

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/66 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780039567.8

[43] 公开日 2009年11月4日

[11] 公开号 CN 101573106A

[22] 申请日 2007.10.19

[21] 申请号 200780039567.8

[30] 优先权

[32] 2006.10.24 [33] US [31] 60/854,342

[86] 国际申请 PCT/EP2007/009098 2007.10.19

[87] 国际公布 WO2008/049552 英 2008.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.23

[71] 申请人 赫尔辛医疗股份公司

地址 瑞士帕姆比奥诺兰科

[72] 发明人 丹尼尔勒·邦那迪奥

乔治尔·卡尔迪拉瑞

恩里科·布拉格里亚

里卡尔多·布拉格里亚

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 苏 萌 钟守期

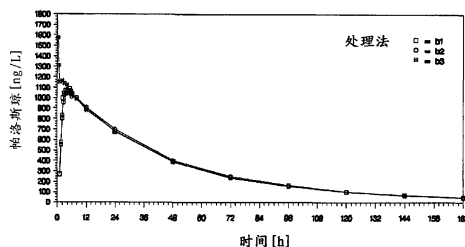
权利要求书5页 说明书24页 附图1页

## [54] 发明名称

具有改进的稳定性和生物利用度的含帕洛司琼盐酸盐的软胶囊剂

## [57] 摘要

提供了帕洛司琼盐酸盐的固体口服剂型、使用该剂型治疗呕吐的方法以及制备所述剂型的方法。所述剂型具有提高的稳定性和生物利用度，优选为液体填充胶囊的形式。



1. 一种用于口服给药的明胶软胶囊，包括：

- (a) 氧的渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$  的明胶软外壳；以及
- (b) 亲脂性液态内部填充组合物，包括：
  - (i) 大于约 50wt% 的一种或多种亲脂组分；
  - (ii) 混溶或均质化于所述一种或多种亲脂组分中的约 1 至约 20wt% 的水；
  - (iii) 以帕洛司琼盐酸盐的形式溶解于或分散于所述水中的约 0.05 至约 2.0mg 的帕洛司琼；以及
  - (iv) 一种表面活性剂，

其中所述胶囊在空腹状态下口服摄入时其药物代谢动力学与具有大于 95% 的绝对生物利用度的制剂是生物等效的，其中生物等效性由 AUC 的 90% 置信区间介于 80 和 125% 之间而确定。

2. 权利要求 1 的胶囊，其中所述内部填充组合物包括：

- a) 以帕洛司琼盐酸盐的形式存在的 0.5 至 1.0mg 的帕洛司琼，以及
- b) 一种溶解有效量的液体，包括亲脂性赋形剂和水。

3. 权利要求 1 的胶囊，包括所述外壳中的甘油和所述内部填充组合物。

4. 权利要求 1 的胶囊，其中：

- a) 所述内部填充组合物还包括一种抗氧化剂或一种还原剂；
- b) 所述帕洛司琼包括低于约 1wt% 的 Cpd1。

5. 权利要求 1 的胶囊，其在空腹状态下口服摄入时具有与具有大于 95% 绝对生物利用度的制剂是生物等效的，并且  $C_{\text{max}}$  为 800 至 820ng/L，其中生物等效性如下确定：

- a) AUC 的 90% 置信区间介于 80 和 125% 之间，以及

b)  $C_{\max}$  的 90% 置信区间介于 80 和 125% 之间。

6. 权利要求 1 的胶囊，其中所述内部填充组合物包括的氧的量为当所述剂型在 40°C 和 75%RH 下储存三个月时，氧介导不超过约 3.0wt% 的氧化降解。

7. 权利要求 1 的胶囊，其中当根据美国药典使用 II 型桨式溶解装置在 75rpm 和 37°C 下，于 500ml 0.01N HCl 中试验时，不少于约 75% 的所述帕洛司琼或其可药用的盐在 45 分钟内溶解。

8. 权利要求 1 的胶囊，其中当根据美国药典使用 II 型桨式溶解装置在 75rpm 和 37°C 下，于 500ml 0.01N HCl 中试验时，不少于约 75% 的所述帕洛司琼或其可药用的盐在 30 分钟内溶解。

9. 权利要求 1 的胶囊，其中所述外壳的氧渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-4}$  ml·cm/(cm<sup>2</sup>·24hr.atm)。

10. 权利要求 1 的胶囊，其中所述内部填充组合物含有 0.5 至 4wt% 的表面活性剂。

11. 一种液体填充的口服软胶囊剂型，包括：

a) 氧的渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-3}$  ml·cm/(cm<sup>2</sup>·24hr.atm) 的外壳；以及

b) 内部填充组合物，包括：约 0.05 至约 2.0mg 帕洛司琼或其可药用的盐，其中所述帕洛司琼或其可药用的盐包括基于所述帕洛司琼重量计低于 1.0wt% 的 Cpd1 或其可药用的盐，

其中所述内部填充组合物包括的氧的量为当所述剂型在 40°C 和 75%RH 下储存三个月或更长时间时，介导不超过约 3.0wt% 的所述帕洛司琼或其可药用的盐的氧化降解。

12. 权利要求 11 的胶囊，其在空腹状态下口服摄入时其药物代谢动力学与具有大于 90% 的绝对生物利用度的制剂是生物等效的，其

中生物等效性由 AUC 的 90%置信区间介于 80 和 125%之间而确定。

13. 权利要求 11 的胶囊，其中所述内部填充组合物包括约 1wt% 至约 20wt%的水。

14. 权利要求 11 的胶囊，其在空腹状态下口服摄入时其药物代谢动力学与具有大于 95%的绝对生物利用度的制剂是生物等效的，并且  $C_{\max}$  为 800 至 820ng/L，其中生物等效性如下确定：

- a) AUC 的 90%置信区间介于 80 和 125%之间，以及
- b)  $C_{\max}$  的 90%置信区间介于 80 和 125%之间。

15. 权利要求 11 的胶囊，其中当根据美国药典使用 II 型桨式溶解装置在 75rpm 和 37°C 下，于 500ml 0.01N HCl 中试验时，不少于约 75%的所述帕洛司琼或其可药用的盐在 45 分钟内溶解。

16. 权利要求 11 的胶囊，其中所述外壳的氧渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-4}$  ml·cm/(cm<sup>2</sup>·24hr.atm)。

17. 权利要求 11 的胶囊，其中：

- a) 所述内部填充组合物包括甘油；以及
- b) 所述外壳包括甘油。

18. 权利要求 11 的胶囊，其中所述外壳包括明胶、纤维素、淀粉或 HPMC。

19. 一种优化帕洛司琼明胶胶囊中帕洛司琼的生物利用度和稳定性的方法，包括：

- a) 提供一种氧的渗透性小于约  $1.0 \times 10^{-3}$  ml·cm/(cm<sup>2</sup>·24hr.atm)的明胶软外壳；以及
- b) 通过以下步骤制备一种填充组合物，
  - i) 以帕洛司琼盐酸盐的形式提供约 0.05 至约 2.0mg 帕洛司

- 琼，其中所述帕洛司琼包括含量低于 3.0wt%的 Cpd1；
- ii) 将所述帕洛司琼溶解于或分散于水中以形成一种水性的预混合物；
  - iii) 将所述水性的预混合物与一种或多种亲脂性赋形剂以水性预混合物与亲脂性赋形剂的重量比小于 30:70 的量混合，以形成一种混溶的或均匀的亲脂性填充组合物；
  - iv) 将一种表面活性剂与所述水、所述水性预混合物、或者所述填充组合物混合；以及
  - v) 使表面活性剂与水的量在所述填充组合物中平衡，以提高口服摄入时所述明胶胶囊中帕洛司琼的生物利用度，并减少帕洛司琼的降解程度；以及
- c) 用所述填充组合物填充所述外壳。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述填充组合物包括约 0.1 至约 10.0 wt%表面活性剂，以及约 0.1 至约 20wt%的水。

