

公告本

申請日期	84. 8. 31.
案 號	84109106
類 別	ABIK 31/485

87. 3. 6 修正
年 月 (87年3月修正頁)
補 充

449474

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	減輕疼痛之組合物
	英 文	"COMPOSITION FOR ALLEVIATING PAIN"
二、發明 創作人	姓 名	1. 大衛·J·馬亞 2. 多納·D·普林斯 3. 毛江倫 4. 約翰·W·李爾
	國 籍	1. 2. 4. 美國 3. 中國大陸
	住、居所	1. 美國維吉尼亞州里奇蒙市荷納克大道502號 2. 美國維吉尼亞州里奇蒙市里克斯里路3316號 3. 美國維吉尼亞州里奇蒙市莫奴曼特大道1630號 4. 美國新澤西州貝馬爾市茵雷特街28號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國維吉尼亞州聯邦大學
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國維吉尼亞州里奇蒙市東馬休街1200號 維吉尼亞醫藥學院MCV室
	代 表 人 名 姓 名	詹姆士·比·法林郝特二世

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

449474

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美	1994.9.2	08/300,736	
美	1995.2.1	08/382,063	

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

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係有關一種減輕疼痛之方法及組合物，特定言之，本發明係有關一種減輕疼痛如關節性疼痛，腰腿疼痛，肌肉骨骼疼痛，因喉痛伴隨之疼痛之方法，係藉由對需減輕疼痛之哺乳動物投與非麻醉性止痛劑，如所謂之煤焦油止痛劑如捕熱息痛(acetaminophen)或非類固醇類消炎(NSAID)如阿斯匹靈或異丁苯丙酸，及作為鎮痛劑增進劑之N-甲基-D-天門冬酸酯受體之非毒性拮抗劑如嗎啡例如右甲嗎喃(dextromethorphan)或右羥嗎喃(dextrorphan)，或可阻斷N-甲基-D-天門冬酸酯受體活化作用之主要細胞內結果之非毒性物質如神經節苷脂例如神經節苷脂GM₁或神經節苷脂GT_{1b}。

非麻醉性止痛劑如NSAID類(包含阿斯匹靈，異丁苯丙酸，氟丁苯丙酸(flurbiprofen)等之廣類藥物)之止痛及消炎性質已眾所週知。但所有NSAIDS易引起胃腸性副作用，其引起程度自相當溫和(消化不良及心口灼熱)至相當嚴重(胃或十二指腸潰瘍)。捕熱息痛為日常使用之止痛劑。但此藥物之急性過藥量已知會引起致命之肝障害，該等不良效果之危險性及其嚴重性實質上會隨著其長期服用而增加，特別是需延長止痛期間之關節性疼痛。欲使非麻醉性止痛劑如NSAID或捕熱息痛之止痛活性明顯增強，該等藥物之劑量可降低因而在不喪失其止痛效果之下改良其安全性。

右甲嗎喃為羥甲左嗎喃(levorphanol)之可待因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(2)

(codeine)類之d-異構物，不似l-異構物，右甲嗎喃可謂不具有止痛或成癮性質(Goodman及Gilman之“治療之藥理基準”第8版，McGraw-Hill工業公司(1990)，第518頁)。右甲嗎喃之鎮咳活性使其可用於舒緩感冒，流行性感
冒及/或咳嗽病況之各種不經醫師處方而賣之口服治療組合物(錠劑，糖漿)。許多(但非大部份)該等治療劑亦含有非麻醉性止痛劑如NSAID，因而如U.S.專利第5,164,398號揭示各種含有呈其(S)-賴氨酸鹽型式之(S)-異丁苯丙酸作為其止痛成份及呈其溴化氫鹽之右甲嗎喃作為鎮咳成份之口服劑型治療組合物及使用此組合物對顯現感冒，流行性感
冒及/或咳嗽病況之目標物治療疼痛及/或發炎作用。

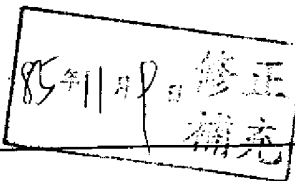
U.S.專利第4,446,140號敘述一種治療嘴巴疼痛之方法，即治療因口腔、牙齒、齒齦及其他唇、舌及嘴之黏膜表面(其起因如牙疼、假牙刺激作用、口癌痛)，與發炎之齒齦有關之刺激作用，牙齒矯正之觸診及裝置，口腔手術等伴隨之疼痛或不舒服之方法，係藉由單獨投與右甲嗎喃或與習知止痛劑或習知麻醉藥一起投藥，該習知止痛劑如捕熱息痛，消炎痛(indomethacin)，異丁苯丙酸或甲氧萘丙酸(naproxen)，習知麻醉藥如苯佐卡因(benzocaine)或布大卡因(butacaine)。

歐洲專利申請案0 081 823號敘述一種暫時減輕因月經不順伴隨之疼痛及不舒服之方法，係藉由單獨投與右甲嗎喃或與一或多種額外藥物如止痛劑如捕熱息痛，消炎痛，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂



五、發明說明 (3)

異丁苯丙酸或甲氧萘丙酸一起組合投藥。

迄今，尚未有認知或判定NSAID或捕熱息痛之止痛效果可藉由先投與NSAID或捕熱息痛之後，之時或之前，投與止痛增強量之右甲嗎喃而可適當地增強。因而U.S.專利第5,164,398號各及第4,446,140號及歐洲專利申請案 0 081 823號各揭示未有效增強本文所述任何止痛劑之止痛效果之劑量之右甲嗎喃。雖然該等申請案亦揭示本發明所發現可導致NSAID或捕熱息痛之增強效果之右甲嗎喃劑量，此種結果為完全意外且偶然者。

發明概述

依據本發明，係提供一種減輕疼痛之方法，包括對顯現疼痛之哺乳動物投與(a)止痛劑誘發量之非麻醉性止痛劑如NSAID或捕熱息痛及(b)止痛劑增強量之至少一種止痛劑增強劑，其係選自N-甲基-D-天門冬酸酯受體之非毒性拮抗劑及阻斷N-甲基-D-天門冬酸酯受體活化作用之主要細胞內結果之非毒性物質，而(a)係在投與(b)之前，之時或之後投與者。

本發明之方法及其治療組合物可應用於治療所有各種疼痛且並非僅有習知技藝中之因感冒，流行性感冒，咳嗽，口腔疼痛及/或月經不順等病況引起之疼痛。因而，對需減輕疼痛但未呈現任何前述病況之哺乳動物而言，當非麻醉性止痛劑在止痛劑增強劑投與之前、之時或之後投與時，可對當量劑量之非麻醉性止痛劑使用增強量之止痛劑或對減少劑量之非麻醉性止痛劑使用當量量之止痛劑。而

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

支

訂

線

五、發明說明（4）

且，本發明之減輕疼痛之方法及用於其實務之該治療組合物為對數種疼痛病況（不僅習知技藝所指者）具高度有效之止痛劑。因而，例如本發明在既定劑量之非麻醉性止痛劑下，比僅用止痛劑者，具有更大之減緩疼痛效果，該疼痛病況例如關節性疼痛，腰骶疼痛，肌肉骨骼疼痛，因喉痛等伴隨之疼痛，其各伴有發炎活化位置。

“N-甲基-D-天門冬酸酯受體”之表示法需了解係包含所有因NMDA受體伴隨之結合位置次類，如甘氨酸-結合位置，苯環力丁(phenylcyclidine(PCP))-結合位置等，及NMDA槽道。因而本發明意欲使用可阻斷NMDA受體結合位置之非毒性物質，如右羥嗎喃，或阻斷NMDA槽道之物質，如鎂源例如硫酸鎂。

本文所用之“非毒性”一詞需以相對感覺而了解且意指已由美國食品及藥物機關(“FDA”)核准對人類投藥或已建立之法定標準及操作之受FDA認可之可對人類投藥之任何物質。“非毒性”一詞亦用以區別NMDA受體拮抗劑，或可用於本發明實務之阻斷劑與NMDA受體拮抗劑如MK 801(5-甲基-10,11-二氫-SH-二苯并[a,d]環庚-5,10-亞胺化合物)，CPP(3-[2-羧基六氫吡啶-4-基]丙基-1-磷酸化合物)及PCP(1-(1-苯基環己基)六氫吡啶化合物)之區別，該等物質之毒性效能會阻礙其治療用途。

