



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I421101 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100136057

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 10 月 20 日

(51)Int. Cl. : A61K9/19 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2003/10/23 美國

60/513,618

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：傑努茲 柯斯坦斯基 KOSTANSKI, JANUSZ W. (PL)；松田貴邦 MATSUDA,
TAKAKUNI (JP)；瑪諾依 納魯卡 NERURKAR, MANOJ (US)；維傑 納林格瑞
卡 NARINGREKAR, VIJAY H. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 5006528A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：3 共 0 頁

(54)名稱

控釋型無菌注射用阿立哌唑 (aripiprazole) 調合物及其製法

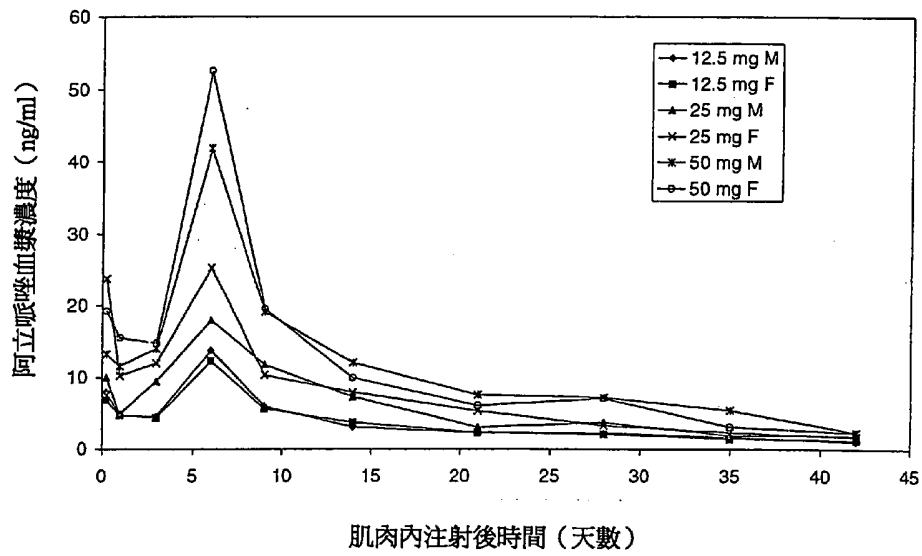
CONTROLLED RELEASE STERILE INJECTABLE ARIPIRAZOLE FORMULATION AND
METHOD

(57)摘要

本發明提供一種控釋型無菌冷凍乾燥阿立哌唑(aripiprazole)調合物，其係由具有所需平均粒度之阿立哌唑與其適用媒劑所形成，該調合物在與水混成後以肌肉內注射投藥可以有至少約一週到高達約八週的時間能持續地釋出阿立哌唑。本發明還提供一種製備此等控釋型冷凍乾燥阿立哌唑調合物之方法以及使用如上調合物來治療精神分裂症之方法。

A controlled release sterile freeze-dried aripiprazole formulation is provided which is formed of aripiprazole of a desired mean particle size and a vehicle therefor, which upon constitution with water and intramuscular injection releases aripiprazole over a period of at least about one week and up to about eight weeks. A method for preparing the controlled release freeze-dried aripiprazole formulation, and a method for treating schizophrenia employing the above formulation are also provided.

第1圖



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

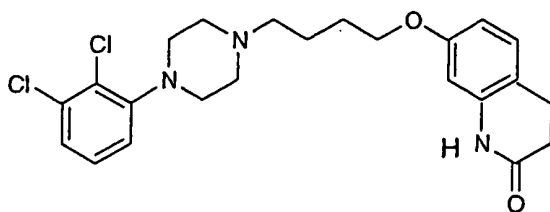
本發明主張美國專利臨時申請案第60/513,618號之優先權益，其所有揭示內容皆併此以爲參考。

本發明係關於一種控釋型無菌冷凍乾燥阿立哌唑調合物，以及一種含有該無菌冷凍乾燥阿立哌唑且能維持至少一週的時間長時釋出阿立哌唑之注射用配方，一種製備如上調合物之方法以及一種使用如上調合物來治療精神分裂及相關失調之方法。

【先前技術】

隸屬Oshiro等人之美國專利第5,006,528號揭示了7-[(4-苯基哌嗪基)-丁氧基]喹諾酮，其包括阿立哌唑哌唑，可作爲多巴胺激導性神經遞質拮抗劑。

阿立哌唑哌唑具有如下結構：



爲一種治療精神分裂用之非典型治精神病藥物。其水溶性不佳（於室溫下 $<1\mu\text{g/ml}$ ）。

隸屬於Liversidge等人之美國專利第6,267,989號揭示一種於奈米顆粒組成物中防止結晶成長及顆粒凝集的方法，其中一奈米顆粒組成物可使用水性研磨技術包括球磨法來將粒度降低成最佳有效平均粒度。

Midler等人之美國專利第5,314,506號則揭露了一種將藥物直接結晶成具有高純度及穩定性之高表面積顆粒的方法，其採用了撞擊式噴射液流來對該藥物顆粒進行高強度微混，接著核晶化且直接製造小結晶。

以長效型阿立哌唑無菌注射用調合物作為藥物劑型之優點為其可增加患者的配合度且藉以降低治療精神分裂症時的復發率。習知可用來治療精神分裂症之長效型藥物產品之實例包括了鹵過醇（haloperidol）癸酸酯及氟非那井癸酸酯，此兩者皆為低水溶性之酯化合物且溶於芝麻油中。含有雷司派酮（Risperidone，WO 95/13814）及歐仁若潘（Olanzapine，WO 99/12549）之微膠囊亦為人習知。

【發明內容】

〔發明之簡要說明〕

本發明提供一種無菌冷凍乾燥阿立哌唑調合物，其在與水混成再製且注射施用時可有長達至少約一週，較佳超過兩週、三週或四週且可高達六週或更久的時間長時地釋出治療有效份量之阿立哌唑。本發明之冷凍乾燥阿立哌唑調合物包括：

（a）阿立哌唑，及

（b）適用於阿立哌唑之媒劑，

該調合物在與水混成再製時會形成一種注射用懸浮液，其於注射投藥時（較佳地於肌肉內注射投藥時）可有長達至少約一週，較佳超過兩週、三週或四週且可高達六週

或更久的時間長時地釋出治療有效份量之阿立哌唑。

本發明之冷凍乾燥阿立哌唑調合物較佳地包括：

- (a) 阿立哌唑，
- (b) 一或多種懸浮劑，
- (c) 任意地一或多種增積劑，
- (d) 任意地一或多種緩衝劑，
- (e) 任意地一或多種pH值調節劑。

在配方一種長達至少約一週且可高達六週或更久如高達八週的時間長時地釋出阿立哌唑之注射劑時需要使用一種平均粒度在約1到約30微米範圍之冷凍乾燥阿立哌唑調合物。

現在已經發現到當冷凍乾燥阿立哌唑之平均粒度越小時能長期釋出阿立哌唑的時間越短。所以，根據本發明，當阿立哌唑的平均粒度為約1微米時，該阿立哌唑的釋出時間會少於三週，較佳地為約兩週。當阿立哌唑的平均粒度大於約1微米時，該阿立哌唑的釋出時間為至少兩週，且較佳地約三週或四週且可高達六週或更久。所以，根據本發明，該阿立哌唑釋放時間的長短可藉著改變冷凍乾燥調合物中阿立哌唑之平均粒度來加以調整。

術語“平均粒度”係指使用雷射光掃描法（LLS）所測得之體積平均直徑。粒度分佈係以LLS法來測量且該平均粒度就是由該粒度分佈結果所計算出來。

此外，本發明還提供一種呈無菌懸浮液形式之控釋型無菌注射用阿立哌唑調合物，其係將本發明冷凍乾燥調合

物懸浮於水中以供注射用，該調合物於注射後（較佳為肌肉注射後）可有至少一週以上的時間可長時釋出治療有效份量之阿立哌唑，其內包含：

- （a）阿立哌唑，
- （b）一種適用於阿立哌唑之媒劑，及
- （c）注射用水。

本發明呈無菌懸浮液形式之控釋型無菌注射用調合物其每單位調合物體積能提供高藥物負載量且只需少量注射便能遞送相對高劑量之阿立哌唑（於每1 mL懸浮液0.1-600 mg）。