21. 权利要求 19 的方法，其中所述填充组合物包括约 0.5 至约 4 wt%表面活性剂，以及约 1 至约 10wt%的水。

22. 权利要求 19 的方法，其中所述外壳还包括甘油，还包括在形成所述亲脂性填充组合物之间或之后将所述水性预混合物与甘油混合。

23. 一种制备一批杂质的量和氧介导的降解产物减少的帕洛司琼剂型的方法，包括：

- a) 将帕洛司琼盐酸盐和一种或多种可药用的赋形剂混合以形成混合物；
- b) 将所述混合物加工成多个最终剂型；以及
- c) 针对一个或多个所述的最终剂型测试一种或多种选自 Cpd1、Cpd2 和 Cpd3 或其盐酸盐的与帕洛司琼相关的化合物。

24. 权利要求 23 的方法，包括测试 Cpd1 或其盐酸盐。

25. 权利要求 23 的方法, 包括测试 Cpd2 或其盐酸盐。

26. 权利要求 23 的方法, 包括测试 Cpd3 或其盐酸盐。

27. 权利要求 23 的方法, 还包括对所述帕洛司琼盐酸盐或所述最终剂型测试一种或多种选自 Cpd4、Cpd5、Cpd6 或 Cpd7 或其盐酸盐的化合物。

具有改进的稳定性和生物利用度的含帕洛司琼盐酸盐的软胶囊剂

### 关联的在先申请

本申请要求 2006 年 10 月 24 日提交的美国临时专利申请 60/854,342 (已期满) 的优先权。

### 技术领域

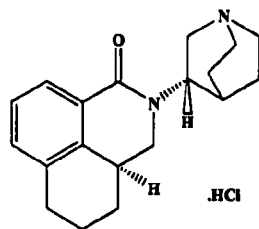
本发明涉及帕洛司琼 (palonosetron)，特别涉及满足贮存稳定性要求的帕洛司琼盐酸盐的固体口服剂型。

### 背景技术

抗癌化学疗法和放射疗法中出现的恶心和呕吐副反应是广泛且长期存在的问题。可能较不为人熟知但同样重要的是术后的恶心和呕吐，其可能具有与化学疗法副反应相关的生理学机制。最近发现帕洛司琼盐酸盐是用于呕吐源性的抗癌化学疗法中的高效的抗恶心呕吐剂

(Macciocchi, A., *et al.*, "A Phase II dose-ranging study to assesses single intravenous doses of palonosetron for the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002; Abstract 1480.)。帕洛司琼还可防止术后恶心和呕吐。(Chelly, J., *et al.*, "Oral RS-25259 prevents postoperative nausea and vomiting following laparoscopic surgery," *Anesthesiol.*, 85(Suppl. 21): abstract no. 3A (1996))。使用帕洛司琼治疗由化学疗法引起的恶心和呕吐 (CINV) 和放射引起的恶心和呕吐 (RINV) 的方法描述于来自 Helsinn Healthcare, SA 的 PCT 公开文本 WO2004/045615。使用帕洛司琼治疗术后恶心和呕吐 (PONV) 的方法描述于同样来自 Helsinn Healthcare, SA 的 PCT 公开文本 2004/073714 中。

帕洛司琼具有选择性，其作为 5-羟基色胺 3 受体前体（5-HT<sub>3</sub> 受体）激动剂显示出高的亲和性，并显示出对于其它受体、如多巴胺受体的低亲和性（Wong, E.H.F., *et al.*, “The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT<sub>3</sub> receptors, in vitro,” *Br. J. Pharmacol.*, 114:851-859 (1995); Eglen, R.M., *et al.*, “Pharmacological characterization of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT<sub>3</sub> receptors, in vivo,” *Br. J. Pharmacol.*, 114:860-866 (1995)）。帕洛司琼是一种以单一的异构体存在的合成化合物，并以下述结构所示的盐酸盐形式给药：



该药物的正式的化学名为(3aS)-2-[(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧-1H-苯并[de]异喹啉盐酸盐（CAS号：119904-90-4）；其经验式为 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·HCl，分子量为 332.87。该化合物的合成方法描述于美国专利 5,202,333 和 5,510,486 中。

帕洛司琼盐酸盐在美国以一种无菌的可注射液形式 ALOXI<sup>®</sup>由 MGI Pharma and Helsinn Healthcare SA 出售。静脉内注射的液体是透明、无色、无热原的等渗缓冲溶液。用于注射的稳定的等渗帕洛司琼溶液描述于 Helsinn 的 PCT 公开文本 WO2004/067005。

尽管这种静脉内注射制剂具有很多临床益处和优点，但通常认为注射药物的递送体系在活性剂的储存寿命和稳定性方面存在特殊的问题。它们也不方便自己给药，并且具有较高的污染风险和人为失误。因此，帕洛司琼的口服递送方式、尤其是固体形式是非常有吸引力的。同时也需要用于改进帕洛司琼制剂的稳定性和贮存期的方法。

### 发明内容

已开发出口服摄入时具有出色的生物利用度、并且储存更长的时间时具有稳定性的帕洛司琼软凝胶胶囊。胶囊的外壳是明胶基，并且胶



囊的内部填充物是含有溶于水性组分中的帕洛司琼的连续的亲脂性内相，所述水性组分通过少量的表面活性剂被混溶或均质化于所述亲脂相中。该制剂给出一种通常在以下因素之间存在的矛盾的最佳方案：

- 水性填充物和明胶稳定性；
- 表面活性剂和帕洛司琼降解；以及
- 帕洛司琼稳定性和帕洛司琼浓度。

因此，在第一个主要实施方案中，本发明提供一种用于口服给药的明胶软胶囊包括：(a)氧的渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-3} \text{ml} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$  的明胶软外壳；以及(b)亲脂性液态内部填充组合物，包括：(i)大于约 50wt%的一种或多种亲脂组分；(ii)混溶或均质化于所述一种或多种亲脂组分中的约 1 至约 20wt%的水；(iii)以帕洛司琼盐酸盐的形式溶解于或分散于所述水中的约 0.05 至约 2.0mg 的帕洛司琼；以及(iv)约 0.5 至约 5wt%的表面活性剂。

还已开发出能够通过剂型中帕洛司琼的量或浓度以及剂型中的降解副产物确定的制剂以及制备方法。一种这样的降解副产物是氧介导的降解反应的产物，本文中称为“Cpd1”。

还已开发出具有增加的稳定性的帕洛司琼的剂型，包括其制备方法，稳定性的增加是由于它们受到保护以避免氧和氧介导的降解。基于这些发现和开发结果，已开发出能够由一个或多个以下物理性质确定的剂型：

- 基本上不可透过氧的外壳或包衣；
- 在胶囊外壳内使用液体填料，优选含有水；
- 液体填料中含有最低量的氧；
- 用于防止氧化降解的化学手段；
- 防止氧透过的防潮包装；和/或
- 制备剂型时使用无氧的环境。

这些剂型在长时间内具有出色的稳定性，出色的对氧化降解的抵抗作用，以及口服摄入时出色的生物利用度。这些剂型可用于治疗其中帕洛司琼具有临床应用的任何疾病，但优选用于治疗呕吐。

因此，在第二个主要的实施方案中，本发明提供一种用于口服的胶囊剂型，包括：(a) 氧的渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-3} \text{ml} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$

的外壳；以及(b)内部填充组合物，包括：约 0.05 至约 2.0mg 以帕洛司琼盐酸盐形式存在的帕洛司琼，其中所述帕洛司琼包括低于 1.0wt%的 Cpd1；其中当所述剂型储存三个月或者储存在高于 40℃和 75% RH 的环境中时不超过 5.0wt%的所述帕洛司琼盐酸盐降解。

当然，本发明可以以除胶囊以外的剂型实施，在另一个实施方案中，本发明提供一种固体口服剂型，包括：(a) 氧的渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$  的外壳或包衣；和(b)内部填充组合物，包括：约 0.05 至约 2.0mg 以帕洛司琼盐酸盐形式存在的帕洛司琼，其中所述帕洛司琼包括低于 1.0wt%的 Cpd1；其中当所述剂型储存三个月或者储存在高于 40℃和 75% RH 的环境中时不超过 5.0wt%的所述帕洛司琼盐酸盐降解。