“減輕疼痛”一詞於本文中係包含“壓制疼痛”，及“抑制疼痛”係應用於出現疼痛之減輕作用及疼痛之壓制或抑制作用，該疼痛係由迫切疼痛引起之結果之延續。

五、發明說明（5）

圖式簡單說明

附圖中：

圖1為經皮注射投與各數種測試物質之前及之後之具誘發性關節炎之實驗動物中所觀察之關節性疼痛指標之機械痛覺過敏之差異分數比較之塊狀圖；

圖2為以各測試物質注射之前及之後對動物所觀察之關節性疼痛另一指標之自發性疼痛相關行為等級之比較塊狀圖（受影響之腳爪抬起之持久性）；

圖3為以各測試物質注射之前及之後於動物中之關節性疼痛又另一指標之關節僵硬分數平均值之比較塊狀圖；

圖4為以口服投與各測試物質之前及之後之機械痛覺過敏之動物之差異分數之比較塊狀圖；

圖5為以口服投與各測試物質之前及之後之動物之自發性疼痛相關行為等級之比較塊狀圖；

圖6為口服投與各測試物質之前及之後於動物中關節僵硬分數之平均值之比較塊狀圖；

圖7為口服投與各數種額外測試物質之具誘發性關節炎之實驗動物中觀察之機械痛覺過敏之差異分數之比較塊狀圖；

圖8為口服投與各額外測試物質之前及之後對動物之自發性疼痛相關行為等級之比較塊狀圖；及

圖9為口服投與各額外測試物質之前及之後於動物中關節僵硬分數之平均值之比較塊狀圖。

較佳具體例之說明

五、發明說明（6）

本文可使用任何非麻醉性止痛劑。如前所述，NSAIDs 為可用於本文之一類有用非麻醉性止痛劑。就廣泛例示 NSAIDs 而言，可見於例如 Goodman 及 Gilman 之“治療之醫藥基礎”第 8 版，McGraw-Hill 工業（1990），第 638-670 頁，“Remington's 醫藥科學”，第 17 版，Mack 出版公司（1985），第 1116-1122 頁，及美國專利第 4,777,174 號。本文可用之特定 NSAIDs 包含阿斯匹靈，二氯苯胺苯乙酸 (diclofenac)，二氯苯水楊酸 (diflusal)，乙托多拉 (etodolac)，胛苯丁酮酸 (fenbufen)，苯氧普芬 (fenoprofen)，氟苯水楊酸 (flufenisal)，氟雙普芬 (flurbiprofen)，異丁苯丙酸，消炎痛，酮普芬 (ketoprofen)，酮羅拉克 (ketorolac)，甲氯滅酸 (meclofenamic acid)，甲滅酸 (mefenamic acid)，那布滅酮 (nabumetone)，那普森 (naproxen)，啞普吡 (oxaprozin)，保泰松 (phenylbutazone)，哞咯西坎 (piroxicam)，硫利達克 (sulindac)，甲苯鹽吡酸 (tolmetin)，唑美吡拉克 (zomepirac)，其混合物及其醫藥可接受性鹽。煤焦止痛劑特別是捕熱息痛構成本文所用之另一類非麻醉性止痛劑。

可阻斷 NMDA 受體且可使用作為本文之對 NSAID 或捕熱息痛之止痛劑增進劑之非毒性物質為右甲嗎喃 ((+)-3-羥基-N-甲基嗎喃) 及其代謝物右羥嗎喃 ((+)-3-羥基-N-甲基嗎喃)，其混合物及其醫藥可接受性鹽。其他可阻斷 NMDA 受體之有用非毒性物質包含美曼叮，吡咯并喹啉

五、發明說明(7)

苯醌及順-4-(磷醯甲基)-2-六氫吡啶羧酸。該NMDA受體拮抗劑中，本文較好使用呈其氫溴酸鹽態之右甲嗎喃，係由於其經證明具高度安全性及其易取得之故。雖然右癩嗎喃及其醫藥可接受性鹽亦可提供優異結果，但此時其於商業製造為未知者。

此外或替代地，NMDA受體之阻斷劑，可阻斷NMDA受體活化作用之主要細胞內結果之至少一種非毒性物質亦可使用作為本文之止痛劑增進劑。NMDA受體之活化作用，激動胺基酸受體之亞型可誘發神經細胞功能活性之數種改變，特別是在成癮物質存在下經由增加細胞內Ca⁺⁺濃度之激動性或抑制作用之能力。NMDA受體活化作用之主要結果包含下列序列或在神經細胞內發生之級聯：

a) 蛋白質激酶如蛋白質激酶C之交互移位及活化作用→基質蛋白質如細胞溶質酶、槽道蛋白質，受體蛋白質等之磷醯化作用→功能性活性之改變；

b) 藉增加細胞內Ca⁺⁺或Ca⁺⁺-活化之蛋白質激酶起始早期基因(c-fos, c-jun, zif-268等)表現→可反應產生細胞酶(如蛋白質激酶)，受體蛋白質(如NMDA受體)，離子槽道蛋白質(如K⁺, Na⁺, Ca⁺槽道)，神經胜肽(如強啡肽等)之功能性基因表現→功能性活性之改變；

c) 酶及其他細胞成份之Ca⁺⁺/攜鈣素(或其他Ca⁺⁺結合蛋白質)誘發活化作用→Ca⁺⁺/攜鈣素-蛋白質激酶系統，如Ca⁺⁺/攜鈣素激酶II之活化作用→酶(如Ca⁺⁺/攜鈣素激酶II)或其他功能性蛋白質之自動磷醯化作用→功能性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(8)

活性之改變；

d) 組織氧化氮合成酶之 Ca^{++} /攜鈣素誘發活性及可誘發氧化氮合成酶之誘發作用 → 氧化氮之製造 → i) 經由源自蛋白質激酶之活化作用及早期基因表現而得之鳥苷環化酶之活化作用而製造環狀鳥苷單磷酸鹽；ii) 蛋白質直接修飾作用如酶，受體及/或槽道蛋白質；iii) 藉由清除游離基之脂質膜修飾作用及/或核酸改質作用；iv) 在較高氧化氮量中神經毒性之誘發作用；v) 鄰近神經元或神經膠細胞之退化作用如谷胺酸鹽釋出酶之促進作用/NMDA受體活化作用及/或後胞突接合NMDA受體之抑制作用 → 功能性活性之改變；

e) 與環狀腺苷單磷酸鹽/蛋白質激酶A系統，磷醯脂酶C-肌醇三磷酸鹽- Ca^{++} /二醯基甘油-蛋白質激酶系統，磷醯脂酶A2-花生四烯酸/類前列腺/白三烯系統之相互作用 → 藉NMDA受體以外之第二信使(messenger)系統/ Ca^{++} / Ca^{++} -攜鈣素/蛋白質激酶系統誘發之功能性活性之改變；及

f) 與其他激動胺基酸受體亞型(包含非-NMDA受體及代謝性受體)之相互作用及該等激動胺基酸受體亞型之活化作用隨後之細胞內結果 → 藉非-NMDA及代謝性受體活化作用誘發之功能性活性之改變。

可阻斷該NMDA受體之物質將可避免所有前述主要細胞內序列結果之發生。但即使以NMDA受體之活化作用，仍可能依據本發明藉投與非麻醉性止痛劑及可阻斷至少一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(9)

種前述主要細胞內序列結果之物質而治療疼痛。因而，例如會干擾蛋白質激酶之互移作用及活化作用或干擾組織氧化氮合成酶之攜鈣素誘發之活化作用及可誘發氧化氮合成酶之誘發作用之物質亦可用於本發明實務中。

可阻斷NMDA受體活化作用之主要細胞內結果且因此可用於本發明實務中之非毒性物質包含蛋白質激酶C之抑制劑如神經節苷脂例如神經節苷脂GM₁(單唾神經節苷脂)及神經節苷脂GT_{1b}(三唾神經節苷脂)；兩性(amphipathic)長鏈鹼如神經鞘胺醇，N,N,N-三甲基神經鞘胺醇，二氫神經鞘胺醇及神經鞘胺醇米乳糖苷；喹啉基嘔唑-2-酮類如4-甲基-5-(3-喹啉基)-2-(3H)-嘔唑酮及苯基-5-(2-喹啉基)-2-3(3H)-嘔唑酮；1,4-雙(胺羰基烷胺)-蔥醌類如1,4-雙(3-丙胺基-2-羰丙胺基)-9,10-蔥二酮及1,4-雙(3-苄胺基-2-羰丙胺基)-9,10-蔥二酮；及前述任何者之混合物及醫藥可接受性鹽。

可阻斷NMDA受體活化作用之主要細胞內結果且可用於本發明實務之其他非毒性物質包含攜鈣素之抑制劑如吩噻吡，特別是氯丙吡，硫氧化氯丙吡，氯吡吡二順丁烯二酸鹽，羰哌氯丙吡，三氯拉吡，氯奮乃靜，氯奮乃靜庚酸鹽，氯奮乃靜癸酸鹽，甲硫嗒吡，介嗒吡苯磺酸鹽，哌乙醯吡，乙醯奮乃靜二順丁烯二酸鹽，丙烯奮乃靜二順丁烯二酸鹽，丁醯拉吡二順丁烯二酸鹽及硫氧化吩噻吡；苯磺醯胺類如N-(6-胺己基)-5-氯-1-苯磺醯胺，N-(6-胺己基)-5-氯-2-苯磺醯胺及N-(6-胺己基)-5-溴-2-苯磺醯

五、發明說明 (10)

胺：4-取代-4H,6H-吡咯并[1,2-a][4,1]苯喹啉平如1,3-二氫-1-{1-[(4-甲基-4H,6H-吡咯并[1,2-a][4,1]苯喹啉平-4-基)甲基]-4-六氫吡啶基}-2H-苯并咪唑-2-酮；苯海拉類(benzhydryls)如N-[2](二苯基甲硫乙基)-2-(三氟甲基)苯乙胺，N-[2-(雙(4-氟苯基)甲硫基)乙基]-2-(三氟甲基)苯乙胺及N-[2-(雙(4-氟苯基)甲硫基)乙基]-3-(三氟甲基)苯乙胺；三環系抗抑鬱藥如丙咪哌，2-氯丙咪哌及阿米替林；五氟利多；氟哌啶醇；哌迷清；氯氮平；鈣咪唑啉，及前者任何之混合物及醫藥可接受性鹽。

