

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/485

A61K 9/00 A61P 25/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815276. X

[43] 公开日 2004 年 10 月 20 日

[11] 公开号 CN 1538846A

[22] 申请日 2002. 7. 3 [21] 申请号 02815276. X

[30] 优先权

[32] 2001. 7. 6 [33] US [31] 60/303,357

[32] 2001. 10. 15 [33] US [31] 60/329,432

[32] 2001. 10. 15 [33] US [31] 60/329,445

[32] 2001. 10. 15 [33] US [31] 60/329,444

[86] 国际申请 PCT/US2002/021400 2002. 7. 3

[87] 国际公布 WO2003/004032 英 2003. 1. 16

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 3

[71] 申请人 恩德制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 H-H·考 R·史密斯-卡里斯

T·麦克卡尔 D·李

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

代理人 唐晓峰

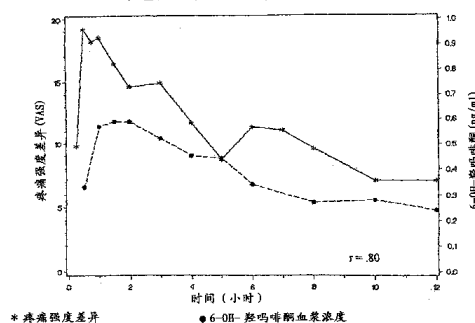
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 4 页

[54] 发明名称 用作止痛剂的 6-羟基羟吗啡酮的口服给药

[57] 摘要

在治疗疼痛的方法中，以足以诱导止痛的量向患者给以 6-羟基羟吗啡酮的药物组合物。在一种实施方式中，药物组合物是口服给药的。任何已知的或以后开发的口服释放方法都可以使用。为了达到所需的止痛效果，6-羟基羟吗啡酮的血浆水平被提升至至少大约 0.2ng/ml。最优选地，6-羟基羟吗啡酮的血浆水平在治疗期间被提升至至少 0.3ng/ml。以足以诱导止痛的量给以含有 6-羟基羟吗啡酮和一种或多种载体、稀释剂和赋形剂的组合物也涵盖其中。

6-羟基羟吗啡酮的药动学曲线和PID得分



* 疼痛强度差异

● 6-OH-羟吗啡酮血浆浓度

ISSN 1008-4274

1、治疗疼痛的方法，包含下列步骤：

以足以诱导止痛的量向患者给以包含 6-羟基羟吗啡酮的药物组合物。

2、权利要求 1 的方法，其中所述药物组合物是口服给药的。

3、权利要求 2 的方法，其中所述药物组合物是以一定剂型给药的，选自液体制剂、糖浆剂、混悬剂、固体制剂、片剂、胶囊剂、液体填充的凝胶帽和半固体制剂。

4、权利要求 1 的方法，其中所述给药足以提升 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平至至少约 0.2ng/ml。

5、权利要求 1 的方法，其中所述给药足以提升 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平至至少约 0.3ng/ml。

6、治疗疼痛的方法，包含下列步骤：

以足以诱导止痛的量向患者口服给以药物组合物，该组合物包含 6-羟基羟吗啡酮和一种或多种载体、稀释剂和赋形剂。

7、治疗疼痛的方法，包含下列步骤：

以足以诱导止痛的量向患者口服给以包含 6-羟基羟吗啡酮和羟吗啡酮的药物组合物。

8、药物组合物，包含 6-羟基羟吗啡酮的制剂，用于向动物、包括人类的口服释放。

用作止痛剂的 6-羟基羟吗啡酮的口服给药

本申请涉及下列临时专利申请：2001 年 10 月 15 日提交的 60/329,445、2001 年 10 月 15 日提交的 60/329,432、2001 年 7 月 6 日提交的 60/303,357 和 2001 年 10 月 15 日提交的 60/329,444。

背景

发明领域

本发明涉及减轻疼痛的方法。更确切地，本发明涉及通过给以 6-羟基羟吗啡酮来减轻疼痛的方法。最确切地，本发明涉及通过含有 6-羟基羟吗啡酮的药物组合物的口服给药以增加 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平来诱导止痛的方法。

