



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202408474 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112125158

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl. : A61K31/135 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/06 日本

2022-109262

(71)申請人：學校法人金澤醫科大學 (日本) KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY (JP)

日本

日商樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：永岡昭吾 NAGAOKA, SHOGO (JP) ； 益岡尚由 MASUOKA, TAKAYOSHI (JP)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：5 共 15 頁

(54)名稱

疼痛抑制劑

(57)摘要

本發明係關於一種三叉神經之疼痛抑制劑，其含有曲馬多 (tramadol) 或其鹽。

無



【發明摘要】

【中文發明名稱】 疼痛抑制劑

【英文發明名稱】 無

【中文】

本發明係關於一種三叉神經之疼痛抑制劑，其含有曲馬多（tramadol）或其鹽。

【英文】

無

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 疼痛抑制劑

【英文發明名稱】 無

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種疼痛抑制劑。

【先前技術】

【0002】 曲馬多（tramadol）被分類為弱類鴉片之非麻醉性鎮痛藥，且可用作癌性疼痛等全身性鎮痛藥。另一方面，據報告，藉由向眼睛投予曲馬多而使得眼睛之疼痛得到改善（專利文獻1）。然而，未有報告：藉由滴眼曲馬多所獲得之眼睛疼痛改善效果是於眼睛局部地發揮，還是曲馬多之一部分經由全身轉移而於中樞神經中發揮。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】 專利文獻1：日本特開2017-141243號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0004】 本發明之目的在於提供一種可局部投予之新穎之疼痛抑制劑。

[解決課題之技術手段]

【0005】 本發明人為了解決上述課題而進行了深入研究，結果首次發現，曲馬多於三叉神經節細胞中抑制由辣椒鹼所導致之刺激，並於眼睛等感覺器官中局部地發揮疼痛抑制效果，而不會向中樞轉移。本發明係基於該見解者，提供

以下各發明。

【0006】 [1]

一種三叉神經之疼痛抑制劑，其含有曲馬多或其鹽。

[2]

如[1]中所記載之疼痛抑制劑，其於實質上不作用於中樞神經之情況下發揮疼痛抑制效果。

[3]

如[1]或[2]中所記載之疼痛抑制劑，其中，上述三叉神經為眼神經。

[4]

如[1]至[3]中任一項所記載之疼痛抑制劑，其為滴眼劑。

[5]

如[1]至[4]中任一項所記載之疼痛抑制劑，其中，以劑之總量作為基準，上述曲馬多或其鹽之含量為0.01 w/v%～10 w/v%。

[發明之效果]

【0007】 根據本發明，可提供一種可局部投予之新穎之疼痛抑制劑。本發明之疼痛抑制劑特別是可適宜地用於「針對存在三叉神經之口腔顏面區域之疼痛」。

【圖式簡單說明】

【0008】

[圖1]係表示大鼠初代三叉神經節細胞中之曲馬多鹽酸鹽溶液之作用之圖。

[圖2]係表示曲馬多滴眼液對大鼠乾眼模式下之眼睛疼痛之作用的圖。

[圖3]係表示曲馬多滴眼液對角膜知覺之作用之圖。

[圖4]係表示曲馬多滴眼液對淚液分泌之作用之圖。

[圖5] (a) 係表示曲馬多滴眼液對眼睛局部之作用之圖。(b) 係表示曲馬多滴眼液對中樞神經之作用之圖。

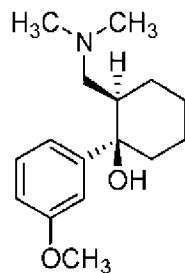
【實施方式】

【0009】 以下，對本發明之實施方式進行詳細說明。但是，本發明並不限定於以下實施方式。

【0010】 於本說明書中，只要未特別記載，則含量之單位「%」意指「w/v%」，與「g/100 mL」同義。

【0011】 本實施方式之疼痛治療劑（以下，亦稱為「本實施方式之劑」）含有曲馬多或其鹽。

【0012】 曲馬多為下式所表示之公知之化合物。



再者，為了方便起見，上述式顯示鏡像異構物中之一種，但本發明中亦包括其他鏡像異構物。

【0013】 曲馬多之鹽只要為醫藥上、藥理學上（製藥上）或生理學上所容許者即可，並無特別限制。作為此種鹽，具體而言，可例舉：與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽、與酸性胺基酸之鹽、與鹼性胺基酸之鹽等。

