737

[0107]

	$p < 0.05$
枸橼酸芬太尼注射剂对比乳液 A	没有

[0108] 给药之后 15 分钟, 比较 Fentanest™ 注射剂和芬太尼乳液 A 之间的抑制效果, 观察

到没有显著差别（图 1 和 2）。然而，与参考标准相比较，观察到了芬太尼乳液 A 制剂的实质上的抑制效果（Bonferroni t 检验）（图 2）。

[0109] 给药之后 30 分钟，比较 Fentanest™ 注射剂和芬太尼乳液 A 之间的抑制效果，观察到没有显著差别（图 1 和 2）。然而，与参考标准相比较，观察到了芬太尼乳液 A 制剂的持久效果（Bonferroni t 检验）（图 2）。

[0110] III. 评价芬太尼乳液制剂的中枢神经系统介导的副作用

[0111] A. 斯特劳布举尾反应

[0112] 当给予小鼠阿片类物质时，它们的尾部竖起，并趋向于嘴侧（Rostrally）。这种反应被称作斯特劳布举尾反应，并且可以由中枢神经系统（尤其是脊髓）介导。在以 30 和 50 $\mu\text{g/ml}$ 的剂量试验的小鼠中，Fentanest™ 引起斯特劳布举尾反应（表 5）。相比较而言，注射 30 和 50 $\mu\text{g/ml}$ 剂量的芬太尼乳液 A 之后，斯特劳布举尾反应的发生率降低（表 5）。在斯特劳布举尾反应的持续时间方面观察到类似的结果（图 4）。

[0113] 表 5：芬太尼制剂引起的斯特劳布举尾反应

[0114]

浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	观察的小鼠	响应者 (%) Fentanest™	响应者 (%) 乳液 A
0	6	0 (0)	0 (0)
10	6	3 (50)	2 (33)
30	6	5 (83)	2 (33)
50	6	6 (100)	4 (80)

[0115] B. 运动活动效果

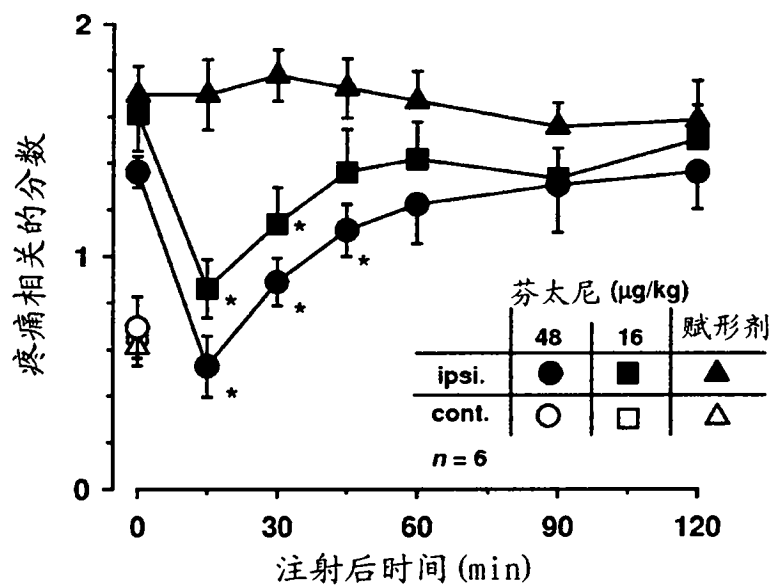
[0116] 当给予小鼠高剂量的阿片类物质时，通过阿片类物质对中枢神经系统的作用，增加运动活动。这种运动活动的增加可以通过单向运动活动（即，环绕行为）的增加来观察。30 和 50 $\mu\text{g/ml}$ 剂量的 Fentanest™ 可以显著地增加运动活动，但在 10 $\mu\text{g/ml}$ 的剂量下没有显著的效果（图 5）。与 Fentanest™ 相比，给予芬太尼乳液 A 之后，运动活动的增加比降低（图 6）。将 Fentanest™ 和芬太尼乳液 A 的效果进行比较，如图 7 所示。

[0117] C. 讨论

[0118] 由于斯特劳布举尾反应和运动活动增加可以主要通过中枢神经系统介导，所以，从该结果可认为芬太尼制剂具有中枢神经系统介导的副作用。与 Fentanest™ 相比较，芬太尼乳液 A 的中枢神经系统介导的副作用比 Fentanest™ 所造成的副作用的严重性更小。对于芬太尼乳液 A 来说，在小鼠中，斯特劳布举尾反应的发生率和环绕行为的持续时间显著地更少。