发明概述

本发明提供治疗疼痛的方法，该方法以足以诱导止痛的量给以包含 6-羟基羟吗啡酮的药物组合物。在一种实施方式中，药物组合物是口服给药的。任何已知的或以后开发的口服释放方法都可以使用。为了达到所需的止痛效果，6-羟基羟吗啡酮的血浆水平被提升至至少大约 0.2ng/ml。最优选地，6-羟基羟吗啡酮的血浆水平在治疗期间被提升至至少约 0.3ng/ml。还提供了以足以诱导止痛的量给以组合物的方法，该组合物包含 6-羟基羟吗啡酮和一种或多种载体、稀释剂和赋形剂。

附图的简要说明

图 1 是 6-羟基羟吗啡酮的药动学曲线和 PID 得分。

图 2 是羟吗啡酮的药动学曲线和 PID 得分。

图 3 是 6-羟基羟吗啡酮的药动学曲线和绝对疼痛得分。

图 4 是羟吗啡酮的药动学曲线和绝对疼痛得分。

详细说明

本文所述方法为含有 6-羟基羟吗啡酮作为活性成分的药物组合物

提供给药。在优选的实施方式中，优选的组合物包含单独的 6-羟基羟吗啡酮（当然除了载体、稀释剂和其他赋形剂以外）。在其他实施方式中，6-羟基羟吗啡酮可以与其他阿片类或其他药物成分组合。例如，组合物包含 6-羟基羟吗啡酮和它的母体、即羟吗啡酮。

在两项分开的研究中，历经 12 小时记录血浆水平和疼痛缓解的指征。图 1-4 显示联合两项研究所得数据的图示，以便可以评价羟吗啡酮及其代谢物 6-羟基羟吗啡酮血浆水平对疼痛的影响。

羟吗啡酮的给药产生羟吗啡酮及其全部代谢产物 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平。羟吗啡酮在 2 小时内达到峰值，缓慢下降至坪值。有趣的是，该水平在给药后 4-6 小时再次形成峰。这之后，羟吗啡酮水平再次下落，最终下降至接近先前坪值的水平。

象羟吗啡酮一样，6-羟基羟吗啡酮血浆水平在给药后 2 小时内达到峰值。不过在最初的峰之后，观察到 6-羟基羟吗啡酮血浆水平的或多或少稳态衰退。

比较这些水平与疼痛曲线，可以见到在 6-羟基羟吗啡酮血浆水平与疼痛缓解之间存在相互关系。疼痛水平几乎反映 6-羟基羟吗啡酮水平，峰形附近缓解的实质性上升与羟吗啡酮血液水平有关。因而，疼痛缓解可以通过 6-羟基羟吗啡酮的单独给药而实现。

除了药动学研究以外，还已进行了结合研究，以比较 6-羟基羟吗啡酮的结合亲合性与羟吗啡酮的结合亲合性。结果报告在表 1 中。这些结果清楚地表明，6-羟基羟吗啡酮对 δ 、 κ 和 μ 受体部位具有很大的结合亲合性，与其母体的结合亲合性相当。发明人相信，凭借这种结合亲合性，6-羟基羟吗啡酮具有与其母体羟吗啡酮相似的止痛效果。

表 1: 测定报告

	6-羟基羟吗啡酮		羟吗啡酮	
	10nm	10 μ m	10nm	10 μ m
	1.0 E-8	1.0 E-5	1.0 E-8	1.0 E-5
阿片 δ 1	-4.12%	90.48%	-18.26%	89.03%
阿片 δ 2 (人重组体)	7.19%	55.45%	7.76%	72.74%
阿片 κ (人重组体)	2.45%	62.47%	10.35%	89.41%
阿片 μ (人重组体)	63.16%	99.91%	85.42%	100.39%

因此，已经开发了直接给以代谢产物 6-羟基羟吗啡酮的方法。据信 β 异构体在疼痛治疗上具有更大的功效，但是这种揭示并不限于该异构体的单独使用。含有 6- α -羟基羟吗啡酮、6- β -羟基羟吗啡酮或其混合物的药物组合物都可以用在本发明中。