【0014】 與無機酸之鹽例如可例舉：與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等之鹽。與有機酸之鹽例如可例舉：與乙酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸（mesylate）、乙磺酸、對甲苯磺酸等之鹽。與無機鹼之鹽例如可例舉：鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等

鹼土類金屬鹽、鋁鹽、銨鹽等。與有機鹼之鹽例如可例舉：與二乙胺、二乙醇胺、葡甲胺(meglumine)、N,N-二苄基乙二胺等之鹽。與酸性胺基酸之鹽例如可例舉：與天冬胺酸、麩胺酸等之鹽。與鹼性胺基酸之鹽例如可例舉：與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等之鹽。作為曲馬多之鹽，較佳為與無機酸之鹽，更佳為鹽酸鹽。

【0015】 三叉神經係將口腔顏面區域之感覺（痛覺、觸覺、溫冷感覺等）傳遞至腦之神經，自腦幹起分為眼神經、上頷神經、下頷神經這3個分支神經，分別掌管眼睛區域、鼻腔區域、口腔區域之感覺。本實施方式之劑可用於抑制三叉神經之疼痛，其中，適宜用於抑制眼神經之疼痛。

【0016】 本實施方式之劑實質上不作用於中樞神經而發揮疼痛抑制效果。此處，「實質上不作用於中樞神經而發揮疼痛抑制效果」係指於完全不作用於中樞神經之狀態下發揮疼痛抑制效果，或在中樞神經之作用程度顯著低於在局部（較佳為眼睛局部）之作用程度的狀態下發揮疼痛抑制效果。

【0017】 本實施方式之劑中之曲馬多或其鹽之含量並無特別限定，可根據其他摻合成分之種類及含量、製劑形態等而適宜地設定。就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，曲馬多或其鹽之含量例如以本實施方式之劑之總量作為基準，可為0.01 w/v%~10 w/v%、0.05 w/v%~5 w/v%或0.1 w/v%~4 w/v%。

【0018】 除曲馬多或其鹽以外，本實施方式之劑還可包含穩定劑、等張劑、緩衝劑、pH調節劑、界面活性劑、助溶劑、增黏劑、保存劑、抗氧化劑、甜味劑、著色劑、香料等。

【0019】 作為本實施方式之劑之製劑形態，例如可例舉：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑等口服用製劑；注射劑、滴眼劑、滴鼻劑、栓劑、軟膏劑、洗劑、乳霜劑、凝膠劑、噴霧劑、貼附劑、吸入劑、經皮吸收製劑等非口服用製劑。該等製劑形態中，就更加顯著地發揮本發明之效果之方面而言，較佳為滴眼劑。該製劑例如可藉由第十七修訂版日本藥典之製劑總則等所記載之公知方法，根據

目的而適宜地製備。

【0020】 於本實施方式之劑為滴眼劑之情形時，作為其用法、用量，只要為發揮效果且副作用較少之用法、用量即可，並無特別限定，例如於成人（15歲以上）及7歲以上之兒童之情形時，可例示以如下方式使用之方法：1次1滴、2滴、3滴、1～2滴、1～3滴、或2～3滴，1天滴眼1次、2次、3次、4次、5次、6次、1～2次、2～3次、3～4次、4～5次、或5～6次。

【0021】 作為本發明之一實施方式，提供一種將曲馬多或其鹽投予至對象之三叉神經之疼痛之抑制方法。又，作為本發明之另一實施方式，提供一種曲馬多或其鹽之用途，其用於製造三叉神經之疼痛抑制劑。進而，作為本發明之又一實施方式，提供一種用於抑制三叉神經之疼痛之曲馬多或其鹽。