進一步地，本發明提供一種製備如上所述之無菌冷凍乾燥阿立哌唑配方之方法，其包含的步驟有：

（a）製備無菌大量阿立哌唑，較佳地其所具有之所需粒度分佈及平均粒度係在約5到約100微米的範圍，

（b）製備適用於該無菌大量阿立哌唑之無菌媒劑，

（c）合併該無菌大量阿立哌唑及該無菌媒劑以形成無菌初級懸浮液，

（d）將該無菌初級懸浮液內阿立哌唑之平均粒度降低到約1到約30微米的範圍，以形成無菌終懸浮液，且

（e）將該無菌終懸浮液冷凍乾燥以形成所需多晶形式（無水形式、單水合物形式或兩者之混合物）之無菌冷凍乾燥懸浮液。

在進行如上方法時，係採用無菌濕式研磨法，較佳為無菌濕式球磨法來將無菌初級懸浮液之平均粒度降低成所

需平均粒度。爲了形成具有所需平均粒度分佈之均質無菌阿立哌唑配方，必需使用無菌濕式研磨法。

此外本發明還提供一種冷凍乾燥該無菌終懸浮液之方法，其可產生具有所需多晶形式，即無水形式、單水合物形式或兩者混合物，之無菌冷凍乾燥阿立哌唑。

進一步地本發明還提供一種治療精神分裂及相關疾病之方法，其包括對有需要患者投予治療有效份量之上述控釋型注射用阿立哌唑配方。

本發明所觀察到之一項意外的現象爲：我們發現到使用阿立哌唑懸浮於水溶性溶劑系統之懸浮液時，在經注射投藥後，較佳地肌肉內注射投藥後，可以維持基本上恆定之阿立哌唑藥物血漿濃度。並沒有發現到“簇釋現象”且令人訝異地在採用本發明之阿立哌唑懸浮液時可將此種恆定的阿立哌唑藥物血漿濃度維持1至超過8週。口服投藥阿立哌唑調合物時之起始每日劑量爲15毫克。如果要投予一份其劑量相當於1至8週之口服劑量之藥物的話，其所投予之單獨一服藥必爲一份劑量極大之藥物。但本發明之阿立哌唑水性注射用調合物則可遞送大量藥物而不會產生患者配合度不佳的問題。

本發明之阿立哌唑注射用調合物可包括無水或單水合物結晶形式之阿立哌唑或包含兩者之混合物。若使用單水合物時，則能維持較長時間的藥物血漿濃度。

本發明阿立哌唑注射用調合物可採立即可用之水性懸浮液來投藥；不過，將此懸浮液之冷凍乾燥則可提供更有

用的藥物產品。

〔發明之詳細說明〕

本發明控釋型無菌注射用阿立哌唑調合物所含阿立哌唑之份量為該無菌注射用調合物總重之約1到約40%，較佳地為約5到約20%，且更佳地為約8到約15%。

如所說明般，為了製造具有所需之阿立哌唑控釋性質之注射用調合物，該阿立哌唑必需具有所需的平均粒度。所以，為了產生所需的控釋作用，該阿立哌唑的平均粒度應在約1到約30微米的範圍，較佳地為約1到約20微米且更佳地為約1到約10至15微米。

當所需的控釋期為至少約2週，最多6週或以上，較佳為約3到4週時，該阿立哌唑之平均粒度應在約1到約20微米之範圍，較佳地為約1到約10微米，更佳地為約2到約4微米且最佳為約2.5微米。具有平均粒度約2.5微米之阿立哌唑其粒度分佈如下：

較佳	更佳
95% < 20 微米	95% < 8 微米
90% < 15 微米	90% < 6 微米
50% < 10 微米	75% < 3 微米
10% < 2 微米	50% < 1.5 微米
	10% < 0.5 微米

本發明阿立哌唑調合物較佳地係由如下成份形成：

A. 阿立哌唑

B. 一種適用於阿立哌唑之媒劑，其包括：

- (a) 一或多種懸浮劑，
- (b) 一或多種增積劑，
- (c) 一或多種緩衝劑，及
- (d) 一或多種pH值調節劑。

所用懸浮劑之份量係佔該無菌注射用調合物總重量之約0.2到約10重量%，較佳地為約0.5到5重量%。適用之懸浮劑之實例包括但不限於一種、兩種或多種如下物質：羧甲基纖維素鈉、羧丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧丙基乙基纖維素、羧丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮，其中以羧甲基纖維素鈉及聚乙烯吡咯啉酮為佳。其它可作為阿立哌唑媒劑之懸浮劑還包括了多種聚合物、低分子量寡聚物、天然產物及界面活性劑，包括非離子性及離子性界面活性劑，例如氯化鯨蠟基吡啶、明膠、酪朊、卵磷脂（磷脂）、葡聚糖、甘油、金合歡膠、膽固醇、黃蓍膠、硬脂酸、氯化苯烷鎂、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油脂、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟巨醇乳化蠟、山梨聚糖酯、聚氧乙烯烷基醚（如巨醇醚如鯨蠟巨醇1000）、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯（如市售的Tween®如Tween 20®及Tween 80®（ICI Specialty Chemicals）；聚乙二醇（如Carbowaxs 3350®及1450®，及Carbopol 934®（Union Carbide））、溴化十二烷基三甲基銨、聚氧乙烯硬脂酸酯、膠體二氧化矽、磷酸鹽、硫酸十二烷基酯鈉、羧甲基纖維素鈣、羧丙基纖維素類（

如 HPC、HPC-SL 及 HPC-L)、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、非結晶纖維素、矽酸鋁鎂、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、與環氧乙烷及甲醛之 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物 (以泰羅紗醇 (tyloxapol)、殊婆林酮 (superione) 及槌童 (triton) 爲人所習知)、婆羅紗聚物 (poloxamers) (如 Pluronic F68® 及 F108®, 其爲環氧乙烷及環氧丙烷之嵌段聚合物); 婆羅紗胺 (poloxamines) (如 Tetronic 908®, 亦以 Poloxamine 908® 爲人所知, 其爲一種將環氧乙烷及環氧丙烷依序加到乙撐二胺 (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.) 衍生之四官能基嵌段共聚物); 一種帶電荷之磷脂質如二肉豆蔻基磷脂基甘油、二辛基硫代琥珀酸酯 (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation)、硫代琥珀酸鈉之二烷基酯 (如 Aeroeol OT®, 其爲一種硫代琥珀酸鈉之二辛基酯 (American Cyanamid)); Duponolp®, 其爲一種硫酸月桂酯鈉 (DuPont); Tritons X-200®, 磺酸烷基芳基聚醚 (Rohm and Haas); Crodestas F-110®, 其爲一種硬脂酸蔗糖酯及二硬脂酸蔗糖酯之混合物 (Croda Inc.); 對位-異壬基苯氧基聚(縮水甘油), 其係以 Olin-10G® 或 Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.) 爲人所習知; Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); 及 SA9OHCO, 其爲 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_4CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman

Kodak Co.) ; 十二烷基 -N-甲基葡醯胺 ; 正癸基 β -D-葡萄糖吡喃甙 ; 正癸基 β -D-麥芽糖吡喃甙 ; 正十二烷基 β -D-葡萄糖吡喃甙 ; 正十二烷基 β -D-麥芽糖甙 ; 庚醯基 -N-甲基葡醯胺 ; 正庚基 β -D-葡萄糖吡喃甙 ; 正庚基 β -D-硫代葡萄糖甙 ; 正己基 β -D-葡萄糖吡喃甙 ; 壬醯基 -N-甲基葡醯胺 ; 正壬基 β -D-葡萄糖吡喃甙 ; 辛醯基 -N-甲基葡醯胺 ; 正辛基 β -D-葡萄糖吡喃甙 ; 辛基 β -D-硫代葡萄糖吡喃甙 ; 等等。

