



(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 I413531 B

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：098115948

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K9/107 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/15 美國

61/053,571

2009/04/15 美國

12/424,382

(71)申請人：帝國製藥美國股份有限公司 (美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)

美國

泰科諾保健有限公司 (日本) TECHNO GUARD CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：鍋田喜一郎 NABETA, KIICHIRO (JP) ; 日比徹 HIBI, TORU (JP)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

(56)參考文獻：

US 2005/0054523A1

US 2006/0111382A1

WO 99/18967A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：7 共 0 頁

(54)名稱

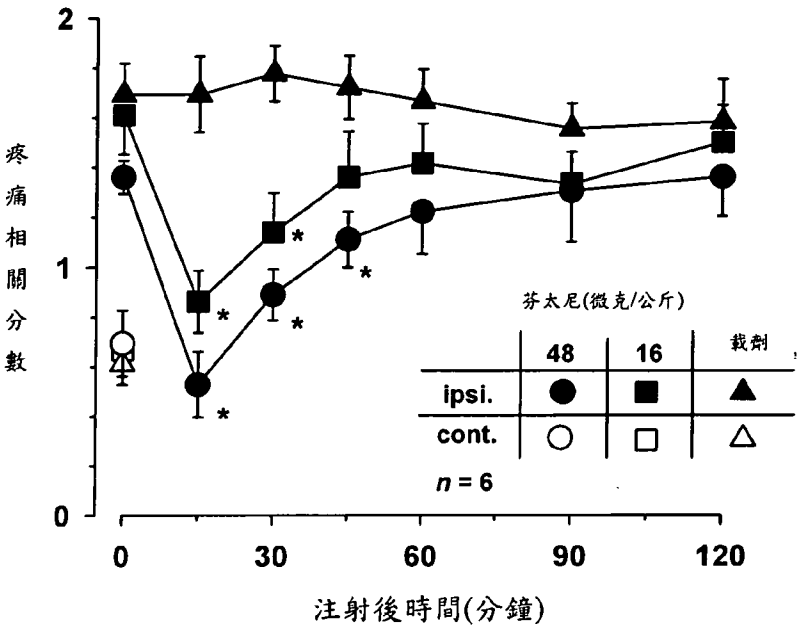
用於治療外科手術疼痛之麻醉乳液調配物

NARCOTIC EMULSION FORMULATIONS FOR TREATMENT OF SURGICAL PAIN

(57)摘要

提供治療生物體術後疼痛的方法和組成物。在本發明的方法中，藉由投與生物體有效量的麻醉乳液例如芬太尼乳液調配物以治療一主體的術後疼痛。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有麻醉活性劑、油、水和表面活性劑。亦提供製造本發明乳液調配物以及包含該乳液調配物之套組的方法。

Method and compositions of treating a subject for post-surgical pain are provided. In the subject methods, a subject is treated for post-surgical pain by administering to the subject an effective amount of a narcotic emulsion, e.g., fentanyl emulsion, formulation. In certain embodiments, the emulsion formulations include a narcotic active agent, oil, water and an surfactant. Also provided are methods of making the subject emulsion formulations as well as kits that include the emulsion formulations.



第 1 圖

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98115948

A61k 9/107 (2006.01)

※申請日：98.5.14

※IPC 分類：

A61k 31/435 (2006.01)

A61p 25/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療外科手術疼痛之麻醉乳液調配物

NARCOTIC EMULSION FORMULATIONS FOR TREATMENT
OF SURGICAL PAIN

二、中文發明摘要：

提供治療生物體術後疼痛的方法和組成物。在本發明的方法中，藉由投與生物體有效量的麻醉乳液例如芬太尼乳液調配物以治療一主體的術後疼痛。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有麻醉活性劑、油、水和表面活性劑。亦提供製造本發明乳液調配物以及包含該乳液調配物之套組的方法。

三、英文發明摘要：

Method and compositions of treating a subject for post-surgical pain are provided. In the subject methods, a subject is treated for post-surgical pain by administering to the subject an effective amount of a narcotic emulsion, e.g., fentanyl emulsion, formulation. In certain embodiments, the emulsion formulations include a narcotic active agent, oil, water and an surfactant. Also provided are methods of making the subject emulsion formulations as well as kits that include the emulsion formulations.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

修正頁
101年5月21日
補充 P.3-4

【發明所屬之技術領域】

相關申請案的交互參照

根據美國專利法第 119 條(e)項，本申請案宣稱擁有 2008 年 5 月 15 日提出之美國專利臨時申請序號 61/053,571 的優先權，藉由引述將其揭示併入於此。

摘要

提供治療一主體術後疼痛的方法和組成物。在本發明的方法中，藉由將有效量之麻醉性乳液例如芬坦尼乳液調配物投與至一主體以治療該一主體的術後疼痛。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有麻醉活性劑、油、水和表面活性劑。亦提供製造本發明乳液調配物的方法以及含有該乳液調配物的套組。

【先前技術】

緒言

疼痛可被定義為與實際或潛在組織損傷有關的不適感和情緒經驗。其為受生理和心理因素影響的一種複雜過程。疼痛係一種主觀的認知及許多看護人員未受過有效評估或治療疼痛的訓練。

每年有超過兩百萬人接受外科手術。術後疼痛(亦稱為開刀後疼痛)或發生於手術或創傷性損傷後的疼痛係一種嚴重及通常為難治療的醫療問題。

疼痛的位置通常在手術部位的附近。術後疼痛具有兩種重要臨床形態，亦即休息時疼痛或病人在不移動時的疼痛以及因運動(咳嗽/打噴嚏、起床、物理治療等)而加遽的機械性疼痛。大部分術後疼痛管理的主要問題為目前使用的藥物具有延遲復原、延長住院時間的顯著副作用以及使某些易受害群病人陷入嚴重併發症的危險。

用於治療術後疼痛的三類主要藥物為類鴉片止痛劑、局部麻醉劑以及非類固醇消炎止痛劑(NSAID)。類鴉片止痛劑和 NSAIDs 的兩種此類藥物一般為全身性投藥而局部麻醉劑(例如通道阻斷劑)則被用於手術中的局部投藥。

手術後通常不適合全身性投與用於舒緩疼痛的藥物。例如，手術後全身性投與類鴉片可能導致噁心、抑制腸道功能、尿滯留、抑制肺功能、心血管效應，和鎮靜。

一種已被用於術後疼痛治療的類鴉片止痛劑為芬太尼(fentanyl)。芬太尼係一種有效注射止痛劑 *N*-(苯乙基-4-哌啶基)丙醯苯胺的俗名。請看美國專利案 3,164,600。芬太尼係一種類鴉片激動劑以及具有類鴉片例如鴉片和甲哌立定(meperidine)的許多藥學效應。然而，比較這些類鴉片，芬太尼具有較低的催眠活性、不易誘發釋出組織胺，以及較短暫的呼吸抑制作用。市售的芬太尼可經由靜脈、頰內(經黏膜舌錠)和經皮投藥。