該兩類止痛劑增強劑中，以NMDA-受體拮抗劑較佳且其中基於前述理由以右甲嗎喃較佳。

為了顯現其止痛活性增強效果，非毒性NMDA受體拮抗劑及/或可阻斷NMDA受體活化作用之主要細胞內結果之物質需以止痛增強量存在。該量可由熟悉本技藝者由本文之實驗數據利用例行劑量決定步驟實驗性地決定所給與類物質之量。在NMDA受體拮抗劑右甲嗎喃之例中，對成人之一般建議劑量需至少約15毫克且較好至少約20毫克。單位劑量可含有少於該等量之右甲嗎喃，但當然可一次投與足量之複數個單位劑量以提供前述最小之右甲嗎喃劑量。因而，例如各含325毫克阿斯匹靈或捕熱息痛(或其他非麻醉性止痛劑及15毫克右甲嗎喃之1或2顆錠劑可於一次投藥(於24小時內可投與達4次)以提供本發明之增強止痛性。

五、發明說明 (11)

對非麻醉性止痛劑之劑量當然為足以誘發止痛有效程度之量，因而，例如對成人而言，對阿斯匹靈之典型劑量可自約50至約650毫克，對二氟苯水楊酸為約125至約500毫克，對諾嗎吡拉鈉(zomepirac sodium)為約25至約100毫克，對異丁苯丙酸約50至約400毫克，對甲氧萘丙酸為約125至約500毫克，對氟丁苯丙酸為約25至約50毫克，對苯氧丙芬(fenoprofen)為約60至約200毫克，對哌咯西坎(piroxicam)為約10至約20毫克，對甲滅酸約125至約250毫克，對聯苯丁酮酸為約100至約400毫克，對酮普芬(ketoprofen)為約25至約50毫克及對捕熱息痛為約50至約650毫克。當然若需要亦可使用大於或小於該等劑量之非麻醉性止痛劑。

雖然非麻醉性止痛劑與止痛增強劑不需一起投藥，但其需同時以有效量存在於病患中。雖然以方便形式對投藥者分別投與止痛劑及止痛增強劑亦在本發明範圍內，但較好其以單一治療組合物共同投藥。所有投藥模式均可利用如可利用口服，直腸或靜脈內，肌肉內，皮下，鞘內，硬膜外或腦血管心室內注射投藥。

含非麻醉性止痛劑及止痛增強劑之治療組合物一般可依已知且已建立之操作調配有一或多種醫藥可接受性成份。因而組合物可調配成液體，粉劑，酏劑，可注射溶液等。口服用之配方可以錠劑或硬膠囊提供，其中醫藥活性成份係與惰性固體稀釋劑如碳酸鈣，磷酸鈣或高嶺土混合；或以軟明膠囊提供，其中活性成份與油狀介質如液體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (12)

石蠟或橄欖油混合。

水性懸浮液可包含醫藥可接受性賦形劑，如懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，羥丙甲基纖維素，藻朊酸鈉，聚乙烯吡咯烷酮，黃耆膠及阿拉伯樹膠；分散劑或溼潤劑例如天然磷脂如卵磷脂，或伸烷氧化物與脂肪酸之縮合產生，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或伸乙基氧化物與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十八伸乙基氧基鯨蠟醇，或伸乙基氧化物與衍生自脂肪酸與己糖醇之部份酯類之縮合產物，例如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯或伸乙基氧化物與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部份酯類之縮合產物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。該水性懸浮液亦可含有一或多種保存劑，如對-羥基苯甲酸乙酯或正丙酯，一或多種著色劑，一或多種矯味劑及一或多種甜味劑，例如蔗糖，糖精或環己胺磺酸鈉或鉀。

本發明之減輕疼痛之治療組合物可有利地以多種已知型式之持釋性劑型提供，例如述於 U.S. 專利第 4,788,055；4,816,264；4,828,836；4,834,965；4,834,985；4,996,047；5,071,646；及 5,133,974 者；其內容均併於本文供參考。除了非麻醉性止痛劑(a)及止痛增強劑(b)之外，本文之治療組合物可含有至少一種其他醫藥活性物質(c)，例如麻醉性止痛劑，如可代因(codeine)或局部止痛劑如利多卡因，代布卡因或布吡必卡因(其中組合物係以可注射劑提供)。

下列為本發明治療組合物之典型單位劑型。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (13)

單位劑型	非麻醉性止痛劑	mg	止痛增強劑	mg	每次投藥單位劑量數
錠劑	阿斯匹靈	325	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	阿斯匹靈	650	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	二氟苯水楊酸	250	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	二氟苯水楊酸	500	右甲嗎喃HBr	30	1(維持劑量)或2(初劑量)
錠劑	保泰松	100	右甲嗎喃HBr	30	1
膠囊	保泰松	100	右甲嗎喃HBr	30	1
膠囊	消炎痛	25	右甲嗎喃HBr	15	2
膠囊	消炎痛	50	右甲嗎喃HBr	30	1
栓劑	消炎痛	50	右甲嗎喃HBr	30	1
口服懸浮液	消炎痛	25/5ml	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	硫利達克	150	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	硫利達克	200	右甲嗎喃HBr	30	1
膠囊	甲滅酸	250	右甲嗎喃HBr	30	1(維持劑量)或2(初劑量)
膠囊	甲氯滅酸鈉	50	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	甲苯醯吡酸鈉	200	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	異丁苯丙酸	200	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	異丁苯丙酸	800	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	異丁苯丙酸	800	右甲嗎喃HBr	40	1
錠劑	那普森	250	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	那普森	250	右甲嗎喃HBr	30	1
口服懸浮液	那普森	125/5ml	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	那普森鈉	275	右甲嗎喃HBr	30	1
膠囊	苯氧普芬鈣	200	右甲嗎喃HBr	15	2
膠囊	酮普芬	25	右甲嗎喃HBr	15	2
膠囊	酮普芬	75	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	氟雙普芬	100	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	氟雙普芬	10	右甲嗎喃HBr	30	1
膠囊	哌咯西坎	20	右甲嗎喃HBr	30	1
膠囊	哌咯西坎	25	右甲嗎喃HBr	30	1
錠劑	二氟苯胺苯乙酸鈉	25	右甲嗎喃HBr	15	2
錠劑	二氟苯胺苯乙酸鈉	75	右甲嗎喃HBr	30	1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

下列實例為本發明方法及組合物在減輕史帕局-道利 (Sprague-Dawley) 大鼠中誘發之關節性疼痛之說明例：

A. 測試程序

藉囊內注射完全佐劑於大鼠中誘發關節性疼痛(單關節炎)(Butler等人., Pain, 48(1992), 第73-81頁)。該完全佐劑係由60毫克殺死之酪結核桿菌於石蠟油(6毫升), 0.9%NaCl(4毫升)及吐溫80(1毫升)之混合物中所構成, 大鼠簡單地於混合之N₂O/O₂氣體中投與異氟拉烷(isoflurane)而麻醉, 以26號量計針頭將一滴完全佐劑(約0.05毫升)注入踝(跗骨與脛骨)關節, 於注射後約7天發展成單關節炎及約2週後達到高峰(Butler等人; 同上)。

下列關節性疼痛之行爲測試係在注射完全佐劑12天後進行, 以建立各測試之基準線分數, 如文獻中所述(Butler等人, 同上; Perrot等人, Pain, 52(1993), 第41-47頁)。

(1) 機械性痛覺過敏

使用雷多-希利多(Randall-Selitto)測試以檢視機械性痛覺過敏(Butler等人, 同上; Perrot等人., 同上)。經由雷多-希利多裝置輸送之變化機械力(以克計)施加至受影響及未受影響之踝區域, 當施加力達其疼痛開端時, 大鼠抓其後爪或發出叫聲。記錄該力以表示機械性痛覺敏感之程度。

(2) 自發性疼痛相關之行爲(抬爪)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

使各大鼠在頂部開孔之塑膠玻璃圓筒內(直徑19公分×高度30公分)自由移動而無限制且在觀察前使其習慣於該圓筒5分鐘。於10分鐘觀察期內，記錄大鼠抬起其關節性爪之整個持續時間(以秒計)。

(3) 關節僵硬分數

檢視注射之關節之彎曲或伸展之所有範圍受拘束。經注射之關節溫和地彎曲或伸展至大鼠反抗再移動測試關節之點。於關節炎大鼠中，若對受影響之關節之彎曲及伸展之完全範圍移動均受到拘束，則最大關節僵硬分數為2分。

實例1

對該3種測試各決定基準線分數後，各大鼠接受一種下列測試物質之單一腹膜內或口服投藥：(1)僅異丁苯丙酸，(2)僅右甲嗎喃HBr，(3)異丁苯丙酸與右甲嗎喃HBr之組合或(4)僅食鹽水(對照組)。各投藥1小時(腹膜內)或2小時(口服)後，重複上述行為測試以檢視各測試物質對關節性疼痛之效果。

B. 測試結果

圖1-6提出前述測試結果。圖1-3及圖4-6分別為腹膜內注射及口服投藥(n=5-6/群)之結果。

圖1：機械性痛覺過敏-腹膜內投藥

使用反應施加至踝關節而引起叫聲及抓爪之力(克數)之差異分數(未影響之後爪減去受影響之後爪)表示機械性痛覺過敏程度。該等群中投與測試物質前之差異分數並無不同，當投與測試物質後1小時測試時，在接受25毫克/公

