[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780011509.4

[43] 公开日 2009 年 4 月 15 日

[11] 公开号 CN 101410123A

[22] 申请日 2007.3.22
[21] 申请号 200780011509.4
[30] 优先权
[32] 2006. 3.28 [33] US [31] 60/786,486
[86] 国际申请 PCT/US2007/064678 2007.3.22
[87] 国际公布 WO2007/112272 英 2007.10.4
[85] 进入国家阶段日期 2008.9.27
[71] 申请人 杰佛林制药公司
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 C·怀特 D·B·卡尔
F·H·默梅尔施泰因
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 林柏楠
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 2 页

[54] 发明名称

低剂量的双氯芬酸和 β -环糊精的制剂

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物，其包含有效止痛的单位剂量的双氯芬酸化合物和 β -环糊精化合物，其中所述双氯芬酸化合物的剂量低于 10mg。 本发明还涉及使用本发明的药物组合物治疗需要止痛的患者的方法。

1. 药物组合物，其包含:

(a) 有效止痛的单位剂量的双氯芬酸化合物；以及

(b) β-环糊精化合物;

其中所述双氯芬酸化合物的剂量低于 10mg。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述双氯芬酸化合物为双氯芬酸盐。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述双氯芬酸盐为双氯芬酸钠。

4. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述环糊精化合物为 2-羟丙基-β-环糊精。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其还包括稳定剂。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其中所述稳定剂为硫代甘油。

7. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中双氯芬酸剂量为约 9.4mg。

8. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中双氯芬酸剂量低于约 5mg。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其中双氯芬酸剂量为约 3.75mg。

10. 治疗需要止痛的哺乳动物的方法，该方法包括施用如权利要求 1 所述的药物组合物。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其中双氯芬酸化合物为双氯芬酸钠。

12. 治疗需要止痛的哺乳动物的方法，该方法包括施用如权利要求 8 所述的药物组合物。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其中双氯芬酸化合物为双氯芬酸钠。

14. 如权利要求 11 所述的方法，其中所述药物组合物通过静脉内给药。

15. 如权利要求 13 所述的方法，其中所述药物组合物通过静脉内给药。

16. 治疗需要止痛的哺乳动物的方法，该方法包括施用药物组合物，所述组合物包含:

(a) 有效止痛的剂量的双氯芬酸化合物；以及

(b) β-环糊精化合物;

其中双氯芬酸化合物的给药剂量低于约 1.3mg/kg/天。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中双氯芬酸的给药剂量低于 0.65mg/kg/天。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其中双氯芬酸的给药剂量低于 0.33mg/kg/天。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其中双氯芬酸的给药剂量低于 0.165mg/kg/天。

20. 如权利要求 16 所述的方法，其中双氯芬酸化合物为双氯芬酸钠。

21. 治疗需要止痛的哺乳动物的方法，该方法包括施用药物组合物，所述组合物包含:

(a) 有效止痛的剂量的双氯芬酸化合物; 以及

(b) β-环糊精化合物;

其中所述双氯芬酸化合物的剂量低于该给药途径的最低认可剂量。

22. 如权利要求 21 所述的方法，其中该剂量的双氯芬酸化合物具有与最低认可剂量相同的疼痛缓解效力。

23. 如权利要求 21 所述的方法，其中该剂量的双氯芬酸化合物具有最低认可剂量约 70%至约 100%的疼痛缓解效力。

24. 如权利要求 21 所述的方法，其中该剂量的双氯芬酸化合物具有最低认可剂量约 40%至约 70%的疼痛缓解效力。

25. 如权利要求 21 所述的方法，其中该剂量的双氯芬酸化合物具有与最低认可剂量相同的止痛持续时间。

26. 如权利要求 21 所述的方法，其中该剂量的双氯芬酸化合物具有最低认可剂量约三分之二至相同的止痛持续时间。

27. 如权利要求 21 所述的方法，其中该剂量的双氯芬酸化合物具有最低认可剂量约三分之一至约三分之二的止痛持续时间。

低剂量的双氯芬酸和β-环糊精的制剂

相关申请的交叉参考

依照美国专利法第35条第119款，本申请要求于2006年3月28日提交的美国临时申请号60/786,486的优先权，其全部公开内容整体并入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及包含双氯芬酸和β-环糊精的药物组合物以及使用该药物组合物治疗需要止痛的患者的方法。具体而言，所述组合物包含低剂量的双氯芬酸，即低于10mg的双氯芬酸。