[0119] 尽管为了清楚理解而通过举例说明和实施例已经相当详细地描述了前述发明，但在不背离附加权利要求的精神或范围的条件下，可以按照本发明的教导进行某些变化和修饰，这对本领域普通技术人员是显而易见的。

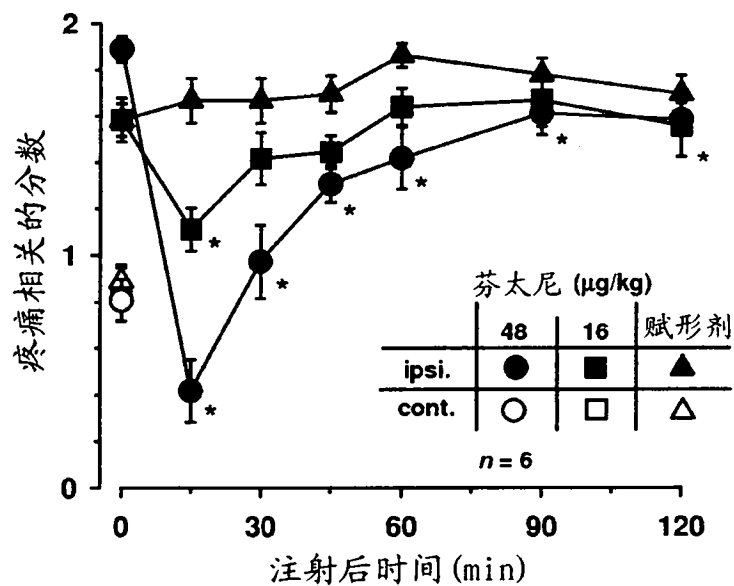
[0120] 相应地,前面仅仅解释了本发明的原理。应理解,本领域技术人员可以设计出将本发明的原理具体化并且包括在其精神和范围之内的各种排列方式,虽然本文没有明确地描述或显示这些排列方式。此外,本文列举的所有实施例和条件性语言文字主要用来帮助读者理解本发明的原理和由发明人提供的推动技术发展的概念,而且不应该将其理解为局限于这种具体列举的实施例和条件。此外,在这里列举的本发明的原理、方面和实施方案以及其具体实施例的所有陈述包括其结构和功能的等效物。另外,这种等效物包括目前已知的等效物和将来研发的等效物,即,研发的可完成相同功能、与结构无关的任何要素。因此,本发明的范围不限于本文所显示和描述的示范性实施方案。相反,本发明的范围和精神是由附加权利要求具体表达的。

术后疼痛试验Fentanest™ (枸橼酸芬太尼注射剂)*相对于切口前, $p < 0.05$

(Friedman对ANOVA等级(ranks)进行了重复测定)

图 1

术后疼痛试验
芬太尼乳液A



* 相对于切口前, $p < 0.05$
(Friedman对ANOVA等级进行了重复测定)

图 2

Fentanest™ (枸橼酸芬太尼注射剂)和芬太尼乳液A抑制的疼痛强度
曲线下面的面积 (%Fentanest™)

