



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201210593 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100120505

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/439 (2006.01)

C07D453/02 (2006.01)

A61P1/08 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/14

美國

61/382,709

2010/11/18

世界智慧財產權組織

PCT/IB2010/003106

(71)申請人：和欣保健 S A 有限公司 (瑞士) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)

瑞士

(72)發明人：特多 法比歐 TRENTO, FABIO (IT)；肯多瑞奇 瑟喬 CANTOREGGI, SERGIO (CH)；羅斯 喬志亞 ROSSI, GIORGIA (IT)；肯內拉 羅伯特 CANNELLA, ROBERTA (IT)；柏納迪歐 丹利 BONADEO, DANIELE (IT)；柏吉拉 瑞卡多 BRAGLIA, RICCARDO (CH)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：5 共 56 頁

(54)名稱

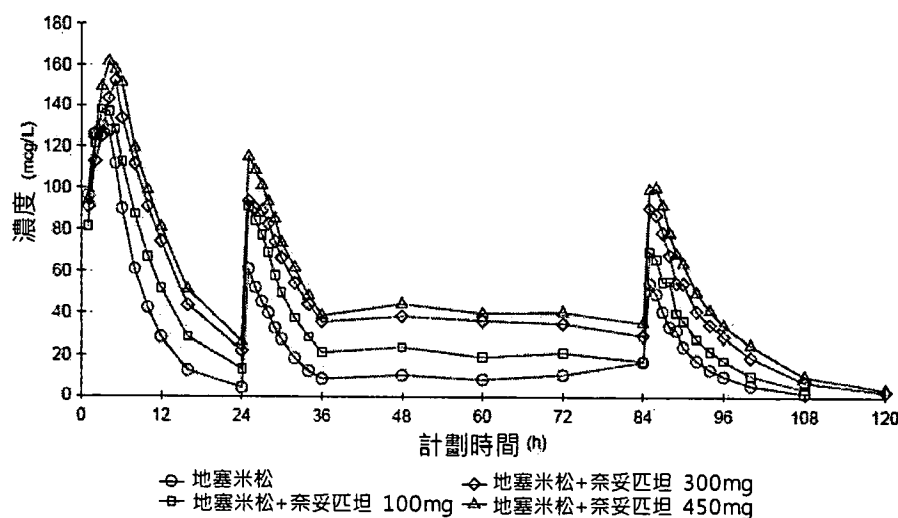
用於治療中樞誘發噁心及嘔吐之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CENTRALLY MEDIATED NAUSEA AND VOMITING

(57)摘要

本發明係提供用於治療或預防進行化學療法、放射療法或外科手術之患者之噁心及嘔吐的組成物及方法。

分析物=地塞米松





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201210593 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100120505

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/439 (2006.01)

C07D453/02 (2006.01)

A61P1/08 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/14

美國

61/382,709

2010/11/18

世界智慧財產權組織

PCT/IB2010/003106

(71)申請人：和欣保健 S A 有限公司 (瑞士) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)

瑞士

(72)發明人：特多 法比歐 TRENTO, FABIO (IT)；肯多瑞奇 瑟喬 CANTOREGGI, SERGIO (CH)；羅斯 喬志亞 ROSSI, GIORGIA (IT)；肯內拉 羅伯特 CANNELLA, ROBERTA (IT)；柏納迪歐 丹利 BONADEO, DANIELE (IT)；柏吉拉 瑞卡多 BRAGLIA, RICCARDO (CH)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：5 共 56 頁

(54)名稱

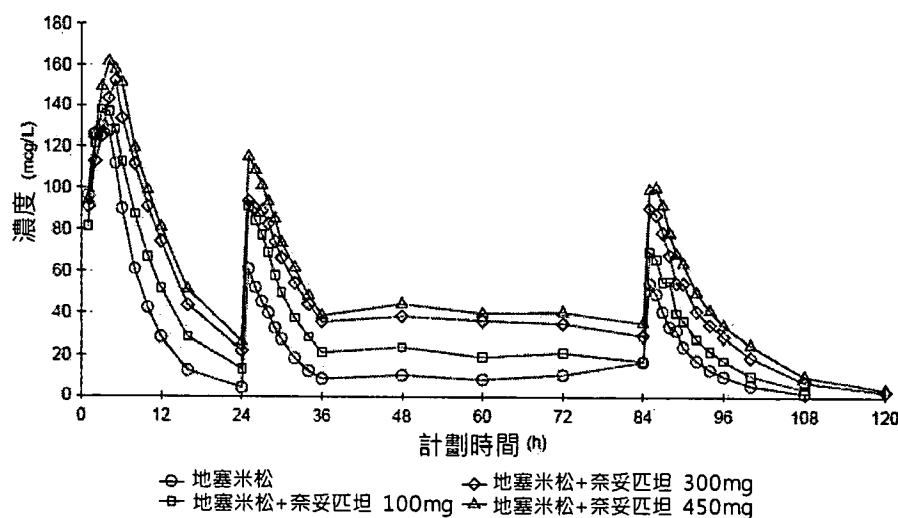
用於治療中樞誘發噁心及嘔吐之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CENTRALLY MEDIATED NAUSEA AND VOMITING

(57)摘要

本發明係提供用於治療或預防進行化學療法、放射療法或外科手術之患者之噁心及嘔吐的組成物及方法。

分析物=地塞米松



六、發明說明：

本申請主張於 2009 年 11 月 18 日提交之美國臨時申請案第 61/262,470 號以及於 2010 年 9 月 4 日提交之美國臨時申請案第 61/382,709 號之優先權。申請案第 61/262,470 號以及第 61/382,709 號係藉由引用以其整體併入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於中樞作用 NK₁ 拮抗劑以治療噁心及嘔吐，特別是藉由高度致嘔吐性化療誘發之噁心及嘔吐的用途；以及治療連續多日之此等噁心及嘔吐的用途。本發明亦關於帕洛諾司瓊(palonosetron)與奈妥匹坦(netupitant)之合併口服劑型。

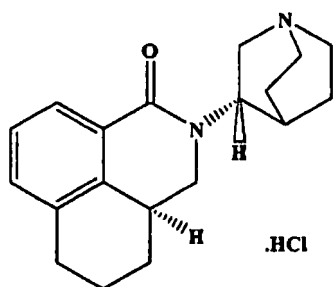
【先前技術】

1990 年代早期，隨著 5-HT₃ 拮抗劑之發展，醫療機構中出現新穎之策略以更佳地控制由各種醫療過程造成之噁心及嘔吐，係包括化療造成之噁心及嘔吐(CINV)、術後噁心及嘔吐(PONV)及放射療法造成之噁心及嘔吐(RINV)。當加入類固醇如地塞米松中時，對於正在進行致嘔吐性醫療過程之患者，若干 5-HT₃ 拮抗劑業經顯示顯著提升其生活水準。5-HT₃ 拮抗劑之實例係包括葛蘭素史克公司(GlaxosmithKline)販售的昂丹司瓊(ondansetron)以及海爾森保健公司(Helsinn Healthcare)研發的帕洛諾司瓊。

最近出現的鹽酸帕洛諾司瓊用以作為高效抗噁心劑及抗嘔吐劑。請參照來自海爾森保健公司第 W0

2004/045615 號及第 WO 2004/073714 號之 PCT 公開案。鹽酸帕洛諾司瓊作為無菌注射液係根據 ALOXI[®] 品牌於美國販售，包裝為含有 0.075 或 0.25 毫克(mg)之鹽酸帕洛諾司瓊的無菌單元劑量瓶。鹽酸帕洛諾司瓊亦作為含有 0.5 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊的口服投予之軟凝膠劑型販售。

鹽酸帕洛諾司瓊之正式名稱為鹽酸(3aS)-2-[(S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氫-1-側氧基-1*H*-苯并[*de*]異喹啉(CAS 編號 119904-90-4);其實驗式為 $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$ ，且其分子量為 332.87，該化合物係藉由下述化學結構表示：



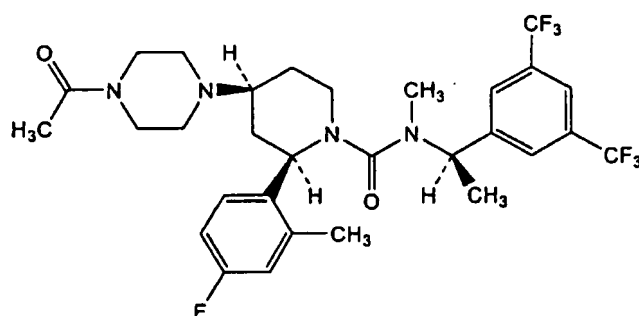
合成帕洛諾司瓊之方法係於美國專利第 5,202,333 號及第 5,510,486 號中揭示。醫藥上可接受之劑型來自海爾森保健公司第 WO 2004/067005 號及第 WO 2008/049552 號之 PCT 公開案中揭示。

近來，NK₁拮抗劑也已經作為對抗來自致嘔吐性醫療過程之噁心及嘔吐的工具出現。最近，食品藥物管理局(FDA)批准了阿瑞匹坦(aprepitant)與其他抗嘔吐劑之組合用以預防來自中度及高度致嘔吐性化療之噁心及嘔吐的用途。然而，很快發現，阿瑞匹坦之效果主要限於嘔吐(對噁心無效)，且阿瑞匹坦對急性期之 CINV 並不提供很大成效。當

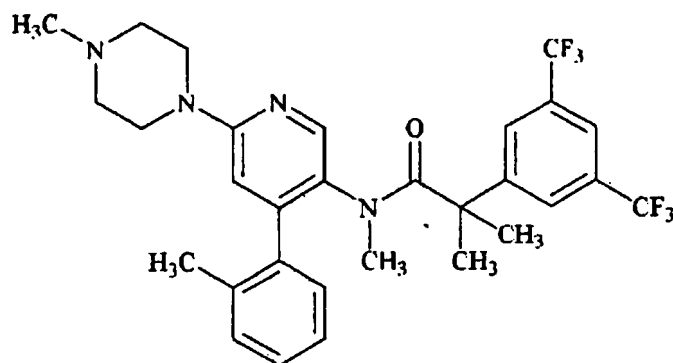
測試阿瑞匹坦對抗人類噁心時，與單獨使用 5-HT₃ 拮抗劑相比，對於中度或高度致嘔吐性化療後的噁心，阿瑞匹坦不能誘發其發生率及嚴重性的顯著下降。請參照 FDA 批准之 Emend[®] 品牌。因此，雖然 FDA 批准阿瑞匹坦用於預防人類之噁心及嘔吐，這一批示具有某種程度之誤導，蓋因於所施行之阿瑞匹坦於臨床試驗中，阿瑞匹坦對於噁心之降低程度並不比其他抗嘔吐性制範之成份所控制之噁心的降低程度更高。此外，格倫伯格等人於《互助癌癥護理》(SUPPORT CANCER CARE) 2009 年第 17 卷第 589 至 594 頁之報導，來自阿瑞匹坦與帕洛諾司瓊之聯合治療的結果與其所希冀者相差甚遠。

