

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區）

申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

美國

1998 年 12 月 16 日

09/212,986

☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明背景

發明範疇

本發明有關一種產製持續釋藥型組合物，含有一生物可降解聚合物及藥學活性分子，其可用於治療各種疾病，包括特定精神病，諸如例如精神分裂症、強迫觀念及強迫行為疾病、焦慮、及雙相性情感障礙。詳言之，本發明有關一種生物可降解聚酯及藥學活性分子之持續釋藥型組合物，其可於 5 H T₂ 受體上表現 5 - 羥色胺受體拮抗活性，其製法、及治療需要此種組合物之患者的方法。

先前技藝描述

長期以來已認知在單次給藥之後，於長期間內持續釋出特定藥物，於臨床上具有實際重要之優點。技藝界亦已知輸送藥物至其治療作用部位諸如例如中樞神經系統（C N S）係為極為困難之工作，因為需克服許多化學性及物理性障壁方能成功地輸送。特別困難之問題係為長期給用藥物於患有與 C N S 有關之疾病的患者。此種狀況對於患有各種與 C N S 有關之疾病諸如精神分裂、強迫觀念及強迫行為疾病、睡眠障礙、抑鬱、焦慮、厭食症及藥癮的患者而言尤其嚴重。此外，需要於患有此等疾病之患者體內保持穩定之藥物濃度，以提供具有較低尖峰藥物濃度之改良療效。

結果，已發展許多方法，以有效地輸送藥物至該 C N S。其中一種方法包括製備持續釋藥型調配物。該特

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

續釋藥型調配物可具有各種不同型式。例如，藥物可經化學修飾成稱為前驅藥物之型式，其可緩緩地轉變成其活性型式，或為交聯該血－腦障壁之前或之後。該前驅藥物輸送系統之實例係由附接於自該脂溶性維生素菸酸衍生之分子罩的神經遞質多巴胺所組成。經修飾之多巴胺攝取於腦中，其中其係緩緩自其前驅藥物罩剝離而產生游離多巴胺。

其他用以製備持續釋藥型調配物之一般方法係包括形成微粒，其中生物活性劑係包含於一可相容生物可降解聚合物內。技藝界記錄數種方法，其使用數種有機溶劑以製備該微粒。例如，美國專利第4,389,330號描述一種藉著同時一活性劑及一牆形成材料溶解或分散於一溶劑中而形成微囊之方法。用以形成該微囊之一般溶劑包括氯化烴，尤其是二氯甲烷、丙酮、醇類等。然而，因為環境及毒性之考慮，無法使用溶劑製造特定之此等藥物調配物。尤其，存有數項有關廢棄該溶劑及在此等藥物調配物製造過程中所產生之固體廢棄物之一般選通。

此外，產製微粒藥物調配物之溶劑方法中有許多缺點。首先，此種方法無法經濟性地量產。其次，亦有品質考量諸如藥物於該聚合物基質中分佈之再現性及同一性，因此導致嚴重之可調整性的問題。最後，該溶劑方法通常僅產生粉末形式之微球。

為了克服產製微粒之溶劑方法的部分問題，技藝界已知有一種熔體擠塑藥物分子與各種聚合物黏合劑之固體混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

合物的方法。例甘，美國專利第 5，439，688 號描述製備一種持續釋出藥物分子之藥學組合物的方法。然而，其中所描述之所有藥物分子皆為合成或天然胜肽。美國專利第 5，456，923 號描述一種使用雙螺桿擠塑機產製藥物溶解於聚合物或稀釋劑中之固體分散物之方法。然而，此等先前技藝參考資料皆未教示使用熔體擠塑方法形成持續釋藥性藥學組合物，其中該組合物適於治療任何前文所述之 CNS 疾病。此外，先前技藝參考資料皆未描述形成微粒之方法，其中該藥物分子係溶解於聚合物基質中，而可用以形成供治療 CNS 相關疾病使用之注射調配物。

以下參考資料係以背景方式揭示。

美國專利第 4，389，330 號描述一種形成裝載有活性劑之微囊的微囊化方法，包括一系列使用溶劑之步驟。

美國專利第 4，801，460 號描述一種製備固體藥學形式之方法，其係使用注模或擠模法。

美國專利第 5，360，610 號描述一種作為可注射之藥物輸送系統之聚合物微球，其係用以將生物活性劑輸送至位於該中樞神經內之部位。

美國專利第 5，439，688 號及其中所列示之參考資料係描述一種製備持續釋藥及／或控制釋藥型藥學組合物之方法，使用生物可降解聚合物，及摻入天然或合成胜肽以作為活性物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

美國專利第 5 , 4 5 6 , 9 1 7 號描述一種製造供持續釋出藥物使用之可植入生物可蝕性物質的方法。

美國專利第 5 , 4 5 6 , 9 2 3 號描述一種製造固體分散物之方法，其中一藥物係溶解或分散於一聚合物載體或稀釋劑中。該固體分散物係於雙螺桿擠塑機中形成。

美國專利第 5 , 5 0 5 , 9 6 3 號係描述一種製造藥學組合物之方法，其不含有機溶劑而可用於經口給藥。此方法係採用活性成分與可於高溫下溶於該活性成分中之可熔化輔劑摻合之固化顆粒。

控制釋藥期刊，28 (1 9 9 4) 1 2 1 - 1 2 9 描述使用各種生物可降解聚合物之藥物輸送系統的評論。

製藥國際，(1 9 8 6) ， 7 (1 2) ， 3 1 6 - 1 8 描述來自整體生物可蝕性聚合物裝置之控制藥物釋放的評論。

本發明所列示之所有參考資料皆整體供作參考。

發明概述

是故，本發明之目的係提出一種用以形成微粒之熔體擠塑方法，其中該藥物分子係實質溶解於該聚合物基質中，形成一固體溶液。本發明另一目的係提出一種可長時間於持續釋出速率下釋出藥物分子之微粒。最後，本發明另一目的係提出一用以治療各種 CNS 疾病之可注射微粒調配物，包括可藉著於 5 H T₂ 受體垂拮抗 5 - 羥色胺之作用而治療之疾病或狀況，諸如精神分裂、強迫觀念疾病、睡

五、發明說明 (5)

眠障礙、抑鬱、焦慮、厭食及藥癮。

意外地發現生物可降解聚合物與藥學活性分子之固體溶液可藉著熔體擠塑方法產製。進行本發明方法所得之部分優點個別及／或組合有：a) 藥學活性化合物基本上係溶解於該生物可降解聚合物基質中，形成一固體溶液；b) 本發明組合物可輕易地形成微粒；及c) 本發明組合物可調配成供持續釋出該活性化合物所用之可注射調配物。本發明組合物較佳係可用以治療各種 CNS 疾病。

因此，根據本發明之進行，提出一種產製藥學組合物之方法，其包括步驟有：

a) 於適當之溫度及壓力條件下，混合適量之可產製 5-羥色胺受體拮抗劑活性之藥學活性分子與適量之生物可降解聚合物歷經充足之時間，以形成該藥學活性分子與該聚合物之乾燥混合物，其中該生物可降解聚合物係具有低於 60℃ 之玻璃化溫度 (T_g)；

b) 於適當溫度及壓力條件下使該乾燥混合物進行適當之剪切混合，歷經充分之時間，使得該聚合物軟化而形成經流體化之媒質，且該藥學活性分子充分溶解，以形成一固體溶液，具有該藥學活性分子與該聚合物之實質均勻分散混合物，而該均勻混合物係形成索條；

c) 將該索條造粒；及

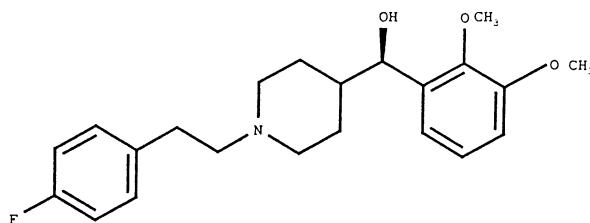
d) 粉碎該丸粒，以形成該生物可降解聚合物與該藥學組合物之持續釋藥型微粒，其中該微粒係具有介於約 10 至 200 微米範圍內之粒徑分佈，使得該微粒適於形

五、發明說明 (6)

成可注射之調配物。

於一較佳具體實例中，使用生物可降解聚酯作為該基質聚合物，以溶解可產製 5 - 羥色胺受體拮抗活性之藥學活性分子。此較佳具體實例中，該持續釋藥微粒係於雙螺桿擠塑機中形成。於本發明更佳具體實例中，該雙螺桿擠塑機係由至少一個左旋元件構成，而該擠塑係於由約 95 °C 至約 115 °C 之較佳溫度範圍內進行。

於另一較佳具體實例中，使用聚內交酯 - 共聚乙交酯聚合物 (P L G A) 及式 I 之藥學活性化合物或其藥學上可接受之鹽形成固體溶液。於此較佳具體實例中，P L G A 聚合物與化合物 I 之乾燥摻合物係於約 25 °C 之溫度下於真空爐中乾燥



式 I

使得該乾燥摻合物之溼度含量低於約 0 . 02 重量百分比。該乾燥摻合物之熔體擠塑係於裝置有至少一個左旋元件之雙螺桿擠塑機中進行，以形成一均勻混合物，其中化合物 I 實質溶解於該 P L G A 基質中。於此較佳具體實例中，該經熔體擠塑之摻合物的造粒、粉碎及過篩產生粒徑分佈由約 10 至 100 微米之微粒，其適於形成可注射調配物。

本發明另一層面中，亦提出一種供持續釋出藥學物質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

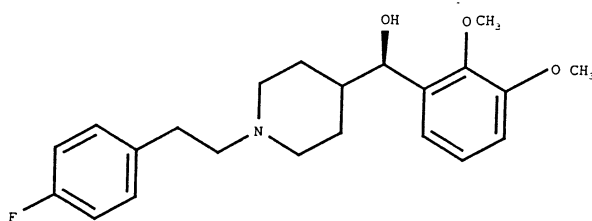
線

五、發明說明 (7)

使用之藥學組合物，其包括粒徑分佈由約 10 至 100 微米範圍內之微粒，其係由以下物質形成：

a) 一生物可降解聚合物，含量約 80 至 95 重量百分比，其中該聚合物具有不低於約 60 °C 之玻璃化溫度 (T_g)；及

b) 式 I 之藥學活性化合物或其藥學上可接受之鹽，含量約 5 至 20 重量百分比；



式 I

其中該化合物係實質溶解且均勻分散於該聚合物中。

發明詳述

本發明所使用之以下辭彙具有所述之意義及／或定義。

“生物可降解”、“生物可吸收”、“生物可再吸收”或“生物可食性”聚合物意指任何可於生物環境中進行降解過程之任何聚合物材料，諸如由人體消耗，而轉化成可輕易自體內排出之產物。

