



(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 201219057 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100132806

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K47/14 (2006.01)

A61K47/44 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/10 美國

12/923,257

(71)申請人：穩定技術有限責任公司 (美國) STABLE SOLUTIONS LLC (US)
美國

(72)發明人：德利斯寇爾 大衛 F DRISCOLL, DAVID F. (US)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：6 共 73 頁

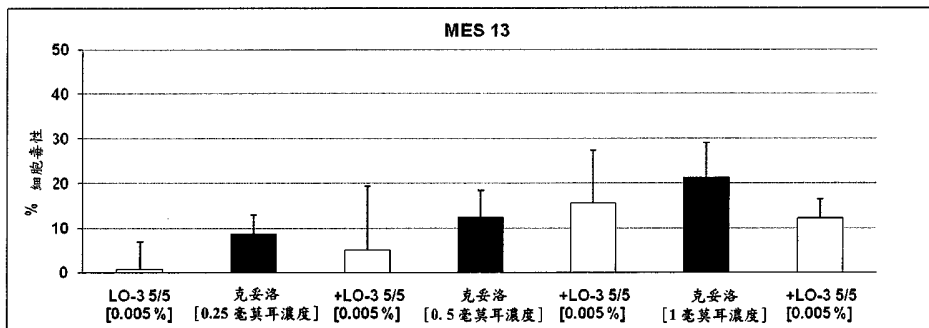
(54)名稱

使用 $\omega-3$ 脂肪酸作為注射治療藥物載體以減輕藥物不良反應的方法

METHOD OF MITIGATING ADVERSE DRUG EVENTS USING OMEGA-3 FATTY ACIDS AS A PARENTERAL THERAPEUTIC DRUG VEHICLE

(57)摘要

一種注射施用組合物的方法，該方法包含將一組合物注射施用至人體，該組合物包含至少一 $\omega-3$ 脂肪酸及至少一藥物，其中該至少一 $\omega-3$ 脂肪酸來源及該至少一藥物係同時施用。





(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 201219057 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100132806

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K47/14 (2006.01)

A61K47/44 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/10 美國

12/923,257

(71)申請人：穩定技術有限責任公司 (美國) STABLE SOLUTIONS LLC (US)
美國

(72)發明人：德利斯寇爾 大衛 F DRISCOLL, DAVID F. (US)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：6 共 73 頁

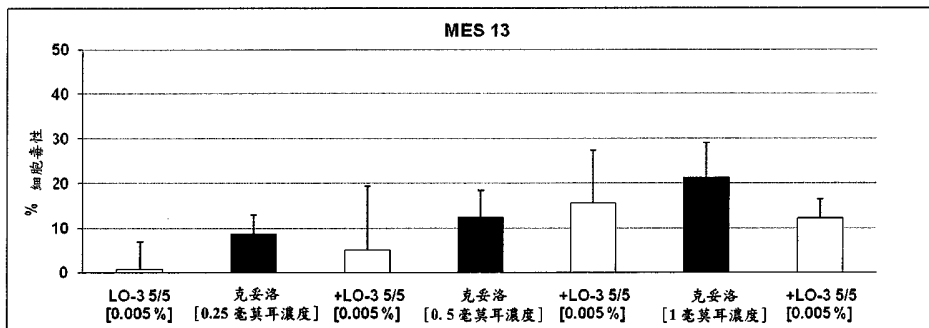
(54)名稱

使用 ω -3 脂肪酸作為注射治療藥物載體以減輕藥物不良反應的方法

METHOD OF MITIGATING ADVERSE DRUG EVENTS USING OMEGA-3 FATTY ACIDS AS A PARENTERAL THERAPEUTIC DRUG VEHICLE

(57)摘要

一種注射施用組合物的方法，該方法包含將一組合物注射施用至人體，該組合物包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸來源及該至少一藥物係同時施用。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文揭露內容係關於藥物製劑 (formulation)，其能夠例如包含足夠含量注射 (parenteral) 用之由天然產生水產油 (marine oil) 獲得的 ω -3 脂肪酸，且其可作為一種新穎「治療」藥物載劑 (carrier) 或載體 (vehicle)。所提出的新穎應用係相對於傳統「醫藥」藥物載劑或載體。

該含有水產油的製劑可為一乳化液藥物載體的形式，除了水份外，包含 ω -3 脂肪酸，其連接到三酸甘油酯或酯類分子上，作為該乳化液的油成份。乳化液的此兩種成份，藉助於適當的界面活性劑，可與一或多種藥物以單獨但可混溶的相存在，而該一或多種藥物在未與含有 ω -3 脂肪酸的水產油注射施用時，通常預期會造成重要器官的附帶損傷。該新穎性含水產油製劑可以靜脈給藥，作為含有藥物之水中油乳化液 (oil-in-water emulsion)。添加至含選定藥物的製劑之 ω -3 脂肪酸 (例如二十碳五烯酸 (EPA)、二十二碳六烯酸 (DHA) 及/或二十二碳五烯酸 (DPA)) 可降低至少一項該藥物在靜脈給藥時的不良作用。該至少一項藥物不良作用可能由於藥物毒性而造成，且可能由於氧化壓力、發炎、免疫刺激或一或多種重要器官的缺血、或其組合而惡化。

【先前技術】

具生物活性的 ω -3 或 n3 脂肪酸 (n3-FAs) 存在於天然產生之水產油三酸甘油酯，且包含在各式商業化產品中作為營養補充品，其係呈此種形式，例如明膠軟膠囊、食物、腸內營養製劑、以及

注射水中油營養乳化液。同樣的，半合成衍生的 n3-FAs 也以高度純化的形式存在，例如用以治療高三酸甘油脂血症（hypertriglyceridemia）之液體填充膠囊中的 ω -3 酸乙酯。水產油之生物活性成份可由三種主要的 ω -3 脂肪酸組成：即二十碳五烯酸（EPA）、二十二碳六烯酸（DHA）、以及較少量之二十二碳五烯酸（DPA）。

於重症照護環境中，已顯示施用在含魚油脂類之可注射乳化液中補充有 ω -3 脂肪酸的臨床營養品可降低死亡率、抗生素的使用以及住院時間（參考文獻[8]與[17]）。這些一般有利效果係在急症手術患者身上觀察到，但這些正向發現的具體原因尚不明確，從以下摘錄的研究結論之一指出：「基於缺乏在重症患者診斷相關的營養單受質干擾（single-substrate intervention）的實質研究文獻，目前的數據可用以提出假設……」（參考文獻[8]）。換句話說，有證據可支持在一般情況下或非特定情況下施予急症患者 n3-FAs 的臨床益處，然而對於該益處的原因瞭解甚少。

相較之下，在重症醫療患者，輔以魚油的營養注射乳化液並不影響發炎或結果（參考文獻[33]）。最後，在近期關於含有魚油的營養注射乳化液的回顧中，以下敘述總結其於臨床醫學的現狀：「...由於研究太少並且與可取得的報告有著矛盾的發現，對發炎過程、免疫功能以及臨床終點的影響仍不明確」（參考文獻[31]）。由於病人族群的異質性，以及疾病與治療的複雜排列組合，目前 n3-FAs 的應用係非特定性的。此外，關於可取得的魚油乳化液與各式油組成份有顯著性質差異（美國專利申請號第 12/382,196 號

以及國際申請號第 PCT/US2010/000723 號)，進一步掩蔽任何潛在的臨床益處。

【發明內容】

本發明之一實施態樣係一種用於注射給藥之醫藥組合物，其係包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物。

進一步之實施態樣係一種用於注射給藥之醫藥組合物，包含：

(a) 一選自以下群組之 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3 脂肪酸酯，例如 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

(b) 至少一藥物。

較佳地，本發明之注射施用組合物為靜脈給藥。

一例示性實施態樣可在於治療需要靜脈注射支持（即藥物治療）之急症患者的重要方面，其可為確認臨床結果的一顯著原因。根據病人、疾病以及預後，靜脈注射治療可於各式場所（例如醫院、日間護理服務、安寧照顧、養老院、康復中心或家中）開立。已知會損害重要器官的注射藥物在與作為一治療藥物載劑的特定 n3-FAs 共同施用，於藥物治療起始時可使 n3-FAs 快速進入細胞膜內。該 n3-FAs 可取代存在於典型膳食來源的 n6-FAs，因此前者可降低對重要器官的損傷，例如藉由改變產生之脂質傳遞物質的產生，並可能改善臨床結果。

根據一例示性方面，提供一種注射施用組合物的方法，該方法包含將一組合物注射施用至人體，該組合物包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物係同時

施用。

因此，根據該醫藥組合物之一較佳實施態樣，該至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物係同時施用。於本發明的一實施態樣中，該醫藥組合物也可由一醫藥系統組成，其中該組合物的各別成份係部分或完全地互相分離。該醫藥系統可包含二或更多區間 (compartment)。本發明更進一步之實施態樣係一種用於注射給藥的醫藥系統，包含至少二區間：

(a) 一第一區間，包含一選自下列群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯和 ω -3 脂肪酸酯，例如 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

(b) 一第二區間，包含至少一藥物，

其中所述 ω -3 脂肪酸成份和所述藥物係同時施用。在一例示性實施態樣中，在施用該醫藥系統區間內之成份前，進行一混合步驟，其中該第一區間的成份係與該第二區間的成份混合。亦或是，該第一容器的成份與該第二容器的成份可分別但同時施用至該病人。根據一較佳實施態樣，該第一區間的成份係以靜脈給藥，同時較佳以靜脈給藥的方式施用該第二區間的成份。較佳地，該第一區間包含該 ω -3 脂肪酸成份作為一水中油乳化液，以及該第二區間包含一溶解於液體中的藥物，該液體較佳為水。對於醫院以及在緊急情況下，一種含有不同本發明醫藥組合物之成份的套組可以是有幫助的。本發明進一步之實施態樣係一種套組，包含：

(a) 一或多個無菌容器，包含一選自以下群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯和 ω -3 脂肪酸酯，例如 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

(b) 一或多個無菌容器，包含至少一種藥物。

在施用至病人前，可先混合本發明套組之不同無菌容器內的物質，以形成本發明之醫藥組合物。亦或是，不同無菌容器內的物質可分開但同時施用至病人。

根據一例示性方面，一種組合物可包含具生物可利用含量之天然或合成獲得的 ω -3 脂肪酸（即 n3-脂肪酸，或 n3-FAs）。該 ω -3 脂肪酸可以足夠作為一醫藥產品的濃度存在，加上一處方藥物（其副作用與重要器官之嚴重損傷有關）以提供治療益處。這種組合可形成一獨特的「治療藥物載體（therapeutic drug vehicle）」或「TDV」（美國專利申請第 12/382,196 號與國際申請號第 PCT/US2010/000723 號）。

根據另一例示性方面，一種組合物包含至少一處方藥及含有 n3-FA 的油，作為一含油的可注射乳化液，係以靜脈給藥途徑施用。

根據另一例示性方面，於一單一注射製劑中，組合靜脈施用濃縮的 n3-FAs 及至少一已知會附帶造成重要器官損傷的處方藥，可確保口服或胃腸道給藥所無法達到之最高生物可利用率及 n3-FAs 快速進入細胞膜內之功效。

根據另一例示性方面，藉由 n3-FAs、EPA、DHA 及/或 DPA 的藥理作用，可降低或消除至少一藥物毒性對重要器官之藥物不良作用，其可作用於降低由下列群組造成之器官損傷：顯著氧化壓力、發炎、免疫調節、及/或一或多種重要器官的缺血。

根據另一例示性方面，具生物活性之 n3-FAs 的含量，即 EPA、

DHA 及/或 DPA 的含量，以 1 至 300 毫克/公斤的總濃度存在於注射製劑中，以降低同樣存在於該組合物中的至少一處方藥物對於一或多種重要器官的損害。

根據另一例示性方面，在製劑中具生物活性之 n3-FAs 的種類與存在的相對含量，每一 n3-FA 油成份（例如，EPA、DHA 與 DPA，對於一個所給定之所有 n3-FA 油成份的總濃度）可為 0 至 100%。

根據另一例示性方面，n3-FAs 之有效的組合（EPA ± DHA ± DPA）及劑量（1 毫克/公斤至 300 毫克/公斤），與各自處方藥的注射製劑可為：n3-FA+特定藥物、n3-FA+特定類別藥物、或應用於回應特定組合劑量之 n3-FA 治療的廣泛藥物。

根據另一例示性方面，該處方藥可存在於該注射製劑之該油或該水部份中，即在乳化液之「分散」（即「內部」）或「連續」（即「外部」）相中，取決於該藥物係分別為油溶性或水溶性。

因此，在本文揭露內容中，沒有藥物位置的醫藥結果（即無論藥物存在於分散或連續相中）係新穎性的。即，於多數傳統以藥物為基底的注射乳化液中，通常藥物係不溶於水，因此其必需總是存在於分散（油）相中。因此，這些乳化液主要只作為藥物載劑或醫藥藥物載體。相反的，在本文揭露內容中，該含油之 n3-FA 「載劑」本身即可發揮有活性藥物之角色以作為一治療藥物載體，不受藥物存在於該乳化液之油或水部份中（例如，不論其存在於乳化液之內部（分散）或外部（連續）相中）之影響。

根據另一例示性方面，該 n3-FAs 結合一特定藥物可加強該藥物

治療的預期藥理作用，且不影響該 n3-FAs 於其中扮演降低單獨使用該特定藥物所造成器官損害的角色。因此，於藥物治療之治療回應中的改善可改進臨床結果。

【實施方式】

本發明的一實施態樣係一種用於注射給藥之醫藥組合物，其包含至少一 ω -3脂肪酸及至少一藥物。

一進一步之較佳實施態樣係一種用於注射給藥之醫藥組合物，包含：

(a) 一選自以下群組之的 ω -3脂肪酸成份： ω -3脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3脂肪酸酯，例如 ω -3脂肪酸乙酯；以及

(b) 至少一藥物。

一示例性實施態樣係關於一種新穎可注射藥物劑型組合物，包含：一足夠濃度之油，其係衍生自例如含有長鏈 ω -3或n-3脂肪酸（n3-FAs）之魚油三酸甘油酯；一藥物，具有與一或多種重要器官之損害有關的不良作用；以及一設計用以靜脈注射之乳化液之水成份。一示例性組合物包含特定且濃縮之具生物活性的n3-FAs，以解決可能與醫藥相關的特定醫療情形（美國專利申請號第12/382,196號）。例如該具生物活性的n3-FAs能夠安全治療醫原性腎臟疾病，其中部分藉由改變血栓素A2（thromboxane A2）的血管收縮作用而減少血流量（即缺血）而調解藥物引起的腎毒性（國際申請號第PCT/US2010/000723號）。

在此所使用之「含油n3-FAs」乙詞適用於例如存在於水產油中的三酸甘油酯成份，以及例如乙酯成份，該乙酯成份係經由n3-FAs

之酯交換，將三酸甘油酯轉變為酯形式而獲得的衍生物或產品。然而，對於一個給定的藥物製劑，n3-FAs之來源可為例如全天然（例如未經加工的水產油）或半合成獲得（例如經加工的水產油）者。該n3-FAs的來源可提供足夠含量之具生物活性EPA、DHA及/或DPA（例如連接到三酸甘油酯或乙酯分子上），以減輕或降低一個給定處方藥對於一特定重要器官系統之不良作用。該有益的藥理作用歸因於這些具生物活性n3-FAs，其包含例如降低氧化壓力、發炎、免疫刺激以及藥物傷害引起的缺血。

給予具生物活性之n3-FAs，包含EPA、DHA及/或DPA，及其對前列腺素代謝之下游效應，以及這些n3-FA前驅物（例如脂質調節劑與保護素）所產生之重要內源性化學介質，可能有益於許多疾病的病理生理作用。本文揭露內容可擴大這些潛在益處，應用到會對身體重要器官造成不良影響的選定藥物。例如，將富含 ω -6或n6脂肪酸（亞油酸與花生四烯酸）的飲食以富含n3-FAs（EPA、DHA及/或DPA）的飲食取代，可顯著改變二十碳烯酸的概況（2-系列前列腺素 \rightarrow 3-系列前列腺素；2-系列血栓素 \rightarrow 3-系列血栓素；4-系列白三烯酸 \rightarrow 5-系列白三烯酸）。例如相較於由n3-FAs獲得之3-系列前列腺素，由n6-FAs獲得之2-系列前列腺素係促發炎的；相較於由n3-FAs獲得之3-系列血栓素，由n6-FAs獲得之2-系列血栓素係促血管收縮/凝血性的；以及相較於n3-FAs獲得之5-系列白三烯酸，由n6-FAs獲得之4-系列白三烯酸產生過大的免疫反應。

近來關於由n3-FAs所產生的化學介質（例如脂質調節劑與保護素）的發現指出，關於發炎過程的臨床益處可擴大超過其初始作

用。此外，這些介質可活躍參與降低氧化壓力的程度，以及促進受影響區域內的碎片清理與降低由各種組織損傷的生理原因（例如感染、外傷、手術等）引起之過度旺盛全身性發炎反應所造成周圍組織的附帶損傷。氧化壓力、發炎、免疫反應的刺激與缺血，可為重要的致病因素，其涉及藥物引起之對重要器官之損害的藥理原因，在開始藥物治療時提供注射n3-FAs可大幅降低這些藥物的不良反應，以及降低或消除伴隨的罹病率與可能的死亡率。

在另一例示性實施態樣中，該含有n3-FA的治療藥物載體可與一靜脈給藥處方藥物組合使用。本發明醫藥組合物較佳係呈一水中油乳化液的形式。

表1列示一廣泛範圍之油與水在例示組合物中的例示性比值，以及通常於臨床上使用的50毫升靜脈注射藥物混合物中，具生物活性n3-FAs之相對攝入量。例如，該組合物之油對水之比值可從約0.1：99.9至20.0：80.0。該油對水之比值可依據例如，該n3-FA於油相中的含量、所使用之該特定至少一藥物與水產油，以及該特定治療而決定。

根據另一例示性實施態樣，由於改變不以直接進入體循環方式投藥之藥物的吸收及/或代謝途徑，靜脈注射療法相較於其他給藥途徑（例如口服、局部、肌肉注射、皮下注射、栓劑等）可提供增進的生物可利用率（例如約給藥劑量的100%）。因此，靜脈注射該治療藥物載體可增加n3-FAs進入細胞膜的速率（例如於輸注後數小時內），且相較於口服或腸內給藥途徑（通常在可開始藥物治療前會包含數天或數週之n3-FAs單獨的預處理），靜脈注射

大幅加速n3-FAs有益效果的起始。例如在傳統步驟中，當使用魚油作為一載體透過洗胃於動物模式做腎毒性實驗時，需要14天的預處理期間以達到足夠細胞膜濃度，以減輕腎臟損害（參考文獻[9]）。在傳統步驟口服使用魚油膠囊作為治療的情況下，例如在類風濕關節炎與心血管疾病患者，要經數個月之補充後，才有顯著的臨床效果（參考文獻[31]）。因此，當使用含有n3-FA的注射乳化液作為治療藥物載體時，生物可利用率與快速且成功地使n3-FAs進入細胞膜對於達到減少藥物不良反應是至關重要的。

另一例示性實施態樣係關於靜脈注射候選藥物，該藥物之使用可與重要器官之不良反應有關，包含涉及氧化壓力、發炎、免疫刺激以及器官組織的缺血性損傷的毒性機制（參考文獻[10]）。藉由靜脈注射這些藥物，其中所產生的高生物可利用率可提高該藥理製劑的潛在毒性。人體的重要器官包括腦、心臟、肺臟、肝臟及腎臟。例如已知腦為脂質豐富的環境，含有神經細胞和纖維，並受到含脂質、被稱為髓鞘的組織保護，該組織在神經結構周圍形成一個保護套。高親脂性藥物係有造成傷害的風險，例如抗心律失常藥物、氫碘酮、甲狀腺激素的結構類似物，其可累積於這些脂肪組織中，破壞髓鞘及擾亂神經傳導。這些神經毒性作用可引起週邊神經病變。

其他作用於中樞神經系統的藥物，例如用於患有巴金森氏症患者的多巴（levodopa），可受益於n3-FAs。長期使用多巴與運動功能併發症（不自主運動）有關，該併發症係與大腦中高濃度花生四烯酸相關。所提供的n3-FAs可與n6-FA（花生四烯酸）競爭，且

