(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115279360 A
(43)申请公布日 2022.11.01

(21)申请号 202180019349.8

(22)申请日 2021.02.25

(30)优先权数据
62/982,589 2020.02.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/NL2021/050125 2021.02.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/172987 EN 2021.09.02

(71)申请人 费灵有限公司
地址 荷兰.胡夫多普

(72)发明人 D·N·R·卡拉拉 A·格尼尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 31/196(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)

权利要求书5页 说明书33页 附图7页

(54)发明名称

局部用双氯芬酸组合物和方法

(57)摘要

本文描述了每日施用一次就有效的包含双氯芬酸的药物组合物和使用其的治疗方法。

CN 115279360 A

1.一种用于治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状的方法,该方法包括每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物,其中该组合物包含:

(i)至少2.7%重量/重量的双氯芬酸;

(ii)C2至C4烷醇;

(iii)多元醇;

(iv)二甘醇的单烷基醚;以及

(v)约3%重量/重量至约5%重量/重量的脂肪醇,

全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量,

其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量。

2.如权利要求1所述的方法,其中该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。

3.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中如通过在治疗前后进行的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评估所确定的,该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。

4.如权利要求3所述的方法,其中该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的,如通过以下中的一项或多项所确定的:

与治疗前相比,治疗后该受试者的WOMAC疼痛子评分降低;

与治疗前相比,治疗后该受试者的WOMAC身体机能子评分和WOMAC僵硬子评分中的一项或多项降低;

与治疗前相比,治疗后该受试者的WOMAC负重疼痛子评分降低;

与治疗前相比,治疗后该受试者的WOMAC非负重疼痛子评分降低;以及

与治疗前相比,治疗后该受试者的WOMAC总评分降低。

5.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗前,当标准化为0至100的量表时,该受试者的WOMAC疼痛子评分为40或更高。

6.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗前,当标准化为0至100的量表时,该受试者的WOMAC疼痛子评分为40或更高以及90或更低。

7.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中如通过治疗前后进行的WOMAC疼痛子评分评估所确定的,与每日两次施用相同量的该局部用双氯芬酸组合物相比,该方法至少在缓解骨关节炎疼痛方面是同样有效的。

8.如权利要求3-7中任一项所述的方法,其中治疗后的WOMAC评估在每日一次的治疗持续一段时间后进行,该持续时间选自1-4周、4-8周、8-12周或更长的时间。

9.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该局部用双氯芬酸组合物进一步包含胶凝剂、抗氧化剂、溶剂及其任意组合中的至少一种。

10.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该局部用双氯芬酸组合物包含:

含量为约3%重量/重量的该双氯芬酸;

含量为约5%重量/重量-60%重量/重量的该C2至C4烷醇;

含量为约1%重量/重量-30%重量/重量的该多元醇;

含量为约0.2%重量/重量-25%重量/重量的该二甘醇的单烷基醚;

含量为约0.05%重量/重量-5%重量/重量的胶凝剂;以及

含量为约0.025%重量/重量-2.0%重量/重量的抗氧化剂，

全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量。

11.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中在该局部用双氯芬酸组合物中：

该C2至C4烷醇选自乙醇、异丙醇、正丙醇、1-丁醇和2-丁醇；

该多元醇选自乙二醇、丙二醇、丁二醇、和己二醇；

该二甘醇的单烷基醚选自二甘醇单乙醚、二甘醇单甲醚、及其组合；并且

该脂肪醇选自肉豆蔻醇、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、和硬脂醇。

12.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物包含双氯芬酸钠。

13.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物包含：

含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的双氯芬酸钠；

含量为40.5%重量/重量-49.5%重量/重量的乙醇；

含量为18%重量/重量-22%重量/重量的丙二醇；

含量为4.5%重量/重量-5.5%重量/重量的二甘醇单乙醚；以及

含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇。

14.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物包含：

含量为约3.0%重量/重量的双氯芬酸钠；

含量为40.5%重量/重量-49.5%重量/重量的乙醇；

含量为18%重量/重量-22%重量/重量的丙二醇；

含量为4.5%重量/重量-5.5%重量/重量的二甘醇单乙醚；以及

含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇。

15.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物包含：

含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的双氯芬酸钠；

含量为40.5%重量/重量-49.5%重量/重量的乙醇；

含量为18%重量/重量-22%重量/重量的丙二醇；

含量为4.5%重量/重量-5.5%重量/重量的二甘醇单乙醚；

含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇；

含量为1.25%重量/重量-1.75%重量/重量的羟丙基纤维素；以及

水。

16.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物包含：

含量为3.06%重量/重量的双氯芬酸钠；

含量为46.0%重量/重量的乙醇；

含量为20%重量/重量的丙二醇；

含量为5.0%重量/重量的二甘醇单乙醚；

含量为3.0%重量/重量的肉豆蔻醇；

含量为1.5%重量/重量的羟丙基纤维素；以及

水。

17.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中每个关节每日应用一次的该局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约0.75克至约2.50克。

18.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该关节选自膝关节，肘关节，或足部、踝部、手部、腕部、髋部、肩部或脊柱的关节。

19.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该关节是膝关节，并且该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个膝关节约60mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量。

20.如权利要求19所述的方法，其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个膝关节约70mg的双氯芬酸的日剂量。

21.如权利要求19或20所述的方法，其中每个膝关节每日应用一次的该局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约1.5克至约2.5克。

22.如权利要求1-18中任一项所述的方法，其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至110mg的双氯芬酸的日剂量。

23.如权利要求1-18或22中任一项所述的方法，其中每个关节每日应用一次的该局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约0.75克至约3.5克。

24.如权利要求1-18中任一项所述的方法，其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节90-110mg的双氯芬酸的日剂量，任选地其中该关节是膝关节。

25.如权利要求24所述的方法，其中每个关节每日应用一次的该局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约3.5克，任选地其中该关节是膝关节。

26.如权利要求18所述的方法，其中该关节选自髋关节、肩关节、或脊柱的关节，并且该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约60mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量。

27.如权利要求26所述的方法，其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约70mg的双氯芬酸的日剂量。

28.如权利要求26所述的方法，其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节90-110mg的双氯芬酸的日剂量。

29.如权利要求28所述的方法，其中每个关节每日应用一次的该局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约3.5克。

30.如权利要求1-18中任一项所述的方法，其中该关节是肘关节，或足部、踝部、手部、或腕部的关节，并且该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至约70mg的双氯芬酸的日剂量。

31.如权利要求30所述的方法，其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约35mg的双氯芬酸的日剂量。

32.如权利要求30或31所述的方法，其中每个关节每日应用一次的该局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约0.75克至约1.50克。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物呈现的形式选自凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、漆剂、贴剂、敷料、和封闭敷裹剂。

34.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物呈现的形式选自凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、和漆剂。

35.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该局部用双氯芬酸组合物呈现的形式为凝胶。

36.如权利要求34或35所述的方法,其中该局部用双氯芬酸组合物从计量剂量分配器应用。

37.如权利要求36所述的方法,其中该计量剂量分配器包括计量剂量泵。

38.如权利要求37所述的方法,其中该治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过该计量剂量泵的一次或两次或三次或更多次致动提供。

39.一种试剂盒,该试剂盒用于每日一次治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状,并且包括含有局部用双氯芬酸组合物的至少一个容器,其中该组合物包含:

含量为3.06%重量/重量的双氯芬酸钠;

含量为46.0%重量/重量的乙醇;

含量为20%重量/重量的丙二醇;

含量为5.0%重量/重量的二甘醇单乙醚;

含量为3.0%重量/重量的肉豆蔻醇;

含量为1.5%重量/重量的羟丙基纤维素;以及

水。

40.如权利要求39所述的试剂盒,该试剂盒进一步包括用于每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的该组合物的说明书,该每日一次的局部应用提供了每个关节约30mg至约100mg的该双氯芬酸钠的日剂量。

41.如权利要求39或40所述的试剂盒,其中该容器是计量剂量分配器。

42.如权利要求41所述的试剂盒,其中该计量剂量分配器包括计量剂量泵。

43.如权利要求42所述的试剂盒,其中该治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过该计量剂量泵的一次或两次或三次或更多次致动提供。

44.一种局部用双氯芬酸组合物,该局部用双氯芬酸组合物用于通过每日一次向有需要的受试者的受累部位应用来治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状,其中该组合物包含:

(i)至少2.7%重量/重量的双氯芬酸;

(ii)C2至C4烷醇;

(iii)多元醇;

(iv)二甘醇的单烷基醚;以及

(v)约3%重量/重量至约5%重量/重量的脂肪醇,

全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量,

其中该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量。

45.如权利要求44所述的组合物,其中该关节选自膝关节,肘关节,或足部、踝部、手部、腕部、髋部、肩部或脊柱的关节。

46.如权利要求44或45所述的组合物,其中该关节是膝关节,并且该每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个膝关节约60mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量。

47.如权利要求44-46中任一项所述的组合物,其中该组合物在计量剂量分配器中提供并且从该计量剂量分配器应用,任选地其中该计量剂量分配器包括计量剂量泵,任选地其中该治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过该计量剂量泵的一次或两次或三次或更多

次致动提供。

局部用双氯芬酸组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C.§119(e)要求于2020年2月27日提交的美国临时申请62/982,589的优先权，将其全部内容通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 描述了局部用双氯芬酸组合物和使用其的治疗方法。

背景技术

[0004] 双氯芬酸(2-(2,6-二氯苯胺)苯乙酸)是一种非甾体抗炎药(NSAID)，用于减轻炎症并作为镇痛剂减轻疼痛。它具有多种剂型(口服片剂、口服糖浆、局部用凝胶、糊剂、滴眼剂、栓剂等)的钠、钾、吡咯乙醇或二乙胺盐形式。

[0005] 众所周知的局部用/经皮的双氯芬酸配制品的实例是Voltaren®凝胶1％，它包含1％的双氯芬酸钠。Voltaren®凝胶1％在美国被指示用于缓解适宜局部治疗的关节(如膝关节和手关节)骨关节炎引起的疼痛。可以将最多4g的Voltaren®凝胶1％应用于下肢(包括膝关节、踝部和足部)，每日4次，使得每日将最多不超过16g的Voltaren®凝胶1％应用于下肢的任何单个关节。可以将最多2g的Voltaren®凝胶1％应用于上肢(其包括肘部、腕部和手部)，每日4次，使得每日将最多不超过8g的Voltaren®凝胶1％应用于上肢的任何单个关节。总的来说，每天施用到所有受累关节的Voltaren®凝胶1％的总剂量不应超过32g。从患者的角度来看，总量(每天最多32g)和应用频率(每日4次)都不能令人满意。

[0006] 美国专利号7,335,379披露了用于经皮或经粘膜施用的活性剂诸如双氯芬酸的配制品，该配制品包含烷醇、多元醇、二甘醇的单烷基醚和脂肪醇含量高达2％的脂肪醇。

[0007] 美国专利号9,999,590和美国专利号10,117,829披露了经皮或经粘膜的双氯芬酸配制品，该配制品包含例如至少3％重量/重量的双氯芬酸、C2至C4烷醇、多元醇、二甘醇的单烷基醚、和至少3％重量/重量的脂肪醇。

[0008] 骨关节炎是最常见的关节炎形式，并且是世界上导致残疾的主要原因之一，50岁及以上人群中超过10％有这种疾病的症状。该疾病的特点是关节疼痛、身体机能下降和关节软骨逐步退化。减轻骨关节炎症状负担的可用药物包括口服和局部用NSAID、扑热息痛、阿片类药物和关节内皮质类固醇注射剂。NSAID(包括双氯芬酸)抑制COX酶，并且通过抑制前列腺素来减轻疼痛和炎症。然而，目前批准的局部用NSAID配制品，诸如Voltaren®凝胶1％，需要每日数次应用大量凝胶才能取得适度的功效。

[0009] 双氯芬酸分子具有优异的皮肤和深层组织渗透的物理化学特性。虽然局部应用双氯芬酸的全身吸收率较低，但据报道，与全身施用双氯芬酸相比，局部施用后局部肌肉组织中双氯芬酸的浓度更高。目前批准的双氯芬酸钠1％凝胶配制品的临床试验发现，与安慰剂相比，需要每日应用四次才能证明双氯芬酸钠1％凝胶配制品具有统计学上显著的功效效果。

[0010] 因此，仍然需要局部用双氯芬酸组合物和使用其的治疗方法，特别是需要每日施用一次就有效的局部用双氯芬酸组合物和治疗方法。

发明内容

[0011] 在一方面，提供了一种用于治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状的方法，该方法包括每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物，其中该组合物包含：(i)至少2.7％重量/重量的双氯芬酸；(ii)C2至C4烷醇；(iii)多元醇；(iv)二甘醇的单烷基醚；以及(v)约3％重量/重量至约5％重量/重量的脂肪醇，全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量，其中每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至100mg的双氯芬酸的日剂量，包括每个关节90-110mg的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中，该局部用双氯芬酸组合物进一步包含胶凝剂、抗氧化剂、溶剂及其任意组合中的至少一种。

[0012] 在一些实施例中，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，如通过在治疗前后进行的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评估所确定的，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，如通过与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC疼痛子评分降低所确定的，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，如通过与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC身体机能子评分和WOMAC僵硬子评分中的一项或多项降低所确定的，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，如通过与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC负重疼痛子评分降低所确定的，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，如通过与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC非负重疼痛子评分降低所确定的，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，如通过与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC总评分降低所确定的，该方法对缓解骨关节炎疼痛是有效的。在一些实施例中，治疗前，当标准化为0至100的量表时，受试者的WOMAC疼痛子评分为40或更高。在一些实施例中，治疗前，当标准化为0至100的量表时，受试者的WOMAC疼痛子评分为40或更高以及90或更低。在一些实施例中，如通过治疗前后进行的WOMAC疼痛子评分评估所确定的，与每日两次施用相同量的相同局部用双氯芬酸组合物相比，该方法至少在缓解骨关节炎疼痛方面是同样有效的。在一些实施例中，治疗后的WOMAC评估在每日一次的治疗持续一段时间后进行，该持续时间选自1-4周、4-8周、8-12周或更长的时间。

[0013] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为约3％重量/重量的双氯芬酸；含量为约5％重量/重量-60％重量/重量的C2至C4烷醇；含量为约1％重量/重量-30％重量/重量的多元醇；含量为约0.2％重量/重量-25％重量/重量的二甘醇的单烷基醚；含量为约0.05％重量/重量-5％重量/重量的胶凝剂，以及含量为约0.025％重量/重量-2.0％重量/重量的抗氧化剂，全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量。在一些实施例中，该局部用双氯芬酸组合物包含选自乙醇、异丙醇、正丙醇、1-丁醇和2-丁醇的C2至C4烷醇；选自乙二醇、丙二醇、丁二醇、和己二醇的多元醇；选自二甘醇单乙醚、二甘醇单甲醚、及其组合的二甘醇的单烷基醚；以及选自肉豆蔻醇、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、和硬脂醇的脂肪醇。

[0014] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含双氯芬酸钠。在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的双氯芬酸钠；含量为40.5％重量/重量-49.5％重量/重量的乙醇；含量为18％重量/重量-22％重量/重量的丙二

