



(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 I755629 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 21 日

(21) 申請案號：108132920

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 12 日

(51) Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K9/127 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/09/13 美國

62/730,713

(71) 申請人：台灣微脂體股份有限公司 (中華民國) TAIWAN LIPOSOME COMPANY, LTD.
(TW)

臺北市南港區園區街 3 號 11 樓之 1

美商 T L C 生物醫藥公司 (美國) TLC BIOPHARMACEUTICALS, INC (US)
美國(72) 發明人：洪基隆 HONG, KEELUNG (TW)；沃爾特 高特尼 WALTER, GWATHNEY
(US)；高顯文 KAO, HAO-WEN (TW)；林宜諭 LIN, YI-YU (TW)

(74) 代理人：張仲謙

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：4 共 30 頁

(54) 名稱

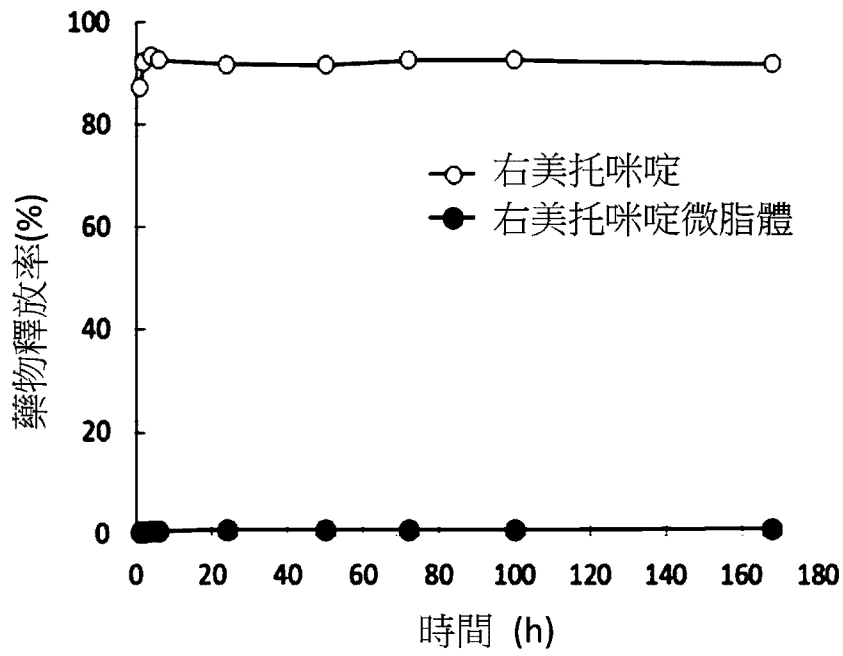
含鎮靜藥物之緩釋藥物組合物及其用途

(57) 摘要

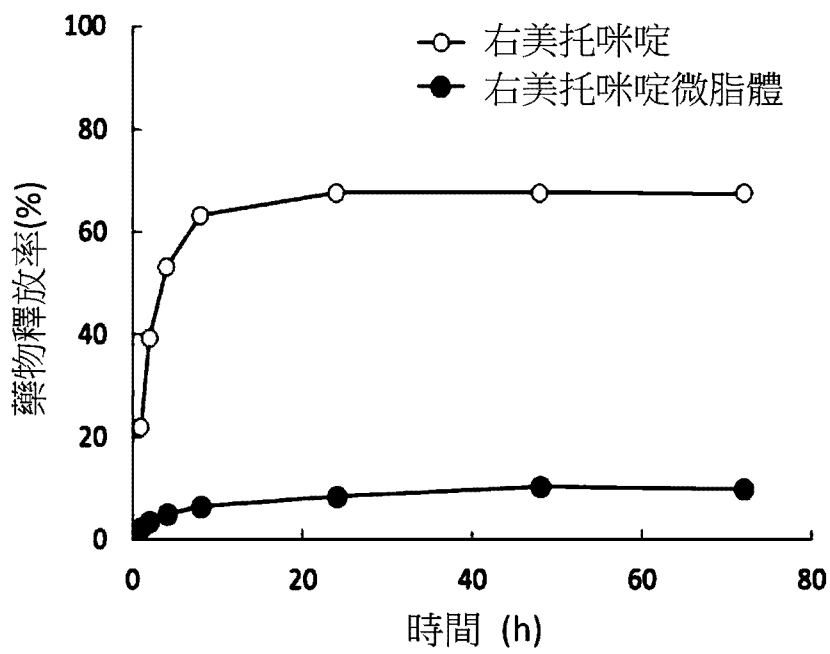
本發明關於一種具有高藥物脂質比及高包埋效率的藥物組合物，所述藥物組合物包含至少一微脂體、捕獲劑及鎮靜藥物。本發明亦提供藉由施予本文所揭露的藥物組合物給需要的個體以鎮靜或治療其疼痛的方法。

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one liposome, a trapping agent and a sedative drug with a high drug to lipid ratio and a high encapsulation efficiency. Also provided are the methods to sedate or treat pain in a subject in need thereof by administering the pharmaceutical composition disclosed herein.

指定代表圖：



第 1A 圖



第 1B 圖



I755629

【發明摘要】

【中文發明名稱】含鎮靜藥物之緩釋藥物組合物及其用途

【英文發明名稱】SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS COMPRISING OF A SEDATIVE DRUG AND USES THEREOF

【中文】

本發明關於一種具有高藥物脂質比及高包埋效率的藥物組合物，所述藥物組合物包含至少一微脂體、捕獲劑及鎮靜藥物。本發明亦提供藉由施予本文所揭露的藥物組合物給需要的個體以鎮靜或治療其疼痛的方法。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one liposome, a trapping agent and a sedative drug with a high drug to lipid ratio and a high encapsulation efficiency. Also provided are the methods to sedate or treat pain in a subject in need thereof by administering the pharmaceutical composition disclosed herein.

【指定代表圖】第1圖。

【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】含鎮靜藥物之緩釋藥物組合物及其用途

【英文發明名稱】SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS COMPRISING OF A SEDATIVE DRUG AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 相關申請案之交互參照

【0002】 本申請案主張2018年9月13日提交之美國專利申請號62/730,713之效益，其全部內容藉由引用併入本文。

【0003】 本發明是針對一種包含鎮靜藥物並使用至少一捕獲劑之具有高藥物脂質比(drug to lipid ratio)及高包埋效率(encapsulation efficiency)的緩釋藥物組合物。此申請標的之藥物組合物的高藥物脂質比、高包埋效率及持續的釋放圖譜(release profile)減少施予之頻率、增加患者順從性(patient compliance)並改善治療效果(therapeutic outcome)。

【先前技術】

【0004】 右美托咪啉(dexmedetomidine)是一種具有麻醉及鎮靜特性且沒有顯著呼吸抑制之高選擇性的 α_2 -腎上腺素受體促效劑。在許多國家，它已被批准用於治療人類及伴侶動物的焦慮症及程序鎮靜(procedural sedation)上。儘管經皮吸收貼片已被提出(WO2015054058A1)，這項用藥通常是以靜脈或肌肉注射施予。

【0005】微脂體已被廣泛地用於各種藥物之緩釋配方的開發。藥物裝載至微脂體中可經被動地(*passively*) (在微脂體形成的期間包埋藥物)或遠端地(*remotely*)/主動地(*actively*) (在微脂體形成的期間製造跨膜(*transmembrane*) pH-或離子梯度，而後藥物在微脂體形成後藉由因梯度產生的驅動力裝載)達成(美國專利號5,192,549及5,939,096)。雖然在文獻中詳細記載藥物裝載至微脂體的一般方法，僅有極少數的治療劑得以高藥物脂質比且高包埋效率的裝載至微脂體中，這對維持包埋治療劑的釋放相當重要。各種因子能夠影響微脂體的藥物脂質比及包埋效率，其包含但不限於治療劑的物理及化學特性，例如親水性/疏水性特徵、解離常數、溶解度及分配係數，脂質組成、捕獲劑或反應溶劑的選擇及粒徑 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(6): 2283-2288以及Drug Metab Dispos. 2015; 43 (8):1236-45)。

【0006】對於具有高藥物脂質比(*drug to lipid ratio*)及藥物包埋效率的緩釋配方仍存在未被滿足的需求以延長鎮靜藥物效果、減少合併施予止痛劑及/或麻醉劑之劑量及副作用並且改善治療成效。本發明在解決此需求以及其他需求。