目前已發展出各種注射用芬太尼調配物。其一此類調配物為芬太尼檸檬酸鹽組成物，其在美國出售的商品為含

芬太尼有檸檬酸鹽、USP 注射用水和足量氫氧化鈉使 pH 上升至 6.5 的 SUBLIMAZE™。歐洲販售的商品為含有不同芬太尼檸檬酸鹽組成物之僅由芬太尼和 USP 注射用水所組成而無任何 pH 調整物質的 FENTANEST™。

儘管注射用芬太尼調配物的效用，此類調配物仍存在某些缺點。例如，注射用芬太尼調配物會導致不良中樞神經系統介導副作用例如呼吸抑制、催眠和暈眩。

因此，亟需發展一種如目前之有效注射用調配物但具有較低中樞神經系統介導副作用的注射調配物。

【發明內容】

發明之詳細說明

提供治療一主體術後疼痛的方法和組成物。在本發明的方法中，藉由將有效量之麻醉性乳液例如芬坦尼乳液調配物投與至一主體以治療該一主體的術後疼痛。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有麻醉活性劑、油、水和表面活性劑。亦提供製造本發明乳液調配物的方法以及含有該乳液調配物的套組。

在更詳細說明本發明之前，應瞭解本發明並非僅侷限於所述的特定具體例，因此其必然有許多不同的變化。由於本發明範圍僅限於申請專利範圍附件，因此亦應瞭解此處使用之名詞僅為說明特定具體例之用途而非為侷限性的用法。

當陳述一範圍內之值時，應瞭解除非另外明述該範圍

上下限間之值及該陳述範圍內的任何其他陳述值或居間值，否則其居間值之單位下限的十位數仍被包含於本發明的範圍內。這些較小範圍的上下限值可被獨立包含於較小範圍內，以及亦屬於本發明的範圍而其陳述範圍並無任何特殊的排除限制。當陳述範圍包含一或兩種限制值時，不包含其一或兩種限制值的範圍亦包含於本發明的範圍內。

此處以數值表示的某些範圍被冠以"約"的名詞。此處"約"一詞被用於提供其所前導之確實數目的字面上支援，以及接近或大約該前導數目的數目。在決定一數目是否接近或大約一特定引證數目時，該接近或大約的未引證數目可為一於本文中出現的數目而實質上相等於該特定的引證數目。

除非另有說明，否則此處使用之全部技術和科學名詞和熟習本技藝之人士對本發明領域內通常所瞭解的意義相同。雖然此處所述之任何類似或相同的方法和材料亦可被應用於本發明之實務或試驗中，但仍於下文中詳述其代表性方法和材料。

此專利說明書所引述的全部公開案及專利係將各獨立公告案或專利視為藉由引述被併入於此的明確及獨立敘述以及藉由引述被併入於此以便引述與該方法及/或材料有關的揭示和說明。任何引證之公開資料若已揭示於本申請日之前時，並不得因此推斷本發明已承認為瓢竊自先前的發明而喪失先於該公開資料的權利。此外，所述之公告日期可能和實際之公告日期有所不同，因此必需自行加以確認。

應注意除非本文中另有明述否則此處及申請專利範圍附件內所使用的單數型"a"、"an"和"the"包括複數的涵意。其進一步應注意申請專利範圍已排除任何選擇性的元件。依此，此聲明可做為所述專利申請元件有關之"專屬"、"唯一"等專有名詞之使用的前置基礎，或做為否定性的限制。

研讀此揭示內容之熟習本技術的人士將瞭解，此處所述和說明的各別具體例具有不同的組件和特性，其可輕易地和任何其他具體例分開或組合而不偏離本發明的範圍或精神。

在下列章節中首先更詳細說明用於該乳液調配物的乳液調配物和方法，接著概述用於製備該調配物的方法以及包含該調配物的套組。

麻醉乳液調配物

本麻醉乳液調配物含有麻醉活性劑。重要的麻醉活性劑為類鴉片受體激動劑。類鴉片受體激動劑包括鴉片和類鴉片。"鴉片"和"類鴉片"為大約同義的名詞其通常表示特徵為具有類似嗎啡之成癮或維持成癮性質或被轉變成具有此類成癮或維持成癮性質之藥物的一類麻醉性化合物。明確而言，"鴉片"表示含有基本嗎啡或蒂巴因(thebaine)構造及對任何或全部類鴉片受體亞型具有一些親和力的化合物。鴉片的實例為海洛因、丁丙諾啡(buprenorphine)和納曲酮(naltrexone)。
"類鴉片"係不含有基本嗎啡或蒂巴因構造及對任何或全部類鴉片受體亞型具有一些親和力的任何化合物、多肽或其他物質。鴉片和類鴉片的非專屬列表包括嗎

啡、海洛因、鴉片、古柯鹼、芬太尼、愛克哥寧(ecgonine)、蒂巴因等。市售的鴉片和類鴉片(及現有的舉例性商品)包括：阿芬太尼(Alfenta)、丁丙諾啡(Temgesic 或 Subutex)、卡芬坦尼(Carfenta)、可待因、二氫可待因、特培諾啡、愛托啡因(Immobilon)、芬太尼(Sublimaze 或 Fentanest)、海洛因、氫可酮(Vicodin)、氫嗎啡酮(Dilaudid)、LAAM(Orlaam)、左旋嗎啡喃(Levo-Dromoran)、甲哌立定(Demerol)、美沙酮(Dolophine)、嗎啡、納絡酮(Narcan)、納曲酮(Trexan)、 β -羥基 3-甲基芬太尼、羥可酮(Percodan)、羥嗎啡酮(Numorphan)、丙氧酚(Darvon)、瑞芬太尼(Ultiva)、舒芬太尼(Sufenta)、替利定(Valeron)和曲馬多(Ultram)。此定義包括取自任何來源包括天然化合物、合成化合物和半合成化合物的全部鴉片和類鴉片。此定義亦包括全部異構物、立體異構物、酯、醚、鹽，及此類異構物、立體異構物、酯和醚的鹽，當可能存在此類異構物、立體異構物、酯和醚時均屬於該特定的化學名稱。

由於此處所述的麻醉調配物為乳液，因此該調配物係一液體小球懸浮液於不混合第一液體之第二液體內的液體製劑。在某些具體實施例中，本乳液調配物含有麻醉活性劑、油、水和表面活性劑。該麻醉活性劑包括如上述的類鴉片，而在某些情況下該類鴉片包括芬太尼即 *N*-(苯乙基-4-哌啶基)丙醯苯胺。

