

(21)申請案號：099122021

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*C07D403/08 (2006.01)*

*A61K31/4178(2006.01)*

*A61K31/403 (2006.01)*

*A61K9/22 (2006.01)*

*A61P1/08 (2006.01)*

(30)優先權：2009/07/06 美國

61/223,218

2010/01/15 美國

12/688,493

(71)申請人：優倫公司 (美國) EURAND, INC. (US)

美國

(72)發明人：范卡泰希 高皮 M VENKATESH, GOPI M. (US)；派瑞特 史蒂芬 PERRETT,

STEPHEN (GB)；泰洛夫 艾克德特 露絲 THIEROFF-EKERDT, RUTH (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：13 共 69 頁

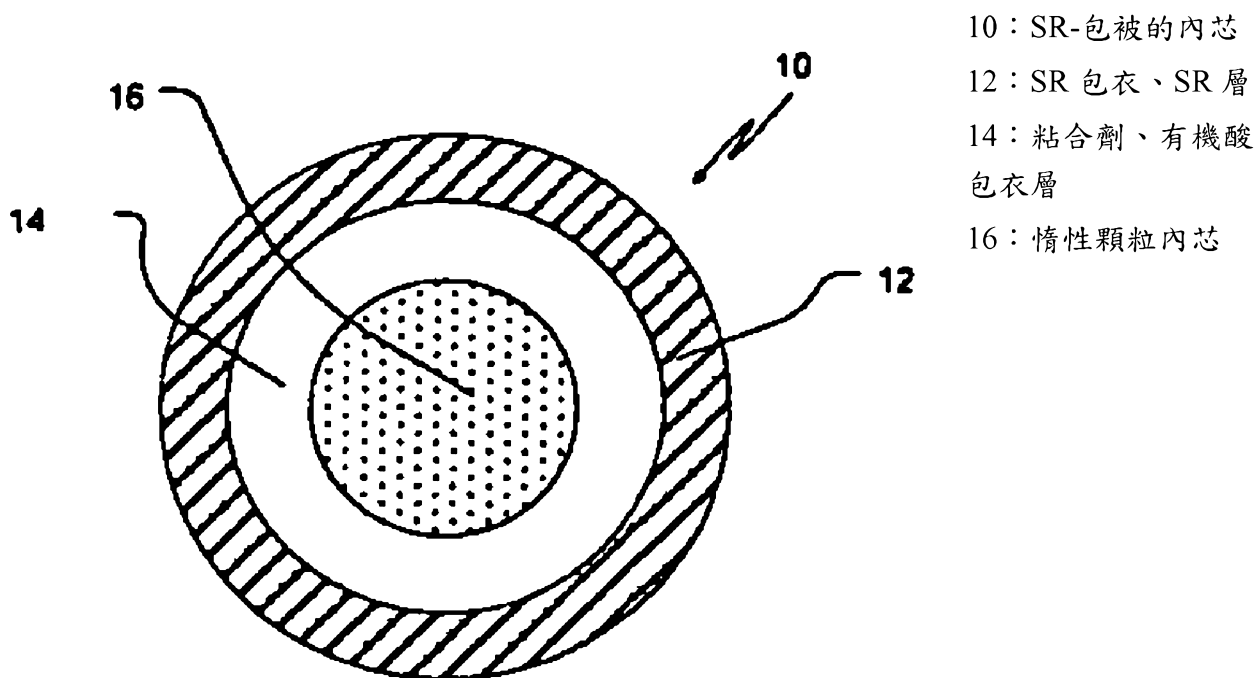
(54)名稱

用延長釋放昂丹司瓊組合物治療 P D N V 和 P O N V 之方法

METHODS OF TREATING PDNV AND PONV WITH EXTENDED RELEASE ONDANSETRON COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明之延長釋放昂丹司瓊組合物對於治療術後噁心和嘔吐(PONV)和/或出院後噁心和嘔吐(PDNV)是有用的。



(21)申請案號：099122021

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*C07D403/08 (2006.01)*

*A61K31/4178(2006.01)*

*A61K31/403 (2006.01)*

*A61K9/22 (2006.01)*

*A61P1/08 (2006.01)*

(30)優先權：2009/07/06 美國

61/223,218

2010/01/15 美國

12/688,493

(71)申請人：優倫公司 (美國) EURAND, INC. (US)

美國

(72)發明人：范卡泰希 高皮 M VENKATESH, GOPI M. (US)；派瑞特 史蒂芬 PERRETT,

STEPHEN (GB)；泰洛夫 艾克德特 露絲 THIEROFF-EKERDT, RUTH (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：13 共 69 頁

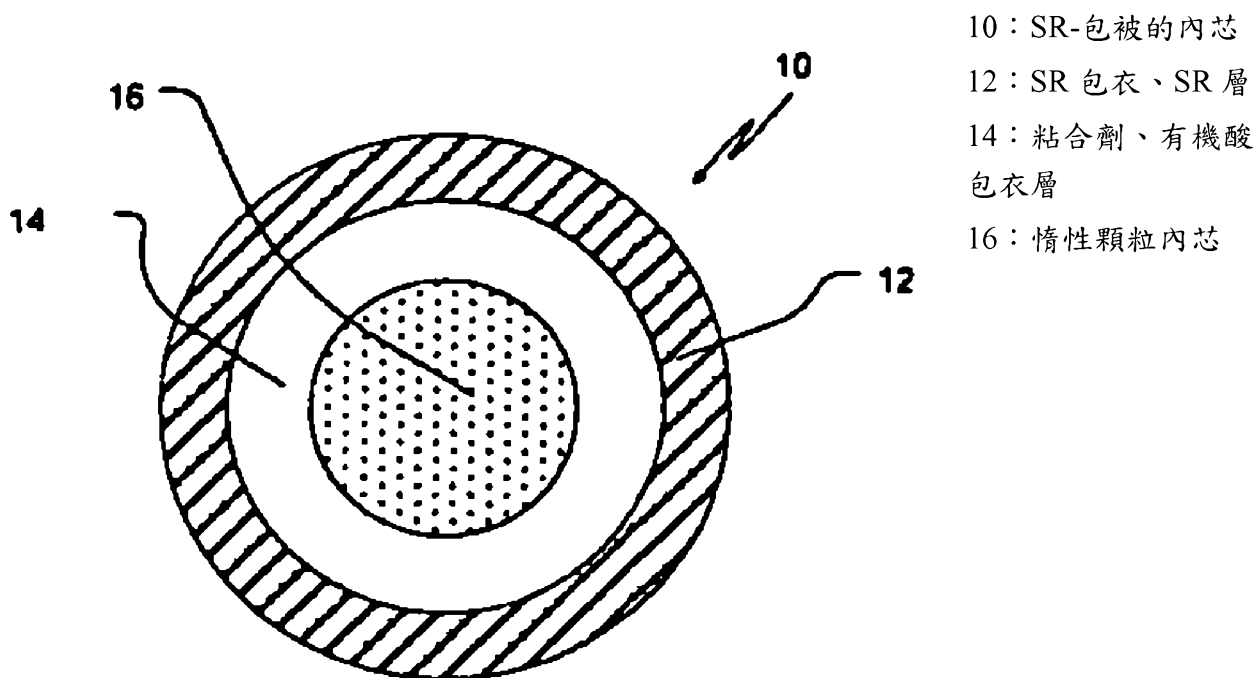
(54)名稱

用延長釋放昂丹司瓊組合物治療 P D N V 和 P O N V 之方法

METHODS OF TREATING PDNV AND PONV WITH EXTENDED RELEASE ONDANSETRON COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明之延長釋放昂丹司瓊組合物對於治療術後噁心和嘔吐(PONV)和/或出院後噁心和嘔吐(PDNV)是有用的。



## 六、發明說明：

### 相關申請的交叉引用

本申請要求於2009年7月6日提交的美國臨時申請號61/223,218及2010年1月15日提交的美國臨時申請號12/688,493的權益，出於所有的目的將其藉由引用以其全文結合在此。

### 【先前技術】

手術後的術後噁心和嘔吐(PONV)與門診手術後的出院後噁心和嘔吐(PDNV)是常見的手術後的併發症。PONV和PDNV均被公認為單獨的臨床適應症(參見例如Tong et al., 「Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting」, Anest. Analg. 2003, 97, pp. 62-71; Pan et al., 「Antiemetic Prophylaxis for Postdischarge Nausea and Vomiting and Impact on Functional Quality of Living during Recovery in Patients with High Emetic Risks: A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Two Prophylactic Antiemetic Regimens」, Ambulatory Anesthesiology, vol. 107, No. 2, pp. 429-438, August 2008)。例如，手術後立即噁心和嘔吐(PONV)的危險已經表明不同於出院後噁心和嘔吐(PDNV)的危險，並且對於PONV和PDNV的危險因素是不同的。此外，常規的止吐劑的治療在手術後立即的時段(PONV)與在出院後的時段(PDNV)已經表明是不同的。入院患者手術後的PONV的總發病率據估計為20%至30%左右。PONV不是由單一事件引

起的，而是一常見的症狀，術後前2個小時之內在高達80%的患者中發生。

PONV典型地是指在手術後(如手術後立即)發生的噁心和嘔吐。PDNV係指手術後的噁心和嘔吐，但確切地是指在患者已經出院後(在麻醉的暫態作用已經漸漸消耗並且該患者相對能走動之後)發生的噁心和嘔吐。此外，PDNV發生在醫院環境之外，這樣使得噁心和嘔吐更不容易得到控制，在其中常規的靜脈內止吐劑治療不容易獲得的環境中發生。

噁心和嘔吐的化學觸發區(CTZ)位於腦的第四室底部的最後區域，並且升高的腦內壓力被認為藉由在該室內增加的壓力而引起嘔吐。CTZ對於催吐刺激是極其敏感的。不同的神經遞質類型和受體已經牽涉了噁心和嘔吐，包括5-羥色胺、乙醯膽鹼、多巴胺、毒蕈碱、神經激肽-1、組胺、阿片樣物質、以及5-HT<sub>3</sub>。還可能涉及前庭-耳蝸的、舌咽的、或迷走神經的刺激作用。因此，PONV和PDNV的該等危險因素係複雜的，並且已知的止吐劑類在其用於治療PONV和PDNV的效果上廣泛不同。

在手術過程中(例如，在手術的最後階段)典型地靜脈內給予止吐劑類以便具有立即預防的作用，並且經常隨後不給予止吐劑類除非或者直到該患者經受噁心和/或嘔吐。在一些病例中，給予立即釋放止吐劑類。口服劑型與靜脈內劑型的不同之處在於口服劑型經常具有較低的生物利用率，如由於首過代謝。

PONV和PDNV能夠導致患者不舒適(輕度到重度)，而且還可以具有顯著的臨床後果，如導致對柔弱的手術部位的損害、延長患者呆在麻醉後監護病房裡的時間、妨礙或延遲口服藥物的給藥或流體/食物的攝入、並且最終引起無計畫的再入院或門診手術後住院，由此增加醫療費用(Kovac, AL. Drugs; 59(2): 213-243)。

門診手術(如，婦科門診手術)後30%的處於PDNV中等到高度危險的那些患者在出院後經歷噁心和嘔吐，並且約36%的該等患者(最後經受PDNV)在出院前未經歷任何的噁心或嘔吐(Anesthesiology 2002; 96: 994-1003)，並且因此在出院前不可能用止吐劑類治療。儘管沒有以和PONV相同的程度詳查PDNV事件，但是一些患者曾經受長達5天的PDNV(Carroll NV, et al. Anesth. Analg. 1995; 80(5):903-909; Pfisterer M, et al. Ambul Surg. 2001; 9(1): 13-18; Odom-Forren J and Moser DK. J. Ambul. Surg. 2005; 12: 99-105)。

5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑類(如昂丹司瓊)對於噁心和嘔吐是高度特定的和選擇性的，並且已知它們在手術前口服、在手術結束時由靜脈內(IV)、或在手術後在PONV的早期部分(如，0-2小時期間)IV給藥時是最有效的。推薦的昂丹司瓊的IV劑量係成人為4至8 mg IV，而兒童為50至100 µg/kg。

作為一實際問題，出院後給予IV止吐劑類係困難的或不便的。口服給藥比IV給藥更加方便、花費更少、並且更安全。因此，有利的是提供對於防止在手術後至少前24小時

內的PONV或PDNV有效的口服給予的止吐劑類。然而，口服給予的昂丹司瓊對於治療或防止PONV或PDNV的有效性充其量也是不明確的。一些研究表明口服給予的昂丹司瓊在改進對手術後24小時時段內的噁心和嘔吐的控制中是無效的(Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, Kekoler LJ, Edmondson D, Baughman VL, Angel JJ, Campbell C, Jense HG, Mingus ML, Shahvari MBG, Creed MR. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 1999; 11(6):453-459)。已經評估了口服遞送的昂丹司瓊用於出院後長於24小時的時段的其他研究已經給出了混雜的結果。參見，例如，Thagaard等人，他們發現在口服給予的昂丹司瓊與安慰劑之間在手術後經24小時和72小時的時段沒有差異。(Thagaard KS, Steine S, Raeder J. Ondansetron disintegrating tablets of 8 mg twice a day for 3 days did not reduce the incidence of nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Eur J Anaesth* 2003; 20:153-157)，然而Gan等人(Gan TJ, Randall F, Reeves J, Ondansetron Orally Disintegrating Tablet Versus Placebo for the Prevention of Postdischarge Nausea and Vomiting After Ambulatory Surgery *Anesth Analg* 2002; 94:1199-1200)發現口服給予的昂丹司瓊相對於安慰劑減少了出院後的噁心和嘔吐。仍有其他研究已經表明，口服給予昂丹

司瓊在手術後24小時的時段之內沒有作用，但是僅在手術後24小時後的時段給予昂丹司瓊有效(Pan et al., 「Antiemetic Prophylaxis for Postdischarge Nausea and Vomiting and Impact on Functional Quality of Living During Recovery in Patients with High Emetic Risks: A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Two Prophylactic Antiemetic Regimens」, Ambulatory Anesthesiology, vol. 107, No. 2, pp. 429-438, August 2008)。

昂丹司瓊目前僅作為一立即釋放片劑(常規的片劑或口腔崩解片(ODT))是可用的。對於立即釋放劑型，昂丹司瓊的相對短的體內半衰期導致一個昂丹司瓊血漿濃度(其特徵為多個尖峰和波谷)，由此要求該劑型週期性地給予以在24小時的時段上有效。然而，這種類型的藥物代謝動力學曲線經常伴隨著增加的副作用和無效性的交替時段，這種無效性係在藥物血漿濃度的循環處於理想的治療範圍之外時發生的。藥物血漿水平的這種循環可以導致症狀的發作，即噁心和嘔吐。這使得治療作用在患者中以及在重複給藥上均是可不預知的。重複給藥方案還給苦惱的患者提出了其他問題，經歷噁心和嘔吐，並且可能有吞咽困難。向該等因素中增加了對與重複給藥方案相關的給藥方案的不依從性。所有該等因素減少了止吐劑類的預防性口服劑量的效果。

因此，對於入院患者或門診患者的門診手術後處於

PONV/PDND 中等到高度危險的患者用每日一次的止吐劑劑型來治療 PONV 和 / 或 PDND 的方法存在一種未滿足的需要。

### 【發明內容】

本發明係針對一種治療或防止 PONV 或 PDND 的方法，包括在手術之前和 / 或之後將至少一種延長釋放劑型經口服給予需要它的一位手術患者，該延長釋放劑型包括一選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑。

在一實施方式中，該方法的延長釋放劑型包括 TPR 顆粒和 IR 顆粒；其中該等 TPR 顆粒各自包括用一 TPR 層包被的一內芯；該內芯包括一選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑和一藥學上可接受的有機酸，其中該選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑和該藥學上可接受的有機酸由一 SR 層彼此分開；該 TPR 層包括一不溶於水的聚合物以及一腸聚合物；該 SR 層包括一不溶於水的聚合物；並且該等 IR 顆粒各自包括該選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑，並且在使用美國藥典溶出法進行溶出測試時(裝置 2-槳法 @50 RPM，0.1 N HCl，在 37°C 下)在約 5 分鐘內釋放至少約 80 wt.% 的選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑。

在一具體實施例中，本方法的延長釋放劑型包括 TPR 顆粒和 IR 顆粒；其中該等 TPR 顆粒各自包括：一種惰性珠粒；一置於該惰性珠粒上的酸層，包括該藥學上可接受的有機酸，如富馬酸；置於該酸層上的 SR 層；一置於該 SR 層上的藥物層(例如，包括乙基纖維素、可任選地增塑



的)，其中該藥物層包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑如昂丹司瓊(或它的一種鹽和/或溶劑化物)；以及該TPR層(例如，包括乙基纖維素和羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯，可任選地增塑的)被置於該藥物層上。該等IR顆粒包括一種微粒，該微粒具有：該藥學上可接受的有機酸(如富馬酸)、該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(如昂丹司瓊或它的一種鹽和/或溶劑化物)、以及一可任選的粘合劑(如羥丙基纖維素)、連同一種或多種另外的賦形劑類(如，一填充劑如乳糖和/或微晶纖維素、一崩解劑如交聚維酮，等)。

