

公告本

申請日期	86. 3. 31	Int. Cl ⁶
案 號	86104109	
類 別	A 61 k 31/35	

A4
C4

473386

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	具麻醉作用之新穎醫藥組合物
	英 文	"NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ANAESTHETIC EFFECT"
二、發明人	姓 名	1. 亞恩 布魯丁 2. 雷蒙 非尼斯 3. 拉斯 海傑 4. 亞德拉 尼魁斯特-麥爾 5. 瑪利亞 雪魯德
	國 籍	2. 加拿大 餘均瑞典
	住、居所	1. 瑞典蘇德塔傑市坎普維根路24號 2. 加拿大安大略省密西沙格市特羅卡郡1540號 3. 瑞典拉魯市漢默斯壯達普路5B號 4. 瑞典圖林市艾克斯維根路20號 5. 瑞典布魯瑪市泰克傑斯維根路12號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代 表 人 姓 名	克萊斯·威赫姆森

473386

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
瑞典 1996.4.12 9601421-2

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明係導向於新穎的醫藥組合物及其在治療上的用途，特別是作為麻醉劑使用於粘膜，特別是口腔內的粘膜上。

背景及前此技藝

據估計，約有10-13%的人口患有病理牙週袋的牙週病。為減少或控制此疾病並防止進一步牙週組織的破壞，牙週袋需重複地作牙齦下機械清除術/清潔。病人的牙週袋數目因袋深度測量的不同而不同。所有洗牙術中約有40%需作某種麻醉。

牙齒上及牙齦溝內細菌斑的累積導致週邊牙齦的發炎反應，而此發炎會向頂端擴散，使牙齒支撐損傷形成牙週袋。牙週袋的機械清除術的目的即在藉除去袋內的牙斑及結石以控制並阻止牙齒支撐的進一步被破壞。

多數的洗牙術係由保健員(hygienist)完成。與洗牙術聯合使用的麻醉技術的主要目的在作神經阻斷或浸潤。浸潤麻醉係單獨使用或與局部麻醉結合使用，多數是膠凍，膏或噴霧劑。但因滲透深度不足，或麻醉時間太短，及因為擴散、味道不佳等給予上的困難，現有的局部麻醉劑都缺乏效果。

歐洲專利244 118號揭示一種控制釋出的置入牙週袋內的藥物投送系統，此系統含多數分散的微粒，而此微粒係由含有藥物的控制速率的聚合物基質構成，微粒大小為10-500微米。歐洲專利241 174號也揭示一種控制釋出的

五、發明說明(2)

置入牙週袋內的藥物投送系統，此組合物含有平均大小為1-500微米的固體顆粒。但前此技藝專利所揭示的二種藥物投送系統係設計來用以給予長時間作用的藥物的。所以此歐洲專利244 118號及歐洲專利241 174號的藥物投送系統並不適用於小手術中的疼痛處理，小手術所需要的是作用快而短的。

所以本發明的問題是提供一種醫藥組合物，此組合物在局部給予後於洗牙或齒根磨平中能有效地解除疼痛。換言之，本發明目的在提供一種局部麻醉劑，可輕易地使用於口腔，更準確地說是使用於牙週袋。本發明的又一目的在提供一種作用快而又適於要作的不需不方便麻醉的手術的醫藥組合物。

本發明概述

上述問題可藉此新穎醫藥組合物解決，此組合物較佳是乳液形式，更佳是微乳液形式，含有以下成分：

- (i) 最終製成的組合物內有一或多種局部麻醉劑；
- (ii) 一或多種界面活性劑，其量足以產生均質調配物；及
- (iii) 水，加至100%重量比，以組合物總重量為基礎。

終組合物中的局部麻醉劑是一或多種本身為油體形式的局部麻醉劑，或是由二種或多種局部麻醉劑形成的低共熔混合物(eutectic mixture)。油相內的局部麻醉劑的量決定於調配物的pH值。

