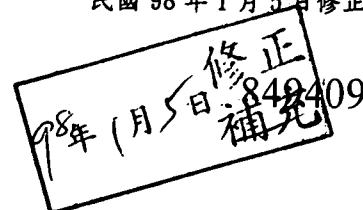


民國 98 年 1 月 5 日修正

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書



(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95100458

※申請日期：95 年 01 月 05 日

※IPC 分類：A61K 9/20, 31/485
A61P 25/04

一、發明名稱：

(中) 內臟痛的治療

(英) Method of treating visceral pain

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 歐 賽提克股份有限公司

(英) EURO-CELTIQUE S.A.

代表人：(中) 1. 道格拉斯 道奇

(英) 1. DOCHERTY, DOGULAS

地 址：(中) 盧森堡盧森堡市戴高樂大道 2 號

(英) 2, avenue Charles de Gaulle, 1653 Luxembourg, Luxembourg

國籍：(中英) 盧森堡 LUXEMBOURG

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 艾斯瓊 德瑞威斯

(英) DREWES, ASBJORN MOHR

國 籍：(中) 丹麥

(英) DENMARK

2. 姓 名：(中) 拉斯 尼爾森

(英) NIELSEN, LARS ARENDT

國 籍：(中) 丹麥

(英) DENMARK

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2005/01/18 ; 60/645,490 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：內臟痛的治療

藉由投服包含類鴉片羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽類之止痛藥物是有可能有效以治療中等至嚴重程度之內臟痛。內臟痛且尤其急性 (亦即非-慢性) 內臟痛可藉由投服比相應劑量之其它類鴉片如嗎啡更低劑量之羥氫可待因酮 (oxycodone) 而得到有效治療。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

Method of treating visceral pain

It is possible to effectively treat moderate to severe visceral pain by administering analgesic medications comprising the opioid oxycodone or pharmaceutically acceptable salts thereof. Visceral pain and especially acute (i.e. non-chronic) visceral pain can be effectively treated by administering oxycodone at a dosage which is lower than the corresponding dosage of other opioids like morphine.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於內臟痛的治療。

【先前技術】

現今持續需要有效以治療內臟痛且尤其急性內臟痛之止痛藥物。源自內部器官之深部痛為西方世界中就醫及長期病假的常見原因。內臟痛的原因可由器官性及功能性這兩種狀況中尋找，但常見的原因為神經系統的複雜活化作用。許多病例儘管器官性原因已完全或部分排除，但內臟痛仍持續。許多病例現今乃使用嗎啡來治療中等至嚴重程度之內臟痛。

現今亦持續需要可提供高效緩解疼痛同時可降低不良副作用的止痛藥物。因此最期望能提供在低劑量下能高效緩解疼痛之止痛藥物以避免或至少降低不良副作用尤其是於較高劑量下或在某些特定止痛劑所觀察到的副作用。

雖然類鴉片之處方頻率漸增，但有關彼等對內臟痛的效應方面的知識有限。然而，除了止痛效應外，嗎啡已知可導致一些不良副作用包括（例如）呼吸抑制、噁心、嘔吐、眩暈、精神混濁、煩躁、搔癢、便秘、膽道壓力增加、尿滯留及低血壓。

某些有效劑對病患之效應為高度多變的。內臟痛在許多方面與皮膚痛有所不同且通常更難以治療。

文獻中已提出不同型式之與內臟疾病有關的疼痛。這

(2)

些型式包含真性或局部性內臟痛、牽涉性內臟痛、局部性體腔壁痛、及牽涉性體腔壁痛。本發明尤其關於真性或局部性內臟痛的治療。

真性內臟痛通常在疾病的早期發生且特徵為模糊、瀰漫、悶痛、酸痛，其為局部性但可有放射發展的趨勢。出現的症狀為不舒服的感覺，當嚴重時，則誘導強烈自主神經現象諸如盜汗、血管舒縮反應、心跳緩慢、噁心及嘔吐，且偶爾有驚慌反應。通常在身體的中線及深部感覺到。

內臟痛可存在於各種不同的病況中。例如，胰臟炎痛、產痛、與腸阻塞有關之腹部手術之疼痛、大腸激躁症之疼痛、非潰瘍性消化不良或痛經引起之腹痛。同樣地，肝痛、腎痛、上腹痛、胸膜痛、膽絞痛及闌尾炎痛全可視為內臟痛。胸骨下痛或早期心肌梗塞之疼痛亦為內臟痛。胃、十二指腸或結腸疾病可導致內臟痛。其他尚有更多。

【發明內容】

根據本發明之實施例，其已發現藉由投服包含類鴉片羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽類之止痛藥物是有可能有效以治療中等至嚴重程度之內臟痛。而且已發現內臟痛且尤其急性（亦即非-慢性）內臟痛可藉由投服比相應劑量之其他類鴉片如嗎啡更低劑量之羥氫可待因酮（oxycodone）而得到有效治療。因此，本發明尤其關於藉由投服相對低劑量之羥氫可待因酮（oxycodone）以有效治療中等至嚴重程度之內臟痛的方法。

(3)

根據本發明之實施例，其已發現使用特定劑量的羥氫可待因酮（oxycodone）來治療內臟痛比使用較高相應劑量之嗎啡來治療相同內臟痛更為有效，而如果投服相應劑量之羥氫可待因酮（oxycodone）或嗎啡來治療皮膚或肌肉痛，則觀察到幾乎相同的效應。換言之，根據本發明，其發現內臟痛且尤其急性中等至嚴重程度內臟痛可藉由投服相對低劑量之羥氫可待因酮（oxycodone）而得到有效治療，然而"相應劑量"之嗎啡則較不有效以治療相同的內臟痛。根據本發明，"相應劑量"之嗎啡並不意指相同定量之嗎啡，而係指一般等效量之嗎啡，亦即通常能對病患提供類似疼痛緩解度之量之嗎啡。嗎啡與羥氫可待因酮（oxycodone）在口服時之一般等效重量比約為 2：1（相應莫耳比約 1.8：1）。