【發明內容】

【0007】在一個實施例中，提供一種緩釋藥物組合物包含(a)至少一包含雙層膜的第一微脂體、(b)捕獲劑及(c)鎮靜藥物，其中該雙層膜包含至少一脂質，且該鎮靜藥物對該脂質的莫耳比率係等於或高於約0.02。

【0008】在另一實施例中，提供用於鎮靜個體的方法，其包含施予本文所描述的藥物組合物至需要鎮靜的個體之步驟。

【0009】根據另一實施例中，提供用於治療個體疼痛的方法，其包含施予

(a)本文所描述的藥物組合物及(b)麻醉劑、止痛劑或其組合至需要治療疼痛的個體之步驟。

【0010】本發明亦提供本文所描述的藥物組合物在製造用於鎮靜或減少疼痛的藥物之用途。

【0011】本發明進一步提供一種用於鎮靜個體或治療個體疼痛的藥物，其包含本文所描述的藥物組合物之治療有效劑量。

【0012】在本專利中所使用的用語「發明(invention)」、「該發明(the invention)」、「此發明(this invention)」以及「本發明(the present invention)」意於廣泛指的是本專利及下列的申請專利範圍的所有申請標的。包含這些用語的敘述應理解為不限制本文所描述的申請標的、或不限制下列申請專利範圍的含義或範疇。藉由本專利涵蓋的本發明之實施例係藉由下列申請專利範圍定義，而非此發明內容。此發明內容為本發明各種態樣的高層次概述(high-level overview)，並引導進一步描述於下列實施方式的段落中的部分概念。此發明內容不意於定義所請申請標的的關鍵或必要特徵，亦非意於用在單獨使用而定義所請申請標的的範疇。申請標的應藉由參考說明書全文、任何或所有圖式及各申請專利範圍合適的部分而理解。

【0013】可藉由參照說明書的其餘部分及圖式進一步理解本發明的本質及優點。

【圖式簡單說明】

【0014】第1A圖及第1B圖係為折線圖，顯示右美托咪啶微脂體及游離右美托咪啶於無血漿環境(第1A圖)中及含人體血漿(第1B圖)中之釋放曲線。

【0015】 第2圖係為折線圖，顯示經肌內注射右美托咪啶微脂體及游離右美托咪啶後大鼠血漿右美托咪啶濃度。

【0016】 第3A圖示意說明施予天竺鼠背部的四個注射位置。第3B圖係為折線圖顯示經皮內注射(a)游離羅哌卡因、(b)游離羅哌卡因+右美托咪啶微脂體(L-DEX)、(c)羅哌卡因微脂體組合物或(d)羅哌卡因微脂體組合物+L-DEX後天竺鼠對疼痛刺激的無反應率。

【0017】 第4A圖示意說明在群組A及群組B天竺鼠的肌內注射位置(A及B)及皮內注射位置(C及D)。第4B圖係為折線圖顯示在天竺鼠的針刺區域外施予生理食鹽水或右美托咪啶微脂體組合物與在天竺鼠的針刺區域內施予游離羅哌卡因或羅哌卡因微脂體組合物之效果。

【實施方式】

【0018】 除非本文中另行明確地表示，否則如上及本揭露全文所採用的下列用語，「一(a)」、「一(an)」以及「該(the)」等單數型式包含複數型式。

【0019】 本文的所有數字可被理解成藉由「大約(about)」修飾。如本文所用，用語「大約(about)」指的是特定值 $\pm 10\%$ 的範圍。

【0020】 本文所使用的術語「有效劑量(effective amount)」，指的是藥物組合物的劑量得以鎮靜個體或結合麻醉劑及/或止痛劑得以治療疼痛，以減少施予頻率或該麻醉劑或止痛劑的劑量。術語「有效劑量」及「治療有效劑量(therapeutically effective amount)」可互換使用。

【0021】 本文所使用的術語「治療(treating)」、「治療(treated)」或「治療(treatment)」包含預防的(preventative)(例如，預防疾病的(prophylactic))、舒緩的

(palliative)及治癒的(curative)方法、用途或結果。術語「治療(treatment)」或「治療(treatments)」亦可指的是組合物或藥物。在一實施例中，術語「治療(treating)」包括提供鎮靜或減少或完全改善(amelioration)焦慮症的症狀或病徵。在另一實施例中，術語「治療(treating)」包括藉由所屬領域已知技術例如疼痛指數所偵測之減輕或延緩一種或多種疼痛的症狀或病徵或完全改善疼痛。因此，疼痛減輕可以是大約1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100%或任何在其之間減少的數值。

【0022】 本文所使用的術語「佐劑(adjuvant)」，涉及本文所描述的藥物組合物或藥物作為佐劑的使用，以增加麻醉劑或止痛劑的效果及/或減少麻醉劑或止痛劑的需求量。麻醉劑的例子包含但不限於全身麻醉劑(general anesthetic)，例如誘導劑(如克他明(ketamine)、普洛福(propofol)及硫噴妥鈉(thiopentone))、肌肉鬆弛劑(如阿曲庫銨(atracurium)、泮庫溴銨(pancuronium)、羅庫溴銨(rocuronium)、琥珀膽鹼(suxamethonium)及維庫溴銨(vecuronium))、吸入式麻醉劑(如地氟醚(desflurane)、安氟醚(enflurane)、異氟醚(isoflurane)及七氟醚(sevoflurane))；區域麻醉劑(regional anesthetic)，例如羅哌卡因(ropivacaine)、左布比卡因(levobupivacaine)及布比卡因(bupivacaine)；局部麻醉劑(local anesthetic)，例如羅哌卡因、利多卡因(lidocaine)及布比卡因。止痛劑的非限定例子包含鴉片類止痛劑(opioid analgesic)，例如嗎啡(morphine)、芬太尼(fentanyl)及可待因(codeine)，或非鴉片類止痛劑(nonopioid analgesic)，例如非類固醇抗發炎藥(NSAID)及對乙酰胺基酚(paracetamol)。

【0023】 如本文所用，用語「個體(subject)」指有鎮靜或治療其焦慮症或疼痛需求之脊椎動物或視為需要鎮靜或治療焦慮症或疼痛之脊椎動物。個體包

含所有恆溫動物，如哺乳動物、如靈長類動物且更佳為人類。非人類靈長類動物亦為個體。用語個體包含如貓、狗等的馴養動物、家畜(例如，牛、馬、豬、羊、山羊等)及實驗動物(例如，小鼠、兔、大鼠、沙鼠(gerbil)、豚鼠(guinea pig)等)。因此，本文涵蓋獸醫用途及醫藥劑型。

【0024】 微脂體

【0025】 如本文所用，用語「微脂體(liposome)」、「微脂體(liposomal)」及相關用語的特徵為藉由一種或多種雙層膜形成的囊泡，將內部水性空間(interior aqueous space)與外部介質(outer medium)隔離。在某些實施例中，微脂體的內部水性空間實質上不含中性脂質，如三磷酸脂(triglyceride)、非水(non-aqueous)相(油相)、水-油乳液、第二種微脂體或其它含有非水相的混合物。微脂體的非限制性實例包含小單層囊泡(small unilamellar vesicles, SUV)、大單層囊泡(large unilamellar vesicles, LUV)及多層囊泡(multilamellar vesicle, MLV)，其具有平均直徑範圍從50 nm-20 μm、50-450 nm、50-400 nm、50-350 nm、50-300 nm、50-250 nm、50-200 nm、100-500 nm、100-450 nm、100-400 nm、100-350 nm、100-300 nm、100-250 nm或100-200 nm。

【0026】 微脂體的雙層膜通常藉由至少一脂質形成，即，包含空間上分離之疏水域及親水域的合成或天然的兩性分子(amphiphilic molecules)。脂質的實例包含但不限於，如磷脂(phospholipids)、雙甘油酯(diglycerides)、二脂肪基醯脂(dialiphatic glycolipids)的雙脂鏈脂質(dialiphatic chain lipids)，如鞘磷脂(sphingomyelin)及鞘醯脂(glycosphingolipid)的單脂質及其組合物。根據本發明之磷脂的實例包含但不限於1,2-二月桂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DLPC)、1,2-二肉荳蔻醯基-sn-甘油-3-

