



(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 201212910 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100121861

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/235 (2006.01)*

A61K31/24 (2006.01)

A61K9/02 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/22 美國

61/357,321

(71)申請人：馬哈夏德 阿努(美國) MAHASHABDE, ANU (US)

美國

曹嘉俠(美國) TSAO, JIAXIANG (US)

美國

(72)發明人：馬哈夏德 阿努 MAHASHABDE, ANU (US)；曹嘉俠 TSAO, JIAXIANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：4 共 86 頁

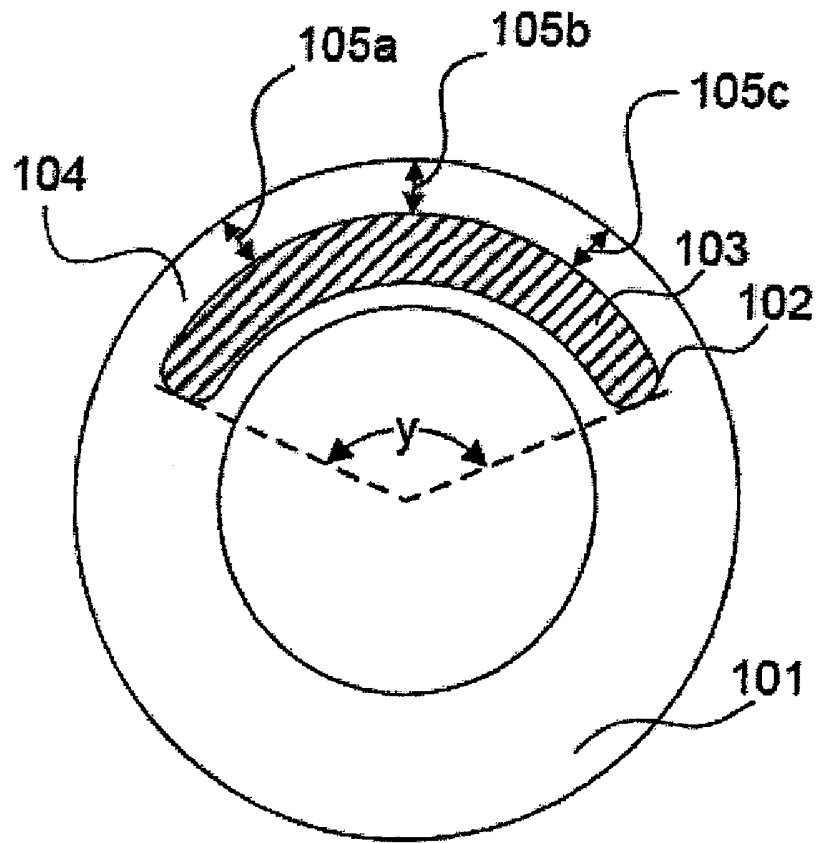
(54)名稱

治療與膀胱過動症相關病症之方法

METHODS OF TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH OVERACTIVE BLADDER

(57)摘要

本發明係關於一種治療與膀胱過動症相關病狀之方法，該方法包含向雌性投與陰道內裝置，該陰道內裝置包含：(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及(b)第二基質，其包含抗膽鹼能劑且位於該囊袋中。



101：第一基質

102：囊袋

103：囊袋中之第二基質

104：囊袋壁

105a：囊袋壁之厚度

105b：囊袋壁之厚度

105c：囊袋壁之厚度



(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 201212910 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100121861

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/235 (2006.01)*

A61K31/24 (2006.01)

A61K9/02 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/22 美國

61/357,321

(71)申請人：馬哈夏德 阿努(美國) MAHASHABDE, ANU (US)

美國

曹嘉俠(美國) TSAO, JIAXIANG (US)

美國

(72)發明人：馬哈夏德 阿努 MAHASHABDE, ANU (US)；曹嘉俠 TSAO, JIAXIANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：4 共 86 頁

(54)名稱

治療與膀胱過動症相關病症之方法

METHODS OF TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH OVERACTIVE BLADDER

(57)摘要

本發明係關於一種治療與膀胱過動症相關病狀之方法，該方法包含向雌性投與陰道內裝置，該陰道內裝置包含：(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及(b)第二基質，其包含抗膽鹼能劑且位於該囊袋中。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種治療與膀胱過動症相關病狀之方法，該方法包含向雌性投與陰道內裝置，該陰道內裝置包含：(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及(b)第二基質，其包含抗膽鹼能劑且位於該囊袋中。

本申請案主張2010年6月22日申請之美國申請案第61/357,321號之申請日之權利，其以全文引用的方式完全併入本文中。

【先前技術】

膀胱過動症(「OAB」)影響全世界數百萬個體，其中大部分為女性。在患OAB之個體中，在排尿期間控制膀胱隨意鬆弛之逼尿肌肌肉自發且不自覺地收縮，從而導致諸如尿失禁、尿急及尿頻之多種症狀。

目前，OAB藉由投與抗膽鹼能劑羈丁寧(oxybutynin)來治療。咸信羈丁寧會影響逼尿肌肌肉，導致膀胱鬆弛及隨後自發的不自覺收縮還原。

目前市售的羈丁寧投藥模式包括口服(糖漿或錠劑)，以商品名Ditropan[®](糖漿及錠劑，Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceutical, Inc., Titusville, New Jersey)及Lyrinel XL[®](錠劑，Janssen-Cilag EMEA, Beerse, Belgium)市售；及經皮貼片，以商品名Oxytrol[®](Watson Pharmaceutical, Inc., Morristown, New Jersey)市售。口服及經皮投與羈丁

寧時會出現有害副作用，例如眼乾、頭腦昏沈、視力模糊、便秘及/或頭痛。

【發明內容】

本發明係關於一種治療與膀胱過動症相關病狀之方法，該方法包含向雌性投與陰道內裝置，該陰道內裝置包含：(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及(b)第二基質，其包含抗膽鹼能劑且，其中該第二基質位於該囊袋中。在一些實施例中，該第一基質進一步包含狹縫，其中該狹縫延伸該囊袋之長度。

在一些實施例中，與膀胱過動症相關之病狀係選自由以下組成之群：尿失禁發作、尿急、尿頻、不自覺的膀胱收縮及膀胱平滑肌鬆弛。

在一些實施例中，陰道內裝置投與個體歷時1小時至6個月。在一些實施例中，陰道內裝置投與個體歷時1天至1個月。在一些實施例中，陰道內裝置投與個體歷時2天至2週。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑係選自由以下組成之群：羥丁寧、托特羅定(tolterodine)、曲司氯胺(trospium)、索非那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、雙環胺(dicyclomine)、丙胺太林(propantheline)、丙哌維林(propiverine)、胺甲鹽甲膽鹼(bethanechol)、甲基苯羥乙胺(methylbenactyzium)、莨菪鹼(scopolamine)及其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、前藥或衍生物。在一些實施例

中，抗膽鹼能劑為羥丁寧。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑以0.1毫克/天至50毫克/天之速率自陰道內裝置釋放。在一些實施例中，抗膽鹼能劑以1毫克/天至20毫克/天之速率自陰道內裝置釋放。在一些實施例中，抗膽鹼能劑以4毫克/天至6毫克/天之速率自陰道內裝置釋放。

在一些實施例中，在陰道內裝置投與個體之後，個體中抗膽鹼能劑之平均最大血漿含量(C_{max})為1 ng/mL至15 ng/mL。在一些實施例中，在陰道內裝置投與個體之後，個體中抗膽鹼能劑之平均最大血漿含量(C_{max})為4 ng/mL至12 ng/mL。

在一些實施例中，在陰道內裝置投與個體之後，個體中達成抗膽鹼能劑之最大血漿濃度之平均時間(T_{max})為60小時至100小時。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為30(h×ng/mL)至800(h×ng/mL)。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為50(h×ng/mL)至100(h×ng/mL)。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為100(h×ng/mL)至300(h×ng/mL)。

在一些實施例中，在陰道內裝置投與個體之後，個體中抗膽鹼能劑之代謝物的平均最大血漿含量(C_{max})為1 ng/mL至15 ng/mL。在一些實施例中，在陰道內裝置投與個體之後，個體中抗膽鹼能劑之代謝物的平均最大血漿含量

($C_{\max}$)為 4 ng/mL至 12 ng/mL。在一些實施例中，在陰道內裝置投與個體之後，個體中達成抗膽鹼能劑之代謝物之最大血漿濃度之平均時間($T_{\max}$)為 60 小時至 100 小時。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑之代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積 (AUC) 為 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積 (AUC) 為 50(h×ng/mL) 至 250(h×ng/mL)。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積 (AUC) 為 100(h×ng/mL) 至 200(h×ng/mL)。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑之代謝物 AUC 與抗膽鹼能劑 AUC 之比率為 0.5 至 2.5。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之代謝物為 N-消乙基羥丁寧。

【實施方式】

本發明係關於治療與膀胱過動症相關病狀之方法，該方法包含向雌性投與陰道內裝置，該陰道內裝置包含：(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及(b)第二基質，其包含抗膽鹼能劑且位於該囊袋中。

如本文所用，「陰道內裝置」係指適於放置於陰道中之物體。在一些實施例中，提供陰道內裝置以將抗膽鹼能劑投與或施用於個體之陰道及/或泌尿生殖道，包括例如雌性之陰道、子宮頸或子宮。如本文所用，「雌性」係指歸類為哺乳動物之任何動物，包括人類及非人類，諸如(但

不限於)家畜及農畜(domestic and farm animal)、動物園動物、運動動物及寵物。在一些實施例中，雌性係指人類雌性。在一些實施例中，雌性為絕經女性。在一些實施例中，雌性為近絕經女性。

在一些實施例中，雌性係指人類雌性，其中該雌性滿足一或多個選自以下之準則：(1)由每週 ≥ 10 次單純型或主導型不連續急迫性尿失禁發作組成之主導型或單純型急迫性尿失禁，(2)每24小時平均排尿頻率 ≥ 8 次排出，及(3)每24小時平均總排出體積 ≤ 3.0 L。在一些實施例中，雌性為具有所有三個上文所述準則之人類雌性。在一些實施例中，雌性為具有所有三個上文所述準則之人類絕經或近絕經女性。

如本文所用，術語「投與」係指將本發明之陰道裝置與雌性之陰道及/或泌尿生殖道接觸放置，其中至少一些抗膽鹼能劑由陰道內裝置轉移至雌性中。在一些實施例中，投與係指局部投與抗膽鹼能劑。在一些實施例中，投與係指全身投與抗膽鹼能劑。在一些實施例中，術語投與係指將抗膽鹼能劑投與雌性，其中避免抗膽鹼能劑之首次代謝。本發明之方法治療與膀胱過動症(「OAB」)相關之病狀。術語「治療」係指治療性處理及防護性、維持性或預防性手段，其中目標為預防或減緩(減輕)OAB之不當生理作用或獲得有益或所需臨床結果。就本發明而言，有益或所需臨床結果包括(但不限於)：緩解症狀或體征；減輕病狀、病症或疾病之程度；穩定OAB(亦即不惡化)或減慢

OAB進展；及改善OAB。治療包括在無過量副作用之情況下引發臨床上顯著之反應。本發明之陰道內裝置用於治療OAB之症狀，該等OAB之症狀包括(但不限於)尿失禁、尿急、尿頻及不自覺膀胱收縮。本發明之陰道內裝置可進一步用以使膀胱平滑肌鬆弛。

本發明亦包括減少個體中尿失禁發作次數之方法。尿失禁發作之特徵為伴隨尿急或在尿急前即刻不自覺的排尿。在一些實施例中，尿失禁發作次數減少2%至30%、4%至20%、或5%至15%。

本發明亦包括降低個體中平均每天排尿頻率之方法。排尿頻率係指個體所進行之排尿事件數。因此，本發明之裝置治療與較多排尿事件數量相關之病狀(例如夜尿症)。在一些實施例中，排尿頻率降低5%至30%、6%至20%、或7%至15%。在一些實施例中，使用本發明之方法治療夜尿症。

在一些實施例中，本發明包括減少個體中膀胱不自覺收縮之方法。膀胱不自覺收縮之特徵為不能控制或調節膀胱運動。在一些實施例中，膀胱不自覺收縮數減少5%至30%、6%至20%、或7%至15%。

在一些實施例中，本發明包括誘導個體中膀胱平滑肌鬆弛之方法。膀胱平滑肌之鬆弛使對肌肉功能及排尿之控制增加。

在一些實施例中，本發明係關於一種降低尿急之嚴重程度或頻率之方法。在一些實施例中，尿急之特徵為突發

的、難以阻止及/或迫切需要排尿。

在一些實施例中，消除肝臟中抗膽鹼能劑(例如羥丁寧)之首次代謝為本發明之陰道傳遞之優勢。陰道傳遞可減少首次羥丁寧代謝物N-消乙基羥丁寧之產生。在一些實施例中，此代謝物之血漿濃度降低可減輕抗膽鹼能劑之副作用，例如口乾、便秘及/或視力模糊之嚴重程度。

在一些實施例中，本發明提供來自單一治療的恆定含量之抗膽鹼能劑(例如羥丁寧)之長期傳遞。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑(例如羥丁寧)之陰道傳遞可使抗膽鹼能劑在膀胱中以與經口給藥可達成的相比較低之劑量積聚。儘管不受任何特定理論束縛，但在解剖學上膀胱與陰道彼此最接近，且兩個器官之血管及淋巴網路共用程度較高，從而提高膀胱處抗膽鹼能劑積聚之可能性。在血管內傳遞期間，膀胱中之該積聚可增強及/或延長抗膽鹼能劑之療效，使抗膽鹼能劑之總給藥減少。

在一些實施例中，陰道內裝置包含抗膽鹼能劑。如本文所用，「抗膽鹼能劑」係指在中樞及周圍神經系統中阻斷神經傳遞質乙醯膽鹼之化合物。適用於本發明之抗膽鹼能劑包括具有局部作用之藥劑以及在遠離陰道或泌尿生殖道之處起作用之全身作用之抗膽鹼能劑。適用於本發明之抗膽鹼能劑包括(但不限於)：羥丁寧、托特羅定、曲司氯胺、索非那新、達非那新、雙環胺、丙胺太林、丙哌維林、胺甲醯甲膽鹼、甲基苯羥乙胺、莨菪鹼、其組合及其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑為羥丁寧、托特羅定、曲司氯胺、索非那新、達非那新、雙環胺、丙胺太林、丙哌維林或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑為羥丁寧或其醫藥學上可接受之鹽，諸如羥丁寧鹽酸鹽。羥丁寧由化學式 $C_{22}H_{31}NO_3$ 表示，國際純粹與應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)名稱為2-環己基-2-羥基-2-苯基-乙酸4-二乙胺基丁-2-炔酯，化學文摘社(Chemical Abstracts Service, CAS)編號為5633-20-5，PubChem化合物識別號為4634。除非另外說明，否則如本文所用，術語「羥丁寧」係指羥丁寧以及其醫藥學上可接受之鹽、其酯、水合物、前藥或衍生物。