根據本發明之另一實施例，其提供選擇性地治療病患中等至嚴重程度內臟痛的方法，該方法包含將羥氫可待因酮（oxycodone）以有效以提供有此需求之病患止痛效力之量投服。本發明首次考慮採用中等至嚴重程度內臟痛之選擇性治療，是因為在本發明之前並不知道此特定疼痛可藉由投服低劑量之羥氫可待因酮（oxycodone）而獲得有效治療，而其他類鴉片（如嗎啡）於熟知技藝者視為等效之劑量下投服則較不有效。根據本發明，僅侷限受急性內臟痛所苦之病患將不或不再以常用以供此目的之類鴉片（如嗎啡、氫嗎啡酮（hydromorphone）、羥二氫嗎啡酮（oxymorphone）、可待因（codeine）、及二氫可待因酮（

(4)

hydrocodone) 治療，而係以羥氫可待因酮 (oxycodone) 治療。因此，本發明開啓類鴉片羥氫可待因酮 (oxycodone) 之新穎治療之窗。

根據本發明之另一實施例，其提供治療已以嗎啡或其鹽治療之病患之中等至嚴重程度內臟痛之方法，該方法包含：

a) 中斷嗎啡之治療；及

b) 將羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽以低於嗎啡或其鹽之 50 重量 % 之量投服。

根據本發明之另一實施例，其提供治療已接受氫嗎啡酮 (hydromorphone)、羥二氫嗎啡酮 (oxymorphone)、可待因 (codeine)、二氫可待因酮 (hydrocodone) 或其鹽治療之病患之中等至嚴重程度內臟痛之方法，該方法包含：

(a) 中斷氫嗎啡酮 (hydromorphone)、羥二氫嗎啡酮 (oxymorphone)、可待因 (codeine)、二氫可待因酮 (hydrocodone) 或其鹽之治療；及

(b) 將羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽以低於等效重之氫嗎啡酮 (hydromorphone)、羥二氫嗎啡酮 (oxymorphone)、可待因 (codeine)、二氫可待因酮 (hydrocodone) 或其鹽之量投服。

本發明之實施例亦藉將羥氫可待因酮 (oxycodone) 以夠低以降低或避免不良副作用之劑量投服以供急性內臟痛之治療。此意指可達成醫療層級而無或僅有少許同時發

(5)

生之副作用諸如噁心、嘔吐、便秘及嗜睡，此些副作用可能與高血濃度之羥氫可待因酮（oxycodone）相關。

因為內臟痛可藉投服低劑量羥氫可待因酮（oxycodone）而有效治療之發現，故而有即釋型或緩釋型配方之使用。根據本發明之理想者係藉投服含有羥氫可待因酮（oxycodone）之每日一次、每日兩次、每日三次或每日四次劑型以治療內臟痛且尤其急性內臟痛。根據本發明之特別理想者係使用含羥氫可待因酮（oxycodone）之緩釋型配方，其中劑量不超過 40 毫克羥氫可待因酮（oxycodone），最好不超過 30 毫克羥氫可待因酮（oxycodone），且更理想者不超過 10 毫克羥氫可待因酮（oxycodone）。根據本發明之最理想者係使用含羥氫可待因酮（oxycodone）之緩釋型配方且最好為包含約 10 毫克、約 9 毫克、約 8 毫克、約 7 毫克、約 6 毫克或約 5 毫克羥氫可待因酮（oxycodone）之每日一次、每日兩次、每日三次或每日四次劑型。某些實施例中之亦理想者為使用單一實體羥氫可待因酮（oxycodone）或其鹽，例如不含 APAPs 或其他有效劑之羥氫可待因酮（oxycodone）或其鹽。

本發明係關於內臟痛包括胰臟炎痛、產痛、與腸阻塞有關之腹部手術之疼痛、大腸激躁症之疼痛、非潰瘍性消化不良或痛經引起之腹痛、肝痛、腎痛、上腹痛、胸膜痛、膽絞痛或闌尾炎痛之治療，其係藉投服包含單獨羥氫可待因酮（oxycodone）或組合上其他有效劑且尤其其他止

(6)

痛劑之止痛藥物而成。此外，本發明係關於源自於胃、十二指腸或結腸疾病、源自於克隆氏症、源自於膽囊痛、源自嚴重經痛或某些手術後疼痛狀況之內臟痛之治療。本發明亦關於中等、中等嚴重及/或嚴重內臟痛之治療。

根據本發明之用以治療內臟痛之劑型最好為口服劑型如片劑或膠囊，但亦可為坐藥或其他可經口、經植入、非經腸部、舌下或直腸部投服之固態或液態劑型。根據本發明之配方最好為口服片劑、膠囊或任何其他適當之口服單位劑型。

根據本發明，內臟痛可藉投服羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受之鹽而治療。所謂"藥學上可接受之鹽"包括（但不限定於）金屬鹽諸如鈉鹽、鉀鹽、鉍鹽等；鹼土金屬鹽諸如鈣鹽、鎂鹽等；有機胺鹽諸如三乙胺鹽、吡啶鹽、皮考啉鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽等；無機酸鹽諸如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等；有機酸鹽諸如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽等；磺酸鹽諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對位-甲苯磺酸鹽等；胺基酸鹽諸如精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、谷胺酸鹽等。

根據本發明之適於供治療內臟痛之含羥氫可待因酮（oxycodone）之配方可為即釋型配方或緩釋型配方。最好可使用緩釋型配方來治療內臟痛且尤其以投服包含羥氫可待因酮（oxycodone）之每日一次、每日兩次、每日三次

(7)

或每日四次特別有利。

某些實施例中，此些口服劑型包括緩釋物質，其乃與羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受之鹽共同置入基質中以提供羥氫可待因酮（oxycodone）之緩釋。緩釋物質可依所需而為疏水或親水性。口服劑型可製成顆粒、球狀體、基質多微丸等形式，彼等包含羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受之鹽於緩釋基質中，其可壓縮成片劑或包入膠囊內。口服劑型可隨意地包括藥學上可接受之成分（例如稀釋劑、結合劑、著色劑、潤滑劑等）。

