

# 發明專利說明書

PD1083659

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97106771

※申請日期：97.2.27

※IPC 分類：

A61K<sup>31</sup>/485 (2006.01)A61P<sup>25</sup>/04 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組成物之改良或相關之改良

IMPROVEMENTS IN OR RELATING TO MEDICINAL COMPOSITIONS

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

烈格特班奇瑟保健英國有限公司

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED

代表人：(中文/英文)

克雷格包爾斯/BOWERS, CRAIG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國柏克郡號 SL 1 3UH 史勞巴斯路 103-105 號

103-105 Bath Road Slough, Berkshire SL 1 3UH United Kingdom

國籍：(中文/英文)

英國/United Kingdom

## 三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 克利斯朵夫柏尼恰普羅/CHAPLEO, CHRISTOPHER BOURNE

2. 尼爾海德/HYDE, NEIL

國籍：(中文/英文)

1.~2. 英國/United Kingdom

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

英國 2007/3/1 0703966.2

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於含丁丙諾非（buprenorphine）合併納曲酮（naltrexone）之醫藥組成物；及其於製造此組成物與臨床實務之用途，如作為止痛劑。

### 【先前技術】

雖然類鴉片（opioids）特別有效於處理中等至嚴重疼痛時，其使用被令人不舒服及潛在的危險副作用所限制，此等副作用可包括鎮靜、呼吸抑制、噁心及腸胃道問題，因此已致力於最小化副作用。

有很多類鴉片且某些產生較其他者更明顯的副作用，因此，小心地選擇類鴉片使用於止痛組成物可自我降低副作用之發生率及嚴重性。一特別合適之類鴉片為丁丙諾非，其已顯示具有激動劑（類嗎啡）及拮抗劑性質，而不會產生明顯的生理依賴性。

對於其他鴉片類止痛劑而言，丁丙諾非（國際非私屬名稱（International Non-proprietary Name）為 N-環丙基甲基-7[ $\alpha$ ]-[1-（S）-羥基-1,2,2-三甲基-丙基]6,14-內乙基橋-6,7,8,14-四氫降奧列巴因（nororipavine））為一種強效鴉片類部分激動劑止痛劑，不會引起精神異常效果。然而，即使因為部分激動劑性質的直接結果，其在呼吸抑制之作用有限度，丁丙諾非具有典型鴉片類激動劑之副作用，例如在一些病患中會噁心及嘔吐、便秘及呼吸抑制。

經由合併類鴉片治療與其他醫藥，亦已嘗試增加類鴉片

之止痛效果同時最小化副作用之發生率及嚴重性。

一種方法係添加非類鴉片止痛劑至類鴉片治療，此理論依據為較低程度之類鴉片應是達到抗傷害性感受（*antinociception*）所需，因此可降低副作用。

另一方法為與類鴉片激動劑共同投與低劑量之類鴉片拮抗劑，一種此類鴉片拮抗劑為納曲酮（國際非私屬名稱為1-N-環丙基甲基-14-羥基降二氫嗎啡酮（*morphinone*）），其為一種純鴉片劑拮抗劑。納曲酮亦已知用於口服（50mg/日）作為於鴉片劑成癮以阻斷自我投與鴉片劑之效果的維持藥物並有助於滅絕對藥物的渴望。

於 GB 2167663A 揭示一種非腸胃道或舌下型式之止痛組成物，包含活性劑量之丁丙諾非及一定量之納曲酮證實經非腸胃道投與足以排拒麻醉劑成癮但不足以危害丁丙諾非之止痛作用。此非腸胃道劑量型式可包含丁丙諾非及納曲酮，以 12:1 至 3:1 之重量比且舌下型式可包含丁丙諾非及納曲酮以 4:1 至 1:1 之比例。於 GB-A-2167663A 之試驗係於大鼠。

於 EP 1242087A 中，其揭示以低劑量納曲酮加強及改良丁丙諾非之非腸胃道及舌下劑量型式。基於在大鼠之試驗，宣稱以丁丙諾非對納曲酮為 12.5:1 至 22.5:1 之重量比為一適合的比例，較佳為 15:1 至 20:1。

現已進行人類研究且已產生以作為類鴉片激動劑之丁丙諾非及以作為類鴉片拮抗劑之納曲酮之組合使用的新發現。此等新發現擴大吾人了解可於人類中給予有效止痛之治

療劑量。

### 【發明內容】

依據本發明之第一態樣，其提供一種止痛組成物，為非腸胃道單位劑型或適合經由黏膜或皮膚遞送之單位劑型，此含丁丙諾非及納曲酮含量之組成物為被遞送或到達病患血漿之丁丙諾非對納曲酮重量比範圍為 100:1 至 5000:1 之比例。

咸信丁丙諾非之止痛作用經由相對少量之納曲酮而被加強。

應了解本文使用之丁丙諾非及納曲酮一詞意圖涵蓋相關之單體、醫藥化合物，諸如酯類、鹼類及鹽類，例如酸加成鹽。特佳鹽類為氫氯酸鹽。然而本文所指比例及重量係指丁丙諾非及納曲酮本身，而非鹽類、鹼類或酯類。