默克公司(Merck Co.)以 EMEND[®] 之名於美國販售阿瑞匹坦。產品被批准以膠囊劑型面世，並販售用於與其他抗嘔吐劑如昂丹司瓊及減吐靈(metoclopramide)共同用於預防 CINV (急性期及延遲期)。該產品具有 9 至 13 小時之終末半衰期。儘管阿瑞匹坦業經顯示某些抗噁心之效果，其效果並不一致。卡索匹坦(casopitant)是為另一種業經測試用以抗人類之噁心及嘔吐的 NK₁ 拮抗劑。卡索匹坦之臨床研究由 Ruhlmanne 等人於《治療與臨床風險管理》(Therapeutics and Clinical Risk Management) 2009 年第 5 期第 375 頁至第 384 頁中探討，並由 Pellegatti 等人於《藥物代謝及體內分佈》(Drug Metabolism and Dispositon) 2009 年第 37 卷第 8 期第 1635 頁至第 1645 頁中探討。如 Ruhlmanne 等人於《治療與臨床風險管理》

2009 年第 5 期第 375 頁至第 384 頁中所報導者，當施用卡索匹坦以回應中度致嘔吐性化療投予時，抗噁心的卡索匹坦並無法達到令人滿意的顯著效果，甚至誘發噁心副作用。卡索匹坦具有式(2R, 4S)-4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-N-[(1R)-1-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]乙基]-2-(4-氟-2-甲基苯基)-N-甲基哌啶-1-甲醯胺，並具有下述化學結構：



奈妥匹坦(netupitant)是為海爾森保健公司研發之另一選擇性 NK₁ 受體拮抗劑，具有實驗式 2-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-N, 2-二甲基-N-[4-(2-甲基苯基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基]丙醯胺，或 N, α , α -三甲基-N-[4-(2-甲基苯基)-6-(4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基]-3, 5-雙(三氟甲基)-苯乙醯胺，且具有下述化學結構：



合成及配製奈妥匹坦及其前藥之方法係於霍夫曼-羅氏公司(Hoffmann-La Roche)之美國專利第 6, 297, 375 號、

第 6, 719, 996 號及第 6, 593, 472 號中揭示。

其他代表性 NK₁ 拮抗劑係包括 ZD4974(阿斯利康公司(AstraZeneca)研發)，CGP49823(汽巴-嘉基公司(Ciba-Geigy)研發)，拉奈匹坦(Lanepitant)及 LY686017(禮來公司(Eli Lilly)研發)，FK888(藤澤公司(Fujisawa)研發)，沃夫匹坦(Vofopitant)、維替匹坦(Vestipitant)及奧維匹坦(Orvepitant)(葛蘭素史克公司研發)，貝非匹坦(Befetupitant)(霍夫曼-羅氏公司研發)，R116031(楊森公司(Janssen)研發)，L-733060 及 L-736281(默克公司研發)，TKA731、NKP608 及 DNK333(諾華公司(Novartis)研發)，CP-96345、CP-99994、CP-122721、CJ-17493、CJ-11974 及 CJ-11972(輝瑞公司(Pfizer)研發)、RP67580 及達匹坦(Dapitant)(羅納樂安公司(Rhone-Poulenc Rorer)研發)，諾匹坦鉅(Nolpitantium)及 SSR240600(賽諾菲-安萬特公司(Sanofi-Aventis)研發)，SCH388714 及羅拉匹坦(Rolapitant)(先靈葆雅公司(Schering-Plough)研發)，TAK637(武田公司(Takeda)研發)，HSP117(久光公司(Hisamitsu)研發)，KRP103(杏林製藥(Kyorin Pharm)研發)及 SLV317(蘇威公司(Solvay)研發)。上揭 NK₁ 拮抗劑之化學結構係顯示如下，彼等化合物以及其他 NK₁ 拮抗劑係探討於黃(Huang)等人於《治療術專利專家評論》(Expert Opin. Ther. Patents) 2010 年第 20 卷第 8 期第 1019 頁至第 1045 頁中。

美國專利第 6, 297, 375 號之先前技術建議，NK₁ 拮抗

劑是有幫助的對於治療多種狀況，其中，物質 P (NK1 受體之天然配位子)為活性者。此等狀況係包括抑鬱、疼痛(尤其是炎癥，如偏頭痛、類風溼性關節炎、氣喘及炎性腸病導致之疼痛)、中樞神經系統(CNS)不適如帕金森癥及阿茲海默癥、頭痛、焦慮、多發性硬化症、嗎啡戒斷癥狀、心血管病變、浮腫、慢性炎癥如類風濕性關節炎、氣喘/支氣管高反應性(bronchial hyperreactivity)及其他呼吸道疾病係包括過敏性鼻炎、腸管之炎癥係包括潰瘍性結腸炎及克隆氏病、眼損傷及眼部炎癥。該先前技術甚至提及動暈症及嘔吐，但沒有特別地提及噁心。

藉此，該技藝需要對於噁心及嘔吐，特別是化療、放射療法及外科手術造成之噁心及嘔吐更有效的治療。此外，由於藉由此等致嘔吐性事件誘發之噁心及嘔吐的發生期延長，需要於延長期間內治療此噁心及嘔吐。再者，需要研發劑型以降低藥物與藥物間的相互作用、提升安定性、以及增強該組合劑型之每種成份的效果。

[發明目標]

藉此，本發明之一目標為提供使用 NK1 拮抗劑，特別是奈妥匹坦，用以治療或預防噁心及嘔吐的新方法。

本發明之另一目標為提供治療正在進行化療、放射療法或外科手術之患者之噁心及嘔吐的方法。

本發明之又一目標為增加現有之使用類固醇及 5-HT₃ 拮抗劑對 CINV、RINV 或 PONV 的治療，並藉此提供尤其於急性及延遲期內對抗噁心及嘔吐兩者之額外保護。

本發明之另一目標為提供奈妥匹坦與 5-HT₃ 拮抗劑之單一合劑，以及使用該單劑無需進一步加劑量於治療急性及延遲期之 CINV、RINV 或 PONV 的噁心及嘔吐。

另一目標為提供於致嘔吐性及高度致嘔吐性化療 (MEC 及 HEC) 之後急性及延遲期治療噁心、嘔吐及其他來自此等治療，特別是 HEC 之非所欲效果的新穎方法。

另一目標為提供新穎劑型，用於治療或預防噁心及嘔吐之過程中，降低包含奈妥匹坦及/或 5-HT₃ 拮抗劑及/或地塞米松(dexamethasone)之合用劑型之每種成份之藥物與藥物間相互反應、改善該等成份之安定性、提升該等成份之生物可利用性並增強該等成份之療效。

【發明內容】

進行大量奈妥匹坦之臨床效果測試之後，非預期地發現奈妥匹坦具有對抗噁心之活性，且奈妥匹坦之單劑能於連續五天內治療回應高度及中度致嘔吐性化療的噁心及嘔吐。研究發現，非常出乎意料，奈妥匹坦顯示與腦中 NK₁ 受體獨特的結合習慣。特別地，奈妥匹坦以長期方式結合紋狀體中的 NK₁ 受體，甚至於投予之後 96 小時，少於 20 或 30%之奈妥匹坦自紋狀體 NK₁ 受體中釋放。這與阿瑞匹坦形成鮮明對比，後者與受體之結合隨時間急劇下降，且如果需要於整個延遲期內進行嘔吐控制，則必須重複用藥；而且阿瑞匹坦沒有顯示出抗噁心的重要效果。

這些發現業經導致研發獨特的用劑制範，以於誘發嘔吐之時間之後的第一天，以及此誘發之後的第二天、第三

天、第四天及第五天治療噁心。因此，於一具體實施形態中，本發明係提供於連續五天內治療需要此治療之患者之噁心及嘔吐的方法，該方法係包括對該患者投予奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，其量係有效以治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐，且有效以進入系統循環，跨越血腦屏障，並於投予之後 72 小時佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 70%。

於另一具體實施形態中，將組合奈妥匹坦與其他抗嘔吐劑的方式係包括 5-HT₃ 拮抗劑如帕洛諾司瓊以及皮質類固醇如地塞米松以達到甚至更高之抗噁心的效果。已經發現，如 Grunberg 等人於 Support Cancer Care(2009) 17: 589-594 中所報導，帕洛諾司瓊與奈妥匹坦之組合較之於其與阿瑞匹坦之組合更有效。此外，與進行單劑投予之帕洛諾司瓊相反，當帕洛諾司瓊與奈妥匹坦合用時，帕洛諾司瓊顯示改善之藥代動力學分佈(如，更佳之生物可利用性)。基於這些發現，業經發展組合奈妥匹坦或其他 NK_1 拮抗劑與帕洛諾司瓊之固體口服劑型，用於治療急性及延遲期嘔吐。

也已經發現，奈妥匹坦可增強地塞米松之效果，因而當以低於治愈劑量(亦即，若以該劑量單獨投予，地塞米松則無效)投予時，地塞米松有效。因此，於另一具體實施形態中，本發明係提供於連續五天內治療需要此治療之患者之噁心及嘔吐的聯合療法，主要由下述組成：

第一天，奈妥匹坦：於第一天對該患者投予治療有效

量之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，其量係對於急性及延遲期的噁心及嘔吐係治愈有效，且有效以進入系統循環，跨越血腦屏障，並於投予之後 72 小時佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 70%；

第一天，帕洛諾司瓊：於第一天對該患者投予治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑（較佳係帕洛諾司瓊）或其醫藥上可接受之鹽，該量係有效以治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐；

第一天，地塞米松：於第一天對該患者投予地塞米松之第一劑，地塞米松於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦及帕洛諾司瓊聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，該第一劑係包含最小有效劑量之 50 至 70%；以及

第二至五天，地塞米松：當該患者正在進行高度致嘔吐性化療時，於第二天、第三天及第四天對該患者投予地塞米松之第二劑，地塞米松於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當於第二天、第三天及第四天單獨投予時，該第二劑係包含最小有效劑量之 40 至 60%。

由於其獨特設計及配製，該等劑型非常地通用及安定。藉由分離之劑型配製該 NK_1 拮抗劑與帕洛諾司瓊並將該等劑型併入一個膠囊中來達到其通用性及安定性。因此，舉例而言，以約 0.5 mg 之劑量可將帕洛諾司瓊配製於小凝膠帽中，並以約 100 至 150 mg 之劑量可將奈妥匹坦或其

他 NK₁ 拮抗劑配製成片。隨後，基於該產品之治療目的，可將一個或多個帕洛諾司瓊凝膠帽及一個或多個奈妥匹坦（或其他 NK₁ 拮抗劑）片填入膠囊中。因為帕洛諾司瓊及 NK₁ 拮抗劑處於分離之劑量單元中，可不顧及其他成份之安定性而配製他們，且不劣化為副產物，如帕洛諾司瓊之一種劣化副產物 (3S)-3-[(3aS)-1-側氧基-2,3,3a,4,5,6-六氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-2-基]-1-氮陽離子雙環[2.2.2]辛-1-酸酯。因此，當前存在之劑型能提供優勢，例如降低藥物與藥物間之相互反應、改善安定性以及增強該等劑型中每種成份於治療或預防嘔吐中的效果。

因此，於一具體實施形態中，本發明係提供包含帕洛諾司瓊與 NK₁ 拮抗劑（較佳係奈妥匹坦）或其醫藥上可接受之鹽或前藥的口服投予劑型。

於另一具體實施形態中，本發明係提供包含下列之口服投予膠囊劑型：(a) 外殼；(b) 一種或多種封裝於該外殼內之片劑，每種片劑係包含 NK₁ 拮抗劑（較佳係奈妥匹坦）或其醫藥上可接受之鹽或前藥以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑；以及(c) 一個或多個封裝於該外殼內之軟凝膠膠囊，每個軟凝膠膠囊係包含該帕洛諾司瓊或其醫藥上可接受之酯或前藥以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑；其中，該劑型包含其量不超過 3wt.% 之 (3S)-3-[(3aS)-1-側氧基-2,3,3a,4,5,6-六氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-2-基]-1-氮陽離子雙環[2.2.2]辛-1-酸酯。

