



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119136804 A

(43) 申请公布日 2024.12.13

(21) 申请号 202380028161.9

(22) 申请日 2023.02.14

(30) 优先权数据

63/320,706 2022.03.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2023/050150 2023.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/175598 EN 2023.09.21

(71) 申请人 MAPI医药公司

地址 以色列耐斯兹敖那

(72) 发明人 塞·鲁比诺夫 埃胡德·马罗姆

安娜·格平

(74) 专利代理机构 北京睿阳联合知识产权代理有限公司 11758

专利代理师 王宇宁

(51) Int.Cl.

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/59 (2017.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页 附图4页

(54) 发明名称

包含卡利拉嗪或其盐的储库系统

(57) 摘要

本发明提供了储库形式的长效非肠道药物组合物,包含治疗有效量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐,其适用于在有需要的受试者的医学上可接受的位置进行施用。储库组合物优选为适于皮下或肌肉施用的原位植入物形式,并在单次施用后持续至少4周时间周期提供卡利拉嗪活性成分和/或其代谢产物去甲基卡利拉嗪 (DCAR) 和二去甲基卡利拉嗪 (DDCAR) 的延长释放。本发明还提供了使用储库组合物治疗精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍的方法。

1. 一种长效非肠道药物组合物,其适合在施用后在有需要的受试者体内形成原位植入物,所述组合物包含治疗有效量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐、药学上可接受的可生物降解载体和生物相容性溶剂,所述药学上可接受的可生物降解载体包含聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA),其含有的乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为50:50至85:15,固有粘度在约0.1d1/g至约0.8d1/g的范围内,其中所述组合物在单次施用后持续至少4周释放卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其为溶液形式。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其为悬浮液形式。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述卡利拉嗪盐为卡利拉嗪HCl。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其以约每月一次至约每3个月一次的频率施用。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其包含约1mg至约100mg剂量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其包含约1%至约10%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其包含约20mg/mL至约60mg/mL的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述载体是包含乳酸和乙醇酸端基的聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述载体是包含乳酸酯和乙醇酸酯端基的聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其中所述聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为50:50。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其中所述聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为75:25。

13. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其中所述聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为85:15。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的组合物,其中所述聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)的固有粘度在约0.2d1/g至约0.7d1/g的范围内。

15. 根据权利要求14所述的组合物,其中所述聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)的固有粘度在约0.3d1/g至约0.7d1/g的范围内。

16. 根据权利要求15所述的组合物,其中所述聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)的固有粘度在约0.4d1/g至约0.6d1/g的范围内。

17. 根据权利要求1至13中任一项所述的组合物,其包含单一PLGA聚合物。

18. 根据权利要求1至13中任一项所述的组合物,其包含两种或更多种具有不同固有粘度的PLGA聚合物的组合。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的组合物,其中所述生物相容性溶剂选自苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸叔丁酯和苯甲酸苄酯。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述生物相容性溶剂为苯甲醇。
21. 根据权利要求1至20中任一项所述的组合物,所述组合物还包括选自防腐剂、缓释剂、缓冲剂、pH调节剂及其任意组合的一种或多种药学上可接受的赋形剂。
22. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述缓释剂为选自脱氧胆酸钠、甘氨酸胆酸钠、牛磺胆酸钠、夫西地酸钠、甘氨酸脱氧胆酸钠和牛磺二氢夫西地酸钠的胆汁盐。
23. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述缓释剂选自柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯和卵磷脂。
24. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述pH调节剂为选自苯甲酸、山梨酸、富马酸、己二酸、柠檬酸、琥珀酸、戊二酸、苹果酸、丙二酸、酒石酸、乙酸、乙醇酸、丙酸、月桂酸、辛酸、癸酸和肉豆蔻酸的羧酸。
25. 根据权利要求1至24中任一项所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中提供少于约20%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐的突释。
26. 根据权利要求25所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中提供约2%至约19%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐的突释。
27. 根据权利要求1至26中任一项所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在1周内释放少于40%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
28. 根据权利要求27所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在1周内释放约8%至约40%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
29. 根据权利要求1至28中任一项所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在2周内释放少于约55%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
30. 根据权利要求29所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在2周内释放约15%至约53%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
31. 根据权利要求1至30中任一项所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在3周内释放少于约80%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
32. 根据权利要求31所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在3周内释放约36%至约71%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
33. 根据权利要求1至32中任一项所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在4周内释放少于约90%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。
34. 根据权利要求33所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在4周内释放约45%至约86%的卡利拉嗪或其药学上

可接受的盐。

35. 根据权利要求1至34中任一项所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在5周内释放少于约50%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

36. 根据权利要求35所述的组合物,其中,使用II型溶解装置测量,所述组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在5周内释放约62%至约92%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

37. 根据权利要求1至36中任一项所述的组合物,其在单次施用后持续至少4周提供治疗有效的卡利拉嗪血浆浓度。

38. 根据权利要求1至37中任一项所述的组合物,其在单次施用后约60小时至约600小时提供基本恒定的卡利拉嗪血浆浓度。

39. 根据权利要求1至38中任一项所述的组合物,与常规的即释口服卡利拉嗪制剂相比,所述组合物提供相等或更优的治疗功效,同时降低全身水平副作用的发生率和/或严重程度。

40. 根据权利要求1至39中任一项所述的组合物,与即释口服制剂相比,所述组合物在受试者中提供卡利拉嗪和/或其代谢产物去甲基卡利拉嗪(DCAR)和二去甲基卡利拉嗪(DDCAR)的延长释放或延长作用。

41. 根据权利要求1至40中任一项所述的组合物,用于治疗选自精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍的疾病或障碍。

42. 根据权利要求41所述用途的组合物,其中治疗双相障碍包括治疗与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作和/或与双相I型障碍相关的抑郁发作。

43. 一种治疗有需要的受试者的选自精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1至40中任一项所述的长效非肠道药物组合物。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中治疗双相障碍包括治疗与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作和/或与双相I型障碍相关的抑郁发作。

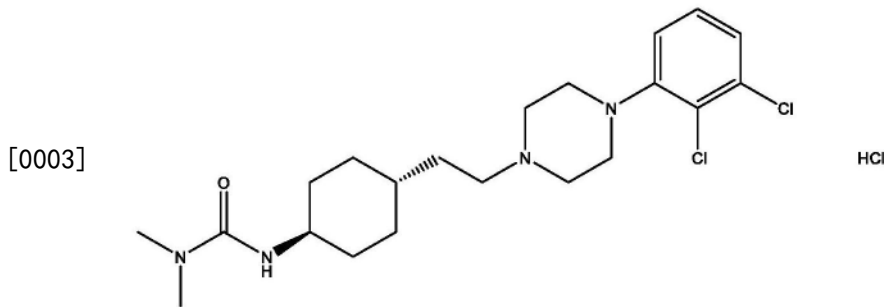
包含卡利拉嗪或其盐的储库系统

技术领域

[0001] 本发明涉及卡利拉嗪或其药理活性盐的非肠道长效剂型,例如提供卡利拉嗪(Cariprazine)延长释放的储库系统并旨在用于治疗精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍。

背景技术

[0002] 卡利拉嗪HCl(VRAYLAR®)是一种非典型抗精神病药。卡利拉嗪HCl的化学名为反式-N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙基]环己基}-N',N'-二甲基脲盐酸盐,其化学结构由下式表示:



[0004] 卡利拉嗪的适应症为:(1)成人精神分裂症的治疗;(2)成人双相I型障碍相关的躁狂或混合发作的急性治疗;和(3)成人双相I型障碍(双相抑郁)相关的抑郁发作的治疗。卡利拉嗪治疗精神分裂症和双相I型障碍的作用机制尚不清楚。然而,认为卡利拉嗪的功效可能是通过在中枢多巴胺D2和血清素5-HT1A受体上的部分激动剂活性以及在血清素5-HT2A受体上的拮抗剂活性的组合来介导的。卡利拉嗪形成两种主要的代谢产物,即去甲基卡利拉嗪(DCAR)和二去甲基卡利拉嗪(DDCAR),这两种代谢产物的体外受体结合特性与母体药物相似。

[0005] 卡利拉嗪为每日一次胶囊口服施用,可随餐或空腹。与大多数亲脂性抗精神病药一样,它通过细胞色素P450(CYP),主要是3A4,进行广泛的肝脏代谢,形成活性代谢产物。然而,该化合物——尤其是其活性二去甲基代谢产物——的清除速度非常缓慢,精神分裂症患者体内的消除半衰期从卡利拉嗪的2-5天到二去甲基卡利拉嗪的2-3周不等。

[0006] 已知卡利拉嗪的口服施用与严重且可能致命的副作用相关,包括特别是与患有老年痴呆症相关精神病的老人的死亡风险增加、儿童和青少年自杀想法或行为风险增加、中风、神经阻滞剂恶性综合征(NMS)、迟发性运动障碍、代谢问题(如高血糖和糖尿病)、白细胞计数低、血压降低、跌倒、癫痫发作和体温控制困难。