多數此等懸浮劑為習知藥學賦形劑且係詳細述於 Handbook of pharmaceutical Excipients, 由 the American pharmaceutical Association 及 The pharmaceutical Society of Great Britain (the pharmaceutical Society of Great Britain (the pharmaceutical press, 1986) 聯合出版, 其併此以為參考。此等懸浮劑為市售可得及 / 或可用此技藝習知的技術來製備。

當所需平均粒度為約 1 微米或更大時以使用羧甲基纖維素或其鈉鹽為特佳。

增積劑 (或稱為冷卻劑 / 冷凍乾燥保護劑) 的存在量為該無菌注射用調合劑總重量之約 1 到約 10 重量 %, 較佳地為約 3 到約 8 重量 %, 更佳地為約 4 到約 5 重量 %。適用於此之增積劑的實例包括但不限於一或兩種或多種如下物質 : 甘露醇、蔗糖、麥芽糖、木糖醇、葡萄糖、澱粉、山梨糖醇等, 當調合物之平均粒度為約 1 微米或更大時以使用甘露醇為佳。現在已發現到木糖醇及 / 或山梨糖醇可藉著抑

制結晶生長及藥物顆粒凝聚來增強阿立哌唑調合物之穩定性，如此可得到並維持所需粒度。

緩衝劑所用份量為可將冷凍乾燥之阿立哌唑調合物之水性懸浮液之 pH 值調整成約 6 到約 8，且較佳地約 7。為了達到此等 pH 值，所用緩衝劑之份量將隨緩衝劑類型而異，且其份量為該無菌注射用調合物總重量之約 0.02 到約 2 重量%，較佳地為約 0.03 到約 1 重量%，且更佳地為約 0.1 重量%。適用於此之緩衝劑包括但不限於一種、兩種或多種如下物質：磷酸鈉、磷酸鉀、或 TRIS 緩衝劑，且以磷酸鈉為較佳。

本發明之冷凍乾燥調合物任意地可含有一種 pH 值調節劑，其所用份量係足以將該冷凍乾燥阿立哌唑之水性懸浮液之 pH 值調節成約 6 到約 7.5 之範圍，較佳地約 7，且視該冷凍乾燥阿立哌唑之水性懸浮液的 pH 值係需要被升高或降低成 pH 約 7 之所需中性，所用調節劑可為酸或鹼。如此，當該 pH 值需要被降低時，可採用酸性 pH 調節劑如氫氯酸或醋酸，較佳為氫氯酸。當該 pH 值需要被升高時，可採用鹼性 pH 調節劑如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈣、氧化鎂或氫氧化鎂，較佳為氫氧化鈉。

該冷凍乾燥之阿立哌唑調合物可用注射用水來混成再製且利用 2.5 mL 或更少，較佳地 2 mL 之體積來遞送兩到六週劑量之約 10 到約 400 mg 阿立哌唑。

在進行本發明製備冷凍乾燥阿立哌唑調合物之方法時，其需要所有物質皆為無菌，所以可將無菌阿立哌唑及無

菌媒劑無菌地合併在一起以形成無菌懸浮液，且讓該無菌懸浮液以適當的方式冷凍乾燥以形成無菌的冷凍乾燥粉末或餅塊。如此，可採用無菌的步驟以具有所需粒度分佈之無菌大量阿立哌唑。該無菌大量阿立哌唑之平均粒度係在約5到約100微米的範圍，較佳地為約10到約90微米的範圍。

較佳地在使用撞擊式噴射結晶法時，若採用連續加工可形成較佳結晶結構，因此可提供具有所需小粒度、狹粒度分佈、高表面積、高化學純度、高穩定性之無菌阿立哌唑。

該撞擊式噴射結晶法會利用兩股噴射液流，使其頭對頭地彼此對撞在一起。其中一股液流帶有富含阿立哌唑之溶液且另一柱液流則帶有反溶劑如水。此兩股液流彼此對撞在一起，由於衝撞時的高擾動性及高強度微混作用所以能造成迅速的均質混合及超飽和作用。迅速達成超飽和會引發快速核晶化。一般而言，阿立哌唑結晶的平均粒度會隨著超飽和程度增加及反溶劑溫度降低而縮減。所以，為了得到最小的粒度，最好是提供具有最高可能濃度之阿立哌唑富含液及最低溫度之反溶劑。

無菌大量阿立哌唑所用之媒劑包括懸浮劑、增積劑、緩衝劑、任意地pH調節劑及水於製備後都需進行滅菌消毒。爾後，將該無菌大量阿立哌唑及無菌媒劑無菌地合併在一起以形成無菌初級懸浮液且將該阿立哌唑的粒度降低到所需程度。此較佳地係採用無菌濕式研磨法進行，其係將

無菌阿立哌唑顆粒分散於無菌媒劑於存在研磨介質下進行研磨以將該阿立哌唑顆粒之粒度減少到約1到約10微米的範圍，其將視所需控釋期長短而定。

該無菌濕式研磨法較佳為濕式球磨法。當該阿立哌唑所需平均粒度大於約1微米時，可將該初級懸浮液（合併了阿立哌唑-媒劑）以約5到約15 L/hr的速度，較佳地以約8到約12 L/hr的速度，且更佳以約10 L/hr的速度來通過濕式球磨機一次（一回），來將該阿立哌唑之平均粒度降低到所需範圍如約1到約5微米的範圍。

除了球磨機如Dyno研磨機以外，也可採用其它低能及高能研磨機如滾壓機，及高能研磨機如Netzsch研磨機、DC研磨機及Planetary研磨機。不過，所採用之研磨法及設備必要地需能製造具有所需平均粒度之無菌阿立哌唑調合物。

其它可用來降低粒度之技術還包括無菌控制式結晶法、高剪切力均質化、高壓均質化及微流體化，其可用以製造平均粒度範圍約1到約100微米之顆粒。

將產生之無菌終懸浮液無菌地裝填到無菌小瓶中且無菌地裝進無菌冷凍乾燥劑。必要地需採用小心設計之冷凍乾燥循環以形成及/或維持所需結晶形式之阿立哌唑，其已知可用單水合物形式（阿立哌唑水合物A）及多種無水形式，其有酞結晶B、酞結晶C、酞結晶D、酞結晶E、酞結晶F、及酞結晶G，所有此等形式皆可用於本發明調合物中。

於本發明中如下使用之阿立哌唑單水合物（顆粒）或水合物具有如下（1）至（5）之物理化學性質。此等阿立哌唑水合物於下文中係被稱為“阿立哌唑水合物A”。

（1）其吸熱曲線之特徵為在71℃有一個小突峰且於約60℃到約120℃有一個和緩的吸熱峰。

（2）其¹H-NMR光譜具有之特性峰值為：1.55-1.63ppm（m,2H），1.68-1.78ppm（m,2H），2.35-2.46ppm（m,4H），2.48-2.56ppm（m,4H+DMSO），2.78ppm（t, J=7.4 Hz,2H），2.97ppm（brt, J=4.6 Hz,4H），3.92ppm（t, J=6.3 Hz,2H），6.43ppm（d, J=2.4 Hz,1H），6.49ppm（dd, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz,1H），7.04ppm（d, J=8.1 Hz,1H），7.11-7.17ppm（m,1H），7.28-7.32ppm（m,2H）及10.00ppm（s,1H）。

（3）其粉末X-光繞射光譜之特性峰值為 $2\theta = 12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° 及 24.8° 。

（4）其透明紅外線吸收光譜之譜帶係在該IR（KBr）光譜之2951, 2822, 1693, 1577, 1447, 1378, 1187, 963及784 cm^{-1} 。

