



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116583270 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 11

(21) 申请号 202180080433.0

(22) 申请日 2021.05.07

(30) 优先权数据

63/119405 2020.11.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/062147 2021.05.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/111859 EN 2022.06.02

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 S·戈帕尔

R·文卡塔苏布拉马尼安

H·特乔林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 黄登高 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

权利要求书3页 说明书27页 附图11页

(54) 发明名称

与延长释放帕潘立酮可注射制剂相关的给药方案

(57) 摘要

本发明提供了用长效可注射棕榈酸帕潘立酮制剂治疗患者的方法。

1. 一种对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮的方法,所述患者已经施用第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),所述方法包括:

在施用所述第一剂量的所述第一悬浮液后超过六个月三周但在施用所述第一剂量的所述第一悬浮液后少于八个月的时间,在所述患者的三角肌中施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的重新起始负荷剂量;以及

在施用所述重新起始负荷剂量的所述第二悬浮液之后约一个月(± 7 天)的时间,在所述患者的三角肌或臀肌中施用维持剂量的所述第一悬浮液。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一悬浮液的第一剂量包含约1092mg棕榈酸帕潘立酮;所述第二悬浮液的所述重新起始负荷剂量包含约156mg棕榈酸帕潘立酮;并且所述第一悬浮液的所述维持剂量包含约1092mg棕榈酸帕潘立酮。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一悬浮液的第一剂量包含约1560mg棕榈酸帕潘立酮;所述第二悬浮液的所述重新起始负荷剂量包含约234mg棕榈酸帕潘立酮;并且所述第一悬浮液的所述维持剂量包含约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

4. 一种对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮的方法,所述患者已经施用第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),所述方法包括:

在施用所述第一剂量的所述第一悬浮液后8个月直至且包括11个月的时间,对所述患者的三角肌施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的约156mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始负荷剂量;

在施用所述第二悬浮液的所述第一重新起始负荷剂量之后约第8天(± 4 天),在所述患者的三角肌中施用所述第二悬浮液的约156mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始负荷剂量;以及

在施用所述第二悬浮液的所述第二重新起始负荷剂量之后约1个月(± 7 天),在所述患者的三角肌或臀肌中施用维持剂量的所述第一悬浮液的约1092mg至约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述第一悬浮液的第一剂量包含约1092mg棕榈酸帕潘立酮,并且所述第一悬浮液的所述维持剂量包含约1092mg棕榈酸帕潘立酮。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述第一悬浮液的第一剂量包含约1560mg棕榈酸帕潘立酮,并且所述第一悬浮液的所述维持剂量包含约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

7. 一种对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮的方法,所述患者已经施用第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),所述方法包括:

(1) 在施用所述第一剂量的所述第一悬浮液后超过11个月的时间,在所述患者的三角肌中施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的约234mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始负荷剂量;

(2) 在施用所述第二悬浮液的所述第一重新起始负荷剂量之后约第8天(± 4 天),在所述患者的三角肌中施用所述第二悬浮液的约156mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始负荷剂量;

(3) 在施用所述第二悬浮液的所述第二重新起始负荷剂量之后约1个月(± 7 天),在所述患者的三角肌或臀肌中施用所述第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始维持剂量;

(4) 在施用所述第二悬浮液的所述第一重新起始维持剂量之后约1个月(± 7 天), 在所述患者的三角肌或臀肌中施用所述第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始维持剂量;

(5) 在施用所述第二悬浮液的所述第二重新起始维持剂量之后约1个月(± 7 天), 在所述患者的三角肌或臀肌中施用所述第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第三重新起始维持剂量; 以及

(6) 在施用所述第二悬浮液的所述第三重新起始维持剂量之后约1个月(± 7 天), 在所述患者的三角肌或臀肌中施用所述第一悬浮液的维持剂量的约1092mg至约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述第一悬浮液的所述第一剂量包含约1092mg棕榈酸帕潘立酮, 并且所述第一悬浮液的所述维持剂量包含约1092mg棕榈酸帕潘立酮。

9. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述第一悬浮液的所述第一剂量包含约1560mg棕榈酸帕潘立酮, 并且所述第一悬浮液的所述维持剂量包含约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在所述臀肌中施用所述第一剂量的所述第一悬浮液和所述维持剂量的所述第一悬浮液。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者需要治疗精神病、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍或双相性精神障碍。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者需要治疗精神分裂症。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述第一悬浮液包含:

约280mg/mL至约350mg/mL的所述棕榈酸帕潘立酮;

约8mg/mL至约12mg/mL的润湿剂;

一种或多种缓冲剂;

约65mg/mL至约85mg/mL的悬浮剂; 和

适量水, 所述适量水加至100%。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中所述第一悬浮液为约pH 6.0至约pH 8.0。

15. 根据权利要求13或权利要求14所述的方法, 其中所述一种或多种缓冲剂包括一水合柠檬酸、一水合磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠或氢氧化钠。

16. 根据权利要求13所述的方法, 其中所述第一悬浮液包含:

约312mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;

约10mg/mL的聚山梨醇酯20; 和

约75mg/mL的聚乙二醇4000。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述第二悬浮液包含:

约140mg/mL至约180mg/mL的所述棕榈酸帕潘立酮;

约8mg/mL至约16mg/mL的润湿剂;

一种或多种缓冲剂;

约20mg/mL至约40mg/mL的悬浮剂; 和

适量水, 所述适量水加至100%。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述第二悬浮液为约pH 6.0至约pH 8.0。

19. 根据权利要求17或权利要求18所述的方法, 其中所述一种或多种缓冲剂包括一水

合柠檬酸、一水合磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠或氢氧化钠。

20. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述第二悬浮液包含:

约156mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;

约12mg/mL的聚山梨醇酯20; 和

约30mg/mL的聚乙二醇4000。

与延长释放帕潘立酮可注射制剂相关的给药方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2020年11月30日提交的美国临时专利申请63/119,405号的权益,该专利申请的公开内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗需要用长效可注射棕榈酸帕潘立酮(paliperidone palmitate)制剂治疗的精神病患者的方法。

背景技术

[0004] 抗精神病药物是治疗精神分裂症、分裂情感性障碍和精神分裂样障碍的主要药物。抗精神病药在1950年代中期首次推出。这些典型的或第一代药物通常在控制精神分裂症的阳性症状方面是有效的,但在缓和与该疾病相关的阴性症状或认知缺损方面是不太有效的。以利培酮(risperidone)和奥氮平(olanzapine)为代表的非典型抗精神病药或第二代药物在1990年代被开发出,并且通常以针对与精神分裂症相关的阳性和阴性症状的有效性为特征。

[0005] 棕榈酸帕潘立酮是帕潘立酮(9-羟基-利培酮)的棕榈酸酯,帕潘立酮是一种单胺能拮抗剂,其表现出第二代非典型抗精神病药物的特征性多巴胺D₂和血清素(5-羟色胺2A型)拮抗性。帕潘立酮(9-OH利培酮)是利培酮的主要活性代谢物。作为片剂制剂的延长释放(ER)渗透控释口服递送(OROS)帕潘立酮在美国(U.S.)销售用于治疗精神分裂症和维持效果。

[0006] 棕榈酸帕潘立酮已被开发为长效、肌肉(i.m.)、可注射的水性纳米悬浮液,用于治疗精神分裂症和其它通常用抗精神病药物治疗的相关疾病。由于极低的水溶性,帕潘立酮酯(诸如棕榈酸帕潘立酮)在肌肉注射后缓慢溶解,然后水解成帕潘立酮并且在系统循环中可利用。

[0007] 许多患有精神疾病的患者用可获得的口服抗精神病药物实现症状稳定性;然而,据估计高达75%难以依从于每日口服治疗方案,即依从性问题。依从性的问题经常导致症状恶化、次优的治疗反应、频繁的复发和再住院以及不能从康复和社会心理治疗中获益。每月一次棕榈酸帕潘立酮注射已被开发用来提供持续的帕潘立酮血浆浓度,这可极大地提高给药的顺从性。配制为水性纳米悬浮液的棕榈酸帕潘立酮描述于美国专利6,077,843号和6,555,544号中,该专利中的每一项专利通过引用并入本文。另外,用于治疗患者的棕榈酸帕潘立酮的给药方案公开于美国专利9,439,906号和10,143,693号中,该专利中的每一项专利通过引用并入本文。

[0008] 棕榈酸帕潘立酮是通过肌肉注射施用的非典型抗精神病药物。棕榈酸帕潘立酮的原始制剂是每月一次的抗精神病药,并且在许多国家被批准用于治疗成人的精神分裂症。每月一次的棕榈酸帕潘立酮的急性和持续功效和耐受概况已经在总计超过3800名患者的临床研究中得到证实。最初对棕榈酸帕潘立酮有症状急性恶化反应的患者继续接受每月一

次的棕榈酸帕潘立酮治疗,与随机接受安慰剂的患者相比,导致复发风险降低了近4倍。后来开发的三个月制剂提供了实质上更长的给药间隔:每三个月施用一次注射。这种延长的给药间隔提供了比先前可获得的长效可注射制剂更少的不依从性机会的前景,因此降低了精神分裂症患者由于亚治疗血浆浓度而导致的复发风险以及其相关的负面后果。

[0009] 帕潘立酮目前有3种制剂可用于治疗:口服延长释放制剂(INVEGA®延长释放[ER]片剂;也称为INVEGA®延长释放[PR]片剂)以及两种长效可注射(LAI)制剂(棕榈酸帕潘立酮一个月注射[INVEGA SUSTENNA®或XEPLION®]和棕榈酸帕潘立酮三个月注射[INVEGA TRINZA®或TREVICTA®])。如本文所公开的,为了进一步改善依从性和便利性,正在开发预期每六个月施用一次的另一种棕榈酸帕潘立酮产品(棕榈酸帕潘立酮六个月注射)。

[0010] 不定期服药的患者可遭受许多后果,最显著的是精神分裂症复发。对于口服抗精神病药,少至一天的用药间隙就会使再住院的风险加倍。这通常导致精神病合并症的恶化、失业、教育中断和家庭关系受损。生物学后果包括神经元的突触可塑性的丧失,尤其是在额叶中。功能性精神分裂症复发与突触神经元连接水平上的修剪相关联。总体上,这可通过脑灰质的广泛收缩以及伴随的脑室的扩大来放射学测量。这些变化在脑的CT/MRI扫描中可见。随着每次连续复发,通常观察到脑的进一步进行性变化。目前还没有已知的精神分裂症治愈方法,唯一被证实的治疗该疾病的方法是长期施用抗精神病药物以及社会和行为干预。精神分裂症复发的最强预测指标是對抗精神病药物的依从性。

[0011] 预期每六个月给予一次的棕榈酸帕潘立酮产品在患者记住正好在六个月时间点进入治疗方面提出了挑战。一个月的长度在28天-31天之间变化的事实进一步使这一点复杂化。因为注射预期由卫生保健专业人员给予,而不是自我施用,所以允许患者具有安排他们访问诊所和接受他们的注射的灵活性是重要的考虑因素。大多数其它抗精神病方案(口服和LAI)通常在一个月周期内给予,并且患者返回诊所以补充他们的处方或注射。六个月给药间隔提出了确保顺从性的独特挑战。

[0012] 患者有时也错过他们的药物剂量。因此,对于错过他们定期安排的药物剂量的患者,需要重新起始给药方案。

[0013] 此外,重量增加在需要抗精神病药物的患者的治疗中是非常常见的现象。在患有精神分裂症或分裂情感性障碍或任何其它精神病性障碍的患者中用抗精神病药物的长期治疗期间,肥胖和其它心血管风险因子增加并且大多数负面影响患者的长期发病率和甚至死亡率。患有严重精神障碍的患者还面临由于治疗副作用(如重量增加)而导致的污名化和生活质量降低,尤其是处于其疾病早期阶段的年轻患者。避免或稳定重量增加可帮助那些患者维持他们的社会生活、减少污名和提高生活质量。对于需要长期症状保护的用利培酮或帕潘立酮治疗的患者而言,任何降低体重或稳定当前重量的潜力都是有益的。

发明内容

[0014] 在一个实施方案中,本公开提供了对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮的方法,该患者已经施用第一剂量的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液,该方法包括在施用第一剂量之后六个月时间之前的至多两周或之后至多三周将第二剂量的棕榈酸帕潘立酮延

长释放可注射悬浮液施用于患者的三角肌或臀肌,在第一剂量和第二剂量之间没有插入棕榈酸帕潘立酮剂量。

[0015] 在其它实施方案中,本公开提供了用于错过其定期安排的药物剂量的患者的重新起始给药方案,该方案取决于从患者最后剂量起所经过的时间。例如,本公开提供了对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮的方法,该患者已经施用了第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),该方法包括在施用第一剂量的第一悬浮液之后超过六个月三周但在施用该第一剂量的第一悬浮液之后少于八个月的时间,在患者的三角肌中施用重新起始负荷剂量的第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液);以及在施用重新起始负荷剂量的第二悬浮液之后约一个月(± 7 天)的时间,在患者的三角肌或臀肌中施用维持剂量的第一悬浮液。

[0016] 其它重新起始方案包括对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮,该患者已经施用了第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),其中该施用涉及在施用第一剂量的第一悬浮液后之后八个月至十一个月(包括十一个月)的时间,对患者的三角肌施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的156mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始负荷剂量;在施用第二悬浮液的第一重新起始负荷剂量之后约第8天(± 4 天),在患者的三角肌中施用第二悬浮液的156mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始负荷剂量;以及在施用第二重新起始负荷剂量的第二悬浮液之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第一悬浮液的维持剂量的约1092mg至约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

[0017] 其它重新起始方案包括对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮,该患者已经施用了第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),其中该施用涉及(1)在施用第一剂量的第一悬浮液之后超过十个月的时间,在患者的三角肌中施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的234mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始负荷剂量;(2)在施用第二悬浮液的第一重新起始负荷剂量之后约第8天(± 4 天),在患者的三角肌中施用第二悬浮液的156mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始负荷剂量;(3)在施用第二重新起始负荷剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第二悬浮液的39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始维持剂量;(4)在施用第二悬浮液的第一重新起始维持剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始维持剂量;(5)在施用第二悬浮液的第二重新起始维持剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第三重新起始维持剂量;(6)在施用第二悬浮液的第三重新起始维持剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第一悬浮液的维持剂量的约1092mg至约1560mg棕榈酸帕潘立酮。可在第一悬浮液的维持剂量之前施用额外重新起始维持剂量(例如第四重新起始维持剂量、第五重新起始维持剂量等)。在某些实施方案中,棕榈酸帕潘立酮的重新起始维持剂量为约156mg至约234mg。

[0018] 本公开还提供了稳定或降低患者的体重的方法,该患者已经以一个月间隔(PP1M)或三个月间隔(PP3M)用棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液治疗,该方法包括施用PP1M或PP3M的最后剂量,然后施用具有六个月给药间隔(PP6M)的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液的初始剂量。

附图说明

[0019] 图1描绘了棕榈酸帕潘立酮六个月制剂的双盲、随机、活性对照、平行组研究的流程图。

[0020] 图2描绘了直至第12个月双盲阶段期间的复发时间的卡普兰-迈耶 (Kaplan-Meier) 图。

[0021] 图3描绘了在第12个月保持无复发的受试者的估计百分比 (95%CI) 的森林图 (Forest plot)。

[0022] 图4描绘了在双盲研究中施用PP3M(350mg eq.或525mg eq.)和PP6M(700mg eq.或1000mg eq.)后帕潘立酮的中值血浆浓度时间概况。

[0023] 图5描绘了各帕潘立酮制剂的PK血浆浓度和临床功效(中值复发时间)的比较。

[0024] 图6描绘了当自最后稳态1000mg eq.PP6M注射起已经过去>6个月3周以及直至8个月时错过的剂量模拟(最后PP6M剂量后7个月和7.5个月)。

[0025] 图7描绘了当自最后1000mg eq.PP6M注射起已经过去8个月直至且包括11个月时错过的剂量模拟(最后PP6M剂量后8个月、10个月和11个月)。

[0026] 图8描绘了当自最后1000mg eq.PP6M注射起已经过去>11个月时错过的剂量模拟(最后PP6M剂量后12个月、15个月和18个月)。

[0027] 图9描绘了显示用PP6M治疗的患者从双盲基线的平均重量变化和异常重量变化的柱状图。

[0028] 图10描绘了显示用PP6M治疗的不同重量级别(正常、过重和肥胖)患者的平均重量变化的柱状图。

[0029] 图11描绘了显示用PP6M治疗的不同年龄组的患者的平均重量变化的柱状图。

具体实施方式

[0030] 结合形成本公开一部分的随附实施例,并参考以下具体实施方式,可更容易地理解本发明所公开的发明主题。应当理解,这些发明不限于本文所描述和/或显示的具体制剂、方法或参数,并且本文所用术语仅用于以举例方式描述特定实施方案,并不预期限制受权利要求书保护的本发明。

[0031] 当使用描述符“约”或“基本上”将值表示为近似值时,应当理解,该具体值构成了另一个实施方案。一般来讲,术语“约”或“基本上”的使用表示近似值,这些近似值可根据所公开的主题试图获得的期望特性而变化,并且将在使用该近似值的特定上下文中基于其功能进行解释。

[0032] 应当理解,为了清楚起见,本发明的某些特征在单独实施方案的上下文中进行阐述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。也就是说,除非明显不相容或被排除在外,否则每个单独实施方案被认为可与任何其他实施方案组合,并且这种组合被视为另一个实施方案。相反地,为简明起见,本发明的各种特征在单个实施方案的上下文中进行阐述,也可单独地或以任何子组合形式提供。

[0033] 在存在的情况下,所有范围均包括端值在内并且是可组合的。例如,当引用“1至5”的范围时,所引用的范围应当理解为任选地包括“1至4”、“1至3”、“1-2”、“1-2和4-5”、“1-3和5”等范围。此外,当肯定地提供替代方案的列表时,此类列表也可包括其中可能排除替代