[0007] 期望降低卡利拉嗪及其代谢产物的暴露量和减少副作用分布的缓释组合物。然而,市场上没有可获得的卡利拉嗪的长效剂型。

[0008] PCT国际专利公开第W02018/015915号公开了一种非肠道控释组合物,其包含非典型抗精神病药,特别是鲁拉西酮,以及一种或多种速率控制聚合物,以原位凝胶化组合物的形式,其在体内施用或与体液接触形成储库,从而提供活性剂的延长释放。

[0009] 中国专利申请第CN108261394号公开了一种盐酸卡利拉嗪注射液制剂,该制剂为

水悬浮液形式,包含稳定剂、悬浮剂、缓冲剂和pH调节剂。控制粒径分布和注射剂量以实现长效作用,盐酸卡利拉嗪在制剂注射后持续释放至少一周。

[0010] PCT国际专利公开第W02018/229641号公开了口服药物组合物和方法,用于卡利拉嗪的改性释放递送,以少于每日给药。

[0011] 美国专利申请公开第US2021/0177768号公开了一种药物组合物,其包含治疗有效量的活性剂,该活性剂选自卡利拉嗪、其盐或其衍生物(包括其衍生物盐形式)、可生物降解和生物相容性聚合物(含聚合物基质材料),以及非离子水溶性胶体,其中活性剂与可生物降解和生物相容性聚合物离子络合,或者活性剂分散在基质材料中,并且其中组合物为微粒、微球、纳米颗粒或其组合的形式。

[0012] 卡利拉嗪长效剂型的需求未得到满足,特别是对于口服卡利拉嗪有副作用的患者。

发明内容

[0013] 本发明提供了长效非肠道药物组合物,其包含治疗有效量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐,特别是卡利拉嗪HCl。在一些实施方式中,本发明提供了储库形式的长效药物组合物,包含治疗有效量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐,其适用于在有需要的受试者的医学上可接受的位置进行非肠道施用。本发明还提供通过向有需要的受试者非肠道施用包含治疗有效量的卡利拉嗪或其盐的组合物治疗精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍,特别是与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作,或与双相I型障碍(双相抑郁)相关的抑郁发作的方法。

[0014] 本发明部分基于以下预料不到的发现:长效卡利拉嗪制剂(如原位植入物)可在较长时间段内以低剂量卡利拉嗪连续流提供节律治疗,从而提供副作用分布的显著改进。令人惊讶的是,现已发现,与常规的口服即释卡利拉嗪制剂相比,根据本发明原理的长效药物组合物提供更优的治疗功效,降低了全身副作用的发生率和/或严重程度。

[0015] 根据第一方面,本发明提供了一种长效非肠道药物组合物,其适合在施用后在有需要的受试者体内形成原位植入物,所述组合物包含治疗有效量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐、药学上可接受的可生物降解载体和生物相容性溶剂,所述药学上可接受的可生物降解载体包含聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA),其含有的乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为50:50至85:15,并且固有粘度在约0.1至约0.8dl/g的范围内,其中所述组合物在单次施用后持续至少4周释放卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0016] 根据一个实施方式,药物组合物为溶液形式。根据另一个实施方式,药物组合物为悬浮液形式。

[0017] 根据一些实施方式,药物组合物包含盐酸卡利拉嗪(卡利拉嗪HCl)作为活性成分。根据其他实施方式,长效组合物每次注射包含约1至约500mg的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl)的剂量,包括指定范围内的每个值。根据其他实施方式,长效组合物每次注射包含约1至约100mg的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl)的剂量,包括指定范围内的每个值。根据其他实施方式,长效组合物释放约1至约10mg的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl)的每日剂量,包括指定范围内的每个值。

[0018] 根据一些实施方式,长效组合物每次注射包含约0.5%至约20%的卡利拉嗪或其

盐(例如,卡利拉嗪HCl),包括指定范围内的每个值。根据其他实施方式,长效组合物每次注射包含约1%至约10%的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl),包括指定范围内的每个值。根据其他实施方式,长效组合物每次注射包含约1%至约5%的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl),包括指定范围内的每个值。

[0019] 根据一些实施方式,长效组合物每次注射包含约10至约80mg/mL的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl),包括指定范围内的每个值。根据其他实施方式,长效组合物每次注射包含约20至约60mg/mL的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl),包括指定范围内的每个值。根据其他实施方式,长效组合物每次注射包含约20至约50mg/mL的卡利拉嗪或其盐(例如,卡利拉嗪HCl),包括指定范围内的每个值。

[0020] 根据一些实施方式,组合物以约每月一次至约每3个月一次或其间的任何时间段的频率施用。

[0021] 根据其他实施方式,组合物提供了卡利拉嗪活性成分在至少约一个月至约三个月或其间的任何时间段的延长释放。

[0022] 根据某些实施方式,组合物通过肌内注射施用。

[0023] 根据一些实施方式,载体是包含乳酸和乙醇酸端基的聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)。根据一些实施方式,载体是包含乳酸酯和乙醇酸酯端基的聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)。

[0024] 根据一些实施方式,聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为50:50。根据一些实施方式,聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为75:25。根据一些实施方式,聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为85:15。

[0025] 根据一些实施方式,聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)的固有粘度在约0.2至约0.7d1/g的范围内,包括指定范围内的每个值。根据一些实施方式,聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)的固有粘度在约0.3至约0.7d1/g的范围内,包括指定范围内的每个值。根据一些实施方式,聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)的固有粘度在约0.4至约0.6d1/g的范围内,包括指定范围内的每个值。

[0026] 根据一些实施方式,组合物包括单一PLGA聚合物。根据其他实施方式,组合物包括具有不同固有粘度的两种或更多种PLGA聚合物的组合。根据其他实施方式,组合物包括具有不同固有粘度的两种PLGA聚合物的组合。根据进一步的实施方式,具有高固有粘度的PLGA聚合物与具有低固有粘度的PLGA聚合物之间的比例范围为2:1至1:1。根据另外的实施方式,PLGA聚合物的组合具有约0.4至约0.6d1/g范围内的固有粘度,包括指定范围内的每个值。

[0027] 根据一些实施方式,卡利拉嗪或其药学上可接受的盐与PLGA聚合物之间的比例为约1:1至约1:100,优选地约1:5至约1:25,包括指定范围内的每个值。

[0028] 根据一些实施方式,生物相容性溶剂选自苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸叔丁酯和苯甲酸苄酯。每种可能性代表单独的实施方式。根据一个实施方式,生物相容性溶剂是苯甲醇。

[0029] 根据进一步实施方式,本发明的组合物进一步包括选自防腐剂、缓释剂、缓冲剂、pH调节剂及其任意组合的一种或多种药学上可接受的赋形剂。每种可能性代表单独的实

方式。根据一个实施方式,缓释剂为选自甘氨酸胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、夫西地酸钠、甘氨酸脱氧胆酸钠和牛磺二氢夫西地酸钠的胆汁盐。每种可能性代表单独的实施方式。根据另一个实施方式,缓释剂选自柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯和卵磷脂。每种可能性代表单独的实施方式。根据另一个实施方式,pH调节剂包括选自苯甲酸、山梨酸、富马酸、己二酸、柠檬酸、琥珀酸、戊二酸、苹果酸、丙二酸、酒石酸、乙酸、乙醇酸、丙酸、月桂酸、辛酸、癸酸和肉豆蔻酸的羧酸。每种可能性代表单独的实施方式。

[0030] 根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中提供少于约20%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐的突释。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中提供约2%至约19%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐的突释。

[0031] 根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在1周内释放少于40%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在1周内释放少于30%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在1周内释放少于20%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在1周内释放约8%至约40%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0032] 根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在2周内释放少于55%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在2周内释放少于45%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在2周内释放少于35%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在2周内释放约15%至约53%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0033] 根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在3周内释放少于80%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在3周内释放少于70%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在3周内释放少于60%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在3周内释放约36%至约71%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0034] 根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在4周内释放少于90%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在4周内释放少于80%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在4周内释放少于70%的卡利拉嗪或

其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在4周内释放约45%至约86%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0035] 根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在5周内释放多于50%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在5周内释放多于60%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在5周内释放多于70%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。根据一些实施方式,使用II型溶解装置测量,组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠的水性介质中在5周内释放约62%至约92%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0036] 根据一些实施方式,组合物在单次施用后持续至少4周提供治疗有效的卡利拉嗪血浆浓度。根据一些实施方式,组合物在单次施用后约60小时至约600小时之间提供基本恒定的卡利拉嗪血浆浓度,包括指定范围内的每个值。

[0037] 本发明涵盖本文公开的长效卡利拉嗪组合物在治疗精神分裂症、重度抑郁症和/或双相障碍、尤其是与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作和/或与双相I型障碍(双相抑郁)相关的抑郁发作的方法中的用途。

[0038] 因此,根据一些实施方式,本发明提供了一种治疗有需要的受试者的选自精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用本文所公开的长效非肠道药物组合物。根据一些实施方式,本发明提供了一种本文所公开的长效非肠道药物组合物,用于治疗选自精神分裂症、重度抑郁症和双相障碍的疾病或障碍。每种可能性代表单独的实施方式。

[0039] 如本文所预期,与常规的即释口服卡利拉嗪制剂相比,本发明的储库组合物提供了相等或更优的治疗功效,同时降低了全身水平副作用的发生率和/或严重程度。根据一些实施方式,与即释口服制剂相比,本发明的组合物在受试者中提供了卡利拉嗪和/或其代谢产物去甲基卡利拉嗪(DCAR)和二去甲基卡利拉嗪(DDCAR)的延长释放或延长作用。