磷酸膽鹼(1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, DMPC)、1,2-二棕櫚醯基-*sn*-甘油-3-磷酸膽鹼(1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, DPPC)、1-棕櫚醯基-2-硬脂醯基-*sn*-甘油-3-磷酸膽鹼(1-palmitoyl-2-stearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, PSPC)、1-棕櫚醯基-2-油醯基-*sn*-甘油-3-磷脂醯膽鹼(1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine, POPC)、1,2-二硬脂醯基-*sn*-甘油-3-磷酸膽鹼(1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, DSPC)、1,2-二油醯基-*sn*-甘油-3-磷脂醯膽鹼(1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, DOPC)、氫化大豆磷脂醯膽鹼(hydrogenated soy phosphatidylcholine, HSPC)、1,2-二肉荳蔻醯-*sn*-甘油-3-磷酸-(1'-*rac*-甘油)(鈉鹽)(1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-*rac*-glycerol)(sodium salt), DMPG)、1,2-二棕櫚醯-*sn*-甘油-3-磷酸-(1'-*rac*-甘油)(鈉鹽)(1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-*rac*-glycerol)(sodium salt), DPPG)、1-棕櫚醯基-2-硬脂醯基-*sn*-甘油-3-磷酸-(1'-*rac*-甘油)(鈉鹽)(1-palmitoyl-2-stearoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-*rac*-glycerol)(sodium salt), PSPG)、1,2-二硬脂醯-*sn*-甘油-3-磷酸-(1'-*rac*-甘油)(鈉鹽)(1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-*rac*-glycerol)(sodium salt), DSPG)、1,2-二油醯-*sn*-甘油-3-磷酸-(1'-*rac*-甘油)(鈉鹽)(1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-*rac*-glycerol)(sodium salt), DOPG)、1,2-二肉荳蔻醯-*sn*-甘油-3-磷酸-L-絲胺酸(鈉鹽)(1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phospho-L-serine(sodium salt), DMPS)、1,2-二棕櫚醯-*sn*-甘油-3-磷酸-L-絲胺酸(鈉鹽)(1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phospho-L-serine(sodium salt), DPPS)、1,2-二硬脂醯-*sn*-甘油-3-磷酸-L-絲胺酸(鈉鹽)(1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phospho-L-serine(sodium salt), DSPS)

(sodium salt) , DSPS) 、 1,2- 二油醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 -L- 絲胺酸 (1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-L-serine , DOPS) 、 1,2-二肉荳蔻醯-*sn*-甘油-3-磷酸(鈉鹽) (1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphate (sodium salt) , DMPA) 、 1,2-二棕櫚醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸(鈉鹽) (1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphate (sodium salt) , DPPA) 、 1,2- 二硬脂醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 (鈉 鹽) (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphate (sodium salt) , DSPA) 、 1,2-二油醯-*sn*-甘油-3-磷酸(鈉鹽) (1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphate (sodium salt) , DOPA) 、 1,2-二棕櫚醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 乙 醇 胺 (1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine , DPPE) 、 *N*-(羰基-甲氧基聚乙二醇)-1,2- 二棕櫚醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 乙 醇 胺 (*N*-(carbonyl-methoxypolyethyleneglycol)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine , PEG-DPPE) 、 1-棕櫚醯基 -2- 油醯基 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 乙 醇 胺 (1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine , POPE) 、 1,2-二硬脂醯-*sn*-甘油-3-磷酸乙醇胺(1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine , DSPE) 、 *N*-(羰基-甲氧基聚乙二醇)-1,2- 二硬脂醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 乙 醇 胺 (*N*-(carbonyl-methoxypolyethyleneglycol)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine , PEG-DSPE) 、 1,2- 二油醯 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 乙 醇 胺 (1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine , DOPE) 、 1,2-二棕櫚醯-*sn*-甘油-3-磷酸-(1'-肌醇) (銨鹽) (1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-myo-inositol) (ammonium salt) , DPPI) 、 1,2- 二硬脂醯基 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 肌 醇 (銨 鹽) (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoinositol) (ammonium salt) , DSPI) 、 1,2-二硬脂醯基 -*sn*- 甘油 -3- 磷酸 -(1'- 肌 醇) (銨 鹽)

(1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-myo-inositol) (ammonium salt), DOPI)、心磷脂(cardiolipin)、L- α -磷脂醯膽鹼(L- α -phosphatidylcholine, EPC)及L- α -磷脂醯乙醇胺(L- α -phosphatidylethanolamine, EPE)。在一些實施例中，脂質為一種或多種前述脂質的脂質混合物，或一種或多種前述脂質與一種或多種未列出的脂質、薄膜穩定劑(membrane stabilizer)或抗氧化劑的混合物。

【0027】 在一些實施例中，在第一微脂體雙層膜中的脂質之莫耳百分比係大約85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45或在其之間的任何值或範圍(例如，大約45-85%、大約45-80%、大約45-75%、大約45-70%、大約45-65%、大約50-85%、大約50-80%、大約50-75%、大約50-70%或大約50-65%)。

【0028】 在一些實施例中，第一微脂體雙層膜之脂質包含第一脂質及第二脂質的混合物。在一些實施例中，第一脂質選自基本上由磷脂醯膽鹼(phosphatidylcholine, PC)、HSPC、DSPC、DPPC、DMPC、PSPC及其組合所組成之群組，而第二脂質選自基本上由磷脂醯乙醇胺(phosphatidylethanolamine)、磷脂醯甘油(phosphatidylglycerol)、PEG-DSPE、DPPG及其組合所組成之群組。在另一實施例中，在雙層膜中第一脂質的莫耳百分比為大約84.9、84.5、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40或在其之間的任何值或範圍(例如，大約40-84.9%、大約40-84.5%、大約40-80%、大約40-75%、大約40-70%、大約40-65%或大約40-60%)，而雙層膜中的第二脂質的莫耳百分比為大約25、24、23、22、

21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.9、0.5、0.1或在其之間的任何值或範圍(例如，大約0.1-25%或大約0.5-25%)。

【0029】微脂體的雙層膜進一步包含小於大約55莫耳百分比的類固醇，較佳為膽固醇。在某些實施例中，雙層膜中的類固醇，如膽固醇，之莫耳%為大約15-55%、大約20-55%、大約25-55%、大約15-50%、大約20-50%、大約25-50%、大約15-45%、大約20-45%、大約25-45%、大約15-40%、大約20-40或大約25-40%。

【0030】在一個例示性實施例中，第一微脂體雙層膜中脂質及膽固醇的莫耳%為大約45-85%：15-55%或大約50-80%：20-50%。在另一例示性實施例中，在第一微脂體雙層膜中第一脂質、第二脂質及膽固醇的莫耳%為大約40-84.9%：0.1%-25%：15-55%、40-75%：0.1-25%：20-50%或40-70%：0.1-25%：25-50%且第一脂質為HSPC、DMPC、DSPC或其組合物而第二脂質為DSPE-PEG2000、DPPG或其組合物。

【0031】遠端裝載(Remote Loading)

【0032】如本文所用，用語「遠端裝載(remote loading)」為涉及藉由多原子離子梯度(polyatomic ion-gradient)將藥物從外部介質跨越微脂體的雙層膜傳輸至內部水性空間之程序的藥物裝載法。這些梯度藉由在微脂體的內部水性空間中包埋至少一多原子離子作為捕獲劑，並以例如，純水、蔗糖溶液(sucrose solution)或生理食鹽水等具有較低多原子離子濃度的額外介質藉由如管柱分離(column separation)、透析(dialysis)或離心(centrifugation)等已知技術置換微脂體的外部介質而產生。在微脂體的內部水性空間及外部介質之間製造多原子離子梯度以將治療劑捕獲於微脂體的內部水性空間。作為捕獲劑之例示性多原子離

子包含但不限於硫酸鹽(sulfate)、亞硫酸鹽(sulfite)、磷酸鹽(phosphate)、磷酸(hydrogen phosphate)、鉬酸鹽(molybdate)、碳酸鹽(carbonate)及硝酸鹽(nitrate)。例示性的捕獲劑包含但不限於硫酸銨(ammonium sulfate)、磷酸銨(ammonium phosphate)、鉬酸銨(ammonium molybdate)、蔗糖八硫酸酯銨(ammonium sucrose octasulfate)、蔗糖八硫酸酯三乙銨(triethylammonium sucrose octasulfate)及硫酸葡聚醣(dextran sulfate)。