醇;含量为4.5%重量/重量-5.5%重量/重量的二甘醇单乙醚;以及含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇。在一些实施例中,局部用双氯芬酸组合物包含含量为约3.0%重量/重量的双氯芬酸钠;含量为40.5%重量/重量-49.5%重量/重量的乙醇;含量为18%重量/重量-22%重量/重量的丙二醇;含量为4.5%重量/重量-5.5%重量/重量的二甘醇单乙醚;以及含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇。在一些实施例中,局部用双氯芬酸组合物包含含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的双氯芬酸钠;含量为40.5%重量/重量-49.5%重量/重量的乙醇;含量为18%重量/重量-22%重量/重量的丙二醇;含量为4.5%重量/重量-5.5%重量/重量的二甘醇单乙醚;含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇;含量为1.25%重量/重量-1.75%重量/重量的羟丙基纤维素;以及水。在一些实施例中,局部用双氯芬酸组合物包含含量为3.06%重量/重量的双氯芬酸钠;含量为46.0%重量/重量的乙醇;含量为20%重量/重量的丙二醇;含量为5.0%重量/重量的二甘醇单乙醚;含量为3.0%重量/重量的肉豆蔻醇;含量为1.5%重量/重量的羟丙基纤维素;以及水。

[0015] 在一些实施例中,每个关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约0.75克至约2.50克,或约0.75克至约3.50克。在一些实施例中,关节选自膝关节,肘关节,或足部、踝部、手部、腕部、髋部、肩或脊柱的关节。在一些实施例中,关节是膝关节、髋关节、肩关节、或脊柱的关节,并且每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约60mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量,包括每个关节90-110mg的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个膝关节、或每个髋关节、肩关节或脊柱的关节的约70mg的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,膝关节或髋关节、肩关节或脊柱的关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约1.5克至约2.5克,或约0.75克至约3.50克。在一些实施例中,关节是肘部或足部、踝部、手部、或腕部的关节,并且每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至约70mg的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每日一次向肘关节或足部、踝部、手部、或腕部的关节的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约35mg的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每日一次向肘关节或足部、踝部、手部、或腕部的关节应用的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约0.75克至约1.50克。

[0016] 在一些实施例中,该局部用双氯芬酸组合物呈现的形式选自凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、漆剂(lacquer)、贴剂、敷料(bandage)、和封闭敷裹剂(occlusive dressing)。在一些实施例中,该局部用双氯芬酸组合物呈现的形式选自凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、和漆剂。在一些实施例中,该局部用双氯芬酸组合物呈现的形式为凝胶。

[0017] 在一些实施例中,呈选自凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、或漆剂的形式的局部用双氯芬酸凝胶组合物从计量剂量分配器应用。在一些实施例中,该计量剂量分配器包括计量剂量泵。在一些实施例中,该治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的一次或两次或三次或更多次致动(actuation)提供。

[0018] 在另一方面,提供了一种用于每日一次治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状的试剂盒,该试剂盒包含含有如本文所述的局部用双氯芬酸组合物的至少一个容器,诸如包含以下成分的局部用双氯芬酸组合物:含量为3.06%重量/重量的双氯芬酸钠;

含量为46.0％重量/重量的乙醇;含量为20％重量/重量的丙二醇;含量为5.0％重量/重量的二甘醇单乙醚;含量为3.0％重量/重量的肉豆蔻醇;以及含量为1.5％重量/重量的羟丙基纤维素;以及水。在一些实施例中,该试剂盒进一步包括用于每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的组合物的说明书,该每日一次的局部应用提供了每个关节约30mg至约100mg的双氯芬酸钠的日剂量,包括每个关节90-110mg的日剂量。在一些实施例中,该容器是计量剂量分配器。在一些实施例中,该计量剂量分配器包括计量剂量泵。在一些实施例中,该治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的一次或两次或更多次致动提供。

附图说明

[0019] 图1示出了制备如本文所述的适用于在本文所述方法中使用的双氯芬酸凝胶组合物的流程图。

[0020] 图2示出了实例2所述的临床试验研究的试验设计。

[0021] 图3是实例2所述的临床试验研究中使用的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎(WOMAC)问卷。

[0022] 图4示出了来自实例2的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎(WOMAC)疼痛子评分结果相对于基线的变化。

[0023] 图5示出了来自实例2的WOMAC疼痛子评分结果相对于基线的变化,该结果来自对在筛选和基线处WOMAC评分≥40(满分100)的受试者子群的事后分析。

[0024] 图6示出了来自实例2的治疗第一周(第0天至第7天)期间WOMAC疼痛子评分结果相对于基线的变化。

[0025] 图7示出了来自实例2的WOMAC机能子评分评分结果相对于基线的变化。

具体实施方式

[0026] 描述了每日施用一次就有效的局部用双氯芬酸组合物和使用其的治疗方法。

[0027] 定义

[0028] 除非另有定义,否则本文所用的技术和科学术语具有本领域中的普通技术人员通常所理解的含义。

[0029] 如本文所用,单数形式“一个或一种(a/an)”和“该/这些(the)”既表示单数也表示复数,除非明确指出仅表示单数。

[0030] 如本文所用,当限定数字或范围时,术语“约”意指将如本领域中普通技术人员所理解的,取决于所使用数字或范围的上下文,该数字或范围不限于所阐述的确切数字或范围,而是涵盖所列举的数字或范围附近的值。除非从上下文或本领域的惯例中另外显而易见,否则“约”意指特定术语的正或负10％(±10％)。因此,例如,如本文所用,每个关节约30mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量的披露包括每个关节约30mg至110mg的双氯芬酸的日剂量的披露,并且每个关节约100mg的双氯芬酸的日剂量的披露包括每个关节90-110mg的双氯芬酸的日剂量的披露。

[0031] 如本文所用,术语“施用(administer、administration或administering)”是指例如,由健康专业人士或其授权的代理人或在其指导下提供、给予、给药和/或开处方;和例

如,由健康专业人士或受试者或患者投入、服用或消耗。

[0032] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”是指任何哺乳动物,包括但不限于人类、宠物和实验动物(例如,狗、猫、啮齿动物、兔子、豚鼠、灵长类动物等),以及农场动物和牲畜(例如,马、骆驼、驴、牛、绵羊、猪、山羊等)。

[0033] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指在需要这种治疗的受试者中施用药物时提供或者已经确定提供特定药理作用(诸如减轻疼痛)的剂量。然而,即使本领域技术人员认为这种剂量是治疗有效量,“治疗有效量”也不总是有效地治疗给定受试者的病症。以下参考成人受试者提供示例性剂量和治疗有效量。本领域技术人员可以根据治疗特定受试者和/或病症所需的标准实践来调节此类量。

[0034] 局部用双氯芬酸组合物

[0035] 本文所述的双氯芬酸组合物可以局部应用以产生局部或全身作用。在任一种情况下,组合物能有效地将双氯芬酸通过应用到皮肤而将其递送至靶组织(用于局部作用)和/或血流(用于全身作用)中。在特定实施例中,这些组合物用于治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状,并将其局部应用于受试者的受累部位(例如,关节上方的皮肤表面),以递送到靶组织(例如,关节的滑液)中,诸如局部应用于膝关节以治疗骨关节炎膝关节疼痛。

[0036] 在一些实施例中,如本文所述的局部用双氯芬酸组合物包含(i)至少2.7%重量/重量的双氯芬酸;(ii)C2至C4烷醇;(iii)多元醇;(iv)二甘醇的单烷基醚;以及(v)约3%重量/重量至约5%重量/重量的脂肪醇,全部基于局部用双氯芬酸组合物的总重量。该组合物可以进一步包含胶凝剂、抗氧化剂、和/或下文讨论的其他成分中的一种或多种。

[0037] 双氯芬酸

[0038] 如上所述,本文所述的组合物包含双氯芬酸。双氯芬酸的化学名称是2-(2,6-二氯苯胺)苯乙酸(CAS登记号15307-86-5)。双氯芬酸的药学上可接受的盐包括钠盐、钾盐、吡咯乙醇盐、二乙胺盐、及其任何其他药学上可接受的盐。在一些实施例中,如本文所述的组合物包含双氯芬酸钠。双氯芬酸钠的化学式是$C_{14}H_{10}C_{12}NNaO_2$。除非另有说明,否则如本文所用的“双氯芬酸”是指2-(2,6-二氯苯胺)苯乙酸及其任何药学上可接受的盐。

[0039] 如上所述,如本文所述的组合物包含至少2.7%重量/重量的双氯芬酸。在特定实施例中,这些组合物可以包含2.7%重量/重量至3.3%重量/重量的双氯芬酸。作为非限制性实例,该组合物可以包含含量为2.7%重量/重量、2.8%重量/重量、2.9%重量/重量、3.0%重量/重量、3.1%重量/重量、3.2%重量/重量或3.3%重量/重量的双氯芬酸。在一些实施例中,该组合物包含约3%重量/重量的双氯芬酸。在一些实施例中,该组合物包含3.06%重量/重量的双氯芬酸。在包含双氯芬酸钠的特定实施例中,这些组合物可以包含至少2.7%重量/重量的双氯芬酸钠。例如,这些组合物可以包含2.7%重量/重量至3.3%重量/重量的双氯芬酸钠。作为非限制性实例,这些组合物可以包含含量为2.7%重量/重量、2.8%重量/重量、2.9%重量/重量、3.0%重量/重量、3.1%重量/重量、3.2%重量/重量或3.3%重量/重量的双氯芬酸钠。在一些实施例中,这些组合物可以包含约3%重量/重量的双氯芬酸钠。在一些实施例中,这些组合物包含3.06%重量/重量的双氯芬酸钠。

[0040] C2至C4烷醇

[0041] 如上所述,本文所述的这些组合物包含C2至C4烷醇。如本文所用,术语“C2至C4烷

醇”是指一种或多种被羟基基团(-OH)取代的C2至C4烷烃。C2至C4烷醇的非限制性实例包括乙醇、异丙醇、正丙醇、1-丁醇和2-丁醇。在一些实施例中，该C2至C4烷醇是乙醇。

[0042] 本文所述的组合物可以包含含量为约5％重量/重量至约60％重量/重量(例如，约5％重量/重量、10％重量/重量、15％重量/重量、20％重量/重量、25％重量/重量、30％重量/重量、35％重量/重量、40％重量/重量、45％重量/重量、50％重量/重量、55％重量/重量、或60％重量/重量)的C2至C4烷醇。例如，该组合物可以包含含量为约40％重量/重量至约50％重量/重量，包括40.5％重量/重量至49.5％重量/重量，诸如46.0％重量/重量的C2至C4烷醇。在包含乙醇的特定实施例中，该组合物可以包含含量为约5％重量/重量至约60％重量/重量(例如，约5％重量/重量、10％重量/重量、15％重量/重量、20％重量/重量、25％重量/重量、30％重量/重量、35％重量/重量、40％重量/重量、45％重量/重量、50％重量/重量、55％重量/重量、或60％重量/重量)的乙醇。例如，该组合物可以包含含量为约40％重量/重量至约50％重量/重量，包括40.5％重量/重量至49.5％重量/重量，诸如46.0％重量/重量的乙醇。在包含乙醇的实施例中，该组合物可以用无水乙醇或例如含量为96％v/v的乙醇配制以提供等量的乙醇。

[0043] 在一些实施例中，C2至C4烷醇(例如像，乙醇)用作组合物中双氯芬酸的主要溶剂。在此类实施例中，C2至C4烷醇的量足以至少完全溶解双氯芬酸。另外地或可替代地，在一些实施例中，所用的C2至C4烷醇，诸如乙醇，也用作双氯芬酸的有效皮肤渗透促进剂。在一些实施例中，该组合物可以进一步包含另外的溶剂，如下所述。在本文所述的任何实施例中，该组合物可以包含与水形成水醇混合物的C2至C4烷醇。

[0044] 多元醇

[0045] 如上所述，本文所述的组合物包含多元醇。如本文所用，术语“多元醇”是指一种或多种被两个或更多个羟基基团取代的C2至C6烷烃或C2至C6烯烃。多元醇的非限制性实例包括但不限于乙二醇、丙二醇、丁二醇、和己二醇。在一些实施例中，多元醇是丙二醇。

[0046] 本文所述的组合物可以包含含量为约1％重量/重量至约30％重量/重量(例如，约1％重量/重量、2％重量/重量、3％重量/重量、4％重量/重量、5％重量/重量、10％重量/重量、15％重量/重量、20％重量/重量、25％重量/重量、或30％重量/重量)的多元醇。例如，该组合物可以包含含量为18％重量/重量至22％重量/重量，诸如20％重量/重量的多元醇。在包含丙二醇的特定实施例中，该组合物可以包含含量为约1％重量/重量至约30％重量/重量(例如，约1％重量/重量、2％重量/重量、3％重量/重量、4％重量/重量、5％重量/重量、10％重量/重量、15％重量/重量、20％重量/重量、25％重量/重量、或30％重量/重量)的丙二醇。例如，该组合物可以包含含量为18％重量/重量至22％重量/重量，诸如20％重量/重量的丙二醇。

[0047] 二甘醇的单烷基醚

[0048] 如上所述，本文所述的这些组合物包含二甘醇的单烷基醚。如本文所用，术语“二甘醇的单烷基醚”是指一个或多个被C1至C6烷基醚取代的二甘醇部分。单烷基醚二甘醇的非限制性实例包括但不限于二甘醇单乙醚(DOME)和二甘醇单甲醚(DGMM)中的一种或两种。在一些实施例中，二甘醇的单烷基醚是二甘醇单乙醚。

[0049] 该组合物可以包含含量为约0.2％重量/重量至约25％重量/重量(例如，约0.2％重量/重量、0.3％重量/重量、0.4％重量/重量、0.5％重量/重量、0.6％重量/重量、0.7％重

量/重量、0.8%重量/重量、0.9%重量/重量、1.0%重量/重量、2.0%重量/重量、3.0%重量/重量、4.0%重量/重量、5.0%重量/重量、6.0%重量/重量、7.0%重量/重量、8.0%重量/重量、9.0%重量/重量、10%重量/重量、15%重量/重量、20%重量/重量、或25%重量/重量)的二甘醇的单烷基醚。例如,该组合物可以包含含量为4.5%重量/重量至5.5%重量/重量,诸如5%重量/重量的二甘醇的单烷基醚。在包含二甘醇单乙醚的特定实施例中,该组合物可以包含含量为约0.2%重量/重量至约25%重量/重量(例如,约0.2%重量/重量、0.3%重量/重量、0.4%重量/重量、0.5%重量/重量、0.6%重量/重量、0.7%重量/重量、0.8%重量/重量、0.9%重量/重量、1.0%重量/重量、2.0%重量/重量、3.0%重量/重量、4.0%重量/重量、5.0%重量/重量、6.0%重量/重量、7.0%重量/重量、8.0%重量/重量、9.0%重量/重量、10%重量/重量、15%重量/重量、20%重量/重量、或25%重量/重量)的二甘醇单乙醚。例如,该组合物可以包含含量为4.5%重量/重量至5.5%重量/重量,诸如5%重量/重量的二甘醇单乙醚。

[0050] 脂肪醇

[0051] 如上所述,本文所述的这些组合物包含脂肪醇。如本文所用,术语"脂肪醇"是指具有支链或直链碳体(具有12个或更多个碳原子)的脂肪醇。脂肪醇的非限制性实例包括但不限于肉豆蔻醇、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、和硬脂醇。在一些实施例中,该脂肪醇是肉豆蔻醇。