还开发出了用于制备杂质的量和氧介导的降解产物的量降低的帕洛司琼剂型的方法，以及由这些方法制备的帕洛司琼剂型。因此，在另一个实施方案中，本发明提供一种制备一批杂质的量和氧介导的降解产物的量降低的帕洛司琼剂型的方法，包括：(a)将帕洛司琼盐酸盐和一种或多种可药用的赋形剂混合以形成混合物；(b)将所述混合物加工成多个最终剂型；以及(c)测试一个或多个所述的最终剂型的 Cpd1。该方法可针对多种剂型使用，包括胶囊、胶囊锭 (gel cap) 或装入液体的安瓿。

本发明的其它优点一部分将通过以下的说明书指出，一部分可明显从说明书中看出，或者可通过实施本发明获知。本发明的优点将通过所附权利要求中具体指明的因素及组合实现并获得。应理解，上文的一般性描述和下文的详细描述仅是示例性和说明性的，并不是对主张权利的本发明的限制。

#### 附图说明

图 1 绘制了生物当量研究中在人类患者中观察到的药物代谢动力学，其中 b1 代表临床制剂 A 的治疗，b2 代表市售制剂 B 的治疗，b3 代表 Aloxi® 静脉注射治疗。

图 2 绘制了生物当量研究中在人类患者中观察到的药物代谢动力学，其中 b1 代表临床制剂 A，b2 代表市售制剂 B。

两张图中都示出了线性标度 ( $n=33$ ) 下帕洛司琼血浆浓度的算术平均值 (ng/ml) 对时间 (H) 的图。

### 具体实施方式

参照以下对本发明优选实施方案以及其中包括的实施例的详细描述, 本发明将更容易理解。

#### 术语的定义

说明书以及后面的权利要求中使用的单数形式“一”、“一种/个”和“该”包括复数个的指示对象, 除非上下文中有明确的说明。因此, 例如提及“一种成分”包括成分的混合物, 提及“一种活性药物药剂”包括不止一种活性药物药剂, 等等。

“治疗”疾病包括 (1) 防止疾病在倾向于产生该疾病但未经历或显示出该疾病症状的动物中发生, (2) 抑制疾病, 即遏止其发展, 或者 (3) 缓解疾病, 即引起疾病退行。

本文中使用的周围环境是指直接包围一种元素或过程的环境, 通常为气体环境, 所述元素或过程与其接触并连通。

本发明中, “呕吐”具有比字典中的常规定义更宽泛的含义, 不仅包括喷吐, 还包括恶心和干呕。

“温和的呕吐原性化学疗法”是指呕吐原作用与下述物质相当或相等的化学疗法: 碳铂 (carboplatin)、顺铂 (cisplatin)  $\leq 5.0 \text{ mg/m}^2$ 、环磷酰胺  $< 1500 \text{ mg/m}^2$ 、多柔比星 (doxorubicin)  $> 25 \text{ mg/m}^2$ 、表柔比星 (epirubicin)、伊立替康 (irinotecan) 或甲氨蝶呤 (methotrexate)  $> 250 \text{ mg/m}^2$ 。

“高度呕吐原性化学疗法”是指呕吐原作用与下述物质相当或相等的化学疗法: 顺铂  $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ 、环磷酰胺  $> 1500 \text{ mg/m}^2$  或者达卡巴嗪。

“可药用”是指可用于制备通常为安全、无毒且在生物学或其它方面非不期望的药用组合物, 包括可用于兽医领域和人类药物。

“治疗有效量”是指当给药至动物用于治疗疾病时, 足够治疗这种疾病的量。

“微量 (de minimis)”的氧是指, 当在室温、环境条件下储存 6、12、18、24、30 或 36 个月时, 使得不超过约 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 或

3.0wt%的所述帕洛司琼降解（优选由生成 Cpd1 的降解来定义）的氧的量。

本发明中，贮存稳定性通过将剂型以其包装状态在 40℃、相对湿度为 75%时，或者在环境条件下储存 3、6、12、18、24、30 或 36 个月而测定。稳定的制剂是剂型中不超过约 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 或 5.0wt%的帕洛司琼降解的制剂（优选由生成一种或多种本文中所述的降解产物的降解来定义）。

当范围通过分别具体地说明下限和上限而给出时，应理解，该范围可通过选择性地任意一个数学上可行的下限变量与任意一个上限变量结合而限定。

用于本发明中时，术语“约”或“大约”将补偿药物工业中容许以及药物产品中固有的变化性，例如由于制造中的变化和时间引起的产品降解而引起的产品强度的变化。该术语容许任何在药学实践中使待评价的产品被认为是与主张权利的产品的所述强度生物等效的变化。

术语“绝对生物利用度”是指非静脉给药后（即在口服、直肠给药、经皮给药、皮下给药后）活性药物在体循环内的利用度。为确定药物的绝对生物利用度，必须进行药物代谢动力学研究，以获得该药物在静脉内给药（IV）和非静脉给药后血浆药物浓度相对于时间的曲线。绝对生物利用度是经剂量校正后，非静脉内给药的曲线下方面积（AUC）与静脉内给药的 AUC 的比值。当相对于参照制剂的生物利用度， $AUC_{0-\infty}$  的 90% 置信区间为 80% 至 125% 时，制剂被认为是在绝对生物利用度方面与参照制剂生物等效的。

当本文中给出药物代谢动力学参数时（即  $T_{max}$ ，绝对生物利用度等），应理解，它们可指所观察到的药物代谢动力学的平均值、中间值或个别值，并且想要指平均药物代谢动力学，除非另有说明。还应理解，药物代谢动力学参数在空腹状态下观察，除非另有说明。

### 讨论

如上文所述，本发明基于多种制剂技术，提供了具有改进的稳定性和对氧化降解有抗性的固体口服剂型，所述多种制剂技术包括使用一种基本上不透过氧的包衣或外壳，或者使用其中水被均质化或混溶

的亲脂性液体填料。在第一个主要实施方案中，本发明提供了一种固体口服剂型，包括：（a）氧的渗透率小于约  $1.0 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$  的外壳或包衣；以及（b）内部填充组合物，包括：约 0.05 至约 2.0mg 以帕洛司琼盐酸盐形式存在的帕洛司琼，其中所述帕洛司琼包括低于 1.0wt% 的 Cpd1；其中所述剂型具有贮存稳定性，贮存稳定性优选定义为当所述剂型储存三个月或者储存在高于 40°C 和 75% RH 的环境中时不超过 5.0wt% 的所述帕洛司琼盐酸盐降解。本发明还提供一种治疗呕吐的方法，包括向患有呕吐的患者或者具有患有呕吐风险的患者口服递送本发明的剂型。

本发明可以任何固体口服剂型的形式实施，固体口服剂型定义为任何可通过口服路径给药和吞服的剂型，包括例如胶囊剂或胶囊锭剂（即液体填充的胶囊剂）。在一个优选的实施方案中，剂型为胶囊剂，在一个更优选的实施方案中，剂型为液体填充的胶囊锭剂。

无论为何种剂型，优选其带有具有最低的氧渗透率的外壳或包衣。在本发明的一个优选的实施方案中，包衣或外壳的氧渗透率低于约  $1.0 \times 10^{-3}$ 、 $5.0 \times 10^{-4}$ 、 $1.0 \times 10^{-4}$ 、 $5.0 \times 10^{-5} \text{ ml} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ ，甚至低于  $2.0 \times 10^{-5} \text{ ml} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 。

本发明的优选剂型为外壳能够溶解于胃液中的胶囊剂。液体填充胶囊——其优选含水——是特别优选的，因为与液体起作用时具有均匀的含量和剂量，以及在制备该剂型和长时间储存该剂型时减小暴露于氧的能力。

