



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104470499 B

(45)授权公告日 2018.03.16

(21)申请号 201380021440.9

(22)申请日 2013.04.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104470499 A

(43)申请公布日 2015.03.25

(30)优先权数据

61/636,938 2012.04.23 US

61/792,089 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.10.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/062683 2013.04.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/162048 EN 2013.10.31

(73)专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 金子大树 松田贵邦 星加裕亮

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 牛蔚然

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

(56)对比文件

CN 1870980 A,2006.11.29,

GB 864100 ,1961.03.29,

CN 101801342 A,2010.08.11,

CN 101541313 A,2009.09.23,

WO 2012026562 A1,2013.03.01,

Mohammed Taghi Zafarani-Moattar et

al.Measurement and correlation of density

and viscosity of polyvinylpyrrolidone

solutions in alcohols at different

temperatures.《J. Chem. Thermodynamics》

.2008,第40卷

审查员 许慧

权利要求书2页 说明书42页 附图28页

(54)发明名称

可注射制剂

(57)摘要

本发明的一个目的是提供包含下述组合物的储存稳定的可注射制剂,所述组合物包含作为活性成分的难溶性药物和分散媒介。本发明的另一个目的是通过用所述可注射制剂装填注射器来提供紧凑、轻便的预装填注射器。本发明提供了包含含有难溶性药物、分散媒介和特定助悬剂的组合物的可注射制剂,进行测量时,所述组合物在0.01至0.02s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为40帕斯卡-秒或更高,并且在900至1000s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为0.2帕斯卡-秒或更低。

1. 可注射制剂,其包含下述组合物,所述组合物包含难溶性药物、分散媒介和助悬剂,所述助悬剂为聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

通过流变仪测量,所述组合物在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高,并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,

所述难溶性药物是阿立哌唑或其盐,或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐。

2. 根据权利要求1所述的可注射制剂,其中,通过流变仪在 25°C 测量,所述组合物在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高,并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。

3. 根据权利要求1或2所述的可注射制剂,包含下述组合物,所述组合物至少包含水作为分散媒介。

4. 根据权利要求1或2所述的可注射制剂,其中,所述助悬剂以 0.05 至 150mg/mL 的浓度被包含。

5. 持续释放型可注射制剂,所述制剂包含下述组合物,所述组合物包含:

难溶性药物,其为阿立哌唑或其盐,或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,

水,和

助悬剂,

其中,所述助悬剂是聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

其中所述难溶性药物具有 1 至 $10\mu\text{m}$ 的平均初级粒径,并且以 200 至 400mg/mL 的浓度被包含,

所述组合物在静置时以凝胶形式存在,并且当受到冲击时改变为溶胶,并且

所述制剂每月施用1次。

6. 根据权利要求5所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物具有 2 至 $7\mu\text{m}$ 的平均初级粒径。

7. 持续释放型可注射制剂,所述制剂包含下述组合物,所述组合物包含:

难溶性药物,其为阿立哌唑或其盐,或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,

水,和

助悬剂,

其中,所述助悬剂是聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

其中所述难溶性药物具有 4 至 $30\mu\text{m}$ 的平均初级粒径,并且以 300 至 600mg/mL 的浓度被包含,

所述组合物在静置时以凝胶形式存在,并且当受到冲击时改变为溶胶,并且

所述制剂每2至3个月施用1次。

8. 根据权利要求7所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物具有 5 至 $20\mu\text{m}$ 的平均初级粒径。

9. 根据权利要求5至8中任一项所述的可注射制剂,其中,所述助悬剂以 0.05 至 150mg/

mL的浓度被包含。

10. 根据权利要求5至8中任一项所述的可注射制剂,其中,所述聚乙二醇的浓度为0.05至2mg/mL,所述羧甲基纤维素或其盐的浓度为0.5至50mg/mL。

11. 根据权利要求5至8中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物的平均次级粒径最高达但不超过其平均初级粒径的3倍。

12. 根据权利要求5至8中任一项所述的可注射制剂,其中,通过流变仪测量,所述组合物在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高,并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。

13. 根据权利要求5至8中任一项所述的可注射制剂,其中,在 25°C 通过流变仪测量,所述组合物在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高,并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点的粘度为 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的可注射制剂在制造用于治疗精神分裂症、双相情感障碍或抑郁症或预防精神分裂症、双相情感障碍或抑郁症复发的药剂中的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中,所述可注射制剂用于肌肉或皮下施用。

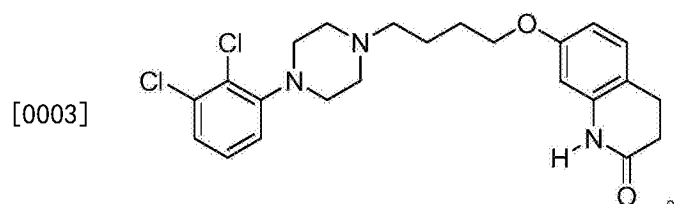
可注射制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包含下述组合物的可注射制剂,所述组合物包含在分散媒介中难溶的药物(如阿立哌唑或其盐)、特定助悬剂和分散介质,本发明还涉及含有所述可注射制剂的预装填注射器。

背景技术

[0002] 用作药物组合物活性成分的阿立哌唑是以下结构式表示的化合物：



[0004] 包含阿立哌唑的药物组合物被称为非典型抗精神病药,其可用于治疗精神分裂症。

[0005] 已知包含阿立哌唑作为活性成分的药物组合物以例如以下形式使用。在使用之前,将块状组合物(其为通过将阿立哌唑和用于其的赋形剂在分散媒介中悬浮、并将混悬液冷冻干燥而制备的)与所需分散剂(优选地注射用水)混合并再悬浮,并将再混悬液(可注射制剂)肌肉或皮下注射至患者(参见,例如,专利文献1和2)。

[0006] 如专利文献 (PTL) 1 和 2 中公开的使用药物组合物的形式需要含有块状组合物的
小瓶 (vial)、含有分散媒介的容器和向患者施用时所用的注射器。因此,需要可以简化所使用的
的医疗器械的结构并减小尺寸和重量、并且更便于使用的药物制剂。

[0007] 引用列表

[0008] 专利文献

[0009] PTL 1:美国专利No.5006528

[0010] PTL 2: JP2007-509148A

发明内容

[0011] 技术问题

[0012] 为了获得可以简化所使用的医疗器械的结构并减小尺寸和重量、并且在使用时更方便的这种药物制剂,可以考虑开发例如通过将混悬液(可注射制剂)直接(as is)装填到注射器中而生产的预装填注射器。然而,当混悬液含有在作为分散媒介的水中难溶的药物(在下文中也称为“难溶性药物”)如阿立哌唑或其盐作为活性成分时,活性成分颗粒经时沉淀,这导致结块(caking)并使得难以再分散该混悬液。即使混悬液可以再分散,但再分散需要剧烈振荡,例如,通过使用装置等,这在临床上是不方便的。因此,需要下述可注射制剂,其包含难溶性药物作为活性成分,并能防止由于颗粒经时沉淀而结块的储存稳定。

[0013] 本发明的一个目的是提供包含下述组合物的高度储存稳定的可注射制剂,所述组合物包含作为活性成分的难溶性药物和分散媒介。更具体地,本发明的一个目的是提供可

注射制剂,其可容易地提供下述混悬液,其中活性成分在使用(向患者施用)时良好分散,并且即使在长期储存后也不会由于难溶性药物沉淀而结块。

[0014] 本发明的另一个目的是通过用上述可注射制剂装填注射器来提供更紧凑、轻便的预装填注射器。更优选地,本发明的一个目的是提供更紧凑、轻便的预装填注射器,其能实现下述效果:在轻柔振荡注射器之后、或不振荡注射器,通过简单挤压注射器的柱塞杆(plunger rod)使可注射制剂经注射器针头挤出,从而施用低粘度的混悬液。

[0015] 解决问题的方案

[0016] 为了实现上述目的,本发明的发明人进行了锐意研究。结果,本发明的发明人发现,当包含难溶性药物作为活性成分的可注射制剂还包含分散媒介和特定助悬剂(在下文中也称为助悬剂A)时,即使在生产后长时间储存(例如,直到施用至患者)也能防止由于活性成分沉淀所造成的结块。本发明的发明人进行了进一步的研究,并完成了本发明。

[0017] 本发明包含以下项呈现的主题。

[0018] 项1.包含下述组合物的可注射制剂,所述组合物包含难溶性药物、分散媒介和助悬剂,

[0019] 所述助悬剂为选自(i)和(ii)中的至少一者:

[0020] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0021] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0022] 通过流变仪测量时,所述组合物在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高,并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。

[0023] 项2.包含下述组合物的可注射制剂,所述组合物包含难溶性药物、分散媒介和助悬剂,

[0024] 所述助悬剂为选自(i)和(ii)中的至少一者:

[0025] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0026] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0027] 通过流变仪在 25°C 测量时,所述组合物在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高,并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,如。

[0028] 项3.根据项1或2所述的包含组合物的可注射制剂,所述组合物至少包含水作为分散媒介。

[0029] 项4.根据项1至3中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物为阿立哌唑或其盐,或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐。

[0030] 项4a.根据项1至4中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物的平均初级粒径为 0.5 至 $100\mu\text{m}$ 。

[0031] 项4b.根据项1至4和4a中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物的平均次级粒径可高达但不超过(up to but not exceeding)其平均初级粒径的3倍。

[0032] 项5.凝胶组合物,所述组合物包含:

[0033] 难溶性药物,其为阿立哌唑或其盐、或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,

- [0034] 水,和
- [0035] 选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:
- [0036] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和
- [0037] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0038] 其中所述难溶性药物具有0.5至30 μm 的平均初级粒径,并且以200至600mg/mL的浓度被包含。
- [0039] 项5a.根据项5所述的凝胶组合物,其包含:
- [0040] 阿立哌唑或其盐,
- [0041] 水,和
- [0042] 选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:
- [0043] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和
- [0044] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0045] 其中所述阿立哌唑或其盐具有0.5至30 μm 的平均初级粒径,并且以200至600mg/mL的浓度被包含。
- [0046] 项5b.根据项5所述的凝胶组合物,其包含
- [0047] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,
- [0048] 水,和
- [0049] 选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:
- [0050] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和
- [0051] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0052] 其中,7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐具有0.5至30 μm 的平均初级粒径,并且以200至600mg/mL的浓度被包含。
- [0053] 项6.根据项5、5a或5b所述的组合物,其中(i)聚乙烯吡咯烷酮以0.1至100mg/mL的浓度作为助悬剂被包含。
- [0054] 项7.根据项5至6中任一项所述的组合物,其中(ii)聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂被包含。
- [0055] 聚乙二醇的浓度为0.05至2mg/mL,羧甲基纤维素或其盐的浓度为0.5至50mg/mL。
- [0056] (上述短语“根据项5至…中的任一项”包括项5、5a和5b。相同情况在下文中适用。)
- [0057] 项8.根据项5至7中任一项所述的组合物,其中(i)聚乙烯吡咯烷酮和(ii)聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂被包含。
- [0058] 项8a.根据项5或6所述的组合物,其中(i)聚乙烯吡咯烷酮和(ii)聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂被包含,聚乙二醇的浓度为0.05至100mg/mL。
- [0059] 项9.根据项5至8和8a中任一项所述的组合物,其中所述难溶性药物的平均次级粒径可高达但不超过其平均初级粒径的3倍。
- [0060] 项10.根据项5至9中任一项所述的组合物,通过流变仪测量时,其在0.01至0.02s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为40Pa·s或更高,并且在900至1000s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为0.2Pa·s或更低,如的。
- [0061] 项11.根据项5至9中任一项所述的组合物,在25℃通过流变仪测量时,其在0.01至0.02s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为40Pa·s或更高,并且在900至1000s⁻¹

的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为0.2Pa·s或更低。

[0062] 项12.包含根据项5至11中任一项所述的组合物的可注射制剂。

[0063] 项13.用于生产下述凝胶组合物的方法,所述凝胶组合物包含阿立哌唑或其盐、或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,所述方法包括:

[0064] 将下述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0065] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0066] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0067] 并且,阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的平均初级粒径为0.5至30μm。

[0068] 项13a.根据项13所述的用于生产包含阿立哌唑或其盐的凝胶组合物的方法,所述方法包括:

[0069] 将下述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0070] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0071] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0072] 并且,阿立哌唑或其盐的平均初级粒径为0.5至30μm。

[0073] 项13b.根据项13所述的用于生产包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的凝胶组合物的方法,所述方法包括:

[0074] 将下述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0075] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0076] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0077] 并且,7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的平均初级粒径为0.5至30μm。

[0078] 项14.根据项13所述的方法,包括:在下述液体混合物中将阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐粉碎至平均初级粒径为0.5至30μm,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0079] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0080] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0081] 以及,将经粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0082] 项14a.根据项14所述的用于生产包含阿立哌唑或其盐的凝胶组合物的方法,包括:在下述液体混合物中将阿立哌唑或其盐粉碎至平均初级粒径为0.5至30μm,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

- [0083] (i) 聚乙烯吡咯烷酮, 和
- [0084] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0085] 以及, 将粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。
- [0086] 项14b. 根据项14所述的用于生产包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的凝胶组合物的方法, 包括: 在下述液体混合物中将7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐粉碎至平均初级粒径为0.5至30 μm , 所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i) 和(ii) 中的至少一种助悬剂:
- [0087] (i) 聚乙烯吡咯烷酮, 和
- [0088] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0089] 以及, 将粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。
- [0090] 项15. 根据项13、13a、13b、14、14a或14b所述的方法, 其中, 所述液体混合物包含浓度为0.1至100mg/mL的(i) 聚乙烯吡咯烷酮。
- [0091] 项16. 根据项13、13a、13b、14、14a、14b或15所述的方法, 其中, 所述液体混合物包含(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0092] 所述聚乙二醇的浓度为0.05至2mg/mL, 所述羧甲基纤维素或其盐的浓度为0.5至50mg/mL。
- [0093] 项17. 根据项13至16中任一项所述的方法, 其中, 所述液体混合物包含: (i) 聚乙烯吡咯烷酮, 和(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐。
- [0094] 项17a. 根据项13至15中任一项所述的方法, 其中, 所述液体混合物包含: (i) 聚乙烯吡咯烷酮, 和(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0095] 聚乙二醇的浓度为0.05至100mg/mL。
- [0096] (上述短语“项13至15”和“项13至16”包括项13a、13b、14a和14b。)
- [0097] 项18. 凝胶组合物, 其包含阿立哌唑或其盐、或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐, 所述组合物是通过根据项13至17中任一项所述的方法获得的。
- [0098] (上述短语“项13至17”还包括项13a、13b、14a、14b和17a。)
- [0099] 项19. 用于生产预装填有下述凝胶组合物的预装填注射器的方法, 所述凝胶组合物包含阿立哌唑或其盐、或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,
- [0100] 所述方法包括:
- [0101] 将下述液体混合物装填进注射器, 所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i) 和(ii) 中的至少一种助悬剂:
- [0102] (i) 聚乙烯吡咯烷酮, 和
- [0103] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,
- [0104] 其中所述阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐具有0.5至30 μm 的平均初级粒径; 和
- [0105] 将所述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0106] 项19a.根据项19所述的用于生产预装填有包含阿立哌唑或其盐的凝胶组合物的预装填注射器的方法,

[0107] 所述方法包括:

[0108] 将下述液体混合物装填进注射器,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0109] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0110] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0111] 其中所述阿立哌唑或其盐具有0.5至30 μ m的平均初级粒径;和

[0112] 将所述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0113] 项19b.根据项19所述的用于生产预装填有包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的凝胶组合物的预装填注射器的方法,

[0114] 所述方法包括:

[0115] 将下述液体混合物装填进注射器,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0116] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0117] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0118] 其中所述7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐具有0.5至30 μ m的平均初级粒径;和

[0119] 将所述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0120] 项20.根据项19所述的方法,其包括:

[0121] 在下述液体混合物中将阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐粉碎至平均初级粒径为0.5至30 μ m,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0122] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0123] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐;和

[0124] 将经粉碎的液体混合物装填到注射器中,并将所述经粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0125] 项20a.根据项20所述的用于生产预装填有包含阿立哌唑或其盐的凝胶组合物的预装填注射器的方法,

[0126] 所述方法包括:

[0127] 在下述液体混合物中将阿立哌唑或其盐粉碎至平均初级粒径为0.5至30 μ m,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0128] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0129] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐;和

[0130] 将经粉碎的液体混合物装填到注射器中,并将所述经粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0131] 项20b.根据项20所述的用于生产预装填有包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的凝胶组合物的预装填注射器的方法,

[0132] 所述方法包括:

[0133] 在下述液体混合物中将7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐粉碎至平均初级粒径为0.5至30 μm ,所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)的至少一种助悬剂:

[0134] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0135] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐;和

[0136] 将所述经粉碎的液体混合物装填到注射器中,并将所述经粉碎的液体混合物在5至70 $^{\circ}\text{C}$ 静置5分钟或更长时间。

[0137] 项21.根据项19、19a、19b、20、20a或20b所述的方法,其中所述液体混合物包含(i) 聚乙烯吡咯烷酮,(i) 聚乙烯吡咯烷酮的浓度为0.1至100mg/mL。

[0138] 项22.根据项19至21中任一项所述的方法,其中,所述液体混合物包含(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,聚乙二醇的浓度为0.05至2g/mL,羧甲基纤维素或其盐的浓度为0.5至50mg/mL。

[0139] 项23.根据项19至22中任一项所述的方法,其中,所述液体混合物包含:(i) 聚乙烯吡咯烷酮,和(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐。

[0140] 项23a.根据项19至21中任一项所述的方法,其中,所述液体混合物包含:(i) 聚乙烯吡咯烷酮和(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,聚乙二醇的浓度为0.05至100mg/mL。

[0141] (上述短语“项19至21”和“项19至22”还包含项19a、19b、20a和20b。)

[0142] 项24.预装填有包含阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的凝胶组合物的预装填注射器,所述注射器通过根据项19至23和23a中任一项所述的方法获得。

[0143] 项25.包含根据项24所述的预装填注射器的试剂盒。

[0144] 项26.包含下述组合物的持续释放型可注射制剂,所述组合物包含:

[0145] 难溶性药物,其为阿立哌唑或其盐,或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,

[0146] 水,和

[0147] 选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0148] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0149] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0150] 其中所述难溶性药物具有1至10 μm 的平均初级粒径,并且以200至400mg/mL的浓度被包含,

[0151] 所述组合物在静置时以凝胶形式存在,并且当受到冲击时改变为溶胶,并且

[0152] 所述制剂每月施用1次。

[0153] 项27.根据项26所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物具有2至7 μm 的平均初级粒径。

[0154] 项28.包含下述组合物的持续释放型可注射制剂,所述组合物包含:

[0155] 难溶性药物,其为阿立哌唑或其盐,或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,

[0156] 水,和

[0157] 选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0158] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0159] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐,

[0160] 其中所述难溶性药物具有4至30 μm 的平均初级粒径,并且以300至600mg/mL的浓度被包含,

[0161] 所述组合物在静置时以凝胶形式存在,并且当受到冲击时改变为溶胶,并且

[0162] 所述制剂每2或3个月施用1次。

[0163] 项29.根据项28所述的可注射制剂,其中,所述难溶性药物具有5至20 μm 的平均初级粒径。

[0164] 项30.根据项26至29中任一项所述的可注射制剂,其中,以0.1至100mg/mL的浓度作为助悬剂包含(i) 聚乙烯吡咯烷酮。

[0165] 项31.根据项26至30中任一项所述的可注射制剂,其中,包含(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂,聚乙二醇的浓度为0.05至2mg/mL,羧甲基纤维素或其盐的浓度为0.5至50mg/mL。

[0166] 项32.根据项26至31中任一项所述的可注射制剂,其中,包含(i) 聚乙烯吡咯烷酮和(ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂。

[0167] 项33.根据项26至32中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物的平均次级粒径可高达但不超过其平均初级粒径的3倍。

[0168] 项34.根据项26至33中任一项所述的可注射制剂,其中,通过流变仪测量时,所述组合物在0.01至0.02s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为40Pa·s或更高,并且在900至1000s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为0.2Pa·s或更低。

[0169] 项35.根据项26至33中任一项所述的可注射制剂,其中,在25℃通过流变仪测量时,所述组合物在0.01至0.02s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为40Pa·s或更高,并且在900至1000s⁻¹的剪切速率范围中的至少一个点时的粘度为0.2Pa·s或更低。

[0170] 项36.用于治疗精神分裂症、双相情感障碍或抑郁症或防止精神分裂症、双相情感障碍或抑郁症复发的方法,所述方法包括施用根据项1至4、12和26至35中任一项所述的可注射制剂。

[0171] 项37.根据项36所述的方法,其中,肌肉或皮下施用所述可注射制剂。

[0172] 项A-1.储存稳定的水性悬浮可注射制剂,其包含难溶性药物、特定的助悬剂(助悬剂A)和分散媒介;所述混悬液在静置时具有高粘度,并且在振荡或通过注射器针头挤出时具有低粘度。

[0173] 项A-2.根据项A-1所述的可注射制剂,其在静置时具有1000mPa·s或更高的粘度,而在振荡或通过注射器针头挤出时具有300mPa·s或更低的粘度。

[0174] 项A-3.根据项A-1或A-2所述的可注射制剂,其在静置时具有5000mPa·s或更高的粘度,而在振荡或通过注射器针头挤出时具有300mPa·s或更低的粘度。

[0175] 项A-4.根据项A-1至A-3中任一项所述的可注射制剂,其在静置时具有10000mPa·s

s或更高的粘度,而在振荡或通过注射器针头挤出时具有300mPa·s或更低的粘度。

[0176] 项A-5.根据项A-1或A-2所述的可注射制剂,其在静置时具有1000mPa·s或更高的粘度,而在振荡或通过注射器针头挤出时具有200mPa·s或更低的粘度。

[0177] 项A-6.根据项A-1、A-2、A-3或A-5所述的可注射制剂,其在静置时具有5000mPa·s或更高的粘度,而在振荡或通过注射器针头挤出时具有200mPa·s或更低的粘度。

[0178] 项A-7.根据项A-1至A-6中任一项所述的可注射制剂,其在静置时具有10000mPa·s或更高的粘度,而在振荡或通过注射器针头挤出时具有200mPa·s或更低的粘度。

[0179] 项A-8.根据项A-1至A-7中任一项所述的可注射制剂,其含有浓度为100至500mg/mL的难溶性药物。

[0180] 项A-9.根据项A-1至A-8中任一项所述的可注射制剂,其含有浓度为200至480mg/mL的难溶性药物。

[0181] 项A-10.根据项A-1至A-9中任一项所述的可注射制剂,其含有浓度为250至450mg/mL的难溶性药物。

[0182] 项A-11.根据项A-1至A-10中任一项所述的可注射制剂,其含有浓度为约300mg/mL或更高的难溶性药物,并且在静置时成为凝胶,所述凝胶组合物在搅拌、振荡、外部冲击等时成为液体溶胶。

[0183] 项A-12.根据项A-1至A-11中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物具有约0.5至30 μ m的平均初级粒径。

[0184] 项A-13.根据项A-1至A-12中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物具有约1.0至10 μ m的平均初级粒径。

[0185] 项A-14.根据项A-1至A-13中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物具有约1.0至5 μ m的平均初级粒径。

[0186] 项A-15.根据项A-1至A-14中任一项所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物为阿立哌唑或其盐,所述制剂包含含有分散媒介和选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种助悬剂的组合物。

[0187] 项A-16.根据项A-15所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物为阿立哌唑一水合物。

[0188] 项A-17.根据项A-15或A-16所述的可注射制剂,其中所述难溶性药物为阿立哌唑或其盐,所述制剂是储存稳定的,并且包含含有羧甲基纤维素钠、分散媒介和选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种助悬剂的组合物。

[0189] 项A-18.包含根据项A-1至A-17中任一项所述的可注射制剂的预装填注射器。

[0190] 本文所使用的表达“包含(to comprise)”还包括“基本由……组成”和“由……组成”的意思。

[0191] 本发明的有益效果

[0192] 本发明的可注射制剂具有优异的储存稳定性,其没有由难溶性药物(即活性成分)的颗粒的沉淀引起的结块。

[0193] 因此,不必在使用时制备混悬液,并且不易发生注射器针头堵塞。

[0194] 更具体地,因为(α)本发明的可注射制剂在静置时成为凝胶,难溶性药物颗粒的沉淀和结块可被抑制,由此提供了优异的储存稳定性。此外,因为(β)当受到温和(mild)冲击