於再一具體實施形態中，本發明係提供藉由較佳於誘

發嘔吐之事件發生之前的短時間內，對有此需要之患者投予本發明之劑型，從而治療急性及延遲發生之嘔吐的方法。

本發明之另外的具體實施形態及優勢，一部份將於下文之說明書中詳述之，一部份可自該說明書明顯可知或可藉由本發明之實踐而習得。可藉由後附之申請專利範圍特別指出之元件及組合達成並獲得本發明之具體實施形態及優勢。應可理解，前述一般說明書及後述詳細說明書兩者皆為例示性說明，且僅作例示性說明用，而非如申請專利範圍般限制本發明。

【實施方式】

藉由參考下述之定義及本發明之較佳具體實施形態及其中所包括之非限制性實施例的詳細說明，可更容易地理解本發明。

[術語之定義及使用]

當於本文中使用的非指定之數量時，應理解為包括複數形式。因此，舉例而言，提及“醫藥學載劑”係包括兩種或多種此等載劑之混合物，以此類推。本文中所使用之單詞“或”或類似者係意指特定列述者之任意一個成員，也包括該列述者之成員的任意組合。

當於本文中使用时，術語“約”或“大約”將彌補用以允許用於醫藥工業中及固有醫藥產品的變異性，例如由於製造之變化以及時間誘發之產品劣化所導致的強度及生物可利用性。若語境需要，於醫藥學實踐中將允許產品被評估以被認為是醫藥學等價或生物等價或兩者之任意改

變，該術語允許此等改變至所主張專利範圍之產品的引述強度。

貫穿本說明書之說明及申請專利範圍，詞語“包含”及其同義詞如“含有”等係意指“包括，但不限於”，且非欲以排除諸如其他添加劑、成份、整數或步驟。

如本文所使用者，術語“醫藥上可接受”係意指有用於製備醫藥組成物者，其通常系安全、無毒且既非生物學非所欲者亦非其他非所欲者，且包括獸藥用途以及人類醫藥學用途可接受者。此外，術語“醫藥上可接受之鹽”係指出來自醫藥上可接受之非毒性酸製備之待投予之化合物。適當之無機酸之實例係為鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸及磷酸。適當之有機酸可係選自脂族酸、芳族酸、羧酸及磺酸類有機酸，其實例係為甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、樟腦磺酸、檸檬酸、富馬酸、葡糖酸、羥基乙磺酸、乳酸、蘋果酸、黏液酸、酒石酸、對甲苯磺酸、乙醇酸、葡萄糖醛酸、馬來酸、糠酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺苯甲酸、柳酸、苯基乙酸、苦杏仁酸、撲酸(雙羥萘酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、泛酸、苯磺酸(besylate)、硬脂酸、磺胺酸、海藻酸、半乳糖醛酸等。

帕洛諾司瓊之醫藥上可接受之鹽係包括鹽酸帕洛諾司瓊。奈妥匹坦之醫藥上可接受之前藥包括彼等於美國專利第 6,593,472 號、第 6,747,026 號及第 6,806,370 號中揭示者，係包括奈妥匹坦之 N-氧化物。此等公開之內容係藉由引用併入本文。當分子於本文中指的是其鹼形式或鹽

形式時，應可理解，其亦涵蓋該分子之其他醫藥上可接受之形式。

如本文所使用者，“治療有效量”係指的是足以引發所欲之生物回應的量。該治療有效量或劑量將取決於患者之年齡、性別及體重，以及該患者之當前醫療狀況。熟練之專業人士將能依據這些因素及除了本揭示之外其他因素以確定適當之劑量。

當用於治療藉由高度致嘔吐性化療誘發之 CINV 時，地塞米松之最小有效劑量業經證明為於第一天口服或注射投予 20 mg，以及於第二天、第三天及第四天口服或注射投予 16 mg。喬丹(Jordan)等人於《THE ONCOLOGIST》，2007 年 9 月第 12 卷第 9 期第 1143 頁至第 1150 頁。當用於治療藉由中度致嘔吐性化療誘發之 CINV 時，地塞米松之最小有效劑量業經證明為於第一天口服或注射投予 20 mg，以及於第二天、第三天及第四天口服或注射投予 0 mg。

當術語“治療”用於本文中時，其係指的是對患者進行以治愈、緩解、安定化或預防疾病、病理狀態或不適為目標的醫療管理。這一術語係包括積極治療，亦即，具體針對疾病、病理狀態或不適之改善的治療；也包括病因治療，亦即，針對相關疾病、病理狀態或不適之肇因之移除的治療。此外，這一術語包括姑息性治療，亦即，設計用以減輕癥狀而非治愈該疾病、病理狀態或不適的治療；預防性治療，亦即，針對最小化或部份地或完全地抑制相關疾病、病理狀態或不適之發展的治療；以及支持性治療，

亦即，用以彌補另一針對相關疾病、病理狀態或不適之改善之具體療法的治療。

如本文所使用者，術語“顯著地”係指的是統計學顯著之水準。該統計學顯著之水準可為，舉例而言，至少 $p < 0.05$ 、至少 $p < 0.01$ 、至少 $p < 0.005$ 、或至少 $p < 0.001$ 。除了具體指出者，該統計學顯著之水準為 $p < 0.05$ 。當於本文中所表達或證實可測結果或效果時，應理解，該結果或效果係基於其相對於基線之銅接線顯著性評估之。類似的方式，當於本文中揭示一治療時，應可理解，該治療顯示統計學顯著程度之效率。

5-HT₃拮抗劑包括各種司瓊(setrons)如，舉例而言，帕洛諾司瓊、昂丹司瓊、多拉司瓊(dolasetron)、托比司瓊(tropisetron)及格拉司瓊(granisetron)，及其醫藥上可接受之鹽類。較佳之 5-HT₃拮抗劑是為帕洛諾司瓊，尤其是其鹽酸鹽。

“高度致嘔吐性化療”係指的是具有高程度之致嘔吐性潛力的化療，且包括基於卡氣芥(carmustine)、順氯氈鉑(cisplatin)、環磷醯胺 ≥ 1500 mg/平方公尺(m²)、氮烯唑胺(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、氮芥(mechlorethamine)及鏈佐黴素之化療。

“中度致嘔吐性化療”係指的是具有中等程度之致嘔吐性潛力的化療，且包括基於卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺 < 1500 mg/m²、阿糖胞苷(cytarabine) > 1 mg/m²、正定黴素(daunorubicin)、鏈黴素(doxorubicin)、表柔比

星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)及奧沙利鉑(oxaliplatin)之化療。

急性嘔吐係指的是誘發嘔吐之事件之後第一個 24 小時期間的嘔吐。延遲期嘔吐係指的是誘發嘔吐之事件之後第二個、第三個、第四個及第五個 24 小時期間的嘔吐。當收到治療係於延遲期內有效，應可理解為意指該治療之有效性於整個延遲期內具有統計學顯著性，而無論該治療於該延遲期之任意特定之 24 小時期間內有效。亦應理解，該方法可基於其再該延遲期之任意一個 24 小時期間中的有效性定義之。因此，除了具體指出者，亦可實施如本文中所示之任意治療該延遲期之噁心及/或嘔吐的方法或其組合，以於誘發嘔吐之事件之後的第二個、第三個、第四個或第五個 24 小時期間內治療噁心及/或嘔吐。

當藉由指定範圍之上限與分開之該範圍之下限而得出該範圍時，應理解，可藉由該下限變量之任意一個與該上限變量之任意一個以數學上可能之方式選擇性地合併所定義的範圍。

治療方法

如上所述，本發明之前提係為若干獨特之發現，並提供下列可根據本發明予以實施之獨立方法，係包括：

於第一主要具體實施形態中，本發明係提供於連續五天之期間內治療有需要治療噁心及嘔吐之患者的方法，係包含對該患者投予之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，其

量係治療上有效以治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐，且該藥劑係進入系統循環，跨越血腦屏障，並於投予之後 72 小時佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 70%。

於第二主要具體實施形態中，本發明係提供用於在連續五天之期間內治療有需要治療噁心及嘔吐之患者的組合療法，包含：

(i) 於第一天對該患者投予治療有效量之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，該量係為有效以治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐，且該藥劑係進入系統循環，跨越血腦屏障，並於投予之後 72 小時佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 70%；

(ii) 於第一天對該患者投予治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑(較佳係為帕洛諾司瓊，更佳係為 0.5 mg 以作為鹽酸帕洛諾司瓊之口服帕洛諾司瓊)，該量係有效以治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐；

(iii) 於第一天對該患者投予地塞米松之第一劑，地塞米松於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦及帕洛諾司瓊聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，該第一劑包含最小有效劑量之 50 之 70%；以及

(iv) 若該患者正在接受高度致嘔吐性化療，於第二天、第三天及第四天對該患者投予地塞米松之第二劑，地塞米松於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，

該第二劑係包含最小有效劑量之 40 至 60%。

各種次級具體實施形態設想用於這些主要具體實施形態。舉例而言，可將奈妥匹坦作為游離鹼或其醫藥上可接受之鹽投予，但較佳係作為游離鹼投予。此外，奈妥匹坦較佳係基於游離鹼之重量，約 50 至約 500 mg，約 200 至約 400 mg，較佳約 300 mg 範圍之量投予。奈妥匹坦之較佳投予途徑為口服。由結合至 NK_1 受體之觀點，於投予後 72 小時，奈妥匹坦較佳係結合至至少 80% 或甚至 85% 之紋狀體內的 NK_1 受體。投予之後 96 小時，奈妥匹坦較佳為結合低於 70%、60%、50% 或甚至 40% 之該 NK_1 受體。

本發明之方法對於治療或預防藉由許多事件誘發之噁心及嘔吐，係包括來自中度或高度致嘔吐性化療之化療誘發之噁心及嘔吐 (CINV)、放射療法誘發之噁心及嘔吐 (RINV) 及術後噁心及嘔吐 (PONV) 全部有效。該方法較佳為於誘發嘔吐之事件之前短期內 (亦即，於該事件之前不超過 1 或 2 小時) 實施。該等方法可用以治療嘔吐之急性期或延遲期的噁心及嘔吐。

可藉由該技藝中習知之任意適當用劑制範投予，係藉由個體每個具體實施形態具體化之藥物，但於較佳之具體實施形態中，奈妥匹坦、5-HT₃ 拮抗劑及類固醇係口服投予。帕洛諾司瓊之較佳口服劑量為約 0.075 至約 1.0 mg 或約 0.25 至約 0.75 mg 之範圍，但較佳為約 0.5 mg。奈妥匹坦之較佳口服劑量係約 50 至 500 mg 或約 200 至約 400 mg 之範圍，但較佳為約 300 mg。皮質類固醇，較佳為地塞

米松之較佳劑量係於治療之第一天口服或注射投予 12 mg，以及於該治療后第二天、第三天及第四天口服或注射投予 8 mg。

應可進一步理解，奈妥匹坦可以前藥形式投予，於該例中，本發明將提供藉由誘發奈妥匹坦之血漿水準進行治療的方法，以及於每一例中，藉由前藥投予誘發之奈妥匹坦的血漿水準將與藉由以本文所揭示之劑量及途徑投予奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽將可獲得一致。

