



(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 I877363 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 21 日

(21) 申請案號：110116515

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 07 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/519 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61P25/18 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/11/30 美國

63/119,405

(71) 申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)  
比利時(72) 發明人：高波 斯里哈里 GOPAL, SRIHARI (US)；文卡塔蘇拉馬尼安 拉賈  
VENKATASUBRAMANIAN, RAJA (IN)；提喬林 休伯特 T'JOLLYN,  
HUYBRECHT (BE)

(74) 代理人：何愛文；王仁君

(56) 參考文獻：

CN 1022802631A

期刊 Richard H Osborne et al., Health-related quality of life advantage of longacting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study, Health and Quality of Life Outcomes 10:35. 2012

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：11 共 65 頁

(54) 名稱

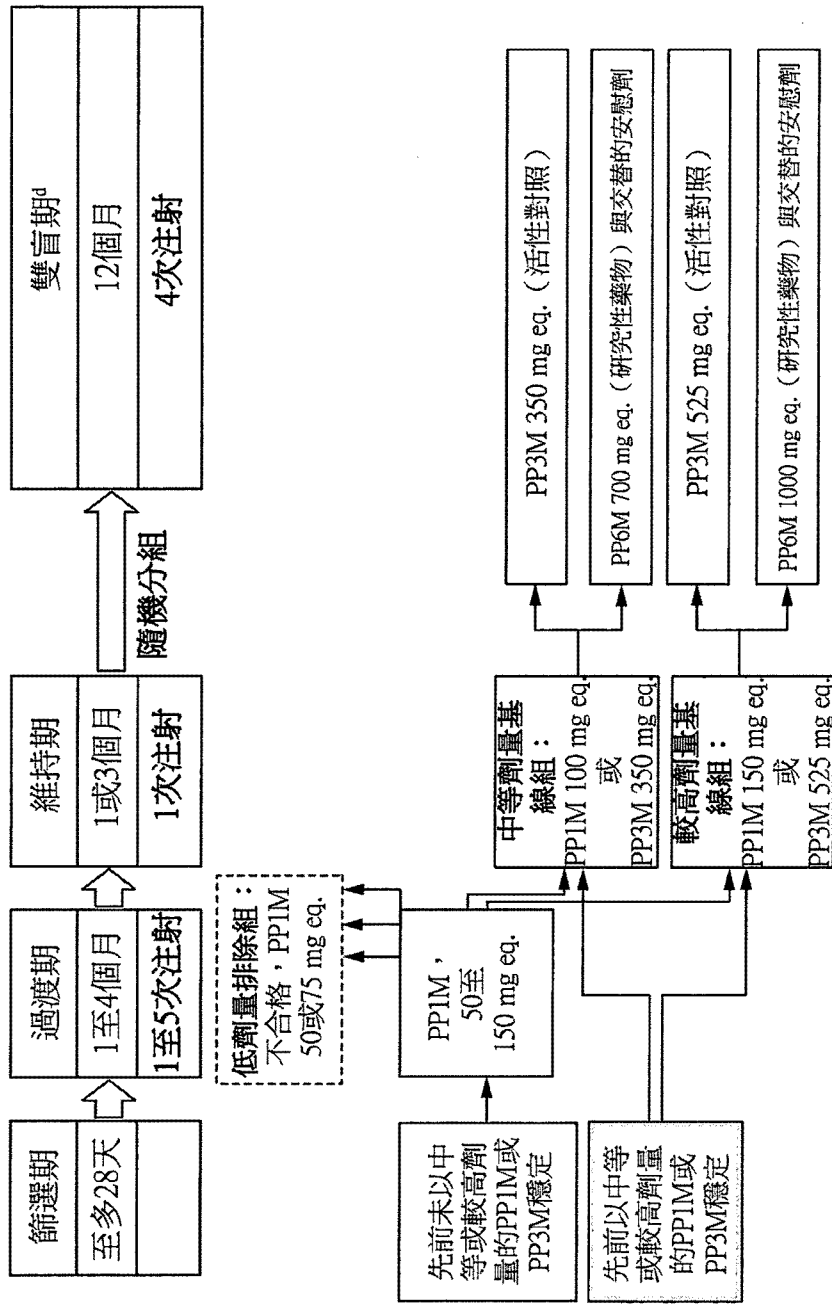
與延釋帕利哌酮可注射配製物相關之投藥方案 (三)

(57) 摘要

本發明提供一種用長效可注射帕利哌酮棕櫚酸酯配製物治療患者之方法。

The present invention provides a method of treating patients with long acting injectable paliperidone palmitate formulations.

指定代表圖：



【圖一】

I877363

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】與延釋帕利哌酮可注射配製物相關之投藥方案(三)

【英文發明名稱】DOSING REGIMENS ASSOCIATED WITH EXTENDED  
RELEASE PALIPERIDONE INJECTABLE FORMULATIONS

【中文】

本發明提供一種用長效可注射帕利哌酮棕櫚酸酯配製物治療患者之方法。

【英文】

The present invention provides a method of treating patients with long acting injectable paliperidone palmitate formulations.

【指定代表圖】圖1

【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】與延釋帕利哌酮可注射配製物相關之投藥方案(三)

【英文發明名稱】DOSING REGIMENS ASSOCIATED WITH EXTENDED

RELEASE PALIPERIDONE INJECTABLE FORMULATIONS

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療有需要用長效可注射帕利哌酮棕櫚酸酯配製物治療之精神患者的方法。

### 【先前技術】

【0002】 抗精神病藥物為治療思覺失調症、情感性思覺失調症、及類思覺失調症之主要方法。抗精神病藥物最早在1950年代中期問世。此等典型或第一代藥物通常可有效控制思覺失調症之正性症狀，但對緩和與疾病相關聯之負性症狀或認知損傷的效果較差。非典型抗精神病藥物或第二代藥物（以利培酮(risperidone)及奧氮平(olanzapine)為典型）係於1990年代開發，且其通常特徵在於可同時有效對抗與思覺失調症相關聯之正性及負性症狀。

【0003】 帕利哌酮棕櫚酸酯為帕利哌酮（9-羥基-利培酮）之棕櫚酸酯，係單胺能(monoaminergic)拮抗劑，展現第二代非典型抗精神病藥物之多巴胺D<sub>2</sub>及血清素（5-羥基色胺2A型）拮抗作用特徵。帕利哌酮（9-OH利培酮）為利培酮之主要活性代謝物。呈錠劑配製物之延釋性(ER)滲透泵型控釋口服遞送(OROS)帕利哌酮在美國(U.S.)銷售，以用於治療思覺失調症及維持效果。

【0004】 帕利哌酮棕櫚酸酯已被開發為長效肌內(i.m.)可注射水性奈米懸浮液，以用於治療思覺失調症及通常用抗精神病藥物治療之其他相關疾病。由於水溶解度極低，帕利哌酮酯（諸如帕利哌酮棕櫚酸酯）在肌內注射後緩慢溶解，之後被水解成帕利哌酮，且可被全身循環利用。

【0005】 許多患有心理疾病之患者透過可用口服抗精神病藥物達到症狀穩定；然而，估計高達75%很難遵從每日口服治療療程，亦即有遵從性問題。遵從性問題經常造成症狀惡化、治療反應不佳、頻繁復發、及再度住院，而且無法從復健與心理社會療法中受益。已開發每月一次之帕利哌酮棕櫚酸酯注射，以提供持續帕利哌酮血漿濃度，其可大幅增強投藥之依從性。調配成水性奈米懸浮液之帕利哌酮棕櫚酸酯係描述於美國專利第6,077,843號及第6,555,544號中，其各者以引用方式併入本文中。此外，用於治療患者的帕利哌酮棕櫚酸酯之投藥方案係揭示於美國專利第9,439,906號及第10,143,693號中，其各者以引用方式併入本文中。

【0006】 帕利哌酮棕櫚酸酯係藉由肌內注射投予之非典型抗精神病藥物。帕利哌酮棕櫚酸酯之原始配製物係每月一次之抗精神病藥物，且已於許多國家核准用於治療成人之思覺失調症。總計超過3800位患者之臨床研究已證明每月一次之帕利哌酮棕櫚酸酯的急性且持續性療效及耐受性概況。最初對一個月一次帕利哌酮棕櫚酸酯治療有反應之患者，在出現症狀急性惡化時持續使用相同治療，導致復發風險比隨機分配到安慰劑之患者降低幾近4倍。後來開發之三個月期配製物提供實質上更長之投藥間隔：每三個月投予注射一次。此延長投藥間隔比先前可用的長效可注射配製物提供更少不遵從之機會的前景，因而降低患有思覺失調症之患者因低於治療劑量的(subtherapeutic)血漿濃度所致之復發風險及其相關聯負面後果。

【0007】 帕利哌酮目前可以3種配製物用於治療用途：口服延釋性配製物（INVEGA®延釋性[ER (extended release)]錠劑；亦稱為INVEGA®延長釋放性[PR (prolonged-release)]錠劑）、及兩種長效可注射(long-acting injectable, LAI)配製物（帕利哌酮棕櫚酸酯一個月期注射劑[INVEGA SUSTENNA®或XEPLION®]及帕利哌酮棕櫚酸酯三個月期注射劑[INVEGA TRINZA®或TREVICTA®]）。如本文所揭示，為了進一步改善遵從性及便利性，正開發意

欲每六個月投予一次之另一帕利哌酮棕櫚酸酯產品（帕利哌酮棕櫚酸酯六個月期注射劑）。

**【0008】** 不定期服藥的患者可能遭受許多後果，最明顯的是思覺失調症復發。針對口服抗精神病藥物，少至一天之藥物缺口可能使再次住院的風險加倍。此一般導致精神病共病症惡化、失業、教育中斷、及家庭關係受損。生物學後果包括神經元之突觸可塑性損失，特別是在額葉中。功能上，思覺失調症復發與突觸神經元接點層級處的修剪(pruning)有關。整體而言，此可藉由腦部灰質的廣泛萎縮放射性地測量，伴隨腦室擴大。這些變化可見於腦部的CT/MRI掃描中。隨著各連續性復發，一般觀察到腦部的進一步漸進式變化。目前尚無已知的治癒思覺失調症之方法，且治療該疾病之唯一經證實之方法係抗精神病藥物之長期投予連同社交及行為介入。思覺失調症復發之最強預測因子係對抗精神病藥物之遵從性。

**【0009】** 意欲每六個月給予一次之帕利哌酮棕櫚酸酯產品對於患者記得在確切六個月的時間點來接受治療而言提出挑戰。此因一個月的長度在28至31天之間變化的事實而進一步複雜化。因為意欲由健康照護專業人員給予注射且非自行投予，允許患者可靈活排定其到診所就診的時間並接受注射係重要的考量。大多數的其他抗精神病藥物方案（口服及LAI）一般係在一個月週期內給予，且患者返回診所取得其處方之續配(refill)或注射。六個月投藥間隔對於確保依從性提出獨特挑戰。

**【0010】** 患者有時亦錯過其藥物劑量。因此，需要為錯過其定期排定之藥物劑量的患者重新起始投藥方案。

**【0011】** 此外，體重增加在需要抗精神病藥物的患者之治療中係非常常見的現象。在患有思覺失調症或情感性思覺失調症或任何其他精神障礙之患者用抗精神病藥物長期治療之期間，肥胖及其他心血管風險因子增加，且大多負面影響患者之長期發病率及甚至死亡率。患有嚴重心理疾患之患者亦因為治療副作用（如體重增加）而面臨污名化及生活品質之降低，特別是在其疾病之早期

階段的年輕患者。避免或穩定體重增加可幫助該等患者維持其社交生活、減少汗名、及增加生活品質。體重之減少或目前體重之穩定的任何可能性會對用利培酮或帕利哌酮治療之需要長期症狀保護的患者有益。

#### 【發明內容】

**【0012】** 在一個實施例中，本揭露提供用於向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯之方法，該有需要之患者已被投予第一劑量的帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液，該方法包含在投予第一劑量之後六個月的時間之前至多兩週或之後三週，向患者之三角肌或臀肌投予第二劑量的帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液，其中在第一劑量與第二劑量之間無帕利哌酮棕櫚酸酯之中間(intervening)劑量。

**【0013】** 在其他實施例中，本揭露為錯過定期排定之藥物劑量的患者提供重新起始投藥方案，其中方案取決於自患者之最後一劑開始經過的時間。例如，本揭露提供用於向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯之方法，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），該方法包含在投予第一懸浮液之第一劑量之後超過六個月又三週但在投予第一懸浮液之第一劑量之後不到八個月的時間，在患者之三角肌中投予重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）；及在投予第二懸浮液之重新起始負載劑量之後約一個月（ $\pm 7$ 天）的時間，在患者之三角肌或臀肌中投予第一懸浮液之維持劑量。

**【0014】** 其他重新起始方案包括向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），其中此投予涉及在投予第一懸浮液之第一劑量之後八個月至至多且包括十一個月的時間，向患者之三角肌投予156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）；在投予第二懸浮液之第一重新起始負載劑量之後約第8天（ $\pm 4$ 天），在

患者之三角肌中投予156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始負載劑量的第二懸浮液；及在投予第二懸浮液之第二重新起始負載劑量之後約一個月（ $\pm 7$ 天），在患者之三角肌或臀肌中投予第一懸浮液之維持劑量之約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。

**【0015】** 其他重新起始方案包括向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），其中此投予涉及(1)在投予第一懸浮液之第一劑量之後超過十一個月的時間，在患者之三角肌中投予234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）；(2)在投予第二懸浮液之第一重新起始負載劑量之後約第8天（ $\pm 4$ 天），在患者之三角肌中投予156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始負載劑量的第二懸浮液；(3)在投予第二重新起始負載劑量之後約一個月（ $\pm 7$ 天），在患者之三角肌或臀肌中投予39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始維持劑量的第二懸浮液；(4)在投予第二懸浮液之第一重新起始維持劑量之後約一個月（ $\pm 7$ 天），在患者之三角肌或臀肌中投予約39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始維持劑量的第二懸浮液；(5)在投予第二懸浮液之第二重新起始維持劑量之後約一個月（ $\pm 7$ 天），在患者之三角肌或臀肌中投予約39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第三重新起始維持劑量的第二懸浮液；及(6)在投予第二懸浮液之第三重新起始維持劑量之後約一個月（ $\pm 7$ 天），在患者之三角肌或臀肌中投予約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之維持劑量的第一懸浮液。在維持劑量的第一懸浮液之前，可投予額外的重新起始維持劑量（例如第四重新起始維持劑量、第五重新起始維持劑量等）。在某些實施例中，帕利哌酮棕櫚酸酯之重新起始維持劑量係約156至約234 mg。

**【0016】** 本揭露亦提供穩定或降低患者之體重的方法，該患者已經以一個月間隔(PP1M)或三個月間隔(PP3M)用帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液治

療，該方法包含投予最後一劑的PP1M或PP3M，且接著投予具有六個月投藥間隔(PP6M)的起始劑量的帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0017】

〔圖1〕描繪帕利哌酮棕櫚酸酯六個月期配製物之雙盲、隨機分組、活性對照、平行組研究的流程圖。

〔圖2〕描繪至多至第12個月之雙盲期期間的復發時間之Kaplan-Meier圖。

〔圖3〕描繪在第12個月保持無復發之對象之估計百分比(95% CI)的森林圖。

〔圖4〕描繪在雙盲研究中，在投予PP3M (350 mg eq.或525 mg eq.)及PP6M (700 mg eq.或1000 mg eq.)之後，帕利哌酮之中位數血漿濃度時間曲線。

〔圖5〕描繪帕利哌酮配製物之間之PK血漿濃度及臨床療效(中位數復發時間)的比較。

〔圖6〕描繪自最後穩態1000 mg eq. PP6M注射以來已經經過>6個月又3週且至多8個月時(在最後一劑PP6M之後7個月及7.5個月)之錯過劑量模擬。

〔圖7〕描繪自最後1000 mg eq. PP6M注射以來已經經過介於8個月至至多且包括11個月之間時(在最後一劑PP6M之後8、10、及11個月)之錯過劑量模擬。

〔圖8〕描繪自最後1000 mg eq. PP6M注射以來已經經過>11個月時(在最後一劑PP6M之後12、15、及18個月)之錯過劑量模擬。

〔圖9〕描繪顯示用PP6M治療之患者的自雙盲基線之平均體重變化及異常體重變化的長條圖。

〔圖10〕描繪顯示正用PP6M治療之各種體重類別(正常、過重、及肥胖)的患者之平均體重變化的長條圖。

〔圖11〕描繪顯示正用PP6M治療之各種年齡組的患者之平均體重變化的長條圖。

**【實施方式】**

**【0018】** 所揭示之發明標的可藉由參考以下實施方式結合附隨實例（其形成本揭露的一部分）而更容易地理解。應當理解的是這些發明不限於本文所述及/或所示之特定配製物、方法、或參數，且本文中使用之用語目的是僅以舉實例之方式描述具體實施例且不意欲限制所要求保護的發明。

**【0019】** 當數值係以近似值表示時，藉由使用描述詞「約(about)」或「實質上(substantially)」，將可了解特定值形成另一實施例。一般而言，用語「約」或「實質上」的使用指示近似值，該等近似值可取決於藉由揭示標的尋求獲得之所欲特性而有所變化，且將基於其功能而解讀於使用該用語之特定內文中。

**【0020】** 應當理解的是，為了清楚起見，在本文中於不同實施例的內文中描述的本發明的某些特徵亦可於單一實施例中組合提供。也就是說，除非明顯不相容或經排除，將各個別實施例視為可與任何其他實施例組合且將該組合視為另一實施例。相反地，為了簡潔起見於單一實施例的內文中本發明的各種特徵亦可分開或以任何次組合來提供。

**【0021】** 存在時，所有範圍均經包括在內且為可組合的。例如，當記載「1至5」之範圍時，所記載範圍應解讀為可選地包括範圍「1至4」、「1至3」、「1至2」、「1至2及4至5」、「1至3及5」、及類似者。此外，當正面提供替代方案之列表時，此列表亦可包括其中任何替代方案可被排除的實施例。例如，當描述「1至5」之範圍時，此描述可支持1、2、3、4、或5中之任一者被排除的情況；因此，「1至5」之記載可支持「1及3至5，但不為2」、或單純「其中不包括2」。

**【0022】** 如本文中所使用，「PP1M」係指帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液或其他類型之配製物，其具有適用於約一個月之投藥間隔的帕利哌酮棕櫚酸酯之量。市售的實例包括INVEGA SUSTENNA®或XEPLION®。亦參見美國專利第9,439,906號，其以引用方式併入本文中。

【0023】 如本文中所使用，「PP3M」係指帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液或其他類型之配製物，其具有適用於約三個月之投藥間隔的帕利哌酮棕櫚酸酯之量。市售的實例包括INVEGA TRINZA®或TREVICTA®。亦參見美國專利第10,143,693號，其以引用方式併入本文中。

