



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I843700 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107113850

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K31/428 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/24 美國

62/489,016

(71)申請人：美商查斯治療公司 (美國) CHASE THERAPEUTICS CORPORATION (US)
美國(72)發明人：查斯 湯瑪士 N CHASE, THOMAS N. (US) ; 克拉倫斯－史密斯 凱瑟琳 E
CLARENCE-SMITH, KATHLEEN E. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 8877768B2

期刊 Makiguchi A, et al. "Mirtazapine-induced restless legs syndrome treated with pramipexole" J Neuropsychiatry Clin Neurosci 27(1): 2015; e76

期刊 Corrigan MH, et al. "Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression" Depression and Anxiety 11(2): 2000; 58-65

期刊 Betry C, et al. "Role of 5-HT3 receptors in the antidepressant response" Pharmaceuticals 4: 2011; 603-629

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 53 頁

(54)名稱

用於治療抑鬱症之組合物及方法

(57)摘要

本發明描述 5HT3 拮抗劑與普拉克索之組合以減少或消除與普拉克索使用相關之不良作用且實現高劑量普拉克索使用，其適用於治療抑鬱症，諸如重度抑鬱症。

The present invention describes the combination of a 5HT3-antagonist with pramipexole to reduce or eliminate the adverse effects associated with the use of pramipexole and to enable the use of high doses of pramipexole, useful for treating depressive disorders such as major depressive disorder.



公告本

I843700

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療抑鬱症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING DEPRESSION

【中文】

本發明描述5HT3拮抗劑與普拉克索之組合以減少或消除與普拉克索使用相關之不良作用且實現高劑量普拉克索使用，其適用於治療抑鬱症，諸如重度抑鬱症。

【英文】

The present invention describes the combination of a 5HT3-antagonist with pramipexole to reduce or eliminate the adverse effects associated with the use of pramipexole and to enable the use of high doses of pramipexole, useful for treating depressive disorders such as major depressive disorder.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療抑鬱症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING DEPRESSION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療抑鬱症之領域。

【0002】

發明目的

本發明係關於用於治療重度抑鬱症之醫藥組合，包括固定劑量組合，其包含5HT3拮抗劑及有效普拉克索(pramipexole)劑量。

【0003】

定義

- 「CGI」：臨床整體印象。
- 「CNS」：中樞神經系統。
- 「IR」：來自組合物之活性成分之立即釋放。
- 「ER」：來自組合物之活性成分之緩釋。
- 「GI」：胃腸。
- 「AE」：不良作用。
- 「DSM-5」：精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)，第5版。
- 「HAMD」：Hamilton抑鬱症評定量表。
- 「MADRS」：Montgomery與Asberg抑鬱症評定量表。

- 「MDD」：重度抑鬱症。
- 「MAOI」：單胺氧化酶抑制劑。
- 「NIMH」：國家精神健康研究所。
- 「PD」：帕金森氏病(Parkinson's Disease)。
- 「持續抑鬱症」：亦稱為心境惡劣。
- 「PMDD」：經前焦慮症。
- 「5HT3拮抗劑」：血清素受體亞型-3之拮抗劑，文獻中亦稱為5-HT3受體拮抗劑或5-HT3受體抑制劑。
- 「5HT3拮抗劑之有效日劑量」：如本文所用，係指該5HT3拮抗劑為1 µg至300 mg之日劑量。
- 「5HT3拮抗劑之有效劑量/單位形式」或「5HT3拮抗劑之每單位形式的有效劑量」：該5HT3拮抗劑在1 µg至300 mg範圍內之每單位形式的量。
- 「普拉克索」：除非另外規定，否則為(S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺，作為活性成分，包括游離鹼及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。
- 「普拉克索之有效日劑量」或「普拉克索之治療有效劑量」：等效於用於症狀治療PD之至少單水合二鹽酸普拉克索批准日劑量之每日普拉克索劑量，此有效日劑量包括在滴定時間段期間使用之低日劑量。
- 關於普拉克索之「有效劑量/單位形式」或「每單位形式的有效劑量」：等效於經批准用於症狀治療PD之至少單水合二鹽酸普拉克索每單位形式的量之普拉克索每單位形式的量，此量包括在滴定時間段期間使用之低每單位形式的量。

- 關於任何5HT3拮抗劑或普拉克索之「其鹽或溶劑合物」或「其鹽及溶劑合物」：此表述指示，該普拉克索或該5HT3拮抗劑之任何鹽皆可與溶劑、通常水溶合。

- 「SSRI」：選擇性血清素再吸收抑制劑。

- 「NDRI」：去甲腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。

- 「TCA」：三環抗抑鬱劑。

- 「TTS」：經皮治療系統。

- 「抑鬱症」：包括(但不限於)重度抑鬱症(MDD)、持續抑鬱症(心境惡劣)、雙相抑鬱症、季節影響症(SAD)、精神病性抑鬱症、經前焦慮症(PMDD)、圍產期(產後)抑鬱症、境遇性抑鬱症及非典型抑鬱症。此等抑鬱症之共同特徵係存在悲傷、空虛或煩躁情緒，伴有顯著影響個體活動能力之身體及認識變化。此等病症之間的差異係持續時間、時機或假定病因之問題。參見抑鬱症、精神病症診斷與統計手冊(Depressive Disorders, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 第五版, dsm.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04。

【先前技術】

【0004】 重度抑鬱症(MDD)，亦稱為抑鬱症或臨床抑鬱症，係常見但嚴重的與重大負擔相關之情緒障礙，在美國影響約16%人群之生命期(綜述於Sousa等人, 2015中)。抑鬱症係美國最常見的精神病症之一。當前研究表明，抑鬱症由遺傳、生物、環境及心理因素之組合引起。

【0005】 每年MDD之估算代價係約830億美元，此係由於許多社會心理因素，包括工作日缺席(綜述於de Sousa等人, 2015中)。據估算抑鬱之人平均每年缺席27.2個工作日(綜述於de Sousa等人, 2015中)。一大部

分負擔對應於失敗的治療。在第一抗抑鬱試驗之後僅三分之一的MDD患者實現抑鬱症狀緩解(綜述於Sousa等人, 2015中), 且失敗的治療對MDD之所觀察到的折磨及社會代價有實質性貢獻。

【0006】 抑鬱症之徵兆及症狀典型地由以下組成：持續悲傷、焦慮或「空虛」情緒；絕望感或悲觀感；煩躁；內疚感、無價值感或無助感；對業餘愛好及活動失去興趣或快感；精力減退或疲勞；行動或語言較慢；感覺不安或難以靜坐；難以集中精神、記憶或作決定；難以入睡、清晨早醒或睡眠過多；食慾及/或體重變化；有死亡或自殺想法或自殺嘗試；疼(ache)或痛(pain)、頭痛、痛性痙攣或無明顯身體原因及/或即使治療亦並不減輕之消化問題(NIMH, 如發佈於NIMH網站上之健康與教育、精神健康資訊(Health and Education, Mental Health Information))。並非每個抑鬱之人皆經歷每一症狀。一些人僅經歷數種症狀, 而其他人可能經歷許多症狀。就抑鬱症診斷而言, 徵兆及症狀必須持續至少兩週幾乎每天在一天的大部分時間存在(DSM-5)。

【0007】 抑鬱症可能在任何年齡出現(NIMH, 如發佈於NIMH網站上之健康與教育、精神健康資訊), 但常常在成人期開始。現認識到抑鬱症在兒童及青少年中出現, 但其有時呈現為更顯著煩躁而非較低情緒。抑鬱症尤其在中年人或老年人中可能會與其他嚴重醫學疾病(諸如糖尿病、癌症、心臟病及帕金森氏病)共存在。風險因素包括：個人或家族抑鬱症病史；重大生命變化、創傷或應激；某些身體疾病及藥物。

【0008】 一些形式之抑鬱症略微不同, 或在獨特情形下患上(NIMH, 如發佈於NIMH網站上之健康與教育、精神健康資訊), 諸如：

持續抑鬱症(亦稱為心境惡劣), 具有早或晚發性且有或無非典型特

徵，係持續至少兩年之抑鬱情緒。經診斷具有持續抑鬱症之人可具有重度抑鬱症之發作以及不太嚴重症狀之時間段，但症狀必須持續兩年以視為持續抑鬱症。

圍產期抑鬱症比許多女性在分娩之後經歷的「產後憂鬱」(典型地在分娩後兩週內消除之相對溫和的抑鬱及焦慮症狀)嚴重得多。具有圍產期抑鬱症之女性在懷孕期間或在分娩之後(產後抑鬱症)經歷全面爆發的重度抑鬱症。伴隨圍產期抑鬱症之極度悲傷、焦慮及虛脫感可能會使得此等新手母親難以完成對自身及/或其嬰兒之每日護理活動。

精神病性抑鬱症在人具有嚴重抑鬱症加某一形式之精神病(諸如具有令人不安的虛假固定信念(妄想)或者聽到或看到其他人無法聽到或看到之令人苦惱的事物(幻覺))時出現。精神病性症狀典型地具有抑鬱「主題」，諸如內疚、貧乏或疾病之妄想。

季節影響症之特徵為在冬季月份期間當存在較少自然日照時的抑鬱症發作。此抑鬱症通常在春季及夏季期間消除。典型地伴有社交退縮、睡眠增加及體重增加之冬季抑鬱症每一年可預見地返回為季節影響症。

情緒失調障礙(在兒童及青少年中診斷出；DSM-5)。

經前焦慮症(PMDD；DSM-5)。

躁鬱症不同於抑鬱症，但其包括在此清單中，因為具有躁鬱症之患者經歷滿足重度抑鬱症準則之極低情緒發作(稱為「雙相抑鬱症」)。躁鬱症係估計生命期發病率超過2.0%之持續、間歇性且致衰弱的病況，包括I型(躁症)及II型(輕躁症)(綜述於Poon等人, 2015中)。躁鬱症與以下相關：躁症、輕躁症、混合躁鬱狀態或精神病之復發發作，以及顯著重度抑鬱症及心境惡劣，以及普遍焦慮症症狀，皆導致高風險的潛在嚴重機能削弱、