方案中的任一个的实施方案。例如,当描述“1至5”的范围时,此类描述可涵盖其中排除1、2、3、4或5中的任一项的情形;因此,对“1至5”的引用可涵盖“1和3至5,但不包括2”,或者仅仅是“其中不包括2”。

[0034] 如本文所用,“PP1M”是指具有适于约一个月的给药间隔的量的棕榈酸帕潘立酮的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液或其它类型的制剂。可商购的实例包括INVEGA SUSTENNA®或XEPLION®。还参见美国专利9,439,906号,其通过引用并入本文。

[0035] 如本文所用,“PP3M”是指具有适于约三个月的给药间隔的量的棕榈酸帕潘立酮的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液或其它类型的制剂。可商购的实例包括INVEGA TRINZA®或TREVICTA®。还参见美国专利10,143,693号,其通过引用并入本文。

[0036] 如本文所用,“PP6M”是指具有适于约六个月的给药间隔的量的棕榈酸帕潘立酮的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液或其它类型的制剂。

[0037] 帕潘立酮对于精神病的治疗是有效的,并且已用于治疗精神分裂症和分裂情感性障碍。因此,PP6M适用于治疗精神病性障碍,包括但不限于精神分裂症和/或分裂情感性障碍或双相性精神障碍。

[0038] 通常将PP6M施用于已用PP1M(例如INVEGA SUSTENNA®)充分治疗几个月并且在某些实施方案中至少四个月的患者,其中PP1M剂量为约156mg或约234mg棕榈酸帕潘立酮。进一步优选的是,在开始PP6M之前,最后两个剂量的PP1M处于相同的剂量强度。或者,将PP6M施用于已用PP3M(例如INVEGA TRINZA®)充分治疗至少一个三个月周期的患者,其中PP3M剂量为约546mg或约819mg棕榈酸帕潘立酮。

[0039] PP6M通常以约1000mg至约1600mg棕榈酸帕潘立酮范围内的剂量提供,以在六个月给药间隔内提供持续的帕潘立酮治疗浓度。优选地,PP6M以约1092mg或约1560mg棕榈酸帕潘立酮的剂量强度提供。药物产品水解成活性部分帕潘立酮,分别产生约700mg eq.或1000mg eq.帕潘立酮的剂量强度。

[0040] PP6M优选地在预填充注射器(环状烯烃共聚物)中提供,该预填充注射器预填充有700mg eq. (3.5mL)或1000mg eq. (5.0mL)帕潘立酮(分别为1092mg或1560mg棕榈酸帕潘立酮),带有柱塞挡止器、柱塞杆和尖端帽(溴丁基橡胶)、止回器和针,优选薄壁20规格(G)、1¹/₂英寸安全针。

[0041] PP6M预期用于肌肉使用。不推荐通过任何其它途径施用。应当小心以避免意外注射到血管中。剂量优选以单次注射施用;例如,分次注射可改变释放概况。另外优选的是,注射缓慢地、深入地施用于患者的肌肉,特别是三角肌或臀肌。通常,将PP6M以给定注射体积施用于臀肌。

[0042] 肌肉注射

[0043] 通常,不管患者的重量如何,使用薄壁注射器(例如,20规(G)、1¹/₂英寸针)在三角肌或臀肌中肌肉施用PP6M。就施用于三角肌而言,通常将棕榈酸帕潘立酮施用于三角肌的中心中,优选每单次注射在两个三角肌之间交替(即,以下一次安排的给药间隔使用相对的三角肌)。对于PP6M,臀肌内施用是优选的。例如,可将PP6M施用到臀肌的上外象限中。还优选的是,每次单次注射应当在两个臀肌之间交替进行臀肌注射(即,以下一次安排的给药间隔使用相对的臀肌)。

[0044] 不完全施用

[0045] PP6M通常是高度浓缩的产品。因此,重要的考虑是确保产品在施用前完全悬浮/再悬浮。为了避免不完全施用,摇动和/或机械搅动注射器以获得悬浮液的均匀分散。例如,优选快速摇动注射器,使注射器尖端盖指向上至少15秒。可进行短暂的休息,然后可并且优选地再次摇动注射器另外15秒。然后优选立即进行注射或在最后振荡的5分钟内进行注射,以确保再悬浮并且针在注射期间不会堵塞。

[0046] 由于PP6M的缓慢释放特性,该产品不预期用于立即从口服转变为LAI抗精神病治疗的患者。相反,PP6M预期用于在PP6M起始时用PP1M或PP3M充分治疗的患者。适当治疗的确定通常取决于处方临床医生的判断。通常,PP6M给药起始于:A)用PP1M(例如INVEGASUSTENNA[®])充分治疗后一个月,持续至少四个月;或B)在PP3M(例如INVEGA TRINZA[®])剂量确立为充分治疗后三个月。可在最后PP1M注射后一个月(± 7 天)或在最后PP3M注射后三个月(± 14 天)施用PP6M。

[0047] 在最初PP6M注射后,应当每六个月施用PP6M。如果需要,基于个体患者的耐受性和/或功效,可每六个月以1092mg至1560mg棕榈酸帕潘立酮的范围内的增量进行剂量调整。通常,将剂量调整至约1092mg或约1560mg棕榈酸帕潘立酮。由于PP6M的长效性质,患者对调整剂量的反应在几个月内可能不明显。

[0048] 给药窗口

[0049] 如本文所述,不依从性是精神病患者治疗中的重大问题,尤其是那些患有精神分裂症的患者,他们经常突然中断用药而不咨询他们的医师或护理者。依从性的缺乏已被鉴定为复发的最强预测指标,其通常导致精神病合并症的恶化、失业、教育中断和家庭关系受损。对于口服抗精神病药,少至一天的用药间隙就会使再住院的风险加倍。开发了长效可注射(LAI)抗精神病药以解决该问题并确保对非依从患者的及时干预以预防复发和住院。

[0050] 然而,临床实践中通常遇到的困难是受试者需要在接受他们先前的LAI抗精神病药维持注射之后的特定日期返回到诊所。具有可给予注射的窗口将给予处方者、患者和护理者更大的灵活性。该窗口通常由医疗专业人员规定和/或由管理机构设定。

[0051] 先前,为PP1M确立了在目标注射日期(基于给药间隔的安排的注射日期)左右 ± 1 周的给药窗口。对于PP3M,该窗口扩展到在目标注射日期左右 ± 2 周。现已发现,可使用在PP6M的目标注射日期之前至多2周以及之后至多3周的给药窗口,从而提供进一步的给药灵活性。

[0052] 给药建议历来针对高于7.5ng/mL的阈值的帕潘立酮血浆浓度。该阈值与60%的中枢多巴胺2型(D2)受体占有率相关联,而60%-80%范围内的受体占有率被认为是令人满意的抗精神病反应所必需的。如实施例部分所反映的(参见实施例7),进行模拟以评价中值复发时间和中值帕潘立酮浓度低于7.5ng/mL的时刻之间的关系。在当中值血浆帕潘立酮浓度降低至7.5ng/mL时的时间点与中值复发时间(即,当一半受试者经历复发而另一半受试者稍后复发或在研究期间不复发时的时间点)之间观察到持续数周至数月的明显延迟。因此,似乎治疗效果比基于7.5ng/mL阈值的预计效果更为长久,并且复发保护窗口可在正向上延长得更远。

[0053] 在一个实施方案中,使用在PP6M的目标注射日期(即安排的六个月时间点)之前至多2周以及之后至多3周的给药窗口。因此,本公开提供了对有需要的患者施用棕榈酸帕潘

立酮的方法,该患者已经施用第一剂量的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液,该方法包括在施用第一剂量之后六个月时间之前的至多两周或之后至多三周将第二剂量的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液施用于患者的三角肌或臀肌、优选地臀肌,在第一剂量和第二剂量之间没有插入棕榈酸帕潘立酮剂量。应当认识到,第一剂量和第二剂量是该方法顺序内的剂量,但不一定是指施用于患者的恰好第一(初始)剂量或第二剂量。

[0054] 除非另有说明,否则如本文所用,“月”是指公历月并且可从少至28天(例如,二月)变化至31天(例如,十月),例如,28天、29天、30天或31天。六个月时间点反映了六个连续的日历月。如本文所指示,在实施例反映的某些测试(包括模拟)是基于一个月使用30天。“一周”是指七天。

[0055] 在一些实施方案中,可考虑其它给药窗口。例如,在PP6M的目标注射日期之前至多一周以及之后至多两周,或之前至多一周以及之后至多三周,或之前至多两周以及之后至多两周的给药窗口。在其它实施方案中,作为给药窗口的一部分,在施用第一剂量后六个月的时间后至多四周或至多五周施用第二剂量。可利用在施用第一剂量后六个月的时间之前和之后的这些时间段的任何组合。在某些实施方案中,将给药窗口应用于已达到稳态帕潘立酮血浆浓度的患者。

[0056] 第一剂量和第二剂量通常独立地为约1000mg至约1600mg棕榈酸帕潘立酮。特别地,第一剂量和第二剂量独立地为约1092mg或约1560mg棕榈酸帕潘立酮。在其它实施方案中,第一剂量和第二剂量各自为约1092mg棕榈酸帕潘立酮。在另一实施方案中,第一剂量和第二剂量各自为约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

[0057] 通常,患者中帕潘立酮的血浆浓度在第二剂量时为约5ng/mL至约50ng/mL,或在第二剂量时为约10ng/mL至约40ng/mL。例如,当第一剂量为1092mg棕榈酸帕潘立酮时,在第二剂量时,患者中帕潘立酮的血浆浓度为约5ng/mL至约30ng/mL,或约10ng/mL至约25ng/mL。当第一剂量为1560mg棕榈酸帕潘立酮时,在第二剂量时,患者中帕潘立酮的血浆浓度为约9ng/mL至约40ng/mL,或约20ng/mL至约30ng/mL。在本文中,“在第二剂量时”是指紧接在第二剂量之前的浓度水平,通常表示 $C_{谷}$ 值。

[0058] 在其它方面,患者中帕潘立酮的血浆浓度在施用第二剂量后达到约10ng/mL至约150ng/mL的峰值,或在施用第二剂量后达到约35ng/mL至约125ng/mL的峰值。例如,当第一剂量为1092mg棕榈酸帕潘立酮时,患者中帕潘立酮的血浆浓度在施用第二剂量后达到约10ng/mL至约125ng/mL或约50ng/mL至约90ng/mL的峰值。当第一剂量为1560mg棕榈酸帕潘立酮时,患者中帕潘立酮的血浆浓度在施用第二剂量后达到约35ng/mL至约145ng/mL或约70ng/mL至约110ng/mL的峰值。

[0059] 在某些实施方案中,PP3M和PP6M可具有相同的制剂。在这样的实施方案中,PP6M的药代动力学性质将类似于PP3M,但是考虑到更高的药物量和更长的施用频率,这样的PP6M将预计具有更高的峰值和更低的谷值。如实施例6中所示,PP6M在其目标间隔的绝对药物血浆浓度比PP3M在其目标间隔的绝对药物血浆浓度低。考虑到PP3M已经确立在目标注射日期左右±2周的给药窗口,将不建议对于导致在目标间隔点较低药物血浆浓度的制剂在正向上扩展给药窗口。但是,如本文所反映的,发现治疗效果比基于药代动力学数据的预计效果更为长久,因此允许给药窗口在正方向上延长得更远。

[0060] 错过剂量

[0061] 接受LAI抗精神病药的患者通常返回到他们的卫生保健提供者那里以接受他们的药物注射。它们的剂量时间通常是精心地规定的。如本文所述,对于任何给定的抗精神病药,推荐最佳给药周期以及给药窗口(±),在该给药窗口中,他们可接受其药物而没有任何不利的副作用或功效损失。在本公开中,在PP6M的初始剂量之后,应当每六个月施用PP6M。应当避免PP6M的错过剂量,尽管在规定的给药窗口内给予的注射不会被认为是错过剂量。如果需要,基于个体患者的耐受性和/或功效,可每六个月在1092mg至1560mg棕榈酸帕潘立酮的剂量水平之间进行剂量调整。

[0062] 然而,尽管如此,精神分裂症患者在他们的疾病期间的某一时刻变得不顺从是经常发生的。因此,基于群体药代动力学模拟,在PP6M的错过剂量超过给药窗口的情况下提供指南。

[0063] 本公开提供了一种机制,通过该机制,在患者变得完全或部分不依从的情况下,患者可恢复用PP6M的治疗。由于PP6M的给药取决于首先利用PP1M/PP3M得以稳定的患者,这将降低患者必须从头开始的必要性。此外,因为发现治疗效果比基于药代动力学数据的预计效果更为长久,所以预计注射至少一次PP6M的患者在更长的时间段内无复发。这提供了PP6M预防复发的积极效果,甚至在不依从的情况下。

[0064] 本公开为错过定期安排的药物剂量(即,在规定的给药窗口之外)的患者提供重新起始给药方案,其中该方案取决于从患者的最后剂量所经过的时间。在一些实施方案中,错过剂量在最后注射之后超过六个月三周,但少于七个月至九个月,例如少于八个月。

[0065] 例如,就给药窗口在目标注射日期之前至多2周以及之后至多3周而言,本公开提供了一种用于对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮的方法,该患者已经施用了第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),该方法包括在施用第一剂量的第一悬浮液之后超过六个月三周但在施用该第一剂量的第一悬浮液之后少于七个月至九个月、例如少于八个月的时间,在患者的三角肌中施用重新起始负荷剂量的第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液);以及在施用重新起始负荷剂量的第二悬浮液之后约一个月(±7天)的时间,在患者的三角肌或臀肌中施用维持剂量的第一悬浮液。在一个实施方案中,如下表1中所示,基于第一悬浮液的第一剂量选择第二悬浮液的重新起始负荷剂量和第一悬浮液的维持剂量,优选在患者的臀肌中施用第一悬浮液:

[0066] 表1

第一悬浮液的第一剂量	第二悬浮液的重新起始负荷剂量	第一悬浮液的维持剂量
1092mg	156mg	1092mg
1560mg	234mg	1560mg

[0068] 就规定不同给药窗口而言,可实施上述相同的重新起始给药方案,但基于外部给药窗口参数进行调整。例如,如果给药窗口在目标注射日期之前至多1周以及之后至多2周,则将在施用第一剂量的第一悬浮液之后超过六个月两周、但在施用该第一剂量的第一悬浮液之后少于七个月至九个月(例如少于八个月)的时间施用重新起始负荷剂量的第二悬浮液。

[0069] 其它重新起始方案是基于在最后注射后七个月至九个月和直至且包括十个月至十四个月的错过剂量。例如,本公开包括对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮,该患者已经施用了第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),该方法包括

在施用第一剂量的第一悬浮液后七个月至九个月(例如八个月)并且直至且包括十个月至十四个月(例如直至且包括十一个月)的时间,对患者的三角肌施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的156mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始负荷剂量;在施用第二悬浮液的第一重新起始负荷剂量之后约第8天(± 4 天),在患者的三角肌中施用第二悬浮液的156mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始负荷剂量;以及在施用第二重新起始负荷剂量的第二悬浮液之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第一悬浮液的维持剂量的约1092mg至约1560mg棕榈酸帕潘立酮。在一个实施方案中,第一悬浮液的第一剂量为约1092mg棕榈酸帕潘立酮,并且第一悬浮液的维持剂量为约1092mg棕榈酸帕潘立酮。在另一实施方案中,第一悬浮液的第一剂量为约1560mg棕榈酸帕潘立酮,并且第一悬浮液的维持剂量为约1560mg棕榈酸帕潘立酮。在优选的实施方案中,第一悬浮液的施用是在患者的臀肌中。

[0070] 其它重新起始方案是基于在最后注射后超过十个月至十四个月的错过剂量。例如,本公开包括对有需要的患者施用棕榈酸帕潘立酮,该患者已经施用了第一剂量的第一棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第一悬浮液),包括(1)在施用第一剂量的第一悬浮液后超过十个月至十四个月(例如超过十一个月)的时间,在患者的三角肌中施用第二棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液(第二悬浮液)的234mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始负荷剂量;(2)在施用第二悬浮液的第一重新起始负荷剂量之后约第8天(± 4 天),在患者的三角肌中施用第二悬浮液的156mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始负荷剂量;(3)在施用第二重新起始负荷剂量之后约1个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第二悬浮液的39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第一重新起始维持剂量;(4)在施用第二悬浮液的第一重新起始维持剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第二重新起始维持剂量;(5)在施用第二悬浮液的第二重新起始维持剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第二悬浮液的约39mg至约234mg棕榈酸帕潘立酮的第三重新起始维持剂量;(6)在施用第二悬浮液的第三重新起始维持剂量之后约一个月(± 7 天),在患者的三角肌或臀肌中施用第一悬浮液的维持剂量的约1092mg至约1560mg棕榈酸帕潘立酮。优选地,将第一悬浮液施用于臀肌中。在一个实施方案中,第一悬浮液的第一剂量为约1092mg棕榈酸帕潘立酮,并且第一悬浮液的维持剂量为约1092mg棕榈酸帕潘立酮。在另一实施方案中,第一悬浮液的第一剂量为约1560mg棕榈酸帕潘立酮,并且第一悬浮液的维持剂量为约1560mg棕榈酸帕潘立酮。在其它实施方案中,第二悬浮液的第二和第三重新起始维持剂量是相同的。额外重新起始维持剂量可在第一悬浮液的维持剂量之前以一个月(± 7 天)的间隔施用(例如第四重新起始维持剂量、第五重新起始维持剂量等)。在某些实施方案中,棕榈酸帕潘立酮的重新起始维持剂量为约156至约234mg。对于任何重新起始方案,在第一悬浮液的维持剂量之后,通常如本文所述以六个月的间隔施用第一悬浮液。

