



(21)申請案號：109102215

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 21 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/357 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/22美國62/795,530

2019/10/16美國62/915,802

(71)申請人：美商索倫多醫療公司 (美國) SORRENTO THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：拿哈馬亞歷西斯 NAHAMA, ALEXIS (US)；季紅俊 JI, HENRY HONGJUN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無申請專利範圍項數：38 項圖式數：3共 35 頁

(54)名稱

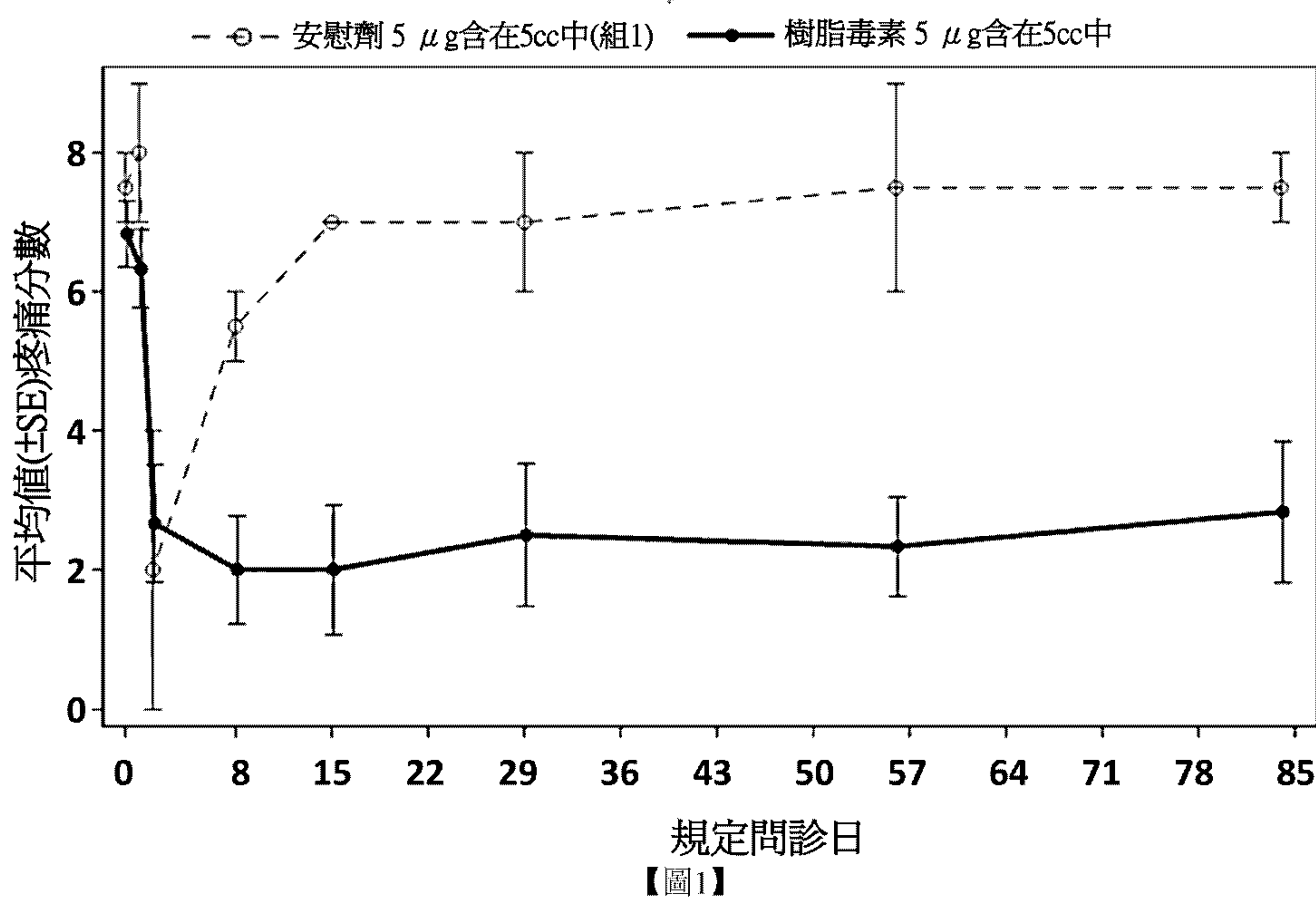
藉由投與樹脂毒素(RESINIFERATOXIN)治療骨關節炎疼痛之方法

(57)摘要

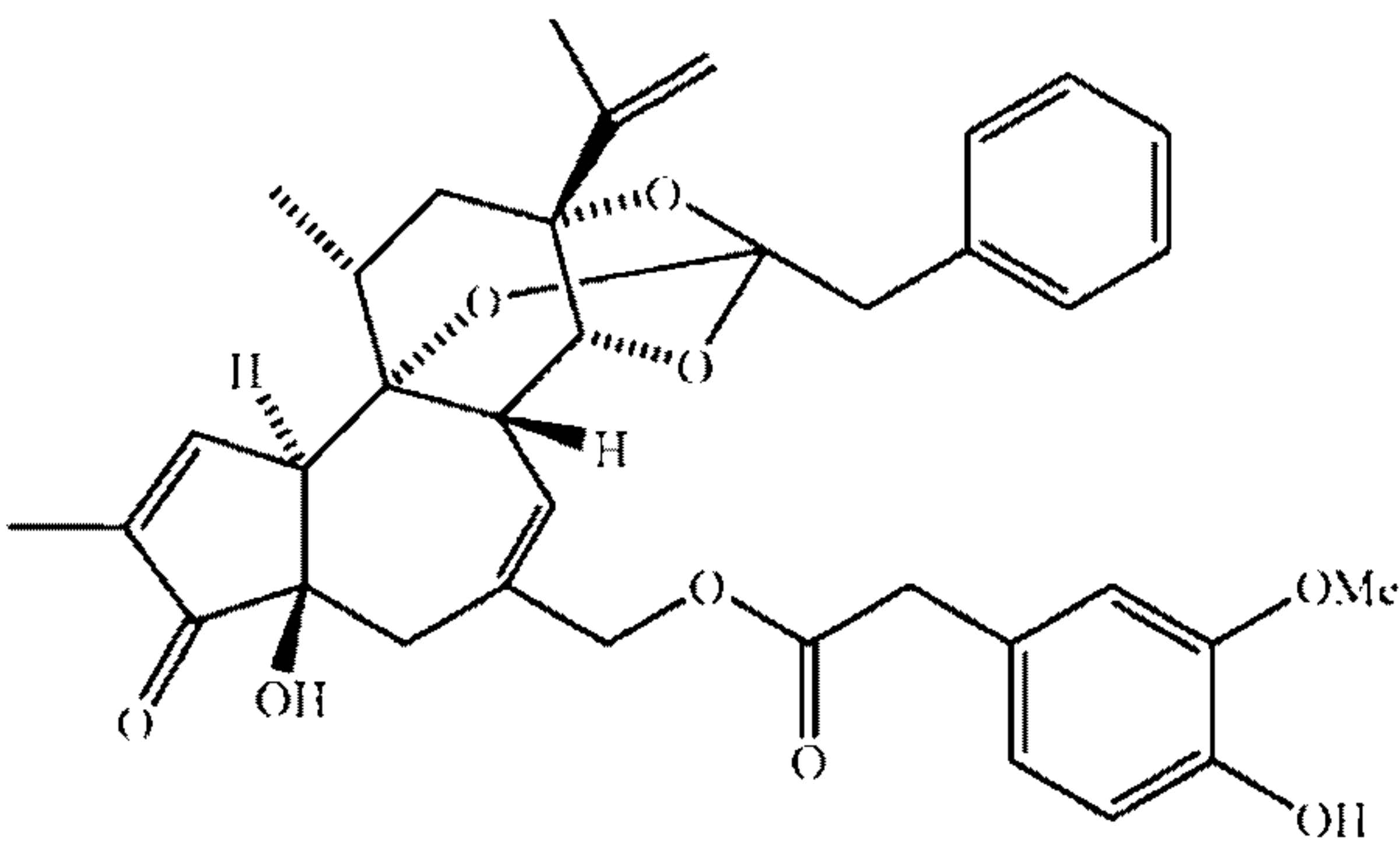
本發明揭示投與樹脂毒素(resiniferatoxin)(RTX)以治療骨關節炎(OA)疼痛之方法，及用於此方法中之組合物。

Disclosed herein are methods of administering resiniferatoxin (RTX) for treatment of osteoarthritis (OA) pain, and compositions for use in such methods.

指定代表圖：



特徵化學式：





202042802

【發明摘要】

【中文發明名稱】

藉由投與樹脂毒素(RESINIFERATOXIN)治療骨關節炎疼痛之方法

【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING OSTEOARTHRITIS PAIN BY
ADMINISTERING RESINIFERATOXIN

【中文】

本發明揭示投與樹脂毒素(resiniferatoxin)(RTX)以治療骨關節炎(OA)疼痛之方法，及用於此方法中之組合物。

【英文】

Disclosed herein are methods of administering resiniferatoxin (RTX) for treatment of osteoarthritis (OA) pain, and compositions for use in such methods.