【0024】 如本文中所使用，「PP6M」係指帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液或其他類型之配製物，其具有適用於約六個月之投藥間隔的帕利哌酮棕櫚酸酯之量。

【0025】 帕利哌酮可以有效治療精神病，且已用於治療思覺失調症及情感性思覺失調症。因此，PP6M係適用於治療精神障礙，包括但不限於思覺失調症及/或情感性思覺失調症或躁鬱症。

【0026】 PP6M一般係投予至已經用PP1M（例如INVEGA SUSTENNA®）適當治療數個月、且在某些實施例中至少四個月之患者，其中PP1M劑量係約156 mg或約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。進一步較佳的是，在開始PP6M之前，最後兩劑之PP1M具有相同的劑量強度。替代地，PP6M係投予至已經用PP3M（例如INVEGA TRINZA®）適當治療至少一個三個月週期之患者，其中PP3M劑量係約546 mg或約819 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。

【0027】 PP6M一般將以在約1000 mg至約1600 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之範圍內的劑量提供，以在六個月投藥間隔內提供持續治療濃度的帕利哌酮。較佳地，PP6M係以約1092 mg或約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之劑量強度提供。藥物產品水解成活性部份帕利哌酮，分別產生約700 mg eq.或1000 mg eq.帕利哌酮之劑量強度。

【0028】 較佳地，PP6M係以預填充有700 mg eq. (3.5 mL)或1000 mg eq. (5.0 mL)帕利哌酮（分別為1092 mg或1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯）之預填充注射器（環烯烴共聚物）提供，該預填充注射器具有柱塞檔止器(plunger stopper)、柱塞桿(plunger rod)、及針頭蓋（溴丁基橡膠）、止回器(backstop)、及針頭，較佳的是薄壁20號(G)、1½吋安全針頭。

**【0029】** PP6M意欲用於肌內使用。不建議藉由任何其他途徑投予。應小心使用以避免意外注射至血管中。劑量較佳地係以單次注射投予；例如，分次注射可能改變釋放概況。另外較佳的是緩慢地投予注射劑至患者之肌肉（特別是三角肌或臀肌）深處。一般而言，將PP6M以給定注射體積投予至臀肌。

#### 肌內注射

**【0030】** 一般而言，無論患者的體重，PP6M係使用薄壁注射器（例如，20號(G)、1½吋針頭）在三角肌或臀肌中肌內投予。在投予至三角肌之情況下，一般將帕利哌酮棕櫚酸酯投予至三角肌中心，較佳的是每單次注射在兩個三角肌之間交替（即，在下一個排定的投藥間隔使用相對的三角肌）。針對PP6M，較佳的是臀肌肌內投予。例如，可將PP6M投予至臀肌之外上四分之一(upper-outer quadrant)中。亦較佳的是，臀肌注射應每單次注射在兩個臀肌之間交替（即，在下一個排定的投藥間隔使用相對的臀肌）。

#### 不完全投予

**【0031】** PP6M一般係高度濃縮之產品。因此，重要考量是確保在投予之前產品之完全懸浮/再懸浮。為了避免不完全投予，將注射器搖動且/或機械攪動，以獲得懸浮液之均勻分散液。例如，較佳地將注射器以注射器針頭蓋朝上快速搖動至少15秒。可短暫休息，接著可以且最好再次搖動注射器15秒。接著較佳地立即進行注射或在最後搖動之後5分鐘內進行注射，以確保再懸浮且針頭在注射期間不會阻塞。

**【0032】** 由於PP6M的延釋特徵，產品不意欲用於自口服立即過渡至LAI抗精神病療法的患者。相反地，PP6M意欲用於在PP6M之起始時經PP1M或PP3M適當治療之患者。經適當治療之判定一般係取決開處方之臨床醫師之判斷。一般而言，PP6M投藥係由以下起始：A)用PP1M（例如INVEGA SUSTENNA®）適當治療至少四個月之後一個月；或B)在PP3M（例如INVEGA TRINZA®）劑

量已確立為適當治療之後三個月。PP6M可在最後一次PP1M注射後一個月（± 7 天）投予，或在最後一次PP3M注射後三個月（±14天）投予。

**【0033】** 在起始PP6M注射之後，PP6M應每六個月投予一次。若有需要，可基於個別患者之耐受性及/或療效每六個月調整劑量一次，在1092 mg至1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之範圍內增加。一般而言，將劑量調整至約1092 mg或至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。由於PP6M的長效本質，患者對調整之劑量的反應可能數個月都不會顯現。

#### 投藥窗口

**【0034】** 如本文中所述，不遵從性係治療精神病患者的主要問題，特別是患有思覺失調症者，其經常突然停藥而沒有諮詢其醫生或照護者。遵從性之缺乏已被識別為復發的最強預測因子，其一般導致精神病共病症惡化、失業、教育中斷、及家庭關係受損。針對口服抗精神病藥物，少至一天之藥物缺口可能使再次住院的風險加倍。開發長效可注射(LAI)抗精神病藥物以解決此問題，且確保對不遵從之患者的及時介入以預防復發及住院。

**【0035】** 然而，臨床實務中常遇到的困難是對象在接受其LAI抗精神病藥物之先前維持注射之後，需要在特定日期返回診所。具有其中可給予注射的窗口將為開處方者、患者、及照護者提供更大的靈活性。此窗口通常將由醫療專業人員規定且/或由管理機構設定。

**【0036】** 先前，針對PP1M確立目標注射日期（基於投藥間隔之排定注射日期）前後± 1週的投藥窗口。針對PP3M，將此窗口擴展至目標注射日期前後± 2週。現已發現可使用PP6M的目標注射日期之前至多2週及之後至多3週之投藥窗口，其提供進一步的投藥靈活性。

**【0037】** 歷史上，投藥建議的目標一直係高於7.5 ng/mL之臨限的帕利哌酮血漿濃度。此臨限已與60%的中樞多巴胺2型(D2)受體佔有率相關，而在60%至80%之範圍內的受體佔有率被視為是令人滿意的抗精神病藥物反應所必需的。

如實例部分（參見實例7）所反映，進行模擬，以評估中位數復發時間與中位數帕利哌酮濃度低於7.5 ng/mL的點之間的關係。在中位數血漿帕利哌酮濃度降低至7.5 ng/mL時的時間點與中位數復發時間（即，一半的對象已經歷復發，而另一半的對象較晚復發或在研究期間未復發的時間點）之間觀察到持續數週至數個月之明顯的延遲。因此，似乎治療效果比基於7.5 ng/mL臨限之預期效果更長，且復發保護窗口可沿著正向延伸得更遠。

**【0038】** 在一個實施例中，使用PP6M的目標注射日期（即，排定的六個月時間點）之前至多2週及之後至多3週之投藥窗口。因此，本揭露包括用於向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯之方法，該有需要之患者已被投予第一劑量的帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液，該方法包含在投予第一劑量之後六個月的時間之前至多兩週或之後三週，向患者之三角肌或臀肌（較佳地臀肌）投予第二劑量的帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液，其中在第一劑量與第二劑量之間無帕利哌酮棕櫚酸酯之中間劑量。應瞭解，第一劑量及第二劑量係在所述方法之順序內的劑量，但不一定係指向患者投予之最先（起始）或第二劑量。

**【0039】** 除非另有指示，如本文中所使用，「月」係指公曆月，且可在少至28天（例如2月）至31天（例如10月）之間變化，例如28、29、30、或31天。六個月時間點反映六個連續的日曆月。如本文中所指示，在包括模擬之實例中所反映的某些測試係基於一個月使用30天。「週」係指七天。

**【0040】** 在一些實施例中，可考慮其他投藥窗口。例如，PP6M的目標注射日期之前之至多一週及之後至多兩週、或之前至多一週及之後至多三週、或之前至多兩週及之後至多兩週的投藥窗口。在又其他實施例中，第二劑量係在投予第一劑量之後六個月的時間之後至多四週或至多五週（作為投藥窗口之部分）投予。可利用在投予第一劑量之後六個月的時間之前及之後的這些時段之任何組合。在某些實施例中，將投藥窗口應用至已達到穩態帕利哌酮血漿濃度的患者。

【0041】 第一劑量及第二劑量獨立地一般係約1000 mg至約1600 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。具體而言，第一劑量及第二劑量獨立地係約1092 mg或約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在其他實施例中，第一劑量及第二劑量各係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在另一實施例中，第一劑量及第二劑量各係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。

【0042】 一般而言，患者中之帕利哌酮血漿濃度在第二劑量時係約5至約50 ng/mL，或在第二劑量時係約10至約40 ng/mL。例如，當第一劑量係1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，患者中之帕利哌酮血漿濃度在第二劑量時係約5至約30 ng/mL或約10至約25 ng/mL。當第一劑量係1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，患者中之帕利哌酮血漿濃度在第二劑量時係約9至約40 ng/mL或約20至約30 ng/mL。在此上下文中，「第二劑量時(at the time of the second dose)」係指緊接在第二劑量之前的濃度水平，一般表示 $C_{trough}$ 值。

【0043】 在其他態樣中，患者中之帕利哌酮血漿濃度在投予第二劑量之後達到約10至約150 ng/mL之峰值，或在投予第二劑量之後達到約35 ng/mL至約125 ng/mL之峰值。例如，當第一劑量係1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，患者中之帕利哌酮血漿濃度在投予第二劑量之後達到約10至約125 ng/mL、或約50至約90 ng/mL之峰值。當第一劑量係1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，患者中之帕利哌酮血漿濃度在投予第二劑量之後達到約35至約145 ng/mL、或約70至約110 ng/mL之峰值。

【0044】 在某些實施例中，PP3M及PP6M可具有相同的配製物。在此實施例中，PP6M之藥物動力學性質將類似於PP3M，但鑑於較高量的藥物及較長的投予頻率，會預期此PP6M具有較高的峰及較低的谷。如實例6中所示，PP6M在其目標間隔的絕對藥物血漿濃度相對於PP3M在其目標間隔的絕對藥物血漿濃度較低。鑑於PP3M已確立在目標注射日期前後 $\pm$  2週之投藥窗口，不會建議沿著正向擴展在目標間隔點時導至較低的藥物血漿濃度之配製物的投藥窗口。

但如本文中所反映，發現基於藥物動力學數據，治療效果比預期效果更為延長，因此允許投藥窗口沿著正向延伸得更遠。

### 錯過劑量

**【0045】** 接受LAI抗精神病藥物之患者定期返回其健康照護提供者，以接受其藥物的注射。其劑量的時機一般係仔細開立的。如本文中所述，針對任何給定的抗精神病藥物，建議最佳投藥週期、連同投藥窗口(±)，在投藥窗口中，其可在沒有任何不良副作用或療效損失的情況下接受其藥物。在本揭露中，在起始劑量的PP6M後，PP6M應每六個月投予一次。應避免PP6M之錯過劑量，雖然在開立的投藥窗口內給予注射不會被視為錯過劑量。若有需要，可基於個別患者之耐受性及/或療效，每六個月在1092 mg至1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之劑量水平之間調整劑量一次。

**【0046】** 然而，儘管如此，經常發生思覺失調症患者在其疾病期間之某些時候變成不遵從的。因此，基於群體藥物動力學模擬，在PP6M之錯過劑量超出投藥窗口的事件中，提供指南。

**【0047】** 本揭露提供一種機制，藉由該機制，患者可在其變成完全或部分不遵從的情況下重新開始用PP6M治療。由於PP6M的投藥取決於患者先以PP1M/PP3M穩定，這會減少患者必須從頭(de-novo)開始之必要性。此外，由於發現基於藥物動力學數據，治療效果比預期效果更為延長，預期具有至少一次PP6M注射之患者在較長時期內無復發。這提供PP6M對預防復發的正面效果，即使在不遵從性的情況下。

**【0048】** 本揭露為錯過定期排定之藥物劑量的患者提供重新起始投藥方案（即在開立的投藥窗口外），其中方案取決於自患者之最後一劑開始經過的時間。在一些實施例中，錯過劑量係最後一次注射之後超過六個月又三週，但不到七至九個月，例如不到八個月。

**【0049】** 例如，在投藥窗口係目標注射日期之前至多2週及之後至多3週之情況下，本揭露提供一種用於向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯之方法，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），該方法包含在投予第一懸浮液之第一劑量之後超過六個月又三週但在投予第一懸浮液之第一劑量之後不到七至九個月（例如不到八個月）的時間，在患者之三角肌中投予重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）；及在投予第二懸浮液之重新起始負載劑量之後約一個月（± 7天）的時間，在患者之三角肌或臀肌中投予維持劑量的第一懸浮液。在一個實施例中，第二懸浮液之重新起始負載劑量及第一懸浮液之維持劑量係基於如下表1中所示之第一懸浮液之第一劑量而選擇，其中第一懸浮液之投予較佳的是在患者之臀肌中：

**表1**

第一懸浮液之第一劑量	第二懸浮液之重新起始負載劑量	第一懸浮液之維持劑量
1092 mg	156 mg	1092 mg
1560 mg	234 mg	1560 mg

**【0050】** 在開立不同投藥窗口的情況下，可實施上述相同的重新起始投藥方案，但基於外部投藥窗口參數進行調整。例如，若投藥窗口係目標注射日期之前至多1週及之後至多2週，則重新起始負載劑量的第二懸浮液會在投予第一懸浮液之第一劑量之後超過六個月又兩週但在投予第一懸浮液之第一劑量之後不到七至九個月（例如不到八個月）的時間投予。

**【0051】** 其他重新起始方案係基於最後一次注射之後七至九個月、且至多且包括十至十四個月的錯過劑量。例如，本揭露包括向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），其包含在投予第一懸浮液之第一劑量之後七至九個月（例如自八個月）且至多且包括十至十四個月（例如至多且包括十一

個月)的時間，向患者之三角肌投予156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液(第二懸浮液)；在投予第二懸浮液之第一重新起始負載劑量之後約第8天(±4天)，在患者之三角肌中投予156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始負載劑量的第二懸浮液；及在投予第二懸浮液之第二重新起始負載劑量之後約一個月(±7天)，在患者之三角肌或臀肌中投予約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之維持劑量的第一懸浮液。在一個實施例中，第一懸浮液之第一劑量係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯，且第一懸浮液之維持劑量係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在另一實施例中，第一懸浮液之第一劑量係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯，且第一懸浮液之維持劑量係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在較佳實施例中，第一懸浮液之投予係在患者之臀肌中。

**【0052】** 其他重新起始方案係基於最後一次注射之後超過十至十四個月的錯過劑量。例如，本揭露包括向有需要之患者投予帕利哌酮棕櫚酸酯，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液(第一懸浮液)，其包含(1)在投予第一懸浮液之第一劑量之後超過十至十四個月(例如超過十一個月)的時間，在患者之三角肌中投予234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液(第二懸浮液)；(2)在投予第二懸浮液之第一重新起始負載劑量之後約第8天(±4天)，在患者之三角肌中投予156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始負載劑量的第二懸浮液；(3)在投予第二重新起始負載劑量之後約一個月(±7天)，在患者之三角肌或臀肌中投予39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始維持劑量的第二懸浮液；(4)在投予第二懸浮液之第一重新起始維持劑量之後約一個月(±7天)，在患者之三角肌或臀肌中投予約39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始維持劑量的第二懸浮液；(5)在投予第二懸浮液之第二重新起始維持劑量之後約一個月(±7天)，在患者之三角肌或臀肌中投予約39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第三重新起始維持劑量的第二懸浮液；及(6)在

投予第二懸浮液之第三重新起始維持劑量之後約一個月 ( $\pm 7$ 天)，在患者之三角肌或臀肌中投予約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之維持劑量的第一懸浮液。較佳地，第一懸浮液係在臀肌中投予。在一個實施例中，第一懸浮液之第一劑量係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯，且第一懸浮液之維持劑量係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在另一實施例中，第一懸浮液之第一劑量係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯，且第一懸浮液之維持劑量係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在其他實施例中，第二懸浮液之第二及第三重新起始維持劑量係相同的。在維持劑量的第一懸浮液之前，可以一個月 ( $\pm 7$ 天) 間隔投予額外的重新起始維持劑量 (例如第四重新起始維持劑量、第五重新起始維持劑量等)。在某些實施例中，帕利哌酮棕櫚酸酯之重新起始維持劑量係約156至約234 mg。關於重新起始方案中之任一者，維持劑量的第一懸浮液後，第一懸浮液一般係如本文中所述以六個月間隔投予。

**【0053】** 在具體實施例中，第一懸浮液係PP6M，且第二懸浮液係PP1M。實例8中進一步揭示基於PP1M及PP6M之例示性重新起始方案。重新起始方案之目標係達到快速回復至與錯過劑量之前一樣的帕利哌酮血漿濃度，而不會因為所施加之重新起始方案而產生過量(overshoot)。應瞭解，該等方法並未設想在本文所述之錯過投藥方案的列舉劑量之間 (例如在第一劑量與重新起始負載劑量之間) 的帕利哌酮棕櫚酸酯之中間劑量。

**【0054】** 本揭露之另一態樣係更長效帕利哌酮棕櫚酸酯治療對患者群體之穩定或降低體重的觀察效果，大多數治療會造成患者群體體重增加。具體而言，已發現已用PP1M或PP3M適當治療且過渡至PP6M之患者可在維持良好的藥理療效且維持預防復發的同時，減少、停止、或可能部分地逆轉帕利哌酮誘導之體重增加。

**【0055】** 結果，本揭露滿足用利培酮或帕利哌酮治療之過重患者之未滿足的醫療需求，該等患者需要長期症狀保護並因此需要抗精神病藥物治療，但不可接受持續體重增加。長期治療期間之體重增加具有增加較高發病率及死亡率

之危險因子（例如因為心血管疾病）的代謝效果。此外，體重增加可影響患者活動性及功能性，且顯著地降低生活品質。本文所揭示之PP6M配製物及方案允許患者之體重無變化(weight neutral)或體重減少治療，同時提供相較於其他帕利哌酮或帕利哌酮棕櫚酸酯配製物（例如PP1M或PP3M）相同的療效。

**【0056】** 在一個實施例中，本揭露亦提供穩定或降低患者之體重的方法，該患者已經以一個月間隔(PP1M)或三個月間隔(PP3M)用帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液治療，該方法包含投予最後一劑的PP1M或PP3M，且接著投予具有六個月投藥間隔(PP6M)的起始劑量的帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液。在某些實施例中，患者已經用PP1M治療至少四個月、至少五個月、或至少六個月。在其他實施例中，患者已經用PP3M治療至少一個3個月間隔、至少兩個3個月間隔、或至少三個3個月間隔。

**【0057】** 在其中患者已經用PP1M治療之實施例中，在投予最後一劑的PP1M之後約一個月（±7天），投予起始劑量的PP6M。一般而言，當PP1M之最後一劑係約156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，PP6M之起始劑量係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在其他實施例中，當PP1M之最後一劑係約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，PP6M之起始劑量係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。

