



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201325631 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101139269

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 24 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/00 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61P5/32 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2011/10/24 美國

61/550,653

2012/08/08 美國

61/680,856

(71)申請人：遠藤製藥解決方案股份有限公司 (美國) ENDO PHARMACEUTICALS SOLUTIONS INC. (US)

美國

(72)發明人：史瓦茲 亞歷山大 SCHWARZ, ALEXANDER (DE)；伯斯 薩加里卡 BOSE, SAGARIKA (US)；關特 哈利 QUANDT, HARRY (US)；庫茲瑪 派特兒 KUZMA, PETR (US)；凱伊札 理察 CAIZZA, RICHARD (US)；白 史蒂芬 BAI, STEPHEN (US)；卡比 馬克 T KIRBY, MARK TODDMAN (US)；塔尼斯 艾文 TZANIS, EVAN (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：181 項 圖式數：60 共 213 頁

(54)名稱

可植入藥物傳遞組合物及其治療方法

IMPLANTABLE DRUG DELIVERY COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATMENT THEREOF

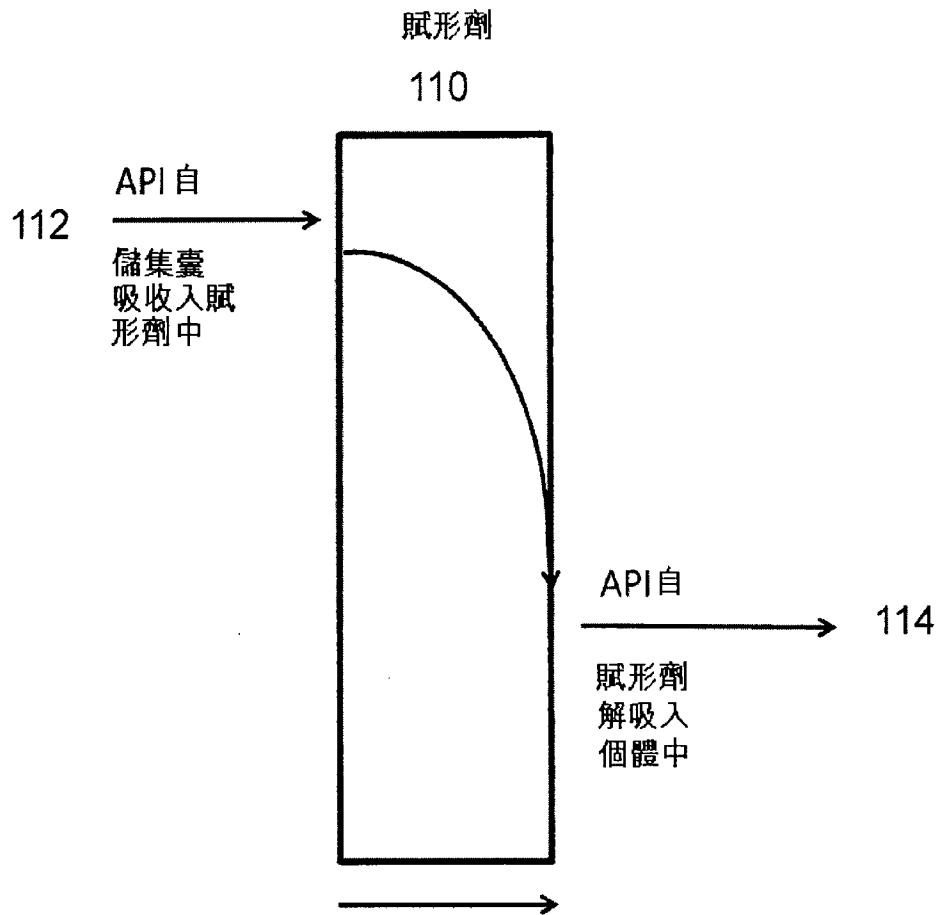
(57)摘要

本發明揭示一種藉由將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續長久時期(例如一個月或一年)向該個體全身性傳遞治療有效量之活性醫藥成分(諸如芳香酶抑制劑或利培酮)以進行治療，諸如治療雌激素相關病症或精神性病症之方法。該藥物傳遞組合物可包括界定含有至少一種分開之固體劑型(例如一或多個丸粒)之儲集囊之速率控制賦形劑(例如彈性體聚合物)，該分開之固體劑型包括活性醫藥成分及視情況選用之吸收增強劑。

110：賦形劑

112：吸收

114：解吸





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201325631 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101139269

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 24 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/00 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61P5/32 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2011/10/24 美國

61/550,653

2012/08/08 美國

61/680,856

(71)申請人：遠藤製藥解決方案股份有限公司 (美國) ENDO PHARMACEUTICALS SOLUTIONS INC. (US)

美國

(72)發明人：史瓦茲 亞歷山大 SCHWARZ, ALEXANDER (DE)；伯斯 薩加里卡 BOSE, SAGARIKA (US)；關特 哈利 QUANDT, HARRY (US)；庫茲瑪 派特兒 KUZMA, PETR (US)；凱伊札 理察 CAIZZA, RICHARD (US)；白 史蒂芬 BAI, STEPHEN (US)；卡比 馬克 T KIRBY, MARK TODDMAN (US)；塔尼斯 艾文 TZANIS, EVAN (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：181 項 圖式數：60 共 213 頁

(54)名稱

可植入藥物傳遞組合物及其治療方法

IMPLANTABLE DRUG DELIVERY COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATMENT THEREOF

(57)摘要

本發明揭示一種藉由將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續長久時期(例如一個月或一年)向該個體全身性傳遞治療有效量之活性醫藥成分(諸如芳香酶抑制劑或利培酮)以進行治療，諸如治療雌激素相關病症或精神性病症之方法。該藥物傳遞組合物可包括界定含有至少一種分開之固體劑型(例如一或多個丸粒)之儲集囊之速率控制賦形劑(例如彈性體聚合物)，該分開之固體劑型包括活性醫藥成分及視情況選用之吸收增強劑。

六、發明說明：

【相關申請案之交叉引用】

本申請案主張 2012 年 8 月 8 日申請之美國申請案第 61/680,856 號及 2011 年 10 月 24 日申請之美國申請案第 61/550,653 號之優先權，該等申請案以其整體且出於所有目的以引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可植入個體中以例如在偽零級速率下持續延長時期(例如至少一個月、一年等)傳遞治療有效量之藥物的基於儲集囊之藥物傳遞組合物。

