

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506995

(P2005-506995A)

(43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/167

A 6 1 P 29/02

// A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/70

F I

A 6 1 K 31/167

A 6 1 P 29/02

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/70 4 O 1

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

4 C 2 O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2003-537569 (P2003-537569)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月23日 (2002.10.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月25日 (2004.3.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/034077
 (87) 国際公開番号 W02003/035000
 (87) 国際公開日 平成15年5月1日 (2003.5.1)
 (31) 優先権主張番号 10/045, 341
 (32) 優先日 平成13年10月25日 (2001.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503407443
 エンドー ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイティド
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 193
 17, チャッド フォード, ペインタ
 ーズ ドライブ 100
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非神経障害性疼痛を処置するための方法

(57) 【要約】

有効量の局所麻酔剤を患者に対して表面に投与する工程を包含する方法が開示される。この方法は、非神経障害性疼痛を処置するために痛覚脱失を誘導するために有効である。本発明による処置に適切な非神経障害性疼痛としては、スポーツ損傷に関連した疼痛；捻挫に関連した疼痛；挫傷に関連した疼痛；軟組織損傷に関連した疼痛；反復運動損傷に関連した疼痛；手根管症候群に関連した疼痛；腱への損傷、靱帯への損傷に関連した疼痛および筋肉への損傷に関連した疼痛；状態に関連した疼痛（例えば、線維筋肉痛、滑液包炎、肋軟骨炎、筋筋膜疼痛、および関節炎に関連した疼痛、炎症に関連した疼痛、打撲傷に関連した疼痛、手術後疼痛、ならびに侵害受容疼痛）が挙げられる。好ましくは、リドカインは、疼痛部位付近に適用される経皮パッチを介して適用される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非神経障害性疼痛を処置するための方法であって、局所麻酔剤を含む組成物を、感覚脱失を引き起こさずに痛覚脱失を生じるに十分な量で、患者に対して疼痛部位付近に表面に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2】

前記局所麻酔剤が、リドカインである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記局所麻酔剤が、経皮パッチから適用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記パッチが、1 ~ 10 % の局所麻酔剤を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記パッチが、1 ~ 10 % のリドカインを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記パッチが、4 ~ 6 % のリドカインを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記局所麻酔剤が、5 % のリドカインを含む経皮パッチから適用される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記処置されるべき非神経障害性疼痛が、軟組織損傷から生じる、請求項 1 に記載の方法 20

【請求項 9】

前記軟組織損傷が、靭帯に関連した疼痛、腱に関連した疼痛、筋肉に関連した疼痛、包に関連した疼痛、捻挫に関連した疼痛、挫傷に関連した疼痛、炎症に関連した疼痛、打撲傷に関連した疼痛、関節炎に関連した疼痛、および手術後疼痛からなる群より選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記非神経障害性疼痛が、筋筋膜疼痛、線維筋肉痛、滑液包炎、肋軟骨炎、反復運動損傷、手根管症候群、および侵害受容疼痛からなる群より選択される 1 以上の状態に由来する、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 11】

非神経障害性疼痛を処置するための方法であって、該方法は、有効成分が 5 % のリドカインからなっていて、残りが薬学的に受容可能な不活性物質からなる薬学的組成物を含む経皮パッチを表面に投与する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

(発明の分野)

本発明は、非神経障害性疼痛を処置する方法に関する。詳細には、本発明は、有効量の局所麻酔剤（例えば、リドカイン）を疼痛部位付近に表面に投与することによって非神経障害性疼痛を処置する方法に関する。最も詳細には、本発明は、局所リドカインパッチを患者に施すことによって非神経障害性疼痛を処置する方法に関し、ここで、この経皮薬物送達は、臨床的に意味のある血清薬物レベルをもたらさず、送達部位での感覚脱失も生じない、すなわち、感覚脱失なしの痛覚脱失をもたらす。 40

【背景技術】**【0002】**

(関連技術の説明)

疼痛は、鎮痛剤または麻酔剤のいずれかをを用いて処置され得る。鎮痛剤の顕著な特徴は、これらが、麻酔剤に関連した麻痺も感覚の完全喪失も引き起こすことなく、疼痛の知覚を低減することである。 50

【0003】

現在、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration；FDA）によって認可されている処方箋鎮痛剤は、たった2つの分類の薬物に分けられる：オピオイドおよび抗炎症剤。麻酔剤は、異なる分類に分けられる。オピオイドは、身体の天然のオピオイド様物質（すなわち、エンドルフィンおよびエンケファリン（enkephalin））を模倣することによって作用する。エンドルフィンおよびエンケファリンは、疼痛緩和を助けるために、身体によって産生される。これらの物質およびオピオイドは、中枢神経系および末梢神経系全体に見出されるオピオイドレセプターに結合することによって、疼痛をブロックする。抗炎症剤（NSAIDおよびCOX-2インヒビターを含む）は、身体損傷からもたらされるプロスタグランジンの化学的カスケードによって産生される炎症を低減しようとする。FDAは、これらの2つの分類のみを「全身鎮痛剤」として認めている。

10

【0004】

この分類、ならびに既知の薬物およびそれらの作用機構に起因して、従来麻酔剤と分類されていた製品が、全身鎮痛剤としても有用であることがわかることは驚くべきである。

【0005】

本明細書中で考察される場合、疼痛は、2つの広範な範疇に分類される：神経障害性疼痛および非神経障害性疼痛。一方の型の疼痛を処置することに関連した方法は、他方を処置する際には必ずしも有効ではない。

【0006】

神経障害性疼痛は、複雑かつ可変の病因を有し、侵害受容性疼痛とも炎症性疼痛とも異なる、特定の型の疼痛である。これは一般に、神経の完全離断もしくは部分的離断、または神経叢に対する外傷に起因し得る慢性状態であり、一方、非神経障害性疼痛（すなわち、侵害受容性疼痛または炎症性疼痛）は、正常な非損傷神経系状況において生じる。神経障害性疼痛は、知覚過敏（自然な刺激に対する感度増強）、痛覚過敏（疼痛に対する異常な感受性）、異痛症（無害な触覚刺激に対する過敏症によって特徴付けられる、広範な圧痛）、および/または自発性の灼熱感のある疼痛によって特徴付けられる。ヒトでは、神経障害性疼痛は、慢性である傾向があり、そして消耗性であり得る。

