



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I606832 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：100140231

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K31/77 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/04 英國

1018650.0

2010/11/10 美國

61/412,128

(71)申請人：諾金私人有限公司 (荷蘭) NORGINE B. V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：史坦 彼得 STEIN, PETER (US)；寇克斯 伊恩 COX, IAN (GB)；史密斯 山姆爾 SMITH, SAMUEL (GB)；瓊斯 賴頓 JONES, LEIGHTON (GB)；普拉瑟 傑克 (DK)；迪 菲瑞斯 寇瑞妮 DE VRIES, CORINNE (NL)；查爾頓 瑞秋 CHARLTON, RACHEL (GB)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

US 2011/0051659A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 50 頁

(54)名稱

方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明係關於使用聚乙二醇(PEG)或 PEG 嵌段共聚物(諸如**Pluronic**[®] F68)治療、改善或預防人類之結腸直腸癌(CRC)的方法。亦揭示用於治療、改善及/或預防 CRC 之組成物，其包含 PEG。該等組成物可用於本發明方法中。

The present invention relates to methods for and of treating, ameliorating or preventing colorectal cancer (CRC) in humans using polyethylene glycol (PEG) or a PEG block-copolymer such as **Pluronic**[®] F68. Compositions for use in treating, ameliorating and/or preventing CRC comprising PEG are also disclosed. Such compositions may be used in the methods of the invention.

13.1250 g Macrogol (聚乙二醇 (PEG)) 3350、0.3507 g 氯化鈉、0.1785 g 碳酸氫鈉及 0.0466 g 氯化鉀。此為 MOVICOL 之標準劑量。其亦含有調味劑及甜味劑。MOVICOL 自 1995 年起就在市場上有售。

因此，本發明提供一種用於治療、改善及/或預防人類之 CRC 之方法中的組成物，該方法包含經 36 個連續的曆月之時段向人類投予約 800 g 或 800 g 以上（例如 2362 g 或 2362 g 以上）PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

本發明提供一種用於治療、改善及/或預防人類之 CRC 之方法中的組成物，該方法包含經 24 個連續的曆月之時段向人類投予約 800 g 或 800 g 以上（例如 2362 g 或 2362 g 以上）PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

本發明提供一種用於治療、改善及/或預防人類之 CRC 之方法中的組成物，該方法包含向人類投予有效及次輕瀉量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在本發明之一個態樣中，本發明組成物用於治療人類之 CRC。在另一態樣中，本發明組成物用於改善人類之 CRC。在另一態樣中，本發明組成物用於預防人類之 CRC。

在本發明之另一態樣中，提供一種治療、改善及/或預防人類之結腸直腸癌 (CRC) 之方法，該方法包含向人類投予有效及次輕瀉劑量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在本發明之另一態樣中，提供一種治療、改善及/或預防人類之 CRC 之方法，該方法包含向人類投予有效量及次輕瀉劑量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在本發明之另一態樣中，提供一種在人類中 (a) 預防便秘及 (b) 預防 CRC 之方法，該方法包含投予有效及次輕瀉劑量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在本發明之另一態樣中，提供一種在人類中 (a) 預防便秘及 (b) 預防 CRC 之方法，該方法包含投予有效及次輕瀉劑量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在本發明之另一態樣中，提供一種在人類中 (a) 預防便秘及 (b) 改善 CRC 之方法，該方法包含向人類投予有效及次輕瀉劑量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在本發明之另一態樣中，提供一種在人類中 (a) 預防便秘及 (b) 治療 CRC 之方法，該方法包含向人類投予有效及次輕瀉劑量之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在另一態樣中，提供一種適於投予人類之組成物，其包含次輕瀉量的 PEG 或 PEG 嵌段共聚物作為單位劑量。

在另一態樣中，提供一種用於上文所述之本發明方法中的組成物，其包含次輕瀉量的 PEG 或 PEG 嵌段共聚物作為單位劑量。

術語「次輕瀉量 (sub-laxative amount)」意謂不會增加所關注人類個體每週平均排便次數之量。

術語「次輕瀉劑量 (sub-laxative dose)」意謂不會增加所關注人類個體每週平均排便次數之劑量。

術語「PEG」意謂通式為 $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 之聚乙二醇。

術語「PEG 嵌段共聚物 (PEG block co-polymer)」指聚

乙二醇與聚丙二醇之共聚物，亦即聚乙烯聚丙二醇。例示性 PEG 嵌段共聚物包括以商品名稱「Pluronic® F68」或「poloxamer 188」獲得者。

術語「治療」及其語法變體欲意謂本發明方法及組成物能夠例如藉由治療結腸息肉來治癒 CRC 及/或逆轉 CRC 之正常疾病過程，尤其與患上 CRC 有關之早期結腸直腸病變。

術語「改善」及其語法變體欲意謂本發明方法及組成物可減緩或中止早期結腸直腸病變向患上 CRC 進展，例如減緩或中止結腸息肉及/或異常隱窩灶（ACF）進一步發展成 CRC。

術語「預防」及其語法變體欲意謂本發明方法及組成物可降低患上 CRC 及/或（視情況而定）便秘之風險。

術語「結腸直腸癌」或「CRC」指人類之結腸直腸癌、結腸癌及/或直腸癌。

術語「一個月」意謂連續 30 天之時段。

「用於...之方法」一詞意欲表示目的性方法。

在上文所述之本發明之某些具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 36 個連續的曆月之時段提供約 800 g 或 800 g 以上（例如 2362 g 或 2362 g 以上）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在上文所述之本發明之某些其他具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 36 個連續的曆月之時段提供 800 g 至 2365 g（例如 800.6 g 至 2362.5 g）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在上文所述之本發明之某些具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 24 個連續的曆月之時段提供約 800 g 或 800 g 以上（例如 2362 g 或 2362 g 以上）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在上文所述之本發明之某些其他具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 24 個連續的曆月之時段提供 800 g 至 2365 g（例如 800.6 g 至 2362.5 g）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在上文所述之本發明之其他具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 12 個連續的曆月之時段提供 266 g 或 266 g 以上（例如 400 g 或 400 g 以上；787 g 或 787 g 以上；1181 g 或 1181 g 以上）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在上文所述之本發明之某些具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 12 個連續的曆月之時段提供 266 g 至 1181 g（例如 266.9 g 至 787.5 g；400.3 g 至 1181.3 g；400.3 g 至 787.5 g）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在上文所述之本發明之其他具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 1 個月之時段提供 22 g 或 22 g 以上（例如 33 g 或 33 g 以上；65 g 或 65 g 以上；98 g 或 98 g 以上）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在上文所述之本發明之某些具體實例中，投予一劑量（例如有效及次輕瀉劑量）以經 1 個月之時段提供 22.2 g 至 98.4 g（例如 33.3 g 至 98.4 g；22.2 g 至 65.6 g；65.6 g 至 98.4 g）之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。

在上文所述之本發明之其他具體實例中，投予一劑量

(例如有效及次輕瀉劑量)以經1週之時段提供5.1 g或5.1 g以上(例如7.7 g或7.7 g以上;15.1 g或15.1 g以上;22.7 g或22.7 g以上)之PEG或PEG嵌段共聚物。在上文所述之本發明之某些具體實例中,投予一劑量(例如有效及次輕瀉劑量)以經1週之時段提供5.1 g至22.7 g(例如7.7 g至22.7 g;5.1 g至15.1 g;15.1 g至22.7 g)之PEG或PEG嵌段共聚物。

在上文所述之本發明之其他具體實例中,投予一劑量(例如有效及次輕瀉劑量)以經1天之時段提供0.73 g或0.73 g以上(例如1.1 g或1.1 g以上;2.2 g或2.2 g以上;3.2 g或3.2 g以上)之PEG或PEG嵌段共聚物。在上文所述之本發明方法之某些具體實例中,投予一劑量(例如有效及次輕瀉劑量)以經1天之時段提供0.73 g至3.22 g(例如1.1 g至3.2 g;0.73 g至2.2 g;2.2 g至3.2 g)之PEG或PEG嵌段共聚物。該等劑量可經24或36個連續的曆月之時段每日投予。或者,該等劑量可經24或36個連續的曆月之時段間歇投予。

在本文所述之所有具體實例中,本說明書之讀者顯而易見,被指定為在兩個值「之間」或「內」之範圍應理解為包括彼等值,例如「1.1 g至3.2 g」分別包括1.1 g及3.2 g。

在本發明之其他具體實例中,提供用於治療、改善及/或預防人類之CRC之方法(諸如上文所述方法)中的組成物,其包含一定量(例如有效及次輕瀉量)之PEG或PEG

嵌段共聚物。

在某些具體實例中，本發明組成物呈錠劑（例如可咀嚼或可吸食的錠劑）、膠囊、囊片（caplet）、糖衣錠（troche）、液體、散劑（例如用於溶液或懸浮液之散劑）及顆粒形式。其較佳為口服固體組成物形式。其可為固體錠劑，例如可咀嚼及/或可吸食的錠劑。

在本發明之一些具體實例中，PEG 之平均分子量為至少 400 道爾頓、或至少 1000 道爾頓、或 2000 道爾頓至 10000 道爾頓（例如 2500 道爾頓至 8500 道爾頓，較佳為 3000 道爾頓至 8000 道爾頓（例如 6000 道爾頓或 8000 道爾頓），更佳為 2500 道爾頓至 4500 道爾頓，例如 3350 道爾頓或 4000 道爾頓）。在某些具體實例中，提供具有不同分子量之 PEG 分子之摻合物以得到所要總體平均分子量（例如 3350 或約 3350 之平均分子量，或 4000 或約 4000 之平均分子量）。例示性 PEG 產物為 macrogol 3350、macrogol 4000、macrogol 6000、macrogol 8000 且在市場上有售。