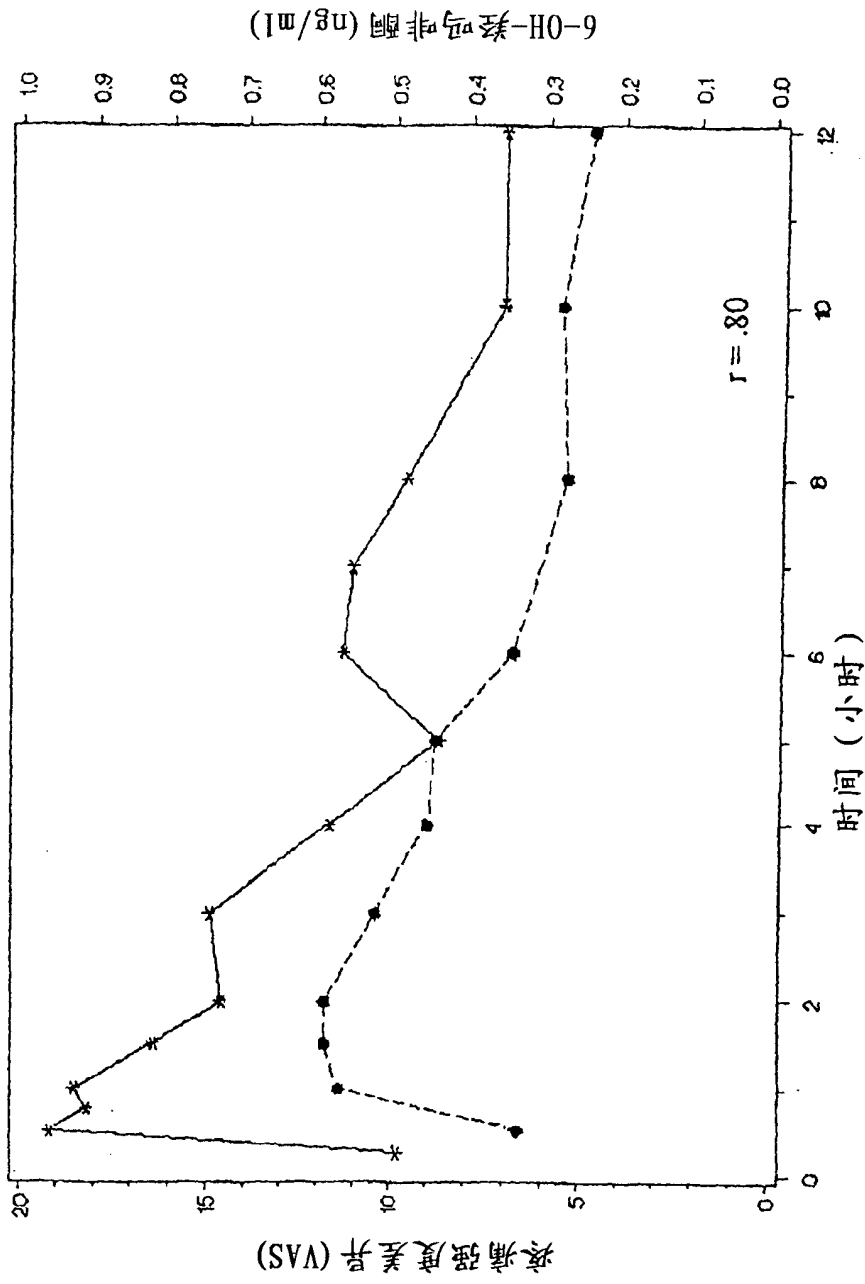
可以使用的制剂例如混悬剂、糖浆剂、或其他液体制剂、片剂、胶囊剂、液体填充的凝胶帽、或其他固体或半固体制剂。组合物或者可以是定时释放制剂的形式，包括定时、持续和延续释放的制剂。与制剂无关，将向患者提供足以诱导止痛的 6-羟基羟吗啡酮量。6-羟基羟吗啡酮的血浆水平必须提升至足以诱导所需止痛水平的水平。

给药量将依赖于正常的标准，例如患者体重、疼痛强度和其他因素。基于药动学研究，在至少 0.2ng/ml 左右的血浆水平将提供一定的止痛效果。血浆水平上限最终将出于安全性的考虑加以确立。任何阿片类、包括 6-羟基羟吗啡酮的超剂量服用可以引起呼吸衰竭和其他不可取的副作用，甚至可能导致死亡。优选地，6-羟基羟吗啡酮的血浆水平将被提升至至少 0.3ng/ml。可能需要随后的剂量维持在这些血液水平上。

