



# (12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 106456611 B

(45) 授权公告日 2021.07.20

(21) 申请号 201580024541.0

(22) 申请日 2015.03.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106456611 A

(43) 申请公布日 2017.02.22

(30) 优先权数据  
61/951,074 2014.03.11 US  
61/951,092 2014.03.11 US  
61/951,112 2014.03.11 US  
62/040,136 2014.08.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2015/000997 2015.03.11

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02015/136377 EN 2015.09.17

(73) 专利权人 红山生物医药有限公司  
地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 列扎·法西 吉利德·拉戴  
盖伊·戈德堡

(74) 专利代理机构 北京市联德律师事务所  
11361

代理人 黄大正

(51) Int.Cl.  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 9/30 (2006.01)  
A61K 9/36 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/48 (2006.01)  
A61P 1/08 (2006.01)  
A61P 1/12 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 105530935 A, 2016.04.27  
W0 2009/118763 A1, 2009.10.01  
Elizabeth Haines等.Evaluating  
outcomes associated with a discharge  
action plan employing single-dose home  
use of ondansetron in patients with acute  
gastroenteritis.《Open Access Emergency  
Medicine》.2012,第4卷第1-4页.

审查员 高昶

权利要求书1页 说明书78页 附图18页

## (54) 发明名称

用于治疗恶心、呕吐或腹泻症状的恩丹西酮  
缓释固体制剂

## (57) 摘要

一种治疗患者的方法,包括口服施用一种固  
体口服制剂,其包含含有非离子聚合物基质、分  
散在所述基质中的第一剂量的恩丹西酮和分散  
在所述基质中的盐的核,其中所述第一剂量的恩  
丹西酮的范围从约9mg至约28mg;包围所述核的  
第一密封包衣,其中所述第一密封包衣包括非离  
子聚合物基质;和包围所述第一密封包衣的立即  
释放药物层,其包含非离子聚合物和分散在其中

的第二剂量的恩丹西酮,其中所述第二剂量的恩  
丹西酮的范围从约3mg到约8mg,其中恩丹西酮从  
所述固体口服制剂的释放提供暴露于恩丹西酮  
最少16小时的时间,从而导致呕吐、恶心、腹泻或  
它们的组合的频率降低。

1. 一种固体口服制剂在制备用于治疗患者腹泻型肠易激综合征的药物中的用途, 其中:

用于口服施用给所述患者的所述固体口服制剂包括:

核, 其包含羟丙基甲基纤维素、分散在所述羟丙基甲基纤维素中的第一剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐、和分散在所述羟丙基甲基纤维素中的作为可电离的盐的无水柠檬酸钠, 其中在暴露至水性介质时, 所述无水柠檬酸钠的量足以允许其在羟丙基甲基纤维素周界的周围形成硬化的边界, 从而限制分散在羟丙基甲基纤维素中的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐从所述核释放的速率;

包围所述核并且包括羟丙基甲基纤维素的第一非功能性密封包衣; 和

包围所述第一非功能性密封包衣的立即释放药物层, 所述立即释放药物层包含羟丙基甲基纤维素和分散在其中的第二剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐,

其中, 所述第一非功能性密封包衣不影响恩丹西酮从所述固体口服制剂的释放,

其中, 所述固体口服制剂产生恩丹西酮的突释, 随后立即产生恩丹西酮的零级持续释放, 其中在所述固体口服制剂中不存在恩丹西酮释放滞后, 并且

其中, 恩丹西酮从所述固体口服制剂的释放提供了暴露于恩丹西酮最少16小时的时间, 从而导致患者大便硬度改善。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述固体口服制剂包含9mg第一剂量的恩丹西酮和3mg第二剂量的恩丹西酮。

3. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述固体口服制剂包含18mg第一剂量的恩丹西酮和6mg第二剂量的恩丹西酮。

4. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述固体口服制剂包含20mg第一剂量的恩丹西酮和8mg第二剂量的恩丹西酮。

5. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述第一剂量的恩丹西酮的范围从9mg至28mg并且所述第二剂量的恩丹西酮的范围从3mg到8mg。

6. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述患者为至少12岁, 患有腹泻型肠易激综合征, 并且所述固体口服制剂包含18mg第一剂量的恩丹西酮和6mg第二剂量的恩丹西酮。

7. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述患者小于12岁, 患有腹泻型肠易激综合征, 并且所述固体口服制剂包含9mg第一剂量的恩丹西酮和3mg第二剂量的恩丹西酮。

8. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 禁食状态下的成人单次口服施用所述固体口服制剂后, 所述固体口服制剂提供了4小时的达到恩丹西酮最大血浆浓度的中位时间 $T_{max}$ , 以及大于施用所述制剂后24小时的恩丹西酮平均血浆水平 $C_{24}$ 的两倍的平均最大血浆浓度 $C_{max}$ , 并且所述固体口服制剂在施用给所述患者之后提供至少24小时的有效治疗。

9. 根据权利要求1所述的用途, 其特征在于, 所述固体口服制剂还包括包围所述立即释放药物层的第二非功能性密封包衣, 其中, 所述第二非功能性密封包衣包括非离子聚合物基质, 并且其中, 所述第二非功能性密封包衣不影响恩丹西酮从所述固体口服制剂的释放。

## 用于治疗恶心、呕吐或腹泻症状的恩丹西酮缓释固体制剂

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年3月11日提交的美国临时申请号61/951,074、2014年3月11日提交的美国临时申请号61/951,092、2014年3月11日提交的美国临时申请号61/951,112、以及2014年8月21日提交的美国临时申请号62/040,136的优先权和权益,这些申请中每一者的内容通过引用以其全部并入本发明。

### 背景技术

[0003] 归因于病毒或细菌的胃肠炎是引起胃和肠(胃肠道)的刺激和炎症的病症。其他原因包括寄生虫、食物过敏、对抗生素的药物反应、以及有毒植物的摄取。急性胃肠炎引起的呕吐在儿童和青少年中非常普遍,是儿童和青年来急诊科的一个很常见的原因。胃肠炎引起的肠道刺激似乎是呕吐的主要刺激因素。由于病毒或细菌侵入上部胃肠道的粘膜细胞,它破坏了正常的钠和渗透细胞内平衡,结果过多的细胞内液体流失而使细胞液枯竭(depletion)。

[0004] 急性胃炎是胃的粘膜内衬的刺激和炎症。胃炎可能由化学损伤、热损伤、或细菌损伤引起。例如,诸如乙醇、阿司匹林和化疗制剂的药物可能导致胃炎发作。同样,热的、辣的、粗糙的、或污染的食品可能带来发作。患有胃炎的人通常会呕吐。

[0005] 妊娠剧吐(“HG”)是在怀孕期间发生极端、持续恶心和呕吐的病症。一个女人如果怀孕并且每天呕吐超过三到四次;呕吐次数如此之多以至于她减重超过10磅;以至于她感到眩晕和头昏眼花;或者以至于她变得脱水,那么她可能患有妊娠剧吐。

[0006] 无论何种原因的呕吐都是因为位于脑部的化学感受器触发区和呕吐中枢这两个中心的刺激。如果一个人不能饮用液体来补充这方面的损失,可能需要静脉输液把液体回流到你的身体(补液)。已知止吐药物是通过抑制体内的化学感受器触发区(CTZ)或通过对大脑的呕吐中枢更直接的作用来减轻呕吐。

[0007] 肠易激综合征(IBS)是一种功能性胃肠(GI)紊乱,这意味着症状是由改变GI道工作方式而引起的。IBS是一起出现的一组症状。IBS的关键症状是腹部疼痛和/或不适。疼痛或不适与粪便的频率或硬度的变化相关联。改变的排便习惯可能是慢性或复发性腹泻或便秘。有些人同时患有腹泻和便秘,只是在不同的时间。胀气或腹胀也很常见。腹泻是常与IBS相关的症状之一。伴随腹泻的IBS有时称为IBS-D。

### 发明内容

[0008] 本发明公开了用于治疗恶心、呕吐或腹泻症状的恩丹西酮缓释固体口服制剂。

[0009] 根据本发明所示的方面,一种治疗患者的方法包括给患者口服施用一种固体口服制剂,所述口服制剂包括核,所述核包含非离子聚合物基质、分散在所述基质中的第一剂量的恩丹西酮、以及分散在所述基质中的盐,其中恩丹西酮的第一剂量范围从约9mg至约28mg;包围核的第一密封包衣,其中,所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质;以及包围该第一密封包衣并且包含非离子聚合物和分散在其中的第二剂量的恩丹西酮的立即释放

药物层,其中恩丹西酮的第二剂量范围从约3mg到约8mg,其中从所述口服固体制剂释放恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮最少16小时的时间,从而导致呕吐、恶心、腹泻、或它们的组合的频率降低。

[0010] 本发明公开的缓释固体制剂用于减少、治疗或预防受试者恶心、呕吐或腹泻,可由各种病状引起的症状。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者病毒性胃肠炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者细菌性胃肠炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者胃炎(胃壁的炎症)的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者炎性肠病的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者肠易激综合症的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者胆囊炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者消化不良的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者胰腺炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者阑尾炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者的外科手术的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者肝炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者腹膜炎的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者胃食管返流疾病的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者肠梗阻的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者食物中毒的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者肿瘤的副作用。

[0011] 本发明公开了缓释固体制剂。在一个实施方案中,本发明公开的缓释固体制剂用于减少、治疗或预防胃肠炎的症状。在一个实施方案中,胃肠炎有关的症状是呕吐。为了评价与安慰剂相比施用本发明的固体口服制剂后胃肠炎引起的呕吐的减少,可以比较从急诊科发布的服用第一剂研究药物>30分钟后没有进一步呕吐的患者的比例。次要目标可以是研究药物组和安慰剂组之间的比较:服用第一剂研究药物后4天内呕吐的频率;接受救援止吐治疗的患者比例;接受静脉输液的患者比例;需要住院治疗的患者比例;初始出院后返回急诊科/紧急护理部门的患者比例;恢复正常活动(工作/学校/家务)的时间;恶心的严重程度;以及不良事件的概况。

[0012] 本发明公开了缓释固体制剂。更具体地,本发明公开的缓释固体制剂用于治疗妊娠剧吐(HG)。为了评价施用本发明的固体口服制剂后对HG的治疗,可以测量呕吐的严重程度。在一个实施方案中,对呕吐的严重程度进行评估,例如,通过呕吐的妊娠独特量化(PUQE)得分。得分范围从3(最好)至15(最差)变化。在一个实施方案中,对呕吐的严重程度进行评估,例如,通过视觉模拟量表(VAS)得分。得分范围从0(最好)到50(最差)摆动。

[0013] 本发明公开了缓释固体制剂。更具体地,本发明公开的缓释固体制剂用于治疗受试者的腹泻,可由多种病状引起的症状。在一个实施方案中,腹泻是受试者病毒性胃肠炎的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者细菌性胃肠炎的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者食物过敏的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者经前期综合征(PMS)的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者肠易激综合症的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者乳糖不耐受的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者寄生虫的副作用。在一个实施方案中,腹泻是受试者细菌感染的副作用。在一个实施方案中,施用本发明的缓释固体制剂用于治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)。

[0014] 在一个实施方案中,为了评价施用本发明的固体口服制剂后呕吐的减少,可以测

量呕吐症状,如频率、持续时间、体积、严重程度和痛苦。频率可以例如以在指定时间内呕吐事件的次数来测量,持续时间可以例如以呕吐的小时数来测量),体积可以例如以呕吐物的杯数来测量),严重程度可以例如通过量化身体症状来测量,以及该患者正在经历的痛苦可以例如通过产生的压力和心理症状来测量)。

[0015] 根据本发明所示的方面,公开了一种缓释恩丹西酮片剂,其包括含有亲水性溶胀基质的核,所述亲水性溶胀基质包含恩丹西酮、或其药学上可接受的盐、以及无水柠檬酸钠;包含羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™的第一密封包衣;包围第一密封层的立即释放药物层,其含有恩丹西酮、或其药学上可接受的盐、羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™;以及包括羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™ T20的第二密封包衣,其中所述立即释放层被充分设计成口服施用后约1小时内释放恩丹西酮总剂量的约1/4,并且其中所述核被充分设计成通过零级释放来释放剩余剂量的恩丹西酮长达24小时。在一个实施方案中,核包含约18mg恩丹西酮游离碱。在一个实施方案中,核包含约20mg恩丹西酮游离碱。在一个实施方案中,核包含约28mg恩丹西酮游离碱。在一个实施方案中,无水柠檬酸钠以亲水性溶胀基质重量的约50%到约100%范围内的浓度存在。在一个实施方案中,核的亲水性溶胀基质是METHOCEL™ K4M Premium CR,第一密封包衣和第二密封包衣的羟丙基甲基纤维素是METHOCEL™ E5Premium LV,以及立即释放药物层的羟丙基甲基纤维素是METHOCEL™ E5 Premium LV。在一个实施方案中,立即释放层包含约6mg恩丹西酮。

[0016] 根据本发明所示的方面,公开了一种缓释固体制剂,其包括内部部分,其中所述内部部分包含第一剂量的至少一种血清素拮抗剂(serotonin antagonist)的;第一包衣,其中所述第一包衣直接封装所述固体制剂的所述内部部分;药物层包衣,其中所述药物层包衣直接封装所述第一包衣,其中所述药物层包衣包含第二剂量的至少一种血清素拮抗剂,其中所述药物层包衣至少为该固体制剂按重量计的4%,其中所述第二剂量等于在所述固体制剂中的至少一种5-羟色胺拮抗剂的总剂量按重量计的至少15%,并且其中所述第一剂量等于总剂量减去所述第二剂量;以及第二包衣,其中所述第二包衣直接封装药物层包衣,其中所述内部部分具有X的水溶解性,其中所述第一包衣、所述药物层包衣、和所述第二包衣具有至少Y的水溶解性,并且其中X小于Y。在一个实施方案中,所述至少一种血清素-3受体拮抗剂是盐酸恩丹西酮。在一个实施方案中,所述第二剂量等于在所述固体制剂中的所述至少一种血清素-3受体拮抗剂的总剂量按重量计的至少20%。在一个实施方案中,所述至少一种血清素-3受体拮抗剂是盐酸恩丹西酮。在一个实施方案中,所述第二剂量等于在所述固体制剂中的所述至少一种血清素-3受体拮抗剂的总剂量按重量计的至少25%。在一个实施方案中,所述第一包衣和所述第二包衣包含亲水性材料。在一个实施方案中,所述药物层还包含亲水性材料。在一个实施方案中,所述亲水性材料是羟丙基甲基纤维素。在一个实施方案中,所述第一包衣和所述第二包衣各自至少为所述固体制剂以重量计的1.5%。在一个实施方案中,在药物层中所述羟丙基甲基纤维素与所述至少一种血清素-3受体拮抗剂的比率为约4:6。在一个实施方案中,在所述第一包衣、所述药物层和所述第二包衣中的所述羟丙基甲基纤维素的总量为所述固体制剂按重量计的小于4%。在一个实施方案中,所述核进一步包含以重量计小于15%核的量的柠檬酸钠。在一个实施方案中,X充分小于Y,使得在所述固体制剂暴露于水性环境后所述第二剂量在少于12小时内基本上从所述固体制剂释放,并且在所述固体制剂暴露于水性环境后所述第一剂量在12至24小时内以零级释放曲

线基本上从固体制剂释放。在一个实施方案中,所述水性环境的pH值在pH 1.5至pH 7.5的范围内。在一个实施方案中,所述固体制剂被压缩成片剂。在一个实施方案中,所述固体制剂形成为胶囊。在一个实施方案中,所述核进一步包含以重量计小于20%核的量的甘氨酸。

[0017] 根据本发明所示的方面,公开了一种缓释恩丹西酮片剂,其通过压缩缓释片芯、然后用第一密封包衣、接着用药物层并且最后用第二密封包衣封装片芯制成,其中,所述片芯包括含有盐酸恩丹西酮和无水柠檬酸钠的亲水性溶胀基质,其中,所述第一密封包衣包括羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™,其中所述药物包衣包含盐酸恩丹西酮、羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™,并且其中所述第二密封包衣包括羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™ T20。

[0018] 根据本发明所示的方面,公开了一种固体口服制剂,包括包含非离子聚合物基质、分散在所述基质内的第一剂量的第一止吐药或其药学上可接受的盐、以及分散在所述基质内的盐的核;包围所述核的第一密封包衣,其中,所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质;和包围所述第一密封包衣的立即释放药物层,其中所述立即释放药物层包含非离子聚合物和分散于其中的第二剂量的第二止吐药或其药学上可接受的盐,其中所述药物层被充分设计成释放所述第二剂量的所述止吐药历时至少1小时,其中所述固体口服制剂被充分设计成在最少16小时的时间内释放所述第一剂量的所述第一止吐药和所述第二剂量的所述第二止吐药。

[0019] 根据本发明所示的方面,公开了一种固体口服制剂,包括含有羟丙基甲基纤维素、18mg恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐、以及无水柠檬酸钠的核;包含羟丙基甲基纤维素的包围所述核的第一密封包衣;以及包含羟丙基甲基纤维素和6mg恩丹西酮或等效量恩丹西酮盐的包围第一密封包衣的立即释放药物层,所述立即释放药物层足以在至少1小时内释放恩丹西酮,其中,在制剂中所述恩丹西酮的总量在24小时内释放。

[0020] 根据本发明所示的方面,公开了一种固体口服制剂,包括含有非离子聚合物基质、分散在基质内的第一剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐、以及分散在基质内的盐的核;包围所述核的第一密封包衣,其中,所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质;以及包围所述第一密封包衣的立即释放药物层,其中所述立即释放药物层包含非离子聚合物和其分散于其中的第二剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐,其中,在37℃下、含有蒸馏水的水溶液中、以2型搅拌溶出装置在50rpm下测定的所述固体口服制剂的体外恩丹西酮溶解曲线表现出:a)约15%至30%的总恩丹西酮在该装置测量的两个半小时后释放;b)约30%至50%的总恩丹西酮在该装置测量的5小时后释放;以及c)不小于约75%的总恩丹西酮在该装置测量的15小时后释放。

[0021] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括多个在密封容器中的本发明的固体口服制剂和口服施用所述制剂以产生预防恶心和呕吐效果的说明。

[0022] 根据本发明所示的方面,公开了一种药物制剂,包括多个每个在一个独立的密封外壳中的本发明的固体口服制剂,和口服施用所述制剂以产生预防恶心和呕吐效果的说明。

[0023] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括多个在密封容器中的本发明的固体口服制剂和口服施用所述制剂以产生治疗腹泻效果的说明。

[0024] 根据本发明所示的方面,公开了一种药物制剂,包括多个每个在一个独立的密封外壳中的本发明的固体口服制剂,和口服施用所述制剂以产生治疗腹泻效果的说明。

[0025] 根据本发明所示的方面,公开了一种减少受试者呕吐症状的固体口服制剂。根据本发明所示的方面,公开了一种用于减少患有胃肠炎或胃炎受试者静脉注射液需要的固体口服制剂。根据本发明所示的方面,公开了一种用于减少患有胃肠炎或胃炎受试者住院的固体口服制剂。根据本发明所示的方面,公开了一种用于减少患有胃肠炎或胃炎受试者住院的持续时间的固体口服制剂。

[0026] 根据本发明所示的方面,公开了减少妊娠剧吐(“HG”)患者呕吐的固体口服制剂。一种用于减少妊娠剧吐患者呕吐症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察呕吐症状的减少。在一个实施方案中,观察呕吐症状的减少包括基于PUQE得分或VAS得分的得分评估。

[0027] 根据本发明所示的方面,公开了一种减少受试者腹泻症状的固体口服制剂。

[0028] 一种用于减少患者中与胃肠炎或胃相关症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察症状的减少。在一个实施方案中,观察症状的减少包括监测患者以量化以下中的至少一个:呕吐频率、所述患者是否需要救援治疗、所述患者是否接受静脉输液、所述患者是否需要住院治疗、所述患者是否被接纳到急诊科/紧急护理部门、恢复正常活动的时间、和恶心的严重程度。

[0029] 一种用于减少患者中与炎性肠病相关的症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察症状的减少。在一个实施方案中,观察症状的减少包括监测患者以量化以下中的至少一个:呕吐频率、所述患者是否需要救援治疗、所述患者是否接受静脉输液、所述患者是否需要住院治疗、所述患者是否被接纳到急诊科/紧急护理部门、恢复正常活动的时间、和恶心的严重程度。

[0030] 一种用于减少患者中与肠易激综合征相关症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察症状的减少。在一个实施方案中,观察症状的减少包括监测患者以量化以下中的至少一个:呕吐频率、所述患者是否需要救援治疗、所述患者是否接受静脉输液、所述患者是否需要住院治疗、所述患者是否被接纳到急诊科/紧急护理部门、恢复正常活动的时间、和恶心的严重程度。

[0031] 一种用于减少患者中与消化不良相关症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察症状的减少。在一个实施方案中,观察症状的减少包括监测患者以量化以下中的至少一个:呕吐频率、所述患者是否需要救援治疗、所述患者是否接受静脉输液、所述患者是否需要住院治疗、所述患者是否被接纳到急诊科/紧急护理部门、恢复正常活动的时间、和恶心的严重程度。

[0032] 一种用于减少患者中妊娠剧吐(“HG”)相关症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察症状的减少。在一个实施方案中,观察症状的减少包括监测患者以量化以下中的至少一个:呕吐频率、所述患者是否需要救援治疗、所述患者是否接受静脉输液、所述患者是否需要住院治疗、所述患者是否被接纳到急诊科/紧急护理部门、恢复正常活动的时间、和恶心的严重程度。

[0033] 一种用于减少患者中与腹泻相关症状的方法,包括每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂;并且观察症状的减少。在一个实施方案中,观察症状的减少包括监测患者以量化腹泻频率、腹泻的严重程度和腹泻的持续时间中的至少一个。

[0034] 一种用于减少患者中与腹泻型肠易激综合征(IBS-D)相关腹泻症状的方法,包括

每日一次给患者施用治疗有效量的本发明的固体口服制剂的；并且观察症状的减少。在一个实施方案中，观察症状的减少包括监测患者以量化腹泻频率、腹泻的严重性、腹泻的持续时间和大便硬度中的至少一个。

## 附图说明

[0035] 本发明公开的实施方案将参照附图作进一步说明。示出的附图不一定按比例绘制，重点而不是在于说明本发明公开的实施方案的原理。

[0036] 图1示出在 $37 \pm 0.5^\circ$ 的温度下用蒸馏水作为溶解媒介、使用2型USP (搅拌) 溶解系统以50rpm从本发明公开的缓释固体制剂的两个实施方案得到的恩丹西酮的溶出曲线。

[0037] 图2示出在 $37 \pm 0.5^\circ$ 的温度下用0.1N HCl和pH 6.8的磷酸盐缓冲液作为溶解媒介、使用2型USP (搅拌) 溶解系统以50rpm从本发明公开的缓释固体制剂的两个实施方案得到的恩丹西酮的溶出曲线。

[0038] 图3示出在 $37 \pm 0.5^\circ$ 的温度下用0.1N HCl和pH 6.8的磷酸盐缓冲液作为溶解媒介、使用2型USP (搅拌) 溶解系统以50rpm从本发明公开的缓释固体制剂的两个实施方案得到的恩丹西酮的溶出曲线。

[0039] 图4示出在 $37 \pm 0.5^\circ$ 的温度下用近似胃肠道中发现水平的pH范围1.2至7.2的生理有关媒介、使用2型USP (搅拌) 溶解系统以50rpm从本发明公开的缓释固体制剂的两个实施方案得到的恩丹西酮的溶出曲线。

[0040] 图5示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品得到的恩丹西酮的平均测定血浆浓度对时间的曲线。

[0041] 图6示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品得到的恩丹西酮的 $\ln$ 转化的平均浓度对时间的曲线。

[0042] 图7示出用于配制本发明公开的实施方案批次L004-04001、-04003、-04005和-04007的缓释盐酸恩丹西酮的过程流程图。

[0043] 图8示出用于配制本发明公开的实施方案批次L004-04002、-04004、-04006和-04008的缓释长时施药 (chronodosed) 盐酸恩丹西酮的过程流程图。

[0044] 图9示出用于制备本发明公开的实施方案的缓释制剂的密封包衣溶液的过程流程图。

[0045] 图10示出用于制备本发明公开的实施方案的缓释制剂的肠溶包衣悬浮液的过程流程图。

[0046] 图11示出用于制备本发明公开的实施方案的缓释制剂的立即释放层悬浮液的过程流程图。

[0047] 图12示出用于制备本发明公开的实施方案的批次L004-04002A至-04002E的长时施药悬浮液的过程流程图。

[0048] 图13示出用于制备本发明公开的实施方案的批次L004-04002F至-04002J、-04004A至-04004D、-04006A至-04006F以及-04008A和-04008B的长时施药悬浮液的过程流程图。

[0049] 图14示出28mg-04001和-04001A恩丹西酮双峰片剂 (bimodal tablets) 和36mg-04003恩丹西酮双峰片剂的溶出曲线。

- [0050] 图15示出28mg-04005恩丹西酮片芯的溶出曲线。
- [0051] 图16示出-04007 28mg恩丹西酮片芯和36mg-04007A恩丹西酮双峰片剂的溶出曲线。
- [0052] 图17示出28mg-04001和-04001A恩丹西酮双峰片剂和36mg-04003、-04007A和-04007B恩丹西酮双峰片剂的溶出曲线(以mg计)。
- [0053] 图18示出28mg-04001和-04001A恩丹西酮双峰片剂和恩丹西酮双峰片剂36mg-04003、-04007A和-04007B的溶出曲线(以%计)。
- [0054] 图19示出8mg-04002D、-04002D-042HC、-04002E、-04002F-042HC和-04002J长时施药恩丹西酮片剂的溶出曲线。
- [0055] 图20示出8mg-04004A至-04004D长时施药恩丹西酮片剂的溶出曲线。
- [0056] 图21示出8mg-04006A至-04006D长时施药恩丹西酮片剂的溶出曲线。
- [0057] 图22示出8mg-04008A至-04008B长时施药恩丹西酮片剂的溶出曲线。
- [0058] 图23示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品所得到的试验产品在第1天的线性平均测量血浆浓度对时间的曲线。
- [0059] 图24示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品所得到的试验产品在第2天的线性平均测量血浆浓度对时间的曲线。
- [0060] 图25示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品所得到的试验产品在第1天的ln转化的平均浓度对时间的曲线。
- [0061] 图26示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品所得到的试验产品在第2天的ln转化的平均浓度对时间的曲线。
- [0062] 图27示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品所得到的试验产品和参比产品的平均测定血浆浓度对时间的曲线的线性整体曲线。
- [0063] 图28示出施用从本发明公开的各种实施方案的缓释固体制剂和参比产品所得到的试验产品和参比产品的平均测定血浆浓度对时间的曲线的ln转化的整体曲线。
- [0064] 虽然上述标题附图阐述了本发明目前所公开的实施方案,如在讨论中所指出的其他实施方案也被考虑。本发明通过代表而非限制的方式呈现了说明性的实施方案。可以由本领域技术人员设计出的许多其他的修改和实施方案均落入本发明公开的实施方案的原理的范围和精神之内。

## 具体实施方式

- [0065] 如本发明所用的下列术语具有如下所述的定义。
- [0066] “亲水性 (Hydrophathy)”指的是结合氨基酸的疏水性和亲水性的溶解度特性的范围。更具体地说,该术语指的是滑动范围,类似于pH范围,这赋予其代表氨基酸的疏水性和亲水性成分之间的相对平衡的相对值。典型的范围由普利斯卡 (Pliska) 等人在 J.Chromatog.216,79,1981的题为氨基酸侧链的相对疏水性一文中所述,其中,甘氨酸具有值为0,表示疏水和亲水成分之间的相对均衡,并且可以被称为相对“中性的”、“平衡的”、“稍亲水性的”;或“弱疏水性的”,异亮氨酸具有正值1.83,是强疏水性的,以及在该范围的相对端,天冬氨酸具有负值-2.15,并且可以被定义为强亲水性的。这样的范围和本发明所述的亲水性特性是公知的并且由本领域技术人员所理解的。

[0067] “单片的”指的是不需要多层、特殊形状、渗透隔室和/或专门的包衣的片剂,通常没有接头或接缝,并且能够在现代高速压片设备上制片。

[0068] 如本发明所用的术语“双峰”指的是双峰的药物释放曲线(快速释放/缓慢释放)。

[0069] “血清素拮抗剂”或“5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂”是指一类对于预防和缓解恶心和呕吐有用的药物。据认为,血清素拮抗剂通过阻断化学血清素的作用而生效,所述化学血清素是在脑和胃中产生的。对预防和减轻恶心和呕吐有效的5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂包括但不限于多拉司琼、格拉司琼、恩丹西酮、帕洛诺司琼、托烷司琼。

[0070] 术语“止吐药”意欲包括止吐药或其药学上可接受的盐。当使用“恩丹西酮”时,它包括其药学上可接受的盐(盐酸恩丹西酮)。

[0071] 提供了缓释固体制剂。更具体地,本发明涉及用于减少胃肠炎引起的呕吐的缓释双峰固体制剂。“减少胃肠炎引起的呕吐”可以通过监测频率(例如,通过指定时间内呕吐发作的次数来测量)、持续时间(例如,通过呕吐的小时数来测量)、体积(例如,通过呕吐物的杯数来测量)、严重程度(例如,通过量化身体症状来测量)和/或患者经历的痛苦(例如,通过造成的压力和心理症状来测量)。在一个实施方案中,一种缓释固体制剂包括内部部分,其中所述内部部分包含第一剂量的恩丹西酮;第一包衣,其中所述第一包衣直接封装固体制剂的内部部分;药物层包衣,其中所述药物层包衣直接封装所述第一包衣,其中所述药物层包衣包含第二剂量的恩丹西酮,其中所述药物层包衣是所述固体制剂按重量计的至少4%,其中所述第二剂量等于固体制剂中恩丹西酮的总剂量以重量计的至少15%,并且其中所述第一剂量等于总剂量减去第二剂量;以及第二包衣,其中所述第二包衣直接封装药物层包衣,其中所述内部部分具有X的水溶解度,其中所述第一包衣、所述药物层包衣和所述第二包衣具有至少Y的水溶解度,并且其中X小于Y。在一个实施方案中,所述缓释固体制剂能够产生约25%的恩丹西酮的突释(burst),接着是在16-20小时内的剩余恩丹西酮的零级释放。在一个实施方案中,所述缓释固体制剂能够产生约25%恩丹西酮的进释,接着是20-30小时内的剩余恩丹西酮的零级释放。

[0072] 恩丹西酮

[0073] 恩丹西酮是一种有效的抗呕吐剂。恩丹西酮通过优先阻断血清素5-HT<sub>3</sub>受体来显示中枢和/或外周作用。盐酸(HCl)恩丹西酮是二水合物,是恩丹西酮的外消旋形式。恩丹西酮具有经验式C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>O,相当于365.9的分子量。恩丹西酮盐酸二水合物是一种可溶于水和生理盐水的白色至灰白色粉末。

[0074] 本发明的实施方案的固体制剂的内部部分(“核”)

[0075] 作为穿过人体消化道的片剂,它经受的pH值范围从约1.5至约7.4。口腔的唾液具有中性pH值,胃的pH变化为约1.5-4.0,以及肠带有在5.0-7.5之间的pH。对于接近零级释放的药物,药物的溶出必须独立于周围环境的pH值。本发明的制剂的内部部分(“核”)可以接近药物的零级递送。

[0076] 内部部分-电解质平台

[0077] 在一个实施方案中,所述内部部分(“核”)包括亲水性溶胀基质,在其中设置药学活性剂(“API”)和一种或多种电解质。所述“电解质核”是缓慢释放(“SR”)配方。所述一种或多种电解质无论是与API或与另一种盐在含水介质中反应时组合,都产生基质的硬化反应。向外扩散的速率由内部部分暴露于水性介质来控制。这反过来又导致从内部部分的外边界

朝着内边界以时间依赖的方式发生硬化反应;由于水性介质向内侵入导致从内部部分的外边界在朝向内核方向上的渐进硬化,硬化反应产物进而限制API的向外扩散。

[0078] 内部部分采用“盐析”的胶体化学现象来缓和含有API和一种或多种电解质的非离子聚合物基质的溶胀和侵蚀动力学。以可电离的盐的形式存在的这些电解质化合物允许非可折叠扩散通道的形成;过去使用的渠道化剂是不可电离的,因此,扩散通道是不可预测的,导致较差的释放曲线和缺乏控制。这些电解质也有助于片剂内收缩的微环境,其PH值是由电解质的pKa介导的,从而增强或抑制API本身的溶解度。作为基质水合物,电解质和聚合物争夺与API发生水合作用的水,由此产生可设计的释放速率。内部部分因此能够以零级、pH非依赖性释放API长达24小时,不考虑API本身的溶解度。

[0079] 通过药物与电解质或电解质/药物组合物之间的离子相互作用/络合作用/分子缔合和/或自身缔合的过程,均匀地分散在如羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的可溶胀聚合物中,根据外部pH环境范围从约1.5-7.0的变化,改变基质的溶胀速率动力学和可膨胀聚合物的侵蚀动力学。这些相互作用导致受控制的基质硬化。这种硬化与聚合物侵蚀/溶解和药物释放速率的控制有关。通过设计,溶剂渗入片剂的周边并且药物和嵌入在聚合物基质中的电解质之间快速的初始相互作用使片剂的外边界立即硬化,硬化的速率朝向基质核的中心以时间依赖的方式在长时间(如24小时)内恒定地减小。