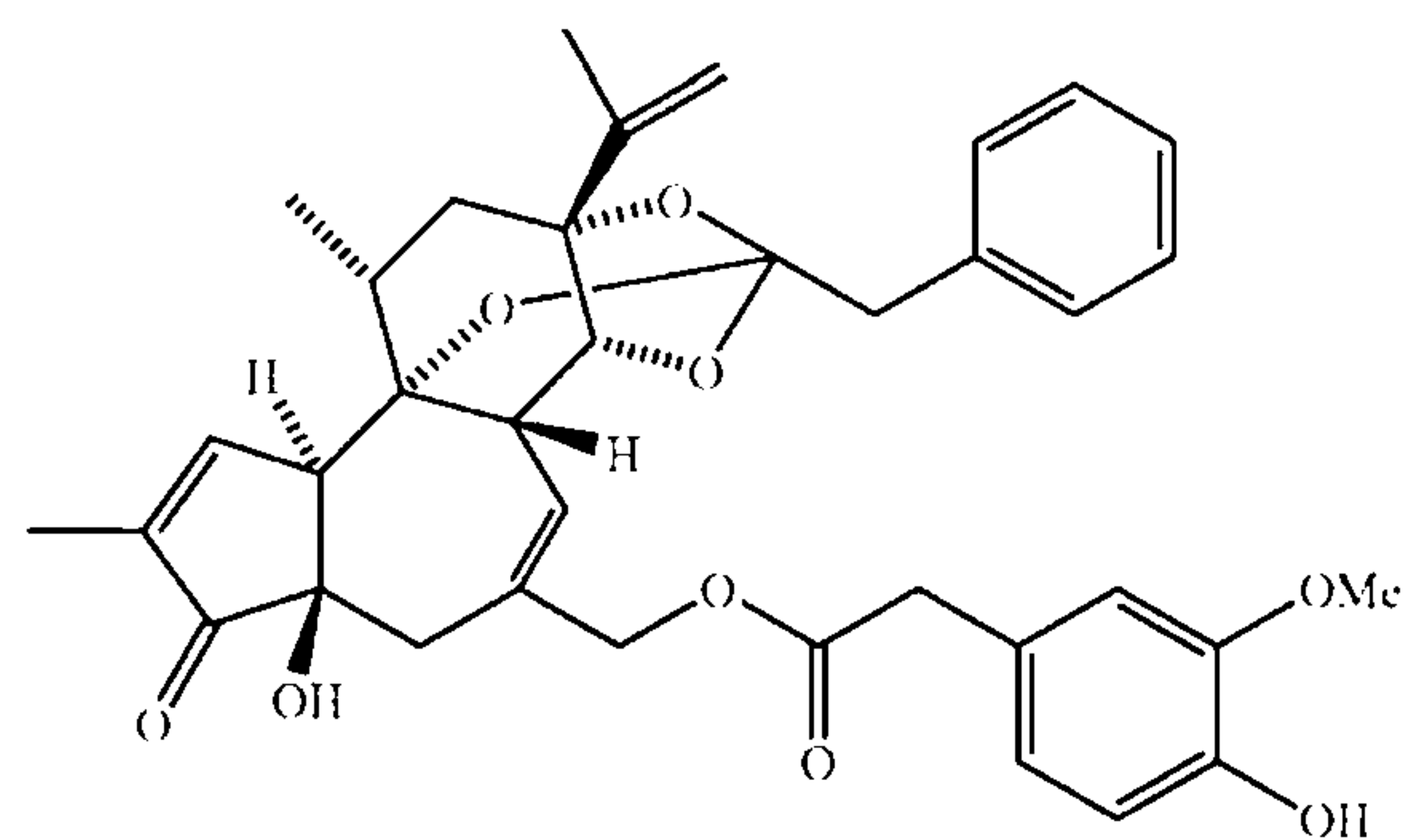
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

藉由投與樹脂毒素(RESINIFERATOXIN)治療骨關節炎疼痛之方法

【英文發明名稱】

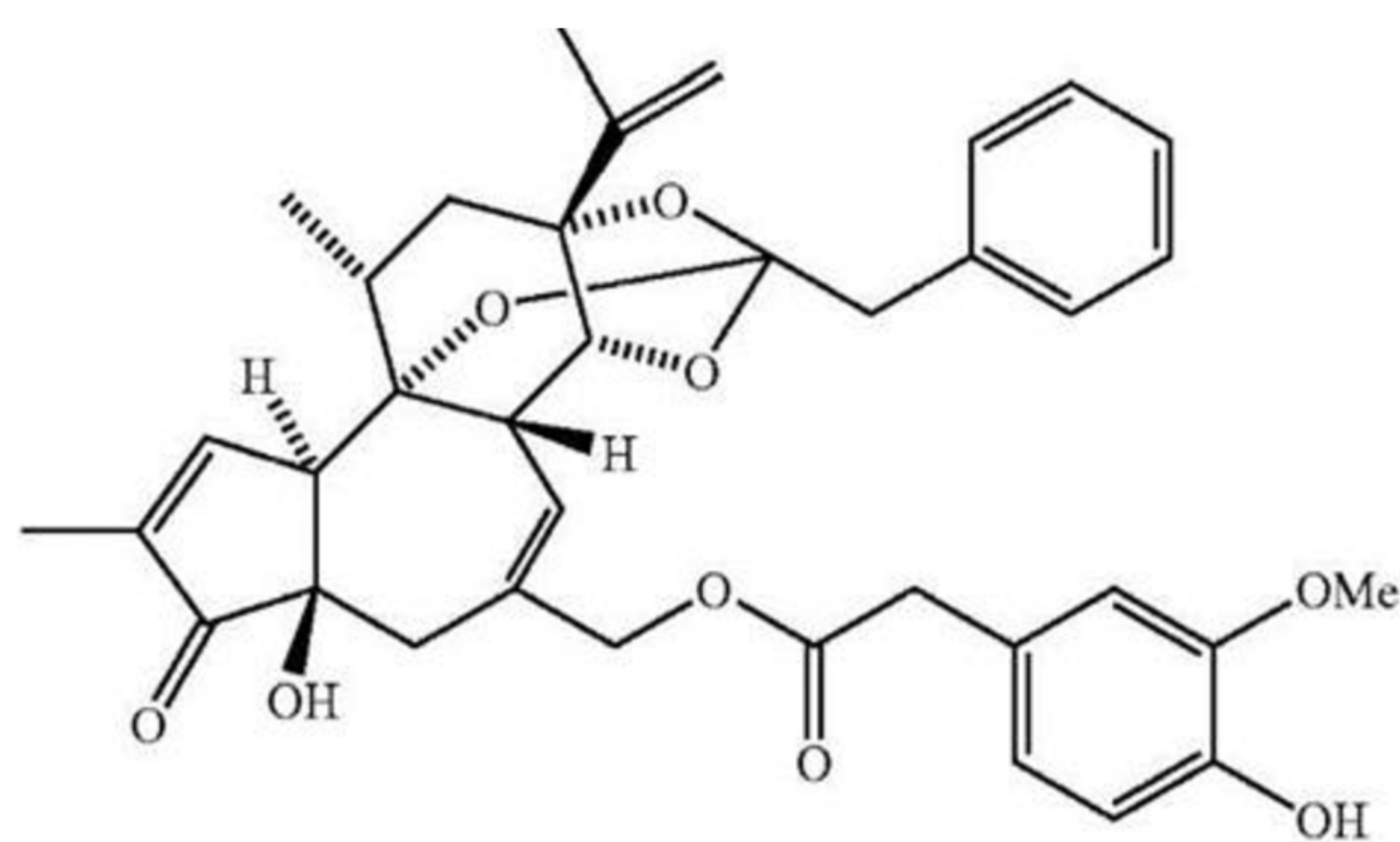
METHOD FOR TREATING OSTEOARTHRITIS PAIN BY
ADMINISTERING RESINIFERATOXIN

【技術領域】

【0001】 本揭示內容提供治療骨關節炎(OA)之方法，該方法包括投與樹脂毒素(resiniferatoxin)，及用於此方法中之樹脂毒素。

【先前技術】

【0002】 樹脂毒素(RTX)充當辣椒素(其係紅辣椒之主要辛辣成分)之強效類似物。RTX係從大戟屬(Euphorbia)之某些物種分離之三環二萜。高香草基係辣椒素之重要結構特徵且係區分RTX與典型佛波醇(phorbol)相關化合物之最突出特徵。天然RTX具有以下結構：



【0003】 RTX及類似化合物諸如亭牙毒素(tinyatoxin)及其他化合物(二萜之20-高香草基酯，諸如12-去氧佛波醇13-苯基乙酸酯20-高香草酸酯及密執毒素(mezerein)20-高香草酸酯)描述於美國專利第4,939,194號；第5,021,450號；及第5,232,684號中。亦已識別其他樹脂毒素型蝶形類香草素(Szallasi 等人(1999) *Brit. J. Pharmacol.* 128:428-434)。

【0004】 RTX稱為TrpV1促效劑。TrpV1(瞬時受體電位陽離子通道亞家族V成員1(亦稱為類香草素受體1(VR1)))係在傷害感受性初級傳入神經元中突出表現之多聚陽離子通道(Caterina等人(1997) *Nature* 389: 816-824; Tominaga等人(1998) *Neuron* 21: 531-543)。TrpV1之活化通常藉由施加痛苦熱量發生在神經末梢且在某些類型之發炎刺激期間經上調。藉由化學促效劑進行TrpV1於周邊組織中之活化會導致鈣通道之開放及疼痛感之傳導(Szallasi等人(1999) *Mol. Pharmacol.* 56: 581-587)。然而，將某些TrpV1促效劑直接應用於表現TrpV1之神經元(神經節)之細胞體會打開鈣通道並觸發一系列事件從而導致程式化細胞死亡(「細胞凋亡」)(Karai等人(2004) *J. of Clin. Invest.* 113: 1344-1352)。