“藥物”、“醫藥”、“藥學活性”或“治療活性”應意指具有生物活性或可用於治療之任何有機化合物或物質。

“微粒”、“微球”或微囊“應意指任何自由流動粉末，實質上係由 500 微米或較小直徑之球粒所組成，通常係為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（ 8 ）

2 0 0 微米或較小直徑。

“整體”係意指其中該活性劑實質均勻分散於整體基本治療惰性基質內之組合物。

“患者”意指一溫血動物，諸如例如大白鼠、小老鼠、犬類、貓類、天竺鼠、及靈長類諸如人類。

“藥學上可接受之鹽”意指於用以達成所需效果之劑量下實質上不產生毒性而本身不具有明顯藥學活性之鹽類。此辭彙範圍內所包括之鹽類有氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、羥基乙酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮基戊二酸鹽、穀胺酸鹽、天冬胺酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、苯基乙酸鹽、苄酸鹽、對-胺基苄酸鹽、鄰胺基苯酸鹽、對-羥基苄酸鹽、水楊酸鹽、羥基乙磺酸鹽、乙二磺酸鹽、鹵苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、萘磺酸鹽、甲磺酸鹽、亞磺酸鹽等。

“藥學上可接受之載體”係為一溶劑、分散劑、賦形劑、佐劑或其他具有可接受毒性之物質，其與本發明組合物混合，以形成藥學組合物，即可給藥於患者之劑型。該載體之其他實例係為一般使用於非經腸給藥之藥學上可接受之油。

“固體溶液”意指該藥學活性分子係實質溶於該聚合物中，以形成一單相系統。

“持續釋藥”意指給藥於患者時可於至少 2 週之期間穩定地釋出活性分子之組合物，較佳係約 2 週至一個月之期間

五、發明說明（ 9 ）

，或視需要使用於較長期間。

“治療有效量”意指可治療特定疾病或狀況之組合物用量。

“治療”或“治療中”意指舒緩症狀、暫時或永久性地消除該症狀之成因、或防止或減緩特定疾病或症狀之出現。

本發明方法之一優點係為可得到具有特定粒徑分佈之微粒，其中該藥學活性分子係溶解於該生物可降解聚合物基質中，形成一固體溶液。此係藉著可放大規模之擠塑方法達成，因此避免如同習用方法般地使用不需要之溶劑。因此，本發明方法不僅提供環境優點（即避免溶劑之廢棄），亦提供製造持續釋藥調配物之經濟方法。本發明方法之另一重要優點係為具有狹幅粒徑分佈之特定微粒可藉由進行本發明而製得，其可用於形成各式各樣之可注射調配物。進行本發明所得之另一優點係為可輕易製得生物可降解聚合物與藥學活性分子之固體溶液，其中該活性分子係為神經活性、非胜肽小分子，且可含有反應性基團諸如羥基。

藉由本發明方法之實行，可形成實質不含該藥學活性分子與該生物可降解聚合物之任何其他反應性產物的微粒。本發明方法意外地提供藥學組合物，其中該藥學活性分子之生物可利用性係因該活性分子實質溶解於該聚合物基質中而被促進。因此，本發明組合物之微粒實質係為“整體性”。即，該活性分子係均勻分散於整體聚合物基質中。已知本發明所述之此等特色中有許多無法使用大部分習用方

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

法達成，包括溶劑及其他熔體擠塑方法。

根據本發明之進行，提出一種產製藥學組合物之方法。於本發明方法中，第一個步驟包括於適當之溫度及壓力條件下混合適量之該藥學活性分子與適量之該生物可降解聚合物歷經充分之時間，以形成乾燥混合物。

該聚合物與該藥學活性分子之混合可於環境大氣條件下進行，較佳係由約 20 °C 至 30 °C 之溫度範圍及大氣壓。混合所需之時間係視聚合物及該活性分子之用量而定，可包括 30 分鐘至 2 小時或更久。該聚合物及藥學活性分子可來自市售來源，通常係為粉末或丸粒形式。然而，已發現較佳係研磨該粉末或丸粒以形成充分混合之乾燥混合物。技藝界已知之任何碾磨或研磨技術皆可使用，包括低溫碾磨或研磨方法。

亦已發現聚合物與藥學活性分子之乾燥混合物的乾燥亦有利於去除該聚合物或活性分子中之任何殘留溼氣。於數項優點中，乾燥該乾燥混合物之兩關鍵優點係為：a) 使聚合物之降解度最小化；及 b) 使該聚合物與該藥學活性分子間之任何潛在反應最小化。可使用技藝界已知之任何乾燥技術。例如，於約室溫下於真空下乾燥該混合物，即 20 至 30 °C 下歷經約 2 至 48 小時或更久，以提供所需之結果。

如前文所述，本發明可使用分子量低於約 600 之各式各樣非胜肽藥學活性分子。本發明所使用之“非胜肽”意指非非胜肽之分子，即非由兩種或多種天然胺基酸反應所形

五、發明說明 (11)

成之分子。本發明可使用各式各樣生物可降解聚合物，然而，玻璃化溫度 (T_g) 低於約 60°C 之生物可降解聚合物特佳。本發明所使用之“玻璃化溫度”意指該聚合物之軟化溫度，即，非結晶聚合物高於該溫度時具有足以任意移動各聚合物鏈長區段之熱能的轉化溫度。換言之，於高於該玻璃化溫度之溫度下，該聚合物分子具有足以移動之動作，而於本發明中稱為“經流體化媒質”。

本發明方法之第二個步驟中，該第一個步驟所得之乾燥混合物係於適當之溫度及壓力條件下進行適當之剪切混合歷經充分之時間，使得該混合物軟化而形成經流體化之媒質。本發明所使用之“剪切”意指該乾燥混合物於高溫下混合，較佳係高於該聚合物之玻璃化溫度，使用技藝界已知之任何方法進行剪切。較佳剪切混合係於前述混合鍋或擠塑裝置中進行。保持該條件，使得該藥學活性分子溶解於該經流體化聚合物媒質中，而實質形成該藥學活性分子與聚合物之均勻混合物。

為自本發明得到最佳優點，重點是該藥學活性分子係充分可溶混或溶解於該聚合物基質中，如前文所述。測定藥學活性分子溶於該聚合物基質中之程度時，可視聚合物類型及所使用之活性分子而使用各種技藝界熟知之技術。若該活性分子具有明確之熔點，則通常可使用差示掃描熱量術 (DSC) 以測定活性分子溶於聚合物中對程度。根據自該活性分子之熔點最大值測定之熔化熱，可計算活性分子之溶解程度。因此，當溶於該聚合物中之活性分子愈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（12）

多，該熔化最大值之大小隨之降低。當所有活性分子溶於該聚合物中時，熔點最大值完全消失。此外，該聚合物之玻璃化溫度（ T_g ）隨著該活性分子之溶解度的增加而降低。其他技術，諸如掃描式電子顯微鏡（SEM）亦可用以測定本發明藥學組合物之均勻性。即，未溶解之藥學活性分子以個別相形式出現。

本發明方法之第三個步驟中，該聚合物及藥學活性分子之經流體化混合物係經冷卻，以形成一索條，並經造粒。本發明中，“造粒”意指自本發明索條形成丸粒。技藝界熟知之任何方法皆可用以使該聚合物與藥學活性分子之混合物索條化及造粒。例如，熔化之流體可藉著通經一紡絲口而擠塑成索條。該索條隨之置於一輸送帶上，藉由無水氮或空氣排氣。該索條最後餵入一造粒機中，以形成丸粒。

最終步驟中，來自該第三個步驟之丸粒係經粉碎，以形成該生物可降解聚合物與該藥學活性分子之持續釋藥微粒。本發明所使用之“粉碎”意指本發明所形成之丸粒使用任何技藝界已知之方法形成小粒子，以形成本發明微粒，諸如前述低溫研磨。所形成之微粒過篩，使其具有介於由約10至200微米範圍內之粒徑分佈，更佳係10至100微米。此等微粒適於形成可注射調配物。

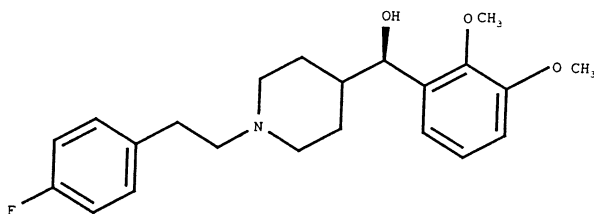
如前文所述，用以進行本發明方法之較佳藥學活性分子係為神經活性分子或試劑。可經微囊化並使用於本發明之神經活性分子或試劑實例係為神經遞質及神經病因子，包括試劑諸如去甲腎上腺素、腎上腺素、5-羥色胺、多

五、發明說明 (13)

巴胺、物質 P、生長激素釋放的抑制因子、及此等活性分子或試劑之激動劑及拮抗劑。

較佳藥學活性分子係為可產生 5 - 羥色胺拮抗活性之分子。用以進行本發明方法之特佳藥學活性分子係為

5 H T_{2A} 受體拮抗劑。最佳之藥學活性分子係為 α - (2, 3 - 二甲氧苯基) - 1 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] - 4 - 哌啶甲醇之 (+) - 異構物，式 I 之化合物或其藥學上可接受之鹽。



式 I

任何已知之生物可降解聚合物皆可使用於本發明所描述之特定條件下。例如，具有低於 60 °C 之玻璃化溫度的聚合物可用以形成本發明微粒，先決條件為本發明藥學活性分子係藉著進行本發明而充分溶解於該聚合物基質中。另外應已知該生物可降解聚合物適於在製造藥學產物時作為起始材料，而其作用不因本發明方法之剪切混合步驟（即步驟 b）而受到負面影響。該聚合物之實例有聚酯、聚醯胺、聚酐、聚原酯、聚碳酸酯、聚（磷酸酯）、聚（磷腈）、聚（亞胺碳酸酯）等。已知亦可採用含有一或多種此等聚合物之混合物。該等聚合物可如同文獻所述般地輕易製備，其可購自一般熟習適當製造技藝者已知之特定廠商。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

特別適合於本發明方法之較佳聚合物係為聚酯。聚酯之特例係包括聚內交酯、聚乙交酯、聚內交酯－共聚－乙交酯、聚羥基丁酸酯、聚己內酯、聚酒石酸酯等。亦可使用此等聚合物之兩種或多種混合物。特佳之聚酯係為聚內交酯－共聚－乙交酯 (P L G A) 。

該 P L G A 聚合物具有數項優點，而使得其對於本發明方法極具獨特性。P L G A 之優點係為其與製造目前生物可吸收縫合線所使用之材料相同。另一優點為此種材料與 C N S 組織於生物上相容。另一項優點係為此種材料於 C N S 組織內具有生物可降解性，而不產生任何有毒之降解副產物。