藥物濫用及高自殺率、事故及增加的因同現醫學疾病所致之死亡率—儘管使用可用藥理學及社會心理治療，但皆有可能(Poon等人, 2015)。該病症之抑鬱組成部分尤其難以成功地治療且其佔治療後續之數週(包括臨床顯著殘餘發病率)的幾乎50%之四分之三(綜述於Poon等人, 2015中)。

【0009】 術語「抑鬱症」內涵蓋之其他情緒障礙包括伴抑鬱情緒之阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病、路易體疾病(Lewy body disease)及其他癡呆中之抑鬱情緒、中風後抑鬱症、分裂情感性精神障礙、伴抑鬱情緒之適應障礙以及藥物及酒精誘發之抑鬱情緒。

【0010】 抑鬱症通常最初用藥物及心理療法治療。若治療並不減輕症狀，則電驚厥療法及其他腦刺激療法可有所幫助。藥物包括以下(Mayo Clinic)：

選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如氟西汀(floxetine) (Prozac)、帕羅西汀(paroxetine) (Paxil, Pexeva)、舍曲林(sertraline) (Zoloft)、西它普蘭(citalopram) (Celexa)及依地普蘭(escitalopram) (Lexapro)。

血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，諸如度洛西汀(duloxetine) (Cymbalta)、文拉法辛(venlafaxine) (Effexor XR)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine) (Pristiq, Khedezla)及左旋體米那普侖(levomilnacipran) (Fetzima)。

去甲腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(NDRI)，諸如丁胺苯丙酮(bupropion) (Wellbutrin, Aplenzin, Forfivo XL)。

非典型抗抑鬱劑，諸如曲唑酮(trazodone)及米氮平(mirtazapine) (Remeron)、沃替西汀(vortioxetine) (Brintellix)及維拉唑酮(vilazodone)

(Viibryd)。

三環抗抑鬱劑(TCA)，諸如丙咪嗪(imipramine) (Tofranil)、去甲替林(nortriptyline) (Pamelor)、阿米曲替林(amitriptyline)、多慮平(doxepin)、曲米帕明(trimipramine) (Surmontil)、地昔帕明(desipramine) (Norpramin)及普羅替林(protriptyline) (Vivactil)。其可為極有效的，但往往會導致比較新抗抑鬱劑更嚴重的副作用。三環化合物因此通常視為第二線療法。

單胺氧化酶抑制劑(MAOI)，諸如反苯環丙胺(tranylcypromine) (Parnate)、苯乙肼(phenelzine) (Nardil)及異卡波肼(isocarboxazid) (Marplan)，典型地可在其他藥物不奏效時開處。然而，MAOI通常不為第一線抗抑鬱療法，因為其可能會與某些食品及一些藥物(包括避孕藥、解充血劑及某些草藥補充劑)產生嚴重相互作用。司來吉蘭(Selegiline) TTS (Emsam)，一種較新MAOI，與其他MAOI相比可產生更少副作用。

【0011】 所有以上抗抑鬱藥物之一個缺點在於，其典型地耗時2至4週方開始具有抗抑鬱效果。

【0012】 (S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺(普拉克索)係US 4,886,812中所描述之合成胺基噻唑衍生物，該專利之內容係以引用的方式併入本文中。其係多巴胺自受體促效劑(Schneider及Mierau 1987)，其經批准用於「治療早期帕金森氏病之徵兆及症狀」(下文稱為「症狀治療PD」)，劑量在每天0.375 mg至每天4.5 mg範圍內，以3次同等分次劑量給與(Mirapex[®] Prescribing Information, 2016年7月)。普拉克索以含有0.125 mg、0.25 mg、0.5 mg、1 mg及1.5 mg單水合二鹽酸普拉克索的用於立即釋放之錠劑；及以含有0.375 mg、0.75 mg、1.5 mg、3

mg及4.5 mg單水合二鹽酸普拉克索的用於緩釋之錠劑供應。其結構上不同於麥角衍生藥物(麥角靈(ergoline)類別, 例如溴麥角環肽(bromocriptine)及培高利特(pergolide))。普拉克索係藥理學上亦獨特之多巴胺D2受體促效劑, 因為其係完全促效劑且對受體之D2亞家族之多巴胺D3受體亞型具有受體選擇性。與當前可用多巴胺促效劑相比, 此等特性可賦予就功效(具有更大治療效果潛力之完全促效劑)及安全性(受體選擇性可減少非想要副作用)兩者而言之優點[Piercey, 1998]。

【0013】亦發現普拉克索可有效治療具有PD之患者的抑鬱症狀, 儘管效應大小較小。在296名PD患者中用普拉克索(0.125至1.0 mg/kg)執行12週、雙盲、安慰劑對照試驗。主要終點係貝克抑鬱調查量表(Beck Depression Inventory, BDI)。結果顯示, BDI分數在普拉克索組中降低調整5.9 (SE 0.5)且在安慰劑組中降低4.0 (SE 0.5)。2個處理組之間的差異係顯著的($p=0.01$; Barone等人, 2010), 但效應大小之量值較小。另外, 添加普拉克索至抗抑鬱治療(增強)之其他小的常常開放標記之研究亦展示有利於普拉克索在以下患者中之適度但顯著的功效: 具有重度抑鬱症之非PD患者(MDD; Cusin等人, 2013; Goldberg等人, 2004), 包括具有耐治療性抑鬱症之非PD患者(Hori及Kunigi, 2012; Pae等人, 2013; Fawcett等人, 2016), 及具有與躁鬱症相關之抑鬱症的患者(綜述於Sienaert等人, 2013; Dell'Osso及Ketter, 2013; Tondo等人, 2014; 等人, 2016中)。然而, Kleeblatt等人(2017)在其綜述中判定未獲得普拉克索的抗抑鬱功效之明顯證據, 且此歸因於低證據水平、小樣品大小或不一致結果。在所有此等報導中, 普拉克索之劑量皆保持在經批准用於治療PD之範圍內, 即使當公開案之標題提及「高劑量」普拉克索時亦如此(Fawcett

等人, 2016)。因為在此等研究中之大多數研究中，功效呈現為適度的，所以在隨機化、前瞻性、雙盲、安慰劑對照、固定劑量研究中測試更高劑量之普拉克索(Corrigan等人, 2000)。將具有重度抑鬱症之DSM-III-R診斷之總共174名符合條件的患者(單次或反覆發作，有或無憂鬱病且無精神病性特徵)分配至五個治療組之一：安慰劑組、氟西汀組(每天20 mg)或三個普拉克索組之一(每天0.375 mg；每天1 mg；每天5 mg)。患者接受1週安慰劑導入、8週治療及1週研究後後續評估(第9週)。主要藉由在HAM-D (17項版)總分數、MADRS總分數及CGI-疾病嚴重程度(SI)分數方面自基線之變化量測功效。結果顯示，各治療組中大多數患者完成研究(66-86%)，普拉克索5.0 mg組(45.4%)除外。在普拉克索5.0 mg組中，57.6%患者過早地中斷治療，主要由於不良事件(AE)，76%患者報導噁心，且39%報導嘔吐。在終點(第8週)，在HAMD ($p=0.0076$)及MADRS方面，普拉克索1.0 mg組及氟西汀組比安慰劑組展示顯著更好的相對於基線之改良。普拉克索5.0 mg組在第8週具有最佳改良(-15.00)，但p值由於高漏失率而不可用於此針對安慰劑之測試。

【0014】綜合而言，Corrigan等人(2000)報導之結果表明，更高劑量普拉克索可更有效，但高於經批准劑量之劑量由於較高的劑量限制性不良事件(AE)、尤其噁心及嘔吐之發生率而無法使用。此外，先前，動物研究表明，高劑量普拉克索對於治療抑鬱症應更有效。舉例而言，高劑量普拉克索證明為在模擬抑鬱症症狀之多樣動物行為測試中具活性，該等測試包括Willner's快感缺乏測試(Willner等人, 1994)、固定時間間隔測試、強迫游泳測試及REM睡眠抑制測試。

【0015】在不同治療情形下，本發明人在US 2011/0071135中揭示

能夠藉由組合乙醯膽鹼酯酶抑制劑與止吐劑(包括5HT3拮抗劑)來增加該乙醯膽鹼酯酶抑制劑之劑量。

【0016】 文獻US 2014/0024644 (亦參見WO 2014/014951及WO 2014/014962)揭示具有5HT3拮抗劑活性的經氮雜雙環烷基或氧雜氮雜雙環烷基酯化或N取代之吲哚及吲唑-乙酸或-乙醯胺衍生物。其中描述之化合物經確證適用於治療可藉由抑制5HT3受體治療之疾病。此文獻列舉一系列可用5HT3拮抗劑治療之病症：嘔吐、偏頭痛、藥物濫用及成癮、神經退化性及精神病症(包括抑鬱症)、胃腸病症、免疫病症、動脈粥樣硬化及發炎。該文獻亦揭示該等5HT3拮抗劑與六類精神安定劑及與多種包括普拉克索的活性劑之可能組合。此文獻既未提及亦未提出與普拉克索一起用於治療MDD之任何可能組合。

【0017】 總之，儘管大量文獻、尤其Willner等人 1994，Corrigan等人 2000及US 2011/0071135揭示內容報導普拉克索抗抑鬱功效增強與普拉克索劑量增加有關之可能性，但普拉克索幾乎仍未用於治療抑鬱症。

【0018】 因此，用普拉克索提供對罹患抑鬱症之患者之安全、長期、有效治療的問題尚未解決。

【發明內容】

【0019】 本發明係關於增加普拉克索用於治療諸如MDD之抑鬱症之治療窗以安全地實現其完全抗抑鬱功效。特定言之，本發明係關於一種普拉克索與用以增加普拉克索之治療窗的5HT3拮抗劑之組合。

【0020】 已發現，昂丹司瓊(ondansetron)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物藉由減少或甚至消除高劑量普拉克索之GI副作用來實現普拉克索之完全抗抑鬱潛力。

【0021】亦已發現，藉由使用該5HT3拮抗劑，與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合，有可能藉由維持治療有效普拉克索日劑量與最小不良作用來安全地治療罹患抑鬱症之患者。

【0022】該5HT3拮抗劑與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合實現普拉克索之完全抗抑鬱功效。