[0080] 基质硬化的差别化速率是内部部分中的驱动原理,这依赖于并由液体渗入到内部部分核的速率来控制。随着凝胶层完整性的同步时间依赖性降低,药物扩散的速率减小。这种现象补偿了扩散路径长度的增加和起因于聚合物的膨胀性的缩减(receding)核表面积的减小。因此,更好受控制的、优选零级的药物释放得以实现。药物释放过程可以定制成长达24小时。对核硬度变化的控制、对弹性的/膨胀的前部与所述缩减相边界之间同步化的控制、以及对溶解前边界的侵蚀(即,片剂周边的侵蚀)的控制导致可控制的药物释放,优选包括零级动力学。可选地,聚合物基质硬化也可通过双盐的相互作用而容易地实现。该二元盐的组合也被均匀地分散在聚合物基质中,其中通过离子相互作用/络合作用/分子缔合和/或自身缔合,提高了基质的相对强度和刚度,导致具有类似于上面所描述的机制的受控制的药物释放。

[0081] 一种用在内部部分中的亲水性基质材料是HPMC K4M。这是由“陶氏化学公司(The Dow Chemical Company)”制造的商品名为“Methocel”的非离子可膨胀亲水聚合物。HPMC K4M也可简称为HPMC K4MP,其中“P”指的是设计用于可控制的释放配方的高级纤维素醚。该缩略词中的“4”表明聚合物具有4000的标称粘度(在水中2%)。甲氧基和羟丙基的百分比分别为19-24及7-12。在其物理形式中,HPMC K4M是具有限制为90%<100目筛的粒度自由流动的、灰白色粉末。还有其他类型的HPMC如K100LVP、K15MP、K100MP、E4MP和E10MP CR,其标称粘度分别为100、1500、100000、4000和10000。

[0082] 因为内部部分包括非共价键合的基质,制造过程基本是干式混合和直接压片的两步过程。

[0083] 在一个实施方案中,盐以约50%至约100%聚合物基质的重量范围内的浓度分散在基质中。在一个实施方案中,所述盐选自氯化钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、柠檬酸钠、硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫酸镁、氯化钙、氯化钾和碳酸钠的一个或两个成员。

[0084] 据认为,因为随着用于药物释放的溶剂介质向内渗入该片剂,药物与盐之间的相

互作用以时间依赖的方式发生,因此,该相互作用以分层的方式在周围的可溶胀基质中形成复合物。同样地,因为药物释放开始的触发因素是液体渗入,所以药物释放的速率也是由盐复合物的向内逐步硬化控制的。

[0085] 二元盐系统(例如氯化钙和碳酸钠)也可以在这种情况下使用,其中固化反应可以起盐之间的相互作用的功能。氯化钙可以被混合以形成具有碳酸钠的复合物。与此结合,所述反应产物是不溶性的碳酸钙和可溶性的通道模型,氯化钠。因此,碳酸钙将其自身嵌入在聚合物基质中,发起硬化并随液体的进入以及由于药物扩散随后发生的扩散通道的创建而缓慢溶解。以类似的方式,其它二元盐的组合也显示时间依赖的“硬化/解硬化”的行为。

[0086] 盐的用量可以考虑药物的溶解度、聚合物的性质和期望的基质硬化所需的程度来确定。就HPMC基质中的盐酸地尔硫卓来说,100毫克碳酸氢钠为零级控制释放提供合适的基质硬化,而就不同的聚合物如聚环氧乙烷中的等量的药物来说,50毫克碳酸氢钠对于零级控制释放的实现似乎是理想的。

[0087] 药学活性成分可以选自阿瑞吡坦(Emend)、地塞米松、多拉司琼(Anzemet)、屈大麻酚(Marinol)、氟哌利多(Insapsine)、格拉司琼(Kytril)、氟哌啶醇(Haldol)、甲泼尼松龙(Medrol)、甲氧氯普胺(Reglan)、大麻隆(Cesamet)、恩丹西酮(枢复宁)、帕洛诺司琼(Aloxi)、丙氯拉嗪(Procomp),以及它们的药学上可接受的盐,或其组合组成的组。

[0088] 在一个实施方案中,本发明的固体制剂的内部部分是具有分散在基质内的药学上有效量的至少一种血清素拮抗剂和无机盐的亲水性溶胀聚合物基质,所述至少一种血清素拮抗剂溶解的程度在pH为1.5至pH7.5的范围内基本上与pH无关,其中无机盐以聚合物基质重量的50%至100%范围的浓度存在。在一个实施方案中,所述无机盐是柠檬酸钠。在一个实施方案中,所述亲水性溶胀的聚合物基质是羟丙基甲基纤维素或聚环氧乙烷。

[0089] 如上所述的内部部分可以通过以下如在美国专利号6,090,411中公开的方法来制备,其中所公开的教导在此通过引入并入本发明。

#### [0090] 内部部分-氨基酸平台

[0091] 在一个实施方案中,内部部分(“核”)包括在其中分散有许多与至少一种氨基酸成颗粒的API颗粒的亲水性颗粒外聚合物和颗粒内聚合物。所述“氨基酸核”或“AA核”是一种缓慢释放(“SR”)的配方。所述颗粒在亲水性颗粒外聚合物内分散以形成单片基质。所述颗粒外聚合物相对于颗粒内聚合物更迅速地水合。颗粒外聚合物的快速水合有助于药物接近线性释放曲线并且便于近似100%的溶出,同时延长缓释的持续时间并减少缓释制剂经常发生的突释效应。可以通过选择针对不同溶解速率的聚合物来定制线性释放速率以适应各种应用的需要。在一个实施方案中,12至24小时的释放时间得以实现。

[0092] 颗粒内聚合物与API和至少一种氨基酸相结合来形成颗粒。所述颗粒内聚合物可以是下列物质的一种或多种:聚乙酸乙烯酯、诸如羟丙基瓜耳胶、瓜耳胶、刺槐豆胶、果胶、阿拉伯树胶、黄蓍树胶、刺梧桐树胶的半乳甘露聚糖多糖、诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)的纤维素醚、以及由本领域技术人员选择的符合本发明教导的性质的其它树胶和纤维素醚。在一个实施方案中,所述颗粒内聚合物是半乳甘露聚糖多糖、瓜尔胶(在25℃的1%水溶液中具有75-6000厘泊的粘度范围,粒径10-300微米)。

[0093] 在内部部分中的颗粒内聚合物的量是总的制剂重量的4%至45%之间。颗粒内聚合物的特定类型和颗粒内聚合物的用量根据所需的药物释放的速率、所述聚合物的粘度、

期望的药物负载和药物的溶解度来选择。颗粒内聚合物慢于颗粒外聚合物的水合。这两种聚合物之间水合速率的相对差别产生较低粘性的颗粒内聚合物和较高粘性的颗粒外聚合物。随着时间的推移,粘度差有助于固体制剂的连续侵蚀和崩解。

[0094] 在该实施方案中氨基酸是有用的,这有两个主要的原因。首先,氨基酸是确定聚合物的粘度的一个因素。如上所述,随着时间的推移,颗粒外和颗粒内聚合物之间粘度的差别有助于核的连续侵蚀和崩解,促进药物约100%的释放。在颗粒中使用氨基酸的另一个重要方面是,氨基酸的亲水性可以被用来调节药物的溶解度和释放。

[0095] 因此,所述氨基酸亲水特性的选择取决于活性化合物的溶解度特性。当该化合物为至少微溶于水时,也就是,例如,由美国药典所定义的可溶的、可溶的或具有更高溶解性的,采用亲水性的和疏水性的成分之间相对均衡的氨基酸,即是中性的或平衡的或非常接近中性的,或者是相对更强亲水性的。

[0096] 例如,如盐酸维拉帕米的可溶的或微溶的可电离药物的溶解和释放可以由颗粒中的一种或多种氨基酸内含物来控制。虽然没有赞同的药物释放和溶解的特定理论,但据信,该颗粒化过程的本质是这样的,当配方组分进入紧密的分子接触时,颗粒化降低了颗粒的可用表面积,从而降低了水合作用的初始速率。在该颗粒化配方中,对于氨基酸羧基( $\text{COOH}^-$ )和氨基( $\text{NH}_2/\text{NH}_3^+$ )有足够的时间与聚合物上的羟基相互作用,从而介导聚合物的溶胀、粘度和凝胶性质并且因此控制溶胀介导的药物扩散。同时,所述氨基酸的羧基也可以与药物分子上的例如仲胺或叔胺的合适的极性取代基相互作用。此外,氨基酸的亲水和离子性质导致它们在水溶液中广泛水合。因此,所述氨基酸不仅促进侵蚀,而且还与聚合物和药物争夺水合作用和溶解所必需的水。

[0097] 然而,当活性化合物小于微溶时,包括作为微溶到不溶性的活性化合物,要使用至少两个氨基酸的组合,其中一个为强疏水性的,另一个相对于疏水性组分更亲水,即约中性的或平衡的到强亲水的。

[0098] 颗粒的氨基酸组分可包括任何药学上可接受的 $\alpha$ -氨基酸或 $\beta$ -氨基酸、 $\alpha$ -或 $\beta$ -氨基酸的盐、或它们的任意组合。合适的 $\alpha$ -氨基酸的实例是甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。一个 $\beta$ -氨基酸的实例是 $\beta$ -丙氨酸。

[0099] 在本实施方案的内部部分中使用的氨基酸的类型可以被描述为亲水性的、疏水性的、亲水性或疏水性氨基酸的盐、或它们的任意组合。使用的合适的疏水性氨基酸包括,但不限于异亮氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸和缬氨酸。此外,如甘氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的亲水性氨基酸可以在颗粒中使用。最后,任何氨基酸以及与其它氨基酸结合的任何氨基酸可以在本发明中使用,以提高药物的溶解度。对于可以在本发明中使用的氨基酸和每个氨基酸的亲水性的详细列表,参见Albert L. Lehninger等,生物化学原理113(第2版Worth出版商1993)。

[0100] 氨基酸的种类和用量可以根据所期望的药物负载、所期望的药物释放速率和药物的溶解度来选择。制剂中的氨基酸通常为总的制剂重量的4%和45%之间。在一个实施方案中,氨基酸的用量为制剂总重量的11%和29%之间。

[0101] 该颗粒可以任选地与诸如硬脂酸镁或硬脂酸的其它疏水衍生物的包衣材料混合。包衣材料的用量可以在制剂总重量的1%至3%之间变化。通常,硬脂酸镁用于促进加工,例

如,作为助流剂,但在本发明中由于包衣材料的疏水性,硬脂酸镁具有延迟溶解的额外好处。因此,硬脂酸镁可用于进一步调节制剂的溶解度,并进一步延迟药物从颗粒释放。

[0102] 为了进一步提高机械性能和/或影响药物释放速率,如本领域所常用的,颗粒也可以含有少量的惰性药用填充剂和粘合剂/成粒剂。惰性药用填充剂的实例包括:乳糖、蔗糖、麦芽糖、麦芽糊精、糊精、淀粉、微晶纤维素、果糖、山梨糖醇、磷酸二钙和磷酸三钙。成粒剂/粘合剂的实例包括淀粉、甲基纤维素、羟丙基或羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或聚乙烯吡咯烷酮、树胶阿拉伯胶、黄蓍胶和蔗糖。如本领域技术人员所理解的,也可以采用其他合适的填充剂。根据药物的物理和/或化学性质,湿法造粒过程(使用水或有机成粒液)或干法造粒过程(例如击打(slugging)或碾压)都可以使用。

[0103] 药学活性化合物、颗粒内聚合物、氨基酸、以及任选填充剂和疏水性包衣材料造粒后,颗粒然后与颗粒外聚合物混合并分散在其中。

[0104] 颗粒外聚合物可以下列物质的是一种或多种:聚环氧乙烷、诸如羟丙基瓜耳胶、瓜耳胶、刺槐豆胶、果胶、树胶阿拉伯胶、黄蓍胶、刺梧桐树胶的半乳甘露聚糖多糖、诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)的纤维素醚、以及可以由本领域技术人员选择的符合本发明教导的性质的其它树胶和纤维素醚。颗粒外聚合物可以是诸如瓜耳胶(在25℃的1%水溶液中具有75-6000厘泊的粘度范围,和10-300微米的粒径)的半乳甘露聚糖多糖。如上所述,所述颗粒外聚合物应迅速水合并与颗粒内聚合物相比在相对更短的时间内实现较高水平的粘度。

[0105] 颗粒外聚合物和颗粒内聚合物之间水合速率的差异由三个原则方法来实现,(1)基于粒径差异选择聚合物,(2)基于分子量和化学组成的不同选择聚合物,以及(3)基于(1)和(2)的组合选择聚合物。尽管本发明主要重点在于由粒度差异选择聚合物,但通过使用具有与颗粒外聚合物不同的分子量和/或化学组成的颗粒内聚合物和也可以实现本发明的结果。例如,聚环氧乙烷可以用作颗粒内聚合物和瓜尔胶用作颗粒外聚合物。

[0106] 粒度是市售瓜尔胶的另一个特征,因为较粗的颗粒确保快速分散,而较细的颗粒对快速水合是理想的。因此,为了实现本发明所期望的结果。在一个实施方案中,较细的颗粒被用于颗粒外聚合物而不那么细颗粒被用于颗粒内聚合物颗粒。HERCULES公司的小册子记载的名为“**Supercol®**瓜尔胶,1997”中包含不同等级和粒度的瓜尔胶的典型特性。可使用的其他快速水合的颗粒外聚合物包括:聚环氧乙烷(PEO)、纤维素醚和诸如羟丙基瓜耳胶、果胶、树胶阿拉伯胶和黄蓍胶、刺梧桐树胶的多糖、前述聚合物和可以由本领域技术人员选择的符合本发明教导的性质的任何其它聚合物的混合物。颗粒外聚合物的用量和类型的选择取决于所需的药物负载、药物释放的速率和药物溶解度。颗粒外聚合物约4-47%的范围(按总片剂重量计)被发现是可行的。在一个实施方案中,颗粒外聚合物的范围是由约15%至约47%(按总片剂重量计)。

[0107] API的治疗量,例如高达总制剂重量的约75%,可以包括在内部部分内。具有这种药物负载的内部部分以最小的、或消除的突释效果近似于线性释放曲线。然而,如果本领域技术人员需要,所述颗粒外聚合物可含有附加量的药学活性化合物,以获得更快速的药物释放或诱导的突释效应,以及可以如以上所述含有氨基酸以介导药学活性化合物的溶解。

[0108] 如本领域中常规的,成片的口服缓释制剂任选地可包覆有聚合物、增塑剂、遮光剂和着色剂。

[0109] 在一个实施方案中,本发明的固体制剂的内部部分是:(1)包含以下成分的多个颗

粒, (a) 至少一种血清素拮抗剂; (b) 至少一种氨基酸; 和 (c) 一种颗粒内聚合物; 所述颗粒内聚合物包括总制剂重量的4%至45%和, (2) 一种亲水性颗粒外聚合物, 其中所述颗粒被分散, 所述颗粒外聚合物包括总制剂重量的4%至47%, 并且比所述颗粒内聚合物更快速地水合, 其中所述氨基酸的亲水性特征根据所述至少一个血清素拮抗剂的溶解度特性来选择, 并且所述氨基酸包括总制剂重量的11%至29%。在一个实施方案中, 当所述至少一种血清素拮抗剂是至少微溶于水时, 所述氨基酸具有疏水的和亲水的成分之间的相对均等平衡或在一个实施方案中相对更亲水, 当所述至少一种血清素拮抗剂弱于微溶于水时, 所述氨基酸为至少两种氨基酸的组合, 其中一种是中度或强疏水性的, 另一种是相对更亲水的。在一个实施方案中, 所述颗粒内聚合物包含以下物质中的至少一种: 聚乙酸乙酯、选自羟丙基瓜耳胶、瓜耳胶、刺槐豆胶、果胶、树胶阿拉伯胶、黄蓍胶、刺梧桐树胶的半乳甘露聚糖多糖、或纤维素醚。在一个实施方案中, 所述氨基酸选自a)  $\alpha$ -氨基酸、b)  $\beta$ -氨基酸、c)  $\alpha$ -和 $\beta$ -氨基酸的组合。在一个实施方案中,  $\alpha$ -氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺中的至少一者。在一个实施方案中,  $\alpha$ 和 $\beta$ 氨基酸的所述组合包括 $\beta$ -丙氨酸和至少一种选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺中的 $\alpha$ -氨基酸。在一个实施方案中, 所述氨基酸选自: a) 一种具有疏水的和亲水的组分之间的相对均等平衡的平衡的氨基酸或一种相对更亲水的氨基酸, 或b) (i) 一种平衡的氨基酸或一种相对更亲水的氨基酸和(ii) 一种疏水的氨基酸的组合。在一个实施方案中, 所述平衡的氨基酸包括甘氨酸。在一个实施方案中, 所述内部部分包括甘氨酸和选自异亮氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸的疏水性氨基酸。在一个实施方案中, 所述多个颗粒与疏水包衣材料混合。在一个实施方案中, 所述疏水包衣材料是硬脂酸镁。在一个实施方案中, 所述疏水包衣材料为总制剂重量的1%至3%。

[0110] 如上所述的内部部分可以通过公开在美国专利号: 6,517,868中的方法制备, 其中所公开的教导通过引用的方式并入本发明。

[0111] 第一和第二包衣

[0112] 本发明的缓释双峰固体制剂的所述第一包衣和所述第二包衣是充当加工助剂的非功能性包衣。所述第一包衣和所述第二包衣基本上不影响API从制剂的释放。在一个实施方案中, 所述第一包衣和所述第二包衣包含亲水性材料。在一个实施方案中, 所述亲水性材料是羟丙基甲基纤维素。在一个实施方案中, 所述羟丙基甲基纤维素是Methocel E5。在一个实施方案中, 所述第一包衣和所述第二包衣进一步包括包衣添加剂plasACRYL™、单硬脂酸甘油酯和柠檬酸三乙酯(由艾默生资源公司(Emerson Resources, Inc.), 诺里斯敦(Norristown), PA, USA开发)的水性乳液。在一个实施方案中, 用于所述第一包衣和所述第二包衣中的所述plasACRYL™是T20级。在一个实施方案中, 所述PlasACRYL™ T20是20%的水悬浮液, 含有抗粘结剂、增塑剂和稳定剂。羟丙基甲基纤维素是由O-甲基和O-(2-羟丙基)基团部分取代形成的pH非依赖的非离子聚合物。羟丙基甲基纤维素的等级可以随着影响粘度的取代程度而变化。HPMC K4M Premium显示出3550毫帕·秒的粘度, 而HPMC E5Premium LV是具有5毫帕·秒的粘度的低粘度等级的聚合物。羟丙基甲基纤维素可溶于冷水并形成胶状粘性液体。

### [0113] 药物层包衣

[0114] 本发明的缓释固体制剂的药物层包衣是立即释放(“IR”)的药物层。在一个实施方案中,所述药物层包衣充分设计为得到约25%的API突释,其中当固体制剂口服摄入时,将导致约25%的API在胃中释放。在一个实施方案中,所述药物层包衣,或立即释放药物层,包括盐酸恩丹西酮、羟丙基甲基纤维素和plasACRYL™。在一个实施方案中,在IR层中使用的羟丙基甲基纤维素是Methocel E5。

### [0115] 附加层-肠溶包衣

[0116] 在一个实施方案中,本发明的缓释固体制剂还包括肠溶包衣。在一个实施方案中,所述肠溶包衣层位于所述第一包衣与所述药物层包衣之间。在一个实施方案中,所述肠溶包衣层是EUDRAGIT®L30D-55。在一个实施方案中,所述肠溶包衣层是EUDRAGIT®FS 30D。在一个实施方案中,所述肠溶包衣层是SURETERIC®。

### [0117] 本发明的固体口服制剂

[0118] 在一个实施方案中,本发明的固体口服制剂包括总共24mg的恩丹西酮(或等效量的盐酸恩丹西酮)。在一个实施方案中,18mg的恩丹西酮存在于所述制剂的所述核中和6mg的恩丹西酮存在于所述药物包衣中。

[0119] 在一个实施方案中,本发明的固体口服制剂包括总共12mg的恩丹西酮(或等效量的盐酸恩丹西酮)。在一个实施方案中,9mg的恩丹西酮存在于制剂的所述核中和3mg的恩丹西酮存在于所述药物包衣中。

[0120] 在一个实施方案中,本发明的固体口服制剂包括总共28mg的恩丹西酮(或等效量的盐酸恩丹西酮)。在一个实施方案中,20mg的恩丹西酮存在于所述制剂的所述核中,8mg的恩丹西酮存在于所述药物包衣中。

[0121] 在一个实施方案中,本发明的固体口服制剂包括总共36mg的恩丹西酮(或等效量的盐酸恩丹西酮)。在一个实施方案中,28mg的恩丹西酮存在于所述制剂的所述核中,8mg的恩丹西酮存在于所述药物包衣中。

### [0122] 给药方案

[0123] 在一个实施方案中,包括总共24mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历急性胃肠炎的成人或儿童( $\geq 12$ 岁),以实现症状的快速缓解和在疾病过程(通常是大约一天)中不需要再给药而保持缓解。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0124] 在一个实施方案中,包括总共12mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历急性胃肠炎的儿童( $< 12$ 岁),以实现症状快速缓解和在疾病过程(通常是大约一天)中不需要再给药而保持缓解。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0125] 在一个实施方案中,包括总共24mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历长时间的胃肠炎的成人或儿童( $\geq 12$ 岁),以实现症状快速缓解和保持缓解。疾病的过程中再次给药,每天一次,可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0126] 在一个实施方案中,包括总共12mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历长时间的胃肠炎的儿童(<12岁),以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0127] 在一个实施方案中,包括总共28mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历长时间的胃肠炎的成人或儿童( $\geq 12$ 岁),以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0128] 在一个实施方案中,包括总共36mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历长时间的胃肠炎的成人或儿童( $\geq 12$ 岁),以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0129] 在一个实施方案中,本发明的固体口服制剂包括总共12mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)。制剂分成两半,并施用于4-12岁经历长时间的胃肠炎的儿童,以实现症状快速缓解和保持缓解。在疾病的过程中,例如每8小时的再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0130] 在一个实施方案中,包括总共24mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历妊娠剧吐的怀孕女性患者,以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0131] 在一个实施方案中,包括总共28mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于经历妊娠剧吐的怀孕女性患者,以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0132] 在一个实施方案中,包括总共36mg的恩丹西酮(如恩丹西酮盐酸的等效量)的本发明的固体口服制剂施用于经历妊娠剧吐的怀孕女性患者,以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0133] 在一个实施方案中,包括总共12mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于具有腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者,以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0134] 在一个实施方案中,包括总共24mg的恩丹西酮(如等效量的盐酸恩丹西酮)的本发明的固体口服制剂施用于具有腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者,以实现症状快速缓解和保持缓解。所述疾病的过程中再次给药可能是必要的。从固体口服制剂释放的恩丹西酮提供了暴露于恩丹西酮为16小时的最小时间,从而导致病人呕吐、恶心或腹泻的频率降低。

[0135] 下面提出的实施方案是为了提供给本领域技术人员如何制造和使用本发明的一个完整的公开和描述,并且不旨在限制发明人视为其发明的范围,也不是用来表示下面的实验是实施的全部或唯一的实验。已努力确保所用数字(例如用量、温度等)的精度,但仍应将一些实验误差和偏差考虑在内。除非另外指出,份数是重量份数、分子量是重均分子量、温度是摄氏度、压力为大气压或接近大气压。

[0136] 实施方案

[0137] 实施方案1-18mg的恩丹西酮内核的制造

[0138] 表1. 恩丹西酮内核,18mg;氨基酸核(“AA核”)

| 项      | 成分                                         | %w/w   | mg/片  | 实际 g/批  |
|--------|--------------------------------------------|--------|-------|---------|
| [0139] | 1 盐酸恩丹西酮                                   | 3.83   | 20.2† | 298.7*  |
|        | 2 甘氨酸, USP                                 | 18.96  | 100   | 1327.01 |
|        | 3 羟丙基甲基纤维素, USP (Methocel K15M Premium CR) | 18.96  | 100   | 1327.01 |
|        | 4 微晶纤维素, NF (Avicel®PH-102)                | 19.84  | 104.7 | 1358.2* |
| [0140] | 5 羟丙基甲基纤维素, USP (Methocel K100 Premium LV) | 37.91  | 200   | 2654.03 |
|        | 6 净化水, USP                                 |        |       | 1750.0  |
|        | 7 硬脂酸镁, NF                                 | 0.50   | 2.6   | 35.0    |
|        | 总计                                         | 100.00 | 527.5 | 7000.00 |
|        | *基于 API 的效价进行调整: 降低 MCC 来补偿                |        |       |         |
|        | †20.2 mg 的盐酸恩丹西酮相当于 18 mg 的恩丹西酮            |        |       |         |

[0141] 氨基酸制剂(“AA核”)采用低剪切湿法制粒制备。Avicel®PH-102微晶纤维素、盐酸恩丹西酮、甘氨酸和HPMC K15M在一个1立方英尺的V型混合器中混合10分钟,排出,并用装有20目筛的一个Comil除去结块。预混合物然后在Hobart D300中通过在混合时将水加入到该共混物造粒。加入水后,将材料另外混合2分钟。将材料造粒充分但不是过于潮湿,因此不加入额外的水。将湿物质通过8目筛过筛,然后在烘箱中干燥。干燥的颗粒使用具有18目筛的Comil研磨,与颗粒外HPMC K100LV和润滑剂混合。最终共混物的压缩是在使用0.32”×0.58”改良的椭圆形工具的36工位Kikusui冲床上进行。

[0142] 表2. 恩丹西酮内部部分,18mg;电解质核(“电解质核”)

[0143]

| 项                                           | 成分                                      | %w/w          | mg/片               | g/批             |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------|
| 1                                           | 盐酸恩丹西酮                                  | 5.39          | 20.20 <sup>†</sup> | 601.10*         |
| 2                                           | 羟丙基甲基纤维素, USP (Methocel K4M Premium CR) | 26.70         | 100.00             | 2670.23         |
| 3                                           | 无水柠檬酸钠, USP (细颗粒)                       | 13.35         | 50.00              | 1335.11         |
| 4                                           | 微晶纤维素, NF (Avicel® PH-102)              | 54.02         | 202.30             | 5340.2*         |
| 5                                           | 硬脂酸镁, NF (植物级)                          | 0.53          | 2.00               | 53.40           |
|                                             | <b>总计</b>                               | <b>100.00</b> | <b>374.50</b>      | <b>10000.00</b> |
| *基于 API 的效价进行调整: 降低 MCC 来补偿                 |                                         |               |                    |                 |
| <sup>†</sup> 20.2 mg 的盐酸恩丹西酮相当于 18 mg 的恩丹西酮 |                                         |               |                    |                 |

[0144] 电解质制剂(“电解质核”)是由混合和压缩制造。所有的材料都通过一个30目筛分别过筛,装入V型混合器混合15分钟,然后润滑。压缩是在使用0.28”×0.50”改良的椭圆形工具的36工位Kikusui冲床上进行。

[0145] 实施方案2-第一和第二密封包衣;可选的肠溶包衣

[0146] 表3.密封包衣配方(下层包衣和顶层包衣)

[0147]

| 项 | 成分                     | %w/w         | g/批*           |
|---|------------------------|--------------|----------------|
| 1 | 羟丙基甲基纤维素 (Methocel E5) | 6.00         | 109.2          |
| 2 | PlasACRYL™ T20         | 0.60         | 10.92          |
| 3 | 净化水                    | 93.40        | 1699.88        |
|   | <b>总计</b>              | <b>100.0</b> | <b>1820.00</b> |

[0148] \*批量大小是对于一个密封包衣,具有~30%过量

[0149] 表4.肠溶包衣配方

[0150]

| 项 | 成分                        | %w/w          | g/批*           |
|---|---------------------------|---------------|----------------|
| 1 | EUDRAGIT®L30D-55 (30%分散液) | 71.22         | 1365.68        |
| 2 | PlasACRYL™ T20 (20%乳液)    | 10.68         | 204.13         |
| 3 | 柠檬酸三乙酯                    | 1.08          | 21.24          |
| 4 | 净化水                       | 17.02         | 768.86         |
|   | <b>总计</b>                 | <b>100.00</b> | <b>2359.91</b> |

[0151] \*批量大小包括30%过量

[0152] 所述密封包衣溶液通过在水中溶解Methocel E5,然后加入PlasACRYL™制造。所述肠溶包衣悬浮液通过混合水、柠檬酸三乙酯和PlasACRYL™制造。加入所述EUDRAGIT®分散液;将所述悬浮液混合30分钟,然后通过一个60目筛过筛。所述活性悬浮液通过首先在水中溶解Methocel E5,并分别在水中分散和均质化恩丹西酮制造。然后将所述Methocel溶液加入到该药物悬浮液,并加入PlasACRYL™。

[0153] 实施方案3-药物层外包衣

[0154] 表5. 药物层包衣配方

|  |    |                            | 1       | 2       | 3       |
|--|----|----------------------------|---------|---------|---------|
|  | 成分 | %w/w                       | g/批*    | g/批*    | g/批*    |
|  | 1  | 盐酸恩丹西酮                     | 2.40    | 65.82   | 87.76   |
|  | 2  | 羟丙基甲基纤维素 (Methocel E5) USP | 3.60    | 98.72   | 131.63  |
|  | 3  | PlasACRYL™ (20% 乳液)        | 0.90    | 24.68   | 32.91   |
|  | 4  | 净化水                        | 93.10   | 2553.13 | 3404.18 |
|  | 总计 | 100.00                     | 2742.35 | 3656.47 | 3473.65 |

[0156] \*批量大小包括18%的过量以考虑到制造损失

[0157] 所述片剂用表6-8列出所需的包衣包覆。通过每10分钟测定50片剂的重量来监测重量的增加。由于设备的可用性,最初的两批使用R&D片剂包衣机 (O' Hara LabMX) 包覆。第3批使用将被用于CTM制造的cGMP设备制造。

[0158] 表6. 包覆参数; 产品1

| AA 核          |           |           |           |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| O' Hara LabMX | 初始密封包衣    | IR 包衣     | 最终表层包衣    |
| 开始进料 (kg)     | 3.956     | 3.953     | 4.058     |
| 进口温度 (°C)     | 61.8-62.4 | 59.9-62.5 | 61.0-63.1 |
| 出口温度 (°C)     | 42.5-44.1 | 43.5-44.1 | 42.5-45.5 |
| 水平旋转速度 (rpm)  | 12        | 12        | 12        |
| 喷雾速率 (g/min)  | 25.3-27.0 | 24.2-26.5 | 22.1-27.5 |
| 雾化压力 (psi)    | 25        | 25        | 25        |
| 进气气流 (cfm)    | 200       | 200       | 200       |
| 最终重量增加        | 2.05%     | 20.9 mg/片 | 2.09%     |
| 包覆效率          |           | 100%      |           |

[0160] 表7. 包覆参数; 产品2

|        |      |
|--------|------|
| [0161] | 电解液核 |
|--------|------|

[0162]

| O'Hara LabMX | 初始密封包衣        | IR 包衣     | 最终表层包衣    |
|--------------|---------------|-----------|-----------|
| 开始进料 (kg)    | 3.745         | 3.814     | 3.990     |
| 进口温度 (°C)    | 60.5-62.2     | 60.0-61.4 | 61.0-62.8 |
| 出口温度 (°C)    | 42.4-43.8     | 42.2-43.7 | 42.2-44.0 |
| 水平旋转速度 (rpm) | 12            | 12        | 12        |
| 喷雾速率 (g/min) | 25.1-26.8     | 25.8-27.6 | 24.2-30.5 |
| 雾化压力 (psi)   | 25            | 25        | 25        |
| 进气气流 (cfm)   | 200           | 200       | 200       |
| 最终重量增加       | 2.12% (79.4g) | 20.2 mg/片 | 2.23%     |
| 包覆效率         |               | 93%       |           |

[0163] 表8. 包覆参数; 产品3

[0164]

| 电解质核, 肠溶包衣+药物外包衣 |           |           |           |           |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Driam Driacoater | 初始密封包衣    | 肠溶包衣      | 药物外包衣     | 最终表层包衣    |
| 开始进料 (kg)        | 3.558     | 3.627     | 3.991     | 4.143     |
| 进口温度 (°C)        | 44.0-60.0 | 42-47     | 45-47     | 44-48     |
| 出口温度 (°C)        | 43-48     | 41-46     | 42-44     | 41-45     |
| 水平旋转速度 (rpm)     | 12        | 12        | 12        | 12        |
| 喷雾速率 (g/min)     | 22.7-24.6 | 16.7-19.6 | 23.1-27.3 | 24.7-27.5 |
| 雾化压力 (psi)       | 35        | 30-35     | 30        | 30        |
| 进气气流 (cfm)       | 300       | 300       | 300       | 300       |
| 最终重量增加           | 2.50%     | 10.24%    | 19.5 mg/片 | 2.33%     |
| 包覆效率             |           |           | 84.5%     |           |

[0165] 表9. 整体批次

[0166]

| 产品# | 1    |      |     | 2    |      |     | 3    |      |     |
|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|
| 成分  | %w/w | mg/片 | g/批 | %w/w | mg/片 | g/批 | %w/w | mg/片 | g/批 |