发明背景

双氯芬酸是一种众所周知的非甾体抗炎药(NSAID)，其以胃肠外和口服剂型用于急性和慢性疼痛。口服的剂量范围为100-200mg/天，而通过输注或间断(分次)剂量的胃肠外给药的剂量范围为75-150mg/天(1-2mg/kg/天)。口服和胃肠外剂型的毒性是公知的，其中胃肠、血液、肾、肝脏、心血管和过敏性(过敏反应和严重的皮肤过敏)的不良事件最为显著。

双氯芬酸的胃肠外给药由于其有限的溶解度而受到限制，以至于胃肠外制剂必须包括非极性的溶剂，以达到肌内(IM)给药所需剂量的浓度(75mg/3ml)。其溶解度限制了胃肠外的肌内给药和/或稀释的产品(100-500ml稀释液)的静脉内(IV)缓慢给药。

美国专利号5,679,660以及于2004年11月30日提交、2005年10月27日公布的公开号为US2005/0238674 A1的未决申请10/999,155(其引入本文作为参考)，公开了双氯芬酸和羟丙基-β-环糊精的新制剂，其允许更高浓度的制剂并因此能进行迅速的静脉内给药。数据显示，双氯芬酸/β-环糊精

制剂的浓度越高，比现有产品起效越快。

除了便于施用和起效更快以外，改进药物制剂的结果并没有观察到任何其他优点。本发明在部分程度上来自于这种令人惊奇的发现，即将非甾体抗炎药与β-环糊精一起配制，不但改善药物的溶解度和稳定性，还提高了效力。

发明概述

本发明涉及包含有效止痛的单位剂量的双氯芬酸化合物以及β-环糊精化合物的药物组合物，其中双氯芬酸化合物的剂量低于10mg。该剂量低于任何以前报道的双氯芬酸和β-环糊精化合物的制剂的有效剂量，或者甚至低于其推荐剂量。所述双氯芬酸化合物可以是双氯芬酸盐，例如双氯芬酸钠，如下文所述。β-环糊精化合物可以是2-羟丙基-β-环糊精，如下文所述。

所述药物组合物可以进一步包括稳定剂，例如硫代甘油。

在特定实施方案中，所述药物组合物提供的双氯芬酸剂量约为9.4mg、低于约5mg、甚至为约3.75mg。

本发明进一步提供了通过施用如上文所述的本发明药物组合物治疗需要止痛的哺乳动物的方法。在一个具体实施方案中，所述哺乳动物为人类。特别的，所述药物组合物可以通过静脉内给药。

本发明有利的方法也涉及其他制剂。因此本发明提供了通过施用药物组合物治疗需要止痛的哺乳动物的方法，所述组合物包含有效止痛剂量的双氯芬酸化合物以及β-环糊精化合物，其中双氯芬酸化合物的剂量低于约1.3mg/kg/天，在特定的实施方案中，双氯芬酸的剂量低于0.65mg/kg/天，低于0.33mg/kg/天，或低于0.165mg/kg/天。

在所述治疗方法的另一个实施方案中，本发明提供了通过施用药物组合物治疗需要止痛的哺乳动物的方法，所述组合物包括有效止痛剂量的双氯芬酸化合物以及β-环糊精化合物，其中双氯芬酸化合物的剂量低于特定给药途径的最低认可剂量。该剂量的双氯芬酸化合物缓解疼痛的效力可以与最低认可剂量相同，或为最低认可剂量缓解疼痛效力的约70%-100%或

40%-70%。此外，该剂量的双氯芬酸化合物缓解疼痛的持续时间可以与最低认可剂量相同，或为最低认可剂量缓解疼痛的持续时间的约三分之二至相同，或为最低认可剂量缓解疼痛的持续时间的约三分之一至三分之二。

附图简述

图 1 包含了根据所施用制剂强度提供给患者的 100mm 直观类比疼痛缓解(mm)相对于时间(小时)的图解表示。所测试的制剂包括安慰剂、3.75mg Dyloject、9.4mg Dyloject、18.75mg Dyloject、37.5mg Dyloject、75mg Dyloject 和 30mg 酮咯酸。