可使用的外壳中，优选的外壳结构为软的外壳，因为其能够保留液体并抵抗氧穿透。用于“胶囊锭”外壳的优选材料包括，例如明胶、纤维素、淀粉或 HPMC。在一个优选的实施方案中，外壳包括明胶，且任选地包括一种或多种选自甘油、山梨醇和二氧化钛的外壳赋形剂。

填充胶囊的液体组合物优选地为（1）显著亲脂性并且（2）呈连续的液相（即其中液体组分为可混溶的或完全均质化/乳化的）。优选连续相因为易于加工且组成均一。液体填充物包括均匀分布在液体填充物中的赋形剂基质和活性剂。此外，活性剂优选地溶于或以微乳液的形式分散于赋形剂基质中。填充组合物的总重量的范围可优选地大于约 50、75 或 100mg，且优选地小于约 500、250、200 或 150mg，

最优选地为约 100 至约 150mg。

液体填充物优选地主要由一种或多种含量为约 50wt%至约 99wt%、优选为含量为约 75wt%至约 98wt%的亲脂性组分组成。优选的亲脂性组分包括，例如脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯，尤其包括癸酸的单甘油酯和二甘油酯。液体填充物还可含有甘油，优选地含量为约 1 至约 15wt%，更优选地为约 2wt%至约 10wt%。在一个优选的实施方案中，外壳和内部填充组合物均包括甘油。在另一个优选的实施方案中，液体填充物包括 0.25、0.35mg 或更多的帕洛司琼，其以帕洛司琼盐酸盐（即 0.50 或 0.75mg）形式存在；溶解于溶解有效量的含有亲脂性赋形剂和水的液体中。

填充组合物可包括多种手段来促进帕洛司琼由剂型传递至胃肠道的胃肠液中，以使帕洛司琼可更易被吸收至血液中。例如，液体填充组合物可含有表面活性剂、最佳的量为约 0.1wt%至约 6 wt%，约 0.5 wt%至约 5 wt%，或约 0.1 wt%至约 3.0 wt%。液体填充组合物优选地包括大于 0.1、0.5 或 1.0 wt%的表面活性剂，以及低于 10、8、5、4，或者甚至 4 wt%的表面活性剂。特别优选的表面活性剂为聚甘油油酸酯。

作为替换或此外，液体填充胶囊的传递手段可包括形成单一相或者与赋形剂基质中的其它液体成分形成微乳液的水。液体填充组合物优选地包括约 0.05wt%至约 30wt%的水，约 1 wt%至约 20 wt%的水，或者约 2 wt%至约 10 wt%的水。液体填充物优选地包括大于 0.1、0.5 或 1.0 wt%，并且小于 20、15、10、8 或 5 wt%的水。

另外，赋形剂基质可含有一种或多种化学剂，以防止剂型中的帕洛司琼发生氧介导的降解。例如，赋形剂基质可含有螯合剂，如乙二胺四乙酸（EDTA）、一种抗氧化剂例如丁基化羟基茴香醚或者一种还原剂，其量为约 0.005wt%至约 2.0wt%，更优选地为约 0.01 wt%至约 1.0 wt%，或者约 0.05 wt%至约 0.5 wt%。在一个优选的实施方案中，赋形剂基质含有抗氧化剂。

优选地，活性剂——优选为帕洛司琼盐酸盐——在填充组合物中存在的量为约 0.01 至约 10.0 wt%，约 0.05 至约 5.0 wt%，或者为约 0.1 wt%至约 2.0 wt%。或者，已发现特别稳定的制剂中帕洛司琼的浓

度超过 0.3%，优选地浓度不超过约 1 wt%。

内部填充组合物一个特别重要的特征——在本发明的任一实施方案中都为优选的——为氧的最低含量，无论是何种剂型或填充类型或制备方法。在一个优选的实施方案中，内部填充组合物包括如下量的氧，即当剂型在贮存稳定性试验条件下，例如在 40℃ 和 75% RH 下储存三个月时，使得不超过约 3.0 wt%、2.5 wt%、2.0 wt%、1.5 wt%、1.0 wt% 或 0.5 wt% 的所述帕洛司琼降解。该量优选地通过组合物中 Cpd1 的量测定。

本发明制剂的另一个重要的特征是它们的药物代谢动力学。已确定，本发明的剂型具有近似 100% 的生物利用度，在生物等效性的范围内。因此，例如注射 0.75mg 帕洛司琼产生的平均  $AUC_{(0-\infty)}$  为约 58285 (ng·hr/L)，0.75mg 胶囊锭产生的平均  $AUC_{(0-\infty)}$  为约 57403 (ng·hr/L)。相比之下，0.75mg 胶囊锭的平均  $C_{max}$  为约 1224ng/L 而 0.75mg 注射液产生的平均  $C_{max}$  为约 1665ng/L。0.5 mg 胶囊锭产生的平均  $AUC_{(0-\infty)}$  为约 38176 (ng·hr/L)，平均  $C_{max}$  为约 810ng/L，由此证明了与剂量成比例的药物代谢动力学。

因此，在多个实施方案中，本发明的剂型产生算术平均值高于 90、95 或者甚至 98% 的绝对生物利用度，同样在生物等效性的范围内。作为替换或者附加地，50mg 胶囊锭产生的平均  $C_{max}$  为约 700 至约 950 ng/L，或者约 750 至约 875 ng/L。在一个最优选的实施方案中，50mg 胶囊锭产生的  $C_{max}$  为 800 至 820 ng/L，优选地在生物等效性的范围内。由于本发明的剂型证实了与剂量成比例的药物代谢动力学，应理解，这些  $C_{max}$  值可基于剂型的强度进行校正，并且可基于这种校正用  $C_{max}$  值代替浓度。

本发明剂型的另一重要的特征——在本发明的任一实施方案中都为优选的——为剂型的溶解，在优选的实施方案中，根据美国药典，在 75rpm 和 37℃ 下，在 500ml 0.01N 的 HCl 中，在 II 形桨式溶解装置中，剂型中不低于约 75% 的帕洛司琼在 30 或 45 分钟内溶解。

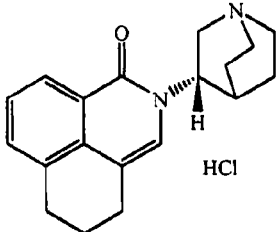
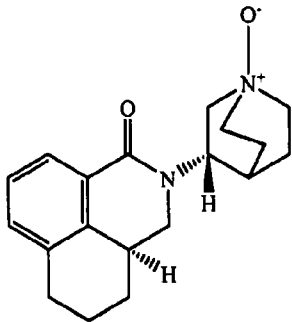
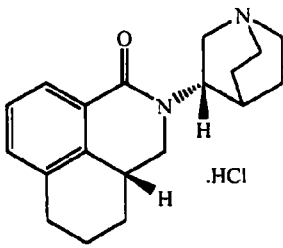
本发明剂型的另一个特征是，——在本发明的任一实施方案中都为优选的——为无论是何种剂型或填充类型或制备方法，当防潮包装中的剂型暴露在 25℃ 和 60%RH 或者 40℃ 和 75%RH 的环境下，历经

等于或超过3个月、6个月、9个月甚至一年时，剂型中不超过5 wt%、3 wt%或2 wt%的帕洛司琼降解。

### 帕洛司琼盐酸盐和相关的化合物

用于本发明中的帕洛司琼可为碱形式的帕洛司琼或可药用的盐，但优选帕洛司琼盐酸盐。此外，优选地，当以可药用的盐形式存在时，基于碱的重量计，帕洛司琼的量为每剂型约0.02mg至约10mg，更优选地为每剂型约0.05或0.15至约2mg，甚至更优选地为每剂型0.2至约1.0mg。特别优选的剂量为基于碱重量计为0.25mg、0.50 mg和0.75 mg的帕洛司琼或其盐。已发现，特别稳定的制剂为帕洛司琼的量大于约0.25、0.35或0.45mg，优选小于约2.0mg的液体胶囊锭剂。

用于制备剂型的帕洛司琼盐酸盐，或者最终剂型中含有的帕洛司琼盐酸盐也可具有如下特征，即存在多种与帕洛司琼有关的化合物，包括化合物Cpd3、Cpd2和/或Cpd1，如以下结构式所示：