【先前技術】

藥物組合物以許多不同形式出現且可經由若干不同途徑向患者投與，該等途徑諸如經口、非經腸、表面、靜脈內、皮下、鼻內途徑等。視所要活性及治療而定，不同投藥途徑可為較佳的。

一些疾病及病狀可持續較長時間，從而需要治療許多週、許多個月或甚至許多年。通常，服用傳統經口劑型(例如錠劑或膠囊)之患者可能需要至少每天一次服用經口劑量，持續治療之持續時間。舉例而言，患者可能需要一天兩次服用經口藥量，持續一年或一年以上。伴隨需要歷經長久時期使用連續劑量之治療的問題在於患者經常可能不順應服用藥物。換言之，患者可能會忘記，咸信治療為不必要的，或變得厭倦必須歷經極其長久時期

服用許多藥丸。因此，可減輕此等順應性問題但仍然對患者提供有效且高效治療之治療劑為必需的。

作為一個實例，與乳癌藥物之順應性已成為一個問題。乳癌為影響女性之主要危急生命之癌症，且每年診斷出 200,000 例乳癌新病例。在美國有 250 萬存活女性具有乳癌病史，其中 75% 為雌激素受體陽性 (ER+) 及助孕酮 (progesterone) 受體陽性 (PR+)，且 88% 為絕經後乳癌。典型治療為介入療法 (例如化學療法/放射/手術)，隨後適當時進行輔助療法 (例如與初級治療一起或在初級治療之後使用)。在介入療法之後，幾乎所有 (例如約 95%) 激素受體陽性絕經後患者皆被指定芳香酶抑制劑以壓製雌激素並預防復發。近年來，芳香酶抑制劑已替代他莫昔芬 (tamoxifen) 作為在絕經後女性中選用之產品。Astra Zeneca 之 ARIMIDEXTM 阿那曲唑 (anastrozole)、Novartis 之 FEMARA[®] 來曲唑 (letrozole) 及 Pfizer 之 AROMASIN[®] 依西美坦 (exemestane) 為在售之主要經口芳香酶抑制劑。

然而，研究已顯示在假定遵循經口芳香酶抑制劑治療方案之患者之中存在顯著治療疲勞。例如就指定五年芳香酶抑制劑療法之患者而言，研究已證明低順應性、低依從性及低持久性。在一項研究 (*Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy Among Women With Early-Stage Breast Cancer*, Partridge 等人, *Journal of Clinical Oncology*, 第 26 卷, 第 4 期, 2008 年 2 月 1 日，其據此出於所有目的以全文引用的方式併入本文中) 中，

女性之平均依從性每年降低，36 個月之連續合格性為在第一年中依從性為 78% 至 86%，截至第三年依從性為 62% 至 79%。依從性定義為在患者之第一方阿那曲唑之後在患者已遵從阿那曲唑或替代性內分泌療法之處方所持續之 360 天期間的合格天數之比例。研究發現在第一年期間，四名早期乳癌女性中約有一人可次佳地依從輔助阿那曲唑療法，且發現依從性隨時間下降。

在另一研究(*Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early-Stage Breast Cancer Patients*, Hershman 等人, *Journal of Clinical Oncology*, 第 26 卷, 第 27 期, 2010 年 9 月 20 日, 其據此出於所有目的以全文引用的方式併入本文中)中，發現四十歲以下之女性具有最高中斷風險。特定言之，處於年齡範圍極值下之女性(亦即 < 40 歲或 > 75 歲者)特別可能不依從。依從性之障壁可包括例如醫師與患者之間缺乏溝通，不瞭解潛在不利影響，及費用。

作為第二實例，與精神分裂症藥物之順應性亦已成為一個問題。精神分裂症為一種複雜精神病症，其同等影響男性與女性兩者。其常開始於少年時代或青年成人期，但亦可開始於生命後期。患有任何類型之精神分裂症之人可在交友及工作方面有困難，且亦可具有焦慮、抑鬱及自殺性思想或行為之問題。在全世界已開發國家中，精神分裂症位列失能之前十名病因，且全世界多達 5100 萬人罹患精神分裂症。儘管無法治癒精神分裂症，但用

抗精神病藥物及心理社會療法所取得之治療成功率可較高。Janssen Pharmaceuticals 之 RISPERDAL[®] 利培酮 (risperidone) 為一種在售之經口抗精神病藥。然而，估計精神分裂症患者所遭受之所有復發中之 40% 係歸因於在服用其指定藥品時之不順應。由不順應所致之患者復發亦可導致返回更嚴重且危險之精神病症狀，且持久不順應可使預後惡化並使患者對藥物起反應之可能性較小。

因此，仍然需要歷經長久時期提供治療有效量之藥物之有效劑型，尤其對於不順應為主要問題之藥物而言。

【發明內容】

本發明之態樣包括基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其可植入個體中以持續長久時期(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)向該個體傳遞治療有效量之藥物(諸如芳香酶抑制劑或利培酮)。治療有效量之藥物可在偽零級速率下傳遞。因此，本發明係有關藥物組合物、治療方法(例如治療雌激素相關病症，諸如乳癌、子宮內膜異位、子宮纖維瘤、兒童或青少年身材矮小等；或精神性病症，諸如精神分裂症、雙極性病症、自閉症等)、傳遞藥物之方法、皮下傳遞系統、及關於其之套組。

根據本發明之一實施例，一種治療雌激素相關病症之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期向該個體全身性傳遞治療有效量之芳香酶抑制劑。藥物傳遞組合物可包含至少一種分開

之固體劑型，該分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑並由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞。治療有效量之至少一種芳香酶抑制劑可在偽零級速率下傳遞。

根據本發明之另一實施例，一種治療雌激素相關病症之方法包括將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之阿那曲唑。基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞，且至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt%(例如約 88 wt%)阿那曲唑或其醫藥有效鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)及 1-25 wt%(例如約 10 wt%)至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型)。

根據本發明之另一實施例，一種向個體全身性傳遞芳香酶抑制劑之方法包括自包含界定儲集囊之聚合速率控制賦形劑的基於儲集囊之組合物釋放治療有效量之芳香酶抑制劑以持續至少一個月之時期向該個體提供偽零級溶出速率，該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型。