實施例

【0022】 以下，基於試驗例具體地對本發明進行說明，但本發明並不限定於其等。

【0023】 [試驗例1：曲馬多對三叉神經節細胞中辣椒鹼刺激之痛覺抑制作用]

使用採自大鼠之初代三叉神經節細胞，研究曲馬多鹽酸鹽對三叉神經之作用。經分散培養之大鼠初代三叉神經節細胞在培養2～3天後，藉由全細胞膜片鉗（whole-cell patch-clamp）法，評價曲馬多鹽酸鹽對由辣椒鹼溶液所導致之電流變化之抑制作用。試驗如下述表1中所記載，對觀察到因添加辣椒鹼溶液而產生之電流變化之細胞（TRPV1陽性細胞）進行第2次刺激，算出第1次刺激時之電流變化量與第2次刺激時之電流變化量之比作為電流變化量比（amplitude）（%）。將結果示於圖1。再者，辣椒鹼溶液及曲馬多鹽酸鹽溶液以於下表2所示之組成之水溶液成為表1中所記載之濃度之方式製備。

【0024】 [表1]

	第 1 次刺激 (TRPV1 陰性/陽性細胞之確認)	第 2 次刺激(曲馬多鹽酸鹽之作用評價)
對照組	辣椒鹼溶液 (1 μM)	辣椒鹼溶液 (1 μM)
曲馬多鹽酸鹽處理組	辣椒鹼溶液 (1 μM)	曲馬多鹽酸鹽溶液 (1 μM, 預處理) 及曲馬多鹽酸鹽溶液 (1 μM) 與辣椒鹼溶液 (1 μM) 之混合溶液

【0025】 [表2]

NaCl	138.6 mM
KCl	3.35 mM
NaHCO ₃	21 mM
NaH ₂ PO ₄	0.6 mM
葡萄糖 (Glucose)	9.9 mM
CaCl ₂	2.5 mM
MgCl ₂	1 mM

【0026】 如圖1所示，曲馬多鹽酸鹽溶液顯著地抑制了因辣椒鹼刺激而產生之電流。以上內容表明，曲馬多鹽酸鹽於三叉神經中抑制刺激。

【0027】 [試驗例2：對摘除了眼窩外淚腺之大鼠之眼睛之疼痛之作用]

對摘除了眼窩外淚腺之大鼠，於摘除第8天滴眼投予以磷酸作為基劑之pH6之滴眼液（以下，亦稱為「滴眼液（基劑）」）及曲馬多滴眼液（以曲馬多之濃度成為0.3%、1%或3%之方式使滴眼液（基劑）含有曲馬多而成者），於10分鐘後藉由滴眼投予5 M氯化鈉水溶液而誘發疼痛。以誘發疼痛後30秒之眼瞼閉合時間為指標評價曲馬多滴眼液之鎮痛作用。將結果示於圖2。

【0028】 如圖2所示，曲馬多滴眼液隨著用量減少了眼瞼閉合時間。以上內容表明，曲馬多滴眼液抑制乾眼模式下之眼睛疼痛。

【0029】 [試驗例3：對角膜知覺之作用]

使用兔子，研究7天反覆滴眼投予曲馬多滴眼液（間隔1小時，投予6次）時對角膜知覺之影響。對兔子滴眼投予滴眼液（基劑）或曲馬多滴眼液（以曲馬多之濃度成為0.3%、1%或3%之方式使滴眼液（基劑）含有曲馬多而成者），於最終投予之15分鐘後、30分鐘後、60分鐘後及120分鐘後使用VonFrey長絲（VonFrey

filament) 來評價角膜知覺。再者，對各點刺激5次，記錄相對於刺激次數之眨眼次數。將結果示於圖3。

【0030】 如圖3所示，曲馬多滴眼液於任一濃度下均未發現角膜反射之消失。根據以上內容，認為曲馬多滴眼液不會對角膜知覺造成影響。

【0031】 [試驗例4：對淚液分泌之作用]