其係作為人體代謝中重要脂肪酸的較佳受質。因此，降低n6-FA濃度有益於巴金森氏症患者，以降低多巴的不良副作用（參考文獻[11]）。在另一實施例中，抗癌藥物阿黴素，一種蒽環類（anthracycline）抗生素，所產生的氧化壓力可造成急性或慢性心臟毒性，且所產生的活性氧會造成心臟組織的損傷。在實驗動物中，經至少3週富含n3-FA飲食之預處理已顯現可改善蒽環類抗腫瘤藥物的治療指數（參考文獻[12]）。

在另一實施例中，抗腫瘤藥物博來黴素（bleomycin）為一種鹼性醣肽，可引起肺組織（含有低量藥物的失活酵素，博來黴素水解酵素）的氧化負擔。增加肺組織博來黴素含量可造成細胞激素（例如腫瘤壞死因子）釋放，以及可能導致與鐵及氧分子的交互作用，而這又會造成危險自由基的產生。在將所培養肺血管內皮細胞暴露於氮碘酮下時，經n3-FAs預處理展現毒性保護作用（參考文獻[13]）。在另一實施例，抗痙攣劑丙戊酸為一種支鏈羧酸，可產生肝皮脂腺病（hepatic steatosis）或稱「脂肪肝」，其導致嚴重的肝臟疾病。於壞死性發炎肝損傷的動物模式中，經n3-FAs預處理減少氧化損傷並表現出保護作用（參考文獻[14]）。此外，在其他涉及動物經n3-FAs預處理的例子包含：幾種常見如見大黴素的抗生素（參考文獻[15]）以及如環孢素的免疫抑制劑（參考文獻[16]）已顯示可造成較少的腎臟損傷。其他可導致腎臟損傷的候選藥物，例如包括克妥洛（ketorolac）和吲哚美西辛（indomethacin）的非類固醇抗發炎藥物，以及離子型顯影劑，也可受益於在含有這些藥物或藥劑的靜脈注射乳化液中併入n3-FAs。

在例示性實施態樣中，以高濃度之共同施用取代以特定n3-FAs進行預處理，以及使用足夠靜脈注射劑量，使用例如含 ω -3酸之水產油作為治療藥物載體可大幅改善注射施用藥物的安全性，該藥物對重要器官會產生不良影響。對於需要藥物治療的急症病患，在藥物治療前先以n3-FAs作預處理通常不是一個合理的選擇，對他們而言快速的治療是重要的。因此，在這種情況下，透過口服或腸內給藥而提供n3-FAs通常是不可行或不實際的。此優勢特別對於具有狹窄治療指數（例如低致死劑量中位數對理想劑量中位數之比值）的藥物是重要的。治療指數是指產生毒性作用所需的劑量與產生理想治療反應所需的劑量之比值，其係藥物效用與安全的一相對指示。例如，有狹窄治療指數的至少一藥物可有在有效劑量與毒性劑量間顯著的重疊。

具有一狹窄治療指數的藥物的例子係胺基糖苷、見大黴素，其係針對嗜氧革蘭陰性菌的廣效性注射抗生素。於血漿內之一例示性治療範圍係介於4至10微克/毫升，但腎毒性係發生在低谷血液濃度（trough blood level）（在施用下一劑量前的血液濃度）高於2微克/毫升時。這種例示性藥物具有一狹窄治療範圍，且其引發的腎毒性係與排泄受損及藥物累積有關。

另一具有狹窄治療指數的藥物例子是抗真菌抗生素兩性黴素B，其具有高度腎毒性，且發生在治療劑量範圍內。其他具有狹窄治療指數的藥物例子包含環孢素、克妥洛、順鉑（cisplatin）、蔥環類抗癌藥物阿黴素。以阿黴素為例，大於550毫克/平方公尺的累積劑量可與心肌病有關。在一例示性實施態樣中，n3-FAs作為治

療藥物載體與該些具有狹窄治療指數的藥物共同使用可減輕對重要器官的毒性反應。

表2列示可能與造成重要器官損傷有關的藥物/種類。可包括其他藥物/種類，其中例如共同施用濃縮的n3-FAs可加強藥物的主要治療效果。根據一較佳醫藥組合物之實施態樣，該至少一藥物是在未與該至少一 ω -3脂肪酸(例如 ω -3脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3脂肪酸酯，例如 ω -3脂肪酸乙酯)同時施用時會損害重要器官的物質。

表2中的例子並無特別限制，而係一廣泛可能的排列組合例子。

一例示性實施態樣可施予例如一從約1至約300毫克/公斤之劑量範圍，以及n3-FAs之組合，該組合係設計為伴隨有一於提出之靜脈注射製劑中的處方藥。表3例示橫跨上述劑量的劑量例子(以n3-FAs公克計)，其係體重為40至100公斤之間的成人患者使用的劑量。表3的項目在適用的情況下，可應用於重量較輕者，例如嬰兒與兒童患者。表3中的例子並無特別限制，而係一廣泛可能的排列組合例子。

根據一例示性方面，n3-FAs的來源可為天然產生形式、半合成、合成、或其組合。例如一n3-FAs的天然產生來源可包含魚油三酸甘油酯。一n3-FAs的半合成衍生來源可包含例如n3-FAs連接到中性三酸甘油酯、作為乙酯的乙醇、或其組合上。n3-FAs的來源可為天然產生形式，例如水產油三酸甘油酯，但可在之後以合成方式豐富化。該n3-FAs的來源可為天然產生與合成獲得產物的混合。

例如可使用一由魚油獲得的油，該油含有一濃度高於天然來源

的n3-FAs。

根據本發明之一較佳實施態樣，該醫藥組合物包含 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及中鏈三酸甘油酯 (MCT)。較佳地，該醫藥組合物以注射施用，較佳以靜脈注射給藥，其係一乳化液形式，該乳化液包含 10 至 69 重量%的 MCT，以該乳化液中之油成份的總量計。

較佳地，該中鏈三酸甘油酯 (MCT) [三酸甘油酯係藉由甘油與中鏈脂肪酸之酯化反應而獲得]以該MCT中之酯化脂肪酸的總量計，含有50%以上，更佳為80%以上，且特別是至少95%的具有8與10個碳原子的飽和脂肪酸。此外，該MCT中之脂肪酸部分的組成可包含（以該MCT中之酯化脂肪酸的總數計）：

- 己酸，較佳最高為2.0%；及/或
- 辛酸，較佳介於50.0至80.0%；及/或
- 癸酸，較佳介於20.0%至50.0%；及/或
- 月桂酸，較佳最高達3.0%；及/或
- 肉荳蔻酸，較佳最高達1.0%。

該油可視需要包含由中鏈三酸甘油酯 (MCTs) 獲得之中鏈脂肪酸，該MCT可為中鏈飽和脂肪酸。該油可視需要含有例如從植物油獲得之n6-FAs。在一實施態樣中，該組合物例如為一乳化液可為穩定的、具有正常代謝清除、及/或係具有好的病患耐受性。例如該乳化液可為一水中油 (o/w) 乳化液。

一例示性油係由魚獲得，具可富有多元不飽和與具生物活性之 ω -3脂肪酸。該乳化液中的該油成份可含有魚油三酸甘油酯，例如 ω -3酸三酸甘油酯。以該乳化液中之油成份的總重量計，該魚

油三酸甘油酯可以以下含量存在：約31%至約90%，或為約41%至約90%，或為約45%至約90%，或為大於50%至約90%，或為約51%至約90%，或為約55%至約90%，或為約60%至約90%，或為約70%至約90%，或為約80%至約90%，或為約40%至80%，或為約50%至約70%，或為約60%至約65%。例如，藉由施用例示性範圍之魚油三酸甘油酯，可增加酯化 ω -3脂肪酸施用至人體的量。例如，申請人已經認知到單獨攝入（absolute intake） ω -3脂肪酸的臨床重要性，且發現可藉由例如施用該例示性範圍的魚油三酸甘油酯而增加單獨攝入的 ω -3脂肪酸。例如，申請人已發現在至少一些應用中，例如心血管健康方面的應用，比起使用 ω -3脂肪酸對 ω -6脂肪酸之比例，單獨攝入 ω -3脂肪酸可為更精確的整體效果指標。

它們可為 20 至 22 個碳的化合物，且可包含 3 個或更多的雙鍵位於從長鏈脂肪酸（LCFA）分子之甲基末端開始計算的 3 號位置上。各種脂肪酸（FAs）的標準表示方法包含：（1）碳原子數，其次為（2）雙鍵的數量，最後是（3）該雙鍵相對於該甲基的位置（或在由魚油獲得之該 LCFA 情況下，以「n3」表示）。水產油特別可高度富有兩種主要 n3-FAs，即二十碳五烯酸，或 EPA（20:5n3），以及二十二碳六烯酸，或 DHA（22:5n3）。水產油可含有較少量之其他 n3-FAs，例如二十二碳五烯酸，或 DPA（22:6n3）。於該 o/w 注射脂質乳化液中的魚油成份可代表來自多脂肪魚類家族之混合的油，例如以下種類：鯷科（Engraulidae）（例如鳳尾魚）、鱈科（Carangidae）（例如鯖魚）、鯉科（Clupeidae）（例如鯉魚）、胡瓜魚科（Osmeridae）（例如胡瓜魚）、鮭科

(Salmonidae) (例如鮭魚)、以及鯖科 (Scombridae) (例如金槍魚)。

在歐洲藥典 (EP) 中有兩部專書 (即EP 1352題名為「 ω -3酸三酸甘油酯」及EP 1912題名為「魚油，富含 ω -3酸」)，其涉及到可接受以注射乳化液中使用之魚油 (EP 1352、EP 1912, 2008)。該專書EP 1352與EP 1912實質上的差異在於EP 1352中對具生物活性的n3-FAs的組成及要求係遠高於EP 1912 (EP 1352: EPA+DHA \geq 45%; n3-FAs總量 \geq 60% vs. EP 1912: EPA \geq 13%; DHA \geq 9%; n3-FAs總量 \geq 28%)。於EP 1912中n3-FAs的水平與自然界中所發現的一致。相較之下，於EP 1352中，n3-FA的濃度實質上係較高且可藉由一富集 (enrichment) 過程 (例如分子蒸餾) 獲得，因而移除所存在之特定不欲之脂肪酸，例如肉荳蔻酸、棕櫚酸、及硬脂酸。如此，所有存在FAs的濃度，且特別是該n3-FAs的濃度係成比例提升 (參考文獻[32])。

於一例示性實施態樣中，該魚油三酸甘油酯可包含至少60%之含量的 ω -3脂肪酸，以該魚油三酸甘油酯之脂肪酸總重量計。在一例示性實施態樣中，該魚油三酸甘油酯可包含至少45%之EPA和DHA總量，以該魚油三酸甘油酯之脂肪酸總重量計。例如，在此討論的該脂肪酸與 ω -3脂肪酸 (例如EPA和DHA) 係指魚油三酸甘油酯中這類酸的組成部份，依據EP 1352所述者。例如，上述所討論之脂肪酸和 ω -3脂肪酸 (例如EPA和DHA) 當存在於魚油三酸甘油酯時，可呈其酯化形式。

根據一較佳實施態樣，本發明醫藥組合物包含一 ω -3脂肪酸成

份，其中以該 ω -3脂肪酸總量之重量計，該 ω -3脂肪酸成份包含30%或更高之含量的二十碳五烯酸、30%或更低之含量的二十二碳六烯酸、和約40%或更低之含量的二十二碳五烯酸。

魚油三酸甘油酯可包含至少一 n6-FA，例如多種 n6-FAs。該至少一 n6-FA 可包含例如花生四烯酸或 AA (20:4n6)、亞油酸或 LA (18:2n6)、阿法亞麻酸或 ALA (18:3n3)、或其組合。例如，以該乳化液之該油成份重量計，該至少一 n6-FA 的總含量可為約 0.1%至約 1.0%，或為約 0.2%至約 0.9%，或為約 0.3%至約 0.8%，或為約 0.4%至約 0.7%，或為約 0.5%至約 0.6%。

該乳化液之油成份之一例示性第二成份可包含至少一中鏈三酸甘油酯 (MCT)，例如多種 MCTs。例如以該乳化液之該油成份之總重計，該至少一 MCT 可以以下含量存在：約 10%至約 69%，或為約 10%至約 40%，或為約 10%至約 30%，或為約 10%至約 20%，或為約 10%至約 15%，或為約 20%至約 60%，或為約 30%至約 50%，或為約 40%至約 45%。例如藉由使用例示性範圍之 MCT，可增加該施用至人體的經酯化 ω -3 脂肪酸的量。例如，使用例示性 MCT 範圍，可使用相對較少量的 MCT 即可增加該施用至人體的經酯化 ω -3 脂肪酸的量，同時能達到有益代謝清除及乳化液物化穩定性的特點。

例如，該至少一 MCT 可包含一飽和中鏈脂肪酸，例如多種飽和中鏈脂肪酸。在一例示性實施態樣中，該 MCT 係一具有 6 至 12 個碳原子之脂肪酸的三酸甘油酯。該 MCT 可由植物獲得，例如蔬

菜，例如多種植物。該 MCT 可包含辛酸（例如以 MCT 重量計，為約 50%至約 80%之含量），其為 8 個碳之飽和 FA(8:0)。該 MCT 可包含癸酸（例如以 MCT 重量計，為約 20%至約 50%之含量），其為 10 個碳之飽和 FA(10:0)。例如，該中鏈三酸甘油酯可含有辛酸與癸酸的三酸甘油酯，以中鏈三酸甘油酯重量計，佔至少 90% 的含量。於本文揭露內容中使用之該 MCT 的敘述可例如符合 EP 專書 0868，題名「三酸甘油酯，中鏈」(三酸甘油酯飽和介質)(EP 0868，2008) 之要求。

ω -3 脂肪酸的含量測定可依歐洲藥典「魚油，富含 ω -3 酸」中所述者來進行。n3-FAs 之內容可為任何單一 n3-FA、或其任何組合。在一例示性實施態樣中，該組合物可包含 EPA、DHA、DPA、或其組合，例如各別的 EPA、DHA 與 DPA。以體重計，該二十碳五烯酸（EPA）之單一劑量，例如每日總劑量，可為 0 至 300 毫克/公斤之製劑，例如為 50 至 250 毫克/公斤，例如為 100 至 200 毫克/公斤。以體重計，該二十二碳六烯酸（DHA）之單一劑量，例如每日總劑量，可為 0 至 300 毫克/公斤之製劑，例如為 50 至 250 毫克/公斤，例如為 100 至 200 毫克/公斤。以體重計，該二十二碳五烯酸（DPA）之單一劑量，例如每日總劑量，可為 0 至 300 毫克/公斤之製劑，例如為 50 至 250 毫克/公斤，例如為 100 至 200 毫克/公斤。例如，EPA、DHA 及/或 DPA 可以有效減輕該至少一藥物造成對至少一重要器官的傷害的含量存在。

較佳地，本發明醫藥組合物係用於藉由以約 1 至約 300 毫克/公

斤體重之量，每日注射施用所述 ω -3 脂肪酸而進行治療。

n3-FAs 之單一劑量可為任何單一 n3-FA 或其任何組合（例如包含 EPA、DHA 及 DPA）。在一例示性實施態樣中，以體重計，該 n3-FAs 之每日單一總劑量可為約 1 至約 300 毫克/公斤，例如約 100 至 200 毫克/公斤。

在另一例示性實施態樣中，在一些含有特定比例之所選定之 n3-FAs 的治療藥物載體，可存在各式組合之具生物活性的 n3-FAs。於此，表 4 列示一可能的 n3-FA 組合作為一治療藥物載體的例子。例如 EPA 可以約 0% 至約 100% 的含量存在，例如為約 30% 至約 100%，以 n3-FA 總含量的重量計。例如 DHA 可以約 0% 至約 100% 的含量存在，例如為約 0% 至約 30%，以 n3-FA 總含量的重量計。例如 DPA 可以約 0% 至約 100% 的含量存在，例如約 0% 至約 40%，以 n3-FA 總含量的重量計。表 4 中的例子並無特別限制，而係一廣泛可能的排列組合例子。

在某些情況下，一特定的處方藥在限定治療劑量範圍內，可能受益於或需要一特定劑量及/或組合之針對該處方藥而制定或客制化的 n3-FAs，以達 n3-FAs 之最大減輕毒性效用。於一些類別藥劑中的特定處方藥物可受益於 n3-FAs 的特定組合，或可能該載體可應用於一廣泛的藥物與類別，與一例示性實施態樣相符。表 5 列示一治療藥物載體以多次小量輸注的例子，以及於 24 小時內病患可接受之 n3-FAs 的含量。表 5 中的例子並無特別限制，而係一廣泛可能的排列組合例子。

該藥物於組合物中的濃度以及該藥物的劑量，例如每日總劑量可取決於各種因素，例如 n3-FA 製劑、該藥物及特定的治療條件。

根據本發明一較佳實施態樣，其中以該醫藥組合物的重量計，該醫藥組合物以約 0.005 重量%至約 1.5 重量%之含量包含該藥物。

例如以該組合物的重量計，該至少一藥物可以約 0.005%至約 1.5%的含量存在，例如約 0.1%至約 0.5%。

該醫藥組合物較佳係用於藉由以約 0.5 至約 50 毫克/公斤體重之藥物量，每日注射施用所述藥物而進行治療。

以該組合物的重量計，該藥物劑量可為約 0.5 至約 50 毫克/公斤的含量，例如約 10 至約 30 毫克/公斤。

例如，該組合物靜脈注射一劑量之體積對於成人可為約 25 至約 100 毫升/劑，且對於嬰幼兒可為約 1 至約 10 毫升/劑。

在另一例示性實施態樣中，該處方藥依其物化性質，可存在於含有 n3-FA 的可注射水中油乳化液之該油相或該水相中。例如，例示性組合物與方法可提供為使該藥物完全存在於油相中、完全存在於水相中、或存在於油與水相中。例如當使用可注射水中油乳化液作為一醫藥藥物載體，以安全地透過靜脈給藥途徑施用不溶於水的藥物時，例如，此方法可與目前製藥工業之做法相反 (Driscoll et al, 2009)。

例如，不溶於水的異丙酚麻醉/鎮靜劑，存在於可注射水中油型乳化液之富含 ω -6 的油相中，係藥物載體藉由藥劑配方應用的常規作法的例子。相反地，於一例示性實施態樣中，該含有 ω -3 脂

肪酸的油可作為一新穎治療性成份，而不僅是一個醫藥（例如純載體）成份。因此，其使用不限於基於藥物對於該乳化液之特定相（例如油或水）之固有溶解度以及分配係數之特定群組藥物。於一例示性實施態樣中，該含 ω -3 脂肪酸油可有雙重目的，例如同時做為所選定藥劑的醫藥與治療藥物載體。

在另一例示性實施態樣中，一給定製劑的該 n3-FAs 可加重該處方藥的主要藥理作用，並增進該藥物的治療反應。這些效用可來自額外的藥理作用，其既完成該主要藥物所欲的作用，同時增進與/或加速 n3-FAs 之膜改變（例如修復、靈敏化）的特性。在第一種情況，例如利尿劑的臨床作用，例如「強效利尿劑，環利尿劑」，樂泄錠（furosemide）的藥理作用涉及增強血管擴張前列腺素的合成以增加流至腎臟的血液，該臨床作用可藉由 n3-FAs 作用形成較少血管收縮（血栓素 A₃ 系列）而提升。這對於流體超載（fluid-overloaded）與對傳統利尿劑治療具抗性的重症患者特別具臨床意義。在另一實施例中，n3-FAs 可具有鎮痛藥特性，可以輔助疼痛管理所使用之藥物的作用（參考文獻[18]）。在第二種情況，例如，已認為藉由增強之抗癌藥物的細胞毒性以及於動物實驗、細胞培養模式（參考文獻[19]至[27]）及人體（參考文獻[28]至[30]）中藉由降低氧化壓力，n3-FAs 可改善多種癌症的化療反應。於一例示性實施態樣中，n3-FAs 作為治療藥物載體的另一益處為其藉由加重主要藥物治療的反應可增進臨床結果。