【0005】 在主要市場中，關節疼痛影響超過3000萬患者，其中一半罹患膝骨關節炎疼痛。骨關節炎(OA)係由於關節軟骨之破裂及侵蝕而發生之退化性關節疾病。OA主要影響55歲或以上的人，幾乎是12個美國人中有1個。軟骨損傷與發炎有關且係進行性的。OA與體液積聚及可限制運動之結構變化(諸如骨骼過度生長)相關。OA主要影響膝蓋、髖部及脊椎之負重關節、以及手腕、手指及腳之關節。一種幾乎普遍且占主導地位之症狀係疼痛，在以後的階段中，疼痛可變得嚴重以致於患者為關節置換之候選者之情況。OA疼痛係藉由多種方法來解決，該等方法包括生活方式改變(例如，減肥、鍛練)、局部用霜劑、凝膠及貼劑、全身性藥物(包括非類固醇抗發炎藥物(NSAID)及類鴉片及關節內治療)。然而，OA疼痛在大多數患者中常常仍然係棘手問題，且許多常用鎮痛藥不能提供足夠的緩解。嚴重症狀性OA指示關節置換(例如，髖部或膝蓋)。疾病控制中心估計每年進行超過700,000次全膝置換(TKR)手術。儘管手術成功率很高

(~90%)，但置換之壽命有限，介於15與20年之間。修正會增加複雜性及費用。藉由醫學上管理疼痛來延遲或消除手術在年輕患者中或在可能不係良好手術候選者之老年患者中尤其有利。

【0006】 關節內(IA)注射提供連續性OA疼痛管理之治療方式；然而，僅IA注射皮質類固醇一直證實鎮痛效力。不幸地，類固醇注射後之症狀性改良很短(2至4週)。通常的建議是，由於擔心骨骼劣化及進行性軟骨損傷，相同關節每年接受不超過3次注射。最近，基於觀察到的優於安慰劑之優點，曲安奈德(triamcinolone acetonide)延長釋放型注射液被美國食品及藥物管理局(US FDA)批准為單次注射。然而，在二級探索性分析中，Zilretta與活性對照(立即釋放型曲安奈德)之間未證實統計顯著性，因此尚不清楚曲安奈德延長釋放型注射液相對於立即釋放型調配物具有哪些優點。

【0007】 口服藥劑(諸如NSAID及含類鴉片藥劑)被批准用於治療中度至重度疼痛。然而，此等藥劑在相關不良效應方面具有缺點，包括類鴉片依賴性風險。OA治療藥庫中之此等有限選項突出對IA注射劑之極大未滿足需求，該IA注射劑提供除類固醇注射液及口服鎮痛劑之外的安全且有效之長期疼痛緩解。因此，本技術中需要骨關節炎之改良之治療。

【發明內容】

【0008】 因此，提供以下示例性實施例。

【0009】 實施例1係治療(OA)疼痛之方法，該方法包括對有此需要的個體投與治療有效量之樹脂毒素(RTX)。

【0010】 實施例2係用於治療骨關節炎(OA)疼痛之方法中之包含樹脂毒素(RTX)之組合物，該方法包括對有此需要的個體投與治療有效量之

RTX。

【0011】 實施例3係根據實施例1或2之方法或使用之組合物，其中 RTX之劑量為約1 μg 至約100 μg 。

【0012】 實施例4係根據實施例3之方法或使用之組合物，其中 RTX之劑量範圍為0.1至1 μg 、1至2 μg 、2至5 μg 、5至10 μg 、10至20 μg 、20至30 μg 、30至40 μg 、40至50 μg 、50至60 μg 、60至70 μg 、70至80 μg 、80至90 μg 或90至100 μg 。

【0013】 實施例5係根據實施例3之方法或使用之組合物，其中 RTX之劑量為約5 μg 至約40 μg 、約10 μg 至約30 μg 、約15 μg 至約25 μg 。

【0014】 實施例6係根據實施例3之方法或使用之組合物，其中 RTX之劑量為約12.5 μg 。

【0015】 實施例7係根據實施例3之方法或使用之組合物，其中 RTX之劑量為約20 μg 。

【0016】 實施例8係根據前述實施例中任一項之方法或使用之組合物，其中 RTX之劑量為約5 μg 、12.5 μg 、20 μg 或30 μg ，視情況其中該劑量係約2.5 ml至約15 ml之體積，其中該體積為約5 ml或10 ml。

【0017】 實施例9係根據前述實施例中任一項之方法或使用之組合物，其中該投與係藉由關節內注射至患病關節。

【0018】 實施例10係根據實施例9之方法或使用之組合物，其中該患病關節為膝關節、髖關節、手關節、肩關節、踝關節、腳關節、肘關節、腕關節、骶髂關節或脊柱關節、或其組合。

【0019】 實施例11係根據實施例9之方法或使用之組合物，其中該患病關節係大關節。

【0020】 實施例12係根據實施例9至11中任一項之方法或使用之組合物，其中該RTX係投與至單一位點。

【0021】 實施例13係用於根據實施例9至11中任一項之方法或使用之組合物，其中該RTX係投與至複數個位點。

【0022】 實施例14係根據前述實施例中任一項之方法或使用之組合物，其中該方法包括投與包含該RTX及醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物。

【0023】 實施例15係實施例14之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括水。

【0024】 實施例16係實施例14或15之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括聚山梨醇酯80。

【0025】 實施例17係實施例14至16中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括聚乙二醇。

【0026】 實施例18係實施例14至17中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括糖或糖醇。

【0027】 實施例19係實施例18之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括甘露醇。

【0028】 實施例20係實施例18或19之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括右旋糖。

【0029】 實施例21係實施例14至20中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括醫藥上可接受之緩衝液。

【0030】 實施例22係實施例21之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括磷酸鹽緩衝液。

【0031】 實施例23係實施例14至22中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥調配物具有在6至7.6之範圍內之pH。

【0032】 實施例24係實施例23之方法或使用之組合物，其中該醫藥調配物具有在6至6.4、6.3至6.7、6.4至6.8、6.8至7.2、7至7.4或7.2至7.6之範圍內之pH。

【0033】 實施例25係實施例23之方法或使用之組合物，其中該醫藥調配物具有6.5或7.2之pH。

【0034】 實施例26係實施例14至25中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括醫藥上可接受之鹽。

【0035】 實施例27係實施例26之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之鹽為NaCl。

【0036】 實施例28係實施例14至27中任一項之方法或使用之組合物，其中RTX於該醫藥調配物中之濃度係在0.1至300 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【0037】 實施例29係實施例28之方法或使用之組合物，其中RTX於該醫藥調配物中之濃度係在0.1至1 $\mu\text{g/ml}$ 、1至5 $\mu\text{g/ml}$ 、5至10 $\mu\text{g/ml}$ 、10至20 $\mu\text{g/ml}$ 、20至50 $\mu\text{g/ml}$ 、50至100 $\mu\text{g/ml}$ 、100至150 $\mu\text{g/ml}$ 、150至200 $\mu\text{g/ml}$ 、200至250 $\mu\text{g/ml}$ 、或250至300 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【0038】 實施例30係實施例28或29之方法或使用之組合物，其中RTX於該醫藥調配物中之濃度係在150至250 $\mu\text{g/ml}$ 或200 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【0039】 實施例31係前述實施例中任一項之方法或使用之組合物，其中該個體係哺乳動物。

【0040】 實施例32係實施例31之方法或使用之組合物，其中該個體

係貓、狗、馬、豬、反芻動物、牛、綿羊、山羊或家畜哺乳動物。

【0041】 實施例33係實施例31之方法或使用之組合物，其中該個體係人類。

【0042】 實施例34係前述實施例中任一項之方法或使用之組合物，其中RTX係定期投與。

【0043】 實施例35係實施例34之方法或使用之組合物，其中RTX係定期投與每年約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次；每月1、2或3次；或每週1或2次。

【0044】 實施例36係實施例34之方法或使用之組合物，其中該定期投與之持續時間為約1週至約12個月或更長、約1週至約6個月、約1個月至4個月、或約3個月。

【0045】 實施例37係實施例34至36中任一項之方法或使用之組合物，其中該定期投與之持續時間為至少2週，視情況其中該定期投與之持續時間為至少一個月，進一步視情況其中該定期投與之持續時間為至少兩個月。

【0046】 實施例38係實施例34至36中任一項之方法或使用之組合物，其中該定期投與之持續時間為至少三個月，視情況其中該定期投與之持續時間為至少四個月，進一步視情況其中該定期投與之持續時間為至少六個月。

【圖式簡單說明】

【0047】 圖1顯示來自實例1之數據，證實經RTX治療之患者與安慰劑對照患者之間的大疼痛分數差異。

【0048】 圖2顯示來自實例3之數據，證實經RTX治療之患者與安慰

劑對照患者之間的數字疼痛等級量表(NPRS)分數差異。

【0049】 圖3顯示來自實例3之數據，證實經RTX治療之患者與安慰劑對照患者之間的西安大略省(Western Ontario)與麥克馬斯特大學(McMaster Universities)骨關節炎指數(WOMAC)分數差異。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0050】 本專利申請案主張2019年1月22日申請之美國臨時申請案62/795,530及2019年10月16日申請之美國臨時申請案62/915,802之優先權，該兩案之內容係針對所有目的以全文引用的方式併入本文中。