[0040] 本发明的进一步实施方式和全部适用范围将从下文给出的详细描述中变得很显然。然而,应该理解的是,详细描述和具体实施例,虽然指出了本发明的优选实施方式,但仅作为说明给出,因为本领域技术人员将从该详细描述中清楚在本发明的精神和范围内的各种变化和修改。

附图说明

[0041] 图1显示了制剂A在0.1% SLS、0.1M HEPES和0.1M乙酸盐缓冲介质中的卡利拉嗪释放。

[0042] 图2显示了制剂B在0.1% SLS溶解介质中的卡利拉嗪释放。

[0043] 图3显示了大鼠模型中单次施用卡利拉嗪制剂B获得的药代动力学释放曲线与每日口服施用卡利拉嗪即释制剂获得的药代动力学释放曲线的对比。

[0044] 图4显示了制剂C在0.1% SLS溶解介质中的卡利拉嗪释放。

[0045] 图5显示了制剂D在0.1% SLS溶解介质中的卡利拉嗪释放。

[0046] 图6显示了制剂E在0.1% SLS溶解介质中的卡利拉嗪释放。

[0047] 图7显示了制剂F在0.1% SLS溶解介质中的卡利拉嗪释放。

具体实施方式

[0048] 本发明提供了卡利拉嗪或其盐、特别是卡利拉嗪HCl的长效原位形成储库组合物，其提供比每日口服施用更优异的治疗功效，从而提高了患者的依从性。除了提供优异的治疗功效外，长效组合物还减少了血液中药物峰值浓度而引起的卡利拉嗪副作用。

[0049] 本发明因此提供了长效非肠道药物组合物，其包含治疗有效量的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐，其中组合物为适用于在有需要的受试者的医学上可接受的位置进行非肠道施用的储库形式。储库组合物可适用于皮下或肌内给药。

[0050] 储库系统

[0051] 口服施用小分子是最常见、最有效的递送方式。然而，药物产品在胃肠道内的最长持续时间限于18-36小时。这需要频繁给药，可能会降低患者的依从性。通过使用长效药物制剂，如能够以缓慢但可预测的方式释放药物的可注射储库制剂，可以实现降低口服药物施用的频率，从而提高依从性。对于大多数药物，根据剂量，可以将施用频率从每日施用降低到每周一次、每月一次或两次，甚至更长时间（每3至6个月一次）。除了提高患者依从性外，以储库制剂形式较低频率施用药物，通过消除波峰和波谷，使血浆浓度-时间曲线变得平滑。这种平滑的血浆曲线不仅有可能促进治疗益处，还有可能减少任何不良反应，如与卡利拉嗪口服施用相关的不良反应。

[0052] 微粒、植入物和凝胶是实践中用于延长体内药物释放的最常见的可生物降解聚合物系统形式。微粒通常在注射前悬浮在水性介质中，以提供包含高达40%固体的悬浮液。植入物/棒制剂可以在干燥状态下借助特殊针头皮下（SC）和/或肌内（IM）注射，无需水性介质。

[0053] 虽然微粒型储库制剂和植入物/棒制剂允许递送更高剂量的活性成分，但它们通常存在几个缺点。微粒的制备过程通常涉及多步骤程序，这限制了其在药物递送系统中的应用。复杂的制造程序也给扩大生产带来了困难。此外，非肠道缓释悬浮液是含有不溶性药物颗粒的分散异质系统，不溶性药物颗粒需要在施用前重新悬浮。然而，微粒沉降引起的稳定性问题经常出现，从而限制了非肠道悬浮液作为药物递送系统的使用。虽然外科植入物显示出良好的控释曲线和可重复的制造程序，但它们需要手术将植入物插入体内，这通常很痛苦，从而导致患者依从性差。

[0054] 替代的药物递送系统，即，用于延长活性成分释放的原位形成生物可降解植入物，构成了一种有前景的方法，从而克服以微粒或固体植入物/棒形式的非肠道缓释药物递送系统的问题。这些系统由溶解在生物相容性溶剂中的生物可降解聚合物组成。否则，这些系统在溶液形式下，在施用后与体液接触时会转化为凝胶。这些系统中存在的药物被包埋在凝胶化后形成的聚合物基质中，从而通过扩散和硬化凝胶基质的降解实现其缓慢释放。与其他控释系统相比，这些系统具有多个优点。原位形成系统采用单步过程制备，这减少了过程可变性，并实现产品均匀性和可重复性。其他的优点包括与生物系统的生物相容性、低分子量疏水药物的增溶以及数周至数月的控释（Critical ReviewsTM in Therapeutic Drug Carrier Systems, 36(2):93-136(2019)）。

[0055] 根据本发明的原理,本文公开的组合物经非肠道施用。如本文所使用,术语“非肠道”是指选自皮下(SC)、静脉内(IV)、肌内(IM)、皮内(ID)、腹腔内(IP)等施用途径。每种可能性代表单独的实施方式。根据特定的实施方式,组合物通过肌内(IM)途径进行施用。

[0056] 根据本发明的原理,溶液或悬浮液形式的组合物被配置为在施用后在受试者体内形成原位植入物,从而形成长效的原位储库系统。如本文所使用,术语“长效”是指向受试者的全身循环或受试者的局部作用部位提供持久、持续或延长的卡利拉嗪活性成分释放的组合物。该术语还可指在受试者体内提供持久、持续或延长的卡利拉嗪和/或其代谢产物去甲基卡利拉嗪(DCAR)和二去甲基卡利拉嗪(DDCAR)的作用持续时间的组合物。

[0057] 根据所需的期望作用持续时间,每个储库制剂通常含有约1至约500mg的活性成分,包括指定范围内的每个值。替代的合适剂量包括但不限于约1mg至约100mg、约5mg至约100mg、约1mg至约50mg、约10mg至约50mg、约20mg至约500mg等,包括指定范围内的每个值。但是,应理解的是,施用的卡利拉嗪量将由医生根据各种参数确定,包括施用的途径、年龄、体重和患者症状的严重程度。

[0058] 根据本发明的各种实施方式,对于平均体重约70kg的成年人,卡利拉嗪的治疗有效量范围为约1mg至约10mg/天,包括指定范围内的每个值。可选地,卡利拉嗪的此类治疗有效量范围为约1.5mg至约6mg/天,包括指定范围内的每个值。可选地,卡利拉嗪的此类治疗有效量范围为约3mg至约6mg/天,包括指定范围内的每个值。

[0059] 在一些实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度范围为约10mg/mL至约80mg/mL,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度范围为约20mg/mL至约60mg/mL,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度范围为约20mg/mL至约50mg/mL,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度范围为约10mg/mL至约100mg/mL,包括指定范围内的每个值。

[0060] 在一些实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度为约0.5%至约20%,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度为约1%至约10%,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,本发明的制剂中卡利拉嗪的浓度为约1%至约5%,包括指定范围内的每个值。

[0061] 如本文所预期,本发明的储库组合物设计为在每约4周至约6个月的时间段施用一次,并在该时间段内提供卡利拉嗪活性成分的延长释放。储库组合物可调整为在期望的时间段内,例如在约1个月的时间段内、约3个月的时间段内,或其间的任何时间段内释放卡利拉嗪活性成分。因此,举例说明而非限制,本发明的组合物可方便地以每4周一次、每月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次、每6个月一次或其间的任何时间段的频率进行注射。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0062] 如本文所使用,术语“卡利拉嗪”是指化合物反式-N-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙基]环己基}-N',N'-二甲基脲。本发明还包括卡利拉嗪的盐。如本文所使用,术语“盐”涵盖碱加成盐和酸加成盐,包括但不限于胺氮与有机酸或无机酸的酸加成盐。此类酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢氟酸、三氟乙酸、硫酸、磷酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、棕榈酸、胆酸、双羧萘酸、粘酸、D-谷氨酸、D-樟脑酸、戊二酸、邻苯二甲酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨酸、苦味酸、苯甲酸、肉桂酸等。每种

可能性代表本发明的单独实施方式。目前优选的卡利拉嗪盐是盐酸卡利拉嗪(卡利拉嗪HCl)。

[0063] 本发明还包括卡利拉嗪及其盐的溶剂化物。如本文所使用,术语“溶剂化物”是指卡利拉嗪或其盐与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子键和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物可以被分离。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性示例包括乙醇化物、甲醇化物等。每种可能性代表单独的实施方式。当溶剂是水时,卡利拉嗪是水合物。术语“水合物”涵盖但不限于一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物、半水合物、倍半水合物、二倍半水合物等。每种可能性代表单独的实施方式。

[0064] 本发明还包括卡利拉嗪或卡利拉嗪盐的多晶型物。如本文所使用,“多晶型物”是指物质的特定结晶状态,其以特定的物理性质,如X射线衍射、红外光谱、拉曼光谱、熔点等为特征。