此種材料與本發明有關之重要優點係為藉由操縱該聚合物之生物降解動力學而修飾藥物釋出時間之能力，即，藉由修飾該聚合物中內交酯及乙交酯之比例。此點特別重要，因其於預定期間於控制速率下輸送神經活性分子之能力係為較目前給藥方法更為有效而受期望之治療方法。由此種聚合物製得之微粒具有兩項功能：其保護藥物防止降解，其於預定時間下於控制速率下釋出藥物。如前文所述，雖然先前記錄聚合物已使用於藥物包括 P L G A 之微囊化，但使用於本發明藥學活性分子之微囊化聚合物的化學及藥學參數仍極狹隘。此種情況在形成持續釋藥型可注射藥學組合物以輸送本發明 C N S 活性藥物時特別明顯。

例如，適用於本發明方法之 P L G A 聚合物可具有寬幅平均分子量範圍，先決條件為其玻璃化溫度係低於 60

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

℃。然而，P L G A 聚合物之平均分子量以介於約 20,000 至約 100,000 範圍內為佳，而介於約 30,000 及 45,000 範圍內更佳。該 P L G A 聚合物另外含有個別為 45 至 90 莫耳百分比之內交酯及 10 至 55 莫耳百分比之孔交酯單元。

該聚合物及藥學活性分子於步驟 (a) 中之乾燥混合係於環境溫度下進行，即約略大氣溫度及壓力條件下。該乾燥混合以於介於約 20℃ 至約 30℃ 範圍內之溫度下於環境壓力條件下進行更佳。

本發明方法於步驟 (b) 中之乾燥混合的剪切混合可使用技藝界已知之各種技術進行。例如，可使用裝置有加熱元件及混合槳之混合鍋。數種不同類型之混合鍋係購自市售來源。另一種進行剪切混合之較佳方法係使用擠塑機。單螺桿及雙螺桿擠塑機兩者皆可用以於本發明方法之步驟 (b) 中進行剪切混合。以雙螺桿擠塑機特佳。

該雙螺桿擠塑機較佳係為順流卸料擠塑造粒機，其特徵為使用一組螺桿，其係該機械之所以異於該單螺桿擠塑機。該單螺桿擠塑機具有單一螺桿，經常使用預先製造之螺桿，因此螺桿元件無法如同下文所述之雙螺桿擠塑機般地變化。

詳言之，雙螺桿擠塑機係包括一量測進料器單元、機筒（圓筒）、螺桿、攪拌裝置、螺桿軸、機筒加熱器－冷卻器裝置、出口模（冷卻模、加熱模、模塑模）及擠塑物切割器，透過螺桿幾何形狀、轉速、及欲裝置於螺桿軸上

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

之螺桿元件之選擇，而提供調配壓力及溫度之自由變化。此外，若需要，則該機筒可根據所需用途而使用各種長度及類型之組合，其溫度亦可視需要控制。

因此，該雙螺桿擠塑機使用雙螺桿處理該進料，而提供軸螺桿元件之組合變化，使其具有許多優於該單螺桿擠塑機之明確優點：

(1) 與該單螺桿擠塑機比較之下，雙螺桿擠塑機具有於螺桿間正向輸送材料之特色，其可更輕易地調配具有剪切敏感性或低黏度材料。因此，例如，可更輕易地使用雙螺桿擠塑機進行不同材料諸如油及水之混合。

(2) 而且，與單螺桿擠塑機比較之下，該雙螺桿擠塑機係剪切力、調配效果及輸送能力遠為優越。

此外，應已知該螺桿元件之明智選擇對於由進行本發明方法得到所需之優點而言，極為重要。相信該螺桿元件之適當選擇可影響該藥學活性分子於聚合物基質中之溶解程度。該螺桿元件另外影響該藥學組合物之均勻性。例如，已發現使用一或多種左旋元件可使聚合物降解減至最少，而增加該藥學活性分子於該聚合物基質中之溶解度。此外，已發現適當地選擇捏合元件可進一步改善該藥學活性分子於該聚合物基質中之均勻混合及溶解度。

處理參數諸如聚合物及藥學活性分子之壓力、溫度、進料速率及添加劑（若使用）之用量及進料速率係視藥學活性分子及聚合物之類型及所使用之剪切混合裝置而定。但重要的是選擇參數組合，使得該藥學活性分子、聚合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

等可保持低於其分解點之溫度，並視所需之產物特性改變操作參數。因此，重要的是所使用之聚合物的玻璃化溫度 (T_g) 較佳係低於 60°C ，使得該剪切混合可於下述適當溫度下進行。

步驟 (b) 中之剪切混合通常係於約 60°C 至約 140°C 範圍內之溫度下進行，較佳係由約 80°C 至約 120°C ，更佳係由約 95°C 至約 115°C 。

該藥學活性分子相對於該聚合物之調配重量比係視藥學活性分子、聚合物之類型、及該藥學組合物之用途而定。該藥學活性分子及該聚合物之重量比以介於由約 5 : 95 至約 25 : 75 範圍內為佳，更佳係由約 10 : 90 至約 20 : 80，最佳係由約 10 : 90 至約 15 : 85。

如前文所述，得自本發明之重要優點係為該藥學活性分子充分溶解於該聚合物基質中。藥學活性分子溶解於該聚合物基質中之程度係視所需用途及所需之藥學活性分子釋出速率而控制。以該藥學組合物中之藥學活性分子總重計，較佳係將至少 50 重量百分比之藥學活性分子溶解於該聚合物中，更佳係將至少約 90 重量百分比之該藥學活性分子溶解於該聚合物中。

如前文所述，微粒形式之藥學組合物特別適於可注射調配物，即非經腸給藥。就非經腸給藥而言，該微粒可分散及／或溶解於生理上可接受之藥學載體中，而以懸浮液或溶液形式給藥。適當之藥學載體之實例有水、鹽水、右

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

旋糖溶液、果糖溶液、乙醇、或動物、植物或合成油。該藥學載體亦可含有防腐劑諸如苯甲醇、緩衝劑等，如技藝界已知。可使用於肌內注射之部分油有芝麻油、橄欖油、花生油、玉米油、杏仁油、棉籽油、花生油及蓖麻油，以芝麻油較佳。該特續釋藥調配物較佳係於肌內、皮下或靜脈內給藥，以肌內給藥為佳，唯可視患者需要使用其他給藥路徑，諸如經口、經皮、鼻內噴劑等。

該微粒可摻以任何惰性載體並使用於實驗檢定，以決定自該微粒釋出之藥學活性分子的濃度，包括患者之尿液、血清等，如技藝界已知。

是故，本發明方法所形成之懸浮液或溶液在給藥於患者時，釋出該藥學活性分子歷經至少約 2 週之時間，劑量足以拮抗 5 - 羥色胺於 5 H T _{2 A} 受體上之作用，更佳係歷經由約 2 週至約一個月。然而，若需給用該種懸浮液或溶液於需要治療之患者，則亦可製備可釋出該活性分子歷經一個月以上之懸浮液或溶液。

於一較佳具體實例中，提出一種產製藥學組合物之方法，其包括以下步驟。

此較佳具體實例之步驟 (a) 中，適量之可產生 5 - 羥色胺受體拮抗劑活性之藥學活性分子與適量之生物可降解聚酯於由約 20 °C 至 30 °C 範圍內之溫度及大氣壓條件下混合歷經充分之時間，以形成該藥學活性分子與該聚酯之充分混合乾燥混合物。此具體實例可使用任何前述聚酯。如前文所述，該聚酯應具有低於約 60 °C 之玻璃化溫度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

(T g) 。

此較佳具體實例之步驟 (b) 中，來自步驟 (a) 之乾燥混合物係於適當之溫度及壓力條件下餵入裝置有適當之捏合及混合元件之雙螺桿擠塑機歷經充分時間，使得該聚合物軟化以形成經流體化之媒質，至少 50 重量百分比之藥學活性分子溶解於該經流體化聚酯媒質中，以形成該藥學活性分子與該聚酯之實質均勻分散的混合物。該均勻混合物隨之形成前述之索條。

此具體實例之更佳型式中，已發現於構建該螺桿時使用至少一個左旋元件可大幅改善所形成之微粒的品質。此具體實例之微粒之特色為有一種以上之藥學活性分子溶於該聚酯基質中，因此較為均勻。此外，已發現使用約 95 °C 至約 115 °C 之狹幅溫度範圍，可進一步改善該藥學組合物之品質。

此較佳具體實例之步驟 (c) 中，來自步驟 (b) 之藥學組合物索條如前文般地造粒。

最後，於此較佳具體實例之步驟 (d) 中，該丸粒粉碎以形成本發明所述之藥學組合物可注射持續釋藥微粒。該微粒隨後過篩以形成具有介於由約 10 至 200 微米範圍內之粒徑分佈的均勻微粒。

本發明方法之另一較佳具體實例中，含有 PLGA 聚合物及化合物 I 之固體溶液係如前文所述般地形成。於此較佳具體實例中，PLGA 與化合物 I 之乾式摻和或混合係於約 25 °C 之溫度下進行。PLGA 相對於化合物 I 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

較佳重量比係介於約 10 : 90 至 15 : 85 範圍內。於此具體實例中，已發現於約 25 °C 溫度下於真空下乾燥該乾燥混合物歷經約 16 小時之時間可改善該微粒之品質。尤其，較佳係將該混合物乾燥至該混合物之溼度低於約 0.02 重量百分比之程度。該乾燥混合物之溼度可藉任何技藝界已知之技術測定，諸如例如 Karl Fisher 方法。乾燥使 PLGA 聚合物之任何降解皆降至最低，而實質減少該 PLGA 與化合物 I 之間形成任何酯基轉移產物。

本發明另一態樣中，亦提出一種用以持續釋出藥學物質之藥學組合物，其包含粒徑分佈介於約 10 至 100 微米範圍內之微粒，其係由以下物質形成：

a) 生物可降解聚合物，如前文所述，用量約 80 至 95 重量百分比，其中該聚合物具有低於學 60 °C 之玻璃化溫度 (T_g) ；及

b) 藥學活性化合物 I ，如本發明所述，或其藥學上可接受之鹽，用量約 5 至 20 重量百分比；

其中化合物 I 係實質溶解且均勻分散於該 PLGA 基質中。

本發明此態樣之更佳具體實例中，較佳聚合物係為聚內交酯－共聚－乙交酯聚合物 (PLGA) 。化合物 I 相對於 PLGA 之較佳重量比係為 15 : 85 至 5 : 95 。

如本發明所述，本發明化合物可混合藥學上可接受之載體，其可藉較佳路徑給藥，而產生化合物 I 之持續釋藥。即 (+) - α - (2 , 3 - 二甲氧苯基) - 1 - [2 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