[0167]

|                                          |                    |                    |                     |                    |                    |                     |                    |                    |                     |
|------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 恩丹西酮<br>CDT 片<br>剂, 18 mg<br>(氨基酸<br>配方) | 92.8<br>1          | 527.<br>50         | 3956.<br>25         |                    |                    |                     |                    |                    |                     |
| 恩丹西酮<br>CDT 片<br>剂, 18 mg<br>(电解质<br>配方) |                    |                    |                     | 91.5<br>3          | 374.<br>50         | 3745.<br>00         | 83.5<br>7          | 374.<br>50         | 3557.<br>75         |
| 羟丙基甲<br>基纤维素<br>密封包衣                     | 1.86               | 10.5<br>5          | 79.13               | 1.83               | 7.49               | 74.90               | 1.67               | 7.49               | 71.16               |
| 肠溶包衣<br>(Eudragit<br>®)                  |                    |                    |                     |                    |                    |                     | 8.52               | 38.2<br>0          | 362.9<br>0          |
| 恩丹西酮<br>药物外包<br>衣 (39 %<br>盐酸恩丹<br>西酮)   | 3.37               | 19.1<br>5*         | 143.6<br>3          | 4.68               | 19.1<br>5*         | 191.5<br>0          | 4.27               | 19.1<br>5*         | 181.9<br>3          |
| 羟丙基甲<br>基纤维素<br>密封包衣                     | 1.96               | 11.1<br>4          | 83.58               | 1.96               | 8.02               | 80.23               | 1.96               | 8.79               | 83.47               |
| <b>总计</b>                                | <b>100.<br/>00</b> | <b>568.<br/>34</b> | <b>4262.<br/>58</b> | <b>100.<br/>00</b> | <b>409.<br/>16</b> | <b>4091.<br/>63</b> | <b>100.<br/>00</b> | <b>448.<br/>13</b> | <b>4257.<br/>20</b> |

[0168] 实施方案4-溶出曲线

[0169] 表10. 溶出 (恩丹西酮双峰缓释片剂, 24mg)

[0170]

|           |                   |                                |      |                  |      |                                         |                  |      |
|-----------|-------------------|--------------------------------|------|------------------|------|-----------------------------------------|------------------|------|
|           |                   | 氨基酸                            |      | 电解质              |      | 具有肠溶包衣的电解质                              |                  |      |
| 片剂强度(mg)  |                   | 24                             |      | 24               |      | 24                                      |                  |      |
| 设备        |                   | II(搅拌)                         |      | II(搅拌)           |      | II(搅拌)                                  |                  |      |
| 沉子        |                   | 日本 畚<br>( Japanese<br>basket ) |      | 日本畚              |      | 日本畚                                     |                  |      |
| #单元       |                   | 6                              |      | 6                |      | 6                                       |                  |      |
| 速度(rpm)   |                   | 50                             |      | 50               |      | 50                                      |                  |      |
| 溶 出<br>介质 | 时 间<br>点<br>(hrs) | 平 均<br>溶 解<br>量%               | %RSD | 平 均<br>溶 解<br>量% | %RSD |                                         | 平 均<br>溶 解<br>量% | %RSD |
| 水         | 0.5               | 25.8                           | 9.9  | 25.3             | 6.7  | 0.1N<br>盐酸<br>pH6.8<br>磷 酸<br>缓 冲<br>溶液 | 25.2             | 4.8  |
|           | 2                 | 38                             | 5.5  | 41.4             | 4    |                                         | 25.8             | 4.9  |
|           | 3                 | 45.1                           | 5.4  | 51.1             | 3.4  |                                         | 33.8             | 7.8  |
|           | 4                 | 50.6                           | 4.9  | 58.1             | 3.4  |                                         | 44               | 4.9  |
|           | 6                 | 60                             | 4.1  | 69.7             | 3.8  |                                         | 61.4             | 5.4  |
|           | 9                 | 71.5                           | 3.9  | 82.7             | 4.2  |                                         | 79.7             | 2.7  |
|           | 12                | 79.5                           | 3.6  | 93.1             | 4.1  |                                         | 89.5             | 2.5  |
|           | 15                | 84.6                           | 3.4  | 99.2             | 4.1  |                                         | 95.8             | 3.6  |
|           | 18                | 88                             | 3.4  | 102.5            | 3.8  |                                         | 98.6             | 3.1  |
|           | 21                | 90.8                           | 3.3  | 103.8            | 3.7  |                                         | 100              | 3.6  |
|           | 24                | 93.1                           | 3.1  | 104.6            | 3.6  |                                         | 101.6            | 3.4  |

[0171] 表10结合图1和图2示出产品1、2和3的溶出曲线。对于产品1,有一个初始25%的突释,随后持续释放24小时。对于产品2,有一个初始25%的突释,随后持续释放24小时。对于产品3,有初始25%的突释,然后在在酸中释放滞后。

[0172] 实施方案5-恩丹西酮内电解质核的制造

[0173] 盐酸恩丹西酮片芯是通过干混和直接压片制备的。详细的配方成分描述在表11和12中。对于该配方的所述溶出曲线(假设有肠溶包衣和6mg立即释放药物包衣)在图3中示出。

[0174] 表11.恩丹西酮电解质11-片芯

[0175]

|             |        |       |
|-------------|--------|-------|
| 盐酸恩丹西酮电解质11 | %w/w   | mg/剂量 |
| 盐酸恩丹西酮      | 5.30%  | 22.5  |
| 柠檬酸钠        | 11.78% | 50    |

|          |        |       |
|----------|--------|-------|
| HPMC K4M | 23.56% | 100   |
| MCC      | 47.11% | 200   |
| mg硬脂酸    | 0.47%  | 2     |
| 总计       |        | 374.5 |

[0176] 表12.22.5mg的盐酸恩丹西酮制剂11

| 原料              | 用途  | 制造商       | 批次         | w/w%   | mg/剂量  |
|-----------------|-----|-----------|------------|--------|--------|
| 盐酸恩丹西酮          | API | DRL       | ON01 31 05 | 5.30%  | 22.5   |
| HPMC K4M        | 聚合物 | 卡乐康       | WP193724   | 23.56% | 100.00 |
| 柠檬酸钠            | 电解质 | 加多特生化工业   | 48010004   | 11.78% | 50.00  |
| 微晶纤维素 MCC PH102 | 助流剂 | FMC 生物高聚物 | P208819629 | 47.11% | 200.00 |
| 硬脂酸镁            | 润滑剂 | 马林克罗特     | E17591     | 0.47%  | 2.00   |
| 总计              |     |           |            | 100%   | 374.5  |

[0178] 实施方案6-溶出曲线

[0179] 体外溶出在接近胃肠道中发现的水平pH范围为1.2至7.2内的与生理学相关的媒介中进行。由于在不同pH值API盐酸恩丹西酮的溶解度差异,用最大吸光度值来计算溶出释放,而不是用在水中API创建的校正曲线。针对媒介:PH 1.2、4.5、6.8、7.2和diH<sub>2</sub>O的溶出试验结果可从图4中看出。

[0180] 实施方案7-固体制剂的体内试验

[0181] 在健康男性和女性受试者中进行单中心、随机、实验室盲法、4期、4序列、交叉设计研究。下面的研究产品将要在禁食条件下给药:

[0182] 试验-1:1×恩丹西酮24mg双峰片剂(氨基酸核)

[0183] 批次:19401.001A

[0184] 试验-2:1×恩丹西酮24mg双峰片剂(电解质核)

[0185] 批次:19404.001A

[0186] 试验-3:1×恩丹西酮24mg双峰片剂(肠溶包衣的电解质核)

[0187] 批次:19403.001A

[0188] 参比:3×枢复宁®8mg片剂(1×8mg片剂每天服用三次,以8小时的时间间隔:在10小时整夜禁食之后的早晨,在下午和晚上)

[0189] 该产品根据表13施用到28名健康男性和女性受试者。

|        |     |     |     |     |
|--------|-----|-----|-----|-----|
| [0190] | 第1期 | 第2期 | 第3期 | 第4期 |
|--------|-----|-----|-----|-----|

|           |      |      |      |      |
|-----------|------|------|------|------|
| 序列1 (n=7) | 试验-1 | 参比   | 试验-2 | 试验-3 |
| 序列2 (n=7) | 试验-2 | 试验-1 | 试验-3 | 参比   |
| 序列3 (n=7) | 试验-3 | 试验-2 | 参比   | 试验-1 |
| 序列4 (n=7) | 参比   | 试验-3 | 试验-1 | 试验-2 |

[0191] 研究中的剂量选择

[0192] 选择剂量以实现与市售速释制剂(枢复宁®8mg)当每天给予三次时类似的暴露。

[0193] 每个受试者时间和剂量的选择

[0194] 受试者在早晨药物施用前禁食过夜至少10小时。

[0195] 试验1-3

[0196] 在07:30开始,每分钟对一个受试者用约240ml环境温度下的水口服施用所分配的试验制剂的单剂量。

[0197] 参比

[0198] 在07:30开始,每分钟对一个受试者用约240ml环境温度下的水口服施用(每日三次,以8-小时的间隔)所分配的参比制剂。随后的药施用分别在下午和晚上15:30和23:30。

[0199] 早上给药后禁食持续至少4小时,之后提供标准的午餐。在早上给药后的5小时内用完午餐。之后所有的餐点都在适当的时间送达,但不在早上给药后的9小时之前。晚餐不在早上给药后的11小时之前送达,并在早上给药后的13小时内用完晚餐。此外,在早上给药后的13小时内用完小吃。除了用药前的1小时和每次给药后开始的1小时,水可以自由饮用。

[0200] 疗效和安全性测量评价与流程图

[0201] 药代动力学评估

[0202] 用于药代动力学测量的血液样品在每天早上药物施用之前和经过32小时(连续取样)后采集。本研究直接测量的是恩丹西酮的血浆浓度。这些浓度是通过从本研究中得出的血液样品得到的血浆的分析获得的。每个受试者采集的血液总体积(男性639ml和女性653ml)对药物的药代动力学曲线和生物等效性评估被认为是可忽略的或没有影响。此外,认为对受试者安全性的影响可以忽略不计。

[0203] 药物浓度测量

[0204] 试验1-3 (21个血液样品):

[0205] 每个周期的第一血液样品,即空白血浆样品,在药物给药前采集,而其他样品在给药后0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、12、16、20、24和32小时采集于一个6ml的管中(K<sub>2</sub>EDTA真空采血管)。

[0206] 参比 (33个血液样品):

[0207] 每个周期的第一血液样品,即空白血浆样品,在早上药物给药前采集,而其他样品在给药后0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、12、16、20、24和32小时采集于一个6ml的管中(K<sub>2</sub>EDTA真空采血管)。8小时和16小时的样品在药物施用前5分钟内采集(下午和晚上给药)。

[0208] 恩丹西酮-试验-1vs参比

[0209] 二十六(26)个受试者被列入试验-1和参比的比较中。药代动力学参数和生物利用度对比标准的总结示于表14和15。从试验-1和参比产品的施用得出的平均测得的血浆浓度对时间的曲线在图5中示出,而1n-转化的平均浓度对时间的曲线在图6中示出。

[0210] 表14.主要研究结果总结-恩丹西酮-试验-1vs参比

| 参数                                     | 试验-1    |         | 参比      |         |
|----------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                        | 平均      | C.V.(%) | 平均      | C.V.(%) |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)               | 50.669  | 30.3    | 50.731  | 30.5    |
| ln(C <sub>max</sub> )                  | 3.8742  | 8.8     | 3.8835  | 7.7     |
| T <sub>max</sub> (hours) §             | 3.50    | 23.6    | 17.50   | 45.7    |
| AUC <sub>T</sub> (ng · h/ml)           | 659.098 | 34.5    | 854.517 | 37.4    |
| ln(AUC <sub>T</sub> )                  | 6.4337  | 5.4     | 6.6897  | 5.3     |
| AUC <sub>∞</sub> (ng · h/ml)           | 795.397 | 43.3    | 946.030 | 43.5    |
| ln(AUC <sub>∞</sub> )                  | 6.5921  | 6.5     | 6.7741  | 5.8     |
| AUC <sub>T/∞</sub> (%)                 | 84.61   | 12.2    | 92.07   | 5.8     |
| K <sub>el</sub> (hours <sup>-1</sup> ) | 0.0671  | 29.8    | 0.1391  | 26.7    |
| T <sub>1/2el</sub> (hours)             | 11.72   | 46.3    | 5.40    | 31.5    |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/ml)        | 577.151 | 32.6    | 720.455 | 33.6    |
| C <sub>24</sub> (ng/ml)                | 12.134  | 58.3    | 26.115  | 50.6    |

[0212] §对于T<sub>max</sub>,这里示出的是中值

[0213] 表15.与标准生物等效性结果的比较-恩丹西酮-试验-1vs参比

| 参数               | 受试者     | 几何最小二乘均值 |         | 比率(%) | 90%置信限(%) |        |
|------------------|---------|----------|---------|-------|-----------|--------|
|                  | 体内      | *        |         |       |           |        |
|                  | C.V.(%) | 试验-1     | 参比      |       | 较低        | 较高     |
| C <sub>max</sub> | 14.0    | 48.222   | 48.685  | 99.05 | 92.89     | 105.62 |
| AUC <sub>T</sub> | 11.3    | 625.797  | 807.106 | 77.54 | 73.60     | 81.68  |
| AUC <sub>∞</sub> | 14.3    | 738.123  | 879.247 | 83.95 | 78.46     | 89.82  |

[0216] \*C<sub>max</sub>的单位是ng/ml,AUC<sub>T</sub>和AUC<sub>∞</sub>的单位是ng · h/ml

[0217] 包括在这些参数的统计分析中的受试者数目对于试验-1为n=24和对于参比为n=26。试验-1和参比制剂的平均C<sub>max</sub>分别为50.669ng/ml和50.731ng/ml。试验-1对参比的几何最小二乘均值(geometric LSmeans)的C<sub>max</sub>比率为99.05%(90%CI:92.89到105.62%)。因此,该结果表明,试验-1对参比制剂的相对C<sub>max</sub>几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围内。中位数T<sub>max</sub>对于试验-1和参比制剂分别为3.50和17.50小时。平均AUC<sub>T</sub>对于试验-1和参比制剂分别为659.098ng · h/ml和854.517ng · h/ml。试验-1对参比的几何最小二乘均值的AUC<sub>T</sub>比率为77.54%(90%CI:73.60至81.68%)。因此,该结果表明,试验-1对参比制剂的相对AUC<sub>T</sub>的几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围之外。平均K<sub>el</sub>对于试验-1制剂和参比制剂分别是0.0671小时<sup>-1</sup>和0.1391小时<sup>-1</sup>。平均T<sub>1/2el</sub>值对试验-1和参比制

剂分别为11.72和5.40小时。平均 $AUC_{\infty}$ 对试验-1和参比制剂分别为795.397ng·h/ml和946.030ng·h/ml。试验-1对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_{\infty}$ 比率为83.95% (90%CI: 78.46至89.82%)。因此,该结果表明,试验-1对参比制剂的相对 $AUC_{\infty}$ 几何最小二乘均值的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围之外。平均 $AUC_T$ 对 $AUC_{\infty}$ 个体比率( $AUC_{T/\infty}$ )对于试验-1和参比制剂分别为84.61%和92.07%。

[0218] 恩丹西酮试验-2vs参比

[0219] 二十六(26)个受试者被列入试验-2和参比的比较中。药代动力学参数和生物利用度对比标准的总结示于表16和17。从试验-2和参比产品的施用得出的平均测得的血浆浓度对时间的曲线在图5中示出,而 $\ln$ -转化的平均浓度对时间的曲线在图6中示出。

[0220] 表16. 主要研究结果总结-恩丹西酮-试验-2vs参比

| 参数                              | 试验-2    |         | 参比      |         |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 | 平均      | C.V.(%) | 平均      | C.V.(%) |
| $C_{max}$ (ng/ml)               | 55.718  | 24.0    | 50.731  | 30.5    |
| $\ln(C_{max})$                  | 3.9889  | 6.7     | 3.8835  | 7.7     |
| $T_{max}$ (hours) §             | 4.00    | 13.6    | 17.50   | 45.7    |
| $AUC_T$ (ng·h/ml)               | 730.199 | 31.7    | 854.517 | 37.4    |
| $\ln(AUC_T)$                    | 6.5477  | 4.7     | 6.6897  | 5.3     |
| $AUC_{\infty}$ (ng·h/ml)        | 847.660 | 37.7    | 946.030 | 43.5    |
| $\ln(AUC_{\infty})$             | 6.6836  | 5.2     | 6.7741  | 5.8     |
| $AUC_{T/\infty}$ (%)            | 87.44   | 5.9     | 92.07   | 5.8     |
| $K_{el}$ (hours <sup>-1</sup> ) | 0.0676  | 23.0    | 0.1391  | 26.7    |
| $T_{1/2el}$ (hours)             | 10.84   | 25.8    | 5.40    | 31.5    |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/ml)          | 653.663 | 29.5    | 720.455 | 33.6    |
| $C_{24}$ (ng/ml)                | 12.088  | 52.4    | 26.115  | 50.6    |

[0222] §对于 $T_{max}$ ,这里示出的是中位数

[0223] 表17. 与标准生物等效性结果的比较-恩丹西酮-试验-2vs参比

| 参数             | 受试者体内<br>C.V.(%) | 几何最小二乘均值* |         | 比率(%)  | 90%置信限(%) |        |
|----------------|------------------|-----------|---------|--------|-----------|--------|
|                |                  | 试验-2      | 参比      |        | 较低        | 较高     |
| $C_{max}$      | 14.0             | 54.008    | 48.685  | 110.93 | 104.03    | 118.30 |
| $AUC_T$        | 11.3             | 700.467   | 807.106 | 86.79  | 82.38     | 91.43  |
| $AUC_{\infty}$ | 14.3             | 803.436   | 879.247 | 91.38  | 85.57     | 97.58  |

[0225] \* $C_{max}$ 的单位是ng/ml, $AUC_T$ 和 $AUC_{\infty}$ 的单位是ng·h/ml

[0226] 试验2和参比制剂的平均 $C_{max}$ 分别为55.718ng/ml和50.731ng/ml。试验-2对参比的

几何最小二乘均值的 $C_{\max}$ 比率为110.93% (90%CI:104.03到118.30%)。因此,该结果表明,试验2对参比制剂的相对 $C_{\max}$ 几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围内。试验-2和参比制剂的中位数 $T_{\max}$ 分别是4.00和17.50小时。试验-2和参比制剂的平均 $AUC_T$ 分别为730.199ng·h/ml和854.517ng·h/ml。试验-2对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_T$ 的比率为86.79% (90%CI:82.38至91.43%)。因此,该结果表明,试验2对参比制剂的相对 $AUC_T$ 几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围内。试验-2制剂和参比制剂的平均 $K_{el}$ 分别是0.0676小时<sup>-1</sup>和0.1391小时<sup>-1</sup>。试验-2和参比制剂的平均 $T_{1/2el}$ 值分别为10.84和5.40小时。试验-2和参比制剂的平均 $AUC_{\infty}$ 分别为847.660ng·h/ml和946.030ng·h/ml。试验-2对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_{\infty}$ 比率为91.38% (90%CI:85.57至97.58%)。因此,该结果表明,试验2对参比制剂的相对 $AUC_{\infty}$ 几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围内。平均 $AUC_T$ 对 $AUC_{\infty}$ 个体比率( $AUC_{T/\infty}$ )对于试验和参比制剂分别为87.44%和92.07%。

[0227] 恩丹西酮-试验-3vs参比

[0228] 二十五(25)个观察结果被列入试验-3的观察,26个观察结果被列入参比的观察。药代动力学参数和生物利用度对比标准的总结示于表18和19。从试验-3和参比产品的施用得出的平均测得的血浆浓度对时间的曲线在图5中示出,而ln-转化的平均浓度对时间的曲线在图6中示出。

[0229] 表18. 主要研究结果的总结-恩丹西酮-试验-3vs参比

| 参数                        | 试验-3                            |         | 参比      |         |
|---------------------------|---------------------------------|---------|---------|---------|
|                           | 平均                              | C.V.(%) | 平均      | C.V.(%) |
| [0230] $C_{\max}$ (ng/ml) | 32.958                          | 28.6    | 50.731  | 30.5    |
| $\ln(C_{\max})$           | 3.4514                          | 9.1     | 3.8835  | 7.7     |
| $T_{\max}$ (hours) §      | 5.00                            | 52.2    | 17.50   | 45.7    |
| [0231]                    | $AUC_T$ (ng·h/ml)               | 646.611 | 854.517 | 37.4    |
|                           | $\ln(AUC_T)$                    | 6.4122  | 6.6897  | 5.3     |
|                           | $AUC_{\infty}$ (ng·h/ml)        | 830.321 | 946.030 | 43.5    |
|                           | $\ln(AUC_{\infty})$             | 6.6320  | 6.7741  | 5.8     |
|                           | $AUC_{T/\infty}$ (%)            | 80.15   | 92.07   | 5.8     |
|                           | $K_{el}$ (hours <sup>-1</sup> ) | 0.0640  | 0.1391  | 26.7    |
|                           | $T_{1/2el}$ (hours)             | 12.73   | 5.40    | 31.5    |
|                           | $AUC_{0-24}$ (ng·h/ml)          | 546.657 | 720.455 | 33.6    |
|                           | $C_{24}$ (ng/ml)                | 15.553  | 26.115  | 50.6    |

[0232] §对于 $T_{\max}$ ,这里示出的是中位数

[0233] 表19. 与标准生物等效性结果的比较-恩丹西酮-试验-3vs参比

| 参数               | 受试者<br>体内<br>C.V.(%) | 几何最小二乘均值<br>* |         | 比率(%) | 90%置信限(%) |       |
|------------------|----------------------|---------------|---------|-------|-----------|-------|
|                  |                      | 试验-3          | 参比      |       | 较低        | 较高    |
| [0234] $C_{max}$ | 14.0                 | 31.973        | 48.685  | 65.67 | 61.54     | 70.09 |
| $AUC_T$          | 11.3                 | 617.172       | 807.106 | 76.47 | 72.54     | 80.61 |
| $AUC_{\infty}$   | 14.3                 | 777.120       | 879.247 | 88.38 | 82.53     | 94.65 |

[0235]  $*C_{max}$  的单位是ng/ml,  $AUC_T$ 和 $AUC_{\infty}$ 的单位是ng · h/ml

[0236] 包括在这些参数的统计分析中的受试者数目对于试验-3为n=23和对于参比为n=26。试验-3和参比制剂的平均 $C_{max}$ 分别为32.958ng/ml和50.731ng/ml。试验-3对参比的几何最小二乘均值的 $C_{max}$ 比率为65.67% (90%CI:61.54到70.09%)。因此,该结果表明,试验-3对参比制剂的相对 $C_{max}$ 几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围内。中位数 $T_{max}$ 对于试验-3和参比制剂分别为5.00和17.50小时。平均 $AUC_T$ 对于试验-3和参比制剂分别为646.611ng · h/ml和854.517ng · h/ml。试验-3对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_T$ 比率为76.47% (90%CI:72.54至80.61%)。因此,该结果表明,试验-3对参比制剂的相对 $AUC_T$ 的几何最小二乘均值的该比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围之外。平均 $K_{el}$ 对于试验-3制剂和参比制剂分别是0.0640小时<sup>-1</sup>和0.1391小时<sup>-1</sup>。平均 $T_{1/2el}$ 值对试验-3和参比制剂分别为12.73和5.40小时。平均 $AUC_{\infty}$ 对试验-3和参比制剂分别为830.321ng · h/ml和946.030ng · h/ml。试验-3对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_{\infty}$ 比率为88.38% (90%CI:82.53至94.65%)。因此,该结果表明,试验-3对参比制剂的相对 $AUC_{\infty}$ 几何最小二乘均值的比率和相应的90%置信区间在预先指定的80.00至125.00%的范围之内。平均 $AUC_T$ 对 $AUC_{\infty}$ 个体比率( $AUC_{T/\infty}$ )对于试验-3和参比制剂分别为80.15%和92.07%。

[0237] 实施方案8-36到48小时的恩丹西酮缓释口服固体制剂的制剂开发

[0238] 可能是希望开发一种36至48小时的恩丹西酮缓释口服固体制剂,其包含36mg至48mg的盐酸恩丹西酮。

[0239] 表20给出20和28mg的恩丹西酮游离碱的缓释片芯制剂的干混直接压缩组成。用于盐酸恩丹西酮缓释片芯开发的材料类似于实施方案1、表2的24mg双峰片剂制剂(片芯中含有18mg恩丹西酮游离碱)中列出的,除了用羟丙基甲基纤维素K4M premium DC级代替羟丙基甲基纤维素K4M premium之外。

[0240] 表20:干混直接压缩的缓释恩丹西酮配制方法的组成

[0241]

| 成分名称                    | 恩丹西酮           | 干混制剂原型实验室规模 L004-04~ |             |       |       |
|-------------------------|----------------|----------------------|-------------|-------|-------|
|                         | 18 mg 游离碱核参比制剂 | 001(20 mg 游离碱)       | 003         | 005   | 007   |
|                         |                |                      | (28 mg 游离碱) |       |       |
|                         | %(w/w)         |                      |             |       |       |
| 盐酸恩丹西酮                  | 5.39*          | 6.64                 | 9.30        | 9.30  | 9.30  |
| 羟丙基甲基纤维素 K4M premium DC | 26.7           | 26.70                | 41.30       | 34.30 | 30.00 |
| 无水柠檬酸二                  | 13.35          | 13.35                | 13.55       | 13.35 | 13.35 |

[0242]

|                                        |              |              |              |            |              |
|----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|--------------|
| 氢钠                                     |              |              |              |            |              |
| 102 型微晶纤<br>维 素<br>(TABULOSE®-<br>102) | 54.02*       | 52.78        | 35.52        | 42.52      | 46.82        |
| 硬 脂 酸 镁<br>(Ligamed<br>MF-2-Y)         | 0.53         | 0.53         | 0.53         | 0.53       | 0.53         |
| <b>总计</b>                              | <b>99.99</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> | <b>100</b> | <b>100.0</b> |

[0243] \*效价调整前

[0244] 表21给出了评估为长时施药包覆的8mg的恩丹西酮游离碱制剂的片芯的干混直接压缩组成。

[0245] 表21:要进行长时施药包覆方法的恩丹西酮干混直接压缩片芯的组成

| 成分名称                          | 干混制剂原型实验室规模(8 mg 游离碱)<br>L004-04~ |              |            |            |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|------------|------------|
|                               | 002                               | 004          | 006        | 008        |
|                               | %w/w                              |              |            |            |
| 盐酸恩丹西酮                        | 12.44                             | 12.44        | 12.44      | 12.44      |
| 102 型微晶纤维素<br>(TABULOSE®-102) | 87.03                             | 39.03        | 39.03      | 39.03      |
| 乳糖一水合物 80<br>(TABULOSE®-80)   | -                                 | 48.00        | 44.00      | 40.00      |
| 羟甲基淀粉钠(防爆)                    | -                                 | -            | 4.00       | 8.00       |
| 硬脂酸镁 (Ligamed<br>MF-2-V)      | 0.53                              | 0.53         | 0.53       | 1.53       |
| <b>总计</b>                     | <b>100.0</b>                      | <b>100.0</b> | <b>100</b> | <b>100</b> |

[0247] 实施方案9-干混法工艺说明

[0248] 干混工艺采用装有1.5升的容量为实验室规模制剂L004-04001至-04008的V型混合机(分别为表22A和22B和23A和23B)的一种PK混合主实验室混合器(帕特森-凯利,东斯特劳斯堡,PA,USA)。所有的材料都通过一个30目筛分别过筛,装入V型混合器中并在没有润滑剂的条件下在25rpm下混合15分钟,然后加入润滑剂并混合额外的3分钟。相同的混合方法适用于旨在被长时施药包覆的批次-04002,-04004,-04006和-04004。

[0249] 表22A:缓释恩丹西酮核制剂组成方法L004-04001和L003

[0250]

| 成分名称                                  | 干混制剂原型实验室规模 L004-04~ |                   |              |               |           |                   |           |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------|---------------|-----------|-------------------|-----------|
|                                       | 001                  |                   |              |               | 003       |                   |           |
|                                       | 20 mg 游离碱            |                   |              |               | 28 mg 游离碱 |                   |           |
|                                       | % (w/w)              | 批 量<br>大 小<br>(g) | 001(低硬<br>度) | 001A(高硬<br>度) | % (w/w)   | 批 量<br>大 小<br>(g) | mg/<br>单元 |
| mg/单元                                 |                      |                   |              |               |           |                   |           |
| 盐酸恩丹西酮                                | 6.64                 | 6.64              | 24.9         |               | 9.30      | 9.30              | 34.8      |
| 羟丙基甲基纤维<br>素 K4M<br>premium DC        | 26.70                | 26.70             | 100.0        |               | 41.30     | 41.30             | 154.7     |
| 无水柠檬酸二<br>氢钠                          | 13.35                | 13.35             | 50.0         |               | 13.55     | 13.55             | 50.0      |
| 102 型微晶纤维<br>素<br>(TABULOSE®<br>-102) | 52.78                | 52.78             | 197.6        |               | 35.52     | 35.52             | 133.0     |
| 硬 脂 酸 镁<br>(Ligamed<br>MF-2-V)        | 0.53                 | 0.53              | 2.0          |               | 0.53      | 0.53              | 2.0       |
| 总计                                    | 100.0                | 100               | 374.5        |               | 100.0     | 100.0             | 374.5     |

[0251] 表22B:缓释恩丹西酮核制剂组成方法L005和L007

[0252]

| 成分名称                          | 干混配方原型实验室规模 L004-04~ |                   |           |        |                   |           |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|-----------|--------|-------------------|-----------|
|                               | 005                  |                   |           | 007    |                   |           |
|                               | (28 mg 游离碱)          |                   |           |        |                   |           |
|                               | %(w/w)               | 批 量<br>大 小<br>(g) | mg/单<br>元 | %(w/w) | 批 量<br>大 小<br>(g) | mg/单<br>元 |
| 盐酸恩丹西酮                        | 9.30                 | 9.30              | 34.8      | 9.30   | 9.30              | 34.8      |
| 羟丙基甲基纤维素<br>K4M premium DC    | 34.30                | 34.30             | 128.4     | 30.0   | 30.0              | 112.3     |
| 无水柠檬酸二氢钠                      | 13.35                | 13.35             | 50.0      | 13.35  | 13.35             | 50.0      |
| 102 型微晶纤维素<br>(TABULOSE®-102) | 42.52                | 42.52             | 159.2     | 46.82  | 46.82             | 175.3     |
| 硬脂酸镁(Ligamed<br>MF-2-V)       | 0.53                 | 0.53              | 2.0       | 0.53   | 0.53              | 2.0       |
| 总计                            | 100.0                | 100.0             | 374.5     | 100.0  | 100.0             | 374.5     |

[0253]

表23A: 要进行长时施药包覆方法的恩丹西酮的核制剂组成L004-04002和L004

[0254]

| 成分名称                                  | 干混制剂原型实验室规模( 8 mg 游离碱), L004-04~ |                   |      |      |             |                   |                 |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------------|-------------------|-----------------|
|                                       | 002                              |                   |      |      | 004         |                   |                 |
|                                       | % (w/<br>w)                      | 批 量<br>大 小<br>(g) | 低硬   | 高 硬  | % (w/<br>w) | 批 量<br>大 小<br>(g) | (mg/<br>单<br>元) |
|                                       |                                  |                   | 度    | 度    |             |                   |                 |
|                                       |                                  |                   | 002  | 002C |             |                   |                 |
| (mg/单元)                               |                                  |                   |      |      |             |                   |                 |
| 盐酸恩丹西酮                                | 12.44                            | 12.44             | 9.95 |      | 12.44       | 12.44             | 9.95            |
| 102 型微晶纤维<br>素<br>(Tabulose®-10<br>2) | 87.03                            | 87.03             | 69.6 |      | 39.03       | 39.03             | 31.2            |

|        |                                 |       |       |      |       |       |      |
|--------|---------------------------------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| [0255] | 乳糖一水合物<br>80(TABLETOS<br>SE®80) | -     | -     | -    | 48.00 | 48.00 | 38.4 |
|        | 羧甲基淀粉钠<br>(防爆)                  | -     | -     | -    | -     | -     | -    |
|        | 硬脂酸镁<br>(Ligamed<br>MF-2-V)     | 0.53  | 0.53  | 0.4  | 0.53  | 0.53  | 0.4  |
|        | 总计                              | 100.0 | 100.0 | 80.0 | 100.0 | 100.0 | 80.0 |

[0256] 表23B:要进行长时施药包覆方法的恩丹西酮的核制剂组成L006和L008

| 成分名称                         | 干混制剂原型实验室规模(8 mg 游离碱),<br>L004-04~ |                   |                 |        |                   |                 |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------|--------|-------------------|-----------------|
|                              | 006                                |                   |                 | 008    |                   |                 |
|                              | %(w/w)                             | 批 量<br>大 小<br>(g) | (mg/<br>单<br>元) | %(w/w) | 批 量<br>大 小<br>(g) | (mg/<br>单<br>元) |
| 盐酸恩丹西酮                       | 12.44                              | 12.44             | 9.95            | 12.44  | 12.44             | 9.95            |
| 102 型微晶纤维素<br>(Tabulose-102) | 39.03                              | 39.03             | 31.2            | 39.03  | 39.03             | 31.2            |
| 乳糖一水合物<br>80(TABLETOSSE®80)  | 44.00                              | 44.00             | 35.2            | 40.00  | 40.00             | 32.0            |
| 羧甲基淀粉钠(防爆)                   | 4.00                               | 4.00              | 3.2             | 8.00   | 8.00              | 6.4             |
| 硬脂酸镁 (Ligamed<br>MF-2-V)     | 0.53                               | 0.53              | 0.4             | 0.53   | 0.53              | 0.4             |
| 总计                           | 100.0                              | 100.0             | 80.0            | 100.0  | 100.0             | 80.0            |