20

【0007】

非神経障害性疼痛は、まさに複雑かつ可変である。非神経障害性疼痛としては、一般的状態（例えば、関節炎疼痛、筋骨格疼痛、手術後疼痛、および線維筋肉痛（fibromyalgia））が挙げられる。これらの疼痛のほとんど（例えば、関節炎疼痛、筋骨格疼痛、および手術後疼痛）は、軟組織および骨に対する損傷によって引き起こされて、正常に機能している神経系にもかかわらず自然炎症応答をもたらすと考えられる。しかし、いくつかの非神経障害性疼痛は、あまりよく理解されていない。神経系がインタクトなままであり損傷されていないままであるとの考えにもかかわらず、非神経障害性疼痛となる状態（例えば、線維筋肉痛）は、それ自体、充分には理解されていない。このような状態および関連の疼痛を処置することは、この理解の不足に起因して、しばしば困難である。本発明の目的は、この非神経障害性疼痛および他の非神経障害性疼痛を処置することである。

30

40

【0008】

本発明は、神経原性であろうが他のものであるが、全ての疼痛が、「侵害受容器」と呼ばれる特化した神経線維によって伝達されるという提唱に関する。損傷を受けていない正常な侵害受容器神経は、それが神経支配する皮膚領域が、熱傷、切断、または挫傷によって損傷を受けた場合にのみ、生理学的に活性であり、正常な放出を生じる（疼痛の知覚をもたらす）。この放出は、神経の正常な機能である。さもなければ、この神経は無症候性のままであり、疼痛は、身体のこの領域において知覚されない。

【0009】

しかし、この侵害受容器の末梢神経自体が損傷を受けた場合（すなわち、神経障害性疼痛）、異常なナトリウムチャンネルが、神経損傷部位で発達し、（1）通常は無症候性の侵害

50

受容器神経における異所性異常放出となり、これは、(2)皮膚の損傷が起きていないにもかかわらず、侵害受容器における疼痛シグナルの発達を引き起こし、それゆえ、(3)それが神経支配する皮膚領域における、異常な自然神経障害性疼痛およびその付随の痛覚過敏、知覚過敏(hyperesthesia)、および異痛症の知覚を引き起こす。これは、正常な機能でも正常な放出でもない。さらに、損傷した侵害受容器神経上のこれらの異常なナトリウムチャンネルは、ナトリウムおよびナトリウムチャンネルアンタゴニスト薬物に対する極めて高い親和性を有するので、静脈内経路、経口経路、または局所経路によって送達される、極めて低い用量のナトリウムチャンネル遮断薬物は、これらの異常なナトリウムチャンネルに結合し得、これらの異常放出の頻度を低減し得、従って、神経伝達の完全遮断を伴うことなく、そして感覚喪失も運動遮断を伴わずに、神経障害性疼痛の改善をもたらし得る。

10

【0010】

しかし、これまで、非神経障害性疼痛では、神経系(侵害受容器神経を含む)が損傷を受けていないので、これらの異常なナトリウムチャンネルは発達せず、そして疼痛は炎症プロセスの単なる結果であると考えられてきた。これまでのところ、このような低用量のナトリウムチャンネル遮断薬物による、通常に興奮している、損傷を受けていない神経の処置は、使用されておらず、意図されてすらいらない。非神経障害性疼痛は、どのような経路によって送達された非常に低用量のナトリウムチャンネル遮断剤を用いても処置されていない。従って、非神経障害性疼痛は、通常、NSAIDおよびCOX-2薬物によって処置されており、これは、炎症プロセスを直接的に妨害する。このような疼痛を処置する際に、麻酔剤は、通常、その領域の皮膚または神経のいずれかに直接的に注射される。非神経障害性疼痛を処置する際の麻酔剤の役割は、完全な感覚遮断(麻痺)および/または完全な運動遮断をもたらす、それによって、神経伝達を完全に停止させること、すなわち、感覚脱失(感覚喪失)を用いた痛覚脱失(疼痛軽減)である。感覚脱失は、患者に、麻痺した身体部分をもたらす、そして時々、関連する身体領域の完全麻痺をもたらすので、臨床的に、感覚脱失は、通常は、最適な疼痛処置ではない。

20

【0011】

リドカインは周知の局所麻酔剤であり、神経損傷に関連した疼痛(すなわち、神経障害性疼痛)を処置するために成功裏に用いられている。リドカインは、唯一の作用機構が末梢ナトリウムチャンネル拮抗作用である麻酔剤であるので、非神経障害性疼痛を処置する際に、感覚脱失なしでの鎮痛剤としてのその使用は、これまで開発されていない。神経障害性疼痛を処置する際に有用なこのような強力な麻酔剤が、神経損傷が生じていないことが既知の疼痛を処置する場合に、痛覚脱失を生じる際に有効であることは、驚くべきことであり、かつ予想外のことである。従って、非神経障害性疼痛に関連した病態生理学的事象もまた、神経障害性疼痛と同様に、有痛性領域の、傷害を受けていない侵害受容器神経における高親和性ナトリウムチャンネルの産生に関与しなければならない。これはまた、現時点では、炎症性ペプチド、ヒスタミンまたは非神経障害性疼痛損傷部位において生じることが公知の他のペプチドおよび化学物質の正常な放出が、損傷を受けていない隣接する侵害受容器神経部位における高親和性ナトリウムチャンネルの発達をもたらすと推測されるのみであり得る。

30

40

【0012】

極めて多数の損傷および疼痛が、発生数の大部分ではないにしても、起源が非神経障害性であるので、非神経障害性疼痛を処置するより多くの、そしてより良好な方法が必要とされている。従って、従来の鎮痛剤および麻酔剤が他の場合には用いられ得る非神経障害性疼痛を処置する際の、感覚脱失を伴わない鎮痛剤としてのリドカインの使用は、有用な処置であり得る。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の要旨)

50

有効量の局所麻酔剤（例えば、リドカインであるがこれに限定されない）を患者に表面的に投与する工程を包含する方法が開示される。この方法は、非神経障害性疼痛を処置するために、感覚脱失を伴わずに痛覚脱失を誘導するために有効である。本発明による処置に適切な非神経障害性疼痛としては、以下が挙げられる：捻挫に関連した疼痛；挫傷に関連した疼痛；軟組織損傷（挫傷など）に関連した疼痛；反復運動損傷；手根管症候群；腱、靱帯、および／または筋肉に対する損傷；状態（例えば、線維筋肉痛、滑液包炎、肋軟骨炎（*costochondritis*）、筋筋膜疼痛、および関節炎に関連した疼痛、炎症に関連した疼痛、打撲傷に関連した疼痛、手術後疼痛、ならびに侵害受容疼痛。好ましくは、この局所麻酔剤（例えば、リドカイン）は、疼痛部位に適用されるかまたは疼痛部位に隣接して適用される経皮パッチを介して適用される。

10

【0014】

（好ましい実施形態の詳細な説明）

本明細書中に開示される方法は、元来単なる例示であり、特許請求の範囲に示される本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0015】