[0071] 在特定实施方案中,第一悬浮液是PP6M,并且第二悬浮液是PP1M。实施例8中进一步公开了基于PP1M和PP6M的示例性重新起始方案。重新起始方案的目标是快速恢复到如错过剂量之前的帕潘立酮血浆浓度,而不会由于应用的重新起始方案而产生过冲。应当认识到,该方法不考虑在本文所述的错过给药方案的列举剂量之间、例如在第一剂量和重新起始负荷剂量之间插入棕榈酸帕潘立酮剂量。

[0072] 本公开的另一个方面是在大多数治疗引起重量增加的患者群体中观察到的长效棕榈酸帕潘立酮治疗对稳定或降低重量的效果。特别地,已经发现将已用PP1M或PP3M充分治疗的患者转变为PP6M可减少、停止或潜在地部分逆转帕潘立酮诱导的重量增加,同时维持良好的药理学功效和维持复发预防。

[0073] 因此,本公开满足了用利培酮或帕潘立酮治疗的超重患者的未满足的医疗需求,该患者需要长期的症状保护并因此需要抗精神病治疗,但对于该患者而言,连续的重量增加是不可接受的。在长期治疗期间增加的重量具有代谢效果,这增加了更高发病率和死亡率的风险因素(例如,由于心血管疾病)。此外,增加的重量可影响患者的移动性和功能性,并显著降低生活质量。与其它帕潘立酮或棕榈酸帕潘立酮制剂(例如PP1M或PP3M)相比,本文公开的PP6M制剂和方案允许患者的重量中立或重量减轻治疗,同时提供相同的功效。

[0074] 在一个实施方案中,本公开提供了稳定或降低患者的体重的方法,该患者已经以一个月间隔(PP1M)或三个月间隔(PP3M)用棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液治疗,该方法包括施用PP1M或PP3M的最后剂量,然后施用具有六个月给药间隔(PP6M)的棕榈酸帕潘立酮延长释放可注射悬浮液的初始剂量。在某些实施方案中,患者已用PP1M治疗至少4个月、至少5个月或至少6个月。在其它实施方案中,患者已用PP3M治疗至少一个3个月的间隔、至少两个3个月的间隔或至少三个3个月的间隔。

[0075] 在患者已用PP1M治疗的实施方案中,在施用PP1M的最后剂量后约一个月(± 7 天)施用PP6M的初始剂量。通常,当PP1M的最后剂量为约156mg棕榈酸帕潘立酮时,PP6M的初始剂量为约1092mg棕榈酸帕潘立酮。在其它实施方案中,当PP1M的最后剂量为约234mg棕榈酸帕潘立酮时,PP6M的初始剂量为约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

[0076] 在患者已用PP3M治疗的实施方案中,在施用PP1M的最后剂量后约三个月(± 14 天)施用PP6M的初始剂量。通常,当PP3M的最后剂量为约546mg棕榈酸帕潘立酮时,PP6M的初始剂量为约1092mg棕榈酸帕潘立酮。在其它实施方案中,当PP3M的最后剂量为约819mg棕榈酸帕潘立酮时,PP6M的初始剂量为约1560mg棕榈酸帕潘立酮。

[0077] 在PP6M的初始剂量后,如本文所述以六个月的间隔施用PP6M。

[0078] 数据的进一步分析显示在超重患者(身体质量指数(BMI)为约25且小于约30)和年轻患者(约18岁至约25岁)中的特别益处。

[0079] 在某些实施方案中,在PP1M或PP3M的最后剂量时,患者具有约25至小于约30的身体质量指数(BMI)。

[0080] 在其它实施方案中,在PP1M或PP3M的最后剂量时,患者具有约18岁至约25岁的年龄。

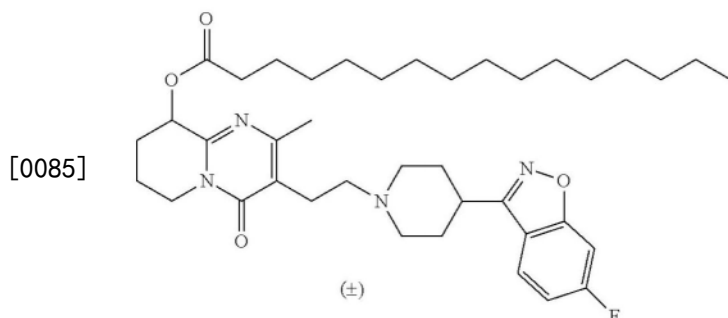
[0081] 通常,重量稳定是指从转变为PP6M的时间点(从PP6M的初始剂量的时间)起,BMI变化为约-1至约+1,或约-0.5至约+0.5。优选地,BMI变化为约0。关于体重降低,从转变为PP6M的时间点起的负重量变化可被视为重量降低。这种稳定或重量降低可在从转变为PP6M的时间点起约12个月内发生。

[0082] 在其它方面,在PP1M或PP3M的最后剂量时、在PP6M的初始剂量时、在转变为PP6M后的后续时间点时或它们的组合评估或确定患者的体重。

[0083] 棕榈酸帕潘立酮制剂

[0084] 帕潘立酮酯是属于苯并异噁唑衍生物化学类别的抗精神病剂,其含有(+) - 和(-) -

帕潘立酮的外消旋混合物,其描述于美国专利5,254,556号(以引用方式并入本文)中。棕榈酸帕潘立酮的化学名称是(±)十六酸-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-c]嘧啶-9-基酯。其结构式为:



[0086] 帕潘立酮酯可与药物赋形剂一起配制成可注射剂型,如美国专利5,254,556号和6,077,843号中所述,这两篇专利均以引用方式并入本文中。可注射制剂可在水性载体中配制。

[0087] 如通过引用并入本文的美国专利9,439,906号中所述,一个月水性制剂是纳米颗粒悬浮液,其中纳米颗粒的平均尺寸小于约2000nm至约100nm。例如,纳米颗粒的平均粒度(d50)为约1,600nm至约400nm,或约1,400nm至约900nm。d90小于约5,000nm,或小于约4,400nm。d10为约300nm至约600nm。如本文所用,d10:直径小于该值的颗粒的部分为10%;d50:直径小于该值的颗粒的部分为50%;d90:直径小于该值的颗粒的部分为90%;此时是通过本领域已知的常规技术(诸如沉降场流分级分离、光子相关光谱或盘式离心)测量的。

[0088] 在某些实施方案中,三个月(PP3M)制剂的平均粒度小于约20 μ m至约1 μ m。在其它实施方案中,颗粒的平均粒度(d50)为约5 μ m至约15 μ m;约3 μ m至约10 μ m;或约5 μ m至约9 μ m。d90为约50 μ m;约10 μ m至约30 μ m;或约10 μ m至约20 μ m。d10为约1 μ m至约10 μ m,或约1 μ m至约5 μ m。

[0089] 在某些实施方案中,六个月(PP6M)制剂的平均粒度小于约30 μ m至约1 μ m;或约20 μ m至约1 μ m。在其它实施方案中,颗粒的平均粒度(d50)为约3 μ m至约25 μ m;约5 μ m至约15 μ m;约3 μ m至约10 μ m;或约5 μ m至约9 μ m。d90为60 μ m;或约50 μ m;约10 μ m至约30 μ m;或约10 μ m至约20 μ m。d10为约1 μ m至约15 μ m;约1 μ m至约10 μ m;或约1 μ m至约5 μ m。

[0090] 合适的水性纳米颗粒制剂描述于美国专利6,555,544号中,该专利以引用方式并入本文中。在一些实施方案中,制剂包含微粒、表面活性剂、悬浮剂和任选的一种或多种选自防腐剂和等渗剂组成的组的额外成分。

[0091] 用于棕榈酸帕潘立酮制剂的有用的表面改性剂被认为包括物理地粘附到活性剂的表面但不与其化学键合的那些试剂。合适的表面改性剂可优选地选自已知的有机药物赋形剂和无机药物赋形剂。这样的赋形剂包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产品和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子表面活性剂和阴离子表面活性剂。赋形剂的代表性实例包括明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、阿拉伯胶、胆固醇、黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇、聚西托醇乳化蜡、山梨聚糖酯、聚氧乙烯烷基醚(例如聚乙二醇醚,诸如聚西托醇1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯(例如可商购的TWEENS™)、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸酯、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、泊洛沙姆

(poloxamer)、泰洛沙泊(tyloxapol)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。这些赋形剂中的大部分详细描述于《药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》中,该手册由美国药物学会和英国药物协会联合出版,药物出版社(Pharmaceutical Press),1986。表面改性剂可商购获得和/或可通过本领域已知的技术制备。可组合使用两种或更多种表面改性剂。

[0092] 特别优选的表面改性剂包括聚乙烯吡咯烷酮;泰洛沙泊;泊洛沙姆,诸如PLURONICTMF68、F108和F127,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物,可得自BASF;泊洛沙胺,诸如TETRONICTM908(T908),其是衍生自环氧乙烷和环氧丙烷向乙二胺的顺序加成的四官能嵌段共聚物,可得自BASF;葡聚糖;卵磷脂;Aerosol OTTM(AOT),其是磺基琥珀酸钠的二辛基酯,可得自Cytec Industries;DUPONOLTMP,其为可得自DuPont的十二烷基硫酸钠;TRITONTMX-200,其为可得自Rohm and Haas的烷基芳基聚醚磺酸盐;TWEENTM20、40、60和80,其为可得自ICI Speciality Chemicals的聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯;SPANTM20、40、60和80,它们是脂肪酸的山梨聚糖酯;ARLACELTM20、40、60和80,它们是可得自Hercules公司的脂肪酸的山梨聚糖酯;CARBOWAXTM3550和934,其为可得自Union Carbide的聚乙二醇;CRODESTATMF110,其为可得自Croda公司的蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物;CRODESTATMSL-40,可得自Croda公司;己基癸基三甲基氯化铵(CTAC);牛血清白蛋白和SA90HCO,其是 $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 。已发现特别有用的表面改性剂包括泰洛沙泊和泊洛沙姆,优选PluronicTMF108和PluronicTMF68。

[0093] PluronicTMF108对应于泊洛沙姆338且为聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物,其通常符合式 $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$,其中x、y和z的平均值分别为128、54和128。泊洛沙姆338的其它商品名称是可得自Hodag的Hodag NONIONICTM1108-F和可得自ICI Americas的SYNPERONICTMPE/F108。

[0094] 棕榈酸帕潘立酮和表面改性剂的最佳相对量取决于各种参数。表面改性剂的最佳量可取决于例如所选的特定表面改性剂、表面改性剂(如果其形成胶束)的临界胶束浓度、抗精神病剂的表面积等。特定的表面改性剂优选以每平方米棕榈酸帕潘立酮表面积约0.1mg至约1mg的量存在。在棕榈酸帕潘立酮(9-羟基利培酮棕榈酸酯)的情况下,优选使用PLURONICTMF108作为表面改性剂,两种成分的相对量(w/w)为大约6:1是优选的。

[0095] 本发明的颗粒可通过包括以下步骤的方法制备:将棕榈酸帕潘立酮分散在液体分散介质中,并且在研磨介质的存在下应用机械手段以将抗精神病剂的粒度减小至有效平均粒度。可在表面改性剂的存在下减小颗粒的尺寸。或者,可在磨损后使颗粒与表面改性剂接触。

[0096] 用于制备本文所述颗粒的一般程序包括(a)获得棕榈酸帕潘立酮;(b)将棕榈酸帕潘立酮加入液体介质中以形成预混物;以及(c)使该预混物在研磨介质的存在下经受机械手段以减小有效平均粒度。

[0097] 可使用本领域已知的技术制备棕榈酸帕潘立酮。优选棕榈酸帕潘立酮的粒度小于约100 μ m,如通过筛析所确定。如果棕榈酸帕潘立酮的粒度大于约100 μ m,则优选将棕榈酸帕潘立酮颗粒的尺寸减小至小于100 μ m。

[0098] 然后可将棕榈酸帕潘立酮加入到基本上不溶于其中的液体介质中以形成预混物。棕榈酸帕潘立酮在液体介质中的浓度(重量/重量百分比)可广泛地变化并且取决于所选表面改性剂和其它因素。组合物中棕榈酸帕潘立酮的合适浓度自约0.1%至约60%变化,优选

地为约0.5%至约30%，并且更优选地为大约7% (w/v)。对于PP1M，目前优选使用约100mg eq. 帕潘立酮/mL或约156mg棕榈酸帕潘立酮/mL的浓度。对于PP3M，优选使用约200mg eq. 帕潘立酮/mL或约312mg棕榈酸帕潘立酮/mL的浓度。对于PP6M，优选使用约200mg eq. 帕潘立酮/mL或约312mg棕榈酸帕潘立酮/mL的浓度。

[0099] 更优选的程序涉及在使预混物经受机械手段以减小有效平均粒度之前将表面改性剂加入到预混物中。表面改性剂的浓度(重量/重量百分比)可自约0.1%至约90%变化，优选地约0.5%至约80%，更优选地为大约7% (w/v)。

[0100] 预混物可通过使其经受机械手段以将分散液中的有效平均粒度减小至所需粒度来直接使用。当使用球磨机进行磨损时，优选直接使用预混物。或者，可使用合适的搅动(诸如辊磨机或Cowles型混合器)，将抗精神病剂和任选的表面改性剂分散在液体介质中，直到获得均质的分散液。

[0101] 应用于减小抗精神病药的有效平均粒度的机械手段可方便地采用分散研磨机的形式。合适的分散研磨机包括球磨机、立式球磨机、振动研磨机、行星式研磨机、介质研磨机，诸如砂磨机和珠磨机。介质研磨机是优选的，因为需要相对较短的研磨时间来提供所需的粒度减小。对于介质研磨，在一些实施方案中，预混物的表观粘度优选为约0.1Pa·s至约1Pa·s之间的任何值。在一些实施方案中，对于球磨，预混物的表观粘度优选为约1mPa·s至约100mPa·s之间的任何值。

[0102] 用于粒度减小步骤的研磨介质可选自硬质介质，优选球形或颗粒形式，具有小于约3mm、更优选小于约1mm的平均尺寸。这种介质理想地可向本发明的颗粒提供更短的加工时间，并对研磨设备产生更小的磨损。研磨介质的材料的选择被认为不是关键的。然而，用氧化镁、硅酸锆和玻璃研磨介质稳定的约95% ZrO₂提供了对于药物组合物的制备可接受的颗粒。此外，其它介质(诸如聚合物珠、不锈钢、二氧化钛、氧化铝和用钇稳定的约95% ZrO₂)是有用的。优选的研磨介质具有大于约2.5g/cm³的密度并且包括约95%的用氧化镁稳定的ZrO₂和聚合物珠。

[0103] 磨损时间可广泛变化，并且主要取决于所选的特定机械手段和加工条件。对于辊磨机，对于较小尺寸的颗粒可能需要长达两天或更长的加工时间。

[0104] 通常在不显著降解抗精神病剂的温度下减小颗粒的尺寸。低于约30℃至约40℃的加工温度通常是优选的。如果需要，加工设备可用常规冷却设备冷却。该方法方便地在环境温度和/或对研磨过程安全且有效的加工压力条件下进行。

[0105] 如果表面改性剂不存在于预混物中，则其通常在磨损后以例如如以上预混物所述的量加入到分散液中。然后，可通过例如剧烈振荡来混合分散液。任选地，可使用例如超声电源使分散液经受超声处理步骤。

[0106] 根据本发明的水性组合物方便地还包含悬浮剂和缓冲剂，以及任选的一种或多种防腐剂和等渗剂。特定成分可同时起到这些试剂中的两种或更多种的作用，例如表现得像防腐剂和缓冲剂，或者表现得像缓冲剂和等渗剂。

[0107] 用于根据本发明的水性悬浮液中的合适的悬浮剂(也称为物理稳定剂)是纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸盐、壳聚糖、葡聚糖、明胶、聚乙二醇、聚氧乙烯醚和聚氧丙烯醚。优选地，羧甲基纤维素钠以约0.5%至约2%、最优选约1% (w/v)的浓度使用。

[0108] 从用于根据本发明的水性悬浮液的所列表面活性剂优选的合适润湿剂是山梨聚糖酯的聚氧乙烯衍生物(例如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80)、卵磷脂、聚氧乙烯醚和聚氧丙烯醚、脱氧胆酸钠。优选地,聚山梨醇酯20以约0.5%至约3%、更优选约0.5%至约2%、最优选约1.1% (w/v) 的浓度使用。

[0109] 合适的缓冲剂是弱酸的盐,并且应以足以使分散液的pH为约6.0至碱性的量使用。优选地,pH在约6.0至约9.0的范围内;或在约6.0至约8.0的范围内;或在约6.5至约7.5的范围内。例如,pH在约6.0至约6.5、或约6.5至约7.0、或约7.0至约7.5、或约7.5至约8.0、或约8.0至约8.5、或约8.5至约9.0的范围内。特别优选的是使用磷酸氢二钠(无水)(通常约0.9% (w/v)) 和一水合磷酸二氢钠(通常约0.6% (w/v)) 的混合物。该缓冲剂还使得分散液等渗,此外,悬浮于其中的酯不易絮凝。

[0110] 防腐剂为抗微生物剂和抗氧化剂,其可选自由以下组成的组:苯甲酸、苄醇、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、氯丁醇、没食子酸酯、羟基苯甲酸酯、EDTA、苯酚、氯甲酚、间甲酚、苄索氯铵、肉豆蔻基- γ -吡啶鎓氯化物、乙酸苯汞和硫柳汞。特别地,苄醇可以多达约2% (w/v)、优选多达约1.5% (w/v) 的浓度使用。