【0051】 現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例繪示於附圖中。儘管將結合所繪示的實施例描述本發明，但應明瞭其等無意將本發明限制於其等實施例。反之，本發明意欲涵蓋所有替代、修改及等效物，其可包括在由隨附申請專利範圍限定之本發明內。

【0052】 在詳細描述本發明教示之前，應明瞭本揭示內容不受限於特定組合物或製程步驟，因為其等可變化。應注意的是，如在本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非本文另外清楚地指出，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數指示物。因此，例如，提及「共軛物」時包括複數種共軛物及提及「細胞」時包括複數個細胞及類似。

【0053】 數字範圍包括限定範圍之數值。考慮到有效數字及與測量相關之誤差，測量值及可測量值應理解為近似值。此外，使用「包括(comprise、comprises、comprising)」、「含有(contain、contains、containing)」、及「包含(include、includes、including)」無意進行限制。應明瞭前述一般描述及詳細描述均僅係示例性及說明性的且不限制該

等教示。

【0054】 除非在以上說明書中明確指出，否則本說明書中之列舉「包括」各種組分之實施例亦被認為「由」所列舉的組分「組成」或「基本上由」所列舉的組分「組成」；本說明書中之列舉「由」各種組分「組成」之實施例亦被認為「包括」所列舉的組分或「基本上由」所列舉的組分「組成」；及本說明書中之列舉「基本上由」各種組分「組成」之實施例亦被認為「由」所列舉的組分「組成」或「包括」所列舉的組分(該互換性不適用於申請專利範圍中此等術語之使用)。

【0055】 本文所使用的章節標題僅用於組織目的且不得以任何方式解釋為限制所需標的。假若以引用方式併入的任何文獻與本說明書中定義的任何術語矛盾，則以本說明書為準。儘管結合各種實施例描述本發明教示，但無意將本發明教示受限於此等實施例。相反，如熟習此項技術者將理解，本發明教示包含各種替代、修改及等效物。

A. 定義

【0056】 「骨關節炎疼痛」(或「OA疼痛」)係指哺乳動物關節中由骨關節炎(OA)引起之疼痛。哺乳動物感覺到疼痛從患病關節及環繞該關節之組織散發。

【0057】 「患病關節」係指患有骨關節炎之哺乳動物(人類或非人類哺乳動物)之骨關節且可包括體內存在軟骨之任何骨關節。患病關節之非限制性實例包括肩關節、脊柱、手關節、腳關節(包括踝關節)及大負重關節(諸如膝關節或髖關節或脊柱關節)。

【0058】 如本文所用，「大關節」係指人類(例如青春人類，諸如10歲或以上之人類，或成年人類，諸如18歲或以上之人類)之膝、踝、

肩、髖或肘關節，及其他哺乳動物(例如體重25 kg或以上之哺乳動物)之等效關節。

【0059】如本文所用，「關節內注射」(或「IA注射」或「關節內投藥」)係將呈水溶液之化合物注射至患病關節(諸如大關節，例如膝或肘)中。例如，用於人類成年膝關節內投藥體積可為3至10 ml體積及5至50 μg 之RTX。幼兒人類或獸醫個體(諸如狗或貓)之膝較低量且其體積與各物種膝之相對大小成比例。

【0060】如本文所用，「定期投與」或「定期地投與」係指在複數個時間點投藥，包括組合物之初始投藥，接著於預定時間段，及然後一次或多次其他投藥，各投藥亦可間隔約相同預定時間段。該預定時間段可為例如約4小時至約24小時。

【0061】如本文所用，術語「或其一種組合(or a combination thereof)」及「或其組合(or combinations thereof)」係指該術語之前所列術語之任何及所有排列及組合。例如，「A、B、C或其組合」意欲包括A、B、C、AB、AC、BC或ABC中之至少一者，及若在特定情況下順序重要，則亦包括BA、CA、CB、ACB、CBA、BCA、BAC或CAB。繼續該實例，明確包括含有一或多個項目或術語重複之組合，諸如BB、AAA、AAB、BBC、AAABCCCC、CBBAAA、CABABB等。熟習此項技術者將明瞭，除非從文中明顯看出，否則通常對任何組合之項目或術語之數目沒有限制。

【0062】除非本文另外要求，否則「或」係以包含性意義使用，亦即等於「及/或」。

B.方法及使用之組合物

【0063】 本文提供用於治療骨關節炎(OA)疼痛之方法，該方法包括對有此需要的個體投與治療有效量之樹脂毒素(RTX)。亦提供包含用於治療OA疼痛之方法中之包含樹脂毒素(RTX)之組合物，該方法包括對需要治療OA疼痛之個體投與治療有效量之RTX。

【0064】 在不希望受到任何特定理論約束下，如本文所揭示，藉由關節內注射投與RTX以治療骨關節炎疼痛可提供益處，諸如允許除類固醇注射液及口服鎮痛藥(諸如NSAID及含類鴉片藥劑)之外之安全且有效之長期疼痛緩解，類固醇注射液及口服鎮痛藥(諸如NSAID及含類鴉片藥劑)在相關不良效應方面具有缺點，分別包括各種NSAID副作用(例如，胃痛、胃潰瘍、出血增加/血液凝結減少等)及類鴉片依賴性之風險。

1. 個體

【0065】 本文所述的組合物及方法可用於其中RTX係有效的，例如，能夠結合並活化TrpV1或其同源物，且需要治療骨關節炎疼痛之任何個體。在一些實施例中，個體係哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物係人類。在一些實施例中，哺乳動物係貓。在一些實施例中，哺乳動物係狗。在一些實施例中，哺乳動物係反芻動物。在一些實施例中，哺乳動物係馬、牛、豬、綿羊或山羊。

【0066】 在一些實施例中，個體罹患骨關節炎疼痛。例如，骨關節炎疼痛可能發生在體內存在軟骨之任何骨骼關節。患病關節之非限制性實例包括肩關節、脊柱、手關節、腳關節(包括踝關節)及大負重關節(諸如膝關節或髖關節或脊柱關節)。

【0067】 在一些實施例中，個體在治療之前具有骨關節炎之一或多種症狀且治療減輕或消除一或多種症狀。例如，骨關節炎症狀包括僵硬、

關節腫脹、運動範圍減少、及當背部患病時，手臂及腿部無力或麻木。

2. 投藥位點

【0068】 在一些實施例中，RTX係藉由關節內注射投與。注射可例如使用適合劑量體積之注射器之尺寸進行，該注射器可為1 cc注射器。

【0069】 RTX可藉由關節內注射投與至一個或超過一個部位，取決於造成骨關節炎疼痛之關節。在一些實施例中，RTX係藉由關節內注射投與至單一位點。在一些實施例中，RTX係藉由關節內注射投與至複數個位點。

【0070】 在一些實施例中，RTX係投與至膝關節。在一些實施例中，RTX係投與至髖關節。在一些實施例中，RTX係投與至手關節。在一些實施例中，RTX係投與至肩關節。在一些實施例中，RTX係投與至裸關節。在一些實施例中，RTX係投與至腳關節。在一些實施例中，RTX係投與至肘關節。在一些實施例中，RTX係投與至腕關節。在一些實施例中，RTX係投與至骺髌關節。在一些實施例中，RTX係投與至脊柱關節。

3. 劑量

【0071】 在一些實施例中，RTX係以0.1至100 μg 之劑量投與。在一些實施例中，RTX之劑量係在0.1至0.5 μg 、0.5至1 μg 、1至2 μg 、2至5 μg 、5至10 μg 、10至20 μg 、20至30 μg 、30至40 μg 、40至50 μg 、50至60 μg 、60至70 μg 、70至80 μg 、80至90 μg 或90至100 μg 之範圍內。

【0072】 劑量及體積可根據投藥部位與患病關節之接近程度以及關節之大小進行調整。值得注意的是，RTX對TRPV1受體具有特異性及因此不會影響沒有足夠的對RTX敏感的TRPV1受體之非標靶神經，諸如運動神經元。

【0073】劑量及體積可根據患病關節之大小進行調整。對於成年人類之大關節，可使用更高劑量及體積。

【0074】根據關節及個別個體之尺寸，前述劑量係以2.5至15 ml之體積關節內投與。在一些實施例中，RTX係以5 μg 含在2.5至15 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以12.5 μg 含在2.5至15 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以20 μg 含在2.5至15 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以12.5 μg 含在2.5 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以12.5 μg 含在5 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以12.5 μg 含在10 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以12.5 μg 含在15 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以20 μg 含在2.5 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以20 μg 含在5 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以20 μg 含在10 ml中進行投與。在一些實施例中，RTX係以20 μg 含在15 ml中進行投與。

【0075】RTX之關節內注射濃度係根據RTX之劑量及意欲注射以達成意欲投與之RTX之所選劑量之體積來調整。在一些實施例中，RTX之劑量為約1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。在一些實施例中，RTX之劑量為約5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至約40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。在一些實施例中，RTX之劑量為約20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