(4 - 氟 苯 基) 乙 基] - 4 - 哌 啶 甲 醇 , 式 I 化 合 物 可 供 藥 於 患 者 歷 經 數 日 或 數 週 。 較 佳 釋 藥 調 配 物 係 包 含 本 發 明 微 粒 及 藥 學 上 可 接 受 之 載 體 , 以 於 前 述 懸 浮 水 溶 液 、 油 溶 液 、 油 懸 浮 液 或 乳 液 形 式 下 非 經 腸 給 藥 。 更 佳 之 本 發 明 藥 學 組 合 物 在 給 藥 於 患 者 時 , 釋 出 化 合 物 I 歷 經 至 少 約 2 週 , 最 佳 歷 經 約 2 週 至 約 一 個 月 , 劑 量 係 足 以 於 5 H T _{2 A} 受 體 上 拮 抗 5 - 羥 色 胺 。

因 爲 本 發 明 微 粒 將 (+) - α - (2 , 3 - 二 甲 氧 苯 基) - 1 - [2 - (4 - 氟 苯 基) 乙 基] - 4 - 哌 啶 甲 醇 (“ 活 性 成 分 ”) 釋 入 患 者 體 內 以 達 到 治 療 效 果 , 故 本 發 明 微 粒 可 使 用 於 所 有 可 使 用 該 活 性 成 分 之 用 途 。 部 分 指 示 用 途 已 描 述 於 大 體 上 涵 蓋 該 活 性 成 分 之 專 利 (美 國 專 利 第 4 , 7 8 3 , 4 7 1 號) 或 特 別 涵 蓋 該 活 性 成 分 之 專 利 (美 國 專 利 第 5 , 1 3 4 , 1 4 9 號 ; 第 5 , 5 6 1 , 1 4 4 號 ; 第 5 , 6 1 8 , 8 2 4 號 ; 第 5 , 7 0 0 , 8 1 2 號 ; 第 5 , 7 0 0 , 8 1 3 號 ; 第 5 , 7 2 1 , 2 4 9 號 及 P C T / U S 9 7 / 0 2 5 9 7) , 所 有 專 利 皆 以 提 及 方 式 併 入 本 發 明 。 此 等 參 考 資 料 係 揭 示 精 神 病 (包 括 精 神 分 裂) 、 強 迫 觀 念 及 強 迫 行 爲 疾 病 、 血 栓 形 成 疾 病 、 冠 狀 血 管 痙 攣 、 間 歇 性 跛 行 、 神 經 性 厭 食 、 Raynaud 氏 現 象 、 纖 維 肌 痛 、 錐 體 束 外 副 作 用 、 焦 慮 、 心 律 不 整 、 抑 鬱 及 雙 相 性 情 感 障 礙 、 睡 眠 障 礙 或 藥 物 濫 用 (例 如 咖 啡 因 , 尼 古 丁 等) 。 部 分 此 等 指 示 已 揭 示 於 前 述 專 利 及 美 國 專 利 第 4 , 8 7 7 , 7 9 8 號 及 第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

5 , 0 2 1 , 4 2 8 號中，所有專利皆以提及方式併入本發明。

本發明所使用之精神病係為患者患有具有人格錯亂及喪失現實接觸之特徵的主要器官及／或情緒性疾病的狀況，經常具有妄想、幻覺或錯覺。可使用本發明組合物治療之情神病的代表性實例係包括精神分裂、精神分裂症樣疾病、分裂情感性情神障礙、妄想性疾病、短暫情神障礙、感應性情神障礙、未特定詳述之情神病、及由物質誘導之精神疾病。參照情緒障礙之診斷及統計手冊，第 4 版，美國醫學協會，以提及方式併入本發明。該活性成分係現存於用以治療精神分裂之臨床試驗。

該活性成分於抗精神病活性之數種臨床前神經化學、電生理學及徑為模型中具有非典型抗精神病療效。此等效果係包括降低該紋狀體中的 M D M A - 誘致多巴胺釋放、於慢性給藥後對於 A 1 0 相對於 A 9 神經元活性之選擇性效果、安非他命所刺激誘致之行動、及於脈衝前抑制及潛在抑制中 5 - H T ₂ 激動劑誘發之短缺。參照醫學及實驗治療期刊，2 6 6 : 6 8 4 - 6 9 1 (1 9 9 3) ， S.M.Sorensen 等人“5 - H T ₂ 受體拮抗劑 M D L 1 0 0 , 9 0 7 作為公認非典型抗情神病劑之定性：行為、電病理及神經化學研究”；醫學及實驗治療期刊，2 7 7 : 9 6 8 - 9 8 1 (1 9 9 6) ， J.H.Kehne ， “公認非典型抗精神病 M D L 1 0 0 , 9 0 7 作為具有較佳 C N S 安全藥效之強效 5 - H T ₂ A 拮抗劑之臨床前定性”

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

；及 C N S 藥物評論，3 (1) : 4 9 - 6 7 (1 9 9 7)，C.J.Schmidt 等人，“M D L 1 0 0，9 0 7：用以治療精神分裂之選擇性 5 - H T_{2A} 受體拮抗劑”；所有此等參考資料皆以提及方式併入本發明。

具有強迫觀念及強迫行為疾病 (O C D) 之患者無法抑制或“選通”突入、痛苦思想或想像。因為 O C D 之特徵係為缺乏“認知選通”及於循環聯結眼框皮質及紋狀體時之異常代謝活性，預期 O C D 患者可能缺乏 P P I (脈衝前抑制)。已發現該活性成分可使遭破壞之 P P I 復原。參照 Psychopharmacology 124:107-116(1996), R.A.Padich 等人“聽覺及視覺感覺運動選通之 5 H T 調節：II，5 H T_{2A} 拮抗劑 M D L 1 0 0 . 9 0 7 對於由 5 H T 激動劑於 Wistar 鼠體內所產生之聲音及光脈衝前抑制的破壞之影響”。

該活性成分亦可預防急性血栓形成，尤其是冠狀動脈者。此種化合物減少大白鼠因血管內皮聯結之些微變化導致血小板凝集，而預防形成急性病理性血栓。參照美國專利第 5，5 6 1，1 4 4 號之描述。

焦慮、變異絞痛、神經性厭食、Raynaud 氏現象及冠狀血管痙攣係如第 2 7 版 Dorland 氏簡明醫學字典所定義，以提及方式併入本發明。

纖維肌痛係一種慢性疾病，其中該患者具有數種症狀諸如例如大範圍之肌骨骼疼痛、疼痛、疲勞、晨間僵硬及睡眠障礙，具有第 4 期睡眠不足之特徵。

錐體束外副作用經常伴生於安定劑諸如鹵基吡啶醇及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

氯丙啡之給藥。患者經常具有類帕金森氏症之症狀，其中其具有肌肉僵硬及顫動。其他則具有靜坐不能及急性張力障礙反應。

該活性成分增加心肌組織之作用期間，使組織於 Vaughan Williams 分類系統下具有第Ⅲ類抗心律不整活性之不應期增長。

本發明藥學組合物可用於患者體內治療藥物濫用。參照 T.F.Meert 等人，歐洲醫學期刊 1 8 3 : 1 9 2 4，其中 5 H T₂ 拮抗劑於藥物濫用齧齒動物模型中對於酒精及古柯鹼皆不具有優勢。其他動物模型諸如 R.A.Frank 等人，行為神經科學 1 0 1 : 5 4 6 - 5 5 9 (1 9 8 7) 所描述於齧齒動物自身刺激模型可用以說明本發明持續釋藥組合物用以治療藥物濫用之能力。

本發明組合物可用於治療患有抑鬱疾病及雙相性情感障礙。於情緒障礙之診斷及統計手冊 (第三修訂版) (“ D S M - Ⅲ - R ”)，以提及方式併入本發明，抑鬱疾病係定義為嚴重抑鬱、沮喪及抑鬱障礙 N O S。此種嚴重抑鬱發作亦包括慢性型、憂鬱型、及季節型。雙相性情感障礙係包括雙相性情感障礙、更替性氣質及雙相性情感障礙 N O S。

抑鬱疾病之特色係為一或多次抑鬱發作，而無躁狂或輕躁狂發作之歷史。雙相性情感障礙之特色係存在於一或多種嚴重主要抑鬱發作所通常併發之一或多種躁狂或輕躁狂發作。躁狂或輕躁狂發作係為一不同周期，期間主要情

五、發明說明 (25)

緒被提升、誇大或刺激，併發躁狂症狀，如 D S M - III - R 所定義。該障礙足以使職業或社會功能明顯受損。

嚴重抑鬱具有一或多種嚴重之抑鬱發作。嚴重抑鬱發作定性為：(1) 下列中之至少五種：抑鬱情緒、喪失愉悅感（苦樂感缺失）、在未進行飲食控制之情況下明顯之體重減輕或體重增加、失眠或睡眠過度、心理動作焦慮不安或遲鈍、疲倦或喪失活力、價值感或不當之歐打、失去思考或集中精神之能力、或重複出現死亡之思想包括自殺；(2) 無法確認器官因素誘致及保持該障礙；(3) 在缺乏凸顯情緒症狀時，沒有長達兩週之妄想或幻覺；及(4) 未重合有精神分裂、精神分裂症樣疾病、妄想障礙、或精神障礙 N O S 。

沮喪具有具有不多於至少兩年之抑鬱情緒病史，而於該障礙之首兩年期間；該狀況不符合嚴重抑鬱發作之條件。亦存在下列者中之至少兩項：胃口差或過度進食、失眠或睡眠過度、低活力或疲倦、低度自我尊重、集中力較差或難以進行判斷或感到無助。此等症狀未重合慢性精神障礙諸如精神分裂或妄想障礙。亦無法確定器官因素誘致及保持該障礙。

有數種方式顯示本發明組合物可用於治療抑鬱障礙及雙相性情感障礙，諸如於動物模式中。參照例如“抑鬱模擬之重物模型”，Paul Willner, TiPS 12:131-136 (1991 年 4 月)；“抑鬱之動物模型：評論”，Paul Willner, Pharmacol. Ther. 45:425-455(1990)，兩者皆以提及方式併入本發明。其中一種模型

五、發明說明 (26)

係為抑鬱之慢性溫和應力模型 (“C M S”) 。

C M S 使用溫和之應激源，諸如食物及飲水缺乏、籠架傾斜、籠中同伴改變等。歷經該溫和應激源數週後，該動物逐漸降低其對於較喜愛之蔗糖的消耗，於應力停止後持續數周 (未經治療之動物) 。此種對於獎賞 (蔗糖溶液) 靈敏度降低之情況反映出苦樂感缺失，嚴重抑鬱發作之症狀 (參照例如 行為醫學 5 : Suppl.1 , 第 8 6 頁 (1 9 9 4)) ，其中於 C M S 中評估鋰、卡巴馬平 (carbamazepine) 及酮基康唑 (ketoconazole) ； 精神醫學 9 3 : 3 5 8 - 3 6 4 (1 9 8 7)) ，其中於 C M S 中評估三環抗抑鬱劑； 行為醫學 : 5 : 3 4 4 - 3 5 0 (1 9 9 4)) ，其中係於 C M S 中評估兒查酚 - O - 甲基轉移酶抑制劑) 。