【0023】舉例而言，在單水合二鹽酸普拉克索之情況下，其與該5HT3拮抗劑之組合實現投與治療有效劑量之該單水合二鹽酸普拉克索，該治療有效劑量在許多患者中顯著超過單水合二鹽酸普拉克索用於治療PD症狀之前述最大推薦劑量(每天4.5 mg)，因此增加其在治療罹患MDD之患者中之功效。

【0024】更特定言之，已發現，在罹患抑鬱症之患者中，等效於每劑量5 mg至45 mg、或每天5 mg至45 mg、通常每天5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索範圍之普拉克索劑量與5HT3拮抗劑組合提供顯著功效及快速起始作用時間。有利地，與5HT3拮抗劑組合，等效於大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg、通常大於6 mg至20 mg或6.5至20 mg單水合二鹽酸普拉克索之普拉克索日劑量向罹患MDD之患者提供安全治療。

【0025】迄今，儘管前述大量文獻報導普拉克索抗抑鬱功效之可能性，但無一者懷疑重度抑鬱症可藉由使用普拉克索/5HT3拮抗劑組合在當前使用的普拉克索日劑量下以及在高於且甚至遠高於推薦用於治療PD之日劑量的日劑量下且在實質上無固有普拉克索不良作用之情況下安全地治癒。

【0026】因此，本發明提供一種醫藥組合，其包含

(a) 5HT3拮抗劑；及

(b)有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療抑鬱症，諸如MDD。

【0027】 根據第一態樣，本發明提供一種5HT3拮抗劑之用途(或使用方法)，其用於實現普拉克索在治療MDD中之完全抗抑鬱功效。

【0028】 更精確而言，根據此第一態樣，本發明提供一種5HT3拮抗劑，其用於與有效日劑量之普拉克索組合治療MDD。該有效普拉克索日劑量可高於且甚至遠高於推薦用於治療PD之最大日劑量。

【0029】 根據此第一態樣，本發明亦提供一種用於治療罹患重度抑鬱症之患者之方法，其包含用5HT3拮抗劑與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合治療該患者。該有效日劑量(以單水合二鹽酸普拉克索計)可顯著且安全地超過推薦用於症狀治療PD之單水合二鹽酸普拉克索之最大劑量。

【0030】 因此，根據此第一態樣，該方法(或用途)提供5HT3拮抗劑與0.375 mg至45 mg普拉克索日劑量(以單水合二鹽酸普拉克索計)組合之安全投與。對於各患者，在以0.375 mg之日劑量開始的初始滴定之後，該日劑量逐漸增加至3 mg至45 mg、較佳大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg、通常大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg之劑量方案。

【0031】 特定言之，本發明提供一種用於治療罹患重度抑鬱症之患者之方法(或該5HT3拮抗劑之用途)，其包含用該5HT3拮抗劑與等效於大於4.5 mg至45 mg、較佳5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽

或溶劑合物組合治療該患者。

【0032】 通常，如上文所闡述，視疾病之嚴重程度及患者之年齡及病況而定，該普拉克索日劑量將等效於5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索。

【0033】 根據第二態樣，本發明提供該5HT3拮抗劑之用途，其用於製備由包含該5HT3拮抗劑作為活性成分與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物組成之藥劑，該藥劑用於預防或治癒普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物在治療MDD中之AE，以及主要用於以高於且甚至遠高於經批准用於治療PD之最大推薦劑量的劑量向罹患MDD之患者投與該普拉克索，因此增加普拉克索在對抗MDD中之功效。

【0034】 特定言之，根據此第二態樣，本發明提供5HT3拮抗劑之用途，其用於製備由包含該5HT3拮抗劑作為活性成分與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物組成之藥劑，該藥劑用於與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合治療MDD。

【0035】 較佳地，根據此第二態樣，本發明提供一種5HT3拮抗劑之用途，其用於製造用於與日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合安全治療MDD之藥劑，該日劑量(以單水合二鹽酸普拉克索計)可顯著且安全地超過推薦用於症狀治療帕金森氏病之單水合二鹽酸普拉克索之最大劑量。如上文所描述，該日劑量(以單水合二鹽酸普拉克索計)係0.375 mg至45 mg，尤其大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg，通常5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg。

【0036】 根據一實施例，在該方法(或用途)中，該5HT3拮抗劑及該

普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物各自與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物中，且向需要用該組合治療之患者、尤其向罹患MDD之患者同時或依序單獨投與。通常，該等組合物呈單位劑型。

【0037】 根據另一實施例，在該用途或該方法中，該5HT3拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物混合在一起且與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物(固定劑量組合)中，以向需要該治療的罹患MDD之患者投與。通常，該等組合物呈單位劑型。

【0038】 經指示用於預防手術後噁心及嘔吐或化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑較佳可與當前通常用於治療PD之普拉克索劑量或與更高且甚至高得多之劑量組合使用。使用此組合藉由同時減輕或甚至消除普拉克索不良作用而顯著改良罹患MDD之患者之病況，該等不良作用否則當單獨使用該普拉克索時不可耐受。

【0039】 根據本發明，較佳地，所使用之該等5HT3拮抗劑係顯示為有效或經批准用於預防或治療手術後噁心及嘔吐或預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑。事實上，意外地，已知可阻斷由化學療法藥物誘發之噁心、嘔吐及腹瀉之5HT3受體抑制劑尤其當以高劑量投與時已顯示亦可阻斷普拉克索之胃腸副作用而不影響其在治療該MDD中之功效。

【0040】 此發現係驚人的，因為儘管疾病具嚴重性且有該等5HT3拮抗劑及普拉克索兩者皆為在超過十年期間各自在其自身適應症中使用之兩種類別之產品的事實，但迄今為止無一者想到，藉由組合有效劑量之該5HT3拮抗劑與有效劑量之普拉克索，藉由亦實現增加普拉克索治療劑量、尤其單水合二鹽酸普拉克索劑量，將有可能安全地改良罹患MDD之

患者之病況。

【0041】 根據又另一實施例，本發明提供一種由以下醫藥組合物組成之醫藥固定劑量組合，該醫藥組合物包含有效劑量/單位形式之5HT3拮抗劑作為組分(a)及有效劑量/單位形式之普拉克索作為組分(b)與醫藥載劑或媒劑混合。

【0042】 在該組合中，組分(a)以1 μ g至300 mg之每單位形式的量存在於該組合物中；且組分(b)以等效於0.125 mg至45 mg、通常0.125 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索之每單位形式的量存在於該組合物中。

【0043】 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以單水合二鹽酸普拉克索計之每單位形式的劑量通常將在選自由以下組成之群的範圍內：1.5 mg至20 mg、1.625 mg至20 mg、3 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg及6.5 mg至20 mg。

【實施方式】

【0044】

相關申請案

本申請案主張2017年4月24日申請之美國臨時專利申請案第62/489,016號的權益，該專利申請案之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0045】 本發明係關於一種醫藥組合，其包含較佳顯示為有效或經指示用於預防手術後噁心及嘔吐或化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑，用於與普拉克索組合治療MDD；及一種包含該5HT3拮抗劑及普拉克索之醫藥組合之用途，其用於製備包含每單位形式的有效劑量之普拉克索的用於治療MDD之藥劑。該有效劑量可高於且甚至遠高於推薦用於治

療PD之普拉克索最大日劑量。

【0046】 更特定言之，本發明根據其態樣係關於

- 一種用於治療需要該治療之患者的MDD之方法，其包含向該患者投與5HT3拮抗劑與治療有效普拉克索日劑量之組合；
- 一種5HT3拮抗劑，其用於與治療有效日劑量之普拉克索組合治療需要該治療之患者的MDD；及
- 一種5HT3拮抗劑之用途，其用於製造用於與治療有效日劑量之普拉克索組合治療需要該治療之患者的MDD之藥劑。

【0047】 本發明亦提供該5HT3拮抗劑之用途，其用於製備用於在由包含該5HT3拮抗劑及該普拉克索的醫藥組合物組成之固定劑量組合中治療MDD之藥劑。

【0048】

5HT3拮抗劑

任何5HT3拮抗劑、尤其顯示為有效或經指示用於預防手術後噁心及嘔吐或化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑可與當前通常用於治療PD之普拉克索劑量或與更高且甚至高得多之劑量組合使用。

【0049】 長期使用此組合藉由同時減輕或甚至消除由該普拉克索誘發之不良作用而改良罹患MDD之患者之病況。

【0050】 根據本發明，較佳地，所使用之該等5HT3拮抗劑係經批准用於預防癌症化學療法之後的噁心及嘔吐之5HT3拮抗劑。

【0051】 適用5HT3拮抗劑係選自由以下組成之群：US 5,360,800中所揭示之5-甲基-2-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮(阿洛司瓊(alosetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合

物、尤其其鹽酸鹽； US 4,892,872中所揭示之(±)-6-氯,3,4-二氫-4-甲基-3-側氧基-N-(吡啶基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-8-甲醯胺(阿紮司瓊(azasetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽； 3,5-二氯苯甲酸[(1*S*,5*R*)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]酯(貝美司瓊(bemesetron)，CAS: 40796-97-2)； US 4,939,136中所揭示之(10*R*)-10-[(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)甲基]-5,6,9,10-四氫-4*H*-吡啶并(3,2,1-*jk*)呋唑-11-酮(西蘭司瓊(cilansetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其單水合鹽酸鹽； US 4,906,755中所揭示之1*H*-吡啶-3-甲酸(3*R*)-10-側氧基-8-氮雜三環[5.3.1.0^{3,8}]十一-5-基酯(多拉司瓊(dolasetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其單水合單甲磺酸鹽； US 5,141,945中所揭示之(+)-(*R*)-8,9-二氫-10-甲基-7-[(5-甲基咪唑-4-基)甲基]吡啶并[1,2-*a*]吡啶-6(7*H*)-酮(法貝司瓊(fabesetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽或順丁烯二酸鹽； US 4,886,808中所揭示之1-甲基-*N*-((1*R*,3*r*,5*S*)-9-甲基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(格拉司瓊(granisetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽； US 5,223,511中所揭示之2,3-二氫-*N*-(8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-側氧基-1*H*-苯并咪唑-1-甲醯胺(伊他司瓊(itasetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽； US 5,256,665中所揭示之1-苯基甲基-2-(1-哌嗪基)-1*H*-苯并咪唑(來立司瓊(lerisetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽，及US 6,136,807中所揭示之經皮製劑； 6-氟-5-甲基-2-[(5-甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-1-酮(盧羅司瓊(lurosetron)，CAS 128486-54-4)及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其甲磺酸鹽(GR 87445 N)； US 4,695,578中所揭