【0076】在一些實施例中，RTX可以一次單個劑量投與。在一些實施例中，RTX係定期投與。在一些實施例中，RTX係根據減輕疼痛之嚴重度及/或減輕疼痛需要藉由對患病關節進行關節內注射來定期投與至需要治療骨關節炎疼痛之個體。在一些實施例中，RTX係每天(例如，約每24小時)投與一次。在一些實施例中，RTX係每年投與1至12次、每月1至3次或每週1至2次。定期投與之指定持續時間意欲長達減輕或實質上減輕疼痛

及/或減輕並維持疼痛緩解所需。在一些實施例中，定期投與之持續時間為約1週至約12個月或更長時間、1週至約6個月、約1個月至4個月、約1個月至2個月，約2至3個月、或約3至4個月(例如，約2個月、或約3個月)。在一些實施例中，定期投與之持續時間為至少2週、至少一個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、或至少6個月。

4. 調配物

【0077】 RTX之調配物之多個實例可於文獻中獲得。參見，例如，Ueda等 人(2008) *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* 51:513-520、及US 2015/0190509 A1。可使用用於非經腸投藥(例如，注射)之任何適宜RTX調配物。

【0078】 在一些實施例中，RTX(其可為在以上所述劑量)係與醫藥上可接受之載劑一起投與。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括水。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括聚山梨醇酯80。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括聚乙二醇。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括糖或糖醇。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括甘露醇。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括右旋糖。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括醫藥上可接受之緩衝液。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括磷酸鹽緩衝液。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包括NaCl。在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑包含有機溶劑，諸如乙醇或DMSO，例如，作為在稀釋於主要水性組合物中之前用作溶解RTX之助劑之少數或殘餘組分。在其他實施例中，RTX係以包含兩種或更多種醫藥上可接受之載劑之組合之調配物製備，該等載劑可包括任何前述醫藥上

可接受之載劑。

【0079】 RTX於調配物中之濃度可為用於遞送預期劑量之任何適宜值。在一些實施例中，RTX於醫藥調配物中之濃度係在0.1至300 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。在一些實施例中，RTX於醫藥調配物中之濃度係在0.1至1 $\mu\text{g/ml}$ 、1至5 $\mu\text{g/ml}$ 、5至10 $\mu\text{g/ml}$ 、10至20 $\mu\text{g/ml}$ 、10至30 $\mu\text{g/ml}$ 、20至30 $\mu\text{g/ml}$ 、20至50 $\mu\text{g/ml}$ 、50至100 $\mu\text{g/ml}$ 、100至150 $\mu\text{g/ml}$ 、150至200 $\mu\text{g/ml}$ 、200至250 $\mu\text{g/ml}$ 或250至300 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。在一些實施例中，RTX於醫藥調配物中之濃度係在150至250 $\mu\text{g/ml}$ 或200 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【0080】 該調配物可具有適於關節內投藥之任何pH。在一些實施例中，包含RTX及醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物具有在6至7.6之範圍內之pH。在一些實施例中，包含RTX及醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物具有在6至6.4、6.3至6.7、6.4至6.8、6.8至7.2、7至7.4、或7.2至7.6之範圍內之pH。在一些實施例中，包含RTX及醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物具有6.5或7.2之pH。

【0081】 在一些實施例中，該調配物包含聚山梨醇酯80及右旋糖。在一些實施例中，聚山梨醇酯80之濃度為2至4% w/v，及/或右旋糖之濃度為4至6% w/v。在一些實施例中，聚山梨醇酯80之濃度為3% w/v，及/或右旋糖之濃度為5% w/v。在一些實施例中，在任何前述調配物中，RTX之濃度可為10至30 $\mu\text{g/ml}$ ，諸如10 $\mu\text{g/ml}$ 或25 $\mu\text{g/ml}$ 。在一些實施例中，該調配物進一步包含磷酸鹽緩沖液，例如，以表1中就磷酸鹽緩沖液而言所示之濃度及pH。在一些實施例中，該調配物進一步包含NaCl，例如，以表1中就NaCl而言所示之濃度。當兩者均存在時，磷酸鹽緩衝液及

NaCl可(但不一定)以就單個調配物而言所示之濃度及磷酸鹽緩衝液pH之組合存在。

【0082】 RTX之示例性調配物顯示於下表中。

【0083】

表1.示例性RTX溶液調配物		
調配物編號	調配物組分	組分濃度
1	RTX 聚山梨醇酯80 右旋糖 30 mM磷酸鹽緩衝液w/0.44% NaCl	200 µg/mL 7.0% w/v 0.8% w/v 30 mM，pH 7.2
2	RTX 聚乙二醇300 聚山梨醇酯80 右旋糖 10 mM磷酸鹽緩衝液w/0.73% NaCl	200 µg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 0.8% w/v 10 mM，pH 6.5
3	RTX 聚乙二醇300 聚山梨醇酯80 10 mM磷酸鹽緩衝液w/0.86% NaCl	200 µg/mL 30.0% v/v 1.0% w/v 10 mM，pH 6.5
4	RTX 聚乙二醇300 聚山梨醇酯80 10 mM磷酸鹽緩衝液w/0.88% NaCl	200 µg/mL 30.0% v/v 0.04% w/v 10 mM，pH 6.5
5	RTX 聚山梨醇酯80 右旋糖 30 mM磷酸鹽緩衝液w/0.54% NaCl	200 µg/mL 3.0% w/v 0.8% w/v 30 mM，pH 7.2
6	RTX 聚山梨醇酯80 甘露醇 30 mM磷酸鹽緩衝液w/ 0.54% NaCl	200 µg/mL 3.0% w/v 0.8% w/v 30 mM，pH 7.2
7	RTX 聚山梨醇酯80 甘露醇 30 mM磷酸鹽緩衝液w/ 0.45% NaCl	200 µg/mL 7.0% w/v 0.8% w/v 30 mM，pH 7.2

8	RTX 聚乙二醇300 聚山梨醇酯80 甘露醇 10 mM磷酸鹽緩衝液w/0.74% NaCl	200 µg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 0.8% w/v 10 mM，pH 6.5
9	RTX 聚乙二醇300 聚山梨醇酯80 右旋糖 10 mM磷酸鹽緩衝液w/0.34% NaCl	200 µg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 3.0% w/v 10 mM，pH 6.5
10	RTX 聚乙二醇300 聚山梨醇酯80 甘露醇 10 mM磷酸鹽緩衝液w/0.36% NaCl	200 µg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 3.0% w/v 10 mM，pH 6.5
11	RTX 聚山梨醇酯80 右旋糖 30 mM磷酸鹽緩衝液w/0.54% NaCl	200 µg/mL 0.03% w/v 0.05% w/v 30 mM，pH 7.2

【0084】 在一些實施例中，將顯示於表1中RTX於調配物中之濃度調整至本文所揭示的任何RTX濃度或濃度範圍。例如，在一些實施例中，將顯示於表1中之RTX於調配物中之濃度調整至在10至50 µg/ml之範圍內的值。作為另一實例，在一些實施例中，將顯示於表1中RTX於調配物中之濃度調整至在10至30 µg/ml之範圍內的值。作為另一實例，在一些實施例中，將顯示於表1中RTX於調配物中之濃度調整至在20至30 µg/ml之範圍內的值。作為另一實例，在一些實施例中，將示於表1中RTX於調配物中之濃度調整至25 µg/ml。

【0085】 表1中之調配物可根據以下示例性方法來製備，示例性方法係提供用於調配物3及5，但可由熟習此項技術者調適於其他調配物。調配物3可藉由製備30 mM，pH 7.2磷酸鹽緩沖液來製備。然後將1.43% w/v聚山梨醇酯80及0.86% w/v NaCl混合以形成水性組分。將20 mg RTX

添加至量瓶內的100 mL水性組分。然後添加30 mL PEG 300且將溶液音波處理以溶解固體。添加水性組分至約80%體積，且然後將其音波處理混合。應注意的是，RTX有時會最初沉澱在水溶液及PEG之界面，但在音波處理後會回至溶液中。用水性組分稀釋燒瓶內的全部混合物至一定體積且藉由倒置製程進行混合。使整個調配物濾過0.2 μm 聚四氟乙烯(PTFE)過濾器。

【0086】調配物5可藉由製備30 mM，pH 7.2磷酸鹽緩衝液來製備。然後將3.0% w/v聚山梨醇酯80、0.8% w/v右旋糖及0.54% w/v NaCl混合在一起以形成水性組分。添加20 mg RTX至量瓶內的100 mL水性組分。添加水性組分至約80%體積，且然後將其音波處理以溶解所有固體。(或者，可首先將RTX溶解於少量乙醇或DMSO中，且然後可添加該溶液至水性組分。)用水性組分稀釋燒瓶內的全部混合物至一定體積且藉由倒置製程進行混合。使整個調配物濾過0.2 μm PTFE過濾器。

【0087】使用200 μg RTX、20 mg聚山梨醇酯80 (使用市售聚山梨醇酯80)；5.4 mg氯化鈉、50 mg右旋糖及30 mM水性磷酸鹽緩衝液、水(WFI)至1 mL製備根據調配物11之調配物。

【0088】在一些實施例中，該醫藥調配物係呈單位劑型。在此劑型下，將製劑再分為含有適宜量活性組分之單位劑量。單位劑型可為包裝製劑，該包裝含有離散量之調配物諸如於小瓶、安瓿或預裝注射器中。再者，單位劑型可為例如溶液或用於復水之凍乾組合物。

【0089】關於調配及投藥技術之進一步詳細內容可參見Gennaro, A. 編，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版(1990) (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)。