[0052] 该组合物可以包含含量为约3%重量/重量至约5%重量/重量(例如,约3.0%重量/重量、3.5%重量/重量、4.0%重量/重量、4.5%重量/重量、或5.0%重量/重量)的脂肪醇。例如,该组合物可以包含含量为2.7%重量/重量至3.3%重量/重量,诸如3.0%重量/重量的脂肪醇。在包含肉豆蔻醇的特定实施例中,该组合物可以包含含量为约3%重量/重量至约5%重量/重量(例如,约3.0%重量/重量、3.5%重量/重量、4.0%重量/重量、4.5%重量/重量、或5.0%重量/重量)的肉豆蔻醇。例如,该组合物可以包含含量为2.7%重量/重量至3.3%重量/重量,诸如3.0%重量/重量的肉豆蔻醇。如本文所用,并且根据美国药典(USP)和国家处方集(NF)中的定义,"肉豆蔻醇"是指含有不少于90.0%的肉豆蔻醇($CH_3(CH_2)_{13}O$)并且其余主要由相关的醇组成的产品。

[0053] 在本文披露的任何实施例中,该组合物可以进一步包含具有支链或直链酸部分(具有12个或更多个碳原子)或者支链或直链醇部分(具有12个或更多个碳原子)的脂肪酯。

[0054] 尽管不希望受理论束缚,但据信,在本文披露的任何实施例中,C2至C4烷醇、多元醇、二甘醇的单烷基醚、和脂肪醇的组合形成"渗透增强系统",如与在没有所述渗透增强系统的情况下配制的局部用双氯芬酸组合物相比,该渗透增强系统定性和/或定量地增强了双氯芬酸通过其所应用的皮肤的吸收和/或渗透。

[0055] 胶凝剂

[0056] 本文所述的组合物可以任选地包含胶凝剂。如本文所用,术语"胶凝剂"是指能够将组合物转化为凝胶的任何试剂。胶凝剂的实例包括但不限于选自以下的一种或多种:卡波姆(也称为羧乙烯或聚丙烯酸,诸如CARBOPOL®卡波姆,诸如CARBOPOL®980NF或940NF、CARBOPOL®981或941NF、CARBOPOL®1382或1342NF、CARBOPOL®5984或934NF、CARBOPOL®ETD 2020、CARBOPOL®934P NF、CARBOPOL®971P NF、CARBOPOL®974P NF、CARBOPOL®71G NF、CARBOPOL®Ultrez 10NF、

PEMULEN®TR-1NF或TR-2NF、和NOVEON®AA-1USP)、纤维素衍生物(诸如乙基纤维素(EC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基羟乙基纤维素(EHEC)、羧甲基纤维素(CMC)、羟丙基纤维素(HPC)(例如,KLUCEL™等级)、羟乙基纤维素(HEC)(例如,NATROSOL®等级)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(例如,HPMC-P 55)和甲基纤维素(例如,METHOCEL®等级))、天然树胶(诸如阿拉伯胶、黄原胶、瓜尔豆胶和藻酸盐)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和PVP衍生物(例如,KOLLIDON®等级)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(例如,LUTROL®F等级68和127)、壳聚糖、聚乙烯醇、果胶、和层状粘土(例如,VEEGUM®等级)。另外地或可替代地,叔胺(诸如三羟乙基胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、氨甲基丙醇、二异丙醇胺、和二乙胺中的一种或多种)可用于增稠和/或中和系统。

[0057] 在一些实施例中,胶凝剂是卡波姆。术语"卡波姆"是指一类具有高分子量的丙烯酸均聚物,其任选地与几种多元醇烯丙基醚中的任何一种(诸如季戊四醇的烯丙基醚、蔗糖的烯丙基醚、或丙烯的烯丙基醚)交联。卡波姆的非限制性实例是卡波姆940、卡波姆971P、卡波姆973、卡波姆974P、卡波姆980NF、和卡波姆C981 NF(其中数字表示聚合物链的平均分子量)。

[0058] 在一些实施例中,胶凝剂存在并且是羟丙基纤维素。在一些实施例中,胶凝剂存在并且是卡波姆。

[0059] 可以选择胶凝剂的特性和量以提供具有特别适合于局部用凝胶组合物的粘度的组合物,诸如约8000cPs(mPa·s)至约14000cPs(mPa·s),包括约10000cPs(mPa·s)的粘度。例如,1.25%重量/重量至1.75%重量/重量的KLUCEL™羟丙基纤维素HF等级可用于提供如本文所述的具有约8000cPs(mPa·s)至约14000cPs(mPa·s)的粘度的组合物。本领域普通技术人员可以使用本领域知识和/或常规筛选方法选择和使用合适量的其他羟丙基纤维素以获得具有合适目标粘度的组合物。类似地,本领域普通技术人员可以使用本领域知识和/或常规筛选方法选择和使用合适量的其他胶凝剂(包括上面列出那些中的一种或多种)以获得具有合适目标粘度的组合物。

[0060] 因此,该组合物可以任选地包含含量为约0.05%重量/重量至约5%重量/重量(例如,约0.05%重量/重量、0.06%重量/重量、0.07%重量/重量、0.08%重量/重量、0.09%重量/重量、0.1%重量/重量、0.2%重量/重量、0.3%重量/重量、0.4%重量/重量、0.5%重量/重量、0.6%重量/重量、0.7%重量/重量、0.8%重量/重量、0.9%重量/重量、1%重量/重量、1.5%重量/重量、2%重量/重量、2.5%重量/重量、3%重量/重量、3.5%重量/重量、4%重量/重量、4.5%重量/重量、或5%重量/重量)的胶凝剂。例如,该组合物可以包含含量为1.25%重量/重量至1.75%重量/重量,诸如1.5%重量/重量的胶凝剂。在包含羟丙基纤维素的特定实施例中,该组合物可以包含含量为约0.05%重量/重量至约5%重量/重量(例如,约0.05%重量/重量、0.06%重量/重量、0.07%重量/重量、0.08%重量/重量、0.09%重量/重量、0.1%重量/重量、0.2%重量/重量、0.3%重量/重量、0.4%重量/重量、0.5%重量/重量、0.6%重量/重量、0.7%重量/重量、0.8%重量/重量、0.9%重量/重量、1%重量/重量、1.5%重量/重量、2%重量/重量、2.5%重量/重量、3%重量/重量、3.5%重量/重量、4%重量/重量、4.5%重量/重量、或5%重量/重量)的羟丙基纤维素(例如像,KLUCEL™羟丙基纤维素HF等级)。例如,该组合物可以包含含量为1.25%重量/重量至1.75%重量/重量,

诸如1.5%重量/重量的羟丙基纤维素。在包含卡波姆的特定实施例中，该组合物可以包含含量为约0.05%重量/重量至约5%重量/重量(例如，约0.05%重量/重量、0.06%重量/重量、0.07%重量/重量、0.08%重量/重量、0.09%重量/重量、0.1%重量/重量、0.2%重量/重量、0.3%重量/重量、0.4%重量/重量、0.5%重量/重量、0.6%重量/重量、0.7%重量/重量、0.8%重量/重量、0.9%重量/重量、1%重量/重量、1.5%重量/重量、2%重量/重量、2.5%重量/重量、3%重量/重量、3.5%重量/重量、4%重量/重量、4.5%重量/重量、或5%重量/重量)的卡波姆(例如像，CARBOPOL®ETD 2020聚合物)。例如，该组合物可以包含含量为0.5%重量/重量至2.0%重量/重量，诸如1%重量/重量的卡波姆。

[0061] 抗氧化剂

[0062] 本文所述的组合物可以任选地包含抗氧化剂或稳定剂。术语“抗氧化剂”或“稳定剂”在本文中可互换使用，是指能够防止配制品中的氧、过氧化物或自由基促进的氧化或反应的任何物质。合适的抗氧化剂的实例包括选自以下的一种或多种：生育酚及其衍生物，抗坏血酸及其衍生物，丁基羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、富马酸、苹果酸、柠檬酸、没食子酸丙酯、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸四钠及其衍生物。在一些实施例中，抗氧化剂存在并且是或包含焦亚硫酸钠。在一些实施例中，抗氧化剂存在并且是或包含没食子酸丙酯。在一些实施例中，抗氧化剂存在并且是或包含依地酸四钠。

[0063] 因此，该组合物可以任选地包含典型地含量为约0.025%重量/重量至约2%重量/重量(例如，约0.025%重量/重量、0.03%重量/重量、0.035%重量/重量、0.04%重量/重量、0.045%重量/重量、0.05%重量/重量、0.055%重量/重量、0.06%重量/重量、0.065%重量/重量、0.07%重量/重量、0.075%重量/重量、0.08%重量/重量、0.085%重量/重量、0.09%重量/重量、0.095%重量/重量、0.1%重量/重量、0.15%重量/重量、或0.2%重量/重量)的抗氧化剂。例如，该组合物可以包含含量为0.025%重量/重量至0.10%重量/重量，或含量最多0.05%重量/重量的抗氧化剂。在特定实施例中，该组合物包含含量为约0.025%重量/重量至约0.10%重量/重量的焦亚硫酸钠。另外地或可替代地，在特定实施例中，该组合物包含含量最多约0.05%重量/重量的没食子酸丙酯。另外地或可替代地，在特定实施例中，该组合物包含含量最多约0.05%重量/重量的依地酸四钠。另外地或可替代地，在特定实施例中，该组合物包含含量为约0.025%重量/重量至约0.10%重量/重量的焦亚硫酸钠和含量最多约0.05%重量/重量的没食子酸丙酯。另外地或可替代地，在特定实施例中，该组合物包含含量为约0.025%重量/重量至0.10%重量/重量的焦亚硫酸钠和含量最多约0.05%重量/重量的依地酸四钠。

[0064] 另外的溶剂

[0065] 如上所述，在一些实施例中，C2至C4烷醇(例如像，乙醇)用作组合物中双氯芬酸的主要溶剂。在一些实施例中，以上列出的其他成分中的一种或多种也用作双氯芬酸的溶剂或助溶剂。在一些实施例中，该组合物可以进一步包含另外的溶剂。如本文所用，“溶剂”可以涵盖适合用于在如本文所述的局部用配制品中使用的任何类型的溶剂，包括水。

[0066] 另外的赋形剂

[0067] 在一些实施例中，本文披露的组合物进一步包含一种或多种适合用于在局部用药物组合物中使用的另外的成分或赋形剂，诸如缓冲剂、保湿剂、湿润剂、表面活性剂、中和

剂、螯合剂、软化剂、芳香剂等中的一种或多种。

[0068] 示例性组合物

[0069] 如本文披露的局部用双氯芬酸组合物可以包含任何量的上述双氯芬酸、任何量的上述任何C2至C4烷醇、任何量的上述任何多元醇、任何量的上述任何二甘醇的单烷基醚、和任何量的如上所述的任何脂肪醇、以及任选地任何量的一种或多种胶凝剂、一种或多种抗氧化剂、一种或多种另外的溶剂、和/或其他上述赋形剂及其任何组合。以下内容作为具体的示例性实施例进行披露。

[0070] 在一些实施例中，该局部用双氯芬酸组合物包含(i)至少2.7％重量/重量的双氯芬酸；(ii)C2至C4烷醇；(iii)多元醇；(iv)二甘醇的单烷基醚；以及(v)约3％重量/重量至约5％重量/重量的脂肪醇，全部基于局部用双氯芬酸组合物的总重量。在一些实施例中，该C2至C4烷醇选自乙醇、异丙醇、正丙醇、1-丁醇和2-丁醇；多元醇选自乙二醇、丙二醇、丁二醇、和己二醇；二甘醇的单烷基醚选自二甘醇单乙醚、二甘醇单甲醚、及其组合；以及脂肪醇选自肉豆蔻醇、月桂醇、油醇、鲸蜡醇、和硬脂醇。

[0071] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为约3％重量/重量的双氯芬酸；含量为约5％重量/重量-60％重量/重量的C2至C4烷醇；含量为约1％重量/重量-30％重量/重量的多元醇；含量为约0.2％重量/重量-25％重量/重量的二甘醇的单烷基醚；含量为约0.05％重量/重量-5％重量/重量的胶凝剂，以及含量为约0.025％重量/重量-2.0％重量/重量的抗氧化剂，全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量。

[0072] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为约3％重量/重量的双氯芬酸钠；含量为约5％重量/重量-60％重量/重量的C2至C4烷醇；含量为约1％重量/重量-30％重量/重量的多元醇；含量为约0.2％重量/重量-25％重量/重量的二甘醇的单烷基醚；含量为约0.05％重量/重量-5％重量/重量的胶凝剂，以及含量为约0.025％重量/重量-2.0％重量/重量的抗氧化剂，全部基于该局部用双氯芬酸组合物的总重量。

[0073] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的双氯芬酸；含量为40.5％重量/重量-49.5％重量/重量的乙醇；含量为18％重量/重量-22％重量/重量的丙二醇；含量为4.5％重量/重量-5.5％重量/重量的二甘醇单乙醚；以及含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的肉豆蔻醇。

[0074] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的双氯芬酸钠；含量为40.5％重量/重量-49.5％重量/重量的乙醇；含量为18％重量/重量-22％重量/重量的丙二醇；含量为4.5％重量/重量-5.5％重量/重量的二甘醇单乙醚；以及含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的肉豆蔻醇。

[0075] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的双氯芬酸；含量为40.5％重量/重量-49.5％重量/重量的乙醇；含量为18％重量/重量-22％重量/重量的丙二醇；含量为4.5％重量/重量-5.5％重量/重量的二甘醇单乙醚；含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的肉豆蔻醇；含量为1.25％重量/重量-1.75％重量/重量的羟丙基纤维素；以及水。

[0076] 在一些实施例中，局部用双氯芬酸组合物包含含量为2.7％重量/重量-3.3％重量/重量的双氯芬酸钠；含量为40.5％重量/重量-49.5％重量/重量的乙醇；含量为18％重量/重量-22％重量/重量的丙二醇；含量为4.5％重量/重量-5.5％重量/重量的二甘醇单乙

醚;含量为2.7%重量/重量-3.3%重量/重量的肉豆蔻醇;含量为1.25%重量/重量-1.75%重量/重量的羟丙基纤维素;以及水。

[0077] 在一些实施例中,局部用双氯芬酸组合物包含含量为3.06%重量/重量的双氯芬酸;含量为46.0%重量/重量的乙醇;含量为20%重量/重量的丙二醇;含量为5.0%重量/重量的二甘醇单乙醚;含量为3.0%重量/重量的肉豆蔻醇;以及含量为1.5%重量/重量的羟丙基纤维素;以及水。

[0078] 在一些实施例中,局部用双氯芬酸组合物包含含量为3.06%重量/重量的双氯芬酸钠;含量为46.0%重量/重量的乙醇;含量为20%重量/重量的丙二醇;含量为5.0%重量/重量的二甘醇单乙醚;含量为3.0%重量/重量的肉豆蔻醇;以及含量为1.5%重量/重量的羟丙基纤维素;以及水。

[0079] 该组合物可以制备成适合局部应用于皮肤表面的任何形式,诸如凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、漆剂、贴剂、敷料、或封闭敷裹剂。在一些实施例中,该组合物呈现的形式为适合局部应用于皮肤表面的凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、或漆剂。在一些实施例中,该组合物呈现的形式为适合局部应用于皮肤表面的凝胶。在特定实施例中,该组合物呈现的形式为清澈透明的凝胶。

