

五、發明說明 (1)

本發明提供用以預防、緩和或治療腸胃道發炎以及發炎之全身或局部病狀之組成物，該組成物係含有一種抗發炎藥物，其係與一來源的多不飽和脂肪酸(例如： ω -3、 ω -6以及 ω -9多不飽和脂肪酸)結合在一起，其亦可選擇地與一來源的藥理學上具有活性之抗氧化劑[例如：維生素E(例如 α -及/或 γ -維生素E)]結合在一起。在此亦描述將本發明之組成物以口服、局部給藥或是其他給藥方式投予哺乳動物用以預防、緩和、或治療發炎之方法。

發明之背景

本發明係有關治療腸胃道(GIT)發炎性病狀的治療之方法與組成物；其適於可能與腸胃道(GIT)有距離但卻是其後遺症的病狀；以及適於與腸胃道(GIT)發炎無關的全身性的或局部的(例如非腸的(non-intestinal))發炎。

發炎(定義如後)可以是慢性或急性，或是在兩種狀態之間交替。腸胃道(GIT)發炎可以是由於和感染一樣多種的病因，或是由於對藥物、外來(刺激性)物質或疾病{例如，發炎性腸疾病[(克隆氏症(Crohn's disease))；潰瘍性結腸炎]}的反應。本發明主要焦點在於發炎性腸疾病(IBD)，但其只是用以舉例，而非用以限定發炎的疾病、位置或形式。

做為本發明所提出之疾病範例，發炎性腸疾病(IBD)的特徵在於變化的疾病活動週期，例如靜止期、中間期以及急性(活動)期。視週期而定，病狀分佈可以由無、輕微及稍微可容忍到嚴重及需要住院治療。該疾病之病因不明，但主要的病理生理學似乎是腸胃道(GIT)中"過度發炎"

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

病狀的結果。在中間期以及急性期，腸外的(全身的)牽連(例如眼睛的、關節炎的)可能發生。這些全身性的病狀本身在病理生理學上而言是發炎性的，並且顯示個別的處理方法。

發炎性腸疾病(IBD)的慢性期及急性期的治療包括一但不限於一藥物治療。在靜止時期，有些病患不需要醫療，雖然飲食管理常被設定為輔助的治療(參見下文)。在中間期，病人會經驗到輕微的病狀，若施以低(維持)劑量的各式各樣的藥物則可使其成為可忍受的。使用的藥物包括類固醇類藥物及非類固醇抗發炎性藥物(類固醇例如脫氫可體松及脫氫皮甾醇)，還有5-胺基水楊酸的衍生物(例如Mesalamine、柳氮磺胺吡啶、Olsalazine及Balsalazide)以及其他共同已知為「免疫抑制劑」的藥物(例如環孢菌素、硫唑嘌呤及6-巰基嘌呤)。最後，輔助的飲食治療通常也會實行。

對於發炎性腸疾病(IBD)的急性期，例如在克隆氏症(Crohn's disease)，密集的藥物治療是有必要，有時須在醫院內進行。其使用類固醇以及免疫抑制劑藥物，且其使用劑量高於慢性期所用劑量。一種新的類固醇布地松得(budesonide)(Astra)最近被提出。Rutgeerts (1994)已證明在克隆氏症(CD)的急性期，布地松得幾乎和脫氫可體松一樣有效，而且副作用較少。布地松得特別有效是因為它是被「局部地」傳送—例如—到腸胃道(GIT)的管腔的表面，而在克隆氏症(CD)，那裡是發炎的部位；而這降低在全身循環中藥物不受欢迎地高濃度—其可能導致有害的藥物表現

五、發明說明 (3)

。此外，以持續釋放處方投予布地松得或是其他局部有效藥物是一種較佳治療方式。

輔助的治療通常包含飲食調節，其在種類以及程度上是可變的。對於在弛緩期的病患，並不使用醫學的治療。然而，有些努力可用以延緩復發至活躍狀態的開始。這些努力常是採用飲食治療。例如，病人可以限制其飲食為含低殘渣(纖維)以及無刺激性食物。最近的研究證明，每天攝取一來源的 ω -3多不飽和脂肪酸持續一年的病人，其比服用安慰劑的病人遭受較少的復發。對於那些具有中間期病狀的病人，低劑量的藥物治療可以結合與前面所提相似的飲食限制。