[0065] 在一些实施方式中,本发明的储库制剂为卡利拉嗪或其药学上可接受的盐在水、油或蜡相中的溶液或悬浮液形式,卡利拉嗪或其药学上可接受的盐的难溶性聚电解质复合物,以及基于水混溶性溶剂与卡利拉嗪或其药学上可接受的盐的组合物“原位”凝胶形成基质。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。根据某些实施方式,本发明的储库制剂不含微粒、微球、纳米颗粒或纳米球。

[0066] 在某些实施方式中,剂型包括但不限于可生物降解的可注射组合物,也称为可注射ISI(原位植入物),其为溶液或悬浮液,能够在施用后与体液接触时形成储库系统。储库系统的形成是由可生物降解的聚合物和水混溶性溶剂的存在提供的。一旦组合物接触体液,聚合物就会凝胶化或硬化,形成固体或半固体植入物,将活性成分包埋在聚合物基质中。聚合物基质生物降解后,活性成分以连续和持续的方式释放。

[0067] 如本文所使用,术语“可生物降解”是指一种组分,其表面会随着时间的推移而腐蚀或降解,至少部分原因是由于与周围组织液中的物质接触,或由细胞作用引起。特别的,可生物降解的组分是聚合物,例如但不限于乳酸基聚合物,诸如聚乳酸,如聚(D,L-乳酸),即PLA;乙醇酸基聚合物,诸如聚乙醇酸(PGA),如Durect的Lactel[®];聚(D,L-乳酸-乙醇酸共聚物),即PLGA,(Boehringer的Resomer[®]RG-504、Resomer[®]RG-502、Resomer[®]RG-504H、Resomer[®]RG-502H、Resomer[®]RG-504S、Resomer[®]RG-502S,以及Durect的Lactel[®]);聚己内酯,如聚(ϵ -己内酯),即PCL(Durect的Lactel[®]);聚酸酐;聚(癸二酸)SA;聚(蓖麻油酸)RA;聚(富马酸),FA;聚(脂肪酸二聚体),FAD;聚(对苯二甲酸),TA;聚(间苯二甲酸),IPA;聚(对羧基苯氧基)甲烷,CPM;聚(对羧基苯氧基)丙烷,CPP;聚(对羧基苯氧基)己烷CPH;聚胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯{CHDM:顺式/反式-环己基二甲醇,HD:1,6-己二醇。DETOU:(3,9-二亚乙基-2,4,8,10-四氧杂螺十一烷)};聚二氧杂环己酮;聚羟基丁酸酯;聚草酸亚烷基酯;聚酰胺;聚酯酰胺;聚氨酯;聚缩醛;聚缩酮;聚碳酸酯;聚原碳酸酯;聚硅氧烷;聚磷腈;琥珀酸酯;透明质酸;聚苹果酸;聚氨基酸;聚羟基戊酸酯;聚琥珀酸亚烷基酯;聚乙烯吡咯烷酮;聚苯乙烯;合成纤维素酯;聚丙烯酸;聚丁酸;三嵌段共聚物(PLGA-PEG-PLGA)、三嵌段共聚物(PEG-PLGA-PEG)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)、聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)-聚(环氧乙烷)三嵌段共聚物(PEO-PPO-PEO)、聚戊酸;聚乙二醇;聚羟基烷基纤维素;甲壳素;

壳聚糖；聚原酸酯和共聚物、三元共聚物；脂质，如胆固醇、卵磷脂；聚（谷氨酸-谷氨酸乙酯共聚物）等，或其混合物。每种可能性代表单独的实施方式。

[0068] 根据本发明的原理，可生物降解的聚合物包括但不限于聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚酸酐、明胶、胶原、纤维素、聚酰胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧杂环己酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚草酸亚烷基酯、聚琥珀酸亚烷基酯、聚苹果酸、聚氨基酸及其共聚物、三元共聚物及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0069] 在一些当前优选的实施方式中，可生物降解聚合物选自聚（乳酸-乙醇酸共聚物）（PLGA）、聚乳酸（PLA）、聚（乙醇酸）（PGA）及其任何组合。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0070] 聚（乳酸）（PLA）、聚乙醇酸（PGA）以及乳酸和乙醇酸的共聚物（PLGA）（也称为聚（乳酸-乙醇酸共聚物）（PLGA））的可生物降解聚酯是生物可降解剂型中最常用的聚合物。PLA是一种疏水性分子，而PLGA由于含有更多亲水性的乙醇酸基团，因此降解速度比PLA快。这些生物相容性聚合物通过随机、非酶促、水解切割酯键，形成乳酸和乙醇酸，这两种酸是体内正常的代谢化合物。可吸收缝合线、夹子和植入物是这些聚合物的最早应用。

[0071] 在一个实施方式中，生物可降解聚合物为乳酸基聚合物，例如聚乳酸或聚（D,L-乳酸-乙醇酸共聚物），即PLGA。生物可降解聚合物的量可为组合物的约20%至约50% w/w，包括指定范围内的每个值。乳酸基聚合物的乳酸与乙醇酸的单体比在100:0至0:100的范围内，例如在100:0至10:90的范围内，并且平均分子量为约1,000至约200,000道尔顿，包括指定范围内的每个值。但是，应理解的是，生物可降解聚合物的量由使用持续时间等参数决定。PLGA聚合物可从多个供应商处购得，例如Alkermes (Medisorb polymers)、Absorbable Polymers International [前身为Birmingham Polymers (Durect的一个部门)]、Ashland、Purac和Boehringer Ingelheim。

[0072] 本发明涵盖可生物降解的载体，所述载体包含聚（乳酸-乙醇酸共聚物）（PLGA），PLGA含有摩尔比为50:50至85:15的乳酸单体和乙醇酸单体，并且固有粘度在约0.1至约0.8dl/g的范围内，包括指定范围内的每个值。在一些实施方式中，PLGA中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为50:50。在其他实施方式中，PLGA中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为75:25。在其他实施方式中，PLGA中乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为85:15。

[0073] 在一些实施方式中，PLGA的固有粘度的范围为约0.2至约0.7dl/g，包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中，PLGA的固有粘度的范围为约0.3至约0.7dl/g，包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中，PLGA的固有粘度的范围为约0.4至约0.6dl/g，包括指定范围内的每个值。虽然可以在本发明的组合物中使用单一的PLGA聚合物，但设想的是，可以将两种或更多种PLGA聚合物混合并用于本发明的ISI组合物中，以提供期望范围内的组合的固有粘度。通常，具有较高固有粘度的PLGA和具有较低固有粘度的PLGA以2:1至1:1的比例存在于组合物中，包括此范围内的所有比例。

[0074] 根据一些方面和实施方式，PLGA的特征在于酸末端，即聚合物的端基包括乳酸和/或乙醇酸。根据其他方面和实施方式，PLGA的特征在于酯末端，即聚合物的端基包括乳酸酯和/或乙醇酸酯。具有酸末端的PLGA和具有酯末端的PLGA的组合也被本发明所涵盖。

[0075] 根据一些实施方式，卡利拉嗪或其药学上可接受的盐与PLGA载体之间的比例为约

1:1至约1:100,包括指定范围内的每个值。因此,在一些实施方式中,卡利拉嗪或其药学上可接受的盐与PLGA载体之间的比例为约1:1至约1:75,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,卡利拉嗪或其药学上可接受的盐与PLGA载体之间的比例为约1:1至约1:50,包括指定范围内的每个值。在其他实施方式中,卡利拉嗪或其药学上可接受的盐与PLGA载体之间的比例为约1:1至约1:40,包括指定范围内的每个值。优选地,卡利拉嗪或其药学上可接受的盐与PLGA载体之间的比例为约1:5至约1:25,包括指定范围内的每个值。

[0076] 根据一些方面和实施方式,本发明的ISI组合物包含溶剂,该溶剂是生物相容性的(即无毒)且水混溶的,同时还能溶解PLGA和卡利拉嗪活性成分。溶液施用后,暴露于体会引发注射部位处溶剂与水之间的交换,使溶剂从聚合物和药物的混合物中扩散出来,而水则扩散到混合物中,其使聚合物硬化,从而形成将药物包埋或包裹在内的基质。本发明范围内的合适生物相容性溶剂包括但不限于苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸叔丁酯和苯甲酸苄酯。每种可能性代表单独的实施方式。目前优选使用苯甲醇作为生物相容性溶剂。

[0077] 本发明的组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,赋形剂选自但不限于共表面活性剂、溶剂/共溶剂(包括有机溶剂、水不混溶溶剂、水和水混溶溶剂以及亲水性溶剂)、防腐剂、消泡剂、稳定剂(如抗氧化剂)、张力改性剂、缓冲剂、pH调节剂、缓释剂、油性组分、乳化剂、通道形成剂、渗透调节剂或本领域已知的任何其他赋形剂。每种可能性代表单独的实施方式。

[0078] 合适的共表面活性剂包括但不限于聚乙二醇-聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(称为“泊洛沙姆, poloxamer”)、聚甘油脂肪酸酯(如十聚甘油单月桂酸酯和十聚甘油单肉豆蔻酸酯)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(如山梨糖醇酐单硬脂酸酯)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(吐温))、聚乙二醇脂肪酸酯(如聚氧乙烯单硬脂酸酯)、聚氧乙烯烷基醚(如聚氧乙烯月桂醚)、聚氧乙烯蓖麻油和硬化蓖麻油(如聚氧乙烯硬化蓖麻油)等或其混合物。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0079] 合适的溶剂/共溶剂包括但不限于醇、三乙酸甘油酯、二甲基异山梨醇、糖糠醇、碳酸丙烯酯、水、二甲基乙酰胺等或其混合物。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0080] 合适的消泡剂包括但不限于硅乳液或山梨糖醇酐倍半油酸酯。