本乳液調配物的一態樣為該乳液調配物含有一有效量的麻醉活性劑。有效量意指足以提供所欲效果的劑量。例

如，若該活性劑係麻醉劑時，則該有效量可提供所欲的麻醉效果。熟習本領域技術者將瞭解該有效量可視特定使用的活性劑、被治療之特定傷口等而定。本乳液調配物可有不同的麻醉活性劑用量，以及在某些具體實施例的範圍係從 0.01 至 100 毫克/毫升，例如 0.1 至 50 毫克/毫升及包含 0.1 至 10 毫克/毫升。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有一有效量的芬太尼。乳液調配物內的芬太尼可為游離鹼或其生理上可接受鹽，或其水合物。在某些具體實施例中，組成物內的芬太尼濃度為 0.05 毫克/毫升或更高，包括 0.1 毫克/毫升或更高，以及在某些具體實施例中為從 0.1 至 10 毫克/毫升，例如 0.1 至 2 毫克/毫升包括 0.1 至 1 毫克/毫升。

在某些具體實施例中，該乳液調配物為水和油的乳液。當該調配物為乳液時，其可混合兩種不可摻合(例如無法混合)的液體，其一液體(例如油或水)(分散相)被分散於另一液體(例如另外的油或水)(連續相)。乳液內的水可為任何習知的水，包括去離子水、注射用 USP 水(WFI)等。

本乳液調配物的某些具體實施例中亦存在水。可使用生理上可接受的油包括，但不侷限於：源自天然植物油和脂的簡單脂質、衍生脂質、複合脂質；動物油和脂和礦物油，或其混合物。在某些具體實施例中，該油包括但不侷限於大豆油、橄欖油、芝麻油、蓖麻油、玉米油、花生油、紅花子油、葡萄籽油、桉葉油、中鏈脂肪酸酯、低鏈脂肪酸酯等。重要的動物油和脂包括，但不侷限於魚肝油、海

豹油、沙丁魚油、二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸。重要的礦物油包括，但不侷限於液體石蠟(例如衍自 *n*-烷烴的油)、萘油(例如基於環烷烴的油)和芳香油(例如基於芳族烴的油)。可使用其一或組合多於一種的這些油類。例如，本乳液調配物的一些具體實施例含有大豆油、橄欖油、芝麻油，或其組合。其他具體實施例含有大豆油、橄欖油，或其組合。在某些具體實施例中使用高精煉油和脂。在一些情況下，乳液調配物內油用量範圍為從 0.05 至 200 毫克/毫升，例如 1 至 200 毫克/毫升及包括 10 至 100 毫克/毫升。

本乳液調配物的某些具體實施例亦存在表面活性劑。醫藥調配物可使用任何表面活性劑類型的表面活性劑包括，但不侷限於磷脂、精煉磷脂、非離子表面活性劑，或其混合物。精煉磷脂包括磷酯醯肌醇、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸，及以神經鞘磷脂與磷脂醯膽鹼作為主要成分。例如，精煉磷脂包括蛋黃磷脂和大豆磷脂。重要的非離子表面活性劑包括，但不侷限於聚乙二醇、聚氧化烯烴共聚物 and 山梨糖醇脂肪酸酯。可使用其一或組合多於一種的這些表面活性劑。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有表面活性劑，例如使用精煉磷脂。在一些情況下，該乳液調配物含有源自以磷脂醯膽鹼作為主要成分之卵黃或大豆的精煉或氫化磷脂質。本乳液調配物內油和表面活性劑的組合比例祇要可獲得膜乳劑並無特殊的限制。因此，可有不同含量的表面活性劑，其在某些具體實施例中的範圍為從 0.1 至 50 毫克/毫升，例如 0.1 至 25 毫克/毫升包括

1 至 20 毫克/毫升。

本乳液調配物的某些具體實施例亦含有一或多種的促乳化劑。用於醫藥調配物的任何類型脂肪酸可被用作為促乳化劑。最重要者為含有 6 至 22 個碳原子的脂肪酸。可使用天然或合成及飽和或不飽和脂肪酸包括，但不侷限於硬脂酸、油酸、亞麻仁酸、棕櫚酸、次亞麻仁酸、肉豆蔻酸等。在某些具體實施例中，該乳液調配物含有精煉脂肪酸，例如油酸。乳液調配物內促乳化劑用量範圍為從 0.1 至 10 毫克/毫升，例如從 1 至 5 毫克/毫升。

此外，該乳液調配物具有生理上可接受 pH。在某些具體實施例中，該乳液調配物的 pH 範圍為從 3 至 8，例如從 5 至 7.5 包括從 6 至 7。在一些實例中，該乳液調配物含有 pH 調節劑。重要的 pH 調節劑包括，但不侷限於氫氧化鈉、鹽酸、磷酸緩衝液、檸檬酸緩衝液等。例如，該乳液調配物的 pH 可藉由加入適量的 pH 調節劑被調整至所欲的範圍。

存在於調配物內的其他添加物包括安定劑例如，但不侷限於甘油、丙二醇、聚乙二醇(例如具有 400 或以下的平均分子量)、D-葡萄糖和麥芽糖。此類物質於本乳液調配物內的含量範圍為從 0.1 至 50 毫克/毫升，例如 1 至 25 毫克/毫升。

含芬太尼之本發明乳液調配物的藥效與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物(0.1 毫克/2 毫升，供應自日本東京 Sankyo 公司)比較更強。較 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽

注射調配物更強效的重要乳液調配物例如芬太尼乳液 A 將說明於下列的實驗章節。投藥後在各種時間點藉由比較 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物與此處所述乳液(例如芬太尼乳液 A)的疼痛抑制程度(例如疼痛相關分數)可測定其藥效。在某些具體實施例中，此處所述乳液調配物至少具有與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物相同的效力。例如，該乳液調配物具有 5% 或更高，例如 10% 或更高包括 15% 或更高於 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物的效力。在某些具體實施例中，Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物和芬太尼乳液 A 如第 1 和 2 圖所示在投藥 15 分鐘之後分別可抑制 61% 和 78%，以及在投藥 30 分鐘之後分別可抑制 35% 和 49% 的疼痛強度(例如疼痛相關分數)。此外，在一些實例中，以曲線下面積表示該疼痛程度(例如疼痛相關分數)時芬太尼乳液 A 與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較可降低 50% 或更高，例如 75% 或更高，包括 100% 或更高。在一些實例中，以曲線下面積表示該疼痛程度時芬太尼乳液 A 與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較如第 3 圖中所示可降低兩倍。

在某些具體實施例中，與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較此處所述乳液調配物可降低中樞神經系統介導的副作用。藉由比較乳液調配物與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物之間的斯氏舉尾反應發現可降低中樞神經系統介導的副作用。小白鼠的斯氏舉尾反應係一種鼠尾的 S-形背屈，其可被用作為類鴉片的敏感和特定生物檢