在一些具體實例中，本發明組成物用於治療 CRC。在一些具體實例中，本發明組成物用於改善 CRC。在一些具體實例中，本發明組成物用於預防 CRC。

因此，本發明提供一種呈固體形式之口服固體組成物，其用於治療、改善及/或預防 CRC，其包含：

（a）50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇（PEG），其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

（b）10 w/w%至 40 w/w%固體（本文中有時稱為「組分

(b) 之固體」)。

本發明提供一種呈固體形式之口服固體組成物，其用於治療、改善及/或預防 CRC，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w%至 40 w/w%固體；及視情況存在之

(c) 適量至 100 w/w%之其他賦形劑，諸如調味劑、甜味劑及潤滑劑。

在本文中，某一組分之「w/w%」應理解為意謂構成固體組成物總重量之各別組分之重量的比例，以百分比計。

本發明另外提供一種呈固體形式之口服固體組成物，其用於治療、改善及/或預防 CRC，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 10 w/w%至 40 w/w%選自以下之群的固體：山梨糖醇、乳糖、葡萄糖結合劑(dextrate)、纖維素、木糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇。

本發明另外提供一種呈固體形式之口服固體組成物，其用於治療、改善及/或預防 CRC，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 10 w/w%至 40 w/w%選自以下之群的固體：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉（例如包含乳糖單水合物及玉米澱粉之化合物，諸如 Starlac[®]）、葡萄糖結合劑、纖維素（諸

如微晶纖維素)、木糖醇、麥芽糖醇及甘露糖醇。

組分(b)之固體較佳超過固體組成物之10 w/w%，較佳超過12 w/w%，更佳超過15 w/w% (例如15%至17%)。較佳地，組分(a)與組分(b)之重量比為1.25:1至9:1，較佳為2:1至7:1，較佳為4:1至6:1。在較佳具體實例中，組分(a)與組分(b)之比率為約5:1。

固體組成物較佳可咀嚼及/或可吸食。其可為固體錠劑，例如可咀嚼及/或可吸食的錠劑。

已令人驚奇地發現，包含PEG組分(a)及固體組分(b)之本發明固體組成物合意地為可咀嚼或可吸食型，具有良好味道、結構完整性及有益製造特性。本文中，「可咀嚼(chewable)」或「可吸食(suckable)」意謂固體組成物適於經口投予且能夠在口中咀嚼或吸食，以使得消化過程之第一步在口腔中開始。

本發明組成物另外可包含電解質。本發明組成物較佳實質上不含電解質。

舉例而言，其較佳實質上不含氯化鈉、氯化鉀及碳酸氫鈉。其較佳實質上不含硫酸鹽或磷酸鹽，例如其尤其較佳實質上不含硫酸鈉。本發明組成物較佳實質上不含碳酸鹽、碳酸氫鹽、鹼金屬離子及鹵離子。本發明組成物最佳實質上不含鈉離子、鉀離子、氯離子、碳酸氫根離子、碳酸根離子及/或硫酸根離子。在許多情形中，調味劑、潤滑劑及甜味劑可含有少量電解質。該等量在本文中不視為「實質」量。本發明組成物較佳實質上不含海藻酸鹽及/或抗壞

血酸鹽及/或檸檬酸鹽。本文中，「實質上不含」亦意謂在製備或製造期間不向組成物中添加該成分。

在一些具體實例中，本發明組成物實質上不含除 PEG 或 PEG 嵌段共聚物之外的任何滲透劑。

用於本發明固體組成物中之聚乙二醇 (PEG) 以道爾頓為單位之平均分子量 (例如重量平均分子量) 較佳在 2,000 至 10,000、較佳為 2,500 至 8,500、較佳為 3,000 至 8,000、更佳為 3,000 至 6,000、更佳為 2,500 至 6,500、更佳為 2,500 至 4,500，例如 3,000 至 4,500，例如 3,000 至 4,100，例如 3,000 至 4,000 範圍內。PEG 之平均分子量可在 6,000 至 10,000，例如 7,000 至 9,000 範圍內。舉例而言，PEG 可為或包含如國家或地區藥典中定義之 PEG 3,350、PEG 4,000 或 PEG 8,000。一些國家藥典中認可之適合 PEG 之其他實例包括 Macrogol，例如 Macrogol 4,000。視情況而言，本發明組成物中所用之 PEG 可包含兩種或兩種以上不同 PEG 組分。視情況而言，組成物中所用之 PEG 可具有至少兩種不同平均分子量。呈適用於人類之形式的相關分子量之 PEG 市場有售。

在一個較佳具體實例中，PEG 在固體組成物中之存在量為 60 w/w% 至 90 w/w%，較佳為 70 w/w% 至 90 w/w%，更佳為 70 w/w% 至 89 w/w%，例如 75 w/w% 至 89 w/w%。在另一具體實例中，PEG 以 78 w/w% 至 89 w/w%，例如 80 w/w% 至 85 w/w%，例如 81 w/w% 至 85 w/w%，例如 80 w/w% 至 84 w/w%，例如 82 w/w% 至 84 w/w% 之量存在。在另一具體

實例中，PEG 以 50 w/w% 至 80 w/w%，例如 60 w/w% 至 80 w/w%，例如 70 w/w% 至 80 w/w%，例如 70 w/w% 至 79 w/w%，例如 75 w/w% 至 79 w/w% 之量存在。

在一些具體實例中，組成物包含 0.1 g 至 6.5 g (例如 0.73 g 至 3.2 g；1.1 g 至 3.2 g；0.73 g 至 2.2 g) PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在其他具體實例中，組成物包含 5 g 或 5 g 以下之 PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在其他具體實例中，組成物包含 0.2 g 至 6.5 g (例如 0.3 g 至 5.0 g) PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在其他具體實例中，組成物包含 1 g 至 4 g PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在其他具體實例中，組成物包含 1.5 g 至 2.5 g PEG 或 PEG 嵌段共聚物。在其他具體實例中，組成物包含 2.0 g 至 2.5 g PEG 或 PEG 嵌段共聚物，例如 2.2 g 或約 2.2 g。

組分 (b) 之固體較佳選自由以下組成之群：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉、葡萄糖結合劑、纖維素 (例如微晶纖維素)、木糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇。乳糖或類似成分可以水合形式存在。

若組分 (b) 之固體為乳糖及澱粉，則乳糖組分可為單水合物形式。澱粉組分可源自任何適合來源，諸如小麥澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及米澱粉。乳糖組分可組成 50% 至 95% 乳糖/澱粉固體，例如 60% 至 90%，例如 70 至 85%，諸如 85%。

組分 (b) 之固體較佳具有適於例如人類服用之純度及品級。

組分(b)之固體組成 10 w/w%至 40 w/w%固體組成物。在一個較佳具體實例中，組分(b)之固體組成 10 w/w%至 30 w/w%固體組成物，較佳為超過 10 w/w%直至(且包括) 30 w/w%。舉例而言，組分(b)之固體組成 10 w/w%至 25 w/w%，例如 10 w/w%至 20 w/w%，較佳為 12 w/w%至 20 w/w%，更佳為 12 w/w%至 19 w/w%，12 w/w%至 18 w/w%，或 12 w/w%至 17 w/w%。舉例而言，組分(b)之固體可組成 14 w/w%至 20 w/w%，14 w/w%至 19 w/w%或 14 w/w%至 18 w/w%、14 w/w%至 17 w/w%固體組成物，諸如 15 w/w%至 16.5 w/w%本發明固體組成物。

組分(b)之固體較佳為甘露糖醇。已發現包含 PEG 及甘露糖醇之固體組成物比包含 PEG 但無甘露糖醇之固體組成物更佳，即使添加了調味劑亦如此。特定言之，已發現包含 PEG 及甘露糖醇之錠劑在錠劑製造期間的潤滑劑或潤滑需求比包含 PEG 但無甘露糖醇之錠劑低得多。錠劑中之潤滑劑含量高一般使錠劑之味道不可接受。相較於包含 PEG 但無甘露糖醇之錠劑，潤滑劑含量降低(或不存在)使包含 PEG 及甘露糖醇之可咀嚼或可吸食的錠劑的適口性(味道及口感)改良。該等錠劑因此尤其適用於本發明。

典型地，使用乾式粒化，隨後以衝頭及模具設備衝壓來製造乾燥成分之固體組成物。在衝頭及模具機器中，乾燥成分被壓在一起。已令人驚奇地發現，包含指定比例之 PEG 及甘露糖醇的固體組成物具有較佳結構完整性且比包含 PEG 且無甘露糖醇或較小比例的甘露糖醇之固體組成物

更便於製造。彼類型之固體組成物在衝頭及模具製造期間比包含較小比例之甘露糖醇或無甘露糖醇之固體組成物不容易發生頂裂及分層。在模壓期間頂裂或分層之固體組成物不適用且成為廢物。已發現含有 50 w/w% 至 90 w/w% PEG 及 10 w/w% 至 40 w/w% 甘露糖醇之固體組成物比不含甘露糖醇或含有 10 w/w% 或 10 w/w% 以下甘露糖醇，例如小於 10 w/w% 甘露糖醇之固體組成物具有較佳之錠劑壓製特徵。該等組成物因此尤其適用於本發明。