时,甚至处于凝胶形式的本发明的可注射制剂可以容易地获得流动性,因此在使用时(在注射时)可以容易地注射所述制剂。特别地,由于经胶凝的可注射制剂(凝胶组合物)通过简单挤压注射器活塞以及经注射器针头挤出所述制剂而获得流动性(形成溶胶状态),因此可以直接通过针头顺畅地(smoothly)挤出所述制剂。因此,在注射时,制剂可以很好地肌内或皮下分散,并且具有相对较少的局部干扰和疼痛。

[0195] 如上所述,本发明的可注射制剂具有优异的储存稳定性。这使得能够将所述可注射制剂直接装填至注射器中以制备预装填注射器,因此提供了尺寸和重量减小的医疗器械。

附图说明

[0196] 图1显示实施例1中获得的可注射制剂在生产后立即拍摄的照片。

[0197] 图2显示实施例1中获得的可注射制剂在静置一定时期后被缓慢倾斜时的照片。

[0198] 图3显示实施例1中获得的可注射制剂静置一定时期、然后轻敲并倾斜容器时的照片。

[0199] 图4a显示生产实施例A1至A6的可注射制剂的照片,所述可注射制剂分别储存在透明容器中,并在5℃静置5天,然后将容器缓慢倾斜并水平放置。

[0200] 图4b显示生产实施例A1至A6的可注射制剂的照片,所述可注射制剂分别储存在透明容器中,并在25℃静置5天,然后将容器缓慢倾斜并水平放置。

[0201] 图4c显示生产实施例A1至A6的可注射制剂的照片,所述可注射制剂分别储存在透明容器中,并在40℃静置5天,然后将容器缓慢倾斜并水平放置。

[0202] 图5a显示使用流变仪(rheometer)测量的生产实施例A1至A6的可注射制剂的粘度(测量温度:5℃)。

[0203] 图5b显示使用流变仪测量的生产实施例A1至A6的可注射制剂的粘度(测量温度:25℃)。

[0204] 图5c显示使用流变仪测量的生产实施例A1至A6的可注射制剂的粘度(测量温度:40℃)。

[0205] 图6显示使用流变仪在5℃、25℃或40℃测量的生产实施例B的可注射制剂的粘度。

[0206] 图7显示使用流变仪在5℃、25℃或40℃测量的生产实施例C的可注射制剂的粘度。

[0207] 图8显示使用流变仪在5℃、25℃或40℃测量的生产实施例D的可注射制剂的粘度。

[0208] 图9a显示使用流变仪在5℃、25℃或40℃测量的生产实施例E的可注射制剂的粘度。在该图中,5d、25d和40d分别表示测量温度为5℃、25℃和40℃。

[0209] 图9b显示在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天的生产实施例E的可注射制剂。

[0210] 图9c显示在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天(即各自示于图9b中的)、然后将容器缓慢倾斜并水平放置的生产实施例E的可注射制剂。

[0211] 图10a显示在5℃或25℃使用流变仪测量的生产实施例F1(聚维酮K17,0.1mg/mL)和生产实施例F2(聚维酮K17,4mg/mL)的可注射制剂的粘度。在该图中,5d和25d分别表示测量温度为5℃和25℃。

[0212] 图10b显示在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天的生产实施例F1(聚维酮K17,0.1mg/mL)和生产实施例F2(聚维酮K17,4mg/mL)的可注射制剂。

[0213] 图10c显示在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天(即各自示于图10b中的)、然后将容器缓慢倾斜并水平放置的生产实施例F1(聚维酮K17, 0.1mg/mL)和生产实施例F2(聚维酮K17, 4mg/mL)的可注射制剂。

[0214] 图11显示分别储存在透明容器中并使其在5℃、25℃或40℃静置5天、然后将容器缓慢倾斜并水平放置的生产实施例G(含有400mg/mL 4-氨基苯甲酸乙酯)、生产实施例H(含有300mg/mL 普罗布考)和生产实施例I(含有300mg/mL 西洛他唑)的可注射制剂。

[0215] 图12显示了在5℃、25℃或40℃使用流变仪测量的生产实施例G的可注射制剂的粘度。

[0216] 图13显示了在5℃、25℃或40℃使用流变仪测量的生产实施例H的可注射制剂的粘度。

[0217] 图14显示了在5℃、25℃或40℃使用流变仪测量的生产实施例I的可注射制剂的粘度。

[0218] 图15显示了在5℃、25℃或40℃使用流变仪测量的生产实施例J的可注射制剂的粘度。在该图中, 5d、25d和40d分别表示测量温度为5℃、25℃和40℃。

[0219] 图16为显示向大鼠腿部(crural)肌肉施用生产实施例K、生产实施例L、对比例200和对比例400的可注射制剂后的平均血清浓度-时间曲线的图(n=4, 平均±标准偏差)。

[0220] 图17显示在流变仪中在40℃静置5分钟、并回到25℃后测量的生产实施例A3至A6的可注射制剂的粘度。

[0221] 图18显示在流变仪中在40℃静置5分钟、并回到25℃后测量的生产实施例B和C的可注射制剂的粘度。图18还显示了在5℃或25℃在测试实施例2中测量的粘度。

[0222] 图19a显示在流变仪中在40℃静置5分钟回到25℃后测量的生产实施例E和生产实施例E'的可注射制剂的粘度。图19a还显示了以和测试实施例3中相同的方式在5℃或25℃测量的生产实施例E'的可注射制剂的粘度。图19a还显示了在测试实施例3中在5℃或25℃测量的生产实施例E的可注射制剂的粘度。

[0223] 图19b显示在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天、然后将容器缓慢倾斜并水平放置的生产实施例E'(聚维酮K17, 4mg/mL)的可注射制剂。仅在40℃储存的可注射制剂为胶凝的。

[0224] 图20a显示在5℃、25℃或40℃使用流变仪测量的生产实施例M1和生产实施例M2的可注射制剂的粘度。

[0225] 图20b显示在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天、然后将容器缓慢倾斜并水平放置的生产实施例M1和生产实施例M2的可注射制剂。

具体实施方式

[0226] 本发明的可注射制剂包含含有难溶性药物、特定助悬剂(助悬剂(A))和分散媒介的组合物。因此, 在下文中, 有关本发明的可注射制剂的解释等同于有关所述组合物的解释。例如, 当解释本发明的可注射制剂包含特定组分时, 这表示本发明的可注射制剂包含含有特定组分的特定组合物。本文中使用的“难溶性药物”是指在水中难溶的药物, 其对应于根据日本药典第十六版而言的“极微溶的(very slightly soluble)”或“几乎不溶的(hardly soluble)”药物。具体而言, 在将药物置于水中(如果药物处于固体形式, 则将其粉

碎然后置在水中)并在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 剧烈振荡30秒后,研究30分钟内的溶解程度。当溶解1g或1mL药物需要1000mL以上、但少于10000mL的水时,该药物是“极微溶的”。当需要10000mL或更多的水时,则该药物是“几乎不溶的”。

[0227] 在本发明的可注射制剂中包含的难溶性药物包括,例如,阿立哌唑或其盐。难溶性药物的其它例子包括7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(在下文中还称为“brexpiprazole”)或其盐。难溶性药物的其它例子包括瑞巴派特(rebamipide)、西洛他唑(cilostazol)、普罗布考(probucol)、4-氨基苯甲酸乙酯(ethyl 4-aminobenzoate)等。这些化合物可以为盐的形式。阿立哌唑或其盐、或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐是特别优选的。

[0228] 当难溶性药物为盐的形式时,所述盐只要是可药用的盐就没有特别限制。其例子包括碱金属盐(例如,钠盐和钾盐);碱土金属盐(例如,钙盐和镁盐)以及类似的金属盐;铵盐;碱金属碳酸盐(例如,碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯);碱金属碳酸氢盐(例如,碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾);碱金属氢氧化物(例如,氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯)、和类似的无机碱的盐;三(低级)烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺和N-乙基二异丙胺)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶(picoline)、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-(低级)烷基-吗啉(例如,N-甲基吗啉)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、和类似的有机碱的盐;盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐和类似的无机酸盐;甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、苦味酸盐(picrate)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐、双羟萘酸盐和类似的有机酸的盐。本文所使用的术语“(低级)烷基”是指“具有1至6个碳原子的烷基”。

[0229] 当本发明的可注射制剂中包含的难溶性药物为阿立哌唑或其盐时,阿立哌唑或其盐的结晶形式不被特别限制。阿立哌唑或其盐可以为一水合物形式(阿立哌唑水合物A)或为多种无水形式,它已知以无水产品B、无水产品C、无水产品D、无水产品E、无水产品F和无水产品G的形式存在。所有这些结晶形式可以在本发明的可注射制剂中用作阿立哌唑或其盐。其中,一水合物形式是优选的。

[0230] 这些难溶性药物是已知的化合物,并且可以通过已知方法容易地生产,或者还可以使用可商购的产品。

[0231] 本发明的可注射制剂优选地至少包含水作为分散媒介。水、或者包含水和有机溶剂的水溶剂可以优选地用作至少包含水的分散媒介。可使用的有机溶剂是与水可混溶的那些,如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇和类似的醇;丙酮和类似的酮;四氢呋喃和类似的醚;二甲基甲酰胺;和它们的混合物。其中,醇是优选的,乙醇是特别优选的。尽管未特别限制,但是水溶剂中水的量优选地为(例如)约50wt%或更高。

[0232] 作为分散媒介,水是优选的,无菌注射用水是特别优选的。

[0233] 在本发明的可注射制剂中包含的特定助悬剂(助悬剂A)包含选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂:

[0234] (i) 聚乙烯吡咯烷酮,和

[0235] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐。

[0236] 所使用的聚乙烯吡咯烷酮优选地具有约10至90、更优选约12至30、进一步更优选

约12至20的K值(Fikentscher K值)。所使用的聚乙烯吡咯烷酮优选地具有约2000至700000、更优选约2000至40000、进一步更优选约2000至10000的平均分子量。就静置时难溶性药物混悬液能够胶凝、能够抑制由于颗粒沉淀所造成的结块、并能够提供具有优异储存稳定性的可注射制剂来说,使用具有上述范围内的K值和平均分子量的聚乙烯吡咯烷酮是有利的。聚乙烯吡咯烷酮的例子包括聚维酮K12、聚维酮K17、聚维酮K25、聚维酮K30等。聚维酮K17是最优选的。这类各种聚乙烯吡咯烷酮可以单独使用,或者可以以两种或更多种的组合使用。

[0237] 用作助悬剂A的聚乙二醇(polyethylene glycols)(聚乙二醇(macrogols))优选地具有约100至10000、更优选约150至8000、进一步更优选约200至5000的平均分子量。具有上述范围内的平均分子量的聚乙二醇的使用可以抑制由于颗粒沉淀所造成的结块,并可提供具有优异储存稳定性的可注射制剂。聚乙二醇的例子包括可商购的聚乙二醇200、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚乙二醇600、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、聚乙二醇8000等。聚乙二醇400是最优选的。这些聚乙二醇可以单独使用,或者可以以两种或更多种的组合使用。

[0238] 羧甲基纤维素或其盐的例子包括羧甲基纤维素和羧甲基纤维素盐,优选例如羧甲基纤维素的碱金属盐和羧甲基纤维素的铵盐。其具体例子包括羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素锂、羧甲基纤维素铵等。其中,羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠是优选的,羧甲基纤维素钠是特别优选的。这些羧甲基纤维素或其盐可以单独使用,或者可以以两种或更多种的组合使用。

[0239] 当在制造后静置一段时间时,本发明的可注射制剂具有高粘度并且失去流动性(即,胶凝化)。然而,胶凝化后,当受到轻微冲击(例如,搅拌、振荡、轻敲、外部冲击或者来自经注射器针头挤出时的压力)时,所述可注射制剂将重新获得流动性。虽然不欲进行限制性解释,但可认为本发明的可注射制剂显示出结构性粘度(structural viscosity)。结构性粘度是一类非牛顿流动,其指下列性质:当施加逐渐提高的剪切应力时,液体内部结构中较弱的结合被打破,表观粘度降低,从而流动行为变得接近于牛顿流动。

[0240] 当这种液体可注射制剂再次静置一段时间时,其回到凝胶状态;一旦轻微冲击(例如,搅拌、振荡等),胶凝化的可注射制剂成为液体;并且当其被再次静置时,该制剂成为凝胶。因此,该可注射制剂被认为显示出触变性质(触变性(thixotropy))。

[0241] 该性质可以通过使用流变仪测量可注射制剂的粘度来验证。流变仪是可以使用多种参数并且精确测量每种参数条件下的粘度的先进粘度计。当在逐渐提高剪切速率的同时、通过流变仪测量本发明的可注射制剂的粘度时,粘度趋向于逐渐降低。优选使用旋转式流变仪作为流变仪。这类流变仪包括例如Discovery Hybrid流变仪-2-(DHR-2)和Discovery Hybrid流变仪-3-(DHR-3)(由TA Instruments生产)。

[0242] 特别地,因为(a)本发明的可注射制剂在静置时成为凝胶,因此可以抑制难溶性药物颗粒的沉淀和结块,由此提供优异的储存稳定性。此外,因为(b)当受到温和冲击时,即使处于凝胶形式的本发明的可注射制剂也可以容易地获得流动性,因此所述制剂在使用时(在注射时)可以容易地注射。特别地,由于凝胶可注射制剂(凝胶组合物)可通过简单挤压注射器活塞并经注射器针头挤出所述制剂而获得流动性(形成溶胶状态),因此所述制剂可以直接通过针头顺畅地挤出。因此,所述制剂在注射时可以很好地肌内或皮下分散,具有相对较少的局部干扰和疼痛。

[0243] 可以通过制剂在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处是否显示出约 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度(如通过流变仪所测量的)来确认可注射制剂是否胶凝化(即所述制剂是否提供上述效果(α))。具体地,在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中具有约 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度表明被测量的可注射制剂已丧失流动性并且为凝胶形式。特别地,在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中具有约 $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度表明所测量的可注射制剂已肯定丧失流动性并且为凝胶形式。在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处,测量的粘度值优选地为约 40 至 $20000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 50 至 $10000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 75 至 $5000\text{Pa}\cdot\text{s}$,并且特别优选地约 100 至 $3000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。进一步,在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中,所述粘度优选地为约 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高(具体地约 $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高),更优选地约 40 至 $20000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 50 至约 $10000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 75 至 $5000\text{Pa}\cdot\text{s}$,并且特别优选地约 100 至 $3000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

[0244] 可以通过制剂在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处是否显示出 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低的粘度(如通过流变仪所测量的)来确认可注射制剂是否提供上述效果(β)。具体地,在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点具有约 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低的粘度表明所测量的可注射制剂已获得流动性并且为溶胶形式。在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点,所测量的粘度值优选地为约 $0.1\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,更优选地约 $0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。进一步,在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中,所述粘度优选地为约 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,更优选地约 $0.1\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,并且更优选地约 $0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。

[0245] 特别地,可以通过制剂在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处是否显示出约 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度(如在 25°C 通过流变仪所测量的)来确认可注射制剂是否胶凝化(即所述制剂是否提供上述效果(α))。具体地,在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处具有约 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度表明所测量的可注射制剂已丧失流动性并且为凝胶形式。具体地,在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中具有约 $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度表明所测量的可注射制剂已肯定丧失流动性并且为凝胶形式。在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处测量的粘度值优选地为约 40 至 $20000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 50 至 $10000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 75 至 $5000\text{Pa}\cdot\text{s}$,并且特别优选地约 100 至 $3000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。进一步,在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中,所述粘度优选地为约 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高(具体地约 $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高),更优选地约 40 至 $20000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 50 至约 $10000\text{Pa}\cdot\text{s}$,更优选地约 75 至 $5000\text{Pa}\cdot\text{s}$,并且特别优选地约 100 至 $3000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

[0246] 特别地,可以通过制剂在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处是否显示出 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低的粘度(如在 25°C 通过流变仪所测量的)来确认可注射制剂是否提供上述效果(β)。具体地,在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中具有约 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低的粘度表明所测量的可注射制剂已获得流动性并且为溶胶形式。在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点,所测量的粘度值优选地为约 $0.1\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,更优选地约 $0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。进一步,在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中,所述粘度优选地为约 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,更优选地约 $0.1\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低,并且更优选地约 $0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低。

[0247] 优选地,通过在从最低剪切速率开始、逐渐提高剪切速率的同时依序测量粘度来进行在这些剪切速率范围(0.01 至 0.02s^{-1} 和 900 至 1000s^{-1})中的粘度测量。优选地,例如,使用流变仪在 0.001 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中依序测量粘度。

[0248] 当以剪切速率 (s^{-1}) 为纵坐标 (x轴)、以粘度 ($Pa \cdot s$) 为纵座标 (y轴) 对凝胶组合物的依序粘度测量结果作图时, 获得了大致降低的图。使用该图, 可以如下所示再解释上述内容。举例来说, 在 0.01 至 $0.02s^{-1}$ 的剪切速率范围中的至少一个点具有 $40Pa \cdot s$ 或更高的粘度表示在 $0.01 \leq x \leq 0.02$ 的剪切速率范围中该图的至少一部分满足 $y \geq 40$ 。作为另一个例子, 在 0.01 至 $0.02s^{-1}$ 的剪切速率范围中具有 $40Pa \cdot s$ 或更高的粘度表示在 $0.01 \leq x \leq 0.02$ 的剪切速率范围中整个图满足 $y \geq 40$ 。作为另一个例子, 在 900 至 $1000s^{-1}$ 的剪切速率范围中的至少一个点具有 $0.2Pa \cdot s$ 或更低的粘度表示在 $900 \leq x \leq 1000$ 的剪切速率范围中该图的至少一部分满足 $y \leq 0.2$ 。作为另一个例子, 在 900 至 $1000s^{-1}$ 的剪切速率范围中具有 $0.2Pa \cdot s$ 或更低的粘度表示在 $900 \leq x \leq 1000$ 的剪切速率范围中整个图满足 $y \leq 0.2$ 。

[0249] 作为流变仪, 例如, 可以使用Discovery Hybrid流变仪-2 (DHR-2) 或Discovery Hybrid流变仪-3 (DHR-3) (由TA Instruments生产)。

[0250] 上述特定助悬剂(助悬剂A)与难溶性药物的组合使用是本发明的可注射制剂为何可以提供上述效果 (α) 和 (β) 的主要原因之一。更具体地, 尽管对于难溶性药物来说, 已知有非常广泛的助悬剂, 但是大部分助悬剂不能提供可以生产上述效果 (α) 和 (β) 的组合物; 而上述助悬剂A非常适合获得具有上述效果 (α) 和 (β) 的可注射制剂。因此, 可以通过使用难溶性药物和分散媒介组合助悬剂A来制备混悬液、测量粘度并选择满足上述条件的混悬液, 来获得本发明的可注射制剂。

[0251] 用于获得上述效果 (α) 和 (β) 的其它重要因素包括: 例如, 难溶性药物的粒径和浓度。

[0252] 包含在本发明的可注射制剂中的难溶性药物通常具有约 0.5 至 $100\mu m$ 、优选约 0.5 至 $50\mu m$ 、更优选约 0.5 至 $30\mu m$ 、进一步更优选约 1 至 $20\mu m$ 、还更优选约 1 至 $10\mu m$ 、进一步还更优选约 1 至 $5\mu m$ 、特别优选约 2 至 $5\mu m$ 的平均初级粒径。难溶性药物的平均次级粒径优选地可高达但不超过其平均初级粒径的3倍, 更优选可高达但不超过其平均初级粒径的2倍。

[0253] 术语“初级粒径”是指未聚集并且彼此分离的各颗粒的直径。“平均初级粒径”是通过从利用激光衍射散射法测量的平均初级颗粒尺寸分布计算的体积平均直径计算得到的。在本发明中, 在通过超声波照射使可注射制剂在水媒介中循环的同时测量平均初级粒径。“次级粒径”是指聚集的粒径。“平均次级粒径”是通过从利用激光衍射散射法测量的平均二级颗粒尺寸分布计算的体积平均直径计算得到的。在本发明中, 在不使用超声波照射的情况下使可注射制剂在水媒介中循环的同时测量平均次级粒径。

[0254] 例如, SALD-3000J (由Shimadzu公司生产) 可以用于利用激光衍射散射法测量平均粒径。

[0255] 平均次级粒径不低于平均初级粒径 (但排除测量误差范围)。包含平均初级粒径和平均次级粒径几乎相同的难溶性药物 (即, 其颗粒几乎不聚集) 的可注射制剂也包含在本发明的可注射制剂的范围内。除非在进行了具体操作 (用于将二级颗粒粉碎成初级颗粒的操作) 例如超声波照射的情况下, 否则平均次级粒径大于其平均初级粒径的难溶性药物是优选的。

[0256] 当难溶性药物的平均初级粒径设置为 $1\mu m$ 或更大、并且用于注射时, 可以有利地获得长期持续释放性质。难溶性药物的平均初级粒径优选地设置为 $100\mu m$ 或更小, 更优选地约 $50\mu m$ 或更小, 进一步更优选地约 $30\mu m$ 或更小, 还更优选地 $10\mu m$ 或更小, 并且特别优选约 2 至 5

μm,因为这可抑制难溶性药物在本发明的组合物的生产期间或者从其生产直至施用于患者期间的沉淀,并且还可防止注射时堵塞注射器针头。

[0257] 作为用于制备具有上述平均初级粒径的难溶性药物的方法,优选地使用湿磨法(wet milling process)。湿磨法优选为湿式球磨法、高压匀浆法、高剪切匀浆法等。除这些粉碎方法之外,还可以使用其它低能磨和高能磨(如滚压机)。

[0258] 受控结晶等可以用作其它可用的方法。

[0259] 此外,作为生产具有上述平均初级粒径的难溶性药物的方法,可以使用已由Bristol-Myers Squibb公司提交专利申请的冲击喷射结晶法(参见JP2007-509153A)或者已由Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.提交专利申请的湿磨法(参见JP2007-200088A)。已由Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.提交专利申请的湿磨法(具体地,两步湿磨法)是更优选的。

[0260] 本发明的可注射制剂优选地含有浓度为约200至600mg/mL、更优选约200至500mg/mL、进一步更优选约200至480mg/mL、还更优选约250至450mg/mL的难溶性药物。

[0261] 包含上述助悬剂A和满足上述平均粒径和浓度条件的难溶性药物的可注射制剂可以更有利地提供上述效果(α)和(β)。

[0262] 本发明的可注射制剂中助悬剂A(上述助悬剂(i)或(ii))的浓度优选为约0.05至150mg/mL,更优选约0.1至100mg/mL,并且还更优选约0.2至50mg/mL。

[0263] 当本发明的可注射制剂包含作为助悬剂A的上述助悬剂(i)或(ii)时,它的总浓度优选为约0.05至150mg/mL,更优选约0.1至100mg/mL,并且进一步优选约0.2至50mg/mL。

[0264] 除难溶性药物、助悬剂A和分散媒介之外,本发明的可注射制剂还可以包含除助悬剂A之外的助悬剂(在下文中也称为“助悬剂B”)、缓冲剂、pH调节剂、赋形剂、润滑剂、增塑剂、崩解剂、粘结剂、表面活性剂、防腐剂、调味剂、香味剂、张度剂和类似的添加剂。