[0080] 在一些实施例中,该组合物呈现的形式为以下中的至少一种:清澈(透明)配制品、可水洗配制品、触感凉爽的(cool-to-the-touch)配制品、速干配制品、可涂抹配制品、和不油腻配制品。

[0081] 方法/用途

[0082] 本文还提供了使用如本文所述组合物的治疗方法。在特定实施例中,这些方法包括每日一次向有需要的受试者施用如本文所述的组合物,诸如通过将治疗有效量的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物局部应用(施用)于受试者的皮肤。在特定实施例中,该受试者患有肌肉或关节疼痛。在特定实施例中,该受试者患有骨关节炎。在特定实施例中,该受试者已经诊断患有骨关节炎。如本文所述的组合物诸如当配制成凝胶、洗剂、软膏、乳剂、悬浮液、乳膏、脂质体系统、漆剂、喷雾剂、气雾剂、封闭敷裹剂(一些实施例)等时可以直接应用于皮肤,或诸如当配制在贴剂、敷料、封闭敷裹剂(一些实施例)等中时可以间接应用。

[0083] 按照特定实施例,本文提供了用于治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状的方法,这些方法包括每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物。在一些实施例中,该关节是膝部、足部、踝部、手部、腕部、或肘部的关节。在一些实施例中,该关节是髋部、肩或脊柱的关节。在特定实施例中,该关节是膝关节。在其他特定实施例中,该关节是肘部。在其他特定实施例中,该关节是手部关节。在受试者具有不止一个受累关节(诸如,多于一个关节,诸如两个膝关节、一个膝关节和一个肘关节等患有疼痛,包括骨关节炎疼痛)的实施例中,本文所述的方法可以包括如本文所述每日一次向每个关节的受累部位(例如,向两个膝关节、对受累膝关节和肘关节等)施用。

[0084] 每日一次施用的组合物的量可以是任何有效治疗关节疼痛或关节骨关节炎的体征和症状的量。典型量的范围可以来自以下量,这些量提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约30mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量,包括每个关节约30mg至110mg的双氯芬酸的日剂

量,或每个关节约30mg至约110mg的双氯芬酸的日剂量。通常,该量可能取决于正被治疗的关节,其中较小的量在治疗上能有效治疗较小关节(例如,肘关节或手关节、踝关节、足部的关节),而较大的量在治疗上能有效治疗较大的关节(例如,膝关节、髋关节、肩关节)或脊柱的关节。另外地或可替代地,该量可能取决于正被治疗的病症,例如,疼痛的严重程度或骨关节炎的体征和症状。

[0085] 在用于治疗膝关节骨关节炎的体征和症状的一些实施例中,每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节(例如,每个膝关节)约60mg至约100mg,包括约60mg至110mg的双氯芬酸的日剂量,或基于双氯芬酸钠的每个关节(例如,每个膝关节)约60mg至约110mg的双氯芬酸的日剂量,包括基于双氯芬酸钠的约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg(包括90-110mg)、或约110mg(包括110mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个膝关节)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约70mg(包括70mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个膝关节)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约100mg(诸如,90-110mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个膝关节)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约110mg(包括110mg)的双氯芬酸的日剂量。在用于治疗例如髋部、肩、或脊柱的关节的骨关节炎的体征和症状的一些实施例中,每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节(例如,每个髋部、肩、或脊柱的关节)约60mg至约100mg的双氯芬酸的日剂量,包括基于双氯芬酸钠的约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、或约100mg(包括90-110mg)、或约110mg(包括110mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个髋部、肩、或脊柱的关节)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约70mg(包括70mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个髋部、肩、或脊柱的关节)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约100mg(诸如,90-110mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个髋部、肩、或脊柱的关节)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约110mg(包括110mg)的双氯芬酸的日剂量。

[0086] 在用于治疗较小关节(诸如手部、腕部、肘部、足部或踝部的关节)骨关节炎的体征和症状的一些实施例中,每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节(例如,每个手部、腕部、或肘部)约30mg至约70mg的双氯芬酸的日剂量,包括基于双氯芬酸钠的约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、或约70mg的双氯芬酸的日剂量。可替代地,在用于治疗较小关节(诸如手部、腕部、肘部、足部或踝部的关节)骨关节炎的体征和症状的一些实施例中,每个关节每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约100mg的双氯芬酸的日剂量,诸如90-110mg,或基于双氯芬酸钠的每个关节约110mg(包括110mg)的双氯芬酸的日剂量。在一些实施例中,每个关节(例如,每个手部、腕部、肘部、足部或踝部)每日一次的应用提供了基于双氯芬酸钠的每个关节约35mg(包括35mg)的双氯芬酸的日剂量。

[0087] 在如本文所述的每日一次的治疗方法中使用的组合物可以是本文上文或下文实例中所述的任何组合物,或美国专利号9,999,590或美国专利号10,117,829中所述的任何组合物,这些文献的内容通过引用特此并入本文。在一些实施例中,该组合物呈现的形式为适合局部应用于皮肤表面的凝胶。在特定实施例中,该组合物呈现的形式为清澈透明的凝

胶。

[0088] 对于治疗关节骨关节炎的体征和症状而言，每个关节每日应用一次的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物(例如，包含至少2.7％重量/重量或2.7％重量/重量-3.3％重量/重量或约3.0％重量/重量的双氯芬酸)的治疗有效量为约0.75克至约2.5克，或约0.75克至约3.5克。

[0089] 在用于治疗膝关节骨关节炎的体征和症状的一些实施例中，每个关节(例如，每个膝关节)每日应用一次的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约1.5克至约2.5克，或约1.5克至约3.5克组合物，包括约1.5克、约1.6克、约1.7克、约1.8克、约1.9克、约2.0克、约2.1克、约2.2克、约2.3克、约2.4克、约2.5克、约2.6克、约2.7克、约2.8克、约2.9克、约3.0克、约3.1克、约3.2克、约3.3克、约3.4克或约3.5克组合物。在一些实施例中，向膝关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约2.3克组合物。在一些实施例中，向膝关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约3.5克组合物。在用于治疗例如髋部、肩、或脊柱的关节的骨关节炎的体征和症状的一些实施例中，每个关节(例如，每个髋部、肩、或脊柱的关节)每日应用一次的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约1.5克至约2.5克，或约1.5克至约3.5克组合物，包括约1.5克、约1.6克、约1.7克、约1.8克、约1.9克、约2.0克、约2.1克、约2.2克、约2.3克、约2.4克、约2.5克、约2.6克、约2.7克、约2.8克、约2.9克、约3.0克、约3.1克、约3.2克、约3.3克、约3.4克或约3.5克组合物。在一些实施例中，向例如髋部、肩、或脊柱的关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约2.3克组合物。在一些实施例中，向例如髋部、肩、或脊柱的关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约3.5克组合物。

[0090] 在用于治疗较小关节(诸如手部、腕部、肘部、足部或踝部的关节)骨关节炎的体征和症状的一些实施例中，向关节(例如，手部、腕部、或肘部)每日应用一次的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约0.75克至约1.5克组合物，包括约0.75克、约0.8克、约0.9克、约1.0克、约1.1克、约1.2克、约1.3克、约1.4克、或约1.5克组合物。在一些实施例中，向例如手部、腕部、或肘部每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约1.15克组合物。可替代地，在用于治疗较小关节(诸如手部、腕部、肘部、足部或踝部的关节)骨关节炎的体征和症状的一些实施例中，每个关节每日应用一次的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约1.5克至约2.5克组合物，包括约1.5克、约1.6克、约1.7克、约1.8克、约1.9克、约2.0克、约2.1克、约2.2克、约2.3克、约2.4克、或约2.5克组合物。在一些实施例中，向较小关节每日应用一次的局部用双氯芬酸组合物的治疗有效量为约2.3克组合物。

[0091] 在一些实施例中，该组合物从计量剂量分配器应用。例如，呈凝胶、洗剂、乳膏、喷雾剂、气雾剂、软膏、乳剂、悬浮液、脂质体系统、或漆剂的形式的组合物可以从计量剂量分配器应用。在一些实施例中，该计量剂量分配器包括计量剂量泵。在其中该组合物从包括计量剂量泵的计量剂量分配器应用的任何实施例中，治疗有效量(例如，每个关节的日剂量)的局部用双氯芬酸组合物可以通过计量剂量泵的一次或两次或更多次致动，诸如计量剂量泵的一次、两次、三次或更多次致动来提供。在用于治疗膝关节的一些此类实施例中，治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的两次致动提供。在用于治疗膝关节的一些此类实施例中，治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的三次致动提供。

在用于治疗例如髋部、肩、或脊柱的关节的一些此类实施例中，治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的两次致动提供。在用于治疗例如髋部、肩、或脊柱的关节的一些此类实施例中，治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的三次致动提供。在诸如用于治疗较小关节的一些此类实施例中，治疗有效量的局部用双氯芬酸组合物通过计量剂量泵的一次致动提供。在一些实施例中，该组合物呈现的形式为凝胶，并且从计量剂量分配器(诸如包括计量剂量泵的计量剂量分配器)应用，其中治疗有效量(例如，每个关节的日剂量)的局部用双氯芬酸凝胶组合物可以通过计量剂量泵的一次或两次或更多次致动，诸如计量剂量泵的一次、两次、三次或更多次致动，诸如计量剂量泵的一次或两次或三次致动来提供，致动次数取决于接受治疗的关节和/或其病症。

[0092] 在一些实施例中，如本文所披露的每日一次的方法对治疗关节疼痛(包括关节骨关节炎疼痛)是有效的。在一些实施例中，如通过以下所述的用于评估疼痛的一种或多种工具所确定的，如本文所述的每日一次的方法对缓解疼痛(诸如骨关节炎疼痛)是有效的。

[0093] 评估骨关节炎疼痛的主要工具是西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)。参见，例如，Bellamy等人的“Validation study of WOMAC:a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [WOMAC的验证研究:一种用于测量抗风湿药物疗法在髋部或膝关节骨关节炎患者中的临床上重要的患者相关结果的健康状况工具]”,J Rheumatol.[风湿病学杂志]1988;15:1833-1840。可以在治疗前后进行WOMAC评估以评估疼痛的治疗，如下文实例2所示。WOMAC问卷广泛用于骨关节炎治疗的临床试验，并且已经得到广泛验证。表示最严重的骨关节炎症状的最高可能总评分是240分。

[0094] 表1

[0095]

WOMAC 评分	范围(最小值-最大值)
总评分	0 - 240
疼痛子评分	0 - 50
疼痛负重子评分	0 - 30
疼痛非负重子评分	0 - 20

[0096]

僵硬子评分	0 - 20
机能子评分	0 - 170

[0097] WOMAC问卷包含24个问题，涉及不同活动或姿势时所经历的疼痛程度(5个问题＝疼痛子评分)、关节僵硬的程度和时间(2个问题＝僵硬子评分)以及进行日常活动所经历的困难程度(即，身体机能)(17个问题＝机能子分数)。参见例如，图3。

[0098] 本文讨论的所有WOMAC评分(包括子评分)都标准化为0到100分(标准化评分＝(评分/最大可能值)*100)。据报道，WOMAC机能子评分的最小临床重要差异(MCID)为约10分(满

分100)；因此，如本文评估的WOMAC子评分(诸如WOMAC疼痛子评分)的临床重要变化可被认为是10分(满分100)的标准化子评分(例如，原始疼痛子评分为5分(满分50))。在一些实施例中，治疗前受试者在0至100的标准化量表上具有40或更高(≥40)的WOMAC疼痛子评分。在一些实施例中，治疗前受试者在0至100的标准化量表上具有90或更少(≤90)的WOMAC疼痛子评分。在一些实施例中，治疗前受试者在0至100的标准化量表上具有≥40且≤90的WOMAC疼痛子评分。

[0099] 在一些实施例中，如本文所披露的每日一次的方法对缓解疼痛(诸如骨关节炎疼痛)是有效的，如通过以下中的任一项或多项所确定的：(i)与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC疼痛子评分降低；(ii)与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC身体机能子评分降低；(iii)与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC僵硬子评分降低；(iv)与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC疼痛负重子评分降低；(v)与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC疼痛非负重子评分降低；以及(vi)与治疗前相比，治疗后受试者的WOMAC总评分降低。此类结果的实例在下文的实例2中进行了说明。

[0100] 其他评估疼痛(及其缓解)的工具包括EuroQol-5领域问卷(EQ-5D问卷)，它是健康相关生活质量(QoL)的标准化通用测量。该问卷从以下五个方面询问今天的整体健康状况：活动性、自我照顾、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁，每个方面以五个级别(没有问题、轻微问题、中度问题、严重问题和极度严重问题)和受试者自我评价的健康状况视觉模拟量表(VAS)进行测定。在一些实施例中，如本文所披露的每日一次的方法对缓解疼痛是有效的，如通过治疗前后进行的EQ-5D评估，诸如治疗前后进行的EQ-5D VAS评估所确定的。

[0101] 评估疼痛(及其缓解)的另一个工具是工作效率和活动障碍(WPAI)问卷。WPAI是一种患者报告结果(PRO)工具，用于评估因特定疾病导致的效率/缺勤情况。该工具由以下6个问题组成；1个与就业状况有关的问题，以及5个与因所讨论疾病和其他原因导致的效率和错过的工时有关的问题。WPAI结果以障碍百分比表示，其中数字越大表示障碍越大，并且效率越低，即，结果越差。

[0102] 1.目前在职(是/否)

[0103] 2.由于健康问题错过的工时

[0104] 3.由于其他原因错过的工时

[0105] 4.实际工作时间

[0106] 5.工作时受健康程度影响的效率(从0到10的11分制)

[0107] 6.受健康程度影响的日常活动(从0到10的11分制)

[0108] WPAI衍生终点可能包括以下中的一项或多项：错过的工作时间(Q2/(Q2+Q4))；工作时的障碍(Q5/10)；总体工作障碍(Q2/(Q2+Q4)+[(1-(Q2/(Q2+Q4)))x(Q5/10)])；以及活动障碍(Q6/10)。在一些实施例中，如本文所披露的每日一次的方法对缓解疼痛是有效的，如通过治疗前后对任何一个或多个WPAI衍生终点(诸如活动障碍和/或总体工作障碍)进行的WPAI评估所确定的。

[0109] 在一些实施例中，通过上述工具中的任何一种或多种进行的“治疗后”评估在每日一次治疗持续一周、四周、八周、十二周或更长时间后进行。另外地或可替代地，“治疗后”评估是在每日一次治疗持续一周、二周、三周、四周、五周、六周、八周、十周、十二周、十六周、二十四周、三十六周、四十八周、和/或九十六周等后进行。例如，治疗后评估(诸如WOMAC疼