根據本發明之可用以供治療內臟痛之包括於劑型緩釋基質內之適當緩釋物質之非限制性列表包括親水性及/或疏水性物質諸如膠、纖維素醚、丙烯酸樹脂、蛋白衍生性物質、蠟、蟲膠、及油類諸如氫化蓖麻油及氫化植物油。然而任何可提供羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受之鹽緩釋作用之藥學上可接受之疏水性或親水性緩釋物質均可根據本發明使用。理想之緩釋聚合物包括烷基纖維素諸如乙基纖維素、丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物；及纖維素醚尤其羥烷基纖維素（尤其羥丙基甲基纖維素）及羧烷基纖維素。理想之丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、丙烯酸乙酯、鉸乙基甲基丙烯酸三甲酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸胺烷酯共聚物、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷胺共

(8)

聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸）（酐）、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚（甲基丙烯酸酐）及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。

根據本發明之可用以供治療內臟痛之含羥氫可待因酮（oxycodone）之配方乃（例如）述於 WO 02/087512 及 EP 0 576 643 中，二者均併入本文中以供參考。

EP 0 576 643 係關於固態、控釋、口服劑型，該劑型包含醫療有效量之羥氫可待因酮（oxycodone）或其鹽於基質中。

述於 EP 0 576 643 中之口服劑型特別適於供本發明用。根據 EP 0 576 643 之劑型包括"每一兩次"配方。口服劑型可呈現為（例如）顆粒、球狀體或丸劑於膠囊中或於任何其他適當固態形式中。

根據本發明，口服劑型最好含有介於 1 至 50 毫克間，最好介於 1 至 15 毫克間，更理想介於 5 至 10 毫克間且尤其約 5 毫克之羥氫可待因酮（oxycodone）氫氯酸鹽。此外，劑型可含有相同或莫耳等量之其他羥氫可待因酮（oxycodone）鹽或羥氫可待因酮（oxycodone）鹼。

根據本發明之用以治療內臟痛之劑型中之基質最好可為控釋型基質，然亦可使用具有可控制藥物釋出之包衣之常釋型基質。供包括於控釋型基質內之適當物質包含（a）親水性聚合物，諸如膠、纖維素醚、丙烯酸樹脂及蛋白衍生性物質。這些聚合物當中，以纖維素醚，尤其是羥烷基纖維素及羧烷基纖維素較為理想。劑型可含有 1 %至 80

(9)

% (重量百分比) 之至少一種親水性或疏水性聚合物。

(b) 可消化、長鏈 (C8-C50, 尤其 C12-C40)、經取代或未經取代烴類, 諸如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、礦油及植物油及蠟。以具有 25°C 至 90°C 間熔點之烴類較為理想。這些長鏈烴物質當中, 以脂肪 (脂族) 醇較為理想。劑型可含有最高 60 % (重量百分比) 之至少一種可消化之長鏈烴。(c) 聚烷撐二醇類。劑型可含有最高 60 % (重量百分比) 之至少一種聚烷撐二醇。

一種適當之基質包含一種水溶性羥烷基纖維素、至少一種 C12-C36, 最好 C14-C22, 脂族醇及, 隨意地, 至少一種聚烷撐二醇。

此至少一種羥烷基纖維素最好可為羥基 (C1 至 C6) 烷基纖維素, 諸如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及尤其是羥乙基纖維素。此至少一種羥烷基纖維素於口服劑型中之量係尤其依羥氫可待因酮 (oxycodone) 所需之精確釋出速率來決定。然而, 劑型最好含有介於 5 % 至 25 %, 尤其介於 6.25 % 至 15 % (重量百分比) 之至少一種羥烷基纖維素。

此至少一種脂族醇可 (例如) 為月桂醇、肉豆蔻醇或硬脂醇。然而, 特別理想之實施例中, 此至少一種脂族醇於口服劑型中之量係依羥氫可待因酮 (oxycodone) 所需之精確釋出速率來決定。

根據另一理想實施例, 控釋型組成物可包含佔總劑量約 5 至約 25 % 丙烯酸樹脂及約 8 至約 40 重量 % 脂族醇。

(10)

特別理想之丙烯酸樹脂包含購自 Rohm Pharma 之 Eudragit® RS 30D。

除了上述成分外，控釋性基質亦可含有適量之其他物質，例如藥學技藝中常用之稀釋劑、潤滑劑、結合劑、助粒化劑、增香劑及助流劑。

在控釋性基質的替代品方面，用以治療內臟痛之劑型可包含常釋型基質，其具有包衣以控制藥物的釋出。本發明此觀點之特別理想實施例中，劑型可包含含有有效成分及非水溶性球化劑之薄膜衣球狀體。所謂球狀體乃藥學技藝中已知且意指具有介於 0.5 毫米至 2.5 毫米間，尤其介於 0.5 毫米至 2 毫米間直徑之球狀顆粒。有關薄膜衣球狀體之細節及上述劑型之製造乃述於 EP 0 576 643 中，其乃併入本文中以供參考。

根據本發明之尤其適於治療內臟痛之含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之控釋型配方可包含羥氫可待因酮 (oxycodone) 氫氯酸鹽、乳糖 (噴霧乾燥)、聚乙烯基吡咯啉酮、Eudragit® RS 30 D (固狀物)、Triacetin®、硬脂醇、滑石及硬脂酸鎂。

根據本發明之含羥氫可待因酮 (oxycodone) 且適於治療內臟痛之其他緩釋型配方乃述於 WO 02/087512 中，其乃併入本文中以供參考。

根據本發明，最好使用在穩態口服後之至少約 24 小時可提供止痛效應之劑型；及穩態口服予病患後可提供平均 C₂₄/C_{max} 羥氫可待因酮 (oxycodone) 比為 0.6 至 1.0

(11)

之劑型。本發明之某些實施例中，投服予病患之劑型可在投服穩態劑型後使羥氫可待因酮（oxycodone）於活體內之平均 T_{max} 於約 2 至約 17 小時（例如約 2 至約 8 小時）發生。供本發明目的所用之所謂"平均"，當用以定義藥物動力學值（例如 T_{max} ）時，乃代表橫跨病患族群所測量得之算數平均值。本發明之某些實施例中，投服穩態劑型後之羥氫可待因酮（oxycodone）於活體內之平均 T_{max} 可於約 6.5 小時至約 17 小時，於約 8 小時至約 16 小時，於約 10 小時至約 16 小時，於約 12 小時至約 16 小時發生。所謂"穩態"乃意指藥物達到系統中的量與藥物離開系統中的量約略相同。因此，處於"穩態"狀況下，病患身體排除藥物之速率與藥物經由吸收至血流中而可為病患系統所利用之速率約略相同。