示之(±) 1,2,3,9-四氫-9-甲基-3-[(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)甲基]-4*H*-呋唑-4-酮(昂丹司瓊(ondansetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其二水合鹽酸鹽；US 5,202,333中所揭示之(3*aS*)-2-[(*S*)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3*a*,4,5,6-六氫-1-側氧基-1*H*-苯并[*de*]異喹啉(帕洛諾司瓊(palonosetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；US 5,344,927中所揭示之(1-甲基吡啶-3-基)-[(5*R*)-4,5,6,7-四氫-3*H*-苯并咪唑-5-基]甲酮(拉莫司瓊(ramosetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其反丁烯二酸鹽；內-*N*-(8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,3-二氫-3,3-二甲基-吡啶-1-甲醯胺 (3,3-二甲基-*N*-1*αH*,5*αH*-莨菪烷-3*α*-基-1-吡啶甲醯胺，利卡司瓊(ricasetron)，CAS 117086-68-7)及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；US 4,789,673中所揭示之1*H*-吡啶-甲酸之(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基酯(3-莨菪烷基吡啶-3-甲酸酯，托烷司瓊(tropisetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；及US 5,563,148中所揭示之5-氯-2,2-二甲基-*N*-(8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-甲醯胺(紮托司瓊(zatosetron))及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其順丁烯二酸鹽；此段落中引用的所有美國專利之揭示內容皆以全文引用的方式併入本文中。

【0052】 有利地，該5HT₃拮抗劑係選自由以下組成之群：阿紮司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、多拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、格拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、昂丹司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、帕洛諾司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、拉莫司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、及托烷司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

【0053】 該等5HT3拮抗劑及該普拉克索之鹽之說明性實例包括與諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似無機酸之無機酸；或與諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、碳酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬胺酸、麩胺酸及其類似有機酸之有機酸的酸加成鹽。溶合劑通常係水。

【0054】 可用於預防或治療手術後噁心及嘔吐或用於預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3受體之拮抗劑根據本發明尤其適用。特定言之，以下係尤其有利之5HT3拮抗劑：以10 mg錠劑及以10 mg靜脈內注射用小瓶市售之鹽酸阿紮司瓊；以200 mg最大劑量錠劑及以12.5 mg/0.625 ml小瓶市售之單水合單甲烷磺酸多拉司瓊(亦稱為甲磺酸多拉司瓊)；以2.24 mg最大劑量錠劑市售之鹽酸格拉司瓊；以10 mg最大劑量錠劑及以可用作20 ml多劑量小瓶的2 mg/ml(以昂丹司瓊鹼計)溶液市售之二水合鹽酸昂丹司瓊；以0.28 mg/5 mL注射及0.56 mg膠囊及以0.075 mg/1.5 ml或0.25 mg/5 ml(以帕洛諾司瓊鹼計)小瓶市售之鹽酸帕洛諾司瓊；以0.15 mg/ml注射及以0.1 mg口服錠劑市售之拉莫司瓊；及以5.64 mg膠囊、以2.256 mg/2 ml靜脈內注射用小瓶及以5.64 mg靜脈內或皮下注射用小瓶市售之鹽酸托烷司瓊。

【0055】 根據本發明，5HT3拮抗劑用於醫藥組合物中，該醫藥組合物包含1 µg至300 mg之每單位形式的量之該5HT3拮抗劑作為活性成分與醫藥載劑或媒劑混合；且與等效於0.375 mg至45 mg、通常大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之普拉克索日劑量組合向罹患MDD之患者投與。

【0056】 因此，舉例而言，待與普拉克索組合長期投與的根據本發明之口服醫藥組合物可包含選自由以下組成之群的5HT3拮抗劑：等效於5 mg至10 mg鹽酸阿紫司瓊之每單位形式的量之阿紫司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於15 mg至40 mg鹽酸阿紫司瓊之日劑量投與；等效於25 mg至200 mg甲磺酸多拉司瓊之每單位形式的量之多拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於75 mg至200 mg甲磺酸多拉司瓊之日劑量投與；等效於0.5 mg至2 mg格拉司瓊鹼之每單位形式的量之格拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於1.5 mg至8 mg格拉司瓊鹼之日劑量投與；等效於0.5 mg至16 mg、通常2 mg至8 mg昂丹司瓊鹼之每單位形式的量之昂丹司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於6 mg至64 mg、通常6 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之日劑量投與；等效於0.25 mg至0.5 mg帕洛諾司瓊鹼之每單位形式的量之帕洛諾司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於0.75 mg至2 mg帕洛諾司瓊鹼之日劑量投與；等效於0.05 mg至0.2 mg鹽酸拉莫司瓊之每單位形式的量之拉莫司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於0.05 mg至0.2 mg鹽酸拉莫司瓊之日劑量投與；及等效於2.5 mg至5 mg托烷司瓊鹼之每單位形式的量之托烷司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，待以等效於7.5 mg至20 mg托烷司瓊鹼之日劑量投與。

【0057】 較佳地，該5HT3拮抗劑係選自由以下組成之群：等效於5 mg至10 mg之每單位形式的量之鹽酸阿紫司瓊，待以等效於15 mg至40 mg鹽酸阿紫司瓊之日劑量投與；等效於25 mg至200 mg甲磺酸多拉司瓊之每單位形式的量之甲磺酸多拉司瓊，待以等效於75 mg至200 mg之日劑量投與；等效於0.5 mg至2 mg格拉司瓊鹼之每單位形式的量之鹽酸格拉

司瓊，待以等效於1.5 mg至16 mg、通常2 mg至8 mg之日劑量投與；等效於0.5 mg至32 mg、通常2 mg至32 mg、2 mg至16 mg或2 mg至8 mg昂丹司瓊鹼之量之二水合鹽酸昂丹司瓊，待以等效於6 mg至64 mg、通常6至32 mg昂丹司瓊鹼之日劑量投與；等效於0.25 mg至0.5 mg帕洛諾司瓊鹼之量之鹽酸帕洛諾司瓊，待以等效於0.75至2 mg帕洛諾司瓊鹼之日劑量投與；0.05 mg至0.2 mg之每單位形式的量之鹽酸拉莫司瓊，待以0.05 mg至0.2 mg之日劑量投與；及等效於2.5 mg至5 mg托烷司瓊鹼之量之鹽酸托烷司瓊，待以等效於7.5至20 mg托烷司瓊鹼之日劑量投與。

【0058】 此組合物預定與醫藥組合物組合向罹患MDD之患者投與，該醫藥組合物呈包含等效於0.125至45 mg、較佳大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg、通常3 mg至20 mg、較佳大於5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索範圍內之每單位形式的量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的單位劑型。

【0059】 如上文所描述的呈包含該5HT3拮抗劑之單位劑型之醫藥組合物可含有另一活性成分、尤其普拉克索與該5HT3拮抗劑共調配、與醫藥載劑或媒劑混合於固定劑量組合中。

【0060】

普拉克索

在本發明之組合中，在罹患MDD之患者中5HT3拮抗劑之有益作用抵消普拉克索之不良作用使得可安全投與否則即使在單水合二鹽酸普拉克索的當前經批准之劑量範圍(每天0.375 mg至4.5 mg)內亦在大多數該等患者中不可耐受之普拉克索日劑量。

【0061】 另外，尤其選自顯示為有效或經批准用於預防或治療手術後噁心及嘔吐或預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑之5HT3拮抗劑使得有可能用等效於大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg二水合二鹽酸普拉克索的日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽安全地治療該等患者。

【0062】 普拉克索之醫藥學上可接受之鹽係與無機或有機酸之鹽，該等無機或有機酸諸如(但不限於)氫氯酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸、乙酸、丙酸、硬脂酸、乙醇酸、草酸、丁二酸、乳酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、2-乙醯氧基苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸(羥乙基磺酸)、對甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-胺基-苯磺酸(對胺基苯磺酸)、2,6-萘二磺酸、1,5-萘二磺酸及雙羥萘酸(恩波酸)。溶合溶劑通常係水。

【0063】 就其與5HT3拮抗劑組合投與而言，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合，以包含每單位形式的有效劑量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分的單位劑型調配於醫藥組合物中。該活性成分根據已知用於任何投藥途徑之技術調配。

【0064】 在單水合二鹽酸普拉克索之情況下，WO 2012/0140604及WO 2008/122638中所揭示之包含單水合二鹽酸普拉克索之市售穩定醫藥組合物；及US 8,399,016中所揭示之包含單水合二鹽酸普拉克索之持續釋放組合物可適用於與5HT3拮抗劑組合用於治療MDD。此等文獻之內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0065】 在與5HT3拮抗劑之醫藥組合物中，普拉克索或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物之每單位形式的劑量等效於選自由以下組成之群的範圍：0.125 mg至45 mg、3 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索。通常，該每單位形式的劑量等效於選自由以下組成之群的範圍：0.125 mg至20 mg、1.6 mg至20 mg、3 mg至20 mg、大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg及6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索。

【0066】 視安全性及耐受性(與5HT3拮抗劑組合)而定，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之每IR單位形式的劑量較佳將等效於選自由以下組成之群的範圍：0.125 mg至22.5 mg、3 mg至22.5 mg、大於4.5 mg至22.5 mg、大於6 mg至22.5 mg及6.5 mg至22.5 mg，通常在選自由以下組成之群的範圍內：0.125 mg至10 mg、1.5 mg至10 mg、1.625 mg至10 mg、3 mg至10 mg、大於4.5 mg至10 mg、5 mg至10 mg、大於6 mg至10 mg及6.5 mg至10 mg單水合二鹽酸普拉克索。

【0067】 視耐受性(與該5HT3拮抗劑組合)而定，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在包括緩慢釋放組合物及經皮治療系統(諸如經皮貼片)的ER調配物中之每單位形式的劑量將在如下每單位形式的量之範圍內：等效於選自由以下組成之群的範圍：0.375 mg至45 mg、1.5 mg至45 mg、3 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索，通常等效於選自由以下組成之群的範圍：0.375 mg至45 mg、1.5至20 mg、3 mg至20 mg、大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg及6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索。

【0068】 如定義中所闡述，以上普拉克索之每單位形式的劑量包括

尤其在初始滴定普拉克索日劑量之情況下或在用於治療兒童抑鬱患者之不太常見情況下可用的低劑量。

【0069】 若該5-HT3拮抗劑係昂丹司瓊，則每單位形式的劑量(以昂丹司瓊鹼計)將在8 mg至32 mg範圍內。

【0070】 若該5-HT3拮抗劑係多拉司瓊，則與以上劑量/單位形式的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合之每單位形式的劑量(以甲磺酸多拉司瓊計)將在1.5 mg至200 mg範圍內。

【0071】

本發明之第一態樣.