**【0058】** 在其中患者已經用PP3M治療之實施例中，在投予最後一劑之PP1M之後約三個月（±14天），投予起始劑量的PP6M。一般而言，當PP3M之最後一劑係約546 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，PP6M之起始劑量係約1092 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。在其他實施例中，當PP3M之最後一劑係約819 mg帕利哌酮棕櫚酸酯時，PP6M之起始劑量係約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。

**【0059】** 在起始劑量的PP6M後，PP6M係如本文中所述以六個月間隔投予。

**【0060】** 數據之進一步分析顯示在過重患者（身體質量指數(body mass index, BMI)為約25且小於約30）及較年輕的患者（約18至約25歲）中之特別益處。

【0061】 在某些實施例中，在最後一劑的PP1M或PP3M時，患者具有約25至小於約30之身體質量指數(BMI)。

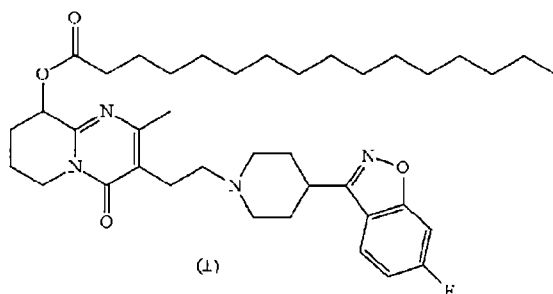
【0062】 在其他實施例中，在最後一劑的PP1M或PP3M時，患者具有約18歲至約25歲之年齡。

【0063】 一般而言，體重穩定係指自過渡至PP6M之時間點（自起始劑量的PP6M之時間），約-1至約+1、或約- 0.5至約+ 0.5之BMI變化。較佳地，BMI變化係約零。關於體重減輕，自過渡至PP6M之時間點的負體重變化可視為體重減輕。此類穩定或體重減輕可在自過渡至PP6M之時間點以來約十二個月內發生。

【0064】 在其他態樣中，在最後一劑的PP1M或PP3M時、起始劑量的PP6M時、過渡至PP6M後之後續時間點、或其組合，評估或判定患者之體重。

#### 帕利哌酮棕櫚酸酯配製物

【0065】 帕利哌酮酯係屬於苯并異喹啉衍生物之化學類別的抗精神病劑，其含有(+)-帕利哌酮與(-)-帕利哌酮之外消旋混合物，其係描述於美國專利第5,254,556號（以引用方式併入本文中）中。帕利哌酮棕櫚酸酯之化學名稱為(±)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并異喹啉-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氫-2-甲基-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-c]嘓啉-9-基十六酸酯。其結構式為：



【0066】 可使用醫藥賦形劑將帕利哌酮酯調配成注射劑型，如美國專利第5,254,556號及第6,077,843號中所述，兩者均以引用方式併入本文中。可將可注射配製物調配於水性載劑中。

【0067】 如美國專利第9,439,906號（以引用方式併入本文中）中所述，一個月期水性配製物係奈米粒子懸浮液，其中奈米粒子具有小於約2,000 nm至約100 nm之平均大小。例如，奈米粒子具有約1,600 nm至約400 nm、或約1,400 nm至約900 nm之平均粒徑(d50)。d90係小於約5,000 nm、或小於約4,400 nm。d10係約300 nm至約600 nm。如本文中所使用，d10：具有小於此值之直徑的粒子部分係10%；d50：具有小於此值之直徑的粒子部分係50%；d90：具有小於此值之直徑的粒子部分係90%；此係當藉由所屬技術領域中已知的習知技術測量時，諸如沈降場流份化、光子相關光譜法、或盤式離心法。

【0068】 在某些實施例中，三個月期(PP3M)配製物具有小於約20  $\mu\text{m}$ 至約1  $\mu\text{m}$ 之平均粒徑。在其他實施例中，粒子具有以下之平均粒徑(d50)：約5  $\mu\text{m}$ 至約15  $\mu\text{m}$ ；約3  $\mu\text{m}$ 至約10  $\mu\text{m}$ ；或約5  $\mu\text{m}$ 至約9  $\mu\text{m}$ 。d90係約50  $\mu\text{m}$ ；約10  $\mu\text{m}$ 至約30  $\mu\text{m}$ ；或約10  $\mu\text{m}$ 至約20  $\mu\text{m}$ 。d10係約1  $\mu\text{m}$ 至約10  $\mu\text{m}$ 、或約1  $\mu\text{m}$ 至約5  $\mu\text{m}$ 。

【0069】 在某些實施例中，六個月期(PP6M)配製物具有以下之平均粒徑：小於約30  $\mu\text{m}$ 至約1  $\mu\text{m}$ ；或約20  $\mu\text{m}$ 至約1  $\mu\text{m}$ 。在其他實施例中，粒子具有以下之平均粒徑(d50)：約3  $\mu\text{m}$ 至約25  $\mu\text{m}$ ；約5  $\mu\text{m}$ 至約15  $\mu\text{m}$ ；約3  $\mu\text{m}$ 至約10  $\mu\text{m}$ ；或約5  $\mu\text{m}$ 至約9  $\mu\text{m}$ 。d90係60  $\mu\text{m}$ ；或約50  $\mu\text{m}$ ；約10  $\mu\text{m}$ 至約30  $\mu\text{m}$ ；或約10  $\mu\text{m}$ 至約20  $\mu\text{m}$ 。d10係約1  $\mu\text{m}$ 至約15  $\mu\text{m}$ ；約1  $\mu\text{m}$ 至約10  $\mu\text{m}$ ；或約1  $\mu\text{m}$ 至約5  $\mu\text{m}$ 。

【0070】 合適的水性奈米粒子配製物係描述於美國專利第6,555,544號中，其以引用方式併入本文中。在一些實施例中，配製物包含微粒子、界面活性劑、懸浮劑、及可選地一或多種選自由保存劑、緩衝劑、及等張劑所組成之群組的額外成分。

【0071】 咸信可用於帕利哌酮棕櫚酸酯配製物之表面改質劑包括可物理性附著至活性劑表面、但不與其化學鍵結者。合適的表面改質劑較佳地可選自己知有機及無機醫藥賦形劑。此等賦形劑包括各種不同聚合物、低分子量寡聚物、天然產物與界面活性劑。較佳的表面改質劑包括非離子界面活性劑及陰離子界面活性劑。賦形劑之代表性實例包括明膠、酪蛋白、卵磷脂（磷脂質）、阿拉伯膠、膽固醇、黃耆膠、硬脂酸、氯化苯二甲烴銨 (benzalkonium chloride)、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇單鯨蠟基醚乳化蠟(cetomacrogol emulsifying wax)、山梨醇酐酯、聚氧乙烯烷基醚（例如聚乙二醇醚，諸如聚乙二醇單鯨蠟基醚1000）、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯（例如市售TWEENS™）、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、膠態二氧化矽、磷酸酯、十二烷基硫酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、帕洛沙姆(poloxamer)、泰洛沙泊(tyloxapol)、及聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。其中大多數賦形劑詳細說明於由 American Pharmaceutical Association 與 The Pharmaceutical Society of Great Britain 聯合出版之 Handbook of Pharmaceutical Excipients, the Pharmaceutical Press, 1986。表面改質劑係市售可得的且/或可藉由所屬技術領域中已知的技術製備。可組合使用二或更多種表面改質劑。

【0072】 特別較佳的表面改質劑包括聚乙烯吡咯啉酮；泰洛沙泊(tyloxapol)；帕洛沙姆，諸如 PLURONIC™ F68、F108、及 F127，其係環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物，可購自 BASF；帕洛沙胺(poloxamine)，諸如 TETRONIC™ 908 (T908)，其係衍生自依序添加環氧乙烷及環氧丙烷至乙二胺之四官能嵌段共聚物，可購自 BASF；右旋糖酐；卵磷脂；Aerosol OT™ (AOT)，其係磺基琥珀酸鈉之二辛酯，可購自 Cytac Industries；DUPONOL™ P，其係月桂基硫酸鈉，可購自 DuPont；TRITON™ X-200，其係烷基芳基聚醚磺酸酯，可購自 Rohm and Haas；TWEEN™ 20、40、60、及 80，其係聚氧乙烯

山梨醇酐脂肪酸酯，可購自ICI Speciality Chemicals；SPAN™ 20、40、60、及80，其係脂肪酸之山梨醇酐酯；ARLACEL™ 20、40、60、及80，其係脂肪酸之山梨醇酐酯，可購自Hercules, Inc.；CARBOWAX™ 3550及934，其係聚乙二醇，可購自Union Carbide；CRODESTA™ F110，其係蔗糖硬脂酸酯與蔗糖二硬脂酸酯之混合物，可購自Croda Inc.；CRODESTA™ SL-40，其可購自Croda, Inc.；己基癸基三甲基氯化銨(CTAC)；牛血清白蛋白與SA90HCO，其係 $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 。已發現特別有用的表面改質劑包括泰洛沙泊及帕洛沙姆，較佳的是Pluronic™ F108及Pluronic™ F68。

【0073】 Pluronic™ F108相當於帕洛沙姆(poloxamer) 338，且係聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物，通常具有通式 $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ ，其中x、y與z之平均值分別為128、54與128。帕洛沙姆338之其他商品名稱為可購自Hodag之Hodag NONIONIC™ 1108-F及可購自ICI Americas之SYNPERONIC™ PE/F108。

【0074】 帕利哌酮棕櫚酸酯及表面改質劑之最佳相對量取決於各種參數。表面改質劑之最佳量可取決於例如所選之特定表面改質劑、表面改質劑之臨界微胞濃度（若其形成微胞）、抗精神病劑之表面積等。特定表面改質劑較佳地係以每平方公尺帕利哌酮棕櫚酸酯表面積約0.1至約1 mg之量存在。在帕利哌酮棕櫚酸酯（9-羥基利培酮棕櫚酸酯）之情況下，較佳的是使用PLURONIC™ F108作為表面改質劑，兩種成分之相對量(w/w)較佳地係大約6:1。

【0075】 本發明之粒子可藉由一方法製備，該方法包含下列步驟：使帕利哌酮棕櫚酸酯分散在液體分散介質中，以及在研磨介質存在下施加機械手段以縮減抗精神病劑之粒徑至有效平均粒徑。在表面改質劑存在下可減小粒子之大小。替代地，可在磨碎之後使粒子與表面改質劑接觸。

【0076】 用於製備本文所述之粒子的一般程序包括(a)獲得帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)將帕利哌酮棕櫚酸酯添加至液體介質，以形成預混合物；及(c)使該預混合物在研磨介質存在下經受機械手段，以縮減有效平均粒徑。

【0077】 可使用所屬技術領域中已知的技術製備帕利哌酮棕櫚酸酯。較佳的是帕利哌酮棕櫚酸酯之粒徑小於約100  $\mu\text{m}$ ，如篩分析法所判定。若帕利哌酮棕櫚酸酯之粒徑大於約100  $\mu\text{m}$ ，則較佳的是減小帕利哌酮棕櫚酸酯粒子之大小至小於100  $\mu\text{m}$ 。

【0078】 接著，可將帕利哌酮棕櫚酸酯添加至其基本上不在其中溶解之液體介質中，以形成預混合物。帕利哌酮棕櫚酸酯在液體介質中之濃度（重量/重量百分比）可廣泛變化，且取決於所選之表面改質劑及其他因素。帕利哌酮棕櫚酸酯於組成物中之合適濃度可在約0.1%至約60%之間變化，較佳地在約0.5%至約30%，更佳地係大約7% (w/v)。針對PP1M，目前較佳的是使用濃度為每mL約100 mg eq.的帕利哌酮或每mL約156 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。針對PP3M，較佳的是使用濃度為每mL約200 mg eq.的帕利哌酮或每mL約312 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。針對PP6M，較佳的是使用濃度為每mL約200 mg eq.的帕利哌酮或每mL約312 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

【0079】 更佳的程序涉及添加表面改質劑至預混合物中後，使其經受機械手段以減小有效平均粒徑。表面改質劑之濃度（重量/重量百分比）可在約0.1%至約90%之間變化、較佳地約0.5%至約80%，且更佳地係大約7% (w/v)。

【0080】 預混合物可藉由使其經受機械手段以縮小分散液中之有效平均粒徑至所欲粒徑而直接使用。當使用球磨機進行磨碎時，較佳的是直接使用預混合物。替代地，抗精神病劑及可選地表面改質劑可使用合適的攪動法（諸如例如輓磨機或Cowles式混合器）分散在液體介質中，直到達成均質分散液。

【0081】 用於縮減抗精神病劑之有效平均粒徑之機械手段宜採用分散研磨機之形式。合適的分散研磨機包括球磨機、立式球磨機(attritor mill)、振動研磨機、行星式研磨機、介質研磨機—諸如砂磨機及珠磨機。以介質研磨機較佳，因為其需要之研磨時間相當短即可達到所需縮減之粒徑。針對介質研磨，在一些實施例中，預混合物之表觀黏度較佳地係介於約0.1 Pa·s與約1 Pa·s之間的任

何黏度。在一些實施例中，針對球磨，預混合物之表觀黏度較佳地係介於約1 mPa·s與約100 mPa·s之間的任何黏度。

**【0082】** 用於粒徑縮小步驟之研磨介質可選自剛性介質，較佳的是球狀或粒狀，平均大小小於約3 mm、更佳地小於約1 mm。所欲的是，此類介質可為本發明之粒子提供較短加工時間，並減少研磨設備之磨損。咸信選擇研磨介質材料並不重要。然而，經氧化鎂穩定化之約95% ZrO<sub>2</sub>、矽酸鋯、及玻璃研磨介質提供可用於製備醫藥組成物之粒子。此外，亦可用其他介質，諸如聚合物珠、不銹鋼、二氧化鈦、氧化鋁、及經釷穩定化之約95% ZrO<sub>2</sub>。較佳研磨介質具有大於約2.5 g/cm<sup>3</sup>之密度，且包括經氧化鎂穩定化之約95% ZrO<sub>2</sub>及聚合物珠。

**【0083】** 磨碎時間可廣泛變化，且主要取決於所選之特定機械手段及加工條件。輾磨法中，更小之粒子可能需要長達2天或更久之加工時間。

**【0084】** 粒子一般在不顯著降解抗精神病劑之溫度下縮小大小。加工溫度小於約30°C至約40°C通常係較佳的。若需要時，加工器具可以採用習知冷卻儀器冷卻。該方法宜在環境溫度及在安全且有效之研磨過程加工壓力之條件下進行。

**【0085】** 若預混合物中不存在表面改質劑，則一般在磨碎後，將表面改質劑以例如以上針對預混合物所述之量添加至分散液中。然後，可採用例如：激烈振盪以混合該分散液。可選地，該分散液可使用例如：超音波電源進行音波處理步驟。

**【0086】** 根據本發明之水性組成物宜進一步包含懸浮劑及緩衝劑、及可選地一或多種保存劑及等張劑。特定成分可能同時作用為此等劑中之二或更多者，例如表現得像保存劑及緩衝劑，或表現得像緩衝劑及等張劑。

**【0087】** 適用於根據本發明之水性懸浮液之懸浮劑（亦稱為物理穩定劑）係纖維素衍生物（例如甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、及羥丙基甲基纖維素）、聚乙烯吡咯啉酮、藻酸鹽、幾丁聚醣、右旋糖酐、明膠、聚乙二醇、聚

氧乙烯醚、及聚氧丙烯醚。較佳地，羧基甲基纖維素鈉係使用於約0.5至約2%之濃度，最佳係約1% (w/v)。

【0088】 較佳選自用於根據本發明之水性懸浮液所列之界面活性劑的合適潤濕劑為山梨醇酐酯類之聚氧乙烯衍生物，例如：聚山梨醇酯20與聚山梨醇酯80、卵磷脂、聚氧乙烯醚、聚氧丙烯醚、去氧膽酸鈉。較佳地，聚山梨醇酯20係使用於約0.5%至約3%之濃度，更佳係約0.5%至約2%，最佳約1.1% (w/v)。

【0089】 合適的緩衝劑係弱酸之鹽，且應以足以使分散液自約pH 6.0變成鹼性之量使用。較佳地，pH係在約6.0至約9.0之範圍內；或在約6.0至約8.0之範圍內；或約6.5至約7.5。例如，pH係在以下之範圍內：約6.0至約6.5；或約6.5至約7.0；或約7.0至約7.5；或約7.5至約8.0；或約8.0至約8.5；或約8.5至約9.0。特別較佳係使用磷酸氫二鈉（無水）（通常約0.9% (w/v)）與磷酸二氫鈉單水合物（通常約0.6% (w/v)）之混合物。此緩衝劑亦使分散液為等張，此外，亦使懸浮其中之酯較不傾向於絮凝。

【0090】 保存劑係抗微生物劑及抗氧化劑，其可選自由下列所組成之群組：苯甲酸、苯甲醇、丁基羥基甲氧苯、二丁基羥基甲氧苯、氯丁醇、沒食子酸酯、羥基苯甲酸酯、EDTA、酚、氯甲酚、間甲酚、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、肉豆蔻基- $\gamma$ -甲基吡啶鎊氯化物(myristyl-gamma-piccolinium chloride)、乙酸苯汞、及硫柳汞(thimerosal)。具體而言，可使用苯甲醇，其濃度至多約2% (w/v)、較佳地至多約1.5% (w/v)。

【0091】 等張劑係例如氯化鈉、右旋糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、硫酸鈉。懸浮液宜包含約0%至約10% (w/v)的等張劑。甘露醇可以約0%至約7%之濃度使用，然而更佳地約1%至約3% (w/v)、特別是約1.5%至約2% (w/v)的一或多種電解質係用於使懸浮液為等張，顯然因為離子有助於防止懸浮酯之絮凝。具體而言，緩衝劑之電解質作為等張劑。

【0092】 可注射配製物之特別所欲特徵係關於投予之容易度。特定言之，該種注射應可使用儘可能細的針頭，在儘可能短的時間期內進行。此可藉由維

持某些黏度使用本發明之水性懸浮液達成，該黏度可以輕易地用注射器吸取（例如自小瓶）並通過細針頭注射。例如，PP1M黏度在室溫下低於約75 mPa·s、或低於約60 mPa·s，且一般使用23G、1吋針頭或22G、1½吋針頭。針對PP3M，一般使用22G、1½吋針頭或22G、1吋針頭。且針對PP6M，一般使用20G、1½吋針頭。

**【0093】** 理想上，根據本發明之水性懸浮液將包含可容忍以保持最低注射體積之儘可能多的帕利哌酮棕櫚酸酯、及儘可能少的其他成分。

**【0094】** 具體而言，針對PP3M或PP6M，組成物包含下列或基本上由下列所組成：(a)約200至約500 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約2至約25 mg/mL的潤濕劑；(c)約2.5至約50 mg/mL的一或多種緩衝劑；(d)約25至約150 mg/mL的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。一般而言，PP3M或PP6M組成物具有約6.0至約8.0之pH、較佳地約6.5至約7.5之pH。

