



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202425992 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112130297 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 23 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/496 (2006.01)* *A61K47/10 (2006.01)*
 A61K47/32 (2006.01) *A61K47/38 (2006.01)*
 A61K9/06 (2006.01) *A61P25/18 (2006.01)*
 A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/23 美國 61/636,938
 2013/03/15 美國 61/792,089

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 日本

(72)發明人：金子大樹 KANEKO, DAIKI (JP) ；松田貴邦 MATSUDA, TAKAKUNI (JP) ；星加
 裕亮 HOSHIKA, YUSUKE (JP)

(74)代理人：惲軼群

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：20 共 108 頁

(54)名稱
可注射製劑

(57)摘要

本發明之一目的係提出一種儲存上安定的可注射製劑，其係包含一種組成物，該組成物包含不良溶性藥物作為活性成分及分散介質。本發明之另一目的係提出一種輕薄短小的預填充注射器，其係以該可注射製劑填充一注射器。本發明提出一種可注射製劑，其係包含一種組成物，該組成物包含不良溶性藥物、分散介質、及特定懸浮劑，經量測該組成物具有於 0.01 至 0.02s⁻¹ 之剪切率範圍內的至少一點為 40Pa • s 或以上的黏度，及具有於 900 至 1,000s⁻¹ 之剪切率範圍內的至少一點為 0.2Pa • s 或以下的黏度。

An object of the present invention is to provide a storage-stable injectable preparation comprising a composition comprising a poorly soluble drug as an active ingredient and a dispersion medium. Another object of the present invention is to provide a compact, lightweight prefilled syringe by filling a syringe with the injectable preparation. The present invention provides an injectable preparation comprising a composition comprising a poorly soluble drug, a dispersion medium, and a specific suspending agent, the composition having a viscosity of 40 Pa • s or more in at least one point in the shear rate range of 0.01 to 0.02 s⁻¹ and having a viscosity of 0.2 Pa • s or less in at least one point in the shear rate range of 900 to 1,000 s⁻¹, as measured.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

可注射製劑

【英文發明名稱】

INJECTABLE PREPARATION

【中文】

本發明之一目的係提出一種儲存上安定的可注射製劑，其係包含一種組成物，該組成物包含不良溶性藥物作為活性成分及分散介質。本發明之另一目的係提出一種輕薄短小的預填充注射器，其係以該可注射製劑填充一注射器。本發明提出一種可注射製劑，其係包含一種組成物，該組成物包含不良溶性藥物、分散介質、及特定懸浮劑，經量測該組成物具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

【英文】

An object of the present invention is to provide a storage-stable injectable preparation comprising a composition comprising a poorly soluble drug as an active ingredient and a dispersion medium. Another object of the present invention is to provide a compact, lightweight prefilled syringe by filling a syringe with the injectable preparation. The present invention provides an injectable preparation comprising a composition comprising a poorly soluble drug, a dispersion medium, and a specific suspending agent, the composition having a viscosity of $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ or more in at least one point in the shear rate range of 0.01 to 0.02 s^{-1} and having a viscosity of $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ or less in at least one point in the shear rate range of 900 to $1,000\text{ s}^{-1}$, as measured.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

可注射製劑

【英文發明名稱】

INJECTABLE PREPARATION

【技術領域】

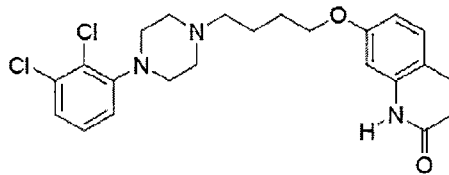
發明領域

[0001]本發明係有關於一種可注射製劑，其包含一組成物，該組成物係包含不良溶解於分散介質的藥物，諸如阿利哌唑(aripiprazole)或其鹽、特定懸浮劑、及分散介質，及係有關於一種含有該可注射製劑之預填充注射器。

【先前技術】

發明背景

[0002]用作為藥學組成物之活性成分的阿利哌唑(aripiprazole)乃如下結構式表示之化合物：



包含阿利哌唑的藥學組成物已知為用於精神分裂症的治療上有用的非典型抗精神病藥。

[0003]包含阿利哌唑作為活性成分的藥學組成物已知例如可以下述形式使用。經由將阿利哌唑及其載媒劑懸浮於分散介質及凍乾該懸浮液所製備的餅狀組成物係在使用前混合期望的分散劑(較佳為注射用水)及再度懸浮，及再懸

浮液(可注射製劑)藉肌肉注射或皮下注射至病人體內(例如參考專利文獻1及2)。

[0004]使用如專利文獻(PTL)1及2揭示的藥學組成物之形式需要含有餅狀組成物之一容器、含有分散介質之一容器、及用在投藥予病人時的一注射器。因此期望有可簡化所使用的醫療器材的結構及輕薄短小因而更方便使用的一種藥學組成物。

引文列表

專利文獻

[PTL 1] 美國專利案第5,006,528號

[PTL 2] JP2007-509148A

【發明內容】

發明概要

技術問題

[0005]為了獲得可簡化所使用的醫療器材的結構及輕薄短小因而更方便使用的此種藥學組成物，例如可考慮藉將懸浮液(可注射製劑)填充入一注射器所製造的一預填充注射器的開發。但於含有不良溶解於作為分散介質的水中之藥物(後文又稱為「不良溶性藥物」)諸如阿利哌唑或其鹽作為活性成分的懸浮液之情況下，隨著時間之經過活性成分的粒子沈澱出，結果導致結塊而難以再度分散該懸浮液。即便能夠再度分散該懸浮液，再度分散需要例如藉使用裝置等而激烈振搖，此點在臨床上不方便。因此，期望有包含不良溶性藥物作為活性成分而可防止隨著時間之經

過因粒子的沈澱結果導致結塊的一種儲存上安定的可注射製劑。

[0006]本發明之一目的係提出一種高度儲存上安定的可注射製劑，其係包含一種組成物含有不良溶性藥物作為活性成分及分散介質。更明確言之，本發明之一目的係提出一種可注射製劑，其在使用(投予病人)時可容易地提供活性成分徹底分散於其中的懸浮液，即便在長時間儲存之後也不會因不良溶性藥物沈澱而導致結塊。

[0007]本發明之另一目的係提出一種藉以前述可注射製劑填充注射器而提供更為輕薄短小的預填充注射器。更明確言之，本發明之一目的係提出一種更為輕薄短小的預填充注射器，其許可在溫和振搖注射器之後或無需振搖，單純藉按壓該注射器的該柱塞桿以將可注射製劑經由一注射針頭射出，即能進行具有低黏度的懸浮液之投藥。

問題的解決方案

[0008]為了達成前述目的，發明人進行徹底研究。結果，發明人發現當包含不良溶性藥物作為活性成分的可注射製劑進一步包含分散介質及特定懸浮劑(後文也稱作為懸浮劑A)時，即便於製造後經長時間儲存(例如直到投予病人)仍可防止因活性成分沈澱而導致結塊。發明人進行進一步研究而完成本發明。

[0009]本發明包括呈示於下列各項的主旨。

項目1. 一種可注射製劑，其包含一組成物，該組成物係包含不良溶性藥物、分散介質、及懸浮劑，

該懸浮劑係為選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一者：

(i)聚乙基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

以一流變儀測量時，該組成物係具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

項目2. 一種可注射製劑，其包含一組成物，該組成物係包含不良溶性藥物、分散介質、及懸浮劑，

該懸浮劑係為選自於由(i)及(ii)所組成之該組群中之至少一者：

(i)聚乙基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

以一流變儀於 25°C 下測量時，該組成物係具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

項目3. 依據第1或2項之可注射製劑，其係包含一組成物，其包含至少水作為分散介質。

項目4. 依據第1至3項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係為阿利哌唑或其鹽，或為7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽。

項目4a. 依據第1至4項中任一項之可注射製劑，其中該

不良溶性藥物係具有0.5至100微米之平均一次粒子直徑。

項目4b. 依據第1至4及4a項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有一至多為但不超過其該平均一次粒子直徑的三倍之平均二次粒子直徑。

項目5. 一種凝膠組成物，其係包含：

不良溶性藥物，其為阿利哌唑或其鹽，或為7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，
水，及

選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該不良溶性藥物具有0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑且其含有濃度為200至600毫克/毫升。

項目5a. 依據第5項之凝膠組成物，其係包含：

阿利哌唑或其鹽，

水，及

選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該阿利哌唑或其鹽具有0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑且其含有濃度為200至600毫克/毫升。

項目5b. 依據第5項之凝膠組成物，其係包含：

7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，

水，及

選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烯基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該 7-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌 咩 -1- 基) 丁 氧 基]-1H- 喹 啉 -2- 酮或其鹽具有0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑及其含有濃度為200至600毫克/毫升。

項目6. 依據第5、5a、或5b項之組成物，其中係含有0.1至100毫克/毫升之濃度的(i)聚乙烯基吡咯啉酮作為懸浮劑。

項目7. 依據第5至6項中任一項之組成物，其中係含有(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑，

該聚乙二醇之濃度係為0.05至2毫克/毫升，及該羧甲基纖維素或其鹽之濃度係為0.5至50毫克/毫升。

(前述「第5至x項中任一項」一詞係包括第5、5a及5b項。後文亦同。)

項目8. 依據第5至7項中任一項之組成物，其中係含有(i)聚乙烯基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑。

項目8a. 依據第5或6項之組成物，其中係含有(i)聚乙烯基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑，該聚乙二醇之濃度係為0.05至100毫克/毫升。

項目9. 依據第5至8及8a項中任一項之組成物，其中該不良溶性藥物係具有一至多為但不超過其平均一次粒子直

徑的三倍之平均二次粒子直徑。

項目10. 依據第5至9項中任一項之組成物，其中以一流變儀測量時，該組成物係具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

項目11. 依據第5至9項中任一項之組成物，其中以一流變儀於 25°C 下測量時，該組成物係具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

項目12. 一種可注射製劑，其包含依據第5至11項中任一項之組成物。

項目13. 一種製造一凝膠組成物之方法，該凝膠組成物包含阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，該方法係包含：

許可一液體混合物於 5°C 至 70°C 下靜置5分鐘或以上，該液體混合物係包含 200 至 600 毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

該阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌

吡-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽具有0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑。

項目13a. 依據第13項之製造包含阿利哌唑或其鹽的一凝膠組成物之方法，該方法係包含：

許可一液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

該阿利哌唑或其鹽具有0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑。

項目13b. 依據第13項之製造包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽的一凝膠組成物之方法，該方法係包含：

許可一液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

該7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽具有0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑。

項目14. 依據第13項之方法，其係包含於一液體混合物

內粉化阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽至0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

及許可該已粉化液體混合物於5°C至70°C靜置5分鐘或以上。

項目14a. 依據第14項之製造包含阿利哌唑或其鹽的一凝膠組成物之方法，其係包含於一液體混合物內粉化阿利哌唑或其鹽至0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

及許可該已粉化液體混合物於5°C至70°C靜置5分鐘或以上。

項目14b. 依據第14項之製造包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽的一凝膠組成物之方法，其係包含於一液體混合物內粉化7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽至0.5

微米至30微米之平均一次粒子直徑，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

及許可該已粉化液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上。

項目15. 依據第13、13a、13b、14、14a、或14b項之方法，其中該液體混合物係包含濃度為0.1至100毫克/毫升的(i)聚乙烷基吡咯啉酮。

項目16. 依據第13、13a、13b、14、14a、14b或15項中任一項之方法，其中該液體混合物係包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

該聚乙二醇之濃度係為0.05至2毫克/毫升，及該羧甲基纖維素或其鹽之濃度係為0.5至50毫克/毫升。

項目17. 依據第13至16項中任一項之方法，其中該液體混合物係包含(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

項目17a. 依據第13至15項中任一項之方法，其中該液體混合物係包含(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

(前述「第13至15項」及「第13至16項」一詞也包括第13a、13b、14a、及14b項。)

項目18. 一種凝膠組成物，其包含阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，該組成物係藉依據第13至17項中任一項之方法獲得。

(前述「第13至17項」一詞也包括第13a、13b、14a、14b及17a項。)

項目19. 一種製造經以一凝膠組成物預填充的一預填充注射器之方法，該凝膠組成物係包含阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，

該方法係包含：

於一注射器內填充一液體混合物，其包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽係具有0.5微米至30微米的平均一次粒子直徑；及

許可該液體混合物於5°C至70°C靜置5分鐘或以上。

項目19a. 依據第19項之製造經以包含阿利哌唑或其鹽的一凝膠組成物預填充的一預填充注射器之方法，

該方法係包含：

於一注射器內填充一液體混合物，其包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該阿利哌唑或其鹽係具有0.5微米至30微米的平均一次粒子直徑；及

許可該液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上。

項目19b. 依據第19項之製造經以包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽的一凝膠組成物預填充的一預填充注射器之方法，

該方法係包含：

於一注射器內填充一液體混合物，其包含200至600毫克/毫升濃度的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽係具有0.5微米至30微米的平均一次粒子直徑；及

許可該液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上。

項目20. 依據第19項之方法，其係包含：

於一液體混合物內粉化阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯

并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽至0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

將該已粉化液體混合物填充入一注射器內，及許可該已粉化液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上。

項目20a. 依據第20項之製造經以包含阿利哌唑或其鹽的一凝膠組成物預填充的一預填充注射器之方法，

該方法係包含：

於一液體混合物內粉化阿利哌唑或其鹽至0.5微米至30微米之平均一次粒子直徑，該液體混合物係包含200至600毫克/毫升濃度的阿利哌唑或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

將該已粉化液體混合物填充入一注射器內，及許可該已粉化液體混合物於5°C至70°C下靜置5分鐘或以上。

項目20b. 依據第20項之製造經以包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽的一凝膠組成物預填充的一預填充注射器之方法，

該方法係包含：

於一液體混合物內粉化 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽至 0.5 微米至 30 微米之平均一次粒子直徑，該液體混合物係包含 200 至 600 毫克/毫升濃度的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，水，及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

將該已粉化液體混合物填充入一注射器內，及許可該已粉化液體混合物於 5°C 至 70°C 下靜置 5 分鐘或以上。

項目 21. 依據第 19、19a、19b、20、20a、或 20b 項之方法，其中該液體混合物係包含(i)聚乙烷基吡咯啉酮，(i)聚乙烷基吡咯啉酮之濃度為 0.1 至 100 毫克/毫升。

項目 22. 依據第 19 至 21 項中任一項之方法，其中該液體混合物係包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，該聚乙二醇之濃度係為 0.05 至 2 毫克/毫升，及該羧甲基纖維素或其鹽之濃度係為 0.5 至 50 毫克/毫升。

項目 23. 依據第 19 至 22 項中任一項之方法，其中該液體混合物係包含(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

項目 23a. 依據第 19 至 21 項中任一項之方法，其中該液體混合物係包含(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，該聚乙二醇之濃度係為 0.05 至 100 毫克

/毫升。

(前述「第19至21項」及「第19至22項」一詞也包括第19a、19b、20a、及20b項。)

項目24. 一種經以一凝膠組成物預填充的預填充注射器，該凝膠組成物係包含阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，該注射器係藉依據第19至23及23a項中任一項之方法獲得。

項目25. 一種套組，其包含依據第24項之預填充注射器。

項目26. 一種持續釋放可注射製劑，其包含一組成物，該組成物係包含

不良溶性藥物，其為阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，

水，及

選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該不良溶性藥物具有1微米至10微米之平均一次粒子直徑且其含有濃度為200至400毫克/毫升，

當許可靜置時該組成物係呈凝膠形式，而當受衝擊時該組成物係改變成溶膠，及

該製劑係每個月投予一次。

項目27. 依據第26項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有2微米至7微米之平均一次粒子直徑。

項目28. 一種持續釋放可注射製劑，其包含一組成物，該組成物係包含

不良溶性藥物，其為阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽，

水，及

選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中該不良溶性藥物具有4微米至30微米之平均一次粒子直徑及其含有濃度為300至600毫克/毫升，

當許可靜置時該組成物係呈凝膠形式，而當受衝擊時該組成物係改變成溶膠，及

該製劑係每二或三個月投予一次。

項目29. 依據第28項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有5微米至20微米之平均一次粒徑。

項目30. 依據第26至29項中任一項之可注射製劑，其中係含有0.1至100毫克/毫升之濃度的(i)聚乙烷基吡咯啉酮作為懸浮劑。

項目31. 依據第26至30項中任一項之可注射製劑，其中係含有(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑，該聚乙二醇之濃度係為0.05至2毫克/毫升，及該羧甲基纖維素或其鹽之濃度係為0.5至50毫克/毫升。

項目32. 依據第26至31項中任一項之可注射製劑，其中係含有(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維

素或其鹽作為懸浮劑。

項目33. 依據第26至32項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有一至多為但不超過其平均一次粒子直徑的三倍之平均二次粒子直徑。

項目34. 依據第26至33項中任一項之可注射製劑，其中以一流變儀測量時，該組成物係具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

項目35. 依據第26至33項中任一項之可注射製劑，其中以一流變儀於 25°C 下測量時，該組成物係具有於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍內的至少一點為 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

項目36. 一種治療或預防精神分裂症、躁鬱症、或憂鬱症復發之方法，該方法係包含投予依據第1至4、12、及26至35項中任一項之可注射製劑。

項目37. 依據第36項之方法，其中該可注射製劑係經肌肉或經皮下投予。

項目A-1. 一種包含不良溶性藥物、特定懸浮劑(懸浮劑A)、及分散介質之儲存上安定的水性懸浮可注射製劑；該懸浮液當儲存時係具有高黏度及當振搖或通過注射針頭射出時係具有低黏度。

項目A-2. 依據第A-1項之可注射製劑，當靜置時其係具

有1,000 mPa•s或以上之黏度，及當振搖或通過注射針頭射出時其係具有300 mPa•s或以下之黏度。

項目A-3. 依據第A-1或A-2項之可注射製劑，當靜置時其係具有5,000 mPa•s或以上之黏度，及當振搖或通過注射針頭射出時其係具有300 mPa•s或以下之黏度。

項目A-4. 依據第A-1至A-3項中任一項之可注射製劑，當靜置時其係具有10,000 mPa•s或以上之黏度，及當振搖或通過注射針頭射出時其係具有300 mPa•s或以下之黏度。

項目A-5. 依據第A-1或A-2項之可注射製劑，當靜置時其係具有1,000 mPa•s或以上之黏度，及當振搖或通過注射針頭射出時其係具有200 mPa•s或以下之黏度。

項目A-6. 依據第A-1、A-2、A-3、或A-5項之可注射製劑，當靜置時其係具有5,000 mPa•s或以上之黏度，及當振搖或通過注射針頭射出時其係具有200 mPa•s或以下之黏度。

項目A-7. 依據第A-1至A-6項中任一項之可注射製劑，當靜置時其係具有10,000 mPa•s或以上之黏度，及當振搖或通過注射針頭射出時其係具有200 mPa•s或以下之黏度。

項目A-8. 依據第A-1至A-7項中任一項之可注射製劑，其係含有100至500毫克/毫升濃度之該不良溶性藥物。

項目A-9. 依據第A-1至A-8項中任一項之可注射製劑，其係含有200至480毫克/毫升濃度之該不良溶性藥物。

項目A-10. 依據第A-1至A-9項中任一項之可注射製劑，其係含有250至450毫克/毫升濃度之該不良溶性藥物。

項目A-11. 依據第A-1至A-10項中任一項之可注射製劑，其係含有約300毫克/毫升或以上濃度之該不良溶性藥物及當靜置時變成凝膠，該凝膠組成物當攪拌、振搖、外部衝擊或其類時變成流體溶膠。

項目A-12. 依據第A-1至A-11項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有約0.5至30微米的平均一次粒子直徑。

項目A-13. 依據第A-1至A-12項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有約1.0至10微米的平均一次粒子直徑。

項目A-14. 依據第A-1至A-13項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係具有約1.0至5微米的平均一次粒子直徑。

項目A-15. 依據第A-1至A-14項中任一項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係為阿利哌唑或其鹽，該製劑係包含一組成物含有分散介質及選自於由聚乙烷基吡咯啉酮及聚乙二醇所組成之該組群中之至少一個懸浮劑。

項目A-16. 依據第A-15項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係為阿利哌唑一水合物。

項目A-17. 依據第A-15或A-16項之可注射製劑，其中該不良溶性藥物係為阿利哌唑或其鹽，該製劑係為儲存上安定且係包含一組成物含有羧甲基纖維素鈉、分散介質、及選自於由聚乙烷基吡咯啉酮及聚乙二醇所組成之該組群中之至少一個懸浮劑。

項目A-18. 一種包含依據第A-1至A-17項中任一項之可注射製劑的預填充注射器。

[0010]「包含」表示法用於此處也包括「主要組成為」及「組成為」等意義。

[0011]本發明之可注射製劑包含一種組成物包含不良溶性藥物、特定懸浮劑(懸浮劑(A))、及分散介質。因此於後文中有關本發明之可注射製劑的解釋係相當於有關該組成物的解釋。例如，當解釋本發明之可注射製劑包含某個成分時，表示本發明之可注射製劑包含一種含有一種特定成分的特定組成物。如此處使用「不良溶性藥物」一詞係指不良溶於水的藥物，且係相對應於依據日本藥典第16版的「極微溶性」或「殆不溶性」藥物。更明確言之，藥物置於水中(藥物若呈固體形式係經粉化，然後置於水中)及於 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 激烈振搖30秒後，研究於30分鐘內的溶解速率。當要求不少於1,000毫升及少於10,000毫升的水來溶解1克或1毫升藥物時，該藥物為「極微溶性」。當要求10,000毫升或以上的水時，該藥物為「殆不溶性」。

[0012]含在本發明之可注射製劑的不良溶性藥物，例如包括阿利哌唑或其鹽。不良溶性藥物之其它實施例包括7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(後文又稱為「布力克士哌唑(brexiprazole)」)或其鹽。其它實施例包括瑞巴米皮(rebamipide)、希洛塔佐(cilostazol)、波布可(probucol)、4-胺基苯甲酸乙酯等。此等化合物可呈鹽形式。阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌

吡啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽為特佳。

[0013] 當不良溶性藥物係呈鹽形式時，該鹽並無特殊限制，只要為藥學上可接受之鹽即可。其實例包括鹼金屬鹽(例如鈉鹽及鉀鹽)；鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)等金屬鹽；銨鹽；鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鋰、碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸銨)；鹼金屬碳酸氫鹽(例如碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀)；鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、及氫氧化銨)等無機鹼鹽；三(低碳)烷基胺(例如三甲基胺、三乙基胺、及N-乙基二異丙基胺)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基胺基吡啶、二甲基苯胺、N-(低碳)烷基-咪啉(例如N-甲基咪啉)、1,5-二吡二環[4.3.0]壬烯-5-基(DBN)、1,8-二吡二環[5.4.0]十一碳烯-7(DBU)、1,4-二吡二環[2.2.2]辛烷(DABCO)等有機鹼鹽；氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、碳酸鹽、苦味酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、麩胺酸鹽、巴母酸鹽(pamoate)等有機酸鹽。如此處使用「(低碳)烷基」一詞係指「含1至6個碳原子之烷基」。

[0014] 當含在本發明之可注射製劑之不良溶性藥物為阿利哌唑或其鹽時，阿利哌唑或其鹽之結晶形式並無特殊限制。阿利哌唑或其鹽可呈一水合物形式(阿利哌唑水合物A)或呈各種無水形式，已知呈無水晶體B、無水晶體C、無