於本發明特佳實施例中，局部麻醉劑是利多卡因(lidocaine)鹼與丙胺卡因(prilocaine)鹼的低共熔混合物。

五、發明說明(3)

於本發明又一具體實施例中，低共熔混合物可由二種或更多種物質構成，其中此等物質之一是局部麻醉劑。

局部麻醉劑或局部麻醉劑混合物的量較佳是0.5-20%重量比，更佳是2-7%重量比，此重量比是以組合物總重量為基礎。

終組合物中的局部麻醉劑是非固體型式。

"界面活性劑"一詞意謂任何有加溶劑及/或乳化劑及/或增稠劑作用的劑，熱可逆膠凝性質。界面活性劑一詞也包括無熱可逆性質的增稠劑。如果組合物中只用一種界面活性劑，此界面活性劑必須小心選擇，其量也必須適宜，這樣它才有加溶劑及/或乳化劑二種作用，並有具熱可逆凝膠性質的增稠劑作用。如果組合物中有一種以上的界面活性劑，至少此等界面活性劑中的一種有熱可逆凝膠性質。界面活性劑的總量應能有效的產生均質性調配物。

界面活性劑較佳是選自非離子界面活性劑，更佳是選自此技藝已知的非離子含氧聚合物(poloxamer)。

含氧聚合物為親水環氧乙烷鏈與疏水氧化丙烯鏈的共聚物，其通式為 $\text{HO}-[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_a-[\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]_b-[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_a-\text{H}$ ，其中a及b分別代表親水及疏水鏈的數目。

藉了選擇適量的有親水及疏水性質的界面活性劑，與適量的局部麻醉劑或局部麻醉劑混合物相配合，可製成有適宜熱可逆凝膠性質的組合物，即此系統於室溫時粘性較低，但在使用於牙週袋內時組合物的粘性會增加。換言之，根據本發明的醫藥組合物於室溫時粘性較低。高於此溫時組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

合物較粘，這樣即可較長時間留於牙週袋內產生局部麻醉。此粘性的變化是因溫度而可逆的。

於本發明特佳具體實施例中，界面活性劑是一種或多種 Lutrol F68[®] (也稱作含氧聚合物 188，其中 $a=80$ ， $b=27$) 及 Lutrol F127[®] (也稱作含氧聚合物 407，其中 $a=101$ ， $b=56$)，其定義與 USP (1995) NF18，p. 2279 一致，Lutrol F68[®] 及 Lutrol F127[®] 都可由 BASF 購得。

於本發明又一具體實施例中是使用 Arlatone 289[®] 界面活性劑，也稱作聚氧乙烯氫化的蓖麻油，及 Adinol CT95[®]，此為 N-甲基 N-椰基牛磺酸鈉。

界面活性劑的總量較佳是組合物總重量的 50%。

此醫藥組合物的 pH 值用適宜的酸或鹼調整，使組合物的終 pH 為：

(A) $\text{pH} \geq [\text{pK}_a (\text{局部麻醉劑}) - 1.0]$ ，如果此組合物只含一種局部麻醉劑；或

(B) $\text{pH} \geq [\text{pK}_a (\text{具最低 } \text{pK}_a \text{ 值的局部麻醉劑}) - 1.0]$ ，如果此組合物含二種或多種局部麻醉劑。

pH 較佳是大於 7.5。

由於局部麻醉劑天然有令人不快的苦味，此醫藥組合物中可視需要加一或多種矯味劑。矯味劑的選擇是精於此技藝者所熟知的，但舉例言，可用任何水果味的矯味劑。

藉了局部使用於牙週袋內，局部麻醉局限於十分小的範圍，不會使其他軟組織，如舌，頰及唇被麻醉，而這種情形是一般浸潤麻醉常發生的。此組合物較佳是用鈍鉗使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5)

於牙週袋內，這樣可易於給予麻醉劑，也使病人較舒適。

本發明醫藥組合物開始作用時間快，由數秒至約5-15分鐘。開始作用時間較佳是數秒至約5分鐘。

有關乳液的定義，請參考Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design, 1988, p. 109-110, by ME Aulton。