表面局所麻酔薬物（例えば、リドカインであるがこれに限定されない）が、軟組織損傷、関節炎、手術手順および状態（例えば、線維筋肉痛）に関連した広範な種々の非神経障害性疼痛に関連した疼痛を緩和する能力を有することが見出された。この驚くべき、かつ予想外の知見は、病態生理学的疼痛機構の臨床状態および理解において意義を有する。用いられ得る表面麻酔剤の他の非限定的な例としては、ベンゾカイン、プリロカイン、リドカイン、ジブカイン（*dubicaïne*）、メピバカイン、プピバカインなどが挙げられる。

20

【0016】

この知見は、これらの型の損傷および状態に関連する疼痛が、疼痛部位での損傷を受けていない末梢感覚神経における機能不全のナトリウムチャネルの存在によって少なくともある程度まで、引き起こされることを強力に示唆する。従って、認知される疼痛の成分（これは、非神経系末梢組織への損傷に関連する）は、異常なナトリウムチャネルによって生成される異常な異所性侵害受容インパルスによって引き起こされる。

【0017】

末梢感覚神経に対する損傷が、異常な異所性侵害受容インパルスおよび疼痛（すなわち、神経障害性疼痛）を生成することが公知である。ここで、上記の知見に基づいて、軟組織に対する損傷が、損傷を受けていない局所的な感覚神経における異常なナトリウムチャネルの生成をまた引き起こす、炎症性の化学物質およびペプチドならびに他の化学物質およびペプチドの放出をもたらすことが仮定される。次いで、これは、軟組織損傷部位での疼痛の感覚／知覚をもたらす、異常な異所性侵害受容インパルスを生成する。

30

【0018】

炎症に関連して産生されるこれらの正常な侵害受容インパルスの生成に起因して、ナトリウムチャネルアンタゴニスト薬物（例えば、リドカイン）の局所的存在は、異常なナトリウムチャネルに結合し、異常な異所性侵害受容インパルスの頻度を低減または無くし、それによって、非神経障害性疼痛の軽減をもたらす。重要なことには、そして本発明に対して新規なことは、感覚脱失も皮膚のしびれも発生させない、損傷部位での非神経障害性疼痛の軽減である。

40

【0019】

軟組織損傷の非限定的な例としては、腱に対する損傷、靱帯に対する損傷、筋肉または包に対する損傷、ならびに捻挫および挫傷などが挙げられる。これらの損傷および他の損傷は、スポーツに参加している間に生じる場合、スポーツ損傷と呼ばれ得る。しかし、この損傷をどのようにして受けたかは重要ではない。本明細書中に記載される方法は、広範囲のこのような損傷を処置する際に有効である。打撲傷、炎症、滑液包炎、肋軟骨炎（*costochondritis*）、および筋筋膜疼痛から生じる他の型の疼痛もまた処置され得る。侵害受容疼痛をもたらす他の状態（例えば、変形性関節症、慢性関節リウマチ

50

、線維筋肉痛および手根管症候群)もまた、本発明に従って処置され得る。

【0020】

線維筋肉痛は、容易に診断も処置もされない状態である。これは、ほとんど理解されておらず、根底の原因についても病態生理学的機構についての一致もない。多くの専門家は、これは神経系における障害によって引き起こされると考えている。線維筋肉痛はしばしば、感受点(「圧痛点」)に結びついたフルー様症状(全身の身体疼痛を含む)および身体の特定の位置での疼痛に関連する。この状態を処置することの困難性にもかかわらず、本発明の方法に従った処置は、疼痛軽減部位での感覚脱失の発生を伴わずに、その状態に関連した疼痛の感覚/知覚を低減し得る。

【0021】

1つの実施形態によれば、5%リドカインを含有する経皮パッチを、疼痛部位またはその付近の皮膚に適用する。このパッチは、当該分野で公知のような、他の薬学的に有効な成分または有効成分の経皮移動、パッチの安定性、接着および他の懸念を補助する他の成分を含み得る。現在好ましいのは、Endo Pharmaceuticals, Inc. から入手可能な、LIDODERMリドカインパッチとして市販されるパッチである。用いられるパッチのサイズを変化させることによって、投薬量が変化する。しばしば、パッチは切断され、ごく一部しか用いられない。いくつかの場合、1より多くのパッチの使用が賢明であり得る。最適疼痛軽減はしばしば、リドカインパッチが、有痛性身体領域全体を覆う皮膚に直接的に適用される場合に生じる。

【0022】

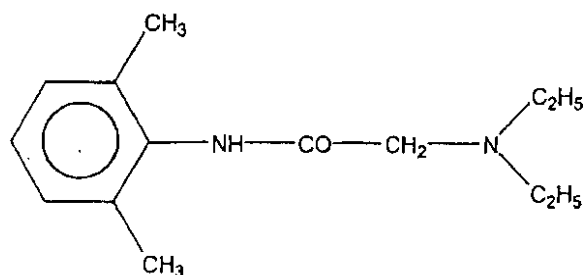
LIDODERM(リドカインパッチ5%)は、不織性ポリエステルフェルト裏打ち材に塗布され、ポリエチレンテレフタレート(PET)フィルム剥離ライナーで覆われた、5%リドカイン含有接着材料から構成される。この剥離ライナーは、皮膚への適用前に除去される。このパッチのサイズは、10cm×14cmである。

【0023】

リドカインは、アセトアミド, 2-(ジエチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)と化学的に命名され、pH7.4にて43のオクタノール：水分配比を有し、そして以下の構造を有する：

【0024】

【化1】



各接着パッチは、700mgのリドカイン(1gの接着剤あたり50mg)を水性基剤中に含む。これはまた、以下の不活性成分を含む：アミノ酢酸ジヒドロキシャルミニウム、エデト酸二ナトリウム、ゼラチン、グリセリン、カオリン、メチルパラベン、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、プロピレングリコール、プロピルパラベン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム(sodium polyacrylate)、D-ソルビトール、酒石酸、および尿素。

【0025】

別の実施形態は、経皮パッチを患者に、疼痛部位に施すことを含み、ここで、このパッチは、約5%のリドカインを唯一の有効成分として含む。このパッチの残部は、不活性な薬学的に受容可能な薬剤からなる。不活性薬剤は、それら自体が、そしてそれらが自発的に疼痛を軽減することはない。当業者は、パッチおよび皮膚を通してのリドカイン輸送を容易にするか、このパッチ自体の形成を補助するか、または他の懸念および必要性に取り組