在大多數的實施方式中，出院後每日一次給予該延長釋放劑型多達5次，例如在出院後的早上，並且每日一次直至在第一次給藥後約另外4次。

#### 本發明的詳細說明

出於所有的目的在此引用的所有文獻均是藉由引用以其全文結合在此；任何檔的引用都不應被解釋為承認它相對於本發明而言是現有技術。

如在此使用的，不同的術語如在「How to study postoperative nausea and vomiting」，Acta Anaesthesiol. Scand. 2002:46:921-928中所說明而定義：

- 「噁心」係指一種有嘔吐衝動的主觀感覺，沒有排出性的肌肉運動；在嚴重時，它伴隨有增加的唾液分泌、血管舒縮紊亂、以及出汗；
- 「嘔吐(emesis)」係指胃的內容物藉由口腔強行排

出。嘔吐起因於腹部的、肋骨間的、喉部的、以及咽部肌肉的協調活動；

- 「乾嘔」係指一種為了嘔吐做出的無效果的努力、或在嘔吐前呼吸肌有節奏的動作；
- 「發病率」係指在一指定的時間段內與發生一些新病情相關的一風險的量度；發病率=%有一或多個事件的患者，其中一個事件是噁心、嘔吐或採取救護性治療；
- 「病情發生率」係指發病事件的總數除以觀察間隔(發病率事件在該等間隔中發生)的持續時間，表達為一速率(例如，%/小時)；
- 「暴露」係指在血漿濃度-時間曲線以下從時間=0至時間=t的面積(例如，AUC<sub>0-2小時</sub>)。

如在此連同在本文的具體實例中使用的，提及一種藥物或藥物類(如，選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑、昂丹司瓊，等)時包括該藥物本身，連同藥學上可接受的鹽類、多型變體類、立體異構體類以及它們的混合物。

如在此使用的，術語「立即釋放」(IR)係指在0.1 N HCl中進行溶出測試時大於或等於約50%、在一些實施方式中大於約75%、或大於約90%、並且在某些實施方式中大於約95%的藥物在約30分鐘內釋放或在該劑型給藥之後約一小時內釋放。立即釋放顆粒(IR顆粒)係含藥顆粒，它們提供該藥物的立即釋放。

如在此使用的，關於含藥顆粒，術語「快速釋放」(RR)

係指其中至少約80%的包含在顆粒中的藥物在約5分鐘內釋放的含藥顆粒，例如當使用美國藥典(USP)溶出法進行溶出測試時(裝置2-漿法@50 RPM，0.1 N HCl，在37℃下)。例如，RR顆粒可以包括但不限於其中該藥物是在45-60目、或60-80目的糖球上成層的顆粒、連同可溶于水的微粒料，該等微粒料包括該藥物以及一填充劑(例如，乳糖)、以及一有機酸(例如，富馬酸)。快速釋放顆粒係具有相對高的藥物釋放速率的一種特殊類型的IR顆粒。

術語「TPR(定時的脈衝釋放)珠粒」或「TPR劑型」，如在此定義的，其特徵為在一段預先確定的滯後時間之後的一立即釋放脈衝或一持續釋放曲線。術語「滯後時間」係指其中該劑量(藥物)的小於約10%、更具體地說實質上沒有釋放的一時間段，並且藉由用不溶於水的聚合物和腸聚合物(例如，乙基纖維素以及羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯)的一組合典型地包衣實現了從至少約2至10小時的一滯後時間。類似地，一TPR包衣或TPR層係指提供此類特性的一個層、薄膜、或包衣。如在此說明的，TPR包衣或層包括一藥學上可接受的不可溶于水的聚合物結合著一腸聚合物，可任選地用一種或多種藥學上可接受的增塑劑進行增塑。

術語「SR層」、「SR包衣」等是指一個層或包衣，它包括一藥學上可接受的不溶於水的聚合物，可任選地用一種或多種藥學上可接受的增塑劑進行增塑。

臨床術語「血漿濃度-時間曲線」、「 $C_{max}$ 」、

「AUC」、「 $T_{max}$ 」、以及「消除半衰期」具有它們普遍接受的含義，並且因此不重新定義。除非另外指明，所有百分比和比例都是基於總的組合物的重量來計算的。

術語「包衣重量」係指一包衣作為包被之前該基質的重量百分比的乾重。例如，用1 mg包衣包被的一個10 mg的顆粒具有10%的包衣乾重。

本發明係一種藉由口服給予一劑型(包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑)來治療和防止PONV和/或PDNV的方法。該劑型包括TPR顆粒和IR顆粒(特別是RR顆粒)，各自包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(例如昂丹司瓊)。該等TPR顆粒包括一內芯，該內芯包括該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑和一藥學上可接受的有機酸(例如，富馬酸)，它們藉由包含不溶於水的聚合物(如乙基纖維素)的一SR層彼此分開。該等IR顆粒包括該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑，並且在約5分鐘內釋放至少約80 wt.%的該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(使用USP溶出法(裝置2-槳法 @50 RPM，0.1 N HCl，在37°C下))。

適合在本發明的方法中使用的口服劑型在每日一次口服給予該劑型時提供了該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的延長釋放。該延長釋放劑型可以包括多個擴散系統(如多個儲存裝置和基體裝置)、多個溶解系統(例如，多個膠囊化的溶出系統如「微型時間藥丸(tiny time pill)」)、多個基體溶解系統、多個組合擴散/溶解系統、多個滲透系統以及多個離子交換樹脂系統，如在Remington's Pharmaceutical

Sciences, 1990 ed., pp. 1682-1685中所說明的。

在一實施方式中，用於在本發明的方法中使用的口服劑型可以如在2008年9月12日提交的共同未決的美國專利申請12/209,285(出於所有的目的將其藉由引用以其全文結合在此)中所說明進行製備。

本發明的具體實施方式將藉由參照附圖1A和1B進一步詳細地進行說明。在圖1A中，包括SR包衣12的一SR-包被的內芯10施加在一包含有機酸的內芯上，該含有機酸的內芯包括一藥學上可接受的有機酸在粘合劑14中的一個層，該層包被在一惰性顆粒內芯16上。該惰性顆粒內芯16、有機酸包衣層14以及一溶出速率控制SR層12構成了SR-包被的包含有機酸的內芯10。在圖1B中，展示了一種代表性的TPR珠粒。該TPR珠粒20包括施加在一初級SR層24上的一滯後時間包衣22、施加在一SR-包被的含酸的內芯10上的一保護性的密封劑包衣26以及一弱鹼性藥物層28。在本發明的某些實施方式中，沒有施加中間體SR阻擋層，即，將該TPR層直接施加在該密封劑包衣的立即釋放珠粒上。

在一實施方式中，適合在本發明的方法中使用的該等藥用組合物包括多個TPR和IR顆粒，其中該等TPR顆粒各自包括一用TPR層包被的內芯；該內芯包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(如昂丹司瓊)和一藥學上可接受的有機酸，它們藉由一SR層彼此分開；並且該等IR顆粒各自包括選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(如昂丹司瓊)結合著適合的賦形劑類。

在一具體實施方式中，該等TPR顆粒包括用一藥學上可接受的有機酸(例如富馬酸)包被的一惰性的內芯(例如，一種糖珠粒等)以及一藥學上可接受的粘合劑(例如羥丙基纖維素)；一持續釋放(SR)層(例如包括一藥學上可接受的不溶於水的聚合物，如乙基纖維素)，可任選地用一藥學上可接受的增塑劑(如檸檬酸三乙酯或聚乙二醇)增塑；包括該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(如昂丹司瓊或它的一藥學上可接受的鹽和/或溶劑化物)的一藥物層和一藥學上可接受的粘合劑(例如聚維酮)；一可任選的密封層(例如包括一可溶于水的聚合物，如羥丙基甲基纖維素)；以及一TPR層(例如包括一不溶於水的聚合物(如乙基纖維素)、一腸聚合物(如羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯)、以及一可任選的藥學上可接受的增塑劑如檸檬酸三乙酯)。

該等IR顆粒當在0.1 N HCl中進行融出試驗時在約30分鐘內，或在該劑型的給藥後約一小時內釋放至少約50%的該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑。在具體實施方式中，該等IR顆粒係RR顆粒，並且在使用美國藥典(USP)溶出法進行溶出測試時(裝置2-槳法@50 RPM，0.1 N HCl，在37°C下)在約5分鐘內釋放至少約80 wt.%的該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑。

該等RR顆粒可以具有任何適合的結構，該結構提供該等要求的快速釋放特性。例如，該等RR顆粒可以包括置於一惰性內芯(例如，糖珠粒，可任選地具有比該等TPR顆粒的惰性內芯小的平均直徑)的選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮

抗劑，可任選地帶有一藥學上可接受的粘合劑。在其他實施方式中，該等RR顆粒包括該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(在藥學上可接受的聚合的粘合劑存在下製粒)、一藥學上可接受的有機酸、以及至少一種賦形劑(例如一種或多種填充劑(如乳糖和/或微晶纖維素)；一崩解劑(如交聚維酮)，等)。

在一具體的實施方式中，用於在本發明的該等方法中使用的延長釋放口服劑型包括一種膠囊(用TPR顆粒和RR顆粒的一組合填充)，其中該等TPR顆粒包括順序地用富馬酸和一粘合劑(例如羥丙基纖維素)包被的糖珠粒；包括乙基纖維素和一可任選的增塑劑(如，可任選的檸檬酸三乙酯)的一持續釋放(SR)層；包括昂丹司瓊和一粘合劑(例如聚維酮)的一藥物層；一任選的密封層(例如羥丙基甲基纖維素)；以及包括乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、以及一可任選的增塑劑(如可任選的檸檬酸三乙酯)的一TPR層；並且該等RR顆粒包括昂丹司瓊、富馬酸、交聚維酮、微晶纖維素、以及羥丙基纖維素的一種微粒。

選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑(適合於在該延長釋放組合物類中使用)的一非限制性清單包括：昂丹司瓊、托烷司瓊、格拉司瓊、朵拉司瓊、帕洛諾司瓊、雷莫司瓊、以及它們的鹽類和/或溶劑化物類。在一具體實施方式中，該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑係昂丹司瓊、或它的鹽類和/或溶劑化物類。

適合於在該等TPR和SR層中的使用的不溶於水的聚合物

類的一非限制性清單包括：乙基纖維素、醋酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物類、包含多個季銨基團的丙烯酸酯類和甲基丙烯酸酯類的共聚物類、以及蠟類。在該TPR層中使用的不溶於水的聚合物可以與在該SR層中使用的不溶於水的聚合物係相同的或不同的。在一具體實施方式中，用於該等TPR層和SR層兩者的不溶於水的聚合物係乙基纖維素。

適合於在該TPR層中使用的腸聚合物的一非限制性的清單包括：乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的pH敏感的共聚物類、以及蟲膠。在一具體實施方式中，該TPR層的腸聚合物係羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。

藥學上可接受的有機酸類的一非限制性清單包括：檸檬酸、乳酸、富馬酸、蘋果酸、馬來酸、酒石酸、琥珀酸、草酸、門冬氨酸、以及谷氨酸。在一具體實施方式中，該藥學上可接受的有機酸係富馬酸。

如在此討論的，該等TPR和SR層各自可以任選地包括一增塑劑。在一些情況下，可能希望的是忽略一增塑劑(例如，為了減少成本、減少患者對於增塑劑類的暴露，等)。藥學領域的普通技術人員可以選擇易於形成一沒有增塑劑的包衣的適合等級的不溶於水的聚合物類和/或腸聚合物類。可替代地，可能希望的是將一增塑劑結合入該等TPR和SR層的一者或兩者中(如，以調整該等對應層的



物理特性，或調整該藥物和/或有機酸的釋放速率)。在使用一增塑劑時，適合的增塑劑類的一非限制性的清單包括：三醋汀、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸乙醯基三正丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇、聚丙二醇、蓖麻油、乙醯化的甘油單酯類和甘油二酯類以及它們的混合物。在TPR和SR層中都使用一增塑劑時，該增塑劑可以是相同的或不同的。在一實施方式中，該SR層的增塑劑係檸檬酸三乙酯。在一實施方式中，該TPR層的增塑劑係檸檬酸三乙酯。在又一實施方式中，TPR層和SR層的增塑劑均是檸檬酸三乙酯。

如在此說明的，包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的任何類型的口服延長釋放劑型都可以在本發明的方法中使用。在一實施方式中，該等TPR顆粒包括「多個分層的珠粒」，其中該有機酸和藥物在一惰性內芯上形成層。該惰性內芯可以是任何藥學上可接受的惰性內芯；具體地是具有25-30目的平均粒徑的那些。適合的惰性內芯的一非限制性的清單包括：糖球類、纖維素球類、乳糖球類、乳糖-MCC球類、甘露醇-MCC球類、以及二氧化矽球類。

止吐劑藥物類，如多潘立酮、格拉司瓊、賽克力嗪、氟哌利多、地塞米松、以及昂丹司瓊、連同該等藥物類的多個組合，已經被用於治療手術後的噁心和嘔吐。最常見地，止吐劑藥物類在手術前或手術後立即藉由IV預防性地給予，並且用IV或立即釋放口服止吐劑類的「救護」來治療手術後經歷的任何噁心和嘔吐的發作。口服止吐劑類通

常被認為不如IV止吐劑類有效，因為口服止吐劑類的「首過」代謝導致更低的生物利用率。此外，可能難以或不可能將一口服劑型給予患有術後噁心和嘔吐的患者們。

可替代地，本發明的方法還包括給與一口服延長釋放劑型，該劑型包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑結合著包括其他類型的止吐劑藥物類的多種口服劑型。例如，本發明的方法包括藉由將至少一種延長釋放劑型(包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑)給予需要它的一位手術患者來治療或預防PONV和/或PDNV，在多數實施方式中在手術後或出院時，並且進一步給予至少一種另外的口服止吐劑，該另外的口服止吐劑包括一種或多種NK-1拮抗劑、多巴胺拮抗劑、H1組胺受體拮抗劑、大麻素、苯并二氮呋、抗膽鹼能藥、類固醇，等。在該另外的口服止吐劑中包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的延長釋放劑型的同時服用可以包括將這兩種劑型或多或少同時給藥；或在不同的時間給藥，這樣使得該患者中存在該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑和該另外的口服止吐劑的臨床上顯著的血漿水平。

本發明的方法中(其中包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的一延長釋放劑型與一另外的口服止吐劑同時服用)，該NK-1拮抗劑可以包括阿瑞吡坦或卡索匹坦；該多巴胺拮抗劑可以包括多潘立酮、氟呱利多，氟派啶醇、氯丙嗪、或丙氯拉嗪；該H1組胺受體拮抗劑可以包括賽克力嗪、苯海拉明、茶苯海明、氯苯甲嗪、異丙嗪、或羥嗪；

該大麻素可以包括大麻仁、屈大麻酚、或大麻隆；該苯并二氮呋可以包括咪達唑侖或蘿拉西泮；該抗膽鹼能藥可以是東莨菪碱(scopalamine)；並且該類固醇可以是地塞米松。

在本發明的方法中，該延長釋放口服劑型可以在手術前、手術後立即、或出院時給予，或者可以與在手術前、手術中、手術後立即、或出院時給予的一IV止吐劑的預防性給藥相結合來使用。例如，該延長釋放劑型可以在手術前代替該預防性的IV止吐劑來給藥，由此提供一有效的預防性劑量的選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑，給手術後立即、出院時、連同持續一延長的手術後階段提供對抗PONV/PDENV的保護。可替代地，該IV止吐劑可以在手術前或手術後立即給藥，並且該包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的延長釋放劑型可以在出院前或出院時給藥，由此提供對抗PONV和/或PDENV的有效的保護，持續一延長的時間段，例如，直到手術後一天)。在這兩種情況下(與IV止吐劑類相結合或者代替IV止吐劑類給藥)，包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的延長釋放劑型可以在手術後每日一次持續一日或多日進一步給藥，以提供對抗PDENV的延長的保護。在手術後給藥時，該包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的延長釋放劑型可以在出院時、和/或出院後的一天(如，在出院後的早上)、以及可任選地出院後長達5天給藥(例如出院後每個早上一日一次給藥)。

本發明的方法，例如，如在該等實例中描述的，提供了

對 PONV 和 / 或 PDNV 的臨床上顯著的預防、治療、或改善，這等效於或優於由多種常規的治療提供的 PONV 和 / 或 PDNV 的預防、治療、或改善。此外，如在此說明的採用一種每日一次的延長口服釋放劑型的本發明的方法與多種常規立即釋放口服劑型相比較是更方便並且更有效的，並且比 IV 給藥更安全。本發明的方法防止了手術後至少 3 天的噁心和 / 或嘔吐的發病，避免了不期望的延長的住院 (PONV) 或出院前昂丹司瓊的 IV 給藥 (PDNV)，提供了增強的患者依從性和生活質量，並且還減少了醫療費用。