痛子评分评估和/或本文所述的任何其他评估)可以在每日一次治疗持续一段时间(选自1-4周、4-8周、8-12周或更长时间)后进行。

[0110] 在一些实施例中,该方法在缓解疼痛(诸如骨关节炎疼痛)中的有效性至少与每日两次施用相同量的相同局部用双氯芬酸组合物一样有效,诸如可以通过以下来确定:在治疗前后进行上述评估方法(诸如WOMAC疼痛子评分、WOMAC总评分、或任何一个或多个其他WOMAC子评分)中的任何一种或多种,诸如通过与每日两次治疗后报告的任何降低相比的每日一次治疗后受试者的WOMAC疼痛子评分的更大降低、和/或通过EQ-5D和/或WPAI评估。为了评估这种相对功效,每日一次和每日两次的治疗可以在同一受试者或同一受试者池中(例如,在交叉设计中),或在相当的受试者或受试者池中(例如,在随机分配的多臂设计中)进行。在一些实施例中,"治疗后"评估在每日一次治疗持续四周后进行。另外地或可替代地,"治疗后"评估在每日一次治疗持续一周、二周、三周、四周、五周、六周、八周、十周、十二周、十六周、二十四周、三十六周、四十八周和/或九十六周等后进行。

[0111] 每日一次施用可以在一天中的任何时间进行。在一些实施例中,每日一次施用是在早晨,诸如在开始日常活动之前进行。在一些实施例中,每日一次施用是在晚上,诸如在睡觉之前进行。对于包括重复性每日一次施用的治疗方法,每日一次施用可以在每天大约相同的时间,或可以在每天不同的时间进行。在包括重复性每日一次施用的治疗方法的一些实施例中,每日一次施用是在一天中大约相同的时间进行。

[0112] 可以使通过本文披露的每日一次的方法进行的治疗持续受试者需要的时长,诸如持续1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天、1周、2周、3周、4周、5周、或6周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、或6个月、或更长时间,包括9个月、12个月、18个月、24个月、36个月、48个月或更长时间等。如本文所述的每日一次的方法用于治疗慢性病症,诸如骨关节炎,治疗期可以在受试者经历临床上重要的改善(诸如临床上重要的疼痛缓解)后继续。例如,治疗可以持续进行以提供慢性疼痛的持续缓解。

[0113] 在特定实施例中,如本文所披露的局部用双氯芬酸组合物以每日一次的方案用于治疗患有关节(诸如,膝关节、髋膝、肩膝、或脊柱的关节)骨关节炎的受试者,该方案提供了基于双氯芬酸钠的每天每个关节90-110mg剂量的双氯芬酸。例如,如本文所披露的包含2.7%(w/w)至3.3%(w/w)双氯芬酸钠的组合物以提供每天每个关节90-110mg双氯芬酸钠的剂量的量每天应用一次。这样的组合物可以在计量剂量分配器(诸如每次致动分配约1克组合物,诸如每次致动分配1.15克组合物的计量剂量分配器)中提供,并且通过多次泵致动每天一次将组合物应用在受累关节的皮肤表面上来进行每日一次施用,这将提供每天每个关节90-110mg双氯芬酸钠的总治疗应用(诸如三个泵致动)。进一步的应用说明书任选地可以包括以更温和的方式将凝胶涂抹和擦到一个或两个受累膝关节的前侧、内侧和外侧(不是后侧)表面上,应用后至少10分钟内不要用衣服覆盖应用部位,并且在应用后至少4小时内避免淋浴或沐浴。在一个非常特定的说明性实例中,下文实例1表2的具有配方I的局部用双氯芬酸凝胶组合物(或具有相似量的双氯芬酸钠的类似配制品)通过三次致动从计量剂量分配器每日分配一次,该计量剂量分配器每次致动分配约1克组合物,诸如每次致动1.15克组合物,以每日应用一次约105mg(3.45g x 3.06%=105.6mg)剂量的双氯芬酸钠。这些每日一次的方案将有效治疗OA,这是通过本文讨论的一个或多个或所有终点进行评估的。

[0114] 试剂盒

[0115] 还提供了包括一个或多个容器的试剂盒，这些容器包含如本文所述的局部用双氯芬酸组合物。在一些实施例中，该试剂盒包括作为计量剂量分配器的容器，该容器任选地包括计量剂量泵(诸如上文所述的)，该计量剂量泵含有一个或多个每个关节日剂量的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物。在其他实施例中，该试剂盒包括一个或多个容器，每个容器含有单次日剂量(例如，单个关节的日剂量)的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物。在其他实施例中，该试剂盒包括一个或多个容器，每个容器含有多次日剂量(例如，单个关节的多次日剂量、或多个关节的单次日剂量、或多个关节的多次日剂量)的如本文所述的局部用双氯芬酸组合物。

[0116] 如本文所述的试剂盒中提供的组合物可以是如本文上文或下文实例中所述的任何组合物，或美国专利号9,999,590或美国专利号10,117,829中所述的任何组合物，这些文献的内容通过引用特此并入本文。

[0117] 在一些实施例中，该试剂盒进一步包括用于每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的组合物(诸如上文所讨论的任何剂量的双氯芬酸/任何量的组合物)的说明书。在一些实施例中，该试剂盒进一步包括用于每日一次治疗适宜局部治疗的关节骨关节炎的体征和症状的说明书，该每日一次的治疗包括每日一次向有需要的受试者的受累部位局部应用治疗有效量的组合物。当容器是包括计量剂量泵的计量剂量分配器时，说明书可以建议通过计量剂量泵的一次或两次或三次或更多次致动(诸如通过计量剂量泵的一次或两次或三次致动，致动次数取决于接受治疗的关节和/或其病症)来分配治疗有效量(例如，每个关节的日剂量)的局部用双氯芬酸凝胶组合物。说明书可以建议在每天大约相同的时间进行每日一次的治疗。应用说明书可以建议以更温和的方式涂抹和擦凝胶，应用后至少10分钟内不要用衣服覆盖应用部位，并且在应用后至少4小时内避免淋浴或沐浴。

[0118] 实例

[0119] 包括以下特定实例作为本文所述组合物和方法的说明。这些实例绝不旨在限制本披露的范围。对于本披露所属领域的技术人员而言，本披露的其他方面将是显而易见的。

[0120] 实例1

[0121] 如图1中示意性所示制备下文所述的双氯芬酸组合物。工作台规模(10克至1000克批量)，可以在琥珀色玻璃瓶中进行制备，其中通过磁力搅拌或船用螺旋桨进行混合和均质。对于较大批次规模(例如，6kg及以上，例如6kg至10kg、60kg至100kg或600kg-1000kg)，可以在受控环境中、在连续真空和氮气覆盖下于温度控制的情况下并在不锈钢行星式搅拌器中进行制备。

[0122] 示例性双氯芬酸组合物如下表所示。

[0123] 表2

[0124]

	配制品（%重量/重量）								
成分	A	B	C	D	E	F	G	H	I
双氯芬酸钠	3.0	3.0	3.15	3.0	3.0	3.15	3.0	3.0	3.06
无水乙醇	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	40.5	49.5	46.0*
丙二醇	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	18.0	22.0	20
二甘醇单乙醚	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.5	5.5	5
肉豆蔻醇（USP/NF）	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.7	3.3	3
羟丙基纤维素	1.50	1.50	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
焦亚硫酸钠	--	--	--	0.1	0.05	--	--	--	--
没食子酸丙酯	--	--	--	--	0.05	--	--	--	--
净化水	定量至100	定量至100	定量至100	定量至100	定量至100	定量至100	定量至100	定量至100	定量至100

[0125] *以47.9%乙醇96%v/v的形式提供。

[0126] 尽管这些实例包含双氯芬酸钠，但类似的组合物可以用2-(2,6-二氯苯胺)苯乙酸(“双氯芬酸”)或任何其他其药学上可接受的盐来配制。此类组合物可以用与上面列出针对双氯芬酸钠(例如，3.0%重量/重量、3.15%重量/重量或3.06%重量/重量)相同量的2-(2,6-二氯苯胺)苯乙酸或其药学上可接受的盐配制，或考虑到所用形式的分子量，用提供等量双氯芬酸部分的量进行配制。例如，3.0%重量/重量的双氯芬酸钠相当于2.79%重量/重量的双氯芬酸；3.15%重量/重量的双氯芬酸钠相当于2.93%重量/重量的双氯芬酸；以及3.06%重量/重量的双氯芬酸钠相当于2.85%重量/重量的双氯芬酸。

[0127] Voltaren®凝胶1%包含以下成分，含有1.00%重量/重量的双氯芬酸钠。

[0128] 表3

[0129]

Voltaren®凝胶 1%成分
双氯芬酸钠
卡波姆均聚物 C 型
椰油酰基辛酰癸酸酯（Cetiol LC）
异丙醇
芳香剂
矿物油（液体石蜡）
聚氧乙烯 20 十六烷基-十八烷基醚
丙二醇
强铵溶液
净化水

[0130] 实例2

[0131] 研究设计

[0132] 该研究是本文所述的用于治疗膝关节骨关节炎(“OA”)症状的局部用双氯芬酸组合物的多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验。该试验还包括单盲成分，该单盲成分由Voltaren®凝胶1％组成。该试验的目的是评价在28天期间每日一次或两次应用如本文所述的局部用双氯芬酸组合物在一个或两个膝关节中具有放射学和症状性膝关节OA的受试者中的功效、安全性和耐受性。(如果两个膝关节都符合纳入标准，则两个膝关节都可以接受治疗，但在整个研究过程中选择一个膝关节作为“目标”膝关节。)主要目标是评价疼痛强度的变化，如通过目标膝关节的WOMAC疼痛子评分进行评估。共有444名受试者以3:3:3:2的比例随机分配，其中三个双盲治疗组各有121名受试者，并且单盲治疗组有81名受试者。

[0133] 试验由3个阶段组成：如图2所示，筛选期长达21天，治疗期28天，并且随访期14天。

[0134] 主要纳入标准是膝关节股胫骨关节炎(如通过临床和影像学标准(例如，Kellgren-Lawrence放射学严重程度为1-3)所确定的)以及筛选时WOMAC疼痛子评分(5个问题)≥40且≤90(满分100)(意向治疗，或“ITT”组)。将这些受试者随机分配以应用如本文所述的局部用双氯芬酸凝胶组合物，每日一次(QD)，即早上使用2.3g如本文所述的“活性”局部用双氯芬酸凝胶组合物，并且晚上使用安慰剂，或者每日两次(BID)，即早上和晚上使用2.3g如本文所述的“活性”局部用双氯芬酸凝胶组合物，或每日两次使用安慰剂，均在每个OA膝关节使用，以双盲方式持续28天时间段；或以单盲方式每日四次(QID)应用4g的Voltaren®凝胶1％，用于探索性比较。

[0135] 主要终点是目标膝关节WOMAC疼痛子评分中受试者报告的疼痛相对于基线(治疗前相比于治疗后)的变化。次要终点包括WOMAC机能和僵硬子评分、WOMAC疼痛负重子评分、WOMAC疼痛非负重子评分、WOMAC总疼痛评分、EuroQol-5领域问卷(EQ5D)VAS评分、和工作效率以及活动障碍(WPAI)评分。安全终点包括不良反应(AE)的性质、发生率和严重程度；实验

室安全参数、生命体征、12导联心电图参数、和体重的变化;以及应用部位皮肤反应的性质、发生率和严重程度。

[0136] 如上所述,选择标准包括筛选时WOMAC疼痛子评分≥40。然而,筛选可在基线访视前最多3周进行。据观察,一些受试者虽然在筛选时符合疼痛标准,但在基线访视时的WOMAC疼痛子评分低于20。因为这可能会限制他们在试验期间潜在改善的幅度,所以对基线时(第0周)WOMAC标准化疼痛子评分≥40(满分100)的受试者进行了事后子组分析。

[0137] WOMAC问卷

[0138] 通过自我执行的24个问题WOMAC问卷3.1版本(参见图3)在治疗前后进行的WOMAC评估用于确定第4周(治疗4周后)目标膝关节方面相对于基线的变化。每个问题都采用11分数字评分量表(从0到10)进行评分,其中数字越高表示进行日常活动时疼痛、僵硬或困难越大。如上所述,表示最严重OA症状的最高可能WOMAC总评分是240分。如上所述,为了方便和易于解释,将所有评分(包括子评分)均标准化为0到100分进行数据分析。据报道,WOMAC机能子评分的最小临床重要差异(MCID)为约10分(满分100)。因此,如上所述,如本文评估的WOMAC疼痛子评分(5个问题)的临床重要变化被定义为5分(满分50)(标准化量表上的10分(满分100))。

[0139] 如上所述,WOMAC疼痛子评分(问题1至5)的变化被用作主要终点,而次要终点包括WOMAC总评分、WOMAC身体机能和僵硬子评分、WOMAC疼痛负重子评分和WOMAC疼痛非负重子评分在第4周相对于基线的变化。

[0140] EuroQol-5领域问卷

[0141] 作为另一个次要终点,在第4周(治疗4周后)评估了如通过EQ-5D问卷评估的生活质量(QoL)相对于基线的变化。受试者自我评价的健康状况视觉模拟量表(VAS)从0到100进行评分,其中0对应于“您能想象的最差健康状况”,并且100对应于“您能想象的最佳健康状况”。在基线(第2次访视)、第3周(第5次访视)和第4周(第6次访视)(治疗4周后)评估EQ-5D。

[0142] 工作效率活动障碍量表

[0143] 作为另一个次要终点,在第4周(治疗4周后)通过WPAI问卷评估了工作效率和活动相对于基线的变化。WPAI结果以障碍百分比表示,其中数字越大表示障碍越大,并且效率越低,即,结果越差。在基线(第2次访视)和第1周(第3次访视)、第2周(第4次访视)和第4周(第6次访视)(治疗后4周)评估WPAI。

[0144] 试验产品和给药

[0145] 如上所述,该研究使用如本文所述的局部用双氯芬酸组合物,即上文实例1表2的具有配方I的局部用双氯芬酸凝胶组合物(下文称为“双氯芬酸凝胶”)。该组合物是完全均匀、透明且非染色的水醇凝胶,含有3.06%的双氯芬酸钠。安慰剂是视觉上相同的凝胶组合物,具有除了双氯芬酸钠以外相同的成分。两者均以87克计量剂量分配器提供,该计量剂量分配器每次致动分配1.15克凝胶。可商购的Voltaren®凝胶1%源自美国市场,装在100g管中。

[0146] 分配到双盲治疗臂的受试者(评估每日一次或两次使用如本文所述的局部用双氯芬酸凝胶组合物相比于安慰剂的治疗)被指示为每天早上和晚上大约在相同时间将两次泵致动的凝胶(2×1.15克=2.3克)应用到一个或多个受累膝关节的皮肤表面。(早上和晚上应用之间的时间大约为10-12小时,例如,上午7点和下午5点)在访视日,不能在访视前的早

晨应用凝胶。进一步的应用说明书包括以更温和的方式将凝胶涂抹和擦到一个或多个受累膝关节的前侧、内侧和外侧(不是后侧)表面上,应用后至少10分钟内不要用衣服覆盖应用部位,并且在应用后至少4小时内避免淋浴或沐浴。因此,每个治疗应用向每个膝关节应用70mg双氯芬酸钠,使得每日一次治疗组的受试者每日应用70mg双氯芬酸钠(2.3g x 3.06%=70mg),而每日两次治疗组中的受试者每日应用140mg双氯芬酸钠。