如上文所提及，本發明提供一種醫藥組合，其包含

(a) 該5HT3拮抗劑，及

(b) 有效日劑量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

其用於治療MDD。

【0072】 根據第一態樣，本發明之實施例包括

一種5HT3拮抗劑，其用於與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合用於治療需要該治療之患者的MDD；及

一種用於治療罹患MDD之患者之方法，其包含向需要該治療之患者投與5HT3拮抗劑與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合。

【0073】 特定言之，本發明提供一種用於治療罹患重度抑鬱症之患者之方法，其包含用有效劑量之5HT3拮抗劑與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合治療該患者。

【0074】 通常，該5HT3拮抗劑係以1 µg至300 mg之日劑量與等效

於0.375 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之普拉克索有效日劑量(包括在滴定時間段期間使用之日劑量)組合投與。

【0075】 如此項技術中已知，在用藥物治療患者可能誘發嚴重不良作用之情況下，普拉克索可以最低劑量(每日0.375 mg至小於3 mg或小於4.5 mg)與5HT3拮抗劑組合使用，但本發明提供之另一優點係歸因於同時存在該5HT3拮抗劑而增加安全滴定臨限值劑量。

【0076】 另外，根據本發明，同時投與5HT3拮抗劑使得可投與遠高於推薦用於治療PD之單水合二鹽酸普拉克索最大日劑量的普拉克索日劑量。

【0077】 經指示用於預防手術後噁心及嘔吐或化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑根據本發明可成功地與普拉克索組合使用。

【0078】 在此情況下，在執行本發明之方法時(或根據用途)，此等5HT3拮抗劑之日劑量至少高達可預防或治療根據當前用於該治療或預防之方案經歷外科手術操作或癌症化學療法之兒童或成年患者中的噁心及嘔吐。

【0079】 通常，在根據本發明的用於治療MDD之方法(或用途)中，通常在與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物中的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以等效於0.375 mg至45 mg、1.5 mg至45 mg、3 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索、在一些情況下1.5 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量向需要該治療之患者投與。在該方法(或用途)中，普拉克索係與5HT3拮抗劑組合向該患者投與。

【0080】 根據一特定實施例，在該方法(或用途)中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽係以1.5 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、通常5 mg至20 mg之日劑量向該患者經口投與之單水合二鹽酸普拉克索。根據此實施例，在該方法(或用途)中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽係與該5HT3拮抗劑組合向該患者投與，藉由任何投藥途徑投與。

【0081】 較佳地，在根據本發明之用於治療患者的MDD之方法(或用途)中，

在該組合中，該5HT3拮抗劑係選自由以下組成之群：以等效於2 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之日劑量投與的昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽，及以等效於75 mg至200 mg甲磺酸多拉司瓊之日劑量投與的多拉司瓊及其醫藥學上可接受的鹽；且

該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽係以等效於0.375 mg至45 mg、尤其1.5 mg至45 mg、3 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與。

【0082】 通常，在該方法(或用途)中，該5HT3拮抗劑係4 mg至32 mg之有效日劑量(以昂丹司瓊計)的昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽，與1.5 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg之有效日劑量(以單水合二鹽酸普拉克索計)的該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合投與。

【0083】 就其投與用於治療MDD而言，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及該5HT3拮抗劑各自與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物中。特定言之，在該組合中，該5HT3拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合，以包含每單位形式的有效量之該5HT3拮抗劑作為活性成分之單

位劑型調配於醫藥組合物中；且該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物分別亦與醫藥載劑或媒劑混合，以包含有效量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為活性成分的單位劑型調配於醫藥組合物中。

【0084】 更特定言之，在該組合中，

該5HT3拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合，以包含0.1 mg至300 mg之每單位形式的量之該5HT3拮抗劑之單位劑型調配於醫藥組合物中；且

該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合，以包含等效於0.125 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之每單位形式的量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽的單位劑型調配於醫藥組合物中。

【0085】 較佳地，在該組合中，該組合物中之該5HT3拮抗劑係選自由以下組成之群：等效於2 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之每單位形式的量之昂丹司瓊及其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及等效於25 mg至200 mg甲磺酸多拉司瓊之每單位形式的量之多拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0086】 普拉克索較佳以等效於5 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg、通常5 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索之每單位形式的量存在於該組合物中。

【0087】 因此獲得之醫藥組合物向罹患MDD之患者同時或依序投與。

【0088】 該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及該5HT3拮抗劑亦可一起調配於由包含該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及該5HT3拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合的醫藥組合物組成之

固定劑量組合中。

【0089】 通常，在本發明之方法(或用途)中，該組合係由以下醫藥組合物組成之固定劑量組合：該醫藥組合物呈包含每單位形式的有效量之該5HT3拮抗劑及每單位形式的有效量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合的單位劑型。

【0090】 固定劑量組合確保安全、同時投與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及5HT3拮抗劑。

【0091】 如上文所闡述，當使用經指示用於預防或治療手術後噁心及嘔吐或用於預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑時，該5HT3拮抗劑之每單位形式的量至少高達經批准用於此適應症之兒童或成年人劑量。然而，其可為該劑量之至多6倍。

【0092】 在以上固定劑量組合中，以單水合二鹽酸普拉克索計之普拉克索劑量/單位形式在選自由以下組成之群的範圍內：0.125 mg至45 mg、3 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg。通常，該範圍係選自由以下組成之群：0.125 mg至20 mg、3 mg至20 mg、大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg及6.5 mg至20 mg；且5HT3拮抗劑之劑量/單位形式在1 µg至300 mg範圍內。

【0093】 若5HT3拮抗劑係昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，則其劑量/單位形式(以昂丹司瓊計)係2 mg至32 mg，通常4 mg至32 mg。

【0094】 若5HT3拮抗劑係多拉司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，則其劑量/單位形式(以甲磺酸多拉司瓊計)係1.5 mg至200 mg。

【0095】 若該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽係單水合二鹽酸普拉克索，則視安全性及耐受性(與5HT3拮抗劑組合)而定，每口服IR單位形式的劑量範圍係選自由以下組成之群：0.125 mg至22.5 mg、1.5 mg至22.5 mg、3 mg至22.5 mg、大於4.5 mg至22.5 mg、5 mg至22.5 mg、大於6 mg至22.5 mg及6.5 mg至22.5 mg，通常1.5 mg至10 mg、3 mg至10 mg、大於4.5 mg至10 mg、5 mg至10 mg、大於6 mg至10 mg及6.5 mg至10 mg。若5HT3拮抗劑係二水合鹽酸昂丹司瓊，則與單水合二鹽酸普拉克索組合，昂丹司瓊之每口服IR單位形式的劑量將等效於2 mg至16 mg、通常4 mg至16 mg昂丹司瓊鹼。

【0096】 視耐受性(與5HT3拮抗劑組合)而定，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽在包括緩慢釋放組合物及經皮治療系統(諸如經皮貼片)的ER調配物中以單水合二鹽酸普拉克索計之劑量/單位形式將在選自由以下組成之群的範圍內：1.5 mg至45 mg、3 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg，通常1.5 mg至20 mg、3 mg至20 mg、大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg及6.5 mg至20 mg。

【0097】 若5-HT3拮抗劑係昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，則劑量/ER單位形式(以昂丹司瓊計)將在8 mg至32 mg範圍內。

【0098】 若5-HT3拮抗劑係多拉司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，則與以上劑量/單位形式之普拉克索組合的劑量/單位形式(以甲磺酸多拉司瓊計)將在1.5 mg至200 mg範圍內。

【0099】

本發明之第二態樣

本發明之第二態樣提供該5HT3拮抗劑之用途，其用於製備由包含該5HT3拮抗劑作為活性成分與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物組成之藥劑，該藥劑用於與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合治療MDD。

【0100】 本發明之此第二態樣之第一實施例提供該5HT3拮抗劑之用途，其用於製備由包含該5HT3拮抗劑作為活性成分與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物組成之藥劑，該藥劑用於與亦在與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物中的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合治療MDD。

【0101】 該等普拉克索日劑量可遠高於推薦用於治療PD症狀之單水合二鹽酸普拉克索最大日劑量。

【0102】 此第二態樣之第二實施例提供該5HT3拮抗劑之用途，其用於製備由以下醫藥組合物組成之藥劑，該醫藥組合物呈包含每單位形式的有效劑量之該5HT3拮抗劑與醫藥載劑混合的單位劑型，該藥劑用於與至少高達經批准用於症狀治療PD之劑量的以單水合二鹽酸普拉克索計之劑量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合治療MDD。

【0103】 特定言之，5HT3拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合調配於包含1 µg至300 mg、0.1 mg至300 mg或1 mg至300 mg之每單位形式的量之該5HT3拮抗劑之醫藥組合物中。

【0104】 該醫藥組合物中就其用於與該普拉克索組合治療MDD之適應症而言之較佳5HT3拮抗劑係選自由以下組成之群：等效於5 mg至10 mg鹽酸阿紮司瓊之量/單位形式的阿紮司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；等效於20 mg至200 mg甲磺酸多拉司瓊之量/單

位形式的多拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其單水合甲磺酸鹽；等效於0.5 mg至2 mg格拉司瓊鹼之量/單位形式的格拉司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；等效於2 mg至32 mg、通常2 mg至16 mg昂丹司瓊鹼之量/單位形式的昂丹司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其二水合鹽酸鹽；等效於0.1 mg至2 mg、通常0.25 mg至0.5 mg帕洛諾司瓊鹼之量/單位形式的帕洛諾司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；等效於2.5 µg至100 µg鹽酸拉莫司瓊之量/單位形式的拉莫司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；及等效於2.5 mg至5 mg托烷司瓊鹼之量/單位形式的托烷司瓊及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、尤其其鹽酸鹽。