V. 實例

實例1-方法

【0090】 進行描述為「1b期雙盲研究評估關節內投與樹脂毒素相對於安慰劑以治療由於中度至重度膝骨關節炎所致疼痛之安全性及初步效力」之研究。

【0091】 基於ACR診斷標準及X射線成像診斷患有中度至重度骨關節炎之個體入選1b期雙盲研究以評估關節內投與樹脂毒素或安慰劑以治療由於膝骨關節炎所致重度疼痛之安全性、耐受性及初步效力。患者符合以下標準：(1)在入選前四週期間，指數膝之基線疼痛分數(WOMAC疼痛分量表問題A1)≥5但≤9；(2)入選前10天的8天期間，平均NPRS分數≥5但≤9；及(3)入選前疼痛持續至少6個月。

【0092】 截至2019年8月，所有計劃劑量組之入選完成。40位患者已入選於此等劑量遞增組中，30位接受RTX及10位接受安慰劑(多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照)。在各組中，六位患者接受關節內RTX及兩位接受鹽水對照(安慰劑組)。患者之人口統計資訊顯示於表2中。69%為女性及31%為男性。中位年齡為62(範圍44至83)，及基線NPRS A1分數為平均6.5 (S.D.1.5)。

【0093】 在劑量遞增組中，用一次性關節內劑量之樹脂毒素(RTX)或鹽水安慰劑以5 µg、12.5 µg、20 µg及30 µg 含在5或10 mL中之遞增劑量組治療患者。對於每個8位患者組，第一位患者被視為前哨患者並接受開放標籤藥物。在確認前哨患者之安全性後，該組中之其餘7位患者以盲目方式入選，2位患者接受安慰劑及5位患者接受RTX。在確認每個劑量之安全性後，開始下一個更高劑量以進行入選。歷時12週時間對患者進行安

全性及效力隨訪。患者可選擇另外隨訪至52週。使用患者報告的WOMAC疼痛分數及NPRS疼痛分數評估效力。根據方案，治療分配可在第12週解盲。

【0094】

表2. 經處理之患者及安慰劑之人口統計資訊		
基線特徵	安 慰 劑 ， 已 組 併 ； N=10	RTX ， 已 組 併 之 劑 量 ； N=30
女性，男性	8 (80%)， 2 (20%)	20 (66.7%)， 10 (33.3%)
年 齡 ， 中 位 數(最 小，最大)	59.9 (45.1， 78.1)	62.2 (44.4， 83.6)
BMI，平均值(SD)	33.1 (5.1)	30.6 (5.9)
研 究 者 之Kellgren- Lawrence	G2：4 (40%)； G3：6 (60%)	G2：9 (30%)； G3：21 (70%)
# OA患病之膝	1個膝：4 (40%)； 2個 膝(6 (60%)	1個 膝：10 (33.3%)； 2個 膝(20 (66.7%)
WOMAC A1，平均 值(SD)	6 (2)	6 (1)
NPRS，平均值(SD)	6.5 (1.5)	6.4 (1.4)

實例2

【0095】 該實例提供如實例1中所述的在RTX之劑量遞增下之正在進行的臨床試驗之結果。

【0096】 研究之初始結果發現(1)在所測試的最低劑量下，快速發生疼痛緩解(注射後第2天)及持續型臨床益處(在84天時確定)；(2)行走時之疼痛(10分WOMAC(西安大略大學及麥克馬斯特大學骨關節炎指數)量表)相對於第84天的對照降低4.7分；及(3)任何劑量組均未注意到劑量限制性毒性(DLT)，亦未注意到不良事件。

【0097】 結果概述於表3中：

表3						
組 (遞增)	RTX劑量	# 個體	狀態	致盲 狀態	DMC 評估	值得注意 之AE
1	5 µg	6+2	入選	解盲	無DLT	無
2	12.5 µg	6+2	入選	解盲	無DLT	無
3	12.5 µg(含在10 ml中)	6+2	入選	解盲	無DLT	無
4	20 µg	6+2	入選	解盲	無DLT	無
5	30 µg	6+2	入選	解盲	無DLT	無

【0098】 迄今為止在任何劑量組均未觀察到劑量限制性毒性(參見表3)及經活性藥物治療的大多數患者報告疼痛減輕之正性臨床益處。

【0099】 最低劑量組中的個體藉由單次注射至膝關節(以5 µg RTX)進行治療且該組按照方案授權在十二週觀察後解盲。在第84天，經RTX治療之患者之平均疼痛分數比對照組(基於10分WOMAC疼痛量表)低4.7分(參見圖1)。疼痛減輕之開始最早係在藥物投藥後的第二天且隨時間持續。所有劑量組中的患者亦展現快速且可持續之改良。因此，此等數據能夠確定RTX之安全且有效之劑量。

【0100】 進一步分析劑量遞增組(N=40)之結果。

【0101】 沒有報告劑量限制性毒性，及沒有識別最大耐受劑量(亦即，耐受所投與的最高劑量30 µg)。最常報告的治療緊急不良事件係程序相關疼痛(程序後疼痛及注射部位疼痛)，此報告於62%之安慰劑患者(已組併)及100%之RTX患者中。該程序相關疼痛嚴重度在所有安慰劑患者中係報告為輕度，而在經RTX治療之患者中該疼痛係報告在55%中為輕度及在45%中為中度。經RTX治療之患者中之程序相關疼痛通常在RTX注射後持續2至3小時且藉由芬太尼(fentanyl)及其他鎮痛藥進行管理。其他較少報告的不良事件(在至少2名個體中報告)為噁心、嘔吐、高血壓、關節痛及

頭痛。注射當天所有患者均可出院回家。不良事件與劑量之間沒有明顯關係。腓骨及脛骨骨折之一種SAE被認為無關。

【0102】 就基於可用之解盲數據之效力而言，在所有劑量下均觀察到患者報告WOMAC A1及NPRS疼痛分數降低。在第12週時已組併之安慰劑患者與在該分析之時未解盲之經RTX治療之患者之間的WOMAC問題A1(在平坦表面行走時疼痛)之平均疼痛分數差異(9個安慰劑，28個RTX)表示為相對於安慰劑之自基線變化之最小均方差，範圍為-0.38至-2.70分，取決於劑量組。當經分析為從基線至第12週之每週平均NPRS疼痛分數變化時，已合併之安慰劑患者與經RTX治療之患者之間的差異在-0.34至-2.29之範圍內，取決於劑量組。與基線疼痛相比，在基於WOMAC A1分數之54%之已組併之經RTX治療之患者中及在基於NPRS分數之41%之患者中達成>70%疼痛減輕。藉由混合模型重複測量(MMRM)分析，在12.5 µg劑量下觀察到最大疼痛減輕(依NPRS分數，在12週時相對於安慰劑之最小均方差為-2.29(p=0.051，N=6)；依WOMAC A1分數為-2.70(p=0.029，N=6)；及依WOMAC A-C疼痛指數為-14.20(p=0.016，N=6)。

【0103】 因此，當假若一次性關節內注射高達30 µg之所計劃最高劑量時，證實樹脂毒素之安全性及初步效力。

【0104】 進一步分析所有組之結果。除劑量遞增組外，包括不同體積下之1個組及劑量擴展(測試兩次鎮痛藥投藥以控制程序之疼痛)之另外4個組。

【0105】 沒有報告劑量限制性毒性，及沒有確定最大耐受劑量。最常報告的治療緊急不良事件係程序相關疼痛(程序後疼痛及注射部位疼

痛)，此報告於70%之安慰劑患者(已組併)及91%之RTX患者中。在所有安慰劑患者中該程序相關疼痛嚴重度係報告為輕度，而在經RTX治療之患者中該疼痛係報告在65%中為輕度及在26%中為中度。經RTX治療之患者中程序相關疼痛通常在RTX注射後持續2至3小時且用芬太尼及其他鎮痛藥進行管理。其他較少報告的不良事件(在至少2名個體中報告)為噁心、嘔吐、高血壓、關節痛、遲鈍症、無反射、EOG QTc延長及頭痛，如表4中詳述。注射當天所有患者均可出院回家。不良事件與劑量之間沒有明顯關係。腓骨及脛骨骨折之一種SAE被認為無關。

【0106】 表4顯示經RTX治療之個體中治療緊急不良事件之頻率。

表4			
治療緊急不良事件(TEAE)	嚴重度	安慰劑 所有組(N=10)	RTX 所有組(N=57)
程序性疼痛	輕度	7 (70.0%)	37 (64.9%)
	中度	0	15 (26.3%)
噁心	輕度	2 (20.0%)	18 (31.6%)
	中度	0	2 (3.5%)
嘔吐	輕度	0	8 (14.0%)
	中度	0	2 (3.5%)
高血壓	輕度	0	4 (7.0%)
	中度	0	4 (7.0%)
關節痛	輕度	1 (10.0%)	4 (7.0%)
	中度	0	1 (1.8%)
遲鈍症	輕度	0	5 (8.8%)
無反射	輕度	0	2 (3.5%)
	中度	0	2 (3.5%)
EOG QTc延長	輕度	1 (10.0%)	3 (5.3%)
頭痛	輕度	0	3 (5.3%)