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

斤異丁苯丙酸或25毫克/公斤之右嗎甲喃HBr之大鼠中，與食鹽水之對照組相較，差異分數確實降低。以異丁苯丙酸及右甲嗎喃組合以腹膜內注射投藥，比僅以異丁苯丙酸或右甲嗎喃HBr投藥後所得之差異分數更明顯地降低，顯示組合使用異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr有明顯增強之治療效果。 $*=P<0.05$ ，瓦勒-鄧肯(Waller-Duncan)K比例t測試("SAS Procedures Guide", Version 6, 第34版, SAS協會公司, Cary, NC(1990), 第705頁以後, Mao等人, Brain Res., 576, (1997), 第254-262頁), 其係與食鹽水對照組相較。 $(*)=P<0.05$ ，瓦勒-鄧肯K比例t測試，與僅用異丁苯丙酸或右甲嗎喃HBr組及食鹽水對照組相較。

圖2：自發性疼痛相關行爲-腹膜內投藥

記錄10分鐘觀察期間內受影響及未受影響後爪兩者自表面舉起之持久性(以秒計)，表示自發性關節性疼痛之存在。雖然測試之大鼠在觀察期間未舉起未受影響之後爪，但其在投藥前經常性舉起受影響之後爪。以腹膜內組合與注射異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr(各25毫克/公斤)但該兩物質未分別投藥(各25毫克/公斤)，當在投藥後1小時觀察時，明顯地減少舉起受影響後爪之持久性。 $*=P<0.05$ ，瓦勒-鄧肯K比例t測試，與僅用異丁苯丙酸或右甲嗎喃HBr組與食鹽水對照組相較。

圖3：關節僵硬度-腹膜內投藥

對受影響關節之彎曲或伸展之完全範圍之拘束記錄為1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

分。於關節炎大鼠中，若在受影響之關節之彎曲及伸展完全範圍內均受拘束，則最大之關節僵硬分數為2分，該等分數之平均值示於圖3，在藥物處理前之受影響後爪之彎曲及伸展期間顯示關節僵硬性。腹膜內組合注射異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr(各25毫克/公斤)，但兩物質並非分別給藥(各25毫克/公斤)，當在投藥後1小時測試時明顯降低關節僵硬分數，顯示於受影響關節中關節僵硬度之明顯降低。 $*=P<0.05$ ，曼-懷特寧(Mann-Whitney)U測試("SAS Procdeures Guide"，同上；Mao等人，同上)，與僅用異丁苯丙酸或右甲嗎喃HBr組及食鹽水對照組相較。

圖4：機械性痛覺過敏-口服投藥

所有組別中投與測試物質前之差異分數並無不同，組合單一劑型口服投與異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr(各50毫克/公斤)，但兩物質未分別給藥(各50毫克/公斤)，當在投藥後2小時測試時，差異分數明顯降低，其與其他測試物質相較，顯示組合投與異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr明顯地增強止痛程度。 $*=P<0.05$ ，瓦勒-鄧肯K比例t測試，與食鹽水對照組相較。

圖5：自發性疼痛相關行為-口服投藥

雖然在觀察期間測試大鼠未舉起未受影響之後爪，但在投藥前經常舉起受影響之後爪。以單一劑型以口服組合投與異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr(各50毫克/公斤)，但兩物質未分別給藥(各50毫克/公斤)，當在投藥後2小時觀察

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

時，明顯降低舉起受影響後爪之持久性。 $*=P<0.05$ ，瓦勒-鄧肯K比例t測試，與食鹽水對照組相較。

圖6：關節僵硬度-口服投藥

該等分數之平均值示於圖6。在投與測試物質前在受影響後爪之彎曲及伸展兩者期間，顯示關節僵硬度。以單一劑型口服組合投與異丁苯丙酸及右甲嗎喃HBr(各50毫克/公斤)，但兩物質未分別給藥(各50毫克/公斤)，當在投藥2小時後測試時，明顯地降低關節僵硬性分數，顯示於受影響關節中關節僵硬度之明顯減小。 $*=P<0.05$ ，曼-懷特寧U測試，與僅用異丁苯丙酸或右甲嗎喃HBr組及食鹽水對照組相較。

實例2

注射佐劑後14天決定各三測試物A.(1)-(3)(前述)之基準線分數後，各大鼠接受下列測試物質之口服劑量：(1)各種量之捕熱息痛(ACE)，(2)僅用右甲嗎喃HBr(DM)50毫克/公斤，(3)ACE及DM各種組合，(4)僅用食鹽水(對照組)。各投藥後1.5小時時，重複上述之行爲測試以檢視各測試物質對關節性疼痛之效果。

B. 測試結果

圖7-9表示前述測試結果。

圖7：機械性痛覺過敏

各測試物質投藥前後之開始抓爪之改變百分比用以表示機械性痛覺過敏程度。當在投與測試物質後1.5小時測試時，在單一口服投與接受50-400毫克/公斤捕熱息痛或50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

毫克/公斤右甲嗎喃HBr之大鼠中，與食鹽水對照組相較，未降低開始抓爪。組合口服投與捕熱息痛(400毫克/公斤)及右甲嗎喃HBr(50毫克/公斤)，導致明顯增加抓爪開端，顯示組合投與捕熱息痛及右甲嗎喃HBr有明顯之增強治療效果。 $^* = P < 0.05$ ，瓦勒-鄧肯K比例t測試(“SAS Procedures Guide”，Version 6，第34版，SAS協會公司，Cary, NC(1990)，第705頁以後，Mao等人，Brain Res., 576, (1997)，第254-262頁，與食鹽水對照組相較。

圖8：自發性疼痛相關行爲

記錄10分鐘觀察期間內受影響及未受影響後爪兩者自表面舉起之持久性(以秒計)，表示自發性關節性疼痛之存在。雖然在觀察期間測試之大鼠未舉起未受影響之後爪，但其在投藥前經常性舉起受影響之後爪。組合口服投與捕熱息痛(400毫克/公斤)及右甲嗎喃HBr(50毫克/公斤)，但兩物質未分別給藥，在投藥後1.5小時觀察時，明顯降低舉起受影響後爪之持久性。 $^* = P < 0.05$ ，瓦勒-鄧肯K比例t測試，與僅用捕熱息痛或右甲嗎喃HBr組及食鹽水對照組相較。

圖9：關節僵硬度

受影響關節之彎曲或伸展之完全範圍之拘束記錄為1分，於關節炎大鼠中，若受影響關節之彎曲及伸展兩者於完全範圍移動內受到拘束，則最大之關節僵硬分數為2分。該等分數之平均值示於圖9。在藥物處理前受影響之後爪之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (20)

彎曲及伸展兩者期間，顯現關節僵硬度。組合口服投與捕熱息痛(400毫克/公斤)及右甲嗎喃HBr(50毫克/公斤)，但兩物質未分別給藥，在投藥後1.5小時後測試時，明顯降低關節僵硬性分數，顯示在受影響之關節僵硬度明顯降低。*= $P < 0.05$ ，曼-懷特寧U測試("SAS Procedure Guide"同上；Mao等人，同上)，與僅用捕熱息痛或右甲嗎喃HBr組及食鹽水對照組相較。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

修正
年月日
87.3.6 補充

四、中文發明摘要(發明之名稱: 減輕疼痛之組合物)

非麻醉性止痛劑如NSAID或捕熱息痛之止痛效果可藉由在投與NSAID或捕熱息痛之後,其同時,或之前投與止痛劑加強劑而明顯增強,該止痛劑加強劑為非毒性NMDA受體阻斷劑及/或可阻斷NMDA受體活化作用之至少一種主要細胞內結果之非毒性物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱: "COMPOSITION FOR ALLEVIATING PAIN")

The analgesic effectiveness of a non-narcotic analgesic such as an NSAID or acetaminophen is significantly enhanced by administering the NSAID or acetaminophen prior to, with or following the administration of an analgesia enhancer which is a nontoxic NMDA receptor blocker and/or a nontoxic substance that blocks at least one major intracellular consequence of NMDA receptor activation.