【0105】 包含該5HT3拮抗劑作為活性成分與醫藥載劑或媒劑混合之該醫藥組合物中的該5HT3拮抗劑與亦在與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物中的普拉克索組合同時或依序投與，用於治療需要該治療之患者的MDD。該等醫藥組合物及日劑量在上文說明於「普拉克索」章節中。

【0106】 彼此一直組合使用之此等醫藥組合物第一次使得可將普拉克索高劑量用於實質且有效治療罹患MDD之患者。事實上，如根據本發明之此第二態樣所描述的醫藥組合物使得可與0.375 mg至45 mg、尤其大於4.5 mg至45 mg、通常5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg之普拉克索日劑量組合安全治療罹患MDD之患者，因此減輕及甚至消除該等患者之抑鬱狀態。在某些情況下，該普拉克索日劑量係大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg。

【0107】 在MDD治療中，5HT3拮抗劑及普拉克索係組合使用且兩種活性組分可同時或依序或以包括包含5HT3拮抗劑及6-丙胺基-4,5,6,7-

四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺與醫藥學上可接受之載劑或媒劑混合在一起的醫藥組合物之固定劑量組合共投與。

【0108】 5HT3拮抗劑及普拉克索可以任何習知口服或非經腸單位劑型(諸如膠囊、錠劑、散劑、扁囊劑、懸浮液、溶液或經皮裝置)單獨或一起投與。

【0109】 在單獨(同時或依序)投與每單位形式的有效量之該5HT3拮抗劑及每單位形式的有效量之該普拉克索的情況下，其中之每一者可封裝於包含該5HT3拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合於容器中；及該普拉克索與醫藥載劑或媒劑混合於另一單獨容器中之套組中。

【0110】 在如亦在上文所闡述的同時投與之情況下，該5HT3拮抗劑及該普拉克索可一起調配於由以下醫藥組合物組成之固定劑量組合中，該醫藥組合物呈包含每單位形式的有效量之該5HT3拮抗劑及每單位形式的有效量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合的單位劑型。

【0111】 本發明之此第二態樣之第三實施例提供該5HT3拮抗劑之用途，其用於製備用於治療MDD之藥劑，該藥劑係由包含該5HT3拮抗劑作為活性成分及普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為第二活性成份與醫藥載劑或媒劑混合的醫藥組合物組成之固定劑量組合。

【0112】 根據本發明之此第二態樣之此第三實施例，該固定劑量組合由包含以下之醫藥組合物組成：

(a) 該5HT3拮抗劑；及

(b) 至少高達經批准用於治療PD之每單位形式的量之每單位形式的量(以單水合二鹽酸普拉克索計)之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶

劑合物，

與醫藥載劑或媒劑混合，其用於治療MDD。

【0113】 有利地，根據本發明之此第二態樣之此第三實施例，該固定劑量組合由醫藥組合物組成，該醫藥組合物呈包含以下之單位劑型：

(a) 至少高達經批准用於預防化學療法誘發之噁心及嘔吐之量/單位形式的量/單位形式之該5HT3拮抗劑；及

(b) 至少高達經批准用於治療PD之量/單位形式的量/單位形式(以單水合二鹽酸普拉克索計)之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

與醫藥載劑或媒劑混合，其用於治療MDD。

【0114】 一般而言，在以上醫藥組合物中，該5HT3拮抗劑以1 µg至300 mg之量存在且該普拉克索以0.125 mg至45 mg之量存在。

【0115】 若5HT3拮抗劑係選自經指示用於預防或治療手術後噁心及嘔吐或用於預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的5HT3拮抗劑之中，則該5HT3拮抗劑以至少高達顯示為有效或經批准用於預防或治療手術後噁心及嘔吐或預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的量/單位形式且該劑量之至多6倍之量/單位形式存在於該組合物中。該等5HT3拮抗劑及其在醫藥組合物中用於治療MDD之每單位形式的量說明於「5HT3拮抗劑」章節中。

【0116】 在此等固定劑量組合中，以單水合二鹽酸普拉克索計之普拉克索劑量/單位形式通常在0.125 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg範圍內；且5HT3拮抗劑之劑量/單位形式在1 µg至300 mg範圍內。

【0117】 若5HT3拮抗劑係昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶

劑合物，則其劑量/單位形式(以昂丹司瓊計)係2 mg至32 mg，通常4 mg至32 mg。

【0118】 若5HT₃拮抗劑係多拉司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，則其劑量/單位形式(以甲磺酸多拉司瓊計)係1.5 mg至200 mg。

【0119】 有利固定劑量組合由醫藥組合物組成，該醫藥組合物呈包含以下之單位劑型：

(a) 選自由以下組成之群的5HT₃拮抗劑：0.25 mg至2 mg之量/單位劑量(以阿洛司瓊計)的阿洛司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；5 mg至10 mg之量/單位劑量的阿紫司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；25 mg至200 mg之量/單位劑量(以甲磺酸多拉司瓊計)的多拉司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其單水合甲磺酸鹽；等效於0.5 mg至2 mg格拉司瓊鹼之量/單位劑量的格拉司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；等效於2 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之量/單位劑量的昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其二水合鹽酸鹽；等效於0.25 mg至0.5 mg帕洛諾司瓊鹼之量/單位劑量的帕洛諾司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；50 µg至40 mg之量/單位劑量的拉莫司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；及等效於2.5 mg至5 mg托烷司瓊鹼之量/單位劑量的托烷司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、尤其其鹽酸鹽；及

(b) 等效於0.125 mg至45 mg、較佳5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg且通常等效於選自由0.125 mg至20 mg、3 mg至20 mg、大於4.5 mg至20 mg、5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg及6.5 mg至

20 mg單水合二鹽酸普拉克索組成之群的範圍之量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

與醫藥載劑或媒劑混合。

【0120】 根據一實施例，該有利組合物包含以下作為活性成分：

(a) 選自由以下組成之群的5HT3拮抗劑：2 mg至32 mg之量(以昂丹司瓊鹼計)的昂丹司瓊或其鹽或溶劑合物；及25 mg至200 mg之量(以甲磺酸多拉司瓊計)的多拉司瓊；及

(b) 0.125 mg至45 mg之量(以單水合二鹽酸普拉克索計)的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽，

與醫藥載劑或媒劑混合。

【0121】 該有利組合物較佳包含選自由以下組成之群之量(以單水合二鹽酸普拉克索計)的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽作為組分(b)：3 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg及6.5 mg至45 mg。

【0122】 通常用於治療MDD之5HT3拮抗劑/普拉克索固定劑量組合由包含以下之醫藥組合物組成：選自由以下組成之群的5HT3拮抗劑：對應於2 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之量的昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，作為組分(a)；及等效於0.125 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg、大於6 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索之量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為組分(b)，與醫藥載劑或媒劑混合。

【0123】 本文中，普拉克索劑量/單位形式包括尤其在滴定普拉克索日劑量之情況下或在用於治療兒童抑鬱患者之不太常見情況下可用的低劑量。

【0124】**調配物**

在用於口服、皮下、靜脈內、經皮或局部投藥的本發明之醫藥組合物中，活性成分較佳與典型醫藥載劑或媒劑混合，以劑量單位投與。

【0125】 醫藥組合物可以口服形式(諸如錠劑或明膠膠囊)調配，其中5HT3拮抗劑或普拉克索或兩種活性成分與載劑或媒劑混合，該載劑或媒劑可包括稀釋劑，諸如纖維素、右旋糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇或蔗糖；潤滑劑，諸如硬脂酸、硬脂酸鈣或硬脂酸鎂、聚乙二醇、二氧化矽或滑石；及需要時之黏合劑，諸如矽酸鎂鋁、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或聚乙烯吡咯啉酮。

【0126】 該等口服形式可為包覆有蔗糖或各種聚合物之錠劑；或可替代地，錠劑可藉由使用以下各者來製造：載劑，諸如丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物；纖維素衍生物，諸如羥基丙基乙基纖維素；或其他適當材料，以藉由逐漸地釋放預定量之5HT3拮抗劑或普拉克索(或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)或兩種活性成分而具有延長或延緩之活性。口服調配物亦可呈使得可緩釋普拉克索(或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)或5HT3拮抗劑或兩種活性成分之膠囊形式。

【0127】 醫藥組合物亦可以TTS(諸如貼片調配物)調配，其中活性成分或活性成分之混合物可包含佐劑，諸如D-山梨糖醇、明膠、高嶺土(kaolin)、對羥基苯甲酸甲酯、聚山梨醇酯80、丙二醇、對羥基苯甲酸丙酯、聚維酮、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、酒石酸、二氧化鈦及純化水。貼片調配物亦可含有皮膚滲透增強劑，諸如乳酸酯(例如乳酸月桂酯)、三乙酸甘油酯或二乙二醇單乙醚。

【0128】 在以上醫藥組合物中，較佳之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物活性成分係普拉克索鹼或其單水合二鹽酸鹽，且較佳之5HT3拮抗劑活性成分係昂丹司瓊鹼或其二水合鹽酸鹽、或多拉司瓊鹼或其單水合甲磺酸鹽。

【0129】 為了預期用於與普拉克索組合治療MDD，5HT3拮抗劑調配於醫藥組合物中，其中該5HT3拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合。

【0130】 待向患者投與之劑量(亦即活性成分在單次劑量中之量)可視患者之年齡、體重及健康狀況而廣泛變化。如上文所說明之呈單位劑型之醫藥組合物中的此劑量包括根據活性成分中之每一者之劑量的強度，藉由靜脈內、皮下、口服或經皮投藥一天一至三次，根據各5HT3拮抗劑之效力及患者之年齡投與1 µg至300 mg之單次劑量，及根據患者之年齡投與等效於0.125 mg至45 mg、通常0.125 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索的單次劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽。若5HT3拮抗劑係二水合鹽酸昂丹司瓊，則該劑量(單次劑量)在4 mg至16 mg(以昂丹司瓊鹼計)範圍內；且若普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽係單水合二鹽酸普拉克索，則該劑量(單次劑量)在0.125 mg至45 mg、3 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg或6.5 mg至45 mg、通常0.125 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg範圍內。