【0107】 就效力而言，在所有劑量下均觀察到患者報告的WOMAC A1及NPRS疼痛分數降低。

【0108】 如圖2中所顯示，當經分析為從基線至第12週之每週平均

NPRS疼痛分數變化時，相較於經合併之安慰劑患者之平均變化為-2.14(1.92)，利用12.5 µg/5 ml之劑量/體積之組4之經RTX治療之患者之平均變化(標準偏差)為-5.30(1.94)。如圖3中所顯示，當經分析為從基線至第12週之每週平均WOMAC問題A1(在平坦表面行走時疼痛)變化時，相較於已組併之安慰劑患者之平均變化為-2.33(2.88)，組4之經RTX治療之患者之平均變化(標準偏差)為-5.67(1.51)。

【0109】 如下表5中所概述，動力學數據指示大多數患者中無法偵測到RTX。

表5						
組	劑量&體積	具有測得的PK之RTX個體之數量	具有RTX之BQL之個體之數量	具有可量化之PK之RTX個體之數量	C _{max}	AUC (0至6 h) (pg*hr/ml)
1	5 µg/5 ml	6	5	1	121 pg/ml，在1.08小時	509
4	12.5 µg/5 ml	6	6	0	N/A	N/A
4a	12.5 µg/10 ml	6	5	1	103 pg/ml，在0.75小時	146
5	20 µg/5 ml	6	4	2	71 pg/ml，在0.68小時； 54 pg/ml，在0.8小時	68； 18.8
6	30 µg/5或10 ml	6	5	1	87.8 pg/ml，在0.47小時	85.4

(BQL=低於可量化之限值)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療骨關節炎(OA)疼痛之方法，該方法包括對有此需要的個體投與治療有效量之樹脂毒素(resiniferatoxin)(RTX)。

【請求項2】

一種用於治療骨關節炎(OA)疼痛之方法中之包含樹脂毒素(RTX)之組合物，該方法包括對有此需要的個體投與治療有效量之RTX。

【請求項3】

如請求項1或2之方法或使用之組合物，其中RTX之劑量為約1 μg 至約100 μg 。

【請求項4】

如請求項3之方法或使用之組合物，其中RTX之劑量係在0.1至1 μg 、1至2 μg 、2至5 μg 、5至10 μg 、10至20 μg 、20至30 μg 、30至40 μg 、40至50 μg 、50至60 μg 、60至70 μg 、70至80 μg 、80至90 μg 、或90至100 μg 之範圍內。

【請求項5】

如請求項3之方法或使用之組合物，其中RTX之劑量為約5 μg 至約40 μg 、約10 μg 至約30 μg 、約15 μg 至約25 μg 。

【請求項6】

如請求項3之方法或使用之組合物，其中RTX之劑量為約12.5 μg 。

【請求項7】

如請求項3之方法或使用之組合物，其中RTX之劑量為約20 μg 。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之方法或使用之組合物，其中RTX之劑量為約5 μg 、12.5 μg 、20 μg 或30 μg ，視情況其中該劑量為約2.5 ml至約15 ml之體積，例如其中該體積為約5 ml或10 ml。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法或使用之組合物，其中該投與係藉由關節內注射至患病關節(affected joint)。

【請求項10】

如請求項9之方法或使用之組合物，其中該患病關節係膝關節、髖關節、手關節、肩關節、踝關節、腳關節、肘關節、腕關節、骶髂關節或脊柱關節、或其組合。

【請求項11】

如請求項9之方法或使用之組合物，其中該患病關節係大關節。

【請求項12】

如請求項9至11中任一項之方法或使用之組合物，其中該RTX係投與至單一位點。

【請求項13】

如請求項9至11中任一項之方法或使用之組合物，其中該RTX係投與至複數個位點。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法或使用之組合物，其中該方法包括投與包含該RTX及醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物。

【請求項15】

如請求項14之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包

括水。

【請求項16】

如請求項14或15之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括聚山梨醇酯80。

【請求項17】

如請求項14至16中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括聚乙二醇。

【請求項18】

如請求項14至17中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括糖或糖醇。

【請求項19】

如請求項18之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括甘露醇。

【請求項20】

如請求項18或19之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括右旋糖(dextrose)。

【請求項21】

如請求項14至20中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括醫藥上可接受之緩衝液。

【請求項22】

如請求項21之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括磷酸鹽緩衝液。

【請求項23】

如請求項14至22中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥調配物具有在6至7.6之範圍內之pH。

【請求項24】

如請求項23之方法或使用之組合物，其中該醫藥調配物具有在6至6.4、6.3至6.7、6.4至6.8、6.8至7.2、7至7.4、或7.2至7.6之範圍內之pH。

【請求項25】

如請求項23之方法或使用之組合物，其中該醫藥調配物具有6.5或7.2之pH。

【請求項26】

如請求項14至25中任一項之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之載劑包括醫藥上可接受之鹽。

【請求項27】

如請求項26之方法或使用之組合物，其中該醫藥上可接受之鹽為NaCl。

【請求項28】

如請求項14至27中任一項之方法或使用之組合物，其中RTX於該醫藥調配物中之濃度係在0.1至300 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【請求項29】

如請求項28之方法或使用之組合物，其中RTX於該醫藥調配物中之濃度係在0.1至1 $\mu\text{g/ml}$ 、1至5 $\mu\text{g/ml}$ 、5至10 $\mu\text{g/ml}$ 、10至20 $\mu\text{g/ml}$ 、20至50 $\mu\text{g/ml}$ 、50至100 $\mu\text{g/ml}$ 、100至150 $\mu\text{g/ml}$ 、150至200 $\mu\text{g/ml}$ 、200至250 $\mu\text{g/ml}$ 、或250至300 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【請求項30】

如請求項28或29之方法或使用之組合物，其中RTX於該醫藥調配物中之濃度係在150至250 $\mu\text{g/ml}$ 或200 $\mu\text{g/ml}$ 之範圍內。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之方法或使用之組合物，其中該個體係哺乳動物。

【請求項32】

如請求項31之方法或使用之組合物，其中該個體係貓、狗、馬、豬、反芻動物、牛、綿羊、山羊或家畜哺乳動物。

【請求項33】

如請求項31之方法或使用之組合物，其中該個體係人類。

【請求項34】

如請求項1至34中任一項之方法或使用之組合物，其中RTX係定期投與。

【請求項35】

如請求項34之方法或使用之組合物，其中RTX係定期投與每年約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次；每月1、2或3次；或每週1或2次。

【請求項36】

如請求項34之方法或使用之組合物，其中該定期投與之持續時間為約1週至約12個月或更長、約1週至約6個月、約1個月至4個月、或約3個月。

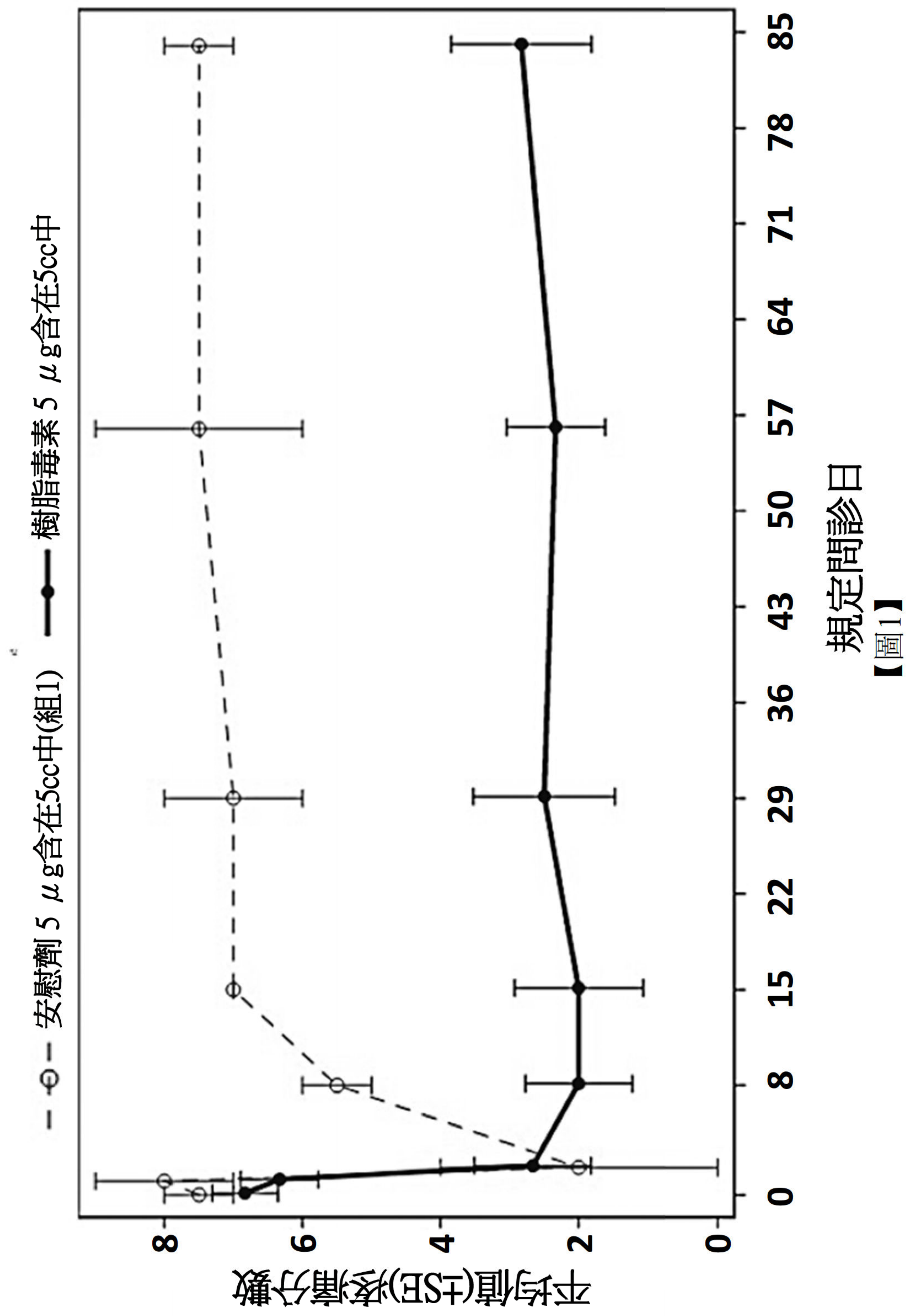
【請求項37】

如請求項34至36中任一項之方法或使用之組合物，其中該定期投與之持續時間為至少2週，視情況其中該定期投與之持續時間為至少一個月，進一步視情況其中該定期投與之持續時間為至少兩個月。