根據本發明之可用以供治療內臟痛之緩釋口服劑型之某些實施例乃包含基質，其包括緩釋型物質及羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受之鹽。某些實施例乃將基質壓縮成片劑且除了基質中之緩釋型物質可控制羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受之鹽之釋出外，亦可隨意地包上包衣而使有效成分之血液濃度能在長時間內保持在醫療範圍中。某些其他實施例中，基質可包入膠囊內。

某些實施例中，根據本發明所用之緩釋口服劑型可為滲透劑型，其包含含有羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之單一層或雙層核；膨脹性聚合物；環繞

(12)

核之半透膜；及配置於半透膜中以供羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽緩釋之通路，因而當投服予病患後可使有效成分之血液濃度能在長時間內保持在醫療範圍中。

適於根據本發明使用之其他緩釋口服止痛劑型乃述於EP 1 449 531中，其乃併入本文中以供參考。該劑型包含散佈於基質中之包括5毫克至400毫克羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之多微丸形式之藥學擠出物組合。EP 1 449 531亦部分關於新穎經熔化擠出之口服緩釋劑型，其包含藥學可接受之疏水性物質，擇自蠟、脂肪醇及脂肪酸之阻滯劑，以及藥物。擠出物可分成單位劑量之類鴉片止痛劑。單位劑量之多微丸可繼而置入固態藥學劑型配方中，例如經由壓縮或定形成片劑、藉將必要量置於凝膠膠囊內側，或藉將擠壓產物造形成坐藥形式而成。

其他適於根據本發明使用之控釋型基質或控釋型劑型乃述於下列文件中：

EP 0 548 448（併入本文中以供參考）係關於具有由乙基纖維素水性分散液所衍出之包衣之安定化固態控釋劑型，其製法係藉將包括醫療有效物之底質包覆上乙基纖維素水性分散液，而後將已包衣之底質於增至超過週邊狀況適當程度之溫度及相對濕度下熟化直至已包衣之劑型達到實質不受暴露至增溫及/或增相對濕度之貯存狀況所影響之安定化溶解輪廓為止。

(13)

EP 0 531 611 (併入本文中以供參考) 係關於具有藻酸鈉與鈣鹽基質之控釋劑型。當組成物由直腸部投服時，乃將基質與醫療有效劑及適當坐藥藥基結合。當組成物經口投服時，則基質進一步包括高級脂族醇。

EP 0 553 392、EP 0 630 646 及 EP 0 636 366 係關於具有某些包衣之控釋劑型。EP 0 647 448 及 EP 0 698 389 亦關於提供有效劑控釋或緩釋之可經口投服之類鴉片配方。每一前述文件均併入本文中以供參考。

每日一次之緩釋型類鴉片配方乃揭示於美國專利第 5,478,577；5,672,360；5,958,459；6,103,261；6,143,322；5,965,161；5,958,452 及 5,968,551 中，所有均併入本文中以供參考。

此外，亦有市售之含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之口服製劑可用以根據本發明以治療內臟痛。這些市售之含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之口服製劑包括 Oxynorm® (即釋型製劑) 及 OxyContin®。OxyContin® 為控釋型止痛劑，購自 Purdue Pharma L.P.。市售之 OxyContin® 有 10 毫克、20 毫克、40 毫克及 80 毫克之劑量強度。英國 Napp Pharmaceuticals 所售之 OxyContin® 亦有 5 毫克之劑量強度。根據本發明，以低劑量之製劑較為理想。又以具有 OxyContin®-樣基質且包含約 5 毫克羥氫可待因酮 (oxycodone) 氫氯酸鹽之劑型特別理想。

根據本專利申請案，理想者為提供包含類鴉片激動劑及類鴉片拮抗劑組合以避免或預防濫用可能性之劑型。包

(14)

含類鴉片激動劑及類鴉片拮抗劑組合之適當劑型乃述於（例如）WO 99/32119、WO 99/32120、WO 01/58447、WO 03/013479 及 WO 03/013476 中。

其次，本發明有不同方面之觀點。然而，本發明當然不限定在這些觀點內。

欲供本發明之目的，下列之稱謂已知具有下列之定義：

供本發明目的所用之所謂"內臟痛"乃意指人體內臟內之疼痛，尤其是源自內部器官之疼痛。

供本發明目的所用之所謂"急性內臟痛"乃意指非慢性之內臟痛。

供本發明目的所用之與止痛效應有關之"有效"乃意指經人類病患之測定後有令人滿意之疼痛減輕或消除，同時有可耐受程度之副作用。

供本發明目的所用之所謂"選擇性治療"乃意指選擇性地使用羥氫可待因酮（oxycodone）以有效治療特定疼痛，意即急性內臟痛。以（例如）嗎啡治療內臟痛亦導致相同之止痛效應，但不視為"選擇性"，係因為此止痛效應與羥氫可待因酮（oxycodone）相比之下顯著較低且亦可在其他疼痛中觀察到之故。另言之，以嗎啡治療內臟痛方面並未觀察到選擇性效應。

本發明包括下列觀點：

根據本發明之一觀點係提供一種有效治療內臟痛之方法，其包含將羥氫可待因酮（oxycodone）以夠低以降低

(15)

或避免不良副作用之劑量投服。

根據本發明之另一觀點係提供一種有效治療內臟痛之方法，其包含投服含有羥氫可待因酮（oxycodone）之劑型，其中劑型提供羥氫可待因酮（oxycodone）之即釋或緩釋。

根據本發明之另一觀點係提供一種有效治療內臟痛之方法，其包含將羥氫可待因酮（oxycodone）以比口服等效劑量之嗎啡或其他類鴉片提供更為顯著優良效應之劑量投服，其中該等效係指皮膚及肌肉疼痛之治療。