在一些實施例中，藉由裝置投與抗膽鹼能劑產生治療中出現之不良事件。術語「不良事件」係指與投與本發明之抗膽鹼能劑裝置有暫時關係之任何事件、現象、偶然事件、症狀、適應症或其他相關意外事件。在一些實施例中，向個體投與裝置產生至少一種不良事件，諸如(但不限於)感染及傳染、胃腸失調、生殖系統及乳房病症、肌肉骨骼及結締組織病症、神經系統病症、腎臟及泌尿系統病症及感官病症。與感染及傳染有關之不良事件可包括(但不限於)尿道感染、外陰陰道黴菌感染、竇炎及上呼吸道感染。與胃腸失調有關之不良事件可包括(但不限於)口乾、噁心、腹痛、便秘、消化不良及腹瀉。與生殖系統及乳房病症有關之不良事件可包括(但不限於)陰道分泌物、

陰道疼痛、陰道出血及陰道紅斑。與肌肉骨骼及結締組織病症有關之不良事件可包括(但不限於)背痛。與神經系統病症有關之不良事件可包括(但不限於)頭痛、頭腦昏沈及嗜眠症。與腎臟及泌尿系統病症有關之不良事件可包括(但不限於)排尿困難。與感官病症有關之不良病症可包括(但不限於)乾眼病及視力模糊。因此，在一些實施例中，本發明係關於一種減少一或多種如本文所述之不良事件之方法。

在一些實施例中，本發明之方法包含投與包含環形第一基質之陰道內裝置。如本文所用，「環形」係指與環有關或形成環之形狀。適用於本發明之環狀包括環、卵形、橢圓、超環及其類似物。在一些實施例中，本發明之陰道內裝置為陰道環。

用於本發明之陰道內裝置之材料可包括適用於置放於陰道中之任何材料。在一些實施例中，用於陰道內裝置之材料在個體中無毒、生理學上適合及/或不可吸收，亦即其在陰道中不會被吸收。用於本發明之材料與抗膽鹼能劑相容。相容性材料包括呈惰性、化學上穩定、不以化學方式與抗膽鹼能劑相互作用、或以其他方式影響及/或改變抗膽鹼能劑之彼等材料。在一些實施例中，材料可彎、有延展性及/或能夠經適當成型用於陰道內投與。

本發明之陰道內裝置包含第一基質。如本文所用，「第一基質」係指任何固體、半固體或凝膠介質。在一些實施例中，該第一基質為聚合物或聚合物之混合物經受交聯時

所形成之非晶形聚合物網狀物。各聚合物包含單體單元，其連接於一起形成聚合物。單體單元可包含碳、氫、氧、矽、鹵素及其組合。第一基質可藉由模製、擠壓、共擠壓、壓縮或其組合成型。

本發明之陰道內裝置具有可撓性。如本文所用，「可撓性」係指固體或半固體能彎曲或耐受應力及應變而不損壞或破碎的能力。舉例而言，本發明之裝置可例如使用手指壓力(例如使用手指對裝置之相反外側施加壓力)變形或彎曲，且一旦移除壓力，即實質上恢復其原始形狀。本發明之陰道內裝置之可撓特性適用於提高使用者之舒適度，以及便於陰道投與及/或自陰道移除該裝置。

本發明之陰道內裝置包含第一基質。在一些實施例中，第一基質可滲透抗膽鹼能劑。在一些實施例中，第一基質可滲透羥丁寧及/或水。在一些實施例中，第一基質可根據其機械及物理性質(例如抗膽鹼能劑在材料中之溶解性或滲透性)進行選擇。

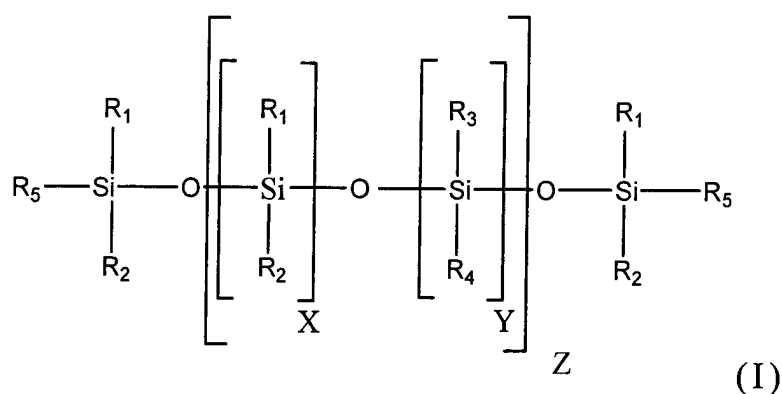
在一些實施例中，第一基質包含與陰道相容之各種聚合物。在一些實施例中，第一基質包含聚矽氧烷、聚伸烷基、聚苯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚酯、聚胺基甲酸酯、丙烯酸系物、耐綸、達克綸、鐵氟龍或其組合。

如本文所用，「聚矽氧烷聚合物」係指呈線性或環狀排列的含有交替矽及氧原子之各種化合物中之任一者，其中通常有一或兩個有機基團連接至各矽原子。舉例而言，聚矽氧烷聚合物可包括經取代之聚矽氧烷及二有機聚矽氧

烷，諸如二芳基聚矽氧烷及二烷基聚矽氧烷。

在一些實施例中，第一基質包含選自由以下組成之群的視情況經取代之聚合物：聚矽氧烷聚合物、聚伸烷基聚合物、聚苯乙烯聚合物、聚乙酸乙烯酯聚合物、聚氯乙烯聚合物、聚酯聚合物、聚胺基甲酸酯聚合物、丙烯酸系聚合物、耐綸聚合物、達克綸聚合物、鐵氟龍聚合物及其組合。

在一些實施例中，視情況經取代之聚合物為式(I)之聚矽氧烷聚合物：



其中 X 為 1 至 200；Y 為 1 至 200；Z 為 1 至 300；且 R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 獨立地選自由以下組成之群：(C₁₋₆) 烷基、胺基(C₁₋₆)烷基、羥基(C₁₋₆)烷基、鹵烷基、氰基(C₁₋₆)烷基、硫基(C₁₋₆)烷基、羧基(C₁₋₆)烷基、芳基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、胺基(C₃₋₁₀)烯基、羥基(C₃₋₁₀)烯基、鹵基(C₂₋₆)烯基、氰基(C₂₋₆)烯基、硫基(C₃₋₁₀)烯基、羧基(C₃₋₁₀)烯基、芳基(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₁₋₆)雜烷基、(C₂₋₆)雜烯基、(C₂₋₆)雜炔基、(C₁₋₆)烷氧基、(C₃₋₁₀)烯氧基、(C₁₋₆)伸烷二氧基、胺基(C₂₋₆)烷氧基、羥基(C₂₋₆)

烷氧基、鹵基(C₁₋₆)烷氧基、氰基(C₁₋₆)烷氧基、硫基(C₁₋₆)烷氧基、羧基(C₂₋₆)烷氧基、芳基(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₆)烷氧基(C₂₋₆)烷氧基、鹵基(C₁₋₆)烷氧基(C₂₋₆)烷氧基、單(C₁₋₆)烷基胺基、二(C₁₋₆)烷基胺基、(C₁₋₆)烷基羰基胺基、(C₂₋₆)烯基羰基胺基、(C₆₋₁₄)芳基羰基胺基、(C₁₋₆)烷氧羰基胺基、(C₆₋₁₀)芳氧羰基胺基、(C₁₋₆)烷基羰基、(C₂₋₆)烯基羰基、(C₆₋₁₀)芳基羰基、(C₁₋₆)烷氧羰基、(C₆₋₁₄)芳氧羰基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基、(C₂₋₆)烯基磺醯胺基及(C₆₋₁₄)芳基磺醯胺基。在一些實施例中，R₁、R₂、R₃及R₄中之至少一者為鹵烷基。

在一些實施例中，第一基質為鹵化矽氧烷聚合物，其中R₁、R₂、R₃及R₄中之至少一者為單鹵烷基、二鹵烷基或三鹵烷基。在一些實施例中，鹵烷基為溴烷基、氯烷基、氟烷基或碘烷基。在一些實施例中，鹵烷基為三氟烷基。在一些實施例中，鹵烷基為三氟乙基、三氟丙基或三氟丁基。在一些實施例中，鹵烷基為二氟乙基、二氟丙基或二氟丁基。

在一些實施例中，X為1至90、10至80或20至70。在一些實施例中，X為1至10、1至5或1至3。在一些實施例中，Y為1至90、10至80或20至70。在一些實施例中，Y為1至10、1至5或1至3。在一些實施例中，Z為10至250、50至200或75至150。熟習此項技術者將認識到，在各Z次單元中X及Y之值可變化。因此，例如在第一Z次單元中X為3且Y為4，且在第二Z次單元中X為10且Y為2。

在一些實施例中， R_1 為三氟丙基； R_2 、 R_3 及 R_4 獨立地為 C_1 - C_3 烷基； R_5 為乙烯基； X 為1至2； Y 為1至2；且 Z 為100至200。

在一些實施例中，第一基質包含3,3,3-三氟丙基甲基二甲基聚矽氧烷，例如由NuSil Technology(Carpinteria, CA)出售之三氟丙基甲基聚合物。

在揭示案通篇中，除非另外指出，否則百分比、比率及其類似物之所有表達均「以重量計」。如本文所用，「以重量計」與術語「以質量計」同義，且指示本文所定義之比率或百分比係依據重量，而非體積、厚度或一些其他量度。

在一些實施例中，第一基質為50重量%至100重量%鹵化矽氧烷聚合物。在一些實施例中，第一基質為75重量%至95重量%鹵化矽氧烷聚合物。在一些實施例中，第一基質為80重量%至90重量%鹵化矽氧烷聚合物。

在一些實施例中，第一基質佔陰道內裝置之80重量%至95重量%。在一些實施例中，第一基質佔陰道內裝置之80體積%至95體積%。

第一基質包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋。如本文所用，「囊袋」係指壓痕、凹槽、溝槽、切口、壓印、凹口、凹處或另外沿第一基質表面之凹陷，其由囊袋壁包圍，且其中該囊袋壁厚度均勻。參見例如圖1、圖2、圖3A及圖3B。在一些實施例中，如本文所定義之「囊袋」可經由延伸囊袋長度之狹

縫曝露於裝置之外部。因此，術語「囊袋」不包括延伸穿過裝置之任何長度的孔或其他類型之腔室，此係因為(a)孔含有至少一個由表面至第一基質之明顯入口，及(b)孔不具有均勻厚度之囊袋壁。在一些實施例中，本發明之囊袋可為有益的，此係因為可使第二基質中之抗膽鹼能劑釋放而不穿過各別基質，例如第一基質。

如本文所用，「囊袋壁」係指界定囊袋之側邊界的第一基質之一部分。參見例如圖3A及圖3B。因此，囊袋壁所界定之體積包含囊袋。囊袋壁厚度均勻，其中裝置之囊袋至外側表面的距離相同。在一些實施例中，囊袋壁之均勻厚度為0.5 mm至5 mm。在一些實施例中，囊袋壁之均勻厚度為1 mm至4 mm。在一些實施例中，囊袋壁之均勻厚度為1.5 mm至3 mm。在一些實施例中，囊袋壁之均勻厚度為1 mm至2 mm。厚度均勻之囊袋壁可使第二基質中之抗膽鹼能劑自陰道內裝置穿過囊袋壁均勻釋放。

如本文所用，「包圍」或「包圍囊袋」係指囊袋壁覆蓋囊袋側表面區域之程度。因此，當囊袋壁覆蓋囊袋之側表面區域95%或95%以上時，囊袋壁包圍囊袋。在一些實施例中，當囊袋壁覆蓋囊袋之側表面區域90%或90%以上時，囊袋壁包圍囊袋。在一些實施例中，當囊袋壁覆蓋囊袋之側表面區域85%或85%以上時，囊袋壁包圍囊袋。在一些實施例中，當囊袋壁覆蓋囊袋之側表面區域80%或80%以上時，囊袋壁包圍囊袋。舉例而言，在一些實施例中，囊袋可呈管狀，其中管狀囊袋之側表面區域之95%或

95%以上由囊袋壁構成。

在一些實施例中，囊袋之長度可變化。舉例而言，在一些實施例中，第一基質呈環狀且第一基質之囊袋可圍繞環形基質之整個周邊之一部分延伸。參見例如圖1。在一些實施例中，囊袋圍繞第一基質之周邊由 10° 延伸至 180° 。在一些實施例中，囊袋圍繞第一基質之周邊由 80° 延伸至 120° 。在一些實施例中，囊袋圍繞環形第一基質之周邊延伸 180° 、 150° 、 120° 、 100° 、 90° 、 80° 、 70° 、 60° 、 45° 、 30° 或 10° 。此等變數由圖1中之變數「y」表示。在一些實施例中，囊袋之橫截面直徑為3 mm至8 mm、4 mm至7 mm或5 mm至6 mm。在一些實施例中，囊袋之總體積為 7 cm^3 至 15 cm^3 、 8 cm^3 至 14 cm^3 、 9 cm^3 至 13 cm^3 或 10 cm^3 至 12 cm^3 。在一些實施例中，第一基質包含一或多個囊袋，例如兩個、三個、四個或五個囊袋。

在一些實施例中，第一基質進一步在第一基質之外周邊上包含狹縫，其中該狹縫延伸囊袋之長度。如本文所用，「狹縫」係指第一基質之外周邊中之任何狹窄開口、斷口、裂口、孔口、破口、裂開、破裂、裂隙、劃開、裂縫、裂溝或切口。在一些實施例中，狹縫之寬度均勻。在一些實施例中，狹縫之寬度為0.1 mm至2 mm。在一些實施例中，狹縫之寬度為0.2 mm至1 mm。在一些實施例中，狹縫之寬度為0.4 mm至0.6 mm。在一些實施例中，狹縫之寬度為0.5 mm。儘管不受任何特定理論束縛，但延伸囊袋長度之狹縫可使活性劑自裝置均勻釋放，而不必穿過