非腸胃道一詞意圖包涵經由任何非透過消化道路徑之方式投與此組成物。

黏膜或黏膜的一詞意圖包涵任何黏膜，包括口腔黏膜、直腸黏膜、陰道黏膜及鼻腔黏膜。皮膚一詞代表非黏膜皮膚。

投與可經數分鐘，較佳為經至少 1 分鐘期間，較佳至少 2 分鐘，更佳至少 3 分鐘。較佳其經多至 10 分鐘，更佳多至 7 分鐘，較佳多至 5 分鐘。

經皮或經黏膜投與用單位劑型可例如為錠劑、薄膜、噴霧劑、貼片、擦劑組成物或菱形錠。將進一步描述於第二態樣之投與，可包含遞送含丁丙諾非及納曲酮之藥劑，較佳以此種之一形式。

經皮投與可涵括任何通過皮膚之投與模式。經黏膜投與可涵括任何通過黏膜之投與模式，且投與位置可包括例如陰道及直腸黏膜，且較佳為口腔-鼻腔黏膜，例如鼻、咽喉、頰及舌下位置。鼻及舌下投與為特佳。

較佳於投與後 60 分鐘間完成丁丙諾非對納曲酮之界定比例於本文意指投與完成後 60 分鐘間，即，較佳於投與完成之 60 分鐘間之某時間，達成於血漿中經界定的醫藥比。

較佳組成物包含丁丙諾非及納曲酮以被遞送至或到達病患血漿的丁丙諾非對納曲酮之重量比為至少  $X:1$  ( $X$  對 1)，其中  $X$  為 120，較佳為 140，較佳為 160。

較佳組成物包含丁丙諾非及納曲酮以被遞送至或到達病患血漿的丁丙諾非對納曲酮之重量比為不大於  $Y:1$  ( $Y$  對 1)，其中  $Y$  為 1000，較佳為 500，較佳為 180。

此組成物可包含非腸胃道單位劑型且丁丙諾非對納曲酮之比例於非腸胃道組成物中可為實質上相同於應用時於病患血漿中所產生者。如此，此非腸胃道劑型可包含丁丙諾非及納曲酮以任何上述於血漿中之重量比的重量比。

於人類，如 EP 1242087B 所述，於缺乏加強作用下為獲得滿意的疼痛緩解要求每公斤體重約  $40\text{ }\mu\text{g}$  丁丙諾非之劑量為適當的。如此於 50 至 80 kg 之典型體重，丁丙諾非劑量可為每日 2mg 至 3.2mg 之丁丙諾非。此可以 4 單位劑被方便地投與。

於本發明組成物中為有效所需之丁丙諾非之量係少於無納曲酮加強效果作用所需之量。

重要地，當比較有或無納曲酮之加強效果之相等劑量的丁丙諾非時，前者組成物（即，亦含納曲酮）達到的止痛之強度及期間被顯著地增加。因此當與納曲酮組合時相同的止痛劑效能可以較低的丁丙諾非劑量而達成。已提議於此治療範圍間或超過此治療範圍可達到增加的止痛效果及/或可使用降低濃度之丁丙諾非。

適當地，本發明之組成物（含納曲酮）之單位劑量含丁丙諾非之量低於不含納曲酮之丁丙諾非的單位劑量中獲得相等疼痛緩解所需劑量。

適當地，本發明之組成物每單位劑量包含至少  $10\text{ }\mu\text{g}$  丁丙諾非，較佳至少  $15\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳至少  $20\text{ }\mu\text{g}$ ，更佳至少  $30\text{ }\mu\text{g}$  且最佳至少  $40\text{ }\mu\text{g}$ 。此等數值反應出本發明於低劑量達成止痛之優點。

適當地，本發明之組成物可含有任何量之丁丙諾非，多至習用臨床實務之上端。適當地，其每單位劑量可含多至  $32\text{ mg}$  丁丙諾非，較佳地多至  $16\text{ mg}$ ，較佳多至  $8\text{ mg}$ ，較佳多至  $4\text{ mg}$ ，較佳多至  $2\text{ mg}$ ，較佳多至  $1\text{ mg}$ ，較佳多至  $600\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳多至  $400\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳多至  $200\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳多至  $160\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳多至  $100\text{ }\mu\text{g}$ 。

適當地，依據本發明，每 24 小時投與病患每公斤體重至少  $0.25\text{ }\mu\text{g}$  之丁丙諾非。此量較佳為至少  $0.5\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳為至少  $1\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳為至少  $1.5\text{ }\mu\text{g}$  且最佳為至少  $2\text{ }\mu\text{g}$ 。

適當地，依據本發明，每 24 小時投與病患每公斤（體重）多至  $640\text{ }\mu\text{g}$  之丁丙諾非。此量較佳為多至  $320\text{ }\mu\text{g}$ ，較佳