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種治療組合物，包括(a)止痛誘發量之非麻醉性止痛劑及(b)止痛增強量之至少一種止痛增強劑，其中該(a)非麻醉性止痛劑為NSAID或捕熱息痛(acetaminophen)，且(b)為選自右甲嗎喃，右羥嗎喃及其醫藥可接受性鹽之至少一員。
2. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中(a)為至少一種NSAID係選自阿斯匹靈，二氯苯胺苯乙酸(diclofenac)，二氯苯水楊酸(diflusal)，乙托多拉(etodolac)，聯苯丁酮酸(fenbufen)，苯氧普芬(fenoprofen)，氟苯水楊酸(flufenisal)，氟雙普芬(flurbiprofen)，異丁苯丙酸，消炎痛(indomethacin)，酮普芬(ketoprofen)，酮羅拉克(ketorolac)，甲氯滅酸(meclofenamic acid)，甲滅酸(mefenamic acid)，那布滅酮(nabumetone)，那普森(naproxen)，嗎普吡(oxaprozin)，保泰松(phenylbutazone)，吡咯西坎(piroxicam)，硫利達克(sulindac)，甲苯鹽吡酸(tolmetin)，唑美吡拉克(zomepirac)及其醫藥可接受性鹽。
3. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中(a)為至少一種NSAID係選自阿斯匹靈，二氯苯胺苯乙酸(diclofenac)，二氯苯水楊酸(diflusal)，乙托多拉(etodolac)，聯苯丁酮酸(fenbufen)，苯氧普芬(fenoprofen)，氟苯水楊酸(flufenisal)，氟雙普芬(flurbiprofen)，異丁苯丙酸，消炎痛

六、申請專利範圍

- (indomethacin)，酮普芬(ketoprofen)，酮羅拉克(ketorolac)，甲氯滅酸(meclofenamic acid)，甲滅酸(mefenamic acid)，那布滅酮(nabumetone)，那普森(naproxen)，罌普吡(oxaprozin)，保泰松(phenylbutazone)，哌咯西坎(piroxicam)，硫利達克(sulindac)，甲苯醯吡酸(tolmetin)，唑美吡拉克(zomepirac)及其醫藥可接受性鹽，及(b)為選自右甲嗎喃，右羥嗎喃及其醫藥可接受性鹽之至少一員。
4. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中(a)及(b)各存在於相同或不同之持續性載體中。
 5. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其含至少約15毫克之(b)及其中(b)係選自右甲嗎喃，右羥嗎喃及其醫藥可接受性鹽之至少一員。
 6. 根據申請專利範圍第5項之治療組合物，其含至少約20毫克之(b)。
 7. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中(a)係至少一種NSAID係選自阿斯匹靈，二氯苯胺苯乙酸(diclofenac)，二氯苯水楊酸(diflusal)，乙托多拉(etodolac)，聯苯丁酮酸(fenbufen)，苯氧普芬(fenoprofen)，氟苯水楊酸(flufenisal)，氟雙普芬(flurbiprofen)，異丁苯丙酸，消炎痛(indomethacin)，酮普芬(ketoprofen)，酮羅拉克(ketorolac)，甲氯滅酸(meclofenamic acid)，甲滅酸(mefenamic acid)，那布滅酮(nabumetone)，那

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

普森 (naproxen)，呋普吡 (oxaprozin)，保泰松 (phenylbutazone)，哌咯西坎 (piroxicam)，硫利達克 (sulindac)，甲苯醯吡酸 (tolmetin)，唑美吡拉克 (zomepirac) 及其醫藥可接受性鹽，及 (b) 為選自右甲嗎喃，右羥嗎喃及其醫藥可接受性鹽之至少一員。

8. 根據申請專利範圍第7項之治療組合物，其含至少20毫克 (b)。
9. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其係用於治療未顯現感冒，流行性感冒，咳嗽，嘴疼 / 或經痛病況之哺乳動物。
10. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中 (a) 對 (b) 之比例為1至0.01。
11. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中 (a) 對 (b) 之比例為0.6至0.05。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

449474

機械性痛覺過敏
(雷多-希利托測試)
差異分數(克數)

圖 1

IBU 及 DEX 對關節性疼痛之效果

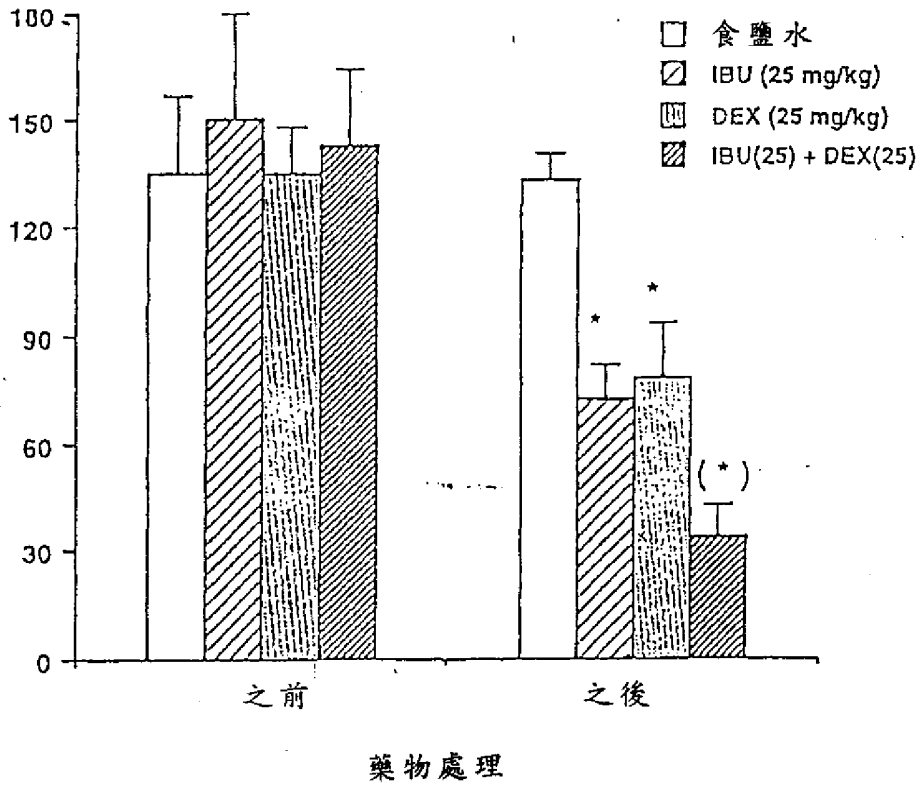
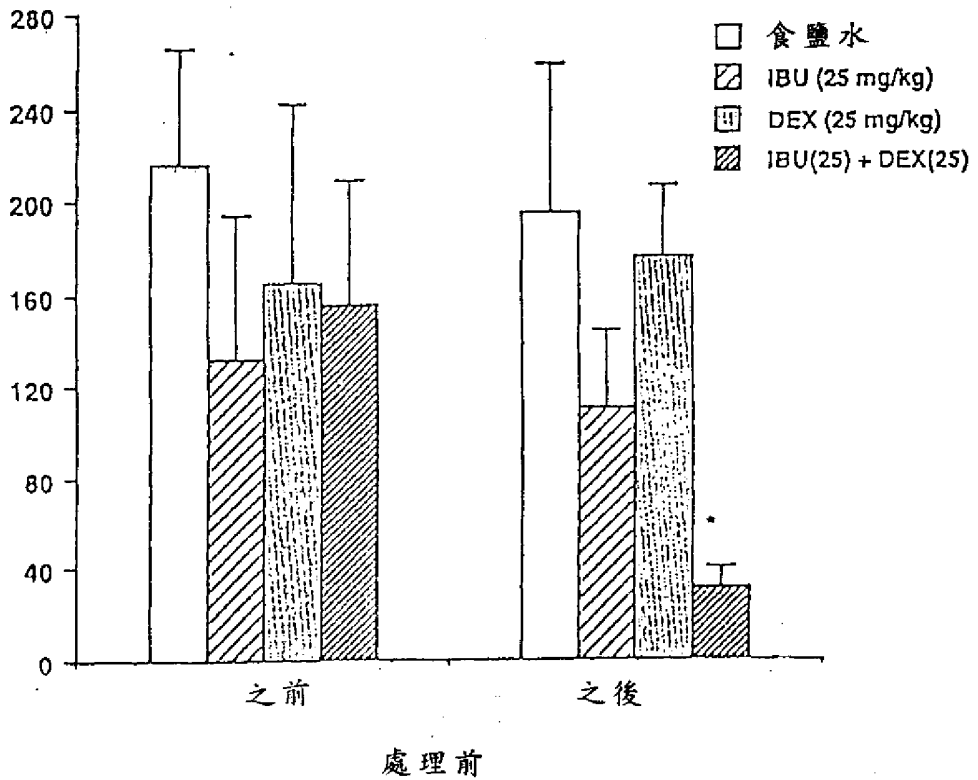


圖 2

IBU 及 DEX 對關節性疼痛之效果

受影響爪舉起之自發性
行為評定持久性(秒)