（5）其平均粒徑為50 μm 或更小。

該阿立哌唑水合物A係藉著研磨習知之阿立哌唑水合物來製得。

可使用習知的研磨方法來研磨該阿立哌唑水合物。例如，可用一種研磨機來研磨該阿立哌唑水合物。可採用常用之研磨機如粉碎機、軸銷碾機、噴射碾機或球磨機等。

當然以粉碎機為較佳。

在使用粉碎機之特殊研磨情況時，可採用之主軸轉速為5000-15000 rpm且進料旋轉率為10-30 rpm且篩孔孔徑為1-5 mm。

藉研磨法製得之阿立哌唑水合物A之平均粒度通常為50 μ m或更小，較佳為30 μ m或更小。平均粒度可用如下所述之粒度測量法來決定。

粒度測量法：將0.1克待測顆粒懸浮於含有0.5克大豆卵磷脂之20 ml正己烷溶液中，且使用粒度分佈計（Microtrack HRA，Microtrack Co.）來測量粒度。

本發明所用之阿立哌唑酞結晶具有如下（6）-（10）之物理化學性質。於下文中此阿立哌唑酞結晶係被稱為“阿立哌唑酞結晶B”。

（6）其¹H-NMR光譜（DMSO-d₆，TMS）之特性峰值為：1.55-1.63ppm（m,2H），1.68-1.78ppm（m,2H），2.35-2.46ppm（m,4H），2.48-2.56ppm（m,4H+DMSO），2.78ppm（t, J=7.4 Hz,2H），2.97ppm（brt, J=4.6 Hz,4H），3.92ppm（t, J=6.3 Hz,2H），6.43ppm（d, J=2.4 Hz,1H），6.49ppm（dd, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz,1H），7.04ppm（d, J=8.1 Hz,1H），7.11-7.17ppm（m,1H），7.28-7.32ppm（m,2H）及10.00ppm（s,1H）。

（7）其粉末X-光繞射光譜之特性峰值為 $2\theta = 11.0^\circ$ ， 16.6° ， 19.3° ， 20.3° 及 22.1° 。

（8）其透明紅外線吸收光譜之譜帶係在該IR（KBr）

光譜之 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 及 779 cm^{-1} 。

(9) 其於熱解重量/微分熱分析 (加熱率 5°C /分鐘) 中顯示之吸熱峰值係在約 141.5°C 。

(10) 其於微分掃描式熱量計 (加熱率 5°C /分鐘) 中顯示之吸熱峰值係在約 140.7°C 。

本發明所用之阿立哌唑酞結晶 B 具有低吸濕性。例如，本發明所用之阿立哌唑酞結晶 B 於溫度 60°C 且濕度 100 % 之乾燥器 24 小時後其水含量可保持在 0.4% 或更低。只要是常用來測量結晶水含量之習知測水含量法皆可使用。例如可使用 Kar Fischer 方法。

本發明所用之阿立哌唑酞結晶 B 可藉著例如將前述之阿立哌唑水合物 A 於 125°C 下加熱而製成。該加熱時間一般為約 3-50 小時，視加熱溫度而定。該加熱時間及加熱溫度呈逆相關，所以說例如當加熱溫度低時加熱時間需加長且當加熱溫度高時加熱時間會縮短。更詳言之，若該阿立哌唑水合物 A 的加熱溫度為 100°C 時，加熱時間通常應為 18 小時或更久且較佳為約 24 小時。另一方面，若阿立哌唑水合物 A 的加熱溫度為 120°C 時，加熱時間為約 3 小時。本發明之阿立哌唑酞結晶 B 可藉著將阿立哌唑水合物 A 與 100°C 加熱約 18 小時，且然後以 120°C 加熱約 3 小時來特別地製得。

進一步地，本發明所用之阿立哌唑酞結晶 B 可用例如 $90-125^{\circ}\text{C}$ 加熱習知的阿立哌唑酞來製備。該加熱時間一般為約 3-50 小時，視加熱溫度而定。如前所述般該加熱時間

及加熱溫度係呈逆相關。更詳言之，若該阿立哌唑酞結晶的加熱溫度為 100°C 時，加熱時間通常為約4小時，且若加熱溫度為 120°C 時，加熱時間為約3小時。

用來當作製備本發明阿立哌唑酞結晶B之原料之阿立哌唑酞結晶可用如下方法a或b來製備。

方法 a：

阿立哌唑酞結晶B可用習知方法來製備，如依日本未經審查之專利公開案第191256/1990號之實施例1所述般，將7-（4-溴丁氧基）-3,4-二氫喹諾酮與1-（2,3-二氯苯基）哌啶反應且將所得阿立哌唑粗結晶使用乙醇再結晶來製得。

方法 b：

阿立哌唑酞結晶B係將習知阿立哌唑水合物以溫度至少 60°C 且低於 90°C 來加熱而製得。該加熱時間一般為約1-30小時，視加熱溫度而定。如前所述般該加熱時間及加熱溫度係呈逆相關。更詳言之，若該阿立哌唑水合物的加熱溫度為約 60°C 時，加熱時間通常為約8小時，且若加熱溫度為 80°C 時，加熱時間為約4小時。

方法b係述於第四屆日韓分離技術研討會會報（the proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology，1996年十月6-8日）。

更詳言之，本發明之阿立哌唑酞結晶B係例如將習知

阿立哌唑水合物以溫度 90-125℃ 加熱而製得。該加熱時間一般為約 3-50 小時，視加熱溫度而定。該加熱時間及加熱溫度係呈逆相關。更詳言之，若該阿立哌唑水合物的加熱溫度為 100℃ 時，加熱時間為約 24 小時，且若加熱溫度為 120℃ 時，加熱時間為約 3 小時。

用來當作製備本發明阿立哌唑酞結晶 B 之原料之阿立哌唑水合物可用如下方法 c 來製備。

方法 c：

阿立哌唑水合物係將如上方法 a 製得之阿立哌唑酞結晶溶於含水溶劑中，加熱且而後冷卻所得溶液後製得。使用此方法可將該阿立哌唑水合物用含水溶劑結晶而沉澱出來。

一般係使用含水有機溶劑作為該含水溶劑。該有機溶劑應為可與水互混者，如醇類如甲醇、乙醇、丙醇或異丙醇，酮類如丙酮，醚類如四氫呋喃，二甲基甲醯胺，或其混合物，以乙醚特佳。含水溶劑中之水含量為約該溶劑之 10-25 重量%，或較佳地接近 20 重量%。

如上所述，本發明之該阿立哌唑酞結晶 B 係以 90-125℃ 加熱該阿立哌唑水合物 A、習知的阿立哌唑酞結晶或習知的阿立哌唑水合物來製得，且該阿立哌唑水合物 A、習知的阿立哌唑酞結晶或習知的阿立哌唑水合物可個別或組合使用。

在此可採用如上結晶形式或其它結晶形式的阿立哌唑

及製造此等結晶形式之方法，此等結晶有水合物A、酞結晶B以及酞結晶C、酞結晶D、酞結晶E、酞結晶F、及酞結晶G，如2003年四月4日公開之PCT WO 03/26659。

如果在該等冷凍乾燥調合物中以使用單水合物形式之阿立哌唑為宜時，則該冷凍乾燥循環應包括將該調合物以適當冷卻速度冷卻到約 -40°C 。初步的乾燥作用應以溫度低於約 0°C 且於適當真空中處理一段時間來進行。

若在調合物中宜使用無水形式之阿立哌唑時則冷凍乾燥循環應包括三個階段：冷凍、初級乾燥及次級乾燥。該冷凍應包括以適當冷卻速度將調合物冷卻到約 -40°C 。初級乾燥應以溫度低於約 0°C 於適當真空下處理一段時間來進行。次級乾燥應以溫度高於約 0°C 於適當真空下處理一段時間來進行。