測法。斯氏舉尾反應係藉由腰骶脊髓相齊之骶尾骨背肌的類鴉片作用所介導。在某些實例中，與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較此處所述乳液調配物可降低斯氏舉尾反應的發生率。例如，與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較如表 5 所述在投與 30 微克/毫升劑量芬太尼乳液 A 之後其利用下述實驗章節之檢測計劃所測得的小鼠斯氏舉尾反應為 50% 或更低，例如 33% 或更低。在某些實例中，芬太尼乳液 A 與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較如第 4 圖所述其斯氏舉尾反應的降低時間為 80% 或更低，例如 75% 或更低，包括 36% 或更低。

此處所述乳液調配物當與 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物比較時亦具有可降低大腦介導的副作用(例如單向活動力如圓周運動行為)。例如，投與 30 微克/毫升的 Fentanest™ 芬太尼檸檬酸鹽注射調配物或芬太尼乳液 A 之後利用下述實驗章節之檢測計劃所測得圓周運動行為的時間如第 5 和 6 圖所示分別為 40 和 27 分鐘。在某些具體實施例中，投與本乳液調配物之後該圓周運動行為的時間為 40 分鐘或更低，例如 35 分鐘或更低包括 30 分鐘或更低。

本發明乳液調配物的其他特徵為儲存安定性。儲存安定性意指該組成物可被長期儲存而不明顯造成活性劑的分離及/或活性降低。在某些具體實施例中，本發明組成物當儲存於 25°C 時可被安定保存 6 個月或更長，例如 1 年或更長包括 3 年或更長等。”不明顯降低活性劑的活性”一詞意指在儲存期結束時與活性劑開始儲存時的活性比較僅降

低 10%或更低，例如 5%或更低包括 3%或更低。

以麻醉乳液調配物治療術後疼痛的方法

如上所述，提供治療一主體術後疼痛的方法。”術後疼痛”(亦稱為”開刀後”或”創傷後疼痛”)指產生或導因於一個體組織之外部創傷例如割傷、刺傷、切傷、撕裂傷或傷口的疼痛(包括導因於全部侵入性或非侵性的外科手術者)。此處”術後疼痛”不包括無外部物理性創傷的疼痛。在一些具體實體例中，術後疼痛係內部或外部疼痛，以及意外(如創傷性傷口)或刻意(如手術刀傷)造成的傷口、割傷、創傷、撕裂傷或切傷。此處的”疼痛”包括傷害和感覺性的疼痛，以及利用疼痛分數和其他方法例如以技術中的習知方法可客觀和主觀地測定疼痛。此處術後疼痛包括異常疼痛(即由通常不引起疼痛之刺激所造成的疼痛)和痛覺過敏(即增加對正常疼痛之刺激的反應)，換言之其可為熱性或機械性(觸覺)。在一些具體實施例中，該疼痛的特徵為熱敏度、機械敏度及/或休息時疼痛(例如無外部刺激時的持續性痛)。在一些具體實施例中，該術後疼痛包括機械誘發疼痛或休息時疼痛。在其他具體實施例中，該術後疼痛包括休息時疼痛。該疼痛可為原發性(例如直接導因於致痛事件)或次發性疼痛(例如與疼痛有關但非直接導因於致痛事件)。

因此，在一態樣中，提供治療一主體術後疼痛的方法其包括投與有效量麻醉活性劑的乳液調配物。在一些具體實施例中，該術後疼痛包括一或多種：異常疼痛、痛覺過

敏、熱誘發疼痛、機械誘發疼痛，或休息時的疼痛。舉例而言，術後疼痛可包括機械誘發疼痛及/或休息時的疼痛。在一些實例中，該術後疼痛包括休息時的疼痛。”治療”或”處理”意指至少抑制或緩解影響該一主體之有關疼痛的症狀，該抑制和緩解廣義指至少疼痛參數如伴隨該疼痛之症狀的幅度。因此，治療亦包括完全抑制疼痛例如避免發生或停止如結束疼痛而使該一主體不再感覺疼痛。因此，治療包括預防和處理一疼痛狀態。在某些具體實施例中，異常疼痛可被抑制、緩解及/或避免，以及在一些具體實施例中，痛覺過敏可被抑制、緩解及/或避免。在一些實例中，該疼痛為慢性疼痛。在其他實例中，該疼痛係於、鄰接及/或接近一或多處外部創傷、傷口或切傷的部位。

本發明方法的另外態樣包括藉由投與一主體乳液調配物以緩解及/或預防術後疼痛的形成或惡化。在某些具體實施例中，在發生外部創傷、傷口或切傷例如手術之前投與該乳液調配物。例如，該乳液調配物在發生外部創傷、傷口或切傷例如手術之前 30 分鐘、1、2、5、10、15、24 小時或甚至更長例如 1 天、數天，或甚至 1、2、3 週或更長時間投與該乳液調配物。在其他具體實施例中，在發生外部創傷、傷口或切傷的手術或事件的期間及/或之後投與該乳液調配物。在一些實例中，在發生外部創傷、傷口或切傷的手術或事件之後 1、2、3、4、6、8、12、24、30、36 小時或更長時間投與該乳液調配物。

在執行本方法時，可經由腸道外將此處揭示的乳液調

配物投與至該一主體。”腸道外投藥”意指藉由消化道之外的途徑將一定量的乳液調配物投與至該一主體，例如受術後疼痛之苦的病人。腸道外投藥的實例包括，但不侷限於肌肉注射、靜脈注射、經皮吸收、吸入等。在某些具體實施例中，腸道外投藥係藉由注射用裝置的注射。被投與至一主體的乳液調配物用量視許多因素而定，例如病人體質、先前的鴉片治療、疼痛性質等。在某些具體實施例中，活性劑每次投藥的劑量範圍為從 10 至 250 微克/劑，例如 10 至 150 微克/劑包括 25 至 100 微克/劑。已發展出用於乳液調配物的劑量指引以及熟練本領域之技術者可遵循該指引使用本發明的乳液調配物。

本發明方法的其他態樣包括增加疼痛閾值的方法。此處”增加疼痛閾值”指降低要消除及/或減少手術、切傷、創傷或傷口有關的疼痛(包括降低、消除及/或減少對疼痛的主觀感覺)。在又另一態樣中，本發明方法可促進手術的恢復以及促進傷口、創傷性損傷及/或切傷的恢復。

需瞭解其雖然通常係針對術後疼痛的治療或預防，但是該乳液調配物亦可在發生高危險外部創傷(例如一撞擊)、損傷或傷口的活動之前被投藥。如熟習本領域之技術者所瞭解，高危險外部創傷、損傷或傷口的活動包括危險性職業、戰鬥及/或運動。