多至  $160\mu\text{g}$ ，較佳多至  $80\mu\text{g}$ ，較佳多至  $40\mu\text{g}$ ，較佳多至  $20\mu\text{g}$ ，較佳多至  $16\mu\text{g}$ ，較佳多至  $12\mu\text{g}$ 。最佳此量為不大於  $8\mu\text{g}$ 。

適當地使用本發明之組成物，為達到緩解疼痛之目的投與丁丙諾非於病患之量為每 24 小時至少  $40\mu\text{g}$ ，較佳至少  $60\mu\text{g}$ ，較佳至少  $80\mu\text{g}$ ，較佳至少  $120\mu\text{g}$ ，最佳至少  $160\mu\text{g}$ 。

適當地使用本發明之組成物，為達到緩解疼痛之目的投與丁丙諾非至病患之量為多至  $32\text{mg}$ ，較佳多至  $16\text{mg}$ ，較佳多至  $8\text{mg}$ ，較佳多至  $4\text{mg}$ ，較佳多至  $2\text{mg}$ ，較佳多至  $1\text{mg}$ ，較佳多至  $800\mu\text{g}$ ，較佳多至  $600\mu\text{g}$ ，較佳多至  $400\mu\text{g}$ ，較佳多至  $200\mu\text{g}$ ，較佳多至  $160\mu\text{g}$ ，較佳多至  $100\mu\text{g}$ 。

適當地，含納曲酮之組成物每單位劑量包含  $0.01\mu\text{g}$  至  $4\mu\text{g}$  之納曲酮，較佳為  $0.05$  至  $1.2\mu\text{g}$ ，最佳為  $0.1$  至  $0.6\mu\text{g}$ 。

適當地，投與納曲酮至病患之量為每 24 小時每公斤體重  $0.001$  至  $0.2\mu\text{g}$ 。較佳地，此量為每 24 小時每公斤體重至少  $0.002\mu\text{g}$ ，較佳為至少  $0.004\mu\text{g}$ 。每 24 小時每公斤體重之量較佳不大於  $0.1\mu\text{g}$ ，較佳不大於  $0.05\mu\text{g}$ ，較佳不大於  $0.03\mu\text{g}$ ，較佳不大於  $0.015\mu\text{g}$ ，最佳不大於  $0.007\mu\text{g}$ 。

適當地，投與納曲酮每 24 小時之範圍為  $0.1\mu\text{g}$  至  $12\mu\text{g}$ ，較佳為  $0.2$  至  $5\mu\text{g}$ ，較佳為  $0.35$  至  $2.4\mu\text{g}$ ，最佳為  $0.5$  至  $1.5\mu\text{g}$ 。

上列論及可被投與至病患之化合物的量為指成人病患有關的量。

不管投與之丁丙諾非及納曲酮的絕對量為何，必須滿足本文所述之丁丙諾非對納曲酮之比例之定義。

其較佳為調配此組成物為單位劑型，即，物理學上分離



的單位，含適當量之丁丙諾非及納曲酮，與醫藥上可接受的稀釋劑及/或載劑一起。此等非腸胃道投與用單位劑型適合為安瓿型式。經由黏膜遞送可例如為舌下錠、薄膜或菱形錠之型式。

本發明之組成物可含有緩衝系統，例如有機酸及其鹽，諸如檸檬酸及檸檬酸鈉。

為舌下劑型之組成物適當地含有選自諸如乳糖、木糖醇、右旋糖、蔗糖或其混合物之可溶性賦形劑。其亦可適當地含有顆粒化及崩解劑，選自諸如澱粉之材料，結合劑諸如普維酮（povidone）或羥基丙基甲基纖維素，及潤滑劑諸如硬脂酸鎂。

意圖用於非腸胃道投與之組成物可包含丁丙諾非及納曲酮於無菌水之等張溶液。經由使用右旋糖可方便地將此溶液作成等張，且經由高壓鍋滅菌或經由通過膜過濾器滅菌。此組成物可經肌肉內、皮內、腹腔內、靜脈內、動脈內、皮下或經硬膜外路徑投與。

非腸胃道投與用組成物，或經由黏膜遞送，諸如舌下投與，如上列詳細說明者，可經由彼等熟習此項技藝者已知之製造技術而製備。

依據本發明第二態樣，其提供一種治療人類病患疼痛之方法，此方法包含經由非腸胃道或皮膚或黏膜路徑投與人類病患，以丁丙諾非對納曲酮被遞送至或到達病患血漿之重量比為 100:1 至 5000:1 之範圍投與丁丙諾非及納曲酮。

丁丙諾非對納曲酮被遞送至或到達病患血漿之較佳比

例如上列定義於第一態樣者。

適當地，此方法包含經由黏膜遞送。此方法可包含以舌下單位劑型遞送。

適當地，於加強丁丙諾非之止痛作用的目的上此方法包含投與丁丙諾非及某量之納曲酮，特別是理想化丁丙諾非之止痛作用與納曲酮呈現之抗濫用之間的平衡。應明瞭此平衡係極為重要的。此藥劑必須為一強效止痛劑以達到其所欲功能。同時於現今，打斷鴉片藥劑被成癮者濫用為極重要的。咸信本發明於此等方面為極有效的。