含有所得冷凍乾燥阿立哌唑懸浮液之小瓶可在室壓下或部份真空下無菌地用瓶塞塞住且密封。

較佳地呈水性懸浮液形式之注射用調合物成份如下：

約 1-10 微米之較佳粒度（較佳為約 2.5 微米）

	% w/v 之 範圍	% w/v 之 較佳 範圍
(1) 無菌阿立哌唑（平均粒度約 1 到約 5 微米）	1 至 40	8 至 15
(2) 懸浮劑（羧甲基纖維素鈉鹽）	0.2 至 10	0.5 至 5
(3) 增積劑（較佳為甘露醇）	1 至 10	4 至 5
(4) 緩衝劑（較佳為磷酸鈉）（將 pH 值調整成約 6 到約 7.5）	0.02 至 2	0.03 至 1
(5) pH 調整劑（較佳為氫氧化鈉）（將 pH 值調整成約 6 到約 7.5）	如所需	如所需
(6) 注射用水	如所需	如所需

阿立哌唑於水性注射用調合物中的存在量為該注射調合物總量之約 1 到約 40 %（w/v），較佳為約 5 到約 20 %（w/v），且更佳為約 8 到約 15 %（w/v）。

於較佳具體例中，阿立哌唑於該水性注射用調合物之量係足以提供約 50 到約 400 mg/2 mL 調合物，且較佳地為約 100 到約 200 mg/2 mL 調合物。

根據本發明較佳之注射用調合物之個別劑量如下：

阿立哌唑	100 mg	200 mg	400 mg
羧甲基纖維素	9 mg	9 mg	9 mg
甘露醇	45 mg	45 mg	45 mg
磷酸鈉	0.8 mg	0.8 mg	0.8 mg
氫氧化鈉	適量以將 pH 調整成 7	適量以將 pH 調 整成 7	適量以將 pH 調 整成 7
注射用水	適量至 1 mL	適量至 1 mL	適量至 1 mL

本發明之阿立哌唑調合物可用於人類患者治療精神分裂及相關失調症例如兩極失調及癡呆。本發明注射用調合物所採用的較佳劑量可為在單一注射劑或多枚注射劑中含有約 100 到約 400 mg 阿立哌唑/mL 且每個月可投藥一或兩次。該注射用調合劑較佳地係經肌肉投藥，不過採用皮下注射也可以。

【實施方式】

如下實施例代表本發明之較佳具體例。

實施例

實施例 1

阿立哌唑注射用（肌肉內貯庫）水性懸浮液（200 mg 阿立哌唑/2 ml，200 mg/小瓶）係如下製備。

藉由介質研磨製備之阿立哌唑微懸浮液

阿立哌唑之微顆粒分散液係使用 DYNO®-MILL（型號 KDL A，由瑞士之 Willy A. Bachoffen AG

Maschinenfabrik, Basel所製造) 來製備。

將如下成份加到維持於 15℃ (±5℃) 下之 3L 玻璃套層槽中以形成無菌初級懸浮液：

阿立哌唑	100 g
羧甲基纖維素鈉鹽 7L2P	9.0 g
甘露醇	45 g
磷酸二氫鈉	0.8 g
1N 氫氧化鈉溶液	適量以將 pH 調成 7.0
注射用水，USP	適量至 1040 g

將初級懸浮液用 500-1000 rpm 攪拌約 0.5 小時且而後以 300-500 rpm 於 20" Hg (±5" Hg) 真空下再攪拌 1 小時。

介質研磨機係依照介質研磨法來準備。可於該研磨容器中部份地裝入氧化鋯小珠且使該分散液通過以如下條件來運作之研磨機：

研磨容器	水套層 0.6L 不銹鋼槽
冷卻劑溫度	15℃ (±5℃)
攪拌速度	2500 rpm
研磨介質	500ml 極高密度 (VHD) 氧化鋯小珠
懸浮液流速	10L/h
研磨時間	6分鐘

在經過研磨一回後，將已加工懸浮液之樣本移出且使用 Horiba LA-910 雷射掃描粒度分佈分析儀來評估粒度分

佈。該等顆粒被測出平均粒度為 2.5 微米 (μ) 且有如下粒度分佈：10 % < 0.4 μ ，50 % < 1.6 μ ，75 % < 3.3 μ ，90 % < 5.9 μ 且 95 % < 7.6 μ 。

將 2.5 mL 如上懸浮液無菌地裝入已消毒之小瓶中，其然後用已消毒瓶塞無菌地部份塞住。將該小瓶無菌地運送到冷凍乾燥機中且依如下循環來冷凍乾燥。

(a) 熱處理：將產物於 -40°C 下冷凍超過 0.1-1 h 且於 -40°C 下維持至少 3 小時，

(b) 將冷凝器冷卻到 -50°C 或更低，

(c) 初級乾燥：將槽內室壓降低到約 100 微米水銀柱高且將產物的溫度升高到 -5°C 超過約 2 小時；於 -5°C 及 100 微米水銀柱下持續初級乾燥至少 48 小時，

(d) 於室壓下或部份真空下使用無菌氮或空氣並塞住小瓶且將小瓶從冷凍乾燥機中取出來，

(e) 用適當密封物質封住小瓶且作標記。

實施例 2

阿立哌唑注射用（肌肉內貯庫）水性懸浮液（200 mg 阿立哌唑 / 2 ml，200 mg / 小瓶）係如下製備。

撞擊式噴射結晶法製備之阿立哌唑微懸浮液

一種阿立哌唑微顆粒分散液係使用撞擊式噴射結晶法來製得。

採用如下步驟來製造無菌大量阿立哌唑：

1.將 100g 阿立哌唑懸浮於 2000 mL 95 %乙醇中。將懸浮液加熱到 80℃ 直到變成澄清溶液。

2.將阿立哌唑溶液粗過濾到儲存槽中且維持在 80℃ 下。

3.將 2000 mL 水粗過濾到另一儲存槽中且加熱到 80℃。

4.讓以 0.25 kg/min 流速泵送通過 0.02 英吋直徑的噴嘴之阿立哌唑溶液與 0.25 kg/min 流速泵送通過 0.02 英吋直徑的噴嘴之 30℃ 水互相衝撞以形成結晶漿液，將其收集在撞擊槽中。

5.攪拌撞擊槽中新形成的結晶漿液且同時將其連續地轉移到收納槽中以維持撞擊槽內漿液之體積恆定。

6.於撞擊結束後讓漿液於收納槽中冷卻到室溫。

7.過濾漿液。

8.將濕濾餅於真空 35℃ 下乾燥且製得 100 克（96% 回收率）阿立哌唑且粒度較小（95% < 100 微米）。

將如下成份加到維持於 15℃（±5℃）下之 3L 玻璃套層槽中以形成無菌初級懸浮液：

阿立哌唑	100 g
(以撞擊式噴射結晶法製得)	
羧甲基纖維素鈉鹽 7L2P	9.0 g
甘露醇	45 g
磷酸二氫鈉	0.8 g
1N氫氧化鈉溶液	適量以將 pH調成 7.0
注射用水，USP	適量至 1040 g

將該無菌懸浮液用 500-1000 rpm攪拌約 0.5小時且而後以 300-500 rpm於 20”Hg (± 5 ”Hg) 真空下再攪拌 1小時。

該無菌懸浮液被發現到所含顆粒之平均粒度為 2.5微米 (μ) 且有如下粒度分佈：

10 % < 0.4 μ ，

50 % < 1.6 μ ，

75 % < 3.3 μ ，

90 % < 5.9 μ ，

95 % < 7.6 μ 。

將 2.5 mL如上懸浮液無菌地裝入已消毒之小瓶中，其然後用已消毒瓶塞無菌地部份塞住。將該小瓶無菌地運送到冷凍乾燥機中且依如下循環來冷凍乾燥。

(a) 熱處理：將產物於 -40℃ 下冷凍超過 0.1-1h且於 -40℃ 下維持至少 6小時，

(b) 將冷凝器冷卻到 -50℃ 或更低，

(c) 初級乾燥：將槽內室壓降低到約100微米水銀柱高且將產物的溫度升高到-5℃超過約2小時；於-5℃及100微米水銀柱下持續初級乾燥至少48小時，

(d) 於室壓下或部份真空下使用無菌氮或空氣並塞住小瓶且將小瓶從冷凍乾燥機中取出來，

(e) 用適當密封物質封住小瓶且作標記。

實施例3（動物PK數據）

A. 大鼠體內單劑肌肉內貯庫（IM Depot）注射研究

將實施例1製備之阿立哌唑肌肉內貯庫型調合物以劑量12.5，25及50 mg/kg注射到15隻大鼠（M-雄性，F-雌性）之大腿肌肉內。評估阿立哌唑肌肉內貯庫投藥後系統性暴露量的血液樣本係分別於第1天（注射後6小時）、及第2、4、7、10、15、22、28、36及43天採集且對阿立哌唑量作分析。第1圖顯示大鼠體內阿立哌唑平均血漿濃度相對於時間的特性。