【請求項38】

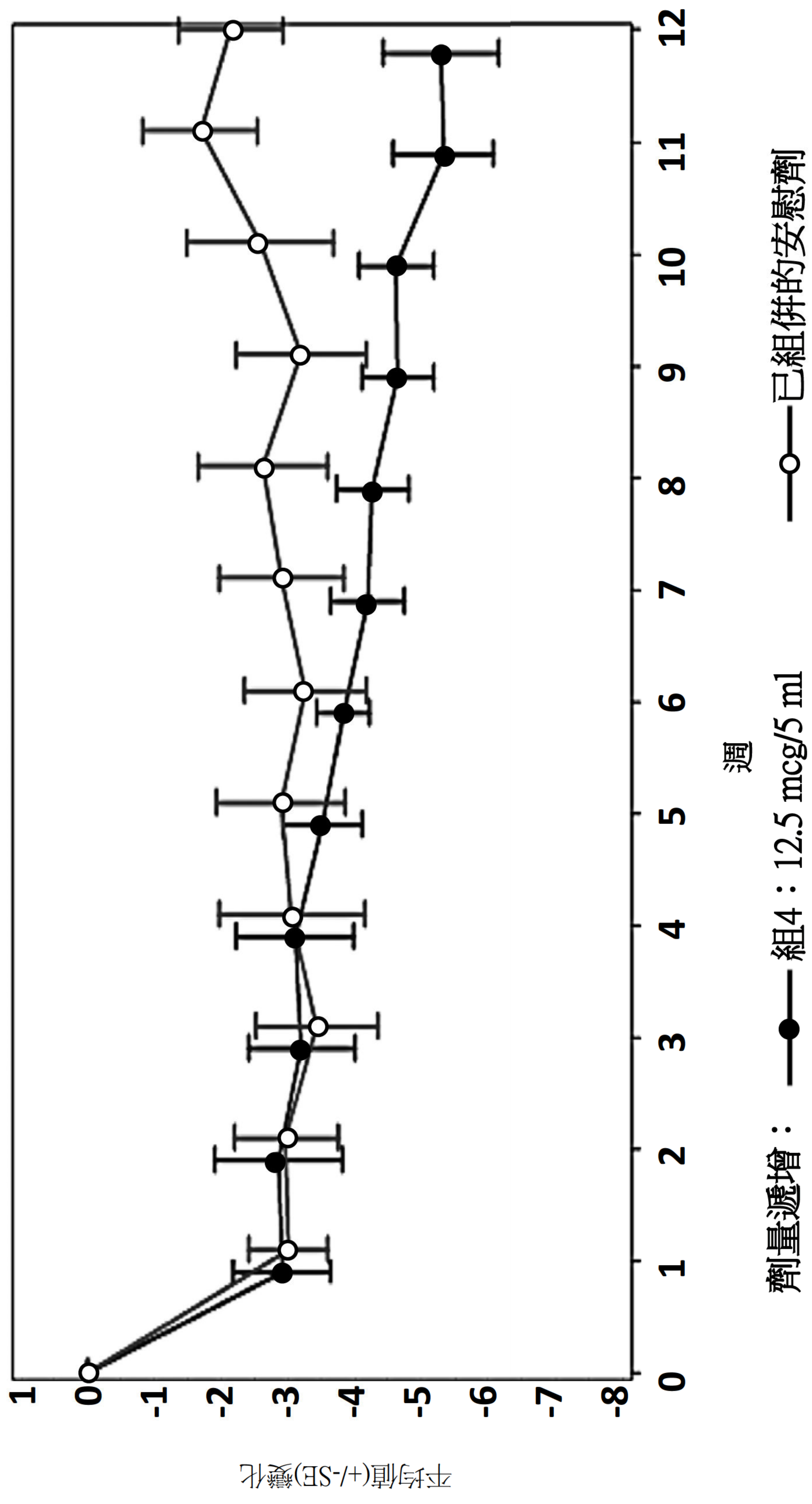
如請求項34至36中任一項之方法或使用之組合物，其中該定期投與之持續時間為至少三個月，視情況其中該定期投與之持續時間為至少四個月，進一步視情況其中該定期投與之持續時間為至少六個月。

【發明圖式】



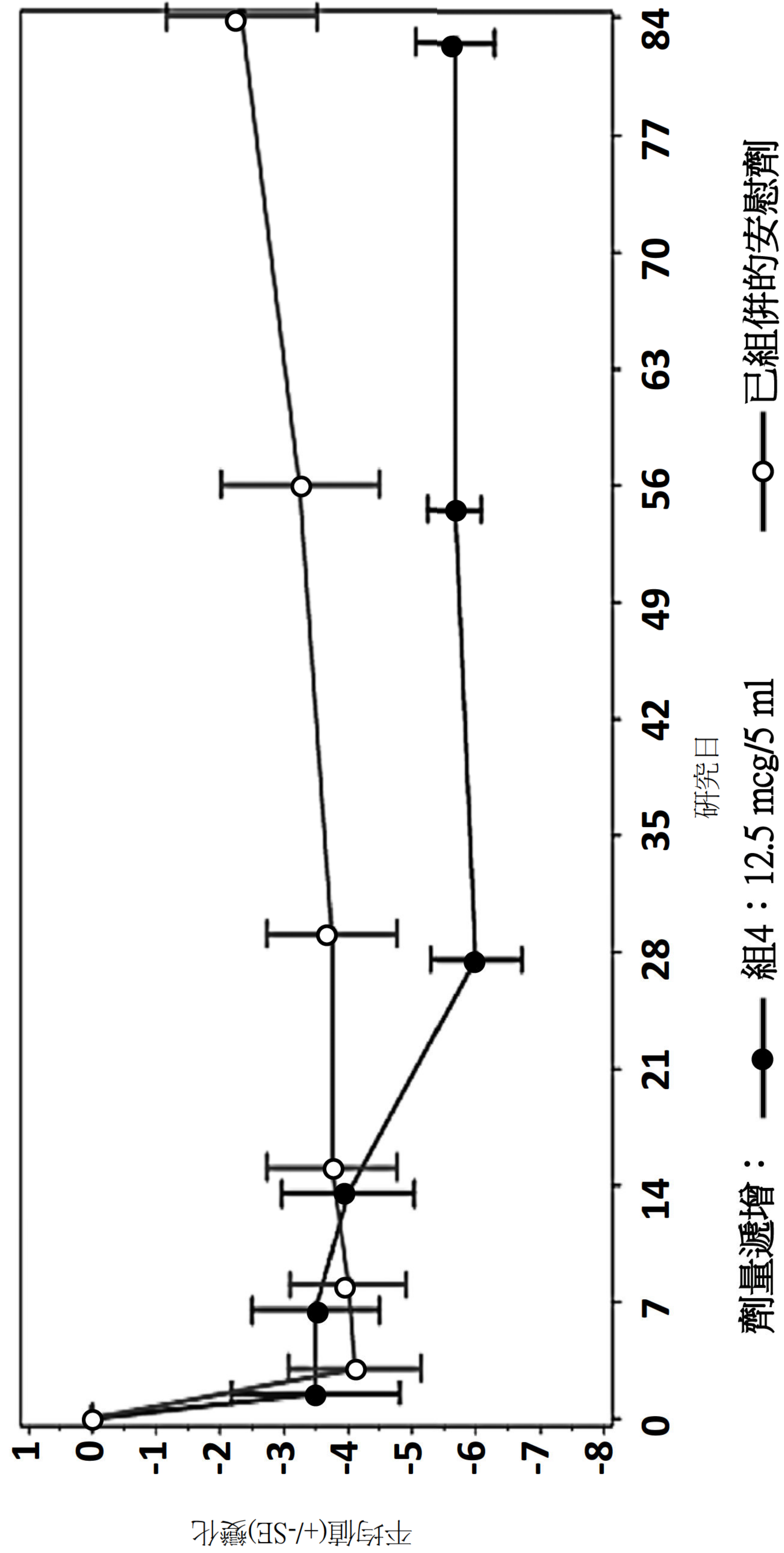
規定問診日
【圖1】

NPRS：自基線至第12週組4及已組併的安
慰劑隨時間之平均值(+/-SE)變化



【圖2】

WOMAC A1：自基線至第12週組4及已組併的安
慰劑隨時間之平均值(+/-SE)變化



【圖3】