根據本發明的醫藥組合物較佳是微乳液。所謂微乳液，意謂由水、油及兩親物構成，構成單一光學上各向同性的及熱動力學上安定的液體溶液(I. Danielsson and B Lindman, Colloids Surf. 3:391 (1981))。這提供油相的適量的局部麻醉劑，此麻醉劑又可迅速作用。組合物內不需加另外的油，因為活性成分本身已有油。另一優點是，在5-40°C的溫度範圍可製成熱動力學上安定的組合物。

根據本發明的醫藥組合物除用於口腔外，也可用作其他表面及/或腔的麻醉劑。所以此組合物可用於陰道，生殖器及直腸。

用於製備根據本發明的醫藥組合物的局部麻醉劑可選自任何局部麻醉劑。作為起始物料的局部麻醉劑較佳是非離子形式的。

於終組合物中，一部分局部麻醉劑或局部麻醉劑混合物係油體形式。此油體形式的局部麻醉劑的多少視組合物的pH而定。

目前已知的使用本發明的最佳方式是使用實例1組合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

製備方法

根據本發明的醫藥組合物可依下述步驟製備：

(i) 將局部麻醉劑與最小分子量的界面活性劑(如果使用一種以上的界面活性劑)共同溶化；

(ii) 在均質化過程中，將部分水加於溶化物(i)內，生成乳液濃縮物；

(iii) 如果使用一種以上的界面活性劑，將最大分子量的界面活性劑分散於水內；

(iv) 將步驟(ii)的乳液濃縮物及部分步驟(iii)的界面活性劑溶液徹底混合；

(v) 加適量的酸或鹼調整pH值；

(vi) 用水將重量調整至組合物最終重量。

在製成均質組合物前較佳是將組合物維持於5°C。

本發明詳述

今以下述實例詳細說明本發明，此等實例並非限制本發明。

實例 1	[% 重量比]
利多卡因	2.50
丙胺卡因	2.50
Lutrol F68 [®]	5.50
Lutrol F127 [®]	15.50

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

實例 2 [% 重量比]

利多卡因 2.50

丙胺卡因 2.50

Lutrol F68® 5.00

Lutrol F127® 16.25

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

實例 3 [% 重量比]

利多卡因 2.25

丙胺卡因 2.25

Lutrol F68® 3.5

Lutrol F127® 14.0

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

實例 4 [% 重量比]

利多卡因 2.25

丙胺卡因 2.25

Arlatone 289® 1.90

Adinol CT95® 0.07

Lutrol F127® 14.00

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

實例 5 [% 重量比]

利多卡因 2.25

丙胺卡因 2.25

Arlatone 289® 1.90

Adinol CT95® 0.16

Lutrol F127® 14.00

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

實例 6 [% 重量比]

利多卡因 2.25

丙胺卡因 2.25

Arlatone 289® 1.90

Adinol CT95® 0.28

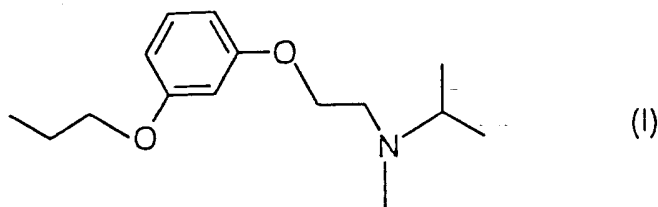
Lutrol F127® 14.00

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

實例 7 及 8

於實例 7 及 8 中，使用式(I)局部麻醉劑作為活性成分。



此化合物揭示於國際專利申請案SE96/01361號。

五、發明說明(9)