根據本發明之另一實施例，一種藥物傳遞組合物包含含有彈性體聚合物之藥物溶出速率控制賦形劑，該賦形劑界定儲集囊，且該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型。

根據本發明之另一實施例，一種皮下傳遞系統包含彈

性體儲集囊植入物，其包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由聚合速率控制賦形劑圍繞。至少一種分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑)。皮下傳遞系統提供芳香酶抑制劑在適於持續至少一個月之時期在偽零級速率下向個體提供治療有效量之芳香酶抑制劑的溶出速率下釋放。

根據本發明之另一實施例，一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組包含基於儲集囊之藥物傳遞組合物，該組合物包含界定儲集囊之聚合速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型；及用於在皮膚下插入基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器；及視情況選用之針對藥物傳遞組合物之植入及移出之說明書。

根據本發明之另一實施例，一種自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之活性醫藥成分。藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞，且至少一種分開之固體劑型包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽。聚合物包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，且軟質及硬質鏈段之相對含量提供之溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內。

根據本發明之另一實施例，一種藥物傳遞組合物包括界定儲集囊之速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽之分開之固體劑型。速率控制賦形劑包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，該聚合物係基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇的以獲得在活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率。至少一種分開之固體劑型以有效調節活性醫藥成分之平均每日溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得活性醫藥成分持續至少一個月之時期在治療有效量下在目標範圍內在偽零級下釋放。吸收增強劑之量與平均每日溶出速率成正比。

根據另一實施例，一種治療精神性病之症狀之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之利培酮或其醫藥學上可接受之鹽，其中該藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑並由包含脂族聚醚型聚胺基甲酸酯或聚醚-醯胺之賦形劑圍繞。利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之平均每日溶出速率與藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化。

根據另一實施例，一種治療精神性病之症狀之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續

至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之利培酮。藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽，並由包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯圍繞。或者，由聚醚-醯胺圍繞之至少一種分開之固體劑型可包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽。至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)及 1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之平均每日溶出速率與藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化。

根據另一實施例，利培酮組合物包含由包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯組成的藥物溶出速率控制賦形劑，該賦形劑界定儲集囊。儲集囊含有至少一種分開之固體劑型，其包含 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。利培酮組合物在約 1000 微克/天至約 6000 微克/天之目標範圍下向個體傳遞治療有效量之利培酮。

根據本發明之另一實施例，一種用於在偽零級下釋放活性醫藥成分之皮下傳遞系統包含彈性體儲集囊植入物，其包含速率控制賦形劑，該賦形劑界定儲集囊。速率控制賦形劑包含實質上無孔彈性體聚合物，其硬質鏈段及軟質鏈段之相對含量會提供在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內的溶出速率。儲集囊含有至少一種分開之固體劑型，其包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之至少一種吸收增強劑以調節活性醫藥成分之溶出速率以持續至少一個月之時期在偽零級下在目標範圍內釋放治療有效量之活性醫藥成分。吸收增強劑之量與平均每日溶出速率成正比。

根據本發明之另一實施例，一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組包括基於儲集囊之藥物傳遞組合物，該組合物包含界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊的速率控制賦形劑；及用於在皮膚下插入基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器。

根據本發明之另一實施例，一種選擇可植入藥物傳遞組合物之方法包含基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇用於界定儲集囊之包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物的速率控制賦形劑以調整溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內；及選擇並調配活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑以持續至少一個月之時期在偽零級下在活性醫藥成分之治療有效量下調節溶出速率，

其中吸收增強劑之量與平均每日溶出速率成正比。

根據本發明之另一實施例，一種製備可植入藥物傳遞組合物之方法包括：(a)基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量及分子量選擇包含軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物以使得溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內；(b)自彈性體聚合物形成中空管(參見例如第 2 圖)；(c)選擇並調配活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑以持續至少一個月之時期在偽零級下在活性醫藥成分之治療有效量下產生溶出速率，其中吸收增強劑之量與平均每日溶出速率成正比；(d)將至少一種包含活性醫藥成分及至少一種吸收增強劑之分開之固體劑型裝載入管中；及(e)密封管之兩端以形成密封圓筒形基於儲集囊之藥物傳遞組合物。

根據本發明之一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)谷底活性部分血漿濃度不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合

物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)谷底活性部分血漿濃度不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。

根據本發明之另一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向該個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、

至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。

根據本發明之另一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。舉例而言，峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月可不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 40%。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達

成之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。

根據本發明之另一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月(例如歷經至少一個月、至少兩個月或至少三個月)小於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異之至少 2 倍(亦即不大於後者之約 50%)。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)小於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮(在同一個體中)達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異之至少 2 倍(亦即不大於後者

之約 50%)。

根據本發明之另一實施例，一種用於在個體中皮下置放藥物溶出植入物之套組包括至少一種藥物溶出植入物及至少一種用於在個體中皮下置放至少一種藥物溶出植入物之插入儀器。在一個實施例中，插入儀器可包括具有輪轂及中空軸之套管、及穿過該輪轂延伸且進入該中空軸中之止動桿，其中該套管可在該止動桿上可滑動地移位。輪轂可包括向中空軸之縱軸之一側偏移之把手部分。中空軸可包括開口遠端及適合於接受並儲存至少一種藥物溶出植入物之內部管腔。中空軸之遠端可包括傾斜尖端。止動桿可包括把手部分及安置在中空軸內之貼接面。中空軸可用至少一種藥物溶出植入物預裝載。止動桿之貼接面可定位於中空軸內部以在中空軸內部嚙合至少一種藥物溶出植入物且防止當套管在相對於止動桿之近端方向上在止動桿上可滑動地移位時至少一種藥物溶出植入物在相對於止動桿之近端方向上移動。止動桿可相對於中空軸在解鎖定向(其中套管可在止動桿上軸向移位)與鎖定定向(其中防止套管在止動桿上軸向移位)之間軸向旋轉。

第一鎖定特徵可在止動桿上提供且第二鎖定特徵可在套管上提供。當將止動桿旋轉至解鎖定向時，第一及第二鎖定特徵可徑向彼此對準，且當將止動桿旋轉至鎖定定向時，第一及第二鎖定特徵可徑向彼此未對準。第一鎖定特徵可包括沿止動桿延伸之縱向凹槽，且第二鎖定