使用兔子，研究7天反覆滴眼投予曲馬多滴眼液（間隔1小時，投予6次）時對淚液分泌之影響。對兔子滴眼投予滴眼液（基劑）或曲馬多滴眼液（以曲馬多之濃度成為0.3%、1%或3%之方式使滴眼液（基劑）含有曲馬多而成者），於最終投予之15分鐘後、30分鐘後、60分鐘後及120分鐘後使用Schirmer試驗紙（AYUMI製藥股份有限公司製造）測定淚液量。讀取Schirmer試驗紙之潤濕部分，以1分鐘所獲得之長度（mm）作為淚液量。將結果示於圖4。

【0032】 如圖4所示，確認到曲馬多滴眼液在曲馬多濃度為0.3%時，在最終投予之15分鐘後呈暫時之淚液量之減少趨勢，但在30分鐘後淚液量恢復。又，在曲馬多濃度為1%及3%時未確認到淚液量減少。根據以上內容，認為曲馬多滴眼液對淚液分泌幾乎沒有影響。

【0033】 [試驗例5：對中樞神經之作用]

為了驗證所滴眼之曲馬多是作用於眼睛局部，還是曲馬多之一部分經全身轉移而作用於中樞神經，比較將曲馬多滴眼至已誘發疼痛之眼睛時與滴眼至未誘發疼痛之相反側之眼睛時之藥效。試驗使用摘除了眼窩外淚腺之大鼠，滴眼投予1%曲馬多滴眼液，在滴眼10分鐘後或30分鐘後藉由滴眼投予高滲透壓溶液（5M氯化鈉水溶液）而誘發一隻眼睛之疼痛。以誘發疼痛後30秒之眼瞼閉合時間為指標來評價曲馬多滴眼液之鎮痛作用。分別將滴眼10分鐘後之評價結果示於圖5（a），將滴眼30分鐘後之評價結果示於圖5（b）。

【0034】 如圖5（a）所示，在滴眼10分鐘後，僅於將曲馬多滴眼至與誘發

疼痛同側之情形時出現鎮痛作用。又，如圖5（b）所示，在滴眼30分鐘後，與誘發疼痛同側、相反側均未表現出鎮痛作用。

認為於滴眼成分作用於中樞神經而表現出藥效之情形時，作用於眼睛局部之表現延遲而表現出藥效。根據本次結果認為，於滴眼10分鐘後、30分鐘後之任一時間點，均無法確認滴眼至相反側之曲馬多之鎮痛作用，因此所滴眼之曲馬多於眼睛局部具有作用。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種三叉神經之疼痛抑制劑，其含有曲馬多 (tramadol) 或其鹽。