有些嚴重急性期病人，採用完全腸休息，而其營養係以完全非口服攝取營養(TPN)的形式供給。其他嚴重急性期病人以已知是「醫療食品」的特殊飲食療法可能有好效果—或許和那些依靠藥物的一樣好。醫療食品通常是液體，是具有明確的配方，是設計給特殊疾病的飲食管理，是在醫生的監督下投予。既然該疾病的慢性期常導致不完全的食慾不振，並且可能包括吸收不良，病人表現營養不良的程度並非罕見。該營養不良可能包括缺乏必須脂肪酸(EFA)，故飲食治療常包含良好來源的必須脂肪酸(EFA)。一旦穩定，病人可被安排有限制的飲食(含低殘渣、無刺激性)。只有當弛緩期完成才可引進「正常的」飲食。某些醫療食品的治療性質(例如弛緩期的誘發)已導致關於相關飲食成份的作用機制及本質的思索。該飲食的許多食品成份在這方面已獲得許多注意，特別是已知為 ω -3多不

五、發明說明(4)

飽和脂肪酸 ("ω-3") 的脂質成份以及衍生物，例如三酸甘油酯及酯類，它們本身具有抗發炎的代謝性質。事實上，ω-3 已在氣喘、風濕性關節炎及癌症的臨床實驗中顯示出具有抗發炎的效果。最近，在一個臨床實驗中顯示 ω-3 可減緩患有「安靜的」克隆氏症 (Belluzzi, et al. 1996) 病人的復發率。此與 ω-3 的抗發炎效果一致。其他臨床研究顯示，ω-3 營養補給使用在腸疾病的益處 (Stenson et al., 1992, Mate et al., 1991；以及其他在 Belluzzi et al., 1996 中之參考文獻)。此外，其他使用富含 ω-6 及 ω-9 多不飽和脂肪酸的脂質來源的研究也暗示，受苦於發炎病狀的病人可以由適當的飲食營養補充而獲得病狀減輕。然而本發明的主要焦點在於抗發炎藥與使富含 ω-3 多不飽和脂肪酸的精煉食用油類的結合，其他使富含多不飽和脂肪酸的來源例如 ω-6 以及 ω-9 多不飽和脂肪酸可取代處方中的 ω-3。本發明完全使用 ω-3 只是用以舉例，而非用以限制或限定藥和油類處方的明細。

添加抗氧化劑至本發明物可提供臨床以及處方的益處。做為例子但非限制本發明—已知屬於維他命 E 範疇的營養劑包括維生素 E 的同分異構物，其中以 α 及 γ 形式在血液以及大部份食物中最常見。在活體外 (*in vitro*) 維生素 E 是強抗氧化劑，而且通常添加在多不飽和脂肪酸的配製品中用以將氧化減至最小。在體內 (指動物以及人類)，維生素 E 也產生有益的效果，可能是由於它們的抗氧化性質。我們不知道維生素 E 是否曾經被做過關於腸胃道 (GIT) 發炎的研究，而除了處方安定性的考量之外，它們的臨床

五、發明說明 (5)

的有益效果提供了第二個添加的理由。近來顯示維生素E的 α 型及 γ 型同分異構物的抗氧化能力的特異性是不一樣的，換句話說，結合兩種形式理論上將可以提供較佳之整體保護以抵抗過度氧化。

藥物與營養劑--如 ω -3—以及維生素E的結合，可以以遠超過加成的方式，增進其在發炎性腸疾病(IBD)以及其他發炎病狀的治療效力，此即本發明之主題。

發明之概要說明

本發明提供用以治療腸胃道(及/或體內非腸胃道)的慢性或急性發炎的臨床徵候之組成物以及方法。該組成物係包含一來源的多不飽和脂肪酸(例如： ω -3、 ω -6以及 ω -9脂肪酸，包括其三酸甘油酯以及酯類)；一用以治療醫學的病狀之藥物以及可選擇地包括一來源的藥理學上具有活性之抗氧化劑(較佳為維生素E的 α 型及 γ 型同分異構物之組合)。亦可選擇地包含藥學上可接受之載劑，包含其他必須及非必須油類、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑、可細嚥的(erodable)或可吞嚥的基質以及滲透增進劑。