根據本發明之另一觀點係提供一種選擇性地治療病患急性內臟痛之方法，該方法包含將羥氫可待因酮（oxycodone）以有效以提供有此需求之病患止痛效力之量投服。

根據本發明之另一實施例係提供一種治療已接受嗎啡或其鹽口服治療之病患之中等至嚴重程度內臟痛之方法，該方法包含：

a) 中斷嗎啡之口服治療；及

b) 將羥氫可待因酮（oxycodone）或其鹽以低於嗎啡或其鹽之 50 重量 % 之量經口投服。最好將羥氫可待因酮（oxycodone）或其鹽以低於 45 重量 % 之量，理想者低於 40 重量 %，更理想者低於 35 重量 %，甚至更理想者低於 30 重量 %，以嗎啡或其鹽之 25 重量 % 最佳之量經口投服。

此外，本發明包括下列之觀點：

一種治療急性內臟痛之方法，其係藉將羥氫可待因酮

(16)

(oxycodone) 以低於提供相同療效所需之相應嗎啡劑量之劑量投服。

一種治療急性內臟痛之方法，其係藉將羥氫可待因酮 (oxycodone) 以低於供有效地治療相同內臟痛所需之相應嗎啡劑量之劑量投服。

一種治療急性內臟痛之方法，其係藉將羥氫可待因酮 (oxycodone) 以低於等效劑量口服嗎啡之劑量經口投服，其中該等效係指皮膚及肌肉疼痛之治療。上述羥氫可待因酮 (oxycodone) 劑量與嗎啡劑量之比乃小於 1 : 2，最好小於 1 : 2.5，更理想者小於 1 : 3，以小於 1 : 4 者最佳。

一種將羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽用於製造供治療內臟痛之藥劑上之用途。

一種羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽之用途，其中羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽係用以供製造供治療急性內臟痛之藥劑。

一種羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽之用途，其中羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽係用以供製造供選擇性地治療內臟痛之藥劑。

一種羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽之用途，其中藥劑為含有羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽之口服劑型。

一種將口服控釋劑型用於製造藥劑以控制人類病患內臟痛之用途，該口服控釋劑型包含：

(17)

a) 5 毫克至 80 毫克羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽；

b) 有效量之控釋丙烯酸性樹脂基質，該丙烯酸性樹脂基質乃加以選擇以使配方能提供與 pH 實質無關之體外溶解特性；

c) 藥學稀釋劑。

根據本發明，所謂 "與 pH 實質無關" 乃意指在任何既定之時間，於 pH1.2 時所釋出之羥氫可待因酮 (oxycodone) 量與 pH7.5 時所釋出之羥氫可待因酮 (oxycodone) 量間之差異 (當於體外使用 USP Basket 法、於 100rpm 下、於 900 毫升水性緩衝液中測量) 為 15 %，最好 10 % (佔劑型中羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽總量之重量百分比) 或更低。

一種將口服控釋劑量配方用於製造藥劑以控制人類病患內臟痛之用途，該口服控釋劑量配方包含：

a) 約 5 毫克羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽；

b) 有效量之控釋丙烯酸性樹脂基質，該丙烯酸性樹脂基質乃加以選擇以使配方能提供與 pH 實質無關之體外溶解特性；

c) 藥學稀釋劑。

進一步之觀點乃述於申請專利範圍中。

根據本發明之另一觀點係提供一種治療病患之中等至嚴重程度內臟痛之方法，此方法包含每日兩次、每日三次或每日四次地重覆投服 5 毫克緩釋型羥氫可待因酮 (

(18)

oxycodone) 。

根據本發明之另一觀點係提供一種治療病患之中等至嚴重程度內臟痛之方法，此方法包含每日一次地重覆投服 10 毫克緩釋型羥氫可待因酮 (oxycodone) 。

本發明下列觀點當然可為本發明前述觀點之特定或理想實施例。

根據本發明，含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之藥劑最好為固態口服劑型如片劑或膠囊之形式。

根據本發明，含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之藥劑最好提供羥氫可待因酮 (oxycodone) 之即釋。

根據本發明，含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之藥劑最好提供羥氫可待因酮 (oxycodone) 之緩釋。

根據本發明，含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之緩釋劑型最好每日一次或每日兩次地經口投服。

根據本發明，含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之藥劑最好含有約 1 毫克至約 50 毫克，理想者 1 至 15 毫克間，更理想者 5 至 10 毫克間且尤其約 5 毫克量之羥氫可待因酮 (oxycodone) 或相等量之其藥學上可接受性鹽。如果含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之藥劑是以每日一次或每日兩次為基準而投服之緩釋劑型，則羥氫可待因酮 (oxycodone) 之量在一些狀況下可能更高且可在約 5 毫克至約 160 毫克之範圍內，但最好不超過 40 毫克，更理想者不超過 20 毫克，且以不超過 10 毫克最佳。

根據本發明之另一觀點係提供一種治療病患之中等至

(19)

嚴重程度內臟痛之方法，此方法包含：

(a) 將含有 5 毫克量羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之單位劑量投服予人類病患；

(b) 監測該劑量單位於該人類病患所引出之藥效動力參數，再判定該藥效動力參數是否適於重覆地連續治療該病患；

(c) 如果判定該藥效動力參數不令人滿意，則藉由投服含不同量羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之單位劑量羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽來調節投服予病患之羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之劑量以滴定病患，或者如果認為該藥效動力參數適當，則以先前所投服之量保持羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之劑量於該單位劑量中。

(d) 持續步驟 (c) 藉由調節羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之劑量予以滴定直至該病患達到適當之穩態藥效動力參數為止。

(e) 持續此劑量之羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之投服直至治療終止為止。最好以 5 毫克至 10 毫克量之含羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其鹽之單位劑量來滴定病患。

【實施方式】

根據本發明之其他實施例，含羥氫可待因酮 (oxycodone) 之藥劑可包含其他有效劑，最好其他類鴉片

(20)

或非類鴉片止痛劑。理想之羥氫可待因酮 (oxycodone) 與其他有效劑之組合乃述於上文中。

實驗證據

前述者亦可藉由下列之實驗證據來證實。

因為臨床研究所提供之資訊不足（一部分係由於病患間存在大幅差異且一部分係由於大多數病患產生許多除了疼痛以外的症狀，其影響到止痛功效之評估），故下列之實驗研究係以將不同藥物對施予實驗性疼痛之健康自願者所得之結果相比較為基準。實驗性疼痛可於經控制之狀況下施予健康自願者，故可避免此偏差。然而，需要一些實驗性刺激以刺激複雜之臨床情況。亦需要使用不同之類鴉片以得到足夠可區別之有關深部疼痛在不同疼痛機轉上之知識，並得到類鴉片之臨床作用範圍評估。欲測試不同類鴉片在治療內臟痛方面之功效，乃施予一系列皮膚、肌肉及內臟刺激之標準試驗。並抽血以測定血漿中之類鴉片濃度。