水晶體D、無水晶體E、無水晶體F、及無水晶體G形式。全部此等結晶形式皆可作為於本發明之可注射製劑中的阿利哌唑或其鹽。其中以一水合物形式為佳。

[0015]此等不良溶性藥物為已知化合物，容易藉已知方法製造，或也可使用市售產物。

[0016]本發明之可注射製劑較佳包含至少水作為分散介質。水、或包含水及有機溶劑之水性溶劑較佳作為包含至少水的分散介質。有用的有機溶劑為與水可相溶混的有機溶劑，諸如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇等醇類；丙酮等酮類；四氫呋喃等醚類；二甲基甲醯胺及其混合物。其中以醇類為佳且以乙醇為特佳。雖然並無特殊限制，但水於水性溶劑之含量較佳例如約50 wt.%或以上。

[0017]至於分散介質，以水為佳，以無菌注射用水為特佳。

[0018]含於本發明之可注射製劑的特定懸浮劑(懸浮劑A)包含選自於由(i)及(ii)所組成之該組群中之至少一種懸浮劑：

(i)聚乙基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

[0019]使用的聚乙基吡咯啉酮較佳具有K值(菲肯卻爾(Fikentscher) K值)約10至90，更佳約12至30，及更佳約12至20。使用的聚乙基吡咯啉酮較佳具有約2,000至700,000，更佳約2,000至40,000，及又更佳約2,000至10,000之平均分子量。具有K值及平均分子量於前述範圍的聚乙基

基吡咯啉酮之使用就不良溶性懸浮液於靜置時的膠凝，抑制因粒子沈澱導致的結塊，及提供具有優異儲存安定性之可注射製劑等方面而言為優異。聚乙烷基吡咯啉酮類之實例包括普維隆(povidone) K12、普維隆K17、普維隆K25、普維隆K30等。以普維隆K17為最佳。此等各種聚乙烷基吡咯啉酮可單獨使用或組合二或多者使用。

[0020]用作為懸浮劑A之聚乙二醇(梅可高(macrogol))較佳具有約100至10,000，更佳約150至8,000，及又更佳約200至5,000之平均分子量。使用具有平均分子量在前述範圍內的聚乙二醇，可抑制因粒子沈澱導致的結塊，且提供具有優異儲存安定性之可注射製劑。聚乙二醇之實例包括市售聚乙二醇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。以聚乙二醇400為最佳。此等聚乙二醇類可單獨使用或組合二或多種使用。

[0021]羧甲基纖維素或其鹽之實例包括羧甲基纖維素及羧甲基纖維素之鹽類，較佳諸如羧甲基纖維素之鹼金屬鹽及羧甲基纖維素之銨鹽。其特例包括羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鉀、羧甲基纖維素鋰、及羧甲基纖維素銨等。其中，以羧甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉為佳，且以羧甲基纖維素鈉為特佳。此等羧甲基纖維素或其鹽可單獨使用或組合二或多者使用。

[0022]當許可於製造後靜置一段時間時，本發明之可注射製劑具有高黏度及喪失流體性(亦即膠凝)。但一旦膠凝，

可注射製劑於接受些微衝擊(例如攪拌、振搖、輕敲、外部衝擊、或來自於通過注射針頭注射的壓力)時，再度獲得流體性。雖然並不期望做限制性解譯，但本發明之可注射製劑考慮具有結構黏度。結構黏度乃一型非牛頓流且係指下列性質：當施加增高的剪切應力時，液體內部結構中的微弱鍵結被打斷，名目黏度減低，故流體性質變成接近於牛頓流。

[0023]當此種流體可注射製劑允許再度靜置一段時間時，返回凝膠態；當溫和衝擊(例如攪拌、振搖等)時，已膠凝的可注射製劑變成流體；及當允許其再度靜置時，製劑變成凝膠。如此，可注射製劑被視為具有觸變性質(觸變性)。

[0024]此種性質可藉使用流變儀測量可注射製劑之黏度獲得證實。流變儀是一種先進黏度計，可使用各種參數，準確測量於各個參數條件下的黏度。當本發明之可注射製劑的黏度係藉流變儀測量，同時徐緩增高剪切率時，黏度傾向於逐漸降低。旋轉流變儀較佳用作為流變儀。此等流變儀例如包括探索混成流變儀 (Discovery Hybrid Rheometer)-2 (DHR-2)及探索混成流變儀-3 (DHR-3)(德州儀器公司(TA Instruments)製造)。

[0025]更明確言之，由於(α)本發明之可注射製劑當靜置時變成凝膠，故可抑制不良溶性藥物粒子沈澱及結塊，藉此提供優異的儲存安定性。此外，因(β)本發明之可注射製劑即便係呈凝膠形式，當接受溫和衝擊時容易再度變成流體性，製劑容易於使用時(注射時)注射。更明確言之，因

單純藉按壓注射器的柱塞及將製劑通過注射針頭射出，已膠凝的可注射製劑(凝膠組成物獲得流體性)變成溶膠狀態，故製劑可就此通過針頭順利射出。因此，製劑可於肌肉及皮下良好分散，在注射時有相對較少局部干擾及疼痛。

[0026]可注射製劑是否膠凝(亦即該製劑是否提供前述效果(α))可藉流變儀測量該製劑於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點是否具有約 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度獲得證實。更明確言之，於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍具有約 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度指示該接受測量的可注射製劑已經喪失流體性而呈凝膠形式。更明確言之，於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍具有約 $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上之黏度指示該接受測量的可注射製劑已經確切喪失流體性且係呈凝膠形式。測得的黏度值於 0.01 至 0.02 s^{-1} 剪切率範圍中之至少一點較佳約為 40 至 $20,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，更佳約 50 至約 $10,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，又更佳約 75 至約 $5,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，及特佳約 100 至 $3,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 。又復，於 0.01 至 0.02 s^{-1} 之剪切率範圍黏度較佳約為 $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上(特別約 $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以上)，更佳約 40 至 $20,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，甚至更佳約 50 至約 $10,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，又更佳約 75 至 $5,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，及特佳約 100 至 $3,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 。

[0027]可注射製劑是否提供如上效果(β)可藉流變儀測量於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍的至少一點，該製劑是否具有 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下之黏度證實。更明確言之，於 900 至 $1,000\text{ s}^{-1}$ 之剪切率範圍的至少一點具有約 $0.2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ 或以下之黏度指示接受測量的可注射製劑已經獲得流體性且係呈溶膠形

式。測得的黏度性質於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點較佳約為0.1 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下及更佳約0.05 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下。又復，於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍，黏度較佳約0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下，更佳約0.1 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下，及又更佳約0.05 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下。

[0028]可注射製劑是否膠凝(亦即該製劑是否提供前述效果(α))可藉流變儀於25°C測量該製劑於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點是否具有約40 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度獲得證實。更明確言之，於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍具有約40 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度指示該接受測量的可注射製劑已經喪失流體性而呈凝膠形式。更明確言之，於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍具有約100 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上之黏度指示該接受測量的可注射製劑已經確切喪失流體性且係呈凝膠形式。測得的黏度值於0.01至0.02 s^{-1} 剪切率範圍中之至少一點較佳約為40至20,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ，更佳約50至約10,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ，又更佳約75至約5,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ，及特佳約100至3,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。又復，於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍黏度較佳約為40 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上(特別約100 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上)，更佳約40至20,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ，甚至更佳約50至約10,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ，又更佳約75至5,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ，及特佳約100至3,000 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

[0029]可注射製劑是否提供如上效果(β)可藉流變儀於25°C測量於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點，該製劑是否具有0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下之黏度證實。更明確言之，於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點具有約0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下之黏度指示接受測量的可注射製劑已經獲得流體性且係呈

溶膠形式。測得的黏度性質於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點較佳約為0.1 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下及更佳約0.05 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下。又復，於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍，黏度較佳約0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下，更佳約0.1 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下，及又更佳約0.05 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下。

[0030]於此等剪切率範圍(0.01至0.02 s^{-1} 及900至1,000 s^{-1})之黏度測量較佳係藉循序測量黏度同時於最低剪切率開始而徐緩增高剪切率進行。較佳例如黏度係使用流變儀於0.001至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍循序量測。

[0031]當凝膠組成物的循序黏度測量結果係以剪切率範圍(s^{-1})於橫座標(x軸)及黏度($\text{Pa}\cdot\text{s}$)於縱座標(y軸)作圖時，獲得粗略減低的線圖。使用此種線圖，前述內容可重新解釋如下。舉例言之，於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點具有40 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，表示於 $0.01 \leq x \leq 0.02$ 剪切率範圍中，線圖的至少部分滿足 $y \geq 40$ 。舉另一個實例，於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍具有40 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，表示於 $0.01 \leq x \leq 0.02$ 之剪切率範圍的整個線圖滿足 $y \geq 40$ 。至於另一個實例，於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍的至少一點具有0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下之黏度表示於 $900 \leq x \leq 1,000$ 之剪切率範圍中，該線圖的至少部分滿足 $y \leq 0.2$ 。及又另一個實例，於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍中具有0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下之黏度表示於 $900 \leq x \leq 1,000$ 之剪切率範圍的整個線圖滿足 $y \leq 0.2$ 。

[0032]至於流變儀，例如可使用探索混成流變儀-2 (DHR-2)或探索混成流變儀-3 (DHR-3)(德州儀器公司製

造)。

[0033]前述特定懸浮劑(懸浮劑A)組合不良溶性藥物使用乃為何本發明之可注射製劑能夠提供前述效果(α)及(β)的主要理由中之一者。更明確言之，雖然已知用於不良溶性藥物的極為寬廣範圍的懸浮劑，但大部分懸浮劑皆未能提供可產生如上效果(α)及(β)的組成物；如上懸浮劑A高度適合用於獲得具有如上效果(α)及(β)之可注射製劑。因此，本發明之可注射製劑之獲得方式可經由使用不良溶性藥物及分散介質組合懸浮劑A製備懸浮液，量測黏度，及選擇滿足前述條件的懸浮液。

[0034]用以獲得前述效果(α)及(β)之其它重要因素，例如為不良溶性藥物之粒子直徑及濃度。

[0035]含在本發明之可注射製劑的不良溶性藥物典型具有約0.5至100微米，較佳約0.5至50微米，更佳約0.5至30微米，又更佳約1至20微米，甚至又更佳約1至10微米，又更佳約1至5微米，及特佳約2至5微米之平均一次粒子直徑。不良溶性藥物之平均二次粒子直徑較佳至多為但不超過平均一次粒子直徑的三倍，及更佳至多為但不超過兩倍。

[0036]「一次粒子直徑」一詞係指不會凝聚反而彼此分開的個別粒子的直徑。「平均一次粒子直徑」係從藉雷射繞射漫射方法測量的平均一次粒徑分布求出的體積平均直徑計算。於本發明中，當可注射製劑於水介質中循環時，使用超音波照射測量平均一次粒子直徑。「二次粒子直徑」係指聚集的粒子直徑。「平均二次粒子直徑」係從藉雷射繞射

漫射法測得的平均二次粒徑分布求出的體積平均直徑計算。於本發明中，平均二次粒子直徑係在可注射製劑於水介質中循環時不使用超音波照射測量。

[0037]例如，SALD-3000J(島津製作所(Shimadzu Corporation)製造)可用來藉雷射繞射漫射法測量平均粒子直徑。

[0038]平均二次粒子直徑係不小於平均一次粒子直徑係不小於平均一次粒子直徑(測量誤差範圍除外)。包含不良溶性藥物其平均一次粒子直徑與平均二次粒子直徑為幾乎相等(亦即該等粒子幾乎不會聚集)的可注射製劑也係涵括於本發明之可注射製劑之範圍內。較佳為不良溶性藥物，除非進行特定操作(將二次粒子粉化成為一次粒子的操作)諸如超音波照射，否則具有平均二次粒子直徑大於其平均一次粒子直徑。

[0039]當不良溶性藥物的平均一次粒子直徑設定為1微米或以上且用作為注射劑時，可優異地獲得長期持續釋放性質。不良溶性藥物之平均一次粒子直徑較佳係設定為約100微米或以下，更佳約50微米或以下，甚至更佳約30微米或以下，又更佳10微米或以下，及特佳約2至5微米。由於在本發明組成物之製造期間或在從其製造直到投予病人的該週期期間，抑制不良溶性藥物的沈澱，故也可防止注射針頭在注射時的堵塞。

[0040]至於具有前述平均一次粒子直徑的不良溶性藥物之製法，較佳使用濕研磨法。濕研磨法較佳為濕球磨、

高壓均化、高剪均化等。除了粉化法之外，也可採用其它低能磨機及高能磨機(諸如輥磨機)。

[0041]經控制的結晶化等也值得一提作為其它有用的方法。

[0042]又復，作為具有前述平均一次粒子直徑的不良溶性藥物之製造方法，可使用碰撞噴射結晶化法(參考JP2007-509153A)該專利案係由必治妥梅爾施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb Corp.)提出申請，或使用高壓均化器的濕磨法(參考JP2007-200088A)該專利申請案係由歐茲卡藥品公司(Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)提出申請。使用高壓均化器的濕磨法(特別為二步驟式濕磨法)其專利申請案已經由歐茲卡藥品公司提出者為更佳。

[0043]本發明之可注射製劑較佳含有約200至600毫克/毫升，更佳約200至500毫克/毫升，甚至更佳約200至480毫克/毫升，及又更佳約250至450毫克/毫升之濃度的不良溶性藥物。

[0044]滿足前述平均粒子直徑及濃度條件的包含前述懸浮劑A及不良溶性藥物之可注射製劑可更優異地提供前述效果(α)及(β)。

[0045]於本發明之可注射製劑中之懸浮劑A(如上懸浮劑(i)或(ii))之濃度較佳為約0.05至150毫克/毫升，更佳約0.1至100毫克/毫升，及又更佳約0.2至50毫克/毫升。

[0046]當本發明之可注射製劑包含前述懸浮劑(i)及(ii)作為懸浮劑A時，其總濃度較佳為約0.05至150毫克/毫升，

更佳約0.1至約100毫克/毫升，及又更佳約0.2至50毫克/毫升。

[0047]除了不良溶性藥物、懸浮劑A、及分散介質外，本發明之可注射製劑可進一步含有懸浮劑A以外之懸浮劑(後文也稱作為「懸浮劑B」)、緩衝劑、pH調整劑、賦形劑、潤滑劑、塑化劑、崩散劑、黏結劑、界面活性劑、保藏劑、矯味劑、香味劑、滲透度劑等添加劑。

[0048]例如JP2007-509148A揭示之添加劑可用作為此等添加劑。

[0049]適合用作為懸浮劑B的其它懸浮劑之實例包括各種聚合物、低分子量寡聚物、天然產物、及界面活性劑(包括非離子界面活性劑及離子性界面活性劑)。其特定實例包括鯨蠟基-氯化吡啶鎂、明膠、酪蛋白、卵磷脂(磷脂類)、葡聚糖、甘油、金合歡膠、膽固醇、西黃蓍膠、硬脂酸、氯化苯甲烷鎂、硬脂酸鈣、一硬脂酸甘油酯、鯨蠟基硬脂醇、鯨蠟基聚乙二醇乳化蠟、山梨聚糖酯、聚氧伸乙基烷基醚類(例如聚乙二醇醚諸如鯨蠟基聚乙二醇1000)、聚氧伸乙基蓖麻油衍生物；十二烷基三甲基溴化銨、聚氧伸乙基硬脂酸酯、膠體二氧化矽、磷酸酯、十二烷基硫酸鈉、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、非結晶纖維素、矽酸鋁鎂、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚與環氧乙烷基甲醛之聚合物(又稱為提洛沙波(tyloxaol)、蘇沛瑞昂(superione)、及崔藤(triton))、波洛沙明類(poloxamines)(例如特充尼克

(Tetronic) 908(註冊商標)，又稱為波洛沙明908(註冊商標)，其為衍生自環氧丙烷及環氧乙烷循序加合至仲乙基二胺的四官能嵌段共聚物(巴斯夫彎朵特公司(BASF Wyandotte Corporation))、紐澤西州巴西巴尼))；帶電磷脂類，諸如二肉豆蔻醯基磷脂基甘油及二辛基硫基丁二酸酯(DOSS)；特充尼克1508(註冊商標)(T-1508)(巴斯夫彎朵特公司)、劉基丁二酸鈉之二烷基酯類(例如氣溶膠(Aerosol) OT(註冊商標)，其為硫基丁二酸鈉之二辛基酯(美國氰胺公司(American Cyanamid)))；杜波諾(Duponol) P (註冊商標)，其為月桂基硫酸鈉(杜邦公司(DuPont))；崔藤X-200(註冊商標)，其為烷基芳基聚醚磺酸酯(羅門哈斯公司(Rohm and Hass))；克德斯塔(Crodestas) F-110 (註冊商標)，其為蔗糖硬脂酸酯與蔗糖二硬脂酸酯之混合物(克達公司(Croda Inc.))；對異壬基苯氧基聚-(縮水甘油醇)，又稱歐林(Olin)-10G(註冊商標)或界面活性劑(Surfactant)-10-G(註冊商標)(歐林化學公司，康乃迪克州史丹福)；克德斯塔SL-40(克達公司)；及SA9OHCO，其為 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_4(CH_2OH)_2$ (伊士曼科達公司(Eastman Kodak Co.))；癸醯基-N-甲基葡萄糖醯胺；正癸基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；正癸基- β -D-麥芽糖哌喃糖苷；正十二烷基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；正十二烷基- β -D-麥芽糖苷；庚醯基-N-甲基葡萄糖醯胺；正庚基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；正庚基- β -D-硫代葡萄糖苷；正己基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；壬醯基-N-甲基葡萄糖醯胺；正壬基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；

辛醯基-N-甲基葡萄糖醯胺；正辛基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；辛基- β -D-硫代葡萄糖哌喃糖苷等。

[0050] 此等懸浮劑B為已知藥物賦形劑，及細節係描述於藥物賦形劑手冊，美國藥學會與英國藥學會聯合出版(藥學出版社，1986)，該文特別以引用方式併入此處。此等懸浮劑B為市售或可藉技藝界已知技術製備。

[0051] 懸浮劑B之濃度較佳為約0.1至50毫克/毫升，更佳為約0.1至20毫克/毫升，及更佳為約0.3至15毫克/毫升。

[0052] 除了(i)聚乙烷基吡咯啉酮外，較佳混合使用聚乙二醇。此種情況下，聚乙烷基吡咯啉酮之濃度較佳為約0.1毫克/毫升或以上，及更佳為約0.1至100毫克/毫升，而聚乙二醇之濃度較佳為約0.05至100毫克/毫升，及更佳為約0.1至50毫克/毫升。當聚乙二醇400用作為聚乙二醇時，聚乙二醇400之濃度較佳為約0.1至100毫克/毫升，更佳為約0.1至10毫克/毫升，及又更佳為約0.5至5毫克/毫升。當使用聚乙二醇4000作為聚乙二醇時，聚乙二醇4000之濃度較佳為約0.1至40毫克/毫升。

[0053] 當使用(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A時，聚乙二醇之濃度較佳為約0.05至2毫克/毫升，及更佳為約0.1至1毫克/毫升。

[0054] 當羧甲基纖維素或其鹽係混合(i)聚乙烷基吡咯啉酮或(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽用作為懸浮劑A時，羧甲基纖維素或其鹽之濃度較佳為約0.5至50毫克/毫升，更佳為約1至30毫克/毫升，及又更佳為約2至20毫克/

毫升。

[0055] 藉含有羧甲基纖維素或其鹽，可遏止製造期間濃度的增高。如此允許不良溶性藥物諸如阿利哌唑或其鹽以有效方式被粉化成為期望的粒徑，因此為較佳。此外，藉著含有聚乙二醇，即便當所得可注射製劑長時間儲存時，較佳可防止膠體脫水現象。

[0056] 分散介質之摻混量係適合讓不良溶性藥物含量落入於前述範圍內。例如，分散介質之添加量使得最終可注射製劑的體積約為0.2至5.0毫升，更佳約0.4至3.0毫升，及又更佳約0.5至2.0毫升。

[0057] 當使用不良溶性藥物、分散介質及懸浮劑A製備的組成物(可注射製劑)當靜置時不會膠凝時，可藉加熱處理(老化)膠凝。即便於此種情況下，只要優異地提供本發明的效果，所得製劑較佳係用作為本發明之可注射製劑。更明確言之，只要藉此方式膠凝的可注射製劑滿足前述條件，特別藉流變儀於25°C測量於0.01至0.02 s⁻¹之剪切率中的至少一點具有40 Pa·s或以上之黏度及於900至1,000 s⁻¹之剪切率範圍的至少一點具有0.2 Pa·s或以下之黏度，則該製劑適合用作為本發明之可注射製劑。舉例言之，藉由設定靜置時的溫度條件至較高溫或藉暫時允許製劑靜置於較高溫及然後允許其靜置於室溫(約25°C)，可較佳防止可注射製劑之膠凝，如此製造本發明之可注射製劑。

[0058] 老化係藉例如於約30°C或以上(較佳約30°C至70°C，更佳約40°C至60°C，及甚至更佳約45°C至55°C)加熱

數分鐘至數日(例如較佳約5分鐘至5日，更佳約1小時至3日，及又更佳約12至24小時)。但於90°C或以上之溫度加熱為非期望，原因在於將造成水蒸發。老化傾向於增加不良溶性藥物的二次粒子直徑。但即便當進行老化時，如前文說明，不良溶性藥物之平均二次粒子直徑較佳至多為但不超過其平均一次粒子直徑的三倍，及更佳至多為但不超過兩倍。也不期望許可可注射製劑於低抵可注射製劑凍結的溫度靜置。

[0059]由前文說明可知，當允許可注射製劑靜置而膠凝製劑時，靜置溫度較佳為約5°C至70°C，更佳為約20°C至70°C，及又更佳為約25°C至65°C。

[0060]靜置時間係取決於欲膠凝的可注射製劑數量及靜置溫度，靜置時間可為任何時間長度只要不少於膠凝該製劑要求的時間即可。舉例言之，靜置時間較佳為5分鐘或以上，更佳為10分鐘或以上，又更佳為30分鐘或以上，及又更佳為1小時或以上。當靜置時間為1小時或以上時，較佳靜置時間為4小時或以上，更佳為12小時或以上，及又更佳為24小時或以上。靜置時間並無特定上限，該時間例如可為約數日(2、3、4或5日)。

[0061]如前文說明，老化可結合於靜置期間(較佳於靜置起點)。

[0062]本發明之可注射製劑可含有滲透度劑。滲透度劑之實例包括但非限於氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇、甘油、山梨糖醇、葡萄糖、木糖醇、海藻糖、麥芽糖、麥芽糖醇

等。此等滲透度劑可單獨使用或組合二或多者使用。以氯化鈉為更佳。此種滲透度劑係以使得組成物變成等張性之數量添加。

[0063]使用緩衝劑以調整懸浮劑之pH至約6至8，及較佳約7。為了達成此種pH，緩衝劑濃度適合依據緩衝劑型別設定。緩衝劑濃度較佳為約0.02至2毫克/毫升，及更佳為約0.03至1毫克/毫升。

[0064]緩衝劑之特例包括但非限於磷酸鈉、磷酸氫一鈉、磷酸氫二鈉、磷酸鉀、其水合物、TRIS緩衝劑等。此等緩衝劑可單獨使用或二或多者混合使用。磷酸鈉、磷酸氫一鈉、磷酸氫二鈉、及水合物為較佳。

[0065]pH調節劑之用量係將不良溶性藥物的水性懸浮液調整至約6至7.5，及較佳約7之pH。酸或鹼的使用係取決於本發明之可注射製劑的pH。當可注射製劑調整至較低pH時，可使用酸性pH調節劑諸如鹽酸或乙酸。較佳使用鹽酸。當可注射製劑須調整至較高pH時，可使用鹼性pH調節劑，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈣、氧化鎂、或氫氧化鎂。較佳使用氫氧化鈉。此等pH調節劑可單獨使用或組合二或多者使用。