如在此說明的本發明的方法可以用於入院患者和門診患者的手術操作。例如，儘管靜脈給藥對於入院患者程式是更容易獲得的，但是本方法給予一延長釋放劑型 (包括一選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑) 避免了與靜脈給藥相關的風險和花費。對於門診患者的手術操作，總體上難以在出院後靜脈內給予止吐劑，並且因此一口服劑型的給藥係實質性更方便並且花費更少的。此外，該方法給予一延長釋放劑型 (包括一選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑) 係超過該等目前可獲得的立即釋放劑型的一實質性的改進，因為立即釋放劑型要求每日多次給藥以提供對 PDNV 的連續的治療和預防，然而本方法提供了每日一次的給藥，從而產生了對 PDNV 的改進的依從性和降低的發病率。因此，例如，如在此描述的延長釋放劑型 (包括一選擇性的 5-羥色胺 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑) 可以出院前立即給藥和 / 或出院後每日一次給藥 (例如，在出院約 24 小時後開始，例如，出院後的早上)

持續長達一周(例如出院後長達5日)以治療或改善PONV和/或PDNV。

本發明的方法可以普遍用於入院患者和門診患者的兩者的手術、或靶向對PONV具有中等或高水平的危險因素的特定患者或對PDNV具有中等或高水平的危險因素的患者。例如，關於PONV的危險因素因素包括：是女性、具有術後噁心和嘔吐的病史和/或具有運動病的病史、不抽煙者、以及手術後給予阿片樣物質。關於PDNV的危險因素在某些程度上不同於PONV的那些危險因素，並且包括：年輕、是女性、具有術後噁心和嘔吐的病史和/或具有在麻醉後監護病房(PACU)中術後噁心和嘔吐的病史、以及手術期間給與阿片樣物質(包括口服阿片樣物質鎮痛藥)。因此，在一實施方式中，本發明包括在出院前將包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的一延長釋放劑型給予具有該等危險因素中一個或多個的一位患者。

在某些實施方式中，包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑的延長釋放劑型對於預防或治療給予手術後用於止痛的阿片樣物質的手術患者的PONV/PDNV係有效的。此類阿片樣物質可以包括例如：可待因、嗎啡、蒂巴因、東罌粟碱、二乙醯嗎啡、雙氫可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、尼可嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、芬太尼、 $\alpha$ -甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、呱替啶、丁丙諾啡、埃托啡、美沙酮、以及曲馬多。

### 【實施方式】

## 實例

## 實例 1

**1.A SR-包被的富馬酸晶體：**將40-80目的富馬酸晶體(3750 g)裝入一台Glatt GPCG 5流化床包衣機(配備一個9"的底噴Wurster插件、10"柱長度以及16 mm管)中。將該等富馬酸晶體用一溶液包被(6%固體)，該溶液係250 g的乙基纖維素(EC-10：Ethocel Premium 10 cps)和166.7 g的聚乙二醇(PEG 400)(處於60/40的EC-10/PEG 400之比)溶解在98/2的丙酮/水(6528.3 g)中的溶液，以達到按重量計高達10%的包衣重量。該等工藝條件如下：霧化空氣壓力：2.0 巴；噴嘴直徑：1.00 mm；底部分佈板：B具有15號線的100目篩網；噴霧/震動間隔：30 s/3 s；產物溫度維持在 $35\pm1^{\circ}\text{C}$ ；入口風量：155-175立方英尺每分鐘(cfm)以及從約8至30 g/min增加的噴霧速度。

富馬酸晶體還如上說明的使用不同比率的乙基纖維素和PEG進行包被。更確切地說，用EC-10/PEG 400以75/25或67.5/32.5的比率的溶液進行包被，從而對於每個比率提供按重量計高達10%的包衣重量。

**1.B 鹽酸昂丹司瓊IR珠粒：**將聚維酮(PVP K-29/32；23 g)緩慢加入50/50水/變性醇3C、190 Proof(3699.4 g)中，同時混合直至溶解。將鹽酸二水合昂丹司瓊物(197.2 g)緩慢加入該聚維酮粘合劑溶液中直至該鹽酸昂丹司瓊溶解。將以上從實例1.A獲得的SR-包被的富馬酸晶體(3000 g)在該Glatt GPCG 5中用該昂丹司瓊溶液包被(5%固體)，同時維

持該產物溫度在 $40\pm 1^{\circ}\text{C}$ ；入口風量在180-195 cfm並且伴隨從約8至15 g/min增加的噴霧速率。將該等生成的藥物成層的珠粒配有Opadry Clear(羥丙甲纖維素2910；3 cps)的一保護性的密封劑包衣(按重量計2%的包衣重量)以形成IR珠粒。

**1.C 鹽酸昂丹司瓊TPR珠粒：**將來自實例1.B的鹽酸昂丹司瓊IR珠粒(2800 g)藉由噴霧一溶液(6%固體)來包被，該溶液係處於45.5/40/14.5的比例的EC-10/羥丙基甲基纖維素(HPMCP；HP-55)/檸檬酸三乙酯(TEC)在98/2的丙酮/水中的溶液，並且在Glatt中在 $60^{\circ}\text{C}$ 下乾燥10分鐘以驅除過量的殘餘溶劑，以提供高達50%的包衣重量。將該等乾燥的珠粒篩分以去除任何形成的「雙聯體」。

圖2示出了富馬酸和昂丹司瓊兩者從TPR珠粒(包括SR-包被的酸晶體)中的釋放曲線。更確切地說，在圖2中評估的該等TPR珠粒具有以下構成：

|      | 構成                                | 包衣重量<br>(wt. %) |
|------|-----------------------------------|-----------------|
| 內芯   | 富馬酸晶體                             | N/A             |
| SR層  | EC-10/PEG 400<br>(67.5/32.5)      | 10              |
| 藥物層  | 昂丹司瓊HCl/PVP<br>(90/10)            | 6               |
| TPR層 | EC-10/HP-55/TEC<br>(45.5/40/14.5) | 50              |

儘管昂丹司瓊的釋放顯著快于富馬酸的釋放，但是熟習該項技術者將清楚藉由減小阻擋-包衣(SR層)在該等富馬

酸晶體上的厚度和/或另外在該TPR層下施加一SR層以使藥物釋放持續，對於昂丹司瓊和富馬酸兩者的釋放曲線可以是同步的。

## 實例2

**2.A 包含富馬酸的內芯：**將羥丙基纖維素(Klucel LF，53.6 g)緩慢加入處於4%固體的90/10 190 Proof醇/水中，同時劇烈攪拌直至溶解，然後將富馬酸(482.1 g)緩慢加入並進行攪拌直至溶解。將配備有一個9"底噴Wurster插件、10"分配柱的一台Glatt GPCG 5裝填3750 g的25-30目的糖球。將該等糖球用該富馬酸溶液形成層同時維持該產物溫度在約33℃-35℃以及8-60 mL/分鐘的噴霧速度。該等酸內芯在Glatt裝置中乾燥10分鐘以驅除殘餘溶劑/水分並且通過40-80目篩網進行篩分。

**2.B SR-包被的包含富馬酸的內芯：**遵循實例1.A的該等程式，將來自實例2.A的富馬酸內芯(3750 g)用一溶液來包被，該溶液係EC-10與處於60/40的比例的PEG 400 (B.1)或與作為增塑劑的處於90/10的比例的TEC (B.2) 溶解在98/2的丙酮/水中的一溶液(6%固體)，從而提供10%的包衣重量。

**2.C 鹽酸昂丹司瓊IR珠粒：**將鹽酸昂丹司瓊IR珠粒(B.1和B.2)如在實例1.B中描述的藉由用一溶液包被實例2.B的該等SR-包被的包含富馬酸的內芯來製備，該溶液係鹽酸昂丹司瓊二水合物/聚維酮(90/10)處於4 wt.%的載藥量(作為昂丹司瓊基礎)。將該等生成的藥物成層的珠粒配備具



有Pharmacoat 603(羥丙甲纖維素2910；3 cps)的一保護性的密封劑包衣，以達到2%的重量增加。

**2.D 鹽酸昂丹司瓊SR珠粒：**將來自實例2.C的鹽酸昂丹司瓊IR珠粒(1080 g)藉由噴霧一溶液進行SR包被，該溶液係EC-10與PEG 400以60/40的比例(D.1)或與作為增塑劑的TEC以90/10的比例(D.2)混合並且溶解在98/2的丙酮/水中的溶液(7.5%固體)，並且在Glatt中在相同的溫度下乾燥10分鐘以驅除過量的殘餘溶劑，從而提供10%的包衣重量。將該等乾燥的珠粒篩分以去除任何雙聯體(若形成的話)。

**2.E 鹽酸昂丹司瓊TSR珠粒：**將來自實例2.D的鹽酸昂丹司瓊SR珠粒(D.1和D.2)進一步用一TPR包衣進行包被，該包衣係EC-10/HP-55/TEC，處於三種比例：45.5/40/14.5(E.1-批次# 1084-066)、50.5/35/14.5(E.2-批次# 1117-025)以及60.5/25/14.5(E.3-批次# 1117-044)溶解在90/10丙酮/水的溶液(7.5%固體)，以達到高達50%的包衣重量。將該等生成的TSR珠粒在Glatt中乾燥以驅除殘餘溶劑並通過18目的篩網進行篩分。圖3示出了鹽酸昂丹司瓊從TSR珠粒中的釋放曲線，該等TSR珠粒係用處於三種不同比例的EC-10/HP-55/TEC包被的。更確切地說，圖3示出了對於在表1中呈現的以下配製品的釋放曲線：

表 1：昂丹司瓊 TPR 珠粒的構成

|                      | 構成                                | 包衣重量<br>(%) |
|----------------------|-----------------------------------|-------------|
| E.1<br>批次# 1084-066  |                                   |             |
| 內芯                   | 25-30目糖球                          | N/A         |
| 酸層                   | 富馬酸/Klucel<br>(90/10)             | 6.0         |
| SR層                  | EC-10/PEG 400<br>(60/40)          | 10          |
| 藥物層(4%的昂丹司瓊基礎)       | 昂丹司瓊HCl/PVP<br>(90/10)            | 5(無密封劑包衣)   |
| SR層                  | EC-10/TEC<br>(90/10)              | 10          |
| TPR層                 | EC-10/HP-55/TEC<br>(45.5/40/14.5) | 50          |
| E.2<br>Lot# 1117-025 |                                   |             |
| 內芯                   | 25-30目糖球                          | N/A         |
| 酸層                   | 富馬酸/Klucel<br>(90/10)             | 6           |
| SR層                  | EC-10/TEC<br>(90/10)              | 10          |
| 藥物層(4%的昂丹司瓊基礎)       | 昂丹司瓊/Klucel LF<br>(90/10)         | 7           |
| SR層                  | EC-10/TEC<br>(90/10)              | 10          |
| TPR層                 | EC-10/HP-55/TEC<br>(50.5/35/14.5) | 50          |
| E.3<br>批次# 1117-044  |                                   |             |
| 內芯                   | 25-30目糖球                          | N/A         |
| 酸層                   | 富馬酸/PVP<br>(90/10)                | 6           |
| SR層                  | EC-10/TEC<br>(90/10)              | 10          |
| 藥物層(4%的昂丹司瓊基礎)       | 昂丹司瓊/Klucel LF<br>(90/10)         | 7           |
| SR層                  | EC-10/TEC<br>(90/10)              | 10          |
| TPR層                 | EC-10/HP-55/TEC<br>(60.5/25/14.5) | 50          |

### 實例 3

**3.A 載藥量為10%的鹽酸昂丹司瓊RR珠粒：**將羥丙基纖維素(來自Aqualon的Klucel LF；33 g)緩慢加入50/50水/變性醇3C、190 Proof(各自為2500 g)中，同時混合直至溶解。將鹽酸昂丹司瓊二水合物(300 g)緩慢加入以上粘合劑溶液中直至該藥物溶解。將60-80目糖球(2607 g)用該藥物溶液(5%固體)在一台Glatt GPCG 5中以下條件下進行包被以提供10 wt.%的藥物含量(作為昂丹司瓊的基礎)：空氣分佈板：B，具有100目的篩網；噴嘴直徑：1 mm；分配高度：10"；9"底噴Wurster插件；產物溫度在36°C-37°C下；入口風量在60-65 cfm以及從約20-25 g/min增加的噴霧速度。將生成的該等藥物成層的珠粒配備Pharmacoat 603 (羥丙甲纖維素2910；3 cps)的一保護性密封劑包衣(2%的重量增加)以形成RR珠粒。將該等RR珠粒在Glatt裝置中乾燥10分鐘以驅除殘餘溶劑/水分並且通過40-80目篩網進行篩分。大於90%的IR珠粒係在100-350  $\mu\text{m}$ 的粒徑範圍。

**3.B 載藥量為10%的鹽酸昂丹司瓊RR粒料：**將富馬酸(270 g)、Klucel LF(120 g)、以及昂丹司瓊HCl(600 g)緩慢加入一不銹鋼罐中的變性190 Proof乙醇和水(均為5000 g)的一50/50的混合物中，同時攪拌直至溶解。將一台Glatt GPCG 5(配有一頂噴Wurster插件)預加熱不少於30分鐘並裝入噴霧乾燥的乳糖(Fast Flo Lactose；2130 g)、微晶纖維素(MCC，Avicel PH102；2400 g)；交聚維酮(XL-10；480 g)，然後將其製粒同時用該昂丹司瓊溶液以25-100

g/min的速度在以下條件下噴霧：製粒凹鉢：帶有頂噴的GPCG 5；噴嘴尖端：1.2 mm；入口空氣溫度：55°C；空氣流動目標值：80 cfm；霧化氣壓：2巴；產物溫度目標值：50°C。將粒料在55°C下乾燥至乾燥失重(LoD)的值<2%。將該等粒料通過一個20目的篩網來篩分並與硬脂酸鎂(10 g/5000 g粒料)在一台0.5立方英尺V型摻混機(以21 RPM旋轉)中共混5分鐘。

**3.C 包含富馬酸的內芯：**將25-30目糖球(3750 g)用富馬酸(482.1 g)成層，該富馬酸來自如以上在實例2.A中所說明的Klucel LF(53.6 g)的一溶液(4%固體)，以實現按重量計11.25%的富馬酸負載。將該等包含富馬酸的內芯在Glatt裝置中乾燥10分鐘以驅除殘餘溶劑/水分，並且通過20-30目篩網進行篩分。

**3.D SR-包被的富馬酸內芯：**將來自實例3.C的包含富馬酸內芯(3750 g)用一溶液來包被，這種溶液係處於90/10比例的177.6 g的乙基纖維素(EC-10)和19.7 g的檸檬酸三乙酯(TEC)溶解在95/5的丙酮/水中的一溶液(7.5%固體)，從而提供5%的包衣重量。

**3.E 鹽酸昂丹司瓊IR珠粒：**載藥量為按重量計10%的鹽酸昂丹司瓊二水合物的IR珠粒係藉由將一溶液(5%固體)(該溶液係鹽酸昂丹司瓊二水合物(402.8 g)和Klucel LF(44.3 g)溶解在一種50/50的乙醇/水混合物(各自為4247.4 g)中的溶液)噴霧至來自以上實例3.D的SR-包被的富馬酸內芯(3500 g)上、在一台Glatt GPCG 5中在以下條

件下來生產的：空氣分佈板：B具有15號線的100目篩網；噴嘴直徑：1 mm；分配高度10"；9"底噴Wurster插件；產物溫度在 $34\pm 1^{\circ}\text{C}$ ；入口風量在150 cfm；霧化氣壓-1.5巴；以及從8至30 mL/分鐘增加的噴霧速度。將該等生成的藥物成層的珠粒配備Pharmacoat 603(羥丙甲纖維素2910；3 cps)的一保護性密封劑包衣(2%重量增加)以形成具有10 wt.%的昂丹司瓊含量(作為昂丹司瓊的基礎)的IR珠粒。將該等生成的RR珠粒在Glatt裝置中乾燥10分鐘以驅除殘餘溶劑/水分，並且篩分以去除篩上和篩下的顆粒。

**3.F-1 處於15%包衣的鹽酸昂丹司瓊TPR珠粒：**將來自以上實例3.E的鹽酸昂丹司瓊IR珠粒(3500 g)用一TPR包衣藉由將溶液(18%固體)噴霧至15%的包衣重量來包被，該包衣係乙基纖維素(389.1 g)、HP-55(135.9 g)以及TEC(92.6 g)(比例：63/22/15)溶解在90/10的丙酮/水中，並且將其在Glatt中在包衣溫度下乾燥10分鐘以驅除過量的殘餘溶劑。將該等乾燥的珠粒篩分以去除任何雙聯體(若形成的話)。