[0258] 缓释双峰片剂和长时施药制剂工艺流程分别表示在图7和图8中。

[0259] 实施方案10-片芯压缩方法工艺说明

[0260] 缓释制剂批次L004-0401、-04001A、-04005和-04007的压缩试验使用具有10.0mm直径的标准凹圆形模具的实验室手动液压机来进行,而批次-04003的压缩使用配备了具有 $8.0 \times 16.0 \times 2.0$ 的深椭圆凹'D'型模具的重力送粉器的PR6型6工位旋转式压片机(SVIAC, 安东尼, 法国)来进行。片芯-04007B也是用具有数字“20”嵌入在上冲头的 $7.0 \times 14.0$ mm的'D'型模具模型胶囊的PR6型6工位旋转式压片机压缩。预计被长时施药包覆的片芯L004-04002、-04002C、-04004、-04006和-04008也使用具有6.0mm圆形标准凹'D'型模具

的SVIAC压缩。

[0261] 实施方案11-片剂的包覆

[0262] 用于来自制剂-04001、-04003和-04007的双峰药物产品的密封、肠溶以及立即释放层包覆,以及用于来自制剂-04002、-04004、-04006和-04008的药物产品的长时施药膜包覆使用配备了Wurster柱的Aeromatic-Fielder流化床实验装置(型号Strea-1,哥伦比亚,MD,USA)来进行。包衣悬浮液用具有Masterflex管#16的Cole-Parmer蠕动泵(型号77521-40,Vernon Hills,IL,USA)喷雾。

[0263] 用于密封和肠溶包衣、以及用于施加在缓释肠溶包衣片剂上的立即释放层的水性包覆组合物可以分别在表24、25和26中找到。来自缓释制剂L004-04005的第一压缩试验的28mg片芯未包覆。他们的目的是在pH 6.8的介质中对照-04003评估和比较溶出曲线。

[0264] 表24:全密封包衣水悬浮液的组成

| 组分                                      | 供应商            | 外观   | %w/w  | 制备总量(g) 批次 |      |     |                   |
|-----------------------------------------|----------------|------|-------|------------|------|-----|-------------------|
|                                         |                |      |       | L004-04    |      |     |                   |
|                                         |                |      |       | 001        | 001A | 003 | 007A<br>和<br>007B |
| 净化水*                                    | Corealis 制     | 澄    | 93.4  | 93.4       |      |     |                   |
|                                         | 药              | 清液体  |       |            |      |     |                   |
| 羟丙基甲基纤维素<br>(METHOCEL <sup>TM</sup> E5) | JRS 医药         | 白色粉末 | 6.0   | 6.0        |      |     |                   |
| plasACRYL <sup>TM</sup> T20 (20%)       | 赢创<br>(Evonik) | 白色乳液 | 0.6   | 0.6        |      |     |                   |
| 总计                                      |                |      | 100.0 | 100        |      |     |                   |

[0267] \*:在包覆和干燥过程中除去

[0268] 表25:所有肠溶包衣水悬浮液的组成

[0269]

| 组分                      | 供应商         | 外观    | %w/w  | 制备总量(g) 批次 L004-04 |      |     |             |
|-------------------------|-------------|-------|-------|--------------------|------|-----|-------------|
|                         |             |       |       | 001                | 001A | 003 | 007A 和 007B |
| 净化水*                    | Corealis 制药 | 澄清液体  | 17.02 | 17.02              |      |     |             |
| EUDRAGIT® L30 D55 (30%) | 赢创          | 白色悬浮液 | 71.22 | 71.22              |      |     |             |
| plasACRYL™ T20 (20%)    | 赢创          | 白色乳液  | 10.68 | 10.68              |      |     |             |
| 枸橼酸三乙酯                  | Vertellus   | 澄清液体  | 1.08  | 1.08               |      |     |             |
| 总计                      |             |       | 100   | 100.0              |      |     |             |

[0270] \*:在包覆和干燥过程中除去

[0271] 表26:所有立即释放层水悬浮液的组成

[0272]

| 组分                      | 供应商         | 外观    | %w/w  | 制备总量(g)批次 L004-04 |      |     |             |
|-------------------------|-------------|-------|-------|-------------------|------|-----|-------------|
|                         |             |       |       | 001               | 001A | 003 | 007A 和 007B |
| 净化水*                    | Corealis 制药 | 澄清液体  | 93.1  | 186.2             |      |     |             |
| 盐酸恩丹西酮 /API             | HiKAL       | 灰白色粉末 | 2.4   | 4.8               |      |     |             |
| 羟丙基甲基纤维素 (METHOCEL™ E5) | JRS 医药      | 白色粉末  | 3.6   | 7.2               |      |     |             |
| plasACRYL™ T20 (20%)    | 赢创          | 白色乳液  | 0.9   | 1.8               |      |     |             |
| 总计                      |             |       | 100.0 | 200.0             |      |     |             |

[0273] \*:在涂布和干燥过程中除去

[0274] 表27示出应用在8mg片芯上的多种长时施药水性包衣悬浮试验的不同的组成。包衣悬浮试验#1和#2制剂中不包括滑石。试验#3、#4、#7和#9包括5.88%的滑石,而在试验#5

和#6中,滑石的比率降低到1%。

[0275] 表27:长时施药水性悬浮液试验#1至#8的各种组成

| 组分                   | (EudragitRS/RL 比)   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                      | (3-7)<br>: 试<br>验#1 | (7-3)<br>: 试<br>验#2 | (9-1)<br>: 试<br>验#3 | (8-2)<br>: 试<br>验#4 | (8-2)<br>: 试<br>验#5 | (6-4)<br>: 试<br>验#6 | (7-3)<br>: 试<br>验#7 | (6-4)<br>: 试<br>验#8 |
|                      | %w/w                |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| 净化水*                 | 19.4                | 19.4                | 52.55               | 52.55               | 41.12               | 41.12               | 52.55               | 52.55               |
| EUDRAGIT<br>® RS 30D | 24.0                | 56.0                | 35.29               | 31.38               | 44.42               | 33.32               | 27.44               | 23.53               |

|                               |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| (30%)                         |       |       |       |       |       |       |       |       |
| EUDRAGIT<br>® RL 30D<br>(30%) | 56.0  | 24.0  | 3.93  | 7.84  | 11.11 | 22.21 | 11.78 | 15.69 |
| plasACRYL<br>™ T20 (20%)      | 0.6   | 0.6   | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| 柠檬酸三乙<br>酯                    | -     | -     | 2.35  | 2.35  | 2.35  | 2.35  | 2.35  | 2.35  |
| 滑石                            | -     | -     | 5.88  | 5.88  | 1.00  | 1.00  | 5.88  | 5.88  |
| 总计                            | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 固体总计(%)                       | 24.12 |       | 20.0  |       |       |       |       |       |

[0278] 实施方案12-片剂密封包衣

[0279] 6.12%w/w的密封水性包衣溶液由溶解METHOCEL™ E5在水中,然后使用如图9所示的船用螺旋桨(≈50.0mm直径)加入plasACRYL™来制造。表28给出了密封包衣工艺参数。在最后干燥阶段,入口空气温度设置为46℃。

[0280] 表28:Aeromatic-Fielder流化床密封包覆工艺参数

[0281]

| 批 次<br>L004-0<br>4~ | 目标<br>重量<br>增加<br>(%w<br>/w) | 片剂<br>预暖<br>时间<br>(Min<br>) | 包覆<br>时间<br>(min<br>) | 入 口<br>空 气<br>T(℃) | 出 口<br>空 气<br>T(45<br>±<br>5℃) | 喷雾<br>速率<br>(g/mi<br>n) | 雾化<br>空气<br>压 力<br>(bar) | 气 流<br>(m <sup>3</sup> /<br>h) | 片剂<br>干燥<br>时间<br>(Min<br>) |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 001                 | 2.5%                         | 2                           | 17                    | 59-61              | 46-5<br>0                      | 2.5                     | 1.2                      | 115-<br>130                    | 3                           |
| 001A                |                              |                             | 18                    | 58-61              | 50                             | 2.4                     |                          | 120-<br>130                    |                             |
| 003                 |                              |                             | 13                    | 58-61              | 48-5<br>0                      | 3.4                     |                          | 110-<br>130                    |                             |

[0282]

|      |  |  |    |       |           |     |  |             |  |
|------|--|--|----|-------|-----------|-----|--|-------------|--|
| 007A |  |  | 16 | 58-63 | 48-5<br>1 | 2.8 |  | 125-<br>130 |  |
| 007B |  |  | 21 | 58-60 | 49-5<br>0 | 2.2 |  | 130         |  |
| 009A |  |  | 23 | 56-58 | 48-5<br>0 | 2.3 |  | 120-<br>125 |  |
| 009B |  |  | 22 | 58    | 48-5<br>1 | 2.4 |  | 120         |  |

[0283] 实施方案13-片剂肠溶包衣

[0284] 24.58%w/w的水性肠溶包衣系统也通过用如图10所示的船用螺旋桨(≈50.0mm直径)混合水、柠檬酸三乙酯和plasACRYL™来使用和制备。加入EUDRAGIT®分散液;将悬浮液以400rpm混合30分钟,然后通过60目筛过筛。肠溶包覆参数列于表29。在最后干燥阶段,入口空气温度设置为46℃。

[0285] 表29:Aeromatic-Fielder流化床肠溶包覆工艺参数

[0286]

| 批次<br>L004<br>-04~ | 目标<br>重量<br>增加<br>(%w<br>/w) | 片剂<br>预暖<br>时间<br>(Min<br>) | 包覆<br>时间<br>(min<br>) | 入口<br>空气<br>T(°C) | 出口<br>空气<br>T(41<br>±<br>5) °C<br>) | 喷雾<br>速率<br>(g/m<br>in) | 雾化<br>空气<br>压力<br>(bar) | 气流<br>(m³/h) | 片剂<br>干燥<br>时间<br>(Min) |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| 001                | 10%                          | 2                           | 18                    | 49-54             | 43-45                               | 2.1                     | 1.2                     | 110-130      | 3                       |
| 001A               |                              |                             | 13                    | 51-53             | 43-44                               | 2.9                     |                         | 125-130      |                         |
| 003                |                              |                             | 13                    | 52-53             | 43-45                               | 2.7                     |                         | 110-120      |                         |
| 007A               |                              |                             | 15                    | 52-55             | 44-46                               | 2.5                     |                         | 120-130      |                         |
| 007B               |                              |                             | 18                    | 51-53             | 43-46                               | 2.2                     |                         | 110          |                         |
| 009A               |                              |                             | 18                    | 53-54             | 43-46                               | 2.0                     |                         | 110          |                         |
| 009B               |                              |                             | 17                    | 53                | 43-45                               | 2.2                     |                         | 110          |                         |

[0287] 实施方案14-片剂立即释放包衣

[0288] 6.18%w/w的水性活性悬浮液是通过首先溶解METHOCEL™E5在所用水的一半的水中,单独分散恩丹西酮到剩余的水中,并用50.0mm直径的船用螺旋桨高速(750-950rpm)搅拌90分钟来制备。然后将METHOCEL™溶液加入到该药物悬浮液,最后加入如图11所示的plasACRYL™。肠溶包覆参数列于表30。在最后干燥阶段,对于L001入口空气温度设定在46°C,对于L001A和L003以及随后的双峰片剂制剂保持在56-58°C。

[0289] 表30:Aeromatic-Fielder流化床立即释放层包覆工艺参数

[0290]

| 批次<br>L004<br>-04~ | 目标<br>重量<br>增加<br>(%<br>w/w<br>) | 片剂<br>预暖<br>时间<br>(Min<br>) | 包覆<br>时间<br>(min<br>) | 入口<br>空气<br>T(°C) | 出口<br>空气<br>T(43<br>±<br>5) °C<br>) | 喷雾<br>速率<br>(g/<br>mi<br>n) | 雾化<br>空气<br>压力<br>(bar) | 气流<br>(m³/h) | 片剂<br>干燥<br>时间<br>(Min<br>) |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------|
| 001                | 6.02                             | 2                           | 23                    | 57                | 44-47                               | 4.1                         | 1.2                     | 125-130      | 5                           |
| 001A               | 6.01                             |                             | 24                    | 54-56             | 45-48                               | 3.9                         |                         | 130          |                             |
| 003                | 6.01                             |                             | 26                    | 53-58             | 44-46                               | 3.6                         |                         | 120-130      |                             |
| 007A               | 6.02                             |                             | 28                    | 55-58             | 45-47                               | 3.6                         |                         | 120-130      |                             |
| 007B               | 6.13                             |                             | 36                    | 54-56             | 44-46                               | 2.8                         | 1.2-1.3                 | 110-130      |                             |
| 009A               | 6.06                             |                             | 37                    | 58-61             | 47-48                               | 2.7                         | 1.3-1.4                 | 120-130      |                             |
| 009B               | 5.75                             |                             | 33                    | 58-60             | 47-48                               | 3.0                         | 1.4                     | 80-130       |                             |

[0291] 实施方案15-片剂长时施药包衣

[0292] 不同的长时施药水性悬浮液组成以多种片剂增重进行了尝试,以评估他们能延迟药品释放多长时间。

[0293] 对于用于试验#1和#2(图12)的包覆长时施药水性悬浮液组分(24.12%w/w), EUDRAGIT®RL 30D和随后的plasACRYL™被导入合适的容器中然后用50.0mm直径的船用螺旋桨混合以形成漩涡。随后依次加入EUDRAGIT®RS 30和净化水并在用250微米筛(60目)筛分之前混合。

[0294] 对于用于试验#3至#8(图13)的包覆长时施药水性悬浮液组分(20.0%w/w),将净化水引入到合适的容器中,并使用50.0mm直径的船用螺旋桨搅拌以形成漩涡。然后依次加入滑石和柠檬酸三乙酯并搅拌。最后,加入EUDRAGIT®RS 30D和RL 30D并在用500微米筛(35目筛)筛分之前混合。

[0295] 对于长时施药药物产品L004-04002D至-04008B,如尤特奇赢创(Eudragit Evonik)供应商所建议的,在最后干燥阶段前紧接着增加固化处理步骤,该步骤在50℃的出口温度下喷雾大约等于总的长时施药水性悬浮液所用的四分之一或一半的(当使用很少量的长时施药水性液时)少量的净化水。然而,对于04006E和04008A,不进行固化步骤,以评估固化对包衣片剂的影响。

[0296] 实施方案16-长时施药片剂附加固化

[0297] 为了评估对长时施药片剂溶出的扩大的固化影响,所述长时施药片剂批次L004-04002D和-04002F(8mg恩丹西酮游离碱)在没有喷雾水时在50℃入口空气温度下进一步固化2小时,分别得到L004-04002D-2HC(2小时固化)和-04002F-2HC。

[0298] 缓释片芯制剂L004-04001、-04003、-04005和-04007的干混DC分别用6.64%和9.30%的API负载制备,而长时施药核制剂-04002、-04004、-04006和-04008用12.44%的API负载制造。所有的制剂从0.1kg的实验室批次大小产生99.6%或以上的高收率。

[0299] 批次的总结表

|        |                |                |                      |                           |                               |                                 |
|--------|----------------|----------------|----------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| [0300] | 批 次 #<br>L004- | 核中<br>盐酸<br>恩丹 | 核包覆有<br>密 封 包<br>衣 ? | 存在肠溶<br>包 衣 ?<br>Eudragit | 在 IR 层及密封<br>包衣中的盐酸<br>恩丹西酮的量 | 核 包 覆 有<br>Eudragit<br>RS/RL 30 |
|--------|----------------|----------------|----------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|

[0301]

|        | 西酮<br>的量<br>(mg) | HPMC<br>E5/PlasAc<br>ryl T20 | L30/Plas<br>Acryl T20 | (mg) HPMC<br>E5/Plasacryl<br>T20 | D-Plasacryl<br>T20? (长时<br>施药包覆) |
|--------|------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 04001  | 20               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04001A | 20               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04003  | 28               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04005  | 28               | 否                            | 否                     | 0-无 IR 层                         | 否                                |
| 04007  | 28               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04007A | 28               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04007B | 28               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04009A | 28               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04009B | 28               | 是                            | 是                     | 8                                | 否                                |
| 04002A | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002B | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002C | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002D | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002E | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002F | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002G | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002H | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002I | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04002J | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04004A | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04004B | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04004C | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04004D | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04006A | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04006B | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |
| 04006C | 8                |                              |                       | 0-无 IR 层                         | 是                                |

|        |        |   |  |  |          |   |
|--------|--------|---|--|--|----------|---|
| [0302] | 04006D | 8 |  |  | 0-无 IR 层 | 是 |
|        | 04006E | 8 |  |  | 0-无 IR 层 | 是 |
|        | 04006F | 8 |  |  | 0-无 IR 层 | 是 |
|        | 04008A | 8 |  |  | 0-无 IR 层 | 是 |
|        | 04008B | 8 |  |  | 0-无 IR 层 | 是 |

[0303] 实施方案17-体外溶出曲线

[0304] 图14分别示出在低和高硬度压缩的批次-04001和-04001A的恩丹西酮双峰圆凸形28mg片剂以及批次-04003的36mg椭圆凸形片剂的溶出曲线比较。具有41.30%的羟丙基甲基纤维素K4M(缓释剂)的双峰36mg片剂-04003在第36小时溶解80%。

[0305] 具有降至34.30%的降低的缓释剂的28mg片芯-04005在第36小时溶解87% (图15)。批次-04007A和-04007B(图16和图17)用30.0%的羟丙基甲基纤维素(缓释剂)配制。图16示出28mg的恩丹西酮片芯-04007和双峰恩丹西酮片芯-04007A的溶出曲线比较。看起来所述包衣对溶出曲线有真正的影响,应当对肠溶包衣增重的减少进行试验。

[0306] 图17示出来自制剂-04001、-04003和-04007的以mg计的双峰恩丹西酮溶出曲线的比较。药品-04001、-04001A和-04007A用10.0mm的圆形凸标准模具压缩,而批次-04003用椭圆形、凹(8.0×16.0×2.0mm)标准模具压缩、批次-04007B用长圆形、胶囊(7.0×14.0mm,上部嵌有“20”)标准模具压缩。

[0307] 在36个小时的溶解时间,批次-04007A(24.4kP的硬度值)和-04007B(20.2kP的硬度值)显示了略微超过预期的从36mg溶出30mg的最高API mg。不过,相比于-04007A,批次-04007B示出较快的溶出曲线。

[0308] 图18示出来自图17所示制剂的以百分比计的双峰恩丹西酮溶出曲线的比较,并具有考虑到实际平均片芯重量360.0mg的预期结果的修正值。

[0309] 批次-04009A(具有12.6kP的硬度值)和04009B(16.7kP的硬度值)分别用平均片芯重量为376.40mg和386.87mg的椭圆凹形新模具(7.6×14.0mm)压缩。由于仅约4kP的硬度差,批次04009A和04009B所用的压缩力分别从400Kgf到2200Kgf增加了5倍,这显示出可以解释更快释放的具有更高硬度的片芯的塑性变形。图16示出双峰药品04003、04007A、04007B、04009A和04009B的mg/时间的溶出曲线。从双峰片剂04009B重新得到超过预期的从36mg溶出32mg,比批次04007B稍微好一点但快一点点。图17示出在溶解百分比中相同的结果。

[0310]

| 样品                                                           | L004-04009A     |                       |               | L004-04009B     |                         |               |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|
| 剂量                                                           | 包衣 8 mg 核 28 mg |                       |               | 包衣 8 mg 核 28 mg |                         |               |
| 溶解<br>搅拌 50<br>rpm<br>酸阶段:<br>900 ml<br>0.1N 盐<br>酸 2 小<br>时 | 时 间<br>(hrs)    | 包 衣 %<br>LC 和<br>核%LC | 整 个 片<br>剂%LC | 时 间<br>(hrs)    | 包<br>衣 %LC<br>和<br>核%LC | 整 个 片<br>剂%LC |
| 缓 冲 阶<br>段: 900<br>ml 磷酸<br>缓冲液<br>pH6.8 至<br>36 小时<br>(n=3) | 酸阶段             |                       |               | 酸阶段             |                         |               |
|                                                              | 0.5             | 93                    | 21            | 0.5             | 110                     | 24            |
|                                                              | 1               | 94                    | 21            | 1               | 112                     | 25            |
|                                                              | 2               | 95                    | 21            | 2               | 113                     | 25            |
|                                                              | 缓冲阶段            |                       |               | 缓冲阶段            |                         |               |
|                                                              | 3               | 16                    | 34            | 3               | 18                      | 39            |
|                                                              | 4               | 30                    | 45            | 4               | 36                      | 53            |
|                                                              | 6               | 48                    | 58            | 6               | 54                      | 67            |
|                                                              | 8               | 59                    | 67            | 8               | 65                      | 76            |
|                                                              | 10              | 65                    | 72            | 10              | 72                      | 81            |
|                                                              | 12              | 69                    | 74            | 12              | 75                      | 83            |
|                                                              | 14              | 71                    | 76            | 14              | 77                      | 85            |
|                                                              | 17              | 74                    | 79            | 17              | 78                      | 86            |
|                                                              | 20              | 74                    | 79            | 20              | 79                      | 87            |

[0311]

|  |    |    |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|----|----|
|  | 23 | 75 | 79 | 23 | 80 | 87 |
|  | 26 | 76 | 80 | 26 | 81 | 88 |
|  | 32 | 78 | 82 | 32 | 83 | 90 |
|  | 36 | 78 | 82 | 36 | 83 | 90 |
|  | 38 | 78 | 82 | 38 | 83 | 90 |

[0312] 图19示出以下的长时施药圆凸形片剂的溶出曲线的比较:采用包衣组成试验#1的8mg的-04002D和-04002D-HC(EUDRAGIT®RS/RL比率:3-7);采用包衣组成试验#2的-04002E(EUDRAGIT®RS/RL比率:7-3);采用包衣组成试验#3的-04002F(EUDRAGIT®RS/RL比率:9-1);和采用包衣组成试验#4的L-002J(EUDRAGIT®RS/RL比率:8-2)。仅采用MCC-102作为填充剂配制的制剂-04002,示出超过15分钟的核崩解时间。

[0313] 没有滑石的该长时施药包衣组成试验#1和#2在2小时的酸阶段内没有阻止溶解。出乎预期的是,额外固化两小时的-04002D-04002HC没有改善酸阶段的抵抗性。然而,用包

含5.9%滑石的包衣组成试验#3 (EUDRAGIT®RS/RL比率:9-1)的2个小时固化的-04002F-04002HC仍然完好无损,在36小时后只释放大约1%。采用包衣组成试验#4 (EUDRAGIT®RS/RL比率:8-2和5.9%滑石)进行4.9%增重长时施药包覆的批次-04002J在36个小时内显示了非常少量的API释放。

[0314] 图20示出以下的长时施药圆凸形片剂溶出曲线的比较:来自制剂-04004用MCC-102和颗粒乳糖80制备的核崩解时间少于8分钟的8mg片剂。采用包衣组成试验#5 (EUDRAGIT®RS/RL比率:8-2和1%滑石)长时施药包覆的批次-04004A和-04004B分别增重4.9和11.0%,而采用包衣组成试验#6 (EUDRAGIT®RS/RL比率:6-4和1%滑石)包覆的批次-04004C和-04004D增重4.9和10.1%。所有的四批在最初3小时内示出快速的溶出曲线,但未能在36小时内释放75%以上。由于未知的原因,与批次-04004C相比具有双倍增重的批次-04004D示出较快的溶出曲线。

[0315] 图21示出以下的长时施药圆凸形片剂溶出曲线的比较:来自制剂-04006用MCC-102、TABLETOSSE®80和4%的羟基乙酸淀粉钠作为崩解剂制备的核的崩解时间少于2分钟的8mg片剂。如每个-04002J那样采用包衣组成试验#4 (EUDRAGIT®RS/RL比率:8-2和5.9%的滑石)长时施药包覆的批次-04006A和-04006B,分别增重4.8和9.8%,而采用包衣组成试验#7 (EUDRAGIT®RS/RL比率:7-3具有5.9%的滑石)包覆的批次-04006C和-04006D增重4.9和9.8%。在36小时内对于-04006C的最大API释放是40%。

[0316] 图22示出以下的长时施药圆凸形片剂溶出曲线的比较:来自制剂-04008用与每个L-006相同的赋形剂(除了增加羟基乙酸淀粉钠至8%)制备的核的崩解时间小于1分钟的8mg片剂。

[0317] 采用包衣组成试验#8 (EUDRAGIT®RS/RL比率:6-4和5.9%的滑石)长时施药包覆的批次-04008A和-04008B增重10.1%。这两个批次的配制过程之间的唯一区别是,批次L-008A在长时施药膜包覆后未固化。这两个批次的溶出曲线几乎相似。与L-006D的相比时(具有类似的增重,但采用包衣组成试验#7 (EUDRAGIT®RS/RL比率:7-3和5.9%的滑石)包覆),溶出曲线改善,但在36小时内仍然不超过40%以上。

[0318] 实施方案18-固体制剂的三臂交叉相对生物利用度研究

[0319] 3-臂交叉对比生物利用度研究对健康男性和女性志愿者/空腹状态下给药5天每天一次给予本发明的固体制剂、给药2天每天两次给予8mg恩丹西酮立即释放片剂、给药2天给予单剂量24mg恩丹西酮速释片剂。

[0320] 目标:

[0321] 本研究的主要目的是比较市售8mg恩丹西酮立即释放片剂的两个FDA批准的治疗方案(给药两天,每日两次8mg 枢复宁®方案和一次给药三片8mg 枢复宁®片剂的单剂24mg 枢复宁®方案)和本发明24mg恩丹西酮缓释片剂的试验产品(每日给药一次)之间的相对生物利用度、峰浓度和谷浓度。

[0322] 该研究的次要目标是:

[0323] 1. 在禁食条件下,评估试验产品在给药五个连续日剂量后血浆中恩丹西酮的积累。

[0324] 2. 评估缓释制剂对健康志愿者的安全性和耐受性。

- [0325] 方法:
- [0326] 单中心、随机、开放标记、3-周期、3-序列、交叉设计。
- [0327] 受试者人数(计划的和分析的):
- [0328] 计划包含:18
- [0329] 包括:18
- [0330] 退出:0
- [0331] 分析:18
- [0332] 在药动学和统计学分析中考虑:18
- [0333] 安全分析中考虑:18
- [0334] 包括的诊断和主要标准:
- [0335] 非戒烟或戒烟、至少18岁、体重指数大于或等于18.50并小于30.00kg/m<sup>2</sup>的男性和女性志愿者被列入研究。由病史、全面的体格检查(包括生命体征)、12导联心电图(ECG)和包括人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎和丙型肝炎阴性试验以及酒精、尼古丁和毒品的阴性尿液药物筛查和阴性的β人绒毛膜促性腺激素(HCG)定性血清妊娠试验(女性受试者)的一般临床实验室检查(一般生物化学、血液学、尿液分析)确定受试者身体健康。
- [0336] 试验产品、剂量和给药模式:
- [0337] 名称:恩丹西酮
- [0338] 制剂/给药途径:本发明的双峰片剂(电解质CDT核)/口服(“试验产品”)
- [0339] 治疗方案-1:单剂24mg (1×24mg),每日一次,连续5天
- [0340] 参比产品、剂量和给药模式:
- [0341] 名称:枢复宁®
- [0342] 制剂/给药途径:片剂/口服
- [0343] 治疗方案-2:单剂8mg (1×8mg),每天两次,第1天以8小时的时间间隔,第2天以12小时的时间间隔
- [0344] 治疗方案-3:单剂24mg (3×8mg)
- [0345] 治疗:
- [0346] 治疗-1:试验每日给药一次,连续5天
- [0347] 治疗2:参比每天给药两次,第1天以8小时的间隔,第2天以12小时的时间间隔
- [0348] 治疗3:单剂24mg给药,一起给予三个参比片剂
- [0349] 治疗周期:
- [0350] 周期1:2013年8月8日至2013年8月12日(治疗-1)
- [0351] 周期1:2013年8月8日至2013年8月9日(治疗-2)
- [0352] 周期1:2013年8月8日(治疗-3)
- [0353] 周期2:2013年8月17日至2013年8月21日(治疗-1)
- [0354] 周期2:2013年8月17日至2013年8月18日(治疗-2)
- [0355] 周期2:2013年8月17日(治疗-3)
- [0356] 周期3:2013年8月26日至2013年8月30日(治疗-1)
- [0357] 周期3:2013年8月26日至2013年8月27日(治疗-2)
- [0358] 周期3:2013年8月26日(治疗-3)

[0359] 治疗持续时间:

[0360] 治疗-1:恩丹西酮单剂24mg ( $1 \times 24\text{mg}$ 双峰片剂(电解质CDT核)) (“试验产品”) 在10小时过夜禁食之后的早晨每日口服给予一次,连续5天。

[0361] 治疗-2:8mg单剂**枢复宁**<sup>®</sup> ( $1 \times 8\text{mg}$ 片剂) 口服每日给药两次,连续两天,在第1天以8小时的间隔,在第2天以12小时的间隔(在10小时的过夜禁食后的每天早上给予第一剂,并于当天下午(第1天)或晚上(第2天)给予第二剂)(共计4次给药)。

[0362] 治疗-3:10小时的过夜禁食后口服给药24mg单剂**枢复宁**<sup>®</sup> ( $3 \times 8\text{mg}$ 片剂)。

[0363] 各研究周期的第一次药物施用之间的洗脱期是9自然天。

[0364] 采血点:

[0365] 在研究过程中,总共98个血液样品的采集如下:

[0366] 治疗-1:在给药的第1和2天,每天采集13个血液样品。第一个血液样品在药物施用之前(5分钟内)采集,而其他血液样品在药物施用后的1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16和20小时采集。

[0367] 在给药的第3和4天,每天采集8个血液样品,第一个血液样品在药物施用之前(5分钟内)采集,而其他血液样品在药物施用后的2、4、6、8、10、14和18小时采集。

[0368] 在给药的第5天,采集10个血液样品,第一个血液样品在药物施用之前(5分钟内)采集,而其他血液样品在药物施用后的2、4、6、8、10、14、18、24和48小时采集。这一治疗中每个受试者总共采集52个样品。

[0369] 治疗-2:在给药的第1天,采集15个血液样品。第一个血液样品在早上药物施用之前(5分钟内)采集,而其他血液样品在早上药物施用后的1、2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、14、16和20小时采集。8小时的血液样品在下午药物施用前的5分钟内采集。

[0370] 在给药的第2天,采集17个血液样品。第一个血液样品在早上药物施用之前(5分钟内)采集,而其他血液样品在早上药物施用后的1、2、3、4、5、6、8、12、13、14、15、16、18、20、24和48小时采集。12小时的血液样品在晚上药物施用前5分钟内采集。

[0371] 这一治疗中每个受试者总共采集32个样品。

[0372] 治疗-3:在给药的第1天,采集14个血液样品。第一血液样品在药物施用之前(5分钟内)采集,而其他血液样品在药物施用后的1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、20、24和48小时采集。

[0373] 评价标准

[0374] 分析方法:

[0375] 分析物:人血浆中的恩丹西酮

[0376] 方法:具有MS/MS检测的高效液相色谱

[0377] 检测范围:0.500ng/ml至300.000ng/ml

[0378] 安全性:

[0379] 安全性是通过不良事件、标准的实验室评价、生命体征、心电图和身体检查来评价的。

[0380] 数学模型及药代动力学参数统计方法

[0381] 使用具有对数线性最终阶段假设的非房室方法得到主要的吸收和配置参数。梯形

规则用来估计曲线下面积,最终阶段估计基于最大化判定系数。本研究感兴趣的药代动力学参数是每天给药的 $C_{\max}$ 、每天给药的 $AUC_{0-24}$ 、每天给药的 $C_{\min}$ 和每天给药的 $C_{24}$ 。其他参数,包括每天给药的 $T_{\max}$ 、 $AUC_T$ 、 $AUC_{\infty}$ 、 $AUC_{T/\infty}$ 、 $K_{el}$ 和 $T_{1/2el}$ 是计算得来的。所有药代动力学参数的统计分析基于参数的随机方差分析(ANOVA)模型。几何最小二乘均值比率的双侧90%置信区间从ln-转化的药代动力学参数获得。

[0382] 在用试验产品治疗期间,在第2天到第5天的 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-24}$ 与第1天的 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-24}$ 比较,以评估重复给药的累积。

[0383] 试验制剂的累积用ln-转化的 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-24}$ 进行评估。方差分析(ANOVA)与作为固定效果的天数和作为随机效应的受试者拟合。

[0384] 对于治疗比较的方差分析模型:

[0385] -固定因素:序列、周期、治疗

[0386] -随机因素:受试者(嵌套在序列中)

[0387] 对于累积的方差分析:

[0388] -固定因素:天

[0389] -随机因素:受试者

[0390] 对于相对生物利用度的标准:

[0391] 比较试验制剂给药后与参比方案给药后随时间推移的恩丹西酮的浓度。如果在最初24小时周期的研究在多数时间点处发现试验制剂给药后恩丹西酮的浓度类似于或高于一个或两个参比方案中给药后的浓度,可以得出结论,试验产品是至少像治疗呕吐和恶心的现有方案那样的有效的治疗。

[0392] 安全性:

[0393] 描述性统计。

[0394] 结果的汇总

[0395] 安全性结果:

[0396] 列入本研究的18个受试者中的九个(9)(50.0%)经历总共28个不良事件。研究过程中报告的所有的28个不良事件严重程度均较轻。下表列出按严重性和因果关系划分的治疗不良事件的个数:

[0397] 表28.具有不良事件患者的个数

| 治疗                   | 严重性 |    |    | 因果关系   |         |
|----------------------|-----|----|----|--------|---------|
|                      | 轻度  | 中度 | 重度 | 合理的可能性 | 不合理的可能性 |
| RHB-102              | 6   | 0  | 0  | 4      | 4       |
| [0398] 枢复宁 8 mg 每日二次 | 5   | 0  | 0  | 3      | 3       |
| 枢复宁 24 mg × 1        | 6   | 0  | 0  | 3      | 3       |
| 具有不良事件患者的总数          | 9   | 0  | 0  | 7      | 6       |