近年來，可再生地施予深部及內臟刺激之方法已發展出。這些方法可令經由不同刺激所致之疼痛系統產生活化，且在相同實驗中有活化各種不同型式之神經路徑之可能性。本文所述之試驗中，已將不同類鴉片對健康自願者之不同型式之皮膚、肌肉及腸刺激之功效相比較。皮膚及肌肉疼痛係藉由壓力、電流及溫度（僅皮膚）施予。內部器官之刺激亦藉經由位在食道底部之氣球所生之壓力產生。

(21)

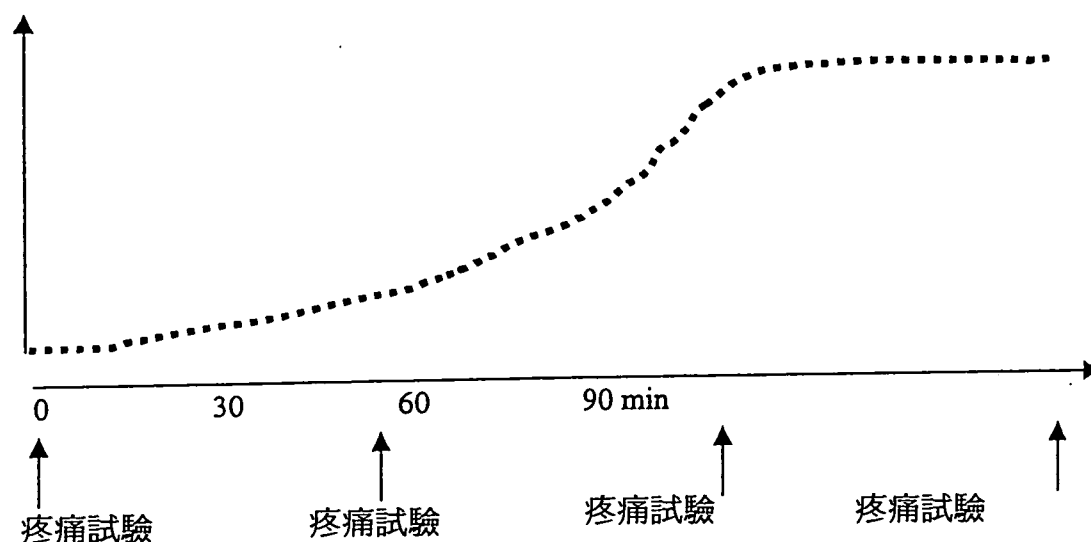
氣球可予膨脹而產生機械性刺激，其感覺似輕微疼痛/不適。此外，冷及熱刺激可藉令不同溫度的水通過氣球中而施予。

目標

本研究之目的係欲將兩種不同之類鴉片對不同之實驗疼痛模型之功效相比較，其中所誘導之疼痛極類似於臨床疼痛。因此所誘導之實驗性疼痛必需在經控制之狀況期間於一些器官內活化不同之周邊深部/內臟疼痛路徑。試驗期間，乃連續測量因已充分定義之疼痛刺激所致之疼痛強度，但經口投服類鴉片後之止痛效應則根據流程圖建構：

流程圖

經口投服類鴉片後之期望臨床功效*



*由類鴉片之血漿分析及有關類鴉片在血漿與中樞神經系統間之分佈方面之知識而證實

(22)

每一個實驗均針對健康自願者進行且包括 24 個年齡介於 18 至 65 歲、男/女比 1：1 且無任何導致疼痛之先前慢性病或現有疾病之個體。實驗對象在涵蓋於本研究之前亦已接受健康檢查且已以尿液檢查（以試紙測蛋白及糖）及血液檢查（血紅素、C-反應蛋白、血小板、白血球、肌酸酐、天冬胺酸胺基轉移酶、鹼性磷酸酶、前凝血酶時間）篩濾任何疾病。每一個亞-試驗之持續時間最多為 2 小時。實驗對象乃涵蓋三次，且每一次試驗間最少間隔一個星期。

試驗設計及方法

在一系列試驗中，乃將嗎啡與羥氫可待因酮（oxycodone）相比較。此外，二種藥物亦與安慰劑相比較。藥物底質則藉使用實驗疼痛模型包括健康實驗者之皮膚、肌內及內臟疼痛刺激予以測試。

試驗之進行係根據區組-隨機化（三個區組）、平衡（類鴉片順序）雙盲、安慰劑-對照之交叉設計且有三臂（類鴉片及安慰劑）及開放式醫療對照組。對病患及給予處理者之設盲係藉根據下列型式將藥物與葡萄汁（確保安慰劑之盲性）一起倒入來進行。

類鴉片	安慰劑毫克	嗎啡30毫克	羥氫可待因酮15毫克
	100毫升葡萄汁	15毫升嗎啡 DAK 口服溶液2毫克/毫升 +85毫升葡萄汁	15毫升Oxynorm口服溶液1毫克 /毫升+85毫升葡萄汁

(23)

每次投藥之間至少要經過 7 天，以確保足夠之沖淡期。

實驗疼痛模型 / 疼痛刺激

一些個別之實驗業已進行，其中安慰劑及 2 種類鴉片乃對實驗疼痛模型進行測試。在進行測試之前，實驗對象已先考驗各種不同之疼痛刺激並學習於所用之規模上來計分（疼痛之強度及牽涉散布程度）。在處理之前及處理期間（於所期望之藥物最大效應之時）給予疼痛刺激。模型先對皮膚、肌肉及食道刺激進行測試。皮膚、肌肉及內臟試驗之刺激乃以各種不同強度在供試驗之時及於 30、60 及 90 分鐘後施予。