特徵可包括朝向水平軸向內徑向延伸之突出部分。當將止動桿旋轉至解鎖定向時，凹槽可適合於容納呈可滑動配置之突出部分。至少一種藥物溶出植入物可與插入儀器分開包裝。至少一種藥物溶出植入物可呈由聚合速率控制賦形劑來界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊的形式。至少一種藥物溶出植入物可包括複數種聚合速率控制賦形劑，各聚合速率控制賦形劑界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊。

套組可進一步包括至少一種用於在個體中製備皮下空腔之掘進儀器。在一個實施例中，掘進儀器可包括對應於插入方向之水平軸、及垂直於插入方向之垂直軸。掘進儀器亦可包括具有近端及遠端之刀片，該刀片具有相對於垂直軸自該刀片之遠端朝向該刀片之近端逐漸增加的尺寸。掘進儀器可進一步包括具有近端及遠端之把手，該把手之遠端與刀片之近端連接。刀片可包括上表面及相對於該上表面之下表面。刀片之下表面可在刀片之近端與遠端之間延伸且可以平行於水平軸延伸之實質上平坦部分為特徵。刀片之上表面可形成相對於刀片之下表面之平坦部分在銳角下延伸之傾斜表面。掘進儀器之把手可包括基礎部分及自該基礎部分延伸之細長抓取部分。基礎部分之下表面可實質上與刀片之下表面之平坦部分共平面延伸以在刀片與基礎部分之間形成實質上連續表面。抓取部分可相對於掘進儀器之垂直軸自基礎部分向上延伸。抓取部分可包括在抓取部分之上表面上延

伸之包覆成型夾具。

根據本發明之另一實施例，一種用於在個體中皮下置放藥物溶出植入物之方法包括在該個體中製備切口之步驟。該方法亦可包括將套管插入切口中之步驟，該套管之特徵為具有輪轂及中空軸，止動桿穿過該輪轂延伸且進入該中空軸中，且在該中空軸內部預裝載有至少一種藥物溶出植入物。該方法可進一步包括以下步驟：將止動桿固持在相對於個體之固定位置及自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在個體內部。將套管插入切口中之步驟可包括將套管插入皮下組織中之步驟。自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟可包括自切口部分地移除套管之中空軸之步驟。或者，自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟可包括自切口完全移除套管之中空軸之步驟。自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟可進一步包括相對於止動桿移位藥物溶出植入物直至藥物溶出植入物鄰接止動桿之遠端的步驟。

該方法亦可包括在將套管插入切口中之步驟之前，鄰近於切口製備皮下空腔之步驟。鄰近於切口製備皮下空腔之步驟包括以下步驟：將刀片插入切口中且使刀片前進進入皮下組織中以藉由鈍器解剖個體之皮膚下緊接之組織來產生細長通道。該方法可進一步包括將止動桿自

鎖定位位置移動至解鎖位置之步驟，隨後進行自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟。自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟可包括以下步驟：抓住套管之輪轂上之把手部分且在遠離切口之方向上對把手部分施加力量。此外，自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在個體內部之步驟可包括以下步驟：僅自套管釋放單一藥物溶出植入物且使該單一藥物溶出植入物沈積於個體中。或者，自切口並在止動桿上抽取套管以使至少一種藥物溶出植入物沈積在個體內部之步驟可包括以下步驟：自套管釋放複數種藥物溶出植入物且使該複數種藥物溶出植入物沈積於個體中。

【實施方式】

本發明之態樣包括治療方法，諸如治療諸如乳癌之雌激素相關病症之方法、治療諸如精神分裂症之精神性病之方法；以治療有效量自可植入組合物向患者傳遞活性醫藥劑，諸如傳遞芳香酶抑制劑或利培酮之方法；基於儲集囊之藥物傳遞組合物；皮下傳遞系統；及用於皮下傳遞之套組。

如本文所用，術語「治療有效量」係指在鑒於特定個體之疾病或病狀之性質及嚴重性向彼個體投與時，將具有所要治療效應之彼等量，例如將治癒、預防、抑制或

至少部分遏止、延遲發作或部分預防目標疾病或病狀或其一或多種症狀之量。

術語「活性醫藥成分」、「API」、「藥物」或「活性劑」在本文中可互換使用以代表藥物傳遞組合物中之醫藥活性化合物。此不同於藥物傳遞組合物中之實質上或完全為醫藥惰性之其他成分，諸如賦形劑。根據本發明之適合 API 為對於治療某一疾病或病狀而言存在或可能存在患者順應性問題之 API。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受」意謂由例如美國聯邦政府或州政府之管理機構核准或列於美國藥典或其他通常認可之藥典中或在動物中，且更特定言之在人類中使用。

術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用且係指哺乳動物個體，諸如人類。

本文中使用的各化合物可關於其化學式、化學名稱、縮寫等互換論述。舉例而言，PTMO 可與聚(四氫呋喃)互換使用。另外，除非另外指定，否則本文所述之各聚合物包括均聚物、共聚物、三元共聚物及其類似物。

如本文及申請專利範圍中所用，術語「包含」及「包括」為包括性的或開端的且不排除其他未述要素、組成組分或方法步驟。因此，術語「包含」及「包括」涵蓋更具限制性之術語「基本上由...組成」及「由...組成」。除非另外規定，否則本文中提供之所有值包括多達及包括既定終點，且組合物之構成物或組分之值用各成分在

組合物中之重量百分比表示。

治療雌激素相關病症

治療雌激素相關病症或雌激素受體病症可包括治療一般技術者已知之任何雌激素相關或雌激素受體病症、疾病或病狀，諸如乳癌、子宮內膜異位、子宮纖維瘤(亦稱為平滑肌瘤)、兒童或青少年身材矮小及其類似病症。雌激素相關病症可包括需要降低之較高雌激素含量或正常雌激素含量。雌激素受體病症可包括雌激素受體陽性(ER+)及/或助孕酮受體陽性(PR+)病症。

在本發明之一個實施例中，雌激素相關病症為乳癌。如先前所論述，治療乳癌可需要長久持續治療，常需要約許多年，且與乳癌藥物之順應性已成為一個持續問題。根據本發明之乳癌治療係有關輔助療法(與初級治療(諸如化學療法)一起或在初級治療之後使用)。該治療尤其適於具有以下任一或兩者之患者：激素受體陽性(雌激素及/或助孕酮受體陽性)及絕經後(在絕經之後之時期)。