發明之詳細說明

本發明提供一種用以治療腸胃道(及/或體內非腸胃道)的發炎病狀之口服的、腸內的或局部的處方，其包含一來源或形式的多不飽和脂肪酸(例如： ω -3)，及可選擇地包括一來源或形式的藥理學上具有活性之抗氧化劑例如維生素E，以及一非類固醇抗發炎性藥物或抗發炎類固醇類藥維生素E物例如布地松得。該處方將抗發炎劑例如：
布地松得 與一適當的高度純化多不飽和脂肪酸源(例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

如： ω -3，或高度純化或精煉油類之組合)結合，其係可以提供一種含有完全溶解的藥物或不同懸浮程度的藥物之處方。在脂肪酸含量、油類的來源、所使用油類的類型(例如自由脂肪酸、乙基酯、三酸甘油酯)、及/或所添加的藥學上可接受之賦形劑(例如載劑，包括其他必須及非必須油類、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑、可細嚥的或可吞嚥的基質以及滲透增進劑)之中的變化係可用以更改藥物在處方中的溶解度。此外，相同方法可用以增加或減少藥物及/或處方中油類成份的吸收，其更可用以修改處方的各式各樣的物理特性例如黏度、擴散及滯留時間。本發明特別教導藥物的傳遞—例如—至腸道係可藉由添加適當的賦形劑(詳如前述)來控制，或主要藉由使用不同類型的高度純化多不飽和脂肪酸或不同類型的高度純化多不飽和脂肪酸的組合來控制。這些更改是依據選定的疾病目標(例如出現發炎性反應的類型、位置以及強度)而定；非排他地，處方較佳使用具有天生的抗發炎性質的高度精煉油類例如多不飽和脂肪酸的 ω -3、 ω -6以及 ω -9家族。該處方因此可有效地預防或減輕某些前述疾病的急性突然爆發；降低產生功效所需之藥物劑量；及減少伴隨藥物的副作用。該處方也可降低疾病的慢性全身性影響的發生率或嚴重性。最後，該處方可降低治療藥物的副作用的發生率或嚴重性。 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9以及可選擇地抗氧化劑成分或全部成份的組合的作用，係可允許較低的藥物成份之起始劑量、或最後漸小劑量(final “tapered” dose)或維持劑量，其係低於正常所開藥方並且有效之劑量。藥物劑

五、發明說明 ()

量的減小，且不需讓步其臨床功效，是本發明之一部份。

令人驚訝地，我們也發現油類(例如那些使富含 ω -3多不飽和脂肪酸的油類)的存在一相當遠離其潛在的治療效益—可做為抗發炎藥物的載劑。在某些例子，高度純化的油類例如 ω -3，是作為懸浮的介質用以得到慢的藥物釋放，而在其他例子，它們可部份或完全溶解藥物用以得到較快的藥物釋放或藥物吸收。處方中藥物溶解度的更改可以藉由添加各種不同的媒劑(詳如前述)，或藉由使用不同類型的高度純化油類(或不同類型的高度純化油類的組合)。

假如使用 ω -3油類，本處方的附加效益包括—第一，必須脂肪酸(EFA)的補充，必須脂肪酸在有些患有腸發炎性疾病的病患已顯示出低於常人。第二，既然在營養不良或腸疾病的病狀中，維生素E的狀況也常受損，所以附加效益是以本處方補充該維他命。最後，維生素E可作為抗氧化劑以保護多不飽和脂肪酸。

下列使用在本專利說明書各處以及申請專利範圍中的術語定義如下：「治療」係指下列任一或全部：

- 預防(疾病)復發的發生—即弛緩的保持
- 不管病因為何，腸胃道(GIT)發炎急性期的弛緩的誘使(induction)
- 在對於其他醫學治療而言是難處理的病患，及/或類固醇-依賴性或其他藥物-依賴性病人之中，產生上述任一情形
- 疾病效應的預防或減少，不論是表現在腸胃道(GIT)

五、發明說明 (8)

或別處(全身性的或局部的)