[0147] 对于分配至使用Voltaren®凝胶1%治疗的受试者,遵循批准的产品标签,使得每个受试者都被指示在白天期间使用治疗试剂盒中随附的剂量卡将4克凝胶共四次直接应用在一个或多个受累膝关节的皮肤表面。应用凝胶的时间点分布在全天并包括早晨(例如,上午7点)、中午(例如,上午12点)、晚上(例如,下午5点)和睡前(例如,下午10点),每次应用间隔大约5小时。在访视日,不能在访视前的早晨应用凝胶。因此,接受Voltaren®凝胶1%治疗的受试者,每日每个受累膝关节应用16mg的双氯芬酸钠。

[0148] 共有444名受试者被随机分配。表4中示出了受试者分布和主要基线特征。

[0149] 表4:受试者分布和基线特征

[0150]

		双氯芬酸凝胶 BID (N = 120)	双氯芬酸凝胶 QD (N = 120)	安慰剂 (N = 120)	Voltaren® 1% (N = 78)	合计 (N = 438)
已完成[1] (n%)		114 (94.2)	109 (90.1)	108 (89.3)	70 (86.4)	401 (90.3)
已中止[1] (n%)		7 (5.8)	12 (9.9)	13 (10.7)	11 (13.6)	43 (9.7)
平均年龄,岁 (SD)		63.3 (10.5)	64.4 (9.3)	63.2 (9.3)	65.5 (8.9)	64.0 (9.6)
女性,%		68.3	68.3	64.2	65.4	66.7
种族,%	白人	95.0	98.3	95.0	94.9	95.9
	黑人或非裔美国人	5.0	0.8	3.3	3.8	3.2
	亚洲或太平洋岛民	0	0.8	1.7	1.3	0.9
平均 BMI (SD)		30.6 (5.0)	31.1 (5.1)	31.2 (5.3)	31.0 (5.4)	31.0 (5.2)
筛选时平均 WOMAC[2] 疼痛子评分、目标膝关节、SD		56.4 (12.18)	54.8(10.52)	54.4 (9.60)	54.8 (10.38)	55.2 (10.74)

[0151]

		双氯芬酸凝胶 BID (N = 120)	双氯芬酸凝胶 QD (N = 120)	安慰剂 (N = 120)	Voltaren® 1% (N = 78)	合计 (N = 438)
单侧膝关节 OA，%		68.3	63.3	66.7	74.4	67.6
双侧膝关节 OA，%		31.7	36.7	33.3	25.6	32.4
筛选时目标膝关节的 Kellgren-Lawrence（KL）评分，%	KL 1	19.2	14.2	20.0	10.3	16.4
	KL 2	35.8	29.2	35.8	30.8	33.1
	KL 3	45.0	56.7	43.3	59.0	50.2

[0152] [1]数字用于意向治疗(ITT)组，即随机分配和治疗的444名受试者。此表中的其他数据是针对不包括6名随机分配的受试者(1名来自双氯芬酸凝胶QD组、1名来自双氯芬酸凝胶BD组、1名来自安慰剂组和3名来自Voltaren®组)的改良意向治疗(mITT)组，这6名随机分配的受试者由于缺少基线后WOMAC数据，未对其结果进行分析。

[0153] [2]在0-100的标准化量表中进行报告

[0154] 主要终点

[0155] 对于所有mITT受试者，在所有组中，基线处平均标准化WOMAC疼痛子评分为约52-53，其中评分范围从双氯芬酸凝胶BID组的最小值8至双氯芬酸凝胶QD组的最大值86。观察到的标准化WOMAC疼痛子评分从基线到第4周的平均变化范围为从安慰剂组的大约-23至双氯芬酸凝胶BID组的-27和双氯芬酸凝胶QD组的-28，其中降低的评分代表对疼痛的改善。结果示于图4、表5和表6中，总结了WOMAC疼痛子评分从基线到第4周的变化。这些结果表明，双氯芬酸凝胶QD(每日一次)治疗组相比于安慰剂具有最显著的治疗效果(统计学上显著)。

[0156] 表5:WOMAC疼痛子评分的基线变化

[0157]

	双氯芬酸凝胶 BID（N = 121）n（%）	双氯芬酸凝胶 QD（N = 121）n（%）	安慰剂（N = 121）n（%）	Voltaren® 1%（N = 81）n（%）
基线评分				
平均值（SD）	53.0（13.7）	52.6（12.7）	52.1（12.3）	53.5（13.8）
中位数	50.0	50.0	52.0	52.0
第 1 周变化				
平均值（SD）	-19.1（17.1）	-20.9（17.0）	-15.6（15.5）	-19.7（17.5）
中位数	-17.0	-20.0	-15.0	-18.0
第 2 周变化				
平均值（SD）	-21.1（18.3）	-24.7（17.5）	-19.1（16.7）	-20.1（17.9）
中位数	-21.0	-26.0	-18.0	-18.0
第 3 周变化				
平均值（SD）	-22.8（18.5）	-24.8（19.1）	-20.9（18.5）	-23.8（17.0）
中位数	-24.0	-26.0	-20.0	-24.0
第 4 周变化				
平均值（SD）	-26.9（19.2）	-28.0（19.6）	-22.9（18.3）	-26.7（17.2）
中位数	-26.0	-28.0	-22.0	-24.0

[0158] 表6:WOMAC疼痛子评分治疗比较

[0159]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-3.76	[-8.21，0.68]	0.0969

[0160]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-4.61	[-9.09，-0.12]	0.0440
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	0.84	[-3.60，5.28]	0.7098
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	-0.74	[-5.70，4.23]	0.7709
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-1.52	[-6.52，3.49]	0.5525
Voltaren®凝胶 1%相比于安慰剂	-3.07	[-8.08，1.94]	0.2292

[0161] 对于筛选和基线处WOMAC评分≥40(满分100)的受试者子群(事后分析子组)，所有治疗组基线处平均标准化WOMAC疼痛子评分为约55-56。所有组的WOMAC疼痛子评分从基线到第4周均有所改善，其中平均变化为约-24至-30。双氯芬酸凝胶组(QD和BID)的标准化WOMAC疼痛子评分从基线到第4周的平均变化在统计学上显著大于安慰剂，如图5和表7所示。

[0162] 表7：对于在筛选和基线处WOMAC评分≥40(满分100)的事后分析子组的WOMAC疼痛子评分治疗比较

[0163]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-5.35	[-10.16，-0.54]	0.0292
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-5.84	[-10.71，-0.97]	0.0189
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	0.49	[-4.30，5.27]	0.8410

[0164]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	-0.92	[-6.32，4.47]	0.7366
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-1.38	[-6.84，4.08]	0.6193
Voltaren®凝胶 1%相比于安慰剂	-4.47	[-9.95，1.01]	0.1096

[0165] 图6和表8总结了所有mITT受试者在治疗第一周期间和治疗第一周之后的WOMAC疼痛子评分相对于基线的变化。这些结果表明，在治疗第一周后，双氯芬酸凝胶QD(每日一次)组和安慰剂组之间存在统计学上显著的差异。

[0166] 表8:WOMAC疼痛子评分治疗比较治疗第一周后

[0167]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-3.19	[-7.31，0.92]	0.1279
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-4.70	[-8.82，-0.58]	0.0255
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	1.51	[-2.60，5.61]	0.4718
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	0.37	[-4.28，5.03]	0.8751
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-1.13	[-5.80，3.54]	0.6340
Voltaren®凝胶 1%相比于安慰剂	-3.57	[-8.24，1.11]	0.1344

[0168] 次要终点

[0169] 表9总结了所有mITT受试者的WOMAC总评分在第4周(治疗4周后)相对于基线的变化。在所有治疗组中，基线处的标准化平均WOMAC总评分为约50-52，并且观察到从基线到第4周的平均变化在-22至-24的范围内，这表明有所改善。这些结果表明，双氯芬酸凝胶QD(每日一次)和BID(每日两次)组的基线变化大于安慰剂组的基线变化。

[0170] 表9:WOMAC总评分治疗比较

[0171]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-3.58	[-7.58；0.42]	0.0789
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-2.75	[-6.78；1.28]	0.1802
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	-0.83	[-4.83；3.17]	0.6837
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	-0.88	[-5.34，3.58]	0.6990
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-0.02	[-4.51，4.48]	0.9938
Voltaren®1%相比于安慰剂	-2.72	[-7.22，1.77]	0.2345

[0172] 图7和表10总结了第4周(治疗4周后)WOMAC机能子评分相对于基线的变化。在所有治疗组中，基线处的标准化平均WOMAC机能子评分为约49-51，并且观察到从基线到第4周的平均变化在-21至-24的范围内，这表明有所改善。这些结果表明，双氯芬酸凝胶QD(每日一次)和BID(每日两次)组的基线变化大于安慰剂组的基线变化。

[0173] 表10:WOMAC机能子评分治疗比较

[0174]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-3.50	[-7.57；0.57]	0.0921
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-2.36	[-6.46；1.74]	0.2593
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	-1.14	[-5.21；2.93]	0.5834
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren 1%	-0.93	[-5.47，3.61]	0.6867
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren 1%	0.24	[-4.33，4.82]	0.9164
Voltaren®1%相比于安慰剂	-2.58	[-7.16，1.99]	0.2676

[0175] 表11总结了WOMAC僵硬子评分从基线到第4周(治疗4周后)的变化。在所有治疗组中,基线处的标准化平均WOMAC僵硬子评分为约50-53,并且观察到从基线到第4周的平均变化在-21至-24的范围内。这些结果表明,两个双氯芬酸凝胶组(QD和BID)的基线变化大于安慰剂组的基线变化。

[0176] 表11:WOMAC僵硬子评分治疗比较

[0177]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-2.52	[-7.16; 2.11]	0.2854
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-2.70	[-7.38; 1.97]	0.2567
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	0.18	[-4.45; 4.81]	0.9394

[0178]

双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	-0.67	[-5.89, 4.55]	0.8011
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-0.80	[-6.07, 4.46]	0.7642
Voltaren®1%相比于安慰剂	-1.87	[-7.14, 3.39]	0.4848

[0179] 表12总结了WOMAC疼痛负重子评分从基线到第4周(治疗4周后)的变化。在所有治疗组中,基线处的标准化平均WOMAC疼痛负重子评分为约56-57(略高于总体疼痛子评分)。观察到的从基线到第4周的平均变化范围为从安慰剂组中的大约-23至两个双氯芬酸凝胶组中的大约-28。这些结果表明,两个双氯芬酸凝胶组(QD和BID)的基线变化大于安慰剂组的基线变化,其中双氯芬酸凝胶QD(每日一次)的差异具有统计学意义。

[0180] 表12:WOMAC疼痛负重子评分治疗比较

[0181]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-4.38	[-9.14；0.38]	0.0710
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-5.03	[-9.83；-0.24]	0.0396
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	0.65	[-4.10；5.40]	0.7877
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	-0.57	[-5.88，4.75]	0.8341
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-1.15	[-6.51，4.22]	0.6748
Voltaren 1%®相比于安慰剂	-3.86	[-9.23，1.51]	0.1583

[0182] 表13总结了WOMAC疼痛非负重子评分从基线到第4周(治疗4周后)的变化。在所有治疗组中,基线处的标准化平均WOMAC疼痛非负重子评分为约46(略低于总体疼痛子评分)。观察到的从基线到第4周的平均变化范围为从安慰剂组中的大约-23至双氯芬酸凝胶QD(每日一次)组中的-28。这些结果表明,两个双氯芬酸凝胶组(QD和BID)的基线变化大于安慰剂组的基线变化。

[0183] 表13:WOMAC疼痛非负重子评分治疗比较

[0184]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-2.72	[-7.32； 1.88]	0.2460
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-3.96	[-8.60； 0.68]	0.0944
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	1.24	[-3.35； 5.83]	0.5961
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren®1%	-1.00	[-6.15， 4.14]	0.7014
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-2.20	[-7.39， 2.99]	0.4054
Voltaren®1%相比于安慰剂	-1.74	[-6.93， 3.44]	0.5094

[0185] 表14总结了ED-5D总体生活质量从基线到第4周(治疗4周后)的变化。在所有治疗组中,基线平均VAS评分在大约64至67之间(满分100),其中更高的分数代表更好的健康状况。在所有治疗组中VAS评分从基线到第4周均有所改善,其中观察到的评分平均增加约11-12。

[0186] 表14:ED-5D总体生活质量治疗比较

[0187]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	4.70	[0.55，8.85]	0.0264
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	3.43	[-0.74，7.60]	0.1072
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	1.27	[-2.86，5.41]	0.5459
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren® 1%	1.25	[-3.43，5.93]	0.6014
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren® 1%	-0.06	[-4.77，4.65]	0.9812
Voltaren®1%相比于安慰剂	3.44	[-1.27，8.14]	0.1518

[0188] 表15总结了从基线到第4周(治疗4周后)的WPAI％活动障碍。在基线处，由于健康问题，所有组的平均日常活动障碍为近50％。在第4周，所有治疗组中的平均活动障碍％显著降低了大约14％-20％。这些结果表明，双氯芬酸凝胶QD(每日一次)组和安慰剂之间存在统计学上显著的差异。

[0189] 表15:WPAI％活动障碍治疗比较

[0190]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-4.72	[-10.00，0.55]	0.0790
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-7.39	[-12.69，-2.08]	0.0064
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	2.66	[-2.59，7.92]	0.3202

[0191]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren®1%	-3.23	[-9.03, 2.57]	0.2750
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren®1%	-5.89	[-11.72, -0.05]	0.0479
Voltaren®1%相比于安慰剂	-1.51	[-7.35, 4.33]	0.6120

[0192] 表16总结了从基线到第4周(治疗4周后)的WPAI％总体工作障碍。在基线处，由于健康问题，所有组都有一定程度的总体工作障碍。在第4周，所有治疗组中的总体工作障碍％均有所降低。这些结果表明，双氯芬酸凝胶QD(每日一次)组和安慰剂之间存在统计学上显著的差异。

[0193] 表16:WPAI％总体工作障碍治疗比较

[0194]

治疗比较	治疗差异	[95% CI]	p 值
双氯芬酸凝胶 BID 相比于安慰剂	-5.20	[-15.17, 4.77]	0.3054
双氯芬酸凝胶 QD 相比于安慰剂	-10.44	[-20.84, -0.04]	0.0492
双氯芬酸凝胶 BID 相比于双氯芬酸凝胶 QD	5.24	[-4.20, 14.68]	0.2752
双氯芬酸凝胶 BID 相比于 Voltaren®1%	-4.75	[-15.68, 6.19]	0.3933
双氯芬酸凝胶 QD 相比于 Voltaren®1%	-9.88	[-21.17, 1.41]	0.0860
Voltaren®1%相比于安慰剂	-0.48	[-12.18, 11.21]	0.9352

[0195] 双氯芬酸暴露

[0196] 表17总结了第2周和第4周的双氯芬酸血浆浓度数据。几何平均双氯芬酸浓度在双氯芬酸凝胶QD(每日一次)组中为最低，在Voltaren凝胶1％组中为中等，以及在双氯芬酸凝胶BID(每日两次)组中为最高。在三个活性治疗组中，几何平均双氯芬酸血浆浓度在第4周时略低于第2周。在第2周和第4周，与双氯芬酸凝胶QD组相比，双氯芬酸凝胶BID组的双氯芬酸浓度在统计学上显著更高。在第2周，但不是在第4周，双氯芬酸凝胶QD组中的血浆浓度低于Voltaren凝胶1％组中的血浆浓度。这些结果表明，与其他治疗方案相比，用如本文所述