[0399] 在治疗-1给药后,六(6)个(33.3%)患者报告12个不良事件(2个不同的系统器官类和7个不同的优选项),在治疗-2给药后,5个(27.8%)患者报告7个不良事件(3个不同的系统器官类和5个不同的优选项),在治疗-3给药后,6个(33.3%)患者报告9个不良事件(4个不同的系统器官类和7个不同的优选项)。在研究期间至少经历了一次不良事件的受试者的个数对所有3个治疗是相似的。

[0400] 在任何治疗条件(治疗-1、治疗-2、治疗3)下由两个或更多个受试者经历的不良事件是异常粪便(2、0、0)、便秘(2、0、1)、血管穿刺部位血肿(2、3、2)、血管穿刺部位疼痛(0、1、1)、头痛(0、1、1)和嗜睡(0、1、1)。此外,在任何治疗条件(治疗-1、治疗-2、治疗3)下由两个或更多个受试者经历的相关的不良事件是便秘(2、0、1)、头痛(0、1、1)和嗜睡(0、1、1)。

[0401] 在这项研究中没有报告严重不良事件或死亡。此外,本研究过程中没有观察到具有重大临床意义的实验室评估、生命体征、心电图或体格检查。

[0402] 第一次给药后没有需要使用药物的不良事件。

[0403] 没有受试者出于安全原因退出研究。

[0404] 药代动力学结果:

[0405] 治疗比较:

[0406] 各治疗的主要药物代动力学参数( $C_{\min}$ 、 $C_{\max}$ 、 $C_{24}$ 和 $AUC_{0-24}$ )在每个给药日进行测定。试验产品第一个2天的施用与枢复宁8mg每日二次2天的施用之间进行比较,以及试验产品第一天的施用与枢复宁24mg第一天的施用之间进行比较。这些比较结果的总结示于图23-28和表29-32。

[0407] 表29. 试验产品施用后的药代动力学参数

| 参数                     | 试验产品  |          |       |          |
|------------------------|-------|----------|-------|----------|
|                        | 第 1 天 |          | 第 2 天 |          |
|                        | 平均    | C.V. (%) | 平均    | C.V. (%) |
| $C_{\max}$ (ng/ml)     | 54.0  | 35.3     | 63.7  | 42.4     |
| $\ln(C_{\max})$        | 3.94  | 8.4      | 4.08  | 9.6      |
| $C_{\min}$ (ng/ml)     | 10.2  | 66.5     | 13.6  | 60.1     |
| $\ln(C_{\min})$        | 2.14  | 28.1     | 2.45  | 23.9     |
| $C_{24}$ (ng/ml)       | 11.5  | 64.0     | 13.7  | 59.0     |
| $\ln(C_{24})$          | 2.27  | 26.4     | 2.46  | 23.2     |
| $AUC_{0-24}$ (ng*h/ml) | 637.6 | 38.6     | 796.8 | 46.6     |
| $\ln(AUC_{0-24})$      | 6.389 | 5.9      | 6.589 | 6.5      |

[0409] 表30. 枢复宁8mg每日二次施用后的药代动力学参数

[0410]

| 参数                            | 枢复宁 8 mg 每日二次 |          |       |          |
|-------------------------------|---------------|----------|-------|----------|
|                               | 第 1 天         |          | 第 2 天 |          |
|                               | 平均            | C.V. (%) | 平均    | C.V. (%) |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)      | 46.0          | 38.7     | 46.6  | 45.6     |
| ln (C <sub>max</sub> )        | 3.77          | 9.0      | 3.76  | 11.1     |
| C <sub>min</sub> (ng/ml)      | 8.72          | 73.2     | 11.6  | 69.3     |
| ln (C <sub>min</sub> )        | 1.95          | 34.5     | 2.26  | 27.1     |
| C <sub>24</sub> (ng/ml)       | 8.72          | 73.2     | 13.6  | 68.5     |
| ln (C <sub>24</sub> )         | 1.95          | 34.5     | 2.42  | 26.0     |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/ml) | 539.5         | 43.2     | 606.9 | 49.4     |
| ln (AUC <sub>0-24</sub> )     | 6.211         | 6.5      | 6.306 | 7.2      |

[0411] 表31. 枢复宁24mg×1施用后的药代动力学参数

[0412]

| 参数                            | 枢复宁 24 mg × 1 |          |
|-------------------------------|---------------|----------|
|                               | 第 1 天         |          |
|                               | 平均            | C.V. (%) |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)      | 140           | 31.5     |
| ln (C <sub>max</sub> )        | 4.90          | 6.0      |
| C <sub>min</sub> (ng/ml)      | 8.07          | 68.9     |
| ln (C <sub>min</sub> )        | 1.90          | 33.0     |
| C <sub>24</sub> (ng/ml)       | 8.07          | 68.9     |
| ln (C <sub>24</sub> )         | 1.90          | 33.0     |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/ml) | 1058          | 34.4     |
| ln (AUC <sub>0-24</sub> )     | 6.913         | 4.6      |

[0413] 表32. 治疗的比较 (续)

[0414]

| 对比 | 天 | 受试者<br>体内<br>C.V.(%) | 几何最小二乘均<br>值* |      | 比 率<br>(%) | 90%置信限(%) |    |
|----|---|----------------------|---------------|------|------------|-----------|----|
|    |   |                      | RHB-10<br>2   | 治疗** |            | 较低        | 较高 |

[0415]

| $C_{\max}$                      |   |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------|---|------|------|------|------|------|------|
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 1 | 13.6 | 51.2 | 43.3 | 118  | 109  | 128  |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1     | 1 | 13.6 | 51.2 | 135  | 38.1 | 35.3 | 41.1 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 2 | 11.1 | 59.0 | 42.7 | 138  | 130  | 147  |
| $C_{\min}$                      |   |      |      |      |      |      |      |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 1 | 28.1 | 8.50 | 7.04 | 121  | 103  | 141  |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1     | 1 | 28.1 | 8.50 | 6.69 | 127  | 109  | 148  |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 2 | 22.7 | 11.5 | 9.61 | 120  | 105  | 137  |
| $C_{24}$                        |   |      |      |      |      |      |      |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 1 | 26.6 | 9.69 | 7.04 | 138  | 119  | 160  |

[0416]

|                                 |   |      |       |       |       |       |       |
|---------------------------------|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1     | 1 | 26.6 | 9.69  | 6.69  | 145   | 125   | 168   |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 2 | 23.8 | 11.7  | 11.3  | 104   | 90.9  | 120   |
| <b>AUC<sub>0-24</sub></b>       |   |      |       |       |       |       |       |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 1 | 12.2 | 595.4 | 498.4 | 119.5 | 111.6 | 127.9 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1     | 1 | 12.2 | 595.4 | 1005  | 59.22 | 55.30 | 63.42 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | 2 | 12.4 | 726.9 | 547.9 | 132.7 | 123.5 | 142.6 |

[0417] \*C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>和C<sub>24</sub>的单位是ng/ml, AUC<sub>0-24</sub>的单位是ng\*h/ml

[0418] \*\*指根据比较的枢复宁8mg每日二次或枢复宁24mg×1

[0419] 浓度比较

[0420] 试验产品给药后在选定的时间点时恩丹西酮的浓度与枢复宁8mg每日二次和枢复宁24mg×1的相应数据进行比较。试验产品第1天给药后的10、12、14和16小时以及第2天给药后的20小时得到的测量浓度与其他治疗的施用得到的各自测量的恩丹西酮的浓度进行比较。这些比较结果的总结示于下表中。

[0421] 表33. 施用试验产品后的浓度

[0422]

| 参数 | 天 | 试验产品 |
|----|---|------|
|----|---|------|

[0423]

|                         |   | 平均   | C.V. (%) |
|-------------------------|---|------|----------|
| C <sub>10</sub> (ng/ml) | 1 | 30.2 | 40.3     |
| ln (C <sub>10</sub> )   | 1 | 3.33 | 13.0     |
| C <sub>12</sub> (ng/ml) | 1 | 25.0 | 42.8     |
| ln (C <sub>12</sub> )   | 1 | 3.14 | 13.4     |
| C <sub>14</sub> (ng/ml) | 1 | 20.7 | 48.1     |
| ln (C <sub>14</sub> )   | 1 | 2.93 | 15.4     |
| C <sub>16</sub> (ng/ml) | 1 | 17.7 | 51.9     |
| ln (C <sub>16</sub> )   | 1 | 2.76 | 17.8     |
| C <sub>20</sub> (ng/ml) | 1 | 12.8 | 57.9     |
| ln (C <sub>20</sub> )   | 1 | 2.41 | 22.3     |

[0424] 表34施用枢复宁8mg每日二次后的浓度

[0425]

| 参数                      | 天 | 枢复宁 8 mg 每日二次 |          |
|-------------------------|---|---------------|----------|
|                         |   | 平均            | C.V. (%) |
| C <sub>10</sub> (ng/ml) | 1 | 44.7          | 37.4     |
| ln (C <sub>10</sub> )   | 1 | 3.74          | 8.9      |
| C <sub>12</sub> (ng/ml) | 1 | 32.9          | 44.1     |
| ln (C <sub>12</sub> )   | 1 | 3.41          | 12.2     |
| C <sub>14</sub> (ng/ml) | 1 | 24.1          | 48.2     |
| ln (C <sub>14</sub> )   | 1 | 3.08          | 15.5     |
| C <sub>16</sub> (ng/ml) | 1 | 19.2          | 56.7     |
| ln (C <sub>16</sub> )   | 1 | 2.82          | 18.8     |
| C <sub>20</sub> (ng/ml) | 1 | 12.2          | 63.1     |
| ln (C <sub>20</sub> )   | 1 | 2.33          | 26.3     |

[0426] 表35. 施用枢复宁24mg×1后的浓度

[0427]

| 参数                      | 天 | 试验产品 |          |
|-------------------------|---|------|----------|
|                         |   | 平均   | C.V. (%) |
| C <sub>10</sub> (ng/ml) | 1 | 37.9 | 40.1     |
| ln (C <sub>10</sub> )   | 1 | 3.56 | 11.4     |

[0428]

|                         |   |      |      |
|-------------------------|---|------|------|
| C <sub>12</sub> (ng/ml) | 1 | 27.4 | 44.2 |
| ln (C <sub>12</sub> )   | 1 | 3.22 | 13.4 |
| C <sub>14</sub> (ng/ml) | 1 | N/AP | N/AP |
| ln (C <sub>14</sub> )   | 1 | N/AP | N/AP |
| C <sub>16</sub> (ng/ml) | 1 | 16.0 | 54.8 |
| ln (C <sub>16</sub> )   | 1 | 2.64 | 19.6 |
| C <sub>20</sub> (ng/ml) | 1 | 10.8 | 60.6 |
| ln (C <sub>20</sub> )   | 1 | 2.23 | 25.5 |

[0429] N/AP: 不适用

[0430] 表36. 施用后的浓度比较

[0431]

| 对比                          | 参数              | 天 | 受试者体内<br>C.V.<br>(%) | 几何最小二乘均值 (ng/ml) |      | 比率<br>(%) | 90% 置信限<br>(%) |      |
|-----------------------------|-----------------|---|----------------------|------------------|------|-----------|----------------|------|
|                             |                 |   |                      | RHB-102          | 治疗*  |           | 较低             | 较高   |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每日二次 | C <sub>10</sub> | 1 | 18.9                 | 27.8             | 42.3 | 65.8      | 59.2           | 73.1 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1 | C <sub>10</sub> | 1 | 18.9                 | 27.8             | 35.1 | 79.2      | 71.3           | 88.0 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每日二次 | C <sub>12</sub> | 1 | 16.9                 | 23.0             | 30.3 | 76.0      | 69.1           | 83.5 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1 | C <sub>12</sub> | 1 | 16.9                 | 23.0             | 25.1 | 91.5      | 83.2           | 101  |

[0432]

|                                 |                 |   |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------|-----------------|---|------|------|------|------|------|------|
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | C <sub>14</sub> | 1 | 21.7 | 18.7 | 21.7 | 86.4 | 76.2 | 98.0 |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | C <sub>16</sub> | 1 | 18.9 | 15.7 | 16.8 | 93.7 | 84.2 | 104  |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1     | C <sub>16</sub> | 1 | 18.9 | 15.7 | 14.1 | 112  | 101  | 124  |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>8 mg 每<br>日二次 | C <sub>20</sub> | 1 | 22.6 | 11.1 | 10.3 | 108  | 95.5 | 123  |
| 试验产品<br>vs 枢复宁<br>24 mg × 1     | C <sub>20</sub> | 1 | 22.6 | 11.1 | 9.28 | 120  | 106  | 136  |

[0433] \*指根据比较的枢复宁8mg每日二次或枢复宁24mg×1

[0434] 累积评估:

[0435] 为了评价试验产品多次施用后恩丹西酮的累积,测定了连续5天给药的C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-24</sub>并与试验产品在第1天单剂给药进行比较。结果的总结示于下表。

[0436] 表37. 试验产品的累积评价-C<sub>max</sub>

[0437]

| 对比 | 受 试<br>者 体<br>内<br>C.V.<br>(%) | 几何最小二乘<br>均值(ng/ml) |     | 比率<br>(%) | 90%置信限(%) |    |
|----|--------------------------------|---------------------|-----|-----------|-----------|----|
|    |                                | 天*                  | 第一天 |           | 较低        | 较高 |

[0438]

|                |     |      |      |     |     |     |
|----------------|-----|------|------|-----|-----|-----|
| 第 2 天 vs 第 1 天 | 8.8 | 59.0 | 51.2 | 115 | 110 | 121 |
| 第 3 天 vs 第 1 天 | 8.8 | 60.6 | 51.2 | 118 | 113 | 124 |
| 第 4 天 vs 第 1 天 | 8.8 | 62.7 | 51.2 | 122 | 117 | 129 |
| 第 5 天 vs 第 1 天 | 8.8 | 64.1 | 51.2 | 125 | 119 | 131 |

[0439] \*指根据比较的第2、3、4或5天

[0440] 表38. 试验产品的累积评价-AUC<sub>0-24</sub>

| 对比         | 受试者体内C.V. (%) | 几何最小二乘均值(ng/ml) |       | 比率 (%) | 90%置信限(%) |       |
|------------|---------------|-----------------|-------|--------|-----------|-------|
|            |               | 天*              | 第一天   |        | 较低        | 较高    |
| 第2天 vs 第1天 | 9.1           | 726.9           | 595.4 | 122.1  | 116.1     | 128.4 |
| 第3天 vs 第1天 | 9.1           | 743.8           | 595.4 | 125.0  | 118.8     | 131.4 |
| 第4天 vs 第1天 | 9.1           | 781.3           | 595.4 | 131.2  | 124.7     | 138.0 |
| 第5天 vs 第1天 | 9.1           | 784.0           | 595.4 | 131.7  | 125.2     | 138.5 |

[0442] \*指根据比较的第2、3、4或5天

[0443] 药代动力学讨论:

[0444] 治疗比较:

[0445] -试验产品VS枢复宁8mg每日二次:

[0446] 本发明中所呈现的结果表明,在施用试验产品的第一个两天期间,24小时内的C<sub>min</sub>和C<sub>max</sub>、以及AUC<sub>0-24</sub>与施用枢复宁8mg每日二次的两天相比都较高。

[0447] 发现治疗的第一天施用试验产品的C<sub>24</sub>更高,并发现治疗的第二天试验产品堪比枢复宁8mg每日二次。

[0448] -试验产品VS枢复宁24mg×1:

[0449] 与施用枢复宁24mg×1相比,第一天施用试验产品的C<sub>min</sub>和C<sub>24</sub>也更高。

[0450] 然而,施用试验产品得到的C<sub>max</sub>和的AUC<sub>0-24</sub>比施用枢复宁24mg×1得到的C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-24</sub>低大约60% (比率38%) 和40% (比率59%)。

[0451] 浓度比较:

[0452] -试验产品v.s枢复宁8mg每日二次:

[0453] 试验产品施用后在最初服药后的3-8小时测量的浓度较高。在10和12小时,发现用于第一天治疗施用的试验产品的浓度较低;在第一天两组的之间的随后的浓度相似。

[0454] 由于在第2天随后施用的的第二次剂量,枢复宁8mg每日二次的浓度曲线的形状比第一天有所不同,但总的结果相似。

[0455] -试验产品VS枢复宁24mg×1:

[0456] 发现试验产品施用后的10小时内测得的浓度较低。发现两种治疗之间在12和16小时测得的浓度是堪比的,在20和24小时对于试验产品较高。

[0457] 累积评价

[0458] 对C<sub>max</sub>进行的累积评价表明在第1天和第2天之间的第一次增长15%,也表明从第3天至第5天基于最小二乘均值差的逆转换的比率估计值均匀增加(在第1天观察到的C<sub>max</sub>的118-125%),该最小二乘均值差指示试验产品多次施用后恩丹西酮的累积。在第1天和第2天之间22%的增长后,第3天和第4天观察到AUC<sub>0-24</sub>类似的增长(第1天观察的AUC<sub>0-24</sub>的125-

131%)。

[0459] 对于 $AUC_{0-24}$ 基于最小二乘均值差的逆转换的比率估计值在第4天(131%)和第5天(132%)是相似的,指示第4天和第5天之间试验产品每天重复施用已经达到稳定状态。

[0460] 结论:

[0461] 相对生物利用度:

[0462] 本发明提供的结果表明试验产品的生物利用度不劣于用于防止由中度致吐化疗剂起的恶心呕吐的批准方案的枢复宁8mg每日二次。

[0463] 这个比较中的关键点:

[0464] • 在给药的第1天,试验产品的几何平均 $AUC_{0-24}$ 比枢复宁8mg每日二次高19% (90%CI 12-28%),第2天高33% (90%CI为24-43%)。

[0465] • 在给药的第1天,试验产品的几何平均 $C_{max}$ 比枢复宁8mg每日二次高18% (90%CI 9-28%),第2天高38% (90%CI 30-47%)。

[0466] • 试验产品的 $C_{24}$ 和 $C_{min}$ 都高于枢复宁8mg每日二次和枢复宁24mg×1的相应参数。

[0467] • 在除了第1天初始给药后的10和12小时和第2天的14-20小时之外的所有时间点试验产品的恩丹西酮水平都与枢复宁8mg相似或更高。

[0468] ○在第1天给药后的10和12小时,试验产品给药后水平比枢复宁8mg的初始剂量给药后8小时低谷恩丹西酮水平高107%和72%。

[0469] ○在第2天初始给药后的14-20小时,试验产品给药后水平比枢复宁8mg的初始剂量给药后12小时的低谷恩丹西酮水平高47-159%。

[0470] • 另外,从12小时开始,试验产品给药后恩丹西酮的水平比用于高致吐化疗的批准方案的枢复宁24mg×1给药后的水平相似或更高。

[0471] 在试验的大多数时间点,试验产品给药后恩丹西酮的血浆水平与枢复宁8mg每天两次给药后的血浆水平相似或更高,而在其他时间点的浓度比每日两次枢复宁8mg的参比方案的初始剂量给药后的8或12小时的低谷水平(分别在第1天和第2天)高很多。因此,合理的结论是试验产品的功效至少和每天两次给药枢复宁8mg一样好。

[0472] 累积评估:

[0473] 在禁食条件下连续5天每天一次施用试验产品确认恩丹西酮在人血浆中的累积。最大血浆浓度从第2天至5天从15%提高到25%。在第一个15%增加之后,观察到每个后续给药日最大浓度≈3%的增加。 $AUC_{0-24}$ 从第2天至第4天从22提高到31%,随后第5天稳定在32%,表明达到稳定状态。

[0474] 试验产品的安全性和耐受性:

[0475] 本发明中所呈现的结果表明,对包括在本次研究中的受试者来说,连续5天每天一次施用试验产品是安全的和良好耐受的。此外,在所有治疗组之间至少经历一个不良事件的受试者数目是堪比的,并且所有在研究过程中报告的28个不良事件的严重程度是轻微的,说明所述缓释制剂、试验产品的安全性和耐受性类似于其他治疗的安全性曲线。

[0476] 尽管重复给药有一些药物累积,但没有迹象表明这导致任何安全问题。特别是,单剂24mg的立即释放枢复宁的轻度QTc延长的发生率比试验产品5天每天给药后更高。

[0477] 实施方案19-固体制剂的双臂交叉相对生物利用度研究

[0478] 在健康男性和女性志愿者/空腹状态下,本发明的固体制剂的单一剂量与单个恩

丹西酮16mg栓剂的双臂交叉相对生物利用度研究。

[0479] 目标:

[0480] 这项研究的主要目的是探讨试验制剂恩丹西酮24mg双峰释放片剂和在许多欧洲国家批准的每日一次恩丹西酮栓剂(枢复宁®16mg栓剂)之间的相对生物利用度。

[0481] 本研究的次要目的是:

[0482] 1.为了评估缓释制剂对健康志愿者的安全性和耐受性。

[0483] 方法:

[0484] 单中心、随机、单剂量、实验室盲、2-周期、2-序列、交叉设计。

[0485] 受试者人数(计划和分析):

[0486] 计划包括:20

[0487] 包括:20

[0488] 退出:0

[0489] 分析:20

[0490] 在药代动力学和统计学分析中考虑的:20

[0491] 安全分析中考虑的:20

[0492] 试验产品、剂量和施用方式、批次:

[0493] 名称:恩丹西酮

[0494] 制剂/施用途径:本发明的双峰片剂(电解质CDT核)/口服(“试验产品”)

[0495] 治疗方案-1:单剂24mg (1×24mg),每天一次持续1天

[0496] 参比产品、剂量和施用模式:

[0497] 名称:枢复宁®16mg栓剂(“参比”)

[0498] 治疗方案-2:单剂16mg (1×16mg),每天一次持续1天。

[0499] 研究序列:

| [0500]     | 周期1 | 周期2 |
|------------|-----|-----|
| 序列1 (n=10) | 试验  | 参比  |
| 序列2 (n=10) | 参比  | 试验  |

[0501] 治疗:

[0502] 按照随机名单受试者在一个时机接受以下每个试验药品:

[0503] 治疗1 1×试验(恩丹西酮24mg双峰片剂[电解质CDT核]);试验

[0504] 治疗-2 1×枢复宁®16mg栓剂,参比

[0505] 对每个受试者的剂量的选择和时序:

[0506] 受试者施用药物前过夜禁食至少10小时。

[0507] 治疗-1:

[0508] 其后,将单剂量的试验制剂以在环境温度下的约240ml的水口服施用。

[0509] 治疗-2

[0510] 其后,将单剂量的参比制剂直肠施用。栓剂施用不提供水。

[0511] 药物施用后继续禁食至少4小时,之后提供标准化的午餐。其后在适当的时候提供晚餐和小吃,但不在给药后的9小时之前。除给药前1小时和给药后开始1小时,水可以自由

采食。

[0512] 血液采集时间表

[0513] 用于药代动力学测量的血液样品在每次药物施用之前和之后的多达48小时(顺序采样)采集。血液采集时间表的取样时间(小时):0、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、20、24和28。

[0514] 结果汇总

[0515] 疗效分析

[0516] 试验和参比制剂的平均 $C_{min}$ 分别为2.629ng/ml和0.793ng/ml。试验对参比的几何最小二乘均值的 $C_{min}$ 比率为277.21%(90%CI:162.84%至471.90%)。

[0517] 试验和参比制剂的平均 $C_{max}$ 分别为53.055ng/ml和24.392ng/ml。试验对参比的几何最小二乘均值的 $C_{max}$ 比率为219.26%(90%CI:192.74%至249.43%)

[0518] 试验和参比制剂的平均 $C_{24}$ 分别为10.542ng/ml和5.570ng/ml。试验对参比的几何最小二乘均值的 $C_{24}$ 比率为203.59%(90%CI:157.81%至262.65%)。

[0519] 试验和参比制剂的中位 $T_{max}$ 分别是4.00和5.00小时。

[0520] 试验和参比制剂的平均 $AUC_{0-24}$ 分别为629.082ng·h/ml和321.115ng·h/ml。试验对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_{0-24}$ 的比率为197.68%(90%CI:173.80%至224.85%)。

[0521] 试验和参比制剂的平均 $AUC_{0-T}$ 分别为781.788ng·h/ml和382.769ng·h/ml。试验对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_{0-T}$ 的比率为212.62%(90%CI:180.62%至250.30%)。

[0522] 试验制剂的平均 $\lambda_z$ 是0.0665小时<sup>-1</sup>而参比制剂的为0.0914小时<sup>-1</sup>。试验和参比制剂的平均 $T_{half}$ 值分别为12.69和8.16小时。

[0523] 试验和参比制剂的平均 $AUC_{0-\infty}$ 分别为848.005ng·h/ml和407.528ng·h/ml。试验对参比的几何最小二乘均值的 $AUC_{0-\infty}$ 比率为212.76%(90%CI:183.77%至246.33%)。

[0524] 当作为单一的24mg双峰片剂[电解质CDT核])施用暴露于恩丹西酮的程度比作为16mg 枢复宁®栓剂施用高大约113%。这意味着本发明的组合物比枢复宁®栓剂的生物利用度高42%。此外,对于所有评估的药代动力学参数,试验制剂受试者之间差异系数与枢复宁®栓剂相似或更低。药代动力学数据表明,在给药后的整个24小时期间,试验制剂提供的血浆浓度水平比枢复宁®栓剂更高,因此表明试验制剂的疗效至少和枢复宁®栓剂一样高。

[0525] 本研究的第二个目的是评估双峰释放制剂对健康志愿者的安全性和耐受性。即使施用双峰释放制剂后产生更高的暴露和更高的恩丹西酮峰值水平,与双峰释放制剂相关的不良事件的发生率和严重程度与枢复宁®栓剂所观察到的是堪比的。总体上,试验的两种不同的制剂对包括在本研究中的受试者是安全的和良好耐受的。

[0526] 实施方案20-(假设)用于由于推定急性胃肠炎或胃炎的呕吐的本发明固体制剂的随机的、安慰剂对照的试验

[0527] 急性胃肠炎是胃、小肠或大肠的炎症,导致腹痛、腹部绞痛、恶心、呕吐和腹泻的组合。急性胃炎是胃的炎症;急性胃炎患者可能呕吐而不腹泻。由于此方案的目的,患者必须存在至少呕吐,如下所述,有或没有其它症状。

[0528] 急性胃肠炎是一种全世界主要的健康问题。虽然死亡率在发展中国家并在非常年

轻和年老的人中是最大的,但是急性胃肠炎的发病率是在所有年龄和经济阶层是共有的。在美国,急性胃肠炎大多数情况下是病毒性的,最常见的是轮状病毒和诺瓦克病毒。在美国,有每年15-25百万之间的病毒性胃肠炎发病,导致3-5百万寻医就诊和200,000的住院治疗。虽然死亡率低,但是在美国每年死于急性胃肠炎的17,000人中,83%都在65岁以上。

[0529] 大多数病例是自限的,在一至数天消退。轻度至中度的病例一般对症治疗。在儿童中,有口服补液疗法的指导方针。更严重的和长期的病例可能需要对病原生物诊断研究。根据严重程度和病原,治疗方法从包括口服补液疗法的饮食调整到静脉输液和抗生素各不相同。止吐剂和止泻药经常被使用。

[0530] 本研究的试验产品是恩丹西酮的双峰释放口服制剂。它含有24mg恩丹西酮,6mg立即释放和18mg在缓释基质中。如上所述,在健康志愿者中的药代动力学研究已证明快速的早期释放,在给药的一半小时内血浆中出现的药物,类似于立即释放的枢复宁,但在24小时内有持续的药物利用。因此,在患者不需要立即静脉给药时,试验产品应提供恶心和呕吐的快速缓解,但在疾病的数天内只需要每天一次给药以获得持续的效果。试验产品的安全性曲线类似于枢复宁8mg,如在上述志愿者研究中所描述的。

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究药物   | 恩丹西酮 24 mg 双峰释放片剂                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 对比     | 安慰剂                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 基本原理   | <p>恩丹西酮导致少数患者的副作用，但胃肠炎患者施用静脉内或立即释放口服恩丹西酮经常需要多次给药来控制他们的症状。因此，使用改进的释放制剂通过提供症状的快速缓解和保持缓解而不需要在疾病过程中（通常是大约一天）再次给药可能具有可观的好处。</p> <p>本研究的固体制剂是恩丹西酮的改进释放口服片剂制剂。它包含用于立即释放的 6 mg 恩丹西酮和在缓释核中的 18 mg。它提供早期恩丹西酮水平类似于单次 8 mg 速释片剂并在 24 小时的时间内持续释放。这应使每日一次给药成为可能，从而使本发明的固体制剂的单一剂量足以控制大多数急性胃肠炎患者的恶心和呕吐。</p> |
| [0531] |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目标     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 主要:    | 比较给予从急诊部发放的第一剂研究药物后没有接受急救药物、没有进一步呕吐 $\geq 30$ 分钟的患者比例。                                                                                                                                                                                                                                      |
| 次要:    | <p>恩丹西酮组和安慰剂组之间的比较，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 第一次给予试验药物后 4 天内呕吐的发病率和频率</li><li>• 接受救援止吐治疗的患者的比例</li><li>• 接受静脉补液的患者的比例</li><li>• 需要住院治疗的患者的比例</li><li>• 最初出院后返回到急诊部门/紧急护理部门的患者比例</li><li>• 从首次给予研究药物到给药后（接受两次给药的</li></ul>                                             |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>患者在有效剂量的第二次给药之后) 首发呕吐的时间</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 恶心的严重程度, 由李克特量表 (Likert scales) 评估</li><li>• 腹泻的发病率和频率</li><li>• 恢复正常活动 (工作/学校/家务) 的时间</li><li>• 不良事件概况</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 人群 | <p>患有来自 <math>\leq 24</math> 小时持续时间的推定急性胃肠炎或胃炎的呕吐的成人和 <math>\geq 12</math> 岁儿童</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 儿童 <math>&lt; 18</math> 岁必须有父母的同意</li></ul> <p>纳入标准:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 患者必须在签署知情同意书之前的 4-6 小时之内呕吐了至少两次</li><li>• 呕吐必须无胆汁和无血</li></ul> <p>[0532]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 所有患者 (或 <math>&lt; 18</math> 岁患者的父母或监护人) 必须签署知情同意书。</li></ul> <p>排除标准:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 严重脱水</li><li>• 体征和症状严重到需要立即肠外补水和/或使用肠外止吐药</li><li>• 体温 <math>&gt; 39.0^{\circ}\text{C}</math>,</li><li>• 急性感染或中毒性胃肠炎或胃炎以外的急性呕吐和腹泻的可能病因<ul style="list-style-type: none"><li>◦ 这包括急腹症的病征, 这可能需要手术干预</li></ul></li><li>• 在研究开始的 24 小时内使用药物治疗恶心和/或呕吐</li><li>• 充血性心力衰竭、缓慢性心律失常 (包括基准脉搏 <math>&lt; 55</math>/分钟), 已知的长 QT 综合征</li><li>• 在之前的心电图中显示具有 QT 间期延长 <math>&gt; 480</math> 毫</li></ul> |

秒的患者，或者正在服用已知会导致 QT 间期延长的药物的患者

- 已知的可能影响治疗的补水评估或修正治疗结果的潜在的疾病，如肾功能衰竭、糖尿病、肝脏疾病、酒精中毒
  - 患有 2 型饮食控制糖尿病的患者，其基线血糖 <200 可以进入研究
- 在过去的 3 个月内进行过腹部手术
- 在任何时间的减肥手术或肠梗阻史
- 对恩丹西酮或其他 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂过敏或其它已知的不耐受
- 在 24 小时筛查中患者摄取阿朴吗啡
- 患者此前曾参与本研究
- 任何迹象显示，在过去的 30 天患者参与了另一个入临床试验

[0533]

设计  
方法

• 对于育龄妇女：怀孕或可能怀孕的

随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究

到急诊室符合纳入标准的患者将被要求参加。有资格的患者，一旦他们签字同意，将根据年龄（≥ vs <18 岁）分层，随机 60:40 的给予试验制剂或匹配的安慰剂。

患者会尽快接受一口服剂量的任意研究药物。如果患者在初始剂量研究药物的 15-30 分钟内呕吐，他/她将接受第二剂量。如果患者再次呕吐，无论研究药物的第二次剂量后多久，不会进一步施用研究药物。

在研究药物的第一剂量后 ≥ 30 分钟呕吐的患者可能会接受救援止吐药，不经肠道或口服。此外，a) 在研究药物给药后严重恶心 ≥ 30 分钟和治疗医生

建议需要治疗的患者，可接受抢救药物。b) 除了或代替肠外止吐药，如果他们不能耐受口服补充水分，这些患者可能接受静脉补水。然而，只有那些症状严重显然无法耐受口服补水的患者可能会接受静脉补水。

胃复安 0.3 mg/kg，最大剂量 10 mg，静脉注射将成为默认的急救药物。口服胃复安或无论是静脉注射或口服施用其他止吐药可以由研究者自行决定使用。然而，患者在研究药物施用后至少 24 小时不通过任何途径接受恩丹西酮或其它 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂。下列 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂在美国可用：阿洛司琼 (Lotronex)、多拉司琼 (Anzemet)、格拉司琼 (Sancuso 及其他)、恩丹西酮 (枢复宁、Zuplenz 及其他)、帕诺司琼 (Aloxi)。

[0534]

一旦研究药物给药（对于那些以有效剂量接受了 2 个剂量的患者的第二剂量）后 30 分钟患者并没有呕吐，将作为可耐受的施用口服液体。

一旦主治医师认为是稳定的，耐受口服流体的患者将出院但不早于给药后 2 小时。出院时，患者将获得 3 个额外剂量的研究药物在必要时每日一次服用。

不耐受口服液体的患者可能会接受肠外补水。

研究开始后长达 4 天内每天收集数据（直至症状消失），以确定病人是否有进一步呕吐、急性胃肠炎的其他后遗症或需要胃肠炎的进一步医疗处理。数据可以由患者或护理者进入基于网络的系统或以书面形式，或通过研究人员每天电话联系来采集。如果在随访期间，症状进展或加重，或出现新的症状，患者可能会被要求返回作进一步评估。如果至出院