此方法並未排除分開投與丁丙諾非及/或納曲酮。然而，適當地，此方法包含投與含丁丙諾非及納曲酮之組成物至人類。適當地，此方法運用依據第一態樣之組成物。運用上列所給與第一態樣有關定義於第二態樣，然而注意到丁丙諾非及納曲酮原則上於第二態樣中可被分開投與。

適當地，此方法包含每日投與人類或動物每公斤體重  $0.25\mu\text{g}$  至  $20\mu\text{g}$  之丁丙諾非。

若單獨投與時，此方法可包含投與一劑可產生最小化或無抗傷害性感受之丁丙諾非。此方法可包含投與人類如上述與本發明第一態樣有關之丁丙諾非及納曲酮之量。

此方法可包含如描述於第一態樣之任何特徵。

依據本發明之第三態樣，其提供丁丙諾非及納曲酮於製造治療疼痛之醫藥之用途，其中使用丁丙諾非及納曲酮之量為遞送此醫藥至病患或到達病患血漿之量為 100:1 至 5000:1 之重量比。

此態樣適當地包含丁丙諾非之用途及納曲酮之用途，用於製造治療疼痛之醫藥，其中丁丙諾非係用於其止痛效果，但其量低於缺乏納曲酮時對抗所給病患之疼痛的止痛效果所需之量。如此納曲酮係加強丁丙諾非之止痛效果。又，其使此醫藥較不吸引醫藥成癮者。

依據第三態樣，丁丙諾非於製造醫藥之用途及納曲酮於製造醫藥之用途可包含如第一或第二態樣所述之任何特徵。

適當地，丁丙諾非於製造醫藥之用途及納曲酮於製造醫藥之用途包含製造含如第一態樣之組成物之醫藥。然而，並未排除丁丙諾非及納曲酮於製造具 2 個劑量單位（分別含丁丙諾非及納曲酮）之醫藥之用途。

#### 【實施方式】

現將以實施例參照附隨之圖式的方式說明本發明，其中：

第 1 圖包含顯示丁丙諾非之疼痛耐性及與納曲酮組合之疼痛耐性結果之圖；

第 2 圖包含顯示丁丙諾非單獨之疼痛耐性結果之圖；

第 3 圖一比較圖。

#### 方法

##### 傷害性感受試驗（Nociceptive testing）

使用冷加壓試驗（cold pressor（CP）test）評價丁丙諾非、丁丙諾非及納曲酮組合之抗傷害性感受。化合物形式為 HCl 鹽之丁丙諾非及為 HCl 鹽之納曲酮。CP 試驗利用 2 個塑膠圓柱形容器，其一者填充溫水，另一者填充水及碎冰

之組合使成爲“雪泥狀”稠度。受試者將非主要使用的前臂及手浸入溫水恰好 2 分鐘。於 1 分 45 秒，於浸潤的手臂充氣血壓袖套至低於舒張血壓之 20mmHg 的壓力，於測定對冷的反應，血壓袖套將血流作用減低到最小。於恰好 2 分鐘時，將前臂由溫水移至冷水浴，於整個程序中覆蓋受試者眼睛以最小化分心及時間的提示。於浸潤肢體於冷水浴時，要求受試者指出當其第一次經歷疼痛（痛覺閾，CPTHR），然後要求其手臂留置不動浸潤直到其無法再忍受疼痛（痛覺耐性，CPTOL）。以秒記錄由浸潤於冰水中痛覺閾及痛覺耐性時間。強給 180 秒未揭開的切斷，於由於凍僵而無法再精確評價痛覺耐性時間。痛覺耐性（CPTOL）爲目前研究中報告的疼痛反應參數。

於相同環境進行本試驗傷害性感受試驗，以最小化背景雜訊，可聽見的聲音及無可聽見滴嗒聲的鐘。週遭室溫及光照一致。沒有一次實驗者與受試者（他/她）討論試驗性能，或回答任何與平均痛覺耐性時間或任何先前結果有關的問題。

#### 篩選

基於如先前醫學條件及醫藥濫用之此等因子，依據包涵及排除標準篩選測試前受試者。

#### 試驗步驟

依據下列步驟測試適合的經篩選受試者。於到達試驗日，受試者提供尿液樣本，測試有無醫藥濫用（類鴉片、類毒麻脂（cannabinoids）、苯并二氮呋（benzodiazepines）及

擬交感神經胺類)，於女性受試者，測試有無懷孕。於每一手臂（高於非主要使用的的手臂之 CP 浸潤線）上插入 22 口徑留置性靜脈導管於最可取得之前臂靜脈。公螺旋式接口（luer lock）承接管注射位被附著於每一導管，使用一導管於試驗日全日血液抽樣，另一者用於輸液。然後將參加者連接監視器，其於試驗期間被設定為連續監視生理參數。