10

20

30

40

50

む、これらの不活性薬剤の重要性を認識する。さらに、投薬量は、パッチのサイズを変化させることによって変動させ得る。

【0026】

経皮パッチを介した投与が好ましい。なぜなら、リドカインの適用および放出が、既知の技術によって制御され得るからである。この経皮パッチが好ましいとはいえ、ゲル剤、軟膏剤 (s a l v e) および軟膏剤 (o i n t m e n t) を含め、リドカインを含む組成物の表面適用も十分である。このような組成物の有効量での表面適用は、局所領域における疼痛の感覚/知覚を低減する。現行の L I D O D E R M パッチ送達系を用いた場合、約 95% のリドカインが未使用のままであることを留意されたい。従って、使用されるリドカインまたは他の麻酔剤の量は、送達系の効率に非常に依存して変化する。直接的に適用されるゲル剤、軟膏剤 (s a l v e)、軟膏剤 (o i n t m e n t) などは、より少ない量の局所麻酔剤を必要とし得る。

10

【0027】

重要なことには、これらの損傷および状態の多くに関連する疼痛は、ほぼ持続しており、そして長期にわたり得るので、この患者は、それらの状態および損傷に関連した疼痛にもかかわらず、動き回り得、そして毎日の活動を続け得るという利益を大いに得る。上記のようなリドカインの適用は、麻痺も感覚の完全喪失 (感覚脱失) も完全麻痺も伴わずに、疼痛の軽減 (痛覚脱失) をもたらす。麻痺も完全麻痺も伴わずに疼痛を緩和する能力は、患者が多くの場合、疼痛またはしびれに苦しむことなく、多くの毎日の活動に関与することを可能にする。

20

【0028】

表面リドカイン投与によるさらなる利益は、患者間の処置均一性である。なぜなら、この薬物は、消化管を通した吸収に供されないからである。これはまた、薬物相互作用の可能性を低減し、そして N S A I D およびオピオイドに関連した胃腸窮迫の可能性を実質的になくす。この処置は、挫傷、捻挫、関節炎疼痛、および手術後の局所手術疼痛に特に有効である。なぜなら、この鎮痛剤は、局所的に作用するからである。

【0029】

さらなる利益としては、長期に使用してさえも、臨床的に意味のある血漿レベルが発達しないので、薬物 - 薬物相互作用の欠如が挙げられる。

【0030】

さらなる利点としては、他の鎮痛剤 (例えば、N S A I D、C O X - 2、およびオピオイド) については通常必要とされる、用量の力価測定の必要性の欠如が挙げられる。従って、有効な投薬量は、第一用量で送達される。さらに、これは、投薬量の力価測定に関連した、医師の訪問および電話についての必要性を低減し得る。

30

【0031】

(症例研究)

以下の症例研究は、種々の非神経障害性疼痛を処置する際のリドカインパッチの有効性の例示である。これらは、処置例としてのみ意図され、本願発明の範囲を限定することを意味しない。

【0032】

症例研究では、多くの非神経障害性疼痛を、表面リドカインパッチを用いて好首尾に処置した。これらの研究から、表面リドカインパッチが、臨床的に意味のある血漿リドカインレベルも皮膚の感覚脱失も運動遮断ももたらさないことがわかる。

40

【0033】

(外側上顆炎; 「テニス肘」:)

39歳の男性は、外側上顆炎 (「テニス肘」) を発達させ、右肘に局在した疼痛および圧痛を有した。この疼痛は不断であり、そして何らかの物体を右手で保持すること、および/または関与する肘の何らかの動きによって悪化した。この男性は、1枚の表面リドカインパッチ (L i d o d e r m) を、有痛性の肘を覆って皮膚に直接配置した。約数時間後、この男性は、疼痛の軽減に気づいた。この患者は、リドカインパッチを、このパッチを

50

24時間毎に新たなものと取り替えながら、連続3日間にわたってこの患者の肘に保持し続けた。優れた疼痛軽減が見られ、そして副作用はなかった。このパッチを配置したところには、認知し得る皮膚の麻痺は存在しなかった。3日間の処置後、この男性の疼痛は完全に軽減し、そしてこの男性は、疼痛を伴わずに、物体を持ち上げることができ、そして肘関節を動かすことができた。

【0034】

(関節炎：)

(症例1)

89歳の女性は、膝の重篤な変形性関節症疼痛に罹患していた。この女性を、慢性コルチコステロイド(経口プレドニゾン)を用いて5年間にわたって処置した。最初、このステロイドは、良好な疼痛軽減を提供したが、この疼痛は、その年に徐々に戻ってきた。非ステロイド性の抗炎症薬物は、この女性の潰瘍の病歴および経口コルチコステロイドの同時使用に起因して禁忌であった。この女性は、表面リドカインパッチの試験に同意し、1枚のパッチを、1日あたり12時間の適用にわたって各々の膝の上に配置した。1週間の処置後、この女性は、関節膝における良好な疼痛軽減および副作用がないことを報告した。この女性は、リドカインパッチ下で感じる「しびれ」も感覚の変化もないことを述べた。

10

【0035】

(症例2)

肘が慢性関節リウマチに罹患している59歳の女性。この女性は、薬物適用を必要とする間欠的な重篤な疼痛を経験する。この女性は、副作用に起因して、むしろ抗炎症薬物適用をしないことを好んだ。この女性には、これらの重篤な疼痛の症状発現の間にこの女性の有痛性肘に適用するようにリドカインパッチが与えられた。この女性は、表面リドカインパッチを24時間にわたって関節炎肘に直接的に適用した場合の、副作用も皮膚の感覚変化もなしでの、大いなる疼痛軽減を報告する。

20

【0036】

(手術後軟組織疼痛：)

46歳男性は、断裂したアキレス腱の外科的修復を行った。ギプス包帯中で6週間後、この男性は、手術で修復したアキレス腱の(特に、歩きに関連した)動きに関連した、および激しくない毎日の活動をした後にその日の遅くに、中程度から中程度に重篤な疼痛を経験した。夕方には、この男性は、1枚のパッチを、アキレス腱を覆う皮膚に直接的に適用した。30~45分以内に、この男性は、疼痛の軽減を経験し始めた。歩きながら、この患者は、最小の疼痛を報告し、そして改善された動きを認めた；リドカインパッチの使用を伴わない同様の時間の間のこの正確な動きは、中程度~中程度に重篤な疼痛およびより重い足取りをもたらした。最も認められるのは、能動的な歩きに起因した疼痛が顕著に低減されるが、また、一日中歩くことに起因した低い程度の苦痛もまた顕著に低減することであった。この男性は、眠りながらもこのパッチを適所に保持し、夜間の動きに関連した疼痛に起因した最小の睡眠中断をもたらした。

30

【0037】

(足根関節捻挫および痙攣疼痛：)