甘露糖醇可組成 10 w/w% 至 40 w/w% 固體組成物。在一個較佳具體實例中，甘露糖醇組成 10 w/w% 至 30 w/w% 固體組成物。舉例而言，甘露糖醇組成 10 w/w% 至 25 w/w%，例如 10 w/w% 至 20 w/w%，較佳為 12 w/w% 至 20 w/w%，更佳為 12 w/w% 至 19 w/w%，12 w/w% 至 18 w/w%，或 12 w/w% 至 17 w/w%。舉例而言，甘露糖醇可組成 14 w/w% 至 20 w/w%，14 w/w% 至 19 w/w% 或 14 w/w% 至 18 w/w%、14 w/w% 至 17 w/w% 本發明固體組成物。甘露糖醇可以多種實體形式提供。舉例而言，甘露糖醇以顆粒狀、粉末或噴乾形式市場有售。在一個較佳具體實例中，甘露糖醇為顆粒狀。甘露糖醇由包括 Merck、SPI Polyols Inc 及 Roquette 之若干供應商市售。

在一個具體實例中，PEG 及甘露糖醇以 1.25:1 至 9:1 (例如 3:1 至 9:1 或 4:1 至 9:1)，較佳為 2:1 至 7:1，較佳為 4:1 至 6:1 或 4:1 至 8:1，例如 5:1 至 6:1 之 PEG:甘露糖醇之重量比存在。在較佳具體實例中，PEG 與甘露糖醇之比率

為 5:1 或約 5:1。

當甘露糖醇為顆粒狀甘露糖醇時，保留固體組成物之結構完整性。令人驚奇地是，顆粒狀甘露糖醇亦使本發明固體組成物結構很牢固。一般而言，已發現顆粒狀甘露糖醇不能與濃度超過 25 wt%之其他材料一起使用 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版, Pharmaceutical Press, 2006, 第 452 頁)。已發現，用於本發明且包含 60 w/w%至 90 w/w%除甘露糖醇之外的材料的固體組成物可容易製造且具有良好結構完整性。

亦令人驚奇地發現，用於本發明且包含指定比例之 PEG 及甘露糖醇的固體組成物比包含 PEG 及較小比例的甘露糖醇或無甘露糖醇之固體組成物較不易於黏附衝頭及模具設備。因為製造機器積垢會導致製造停工時間及與其相關之成本增加，所以當以工業規模製造本發明組成物時此尤其重要。

可在錠劑組成物中包括潤滑劑以降低其在模壓後黏附於衝頭或模具之傾向。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鉀、滑石、硬脂酸、月桂基硫酸鈉及石蠟。可使用不同潤滑劑之混合物。已發現，用於本發明且包含指定比例之 PEG 及甘露糖醇的固體組成物需要較小比例之潤滑劑以比包含 PEG 及較小比例之甘露糖醇或無甘露糖醇之錠劑令人滿意地避免黏附。較佳地，固體組成物包含 2.0 w/w%或 2.0 w/w%以下，例如 1.5 w/w%或 1.5 w/w%以下，或 1.0 w/w%或 1.0 w/w%以下之量的潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.1

w/w%至 0.9 w/w%，例如 0.2 w/w%至 0.8 w/w%，較佳為 0.3 w/w%至 0.7 w/w%之量的潤滑劑。舉例而言，潤滑劑以組分 (b) 之固體 (諸如甘露糖醇):潤滑劑比率為 170:1 至 16:1，例如 57:1 至 20:1 之比率存在。特別較佳的潤滑劑為硬脂酸鎂。若潤滑劑為硬脂酸鎂，則其當以小於 1 w/w%之含量使用時有效於令人滿意地避免黏附。因此，在一個具體實例中，本發明錠劑進一步包含 0.1 w/w%至 0.9 w/w%，例如 0.2 w/w%至 0.8 w/w%，較佳為 0.3 w/w%至 0.7 w/w%，更佳為 0.5 w/w%之量的硬脂酸鎂。令人驚奇地是，硬脂酸鎂在此等含量下有效，因為一般而言，包含甘露糖醇之組成物中需要超過 1%含量之硬脂酸鎂 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版., Pharmaceutical Press, 2006, 第 452 頁)。

因此，本發明提供一種以固體形式投予之固體組成物，其用於治療、改善及/或預防 CRC，其包含：

(a) 50 w/w%至 90 w/w%聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w%至 40 w/w%甘露糖醇；及

(c) 0.1 w/w%至 0.9 w/w% (例如 0.2 w/w%至 0.8 w/w%，0.3 w/w%至 0.7 w/w%，諸如 0.5 w/w%) 潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。

在一些具體實例中，甘露糖醇:潤滑劑之比率較佳為 10:1 或 10:1 以上，較佳 20:1 或 20:1 以上，例如 25:1 或 25:1 以上，諸如 30:1 或 30:1 以上 (例如 30:1 至 35:1，諸如 30.6:1

或 32.4:1)。

在一個具體實例中，本發明之固體組成物不包括任何附加之調味劑。在一個較佳具體實例中，本發明固體組成物包括至少一種調味劑。適合調味劑可獲自多個調味劑製造商及供應商，例如 International Flavours and Fragrances 公司 (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, United Kingdom)、Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, United Kingdom)、Firmenich (Firmenich UK 有限公司, Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN, United Kingdom) 或 S. Black 有限公司 (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, United Kingdom)。適合調味劑之實例包括橙子、檸檬-酸橙、檸檬、柑橘、巧克力、熱帶水果、真蘆薈、薄荷、茶、草莓、葡萄柚、黑醋栗、鳳梨及香草、樹莓-檸檬、可樂調味劑及其組合。

較佳調味劑為薄荷及樹莓-檸檬調味劑。

調味劑可整合於固體組成物中，或其可塗覆於其表面。

在一個具體實例中，調味劑整合於固體組成物中。在該種固體組成物中，調味劑較佳組成 0.1 w/w% 至 15 w/w% 固體組成物。舉例而言，調味劑可組成 0.1 w/w% 至 5 w/w% 固體組成物，例如 0.1 w/w% 至 2.0 w/w%，例如 0.2 w/w% 至 2.0 w/w%。當調味劑為薄荷時，其較佳以 0.1 w/w% 至 1.0 w/w%，例如 0.15 w/w% 至 0.5 w/w% 之含量存在。當組分 (b) 之固體 (諸如甘露糖醇) 以本發明固體組成物之 14 w/w%

至 17 w/w% 的含量存在時，此含量尤其較佳。當調味劑為樹莓-檸檬時，其較佳以 0.5 w/w% 至 2.0 w/w%，例如 1.0 w/w% 至 2.0 w/w%，例如 1.2 w/w% 至 1.8 w/w% 之含量存在。當組分 (b) 之固體 (諸如甘露糖醇) 以本發明固體組成物之 14 w/w% 至 17 w/w% 的含量存在時，此含量尤其較佳。

在一個具體實例中，組分 (b) 之固體 (諸如甘露糖醇) 與調味劑例如以 170:1 至 3:1 之固體:調味劑比率存在；當調味劑為薄荷時，組分 (b) 之固體 (諸如甘露糖醇) 與調味劑較佳以 113:1 至 28:1 之固體:調味劑比率存在。當調味劑為樹莓-檸檬時，組分 (b) 之固體 (諸如甘露糖醇) 與調味劑較佳以 14:1 至 7:1 之組分 (b) 之固體:調味劑比率存在。

本發明之固體組成物可包含一或多種甜味劑。甜味劑可基於糖。較佳地，其不基於糖。較佳甜味劑包括阿斯巴甜糖 (aspartame)、乙醯磺胺酸鉀 (乙醯磺胺酸 K)、蔗糖素及糖精或其組合。或者，本發明組成物較佳實質上不含附加之甜味劑，例如以使組成物中不同組分數減至最少。若存在，則甜味劑可例如以 0.01 w/w% 至 1 w/w% 之量存在。更佳地，甜味劑可以 0.1 w/w% 至 1 w/w% 之量存在。獲得令人滿意的味道所需之甜味劑含量可視組成物之其他組分的存在、特性及量而定。

一般而言，本發明固體組成物不必包括防腐劑或抗氧化劑。然而，在需要時可包括低含量之抗氧化劑或防腐劑。本發明組成物較佳亦實質上不含「鹹味」掩蔽劑，諸如掩蔽硫酸鈉之味道的試劑 (除上述調味劑之外)，且不含非脂

肪酸之鹽（諸如礦物酸之鹽）。

本發明固體組成物可具有任何適宜的尺寸。如上文所述，錠劑應大得足以向個體提供所要量之 PEG，但不應大到使得嘴中不舒適、難以咀嚼或吸食、或難以包裝。錠劑之質量可為例如 0.5 g 至 10 g，更佳為 0.5 g 至 5 g，例如 1.0 g 至 5.0 g，例如 2.0 至 3.5 g，例如 2.5 g 至 3.5 g。在一個具體實例中，本發明錠劑之質量為 2.5 g 至 3.0 g，例如 2.75 g。對於某些用途，若欲向個體傳遞較大量之 PEG，則較大錠劑可為適宜的，例如質量為 3 g 至 10 g，例如 3 g 至 5 g，3 g 至 7 g，4 g 至 7 g，或 5 g 至 8 g，例如 4 g 至 7 g。對於某些用途，若欲向個體傳遞較少量之 PEG，例如用於兒科用途，則較小錠劑可為適宜的，例如質量為 0.5 g 至 2.0 g，例如 1.0 g 至 1.75 g，例如 1.25 g 至 1.50 g。