[0081] 当存在时,用于防止或减少本发明组合物中各组分劣化的合适稳定剂的示例包括但不限于抗氧化剂,例如甘氨酸、 α -生育酚(α -tocopherol)或抗坏血酸、BHA、BHT等或其混合物。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。在一些实施方式中,组合物不含稳定剂。在其他实施方式中,组合物不含减少组合物表面张力的组分。在其他实施方式中,组合物不含吐温(Tween)、司盘(Span)、泊洛沙姆、生育酚、克雷莫弗(cremophor)、卵磷脂(lecithin)、聚乙二醇和/或聚乙二醇酯。

[0082] 用于本发明组合物的适合防腐剂的示例包括但不限于季铵卤化物、苯甲醇、硫柳汞(thimerosal)、乙二胺四乙酸二钠和苯乙醇。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0083] 用于本发明组合物的适合张力改性剂包括但不限于甘露醇、氯化钠和葡萄糖。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。

[0084] 当存在时,用于本发明组合物的合适的缓冲剂的示例包括但不限于乙酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、酒石酸盐缓冲剂、乳酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂(例如,

磷酸二氢钾)、柠檬酸/磷酸盐缓冲剂、碳酸盐/碳酸缓冲剂、琥珀酸(succinate)/琥珀酸(succinic acid)缓冲剂和三(羟甲基)氨基甲烷/盐酸缓冲剂等。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。在一些实施方式中,本发明的组合物不含缓冲剂。在一个实施方式中,组合物不含选自磷酸盐、乙酸、柠檬酸、琥珀酸、己二酸、酒石酸、抗坏血酸和/或苹果酸及其盐的缓冲剂。

[0085] 用于本发明组合物的合适的pH调节剂可选自但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸、乙酸、富马酸、苹果酸、硝酸、磷酸、丙酸、硫酸、酒石酸或其组合。每种可能性都代表本发明的单独实施方式。示例性pH调节剂包括但不限于苯甲酸、山梨酸、富马酸、己二酸、柠檬酸、琥珀酸、戊二酸、苹果酸、丙二酸、酒石酸、乙酸、乙醇酸、丙酸、月桂酸、辛酸、癸酸和肉豆蔻酸。每种可能性代表单独的实施方式。目前优选的pH调节剂是苯甲酸。

[0086] 合适的缓释剂包括但不限于胆汁盐,如甘氨酸胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、夫西地酸钠、甘氨酸脱氧胆酸钠和牛磺二氢夫西地酸钠。每种可能性代表单独的实施方式。目前优选的胆汁盐是脱氧胆酸钠。本发明范围内的其他缓释剂包括但不限于柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯和卵磷脂。每种可能性代表单独的实施方式。目前优选的缓释剂是柠檬酸三乙酯,其也可以用作pH调节剂。

[0087] 在一些实施方式中,本发明的组合物不含羧甲基纤维素钠、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素和/或阿拉伯胶。在其他实施方式中,本发明的组合物不含盐酸、乙酸、磷酸、氢氧化钠、磷酸氢二钠、碳酸钙和/或氢氧化镁。

[0088] 本发明的组合物可通过本领域已知的任何方式制备。例如,可通过将可生物降解的聚合物、卡利拉嗪和任选的赋形剂溶解在生物相容性有机溶剂中来制备组合物。

[0089] 根据本发明的原理,该组合物还可以作为试剂盒提供,该试剂盒包括在一个隔室或几个隔室中的可生物降解聚合物、卡利拉嗪和生物相容性有机溶剂以及使用说明书。该组合物还可以作为预充式注射器提供,即用型。

[0090] 释放分布

[0091] 根据本发明的原理,与市售的卡利拉嗪每日口服剂型相比,本发明的长效药物组合物提供更优的治疗功效,同时降低了全身水平副作用的发生率和/或严重程度。在一些实施方式中,与即释口服制剂(如VRAYLAR[®])相比,本发明的组合物在受试者体内提供了卡利拉嗪和/或其代谢产物去甲基卡利拉嗪(DCAR)和二去甲基卡利拉嗪(DDCAR)的延长释放或延长作用。

[0092] 本发明的范围内涉及一种ISI组合物,使用II型溶解装置测量,该组合物在含有0.1%十二烷基硫酸钠(SLS)的水性介质中提供小于约20%的卡利拉嗪的突释。根据本发明的原理,提供减少的突释(施用后立即释放活性成分),从而最小化或消除施用后24-48小时内因全身暴露于高剂量卡利拉嗪活性成分而产生的不良反应。在一些实施方式中,使用II型溶解装置测量,该组合物在含有0.1% SLS的水性介质中提供约2%至约19%的卡利拉嗪的突释。尽管突释低,但该组合物在施用后立即释放卡利拉嗪,无滞后时间。因此,该组合物在单次施用后至少4周的延长的持续时间内以连续方式提供卡利拉嗪的逐渐释放。

[0093] 在一些实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,1周内释放小于40%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,1周内释放小于30%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置

测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,1周内释放小于20%的卡利拉嗪。通常,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,组合物在1周内释放约8%至约40%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0094] 在一些实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,2周内释放少于55%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,2周内释放少于45%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,2周内释放少于35%的卡利拉嗪。通常,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,组合物在2周内释放约15%至约53%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0095] 在一些实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,3周内释放少于80%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,3周内释放少于70%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,3周内释放少于60%的卡利拉嗪。通常,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,组合物在3周内释放约36%至约71%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0096] 在一些实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,4周内释放少于90%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,4周内释放少于80%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,4周内释放少于70%的卡利拉嗪。通常,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,组合物在4周内释放约45%至约86%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0097] 在一些实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,5周内释放多于50%的卡利拉嗪。在其他实施方式中使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,5周内释放多于60%的卡利拉嗪。在其他实施方式中,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,5周内释放多于70%的卡利拉嗪。通常,使用II型溶解装置测量,在含有0.1% SLS的水性介质中,组合物在5周内释放约62%至约92%的卡利拉嗪或其药学上可接受的盐。

[0098] 根据一些实施方式,该组合物在单次施用后持续至少4周(例如约5周、约6周、约7周、约8周或更长时间)提供治疗有效的卡利拉嗪或其代谢产物的血浆浓度。每种可能性代表单独的实施方式。根据一些实施方式,组合物在单次施用后约60小时至约600小时之间提供基本恒定的卡利拉嗪血浆浓度,包括指定范围内的每个值。如本文所使用,术语“基本恒定”是指治疗有效的血浆浓度,并且没有剧烈波动,例如在施用即释卡利拉嗪制剂时经常出现的波峰和波谷。

[0099] 治疗用途

[0100] 本发明的储库制剂在治疗卡利拉嗪已被证明具有治疗效果的疾病和病症的方法中特别有用。

[0101] 因此,在一些实施方式中,本发明涉及一种通过对有需要的精神分裂症患者施用包含卡利拉嗪或其盐的储库制剂来治疗精神分裂症的方法。

[0102] 在其他实施方式中,本发明涉及一种通过对有需要的患有重度抑郁症的患者施用

包含卡利拉嗪或其盐的储库制剂来治疗MDD(重度抑郁症,major depressive disorder)的方法。

[0103] 在其他实施方式中,本发明涉及一种通过对有需要的患有双相障碍的患者施用包含卡利拉嗪或其盐的储库制剂来治疗双相障碍的方法。

[0104] 在其他实施方式中,本发明涉及一种通过对有需要的患有双相I型障碍的患者施用包含卡利拉嗪或其盐的储库制剂来治疗与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作的方法。

[0105] 在其他实施方式中,本发明涉及一种通过对有需要的患有双相I型障碍的患者施用包含卡利拉嗪或其盐的储库制剂来治疗与双相I型障碍(双相抑郁,bipolar depression)相关的抑郁发作的方法。

[0106] 在其他实施方式中,本发明涉及包含卡利拉嗪或其盐的储库形式的长效非肠道药物组合物,用于治疗精神分裂症。

[0107] 在其他实施方式中,本发明涉及包含卡利拉嗪或其盐的储库形式的长效非肠道药物组合物,用于治疗MDD(重度抑郁症)。

[0108] 在其他实施方式中,本发明涉及包含卡利拉嗪或其盐的储库形式的长效非肠道药物组合物,用于双相障碍。

[0109] 在其他实施方式中,本发明涉及包含卡利拉嗪或其盐的储库形式的长效非肠道药物组合物,用于治疗与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作。

[0110] 在其他实施方式中,本发明涉及包含卡利拉嗪或其盐的储库形式的长效非肠道药物组合物,用于治疗与双相I型障碍(双相抑郁)相关的抑郁发作。

[0111] 如本文所使用,术语“精神分裂症”包括通常描述为精神分裂症的病症或具有与之相关症状的病症。精神分裂症可被视为具有慢性衰弱障碍的各种阈值水平的一系列表现的一种疾病,其特征为一系列精神病理学,包括阳性症状,如异常或扭曲的心理表征(例如,幻觉、妄想),阴性症状,其特征为动机和适应性目标导向行动的减少(例如,快感缺乏、情感平淡、意志缺乏),以及认知障碍。精神分裂症可由专业的医生根据个人和病史、访谈咨询和体格检查进行诊断。