【0033】 在一實施例中，硫酸銨的濃度為大約100至大約600 mM、大約150至大約500 mM或大約200至大約400 mM。在另一實施例中，蔗糖八硫酸酯三乙銨的濃度為大約10至大約200 mM或大約50至大約150 mM。在又一實施例中，磷酸銨的濃度為大約100至大約600 mM、大約150至大約500 mM或大約200至大約400 mM。在又一實施例中，硫酸葡聚醣的濃度為大約0.1至20 mM或大約1至10 mM。

【0034】 根據本發明，微脂體可藉由任何已知或後來開發的技術製備。例如，可藉由將經選擇的脂質組成物與捕獲劑藉由水合脂膜(hydrated lipid film)、噴霧乾燥粉末或凍乾餅(lyophilized cake)直接形成MLV微脂體；藉由音振處理(sonication)、均質化(homogenization)、微射流作用(microfluidization)或擠壓(extrusion)將MLV微脂體依尺寸製作為SUV微脂體及LUV微脂體。

【0035】 藥物組合物

【0036】 本發明針對緩釋藥物組合物，緩釋藥物組合物包含：(a)至少一包含雙層膜的第一微脂體；(b)捕獲劑；以及(c)鎮靜藥物，其中雙層膜包含至少一脂質且藥物對脂質的莫耳比值係大於或等於大約0.02。

【0037】 在一個實施例中，緩釋藥物組合物進一步包含至少一藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑、載具(vehicle)、載體、用於活性成分的介質、防腐劑、冷凍保護劑或其組合。在一個例示性實施例中，藥物組合物中雙層膜的重量百分比為大約0.1-12%；藥物組合物中捕獲劑的重量百分比為大約0.1-10%；以及藥物組合物中藥學上可接受的賦形劑(如蔗糖、組胺酸(histidine)、氯化鈉及超純水)、稀釋劑、載具、載體、用於活性成分的介質、防腐劑、冷凍保護劑或其組合的重量百分比為大約80.0-99.9%。

【0038】 在一個實施例中，鎮靜藥物為 α_2 -腎上腺素受體促效劑(α_2 -adrenoceptor agonist)。 α_2 -腎上腺素受體促效劑的非限制例子包含可尼丁(clonidine)、法多米定(fadolmidine)、胍那苄(guanabenz)、胍諾沙苄(guanoxabenz)、胍乙啶(guanethidine)、胍法辛(guanfacine)、美托咪啶(medetomidine)、甲基多巴(methyldopa)、甲基正腎上腺髓素(methylnorepinephrine)、替扎尼定(tizanidine)、甲苯噻嗪(xylazine)及右美托咪啶(dexmedetomidine)。藥物組合物的緩釋曲線(profile)藉由保持鎮靜藥物的治療濃度以延長半衰期及治療功效，因而減少鎮靜藥物施予的劑量及/或頻率。藥物組合物的緩釋曲線增強合併施予麻醉劑或止痛劑的效果，並減少合併施予麻醉劑或止痛劑的施予劑量及/或頻率。

【0039】 在一方面，藥物組合物的緩釋曲線歸於至少40%、50%、55%、60%、65%、70%或75%的藥物包埋效率。

【0040】 在另一方面，藥物組合物的緩釋曲線是由於較高的藥物對脂質莫耳比值。在例示性實施例中，鎮靜藥物對一種或多種脂質的莫耳比值為大於或等於0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08或0.09，選擇性地從0.02至10、從

0.02至5、從0.02至2、從0.02至1、從0.05至10、從0.05至5、從0.05至2、從0.05至1、從0.05至0.5、從0.09至10、從0.09至5、從0.09至2、從0.09至1或從0.09至0.5。

【0041】在又一方面，相較於游離鎮靜藥物，鎮靜藥物的半衰期延長至少2倍。

【0042】在一些實施例中，藥物組合物進一步包含止痛劑、麻醉劑或其組合。在一例示性實施例中，止痛劑、麻醉劑或其組合未包埋在微脂體中。在另一例示性實施例中，止痛劑、麻醉劑或其組合是包埋在第二微脂體中。在一例示性實施例中，第二微脂體是揭露於 PCT/US18/48329 之多層囊泡 (multilamellar vesicle)，其內容全文併入本文中。第二微脂體包含至少一脂質和膽固醇，其莫耳比率從1：0.01至1：1。術語「包埋 (encapsulated)」and 「俘獲 (entrapped)」可互換使用。

【0043】本發明亦提供一種鎮靜個體的方法，其包含施予有效劑量之本文所描述的藥物組合物至需要鎮靜的個體。

【0044】本發明進一步提供減少或治療疼痛的方法，其藉由施予(a)本文所描述的藥物組合物之有效劑量及(b)止痛劑、麻醉劑或其組合至需要減少或治療疼痛的個體，因而減少疼痛。藥物組合物增強並維持止痛劑、麻醉劑或其組合的效果，因此當相較於使用止痛劑或麻醉劑的單一療法(monotherapy regimen)，止痛劑或麻醉劑的施予頻率可被減少，其個體具有更長的無痛期。藥物組合物可於麻醉劑或止痛劑之前、之後或同時施予。

【0045】藥物組合物配製成適於例如皮下(subcutaneous)、表皮下(subdermal)、經皮(transdermal)、皮內(intradermal)或肌內(intramuscular)

途徑的皮膚注射(cutaneous injection)。藥物組合物亦配製成以經皮貼片施予、或藉由靜脈、口服或吸入途徑施予。

【0046】本發明之藥物組合物劑量可由所屬技術領域具有專業知識者根據實施例決定。涵蓋各在某些臨床環境中提供優勢的單劑量或多劑量形式。根據本發明，被施予之藥物組合物的實際量可根據被治療的個體之年齡、體重、條件、任何存在的醫療條件，並取決於醫學專家之判斷。

【0047】在一個實施例中，本文所揭露的藥物組合物顯著地延長所包埋之治療試劑的釋放。舉例來說，相較於FDA核准之右美托咪啶肌內(IM)注射配方(在大鼠1.5小時，Precedex[®]新藥申請提交文件，Abbot Laboratories Corporation，申請號：21-038)，本發明之藥物組合物延長在大鼠肌內(IM)施予右美托咪啶的半衰期至4.07小時。這些藥物組合物是開發用以減少鎮靜藥物的施予頻率以及減少合併施予麻醉劑或止痛劑的施予頻率及/或劑量。

【0048】 實例

【0049】本發明之實施例藉由下列實例說明，其不應以任何方式解釋為對其範圍強加限制。相反地，應被清楚理解的是在不脫離本發明的精神下，所屬技術領域具有專業知識者在閱讀本文說明書之後，可採取各種其它實施例、修改及其等效物。除非另有指出，在下列實例中描述的研究中，將遵循習知程序。

【0050】 實例1、右美托咪啶微脂體配方的製備

【0051】空的微脂體藉由脂質膜水合擠壓法(lipid film hydration-extrusion method)製備。將HSPC、膽固醇及DSPE-PEG2000(莫耳百分比59.5/39.6/0.9)溶解於氯仿(chloroform)中，藉由旋轉蒸發器(rotary evaporator)於真空下移除有機溶劑以形成一薄脂質膜。此乾燥脂質膜以300 mM硫酸銨於60°C水合30分鐘，而形成

水性中心(aqueous core)包埋硫酸銨之微脂體。在液態氮與60°C水間六次冷凍-解凍循環之後，將微脂體以孔徑0.2 μm的聚碳酸酯過濾器擠壓10次。未包埋的硫酸銨以9.4%蔗糖溶液透析移除。

【0052】含有 4.0 mg/mL 右美托咪啶鹽酸鹽 (dexmedetomidine hydrochloride) (Ark Pharm)、40.0 mM脂質根據前述段落製備之空的微脂體及10 mM組胺酸緩衝溶液(pH 6.5)的反應混合物在60°C下培養30分鐘。藉由Sephadex™ G-50細膠粒(Fine gel) (GE Healthcare)或透析袋(Spectrum Labs)以9.4%蔗糖溶液分離未包埋的右美托咪啶鹽酸鹽而取得右美托咪啶微脂體配方。右美托咪啶微脂體配方中包埋的右美托咪啶鹽酸鹽濃度及脂質濃度經由高效液相層析儀(HPLC)及紫外線/可見光(UV/Vis)分光光譜儀測量，以計算右美托咪啶微脂體配方的藥物對脂質莫耳比率(D/L)。