449474

圖 3

IBU 及 DEX 對關節性疼痛之效果

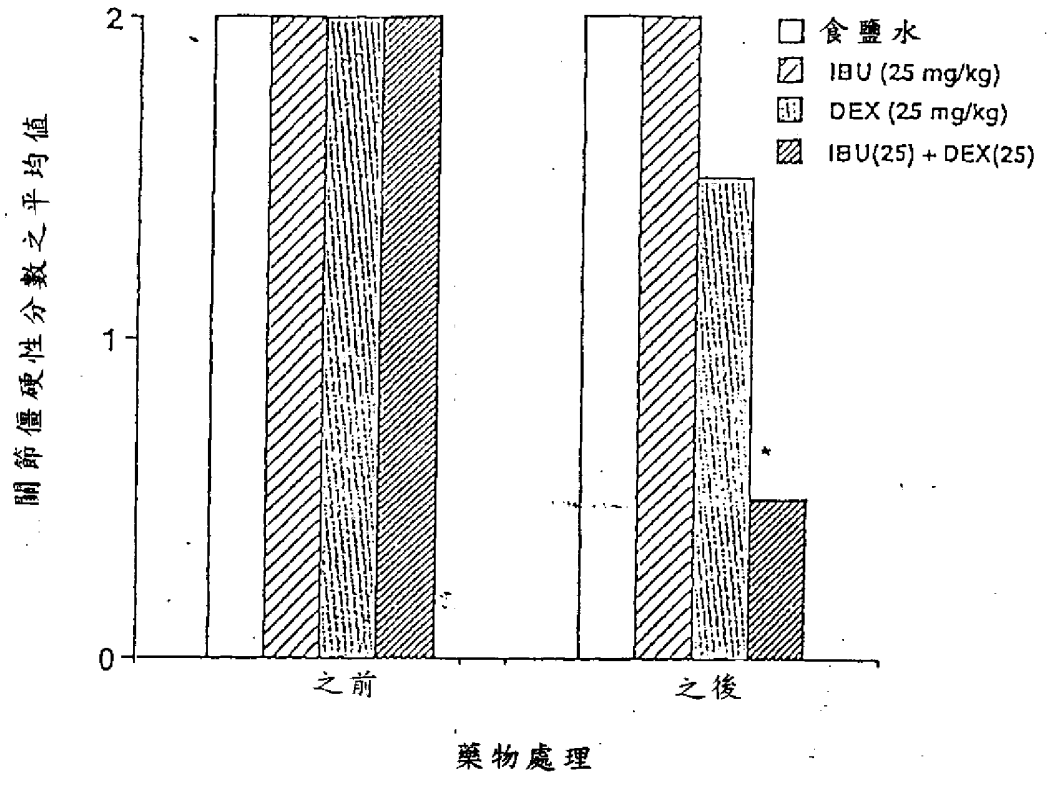


圖 4

IBU 及 DEX 對關節性疼痛之效果

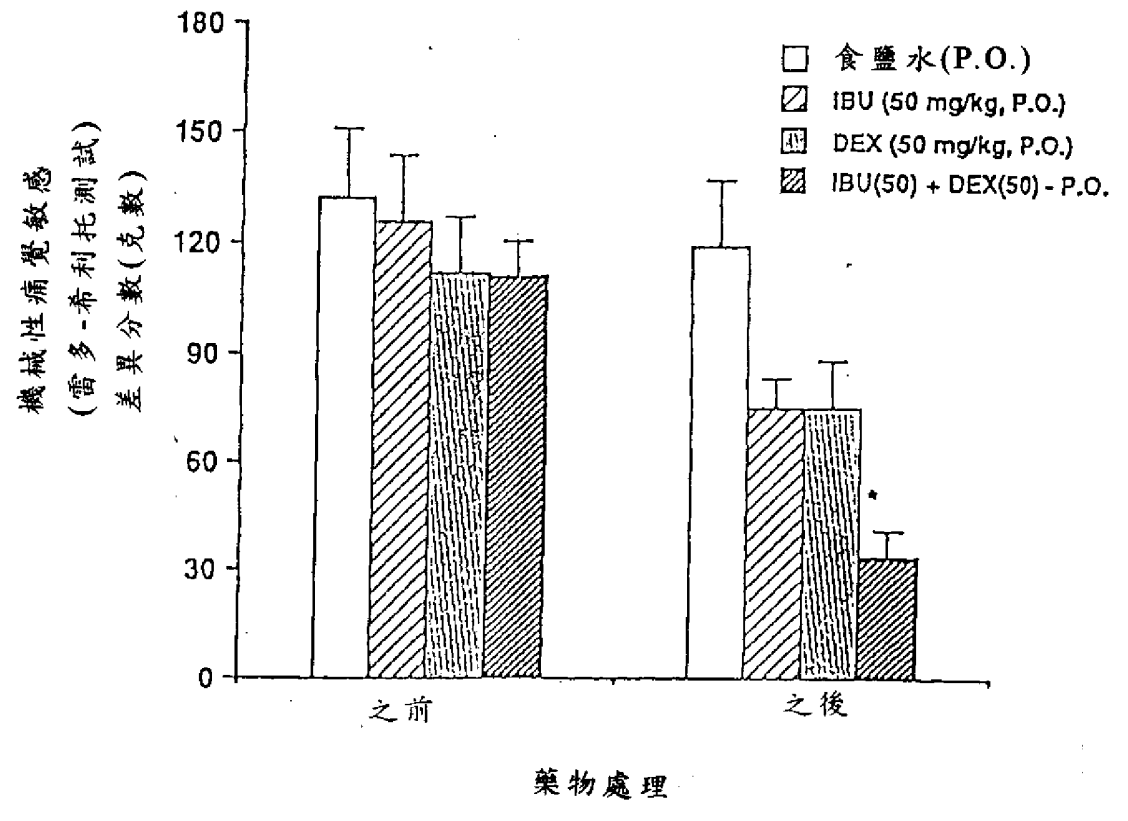


圖 5

IBU 及 DEX 對關節性疼痛之效果

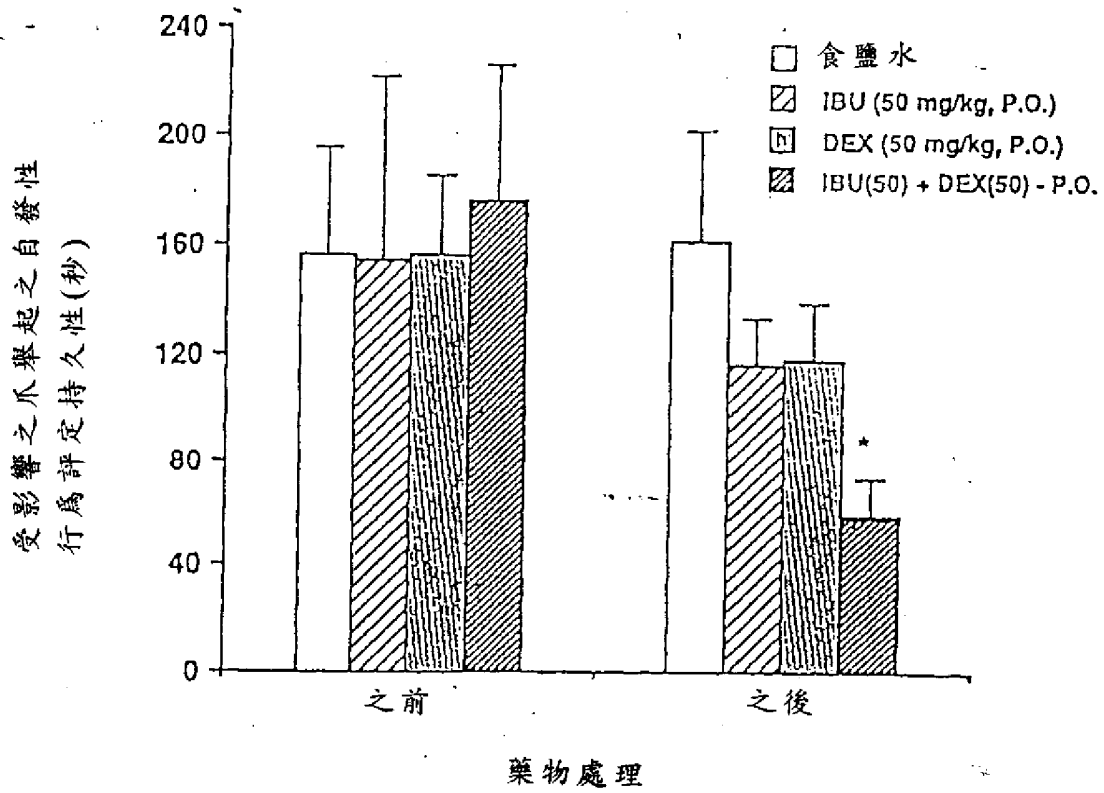
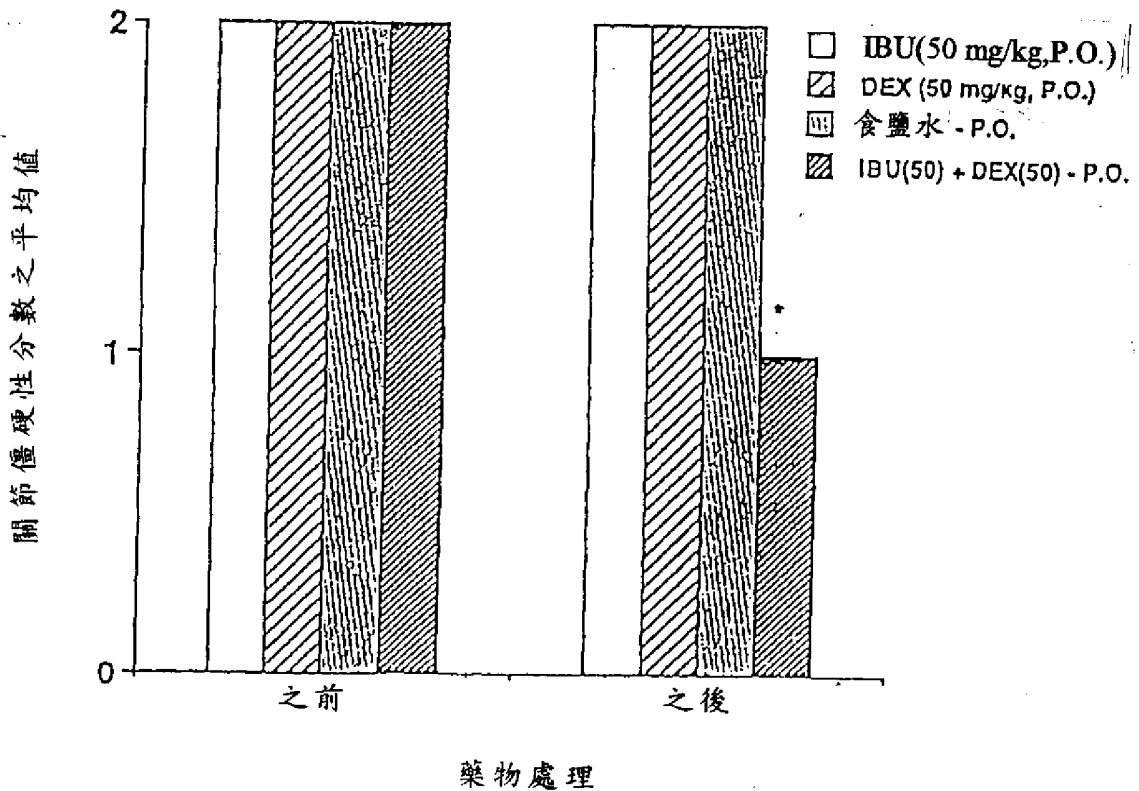