各別基質，例如第一基質。

本發明之陰道內裝置進一步包含第二基質。如本文所用，「第二基質」係指任何固體、半固體或凝膠介質。在一些實施例中，第二基質為聚合物或聚合物之混合物經受交聯時所形成之非晶形聚合物網狀物。各聚合物包含單體單元，其連接於一起形成聚合物。單體單元可包含碳、氫、氧、矽、鹵素或其組合。第二基質可藉由流動、模製或擠壓成型。在一些實施例中，第二基質具有可撓性。在一些實施例中，第二基質可根據其機械及物理性質(例如抗膽鹼能劑在材料中之溶解性)進行選擇。在一些實施例中，第二基質以液體或凝膠形式(亦即低黏度狀態)置於第一基質之囊袋內，且使第二基質聚合、固化或凝固。

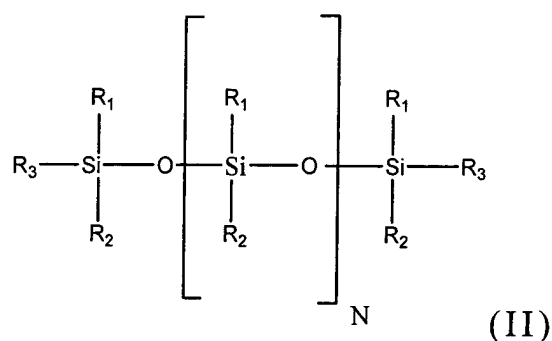
在一些實施例中，裝置包含兩種以上基質，例如三種或四種基質。在一些實施例中，當存在兩種或兩種以上基質時，抗膽鹼能劑於各基質中，或視情況僅於一種基質中。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑可均勻分散於第二基質中。如本文所用，「均勻」係指具有抗膽鹼能劑在整個基質中實質上均勻分佈之基質。在一些實施例中，抗膽鹼能劑以均勻濃度存在於整個第二基質中。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑不均勻分散於第二基質中。如本文所用，「不均勻」係指不具有抗膽鹼能劑在整個基質中之實質上均勻分佈之基質。舉例而言，具有不同量之抗膽鹼能劑的區段、區域或區可位於整個基質中。

在一些實施例中，第二基質包含與第一基質相同之材

料。在一些實施例中，第二基質包含與第一基質相比不同之材料。舉例而言，在一些實施例中，第二基質包含矽氧烷聚合物且第一基質包含鹵化矽氧烷聚合物。在一些實施例中，矽氧烷聚合物包含式II之聚合物，



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、烷基、炔基、炔基、烯基、烷基丙烯鹽基氧基、丙烯鹽基氧基、烯基烷基、芳基及氫；且 N 為 50 至 300。在一些實施例中， R_1 及 R_2 獨立地為烷基或氫。如熟習此項技術者可瞭解，在單一聚合物鏈中， R_1 及 / 或 R_2 取代基可變化。舉例而言，在單一聚合物鏈中， R_1 及 R_2 取代基可包括各種不同烷基取代基，例如甲基、乙基、丙基、丁基及其類似基團。

陰道內裝置中抗膽鹼能劑之量可變化。舉例而言，在一些實施例中，第二基質包含 20 重量% 至 70 重量% 之抗膽鹼能劑。在一些實施例中，第二基質包含 30 重量% 至 60 重量% 之抗膽鹼能劑。在一些實施例中，第二基質包含 40 重量% 至 50 重量% 之抗膽鹼能劑。在一些實施例中，第二基質包含 50 重量% 之抗膽鹼能劑。

陰道內裝置中羥丁寧或其醫藥學上可接受之鹽之量可變

化。舉例而言，在一些實施例中，第二基質包含20重量%至70重量%羥丁寧或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，第二基質包含30重量%至60重量%羥丁寧或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，第二基質包含40重量%至50重量%羥丁寧或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，第二基質包含50重量%羥丁寧或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，第二基質為30重量%至80重量%矽氧烷聚合物。在一些實施例中，第二基質為40重量%至70重量%矽氧烷聚合物。在一些實施例中，第二基質為50重量%至60重量%矽氧烷聚合物。

在一些實施例中，第二基質佔裝置之5體積%至50體積%。在一些實施例中，第二基質佔裝置之5體積%至25體積%、8體積%至20體積%、10體積%至18體積%或12體積%至15體積%。

在一些實施例中，第二基質佔裝置之5重量%至50重量%。在一些實施例中，第二基質佔裝置之5重量%至25重量%、8重量%至20重量%、10重量%至18重量%或12重量%至15重量%。

本發明之裝置具有適於放置於所投與之個體陰道中之任何尺寸。在一些實施例中，本發明之裝置之橫截面直徑為1 mm至10 mm。如本文所用，「橫截面直徑」係指穿過陰道內裝置之橫截面中心的最長直線線段。參見例如圖3A。在一些實施例中，裝置之橫截面直徑為1 mm至10 mm、2

mm至9 mm、3 mm至7 mm、4 mm至6.5 mm、5 mm至6 mm或6 mm。

在一些實施例中，本發明裝置之外徑為40 mm至80 mm。如本文所用，「外徑」係指穿過裝置中心之任何直線線段，該中心係自陰道內裝置之俯視圖觀察，且其端點各位於裝置之外周邊上。參見例如圖2(204)。在一些實施例中，裝置之外徑為40 mm至80 mm、45 mm至65 mm或50 mm至60 mm。

在一些實施例中，本發明裝置之內徑為10 mm至60 mm。如本文所用，「內徑」係指穿過裝置中心之任何直線線段，該中心係自陰道內裝置之俯視圖觀察，且其端點各位於裝置之內周邊上。參見例如圖2(203)。在一些實施例中，裝置之內徑為10 mm至60 mm、10 mm至50 mm、10 mm至40 mm、20 mm至40 mm、10 mm至30 mm或10 mm至20 mm。

在一些實施例中，本發明之陰道內裝置進一步包含賦形劑。在裝置中存在兩種或兩種以上基質之情況下，賦形劑存在於各基質中，或視情況僅存在於一種基質中，亦即存在於第一或第二基質中。如本文所用，「賦形劑」係指用於本發明之陰道內裝置之調配物中且其本身一般具有少許或無治療價值之物質。熟習此項技術者將認識到，會使用多種醫藥學上可接受之賦形劑，包括 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press 第4版 (2003)及 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,

Lippincott Williams & Wilkins, 第21版(2005)中所列舉之彼等賦形劑, 該等文獻以全文引用的方式併入本文中。如本文所用, 術語「醫藥學上可接受」係指在正確醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或與合理益處/風險比相對應之其他可能併發症之彼等化合物、材料及/或組合物。在一些實施例中, 賦形劑可增強基質之滲透作用且提高抗膽鹼能劑自陰道內陰道環之釋放速率。該等賦形劑之實例包括(但不限於)飽和多糖醇解甘油酯、嵌段共聚物界面活性劑、乳化劑、單月桂酸甘油酯、微晶纖維素、羥乙基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯啶酮及其混合物。本發明之陰道內裝置亦可包括增強及/或促進抗膽鹼能劑吸收穿過陰道黏膜之賦形劑。吸收促進劑包括(但不限於)非離子型表面活性劑、膽鹽、有機溶劑、交酯化石油及乙氧基乙二醇。亦可將諸如水、生理食鹽水、添加劑、填充劑或其他醫藥學上可接受及/或治療上有效之化合物之其他賦形劑添加至本發明之裝置中。

在一些實施例中, 本發明之方法包含向雌性投與陰道內裝置歷時1小時至6個月。在一些實施例中, 抗膽鹼能劑在投與雌性之後以穩定速率自陰道內裝置釋放1小時至6個月、在投與雌性之後釋放多達5個月、在投與雌性之後釋放多達4個月、在投與雌性之後釋放多達3個月、在投與雌性之後釋放多達2個月、在投與雌性之後釋放多達1個月或30天、在投與雌性之後釋放多達25天、在投與雌性之後釋

放多達21天、在投與雌性之後釋放多達15天、在投與雌性之後釋放多達10天、在投與雌性之後釋放多達7天、在投與雌性之後釋放多達4天、在投與雌性之後釋放多達2天、在投與雌性之後釋放多達1天或24小時、在投與雌性之後釋放多達20小時、在投與雌性之後釋放多達18小時、在投與雌性之後釋放多達16小時、在投與雌性之後釋放多達12小時、在投與雌性之後釋放多達8小時、在投與雌性之後釋放多達4小時、或在投與雌性之後釋放多達2小時。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑以0.1毫克/天至20毫克/天之速率自陰道內裝置釋放。如本文所用，「釋放速率」係指經所界定時間自陰道內裝置釋放之抗膽鹼能劑之量。在其他實施例中，抗膽鹼能劑以0.1毫克/天至20毫克/天、0.5毫克/天至15毫克/天、1毫克/天至10毫克/天、2毫克/天至8毫克/天、4毫克/天至6毫克/天、或5毫克/天之速率自陰道內裝置釋放。在一些實施例中，抗膽鹼能劑以6毫克/天之平均速率自陰道內裝置釋放。在一些實施例中，抗膽鹼能劑以4毫克/天之平均速率自陰道內裝置釋放。在一些實施例中，抗膽鹼能劑以2毫克/天之平均速率自陰道內裝置釋放。

在一些實施例中，本發明之陰道內裝置之第一基質決定或控制其中含有之抗膽鹼能劑之釋放速率。在一些實施例中，陰道內裝置之第二基質決定或控制抗膽鹼能劑之釋放速率。在一些實施例中，第一與第二基質決定或控制抗膽鹼能劑之釋放速率。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑之釋放速率視第一基質中鹵化矽氧烷聚合物之量而定。在一些實施例中，抗膽鹼能劑自裝置之釋放速率藉由控制第一基質之聚合物材料中存在之交聯程度來控制。儘管不受任何特定理論束縛，但預期高程度之交聯會得到較低之抗膽鹼能劑自聚合物基質之釋放速率。交聯程度藉由陰道內裝置製造期間所用之交聯劑或催化劑之量控制。參見例如美國專利第6,394,094號。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑之釋放速率藉由第二基質中矽氧烷聚合物之量控制。在一些實施例中，釋放速率藉由第一基質中鹵化矽氧烷聚合物之量與第二基質中矽氧烷聚合物之量來控制，其中該第二基質之矽氧烷聚合物為與第一基質之聚合物不同之聚合物。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑自陰道內裝置之釋放速率亦可經由在聚合物基質中納入其他藥劑或賦形劑，諸如礦物油或脂肪酸酯來控制或調節。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之釋放速率藉由第二基質中抗膽鹼能劑之濃度來控制。

在一些實施例中，抗膽鹼能劑自裝置之釋放速率藉由囊袋之體積、囊袋之形狀、囊袋壁之厚度、囊袋壁包圍囊袋之程度及/或第一基質中狹縫之寬度來控制。

在一些實施例中，自本發明之裝置釋放之抗膽鹼能劑之量由有資格的專業保健人員確定且視例如抗膽鹼能劑、待治療之病狀、待治療個體之年齡及/或重量等許多因素而定。

活體外使用例如 USP Apparatus Paddle 2 方法量測釋放速率。在 37°C 下將裝置置於 500 ml 0.05 M SDS 之溶液中，攪拌速度為 50 rpm。藉由在此項技術中已知之方法，例如藉由 HPLC 分析抗膽鹼能劑。

亦可活體內量測釋放速率。本發明之方法可獲得抗膽鹼能劑之所需藥物動力學型態。在一些實施例中，使用本發明之方法獲得抗膽鹼能劑之各種藥物動力學型態，諸如 C_{max} 。如本文所用，「 C_{max} 」係指個體中抗膽鹼能劑之平均最大血漿濃度。在一些實施例中，在陰道內裝置投與雌性之後，裝置投與個體之後達成的抗膽鹼能劑(例如羥丁寧)之 C_{max} 為 1 ng/mL 至 15 ng/mL、2 ng/mL 至 14 ng/mL、3 ng/mL 至 13 ng/mL、4 ng/mL 至 12 ng/mL、5 ng/mL 至 11 ng/mL、6 ng/mL 至 10 ng/mL、7 ng/mL 至 9 ng/mL、或 8 ng/mL。在一些實施例中，在裝置投與個體之後達成的抗膽鹼能劑(例如羥丁寧)之 C_{max} 為 2 ng/mL、2.5 ng/mL、3 ng/mL、3.5 ng/mL、4 ng/mL、4.5 ng/mL、5 ng/mL、5.5 ng/mL、6 ng/mL、6.5 ng/mL、7 ng/mL、7.5 ng/mL、8 ng/mL、8.5 ng/mL、9 ng/mL、9.5 ng/mL、10 ng/mL、10.5 ng/mL、11 ng/mL、11.5 ng/mL 或 12 ng/mL。在一些實施例中， C_{max} 值係針對單個個體測定，或藉由獲取若干不同個體之平均值來測定。

在一些實施例中，使用本發明之方法獲得抗膽鹼能劑之各種藥物動力學型態，諸如 T_{max} 。如本文所用，「 T_{max} 」係指個體中達成抗膽鹼能劑之最大血漿濃度之平均時間。在

一些實施例中，在裝置投與個體之後，達成的 $T_{\max}$ 為60小時至100小時、70小時至90小時、或82小時至86小時。在一些實施例中， $T_{\max}$ 值係針對單個個體測定，或藉由獲取若干不同個體之平均值來測定。

在一些實施例中，使用本發明之方法獲得抗膽鹼能劑之各種藥物動力學型態，諸如曲線下面積(AUC)值。如本文所用，「AUC值」係指雌性中抗膽鹼能劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之AUC為30(h×ng/mL)至800(h×ng/mL)、50(h×ng/mL)至100(h×ng/mL)、60(h×ng/mL)至90(h×ng/mL)、或85(h×ng/mL)。在一些實施例中，抗膽鹼能劑之AUC為100(h×ng/mL)至300(h×ng/mL)、150(h×ng/mL)至250(h×ng/mL)、或220(h×ng/mL)。

本發明之方法亦可獲得抗膽鹼能劑之代謝物之所需藥物動力學型態。舉例而言，羥丁寧之已知代謝物為N-消乙基羥丁寧。

在一些實施例中，使用本發明之方法獲得抗膽鹼能劑代謝物之各種藥物動力學型態，諸如 $C_{\max}$ 。如本文所用，「 $C_{\max}$ 」係指個體中抗膽鹼能劑代謝物之平均最大血漿濃度。在一些實施例中，在裝置投與個體之後達成的抗膽鹼能劑代謝物(例如N-消乙基羥丁寧)之 $C_{\max}$ 為1 ng/mL至15 ng/mL、2 ng/mL至14 ng/mL、3 ng/mL至13 ng/mL、4 ng/mL至12 ng/mL、5 ng/mL至11 ng/mL、6 ng/mL至10 ng/mL、7 ng/mL至9 ng/mL、或8 ng/mL。在一些實施例