后的 4 天（即，研究药物的最后剂量之后的那天），患者仍有胃肠炎的症状，他或她将被指示返回作进一步评估。

终点功效：

主要：

未接受急救药物、在服用第一剂从急诊部发放的研究药物后的 30 分钟没有呕吐。

其次：

- 第一研究剂量后 4 天内呕吐的发病率和频率
- 需要救援止吐药
- 静脉补水治疗
- 入院
- 由于胃肠道症状返回到急诊科/紧急护理部门
- 恶心的严重性和消退时间
  - 恶心的严重性将用李克特五级量表测量
- 腹泻的发病率和频率
- 恢复正常活动的时间

[0535]

药代动力学：

截至最后随访通话时不良事件的发生率和严重程度。

安全性统计：

成功的治疗是在急诊科研究开始当日最初施用研究药物后  $\geq 30$  分钟不使用止吐救援而没有进一步的呕吐。据预计，安慰剂组的 40% 和恩丹西酮组的 20% 将是失败的治疗。为了用双尾 P 值=0.01 和功率=90% 来阐明统计学上的显著差异，320 个患者将进入研究，192 个随机分配到研究药物组和 128 个至安慰剂组。

患者将通过基线年龄（ $<$ 或 $\geq 18$  岁）进行分层。

患者的人口统计和疾病特征将用描述性统计来总结。安全性和有效性的分析将基于接受任何研究药物的所有患者。

治疗失败的发生率将由 Mantel-Haenszel 试验进行比较（研究药物初始给药后  $\geq 30$  分钟呕吐，并且同时患者仍然在急诊/紧急护理部门）。

[0536]

没有进行中期分析。

## [0537] 研究评估

|                      |      |                |     |                |                |                |                |
|----------------------|------|----------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| [0538] 天             | 1    | 1              | 1   | 2              | 3              | 4              | 5              |
| 时间, 小时               | -1到0 | 0              | 0-T | NA             | NA             | NA             | NA             |
| 基线评估 <sup>a</sup>    | X    |                |     |                |                |                |                |
| 研究药物施用               |      | X <sup>e</sup> |     | X <sup>f</sup> | X <sup>f</sup> | X <sup>f</sup> |                |
| 观察 <sup>b</sup>      |      |                | X   |                |                | X <sup>c</sup> | X <sup>c</sup> |
| 患者报告的事件 <sup>c</sup> |      |                |     | X              | X              | X              | X              |
| 联合用药 <sup>d</sup>    | X    | X              | X   | X              | X              | X              | X              |
| 不良事件                 |      | X              | X   | X              | X              | X              | X              |

## [0539] 注意:

[0540] <sup>a</sup>历史、体格检查包括VS (脉搏、呼吸频率、血压、体温和在基线只有身高和体重)、知情同意书。所有≥50岁的患者适用、<50岁的患者可选:血小板计数的CBC、生化指标、尿分析。血和尿标本应在评估开始时尽快采取,但(需要的妊娠试验以外)进入研究和治疗的患者不必等待实验室结果,除非有临床指征。抽血后,可放置盐水锁,使得当他/她随后需要静脉注射液体时患者将不需要额外的针刺。现病史应包括关于促发/致病因素的怀疑,以及催吐和腹泻发作的次数和特点的记录。饮食控制的2型糖尿病患者将进行手指针刺血糖检测。

[0541] 对于育龄妇女,如在排除标准中定义的:尿或血清妊娠试验。必须在研究中治疗患者之前,获得妊娠试验阴性结果。

[0542] <sup>b</sup>患者在急诊室观察至少2小时,观察VS至少每小时一次,并记录摄入(包括口服和肠胃外)和排尿的次数。呕吐和腹泻的所有发作、以及在服用注释的有效剂量的同时在基线的和每小时的恶心的严重程度将被记录下来。在研究药物的初始给药后最少2小时,当临床诊断适当时患者可能出院。

[0543] <sup>c</sup>治疗后最多4天内,患者将在线或以纸质形式完成日记或每天被联系,以确定在离开急诊部后,他们是否有进一步的恶心和呕吐,他们是否需要进一步治疗急性胃肠炎,以及如果有的话,该疾病的后续细节。如果进入研究后3天或更多天症状持续,患者将被指示返回作进一步评估。

[0544] <sup>d</sup>为了包括进入研究前7天内服用的所有药物、进入研究当天所有的治疗(包括肠胃外液体)、和从进入研究到最后一次随访时间内所有的药物,包括急救药物。

[0545] <sup>e</sup>患者要在签署知情同意书的一小时内接受第一剂量研究药物。

[0546] <sup>f</sup>如果症状持续,患者可能需要在进入研究后多达3天每天服用研究药物(总共最多4剂,加上如果患者在首次剂量的15分钟之内呕吐的额外1剂)。如果症状消失,患者应停止服用试验药物,但是如果停药后症状复发,他们可能每日一次恢复用研究药物。第4天之后患者不服用任何剩余的研究药物。他们将给予邮寄信封以返回任何未使用的研究药物。

[0547] 实施方案21- (假设)施用本发明的固体制剂后长期胃肠炎引起的呕吐的减少的衡量方式

[0548] 为了评价施用本发明的固体口服制剂后胃肠炎引起的呕吐的减少,将测量呕吐症状,如频率、持续时间、体积、严重程度和痛苦。频率可被测量,例如,通过呕吐在指定时间内发作的次数,持续时间可被测量,例如通过呕吐的小时数),体积可被测量,例如,呕吐物的杯数),严重性可被测量,例如,通过量化身体症状,以及该患者正在经历痛苦可被测量,例

如,通过产生的压力和心理症状)。

[0549] 为了评估与呕吐相关的频率和痛苦,可以采用恶心、呕吐和干呕的指数(INVR)。INVR有关于在之前12小时干呕发作的次数以及通过这些发作感到的痛苦的问题。

[0550] 患者将被施用本发明的固体口服制剂(如上面描述的24mg双峰片剂)或安慰剂,胃肠炎引起的呕吐的减少将通过查看一个或多个呕吐症状,如频率、持续时间、体积、严重程度和痛苦来进行评估。

[0551] 实施方案22-(假设)介入研究以评估施用本发明的固体制剂后具有严重性妊娠剧吐的妇女呕吐的严重性

[0552] 期望的研究类型:介入的

[0553] 期望的研究设计:分配:随机的

[0554] 期望的终点分类:安全性/疗效研究

[0555] 期望的介入模式:交叉分配

[0556] 期望的掩蔽:双盲(受试者、照顾者、调查者、结果评估者)

[0557] 期望的主要目的:治疗

[0558] 期望的主要结果测定:

[0559] 用于评估妊娠剧吐严重程度的PUQE得分。PUQE是呕吐的妊娠独特的量化的首字母缩略词,是对呕吐严重程度评估的唯一有效的临床评分。其范围从3(最好)至15(最差)而变化。

[0560] 参与者将在整个住院持续时间被跟踪来比较第一时间周期与第二时间周期中来自基线的变化

[0561] 用于评估妊娠剧吐严重程度的VAS评分

[0562] VAS是由5项构成的视觉模拟评分法。其范围从0(最好的)到50(最差)摆动。

[0563] 参与者将在整个住院持续时间被跟踪来比较第一时间周期和第二时间周期

[0564] 期望的次要结果测定:

[0565] 在两个不同的时间周期中所需的标准止吐药(枢复宁®8mg片剂)的剂数。

[0566] 妊娠结果测定:出生体重。

[0567] 以分娩胎龄校正的出生体重是HG治疗后的妊娠结果测定。

[0568] 妊娠结果测定:APGAR评分。

[0569] APGAR评分是分娩后即刻新生儿状态最常见的指标。

[0570] 期望的其他结果测定:

[0571] 晨尿酮尿

[0572] 晨尿酮尿是与恶心和呕吐相关的饥饿的简单直接的标记物。

[0573] 第一个臂:本发明的固体制剂第一-安慰剂第二

[0574] 在该组中,患者在第一时间周期用本发明的固体恩丹西酮制剂进行治疗,然后在第二时间周期切换到安慰剂

[0575] 第二个臂:安慰剂第一-本发明的固体制剂第二

[0576] 在该组中,患者在第一时间周期用安慰剂进行治疗,然后在第二时间周期用本发明的固体恩丹西酮制剂

[0577] 期望的标准

- [0578] 期望的入选标准：
- [0579] 胎龄6-12周并且HG临床严重程度的主要等级限定如下：
- [0580] 与下述一个或多个条件相关联的PUQE评分指数 $\geq 13$ ：
- [0581] 体重减轻 $>5\%$ 孕前体重，
- [0582] 电解质紊乱，
- [0583] 脱水，
- [0584] 症状持续时间 $>10$ 天，
- [0585] 不足的食物和饮料的摄入
- [0586] 实施方案23- (假设) 本发明的固体制剂对腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 的随机的、安慰剂对照的试验
- [0587] 设想以下试验
- |        |                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究药物 1 | 恩丹西酮 24 mg 双峰片剂                                                                                         |
| 研究药物 2 | 恩丹西酮 12 mg 双峰片剂                                                                                         |
| 对比     | 安慰剂                                                                                                     |
| 基本原理   | 肠易激综合征 (IBS) 是腹部疼痛或不适与无序排便相关联的功能性肠紊乱。其中一个主要类型的 IBS 是腹泻为主的，IBS-D。5-HT <sub>3</sub> 拮抗剂已显示出减缓动物和人类肠道转运时间。 |
- [0588] 所述研究药物是恩丹西酮的双峰缓释制剂。它提供了类似于立即释放恩丹西酮的初始释放并然后在

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 24 小时内持续释放。因为其缓释的特性，可能成为用于治疗 IBS-D 的一个很好的候选者。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 目标     | 大便硬度得到改善的患者比例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 主要/次要: | 减少腹部疼痛<br>运送时间<br>减少腹部不适<br>减少排便次数<br>不良事件的发生率和安全性<br>改善大便硬度<br>较少天数紧急情况                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 人群     | 符合 IBS-D 罗马 III 标准，没有可能是其症候原因的其他胃肠道疾病的迹象的患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 纳入标准:  | 1. 男性和女性患者年龄 $\geq 18$ 岁<br>2. 患者符合 IBS-D 的罗马 III 标准:<br>a. 在 $\geq 6$ 个月内有反复发作的腹痛或不适、在最近 3 个月中与下述 $\geq 2$ 项相关的频率 $\geq 3$ 天/月:<br>i. 改善排便<br>ii. 与大便频率的变化有关的发病<br>iii. 与粪便形式的改变相关联的发病<br>b. 松散的或水样便（布里斯托尔大便形状计分法 6 或 7） $\geq$ 排便的 25%，且硬质或块状大便 $<$ 排便的 25%<br>3. 以下范围内的主要实验室参数（每 NCI-CTCAE v4 不逊于 1 级异常:<br>a. 足够的血液功能，描述如下<br>i. 血红蛋白 $\geq 10$ g/dL<br>ii. ANC $1.5-10 \times 10^9$ /L<br>iii. 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L |
| [0589] |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

b. 足够的肝和肾功能，描述如下

i. AST 和 ALT 每个  $\leq 3.0 \times \text{ULN}$

ii. 总胆红素  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

iii. 肌酐  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

4. C 反应蛋白在试验的规定限度内

5. 所有病人必须签署知情同意书。

6. 育龄患者和育龄女性的男性伴侣必须使用可接受的避孕措施

a. 育龄妇女是已经在过去 12 个月内行经的女性，经历了绝育手术的女性除外

7. 和任选一个或多个阴性粪便培养

排除标准：

1. 导致肠道疾病的其他原因的迹象：

a. 研究开始 3 个月内的伴活检的结肠镜检查

b. 乳糜泻阳性血清学检测

c. 乳糖不耐症

[0590]

2. 除阑尾切除或胆囊切除术的其他腹部手术史

3. 研究开始 6 周内使用 SSRI、SNRI 或三环类抗抑郁药

4. 研究开始 4 周内使用任何 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂

5. 研究开始 4 周内使用用于任何迹象的任何研究药物

6. 怀孕或哺乳期

7. 患者患有其他重大疾病，不论是身体的还是心理的，这可能干扰参与研究或解释结果

8. 和任选的 IBS 药物

设计

这是一个三臂随机、安慰剂对照研究。给予研究资格后，患者将接受一个星期的观察期，在此期间，粪便和症状的数据将被采集。然后将患者按 1: 1: 1 随机分配至 RHB-102 24mg: RHB-102 12mg: 安

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | 安慰剂，每天服用一次，连续 4 周                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 方法    | <p>所有患者将进行基线评估，包括完整的历史和身体检查，特别要注意胃肠道症状和调查结果、一套标准的安全性实验室检查（CBC 和血小板计数、生化指标、尿液分析）、以及 12 导联心电图。此外，将执行以下的研究以排除胃肠道症状的其他原因：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• C-反应蛋白和麸质敏感症的血清学试验</li><li>• 结肠镜检查，如果同意研究之前 3-6 个月内没有做过该检查</li><li>• 乳糖不耐症试验，如果在过去的 6 个月内没有做过该试验</li></ul> <p>在基线观察阶段，所有患者将接受粪便转运时间的评估，并记录症状和大便次数及硬度的日记。大便硬度将根据布里斯托尔大便形状计分法进行评估。</p> <p>[0591] 患者在整个研究期间将记录大便的频率和硬度、症状、研究用药的依从性、以及急救药物的使用的日记。粪便运送时间将在研究中每 2 周和治疗完成或以其他方式中断后 4 周测量。</p> <p>安全性实验室检查将在每个治疗周期的最后和在停止治疗后的 4 周随访时进行。</p> <p>患者将定期对药物使用的伴随事件和不良事件的发生受到提问。</p> |
| 终点疗效： | <p>每次大便的大便硬度，根据大便布里斯托尔大便形状计分法</p> <p>每 24 小时内最严重的腹部疼痛的强度，基于 11-点李克特量表</p> <p>大便次数</p> <p>每 24 小时内最严重的不适，基于 11-点李克特量表</p> <p>IBS 对一般职能的干扰，基于 5 点李克特量表</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

药效学：使用梅特卡夫不透射线标记技术的大便转运时间  
安全统计：不良事件的的出现，临床的和实验室的

### 研究人群

安全评估将基于来自接受任何研究药物，无论是活性剂或安慰剂的所有患者的结果。

药效学结果将通过进行基线和至少一次研究中转运时间测定的所有患者来计算。

疗效数据将以治疗为目的、基于随机的和接受至少一个剂量的任何研究药物（无论是活性剂或安慰剂）的所有患者来计算。每个协议的分析将包括至少在第一治疗期间至少接受了 75 % 计划的研究药物、并具有基线和至少一整周（至少 6 天的数据）的时间在研究中，或由于记录的疗效欠佳而在此之前终止的所有的患者。

[0592]

### 药效学

每个治疗周期期间从基线到测量值的变化，以及每一治疗组之间对治疗的比较将进行计算。

### 疗效

响应者是在第一治疗期间的第二个两周期间或在第二治疗期间的最后两周符合下列标准的病人（FDA 指导响应：IBS）：

1. 大便硬度：与基线对比每周  $\geq 1$  的大便具有 6 类或 7 类硬度的天数减少  $\geq 50\%$ ，以及对于这些参数中的每一个以及次要疗效参数中的每一个，将计算从基线到每个治疗周期的后 2 周的变化。

不良事件将使用 13 版 MedDRA 按系统器官类别（SOC）和优选项（PT）制成表格。不良事件将根据 NCI-CTCAE v4 标准分成 1-4 级。

[0593] 实施方案24- (假设) 本发明的固体制剂对腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 的随机的，双盲的，3臂的试验

[0594] 设想了以下试验：

[0595]

|             |                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究药物        | 恩丹西酮 12 mg 双峰片剂                                                                                                                                                                                              |
| 对比 1        | 恩丹西酮 4 mg 片剂                                                                                                                                                                                                 |
| 对比 2        | 安慰剂                                                                                                                                                                                                          |
| 基本原理        | <p>肠易激综合征 (IBS) 是腹部疼痛或不适与无序排便相关联的功能性肠紊乱。其中一个主要类型的 IBS 是腹泻为主的, IBS-D。5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂已显示出减缓动物和人类肠道转运时间</p> <p>研究药物是恩丹西酮双峰释放制剂。它提供了类似于立即释放恩丹西酮的初始释放以及在 24 小时内的延时释放。因为其缓释的特性, 可能成为用于治疗 IBS-D 的一个很好的候选者。</p> |
| 目标<br>主要:   | <p>在 3 和 4 周中与基线相比患者粪便硬度改善的比例:</p> <p>大便硬度响应者定义为每周经历与基线相比至少一次粪便具有布里斯托尔粪便类型 6 或 7 的硬度的天数减少 50% 或更多, 以及与基线相比腹痛是不变的或改善的患者</p>                                                                                   |
| 次要:         | <p>减少腹痛</p> <p>减少腹部不适</p> <p>减少排便次数</p> <p>不良事件的发生率和严重程度</p>                                                                                                                                                 |
| 人群          | 符合 IBS-D 的罗马 III 标准, 并且没有其他可能是他们的症状的原因的胃肠道疾病迹象的患者                                                                                                                                                            |
| 关键列入<br>标准: | <p>7.男性和女性患者年龄 ≥ 18 岁 (在研究中最少 33% 为男性)</p> <p>8.患者符合 IBS-D 的罗马 III 标准:</p>                                                                                                                                   |

[0596]

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <p>a.在<math>\geq 6</math>个月内腹痛或不适反复发作,在最近3个月与以下<math>\geq 2</math>个相关的频率<math>\geq 3</math>天/月:</p> <p>i.排便的改善</p> <p>ii.与粪便的频率的变化有关的发病</p> <p>iii.与粪便的形状改变相关的发病</p> <p>b.松散的或水样便(布里斯托尔大便形状计分法6或7)<math>\geq</math>排便的25%,且硬质或块状便<math>&lt;</math>排便的25%</p> <p>9.主要实验室指标在下列范围内(每个NCI-CTCAE v4不比1级异常更差):</p> <p>a.充足的血液功能,描述如下</p> <p>i.血红蛋白<math>\geq 10</math> g/dL</p> <p>ii.ANC<math>\geq 1.5-10 \times 10^9</math> /L</p> <p>iii.血小板<math>\geq 100 \times 10^9</math> /L</p> <p>b.充足的肝和肾功能,描述如下</p> <p>i.AST和ALT每个<math>\leq 3.0 \times</math> ULN</p> <p>ii.总胆红素<math>\leq 1.5 \times</math> ULN</p> <p>iii.肌酐<math>\leq 1.5 \times</math> ULN</p> <p>10.C反应蛋白在实验室的规定限度内</p> <p>11.所有患者必须签署知情同意书。</p> <p>12.育龄患者和育龄女性的男性伴侣必须使用可接受的避孕措施</p> <p>a. 育龄妇女是已经在过去12个月行经的女性,经历了绝育手术的女性除外</p> |
| 关键排除标准: | <p>9.导致肠道疾病的其他原因的迹象:</p> <p>a. 筛选开始[6]个月内的伴活检的结肠镜检查</p> <p>b.乳糜泻阳性血清学检测</p> <p>c.由乳糖氢呼气试验客观记录的乳糖不耐症</p> <p>10.除阑尾切除或胆囊切除术的其他腹部手术的历史</p> <p>11.在研究开始6周之内使用SSRI、SNRI或三环类抗抑</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

[0597]

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |    |   |      |   |      |   |      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|---|------|---|------|---|------|
|    | <p>郁药</p> <p>12.在研究开始 4 周之内使用任何 5-HT<sub>3</sub>拮抗剂</p> <p>13.在研究开始 4 周之内使用用于任何迹象的任何研究药物</p> <p>14.怀孕或哺乳期</p> <p>15.患者患有不论是身体还是心理的其他重大疾病，这可能干扰参与研究解释结果</p>                                                                                                                                                                                 |   |    |   |      |   |      |   |      |
| 设计 | <p>这是一个随机的双盲的，3 臂平行组研究。在给予研究资格后，患者将接受两个星期的观察期，在此期间，粪便硬度和频率数据和症状数据将被采集。然后将患者随机分配为 1: 1: 1 的研究药物、参比 1 或参比 2 组。患者将继续治疗 4 周。每种药物每日一次服药。</p> <table><tr><td>组</td><td>治疗</td></tr><tr><td>A</td><td>研究药物</td></tr><tr><td>B</td><td>参比 1</td></tr><tr><td>C</td><td>参比 2</td></tr></table>                                                      | 组 | 治疗 | A | 研究药物 | B | 参比 1 | C | 参比 2 |
| 组  | 治疗                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |    |   |      |   |      |   |      |
| A  | 研究药物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |    |   |      |   |      |   |      |
| B  | 参比 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |    |   |      |   |      |   |      |
| C  | 参比 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |    |   |      |   |      |   |      |
| 方法 | <p>所有患者将进行基线评估，包括完整的历史和身体检查，特别要注意胃肠道症状和调查结果、一套标准的安全性实验室检查（CBC 和血小板计数、生化指标、尿液分析）、以及 12 导联心电图。此外，将执行以下的研究以排除胃肠道症状的其他原因：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• C-反应蛋白和麸质敏感症的血清学试验</li><li>• 结肠镜检查，如果同意研究之前[6]个月内没有做过该检查</li><li>• 乳糖氢呼气试验，如果在过去的 6 个月内没有做过该试验</li><li>• 在基线观察阶段，所有患者将记录症状和大便次数和硬度的日记。大便硬度将根据布里斯托尔大便形状计分法进行评估。</li></ul> |   |    |   |      |   |      |   |      |

[0598]

|          |                                                                                                                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | <p>患者在整个研究期间将记录大便的频率和硬度、症状、研究用药的依从性、以及急救药物的使用的日记。</p> <p>安全性实验室检查将在 4 个星期的治疗期结束时和在停止治疗后的 2 周随访时进行。</p> <p>患者将定期对药物使用的伴随事件和不良事件的发生受到提问。</p>                                  |
| 终点功效:    | <p>每次大便大便的硬度, 根据大便布里斯托尔大便形状计分法</p> <p>每 24 小时内最严重的腹部疼痛的强度, 基于 11-点李克特量表</p> <p>排便次数</p> <p>每 24 小时内最严重的不适, 基于 11-点李克特量表</p> <p>IBS 对一般功能的干扰, 基于 5-点李克特量表</p>                |
| 安全性:     | 临床和实验室中不良事件的发生                                                                                                                                                              |
| 统计       | 以下参数代表每个治疗臂的预期的治疗效果:                                                                                                                                                        |
| 样本大小的计算  | <p>A 组 (研究药物) -80 % 的响应者</p> <p>B 组 (参比 1) -65 % 的响应者</p> <p>C 组 (参比 2) -40 % 的响应者</p>                                                                                      |
| 研究人群     | <p>样本大小将基于在 A 组和 C 组之间的主要终点的预期变化使用 90 % 乘方 (power) 来计算, <math>P \leq 0.05</math>。</p> <p>B 组将进行剂量反应趋势的评估, 但不用于驱动统计显著性的研究。</p> <p>安全评估将基于来自所有接受任何研究药物的患者的结果, 无论是活性剂或安慰剂。</p> |
| 疗效: 主要终点 | <p>疗效数据将以治疗为目的、基于随机的和接受无论是活性剂或安慰剂的任何研究药物的至少一个剂量的患者来计算。每个协议分析将包括接受计划研究药物的至少 75 %、并有基线和至少一个完整周 (至少 6 天的数据) 的时间在研究中, 或在这之前由于记录的缺乏疗效而停</p>                                      |

[0599]

止的所有患者。

大便硬度响应者（FDA 指导响应：IBS）被定义为在治疗  
的 3 和 4 周中经历与基线相比至少一次大便具有 6 或 7  
型硬度的天数减少 50% 或更多，以及与基线相比腹痛是  
不变的或改善的患者。

响应者是在第二个两周治疗期间符合下列标准的患者  
（FDA 指导响应：IBS）：

- 腹部疼痛强度每周响应者：在 3 和 4 周中与基线相比经  
历以过去的 24 小时得分计算的每周平均最严重腹痛下降  
至少 30% 的患者。

和

- 粪便硬度响应者，如以上所定义。

对于这些参数中的每一个以及次要疗效参数中的每一  
个，从基线到后 2 周的变化。

不良事件将使用 13 版 MedDRA 按系统器官类别（SOC）  
和优选项（PT）制成表格。不良事件将根据 NCI-CTCAE  
v4 标准进行分级为 1-4。

[0600] 本发明中公开了用于治疗恶心、呕吐或腹泻症状的恩丹西酮缓释固体口服制剂。

[0601] 根据本发明所示的方面，治疗患者的方法包括口服施用给患者一种固体口服制  
剂，包括一种包含非离子聚合物基质、分散在所述基质中的第一剂量的恩丹西酮和分散在  
基质中的盐的核，其中所述第一剂量的恩丹西酮的范围从约 9mg 至约 28mg；包围所述核的第  
一密封包衣，其中所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质；和包围所述第一密封包衣的  
立即释放药物层，其包含非离子聚合物和分散在其中的第二剂量的恩丹西酮，其中所述第  
二剂量的恩丹西酮的范围从约 3mg 到约 8mg，其中从所述固体口服制剂释放恩丹西酮而提供  
暴露于恩丹西酮的最小 16 小时的时间，以便使呕吐、恶心、腹泻或它们的组合的频率降低。

[0602] 本发明中公开的缓释的固体制剂用于减少、治疗或预防受试者的恶心、呕吐或腹  
泻、可由各种病症引起的症状。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者病毒性胃肠  
炎的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者细菌性胃肠炎的副作用。在一个  
实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者胃炎（胃壁的炎症）的副作用。在一个实施方案  
中，恶心、呕吐或腹泻是受试者炎性肠病的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是  
受试者肠易激综合症的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者胆囊炎的副  
作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者消化不良的副作用。在一个实施方案  
中，恶心、呕吐或腹泻是受试者胰腺炎的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受  
试者阑尾炎的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者外科手术的副作用。  
在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者肝炎的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕  
吐或腹泻是受试者腹膜炎的副作用。在一个实施方案中，恶心、呕吐或腹泻是受试者胃食管

返流疾病的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者肠梗阻的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者食物中毒的副作用。在一个实施方案中,恶心、呕吐或腹泻是受试者肿瘤的副作用。

[0603] 根据本发明所示的方面,公开了一种固体口服制剂,包括包含非离子聚合物基质、分散在所述基质中的第一剂量的第一止吐药或其药学上可接受的盐、和分散在所述基质中的盐的核;包围所述核的第一密封包衣,其中,所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质;和包围所述第一密封包衣的立即释放药物层,其中所述立即释放药物层包括非离子聚合物和分散于其中的第二剂量的第二止吐药或其药学上可接受的盐,其中所述药物层被充分设计成在至少1小时内释放所述第二剂量的所述止吐药,其中所述的固体口服制剂被充分设计成在16小时的最小时间内释放所述第一剂量的所述第一止吐药和所述第二剂量的所述第二止吐药。在一个实施方案中,所述固体口服制剂进一步包括包围所述第一密封包衣的肠溶包衣。在一个实施方案中,所述固体口服制剂还包括包围所述立即释放药物层的第二密封包衣,其中所述第二密封包衣包括非离子聚合物。在一个实施方案中,所述第一密封包衣进一步包括包衣添加剂如plasACRYL™。在一个实施方案中,所述核中的盐以范围在基质重量的50%至100%的浓度分散在所述基质中。在一个实施方案中,在固体制剂暴露到水性介质时,所述盐在所述基质边界的周围产生硬化的边界,随着水性介质渗入基质,所述边界顺序地朝向其中心向内推进,所述硬化边界限制在该基质中的止吐药物从片剂释放的速率。在一个实施方案中,所述固体口服制剂被充分设计成在20小时的最小时间内释放所述第一剂量的所述止吐药和所述第二剂量的所述止吐药物。在一个实施方案中,所述固体口服制剂被充分设计成在24小时的最小时间内释放所述第一剂量的所述止吐药和所述第二剂量的所述止吐药物。在一个实施方案中,所述第一止吐药和所述第二止吐药物是相同的药物。在一个实施方案中,所述第一止吐药和所述第二止吐药各自是恩丹西酮或等效量的恩丹西酮的盐。

[0604] 根据本发明所示的方面,公开了一种固体口服制剂,包括一种包含羟丙基甲基纤维素、18mg恩丹西酮或等效量的恩丹西酮盐和无水柠檬酸钠的核;包围所述核的第一密封包衣,其包含羟丙基甲基纤维素;和包围所述第一密封包衣的立即释放药物层,其包含羟丙基甲基纤维素和6mg恩丹西酮或等效量的恩丹西酮的盐,所述立即释放药物层足以在至少1小时内释放恩丹西酮,其中在所述制剂中的恩丹西酮所述的总量在24小时以内释放。在一个实施方案中,所述固体口服制剂进一步包括包围所述第一密封包衣的肠溶包衣。在一个实施方案中,所述固体口服制剂还包括包围所述立即释放药物层的第二密封包衣,其中所述第二密封包衣包括非离子聚合物。在一个实施方案中,所述第一密封包衣进一步包括包衣添加剂如plasACRYL™。在一个实施方案中,在所述核中的所述无水柠檬酸钠以范围在羟丙基甲基纤维素重量的50%至100%的浓度分散在羟丙基甲基纤维素中。在一个实施方案中,在所述固体口服制剂暴露至水性介质时,所述无水柠檬酸钠在羟丙基甲基纤维素周界的周围形成硬化的边界,随着水性介质渗入羟丙基甲基纤维素,所述边界朝向其中心顺序地向内推进,所述硬化边界限制了在羟丙基甲基纤维素中的恩丹西酮从片剂释放的速率。在一个实施方案中,当所述固体口服制剂给予在禁食状态的患者时, $C_{max}$ 达到至少50ng/ml。在一个实施方案中,当所述固体口服制剂在禁食状态下给患者时,AUC至少达到700ng·hr/ml。

[0605] 根据本发明所示的方面,公开了一种固体口服制剂,包括含有非离子聚合物基质、分散在所述基质内的第一剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮的盐、以及分散在所述基质内的盐的核;包围所述核的第一密封包衣,其中所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质;和包围所述第一密封包衣的立即释放药物层,其中所述立即释放药物层包括非离子聚合物和分散在其中的第二剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮的盐,其中所述固体口服制剂在37℃下在含有蒸馏水的水溶液中以2型搅拌溶出装置测定时产生体外恩丹西酮溶出曲线,该曲线表现出:a)在所述装置中测量2.5小时后约15%至30%的总恩丹西酮释放;b)在所述装置中测量5小时后约30%至50%的总恩丹西酮释放;和c)在所述装置中测量15小时后总恩丹西酮的释放不小于约75%。在一个实施方案中,当所述固体口服制剂以24mg恩丹西酮的剂量施用于禁食状态的患者时, $C_{\max}$ 至少达到50ng/ml。在一个实施方案中,当所述固体口服制剂以24mg恩丹西酮的剂量施用于禁食状态的患者时,AUC至少达到700ng·hr/ml。

[0606] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括在密封容器中的多个任何本发明的所述固体口服制剂和口服施用所述制剂以实现预防恶心的说明书。

[0607] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括在密封容器中的多个任何本发明的所述固体口服制剂和口服施用所述制剂以实现预防呕吐的说明书。

[0608] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括在密封容器中的多个任何本发明的所述固体口服制剂和口服施用所述制剂以实现预防腹泻的说明书。

[0609] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括各自在一个独立的密封外壳中的多个任何本发明的所述固体口服制剂和口服施用所述制剂以实现预防恶心的说明书。

[0610] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括各自在一个独立的密封外壳中的多个任何本发明的所述固体口服制剂和口服施用所述制剂以实现预防呕吐的说明书。

[0611] 根据本发明所示的方面,公开了一种包装的药物制剂,包括各自在一个独立的密封外壳中的多个任何本发明的所述固体口服制剂和口服施用所述制剂以实现预防腹泻的说明书。

[0612] 根据本发明所示的方面,公开了一种用于预防恶心和/或呕吐并口服施用给患者的单位制剂,包括如下组合:立即释放恩丹西酮成分,其包含4mg至8mg范围内的单位剂量的恩丹西酮或其药学上可接受的盐;和控制释放恩丹西酮成分,其包含16mg至28mg范围内的单位剂量的恩丹西酮或其药学上可接受的盐,所述控制释放恩丹西酮成分含有非离子聚合物基质、所述基质内的所述恩丹西酮,和分散在所述基质中的盐,并且其中所述单位制剂在给药约2至5小时( $T_{\max}$ )后表现出最大血浆浓度( $C_{\max}$ ),并显示出与每天给药三次的非控制释放恩丹西酮制剂堪比的 $C_{\max}$ ,同时不降低由浓度-时间曲线(AUC)下面积定义的总的药物暴露,从而能够减少浓度依赖性的副作用而不降低疗效。

[0613] 根据本发明所示的方面,公开了一种用于防止腹泻并口服施用给患者的单位制剂,包括如下组合:立即释放恩丹西酮成分,其包含4mg至8mg范围内的单位剂量的恩丹西酮或其药学上可接受的盐;和控制释放恩丹西酮成分,其包含16mg至28mg范围内的单位剂量的恩丹西酮或其药学上可接受的盐的,所述控制释放恩丹西酮成分含有非离子聚合物基