		
2-[(3S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐 Cpd2	(3S)-3-[(3aS)-1-氧-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛酸-1-酯 Cpd1	(3aS)-2-[(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧-1H-苯并[de]异喹啉盐酸盐 Cpd3

相对于帕洛司琼盐酸盐，化合物Cpd2和Cpd3单独或组合地通常以小于1.0wt%、0.75 wt%或0.5 wt%，和/或大于约0.05 wt%、0.075 wt%或0.1 wt%的量存在。Cpd2和Cpd3可在剂型中或者在用于制备剂型的帕洛司琼原料中测定。相对于帕洛司琼盐酸盐，化合物Cpd1单独地通常以大于约0.05 wt%、0.1 wt%或0.2 wt%，和/或小于约3.0 wt%、2.5 wt%、2.0 wt%、1.5 wt%、1.0 wt%或0.5 wt%的量存在。Cpd1优选在剂型中测定，因为它是氧介导的降解的量度。在一个优选的实施方案中，剂型通过稳定性被定义，其中当防潮包装的剂型被暴露在25℃和60%RH，或者40℃和75%RH的环境下等于或超过3个



月,6个月,9个月或甚至1年时,不超过约5.0 wt%、4.0 wt%、3.0 wt%、2.5 wt%、2.0 wt%、1.5 wt%、1.0 wt%或0.5 wt%的化合物 Cpd1 形成。

因此,在另一个实施方案中,本发明提供一种固体口服剂型,包括:(a)约0.05至约2.0mg的帕洛司琼或其可药用的盐;(b)一种或多种可药用的赋形剂;(c)基于帕洛司琼的重量计小于3.0wt%的Cpd1。在另一个实施方案中,本发明提供一种固体口服剂型,包括(a)约0.05至约2.0mg的帕洛司琼或其可药用的盐;(b)一种或多种可药用的赋形剂;(c)基于帕洛司琼或其可药用盐的重量计小于1.0wt%的Cpd2或Cpd3。在这些实施方案的任一个中,剂型可任选地包括用于防止所述帕洛司琼的氧介导降解的手段。

(3S)-3-(1-氧-2,4,5,6-四氢-1H-苯并[de]异喹啉-2-基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛酸-1-酯 Cpd4	(3aR)-2-[(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧-1H-苯并[de]异喹啉盐酸盐 Cpd5	(3aS)-2-[(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧-1H-苯并[de]异喹啉盐酸盐 Cpd6	(3aS)-2-[(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氧-1H-苯并[de]异喹啉盐酸盐 Cpd7

### 制备方法

本发明还提供制备帕洛司琼剂型的方法。因此,在另一个实施方案中,本发明提供一种制备一批杂质的量和氧介导的降解产物的量减少的帕洛司琼剂型的方法,包括(a)将帕洛司琼盐酸盐和一种或多种可药用的赋形剂混合以形成混合物;(b)将所述混合物加工成多个最终剂型;以及(c)对一个或多个所述的最终剂型测试一种或多种选自Cpd1、Cpd2和Cpd3的与帕洛司琼相关的化合物。“加工”是指为了由一组限定的成分制备出药物制剂和最终剂型而使用的步骤,不包括制剂中使用的成分的化学合成。该实施方案延及所有的帕洛司琼剂型,包括以无菌注射液填充的具有单位剂量帕洛司琼的安瓿。因此,例如本发明可延及使用帕洛司琼的无菌注射溶液(优选在水性介质中)填

充单位剂量的安瓿或容器的方法，且优选如 Calderari 等人在 WO2004/067005 中描述的方式制剂。本文中“安瓿”是指一次性使用的小的医用密封容器，且包括可打破在和不可打破的玻璃安瓿，可打破的塑料安瓿，带有螺旋盖的小容器，以及任何其它类型的容器，其大小为能够容纳一单位剂量的帕洛司琼（通常约为 5ml）。

另一个实施方案是通过本发明的制剂在生物利用度和稳定性之间获得平衡，在该实施方案中，本发明提供一种优化帕洛司琼明胶胶囊中的帕洛司琼的生物利用度和稳定性的方法，包括（a）提供一种氧的渗透性小于约  $1.0 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$  的软的明胶外壳；以及（b）通过以下步骤制备一种填充组合物（i）以帕洛司琼盐酸盐的形式提供约 0.05 至约 2.0mg 帕洛司琼，其中所述帕洛司琼包括含量低于所述帕洛司琼重量 1.0wt% 的 Cpd1；（ii）将所述帕洛司琼溶解于或分散于水中以形成一种水性的预混合物；（iii）将所述水性的预混合物与一种或多种亲脂性赋形剂以水性预混合物与亲脂性赋形剂的重量比小于 50:50、40:60、30:70 或 20:80 的量混合，以形成一种混溶的或均匀的亲脂性填充组合物；（iv）将一种表面活性剂与所述水、所述水性预混合物、或者所述填充组合物混合；以及（v）使表面活性剂与水的量在所述填充组合物中平衡，以提高口服摄入时所述明胶胶囊中帕洛司琼的生物利用度，并减少帕洛司琼的降解程度；以及（c）用所述填充组合物填充所述外壳。

本发明的另一种方法包括一种包装帕洛司琼剂型的方法，包括：

（a）提供一个空的外壳；以及（b）在无氧的周围环境下用一种填充组合物填充所述外壳，所述填充组合物包括（i）一种包括帕洛司琼或其可药用的盐的确定量的活性成分组合物；以及（ii）一种可药用的赋形剂。一种“无氧的环境”优选为氧的含量低于约 10% 的氧、5% 的氧甚至 1% 或 0.1% 的氧（以重量或体积计）的环境。在一个更为优选的实施方案中，制备或包装本发明的剂型的方法在氮气层或氮气吹扫条件下，在包括超过约 90%、95% 或 98% 的氮气（以重量或体积计）的富含氮气的环境中实施。

在另一个具体的实施方案中，该方法由剂型之间的活性成分的差异限定，其中提供了一种制备多种固体口服剂型的方法，包括：（a）

提供一个空的外壳；(b)用填充组合物填充所述外壳，所述填充组合物包括(i)确定量的帕洛司琼或其可药用的盐；以及(ii)一种可药用的赋形剂；以及(c)重复步骤(a)和(b)一次或多次，其中所述确定量在胶囊与胶囊之间的差异小于约3、2、1、0.5或0.1wt%。

在任一种前述的实施方案中，制备方法还可包括将所述剂型或多种剂型包装在防尘的密封容器中。优选地，用于形成防潮密封容器的材料的氧渗透率小于约 $1.0 \times 10^{-2}$ 、 $1.0 \times 10^{-3}$ 、 $1.0 \times 10^{-4}$ 、甚至 $5.0 \times 10^{-5} \text{ ml} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{atm})$ 。作为替换或附加地，包装的特征为在USP<671>中描述的内容为标准的“紧密容器”(即不超过十分之一的测试容器的水分渗透率超过每天100mg/L,并且没有一个超过每天200mg/L)。此外，容器可由本发明的剂型在储存期间容许吸收的水分量来限定。例如，在多个优选的实施方案中，在三个月内，储存在40℃和75%的相对湿度下，容器防止所述剂型吸收超过1.0、0.1甚至0.05wt%的水分。泡壳包装是一种特别优选的包装方式。

#### 软明胶胶囊

本发明的液体核心药物组合物被囊封在下文所述的软明胶外壳中。明胶是本发明的软明胶外壳的优选成分。明胶原料可通过将胶原材料，如动物的皮肤、结缔组织或骨头部分水解获得。明胶材料可分为A型明胶和B型明胶，A型明胶通过猪皮肤的酸处理获得，并具有介于pH7和pH9之间的等电点，B型明胶由骨头和动物(牛)皮肤的碱处理获得，并具有介于pH4.7和pH5.2之间的等电点。A型和B型明胶的混合物可用于制备胶囊生产中具有必要的粘度和布伦强度(bloom strength)特性的明胶。适用于胶囊制备中的明胶可购自Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo。关于明胶和基于明胶的胶囊的一般性描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), 第1245页和第1576-1582页；以及1990年6月19日授权的Borkan等人的美国专利4,935,243, 这两篇参考文献以引证的方式全部纳入本文中。