於每一試驗日，受試者接受 30 分鐘未盲目的鹽水靜脈輸液，隨後一次或以上 30 分鐘的醫藥（或安慰劑）輸液。最初鹽水輸液之目的有 2 者：為了建立是否於輸液過程本身的反應可發生疼痛或生理參數之任何改變；及為確保經由導管進入靜脈無阻礙且輸液泵正確運作。

使用注射泵投與輸液，將醫藥及鹽水製備於 30ml BD Plastipak 注射器。輸液以每小時 20ml 的速率進行 30 分鐘。每一注射器附著於最小化體積延伸組（150cm 管，母螺旋式接口，公螺旋式接口，0.5mL/30cm）。公螺旋式接口附著於桿栓套管。延伸組以醫藥/鹽水啟動，插入注射位。於丁丙諾非：拮抗劑比例研究，同時投與 BUP 及拮抗劑。於同時輸液此兩醫藥（經由一套管），附著具 2 注射位之 Y 型套管延伸組於此導管，並插入桿栓套管（經由最少量體積延伸組連接每一注射器）於每一注射位。

於每一試驗日之多數時刻上進行一段試驗期，每一段試驗以下列所列順序測量：記錄噁心及鎮靜，取血液樣品，記錄生理學參數（脈搏、氧飽和及血壓），完成傷害性感受試驗（如上列之細節），及記錄呼吸（於 CP 之溫水組份期間記

數完整一分鐘之每分鐘呼吸次數)。

於每次試驗全日之所定間期上進行試驗期，此等如下：

1. 輸液開始前；2. 30 分鐘鹽水輸液開始後 20 分鐘；3. 30 分鐘醫藥輸液開始後 20 分鐘，及此（持續）醫藥輸液終止後每小時。此係稱為沖洗期。進行每次 30 分鐘輸液開始後試驗期 20 分鐘之目的係使試驗完成的時間於開始隨後輸液之前。

#### 結果之比較

各條件間之基線值不同，CPTOL 資料表示為由基線之變化百分比以比較與不同醫藥組合有關之效果。於每一條件每一時間點之各參與者之反應表示為依據下列方程式由基線反應之變化百分比。數據表示為於每一條件之後醫藥期上此等值之平均（ $\pm$ SEM）。

$$\frac{\text{後醫藥潛伏} - \text{基線潛伏}}{\text{基線潛伏}} \times 100$$

此提供 CPTOL 改變百分比之值。

#### 實施例

##### 實施例 1

編入 4 位 21 至 33 歲健康高加索人參與者（2 位男性，2 位女性）（平均  $\pm$ SEM， $26.0 \pm 5.3$  歲）於此研究，平均體重為 74kg（ $\pm 13.3$ ，57 至 89kg 之範圍）且於篩選之平均 CPTOL 為 30.7 秒（ $\pm 6.9$ ，25 至 39 秒之範圍）。男性與女性間於年齡（ $p=0.782$ ）或於篩選之 CPTOL（ $p=0.792$ ）無明顯差異。

以 IV 輸液 100:1 之比例投與丁丙諾非及納曲酮於受試

者，投與之丁丙諾非為  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  體重之劑量。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 1 圖。未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 2- 比較例

作為比較例，於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及鹽水（稱為隨後為“僅 BUP”）於實施例 1 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  體重之劑量再次投與丁丙諾非且沖洗監測進行超過 4 小時。CPTOL 結果呈示於第 1 圖。

#### 實施例 3

於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 133:1 之比例於實施例 1 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  體重之劑量投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 1 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 4

於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 166:1 之比例於實施例 1 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  體重之劑量投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 1 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 5

於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 200:1 之比例於實施例 1 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  體重之劑量投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 1 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 6

編入 4 位健康高加索人參與者（2 位男性，2 位女性），參予者之平均年齡為 23.3 歲（1.89，18 至 27 歲），且 CPTOL 篩選範圍為 27 至 37 秒（ $32.3 \pm 2.5$ ），平均體重為 76.0 kg（ $\pm 10.7$ ，59 至 107 kg 之範圍）。男性與女性受試者於年齡項目無明顯差異（ $p=0.312$ ），然而，於篩選之 CPTOL，與男性相比，女性（36 及 37 秒）高於男性（27 及 29 秒）（ $p=0.037$ ）。

以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 200:1 之比例於受試者，以  $0.5 \mu\text{g/kg}$  體重之劑量投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 2 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 7-比較例

作為比較例，於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及鹽水（稱為隨後為“僅 BUP”）於實施例 6 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g/kg}$  體重之劑量再次投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 2 圖。

#### 實施例 8

於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 500:1 之比例於實施例 6 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g/kg}$  體重之劑量投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 2 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 9

於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 1000:1 之比例於實施例 6 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g/kg}$  體重之劑量



投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 2 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 10

於分隔日，以 IV 輸液投與丁丙諾非及納曲酮為 5000:1 之比例於實施例 6 之相同受試者，以  $0.5 \mu\text{g/kg}$  體重之劑量投與丁丙諾非。沖洗監測進行 4 小時期間。CPTOL 結果呈示於第 2 圖，未注意到引起擔心的副作用。