B. 犬隻體內單劑肌肉內貯庫注射研究

將實施例1製備之阿立哌唑肌肉內貯庫型調合物以劑量100，200及400 mg注射到5隻狗（M-雄性，F-雌性）之大腿肌肉內。評估阿立哌唑肌肉內貯庫投藥後系統性暴露量的血液樣本係分別於第1天（注射後10及30分鐘，及1、3及8小時）、及第2、4、7、10、15、22、28、36及42天採集且對阿立哌唑量作分析。第2圖顯示犬隻體內阿立哌

唑平均血漿濃度相對於時間的特性。

PK特性

阿立哌唑於大鼠之平均血漿濃度相對於時間之特性係示於第1圖。在該大鼠模式中該阿立哌唑水性懸浮液有至少4週的時間展現出穩定的血漿濃度值。

阿立哌唑於犬隻之平均血漿濃度相對於時間之特性係示於第2圖。在該犬隻模式中該阿立哌唑水性懸浮液有3-4週的時間展現出穩定的血漿濃度值。

實施例4（人類PK數據）

人類患者體內單劑肌肉內貯庫注射研究

將實施例1製備之阿立哌唑肌肉內貯庫型調合物以肌肉內注射投藥給經診斷患有慢性穩定型精神分裂症或情感分裂型精神分裂症之患者。此研究設計包括對每名患者先投予5 mg劑量之阿立哌唑溶液，然後再分別投予15、50及100 mg劑量之單獨一劑肌肉內貯庫注射。持續地採集PK分析樣本，直到有2次連續訪視所採得之阿立哌唑血漿濃度皆低於定量下限（LLQ）為止。

第3圖顯示接受15 mg肌肉內貯庫注射之患者2及3，以及接受50mg肌肉內貯庫注射之患者4及5體內阿立哌唑平均血漿濃度相對於時間的特性。於所有此等案例中，阿立哌唑血漿濃度皆顯示出阿立哌唑迅速地開始釋出且此釋出作用可持續至少30天。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示本發明實施例1之調合物於大鼠體內之平均血漿濃度相對於時間的特性；

第2圖顯示本發明實施例1之調合物於犬隻體內之平均血漿濃度相對於時間的特性；

第3圖顯示本發明實施例1之調合物於人類體內之平均血漿濃度相對於時間的特性。

空白頁

公告本

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

783040-1

分割案

※申請案號：100136057

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

※申請日期：93年10月20日 ※IPC分類：

原申請案號：093131836

一、發明名稱：(中文／英文)

控釋型無菌注射用阿立哌唑(aripiprazole)調合物及其製法

Controlled release sterile injectable aripiprazole formulation and method

二、中文發明摘要：

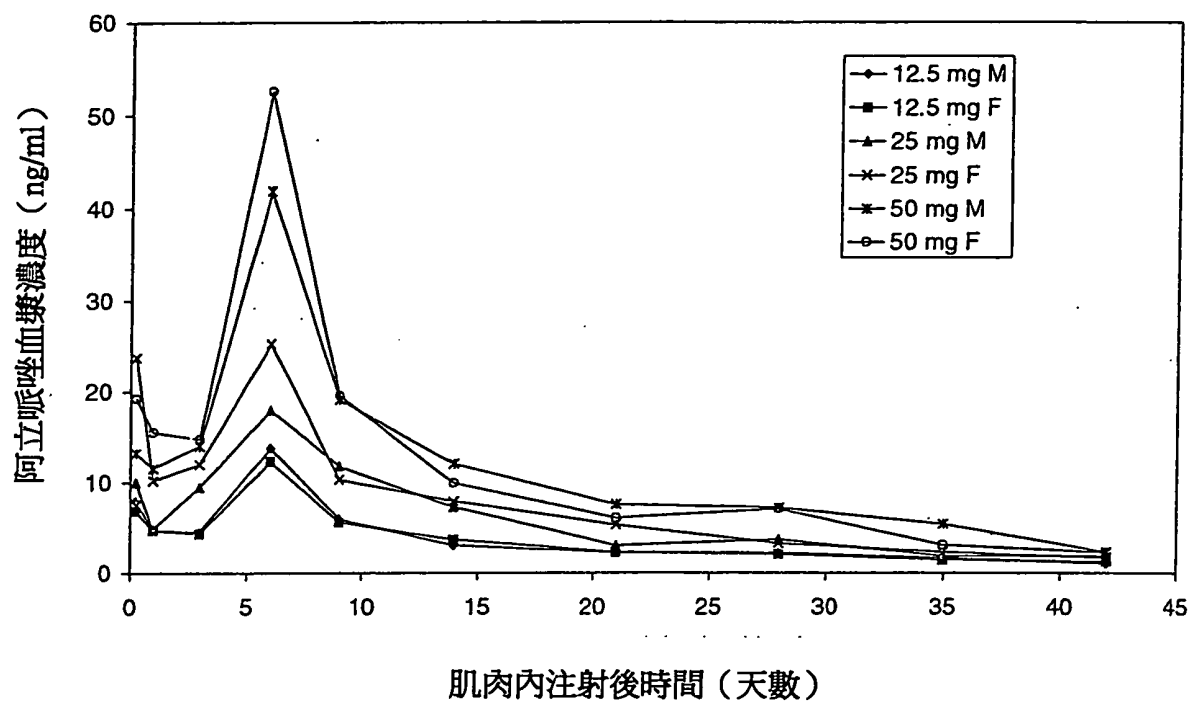
本發明提供一種控釋型無菌冷凍乾燥阿立哌唑(aripiprazole)調合物，其係由具有所需平均粒度之阿立哌唑與其適用媒劑所形成，該調合物在與水混成後以肌肉內注射投藥可以有至少約一週到高達約八週的時間能持續地釋出阿立哌唑。本發明還提供一種製備此等控釋型冷凍乾燥阿立哌唑調合物之方法以及使用如上調合物來治療精神分裂症之方法。