[0265] 例如,JP2007-509148A中公开的添加剂可以用作这些添加剂。

[0266] 可以适合地用作助悬剂B的其它助悬剂的例子包括多种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂(包括非离子型表面活性剂和离子型表面活性剂)。其具体例子包括氯化十六烷基吡啶、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、葡聚糖、甘油、阿拉伯胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十六十八醇(cetostearyl alcohol)、聚西托醇乳化蜡(cetomacrogol emulsifying wax)、脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚乙二醇醚,如聚西托醇1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物;十二烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸盐/酯、十二烷基硫酸钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊、士贝亮(superione)和曲拉通(triton))、泊洛沙胺(poloxamine)(例如Tetronic 908(注册商标),也称为Poloxamines 908(注册商标),其是将环氧丙烷和环氧乙烷顺序加入到乙二胺中衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation,Parsippany,N.J.));带电荷磷脂,如二肉豆蔻酰磷脂酰甘油和琥珀酸二辛酯磺酸酯(DOSS);Tetronic 1508(注册商标)(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation)、琥珀酸磺酸钠的二烷基酯(例如,阿洛索OT(注册商标),其为琥珀酸磺酸钠的二辛酯(American Cyanamid));Duponol P(注册商标),其为月桂基硫酸钠(DuPont);Tritons X-200(注册商标),其为烷基芳基聚醚磺酸盐(Rohm and Haas);

Crodestas F-110 (注册商标), 其为蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物 (Croda Inc.); 对异壬基苯氧基聚-(缩水甘油), 也称为Olin-10G (注册商标) 或表面活性剂10-G (注册商标) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (Croda, Inc.); 和SA90HC0, 其为 (Eastman Kodak Co.); N-甲基葡萄糖癸酰胺; n-癸基- β -D-吡喃葡萄糖苷; n-癸基- β -D-吡喃麦芽糖苷; n-十二烷基- β -D-吡喃葡萄糖苷; n-十二烷基- β -D-麦芽糖苷; N-甲基葡萄糖庚酰胺; n-庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷; n-庚基- β -D-硫葡萄糖苷; n-己基- β -D-吡喃葡萄糖苷; N-甲基葡萄糖壬酰胺; n-壬基- β -D-吡喃葡萄糖苷; N-甲基葡萄糖辛酰胺; n-辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 辛基- β -D-硫代吡喃葡萄糖苷; 等等。

[0267] 这些助悬剂B是已知的药物赋形剂, 并且在American Pharmaceutical Association和The Pharmaceutical Society of Great Britain联合出版的“药物赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients)” (The Pharmaceutical Press, 1986) 中被详细描述, 它们特别地通过引用并入本文。这些助悬剂B是可商购的或者可以通过本领域中已知的技术制备。

[0268] 助悬剂B的浓度优选地为约0.1至50mg/mL, 更优选地约0.1至20mg/mL, 并且更优选地约0.3至15mg/mL。

[0269] 除 (i) 聚乙烯吡咯烷酮之外, 聚乙二醇优选地以与其的混合物使用。在这种情况下, 聚乙烯吡咯烷酮的浓度优选为约0.1mg/mL或更高, 更优选为约0.1至100mg/mL, 而聚乙二醇的浓度优选为约0.05至100mg/mL, 更优选为约0.1至50mg/mL。当将聚乙二醇400用作聚乙二醇时, 聚乙二醇400的浓度优选为约0.1至100mg/mL, 更优选为约0.1至10mg/mL, 并且进一步更优选为约0.5至5mg/mL。当聚乙二醇4000用作聚乙二醇时, 聚乙二醇4000的浓度优选为约0.1至40mg/mL。

[0270] 当将 (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐用作助悬剂A时, 聚乙二醇的浓度优选地为约0.05至2mg/mL, 更优选地约0.1至1mg/mL。

[0271] 当将羧甲基纤维素或其盐以与 (i) 聚乙烯吡咯烷酮的混合物使用或者将 (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐用作助悬剂A时, 羧甲基纤维素或其盐的浓度优选为约0.5至50mg/mL, 更优选为1至30mg/mL, 并且进一步更优选为2至20mg/mL。

[0272] 通过含有羧甲基纤维素或其盐, 可以抑制生产期间粘度的增加。这使得难溶性药物 (如阿立哌唑或其盐) 能够以高效的方式被粉碎至所期望的颗粒尺寸, 因此是优选的。此外, 通过含有聚乙二醇, 即使在得到的可注射制剂长期储存时仍可以优选地防止脱水收缩。

[0273] 分散媒介以适合于使难溶性药物含量处于上述范围的量加入。例如, 分散媒介加入的量使得最终可注射制剂的体积为约0.2至5.0mL, 更具体为约0.4至3.0mL, 并且进一步更优选为约0.5至2.0mL。

[0274] 当使用难溶性药物、分散媒介和助悬剂A生产的组合物 (可注射制剂) 在静置时不胶凝时, 可以通过热处理 (老化 (aging)) 使其胶凝。即使在这种情况下, 只要有利地提供了本发明的效果, 得到的制剂仍可以优选地用作本发明的可注射制剂。具体而言, 只要以这种方式胶凝的可注射制剂满足上述条件, 并且特别地, 在 0.01 至 0.02s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处具有 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度、并且在 900 至 1000s^{-1} 的剪切速率范围中的至少一个点处具有 $0.2\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更低的粘度 (如在 25°C 通过流变仪所测量的), 则该制剂可以适合地用作本发明的可注射制剂。例如, 通过将静置时的温度条件设置为较高的温度, 或者通过暂

时使制剂在较高的温度静置,然后使其在环境温度(约25℃)静置,可注射制剂的胶凝化可以优选地被促进,由此产生本发明的可注射制剂。

[0275] 通过例如在约30℃或更高的温度(优选地约30℃至70℃,更优选地约40℃至60℃,进一步更优选地约45℃至55℃)加热数分钟至数日(例如,优选地约5分钟至5天,更优选地约1小时至3天,并且进一步更优选地约12至24小时)来进行老化。然而,在90℃或更高的温度下加热是不希望的,因为这将导致水蒸发。老化往往会增加难溶性药物的次级粒径。然而,即使进行老化时,如前文所述,难溶性药物的平均次级粒径优选地可高达但不超过其平均初级粒径的3倍,并且更优选地可高达但不超过其平均初级粒径的2倍。将可注射制剂在低至所述可注射制剂将冻结的温度静置也是不期望的。

[0276] 如可以从上文中理解的,当将可注射制剂静置以使所述制剂胶凝时,静置温度优选地为约5℃至70℃,更优选地约20℃至70℃,并且进一步更优选地约25℃至65℃。

[0277] 静置时间取决于要将要胶凝的可注射制剂的量和静置温度,并且只要它不低于使所述制剂胶凝所需的时间,则它可以是任何时间长度。例如,静置时间优选为5分钟或更长时间,更优选为10分钟或更长时间,进一步更优选为30分钟或更长时间,并且还更优选为1小时或更长时间。当静置时间为1小时或更长时间的情况下,优选的静置时间为4小时或更长时间,更优选为12小时或更长时间,并且进一步更优选为24小时或更长时间。对于静置时间,没有具体的上限,并且该时间可以是例如约数日(2、3、4或5天)。

[0278] 如上所述,在静置期间可以引入老化(优选地,在静置开始时)。

[0279] 本发明的可注射制剂可以含有张度剂(tonicity agent)。张度剂的例子包括但不限于氯化钠、氯化钾、甘露糖醇、甘油、山梨糖醇、葡萄糖、木糖醇、海藻糖、麦芽糖、麦芽糖醇等。这些张度剂可以单独使用或者以两种或更多种的组合使用。氯化钠是更优选的。此类张度剂以使组合物呈现为等张的量加入。

[0280] 使用缓冲剂将混悬液的pH调节至约6至8,优选为约7。为了实现这样的pH,可以根据缓冲剂的类型合适地设置缓冲剂的浓度。缓冲剂的浓度优选为约0.02至2mg/mL,更优选为约0.03至1mg/mL。

[0281] 缓冲剂的具体例子包括但不限于磷酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、它们的水合物、TRIS缓冲液等。这些缓冲剂可以单独使用,或者可以以两种或更多种的组合使用。磷酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠及它们的水合物是优选的。

[0282] pH调节剂以将难溶性药物的水悬液调节至pH为约6至7.5、优选为约7的量使用。取决于本发明的可注射制剂的pH而使用酸或碱。当要将可注射制剂调节至较低的pH,则可以使用酸性pH调节剂,如盐酸或乙酸。优选地使用盐酸。当需要将可注射制剂调节至较高pH,则可以使用碱性pH调节剂,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钙、氧化镁或氢氧化镁。优选使用氢氧化钠。这些pH调节剂可以单独使用,或者可以以两种或更多种的组合使用。

[0283] 尽管未具体限制制备本发明的可注射制剂的方法,但是可通过将难溶性药物、助悬剂A和分散媒介、任选地与添加剂混合,来制备可注射制剂。更具体地,在将助悬剂A和分散媒介任选地与添加剂混合之后,将所得的载体溶液与难溶性药物混合,并通过上文所述的方法将得到的混合物进行湿磨,因此提供本发明的可注射制剂。为了防止可注射制剂胶凝,优选地以低温(例如,约2至10℃,特别地约5℃)来生产该可注射制剂。

[0284] 可以通过上述方法获得包含具有期望平均粒径的难溶性药物的储存稳定的可注

射制剂。

[0285] 将本发明的可注射制剂适合地配制成可以每月施用1次、每两月施用1次或每三月施用1次的剂量形式。虽然可注射制剂优选肌内施用,但是皮下注射也是可接受的。

[0286] 特别地,当包含在本发明的可注射制剂中的难溶性药物是阿立哌唑或其盐时,可注射制剂优选地用于治疗人患者的精神分裂症及相关病症(如双相情感障碍、抑郁症和痴呆病)或者防止这些疾病的症状复发。

[0287] 如上所述,含有特定助悬剂A的本发明的可注射制剂能抑制从其生产直至施用于患者期间由于难溶性药物沉淀所造成的结块,并因此具有优异的储存稳定性,并且在注射时能够经纤细的注射器针头顺畅地从注射器中挤出。

[0288] 特别地,当本发明的可注射制剂具有结构性粘度时,可注射制剂在其制备后立即处于显示出流动性的溶胶状态(参见图1)。当将溶胶可注射制剂静置时,该可注射制剂成为凝胶,并且甚至在缓慢倾斜时也不再流动(参见图2)。处于凝胶形式的可注射制剂稳定到即使长时间静置也不会发生由于颗粒沉淀所造成的难溶性药物颗粒结块。由于搅拌、振荡、轻敲、外部冲击或经注射器针头挤出时的压力,凝胶可注射制剂快速形成溶胶状态(参见图3)。在溶胶状态的可注射制剂中,难溶性药物不会由于沉淀而结块,而是均匀地分散从而在制造后立即再现所述可注射制剂。

[0289] 虽然不希望进行限制性解释,但可假设下列机制导致了上述可注射制剂的结构粘度和触变性。

[0290] 认为可注射制剂具有使得部分助悬剂A与分散媒介中的难溶性药物颗粒连结的结构;因此,连结的助悬剂A导致了难溶性药物颗粒之间的相互作用。

[0291] 据推测,在连结到难溶性药物颗粒表面上的助悬剂A分子之间,或者在连结到难溶性药物的颗粒表面的助悬剂A分子和以未连接状态存在于分散媒介中的助悬剂A分子之间,或者在难溶性药物颗粒之间存在分子间相互作用和颗粒间相互作用,由此形成网络结构。假设可注射制剂由于该网络结构而成为凝胶。

[0292] 形成网络结构的助悬剂A引起的分子间相互作用是弱结合力。因此,由于搅拌、振荡、轻敲、外部冲击、经注射器针头挤出时的压力等,该网络结构瓦解,结果凝胶可注射制剂变成溶胶。当可注射制剂处于溶胶状态时,网络结构重建,再次静置时可注射制剂成为凝胶。

[0293] 本发明的可注射制剂还因为可以直接装填至小瓶或注射器中而是有利的。

[0294] 阿立哌唑或其盐的常规剂量形式的一个例子为:制备包含作为活性成分的阿立哌唑或其盐的混悬液,并且在小瓶中将该混悬液冷冻干燥。使用前,将注射用水加入到小瓶中,并将得到的制剂吸入到注射器中,然后施用于患者。

[0295] 根据本发明的使用形式,可注射制剂被直接装填至小瓶或注射器中并使用。因此,可以容易地获得本发明的可注射制剂,而无需在生产工艺中进行冷冻干燥。

[0296] 特别地,可以将本发明的可注射制剂直接装填到注射器中,以用作预装填注射器。这可简化注射器结构,并减小尺寸和重量。当将本发明的可注射制剂装填至注射器中时,在一种优选的实施方式中,可以无需振荡注射器、而是通过简单挤压注射器的柱塞杆、将本发明的可注射制剂经注射器针头挤出来施用溶胶混悬液。这提供了具有临床便捷性和可操作性的预装填注射器,因此在医学和工业上是高度有用的。生产这种预装填注射器的一个优

选例子为：以上述方式制造可注射制剂，将所述制剂预装填至注射器，然后以上述方式静置，以使得所述可注射制剂胶凝。本发明还包括配备有上述预装填注射器的试剂盒。

[0297] 阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐特别优选地用作为包含在本发明的可注射制剂中的难溶性药物。因此，下文对含有阿立哌唑或其盐作为难溶性药物的可注射制剂的更优选的实施方式，或者含有7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐作为难溶性药物的可注射制剂的更优选的实施方式加以解释。但是，除非下文中另有定义，上述解释也适用于含有阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐作为难溶性药物的可注射制剂。

[0298] 含有阿立哌唑或其盐的本发明的可注射制剂优选地包含阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂：

[0299] (i) 聚乙烯吡咯烷酮，和

[0300] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐，

[0301] 其中阿立哌唑或其盐具有约0.5至30 μ m的平均初级粒径，并且阿立哌唑或其盐的浓度为200至600mg/mL。

[0302] 特别地，当本发明的可注射制剂包含阿立哌唑或其盐(其在下文中可以被称为“本发明的阿立哌唑可注射制剂”)时，阿立哌唑或其盐的浓度是重要的。当它的浓度在200至600mg/mL的范围之外时，难以获得能够实现如上所述的效果(α)和(β)两者的可注射制剂。特别地，当它的浓度为100mg/mL或更低时，即使使用助悬剂A(或者进一步进行老化处理)，也仍难于制造可以形成凝胶的可注射制剂。因此，当本发明的可注射制剂包含阿立哌唑或其盐时，特定助悬剂(助悬剂A)的使用和阿立哌唑或其盐的特定浓度(200至600mg/mL，并且更优选地250至450mg/mL)的组合是特别重要的。当本发明的可注射制剂包含阿立哌唑的盐时，如上所述的浓度优选地为作为阿立哌唑计算的浓度。

[0303] 本发明的含有7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的可注射制剂包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂：

[0304] (i) 聚乙烯吡咯烷酮，和

[0305] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐，

[0306] 其中7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐具有约0.5至30 μ m的平均初级粒径，并且7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的浓度为200至600mg/mL。

[0307] 特别地，当本发明的可注射制剂包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐(在下文中，其可以被称为“本发明的brexpiprazole可注射制剂”)时，7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的浓度是重要的。当其浓度在200至600mg/mL的范围之外时，难以获得能够实现如上所述的效果(α)和(β)两者的可注射制剂。特别地，当它的浓度为100mg/mL或更低时，即使使用助悬剂A(或者进一步进行老化处理)，也仍难于制造可以形成凝胶的可注射制剂。因此，当本发明的可注射制剂包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐时，特定助悬剂(助悬剂A)的使用和7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹

啉-2-酮或其盐的特定浓度(200至600mg/mL,并且更优选地250至450mg/mL)的组合是特别重要的。当本发明的可注射制剂包含brexpiprazole的盐时,如上所述的浓度优选地为作为brexpiprazole计算的浓度。

[0308] 在本发明的阿立哌唑可注射制剂或者本发明的brexpiprazole可注射制剂中,当包含(i)聚乙烯吡咯烷酮作为助悬剂A时,聚乙烯吡咯烷酮的浓度优选地为0.1至100mg/mL,更优选为1至50mg/mL,并且进一步更优选为2至20mg/mL。

[0309] 当本发明的阿立哌唑可注射制剂或者本发明的brexpiprazole可注射制剂包含(i)聚乙烯吡咯烷酮作为助悬剂A、并且还包含一种或多种其它助悬剂时,优选地,包含选自聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐的至少一个成员作为一种或多种其它助悬剂。更具体地,本发明的这些可注射制剂包含(i)聚乙烯吡咯烷酮作为助悬剂A,并且当它们还包含一种或多种其它助悬剂时,它们优选地包含如下所示的(i-1)至(i-3)的任意组合的助悬剂。

[0310] (i-1) 聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇

[0311] (i-2) 聚乙烯吡咯烷酮和羧甲基纤维素或其盐,和

[0312] (i-3) 聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐

[0313] 无论本发明的这些可注射制剂包含(i-1)至(i-3)中的何种组合,如上所述,聚乙烯吡咯烷酮的浓度优选地为0.1至100mg/mL,更优选为1至50mg/mL,并且进一步更优选为2至20mg/mL。在(i-1)或(i-3)中,聚乙二醇的浓度优选地为约0.05至100mg/mL,更优选为约0.1至50mg/mL。在(i-2)或(i-3)中,羧甲基纤维素或其盐的浓度优选地为约0.5至50mg/mL,更优选为1至30mg/mL,并且进一步更优选为2至20mg/mL。

[0314] 通过含有羧甲基纤维素或其盐,可以抑制生产期间粘度的增加。这使得阿立哌唑或其盐、brexpiprazole或其盐能够以高效的方式被粉碎至期望的颗粒尺寸,因此是优选的。此外,通过含有聚乙二醇,即使在所得可注射制剂长期储存时也可优选地防止脱水收缩。在(i-1)至(i-3)中,因为(i-3)可以实现如上所述的两种效果,因此是特别优选的。

[0315] 当本发明的阿立哌唑可注射制剂或者本发明的brexpiprazole可注射制剂包含(ii)聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为A时,聚乙二醇的浓度优选地为约0.05至2mg/mL,更优选为约0.1至1mg/mL。羧甲基纤维素或其盐的浓度优选地为约0.5至50mg/mL,更优选为1至30mg/mL,并且进一步更优选为2至20mg/mL。

[0316] 当本发明的阿立哌唑可注射制剂或者本发明的brexpiprazole可注射制剂包含(ii)聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂A、并且还包含一种或多种其它助悬剂时,优选地包含聚乙烯吡咯烷酮作为一种或多种其它助悬剂。具体地,本发明的可注射制剂包含(ii)聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐作为助悬剂A,并且当它还包含一种或多种其它助悬剂时,更优选地包含助悬剂(i-3)。在这种情况下,聚乙二醇、羧甲基纤维素或其盐和聚乙烯吡咯烷酮的浓度与上文(i-3)中所述的相同。

[0317] 在本发明的阿立哌唑可注射制剂或者本发明的brexpiprazole可注射制剂中,当使用(i-3)的助悬剂时,特别优选的组合物含有0.5至20mg/mL的聚乙烯吡咯烷酮、0.1至100mg/mL的聚乙二醇、0.5至50mg/mL的羧甲基纤维素或其盐、和250至450mg/mL(更优选地300至400mg/mL)的阿立哌唑或其盐。在这种情况下,更优选地,聚乙二醇为聚乙二醇400或聚乙二醇4000。更优选地,聚乙烯吡咯烷酮具有约12至20的K值。还更优选地,阿立哌唑或其盐具有约1至10 μ m的平均初级粒径。

[0318] 由于阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的过大的平均初级粒径可能会导致沉淀,因此平均初级粒径优选地为约0.5至30 μm ,更优选为约1至20 μm 。为了维持持续释放效果,当本发明的可注射制剂为每月施用1次的剂量形式时,阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的平均初级粒径优选地为约1至10 μm ,更优选为2至7 μm ,进一步更优选为2至4 μm 。当本发明的可注射制剂为每2个月或每3个月施用1次的剂量形式时,阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的平均初级粒径优选地为约1至50 μm ,更优选为4至30 μm ,进一步更优选为5至20 μm 。所述平均次级粒径优选地可高达但不超过平均初级粒径的3倍,并且更优选地可高达但不超过其平均初级粒径的2倍。

[0319] 以下将更详细地解释本发明的阿立哌唑可注射制剂。每月施用1次的本发明的可注射制剂中阿立哌唑或其盐的浓度作为阿立哌唑计算时优选地为约200至600mg/mL,更优选为约200至400mg/mL,进一步更优选为约300mg/mL。在每月施用1次的本发明的可注射制剂中,阿立哌唑或其盐的平均初级粒径优选地为约1至10 μm ,更优选为1至5 μm ,进一步更优选为2至4 μm 。剂量体积优选地为0.3至3mL,更优选为0.6至2mL,进一步更优选为1至1.5mL。

[0320] 每2个月或每3个月施用1次的本发明的可注射制剂中阿立哌唑或其盐的浓度作为阿立哌唑计算时优选地为约300至600mg/mL,更优选为约350至500mg/mL,进一步更优选为约400mg/mL。在每2个月或每3个月施用1次的本发明的可注射制剂中,阿立哌唑或其盐的平均初级粒径优选地为约1至30 μm ,更优选为4至20 μm ,进一步更优选为5至10 μm 。当所述可注射制剂每两个月施用1次时,剂量体积优选地为0.5至5mL,更优选为1至3mL,进一步更优选为1.5至2.5mL。当所述可注射制剂每三个月施用1次时,剂量体积优选地为0.7至8mL,更优选为1.5至4.5mL,进一步更优选为2至4mL。

[0321] 以下将更详细地解释本发明的brexpiprazole可注射制剂。每月施用1次的本发明的可注射制剂中brexpiprazole或其盐的浓度作为brexpiprazole计算时优选地为约200至600mg/mL,更优选为约200至400mg/mL,进一步更优选为约300mg/mL。在每月施用1次的本发明的可注射制剂中,brexpiprazole或其盐的平均初级粒径优选地为约1至10 μm ,更优选为1至5 μm ,进一步更优选为2至4 μm 。剂量体积优选地为0.3至3mL,更优选为0.6至2mL,进一步更优选为1至1.5mL。

[0322] 每2个月或每3个月施用1次的本发明的可注射制剂中brexpiprazole或其盐的浓度作为brexpiprazole计算时优选地为约300至600mg/mL,更优选为约350至500mg/mL,进一步更优选为约400mg/mL。在每2个月或每3个月施用1次的本发明的可注射制剂中,brexpiprazole或其盐的平均初级粒径优选地为约1至30 μm ,更优选为4至20 μm ,进一步更优选为5至10 μm 。当所述可注射制剂每两个月施用1次时,剂量体积优选地为0.5至5mL,更优选为1至3mL,进一步更优选为1.5至2.5mL。当所述可注射制剂每三个月施用1次时,剂量体积优选地为0.7至8mL,更优选为1.5至4.5mL,进一步更优选为2至4mL。

[0323] 本发明的阿立哌唑可注射制剂或者本发明的brexpiprazole可注射制剂能够实现如上所述的效果(a)和(b)。它们可以为凝胶形式,或者它们可以具有流动性(即它们可以为溶胶形式)。如上所述,可以通过使用旋转式流变仪客观地确认效果(a)和(b)的实现。

[0324] 用于生产根据本发明的阿立哌唑可注射制剂或者brexpiprazole可注射制剂的一

种优选方法包括：制备起始材料的液体混合物，并将所述液体混合物中包含的阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐粉碎至期望的平均初级粒径，任选地随后进行老化。

[0325] 用于生产根据本发明的凝胶阿立哌唑可注射制剂的一种特别优选的方法包括：将下述液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间，所述液体混合物包含平均初级粒径为0.5至30μm、浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂：

[0326] (i) 聚乙烯吡咯烷酮，和

[0327] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐。

[0328] 例如，可以优选地使用包括以下步骤的生产方法：在下述液体混合物中，将阿立哌唑或其盐粉碎至平均初级粒径0.5至30μm，所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的阿立哌唑或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂：

[0329] (i) 聚乙烯吡咯烷酮，和

[0330] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐；和

[0331] 将经粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0332] 用于生产根据本发明的凝胶brexpiprazole可注射制剂的一种特别优选的方法包括将液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间，所述液体混合物包含平均初级粒径为0.5至30μm、浓度为200至600mg/mL的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂：

[0333] (i) 聚乙烯吡咯烷酮，和

[0334] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐。

[0335] 例如，可以优选地使用包括以下步骤的生产方法：在下述液体混合物中将7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐粉碎至平均初级粒径0.5至30μm，所述液体混合物包含浓度为200至600mg/mL的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐、水和选自(i)和(ii)中的至少一种助悬剂：