【0053】包埋效率由右美托咪啶微脂體配方之藥物對脂質莫耳比值(D/L)與反應混合物之標稱(nominal) D/L比較計算而得，標稱D/L係將右美托咪啶的濃度除以空的微脂體的脂質濃度而得。粒徑分布藉由動態光散射儀(Zetasizer Nano-ZS90, Malvern)測量。

【0054】使用300 mM硫酸銨作為捕獲劑，右美托咪啶微脂體配方達到最終D/L為0.32且包埋效率為76.6%。微脂體的平均粒徑為202.5 nm。

【0055】實例2、不同捕獲劑對右美托咪啶裝載曲線的影響
根據實例1製備具有下列捕獲劑之微脂體配方：(1) 75 mM的蔗糖八硫酸酯三乙銨、(2) 300 mM的硫酸銨、(3) 200 mM的磷酸銨、及(4) 7 mM的硫酸葡聚糖。表1顯示不同捕獲劑對藥物裝載曲線的影響。

【0056】表1、不同捕獲劑的藥物裝載曲線

雙層膜(莫耳百分比)	捕獲劑	經純化的 D/L (莫耳/莫耳)	EE (%)	平均粒徑 (nm)
HSPC/膽固醇 (60/40)	1	0.37	87.1	206.3
HSPC/ 膽 固 醇 /DSPE-PEG2000 (41.8/37.2/21.0)	1	0.29	69.0	229.9
HSPC/ 膽 固 醇 /DSPE-PEG2000 (59.5/39.6/0.9)	2	0.32	76.6	202.5
DMPC/ 膽 固 醇 /DSPE-PEG2000 (59.5/40/0.5)	2	0.09	44.6	181.5
HSPC/膽固醇/DPPG (59.5/39.6/0.9)	2	0.22	52.0	223.2
DPPC/ 膽 固 醇 /DSPE-PEG2000 (57/34.3/8.7)	3	0.18	41.7	184.0
DSPC/ 膽 固 醇 /DSPE-PEG2000 (59.5/39.6/0.9)	4	0.19	46.0	231.5

EE = 包埋效率。

【0057】 實例3、右美托咪啶微脂體配方的延長釋放曲線

【0058】 本研究中使用兩個體外釋放系統，第一個系統為無血漿環境而第二個系統為人類血漿環境。為了設置第一個體外釋放系統，將0.5 mL根據實例2 (表一第一列)製備的右美托咪啶微脂體配方及0.5 mL游離右美托咪啶鹽酸鹽分別置放於透析袋中(Spectra/Pro[®]6 透析膜，MWCO 50 kDa, Spectrum Labs)，並密封透析袋的兩端。為了設置第二個體外釋放系統，將0.2 mL根據實例1製備右美托咪啶微脂體配方及0.2 mL游離右美托咪啶鹽酸鹽分別置放在各含有0.8 mL人類血漿(Valley Biomedical, Inc.)的透析袋中，並密封透析袋的兩端。將每個透析袋浸入於含有20 mL pH 7.4之PBS的50 mL離心管中，並在37±1°C水浴中培養168或72小時。在培養後選定的時間點(第一個系統為1、2、4、6、24、50、72、100及168小時；而第二個系統為1、2、4、8、24、48及72小時)，從20 mL PBS取樣1.0 mL等分試樣(aliquot)，並加入1.0 mL新鮮PBS替代取樣的等分試樣。每個時間點所取樣之等分試樣的藥物濃度使用高效液相層析儀分析(high performance

liquid chromatography, HPLC)分析以建立測試配方之體外釋放曲線(*in vitro* release profile)。

【0059】在第一體外釋放系統中，2小時內，幾乎百分之百(100%)的右美托咪啉從游離右美托咪啉配方中經無血漿透析袋釋放。相對地，在超過168小時，少於2%的右美托咪啉從右美托咪啉微脂體配方中經無血漿透析袋釋放，見第1A圖。

【0060】參閱第1B圖，在第二體外釋放系統(人體血漿)中，8小時內，約70%的右美托咪啉從游離右美托咪啉配方中釋放，而在超過72小時的期間，只有10%的右美托咪啉從右美托咪啉微脂體配方中釋放。

【0061】實例4、右美托咪啉微脂體配方的藥物動力學(PK)研究

【0062】使用7-8周齡頸靜脈插管(JVC)之雌性SD (Sprague-Dawley)大鼠執行右美托咪啉微脂體配方的體內PK評估。大鼠眷養於12小時光照/12小時黑暗之晝夜循環操作且不限制飲水及攝食的繫留室(holding room)中。

【0063】將大鼠分成兩組(各組n=4)，一組接受100 µg/kg游離右美托咪啉鹽酸鹽的肌內(IM)注射，所述游離右美托咪啉鹽酸鹽以9.4%蔗糖溶液溶解製備而得，最終濃度為250 µg/mL。另一組接受106 µg/kg右美托咪啉鹽酸鹽微脂體的肌內(IM)注射，所述右美托咪啉鹽酸鹽微脂體係根據實例1製備而得。注射後15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時、24小時、48小時及72小時收集血液樣品。藉由離心取得血漿樣品，在-80°C下保持冷凍並使用液相層析串聯質譜儀(liquid chromatography-tandem mass spectrometry)分析。血漿濃度對時間曲線使用PKSolver中非區室模型分析模組(noncompartmental analysis model)分析

(Comput Methods Programs Biomed. 2010;99(3):306-314)。該二右美托咪啶配方的PK參數總結於表2中。

【0064】表2中結果顯示右美托咪啶微脂體配方的 C_{max} 為游離右美托咪啶的 C_{max} 的47.5%，且相較於游離右美托咪啶的半衰期($t_{1/2}$)，右美托咪啶微脂體配方的半衰期($t_{1/2}$)顯著較長。曲線下面積(area under the curve, AUC_{0-t})指出注射後8小時，63.1%的右美托咪啶從右美托咪啶微脂體配方中釋放，而游離右美托咪啶的 AUC_{0-t} 指出注射後8小時，100%的右美托咪啶被釋放。

【0065】表2、單次肌內注射游離右美托咪啶及右美托咪啶微脂體後大鼠衍生的PK參數

參數	單位	游離右美托咪啶	右美托咪啶微脂體配方
$t_{1/2}$	h	2.36	4.07
C_{max}	ng/mL	11.0	5.22
AUC_{0-t}	h × ng/mL	31.4	19.8
AUC_{0-inf}	h × ng/mL	35.1	27.7

【0066】此外，第2圖顯示，在游離右美托咪啶肌內(IM)注射後8小時的大鼠血漿中未能檢測到右美托咪啶，而在右美托咪啶微脂體配方肌內(IM)注射後24小時的大鼠血漿中仍可檢測到右美托咪啶。此結果支持所請的藥物組合物持續釋放右美托咪啶的結論。

【0067】實例5、右美托咪啶微脂體配方的藥效動力學(PD)研究

【0068】使用 600 ± 100 g之雄性天竺鼠執行右美托咪啶微脂體配方的體內PD評估。天竺鼠眷養於12小時光照/12小時黑暗之晝夜循環操作且不限制飲水及攝食的繫留室中。

【0069】如第3A圖所示，此研究使用四隻天竺鼠，每隻天竺鼠在其背部接受四種不同配方之四個皮內(intracutaneous)注射以產生四個獨立的疹塊(wheal)

(即每一配方四個疹塊)。四種配方為：(A) 1.5 mg游離羅哌卡因，所述游離羅哌卡因以9.4%蔗糖溶液溶解羅哌卡因鹽酸鹽單水化合物(Focus Synthesis)製備而得，最終濃度為18.0 mg/mL；(B) 1.5 mg游離羅哌卡因及根據實例1所製得的0.2 µg 右美托咪啶微脂體配方；(C) 1.5 mg羅哌卡因微脂體組合物；及(D) 1.5 mg羅哌卡因微脂體組合物及根據實例1所製得的0.2 µg 右美托咪啶微脂體配方。羅哌卡因微脂體組合物係揭露於PCT/US18/48329。簡要地說，339.0 mg DMPC、96.7 mg 膽固醇及200.0 mg羅哌卡因溶於10 mL的叔丁醇(*tert*-butanol)並冷凍乾燥。凍乾餅以pH 6、50 mM組胺酸溶液水合，以形成俘獲有羅哌卡因之多層囊泡(MLVs)(羅哌卡因微脂體子組合物)，且羅哌卡因的濃度以9.4%蔗糖溶液稀釋至15.0 mg/mL。羅哌卡因的麻醉效果在注射後30分鐘(0.5小時)、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、10及24小時評估。麻醉效果藉由觀察天竺鼠個別疹塊對周邊刺激(針刺試驗)的反應來判定。從針刺試驗得到的PD數據使用PKSolver中抑制作用S形E_{max}模組(inhibitory effect sigmoid E_{max} model)分析(Comput Methods Programs Biomed. 2010;99(3):306-314)。羅哌卡因有及無L-DEX之PD參數總結於表3。