[0111] 等渗剂是例如氯化钠、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、硫酸钠。悬浮液方便地包含约0%至约10% (w/v) 的等渗剂。甘露醇可以约0%至约7%的浓度使用,然而更优选地,使用约1%至约3% (w/v)、尤其是约1.5%至约2% (w/v) 的一种或多种电解质以使悬浮液等渗,这显然是因为离子有助于防止悬浮的酯絮凝。特别地,缓冲剂的电解质用作等渗剂。

[0112] 可注射制剂的特别期望的特征涉及其可被施用的容易性。特别地,这种注射应当在尽可能短的时间跨度内使用尽可能细的针是可行的。这可用本发明的水性悬浮液通过维持一定的粘度来实现,该粘度可容易地在注射器中(例如从小瓶)吸收并通过细针注射。例如,PP1M粘度在室温下低于约75mPa,或低于约60mPa,并且通常使用23G、1英寸针或22G、 $1\frac{1}{2}$ 英寸针。对于PP3M,通常使用22G、 $1\frac{1}{2}$ 英寸针或22G、1英寸针。并且对于PP6M,通常使用20G、 $1\frac{1}{2}$ 英寸针。

[0113] 理想地,根据本发明的水性悬浮液将包含尽可能多的可耐受的棕榈酸帕潘立酮以将注射体积保持为最小,并且包含尽可能少的其它成分。

[0114] 特别是对于PP3M或PP6M,组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a) 约200mg/mL至约500mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;(b) 约2mg/mL至约25mg/mL的润湿剂;(c) 约2.5mg/mL至约50mg/mL的一种或多种缓冲剂;(d) 约25mg/mL至约150mg/mL的悬浮剂;(e) 任选地多达约2% (w/v) 的防腐剂;和(f) 适量水,该适量水加至100%。通常,PP3M或PP6M组合物具有约6.0至约8.0的pH,优选约6.5至约7.5的pH。

[0115] 在其它实施方案中,对于PP3M或PP6M,组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a) 约250mg/mL至约400mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;(b) 约5mg/mL至约20mg/mL的润湿剂;(c) 约5mg/mL至约25mg/mL的一种或多种缓冲剂;(d) 约50mg/mL至约100mg/mL的悬浮剂;(e) 任选地多达约2% (w/v) 的防腐剂;和(f) 适量水,该适量水加至100%。

[0116] 在其它实施方案中,对于PP3M或PP6M,组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a) 约280mg/mL至约350mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;(b) 约8mg/mL至约12mg/mL的润湿剂;(c) 约5mg/mL至约15mg/mL的一种或多种缓冲剂;(d) 约65mg/mL至约85mg/mL的悬浮剂;(e) 任选地多达约2% (w/v) 的防腐剂;和(f) 适量水,该适量水加至100%。

[0117] 在某些实施方案中,PP3M或PP6M中的活性成分是棕榈酸帕潘立酮(约312mg/mL)。在某些实施方案中,PP3M或PP6M中的非活性成分是聚山梨醇酯20(约10mg/mL)、聚乙二醇4000(约75mg/mL)、一水合柠檬酸(约7.5mg/mL)、一水合磷酸二氢钠(约6mg/mL)、氢氧化钠(约5.4mg/mL)和注射用水。实施例2中公开了示例性PP3M。实施例3中公开了示例性PP6M。

[0118] 特别地,基于组合物的总体积以重量计,PP1M的组合物将包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a)约1%至50%(w/v)的棕榈酸帕潘立酮;(b)约0.1%至5%(w/v)的润湿剂;(c)一种或多种缓冲剂;(d)约0.1%至约5%(w/v)的悬浮剂;(e)任选地多达约2%(w/v)的防腐剂;和(f)适量水,该适量水加至100%。通常,PP1M组合物具有约6.0至约8.0的pH,优选约6.5至约7.5的pH。

[0119] 基于组合物的总体积以重量计,组合物PP1M将优选包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a)约2%至40%(w/v)的棕榈酸帕潘立酮;(b)约0.25%至3%(w/v)的润湿剂;(c)一种或多种缓冲剂;(d)约0.25%至约3%(w/v)的悬浮剂;(e)任选地多达约2%(w/v)的防腐剂;和(f)适量水,该适量水加至100%。

[0120] 基于组合物的总体积以重量计,PP1M的组合物更优选包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a)约3%至20%(w/v)的棕榈酸帕潘立酮;(b)约0.5%至2%(w/v)的润湿剂;(c)一种或多种缓冲剂;(d)约0.5%至约2%(w/v)的悬浮剂;(e)任选地多达约2%(w/v)的防腐剂;和(f)适量水,该适量水加至100%。

[0121] 特别是对于PP1M,组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a)约50mg/mL至约250mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;(b)约2mg/mL至约25mg/mL的润湿剂;(c)约2.5mg/mL至约50mg/mL的一种或多种缓冲剂;(d)约5mg/mL至约75mg/mL的悬浮剂;(e)任选地多达约2%(w/v)的防腐剂;和(f)适量水,该适量水加至100%。

[0122] 在其它实施方案中,对于PP1M,组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a)约100mg/mL至约200mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;(b)约5mg/mL至约20mg/mL的润湿剂;(c)约5mg/mL至约25mg/mL的一种或多种缓冲剂;(d)约10mg/mL至约50mg/mL的悬浮剂;(e)多达约2%(w/v)的防腐剂;和(f)适量水,该适量水加至100%。

[0123] 在其它实施方案中,对于PP1M,组合物包含以下物质或基本上由以下物质组成:(a)约140mg/mL至约180mg/mL的棕榈酸帕潘立酮;(b)约8mg/mL至约16mg/mL的润湿剂;(c)约5mg/mL至约15mg/mL的一种或多种缓冲剂;(d)约20mg/mL至约40mg/mL的悬浮剂;(e)任选地多达约2%(w/v)的防腐剂;和(f)适量水,该适量水加至100%。

[0124] 最优选地,PP1M中的活性成分是棕榈酸帕潘立酮(约156mg/mL)。最优选地,PP1M中的非活性成分是聚山梨醇酯20(约12mg/mL)、聚乙二醇4000(约30mg/mL)、一水合柠檬酸(约5mg/mL)、一水合磷酸二氢钠(约2.5mg/mL)、无水磷酸氢二钠(约5mg/mL)、氢氧化钠(约2.84mg/mL)和注射用水。实施例1中公开了示例性PP1M。

[0125] 优选地,在无菌条件下制备水性悬浮液,并且不使用防腐剂。无菌制备棕榈酸帕潘立酮的适当方法描述于WO 2006/114384中,其通过引用并入本文中。

[0126] 优选的水性剂型含有如下非活性成分:聚山梨醇酯20、聚乙二醇4000、一水合柠檬酸、无水磷酸氢二钠、一水合磷酸二氢钠、氢氧化钠和注射用水。

[0127] 剂量或给药通常表示为棕榈酸帕潘立酮的毫克数(mg)。

[0128] 关于六个月间隔给药,棕榈酸帕潘立酮给药也可表示为帕潘立酮的毫克当量(mg

eq.), 其中约1092mg和1560mg的棕榈酸帕潘立酮分别等效于约700mg eq.和1000mg eq.的帕潘立酮。对于六个月给药, 优选给予患者约700mg eq.至约1000mg eq.的帕潘立酮或约1092mg至约1560mg的棕榈酸帕潘立酮。

[0129] 关于三个月间隔给药, 棕榈酸帕潘立酮给药也可表示为帕潘立酮的毫克当量(mg eq.), 其中约273mg、410mg、546mg和819mg的棕榈酸帕潘立酮分别等效于约175mg eq.、263mg eq.、350mg eq.和525mg eq.的帕潘立酮。对于三个月给药, 优选给予患者约175mg eq.至约525mg eq.的帕潘立酮或约273mg至约819mg的棕榈酸帕潘立酮。

[0130] 关于一个月间隔给药, 棕榈酸帕潘立酮给药也可表示为帕潘立酮的毫克当量(mg eq.), 其中约39mg、78mg、117mg、156mg和234mg的棕榈酸帕潘立酮分别等效于约25mg eq.、50mg eq.、75mg eq.、100mg eq.和150mg eq.的帕潘立酮。对于一个月给药, 优选给予患者约25mg eq.至约150mg eq.的帕潘立酮或约39mg至约234mg的棕榈酸帕潘立酮; 或约100mg eq.至约150mg eq.的帕潘立酮或约156mg至约234mg的棕榈酸帕潘立酮, 诸如约156mg的棕榈酸帕潘立酮或约234mg的棕榈酸帕潘立酮。

[0131] 如本文所用的术语“抗精神病药”或“抗精神病药物”意指用于减轻或改善患有精神病性障碍的人的精神病症状的任何药物。

[0132] 如本文所用的术语“精神病患者”是指作为“精神障碍”和“精神疾病”的治疗或实验对象的人, 是指美国精神病学协会(APA)诊断和统计手册第五版(DSM-5)中提供的那些内容。本领域普通技术人员将理解, 对于利培酮的所有已知用途, 可将帕潘立酮酯(例如棕榈酸帕潘立酮)施用于精神病患者。这些精神障碍包括但不限于精神分裂症; 双相性精神障碍或其它表现出精神病、攻击行为、焦虑或抑郁的疾病状态。如DSM-5中所述, 精神分裂症是指以精神分裂症、分裂情感性障碍和精神分裂样障碍为特征的疾患。双相性精神障碍是指以双相性精神障碍(包括双相性精神障碍I和双相性精神障碍II)为特征的疾患。DSM由美国精神病学协会的命名和统计任务组准备, 并且提供了诊断类别的清楚描述。为精神病或可能与精神病特征相关的病理性心理疾患包括但不限于以下已在以下中表征的病症: DSM《精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》, 修订版, 第5版(2013)。本领域技术人员将认识到, 对于病理性心理疾患存在替代的命名、疾病分类学和分类系统, 并且这些系统随着医学科学进展而演变。可治疗的病理性心理疾患的实例包括但不限于轻度智力残疾、中度智力残疾、严重智力残疾、深度智力残疾、未指明的智力残疾严重程度、自闭症、雷特氏障碍(Rett's Disorder)、儿童期崩解性障碍、阿斯伯格氏障碍(Asperger's Disorder)、未另外指明的广泛性发育障碍、注意力缺陷/多动障碍合并型、注意力缺陷/多动障碍(主要是注意力不集中型)、注意力缺陷/多动障碍(主要是多动-冲动型)、注意力缺陷/多动障碍NOS、品行障碍(儿童期发作型和青少年型、对立违抗性障碍、未另外指明的破坏性行为障碍、孤立攻击型、未分化型品行障碍)、图雷特氏障碍(Tourette's Disorder)、慢性运动或发声抽动障碍、短暂抽动障碍、抽动障碍NOS、酒精中毒性谵妄、酒精戒断性谵妄、酒精诱导的持续性痴呆、酒精诱导的精神病性障碍伴妄想、酒精诱导的精神病性障碍伴幻觉、苯丙胺或类似作用的拟交感神经中毒、苯丙胺或类似作用的拟交感神经谵妄、苯丙胺或类似作用的拟交感神经诱导的精神病性障碍伴妄想、苯丙胺或类似作用的拟交感神经诱导的精神病性障碍伴幻觉、大麻诱导的精神病性障碍伴妄想、大麻诱导的精神病性障碍伴幻觉、可卡因中毒、可卡因中毒性谵妄、可卡因诱导的精神病性

障碍伴妄想、可卡因诱导的精神病性障碍伴幻觉、迷幻剂中毒、迷幻剂中毒性谵妄、迷幻剂诱导的精神病性障碍伴妄想、迷幻剂诱导的精神病性障碍伴妄想、迷幻剂诱导的情绪障碍、迷幻剂诱导的焦虑症、未另外指明的迷幻剂相关障碍、吸入剂中毒、吸入剂中毒性谵妄、吸入剂诱导的持续性痴呆、吸入剂诱导的精神病性障碍伴妄想、吸入剂诱导的精神病性障碍伴幻觉、吸入剂诱导的情绪障碍、吸入剂诱导的焦虑症、未另外指明的吸入剂相关障碍、阿片样物质中毒性谵妄、阿片样物质诱导的精神病性障碍伴妄想、阿片样物质中毒性谵妄、阿片样物质诱导的精神病性障碍伴幻觉、阿片样物质诱导的情绪障碍、苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺中毒、苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺中毒性谵妄、苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺诱导的精神病性障碍伴妄想、苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺诱导的精神病性障碍伴幻觉、苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺情绪障碍、苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺诱导的焦虑症、未另外指明的苯环利定 (PCP) 或类似作用的芳基环己胺相关障碍；镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒；镇静、催眠剂或抗焦虑剂中毒性谵妄；镇静、催眠剂或抗焦虑剂戒断性谵妄；镇静、催眠剂或抗焦虑剂诱导的持续性痴呆；镇静、催眠剂或抗焦虑剂诱导的精神病性障碍伴妄想；镇静、催眠剂或抗焦虑剂诱导的精神病性障碍伴幻觉；镇静、催眠剂或抗焦虑剂诱导的情绪障碍；镇静、催眠剂或抗焦虑剂诱导的焦虑症；其它(或未知)物质中毒、其它(或未知)物质诱导的谵妄、其它(或未知)物质诱导的持续性痴呆、其它(或未知)物质诱导的精神病性障碍伴妄想、其它(或未知)物质诱导的精神病性障碍伴幻觉、其它(或未知)物质诱导的情绪障碍、其它(或未知)物质诱导的焦虑症、未另外指明的其它(或未知)物质障碍、强迫症、创伤后应激障碍、广泛性焦虑症、未另外指明的焦虑症、身体变形性障碍、疑病症(或疑病症性神经症)、躯体化障碍、未分化躯体形式障碍、未另外指明的躯体形式障碍、间歇性爆发障碍、盗窃癖、病态赌博、纵火狂、拔毛癖和冲动控制障碍NOS、精神分裂症样障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短暂性精神病性障碍、共享性精神病性障碍、由于一般医学疾患引起的精神病性障碍伴妄想、由于一般医学疾患引起的精神病性障碍伴幻觉、未另外指明的精神病性障碍；重度抑郁症，单次发作，严重，没有精神病性特征；重度抑郁症，复发性，严重，没有精神病性特征；双相性精神障碍，混合型，严重，没有精神病性特征；双相性精神障碍，混合型，严重，有精神病性特征；双相性精神障碍，躁狂，严重，没有精神病性特征；双相性精神障碍，躁狂，严重，有精神病性特征；双相性精神障碍，抑郁，严重，没有精神病性特征；双相性精神障碍，抑郁，严重，有精神病性特征；II型双相性精神障碍、未另外指明的双相性精神障碍；偏执型人格障碍；分裂样人格障碍；分裂型人格障碍；反社会型人格障碍；以及边缘型人格障碍。

[0133] 如本文所用的术语“治疗有效量”意指能在人体上引起研究人员、医生或其它临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或病症的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。

[0134] 治疗疾病的技术人员可确定用于治疗上述所列疾病的帕潘立酮的有效量。例如，用于治疗精神障碍的帕潘立酮的有效量将为每天约0.01mg/kg至约2mg/kg体重。对于半年给药，优选给予患者约700mg eq.至约1000mg eq.的帕潘立酮或约1092mg至约1560mg的棕榈酸帕潘立酮。棕榈酸帕潘立酮的量是以足以在从酯去除棕榈酸部分后提供帕潘立酮的当量剂量(例如1560mg等效于1000mg帕潘立酮)的量提供。对于六个月给药，优选给予患者约700mg eq.至约1000mg eq.的帕潘立酮或约1092mg至约1560mg的棕榈酸帕潘立酮。

[0135] 提供以下实施例以举例说明本公开中描述的一些概念。虽然实施例被认为是描述某些实施方案,但其不应被认为限制本文所述的更一般的实施方案。提供以下非限制性实施例以进一步支持本公开。除非另有说明,实施例4-实施例9中提及的PP1M、PP3M和PP6M是指实施例1 (PP1M)、实施例2 (PP3M) 和实施例3 (PP6M) 中所述的制剂。

[0136] 实施例1:一个月延长释放制剂 (PP1M)

[0137] 下表2包括适用于肌肉 (IM) 注射的100mg/mL eq. 帕潘立酮的示例性一个月延长释放制剂 (PP1M)。

[0138] 表2-PP1M

[0139]	组分	浓度 (mg/mL)
	棕榈酸帕潘立酮	156
	聚山梨醇酯20	12
	聚乙二醇4000 ¹	30
	一水合柠檬酸	5
	磷酸氢二钠,无水	5
	一水合磷酸二氢钠	2.5
	氢氧化钠	2.84
	注射用水	适量加至1000μL

¹等效于 PEG 400 或 MacroGol 4000

[0140] PP1M可在预填充注射器中提供,通过用不同体积的100mg/mL eq. 散装悬浮液填充注射器获得的剂量强度范围为25mg eq.至150mg eq.。表3显示了不同的剂量强度,包括注射器尺寸和标称填充体积。

[0141] 表3-具有注射器尺寸和填充体积的PP1M剂量强度

[0142]	强度 (mg)	注射器尺寸	标称填充体积 (mL)
	eq. 25	0.5mL	0.250
	eq. 50	0.5mL	0.500
	eq. 75	1mL长	0.750
	eq. 100	1mL长	1.000
	eq. 125	2.25mL	1.250
	eq. 150	2.25mL	1.500

[0143] 表4描述了用于包装PP1M的注射器组件。

[0144] 表4-用于PP1M的注射器组件

	组分	描述
[0145]	注射器筒	具有 0.5mL、1mL 长或 2.25mL 的集成鲁尔锁 (Luer Lock) 尺寸的透明环烯烃共聚物 (COC)
	尖端帽	溴丁基橡胶, 深灰色
[0146]	柱塞止动器	FluroTec [®] 涂布的溴丁基橡胶, 深灰色 (1mL 长用于 0.5mL 注射器和 1mL 长注射器; 1mL-3mL 用于 2.25mL 注射器)