39歳の男性は、ある夕方に左足根関節に重篤な痙攣疼痛を突然経験し、それゆえ、眠ることができなかった。この疼痛は極めて重篤であるので、この男性は、足根関節に体重を乗せることができず、足根関節の屈曲/伸長に関連して重篤な疼痛を有した。この男性は、1枚の表面リドカインパッチをこの足根関節に適用し、そして疼痛軽減を15分以内に経験し始めた。1時間以内に、この男性の疼痛は最小になり、そしてこの男性は、眠ることができた。この男性は、翌朝、何の疼痛もなく目覚め、そして疼痛なくこの足根関節で歩くことができた。しかし、パッチ適用の約12時間後、この疼痛は徐々に戻り始めた。別のパッチを12時間にわたって適用し、そしてこの疼痛は再度消散した。第2のパッチを12時間後に除去した場合、この男性の疼痛は完全に消散し、そしてこの男性は、疼痛なしで歩くことができた。パッチを適用した場所の皮膚の感覚の喪失には気づかなかった。

40

【 0 0 3 8 】

(有害オーク疼痛 / かゆみ :)

39歳の女性は、有害オークに起因して腕に疼痛およびかゆみによる重篤な不快感を被った。この女性は、疼痛およびかゆみのある皮膚領域にリドカインパッチを適用した。30分以内に、この女性は、パッチ適用部位の直接下にある疼痛およびかゆみの軽減を報告し始めた。1.5時間以内に、この女性は、ほぼ完全な疼痛およびかゆみの軽減を報告した。

【 0 0 3 9 】

当業者は、本明細書中に開示され、特許請求される方法に対する他のバリエーションおよび改善を認識する。このような明らかな改変体は全て、特許請求の範囲の趣旨および範囲内にあるものとみなされる。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/035000 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/34077
- (22) International Filing Date: 23 October 2002 (23.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 10/045,341 25 October 2001 (25.10.2001) US
- (71) Applicant: ENDO PHARMACEUTICALS, INC. [US/US], 100 Painters Drive, Chadds Ford, PA 19317 (US).
- (72) Inventor: GALER, Bradley, Stuart; 1740 Lenape Road, West Chester, PA 19382 (US).
- (74) Agents: DONATIello, Guy, T. et al.; Schnader, Harrison, Segal & Lewis LLP, Suite 3600, 1600 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/035000 A2

(54) Title: METHOD FOR TREATING NON-NEUROPATHIC PAIN

(57) Abstract: A method including topically administering an effective amount of local anesthetic to a patient is disclosed. The method is effective for inducing analgesia for treating non-neuropathic pain. Non-neuropathic pain suitable for treatment according to the invention includes pain associated with sports injuries; sprains; strains; soft-tissue injury; repetitive motion injury; carpal tunnel syndrome; injury to tendons, ligament, and muscles; conditions such as fibromyalgia, bursitis, osteochondritis, myofascial pain, and pain associated with arthritis, inflammation, contusions, post-surgical pain, and nociceptive pain. Preferably, the lidocaine is applied via a transdermal patch applied near the locus of pain.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

METHOD FOR TREATING NON-NEUROPATHIC PAIN**Field of Invention**

5 The invention relates to methods of treating non-neuropathic pain. Specifically, the invention relates to methods of treating non-neuropathic pain by topically administering a local anesthetic, such as lidocaine, in an effective amount near the pain location. Most specifically, the invention relates to methods of treating non-neuropathic pain by administering a topical lidocaine patch to a patient, where the transdermal drug
10 delivery results in no clinically meaningful serum drug levels nor produces anesthesia at the site of delivery, i.e. analgesia without anesthesia.

Description of the Related Art

Pain can be treated with either analgesics or anesthetics. A distinguishing feature
15 of analgesics is that they reduce the perception of pain without causing numbness or complete loss of sensation associated with anesthetics.

Currently, prescription analgesics approved by the Food and Drug Administration (FDA) fall into only two classes of drugs: opioids and anti-inflammatories. Anesthetics fall into a different classification. Opioids work by mimicking the body's natural opioid-
20 like substances, i.e. endorphins and enkaphalins, which are produced by the body to help alleviate pain. These substances, and the opioids, block pain by binding to the opioid receptors found throughout the central and peripheral nervous systems. Anti-inflammatories (including NSAIDs and COX-2 inhibitors) attempt to reduce inflammation produced by the prostaglandin chemical cascade resulting from bodily
25 injury. The FDA recognizes only these two classes as "general analgesics."

Because of this classification, and the known drugs and their mechanisms of action, it is surprising to learn that a product, traditionally classified as an anesthetic, is useful as a general analgesic.

Pain, as discussed herein, falls into two broad categories: neuropathic pain and
30 non-neuropathic pain. The methods associated with treating one type of pain are not necessarily effective at treating the other.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

Neuropathic pain is a particular type of pain that has a complex and variable etiology, distinct from nociceptive or inflammatory pain. It is generally a chronic condition attributable to complete or partial transection of a nerve or trauma to a nerve plexus, whereas non-neuropathic pain, i.e. nociceptive or inflammatory pain, occurs in the setting of a normal undamaged nervous system. Neuropathic pain is characterized by hyperesthesia (enhanced sensitivity to a natural stimulus), hyperalgesia (abnormal sensitivity to pain), allodynia (widespread tenderness, characterized by hypersensitivity to nonnoxious tactile stimuli), and/or spontaneous burning pain. In humans, neuropathic pain tends to be chronic and may be debilitating.

Non-neuropathic pain is just as complex and variable. Non-neuropathic pain includes common conditions such as arthritis pains, musculoskeletal pains, postoperative pains, and fibromyalgia. Most of these pains, such as arthritis pains, musculoskeletal pains, and postoperative pains, are thought to be caused by damage to soft tissue and bone, resulting in the natural inflammatory response in the face of a normally functioning nervous system. However, some non-neuropathic pains, are less well understood. Conditions, such as fibromyalgia, which lead to non-neuropathic pain despite the belief that the nervous system remains intact and undamaged, are not well understood themselves. Treating such conditions and the associated pain is often difficult due to this lack of understanding. It is an object of this invention to treat this and other non-neuropathic pain.

The invention revolves around the proposition that all pain, neuropathic or otherwise, is transmitted by specialized nerve fibers called "nociceptors." The normal undamaged nociceptor nerve is only physiologically active and gives a normal discharge (resulting in the perception of pain) when the area of skin it innervates is injured by burn, cut, or bruise. This discharge is a normal function of the nerve. Otherwise, the nerve is silent and no pain is perceived in this region of the body.