在某些具體實施例中，本方法包括診斷步驟。可利用任何習知的方法診斷一個體是否需要使用本發明的方法。此外，可能事先已得知該個體需利用本發明的方法，例如

已受到本目標疾病狀況的困擾或在進行本發明方法之前已得知處於目標疾病狀況的危險。

本領域中已建立極為完善的疼痛診斷或評估。可根據客觀的方法進行評估，例如行為觀察如對刺激的反應、臉部表情等。亦可根據主觀的方法進行評估，例如利用各種疼痛量表評估病人疼痛的特性。請看例如 Katz 等人，*Surg. Clin. North Am.* (1999) 79(2): 231~52; Caraceni 等人，*J. Pain Symptom Manage* (2002) 23(3): 239~55。

亦可藉由緩解時間過程定性疼痛的緩解。因此，在一些具體實施例中，於 1、2 或數小時(以及在一些具體實施例中，最長至約 12~18 小時)之後主觀或客觀地觀察疼痛的緩解。在其他具體實施例中，手術(或與傷口或創傷有關活動)後 24、36、48、60、72 小時或更長時間主觀或客觀地觀察疼痛的緩解。

製備方法

利用任何習知的乳化法可製備本發明的乳液調配物。在某些具體實施例中，該製備方法包括混合一活性劑、水和油，以及乳化該混合物。例如，可將注射溶劑如 WFI 加入適當油的均質混合物。最初，可概略地乳化該混合物。例如，概略地乳化可使用均質機(Mizuho 工業公司)或高柔性分散機(SMT)。混合物被概略乳化之後，該混合物可利用例如高壓乳化機被細乳化。就細乳化而言，可使用高壓均質機例如 Gaulin 均質機(APV-SMT)和微噴均質機(麻州

Newton 市 Microfluidics 公司)。此外，就細乳化而言，可藉由乳化機在 500 至 850 公斤/平方釐米壓力之下將乳液調配物處理一次以上，例如 2 至 50 次如 5 至 20 次。可在室溫或低於室溫的溫度下進行該製備方法。在某些具體實施例中，該製備方法包括以氮氣淋洗該乳化機。

實用性

本發明的乳液調配物和方法可被用於各種的應用上，包括預防或治療術後疼痛。因此，本發明的乳液調配物和方法可有效用於治療、延遲形成及/或預防一主體包括人和非人類之全部哺乳動物，包括肉食性動物(例如犬和貓)、嚙齒類動物(例如小白鼠、天竺鼠和大鼠)、兔形目(例如兔子)和靈長類動物(例如人、黑猩猩和猴子)的手術後疼痛。在某些具體實施例中，該一主體為例如人類的病人。此外，本發明的乳液調配物和方法可被用於組織內部或外部具有切、刺或撕裂之傷口的個體。此類切割傷可發生在意外的創傷性傷或刻意造成的手術傷口。

套 組

亦提供可用於執行如上所述之本發明方法的套組。例如，執行本發明方法的套組包含一定量標示單劑量例如安瓿或多劑量型的乳液調配物。依此，在某些具體實施例中，該套組包含一或多單位劑量(例如安瓿)的乳液調配物。此處“單位劑量”指適合作為人類和動物體單一劑量的物理分開單位，各單位內含有足以產生所欲效應的一預設量乳液

調配物。乳液調配物之單位劑量的數量視各種因素而定，例如特定使用的活性劑、欲達到的效應以及該活性劑在動物體內的藥效。在又另一具體實施例中，該套組可包含單一多劑量的乳液調配物。

除了上述的元件之外，本發明之套組可進一步包含用於執行本方法的說明書。這些說明書以各種的方式出現於本發明的套組，其在套組內可出現一或多次。這些說明書的其一形式為印刷於適當媒體或基質的資訊，例如在套組包裝內、藥品說明書內等的一或多張印有資訊紙張。該說明書可被儲存於記錄該資訊的一電腦可讀取媒體例如磁碟、光碟、數位化光碟(DVD)等內。該說明書可被置於網站上而可在遠端經由網路取得該資訊。亦可使用其他習知的方法及被包含於套組內。

下列實施例可提供熟習此項技術者有關製造和使用本發明的完整揭示及說明，並且非擬限制發明者所認定的發明範圍亦非表示本發明僅侷限於下述的實驗。雖然已努力確保所使用數字(例如，數量、溫度等)的準確度，但一些實驗仍可能發生某些錯誤和偏差。除非另有說明否則其單位為重量單位、溫度為攝氏($^{\circ}\text{C}$)，以及壓力為在或接近大氣壓。

【實施方式】

實 驗

I. 芬太尼乳液調配物及製備

A. 調配物

(乳液，250 毫升)

表 1：油相的成分

	乳液 A
大豆油	25 克
精煉蛋黃磷脂	4.5 克
油酸	0.6 克

表 2：水相(甘油液)的成分

	乳液 A
甘油	5.52 克
純水	200 毫升

B. 製備芬太尼 A 的程序

將油相成分加入燒瓶內及在 7,000 rpm 攪拌下加熱至 60°C 以溶解該成分。

加入 25 毫克芬太尼及攪拌(此過程約需 10 分鐘)。

將 50 毫升甘油液逐滴加入混合物及在 10,000 rpm 攪拌 10 分鐘。

將溶液置入可拆式燒瓶內。加入剩餘的甘油液同時在 12,000 rpm 的乳化機內攪拌 30 分鐘。

加入純水而使乳液至 250 毫升的總體積。

該乳液被乳化 20 次同時以 650 巴壓力的高壓乳化機 LAB-1000(APV，丹麥)冷卻該混合物。

若乳液的 pH 在 6 和 7 之間時不需再調整。否則，以鹽酸溶液或氫氧化鈉溶液調整 pH。此實驗的 pH 為介於 6.3 和 6.7 之間因此不需調整。

在高壓乳化之後，過濾該乳液(0.4 微米孔徑)及將該乳液加入小玻璃瓶內同時加入氮氣。

藉由高壓蒸汽滅菌器(121°C，10 分鐘)進行玻璃瓶的滅菌。

滅菌之後，冷卻和儲存該玻璃瓶。

利用光校正法以 Zetasizer 3000HS(Malvern 儀器公司，英國 Worcestershire 市)測定滅菌樣本的平均粒徑。

II. 芬太尼調配物的術後疼痛檢測

測定 Fentanest™和芬太尼乳液 A 對小白鼠術後疼痛的止痛效應。

A. 材料和方法

動物

使用雄性 C57BL/6Cr 小白鼠

測試劑

- 1) Fentanest™注射液(檸檬酸芬太尼，0.1 毫克/2 毫升芬太尼)
- 2) 芬太尼乳液 A(0.1 毫克/毫升芬太尼；平均粒徑=181 奈米)