[0336] (i) 聚乙烯吡咯烷酮，和

[0337] (ii) 聚乙二醇和羧甲基纤维素或其盐；和

[0338] 将经粉碎的液体混合物在5至70℃静置5分钟或更长时间。

[0339] 在这些可注射制剂的生产中，如上所述，优选地将所述可注射制剂在5至70℃静置5分钟或更长时间，并且更优选地，进行老化处理。通过进行老化处理，与其中例如可注射制剂在低温静置或放置在间歇施加冲击的条件下的情况相比，可以更可靠地生产凝胶组合物。上述老化处理条件不易造成下述问题，例如水分蒸发，可注射制剂紧固地胶凝，以及即使对其施加冲击可注射制剂也不能容易地回到溶胶。

[0340] 包含在液体混合物中的助悬剂的浓度优选地与包含在可注射制剂中的助悬剂的浓度相同。这是因为液体混合物中助悬剂的浓度将直接成为所得可注射制剂中的浓度。

[0341] 如上所述，加入到液体混合物中用于生产本发明的阿立哌唑可注射制剂的阿立哌唑或其盐可以例如为一水合物的形式(阿立哌唑水合物A)和多种无水形式，即无水晶体B、无水晶体C、无水晶体D、无水晶体E、无水晶体F或无水晶体G。优选地，阿立哌唑或其盐为一水合物形式，特别优选地为阿立哌唑水合物A的形式。这些可以单独使用，或者可以以两种

或更多种的组合使用。

[0342] 添加至用于生产本发明的brexpiprazole可注射制剂的液体混合物中的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐不受限制,其可以例如为无水物或二水合物的形式,优选为二水合物的形式。这些可以单独使用,或者可以以两种或更多种的组合使用。

[0343] 用于粉碎包含在液体混合物中的阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的方法不受特别的限制,可以使用任何已知的方法。例如,可以使用如上所述的方法。更具体地,优选地使用湿磨法。就湿磨法来说,优选地使用湿式球磨法、高压匀浆法、高剪切匀浆法等。除上述粉碎方法之外,还可以使用其它低能磨和高能磨(如滚压机)。还可以使用受控结晶及其它方法。此外,可以使用已由Bristol-Myers Squibb公司提交专利申请的冲击喷射结晶法(参见JP2007-509153A)或者已由Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.提交专利申请的使用高压匀浆机的湿磨法(参见JP2007-200088A)。其中,已由Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.提交专利申请的使用高压匀浆机的湿磨法(具体地,两步湿磨法)是更优选的。

[0344] 在通过将液体混合物装填至注射器中并使其在注射器中静置而进行的对凝胶阿立哌唑可注射制剂或者凝胶brexpiprazole可注射制剂的生产中,可以获得含有其中预装填有凝胶阿立哌唑可注射制剂或者凝胶brexpiprazole可注射制剂的预装填注射器。

[0345] 在由此获得的预装填注射器中,通过简单挤压注射器的柱塞杆并使其经注射器针头挤出,其中所含的可注射制剂(凝胶组合物)获得流动性(成为溶胶)。这使得本发明的可注射制剂直接顺畅地从注射器针头挤出(即能够实现上述效果(B))。此外,可以抑制阿立哌唑或其盐或者7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的沉淀和结块,因此获得了优异的储存稳定性(即,能够实现上述效果(a))。这使得本发明的可注射制剂在临床场所高度有用。

[0346] 本发明还包括包含预装填注射器的试剂盒。

[0347] 实施例

[0348] 以下将更具体地解释本发明。然而,本发明不限于这些实施例。缩写“q.s.”代表“quantum sufficiat”,其表示“足量”。

[0349] 实施例1至7

[0350] 将表1中所示的助悬剂、氯化钠和一水合磷酸二氢钠溶于水(注射用水)。使用氢氧化钠将溶液调节至pH值7.0以制备载体溶液(vehicle solution)。将活性成分(阿立哌唑一水合物)悬浮在得到的载体溶液中。使用CLEARMIX S1.5(由M Technique Co.,Ltd.生产)将得到的混悬液预先粉碎,并使用高压匀浆机(Panda NS1001L2K型,由Niro Soavi生产)对其进行精细粉碎,制备可注射制剂。在将活性成分悬浮至载体溶液中的步骤之后,在10℃或更低的温度下进行生产可注射制剂的所有步骤。

[0351] 生产后即刻,所有可注射制剂均为具有流动性的溶胶样混悬液形式。图1显示了生产后立即拍摄的实施例1的可注射制剂的照片。将得到的每种可注射制剂置于透明容器中并使其在25℃静置1小时的情况下,所有可注射制剂均丧失了流动性,由此成为凝胶状可注射制剂。图2显示了其中容纳有实施例1的可注射制剂的容器的照片,所述容器在静置后缓慢倾斜并被水平放置。此外,当轻柔振荡时,所有胶凝的可注射制剂均回到溶胶状态,并且

重新显示出流动性。图3显示了其中容纳有实施例1的可注射制剂的容器在静置后、轻敲该容器(即对凝胶制剂施加弱冲击)并将该容器水平放置时的照片。

[0352] 在实施例1至7中生产的可注射制剂胶凝后,将这些制剂在40℃储存1周,然后振荡。表1显示了得到的每种制剂的平均粒径(平均次级粒径)。表1还显示了当施加超声波处理并振荡时的平均粒径(平均初级粒径)。粒径是使用SALD-3000J(由Shimadzu公司生产)通过激光衍射散射法测量的。包含在下述的可注射制剂(生产实施例)中的药物的平均粒径也是使用SALD-3000J通过激光衍射散射法测量的。

[0353] 在振荡实施例1至7的可注射制剂后,收集1.0至1.2mL的每种样品。在25℃、50rpm和120秒的条件下,使用B型旋转粘度计(型号为TVE-30H的椎板旋转粘度计,由Tokimec Inc.生产)测量粘度。表1显示了评价结果。根据方法2(由日本药典定义的粘度测定)来测量粘度。

[0354]

表 1

组分	功能	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
		量 (mg/mL)						
阿立哌唑一水合物	活性成分	416°	416°	416°	416°	416°	416°	416°
羧甲基纤维素钠	助悬剂	5	5	5	5	10	10	8
聚维酮 K17	助悬剂	0.5	0.5	4	4	4	4	-
聚乙二醇 400	助悬剂	-	0.1	0.1	-	1	-	-
聚乙二醇 4000	助悬剂	-	-	-	1	-	1	0.1
一水合磷酸二氢钠	缓冲液	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
氯化钠	张度剂	5.7	5.7	5.7	5.7	5.1	5.1	5.7
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
平均颗粒直径 (μm)	二级颗粒直径**	4.1	4.2	3.6	4.8	4.1	5.2	6.3
	初级颗粒直径***	2.7	2.7	2.4	2.8	2.9	3.1	4.5
粘度 (mPa·s)		77.1	72.0	72.2	63.8	91.8	88.3	157.7

*: 阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物, 400mg/mL)
**: 在实施例 1 至 6 中、在无超声波照射的情况下在分批池中测量。
在实施例 7 中, 在无超声波照射的情况下在循环水中进行测量。
***: 在实施例 1 至 6 中, 在超声波照射的情况下在循环的 0.2%羟丙基纤维素溶剂中进行测量。在实施例 7 中, 在超声波照射的情况下在循环水中进行测量。

[0355] 测试实施例1

[0356] 以与如上所述的实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有下表2中所示的组成的可注射制剂(生产实施例A1至A6)。生产后立即测量每个生产实施例中阿立哌唑一水合物的平均初级粒径和平均次级粒径。结果表明所有生产实施例具有约2.0至4.0 μm 的平均初级粒径和约2.0至7.5 μm 的平均次级粒径(表2)。

[0357] 表2

[0358]

组分	功能	生产 实施 例 A1	生产 实施 例 A2	生产实 施例 A3	生产实 施例 A4	生产实 施例 A5	生产实 施例 A6
		量 (mg/mL)					
阿立哌唑一水合物	活性成分	312*	312*	312*	312*	312*	312*
聚维酮 K17	助悬剂	0.1	1	4	10	50	100
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
氯化钠	张度剂	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径**	7.3	2.8	2.3	2.5	2.3	2.3
	初级粒径***	3.6	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3

[0359] *:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,300mg/mL)

[0360] **:在生产实施例A1至A6中,在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0361] ***:在生产实施例A1至A6中,在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0362] 生产后,将每个生产实施例的制剂放置在透明容器中,然后在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天。图4a(5℃储存)、图4b(25℃储存)和图4c(40℃储存)显示了分别保持在储存后缓慢倾斜并水平放置的容器中的可注射制剂的照片。在测试实施例1的解释中(具体地,在图和表中),生产实施例A1、生产实施例A2、生产实施例A3、生产实施例A4、生产实施例A5和生产实施例A6可以分别被称为“聚维酮K17 0.1mg/mL”、“聚维酮K17 1.0mg/mL”、“聚维酮K17 4.0mg/mL”、“聚维酮K17 10.0mg/mL”、“聚维酮K17 50.0mg/mL”和“聚维酮K17 100mg/mL”。

[0363] 从图4a至4c中所示的结果确认到胶凝的趋向随着聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮K17)的浓度降低而增加,并且胶凝的趋向随着静置温度升高而增加。然而,当将样品在90℃静置时,水分蒸发,导致样品不适合作为可注射制剂。

[0364] 将每个生产实施例的制剂在5℃储存。用手充分振荡制剂使其返回溶胶状态(对即

使在静置后仍保持溶胶状态的任何制剂也进行振荡以确认它处于溶胶状态)后,使用流变仪测量每个制剂的粘度。在下列条件下进行粘度测量。

[0365] • 测量仪器:流变仪(Discovery Hybrid流变仪-2(DHR-2)或者Discovery Hybrid流变仪-3(DHR-3)(由TA Instruments生产))

[0366] • 剪切速率: 10^{-5} →1000 (1/s)

[0367] • 测量温度:5、25或40℃

[0368] • 同心圆柱体

[0369] • 在5℃储存后,用手振荡每个生产实施例的制剂以形成溶胶,并且将10mL的每种制剂放置在测量仪器中。在放置在测量仪器中之后,将每个制剂在测量温度静置5至10分钟,然后开始测量(目的是在可注射制剂可以形成凝胶的情况下,通过使其在测量仪器中静置从而在测量仪器中形成凝胶)。

[0370] 下文中,使用具有与上述相同剪切速率变化范围的相同测量仪器测量可注射制剂(生产实施例)的粘度,其中也使用了同心圆柱体。此外,如上所述,也在放置在测量仪器中之后将样品在测量温度下静置5至10分钟后开始测量。

[0371] 图5a(测量温度:5℃)、图5b(测量温度:25℃)和图5c(测量温度:40℃)显示了粘度测量结果。注意,这些图显示了在 10^{-2} 至1000 (1/s)的剪切速率范围内进行测量的结果。表3至5概括了针对在0.01至0.02 (1/s)的范围内的剪切速率下测量的粘度和在900至1000 (1/s)的范围内的剪切速率下测量的粘度而言的每次测量中获得的具体粘度数据。表3对应于图5a的数据,表4对应于图5b的数据,表5对应于图5c的数据。

[0372] 表3

[0373] (测量温度:5℃)

[0374]

聚维酮 K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)					
0.01-0.02	1203.6	155.6	14.8	8.33	13.7	22.5
900-1,000	0.024	0.012	0.009	0.010	0.015	0.024

[0375] 表4

[0376] (测量温度:25℃)

[0377]

聚维酮 K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)					
0.01-0.02	3416.5	938.6	109.4	171.4	165.9	225.8
900-1,000	0.034	0.012	0.008	0.009	0.011	0.016

[0378] 表5

[0379] (测量温度:40℃)

[0380]

聚维酮 K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)					
0.01-0.02	3777.0	2145.0	1152.9	1053.2	987.1	1193.0
900-1,000	0.042	0.018	0.011	0.011	0.013	0.018

[0381] 上述结果(特别是图5b和表4(25℃的测量结果)中的结果)表明:当聚乙烯吡咯烷酮的浓度为约2至50mg/mL时,在任何剪切速率均获得最低粘度,并且还实现了胶凝。确认到下述趋势:聚乙烯吡咯烷酮的浓度越低,则粘度越高。聚乙烯吡咯烷酮为高浓度时,粘度趋于降低,直至聚乙烯吡咯烷酮的浓度达到约20至50mg/mL;并且当聚乙烯吡咯烷酮的浓度高达约100mg/mL或更高时,粘度再次趋于变高。

[0382] 测试实施例2

[0383] 以与实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有表6中所示的组成的可注射制剂(生产实施例B、C和D)。在25℃或40℃静置后,这些可注射制剂胶凝。当用手轻柔振荡时,即使是在曾经胶凝后,这些可注射制剂仍回到溶胶状态。阿立哌唑一水合物的平均粒径的测量结果如下所示。生产实施例B的平均初级粒径为2.2μm,平均次级粒径为2.4μm。生产实施例C的平均初级粒径为4.2μm,平均次级粒径为4.3μm。生产实施例D的平均初级粒径为3.9μm,平均次级粒径为3.9μm。

[0384] 表6

[0385]

组分	功能	生产实 施例 B	生产实 施例 C	生产实 施例 D
		量 (mg/mL)		
阿立哌唑一水合物	活性成分	312 [*]	416 ^{**}	624 ^{***}
羧甲基纤维素钠	助悬剂	5	5	5
聚维酮 K17	助悬剂	4	4	4
聚乙二醇 400	助悬剂	1	1	1
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74	0.74	0.74
氯化钠	张度剂	6.1	5.4	3.5
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径 ^{****}	2.4	4.3	3.9
	初级粒径 ^{*****}	2.2	4.2	3.9

[0386] ^{*}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,300mg/mL))

[0387] ^{**}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,400mg/mL))

[0388] ^{***}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,600mg/mL))

[0389] ^{****}:在生产实施例B至D中,在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0390] ^{*****}:在生产实施例B至D中,在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0391] 在5℃储存后,用手对生产实施例B至D的可注射制剂振荡,并放置在流变仪中以测量5℃、25℃或40℃(测量温度)时每种制剂的粘度。在5℃储存后,生产实施例B和C的可注射制剂为溶胶形式。在5℃储存后,生产实施例D的可注射制剂为凝胶形式。

[0392] 图6至8显示了测量结果。表7至9显示了在0.01至0.02 (1/s) 的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000 (1/s) 的范围内的剪切速率下测量的比粘度。(图6和表7显示了生产实施例B的测量结果,图7和表8显示了生产实施例C的测量结果,图8和表9显示了生产实施例D的测量结果。)

[0393] 表7

[0394] (生产实施例B)

[0395]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	16.9	245.8	1527.3
900-1,000	0.021	0.015	0.018

[0396] 表8

[0397] (生产实施例C)

[0398]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	12.9	115.7	1645.4
900-1,000	0.030	0.018	0.019

[0399] 表9

[0400] (生产实施例D)

[0401]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	266.6	2007.0	9231.9
900-1,000	0.115	0.084	0.093

[0402] 测试实施例3

[0403] 以与实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有表10中所示的组成的可注射制剂(生产实施例E)。即使在曾经胶凝后,当用手轻轻振荡时,生产实施例E的制剂也仍回到溶胶。阿立哌唑一水合物的平均粒径的测量结果如下所示。生产实施例E的平均初级粒径为5.4 μm ,平均次级粒径为9.5 μm 。

[0404] 表10

[0405]

组分	功能	生产实施例 E
		量 (mg/mL)
阿立哌唑一水合物	活性成分	208 [*]
聚维酮 K17	助悬剂	0.1
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74
氯化钠	张度剂	7.0
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.
注射用水		q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径 ^{**}	9.5
	初级粒径 ^{***}	5.4

[0406] ^{*}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,200mg/mL)

[0407] ^{**}:在生产实施例E中,在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0408] ^{***}:在生产实施例E中,在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0409] 在5℃储存后,用手振荡生产实施例E的可注射制剂,并将其放置在流变仪中以测量5℃、25℃或40℃(测量温度)时的粘度。图9a显示了结果。表11显示了剪切速率在0.01至0.02(1/s)的范围内测量的比粘度和剪切速率在900至1000(1/s)的范围内测量的比粘度。

[0410] 表11

[0411] (生产实施例E)

[0412]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	45.2	170.5	376.4
900-1,000	0.008	0.007	0.008

[0413] 生产后,将生产实施例E的可注射制剂在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天。生产实施例E的可注射制剂在所有条件下胶凝。(图9b显示了各自在容器中在稳定条件下储存5天的可注射制剂的照片,图9c显示了其中各自容纳有可注射制剂的容器在储存后缓慢倾斜并水平放置的照片。)

[0414] 生产实施例A1至E的粘度测量结果表明:当在0.01至0.02(1/s)的范围内的剪切速率下测量的可注射制剂的粘度为约40(Pa·s)或更高时,该制剂处于凝胶状态,并且当剪切速率增大时,该制剂形成溶胶。特别地,结果表明,当在900至1000(1/s)的范围内的剪切速率下测量的可注射制剂的粘度为约0.2Pa·s或更低时,该制剂可以直接注射。

[0415] 测试实施例4

[0416] 以与实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有表12中所示的组成的可注射制剂(生产实施例F1和F2)。生产实施例F1和F2的可注射制剂不胶凝。阿立哌唑一水合物的平均粒径的测量结果如下所示。生产实施例F1的平均初级粒径为3.2 μm ,平均次级粒径为5.6 μm 。生产实施例F2的平均初级粒径为2.7 μm ,平均次级粒径为2.7 μm 。

[0417] 表12

[0418]

组分	功能	生产实施例 F1	生产实施例 F2
		量 (mg/mL)	量 (mg/mL)
阿立哌唑一水合物	活性成分	104 [*]	104 [*]
聚维酮 K17	助悬剂	0.1	4
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74	0.74
氯化钠	张度剂	8.0	8.0
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径 ^{**}	5.6	2.7
	初级粒径 ^{***}	3.2	2.7

[0419] ^{*}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,100mg/mL)

[0420] ^{**}:在生产实施例F1和F2中,在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0421] ^{***}:在生产实施例F1和F2中,在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0422] 在5℃储存后,用手充分振荡生产实施例F1和F2的可注射制剂,并将其放置在流变仪中以测量5℃或25℃(测量温度)时的粘度。图10a显示了结果。

[0423] 表13显示了在0.01至0.02 (1/s) 的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000 (1/s) 的范围内的剪切速率下测量的比粘度。

[0424] 表13

[0425] (生产实施例F1和F2)

[0426]

聚维酮 K17 (mg/mL)	0.1		4.0	
测量温度	5°C	25°C	5°C	25°C
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)			
0.01-0.02	13.1	20.4	0.52	1.17
900-1,000	0.010	0.006	0.009	0.005

[0427] 生产后,将生产实施例F1和F2的可注射制剂在5°C、25°C或40°C在稳定条件下储存5天。结果,生产实施例F1和F2的制剂在任何情况下不胶凝。图10b显示了各自在容器中在稳定条件下储存5天的可注射制剂的照片,图10c显示了其中各自容纳有可注射制剂的容器在储存后缓慢倾斜并水平放置的照片。在测试实施例4(具体地,在图和表中)的解释中,生产实施例F1和生产实施例F2可以分别表示为“聚维酮K17 0.1mg/mL”和“聚维酮K17 4.0mg/mL”。特别地,图10b显示,在生产实施例F1和F2中均发生了颗粒沉淀。这表明生产实施例F1和F2不适合通过形成凝胶维持均匀颗粒分散体系的本发明的可注射制剂。

[0428] 测试实施例1至4的结果揭示,当使用聚乙烯吡咯烷酮作为助悬剂生产包含难溶性药物的可注射制剂时,可以获得通过静置胶凝并且通过施加温和冲击(例如,用手振荡)回到溶胶的可注射制剂。

[0429] 还揭示,特别地,当阿立哌唑用作难溶性药物时,可以通过以使其具有特定的阿立哌唑平均初级粒径以及具有200mg/mL至600mg/mL的范围内的阿立哌唑浓度的方式形成制剂,从而生产通过静置胶凝、并且通过施加轻微冲击(例如,用手振荡)回到溶胶的可注射制剂。还进一步揭示,所述制剂优选地通过在约20至70°C的温度下在稳定条件下储存而胶凝,并且当对其施加轻微冲击时回到溶胶。

[0430] 测试实施例5

[0431] 以与实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有表14中所示的组成的可注射制剂(生产实施例G、H和I)。在生产实施例中,使用了并非为阿立哌唑的难溶性药物(表14)。生产后,以与如上所述的生产实施例相同的方式测量生产实施例G、H和I的可注射制剂的粘度和难溶性药物的平均粒径。即使它们曾经胶凝,当用手轻轻振荡时,生产实施例G、H和I的制剂也仍回到溶胶状态。

[0432] 表14

[0433]

组分	功能	生产实施 例 G	生产实 施例 H	生产实 施例 I
		量 (mg/mL)		
难溶性药物	活性成分	4-氨基苯 甲酸乙酯	普罗布 考	西洛他 唑
	量	400	300	300
羧甲基纤维素钠	助悬剂	5	5	5
聚维酮 K17	助悬剂	4	50	4
聚乙二醇 400	助悬剂	1	1	1
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74	0.74	0.74
氯化钠	张度剂	5.4	6.1	6.1
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径 [*]	71.5	5.7	6.2
	初级粒径 ^{**}	40.5	3.3	3.6

[0434] *:在生产实施例G至I中,在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0435] **:在生产实施例G至I中,在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0436] 生产后,将每个生产实施例的制剂放置在透明容器中并在5℃、25℃或40℃在稳定条件下保存5天。图11显示了各自容纳有可注射制剂的容器在储存后缓慢倾斜并水平放置的照片。

[0437] 在5℃储存后,用手充分振荡每个生产实施例的制剂,并以与如上所述相同的方式放置在流变仪中以测量5℃、25℃或40℃(测量温度)时的粘度。图12显示了生产实施例G的粘度测量结果。图13显示了生产实施例H的结果。图14显示了生产实施例I的结果。表15至17概括了在0.01至0.02(1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000(1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度的数据。表15对应于图12的数据,表16对应于图13的数据,表17对应于图14的数据。

[0438] 表15

[0439] (生产实施例G)

[0440]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	11.6	181.0	611.7
900-1,000	0.053	0.032	0.033

[0441] 表16

[0442] (生产实施例H)

[0443]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	5.7	16.3	46.2
900-1,000	0.052	0.028	0.020

[0444] 表17

[0445] (生产实施例I)

[0446]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	73.3	218.0	1430.8
900-1,000	0.048	0.029	0.027

[0447] 测试实施例6

[0448] 以与实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有表18中所示的组成的可注射制剂(生产实施例J)。生产实施例J的可注射制剂在5℃、25℃或40℃静置后胶凝,并且即使曾经胶凝,当用手轻轻振荡时,它们将回到溶胶状态。阿立哌唑一水合物的平均粒径的测量结果如下所示。生产实施例J的平均初级粒径为5.5μm,平均次级粒径为6.9μm。

[0449] 表18

[0450]

组分	功能	生产实施例 J
		量 (mg/mL)
阿立哌唑一水合物	活性成分	416 [*]
羧甲基纤维素钠	助悬剂	5
聚乙二醇 4000	助悬剂	0.1
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74
氯化钠	张度剂	5.7
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.
注射用水		q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径 ^{**}	6.9
	初级粒径 ^{***}	5.5

[0451] ^{*}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,400mg/mL)[0452] ^{**}:在生产实施例J中,在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。[0453] ^{***}:在生产实施例J中,在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0454] 在5℃储存后,用手充分振荡生产实施例J的可注射制剂以形成溶胶状态,并放置在流变仪中以测量5℃、25℃或40℃(测量温度)时的粘度。图15显示了结果。表19显示了在0.01至0.02(1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000(1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度。在5℃在稳定条件下储存5天后,生产实施例J的可注射制剂胶凝。

[0455] 表19

[0456] (生产实施例J)

[0457]

测量温度	5℃	25℃	40℃
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)		
0.01-0.02	187.2	3593.0	10666.7

[0458]