**3.F-2 處於10%包衣的鹽酸昂丹司瓊TPR珠粒：**將來自以上實例3.E的鹽酸昂丹司瓊IR珠粒(3500 g)用一TPR包衣藉由將溶液(18%固體)噴霧至10%的包衣重量來包被，該包衣係乙基纖維素(245.0 g)、HP-55(85.6 g)以及TEC(58.3 g)(比例：63/22/15)溶解在90/10的丙酮/水中，將其在Glatt中在包衣溫度下乾燥10分鐘以驅除過量的殘餘溶劑。將該等乾燥的珠粒篩分以去除任何雙聯體(若形成的話)。

**3.G-1 鹽酸昂丹司瓊MR膠囊(PF391EA0001)：**將如以

上在實例3.B中所說明而製備的快速釋放粒料(100.0 mg的批次# PE391EA0001的RR粒料)和如以上在實例3.F-1中說明而製備的TPR珠粒(166.2 mg的批次# PE392EA0001的TPR珠粒)填入「0」號硬膠囊中以生產測試配製品A：MR膠囊，20 mg(8 mg RR+12 mg TPR ( $T_{80\%}$ ~8小時) 其中 $T_{80\%}$ 係指實現80%的藥物釋放的總時間))。

**3.G-2 鹽酸昂丹司瓊MR膠囊(PF392EA0001)：**將如以上在實例3.B中說明而製備的快速釋放粒料(100.0 mg的批次# PE391EA0001的RR粒料)和如以上在實例3.F-1中說明而製備的TPR珠粒(221.6 mg的批次# PE392EA0001的TPR珠粒)填入「0」號硬膠囊中以生產測試配製品B：MR膠囊，24 mg(8 mg RR+16 mg TPR ( $T_{80\%}$ ~8小時))。

**3.G-3 鹽酸昂丹司瓊MR膠囊(PF379EA0001)：**將如以上在實例3.B中說明而製備的快速釋放粒料(100.0 mg的批次# PE391EA0001的RR粒料)和如以上在實例3.F-2中所說明而製備的TPR珠粒(234.6 mg的批次# PE393EA0001的TPR珠粒)填入「0」號硬膠囊中以生產測試配製品C：MR膠囊，24 mg(8 mg RR+16 mg TPR ( $T_{80\%}$ ~12小時))。

#### 實例4

**4.A 先導PK研究(ODO-P7-220)：**鹽酸昂丹司瓊MR膠囊對比樞複寧(Zofran)：進行4組交叉式先導PK(藥物代謝動力學)研究，該研究包括12位男性，年齡在18至55歲的健志願者康，其中間歇期為7天。給予每位志願者250 mL的蒸餾礦泉水和一種以下的單一測試配製品：測試配製品A

(20 mg; PF391EA0001); 在早上8時, 測試配製品B(24 mg; PF392EA0001), 測試配製品C(24 mg; PF379EA0001); 或兩次Zofran<sup>®</sup>(8 mg)在早上8時和下午4:30之後禁食過夜(至少12小時; 午飯在早上11點供應)。在0(服藥前)、20分鐘、40分鐘、1小時、1.5小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8.5小時(在第二次給藥前)、9小時10分鐘、9.5小時、10小時、10.5小時、11.5小時、12.5小時、14.5小時、17小時、20小時、22小時、24小時以及36小時的時刻抽取血樣。圖4示出了所獲得的平均血漿濃度-時間曲線。PK參數(實際的以及劑量歸一化的)在表2中示出了。與8 mg IR(Zofran)一日兩次參比相比較的相對生物利用率在24小時結束時對於所有的測試配製品(測試配製品A、B、以及C)是約0.85。

表2：來自先導PK研究的PK參數

| 平均PK參數<br>(90% C.I.)              | 測試-A<br>(昂丹司瓊20 mg<br>PF391EA0001)/ | 測試-B<br>(昂丹司瓊24 mg<br>PF392EA0001)/ | 測試-C<br>(昂丹司瓊24 mg<br>PF379EA0001)/ |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)          | 89% (84-95%)                        | 107% (100-114%)                     | 104% (97-111%)                      |
| AUC <sub>0-t</sub><br>(µg小時/mL)   | 109% (102-117%)                     | 132% (132-152%)                     | 137% 128-146%)                      |
| AUC <sub>0-inf</sub><br>(µg小時/mL) | 113% (105-122%)                     | 150% (139-161%)                     | 145% (135-146%)                     |
| 劑量歸一化PK參數                         |                                     |                                     |                                     |
| 相對生物利用率<br>(90%置信區間)              | 92% (86-98%)                        | 98% (92-104%)                       | 95% (89-101%)                       |

#### 4.B 昂丹司瓊RR粒料(PE391EA0004)：將富馬酸(3.60

kg)、Klucel LF(1.60 kg)、以及昂丹司瓊HCl(8.00 kg)緩慢加入一個100-加侖不銹鋼罐(配有一螺旋槳式混合機)中的變性190 Proof乙醇和水(各自為66.7 kg)的一種50/50的混合物中，並且在約850 rpm下攪拌直至溶解。將一台Glatt GPCG 120(配有一頂噴Wurster插件和一32"製粒凹鉢)預加熱至76°C的工藝空氣溫度和600 cfm的風量並且裝入乳糖一水合物(28.4 kg)、微晶纖維素(MCC, Avicel PH102, 32.0 kg)、以及交聚維酮(XL-10; 6.4 kg)，並且將其製粒，同時以0.45-0.60 kg/min的速度在以下條件下噴霧該藥物：頂部噴嘴尖端 (3)：1.8 mm；入口空氣溫度：71°C -86°C；空氣流動目標值：500-900 cfm；霧化氣壓：2.0巴；產物溫度目標值：36°C -37°C。將粒料在77°C的工藝空氣溫度和800 cfm的風量下乾燥，直至獲得<2%的乾燥失重值。然後將該等粒料通過30目的篩網來篩分(去除篩上材料)並與硬脂酸鎂(0.17 kg/77.8 kg的珠粒)在一台10立方英尺V型摻混機(以17.5 RPM旋轉)中共混6分鐘，然後排入41加侖的用聚乙烯袋雙層包襯的滾筒中。

**4.C 富馬酸SR珠粒(PE363EA0001)：**將Klucel LF(1.00 kg)和富馬酸(8.50 kg)緩慢加入一個100-加侖的不銹鋼罐(配有一螺旋槳式混合機)中的一混合物中，該混合物為變性190 Proof SD 3乙醇(205.2 kg)和水(22.8 kg)的混合物，同時在約1000 rpm下攪拌，直至Klucel和富馬酸溶解。將一台Glatt GPCG 120(配有一個18"底噴Wurster插件；空氣分佈板(內：G 1-122-00017-3；外：C 1-122-00022-4)以及



200目產物支撐篩網)預加熱至53℃的工藝空氣溫度和600 cfm的風量並且裝入25-30目的糖球(66.5 kg)，該等糖球藉由以150-600 g/min在以下條件下噴霧該富馬酸/Klucel溶液來包衣：底部噴嘴尖端：3 mm；入口空氣溫度：60℃-70℃；空氣流動量：570-730 cfm；霧化氣壓：2.0巴；產物溫度目標值：32℃-34℃。

在富馬酸成層完成時，將該噴霧系統用乙醇(約200 g)漂洗，將該等富馬酸成層的珠粒在一個30加侖的不銹鋼混合機中(在850 rpm下攪拌)用一溶液(7.4%固體)噴霧，該溶液為乙基纖維素(3.60 kg的Ethocel Standard 10 Premium)和檸檬酸三乙酯(0.40 kg)溶解在95/5的丙酮(46.9 kg)/水(2.5 kg)中。將該等生成的富馬酸SR珠粒以43℃的工藝空氣溫度以及700 cfm的風量乾燥10分鐘以驅除殘餘溶劑(包括水分)。然後將該等珠粒通過30目的篩網來篩分(去除篩上的材料)並與硬脂酸鎂(0.17 kg/77.8 kg珠粒)在一台10立方英尺V型摻混機(以17.5 rpm旋轉)中共混6分鐘，然後排入41加侖的用聚乙烯袋雙層包襯的滾筒中。

**4.D 昂丹司瓊TPR珠粒(PE392EA0005)：**載藥量為按重量計10%的鹽酸昂丹司瓊二水合物(作為昂丹司瓊的基礎)的IR珠粒的生產係藉由在一台Glatt GPCG 120(如在實例4.C中所說明的裝備)中將一溶液(5%固體)(該溶液係鹽酸昂丹司瓊二水合物(3.6 kg)和Klucel LF(0.40 kg)溶解在一種50/50變性190 Proof SD 3C乙醇/水混合物(均為38.0 kg)中的溶液)噴霧到來自以上實例4.C的富馬酸SR珠粒(31.3 kg)

上、在以下條件下進行：工藝空氣溫度：75°C-80°C；產物溫度：34°C±1°C；入口風量在450-500 cfm；以及從100至400 g/分鐘增加的噴霧速度。將該等所生成的藥物成層的珠粒配備Pharmacoat 603(羥丙甲纖維素2910；3 cps)的一保護性密封劑包衣(2%重量增加)以形成包含昂丹司瓊的IR珠粒。

在一個30-加侖的不銹鋼罐中將乙基纖維素(2.50 kg)、羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸鹽(0.90 kg HP-55)、以及檸檬酸三乙酯(0.60 kg)緩慢加入丙酮(33.8 kg)和淨化水(2.16 kg)的一混合物，同時在約850 rpm下攪拌直至該HP-55和檸檬酸三乙酯溶解。將以上在實例4.D中的鹽酸昂丹司瓊IR珠粒用一TPR包被溶液(10%固體；63/22/15的乙基纖維素/HP-55/TEC)以100-300 g/分鐘來噴霧，然後在Glatt中以45°C的工藝空氣溫度和500 cfm的風量乾燥10分鐘以驅除過量的殘餘溶劑。獲得了10%的TPR包衣重量。將該等乾燥的珠粒用18和30目的篩網篩分，並且去除任何形成的雙聯體。

**4.E 鹽酸昂丹司瓊MR膠囊(PF392EA0002)：**將實例4.B的快速釋放粒料(100.0 mg的批次# PE391EA0004的RR粒料)和實例4.D的TPR珠粒(221.6 mg的批次# PE292EA0005的TPR珠粒)填入白色不透明「1」號硬膠囊(殼重：76 mg，其中膠囊重量為397.6 mg)中以生產具有樞紐CTM測試配製品25,000膠囊：MR膠囊，24 mg(8 mg RR+16 mg TPR (T<sub>80%</sub>~8小時))。圖5示出了PF392EA0002與POC(概念的證明)CTM供應(測試B-PF392EA0001和測試C-

PF279EA001)相比較的昂丹司瓊釋放曲線。

基於昂丹司瓊暴露的PK/PD模型以及對於Zofran<sup>®</sup>相應的止吐劑響應的發病和持續時間，使用一IR昂丹司瓊配製品來比較昂丹司瓊和Zofran<sup>®</sup>(一日兩次)的三種改進釋放配製品的昂丹司瓊生物利用率。該模型示出了在本發明的該等改進釋放配製品和一日兩次的Zofran<sup>®</sup>的配製品之間類似的藥物暴露(血漿濃度曲線以下的面積，AUC)。

按照規範要求，進行了對本發明的改進釋放配製品的單次劑量(每日24 mg)的食物影響研究、以及在每種適應症所追隨的認可的單獨給藥方案下本發明的配製品(每日24 mg)對比Zofran的對比性PK研究，並且根據如以下討論的對於目前市售的Zofran<sup>®</sup>所針對的每種適應症的特定劑量以及給藥頻率收集了另外的藥物代謝動力學數據。在進食或者禁食的條件下基於對於每種適應症認可的單獨給藥方案來給予該等產品。還藉由記錄性質、嚴重性、頻率、持續時間以及對任何不利事件的相關處理來評估每種治療的安全特徵曲線。

## 實例5

**5.A 樞紐食物影響研究：**將2組的、單次劑量的交叉式食物影響研究在20位健康的受試者中進行，並且17位受試者(10位女性和7位男性)完成了該給藥順序。本發明的改進釋放的配製品在高脂肪飲食的存在下與其在禁食狀態下相比呈現出略微降低的 $C_{max}$ 、和延遲的 $T_{max}$ 。然而，總體的暴露(AUC)在禁食與進食狀態之間是類似的。

**5.B 樞紐單劑量和多劑量PK研究：**在120位健康的志願者中進行了IR昂丹司瓊(Zofran<sup>®</sup>)和本發明的改進釋放昂丹司瓊配製品的一個單中心、平行組(4組，每組均有30位受試者)的4種治療(每種治療7或8位受試者)、單劑量和多劑量PK研究。本研究的目的係為了評估作為一本發明的改進釋放配製品(「MR」；每日24 mg)連同一IR配製品(Zofran<sup>®</sup>，8 mg)給予的昂丹司瓊在單和多次口服劑量給藥之後的PK特性，用於防止處於中等至高度PONV/PDNDV危險的患者的手術後的噁心和/或嘔吐。昂丹司瓊的每次給藥都使用約240 mL的水口服給予。治療1：一個24 mg劑量的昂丹司瓊MR劑型，每日早上一次，經連續6天。治療2：一個8 mg劑量的IR昂丹司瓊(1 Zofran<sup>®</sup>片劑)每日兩次，12小時間隔(早上和晚上)，經連續6天。治療3一個8 mg劑量的IR昂丹司瓊(1 Zofran<sup>®</sup>片劑)每日三次，8小時間隔(早上、中午和晚上)，經連續6天。治療4以下劑量的昂丹司瓊在早上給予：第1天：一個單劑量的Zofran<sup>®</sup>；第2天：一顆安慰劑膠囊；第3天：一個單16 mg劑量的昂丹司瓊(2x 8 mg Zofran<sup>®</sup>)；第4和第5天：每日兩顆安慰劑膠囊；並且第6天：一個單24 mg劑量的昂丹司瓊(3x8 mg Zofran<sup>®</sup>片劑)。適當地在定時給藥前或給藥後(對每種治療均進行預選)藉由靜脈穿刺在包含K2 EDTA的預冷卻的Vacutainer管中收集多個血樣(2x6 mL)並且使用一被證實有效的HPLC/MS測定法以大約0.5至300 µg/mL的分析範圍進行分析。在120位健康志願者(多位男性+多位女性)中進

行了 Zofran<sup>®</sup> IR片劑(8 mg每日兩次)的一個單劑量和多劑量、平行組的研究對比本發明的MR劑型(每日24 mg)，117位受試者完成了給藥要求的研究。每日一次將24 mg昂丹司瓊MR劑型進行單次和重複口服給藥導致了與每日三次給予8 mg Zofran<sup>®</sup>相似的比率和暴露程度。圖6A和6B示出了在每日一次給予24 mg昂丹司瓊MR劑型對比每日兩次給予8 mg Zofran<sup>®</sup>之後的昂丹司瓊血漿濃度，並且圖7A和7B示出了在每日一次給予24 mg昂丹司瓊MR劑型對比每日三次給予8 mg Zofran<sup>®</sup>後的昂丹司瓊血漿濃度。基於該等以上結果，預期該24 mg昂丹司瓊MR劑型產生與每日三次給予8 mg Zofran<sup>®</sup>相似的療效。

相對生物利用率：每日24-mg昂丹司瓊對比每日兩次/每日三次 Zofran<sup>®</sup>

在每日兩次和每日三次給予Zofran<sup>®</sup>之後昂丹司瓊在第6天的總暴露(AUC<sub>0-24</sub>)比在第1天觀察到的那些總暴露分別高21%和29%，這表明每日兩次和每日三次重複給藥持續6天之後最小的積累。來自每日24 mg昂丹司瓊在第6天的昂丹司瓊總暴露(AUC<sub>0-24</sub>)比在第1天觀察到的總暴露要高大約12%(分別為936 ng•h/mL對比825 ng•h/mL)，這表明在重複給藥之後的最小積累(圖6A)。與每日兩次的8 mg Zofran<sup>®</sup>治療相比較時，與每日24 mg昂丹司瓊治療的日總劑量一致的是，在口服給予每日24 mg昂丹司瓊的治療後的AUC<sub>0-24</sub>幾何最小二乘法均數(LSM)比每日兩次8 mg Zofran<sup>®</sup>的治療所觀察到的那些要高大約40%-50%(圖6A和

6B)。在口服給予每日 24 mg 昂丹司瓊的治療後第 1 天和第 6 天昂丹司瓊的  $AUC_{0-24}$  的 LSM 的比率與每日三次的 8 mg Zofran<sup>®</sup> 的治療相比較是 98.4% 和 86.6%，其中第 1 天的 90% 的 CI 落入 80%-125% 內(圖 7A 和 7B)。儘管第 6 天的 90% CI 沒有落入 80%-125%，但是  $AUC_{0-24}$  的 LSM 的比率在 80%-125% 之內。昂丹司瓊在第 1 天和第 6 天的  $C_{max}$  的 LSM 的比率分別是 108% 和 94.0%，其中兩者的 90% CI 落入 80%-125% 之內。該等結果表明單次和重複口服給予每日 24 mg 昂丹司瓊導致與該每日三次 8 mg Zofran<sup>®</sup> 的治療相似的比率和暴露程度。基於以上結果，預期該 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型導致與每日三次給予 8 mg Zofran<sup>®</sup> 相似的療效。