- 藥物所需劑量的降低，不論是在急性或非急性期
- 治療的藥物成份之副作用的減少

在這裡「發炎」指在身體局部區域的紅、腫、脹以及痛，常常伴隨有對感染的反應或是對物理或化學傷害的反應產生的疼痛或功能障礙。此外，與本發明有關的，發炎的生物化學的調節劑(mediator)及作用劑(effector)包括類花生醇(Eicosanoid)，其係被白血球細胞從必須脂肪酸(包含 ω -3)來製造。已知從 ω -3製造的類花生醇，其作用時發炎性很小或抗發炎的。這些類花生醇也可是「免疫抑制劑」。從 ω -3多不飽和脂肪酸製造的類花生醇，部分解釋了其抗發炎性質。然而， ω -3多不飽和脂肪酸其他生理的及生化的性質，可以成為其在發炎中有益影響的原因之一。 ω -6及 ω -9多不飽和脂肪酸的抗發炎性質的文獻證明要少得多，但其藉由有點差異然而卻重疊的機制，提供相似的潛在益處。

在此「腸胃道(GIT)發炎」指發生或將要發生在腸胃道(GIT)的任何部分—從嘴到肛門—的發炎病狀。

在此「全身性的或局部的發炎」指發生或將要發生在身體的任何部位—除了腸胃道(GIT)之外，包括皮膚—的發炎病狀。

出現在組成物中的藥物以及為本發明之方法所使用的藥物是如一般用於治療發炎性腸疾病的抗發炎劑。適合的抗發炎性藥物包括腎上腺皮質素[例如脫氫可體松，氫化可體松、甾氫可體松、氫地米松(beclamethasone)、

五、發明說明 ()

布地松得]及非類固醇抗發炎性藥物(包括胺基水楊酸類，例如5-胺基水楊酸(mesalamine)及其衍生物包括sulfasalazine及olsalazine)。

其他可以考慮的藥物包括尼古丁以及抗生素例如metronidazole及ciprofloxacin。

在此“ ω -3”指油類包括任一或全部該化學名所指的多不飽和脂肪酸，以及它們的衍生物包括其三酸甘油酯以及酯類—包括但不限於廿碳五烯酸(EPA)及廿二碳六烯酸(DHA)。脂肪酸可以是三-、二-或單-甘油酯的形式或其「自由的(free)」形式。來源包括：動物(例如魚)；植物(例如晚櫻草(evening primrose)、琉璃苣)；其他有生命的來源例如藻類、細菌、酵母菌及其「生物工程」衍生形式；經純化、修改或合成之製品；“ ω -3”之先驅物。也包括水溶性的衍生物。在此“ ω -6”及“ ω -9”指油類包括任一或全部該化學名所指的多不飽和脂肪酸，以及它們的衍生物—細節同 ω -3。該 ω -3、 ω -6及 ω -9多不飽和脂肪酸之投藥量一般為每天1至6克，也許高至每天30克，但大部分的指示通常約為每天3克。然而，因為多不飽和脂肪酸之投藥量的精確值是視該 ω -3、 ω -6及 ω -9來源的純度、投藥的部位、使用在處方中與多不飽和脂肪酸結合的抗發炎藥物的相對量以及治療指示而定，所以該多不飽和脂肪酸的實際使用量可能遠低於每天1克。

在此「抗氧化劑」指任何已知或被相信，在體內或體外，可產生抗氧化功效的自然存在或合成化學品，且為藥理學上具有活性的。例子包括數種維他命例如維生素E

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

、維他命C鹽以及 β 胡蘿蔔素。

在此「維生素E (tocopherol)」指“維生素E”的任何來源、形式、同分異構物或衍生物，特別是指 α 及 γ 同分異構物的混合物。

維他命E，通常是D- α -維生素E，可獲得作為飲食補充物的100、400及1000 I.U.的膠囊。就本發明之目的而言，通常每日劑量是4000 I.U.。然而，因為本發明之設計是要能使任一或全部的成份逐漸減少以促進在發炎過程中的干涉，所以所使用抗氧化劑的量可以從顯著地低於每日劑量開始，或是可以不用。再者，維生素E以及其他抗氧化劑常被加入藥物處方特別用來減少氧化。因而，既然本發明特別適合含有 ω -3、 ω -6及 ω -9多不飽和脂肪酸的處方，則就本發明之目的而言，抗氧化劑的量將只受限於添加於處方中抗氧化劑的抗氧化活性及/或最大可忍受劑量。