中，在裝置投與個體之後達成的抗膽鹼能劑代謝物(例如 N-消乙基羥丁寧)之 $C_{\max}$ 為 2 ng/mL、2.5 ng/mL、3 ng/mL、3.5 ng/mL、4 ng/mL、4.5 ng/mL、5 ng/mL、5.5 ng/mL、6 ng/mL、6.5 ng/mL、7 ng/mL、7.5 ng/mL、8 ng/mL、8.5 ng/mL、9 ng/mL、9.5 ng/mL、10 ng/mL、10.5 ng/mL、11 ng/mL、11.5 ng/mL 或 12 ng/mL。在一些實施例中， $C_{\max}$ 值係針對單個個體測定，或藉由獲取若干不同個體之平均值來測定。

在一些實施例中，使用本發明之方法獲得抗膽鹼能劑代謝物之各種藥物動力學型態，諸如 $T_{\max}$ 。如本文所用，「 $T_{\max}$ 」係指雌性中達成抗膽鹼能劑代謝物之最大血漿濃度之平均時間。在一些實施例中，在裝置投與個體之後達成的抗膽鹼能劑代謝物之 $T_{\max}$ 為 60 小時至 100 小時、70 小時至 90 小時、或 82 小時至 86 小時。在一些實施例中， $T_{\max}$ 值係針對單個個體測定，或藉由獲取若干不同個體之平均值來測定。

在一些實施例中，使用本發明之方法獲得抗膽鹼能劑代謝物之各種藥物動力學型態，諸如曲線下面積(AUC)值。如本文所用，「AUC 值」係指個體中抗膽鹼能劑代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積。在一些實施例中，抗膽鹼能劑代謝物之 AUC 為 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)、50(h×ng/mL) 至 250(h×ng/mL)、100(h×ng/mL) 至 200(h×ng/mL)、或 140(h×ng/mL) 至 190(h×ng/mL)。

在一些實施例中，個體中 N-消乙基羥丁寧/羥丁寧 AUC

值之比率為0.5至2.5、或0.8至2。

在一些實施例中，本發明係關於向陰道及/或泌尿生殖道特定部位傳遞藥物之方法，且係關於陰道及/或泌尿生殖道中抗膽鹼能劑之吸收有益之任何疾病之治療。在一些實施例中，本發明之陰道內裝置係單獨或與其他藥物或醫藥組合物聯合投與。

本發明藉由以下實例進一步說明。提供此等實例以有助於瞭解本發明且不認為限制本發明。

實例

實例1

製造第一基質陰道環

如下製備包含第一基質之陰道環。使用三氟丙基甲基/二甲基矽氧烷製備第一基質。將40 g部分A及40 g部分B三氟丙基甲基/二甲基矽氧烷彈性體成型物(NuSil Technology, CF2-3521級, Toms River, NJ)稱重至100 g容量Hauschild混合杯中且隨後在Hauschild 501 T型快速混合器中混合10秒。接著使用金屬刮勺刮乾淨混合杯之側壁且進一步摻合兩種起始組分。提供最終14秒之快速混合器週期以確保摻合均勻性。

兩個半個形成囊袋及厚度均勻之囊袋壁之插入模具用DARVAN WAQ之乙醇/水溶液(R.T. Vanderbilt Co., Norwalk, CT)稍作塗佈且進行空氣乾燥。將12 g至15 g 1:1部分A:部分B摻合物置於含有銷棒之半個模具中。插入銷棒位於模具之填充部分中，且使匹配之半個未填充模具緊密配合到

位。

隨後在Kuntz射出成形機之未加熱壓板之間壓縮填充之模具總成，以自模具排出過量聚合物摻合物。在此壓縮步驟期間，插入銷棒原位固持以避免藉由所施加之氣壓造成的脫模。排出之摻合物材料自模具總成之外移除且丟棄。

接著將經壓縮之填充模具總成置於3912型Carver壓力機之預加熱之壓板之間。施加5,000 psi之壓力且在150°C下加熱總成15分鐘以實現彈性體固化。在此固化步驟之大致第一個5分鐘期間，插入銷棒原位固持以避免自模具脫模。

在150°C下15分鐘之後，自Carver壓力機移除模具且在Kuntz機之冷卻器上冷卻一段足以使該等半個模具容易分離且便於處理之時間。使固化環與模具分離。接著藉由在不會使囊袋撕裂或變形之情況下輕輕拉出插入銷棒，從而自模製部件小心移除插入銷棒。

此製程產生由模具壓縮形成且具有包含囊袋及囊袋壁之環形第一基質之陰道環，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋。

實例2

製造兩基質之陰道環

根據實例1製備之三氟丙基甲基/二甲基矽氧烷彈性體之環形第一基質之囊袋用聚矽氧/羥丁寧第二基質填充。

為形成第二基質，將55%聚矽氧及45%羥丁寧之混合物稱重於Hauschild混合杯中且在Hauschild AM 501 T型快速混合器中混合。經由注射器將足量之所得聚矽氧/羥丁寧

糊狀物注入實例1之環的囊袋中。為獲得每天釋放4毫克羥丁寧之陰道環，使用包含外徑為58.3 mm且具有沿環之外周邊延伸80°之囊袋的第一基質之陰道環。囊袋之直徑為5.3 mm且經由注射器填充聚矽氧/羥丁寧混合物。為獲得每天釋放6毫克羥丁寧之陰道環，使用包含外徑為58.3 mm且具有沿環之外周邊延伸120°之囊袋的第一基質之陰道環。囊袋之直徑為5.3 mm。在周圍條件下固化環24小時以使聚矽氧/羥丁寧聚合物糊狀物凝固。由沿著囊袋之側表面區域延伸之囊袋壁將第二基質固持於第一基質之囊袋中。聚矽氧/羥丁寧混合物遵循80°或120°囊袋之形狀固化成白色圓柱狀固體。

此製程產生具有以下之陰道內環：包含囊袋及囊袋壁之環形第一基質，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及包含囊袋中所含有之羥丁寧/聚矽氧混合物之第二基質。

實例3

動物中之藥物動力學及藥物代謝作用

進行研究以測定在向犬經口及陰道內投與羥丁寧之後血漿中存在之羥丁寧及其活性代謝物N-消乙基羥丁寧之含量。此研究之結果呈現於表1中。

表 1. 羧丁寧陰道環對比氯化羧丁寧口服錠劑： C_{max} 及 T_{max} 之劑量比較

劑型	劑量	$C_{max}(ng/mL)$
氯化羧丁寧錠劑	8×5毫克/天	25.6
	2×5毫克/天	17.90
羧丁寧陰道環	2.5毫克/天	13.95
	6.0毫克/天	18.75

進行14天研究，其中將8隻年幼的雌犬隨機分為4組，各組2隻犬。兩隻犬每天經口接受10 mg劑量之氯化羧丁寧(每天2×5 mg錠劑)連續14天。其餘6隻犬接受如實例2所述，經設計每天連續釋放劑量為0、2.5或6 mg羧丁寧連續14天之陰道內環。

在所有測試之時間間隔，偵測經口或經陰道投與羧丁寧之犬之血漿中的羧丁寧。與經口給予羧丁寧之犬(在給藥之後3小時約17.9 ng/mL)相比，在用6毫克/天陰道環之犬(在給藥之後1.5小時約18.75 ng/mL)中羧丁寧之平均最大血漿含量(C_{max})略較高且較快達成。2.5毫克/天陰道環所獲得之 C_{max} 值略較低(在給藥之後1.5小時約13.95 ng/mL)。

羧丁寧之血漿含量在插入陰道環之後持續長達96小時(用2.5及6.0毫克/天陰道環之犬分別為約4.4 ng/mL及11.6 ng/mL)，但經口投與時快速降低(在給藥之後8小時或8小時以上達到 ≤ 2.75 ng/mL)。此資料表明用6毫克/天羧丁寧陰道環獲得之曲線下面積(「AUC」)值略高於每天經口投與10 mg氯化羧丁寧之後獲得之彼等值。

對於給予任一濃度之羧丁寧陰道環之犬，血漿中偵測到

之N-消乙基羥丁寧之量持續較低(小於1 ng/mL)。相反，經口給予氯化羥丁寧之犬之血漿中偵測到之N-消乙基羥丁寧的量一般與所量測之羥丁寧之量類似。

此等研究結果表明6毫克/天羥丁寧陰道環傳遞與每天經口投與10 mg氯化羥丁寧相比類似但更大持續量之羥丁寧至血漿中，而相對於經口投與在陰道環中N-消乙基羥丁寧之血漿含量持續較低。

實例4

人類中之藥物動力學及藥物代謝作用

在年齡為45至62之8個健康女性中進行兩項研究以量測在插入每天釋放羥丁寧2 mg、4 mg及6 mg(如實例2所述)之羥丁寧陰道環之後的7天中血漿羥丁寧及N-消乙基羥丁寧濃度。此等研究之結果分別顯示於表2及表3中。

表2. 丁寧之藥物動力學參數：2毫克/天羥丁寧陰道環處理組：可評估藥物動力學之患者

參數	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
觀測					
$C_{max}(ng/mL)$	8	4.10	1.13	3.87	2.67-6.42
$T_{max}(h)$	8	84.00	18.14	96.00	48.00-96.00
估計					
$C_{ss}(ng/mL)$	8	3.562	1.017	3.58	2.03-5.02
$t_{ss}(h)$	8	46.64	18.29	46.37	26.97-86.02
$AUC_{ss}(24 h)(h \times ng/mL)$	8	85.48	24.41	86.04	48.71-120.49
速率	5	0.06	0.02	0.06	0.04-0.08
T_{max} -達到最大濃度之時間； C_{ss} -穩態下之濃度； t_{ss} -達到穩態之時間； AUC_{ss} -穩態下之曲線下面積。					

表3. 羧丁寧之藥物動力學參數：4毫克/天羧丁寧陰道環處理組：可評估藥物動力學之患者

參數	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
觀測					
$C_{max}(ng/mL)$	7	10.66	10.26	7.61	4.95-33.80
$T_{max}(h)$	7	75.43	25.66	72.00	24.00-96.00
估計					
$C_{ss}(ng/mL)$	7	9.29	7.26	7.24	4.54-25.36
$t_{ss}(h)$	7	89.35	64.84	71.29	15.70-218.28
$AUC_{ss}(24 h)(h \times ng/mL)$	7	222.89	174.25	173.74	108.99-608.52
速率	5	0.05	0.06	0.03	0.01-0.15
T_{max} -達到最大濃度之時間； C_{ss} -穩態下之濃度； t_{ss} -達到穩態之時間； AUC_{ss} -穩態下之曲線下面積。					

在96小時內之指定時間點及第7天抽取血液樣品。分析中所用之藥物動力學資料包括經由96小時時間點獲得之值。如表2及表3中所示，羧丁寧之平均 C_{max} 在2毫克/天羧丁寧陰道環處理組中為4.1 ng/mL(中值為3.9 ng/mL)且在4毫克/天羧丁寧陰道環處理組中為10.7 ng/mL(中值為7.6 ng/mL)。兩處理組中之所有患者在1.5小時至6小時經歷其血漿羧丁寧濃度之初始峰。

對於N-消乙基羧丁寧而言，進行與羧丁寧所完成之藥物動力學分析一致之藥物動力學分析。2毫克/天羧丁寧陰道環及4毫克/天羧丁寧陰道環處理組之結果分別呈現於表4及表5中。

表4. N-消乙基羧丁寧之藥物動力學參數：2毫克/天羧丁寧陰道環處理組：可評估藥物動力學之患者

參數	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
觀測					
$C_{\max}(\text{ng/mL})$	8	6.60	2.47	6.78	2.10-10.05
$T_{\max}(\text{h})$	8	75.00	15.38	72.00	48.00-96.00
估計					
$C_{ss}(\text{ng/mL})$	8	6.26	2.33	6.88	1.68-8.47
$t_{ss}(\text{h})$	8	66.60	49.21	50.49	18.11-173.32
$AUC_{ss}(24 \text{ h})(\text{h} \times \text{ng/mL})$	8	150.21	55.88	165.05	40.35-203.16
速率	7	0.05	0.040	0.04	0.01-0.13
$T_{\max}$ -達到最大濃度之時間； C_{ss} -穩態下之濃度； t_{ss} -達到穩態之時間； AUC_{ss} -穩態下之曲線下面積。					

表 5. N-消乙基羥丁寧之藥物動力學參數：4 毫克/天羥丁寧
陰道環處理組：可評估藥物動力學之患者

參數	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
觀測					
$C_{\max}(\text{ng/mL})$	7	7.82	3.43	6.73	4.67-14.49
$T_{\max}(\text{h})$	7	82.29	18.88	96.00	48.00-96.00
估計					
$C_{ss}(\text{ng/mL})$	7	7.48	3.48	6.45	3.72-14.33
$t_{ss}(\text{h})$	7	63.39	32.44	57.71	31.08-128.79
$AUC_{ss}(24 \text{ h})(\text{h} \times \text{ng/mL})$	7	179.49	83.46	154.90	89.26-343.84
速率	7	0.04	0.02	0.04	0.02-0.07
$T_{\max}$ -達到最大濃度之時間； C_{ss} -穩態下之濃度； t_{ss} -達到穩態之時間； AUC_{ss} -穩態下之曲線下面積。					

表 6 及表 7 分別概述分析之結果，6 毫克/天羥丁寧陰道環處理組中羥丁寧之平均 $C_{\max}$ 為 8.9 ng/mL (中值為 8.9 ng/mL)。

表 6. 6 毫克/天 羧丁寧陰道環之藥物動力學參數：可評估藥物動力學之患者

參數	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
觀測					
$C_{max}(ng/mL)$	8	8.90	1.84	8.94	6.31-11.80
$T_{max}(h)$	8	66.00	24.84	72.00	24.00-96.00
估計					
$C_{ss}(ng/mL)$	8	7.59	1.56	7.64	5.28-9.49
$t_{ss}(h)$	8	23.66	9.78	22.55	13.14-41.63
$t(1/2 C_{ss})(h)$	8	2.63	4.12	1.21	0.61-12.76
$AUC_{ss}(24 h)(h \times ng/mL)$	8	182.06	37.45	183.35	126.65-227.76
速率	8	0.11	0.04	0.11	0.055-0.18

表 7. N-消乙基羧丁寧之藥物動力學參數：6 毫克/天 羧丁寧陰道環：可評估藥物動力學之患者

參數	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
觀測					
$C_{max}(ng/mL)$	8	16.23	4.7802	16.70	7.79-22.48
$T_{max}(h)$	8	82.50	21.6927	96.00	36.00-96.00
估計					
$C_{ss}(ng/mL)$	8	15.21	5.03	15.21	6.70-21.90
$t_{ss}(h)$	8	56.24	31.30	44.36	25.38-115.54
$t(1/2 C_{ss})(h)$	8	13.51	8.45	9.27	5.59-25.89
$AUC_{ss}(24 h)(h \times ng/mL)$	8	365.04	120.63	365.10	160.78-525.63
速率	8	0.05	0.02	0.05	0.02-0.09