[0112] 术语“重度抑郁症”或“MDD”指的是一种以组合症状为特征的重度抑郁症,这些症状会干扰一个人的工作、睡眠、学习、饮食以及享受曾经愉快的活动的的能力。重度抑郁症会让人丧失能力,无法正常工作。有些人可能在一生中只经历一次发作,但更常见的是,一个人可能会多次发作。

[0113] 术语“双相障碍”或“BP”包括“双相I型障碍”和“双相II型障碍”,并且其指的是一种慢性心理/情绪障碍,其特征为明显的情绪变化,包括抑郁期和欣快的躁狂期。双相I型障碍是BP的一种形式,其特征是从躁狂到抑郁的严重情绪发作期。双相II型障碍是一种较轻的情绪提升形式,涉及较轻的轻性躁狂与严重的抑郁期交替发作。术语“双相障碍的治疗”包括与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作和/或与双相I型障碍(双相抑郁)相关的抑郁发作的治疗。双相障碍可由专业的医生根据个人和病史、访谈咨询和体格检查进行诊断。

[0114] 术语“躁狂症”或“躁狂期”或其他变体是指个体表现出以下部分或全部特征的时期:思维奔逸、言语迅速、活动水平和激动情绪升高以及自尊心膨胀、欣快、判断力差、失眠、注意力不集中和攻击性。

[0115] 如本文所使用,术语“治疗”是指采取措施以获得有益或期望的结果,包括临床结

果。有益或期望的临床结果包括但不限于预防或减缓疾病或障碍的进展,或缓解、改善或减缓与所治疗疾病(如精神分裂症、MDD或双相障碍(特别是躁狂症和/或抑郁症))相关的一种或多种症状的进展。

[0116] 如本文所使用,术语“治疗有效量”旨在量化卡利拉嗪的用量,以达到治疗精神分裂症、MDD或双相障碍(如,与双相I型障碍相关的躁狂或混合发作和/或与双相I型障碍(双相抑郁)相关的抑郁发作)的目的。

[0117] 本发明包括卡利拉嗪或卡利拉嗪的药学上可接受的盐与至少一种其他活性剂的联合疗法。本发明范围内的活性剂包括但不限于抗精神病药,其可选自氨磺必利(amisulpride)、奈莫匹利(nemonapride)、雷莫西利(remoxipride)、舒托必利(sultopride)、硫必利(tiapride)、西哌普隆(cinuperone)、美哌利酮(melperone)、塞托哌酮(setoperone)、伊潘利酮(iloperidone)、奥卡哌酮(ocaperidone)、帕利哌酮(paliperidone)、利培酮(risperidone)、鲁拉西酮(lurasidone)、培罗司隆(perospirone)、雷沃司隆(revospirone)、替奥司隆(tiospirone)、齐拉西酮(ziprasidone)、安哌唑嗪(amperozide)、阿立哌唑(aripiprazole)、比非普诺(bifeprunox)、布瑞哌唑(brexiprazole)、阿莫沙平(amoxapine)、阿塞那平(asenapine)、卡匹普兰(carpipramine)、氯卡普兰(clocapramine)、氯替普兰(clorotepine)、氯替阿派(clotiapine)、氯氮平(clozapine)、氟马西平(flumezapine)、氟哌拉嗪(fluperlapine)、格沃特罗林(gevotroline)、美替利嗪(metitepine)、莫沙匹胺(mosapramine)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、替尼拉平(tenilapine)、佐替平(zotepine),或其药学上可接受的盐中的一种或多种。每种可能性代表本发明的单独实施方式。

[0118] 根据一些实施方式,本发明的储库组合物可以体内施用于有需要的受试者。在一些实施方式中,施用储库组合物的“受试者”是哺乳动物,优选但不限于人。

[0119] 如本文和所附权利要求书中所用,术语“约”指的是 $\pm 10\%$ 。

[0120] 除非上下文另有明确说明,否则本文和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述(the)”均包括复数含义。因此,例如,“一种生物相容性溶剂”包括多种此类溶剂。应注意的是,术语“和”或术语“或”通常按其含义使用,包括“和/或”,除非上下文另有明确说明。

[0121] 以下实施例旨在更全面地说明本发明的某些实施方式。然而,这些实施例不应以任何方式被解释为限制本发明的广泛范围。本领域技术人员在不脱离本发明范围的情况下,可以很容易地设计出本文所公开原理的许多变化和修改。

[0122] 实施例

[0123] 基于PLGA的可注射原位植入物(ISI)制剂的一般制备方法

[0124] 根据本发明某些实施方式,ISI储库制剂采用以下通用程序制备。将作为可生物降解聚合物的PLGA在室温下连续搅拌过夜溶解在苯甲醇中。将盐酸卡利拉嗪和任选的赋形剂分别溶解在苯甲醇中,并加入到PLGA溶液中。然后在室温下搅拌混合物,直至达到完全均匀。

[0125] 实施例1.

[0126] 制备

[0127] 卡利拉嗪储库制剂(命名为制剂A)的制备过程如下。将粘度为0.15-0.25d1/g的酸

封端的PLGA 50:50与粘度为0.55-0.75d1/g的酯封端的PLGA50:50以1:1的比例和30% (w/w) 的浓度(总溶剂)混合。将干聚合物混合物悬浮在苯甲醇中,并在室温下持续搅拌,直至获得澄清溶液。然后,向聚合物溶液中加入柠檬酸三乙酯(制剂的2.4% (w/w))。将盐酸卡利拉嗪(聚合物的10% (w/w))溶解在苯甲醇中。完全溶解后,将卡利拉嗪溶液加入聚合物溶液中并搅拌直至获得均匀混合物。

[0128] 效力计算

[0129] 使用HPLC分析制剂的效力,并根据以下公式计算:

$$[0130] \quad \text{效力} \frac{\text{mg CRPR}}{\text{g 制剂}} = \left(\frac{A_{sa} \times C_R}{A_R \times C_S} \right) \times P \times 1000$$

[0131] 其中:

[0132] CRPR对应于卡利拉嗪;

[0133] A_{sa} 对应于样品溶液中卡利拉嗪的峰面积;

[0134] A_R 对应于标准溶液中卡利拉嗪的峰面积;

[0135] C_R 对应于标准溶液中卡利拉嗪的浓度(mg/mL);

[0136] C_S 对应于样品溶液中卡利拉嗪的浓度(mg/mL);

[0137] P对应于标准品的效力;和

[0138] 为了单位转换(从mg到g),进行了乘以1000的操作。

[0139] 制剂中卡利拉嗪的体外释放

[0140] 选择三种类型的溶解介质:

[0141] 1) 含有0.02%叠氮化钠的0.1% SLS水溶液

[0142] 2) 0.1M HEPES缓冲液(pH=5.2),和

[0143] 3) 0.1M乙酸盐缓冲液(pH=5.0)。

[0144] 为了评估可生物降解PLGA基质中掺入的卡利拉嗪的释放,采用标准溶解方法,使用II型溶解装置。

[0145] 采样过程描述:

[0146] 从溶解容器中取1500 μ l样品,以10,000rpm离心5分钟。将1000 μ l上清液转移到5.0ml容量瓶中,用稀释剂(0.1% H_3PO_4 :MeOH) 定容。使用HPLC仪器对样品进行定量分析。

[0147] 在1-2个月的时间段内测试了制剂A中卡利拉嗪的释放。API释放研究的结果在表1和图1中描述。制剂中API的百分比为2.2%。

[0148] 表1.

	注射的API (mg)	释放 (%)					
		突释	1周	2周	3周	4周	5周
[0149] 0.1M HEPES缓冲液pH=5.2	43.34	12	18	27	94	104	
0.1% SLS溶液	41.58	9	37	53	71	86	92
0.1 M乙酸盐缓冲液pH=5.0	40.18	8	14	24	61	99	

[0150] 实施例2.

[0151] 制备

[0152] 使用粘度为0.4-0.6d1/g的酯封端的PLGA75:25以30% (w/w) 的浓度(总溶剂)制备卡利拉嗪储库制剂(命名为制剂B)。通过在室温下连续搅拌将聚合物溶解在苯甲醇中制备

该制剂。将盐酸卡利拉嗪和苯甲酸(卡利拉嗪的3.7摩尔当量)溶解在苯甲醇中。完全溶解后,将卡利拉嗪溶液加入聚合物溶液中,搅拌直至获得均匀混合物。

[0153] 制剂中卡利拉嗪的体外释放

[0154] 如实施例1所述,在含有0.1%十二烷基硫酸钠(SLS)的水性介质中进行体外释放研究。结果在表2和图2中描述。制剂中API的百分比为2.2%。

[0155] 表2.

[0156]	注射的API (mg)	释放 (%)						
		突释	1周	2周	3周	4周	5周	6周
0.1% SLS溶液	42.52	5	16	31	48	65	90	89

[0157] 药代动力学研究

[0158] 通过与重复剂量(口服施用)的盐酸卡利拉嗪即释制剂比较,进行了对雄性Sprague Dawley大鼠单次肌内施用制剂B(LAI)后的卡利拉嗪药代动力学的比较研究。

[0159] 组分配和治疗在表3中描述。

[0160] 表3.