根據較佳實施態樣，該醫藥組合物包含：

(a) 一選自以下群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

(b) 至少一藥物

該醫藥組合物係用於治療或預防所述藥物的毒性副作用。

此外，本發明醫藥組合物可用於減輕藥物的毒性作用。該毒性作用較佳係選自以下群組：氧化壓力、發炎、不良免疫反應、重要器官（如腎臟、腦、心臟、肝臟和肺臟）的缺血或損傷，更佳係用於減輕以下群組之藥物不良作用：氧化壓力、發炎、免疫刺激、至少一重要器官的缺血、及其組合。

基於 n3-FAs 之複雜多樣性作用，該作用可降低發炎、氧化壓力、免疫調節與缺血性損傷，以及基於對重要器官之藥物傷害之機制的相關藥理作用，本文揭露許多獨特例示方面。在 n3-FAs 與損害重要器官相關的藥物之間的特殊交互作用可藉由於藥物治療起始時，靜脈注射提供該治療藥物載體而達到所述益處。亦即，在一例示性實施態樣中，接近完全生物可利用率之靜脈給藥途徑可使 n3-FAs 快速進入細胞膜內，以減輕選定的藥物的毒性作用。

在一例示性實施態樣中，選擇提供濃度遠超過天然水產來源水平的高濃度 n3-FAs，使用藉由連接至三酸甘油酯或酯分子上的富集半合成方法，可更進一步提升 n3-FAs 進入細胞膜的效率。例如，於申請中之美國專利申請號第 12/382,196 號（申請日為 2009 年 3 月 11 日）及國際申請號第 PCT/US2010/000723（申請日為 2010 年 3 月 11 日）（其內容併入此處以供參考）中所描述之組合物，

可用於目前組合物及方法中。此例示性優勢可特別有益，因許多靜脈注射藥物係以超過 24 小時藉由多劑量小體積注射（例如 ≤ 100 毫升）而提供。因此，在特定情況下，使用總脂肪酸中平均含量約 30% 之 n3-FAs 的全天然來源魚油，可受益於或須要每日更高量之脂肪乳化液，其可能為不能忍受的（例如引起高三酸甘油酯血症）。

此外，使用相對含有較低濃度 n3-FA 之天然魚油可能無法在本文揭露內容所述之最高上限（例如高達 300 毫克/公斤）內適度及安全地傳遞有效之 n3-FA 劑量以作為一治療藥物載體。使用例示方面可免除在其他途徑施用時（例如口服或腸內），與以 n3-FAs 進行預處理相關之疑慮。

於一較佳實施態樣中，該醫藥組合物係一乳化液，其中該乳化液包含一油成份和一水成份，該油成份包含約 60% 至約 90% 之含量的魚油三酸甘油酯，以該油成份的重量計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 60% 之含量的 ω -3 脂肪酸，以魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 45% 之 EPA 和 DHA 總量，以該魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；且該乳化液包含至少一中鏈三酸甘油酯，其中該至少一中鏈三酸甘油酯的總量為約 10% 至約 40%，以該油成份的重量計。

在一例示性方面，本方法所使用之該組合物可為一乳化液，包含：一油成份和一水成份，該油成份包含約 60% 至約 90% 之含量的魚油三酸甘油酯，以該油成份的重量計；其中該魚油三酸甘油

酯包含至少 60%之含量的 ω -3 脂肪酸，以魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 45%之 EPA 和 DHA 總量，以該魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；且該乳化液包含至少一中鏈三酸甘油酯，其中該至少一中鏈三酸甘油酯的總量為約 10%至約 40%，以該油成份的重量計。

根據另一例示性方面，本方法所使用之組合物可為一乳化液，包含：一油成份和一水成份，該油成份包含高於 50%至約 90%之含量的魚油三酸甘油酯，以該乳化液之油成份的重量計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 60%之含量的 ω -3 脂肪酸，以魚油三酸甘油酯的脂肪酸的總重計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 45%之 EPA 和 DHA 總量，以該魚油三酸甘油酯的脂肪酸的總重計；以及一中鏈三酸甘油酯。

根據另一例示性方面，本方法所使用之組合物可為一乳化液，包含：一油成份和一水成份，該油成份包含約 31%至約 90%之含量的魚油三酸甘油酯，以該乳化液之該油成份的重量計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 60%之含量的 ω -3 脂肪酸，以魚油三酸甘油酯的脂肪酸的總重計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 45%之 EPA 和 DHA 總量，以該魚油三酸甘油酯的脂肪酸的總重計；以及一中鏈三酸甘油酯；其中該乳化液為一水中油乳化液，其中該乳化液中之該油成份的濃度為 5 公克/100 毫升至少於 20 公克/100 毫升，或該油成份於乳化液中的濃度為大於 20 公克/100 毫升至 30 公克/100 毫升。

於一例示性實施態樣中，n3-FAs 可例如透過修飾組織受損的一般機制來展現其有益效果，該組織受損係基於藥物對重要器官的毒性作用。第四，藉由降低藥物對重要器官的潛在毒性，可給予較高劑量之特定藥物以解決潛在的臨床問題，其可以劑量依賴的方式增加特定藥物療法的臨床療效。第五，在選定的情況下，n3-FAs 可藉由加重或輔助藥物藥理作用機制來增進藥物的治療反應。

該治療藥物載體可藉由降低氧化壓力、降低發炎、不良免疫反應、減輕缺血、或其組合，以發揮其對選定藥物的毒性減輕效用。該含有 n3-FA 之治療載體的組合物可針對一特定藥物、一特定劑量藥物、數種同一治療類別藥物及/或數種橫跨數個治療類別的藥物而修飾。該治療藥物載體除了可減輕藥物毒性外，也可加強該藥物於製劑中之有利藥理作用。該治療藥物載體可加強該藥物於製劑中之有利藥理作用，如此可降低所需之藥量並進一步減輕其毒性。該治療藥物載體可增進藥物治療反應，因此臨床結果為其修復特性。該治療藥物載體可用於注射施用的藥物，例如一水中油可注射乳化液，以在藥物治療起始時發揮其有益作用。添加至本應用所製備之治療藥物載體之藥物可存在於該乳化液製劑之「分散」或「內部」相或存在於「連續」或「外部」相中。

於注射施用該組合物之方法的一例示性實施態樣中，其中該至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物係同時施用。例如，同步施用可藉由將該至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物存在於同一乳化液組合物

中而實現。任何合適之注射給藥方式均可使用，包括例如靜脈注射及/或動脈注射。

在一例示性實施樣態中，該方法不包括於注射施用該組合物前，以一 ω -3 脂肪酸預處理人體的預處理步驟。例如，根據一例示性實施樣態，排除之預處理步驟可包括每日施用一 ω -3 脂肪酸。例如，根據一例示性實施樣態，排除之預處理步驟係以一 ω -3 脂肪酸作預處理，在施用該組合物前 1 天或更多天，或例如施用前 3 天或更多天，或例如施用前 7 天或更多天，或例如施用前 14 天或更多天前進行預處理。例如根據一例示性實施樣態，排除之預處理步驟係以一 ω -3 脂肪酸作預處理，在施用該組合物前 3 天至 21 天，或例如施用該組合物前 7 天至 14 天前進行預處理。

本發明醫藥組合物可較佳進一步包含醫藥可接受的成份，特別是可用於靜脈注射的醫藥組合物的成份。根據一較佳實施樣態，該醫藥組合物包含一或多種乳化劑，較佳為磷脂，特別是雞蛋卵磷脂。

有利地，本發明醫藥組合物另包括甘油。

此外，本發明組合物可包含油酸鈉及/或如 NaOH 或 HCl 之 pH 調節劑。

此外，該醫藥組合物較佳可包含一或多種抗氧化劑，較佳為 α -生育酚。

已發現含有選自下列群組藥物的醫藥組合物可達到優越的效果：抗生素及非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，特別是其中該藥

物係選自克妥洛、克妥洛之醫藥可接受鹽類、見大黴素及見大黴素之醫藥可接受鹽類。該醫藥組合物之一較佳實施態樣係一水中油乳化液，其中該乳化液包含 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯、中鏈三酸甘油酯以及選自克妥洛和見大黴素和其醫藥鹽類之藥物。

該醫藥特別適用於減輕選自克妥洛和見大黴素和其醫藥鹽類之藥物的腎毒性。

根據進一步之較佳實施態樣，該醫藥組合物包含至少一選自以下群組的藥物：兩性黴素、奎諾酮、抗腫瘤藥物、氯碘酮、亨利氏環利尿劑（loop diuretic）、硫唑嘌呤、環孢素、他克莫司（tacrolimus）、吲哚美西辛、克妥洛、及其組合。

由於 ω -3 脂肪酸成份的優越毒性減輕效果，較佳與 MCT 結合時，本發明醫藥組合物可包含各種類的藥物。醫藥組合物在該至少一藥物係選自以下群組時，可達到特別良好的結果：

- (a) 抗生素，較佳係選自以下群組：胺基糖苷、兩性黴素、氯黴素、克康那唑（ketoconazole）、巨環內酯、奎諾酮和四環素類；
- (b) 抗腫瘤藥物，較佳係選自以下群組：烷化劑、抗代謝物和抗有絲分裂鉑配位錯合物；
- (c) 抗巴金森藥物，較佳係選自以下群組：多巴（levodopa）、普拉克索（pramipexole）、羅匹尼羅（ropinirole）、羅替戈汀（rotigotine）和溴隱亭（bromocriptine）；
- (d) 心血管藥物，較佳係選自以下群組：腺苷酸、氯碘酮、血

- 管收縮素轉換酵素 (ACE) 抑制劑和氟卡奈 (flecainide) ;
- (e) 利尿劑，較佳係選自以下群組：亨利氏環利尿劑、鉀保留利尿劑 (potassium-sparing diuretic) 和噻嗪化物 (thiazides) ;
- (f) 免疫抑制劑，較佳係選自以下群組：硫唑嘌呤、環孢素、黴酚鹽 (Mycophenolate) 和他克莫司 ;
- (g) 精神藥物，較佳係選自以下群組：哈泊度 (haloperidol)、單胺氧化酶抑制劑、硫二苯胺 (phenothiazine)、血清素再攝取抑制劑和硫代黃嘌呤 ;
- (h) 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，較佳係選自以下群組：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美洛辛和克妥洛 ; 以及
- (i) (a) 至 (h) 之藥物的醫藥可接受鹽類和衍生物。

根據一特別較佳實施樣態，該醫藥組合物包含一選自以下群組的非類固醇抗發炎藥物 (NSAID)：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美洛辛、克妥洛以及其醫藥可接受鹽類和衍生物，該藥物係用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、發熱或發炎，特別係用於治療或預防手術後的嚴重急性疼痛。

可藉由醫藥組合物達到優越之結果，該醫藥組合物包含克妥洛或克妥洛之醫藥可接受鹽類作為藥物，例如三木甲克妥洛，用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、或發炎，特別係用於治療手術後的嚴重急性疼痛。所述醫藥組合物展現關於減少腎毒性之增進效用，也開啟增加施用劑量的機會。

藉由本發明醫藥組合物，相較於通常施予的劑量，一般可能可

增加所施用的藥物劑量。一般藥物劑量的計算是在藥物的有效性與可能的毒性副作用之間取得平衡。由於本發明醫藥組合物之減輕毒性效用，可在維持低毒性作用的同時增加該藥物的劑量。因此，可施用較高劑量之該藥物且更有效用。

於一例示性實施態樣中，本發明醫藥組合物可用於藉由以大於 60 毫克、較佳為大於 75 毫克之單一劑量；且以大於 120 毫克/日、較佳為大於 150 毫克/日之多重劑量，每日注射施用三木甲胺克妥洛而進行治療。

根據進一步較佳實施態樣，該醫藥組合物包含用於治療或預防疼痛及/或發熱的乙醯胺酚。

所施用乙醯胺酚至病患的劑量相較於一般使用的劑量，有顯著的增加。根據一較佳實施態樣，該醫藥組合物可用於藉由以大於 1000 毫克、較佳為大於 1250 毫克之單一劑量；且以大於 4000 毫克/日、較佳為大於 5000 毫克/日之多重劑量，每日注射施用乙醯胺酚，而治療體重大於或等於 50 公斤的患者。

該醫藥組合物特別較佳係用於藉由以大於 15 毫克/公斤體重、較佳為大於 18.75 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 75 毫克/公斤/日、較佳為大於 93.75 毫克/公斤/日之多重劑量，每日注射施用乙醯胺酚，而治療體重低於 50 公斤的患者。

根據本發明之進一步較佳實施態樣，醫藥組合物包含吲哚美辛或吲哚美辛之醫藥可接受鹽類，該醫藥組合物較佳係用於治療體重為 500 公克至 1750 公克之間的早產兒，以關閉血流動力學上重要之開放性動脈導管，且特別係當一般的醫療為無效時。特別係於治療嬰兒時，可取得一平衡佳且有效的劑量。因此，於一

較佳實施態樣中，該醫藥組合物包含吲哚美西辛或吲哚美西辛之醫藥可接受鹽類，其係用於藉由在 12 至 24 小時的間隔以大於 0.2 毫克/公斤、較佳為大於 0.25 毫克/公斤之第一劑量，及至高達大於 0.4 毫克/公斤至 0.7 毫克/公斤之間、較佳為大於 0.5 毫克/公斤至 0.875 毫克/公斤之間之總劑量，進行三次靜脈療程之注射給藥而治療體重為 500 公克至 1750 公克之間的早產兒。

抗生素，特別是氨基糖苷抗生素為特別優選藥物。對於高效抗生素的需求非常龐大，特別是針對多重抗藥性細菌的有效抗生素。在先前技術中，由於毒性副作用，所施用抗生素的劑量與效用是有限的。然而，本發明較佳含有抗生素之醫藥組合物更為有效，因為組合物之減輕毒性作用而可施用較高劑量。於一較佳實施態樣中，該醫藥組合物較佳係用於治療或預防感染之選自以下群組的氨基糖苷抗生素：丁胺卡那黴素、見大黴素、泰百黴素及其醫藥可接受鹽類。

該醫藥組合物較佳包含丁胺卡那黴素或丁胺卡那黴素之醫藥可接受鹽類，例如丁胺卡那黴素硫酸鹽，該藥物係用於治療或預防感染，特別是具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌（例如綠膿桿菌、不動桿菌、大腸桿菌、黏質沙雷氏菌和普羅非登斯菌（*Providencia stuartii*））的感染；或用於治療或預防非結核分枝桿菌感染及結核病。於一例示性實施態樣中，該醫藥組合物係用於藉由以高於 15 毫克/公斤體重、較佳為高於 20.25 毫克/公斤體重的劑量，每日注射施用丁胺卡那黴素硫酸鹽而進行治療。

根據進一步較佳實施態樣，該醫藥組合物包含藥物見大黴素或見大黴素之醫藥可接受鹽類，例如見大黴素硫酸鹽，該藥物係用

於治療或預防感染，特別是全身和泌尿道感染、危及生命的感染、胸腔感染、菌血症、敗血症、嚴重的新生兒感染，更特別是由大腸桿菌、克雷伯氏菌屬、變形桿菌屬、銅綠假單胞菌、葡萄球菌、腸桿菌屬、檸檬桿菌屬和普羅威登斯菌屬引起的感染。該醫藥組合物特別係用於以大於 160 毫克/公斤體重、較佳大於 224 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 5 毫克/公斤體重/日、較佳為大於 7 毫克/公斤體重/日之多重劑量，每日注射施用見大黴素硫酸鹽而進行治療。

根據進一步之較佳實施態樣，該醫藥組合物包含泰百黴素或泰百黴素之醫藥可接受鹽類，較佳係用於治療感染，特別是中樞神經系統感染，包括腦膜炎、敗血症、新生敗血症、胃腸道感染（包括腹膜炎）、或泌尿系統感染（例如腎盂腎炎及膀胱炎）、下呼吸道感染（包括肺炎、支氣管肺炎、及急性支氣管炎）、或皮膚、骨骼和軟組織感染（包括燒傷）。該醫藥組合物較佳係用於藉由以大於 5 毫克/公斤體重、較佳為大於 6.75 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 20 毫克/公斤體重/日、較佳為大於 27 毫克/公斤體重/日之多重劑量，每日注射施用泰百黴素而進行治療。

根據進一步之較佳實施樣態，該醫藥組合物包含氨碘酮或氨碘酮之醫藥可接受鹽類，例如鹽酸氨碘酮，較佳係用於治療或預防心律不整或伍-柏-懷三氏症候群（Wolff-Parkinson-White syndrom），特別是選自以下群組的頻脈（tachyarrhythmias）：上心室頻脈、結性頻脈、心室頻脈、心房撲動、心房顫動和心室纖維性顫動。該醫藥組合物較佳係用於藉由於第一個 24 小時後以大於 1000 毫克、較佳為大於 1250 毫克之劑量；且於持續輸注 24 小時

後以大於 720 毫克、較佳為於 24 小時後，以大於 900 毫克之劑量，每日注射施用鹽酸氨碘酮而進行治療。

根據進一步實施態樣，本發明醫藥組合物包含至少一藥物，其係選自用於降低對重要器官之毒性的抗腫瘤藥物。

於一例示性實施態樣中，該醫藥組合物包含至少一藥物，其係選自用於提高對腫瘤細胞之毒性的抗腫瘤藥物。

特別較佳是一種醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自用於同時降低藥物毒性以及提高對腫瘤細胞之毒性、較佳為用於癌症治療的抗腫瘤藥物。

[表 1] 各種乳化液混合物的例子（油：水或水：油比值）與相對應之一 50 毫升小體積攪合物藥劑型中 n3-FA 攝入量

n3-FA 油相含量					
油:水 比值 (公克油/劑)	20%	40%	60%	80%	100%
	(公克n3-FA/劑)				
0.1:99.9 (0.05)	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05
0.5:99.5 (0.25)	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25
1.0:99.0 (0.50)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50
5.0:95.0 (2.50)	0.50	1.00	1.50	2.00	2.50
10.0:90.0 (5.0公克)	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00
15.0:85.0 (7.5公克)	1.50	3.00	4.50	6.00	7.50
20.0:80.0 (10公克)	2.00	4.00	6.00	8.00	10.00

[表 2] 影響重要器官的潛在藥物/種類的例子，其可受益於 n3-FA 減輕損害治療

1. 抗生素

- a. 胺基糖苷
- b. 兩性黴素
- c. 氣黴素
- d. 克康那唑
- e. 巨環內酯
- f. 奎諾酮
- g. 四環素類

2. 抗腫瘤藥物

- a. 烷化劑
- b. 抗代謝藥物
- c. 抗有絲分裂鉑配位錯合物

3. 抗巴金森藥物

- a. 多巴
- b. 普拉克索
- c. 羅匹尼羅
- d. 羅替戈汀
- e. 溴隱亭

4. 心血管藥物

- a. 腺苷酸
- b. 氨碘酮
- c. 血管收縮素轉換酵素 (ACE) 抑制劑
- d. 氟卡奈

5. 利尿劑

- a. 亨利氏環利尿劑
- b. 鉀保留利尿劑
- c. 噻嗪化合物

6. 免疫抑制劑

- a. 硫唑嘌呤
- b. 環孢素
- c. 黴酚鹽
- d. 他克莫司

7. 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)

- a. 乙醯胺酚
- b. 阿司匹靈
- c. 異丁苯丙酸
- d. 吲哚美西辛
- e. 克妥洛

8. 精神藥物

- a. 哈泊度
- b. 單胺氧化酶抑制劑
- c. 硫二苯胺
- d. 血清素再攝取抑制劑
- e. 硫代黃嘌呤

[表3] n3-FAs的攝入量 (公克/劑) 範圍為1至100毫克/公斤

n3-FA 劑量範圍, 毫克/公斤				
成人患者體重	1	10	50	100

公斤	公克n3-FA / 體重			
	0.04	0.4	2.0	4.0
40	0.04	0.4	2.0	4.0
50	0.05	0.5	2.5	5.0
60	0.06	0.6	3.0	6.0
70	0.07	0.7	3.5	7.0
80	0.08	0.8	4.0	8.0
90	0.09	0.9	4.5	9.0
100	0.10	1.0	5.0	10.0

[表4] 可能的n3-FAs樣本與劑量範圍 (n3-FA油樣本%) 作為治療藥物載體

EPA	DHA	DPA
100	0	0
80	20	0
60	40	0
40	60	0
20	80	0
0	100	0
0	80	20
0	60	40
0	40	60
0	20	80
0	0	100
20	0	80
40	0	60
60	0	40
80	0	20
10	80	10
20	60	20
30	40	30
40	30	30
60	20	20
10	10	80
20	20	60
20	40	40
30	30	40