However, when the nociceptor peripheral nerve itself is damaged, i.e. neuropathic pain, abnormal sodium channels develop at the site of nerve damage, resulting in (1) ectopic abnormal discharges in the normally silent nociceptor nerve, which causes (2) the development of a pain signal in the nociceptor even though no skin damage has occurred, and hence (3) the perception of abnormal spontaneous neuropathic pain and its accompanying hyperalgesia, hyperesthesia, and allodynia in the skin region it innervates.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

This is not normal function or discharge. Moreover, because these abnormal sodium channels on the damaged nociceptor nerve have an extremely high affinity for sodium and sodium channel antagonist drugs, extremely low doses of sodium channel blocking drugs delivered by intravenous route, oral route, or topical route can bind to these
5 abnormal sodium channels, reduce the frequency of these abnormal discharges, and thus result in the alleviation of neuropathic pain without the complete blockage of the nerve's transmission and without sensory loss or motor blockade.

However, heretofore, in non-neuropathic pain, because the nervous system, including the nociceptor nerve, is not damaged, it has been believed that these abnormal
10 sodium channels do not develop and the pain is solely a result of the inflammatory process. Until now, treatment of normally firing, undamaged nerves by such low doses of sodium channel blocking drugs has not been used or even contemplated. Non-neuropathic pains have not been treated with very low dose sodium channel blocking agents, delivered by any route. Thus, non-neuropathic pains usually have been treated by
15 NSAIDs and COX-2 drugs, that directly interfere with the inflammatory process. In treating such pains, anesthetics are usually injected directly into either the skin or the nerves in the region. The role of anesthetics in treating non-neuropathic pain results in complete sensory block (numbness) and/or complete motor blockade, thereby stopping the nerve's transmission completely, i.e. analgesia (pain relief) with anesthesia (sensory
20 loss). Clinically, anesthesia is not usually the optimal pain treatment as it renders the patient with a numb body part and, at times, paralysis of the involved body region.

Lidocaine, a well-known topical anesthetic, has been used with success to treat pain associated with nerve injury (i.e. neuropathic pain). Because lidocaine is an anesthetic whose sole mechanism of action is peripheral sodium channel antagonism, its
25 use as an analgesic without anesthesia in treating non-neuropathic pain has, heretofore, gone unexplored. It is surprising and unexpected that such a powerful anesthetic useful in treating neuropathic pain is effective to produce analgesia when treating pain where nerve injury is known not to have occurred. Thus, pathophysiologic events associated with non-neuropathic pain must also, like neuropathic pain, involve the production of
30 high affinity sodium channels in the painful regions' uninjured nociceptor nerves. It can, at this time, only be speculated that the normal release of inflammatory peptides, histamine, or other peptides and chemicals known to occur in non-neuropathic pain injury

WO 03/035000

PCT/US02/34077

sites results in the development of high affinity sodium channels on the sites of adjacent nondamaged nociceptor nerves.

Because a great many injuries and pain, if not the majority of occurrences, are not neuropathic in origin, more and better methods of treating non-neuropathic pain are needed. Accordingly, the use of lidocaine as an analgesic without anesthesia in treating non-neuropathic pain can be a useful treatment where traditional analgesics and anesthetics might otherwise be used.

Summary of the Invention

A method including topically administering an effective amount of a local anesthetic, such as but not limited to lidocaine, to a patient is disclosed. The method is effective for inducing analgesia without anesthesia for treating non-neuropathic pain. Non-neuropathic pain suitable for treatment according to the invention includes pain associated with sprains; strains; soft-tissue injury (bruises and the like); repetitive motion injury; carpal tunnel syndrome; injury to tendons, ligaments, and/or muscles; conditions such as fibromyalgia, bursitis, castrochondritis, myofascial pain, and pain associated with arthritis, inflammation, contusions, post-surgical pain, and nociceptive pain. Preferably, the local anesthetic, such as lidocaine, is applied via a transdermal patch applied on or adjacent to the locus of pain.

Detailed Description of the Preferred Embodiment

The methods disclosed herein are merely illustrative in nature and are not intended to limit the scope of the invention as set forth in the claims below.

It has been discovered, that a topical local anesthetic drug, such as but not limited to lidocaine, has the ability to relieve pain associated with a wide variety of non-neuropathic pain associated with soft-tissue injury, arthritis, surgical procedures, and conditions such as fibromyalgia. This surprising and unexpected discovery has significance in the clinical setting and in the understanding of pathophysiological pain mechanisms. Other non-limiting examples of topical anesthetics which may be used include benzocaine, prilocaine, lidocaine, dibucaine, mepivacaine, bupivacaine, etc.

The finding strongly suggests that pain associated with these types of injuries and conditions is caused, at least to some degree, by the presence of dysfunctional sodium

WO 03/035000

PCT/US02/34077

channels on non-damaged peripheral sensory nerves at the pain locus. Thus, a component of the pain perceived, which is associated with damage to non-nervous system peripheral tissues, is caused by abnormal ectopic nociceptive impulses that are generated by abnormal sodium channels.

5 It is known that damage to a peripheral sensory nerve produces abnormal ectopic nociceptive impulses and pain, i.e. neuropathic pain. Now, based on the findings above, it is hypothesized that injury to soft tissue results in the release of inflammatory and other chemicals and peptides that also cause the generation of abnormal sodium channels on local, undamaged sensory nerves. This then generates abnormal ectopic nociceptive
10 impulses that result in the sensation/perception of pain at the site of soft-tissue injury.

Because of the generation of these normal nociceptive impulses produced in association with inflammation, the local presence of a sodium channel antagonist drug, such as lidocaine, binds to the abnormal sodium channels and reduces or abolishes the frequency of abnormal ectopic nociceptive impulses, and thereby results in alleviation of
15 non-neuropathic pain. Importantly, and novel to this invention is the alleviation of non-neuropathic pain at the site of injury without the development of anesthesia or skin numbness.

Non-limiting examples of soft-tissue injuries include injury to the tendons, ligaments, muscles or bursa, and sprains and strains, etc. These, and other injuries, if
20 occurring during a participation sport may be referred to as sports injuries. However, it makes no difference how the injury was received. The methods herein are effective in treating a broad range of such injuries. Other types of pain resulting from contusions, inflammation, bursitis, costochondritis, and myofascial pains may also be treated. Other conditions, such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, fibromyalgia and carpal tunnel
25 syndrome, that result in nociceptive pain can also be treated according to the invention.

Fibromyalgia is a condition that is not easily diagnosed or treated. It is poorly understood with no agreed-upon underlying cause or pathophysiological mechanism. Many authorities believe it is caused by a disorder in the nervous system. Fibromyalgia is often associated with flu-like symptoms, including general body pain, coupled with
30 points of sensitivity ("tender points") and pain at specific locations on the body. Despite the difficulty of treating this condition, treatment according to the method of the present

WO 03/035000

PCT/US02/34077

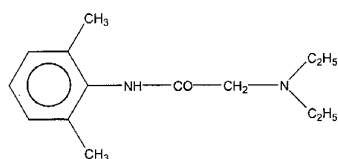
invention can reduce the sensation/perception of pain associated with the condition without the development of anesthesia at the site of pain alleviation.