质、所述基质内的恩丹西酮、和分散在所述基质中的盐,并且其中所述单位制剂在给药约2至5小时( $T_{max}$ )后表现出最大血浆浓度( $C_{max}$ ),并示出与每天给药三次的非控制释放恩丹西酮制剂堪比的 $C_{max}$ ,同时不降低由浓度-时间曲线(AUC)下面积定义的总的药物暴露,从而能够减少浓度依赖性的副作用而不降低疗效。

[0614] 包括多个本发明的单位制剂的包装的药物制剂可以包含在一个密封的容器内,并且包括口服给予制剂以实现预防恶心的说明书。

[0615] 包括多个本发明的单位制剂的包装的药物制剂可以包含在一个密封的容器内,并且包括口服给予制剂以实现预防呕吐的说明书。

[0616] 包括多个本发明的单位制剂的包装的药物制剂可以包含在一个密封的容器内,并且包括口服给予制剂以实现预防腹泻的说明书。

[0617] 包括多个本发明的单位制剂的包装的药物制剂可以包含在独立的密封壳体内,并包括口服给予制剂以实现预防恶心的说明书。

[0618] 包括多个本发明的单位制剂的包装的药物制剂可以包含在独立的密封壳体内,并包括口服给予制剂以实现预防呕吐的说明书。

[0619] 包括多个本发明的单位制剂的包装的药物制剂可以包含在独立的密封壳体内,并包括口服给予制剂以实现预防腹泻的说明书。

[0620] 一种用于预防恶心的方法,包括给予患者治疗有效量的本发明的固体口服制剂或单位制剂。

[0621] 一种用于预防呕吐的方法,包括给予患者治疗有效量的本发明的固体口服制剂或单位制剂。

[0622] 一种用于预防腹泻的方法,包括给予患者治疗有效量的本发明的固体口服制剂或单位制剂。

[0623] 根据本发明所示的方面,公开了一种一天一次的组合物,包括:(a)包含非离子聚合物基质、分散在所述基质中的第一剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮的盐、以及分散在所述基质中的盐的核;(b)包围所述核的第一密封包衣,其中所述第一密封包衣包括非离子聚合物基质;和(c)包围所述肠溶包衣的立即释放药物层,其中所述立即释放药物层包括非离子聚合物和分散于其中的第二剂量的恩丹西酮或等效量的恩丹西酮的盐,其中所述立即释放药物层充分设计成在至少1小时内释放所述第二剂量的恩丹西酮,其中所述立即释放药物层在人类患者的上胃肠道中释放所述第二剂量的恩丹西酮,其中所述立核在人类患者的下胃肠道中释放所述第一剂量的恩丹西酮,其中所述组合物是包含24到40mg恩丹西酮或等效量恩丹西酮的盐的片剂或胶囊剂,并提供了选自以下的体内血浆曲线:基于单剂量施用包含24mg恩丹西酮的组合物,(a)平均 $C_{max}$ 至少50.0ng/ml;(b)平均 $AUC_{0-24}$ 大于550.0ng·hr/ml;和(c)平均 $T_{max}$ 在约2.0小时至5.0小时之间。在一个实施方案中,所述一天一次的组合物,当一天一次施用给禁食状态的人类时,与一天三次以包括8mg恩丹西酮的单位制剂施用到禁食状态的人类是生物等效的。在一个实施方案中,当施用于人类时,确立了对于 $C_{max}$ 和AUC来说90%置信区间均为0.80和1.25之间的生物等效性。在一个实施方案中,溶解度和溶出特性与pH无关。在一个实施方案中,所述核在pH范围的1.2-6.8内具有pH非依赖性溶解释放曲线。在一个实施方案中,核和立即释放药物层中的每一者在pH范围1.2-6.8内具有pH非依赖性溶解释放曲线。在一个实施方案中,核和立即释放药物层中的每一者由包

括非离子聚合物的密封包衣包围,这增加了组合物的亲水性,因此该组合物的溶出曲线是pH非依赖性的。

[0624] 所有本发明引用的专利、专利申请和出版的参考文献都通过引用整体并入本发明。可以理解的是,几个上述公开的和其他的特征和功能,或其替代方案,可按需要结合到许多其他不同的系统或应用。各种目前无法预料的或无法预期的替代、修改、变化或改进可以由本领域的技术人员随后做出。