在此所述之治療的程序以及組成物係關於人類，然而其也可用於獸醫醫學的領域，特別是用於治療家畜以及商業的牲畜。

做為舉例，考慮布地松得作為所使用的抗發炎藥物，劑量可以變化高至單次給藥或分開給藥每天9 mg (建議每日劑量)，但通常是在每次給藥3mg最高每天給藥3次的範圍內。其最大可忍受劑量未知，而且最大使用劑量將由醫學專家比較功效與不利的顯示而定。也請參考U.S. 5,643,602，其所揭示在此併入本案以為參考資料，用以列出實例的抗發炎性類固醇、劑量以及其他資料。

五、發明說明 (11)

本發明的組成物包括各式各樣的形式以及處方。例如三個「組份」可以全被包含在一單一單位(single unit)給藥形式，例如一膠囊或一液體用以供經口攝取或局部使用於食管的或胃的指示。固體口服劑型係被配方為用以遞送至治療的合適部位例如藉由具有pH溶解依賴性(pH soluble-dependent)包衣的腸衣錠或膠囊。局部的或眼睛的處方、經皮貼片、溶液/懸浮液/乳狀液，也在本發明之範圍內。

治療結合物的必要成份可以在不同時間分別投予，或是同時一起投予一連續地或一起方便地以單一單位給藥。

本發明之處方適合藉由任何方便的途徑給藥，包括但不限於下述：經口的、經腸的[管餵食(tube-fed)]、直腸的、眼的、皮膚的、皮下的、肌肉注射的、腹腔腔內的(intraperitoneal)或靜脈注射的。

較佳地，藥物及 ω -3之相對的比例為一 ω -3的每日劑量是每天0.1至30克，而維生素E與其他主成份(active ingredient)之相對的比例為一維生素E的每日劑量是每天1至1000 IU。

成份可以溶在一油性載劑例如 ω -3多不飽和脂肪酸源。

本發明包括數個實施例，舉例一但非用以限定一如下：在一實施例中，一組成物係來自一來源的 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9、一來源的抗氧化劑(例如：維生素E)以及一藥物(例如 布地松得)。

五、發明說明 (12)

在一實施例中，脂質成份是魚(海產的)油或其使富含 ω -3之分餾物。一來源的抗氧化劑例如：維生素E(例如 α -及/或 γ -維生素E)被添加至該 ω -3。

在一實施例中，脂質成份是取自一植物源，其被使用係由於其高含量的 ω -3或 ω -6或 ω -9。

在一實施例中，脂質成份是一經合成、純化、或濃縮的 ω -3、 ω -6及 ω -9多不飽和脂肪酸來源(例如有關於 ω -3之EPA、DHA)，其可以是甘油酯、甲基/乙基酯的形式或其他類似的生物可利用的形式。

在一實施例中，該獨創的處方包含一作為主成份：一來源的多不飽和脂肪酸(ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9)；一藥物例如布地松得；以及一抗氧化劑例如：維生素E(例如 α -及/或 γ -維生素E)。其他相似的藥物也可用來取代布地松得，或與布地松得一起使用維生素E。

因為本發明係計劃用以治療腸胃道(GIT)發炎以及全身性的和局部的發炎，所以對本發明而言多重處方(multiple formulations)是較佳但非必要。多重處方意思是一些「多不飽和脂肪酸/藥物」比例不同的配製品。例如， ω -3比上抗氧化劑(當存在時)之比例較佳為定值，雖然就安定性的功能考量，其比例可以被改變。當維持固定劑量的營養劑(ω -3、維生素E)，其允許治療組合物的藥物成份的逐漸減少。此外，既然病人的反應有差異，而且相同的病人可能在不同時間有不同反應，則「最適宜的」劑量(例如，比例， ω -3：藥物)可能會改變。起初這可能必須視案例而決定。多重處方允許特製劑量的選擇以適應這

五、發明說明 (13)