[表5] 小體積注射輸注與n3-FA攝入量，使用10%水中油乳化液，該油相中含有50% n3-FAs

每日輸注				
輸注體積	1	2	3	4

	(公克n3-FA)			
1 毫升	0.05	0.10	0.15	0.20
5 毫升	0.25	0.50	0.75	1.00
10 毫升	0.50	1.00	1.50	2.00
25 毫升	1.25	2.50	3.75	5.00
50 毫升	2.50	5.00	7.50	10.00

細胞毒性測試：

1. 細胞株與培養條件

體外試驗係使用 SV 40-轉形小鼠腎膈細胞株[SV40 MES 13 (CRL-1927TM)]來進行。細胞株購自美國菌種中心(ATCC)(ATCC-LGC Standard GmbH, 韋塞爾, 德國)。SV40 MES 13 細胞於 ATCC 完全培養基中培養：適用此細胞的基礎培養基為混合 3:1 比例之 ATCC 制定 DMEM(Dulbecco' modified eagle's medium) 與含有 14 毫莫耳濃度之 HEPES 的 Ham's F12 培養基(PAA Laboratories GmbH, Cölbe, 德國)，該培養基另添加 5%胎牛血清(FBS)、100 活性單位/毫升的盤尼西林、0.1 毫克/毫升的鏈黴素。在此培養條件下，SV40 MES 13 保留許多內腎小球膜細胞之差異化特徵。細胞於 37°C、在加濕空氣中含有 5%之二氧化碳與 95%之空氣的氛圍中培養；每 48 小時更換一次培養基。

2. 待測試物質

準備以下原料乳化液

[表 6] 乳化液 LO-3 5/5

組成	每 1000 毫升中的含量
中鏈三酸甘油酯 ¹	100 公克
ω-3 脂肪酸三酸甘油酯 ²	100 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克

阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

[表 7] 乳化液 LO-3 7/3

組成	每 1000 毫升中的含量
中鏈三酸甘油酯 ¹	60 公克
ω -3 脂肪酸三酸甘油酯 ²	140 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克
阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

[表 8] 乳化液 LO-3 9/1

組成	每 1000 毫升中的含量
中鏈三酸甘油酯 ¹	20 公克
ω -3 脂肪酸三酸甘油酯 ²	180 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克
阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

¹ 中鏈三酸甘油酯 (MCT) [三酸甘油酯藉由甘油與中鏈脂肪酸之酯化反應而獲得]；

最低 95% 具 8 與 10 個碳原子之飽和脂肪酸；

脂肪酸的組成份：

— 己酸：最多 2.0%

— 辛酸：50.0 至 80.0%，

— 癸酸：20.0 至 50.0%，

— 月桂酸：最多 3.0%，以及

— 肉荳蔻酸：最多 1.0%

² 魚油獲得的 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯按照歐洲藥典 1352：混合單、雙及三酯的 ω -3 酸與甘油，其主要包含三酯，且藉由濃縮與純化 ω -3 酸與甘油之酯化或藉由 ω -3 酸乙酯與甘油的交酯化而獲得。

ω -3 酸的來源為從富含脂肪的魚類物種身體的油，其來自例如鯷科 (Engraulidae)、鱆科 (Carangidae)、鯡科 (Clupeidae)、胡瓜魚科 (Osmeridae)、鮭科 (Salmonidae) 以及鯖科 (Scombridae) 的家族。其內容為：

— ω -3 酸 EPA 與 DHA 內容的總量，以三酸甘油酯表示：最低 45.0%

— ω -3 脂肪酸總量，以三酸甘油酯表示：最低 60.0%

— 含油之 ω -6 脂肪酸長鏈三酸甘油酯，參見表 9。

[表 9] 乳化液 O-6-LCT

組成	每 1000 毫升中的含量
豆油	200 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克
阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

如第 2A 至 C 圖、第 3A 至 C 圖、第 4A 至 D 圖、以及第 6 圖所示，表 6 至 9 中之該原液 (20%) 已稀釋至各圖式指定的濃度。圖

中指的濃度為油成份（即 MCT、 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯以及豆油，各自於組合物中）之總和濃度。

以表列的 NSAIDs 三木甲胺克妥洛作為例示藥物進行測試。以下製劑已被使用並在不同濃度作測試（參見第 1 圖至第 4 圖）。

三木甲胺克妥洛注射液，USP，靜脈注射/肌肉注射，30 毫克/毫升（Hospira 公司，森林湖，美國）。

下列胺基糖苷類見大黴素抗生素作為例示藥物進行測試。以下製劑已被使用並在不同濃度下作測試（參見第 5 圖及第 6 圖）。

見大黴素溶液，50 毫克/毫升，G1397（Sigma-Aldrich 公司，聖路易，美國）。

測定方法

在此實驗部份與圖式中，藥物「三木甲胺克妥洛」將簡稱為「克妥洛」。

克妥洛或見大黴素細胞毒性濃度測定。

於 96 孔培養盤（BD FalconTM，Becton Dickinson GmbH，海德堡，德國）中，每孔接種 100 微升培養基含有 2 至 4×10^3 個 SV40 MES 13 細胞。經過 48 小時，更換培養基並且添加不同濃度之克妥洛（0.1 至 1 毫莫耳濃度）或見大黴素（0.5 至 5 毫莫耳濃度）至該培養盤中，並於 24 小時後，以下述方法（參見「細胞毒性測定」）測定細胞毒性。對照組（=0%細胞毒性）為細胞單獨培養於培養基中，並且未添加克妥洛或見大黴素。

針對克妥洛或見大黴素的細胞毒性作用測定測試之乳化液減輕細胞毒性的作用

於 96 孔培養盤 (BD Falcon™, Becton Dickinson GmbH, 海德堡, 德國) 中, 每孔接種 100 微升培養基含有 4×10^3 個 SV40 MES 13 細胞。經過 48 小時, 更換培養液並於每孔添加 50 微升培養基。立即將測試乳化液 (表 6 至 9) 溶解於培養基中, 並於每孔加入 50 微升、濃度為 0.005%、0.01% 或 0.02% 的該乳化液至細胞。使用添加 50 微升不含任何測試乳化液的培養基做為負對照。在上述測試乳化液培養 24 小時後, 分別添加以下濃度 (0.25 毫莫耳濃度、0.5 毫莫耳濃度或 1 毫莫耳濃度或 0.5 毫莫耳濃度、1 毫莫耳濃度、2.5 毫莫耳濃度或 5 毫莫耳濃度) 的克妥洛或見大黴素至 MES 13 細胞, 並再經 24 小時培養。添加不同濃度的克妥洛或見大黴素至經測試乳化液 (保護作用) 預處理 (24 小時) 的細胞, 或是未經預處理 (克妥洛或見大黴素的細胞毒性作用 [對照]) 的細胞。另外進行以下對照: 細胞經測試乳化液預處理, 然而不添加克妥洛或見大黴素 (測試乳化液效用的對照), 以及細胞不經測試乳化液預處理、也不添加克妥洛或見大黴素 (=0% 細胞毒性)。

細胞毒性試驗

細胞毒性試驗係以 PrestoBlue™ 試劑 (Invitrogen-Life Technologies GmbH, 達姆施塔特, 德國) 進行。PrestoBlue™ 試劑是一種以刃天青為基質 (resazurin-based) 的溶液, 其作為細胞存活性指標, 藉由活細胞的還原能力而定量存活率。當添加含有非螢光細胞滲透化合物之 PrestoBlue™ 試劑至細胞時, 該試劑會受活

細胞之還原環境修飾，成為高螢光，其可使用螢光或吸光度測量來偵測（參考文獻[1]）。PrestoBlue™試劑比 alamarBlue®更為靈敏，其為一種酵素活性之氧化還原指示劑，廣泛使用於全生物體機能篩檢（參考文獻[2]），且廣泛用於存活率與細胞毒性之篩選測試（參考文獻[2至6]）。直接將 PrestoBlue™添加至細胞培養基中，使最終濃度為 10%。此後，將培養盤放回培養箱中。在添加 PrestoBlue™後的 30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、及 4 小時後，以 SUNRISE 酵素免疫分析儀（Tecan，薩爾茨堡，奧地利）於波長 570 奈米與 600 奈米（作為參考）下，測定光密度（OD）。結果以細胞毒性%表示 $[100-(\text{樣品之 } OD_{570/600} \times 100 / \text{無物質的對照組之 } OD_{570/600})]$ 。使用 SigmaPlot 軟體進行非成對 Student's t 值檢定統計分析。數據顯示以平均值±平均數標準偏差表示。以 p 值<0.05 被視為統計上顯著。

細胞毒性測量結果顯示於第 1 至 6 圖。

本文雖描述不同實施態樣，可瞭解可在不違背本文揭露內容之精神及範疇的情況下，就形式及細節進行改變、修改及其它變化。這種改變及修改同樣視為於本文揭露內容之範圍與範疇內，該範圍及範疇係如後附申請專利範圍所界定者。

參考文獻：

[1]<http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/brands/Molecular-Probes/Key-Molecular-Probes-Products/PrestoBlue-Cell-Viability-Reagent.html>

- [2] Mansour NR, Bickle QD (2010). Comparison of Microscopy and Alamar Blue Reduction in a Larval Based Assay for Schistosome Drug Screening. *PloS Negl Trop Dis.*, 4(8):e795. doi:10.1371/journal.pntd.0000795.
- [3] Nociari MM, Shalev A, Benias P, Russo C. (1998). A novel one-step, highly sensitive fluorometric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol Meth.*, 213:157-167.
- [4] Hamid R, Rotshteyn Y, Rabadi L, Parikh R, Bullock P. (2004). Comparison of alamarBlue and MTT assays for high through-put screening. *Toxicol In Vitro*, 18:703-10.
- [5] Van der Harst MR, Bull S, Laffont CM, Klein WR. (2005). Gentamicin nephrotoxicity-a comparison of *in vitro* finding with *in vivo* experiments in equines. *Vet Res Commun.*, 29(3):247-61.
- [6] Al-Nasiry S, Geusens N, Hanssens M, Luyten C, Pijnenborg R. (2007). The use of Alamar Blue assay for quantitative analysis of viability, migration and invasion of choriocarcinoma cells. *Human Reproduction*, 22(5):1304-1309.
- [7] Sykes ML, Avery VM. (2009). Development of an Alamar Blue viability assay in 384-well format for high throughput whole cell screening of *Trypanosoma brucei brucei* bloodstream form strain 427. *Am J Trop Med Hyg.* 81(4):665-74.
- [8] Heller AR et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related outcome.. *Crit Care Med* 2006;34:972-79.
- [9] Elzinga et al. Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 1987;43:271-74.

[10] Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, NY, 1996.

[11] Julien C et al. Postmortem brain fatty acid profile of levodopa-treated Parkinson disease patients and parkinsonian monkeys. *Neurochem Int* 2006;48:404-14.

[12] Germain E et al. Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by dietary omega-3 fatty acids. *Pharmacol Res* 2003;47:111-17.

[13] Futamura Y. Toxicity of amiodarone on mouse pulmonary endothelial cells cultured with or without alveolar macrophages. *J Toxicol Sci* 1996;21:253-67.

[14] González- Périz A et al. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy DHA. *FASEB J* 2006;20:2537-39.

[15] Priyamvada S et al. Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 2008; 78:369-81.

[16] Yang W et al. Attenuation of ciclosporine-induced nephrotoxicity by dietary supplementation of seal oil in Sprague-Dawley rats. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1485-92.

[17] Wichamnn MW et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil-containing (lipoplus, MLF 541): data from a prospective, randomized multicenter trial. *Crit Care Med* 2007;35:700-6.

[18] Matta JA et al. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 2007; 578:397-411.

[19] Abulrob AN et al. The effect of fatty acids and analogues upon intracellular levels of doxorubicin in cells displaying P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *J Drug Target* 2000;8:247-56.

[20] Rudra PK et al. Cell-specific enhancement of doxorubicin toxicity in human tumour cells by docosahexaenoic acid. *Anticancer Res* 2001;21:29-38.

[21] Ding WQ et al. Differential sensitivity of cancer cells to docosahexaenoic acid-induced cytotoxicity: the potential importance of down-regulation of superoxide dismutase 1 expression. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1109-17.

[22] Calviello G et al. docosahexaenoic acid enhances the susceptibility of human colorectal cancer cells to 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:12-20.

[23] Mahéo K et al. Differential sensitization of cancer cells to doxorubicin by DHA: a role for lipoperoxidation. *Free Radic Biol Med* 2005;15:742-51.

[24] Menendez JA et al. Endogenous supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acid (DHA: 22:6n3) synergistically enhances taxane cytotoxicity and downregulates Her-2/neu (c-erbB-2) oncogene expression in human breast cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:263-70.

[25] Colas S et al. Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. *Clin Cancer Res* 2006;12:5879-86.

[26] Wang Y et al. Synthesis and preliminary antitumor activity evaluation of a DHA and doxorubicin conjugate. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:2974-47.

[27] Manni A et al. The impact of fish oil on the chemopreventive efficacy of tamoxifen against development of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2010;3:322-30.

[28] Harries M et al. Phase I/II study of DHA-paclitaxel in combination with carboplatin in patients with advanced malignant solid tumors. *Br J Cancer* 2004;91:1651-55.

[29] Bougnoux P et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101:1978-85.

[30] Fracasso PM et al. Phase 1 and pharmacokinetic study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel, Taxoprexin, in resistant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:451-58.

[31] Calder PC. Fatty acids and inflammation – From the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr* 2010;29:5-12.

[32] Driscoll et al. Pharmacopeial compliance of fish oil-containing parenteral lipid emulsion mixtures: Globule size distribution (GSD) and fatty acid analyses. *Int J Pharm* 2009;379:125-30.

[33] Frieseckes S et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomized controlled trial. *Int Care Med* 2008;34:1411-20.

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示小鼠腎臟細胞 (SV40 MES 13) 經不同濃度之克妥洛處理 24 小時的細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性%

(=對照，=0%細胞毒性)]以平均值±平均數標準偏差 (SEM) 表示；p，顯著差異 vs. 未經處理的細胞 (=對照)。

在以下各圖：第 2A 至 C 圖、第 3A 至 C 圖、第 4A 至 D 圖與第 6 圖由左而右其各欄表示如下：

第一欄：顯示在不含藥物於特定濃度純乳化液下的細胞毒性。

第二欄：顯示在不含乳化液於特定藥物濃度下的細胞毒性。

第三欄：顯示在含有特定濃度乳化液以及第二欄所指濃度之藥物之組合物的細胞毒性。

第四欄：顯示在不含乳化液於特定濃度藥物下的細胞毒性。

第五欄：顯示在含有特定濃度乳化液以及第四欄所指濃度之藥物之組合物的細胞毒性。

第六欄：顯示在不含乳化液於特定濃度藥物下的細胞毒性。

第七欄：顯示在含有特定濃度乳化液以及第六欄所指濃度之藥物之組合物的細胞毒性。

第 2A 至 2C 圖顯示經 48 小時以濃度 0.005% 之 LO-3 5/5 (第 2A 圖)、LO-3 7/3 (第 2B 圖)、以及 LO-3 9/1 (第 2C 圖) 處理，克妥洛在小鼠腎臟細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照，=0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示；p，顯著差異 vs. 經克妥洛處理的細胞；取樣數=4 個獨立的實驗，每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

第 3A 至 3C 圖顯示經 48 小時以濃度 0.01% 之 LO-3 5/5 (第 3A 圖)、LO-3 7/3 (第 3B 圖)、以及 LO-3 9/1 (第 3C 圖) 處理，克

妥洛在小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 經克妥洛處理的細胞; 取樣數=4 個獨立的實驗, 每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

第 4A 至 4D 圖顯示經 48 小時以濃度 0.02% 之 LO-3 5/5 (第 4A 圖)、LO-3 7/3 (第 4B 圖)、LO-3 9/1 (第 4C 圖)、以及 O-6-LCT (第 4D 圖; 比較) 處理, 克妥洛在小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 經克妥洛處理的細胞; 取樣數=4 個獨立的實驗, 每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

第 5 圖顯示經 24 小時以不同濃度見大黴素處理小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 的細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 未經處理的細胞 (=對照)。

第 6 圖顯示經 48 小時以濃度 0.005% 之 LO-3 9/1 處理, 見大黴素在小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 經見大黴素處理的細胞; 取樣數=4 個獨立的實驗, 每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

【主要元件符號說明】

(無)

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：100132806

※ 申請日：100年9月13日

※IPC 分類：

A61K 47/44 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 47/44 (2006.01)

使用 ω -3 脂肪酸作為注射治療藥物載體以減輕藥物不良反應的方法/

METHOD OF MITIGATING ADVERSE DRUG EVENTS
USING OMEGA-3 FATTY ACIDS AS A PARENTERAL
THERAPEUTIC DRUG VEHICLE

二、中文發明摘要：

一種注射施用組合物的方法，該方法包含將一組合物注射施用至人體，該組合物包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸來源及該至少一藥物係同時施用。

三、英文發明摘要：

A method of parenterally administering a composition, the method including parenterally administering to a person a composition including at least one omega-3 fatty acid and at least one drug, wherein the at least one omega-3 fatty acid source and the at least one drug are administered simultaneously.