三、英文發明摘要：

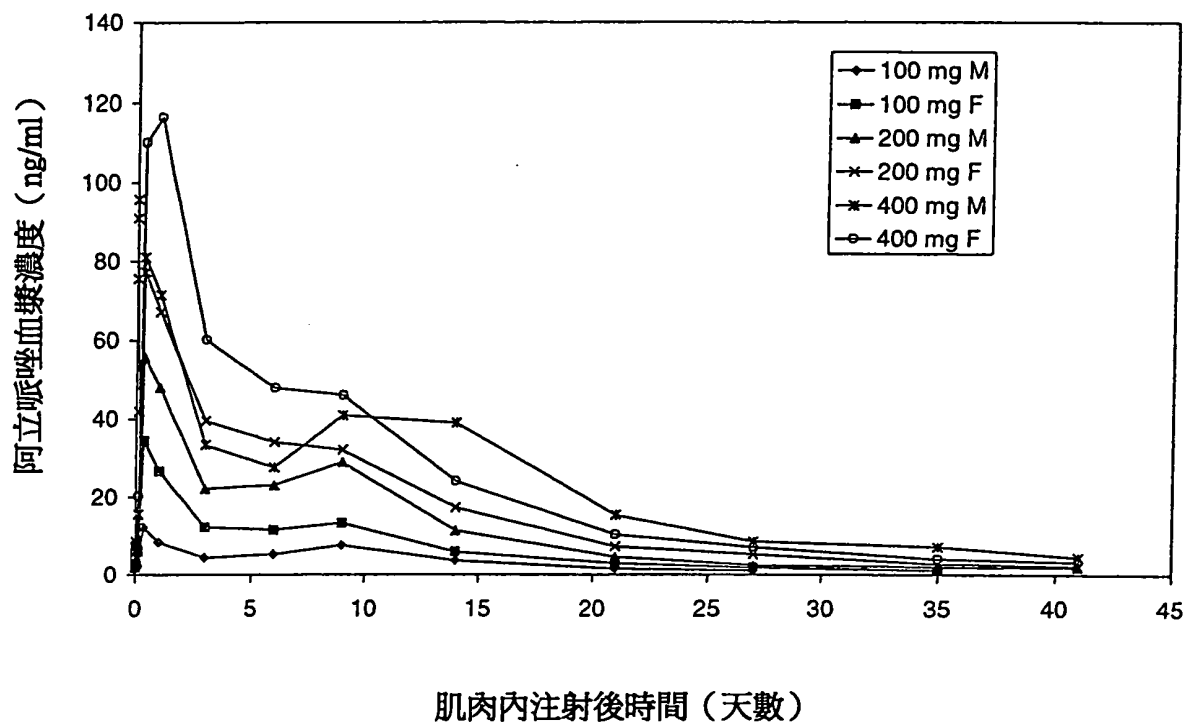
A controlled release sterile freeze-dried aripiprazole formulation is provided which is formed of aripiprazole of a desired mean particle size and a vehicle therefor, which upon constitution with water and intramuscular injection releases aripiprazole over a period of at least about one week and up to about eight weeks. A method for preparing the controlled release freeze-dried aripiprazole formulation, and a method for treating schizophrenia employing the above formulation are also provided.

公告本

第1圖

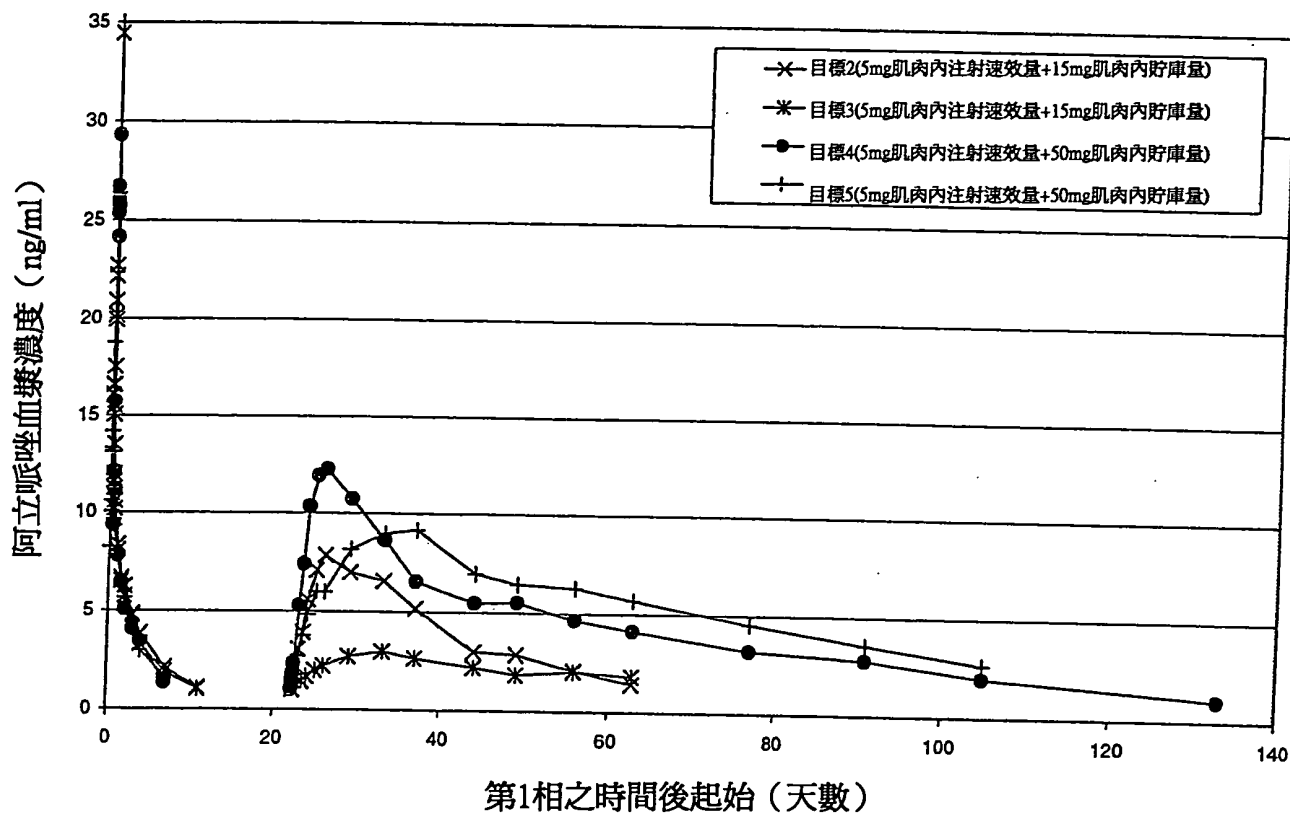


第2圖



第3圖

阿立哌唑肌肉內貯庫之初步人類PK結果



四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

七、申請專利範圍：

修正
102年8月29日補充

1. 一種控釋型無菌阿立哌唑 (aripiprazole) 注射用調合物，其包含：

- (a) 平均粒度為約 1 至 10 微米之阿立哌唑，
- (b) 一或多種懸浮劑，及
- (c) 注射用水，

其中該阿立哌唑的含量是每 1 mL 約 0.1 至約 600 mg，

及

其中該調合物是均質的水性懸浮液，且於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達至少約 2 週的時間。

2. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達至少 3 週的時間。

3. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中該阿立哌唑之平均粒度為約 2.5 微米。

4. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中該調合物另外包括：

- (d) 一或多種增積劑；及
- (e) 一或多種緩衝劑。

5. 如申請專利範圍第 4 項之調合物，其中該調合物另外包括：

- (f) pH 調節劑。

6. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中該調合物包

括：

- (a) 平均粒度為約 1 至 10 微米之阿立哌唑，
- (b) 羧甲基纖維素或其鈉鹽，
- (c) 甘露醇，
- (d) 磷酸鈉，以將 pH 值調整至約 7，
- (e) 任意地，氫氧化鈉，以將 pH 調整至約 7，及
- (f) 注射用水，

其中於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達至少約 3 週的時間。

7. 如申請專利範圍第 6 項之調合物，其中於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達約 3 至 4 週的時間。

8. 如申請專利範圍第 1、4 和 6 項中任一項之調合物，其中於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達 3 或 4 週的時間。

9. 如申請專利範圍第 6 項之調合物，其中於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達約 4 週的時間。

10. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中該阿立哌唑係呈無水結晶形式或單水合物形式。

11. 如申請專利範圍第 10 項之調合物，其中該阿立哌唑係呈阿立哌唑酞結晶 B 或阿立哌唑水合物 A 之形式。

12. 如申請專利範圍第 4 項之調合物，其中該阿立哌唑係呈無水結晶形式或單水合物形式。

13. 如申請專利範圍第 12 項之調合物，其中該阿立哌唑係呈阿立哌唑酞結晶 B 或阿立哌唑水合物 A 之形式。

14. 如申請專利範圍第 6 項之調合物，其中該阿立哌唑係呈無水結晶形式或單水合物形式。

15. 如申請專利範圍第 14 項之調合物，其中該阿立哌唑係呈阿立哌唑酞結晶 B 或阿立哌唑水合物 A 之形式。

16. 如申請專利範圍第 4 項之調合物，其中該調合物包括：

(a) 約 1 至約 40% 之平均粒度為約 1 至約 10 微米的阿立哌唑，

(b) 約 0.2 至約 10% 之懸浮劑，

(c) 約 1 至約 10% 之增積劑，及

(d) 約 0.02 至約 2% 之緩衝劑，以將該懸浮液之 pH 值調節至約 6 至約 7.5 的範圍，

其中所有上述的 % 為以該調合物總體積計之重量/體積 %。

17. 如申請專利範圍第 4 項之調合物，其中該懸浮劑係選自羧甲基纖維素或其鈉鹽、羥丙基纖維素、羥丙基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及聚乙烯吡咯啉酮；該增積劑係選自甘露醇、蔗糖、麥芽糖、乳糖、木糖醇和山梨糖醇；及該緩衝劑係選自磷酸鈉、磷酸鉀和 TRIS 緩衝液。