[0066]雖然本發明之可注射製劑之製備方法並無特殊限制，但該可注射製劑係經由混合不良溶性藥物、懸浮劑A及分散介質選擇性地混合添加劑製備。更明確言之，於懸浮劑A及分散介質選擇性地混合添加劑後，所得載媒劑溶液混合不良溶性藥物，所得混合物係藉前述方法接受濕磨，

如此提供本發明之可注射製劑。為了預防可注射製劑的膠凝，可注射製劑較佳係於低溫(例如約2至10°C，特別約5°C)製造。

[0067]藉前述方法可獲得具有期望的平均粒子直徑之包含不良溶性藥物的儲存上安定可注射製劑。

[0068]本發明之可注射製劑適合配方成可每月一次、每兩個月一次、或每三個月投藥一次的劑型。雖然可注射製劑較佳係經肌肉投藥，但皮下注射也可接受。

[0069]更明確言之，當含於本發明之可注射製劑的不良溶性藥物為阿利哌唑或其鹽時，該可注射製劑較佳係用於病人治療精神分裂症及相關聯的病症(諸如躁鬱症、憂鬱症、及失智)或預防此等疾病症狀的復發。

[0070]如前述，含有特定懸浮劑A之本發明之可注射製劑於其製造直到投予病人之期間，由於不良溶性藥物的沈澱造成的結塊，因而具有良好儲存安定性，在注射時可通過細注射針頭從注射器順利射出。

[0071]更明確言之，當本發明之可注射製劑具有結構黏度時，在其製備後即刻可注射製劑係呈具有流體性的溶膠狀態(參考圖1)。當許可溶膠可注射製劑靜置時，可注射製劑變成凝膠，即便緩慢傾斜也不再流動(參考圖2)。呈凝膠形式的可注射製劑相當安定因而即便放置長時間也不會因粒子的沈澱導致不良溶性藥物粒子的結塊。已膠凝的可注射製劑因攪拌、振搖、輕敲、外部衝擊、或注射通過注射針頭的壓力而快速形成溶膠狀態(參考圖3)。於溶膠狀態之

可注射製劑中，不良溶性藥物不會因沈澱而結塊，反而均勻分散而在製造之後即刻重新產生可注射製劑。

[0072]雖然不期望做限制性解譯，但假設下列機轉造成此種可注射製劑的結構黏度及觸變性。

[0073]可注射製劑被考慮為具有一種結構，使得懸浮劑A部分係附接至分散介質中的不良溶性藥物粒子；因此，附接的懸浮劑A造成不良溶性藥物粒子間의 交互作用。

[0074]推定在附接至不良溶性藥物之粒子表面的懸浮劑A之分子間有分子間交互作用及粒子間交互作用；或在附接至不良溶性藥物之粒子表面的懸浮劑A分子與呈非附接狀態而存在於分散介質中的懸浮劑A間；或不良溶性藥物之粒子間有分子間交互作用或粒子間交互作用，如此形成網絡結構。假設可注射製劑由於此種網絡結構而變成凝膠。

[0075]形成網絡結構的因懸浮劑A所致之分子間交互作用乃弱結合力。因此因攪拌、振搖、輕敲、外部衝擊、通過注射針頭射出壓力等，網絡結構塌陷，結果已膠凝的可注射製劑改變成溶膠。當可注射製劑係呈溶膠狀態時，網絡結構重新建立，可注射製劑於靜置時再度變成凝膠。

[0076]本發明之可注射製劑也優異，在於其可就此填充入小瓶或注射器內。

[0077]習知阿利哌唑或其鹽之劑型的一個實施例為製備包含阿利哌唑或其鹽作為活性成分的懸浮液，及懸浮液於小瓶內凍乾。於使用前，注射用水添加入小瓶內，所得配方抽取入注射器內，然後投予病人。

[0078]依據本發明之使用形式，可注射製劑填充入小瓶或注射器內供使用。如此，本發明之可注射製劑容易獲得而於製造過程中無需凍乾。

[0079]更明確言之，本發明之可注射製劑可就此填充入注射器內用作為預填充注射器。如此簡化注射器的結構且縮小注射器大小及減輕重量。於較佳實施例中，當本發明之可注射製劑填充入注射器內時，單純按壓注射器的柱塞感及通過注射針頭射出本發明之可注射製劑，無需振搖注射器即可投予溶膠懸浮液。如此提供臨床上方便且可操作的預填充注射器，因而於醫療上及工業上高度有用。製造此種預填充注射器之較佳實例為以前述方式製造可注射製劑，製劑預填充入注射器內，然後以前述方式靜置來使得可注射製劑膠凝。本發明也包括裝配有前述預填充注射器的套組。

[0080]阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽用作為含於本發明之可注射製劑的不良溶性藥物為特佳。因此，含有阿利哌唑或其鹽作為不良溶性藥物之可注射製劑之更佳實施例，或含有阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽作為不良溶性藥物之可注射製劑之更佳實施例說明如下。但除非另行定義，否則前文解說也適用於含有阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽作為不良溶性藥物之可注射製劑。

[0081]含有阿利哌唑或其鹽之本發明之可注射製劑較佳包含阿利哌唑或其鹽、水、及選自於由(i)及(ii)所組成之該組群中之至少一種懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中阿利哌唑或其鹽具有約0.5至30微米之平均一次粒子直徑及阿利哌唑或其鹽之濃度為200至600毫克/毫升。

[0082]更明確言之，當本發明之可注射製劑包含阿利哌唑或其鹽(後文稱作為「本發明之阿利哌唑可注射製劑」)時，阿利哌唑或其鹽之濃度相當重要。當其濃度落至200至600毫克/毫升之範圍以外時，難以獲得可達成前述效果(α)及(β)二者的可注射製劑。更明確言之，當其濃度為100毫克/毫升或以下時，即便使用懸浮劑A(或進一步進行老化處理)，難以製造可形成凝膠的可注射製劑。因此當本發明之可注射製劑包含阿利哌唑或其鹽時，特定懸浮劑(懸浮劑A)與特定阿利哌唑或其鹽濃度(200至600毫克/毫升及更佳250至450毫克/毫升的組合)特別重要。當本發明之可注射製劑包含阿利哌唑之鹽時，前述濃度較佳係以阿利哌唑計算。

[0083]含有7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽之本發明之可注射製劑較佳包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽、水、及選自於由(i)及(ii)所組成之該組群中之至少一種懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

其中7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-噻啉-2-酮或其鹽具有約0.5至30微米之平均一次粒子直徑及7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-噻啉-2-酮或其鹽之濃度為200至600毫克/毫升。

[0084]更明確言之，當本發明之可注射製劑包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-噻啉-2-酮或其鹽(後文稱作為「本發明之布力克士哌啶可注射製劑」)時，7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-噻啉-2-酮或其鹽之濃度相當重要。當其濃度落至200至600毫克/毫升之範圍以外時，難以獲得可達成前述效果(α)及(β)二者的可注射製劑。更明確言之，當其濃度為100毫克/毫升或以下時，即便使用懸浮劑A(或進一步進行老化處理)，難以製造可形成凝膠的可注射製劑。因此當本發明之可注射製劑包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-噻啉-2-酮或其鹽時，特定懸浮劑(懸浮劑A)與特定7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-噻啉-2-酮或其鹽濃度(200至600毫克/毫升及更佳250至450毫克/毫升的組合)特別重要。當本發明之可注射製劑包含布力克士哌啶之鹽時，前述濃度較佳係以布力克士哌啶計算。

[0085]於本發明之阿利哌啶可注射製劑或本發明之布力克士哌啶可注射製劑中，當含有(i)聚乙炔基吡咯啉酮作為懸浮劑A時，聚乙炔基吡咯啉酮之濃度較佳為0.1至100毫克/毫升，更佳為1至50毫克/毫升，及又更佳為2至20毫克/

毫升。

[0086]當本發明之阿利哌唑可注射製劑或本發明之布力克士哌唑可注射製劑包含(i)聚乙烯基吡咯啉酮作為懸浮劑A，及進一步包含一或多個其它懸浮劑時，較佳選自於由聚乙二醇及羧甲基纖維素鈉或其鹽所組成的組群中之至少一個成員係含有作為一或多個其它懸浮劑。更明確言之，此等本發明之可注射製劑包含(i)聚乙烯基吡咯啉酮作為懸浮劑A，及當進一步包含一或多個其它懸浮劑時，較佳包含下示(i-1)至(i-3)中之任一個組合的懸浮劑。

(i-1)聚乙烯基吡咯啉酮及聚乙二醇

(i-2)聚乙烯基吡咯啉酮及羧甲基纖維素鈉或其鹽，及

(i-3)聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇、及羧甲基纖維素或其鹽。

[0087]無論本發明之此等可注射製劑包含(i-1)至(i-3)的哪一項組合，聚乙烯基吡咯啉酮之濃度如前述較佳為0.1至100毫克/毫升，更佳為1至50毫克/毫升，及又更佳為2至20毫克/毫升。於(i-1)或(i-3)中，聚乙二醇之濃度較佳為約0.05至100毫克/毫升及更佳為約0.1至50毫克/毫升。於(i-2)或(i-3)中，羧甲基纖維素或其鹽之濃度較佳為0.5至50毫克/毫升，更佳為1至30毫克/毫升，及又更佳為2至20毫克/毫升。

[0088]藉由含有羧甲基纖維素或其鹽，可遏止製造期間黏度的增高。如此允許阿利哌唑或其鹽、布力克士哌唑或其鹽以有效方式被粉化成為期望的粒徑，因此為較佳。此外，藉由含有聚乙二醇，即便當所得可注射製劑長時間儲

存仍可較佳地防止膠體脫水現象。於(i-1)至(i-3)中，以(i-3)為特佳，原因在於可達成前述兩種效果。

[0089]當本發明之阿利哌唑可注射製劑或本發明之布力克士哌唑可注射製劑包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A時，聚乙二醇之濃度較佳為約0.05至2毫克/毫升及更佳為約0.1至1毫克/毫升。羧甲基纖維素或其鹽之濃度較佳為約0.5至50毫克/毫升，更佳為約1至30毫克/毫升，及又更佳為約2至20毫克/毫升。

[0090]當本發明之阿利哌唑可注射製劑或本發明之布力克士哌唑可注射製劑包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A，及進一步包含一或多個其它懸浮劑時，較佳含有聚乙炔基吡咯啉酮作為該一或多個其它懸浮劑。更明確言之，本發明之可注射製劑包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A，而當進一步包含一或多個其它懸浮劑時，更佳含有(i-3)之懸浮劑。此種情況下，聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、及聚乙炔基吡咯啉酮之濃度係與前文(i-3)所述之濃度相等。

[0091]於本發明之阿利哌唑可注射製劑或本發明之布力克士哌唑可注射製劑中，當使用(i-3)之懸浮劑時，特佳組成物含有0.5至20毫克/毫升聚乙炔基吡咯啉酮，0.1至100毫克/毫升聚乙二醇，0.5至50毫克/毫升羧甲基纖維素或其鹽，及250至450毫克/毫升(更佳300至400毫克/毫升)阿利哌唑或其鹽。此種情況下，更佳聚乙二醇為聚乙二醇400或聚乙二醇4000。又更佳聚乙炔基吡咯啉酮具有約12至20之K

值。又更佳該阿利哌唑或其鹽具有約1至10微米之平均一次粒子直徑。

[0092]由於阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽的過大平均一次粒子直徑可能造成沈澱，故平均一次粒子直徑較佳為約0.5至30微米及更佳為約1至20微米。為了維持持續釋放效果，當本發明之可注射製劑係呈每個月投藥一次的劑型時，阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽具有較佳約1至10微米，及更佳約2至7微米，及甚至更佳約2至4微米之平均一次粒子直徑。當本發明之可注射製劑係呈每2或3個月投藥一次之劑型時，阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽具有較佳約1至50微米，更佳4至30微米，及又更佳5至20微米之平均一次粒子直徑。平均二次粒子直徑較佳至多但不超過平均一次粒子直徑的三倍，及更佳至多但不超過平均一次粒子直徑的兩倍。

[0093]本發明之阿利哌唑可注射製劑容後詳述。於每個月投藥一次之本發明之可注射製劑中之阿利哌唑或其鹽之濃度以阿利哌唑計算，較佳為約200至600毫克/毫升，更佳為約200至400毫克/毫升，及又更佳約300毫克/毫升。於每個月投藥一次之本發明之可注射製劑中，阿利哌唑或其鹽較佳具有約1至10微米，更佳1至5微米，及又更佳2至4微米之平均一次粒子直徑。劑量體積較佳為0.3至3毫升，更佳

為0.6至2毫升，及又更佳為1至1.5毫升。

[0094]每二或三個月投藥一次之本發明之可注射製劑中之阿利哌唑或其鹽之濃度，以阿利哌唑計算，較佳為約300至600毫克/毫升，更佳為約350至500毫克/毫升，及又更佳為約400毫克/毫升。於每2或3個月投藥一次之本發明之可注射製劑中，阿利哌唑或其鹽具有較佳約為1至30微米，更佳約為4至20微米，及又更佳約為5至10微米之平均一次粒子直徑。當該可注射製劑係每兩個月投藥一次時，劑量體積較佳為0.5至5毫升，更佳為1至3毫升，及又更佳為1.5至2.5毫升。當該可注射製劑係每三個月投藥一次時，劑量體積較佳為0.7至8毫升，更佳為1.5至4.5毫升，及又更佳為2至4毫升。

[0095]本發明之布力克士哌唑可注射製劑容後詳述。於每個月投藥一次之本發明之可注射製劑中之布力克士哌唑或其鹽之濃度以布力克士哌唑計算，較佳為約200至600毫克/毫升，更佳為約200至400毫克/毫升，及又更佳約300毫克/毫升。於每個月投藥一次之本發明之可注射製劑中，布力克士哌唑或其鹽較佳具有約1至10微米，更佳1至5微米，及又更佳2至4微米之平均一次粒子直徑。劑量體積較佳為0.3至3毫升，更佳為0.6至2毫升，及又更佳為1至1.5毫升。

[0096]每二或三個月投藥一次之本發明之可注射製劑中之布力克士哌唑或其鹽之濃度以布力克士哌唑計算，較佳為約300至600毫克/毫升，更佳為約350至500毫克/毫升，及又更佳為約400毫克/毫升。於每2或3個月投藥一次之本

發明之可注射製劑中，布力克士哌啶或其鹽具有較佳約為1至30微米，更佳約為4至20微米，及又更佳約為5至10微米之平均一次粒子直徑。當該可注射製劑係每兩個月投藥一次時，劑量體積較佳為0.5至5毫升，更佳為1至3毫升，及又更佳為1.5至2.5毫升。當該可注射製劑係每三個月投藥一次時，劑量體積較佳為0.7至8毫升，更佳為1.5至4.5毫升，及又更佳為2至4毫升。

[0097]本發明之阿利哌啶可注射製劑或本發明之布力克士哌啶可注射製劑達成前述效果(α)或(β)。其可呈凝膠形式或具有流體性(亦即可呈溶膠形式)。如前述，效果(α)或(β)之達成可使用旋轉流變儀客觀證實。

[0098]一種製造依據本發明之阿利哌啶可注射製劑或布力克士哌啶可注射製劑之較佳方法包含製備起始物料的液體混合物及將含於該液體混合物之阿利哌啶或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽粉化至期望的平均一次粒子直徑，選擇性地接著為老化。

[0099]一種製備依據本發明之凝膠阿利哌啶可注射製劑之特佳方法係包含許可一液體混合物於5至70°C靜置5分鐘或以上，該液體混合物包含具有0.5至30微米之平均一次粒子直徑呈200至600毫克/毫升濃度的阿利哌啶或其鹽、水、及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一種懸浮劑：

(i)聚乙烷基吡咯啶酮及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

[0100]舉例言之，可較佳地使用包含下列步驟之製造方法：於包含200至600毫克/毫升濃度之阿利哌唑或其鹽、水、及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一種懸浮劑的液體混合物中，粉化阿利哌唑或其鹽至0.5至30微米之平均一次粒子直徑：

(i)聚乙烯基吡咯啉酮及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽；及

許可該粉化液體混合物於5至70°C靜置5分鐘或以上。

[0101]一種製備依據本發明之凝膠7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮可注射製劑之特佳方法係包含許可一液體混合物於5至70°C靜置5分鐘或以上，該液體混合物包含具有0.5至30微米之平均一次粒子直徑呈200至600毫克/毫升濃度的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽、水、及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一種懸浮劑：

(i)聚乙烯基吡咯啉酮及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

[0102]舉例言之可較佳地使用包含下列步驟之製造方法：於包含200至600毫克/毫升濃度之7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽、水、及選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一種懸浮劑的液體混合物中，粉化7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽至0.5至30微米之平均一次粒子直

徑：

(i)聚乙烯基吡咯啉酮及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽；及

許可該粉化液體混合物於5至70°C靜置5分鐘或以上。

[0103]於此等可注射製劑之製造中，如前文說明較佳許可可注射製劑於5至70°C靜置5分鐘或以上，及更佳進行老化處理。藉由進行老化處理，比較例如可注射製劑允許其放置於低溫或置於間歇施加衝擊的條件下的情況，能夠更可靠地製造凝膠組成物。前述老化處理條件較不可能造成問題，諸如水分蒸發，可注射製劑堅固膠凝，及可注射製劑不容易返回溶膠，即便施加衝擊亦復如此。

[0104]懸浮劑含於液體混合物之濃度較佳係與懸浮劑含於可注射製劑之濃度相等。原因在於懸浮劑於液體混合物之濃度將直接變成於所得可注射製劑中之濃度。

[0105]如前述，添加至用以製造本發明之阿利哌唑可注射製劑的液體混合物之阿利哌唑或其鹽例如可呈一水合物形式(阿利哌唑水合物A)及各種無水形式，亦即無水晶體B、無水晶體C、無水晶體D、無水晶體E、無水晶體F、或無水晶體G。較佳地，阿利哌唑或其鹽係呈一水合物形式，及特佳係呈阿利哌唑水合物A形式。此等可單獨使用或組合二或多者使用。

[0106]添加至用以製造本發明之布力克士哌唑可注射製劑的該液體混合物中之7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽並無特殊限制，而可為例

如呈無水物或二水合物形式，較佳係呈二水合物形式。此等化合物可單獨使用或組合二或多者使用。

[0107]粉化含於該液體混合物之阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽之方法並無特殊限制而可採用任一種已知方法。舉例言之，可使用前述方法。更明確言之，較佳使用濕磨法。至於濕磨法，較佳使用濕球磨法、高壓均化法、高剪均化法等。除了前述粉化方法之外，也可採用其它低能磨機及高能磨機(諸如輥磨機)。也可使用經控制式結晶法及其它方法。又復，可使用撞擊噴射結晶法(參考JP2007-509153A)，該方法已經由必治妥梅爾施貴寶公司提出專利申請，或可使用利用高壓均化器的濕磨法(參考JP2007-200088A)，該方法已經由歐茲卡藥品公司提出專利申請。其中，以使用高壓均化器之濕磨法(特別為二步驟式濕磨法)，已經由歐茲卡藥品公司提出專利申請者為更佳。

[0108]於凝膠阿利哌唑可注射製劑或凝膠布力克士哌唑可注射製劑之製造中，藉將該液體混合物填充入注射器內且允許其靜置，可獲得含有凝膠阿利哌唑可注射製劑或凝膠布力克士哌唑可注射製劑預填充於其中的預填充注射器。

[0109]於如此所得的預填充注射器中，藉單純按壓注射器之柱塞桿及通過注射器針頭射出，其中所含的可注射製劑(凝膠組成物)獲得流體性(變成溶膠)。如此許可本發明之可注射製劑就此從注射針頭順利射出(亦即達成前述效果

(β)). 此外，可防止阿利哌唑或其鹽，或7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其鹽之沈澱及結塊，如此達成優異之儲存安定性(亦即達成前述效果(α)). 如此使得本發明之可注射製劑用在臨床現場高度有用。

[0110] 本發明涵蓋包含預填充時注射器的一種套組。

【圖式簡單說明】

[0111] 圖1顯示恰在製造後實例1所得可注射製劑之照片。

圖2顯示圖1所得可注射製劑之照片，於靜置一段時間後緩慢傾斜。

圖3顯示實施例1所得可注射製劑之照片，該製劑已經儲存一段時間，隨後將容器輕敲及傾斜。

圖4a顯示製造例A1至A6之可注射製劑之照片，該等製劑各自儲存於透明容器內且允許於5°C靜置5日，隨後容器緩慢傾斜及水平放置。

圖4b顯示製造例A1至A6之可注射製劑之照片，該等製劑各自儲存於透明容器內且允許於25°C靜置5日，隨後容器緩慢傾斜及水平放置。

圖4c顯示製造例A1至A6之可注射製劑之照片，該等製劑各自儲存於透明容器內且允許於40°C靜置5日，隨後容器緩慢傾斜及水平放置。

圖5a顯示使用流變儀測量(測量溫度：5°C)製造例A1至A6之可注射製劑之黏度。

圖5b顯示使用流變儀測量(測量溫度：25°C)製造例A1至A6之可注射製劑之黏度。

圖5c顯示使用流變儀測量(測量溫度：40°C)製造例A1至A6之可注射製劑之黏度。

圖6顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例B之可注射製劑的黏度。

圖7顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例C之可注射製劑的黏度。

圖8顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例D之可注射製劑的黏度。

圖9a顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例E之可注射製劑的黏度。於該圖中，5d、25d及40d分別指示於5°C、25°C、及40°C之測量溫度。

圖9b顯示儲存於5°C、25°C、或40°C之靜態條件下五日的製造例E之可注射製劑。

圖9c顯示儲存於5°C、25°C、或40°C之靜態條件下五日的製造例E之可注射製劑(亦即各自於圖9b顯示)，隨後緩慢傾斜容器及水平放置。

圖10a顯示於5°C或25°C使用流變儀測量製造例F1(普維隆K17，0.1毫克/毫升)及製造例F2 (普維隆K17，4毫克/毫升)之可注射製劑的黏度。該圖中，5d及25d分別指示於5°C及25°C之測量溫度。

圖10b顯示儲存於5°C、25°C或40°C之靜態條件下5日，製造例F1(普維隆K17，0.1毫克/毫升)及製造例F2(普維隆

K17，4毫克/毫升)之可注射製劑。

圖10c顯示儲存於5°C、25°C或40°C之靜態條件下5日，製造例F1(普維隆K17，0.1毫克/毫升)及製造例F2(普維隆K17，4毫克/毫升)之可注射製劑(亦即各自如圖10b顯示)，隨後溶劑徐緩傾斜及水平放置。

圖11顯示各自儲存於透明容器內且允許5°C、25°C、或40°C放置5日，隨後容器徐緩傾斜及水平放置，製造例G(含有400毫克/毫升4-胺基苯甲酸乙酯)、製造例H(含有300毫克/毫升波布可(probucol))及製造例I(含有300毫克/毫升希洛塔佐(cilostazol))之可注射製劑。

圖12顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例G之可注射製劑的黏度。

圖13顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例H之可注射製劑的黏度。

圖14顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例I之可注射製劑的黏度。

圖15顯示使用流變儀於5°C、25°C、或40°C測量製造例J之可注射製劑的黏度。於該圖中，5d、25d及40d分別指示於5°C、25°C、及40°C之測量溫度。

圖16為線圖顯示製造例K、製造例L、比較例200、及比較例400之可注射製劑投予大鼠(n=4，平均值±標準差)的腳肌後之平均血清濃度-時間輪廓圖。

圖17顯示允許於流變儀靜置於40°C5分鐘及返回25°C後測得製造例A3至A6之可注射製劑的黏度。

圖18顯示允許於流變儀靜置於40°C 5分鐘及返回25°C後測得製造例B及C之可注射製劑的黏度。圖18也顯示於5°C或25°C於測試例2測得的黏度。

圖19a顯示允許於流變儀靜置於40°C 5分鐘及返回25°C後測得製造例E及製造例E'之可注射製劑的黏度。圖19a也顯示以測試例3之相同方式於5°C或25°C量測得製造例E'之可注射製劑之黏度。圖19a進一步顯示以測試例3之相同方式於5°C或25°C量測得製造例E之可注射製劑之黏度。