七、申請專利範圍：

1. 一種注射施用組合物的方法，該方法包含將一組合物注射施用至人體，該組合物包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物係同時施用。
2. 如請求項 1 的方法，其中該至少一 ω -3 脂肪酸是由水產油 (marine oil) 獲得，且其中該至少一 ω -3 脂肪酸係一天然產生形式。
3. 如請求項 1 的方法，其中該至少一 ω -3 脂肪酸是由水產油獲得，且其中該至少一 ω -3 脂肪酸係一非天然產生形式。
4. 如請求項 1 的方法，其中該至少一 ω -3 脂肪酸是由水產油獲得，且其中該至少一 ω -3 脂肪酸係連接到中性三酸甘油酯、作為乙酯的乙醇、或其組合上。
5. 如請求項 1 的方法，其中該至少一 ω -3 脂肪酸包含二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸和二十二碳五烯酸。
6. 如請求項 5 的方法，其中以 ω -3 脂肪酸總量的重量計，該二十碳五烯酸係以 30% 或更高的含量存在，該二十二碳六烯酸係以 30% 或更低的含量存在，且該二十二碳五烯酸係以約 40% 或更低的含量存在。
7. 如請求項 5 的方法，其中以 ω -3 脂肪酸總量的重量計，該至少一 ω -3 脂肪酸的每日總劑量為約 1 至約 300 毫克/公斤。
8. 如請求項 1 的方法，其中該組合物係呈一包含油相和水相之乳化液形式，其中該至少一 ω -3 脂肪酸係存在於該油相中，且該至少一藥物係存在於該油及/或水相中。
9. 如請求項 1 的方法，其中該方法不包括於注射施用該組合物前，以一 ω -3 脂肪酸來源預處理人體的預處理步驟。

10. 如請求項 1 的方法，其中該至少一藥物為在未與該至少一 ω -3 脂肪酸同時施用時會損害重要器官的物質。
11. 如請求項 1 的方法，其中該至少一藥物係選自下列群組：兩性黴素、奎諾酮、抗腫瘤藥物、氬碘酮、亨利氏環利尿劑 (loop diuretic)、硫唑嘌呤、環孢素、他克莫司 (tacrolimus)、吲哚美辛 (indomethacin)、克妥洛 (ketorolac)、及其組合。
12. 如請求項 1 的方法，其中該至少一 ω -3 脂肪酸係以能有效降低或消除至少一選自以下群組之藥物不良作用的含量存在：氧化壓力、發炎、免疫刺激、至少一重要器官的缺血、及其組合。
13. 如請求項 1 的方法，其中以該組合物的重量計，該至少一藥物係以約 0.005% 至約 1.5% 的含量存在。
14. 如請求項 1 的方法，其中以該組合物的重量計，該藥物的劑量為約 0.5 至約 50 毫克/公斤的量。
15. 如請求項 1 的方法，其中該注射施用係包含靜脈給藥。
16. 一種用於注射給藥之醫藥組合物，其係包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物。
17. 一種用於注射給藥之醫藥組合物，包含：
 - (a) 一選自以下群組之 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3 脂肪酸酯，例如 ω -3 脂肪酸乙酯；以及
 - (b) 至少一藥物。
18. 如請求項 16 或 17 的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸和該至少一藥物係同時施用。
19. 如請求項 16 至 18 中一或多項的醫藥組合物，包含：
 - (a) 一選自以下群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

(b) 至少一藥物；

該醫藥組合物係用於治療或預防所述藥物的毒性副作用。

20. 如請求項 16 至 18 中一或多項的醫藥組合物，其係用於減輕所述藥物的毒性作用，且其中該毒性作用較佳係選自以下群組：氧化壓力、發炎、不良免疫反應、重要器官（如腎臟、腦、心臟、肝臟和肺臟）的缺血或損傷，更佳係用於減輕選自以下群組之藥物不良作用：氧化壓力、發炎、免疫刺激、至少一重要器官的缺血、及其組合。
21. 如請求項 16 至 20 中一或多項的醫藥組合物，其中該組合物係呈一水中油乳化液（oil-in-water emulsion）的形式。
22. 如請求項 16 至 21 中一或多項的醫藥組合物，其中該組合物包含 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯和中鏈三酸甘油酯（MCT）。
23. 如請求項 22 的醫藥組合物，其中以乳化液中之油成份的總量計，該乳化液包含 10 至 69 重量%的 MCT。
24. 如請求項 21 至 23 中一或多項的醫藥組合物，其中該乳化液包含一油成份和一水成份，該油成份包含約 60%至約 90%之含量的魚油三酸甘油酯，以該油成份的重量計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 60%之含量的 ω -3 脂肪酸，以魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 45%之二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）總量，以該魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；且該乳化液包含至少一中鏈三酸甘油酯，其中該至少一中鏈三酸甘油酯的總量為約 10%至約 40%，以該油成份的重量計。
25. 如請求項 16 至 24 中一或多項的醫藥組合物，其中以 ω -3 脂肪酸總量的重量計，該 ω -3 脂肪酸成份包含 30%或更高之含量的

- 二十碳五烯酸、30%或更低之含量的二十二碳六烯酸、和約 40%或更低之含量的二十二碳五烯酸。
- 26. 如請求項 16 至 25 中一或多項的醫藥組合物，其係用於藉由以約 1 至約 300 毫克/公斤之量，每日注射施用所述 ω -3 脂肪酸而進行治療。
- 27. 如請求項 16 至 26 中一或多項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係一在未與該至少一 ω -3 脂肪酸同時施用時，會損害重要器官的物質。
- 28. 如請求項 16 至 27 中一或多項的醫藥組合物，其中以該組合物的重量計，該至少一藥物係以約 0.005%至約 1.5%的含量存在。
- 29. 如請求項 16 至 28 中一或多項的醫藥組合物，其係用於藉由以約 0.5 至約 50 毫克/公斤體重之量，每日注射施用所述藥物而進行治療。
- 30. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其係包含一含有 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及中鏈三酸甘油酯之水中油乳化液、以及一選自克妥洛和見大黴素之藥物。
- 31. 如請求項 30 的醫藥組合物，其係用於減輕選自克妥洛和見大黴素之藥物的腎毒性。
- 32. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自以下群組：兩性黴素、奎諾酮、抗腫瘤藥物、氨碘酮、亨利氏環利尿劑、硫唑嘌呤、環孢素、他克莫司、吲哚美辛、克妥洛、及其組合。
- 33. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自以下群組：
 - (a) 抗生素，較佳係選自以下群組：胺基糖苷、兩性黴素、氣

黴素、克康那唑 (ketoconazole)、巨環內酯、奎諾酮和四環素類；

(b) 抗腫瘤藥物，較佳係選自以下群組：烷化劑、抗代謝物和抗有絲分裂鉑配位錯合物；

(c) 抗巴金森藥物，較佳係選自以下群組：多巴 (levodopa)、普拉克索 (pramipexole)、羅匹尼羅 (ropinirole)、羅替戈汀 (rotigotine) 和溴隱亭 (bromocriptine)；

(d) 心血管藥物，較佳係選自以下群組：腺苷酸、氫碘酮、血管收縮素轉換酵素 (ACE) 抑制劑和氟卡奈 (flecainide)；

(e) 利尿劑，較佳係選自以下群組：亨利氏環利尿劑、鉀保留利尿劑 (potassium-sparing diuretic) 和噻嗪化物 (thiazides)；

(f) 免疫抑制劑，較佳係選自以下群組：硫唑嘌呤、環孢素、黴酚鹽 (Mycophenolate) 和他克莫司；

(g) 精神藥物，較佳係選自以下群組：哈泊度 (haloperidol)、單胺氧化酶抑制劑、硫二苯胺 (phenothiazine)、血清素再攝取抑制劑和硫代黃嘌呤；

(h) 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，較佳係選自以下群組：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美洛辛和克妥洛；以及

(i) (a) 至 (h) 之藥物的醫藥可接受鹽類和衍生物。

34. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該藥物係選自以下群組的非類固醇抗發炎藥物：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美洛辛、克妥洛以及其醫藥可接受鹽類和衍生

物，該藥物係用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、發熱或發炎，特別係用於治療或預防手術後的嚴重急性疼痛。

35. 如請求項 34 的醫藥組合物，其中該藥物是克妥洛或克妥洛之醫藥可接受鹽類，例如三木甲胺克妥洛，該藥物係用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、或發炎，特別係用於治療手術後的嚴重急性疼痛。
36. 如請求項 35 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 60 毫克、較佳為大於 75 毫克之單一劑量；且以大於 120 毫克/日、較佳為大於 150 毫克/日之多重劑量，每日注射施用三木甲胺克妥洛而進行治療。
37. 如請求項 34 的醫藥組合物，其中該藥物係用於治療或預防疼痛及/或發熱的乙醯胺酚。
38. 如請求項 37 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 1000 毫克、較佳為大於 1250 毫克之單一劑量；且以大於 4000 毫克/日、較佳為大於 5000 毫克/日之多重劑量，每日注射施用乙醯胺酚，而治療體重大於或等於 50 公斤的患者。
39. 如請求項 37 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 15 毫克/公斤體重、較佳為大於 18.75 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 75 毫克/公斤/日、較佳為大於 93.75 毫克/公斤/日之多重劑量，每日注射施用乙醯胺酚，而治療體重低於 50 公斤的患者。
40. 如請求項 34 的醫藥組合物，其中該藥物為吲哚美洛辛或吲哚美洛辛之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療體重為 500 公克至 1750 公克之間的早產兒，以關閉血流動力學上重要之開放性動脈導管，且較佳係當一般的醫療為無效時。
41. 如請求項 40 的醫藥組合物，其係用於藉由在 12 至 24 小時的

間隔以大於 0.2 毫克/公斤、較佳為大於 0.25 毫克/公斤之第一劑量，及至高達大於 0.4 毫克/公斤至 0.7 毫克/公斤之間、較佳為大於 0.5 毫克/公斤至 0.875 毫克/公斤之間之總劑量，進行三次靜脈療程之注射給藥而治療體重為 500 公克至 1750 公克之間的早產兒。

42. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該藥物係用於治療或預防感染之選自以下群組的氨基糖苷抗生素：丁胺卡那黴素 (amikacin)、見大黴素、泰百黴素 (tobramycin) 及其醫藥可接受鹽類。
43. 如請求項 42 的醫藥組合物，其中該藥物為丁胺卡那黴素或丁胺卡那黴素之醫藥可接受鹽類（例如丁胺卡那黴素硫酸鹽），該藥物係用於治療或預防感染，特別是具多重抗藥性的革蘭氏陰性菌（例如綠膿桿菌、不動桿菌、大腸桿菌、黏質沙雷氏菌和普羅非登斯菌 (*Providencia stuartii*)）的感染；或用於治療或預防非結核分枝桿菌感染及結核病。
44. 如請求項 43 的醫藥組合物，其係用於藉由以高於 15 毫克/公斤體重、較佳為高於 20.25 毫克/公斤體重的劑量，每日注射施用丁胺卡那黴素硫酸鹽而進行治療。
45. 如請求項 42 的醫藥組合物，其中該藥物係見大黴素或見大黴素之醫藥可接受鹽類（例如見大黴素硫酸鹽），該藥物係用於治療或預防感染，特別是全身和泌尿道感染、危及生命的感染、胸腔感染、菌血症、敗血症、嚴重的新生兒感染，更特別是由大腸桿菌、克雷伯氏菌屬、變形桿菌屬、銅綠假單胞菌、葡萄球菌、腸桿菌屬、檸檬桿菌屬和普羅威登斯菌屬引起的感染。

46. 如請求項 45 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 160 毫克/公斤體重、較佳為大於 224 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 5 毫克/公斤體重/日、較佳為大於 7 毫克/公斤體重/日之多重劑量，每日注射施用見大黴素硫酸鹽而進行治療。
47. 如請求項 42 的醫藥組合物，其中該藥物為泰百黴素或泰百黴素之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療感染，特別是中樞神經系統感染（包括腦膜炎、敗血症和新生兒敗血症）、胃腸道感染（包括腹膜炎）、或泌尿系統感染（例如腎盂腎炎及膀胱炎）、下呼吸道感染（包括肺炎、支氣管肺炎、及急性支氣管炎）、或皮膚、骨骼和軟組織感染（包括燒傷）。
48. 如請求項 47 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 5 毫克/公斤體重、較佳為大於 6.75 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 20 毫克/公斤體重/日、較佳為大於 27 毫克/公斤體重/日之多重劑量，每日注射施用泰百黴素而進行治療。
49. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該藥物係氨碘酮或氨碘酮之醫藥可接受鹽類（例如鹽酸氨碘酮），該藥物係用於治療或預防心律不整或伍-柏-懷三氏症候群（Wolff-Parkinson-White syndrome），特別是選自以下群組的頻脈（tachyarrhythmias）：上心室頻脈、結性頻脈、心室頻脈、心房撲動、心房顫動和心室纖維性顫動。
50. 如請求項 49 的醫藥組合物，其係用於藉由於第一個 24 小時後以大於 1000 毫克、較佳為大於 1250 毫克之劑量；且於持續輸注 24 小時後以大於 720 毫克、較佳為於 24 小時後，以大於 900 毫克之劑量，每日注射施用鹽酸氨碘酮而進行治療。
51. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該至少一藥

物係選自用於降低對重要器官之毒性的抗腫瘤藥物。

52. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自用於提高對腫瘤細胞之毒性的抗腫瘤藥物。

53. 如請求項 16 至 29 中一或多項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自用於同時降低藥物毒性以及提高對腫瘤細胞之毒性、較佳為用於癌症治療的抗腫瘤藥物。

54. 一種套組，包含：

(a) 一或多個容器，包含一選自以下群組的 ω -3 脂肪酸成份：

ω -3 脂肪酸三酸甘油酯和 ω -3 脂肪酸酯，例如 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

(b) 一或多個容器，包含至少一藥物。

55. 一種用於注射給藥的醫藥系統，包含至少二區間：

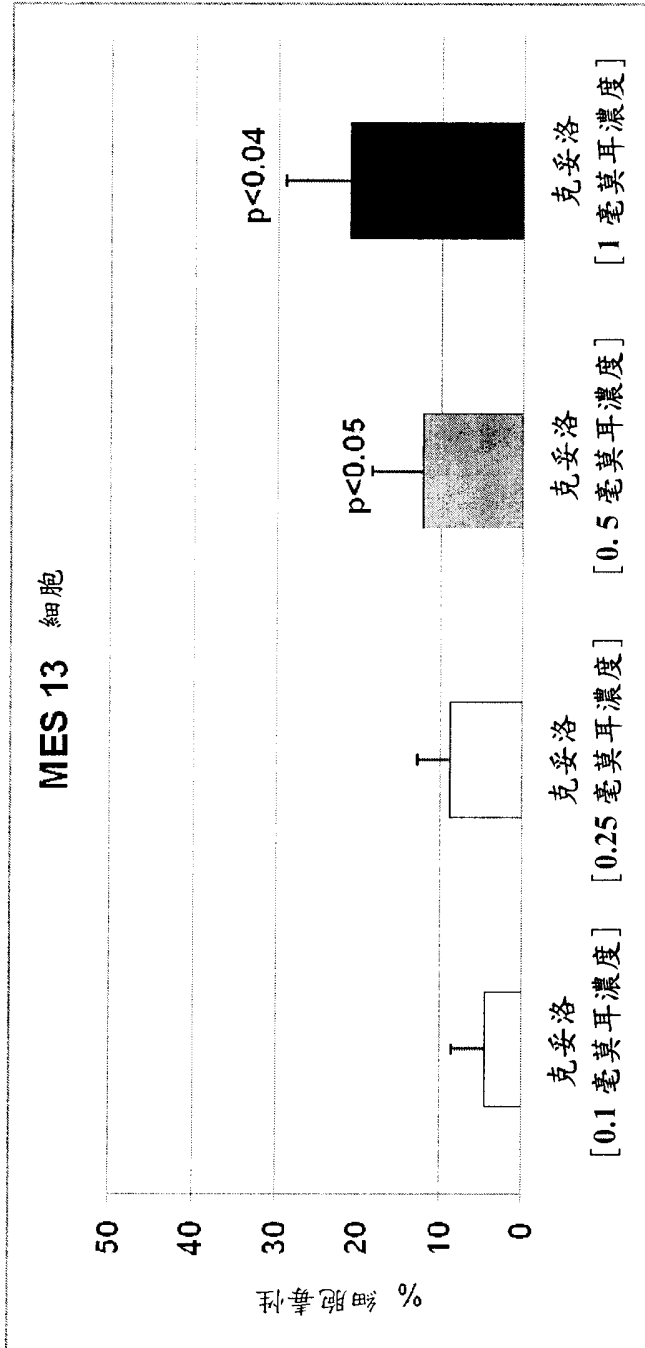
(a) 一第一區間，包含一選自下列群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3