**【0095】** 在其他實施例中，針對PP3M或PP6M，組成物包含下列或基本上由下列所組成：(a)約250至約400 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約5至約20 mg/mL的潤濕劑；(c)約5至約25 mg/mL的一或多種緩衝劑；(d)約50至約100 mg/mL的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0096】** 在其他實施例中，針對PP3M或PP6M，組成物包含下列或基本上由下列所組成：(a)約280至約350 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約8至約12 mg/mL的潤濕劑；(c)約5至約15 mg/mL的一或多種緩衝劑；(d)約65至約85 mg/mL的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0097】** 在某些實施例中，PP3M或PP6M中之活性成分係帕利哌酮棕櫚酸酯（約312 mg/mL）。在某些實施例中，PP3M或PP6M中之非活性成分係聚山梨醇酯20（約10 mg/mL）、聚乙二醇4000（約75 mg/mL）、檸檬酸單水合物（約7.5 mg/mL）、磷酸二氫鈉單水合物（約6 mg/mL）、氫氧化鈉（約5.4

mg/mL)、及注射用水。例示性PP3M係揭示於實例2中。例示性PP6M係揭示於實例3中。

**【0098】** 具體而言，用於PP1M之組成物將包含下列或基本上由下列所組成（按重量/組成物總體積計）：(a)約1%至50% (w/v)的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約0.1%至5% (w/v)的潤濕劑；(c)一或多種緩衝劑；(d)約0.1%至約5% (w/v)的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。一般而言，PP1M組成物具有約6.0至約8.0之pH、較佳地約6.5至約7.5之pH。

**【0099】** 組成物PP1M較佳地將包含下列或基本上由下列所組成（按重量/組成物總體積計）：(a)約2%至40% (w/v)的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約0.25%至3% (w/v)的潤濕劑；(c)一或多種緩衝劑；(d)約0.25%至約3% (w/v)的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0100】** 用於PP1M之組成物更佳地將包含下列或基本上由下列所組成（按重量/組成物總體積計）：(a)約3%至20% (w/v)的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約0.5%至2% (w/v)的潤濕劑；(c)一或多種緩衝劑；(d)約0.5%至約2% (w/v)的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0101】** 具體而言，針對PP1M，組成物包含下列或基本上由下列所組成：(a)約50至約250 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約2至約25 mg/mL的潤濕劑；(c)約2.5至約50 mg/mL的一或多種緩衝劑；(d)約5至約75 mg/mL的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0102】** 在其他實施例中，針對PP1M，組成物包含下列或基本上由下列所組成：(a)約100至約200 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約5至約20 mg/mL的潤濕劑；(c)約5至約25 mg/mL的一或多種緩衝劑；(d)約10至約50 mg/mL的懸浮劑；(e)至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0103】** 在其他實施例中，針對PP1M，組成物包含下列或基本上由下列所組成：(a)約140至約180 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；(b)約8至約16 mg/mL的

潤濕劑；(c)約5至約15 mg/mL的一或多種緩衝劑；(d)約20至約40 mg/mL的懸浮劑；(e)可選地至多約2% (w/v)保存劑；及(f)水，其量足以加至100%。

**【0104】** 最佳的是，PP1M中之活性成分係帕利哌酮棕櫚酸酯（約156 mg/mL）。最佳的是，PP1M中之非活性成分係聚山梨醇酯20（約12 mg/mL）、聚乙二醇4000（約30 mg/mL）、檸檬酸單水合物（約5 mg/mL）、磷酸二氫鈉單水合物（約2.5 mg/mL）、無水磷酸氫二鈉（約5 mg/mL）、氫氧化鈉（約2.84 mg/mL）、及注射用水。例示性PP1M係揭示於實例1中。

**【0105】** 較佳地，水性懸浮液將於無菌條件下製造，且將不使用保存劑。無菌製備帕利哌酮棕櫚酸酯之適當方法係說明於WO 2006/114384，其以引用方式併入本文中。

**【0106】** 較佳水性劑型包含之非活性成分為聚山梨醇酯20、聚乙二醇4000、檸檬酸單水合物、磷酸氫二鈉無水物、磷酸二氫鈉單水合物、氫氧化鈉、與注射用水。

**【0107】** 劑量或投藥劑量一般係以帕利哌酮棕櫚酸酯之毫克(mg)表示。

**【0108】** 關於六個月間隔投藥，帕利哌酮棕櫚酸酯投藥亦可以帕利哌酮之mg當量(mg eq.)表示，其中約1092及1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯分別等效於約700及1000 mg eq.的帕利哌酮。針對六個月期投藥，較佳的是向患者以約700 mg eq.至約1000 mg eq.帕利哌酮或約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯投藥。

**【0109】** 關於三個月間隔投藥，帕利哌酮棕櫚酸酯投藥亦可以帕利哌酮之mg當量(mg eq.)表示，其中約273、410、546、及819 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯分別等效於約175、263、350、及525 mg eq.的帕利哌酮。針對三個月期投藥，較佳的是向患者以約175 mg eq.至約525 mg eq.帕利哌酮或約273 mg至約819 mg帕利哌酮棕櫚酸酯投藥。

**【0110】** 關於一個月間隔投藥，帕利哌酮棕櫚酸酯投藥亦可以帕利哌酮之mg當量(mg eq.)表示，其中約39、78、117、156、及234 mg的帕利哌酮棕櫚酸

酯分別等效於約25、50、75、100、及150 mg eq.的帕利哌酮。針對一個月期投藥，較佳的是向患者以下列投藥：約25 mg eq.至約150 mg eq.帕利哌酮或約39 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯；或約100 mg eq.至約150 mg eq.帕利哌酮或約156 mg至約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯，諸如約156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯或約234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯。

【0111】 如本文中所使用，用語「抗精神病藥物(antipsychotic/antipsychotic drug medication)」意指用於為患有精神障礙的人減少或改善精神病症狀之任何藥物。

【0112】 如本文中所使用，用語「精神病患者(psychiatric patient)」係指人類，其係因Diagnostic and Statistical Manual Fifth Edition (DSM 5), American Psychiatric Association (APA)中所提供之「心理疾患(mental disorder)」及「心理疾病(mental illness)」而接受治療或實驗之對象。所屬技術領域中具有通常知識者咸了解，帕利哌酮酯類（例如：帕利哌酮棕櫚酸酯）可投予至適用所有利培酮已知適應症的精神病患者。此等心理疾患包括但不限於思覺失調症；躁鬱症或其他明顯出現精神病、攻擊性行為、焦慮症或憂鬱症之疾病狀態。如DSM-5中所陳述，思覺失調症係指表徵為思覺失調症、情感性思覺失調症、及類思覺失調症之病況。躁鬱症係指表徵為於躁鬱症之病況，包括第一型躁鬱症及第二型躁鬱症。DSM係由Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association製作，且提供診斷類別之清楚說明。病理性精神病況係精神病(psychosis)或可能與精神病特徵相關聯，包括但不限於DSM中已表徵的以下病症。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 5th Ed. (2013)。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，病理性精神病況亦有替代命名法、疾病分類學、及分類系統，且這些系統隨著醫學科學進展而演進。可治療之病理性精神病況之實例包括但不限於輕度智能障礙、中度智能障礙、重度智能障礙、極度智能障礙、嚴重度未指明之智能障礙、自閉症、雷特氏症(Rett's disorder)、兒童期崩解症、亞斯伯格症、待分類的廣泛性發展障礙、注

意力不足/過動症混合型、注意力不足/過動症不專注型、注意力不足/過動症過動-衝動型、注意力不足/過動症NOS、行為規範障礙症（兒童期初發型及青春期間型）、對立反抗症、未指明之破壞性行為障礙、單獨攻擊型、未分化型行為障礙、妥瑞症(Tourette's disorder)、慢性運動或發聲抽動障礙、短暫性抽動障礙、抽動障礙NOS、酒精中毒譫妄、酒精戒斷譫妄、酒精誘導之持續性失智、酒精誘導之精神障礙伴隨妄想、酒精誘導之精神障礙伴隨幻覺、安非他命或類似作用之擬交感神經中毒、安非他命或類似作用之擬交感神經譫妄、安非他命或類似作用之擬交感神經誘導之精神障礙伴隨妄想、安非他命或類似作用之擬交感神經誘導之精神障礙伴隨幻覺、大麻誘導之精神障礙伴隨妄想、大麻誘導之精神障礙伴隨幻覺、古柯鹼中毒、古柯鹼中毒譫妄、古柯鹼誘導之精神障礙伴隨妄想、古柯鹼誘導之精神障礙伴隨幻覺、迷幻劑中毒、迷幻劑中毒譫妄、迷幻劑誘導之精神障礙伴隨妄想、迷幻劑誘導之精神障礙伴隨妄想、迷幻劑誘導之情緒障礙、迷幻劑誘導之焦慮症、未指明之迷幻劑相關病症、吸入劑中毒、吸入劑中毒譫妄、吸入劑誘導之持續性失智、吸入劑誘導之精神障礙伴隨妄想、吸入劑誘導之精神障礙伴隨幻覺、吸入劑誘導之情緒障礙、吸入劑誘導之焦慮症、未指明之吸入劑相關病症、類鴉片中毒譫妄、類鴉片誘導之精神障礙伴隨妄想、類鴉片中毒譫妄、類鴉片誘導之精神障礙伴隨幻覺、類鴉片誘導之情緒障礙、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺中毒、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺中毒譫妄、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺誘導之精神障礙伴隨妄想、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺誘導之精神障礙伴隨幻覺、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺情緒障礙、苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺誘導之焦慮症、未指明之苯環己哌啶(PCP)或類似作用之芳基環己胺相關病症、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑中毒、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑中毒譫妄、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑戒斷譫妄、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑誘導之持續性失智、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑誘導之精神障礙伴隨妄想、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑誘導

之精神障礙伴隨幻覺、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑誘導之情緒障礙、鎮靜劑、安眠藥、或抗焦慮劑誘導之焦慮症、其他（或未知）物質中毒、其他（或未知）物質誘導之譫妄、其他（或未知）物質誘導之持續性失智、其他（或未知）物質誘導之精神障礙伴隨妄想、其他（或未知）物質誘導之精神障礙伴隨幻覺、其他（或未知）物質誘導之情緒障礙、其他（或未知）物質誘導之焦慮症、未指明之其他（或未知）物質病症、強迫症、創傷後壓力症、廣泛性焦慮症、未指明之焦慮症、身體臆形症、疑病症（或疑病性神經症）、體化症、未分化身體型疾患、未指明之身體型疾患、陣發性暴怒症、偷竊癖、病態性賭博、縱火癖、拔毛症、及衝動控制疾患NOS、類思覺失調症、情感性思覺失調症、妄想症、短期精神障礙、共有型精神障礙、一般性醫學狀況造成之精神障礙伴隨妄想、一般性醫學狀況造成之精神障礙伴隨幻覺、未指明之精神障礙、無精神病特徵之嚴重單次發作重度憂鬱、無精神病特徵之嚴重復發重度憂鬱、無精神病特徵之嚴重混合型躁鬱症、具有精神病特徵之嚴重混合型躁鬱症、無精神病特徵之嚴重躁性躁鬱症、具有精神病特徵之嚴重躁性躁鬱症、無精神病特徵之嚴重鬱性躁鬱症、具有精神病特徵之嚴重鬱性躁鬱症、第二型躁鬱症、未指明之躁鬱症、妄想型人格障礙、類分裂型人格障礙、思覺失調型人格障礙、反社會人格障礙、及邊緣型人格障礙。

【0113】 本文中所使用的用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指能在人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應由研究者、醫師、或其他臨床醫師所尋求，且包括減輕欲治療的疾病或病症之症狀。

【0114】 治療疾病領域中具有通常知識者可判定用於治療以上所列疾病之帕利哌酮的有效投予量。舉實例而言，用於治療心理疾患之帕利哌酮的有效量會係每天約0.01 mg/kg至約2 mg/kg體重。針對半年期投藥，較佳的是向患者以約700 mg-eq.至約1000 mg eq.的帕利哌酮或約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯投藥。所提供之帕利哌酮棕櫚酸酯的量足以在棕櫚酸部份自酯移除後提

供等效劑量的帕利哌酮之量（例如1560 mg對應於帕利哌酮1000 mg）。針對六個月期投藥，較佳的是向患者以約700 mg eq.至約1000 mg eq.帕利哌酮或約1092 mg至約1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯投藥。

**【0115】** 提供下列實例以說明本揭露中所述之一些概念。雖然將實例視為描述某些實施例，但不應將其視為限制本文所述之更一般實施例。提供下列非限制性實例以進一步支持本揭露。除非另有說明，否則實例4至9中之PP1M、PP3M、及PP6M係指實例1 (PP1M)、實例2 (PP3M)、及實例3 (PP6M)中所述之配製物。

#### 實例1：一個月期延釋性配製物(PP1M)

**【0116】** 下表2包括適用於肌內(IM)注射之100 mg/mL eq.帕利哌酮之例示性一個月期延釋性配製物(PP1M)。

**表2 - PP1M**

組分	濃度(mg/mL)
帕利哌酮棕櫚酸酯	156
聚山梨醇酯 20	12
聚乙二醇 4000 <sup>1</sup>	30
檸檬酸單水合物	5
無水磷酸氫二鈉	5
磷酸二氫鈉單水合物	2.5
氫氧化鈉	2.84
注射用水	量足以加至 1000 μL

**【0117】** 可在經預填充之注射器中提供PP1M，其中藉由用不同體積的100 mg/mL eq.主體懸浮液填充注射器來獲得範圍在25 mg eq.至150 mg eq.之劑量強度。表3顯示不同的劑量強度，包括注射器大小及標稱填充體積。

**表3 - PP1M劑量強度與注射器大小及填充體積**

強度(mg)	注射器大小	標稱填充體積(mL)
eq. 25	0.5 mL	0.250
eq. 50	0.5 mL	0.500

<sup>1</sup> 等效於 PEG 400 或 MacroGol 4000

eq. 75	1 mL 長	0.750
eq. 100	1 mL 長	1.000
eq. 125	2.25 mL	1.250
eq. 150	2.25 mL	1.500

【0118】 表4描述用以包裝PP1M之注射器組件。

**表4 -用於PP1M之注射器組件**

組件	說明
注射筒	具有 0.5 mL、1 mL 長、或 2.25 mL 之 Integrated Luer Lock 大小的透明環烯烴共聚物(COC)
針頭蓋	溴丁基橡膠，深灰色
柱塞檔止器	經 FluroTec <sup>®</sup> 塗佈之溴丁基橡膠，深灰色（用於 0.5 mL 注射器及 1 mL 長注射器係 1 mL 長；用於 2.25 mL 注射器係 1 至 3 mL）

**實例2：三個月期延釋性配製物(PP3M)**

【0119】 下表5包括適用於肌肉(IM)注射之200 mg/mL eq.帕利哌酮之例示性三個月期延釋性配製物(PP3M)。

**表5 - PP3M**

組分	濃度(mg/mL)
帕利哌酮棕櫚酸酯	312
聚山梨醇酯 20	10
聚乙二醇 4000	75
檸檬酸單水合物	7.5
磷酸二氫鈉單水合物	6
氫氧化鈉	5.4
注射用水	量足以加至 1 mL

【0120】 可在經預填充之注射器中提供PP3M，其中藉由用不同體積的200 mg/mL eq.主體懸浮液填充注射器來獲得範圍在175 mg eq.至525 mg eq.之劑量強度。表6顯示不同的劑量強度，包括注射器大小及標稱填充體積。

**表6 - PP3M劑量強度與注射器大小及填充體積**

以帕利哌酮棕櫚酸酯之劑量(mg)	以帕利哌酮之等效劑量(mg)	注射器大小	標稱填充體積(mL)
273	175	1 mL 長	0.875
410	263	2.25 mL	1.315
546	350	2.25 mL	1.750
819	525	2.8 mL	2.625

【0121】 表7描述用以包裝PP3M之注射器組件。

表7 - 用於PP3M之注射器組件

組件	說明
注射筒	具有 1 mL 長、2.25 mL、或 2.8 mL 之 Integrated Luer Lock 大小的透明環烯烴共聚物(COC)
針頭蓋	溴丁基橡膠，深灰色
柱塞檔止器	經 FluroTec <sup>®</sup> 塗佈之溴丁基橡膠，深灰色（用於 1 mL 長注射器係 1 mL 長；且用於 2.25 mL 注射器及 2.8 mL 注射器係 1 至 3 mL）

### 實例3：六個月期延釋性配製物(PP6M)

【0122】 下表8包括適用於肌內(IM)注射之200 mg/mL eq. 帕利哌酮棕櫚酸酯之例示性六個月期延釋性配製物(PP6M)。

表8 - PP6M

組分	濃度(mg/mL)	單位劑量 (mg/3.5 mL 劑量 之注射器)	單位劑量 (mg/5.0 mL 劑量 之注射器)
帕利哌酮棕櫚酸酯	312	1092	1560
聚山梨醇酯 20	10	35	50
聚乙二醇 4000	75	262.5	375
檸檬酸單水合物	7.5	26.25	37.5
磷酸二氫鈉單水合物	6	21	30
氫氧化鈉	5.4	18.9	27
注射用水	量足以加至 1.0 mL	量足以加至 3.5 mL	量足以加至 5.0 mL

【0123】 可在經預填充之注射器中提供PP6M，其中藉由用不同體積的200 mg/mL eq.主體懸浮液填充注射器來獲得範圍在700 mg eq.至1000 mg eq.之劑量強度。表9顯示不同的劑量強度，包括注射器大小及標稱填充體積。

表9 - PP6M劑量強度與注射器大小及填充體積

以帕利哌酮棕櫚酸酯之劑量(mg)	以帕利哌酮之等效劑量(mg)	注射器大小	標稱填充體積(mL)
1092	700	5 mL	3.5
1560	1000	5 mL	5.0

【0124】 表10描述用以包裝六個月期延釋性配製物之注射器組件。

表10 -用於PP6M之注射器組件

組件	說明
注射筒	具有 Integrated Luer Lock 的透明環烯烴共聚物(COC)
針頭蓋	溴丁基橡膠
柱塞檔止器	溴丁基橡膠
柱塞桿	聚丙烯
止回器（亦稱為手指凸緣）	均聚丙烯(Homopolypropylene)