软明胶外壳可包括约20%至约60%的明胶。明胶可为布伦数(bloom number)为约60至约300的A型或B型明胶，或者二者的混合物。明胶外壳还可包括增塑剂。可使用的增塑剂包括甘油、脱水

山梨醇、山梨糖醇或类似的低分子量的多元醇，及其混合物。可用于本发明中的优选的增塑剂为甘油。本发明的软明胶外壳还可包括水。不囿于任何理论，现认为水能够帮助软明胶外壳接触到体内的胃肠液时快速溶解或破裂。

软明胶胶囊与囊封方法描述于 P. K. Wilkinson et al., "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 409-449; F. S. Horn et al., "Capsules, Soft", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 269-284; M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 7, pp. 26-28 (July 1989); M. S. Patel et al., "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 8, pp. 47-49 (August 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy (Interphex '86 Conference)*, vol. 12, no. 8 & 9, pp. 1133-1144 (1986); 以及 W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 44-50 (1977); 这些参考文献以引证的方式整体纳入本文中。所得的软明胶胶囊可溶于水和胃肠液中。在吞服胶囊时，明胶外壳在胃肠道中快速溶解或破裂，由此使药理学活性物质由液体核心进入体内。

#### 治疗方法

在另一实施方案中，本发明提供一种通过给药一种或多种本文中描述的剂型来治疗呕吐的方法。呕吐可为急性期呕吐（即在诱发呕吐的事件发生的约 24 小时内经历的呕吐）或延迟呕吐（即在急性期后，但在诱发呕吐的事件发生的 7、6、5 或 4 天内经历的呕吐）。呕吐可包括由中度或高度呕吐原性化学疗法引起的化学治疗诱发的恶心和呕吐（“CINV”）、放射治疗诱发的恶心和呕吐（“RINV”）或术后的恶心和呕吐（“PONV”）。

#### 生物等效性试验

当称一种产品的特定的药物代谢动力学参数“在生物等效性的限

度内”时，应理解该产品与采用了本文指明的生物等效试验的试验药物是生物等效的。生物等效试验通常需要在人体内进行试验，其中测量在全血、血浆、血清或其它合适的生物液体中活性成分或活性部分——以及如果合适其活性代谢物——的浓度随时间的变化。被定义成相对生物利用度（“BA”）的生物等效性（“BE”）涉及试验药物产品和参照药物产品的比较。尽管 BA 和 BE 紧密相关，但 BE 的比较通常依赖于（1）标准物，（2）标准物的置信区间，以及（3）预定的 BE 限值。

标准的体内 BE 研究的设计方案基于在不同的场合下，随机地指定药物产品给药的两种可行顺序，向健康的个体给药单次或多次剂量的试验或参照产品。药物代谢动力学量度如曲线下方面积（AUC）和峰浓度（ $C_{max}$ ）的统计学分析优选地基于所谓的“双单侧检验法”，以确定在给药试验产品和参照产品后测定的药物代谢动力学量度的平均值是否相当。该方法被称为平均生物等效性，并涉及试验产品和参照产品量度的平均值（族群几何平均值）的比例的 90% 置信区间的计算。为确定 BE，计算的置信区间应落入 BE 限值内，即产物平均值比例的 80-125%。因此，例如，在一系列给定的条件下，在 AUC 的 90% 置信区间在 80 至 125% 之间，以及  $C_{max}$  的 90% 置信区间在 80 至 125% 之间时，认为已确定生物等效性。

BE 方法的进一步细节可见 FDA 的 1992 年 7 月的指南文件，名为“**Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design**”，该文件的内容以引证的方式整体纳入本文。

### 实施例

现提出以下实施例以向本领域技术人员完整地公开并描述本文中要求保护的化合物如何制备和评价，以下实施例仅拟作为本发明的示例，并不想要限制发明人认定的本发明范围。已尽力确保数字（例如数量、温度等）的准确性，但也应考虑到存在一些误差与偏差。除非另有说明，否则份数为重量份数，温度的单位为  $^{\circ}\text{C}$  或者为室温，并且压力等于或接近大气压。

#### 实施例 1-代表性的胶囊锭制剂

表 1 描述了胶囊锭固体口服剂型的代表性制剂，含有 0.25、0.50 和 0.75mg 帕洛司琼。

表 1: 代表性胶囊锭制剂

成分的名称	制剂 (mg/胶囊)		
	0.25mg	0.50mg	0.75mg
活性药物 帕洛司琼盐酸盐	0.28 <sup>a</sup>	0.56 <sup>b</sup>	0.84 <sup>c</sup>
赋形剂 纯水	5.57	5.57	5.57
无水甘油	6.40	6.40	6.40
丁基化的羟基苯甲醚 (BHA)	0.13	0.13	0.13
油酸聚甘油酯 (Plurol Oleique CC 497)	6.65* (1.66)**	6.65* (1.66)**	6.65* (1.66)**
癸酸的单甘油酯和二甘油酯 (Capmul MCM)	113.97* (118.96)**	113.69* (118.68)**	113.41* (118.40)**
氮	---	---	---
理论的填充重量	133.00 mg	133.00 mg	133.00 mg
明胶胶囊外壳, #3, 椭圆形 (基本健康)	1 胶囊	1 胶囊	1 胶囊

<sup>a</sup> 对应于 0.25mg 游离碱

<sup>b</sup> 对应于 0.50 mg 游离碱

<sup>c</sup> 对应于 0.75 mg 游离碱

\*制剂 A (临床产品)

\*\*制剂 B (市售产品)

### 实施例 2-制备方法

合成方法包括形成两种单独的混合物，副混合物含有活性成分、甘油和水，主混合物含有剩余的赋形剂。该方法从该两种单独的混合物开始，然后将它们合并以饱含最终的用于囊封的填充溶液。在合成期间和囊封期间，填充溶液用氮气覆盖。

### 实施例 3-代表性的溶解试验法

0.25mg、0.50mg 和 0.75mg 帕洛司琼口服胶囊的一种示例性溶解法使用 USP 装置 2 (桨板) 在 75rpm 下, 在 500mL 的 0.01N HCl 中进行, 溶解的温度为  $37.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。可接受的标准为“45 分钟内不低于 75%”。

分别称取 6 粒软明胶胶囊。软明胶胶囊被放置在各个容器中, 并在 15、30、45 和 60 分钟时取样。在 15、30 和 60 分钟时的取样仅作为参考。取回样品溶液并通过在线过滤器过滤进试管或 HPLC 小瓶中。样品使用带有 UV 检测器的 HPLC 系统分析。

表 2 溶解条件

USP 装置	2 桨板
介质	0.01N HCl, 500mL
温度	$37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
转速	75rpm
取样时间	45 分钟 15、30 和 60 分钟 (仅用于参考)
取样体积	3mL (或在直接收集至 HPLC 小瓶中时为 1-1.5mL)
体积	500mL 溶解介质

### 实施例 4—化学和物理稳定性

表 3 示出了以 2×5 泡壳单位 (形式: LM 15088, 箔: Reynolds 701) 包装的实施例 1 中的 0.75mg 帕洛司琼软明胶胶囊制剂的化学稳定性和物理稳定性的试验结果。

表 3 化学稳定性和物理稳定性

试验	帕洛司琼测定		帕洛司琼相关的物质			溶解试验 (溶解%)			
	90.0 - 110.0 %	相对 于 t0 的 %	Cpd3 ≤0.50%	Cpd2 ≤0.50%	Cpd1 ≤3.0%	45 分钟 NLT 75%	15 分钟 仅用于 参考	30 分钟 仅用于 参考	60 分钟 仅用于 参考
初始值	97.7	100.0	0.28	0.28	0.20	98.5	70.4	97.7	98.9
25°C/60% r.h.									
03 个月	97.6	99.9	0.23	0.26	0.23	99.2	97.6	99.1	98.8
06 个月	96.5	98.8	0.26	0.27	0.46	97.6	87.4	97.2	97.7