【0131】 昂丹司瓊亦可經由經皮藥物遞送系統(TDDS)投與。「經皮藥物遞送系統」使用經皮藥物調配物及併有該等經皮藥物調配物之經皮貼片提供經皮遞送。舉例而言，經皮藥物遞送系統可包括包含5HT3拮抗劑(諸如昂丹司瓊)、呈貼片、乳膏、凝膠、洗劑或糊劑形式之組合物。經皮

調配物之實例可包括(但不限於)如US 6,562,368中所描述之經皮調配物；如US 7,029,694、US 7,179,483、US 8,241,662及US 2009/0018190中所描述之經皮凝膠調配物；如WO 2005/039531、US2007/022379、US 2010/0216880、US 2014/0037713及US 8,652,491中所描述之可用於局部或經皮施用以便進行溶液、乳膏、洗劑、噴霧劑、軟膏、凝膠、氣霧劑及貼片藥物遞送的經皮或經黏膜醫藥調配物；如WO2013/061969及US 2014/0271796中所描述之經皮吸收製劑，該等專利之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。經皮貼片亦可包括(但不限於)如US 9,782,536中所描述之具有具可撓性特徵及/或可撓性導管連接之內部存在的剛性導管的貼片泵；如US 9,724,462中所描述之可選擇性活化的貼片泵；如US 9,623,173中所描述之連接至無線通訊系統的貼片泵；如US 9,616,171中所描述之可保形貼片泵；如US 8,915,879中所描述之輸注泵；如US 8,480,649中所描述之攜帶型輸注藥物遞送；如US 8,282,366中所描述之微型泵；及如US 7,828,771中所描述之貼片泵，該等專利之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。其他經皮貼片可包括(但不限於)如US 8,802,134中所描述之貼片，其中氧基羥丁甯併入於包含基於丙烯酸之聚合物作為黏著劑基劑的黏著劑層組合物中，且基於丙烯酸之聚合物係聚甲基丙烯酸甲酯與聚丙烯酸酯之共聚物；如US 8,877,235中所描述之貼片，其由支撐層及配置於支撐層之至少一個表面上之黏著劑層組成；如US 5,441,740及US 5,500,222中所描述之貼片，其使用脂肪酸之單酸甘油酯或單酸甘油酯混合物作為皮膚滲透增強劑；如US 5,686,097、US 5,747,065、US 5,750,137及US 5,900,250中所描述之貼片，其使用單酸甘油酯或單酸甘油酯混合物加乳酸酯作為皮膚滲透增強劑；如US

5,614,211及US 5,635,203中所描述之貼片，其在儲集層之皮膚近側表面上具有不影響藥物釋放之非速率控制黏結層；如US 5,212,199、US 5,227,169、US 5,601,839及US 5,834,010中所描述之貼片，其使用三乙酸甘油酯作為滲透增強劑；如US 6,555,129中所描述之貼片，其具有呈自身黏著性層形式之基質物質，且其中基質物質由含銨基之(甲基)丙烯酸酯共聚物組成；如US 6,743,441、7,081,249、US 7,081,250、US 7,081,251、US 7,081,252及US 7,087,241中所描述之經皮貼片，該等專利之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。較佳地，經皮藥物遞送系統係貼片、貼片泵、輸注泵或微型泵。

【0132】 本發明之醫藥組合物與適用於不同投藥方式之典型賦形劑一起調配。尤其有利的係呈錠劑、多刻痕錠劑、包衣錠劑、經口崩解錠劑、緩釋錠劑、硬或軟膠囊、緩釋膠囊、用於經皮投藥之貼片、呈預定單位形式之液體口服溶液、糖漿或懸浮液、及用於靜脈內或皮下投藥之小瓶形式之調配物。

【0133】 因此，舉例而言，待與0.125 mg至45 mg、3 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg、通常0.125 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg之每單位劑量的量(以單水合二鹽酸普拉克索計)且待以1.5 mg至45 mg、有利地3 mg至45 mg、較佳5 mg至45 mg或6.5 mg至45 mg、通常1.5 mg至20 mg、有利地3 mg至20 mg、較佳5 mg至20 mg或6.5 mg至20 mg的日劑量投與之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合長期投與的根據本發明之醫藥組合物可包含0.25 mg至2 mg之量/單位劑量(以阿洛司瓊計)的鹽酸阿洛司瓊，待以0.25 mg至3 mg之日劑量投與；5 mg至10 mg之量/

單位劑量的鹽酸阿紫司瓊，待以15 mg至20 mg之日劑量投與；25 mg至200 mg之量/單位劑量(以甲磺酸多拉司瓊計)的單水合甲磺酸多拉司瓊，待以75 mg至200 mg之日劑量投與；等效於0.5 mg至2 mg格拉司瓊鹼之量/單位劑量的鹽酸格拉司瓊，待以1.5 mg至8 mg之日劑量投與；等效於2 mg至8 mg昂丹司瓊鹼之量/單位劑量的二水合鹽酸昂丹司瓊，待以6 mg至32 mg之日劑量投與；等效於0.25 mg至0.5 mg帕洛諾司瓊鹼之量/單位劑量的鹽酸帕洛諾司瓊，待以0.75至2 mg之日劑量投與；50 µg至20 mg之量/單位劑量的鹽酸拉莫司瓊，待以75 µg至40 mg之日劑量投與；或等效於2.5 mg至5 mg托烷司瓊鹼之量/單位劑量的鹽酸托烷司瓊，待以7.5至20 mg之日劑量投與。

【0134】 在兒童或肥胖患者之情況下，可基於體重決定5HT₃拮抗劑日劑量。因此，舉例而言，鹽酸阿紫司瓊可以0.4-0.5 mg/kg之日劑量投與，甲磺酸多拉司瓊可以9-9.5 mg/kg之日劑量投與，鹽酸格拉司瓊可以0.09-0.11 mg/kg之日劑量投與，二水合鹽酸昂丹司瓊可以0.45-0.55 mg/kg之日劑量投與，鹽酸帕洛諾司瓊可以0.03 mg/kg之日劑量投與，且鹽酸托烷司瓊可以0.5-0.6 mg/kg之日劑量投與。

【0135】

實例1

測試5HT₃拮抗劑預防普拉克索在人體內之胃腸(GI)不良作用(AE)之能力。

【0136】 在接受單次口服劑量之單水合二鹽酸普拉克索(「普拉克索」)、接受或不接受單次口服劑量之二水合鹽酸昂丹司瓊(「昂丹司瓊」)的個體中執行I期研究。研究係單中心、單盲研究。

【0137】 研究之目的係證明昂丹司瓊可安全地減弱以等效於或高於經批准用於治療帕金森氏病或臨床試驗中顯示為有效治療抑鬱症之劑量的劑量給與之普拉克索之胃腸副作用。

【0138】 為參與研究，參與者具有以下入選/排除關鍵準則：

關鍵入選準則

1. 年齡20-45歲(包括20與45歲)之男性及女性個體。
2. 具有生育能力之女性必須同意禁欲，或者自篩選期至研究結束隨訪(Exit Visit)後14天內使用以下醫療可接受避孕形式中之任何兩者：具有殺精軟膏之避孕套、具有殺精軟膏之膜片或子宮帽或子宮內避孕器(IUD)。男性配偶已輸精管結紮之女性必須同意使用一種額外醫療可接受避孕形式。個體必須同意在最終隨訪後14天內實施上述節育方法，作為安全預防措施。
3. 不具有生育能力之女性在研究期間不需要避孕，不具有生育能力定義為手術絕育(子宮切除後狀態、兩側卵巢切除狀態或兩側輸卵管結紮狀態)或絕經後至少12個月。源文件中必須記載原因。
4. 女性配偶具有生育能力之男性必須同意自篩選期至研究結束隨訪後14天內使用高度有效的醫療可接受避孕形式。女性配偶具有生育能力但自身手術絕育(輸精管結紮後狀態)之男性必須同意在相同時間段內使用具有殺精子劑之避孕套。男性個體必須同意在最終隨訪後14天內實施上述節育方法，作為安全預防措施。
5. 個體必須身體健康，如藉由其病史(包括個人及家族精神病史)及身體檢查、心電圖(ECG)、生命體徵及實驗室測試之結果所判定。具有醫學異常之個體僅在調查員或指定人員認為該異常不會給個體健康帶來顯著額

外風險或不會干擾研究目的時才可入選。

6. 個體必須能夠清楚且確實地傳達其醫學病況變化。

7. 個體身體質量指數(BMI)在 19.0 與 32.0 kg/m² 之間(包括 19.0 與 32.0)。

8. 個體能夠同時吞咽多個丸劑或膠囊。

9. 個體必須已簽署知情同意書，表示其瞭解研究目的及研究所需程序，且自願參與研究並遵守研究程序及限制。

【0139】

關鍵排除準則：

排除個體參與研究之準則如下：

1. 可能干擾個體在試驗期間之安全性、使其暴露於不當風險或干擾研究目的之任何臨床相關急性或慢性疾病。

2. 曾患有或目前患有胃腸疾病、肝病或腎病或已知會干擾研究藥物之吸收、分佈、代謝或排泄的其他病況。

3. 藥物濫用史，已知藥物成癮，或者對濫用藥物或酒精測試呈陽性。

4. 藥物或其他重大過敏史。

5. 已知對普拉克索、或對昂丹司瓊或類似血清素受體拮抗劑、或對阿瑞匹坦(aprepitant)或類似P物質/NK1受體拮抗劑過敏。

5. 曾患有及/或當前患有QT間期延長、先天性長QT症候群、電解質異常(例如低鉀血症或低鎂血症)、充血性心臟衰竭、心律失常，或在篩選時、第1天或給藥前引起QT延長或第一度房室傳導阻滯(1st degree AV block)的其他醫學結果，男性 ≥ 450 QTcF且女性 ≥ 470 QTcF。