[0147] 实施例2:三个月延长释放制剂 (PP3M)

[0148] 下表5包括适用于肌肉(IM)注射的200mg/mL eq. 帕潘立酮的示例性三个月延长释放制剂(PP3M)。

[0149] 表5-PP3M

[0150]	组分	浓度(mg/mL)
	棕榈酸帕潘立酮	312
	聚山梨醇酯20	10
	聚乙二醇4000	75
	一水合柠檬酸	7.5
	一水合磷酸二氢钠	6
	氢氧化钠	5.4
	注射用水	适量加至1mL

[0151] PP3M可在预填充注射器中提供,通过用不同体积的200mg/mL eq. 散装悬浮液填充注射器获得的剂量强度范围为175mg eq.至525mg eq.。表6显示了不同的剂量强度,包括注射器尺寸和标称填充体积。

[0152] 表6-具有注射器尺寸和填充体积的PP3M剂量强度

	呈棕榈酸帕潘立酮形式的 剂量(mg)	呈帕潘立酮形式的 剂量当量(mg)	注射器尺寸	标称填充体积 (mL)
[0153]	273	175	1mL 长	0.875
	410	263	2.25mL	1.315
	546	350	2.25mL	1.750
	819	525	2.8mL	2.625

[0154] 表7描述了用于包装PP3M的注射器组件。

[0155] 表7-用于PP3M的注射器组件

	组分	描述
[0156]	注射器筒	具有 1mL、2.25mL 或 2.8mL 长的集成鲁尔锁尺寸的透明环烯烃共聚物 (COC)
	尖端帽	溴丁基橡胶, 深灰色
[0157]	柱塞止动器	FluroTec [®] 涂布的溴丁基橡胶, 深灰色 (1mL 长用于 1mL 长注射器; 并且 1mL-3mL 用于 2.25mL 注射器和 2.8mL 注射器)

[0158] 实施例3:六个月延长释放制剂(PP6M)

[0159] 下表8包括适用于肌肉(IM)注射的200mg/mL eq. 棕榈酸帕潘立酮的示例性六个月延长释放制剂(PP6M)。

[0160] 表8-PP6M

[0161]	组分	浓度(mg/mL)	单位剂量 (mg/注射器, 3.5mL 剂量)	单位剂量 (mg/注射器, 5.0mL 剂量)
	棕榈酸帕潘立酮	312	1092	1560
	聚山梨醇酯 20	10	35	50
	聚乙二醇 4000	75	262.5	375
	一水合柠檬酸	7.5	26.25	37.5
	一水合磷酸二氢钠	6	21	30
	氢氧化钠	5.4	18.9	27
	注射用水	适量加至 1.0mL	适量加至 3.5mL	适量加至 5.0mL

[0162] PP6M可在预填充注射器中提供,通过用不同体积的200mg/mL eq. 散装悬浮液填充注射器获得的剂量强度范围为700mg eq.至1000mg eq.。表9显示了不同的剂量强度,包括注射器尺寸和标称填充体积。

[0163] 表9-具有注射器尺寸和填充体积的PP6M剂量强度

[0164]	呈棕榈酸帕潘立酮形式的剂量(mg)	呈帕潘立酮形式的剂量当量(mg)	注射器尺寸	标称填充体积 (mL)
	1092	700	5mL	3.5
	1560	1000	5mL	5.0

[0165] 表10描述了用于包装六个月延长释放制剂的注射器组件。

[0166] 表10-用于PP6M的注射器组件

[0167]	组分	描述
	注射器筒	具有集成鲁尔锁的透明环烯烃共聚物 (COC)
	尖端帽	溴丁基橡胶
	柱塞止动器	溴丁基橡胶
	柱塞杆	聚丙烯
[0168]	止挡 (也称为指状凸缘)	均聚丙烯

[0169] 实施例4:棕榈酸帕潘立酮6个月制剂的双盲、随机、活性对照、平行组研究

[0170] 研究设计

[0171] 随机、双盲、活性对照、多中心、介入、平行组非劣效性研究。图1中示出了本研究设计的流程图。所有进展但没有复发的合格受试者参与筛选阶段(长达28天)、包括1个PP1M或PP3M注射周期的维持阶段(相应地产生1个月或3个月的阶段持续时间)和双盲阶段(12个月)。双盲阶段被设计为包括4个PP3M注射周期(活性对照),或2个PP6M注射周期(研究药物与交替安慰剂)。

[0172] 在维持阶段之前,一些受试者参与转变阶段,如果他们进入关于口服抗精神病药、可注射利培酮或先前起始但尚未稳定的PP1M的研究,则注射1次至5次PP1M。组合的转变阶段和维持阶段在下文中被称为开放标记阶段。

[0173] 随机化:将702名受试者以1:2的比率随机化为PP3M(n=224)或PP6M(n=478)治疗组。通过研究中心和维持剂量水平(中等或高)将随机化分层。

[0174] 功效的主要分析群体:双盲意向治疗(DB ITT)分析组,定义为接受至少1个剂量的双盲试验药物的所有随机化受试者。

[0175] 主要功效变量:基于存活率的卡普兰-迈耶累积估计值,在12个月双盲阶段结束时

未复发的受试者的百分比。

[0176] 功效的额外分析群体:按方案分析组,定义为所有随机受试者,其接受至少1剂双盲研究药物并且没有重大方案违反,即,可能影响功效的重大方案偏差,诸如对预期研究群体的违反、治疗分配中的错误或使用排除的药物。

[0177] 安全性的分析群体:与DB ITT相同。

[0178] 计划的样品大小:用于研究的双盲阶段的样品大小是549个随机化受试者,基于为主要终点提供最小80%的把握度(power)的确定。样品大小确定包括以下假设:PP3M组中的预计存活率(在12个月时保持无复发的受试者的百分比)是85%,并且单侧显著性水平应当是2.5%。考虑到这些假设,需要以1:2比率(PP3M:PP6M)随机化的549名受试者以80%的把握度证明对于在12个月保持无复发的受试者的百分比而言,PP6M不比PP3M差10%的非劣效性界值。

[0179] 主要目标

[0180] 主要功效目标是证明由单次施用PP6M(700mg eq.或1000mg eq.)组成的注射周期对于预防先前用相应剂量的PP1M(100mg eq.或150mg eq.)或PP3M(350mg eq.或525mg eq.)稳定的患有精神分裂症的受试者中的复发的有效性不低于2次相继施用的PP3M(350mg eq.或525mg eq.)注射。

[0181] 受试者和治疗信息

[0182] 该研究招募了跨越20个国家和126个地区的841名受试者。其中,702名受试者以1:2比率随机分配到2个治疗组中的1个(PP3M中224名且PP6M中478名)。在DB ITT群体中的702名受试者中,从符合方案群体中排除23名受试者,对于PP3M和PP6M治疗组,包括在符合方案的分析组中的受试者的数量分别是217和462。在DB ITT分析组中,521名(74.2%)受试者为白人,并且480名(68.4%)为男性。平均(SD)年龄为40.8(11.53)岁,范围为18岁至69岁。

[0183] 在702名随机化受试者中,571名(81.3%)受试者完成12个月双盲阶段而没有复发事件,并且47名(6.7%)受试者通过具有复发事件而完成双盲阶段。退出的最常见原因是54名(7.7%)受试者的“受试者退出”。

[0184] 有效性

[0185] 主要功效终点是基于存活率的卡普兰-迈耶12个月累积估计值,到12个月双盲阶段结束时尚未复发的受试者的百分比。以双侧0.05显著性水平进行统计分析测试。

[0186] 主要疗效终点

[0187] 在DB ITT群体中,PP3M组中11名(4.9%)受试者和PP6M组中36名(7.5%)受试者在12个月双盲阶段期间经历复发事件。治疗组(PP6M-PP3M)之间以保持无复发的受试者百分比表示的估计差异(95%CI)为-2.9%(-6.8%,1.1%)。95%置信区间的下限大于预先指定的-10%的非劣效性界值,因此,可以宣布PP6M不劣于PP3M(图2)。

[0188] 在符合方案分析群体中,PP3M组中10名(4.6%)受试者和PP6M组中35名(7.6%)受试者在双盲阶段期间经历复发事件。结果类似于DB ITT分析群体获得的结果,进一步证实了PP6M对PP3M的非劣效性(图3)。

[0189] 通过包括在从双盲阶段退出的受试者的随访阶段期间收集的数据,对主要功效分析进行补充分析。结果与主要功效分析一致。

[0190] 对于DB ITT分析群体,基于以治疗作为唯一因素的Cox比例风险模型,在双盲阶段

期间PP6M治疗组中受试者的复发瞬时风险(危险)与在双盲阶段中PP3M中受试者的风险的比率(95% CI)为1.57(95% CI:0.8,3.08)。因此,PP6M受试者中的危险比率是PP3M治疗的受试者的危险比率的1.57倍。

[0191] 安全性

[0192] 总的来说,PP6M组中297/478(62.1%)的受试者和PP3M组中131/224(58.5%)的受试者在双盲阶段期间经历了至少一次TEAE。在双盲阶段期间最常见的($\geq 5\%$) TEAE对于PP6M组是重量增加(8.4%)、注射部位疼痛(7.7%)、头疼(6.7%)、上呼吸道感染(5.0%),以及对于PP3M组是重量增加(7.6%)、鼻咽炎(5.8%)、头疼(5.4%)。

[0193] 在开放标记阶段(组合的转变阶段和维持阶段)和双盲阶段分别有1例和3例死亡。在双盲阶段的3例死亡中,PP6M组1例(0.2%),PP3M组2例(0.9%)。

[0194] 39名受试者(PP6M中24名[5.0%],PP3M中15名[6.7%])在双盲阶段期间经历了严重的TEAE。

[0195] 在双盲阶段期间,研究药物由于不良事件而永久停止,各治疗组中的发生率如下:PP6M组中的16名(3.3%)受试者和PP3M组中的6名(2.7%)受试者。

[0196] 缩写

[0197] DB:双盲

[0198] OL:开放标记;

[0199] MA:维护。

[0200] PANSS:精神分裂症的阳性和阴性综合征量表。

[0201] PP:符合方案。

[0202] KM:卡普兰-迈耶。

[0203] ITT:治疗意图;

[0204] SD:标准偏差。

[0205] CI:置信区间

[0206] TEAE:治疗中出现的不良事件

[0207] 实施例5:给药转化

[0208] 从PP1M或PP3M至PP6M剂量的转化描述于下表11中。

[0209] 表11:棕榈酸帕潘立酮给药转化表

[0210]	用 PP1M 充分治疗的成年患者的 PP6M 剂量	
	如果 PP1M 的最后剂量为:	向以下的 PP6M 剂量的转变:
	156mg (100mg eq.)	1092mg (700mg eq.)
	234mg (150mg eq.)	1560mg (1000mg eq.)
	用 PP3M 充分治疗的成年患者的 PP6M 剂量	
	如果 PP3M 的最后剂量为:	向以下的 PP6 剂量的转变:
	546mg (350mg eq.)	1092mg (700mg eq.)
	819mg (525mg eq.)	1560mg (1000mg eq.)

[0211] 用PP1M(在至少4个月的治疗之后)或PP3M(至少一个3个月的注射周期)充分治疗并且不需要剂量调整的患者可切换为PP6M。应起始PP6MM以代替下一个安排的剂量的PP1M

(± 7 天)或PP3M(± 14 天)。PP6M的剂量应基于PP3M或PP1M的先前相应剂量,如表11所示,同上。当从PP1M转变为PP6M时,为了确立一致的维持剂量,建议在开始PP6M之前,PP1M的最后两个剂量是相同的剂量强度。

[0212] 用PP1M或PP3M的先前治疗时段确保帕潘立酮血浆浓度在转变为PP6M之前处于或接近稳态。

[0213] 基于模型的模拟表明,当与从PP3M(在至少一个3个月的注射周期之后)转变为PP6M的那些受试者相比时,从PP1M(在至少4个月的治疗后)直接转变为PP6M的受试者具有类似的帕潘立酮暴露水平。因此,受试者可直接从PP1M转变为PP6M,而不在开始PP6M给药之前首先转变为PP3M。

[0214] 实施例6-在从PP1M或PP3M转变的受试者中PP6M的药代动力学概况

[0215] 目的

[0216] 该试验的目标是评定在患有精神分裂症的受试者的臀肌中施用的PP6M(700mg eq.或1000mg eq.)的药代动力学(PK)概况,该受试者已经从相应剂量的PP1M(100mg eq.或150mg eq.)或PP3M(350mg eq.或525mg eq.)转变。

[0217] 受试者和方法

[0218] 该临床试验是随机、双盲、活性对照、多中心、介入、平行组研究。所有进展但没有复发的合格受试者参与筛选阶段(长达28天)、包括1个棕榈酸帕潘立酮1个月(PP1M)或棕榈酸帕潘立酮3个月(PP3M)的注射周期的维持阶段(相应地产生1个月或3个月的阶段持续时间)和双盲阶段(12个月)。双盲阶段被设计为包括2个棕榈酸帕潘立酮6个月(PP6M)的注射周期(研究药物与交替安慰剂)或4个PP3M注射周期(活性对照)。在试验的开放标记时段(PP1M和PP3M)以及双盲阶段(PP3M和PP6M)期间收集多个药代动力学血样以确定帕潘立酮血浆浓度的时程。PK评价的目的是表征血浆帕潘立酮浓度的时程和PK参数,诸如最大和最小血浆浓度以及它们相关的时间安排。因此,在PP6M剂量后大约1个月时在预计帕潘立酮峰附近每周安排3个PK样品,并且在接近6个月给药间隔结束时每周安排6个PK样品。

[0219] 结果

[0220] PP1M和PP3M给药后维持阶段中帕潘立酮的药代动力学

[0221] 在维持阶段施用PP1M后,在100mg eq.剂量后的中值 t_{max} 为8天,并且与150mg eq.剂量后7天的中值 t_{max} 相当。在施用350mg eq.或525mg eq.(PP3M)后,中值 t_{max} 是相当的并且是28天。基于视觉检查,对于PP1M和PP3M, $C_{谷}$ 、 C_{max} 和 AUC_{3M} 似乎按比例增加剂量。对于PP1M和PP3M,剂量标准化平均 $C_{谷}$ 、 C_{max} 和 AUC_{3M} 是相当的。对于PP1M和PP3M,峰/谷比也是相当的。

[0222] 在PP6M和PP3M给药后的双盲阶段帕潘立酮的药代动力学。

[0223] 在第1天,PP3M和PP6M的平均剂量标准化谷浓度是相当的(分别为24.6ng/mL和25.0ng/mL);在较晚的时间点,与接受PP3M(在第183天22.2ng/mL和在第365天24.1ng/mL)的受试者相比,接受PP6M的受试者具有低大约25%-28%的谷浓度(在第183天16.7ng/mL和在第365天17.3ng/mL)。在双盲阶段中第一次施用350mg eq.或525mg eq.PP3M或700mg eq.或1000mg eq.PP6M后,中值 t_{max} 对于所有治疗都是相当的,即大约28天。类似地,在双盲阶段的第二个6个月中施用350mg eq.或525mg eq.PP3M或700mg eq.或1000mg eq.PP6M后,中值 t_{max} 是相当的并且范围在29天与32天之间。基于视觉检查,在双盲阶段中施用第一剂量和第二剂量的每一个后,对于PP6M(700mg eq.或1000mg eq.), $C_{谷}$ 、 C_{max} 和 AUC_{6M} 似乎按比例增加剂

量。类似地,在双盲阶段中PP3M剂量的第一剂量和第三剂量(350mg eq.或525mg eq.)之后,帕潘立酮的PK暴露参数($C_{谷}$ 、 C_{max} 和 AUC_{6M})似乎与剂量成正比。当与PP3M比较时,PP6M的剂量标准化平均 C_{max} 略高(1.4倍至1.5倍)。在PP3M和PP6M给药后的双盲阶段中,平均剂量标准化的总帕潘立酮暴露(AUC_{6M})是相当的。结果总结在下表12以及图4中。

[0224] 在维持阶段和双盲阶段施用PP3M后的中值峰谷比跨剂量是相当的,在维持阶段和双盲阶段分别为在1.85至1.92和1.66至2.11的范围内。在每六个月施用一次PP6M后双盲阶段中的中值峰谷比范围为2.71-3.41。在双盲阶段中施用PP6M后的中值峰谷比在不同剂量之间是相当的,并且与第二次施用(范围为2.71至3.20)相比,第一次施用后(范围为3.32至3.41)略高。

[0225] 对于几个组,在按照施用剂量、维持阶段产品、维持阶段中的注射部位、性别、年龄和肌酐清除率类别分层后,没有观察到临床上有意义的差异,这是因为由于 C_{max} 、 AUC_{6M} 的PP3M和PP6M亚组的受试者间差异较高,范围重叠。

[0226] 在双盲阶段施用PP6M后剂量标准化的平均帕潘立酮暴露(C_{max} , AUC_{6M})在维持阶段接受PP1M或PP3M的受试者的亚组之间是相当的。