圖19b顯示於5°C、25°C或40°C之靜態條件儲存5日，製造例E'(普維隆K17，4毫克/毫升)之可注射製劑，隨後該溶劑徐緩傾斜及水平放置。只有儲存於40°C之可注射製劑膠凝。

圖20a顯示於5°C、25°C或40°C使用流變儀測量製造例M1及製造例M2之可注射製劑之黏度。

圖20b顯示於5°C、25°C或40°C之靜態條件儲存5日，製造例M1及製造例M2之可注射製劑，隨後該溶劑徐緩傾斜及水平放置。

【實施方式】

發明效果

[0112]本發明之可注射製劑具有優異的儲存安定性，不會因不良溶性藥物(亦即活性成分)的粒子沈澱造成結塊。

[0113]因此，無需於使用時製備懸浮液，且較不可能出現注射針頭堵塞。

[0114]更明確言之，因(α)本發明之可注射製劑當靜置

時變成凝膠，可防止不良溶性藥物之粒子沈澱及結塊，藉此提供優異的儲存安定性。此外，因(β)本發明之可注射製劑即便於凝膠形式時當接受溫和衝擊容易獲得流體性，故該製劑容易於使用時(注射時)注射。更明確言之，因已膠凝的可注射製劑(凝膠組成物)藉單純按壓注射器的柱塞及經過注射針頭射出製劑而獲得流體性(形成溶膠狀態)，故製劑可順利就此通過針頭射出。因此製劑於肌肉注射及皮下注射時可徹底分布，注射時局部干擾及疼痛相對減少。

[0115]如前述，本發明之可注射製劑具有優異的儲存安定性。如此允許可注射製劑填充入注射器內而製備預填充注射器，如此提供大小之重量減少的醫療器材。

實施例

[0116]本發明將更明確地解釋如下。但本發明並非限於此等實施例。縮寫「q.s.」表示「足量」，表示「足夠數量」。

實施例1至7

[0117]表1所示懸浮劑、氯化鈉、及磷酸二氫鈉一水合物係溶解於水(注射用水)。溶液使用氫氧化鈉調整至7.0之pH值而製備載媒劑溶液。活性成分(阿利哌唑一水合物)係懸浮於所得載媒劑溶液。所得懸浮液使用克里美士(CLEARMIX) S1.5(M技術公司(M Technique Co., Ltd.)製造)初步粉化，及使用高壓均化器(潘達(Panda)型號NS1001L2K，尼洛索維(Niro Soavi)製造)進行精製粉化而製備可注射製劑。活性成分懸浮於載媒劑溶液之步驟之後，可注射製劑之全部製備步驟皆係於10°C或以下之溫度進

行。

[0118]恰在製備之後即刻，全部可注射製劑皆係呈具有流體性的溶膠狀懸浮液形式。圖1顯示恰在製造後實施例1之可注射製劑之照片。當所得可注射製劑各自置於透明容器內且允許其於25°C放置1小時後，全部可注射製劑喪失流體性，藉此變成凝膠狀可注射製劑。圖2顯示容納實施例1之可注射製劑於其中之該容器的相片，允許其靜置後容器緩慢傾斜及橫放。此外，當溫和振搖時，全部已膠凝的可注射製劑返回溶膠狀態且再度呈現流體性。圖3顯示盛裝實施例1之可注射製劑於其中的容器於允許靜置後，接著輕敲容器(亦即施加溫和衝擊至該已膠凝製劑)，及將容器橫放的照片。

[0119]實施例1至7製造的可注射製劑膠凝後，製劑於40°C儲存1週然後振搖。表1顯示所得製劑各自的平均粒子直徑(平均二次粒子直徑)。表1也顯示振搖同時施加超音波處理的平均粒子直徑(平均一次粒子直徑)。粒子直徑係使用SALD-3000J(島津公司製造)藉雷射繞射漫射測量。含於後述可注射製劑(製造例)中之藥物的平均粒子直徑也係使用SALD-3000J藉雷射繞射散射法測量。

[0120]振搖實施例1至7之可注射製劑後，收集1.0毫升至1.2毫升之各個試樣。黏度係使用B型旋轉黏度計(TVE-30H，型號名稱錐及板旋轉黏度計，妥金麥克公司(Tokimec Inc.)製造)於25°C，50 rpm，及120秒之條件下測量。表1顯示評估結果。黏度係根據日本藥典定義的黏度測

定方法2測量。

表1

組成分	功能	實施例1	實施例2	實施例3	實施例4	實施例5	實施例6	實施例7
		數量(mg/mL)						
阿利哌唑一水合物	活性成分	416*	416*	416*	416*	416*	416*	416*
羧甲基纖維素鈉	懸浮劑	5	5	5	5	10	10	8
普維隆K17	懸浮劑	0.5	0.5	4	4	4	4	-
聚乙二醇400	懸浮劑	-	0.1	0.1	-	1	-	-
聚乙二醇4000	懸浮劑	-	-	-	1	-	1	0.1
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
氯化鈉	滲透度劑	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7	5.7
氫氧化鈉	pH調節劑	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.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑**	4.1	4.2	3.6	4.8	4.1	5.2	6.3
	一次粒子直徑***	2.7	2.7	2.4	2.8	2.9	3.1	4.5
黏度(mPa·s)		77.1	72.0	72.2	63.8	91.8	88.3	157.7

*阿利哌唑一水合物之濃度(400 mg/mL呈無水物)

**：於實施例1至6中，測量係於批次細胞內未經超音波照射進行。
於實施例7中，測量係於循環水中未經超音波照射進行。

***：於實施例1至6中，測量係於循環0.2%羥丙基纖維素溶劑使用超音波照射進行。於實施例7中，測量係於循環水中使用超音波照射進行。

測試例1

[0121]具有下表2所示組成之可注射製劑(製造例A1至A6)係以前述實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的組成分，將該混合物之pH調整至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於該載媒劑溶液內，及然後粉化該懸浮液)。於各個製造例中阿利哌唑一水合物之平均一次粒子直徑及平均二次粒子直徑係恰在製造後測量。結果顯示全部製造例具有約2.0至4.0微米之平均一次粒子直徑及約2.0至7.5微米之平均二次粒子直徑(表2)。

表2

組成分	功能	製造例 A1	製造例 A2	製造例 A3	製造例 A4	製造例 A5	製造例 A6
		數量(mg/mL)					
阿利哌唑一水合物	活性成分	312*	312*	312*	312*	312*	312*
普維隆K17	懸浮劑	0.1	1	4	10	50	100
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
氯化鈉	滲透度劑	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
氫氧化鈉	pH調節劑	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.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑**	7.3	2.8	2.3	2.5	2.3	2.3
	一次粒子直徑***	3.6	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3

*：阿利哌唑一水合物之濃度(300 mg/mL呈無水物)
**：於製造例A1至A6中，測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。
***：於製造例A1至A6中，測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0122]於製造後，製造例之各個製劑係置於透明容器內，然後儲存於5°C、25°C或40°C之靜態條件下5日。圖4a(儲存於5°C)、圖4b(儲存於25°C)及圖4c(儲存於40°C)顯示可注射製劑各自容納於容器內的照片，該容器於儲存後緩慢傾斜及橫放。於測試例1之說明中(特別於圖式中及表格中)，製造例A1、製造例A2、製造例A3、製造例A4、製造例A5、

及製造例A6分別可稱作為「普維隆K17 0.1毫克/毫升」、「普維隆K17 1.0毫克/毫升」、「普維隆K17 4.0毫克/毫升」、「普維隆K17 10.0毫克/毫升」、「普維隆K17 50.0毫克/毫升」、及「普維隆K17 100毫克/毫升」。

[0123]由圖4a至4c所述結果，證實膠凝傾向隨著聚乙烯基吡咯啉酮(普維隆K17)之濃度減低而增高，及膠凝傾向隨著靜置溫度的升高而增加。但當試樣靜置於90°C時，水蒸發去除，使得試樣不適合用作為可注射製劑。

[0124]製造例之各個製劑係儲存於5°C。以手充分振搖製劑讓製劑返回溶膠狀態(即便在靜置後維持於溶膠狀態的任何製劑也振搖來證實其係在溶膠狀態)之後，使用流變儀測量各個製劑之黏度。黏度測量係於下述條件下進行。

- 測量儀器：流變儀(探索混成流變儀-2 (DHR-2)或探索混成流變儀-3(DHR-3)(德州儀器公司製造)
- 剪切率： $10^{-5} \rightarrow 1,000$ (1/s)
- 測量溫度：5°C、25°C、或40°C
- 離心工作缸
- 於5°C儲存後，製造例之各個製劑手動振搖而形成溶膠，各10毫升置於測量儀器內。置於測量儀器後，許可各製劑於測量溫度放置5至10分鐘，然後開始測量(於可注射製劑可形成凝膠之情況下，藉由許可於測量儀器內靜置而在測量儀器內形成凝膠)。

[0125]後文中，可注射製劑(製造例)之黏度係使用前述相同測量儀器使用相同剪切率變化範圍測定，其中也使用

離心工作缸。此外，如前述放置於測量儀器後，試樣允許於測量溫度靜置5至10分鐘後開始進行測量。

[0126] 圖5a(測量溫度：5°C)，圖5b(測量溫度：25°C)，及圖5c(測量溫度：40°C)顯示黏度測量結果。注意此等圖式顯示於 10^{-2} 至1,000 (1/s)的剪切率範圍測量的結果。表3至表5摘述各自測量所得比黏資料，以於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測得的黏度及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測得的黏度表示。表3係相對應於圖5a之資料，表4係相對應於圖5b之資料，及表5係相對應於圖5c之資料。

表3
(測量溫度：5°C)

普維隆K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
剪切率(1/s)	黏度(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

表4
(測量溫度：25°C)

普維隆K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
剪切率(1/s)	黏度(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

表5
(測量溫度：40°C)

普維隆K17 (mg/mL)	0.1	1	4	10	50	100
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)					
0.01-0.02	3777.0	2145.0	1152.9	1053.2	987.1	1193.0
900-1,000	0.034	0.012	0.008	0.009	0.011	0.016

[0127]結果特別為表5b及表4結構(於25°C之測量結果)指示當聚乙炔基吡咯啉酮之濃度為約2至50毫克/毫升時，於任何剪切率皆達成最低黏度，也達成膠凝。證實下列傾向，聚乙炔基吡咯啉酮之濃度愈低，則黏度愈高。於高濃度聚乙炔基吡咯啉酮時，黏度傾向於變低直到聚乙炔基吡咯啉酮之濃度達到20至50毫克/毫升，及當聚乙炔基吡咯啉酮之濃度高達約100毫克/毫升或以上時，黏度傾向於再度變高。

測試例2

[0128]具有表6所示組成的可注射製劑(製造例B、C及D)係以實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的成分，調整混合物之pH值至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於該載媒劑溶液內，及然後粉化該懸浮液。此等可注射製劑於25°C或40°C靜置後膠凝。即便在膠凝後，當手動溫和振搖時，此等可注射製劑返回溶膠狀態。阿利哌唑一水合物之平均粒子直徑之測量結果如下。製造例B具有2.2微米之平均一次粒子直徑及2.4微米之平均二次粒子直徑。製造例C具有4.2微米之平均一次粒子直徑及4.3微米之平均二次粒子直徑。製造例D具有3.9微米之平均一次粒子直徑及3.9微米之平均二次粒子直徑。

表6

組成分	功能	製造例B	製造例C	製造例D
		數量(mg/mL)		
阿利哌唑一水合物	活性成分	312*	416**	624***
羧甲基纖維素鈉	懸浮劑	5	5	5
普維隆K17	懸浮劑	4	4	4
聚乙二醇400	懸浮劑	1	1	1
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74	0.74
氯化鈉	滲透度劑	6.1	5.4	3.5
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑****	2.4	4.3	3.9
	一次粒子直徑*****	2.2	4.2	3.9

*：阿利哌唑一水合物之濃度(300 mg/mL呈無水物)
**：阿利哌唑一水合物之濃度(400 mg/mL呈無水物)
***：阿利哌唑一水合物之濃度(600 mg/mL呈無水物)
****：於製造例B至D中，測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。
*****：於製造例B至D中，測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0129]於5°C儲存後，製造例B至D的可注射製劑藉手動振搖而形成溶膠狀態，及置於流變儀來測量各製劑於5°C、25°C或40°C(測量溫度)之黏度。於5°C儲存後，製造例B及C之可注射製劑係呈溶膠形式。於5°C儲存後，製造例D之可注射製劑係呈凝膠形式。

[0130]圖6至8顯示測量結果。表7至9顯示於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測得的比黏及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測量的比黏。(圖6及表7顯示製造例B之測量結果，圖7及表8顯示製造例C之測量結果，及圖8及表9顯示製造例D之測量結果)。

表7
(製造例B)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	16.9	245.8	1527.3
900-1,000	0.021	0.015	0.018

表8
(製造例C)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	12.9	115.7	1645.4
900-1,000	0.030	0.018	0.019

表9
(製造例D)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	266.6	2007.0	9231.9
900-1,000	0.115	0.084	0.093

測試例3

[0131]具有表10所示組成的可注射製劑(製造例E)係以實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的組成分，調整混合物之pH值至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於載媒劑溶液，及然後粉化該懸浮液)。製造例E之製劑即便曾經膠凝，當溫和振搖時返回溶膠。阿利哌唑一水合物之一次粒子直徑的測量結果如下。製造例E具有5.4微米之平均一次粒子直徑及9.5微米之平均二次粒子直徑。

表10

組成分	功能	製造例E
		數量(mg/mL)
阿利哌唑一水合物	活性成分	208*
普維隆K17	懸浮劑	0.1
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74
氯化鈉	滲透度劑	7.0
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.
注射用水		q.s.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑**	9.5
	一次粒子直徑***	5.4

*：阿利哌唑一水合物之濃度(200 mg/mL呈無水物)
**：於製造例E中，測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。
***：於製造例E中，測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0132]於5°C儲存後，製造例E之可注射製劑係手動徹底振搖而形成溶膠狀態，及置於流變儀中測量其於5°C、25°C或40°C(測量溫度)之黏度。圖9a顯示其結果。表11顯示於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測得的比黏及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測得者。

表11
(製造例E)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	45.2	170.5	376.4
900-1,000	0.008	0.007	0.008

[0133]製造後，製造例E之可注射製劑係於靜態條件下於5°C、25°C或40°C儲存5日。製造例E之可注射製劑於全部條件下皆膠凝(表9b顯示該等可注射製劑各自於容器內於靜態條件下儲存5日後的照片，及圖9c顯示各自盛裝可注射製劑於其中的該等容器於儲存後緩慢傾斜及橫放的照片)。

[0134]製造例A1至E之黏度測量結果指示當可注射製劑具有於0.01至0.02(1/s)範圍之剪切率測得之黏度約為40 (Pa•s)或以上時，該製劑係呈凝膠狀態；而當剪切率變大時，該製劑形成溶膠。更明確言之，結果指示當可注射製劑具有於900至1,000 (1/s)之剪切率測得的黏度約為0.2 Pa•s 或以下時，製劑可就此注射。

測試例4

[0135]具有表12所示組成之可注射製劑(製造例F1及F2)係以實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的組成分，調整混合物之pH值至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於載媒劑溶液，及然後粉化該懸浮液)。製造例F1及F2之可注射製劑不會膠凝。阿利哌唑一水合物平均粒子直徑之測量結果如下。製造例F1具有平均一次粒子直徑3.2微米及平均二次粒子直徑5.6微米。製造例F2具有平均一次粒子直徑2.7微米及平均二次粒子直徑2.7微米。

表12

組成分	功能	製造例A1	製造例A2
		數量(mg/mL)	數量(mg/mL)
阿利哌唑一水合物	活性成分	104*	104*
普維隆K17	懸浮劑	0.1	4
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74
氯化鈉	滲透度劑	8.0	8.0
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑**	5.6	2.7
	一次粒子直徑***	3.2	2.7

*：阿利哌唑一水合物之濃度(100 mg/mL呈無水物)
**：於製造例F1及F2中，測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。
***：於製造例F1及F2中，測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0136]於5°C儲存後，製造例F1及F2之可注射製劑徹底手動振搖，及置於流變儀測量於5°C或25°C(測量溫度)之其黏度。圖10a顯示結果。

[0137]表13顯示於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測得之比黏及於900至1,000 (1/s)之剪切率測得者。

表13
(製造例F1及F2)

普維隆K17(mg/mL)	0.1		4.0	
測量溫度	5°C	25°C	5°C	25°C
剪切率(1/s)	黏度(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

[0138]製造後，製造例F1及F2之可注射製劑係於靜態條件下於5°C、25°C或40°C儲存5日。結果，製造例F1及F2之製劑於任何條件下皆不會膠凝。圖10b顯示可注射製劑各自於容器內於靜態條件下儲存5日的相片，及圖10c顯示各自盛裝可注射製劑於其中的容器於儲存後緩慢傾斜及橫放的照片。於測試例4之說明中(更明確言之，於附圖及表中)，製造例F1及製造例F2分別稱作為「普維隆K17 0.1毫克/毫升」及「普維隆K17 4.0毫克/毫升」。特別，圖10b顯示於製造例F1及F2二者出現粒子沈澱。如此指示製造例F1及F2不適用於本發明之可注射製劑，係藉形成凝膠而維持粒子的均勻分散。

[0139]測試例1至4之結果顯示當包含不良溶性藥物之可注射製劑係使用聚乙基吡咯啉酮作為懸浮劑製造時，可獲得藉靜置而膠凝及當施加溫和衝擊(例如藉手動振搖)返回溶膠的可注射製劑。

[0140]更明確言之，也顯示當使用阿利哌唑作為不良溶性藥物時，藉形成一種製劑，該製劑具有阿利哌唑之特定平均一次粒子直徑及阿利哌唑濃度於200毫克/毫升至600毫克/毫升之範圍，可製造藉靜置而膠凝而當施加溫和衝擊(例如手動振搖時)返回溶膠的可注射製劑。進一步顯示該製劑較佳藉儲存於靜態條件於約20至70°C溫度膠凝，而當施加些微衝擊時返回溶膠。

測試例5

[0141]具有表14所述組成之可注射製劑(製造例G、H及

I)係以實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的組成分，調整混合物之pH值至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於載媒劑溶液，及然後粉化該懸浮液)。於該製造例中，使用阿利哌唑以外的不良溶性藥物(表14)。於製造後，製造例G、H及I之可注射製劑之黏度及不良溶性藥物之平均粒子直徑係以前述製造例之相同方式測量。即便一旦膠凝，製造例G、H及I之製劑以手動溫和振搖時返回溶膠態。

表14

組成分	功能	製造例G	製造例H	製造例I
		數量(mg/mL)		
不良溶性藥物	活性成分	4-胺基苯甲酸乙酯	波布可	希洛塔佐
	含量	400	300	300
羧甲基纖維素鈉	懸浮劑	5	5	5
普維隆K17	懸浮劑	4	50	4
聚乙二醇400	懸浮劑	1	1	1
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74	0.74
氯化鈉	滲透度劑	5.4	6.1	6.1
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑*	71.5	5.7	6.2
	一次粒子直徑**	40.5	3.3	3.6

*：於製造例G至I中，測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。
**：於製造例G至I中，測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0142]製造後，製造例之各個製劑置於透明容器內及儲存於靜態條件下於5°C、25°C或40°C5日。圖11顯示各自盛

裝可注射製劑之容器於儲存後，緩慢傾斜及橫放的照片。

[0143]於5°C儲存後，製造例之各個製劑係手動徹底振搖，及以前述相同方式置於流變儀來測量於5°C、25°C或40°C(測量溫度)之黏度。圖12顯示製造例G之黏度測量結果。圖13顯示製造例H之結果。圖14顯示製造例I之結果。表15至17摘述於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測得的比黏及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測得的比黏資料。表15係相對應於圖12之資料，表16係相對應圖13之資料，及表17係相對應於圖14之資料。

表15
(製造例G)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	11.6	181.0	611.7
900-1,000	0.053	0.032	0.033

表16
(製造例H)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	5.7	16.3	46.2
900-1,000	0.052	0.028	0.020

表17
(製造例I)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	73.3	218.0	1430.8
900-1,000	0.048	0.029	0.027

測試例6

[0144]具有表18所示組成之可注射製劑(製造例J)係以實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的組成分，調整混合物之pH值至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於載媒劑溶液，及然後粉化該懸浮液)。製造例J之可注射製劑於5°C、25°C或40°C靜置後，已經膠凝，而即便一旦膠凝當以手動溫和振搖時返回溶膠。阿利哌唑一水合物之平均粒子直徑之測量結果如下。製造例J具有5.5微米之平均一次粒子直徑及6.9微米之平均二次粒子直徑。

表18

組成分	功能	製造例A1
		數量(mg/mL)
阿利哌唑一水合物	活性成分	416*
羧甲基纖維素鈉	懸浮劑	5
聚乙二醇4000	懸浮劑	0.1
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74
氯化鈉	滲透度劑	5.7
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.
注射用水		q.s.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑**	6.9
	一次粒子直徑***	5.5

*：阿利哌唑一水合物之濃度(400 mg/mL呈無水物)
**：於製造例J中，測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。
***：於製造例J中，測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0145]於5°C儲存後，製造例J之可注射製劑藉手動振搖而形成溶膠狀態，及置於流變儀測量於5°C、25°C或40°C(測量溫度)之黏度。圖15顯示其結果。表19顯示於0.01至0.02(1/s)剪切率測量及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測量得之比黏。製造例J之可注射製劑於靜態條件下於5°C儲存5日後膠凝。

表19
(製造例J)

測量溫度	5°C	25°C	40°C
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)		
0.01-0.02	187.2	3593.0	10666.7
900-1,000	0.029	0.027	0.044

測試例7

[0146]具有下表20顯示之組成之可注射製劑(製造例K及L)係以實施例1至7之相同方式製造(亦即混合活性成分以外的組成分，調整混合物之pH值至7.0而製備載媒劑溶液，將活性成分懸浮於載媒劑溶液，及然後粉化該懸浮液)。製造後，藉允許可注射製劑於60°C靜置12小時進行老化處理。含有200毫克/毫升或400毫克/毫升阿利哌唑之凍乾可注射製劑(比較例200或比較例400)係以WO2005/041937之實施例揭示的相同方式製備。阿利哌唑一水合物平均粒子直徑之測量結果如下。製造例K具有2.8微米之平均一次粒子直徑及4.3微米之平均二次粒子直徑。製造例L具有6.1微米之平均一次粒子直徑及7.9微米之平均二次粒子直

徑。比較例200具有2.1微米之平均一次粒子直徑及2.1微米之平均二次粒子直徑。比較例400具有2.0微米之平均一次粒子直徑及2.1微米之平均二次粒子直徑。

[0147]此等可注射製劑係以50毫克/千克劑量(製造例K及比較例200)及以100毫克/千克劑量(製造例L及比較例400)注射雄大鼠的腳肌。為了評估投藥後阿利哌唑轉移至血液，投藥後0.25、1、3、6、9、14、21、28、42、及56日收集血樣，測量各血樣的血清中之阿利哌唑濃度。製造例K及L之可注射製劑於製造後各自包裝成小瓶且允許於小瓶內膠凝。投藥前，可注射製劑經溫和振搖而將凝膠轉成溶膠態，然後投藥。比較例200及比較例400之可注射製劑已經凍乾，然後在投藥前使用水重新調製。