#### 實例4：帕利哌酮棕櫚酸酯6個月期配製物之雙盲、隨機分組、活性對照、平行組研究

##### 研究設計

【0125】 隨機分組、雙盲、活性對照、多中心、介入性、平行組之非劣性研究。研究設計之流程圖係示於圖1中。所有繼續進行且無復發的合格對象參予篩選期（至多28天）、包括用PP1M或PP3M之1個注射週期之維持期（因此產生1或3個月之期持續時間）、及雙盲期（12個月）。雙盲期經設計以包括PP3M（活性對照）之4個注射週期或PP6M（研究性藥物與交替的安慰劑）之2個注射週期。

【0126】 在維持期之前，若一些對象進入口服抗精神病藥物、可注射利培酮、或先前起始但尚未穩定的PP1M之研究，則他們會參予過渡期，進行1至5次PP1M注射。下文將合併的過渡期及維持期稱為開放標籤期。

【0127】 隨機分組：將702位對象以1:2比率隨機分至PP3M (n=224)或PP6M (n=478)治療組。藉由研究中心及藉由維持劑量水平（中等或高）將隨機分組分層。

【0128】 針對療效的主要分析群體：雙盲治療意向(double-blind intent-to-treat, DB ITT)分析集，定義為接受至少1劑之雙盲研究藥物的所有隨機分組對象。

【0129】 主要療效變數：基於Kaplan-Meier累積存活估計值，在12個月雙盲期結束時尚未復發的對象之百分比。

【0130】 針對療效之額外分析群體：依規程分析集(per-protocol analysis set)，定義為接受至少1劑之雙盲研究藥物且沒有重大規程違反的所有隨機分組對象，重大規程違反即可能影響療效的重大規程偏差，諸如預期研究群體之違反、治療分配之錯誤、或排除藥物之使用。

【0131】 針對安全性之分析群體：與DB ITT相同。

【0132】 計劃的樣本大小：基於提供主要終點最小80%檢定力(power)之決定，用於研究之雙盲期的樣本大小係549位隨機分組對象。樣本大小決定包括假設在PP3M組中之預期存活率（在12個月時保持無復發的對象之百分比）係85%，且1側顯著水平應為2.5%。鑑於這些假設，需要以1:2比率(PP3M:PP6M)隨機分組之549位對象，以用80%檢定力證明PP6M不遜於PP3M，且針對在12個月時保持無復發的對象之百分比的非劣性臨界值為10%。

#### 主要目的

【0133】 主要療效目標係證明，針對先前以對應劑量的PP1M（100或150 mg eq.）或PP3M（350或525 mg eq.）穩定的患有思覺失調症之患者的復發預防，由PP6M之單次投予（700或1000 mg eq.）所組成之注射週期之效果不比PP3M之2次依序投予注射（350或525 mg eq.）差。

## 對象及治療資訊

【0134】 研究橫跨20個國家及126個中心收案了841位對象。其中，將702位對象以1:2比率隨機分至2個治療組中之1者（PP3M中224位且PP6M中478位）。在DB ITT群體中的702位對象中，自依規程群體排除23位對象，依規程分析集中包括的PP3M及PP6M治療組之對象數目分別為217位及462位。在DB ITT分析集中，521位(74.2%)對象為白人，且480位(68.4%)對象為男性。平均(SD)年齡為40.8 (11.53)歲，範圍在18至69歲。

【0135】 在702位隨機分組對象中，571位(81.3%)對象完成12個月雙盲期且無復發事件，且47位(6.7%)對象完成雙盲期且具有復發事件。最常見的退出原因是54位(7.7%)對象之「對象退出」。

## 功效

【0136】 主要療效終點係基於Kaplan-Meier 12個月累積存活估計值，在12個月雙盲期結束時尚未復發的對象之百分比。統計分析測試係在雙邊0.05顯著性水平(two-sided 0.05 significance level)下進行。

## 主要療效終點

【0137】 在DB ITT群體中，PP3M組中的11位(4.9%)對象及PP6M組中的36位(7.5%)對象在12個月雙盲期期間經歷復發事件。治療組(PP6M-PP3M)之間的保持無復發之對象的百分比之估計差(95% CI)係-2.9% (-6.8%, 1.1%)。95%信賴區間的下限係大於-10%之預定非劣性臨界值，因此，可以宣告PP6M非劣於PP3M（圖2）。

【0138】 在依規程分析群體中，PP3M組中的10位(4.6%)對象及PP6M組中的35位(7.6%)對象在雙盲期期間經歷復發事件。結果類似於針對DB ITT分析群體所獲得之結果，其進一步證實PP6M相對於PP3M之非劣性（圖3）。

【0139】 藉由包括自雙盲期退出之對象的追蹤期期間收集之數據，針對主要療效分析進行補充分析。結果係與主要療效分析一致。

【0140】 針對DB ITT分析群體，基於Cox比例風險模型(Cox Proportional Hazards Model)且以治療作為唯一因子，PP6M治療組中之對象在雙盲期期間復發的瞬間風險（風險）對PP3M中之對象在雙盲期的風險之比率(95% CI)係1.57 (95% CI: 0.8, 3.08)。因此，PP6M對象中的風險率(hazard rate)係用PP3M治療之對象的風險率之1.57倍。

### 安全性

【0141】 整體而言，PP6M組中的297/478位(62.1%)對象及PP3M組中的131/224位(58.5%)對象在雙盲期期間經歷至少一個TEAE。在雙盲期期間最常見的( $\geq 5\%$ ) TEAE對於PP6M組係體重增加(8.4%)、注射部位疼痛(7.7%)、頭痛(6.7%)、上呼吸道感染(5.0%)，且對於PP3M組係體重增加(7.6%)、鼻咽炎(5.8%)、頭痛(5.4%)。

【0142】 在開放標籤（合併的過渡期及維持期）及雙盲期分別有1例及3例死亡。在雙盲期之3例死亡中，PP6M組係1例(0.2%)，且PP3M組係2例(0.9%)。

【0143】 三十九位對象（PP6M中24位[5.0%]，PP3M中15位[6.7%]）在雙盲期期間經歷嚴重的TEAE。

【0144】 在雙盲期期間，研究藥物因為不良事件而被永久停止，治療組之間的發生率如下：PP6M組中16位(3.3%)對象，且PP3M組中6位(2.7%)對象。

### 縮寫

【0145】 DB：雙盲(double-blind)。

【0146】 OL：開放標籤(open-label)。

【0147】 MA：維持(maintenance)。

- 【0148】 PANSS：思覺失調症之正性及負性症狀量表(positive and negative syndrome scale for schizophrenia)。
- 【0149】 PP：依規程(per-protocol)。
- 【0150】 KM：Kaplan-Meier。
- 【0151】 ITT：治療意向(intent to treat)。
- 【0152】 SD：標準偏差(standard deviation)。
- 【0153】 CI：信賴區間(confidence interval)。
- 【0154】 TEAE：治療後出現之不良事件(treatment-emergent adverse event)。

#### 實例5：投藥轉換

- 【0155】 下表11中描述自PP1M或PP3M至PP6M劑量的轉換。

**表11：帕利哌酮棕櫚酸酯投藥轉換表**

經 PP1M 適當治療之成年患者的 PP6M 劑量	
若 PP1M 之最後一劑係：	過渡至以下之 PP6M 劑量：
156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
234 mg (150 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)
經 PP3M 適當治療之成年患者的 PP6M 劑量	
若 PP3M 之最後一劑係：	過渡至以下之 PP6M 劑量：
546 mg (350 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
819 mg (525 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

- 【0156】 用PP1M（治療至少4個月後）或PP3M（至少一個3個月注射週期）適當治療且不需要劑量調整之患者可切換至PP6M。應起始PP6M取代PP1M（±7天）或PP3M（±14天）之下一個排定的劑量。PP6M之劑量應基於PP3M或PP1M之先前對應劑量，如上表11中所示。當自PP1M過渡至PP6M時，為了確立一致的維持劑量，建議在開始PP6M之前，PP1M之最後兩劑為相同劑量強度。

【0157】 使用PP1M或PP3M之先期治療期確保帕利哌酮血漿濃度在過渡至PP6M之前係呈穩態或接近穩態。

【0158】 基於模型之模擬表明，當相較於自PP3M（在至少一個3個月注射週期之後）過渡至PP6M之對象時，自PP1M（在至少4個月治療之後）直接過渡至PP6M之對象具有類似的帕利哌酮暴露水平。因此，對象可自PP1M直接過渡至PP6M，而不用在開始PP6M投藥之前先過渡至PP3M。

### 實例6 -自PP1M或PP3M過渡之對象中的PP6M之藥物動力學概況

#### 目標

【0159】 此試驗之目標係評估在已自對應劑量的PP1M（100或150 mg eq.）或PP3M（350或525 mg eq.）過渡之患有思覺失調症之患者的臀肌中投予PP6M（700或1000 mg eq.）之藥物動力學(PK)概況。

#### 對象及方法

【0160】 此臨床試驗係隨機分組、雙盲、活性對照、多中心、介入性、平行組研究。所有繼續進行且無復發的合格對象參予篩選期（至多28天）、包括用帕利哌酮棕櫚酸酯1個月期(PP1M)或帕利哌酮棕櫚酸酯3個月期(PP3M)之1個注射週期之維持期（因此產生1或3個月之期持續時間）、及雙盲期（12個月）。雙盲期經設計以包括帕利哌酮棕櫚酸酯6個月期(PP6M)（研究性藥物與交替的安慰劑）之2個注射週期或PP3M（活性對照）之4個注射週期。在試驗的開放標籤期（PP1M及PP3M）以及雙盲期（PP3M及PP6M）期間收集多個藥物動力學血液樣本，以判定帕利哌酮血漿濃度的時程。PK評估的目標為表徵血漿帕利哌酮濃度的時程及PK參數（諸如最大及最小血漿濃度及其相關時序）。因此，在PP6M劑量之後大約1個月時之預期帕利哌酮峰前後每週排定3個PK樣本，且在接近6個月投藥間隔之結束時每週排定6個PK樣本。

## 結果

在PP1M及PP3M投藥之後的維持期中帕利哌酮之藥物動力學

**【0161】** 在維持期中PP1M之投予之後，在100 mg eq.劑量之後之中位數 $t_{max}$ 係8天，且與在150 mg eq.劑量之後7天之中位數 $t_{max}$ 相當。在投予350或525 mg eq.(PP3M)之後，中位數 $t_{max}$ 係相當的，且係28天。基於目視檢查，對於PP1M及PP3M兩者， $C_{trough}$ 、 $C_{max}$ 、及 $AUC_{3M}$ 似乎與劑量成比例增加。對於PP1M及PP3M，劑量標準化平均 $C_{trough}$ 、 $C_{max}$ 、及 $AUC_{3M}$ 係相當的。對於PP1M及PP3M，峰/谷比亦係相當的。

在PP6M及PP3M投藥之後的雙盲期中帕利哌酮之藥物動力學。

**【0162】** 對於PP3M及PP6M，在第1天之平均劑量標準化谷濃度係相當的（分別為24.6 ng/mL及25.0 ng/mL）；在稍後的時間點，相較於接受PP3M之對象（在第183天為22.2 ng/mL且在第365天為24.1 ng/mL），接受PP6M之對象具有大約25至28%的較低谷濃度（在第183天為16.7 ng/mL且在第365天為17.3 ng/mL）。在雙盲期中之350或525 mg eq. PP3M或700或1000 mg eq. PP6M之第一投予之後，所有治療之中位數 $t_{max}$ 係相當的，即大約28天。類似地，在雙盲期之第二個6個月中之350或525 mg eq. PP3M或700或1000 mg eq. PP6M之投予之後，中位數 $t_{max}$ 係相當的，且範圍在29與32天之間。基於目視檢查，在雙盲期中各投予第一及第二劑之後，PP6M（700或1000 mg eq.）之 $C_{trough}$ 、 $C_{max}$ 、及 $AUC_{6M}$ 似乎與劑量成比例增加。類似地，在雙盲期中第一劑及第三劑的PP3M劑量（350或525 mg eq.）之後，帕利哌酮之PK暴露參數（ $C_{trough}$ 、 $C_{max}$ 、及 $AUC_{6M}$ ）似乎與劑量成比例。當相較於PP3M時，PP6M之劑量標準化平均 $C_{max}$ 略高（1.4至1.5倍）。在PP3M及PP6M投藥之後，雙盲期中之平均劑量標準化總帕利哌酮暴露( $AUC_{6M}$ )係相當的。結果係彙總於下表12以及圖4中。

**【0163】** 在維持期及雙盲期中之PP3M投予之後的中位數峰谷比在不同劑量之間係相當的，在維持期及雙盲期中分別在1.85至1.92及1.66至2.11之範圍

內。在每六個月投予PP6M一次之後，雙盲期中之中位數峰谷比係在2.71至3.41之範圍內。

【0164】 雙盲期中之PP6M投予之後的中位數峰谷比在不同劑量之間係相當的，且相較於第二次投予（在2.71至3.20之範圍內），第一次投予之後略高（在3.32至3.41之範圍內）。

【0165】 在依照數個群組之所投予劑量、維持期產品、維持期中之注射部位、性別、年齡、及肌酸酐清除率類別分層之後，由於PP3M及PP6M子群之 $C_{max}$ 、 $AUC_{6M}$ 的高對象間變化所致之範圍重疊，未觀察到臨床上有意義之差異。

【0166】 雙盲期中之PP6M投予之後的劑量標準化平均帕利哌酮暴露( $C_{max}$ 、 $AUC_{6M}$ )在維持期中接受PP1M或PP3M之對象子群之間係相當的。

表12 -接受PP3M及PP6M之患者的PK數據

帕利哌酮 PK (平均[SD]， $t_{max}$ ： 中位數 [範圍])	PP3M (350 mg eq.)	PP3M (525 mg eq.)	PP6M (700 mg eq.)	PP6M (1000 mg eq.)
		DB 0 至 6 個月		
n	98 <sup>a</sup>	112 <sup>b</sup>	222 <sup>c</sup>	229 <sup>d</sup>
$t_{max}$ (h)	670.80 (0.00 至 2256.57)	679.92 (0.00 至 2325.15)	671.09 (0.00 至 4367.42)	674.00 (0.00 至 4366.57)
$t_{max}$ (天)	27.95 (0.00 至 94.02)	28.33 (0.00 至 96.88)	27.96 (0.00 至 181.98)	28.08 (0.00 至 181.94)
$C_{trough}$ (ng/mL)	19.8 (9.82)	34.1 (19.7)	17.2 (11.5)	23.2 (16.2)
$C_{max}$ (ng/mL)	42.5 (23.7)	67.0 (39.1)	68.8 (40.4)	93.6 (61.2)
$AUC_{3M}$ (ng.h/mL)	64357 (31797)	103499 (51173)	--	--
$AUC_{6M}$ (ng.h/mL)	128713 (63593)	206998 (102347)	152555 (73249)	204527 (97213)
		DB 6 至		

		12 個月		
n	87 <sup>e</sup>	101 <sup>f</sup>	193 <sup>g</sup>	197 <sup>h</sup>
$t_{\max}$ (h)	766.17 (23.67 至 2301.80)	692.33 (44.62 至 2233.83)	717.87 (43.33 至 4367.33)	720.45 (0.00 至 3623.42)
$t_{\max}$ (天)	31.92 (0.99 至 95.91)	28.85 (1.86 至 93.08)	29.91 (1.81 至 181.97)	30.02 (0.00 至 150.98)
$C_{\text{trough}}$ (ng/mL)	22.7 (10.8)	34.8 (20.6)	17.6 (11.7)	24.3 (12.8)
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	44.1 (21.1)	67.2 (55.1)	67.9 (69.8)	84.2 (47.0)
AUC <sub>3M</sub> (ng.h/mL)	68410 (27774)	103004 (57770)	--	--
AUC <sub>6M</sub> (ng.h/mL)	136819 (55549)	206009 (115541)	143258 (66364)	191933 (81831)

<sup>a</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 92，且針對AUC<sub>3M</sub>及AUC<sub>6M</sub>，n = 97

<sup>b</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 108

<sup>c</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 182，且針對AUC<sub>6M</sub>，n = 215

<sup>d</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 181，且針對AUC<sub>6M</sub>，n = 222

<sup>e</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 82，且針對AUC<sub>3M</sub>及AUC<sub>6M</sub>，n = 84

<sup>f</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 95

<sup>g</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 160，且針對AUC<sub>6M</sub>，n = 185

<sup>h</sup>針對 $C_{\text{trough}}$ ，n = 177，且針對AUC<sub>6M</sub>，n = 194

### 實例7 -用於PP6M維持治療之投藥窗口

群體PK模擬：延長或縮短投藥間隔對 $C_{\text{max}}$ 及 $C_{\text{trough}}$ 之效果

【0167】 定期排定之6個月期維持注射之前2週及之後3週的投藥窗口之接受性係評估如下：

【0168】 將中等PP6M劑量強度(700 mg eq.)用以模擬延長投藥間隔導致較低的 $C_{\text{trough}}$ 之最壞的情境。如表13中所示，針對相對於以700 mg eq.達到PP6M穩態之後的排定之6個月期注射延遲1、2、及3週的注射，中位數 $C_{\text{trough}}$ 分別自15.8 ng/mL降低至15.3 (-3.2%)、14.9 (-5.6%)、及14.4 (-8.9%) ng/mL；及

【0169】 將最高的PP6M劑量強度(1000 mg eq.)用以模擬縮短投藥間隔導致最高的 $C_{max}$ 之最壞的情境。如表13中所示，如以下所重現，針對相對於以1000 mg eq.達到PP6M穩態之後的排定之6個月期注射提前1週及提前2週投予的注射，中位數 $C_{max}$ 分別自76.1 ng/mL增加至76.3 (+0.3%)及至76.6 (+0.7%)。

表13：PP6M穩態時之藥物動力學數據

(相對於排定之6個月期注射提前1至2週及延後1至3週投藥)

劑量	方案	$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	相對於基礎 之變化%	$C_{trough}$ (ng/mL) <sup>b</sup>	相對於基礎 之變化%
高劑量	基礎 PP6M	76.1	-		
	提前 1 週	76.3	+0.3%		
	提前 2 週	76.6	+0.7%		
中等劑量	基礎 PP6M			15.8	-
	延後 1 週			15.3	-3.2%
	延後 2 週			14.9	-5.7%
	延後 3 週			14.4	-8.9%

基於在復發預防研究中之中位數復發時間的臨床效果之持續時間

【0170】 在雙盲期之前在各研究中投予最後穩態劑量（口服帕利哌酮ER 12 mg、PP1M 150 mg eq、PP3M 525 mg eq、及PP6M 1000 mg eq）之後，進行PK模擬，以評估中位數復發時間與中位數帕利哌酮濃度降低至7.5 mg/mL之時間點之間的關係，如圖5中所示。在中位數血漿帕利哌酮濃度降低至7.5 ng/mL時的時間點與中位數復發時間（即，一半的對象已經歷復發，而另一半的對象較晚復發或在研究期間未復發的時間點）之間觀察到持續數週至數個月之明顯的延遲。因此，似乎治療效果比基於7.5 ng/mL臨限之預期效果更長，且復發保護窗口沿著正向延伸得更遠。