According to one embodiment, a transdermal patch containing 5% lidocaine is applied to the skin at or near the locus of pain. The patch may contain other pharmaceutically active ingredients, as is known in the art, or other ingredients to help transdermal migration of the active ingredient, stability of the patch, adhesion and other concerns. Currently preferred is the patch marketed as LIDODERM lidocaine patch, available from Endo Pharmaceuticals, Inc. Varying the size of the patch used varies the dosage. Often a patch is cut and only a portion is used. In some instances, the use of more than one patch may be advisable. Optimal pain relief often occurs when lidocaine patches are applied directly to the skin overlying the entire painful body region.

LIDODERM (lidocaine patch 5%) is comprised of an adhesive material containing 5% lidocaine, which is applied to a non-woven polyester felt backing and covered with a polyethylene terephthalate (PET) film release liner. The release liner is removed prior to application to the skin. The size of the patch is 10 cm x 14 cm.

Lidocaine is chemically designated as acetamide, 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl), has an octanol:water partition ratio of 43 at pH 7.4, and has the following structure:

20



Each adhesive patch contains 700 mg of lidocaine (50 mg per gram adhesive) in an aqueous base. It also contains the following inactive ingredients: dihydroxyaluminum aminoacetate, disodium edetate, gelatin, glycerin, kaolin, methylparaben, polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, propylene glycol, propylparaben, sodium carboxymethylcellulose, sodium polyacrylate, D-sorbitol, tartaric acid, and urea.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

Another embodiment includes administering a transdermal patch to the patient at the locus of pain where the patch contains approximately 5% lidocaine as the only active ingredient. The remainder of the patch consists of inactive pharmaceutically acceptable agents. Inactive agents do not, in and of themselves, relieve pain. Those skilled in the art
5 will recognize the importance of these inactive agents which facilitate transfer of the lidocaine through the patch and skin, aid in forming the patch itself, or address other concerns and needs. Again, the dosage may be varied by varying the size of the patch.

Administration via transdermal patch is preferred because the application and release of lidocaine can be controlled through known techniques. Although the
10 transdermal patch is preferred, topical application of a composition, including gels, salves, and ointments containing lidocaine will suffice. Topical application of such a composition, in effective amounts, will reduce the sensation/perception of pain in the local area. It should be noted, that when using the current LIDODERM patch delivery system, about 95% of the lidocaine remains unused. Accordingly, the amount of
15 lidocaine or other anesthetic used will vary depending upon the efficiency of the delivery system. Directly applied gels, salves, ointments, etc. may require lesser amounts of the local anesthetic.

Importantly, because the pain associated with many of these injuries and conditions is nearly continuous and can extend over periods of time, the patient benefits
20 greatly from being able to move about and continue with daily activities despite the pain associated with their conditions and injuries. Application of lidocaine as discussed above results in alleviation of pain (analgesia) without numbness or complete loss of sensation (anesthesia) or paralysis. This ability to alleviate pain without numbness or paralysis allows the patient, in many cases, to participate in many daily activities without being
25 burdened by pain or numbness.

Further benefits from topical lidocaine administration are uniformity of treatment between patients since the drug is not subject to absorption through the digestive tract. This also reduces the likelihood of drug interactions and virtually eliminates the possibility of gastro-intestinal distress associated with NSAIDs and with opioids. This
30 treatment is particularly effective for strains, sprains, arthritis pains, and post-operative local surgical pain since the analgesic acts locally.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

Further benefits include the lack of drug-drug interactions as no clinically meaningful plasma levels develops even with chronic usage.

Further benefits include the lack of the need to titrate the dose, commonly needed with other analgesics, such as NSAIDs, COX-2s, and opioids. Thus an effective dosage is delivered on the first dose. In addition, this may reduce the need for physician visits and phone calls that are associated with titration of medication dosages.

Case Studies

The following case studies are illustrative of the effectiveness of a lidocaine patch in treating various non-neuropathic pains. These are intended only as examples of treatment and are not meant to limit the scope of the claimed invention.

In case studies, many non-neuropathic pains were successfully treated with topical lidocaine patch. From these studies, it is known that topical lidocaine patch results in no clinically meaningful plasma lidocaine levels and no skin anesthesia nor motor block.

Lateral Epicondylitis; "Tennis Elbow":

A 39 year old male developed lateral epicondylitis ("tennis elbow") with localized pain and tenderness in the right elbow. The pain was constant and exacerbated by holding any object with his right hand and or any movement of the involved elbow. He placed one topical lidocaine patch (Lidoderm) directly on the skin overlying the painful elbow. Approximately several hours later he noted pain alleviation. He kept a lidocaine patch on his elbow for 3 consecutive days, replacing the patch with a new one every 24 hours, with excellent pain relief and no side effects. There was no appreciable numbness of the skin where the patch was placed. After 3 days of treatment, his pain was completely alleviated and he was able to lift objects and move his elbow joint without pain.

Arthritis:

Case 1

An 89 year old female was suffering with severe osteoarthritis pain of her knees. She was being treated with chronic corticosteroids (oral prednisone) for over 5 years. Initially, the steroids provided good pain relief but the pain gradually had returned over the immediate past year. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were contraindicated due to her prior history of ulcers and the concomitant use of oral corticosteroids. She agreed

WO 03/035000

PCT/US02/34077

to a trial of topical lidocaine patch, one patch placed over each knee for 12 hours application per day. After 1 week of treatment, she reported good pain relief in the arthritic knees and no side effects. She stated there was no "numbness" or change of sensation felt under the lidocaine patch.

5 Case 2

A 59 year old woman with rheumatoid arthritis affecting the elbow. She experiences intermittent severe pain that requires medication. She would rather not take anti-inflammatory medication due to side-effects. She was given lidocaine patch to apply to her painful elbow during these severe pain episodes. She reports a lot of pain relief
10 with no side effects nor skin sensation changes when she applies topical lidocaine patch directly to the arthritic elbow for 24 hours.

Post-Operative Soft Tissue Pain:

A 46- year old male had undergone a surgical repair of a ruptured Achilles tendon. Following 6 weeks in a cast, he experienced moderate to moderately severe pain
15 associated with movement of the surgically repaired Achilles tendon, especially associated with walking and later in the day after nonstrenuous daily activity. In the evening, he applied one patch directly to the skin overlying the Achilles tendon. Within 30-45 minutes he began to experience pain relief. While walking, he reported minimal pain and perceived improved mobility; this exact movement during similar times without
20 the use of the lidocaine patch resulted in moderate to moderately-severe pain and a stiffer gait. Most noticeably, was that pain due to active walking was significantly reduced, but also low grade soreness due to a full day of walking was also significantly reduced. He kept the patch in place while sleeping resulting in minimal sleep interruption due to pain associated with movement during the night.