[0148]圖16以線圖形式顯示所得結果。

表20

組成分	功能	製造例K	製造例L	比較例200	比較例400
		數量(mg/mL)			
阿利哌唑一水合物	活性成分	312*	416**	208***	416**
羧甲基纖維素鈉	懸浮劑	5	5	8.32	8
普維隆K17	懸浮劑	4	4	-	-
聚乙二醇400	懸浮劑	10	10	-	-
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74	0.74	0.74
蔗糖	滲透度劑	50.5	46	-	-
甘露糖醇	滲透度劑	-	-	41.6	31
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
平均粒子直徑(μM)	二次粒子直徑****	4.3	7.9	2.1	2.1
	一次粒子直徑*****	2.8	6.1	2.1	2.0

*：阿利哌唑一水合物之濃度(300 mg/mL呈無水物)

**：阿利哌唑一水合物之濃度(400 mg/mL呈無水物)

***：阿利哌唑一水合物之濃度(200 mg/mL呈無水物)

****：測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。

*****：測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0149]製造例K顯示藥力學(PK)輪廓資料幾乎與比較例200之藥力學資料相等。製造例K之PK輪廓資料為每月投藥一次的持續釋放可注射製劑期望的資料。製造例L顯示比較比較例400更低的C_{max}及相等的或更佳的持續釋放性質。換言之，製造例L之PK輪廓資料用於每2至3個月投藥一次之持續釋放可注射製劑為更佳。

測試例8

[0150]再度測量測試例1於5°C儲存的可注射製劑(製造A3至A6)之黏度。更明確言之，黏度測量係以測試例1之相同方式進行但下列步驟除外。製造例A3至A6之可注射製劑於5°C靜置後係呈溶膠態；但於置於流變儀之前，手動振搖來證實係呈溶膠態。隨後，允許其於40°C靜置5分鐘及於流變儀返回25°C來測量其黏度。

[0151]圖17顯示黏度測量結果。表21摘述於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測量及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測量得的比黏資料。

表21

(製造例A3至A6：於40°C靜置5分鐘後，於25°C進行測量)

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

測試例9

[0152]再度測量測試例2於5°C儲存的可注射製劑(製造B及C)之黏度。更明確言之，黏度測量係以測試例2之相同方式進行但下列步驟除外。製造例B及C之可注射製劑於5°C靜置後係呈溶膠態；但於置於流變儀之前，手動振搖來證實係呈溶膠態。隨後，允許其於40°C靜置5分鐘及於流變儀返回25°C來測量其黏度。

[0153]圖18顯示黏度測量結果。圖18也顯示於測試例2中於5°C及25°C測得的黏度。圖18所示結果中，表22摘述於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測量及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測量得的比黏資料。於表22中，「40→25」指示該黏度係在該製劑許可於流變儀中於40°C靜置5分鐘及返回25°C後測量(此點也適用於下列各表)。

表22

製造例 (阿利哌唑濃度)	製造例B (300 mg/mL)			製造例C (400 mg/mL)		
測量溫度(°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
剪切率(1/s)	黏度(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

測試例10

[0154]可注射製劑(製造例E')係以於測試例3中製造製造例E的相同方式製造，但普維隆K17之濃度從0.1毫克/毫升至4毫克/毫升。隨後製造例E'之製劑儲存於5°C、25°C或40°C。製造例E及E'之製劑許可靜置於5°C後以測試例3之相同方式測量其黏度。更明確言之，許可於5°C靜置後，製造

例E’之可注射製劑係呈溶膠態；但置於流變儀之前，製造例E及E’之製劑手動振搖來證實其係呈溶膠態。隨後，許可其於40°C靜置5分鐘及於流變儀內返回25°C來測量其黏度。製造例E’之製劑也以測試例3之相同方式接受黏度測量(測量溫度：5°C及25°C)。

[0155]圖19a顯示黏度測量結果。圖19a也顯示於測試例3中於5°C及25°C測量製造例E之黏度。圖19a所示結果中，表23摘述於0.01至0.02 (1/s)範圍之剪切率測量及於900至1,000 (1/s)範圍之剪切率測量得的比黏資料。

表23

製造例 (普維隆濃度)	製造例E (0.1 mg/mL)			製造例E’ (4.0 mg/mL)		
測量溫度(°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
剪切率(1/s)	黏度(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

[0156]製造例E’之可注射製劑係於靜態條件下於5°C、25°C或40°C儲存5日。只有儲存於40°C的製劑膠凝(圖19b顯示各自盛裝可注射製劑之容器的照片，該等容器於儲存後緩慢傾斜而橫放。該圖中製造例E’可稱作為「普維隆K17 4.0毫克/毫升」)。

測試例11

[0157]使用7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-吡啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物作為活性成分，具有下表24顯示之組成物可注射製劑(製造例M1及M2)係以於測試例1中製

造製造例A1及A2之相同方式製造。7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物係於後述合成例1獲得。

[0158]即便已經膠凝後，製造例M1及M2之可注射製劑藉溫和手動振搖而變成溶膠。7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物平均粒子直徑之測量結果如下。製造例M1具有8.8微米之一次平均粒子直徑及10.8微米之二次平均粒子直徑。製造例M2具有8.3微米之一次平均粒子直徑及10.2微米之二次平均粒子直徑。

表24

組成分	功能	製造例M1	製造例M2
		數量 (mg/mL)	數量 (mg/mL)
7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物	活性成分	324*	324*
普維隆K17	懸浮劑	0.1	1.0
磷酸二氫鈉一水合物	緩衝劑	0.74	0.74
氯化鈉	滲透度劑	7.0	7.0
氫氧化鈉	pH調節劑	q.s.	q.s.
注射用水		q.s.	q.s.
平均粒子直徑(μm)	二次粒子直徑**	10.8	10.2
	一次粒子直徑***	8.8	8.3

*: 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咻-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物之濃度(300 mg/mL，呈無水物)

**：測量係於循環水介質內未經超音波照射進行。

***：測量係於循環水介質中使用超音波照射進行。

[0159]製造例M1及M2之可注射製劑許可其於5°C靜置後測量其黏度。更明確言之，製造例M2之製劑於5°C靜置

後係呈溶膠態；但置於流變儀之前，製造例M1及M2之製劑皆以手動振搖來證實其係於溶膠態，及黏度係以測試例1之相同方式於5°C、25°C或40°C(測量溫度)測量。

[0160] 圖20a顯示黏度測量結果。圖20a所示結果中，表25摘述於0.01至0.02(1/s)範圍之剪切率測量及於900至1,000(1/s)範圍之剪切率測量得的比黏資料。

表25

製造例 (普維隆濃度)	製造例M1 (0.1 mg/mL)			製造例M2 (1 mg/mL)		
測量溫度(°C)	5	25	40	5	25	40
剪切率(1/s)	黏度(Pa·s)					
0.01-0.02	176.7	816.6	179.15	19.0	63.7	208.8
900-1,000	0.031	0.030	0.038	0.009	0.008	0.008

[0161] 製造後，製造例M1及M2之可注射製劑係於靜態條件下於5°C、25°C或40°C儲存5日。全部皆膠凝，但儲存於5°C之製造例M2之製劑除外(圖20b顯示各自盛裝可注射製劑之容器照片，許可靜置5日後緩慢傾斜及橫放。於測試例11之解說中，製造例M1及製造例M2分別稱作為「普維隆K17 0.1毫克/毫升」及「普維隆K17 1.0毫克/毫升」)。

合成例1

[0162] 甲醇(149升)、7-羥基-1H-喹啉-2-酮(14.87千克)、及氫氧化鉀(6.21千克)於反應容器內混合，所得混合物經攪拌。溶解後，1-溴-4-氯丁烷(47.46千克)添加至其中，所得混合物回流攪拌7小時。隨後混合物於10°C攪拌1小時。沈澱晶體經離心及以甲醇(15升)洗滌。收集濕結晶及置

於槽內。加水(149升)至其中，接著於室溫攪拌。離心後，所得結果以水(30升)洗滌。濕結晶經收集及置於槽內。添加甲醇(74升)後，混合物回流攪拌1小時，冷卻至10°C，然後攪拌。沈澱晶體經離心及以甲醇(15升)洗滌。分離晶體於60°C乾燥獲得7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮(15.07千克)。

[0163]隨後，水(20升)，碳酸鉀(1.84千克)，1-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶鹽酸鹽(3.12千克)及乙醇(8升)於反應容器內混合，然後於50°C攪拌。7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮(2.80千克)添加至該混合物及回流攪拌9小時。於常壓下濃縮溶劑至8升後，混合物於90°C攪拌1小時，及然後冷卻至9°C。沈澱晶體經離心，然後循序以水(8升)及乙醇(6升)洗滌。分離晶體於60°C乾燥獲得粗產物。該粗產物(4.82千克)及乙醇(96升)於反應容器內混合，乙酸(4.8升)導入反應容器內。混合物回流攪拌1小時來溶解粗產物。導入鹽酸(1.29千克)後，混合物冷卻至10°C。混合物再度回流加熱1小時及冷卻至7°C。沈澱晶體經離心及以乙醇(4.8升)洗滌。分離晶體於60°C乾燥獲得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(5.09千克)。所得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(5.00千克)，乙醇(45升)及水(30升)於反應容器內混合。混合物回流攪拌溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽。活性碳(500克)及水(5升)添加至其中，進行活性碳處理30分鐘。進行熱過濾後，含鈉水合物(511克)溶解於水(1.5升)之溶液流入反應容器內同時回流攪拌濾

液。回流攪拌30分鐘後，水(10升)倒入其中，及混合物冷卻至約40°C。沈澱的晶體經離心及以水(125升)洗滌。分離的晶體於80°C乾燥獲得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(3.76千克)。

[0164]如上所得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(3.2千克)，乙醇(64升)、水(74升)及乙酸(1.77千克)於反應容器內混合而製備酸性液體混合物。液體混合物回流攪拌溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流溫度：84°C)。冷卻至-5°C後，如上所得溶液以30分鐘時間導入冷卻至0°C含有25%氫氧化鈉(5.9千克)及水(54升)之溶液內而製備pH10之液體混合物。於5°C或以下攪拌1小時後，混合物加熱至20°C至30°C及進一步攪拌7小時來進行固-液分離。進行以水(320升)洗滌直到固體組成分中的強鹼消失為止(亦即直到濾液之pH值變成7為止)。然後固體組成分經風乾直到重量變恆重(亦即直到不再觀察得重量有任何變化為酯)獲得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮二水合物之白色固體(未經研磨，3.21千克)。

【符號說明】

(無)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種可注射製劑，其包含一組成物，該組成物係包含不良溶性藥物、分散介質、及懸浮劑，

該懸浮劑係為選自於由(i)及(ii)所組成之組群中之至少一者：

(i)聚乙烯基吡咯啉酮，及

(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，

以一流變儀測量時，該組成物係具有於0.01至0.02 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為40 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以上的黏度，及具有於900至1,000 s^{-1} 之剪切率範圍內的至少一點為0.2 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或以下的黏度。