09 个月	96.0	98.3	0.23	0.27	0.6	99.0	80.5	98.9	99.1
12 个月	93.7	95.9	0.22	0.26	0.6	96.8	81.9	96.5	96.7
40°C/75% r.h.									
01 个月	97.2	99.5	0.36	0.25	0.56	99.9	92.3	100.5	100.1
03 个月	97.5	99.8	0.24	0.26	0.65	97.3	79.9	97.0	97.5
06 个月	96.2	98.5	0.26	0.27	0.68	96.9	52.5	96.7	97.0

### 实施例 5—化学和物理稳定性

表 4 示出了以 2×5 泡壳单位(形式: LM 15088, 箔: Reynolds 701)包装的实施例 1 中的 0.50mg 帕洛司琼软明胶胶囊制剂的化学稳定性和物理稳定性的试验结果。

表 4 化学稳定性和物理稳定性

试验	帕洛司琼测定		帕洛司琼相关的物质			溶解试验 (溶解%)			
	90.0 - 110.0 %	相对 于 t0 的 %	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟
			≤0.50%	≤0.50%	≤3.0%	NLT 75%	仅用于 参考	仅用于 参考	仅用于 参考
初始值	97.9	100.0	0.28	0.26	0.16	98.9	69.1	99.9	99.2
25°C/60% r.h.									
03 个月	97.5	99.6	0.23	0.26	0.44	100.1	86.0	100.0	100.1
06 个月	97.2	99.3	0.27	0.28	0.37	97.6	41.4	88.3	97.6
09 个月	96.5	98.6	0.22	0.28	0.5	99.0	83.0	97.8	99.1
12 个月	94.7	96.7	0.22	0.27	0.5	96.9	85.6	96.7	97.0
40°C/75% r.h.									
01 个月	97.3	99.4	0.29	0.27	0.42	102.6	65.8	101.1	102.8
03 个月	97.3	99.4	0.24	0.26	0.55	100.0	39.8	94.2	99.0
06 个月	96.6	98.7	0.26	0.27	0.67	97.0	52.7	96.7	97.2

### 实施例 6—化学和物理稳定性

表 5 示出了以 2×5 泡壳单位(形式: LM 15088, 箔: Reynolds 701)包装的实施例 1 中的 0.25mg 帕洛司琼软明胶胶囊制剂的化学稳定性和物理稳定性的试验结果。

表 5 化学稳定性和物理稳定性



试验 条目说明	帕洛司琼测定		帕洛司琼相关的物质			溶解试验 (溶解%)			
	90.0 - 110.0 %	相对 于 t0 的%	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟
			≤0.50%	≤0.50%	≤3.0%	NLT 75%	仅用于 参考	仅用于 参考	仅用于 参考
初始值	97.9	100.0	0.29	0.29	0.38	97.2	61.8	97.4	97.7
25°C/60% r.h.									
03 个月	97.4	99.7	0.24	0.26	0.92	98.6	98.0	99.1	99.1
06 个月	95.9	98.2	0.28	0.27	1.10	95.2	82.3	94.8	95.7
09 个月	94.7	96.9	0.21	0.28	1.4	94.5	89.2	93.9	94.6
12 个月	94.5	96.7	0.23	0.27	1.7	96.2	97.1	96.1	96.1
40°C/75% r.h.									
01 个月	96.3	98.6	0.29	0.27	1.42	99.4	88.2	99.5	97.7
03 个月	97.4	99.7	0.24	0.25	1.85	97.4	78.7	97.6	97.5
06 个月	94.0	96.2	0.27	0.26	1.94	96.8	82.6	96.2	97.0

### 实施例 7—代表性的可注射制剂

下表 6 描述了含有帕洛司琼的代表性的可注射制剂。

表 6 代表性的可注射制剂

成分	mg/mL
帕洛司琼盐酸盐	0.05 (以碱计算)
甘露醇	41.5
EDTA	0.5
柠檬酸三钠	3.7
柠檬酸	1.56
WFJ	1.0
氢氧化钠溶液和/或盐酸溶液	pH 5.0±0.5
调味剂	适量

### 实施例 8—通过带有 UV 检测器的 HPLC 确认和检测帕洛司琼盐酸盐软明胶胶囊中的帕洛司琼

#### 试验方法

制备溶于 HCl 0.01N 中的标称浓度为 6.25µg/mL 帕洛司琼盐酸盐

的样品溶液和标准溶液。

过滤溶液并注射入 HPLC 系统中。

#### HPLC 条件

柱	C 8,250 mm × 4.6mm (内径)
柱温度	30°C
流动相	ACN/H <sub>2</sub> O/TFA 梯度洗脱
流速	1 mL/min
检测	UV, 210nm
注射体积	20μL

实施例 9--帕洛司琼盐酸盐软明胶胶囊中与帕洛司琼相关的化合物的测定，以及胶囊填充溶液的过程中分析 (In-process assay)

#### 试验方法

制备溶于甲醇中的标称浓度为 0.15mg/mL 帕洛司琼盐酸盐的样品溶液和标准溶液。

将溶液直接注入 HPLC 系统中。

#### HPLC 条件

柱	C 8,250 mm × 4.6mm (内径)
柱温度	30°C
流动相	ACN/H <sub>2</sub> O/TFA 梯度洗脱
流速	1 mL/min
检测	UV, 210nm
注射体积	10μL

实施例 10—通过带有 UV 的手性 HPLC 确定帕洛司琼盐酸盐软明胶胶囊中与帕洛司琼相关的化合物

#### 试验方法

制备溶于甲醇中的标称浓度为 0.34mg/mL 帕洛司琼盐酸盐的样品溶液。

制备标称浓度为 5.6μg/mL 的 Cpd2 标准溶液。

制备分辨溶液 (resolution solution)，溶剂为甲醇，标称浓度为

8µg/mL: Cpd2、Cpd4、Cpd5、Cpd6 和 Cpd7 的浓度约为 0.4µg/mL。  
将溶液直接注入 HPLC 系统中。

#### HPLC 条件

柱	手性柱
柱温度	35°C
流动相	ACN/MeOH/IPA/AcOH/TEA, 等度洗脱
流速	1 mL/min
检测	UV, 238nm
注射体积	10µL

#### 实施例 11-帕洛司琼盐酸盐软明胶胶囊的溶解并使用 HPLC 检测 试验方法

制备溶于 HCl 0.01N 中的标称浓度为 1µg/mL 帕洛司琼盐酸盐的标准溶液。

样品溶液: 将一个软明胶胶囊放入含有 500mL 0.01N HCl 的容器中

过滤溶液并注入 HPLC 系统中。

#### HPLC 条件

柱	C 8, 150 mm × 4.6mm (内径)
柱温度	30°C
流动相	ACN/H <sub>2</sub> O/TFA 梯度洗脱
流速	1 mL/min
检测	UV, 210nm
注射体积	50µL