【0171】 關於圖5，模擬描繪在停止以下穩態劑量投予之後的帕利哌酮血漿濃度之衰減：1) 口服帕利哌酮ER，12 mg；2) PP1M 150 mg eq.；3) PP3M 525 mg eq.；及4) PP6M 1000 mg eq.；使用各配製物之高劑量水平作為代表性情

境。基於最終Kaplan-Meier估計值，自來自下列研究之安慰劑組計算中位數復發時間：口服帕利哌酮ER (R076477SCH301)、PP1M (R092670PSY3001)、及PP3M (R092670PSY3012)。

【0172】 因此，比用PP6M維持治療的目標6個月的日期早至多2週及晚至多3週之投藥窗口係可能的，且提供排定靈活性並增強治療遵從性，而無療效損失或副作用惡化。

### 實例8：錯過劑量

【0173】 基於群體藥物動力學模擬，在PP6M之錯過劑量超出投藥窗口的事件中，提供下列指南：若自PP6M之最後一次注射以來已經經過超過6個月又3週至至多但不到8個月，則可使用下列重新起始方案。

**表14：在錯過PP6M超過6個月又3週至至多但不到8個月之後的重新起始方案**

若 PP6M 之 最後一劑係：	投予 PP1M 至 三角肌中	接著在 1 個月後， 投予 PP6M 至臀肌中
	第 1 天	第 1 天後 1 個月
1092 mg (700 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
1560 mg (1000 mg eq.)	234 mg (150 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

【0174】 若自PP6M之最後一次注射以來已經經過8個月至至多且包括11個月，則可使用下列重新起始方案。

**表15：在錯過PP6M超過8個月且至多11個月之後的重新起始方案**

若 PP6M 之 最後一劑係：	投予 PP1M 至三角肌中		接著，投予 PP6M 至臀肌中
	第 1 天	第 8 天	第 8 天後 1 個月
1092 mg (700 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
1560 mg (1000 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

【0175】 若自PP6M之最後一次注射以來已經經過超過11個月，則如PP1M產品之處方資訊中所述重新起始用PP1M之治療。接著，在患者已用PP1M適當治療至少4個月之後，可恢復PP6M。為了確立一致的維持劑量，建議在重新開始PP6M之前，PP1M之最後兩劑應為相同劑量強度。

【0176】 錯過劑量之後之重新起始方案及PP6M維持方案之延續的時機取決於自最後PP6M劑量以來之時間間隔。這些建議係基於執行以解決在已經以PP6M治療穩定的患者中錯過劑量之情境的模擬，如圖6至圖8中所示。

【0177】 標準係達到快速回復至與錯過劑量之前一樣的帕利哌酮血漿濃度，而不會因為所施加之重新起始方案而產生過量。

【0178】 關於圖6，中間實線代表中位數帕利哌酮濃度，且底部與頂部虛線之間的陰影區代表90%預測帶。在三角肌中進行標準PP1M 4個月治療（起始劑量，接著是維持劑量），接著進行PP6M投藥。指出最後PP6M劑量的延遲，且指出以一劑150 mg eq. PP1M在三角肌中執行以達高劑量水平的重新起始。淺色網點區域代表在PP6M投藥間隔改變之前，自谷至峰濃度之範圍（由90%預測帶界定）。

【0179】 關於圖7，中間實線代表中位數帕利哌酮濃度，且底部與頂部虛線之間的陰影區代表90%預測帶。在三角肌中進行標準PP1M 4個月治療（起始劑量，接著是維持劑量），接著進行PP6M投藥。指出最後PP6M劑量的延遲，且指出以兩劑100 mg eq. PP1M在三角肌中執行的重新起始。

【0180】 淺色網點區域代表在PP6M投藥間隔改變之前，自谷至峰濃度之範圍（由90%預測帶界定）。

【0181】 關於圖8，中間實線代表中位數帕利哌酮濃度，且底部與頂部虛線之間的陰影區代表90%預測帶。在三角肌中進行標準PP1M 4個月治療（起始劑量，接著是維持劑量），接著進行PP6M投藥。指出最後PP6M劑量的延遲，且以4個月PP1M治療在三角肌中執行重新起始。淺色網點區域代表在PP6M投藥間隔改變之前，自谷至峰濃度之範圍（由90%預測帶界定）。

【0182】 這些指南提供一種機制，藉由該機制，患者可在其變成完全或部分不遵從的情況下重新開始用PP6M治療，從而減少從頭開始治療之需求。

### 實例9 -與PP6M治療相關聯之體重變化

【0183】 基於實施例4中所陳述之研究發現，相較於在12個月雙盲期期間用PP3M（活性對照組）治療之患者，以較短效帕利哌酮配製物(PP1M, PP3M)穩定且切換至較長效配製物(PP6M)的患有思覺失調症之患者，在雙盲期（12個月）期間顯示實質上較少的整體體重增加及較多的體重減輕，如圖9中所示。例如，PP6M患者群體中的體重增加可忽略（12個月內0.1 kg，圖9之左圖），且較高百分比的患者顯示超過其體重之7%的大幅體重減輕（圖9之右圖）。

【0184】 進一步分析數據並發現如18至25之年齡組中之患者（圖11），過重患者（BMI在25與< 30之間）自切換至PP6M（圖10）得到益處。雖然顯示出對體重有益的效果，研究亦顯示在治療意向及依規程分析集兩者中，在12個月期間結束時復發時間之主要終點上，PP6M相較於PP3M之非劣性療效。所觀察到之PP6M的安全性概況與PP1M及PP3M配製物之先前研究一致，無新的安全性信號出現。

【0185】 因為大部分體重增加係在研究之雙盲基線（第1天）報導，其指示在開放標籤穩定期期間發生體重增加。在雙盲期（12個月）期間沒有注意到遞增的體重增加，這意味著較不頻繁的注射對平均體重增加有穩定效果。因此，體重增加的患者可切換至PP6M，以幫助穩定其體重或支持體重減輕。

【0186】 自基線(DB)至雙盲終點，PP3M組中之體重、腰圍、及BMI之變化在數字上相對於PP6M組較高。針對PP6M組及PP3M組，自基線(MA)至雙盲終點之平均體重增加(SD)分別係0.10 (4.959) kg及0.96 (5.103) kg。

【0187】 自DB基線至雙盲終點，PP6M組中之10.6%的對象及PP3M組中之13.2%的對象經歷異常的體重增加( $\geq 7\%$ )。自DB基線至雙盲終點，PP6M組中之9.1%的對象及PP3M組中之6.8%的對象經歷異常的體重減輕( $\geq 7\%$ )。

【0188】 關於圖10，自基線(DB) BMI之平均(SD)變化針對具有正常( $<25$ )基線(BMI)的對象，在PP6M組中係0.28 (3.404) kg，且在PP3M組中係1.42 (4.456) kg；針對過重 (BMI 25至 $<30$ ) 的對象，在PP6M組中係-0.53 (4.386) kg，且在PP3M組中係1.15 kg (4.814) kg；且針對肥胖 (BMI  $\geq 30$ ) 的對象，在PP6M組中係0.71 (6.448) kg，且在PP3M組中係0.30 (5.955) kg。

【0189】 關於圖11，按年齡之平均(SD)變化針對18至25歲年齡組中之對象，在PP6M組中係-0.65 (4.955) kg，且在PP3M組中係4.33 (7.112) kg；針對25至50歲年齡組中之對象，在PP6M組中係0.29 (4.878) kg，且在PP3M組中係0.91 (4.600) kg；針對51至65歲年齡組中之對象，在PP6M組中係-0.31 (5.247) kg，且在PP3M組中係-1.20 (4.763) kg；且及針對 $>65$ 歲之對象，在PP6M組中係1.76 (4.738) kg，且5.47 (5.707) kg。

【符號說明】

無

(113年10月28日送呈)

(Submitted on October 28, 2024)

## 【發明申請專利範圍】

**【請求項1】** 一種帕利哌酮棕櫚酸酯用於製備治療有需要之患者中思覺失調症、情感性思覺失調症、類思覺失調症、或躁鬱症之藥物之用途，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），其中：

在投予該第一懸浮液之該第一劑量之後超過六個月又三週但在投予該第一懸浮液之該第一劑量之後不到八個月的時間，重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）被投予至該患者之三角肌；及

在投予該第二懸浮液之該重新起始負載劑量之後一個月 $\pm$ 7天的時間，該第一懸浮液之維持劑量被投予至該患者之該三角肌或臀肌；

其中在該第一劑量的該第一懸浮液與該重新起始負載劑量的該第二懸浮液之間無帕利哌酮棕櫚酸酯之中間劑量，以及在該重新起始負載劑量的該第二懸浮液和該維持劑量的該第一懸浮液之間無帕利哌酮棕櫚酸酯之中間劑量；

其中該第一懸浮液係6個月延釋可注射懸浮液(PP6M)，以及該第二懸浮液係一個月延釋可注射懸浮液(PP1M)。

**【請求項2】** 如請求項1所述之用途，其中該第一懸浮液之該第一劑量包含1092 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯；該第二懸浮液之該重新起始負載劑量包含156 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯；且該第一懸浮液之該維持劑量包含1092 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

**【請求項3】** 如請求項1所述之用途，其中該第一懸浮液之該第一劑量包含1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯；該第二懸浮液之該重新起始負載劑量包含234

mg的帕利哌酮棕櫚酸酯；且該第一懸浮液之該維持劑量包含1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

**【請求項4】** 一種帕利哌酮棕櫚酸酯用於製備治療有需要之患者中思覺失調症、情感性思覺失調症、類思覺失調症、或躁鬱症之藥物之用途，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），其中：

在投予第一懸浮液之第一劑量之後八個月至至多且包括十一個月的時間，156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）係被投予至患者之三角肌；

在投予第二懸浮液之第一重新起始負載劑量之後第 $8\pm 4$ 天，156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始負載劑量的第二懸浮液係被投予至患者之三角肌；及

在投予第二懸浮液之第二重新起始負載劑量之後一個月 $\pm 7$ 天，第一懸浮液之維持劑量之1092 mg至1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯係被投予至患者之三角肌或臀肌，

其中在該第一劑量與該第一重新起始負載劑量之間無帕利哌酮棕櫚酸酯之中間劑量，

其中該第一懸浮液係6個月延釋可注射懸浮液(PP6M)，以及該第二懸浮液係一個月延釋可注射懸浮液(PP1M)。

**【請求項5】** 如請求項4所述之用途，其中該第一懸浮液之該第一劑量包含1092 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯，且該第一懸浮液之該維持劑量包含1092 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

【請求項6】 如請求項4所述之用途，其中該第一懸浮液之該第一劑量包含1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯，且該第一懸浮液之該維持劑量包含1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

【請求項7】 一種帕利哌酮棕櫚酸酯用於製備治療有需要之患者中思覺失調症、情感性思覺失調症、類思覺失調症、或躁鬱症之藥物之用途，該有需要之患者已被投予第一劑量的第一帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第一懸浮液），其中：

(1)在投予第一懸浮液之第一劑量之後超過十一個月的時間，234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始負載劑量的第二帕利哌酮棕櫚酸酯延釋可注射懸浮液（第二懸浮液）係被投予至患者之三角肌；

(2)在投予第二懸浮液之第一重新起始負載劑量之後第 $8 \pm 4$ 天，156 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始負載劑量的第二懸浮液係被投予至患者之三角肌；

(3)在投予第二重新起始負載劑量之後一個月 $\pm 7$ 天，39 mg至234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第一重新起始維持劑量的第二懸浮液係被投予至患者之三角肌或臀肌；

(4)在投予第二懸浮液之第一重新起始維持劑量之後一個月 $\pm 7$ 天，39 mg至234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第二重新起始維持劑量的第二懸浮液係被投予至患者之三角肌或臀肌；

(5)在投予第二懸浮液之第二重新起始維持劑量之後一個月 $\pm 7$ 天，39 mg至234 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之第三重新起始維持劑量的第二懸浮液係被投予至患者之三角肌或臀肌；及

(6)在投予第二懸浮液之第三重新起始維持劑量之後一個月 $\pm$ 7天，1092 mg至1560 mg帕利哌酮棕櫚酸酯之維持劑量的第一懸浮液係被投予至患者之三角肌或臀肌，

其中在該第一劑量與該第一重新起始負載劑量之間無帕利哌酮棕櫚酸酯之中間劑量，

其中該第一懸浮液係6個月延釋可注射懸浮液(PP6M)，以及該第二懸浮液係一個月延釋可注射懸浮液(PP1M)。

【請求項8】 如請求項7所述之用途，其中該第一懸浮液之該第一劑量包含1092 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯，且該第一懸浮液之該維持劑量包含1092 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

【請求項9】 如請求項7所述之用途，其中該第一懸浮液之該第一劑量包含1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯，且該第一懸浮液之該維持劑量包含1560 mg的帕利哌酮棕櫚酸酯。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述之用途，其中該第一劑量的該第一懸浮液及該維持劑量的該第一懸浮液係在該臀肌中投予。

【請求項11】 如請求項1至9中任一項所述之用途，其中該患者需要思覺失調症之治療。

【請求項12】 如請求項1至9中任一項所述之用途，其中該第一懸浮液包含：

280 mg/mL至350 mg/mL的該帕利哌酮棕櫚酸酯；

8 mg/mL至12 mg/mL的濕潤劑；

一或多種緩衝劑；

65 mg/mL至85 mg/mL的懸浮劑；及  
水，其量足以加至100%。

【請求項13】 如請求項12所述之用途，其中該第一懸浮液係pH 6.0至pH 8.0。

【請求項14】 如請求項12所述之用途，其中該一種或多種緩衝劑包含檸檬酸單水合物、磷酸二氫鈉單水合物、無水磷酸氫二鈉、或氫氧化鈉。

【請求項15】 如請求項12所述之用途，其中該第一懸浮液包含：  
312 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；  
10 mg/mL的聚山梨醇酯20；及  
75 mg/mL的聚乙二醇4000。

【請求項16】 如請求項1至9中任一項所述之用途，其中該第二懸浮液包含：

140 mg/mL至180 mg/ml的該帕利哌酮棕櫚酸酯；  
8 mg/mL至16 mg/ml的濕潤劑；  
一或多種緩衝劑；  
20 mg/mL至40 mg/ml的懸浮劑；及  
水，其量足以加至100%。

【請求項17】 如請求項16所述之用途，其中該第二懸浮液係pH 6.0至pH 8.0。

【請求項18】 如請求項16所述之用途，其中該一種或多種緩衝劑包含檸檬酸單水合物、磷酸二氫鈉單水合物、無水磷酸氫二鈉、或氫氧化鈉。

【請求項19】 如請求項16所述之用途，其中該第二懸浮液包含：

156 mg/mL的帕利哌酮棕櫚酸酯；

12 mg/mL的聚山梨醇酯20；及

30 mg/mL的聚乙二醇4000。

【請求項20】如請求項11所述之用途，其中該第一劑量的該第一懸浮液及該維持劑量的該第一懸浮液係在該臀肌中投予。

【請求項21】如請求項20所述之用途，其中該第一懸浮液包含：280 mg/mL至350 mg/mL的該帕利哌酮棕櫚酸酯；以及該第二懸浮液包含：140 mg/mL至180 mg/ml的該帕利哌酮棕櫚酸酯。