醫藥組成物

可使用本文所揭示之組合來研發各種醫藥組成物。該組成物可藉由任意適宜之途徑，舉例而言，以液體或固體形式之口服投予、腸外投予或靜脈投予。

該等活性化合物之較佳投予模式是為注射及/或口服。這些組成物通常將包括惰性稀釋劑或可食用載劑。他們可封裝於明膠膠囊中(口服用途)或壓入片中(口服或頰含用途)或配製入錠劑中(頰含用途)。對於此等目標，可將該活性化合物與賦形劑合併，並用以片劑、錠劑或膠囊形式，可包括醫藥學相容性黏合劑及/或佐劑材料作為該組成物之一部份。

片劑、丸劑、膠囊、錠劑等可含有下列成分之任意者或具有類似特性之化合物：黏合劑如微晶纖維素、黃芪膠或明膠；賦形劑如澱粉或乳糖；崩解劑如海藻酸、羥甲基澱粉鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑如硬脂酸鎂或氫化植物油(Sterotes)；滑動劑如膠體二氧化矽；甜味劑如蔗

糖或糖精；或芳香劑如薄荷、柳酸甲酯或柑橘芳香劑。當劑量單元形式為膠囊時，其除了含有上述類型之材料外，還含有液體載劑如脂肪油。此外，劑量單元形式可含有各種修飾劑量單元之物理形式的其他材料，如糖衣、蟲膠或其他腸內吸收劑。

該等化合物可作為醑劑、懸浮劑、糖漿、薄片、口腔崩解膜、口腔崩解片、咀嚼膠等之成份投予。糖漿除了含有該等活性化合物之外，亦可含有蔗糖作為甜味劑，醑劑某些防腐劑、染料、著色劑及芳香劑。

用於注射之溶液或懸浮液可包括下列成份：無菌稀釋劑如注射用水、鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑如伸乙基二胺四乙酸；緩衝劑如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；以及用於調節等滲性之試劑如氯化鈉、甘露糖醇及葡萄糖。可將注射製劑封裝於玻璃或塑膠材質之安瓿、一次性注射器或多劑量小瓶中。

組合口服劑型

如上所述，本發明係提供帕洛諾司瓊與 NK1 拮抗劑之通用合併口服劑型，其可依據治療目標輕易地予以改變，且其不存在安定性及劣化之問題。於較佳之具體實施形態中，本發明係提供用於口服投予之膠囊，其係自封裝一片或多片 NK1 拮抗劑片劑以及一個或多個帕洛諾司瓊軟凝膠膠囊之硬外殼作成。所完成之膠囊以及封裝於該膠囊客體

內之片劑及軟凝膠膠囊較佳係全部配製為即時釋放劑型。奈妥匹坦及卡索匹坦及其醫藥上可接受之鹽類係用於本發明之組合口服劑型的特佳 NK1 拮抗劑。

儘管該 NK1 拮抗劑較佳係配製於固體片劑中，應可理解，其可配製於適用於口服投予之任意固體形式係包括，舉例而言，片劑或膠囊(硬或軟凝膠)。於較佳之具體實施形態中，該 NK1 拮抗劑係配製於片劑中。該組合劑型中所含有之 NK1 拮抗劑單元之數目可為，舉例而言，1 個至 10 個、1 個至 5 個、或 1 個至 3 個。該組合劑型中之奈妥匹坦可提供，基於聚集體，自 50 至 500 mg，較佳自 100 至 350 mg 之任意量的奈妥匹坦。每個奈妥匹坦單元較佳係包含 50 至 200 mg 之奈妥匹坦，更佳為 100 至 150 mg 之奈妥匹坦，以及最佳為 100 或 150 mg 之奈妥匹坦。

帕洛諾司瓊也可配製於適用於口服投予之任意固體形式中，儘管其較佳係配製為軟凝膠膠囊。適當之帕洛諾司瓊軟凝膠膠囊之非限制性實例於第 WO 2008/049552 號之 PCT 公開中提供，該公開之內容係藉由引用併入本文。該組合劑型中帕洛諾司瓊單元之數目可謂，舉例而言，1 個至 5 個，1 個至 3 個或正好 1 個。該組合劑型中之每一帕洛諾司瓊單元可提供，基於聚集體，自 0.01 至 5.0 mg 之任意量的帕洛諾司瓊，較佳自 0.1 至 1.0 mg 之任意量的帕洛諾司瓊。每一帕洛諾司瓊單元將較佳包含 0.1 至 1.0 mg 之帕洛諾司瓊，最佳約 0.25、0.5、0.75 或 1.0 mg 之帕洛諾司瓊。

第 1 圖例示性說明帕洛諾司瓊與奈妥匹坦之組合口服劑型的例示性具體實施形態。該劑型 10 係包含兩片硬外殼，係包括本體 20 加帽 22。該劑型 10 含有一帕洛諾司瓊軟凝膠膠囊 30（較佳係含有 0.5 mg 之帕洛諾司瓊）以及三片奈妥匹坦片劑 40（每片較佳係含有 100 mg 之奈妥匹坦）。
硬外殼

本發明之硬外殼可由溶解於胃液中之任意醫藥上可接受之材質作成。較佳之硬外殼用材質係包括，舉例而言，明膠、纖維素、澱粉或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。於本發明之一特定具體實施形態中，硬外殼係具有最大氧滲透率。較佳地，該氧滲透率係低於約 1.0×10^{-3} 、 5.0×10^{-4} 、 1.0×10^{-4} 、 5.0×10^{-5} ，或甚至 2.0×10^{-5} mL·cm/(cm²·24 hr·atm)。硬外殼可為連續結構。或者，硬外殼可為兩片硬膠囊。

軟凝膠膠囊

用於帕洛諾司瓊之軟凝膠膠囊較佳包含軟外殼以及包含鹽酸帕洛諾司瓊之內部液體填充組成物。適當之帕洛諾司瓊軟凝膠膠囊的非限制性實例係於第 WO 2008/049552 號之 PCT 公開中提供，該公開之內容係藉由引用併入本文。

該軟凝膠膠囊之軟外殼可含有溶解於胃液中之任意類型之材質。較佳之軟外殼用材質係包括，舉例而言，明膠、纖維素、澱粉或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。該軟凝膠膠囊可進一步包含殼賦形劑如甘油、山梨糖醇及著色劑/遮光劑如二氧化鈦。該軟凝膠膠囊可進一步包括溶劑如純化水。於本發明之一特定具體實施形態中，軟外殼係具有

最大氧滲透率，較佳地，該氧滲透率係不超過 1.0×10^{-3} 、 5.0×10^{-4} 、 1.0×10^{-4} 、 5.0×10^{-5} ，或甚至 $2.0 \times 10^{-5} \text{ mL} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 。適當之軟凝膠膠囊係包括由 Catalent Pharma Solutions 製造之 1.5-卵形明膠膠囊殼。

該液體填充物較佳係主要由其量為 50 重量(wt.)%至 99 wt.%，較佳 75 wt.%至 98 wt.%之親脂性成份構成。較佳之親脂性成份係包括，舉例而言，脂肪酸之單甘油酯及二甘油酯，尤其包括癸酸之單甘油酯及二甘油酯。該液體填充料亦可含有甘油，其量較佳為 1 至 15 wt.%，更佳為 2 至 10 wt.%。於一個較佳之具體實施形態中，該殼與該內部填充組成物兩者皆包含甘油。於另一較佳之具體實施形態中，該液體填充料係包含約 0.25、0.50、0.75 mg 或更多之作為鹽酸帕洛諾司瓊之帕洛諾司瓊。

該填充組成物可包含各種手段以促進帕洛諾司瓊自該劑型傳輸至胃腸道之胃腸液中，由此帕洛諾司瓊可更容易地吸收進入血流中。舉例而言，該液體填充組成物可含有界面活性劑，其量視需要為 0.1 wt.%至 6 wt.%，0.5 wt.%至 5 wt.%，或 1.0 wt.%至 3.0 wt.%。該液體填充組成物較佳包含超過 0.1、0.5 或 1.0 wt.%之界面活性劑，以及低於 10、8、5、4 或甚至 4 wt.%之界面活性劑。特佳之界面活性劑為聚油酸甘油酯。

或者，或此外，填充液體之膠囊用之過渡手段可包含水，其與該賦形劑基質中之其他液體組分形成單相或微乳液。該液體填充組成物較佳包含 0.05 wt.%至 30 wt.%之

水，1 wt.%至 20 wt.%之水，或 2 wt.%至 10 wt.%之水。
該液體填料較佳包含超過 0.1、0.5 或 1.0 wt.%之水，以及低於 20、15、10、8 或 5 wt.%之水。

存在於該填充組成物之活性劑，較佳為鹽酸帕洛諾司瓊，其量較佳為 0.01 至 10.0 wt.%、0.05 至 5.0 wt.%、或 0.1 wt.%至 2.0 wt.%之範圍。或者，業經發現，特別安定之配方中，帕洛諾司瓊之濃度係超過 0.3%，該濃度較佳係大於 1 wt.%。

片劑

本發明之片劑可包括 20 至 95 wt.%之 NK1 拮抗劑(較佳係奈妥匹坦)，較佳包含 60 至 80 wt.%之奈妥匹坦。此外，該等片劑可含有稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、黏合劑、滑動劑及/或潤滑劑。於特定之具體實施形態中，該片劑包含 5 至 25 wt.%之微晶纖維素。該微晶纖維素可作為稀釋劑及崩解劑之官能，以及較佳係包含該片劑之 15 wt.%。另一適當之崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉(sodium croscarmellose)，其可以 1 至 5 wt.%，較佳 2 wt.%之量存在於該片劑中。

用於該片劑中適當之黏合劑係聚乙基吡咯烷酮，且可以該片劑之 1 至 10 wt.%，較佳 5 wt.%的量存在於該片劑中。用於該片劑中適當之滑動劑係膠體二氧化矽，其可以 2 wt.%之量存在於該片劑中。用於該片劑中適當之潤滑劑包括硬脂基富馬酸鈉及硬脂酸鎂，其可分別以 0.7 wt.%及 0.35 wt.%之量存在於該片劑中。

組合口服劑量之應用

本發明進一步提供治療嘔吐之方法，係包含患有嘔吐之患者或具有患嘔吐之風險的患者口服投予本發明之劑型。於再一具體實施形態中，本發明係提供藉由投予一種或多種本文中揭示之劑型用以治療嘔吐的方法。該劑型較佳係於誘發嘔吐之事件之前短期內（亦即，該事件之前不超過 2 小時）投予。該嘔吐可為急性期嘔吐（亦即，誘發嘔吐之事件之後約 24 小時內經歷之嘔吐），或延遲期嘔吐（亦即，該急性期之後，但於誘發嘔吐之事件後 7 天、6 天、5 天或 4 天內經歷之嘔吐）。該嘔吐可構成化療誘發之噁心及嘔吐（CINV）、來自中度或高度致嘔吐性化療，放射療法誘發之噁心及嘔吐（RINV）、或術後噁心及嘔吐（PONV）。

[實施例]

提出下述實施例以對熟識該技藝之人士提供如何作成並評估本文所主張之化合物的完全揭露及說明，且下述實施例係純粹欲以解釋本發明而非欲以限制發明人所認為其發明的範疇。業經作出嘗試以保證關於數值（如，量、溫度等）之準確性，但應容許某些誤差及偏差。除了特別注明者，份數為重量，溫度（°C）為室溫，以及壓力為大氣壓或接近大氣壓。