投藥

以適當溶劑製備各調配物。以每 10 克體重 0.05 毫升的劑量進行各調配物的靜脈注射。

術後疼痛模型的準備

在戊巴比妥(50 毫克/公斤，腹腔)麻醉之下從跟部至趾尖切開約 1 釐米的傷口。以不銹鋼解剖刀在皮膚、膜和肌肉切開 1 釐米的另一傷口，同時避開皮膚下的血管和神經。以 7 號縫線縫合該兩個傷口及以 isodine(Meiji Seika Kaisha 公司，日本東京市)消毒該傷口。

術後疼痛檢測

利用後肢對機械刺激的反應作為術後疼痛的指標。測定後肢的術後疼痛(即傷口區的同側和對側)。使用 1.6 毫牛頓(mN)強度的 Von Frey 纖維絲(North Coast Medical，美國加州 San Jose 市)進行測定。在後肢足底施用 Von Frey 纖維絲之後，將反應分成三級(0=無反應；1=後肢抬起；2=擺動後肢及舐吮該後肢)。施予 Von Frey 纖維絲的刺激時需避開傷口區。將此程序重複六次及以其平均作為疼痛反應分數。

在盲目方式下進行術後疼痛的測定；實驗者已知全部製劑含有芬太尼但並不知道製劑特性上的差異。

B. 結果

摘要

發現在投藥後 15 分鐘達到劑量依賴性抑制術後疼痛的高峰以及其藥效維持約 60 分鐘(第 1 和 2 圖)。在劑量 16 微克/公斤和 48 微克/公斤的 Fentanest™注射液和芬太尼乳液 A 測試組可發現明顯的術後疼痛抑制作用(第 1 和 2 圖)。

比較投與芬太尼或調配物之後的抑制效應

投與 Fentanest™注射液和芬太尼乳液 A 之後發現其抑

制效應(重複測量雙因子變異數分析)並無差異(表 4)。投藥後 60 分鐘觀察的曲線下面積(單因子變異數分析)無明顯差異(第 3 圖)。

表 4：重複測量雙因子變異數分析

	P	F
治療(主效應)	2.141	0.127
治療 x 次(相互作用)	0.447	0.9737

	p<0.05
檸檬酸芬太尼注射液 對乳液 A	無

投藥後 15 分鐘比較 Fentanest™注射液和芬太尼乳液 A 之間的抑制效應發現無明顯差異(第 1 和 2 圖)。然而，與對照標準品比較發現芬太尼乳液 A 調配物具有實質上的抑制效應(Bonferroni t-檢定法)(第 2 圖)。

投藥後 30 分鐘比較 Fentanest™注射液和芬太尼乳液 A 之間的抑制效應發現無明顯差異(第 1 和 2 圖)。然而，與對照標準品比較發現芬太尼乳液 A 調配物具有持續性藥效(Bonferroni t-檢定法)(第 2 圖)。

III. 評估芬太尼乳液調配物的中樞神經系統介導副作用

A. 斯氏舉尾反應

當小白鼠給予類鴉片時其尾部豎立及傾向鼻端。此反應被稱為斯氏舉尾反應以及可能經由中樞神經系統特別是脊髓所介導。小白鼠試驗中 30 和 50 微克/毫升的 Fentanest™

可誘發斯氏舉尾反應(表 5)。對照之下，注射 30 和 50 微克/毫升的芬太尼乳液 A 之後斯氏舉尾反應的發生率較低(表 5)。在斯氏舉尾反應時間的觀察中可發現類似的結果(第 4 圖)。

表 5：芬太尼製劑誘發的斯氏舉尾反應

濃度(微克/毫升)	觀察小鼠	反應率(%) Fentanest™	反應率(%) 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)

B. 活動力效應

當小白鼠給予高劑量類鴉片時可經由中樞神經系統的類鴉片作用增加其活動力。可藉由單向活動力(即圓周運動行為)的增加觀察活動力的增加。30 和 50 微克/毫升的 Fentanest™可明顯增加活動力，但是在 10 微克/毫升時則無明顯效應(第 5 圖)。投與芬太尼乳液 A 之後其活動力的增加較投與 Fentanest™時為低(第 6 圖)。Fentanest™和芬太尼乳液 A 的比較示於第 7 圖。

C. 討 論

由於斯氏舉尾反應和活動力的增加主要係由中樞神經系統所介導，因此芬太尼製劑將會造成中樞神經系統介導的副作用。與 Fentanest™比較，芬太尼乳液 A 所造成中樞

神經系統介導副作用將低於 Fentanest™ 的嚴重性。芬太尼乳液 A 在小白鼠中有明顯較低的斯氏舉尾反應發生率和較短的圓周運動行為時間。

為清礎瞭解之目的上述發明雖然已藉由圖表及實施例進行詳細說明，但熟習本技藝之人士極明顯可藉由本發明之提示而進行某種程度的變化和修改，而其仍未偏離本發明之申請專利範圍附件的精神或範圍。

因此，前述內容僅說明本發明的原理。將瞭解熟習本領域之技術者可想出各種的安排其，雖然未明確描述或示於此，但可具體化本發明的原理及仍在其精神和範圍內。另外，此處所引述的全部實例和條件句主要擬幫助讀者瞭解本發明之發明者所提供的原理和概念以進一步瞭解本領域，以及被認為非僅侷限於此類特別引述的實例和條件。再者，此處所引述本發明的原理、態樣和具體實施例以及其特定實例的全部陳述均屬於其構造和功能上的相等物。此外，此類相等物擬包括目前已知相等物和將發展出的相等物，即不論構造而可執行相同功能的任何元件。因此，本發明的範圍非僅侷限於此處所示及描述的該舉例性具體實施例。反之，藉由下列的申請專利範圍附件更具體化本發明的範圍和精神。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係 Fentanest™ 於小白鼠體內之疼痛相關分數對時間的效應。 $*p < 0.05$ ，對開刀前(Friedman 重複測量 ANOVA 之等級)。

ipsi：ipsi-lateral，同側的；cont：contra-lateral，對側的。

第 2 圖係芬太尼乳液 A 於小白鼠體內之疼痛相關分數對時間的效應。 $*p < 0.05$ 對開刀前(Friedman 重複測量 ANOVA 之等級)。

ipsi：ipsi-lateral，同側的；cont：contra-lateral，對側的。

第 3 圖係 Fentanest™和芬太尼乳液 A 的疼痛抑制作用。該效應被表示為曲線下面積(%的 Fentanest™)。

第 4 圖係 Fentanest™和芬太尼乳液 A 所誘發之斯氏(Straub's)舉尾反應的時間。靜脈內投與 0.10 毫升體積的製劑。斯氏舉尾反應於投藥後觀察 1 小時以及加總其反應時間。結果以產生反應之動物的平均 $\pm$ 標準偏差表示。該圖欄內表示產生斯氏舉尾反應的動物數目。每組六隻動物被投與 Fentanest™或芬太尼乳液 A。