圖 6

IBU 及 DEX 對關節性疼痛之效果



449474

於抓爪開端中之增加百分比(%)
(雷多-希利托機械性痛覺過敏測試)

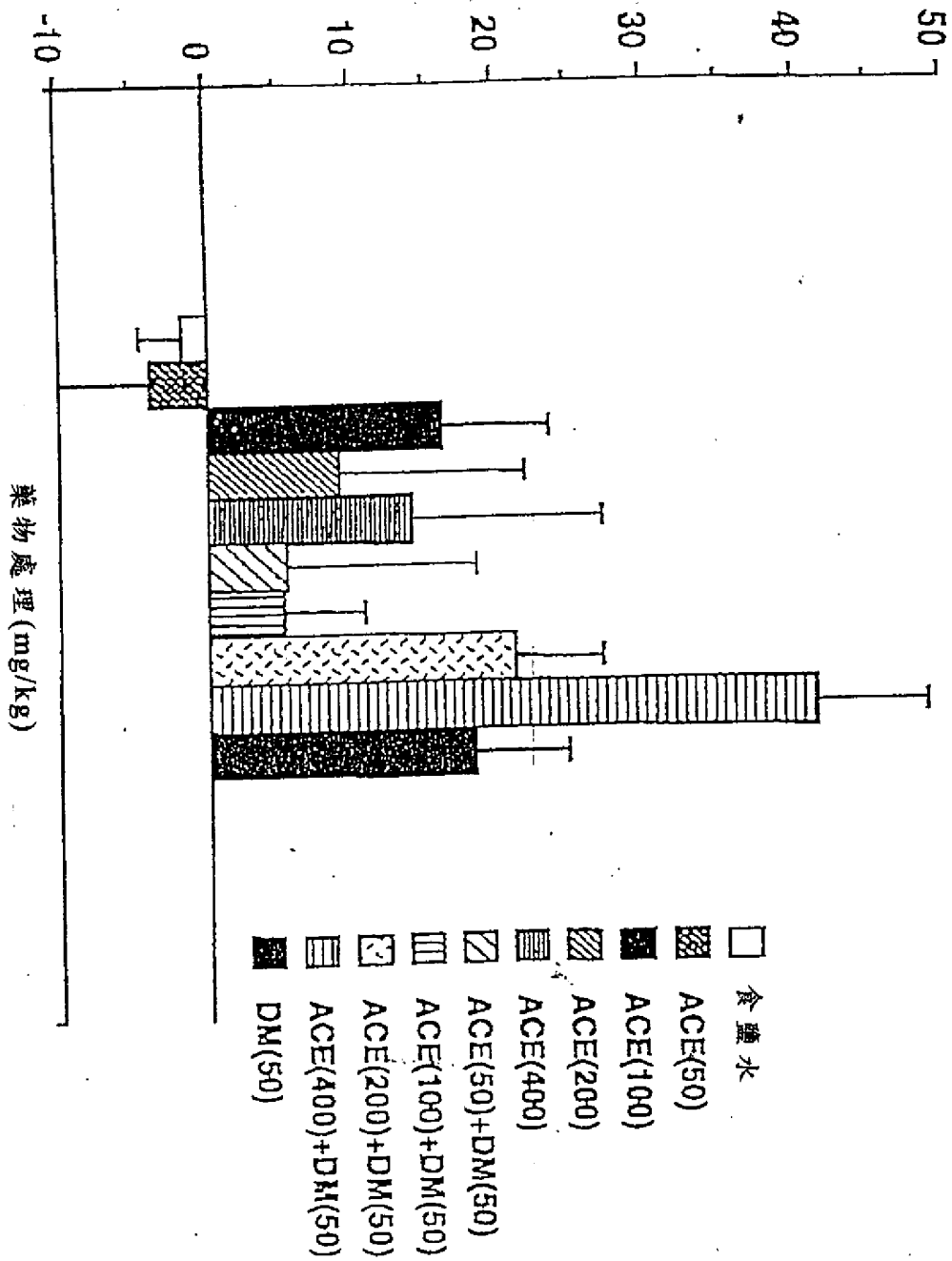


圖 7

用熱息痛及 DM 對關節性疼痛之效果

捕熱息痛及DM對關節性疼痛之效果

於自發性疼痛行為
評定分數中減少百分比(%)