6-羟基羟吗啡酮的优选给药方式是适当的载体和赋形剂一起给药，这对本领域技术人员而言将是显而易见的。这些优选的给药方式中所得血浆将因此基本上不含羟吗啡酮。

上述说明涵盖本发明的一些优选实施方式。这种揭示仅供例证，不打算限制下列权利要求。

6-羟基吗啡酮的药动学曲线和PID得分

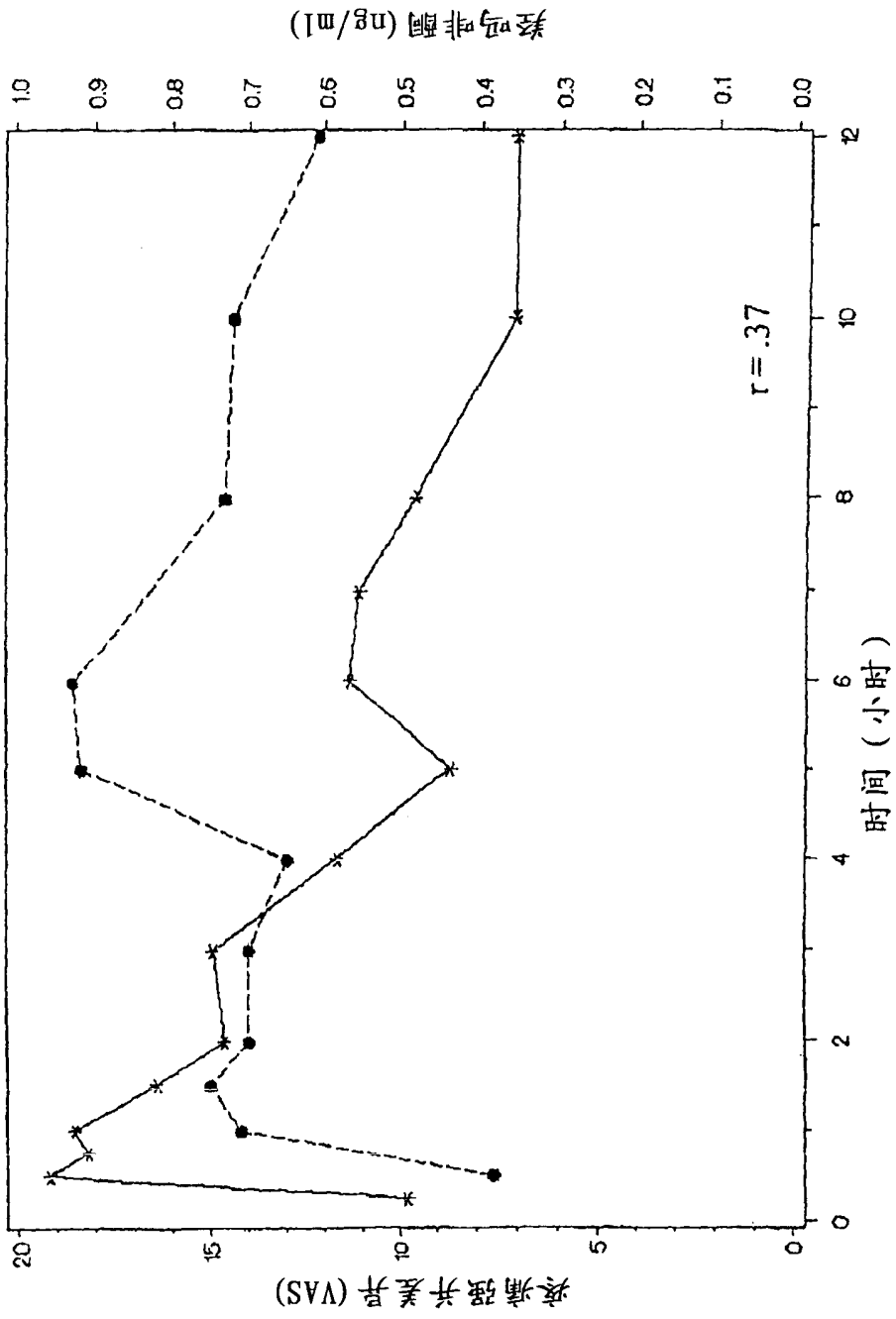