#### 實施例 1 至 10 之比較

由實施例 2、4 及 5 計算由基線之 CPTOL 百分比改變，結果示於第 3 圖，其可見丁丙諾非及納曲酮組合相較於僅丁丙諾非之優點。

由實施例 7 及 9 計算由基線之 CPTOL 百分比改變，結果示於第 4 圖，其可見丁丙諾非及納曲酮組合相較於僅丁丙諾非之顯著優點，特別是在早期。

#### 實施例 11-丁丙諾非/納曲酮非腸胃道組成物

具下列組成物之非腸胃道調配物：

	mg/ml
為 HCl 鹽之丁丙諾非	0.1
為 HCl 鹽之納曲酮	0.0006
無水右旋糖	50.0
氫氯酸	至 pH 4.0
注射用水	至 1.0 ml

依序攪拌溶解右旋糖、丁丙諾非氫氯酸鹽及納曲酮氫氯酸鹽於約 95% 分批量之注射用水。經添加 0.1M 氫氯酸調整此溶液之酸度至 pH 4.0，並製作溶液至注射用水之體積。將此溶液通過過濾膜並轉移至含經滅菌 2ml 玻璃安瓿而含 2ml

此溶液。密封此安瓿並經高壓鍋滅菌此產物。

【圖式簡單說明】

第 1 圖包含顯示丁丙諾非之疼痛耐性及與納曲酮組合之疼痛耐性之圖；

第 2 圖包含顯示丁丙諾非之疼痛耐性及與納曲酮組合之疼痛耐性之圖；

第 3 圖包含比較圖；及

第 4 圖為一比較圖。

【元件符號說明】

無。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供一種止痛組成物，為非腸胃道單位劑型或適合經由皮膚或黏膜遞送之單位劑型，此組成物包含丁丙諾非（buprenorphine）及一定量之納曲酮（naltrexone），以被遞送或到達病患血漿之丁丙諾非對納曲酮之重量比為100:1至5000:1之範圍。丁丙諾非之止痛作用經低劑量納曲酮而加強。亦提供者為一種治療疼痛之方法，及丁丙諾非與納曲酮用於製造醫藥之用途。