#### 实施例 12—0.75mg 胶囊锭的生物等效性和注射剂型

生物等效性和绝对生物利用度在健康的志愿者中以两种 0.75mg 帕洛司琼制剂的单次口服剂量进行测试。该项研究为一种三种处理法、三段时间内、两种顺序的交叉实验。

处理法 A 为表 1 所述的单次剂量 0.75mg 帕洛司琼的临床胶囊锭制剂。

处理法 B 为表 1 所述的单次剂量 0.75mg 帕洛司琼的市售胶囊锭制剂。

处理法 IV 由三个连续的 Aloxi 25mg 的快速注射 (bolus injection) 组成。

药物代谢动力学参数报道于表 7 中：

表 7

药物代谢动力学参数 帕洛司琼 [单位]		0.75mg 帕洛司琼口服给药 (制剂 A)  N=33	0.75mg 帕洛司琼口服给药 (制剂 B)  N=33	0.75mg 帕洛司琼静脉给药 (3 × 0.25mg 静脉注射 Aloxi®)  N=30
AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/L]	平均值 (SD)	53835(17961)	55235(17817)	53088(15233)
	几何平均值 (Geo. SD)	50716(1.44)	52536(1.39)	50793(1.37)
	中间值	50978	53325	50984
	最小值-最大值	16971-96273	20951-111916	20609-78424
AUC <sub>(0-∞)</sub> [ng·h/L]	平均值 (SD)	57403(17898)	58285(18110)	56480(15343)
	几何平均值 (Geo. SD)	54539(1.40)	55638(1.37)	54324(1.34)
	中间值	54614	56802	54011
	最小值-最大值	18773-100234	24473-114765	24142-81547
C <sub>max</sub> [ng/L]	平均值 (SD)	1223.985 (348.324)	1200.620 (324.606)	1665.314 (527.638)
	几何平均值 (Geo. SD)	1178.670 (1.32)	1160.078 (1.31)	1588.758 (1.37)
	中间值	1208.136	1133.115	1628.480

	最小值-最大 大值	570.494-2365.980	571.922-2130.740	890.742-2789.077
$t_{max}$	中间值	4.520	4.530	0.250
[h]	最小值-最大 大值	2.000-8.000	2.000-12.030	0.250-4.030

药物代谢动力学也在表 1 中示出，其中 b1 代表使用制剂 A 治疗，b2 代表使用制剂 B 治疗，b3 代表使用 Aloxi i.v. 治疗。该图示出了线性标度 (n=33) 下帕洛司琼血浆浓度的算术平均值 (ng/ml) 相对于时间 (H) 的变化。

#### 实施例 13 — 50mg 临床和市售胶囊锭制剂的生物等效性

进行了生物等效性研究以评估 0.50 mg 帕洛司琼的两种制剂 (制剂 A 和制剂 B) 的单次口服剂量。将软明胶胶囊用于健康的男性和女性受试者。该研究为一种两种处理法、两段时间内、两种顺序、开放的随机交叉实验。

药物代谢动力学结果示于表 8 中。

表 8

药物代谢动力学参数 帕洛司琼 [单位]		0.50mg 帕洛司琼口服给药 (制剂 A) N=36	0.50mg 帕洛司琼口服给药 (制剂 B) N=36
AUC <sub>(0-t)</sub> [ng·h/L]	平均值 (SD)	34076(9874)	35106(11012)
	几何平均值 (Geo. SD)	32766(1.33)	33530(1.36)
	中间值	33641	34981
	最小值-最大值	20085-60189	19003-72136
AUC <sub>(0-∞)</sub> [ng·h/L]	平均值 (SD)	37099(10141)	38176(11698)
	几何平均值 (Geo. SD)	35834(1.30)	36555(1.35)
	中间值	36859	37627
	最小值-最大值	22439-62727	21240-77635
C <sub>max</sub>	平均值 (SD)	785.241(182.437)	810.176(165.985)

[ng/L]	几何平均值 (Geo. SD)	765.702(1.25)	793.900(1.23)
	中间值	750.344	816.457
	最小值-最大值	463.862-1322.774	537.047-1258.878
$t_{max}$	中间值	5.500	5.000
	最小值-最大值	2.000-8.000	2.000-8.000
[h]			

药物代谢动力学也在表 2 中示出，其中 b1 代表临床制剂 A，b2 代表市售制剂 B。该图示出了线性标度 (n=33) 下帕洛司琼血浆浓度的算术平均值 (ng/ml) 相对于时间 (H) 的变化。

本申请中引用了多篇出版物。这些出版物的公开内容以引证的方式整体纳入本申请中，以更完整地描述本发明所属领域的现有技术状态。本领域技术人员将清楚，在不偏离本发明的范围或主旨的前提下，可对本发明作出多种改变和变型。本发明的其它实施方案通过考虑说明书和本文中描述的发明的实践，对于本领域技术人员来说是清楚的。说明书和实施例仅为示例性的，本发明的真实的范围和主旨由以下权利要求说明。

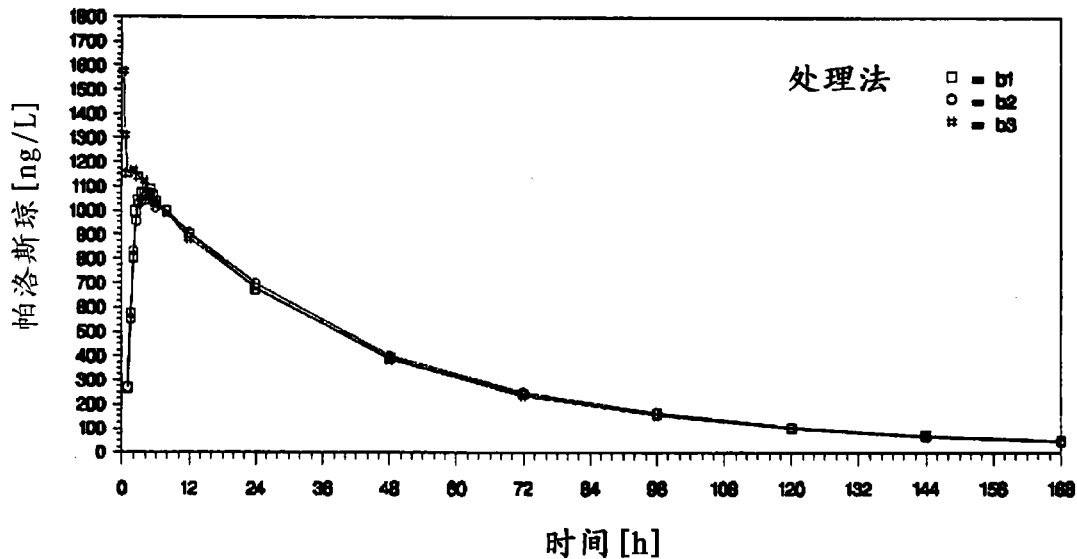


图 1

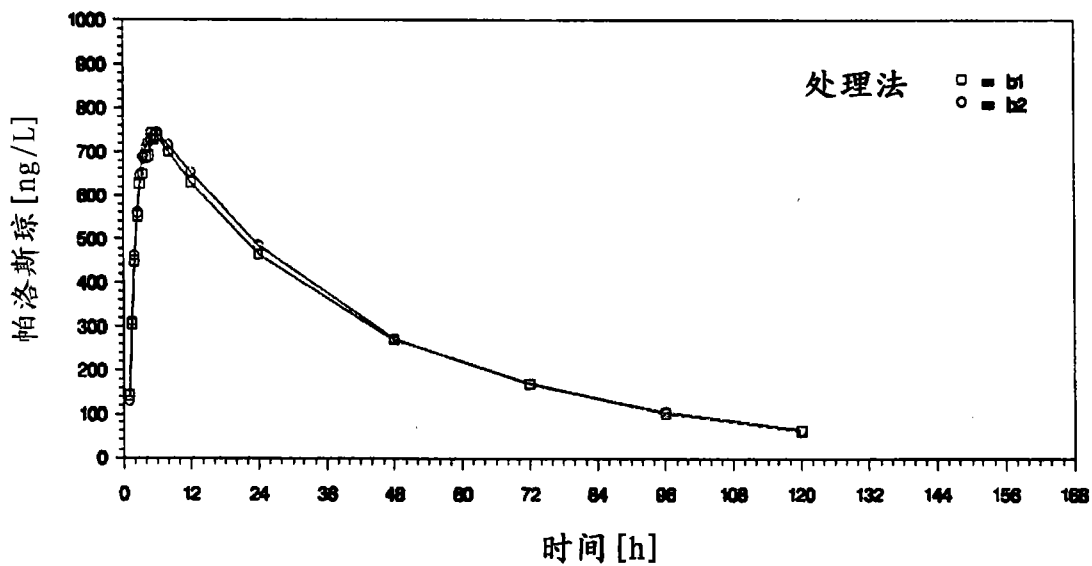


图 2