實施例 1：口服劑型之製備

於較佳之具體實施形態中，該組合係以膠囊劑型口服投予，其中，該膠囊封裝一個或多個帕洛諾司瓊之軟凝膠膠囊以及一片或多片奈妥匹坦之硬片。下表 1 揭示含有 0.5

mg 之帕洛諾司瓊之軟凝膠膠囊的代表性配方，適用於包括於此硬外殼中。

表 1：代表性軟凝膠配方

組分	大約量(mg/膠囊)	官能
填充溶液		
鹽酸帕洛諾司瓊	0.56 ¹	活性劑
癸酸之單或二甘油酯(Capmul MCM)	62.19	溶劑載體
無水甘油，USP/Ph Eur	3.37	塑化劑
聚油酸甘油酯(Plurol Oleique CC 497)	0.87	界面活性劑
純化水，USP/Ph Eur	2.94	共溶劑
羥基苯甲醚丁酸酯(BHA)，NF/Ph Eur	0.07	抗氧化劑
氮氣	—	
理論填充重量	70.00 mg	
明膠膠囊殼，1.5 卵形(Ccatalent Pharma Solutions) ²		
明膠(195 型)，NF/Ph Eur	—	殼
特定山梨糖醇/甘油摻和物 50/50	—	塑化劑
二氧化鈦，USP/Ph Eur	—	著色劑/遮光劑
純化水，USP/Ph Eur	—	溶劑

¹ 相當於 0.50 mg 游離鹼

² 膠囊殼之定量組成物係 Catalent Pharma Solutions 之專利產品

下表 2 揭示含有 100 mg 之奈妥匹坦的代表性配方，適用於包括於硬殼中。

表 2：代表性片劑配方

組分	大約量(mg/片)	官能
奈妥匹坦，經研磨	100	活性劑
微晶纖維素 pH 101	20.5	稀釋劑及崩解劑
蔗糖月桂酸酯	10.0	界面活性劑
聚乙基吡咯烷酮 K30	7.0	黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉	3.0	崩解劑
膠體二氧化矽	3.0	滑動劑
硬脂基富馬酸鈉	1.0	潤滑劑
硬脂酸鎂	0.5	潤滑劑
總重	145 mg	

實施例 2：組合劑型之藥物動力學

目標

於健康志願者體內檢查之帕洛諾司瓊對奈妥匹坦之藥物動力學(PK)的效果以及奈妥匹坦對帕洛諾司瓊之 PK 的效果。

方法

施行隨機、開放之三交叉研究。每一對象參與 3 個治療期，每一治療期約持續 12 天(第 1 天至第 11 天)。該等治療期藉由不超過 14 天之間歇期(任意兩個連續治療期的第 1 天之間)分隔。

研究下述治療：

治療 A：口服投予奈妥匹坦 450 mg，3 個單一劑量為 150 mg 之膠囊。

治療 B：同時口服概要帕洛諾司瓊 0.75 mg 及口服投予奈妥匹坦 450 mg，於 1 個 0.75 mg 帕洛諾司瓊膠囊之後，

3 個 150 mg 奈妥匹坦膠囊。

治療 C：口服投予帕洛諾司瓊 0.75 mg，一個單一劑量為 0.75 mg 之膠囊。

於飢餓狀態下投予。對象禁食過夜約 10 小時。但直至投予前 1 小時，可飲水。投予之後 4 小時後可進食，於投予之後 1 小時後，飲水隨意。

投予對象於直立狀態。對象於投予之後係保持直立狀態 4 小時。該膠囊係和 250 mL 室溫生水一同整體吞下。進行重複 PK 血液取樣(用於奈妥匹坦及/或帕洛諾司瓊)。

結果

評估奈妥匹坦與帕洛諾司瓊之主要 PK 變量係所觀察之最大血漿濃度($C_{\max}$)；自時間零至可量化取樣之最後時間點(t)，該血漿濃度對時間曲綫之下的面積(AUC_{0-t})；以及自時間零至無限大，該血漿濃度對時間曲綫之下的面積(AUC_{0-inf})。所評估之次要 PK 變量係終末消除半衰期($t_{1/2}$)，以及觀察到最大血漿濃度之時間($t_{\max}$)。結果係於表 3 及表 4 以及第 2 圖及第 3 圖中說明。

表 3：奈妥匹坦藥物動力學參數總結

參數	奈妥匹坦 450 mg	帕洛諾司瓊 0.75 mg+ 奈妥匹坦 450 mg
AUC_{0-t} [$h \cdot \mu g/L$]	22808 (7270)	22775(10064)
AUC_{0-inf} [$h \cdot \mu g/L$]	25927(10156)	26241(13219)
$C_{\max}$ [$\mu g/L$]	650.2(257.8)	659.7(325.7)
$t_{\max}$ (h)	4.50(3.00; 24.00)	4.50(3.00; 23.95)
$t_{1/2}$ (h)	71.81(37.10; 261.61)	78.31(50.17; 196.13)

除 $t_{\max}$ 及了 $t_{1/2}$ 係顯示中間值及範圍之外，其他係顯示均值及標準差。

自下表 4 中可知，與作為單劑投予之帕洛諾司瓊相比，帕洛諾司瓊與奈妥匹坦組合投予顯示更佳之藥物動力學分佈，如更大之 AUC，更高之 $C_{\max}$ ，更短之 $t_{\max}$ （將帕洛諾司瓊與奈妥匹坦組合投予之後， $t_{\max}$ 中值係縮短 0.5 小時），以及更長之 $t_{1/2}$ 。

表 4：帕洛諾司瓊藥物動力學參數總結

參數	帕洛諾司瓊 0.75 mg	帕洛諾司瓊 0.75 mg+ 奈妥匹坦 450 mg
$AUC_{0-t}[h*\mu g/L]$	67415(19554)	74230(24866)
$AUC_{0-inf}[h*\mu g/L]$	70813(20415)	77254(25402)
$C_{\max}[\mu g/L]$	1638.4(415.5)	1863.1(487.1)
$t_{\max}$ (h)	5.02(4.00; 8.00)	4.50(3.00; 6.02)
$t_{1/2}$ (h)	34.73(19.61; 70.46)	36.91(20.23; 56.08)

除 $t_{\max}$ 及了 $t_{1/2}$ 係顯示中間值及範圍之外，其他係顯示均值及標準差。

實施例 3：奈妥匹坦 + 地塞米松藥物相互作用研究

於此研究中，評估奈妥匹坦對口服投予之地塞米松之藥物動力學的影響。此係使用不完全拉丁方陣設計之隨機、開放之三週期交叉研究，其中，對象係單獨投予地塞米松，或於投予地塞米松之同時分別口服奈妥匹坦 100 mg、300 mg 或 450 mg。僅於第 1 天口服奈妥匹坦。每一治療之地塞米松投予制範為於第 1 天口服 20 mg，於第 2 至 4 天每 12

小時口服 8 mg。19 名對象(12 名男性，7 名女性)完成本研究(亦即，全部 3 個治療週期)。

當地塞米松與奈妥匹坦共同投予時，地塞米松之平均血漿濃度更高(第 4 圖)。此增長之出現係取決於奈妥匹坦之暴露。

當分別與 100、300 及 450 mg 之奈妥匹坦共同投予時，地塞米松之 AUC_{0-24} (第 1 天)增加 1.5 倍、1.7 倍及 1.8 倍。當分別與 100、300 及 450 mg 之奈妥匹坦共同投予時，地塞米松之 AUC_{24-36} (第 2 天)增加 2.1 倍、2.4 倍及 2.6 倍，且 AUC_{84-108} 及 AUC_{84-inf} (第 4 天)增加 1.7 倍、2.4 倍及 2.7 倍。地塞米松於第 1 天之 C_{max} 僅受到奈妥匹坦之共同投予的輕微影響(分別與 100 及 300 mg 之奈妥匹坦共同投予時，增加 1.1 倍；與 450 mg 之奈妥匹坦共同投予時，增加 1.2 倍)。於第 2 天及第 4 天，投予奈妥匹坦之對象的 C_{max} 增加大約 1.7 倍。分別與 100、300 及 450 mg 之奈妥匹坦共同投予時，地塞米松於第 2 至 4 天之 C_{min} 增加大約 2.8 倍、4.3 倍及 4.6 倍。這明確地顯示，將奈妥匹坦與地塞米松共同投予可增強地塞米松之生物可利用性並提供較佳之地塞米松治療窗口。

實施例 4：奈妥匹坦之 PET 受體佔據率研究

此係使用 ^{11}C -GR205171 作為示蹤劑於接受單劑奈妥匹坦(100、300 或 450 mg)之 6 名(每一劑量水準為 2 名)健康男性志願者體內進行之隨機、開放標記的正電子掃描(PET)研究，以評估對人腦中 NK1 受體至佔據程度，以及確

定奈妥匹坦之血漿濃度與 NK1 受體佔據率(R0)之間的關係。

6 名對象中，3 人之紋狀體、枕葉皮質、額葉皮質及前扣帶迴中達到接近所設想 C_{max} (投予之後 6 小時)之預期的高 NK1-R0 (90%或更高)，其中，1 人接受 300 mg 之口服單劑奈妥匹坦，2 人接受 450 mg 之口服單劑奈妥匹坦。

全部用藥顯示相對長持續時間之 NK1 受體鎖定，且隨著時間的下滑係為劑量依賴者。於 100 mg 劑量組中，於用藥 96 小時之後，6 個區域中的 4 個仍具有超過 70%的 NK1-R0。於最高劑量組(450 mg)中，於用藥 96 小時之後，6 個區域中的 5 個仍具有超過 80%的 NK1-R0。比較劑量組(100 mg、300 mg 及 450 mg)之結果顯示，隨著奈妥匹坦劑量之增加，NK1-R0 具有一致但小量的增加(第 5 圖)。

實施例 5：臨床效能研究

進行 II 期試驗評估三種與帕洛諾司瓊及地塞米松合用之奈妥匹坦單劑，與單獨之帕洛諾司瓊及地塞米松比較，以獲得奈妥匹坦與口服帕洛諾司瓊用於 CINV 患者人群中之劑量範圍訊息。

本研究之目標為，將三種與口服帕洛諾司瓊合用之奈妥匹坦口服單劑同時投予地塞米松，將單獨口服帕洛諾司瓊同時投予地塞米松(無奈妥匹坦)，比較二者於預防高度致嘔吐性化療(HEC)誘發之噁心及嘔吐中的效能及安全性。本研究係包括 FDA 批准之阿瑞匹坦與靜脈注射(IV)昂丹司瓊及地塞米松同時投予之制範作為例示性目標之活性比較

因子。於此研究中，FDA 批准之口服帕洛諾司瓊 0.5 mg 劑量係用於每一適用治療組中。

此為多中心、隨機、雙盲、雙模擬、平行組、分層研究。將合格之患者隨機(藉由性別分層)分配至下述治療組之一中：

第 1 組，於第 1 天口服 0.5 mg 之帕洛諾司瓊(同時以標準制範口服地塞米松：第 1 天 20 mg，第 2 至 4 天 8 mg 之 BID)

第 2 組，於第 1 天口服 100 mg 之奈妥匹坦 + 口服 0.5 mg 之帕洛諾司瓊(同時以經調整之制範*口服地塞米松：第 1 天 12 mg，第 2 至 4 天每天 8 mg)