的双氯芬酸组合物每日一次治疗导致对双氯芬酸的全身暴露更少。

[0197] 表17:双氯芬酸血浆浓度

[0198]

双氯芬酸血浆浓度（ng/mL）		双氯芬酸凝胶 BID（n = 120）	双氯芬酸凝胶 QD（n = 121）	安慰剂（n = 120）	Voltaren® 1%（n = 78）
第 2 周	n	112	114	111	73
	平均值（SD）	13.8（12.7）	7.8（6.2）*	0.7（2.8）	10.6（7.4）
	中位数	10.8	6.0	0.1	10.2
	几何平均值（CV（%））	9.2（154.2）	5.5（115.2）*	0.1（144.1）	7.8（122.8）
	n	110	110	104	72
第 4 周	平均值（SD）	13.4（10.6）	7.5（5.8）**	2.2（18.0）	10.8（8.8）
	中位数	11.9	6.5	0.1	9.0
	几何平均值（CV（%））	8.8（171.7）	5.3（120.0）**	0.1（177.1）	6.8（184.3）

[0199] CV,变量系数

[0200] 作为参考,Voltaren®片剂每日3x 50mg的Cmax＝2270ng/mL

[0201] *相比于双氯芬酸凝胶BID(p<0.001)并且相比于Voltaren®1%(p<0.05)具有统计学意义;

[0202] **相比于双氯芬酸凝胶BID(p<0.001)具有统计学意义

[0203] 其他安全性和耐受性参数的评估是有利的,因为在所有治疗中导致治疗中止的不良事件的频率同样较低(范围在2.8%至6.6%之间)。最常见的治疗期间出现的不良事件是应用部位干燥,其中双氯芬酸凝胶QD的发生频率为10.7%,双氯芬酸凝胶BID的发生频率为14.9%,媒介物的发生频率为13.2%,以及Voltaren®凝胶1%的发生频率为6.2%;以及应用部位红斑,其中双氯芬酸凝胶QD的发生频率为12.4%,双氯芬酸凝胶BID的发生频率为9.1%,媒介物的发生频率为33.1%,以及Voltaren®凝胶1%的发生频率为4.9%,这表明媒介物有轻微的刺激作用,而双氯芬酸可能会降低这种刺激作用。试验期间未报告严重不良事件。

[0204] 结论

[0205] 结果显示,在以上讨论的每个终点中,每日一次用如本文所述的局部用双氯芬酸组合物治疗优于安慰剂。此外,在治疗疼痛方面,每日一次用如本文所述的局部用双氯芬酸组合物治疗在统计学上显著比安慰剂更好,如通过以下所评估的:从基线到第4周的WOMAC疼痛子评分变化(图4,表5);对于筛选和基线处WOMAC疼痛子评分≥40的子群(事后子组),WOMAC疼痛子评分从基线到第4周的变化(图5,表7);治疗第一周期间和治疗第一周后相对于基线的WOMAC疼痛子评分(分别为图6和表8);WOMAC疼痛负重子评分从基线到第4周的变

化(表12);从基线到第4周的WPAI％活动障碍(表15);以及从基线到第4周的WPAI％总体工作障碍(表16)。

[0206] 结果还表明,每日一次与每日两次用如本文所述相同的局部用双氯芬酸组合物治疗之间没有统计学上显著的差异,这表明每日一次用如本文所述的局部用双氯芬酸组合物治疗至少与每日两次用相同的局部用双氯芬酸组合物治疗一样有效。

[0207] 总体来看,这些结果表明,每日一次用如本文所述的局部用双氯芬酸组合物治疗提供了对骨关节炎膝关节疼痛的有效治疗,其中对双氯芬酸的全身暴露比其他治疗方案更少,并且具有良好的耐受性和安全特性。结果表明,本文所述的每日一次的治疗方法是安全和有效的,并且令人惊讶地表明它们至少与每日两次用相同的局部用双氯芬酸组合物治疗一样有效(例如,当通过WOMAC疼痛子评分进行评估时),即使与每日两次的治疗相比,每日一次的治疗涉及施用双氯芬酸日剂量的一半,并导致对双氯芬酸的全身性暴露低得多,如表17所示。

[0208] 实例3

[0209] 如上文实例1表2的配方I中所披露的局部用双氯芬酸组合物按照以下方案用于治疗患有一个膝关节或两个膝关节的膝关节骨关节炎的受试者,该方案提供了基于双氯芬酸钠的每日一次每个膝关节90-110mg剂量的双氯芬酸。特别地,实例1表2的具有配方I的局部用双氯芬酸凝胶组合物通过三次泵致动从如实例2中使用的计量剂量分配器(其每次致动分配1.15g组合物)每日分配一次,以每日应用一次约105mg(3.45g x3.06％＝105.6mg)剂量的双氯芬酸钠。进一步的应用说明书可以包括以更温和的方式将凝胶涂抹和擦到一个或多个受累膝关节的前侧、内侧和外侧(不是后侧)表面上,应用后至少10分钟内不要用衣服覆盖应用部位,并且在应用后至少4小时内避免淋浴或沐浴。该每日一次的方案将有效治疗OA,这是通过上文讨论的一个或多个或所有终点进行评估的。

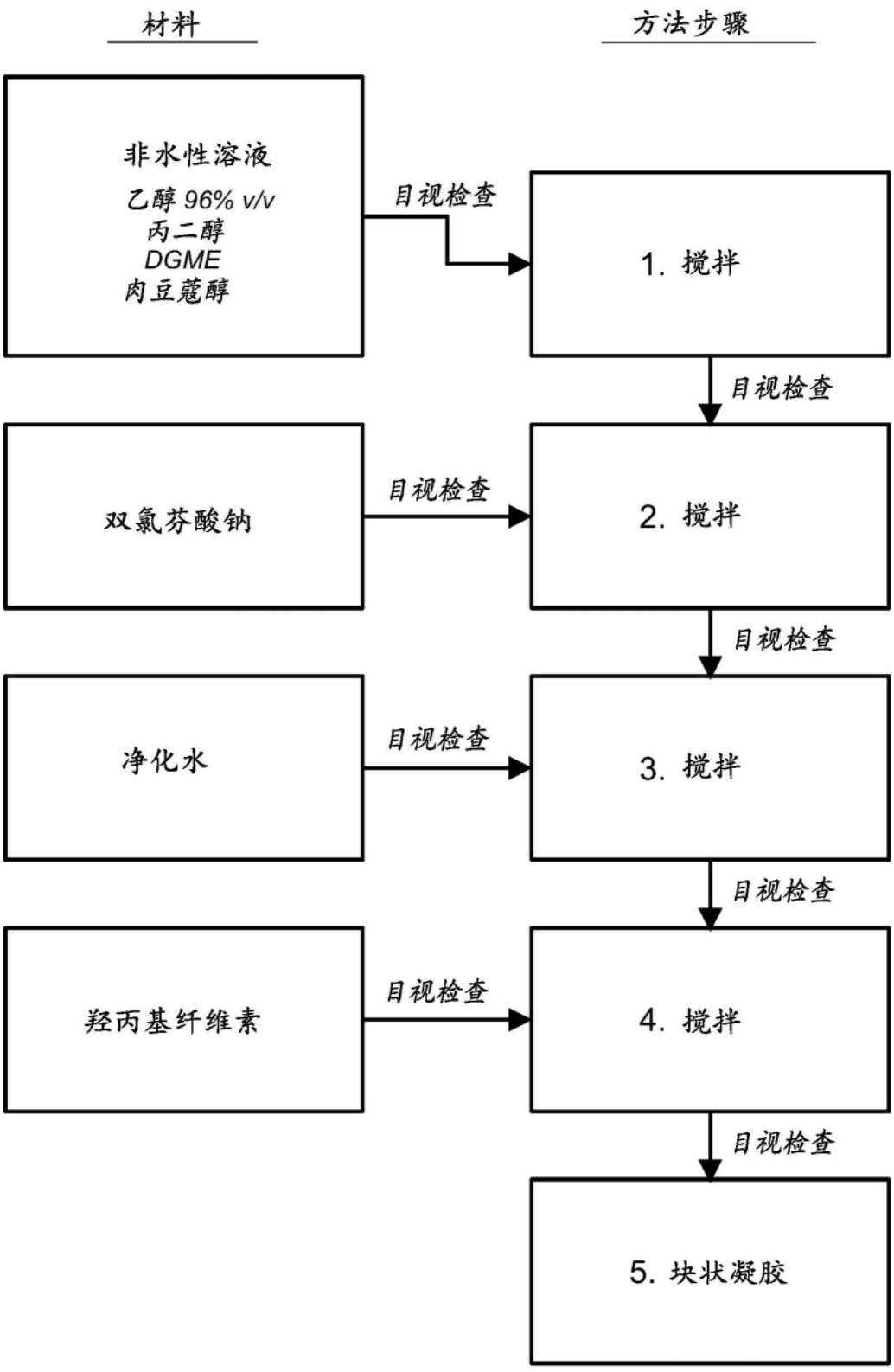

材料
方法步骤
非水性溶液
乙醇 96% v/v
丙二醇
DGME
肉豆蔻醇
目视检查
1. 搅拌
目视检查
双氯芬酸钠
目视检查
2. 搅拌
目视检查
净化水
目视检查
3. 搅拌
目视检查
羟丙基纤维素
目视检查
4. 搅拌
目视检查
5. 块状凝胶

图1

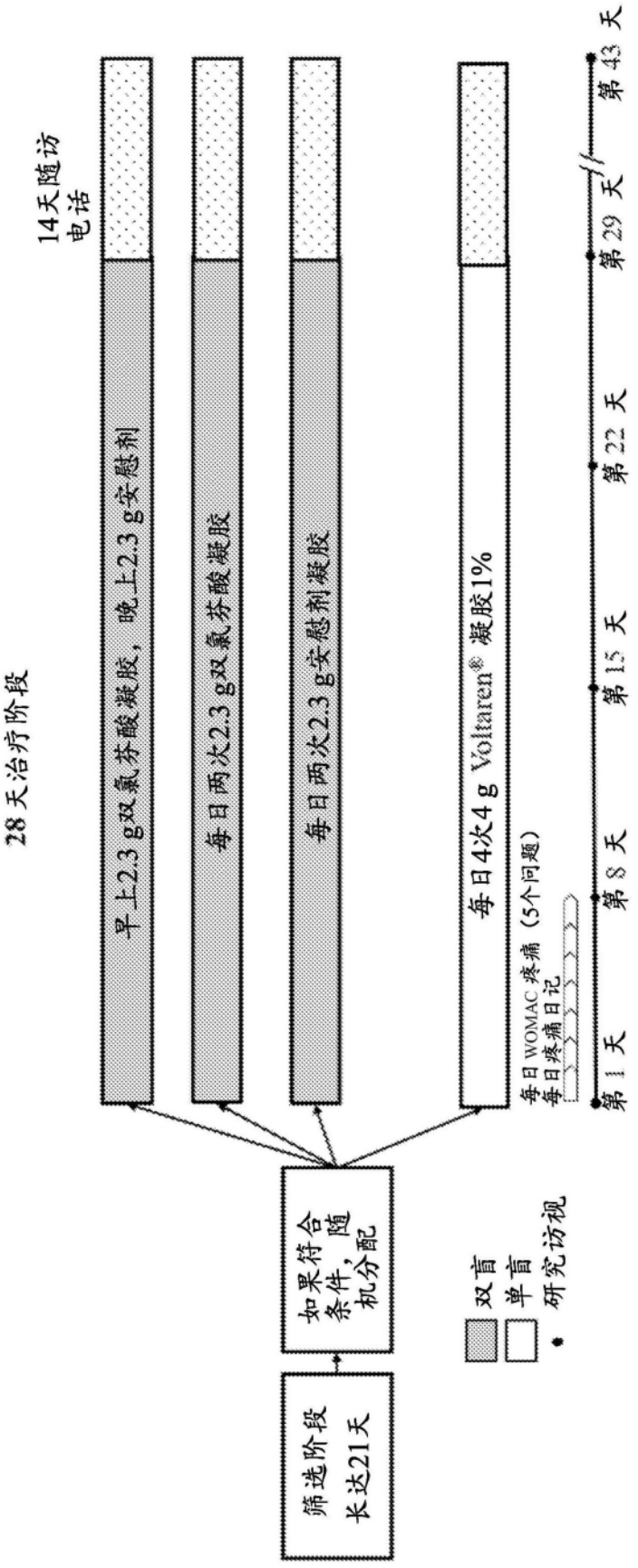

28天治疗阶段
14天随访
电话
早上2.3 g双氯芬酸凝胶，晚上2.3 g安慰剂
每日两次2.3 g双氯芬酸凝胶
每日两次2.3 g安慰剂凝胶
每日4次4 g Voltaren® 凝胶1%
每日WOMAC疼痛（5个问题）
每日疼痛日记
第1天
第8天
第15天
第22天
第29天
第43天
筛选阶段
长达21天
如果符合
条件，随
机分配
双盲
单盲
研究访视

图2

西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（WOMAC）

姓名_____ 出生日期_____今天的日期_____

身高____英尺____英寸 体重_____磅

说明：请根据以下难度等级对每个类别的活动进行定级：
0＝无 ，1＝轻微 2＝中等 ，3＝非常 4＝非常严重，为每项活动圈出一个数字

疼痛	1.走路	0 1 2 3 4
	2.爬楼梯	0 1 2 3 4
	3.夜间活动	0 1 2 3 4
	4.休息	0 1 2 3 4
	5.负重	0 1 2 3 4
僵硬	1.早上出现僵硬	0 1 2 3 4
	2.当天晚些时候出现僵硬	0 1 2 3 4
身体机能	1.下楼梯	0 1 2 3 4
	2.上楼梯	0 1 2 3 4
	3.从坐姿起来	0 1 2 3 4
	4.站立	0 1 2 3 4
	5.弯腰	0 1 2 3 4
	6.在平坦的表面行走	0 1 2 3 4
	7.上/下车	0 1 2 3 4
	8.去购物	0 1 2 3 4
	9.穿袜子	0 1 2 3 4
	10.躺在床上	0 1 2 3 4
	11.脱袜子	0 1 2 3 4
	12.从床上起来	0 1 2 3 4
	13.进/出浴室	0 1 2 3 4
	14.坐	0 1 2 3 4
	15.进出卫生间	0 1 2 3 4
	16.繁重的家务	0 1 2 3 4
	17.轻松的家务	0 1 2 3 4