圖式





0.1m



1.0m



4.0m



10.0m



50.0m



100.0m

48



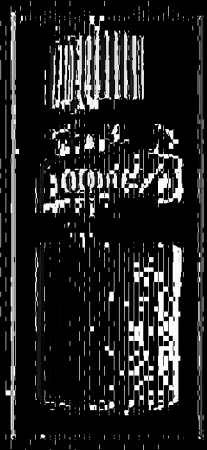
4.0 毫克/毫升



1.0 毫克/毫升



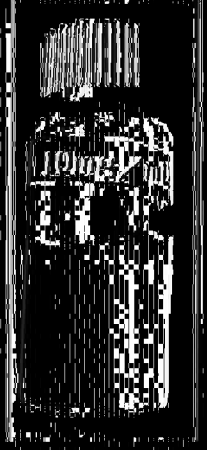
普維登 K47: 0.1 毫克/毫升



100 毫克/毫升

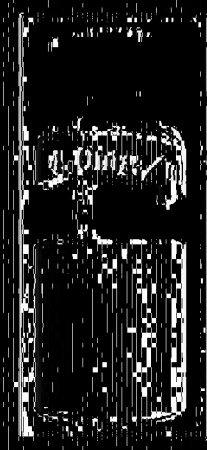


50.0 毫克/毫升

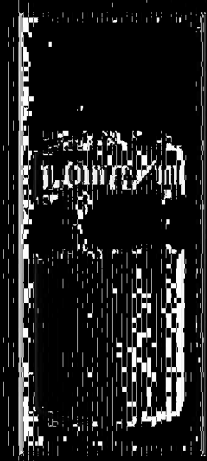


普維登 K47: 10.0 毫克/毫升

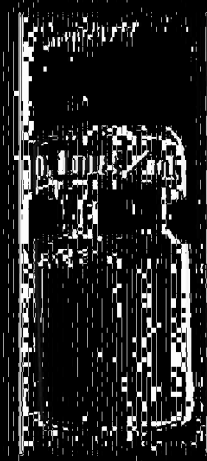
圖 43



4.0 毫方/毫方



1.0 毫方/毫方



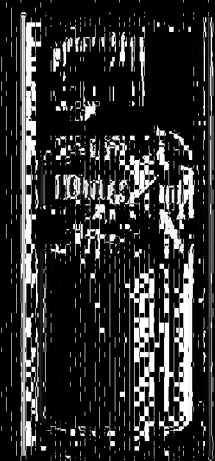
普維隆 K'7: 0.1 毫方/毫方



100 毫方/毫方

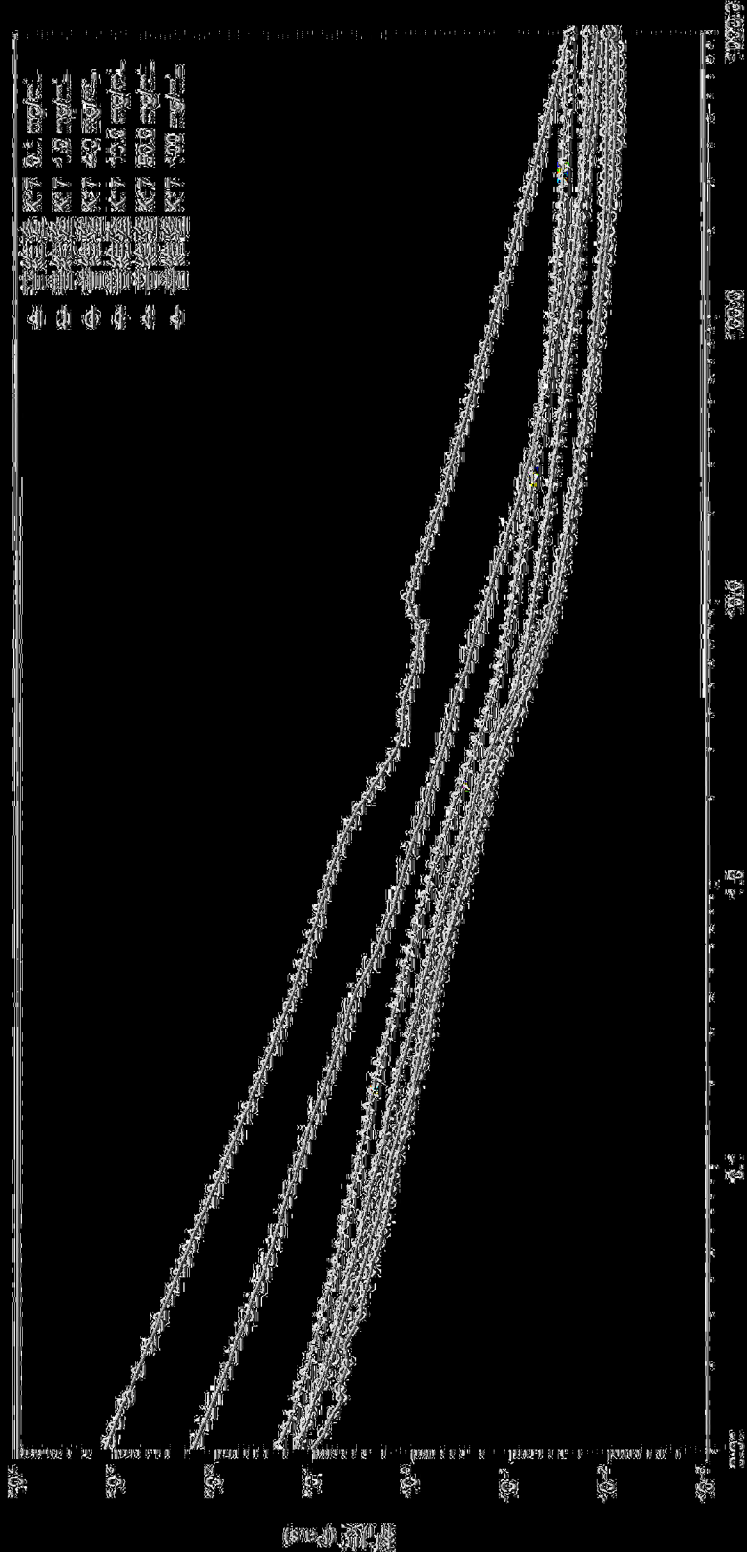


50.0 毫方/毫方



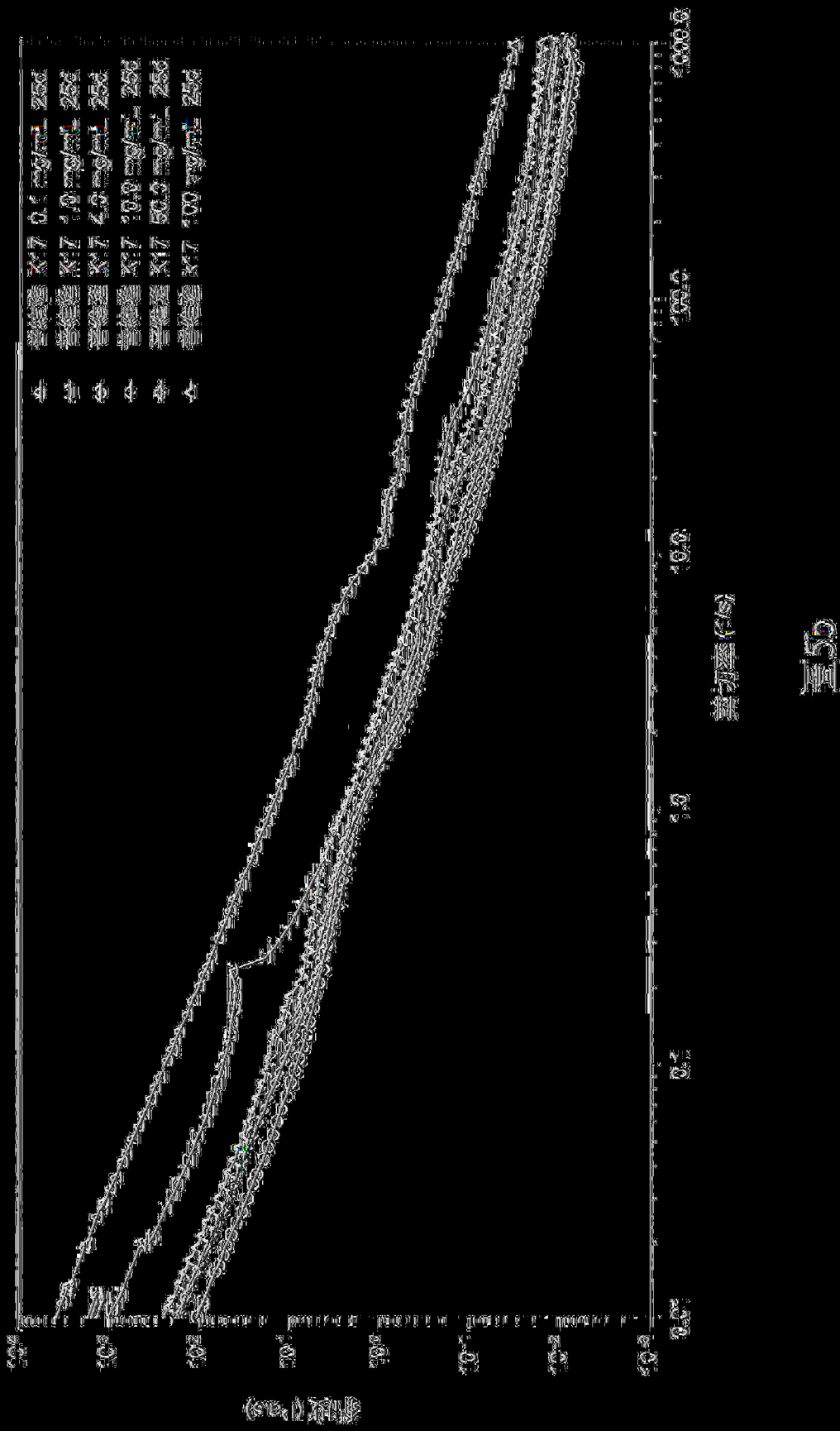
普維隆 K'7: 10.0 毫方/毫方

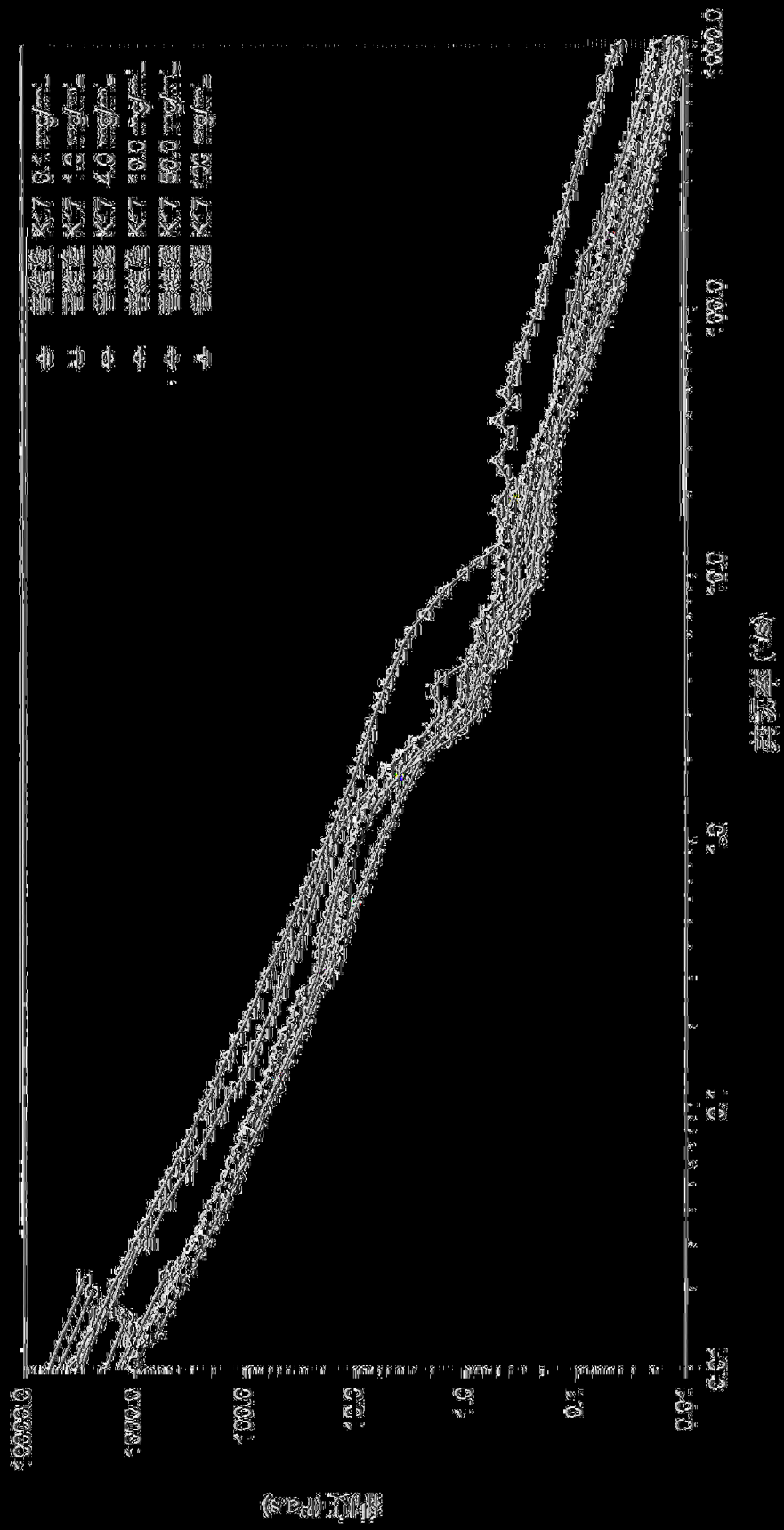
045



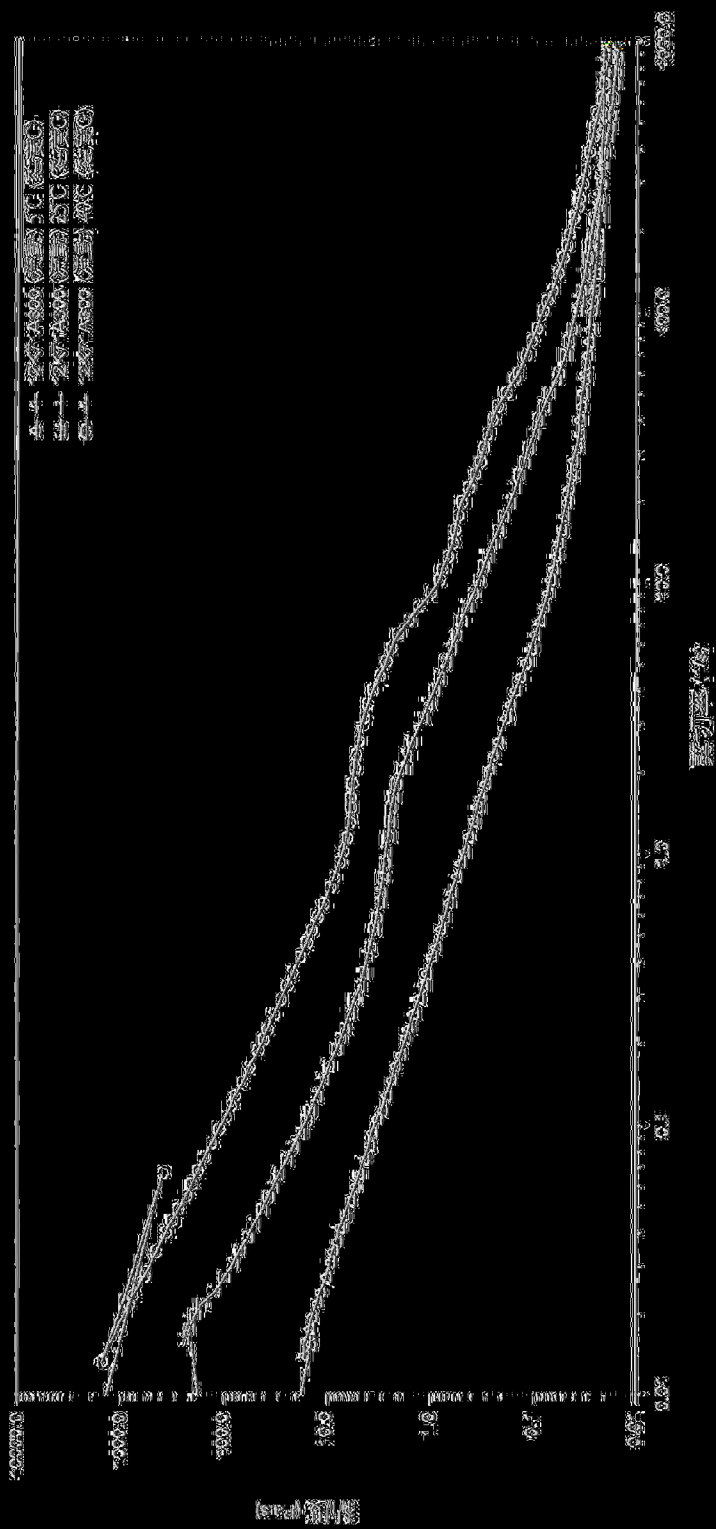
電圧 (V)

5.8

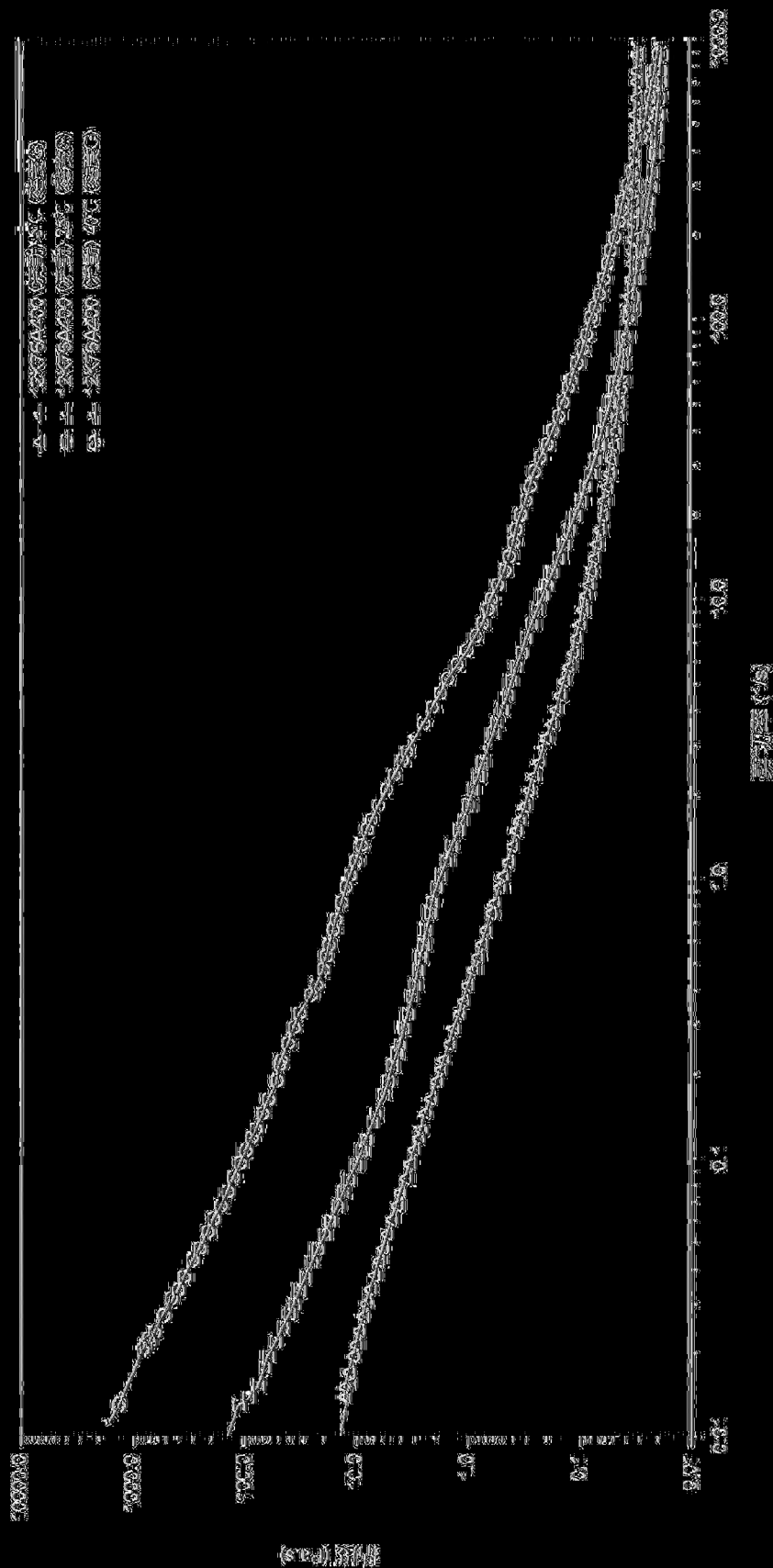




55

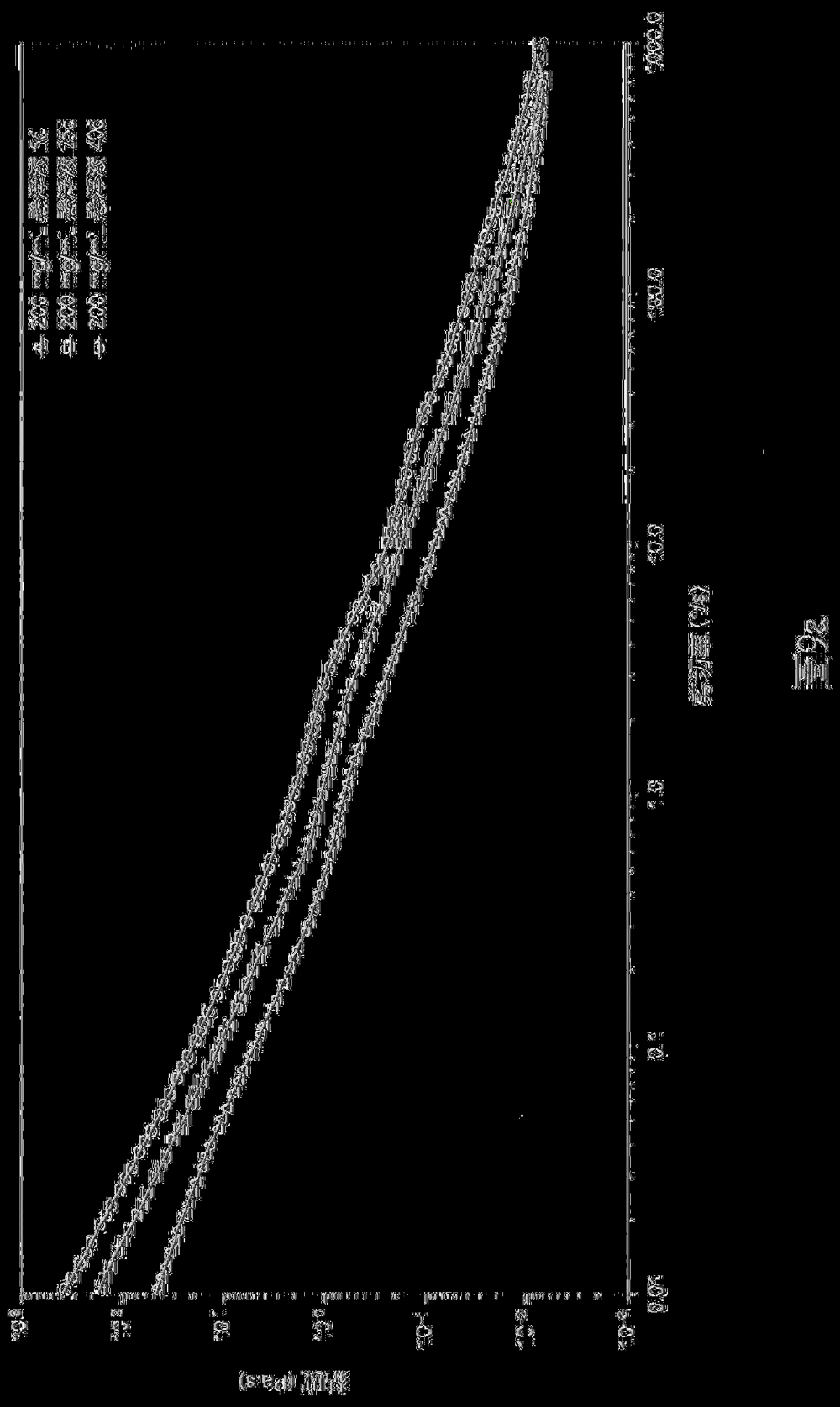


91

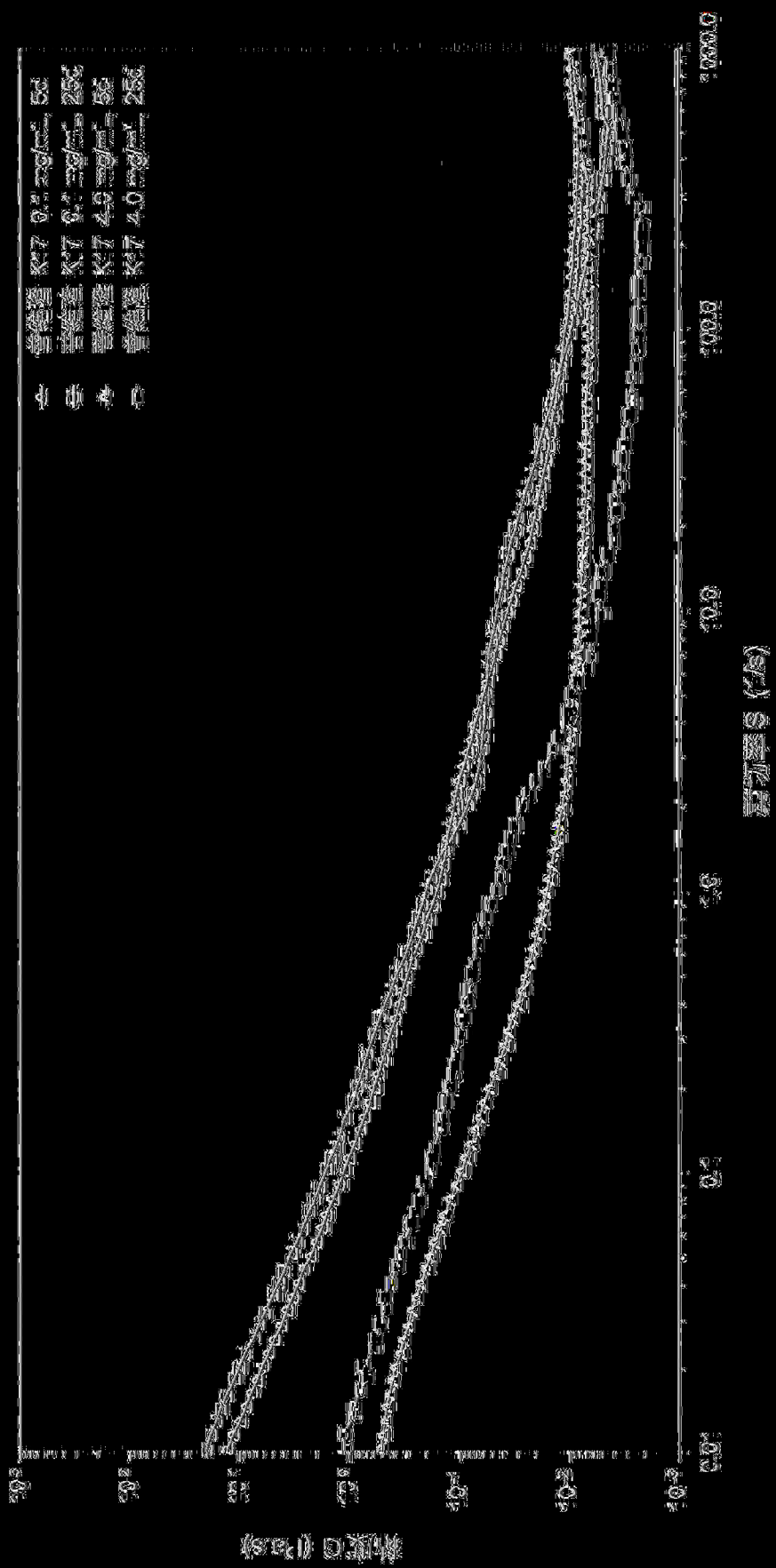


表

表







2011

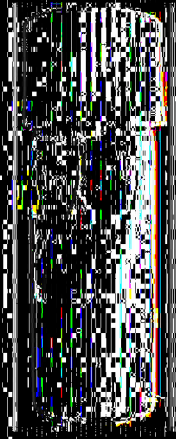
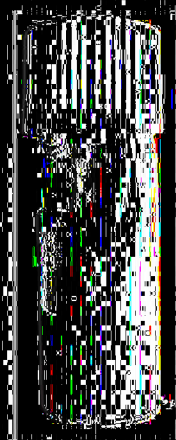
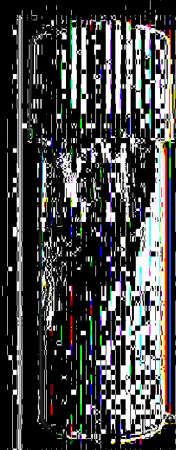