[0227] 表12-给予PP3M和PP6M的患者的PK数据

[0228]	帕潘立酮 PK (平均[SD], t _{max} : 中值[范围])	PP3M (350mg eq.)	PP3M (525mg eq.)	PP6M (700mg eq.)	PP6M (1000mg eq.)
	DB 0-6 个月				
	n	98 ^a	112 ^b	222 ^c	229 ^d
	t _{max} (h)	670.80 (0.00-2256.57)	679.92 (0.00-2325.15)	671.09 (0.00-4367.42)	674.00 (0.00-4366.57)
	t _{max} (天)	27.95 (0.00-94.02)	28.33 (0.00-96.88)	27.96 (0.00-181.98)	28.08 (0.00-181.94)
[0229]	C _谷 (ng/mL)	19.8 (9.82)	34.1 (19.7)	17.2 (11.5)	23.2 (16.2)
	C _{max} (ng/mL)	42.5 (23.7)	67.0 (39.1)	68.8 (40.4)	93.6 (61.2)
	AUC _{3M} (ng.h/mL)	64357 (31797)	103499 (51173)	--	--
	AUC _{6M} (ng.h/mL)	128713 (63593)	206998 (102347)	152555 (73249)	204527 (97213)
	DB 6-12 个月				
	n	87 ^e	101 ^f	193 ^g	197 ^h
	t _{max} (h)	766.17 (23.67-2301.80)	692.33 (44.62-2233.83)	717.87 (43.33-4367.33)	720.45 (0.00-3623.42)
	t _{max} (天)	31.92 (0.99-95.91)	28.85 (1.86-93.08)	29.91 (1.81-181.97)	30.02 (0.00-150.98)
	C _谷 (ng/mL)	22.7 (10.8)	34.8 (20.6)	17.6 (11.7)	24.3 (12.8)
	C _{max} (ng/mL)	44.1 (21.1)	67.2 (55.1)	67.9 (69.8)	84.2 (47.0)
	AUC _{3M} (ng.h/mL)	68410 (27774)	103004 (57770)	--	--
	AUC _{6M} (ng.h/mL)	136819 (55549)	206009 (115541)	143258 (66364)	191933 (81831)

[0230] a对于 $C_{谷}$,n=92,并且对于 AUC_{3M} 和 AUC_{6M} ,n=97

[0231] b对于 $C_{谷}$, n=108

[0232] c对于 $C_{谷}$, n=182, 并且对于 AUC_{6M} , n=215

[0233] d对于 $C_{谷}$, n=181, 并且对于 AUC_{6M} , n=222

[0234] e对于 $C_{谷}$, n=82, 并且对于 AUC_{3M} 和 AUC_{6M} , n=84

[0235] f对于 $C_{谷}$, n=95

[0236] g对于 $C_{谷}$, n=160, 并且对于 AUC_{6M} , n=185

[0237] h对于 $C_{谷}$, n=177, 并且对于 AUC_{6M} , n=194

[0238] 实施例7-PP6M维持治疗的给药窗口

[0239] 群体PK模拟: 延长或缩短给药间隔对 C_{max} 和 $C_{谷}$ 的影响

[0240] 如下评价定期安排的6个月维持注射之前2周和之后3周的给药窗口的可接受性:

[0241] 使用中等PP6M剂量强度(700mg eq.)来模拟最坏情况, 其中延长给药间隔产生较低的 $C_{谷}$ 。如表13中所示, 对于服用700mg eq. 达到PP6M稳态后相对于安排的6个月注射延迟1周、2周和3周的注射, 中值 $C_{谷}$ 从15.8ng/mL分别降低至15.3ng/mL (-3.2%)、14.9ng/mL (-5.6%) 和14.4ng/mL (-8.9%); 以及

[0242] 使用最高的PP6M剂量强度(1000mg eq.)来模拟最坏情况, 其中缩短给药间隔产生最高的 C_{max} 。如下表13中所示, 对于服用1000mg eq. 达到PP6M稳态后相对于安排的6个月注射早1周和早2周施用的注射, 中值 C_{max} 从76.1ng/mL分别增加至76.3(+0.3%) 和76.6(+0.7%)。

[0243] 表13: 在PP6M稳态下的药代动力学数据 (相对于安排的6个月注射, 早1周-2周和晚1周-3周给药)

[0244]	剂量	方案	C_{max} (ng/mL) ^a	相对于基础的% 变化	$C_{谷}$ (ng/mL) ^b	相对于基础的% 变化
	高剂量	基础 PP6M	76.1	-		
		早 1 周	76.3	+0.3%		
		早 2 周	76.6	+0.7%		
	中等剂量	基础 PP6M			15.8	-
		晚 1 周			15.3	-3.2%
		晚 2 周			14.9	-5.7%
		晚 3 周			14.4	-8.9%

[0245] 在复发预防研究中基于中值复发时间的临床效果的持续时间

[0246] 如图5所示, 进行PK模拟以评估在双盲阶段之前在每个研究中施用最后稳态剂量后(口服帕潘立酮ER 12mg、PP1M 150mg eq、PP3M 525mg eq和PP6M 1000mg eq), 中值复发时间与中值帕潘立酮浓度降低至7.5ng/mL时的时间点之间的关系。在当中值血浆帕潘立酮浓度降低至7.5ng/mL时的时间点与中值复发时间(即, 当一半受试者经历复发而另一半受试者稍后复发或在研究期间不复发时的时间点)之间观察到持续数周至数月的明显延迟。因此, 似乎治疗效果比基于7.5ng/mL阈值的预计效果更为长久, 并且复发保护窗口在正向上延长得更远。

[0247] 关于图5, 模拟描绘了在停止稳态剂量使用以下物质之后帕潘立酮血浆浓度的衰减: 1) 口服帕潘立酮ER, 12mg; 2) PP1M 150mg eq.; 3) PP3M 525mg eq.; 4) PP6M 1000mg eq.;

使用每种制剂的高剂量水平作为代表性情况。基于最终卡普兰-迈耶估计值,根据以下研究从安慰剂组计算中值复发时间:口服帕潘立酮ER (R076477SCH301)、PP1M (R092670PSY3001) 和PP3M (R092670PSY3012)。

[0248] 因此,在用PP6M维持治疗的目标6个月日期之前至多2周和之后至多3周的给药窗口是可能的,并且提供了时间安排灵活性并且增强了治疗依从性,而没有功效的损失或副作用的恶化。

[0249] 实施例8:错过给药

[0250] 基于群体药代动力学模拟,在超出给药窗口的PP6M错过剂量的情况下提供以下指南:如果自最后一次注射PP6M起已经过去了超过6个月3周直至但少于8个月,则可使用以下重新起始方案。

[0251] 表14:错过PP6M在超过6个月3周直至但少于8个月后的重新起始方案

如果 PP6M 的最后剂量是:	将 PP1M 施用到三角肌中	然后 1 个月后将 PP6M 施用到臀肌中
	第 1 天	第 1 天后 1 个月
1092mg (700mg eq.)	156mg (100mg eq.)	1092mg (700mg eq.)
1560mg (1000mg eq.)	234mg (150mg eq.)	1560mg (1000mg eq.)

[0253] 如果自最后一次注射PP6M起已经过去8个月直至且包括11个月,则可使用以下重新起始方案。

[0254] 表15:错过PP6M 8个月直至11个月后的重新起始方案

如果 PP6M 的最后剂量是:	将 PP1M 施用到三角肌中		然后将 PP6M 施用到臀肌中
	第 1 天	第 8 天	第 8 天之后 1 个月
1092mg (700mg eq.)	156mg (100mg eq.)	156mg (100mg eq.)	1092mg (700mg eq.)
1560mg (1000mg eq.)	156mg (100mg eq.)	156mg (100mg eq.)	1560mg (1000mg eq.)

[0256] 如果自最后一次注射PP6M起已经过去超过11个月,则如PP1M产品的处方信息中该重新起始用PP1M进行治疗。然后可在患者已用PP1M充分治疗至少4个月后恢复PP6M。为了确立一致的维持剂量,建议在重新开始PP6M之前,PP1M的最后两个剂量应当是相同的剂量强度。

[0257] 错过给药后的重新起始方案和继续PP6M维持方案的时间取决于自最后一次PP6M剂量以来的时间间隔。这些建议基于为了解决在用PP6M治疗时已经稳定的患者中错过剂量的情况而进行的模拟,如图6-图8中所示。准则是实现快速恢复至如错过剂量之前的帕潘立酮血浆浓度,而不会由于应用的重新起始方案而产生过冲。

[0258] 关于图6,中间实线表示中值帕潘立酮浓度,底部虚线和顶部虚线之间的阴影区域表示90%预测带。在三角肌中的标准PP1M 4个月治疗(起始剂量,随后维持剂量)之后进行PP6M给药。指示了最后PP6M剂量的延迟,并且指示了对于高剂量水平在三角肌中用150mg eq. PP1M的一个剂量进行的重新起始。浅色点画区域表示在PP6M给药间隔改变之前从谷到峰浓度的范围(由90%预测带定义)。

[0259] 关于图7,中间实线表示中值帕潘立酮浓度,底部虚线和顶部虚线之间的阴影区域表示90%预测带。在三角肌中的标准PP1M 4个月治疗(起始剂量,随后维持剂量)之后进行PP6M给药。指示了最后PP6M剂量的延迟,并且指示了对于高剂量水平在三角肌中用100mg

eq.PP1M的两个剂量进行的重新起始。浅色点画区域表示在PP6M给药间隔改变之前从谷到峰浓度的范围(由90%预测带定义)。

[0260] 关于图8,中间实线表示中值帕潘立酮浓度,底部虚线和顶部虚线之间的阴影区域表示90%预测带。在三角肌中的标准PP1M 4个月治疗(起始剂量,随后维持剂量)之后进行PP6M给药。指示最后PP6M剂量的延迟,并且在三角肌中进行重新起始作为4个月PP1M治疗。浅色点画区域表示在PP6M给药间隔改变之前从谷到峰浓度的范围(由90%预测带定义)。

[0261] 这些指南提供了一种机制,通过该机制,在患者变得完全或部分不依从的情况下,患者可恢复用PP6M的治疗,从而减少从头开始治疗的需要。

[0262] 实施例9-与PP6M治疗相关的重量变化

[0263] 基于实施例4中所述的研究的发现,用较短效帕潘立酮制剂(PP1M、PP3M)稳定的精神分裂症患者(其切换为较长效制剂(PP6M))在双盲阶段(12个月)期间比用PP3M治疗的患者(活性比较者)在12个月双盲阶段期间显示出显著更少的总重量增加和更多的重量减轻,如图9中所示。例如,PP6M的患者群体的重量增加可忽略不计(12个月内0.1kg,图9的左图),并且更高百分比的患者显示出超过其体重的7%的重大重量损失(图9的右图)。

[0264] 进一步分析数据,且发现超重患者(BMI在25和<30之间)从切换为PP6M中获得益处(图10),年龄组18-25中的患者也是如此(图11)。尽管显示出对重量的有益效果,但研究还显示,在意向治疗组和符合方案分析组中,PP6M对12个月时段结束时复发时间的主要终点的功效不劣于PP3M。PP6M的观察到的安全概况与先前对PP1M和PP3M制剂的研究一致,没有出现新的安全信号。

[0265] 在研究的双盲基线(第1天)报道了大部分重量增加,指示在开放标记稳定时段期间发生重量增加。在双盲阶段(12个月)期间没有注意到增加的重量的增加,表明更不频繁注射对平均重量增加有稳定作用。因此,具有增加的重量的患者可切换为PP6M以帮助稳定他们的重量或支持体重降低。

[0266] 从基线(DB)到双盲终点,PP3M组的体重、腰围和BMI的变化在数值上高于PP6M组。对于PP6M和PP3M组,体重从基线(MA)到双盲终点的平均(SD)增加分别为0.10(4.959)kg和0.96(5.103)kg。

[0267] 从DB基线到双盲终点,PP6M组中10.6%的受试者和PP3M组中13.2%的受试者经历了体重的异常增加($\geq 7\%$)。从DB基线到双盲终点,PP6M组中9.1%的受试者和PP3M组中6.8%的受试者经历了体重的异常降低($\geq 7\%$)。

[0268] 关于图10,对于具有正常(<25)基线BMI的受试者,PP6M组中根据基线(DB)BMI的平均(SD)变化是0.28(3.404)kg并且PP3M组中是1.42(4.456)kg;对于过重(BMI 25至<30)的受试者,PP6M组中是-0.53(4.386)kg并且PP3M组中是1.15kg(4.814)kg;并且对于肥胖(BMI ≥ 30)受试者,PP6M组中是0.71(6.448)kg并且PP3M组中是0.30(5.955)kg。

[0269] 关于图11,对于18至25岁年龄组的受试者,PP6M组中根据年龄的平均(SD)变化是-0.65(4.955)kg并且PP3M组中是4.33(7.112)kg;对于25至50岁年龄组的受试者,PP6M组中是0.29(4.878)kg并且PP3M组中是0.91(4.600)kg;对于51岁至65岁年龄组的受试者,PP6M组中是-0.31(5.247)kg并且PP3M组中是-1.20(4.763)kg;并且对于>65岁的受试者,PP6M组中是1.76(4.738)kg并且PP3M组中是5.47(5.707)kg。

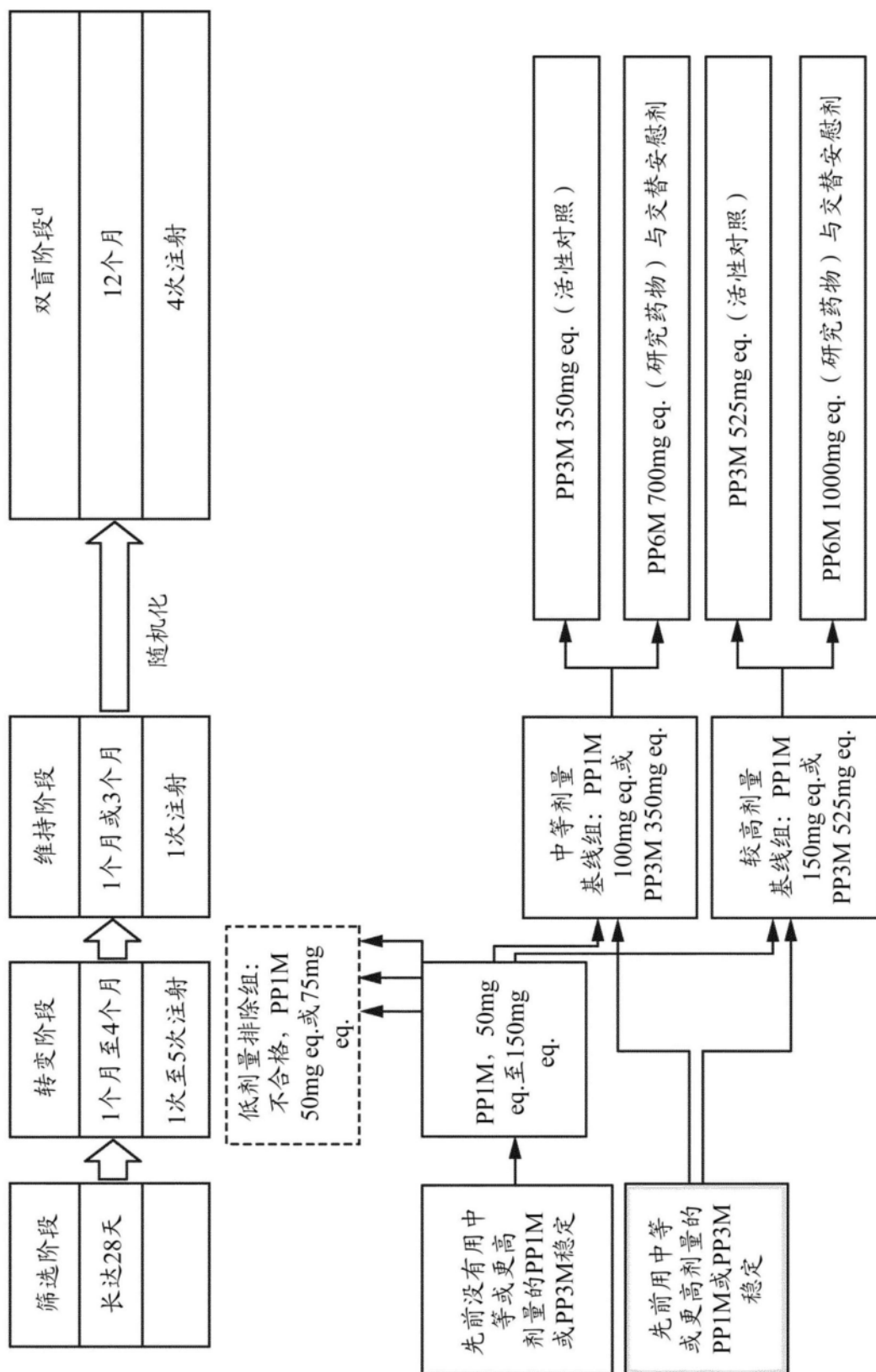
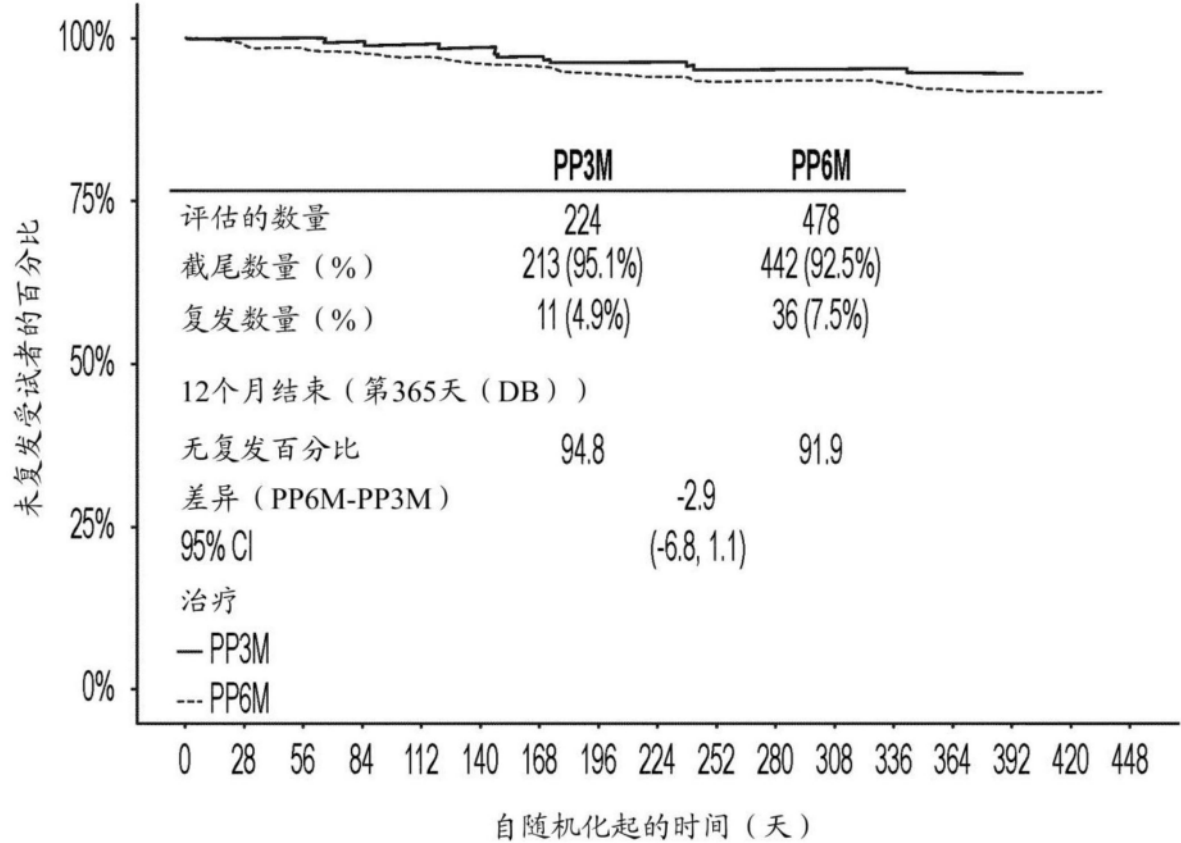