用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物因此可為質量 2.0 g 至 3.5 g 之固體組成物，其包含：

(a) 1.00 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 0.20 g 至 1.40 g 固體，諸如甘露糖醇。

用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物因此可為質量 2.5 g 至 3.5 g 之固體組成物，其包含：

(a) 1.25 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 0.25 g 至 1.40 g 固體，諸如甘露糖醇。

類似地，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明組成

物因此可為質量 1.0 g 至 1.75 g 之固體組成物，其包含：

(a) 0.50 g 至 1.575 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；及

(b) 0.10 g 至 0.70 g 固體，諸如甘露糖醇。

如上文所述，潤滑劑（例如硬脂酸鎂）可以 2 w/w% 或 2 w/w% 以下，例如 1 w/w% 或 1 w/w% 以下之量存在於本發明固體組成物中。質量為 2.0 g 至 3.5 g 之本發明固體組成物因此可包含 0.07 g 或 0.07 g 以下之潤滑劑，例如 0.35 g 或 0.35 g 以下之潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.002 g 至 0.0315 g，例如 0.004 g 至 0.028 g，例如 0.006 g 至 0.0245 g 之量的潤滑劑。質量為 3.0 g 至 7.0 g 之較大的本發明組成物可包含 0.14 g 或 0.14 g 以下之潤滑劑，例如 0.07 g 或 0.07 g 以下之潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.003 g 至 0.063 g，例如 0.006 g 至 0.056 g，例如 0.009 g 至 0.049 g 之量的潤滑劑。質量為 1.0 g 至 1.75 g 之較小的本發明組成物可包含 0.035 g 或 0.035 g 以下之潤滑劑，例如 0.0175 g 或 0.0175 g 以下之潤滑劑。舉例而言，其可包含 0.001 g 至 0.01575 g，例如 0.002 g 至 0.014 g，例如 0.003 g 至 0.01225 g 之量的潤滑劑。

如上文所述，本發明固體組成物中可存在調味劑，若存在，則其較佳組成 0.1 w/w% 至 15 w/w% 固體組成物。質量為 2.0 g 至 3.5 g 之本發明固體組成物因此可包含 0.002 g 至 0.525 g 調味劑，例如 0.002 g 至 0.175 g、例如 0.002 g 至 0.07 g、例如 0.004 g 至 0.07 g 調味劑。質量為 3.0 g 至

7.0 g 之較大的本發明組成物可包含 0.003 g 至 1.05 g 調味劑，例如 0.003 g 至 0.35 g、例如 0.003 g 至 0.14 g、例如 0.006 g 至 0.14 g 調味劑。質量為 1.0 g 至 1.75 g 之較小的本發明組成物可包含 0.001 g 至 0.2625 g 調味劑，例如 0.001 g 至 0.0525 g、例如 0.001 g 至 0.021 g、例如 0.002 g 至 0.021 g 調味劑。

舉例而言，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物可包含：

(a) 50 w/w% 至 90 w/w% 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w% 至 30 w/w% 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.1 w/w% 至 2.0 w/w% 潤滑劑；及

(d) 0.1 w/w% 至 15 w/w% 調味劑。

在一個具體實例中，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物包含：

(a) 70 w/w% 至 90 w/w% 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 8,000 Da 範圍內；

(b) 10 w/w% 至 25 w/w% 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 0.1 w/w% 至 1.5 w/w% 硬脂酸鎂；及

(d) 0.1 w/w% 至 2.0 w/w% 調味劑。

舉例而言，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物包含：

(a) 75 w/w% 至 89 w/w% 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；

- (b) 10 w/w% 至 20 w/w% 固體，諸如甘露糖醇；
- (c) 0.2 w/w% 至 0.8 w/w% 硬脂酸鎂；及
- (d) 0.1 w/w% 至 1.0 w/w% 調味劑。

舉例而言，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物可包含：

- (a) 1.00 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內；
- (b) 0.20 g 至 1.40 g 固體，諸如甘露糖醇；
- (c) 0.002 g 至 0.07 g 潤滑劑；及
- (d) 0.002 g 至 0.525 g 調味劑。

在一個具體實例中，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物包含：

- (a) 1.40 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 8,000 Da 範圍內；
- (b) 0.20 g 至 0.875 g 固體，諸如甘露糖醇；
- (c) 0.002 g 至 0.0525 g 硬脂酸鎂；及
- (d) 0.002 g 至 0.07 g 調味劑。

舉例而言，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物包含：

- (a) 1.5 g 至 3.115 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；
- (b) 0.20 g 至 0.70 g 固體，諸如甘露糖醇；
- (c) 0.004 g 至 0.016 g 硬脂酸鎂；及
- (d) 0.002 g 至 0.035 g 調味劑。

舉例而言，用於治療、改善及/或預防 CRC 之本發明固體組成物包含：

(a) 2273 mg 至 2284 mg 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 3,000 至 4,000 Da 範圍內；

(b) 420 mg 至 446 mg 固體，諸如甘露糖醇；

(c) 13.5 mg 至 13.75 mg 硬脂酸鎂；及

(d) 11 mg 至 42 mg 調味劑，諸如薄荷或樹莓/檸檬調味劑。

本發明之固體組成物可以任何便利方式包裝。舉例而言，本發明固體組成物之複數個單元（例如錠劑）（諸如 5 個、10 個、15 個或 20 個）可以維生素補充劑行業中習知之方式包裝。舉例而言，其可包裝於配備有可移除及可更換閉合構件（例如塞子）之管（諸如 PTFE 管）中。或者，本發明之固體組成物可提供於具有可移除及可更換蓋子之罐子或其他容器中，或提供於袋子或包覆物（例如鋁箔包覆物）中。較佳亦存在乾燥劑。或者，其可包裝於泡殼包裝中。在一個具體實例中，固體組成物包裝於管、罐子、袋子、包覆物或其他容器內而在個別單元（例如錠劑）周圍無任何包覆物。視情況而言，本發明固體組成物之個別單元可具有包覆物。在一個較佳具體實例中，提供本發明組成物之 30 個單元，視情況與使用說明書一起分裝於三個管（例如每管 10 個單元）或其他包裝中。本發明之單元亦可提供於再填充袋子中，從而使先前獲得之管能夠以本發明之單元再填充。

本發明固體組成物可獨立地按其原樣服用且由個體咀嚼或吸食。個體不必與固體組成物一起飲用水或另一飲料。一些個體可能希望在服用本發明固體組成物時或之後立即飲用水或另一飲料以便於攝取。適宜包裝及無需飲用水或另一飲料相較於目前市場上其他形式之基於 PEG 之產品大大增加固體組成物對個體之便利性。可在吃膳食或點心之前、與膳食或點心一起或在膳食或點心之後服用本發明組成物。

在一個具體實例中，個體典型地每天服用達到 6 g（或約 6 g）之 PEG，例如每天 2 g 至 6 g，例如每天 3 g 至 5 g，例如每天 4 g 至 5 g。在此具體實例中，組成物不含具有輕瀉作用之種類及數量的組分。認為 PEG 以每天 6 g 之量服用時在成人中不具有顯著輕瀉活性。認為甘露糖醇、調味劑及潤滑劑組分在組成物提供每天達到 6 g 之 PEG 時所提供的每日劑量下亦不具有顯著輕瀉活性。對於總質量為 2.0 g 至 3.5 g 且包含 85 w/w% PEG 之固體組成物，可推薦健康個體每天服用 1 份或 2 份，或 1 份、2 份或 3 份（以提供每天達到 6 g 或約 6 g 之 PEG）。對於較小固體組成物（例如總質量為 1.0 g 至 1.75 g），可推薦健康個體每天服用 1 至 6 份，例如每天 2 至 5 份（以提供每天達到 6 g 或約 6 g 之 PEG）。反之，對於較大固體組成物（例如總質量總共為 3.0 g 至 7.0 g），可推薦健康個體每天服用 1 份或 2 份（以提供每天達到 6 g 或約 6 g 之 PEG）。

因此，本發明提供一種以固體形式向健康個體（諸如

人類) 經口投予之固體組成物(較佳具有 1.0 g 至 5.0 g 之質量), 其用於治療、改善及/或預防 CRC 且視情況預防便秘之方法中,

其中該組成物包含:

(a) 50 w/w% 至 90 w/w% (例如 60 w/w% 至 90 w/w%, 較佳為 70 w/w% 至 90 w/w%, 更佳為 70 w/w% 至 89 w/w%, 例如 75 w/w% 至 89 w/w%, 例如 78 w/w% 至 89 w/w%, 80 w/w% 至 85 w/w%, 81 w/w% 至 85 w/w%, 80 w/w% 至 84 w/w%, 82 w/w% 至 84 w/w%) 聚乙二醇 (PEG), 其平均分子量在 2,000 至 10,000 Da 範圍內; 及

(b) 10 w/w% 至 40 w/w% (例如 10 w/w% 至 25 w/w%, 10 w/w% 至 20 w/w%, 較佳為 12 w/w% 至 20 w/w%, 更佳為 12 w/w% 至 19 w/w%, 12 w/w% 至 18 w/w%, 或 12 w/w% 至 17 w/w%, 例如 14 w/w% 至 20 w/w%, 14 w/w% 至 19 w/w% 或 14 w/w% 至 18 w/w%, 14 w/w% 至 17 w/w%) 固體, 諸如甘露糖醇; 以及