第 3 組，於第 1 天口服 200 mg 之奈妥匹坦 + 口服 0.5 mg 之帕洛諾司瓊(同時以經調整之制範*口服地塞米松：第 1 天 12 mg，第 2 至 4 天每天 8 mg)

第 4 組，於第 1 天口服 300 mg 之奈妥匹坦 + 口服 0.5 mg 之帕洛諾司瓊(同時以經調整之制範*口服地塞米松：第 1 天 12 mg，第 2 至 4 天每天 8 mg)

第 5 組，於第 1 天口服 125 mg 之阿瑞匹坦 + IV 昂丹司瓊 32 mg，隨後第 2 天及第 3 天口服 80 mg 之阿瑞匹坦(全部同時以經調整之制範*口服地塞米松：第 1 天 12 mg，第 2 至 4 天每天 8 mg)。

此外，基於 Grunberg 等人於 Support Cancer Care (2009) 17:589-594 中所報導，將第 6 組加入用於分析比較之目的：

第 6 組，口服 285 mg 之阿瑞匹坦+口服 20 mg 之地塞米松+0.2 mg 之帕洛諾司瓊(i.v.)(全部於第 1 天)，隨後口服 80 mg 之阿瑞匹坦。

主要效能之端點為於高度致嘔吐性化療投予開始後 120 小時內的完全回應速率(定義為無致嘔吐情景，無救援用藥)。次級效能端點為：

0 至 24 小時間隔(急性期)；以及，25 至 120 小時間隔(延遲期)之完全回應；

完全保護(定義為無嘔吐，無救援療法，無顯著噁心)；總控制(定義為無嘔吐，無救援療法及噁心)；無噁心(最大 VAS <5 mm)；無顯著噁心(最大 VAS <25 mm)；無救援用藥；無嘔吐。這些端點係以 0 至 120 小時之間隔(總體)、急性期及延遲期評價。

至第一次致嘔吐事件之時間；至第一次救援療法之時間；至治療失敗之時間(基於至第一次致嘔吐事件之時間或至第一次救援療法之時間中先出現的那一個)；

整體、急性期及延遲期噁心的嚴重性；患者對藉由每 24 小時間隔之 VAS 手段進行抗嘔吐性療法的綜合滿意度。

完全回應率係總結於表 5 中。對於投予順鉑開始後 0 至 120 小時內具有完全回應之患者的百分率，於單獨投予帕洛諾司瓊之組中為 76.5%，於分別投予 100 mg、200 mg 及 300 mg 之奈妥匹坦的組中，分別為 87.4%、87.6%及 89.6%。與單獨投予帕洛諾司瓊之差距大於 10% (10.9%至 13.2%)。全部劑量之奈妥匹坦係令人滿意地優於單獨投予

帕洛諾司瓊(對於奈妥匹坦 300 mg 組合組，p 值=0.004)。

表 5：整體、急性期及延遲期中 MFAS 人群之完全回應

效能端點	單獨投予帕洛諾司瓊 (n=136)	Palo+Netu 100 mg (n=135)	Palo+Netu 200 mg (n=137)	Palo+Netu 300 mg (n=135)	阿瑞匹坦制範 (N=134)
整體					
患者之百分率	76.5	87.4	87.6	89.6	86.6
與單獨投予帕洛諾司瓊之差 距(%)		10.9	11.1	13.2	10.1
p 值(*)		0.018	0.017	0.004	0.027
急性期					
患者之百分率	89.7	93.3	92.7	98.5	94.8
與單獨投予帕洛諾司瓊之差 距(%)		3.6	3.0	8.8	5.1
p 值(*)		0.278	0.383	0.007	0.114
延遲期					
患者之百分率	80.1	90.4	91.2	90.4	88.8
與單獨投予帕洛諾司瓊之差 距(%)		10.2	11.1	10.2	8.7
p 值(*)		0.018	0.010	0.018	0.043

(*) 來自邏輯回歸分析之 p 值，來自事後邏輯回歸分析之阿瑞匹坦 p 值

表 6 總結了主要次級端點之結果。於整體期中，單獨投予帕洛諾司瓊組之患者的 76.5%並未經歷嘔吐，而於 100 mg、200 mg 及 300 mg 之奈妥匹坦組合組中，該百分率分別為 87.4、87.6 及 91.1%（對於全部劑量， $p < 0.05$ ）。

表 6：次級效能結果之總結：患者 MFAS 人口數量，患者百分率

效能端點	單獨投予帕洛諾司瓊 (n=136)	Palo+Netu 100 mg (n=135)	Palo+Netu 200 mg (n=137)	Palo+Netu 300 mg (n=135)	阿瑞匹坦 制範 (N=134)	Palo+Aprep 285mg (N=41)**
整體	76.5	87.4*	87.6*	91.1*	87.3*	
急性期	89.7	93.3	92.7	98.5*	94.8	
延遲期	80.1	90.4*	91.2*	91.9*	89.6*	
整體	95.6	97.8	100	98.5	97.8	
急性期	97.8	99.3	100	100	100	
延遲期	97.1	97.8	100	98.5	97.8	
整體	50.7	54.8	62.0	61.5	58.2	32
急性期	75.0	72.6	77.4	80.0	77.6	59
延遲期	53.7	59.3	65.0	68.1*	60.4	41
整體	79.4	80.0	86.1	89.6*	85.8	56
急性期	93.4	94.1	94.2	98.5*	94.0	79
延遲期	80.9	81.5	89.8*	90.4*	88.1	59
整體	50.0	54.8	61.3	59.3	56.0	
急性期	71.3	71.9	76.6	80.0	74.6	
延遲期	52.2	59.3	65.0*	65.9*	58.2	
整體	69.9	76.3	80.3*	83.0*	78.4	51
急性期	87.5	89.6	88.3	97.0*	89.6	76
延遲期	73.5	80.0	87.6*	84.4*	82.1	66

* 與單獨投予帕洛諾司瓊相比，p 值 < 0.05；藉由事後分析計算阿瑞匹坦比較之 p 值

** 如 Grunberg 等人於 Support Cancer Care (2009) 17:589-594 中所報導者

實施例 7：阿瑞匹坦用藥制範之比較結果

下表 8 報導阿瑞匹坦用藥制範之觀察結果，如 FDA 批

准之阿瑞匹坦處方訊息，該訊息於其他事物中指出，阿瑞匹坦對於噁心不具備有意義之效果。表 7 報導該用藥制範：

表 7

治療制範	第 1 天	第 2 至 4 天
阿瑞匹坦	阿瑞匹坦 125 mg PO 地塞米松 12 mg PO 昂丹司瓊 32 mg IV	每天，阿瑞匹坦 80 mg PO(僅第 2 天 及第 3 天) 每天早上，地塞米松 8 mg PO

表 8：接受高度致嘔吐性化療之患者回應研究 1 之治療組及治療期的患者百分率——循環 1

端點	阿瑞匹坦制範 (N=260) [†] %	標準療法 (N=261) [†] %	p 值
PRIMARY 端點			
完全回應			
整體 [‡]	73	52	<0.001
其他預期之端點			
完全回應			
急性期 [§]	89	78	<0.001
延遲期	75	56	<0.001
完全保護			
整體	63	49	0.001
急性期	85	75	NS [*]
延遲期	66	52	<0.001
無嘔吐			
整體	78	55	<0.001
急性期	90	79	0.001
延遲期	81	59	<0.001
無噁心			
整體	48	44	NS ^{**}
延遲期	51	48	NS ^{**}
無顯著噁心			
整體	73	66	NS ^{**}
延遲期	75	69	NS ^{**}

[†]N：接受順鉑、研究藥物且具有至少一種治療後效能評估之患者
(年齡超過 18 歲)數

[‡]整體：順鉑治療後 0 至 120 小時

[§]急性期：順鉑治療後 0 至 24 小時

^{||}延遲期：順鉑治療後 25 至 120 小時

^{*}當調節用於多種比較時，無滿意之顯著性

貫穿本申請，引用了多篇出版物。這些出版物之公開係藉由引用以其整體併入本申請，以更完全揭示本發明所屬之技藝的現狀。彼等熟識該技藝者將明晰，可對本發明作出各種修飾及變更而不悖離本發明之範疇及精神。依據本說明書之考量以及本文所揭露之本發明之實踐，彼等熟識該技藝者可明晰本發明之其他具體實施形態。應認為本說明書及實施例係僅欲作例示性說明用，本發明之真實範疇及精神係於後附之申請專利範圍中指出。

【圖式簡單說明】

合併於本說明書並作為後者之構成部份的附圖，與其說明一起例示性說明本發明之若干具體實施形態，用於解釋本發明之原理。

第 1 圖說明含有一個帕洛諾司瓊之軟凝膠膠囊及三片奈妥匹坦片之膠囊。

第 2 圖為繪製單獨投予奈妥匹坦以及將奈妥匹坦與帕洛諾司瓊共同投予之後，奈妥匹坦於人體內之藥代動力學分佈的二維圖。

第 3 圖為繪製單獨投予帕洛諾司瓊以及將藥帕洛諾司瓊與奈妥匹坦共同投予之後，帕洛諾司瓊於人體內之藥代動力學分佈的二維圖。

第 4 圖為繪製地塞米松與奈妥匹坦共同投予或不與奈妥匹坦共同投予之後，地塞米松之平均血漿濃度隨時間變化之二維圖。

第 5 圖為含有兩幅棒狀圖，分別說明於單劑口服投予

100、300 及 450 mg 之奈妥匹坦(對於每一劑，N=2)之後第 6、24、48、72 及 96 小時，使用正離子斷層掃描測量之紋狀體及枕葉皮質內的平均 NK1 佔有率(NK₁-R0)。

【主要元件符號說明】

- 10 帕洛諾司瓊與奈妥匹坦之組合口服劑型
- 20 硬外殼本體
- 22 硬外殼帽
- 30 帕洛諾司瓊軟凝膠膠囊
- 40 奈妥匹坦片

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：100120505

A61K 31/439 (2006.01)

※ 申請日：100.6.13

※IPC 分類：

C07D 453/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 1/08 (2006.01)

用於治療中樞誘發噁心及嘔吐之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CENTRALLY
MEDIATED NAUSEA AND VOMITING

二、中文發明摘要：

本發明係提供用於治療或預防進行化學療法、放射療法或外科手術之患者之噁心及嘔吐的組成物及方法。

三、英文發明摘要：

Provided are compositions and methods for treating or preventing nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy, radiotherapy, or surgery.