類鴉片對機械刺激之效應係藉以壓痛計（Somedia 痛覺計）刺激皮膚及肌肉及藉以氣球（此處可計算出橫斷面積（阻抗測面器））刺激食道來進行研究。電刺激之感覺係對下臂之皮膚上及肌肉內（"單一及重覆刺激"）進行研究。以此方式可確保純周邊疼痛及中樞機轉（"重覆刺激"）均研究到。熱刺激之效應則於下臂之皮膚上（Somedic thermotest 測熱器）測量及藉灌注入氣球內之溫及冷水於食道中測量。所有型式之刺激均可得刺激-反應曲線。疼痛強度則以 0（不痛）至 10（不能忍受）之視覺類比規模（VAS）來計分，其結合了無疼痛（規模為 0-4.9）及疼痛（規模為 5-10）刺激。具 1、3、5 強度之刺激 = 疼痛檢測閾且 7 = 中等疼痛。

(24)

動力學

在投藥前（空白組試驗）及投藥後之 30、45、60、90 及 120 分鐘由周邊留置針（venflon）中取出 10 毫升血液樣品以估側血漿中類鴉片濃度的變化。因此整個驗期間共取出 240 毫升的血（4 星期）。

製劑及劑量

嗎啡 DAK 口服溶液 2 毫克/毫升；劑量 30 毫克

Oxynorm 口服溶液 1 毫克/毫升；劑量 15 毫克

嗎啡與羥氫可待因酮（oxycodone）之等效比設定為約 2：1 重量比。

資料之統計處理

各種刺激之疼痛關係在試驗前及於 30 分鐘（期望之初始效應時間），60 及 90 分（期望之最大效應時間）後測定。供刺激皮膚、肌肉及食道方面，刺激乃在不同的強度時產生。資料則用電子檔貯存並輸至病例報告表（CRFs）上。試驗前及試驗期間之止痛效應係以雙側變異分析且同時含因子 1）安慰劑對嗎啡或嗎啡對羥氫可待因酮（oxycodone）及 2）強度或疼痛刺激及應變數"疼痛分數"來測定。對疼痛品質之效應係藉填寫 Danish 版之"McGill 疼痛問卷表（McGill Pain Questionnaire）"中之最大疼痛來研究。

(25)

90 分鐘後對疼痛閾之效應視為主要終結點。其他資料（對其他疼痛強度之效應、有關品質之描述性詞彙之改變、所報告疼痛面積之改變）則視為次要性、描述性變數。故血漿測量視為在證實疼痛資料效應之描述相中所用之次要性終結點。

結果

皮膚試驗中，兩種類鴉片（嗎啡及羥氫可待因酮（oxycodone））之止痛效力顯著地高於安慰劑，且所有待測試形式中，嗎啡與羥氫可待因酮（oxycodone）並無顯著差異（參見圖 1）。亦注意的是，供皮膚疼痛之此研究中證實 2：1 之效力比（羥氫可待因酮（oxycodone）：嗎啡）為"等效"。

肌肉試驗中，類鴉片之止痛效力再度地顯著地高於安慰劑，且所有待測試形式中，嗎啡與羥氫可待因酮（oxycodone）並無顯著差異（參見圖 1）。亦注意的是，供肌肉疼痛之此研究中證實 2：1 之效力比（羥氫可待因酮（oxycodone）：嗎啡）為"等效"。

內臟試驗（此處為食道）中，與嗎啡及安慰劑相比之下，可觀察到羥氫可待因酮（oxycodone）對抗機械刺激（經由氣球之膨脹）之止痛效應顯著較佳（參見圖 2）。然而，嗎啡亦提供某些止痛效應（與安慰劑相比之下）。

與嗎啡及安慰劑相比之下，羥氫可待因酮（oxycodone）對抗熱痛刺激（經由加熱水至氣球中）之止

(26)

痛效應顯著較大（參見圖 2）。然而，嗎啡亦提供某些止痛效應（與安慰劑相比之下）。

前述之結果明顯證實內臟痛且尤其急性（亦即非-慢性）內臟痛可藉由投服比相應劑量亦即等效劑量之其他類鴉片如嗎啡更低劑量之羥氫可待因酮（oxycodone）而得到有效且選擇性的治療。

故本發明理想實施例已詳細說明，然而上文段落中所定義之本發明當然不限定在上述說明所提及之特定細節中，只要不脫離本發明之精髓或範圍亦可能有許多顯見之變異。

本文中所引用及參照之所有文件（"本文所引用之文件"）包括任何廠商教示、說明、產品說明書、及本文所述或於任何本文所參照文件中所述之任何產品之產品單均併入本文中以供參考，且可用於本發明之操作中。本專利申請案中之任何文件之引用或鑑定並不代表該文件可利用以作為本發明之先前技藝。值得注意的是，本揭示文中之所謂諸如"包含"可具有美國專利法所認定之定義；例如彼等可意指"包括"等。

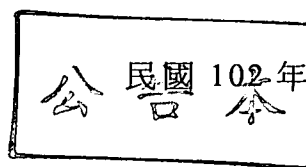
【圖式簡單說明】

圖 1 顯示嗎啡、羥氫可待因酮（oxycodone）及安慰劑對皮膚之熱刺激及肌肉之電刺激之止痛效應。測試人員之疼痛閾乃在 30 分鐘、60 分鐘及 90 分鐘時測定。

圖 2 顯示嗎啡、羥氫可待因酮（oxycodone）及安慰

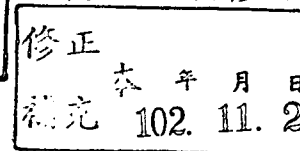
(27)

劑對內臟之熱刺激及肉臟之機械刺激之止痛效應。測試人員之疼痛閾乃在 30 分鐘、60 分鐘及 90 分鐘時測定。



11 月 29 日修正

P1-3



十、申請專利範圍

1. 一種將羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽用於製造供治療內臟痛之藥劑上之用途。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽係用以供製造供治療急性內臟痛之藥劑。
3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽係用以供製造供選擇性地治療內臟痛之藥劑。
4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽係用以供製造供選擇性地治療急性內臟痛之藥劑。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中藥劑為含有羥氫可待因酮 (oxycodone) 或其藥學上可接受鹽之口服劑型。
6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中內臟痛為胰臟炎痛、產痛、大腸激躁症之疼痛、非潰瘍性消化不良或痛經引起之腹痛、肝痛、腎痛、上腹痛、胸膜痛、膽絞痛或闌尾炎痛。
7. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中內臟痛源自於胃、十二指腸或結腸疾病、源自於克隆氏症、源自於膽囊痛、或源自嚴重經痛。
8. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中藥劑為單一實體配方。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中藥劑為含有羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之口服劑型且其劑量低於提供相同療效所需之相應嗎啡劑量。