製成下述醫藥組合物。

<u>實例 7</u>	<u>[% 重量比]</u>
化合物(I)	2.5
Lutrol F127®	17.0
Lutrol F68®	5.5

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

<u>實例 8</u>	<u>[% 重量比]</u>
化合物(I)	2.5
Lutrol F127®	20.0
Lutrol F68®	5.5

純化水加至總重量的100%。

此組合物係依上述次序製備，pH值係以2M鹽酸調整。

生物研究

用鈍針將實例1醫藥組合物使用於人牙週袋，發生作用30-45秒後，已達滿意的麻醉效果，以進行洗牙。開始洗牙，注意洗牙所需時間。洗牙完了時，用視覺同位尺標(visual analogue scale, VAS)測量疼痛強度。麻醉效果期間為10-20分鐘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：具麻醉作用之新穎醫藥組合物)

本發明係有關新穎醫藥組合物，其含有一或多種呈油體形式的麻醉劑，一或多種界面活性劑，水及視需要加入的矯味劑。此新穎組合物有利於用為解除口腔內疼痛之局部麻醉劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

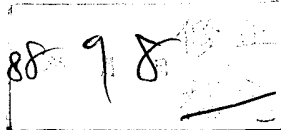
英文發明摘要(發明之名稱："NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION
WITH ANAESTHETIC EFFECT")

The invention is directed to a novel pharmaceutical composition comprising one or more local anaesthetics in oil form, one or more surfactants, water and optionally a taste masking agent. The novel composition is advantageously used as a local anaesthetic for pain relief within the oral cavity.

473386

第86104109號專利申請案
中文申請專利範圍修正本(88年9月)

A8
B8
C8
D8



六、申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，其包含：

- (i) 油體形式的一或多種局部麻醉劑；
- (ii) 一或多種界面活性劑，其總量可有效產生均質調配物；其中至少一種活性劑具有熱可逆膠凝性質；及
- (iii) 水；

其中該組合物係呈乳液或微乳液之形式，且具有熱可逆膠凝性質，以致該組合物於室溫時之粘性較施用於病患黏膜上時低。

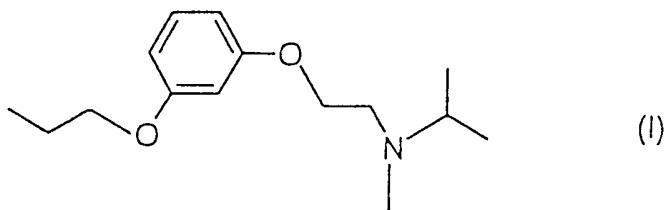
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其尚含有一或多種矯味劑。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該一或多種局部麻醉劑的含量佔組合物總重量的0.5-20重量%。
4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該一或多種局部麻醉劑或局部麻醉劑混合物的含量佔組合物總重量的2-7重量%。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該一或多種局部麻醉劑為局部麻醉劑的低共熔混合物。
6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該一或多種局部麻醉劑是利多卡因(lidocaine)與丙胺卡因(prilocaine)的低共熔混合物。
7. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該一或多種局部麻醉劑是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

六、申請專利範圍



8. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其界面活性劑總含量佔組合物總重量至高50重量%。
9. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中界面活性劑是非離子界面活性劑。
10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中界面活性劑是含氧聚合物(poloxamer)。
11. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其包含二種界面活性劑含氧聚合物188及含氧聚合物407。
12. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，係用於治療。
13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，係用為投藥於口腔粘膜上之局部麻醉劑。
14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其治療適應症為在進行洗牙時解除疼痛。
15. 一種製造根據申請專利範圍第1或2項醫藥組合物的方法，其中
 - (i) 將一或多種局部麻醉劑與分子量最小的界面活性劑(如果使用一種以上的界面活性劑時)共同溶化；
 - (ii) 在均質化過程中，將部分水緩緩加至步驟(1)之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

熔化物內，生成乳液濃縮物；

(iii) 如果使用一種以上的界面活性劑時，將分子量較大的界面活性劑分散於水內；

(iv) 將步驟(ii)的乳液濃縮物及一部分步驟(iii)的界面活性劑溶液均勻混合；

(v) 添加適當酸或鹼調整pH值；

(vi) 加水將調整重量至組合物之最終重量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線