图 2 说明了所观察到的峰值止痛(mm VAS)相对于制剂 mg 数的剂量-效应曲线。双氯芬酸和酮咯酸的制剂均进行了测试。

图 3 说明了在单剂量相中使用再次给药的时间中位数(小时)所测定的剂量-持续时间的相关关系。研究了两种双氯芬酸制剂。

图 4 说明了施用双氯芬酸(mg)的患者出现 NSAID 不良事件的百分率。

发明详述

本发明提供了双氯芬酸化合物与 β-环糊精的制剂。所述制剂在双氯芬酸为低于现有推荐剂量时出乎意料地提供了显著的效力和疼痛缓解的持续时间。更具体而言，在降低的剂量下，所述制剂提供了与最小许可剂量相同的效力水平和相同的止痛持续时间。

本发明在部分程度上是根据用羟丙基-β-环糊精溶解的双氯芬酸与酮咯酸和安慰剂在治疗中度至重度的手术后疼痛中的效力比较。用羟丙基-β-环糊精溶解的双氯芬酸在若干剂量水平上表现出其起效更快。最值得注意的是，用羟丙基-β-环糊精配制的双氯芬酸在约 50%、约 25%、约 12.5% 和约 5%的现有的双氯芬酸推荐剂量下提供了单剂量的效果。这一点与已知的该制剂的人体药代动力学结果相结合，支持通过降低药物施用水平和时间来减少该 NSAID 的总日剂量，并使预期的毒性风险降低。这是一项新发现，具有临床重要性。

所测试的用羟丙基-β-环糊精溶解的双氯芬酸最低有效剂量为 3.75mg，证明当用羟丙基-β-环糊精溶解时，双氯芬酸可以按低于先前认为手术后止痛所必需的剂量进行施用。

术语“双氯芬酸化合物”指双氯芬酸或可药用的双氯芬酸盐。可药用的双氯芬酸盐可以是碱金属盐，例如钠盐或钾盐，或与胺形成的盐，例如单、二或三-C_1-C_4 烷基胺，例如二乙基或三乙基胺；羟基-C_2-C_4 烷基胺，例如乙醇胺；或羟基-C_2-C_4 烷基-C_1-C_4 烷基胺，例如二甲基乙醇胺；或季铵盐，例如四甲铵盐；或双氯芬酸胆碱盐(参见例如美国专利 5,389,681)。优选的双氯芬酸盐为双氯芬酸钠。

适合于胃肠外给药的本发明制剂包括环糊精包合络合物。一种或多种改性或未改性的环糊精可以用于稳定和增加本发明化合物的水溶性与效力。用于该目的的环糊精包括 β-环糊精。

本文所用的术语“β-环糊精”是指 D-吡喃葡萄糖的环状的 α-1,4-连接的低聚糖，其含有相对疏水的中央腔和亲水的外表面。本发明使用羟丙基-β-环糊精时发现了特别的效力，然而，本发明的实践中也可以使用其他取代和未取代的 β-环糊精。可以使用的其他环糊精的例子在美国专利号 4,727,064、4,764,604、5,024,998、6,407,079、6,828,299、6,869,939 和 Jambhekar 等人，2004 Int. J Pharm. 2004, 270(1-2) 149-66 中公开。所述制剂可按照美国专利号 5,679,660 和 5,674,854 中的描述制备。

用于本发明的“药物组合物”可以通过任何常规方法采用一种或多种可药用的载体或赋形剂进行制备。本文所用的“可药用的”载体或赋形剂，该术语“可药用的”表示由联邦政府或州政府的管理机构批准的或在美国药典或其他普遍公知的药典中记载的用于哺乳动物、更特别是人类的。

药物组合物包括固体剂型，例如用于口服、经鼻(粉末)或直肠(栓剂)给药；以及液体剂型，例如用于胃肠外给药(注射)、经鼻(喷雾)或口服给药。在一项特定的实施方案中，本发明的药物组合物是用于静脉内或肌内给药、特别是静脉内给药的液体组合物。

本文所用的术语“稳定剂”指任选地用于本发明药物组合物中以避免

使用亚硫酸盐并增加储存期的化合物。最佳的稳定剂包括抗氧化剂、特别是硫代甘油，以及在美国专利公开号 2005/0238674 中所述的化合物。

术语“给药剂量”包括表示为 mg/kg/天的制剂。给药剂量是按照特定的剂量方案所施用的成分的量。“剂量”是向患者施用的单位体积或质量中某种物质的量，例如以物质的 mg 数表示绝对单位剂量。剂量依赖于该物质在制剂中的浓度，例如摩尔/升(M)、质量/体积(m/v)或质量/质量(m/m)。作为来自所述制剂的一种或多种剂量的给药方案的特定给药剂量，这两个术语紧密相关。其在任何情况中的具体含义均可从上下文中明确得出。