在此等研究中，7 個患者在 1 至 5 小時期間經歷其血漿羧丁寧濃度之初始峰。在陰道環插入之後長達約 4 小時達到比 N-消乙基羧丁寧之濃度更高之羧丁寧濃度。大多數情況下，在 6 小時之後，N-消乙基氧基羧丁甯之濃度高於羧丁寧濃度，且 N-消乙基羧丁寧之濃度持續逐漸上升直至 72 小

時，而在48小時之後羥丁寧濃度穩定。

組合藥物動力學資料表明優於4毫克/天羥丁寧陰道環，6毫克/天羥丁寧陰道環顯示羥丁寧之血漿濃度適度增加(由 C_{max} 及 C_{ss} 量測)。優於4 mg/天羥丁寧陰道環，6毫克/天羥丁寧陰道環進一步與N-消乙基羥丁寧之血漿濃度增加相關。

實例 5

陰道投與之血漿羥丁寧濃度

初始臨床試驗比較經4週時間2毫克/天、4毫克/天及6毫克/天羥丁寧陰道環處理組之中值血漿羥丁寧濃度。結果概述於表8中。

表8. 2毫克/天、4毫克/天及6毫克/天羥丁寧陰道環處理組之比較藥物動力學

	2毫克/天 羥丁寧陰道環	4毫克/天 羥丁寧陰道環	6毫克/天 羥丁寧陰道環
處理期1			
第1週	2.53 ng/mL	4.67 ng/mL	6.33 ng/mL
第3週	2.96 ng/mL	4.28 ng/mL	7.02 ng/mL
第4週	2.50 ng/mL	4.29 ng/mL	6.93 ng/mL
處理期2			
第4週	2.51 ng/mL	4.26 ng/mL	7.00 ng/mL
(中值羥丁寧血漿濃度)			

實例 6

陰道投與對比經口及經皮投與之穩態羥丁寧及代謝物血漿含量之比較

進行與所報導之市售膀胱過動症(OAB)產品Oxytrol® 3.9

毫克/天(經皮貼片, Watson Pharmaceutical, Inc., Morristown, New Jersey)及Ditropan XL[®] 15毫克/天(延長釋放口服錠劑, Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceutical, Inc., Titusville, New Jersey)之穩態羥丁寧及代謝物血漿含量之比較, 以估計功效及安全性參數。結果呈現於表9中。

表9. 羥丁寧陰道環、延長釋放之氯化羥丁寧口服錠劑及經皮羥丁寧之藥物動力學比較

	羥丁寧 平均C _{ss} (ng/mL)	N-消乙基羥丁寧 平均C _{ss} (ng/mL)	N-消乙基羥丁寧/羥 丁寧之比率 (曲線下面積)
陰道環, 2毫克/天	3.6	6.3	1.8
陰道環, 4毫克/天	9.3	7.5	0.8
陰道環, 6毫克/天	7.6	15.2	2.0
Ditropan XL [®] 氯化羥 丁寧口服錠劑	3.0-3.5	13.2-14.2	4.1
Oxytrol [®] 羥丁寧 3.9毫克/天	3.1-5.4	3.8-6.3	1.2

將羥丁寧陰道環之藥物動力學資料與所公開之Ditropan XL[®]延長釋放口服錠劑及經皮Oxytrol[®]系統之藥物動力學資料相比。羥丁寧陰道環產生羥丁寧之血漿含量, 可與所報導之Ditropan XL[®]及Oxytrol[®]之彼等羥丁寧血漿含量相當或略較高(視所評估陰道環之特定羥丁寧釋放速率而定)。陰道環治療之患者中N-消乙基羥丁寧之血漿含量一般低於所報導之Ditropan XL[®]延長釋放錠劑之N-消乙基羥丁寧血漿含量, 但高於所報導之Oxytrol[®]之血漿含量。對於4毫克/天羥丁寧陰道環而言, 穩態羥丁寧含量與所報導之Oxytrol[®]及Ditropan XL[®]之羥丁寧含量類似。4毫克/天羥丁寧陰道環之代謝物N-消乙基羥丁寧含量與Oxytrol[®]類

似，但實質上低於所報導之Ditropan XL[®]之N-消乙基羥丁寧含量。對於6毫克/天羥丁寧陰道環而言，穩態氧基羥丁甯含量高於Oxytrol[®] 3.9毫克/天貼片或Ditropan XL[®] 15毫克/天錠劑所產生之羥丁寧含量。6毫克/天羥丁寧陰道環之代謝物N-消乙基氧基羥丁甯含量高於Oxytrol[®]，但仍低於Ditropan XL[®]所產生之N-消乙基羥丁寧含量。此等調查結果反映曲線下面積中N-消乙基羥丁寧：羥丁寧之比率，其中羥丁寧陰道環比率與所報導之經皮系統之比率類似，但實質上低於延長釋放錠劑之比率。

實例 7

4毫克/天及6毫克/天羥丁寧陰道環之安全性及功效之

研究

在有主導型或單純型急迫性尿失禁、尿急或尿頻症狀之女性中，進行隨機化安慰劑對照之臨床試驗以研究每天釋放4 mg、6 mg(如實例2所述)或釋放安慰劑之羥丁寧陰道環用於治療膀胱過動之安全性及功效。

445名個體進入治療期。研究包括四個時期：長達兩週之篩檢期、單盲三週安慰劑試用期、12週雙盲治療期及兩週跟蹤期。存在一次篩檢隨訪，之後為8次其他臨床隨訪：安慰劑試用期間的兩次隨訪(隨訪1(安慰劑試用第1週)、隨訪2(安慰劑試用第3週))及治療期中的五次隨訪(隨訪3(基線)、隨訪4(治療第1週)、隨訪5(治療第4週)、隨訪6(治療第8週)及隨訪7(治療第12週))。在最後一次治療期隨訪之後的兩週存在跟蹤隨訪(隨訪8(跟蹤))。隨訪1隨機

化發生(單盲安慰劑試用之開始)，以確保個體接受視覺上匹配之安慰劑及治療期陰道環。將個體分成三個處理組，4毫克/天羥丁寧陰道環組、6毫克/天羥丁寧陰道環組或安慰劑陰道環組。

在研究期間，插入四個陰道環。在預定時間，每個使用的陰道環由新的陰道環更換。安慰劑試用期開始時插入環1。在整個三週安慰劑試用期維持插入。在隨訪3(基線)時插入環2。此後一個月更換該陰道環：在隨訪5時插入環3(治療第4週)且在隨訪6時插入環4(治療第8週)。在隨訪7時移除此最終陰道環(治療第12週/提前中止)。

將384名個體(132名使用4毫克/天羥丁寧陰道環，119名使用6毫克/天羥丁寧陰道環及133名使用安慰劑陰道環)納入意向治療(ITT)群組內，提供基線資料及尿失禁發作次數之至少一個有效基線後評估。改良之意向治療群組(MITT)由在基線(隨訪3)處滿足膀胱過動定義之所有三個準則之ITT患者組成，亦即每週 ≥ 10 次單純型或主導型不連續急迫性尿失禁發作、及每24小時平均排尿頻率 ≥ 8 次排出、及每24小時平均總排出體積 ≤ 3.0 L組成之主導型或單純型急迫性尿失禁。MITT群組包括323名個體。PPC群組進一步排除顯著偏離方案之患者。在384名ITT患者中，自MITT群組排除61名患者，此係因為其在基線未能滿足至少一個準則。

此研究之劑量選擇藉由用劑量為2毫克/天、4毫克/天及6毫克/天之羥丁寧陰道環進行之藥物動力學研究確定。參

見實例4及實例5。

功效之初始量測為隨訪3(基線)至隨訪7(治療第12週，提前中止)總每週尿失禁(應力性加急迫性)發作次數之變化，藉由使隨訪3及隨訪7之前連續3個OAB日記天中發生之尿失禁(應力性加急迫性)發作總次數轉換為基於每週之尿失禁發作次數來計算。第二功效量測包括隨訪3(基線)至隨訪7(治療第12週/提前中止)關於以下之變化：平均每天的尿頻率、在最終3天日記中記錄為無尿失禁之個體之比例、平均排出體積及尿急之平均嚴重程度。

根據治療組分配至各分析群組中的個體之基線特徵數及百分比顯示於表10中。

表10. 個體基線特徵

	安慰劑	4 mg 羥丁寧	6 mg 羥丁寧	總計
意向治療(ITT)	133	132	119	384
改良ITT(MITT)	112	115	96	323
自MITT排除*	21	17	23	61
基線失禁	10	7	8	25
基線尿頻率	5	8	8	21
基線排出體積	7	2	8	17
符合方案完成者(PPC)	71	81	64	216
自PPC排除*	41	34	32	107
未完成研究	7	5	6	18
在第74天之前發生隨訪7	3	1	0	4
使用禁止藥物**	34	28	24	86
方案偏離	2	7	5	14
*個體由於一個以上偏離而可排除。				
**基於禁止藥物之驗證清單。				

在384名ITT個體中，61名個體(15.9%)因其在基線處未

能滿足至少一個以下準則而自MITT群組中排除：每週>10次尿失禁發作、每天平均排尿頻率<8次排出及每天平均總排出體積<3.0公升。61名排除個體中有總共25名(41%)在基線處具有<10次尿失禁發作，21名個體(34.4%)每天之排尿頻率<8次排出，及17名個體(27.9%)每天之排出體積>3.0公升。

符合方案完成者(PPC)群組由ITT群組內所包括之個體數之56.3%(與384名ITT個體相比為216名PPC)及MITT個體數之66.9%(323名MITT個體中之216名)組成。自PPC群組排除之個體(86名個體)包括違反研究程序之個體。

表11概述ITT群組自基線至治療結束時平均尿失禁發作次數減少之分析結果。

表11 始結果分析-ITT群組：

總每週尿失禁發作次數：基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	132	26.34	-15.38	16.12	-2.22	0.0613
6 mg羧丁寧	119	25.12	-15.18	16.24	-2.02	0.1850
安慰劑處理	133	26.44	-13.16	14.65		
*變化=總每週尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

結果顯示與安慰劑陰道環組相比，4毫克/天羧丁寧陰道環及6毫克/天羧丁寧陰道環組之總每週尿失禁發作次數有較大程度的平均減少；對於4毫克/天羧丁寧陰道環組，此

結果接近顯著性($p=0.0613$)。6毫克/天羧丁寧陰道環之治療效果與4毫克/天羧丁寧陰道環大致相同。

在基線處具有所有三個主要納入準則之限定值(每週>10次尿失禁發作、每天平均排尿頻率 ≥ 8 次排出及每天平均總排出體積 ≤ 3.0 公升)的任何個體可被視為存在單純型尿急之病因。因此，在中斷盲型研究之前且在研究資料庫最後確定之前所定義之尿失禁發作次數之另一評估中，定義包括此特定個體組之MITT(改良意向治療)群組。儘管並不認為是評估功效之主要群組，但可將MITT群組視為最具代表性之患OAB個體之樣品，此係因為其涵蓋具有最充分定義之一類與新穎治療之臨床試驗的OAB臨床表現相關之屬性的組。

表12突出MITT群組中自基線至治療結束時尿失禁發作次數減少之功效分析。

表12. 始結果分析-改良MITT群組：

總每週尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	115	28.34	-16.76	16.45	-2.99	0.0364
6 mg羧丁寧	96	26.52	-16.70	14.30	-2.93	0.0176
安慰劑	112	28.25	-13.77	14.50		
*變化=總每週尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

結果表明在此極具症狀之個體組中相較於安慰劑，4毫

克/天及6毫克/天羧丁寧陰道環有統計上顯著之療效，其中6毫克/天羧丁寧陰道環呈現與4毫克/天羧丁寧陰道環組所觀測相同之作用。因此，4毫克/天之較低劑量足以減少總每週尿失禁發作次數。MITT群組結果可表示臨床上最有意義之與羧丁寧陰道環相關之結果，此係因為此群組中之個體滿足最初急迫性尿失禁(亦即在基線處(隨訪3))之臨床體征及症狀的方案指定定義，所有MITT個體均滿足每週尿失禁發作次數、排尿頻率及排出體積之所需準則。

PPC群組概述統計量支持兩種活性羧丁寧環劑量所觀測到之療效，其中觀測到6毫克/天環陰道環似乎不會提供高於4毫克/天陰道環所見之增量益處。

表13及表14呈現ITT群組根據絕經期狀態之描述性統計量。根據絕經期狀態使隨機抽樣分層，但不計劃進行各組之子集分析。因此，儘管計算出p值，但其並非基於任何預先指定之假設。研究中絕經前患者之數目實質上少於絕經患者之數目。

對於絕經前患者而言，6毫克/天羧丁寧陰道環組及安慰劑組中之患者反應相似，而並未在4毫克/天羧丁寧陰道環組之患者中觀察到同樣的尿失禁發作次數減少。

表13： 初始結果分析(絕經前患者)-ITT群組：

總每週尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**
4毫克/天羧丁寧環	35	30.53	-14.73	19.49	2.38
6毫克/天羧丁寧環	25	28.00	-17.55	18.00	-0.44
安慰劑	30	27.84	-17.11	15.88	
*變化=總每週尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7)。					
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。					

與安慰劑相反，隨機投與4毫克/天及6毫克/天氧基羧丁甯陰道環時，絕經患者顯示總尿失禁發作次數減少較大。

表14： 初始結果分析(絕經患者)-ITT群組：

總每週尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**
4毫克/天羧丁寧環	97	24.82	-15.61	14.82	-3.60
6毫克/天羧丁寧環	94	24.35	-14.55	15.78	-2.54
安慰劑	103	26.03	-12.01	14.14	
*變化=總每週尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7)。					
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。					

對於MITT及PPC群組而言，與安慰劑相比，4 mg/ml及6毫克/天組中絕經前患者未顯示尿失禁發作次數之任何額外減少。MITT及PPC群組中之絕經患者持續顯示與安慰劑相比，4毫克/天及6毫克/天組之總尿失禁發作次數減少之差異。參見表15及表16。

表15： 初始結果分析(絕經前患者)-MITT群組：

總尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**
4毫克/天羥丁寧環	28	33.75	-16.33	21.10	1.40
6毫克/天羥丁寧環	21	29.44	-17.89	19.46	-0.16
安慰劑	25	29.96	-17.73	16.68	
*變化=總尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7)。					
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。					