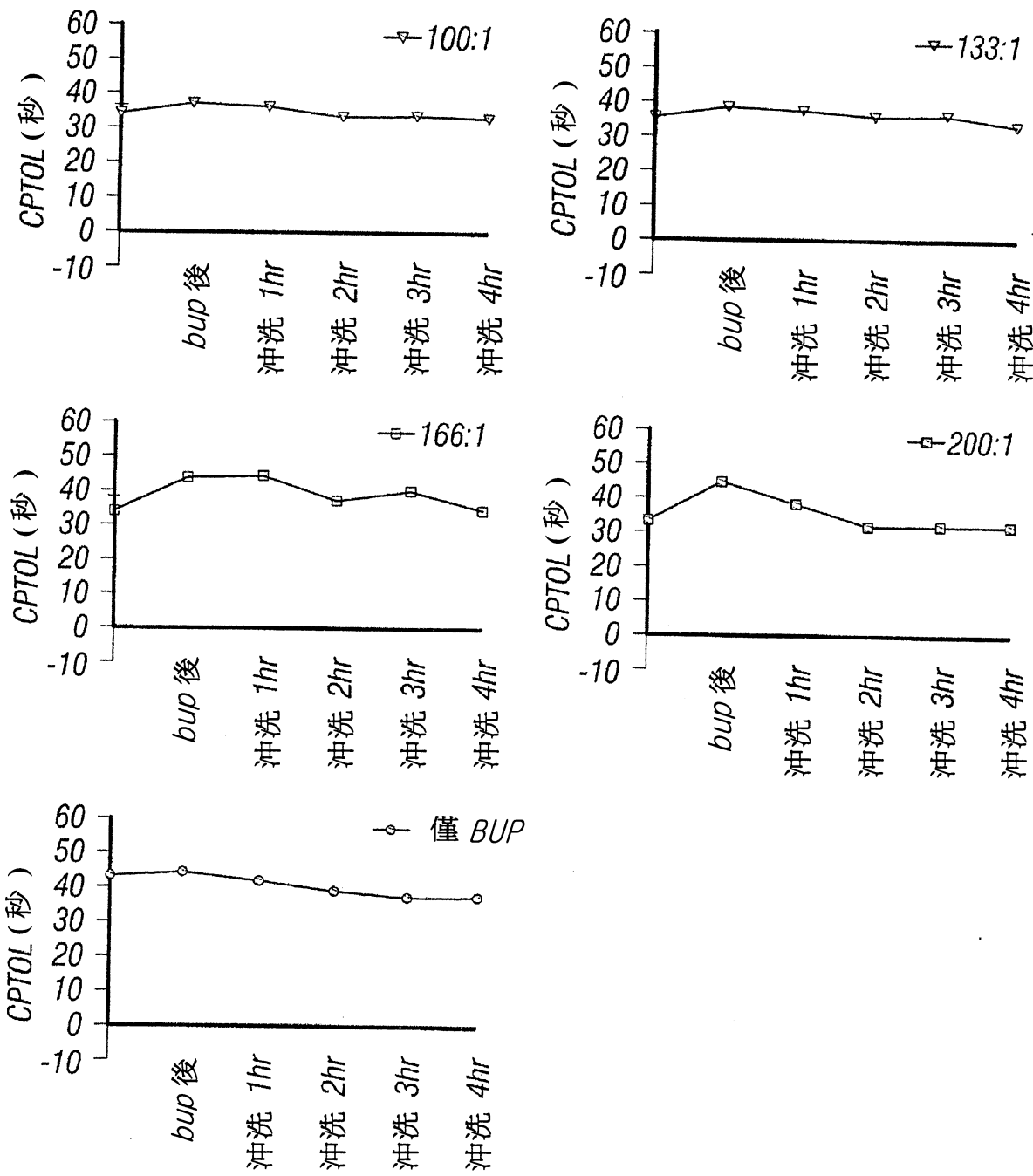
## 六、英文發明摘要：

An analgesic composition, in parenteral unit dosage form or in a unit dosage form suitable for delivery via the dermis or mucosa, comprises buprenorphine and an amount of naltrexone such that the ratio by weight of buprenorphine to naltrexone delivered to or reaching the plasma of a patient is in the range 100:1 to 5000:1. The analgesic action of the buprenorphine is potentiated by the low dose of naltrexone. Also provided are a method of treatment of pain and the use of buprenorphine and naltrexone for the manufacture of a medicament.