术语“哺乳动物”包括任何具有或多或少被毛发覆盖的皮肤的温血脊椎动物。最优选的所述哺乳动物为人类个体，但所述哺乳动物也可以为非人类的动物。因此，本发明还用于兽医学，例如用于治疗家养宠物(如狗或猫)、农场动物、工作动物或者马戏团或动物园的动物的疼痛。本发明在治疗马的疼痛方面具有特别的价值，尤其是用于运动的马，例如纯种马和其他赛马、竞技表演用马、马戏团用马和训练用马。本发明的特别优点是，由于增加了双氯芬酸的剂量效果，能够施用低于特定的运动管理组织所许可的最高允许剂量的治疗剂量。

术语“最低认可剂量”指的是得到了美国或其他国家合适的管理机构充分认可的对人用或兽用安全和有效的最低剂量。

术语“治疗有效的”当应用于剂量或用量时，是指化合物或药物组合物向需要其的哺乳动物施用后足以导致所需活性的量。本文所述的药物组合物包括抗真菌剂，术语“治疗有效量/治疗有效剂量”指化合物或药物组合物向哺乳动物施用后足以产生有效反应的量/剂量。

本文所用的术语“量”是指根据上下文合适的数量或浓度。在本发明中，化合物的有效量是指足以治疗需要止痛的患者/个体的量。构成治疗有效量的药物的有效量根据一些因素如特定药物的效能、制剂的给药途径以及施用该制剂的机械系统而变化。特定药物的治疗有效量可以由本领域普通技术人员根据这些因素进行选择。

术语“约”表示本领域普通技术人员所测定的特定值在可接受的误差

范围之内，其部分依赖于该值是如何测定或确定的，即测量系统的限度。例如，“约”可以表示本领域内每次操作在 3 个或 3 个以上的标准偏差之内。或者，“约”可以表示范围为给定值的最多 20%、优选最多 10%、更优选最多 5%、再更优选最多 1%。或者，特别是在生物系统或方法方面，该术语可以表示在给定值的一定数量级的范围内，优选 5 倍以内，更优选 2 倍以内。

本文所用的术语“治疗”表示减轻或缓解个体疾病的至少一种症状。在本发明的含义内，术语“治疗”同样表示阻止、延迟疾病发作(即在疾病临床表现之前的时期)和/或降低疾病发展或恶化的风险。

治疗方法

如上文所述，本发明的新制剂适用于施用双氯芬酸来治疗疼痛，即止痛。本发明的不同实施方案提供了施用单位剂量以达到获得所需效应的总剂量。实施例证明了剂量为 3.75mg 的双氯芬酸的效力，该剂量为最低认可剂量的约 5%(认可日剂量的约 5%或约 2.5%)。然而，该剂量提供的疼痛缓解为最低认可剂量的约 40%，作用持续时间为最低认可剂量的约三分之一。通过选择采用该剂量的双氯芬酸的给药方案，例如增加给药频率，可以获得更好的效果，从而达到患者可接受的效果水平和作用持续时间。更高剂量的制剂同样可以提供这种效果。所述的更高剂量制剂仍然低于任何批准的制剂，该给药方案使得可施用比当前认可的最低剂量方案更少的双氯芬酸。

本发明的显著的优点在于其能够采用更低的剂量和总日剂量的双氯芬酸来达到效果。因此，它能够降低给药剂量，从而降低毒性。

在具体实施方案中，单位剂量(即在一个时间点向患者施用的活性药物量)不超过最低认可剂量的约 75%、约 50%、约 25%、约 12.5%和约 5%。最低认可剂量的约 50%或 50%以上的剂量具有与最低有效剂量相同水平的止痛效果和作用持续时间。此外，通过增加低剂量制剂的给药频率，患者可以获得与认可剂量相同水平的止痛效果和持续时间，同时毒性降低。

在另一个实施方案中，本发明提供了双氯芬酸和β-环糊精的剂量逐步降低的方案，其通过减少单位剂量，即使在较低的水平也能获得患者所需的足够止痛效果，这一点可以通过增加给药频率以获得有效的日剂量来实现，而该日剂量仍然低于最低认可剂量。术语“效果”表示施用含有双氯芬酸制剂的患者相对于施用安慰剂患者的反应具有统计学上的显著差异。