就「治療」而言，意欲醫藥有效量之芳香酶抑制劑將經由藥物傳遞組合物投與，該組合物將抑制或至少部分遏止或部分預防或壓製雌激素。舉例而言，治療可包括可壓製或延遲乳癌復發之治療。治療係特別有效的，因為一旦向患者投與植入物，患者將持續植入物之預定持續時間(例如一年)持續接受治療有效劑量。此不同於需要患者順應及歷經相同持續時間持續不斷經口投藥的經口劑量。治療尤其有益於不順應風險增高之較年輕(例如<

40 歲)及較年長(例如 > 75 歲)女性且亦有益於乳癌復發風險可較大之女性。

根據本發明之一個態樣，一種治療諸如乳癌之雌激素相關病症之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月等之時期向該個體全身性傳遞治療有效量之芳香酶抑制劑。藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑並由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞。

在本發明之另一實施例中，雌激素相關病症為兒童或青少年身材矮小。已發現雌激素對兒童及青少年之骨成熟、生長板融合及縱向生長停止較為重要。線性生長速率在青春期間間加快，隨後生長減速並停止。對具有雌激素不敏感性或雌激素缺乏之患者之臨床研究結果表明雌激素為青春期中之此等變化所必需。咸信藉由減小雌激素之生物作用來延長青春期間間之生長時期且藉此延遲生長板之衰老可增加成年身高。因此，藉由使用芳香酶抑制劑阻斷雄性中之雌激素生物合成，咸信骨成熟可延遲以改良個體之最終身高。身材矮小為芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑或來曲唑)已因降低雌激素化及/或雌激素介導之骨骼成熟之臨床徵象而顯示有益的病狀。

根據本發明之一個態樣，一種治療兒童或青少年(例如男性兒童或青少年)身材矮小之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月、至少

2 個月、至少 3 個月等之時期向該個體全身性傳遞治療有效量之芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑或來曲唑)。藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑或來曲唑)並由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞。根據較佳實施例，用芳香酶抑制劑治療兒童或青少年(例如男性兒童或青少年)身材矮小會有效增加個體之預測成年身高。個體之預測成年身高可藉由根據已知方法檢查該個體之骨齡來確定。

根據本發明之另一態樣，一種向個體全身性傳遞芳香酶抑制劑之方法包括自基於儲集囊之組合物釋放治療有效量之芳香酶抑制劑以持續至少一個月之時期向該個體提供偽零級溶出速率，該基於儲集囊之組合物包含界定儲集囊的聚合速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型。

治療精神性病之症狀

治療精神性病(諸如精神分裂症、雙極性病或自閉症)之症狀可需要長久持續治療，常需要約許多年，甚至持續患者一生。與抗精神病藥物之順應性亦已成為一個持續問題。根據本發明之精神性病治療可針對男性或女性。就「治療」而言，意欲醫藥有效量之利培酮將經由藥物傳遞組合物投與，該組合物將治癒、預防、抑制或至少部分遏止或部分預防或壓製精神性病之症狀。治療係特別有效的，因為一旦向患者投與植入物，患者

將持續植入物之預定持續時間(例如一年)持續接受治療有效劑量。此不同於經口劑型，其需要患者順應及歷經相同持續時間持續不斷經口投藥。

如本文所用，術語「精神性病症」或「精神病」可互換使用以代表精神病為認定症狀之病症。精神病之症狀可包括(但不限於)幻覺、妄想、偏執、狂躁、抑鬱、情緒改變、人格改變、行為改變及缺乏精神改變意識。術語「抗精神病藥」係指用於治療精神病之藥物。指定抗精神病藥所針對之常見病狀包括精神分裂症、狂躁及妄想病症。抗精神病藥亦充當使其適於雙極性病症之治療的情緒穩定劑(甚至當不存在精神病之症狀時)。

精神性病症可包括例如精神分裂症、雙極性病症、自閉症或其任何變化形式。精神分裂症可包括各種類型，包括偏執次型、解構次型、緊張次型、未分類次型或殘留次型。舉例而言，偏執次型(亦稱為偏執精神分裂症)可包括存在聽覺幻覺或關於迫害或陰謀之顯著妄想思想。雙極性病症可包括不同形式，包括雙極性病症 I、雙極性病症 II、循環性精神性病症、未另外規定之(NOS)雙極性病症或快速循環之雙極性病症。舉例而言，雙極性病症 I 之特徵可在於持續至少 7 天呈現至少一次躁狂發作或混合發作(狂躁與抑鬱兩者之症狀同時發生)、及一或多次抑鬱發作。自閉症包括在生命之前 3 年出現且影響腦之正常社會及溝通技能發展之發展性病症。

在本發明之一個實施例中，一種治療精神性病症之症

狀之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之利培酮或其醫藥學上可接受之鹽。藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑，並由包含脂族聚醚型聚胺基甲酸酯或聚醚-醯胺之賦形劑圍繞。利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之平均每日溶出速率與藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化。

根據另一實施例，利培酮組合物包含由包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯組成的藥物溶出速率控制賦形劑，該賦形劑界定儲集囊。儲集囊含有至少一種分開之固體劑型，其包含 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。利培酮組合物在約 1000 微克/天至約 6000 微克/天之目標範圍下向個體傳遞治療有效量之利培酮。

基於儲集囊之藥物傳遞組合物

藥物傳遞組合物為基於儲集囊之藥物傳遞組合物。如本文所用，「基於儲集囊之組合物」意欲涵蓋具有實質上或完全閉合、經圍繞或包覆之中空空間或儲集囊之組合

物，其中中空空間或儲集囊至少部分填充有至少一種分開之固體劑型。

在本發明之一個實施例中，藥物傳遞組合物包含含有彈性體聚合物之藥物溶出速率控制賦形劑，該賦形劑界定儲集囊，且該儲集囊含有至少一種包含至少一種 API 之分開之固體劑型。