组	治疗(剂量)	动物数量	剂量体积	制剂强度(mg/mL)	施用途径
[0161] 1	卡利拉嗪LAI (22mg/kg)	1-5	1mL/kg	22.2	IM
2	卡利拉嗪API (1mg/kg)	6-10	5mL/kg	0.2mg/ml	PO

[0162] 第1组:第1天,20秒内在大鼠大腿区域缓慢肌内施用制剂B。

[0163] 第2组:通过灌胃法每天一次口服施用即释制剂(在去离子水(d.w.)中0.1%的乙酸),直到第28天。

[0164] 图3显示了PK研究的结果。虽然卡利拉嗪血浆浓度相当,但每日口服施用导致显著波动,而施用根据本发明的某些实施方式的储库制剂时则没有这样的波动。因此,本发明的制剂在单次IM施用后至少一个月内提供了卡利拉嗪的连续体内释放,并且血浆浓度基本恒定。

[0165] 实施例3.

[0166] 制备

[0167] 使用粘度为0.4-0.6d1/g的酯封端的PLGA75:25制备卡利拉嗪储库制剂(命名为制剂C)。通过在室温下连续搅拌将聚合物溶解在苯甲醇中制备该制剂。将盐酸卡利拉嗪以18%的浓度(溶剂的(w/w))溶解在苯甲醇中。完全溶解后,将卡利拉嗪溶液加入聚合物溶液中,并搅拌直至获得均匀混合物。

[0168] 制剂中卡利拉嗪的体外释放

[0169] 如实施例1所述,在含有0.1% SLS的水性介质中进行体外释放研究。结果在表4和图4中描述。制剂中API的百分比为2.57%,和注射的API的量为45.03mg。

[0170] 表4.

[0171]	释放 (%)								
	突释	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周	8周
0.1% SLS溶液	8	11	27	36	53	62	72	85	92

[0172] 因此,制剂C提供了延长两个月的释放。

[0173] 实施例4.

[0174] 制备

[0175] 使用粘度为0.4-0.6d1/g的酸封端的PLGA85:15以30% (w/w) 的浓度(总溶剂)制备卡利拉嗪储库制剂(命名为制剂D)。通过在室温下连续搅拌将聚合物溶解在苯甲醇中制备该制剂。将盐酸卡利拉嗪以18%的浓度(溶剂的(w/w))溶解在苯甲醇中。完全溶解后,将卡利拉嗪溶液加入聚合物溶液中,并搅拌直至获得均匀混合物。

[0176] 制剂中卡利拉嗪的体外释放

[0177] 如实施例1所述,在含有0.1% SLS的水性介质中进行体外释放研究。结果在表5和图5中描述。制剂中API的百分比为4.52%,注射的API的量为44.32mg。

[0178] 表5.

[0179]	释放 (%)								
	突释	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周	8周
0.1% SLS溶液	19	40	48	51	64	78	81	89	100

[0180] 因此,制剂D提供了延长两个月的释放。

[0181] 实施例5.

[0182] 制备

[0183] 卡利拉嗪储库制剂(命名为制剂E)的制备过程如下。将粘度为0.4-0.6d1/g的酸封端的PLGA85:15与粘度为0.2-0.4d1/g的酸封端的PLGA85:15以2:1的比例和40% (w/w) 的浓度混合。将聚合物的混合物在室温下连续搅拌溶解在苯甲醇中。将盐酸卡利拉嗪(15% (w/w) 聚合物)加入聚合物溶液中,搅拌直至完全溶解,获得均匀混合物。

[0184] 制剂中卡利拉嗪的体外释放

[0185] 如实施例1所述,在含有0.1% SLS的水性介质中进行体外释放研究。结果在表6和图6中描述。制剂中API的百分比为4.07%,注射的API的量为44.4mg。

[0186] 表6.

[0187]	释放 (%)								
	突释	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周	8周
0.1% SLS溶液	17	25	37	44	64	71	80	89	100

[0188] 因此,制剂E提供了延长两个月的释放。

[0189] 实施例6.

[0190] 制备

[0191] 卡利拉嗪储库制剂(命名为制剂F)的制备过程如下。将粘度为0.6-0.8dl/g的酯封端的PLGA 85:15与粘度为0.2-0.4dl/g的酸封端的PLGA 85:15以1:1的比例和30% (w/w) 的浓度混合。

[0192] 将聚合物的混合物在室温下连续搅拌溶解在苯甲醇中。向聚合物溶液中加入柠檬酸三乙酯(制剂的2.4% (w/w))。将盐酸卡利拉嗪和脱氧胆酸钠(卡利拉嗪的0.6摩尔当量)溶解在苯甲醇中。完全溶解后,将卡利拉嗪溶液加入聚合物溶液中,并搅拌直至获得均匀混合物。

[0193] 制剂中卡利拉嗪的体外释放

[0194] 如实施例1所述,在含有0.1% SLS的水性介质中进行体外释放研究。结果在表7和图7中描述。制剂中API的百分比为2.2%,注射的API的量为47.09mg。

[0195] 表7.

[0196]	释放 (%)							
	突释	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周
0.1% SLS溶液	2	8	15	40	45	62	79	91

[0197] 因此,制剂F提供了延长两个月的释放。

[0198] 虽然本发明已进行了具体描述,但本领域技术人员将理解,可以进行许多变化和修改。因此,本发明不应被解释为限于具体描述的实施例,并且通过参考随后的权利要求,将更容易理解本发明的范围和概念。