種情形。

另一適於多重處方的策略包含保持比例(ω -3:藥物)固定,但隨著時間減少總劑量。多重的,減少的劑量允許病人以遞減的方式繼續每天服用相同數目的藥物或單位給藥形式例如膠囊或其類似物。除此之外,值得注意的是對於計劃在特定的腸目標釋放處方的處方,所使用的油的類型可以被修改或選擇以提供快速地或較不快速地吸收的油,藉此提供用以立刻吸收或延緩吸收的藥物

本發明進一步以下列有關於發炎病狀所在的概括性的處方舉例。

第一型:將完全溶解布地松得的高或低黏度的自由脂肪酸裝入膠囊並以腸衣包覆以遞送至近端小腸。

在釋放的時候:油以及布地松得立即吸收,不影響處方擴散。

疾病部位:全身性的發炎。

第二型:將完全懸浮布地松得的高或低黏度的三酸甘油酯脂肪酸裝入膠囊並以腸衣包覆以遞送至近端小腸。

在釋放的時候:油立即吸收及布地松得延遲吸收,有點處方擴散。

疾病部位:全身性的發炎或近端小腸。

第三型:將完全溶解布地松得的高或低黏度的三酸甘油酯混合物裝入膠囊並以腸衣包覆以遞送至末梢小腸。

在釋放的時候:油吸收有些延遲,布地松得吸收

五、發明說明 (14)

有點快速，處方擴散以及滯留時間變化最小。

疾病部位：末梢的小腸疾病及上升結腸。

第四型：將完全懸浮布地松得的高黏度的三酸甘油酯脂肪酸裝入膠囊並以腸衣包覆以遞送至末梢小腸。

在釋放的時候：油吸收有些延遲，布地松得吸收延遲，最大的處方擴散以及滯留時間有些增加。

疾病部位：末梢小腸、上升以及橫結腸。

第五型：將完全溶解布地松得的低黏度的自由脂肪酸裝入膠囊並以腸衣包覆以遞送至上升結腸。

在釋放的時候：油以及布地松得立即吸收，處方擴散，以及短滯留時間。

疾病部位：上升以及橫結腸。

第六型：將完全懸浮布地松得的高黏度的三酸甘油酯脂肪酸裝入膠囊並以腸衣包覆以遞送至上升結腸。

在釋放的時候：油以及布地松得延遲吸收，最大處方擴散，以及長滯留時間。

疾病部位：上升以及橫結腸。

可以了解的是，應用本發明的教導使用於所敘述的病狀，對熟悉處方製備以及熟悉治療這些醫療病狀的人來說是明顯的。

本發明另外的特徵及優點描述於下述的較佳實施例，其係作為舉例而非用以限制。

五、發明說明 (15)

較佳實施例

實施例 1

表格

劑量	ω -3(克)	維生素E ² (IU)	布地松得 A ³ (毫克)	布地松得 B ³ (毫克)
每個膠囊	1.0	100	2.25	1.5
每4個膠囊	4.0	400	9.0	6.0

1. 賦形劑
2. α 及 γ 同分異構物之混合物，兩者之比例係可隨情況而改變。
3. 如 U.S. 5,643,602 所述之異構物，其中布地松得 A 指 22R-及 22S 異構物的混合物，而布地松得 B 係指更有效的 22R-異構物。

下列被預期的克隆氏症(Crohn's disease)臨床病例是作為治療發炎性腸疾病(IBD)的方法的範例而非限制。其他治療全身性的或局部的發炎反應的例子並未被提出，因為所牽涉的原理近似，而且對於有經驗的讀者一依據個人的臨床徵候的檢查以及本發明的組成物之較佳實施例一是明顯的。

病例一

兩成年人出現在醫院的急診室。各自被診斷為克隆氏症(Crohn's disease)的急性復發。其各有克隆氏症(CD)五年的病史，大約每8至10個月有一次急性的偶發(episode)。病人#1之CDAI指數為410，指出有嚴重的爆發(flare-up)(CDAI為常用之疾病嚴重性指標；指數直接與嚴重性相關)。他先投與布地松得，每天9毫克，每日兩次。假如其病狀有足夠地改善，則其劑量在接下來的8至10星期中，照時間表漸減至6然後3毫克。

病人#2之CDAI指數為450，至少和病人#1一樣嚴重

五、發明說明 (16)