900-1,000	0.029	0.027	0.044
-----------	-------	-------	-------

[0459] 测试实施例7

[0460] 以与实施例1至7相同的方式(即混合除活性成分之外的组分,将混合物的pH值调节至7.0以制备载体溶液,将活性成分在载体溶液中悬浮,然后粉碎混悬液)生产了具有下表20中所示的组成的可注射制剂(生产实施例K和L)。生产后,通过将可注射制剂在60℃静置12小时进行老化处理。以与W02005/041937的实施例中所公开的相同的方式制备含有200mg/mL或者400mg/mL的量(对比例200或对比例400)的阿立哌唑的冻干可注射制剂。阿立

哌唑一水合物平均粒径的测量结果如下所示。生产实施例K的平均初级粒径为2.8 μm ,平均次级粒径为4.3 μm 。生产实施例L的平均初级粒径为6.1 μm ,平均次级粒径为7.9 μm 。对比例200的平均初级粒径为2.1 μm ,平均次级粒径为2.1 μm 。对比例400的平均初级粒径为2.0 μm ,平均次级粒径为2.1 μm 。

[0461] 以50mg/kg的剂量(生产实施例K和对比例200)和以100mg/kg的剂量(生产实施例L和对比例400),将这些可注射制剂注射进雄性大鼠的腿部肌肉。为了评价施用后阿立哌唑向血液的转移,在施用后0.25、1、3、6、9、14、21、28、42和56天收集血液样品,并且测量每个样品的血清中阿立哌唑浓度。生产后,生产实施例K的可注射制剂被分别包装进小瓶中,并通过在其中静置而胶凝。施用之前,轻轻振荡可注射制剂从而将凝胶转变为溶胶状态,然后对它们进行施用。将对比例200和对比例400的可注射制剂冻干,然后在施用前用水重构。

[0462] 图16以图的形式显示了所得结果。

[0463] 表20

[0464]

组分	功能	生产 实施 例 K	生产 实施 例 L	对比 例 200	对比 例 400
----	----	-----------------	-----------------	-------------	-------------

[0465]

		量 (mg/mL)			
阿立哌唑一水合物	活性成分	312 [*]	416 ^{**}	208 ^{***}	416 ^{**}
羧甲基纤维素钠	助悬剂	5	5	8.32	8
聚维酮 K17	助悬剂	4	4	-	-
聚乙二醇 400	助悬剂	10	10	-	-
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74	0.74	0.74	0.74
蔗糖	张度剂	50.5	46	-	-
甘露糖醇	张度剂	-	-	41.6	31
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
平均粒径 (μm)	次级粒径 ^{****}	4.3	7.9	2.1	2.1
	初级粒径 ^{*****}	2.8	6.1	2.1	2.0

[0466] ^{*}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,300mg/mL)

[0467] ^{**}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,400mg/mL)

[0468] ^{***}:阿立哌唑一水合物的浓度(作为无水物,200mg/mL)

[0469] ^{****}:在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0470] ****:在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0471] 生产实施例K显示了与对比例200几乎相同水平的药物动力学(PK)谱。生产实施例K的PK谱是对每月施用1次的持续释放型可注射制剂而言所期望的。生产实施例L显示了比对比例400更低的 C_{max} ,以及相等或更好的持续释放性质。换言之,对于每2至3个月施用1次的持续释放型可注射制剂来说,生产实施例L的PK谱是更优选的。

[0472] 测试实施例8

[0473] 重新测量了在测试实施例1中在5℃储存的可注射制剂(生产实施例A3至A6)的粘度。具体地,除了以下步骤外,以和测试实施例1中相同的方式进行了粘度测量。在5℃静置后,生产实施例A3至A6的可注射制剂为溶胶状态;然而,在放置在流变仪中之前,用手振荡以确认它们为溶胶状态。此后,在流变仪中使它们在40℃静置5分钟并回到25℃以测量其粘度。

[0474] 图17显示了粘度测量结果。表21概括了在范围为0.01至0.02 (1/s) 的剪切速率下测量的比粘度和在范围为900至1000 (1/s) 的剪切速率下测量的比粘度的数据。

[0475] 表21

[0476] (生产实施例A3至A6:在40℃静置5分钟后,在25℃进行测量)

[0477]

PVP-17PF (mg/mL)	4	10	50	100
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa · s)			
0.01-0.02	875.9	955.8	768.1	1029.6
900-1000	0.011	0.012	0.017	0.024

[0478] 测试实施例9

[0479] 重新测量了在测试实施例2中在5℃储存的可注射制剂(生产实施例B至C)的粘度。具体地,除了以下步骤外,以和测试实施例2中相同的方式进行了粘度测量。在5℃静置后,生产实施例B和C的可注射制剂为溶胶状态;然而,在放置在流变仪中之前,用手振荡以确认它们为溶胶状态。此后,在流变仪中使它们在40℃静置5分钟并回到25℃以测量其粘度。

[0480] 图18显示了粘度测量结果。图18还显示了在测试实施例2中在5℃和25℃测量的粘度。在图18中所示的结果中,表22概括了在0.01至0.02 (1/s) 的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000 (1/s) 的范围内的剪切速率下测量的比粘度的数据。在表22中,“40→25”表示制剂在流变仪中在40℃静置5分钟并回到25℃后测量的粘度(这也适用于以下的表)。

[0481] 表22

[0482]

生产实施例 (阿立哌唑浓度)	生产实施例 B (300mg/mL)	生产实施例 C (400mg/mL)
-------------------	-----------------------	-----------------------

[0483]

测量 温度 (°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)					
0.01-0.02	16.9	245.8	741.3	12.9	115.7	1189.5
900-1,000	0.021	0.015	0.017	0.030	0.018	0.027

[0484] 测试实施例10

[0485] 除了将聚维酮K17的浓度从0.1mg/mL改变为4mg/mL外,以与测试实施例3中生产生产实施例E相同的方式生产可注射制剂(生产实施例E')。此后,将生产实施例E'的制剂在5°C、25°C或40°C储存。在5°C静置后,以和测试实施例3相同的方式测量生产实施例E和E'的制剂的粘度。具体地,在5°C静置后,生产实施例E'的可注射制剂为溶胶状态;然而,在放置在流变仪中之前,用手振荡生产实施例E和E'的制剂以确认它们为溶胶状态。此后,在流变仪中使它们在40°C静置5分钟并回到25°C以测量其粘度。以与测试实施例3中相同的方式,对生产实施例E'的制剂进行粘度测量(测量温度:5°C和25°C)。

[0486] 图19a显示了粘度测量结果。图19a还显示了在测试实施例3中在5°C和25°C测量的生产实施例E的粘度。在图19a中所示的结果中,表23概括了在0.01至0.02 (1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000 (1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度的数据。

[0487] 表23

[0488]

生产实施例 (聚维酮浓度)	生产实施例 E (0.1mg/mL)			生产实施例 E' (4.0mg/mL)		
测量 温度 (°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)					
0.01-0.02	45.2	170.5	179.8	7.02	25.1	177.3
900-1,000	0.008	0.007	0.008	0.007	0.006	0.008

[0489] 将生产实施例E'的可注射制剂在5°C、25°C或40°C在稳定条件下储存5天。仅在40°C储存的制剂实现了胶凝(图19b显示了各自容纳有可注射制剂的容器在储存后缓慢倾斜并水平放置的照片。在该图中,生产实施例E'可以称为“聚维酮K17 4.0mg/mL”)

[0490] 测试实施例11

[0491] 使用7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物作为活性成分,以与在测试实施例1中生产生产实施例A1和A2相同的方式生产了具有下表24中所示的组成的可注射制剂(生产实施例M1和M2)。在如下所述的合成实施例1中获得了7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物。

[0492] 即使在曾经胶凝后,通过用手轻轻振荡,生产实施例M1和M2的可注射制剂成为溶胶。7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物平均粒径的测量结果如下所示。生产实施例M1的初级平均粒径为8.8 μm ,二级平均粒径为10.8 μm 。生产实施例M2的初级平均粒径为8.3 μm ,二级平均粒径为10.2 μm 。

[0493] 表24

[0494]

组分	功能	生产实施例 M1	生产实施例 M2
		量 (mg/mL)	量 (mg/mL)
-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物	活性成分	324 [*]	324 [*]
聚维酮 K17	助悬剂	0.1	1.0
一水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0.74	0.74
氯化钠	张度剂	7.0	7.0
氢氧化钠	pH 调节剂	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.
平均粒径	次级粒径 ^{**}	10.8	10.2

[0495]

(μm)	初级粒径 ^{***}	8.8	8.3
-------------------	---------------------	-----	-----

[0496] ^{*}:作为无水物,7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物的浓度(300mg/mL))

[0497] ^{**}:在无超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0498] ^{***}:在超声波照射的情况下在循环的水媒介中进行测量。

[0499] 在5 $^{\circ}\text{C}$ 静置后,测量了生产实施例M1和M2的可注射制剂的粘度。具体地,在5 $^{\circ}\text{C}$ 静置后的生产实施例M2的制剂处于溶胶状态;然而,在放置于流变仪中之前,用手振荡生产实施例M1和M2的制剂以确认它们处于溶胶状态,并且以和测试实施例1中相同的方式在5 $^{\circ}\text{C}$ 、25 $^{\circ}\text{C}$ 或40 $^{\circ}\text{C}$ (测量温度)测量它们的粘度。

[0500] 图20a显示了粘度测量结果。在图20a中所示的结果中,表25概括了在0.01至0.02 (1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度和在900至1000 (1/s)的范围内的剪切速率下测量的比粘度的数据。

[0501] 表25

[0502]

生产实施例 (聚维酮浓度)	生产实施例 M1 (0.1mg/mL)			生产实施例 M2 (1mg/mL)		
测量温度 (°C)	5	25	40	5	25	40
剪切速率 (1/s)	粘度 (Pa·s)					
0.01-0.02	176.7	816.6	1791.5	19.0	63.7	208.8
900-1,000	0.031	0.030	0.038	0.009	0.008	0.008

[0503] 生产后,将生产实施例M1和M2的可注射制剂在5℃、25℃或40℃在稳定条件下储存5天。除了在5℃储存的生产实施例M2的制剂外,它们全部胶凝。(图20b显示了各自容纳有可注射制剂的容器在静置5天后缓慢倾斜并水平放置的照片。在测试实施例11的解释中,生产实施例M1和生产实施例M2可以分别被称为“聚维酮K17 0.1mg/mL”和“聚维酮K17 1.0mg/mL”)。

[0504] 合成实施例1

[0505] 将甲醇(149L)、7-羟基-1H-喹啉-2-酮(14.87kg)和氢氧化钾(6.21kg)在反应容器中混合,并搅拌所得混合物。溶解后,向其中加入1-溴-4-氯丁烷(47.46kg),并且将所得混合物在回流下搅拌7小时。此后,将混合物在10℃搅拌1小时。将沉淀晶体离心,并用甲醇(15L)清洗。收集湿晶体并放置在罐(tank)中。向其中加入水(149L),然后在室温下搅拌。离心后,用水(30L)清洗所得物。收集湿晶体并放置在罐中。加入甲醇(74L)后,将混合物在回流下搅拌1小时,冷却至10℃,然后搅拌。将沉淀晶体离心,并用甲醇(15L)清洗。将分离的晶体在60℃干燥,以获得7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮(15.07kg)。

[0506] 此后,将水(20L)、碳酸钾(1.84kg)、1-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪盐酸盐(3.12kg)和乙醇(8L)在反应容器中混合,然后在50℃搅拌。将7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮(2.80kg)加入到混合物中,并在回流下搅拌9小时。将溶剂在常压下浓缩至8L,将混合物在90℃搅拌1小时,然后冷却至9℃。将沉淀晶体离心,然后依次用水(8L)和乙醇(6L)清洗。将分离的晶体在60℃干燥以获得粗产物。将粗产物(4.82kg)和乙醇(96L)在反应容器中混合,并将乙酸(4.8L)引入至反应容器中。将混合物在回流下搅拌1小时以溶解粗产物。引入盐酸(1.29kg)后,将混合物冷却至10℃。将混合物再次加热,回流1小时,并冷却至7℃。将沉淀晶体离心并用乙醇(4.8L)清洗。将分离的晶体在60℃干燥以获得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮盐酸盐(5.09kg)。将得到的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮盐酸盐(5.00kg)、乙醇(45L)和水(30L)在反应容器中混合。将混合物在回流下搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮盐酸盐。向其中加入活性碳(500g)和水(5L),并在回流下进行30分钟的活性炭处理。进行热过滤后,将含有溶于水(1.5L)中的氢氧化钠(511g)的溶液流入反应容器,同时在回流下搅拌滤液。在回流下搅拌30分钟后,向其中引入水(10L),并且将混合物冷却至约40℃。将沉淀晶体离心并用水(125L)清洗。将分离的晶体在80℃干燥以获得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(3.76kg)。

[0507] 将以上获得的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(3.2kg)、乙醇(64L)、水(74L)和乙酸(1.77kg)在反应容器中混合以制备酸性液体混合物。将液体混合物在回流下搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流温度:84℃)。冷却至-5℃后,在30分钟内将以上获得的溶液引入至冷却至0℃的含有25%氢氧化钠(5.9kg)和水(54L)的溶液中,以制备pH 10的液体混合物。在5℃或以下搅拌1小时后,将混合物加热至20至30℃,并进一步搅拌7小时以进行固-液分离。用水(320L)清洗直至固体组分中的碱消失(即直至滤液的pH值变为7)。然后,将固体组分空气干燥直至其重量恒定(即直至所观察到的重量不再有任何变化)以获得白色固体7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物(未研磨,3.21kg)。