相對生物利用率：每日 24-mg 昂丹司瓊對比單次劑量的 Zofran<sup>®</sup>

表 3 示出了每日 24-mg 昂丹司瓊對比單次劑量 Zofran<sup>®</sup> (8-mg、16-mg、24-mg) 的相對生物利用率(治療-1 對比治療-4)。圖 8A、8B、和 8C 分別示出了在第 1 天、第 3 天和第 6 天相應的血漿濃度-時間曲線(治療-1 對比治療-4)。相對於 24 mg 的 Zofran<sup>®</sup>，昂丹司瓊每日 24-mg 口服給予後昂丹司瓊的  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-inf}$  和  $C_{max}$  的 LSM 的比率(第 6 天)分別是 73.8%、77.9% 和 38.6%。

表3：每日24 mg昂丹司瓊對比8 mg Zofran®單次劑量的相對生物利用率

| PK<br>參數             | 天   | 幾何最小二乘法均數<br>(受試者之間CV%) |                 | LSM的比率(%)<br>治療-1/治療-4)<br>(90% CI) |
|----------------------|-----|-------------------------|-----------------|-------------------------------------|
|                      |     | 治療-1(每日24 mg<br>昂丹司瓊)   | 單次劑量<br>Zofran® |                                     |
| AUC <sub>0-24</sub>  | 第1天 | 783 (34.9)              | 321 (40.2)      | 244 (210.7-282.8)                   |
|                      | 第3天 | NA                      | 661 (44.5)      | 118 (100.1-140.0)                   |
|                      | 第6天 | NA                      | 1060 (53.9)     | 73.8 (61.1-89.1)                    |
| AUC <sub>0-inf</sub> | 第1天 | 889 (37.5)              | 343 (42.8)      | 259 (221.2-302.6)                   |
|                      | 第3天 | NA                      | 712 (47.4)      | 125 (104.4-149.2)                   |
|                      | 第6天 | NA                      | 1060 (53.9)     | 73.8 (61.1-89.1)                    |
| C <sub>max</sub>     | 第1天 | 61.1 (30.8)             | 47.9 (35.2)     | 128 (112.0-145.3)                   |
|                      | 第3天 | NA                      | 98.4 (37.0)     | 62.0 (53.7-71.7)                    |
|                      | 第6天 | NA                      | 158 (48.9)      | 38.6 (32.5-45.8)                    |

\* 第1天=8 mg，第3天=16 mg，並且第6天=24 mg；NA=不適用。

## 實例 6

6.A PONV模型分析：圖9中示出了基於模型的藥物研製方法的示意圖。當給予該劑量時(即，手術前，手術後)，做出了暴露驅動的響應的假設(即，給藥後昂丹司瓊立即具有效應，這樣一部分AUC(如AUC<sub>0-1小時</sub>)被認為是一適當的效應預示物)，並且該模型還考慮了給藥方案、給藥途徑(靜脈內或口服)等。確定兩種單獨的模型：(1)使用所有數據的發病速率；以及(2)對於僅有(0-2小時)和(0-24小時)的數據的發病率-暴露模型。考慮了噁心、嘔吐以及救護

醫療三個發病率終點，這允許同時所有發病率終點的模型分析，並且允許在手術後在任何時間間隔處推斷發病率。測試了幾種不同的暴露量度-給藥後直至15分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、以及120分鐘的AUC(對於是否手術前或手術後給予治療進行了調整)以及間隔中點的濃度。關於該等患者先前的PONV的人口統計資訊包括在該模型中。

同時分析嘔吐和噁心的病情發生率/發病率-暴露：基於病情發生率病情發生率以及發病率-暴露的模型分析提供了一有用的並且預測性的模型，這藉由從不同的角度檢測病情發生率或發病率-暴露與 $AUC_{0-t_{hr}}$ 之間的關係而進行。對於每個終點(即噁心、嘔吐、以及救護醫療)的發病率獲得了相似的發病速率曲線，由此表明，一種單一模型能夠預測每個終點。對來自文獻的發病率終點(例如，噁心、嘔吐、或救護醫療)的圖解表示進行的檢測揭示出一典型的PONV數據集對於測量終點具有時間重疊，即0-2和0-24小時，並且由先前PONV的病史而分離的發病率終點的總結表明該等患者可能是對PONV敏感的。同樣明顯的是噁心和嘔吐數據(但救護醫療數據不是)呈現出清楚的暴露/響應信號。PONV病史患者對於救護醫療終點可能具有不同的暴露/響應關係。從該分析中排除了救護醫療，因為從初步分析中明顯的是它幾乎未增加價值，並且數據係稀疏並多樣的。圖10A、10B、和10C表明在(0-24小時)病情發生率與(0-2小時)病情發生率或具有PONV病史差異的(0-24



小時) 病情發生率之間的關係分別隨(0-1小時)暴露-響應而變化。結論係(1)模型遍及手術後的時間擬合似乎是合理的，以及(2)該模型相當好地預測了昂丹司瓊暴露響應(0-2小時)或(0-24小時)的關係以及PONV病史差異。(0-2小時)或(0-24小時)病情發生率或暴露-發病率隨著給藥後(對於是否手術前或者手術後給予治療都進行了調整)昂丹司瓊(0-1小時)的暴露響應作為AUC而變化的預測在圖11A或11B中示出，這包括有關該等患者之前的PONV的人口統計資訊。發病率-暴露(如，暴露-噁心或暴露-嘔吐)隨著手術後(0-1小時)的暴露-響應而變化的模型預測係相當好的，並且考慮了PONV病史(圖12A和12B)。圖13B中示出了PONV發病率響應的預測。該等不確定帶是適度的(參見圖13A和13B)，這表明可以對給予根據本發明的改進釋放的昂丹司瓊組合物的療效作出有用的預測。與病情發生率模型不同，發病率-暴露模型沒有說明具有PONV病史的患者的不同的劑量響應。該文獻模型表明昂丹司瓊治療產生了一與暴露相關的改進的作用。

#### 實例7

7.A 臨床試驗模擬：多個模擬提供了對未來臨床試驗的推斷並且預測了在接下來具有樣本量 $n$ 的臨床試驗中實現非劣性的可能性。技術方面如下：

- 考慮臨床試驗設計 $X$ ，樣本量為 $n$ ；
- 基於昂丹司瓊PK暴露，對於具體的未來試驗的0-2小時和0-24小時發病率，將從該等固定效應估計中遍及

所要模擬的參數不確定性隨機抽取多個參數集；

- 使用基於該昂丹司瓊PK暴露的一個事件的模擬的可能性，對於設計X模擬了n位單獨患者的響應；
- 患者響應：0=不嘔吐，或1=嘔吐；
- 響應者的試驗組的比例反映了設計X在樣本量n處的基於模型的結果的單一代表；
- 多個模擬的結果的分佈反映出在設計X和樣本量n下可能的試驗結果的基於模型的預測範圍；
- 可以將不同的統計學測試應用在該等結果上來測試(例如)非劣性指標。

為了執行模擬以提供有關將來臨床試驗的推斷，對於每個臨床試驗從參數不確定性中抽取響應可能性。遍及樣本量類比0-24小時的響應者/非響應者的數目。計算了每個試驗的每組中預期的響應者的分數(即  $p_1$ 、 $p_2$ )，其中  $p_1$ =改進釋放(MR)昂丹司瓊響應者的分數， $p_2$ =IR昂丹司瓊(Zofran<sup>®</sup>)響應者的分數。計算了  $p_1/p_2$  之比的下限(95% CI)並且報告了其中該下限超過非劣性邊緣值  $\delta$  ( $\delta$  應該在0.5-1的範圍來表明非劣性)時的試驗比例。例如，對於  $n=300$ ，對於噁心、噁心(PONV病史)、嘔吐、以及嘔吐(PONV病史)，所預測的平均完全響應者(0-24小時)的比率對於MR昂丹司瓊對比 Zofran<sup>®</sup> 16 mg SD(均在手術前給予)的未來試驗係約1。

**7.B PONV/PDNV的臨床療效/非劣性研究：**進行了一隨機的雙盲的、安慰劑對照的、多中心的研究來評估MR昂

丹司瓊膠囊在PONV/PDNU中等至高度危險的患者的術後噁心和嘔吐中的安全性與有效性，手術後進行72小時。該等患者在手術之前或之後每24小時接受一顆MR昂丹司瓊膠囊(包括如在此說明的RR和TPR顆粒的24 mg膠囊)或安慰劑膠囊(或若出院時，為患者提供MR昂丹司瓊膠囊/安慰劑膠囊用於在適當的安排下自我給藥)。要求患者評定他們經48-72小時的術後期的噁心的症狀、連同任何噁心或乾嘔的事件。此外，住院治療的頻率將被記錄下來。嘔吐被評估為一個二元事件(是或否)，並且噁心在數值11的點量表上(0至10)定量。目標治療療效係50%的降低，即發病率從40%至20%的事件的減少。為了實現50%的降低，對於80%和90%的CI(置信區間)分別要求有90和120位可評估的患者。

該模擬的結果表明每日一次口服MR昂丹司瓊膠囊在防止噁心和/或嘔吐方面，若不優於每日兩次給予的Zofran，則是與其同樣有效的。

### 【圖式簡單說明】

圖1A展示了SR包被的、含富馬酸的內芯的截面。

圖1B展示了包括SR包被的、含富馬酸的內芯的一TPR珠粒的截面。

圖2展示了富馬酸(「酸」)和鹽酸昂丹司瓊(「化合物」)兩者從實例1的TSR珠粒中的釋放曲線。

圖3展示了鹽酸昂丹司瓊從實例2的TSR珠粒中的釋放曲線。

圖 4 展示了多種 MR 膠囊配製品 (PF391EA0001、PF392EA0001、以及 PF379EA0001) 的昂丹司瓊血漿濃度-時間曲線，該等配製品包括 RR 粒料(快速釋放粒料)和實例 3 的 TPR 珠粒。

圖 5 展示了實例 3 或 4 的 MR 膠囊配製品的藥物釋放曲線 (先導 CTM: PF392EA0001、樞紐 (pivotal) CTM: PF392EA0002、以及先導 CTM: PF379EA0001)。

圖 6A 示出了在每日兩次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑的給藥之後昂丹司瓊對於 0-24 小時和 120-144 小時的血漿濃度。

圖 6B 示出了在每日兩次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑之後昂丹司瓊在第 1 天的血漿濃度。

圖 7A 示出了在每日三次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑的給藥之後昂丹司瓊對於 0-24 小時和 120-144 小時的血漿濃度。

圖 7B 示出了在每日三次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑之後昂丹司瓊在第 1 天的血漿濃度。

圖 8A 示出了在第一天一次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑之後昂丹司瓊在第 1 天的血漿濃度。

圖 8B 示出了在每日兩次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑(在第 3 日)之後昂丹司瓊在第 3

天的血漿濃度。

圖 8C 示出了在每日三次給予口服劑量的 24 mg 昂丹司瓊 MR 劑型和 8 mg Zofran<sup>®</sup> 片劑(在第 6 日)之後昂丹司瓊在第 6 天的血漿濃度。

圖 9 示出了基於模型的藥物研製方法的示意圖。

圖 10A 展示了對於昂丹司瓊在(0-2 小時)病情發生率(嘔吐或噁心的比率)對比(0-1 小時)暴露響應之間的關係。

圖 10B 展示了有 PONV 病史差異時對於昂丹司瓊(0-2 小時)病情發生率(嘔吐或噁心的比率)對比(0-1 小時)暴露響應之間的關係。

圖 10C 展示了有 PONV 病史差異時對於昂丹司瓊在(0-24 小時)發病率(嘔吐或噁心的比率)對比(0-1 小時)暴露響應之間的關係。

圖 11A 展示了對於昂丹司瓊在(0-2 小時)或(0-24 小時)發病率(嘔吐或噁心的比率)對比(0-1 小時)暴露響應之間的模擬的關係。

圖 11B 展示了相應的發病率暴露對比(0-1 小時)暴露響應。

圖 12A 展示了有 PONV 病史差異時對於昂丹司瓊在(0-2 小時)暴露發病率(嘔吐或噁心 AUC)對比(0-1 小時)暴露響應之間的關係。

圖 12B 展示了有 PONV 病史差異時對於昂丹司瓊在(0-24 小時)暴露發病率(嘔吐或噁心 AUC)對比(0-1 小時)暴露響應之間的關係。

圖 13A 展示了其中所有數據集均被模型化時對於昂丹司瓊(連線)在(0-24 小時)發病率響應(嘔吐或噁心)對比暴露( $AUC_{0-24\text{小時}}$ )的平均模擬之間的關係。

圖 13B 展示了在 90% 的預測區間時使用一種每日一次 24 mg 劑量用於術後噁心或嘔吐的(0-24 小時)方法對比 Zofran<sup>®</sup> 8 mg(直線)之間的類比的關係。

**【主要元件符號說明】**

|    |            |
|----|------------|
| 10 | SR-包被的內芯   |
| 12 | SR 包衣、SR 層 |
| 14 | 粘合劑、有機酸包衣層 |
| 16 | 惰性顆粒內芯     |
| 20 | TPR 珠粒     |
| 22 | 滯後時間包衣     |
| 24 | 初級 SR 層    |
| 26 | 保護性的密封劑包衣  |
| 28 | 弱鹼性藥物層     |

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99122021

※ 申請日期： 99.7.5

※IPC 分類：A61K; A61P

一、發明名稱：(中文/英文)

用延長釋放昂丹司瓊組合物治療PDNV和PONV之方法

METHODS OF TREATING PDNV AND PONV WITH EXTENDED  
RELEASE ONDANSETRON COMPOSITIONS

## 二、中文發明摘要：

本發明之延長釋放昂丹司瓊組合物對於治療術後噁心和嘔吐(PONV)和/或出院後噁心和嘔吐(PDNV)是有用的。

## 三、英文發明摘要：

Extended release ondansetron compositions of the present invention are useful for treating postoperative nausea and vomiting (PONV) and/or postdischarge nausea and vomiting (PDNV).

## 七、申請專利範圍：

1. 一種治療或防止PONV或PDNV之方法，包括在手術之前和/或之後將至少一種延長釋放劑型經口給予需要它的一位手術患者，該延長釋放劑型包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑。
2. 如請求項1之方法，其中該延長釋放劑型包括TPR顆粒以及IR顆粒；

該等TPR顆粒各自包括用一TPR層包被的一內芯；

該內芯包括一選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑和一藥學上可接受的有機酸，其中該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑和該藥學上可接受的有機酸由一SR層彼此分開；

該TPR層包括一不溶於水之聚合物以及一腸聚合物；

該SR層包括一不溶於水之聚合物；以及

該等IR顆粒各自包括該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑，並且在使用美國藥典溶出法進行溶出測試時(裝置2-槳法@50 RPM，0.1 N HCl，在37°C下)在約5分鐘內釋放至少約80 wt.%的選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑。
3. 如請求項1之方法，其中該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑係選自下組，其構成為：昂丹司瓊、托烷司瓊、格拉司瓊、朵拉司瓊、帕洛諾司瓊、雷莫司瓊、以及它們的鹽類和/或溶劑化物類。
4. 如請求項1之方法，其中該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑係昂丹司瓊、以及它的鹽類和/或溶劑化物類。
5. 如請求項2之方法，其中：



該等TPR和SR層的不溶於水之聚合物獨立地選自下組，其構成為：乙基纖維素、醋酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯之中性共聚物類、包含多個季銨基團的丙烯酸酯類和甲基丙烯酸酯類之共聚物類、以及蠟類；

該腸聚合物係選自下組，其構成為：乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的pH敏感之共聚物類、以及蟲膠；以及

該藥學上可接受的有機酸係選自下組，其構成為：檸檬酸、乳酸、富馬酸、蘋果酸、馬來酸、酒石酸、琥珀酸、草酸、門冬氨酸、以及谷氨酸。

6. 如請求項5之方法，其中該等TPR和/或SR層各自獨立地進一步包括一藥學上可接受之增塑劑。
7. 如請求項6之方法，其中這種或該等TPR和/或SR層之藥學上可接受的增塑劑係獨立地選自下組，其構成為：三醋汀、檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸乙醯基三正丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇、聚丙二醇、蓖麻油、乙醯化的甘油單酯類和甘油二酯類以及它們之混合物。
8. 如請求項2之方法，其中該等TPR顆粒各自包括：
  - 一惰性珠粒；
  - 一置於該惰性珠粒上之酸層，包括該藥學上可接受的