【0070】 表3的結果顯示右美托咪啶微脂體配方的添加提高游離羅哌卡因及羅哌卡因微脂體組合物的TE₅₀(達到最大作用一半的時間，即在單次指定劑量施予後達到基線和最大反應之間的一半的時間)，並且延長因游離羅哌卡因及羅哌卡因微脂體組合物引起的麻醉效期約1.4倍。

【0071】 表3、接受四種配方之皮內注射的天竺鼠衍生的PD參數

參數	單位	游離羅哌卡因 (A)	游離羅哌卡因 +L-DEX (B)	羅哌卡因微脂體組合物 (C)	羅哌卡因微脂體組合物+L-DEX (D)
TE ₅₀	h	4.5	6.4	6.0	8.3

【0072】此外，第3B圖顯示與L-DEX合併施予時由游離羅哌卡因或羅哌卡因微脂體組合物引起的麻醉效期因而延長。此結果支持所請之藥物組合物是麻醉劑的有效佐劑的結論。

【0073】實例6、右美托咪啶微脂體配方的藥效動力學(PD)研究

【0074】另一個體內PD研究，用於評估右美托咪啶微脂體配方做為注射在遠處之佐劑藥物用於疼痛管理的可行性，係根據實例5的方法執行。

【0075】此研究中使用四隻天竺鼠且將其分成兩組(群組A及群組B)。如第4A圖所示，群組B中的天竺鼠(n=2)在其左腹背側(第4A圖的位置B，針刺試驗區域外)經肌內注射接受根據實施例1所製得的2.0 µg/kg L-DEX，而群組A中的天竺鼠(n=2)在其左腹背側(第4A圖的位置A，針刺試驗區域外)接受肌內的鹽水注射。群組A及群組B中的每一隻天竺鼠在其背部接受4次皮內注射。4次皮內注射中，2次注射各給予1.5 mg游離羅哌卡因而其他2次注射各給予1.5 mg羅哌卡因微脂體組合物。羅哌卡因的麻醉效果在注射後30分鐘(0.5小時)、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0及10小時評估。麻醉效果藉由觀察天竺鼠個別疹塊對周邊刺激(例如針刺試驗)的反應來判定。從針刺試驗得到的PD數據使用PKSolver中抑制作用S形E_{max}模組(inhibitory effect sigmoid E_{max} model)分析(Comput Methods Programs Biomed. 2010;99(3):306-314)。游離羅哌卡因及羅哌卡因微脂體組合物有或無右美托咪啶微脂體配方的PD參數總結於表4。

【0076】 表4的結果顯示施予L-DEX提高游離羅哌卡因及羅哌卡因微脂體組合物的TE₅₀，並且延長游離羅哌卡因及羅哌卡因微脂體組合物的麻醉效期約1.1至1.6倍。

【0077】 表4、接受皮內注射游離羅哌卡因及羅哌卡因微脂體組合物有或無L-DEX的天竺鼠衍生之PD參數

參數	單位	游離羅哌卡因+鹽水	游離羅哌卡因+L-DEX	羅哌卡因微脂體組合物+鹽水	羅哌卡因微脂體組合物+L-DEX
無回應時間	h	0.5	1.5	1.0	3.0
TE ₅₀	h	1.6	2.5	5.1	5.5

【0078】 此外，第4B圖顯示即使是遠端供應(即在針刺試驗區域外)右美托咪啶微脂體配方，仍可延長羅哌卡因的麻醉效期。此結果支持所請之藥物組合物是麻醉劑的有效佐劑的結論。

【符號說明】

【0079】 無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組合物，其包含：

(a)第一微脂體，其包含雙層膜，該雙層膜包含至少一脂質；

(b)捕獲劑，選自由蔗糖八硫酸酯三乙銨(triethylammonium sucrose octasulfate)、硫酸銨(ammonium sulfate)、磷酸銨(ammonium phosphate)、硫酸葡聚醣(dextran sulfate)及其組合所組成之群組中；以及

(c)鎮靜藥物，該鎮靜藥物為右美托咪啉，

其中，該鎮靜藥物對該脂質的莫耳比率係等於或高於約 0.05。

【請求項2】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中該第一微脂體的平均粒徑為約 50 nm 至約 20 μm 。

【請求項3】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中該雙層膜進一步包含膽固醇。

【請求項4】 如請求項 3 所述之藥物組合物，其中在該雙層膜中的該膽固醇的莫耳百分比為約 15%至約 55%。

【請求項5】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中該脂質為第一脂質及第二脂質的混合物。

【請求項6】 如請求項 5 所述之藥物組合物，其中該第一脂質係選自基本上由 PC、HSPC、DSPC、DPPC、DMPC、PSPC 及其組合所組成之群組中，而該第二脂質係選自基本上由磷脂醯乙醇胺(phosphatidylethanolamine)、磷脂醯甘油(phosphatidylglycerol)、PEG-DSPE、DPPG 及其組合所組成之群組中。

- 【請求項7】 如請求項 5 所述之藥物組合物，其中在該雙層膜中的該第一脂質的莫耳百分比為約 40-84.9%，而在該雙層膜中的該第二脂質的莫耳百分比為約 0.1-25%。
- 【請求項8】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中蔗糖八硫酸酯三乙銨的濃度為約 10 mM 至約 200 mM。
- 【請求項9】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中硫酸銨的濃度為約 100 mM 至約 600 mM。
- 【請求項10】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中磷酸銨的濃度為約 100 mM 至約 600 mM。
- 【請求項11】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中硫酸葡聚糖的濃度為約 0.1 mM 至約 20 mM。
- 【請求項12】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其中該鎮靜藥物係以等於或高於約 40%的包埋效率包埋於該第一微脂體中。
- 【請求項13】 如請求項 1 所述之藥物組合物，其進一步包含麻醉劑，該麻醉劑為羅哌卡因。
- 【請求項14】 如請求項 13 所述之藥物組合物，其中該麻醉劑係包埋於第二微脂體中。
- 【請求項15】 如請求項 14 所述之藥物組合物，其中該第二微脂體為多層囊泡。
- 【請求項16】 一種藥物組合物用於製備鎮靜個體的藥物之用途，其包含：
施予藥物組合物至需要鎮靜的個體，該藥物組合物包含：
(a) 至少一第一微脂體，其包含雙層膜，該雙層膜包含至少一脂質；

(b) 捕獲劑，選自由蔗糖八硫酸酯三乙銨(triethylammonium sucrose octasulfate)、硫酸銨(ammonium sulfate)、磷酸銨(ammonium phosphate)、硫酸葡聚醣(dextran sulfate)及其組合所組成之群組中；以及