本发明的制剂可以通过任何途径给药，包括胃肠外、口服、经鼻和直肠给药。特别的胃肠外给药途径包括静脉内和肌内注射。

本发明的制剂适合于通过预防性的或疼痛发作后或发作前后的给药来治疗疼痛。因此，术语“治疗”(包括其各种语法形式)是指在疼痛发作之前或之后或发作前后都通过施用本发明的制剂来减轻疼痛。具体而言，所述制剂适合治疗人和动物的急性疼痛病症，例如头痛(包括偏头痛)、外伤、痛经、肾或胆绞痛、手术后疼痛、痛风、关节炎、癌症相关疼痛、肌肉骨骼痛、下腰痛、纤维肌痛以及源于感染的疼痛。实际上，低剂量的双氯芬酸具有很少的或没有抗炎活性，因此在治疗源于感染的疼痛中，其对任何感染性生物引起的免疫反应几乎没有作用，而同时又达到了止痛效果。在下面举例的一个具体实施方案中，所述制剂有效地治疗了由于拔除一颗或多颗第三磨牙导致的手术后牙疼。此外，尽管未与任何特定作用机制相联系，本发明的制剂可以用于预防手术期间和手术后前列腺素类物质的形成，从而缓解随后的手术后即发疼痛。而且，本发明的制剂可以用于调节核转录因子如 NF-κB，或者用于调节离子通道的活性，例如 **Ocana, Maria 等人， Potassium Channels and Pain: Present Realities and Future Opportunities, 500 Eur. J. Pharm. 203 (2004)**所描述。

实施例

参考下述实施例可以更好的理解本发明，提供这些实施例是用来说明本发明，并不限制本发明的范围。

实施例 1: 根据给药剂量提供给患者的疼痛缓解分析

进行了 336 名患者、7 个治疗组、随机双盲的、单剂量的、安慰剂和比较剂对照的平行组研究。患者被随机分配接受单剂量的用羟丙基-β-环糊精溶解的双氯芬酸钠(下文中称为“DIC”)、酮咯酸氨丁三醇或安慰剂。

用羟丙基-β-环糊精溶解的双氯芬酸钠制备可静脉推注的 2ml 注射液。制剂强度如下:

制剂: 溶于羟丙基-β-环糊精的双氯芬酸钠

强度: 75mg、37.5mg、18.75mg、9.4mg 和 3.75mg

给药: 静脉推注注射(不少于 15 秒)

批号: 063004 (PPS04010)

生产商: 由 Precision Pharma 公司为 Javelin 公司生产

存储条件: 室温

活性对照/比较剂:

制剂: 酮咯酸氨丁三醇

强度: 30mg

给药: 静脉推注注射(不少于 15 秒)

批号: 21-430-DK

生产商: 雅培公司(Abbott Labs)

存储条件: 室温

在下述时间点上评估每名患者的疼痛: 基线(0 小时: 只有直观类比标度(VAS)和绝对疼痛强度)、施用研究药物后第 5、15、30 和 45 分钟及第 1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12 和 24 小时, 以及解救药物的首次给药之前。在每个给药后的时期, 对每名患者进行疼痛强度(绝对强度和 VAS)和疼痛缓解(绝对强度和 VAS)水平的评估。还向患者提供 2 个秒表, 用于测定可察觉的和有意义的疼痛缓解。

采用步下试验的方法测定剂量-效应。以治疗、中心和基线绝对疼痛强度作为分析因素, 通过方差分析(ANOVA)对总的疼痛缓解(TOTPAR)、峰值疼痛缓解、疼痛强度差异(SPID)、疼痛强度差异中的总的峰降低(SPRID)

以及患者总体评价进行分析。对交互作用的可能性也进行了考察。采用 Dunnett 检验对 DIC 组和安慰剂以及酮咯酸氨丁三醇组进行比较。通过正交比较试验对所给定的 DIC 剂量水平对于 TOTPAR、SPID 和 SPRID 的线性剂量-效应进行检验。用 Tukey、Ciminera 和 Heyse 步下试验的方法检验个体 DIC 剂量水平与安慰剂之间的 TOTPAR、SPID 和 SPRID。每个治疗组均给出平均值、标准偏差和样本容量。所述方法每一步的 P 值均为显著的(其 P 值小于或等于 0.05)。不显著的 P 值用三条短线表示。采用存活率分析方法分析了发生可感知的缓解以及发生有意义的缓解的时间。这些变量用观察数目、平均值、标准偏差、中位数和范围来概述。通过时序检验来比较各治疗的存活率分布。每个治疗组的事件发生的中位时间用卡普兰-迈耶的产物限度估计法评价。计算每个事件所估计的中位时间的 95% 置信区间。