如本文所用之基於儲集囊之組合物不同於基於基質之組合物。如第 3 圖中所述，藥物儲集囊包括儲集囊部分 120 及速率控制部分(賦形劑 110)，而基於基質之植入物僅由其中併有藥物之基質材料 130 組成。換言之，在儲集囊系統中，藥物含於某一類型之速率控制材料(例如壁、膜或套)內或由其圍繞。在基質系統中，藥物組合在某一類型之基質(常為聚合基質)內，該基質常腐蝕或降解以向個體釋放活性劑。

因此，兩種類型之系統之間存在一些較大區別。基於儲集囊之系統允許高得多之藥物裝載量(例如最大約 98%)，而基於基質之系統含有之量小得多(例如最大約 25%)。儘管較高藥物裝載量可為有益的，但其亦可為危險的，因為若圍繞材料破碎或破裂，則藥物劑量過度或傾卸入個體中之風險增加。另外，本發明之基於儲集囊之組合物允許以零級或偽零級速率釋放活性劑。相反，基於基質之系統提供一級釋放速率。一級速率之特徵可在於較高初始釋放速率隨時間快速衰退或減小。

如本文所用，術語「偽零級」或「偽零級速率」係指

零級、接近零級、實質上零級、或控制或持續釋放 API。零級釋放概況之特徵可在於每單位時間釋放之 API 之量恆定。偽零級釋放概況之特徵可在於藉由每單位時間釋放相對恆定量(例如在平均值之 40%、30%、20%或 10% 內)之 API 來達成近似零級釋放。在偽零級速率下，組合物可初始釋放產生所要治療效應之一定量之 API，且逐漸並連續釋放其他量之 API 以歷經延長時期(例如至少一個月、六個月或一年)維持治療效應程度。為維持體內 API 之含量接近恆定，API 可在將復原所代謝及/或自身體排泄之 API 之量的速率下自組合物釋放。一般技術者應瞭解在達到穩定狀態之前可存在某一初始週期(例如在達到目標範圍之前之勻變上升)，此仍然符合「偽零級」之定義。

在不希望束縛於特定理論之情況下，咸信會產生濃度梯度，其中儲集囊內之 API 之濃度為「無限的」(例如儲集囊起無限供應作用，但濃度實際上受限於活性劑之量，持續既定釋放持續時間)且藥物傳遞組合物外部之濃度為零(例如個體充當無限貯庫，其中活性劑由個體之身體(諸如循環系統、淋巴系統等)不斷自組合物取走)。另外，在穩定狀態下，賦形劑 110(例如活性劑所穿過之壁)變得完全經活性成分達到飽和。因此，此梯度允許「無限」供應 API 以吸附於賦形劑中，溶解於聚合物壁中並穿過聚合物壁擴散，且接著解吸以釋放入個體中。對賦形劑 110 之選擇可有助於提供藥物之偽零級釋放。在不希望

受限制之情況下，咸信藥物之釋放不取決於自賦形劑之解吸。

劑型

藥物傳遞組合物包含至少一種包含至少一種 API 之劑型。在本發明之一個實施例中，藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含至少一種 API 並由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞。

如本文所用，術語「分開之固體劑型」意欲涵蓋呈固體形式之任何劑型。固體劑型可包括任何黏著性固體形式(例如壓製調配物、丸粒、錠劑等)。固體劑型可包括包含 API 之固體主體或固體塊，其可以一般技術者已知之任何適合方式(例如壓製、丸粒化、擠壓)製備。

固體劑型為「個別的」，因為存在一或多種劑型含於儲集囊內。換言之，分開之固體劑型包括一或多種固體調配物，其與聚合速率控制賦形劑分開且不同。在一例示性實施例中，分開之固體劑型不填充整個儲集囊或空腔(例如固體劑型為實質上球形且儲集囊為實質上圓筒形)。舉例而言，固體劑型無需與圍繞之賦形劑共擠壓以使固體劑型填充整個空腔。

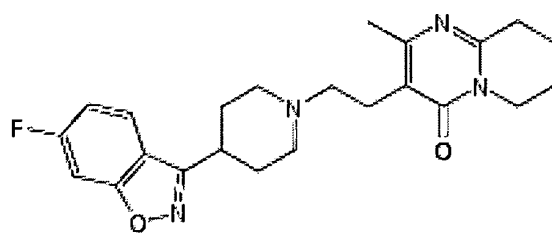
分開之固體劑型可具有任何適合形狀及任何適合數量。在本發明之一個實施例中，分開之固體劑型在形狀上為實質上球形。分開之固體劑型可為「實質上球形」，因為固體劑型在劑型之最長半徑之長度約等於最短半徑之長度的意義上為球形或接近球形。舉例而言，劑型之

形狀可不偏離完美球形約 10%以上。在另一實施例中，分開之固體劑型包含一個以上丸粒(例如 2-9 個丸粒)。分開之固體劑型之數目可與溶出速率成比例。換言之，較高數目之劑型可產生高於較小數目之劑型的平均溶出速率。因此，可能較佳的是包括較多分開之固體劑型以產生較高溶出速率(例如 7-9 個丸粒)。

分開之固體劑型可包含一或多種活性醫藥成分。根據本發明之適合 API 為對於治療某一疾病或病狀而言存在或可能存在順應性問題之 API。

在一個實施例中，分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑。如本文所用，「芳香酶抑制劑」包括抑制負責將雄激素轉化成雌激素之酶芳香酶(雌激素合成酶)之物質。芳香酶抑制劑可具有類固醇或非類固醇化學結構。任何適合之芳香酶抑制劑可由一般技術者選擇。特別適合之芳香酶抑制劑可包括例如阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、其醫藥學上可接受之鹽及組合。在一例示性實施例中，芳香酶抑制劑為阿那曲唑或其醫藥學上可接受之鹽。不特定限制芳香酶抑制劑之量，但其可較佳約為固體劑型之約 75-97 wt%或 85-95 wt%(例如約 88 wt%)。

在另一實施例中，分開之固體劑型包含利培酮及視情況選用之其他活性醫藥成分。利培酮為一種亦稱為 4-[2-[4-(6-氟苯并[d]異噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-甲基-2,6-二氮雜雙環[4.4.0]癸-1,3-二烯-5-酮之抗精神病藥劑且可具有以下通式：



在本文中提及「利培酮」可包括利培酮本身、其活性代謝物(例如 9-羥基-利培酮(帕潘立酮(paliperidone)))及其醫藥學上可接受之鹽。不特定限制利培酮之量，但其可較佳約為固體劑型之約 75-97 wt%或 85-95 wt%(例如約 88 wt%)。