202425992

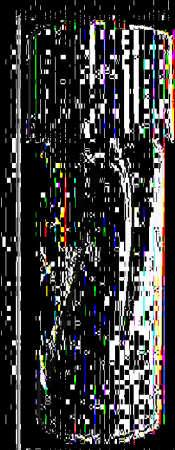
40°C

25°C

5°C



0.1 μm



0.1 μm

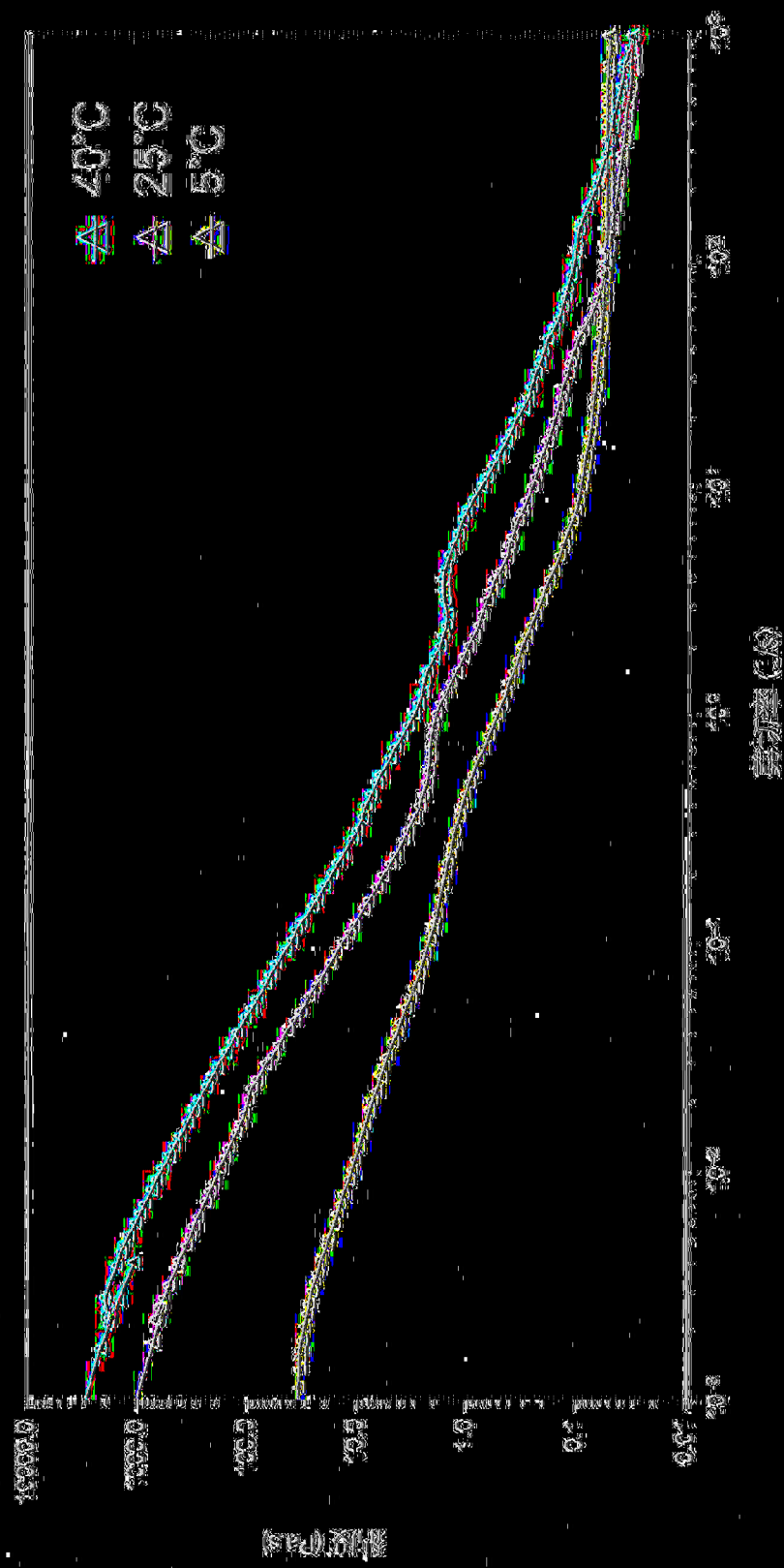
0.1 μm

5°C

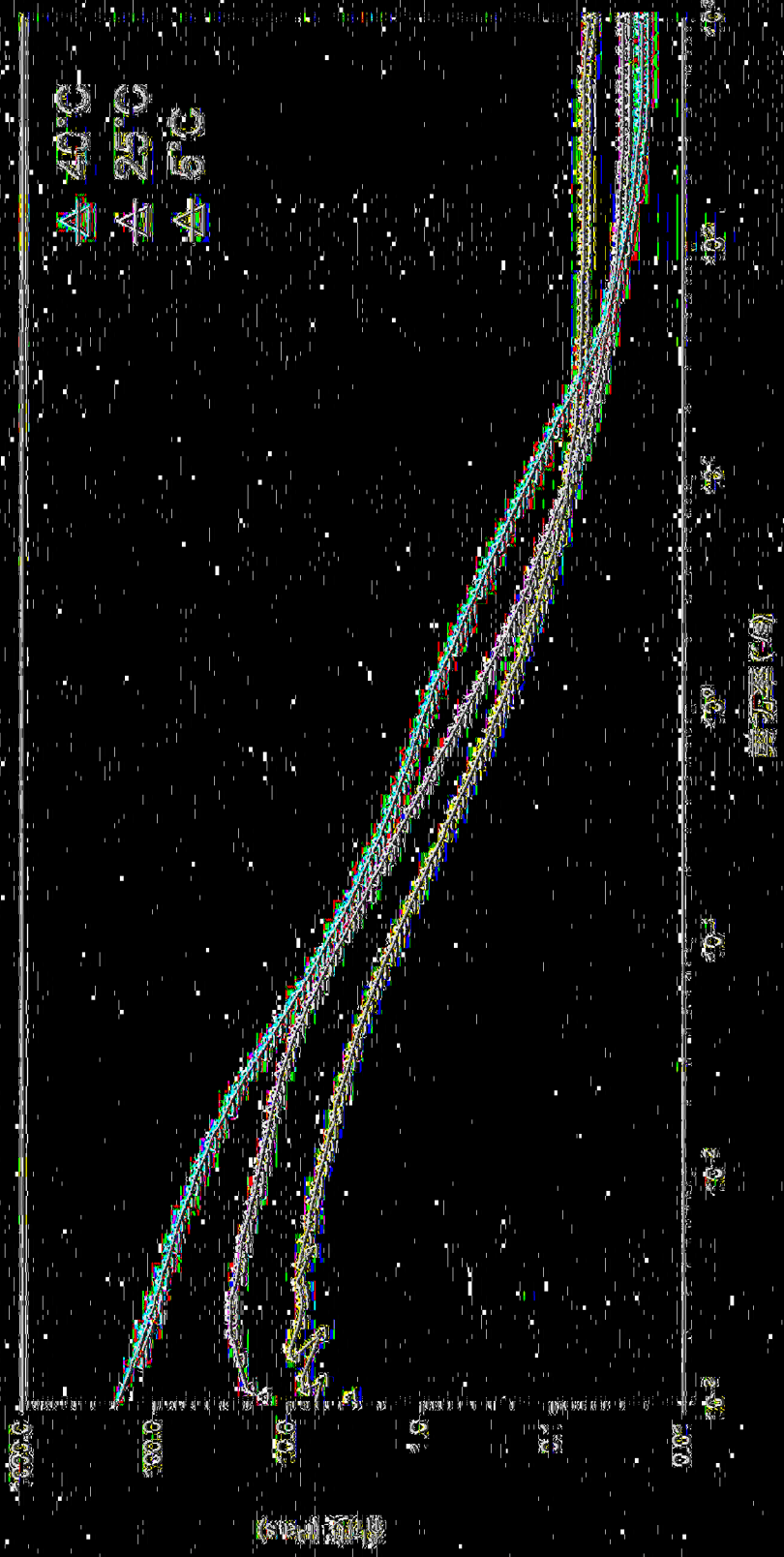
25°C

45°C

200 33/35/37/39/41/43/45/47/49/51/53/55/57/59/61/63/65/67/69/71/73/75/77/79/81/83/85/87/89/91/93/95/97/99/101/103/105/107/109/111/113/115/117/119/121/123/125/127/129/131/133/135/137/139/141/143/145/147/149/151/153/155/157/159/161/163/165/167/169/171/173/175/177/179/181/183/185/187/189/191/193/195/197/199/201/203/205/207/209/211/213/215/217/219/221/223/225/227/229/231/233/235/237/239/241/243/245/247/249/251/253/255/257/259/261/263/265/267/269/271/273/275/277/279/281/283/285/287/289/291/293/295/297/299/301/303/305/307/309/311/313/315/317/319/321/323/325/327/329/331/333/335/337/339/341/343/345/347/349/351/353/355/357/359/361/363/365/367/369/371/373/375/377/379/381/383/385/387/389/391/393/395/397/399/401/403/405/407/409/411/413/415/417/419/421/423/425/427/429/431/433/435/437/439/441/443/445/447/449/451/453/455/457/459/461/463/465/467/469/471/473/475/477/479/481/483/485/487/489/491/493/495/497/499/501/503/505/507/509/511/513/515/517/519/521/523/525/527/529/531/533/535/537/539/541/543/545/547/549/551/553/555/557/559/561/563/565/567/569/571/573/575/577/579/581/583/585/587/589/591/593/595/597/599/601/603/605/607/609/611/613/615/617/619/621/623/625/627/629/631/633/635/637/639/641/643/645/647/649/651/653/655/657/659/661/663/665/667/669/671/673/675/677/679/681/683/685/687/689/691/693/695/697/699/701/703/705/707/709/711/713/715/717/719/721/723/725/727/729/731/733/735/737/739/741/743/745/747/749/751/753/755/757/759/761/763/765/767/769/771/773/775/777/779/781/783/785/787/789/791/793/795/797/799/801/803/805/807/809/811/813/815/817/819/821/823/825/827/829/831/833/835/837/839/841/843/845/847/849/851/853/855/857/859/861/863/865/867/869/871/873/875/877/879/881/883/885/887/889/891/893/895/897/899/901/903/905/907/909/911/913/915/917/919/921/923/925/927/929/931/933/935/937/939/941/943/945/947/949/951/953/955/957/959/961/963/965/967/969/971/973/975/977/979/981/983/985/987/989/991/993/995/997/999/1001/1003/1005/1007/1009/1011/1013/1015/1017/1019/1021/1023/1025/1027/1029/1031/1033/1035/1037/1039/1041/1043/1045/1047/1049/1051/1053/1055/1057/1059/1061/1063/1065/1067/1069/1071/1073/1075/1077/1079/1081/1083/1085/1087/1089/1091/1093/1095/1097/1099/1101/1103/1105/1107/1109/1111/1113/1115/1117/1119/1121/1123/1125/1127/1129/1131/1133/1135/1137/1139/1141/1143/1145/1147/1149/1151/1153/1155/1157/1159/1161/1163/1165/1167/1169/1171/1173/1175/1177/1179/1181/1183/1185/1187/1189/1191/1193/1195/1197/1199/1201/1203/1205/1207/1209/1211/1213/1215/1217/1219/1221/1223/1225/1227/1229/1231/1233/1235/1237/1239/1241/1243/1245/1247/1249/1251/1253/1255/1257/1259/1261/1263/1265/1267/1269/1271/1273/1275/1277/1279/1281/1283/1285/1287/1289/1291/1293/1295/1297/1299/1301/1303/1305/1307/1309/1311/1313/1315/1317/1319/1321/1323/1325/1327/1329/1331/1333/1335/1337/1339/1341/1343/1345/1347/1349/1351/1353/1355/1357/1359/1361/1363/1365/1367/1369/1371/1373/1375/1377/1379/1381/1383/1385/1387/1389/1391/1393/1395/1397/1399/1401/1403/1405/1407/1409/1411/1413/1415/1417/1419/1421/1423/1425/1427/1429/1431/1433/1435/1437/1439/1441/1443/1445/1447/1449/1451/1453/1455/1457/1459/1461/1463/1465/1467/1469/1471/1473/1475/1477/1479/1481/1483/1485/1487/1489/1491/1493/1495/1497/1499/1501/1503/1505/1507/1509/1511/1513/1515/1517/1519/1521/1523/1525/1527/1529/1531/1533/1535/1537/1539/1541/1543/1545/1547/1549/1551/1553/1555/1557/1559/1561/1563/1565/1567/1569/1571/1573/1575/1577/1579/1581/1583/1585/1587/1589/1591/1593/1595/1597/1599/1601/1603/1605/1607/1609/1611/1613/1615/1617/1619/1621/1623/1625/1627/1629/1631/1633/1635/1637/1639/1641/1643/1645/1647/1649/1651/1653/1655/1657/1659/1661/1663/1665/1667/1669/1671/1673/1675/1677/1679/1681/1683/1685/1687/1689/1691/1693/1695/1697/1699/1701/1703/1705/1707/1709/1711/1713/1715/1717/1719/1721/1723/1725/1727/1729/1731/1733/1735/1737/1739/1741/1743/1745/1747/1749/1751/1753/1755/1757/1759/1761/1763/1765/1767/1769/1771/1773/1775/1777/1779/1781/1783/1785/1787/1789/1791/1793/1795/1797/1799/1801/1803/1805/1807/1809/1811/1813/1815/1817/1819/1821/1823/1825/1827/1829/1831/1833/1835/1837/1839/1841/1843/1845/1847/1849/1851/1853/1855/1857/1859/1861/1863/1865/1867/1869/1871/1873/1875/1877/1879/1881/1883/1885/1887/1889/1891/1893/1895/1897/1899/1901/1903/1905/1907/1909/1911/1913/1915/1917/1919/1921/1923/1925/1927/1929/1931/1933/1935/1937/1939/1941/1943/1945/1947/1949/1951/1953/1955/1957/1959/1961/1963/1965/1967/1969/1971/1973/1975/1977/1979/1981/1983/1985/1987/1989/1991/1993/1995/1997/1999/2001/2003/2005/2007/2009/2011/2013/2015/2017/2019/2021/2023/2025/2027/2029/2031/2033/2035/2037/2039/2041/2043/2045/2047/2049/2051/2053/2055/2057/2059/2061/2063/2065/2067/2069/2071/2073/2075/2077/2079/2081/2083/2085/2087/2089/2091/2093/2095/2097/2099/2101/2103/2105/2107/2109/2111/2113/2115/2117/2119/2121/2123/2125/2127/2129/2131/2133/2135/2137/2139/2141/2143/2145/2147/2149/2151/2153/2155/2157/2159/2161/2163/2165/2167/2169/2171/2173/2175/2177/2179/2181/2183/2185/2187/2189/2191/2193/2195/2197/2199/2201/2203/2205/2207/2209/2211/2213/2215/2217/2219/2221/2223/2225/2227/2229/2231/2233/2235/2237/2239/2241/2243/2245/2247/2249/2251/2253/2255/2257/2259/2261/2263/2265/2267/2269/2271/2273/2275/2277/2279/2281/2283/2285/2287/2289/2291/2293/2295/2297/2299/2301/2303/2305/2307/2309/2311/2313/2315/2317/2319/2321/2323/2325/2327/2329/2331/2333/2335/2337/2339/2341/2343/2345/2347/2349/2351/2353/2355/2357/2359/2361/2363/2365/2367/2369/2371/2373/2375/2377/2379/2381/2383/2385/2387/2389/2391/2393/2395/2397/2399/2401/2403/2405/2407/2409/2411/2413/2415/2417/2419/2421/2423/2425/2427/2429/2431/2433/2435/2437/2439/2441/2443/2445/2447/2449/2451/2453/2455/2457/2459/2461/2463/2465/2467/2469/2471/2473/2475/2477/2479/2481/2483/2485/2487/2489/2491/2493/2495/2497/2499/2501/2503/2505/2507/2509/2511/2513/2515/2517/2519/2521/2523/2525/2527/2529/2531/2533/2535/2537/2539/2541/2543/2545/2547/2549/2551/2553/2555/2557/2559/2561/2563/2565/2567/2569/2571/2573/2575/2577/2579/2581/2583/2585/2587/2589/2591/2593/2595/2597/2599/2601/2603/2605/2607/2609/2611/2613/2615/2617/2619/2621/2623/2625/2627/2629/2631/2633/2635/2637/2639/2641/2643/2645/2647/2649/2651/2653/2655/2657/2659/2661/2663/2665/2667/2669/2671/2673/2675/2677/2679/2681/2683/2685/2687/2689/2691/2693/2695/2697/2699/2701/2703/2705/2707/2709/2711/2713/2715/2717/2719/2721/2723/2725/2727/2729/2731/2733/2735/2737/2739/2741/2743/2745/2747/2749/2751/2753/2755/2757/2759/2761/2763/2765/2767/2769/2771/2773/2775/2777/2779/2781/2783/2785/2787/2789/2791/2793/2795/2797/2799/2801/2803/2805/2807/2809/2811/2813/2815/2817/2819/2821/2823/2825/2827/2829/2831/2833/2835/2837/2839/2841/2843/2845/2847/2849/2851/2853/2855/2857/2859/2861/2863/2865/2867/2869/2871/2873/2875/2877/2879/2881/2883/2885/2887/2889/2891/2893/2895/2897/2899/2901/2903/2905/2907/2909/2911/2913/2915/2917/2919/2921/2923/2925/2927/2929/2931/2933/2935/2937/2939/2941/2943/2945/2947/2949/2951/2953/2955/2957/2959/2961/2963/2965/2967/2969/2971/2973/2975/2977/2979/2981/2983/2985/2987/2989/2991/2993/2995/2997/2999/3001/3003/3005/3007/3009/3011/3013/3015/3017/3019/3021/3023/3025/3027/3029/3031/3033/3035/3037/3039/3041/3043/3045/3047/3049/3051/3053/3055/3057/3059/3061/3063/3065/3067/3069/3071/3073/3075/3077/3079/3081/3083/3085/3087/3089/3091/3093/3095/3097/3099/3101/3103/3105/3107/3109/3111/3113/3115/3117/3119/3121/3123/3125/3127/3129/3131/3133/3135/3137/3139/3141/3143/3145/3147/3149/3151/3153/3155/3157/3159/3161/3163/3165/3167/3169/3171/3173/3175/3177/3179/3181/3183/3185/3187/3189/3191/3193/3195/3197/3199/3201/3203/3205/3207/3209/3211/3213/3215/3217/3219/3221/3223/3225/3227/3229/3231/3233/3235/3237/3239/3241/3243/3245/3247/3249/3251/3253/3255/3257/3259/3261/3263/3265/3267/3269/3271/3273/3275/3277/3279/3281/3283/3285/3287/3289/3291/3293/3295/3297/3299/3301/3303/3305/3307/3309/3311/3313/3315/3317/3319/3321/3323/3325/3327/3329/3331/3333/3335/3337/3339/3341/3343/3345/3347/3349/3351/3353/3355/3357/3359/3361/3363/3365/3367/3369/3371/3373/3375/3377/3379/3381/3383/3385/3387/3389/3391/3393/3395/3397/3399/3401/3403/3405/3407/3409/3411/3413/3415/3417/3419/3421/3423/3425/3427/3429/3431/3433/3435/3437/3439/3441/3443/3445/3447/3449/3451/3453/3455/3457/3459/3461/3463/3465/3467/3469/3471/3473/3475/3477/3479/3481/3483/3485/3487/3489/3491/3493/3495/3497/3499/3501/3503/3505/3507/3509/3511/3513/3515/3517/3519/3521/3523/3525/3527/3529/3531/3533/3535/3537/3539/3541/3543/3545/3547/3549/3551/3553/3555/3557/3559/3561/3563/3565/3567/3569/3571/3573/3575/3577/3579/3581/3583/3585/3587/3589/3591/3593/3595/3597/3599/3601/3603/3605/3607/3609/3611/3613/3615/3617/3619/3621/3623/3625/3627/3629/3631/3633/3635/3637/3639/3641/3643/3645/3647/3649/3651/3653/3655/3657/3659/3661/3663/3665/3667/3669/3671/3673/3675/3677/3679/3681/3683/3685/3687/3689/3691/3693/3695/3697/3699/3701/3703/3705/3707/3709/3711/3713/3715/3717/3719/3721/3723/3725/3727/3729/3731/3733/3735/3737/3739/3741/3743/3745/3747/3749/3751/3753/3755/3757/3759/3761/3763/3765/3767/3769/3771/3773/3775/3777/3779/3781/3783/3785/3787/3789/3791/3793/3795/3797/3799/3801/3803/3805/3807/3809/3811/3813/3815/3817/3819/3821/3823/3825/3827/3829/3831/3833/3835/3837/3839/3841/3843/3845/3847/3849/3851/3853/3855/3857/3859/3861/3863/3865/3867/3869/3871/3873/3875/3877/3879/3881/3883/3885/3887/3889/3891/3893/3895/3897/3899/3901/3903/3905/3907/3909/3911/3913/3915/3917/3919/3921/3923/3925/3927/3929/3931/3933/3935/3937/3939/3941/3943/3945/3947/3949/3951/3953/3955/3957/3959/3961/3963/3965/3967/3969/3971/3973/3975/3977/3979/3981/3983/3985/3987/3989/3991/3993/3995/3997/3999/4001/4003/4005/4007/4009/4011/4013/4015/4017/4019/4021/4023/4025/4027/4029/4031/4033/4035/4037/4039/4041/4043/4045/4047/4049/4051/4053/4055/4057/4059/4061/4063/4065/4067/4069/4071/4073/4075/4077/4079/4081/4083/4085/4087/4089/4091/4093/4095/4097/4099/4101/4103/4105/4107/4109/4111/4113/4115/4117/4119/4121/4123/4125/4127/4129/4131/4133/4135/4137/4139/4141/4143/4145/4147/4149/4151/4153/4155/4157/4159/4161/4163/4165/4167/4169/4171/4173/4175/4177/4179/4181/4183/4185/4187/4189/4191/4193/4195/4197/4199/4201/4203/4205/4207/4209/4211/4213/4215/4217/4219/4221/4223/4225/4227/4229/4231/4233/4235/4237/4239/4241/4243/4245/4247/4249/4251/4253/4255/4257/4259/4261/4263/4265/4267/4269/4271/4273/4275/4277/4279/4281/4283/4285/4287/4289/4291/4293/4295/4297/4299/4301/4303/4305/4307/4309/4311/4313/4315/4317/4319/4321/4323/4325/4327/4329/4331/4333/4335/4337/4339/4341/4343/4345/4347/4349/4351/4353/4355/4357/4359/4361/4363/4365/4367/4369/4371/4373/4375/4377/4379/4381/4383/4385/4387/4389/4391/4393/4395/4397/4399/4401/4403/4405/4407/4409/4411/4413/4415/4417/4419/4421/4423/4425/4427/4429/4431/4433/4435/4437/4439/4441/4443/4445/4447/4449/4451/4453/4455/4457/4459/4461/4463/4465/4467/4469/4471/4473/4475/4477/4479/4481/4483/4485/4487/4489/4491/4493/4495/4497/4499/4501/4503/4505/4507/4509/4511/4513/4515/4517/4519/4521/4523/4525/4527/4529/4531/4533/4535/4537/4539/4541/4543/4545/4547/4549/4551/4553/4555/4557/4559/4561/4563/4565/4567/4569/4571/4573/4575/4577/4579/4581/4583/4585/4587/4589/4591/4593/4595/4597/4599/4601/4603/4605/4607/4609/4611/4613/4615/4617/4619/4621/4623/4625/4627/4629/4631/4633/4635/4637/4639/4641/4643/4645/4647/4649/4651/4653/4655/4657/4659/4661/4663/4665/4667/4669/4671/4673/4675/4677/4679/4681/4683/4685/4687/4689/4691/4693/4695/4697/4699/4701/4703/4705/4707/4709/4711/4713/4715/4717/4719/4721/4723/4725/4727/4729/4731/4733/4735/4737/4739/4741/4743/4745/4747/4749/4751/4753/4755/4757/4759/4761/4763/4765/4767/4769/4771/4773/4775/4777/4779/4781/4783/4785/4787/4789/4791/4793/4795/4797/4799/4801/4803/4805/4807/4809/4811/4813/4815/4817/4819/4821/4823/4825/4827/4829/4831/4833/4835/4837/4839/4841/4843/4845/4847/4849/4851/4853/4855/4857/4859/4861/4863/4865/4867/4869/4871/4873/4875/4877/4879/4881/4883/4885/4887/4889/4891/4893/4895/4897/4899/4901/4903/4905/4907/4909/4911/4913/4915/4917/4919/4921/4923/4925/4927/4929/4931/4933/4935/4937/4939/4941/4943/4945/4947/4949/4951/4953/4955/4957/4959/4961/4963/4965/4967/4969/4971/4973/4975/4977/4979/4981/4983/4985/4987/4989/4991/4993/4995/4997/4999/5001/5003/5005/5007/5009/5011/5013/5015/5017/5019/5021/5023/5025/5027/5029/5031/5033/5035/5037/5039/5041/5043/5045/5047/5049/5051/5053/5055/5057/5059/5061/5063/5065/5067/5069/5071/5073/5075/5077/5079/5081/5083/5085/5087/5089/5091/5093/5095/5097/5099/5101/5103/5105/5107/5109/5111/5113/51



12



13

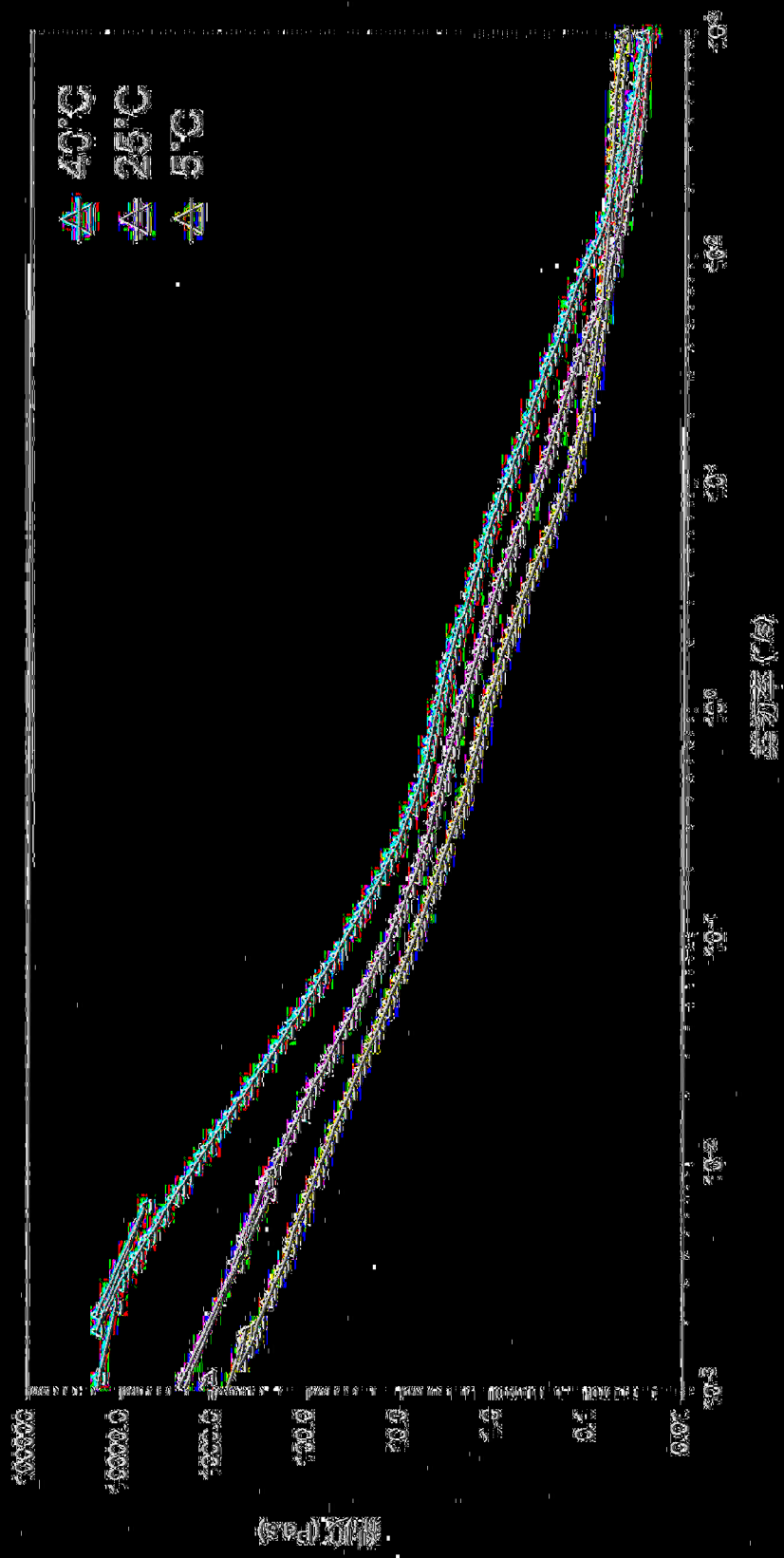
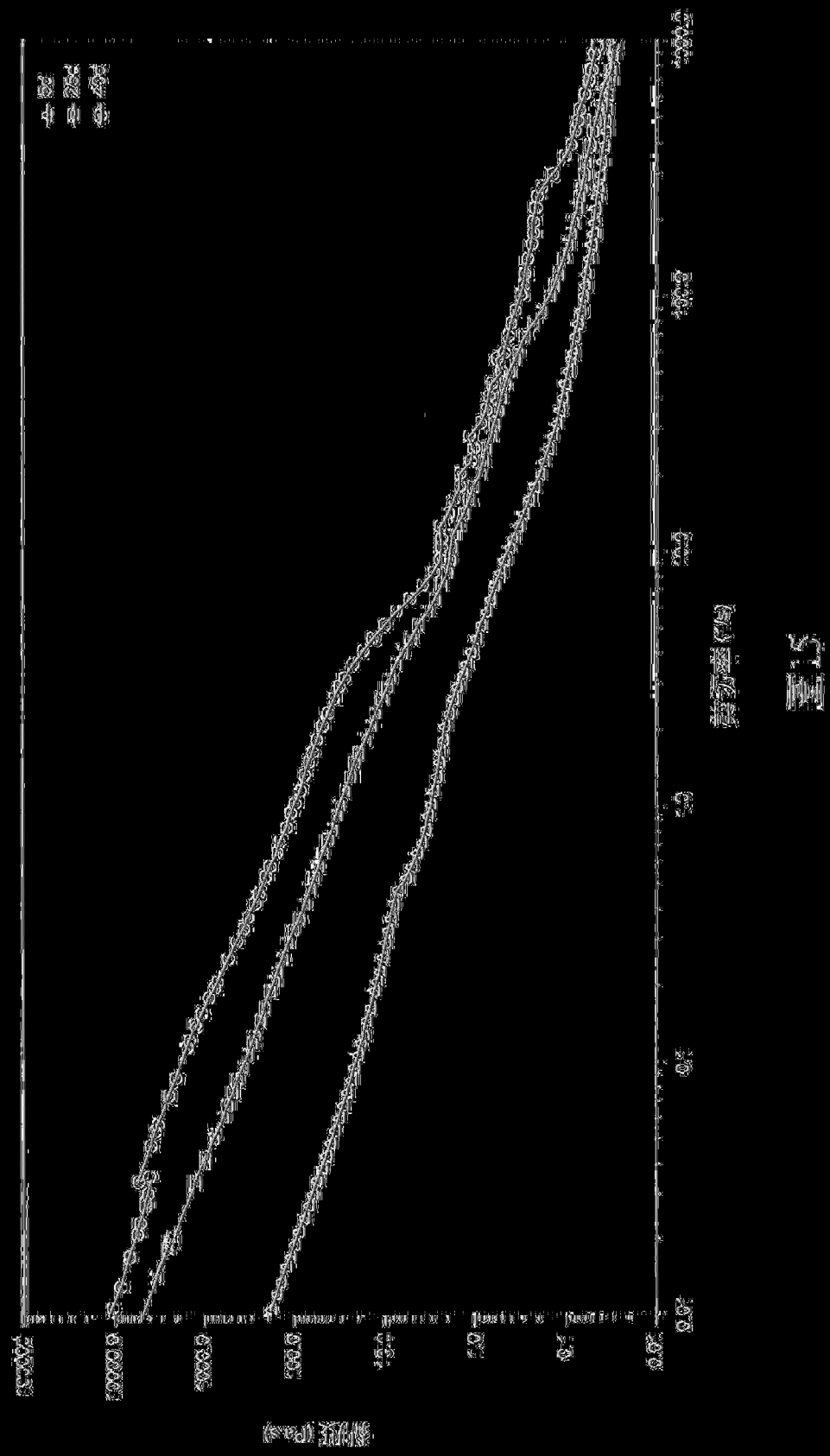