该研究的结果为显著阳性的和新颖的，并且不可能根据以前的双氯芬酸的经验而预期到。根据目前推荐的最低有效剂量 1mg/kg(口服 50mg 即时释放或 100mg 延迟释放或者 75mg 肌内或静脉内注射)来选择剂量。根据这些剂量，试验条件设置为全剂量(75mg)、半剂量(37.5mg)、可能的有效剂量(18.75mg)和两个安慰剂剂量(9.75 和 3.4mg)。其结果如下：

表 1：TOTPAR (总的疼痛缓解 VAS 0-100 mm，定额 0-6 小时)

治疗组	结果	最大效应百分比(%)
安慰剂	62.8 (SEM 9)	17%
DIC3.75mg	134.1 (SEM 8)	38%
DIC9.4mg	237.6 (SEM 15)	68%
DIC18.75mg	284.4 (SEM 21)	82%
DIC37.5mg	348.2 (SEM 30)	100%
DIC75mg	346.3 (SEM 27)	100%
酮咯酸	400.3 (SEM 36)	100%

参见图 1 的根据所施用制剂强度提供给患者的疼痛缓解的相应图解。

实施例 2: 低剂量的双氯芬酸疼痛缓解的效力和持续时间分析

为了进一步探索，在同一研究中采用单剂量相的再次给药的中位时间考察了剂量-持续时间的关系。利用实施例 1 中的研究结果，对疼痛缓解的效力和持续时间进行了充分研究。尽管最低的两种剂量分别为当前推荐的最小有效剂量(1mg/kg)的 5%和 12%，但最低的 DIC 静脉注射剂量(3.75mg)的效力为最大剂量的 38%，次最低剂量(9.4mg)的效力为最大可能效力的 68%。图 2 包含了研究中观察到的峰值止痛的剂量-效应图解。

图 3 描述了剂量-持续时间的关系，其采用单剂量相的再次给药的中位时间进行考察。针对牙痛的峰值止痛效应为约 80%的疼痛缓解，4-8 毫克剂量的双氯芬酸为 50%的效应。30 毫克的酮咯酸也观察到类似的峰值止痛效应出现。根据剂量-效应曲线的形状，显而易见更低剂量的 DIC 制剂获得了与目前所认可的 75 毫克双氯芬酸相同的结果。

结果显示，所有在约 20 毫克(18 毫克)以上的剂量的效力持续时间均为 6 小时。

由于治疗指数庞大(有效剂量和毒性剂量之间的范围很宽)，对于大多数药物来说，在远低于推荐剂量时出现显著活性是没有显著意义的。对于胃肠外非甾体抗炎药而言情况正好相反；现有技术已经证实由于毒性风险增大，增加这些药物的剂量迅速降低了其实用性。

因此发现采用通常剂量 5%-12%的双氯芬酸制剂能够提供 38-68%的所需治疗效果，这是值得注意和不可预料的。这使得采用新制剂有可能获得较高的早期血药浓度，从而允许更低的总日剂量，因此降低毒性风险。

该结果证实了采用比当前双氯芬酸剂量(75-200mg/天)更低的日剂量(25-75mg/天)的效力，并且预计有更好的给药方案(低于 Q 12 小时)能提供更低的风险预期。根据剂量和毒性的已知关系，从该研究中获得的数据所提供的更低毒性证据是具有提示性的。

用羟丙基-β-环糊精配制的新双氯芬酸制剂提供了在剂量为现有的双氯芬酸推荐剂量的 50%、25%、12.5%和 5%时单剂量效力的证据。这一

点与已知的该制剂的人体药代动力学结果相结合，支持通过降低药物施用水平和持续时间来减少该 NSAID 的总日剂量，并预期使毒性风险降低。

本发明不限于本文所述的特定实施方案的范围。实际上，除了此处描述的以外，根据上述说明和附图对本发明进行多种改变对于本领域技术人员来说是显而易见的，这些改变涵盖于所附权利要求的范围之内。