总评分：_____/96＝_____%

图3

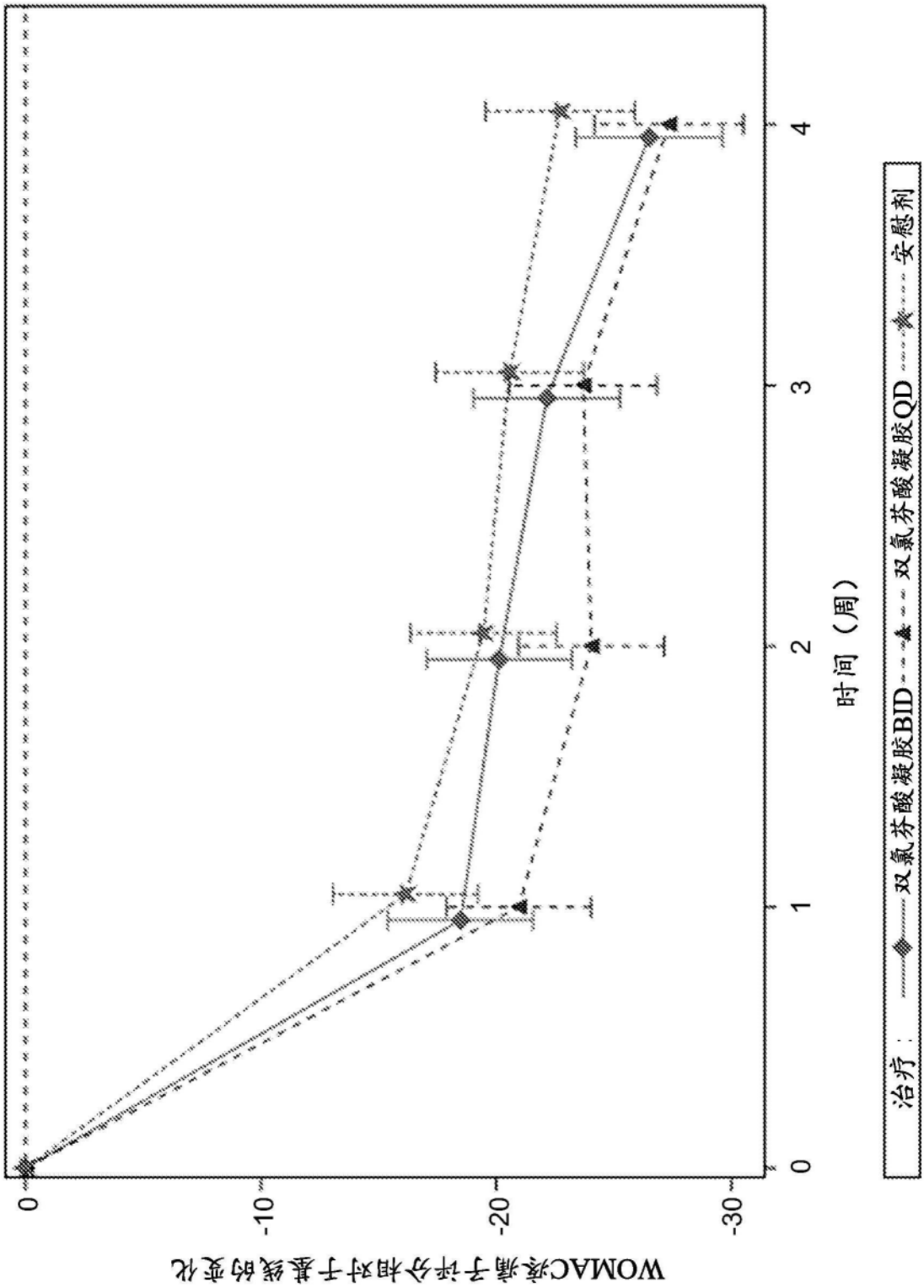

WOMAC疼痛子评分相对于基线的变化
0
-10
-20
-30
0
1
2
3
4
时间（周）
治疗：
双氯芬酸凝胶BID
双氯芬酸凝胶QD
安慰剂

图4

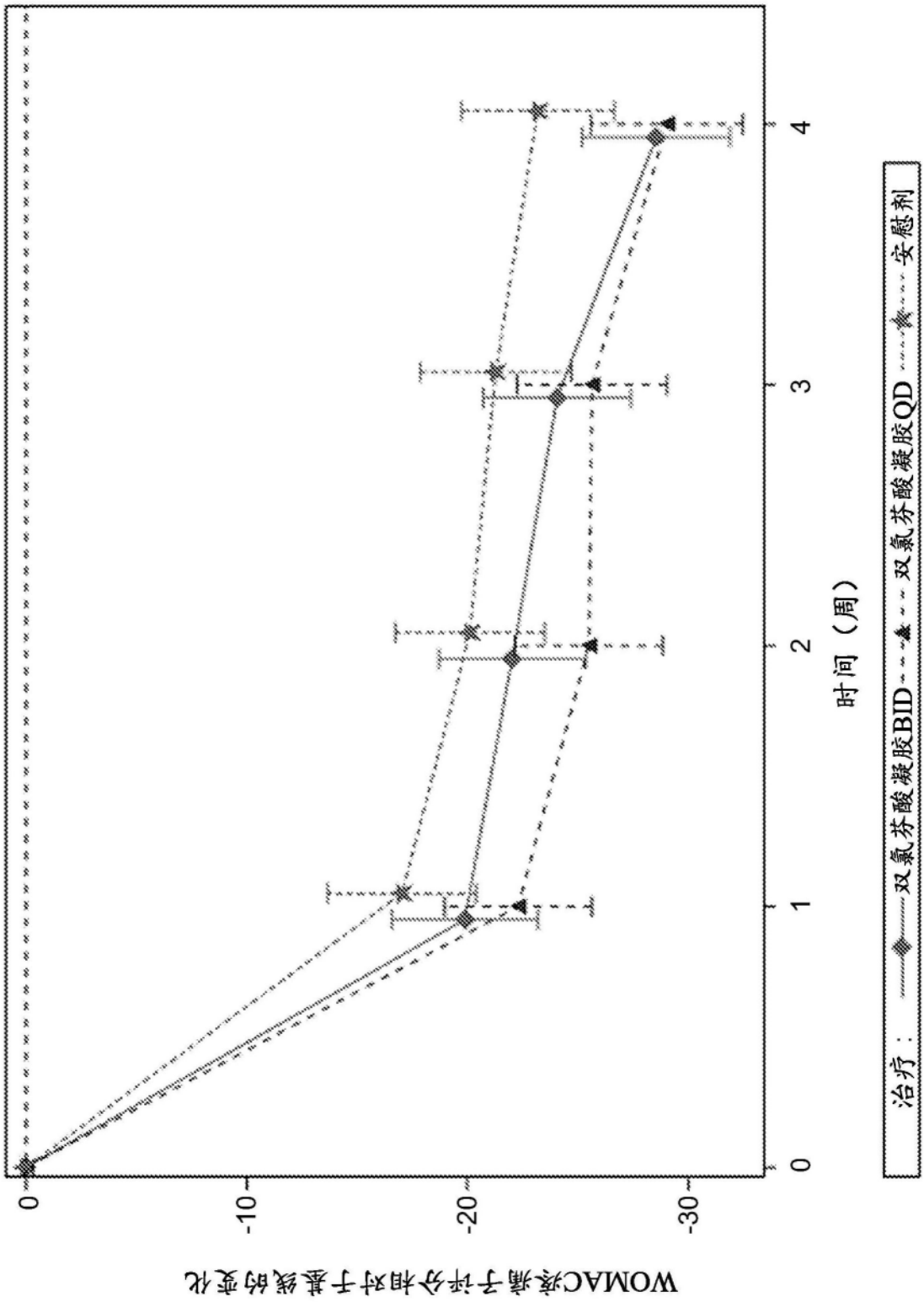

WOMAC疼痛子评分相对于基线的变化
0
-10
-20
-30
0
1
2
3
4
时间（周）
治疗：
双氯芬酸凝胶BID
双氯芬酸凝胶QD
安慰剂

图5

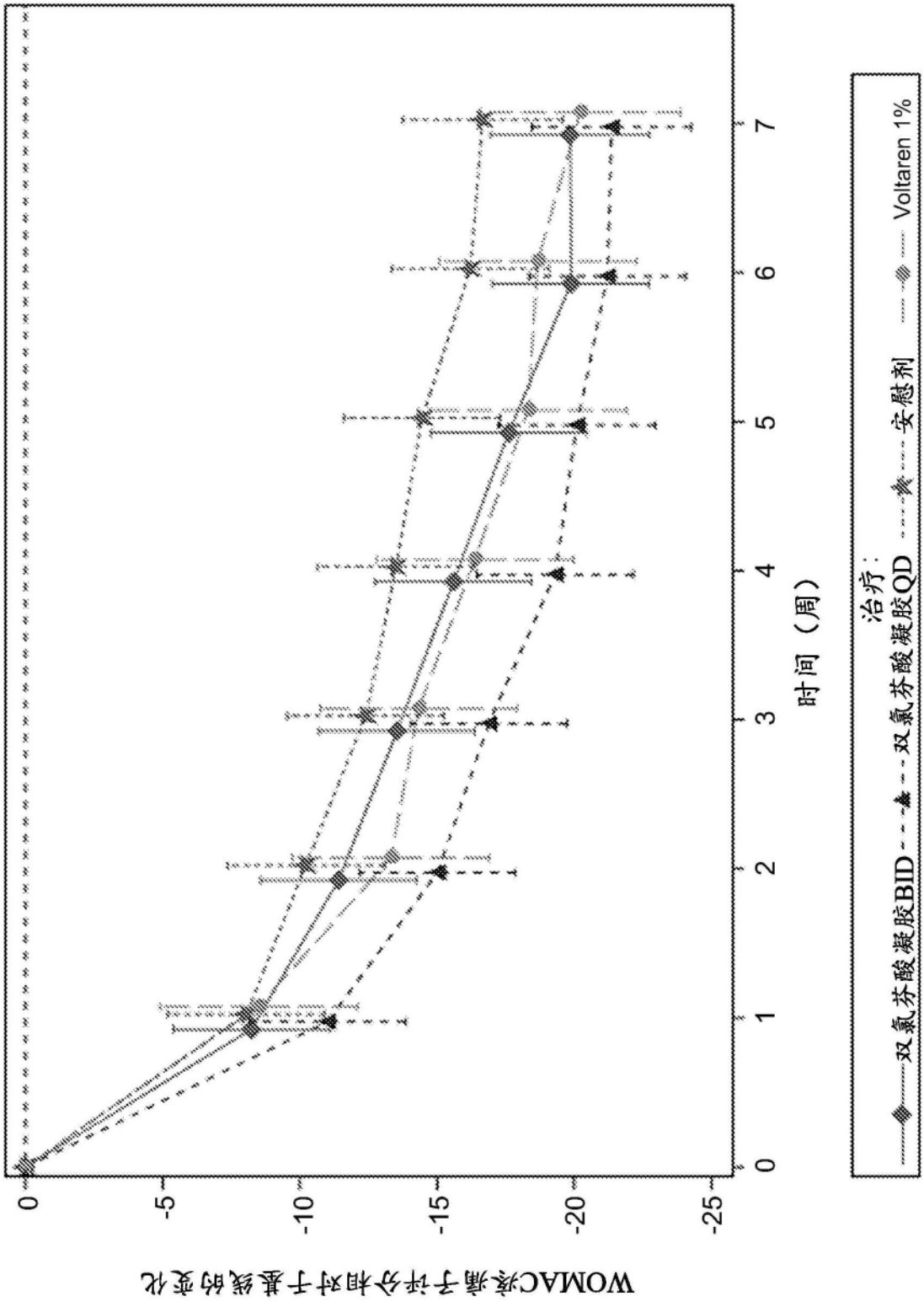

WOMAC疼痛子评分相对于基线的变化
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
1
2
3
4
5
6
7
时间（周）
治疗：
双氯芬酸凝胶BID
双氯芬酸凝胶QD
安慰剂
Voltaren 1%

图6

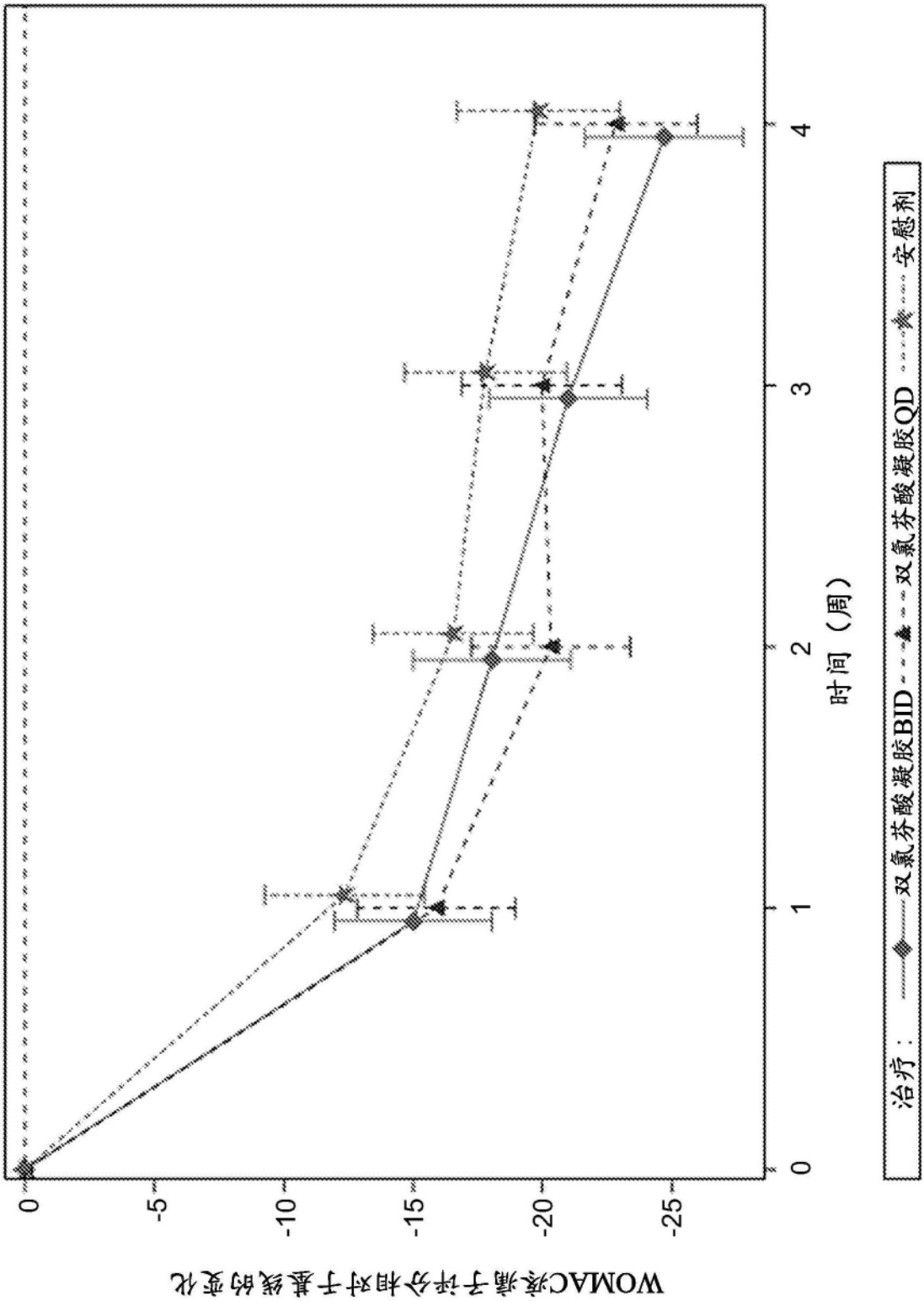

WOMAC疼痛子评分相对于基线的变化
0
-5
-10
-15
-20
-25
0
1
2
3
4
时间（周）
治疗：
双氯芬酸凝胶BID
双氯芬酸凝胶QD
安慰剂

图7