脂肪酸三酸甘油酯和 ω -3 脂肪酸酯，例如 ω -3 脂肪酸乙酯；以及

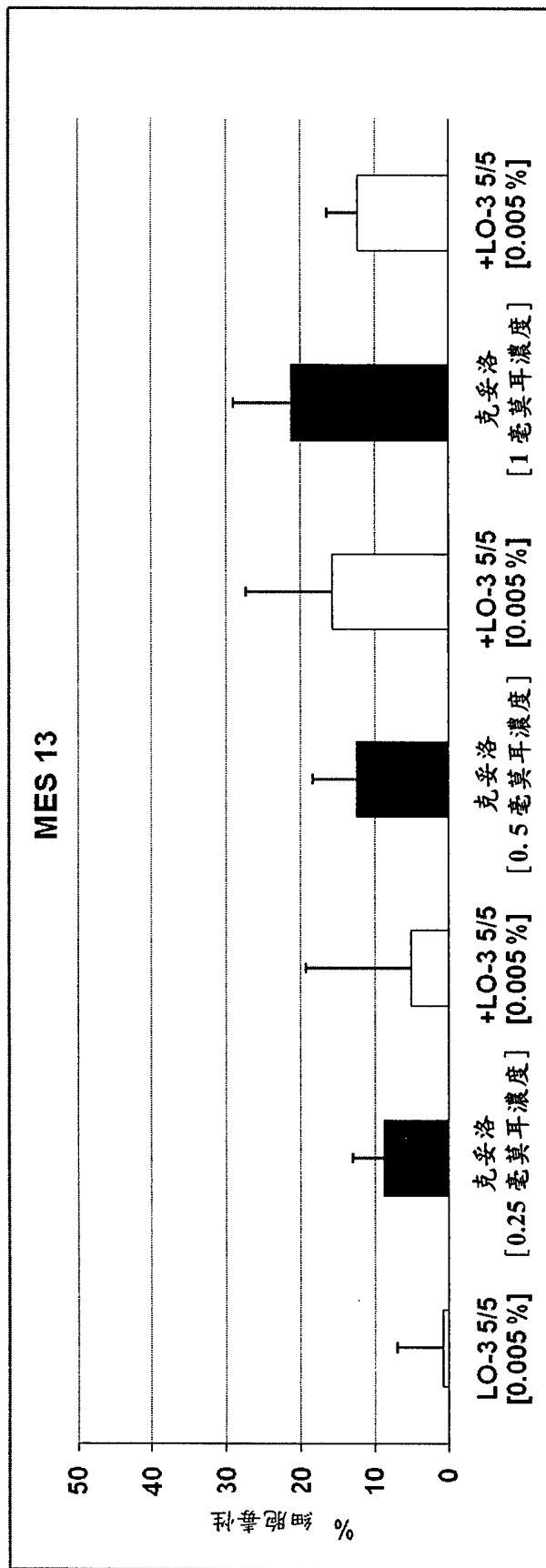
(b) 一第二區間，包含至少一藥物，

其中所述 ω -3 脂肪酸成份和所述藥物係同時施用。

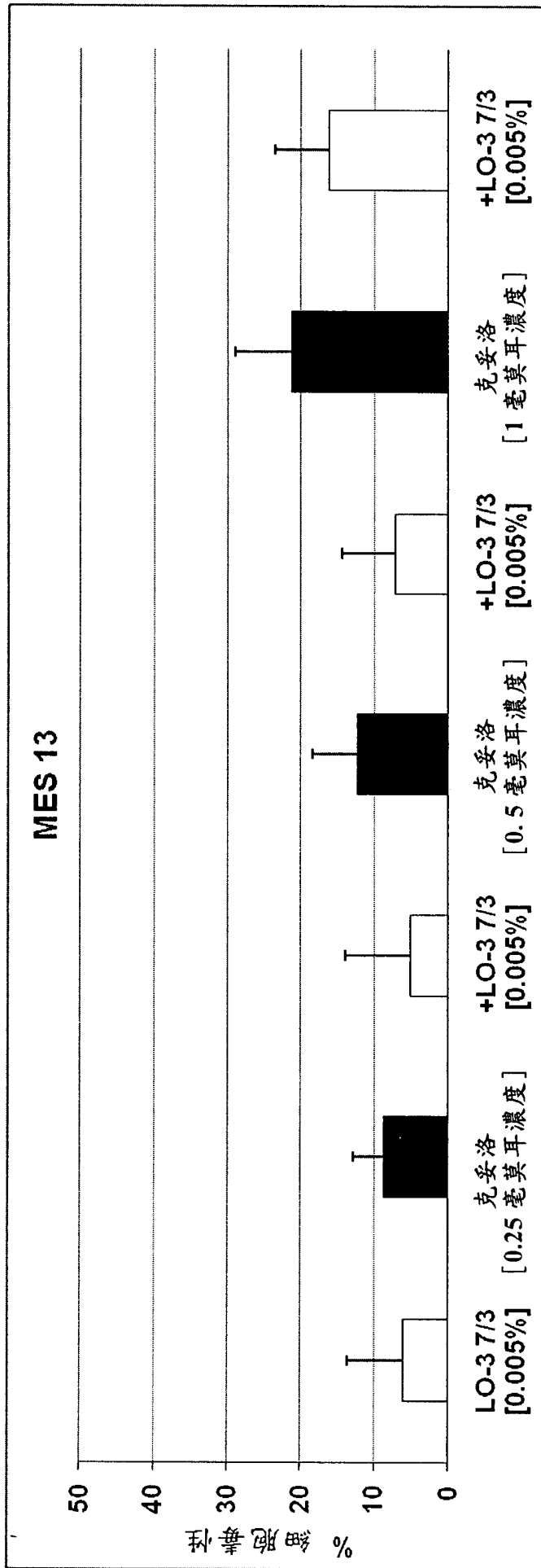
八、圖式：



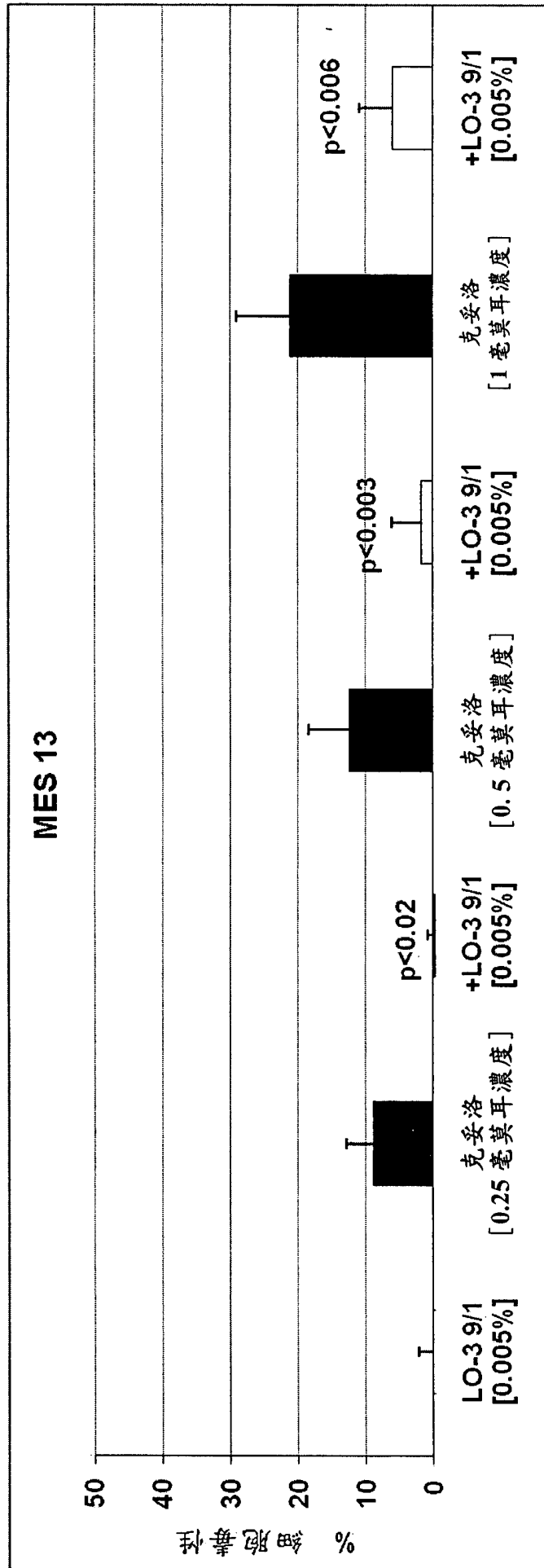
第 1 圖



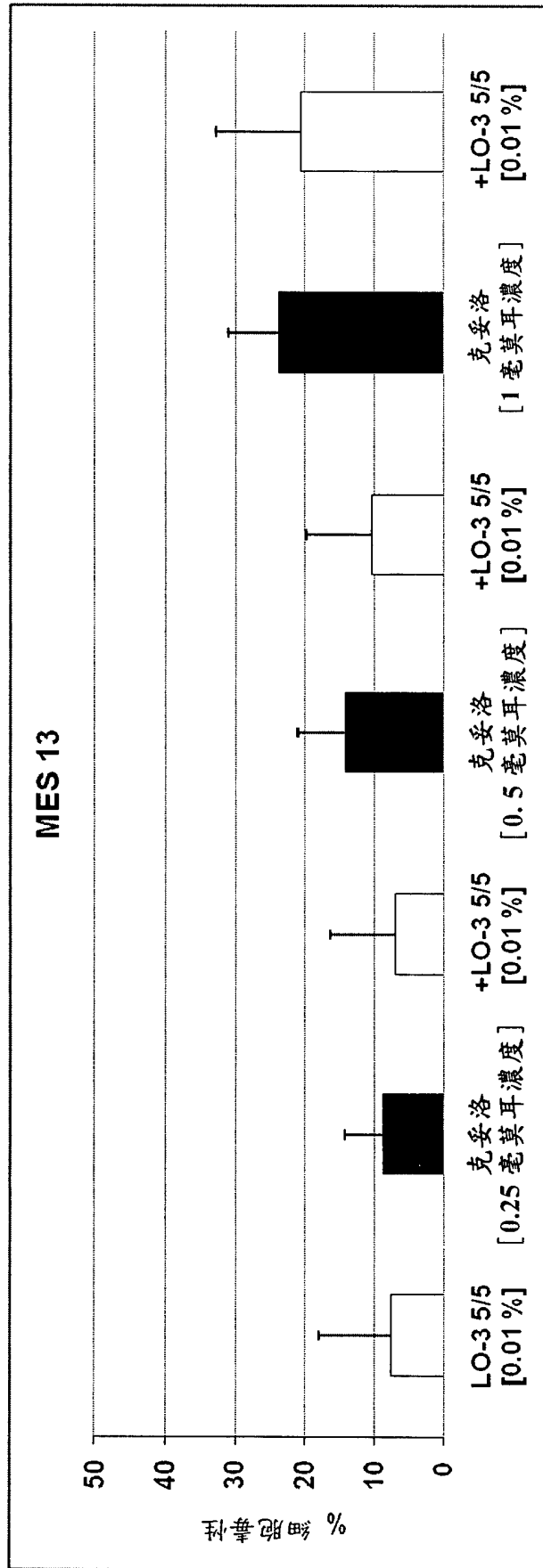
第 2A 圖



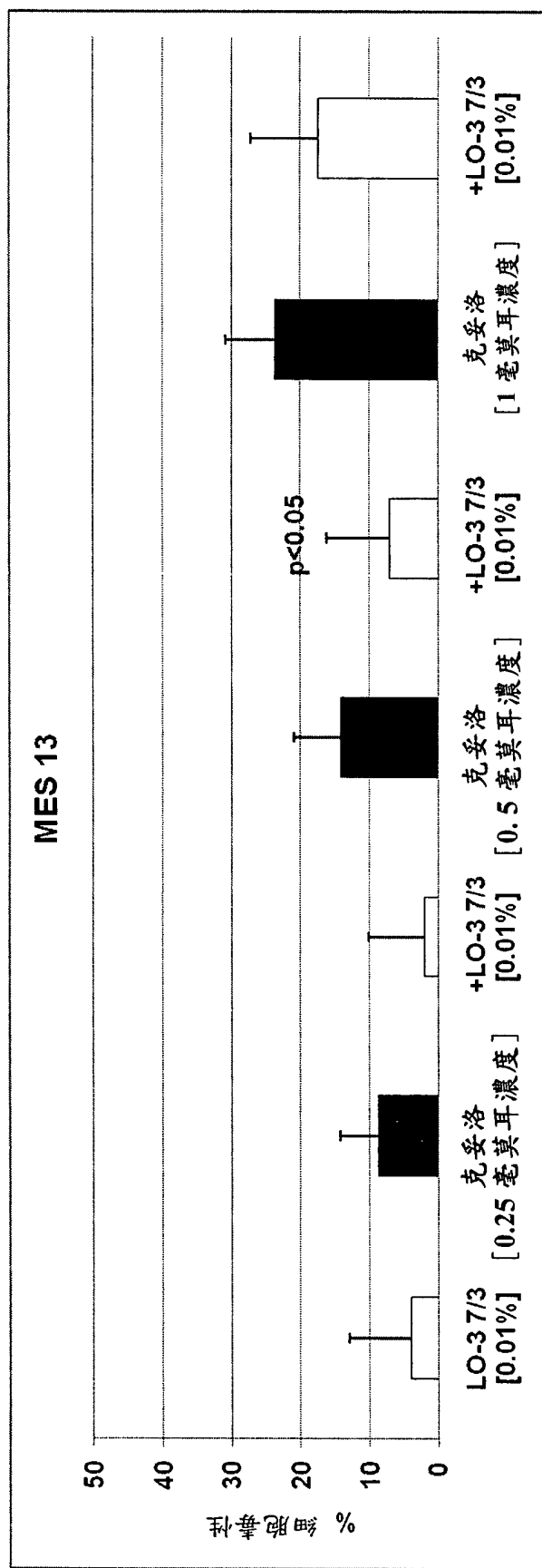
第 2B 圖



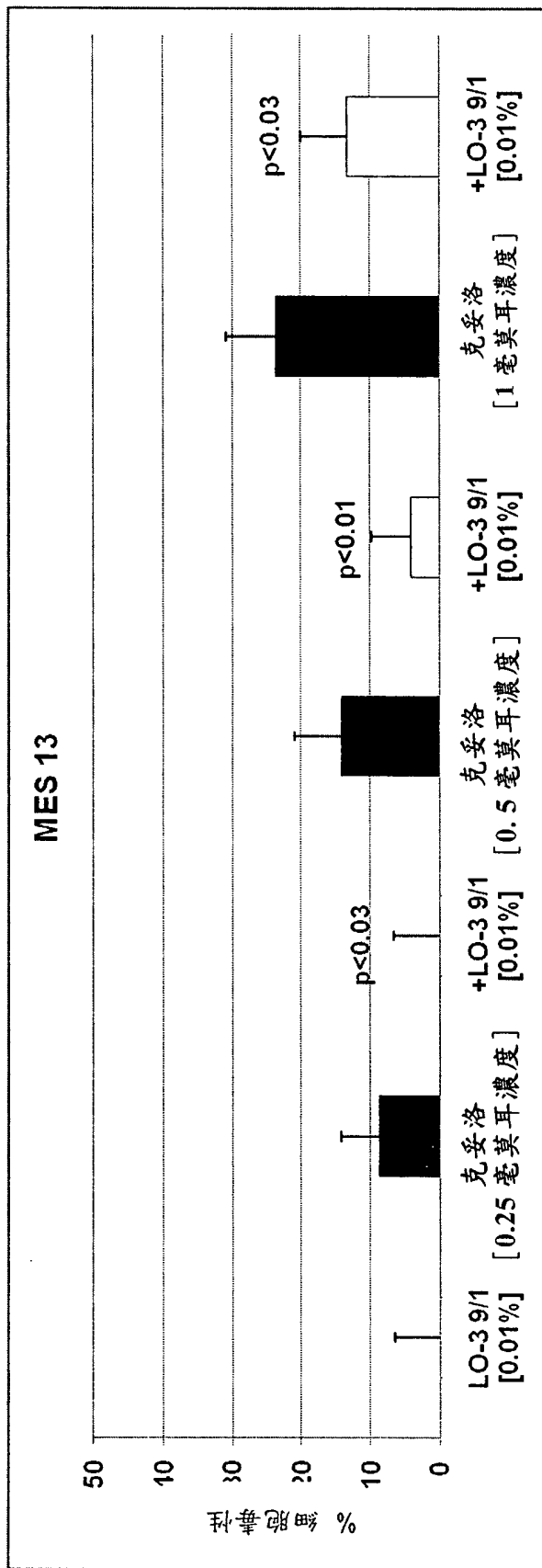
第 2C 圖



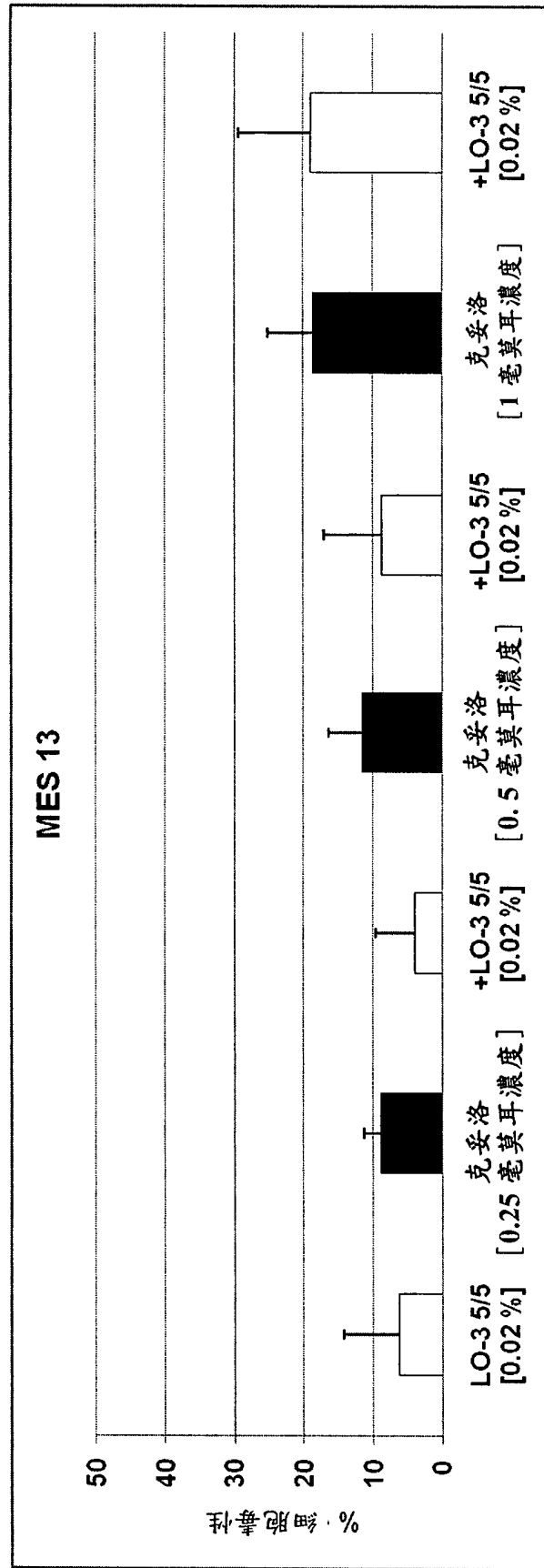
第 3A 圖



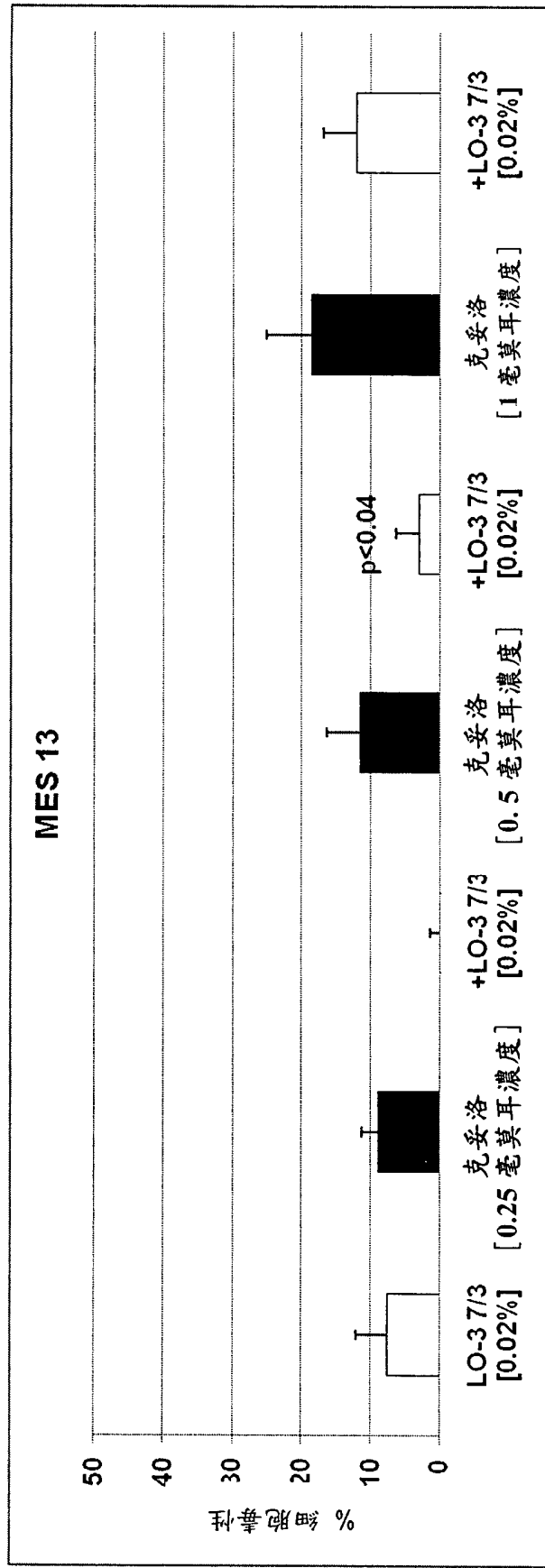
第 3B 圖



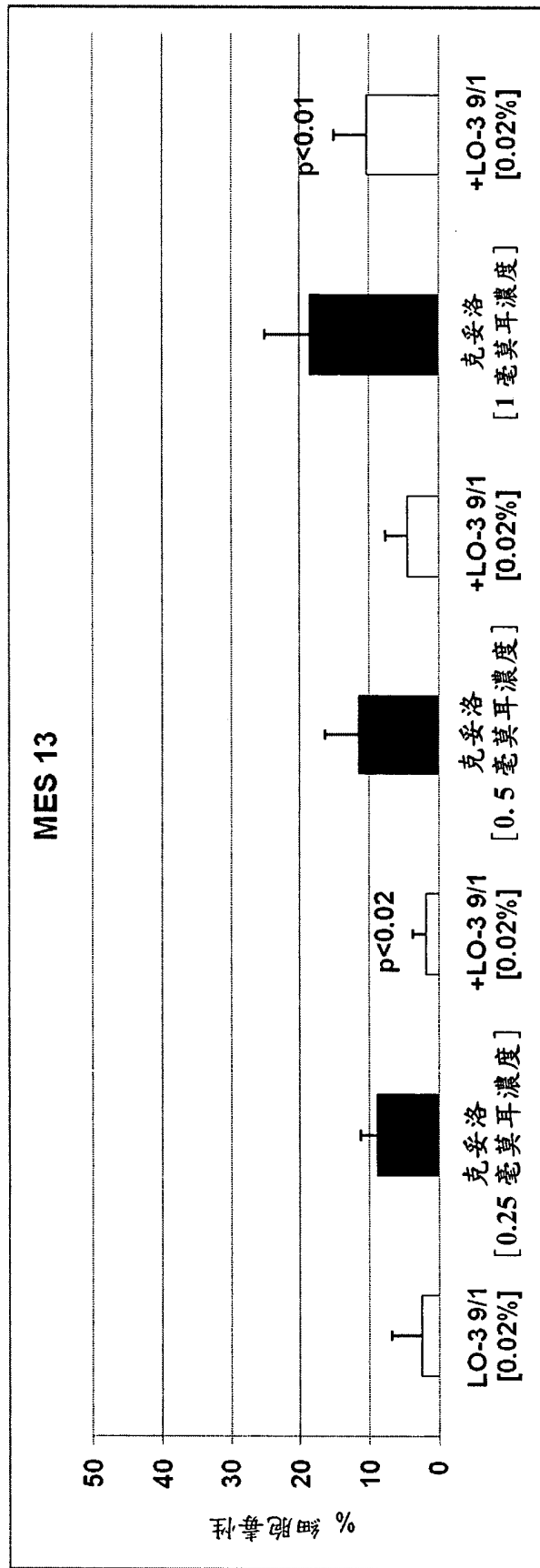
第 3C 圖



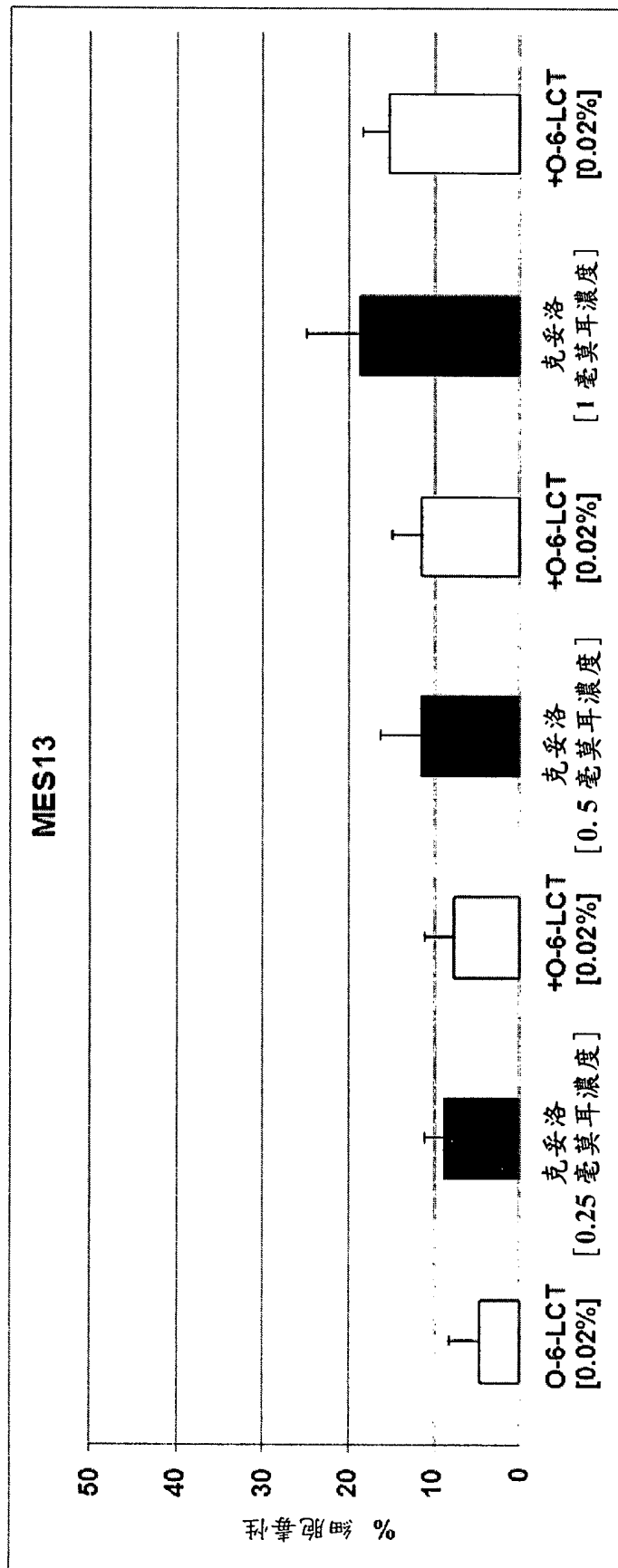
第 4A 圖



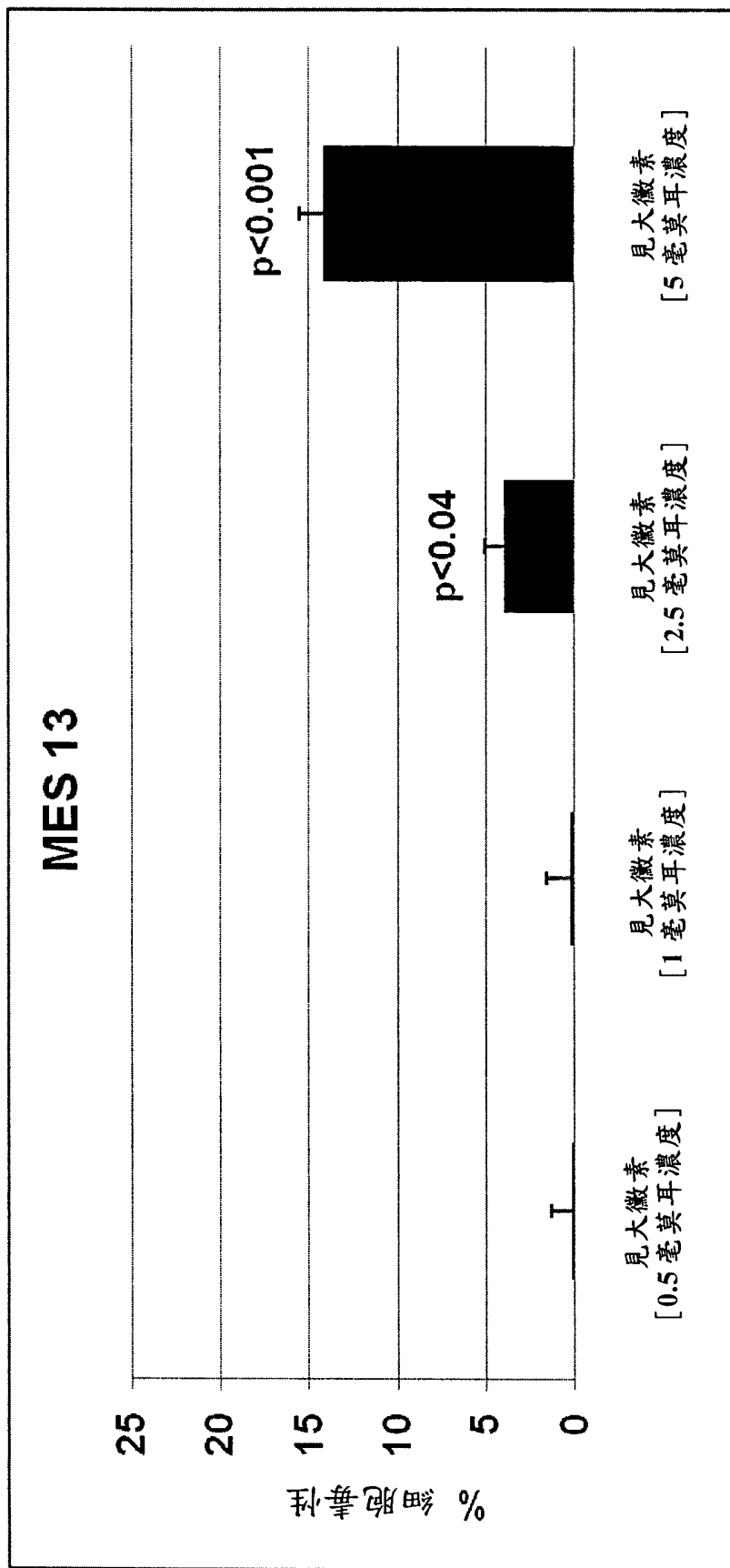
第 4B 圖



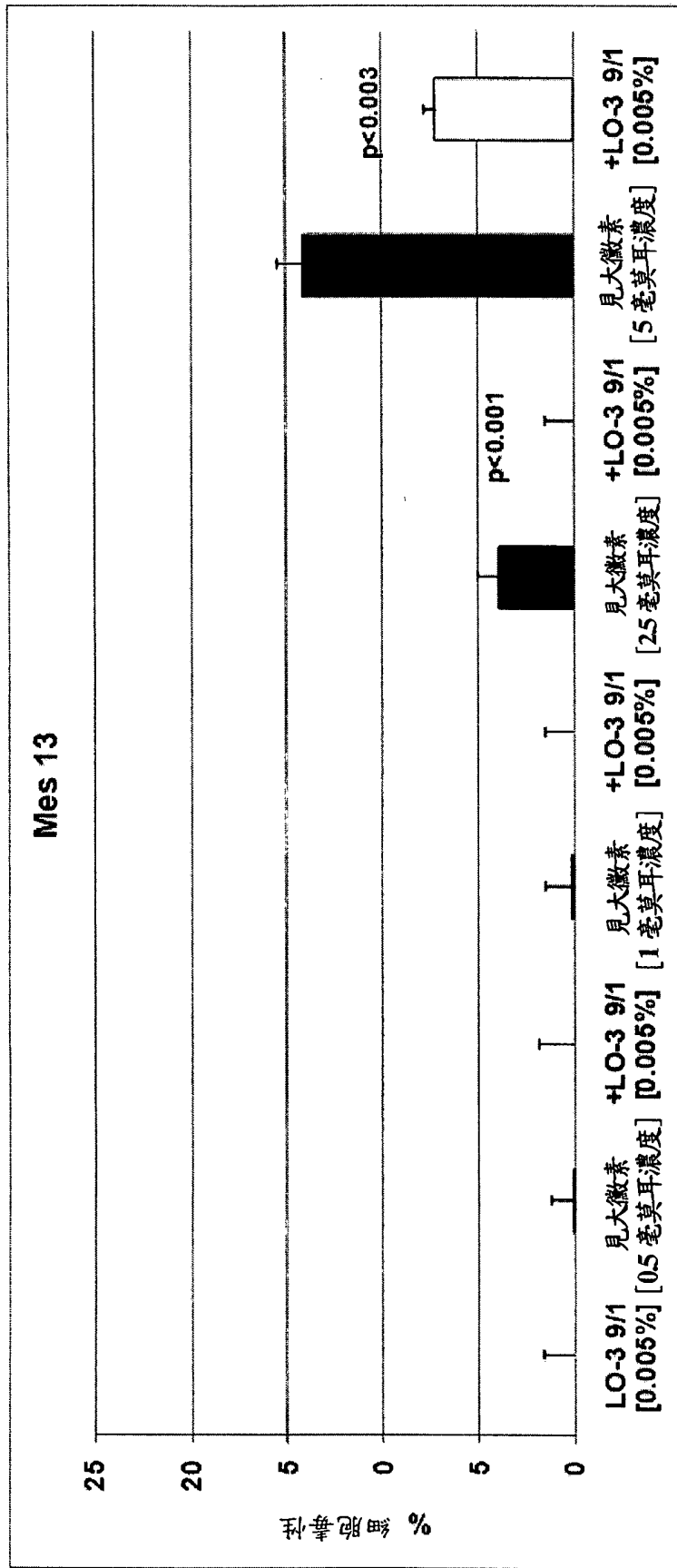
第 4C 圖



第 4D 圖



第 5 圖



第 6 圖

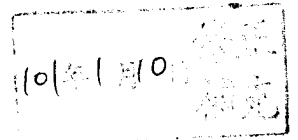
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2A)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)



其係作為人體代謝中重要脂肪酸的較佳受質。因此，降低n6-FA濃度有益於巴金森氏症患者，以降低多巴的不良副作用（參考文獻[11]）。在另一實施例中，抗癌藥物阿黴素，一種蒽環類（anthracycline）抗生素，所產生的氧化壓力可造成急性或慢性心臟毒性，且所產生的活性氧會造成心臟組織的損傷。在實驗動物中，經至少3週富含n3-FA飲食之預處理已顯現可改善蒽環類抗腫瘤藥物的治療指數（參考文獻[12]）。

在另一實施例中，抗腫瘤藥物博來黴素（bleomycin）為一種鹼性醣肽，可引起肺組織（含有低量藥物的失活酵素，博來黴素水解酵素）的氧化負擔。增加肺組織博來黴素含量可造成細胞激素（例如腫瘤壞死因子）釋放，以及可能導致與鐵及氧分子的交互作用，而這又會造成危險自由基的產生。在將所培養肺血管內皮細胞暴露於氮碘酮下時，經n3-FAs預處理展現毒性保護作用（參考文獻[13]）。在另一實施例，抗痙攣劑丙戊酸為一種支鏈羧酸，可產生肝皮脂腺病（hepatic steatosis）或稱「脂肪肝」，其導致嚴重的肝臟疾病。於壞死性發炎肝損傷的動物模式中，經n3-FAs預處理減少氧化損傷並表現出保護作用（參考文獻[14]）。此外，在其他涉及動物經n3-FAs預處理的例子包含：幾種常見如見大黴素的抗生素（參考文獻[15]）以及如環孢素的免疫抑制劑（參考文獻[16]）已顯示可造成較少的腎臟損傷。其他可導致腎臟損傷的候選藥物，例如包括克妥洛（ketorolac）和吲哚美西辛（indomethacin）的非類固醇抗發炎藥物，以及離子型顯影劑，也可受益於在含有這些藥物或藥劑的靜脈注射乳化液中併入n3-FAs。

在例示性實施態樣中，以高濃度之共同施用取代以特定 n3-FAs 進行預處理，以及使用足夠靜脈注射劑量，使用例如含 ω -3 脂肪酸之水產油作為治療藥物載體可大幅改善注射施用藥物的安全性，該藥物對重要器官會產生不良影響。對於需要藥物治療的急症病患，在藥物治療前先以 n3-FAs 作預處理通常不是一個合理的選擇，對他們而言快速的治療是重要的。因此，在這種情況下，透過口服或腸內給藥而提供 n3-FAs 通常是不可行或不實際的。此優勢特別對於具有狹窄治療指數（例如低致死劑量中位數對理想劑量中位數之比值）的藥物是重要的。治療指數是指產生毒性作用所需的劑量與產生理想治療反應所需的劑量之比值，其係藥物效用與安全的一相對指示。例如，有狹窄治療指數的至少一藥物可有在有效劑量與毒性劑量間顯著的重疊。

具有一狹窄治療指數的藥物的例子係胺基糖苷、見大黴素，其係針對嗜氧革蘭陰性菌的廣效性注射抗生素。於血漿內之一例示性治療範圍係介於 4 至 10 微克/毫升，但腎毒性係發生在低谷血液濃度（trough blood level）（在施用下一劑量前的血液濃度）高於 2 微克/毫升時。這種例示性藥物具有一狹窄治療範圍，且其引發的腎毒性係與排泄受損及藥物累積有關。

另一具有狹窄治療指數的藥物例子是抗真菌抗生素兩性黴素 B，其具有高度腎毒性，且發生在治療劑量範圍內。其他具有狹窄治療指數的藥物例子包含環孢素、克妥洛、順鉑（cisplatin）、蔥環類抗癌藥物阿黴素。以阿黴素為例，大於 550 毫克/平方公尺的累積劑量可與心肌病有關。在一例示性實施態樣中，n3-FAs 作為治

療藥物載體與該些具有狹窄治療指數的藥物共同使用可減輕對重要器官的毒性反應。

表2列示可能與造成重要器官損傷有關的藥物/種類。可包括其他藥物/種類，其中例如共同施用濃縮的n3-FAs可加強藥物的主要治療效果。根據一較佳醫藥組合物之實施態樣，該至少一藥物是在未與該至少一 ω -3脂肪酸(例如 ω -3脂肪酸三酸甘油酯及/或 ω -3脂肪酸酯，例如 ω -3脂肪酸乙酯)同時施用時會損害重要器官的物質。

表2中的例子並無特別限制，而係一廣泛可能的排列組合例子。

一示例性實施態樣可施予例如一從約1至約300毫克/公斤之劑量範圍，以及n3-FAs之組合，該組合係設計為伴隨有一於提出之靜脈注射製劑中的處方藥。表3示例橫跨上述劑量的劑量例子(以n3-FAs公克計)，其係體重為40至100公斤之間的成人患者使用的劑量。表3的項目在適用的情況下，可應用於重量較輕者，例如嬰兒與兒童患者。表3中的例子並無特別限制，而係一廣泛可能的排列組合例子。