分開之固體劑型亦可與至少一種其他活性醫藥成分一起投與。在例如利培酮之情況下，投與其他活性劑可改良或增強對精神性病徵之治療。在治療例如雙極性病徵(諸如雙極性病徵 I)之情況下，至少一種其他活性醫藥成分可包含鋰或丙戊酸鹽。

分開之固體劑型亦可包含吸收增強劑。如本文所用，術語「吸收增強劑」意欲涵蓋改良 API 自藥物傳遞組合物釋放之化合物。在不希望束縛於特定理論之情況下，吸收增強劑可藉由將水或其他流體自個體牽拉入儲集囊中，崩解或分裂開分開之固體劑型，及/或使 API 與賦形劑之內壁接觸或保持接觸來改良 API 自藥物傳遞組合物之釋放。該種機制可例如描述於第 1 圖中。第 1 圖表示速率控制賦形劑 110。位於圖式左側之儲集囊中之 API 自儲集囊吸收 112 至賦形劑中。API 接著穿過賦形劑 110。API 接著自賦形劑解吸 114 進入個體中。

任何適合之吸收增強劑可由一般技術者選擇。特別適合之吸收增強劑可包括例如帶負電荷之聚合物，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、澱粉乙醇酸鈉、丙烯酸鈉衍生物、硫酸軟骨素(chondroitin sulfate)、聚麩胺酸、聚天冬胺酸及其組合。在一例示性實施例中，吸收增強劑為交聯羧甲基纖維素鈉。可存在之吸收增強劑之量約為固體劑型的約 1-25 wt%、固體劑型的約 2-20 wt%、固體劑型的約 2-12 wt%、固體劑型的約 5-10 wt%(例如固體劑型之約 5 wt%或約 10 wt%)。

吸收增強劑之量可與溶出速率成比例。換言之，藥物組合物中之較高重量百分比之吸收增強劑可產生高於較小重量百分比的平均溶出速率。因此，可能較佳的是包括較高重量百分比之吸收增強劑以產生較高溶出速率(例如 8-25 wt%)。

分開之固體劑型亦可包含其他成分，只要其不會不利地影響溶出速率即可。其他適合成分可包括例如潤滑劑、賦形劑、防腐劑等。潤滑劑可用於丸粒化或錠劑化製程中以形成分開之固體劑型，如將為一般技術者所熟知。適合潤滑劑可包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、聚乙二醇及其類似物。不特定限制任何其他成分之量，但其較佳約為小於固體劑型之約 5 wt%，且最佳小於固體劑型之約 3 wt%，特別較佳為固體劑型之約 2%或 2%以下。

在本發明之一個實施例中，至少一種分開之固體劑型 5

包含：75-97 wt%芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑)(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。舉例而言，85-95 wt%芳香酶抑制劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；5-20 wt%交聯羧甲基纖維素鈉(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%硬脂酸(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。較佳地，以有效治療諸如乳癌之雌激素相關病症之量提供藥物傳遞組合物之各組分。

在本發明之另一實施例中，至少一種分開之固體劑型包含：75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。舉例而言，85-95 wt%(例如 88 wt%)利培酮(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；5-20 wt%(例如 10 wt%)交聯羧甲基纖維素鈉(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%(例如 2 wt%)硬脂酸(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。根據另一實施例，至少一種分開之固體劑型包含約 89.25%利培酮、約 10%交聯羧甲基纖維素鈉及約 0.75%硬脂酸鎂。較佳地，以有效治療精神性病症之量提供藥物傳遞組合物之各組分。

賦形劑

分開之固體劑型由賦形劑圍繞。換言之，分開之固體劑型實質上或完全由賦形劑圍繞、包覆或封閉。在本發明中，不同於需要允許釋放 API 之洞之滲透系統，賦形劑中不存在允許 API 溢出或體液進入之洞或孔。此外，不同於需要壓力以迫使 API 透出裝置之滲透系統，在根據本發明之藥物傳遞組合物內不存在壓力積聚(或壓力積聚可忽略)。

在本發明之一個實施例中，賦形劑實質上或完全無孔。「實質上無孔」可指材料之孔隙率或空隙百分比例如小於約 10%、約 5%或約 1%。特定言之，賦形劑實質上無孔，因為不存在將允許 API 自藥物傳遞組合物溢出之物理孔或大孔。在另一實施例中，賦形劑實際上不溶於水。溶解度為當溶劑已溶解在既定溫度下其可溶解之所有溶質時的溶質濃度(例如處於均衡狀態之飽和溶液中之溶質的濃度)。如本文所用，術語「實際上不溶於水」與美國藥典-官定處方書(USP-NF)定義中之定義一致，該定義規定 10,000 份以上溶劑對應一份溶質(一公克賦形劑在 10,000 mL 以上之水中)。

在不希望束縛於特定理論之情況下，咸信跨越賦形劑(例如壁、膜、層)之濃度梯度允許連續釋放 API。如第 1 圖中所述，API 之吸收 112 自儲集囊向速率控制賦形劑 110 上發生。API 接著溶解入賦形劑 110 中且使其完全飽和，穿過其擴散，且 API 接著自賦形劑解吸 114 進入個體中。因此，此梯度允許「無限」供應 API 以吸附於賦

形劑上，穿過其擴散且解吸進入個體中，基於所選賦形劑，此舉可有助於提供藥物之偽零級釋放。因此，賦形劑在本文中亦可稱為藥物溶出速率控制或速率控制賦形劑。「速率控制賦形劑」意欲涵蓋控制 API 之溶出速率之材料。換言之，相較於在無速率控制賦形劑下 API 自相同組合物之釋放，聚合賦形劑在包覆藥物傳遞組合物時會提供不同釋放速率，亦即控制釋放速率(例如偽零級)。