表 16：初始結果分析(絕經患者)-MITT群組：

總尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時
(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**
4毫克/天羥丁寧環	87	26.61	-16.90	14.79	-4.27
6毫克/天羥丁寧環	75	25.70	-16.36	12.64	-3.73
安慰劑	87	27.76	-12.63	13.71	
*變化=總尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7)。					
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。					

表 17概述各個別研究隨訪時ITT群組中與總每週尿失禁發作次數之分析相關之研究結果。對於4毫克/天羥丁寧陰道環而言，第28天(隨訪5)可觀察到之治療效果在第56天(隨訪6)略提高。在第84天(隨訪7)此效果略降低。MITT群組觀測到類似結果。對於6毫克/天羥丁寧陰道環而言，ITT群組與MITT群組在第28天之初始治療效果在第56天略降低，但效果在治療結束時實質上提高。

表 17:第二結果分析-ITT群組：

總每週尿失禁發作次數(應力性加急迫性)：自基線
(隨訪3)至後續隨訪之變化

基線至以下隨訪之變化	治療	N	平均變化*	標準差	差異**	P值***
第28天/隨訪5	4毫克/天羥丁寧環	119	-12.33	13.964	-2.43	0.2553
	6毫克/天羥丁寧環	101	-13.01	13.406	-3.11	0.0824
	安慰劑	115	-9.90	13.406		
第56天/隨訪6	4毫克/天羥丁寧環	118	-14.83	14.816	-2.67	0.0997
	6毫克/天羥丁寧環	107	-13.26	15.208	-1.10	0.1252
	安慰劑	118	-12.16	13.540		
*變化=總每週尿失禁發作次數之變化(隨訪3至後續隨訪)。 **差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。 ***P值=根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表18及表19分別概述ITT及MITT群組中總急迫性尿失禁發作次數之研究結果。

表18. 第二結果分析-ITT群組：

總急迫性尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羥丁寧	132	24.18	-15.13	15.393	-2.80	0.0558
6 mg羥丁寧	119	23.06	-14.90	14.950	-2.57	0.1803
安慰劑處理	133	23.88	-12.43	14.311		
*變化=總急迫性尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。 **差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。 ***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表19. 第二結果分析-MITT群組：

總急迫性尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	115	25.99	-16.37	15.753	-3.29	0.0544
6 mg 羧丁寧	96	24.28	-16.38	13.380	-3.30	0.0223
安慰劑	112	25.63	-13.08	14.439		
*變化=總急迫性尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

兩個治療組皆顯示每週僅急迫性尿失禁發作次數以與安慰劑組相比之較大程度減少。與安慰劑相比，4毫克/天羧丁寧陰道環(ITT群組 $p=0.0558$ ，且 MITT群組 $p=0.0544$)經歷較少僅急迫性尿失禁發作，而MITT群組中6毫克/天羧丁寧陰道環($p=0.0223$)經歷較少僅急迫性尿失禁發作。如總尿失禁發作終點所示，與4毫克/天羧丁寧陰道環相比，6毫克/天羧丁寧陰道環未提供附加治療效果，但對於MITT群組而言兩種羧丁寧陰道環皆顯示與安慰劑相比更大之僅急迫性尿失禁發作減少量值(大於安慰劑所觀測到的，3.3次之尿失禁發作減少差異)。

在MITT群組中急迫性尿失禁發作分析係根據絕經狀態進行且呈現於表20及表21中。結果與考慮到主要功效終點，即總每週尿失禁發作次數時所觀測的一致。與ITT群組相比，在MITT群組中，兩個羧丁寧陰道環組僅急迫性尿失禁發作平均減少之差異的量值較大。

表20. 第二結果分析(絕經前患者)-

MITT群組：總急迫性尿失禁發作次數：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**
4 mg 羧丁寧	28	30.17	-15.83	19.864	-0.06
6 mg 羧丁寧	21	27.33	-17.44	18.893	-1.67
安慰劑	25	27.16	-15.77	16.924	
*變化=總急迫性尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。					
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。					

表 21. 第二結果分析(絕經患者)-

MITT 群組：總急迫性尿失禁發作次數：自基線
(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**
4 mg 羧丁寧	87	24.65	-16.55	14.316	-4.24
6 mg 羧丁寧	75	23.43	-16.08	11.531	-3.77
安慰劑	87	25.18	-12.31	13.655	
*變化=總急迫性尿失禁發作次數之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。					
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。					

表 22 及表 23 分別概述在個別研究隨訪時 ITT 及 MITT 群組中與總每週急迫性尿失禁發作次數分析相關之研究結果。在兩個群組分析中，4 毫克/天羧丁寧陰道環顯示與持續到治療結束之安慰劑相比相對一致之每週僅急迫性尿失禁發作次數減少。對於 6 毫克/天羧丁寧陰道環而言，在第 28 天觀測到初始較大之差別效果，接著在第 56 天降低，隨後在治療結束時略有回彈。然而，6 毫克/天減少總體上不大於 4 毫克/天組所觀測到的。

表 22：第二結果分析 -ITT 群組：

總每週尿失禁發作次數(僅急迫性)：自基線(隨訪3)
至後續隨訪之變化

基線至以下隨訪之變化	治療	N	平均變化*	標準差	差異**	P值***
第28天/隨訪5	4毫克/天羈丁寧環	119	-11.90	14.178	-2.87	0.2926
	6毫克/天羈丁寧環	101	-13.65	12.947	-4.62	0.0286
	安慰劑	115	-9.03	13.277		
第56天/隨訪6	4毫克/天羈丁寧環	118	-14.47	14.005	-3.08	0.0501
	6毫克/天羈丁寧環	107	-13.69	13.273	-2.30	0.0221
	安慰劑	118	-11.39	13.080		
*變化=總每週尿失禁發作次數(僅急迫性)之變化(隨訪3至後續隨訪)。 **差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。 ***P值=根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 23： 第二結果分析-MITT群組：

總每週尿失禁發作次數(僅急迫性)：自基線(隨訪3)至後續隨訪之變化

基線至以下隨訪之變化	治療	N	平均變化*	標準差	差異**	P值***
第28天/隨訪5	4毫克/天羈丁寧環	103	-12.57	14.873	-3.09	0.0669
	6毫克/天羈丁寧環	83	-14.56	12.804	-5.08	0.0042
	安慰劑	98	-9.48	13.530		
第56天/隨訪6	4毫克/天羈丁寧環	103	-15.50	14.346	-3.28	0.0359
	6毫克/天羈丁寧環	87	-14.43	13.091	-2.21	0.0144
	安慰劑	101	-12.22	12.734		

*變化=總每週尿失禁發作次數(僅急迫性)之變化(隨訪3至後續隨訪)。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值=根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 24 概述與所治療之個體自基線至治療結束時平均每天排尿頻率變化的分析相關之研究結果。

表 24. 二 結果分析-ITT 群組：平均每天排尿頻率：自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P 值***
4 mg 羧丁寧	132	11.36	-1.70	2.806	-0.60	0.0722
6 mg 羧丁寧	119	10.82	-2.03	2.771	-0.93	0.0004
安慰劑處理	133	11.24	-1.10	2.730		
*變化=平均每天排尿頻率之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P 值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

所有治療組顯示平均每天排尿頻率在統計上顯著降低。在 ITT 群組中，與安慰劑相比，6 毫克/天羧丁寧陰道環顯示自基線至治療結束時平均每天排尿頻率之統計上顯著降低($p=0.0004$)。4 毫克/天羧丁寧陰道環亦顯示與安慰劑相比平均每天排尿頻率降低，其接近顯著性($p=0.0722$)。

MITT 群組之分析(表 25)得到類似結果。

表 25. 結果分析-MITT 群組：

平均每天排尿頻率：自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P 值***
4 mg 羧丁寧	115	11.60	-1.80	2.839	-0.7	0.1039
6 mg 羧丁寧	96	11.01	-2.10	2.918	-1.0	0.0020
安慰劑	112	11.32	-1.10	2.746		
*變化=平均每天排尿頻率之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P 值：對原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

ITT及MITT群組之平均排出體積(以mL計)之分析分別呈現於表26及表27中。在兩個群組中，所有三個治療組顯示自基線(隨訪3)至治療結束時每天平均排出體積之差異極小。與安慰劑相比，4毫克/天或6毫克/天皆不會明顯使每天平均排出體積增加。

表26. 第二結果分析-ITT群組：

每天平均排出體積：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	131	1597.89	-73.55	523.862	19.77	0.6300
6 mg羧丁寧	117	1712.96	-108.03	632.052	-14.71	0.7372
安慰劑	132	1750.64	-93.32	646.620		
*變化=每天平均排出體積之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：對原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表27. 第二結果分析-MITT群組：

每天平均排出體積：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	114	1630.60	-100.75	487.074	-58.86	0.3969
6 mg羧丁寧	94	1632.90	-55.42	587.371	-13.53	0.8301
安慰劑	111	1627.5	-41.89	564.552		
*變化=每天平均排出體積之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表28概述與所治療之個體自基線至治療結束時每次排出之平均排出體積變化的分析相關之研究結果。

表 28. 第二結果分析-ITT群組：

每次排出之平均排出體積：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	131	53.06	5.19	15.398	3.44	0.2134
6 mg 羧丁寧	117	59.49	7.07	19.821	5.32	0.0126
安慰劑治療	132	58.63	1.75	16.981		
*變化=每次排出之平均排出體積之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

6毫克/天羧丁寧陰道環顯示與安慰劑相比每次排出之平均體積的明顯較大增加。4毫克/天羧丁寧陰道環亦顯示與安慰劑相比每次排出之平均體積減少，但並不顯著。

表 29及表 30分別概述在ITT及MITT群組中與自基線至治療結束時之平均尿急嚴重程度變化相關之研究結果。

表 29. 第二結果分析-ITT群組：

平均尿急嚴重程度：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	132	18.78	-3.59	6.648	-1.01	0.2234
6 mg 羧丁寧	118	17.90	-4.38	6.493	-1.80	0.0065
安慰劑治療	133	18.57	-2.58	5.663		
*變化=平均每天尿急嚴重程度之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 30. 第二結果分析-MITT群組：

平均尿急嚴重程度：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	115	19.26	-3.59	6.505	-1.16	0.2730
6 mg羧丁寧	96	18.07	-4.20	6.805	-1.77	0.0261
安慰劑	112	18.59	-2.43	5.461		
*變化=平均每天尿急嚴重程度之變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性水準。						

在ITT群組中，兩個羧丁寧陰道環組顯示與安慰劑相比差異較大之降低，對於6毫克/天羧丁寧陰道環，此差異在統計上有顯著性($p=0.0065$)。MITT群組得到與ITT群組類似之結果。

表31及表32分別概述ITT及MITT群組之與治療結束隨訪時在最終3天日記中記錄的無尿失禁發作之個體比例之分析相關之研究結果。

表31. 第二結果分析-ITT群組：

在最終3天日記中記錄的無尿失禁發作之個體的比例

治療	%	P值*
4 mg羧丁寧	(35/132)26.52%	0.1476
6 mg羧丁寧	(35/119)29.41%	0.0602
安慰劑	(25/133)18.80%	
*基於活性治療與安慰劑之間的分層科克倫-曼特爾-亨塞爾測試(stratified Cochran-Mantel-Haenszel test)。		

表32. 第二結果分析-MITT群組：

在最終3天日記中記錄的無尿失禁發作之個體的比例

治療	%	P值*
4 mg 羧丁寧	(29/115)25.22%	0.0258
6 mg 羧丁寧	(25/96)26.04%	0.0269
安慰劑	(15/112)13.39%	
*基於活性治療與安慰劑之間的分層科克倫-曼特爾-亨塞爾測試。		

在ITT群組中，與安慰劑(18.80%)相比，4毫克/天羧丁寧陰道環(26.52%)與6毫克/天羧丁寧陰道環(29.41%)具有較大之在治療結束隨訪時報告無尿失禁發作個體之比例。對於MITT群組而言，接受安慰劑之個體(13.39%)在治療結束時報告無尿失禁發作個體之比例實質上較少，從而產生對4毫克/天羧丁寧陰道環($p=0.0258$)與6毫克/天羧丁寧陰道環($p=0.0269$)有利的統計上顯著之差異。

使用劃分為10個區段之100 mm刻尺度記錄視覺類比量表(VAS)。刻尺度之一端具有錨點「無症狀」，而另一端具有錨點「無法忍受之症狀」。要求患者在刻尺度上圈一條線指示其與膀胱過動症相關之主觀症狀之最佳反映，監視最後4週之時間窗口，其中1為最佳且10為最差。

ITT群組之自基線(隨訪3)至治療結束時之VAS分析結果呈現於表33中。對於ITT群組而言，與安慰劑相比，4毫克/羧丁寧環($p=0.0199$)及6毫克/天羧丁寧環($p=0.0012$)獲得VAS之顯著降低。MITT群組之結果類似，其中與安慰劑相比，4毫克/天羧丁寧環($p=0.0374$)及6毫克/天羧丁寧環($p=0.0045$)亦具有顯著性。

表33. 第二結果分析-ITT群組：

VAS：自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	131	5.77	-1.79	2.903	-0.52	0.0199
6 mg羧丁寧	117	6.43	-2.50	2.674	-1.23	0.0012
安慰劑	131	6.03	-1.27	2.605		
*變化=VAS變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

尿窘迫詳細目錄(UDI)為有膀胱問題及/或經歷漏尿之人所述的19種症狀之清單。患者填寫該UDI，指出其在過去4週中經歷何種症狀，且其對該等症狀的煩惱程度。評估症狀之令人煩惱程度的量表在0至3之範圍內，0為「一點也不煩惱」，1為「略微煩惱」，2為「中度煩惱」及3為「非常煩惱」。下文呈現ITT群組中所有19個問題之自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化之分析結果。

對於ITT群組而言，治療組與安慰劑組之間的統計上顯著差異於6種不同症狀之自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之平均變化的評估中可見。與安慰劑相比，4毫克/天與6毫克/天羧丁寧陰道環之尿頻經歷(4毫克/天為 $p=0.0016$ ，6毫克/天為 $p=0.0007$)、尿急想排空膀胱之強烈感覺(4毫克/天為 $p=0.0277$ ，6毫克/天為 $p=0.0028$)、與尿急感覺相關之尿漏經歷(4毫克/天為 $p=0.0091$ ，6毫克/天為 $p=0.0025$)、少量尿漏經歷(4毫克/天為 $p=0.0056$ ，6毫克/天為 $p=0.226$)及大量尿漏經歷(4毫克/天為 $p=0.0260$ ，6毫克/天為 $p=0.0030$)統計上顯著降低。對於夜尿經歷而言，4毫克/天($p=0.0100$)與安慰劑相比顯著減少，而6毫克/天($p=0.0732$)接近顯著