【請求項2】如請求項1之疼痛抑制劑，其於實質上不作用於中樞神經之情況下發揮疼痛抑制效果。

【請求項3】如請求項1或2之疼痛抑制劑，其中，上述三叉神經為眼神經。

|(發明圖式)|

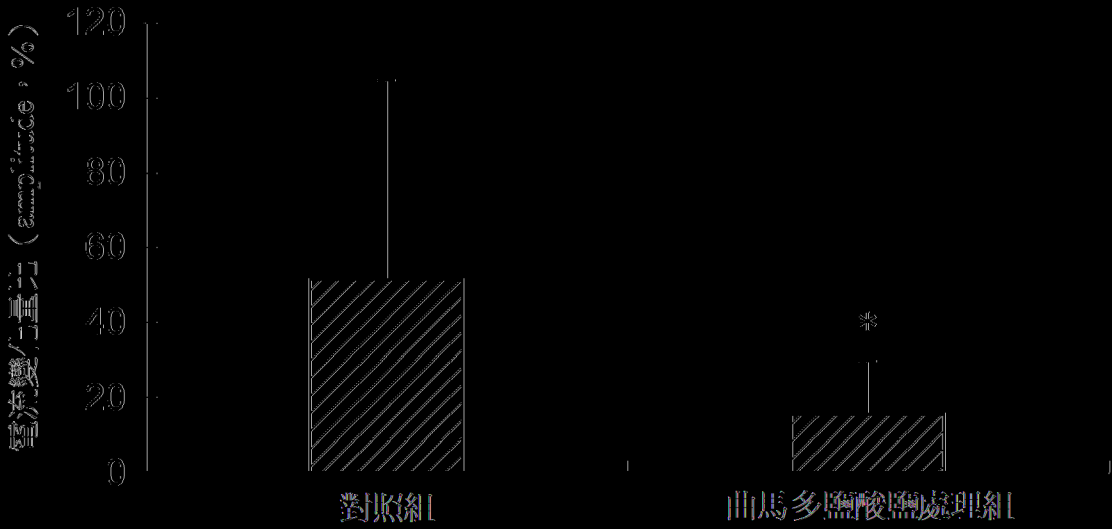


圖 1

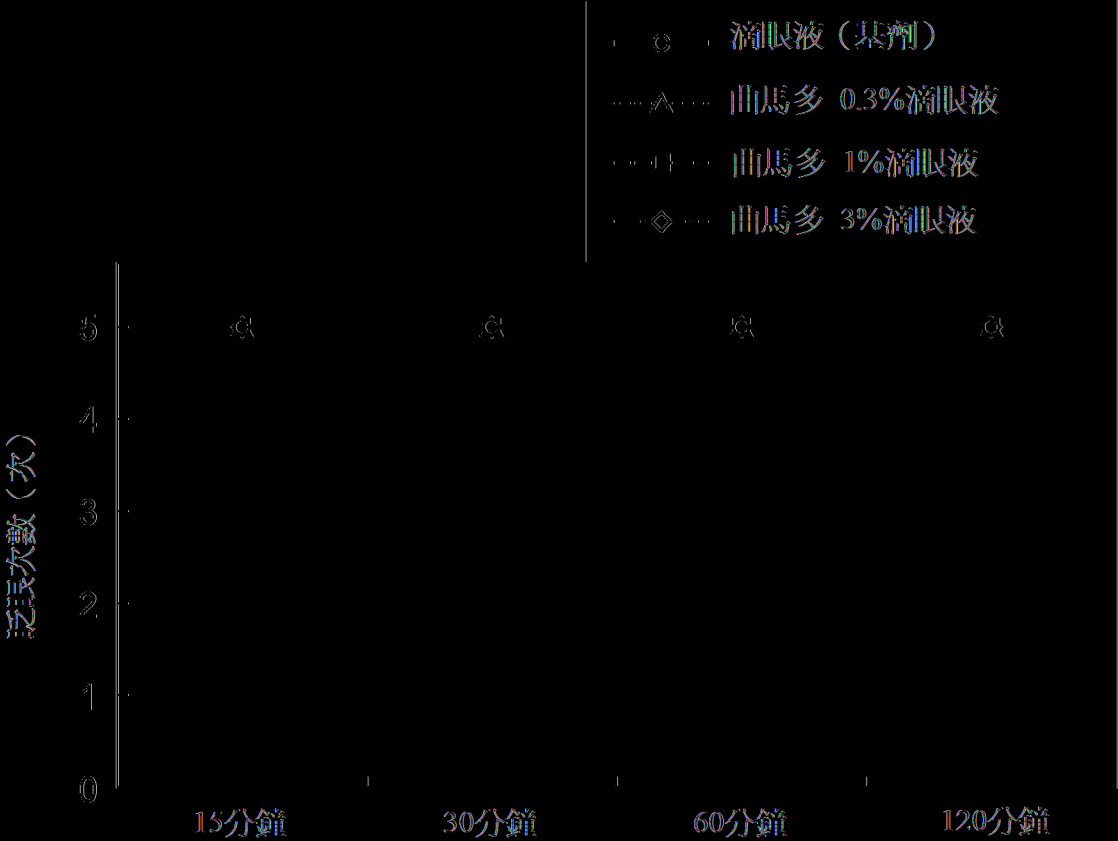


圖3