* 疼痛强度差异

● 6-OH-羟吗啡酮血浆浓度

图1

羟吗啡酮的药动学曲线和PID得分



* 疼痛强度差异

● 羟吗啡酮血浆浓度

图2

6-羟基吗啡酮的药动学曲线和绝对疼痛得分

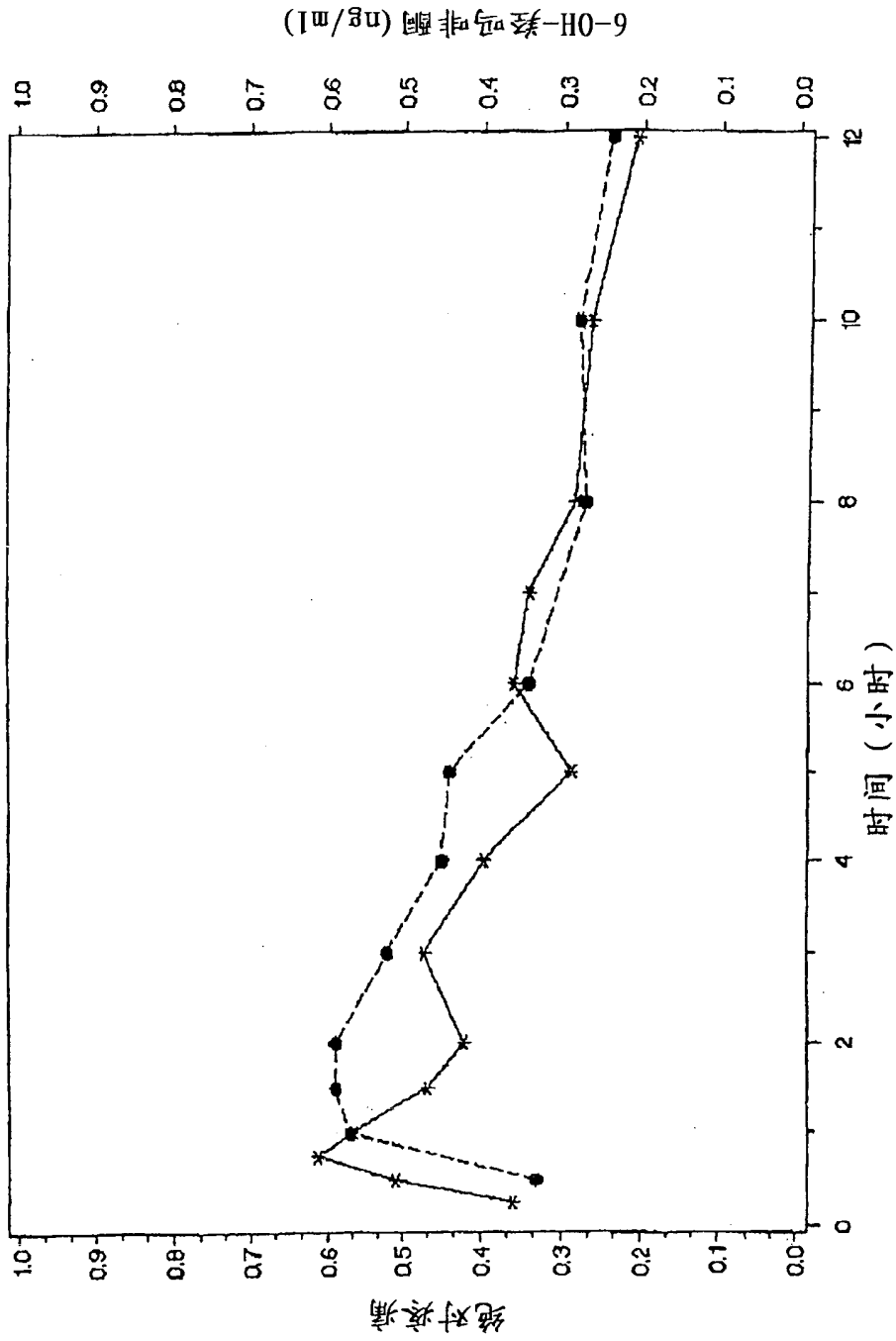


图 3

* 绝对疼痛 ● 6-OH-羟吗啡酮血浆浓度

羟吗啡酮的药动学曲线和绝对疼痛得分