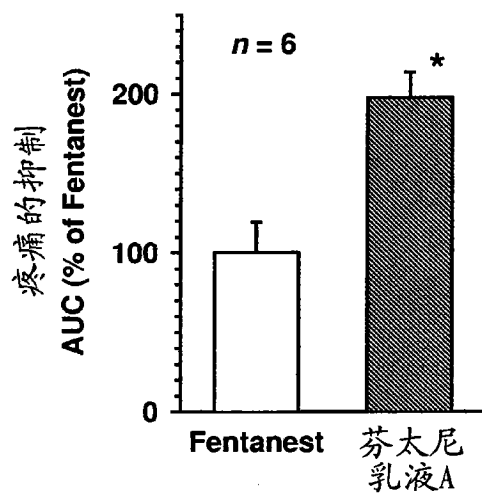


图 3

Fentanest™ 和芬太尼乳液A引起的斯特劳布举尾反应的持续时间

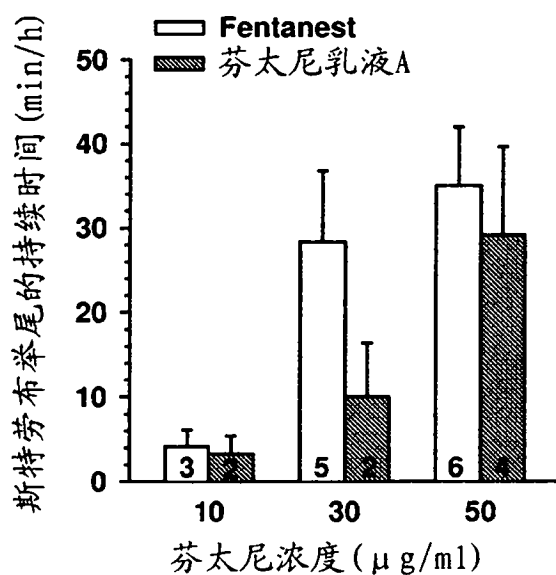


图 4

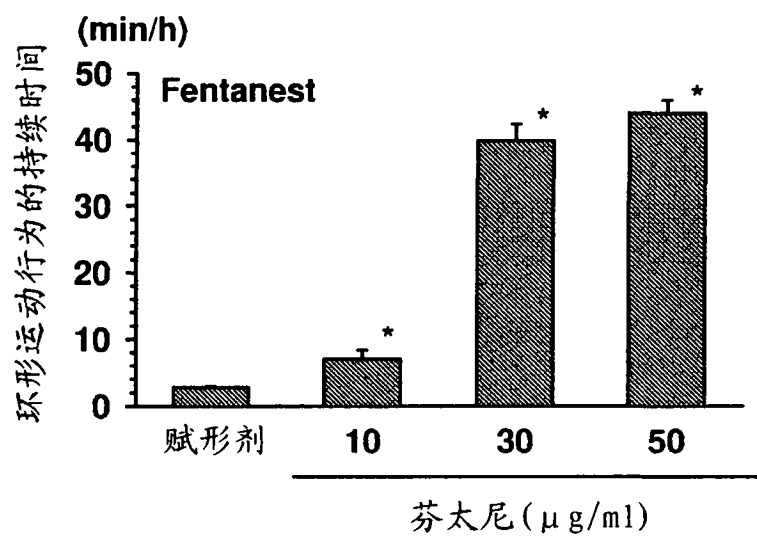
Fentanest™ (枸橼酸芬太尼注射剂) 的一个方向运动行为效果

图 5

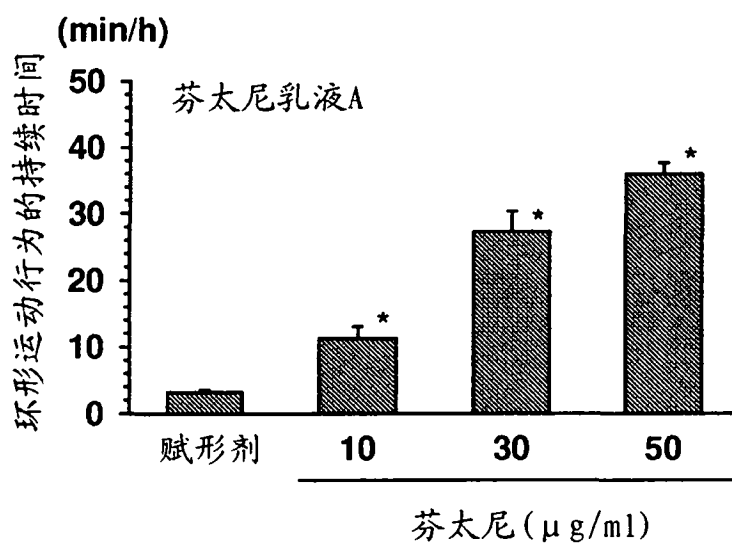
芬太尼乳液A的一个方向运动行为效果

图 6

给予Fentanest™ 和芬太尼乳液A之后的一个方向运动行为

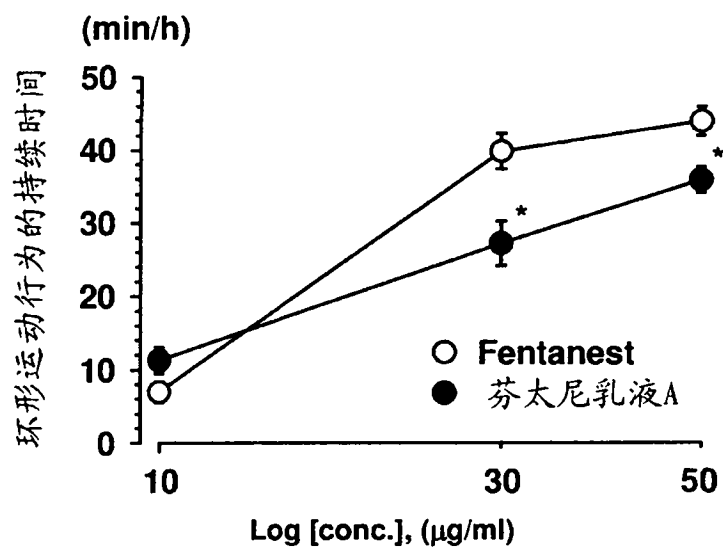


图 7