图1



剩余的受试者数量

PP3M	224	223	221	219	215	211	205	200	196	193	193	193	193	160	1	0	0
PP6M	478	471	465	457	447	440	436	417	408	404	403	399	393	328	1	1	0

复发受试者的累积数量

PP3M	0	0	0	1	2	3	6	8	8	10	10	10	10	11	11	11	11
PP6M	0	3	8	11	13	18	20	25	27	29	29	29	32	35	36	36	36

图2

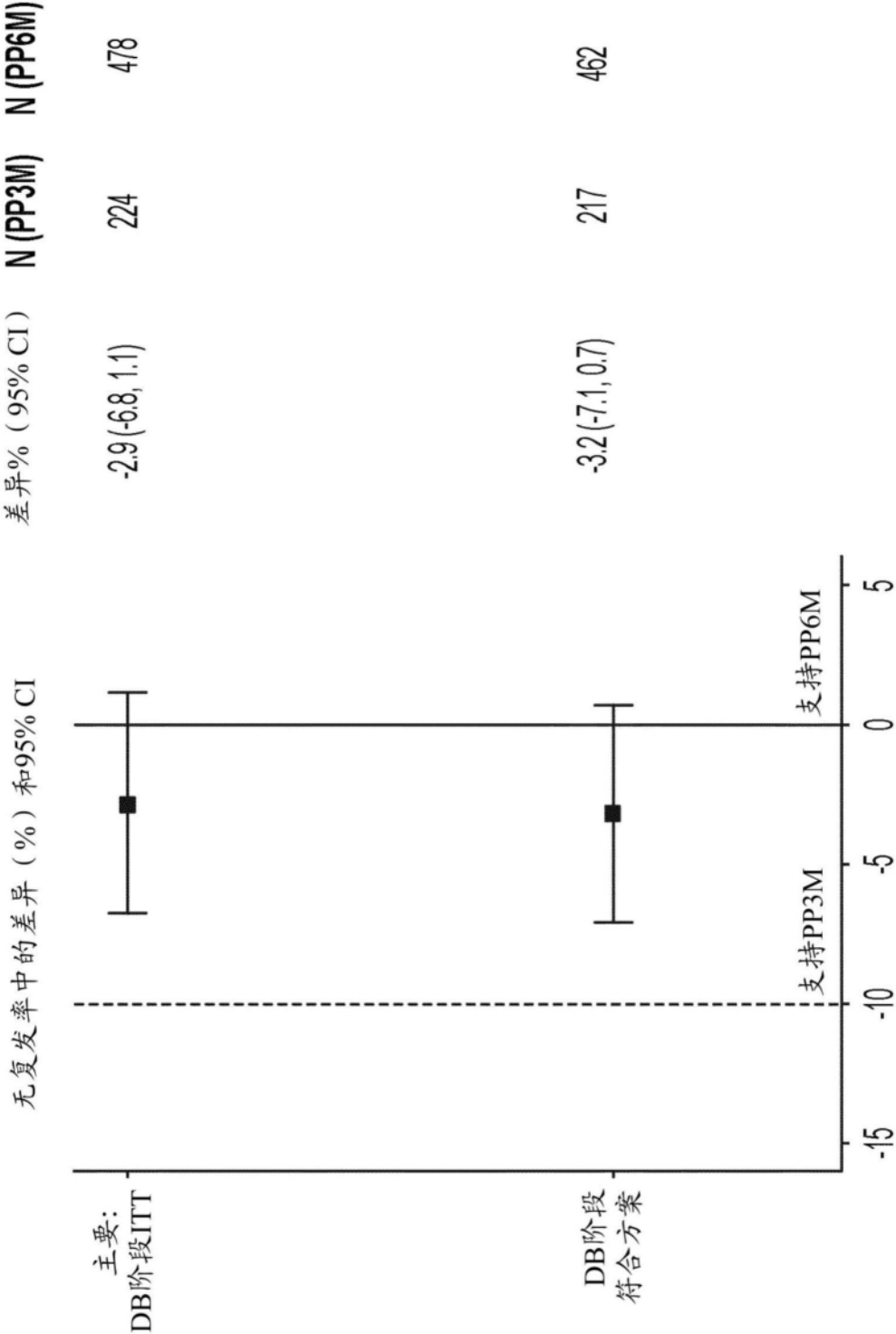


图3

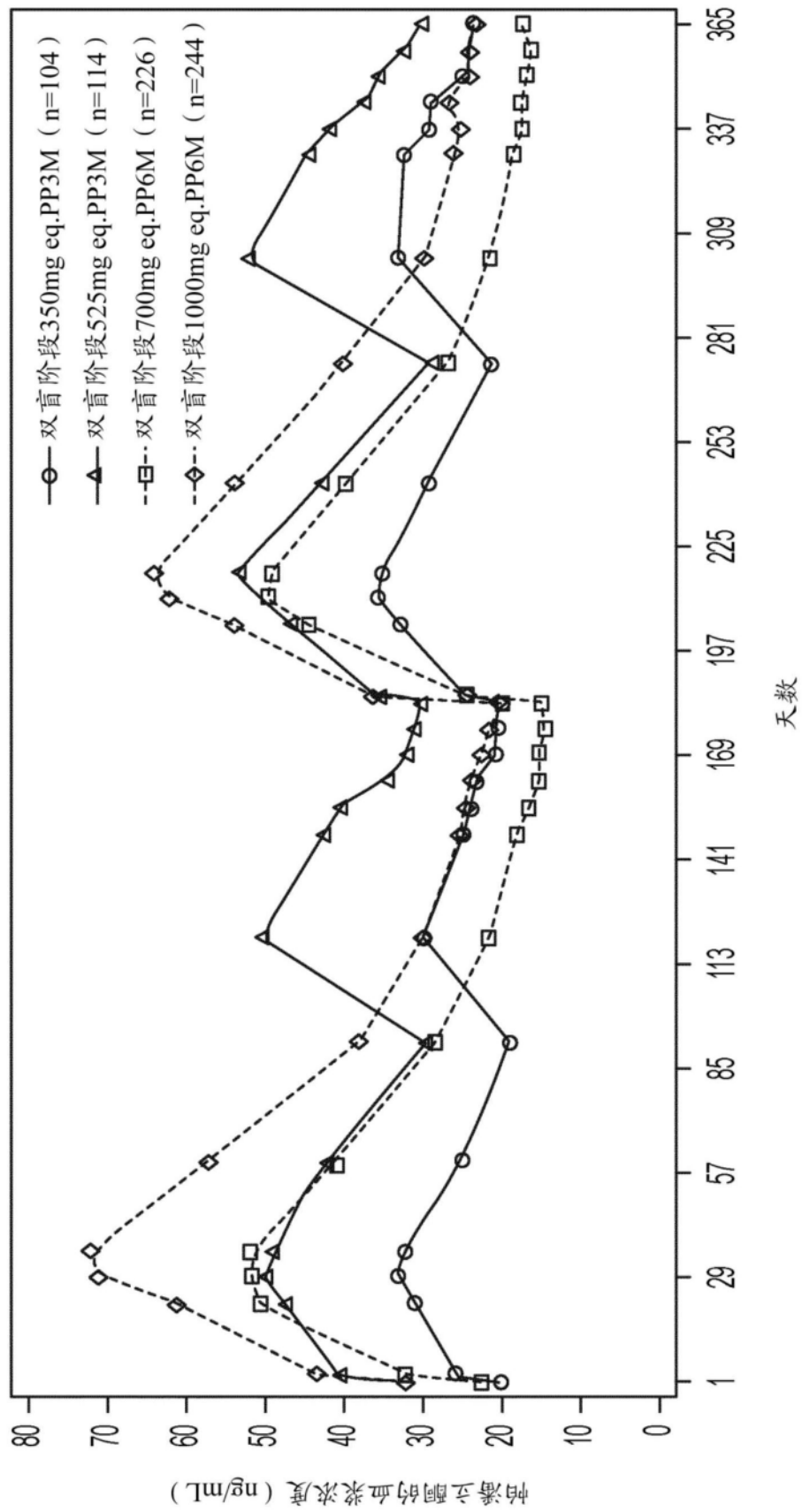