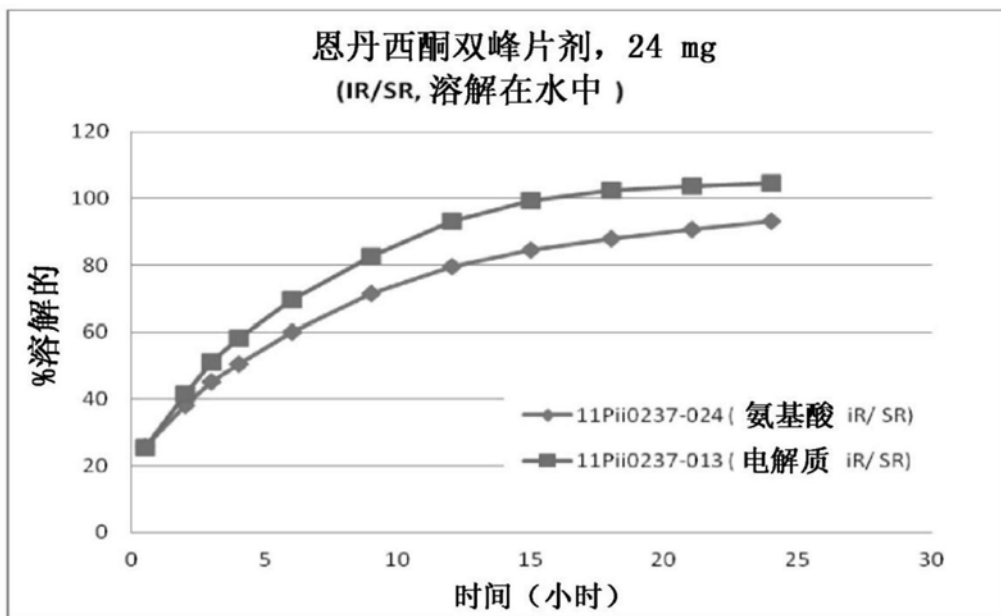


图1

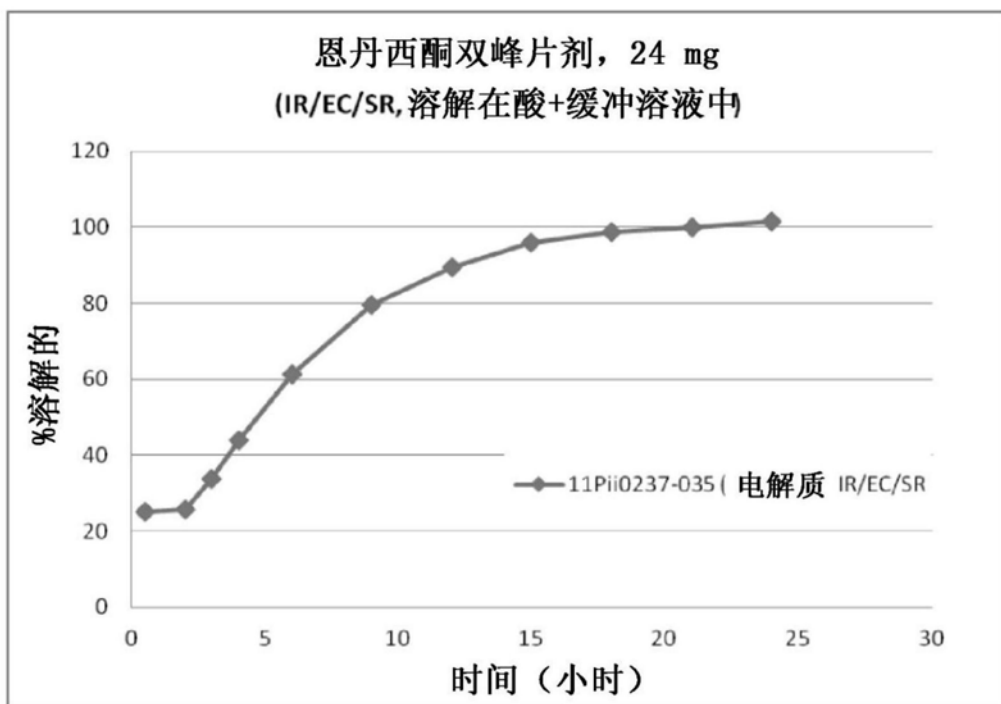


图2

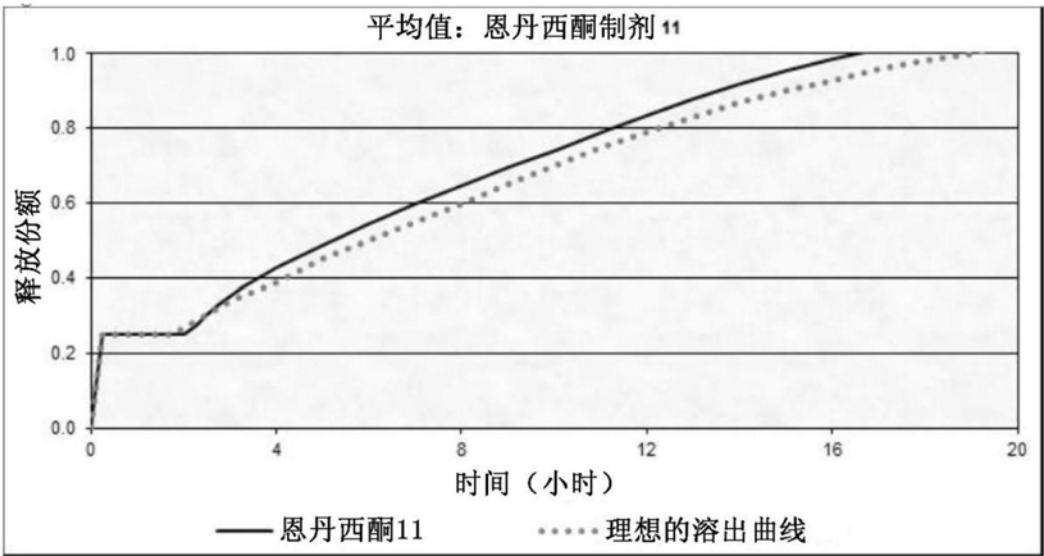


图3

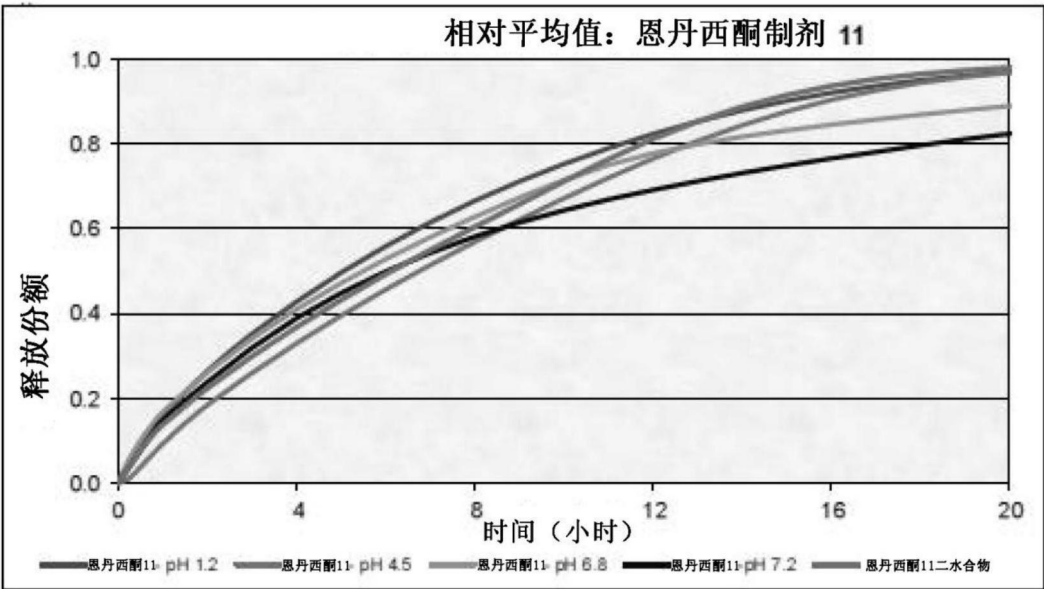


图4

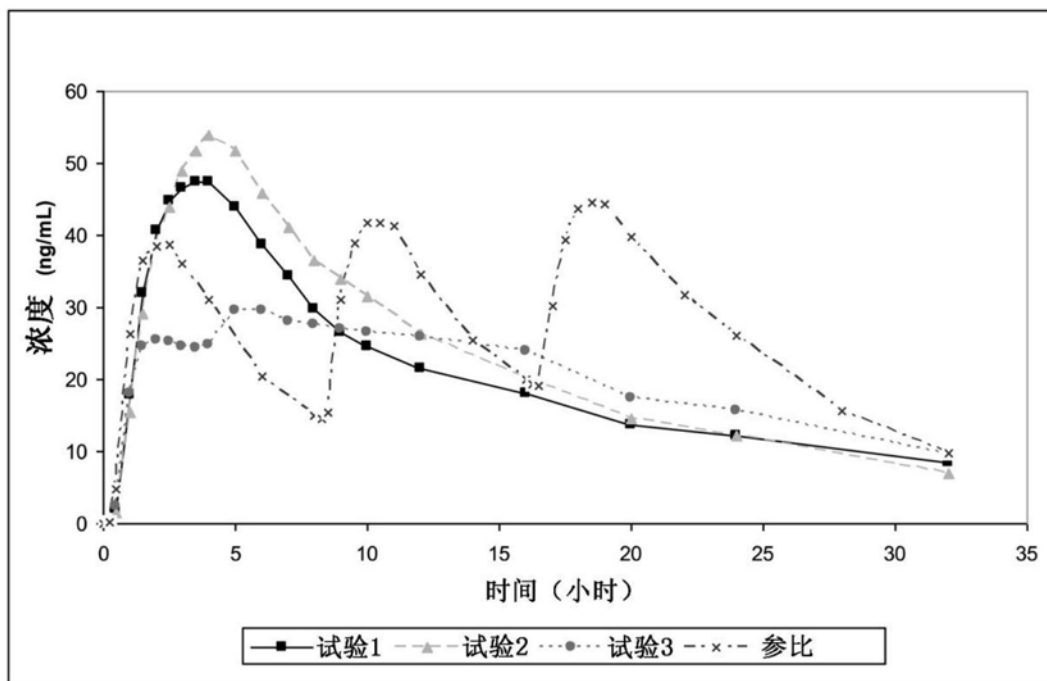


图5

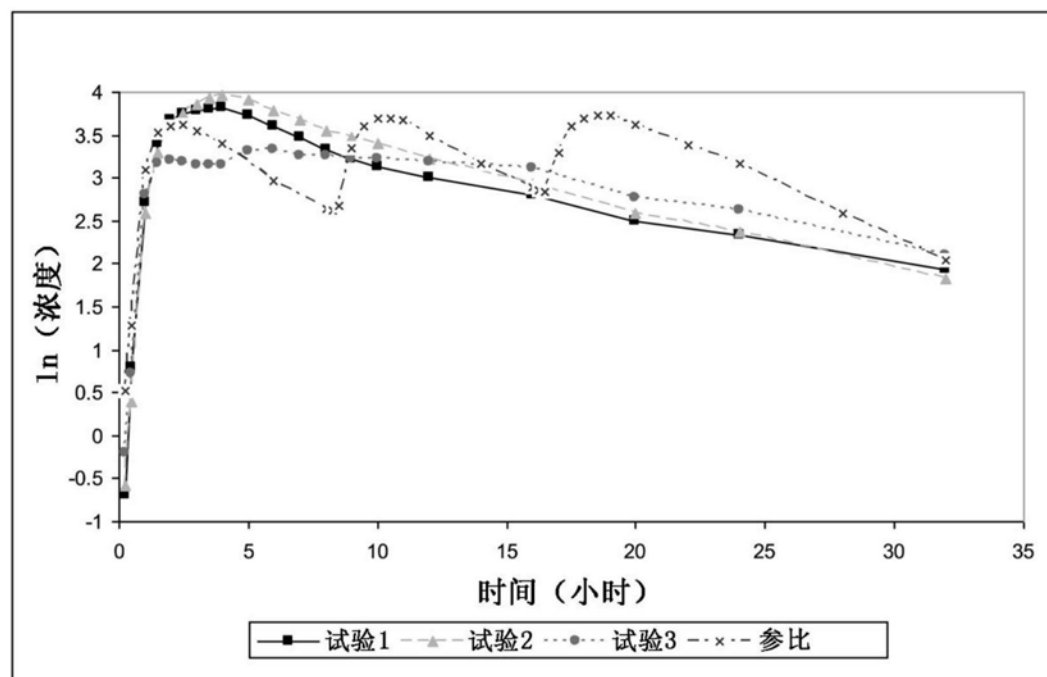


图6

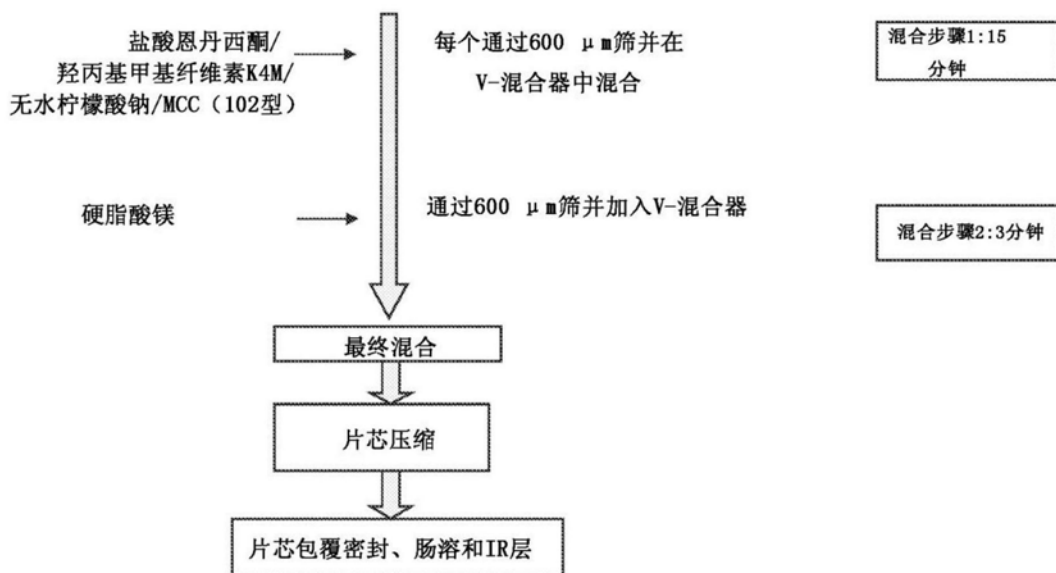


图7

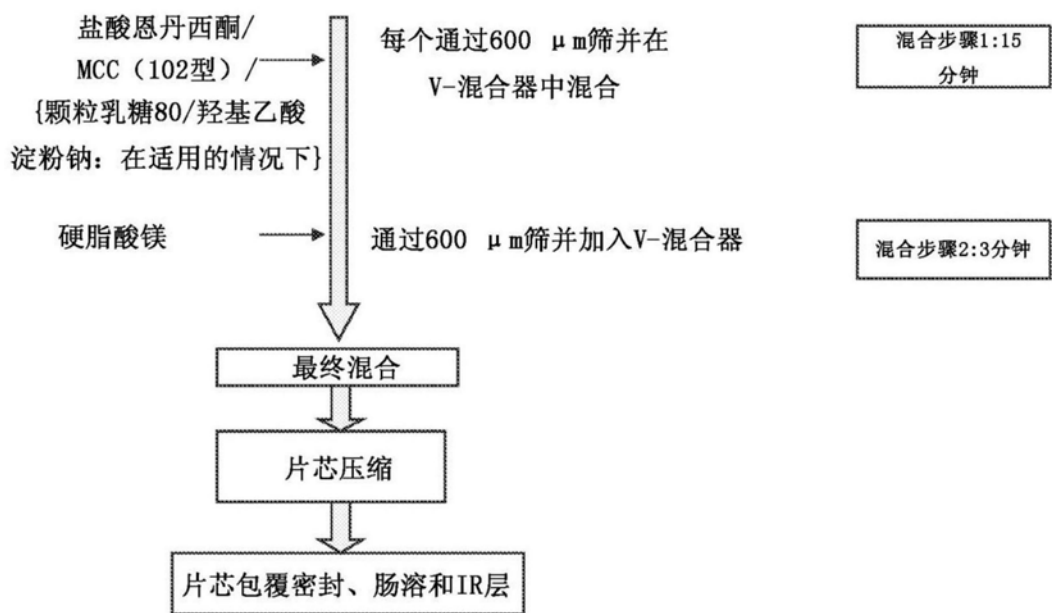


图8

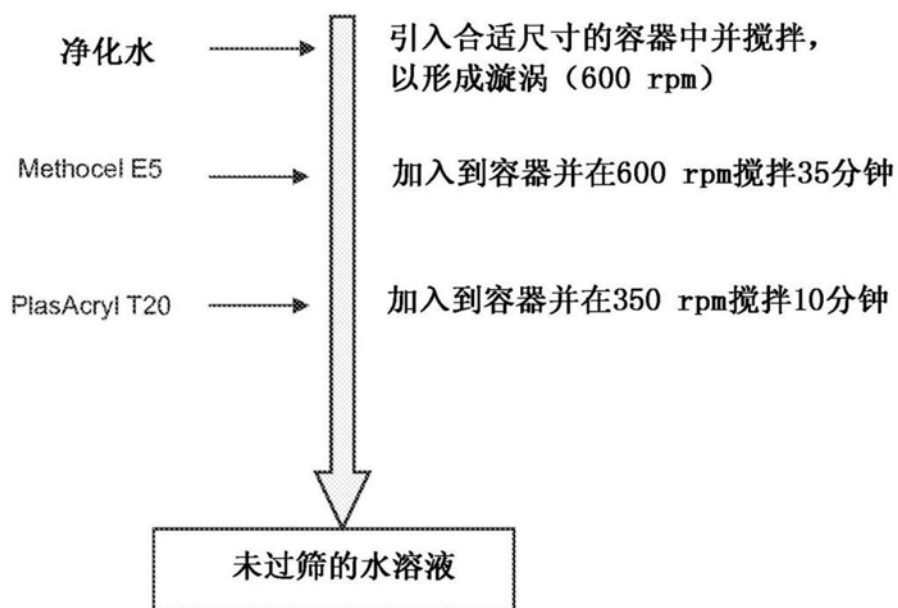


图9

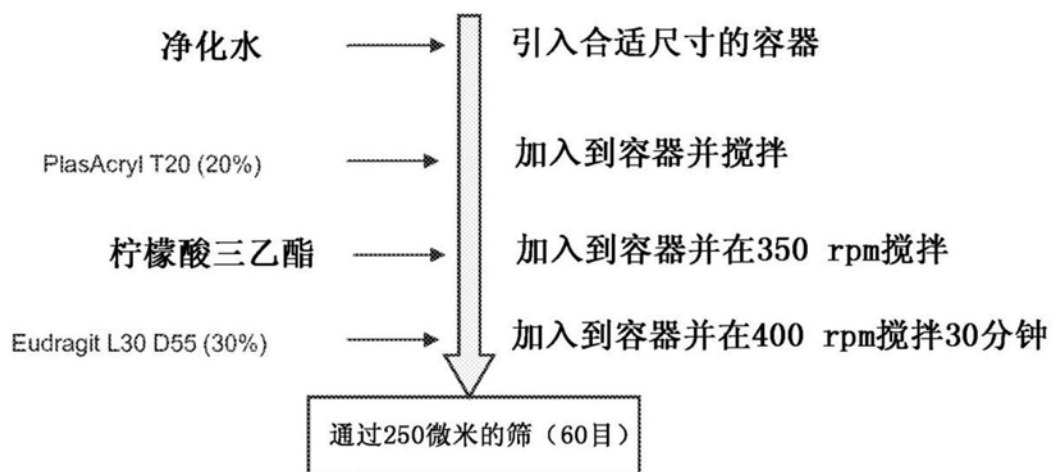


图10

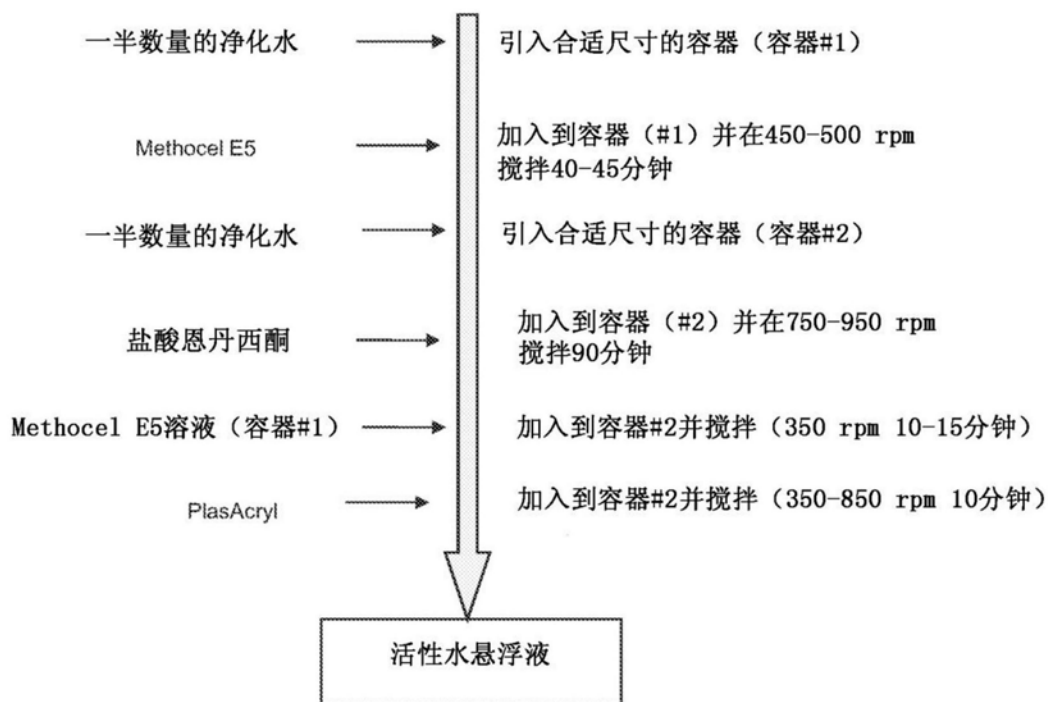


图11

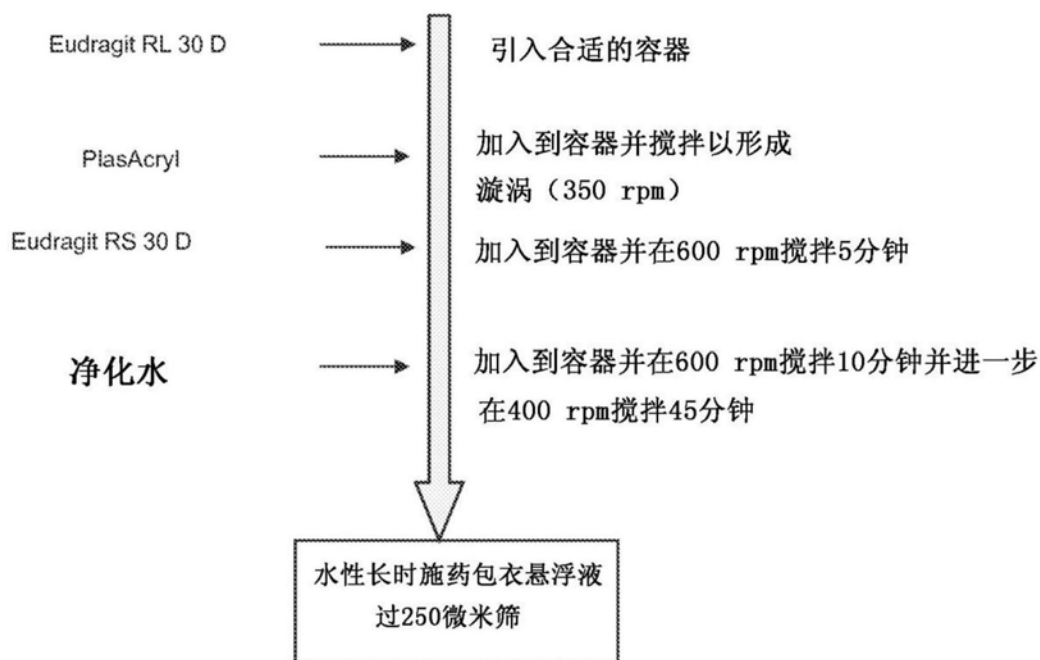


图12

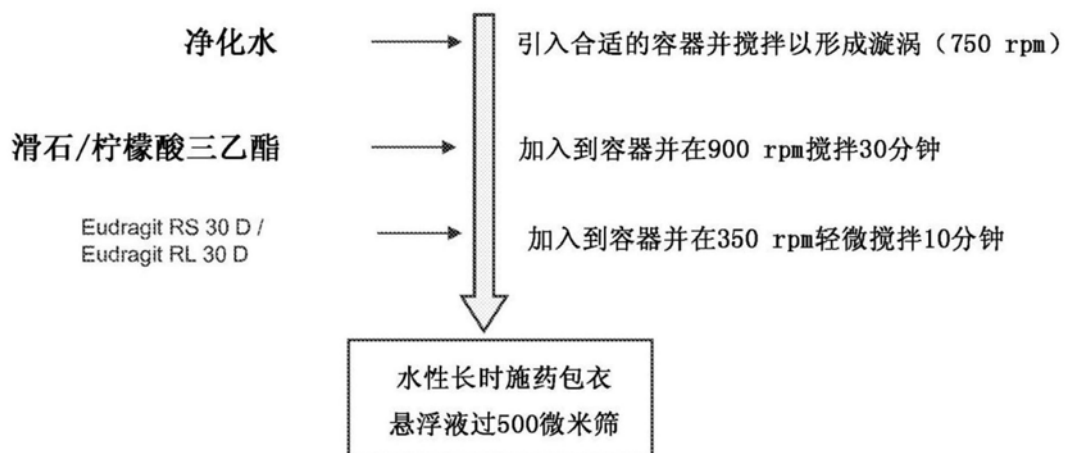


图13

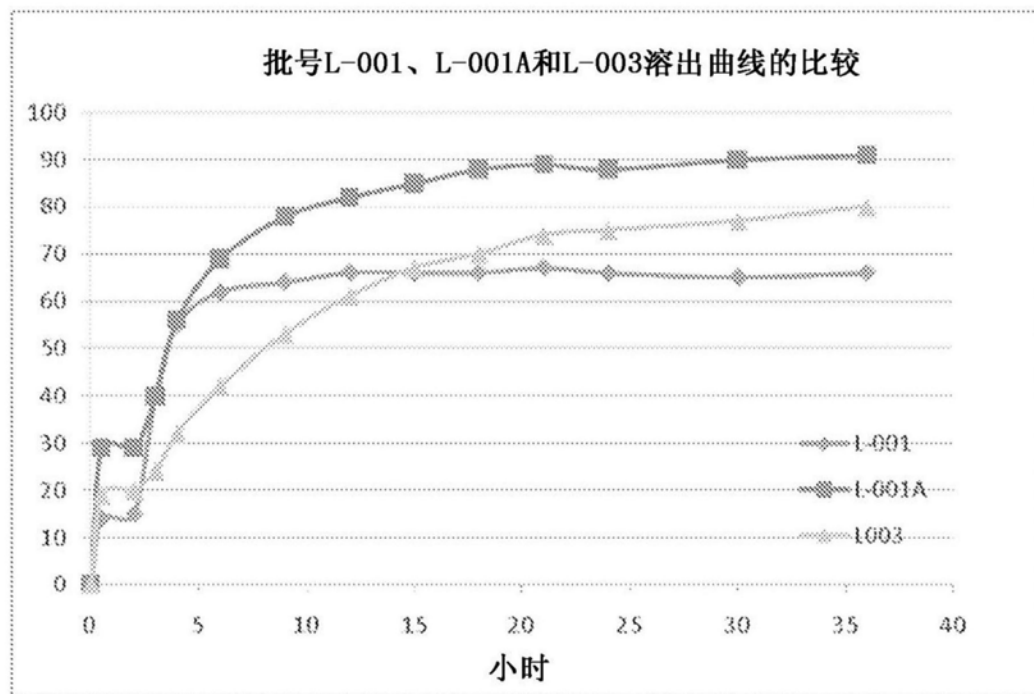


图14

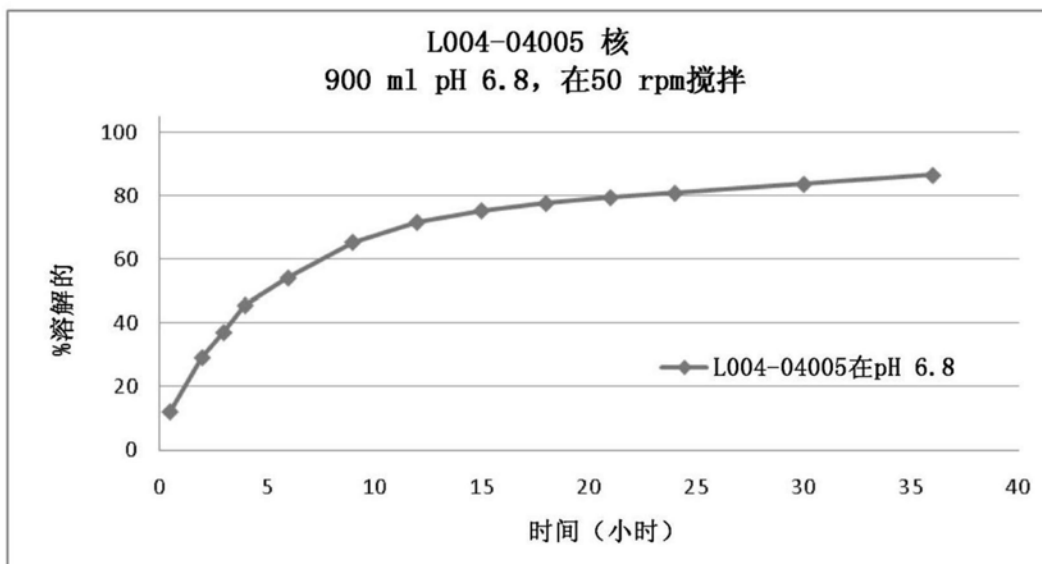


图15

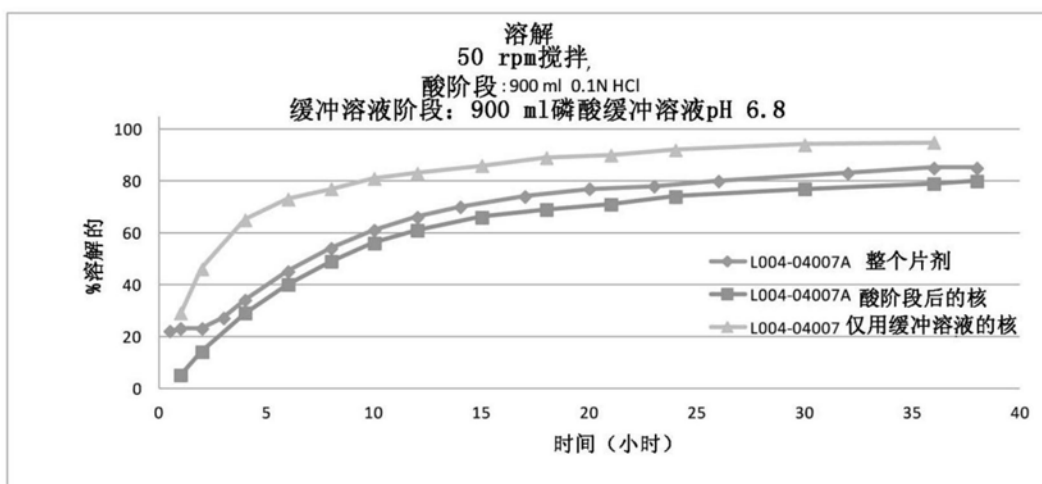


图16

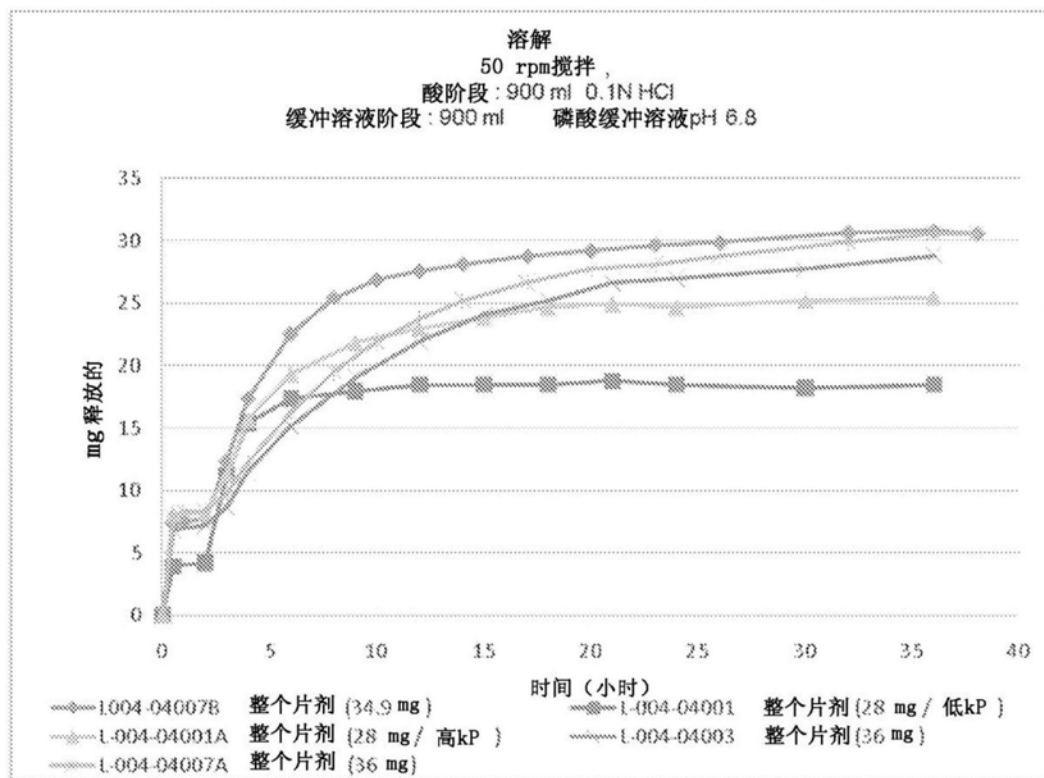


图17

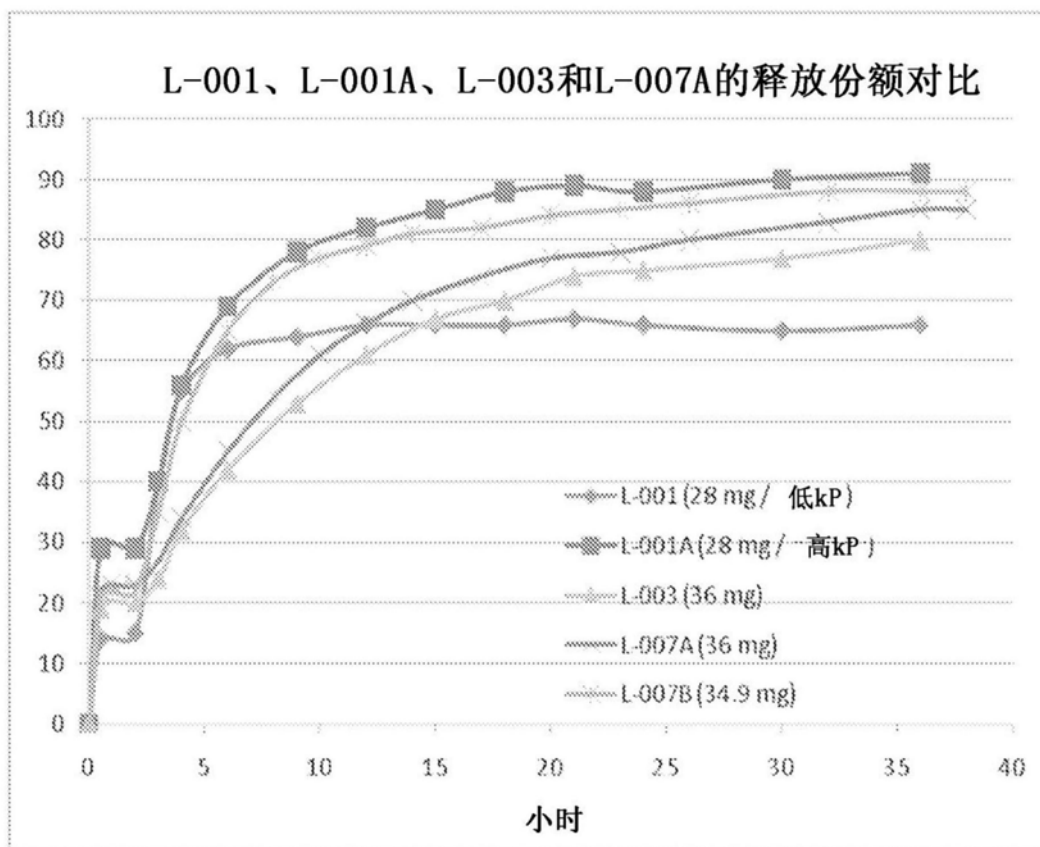


图18

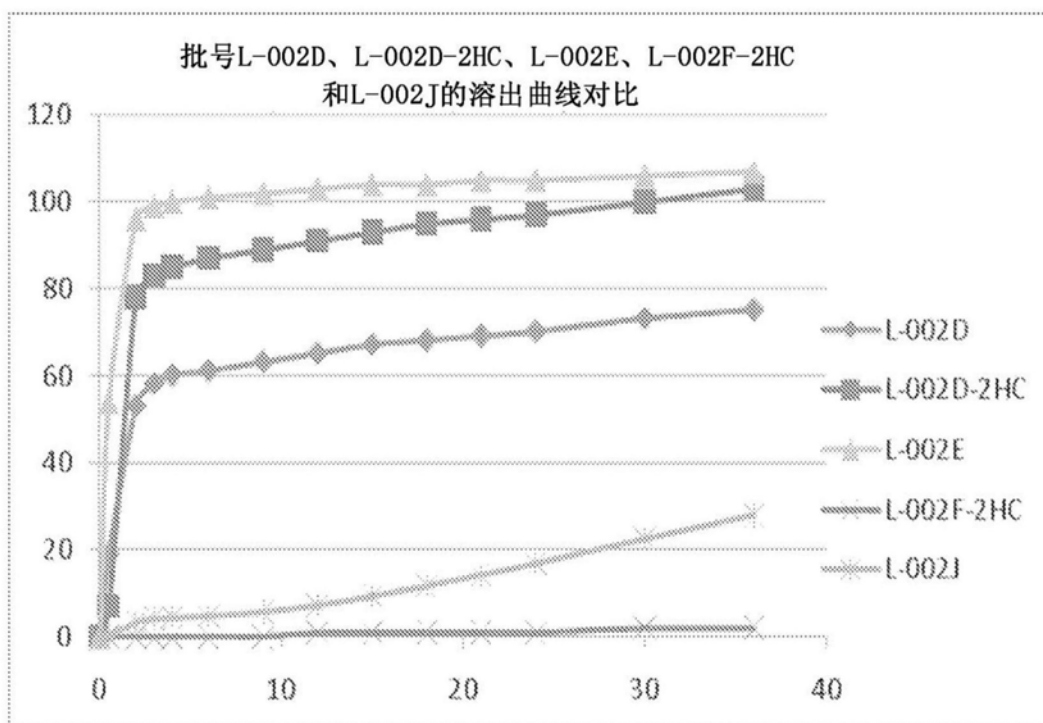


图19

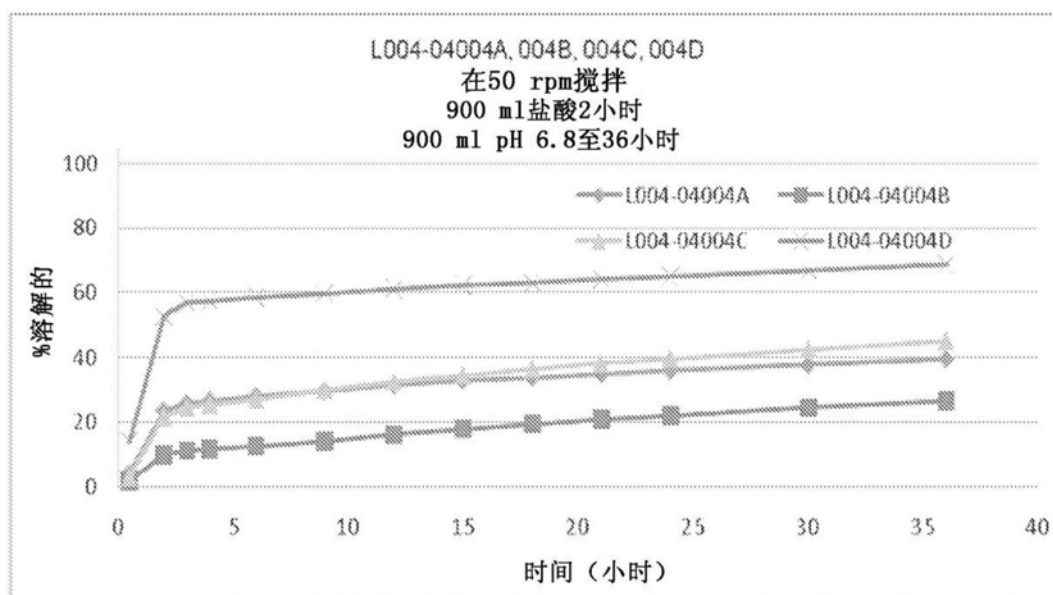


图20

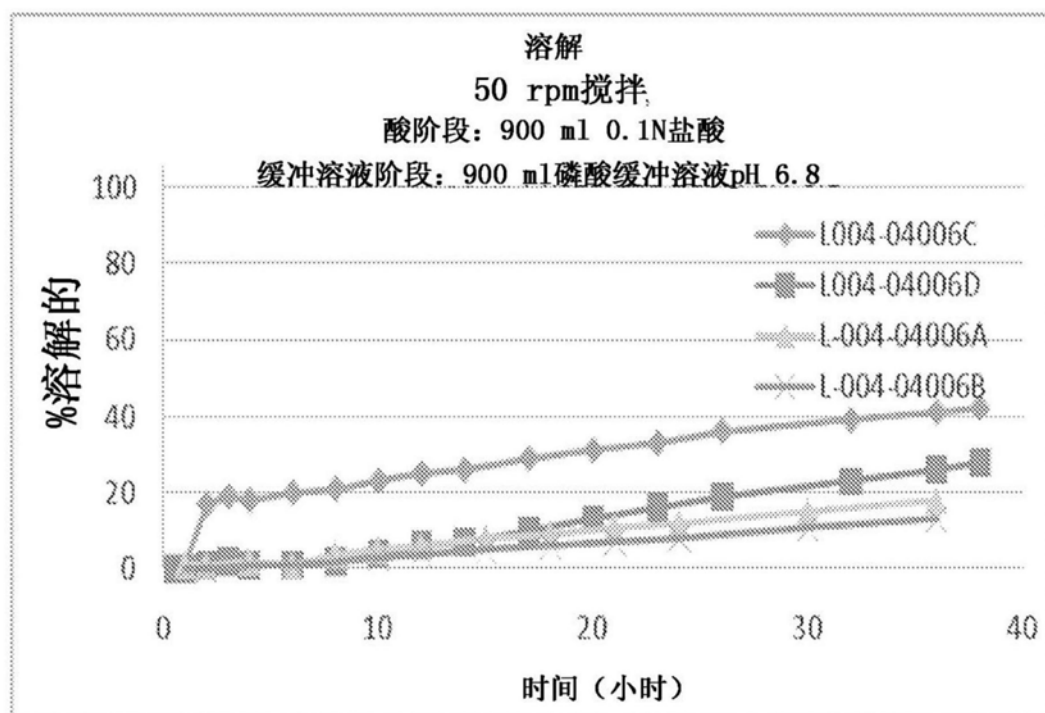


图21

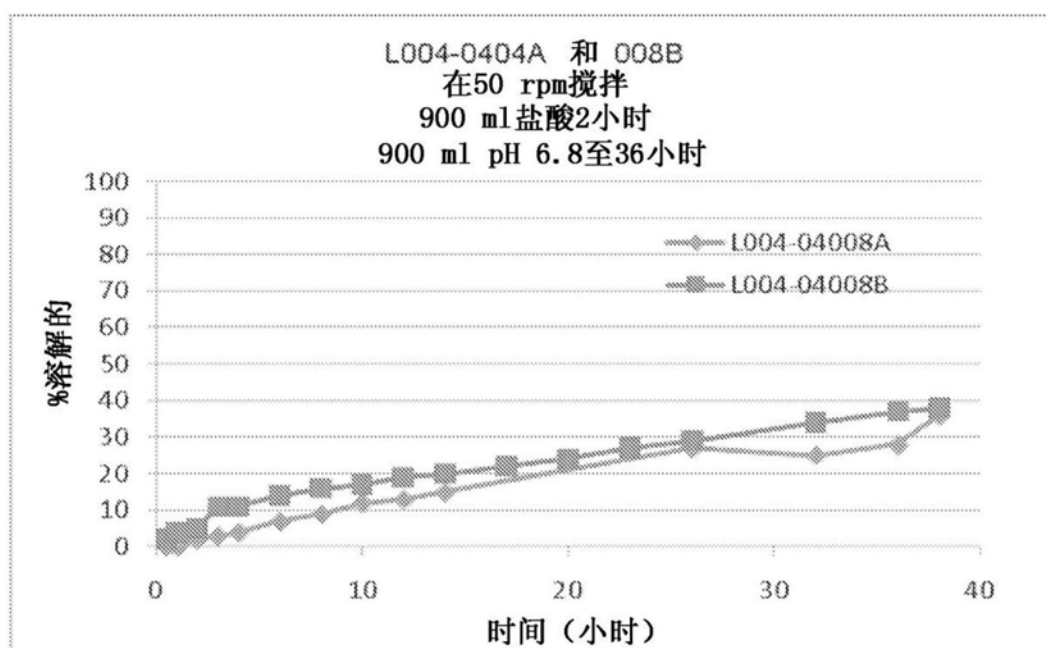


图22

第一天

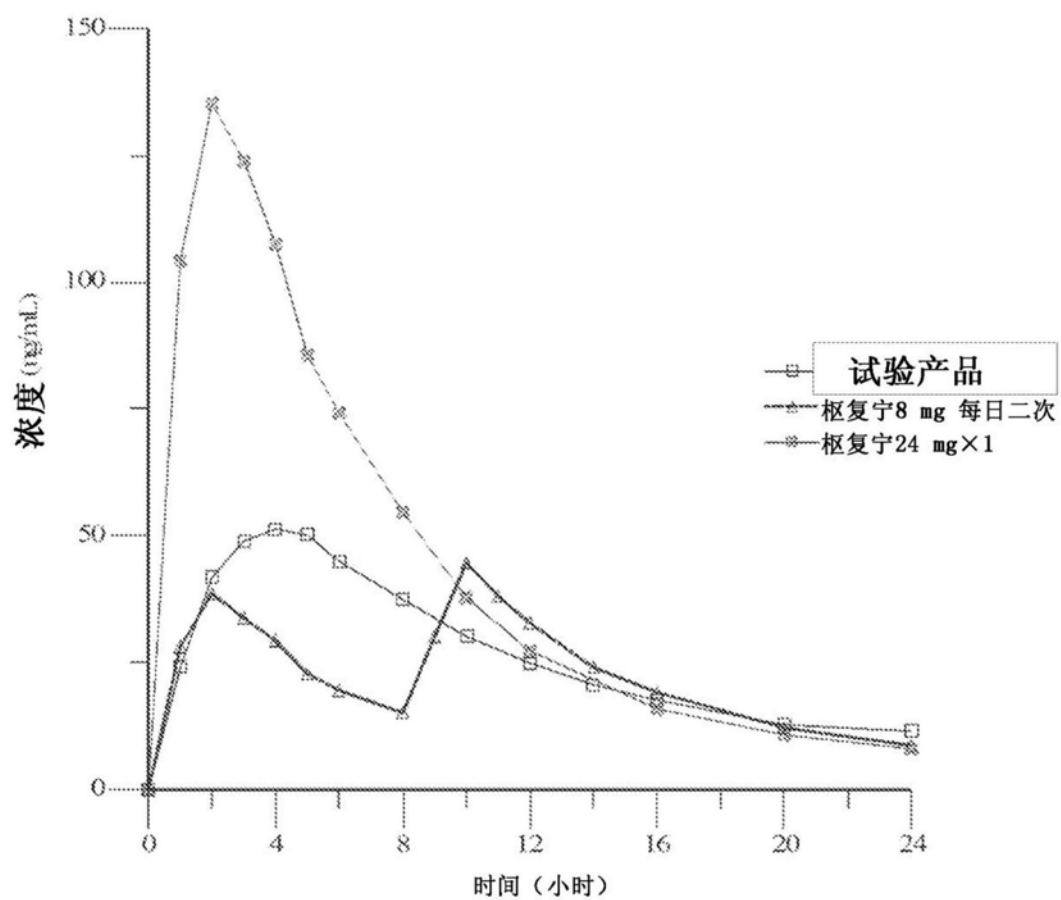


图23

## 第二天

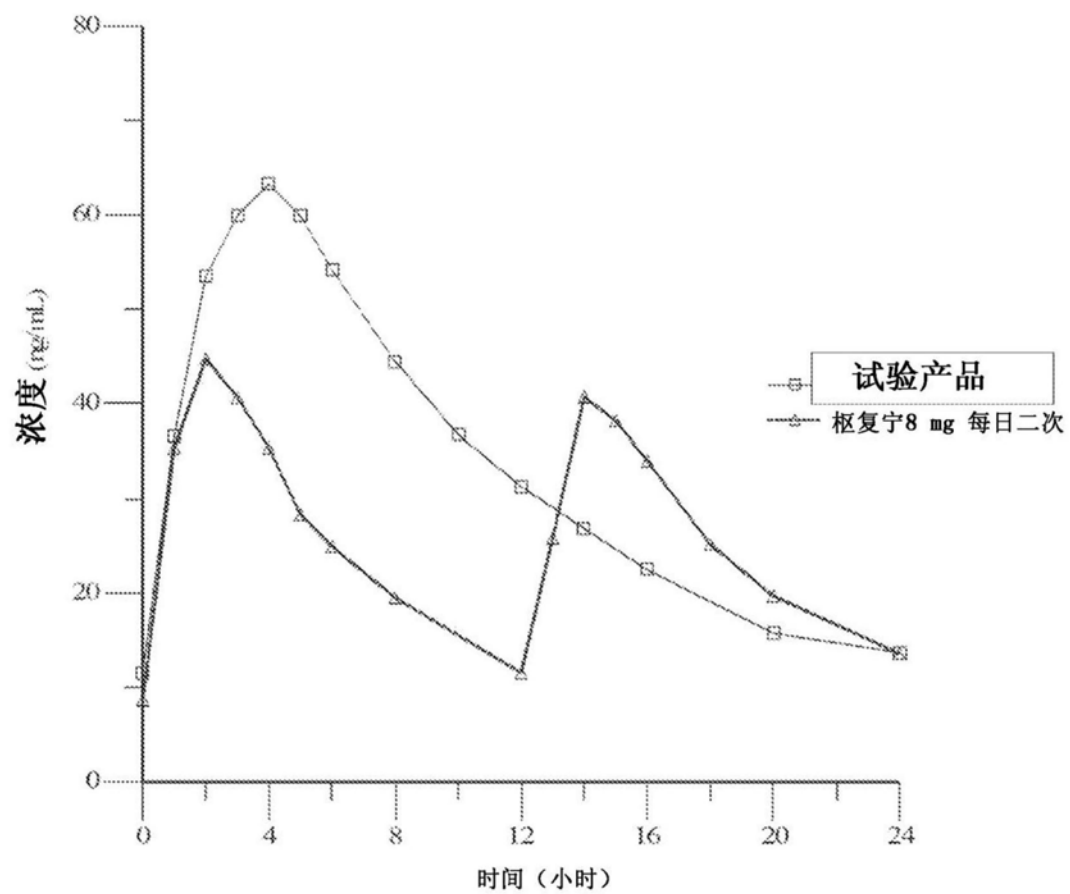


图24

## 第一天

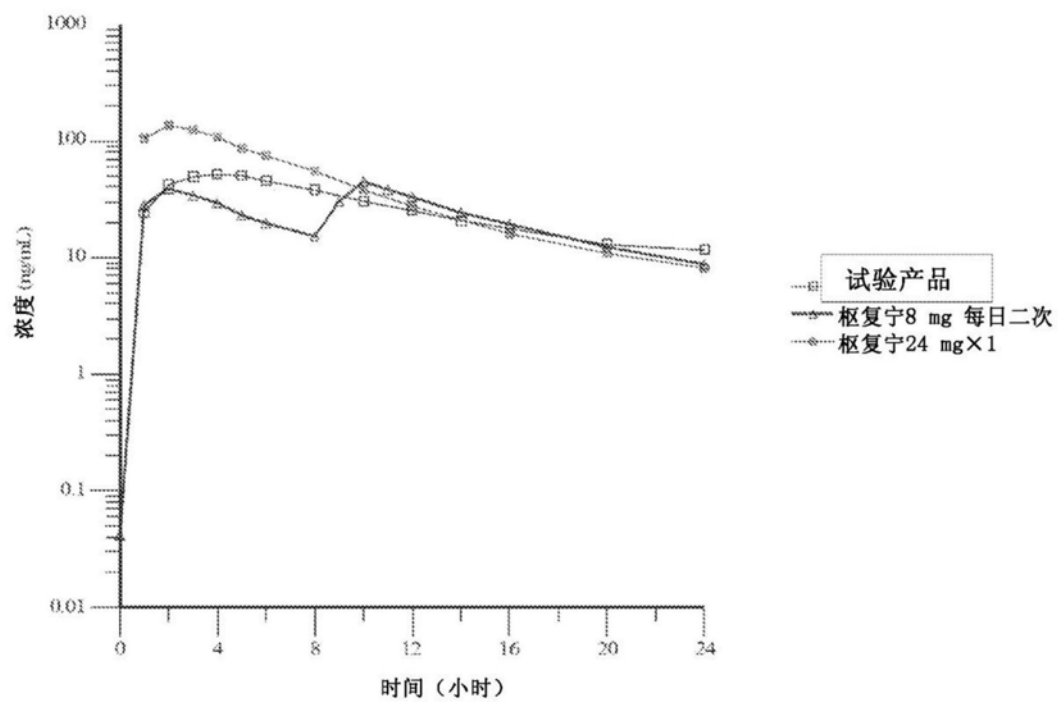


图25

第二天

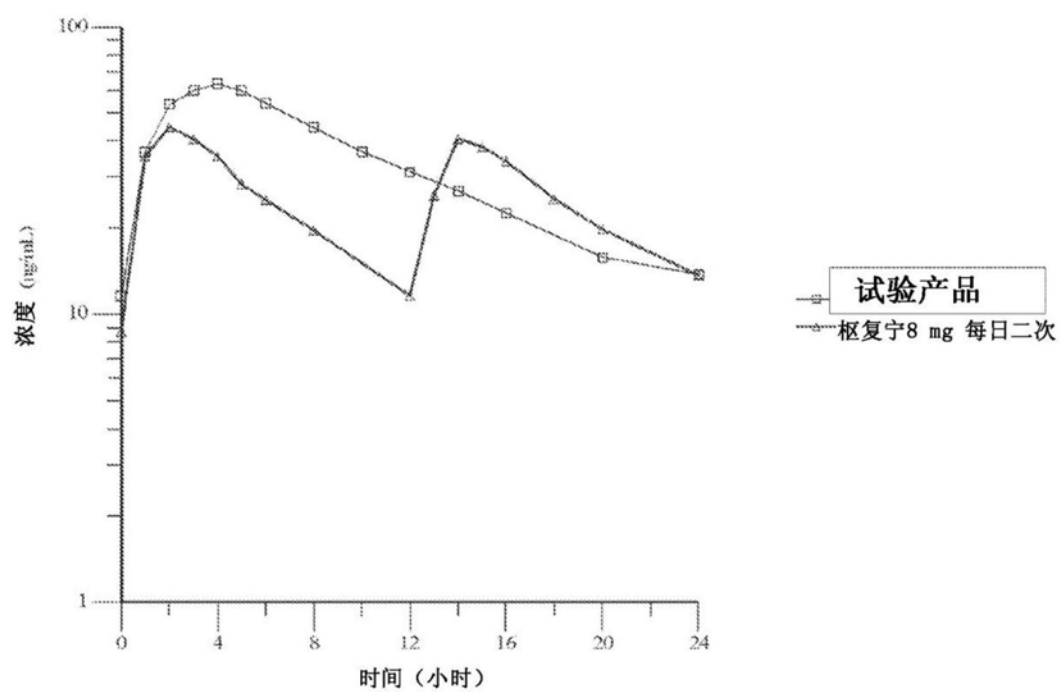


图26

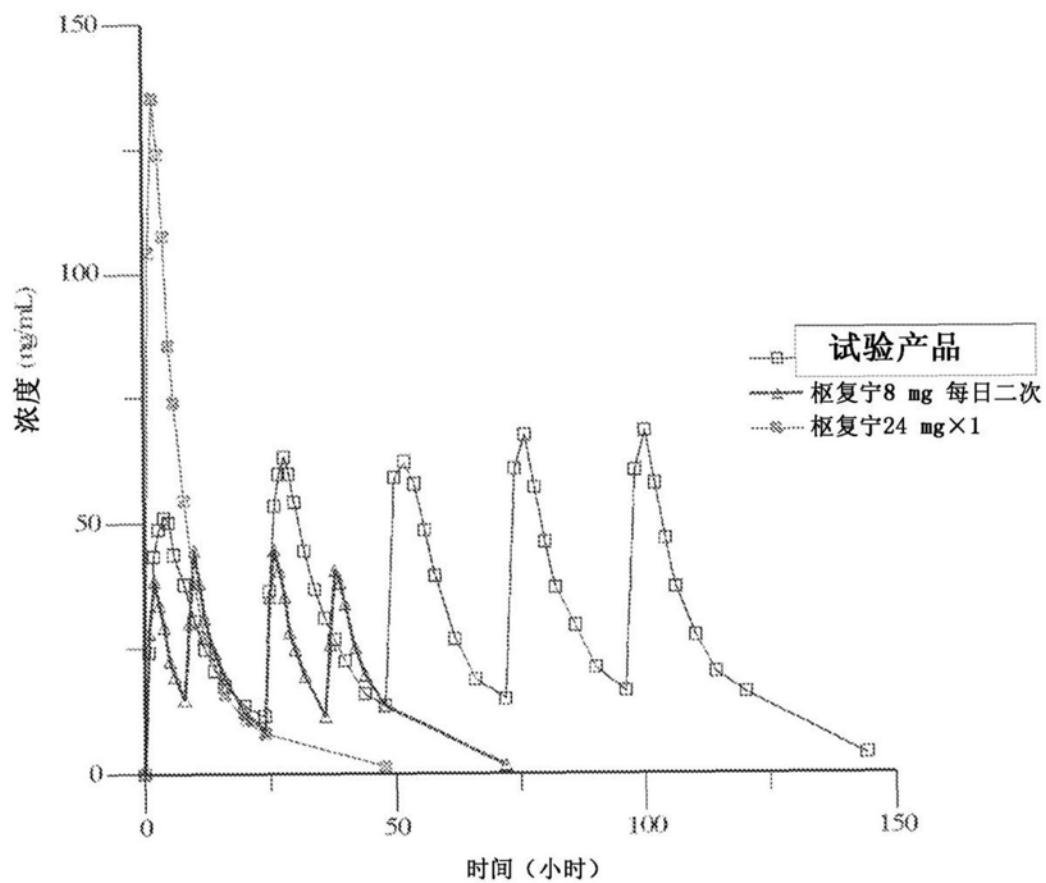


图27

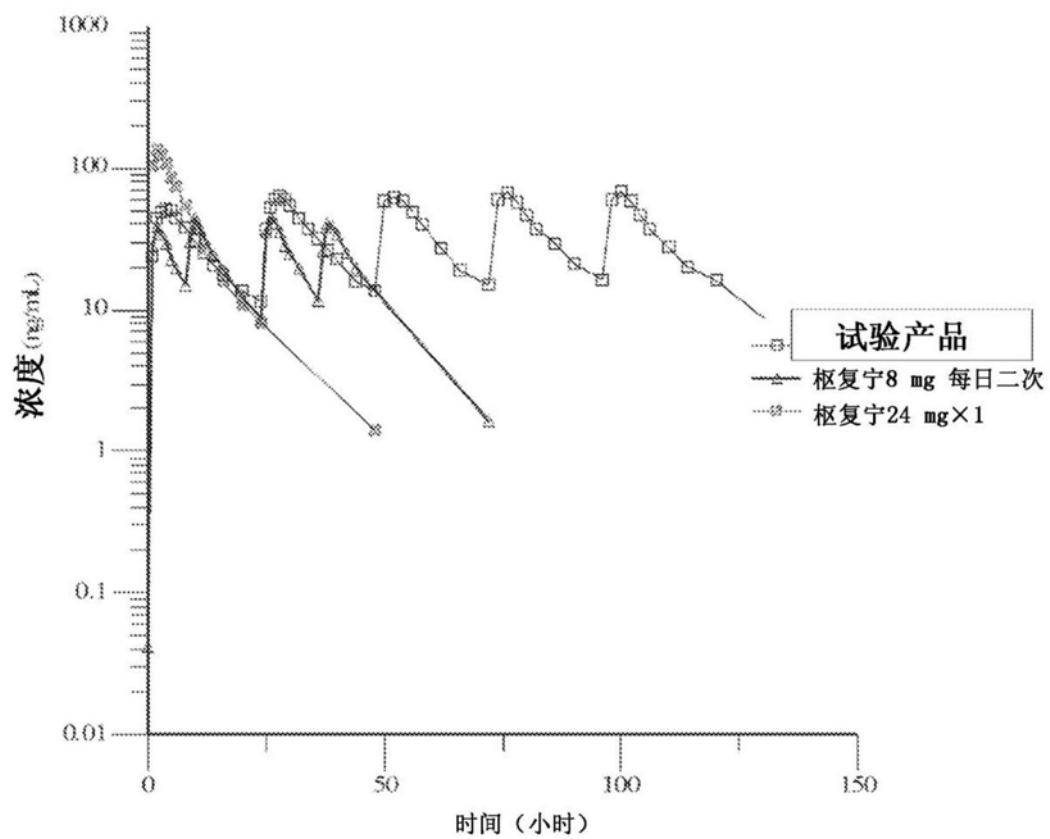


图28