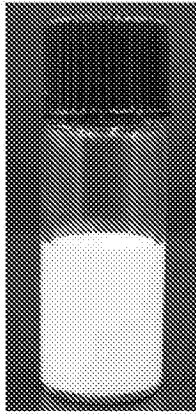


图1

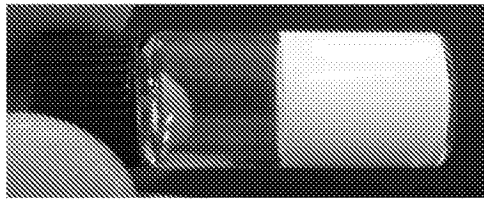


图2

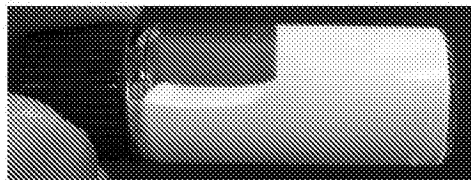


图3

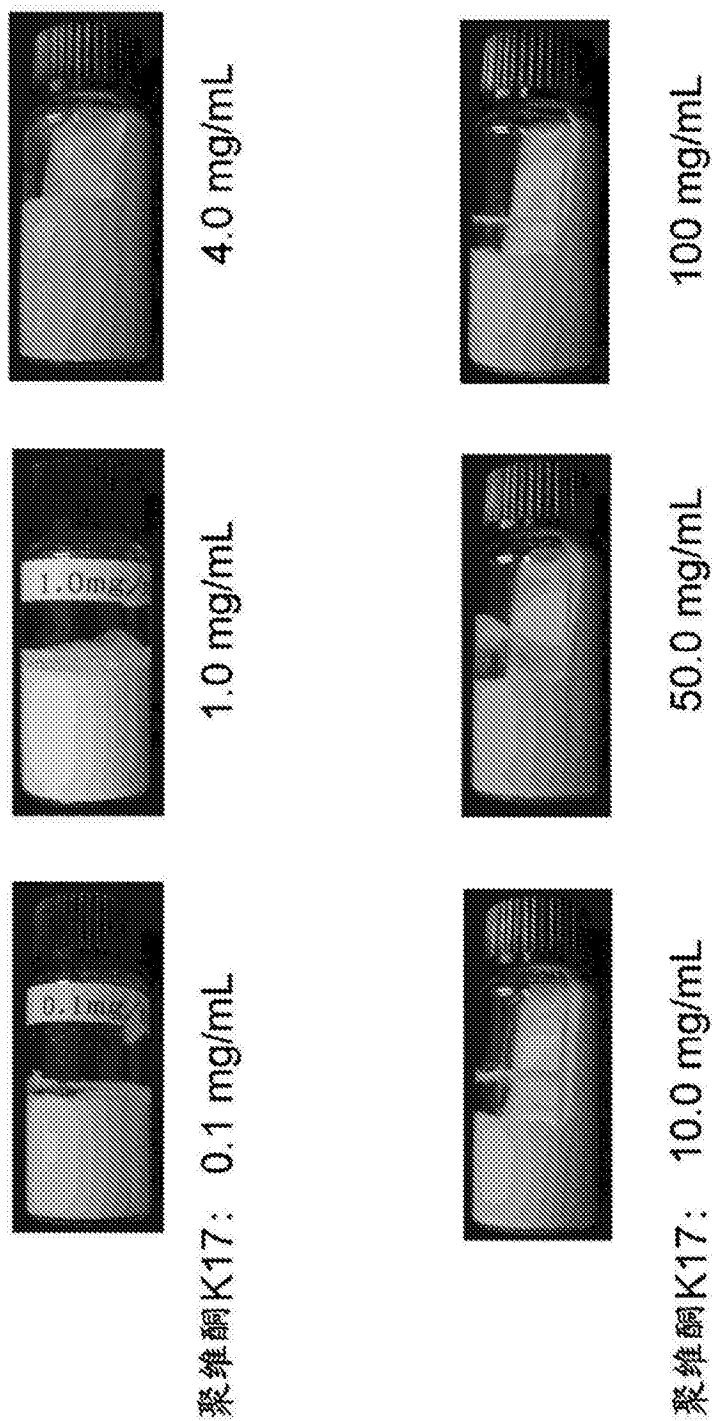


图4a

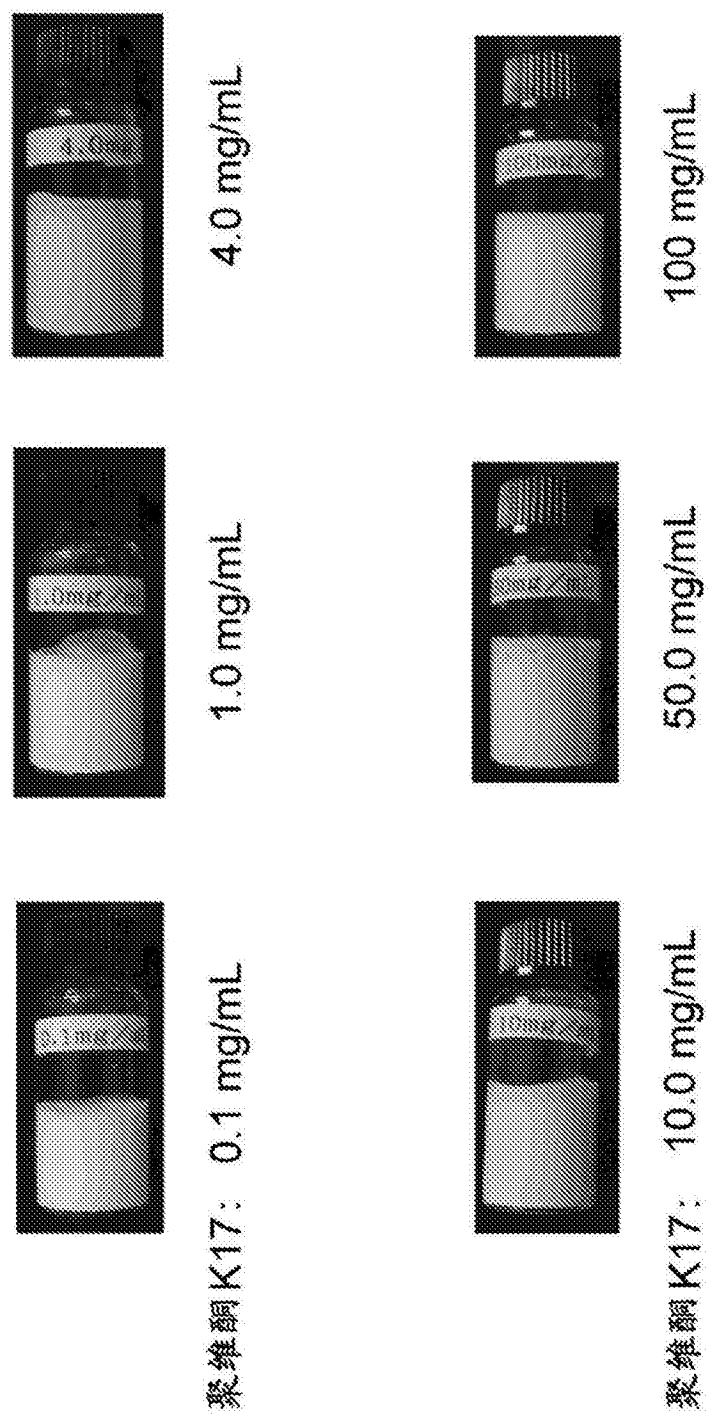


图4b

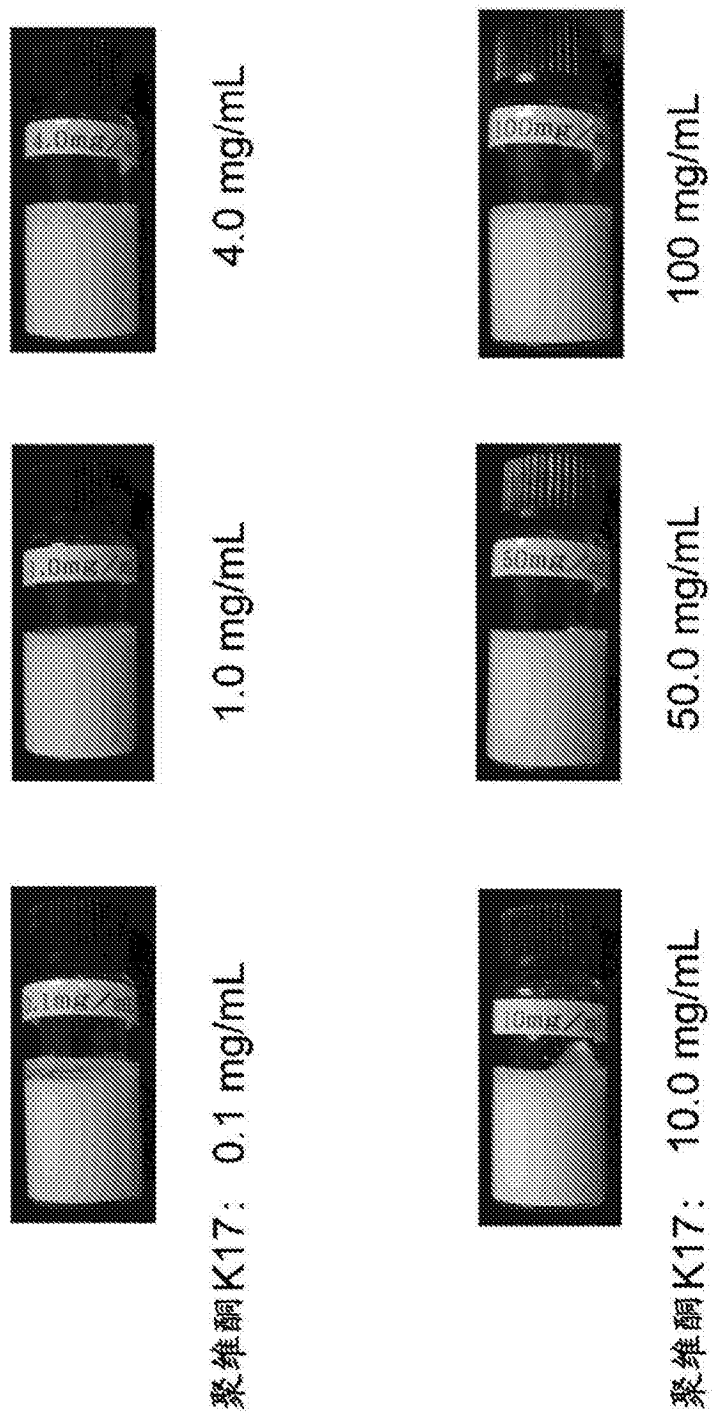


图4c

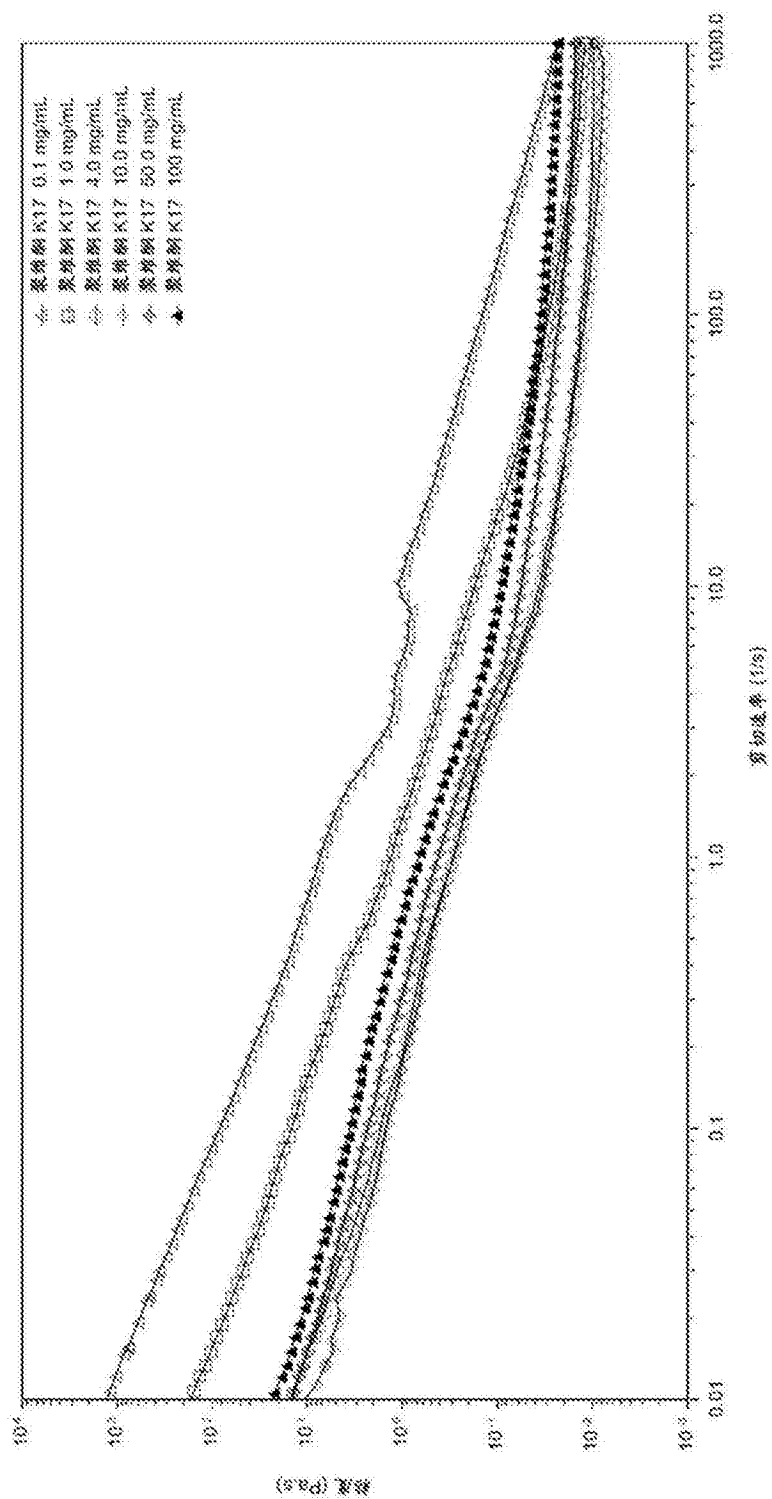


图5a

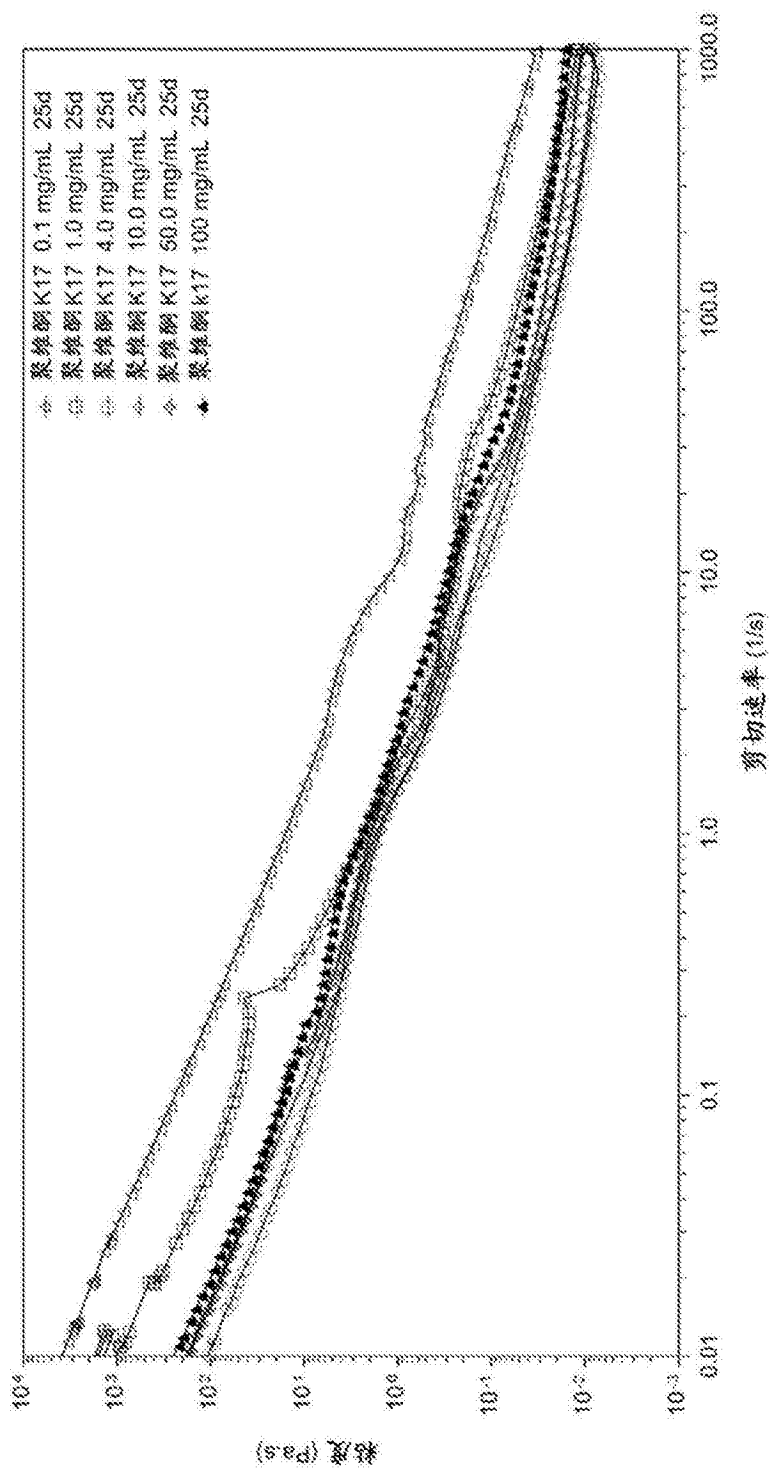


图5b

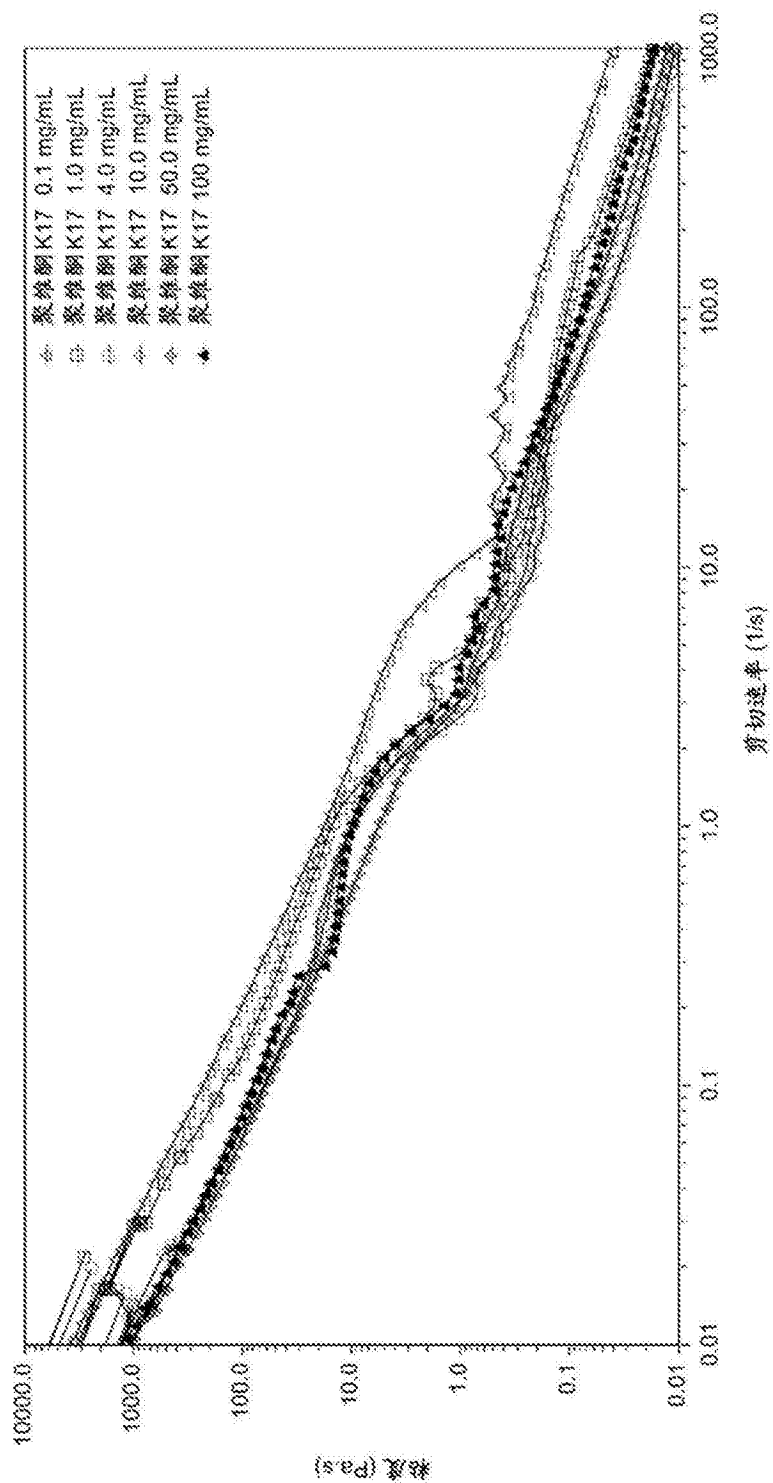


图5c

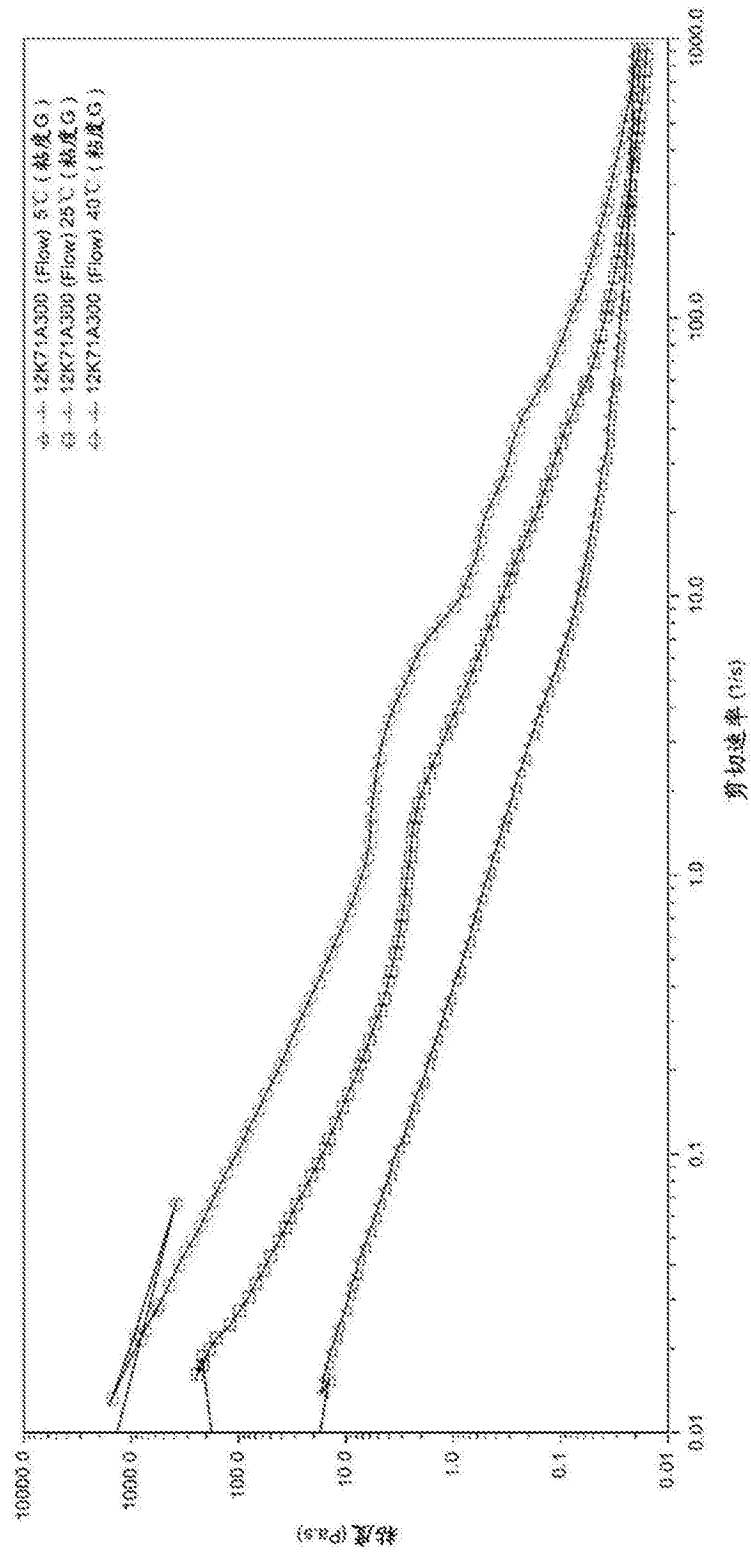


图6