以下 C M S 研究係使用本發明組合物之活性成分 (下文 “M D L 1 0 0 , 9 0 7”) 進行，對照於已知之抗抑鬱劑化合物依米普明 (imipramine) 。

Wister 雄鼠於開始實驗之前先於實驗室放置兩個月，其時其重約 3 0 0 克。除下文所描述外，該動物被單獨飼養，無限量供給食物及飲水，於約 2 2 °C 之溫度下保持於 1 2 小時亮 / 暗循環 (於 8 A M 開燈) 下。

該動物先被訓練消耗 1 百分比之蔗糖溶液；訓練為八個籠中存有蔗糖之 1 小時基線測試，之後有 1 4 小時缺乏食物及飲水；藉著於試驗結束時將已預先稱重而含有蔗糖溶液之瓶子稱重而測出攝食量。之後，於相同條件下，於

五、發明說明 (27)

整體實驗中於每週間隔下偵測蔗糖消耗量。

基於其於最終基線試驗中之蔗糖攝取量，將動物分成兩個比對組。一組動物進行慢性溫和應力過程歷經連續 9 週之時間。每一週之應力曲線皆包括：兩個食物或飲水缺乏期（1 2 及 1 4 小時），兩個籠架傾斜期（1 2 及 1 4 小時），兩個斷續隔夜照明期（每兩個小時開燈及關燈一次），兩個 1 4 小時髒污籠時期（2 0 0 毫升水包埋於鋸屑中），兩個 1 4 小時之成對裝籠時期，兩個 1 4 小時低強度頻閃照明期（1 5 0 閃／分鐘）。日夜連續施加應激源，而任意地調配。對照組動物關於個別空間中，而不與接受應力之動物接觸。其於每一次蔗糖試驗之前除去食物及水歷經 1 4 小時，但其他時候則於籠中自由供應食物及水。基於其於 3 週應力後之蔗糖攝取，接受應力及對照之動物皆另外分成比對之副組（ $n = 8$ ），後續五週中，其每日給予媒質（1 毫升／公斤，腹膜內（i p））依米普明（1 0 毫克／公斤，i p）或 M D L 1 0 0 , 9 0 7（0 . 0 0 2 , 0 . 0 2 及 0 . 2 毫克／公斤經口）。所有藥物注射皆為 1 毫升體積／公斤體重。藥物係於 1 0 A M 給藥，而蔗糖試驗係於最後藥物處理之後之 2 4 小時進行。五週之後，終止該處理，停藥一週後，進行最終蔗糖試驗。於整個處理及停藥期間持續應力。

藉著多次分析變數，之後針對 post hoc 對照組進行 Fisher 之 L S D 試驗，而分析結果。

慢性溫和應力導致蔗糖溶液消耗量漸減 1 百分比，於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

最終基線試驗中，兩組之蔗糖攝取皆約 1 3 克。於應力三週之後（第 0 週），對照組攝取量保持於 1 2 . 4 （ $\pm 0 . 4$ ）克，但於接受應力之動物體內降低至 7 . 2 （ $\pm 0 . 2$ ）克（ $p < 0 . 0 0 1$ ）。該對照組及接受媒質處理之動物之間的差異於其餘實驗期間持續相同程度。

依米普明對於對照組動物之蔗糖攝取不具明顯之影響〔 $F(1, 84) = 0 . 3 6 4$ ； NS 〕。然而，該藥物於接受應力動物體內逐漸增加蔗糖攝取量（ $F(1, 84) = 1 6 . 7 7 6$ ； $p < 0 . 0 0 1$ ）。經依米普明處理之接受應力動物體內之蔗糖攝取量由處理四週後之第 0 週（ $p = 0 . 0 5$ ）大幅增加，而於處理五週之後，經藥物處理之接受應力動物及經藥物及鹽水處理之對照組之間無明顯差異。經依米普明處理之接受應力動物中之蔗糖攝取量增加係保持於與停藥後一週之程度。

$MDL 100, 907$ 對於對照組動物之蔗糖攝取量無明顯之影響〔處理效果： $f(3, 168) = 0 . 8 2 1$ ； NS 處理 $\times$ 相互作用週數： $F(15, 168) = 0 . 4 9 9$ ； NS 〕。於接受應力之動物體內， $MDL 100, 097$ 逐漸恢復蔗糖攝取之 CMS - 誘導缺乏，產生明顯之處理效果〔 $F(3, 168) = 2 2 . 5 6 7$ ； $p < 0 . 0 0 1$ 〕，而處理 $\times$ 相互作用週數（ $F(15, 158) = 1 . 5 5 9$ ； $p = . 0 5$ ）。

於經兩較高劑量 $MDL 100, 907$ 處理之接受

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

應力動物 (0 . 0 2 及 0 . 2 毫克 / 公斤) 中 , 蔗糖攝取量係自兩週 (0 . 0 2 毫克 / 公斤) 及三週 (0 . 2 毫克 / 公斤) 處理 (個別為 $p = 0 . 0 3$ 及 $p = 0 . 0 4$) 後之原始量大幅增高。此種效果於後續週間進一步增高 , 而於處理周期結束 (第 5 週) 時 , 此等動物之蔗糖溶液攝取量同等於經媒質處理之對照組 , 而遠高於經媒質處理之接受應力動物 (0 . 0 2 毫克 / 公斤 : $p < 0 . 0 0 1$, 0 . 2 毫克 / 公斤 : $p = 0 . 0 0 2$) 。

於 0 . 0 0 2 毫克 / 公斤之最低劑量下 , M D L 1 0 0 , 9 0 7 於整體處理周期中對於該蔗糖攝取不具有明顯之影響。結果 , 處理五週之後 , 經此劑量處理之接受應力動物的蔗糖消耗無異於經媒質處理之接受應力動物的攝取量 ($p = 0 . 8 6 0$) , 而遠低於經媒質處理對照組之攝取量 ($p < 0 . 0 1$) 。停止處理後之一週 , 該蔗糖攝取量於所有經 M D L 1 0 0 , 9 0 7 處理對照組中皆未大幅改變 (0 . 0 0 2 毫克 / 公斤 : $P = 0 . 2$, 0 . 0 2 毫克 / 公斤 : $P = 0 . 9$, 0 . 2 毫克 / 公斤 : $P = 0 . 4$) 及接受應力之動物 (0 . 0 0 2 毫克 / 公斤 : $P = 0 . 6$, 0 . 0 2 毫克 / 公斤 : $P = 0 . 8$, 0 . 2 毫克 / 公斤 : $P = 0 . 6$) 。

當然 , 對於人類之臨床試驗亦可用以顯示本發明組合物對於治療抑鬱之用途 , 諸如使用 Abbreviated Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression。包括連續 1 7 個範疇 , 個別經評估 , 例如 , 針對受抑鬱之情緒、歐打、自殺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

傾向、失眠、焦慮等，以達到主治醫師患者是否患有抑鬱之指示。

使用以下實施例另外說明本發明，供作說明，而絕不限制本發明範圍。

實施例 (一般)

以下實施例中，使用以下縮寫：

P L G A 5 0 / 5 0 - 5 0 / 5 0 聚 (D L - 內交酯 - 共聚 - 乙交酯) 之莫耳比

D S C - 差示掃描熱量計

G P C - 凝膠滲透層析

H P L C - 高壓液體層析

I V - 特性黏度

M V - 熔體黏度

N M R - 核磁共振光譜

S E M - 掃描式電子顯微鏡

T g - 玻璃化溫度

T m - 熔點 - 最高熔點

使用於定性之一般分析技術：使用各式各樣之分析技術以定性本發明之藥學組合物，包括下列者：

N M R：使用 2 0 0 M H z 分光光度計進行核磁共振光譜分析，以測定藥學活性化合物之填充濃度，即本發明所使用之藥物。使用 5 0 0 M H z 以定量酯基轉移程度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

製備於 C D C 1₃ 中之 1 重量百分比溶液。

D S C : 熱轉換係使用 T A 設備 3 2 0 0 型熱量計測量。於氮氛圍中使用 1 0 °C / 分鐘之掃描速率製備由 0 至 2 0 0 °C 之熱掃描。使用得自第一程加熱之 D S C 曲線進行分析。

G P C : 聚合物分子量係使用裝備有折射率及紫外光偵測器之 Waters 2 0 1 設備分析。於四氫呋喃中製備 2 . 0 毫克 / 毫升聚合物溶液以供分析。

H P L C : 使用 Hewlett-Packard 1090 系統藉 H P L C 測定藥物含量。試樣係於乙腈水溶液中製備。

I V : 該聚合物試樣之溶液黏度、特性黏度係於 2 5 °C 下於氯仿中之 0 . 5 重量百分比聚合物溶液中測定。

M V : P L G A 之熔體黏度使用 Kayeness 毛細管流變計評估。該流變計槽溫度係保持於 1 2 5 °C , 而黏度計算值係基於模尺寸 0 . 6 英吋長度及 0 . 0 4 英吋直徑。

S E M : 供掃描式電子顯微鏡使用之試樣係藉著於液態氮下藉著冷凍裂化製備, 以顯示內在結構。裂化試樣之掃描式電子顯微鏡顯微相片係於塗佈金後取得, 放大倍率 5 , 0 0 0 至 1 0 , 0 0 0 X 。

實施例

此實施例 1 說明藥學活性分子於聚合物基質七之優越分散液 (即固體溶液) 可藉著於 Haake System 90 熔體混合器中熔體混合而製得。此實施例所使用之聚合物係為具有

五、發明說明 (32)

0 . 7 d L / g 之特性黏度。此實施例所使用之藥學活性分子係為化合物 I ， (+) - α - (2 , 3 - 二甲氧苯基) - 1 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] - 4 - 哌啶甲醇 (式 I) 。

該 Haake System 90 係裝置有具有三個溫度控制區之加熱混合物鍋。該混合鍋內含有兩個們對旋轉之混合槳，使進料推入該鍋中。該混合槳之速度 (R P M) 係藉著視所需之混合度而由操作者控制。該 Haake System 90 亦裝置有電腦控制單元，調節該鍋之溫度及混合過程之長度。

因為溼氣增量係為儲存材料之一重點，而所有材料皆儲存於具有乾燥劑之冰箱中。所有材料之輸送皆係於乾燥器中完成。所有材料皆於乾燥氮氛圍中於手套箱中稱重。一旦該材料經稱重，其個別瓶即經密封，置入該乾燥器中，而送入 Haak System 90 熔體混合器中。