图 4-19



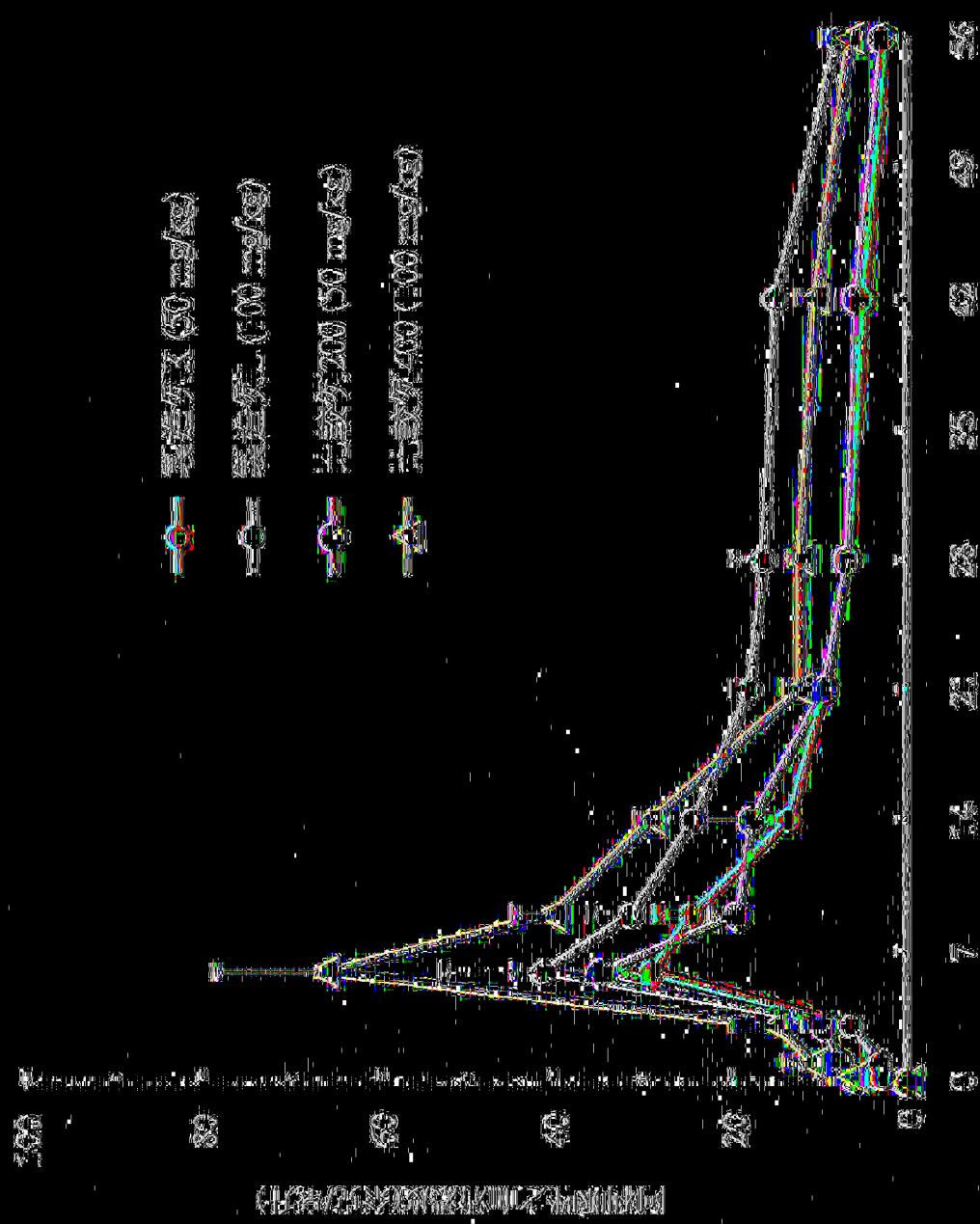


図 16 圧縮率と時間 (圧縮)

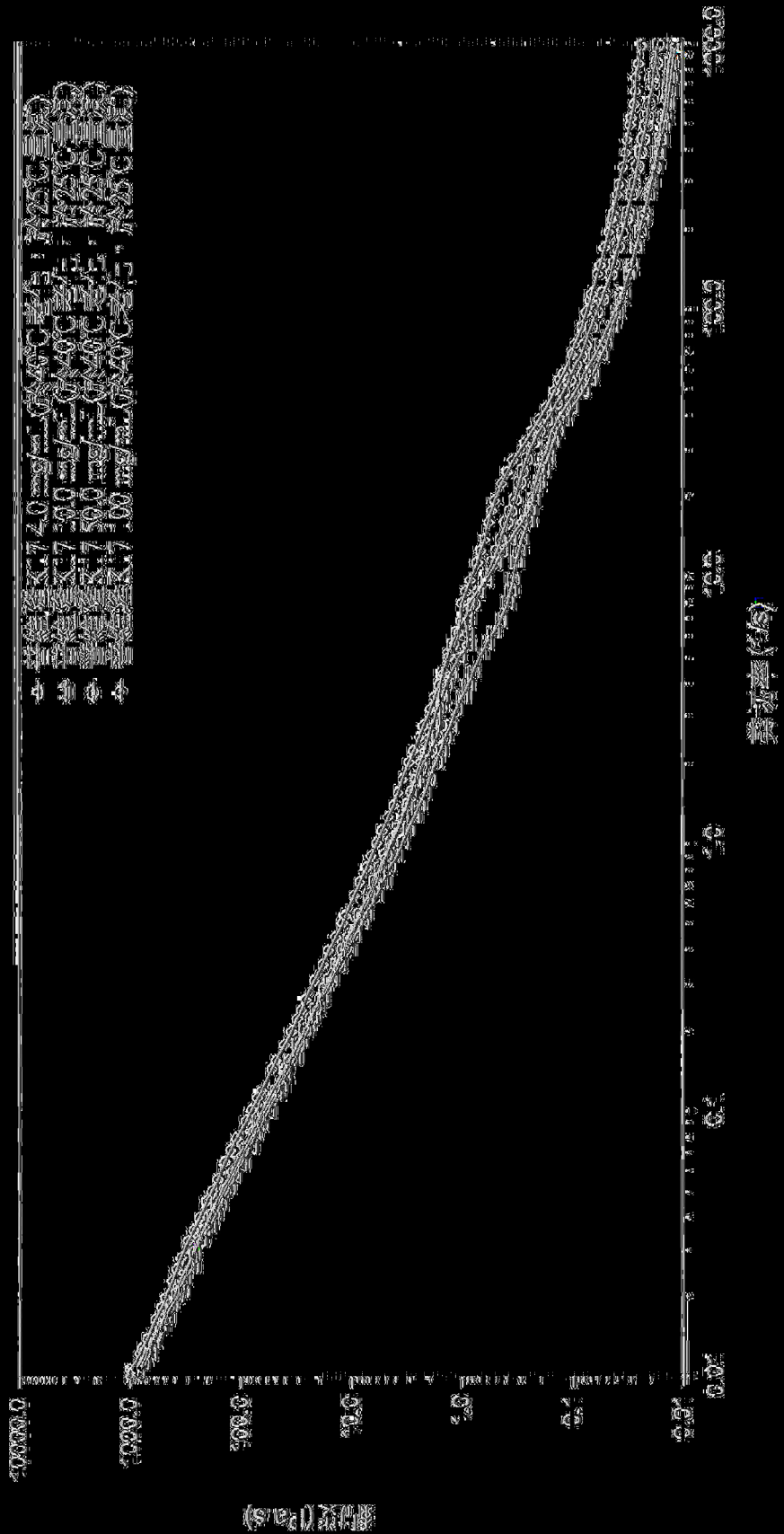
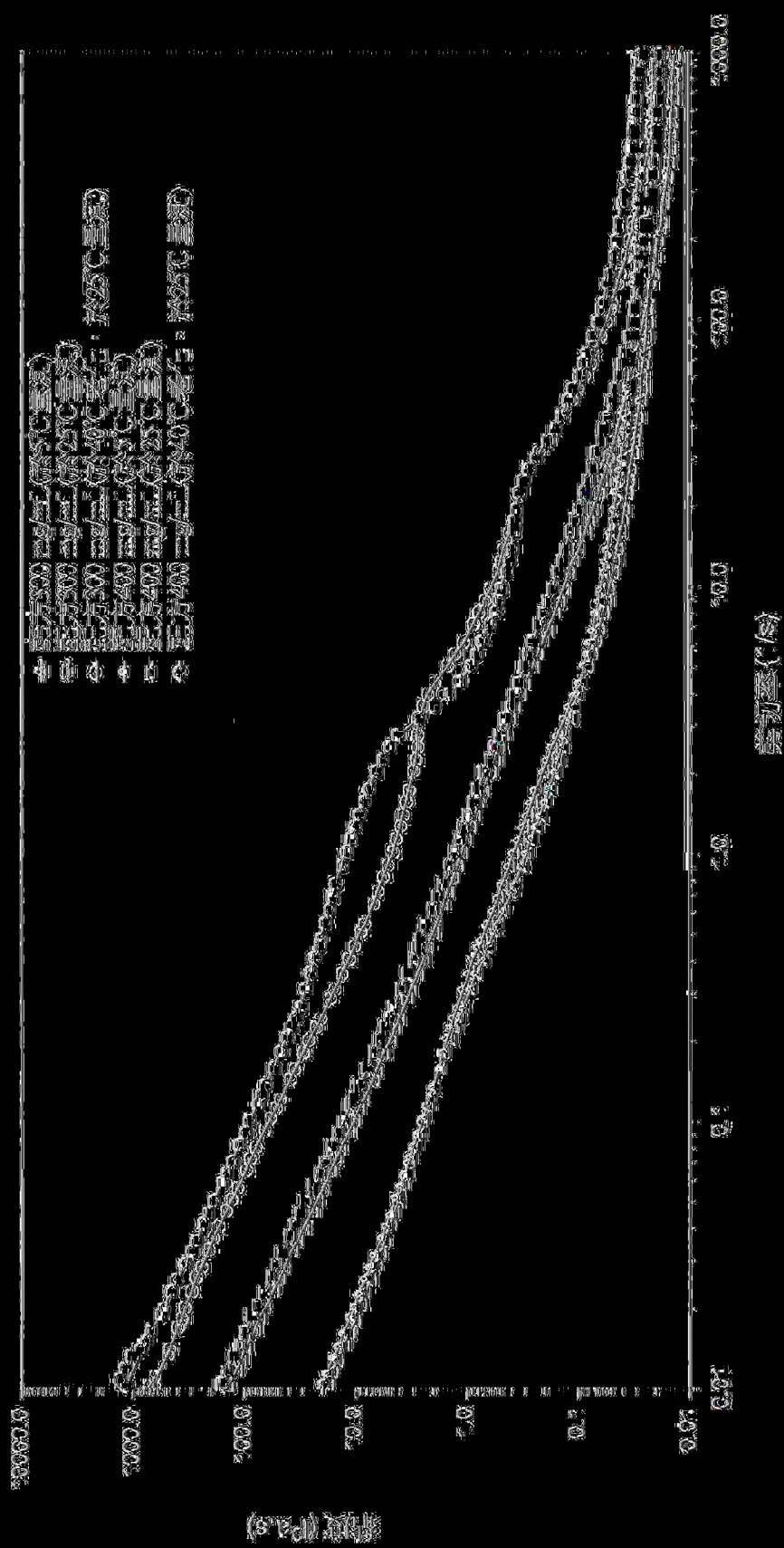


圖 7



8.18

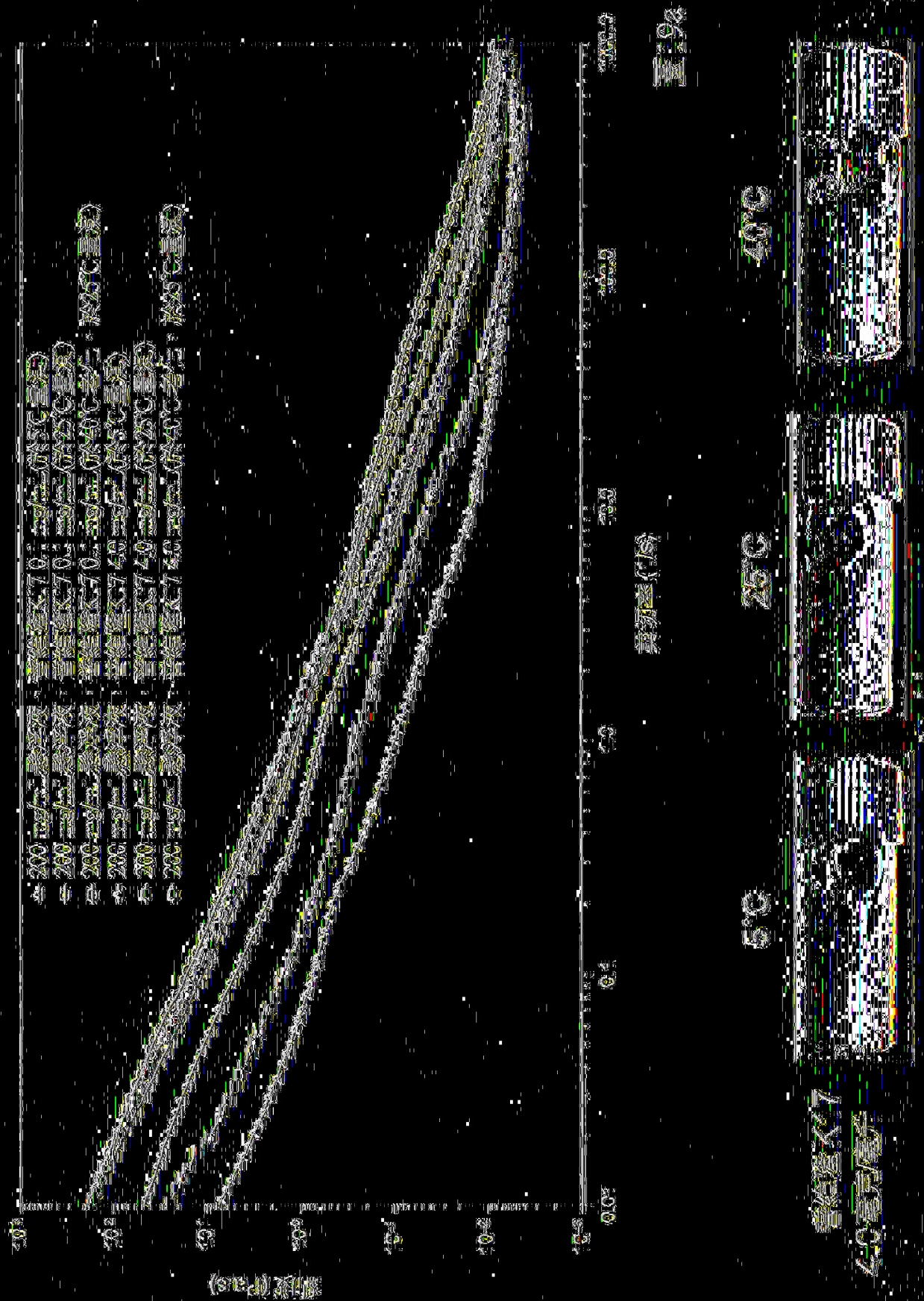
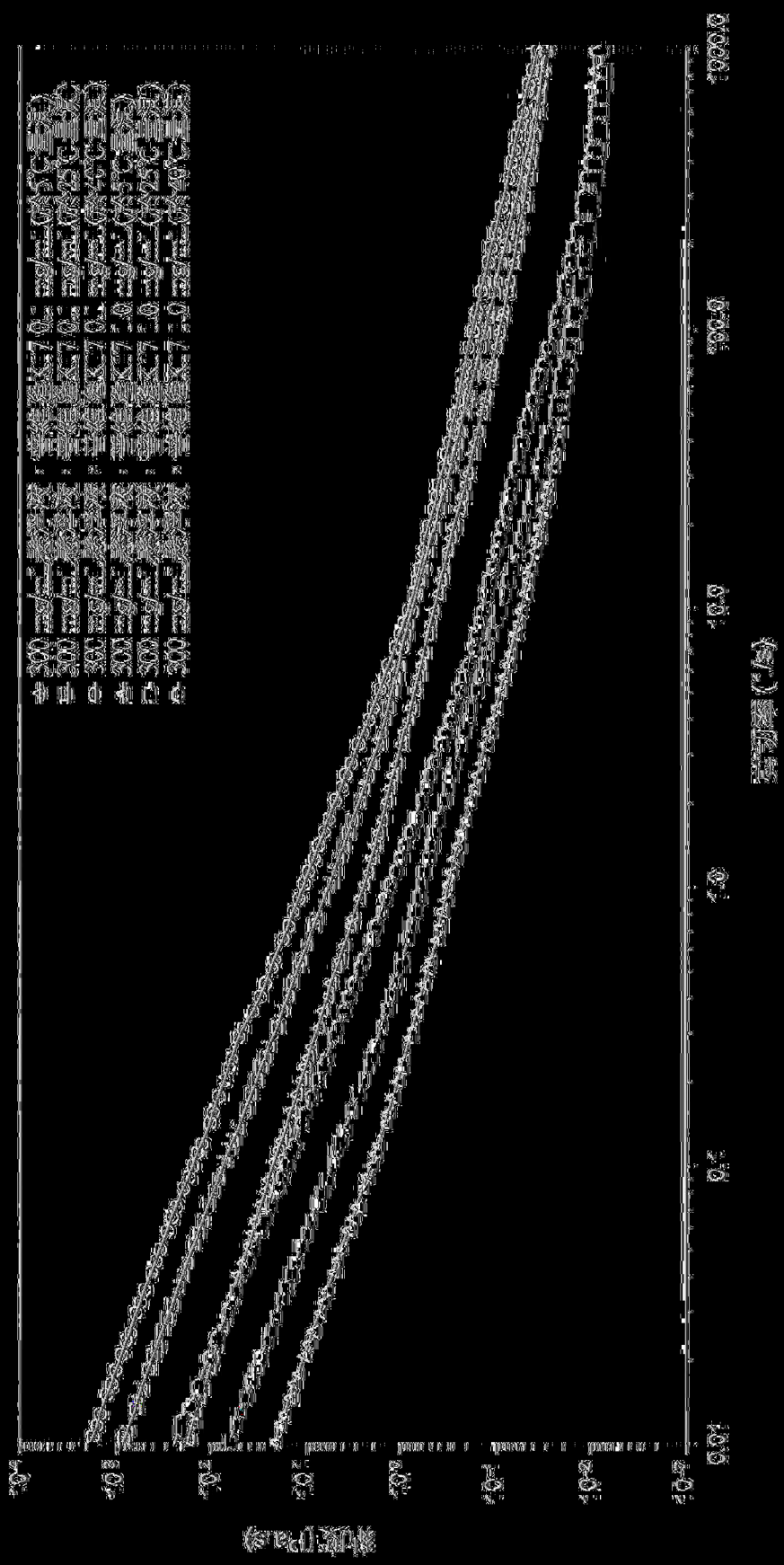


Figure 1

Figure 1



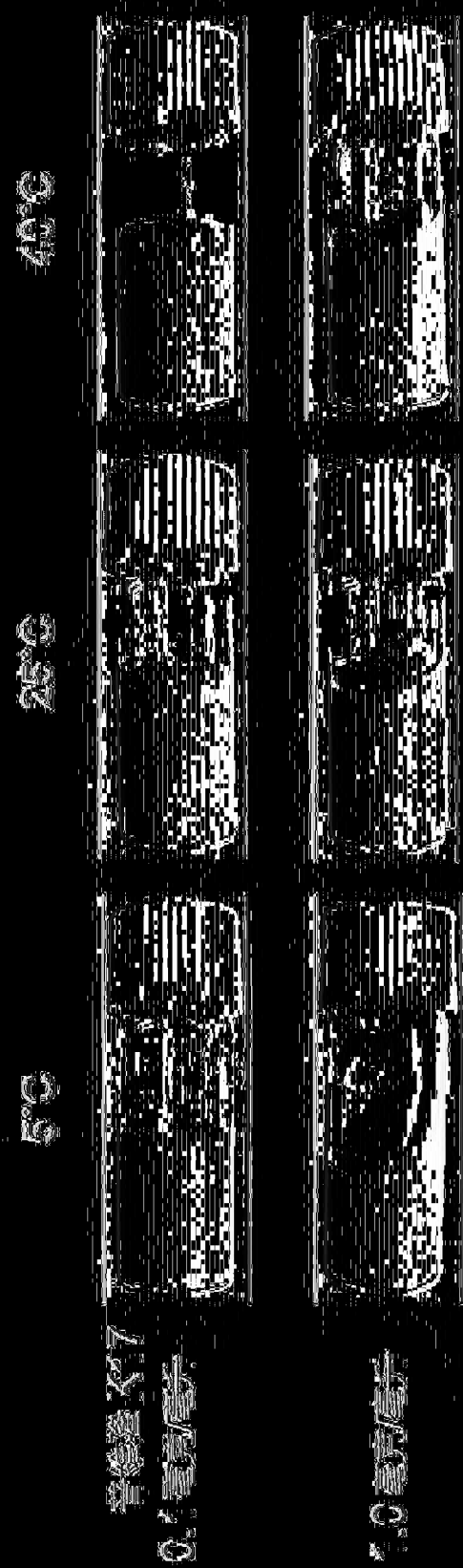


Figure 20b