有機酸；

置於該酸層上之SR層；

一置於該SR層上之藥物層，其中該藥物層包括該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑；以及

置於該藥物層上之TPR層。

9. 如請求項8之方法，其中該惰性珠粒具有25-30目之平均粒徑並且該惰性珠粒係選自下組，其構成為：糖球類、纖維素球類、乳糖球類、乳糖-MCC球類、甘露醇-MCC球類、以及二氧化矽球類。

10. 如請求項9之方法，其中：

該酸層包括富馬酸；

該SR層包括乙基纖維素；

該藥物層包括昂丹司瓊或一藥學上可接受的鹽或其溶劑化物；並且

該TPR層包括乙基纖維素以及羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。

11. 如請求項2之方法，其中該等IR顆粒進一步包括一藥學上可接受的有機酸，並且該等IR和TPR顆粒的藥學上可接受的有機酸係相同的或不同的。

12. 如請求項11之方法，其中該等IR顆粒係一種微粒，該微粒包括該藥學上可接受的有機酸、該選擇性的5-羥色胺5-HT<sub>3</sub>拮抗劑、以及一可任選的粘合劑。

13. 如請求項12之方法，其中該等IR顆粒係一種微粒，該微粒包括富馬酸、昂丹司瓊或藥學上可接受的鹽類和/或它

們之溶劑化物類、以及一粘合劑。

14. 如請求項10之方法，其中該等IR顆粒係一種微粒，該微粒包括富馬酸、昂丹司瓊或藥學上可接受的鹽類和/或它們之溶劑化物類、以及一粘合劑。
15. 如請求項14之方法，其中該延長釋放劑型係一種膠囊，該膠囊包括一治療上有效量之該等TPR顆粒和IR顆粒，由此該膠囊包含昂丹司瓊或藥學上可接受的鹽類和/或它們之溶劑化物類的一個總量等效於24 mg之昂丹司瓊。
16. 如請求項1之方法，其中所述給藥包括在手術之前給予該延長釋放劑型，由此改善或防止PONV和/或PDNV。
17. 如請求項15之方法，其中所述給藥包括在手術之前給予該延長釋放劑型，由此改善或防止PONV和/或PDNV。
18. 如請求項1之方法，其中所述給藥包括在手術後或出院時給予該延長釋放劑型，由此改善或防止PDNV。
19. 如請求項15之方法，其中所述給藥包括在手術後或出院時給予該延長釋放劑型，由此改善或防止PDNV。
20. 如請求項1之方法，其中所述給藥包括在出院後給予該延長釋放劑型，由此改善或防止PDNV。
21. 如請求項15之方法，其中所述給藥包括在出院後給予該延長釋放劑型，由此改善或防止PDNV。
22. 如請求項18之方法，進一步包括在出院後每日一次給予至少一種另外的延長釋放劑型。
23. 如請求項19之方法，進一步包括在出院後每日一次給予至少一種另外的延長釋放劑型。

24. 如請求項18之方法，進一步包括在出院後的早上給予至少一種另外的延長釋放劑型，並且可任選地每日一次，持續長達另外4天。
25. 如請求項19之方法，進一步包括在出院後的早上給予至少一種另外的延長釋放劑型，並且可任選地每日一次，持續長達另外4天。
26. 如請求項1之方法，進一步包括在手術前或手術後立刻給予一靜脈內止吐劑。
27. 如請求項1之方法，其中該患者係處於PONV或PDNV的中等的或增加的危險之中。
28. 如請求項16之方法，其中該患者係處於中等的或增加危險的PONV或PDNV的情況下。
29. 如請求項27之方法，其中該患者滿足以下指標中的一項或多項：
- (a) 女性；
  - (b) 具有PONV和/或運動病的先前病史；
  - (c) 不抽煙者；
  - (d) 該患者已經做了門診手術；
  - (e) 該患者已經做了持續時間為至少60分鐘之門診手術；
  - (f) 該患者已經做了全身麻醉，它係平衡吸入麻醉；
  - (g) 該患者已經做了一氧化氮麻醉；
  - (h) 該患者已經被給予了手術中或手術後的阿片樣物質類；以及
  - (i) 該患者已經做了一選自下組之手術，該組之構成

為：腹腔鏡檢查、耳鼻喉、神經手術、胸部手術、斜視手術、剖腹術、以及整形手術。

30. 如請求項1之方法，其中該手術患者在手術後用阿片樣物質鎮痛藥進行治療。

31. 如請求項30之方法，其中該阿片樣物質係選自下組，其構成為：可待因、嗎啡、蒂巴因、東罌粟碱、二乙醯嗎啡、雙氫可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、尼可嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、芬太尼、 $\alpha$ -甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、呱替啶、丁丙諾啡、埃托啡、美沙酮、以及曲馬多。

32. 如請求項15之方法，其中該手術患者在手術後用阿片樣物質鎮痛藥進行治療。

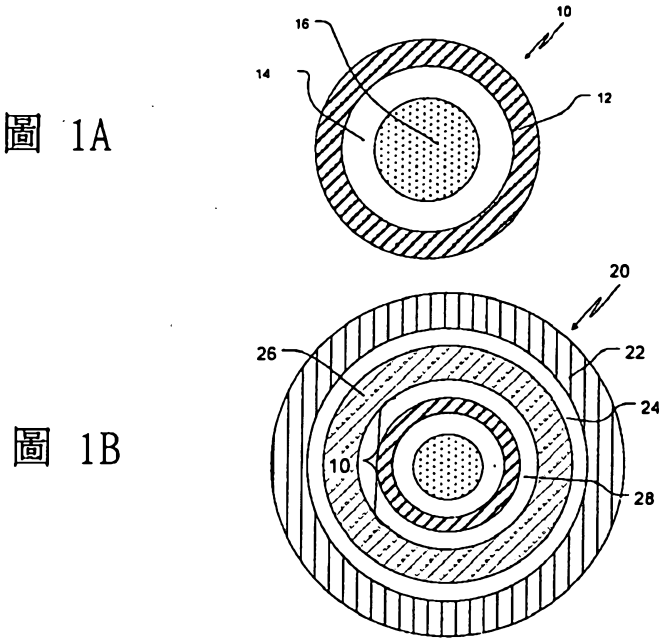
33. 如請求項32之方法，其中該阿片樣物質係選自下組，其構成為：可待因、嗎啡、蒂巴因、東罌粟碱、二乙醯嗎啡、雙氫可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、尼可嗎啡、羥考酮、羥嗎啡酮、芬太尼、 $\alpha$ -甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、呱替啶、丁丙諾啡、埃托啡、美沙酮、以及曲馬多。

34. 如請求項1之方法，進一步包括給予至少一種另外的口服止吐劑。

35. 如請求項34之方法，其中該另外的口服止吐劑係選自下組，其構成為：NK-1拮抗劑類、多巴胺拮抗劑類、H1組胺受體拮抗劑類、大麻素類、苯并二氮呋類、抗膽鹼能藥類、以及類固醇類。

36. 如請求項35之方法，其中該NK-1拮抗劑係選自下組，其構成為：阿瑞吡坦和卡索匹坦；該多巴胺拮抗劑係選自下組，其構成為：多潘立酮、氟呱利多、氟派啶醇、氯丙嗪、以及丙氯拉嗪；該H1組胺受體拮抗劑係選自下組，其構成為：賽克力嗪、苯海拉明、茶苯海明、氯苯甲嗪、異丙嗪、以及羥嗪；該大麻素係選自下組，其構成為：大麻仁、屈大麻酚、以及大麻隆；該苯并二氮呋係選自下組，其構成為：咪達唑侖和蘿拉西泮；該抗膽鹼能藥係東莨菪碱；並且該類固醇係地塞米松。
37. 如請求項15之方法，進一步包括給予至少一種另外的口服止吐劑。
38. 如請求項37之方法，其中該另外的口服止吐劑係選自下組，其構成為：NK-1拮抗劑類、多巴胺拮抗劑類、H1組胺受體拮抗劑類、大麻素類、苯并二氮呋類、抗膽鹼能藥類、以及類固醇類。
39. 如請求項38之方法，其中該NK-1拮抗劑係選自下組，其構成為：阿瑞吡坦和卡索匹坦；該多巴胺拮抗劑係選自下組，其構成為：多潘立酮、氟呱利多、氟派啶醇、氯丙嗪、以及丙氯拉嗪；該H1組胺受體拮抗劑係選自下組，其構成為：賽克力嗪、苯海拉明、茶苯海明、氯苯甲嗪、異丙嗪、以及羥嗪；該大麻素係選自下組，其構成為：大麻仁、屈大麻酚、以及大麻隆；該苯并二氮呋係選自下組，其構成為：咪達唑侖和蘿拉西泮；該抗膽鹼能藥係東莨菪碱；並且該類固醇係地塞米松。

八、圖式：



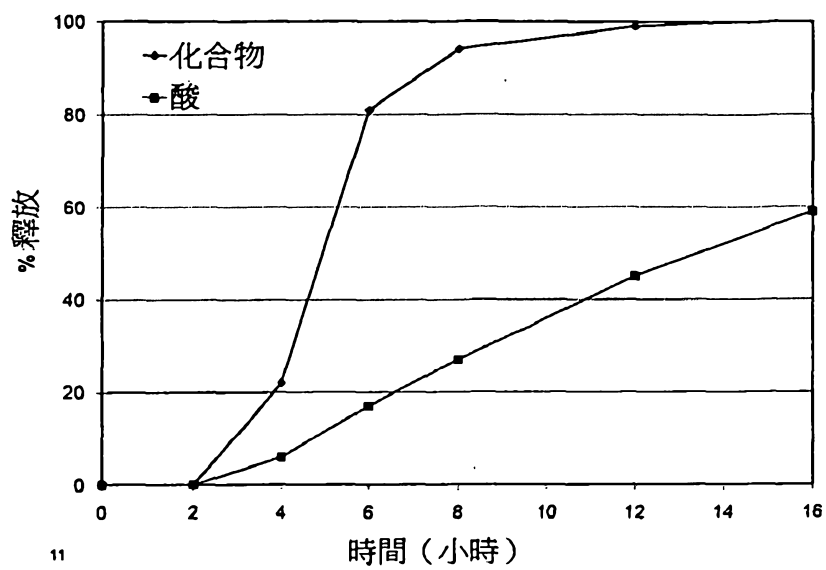


圖 2

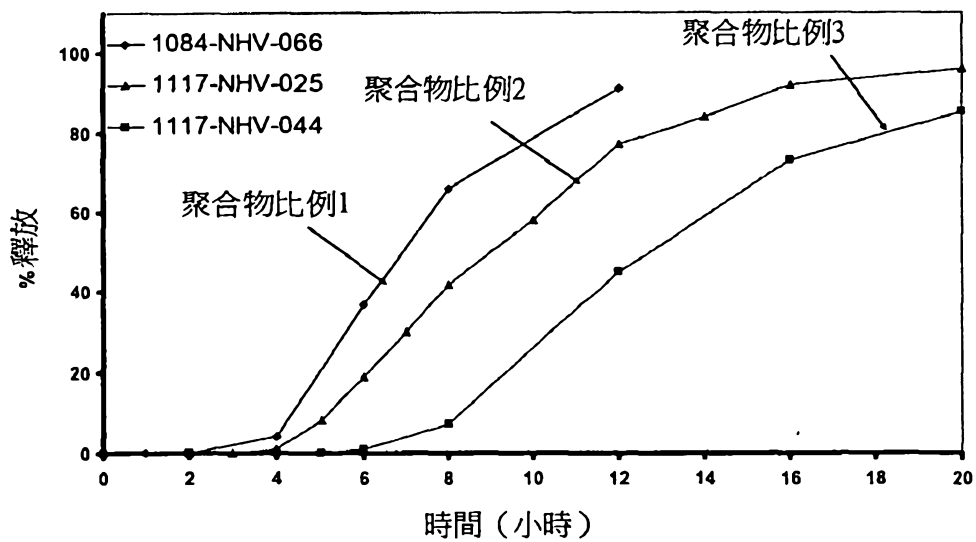
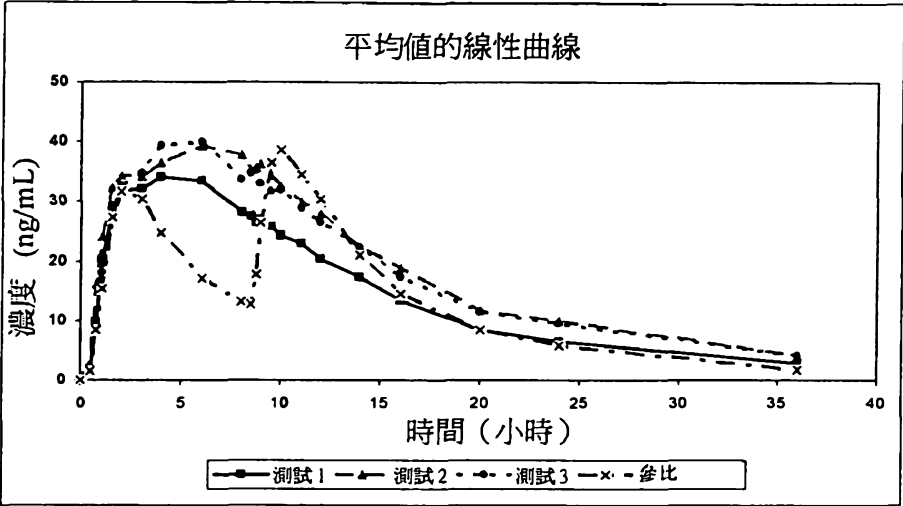


圖 3





T1 : PF391EA001 (8 mg IR + 12 mg TPR,  $T_{80}$ 為8小時)  
T2 : PF392EA001 (8 mg IR + 16 mg TPR,  $T_{80}$ 為8小時)  
T3 : PF379EA001 (8 mg IR + 16 mg TPR,  $T_{80}$ 為12小時)  
參比 : Zofran 8 mg (每日兩次, 8小時間隔)