。該病患也是先投與一每天9毫克的布地松得的處方，但其配方如 ω -3/維生素E版本(參見表格)。在8星期的期間中，也有計劃性的漸減。病人皆不知其所吃的處方。兩個病人開始從一簡單的醫療食物(其內容並非「元素的(elemental)」，且其含有少量的 ω -3)進食其百分之百的營養。

病人#1(布地松得)：CDAI指數顯示出逐漸的滑落，由在基線410；到第二週290；到第四週220；到接近第六週逐漸穩定在145。第八週布地松得被降至每天6毫克；及每天3毫克；其在第12週時中斷。病人在接近第六週前可進食高度限制性飲食。在第十週，其漸可進食「無刺激性」，含低殘渣食物，在第十二週可進食正常食物。其在第十四週被判定完全康復。

病人#2(布地松得+ ω -3)：CDAI指數顯示出由基線450滑落到第二週220；及到第四週進一步滑落到170；到第六週穩定在120。其在接近第六週前開始進食「無刺激性」，含低殘渣食物，至第八至九週可進食正常食物。其在第十週被判定完全康復。

病例二

兩個患有克隆氏症(CD)的成年人，過去十個月係在弛緩期中，其被篩檢發現處於高復發危險之中。此判斷係基於升高的發炎生物化學標記—換言之，C-反應性蛋白質(C-Reactive Protein, CRP)、 α -1酸性糖蛋白以及紅血球沉降率(ESR)。病人#1先接受「預防的」布地松得，每天2毫克，每日兩次。病人#2開始接受一[每天1毫克的

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

布地松得；每天3克劑量的 ω -3；及每天75IU劑量的維生素E]的處方。兩病人也碰巧呈現腸外的(全身性的)症狀，包含關節炎及結膜炎。病人及醫生皆不知其處方的本質。每一處方持續一年或直到復發產生。

病人#1(布地松得)在第二個月顯示出發炎標記的值的升高，在第四個月增加更大。在第四個月過後不久分析其血液樣品，病人開始遭遇惡化的腸胃道(GIT)發炎的臨床症狀，並且在第五個月來臨前被判定完全復發。她被送至醫院以穩定其病情，並且開始接受含有布地松得+ ω -3之配製品；且在治療的第八週進入弛緩期。病人的全身性症狀並沒有改變。

病人#2在第二個月顯示出穩定的生化危險因子，在第四個月有顯著的下降，在第六個月顯示出完全正常值。直到研究在第十二個月中止前，病人沒有復發。受試者的全身性症狀在少於六個月內有顯著的改善。受試者在這時中斷布地松得，但其後被選擇繼續服用 ω -3的商業配製品。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公 告 本

申請日期	88. 2. 11
案 號	88102197
類 別	A61K 31/00

92424
A4
C4

(以上各欄由本局填註)

568783

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用於治療哺乳類動物發炎性病狀的藥學組成物
	英 文	A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS IN MAMMALS
二、發明 人	姓 名	(1)波爾亨利·吉瓦須 (2)加里·羅彬森
	國 籍	(1)加拿大 (2)英國
	住、居所	(1)加拿大魁北克蒙特利·金尼曼斯路10420號 (2)加拿大魁北克蒙特利·維傑公寓209棟869號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商·RTP製藥公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國北卡羅萊納州道耳漢·南奧斯頓巷4364號
	代 表 人 姓 名	J. 格雷果利·福特

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

公告本

修正 A6-70
補充
9/11(月)日

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

本案已向：

美

國(地區) 申請專利，申請日期： 1998,2,11 案號： 09/022,008 有 無主張優先權

1999,2,8 09/245,912

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

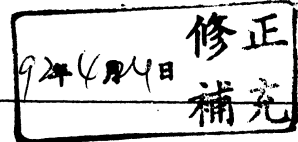
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 用於治療哺乳類動物發炎性病狀的藥學組成物)

本案揭示數種用於治療腸胃道發炎及/或全身性或局部的發炎之藥學組成物，其包含一類固醇抗發炎性或非類固醇抗發炎性藥物，併合以多不飽和脂肪酸或此等之衍生物，以及任擇地包含一藥理上具有活性之抗氧化劑

英文發明摘要 (發明之名稱： A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS IN MAMMALS)

Pharmaceutical compositions for treating of gastrointestinal tract and/or systemic or local inflammation, comprising a steroid anti-inflammatory or a non-steroid anti-inflammatory drug in conjunction with polyunsaturated fatty acids or their derivatives and optionally also a pharmacologically active antioxidant are disclosed.