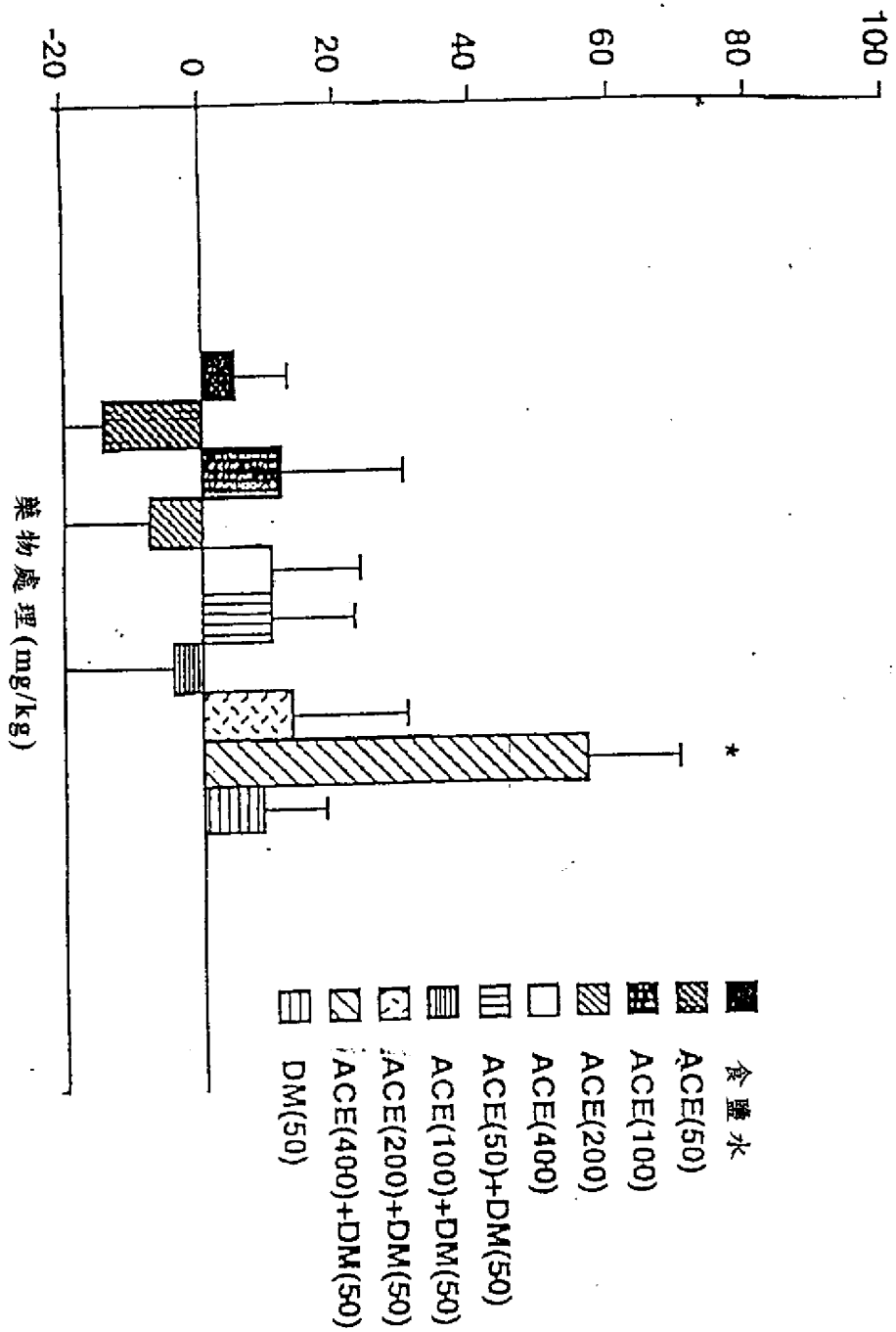


圖 8

捕熱息痛及DM對關節性疼痛之效果

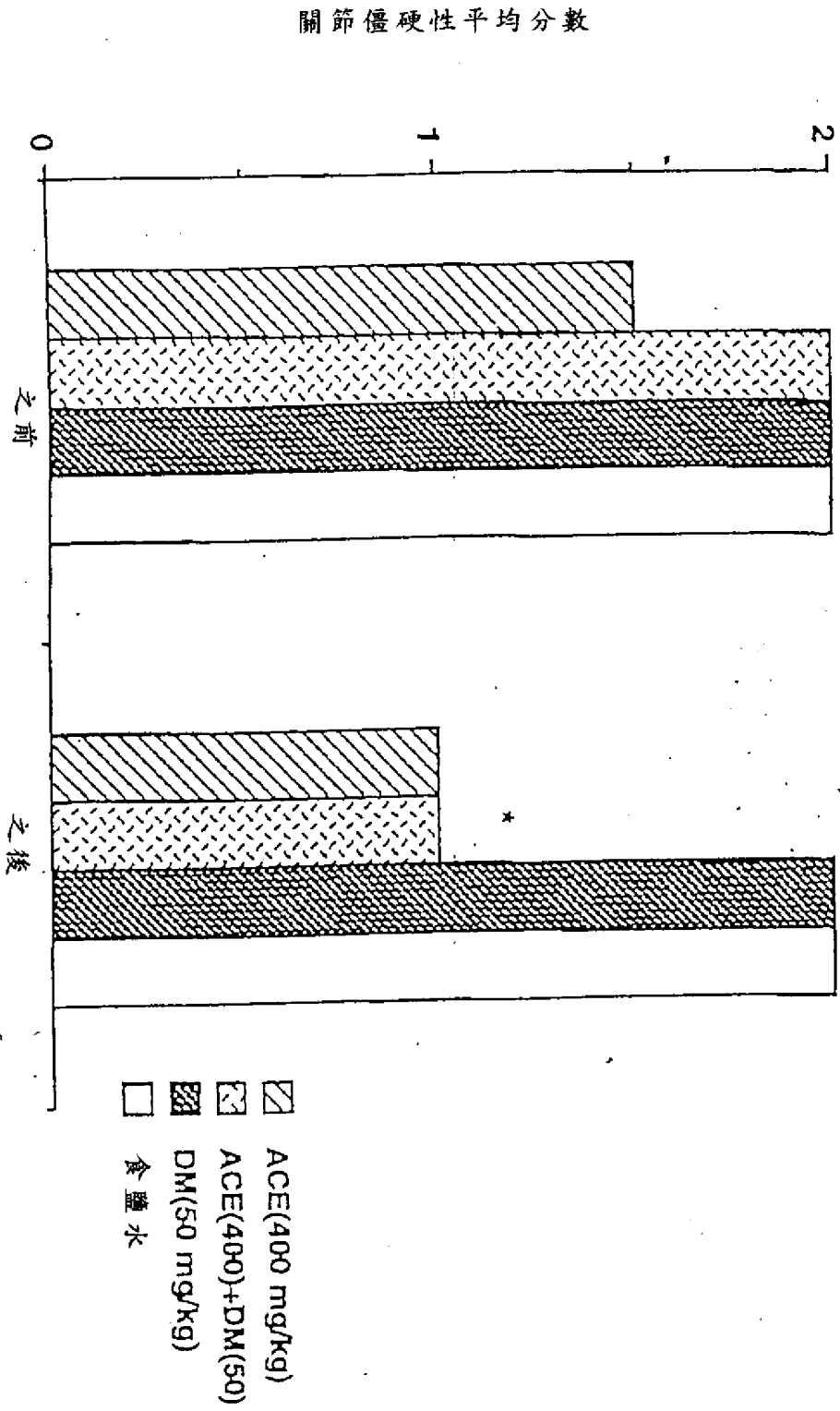


圖 9

公告本

申請日期	84. 8. 31.
案 號	84109106
類 別	ABIK 31/485

87. 3. 6 修正
年 月 (87年3月修正頁)
補 充

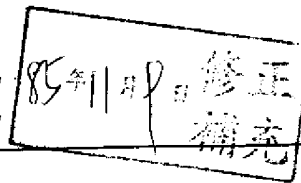
449474

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	減輕疼痛之組合物
	英 文	"COMPOSITION FOR ALLEVIATING PAIN"
二、發明 創作人	姓 名	1. 大衛·J·馬亞 2. 多納·D·普林斯 3. 毛江倫 4. 約翰·W·李爾
	國 籍	1. 2. 4. 美國 3. 中國大陸
	住、居所	1. 美國維吉尼亞州里奇蒙市荷納克大道502號 2. 美國維吉尼亞州里奇蒙市里克斯里路3316號 3. 美國維吉尼亞州里奇蒙市莫奴曼特大道1630號 4. 美國新澤西州貝馬爾市茵雷特街28號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國維吉尼亞州聯邦大學
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國維吉尼亞州里奇蒙市東馬休街1200號 維吉尼亞醫藥學院MCV室
	代 表 人 名 姓 名	詹姆士·比·法林郝特二世

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線



五、發明說明 (3)

異丁苯丙酸或甲氧萘丙酸一起組合投藥。

迄今，尚未有認知或判定NSAID或捕熱息痛之止痛效果可藉由先投與NSAID或捕熱息痛之後，之時或之前，投與止痛增強量之右甲嗎喃而可適當地增強。因而U.S. 專利第5,164,398號各及第4,446,140號及歐洲專利申請案 0 081 823號各揭示未有效增強本文所述任何止痛劑之止痛效果之劑量之右甲嗎喃。雖然該等申請案亦揭示本發明所發現可導致NSAID或捕熱息痛之增強效果之右甲嗎喃劑量，此種結果為完全意外且偶然者。

發明概述

依據本發明，係提供一種減輕疼痛之方法，包括對顯現疼痛之哺乳動物投與(a)止痛劑誘發量之非麻醉性止痛劑如NSAID或捕熱息痛及(b)止痛劑增強量之至少一種止痛劑增強劑，其係選自N-甲基-D-天門冬酸酯受體之非毒性拮抗劑及阻斷N-甲基-D-天門冬酸酯受體活化作用之主要細胞內結果之非毒性物質，而(a)係在投與(b)之前，之時或之後投與者。

本發明之方法及其治療組合物可應用於治療所有各種疼痛且並非僅有習知技藝中之因感冒，流行性感冒，咳嗽，口腔疼痛及/或月經不順等病況引起之疼痛。因而，對需減輕疼痛但未呈現任何前述病況之哺乳動物而言，當非麻醉性止痛劑在止痛劑增強劑投與之前、之時或之後投與時，可對當量劑量之非麻醉性止痛劑使用增強量之止痛劑或對減少劑量之非麻醉性止痛劑使用當量量之止痛劑。而

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

支

訂

線

修正
年月日
87.3.6 補充

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 減輕疼痛之組合物)

非麻醉性止痛劑如 NSAID 或捕熱息痛之止痛效果可藉由在投與 NSAID 或捕熱息痛之後，其同時，或之前投與止痛劑加強劑而明顯增強，該止痛劑加強劑為非毒性 NMDA 受體阻斷劑及 / 或可阻斷 NMDA 受體活化作用之至少一種主要細胞內結果之非毒性物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱: "COMPOSITION FOR ALLEVIATING PAIN")

The analgesic effectiveness of a non-narcotic analgesic such as an NSAID or acetaminophen is significantly enhanced by administering the NSAID or acetaminophen prior to, with or following the administration of an analgesia enhancer which is a nontoxic NMDA receptor blocker and/or a nontoxic substance that blocks at least one major intracellular consequence of NMDA receptor activation.

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

1. 一種治療組合物，包括(a)止痛誘發量之非麻醉性止痛劑及(b)止痛增強量之至少一種止痛增強劑，其中該(a)非麻醉性止痛劑為NSAID或捕熱息痛(acetaminophen)，且(b)為選自右甲嗎喃，右羥嗎喃及其醫藥可接受性鹽之至少一員。
2. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中(a)為至少一種NSAID係選自阿斯匹靈，二氯苯胺苯乙酸(diclofenac)，二氯苯水楊酸(diflusal)，乙托多拉(etodolac)，聯苯丁酮酸(fenbufen)，苯氧普芬(fenoprofen)，氟苯水楊酸(flufenisal)，氟雙普芬(flurbiprofen)，異丁苯丙酸，消炎痛(indomethacin)，酮普芬(ketoprofen)，酮羅拉克(ketorolac)，甲氯滅酸(meclofenamic acid)，甲滅酸(mefenamic acid)，那布滅酮(nabumetone)，那普森(naproxen)，嗎普吡(oxaprozin)，保泰松(phenylbutazone)，吡咯西坎(piroxicam)，硫利達克(sulindac)，甲苯鹽吡酸(tolmetin)，唑美吡拉克(zomepirac)及其醫藥可接受性鹽。
3. 根據申請專利範圍第1項之治療組合物，其中(a)為至少一種NSAID係選自阿斯匹靈，二氯苯胺苯乙酸(diclofenac)，二氯苯水楊酸(diflusal)，乙托多拉(etodolac)，聯苯丁酮酸(fenbufen)，苯氧普芬(fenoprofen)，氟苯水楊酸(flufenisal)，氟雙普芬(flurbiprofen)，異丁苯丙酸，消炎痛