根據一示例性方面，n3-FAs的來源可為天然產生形式、半合成、合成、或其組合。例如一n3-FAs的天然產生來源可包含魚油三酸甘油酯。一n3-FAs的半合成衍生來源可包含例如n3-FAs連接到中性三酸甘油酯、作為乙酯的乙醇、或其組合上。n3-FAs的來源可為天然產生形式，例如水產油三酸甘油酯，但可在之後以合成方式豐富化。該n3-FAs的來源可為天然產生與合成獲得產物的混合。

例如可使用一由魚油獲得的油，該油含有一濃度高於天然來源

的 n3-FAs。

根據本發明之一較佳實施態樣，該醫藥組合物包含 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及中鏈三酸甘油酯 (MCT)。較佳地，該醫藥組合物以注射施用，較佳以靜脈注射給藥，其係一乳化液形式，該乳化液包含 10 至 69 重量%的 MCT，以該乳化液中之油成份的總量計。

較佳地，該中鏈三酸甘油酯 (MCT) [三酸甘油酯係藉由甘油與中鏈脂肪酸之酯化反應而獲得] 以該 MCT 中之酯化脂肪酸的總量計，含有 50% 以上，更佳為 80% 以上，且特別是至少 95% 的具有 8 與 10 個碳原子的飽和脂肪酸。此外，該 MCT 中之脂肪酸部分的組成可包含 (以該 MCT 中之酯化脂肪酸的總數計)：

- 己酸，較佳最高為 2.0%；及/或
- 辛酸，較佳介於 50.0 至 80.0%；及/或
- 癸酸，較佳介於 20.0% 至 50.0%；及/或
- 月桂酸，較佳最高達 3.0%；及/或
- 肉荳蔻酸，較佳最高達 1.0%。

該油可視需要包含由中鏈三酸甘油酯 (MCTs) 獲得之中鏈脂肪酸，該 MCT 可為中鏈飽和脂肪酸。該油可視需要含有例如從植物油獲得之 n6-FAs。在一實施態樣中，該組合物例如為一乳化液可為穩定的、具有正常代謝清除、及/或係具有好的病患耐受性。例如該乳化液可為一水中油 (o/w) 乳化液。

一例示性油係由魚獲得，具可富有多元不飽和與具生物活性之 ω -3 脂肪酸。該乳化液中的該油成份可含有魚油三酸甘油酯，例如 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯。以該乳化液中之油成份的總重量計，該魚

油三酸甘油酯可以以下含量存在：約31%至約90%，或為約41%至約90%，或為約45%至約90%，或為大於50%至約90%，或為約51%至約90%，或為約55%至約90%，或為約60%至約90%，或為約70%至約90%，或為約80%至約90%，或為約40%至80%，或為約50%至約70%，或為約60%至約65%。例如，藉由施用例示性範圍之魚油三酸甘油酯，可增加酯化 ω -3脂肪酸施用至人體的量。例如，申請人已經認知到單獨攝入（absolute intake） ω -3脂肪酸的臨床重要性，且發現可藉由例如施用該例示性範圍的魚油三酸甘油酯而增加單獨攝入的 ω -3脂肪酸。例如，申請人已發現在至少一些應用中，例如心血管健康方面的應用，比起使用 ω -3脂肪酸對 ω -6脂肪酸之比例，單獨攝入 ω -3脂肪酸可為更精確的整體效果指標。

它們可為 20 至 22 個碳的化合物，且可包含 3 個或更多的雙鍵位於從長鏈脂肪酸（LCFA）分子之甲基末端開始計算的 3 號位置上。各種脂肪酸（FAs）的標準表示方法包含：（1）碳原子數，其次為（2）雙鍵的數量，最後是（3）該雙鍵相對於該甲基的位置（或在由魚油獲得之該 LCFA 情況下，以「n3」表示）。水產油特別可高度富有兩種主要 n3-FAs，即二十碳五烯酸，或 EPA（20:5n3），以及二十二碳六烯酸，或 DHA（22:5n3）。水產油可含有較少量之其他 n3-FAs，例如二十二碳五烯酸，或 DPA（22:6n3）。於該 o/w 注射脂質乳化液中的魚油成份可代表來自多脂肪魚類家族之混合的油，例如以下種類：鯷科（Engraulidae）（例如鳳尾魚）、鱈科（Carangidae）（例如鯖魚）、鯉科（Clupeidae）（例如鯉魚）、胡瓜魚科（Osmeridae）（例如胡瓜魚）、鮭科

(Salmonidae) (例如鮭魚)、以及鯖科 (Scombridae) (例如金槍魚)。

在歐洲藥典 (EP) 中有兩部專書 (即 EP 1352 題名為「 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯」及 EP 1912 題名為「魚油，富含 ω -3 脂肪酸」)，其涉及到可接受以注射乳化液中使用之魚油 (EP 1352、EP 1912，2008)。該專書 EP 1352 與 EP 1912 實質上的差異在於 EP 1352 中對具生物活性的 n3-FAs 的組成及要求係遠高於 EP 1912 (EP 1352: EPA+DHA \geq 45%; n3-FAs 總量 \geq 60% vs. EP 1912: EPA \geq 13%; DHA \geq 9%; n3-FAs 總量 \geq 28%)。於 EP 1912 中 n3-FAs 的水平與自然界中所發現的一致。相較之下，於 EP 1352 中，n3-FA 的濃度實質上係較高且可藉由一富集 (enrichment) 過程 (例如分子蒸餾) 獲得，因而移除所存在之特定不欲之脂肪酸，例如肉荳蔻酸、棕櫚酸、及硬脂酸。如此，所有存在 FAs 的濃度，且特別是該 n3-FAs 的濃度係成比例提升 (參考文獻 [32])。

於一例示性實施態樣中，該魚油三酸甘油酯可包含至少 60% 之含量的 ω -3 脂肪酸，以該魚油三酸甘油酯之脂肪酸總重量計。在一例示性實施態樣中，該魚油三酸甘油酯可包含至少 45% 之 EPA 和 DHA 總量，以該魚油三酸甘油酯之脂肪酸總重量計。例如，在此討論的該脂肪酸與 ω -3 脂肪酸 (例如 EPA 和 DHA) 係指魚油三酸甘油酯中這類酸的組成部份，依據 EP 1352 所述者。例如，上述所討論之脂肪酸和 ω -3 脂肪酸 (例如 EPA 和 DHA) 當存在於魚油三酸甘油酯時，可呈其酯化形式。

根據一較佳實施態樣，本發明醫藥組合物包含一 ω -3 脂肪酸成

份，其中以該 ω -3脂肪酸總量之重量計，該 ω -3脂肪酸成份包含30%或更高之含量的二十碳五烯酸、30%或更低之含量的二十二碳六烯酸、和約40%或更低之含量的二十二碳五烯酸。