(c) 視情況存在之如上文所述之潤滑劑、視情況存在之如上文所述之調味劑及/或視情況存在之如上文所述之甜味劑; 並且

其中該方法包含投予該組成物以使得個體每天服用達到 6 g (或約 6 g) 之 PEG。

該方法較佳包含投予該組成物以使得個體每天服用 2 g 至 6 g, 例如 2 g 至 5.5 g。該方法較佳每天或隔天進行。該方法較佳進行至少兩週, 較佳至少 1 個曆月, 更佳至少 6

個連續的曆月，或至少 12 個連續的曆月，或至少 24 個或至少 36 個連續的曆月之時段。

在上文所述之本發明某些具體實例中，人類個體可為基於例如家族史（例如患上 CRC 之家族史）、病史（例如治療先前存在之結腸息肉及/或存在使個體傾向於患上 CRC 之疾病，例如家族性息肉病或林赤症候群（Lynch's syndrome）及/或 CRC 或慢性腺瘤之先前事件）、健康狀況或生活方式（例如由於高脂飲食或大量酒精攝入）傾向於患上 CRC 之個體。

因為本發明者已測得在下文給出之資料集分析中診斷出 CRC 之平均年齡為男性 73.0 歲且女性 74.9 歲，所以本發明組成物可用於治療、改善及/或預防 50 歲或 50 歲以上，例如 55 歲或 55 歲以上，諸如 60 歲或 60 歲以上，例如 60 歲至 70 歲或 65 歲至 70 歲或 60 歲至 75 歲之人類的 CRC。

在其他具體實例中，人類個體不便秘且本發明方法可預防便秘及治療或預防或改善該等人類之 CRC。

在本發明之其他具體實例中，提供一種套組（例如包裝），其包含如上文所述之本發明組成物的複數個單元（例如 5 個或 5 個以上、10 個或 10 個以上，20 個或 20 個以上）以及使用說明書。舉例而言，使用說明書可規定每天同時或以分次劑量（例如早上 1 個錠劑、晚上一個錠劑）服用 1 個、2 個或 3 個本發明單元/錠劑。因此，用於治療、改善及/或預防人類之 CRC（及視情況預防便秘）之方法中的口服單位劑型（例如錠劑）之組成物包含一定量（例如有效

indication)」的風險，將需要評估輕瀉劑使用者群體內的任何關聯性；

2. CRC 風險隨年齡按指數規律增加。因此，重要的是基於患者出生年份而非基於較寬年齡段進行案例與對照組之間的任何匹配；

3. CRC 具有長潛伏期且在診斷時之暴露狀態（傳統上在流行病學研究中量測暴露狀態之方式）將不為相關暴露狀態；

4. 腸運動之變化可能為最先呈現之 CRC 症狀，且因此此在評估輕瀉劑使用與未因為最先呈現之 CRC 症狀而開立使用輕瀉劑之處方的 CRC 之間的任何關聯性時需要特別注意；

5. 通常在「根據需要」的基礎上使用輕瀉劑為間歇性的，且人員變換使用不同產品。

鑒於所關注關聯性之複雜性，推斷出單一研究設計不能提供完整答案。為了全面展示調查概況，須決定將必需與定群研究群體內嵌套之案例-對照組研究組合在不同輕瀉劑暴露組中進行 CRC 發病率研究。

現將依次論述此等研究之方法及結果。

A. 輕瀉劑使用與 CRC 發病率的描述性研究

研究時期

1998 年，英國許可使用 Movicol[®]，且研究時期自 2000 年 1 月 1 日持續直至 2009 年 3 月 31 日。然而，得出此報導中呈現之處方資料自 1992 年 1 月直至 2008 年 12 月的長

期趨勢：2008 年為獲得資料的最後一個完整曆年。

研究群體

研究群體由在提供由 MHRA 認為對於研究而言合格 (up-to-standard) 之資料的 GP 實施時或移出時在 GPRD 永久登記之所有患者及已在醫療記錄被認為合格 (UTS) 之間接受 ≥ 1 份輕瀉劑處方的患者組成。

不存在年齡限制。

識別患有結腸直腸癌之患者

根據國際疾病分類 (International Classification of Diseases) 第 9 版且包括 ICD-9 153-154.1 (包括在內) 定義結腸直腸癌。然而，GPRD 編碼系統不使用 ICD 編碼，因此使用「讀取代碼」之組合及三種不同演算法之應用基於 GPRD 識別結腸直腸癌的發生案例。

識別輕瀉劑使用者

患者自第一次記錄到使用輕瀉劑處方後之日起適合於納入定群研究中。輕瀉劑產品應理解為根據英國國家處方集 (British National Formulary, BNF) 第 1.6.1 章至第 1.6.5 章分類者。BNF 第 1.6.4 章的基於 PEG 之產品包括 MOVICOL[®]，其含有約 13.125 g macrogol 3350。

若患者僅有輕瀉劑之處方係在醫療記錄被認為合格 (UTS) 之期間以外被記錄，則該等患者不包括在內。

輕瀉劑暴露分類

患者之輕瀉劑暴露被分成三類：

- i. 僅非 macrogol 使用者

- ii. 僅 Macrogol 使用者或在使用其他輕瀉劑之前
- iii. 在使用其他輕瀉劑之後的 Macrogol 使用者

直至基於 GPRD 接受第一份 macrogol 處方時，患者都分類為「僅非 macrogol 使用者」。自接受 macrogol 處方起，其在適當時分類為「僅 Macrogol 使用者或在使用其他輕瀉劑之前」或「在使用其他輕瀉劑之後的 Macrogol 使用者」。如此做之原因在於：在研究時存在以下不確定性：a) 認為除 macrogol 之外的輕瀉劑不會引起 CRC 風險的任何增加或降低；b) 不確定一次劑量之 macrogol 是否會對 CRC 風險產生影響，是否存在底限效應（需要最少數目之劑量以實現 CRC 風險降低）或是否存在劑量或持續時間-反應關聯性；及 c) 若 macrogol 利用引起 CRC 風險降低，則是否此係由腫瘤發生減少或腫瘤進展減輕引起。

B. 案例-對照組研究

研究群體

案例-對照組研究嵌套於輕瀉劑使用者群組內，因此所有案例及對照組均自上文識別之輕瀉劑使用者群組徵募。

案例及對照組在第一份輕瀉劑處方之日後適合於納入研究中。

輕瀉劑暴露分類

如同定群研究，患者之輕瀉劑暴露被分成三類：

- i. 僅使用非 macrogol
- ii. 僅使用 Macrogol 或在使用其他輕瀉劑之前（「先使用 macrogol」）

iii. 在使用其他輕瀉劑之後使用 Macrogol (「先使用其他輕瀉劑」)

在大部分研究時期的過程中，根據處方指導方針，類別 i. 及 iii. 將反映常見作法，而類別 ii 則不常見。此在 2006 年改變且預期在最近公開推斷 macrogol 為首選輕瀉劑的 Cochrane 評論後進一步改變。

識別結腸直腸癌案例

結腸直腸癌案例為在 2000 年 1 月 1 日至 2009 年 3 月 31 日新近被診斷患有 CRC 之所有患者，且其使用先前關於定群研究所述之演算法及方法來識別。索引日期須理解為有 CRC 診斷跡象之最早日期且使用與 CRC 發病率之描述性研究相同之準則來確定。結腸直腸癌案例需要在 CRC 索引日期之前具有 ≥ 6 個月的 UTS 資料以便能夠收集共變數資訊。

識別對照組

各 CRC 案例識別 6 個對照組以實現最佳統計功效 (statistical power)。根據定義，對照組必須自產生案例之群體取樣。因此，對照組自相同輕瀉劑群組群體取樣且其需要在案例索引日期當天及之前未患病（未診斷出患有結腸直腸癌）。此外，為了消除年齡及性別之干擾，其必須具有與案例組相同之出生年份及性別。

對照組亦需要在案例索引日期之前具有 ≥ 6 個月之 UTS 資料以便能夠收集共變數資訊，且其需要在匹配案例之 CRC 索引日期之前接受 ≥ 1 份輕瀉劑處方。

功效考慮

基於 macrogol 共有 10% 輕瀉劑市場且每個案例選擇 6 個對照組之假定，為了證明 CRC 風險降低 20%，CRC 風險之嵌套案例-對照組研究需要約 2,360 例新診斷案例；為了證明風險降低 25%，需要 1,480 例案例。若 macrogol 佔有 20% 市場，則此等數目分別變為 1,290 及 800。

結腸直腸癌索引日期之返回日期 (Back dating)

因為索引日期當天的暴露不太可能相關，所以在索引日期減去 6 個月、減去 12 個月、減去 18 個月、24 個月、30 個月、36 個月、42 個月、48 個月、54 個月及 60 個月選擇其他對照組集合，且對於每一個此等分析集合，基於「新」索引日期進行暴露及風險因素之分析。此意謂在「新」索引日期至初始索引日期之間的時段期間暴露狀態或風險因素的任何改變在以下基礎上被忽略：其因為癌症已存在但僅僅仍未被診斷出而不相關。