圖 4

對於先導/樞紐PK供給的昂丹司瓊釋放曲線

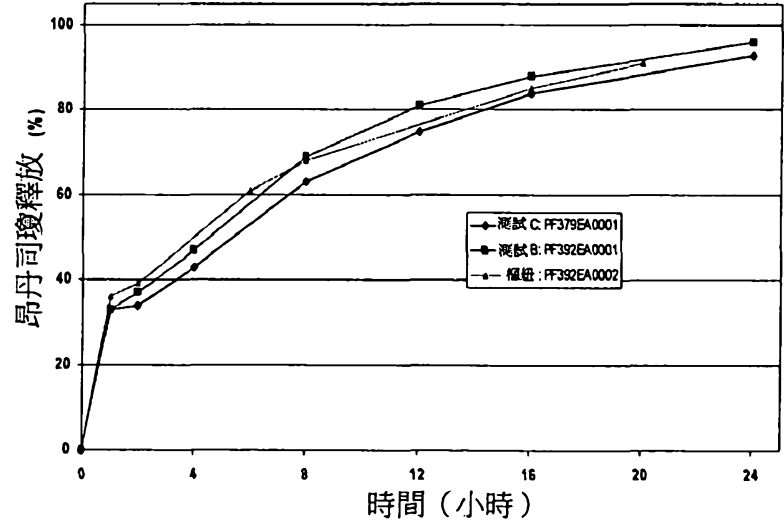


圖 5

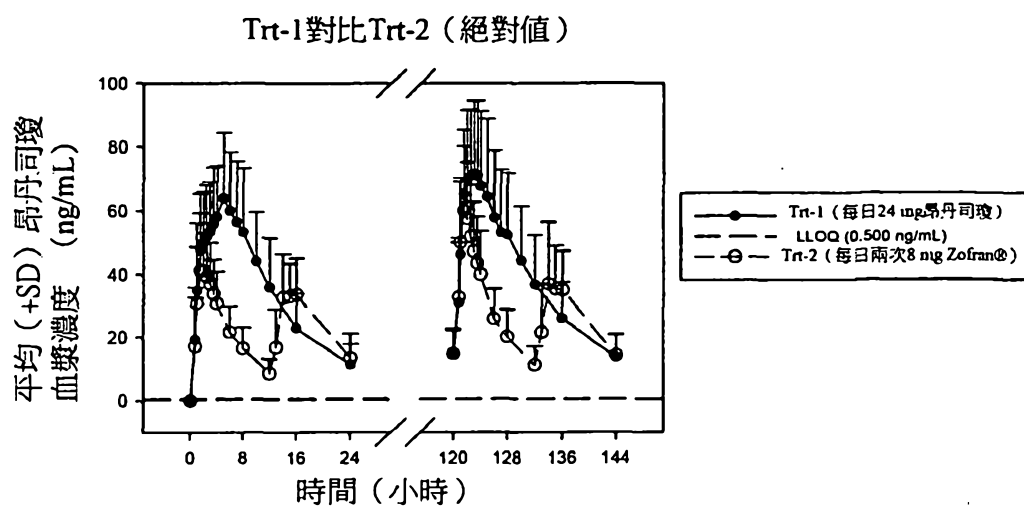


圖 6A

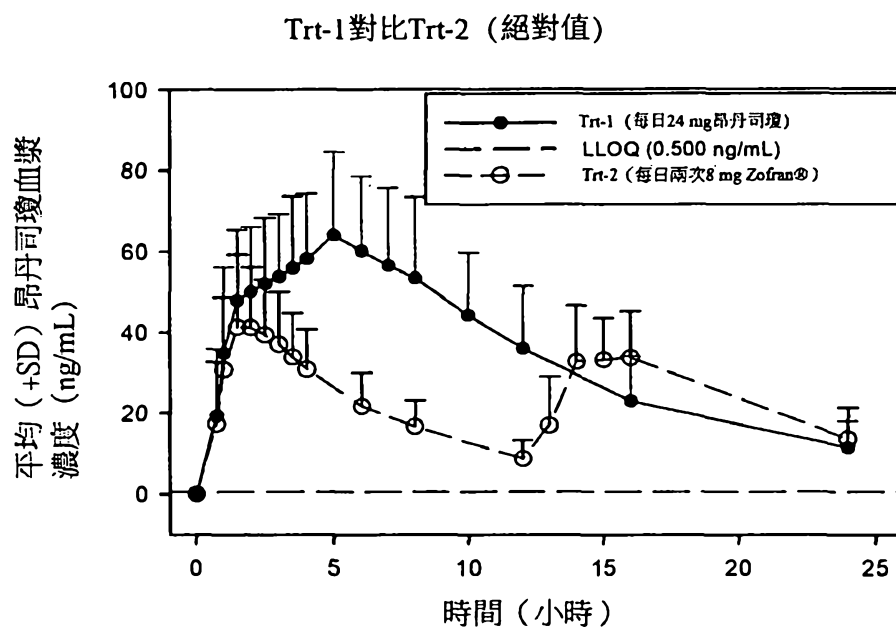


圖 6B

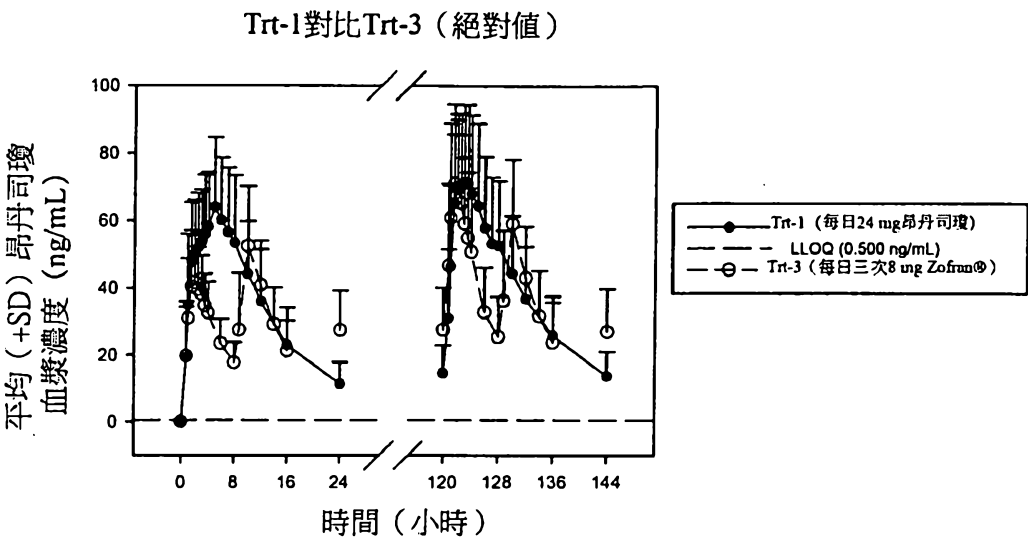


圖 7A

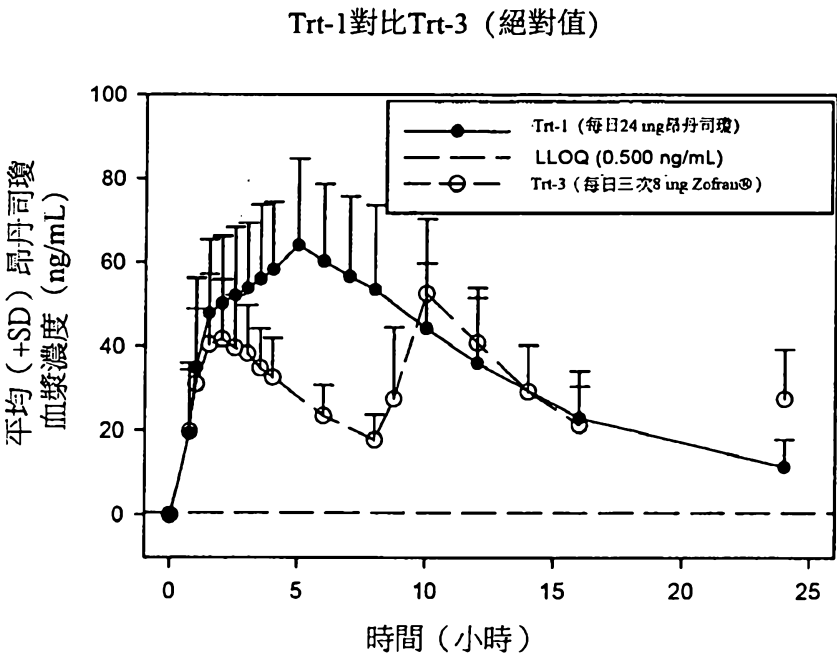


圖 7B

Trt-1 (第1天) 對比Trt-4 (第1天) (絕對值)

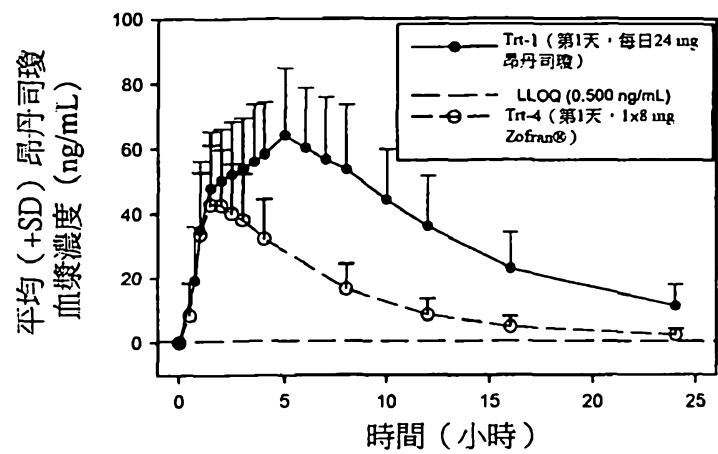


圖 8A

Trt-1 (第1天) 對比Trt-4 (第3天) (絕對值)