七、申請專利範圍：

1. 一種連續五天治療需要治療噁心及嘔吐之患者的方法，
係包括：
 - a) 於第一天對該患者投予治療有效量之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，其係有效於治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐，且其係進入系統循環，跨越血腦屏障，並於投予後 72 小時佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 70%；
 - b) 於第一天對該患者投予治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽，其係有效於治療急性及延遲期的噁心及嘔吐；以及
 - c) 於第一天對該患者投予地塞米松之第一劑，其於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，該第一劑係包含最小有效劑量之 50 至 70%。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，係進一步包括：d) 於第二天、第三天及第四天對該患者投予地塞米松之第二劑，其於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，該第二劑係包含最小有效劑量之 40 至 60%。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之方法，其中，於投予後 72 小時，該奈妥匹坦佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 80%。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之方法，其

中，於該五天內，僅投予一劑奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之方法，其中，於該五天內，僅投予一劑奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，且該一劑係係口服投予。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之方法，其中，該治療有效量之奈妥匹坦係包括約 200 至約 400 mg 之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之方法，其中，該治療有效量之奈妥匹坦係包括約 300 mg 作為游離鹼之奈妥匹坦。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之方法，其中，當單獨投予時，該最小治療有效量之地塞米松劑係包括約 16 mg 至約 20 mg 之地塞米松。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之方法，其中，於該五天內，僅投予一劑 5-HT₃ 拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所述之方法，其中，該 5-HT₃ 拮抗劑為昂丹司瓊或帕洛諾司瓊。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之方法，其中，該治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑包括約 0.25 至約 0.75 mg 之帕洛諾司瓊或其醫藥上可接受之鹽。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之方法，其中，該治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑包括約 0.56 mg 之鹽

酸帕洛諾司瓊，相當於約 0.5 mg 之作為游離鹼之帕洛諾司瓊。

13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述之方法，其中，該帕洛諾司瓊為口服投予。
14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項所述之方法，係包括口服投予：
 - a) 於第一天，約 300 mg 作為游離鹼之奈妥匹坦；
 - b) 於第一天，約 0.56 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊，相當於約 0.5 mg 之作為游離鹼之帕洛諾司瓊；以及
 - c) 於第一天，約 12 mg 之地塞米松。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述之方法，係包括口服投予：
 - a) 於第一天，約 300 mg 作為游離鹼之奈妥匹坦；
 - b) 於第一天，約 0.56 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊，相當於約 0.5 mg 之作為游離鹼之帕洛諾司瓊；
 - c) 於第一天，約 12 mg 之地塞米松；以及
 - d) 於第二天、第三天及第四天，約 8 mg 之地塞米松。
16. 一種於連續五天之期間內治療需要治療噁心及嘔吐之患者的方法，係包括對該患者投予治療有效量之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，其係有效於治療嘔吐之急性及延遲期的噁心及嘔吐，且其係進入系統循環，跨越血腦屏障，並於投予後 72 小時佔據紋狀體中 NK_1 受體之至少 70%。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中，於投予後

72 小時，該奈妥匹坦佔據紋狀體中 NK₁ 受體之至少 80%。

18. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述之方法，係進一步包括：

a) 於第一天對該患者投予地塞米松之第一劑，其於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，該第一劑包括最小有效劑量之 50 至 70%；以及

b) 若該患者經受高度致嘔吐性化療，則於第二天、第三天及第四天對該患者投予地塞米松之第二劑，其於單獨投予時對噁心及嘔吐無效，但當與該奈妥匹坦聯合投予時對噁心及嘔吐有效，其中，當單獨投予時，該第二劑包括最小有效劑量之 40 至 60%。

19. 如申請專利範圍第 16 至 18 項中任一項所述之方法，係進一步包括投予治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽。

20. 如申請專利範圍第 16 至 19 項中任一項所述之方法，其中，該治療有效量之奈妥匹坦包括約 200 至約 400 mg 之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，該治療有效量之 5-HT₃ 拮抗劑包括約 0.25 至約 0.75 mg 之帕洛諾司瓊或其醫藥上可接受之鹽，以及當單獨投予時，該最小治療有效量之地塞米松劑包括約 16 mg 至約 20 mg 之地塞米松。

21. 如申請專利範圍第 16 至 20 項中任一項所述之方法，其中

- a) 在該五天內，於第一天僅投予一劑奈妥匹坦，其係包括約 300 mg 之作為游離鹼之奈妥匹坦；
 - b) 於第一天投予約 12 mg 之地塞米松；以及
 - c) 若該患者正在接受高度致嘔吐性化療，則於第二天、第三天及第四天投予約 8 mg 之地塞米松。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述之方法，係進一步包括在該五天內，於第一天僅投予一劑 5-HT₃ 拮抗劑，其係包括約 0.56 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊，相當於約 0.5 mg 之作為游離鹼之帕洛諾司瓊。
23. 如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項所述之方法，其中，該噁心及嘔吐係化療誘發之噁心及嘔吐(CINV)、放射治療誘發之噁心及嘔吐(RINV)、或術後噁心及嘔吐(PONV)。
24. 如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項所述之方法，其中，該噁心及嘔吐係藉由中度或高度致嘔吐性化療所誘發。
25. 如申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項所述之方法，係包括於投予該奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽的約一小時至約兩小時內，投予中度或高度致嘔吐性化療。
26. 如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項所述之方法，係包括於急性期回應高度致嘔吐性化療而治療噁心及嘔吐，或於延遲期回應高度致嘔吐性化療而治療噁心及嘔吐，或於急性期回應中度致嘔吐性化療而治療噁心及嘔吐，或於延遲期回應中度致嘔吐性化療而治療噁心及嘔吐。

27. 一種治療需要治療於 CINV 之急性及/或延遲期回應中
度或高度致嘔吐性化療之人類對象的噁心及嘔吐的方
法，係包括於該化療之前，投予治療有效量之奈妥匹坦
或其醫藥上可接受之鹽，以及治療有效量之帕洛諾司瓊
或其醫藥上可接受之鹽。
28. 如申請專利範圍第 27 項所述之方法，係包括口服投予
約 200 至約 400 mg 之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽，
以及約 0.25 至約 0.75 mg 之帕洛諾司瓊或其醫藥上可
接受之鹽。
29. 如申請專利範圍第 27 或 28 項所述之方法，係包括口服
投予約 300 mg 之作為游離鹼之奈妥匹坦，以及約 0.56
mg 之鹽酸帕洛諾司瓊。
30. 如申請專利範圍第 27 至 29 項中任一項所述之方法，係
進一步包括，若該患者經受高度致嘔吐性化療，則於第
一天、第二天、第三天及第四天投予低於治愈劑量之地
塞米松。
31. 如申請專利範圍第 27 至 30 項中任一項所述之方法，係
進一步包括，若該患者正在經受高度致嘔吐性化療，則
於第一天投予 12 mg 之地塞米松，以及於第二天、第三
天及第四天投予 8 mg 之地塞米松。
32. 如申請專利範圍第 1 至 31 項中任一項所述之方法，其
中，該奈妥匹坦增強地塞米松之治療效果。
33. 如申請專利範圍第 1 至 32 項中任一項所述之方法，其
中，該奈妥匹坦促進帕洛諾司瓊之生物可利用性。

34. 一種包括帕洛諾司瓊與 NK1 拮抗劑之組合或其醫藥學可接受之鹽或前藥的口服投予劑型，係包括：

a) 外殼；

b) 一個或多個封裝於該外殼內之 NK1 拮抗劑單元，每個單元係包括奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽或前藥以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑；以及

c) 一個或多個封裝於該外殼內之帕洛諾司瓊單元，每個單元係包括該帕洛諾司瓊或其醫藥上可接受之酯或前藥以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑；

其中，該劑型包括其量不超過 3 重量%之(3S)-3-[(3aS)-1-側氧基-2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-2-基]-1-氮陽離子雙環[2.2.2]辛-1-酸酯。

35. 如申請專利範圍第 34 項所述之劑型，係包括約 0.56 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊，以及約 100 至約 500 mg 或約 200 至約 400 mg 或約 300 mg 之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽。

36. 如申請專利範圍第 34 或 35 項所述之劑型，其中，該一個或多個 NK1 拮抗劑單元之形式為一種或多種口服投予之片劑，以及該帕洛諾司瓊單元之形式為一種或多種口服投予之軟凝膠膠囊。

37. 如申請專利範圍第 34 至 36 項中任一項所述之劑型，其中，該片劑之每一種包括約 50 至約 200 mg，或約 100 至約 150 mg，或約 100 mg 之奈妥匹坦。

38. 如申請專利範圍第 34 至 37 項中任一項所述之膠囊，其

中，該膠囊之外殼具有低於 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 的氧滲透率。

39. 如申請專利範圍第 34 至 38 項中任一項所述之膠囊，其中，每種軟凝膠膠囊包括內部填充組成物，該內部填充組成物係包括 0.1 至 2.0 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊。

40. 如申請專利範圍第 34 至 39 項中任一項所述之膠囊，其中，每種軟凝膠膠囊包括內部填充組成物，該內部填充組成物係包括 75 至 98 重量%之一種或多種親脂性成份。

41. 如申請專利範圍第 34 至 40 項中任一項所述之膠囊，其中，每種軟凝膠膠囊包括具有低於 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 之氧滲透率的外殼。

42. 一種口服膠囊劑型，係包括：

a) 外殼；

b) 一種或多種封裝於該外殼內之片劑，每種片劑係包括 NK1 拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽或前藥以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑；以及

c) 一種或多種封裝於該外殼內之軟凝膠膠囊，每種軟凝膠膠囊係包括帕洛諾司瓊或其醫藥上可接受之酯或前藥以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑；

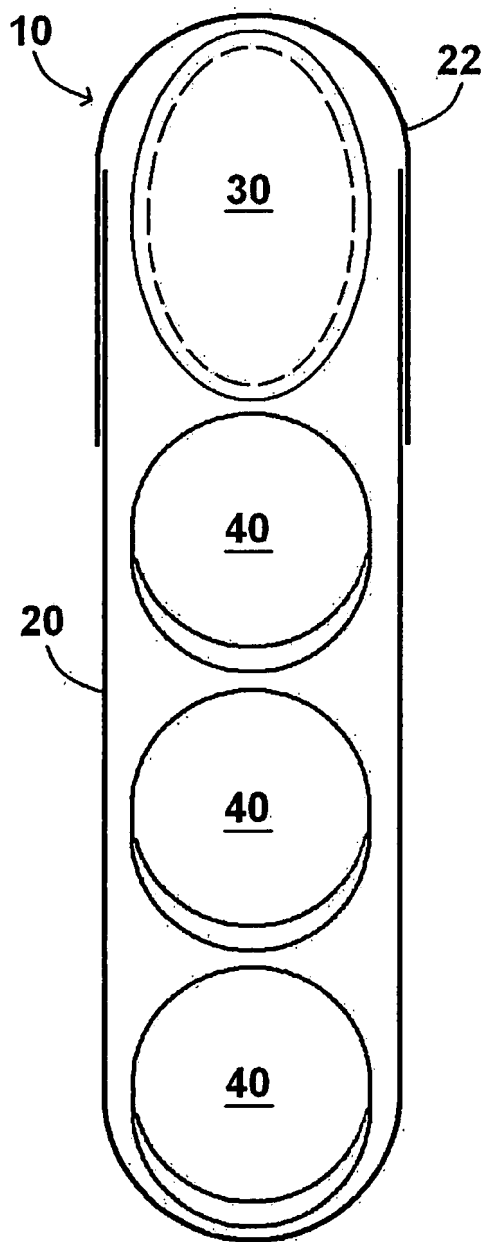
其中，該劑型包括其量不超過 3 重量%之 (3S)-3-[(3aS)-1-側氧基-2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-2-基]-1-氮陽離子雙環[2.2.2]辛-1-酸酯。

43. 如申請專利範圍第 42 項所述之膠囊，係包括 0.56 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊，以及約 100 至約 500 mg 或約 200