第 5 圖係 Fentanest™誘發的單向活動力(例如圓周運動行為的時間)。Fentanest™和載劑以 0.10 毫升體積被靜脈投藥。結果以六隻動物的平均 $\pm$ 標準偏差表示。 $*p < 0.05$ (Dunnett's 多重比較法)。

第 6 圖係芬太尼乳液 A 誘發的單向活動力(例如圓周運動行為的時間)。芬太尼乳液 A 和載劑以 0.10 毫升體積被靜脈投藥。結果以六隻動物的平均 $\pm$ 標準偏差表示。 $*p < 0.05$ (Dunnett's 多重比較法)。

第 7 圖係比較 Fentanest™和芬太尼乳液 A 誘發的單向活動力(例如圓周運動行為的時間)。結果以六隻動物的平均 $\pm$ 標準偏差表示。 $*p < 0.05$ (Dunnett's 多重比較法)。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

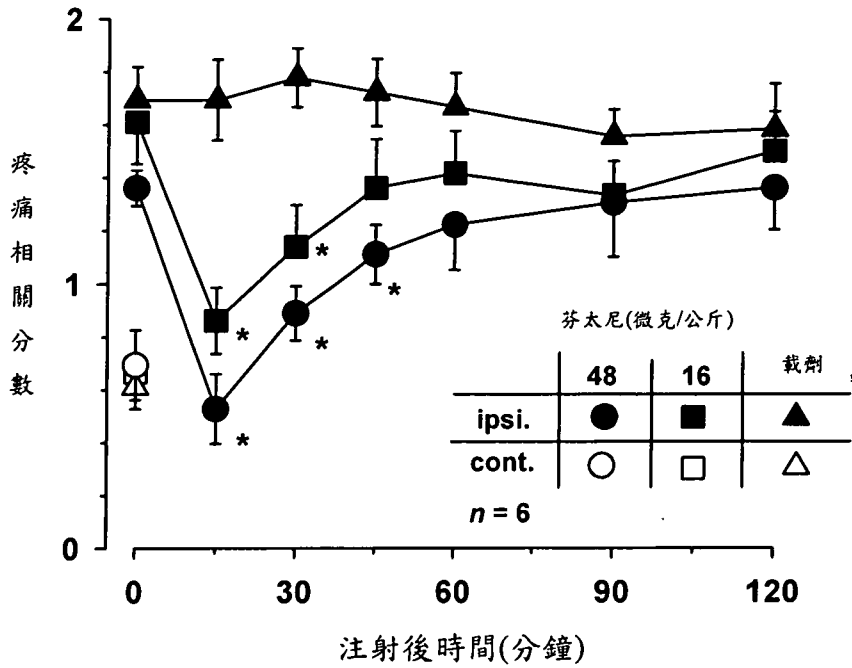
1. 一種乳液注射調配物，其含有：
芬太尼作為唯一活性藥劑；
油；
水；
表面活性劑，其係選自磷脂、精煉磷脂、非離子表面活性劑及其混合物；以及
促乳化劑，其係選自硬脂酸、油酸、亞麻仁酸、棕櫚酸、次亞麻仁酸、肉荳蔻酸及其混合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該芬太尼的存在量範圍係從 0.1 至 10 毫克/毫升。
3. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該油的存在量範圍係從 0.05 至 200 毫克/毫升。
4. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該表面活性劑係選自蛋黃磷脂或大豆磷脂。
5. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該促乳化劑係油酸。
6. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該乳液調配物進一步含有甘油。
7. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該乳液調配物具有與芬太尼檸檬酸鹽注射調配物相同的藥效。
8. 如申請專利範圍第 1 項之乳液注射調配物，其中該乳液調配物相較於芬太尼檸檬酸鹽注射調配物可降低中

樞神經系統介導的副作用。

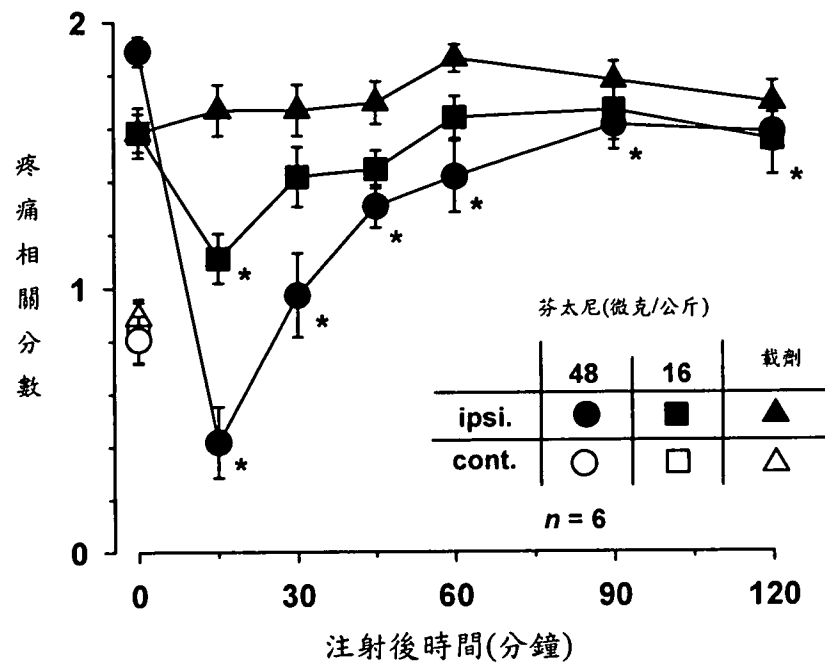
9. 一種如申請專利範圍第 1-8 項中任一項之乳液注射調配物於製造治療一主體之術後疼痛藥物的用途。
10. 一種含有如申請專利範圍第 1-8 項中任一項之乳液注射調配物的套組，
其中該套組包括該乳液調配物之量為二或多個單位劑量。