在本申请中引用的专利、专利申请、出版物、产品说明以及实验方法，其公开内容整体引入本文作为参考，用于所有目的。

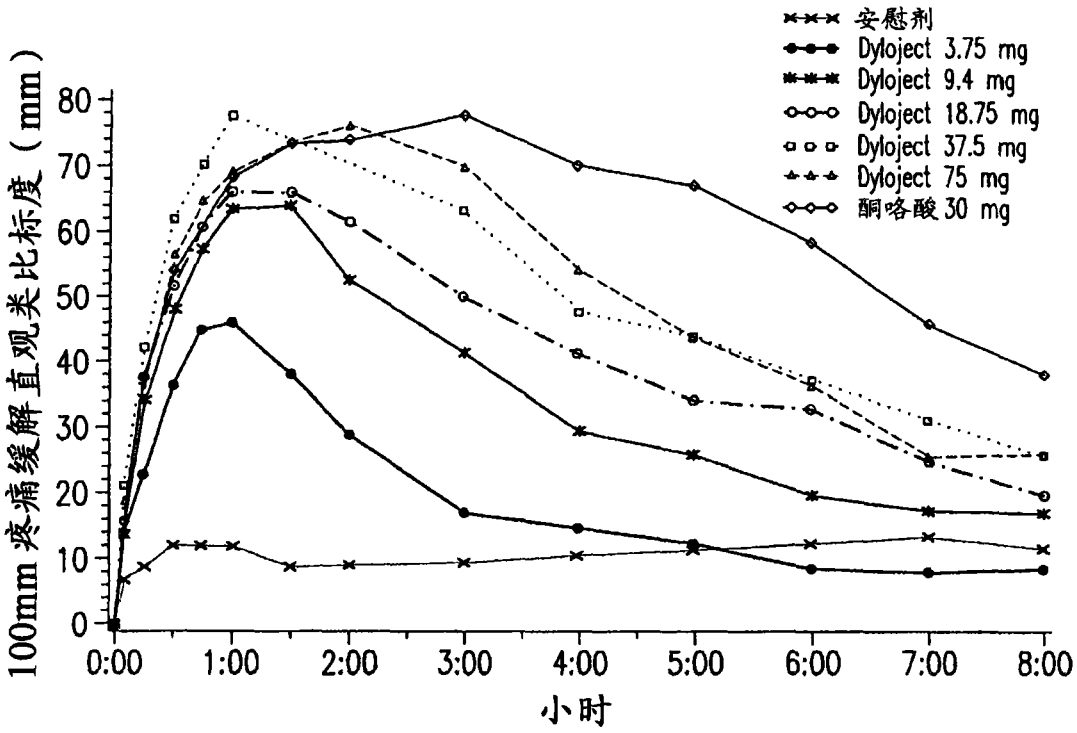

安慰剂
Dyloject 3.75 mg
Dyloject 9.4 mg
Dyloject 18.75 mg
Dyloject 37.5 mg
Dyloject 75 mg
酮咯酸 30 mg
100mm 疼痛缓解直观类比标度（mm）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0:00
1:00
2:00
3:00
4:00
5:00
6:00
7:00
8:00
小时

图 1

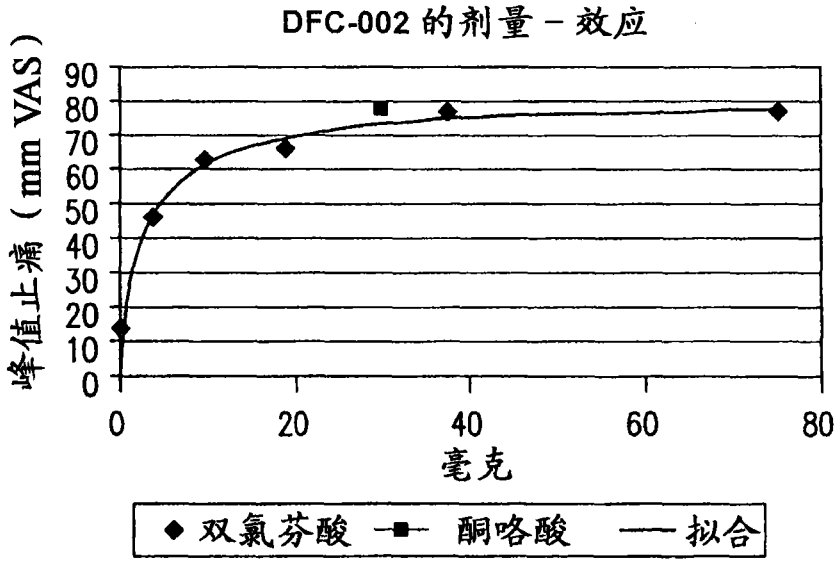

DFC-002 的剂量－效应
峰值止痛（mm VAS）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
20
40
60
80
毫克
双氯芬酸
酮咯酸
拟合