假設若 macrogol 輕瀉劑不會降低 CRC 風險，則所發現之任何關聯性在索引日期之返回日期應變強或保持穩定。

劑量反應關係

對於滲透性輕瀉劑，計算所有案例及對照組接受的總劑量（乳酮糖 (lactulose) 之毫升數及 macrogol 之藥囊數）。評估 CRC 風險與所開出之輕瀉劑劑量之間的關聯性。

識別結腸直腸癌之潛在風險因素的資料

若可獲得，則收集下文所列之各共變數的案例及對照組之資訊。CRC 風險與飲食有關且飲食資訊不記錄在 GPRD

內。然而，包括社會經濟地位 (SES) 及身體質量指數 (BMI) 之資訊作為替代量度。

共變數呈現於 GPRD 中且經報導或提出為結腸直腸癌風險因素或具有對抗結腸直腸癌的保護作用。

共變數

吸煙

酒精

身體質量指數 (BMI)

社會經濟地位 (SES)

發炎性腸病 (IBD)

除結腸直腸癌之外的癌症診斷

糖尿病

膽囊切除術

以下處方：

低劑量阿司匹靈 (<300 mg)

非低劑量阿司匹靈 (≥300 mg)

COX-2 抑制劑

非阿司匹靈非選擇性 NSAID

含二羥蒽醌之輕瀉劑

士他汀 (statin)

類鴉片

激素替代療法 (HRT)

鈣補充劑

5-ASA

統計分析

進行條件式邏輯回歸分析 (Conditional logistic regression analyses) 來評估 macrogol 暴露與結腸直腸癌風險的任何關聯性。在單變數分析中 $p < 0.20$ 之顯著性程度的所有共變數均視為可納入多變數模型中。若 $p \leq 0.05$ 或若共變數使風險估算值改變超過 10%，則共變數保留於多變數模型中。對變數之間的相互作用進行測試，且使用 Hosmer-Lemeshow 統計法評定模型穩定性。

C. 結果

在 GPRD 中結腸直腸癌的發病率

在 2000 年 1 月 1 日至 2009 年 3 月 31 日之間在 GPRD 識別出總共 14,598 例潛在 CRC 發病案例，此外存在 255 例肛門癌案例，其在比較 GPRD 中之 CRC 發病率與由癌症登記處報導之 UK 數據時包括在內。在所識別的總共 14,853 例結腸直腸癌及肛門癌案例中，2,402 例 (16.7%) 具有特定說明癌症類型之編碼但不具有支持診斷證據之記錄。

在 GPRD 中之輕瀉劑藥物利用

在 1992 年 1 月 1 日至 2009 年 3 月 31 日之間在 GPRD 中識別出 872,959 個患者，其接受總共 9,866,699 份輕瀉劑處方。對 155,609 名個體識別出總共 721,513 份 macrogol 輕瀉劑處方，其中 1,297 份 (0.2%) 為腸道清潔製劑 (Klean-Prep® 或 Moviprep®) 之處方。

發現在 GPRD 中記錄之每年輕瀉劑處方數隨時間增加，此與向資料庫提供資料之患者數增加相符。在 2007 年，

對輕瀉劑產品總共開出 836,391 份處方。2008 年記錄之處方數略微減少的原因可能是一些 GP 實施延遲向 MHRA 上傳其最新資料收集的結果。在 Movicol®最初上市許可之後，觀測到 macrogol 輕瀉劑處方數連續穩定增加。

在 GPRD 中約有 2/3 輕瀉劑處方向女性開出且 1/3 向男性開出。與所有類型之輕瀉劑處方相比，向兒童及青少年及 30 至 59 歲的成年人開出略大比例之 macrogol 處方。

案例-對照組研究

識別出 4,734 例結腸直腸癌的合格發病案例。在 4,734 例 CRC 案例中，1,592 例（33.6%）在 CRC 索引日期前 6 個月內僅接受輕瀉劑處方。

在此等案例中，49.3%為男性且 50.7%為女性。CRC 在男性中更常見，但識別出之略大比例之女性案例可能反映輕瀉劑使用者群組之年齡及性別，此與女性平均活得比男性久的事實組合。診斷時之平均年齡分別為男性 73.0 歲（SD = 10.9）及女性 74.9 歲（SD = 12.2）。

因此，此等案例僅符合納入索引日期分析組的條件-表 1。

表 1：各返回日期分析組之案例數及匹配對照組數

分析組	案例 (n)	對照組 (n)
索引日期	4,734	28,404
索引日期- 6 個月	3,142	18,852
索引日期- 12 個月	2,722	16,332
索引日期- 18 個月	2,445	14,670
索引日期- 24 個月	2,195	13,170
索引日期- 30 個月	1,982	11,892
索引日期- 36 個月	1,789	10,734
索引日期- 42 個月	1,636	9,816
索引日期- 48 個月	1,481	8,886

索引日期- 54 個月	1,351	8,106
索引日期- 60 個月	1,214	7,284

在索引日期前 24 個月（表 2）及 36 個月（表 3）時觀測「在其他輕瀉劑後的 macrogol 暴露」群組的潛在劑量-反應關係。

表 2-在索引日期之前 24 個月的總 Macrogol 暴露。

藥囊個數	N	(案例)	優勢率	95% CI
<20	99	(14)	1.02	0.57-1.80
21-30	124	(17)	0.98	0.58-1.66
31-60	154	(22)	0.97	0.62-1.54
61-180	144	(13)	0.57	0.32-1.02
>180	140	(11)	0.50	0.27-0.94

表 3-在索引日期之前 36 個月的總 Macrogol 暴露

藥囊個數	N	(案例)	優勢率	95% CI
<20	76	(7)	0.61	0.28-1.34
21-30	70	(8)	0.75	0.36-1.59
31-60	94	(11)	0.80	0.42-1.52
61-180	85	(5)	0.36	0.15-0.90
>180	82	(6)	0.45	0.20-1.04

因為 Movicol[®]每個藥囊含有約 13.125 g macrogol 3350，所以可計算各別時間範圍內顯示 CRC 風險降低的總 macrogol 暴露。參看下表 4 及表 5，其中分別提供 24 個月及 36 個月之總 macrogol 暴露，以及 12 個月、1 個月、1 週及 1 天當量。

表 4：24 個月 Macrogol 暴露（公克）。

藥囊個數	24 個月	12 個月當量	1 個月當量	1 週當量	1 天當量
61-180	800.6-2362.5	400.3-1181.3	33.3-98.4	7.7-22.7	1.1-3.2
180+	2362.5+	1181.3+	98.4+	22.7+	3.2+

表 5：36 個月 Macrogol 暴露（公克）

藥囊個數	36 個月	12 個月當量	1 個月當量	1 週當量	1 天當量
61-180	800.6-2362.5	266.9-787.5	22.2-65.6	5.1-15.1	0.73-2.2
180+	2362.5+	787.5+	65.6+	15.1+	2.2+

實施例 2：適用於本發明之含有不同重量百分比的甘露糖醇之錠劑

藉由組合乾燥成分且在衝頭及模具機中壓製來製備表 6 中所示之錠劑。對於錠劑 2A 至 2C，機器為具有標準不鏽鋼衝頭及模具之 Manesty 16 衝頭 D 機，該衝頭及模具具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣以及 PTFE 及 vulcalon 插入物（來自 I Holland 有限公司）。對於錠劑 2D 及 2E，在 Manesty D 機上在正常製造速度下且使用具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣之標準不鏽鋼衝頭及模具壓擠單位配方量。記錄錠劑之特性且在下表 6b 中給出。

錠劑 2A 具有可接受之味道。然而，該等錠劑傾向於黏附於製錠機上，且許多錠劑頂裂或分層，使其不可使用。錠劑 2B 含有與錠劑 2A 相同之調味劑，但甘露糖醇較多（15.3%相對於 2A 中之 9.1%）及調味劑較少（1.5%相對於 5.4%）。錠劑 2B 具有可接受之味道且無黏附於製錠機或錠劑頂裂或分層之跡象。錠劑 2C 含有與錠劑 2B 類似量之 PEG、甘露糖醇及硬脂酸鎂，但調味劑為薄荷。其展現與錠劑 2B 類似之特徵。錠劑 2D 不含調味劑且含有 10%甘露糖醇。其展現無頂裂或黏附且僅有少量碎裂。錠劑 2E 不含調味劑且含有 40%甘露糖醇。其展現良好製造特徵。錠劑 2D

及 2E 相較於錠劑 2A 至 2C 具有溫和味道。此最可能因為不存在調味劑。然而，味道不令人愉快。錠劑 2F 至 2H 均展現良好製造特徵及可接受之味道。

發現含有 59.5 w/w% 至 89.5 w/w% PEG (尤其 82.7 w/w% 或 82.9 w/w% PEG) 及 10 w/w% 至 40 w/w% 甘露糖醇 (尤其 15.3 w/w% 或 16.2 w/w% 甘露糖醇) 之錠劑比含有 85.0% PEG 及 9.1% 甘露糖醇之錠劑具有更容易製造之特徵。