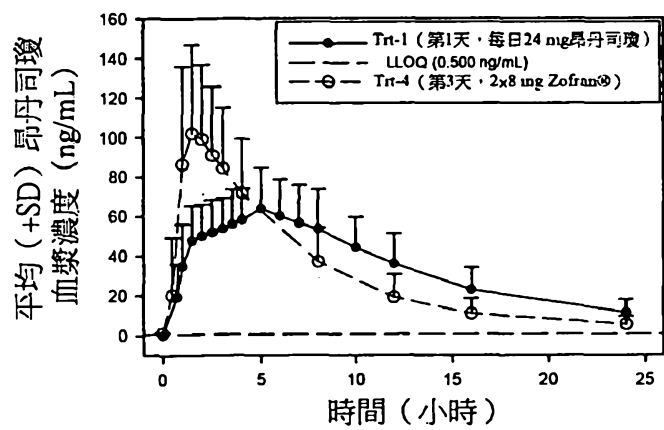


圖 8B

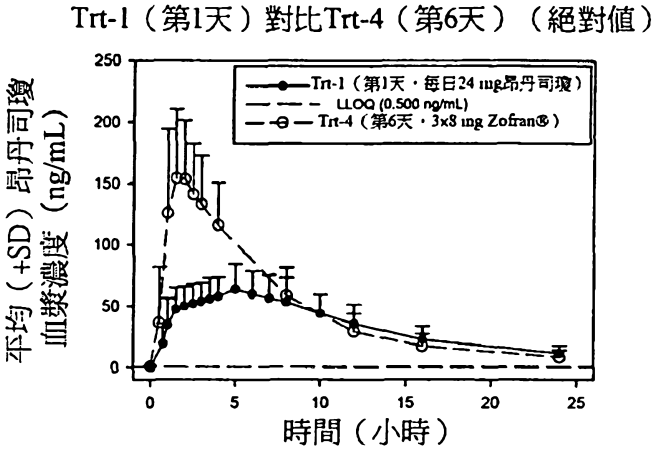


圖 8C

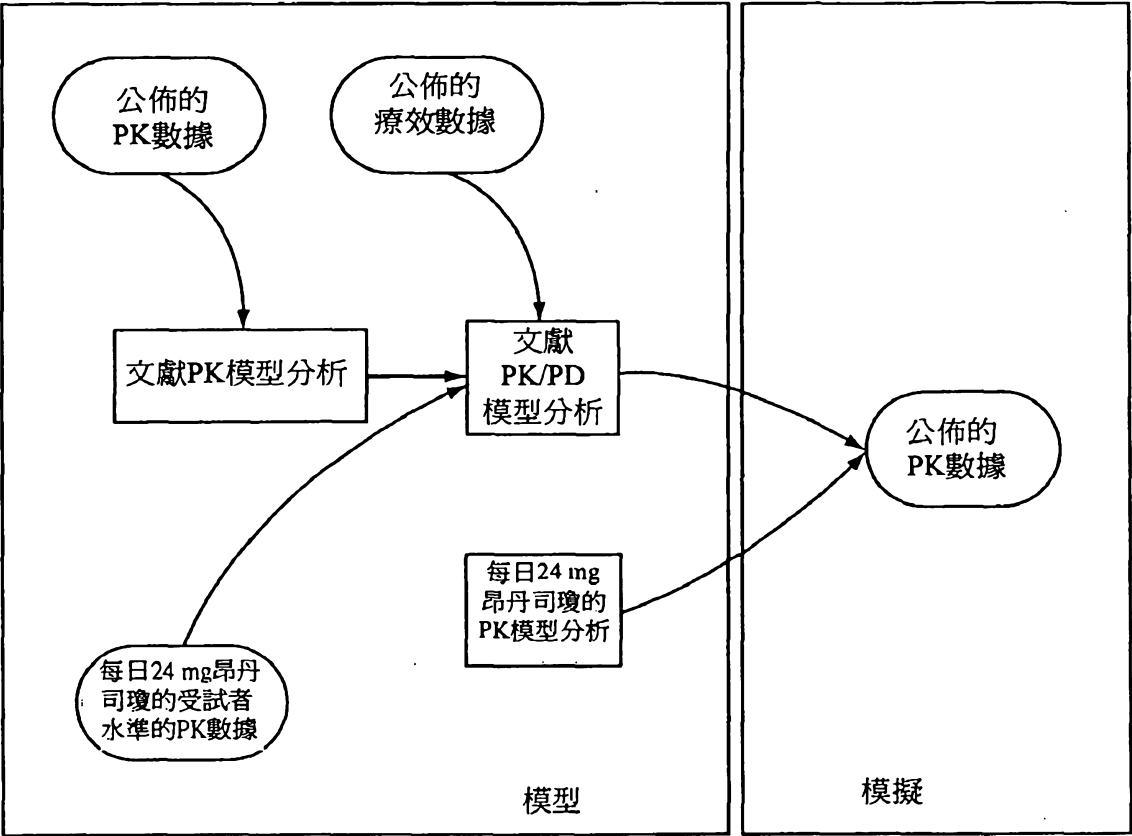


圖 9

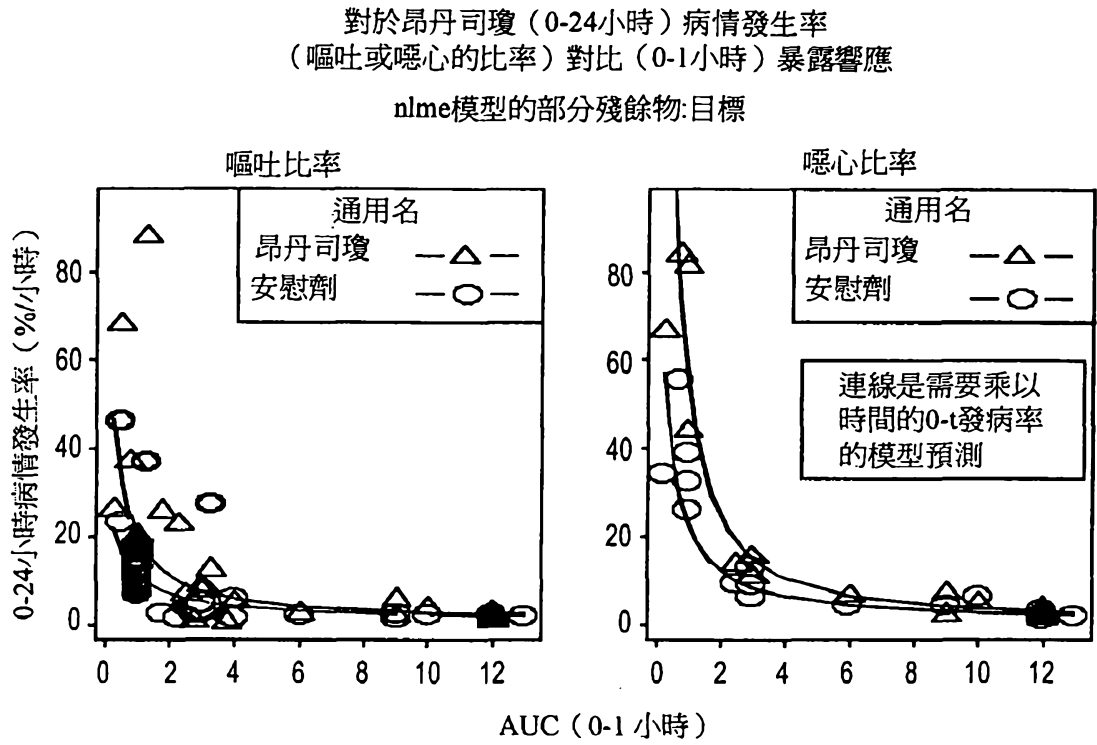


圖 10A

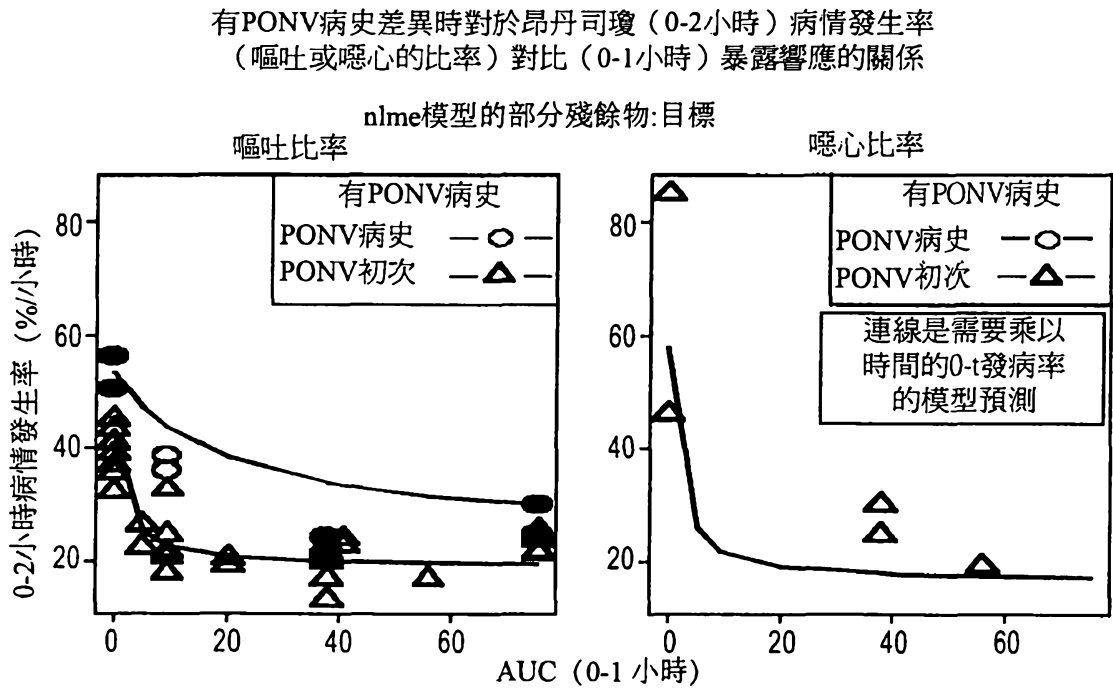


圖 10B

有PONV病史差異時對於昂丹司瓊（0-24小時）病情發生率  
（嘔吐或噁心的比率）對比（0-1小時）暴露響應的關係

nlme模型的部分殘餘物:目標

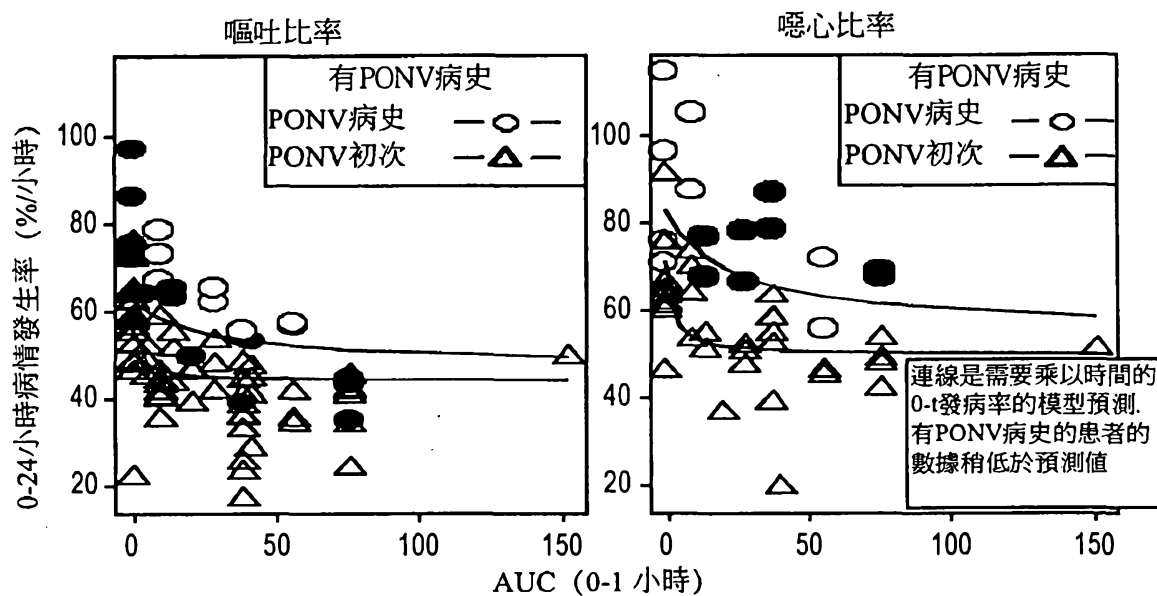


圖 10C



對於昂丹司瓊（0-2小時）或（0-24小時）病情發生率  
（嘔吐或噁心的比率）對比（0-1小時）暴露響應

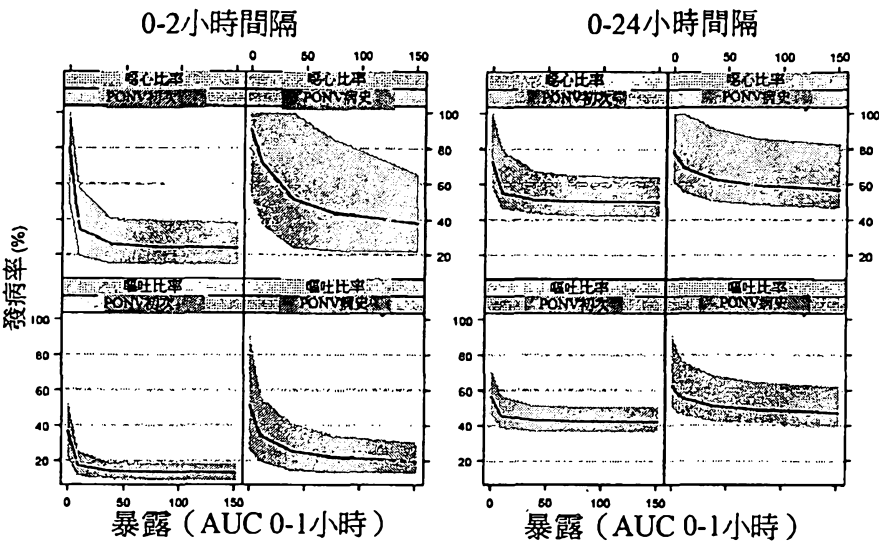


圖 11A

對於昂丹司瓊（0-2小時）或（0-24小時）暴露發病率  
（嘔吐或噁心的比率）對比（0-1小時）暴露響應

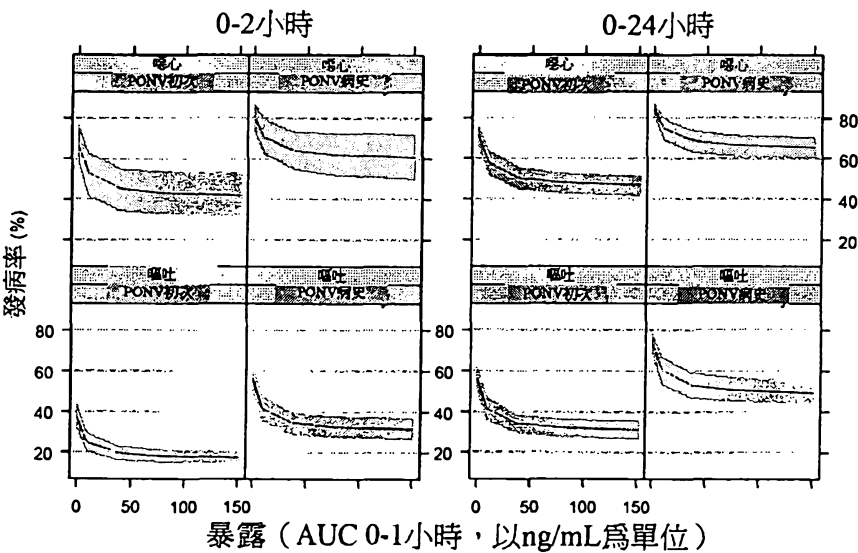


圖 11B

有PONV病史差異時對於昂丹司瓊（0-2小時）暴露發病率  
（嘔吐或噁心）對比（0-1小時）暴露響應

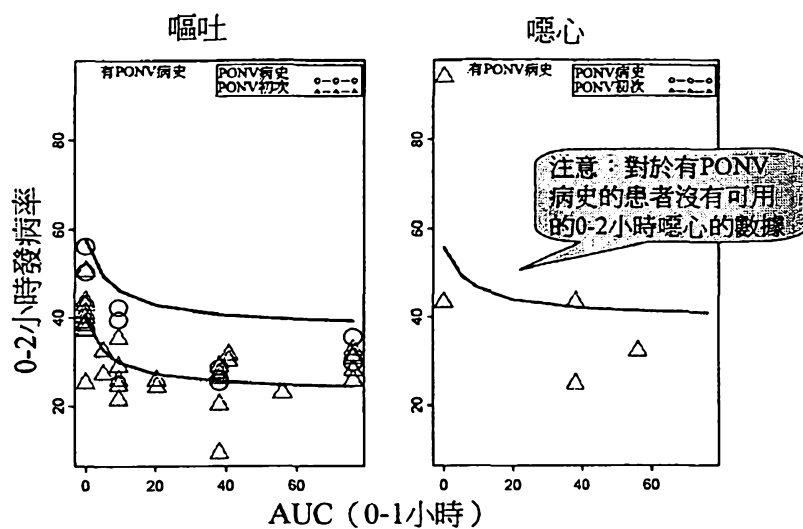


圖 12A

有PONV病史差異時對於昂丹司瓊（0-24小時）暴露發病率  
（嘔吐或噁心）對比（0-1小時）暴露響應

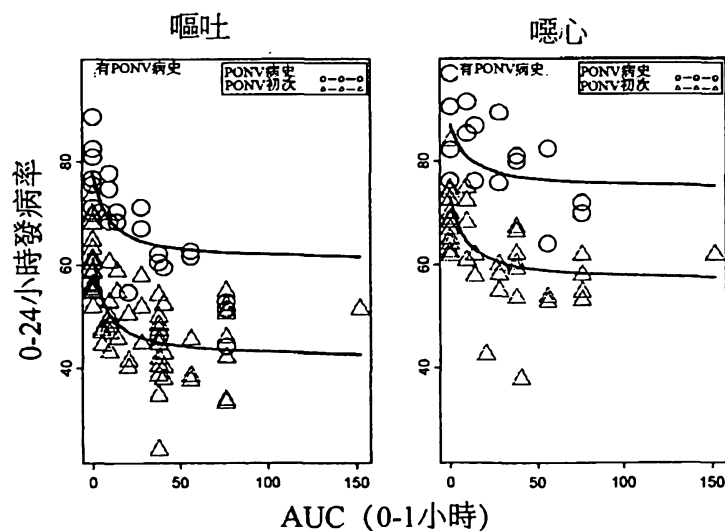


圖 12B

對於昂丹司瓊（0-2小時）或（0-24小時）平均發病率（嘔吐或噁心）對比（0-2小時）暴露響應

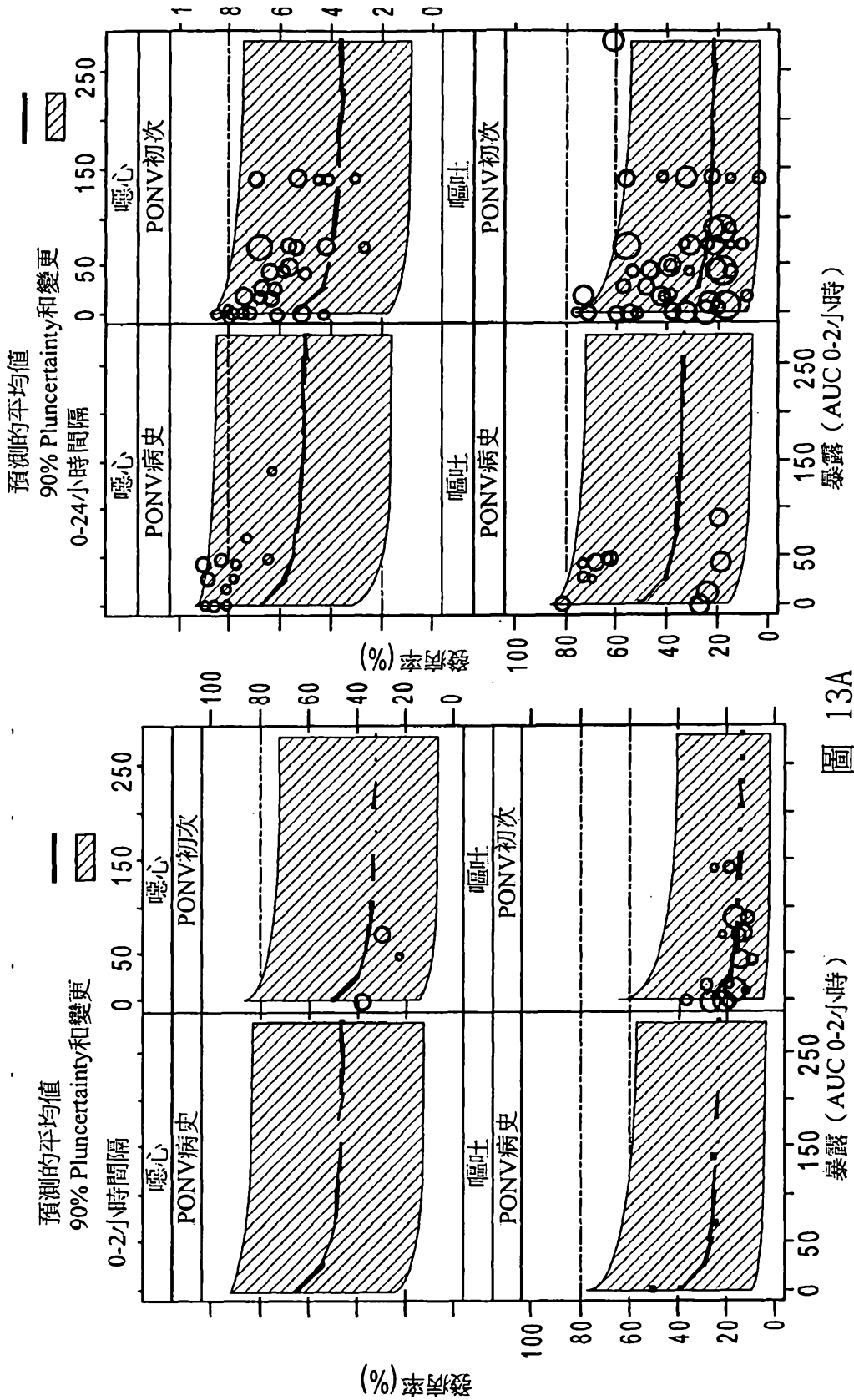
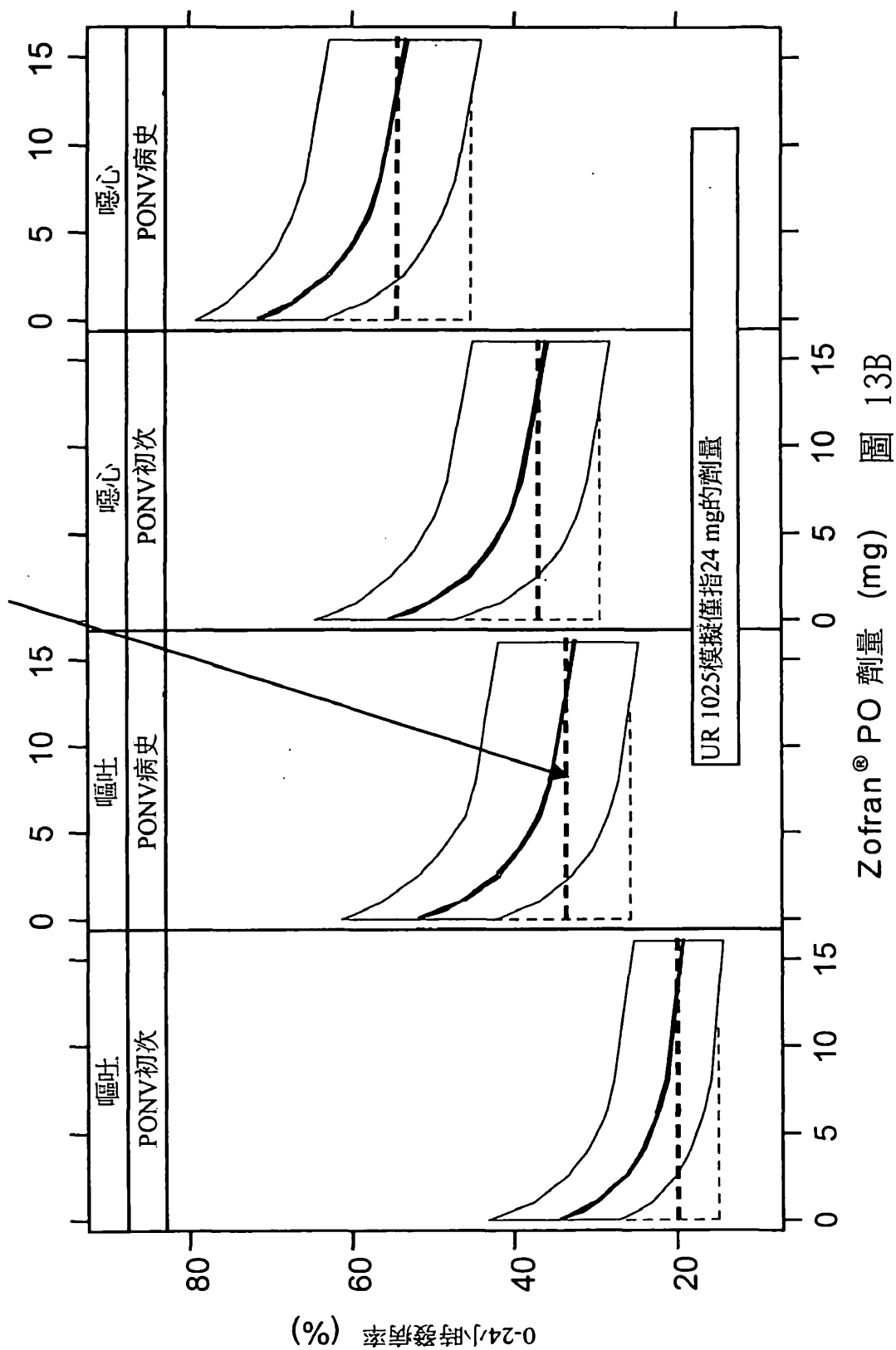


圖 13A

在90%預測區間下（有顏色的空白）預測的（0-24小時）平均發病率響應對比Zofran 8 mg（連線）



Zofran® PO 劑量 (mg) 圖 13B

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1A ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

|    |            |
|----|------------|
| 10 | SR-包被的內芯   |
| 12 | SR包衣、SR層   |
| 14 | 粘合劑、有機酸包衣層 |
| 16 | 惰性顆粒內芯     |

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)