【請求項22】如請求項20所述之用途，其中該第一懸浮液包含：

280 mg/mL至350 mg/mL的該帕利哌酮棕櫚酸酯；

8 mg/mL至12 mg/mL的濕潤劑；

一或多種緩衝劑；

65 mg/mL至85 mg/mL的懸浮劑；及

水，其量足以加至100%。

【請求項23】如請求項22所述之用途，其中該第二懸浮液包含：

140 mg/mL至180 mg/ml的該帕利哌酮棕櫚酸酯；

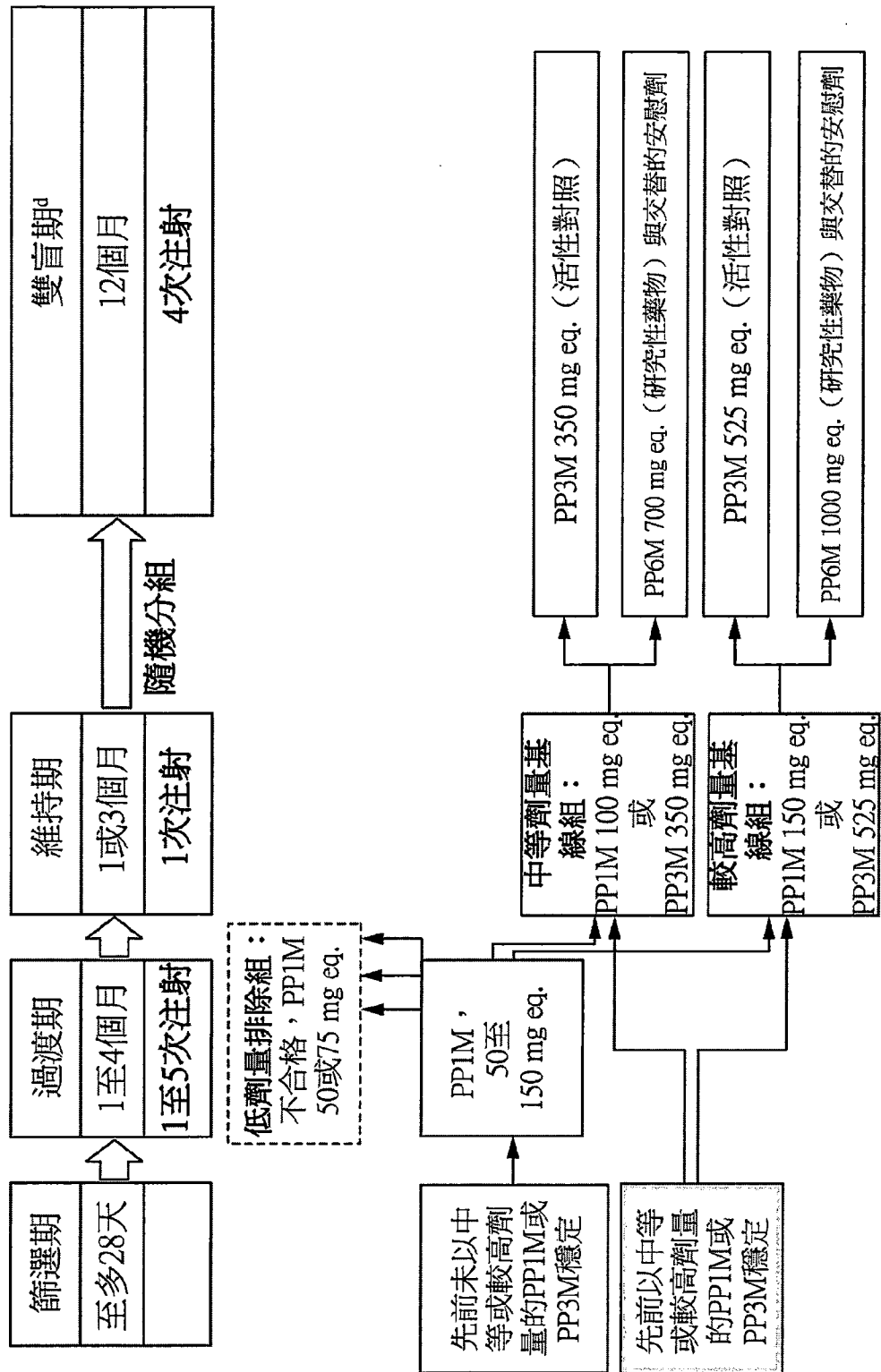
8 mg/mL至16 mg/ml的濕潤劑；

一或多種緩衝劑；

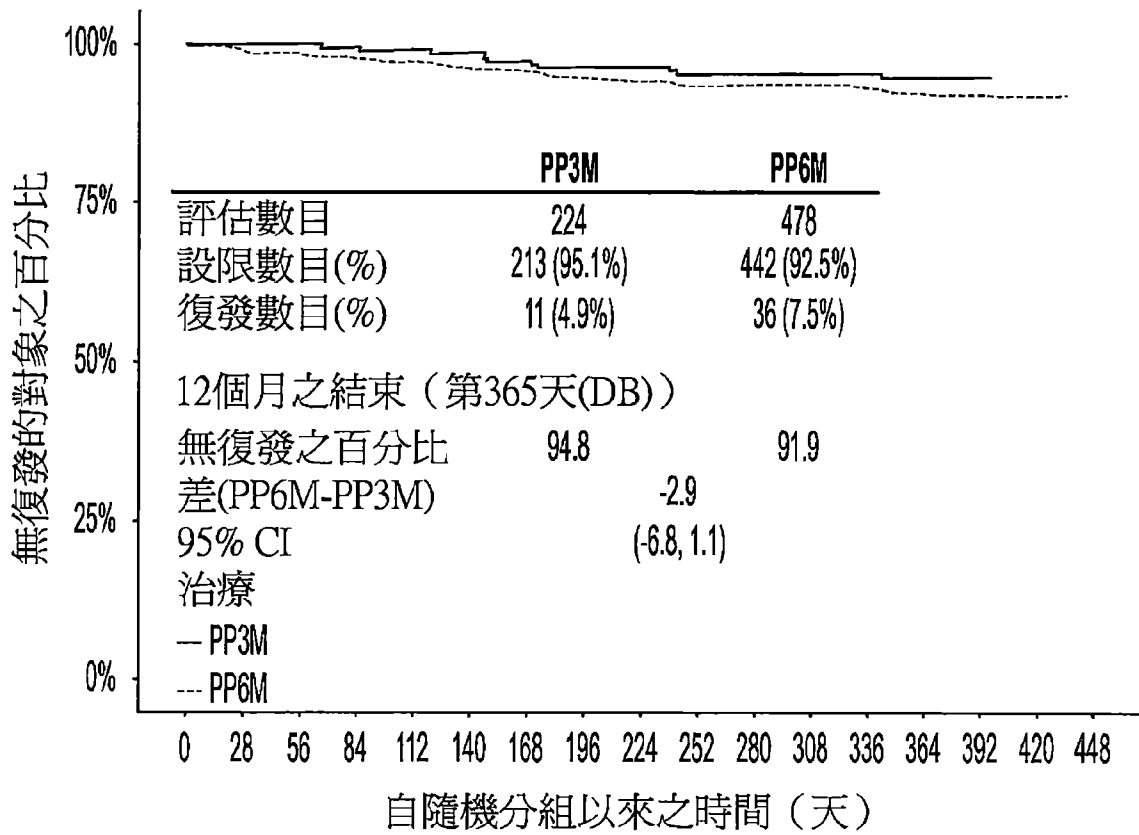
20 mg/mL至40 mg/ml的懸浮劑；及

水，其量足以加至100%。

【發明圖式】



【圖1】



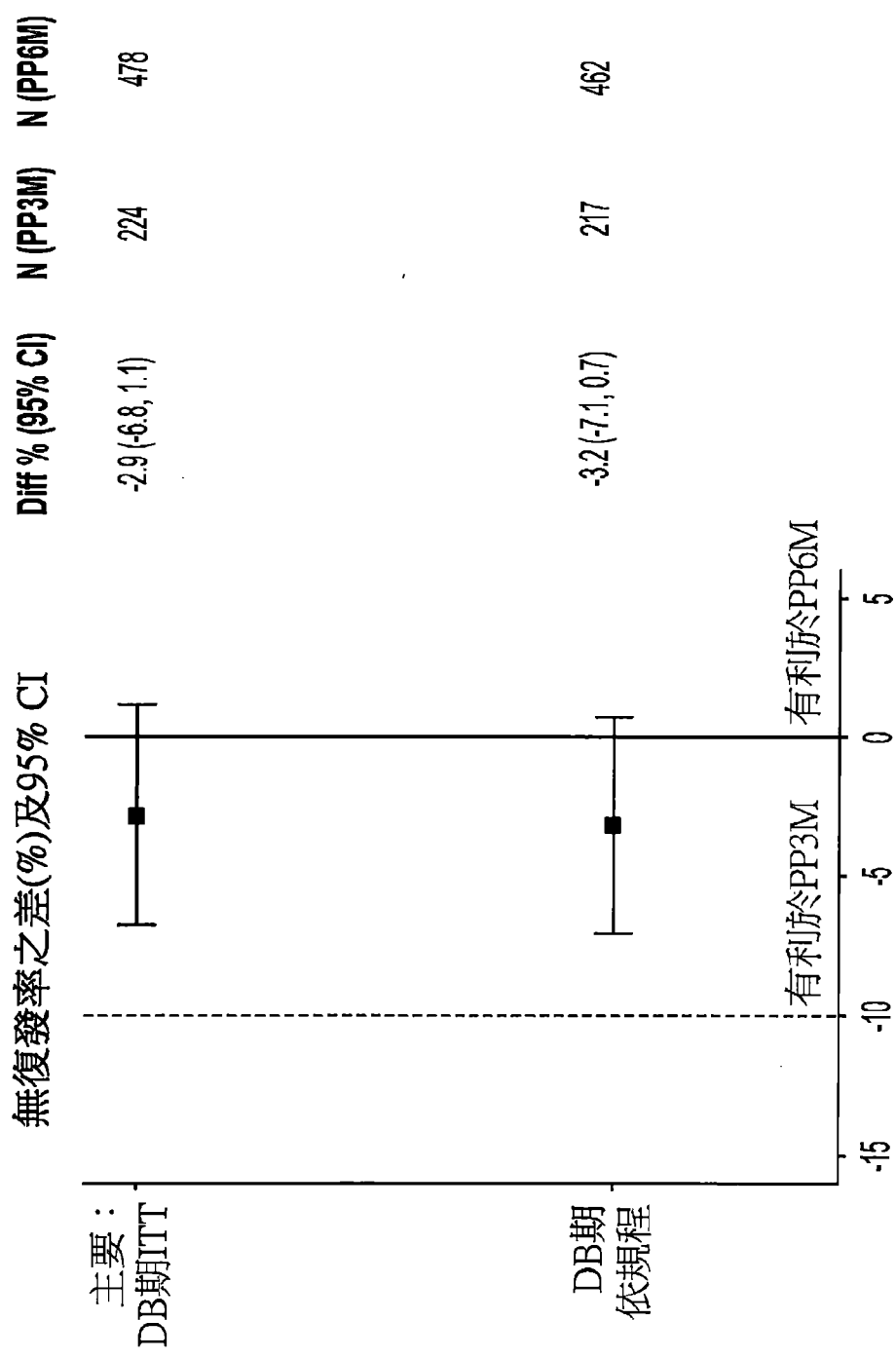
剩餘對象之數目

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

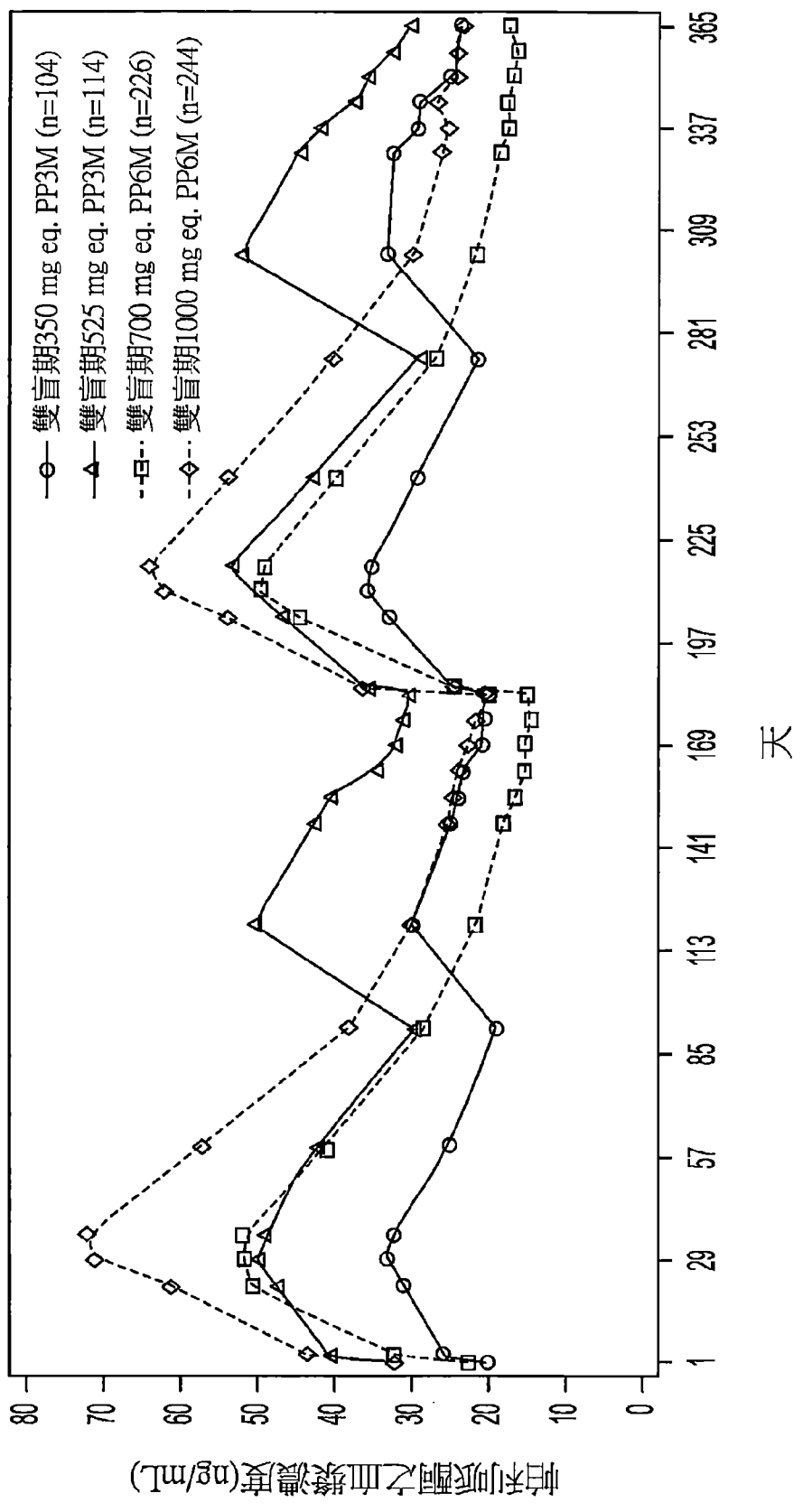