於四個別程中，P L G A 50 / 50 與式 I 化合物之混合係如下進行。56 克 P L G A 及 14 克化合物 I 係於個別程中於手套箱中稱重，而於個別容器中密封。該 Haak 熔體混合器係加熱至所需溫度，該混合槳係設定於所需之旋轉速度。首先，將約一半之 P L G A 聚合物餵入該混合鍋中，之後餵入一半之化合物 I。其餘 P L G A 餵入該混合鍋中，之後為其餘化合物 I。於該材料餵入混合鍋之餵料步驟期間，氮毯保持於混合鍋上，以使該 P L G A 聚合物因溼氣產生之任何降解減至最少。一旦所有材料餵入該混合鍋中，則啟動該程計時器。完成該程。完成該程

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

時，該鍋即時分卸，使用銅刀取出材料。取出之材料置入瓶中，於氮氛圍下密封。程數、P L G A / 式 I 化合物之比例、完成混合所需之時間、進行溫度、及該槳速度 (R P M) 列示於表 I 。表 I 中亦列示一對照程，其中該混合程中僅使用 P L G A 聚合物。

表 1

程 數	材 料	時 間	溫 度	RPM
對 照 組	100 百 分 比 PLGA	3 分 鐘	105 °C	60
1	80/20 PLGA/式 I 之 化 合 物	5 分 鐘	105 °C	60
2	80/20 PLGA/式 I 之 化 合 物	5 分 鐘	115 °C	60
3	80/20 PLGA/式 I 之 化 合 物	4 分 鐘	118 °C	60
4	80/20 PLGA/式 I 之 化 合 物	5 分 鐘	123 °C	60

表 I 所列示之所有程數的熔體摻合材料藉 D S C 分析。列 I 中第 1 至 4 程所列示之所有試樣皆具有約 3 4 至 3 7 °C 之單一 T g，而該 P L G A 聚合物之原始 T g 係約 4 7 °C。此情況顯示有實質量之式 I 化合物溶解於該 P L G A 聚合物基質中。D S C 分析亦顯示於約 1 2 0 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (34)

下因式 I 化合物熔化而有低值熔點最大值。此熔點最大值係對應於式 I 化合物，其未溶於 P L G A 中。第 3 至 5 程未溶於 P L G A 中之式 I 化合物用量係列示於表 2 中。每一程中，來自該摻合物之不同區域的三個試樣係藉 D S C 分析。

表 2

摻合物程數	結晶藥物重量百分比（未溶於 P L G A 中）
2	2 至 6 . 5
3	3 . 5 至 1 5
4	1 . 5 至 7

熔體摻合試樣藉 H P L C 分析，以測定試樣中式 I 化合物含量。結果顯示所有試樣皆含有 1 9 重量百分比之式 I 化合物。第 2 至 4 程之試樣藉 S E M 進一步分析。該 S E M 顯微相片顯示式 I 化合物於 P L G A 聚合物基質中均勻分佈。摻合試樣之 N M R 分析顯示酯基轉移度係低於可定量之極限。

對照例 1

此對照例 1 說明 P L G A 聚合物與式 I 化合物之混合未產生藥物分子於該聚合物基質中之可溶混摻合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (35)

式 I 之化合物與 P L G A 聚合物粉末之 20 : 80 重量比係藉手動摻合。所摻合粉末係藉 D S C 分析。第一加熱曲線顯示該 T m — 式 I 化合物之熔點最大值，如同預測地係為 120 °C，而聚合物之 T g 係為 51 °C。該第二加熱曲線 — 自 130 °C 冷卻之後 — 顯示藥物及聚合物之兩個別玻璃化溫度個別係為 47 °C 及 23 °C。若該兩化合物係形成一可溶混摻合物，則預測僅有單一 T g。因此，此結果顯示該熔化藥物未充分溶解於該聚合物熔體中。

實施例 2

此實施例係說明使用雙螺桿擠塑機製備含有生物可降解聚合物及藥學活性分子之藥學組合物之方法。

此實施例之熔體擠塑實驗係使用 18 毫米雙螺桿擠塑機 (Leistritz 產製) 進行，其係於共旋轉模式下操作。此實施例所使用之聚合物係為具有 0.76 dl / g 特性黏度之 P L G A 50 / 50。此實施例所使用之藥學活性分子係為式 I 之化合物，(+) - α - (2,3 - 二甲氧苯基) - 1 - [(4 - 氟苯基) 乙基] - 4 - 哌啶甲醇。

起始材料使用供 P L G A 使用之 Accurate 8000 及供式 I 化合物使用之 K - Tron T - 20 量入該擠塑機中。P L G A 聚合物及化合物於調配之前於真空下乾燥 48 小時。進料機於處理期間鋪上氮，以使該起始材料曝露於溼氣之情況減至最少。該螺桿之構成係產生中度混合度而不致有過度之剪切。該擠塑物於輸送帶上離開該模，於造粒

五、發明說明 (36)

之前於 Conair 造粒機中緩緩冷卻。

於各種熔體溫度及螺桿速度下所得之擠塑物用以藉 H P L C 及 N M R 分析 P L G A 與式 I 化合物之重量比。各種條件下所得之擠塑物試樣亦藉 D S C 分析重量平均分子量 (M w) 、特性黏度 (I V) 、熱轉換 T g 及 T m , 而藉 N M R 測定酯基轉移莫耳百分比。結果列示於表 3 。

表 3

試樣 編號	熔點 (°C)	螺桿 速度 (rpm)	Mw (克/莫 耳)	特 性 黏 度	化合物 I (重量 百分比)		熱 T _g T _m		酯基轉 移(莫耳 百分比)
					HPLC	NMR			
150	138	200	33,000	0.40	25.0	22.6	37.3	112.9	5.1
160	135	300	31,800	0.37	15.0	15.7	36.6		4.7
170	138	400	32,300	0.38	22.0	22.1	36.1		7.4
180	138	200	34,700	0.40	14.0	15.8	41.9		9.5
190	116	300	42,300	0.44	11.0	14.4	40.4		4.7
200	113	200	44,700	0.45	10.0	7.8	43.0		5.5

如表 3 所示，藥學組合物之 T g 隨著式 I 化合物之重量百分比之增加而降低。顯示式 I 化合物溶解於該 P L G A 基質中。另外由此等試樣之 S E M 分析確認，顯示單一相系統。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

該擠塑物另外於錘磨機中粉碎。粉碎係於各種不同處理變數下進行，包括轉速（由 4 5 0 0 變成 7 2 0 0 ）、篩孔、及低溫條件。粒徑分析係使用 C o u l t e r 雷射分析器或結合有影像分析器之光學顯微鏡進行。所用之各種條件及此等研磨實驗所得之結果係列示於表 4 中。

表 4

試 樣 編 號	160	170	180
篩 孔 (英 吋)	0.020	0.012	0.012
轉 速 (rpm)	6000	4500	6000
氮 氣	√	√	√
平 均 粒 徑 (微 米)	196.8	223.7	230.9
D75 粒 徑 (微 米)	272.6	253.2	300.7
D10 粒 徑 (微 米)	55.9	42.3	50.6

經研磨之粒子使用堆疊於 F r i t s c h 振動搖動器中使用不銹鋼篩網分類。分離粒徑分佈由 4 5 微米至 1 0 6 微米之粒子試樣，試驗式 I 化合物之釋出速率。

實施例 3

此實施例係說明於擠塑機中降低熔體溫度可降低酯基轉移程度。此實施例進一步說明於 P L G A 基質中使用低於 2 0 重量百分比之式 I 化合物，產生其中式 I 化合物完

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (38)

全溶混於該 P L G A 基質中之組合物。

實施例係實質於實施例 3 中重複，不同處係 I V 為 0 . 4 4 d L / g 之 P L G A 5 0 / 5 0 於以下修飾下使用於擠塑實驗中。製備重量比為 8 5 : 1 5 (P L G A : 化合物 I) 之 P L G A 與式 I 化合物之均勻乾燥粉狀摻合物。乾燥摻合之前，化合物 I 於噴磨機中粉碎至平均粒徑為 1 8 微米。P L G A / 化合物 I 之乾燥摻合物使用機械滾筒鼓轉約一小時。該乾燥摻合物於室溫下於真空下乾燥最少約 1 6 小時。

該經乾燥之乾燥摻合物使用 K - T r o n 雙螺桿餵料機量入該雙螺桿擠塑機中。該 Leistritz 雙螺桿擠塑機之機筒溫度經調整以保持該摻合物之熔體溫度介於 1 0 4 °C 及 1 1 6 °C 之間。P L G A / 化合物 I 熔體摻合物之兩擠塑試樣係於 2 0 0 轉每分鐘 (試樣編號 1 1 0) 及 1 5 0 轉每分鐘 (試樣編號 1 2 0) 之螺桿速度下製備。該試樣係進行特性黏度、化合物 I 重量百分比、酯基轉移度 (莫耳百分比) 、玻璃化溫度 (T g , °C) 及化合物 I 分率之分析。結果列示於表 5 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

表 5

試 樣 編 號	特 性 黏 度	化 合 物 I 重 量 百 分 比		酯 基 轉 移 (莫 耳 百 分 比)	玻 璃 化 溫 度 (T _g , °C)	結 晶 化 合 物 I 之 分 率 , %
		HPLC	NMR			
110	0.30	14.9	15.3	1.3	38.0	0
120	0.31	15.2	14.7	1.5	39.5	0

酯基轉移程度係藉著出現於¹H NMR光譜中之6.0 ppm處之新尖峰之積分而定量。如表5所示，酯基轉移程度係大幅降至1.3至1.5莫耳百分比。而且，如表5所示，該藥學組合物中無結晶化合物I，顯示化合物I完全溶解於該PLGA聚合物基質中。

PLGA／化合物I組合物之擠塑物使用流體化床噴磨機研磨。所使用之磨機係為Alpine AFG100流體化床噴磨機。因為該流體化床噴磨機之粉碎係藉由粒子－粒子接觸而非相對於槳葉之撞擊而產生，故該粒子易傾向球形。該光學顯微相片確認噴磨粒子相對於經錘磨粒子之球形增加。使用一條條件範圍以評估分級機速度及研磨氣壓對於粒徑分佈之效果。表6列示該研磨條件及形成之粒徑。粒徑係使用Coulter LS 230分析器於蒸餾水及TWEEN 80®表面活性劑之溶液下測定。與低分子量PLGA調配之試樣係粉碎成較小粒徑，因其聚合物性質較脆。使用較大直徑噴嘴降

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (40)

低研磨槽中之氣壓，影響較大粒徑分佈。

表 6

試驗編號	1	2	3	4
材料	110	120	120	120
噴嘴直徑,英吋	1.9	1.9	3.0	3.0
分級器速度,rpm	7000	8	5	5
研磨氣壓,巴	8	8	5	5
平均粒徑,微米	23	20	-	37