(c) 鎮靜藥物，該鎮靜藥物為右美托咪啶，

其中，該鎮靜藥物對該脂質的莫耳比率係等於或高於約 0.05。

【請求項17】 如請求項 16 所述之用途，其中相較於游離鎮靜藥物的半衰期，該鎮靜藥物的半衰期係延長至少約 1.5 倍。

【請求項18】 如請求項 16 所述之用途，其中藉由皮膚注射施予該藥物組合物。

【請求項19】 如請求項 18 所述之用途，其中該皮膚注射包含皮下、表皮下、皮內、經皮或肌內途徑。

【請求項20】 一種藥物組合物用於製備治療個體疼痛的藥物之用途，其包含：

施予藥物組合物至需要治療疼痛的個體，該藥物組合物包含：

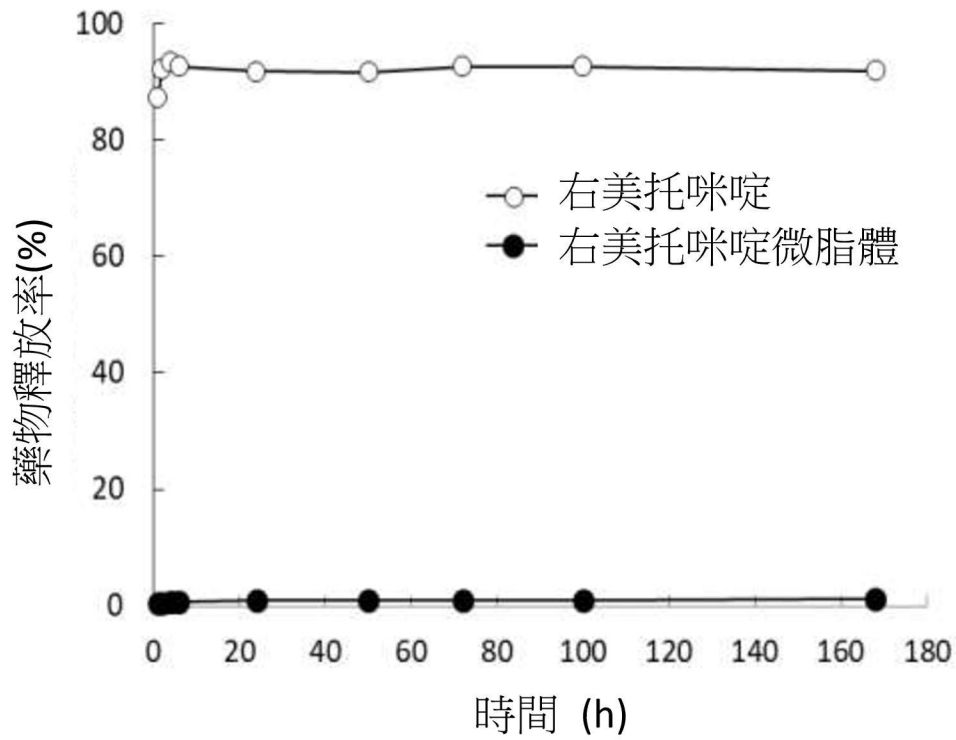
- (a) 包含雙層膜的第一微脂體、捕獲劑及鎮靜藥物，其中該雙層膜包含至少一脂質，該捕獲劑選自由蔗糖八硫酸酯三乙銨(triethylammonium sucrose octasulfate)、硫酸銨(ammonium sulfate)、磷酸銨(ammonium phosphate)、硫酸葡聚醣(dextran sulfate)及其組合所組成之群組中，該鎮靜藥物為右美托咪啶，且該鎮靜藥物對該脂質的莫耳比率係等於或高於約 0.05；以及
- (b) 麻醉劑，該麻醉劑為羅哌卡因。