六、申請專利範圍

第088102197號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：92年10月

1. 一種用於治療哺乳類動物發炎性病狀的藥學組成物，該組成物包含有：布地松得(budesonide)或其前驅藥或衍生物，以及一為 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物的脂質來源，以及一藥學活性的抗氧化劑，並任擇地包括一種或多種藥學上可接受之載劑，包括其他必需及非必需油類、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑、可細嚥的或可吞嚥的基質以及滲透增進劑。
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該抗氧化劑係為維生素E。
3. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該維生素E係為其 α 及 γ 同分異構物的混合物。
4. 如申請專利範圍第1或2項之藥學組成物，其中該脂質來源係為精煉油類且其脂質成分至少含有50%的 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸。
5. 如申請專利範圍第1或2項之藥學組成物，其中 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物係為一生物可利用的形式。
6. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該生物可利用形式為三、二或單甘油酯、甲基/乙基酯，或自由脂肪酸。
7. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該布地松得

六、申請專利範圍

- 或其前藥或衍生物係完全溶解的。
8. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該布地松得或其前藥或衍生物係完全懸浮的。
 9. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該布地松得或其前藥或衍生物係部份懸浮的。
 10. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該抗發炎性藥物係溶解及/或懸浮於該脂肪酸或其衍生物及抗氧化劑中。
 11. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該組成物係被裝入膠囊或以腸衣包覆。
 12. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該組成物係呈一經口投藥形式。
 13. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該組成物包含有一藥學上可接受的賦形劑。
 14. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其中該組成物係被投藥至腸胃道的腔側。
 15. 如申請專利範圍第1或2項之藥學組成物，其中該組成物提供每天0.1至30.0克的 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物。
 16. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，包含 ω -3多不飽和脂肪酸、維生素E、布地松得A及布地松得B。
 17. 如申請專利範圍第16項之藥學組成物，包含1.0克 ω -3多不飽和脂肪酸、100 IU 維生素E、2.25 mg 布地松得A及1.5 mg 布地松得B。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

18. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，該藥學組成物可經口或經腸投藥，其中該發炎性病狀為腸胃道型，該藥學組成物包含：有效量之含布地松得或其前驅藥或衍生物的活性成份，一為 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物的高度精練的油脂來源，以及抗氧化劑，可選擇地併有一種或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑以及可細嚥的或可吞嚥的基質。
19. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，該藥學組成物可經口投藥，其中該發炎性病狀為系統型或局部型，該藥學組成物包含：有效量之含布地松得或其前驅藥或衍生物的活性成份，一為 ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物的高度精練的油脂來源，以及抗氧化劑，可選擇地包括一種或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑、可細嚥的或可吞嚥的基質以及滲透增進劑。
20. 如申請專利範圍第18項或第19項之組成物，其中該組成物係被裝入膠囊並被腸衣包覆，用以釋放及/或遞送約55%的布地松得至近端的小腸內。
21. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中該組成物係被裝入膠囊並被腸衣包覆，用以釋放及/或遞送約25%的布地松得至末梢小腸內。
22. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中該組成物係被裝入膠囊並被腸衣包覆，用以釋放及/或遞送約25%的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

布地松得至上升以及橫結腸內。

23. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，該藥學組成物可局部投藥，其中該發炎性病狀為系統型或局部型，該藥學組成物包含：有效量的布地松得或其前驅藥或其衍生物， ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物，以及抗氧化劑，可選擇地包含一種或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑、可細嚥的基質以及滲透增進劑。
24. 一種用於治療哺乳類動物發炎性病狀的藥學組成物，該組成物基本上係由下列組份所構成：一非類固醇抗發炎性藥物， ω -3及/或 ω -6及/或 ω -9多不飽和脂肪酸或其衍生物，以及一藥學活性的抗氧化劑，可選擇地亦包括藥學上可接受之載劑、稀釋劑、黏度調整劑、安定劑、可細嚥的及可吞嚥的基質以及滲透增進劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線