18. 如申請專利範圍第 6 項之調合物，其中該調合物係選自下列調合物 A、B 和 C：

	調合物A	調合物B	調合物C
平均粒度為約1至10微米的阿立哌唑	100 mg	200 mg	400 mg
羧甲基纖維素	9 mg	9 mg	9 mg
甘露醇	45 mg	45 mg	45 mg
磷酸鈉	0.8 mg	0.8 mg	0.8 mg
氫氧化鈉	適量以調整pH至7	適量以調整pH至7	適量以調整pH至7
注射用水	適量至1 mL	適量至1 mL	適量至1 mL

19. 如申請專利範圍第4或6項之調合物，其中該阿立哌唑之平均粒度為約2.5微米。

20. 如申請專利範圍第1項之調合物，其中該調合物每1 mL含有約100至約400 mg阿立哌唑。

21. 一種控釋型無菌阿立哌唑 (aripiprazole) 注射用調合物，其包含：

(a) 平均粒度為約1至10微米之阿立哌唑，其中該阿立哌唑係呈單水合物形式，

(b) 一或多種懸浮劑，及

(c) 注射用水，

其中該阿立哌唑的含量是每1 mL約0.1至約600 mg，及

其中該調合物是均質的水性懸浮液，且於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達至少約2週的時間。

22. 一種控釋型無菌阿立哌唑 (aripiprazole) 注射用調合物，其包含：

(a) 平均粒度為約 1 至 10 微米之阿立哌唑，

(b) 一或多種懸浮劑，及

(c) 注射用水，

其中該阿立哌唑的含量是每 1 mL 約 0.1 至約 600 mg，

及

其中該調合物是均質的水性懸浮液，且於注射至患者後，該調合物自投藥日起釋出阿立哌唑達至少約一週的時間。

23. 如申請專利範圍第 22 項之調合物，其中該調合物另外包括：

(d) 一或多種增積劑；及

(e) 一或多種緩衝劑。

24. 如申請專利範圍第 23 項之調合物，其中該調合物包括：

(a) 平均粒度為約 1 至 10 微米之阿立哌唑，

(b) 羧甲基纖維素或其鈉鹽，

(c) 甘露醇，

(d) 磷酸鈉，以將 pH 值調整至約 7，

(e) 任意地，氫氧化鈉，以將 pH 調整至約 7，及

(f) 注射用水。

25. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之阿立哌唑調合物的方法，其包括下列步驟：

(a) 準備具有所需粒度分佈之無菌阿立哌唑物料，

(b) 準備適用於該無菌阿立哌唑物料之含有一或多種

懸浮劑的無菌媒劑，

(c) 合併該無菌阿立哌唑及該含有一或多種懸浮劑的無菌媒劑，以形成無菌初級懸浮液，

(d) 將該無菌初級懸浮液內之阿立哌唑的平均粒度降低至約 1 至約 10 微米的範圍，以形成每 mL 含有約 0.1 至約 600 mg 阿立哌唑之無菌終懸浮液，

(e) 將該無菌終懸浮液冷凍乾燥，以形成餅塊，及

(f) 加水至該餅塊。

26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該降低無菌初級懸浮液內之阿立哌唑的平均粒度之步驟係用濕式研磨法來進行。

27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該濕式研磨法包括濕式球磨法。

28. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該冷凍乾燥步驟係將無菌終懸浮液冷卻到約 -40℃ 及在低於約 0℃ 的溫度下乾燥所得之已冷卻的無菌終懸浮液，以形成冷凍乾燥之單水合物形式的阿立哌唑。

29. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該冷凍乾燥步驟係以下列三階段來進行：

(1) 冷凍期，其包括將無菌終懸浮液冷卻至約 -40℃，

(2) 初級乾燥期，係在低於約 0℃ 的溫度下進行，及

(3) 次級乾燥期，其係在高於約 0℃ 的溫度下進行，以製成無水結晶形式之阿立哌唑。

30. 如申請專利範圍第 1、4 或 6 項之調合物，其中該阿立哌唑之平均粒度為約 2 至 4 微米。

31. 如申請專利範圍第 1 項之控釋型無菌阿立哌唑 (aripiprazole) 注射用調合物，其係由包含下列步驟之方法製備：

- (a) 準備具有所需粒度分佈之無菌阿立哌唑物料，
- (b) 準備適用於該無菌阿立哌唑物料之含有一或多種懸浮劑的無菌媒劑，
- (c) 合併該無菌阿立哌唑及該含有一或多種無菌懸浮劑的無菌媒劑，以形成無菌初級懸浮液，
- (d) 將該無菌初級懸浮液內之阿立哌唑的平均粒度降低至約 1 至約 10 微米的範圍，以形成每 mL 含有約 0.1 至約 600 mg 阿立哌唑之無菌終懸浮液，
- (e) 將該無菌終懸浮液冷凍乾燥，以形成餅塊，及
- (f) 加水至該餅塊。

32. 如申請專利範圍第 31 項之調合物，其中該降低無菌初級懸浮液內之阿立哌唑的平均粒度之步驟係用濕式研磨法來進行。

33. 如申請專利範圍第 32 項之調合物，其中該濕式研磨法包括濕式球磨法。

34. 如申請專利範圍第 31 項之調合物，其中該冷凍乾燥步驟係將均質懸浮液冷卻至約 -40℃ 及在低於約 0℃ 的溫度和在真空下乾燥所得之已冷卻的無菌終懸浮液，以形成該餅塊。

35. 如申請專利範圍第 16 項之調合物，其中該調合物包括：

(a) 約 1 至約 40% 之平均粒度為約 1 至約 5 微米的阿立哌唑，

(b) 約 0.2 至約 10% 之懸浮劑，

(c) 約 1 至約 10% 之增積劑，及

(d) 約 0.02 至約 2% 之緩衝劑，以將該懸浮液之 pH 值調節至約 6 至約 7.5 的範圍，

其中所有上述的 % 為以該調合物總體積計之重量 / 體積 %。

36. 如申請專利範圍第 35 項之調合物，其中該調合物包括：

(a) 約 5 至約 20% 之平均粒度為約 2.5 微米的阿立哌唑，

(b) 約 0.5 至約 5% 之懸浮劑，

(c) 約 4 至約 5% 之增積劑，及

(d) 約 0.03 至約 1% 之緩衝劑，以將該懸浮液之 pH 值調節至約 6 至約 7.5 的範圍，

其中所有上述的 % 為以該調合物總體積計之重量 / 體積 %。

37. 如申請專利範圍第 3 項之調合物，其中該平均粒度為約 2.5 微米之阿立哌唑的粒度分佈為：

95% < 20 微米

90% < 15 微米

50% < 10 微米

10% < 2 微米。

38. 如申請專利範圍第 36 項之調合物，其中該平均粒度為約 2.5 微米之阿立哌唑的粒度分佈為：

95% < 20 微米

90% < 15 微米

50% < 10 微米

10% < 2 微米。

39. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中該調合物每 2 mL 包括約 50 至約 400 mg 阿立哌唑。

40. 如申請專利範圍第 1 項之調合物，其中該調合物每 1 mL 包括約 100 至約 200 mg 阿立哌唑。