復發對象之累積數目

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

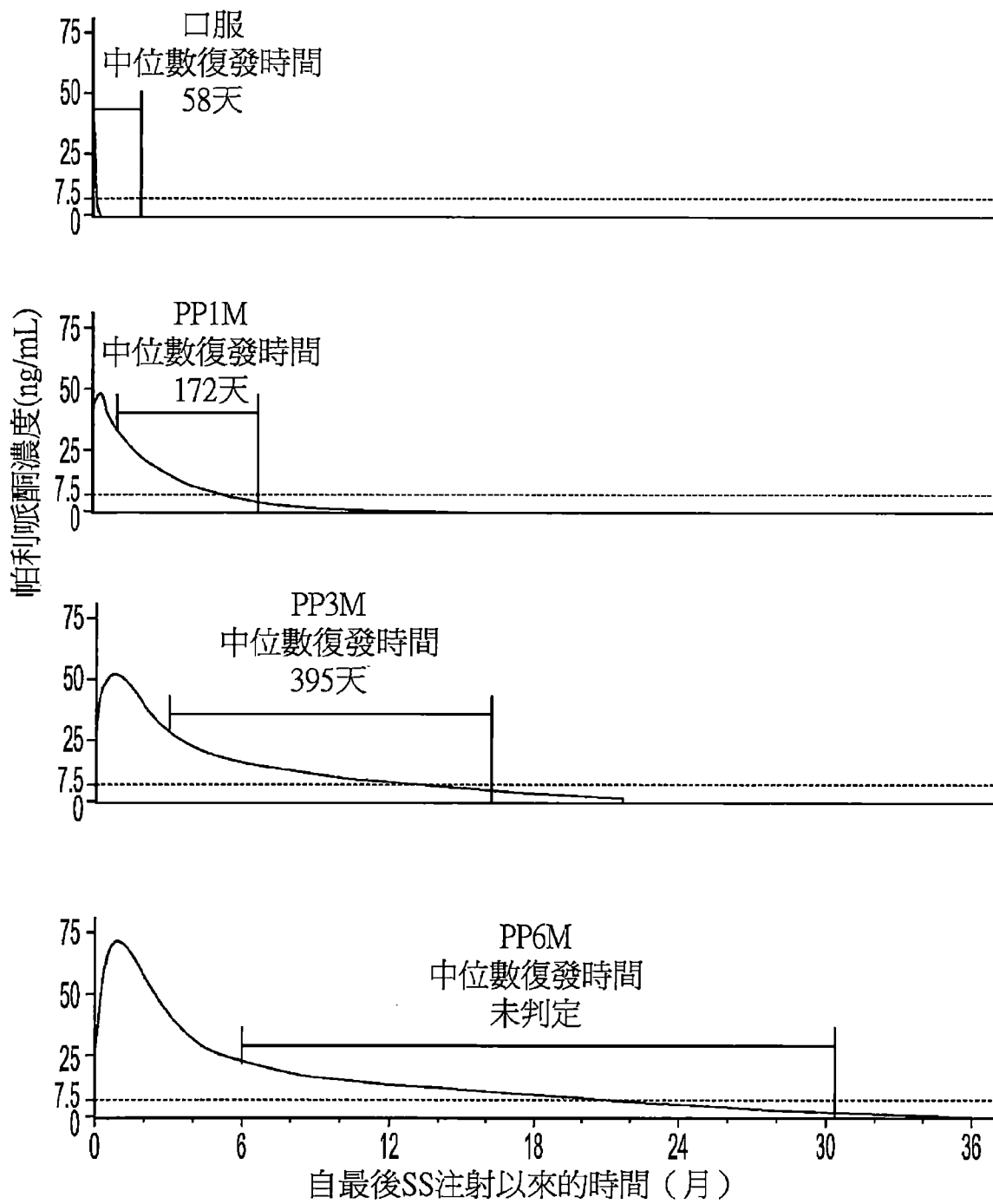
【圖2】



【圖3】

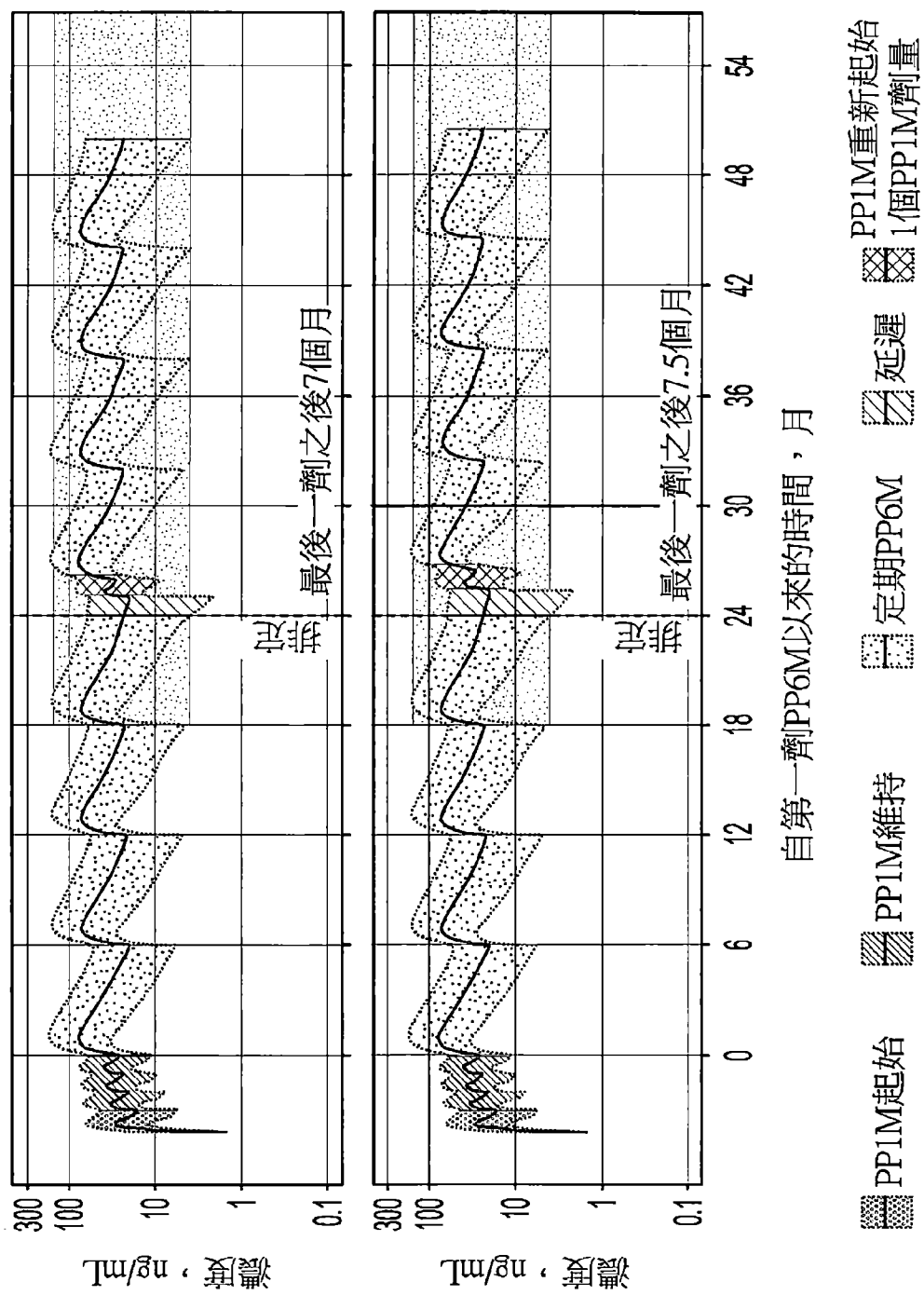


【圖4】

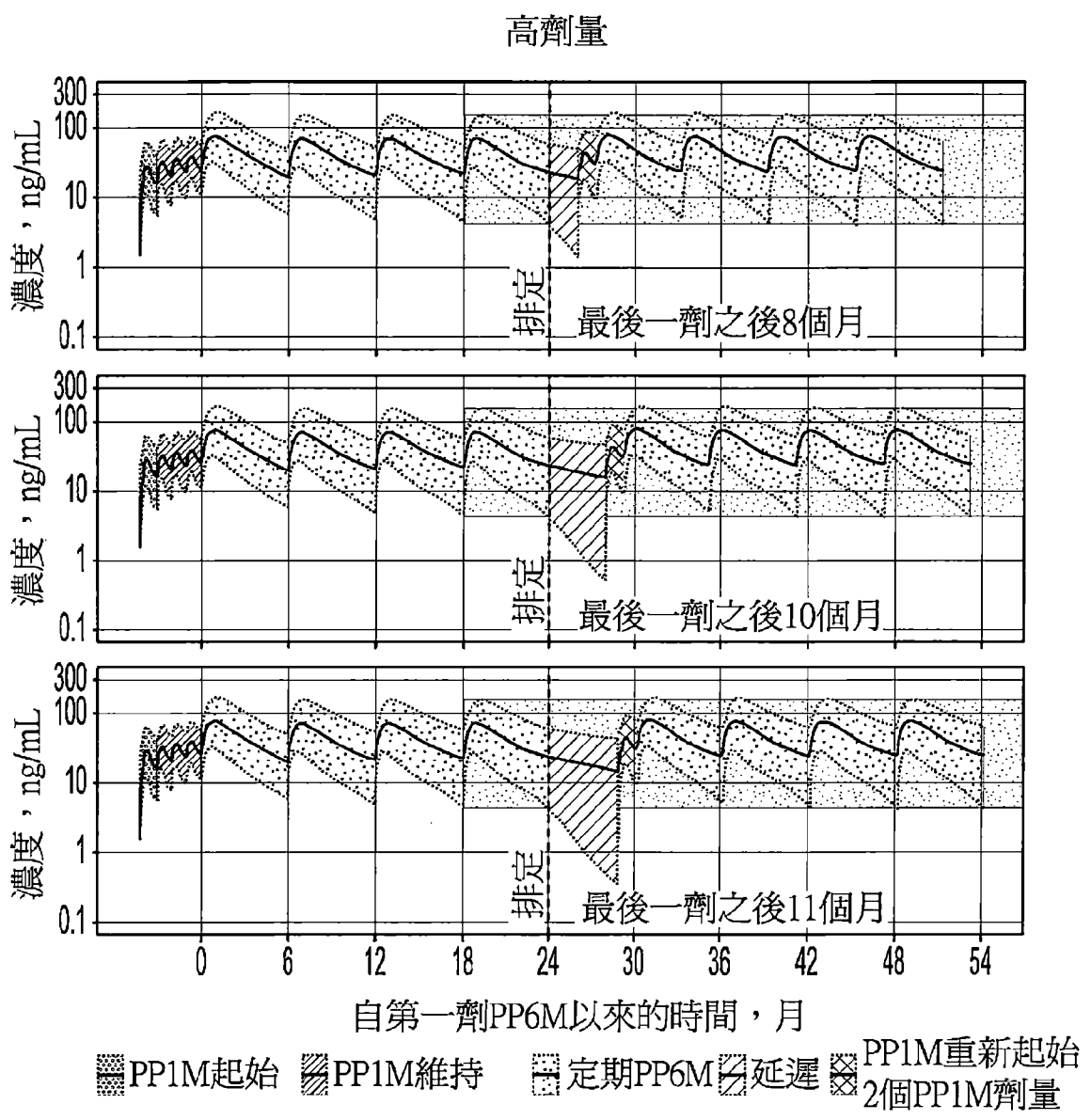


【圖5】

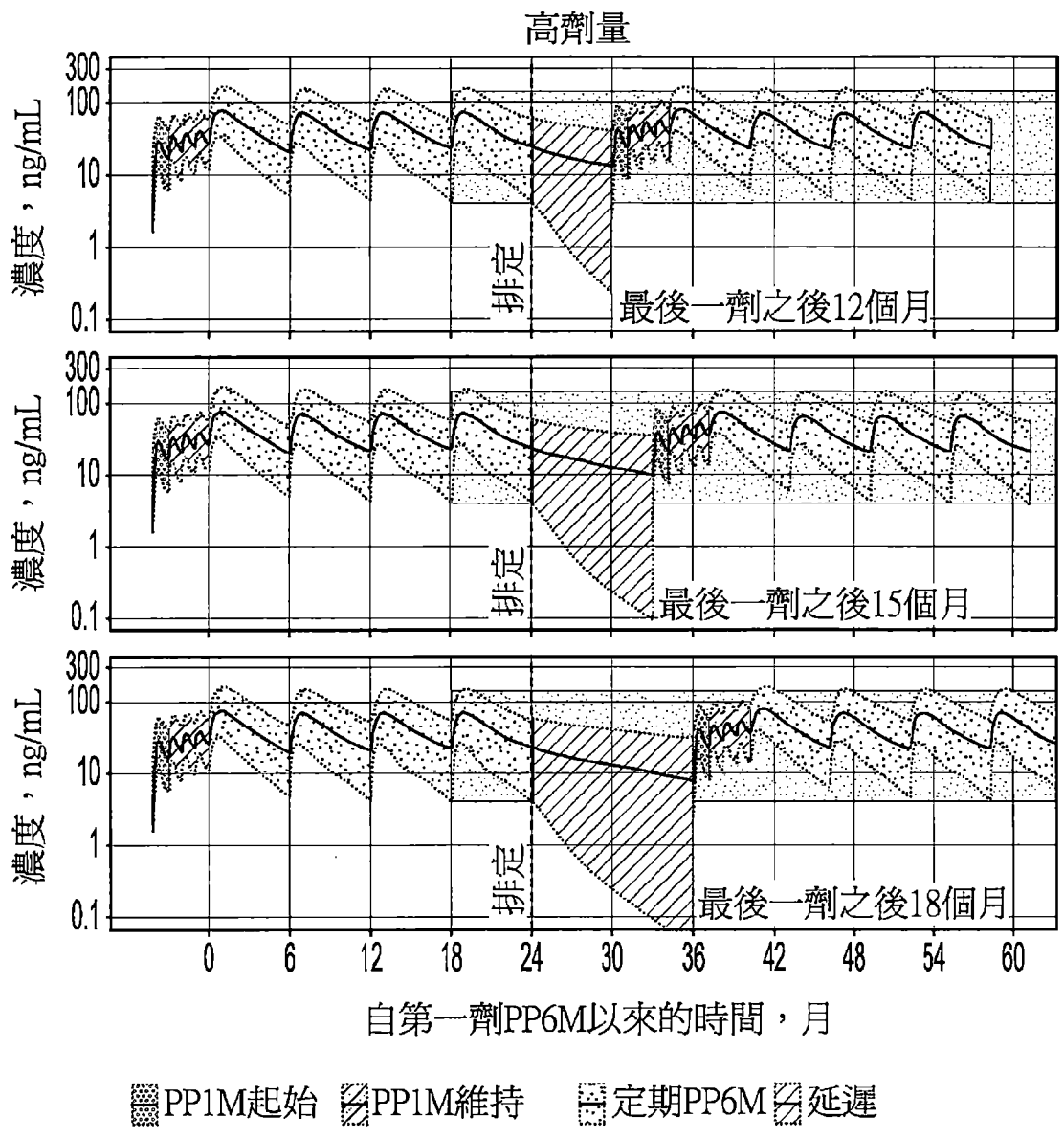
高劑量



【圖6】

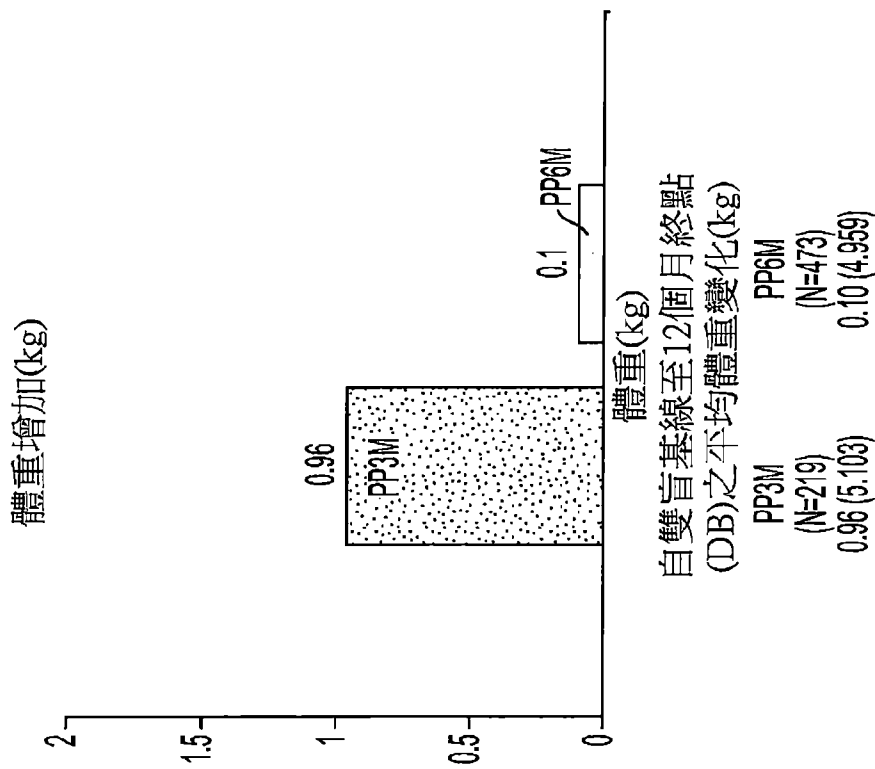
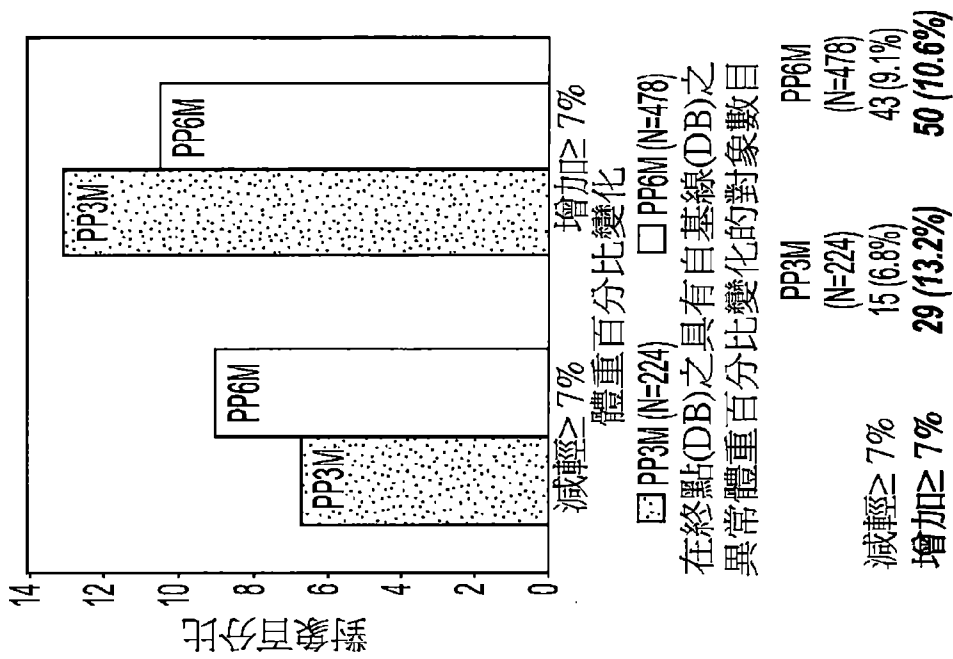


【圖7】

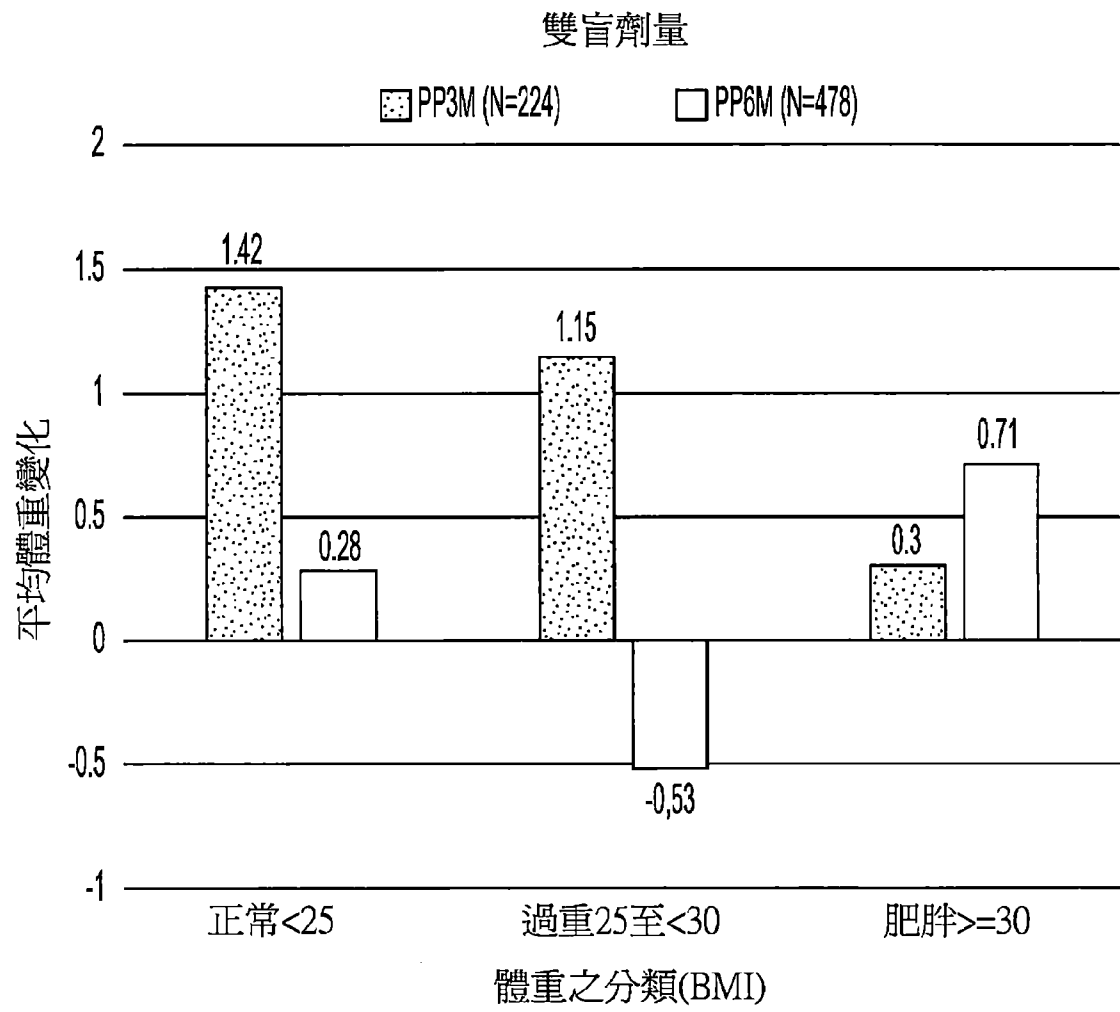


【圖8】

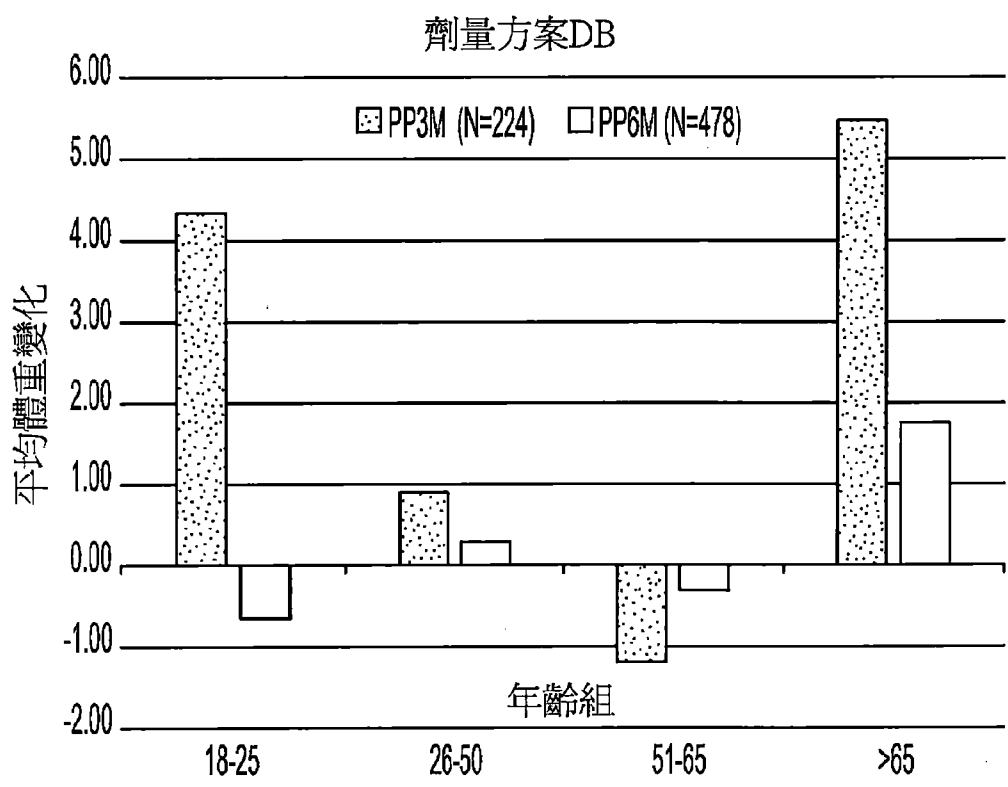
體重：自DB基線之平均變化及異常變化



【圖9】



【圖10】



【圖11】