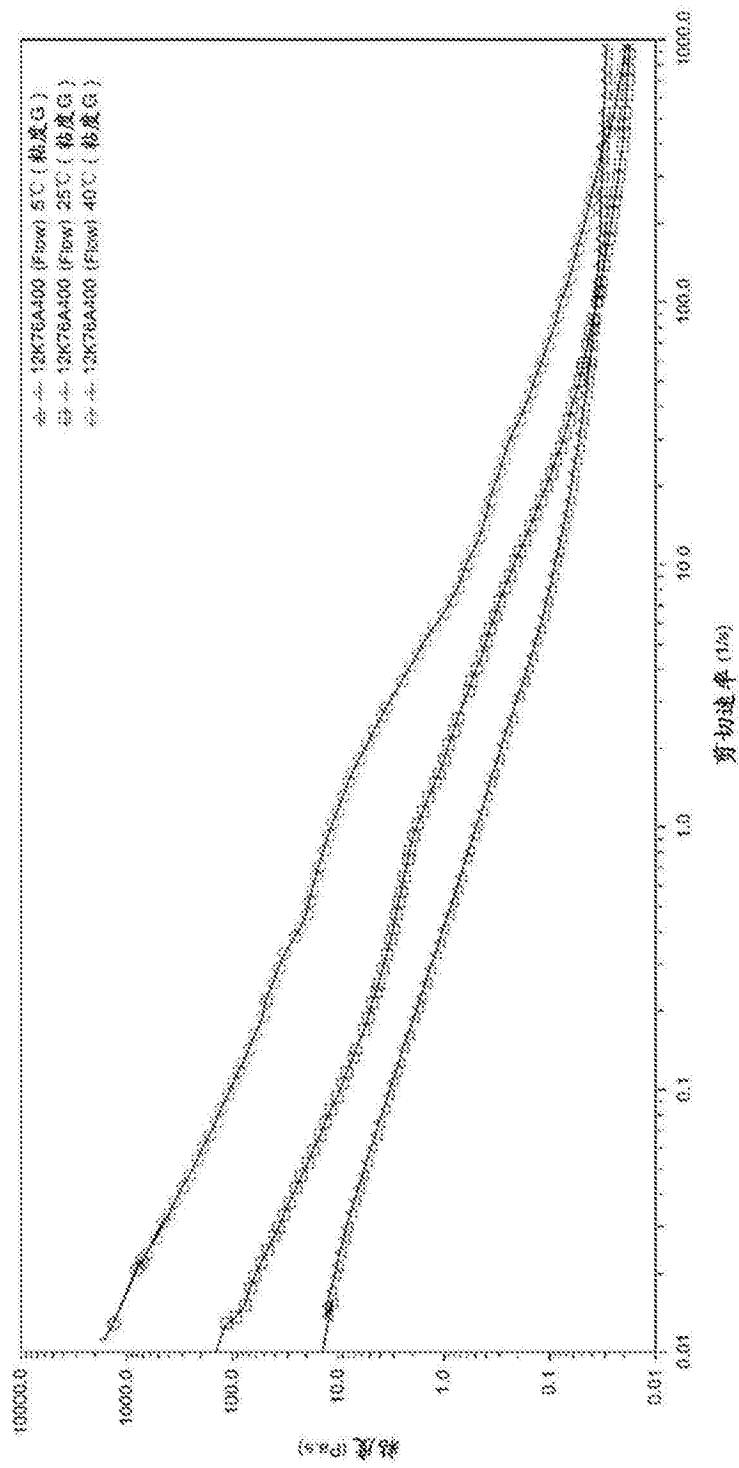


图7

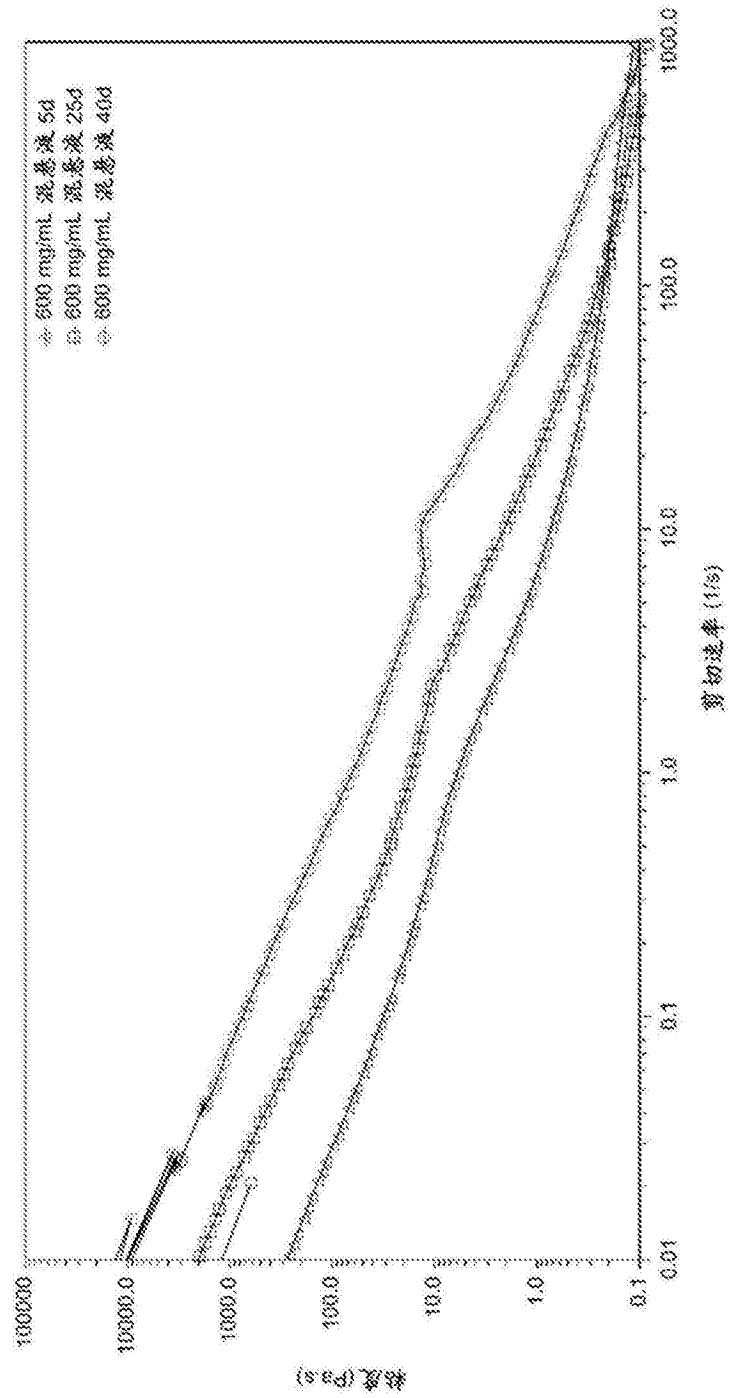


图8

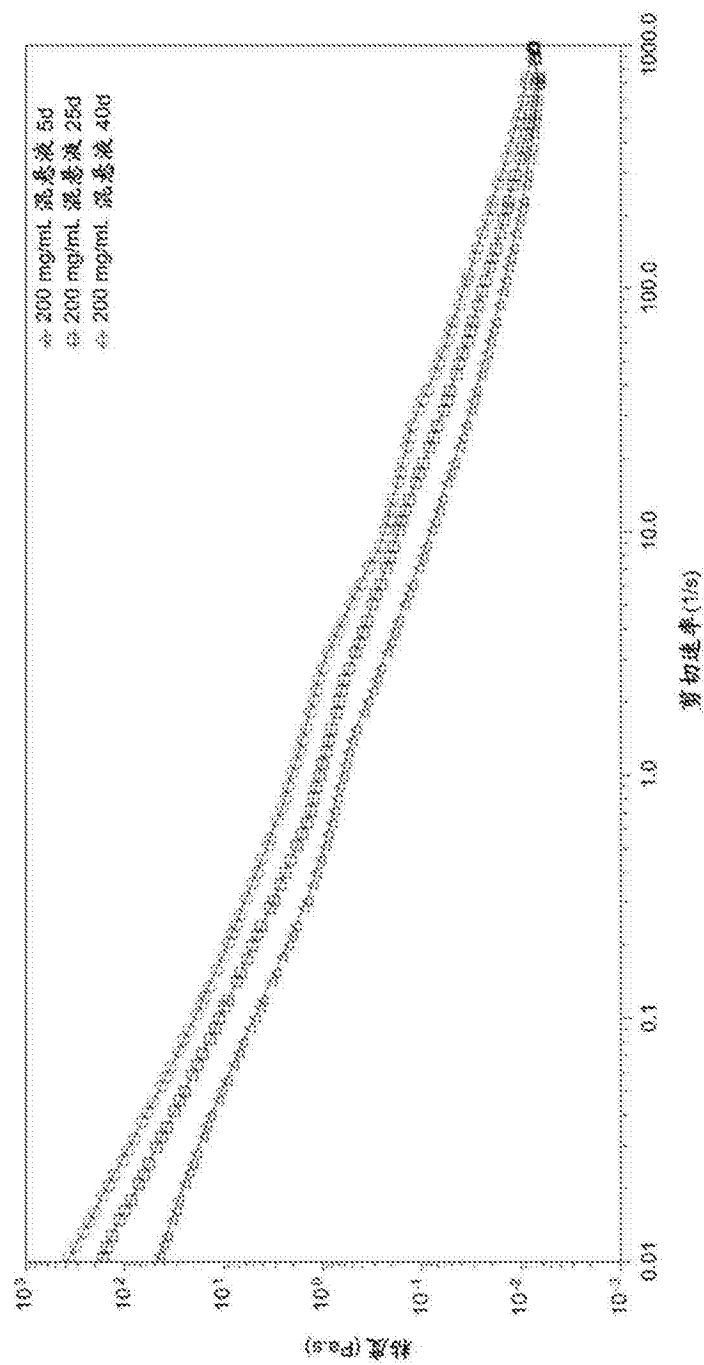


图9a

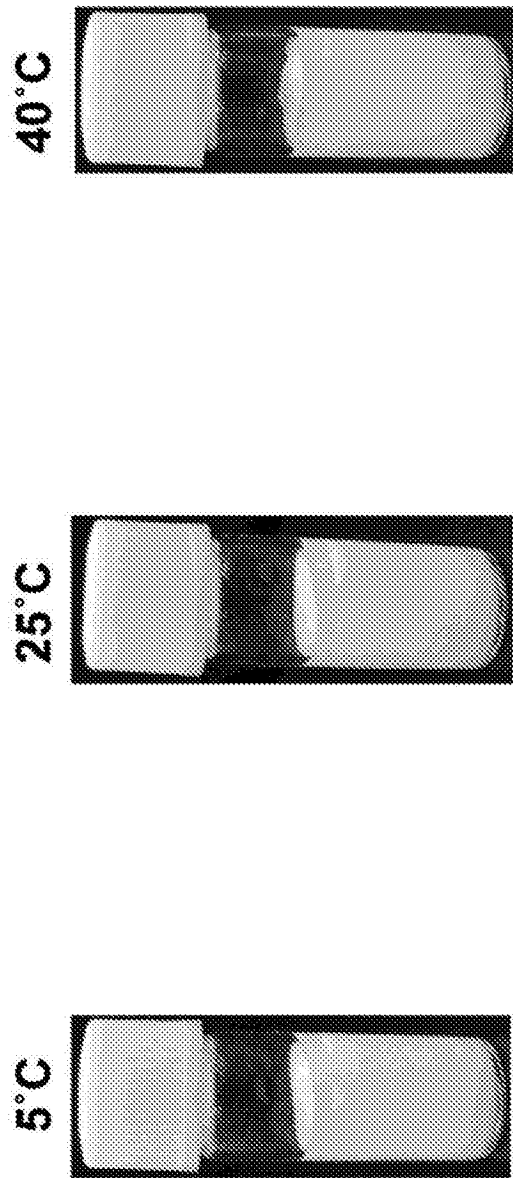


图9b

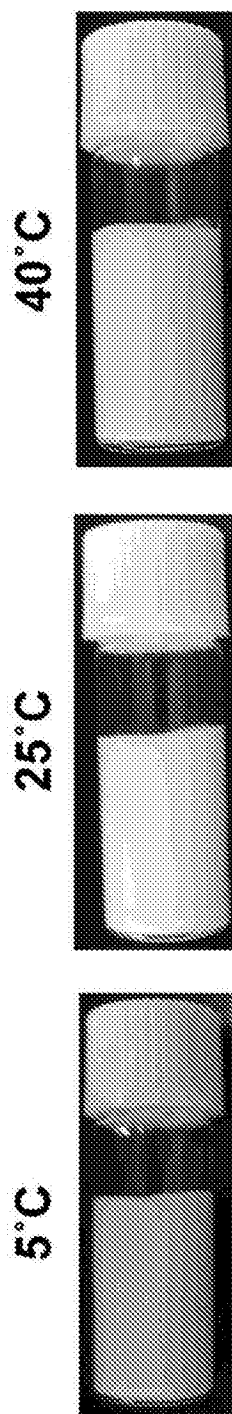


图9c

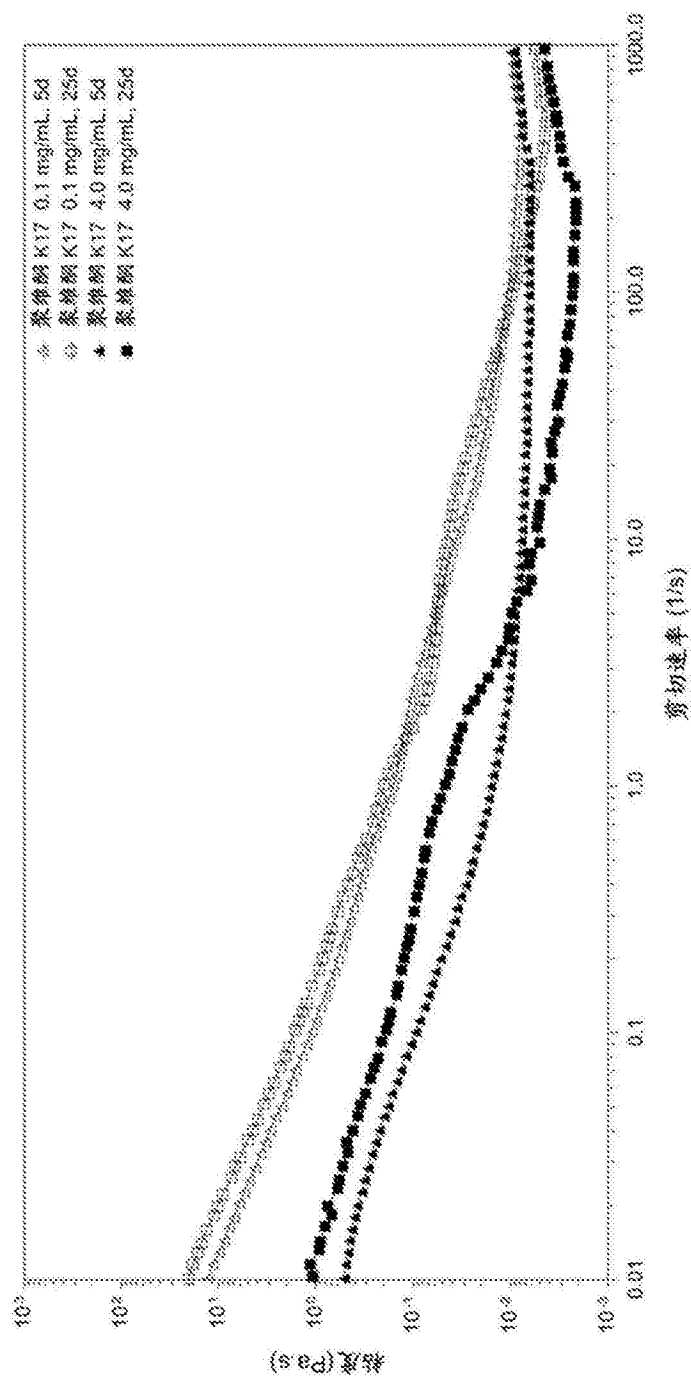


图10a

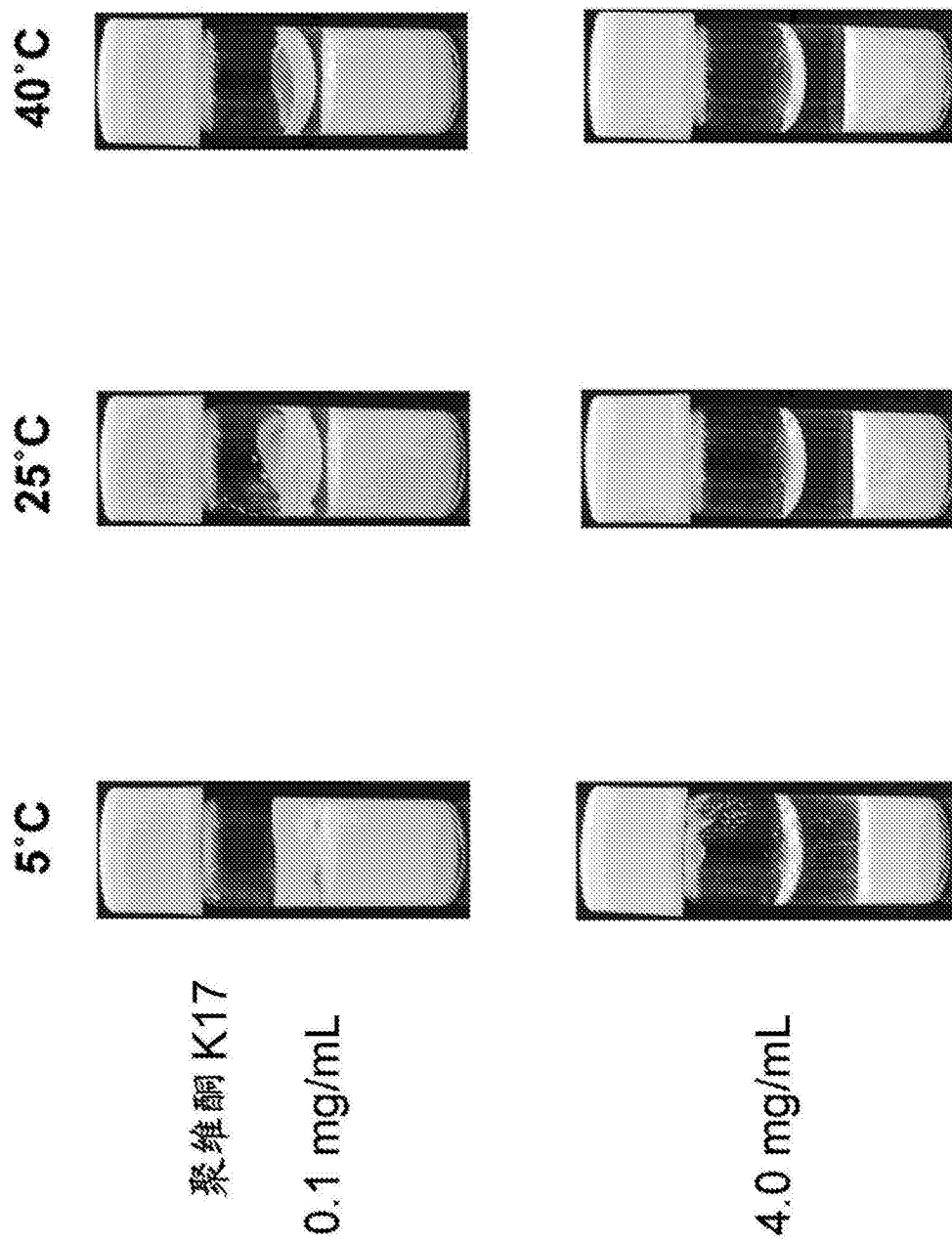


图10b

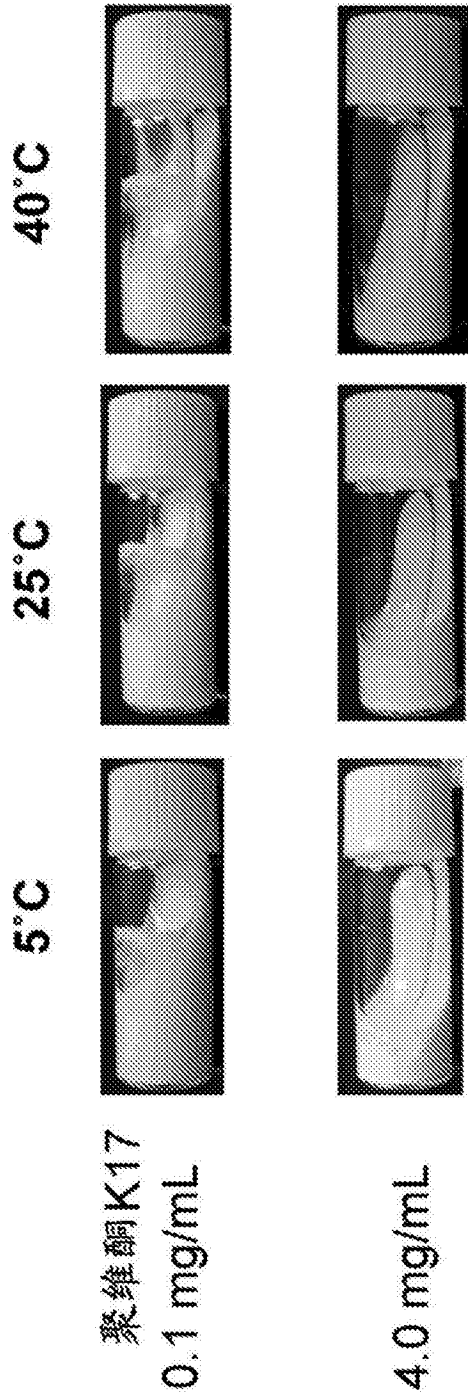


图10c

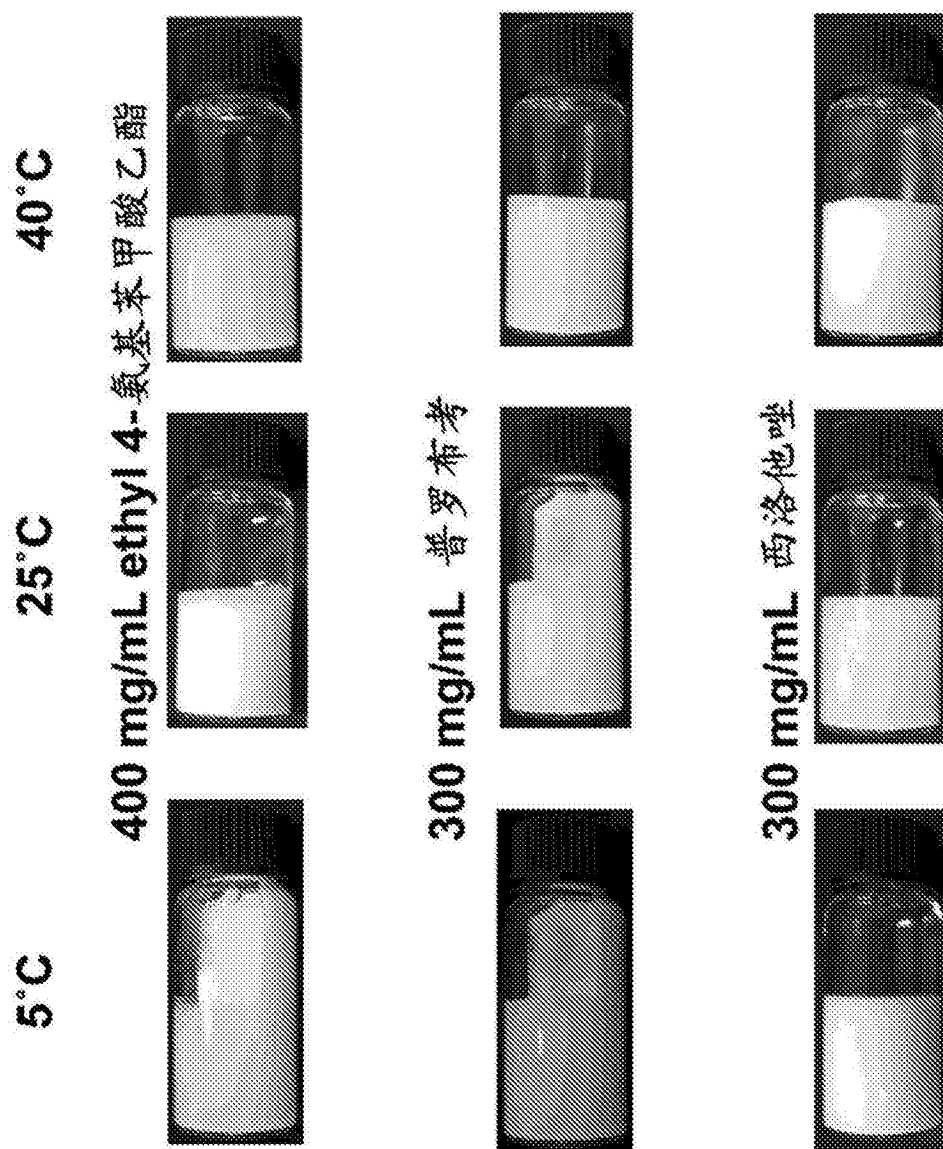


图11

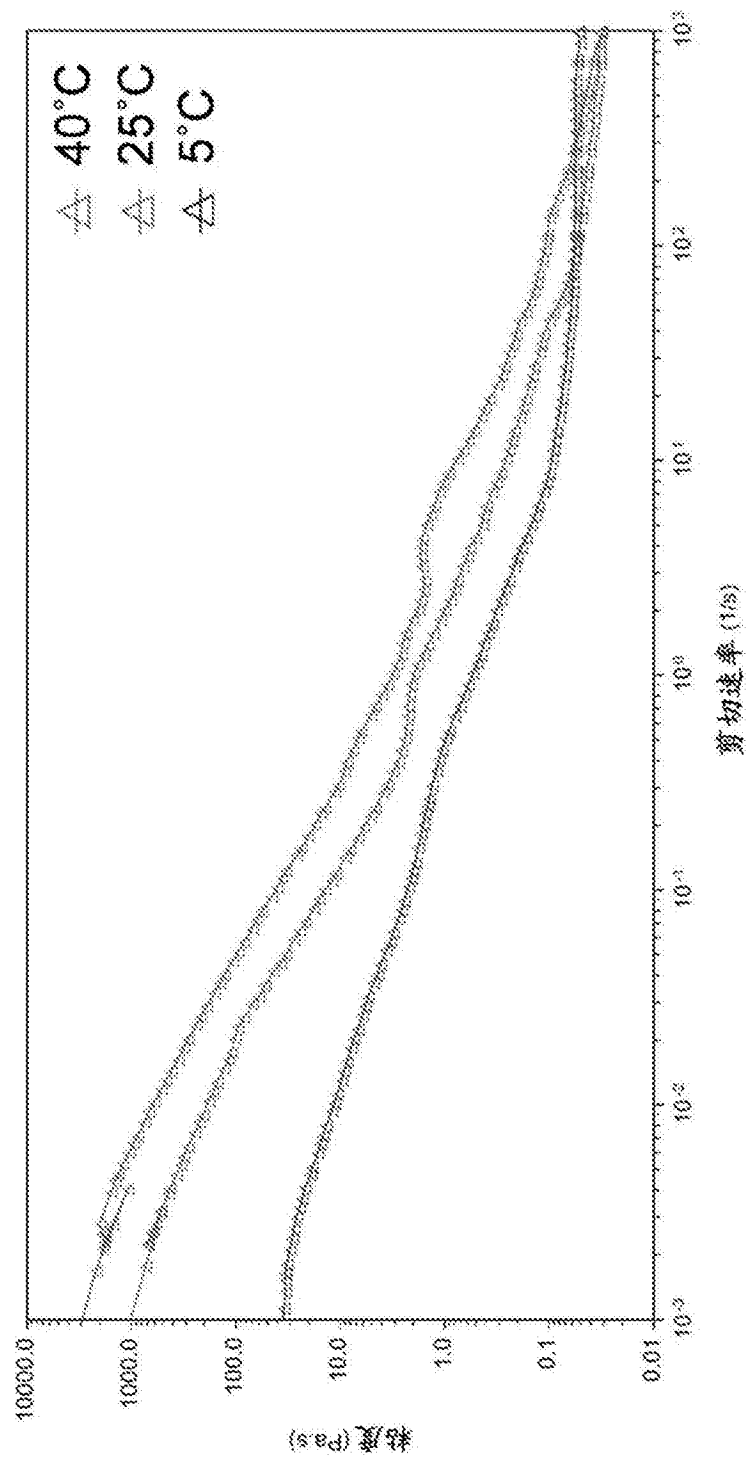


图12