7. 在研究進入1個月內用中樞活性藥物或止吐藥進行過治療。
8. 煙草或尼古丁使用者(在參與研究前停止使用煙草或尼古丁1年或超過1年的個體除外)。
9. 每日過度飲用含黃嘌呤之飲料(亦即每天> 500 mg之咖啡鹼)。
10. 在研究進行期間(自篩選隨訪開始直至研究藥物之最後劑量)不願意減少長時間的大強度體育鍛煉之個體。
11. 針對B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗體呈陽性測試結果。
12. 針對HIV 1或HIV 2血清學呈陽性測試結果。
13. 在研究階段期間有可能需要進行任何醫學或牙齒治療。
14. 在第1天加入前14天內使用過任何處方或非處方藥物。另外，在加入(第1天)前等於5倍藥物半衰期之時間段內禁用具有中樞效應的任何藥物，此時間段應長於14天。
15. 在研究期間不大可能合作及/或對順應研究者之觀點有問題的個體。
16. 在緊急情況下無法聯絡之個體。
17. 研究進入30天內攝入研究性藥物。
18. 最近6個月內有自殺觀念跡象，如在篩選時藉由哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(Columbia Suicide Severity Rating Scale；C-SSRS)所評估。

【0140】 在參與研究之後，參與者接受單次遞增口服劑量之普拉克索，每日上午給與一次(研究之階段1)。普拉克索之起始劑量係0.5 mg，且劑量以0.5 mg增量每日增加。在個體已達其第一不耐受劑量(FID-1)後，停止向上劑量遞增。第一不耐受劑量(FID)定義為：

- 一次(1次)嘔吐發作；或
- 兩次(2次)乾嘔發作；或
- 持續超過1小時之一次(1次)嚴重噁心發作(等級3；定義為干擾日常生活活動之噁心或不充分的經口熱量或流體攝入；管灌食物、完全不經腸營養或指示住院)，或
- 每4小時三次(3次)連續中等噁心發作(等級2；定義為主觀症狀，但不干擾日常生活活動)，或
- 一次(1次)中等腹瀉發作(等級2；定義為比基線時多4-6次大便)。

【0141】 當個體達至單獨普拉克索之FID-1時，將個體淘汰至少5天，且隨後個體進入研究之階段2，在該階段期間個體接受以0.5 mg開始且以0.5 mg增量向上滴定之單次每日口服劑量之普拉克索以及口服二水合鹽酸昂丹司瓊(10 mg，等效於8 mg昂丹司瓊鹼)直至個體再次達至如上文所定義之不耐受劑量。口服普拉克索加口服昂丹司瓊之FID稱為FID-2。

【0142】 若個體在階段2期間在與FID-1相比相同或更低劑量下達至FID-2且調查員判斷不存在安全性問題且個體同意，則個體於次日接受與FID-2劑量相同劑量之普拉克索以及更高劑量之口服二水合鹽酸昂丹司瓊(20 mg，等效於16 mg昂丹司瓊鹼)，且方案規定該個體應繼續在更高劑量之口服二水合鹽酸昂丹司瓊(20 mg，等效於16 mg昂丹司瓊鹼)下的劑量滴定之剩餘部分直至其達至不耐受劑量(FID2+)。方案之所有其他規定保持不變。評估與針對劑量遞增日所規劃之評估相同。

【0143】 在每一研究日，在藥物投與之後針對AE、生命體徵、ECG隨訪個體多達8小時。另外，在篩選時及研究結束時進行實驗室小組討論(laboratory panel)。

【0144】 五名個體參與研究。下表1概述個體之人口特徵。

表1. 參與研究之個體的人口特徵

個體ID	性別	年齡(歲)	基線體重(kg)
1001 (019)	女性	40	76.4 kg
1005 (027)	女性	30	54.8kg
1006 (001)	男性	41	99.1 kg
1007 (004)	男性	38	64.9 kg
1008 (008)	男性	39	81.8 kg

【0145】 所有個體在研究期間皆達至FID-1 (單獨普拉克索)。劑量限制毒性係所有5名個體中之胃腸不良事件。對於所有個體，FID-2皆高於FID-1。在研究之階段2期間，5名個體中之3名耐受方案所允許之6 mg 的最大普拉克索劑量，且因此此等個體未達至FID-2 (普拉克索與昂丹司瓊)。換言之，同時投與昂丹司瓊與普拉克索避免與高劑量普拉克索相關之劑量限制性胃腸不良事件的出現。表2列出每一個體之FID-1值(單獨普拉克索)及FID-2值(普拉克索+昂丹司瓊)。

表2. 第一不耐受劑量(FID)值之清單

個體ID	FID-1 (單獨普拉克索)	FID-1劑量限制性 不良事件	FID-2 普拉克索+昂丹司瓊
1001	2.5 mg	GI問題	>6.0 mg
1005	2.0 mg	乾嘔	3.0 mg
1006	0.5 mg	中等噁心	1.0 mg
1007	4.5 mg	嚴重噁心	>6.0 mg
1008	1.5 mg	嘔吐	>6.0 mg

【0146】 如下表3中所示，所有個體在階段2期間之最大耐受劑量 (MTD)高於在階段1期間之MTD，且在2名個體中，MTD-2增加超過3倍。

表3. 最大耐受劑量(MTD)之清單

個體ID	MTD-1 (單獨普拉克索)	最大耐受劑量 普拉克索+昂丹司瓊	MTD2/MTD1
1001	2.0 mg	> 6.0 mg	> 3.0
1005	1.5 mg	2.5 mg	1.67
1006	NA (在0.5 mg下不耐受)	0.5 mg	> 1.0
1007	4.0 mg	> 6.0 mg	> 1.5
1008	1.0 mg	> 6.0 mg	> 6

MTD：最大耐受劑量

【0147】 結果顯示，共投與昂丹司瓊與普拉克索允許普拉克索劑量之耐受增加，從而產生相比於單獨給與普拉克索之情況更高的普拉克索劑量耐受。

【0148】 總之，當普拉克索以高達或高於推薦用於治療帕金森氏病症狀之有效劑量的劑量給與時，共投與口服高劑量之昂丹司瓊與普拉克索避免胃腸AE之出現。

【0149】

參考文獻

- Barone et al. 2010: Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. “*Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.*” *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4452(10)70106-X. Epub 2010 May 7.

- Corrigan et al. 2000: Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL; Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans D; “*Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression*” ; *Depress Anxiety.* 2000;11(2):58-65.

- Cusin et al. 2013: Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ, Perlis RH. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder.* *J Clin Psychiatry.* 2013 Jul;74 (7).

- Dell'Osso et al 2013: Dell'Osso B, Ketter TA. *Assessing*

efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Nov;28(6):297-304.

- de Sousa et al 2015: de Sousa RT, Zanetti MV, Brunoni AR, Machado-Vieira R. *Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics.* Current Neuropharmacology, 2015, 13, 616-635.

- Fawcett et al 2016: Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, Dunklee L, Romo P, Yarns BC, Escalona R. *Clinical Experience With High-Dosage Pramipexole in Patients With Treatment-Resistant Depressive Episodes in Unipolar and Bipolar Depression.* Am J Psychiatry. 2016 Feb 1;173(2):107-11.

- Goldberg et al 2004: Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. *Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression.* Am J Psychiatry. 2004 Mar;161(3):564-6.

- Hori et al. 2012: Hori H, Kunugi H. *The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial.* ScientificWorldJournal. 2012;2012:372474.

- Kleeblatt et al 2017: Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. *Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence.* Eur Neuropsychopharmacol. 2017 Mar

16. pii: S0924-977X(17)30185-2.

- Pae 2014: Pae CU. *Pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder*. Expert Rev Neurother. 2014 Jan;14(1):5-8.

- Piercey 1998: Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist, useful in treating Parkinson's disease. ClinNeuropharmacol 1998; 21:141-151.

- Poon et al. 2013: Poon S, Sim K, Baldessarini RJ. *Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder*. Curr Neuropharmacol. 2015;13(5):592-604.

- Schneider CS and Mierau J, 1987: Schneider CS, Mierau J “*Dopamine autoreceptor agonists: resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobenzothiazole and an aminothiazole analogue of apomorphine*” ; J. Med Chem. 1987 Mar;30(3):494-8.

- Sienaert et al 2013: Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. *Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review*. Bipolar Disord. 2013 Feb;15(1):61-9.

- Tondo et al 2014: Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. *Options for pharmacological treatment of refractory bipolar depression*. Curr Psychiatry Rep. 2014 Feb;16(2):431.

- Willner et al. 1994: Willner P, Lappas S, Cheeta S, Muscat R. Reversal of stress-induced anhedonia by the dopamine agonist, pramipexole. Psychopharmacol 1994; 115:454-462.

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種昂丹司瓊(ondansetron)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製備與有效日劑量之普拉克索(pramipexole)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合使用以治療罹患重度抑鬱症之患者之醫藥品。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中在該組合中，該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係用於以1 μ g至300 mg之日劑量投與。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該普拉克索係單水合二鹽酸普拉克索。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中在該組合中，

該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係用於以相當於2 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之日劑量投與；且

該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係用於以相當於0.375 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與。

【請求項5】

如請求項4之用途，其中在該組合中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係用於以相當於1.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與。

【請求項6】

如請求項4之用途，其中在該組合中，該普拉克索或其醫藥學上可接

受之鹽或溶劑合物係用於以相當於5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與。

【請求項7】

如請求項4之用途，其中在該組合中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係用於以相當於6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中在該組合中，

該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以包含每單位形式0.1 mg至300 mg之量的該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之單位劑型與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物中；且

該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以包含每單位形式相當於0.125 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之量的該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的單位劑型與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物中。

【請求項9】

如請求項8之用途，其中

該組合物中之該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係每單位形式相當於2 mg至32 mg昂丹司瓊鹼之量；且

該組合物中之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以1.5 mg至45 mg之量存在。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中在該組合物中，該普拉克索或其醫藥學上可

接受之鹽或溶劑合物係以每單位形式相當於5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之量存在。

【請求項11】

如請求項9之用途，其中在該組合物中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以每單位形式相當於6.5 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之量存在。

【請求項12】

如請求項9之用途，其中在該組合物中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以每單位形式相當於6.5 mg至20 mg單水合二鹽酸普拉克索之量存在。

【請求項13】

一種用於治療需要該治療之患者的重度抑鬱症之組合，其包含昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中在該組合中，該醫藥品係呈單位劑型形式之醫藥組合物，其包含與醫藥載劑或媒劑混合之每單位形式有效量之該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；且該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物亦係呈單位劑型形式之醫藥組合物，其包含與醫藥載劑或媒劑混合之每單位形式有效量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該組合係由以下醫藥組合物組成之固定劑

量組合：呈單位劑型形式之醫藥組合物，其包含與醫藥載劑或媒劑混合之每單位形式有效量之該昂丹司瓊或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及每單位形式有效量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。