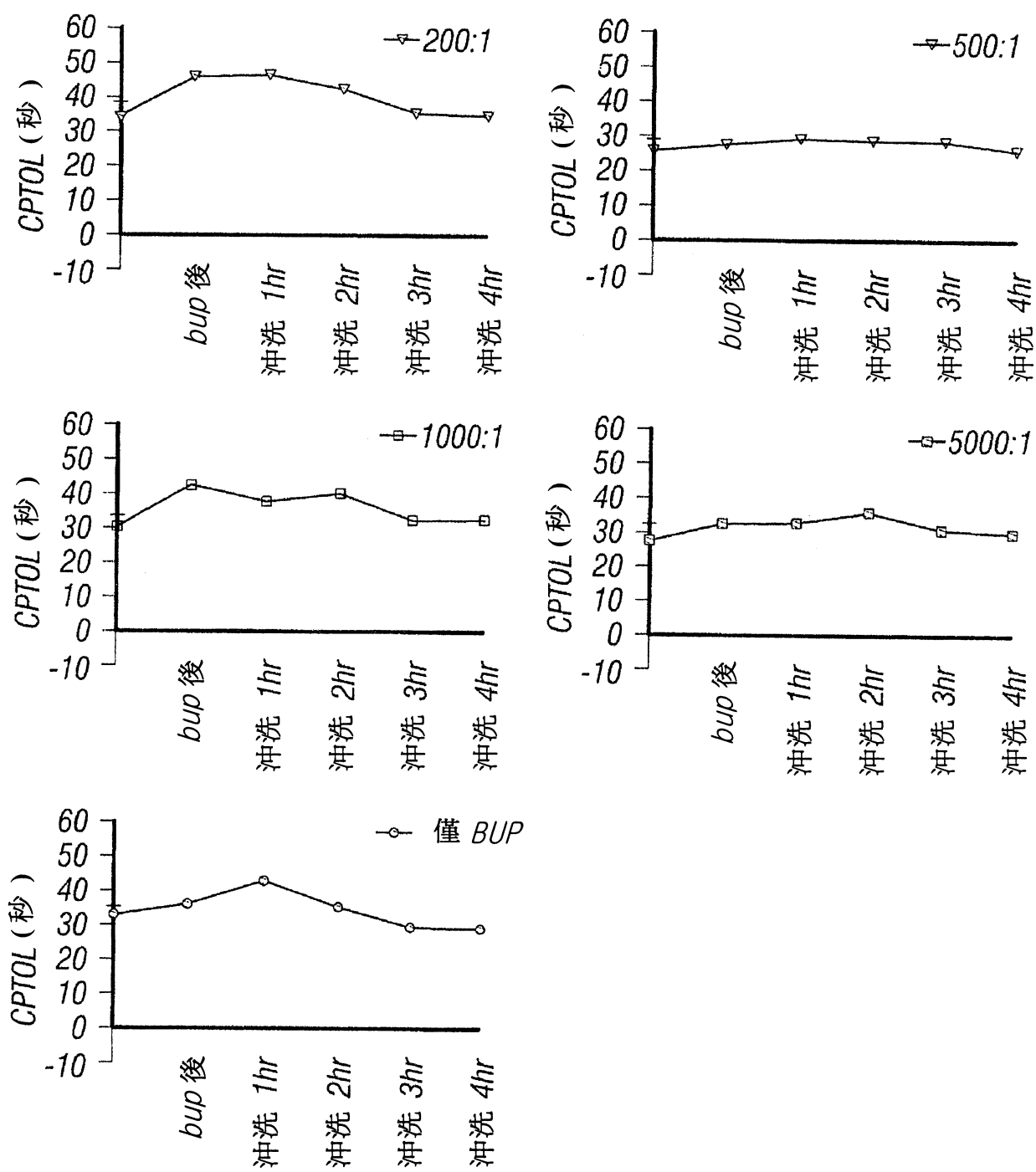
## 十、申請專利範圍：

1. 一種止痛組成物，為非腸胃道單位劑型或適合經由黏膜或皮膚遞送之單位劑型，此組成物包含丁丙諾非（buprenorphine）及一定量之納曲酮（naltrexone），以被遞送或到達病患血漿之丁丙諾非對納曲酮之重量比為100:1至5000:1之範圍。
2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中丁丙諾非於單位劑型之量為10 $\mu$ g至8mg。
3. 如申請專利範圍第1或2項之組成物，其中此組成物含丁丙諾非及納曲酮之比例為120:1至1000:1，較佳為140:1至500:1，更佳為150:1至180:1。
4. 一種治療人類病患疼痛之方法，此方法包含經非腸胃道或皮膚或黏膜路徑投與人類病患丁丙諾非及納曲酮，以被遞送或到達病患血漿之丁丙諾非對納曲酮之重量比為100:1至5000:1之範圍。
5. 一種丁丙諾非及納曲酮於製造治療疼痛用醫藥之用途，其中使用丁丙諾非及納曲酮之量為此醫藥被遞送至病患或到達病患血漿之丁丙諾非：納曲酮重量比為100:1至5000:1之範圍。
6. 如申請專利範圍第5或6項之方法或用途，其中丁丙諾非之投與為每24小時每公斤體重0.25至640 $\mu$ g之範圍。
7. 一種組成物或方法或用途，其實質上如依據本發明前文所述者。

十一、圖式：

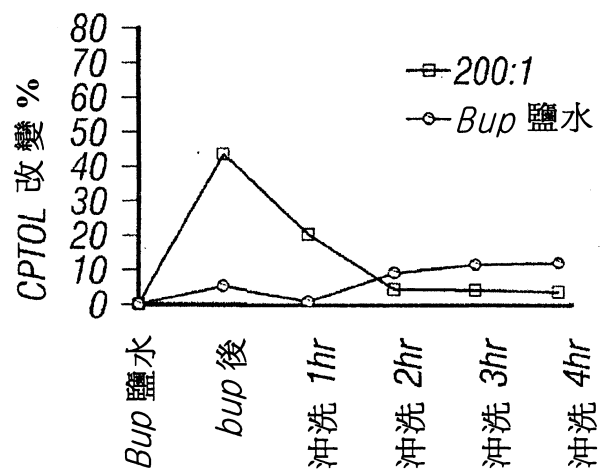
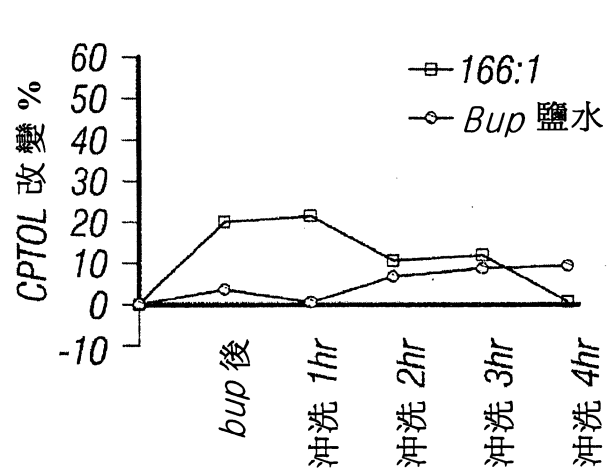


第 1 圖

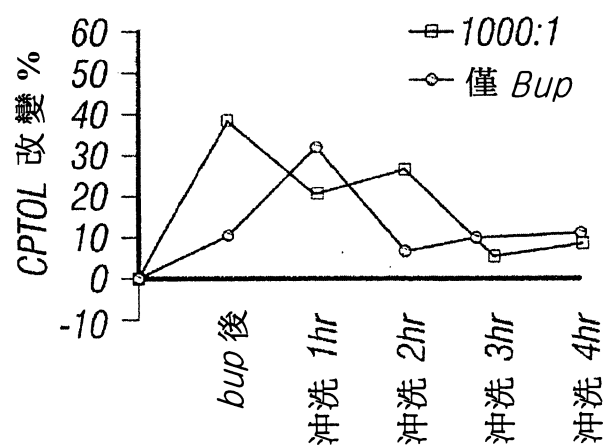


第 2 圖

第 3 圖



第 4 圖



**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 4 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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。