25 Ankle Sprain and Cramping Pain:

A 39 year old male suddenly experienced severe cramping pain in his left ankle one evening that prevented him for being able to fall asleep. The pain was so severe he was unable to put any weight on the ankle and had severe pain associated with flexion/extension of the ankle. He applied one topical lidocaine patch to the ankle and
30 began to experience pain relief within 15 minutes. Within 1 hour, his pain was minimal and he was able to fall asleep. He awoke the next morning with no pain and was able to walk on the ankle with no pain. However, approximately 12 hours after patch

WO 03/035000

PCT/US02/34077

application, the pain began to gradually return. Another patch was applied for 12 hours and the pain resolved again. When the second patch was removed 12 hours later, his pain was completely resolved and he was able to walk with no pain. No loss of sensation was noted on the skin where the patches were applied.

5 Poison Oak Pain/Itching:

A 39 year old female was suffering from pain and severe discomfort from itching on her arms due to poison oak. She applied lidocaine patches to the painful and itching skin region. Within 30 minutes she began to report relief of the pain and itching directly underlying the site of patch application. Within 1.5 hours she reported nearly complete
10 pain and itching relief.

Those skilled in the art will appreciate other variations and improvements on the methods disclosed and claimed herein. All such obvious variants are considered within the spirit and scope of the claims below.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for treating non-neuropathic pain comprising topically administering a
5 composition containing a local anesthetic to a patient near a pain locus in an amount
sufficient to produce analgesia without causing anesthesia.
2. The method of claim 1 wherein said local anesthetic is lidocaine.
- 10 3. The method of claim 1 wherein said local anesthetic is applied from a transdermal
patch.
4. The method of claim 3 wherein said patch comprises 1-10% local anesthetic.
- 15 5. The method of claim 3 wherein said patch comprises 1-10% lidocaine.
6. The method of claim 3 wherein said patch comprises 4-6% lidocaine.
7. The method of claim 2 wherein said local anesthetic is applied from a transdermal
20 patch comprising 5% lidocaine.
8. The method of claim 1 wherein said non-neuropathic pain to be treated results
from a soft-tissue injury.
- 25 9. The method of claim 8, wherein said soft-tissue injury is selected from the group
consisting of pain associated with ligaments, tendons, muscles, bursa, sprains, strains,
inflammations, contusions, arthritises, and post-surgical pains.
- 10 10. The method of claim 1 wherein said neuropathic pain is derived from one or more
conditions selected from the group consisting of myofascial pains, fibromyalgia, bursitis,
30 costochondritis, repetitive motion injuries, carpal tunnel syndrome, and nociceptive pain.

WO 03/035000

PCT/US02/34077

11. A method for treating non-neuropathic pain comprising the step of:
topically administering a transdermal patch containing a pharmaceutical composition consisting of 5% lidocaine as an active ingredient, and the remainder consisting of inactive pharmaceutically acceptable materials.

5

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/035000 A3

- (51) International Patent Classification: **A61F 13/00**,
A61K 9/70, 31/167
- (21) International Application Number:
PCT/US2002/034077
- (22) International Filing Date: 23 October 2002 (23.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10/045,341 25 October 2001 (25.10.2001) US
- (71) Applicant: **ENDO PHARMACEUTICALS, INC.**
[US/US], 100 Painters Drive, Chadds Ford, PA 19317
(US).
- (72) Inventor: **GALER, Bradley, Stuart**, 1740 Lenape Road,
West Chester, PA 19382 (US).
- (74) Agents: **DONATELLO, Guy, T. et al.**, Schuader, Harri-
son, Segal & Lewis LLP, Suite 3600, 1600 Market Street,
Philadelphia, PA 19103 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
13 May 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2003/035000 A3

(54) Title: METHOD FOR TREATING NON-NEUROPATHIC PAIN

(57) Abstract: A method including topically administering an effective amount of local anesthetic to a patient is disclosed. The method is effective for inducing analgesia for treating non-neuropathic pain. Non-neuropathic pain suitable for treatment according to the invention includes pain associated with sports injuries, sprains, strains, soft-tissue injury, repetitive motion injury, carpal tunnel syndrome, injury to tendons, ligament, and muscles; conditions such as fibromyalgia, bursitis, costochondritis, myofascial pain, and pain associated with arthritis, inflammation, contusions, post-surgical pain, and nociceptive pain. Preferably, the lidocaine is applied via a transdermal patch applied near the locus of pain.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/34077												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61F 13/00; A61K 9/70, 31/187 US CL : 424/443, 449; 514/626, 887 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/443, 449; 514/626, 887 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5,411,738 A (HIND) 02 May 1995 (02.05.1995), column 3, lines 1-16, 29-36, 55-65, column 15, lines 11-18.</td> <td>1-9, 11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,885,597 A (BOTKNECHT et al.) 23 March 1999 (23.03.1999), column 1, lines 5-10 and 29-48, column 3, line 54 to column 4, line 26, column 5, lines 45-54.</td> <td>1, 2, 8-10</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5,411,738 A (HIND) 02 May 1995 (02.05.1995), column 3, lines 1-16, 29-36, 55-65, column 15, lines 11-18.	1-9, 11	Y	US 5,885,597 A (BOTKNECHT et al.) 23 March 1999 (23.03.1999), column 1, lines 5-10 and 29-48, column 3, line 54 to column 4, line 26, column 5, lines 45-54.	1, 2, 8-10			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 5,411,738 A (HIND) 02 May 1995 (02.05.1995), column 3, lines 1-16, 29-36, 55-65, column 15, lines 11-18.	1-9, 11												
Y	US 5,885,597 A (BOTKNECHT et al.) 23 March 1999 (23.03.1999), column 1, lines 5-10 and 29-48, column 3, line 54 to column 4, line 26, column 5, lines 45-54.	1, 2, 8-10												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Special categories of cited documents:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*T* later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*L* documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>*Z* documents member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Special categories of cited documents:		*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	*L* documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* documents member of the same patent family	*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Special categories of cited documents:														
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
E earlier application or patent published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
L documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* documents member of the same patent family													
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 21 November 2002 (21.11.2002)		Date of mailing of the international search report 12 DEC 2002												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PC7 Washington, D.C. 20331 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Nakane Bell-Harris</i> Telephone No. (703) 308-1235												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ゲラー, ブラッドリー スチュアート

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 3 8 2 , ウェスト チェスター, レナップ ロード
1 7 4 0

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA72 BB31 CC01

4C206 AA01 AA02 GA01 GA31 MA01 MA04 MA48 MA52 MA83 NA10
ZA08 ZA89