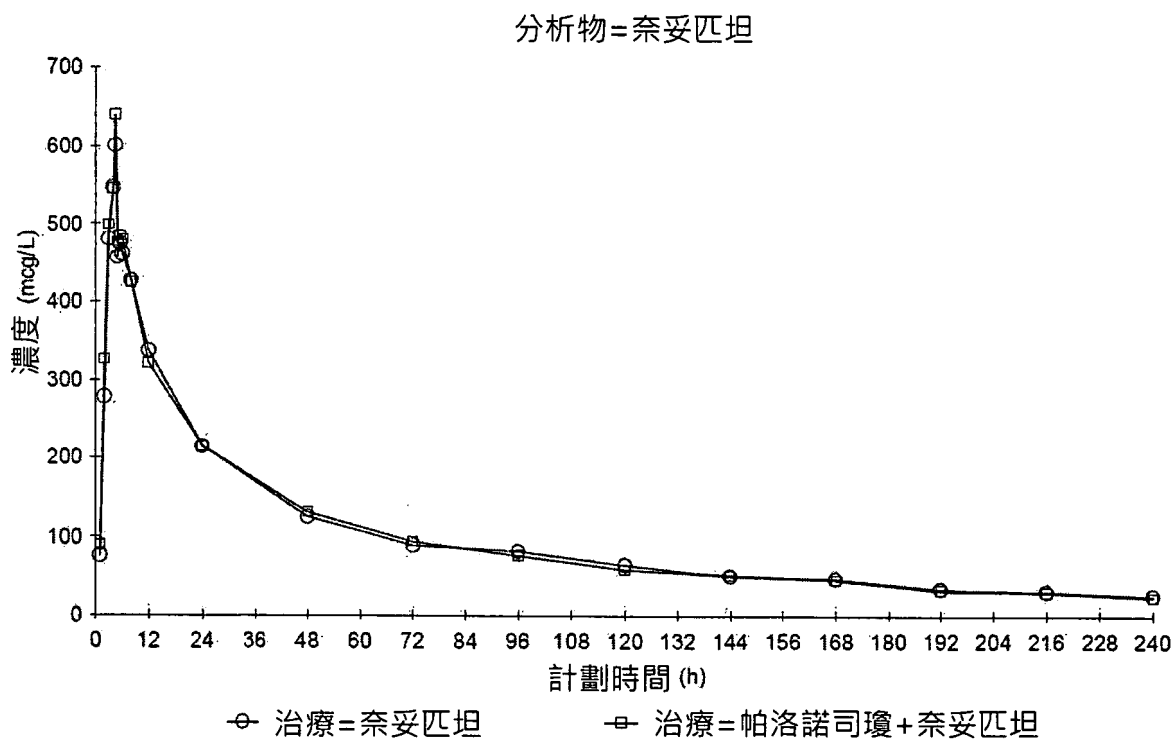
至約 400 mg 或約 300 mg 之奈妥匹坦。

44. 如申請專利範圍第 42 或 43 項所述之膠囊，其中，該膠囊之外殼具有低於 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 的氧滲透率。
45. 如申請專利範圍第 42 至 44 項中任一項所述之膠囊，其中，該片劑之每一種包括約 50 至約 200 mg，或約 100 至約 150 mg，或約 100 mg 之奈妥匹坦或其醫藥上可接受之鹽。
46. 如申請專利範圍第 42 至 45 項中任一項所述之膠囊，其中，每個軟凝膠膠囊包括具有低於 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mL} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 之氧滲透率的外殼。
47. 如申請專利範圍第 42 至 46 項中任一項所述之膠囊，其中，該軟凝膠膠囊包括內部填充組成物，該內部填充組成物係包括 0.1 至 2.0 mg 之鹽酸帕洛諾司瓊。
48. 如申請專利範圍第 42 至 47 項中任一項所述之膠囊，其中，該軟凝膠膠囊包括內部填充組成物，該內部填充組成物係包括 75 至 98 重量%之一種或多種親脂性成份。
49. 如申請專利範圍第 34 至 48 項中任一項所述之劑型或膠囊，其中，奈妥匹坦與帕洛諾司瓊係以分離之形式配製，並隨後組合於一劑中。
50. 一種治療嘔吐之方法，係包括對有此需要之人投予如申請專利範圍第 34 至 51 項中任一項所述之劑型。
51. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中，該嘔吐為延發之嘔吐。

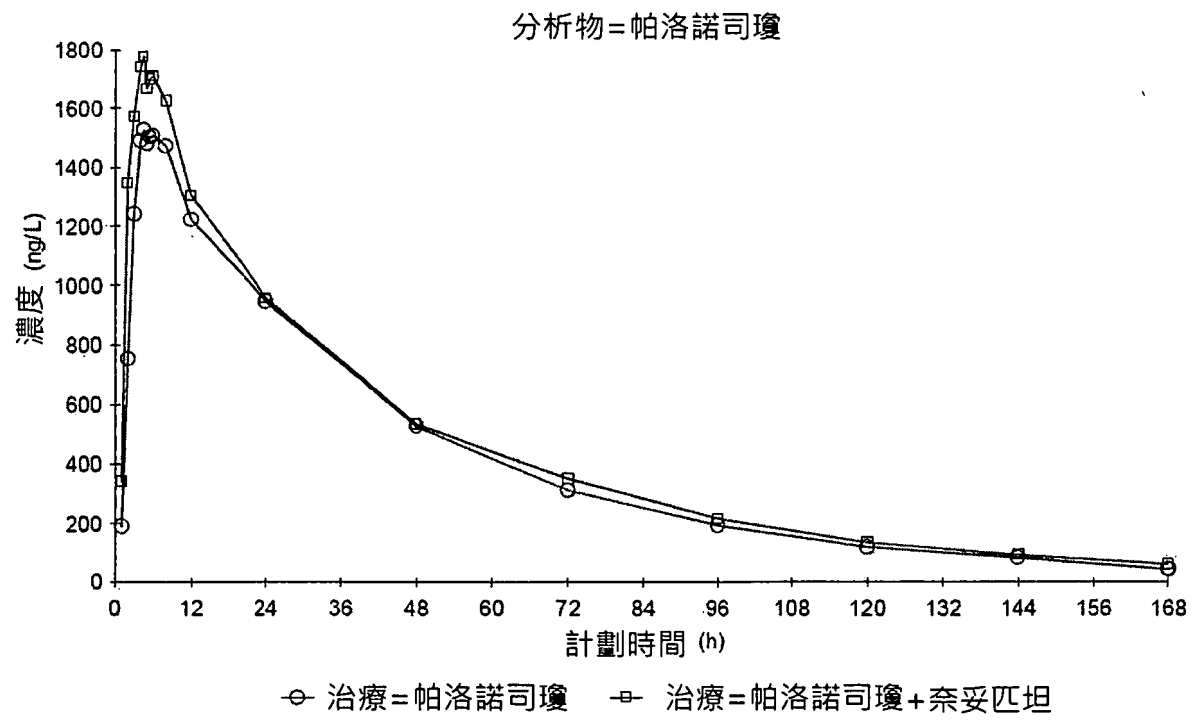
八、圖式：



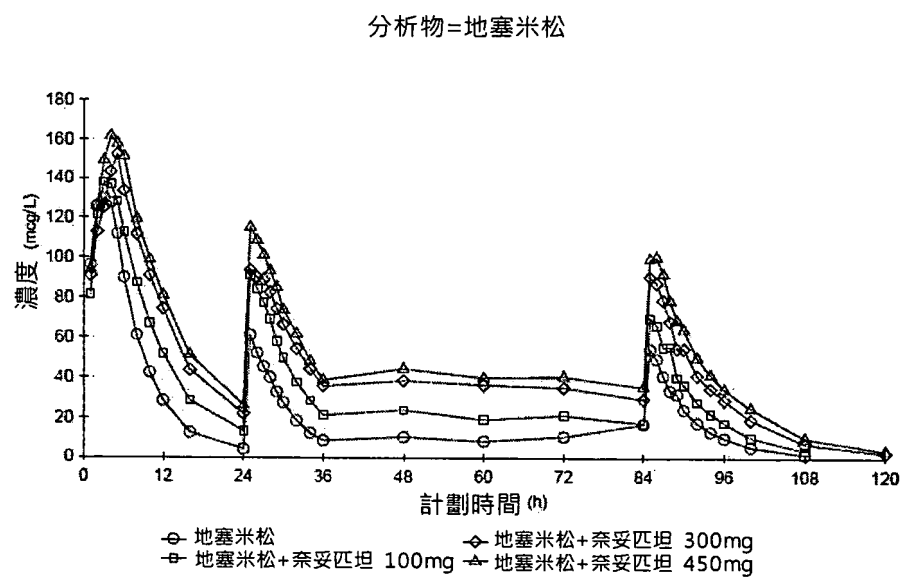
第 1 圖



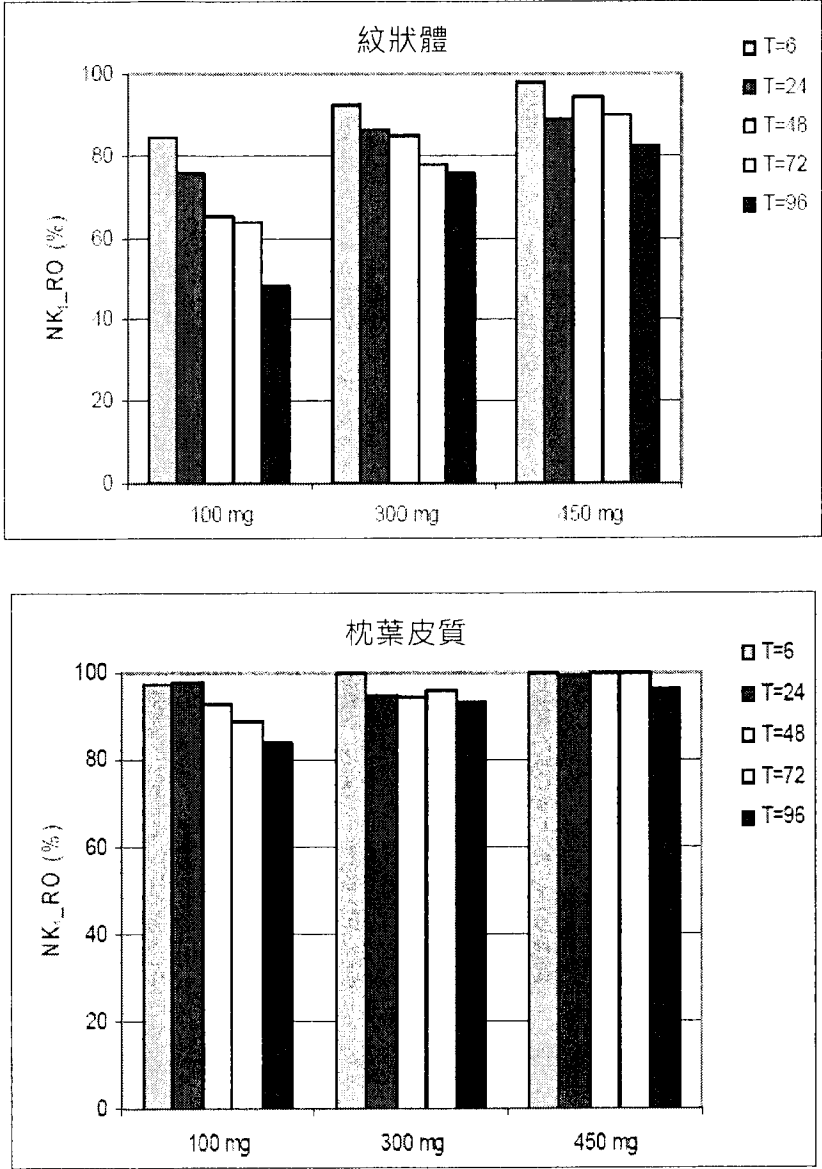
第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 4 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

該代表圖無元件符號及其代表之意義。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式