图4

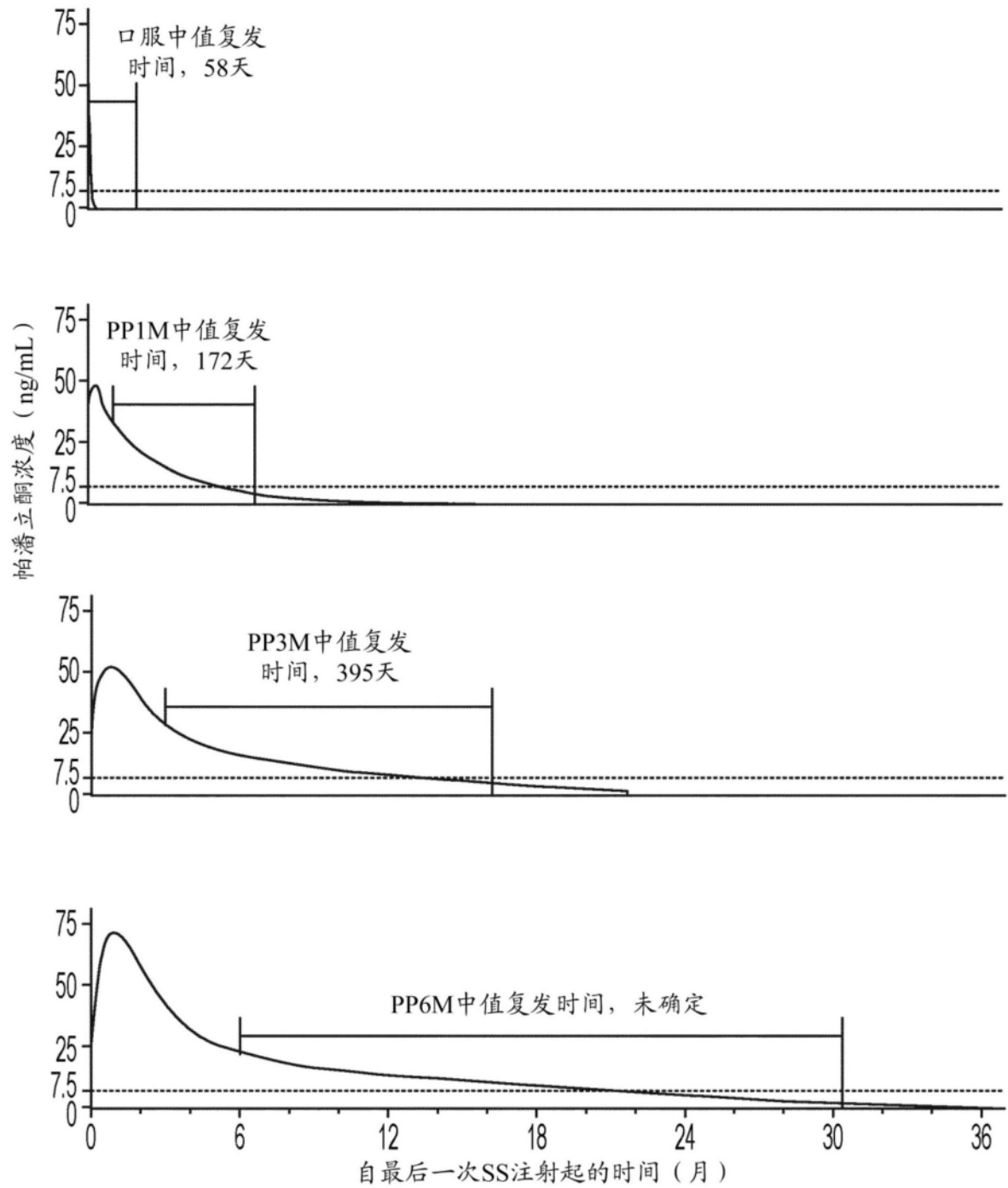


图5

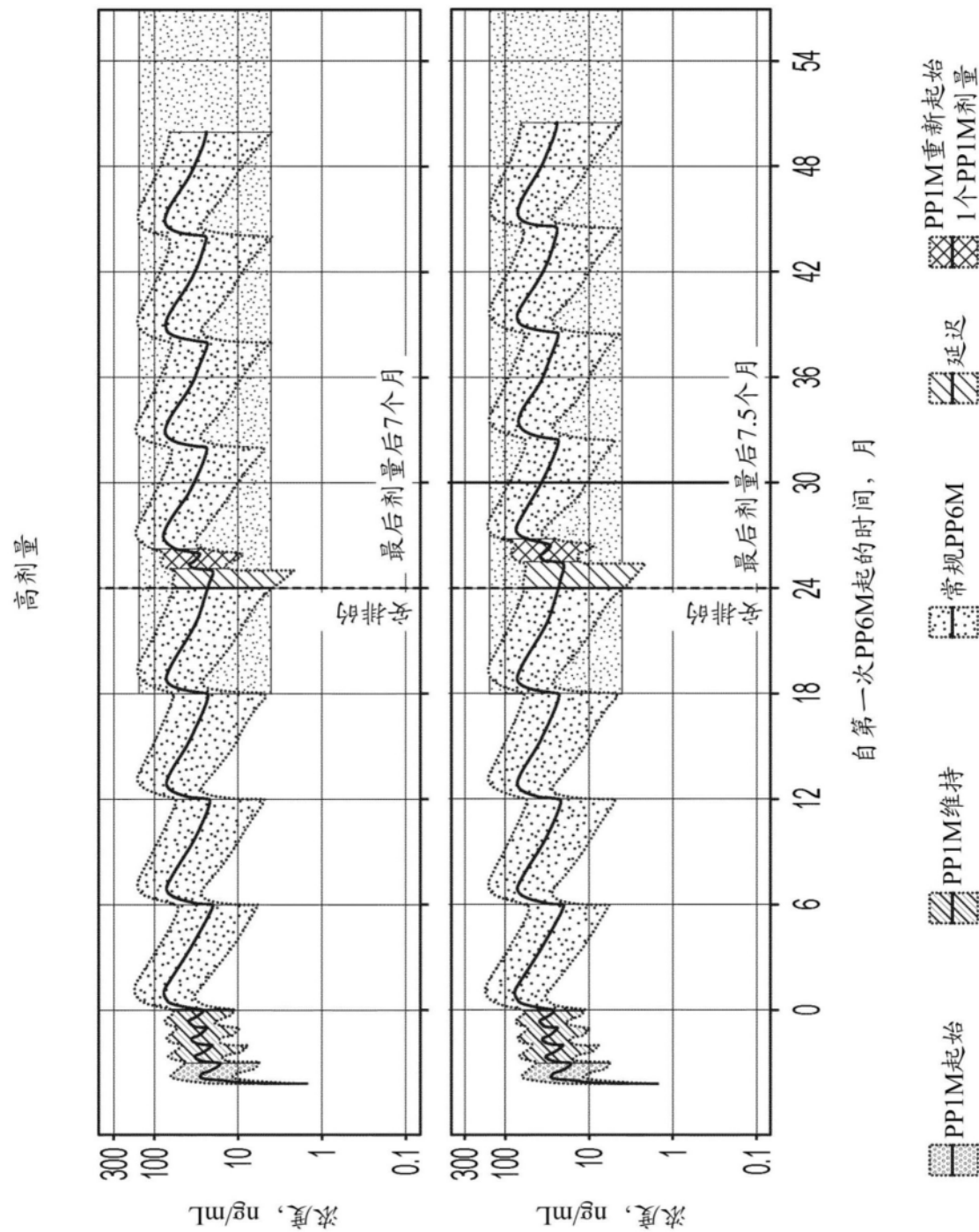


图6

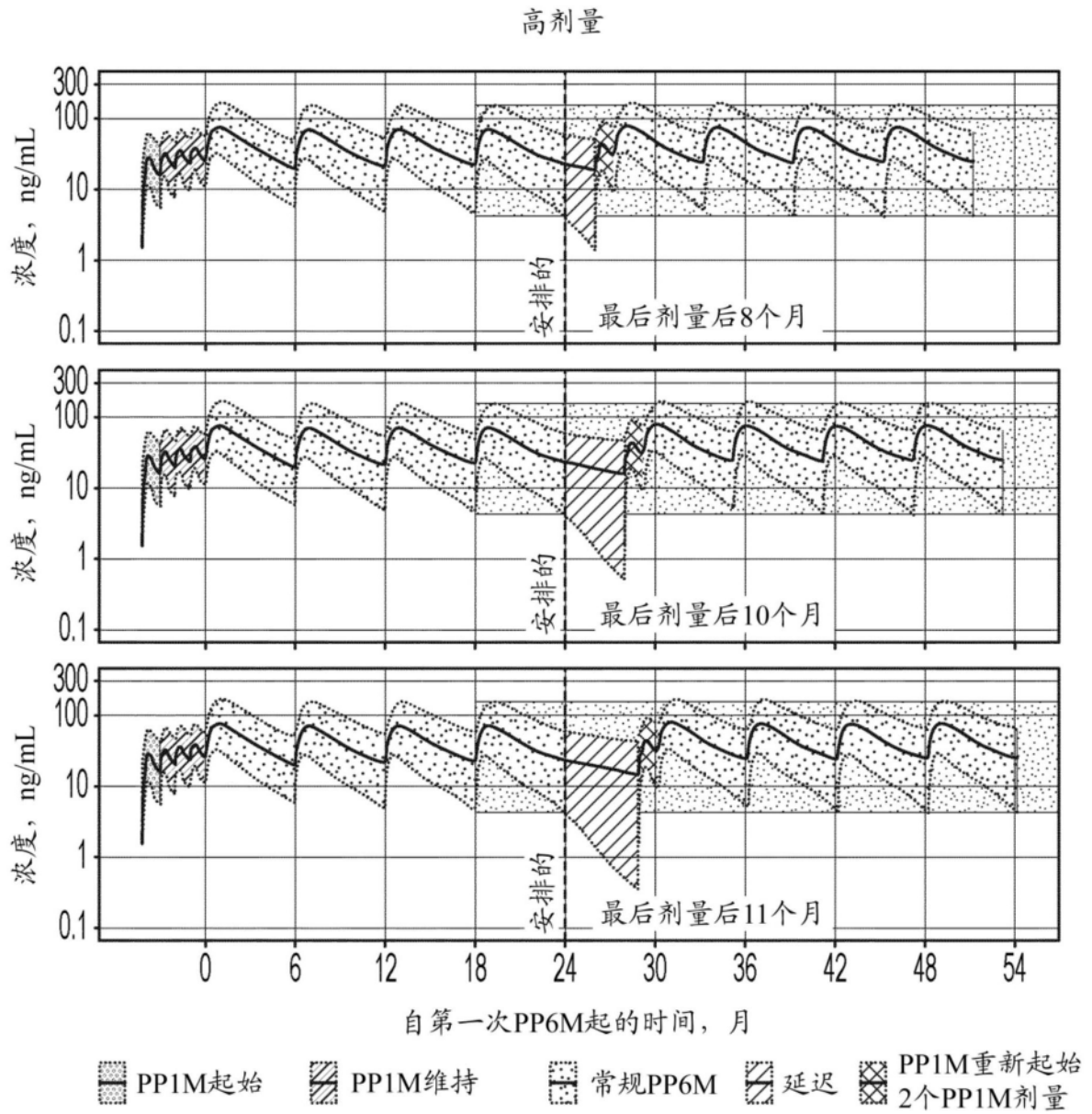


图7

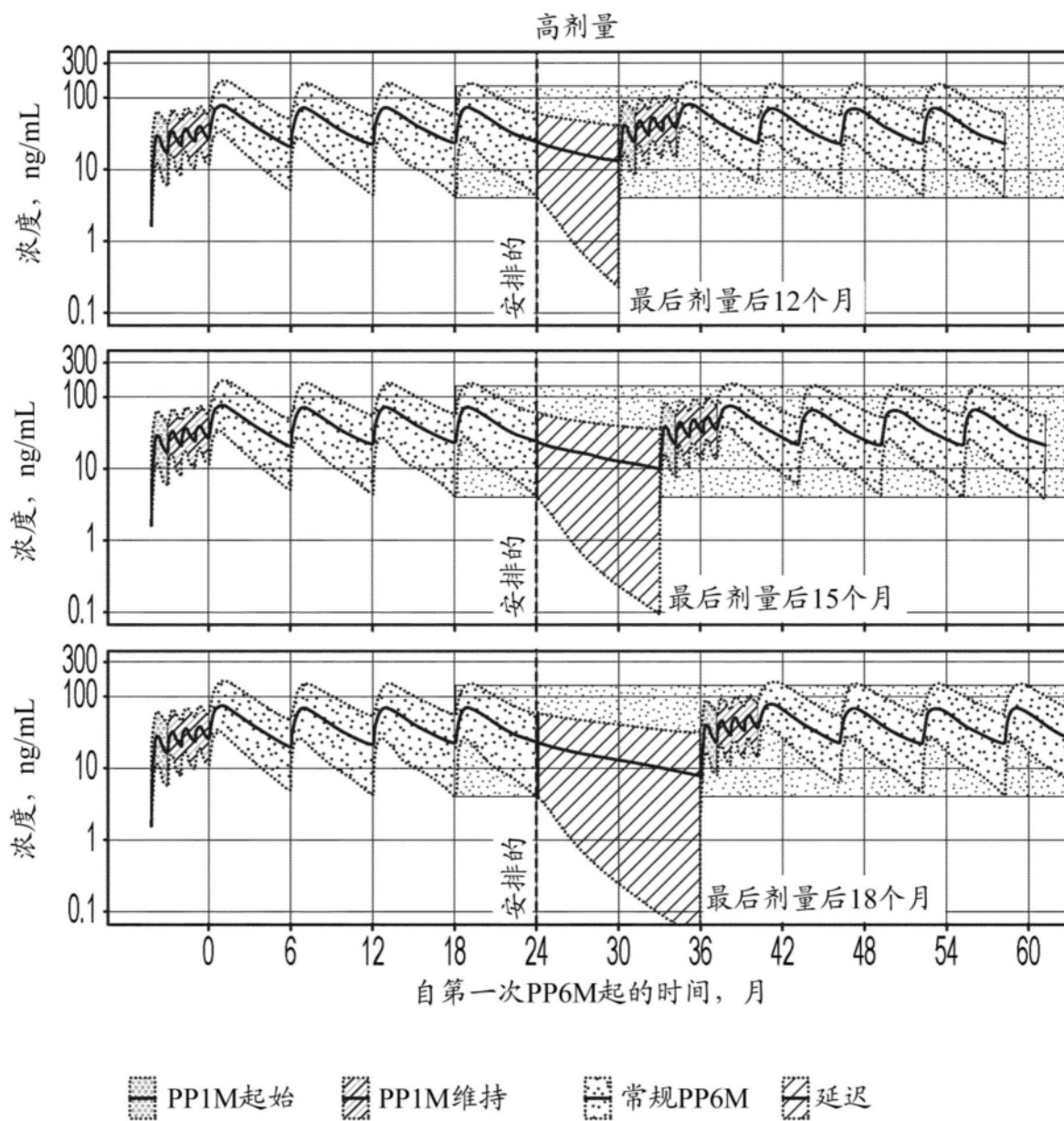


图8

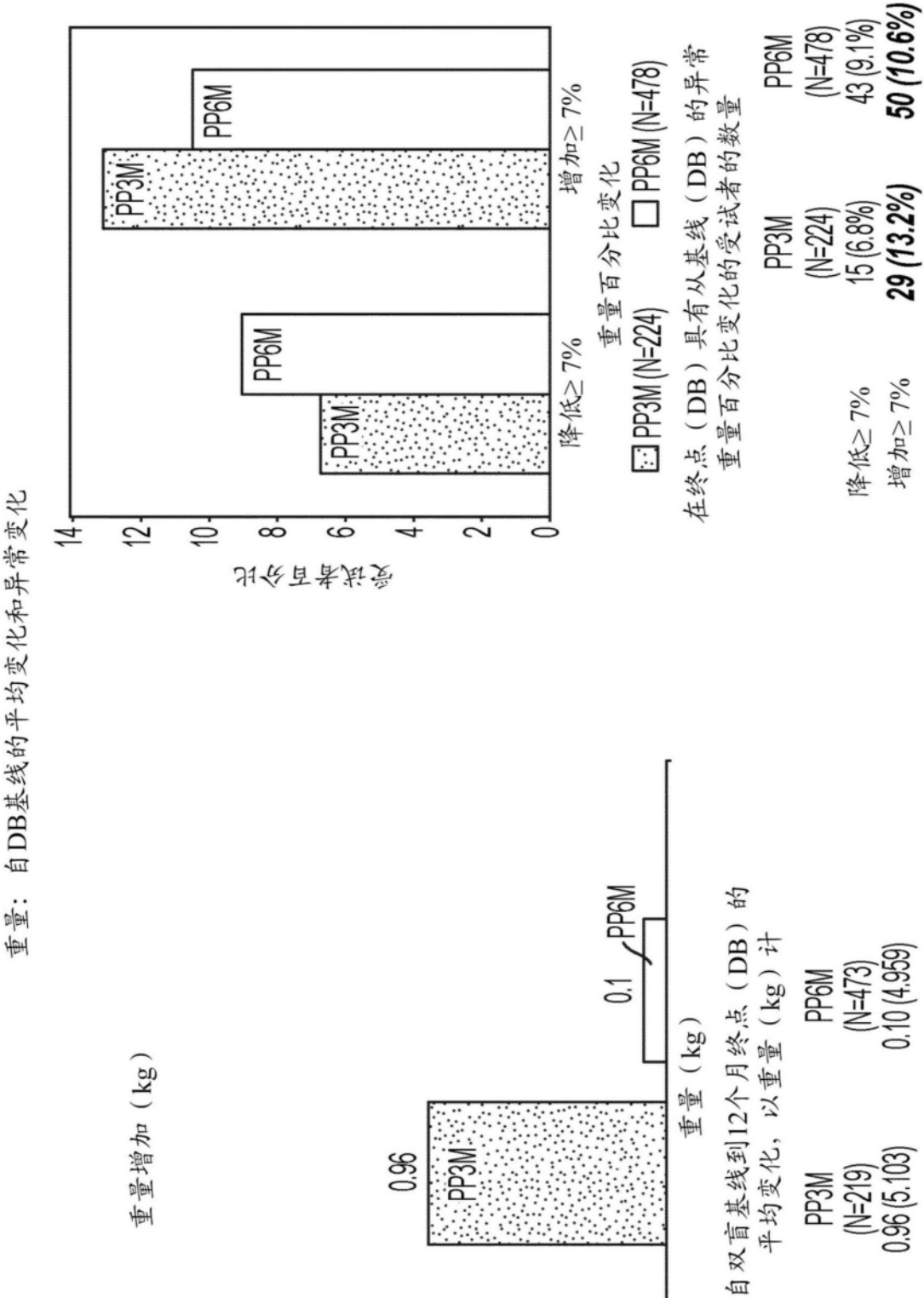


图9

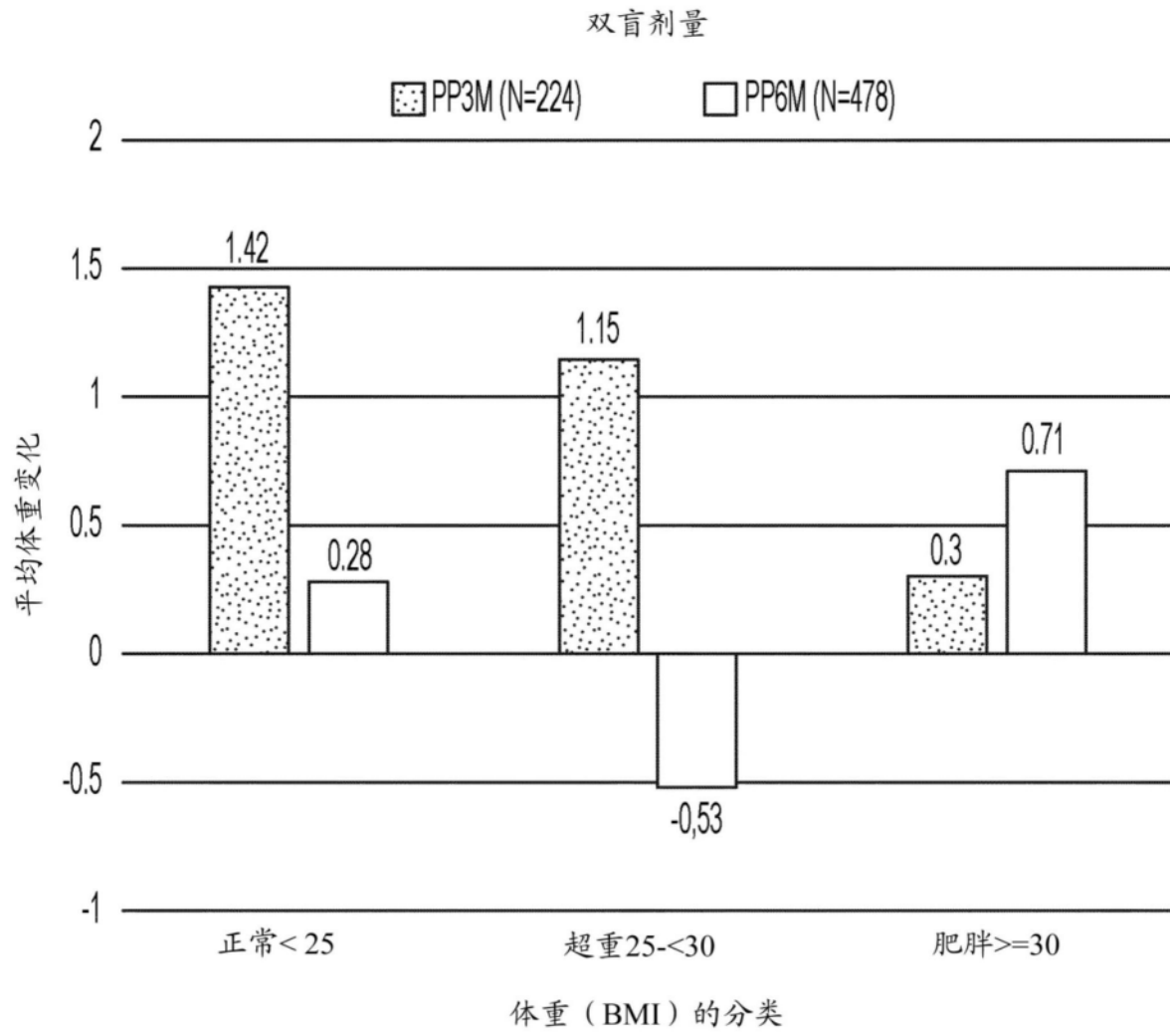


图10

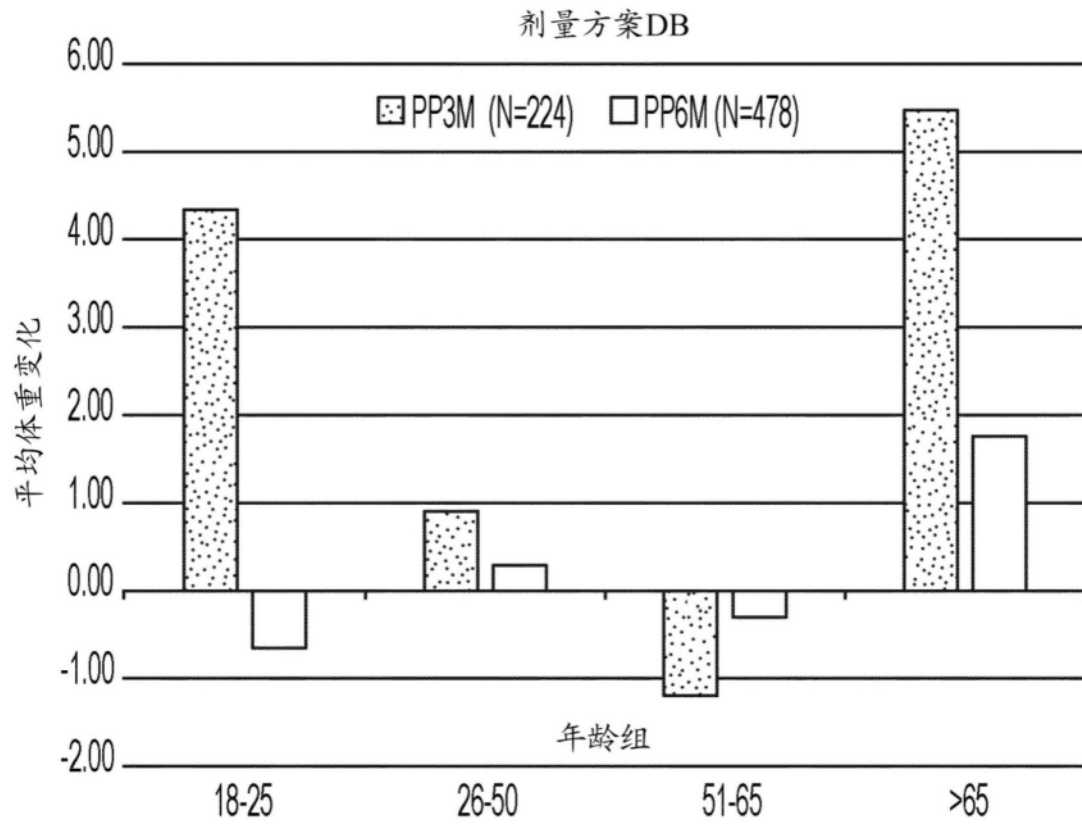


图11