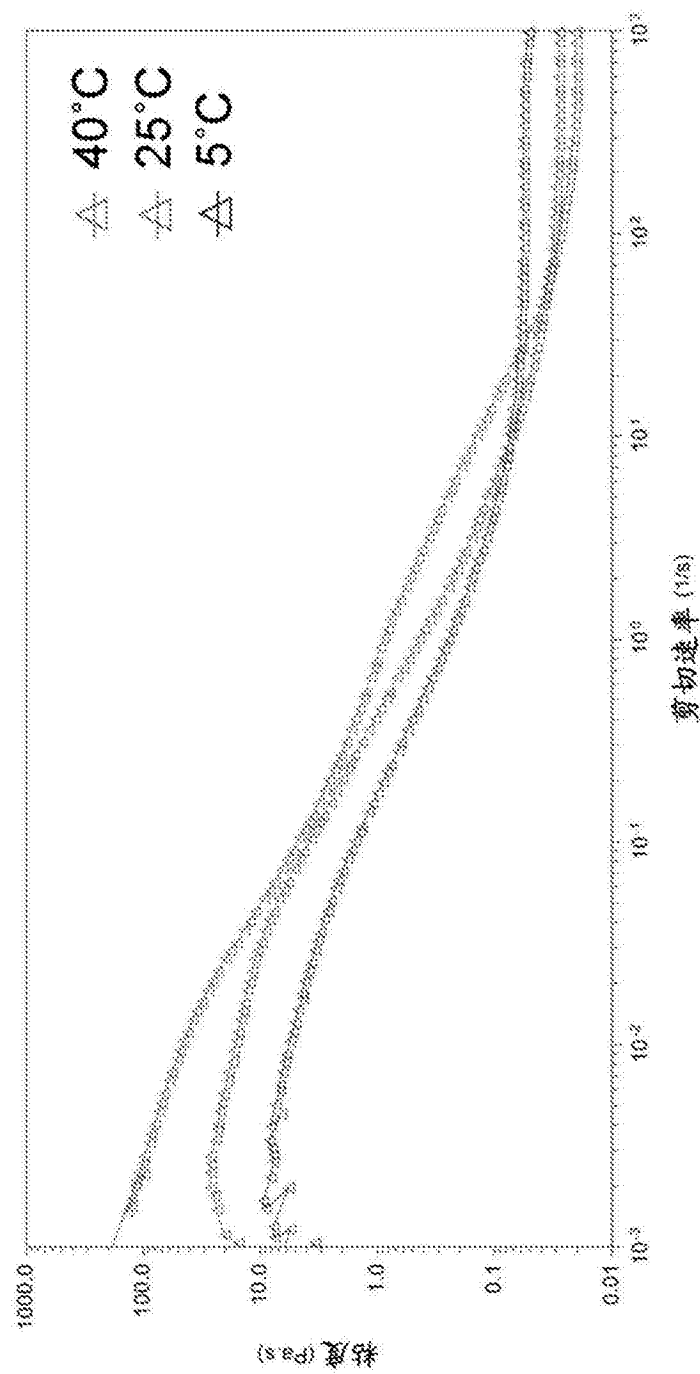


图13

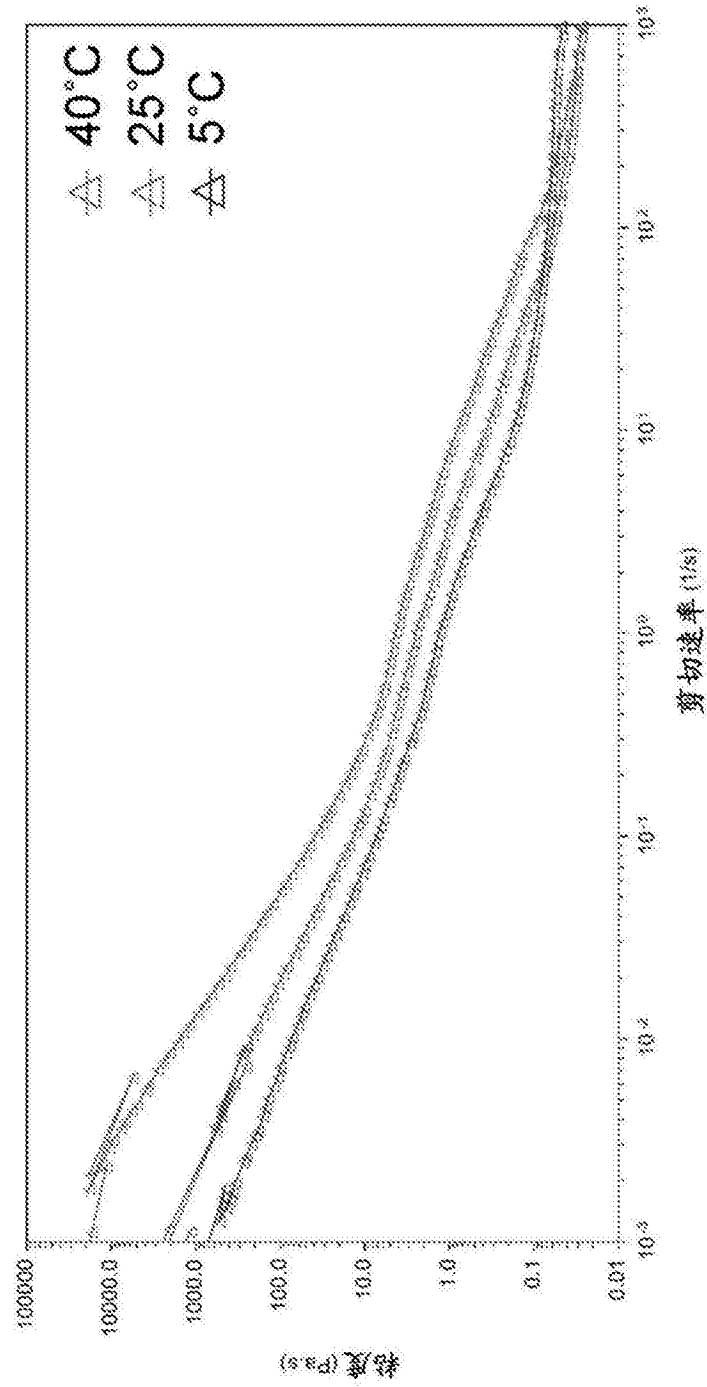


图14

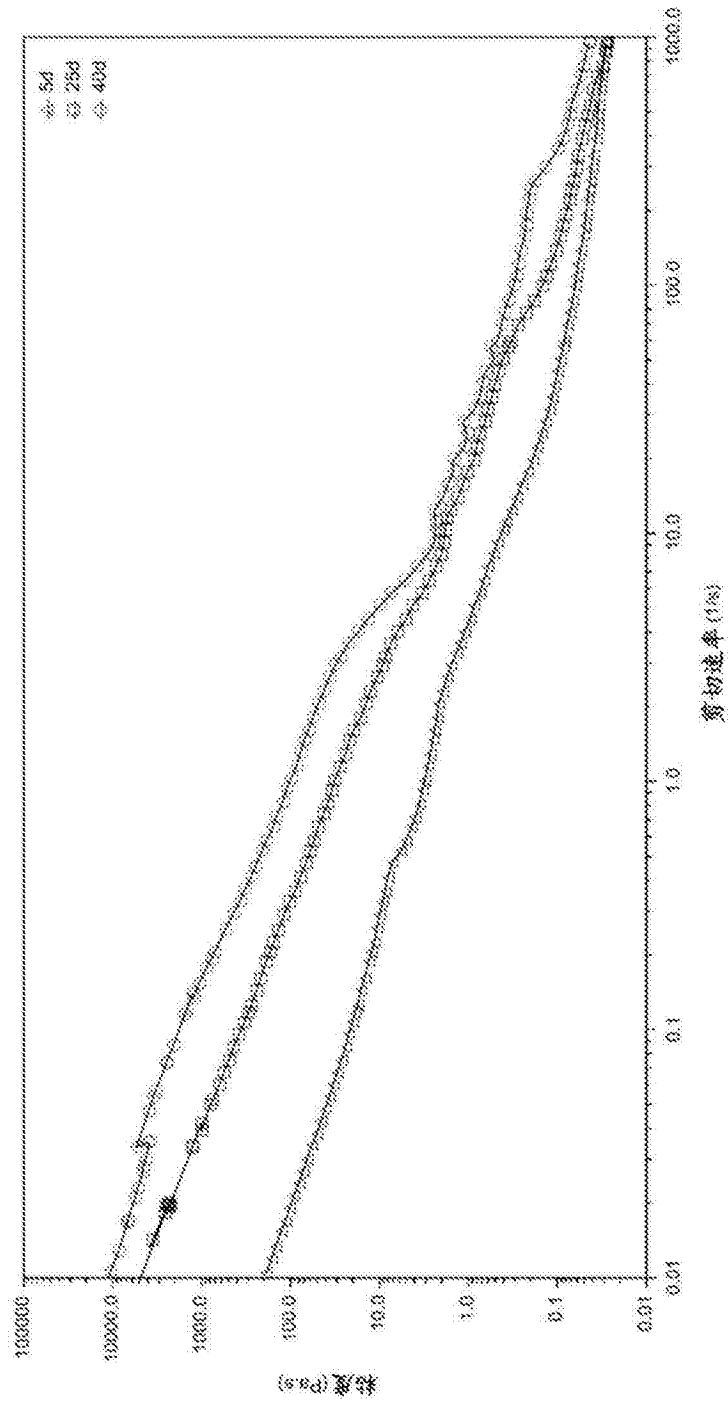


图15

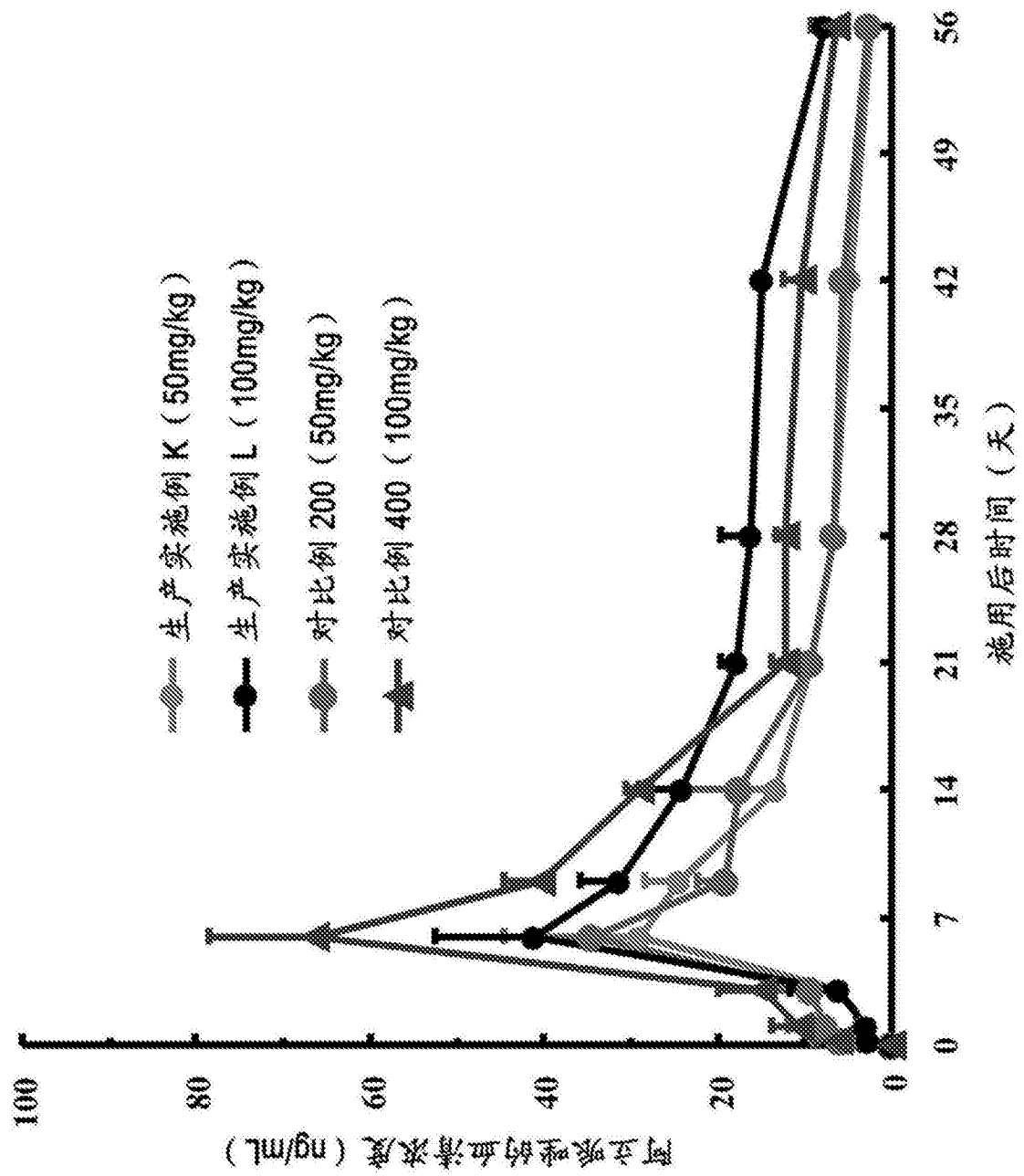


图16

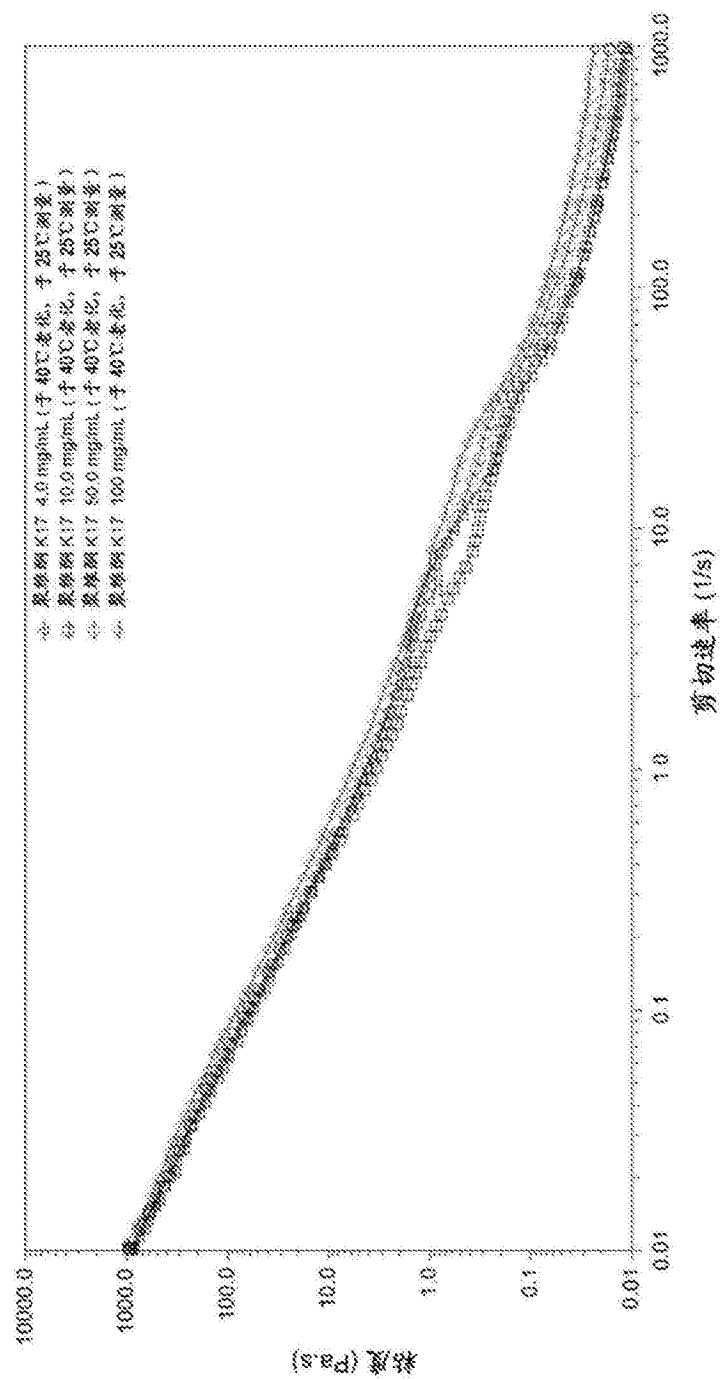


图17

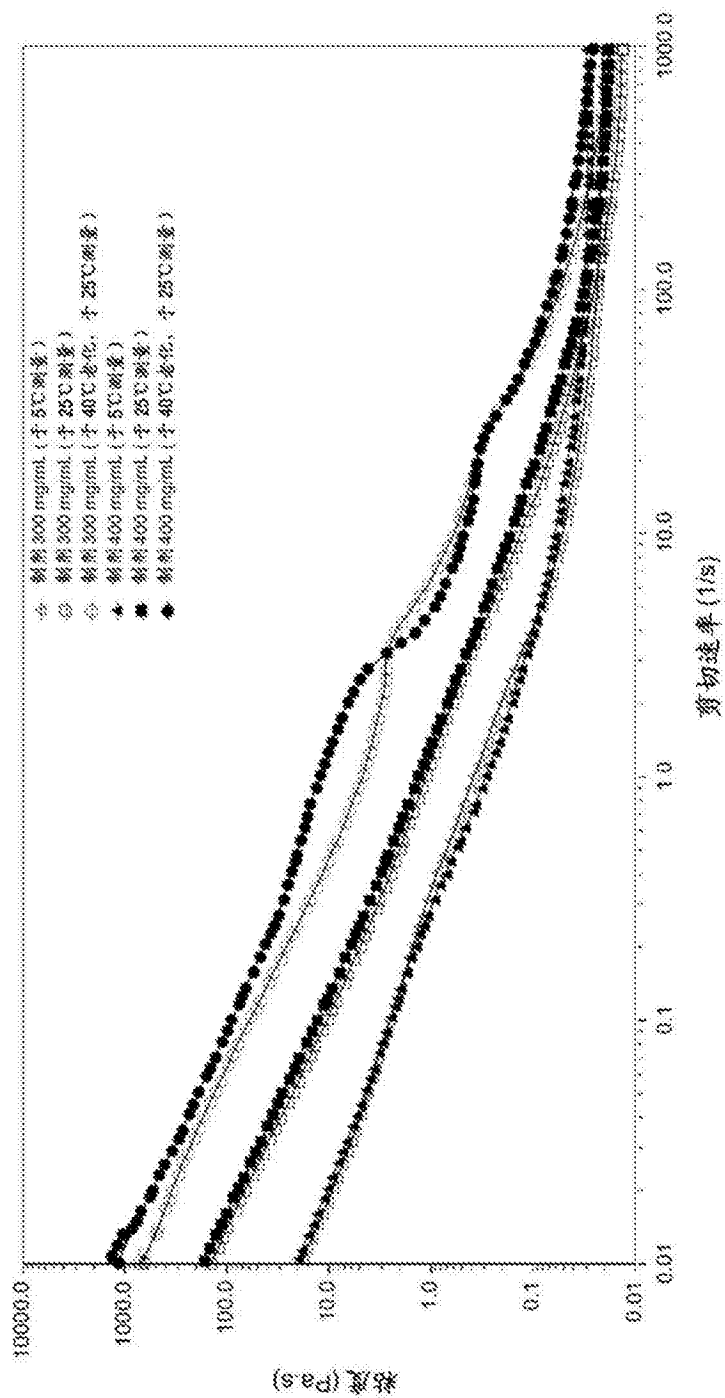


图18

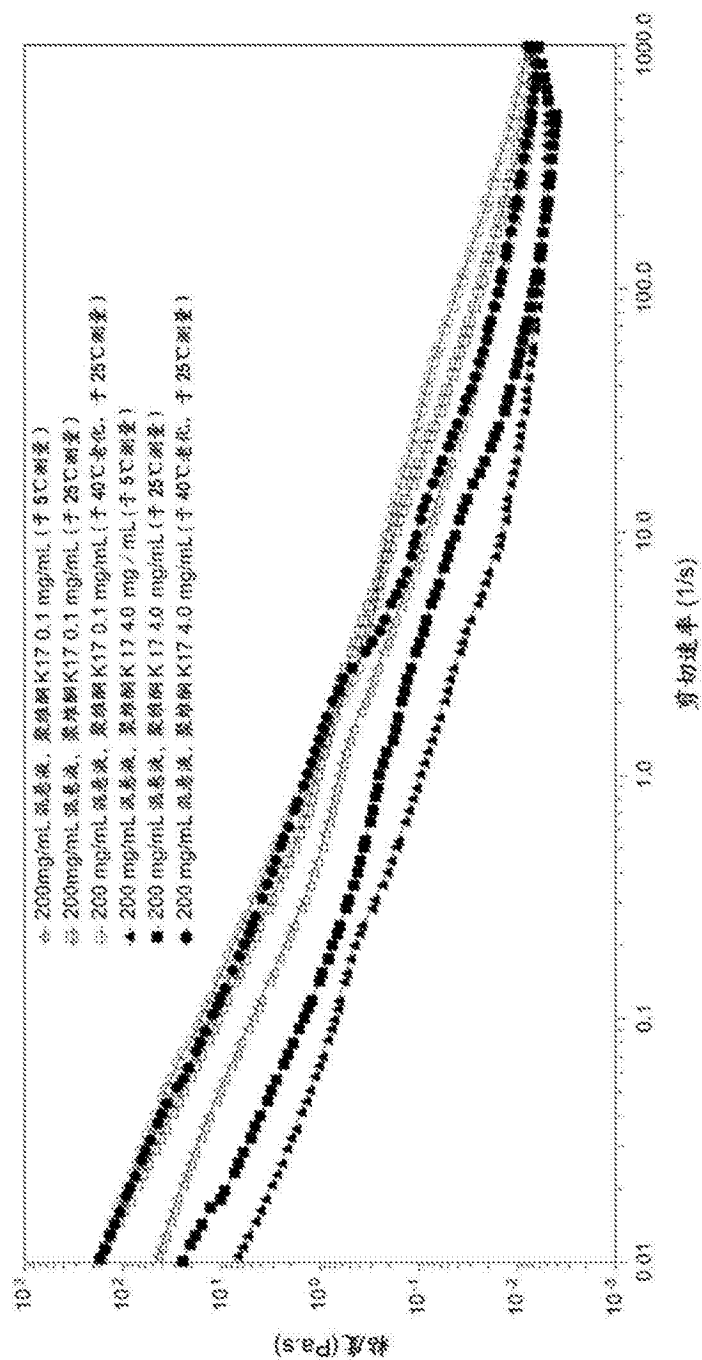


图19a

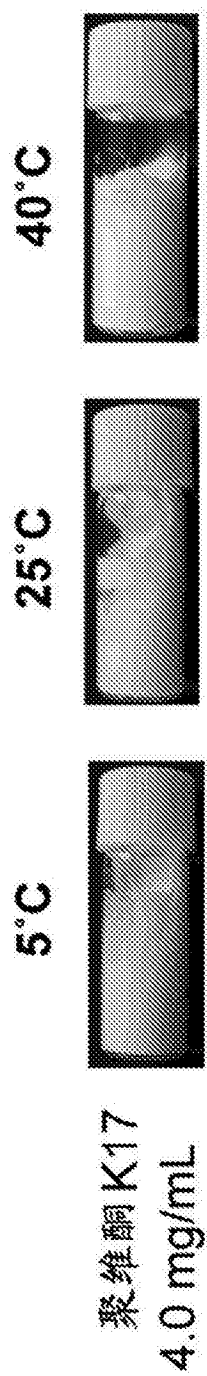


图19b

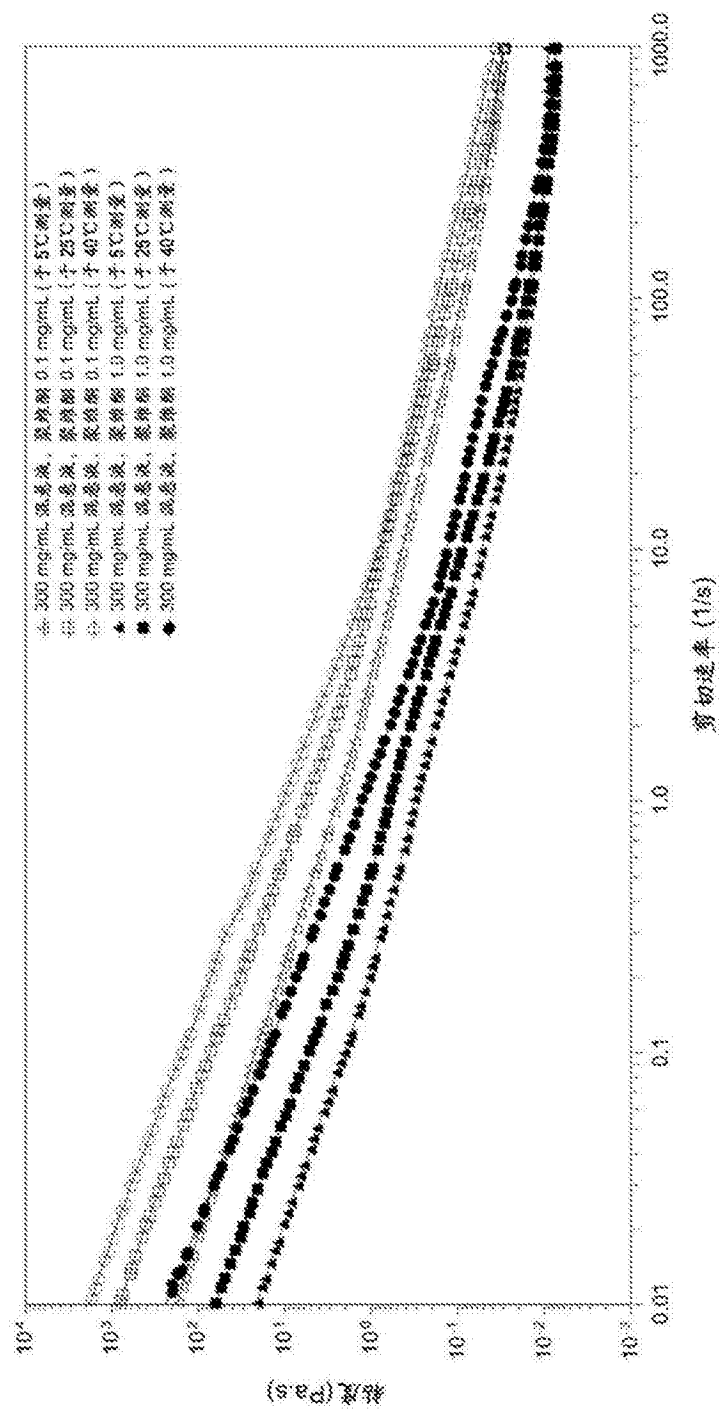


图20a

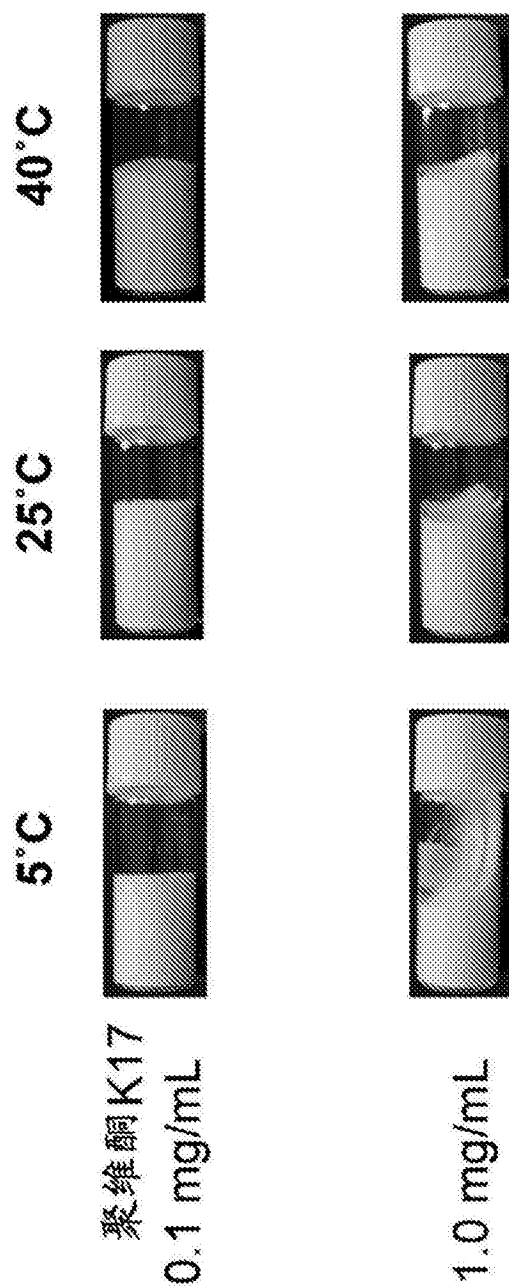


图20b