性。表 34 至表 52 顯示 ITT 群組之 UDI 中各問題之分析。

表 34. 第二結果分析 -ITT 群組：

UDI-是否經歷尿頻？

自基線(隨訪 3)至治療結束時之變化(隨訪 7)

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P 值***
4 mg 羧丁寧	130	1.88	-0.76	1.112	-0.31	0.0016
6 mg 羧丁寧	119	2.14	-0.94	1.122	-0.49	0.0007
安慰劑	130	2.00	-0.45	0.943		
*變化=UDI-是否經歷尿頻？之嚴重程度的變化(隨訪 3 至隨訪 7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P 值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 35. 第二結果分析 -ITT 群組：

UDI-尿急想排空膀胱之強烈感覺？

自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P 值***
4 mg 羧丁寧	131	1.79	-0.55	1.097	-0.2	0.0277
6 mg 羧丁寧	119	2.03	-0.77	1.093	-0.42	0.0028
安慰劑	132	1.89	-0.35	0.894		
*變化=UDI-尿急想排空膀胱之強烈感覺？之嚴重程度的變化(隨訪 3 至隨訪 7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P 值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 36. 第二結果分析 -ITT 群組：

UDI-是否經歷與尿急感覺相關之尿漏？

自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	132	1.76	-0.73	1.173	-0.25	0.0091
6 mg羧丁寧	119	1.91	-0.87	1.062	-0.39	0.0025
安慰劑	133	1.85	-0.48	1.052		
*變化=UDI-是否經歷與尿急感覺相關之尿漏？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 37. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷與身體活動、咳嗽或打噴嚏相關之尿漏？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	132	0.76	-0.14	0.898	0.1	0.5409
6 mg羧丁寧	118	0.90	-0.22	0.878	0.02	0.6632
安慰劑	133	0.86	-0.24	0.909		
* 變化=UDI-是否經歷與身體活動、咳嗽或打噴嚏相關之尿漏？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 38. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷與尿急或活動不相關之尿漏？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.68	-0.16	0.922	-0.01	0.8660
6 mg羧丁寧	119	0.71	-0.34	1.020	-0.19	0.1151
安慰劑	131	0.65	-0.15	0.949		
*變化=UDI-是否經歷與尿急或活動不相關之尿漏？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 39. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷少量漏出(亦即幾滴)？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	130	1.42	-0.57	1.092	-0.34	0.0056
6 mg 羧丁寧	118	1.46	-0.56	0.966	-0.33	0.0226
安慰劑	133	1.32	-0.23	1.016		

*變化=UDI-是否經歷少量漏出(亦即幾滴)之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 40. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷大量尿漏？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	132	1.02	-0.46	1.322	-0.06	0.0200
6 mg 羧丁寧	119	1.25	-0.70	1.239	-0.3	0.0030
安慰劑	132	1.32	-0.40	1.043		

*變化=UDI-是否經歷大量尿漏之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 41. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷夜尿

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	130	1.54	-0.55	1.057	-0.25	0.0100
6 mg 羧丁寧	118	1.69	-0.54	1.107	-0.24	0.0732
安慰劑	133	1.63	-0.30	0.847		

*變化=UDI-是否經歷夜尿之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 42. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷尿床？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	132	0.17	-0.05	0.537	0.03	1.0000
6 mg羧丁寧	119	0.18	-0.08	0.555	0	0.5169
安慰劑	133	0.23	-0.08	0.488		

*變化=UDI-是否經歷尿床？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 43. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷膀胱難排空？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	131	0.29	-0.07	0.647	-0.03	0.5941
6 mg羧丁寧	119	0.24	-0.03	0.559	-0.01	0.7669
安慰劑	133	0.29	-0.04	0.558		

*變化=UDI-是否經歷膀胱難排空？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 44. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷膀胱不能完全排空之感覺？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	132	0.70	-0.27	0.839	-0.1	0.9700
6 mg羧丁寧	119	0.66	-0.32	0.712	-0.15	0.2430
安慰劑	133	0.55	-0.17	0.746		

*變化=UDI-是否經歷膀胱不能完全排空之感覺？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 45. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否經歷較低腹部壓力？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.36	-0.19	0.648	0.13	0.6737
6 mg羧丁寧	119	0.42	-0.23	0.718	0.09	0.6136
安慰劑	133	0.50	-0.32	0.724		
*變化=UDI-是否經歷較低腹部壓力？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 46. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-排尿時是否經歷疼痛？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg羧丁寧	131	0.02	0.02	0.290	0.02	0.6638
6 mg羧丁寧	119	0.07	-0.03	0.389	-0.03	0.8220
安慰劑	132	0.03	0.00	0.175		
*變化=UDI-排尿時是否經歷疼痛？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

表 47. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-在較低腹部區域或生殖器區域是否經歷疼痛？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	131	0.18	-0.09	0.561	-0.07	0.5503
6 mg 羧丁寧	119	0.09	0.04	0.458	0.06	0.3151
安慰劑	133	0.11	-0.02	0.410		

*變化=UDI-較低腹部區域或生殖器區域是否經歷疼痛？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 48. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-骨盆區域是否經歷沉重或遲鈍？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	131	0.24	-0.12	0.595	-0.02	0.5703
6 mg 羧丁寧	119	0.24	-0.07	0.578	0.03	0.5657
安慰劑	133	0.24	-0.10	0.564		

*變化=UDI-骨盆區域是否經歷沉重或遲鈍？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 49. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-陰道區域是否經歷膨脹或突起之感覺？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	131	0.13	-0.05	0.398	-0.07	0.0939
6 mg 羧丁寧	119	0.14	-0.03	0.410	-0.05	0.5616
安慰劑	133	0.13	0.02	0.436		

*變化=UDI-陰道區域是否經歷膨脹或突起之感覺？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 50. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-陰道區域是否經歷可見之膨脹或突起？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	130	0.04	0.01	0.197	0.06	0.5211
6 mg 羧丁寧	119	0.06	-0.02	0.318	0.03	0.9471
安慰劑	133	0.12	-0.05	0.324		

*變化=UDI-陰道區域是否經歷可見之膨脹或突起？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 51. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-站立或身體用力時是否經歷骨盆不適？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	130	0.24	-0.15	0.611	-0.1	0.9167
6 mg 羧丁寧	119	0.10	-0.01	0.460	0.04	0.6233
安慰劑	133	0.13	-0.05	0.377		

*變化=UDI-站立或身體用力時是否經歷骨盆不適？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。

**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 52. 第二結果分析-ITT群組：

UDI-是否必須推動陰道壁才能排便？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	基線	平均變化*	標準差	差異**	P值***
4 mg 羧丁寧	130	0.30	-0.05	0.657	0.03	0.7222
6 mg 羧丁寧	118	0.31	-0.07	0.448	0.01	0.4654
安慰劑	133	0.44	-0.08	0.504		
*變化=UDI-是否必須推動陰道壁才能排便？之嚴重程度的變化(隨訪3至隨訪7(或治療結束時))。						
**差異=活性治療組與安慰劑組之間的差異。						
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。						

失禁影響問卷(IIQ)為關於患者生活中可由其失禁問題影響或改變之領域的30個問題清單。問卷量測女性發現偶然尿失禁及/或脫出影響其活動、關係及感覺之嚴重程度。評估活動/關係/感覺受影響之嚴重程度的量表在0至3之範圍內，0為「一點也不嚴重」，1為「略微嚴重」，2為「中度嚴重」及3為「非常嚴重」。另外，9為「不適用」，指示不再應用量表之記錄環境，因此被視為遺漏的嚴重性。下文呈現ITT群組之所有30個問題之自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)的變化之分析結果。

對於ITT群組而言，治療組與安慰劑組之間的統計上顯著差異於12個不同問題之自基線至研究結束時之平均變化的評估中可見。與安慰劑相比，4毫克/天與6毫克/天羧丁寧陰道環顯示失禁影響(1)患者由汽車或公共汽車進行離家大於20分鐘距離之旅行的能力及(2)睡眠之嚴重程度顯著降低。與安慰劑相比，6毫克/天羧丁寧陰道環能夠達成或接近統計顯著性，進一步降低失禁影響患者購物活動、娛樂活動(諸如去看電影或聽音樂會)、由汽車或公共汽車進行離家<20分鐘距離之旅行的能力、去到不確定是否有可用

洗手間之處所、去度假、教堂或寺廟、在家以外參與社會活動、挫折、抑鬱及窘迫的嚴重程度。表 53 至表 82 顯示 ITT 群組中 IIQ 之各問題之分析。

表 53. 第二結果分析 -ITT 群組：

IIQ-幹家務活之能力？

自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	P 值***
4 mg 羧丁寧	130	0.7651
6 mg 羧丁寧	119	0.2236
***P 值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 54. 第二結果分析 -ITT 群組：

IIQ-在家裏或庭院中進行平常維護或修理工作之能力

自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	P 值***
4 mg 羧丁寧	125	0.4769
6 mg 羧丁寧	112	0.3907
***P 值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 55. 第二結果分析 -ITT 群組：

IIQ-購物活動

自基線(隨訪 3)至治療結束時(隨訪 7)之變化

治療	N	P 值***
4 mg 羧丁寧	131	0.4450
6 mg 羧丁寧	119	0.0305
***P 值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 56. 第二結果分析 -ITT 群組：

IIQ-業餘愛好及娛樂活動

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.3783
6 mg羧丁寧	118	0.1616
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 57. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-諸如散步、游泳或其他運動之身體娛樂活動

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.6786
6 mg羧丁寧	114	0.1235
P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 58. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-諸如去看電影或聽音樂會之娛樂活動？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.3367
6 mg羧丁寧	116	0.0326
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 59. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-由汽車或公共汽車進行離家<20分鐘距離之旅行的能力

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.3661
6 mg羧丁寧	119	0.0176
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 60. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-由汽車或公共汽車進行離家>20分鐘距離之旅行的能力

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.0159
6 mg羧丁寧	115	0.0087
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 61. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-去到不確定是否有可用洗手間之處所？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.1966
6 mg羧丁寧	118	0.0009
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 62. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-去度假

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.3876
6 mg羧丁寧	115	0.0007
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 63. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-去教堂或寺廟

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	119	0.1848
6 mg羧丁寧	104	0.0522
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 64. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-志願者活動

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	117	0.8591
6 mg羧丁寧	104	0.1745
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 65. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-在家以外就業(工作)

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	111	0.9359
6 mg羧丁寧	103	0.1618
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 66. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-在家有朋友拜訪

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.8684
6 mg羧丁寧	116	0.2938
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 67. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-在家以外參與社會活動

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.1091
6 mg羧丁寧	119	0.0476
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 68. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-與朋友之關係

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.9647
6 mg羧丁寧	118	0.1953
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 69. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-與除丈夫/伴侶外之家庭成員的關係

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	126	0.5875
6 mg羧丁寧	118	0.0820
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 70. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-發生性關係之能力

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	100	0.7603
6 mg羧丁寧	100	0.4086
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 71. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-著裝方式

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.1192
6 mg羧丁寧	118	0.0610
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 72. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-情感健康

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.6604
6 mg羧丁寧	119	0.1065
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 73. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-身體健康

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.5352
6 mg羧丁寧	118	0.1530
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 74. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-睡眠

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.0177
6 mg羧丁寧	119	0.0164
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 75. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-是否害怕氣味而限制活動？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.3858
6 mg羧丁寧	119	0.0873
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 76. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-是否害怕窘迫而限制活動？

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.2826
6 mg羧丁寧	118	0.4150
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 77. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-神經質或焦慮

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.7747
6 mg羧丁寧	117	0.5468
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 78. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-恐懼

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	126	0.8370
6 mg羧丁寧	118	0.2871
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 79. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-挫折

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	130	0.2598
6 mg羧丁寧	119	0.0047
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 80. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-憤怒

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.1752
6 mg羧丁寧	118	0.6365
***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。		

表 81. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-抑鬱

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	128	0.7450
6 mg羧丁寧	118	0.0095

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

表 82. 第二結果分析-ITT群組：

IIQ-窘迫

自基線(隨訪3)至治療結束時(隨訪7)之變化

治療	N	P值***
4 mg羧丁寧	129	0.2835
6 mg羧丁寧	119	0.0337

***P值：根據原始資料分析測試活性治療組與安慰劑組之間的顯著性。

在由兩週安慰劑試用、繼之12週活性治療或安慰劑組成之雙盲研究中，與安慰劑相比，4毫克/天與6毫克/天羧丁寧陰道環顯示自基線至治療結束時每週總報告尿失禁發作次數及僅急迫性尿失禁發作次數大大減少。對於ITT群組而言，相對於安慰劑，4毫克/天陰道環顯示總尿失禁發作次數減少2.22($p=0.0613$)且僅急迫性尿失禁發作次數減少2.80($p=0.558$)。與安慰劑相比，6毫克/天陰道環呈現總尿失禁發作次數減少2.02($p=0.1850$)且僅急迫性尿失禁發作次數減少2.57($p=0.1803$)。對於MITT群組而言，此等減少為4毫克/天羧丁寧陰道環之總尿失禁發作次數減少2.99($p=0.0364$)及僅急迫性尿失禁發作次數減少

3.29($p=0.544$)，且6毫克/天陰道環之總尿失禁發作次數減少2.93($p=0.0176$)及僅急迫性尿失禁發作次數減少3.30($p=0.0223$)。對於ITT群組與MITT群組，4毫克/天及6毫克/天經丁寧陰道環組中在治療結束時報告無尿失禁發作之患者的比例亦明顯較大。

對於ITT群組，與安慰劑相比，4毫克/天之排尿頻率每24小時減少0.60次排出($p=0.0722$)且6毫克/天每24小時減少0.93次排出($p=0.0004$)。對於MITT群組而言，此等減少為4毫克/天每24小時減少0.70次排出($p=0.1039$)且6毫克/天每24小時減少1.0次排出($p=0.0020$)。觀測到在4毫克/天及6毫克/天陰道環與安慰劑之間對於每24小時平均排出體積之變化在統計上無顯著差異。由於每24小時之排尿頻率降低且每24小時之平均排出體積無變化，故與安慰劑相比，兩種活性治療陰道環之平均排出體積在ITT群組中增加5.32 mL($p=0.0126$)且在MITT群組中增加4.94 mL($p=0.0444$)。

對於ITT群組，與安慰劑相比，4毫克/天陰道環之平均VAS減少0.52($p=0.0199$)且6毫克/天陰道環之平均VAS減少1.23($p=0.0012$)。對於MITT群組，此等減少為4毫克/天陰道環減少0.44($p=0.0374$)且6毫克/天陰道環減少1.12($p=0.0045$)。