10. 一種將羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽用於製造供治療已接受嗎啡或其鹽口服治療之病患之內臟痛之藥劑上之用途，其中中斷嗎啡之口服治療後所經口投服之羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之量乃低於嗎啡或其鹽之 50 重量%。

11. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中中斷嗎啡之口服治療後所經口投服之羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之量乃低於嗎啡或其鹽之 45 重量%。

12. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中中斷嗎啡之口服治療後所經口投服之羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之量乃低於嗎啡或其鹽之 40 重量%。

13. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中中斷嗎啡之口服治療後所經口投服之羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之量乃低於嗎啡或其鹽之 35 重量%。

14. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中中斷嗎啡之口服治療後所經口投服之羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之量乃低於嗎啡或其鹽之 30 重量%。

15. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中中斷嗎啡之口服治療後所經口投服之羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽之量乃低於嗎啡或其鹽之 25 重量%。

16. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中羥氫可待因酮（oxycodone）或其藥學上可接受鹽乃含於呈口服控釋劑型形式之藥劑中，此劑型包含：

a) 5 毫克至 80 毫克羥氫可待因酮（oxycodone）或其鹽；

b) 有效量之控釋丙烯酸性樹脂基質，該丙烯酸性樹脂基質乃加以選擇以使配方能提供與 pH 實質無關之體外溶解特性；

c) 藥學稀釋劑。

圖 1

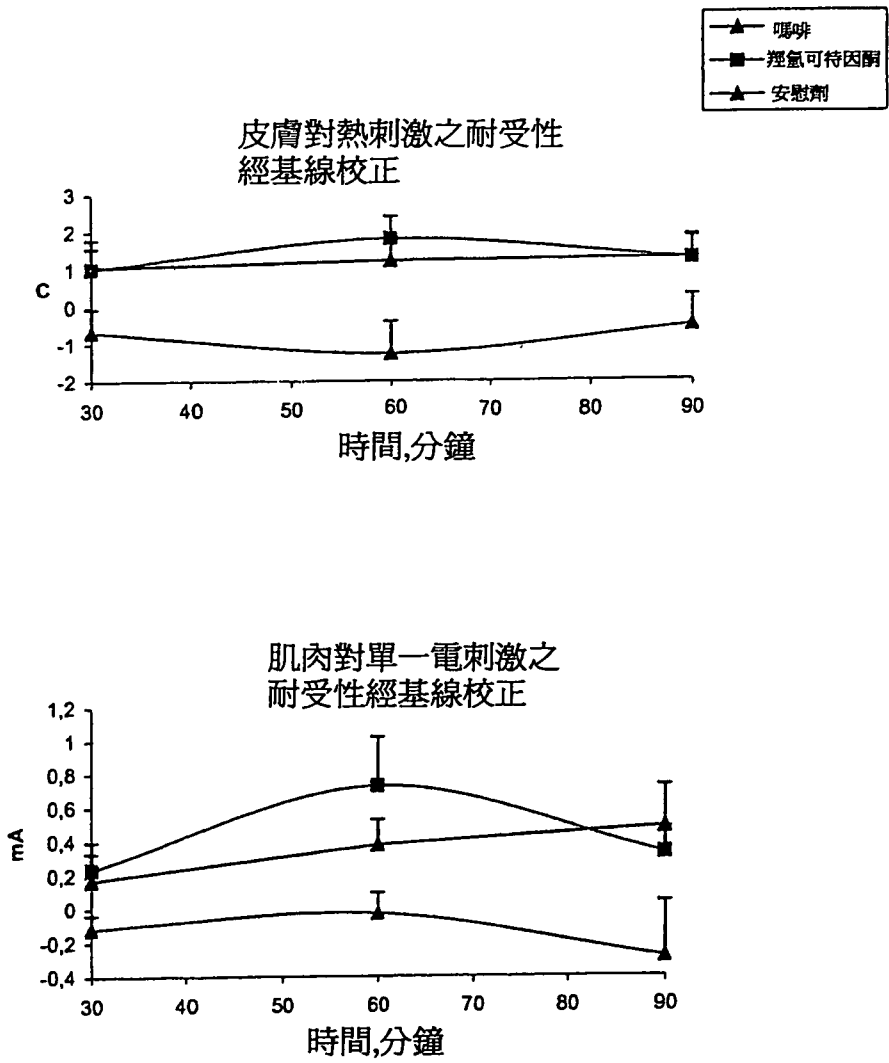
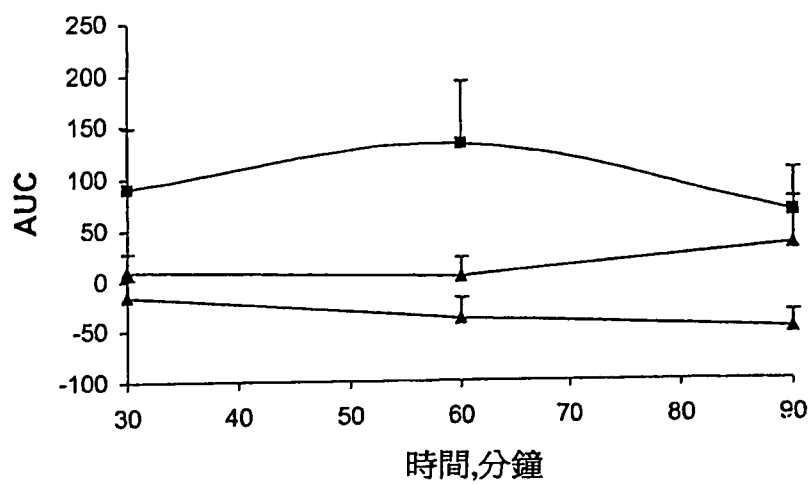


圖2

內臟對熱刺激之疼痛檢測經基線校正



內臟之機械刺激,經基線
校正60分鐘後