魚油三酸甘油酯可包含至少一 n6-FA，例如多種 n6-FAs。該至少一 n6-FA 可包含例如花生四烯酸或 AA (20:4n6)、亞油酸或 LA (18:2n6)、阿法亞麻酸或 ALA (18:3n3)、或其組合。例如，以該乳化液之該油成份重量計，該至少一 n6-FA 的總含量可為約 0.1%至約 1.0%，或為約 0.2%至約 0.9%，或為約 0.3%至約 0.8%，或為約 0.4%至約 0.7%，或為約 0.5%至約 0.6%。

該乳化液之油成份之一例示性第二成份可包含至少一中鏈三酸甘油酯 (MCT)，例如多種 MCTs。例如以該乳化液之該油成份之總重計，該至少一 MCT 可以以下含量存在：約 10%至約 69%，或為約 10%至約 40%，或為約 10%至約 30%，或為約 10%至約 20%，或為約 10%至約 15%，或為約 20%至約 60%，或為約 30%至約 50%，或為約 40%至約 45%。例如藉由使用例示性範圍之 MCT，可增加該施用至人體的經酯化 ω -3 脂肪酸的量。例如，使用例示性 MCT 範圍，可使用相對較少量的 MCT 即可增加該施用至人體的經酯化 ω -3 脂肪酸的量，同時能達到有益代謝清除及乳化液物化穩定性的特點。

例如，該至少一 MCT 可包含一飽和中鏈脂肪酸，例如多種飽和中鏈脂肪酸。在一例示性實施態樣中，該 MCT 係一具有 6 至 12 個碳原子之脂肪酸的三酸甘油酯。該 MCT 可由植物獲得，例如蔬

菜，例如多種植物。該 MCT 可包含辛酸（例如以 MCT 重量計，為約 50% 至約 80% 之含量），其為 8 個碳之飽和 FA (8:0)。該 MCT 可包含癸酸（例如以 MCT 重量計，為約 20% 至約 50% 之含量），其為 10 個碳之飽和 FA (10:0)。例如，該中鏈三酸甘油酯可含有辛酸與癸酸的三酸甘油酯，以中鏈三酸甘油酯重量計，佔至少 90% 的含量。於本文揭露內容中使用之該 MCT 的敘述可例如符合 EP 專書 0868，題名「三酸甘油酯，中鏈」(三酸甘油酯飽和介質)(EP 0868，2008) 之要求。

ω -3 脂肪酸的含量測定可依歐洲藥典「魚油，富含 ω -3 脂肪酸」中所述者來進行。 n 3-FAs 之內容可為任何單一 n 3-FA、或其任何組合。在一例示性實施態樣中，該組合物可包含 EPA、DHA、DPA、或其組合，例如各別的 EPA、DHA 與 DPA。以體重計，該二十碳五烯酸 (EPA) 之單一劑量，例如每日總劑量，可為 0 至 300 毫克/公斤之製劑，例如為 50 至 250 毫克/公斤，例如為 100 至 200 毫克/公斤。以體重計，該二十二碳六烯酸 (DHA) 之單一劑量，例如每日總劑量，可為 0 至 300 毫克/公斤之製劑，例如為 50 至 250 毫克/公斤，例如為 100 至 200 毫克/公斤。以體重計，該二十二碳五烯酸 (DPA) 之單一劑量，例如每日總劑量，可為 0 至 300 毫克/公斤之製劑，例如為 50 至 250 毫克/公斤，例如為 100 至 200 毫克/公斤。例如，EPA、DHA 及/或 DPA 可以有效減輕該至少一藥物造成對至少一重要器官的傷害的含量存在。

較佳地，本發明醫藥組合物係用於藉由以約 1 至約 300 毫克/公

物係選自克妥洛、克妥洛之醫藥可接受鹽類、見大黴素及見大黴素之醫藥可接受鹽類。該醫藥組合物之一較佳實施態樣係一水中油乳化液，其中該乳化液包含 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯、中鏈三酸甘油酯以及選自克妥洛和見大黴素和其醫藥鹽類之藥物。

該醫藥組合物特別適用於減輕選自克妥洛和見大黴素和其醫藥鹽類之藥物的腎毒性。

根據進一步之較佳實施態樣，該醫藥組合物包含至少一選自以下群組的藥物：兩性黴素、奎諾酮、抗腫瘤藥物、氯碘酮、亨利氏環利尿劑 (loop diuretic)、硫唑嘌呤、環孢素、他克莫司 (tacrolimus)、吲哚美辛、克妥洛、及其組合。

由於 ω -3 脂肪酸成份的優越毒性減輕效果，較佳與 MCT 結合時，本發明醫藥組合物可包含各種類的藥物。醫藥組合物在該至少一藥物係選自以下群組時，可達到特別良好的結果：

(a) 抗生素，較佳係選自以下群組：胺基糖苷、兩性黴素、氯黴素、克康那唑 (ketoconazole)、巨環內酯、奎諾酮和四環素類；

(b) 抗腫瘤藥物，較佳係選自以下群組：烷化劑、抗代謝物和抗有絲分裂鉑配位錯合物；

(c) 抗巴金森藥物，較佳係選自以下群組：多巴 (levodopa)、普拉克索 (pramipexole)、羅匹尼羅 (ropinirole)、羅替戈汀 (rotigotine) 和溴隱亭 (bromocriptine)；

(d) 心血管藥物，較佳係選自以下群組：腺苷酸、氯碘酮、血

- 管收縮素轉換酵素 (ACE) 抑制劑和氟卡奈 (flecainide)；
- (e) 利尿劑，較佳係選自以下群組：亨利氏環利尿劑、鉀保留利尿劑 (potassium-sparing diuretic) 和噻嗪化物 (thiazides)；
- (f) 免疫抑制劑，較佳係選自以下群組：硫唑嘌呤、環孢素、黴酚鹽 (Mycophenolate) 和他克莫司；
- (g) 精神藥物，較佳係選自以下群組：哈泊度 (haloperidol)、單胺氧化酶抑制劑、硫二苯胺 (phenothiazine)、血清素再攝取抑制劑和硫代黃嘌呤；
- (h) 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，較佳係選自以下群組：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美西辛和克妥洛；
- 以及
- (i) (a) 至 (h) 之藥物的醫藥可接受鹽類和衍生物。

根據一特別較佳實施樣態，該醫藥組合物包含一選自以下群組的非類固醇抗發炎藥物 (NSAID)：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美西辛、克妥洛以及其醫藥可接受鹽類和衍生物，該藥物係用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、發熱或發炎，特別係用於治療或預防手術後的嚴重急性疼痛。

可藉由醫藥組合物達到優越之結果，該醫藥組合物包含克妥洛或克妥洛之醫藥可接受鹽類作為藥物，例如三木甲克妥洛，用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、或發炎，特別係用於治療手術後的嚴重急性疼痛。所述醫藥組合物展現關於減少腎毒性之增進效用，也開啟增加施用劑量的機會。

藉由本發明醫藥組合物，相較於通常施予的劑量，一般可能可

阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

[表 7] 乳化液 LO-3 7/3

組成	每 1000 毫升中的含量
中鏈三酸甘油酯 ¹	60 公克
ω -3 脂肪酸三酸甘油酯 ²	140 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克
阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

[表 8] 乳化液 LO-3 9/1

組成	每 1000 毫升中的含量
中鏈三酸甘油酯 ¹	20 公克
ω -3 脂肪酸三酸甘油酯 ²	180 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克
阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

¹ 中鏈三酸甘油酯 (MCT) [三酸甘油酯藉由甘油與中鏈脂肪酸之酯化反應而獲得]；

最低 95% 具 8 與 10 個碳原子之飽和脂肪酸；

脂肪酸的組成份：

— 己酸：最多 2.0%

— 辛酸：50.0 至 80.0%，

— 癸酸：20.0 至 50.0%，

— 月桂酸：最多 3.0%，以及

— 肉荳蔻酸：最多 1.0%

² 魚油獲得的 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯按照歐洲藥典 1352：混合單、雙及三酯的 ω -3 脂肪酸與甘油，其主要包含三酯，且藉由濃縮與純化 ω -3 脂肪酸與甘油之酯化或藉由 ω -3 酸乙酯與甘油的交酯化而獲得。 ω -3 脂肪酸的來源為從富含脂肪的魚類物種身體的油，其來自例如鯷科 (Engraulidae)、鱆科 (Carangidae)、鯡科 (Clupeidae)、胡瓜魚科 (Osmeridae)、鮭科 (Salmonidae) 以及鯖科 (Scombridae) 的家族。其內容為：

— ω -3 脂肪酸 EPA 與 DHA 內容的總量，以三酸甘油酯表示：最低 45.0%

— ω -3 脂肪酸總量，以三酸甘油酯表示：最低 60.0%

— 含油之 ω -6 脂肪酸長鏈三酸甘油酯，參見表 9。

[表 9] 乳化液 O-6-LCT

組成	每 1000 毫升中的含量
豆油	200 公克
雞蛋卵磷脂	12 公克
甘油	25 公克
油酸鈉	0.3 公克
阿法-生育酚	0.2 公克
NaOH	最多 0.06 公克
水	加至 1000 毫升

如第 2A 至 C 圖、第 3A 至 C 圖、第 4A 至 D 圖、以及第 6 圖所示，表 6 至 9 中之該原液 (20%) 已稀釋至各圖式指定的濃度。圖

妥洛在小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 經克妥洛處理的細胞; 取樣數=4 個獨立的實驗, 每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

第 4A 至 4D 圖顯示經 48 小時以濃度 0.02% 之 LO-3 5/5 (第 4A 圖)、LO-3 7/3 (第 4B 圖)、LO-3 9/1 (第 4C 圖)、以及 O-6-LCT (第 4D 圖; 比較) 處理, 克妥洛在小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 經克妥洛處理的細胞; 取樣數=4 個獨立的實驗, 每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

第 5 圖顯示經 24 小時以不同濃度見大黴素處理小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 的細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 未經處理的細胞 (=對照)。

第 6 圖顯示經 48 小時以濃度 0.005% 之 LO-3 9/1 處理, 見大黴素在小鼠腎膈細胞 (SV40 MES 13) 之細胞毒性作用。數據[未經處理細胞之細胞毒性% (=對照, =0%細胞毒性)]以平均值+平均數標準偏差表示; p, 顯著差異 vs. 經見大黴素處理的細胞; 取樣數=4 個獨立的實驗, 每次處理與實驗使用 4 至 6 孔。

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種用於注射給藥之醫藥組合物，其係包含至少一 ω -3 脂肪酸及至少一藥物。
2. 一種用於注射給藥之醫藥組合物，包含：
 - (a) 一選自以下群組之 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯、 ω -3 脂肪酸酯，及其組合；以及
 - (b) 至少一藥物。
3. 如請求項 1 的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸和該至少一藥物係同時施用。
4. 如請求項 2 的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸和該至少一藥物係同時施用。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，包含：
 - (a) 一選自以下群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯、 ω -3 脂肪酸乙酯，及其組合；以及
 - (b) 至少一藥物；該醫藥組合物係用於治療或預防所述藥物的毒性副作用。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其係用於減輕所述藥物的毒性作用。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該組合物係呈一水中油乳化液 (oil-in-water emulsion) 的形式。
8. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該組合物包含 ω -3

- 脂肪酸三酸甘油酯和中鏈三酸甘油酯 (MCT)。
9. 如請求項 7 的醫藥組合物，其中以乳化液中之油成份的總量計，該乳化液包含 10 至 69 重量%的 MCT。
 10. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該乳化液包含一油成份和一水成份，該油成份包含約 60%至約 90%之含量的魚油三酸甘油酯，以該油成份的重量計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 60%之含量的 ω -3 脂肪酸，以魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；其中該魚油三酸甘油酯包含至少 45%之二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 總量，以該魚油三酸甘油酯的脂肪酸總重計；且該乳化液包含至少一中鏈三酸甘油酯，其中該至少一中鏈三酸甘油酯的總量為約 10%至約 40%，以該油成份的重量計。
 11. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中以 ω -3 脂肪酸總量的重量計，該 ω -3 脂肪酸成份包含 30%或更高之含量的二十碳五烯酸、30%或更低之含量的二十二碳六烯酸、和約 40%或更低之含量的二十二碳五烯酸。
 12. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其係用於藉由以約 1 至約 300 毫克/公斤之量，每日注射施用所述 ω -3 脂肪酸而進行治療。
 13. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係一在未與該至少一 ω -3 脂肪酸同時施用時，會損害重要器官的物質。

14. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中以該組合物的重量計，該至少一藥物係以約 0.005% 至約 1.5% 的含量存在。
15. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其係用於藉由以約 0.5 至約 50 毫克/公斤體重之量，每日注射施用所述藥物而進行治療。
16. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其係包含一含有 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯及中鏈三酸甘油酯之水中油乳化液、以及一選自克妥洛和見大黴素之藥物。
17. 如請求項 16 的醫藥組合物，其係用於減輕選自克妥洛和見大黴素之藥物的腎毒性。
18. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自以下群組：兩性黴素、奎諾酮、抗腫瘤藥物、氫碘酮、亨利氏環利尿劑、硫唑嘌呤、環孢素、他克莫司、吲哚美辛、克妥洛、及其組合。
19. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自以下群組：
 - (a) 抗生素係選自以下群組：胺基糖苷、兩性黴素、氟黴素、克康那唑 (ketoconazole)、巨環內酯、奎諾酮和四環素類；
 - (b) 抗腫瘤藥物係選自以下群組：烷化劑、抗代謝物和抗有絲分裂鉑配位錯合物；
 - (c) 抗巴金森藥物係選自以下群組：多巴 (levodopa)、普拉克索 (pramipexole)、羅匹尼羅 (ropinirole)、羅替戈

汀 (rotigotine) 和溴隱亭 (bromocriptine)；

(d) 心血管藥物係選自以下群組：腺苷酸、氨碘酮、血管收縮素轉換酵素 (ACE) 抑制劑和氟卡奈 (flecainide)；

(e) 利尿劑係選自以下群組：亨利氏環利尿劑、鉀保留利尿劑 (potassium-sparing diuretic) 和噻嗪化物 (thiazides)；

(f) 免疫抑制劑係選自以下群組：硫唑嘌呤、環孢素、黴酚鹽 (Mycophenolate) 和他克莫司；

(g) 精神藥物係選自以下群組：哈泊度 (haloperidol)、單胺氧化酶抑制劑、硫二苯胺 (phenothiazine)、血清素再攝取抑制劑和硫代黃嘌呤；

(h) 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) 係選自以下群組：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美西辛和克妥洛；以及

(i) (a) 至 (h) 之藥物的醫藥可接受鹽類和衍生物。

20. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該藥物係選自以下群組的非類固醇抗發炎藥物：乙醯胺酚、阿司匹靈、異丁苯丙酸、吲哚美西辛、克妥洛以及其醫藥可接受鹽類和衍生物，該藥物係用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、發熱或發炎。

21. 如請求項 20 的醫藥組合物，其中該藥物是克妥洛或克妥洛之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療或預防疼痛、腫脹、發紅、或發炎。

22. 如請求項 21 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 60 毫克之單一劑量；且以大於 120 毫克/日之多重劑量，每日注射施用三木

甲胺克妥洛而進行治療。

23. 如請求項 20 的醫藥組合物，其中該藥物係用於治療或預防疼痛及/或發熱的乙醯胺酚。
24. 如請求項 23 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 1000 毫克之單一劑量；且以大於 4000 毫克/日之多重劑量，每日注射施用乙醯胺酚，而治療體重大於或等於 50 公斤的患者。
25. 如請求項 23 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 15 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 75 毫克/公斤/日之多重劑量，每日注射施用乙醯胺酚，而治療體重低於 50 公斤的患者。
26. 如請求項 20 的醫藥組合物，其中該藥物為吲哚美西辛或吲哚美西辛之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療體重為 500 公克至 1750 公克之間的早產兒，以關閉血流動力學上重要之開放性動脈導管。
27. 如請求項 26 的醫藥組合物，其係用於藉由在 12 至 24 小時的間隔以大於 0.2 毫克/公斤之第一劑量，及至高達大於 0.4 毫克/公斤至 0.7 毫克/公斤之間之總劑量，進行三次靜脈療程之注射給藥而治療體重為 500 公克至 1750 公克之間的早產兒。
28. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該藥物係用於治療或預防感染之選自以下群組的氨基糖苷抗生素：丁胺卡那黴素 (amikacin)、見大黴素、泰百黴素 (tobramycin) 及其醫藥可接受鹽類。

29. 如請求項 28 的醫藥組合物，其中該藥物為丁胺卡那黴素或丁胺卡那黴素之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療或預防感染，或用於治療或預防非結核分枝桿菌感染及結核病。
30. 如請求項 29 的醫藥組合物，其係用於藉由以高於 15 毫克/公斤體重的劑量，每日注射施用丁胺卡那黴素硫酸鹽而進行治療。
31. 如請求項 28 的醫藥組合物，其中該藥物係見大黴素或見大黴素之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療或預防感染。
32. 如請求項 31 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 160 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 5 毫克/公斤體重/日之多重劑量，每日注射施用見大黴素硫酸鹽而進行治療。
33. 如請求項 28 的醫藥組合物，其中該藥物為泰百黴素或泰百黴素之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療感染。
34. 如請求項 33 的醫藥組合物，其係用於藉由以大於 5 毫克/公斤體重之單一劑量；且以大於 20 毫克/公斤體重/日之多重劑量，每日注射施用泰百黴素而進行治療。
35. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該藥物係氫碘酮或氫碘酮之醫藥可接受鹽類，該藥物係用於治療或預防心律不整或伍-柏-懷三氏症候群 (Wolff-Parkinson-White syndrome)。
36. 如請求項 35 的醫藥組合物，其係用於藉由於第一個 24 小時後以大於 1000 毫克之劑量；且於持續輸注 24 小時後以大於 720 毫克之劑量，每日注射施用鹽酸氫碘酮而進行治療。

37. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自用於降低對重要器官之毒性的抗腫瘤藥物。
38. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自用於提高對腫瘤細胞之毒性的抗腫瘤藥物。
39. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一藥物係選自用於同時降低藥物毒性以及提高對腫瘤細胞之毒性的抗腫瘤藥物。
40. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸是由水產油 (marine oil) 獲得，且其中該至少一 ω -3 脂肪酸係一天然產生形式。
41. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸是由水產油獲得，且其中該至少一 ω -3 脂肪酸係非天然產生形式。
42. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸是由水產油獲得，且其中該至少一 ω -3 脂肪酸係連接到中性三酸甘油酯、作為乙酯的乙醇、或其組合上。
43. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸包含二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸和二十二碳五烯酸。
44. 如請求項 43 的醫藥組合物，其中以 ω -3 脂肪酸總量的重量計，該至少一 ω -3 脂肪酸的每日總劑量為約 1 至約 300 毫克/公斤。

45. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該組合物係呈一包含油相和水相之乳化液形式，其中該至少一 ω -3 脂肪酸係存在於該油相中，且該至少一藥物係存在於該油及/或水相中。
46. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中施用不包括於注射施用該組合物前，以一 ω -3 脂肪酸來源預處理人體的預處理步驟。
47. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該至少一 ω -3 脂肪酸係以能有效降低或消除至少一選自以下群組之藥物不良作用的含量存在：氧化壓力、發炎、免疫刺激、至少一重要器官的缺血、及其組合。
48. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中以該組合物的重量計，該藥物的劑量為約 0.5 至約 50 毫克/公斤的量。
49. 如請求項 1 至 4 中任一項的醫藥組合物，其中該注射施用係包含靜脈給藥。
50. 一種套組，包含：
- (a) 一或多個容器，包含一選自以下群組的 ω -3 脂肪酸成份：
 ω -3 脂肪酸三酸甘油酯和 ω -3 脂肪酸酯；以及
 - (b) 一或多個容器，包含至少一藥物。
51. 一種用於注射給藥的醫藥系統，包含至少二區間：
- (a) 一第一區間，包含一選自下列群組的 ω -3 脂肪酸成份： ω -3 脂肪酸三酸甘油酯和 ω -3 脂肪酸酯；以及

(b) 一第二區間，包含至少一藥物，

其中所述 ω -3 脂肪酸成份和所述藥物係同時施用。