八、圖式：

1/7

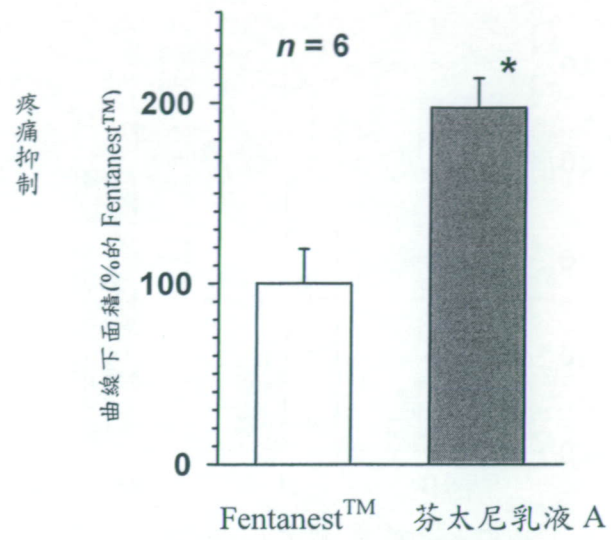


第 1 圖

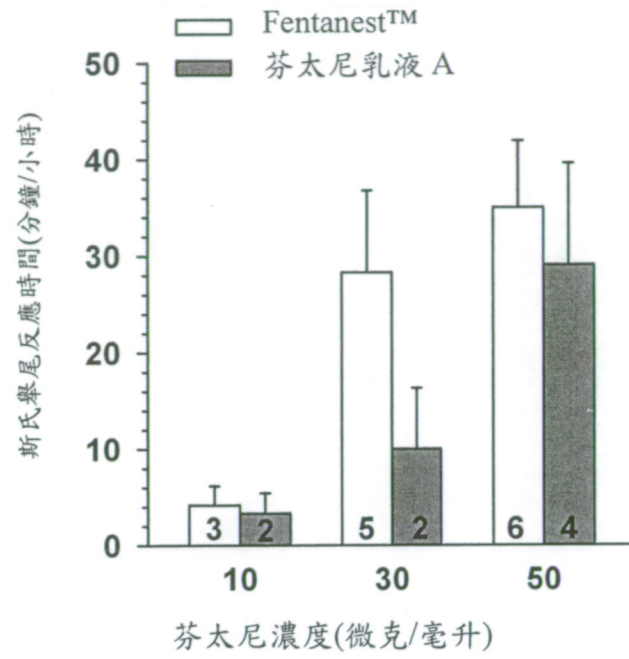


第2圖

3/7

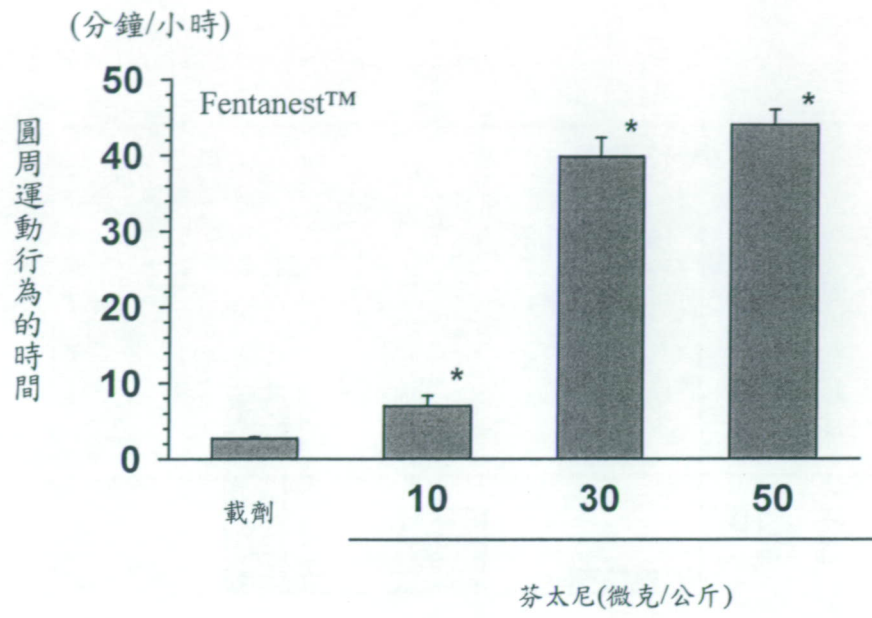


第 3 圖

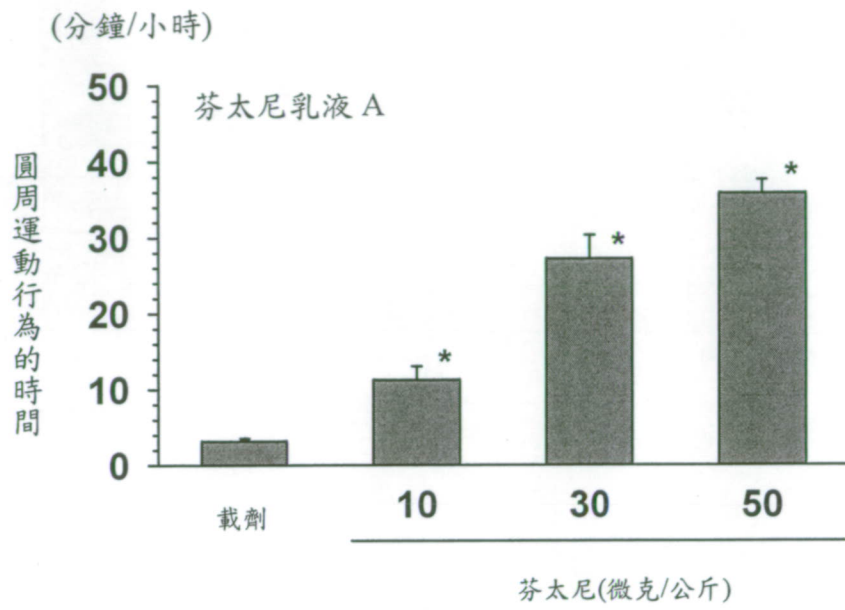


第 4 圖

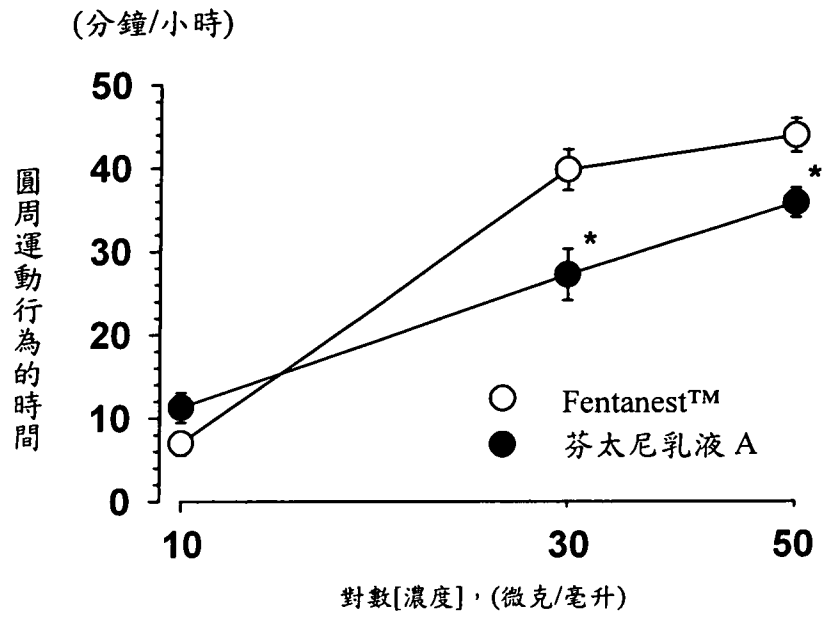
5/7



第 5 圖



第 6 圖



第 7 圖