表 6a - 錠劑 2A 至 2E 之組成

組分	錠劑 2A		錠劑 2B		錠劑 2C		錠劑 2D		錠劑 2E	
	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2339 mg (85.0%)	4.25 kg	2273.7 mg (82.7%)	4.144 kg	2284 mg (82.9%)	4.155 kg	2685 mg (89.5%)	4.48 kg	1785 mg (59.5%)	2.98 kg
甘露糖醇	250 mg (9.1%)	0.45 kg	420.75 mg (15.3%)	0.765 kg	446 mg (16.2%)	0.810 kg	300 mg (10%)	0.50 kg	1200 mg (40%)	0.75 kg
硬脂酸鎂	13.75 mg (0.5%)	0.03 kg	13.75 mg (0.5%)	0.025 kg	13.75 mg (0.5%)	0.025 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg
調味劑 (樹莓-檸檬)	150 mg (5.4%)	0.27 kg	41.8mg (1.5%)	0.075 kg	11 mg (0.4%)	0.020 kg	-	-	-	-
總重量	2752.75 mg		2749.3 mg		2754.75 mg		3000 mg		3000 mg	

表 6a (續)

組分	錠劑 2F		錠劑 2G		錠劑 2H	
	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2270 mg (79%)	3.96 Kg	2045 mg (74%)	3.705 kg	1900 mg (69%)	3.46 Kg
甘露糖醇	574 mg (20%)	1.0 kg	690 mg (25%)	1.25 kg	827 mg (30%)	1.5 kg
硬脂酸鎂	14 mg (0.49%)	0.025 kg	14 mg (0.5%)	0.025 kg	14 mg (0.5%)	0.025 kg
調味劑	11 mg (薄荷) (0.38%)	0.02 Kg	11 mg (薄荷) (0.4%)	0.02 Kg	11 mg (薄荷) (0.4%)	0.02 Kg
總重量	2870 mg	5.0 kg	2760 mg	5.0 kg	2756 mg	5.0 kg

錠劑 6b – 錠劑 2A 至 2E 之特性

製造簡易性	一些頂裂、碎裂及黏附於衝頭	在 255 kg 規模下可靠製造，具有最少頂裂、碎裂或黏附。5 kg 規模下整個批料有良好重量及硬度。	在 255 kg 規模下可靠製造，具有最少頂裂、碎裂或黏附。在 5 kg 規模下無黏附或頂裂；良好重量及硬度控制；良好外觀。	一些錠劑碎裂，但可接受。重量及硬度一致。	良好控制，良好外觀。
味道	可接受之味道	可接受之味道	可接受之味道	溫和	溫和
硬度	未測出	8.95-14.29 Kg (針對 5 kg 批料量測)	6.34-9.19 Kg (針對 5 kg 批料量測)	4.42-7.34 kg	5.96-10.2 Kg

表 6b (續) – 錠劑 2F 至 2H 之特性

製造簡易性	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂
味道	可接受之味道	可接受之味道	可接受之味道
硬度	6.28-14.4 kg	5.12-7.5 kg	7.27 Kg 至 10.15 kg

實施例 3：適用於本發明之含有甘露糖醇及不同重量百分比之硬脂酸鎂之錠劑的比較

製備表 7a 所示之錠劑。分配各材料，接著袋式摻合。在 Manesty D 機上在正常製造速度下且使用具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣及 PTFE 插入物之標準不鏽鋼衝頭及模具壓擠單位配方量。記錄錠劑之特性且在下表 7b 中給出。

自表 7a 及表 7b 可見含有 PEG 及 15 w/w% 甘露糖醇以及 0.2 w/w%、0.5 w/w% 或 5.0 w/w% 硬脂酸鎂之錠劑具有良好製造特性及可接受之味道。

表 7a - 錠劑 3A 至 3C 之組成

組分	錠劑 3A		錠劑 3B		錠劑 3C	
	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物	單位配方	5 kg 袋式摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2544 mg (84.8%)	4.24 kg	2400 mg (80%)	4.0 kg	2535 mg (84.5%)	4.23 kg
甘露糖醇	450 mg (15%)	0.75 kg	450 mg (15%)	0.75 kg	450 mg (15%)	0.75 kg
硬脂酸鎂	6 mg (0.2%)	0.01 kg	150 mg (5%)	0.25 kg	15 mg (0.5%)	0.03 kg
調味劑	-	-	-	-	-	-
總重量	3000 mg		3000 mg		3000 mg	

表 7b - 錠劑 3A 至 3C 之特性

製造簡易性	錠劑良好，無頂裂，溫和味道	錠劑良好	略微頂裂
味道	溫和味道	溫和味道，略微人造	味道較佳
硬度	5.4-11.0 kg	4.42-7.34 kg	0.4-6.1 kg

實施例 4：適用於本發明之 PEG+甘露糖醇錠劑之多種調味劑的比較

藉由組合乾燥成分且在衝頭及模具機器中壓製來製備

類似於實施例 2 之錠劑且具有多種調味劑之錠劑。機器為具有標準不鏽鋼衝頭及模具之 Manesty 16 衝頭 D 機，該衝頭及模具具有 22 mm 平坦直徑及傾斜邊緣以及 PTFE 及 vulcalon 插入物（來自 I Holland 有限公司）。

向一組嘗味者提供錠劑。讓嘗味者品嚐各錠劑且對其作出重點在於調味劑之評分，自 1（不令人愉快）至 5（令人愉快）評分。有 22 個嘗味者且將其評分加和在一起。發現薄荷調味型錠劑（評分 = 65）及檸檬-樹莓調味型錠劑（評分 = 87）優於檸檬-酸橙調味型錠劑（評分 = 37）及橙子調味型錠劑（評分 = 23）。

實施例 5：適用於本發明之含有多種其他固體之錠劑的比較

以與上文實施例 2 之錠劑相同的方式製備含有除甘露糖醇之外的固體的錠劑。此等錠劑之組成及特性記錄於下表 8a 及表 8b 中。

表 8a - 替代性固體之比較

組分	錠劑 5A 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 5B 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 5C 單位量/5 kg 摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2276 mg/4.145 kg (83%)	2279 mg/4.145 kg (83%)	2280 mg/4.145 kg
固體	山梨糖醇 445 mg/0.81 kg (16.2%)	乳糖/澱粉 ¹ 446 mg/0.81 kg (16.2%)	木糖醇 446 mg/0.81 kg
硬脂酸鎂	14 mg/0.025 kg (0.51%)	14 mg/0.025 kg (0.51%)	14 mg/0.025 kg (0.51%)
調味劑	11 mg/0.02 Kg (0.40%)	11 mg/0/02 Kg (0.40%)	11 mg/0.02 Kg (0.40%)
總重量	2746 mg/5.0 kg	2753 mg/5.0 kg	2750 mg/5.0 kg

1. 乳糖/澱粉化合物，StarLac® (Roquette Pharma, Northants, UK) 為由 85% α -乳糖單水合物 (Ph. Eur. /USP-NF) 及 15% 玉米澱粉 (Ph. Eur. /USP-NF) 乾物質組成之噴乾化合物。

表 8b - 錠劑 5A 至 5C 之特性

製造簡易性	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂
味道	味道好，但缺乏甘露糖醇錠劑之增強口感	良好硬度，味道溫和	味道好，但錠劑太軟
硬度	6.97-10.09 Kg	4.13-9.4 kg	4.67-7.99 Kg

實施例 6 - 適用於本發明之含有其他多種固體之錠劑的比較

以與上文實施例 2 之錠劑相同的方式製備含有除甘露糖醇之外的固體的錠劑。此等錠劑之組成及特性記錄於下表 9a 及表 9b 中。

表 9a - 替代性固體之比較

組分	錠劑 6A 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 6B 單位量/5 kg 摻合物	錠劑 6C 單位量/5 kg 摻合物
PEG 平均分子量 3000-4000	2279 mg/4.145 kg (82.9%)	2279 mg/4.145 kg (82.9%)	2263 mg/4.145 kg (82.9%)
固體	乳糖 445 mg/0.810 kg (16.2%)	葡萄糖結合劑 ¹ 440 mg/0.800 kg (16.0%)	纖維素 ² 442 mg/0.810 kg (16.2%)
硬脂酸鎂	14 mg/0.025 kg (0.5%)	14 mg/0.025 kg (0.50%)	13.6 mg/0.025 kg (0.5%)
調味劑	11 mg/0.020 kg (0.4%)	11 mg/0.020 kg (0.4%)	11 mg/0.020 kg (0.4%)
總重量	2750 mg/5.0 kg	2746 mg/4.99 Kg	2730 mg/5.0 kg

¹ Emdex[®]，獲自 JRS Pharma, Rosenberg, Germany。

² Avicel[®]，微晶纖維素，獲自 FMC biopolymers, Philadelphia, USA。

表 9b - 錠劑 6A 至 6C 之特性

製造簡易性	錠劑外觀良好，無頂裂，硬度良好	錠劑外觀良好，一些頂裂	錠劑外觀良好，無頂裂
味道	味道好，但極溫和	令人愉快的味道，但相當軟	味道不令人愉快
硬度	5.2-13.6 Kg	5.4-11.9 Kg	7.1-13.4 kg

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100140231

※申請日： 100.11.4

※IPC 分類： A61K31/77 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

方法及組成物

Methods and Compositions

二、中文發明摘要：

本發明係關於使用聚乙二醇 (PEG) 或 PEG 嵌段共聚物 (諸如 Pluronic® F68) 治療、改善或預防人類之結腸直腸癌 (CRC) 的方法。亦揭示用於治療、改善及/或預防 CRC 之組成物，其包含 PEG。該等組成物可用於本發明方法中。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to methods for and of treating, ameliorating or preventing colorectal cancer (CRC) in humans using polyethylene glycol (PEG) or a PEG block-copolymer such as Pluronic® F68. Compositions for use in treating, ameliorating and/or preventing CRC comprising PEG are also disclosed. Such compositions may be used in the methods of the invention.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(10.0000)