實施例 4

此實施例實質上係重複實施例 3，不同處係該 P L G A 5 4 / 4 6 聚合物係具有稍高之分子量，I V 為 0 . 6 6 d L / g，亦含有約 1 莫耳百分比之殘留單體量。P L G A 丸粒於與該化合物 I 乾燥摻合之前，先使用錘磨機研磨成小於 1 2 5 微米之粒徑。

根據實施例 3 之方法於 2 0 0 轉每分鐘之螺桿速度及 1 1 3 ℃ 之熔體溫度（試樣編號 2 1 0）及 1 1 6 ℃（試樣編號 2）下形成兩個 P L G A / 化合物 I 之擠塑物試樣。該試樣如實施例 3 般地分析特性黏度、化合物 I 之重量百分比、酯基轉移度（莫耳百分比）、玻璃化溫度（T_g，℃）及化合物 I 之分率。結果列示於表 7 中。

五、發明說明 (41)

表 7

試 樣 編 號	特 性 黏 度	化 合 物 I 重 量 百 分 比		酯 基 轉 移 (莫 耳 百 分 比)	玻 璃 化 溫 度 (T _g , °C)	結 晶 化 合 物 I 分 率 , %
		HPLC	NMR			
210	0.35	15.0	15.0	3.7	35.0	0
220	0.38	14.1	14.9	2.6	35.0	0

擠塑物之研磨係如實施例 3 般地進行。表 8 列示研磨條件及形成之粒徑。

表 8

試 驗 編 號	1	2	3
材 料	210	210	220
噴 嘴 直 徑 ,英 吋	1.9	1.9	3.0
分 級 器 速 度 ,rpm	3900	5000	5000
研 磨 氣 壓 ,巴	6	8	8
平 均 粒 徑 ,微 米	38	32	38

實施例 5

此實施例說明藥學活性化合物自本發明藥學組合物之緩慢釋出。

實施例 1 之兩 P L G A / 化合物 I 試樣、第 2 及 4 程

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

係使用於此溶解研究中。實施例 1、第 2 及第 4 程之試樣係經研磨，過篩成 50 至 150 微米之粒徑分佈。所形成之微粒的溶解係於 37℃ 下使用 900 毫升 0.02 M pH 約 6.5 之磷酸鹽緩衝劑於 USP 裝置 # 2 中進行。500 毫克實施例 1、第 2 及 4 程之微粒係使用於各個容器中。化合物 I 溶解於該磷酸鹽緩衝劑中之量係於 272 毫微米下使用紫外光分光光度計測量。化合物 I 之百分比係藉著溶液中化合物 I 含量除以理論濃度而計算，其係基於實施例 1 微粒中化合物 I 20 重量百分比填充量之 100 百分比釋出量計。溶解曲線係測量 5 日。

溶解研究之結果係列示於表 9 中。

表 9

時間 (小時)	化合物 I 釋出百分比	
	實施例 1，第 2 程	實施例 1，第 4 程
4	2	2
2 4	1 5	2 3
4 8	2 8	3 3
7 2	3 7	4 0
9 6	4 2	4 5
1 2 0	4 6	5 2

實施例 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

此實施例 6 係說明該藥學活性化合物自本發明化合物之緩慢釋出，其係於於 3 0 日周期下於穩定狀態下。

此實施例係實質重複實施例 5，不同處係使用實施例 2、第 1 7 0 及 1 8 0 之微粒。溶解研究之結果係列示於表 1 0 中。

表 1 0

	化 合 物 I 釋 藥 百 分 比	
時 間 (日 數)	實 施 例 2 ， 試 樣 編 號 1 7 0	實 施 例 2 ， 試 樣 編 號 1 8 0
0 . 2 5	1 4	3 4
1	3 2	4 4
2	4 3	4 7
3	6 1	4 4
4	6 8	4 7
5	6 8	5 0
1 0	7 3	4 8
1 5	8 0	5 8
2 0	8 9	9 0
2 5	9 7	1 0 2
3 0	9 8	1 0 4

實 施 例 7

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (44)

此實施例係說明該藥學活性化合物之釋藥速率係視本發明方法所形成之微粒之粒徑而定。

此實施例係實質重複實施例 5，不同處係以下各點：此實施例使用實施例 4 所產製之微粒、第 210 號試樣。實施例 4 第 210 號試樣係經研磨，過篩成介於 < 37、> 37 至 < 53、> 53 至 < 74、> 74 至 < 150 及 > 150 微米範圍內之粒徑分佈的粒子。此等微粒係依循實施例 5 之方法使用於溶解研究中。溶解研究之結果係列示於表 11 中。

表 11

時間 (小時)	化合物 I 釋藥百分比,實施例 4 微粒,試樣編號 210, 粒徑相依性							
	>150 um	>74um <150um	>53um <74um	>53um <74um	>37um <53um	>37um <53um	>37um <53um	<37 um
2	0	2.8	3.7	5.6	13.0	15	9.4	7.2
4	0	3.1	5.5	11.5	21.5	18.7	14.2	14.4
21	7.3	10.5	15.9	21.2	28.3	33	28.9	33.7
50	9.7	19.0	21.5	28.2	32.9	38.4	38.4	43.9
119	49.3	53.5	45.6	53.3	59.0	61.1	65.1	55.1
122	45.8	49.2	42.2	50.5	50.2	57.3	65.4	66.5

雖已就特定前述實施例說明本發明，但不構成限制；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

而且，本發明係涵蓋前文所揭示之整體範圍。可在不偏離其精神及範疇下進行各種修飾及具體實例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：受生物可降解性聚合物封包之藥學組合物及其製備方法)

本發明描述並申請一種新穎之生物可降解藥學組合物，可作為持續釋藥型醫藥組合物，包括其製造方法及使用此等組合物之方法。製造此等組合物之方法係包括步驟有：a) 乾燥混合藥學活性分子與生物可降解聚合物；b) 熔體擠塑該混合物，以形成之該活性分子於該聚合物中之固體溶液；及c) 粉碎該固體溶液，以形成微粒，使其可形成注射調配物。較佳具體實例係包括聚內交酯－共聚－乙交酯與(+)－ α －(2,3－二甲氧苯基)－1－[2－(4－氟苯基)乙基]－4－哌啶甲醇(活性成分)之組合物，及其形成方法。此等組合物於數日至數週內於穩定狀態下釋出活性成分。該活性成分於5HT_{2A}受體上拮抗5－羥色胺之效果，可用於治療各種疾病諸如例如精神病，包括精神分裂、強迫觀念及強迫行為疾病、睡眠障礙、抑鬱、厭食、焦慮、藥癮及雙相性情感障礙。

英文發明摘要 (發明之名稱：Biodegradable polymer encapsulated pharmaceutical compositions and method for preparing the same)

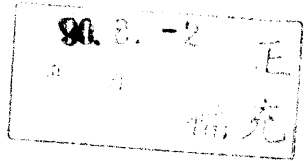
A new class of biodegradable pharmaceutical compositions useful as sustained release medicamentous compositions, including methods of making and methods of using these compositions, are described and claimed. The method of making these compositions include the steps of: a) dry mixing of a pharmaceutically active molecule with a biodegradable polymer; b) melt extruding the mixture to form a solid solution of the active molecule in the polymer; and c) pulverizing the solid solution to form microparticles such that they can be formed into injectable formulations. Preferred embodiments include pharmaceutical compositions of polylactide-co-glycolide and (+)- α -(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperidinemethanol (active ingredient) and a method for its formation. These compositions release the active ingredient at a steady rate over a period of days to weeks. The active ingredient antagonizes the effects of serotonin at the 5HT_{2A} receptor and are useful in treating various conditions such as, for example, psychoses including schizophrenia, obsessive compulsive disorder, sleep disorder, depression, anorexia, anxiety, drug addiction and bipolar disorders.

公告本

附件：第 88121702 號專利申請案中文說明書修正頁
民國 90 年 8 月呈

申請日期	88 年 12 月 10 日
案 號	88121702
類 別	A61k 9/6, 31/445

A4
C4



I221418

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	受生物可降解性聚合物封包之藥學組合物及其製備方法
	英 文	Biodegradable polymer encapsulated pharmaceutical compositions and method for preparing the same
二、發明 創作人	姓 名	(1) 瑞秋·柯恩 Kohn, Rachel S. (2) 史帝芬·漢利 Hanley, Stephen J. (3) 史帝芬·卡密斯基 Comiskey, Stephen J.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國新澤西州春田市雙橡廣場六十四號 64 Twin Oaks Oval, Springfield, NJ 07081, U.S.A. (2) 美國新澤西州黎巴嫩波特斯鎮路二十九號 29 Potterstown Road, Lebanon, NJ 08833, U.S.A. (3) 美國賓夕法尼亞州多里斯鎮越野道一〇五號 105 Steeplechase, Doylestown, PA 18901, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蘿絲·歐勒 Oehler, Ross J.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件 3a

第 88121702 號專利申請案

中文申請專利範圍無劃線替換本

民國 92 年 9 月 29 日修正

1、一種產製藥學組合物之方法，其包括步驟有：

a) 於適當之溫度及壓力條件下，混合適量之可產生 5-羥色胺受體拮抗劑活性之藥學活性分子與適量之生物可降解聚合物歷經充足之時間，以形成該藥學活性分子與該聚合物之乾燥混合物，其中該生物可降解聚合物係具有低於 60℃ 之玻璃轉移溫度 (T_g)；

b) 於適當溫度及壓力條件下使該乾燥混合物進行適當之剪切混合，歷經充分之時間，使得該聚合物軟化而形成經流體化之媒質且該藥學活性分子充分溶解，以形成一固體溶液，具有該藥學活性分子與該聚合物之實質均勻分散混合物，而該均勻混合物係形成索條；

c) 將該索條造粒；及

d) 粉碎該丸粒，以形成該生物可降解聚合物與該藥學活性分子之持續釋藥型微粒，其中該微粒係具有介於 10 至 200 微米範圍內之粒徑分佈，使得該微粒適於形成可注射之調配物。

2、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該藥學活性分子係為 5HT_{2A} 受體拮抗劑。

3、如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該藥學活性分子係為化合物 I：

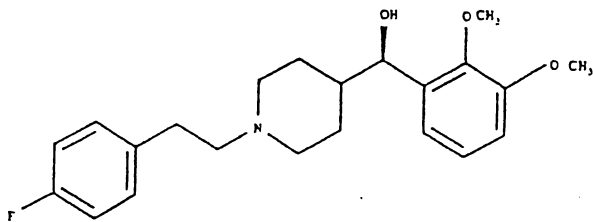
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