图 2

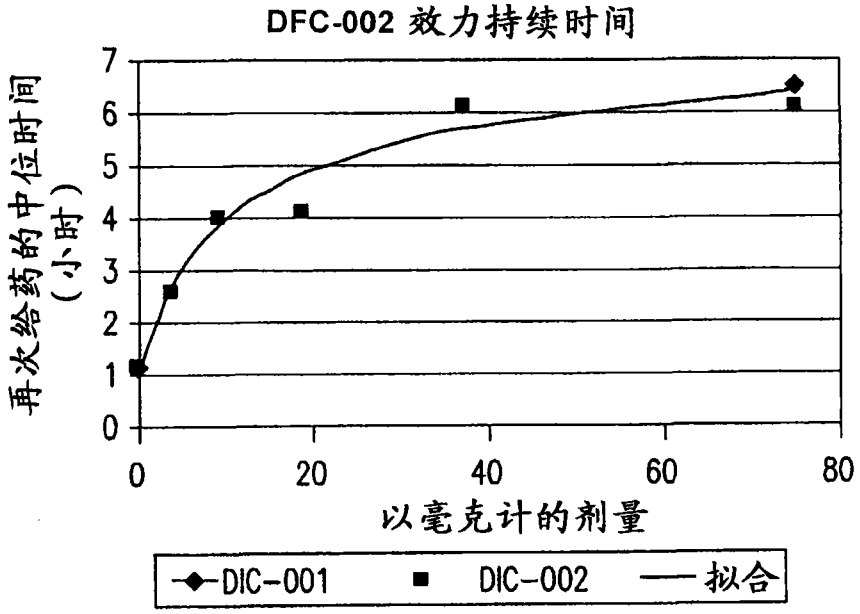

DFC-002 效力持续时间
再次给药的中位时间（小时）
0
1
2
3
4
5
6
7
0
20
40
60
80
以毫克计的剂量
DIC-001
DIC-002
拟合

图 3

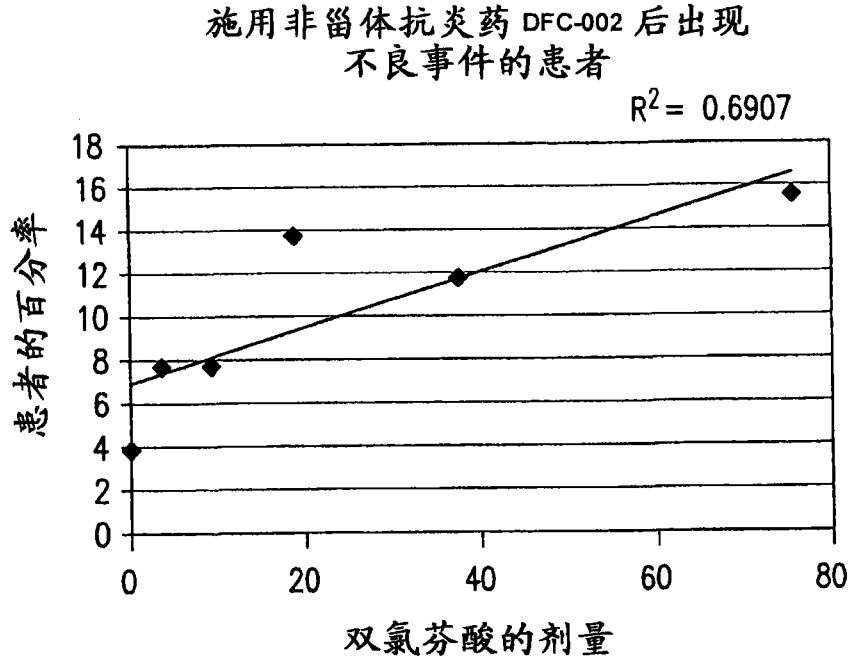

施用非甾体抗炎药 DFC-002 后出现不良事件的患者
R^2 = 0.6907
患者的百分率
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
0
20
40
60
80
双氯芬酸的剂量

图 4