【請求項21】 如請求項 20 所述之用途，其中該麻醉劑係包埋於第二微脂

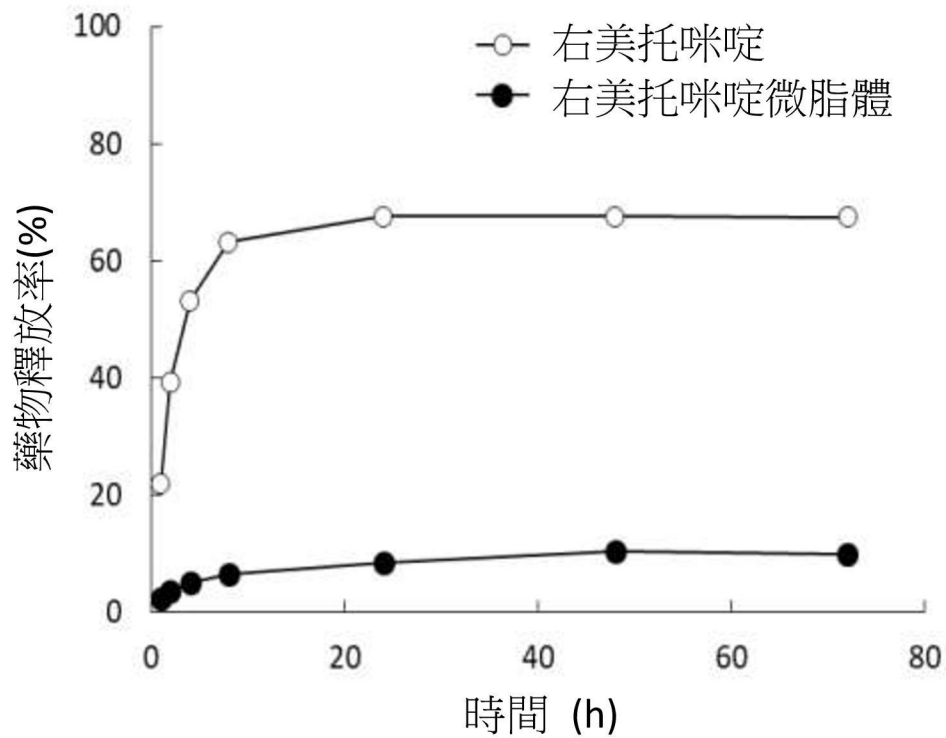
體中。

【請求項22】 如請求項 21 所述之用途，其中該第二微脂體為多層囊泡。

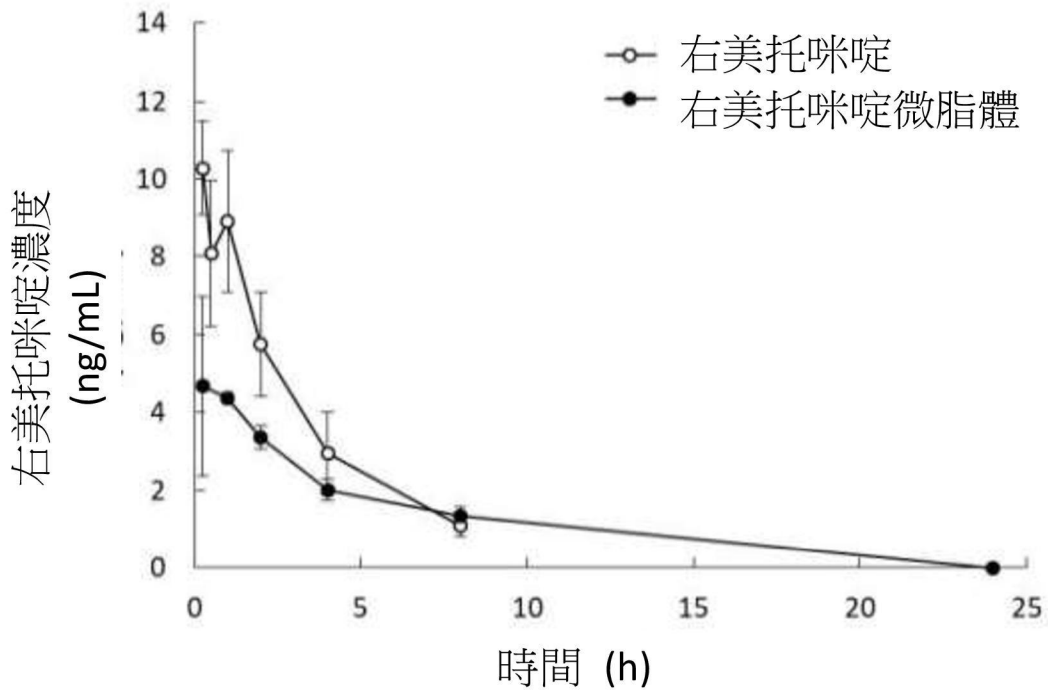
【發明圖式】



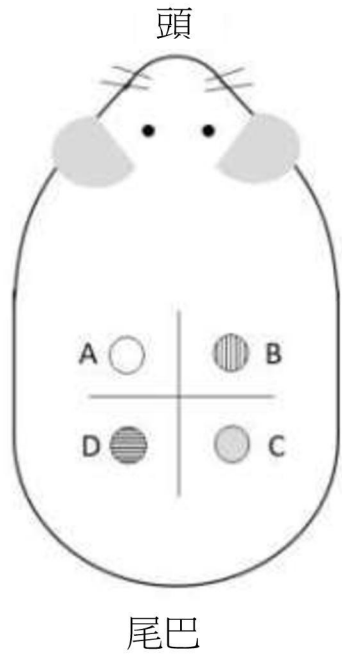
第 1A 圖



第 1B 圖

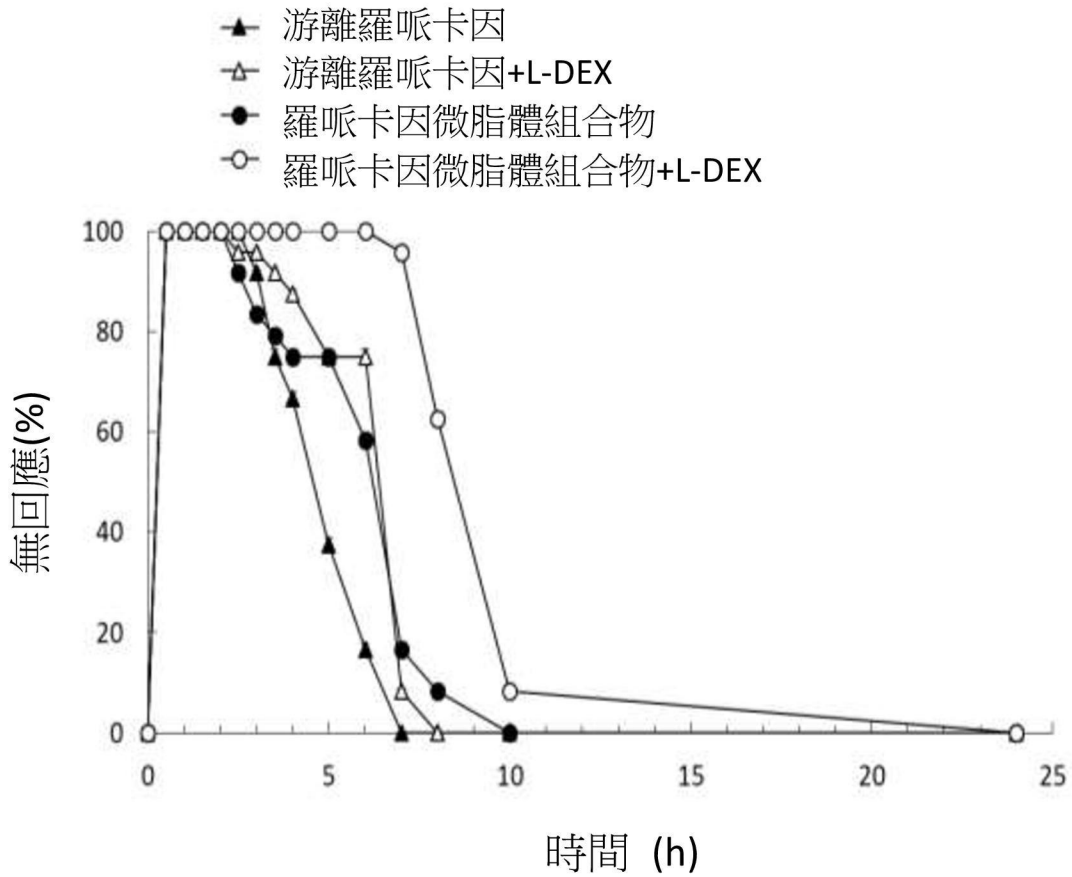


第 2 圖

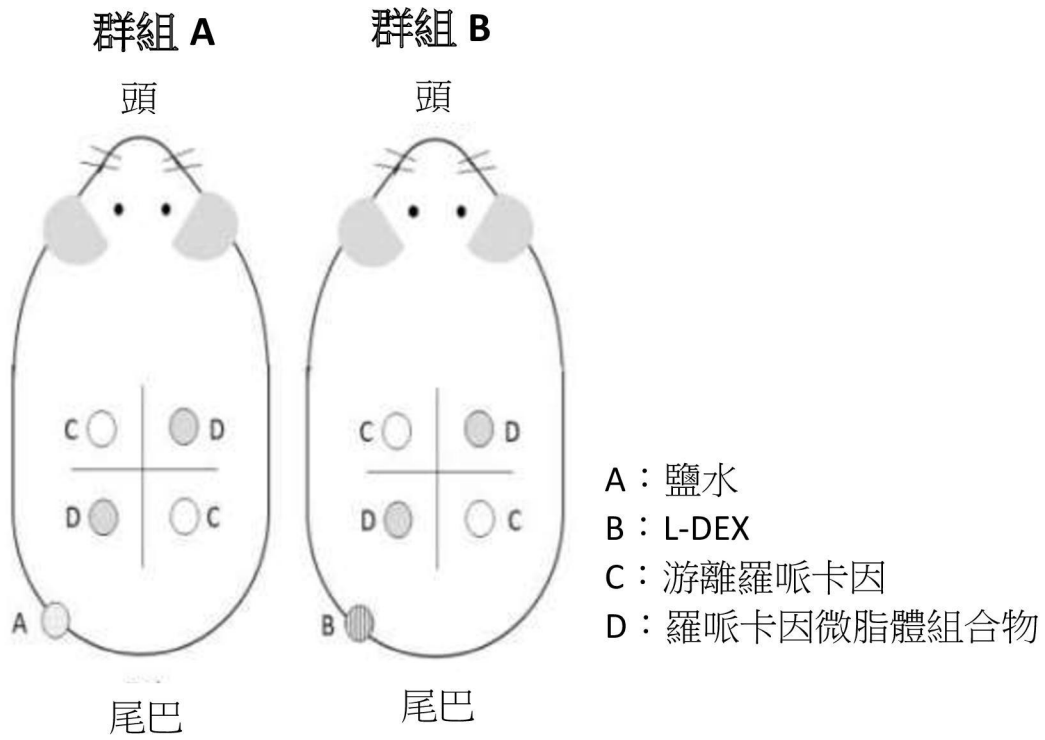


- A：游離羅哌卡因
- B：游離羅哌卡因+L-DEX
- C：羅哌卡因微脂體組合物
- D：羅哌卡因微脂體組合物+L-DEX

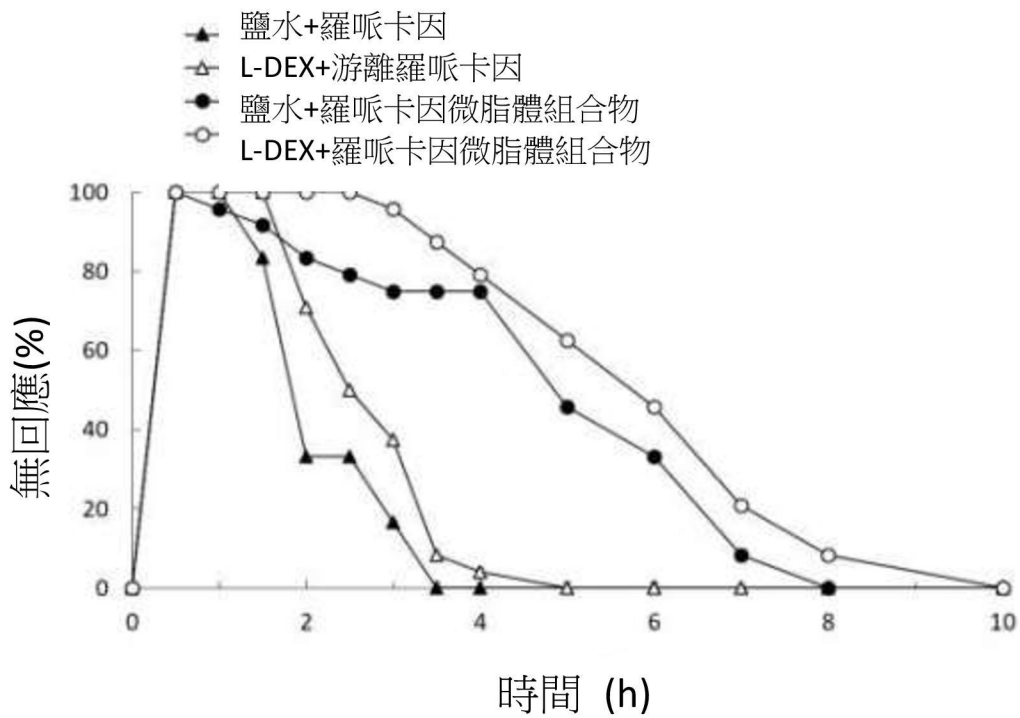
第 3A 圖



第 3B 圖



第 4A 圖



第 4B 圖