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療、改善及/或預防人類之結腸直腸癌 (CRC) 的方法。本發明亦係關於用於該等方法中之組成物。

【先前技術】

結腸直腸癌為人類群體，尤其北美及歐洲人的主要死亡原因。迫切需要預防且因此已報導有關多種策略之研究，包括控制飲食及其他生活方式改善，包括化學干預。

在國際專利申請案第 WO00/24407 號中揭示未發酵型容積性輕瀉劑（諸如聚乙二醇（PEG））治療及預防結腸直腸癌的用途。此發現基於在 Fischer F344 大鼠中結腸癌之氧偶氮基甲烷（AOM）模型中進行的研究。其表明大鼠中所用之劑量可轉化為 10 g 至 80 g 之人類每日劑量。然而，既未揭示在人類 CRC 形式中存在 PEG 治療作用的直接證據，亦未揭示該種暴露必需多久的時間來實現該作用。

Dorval E. 等人；Gastro Clin Biol, 30:1196-1199 (2006) 在基於人類群體之研究中調查與飲食 PEG 消耗有關之結腸直腸腺瘤的流行率。詢問進入醫院進行常規全結腸鏡檢查 (total colonoscopy) 之連續的患者是否先前服用輕瀉劑或非類固醇消炎藥 (NSAID)。基於所提供之答案，作者推斷使用 Forlax[®]（一種含有 PEG 之腸製劑）與結腸直腸腫瘤的較低發病率有關，而其他 PEG 或 PEG 樣輕瀉劑（包括 MOVICOL[®]、Transipeg[®]及 Idrocol[®]）未產生顯著結果。作者假定一個原因可能為各品牌的 PEG 劑量不同，且看似

Forlax[®]的最高。如報紙中提及，因為研究基於以患者為基礎之調查表，所以「此調查未得到關於 PEG 攝取的持續時間、量、規律性或時限之可靠資訊」。

除上述參考資料之外，存在建立於上述研究上的涉及齧齒動物之其他研究，其一般傾向於相對短時限內之相對高劑量 PEG 可降低 ACF 及 EGFR（咸信為結腸癌的標誌）之發病率的觀點。關於投予 PEG 來有效減少替代標誌之時限無明顯一致意見，且 PEG 劑量水準若被按比例增加供人類使用則將導致腹瀉。在 Dorval (2006)參考資料中已反應對高劑量之需求，其表 II 顯示 MOVICOL[®]（一種 PEG 加上電解質之組成物）無效；類似地，其顯示含 PEG 之輕瀉劑的綜合結果不顯著。迄今，此看似為與人類在結腸直腸癌情形中使用 PEG 有關之僅有的公開研究，但其並未排除便秘由結腸直腸癌引起或為結腸直腸癌症狀的患者之資料（及其服用諸如 Forlax[®]或 MOVICOL[®]之輕瀉劑的原因）。

【發明內容】

令人驚奇的是，當本發明者策劃一項一般執業研究資料庫（General Practice Research Database，GPRD）之研究以說明人類群體在暴露於不同類型之輕瀉劑後與自相同輕瀉劑組群體取樣但未診斷出患有結腸直腸癌之對照組比較的結腸直腸癌發病率時，其發現呈現有 CRC 診斷跡象之最早日期前 24 及 36 個月攝入超過 60 個 MOVICOL[®]藥囊之患者顯現潛在劑量反應關係。MOVICOL 以藥囊形式提供，該藥囊含有 13.8 g 粉末用來配製成口服溶液。各藥囊含有：

及次輕瀉量，諸如 2.2 g 或約 2.2 g) 之 PEG 及/或 PEG 嵌段共聚物，該方法包含每天投予 1 個、2 個或 3 個該組成物之單元。組成物可用於諸如上文所述之方法中。

本發明組成物因此尤其有益於人類個體長期（例如每天）服用，因為其具有良好口感及結構完整性且提供適用於結腸直腸癌情形之量的 PEG（尤其與本發明方法結合時），更避免了過度腸胃紊亂（諸如便溏），可認為過度腸胃紊亂在如此長期地服用較大量之 PEG 時不令人愉快或一般不可接受。

本說明書之讀者應瞭解，上文所述之所有具體實例可解釋為單獨揭示有關 PEG 之具體實例及有關 PEG 嵌段共聚物之具體實例。

本說明書之讀者將顯而易見，與上文所述之本發明具體實例有關之術語「包含 (comprising)」及其語法變體可以「基本上由...組成 (consisting essentially of)」或「由...組成 (consisting of)」來理解。

【實施方式】

以下實施例說明但不限制本發明。

實施例 1：暴露於 macrogol 輕瀉劑與結腸直腸癌風險之間的關聯性的研究

1. 研究目的

- 基於一般執業研究資料庫 (GPRD)，說明在暴露於不同類型之輕瀉劑後結腸直腸癌的發病率。
- 評估暴露於 macrogol 輕瀉劑與結腸直腸癌風險之間

的任何關聯性。

2. 方法

資料源及研究群體

GPRD

一般執業研究資料庫（GPRD）為含有在英國初級護理內收集之匿名縱向資料的電腦化資料庫。其主要由一般執業醫師（GP）輸入電腦系統作為初級護理內患者臨床管理之一部分的編碼資料組成。輸入系統之資訊包括人口統計細節、症狀及醫療診斷、詳細處方資料、醫院轉介與入院及臨床調查與測試之結果。

與大樣品尺寸及高品質會診資料、風險因素、診斷、開處方及結果組合之資料的縱向性質意謂 GPRD 具有大量優勢以供研究。資料庫中在任何時間點之患者群體的年齡及性別分佈與國家統計局（Office for National Statistics）針對全英格蘭及威爾士人口的估算極其匹配。此外，對於許多共同罹病率，GPRD 數據與其他英國來源者（諸如由國家統計局報導之癌症統計資料及數據）密切相關。GPRD 為流行病學資料之經廣泛使用及驗證之來源，且為流行病學研究有價值的來源。

研究設計考慮事項

此研究所關注之暴露與結果兩者的性質意謂當決定最適當的研究設計時需要考慮以下考慮事項：

1. 輕瀉劑使用者的 CRC 風險將與非輕瀉劑使用者不同。因此，為了降低「因適應症導致之干擾（confounding by

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種 PEG 之用途，其係用於製造用於治療、改善及/或預防人類之結腸直腸癌的醫藥品，其中該醫藥品被投予以在每日或間歇性的基礎上提供 0.73 至 3.22 g 之間的量之 PEG，其中 800g 至 2365 g 之間的 PEG 在 18 至 36 個連續的曆月之期間被投予。

2.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該投予經 24 個連續的曆月的期間或經 36 個連續的曆月的期間。

3.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係用於藉由減少異常隱窩灶 (aberrant crypt foci, ACF) 之發病率及/或生長來改善人類之結腸直腸癌。

4.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品係用於治療、改善及/或預防人類之結腸直腸癌且同時用於在人類中預防便秘及/或維持正常的腸胃通過時間。

5.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品包含 1.5 g 至 2.5 g 之間的 PEG。

6.如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該醫藥品包含 2.0 g 至 2.5 g 之間的 PEG。

7.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 PEG 之平均分子量為 1000 至 10,000 道爾頓之間。

8.如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該 PEG 之平均分子量為 3000 至 8000 道爾頓之間。

9.如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該 PEG 之平均分子量為選自由 3350、4000、6000 及 8000 道爾頓組成之

群。

10.如申請專利範圍第1項之用途，其中該人類傾向於患上結腸直腸癌。

11.如申請專利範圍第1項之用途，其中該人類為50歲或50歲以上。

12.如申請專利範圍第1項之用途，其中該醫藥品呈口服劑型。

13.如申請專利範圍第1項之用途，其中該醫藥品呈錠劑、膠囊、囊片(caplet)、糖衣錠(troche)、散劑、顆粒、液體形式。

14.如申請專利範圍第1項之用途，其中該醫藥品包含：

(a) 50 w/w%至90 w/w%聚乙二醇(PEG)，其平均分子量在2,000至10,000 Da範圍內；及

(b) 10 w/w%至40 w/w%選自以下之群的固體：山梨糖醇、乳糖、乳糖及澱粉、葡萄糖結合劑(dextrate)、纖維素、木糖醇、麥芽糖醇、甘露糖醇；

(c) 視情況存在之其他賦形劑。

15.如申請專利範圍第14項之用途，其中該醫藥品為呈固體形式之口服固體醫藥品。

16.如申請專利範圍第14項之用途，其中該醫藥品包含：

(a) 70 w/w%至90 w/w%聚乙二醇(PEG)，其平均分子量在2,000至10,000 Da範圍內；

(b) 10 w/w%至20 w/w%之固體；

(c) 0 至 2.0 w/w%潤滑劑；及

(d) 0 至 2.0 w/w%調味劑。

17.如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該醫藥品質實上不含電解質。

18.如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該醫藥品質量為 2.0 g 至 3.5 g，且包含：

(a) 1.00 g 至 3.15 g 聚乙二醇 (PEG)，其平均分子量在 2,000 至 10,000 範圍內；

(b) 0.20 g 至 1.40 g 甘露糖醇。

19.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該醫藥品被投予以在每日或間歇性的基礎上提供 1.5 g 至 2.5 g 之間的量之 PEG，其中約 800 g 或更多的 PEG 在經 24 或 36 個連續的曆月之期間被投予。

八、圖式：

(無)