結果顯示4毫克/天陰道環提供一定程度之超過單獨安慰劑之作用的活性治療效果，且6毫克/天陰道環提供與安慰劑相比類似之結果，另外，與同安慰劑相比，4毫克/天陰道環排尿頻率之大大降低相關聯。當考慮到由在基線滿足

所有三個失禁準則之患者組成的MITT群組(與包括具有總尿失禁發作終點之可分析資料之所有三種患者之ITT群組相對)時，羥丁寧陰道環組，尤其是4毫克/天陰道環之效應量值甚至更明顯。

表 75 中提供身體系統中的報導發生頻率為 2% 或 2% 以上之治療中出現之不良事件。

表 75. 在雙盲階段中在任何治療組中發生率為 2% 或 2% 以上之治療中出現之不良事件-經治療安全性群組

MedDRA 器官系統 類別及較佳術語	安慰劑 (N=155)		4 mg 羥丁寧 (N=143)		6 mg 羥丁寧 (N=147)		總計 (N=143)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
感染及傳染								
尿道感染	7	4.52	13	9.09	18	12.24	38	8.54
竇炎	2	1.29	3	2.10	2	1.36	7	1.57
上呼吸道感染	1	0.65	3	2.10	1	0.68	5	1.12
外陰陰道黴菌感染	4	2.58	3	2.10	6	4.08	13	2.92
胃腸失調								
口乾	4	2.58	7	4.90	15	10.20	26	5.84
噁心	1	0.65	4	2.80	2	1.36	7	1.57
腹痛	3	1.94	3	2.10	3	2.04	9	2.02
便秘	2	1.29	2	1.40	4	2.72	8	1.80
腹瀉	6	3.87	2	1.40	5	3.40	13	2.92
生殖系統及乳房病症								
陰道分泌物	6	3.87	5	3.50	7	4.76	18	4.04
陰道疼痛	0	0.00	3	2.10	0	0.00	3	0.67
陰道出血	4	2.58	2	1.40	6	4.08	12	2.70
陰道紅斑	2	1.29	0	0.00	3	2.04	5	1.12
肌肉骨骼及結締組織病症								
背痛	4	2.58	3	2.10	1	0.68	8	1.80
神經系統病症								
頭痛	2	1.29	3	2.10	6	4.08	11	2.47
腎臟及泌尿系統病症								
排尿困難	0	0.00	3	2.10	2	1.36	5	1.12
研究								
肝臟酶增加	2	1.29	0	0.00	3	2.04	5	1.12

除尿道感染、口乾及頭痛外，治療組中治療中出現之不

良事件的發生率相當。最常報導之不良事件為尿道感染(6毫克/天羥丁寧陰道環為12.24%，4毫克/天羥丁寧陰道環為9.09%且安慰劑為4.52%)及口乾(6毫克/天羥丁寧陰道環為10.20%，4毫克/天羥丁寧陰道環為4.90%且安慰劑為2.58%)；兩種不良事件皆與隨劑量增加之發生率相關。口乾發生率與口服延長釋放羥丁寧調配物(Ditropan XL[®])所報導之發生率29%至61%相比較為有利，且與每週兩次經皮羥丁寧產品中所見之比率4.9%至9.6%相比類似。

本文所述之所有各個實施例或選擇可以任何及所有變化組合。儘管本發明已參考其一些實施例加以特別展示及描述，但熟習此項技術者將瞭解，其僅以舉例形式呈現且無限制性，且可在不背離本發明之精神及範疇之情況下對形式及細節作出多種變化。因此，本發明之廣度及範疇不應受任一上述例示性實施例限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其相等物來限定。

本文所引用之包括期刊文章或摘要、公開或相應美國或外國專利申請案、已頒佈專利或外國專利或任何其他文獻之所有文獻各以全文引用的方式併入本文中，包括所引用文獻中存在之所有資料、表格、圖式及文本。

【圖式簡單說明】

圖1描繪具有包含囊袋(102)之第一基質(101)及位於該囊袋中之第二基質(103)的陰道內環之俯視圖，其中該囊袋由囊袋壁(104)包圍。沿第一基質周邊之囊袋的長度由變數(y)表示。囊袋壁之厚度均勻，亦即105a、105b及105c實質

上為相同長度；

圖2描繪具有內部周邊(201)、外部周邊(202)、內徑(203)及外徑(204)之陰道內環之俯視圖；

圖3A描繪顯示具有包含囊袋(303)及囊袋壁(302)之第一基質(301)之橫截面的陰道內環之側視圖，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋。

圖3B描繪陰道內環之側視圖，其顯示具有包含囊袋(302)及囊袋壁(303)之第一基質(301)及包含抗膽鹼能劑且位於該囊袋中之第二基質(304)的陰道環之橫截面；及

圖4描繪具有擁有囊袋(402)及狹縫(403)之第一基質(401)的陰道內環之側視圖，其中該狹縫延伸該囊袋之長度。

【主要元件符號說明】

101	第一基質
102	囊袋
103	囊袋中之第二基質
104	囊袋壁
105a	囊袋壁之厚度
105b	囊袋壁之厚度
105c	囊袋壁之厚度
201	內部周邊
202	外部周邊
203	內徑
204	外徑
301	第一基質

302	囊袋壁
303	囊袋
304	第二基質
401	第一基質
402	囊袋
403	狹縫

O

O

發明專利說明書

100.

10.20
年 月 日
修正
補充

(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：100121861

※申請日：100.6.22

※IPC 分類：~~A61K~~, ~~A61L~~

一、發明名稱：(中文/英文)

治療與膀胱過動症相關病症之方法

METHODS OF TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH
OVERACTIVE BLADDERA61K31/235 2006.01
A61K31/24 2006.01
A61K9/02 2006.01
A61P13/10 2006.01

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種治療與膀胱過動症相關病狀之方法，該方法包含向雌性投與陰道內裝置，該陰道內裝置包含：

(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚
度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及(b)第二基質，其
包含抗膽鹼能劑且位於該囊袋中。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to a method of treating a condition associated with an overactive bladder, comprising administering to a female an intravaginal device, comprising:

(a) an annular first matrix comprising a pocket and a pocket wall, wherein the pocket wall has a uniform thickness, and wherein the pocket wall encompasses the pocket; and (b) a second matrix comprising an anticholinergic agent located in the pocket.

七、申請專利範圍：

1. 一種陰道內裝置，其係用於治療與膀胱過動症相關之病狀，該陰道內裝置包含：

(a)環形第一基質，其包含囊袋及囊袋壁，其中該囊袋壁厚度均勻，且其中該囊袋壁包圍該囊袋；及

(b)第二基質，其包含抗膽鹼能劑，其中該第二基質位於該囊袋中。

2. 如請求項1之陰道內裝置，其中該第一基質進一步包含狹縫，其中該狹縫延伸該囊袋之長度。
3. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該與膀胱過動症相關之病狀係選自由以下組成之群：尿失禁發作、尿急、尿頻、膀胱不自覺收縮及膀胱平滑肌鬆弛。
4. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，將其投與個體歷時1小時至6個月。
5. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，將其投與個體歷時1天至1個月。
6. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，將其投與個體歷時2天至2週。
7. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑係選自由以下組成之群：羥丁寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、曲司氯胺(trospium)、索非那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、雙環胺(dicyclomine)、丙胺太林(propantheline)、丙哌維林(propiverine)、胺甲鹽甲膽鹼(bethanechol)、甲基苯羥乙

胺(methylbenactyzium)、莨菪鹼(scopolamine)及其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、前藥或衍生物。

8. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑為羥丁寧。
9. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑以0.1毫克/天至50毫克/天之速率自該陰道內裝置釋放。
10. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑以1毫克/天至20毫克/天之速率自該陰道內裝置釋放。
11. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑以4毫克/天至6毫克/天之速率自該陰道內裝置釋放。
12. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中在該陰道內裝置投與該個體之後，該個體中該抗膽鹼能劑之平均最大血漿含量(C_{max})為1 ng/mL至15 ng/mL。
13. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中在該陰道內裝置投與該個體之後，該個體中該抗膽鹼能劑之平均最大血漿含量(C_{max})為4 ng/mL至12 ng/mL。
14. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中在該陰道內裝置投與該個體之後，該個體中達成該抗膽鹼能劑之最大血漿濃度之平均時間(T_{max})為60小時至100小時。
15. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為30(h×ng/mL)至800(h×ng/mL)。
16. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能

劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為 $50(h \times \text{ng/mL})$ 至 $100(h \times \text{ng/mL})$ 。

17. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為 $100(h \times \text{ng/mL})$ 至 $300(h \times \text{ng/mL})$ 。

18. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中在該陰道內裝置投與該個體之後，該個體中該抗膽鹼能劑之代謝物的平均最大血漿含量(C_{max})為 1 ng/mL 至 15 ng/mL 。

19. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中在該陰道內裝置投與該個體之後，該個體中該抗膽鹼能劑之代謝物的平均最大血漿含量(C_{max})為 4 ng/mL 至 12 ng/mL 。

20. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中在該陰道內裝置投與該個體之後，該個體中達成該抗膽鹼能劑之代謝物之最大血漿濃度之平均時間(T_{max})為60小時至100小時。

21. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為 $30(h \times \text{ng/mL})$ 至 $800(h \times \text{ng/mL})$ 。

22. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為 $50(h \times \text{ng/mL})$ 至 $250(h \times \text{ng/mL})$ 。

23. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之代謝物之血漿濃度對投與時間的曲線下面積(AUC)為 $100(h \times \text{ng/mL})$ 至 $200(h \times \text{ng/mL})$ 。

24. 如請求項1及2中任一項之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之代謝物AUC與該抗膽鹼能劑AUC之比率為0.5至2.5。
25. 如請求項18之陰道內裝置，其中該抗膽鹼能劑之該代謝物為N-消乙基羥丁寧。

八、圖式：

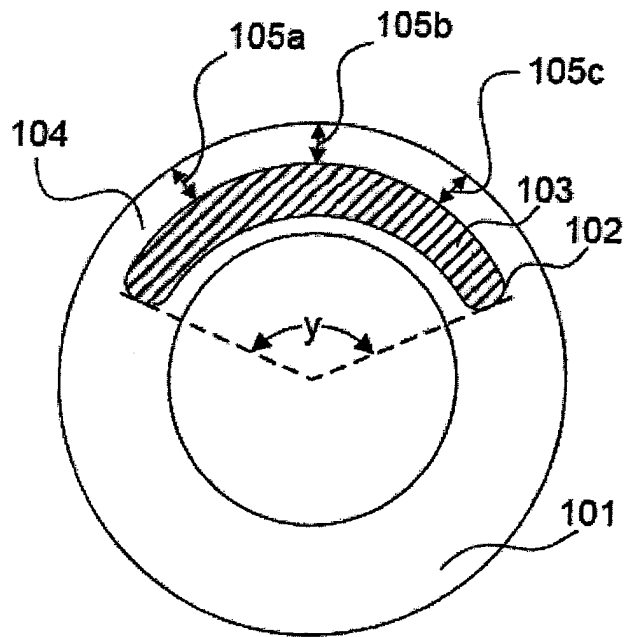


圖1

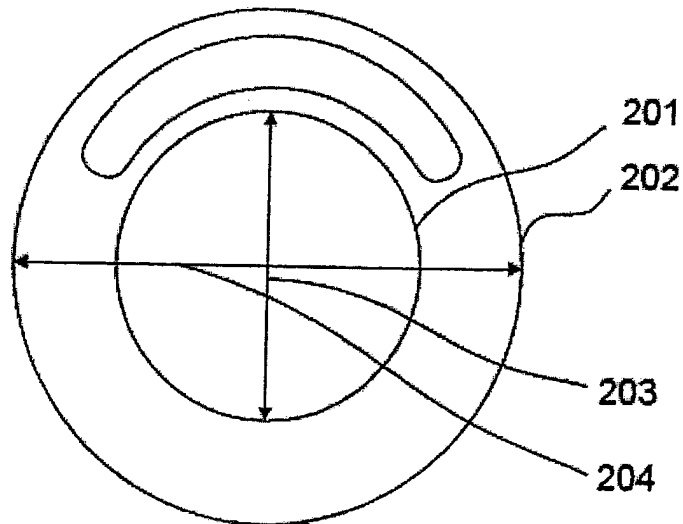


圖2

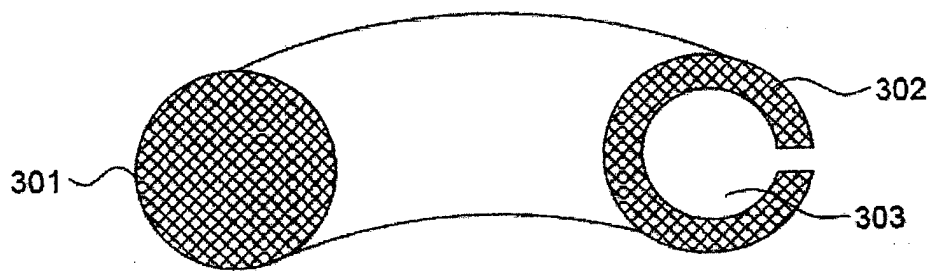


圖 3A

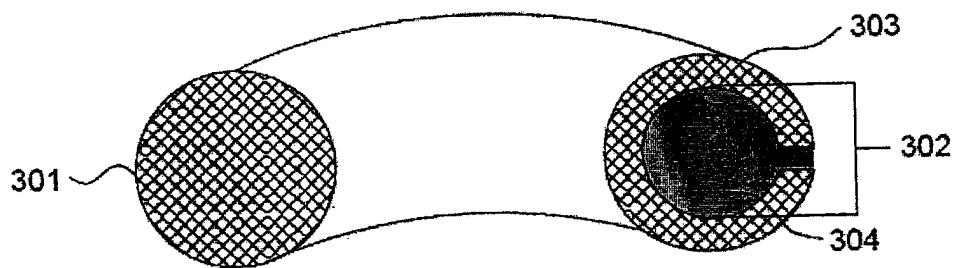


圖 3B

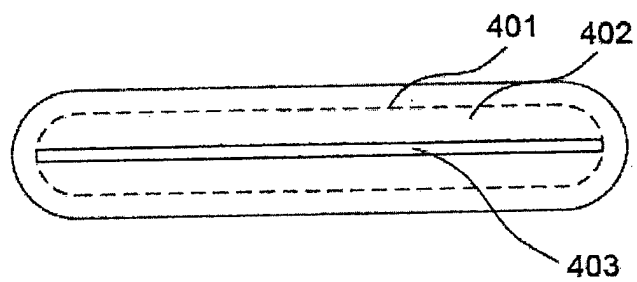


圖 4

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

101	第一基質
102	囊袋
103	囊袋中之第二基質
104	囊袋壁
105a	囊袋壁之厚度
105b	囊袋壁之厚度
105c	囊袋壁之厚度

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)