式 I

或其藥學上可接受之鹽。

4、如申請專利範圍第1項之方法，其中該聚合物係選自聚酯、聚醯胺、聚酐、聚原酯、聚碳酸酯、聚（磷酸酯）、聚（磷吡）、聚（亞胺碳酸酯）及其混合物。

5、如申請專利範圍第1項之方法，其中該聚合物係選自聚內交酯、聚乙交酯、聚內交酯－共聚－乙交酯、聚羥基丁酸酯、聚己內酯、聚酒石酸酯及其混合物。

6、如申請專利範圍第1項之方法，其中該聚合物係為聚內交酯－共聚－乙交酯。

7、如申請專利範圍第6項之方法，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯係具有20,000至100,000之重量平均分子量。

8、如申請專利範圍第6項之方法，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯係具有30,000至45,000之重量平均分子量。

9、如申請專利範圍第6項之方法，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯係含有個別為45至90莫耳百分比之丙交酯及10至55莫耳百分比之乙交酯單元。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1 0、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該步驟（a）中之混合係於周圍溫度下進行。

1 1、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該步驟（a）中之混合係於 2 0℃至 3 0℃範圍內之溫度下進行。

1 2、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該步驟（b）中之剪切混合係使用擠塑機進行。

1 3、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟（b）中之剪切混合係使用單螺桿擠塑機進行。

1 4、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟（b）中之剪切混合係使用雙螺桿擠塑機進行。

1 5、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟（b）中之剪切混合係於 6 0℃至 1 4 0℃範圍內之溫度下進行。

1 6、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟（b）中之剪切混合係於 8 0℃至 1 2 0℃範圍內之溫度下進行。

1 7、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟（b）中之剪切混合係於 9 5℃至 1 1 5℃範圍內之溫度下進行。

1 8、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該藥學活性分子相對於該聚合物之重量比係介於 5：9 5至 2 5：7 5之範圍內。

1 9、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該藥學活性分子相對於該聚合物之重量比係介於 1 0：9 0至 2 0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

： 8 0 之範圍內。

2 0 、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該藥學活性分子溶解於該聚合物中的程度以該組合物中該藥學活性分子的總重量計至少達到 5 0 重量百分比。

2 1 、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該藥學活性分子溶解於該聚合物中的程度以該組合物中該藥學活性分子的總重計至少達到 9 0 重量百分比。

2 2 、如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該微粒係添加於藥學上可接受之溶液中，以形成可注射之懸浮液。

2 3 、如申請專利範圍第 2 2 項之方法，其中該懸浮液給藥於患者後，會釋出劑量足以拮抗 5 - 羥色胺於 5 H T ₂ A 受體上之作用的該藥學活性分子達至少 2 週的時間。

2 4 、如申請專利範圍第 2 2 項之方法，其中該懸浮液給藥於患者後，會釋出劑量足以拮抗 5 - 羥色胺於 5 H T ₂ A 受體上之作用的該藥學活性分子達 2 週至一個月的時間。

2 5 、一種產製藥學組合物之方法，其包括步驟有：

a) 於介於 2 0 ℃ 至 3 0 ℃ 範圍內之溫度及大氣壓條件下，混合適量之可產生 5 - 羥色胺受體拮抗劑活性之藥學活性分子與適量之生物可降解聚酯歷經充足之時間，以形成該藥學活性分子與該聚酯之乾燥混合物，其中該聚酯係具有低於 6 0 ℃ 之玻璃轉移溫度 (T _g) ；

b) 於適當溫度及壓力條件下將該乾燥混合物餵入裝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

置有適當捏合及混合元件之雙螺桿擠塑機中，歷經充分之時間，使得該聚合物軟化而形成經流體化之媒質且該藥學活性分子之至少 50 重量百分比溶解於該經流體化媒質中，以形成一固體溶液，具有該藥學活性分子與該聚酯之實質均勻分散混合物，而該均勻混合物係成形為索條；

c) 將該索條造粒；及

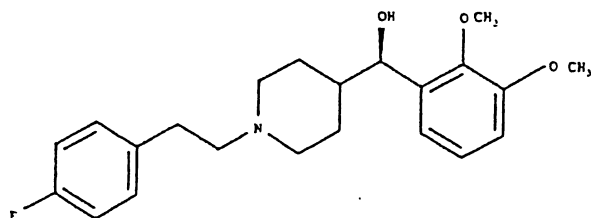
d) 粉碎該丸粒，以形成該藥學組合物之可注射持續釋藥型微粒，其中該微粒係具有介於 10 至 200 微米範圍內之粒徑分佈。

26、如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該擠塑機含有至少一左旋螺桿。

27、如申請專利範圍第 25 項之方法，其中步驟 b) 中之擠塑係於介於 95℃ 至 115℃ 範圍內之溫度下進行。

28、一種製備藥學組合物之方法，其包括步驟有：

a) 於 25℃ 之溫度及大氣壓條件下混合式 I 之藥學活性化合物



式 I

或其藥學上可接受之鹽及聚內交酯－共聚－乙交酯聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

合物，歷經充分時間，以形成該化合物與該聚合物之混合物，其中該化合物相對於該聚合物之重量比係介於 10 : 90 至 15 : 85 之範圍內，而其中該聚合物係具有低於 60 °C 之玻璃轉移溫度 (T_g) ；

b) 於 25 °C 之溫度下於真空下乾燥該混合物，歷經充分時間，使得該混合物之溼度含量低於 0 . 02 重量百分比 ；

c) 使該乾燥混合物於充分之剪切速率及由 95 °C 至 115 °C 之溫度下通過具有至少一個左旋螺桿之經加熱雙螺桿擠塑機歷經充分時間，使得該聚合物軟化，以形成一經流體化媒質且該化合物係實質溶解於該聚合物中，以形成一固體溶液，具有該化合物於該聚合物基質中之實質均勻分散混合物，將該均勻混合物擠塑成索條，其中該剪切條件係保持使得該化合物之低於一重量百分比與該聚合物反應 ；

d) 將該索條造粒 ； 及

e) 使該丸粒粉碎並過篩，以形成可注射之具有由 10 至 100 微米範圍內之粒徑分佈之藥學組合物微粒 。

29 、一種用於拮抗 5 - 羥色胺受體之作用的藥學組合物，其包括粒徑分佈介於由 10 至 100 微米範圍內之微粒，其係由以下物質形成 ；

a) 一生物可降解聚合物，含量 80 至 95 重量百分比，其中該聚合物具有低於 60 °C 之玻璃轉移溫度 (T_g) ； 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

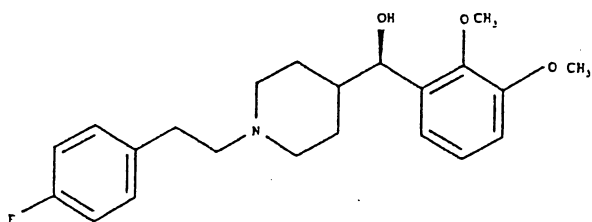
裝

訂

線

六、申請專利範圍

b) 式 I 之藥學活性化合物或其藥學上可接受之鹽，含量 5 至 20 重量百分比；



式 I

其中該化合物係實質溶解且實質均勻分散於該聚合物中。

30、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該化合物係為 5HT_{2A} 受體拮抗劑。

31、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該聚合物係為聚內交酯－共聚－乙交酯。

32、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯係具有由 20,000 至 100,000 之重量平均分子量。

33、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯係具有由 30,000 至 45,000 之重量平均分子量。

34、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯係個別含有 45 至 90 莫耳百分比之丙交酯及 10 至 55 莫耳百分比之乙交酯單元。

35、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

該藥學活性分子溶解於該聚合物中的程度以該組合物中所含該藥學活性分子總重計至少達到 50 重量百分比。

36、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該藥學活性分子溶解於該聚合物中的程度以該組合物中所含該藥學活性分子總重計至少達到 90 重量百分比。

37、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其中該微粒係添加於一藥學上可接受之溶液中，以形成一可注射懸浮液。

38、如申請專利範圍第 37 項之藥學組合物，其中該懸浮液在給藥於患者後，釋出該藥學活性分子歷經至少 2 週之時間，劑量係足以拮抗 5-羥色胺於 5HT_{2A} 受體上之作用。

39、如申請專利範圍第 37 項之藥學組合物，其中該懸浮液在給藥於患者後，釋出該藥學活性分子歷經 2 週至一個月之時間，劑量係足以拮抗 5-羥色胺於 5HT_{2A} 受體上之作用。

40、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，其係藉由肌內路徑給藥，該 5-羥色胺受體之作用係被拮抗達 2 週至一個月之時間。

41、如申請專利範圍第 29 項之藥學組合物，可用於拮抗 5-羥色胺於 5HT_{2A} 受體上之作用。

42、如申請專利範圍第 41 項之藥學組合物，其係藉由肌內路徑給藥，該 5-羥色胺於 5HT_{2A} 受體上之作用係被拮抗達 2 週至一個月之時間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

4 3、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療精神病患者。

4 4、如申請專利範圍第 4 3 項之藥學組合物，其係藉由肌內、靜脈內或皮下路徑給藥。

4 5、如申請專利範圍第 4 3 項之藥學組合物，其係藉由肌內路徑給藥，而該患者係經治療由 2 週至一個月之時間。

4 6、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療抑鬱及雙相性情感障礙患者。

4 7、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療焦慮患者。

4 8、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療強迫觀念及強迫行為患者。

4 9、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療藥癮患者。

5 0、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療冠狀血管痙攣患者。

5 1、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療絞痛患者。

5 2、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療血栓形成疾病患者。

5 3、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，可用於治療睡眠障礙患者。

5 4、如申請專利範圍第 2 9 項之藥學組合物，其包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

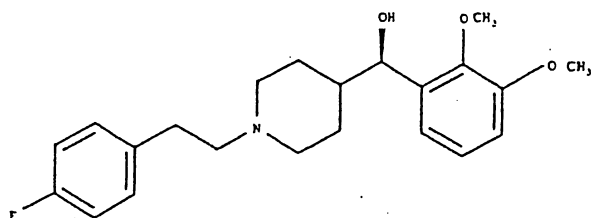
線

六、申請專利範圍

含粒徑分布介於由 1 0 至 1 0 0 微米範圍內之由以下物質所組成的微粒：

a) 8 5 至 9 5 重量百分比之聚內交酯－共聚－乙交酯聚合物，其中該聚合物係具有低於 6 0 °C 之玻璃轉移溫度 (T g) ；及

b) 5 至 1 5 重量百分比之式 I 之藥學活性化合物或其藥學上可接受之鹽；



式 I

其中該化合物係實質溶解，而均勻分散於該聚內交酯－共聚－乙交酯中。

5 5 、如申請專利範圍第 5 4 項之藥學組合物，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯之重量平均分子量為 2 0 , 0 0 0 至 1 0 0 , 0 0 0 。

5 6 、如申請專利範圍第 5 4 項之藥學組合物，其中該聚內交酯－共聚－乙交酯之重量平均分子量為 3 0 , 0 0 0 至 4 5 , 0 0 0 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線