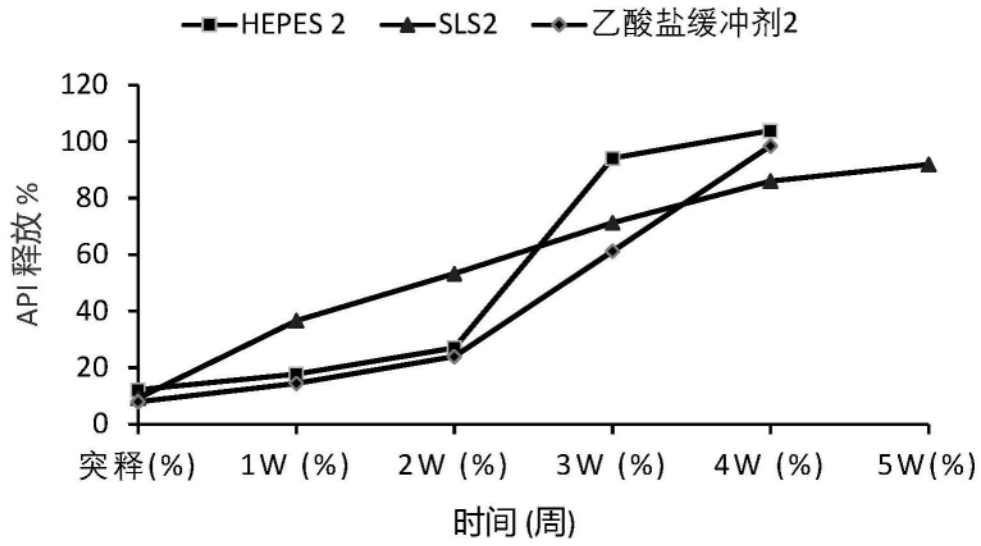


图1

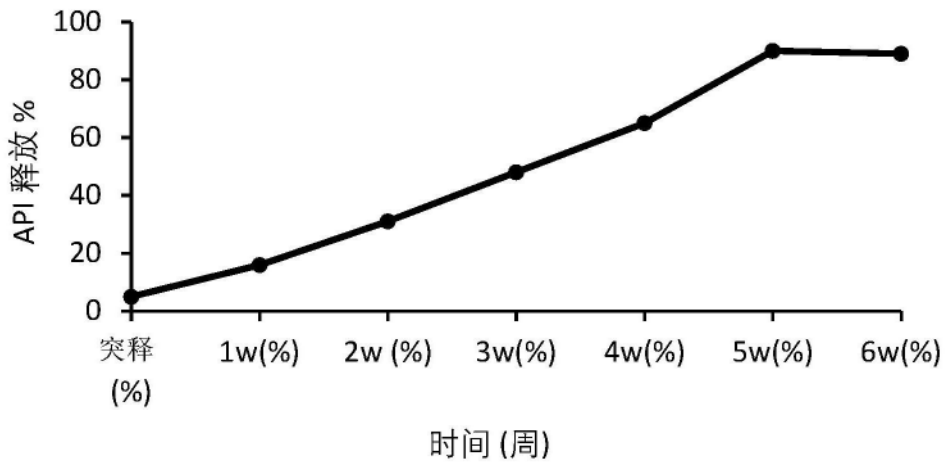


图2

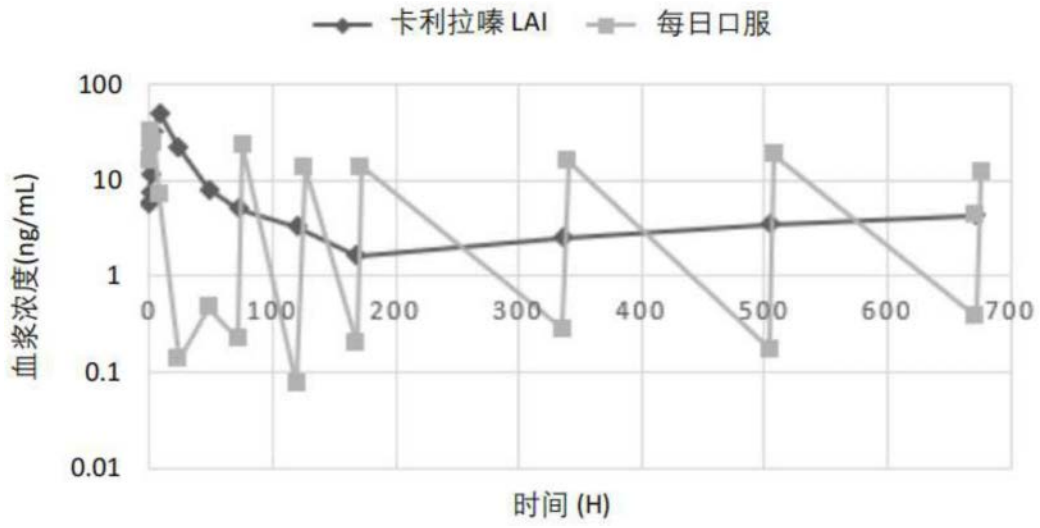


图3

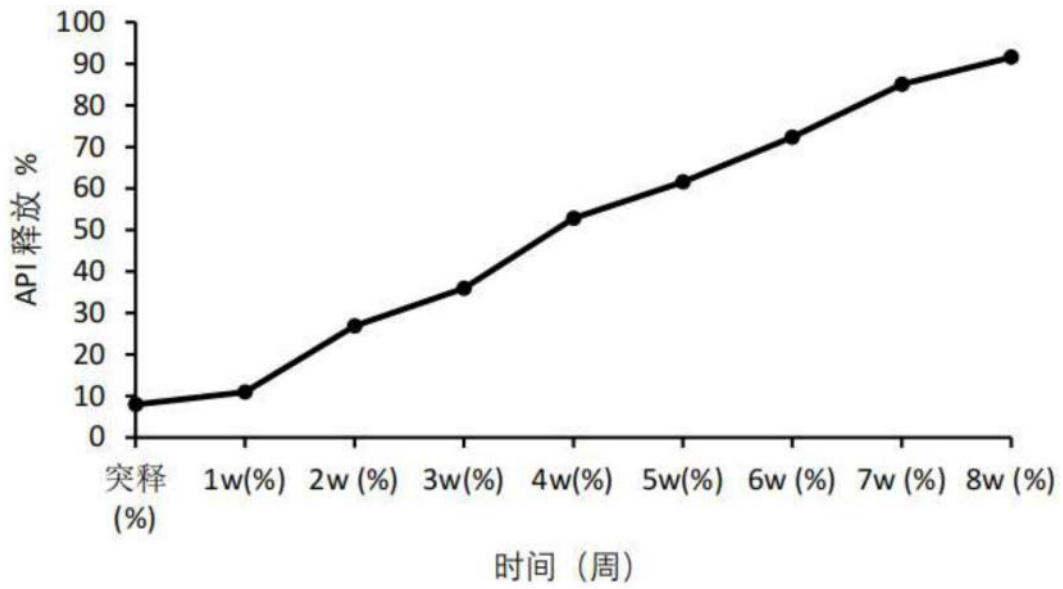


图4

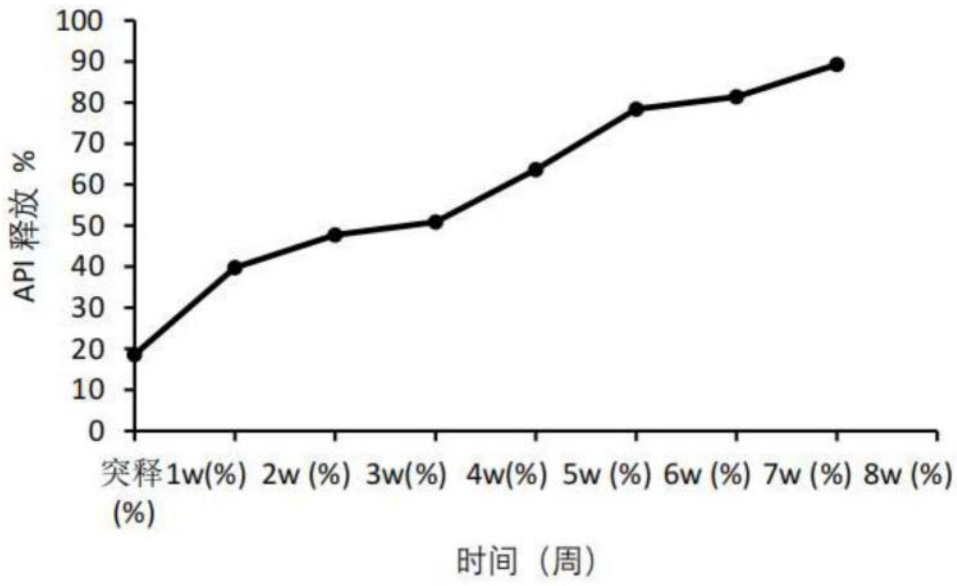


图5

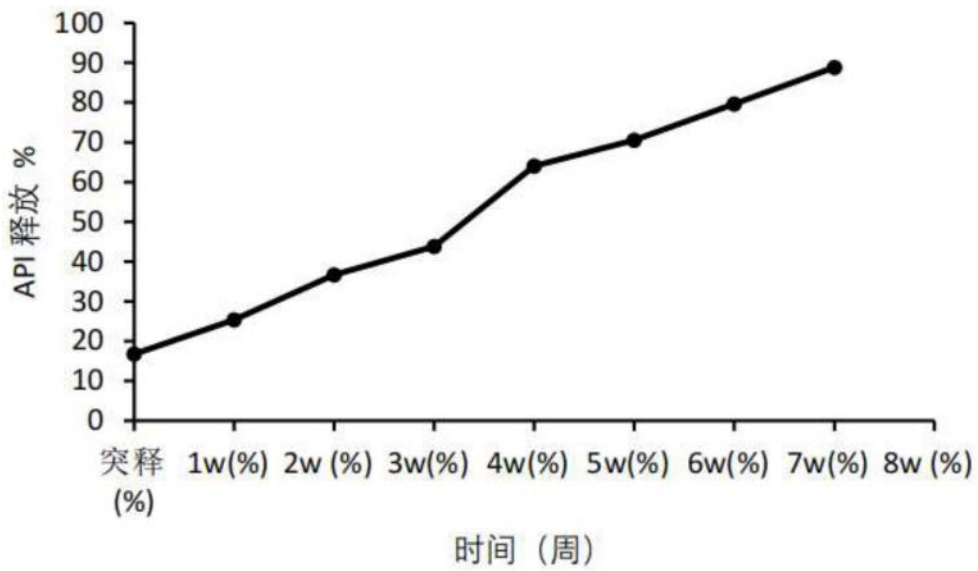


图6

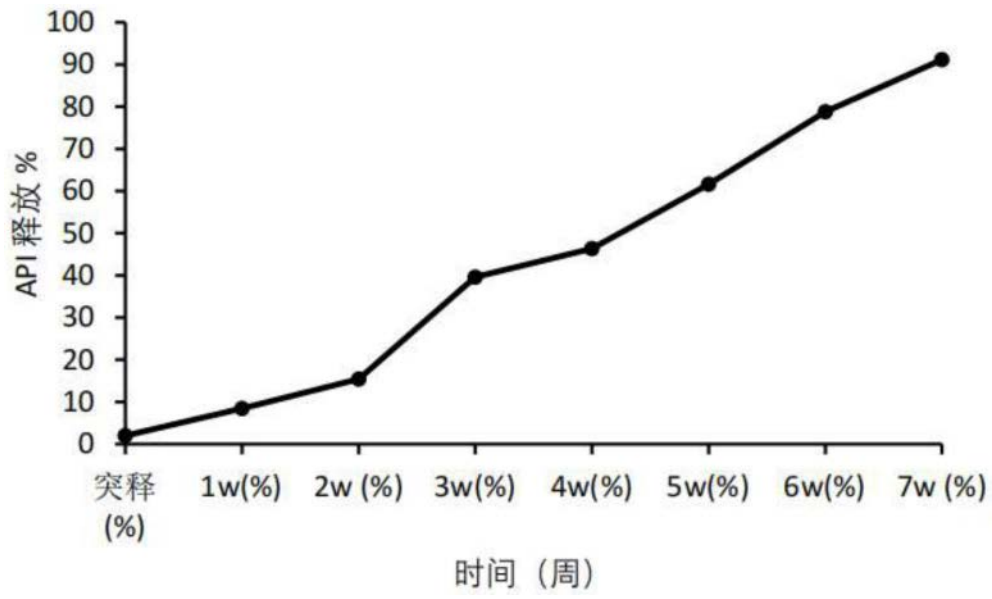


图7