賦形劑界定儲集囊之形狀。儲集囊可具有任何適合尺寸及形狀。在一例示性實施例中，賦形劑為實質上圓筒形狀。如本文所用，術語「圓筒形」或「圓筒形狀」可互換使用以意謂至少實質上具有圓筒之形狀。如本文所用，術語「圓筒」包括且係指(但不限於)：具有圓形截面之圓形圓筒；具有橢圓截面之橢圓圓筒；具有任何截面形狀之一般化圓筒；末端表面不彼此平行及/或不垂直於圓筒之軸之傾斜圓筒；及其圓錐及截頭圓錐類似物。根據本發明之一個態樣，中空管可包括實質上一致之截面區域及兩個實質上尺寸相等之圓形末端。圓筒形狀界定賦形劑之形狀，該賦形劑界定儲集囊(例如藥物傳遞組合物之外部部分)。圓筒形狀賦形劑之一實施例例如描述於第 2 圖中。較佳地，圓筒形中空管之尺寸應盡可能精確(例如沿管之長度之形狀及尺寸一致，特定言之圓形截面一致)。視活性劑及傳遞位置而定，儲集囊可具有任何適合尺寸。舉例而言，組合物之尺寸可在直徑約 2 mm 至約 4 mm(例如直徑約 2.7 mm)且長度約 6 mm 至約 50 mm(例如

長度約 45 mm)之範圍內。

賦形劑包含至少一種聚合物。一般技術者可選擇任何適合之聚合物，只要聚合物允許持續植入物駐留於患者中之預定時期例如在偽零級速率下向個體傳遞治療有效量之 API 即可。在一個實施例中，聚合物包含熱塑性彈性體。如本文所用，「熱塑性」、「熱塑性彈性體(TPE)」或「熱塑性橡膠」可用於表示由具有熱塑性性質與彈性體性質兩者之材料組成的一類共聚物或聚合物之物理混合物(例如塑膠及橡膠)。熱塑性彈性體聚合物中之交聯可包括較弱偶極或氫鍵或交聯發生在材料之一個相中。該類共聚物可包括例如苯乙烯嵌段共聚物、聚烯烴摻合物、彈性體合金、熱塑性聚胺基甲酸酯、熱塑性共聚酯及熱塑性聚醯胺。

如本文所用，「彈性體」或「彈性體聚合物」意欲涵蓋具有彈性體性質(例如在拉伸之後傾向於恢復成其原始形狀)之聚合物(均聚物、共聚物、三元共聚物、寡聚物及其混合物)。換言之，聚合骨架可含有一或多個彈性體次單元(例如彈性體軟質鏈段或嵌段)。在一個實施例中，彈性體聚合物包含聚胺基甲酸酯、聚醚、聚醯胺、聚碳酸酯、聚矽氧烷或其共聚物。因此，彈性體聚合物可包括聚胺基甲酸酯型聚合物、聚醚型聚合物、聚矽氧烷型聚合物、聚碳酸酯型聚合物或其組合。

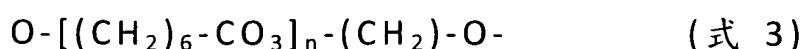
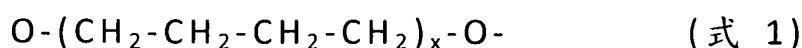
聚合物可藉由一般技術者已知之任何適合手段或技術形成。舉例而言，聚合物可由單體、聚合物前驅體、預

聚合物、聚合物等形成。聚合物前驅體可包括能夠反應或固化以形成聚合物之單體以及寡聚物質。聚合物可使用任何適合構成物合成。

在本發明之一個實施例中，聚合物包含聚胺基甲酸酯(例如包含胺基甲酸酯鍵聯-RNHCOOR'-)。聚胺基甲酸酯可包括聚醚型聚胺基甲酸酯、聚碳酸酯型聚胺基甲酸酯、基於聚醯胺之聚胺基甲酸酯、聚矽氧烷型聚胺基甲酸酯或其類似物。聚胺基甲酸酯可例如由多元醇(例如包含兩個或兩個以上羥基或醇官能基-OH)、異氰酸酯(例如包含異氰酸酯基-N=C=O)及視情況選用之鏈增長劑、催化劑及其他添加劑形成。

適合多元醇可包括例如聚醚多元醇、聚碳酸酯型多元醇及其類似物，其可包括二醇、三醇等。聚醚多元醇可包括例如聚伸烷基二醇(例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚丁二醇)、聚(氧化乙烯)多元醇(例如聚氧化乙烯二醇及三醇)、聚氧化丙烯二醇及三醇及其類似物。替代性多元醇可包括例如 1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,12-十二醇及其類似物。

舉例而言，多元醇鏈段可由一或多個下式表示：



式(1)可描述一種適合的聚醚型多元醇，其可代表一種用以產生 TECOFLEX[®]聚胺基甲酸酯之多元醇。式(2)可描

述一種適合的聚醚型多元醇，其可代表一種用以產生 TECOPHILIC[®]聚胺基甲酸酯之多元醇。式(3)可描述一種適合的聚碳酸酯型多元醇，其可代表一種用以產生 CARBOTHANE[®]聚胺基甲酸酯之多元醇(其所有皆可自辦事處在 Wickliffe, Ohio 之 Lubrizol 公司獲得)。多元醇亦可包括一或多種類型之多元醇鏈段之混合物。

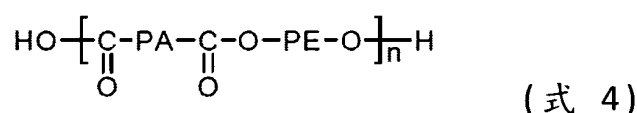
適合之異氰酸酯可包括例如脂族及環脂族異氰酸酯，諸如 1,6-六亞甲基二異氰酸酯(HDI)、1-異氰酸酯基-3-異氰酸酯基甲基-3,5,5-三甲基-環己烷(異佛爾酮二異氰酸酯，IPDI)及 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)。

適合之鏈增長劑可包括例如乙二醇、1,4-丁二醇(1,4-BDO 或 BDO)、1,6-己二醇、環己烷二甲醇及氫醌雙(2-羥乙基)醚(HQEE)。

在本發明之一個實施例中，聚合物包含聚醚型聚胺基甲酸酯。舉例而言，聚合物可為包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯。一例示性類型之適合的聚醚型聚胺基甲酸酯包括可自 Lubrizol 公司獲得之 TECOFLEX[®]聚合物。舉例而言，TECOFLEX[®]聚合物包括具有由聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇組成之硬質鏈段及由巨二醇聚(四氫呋喃)組成之軟質鏈段的脂族嵌段共聚物。在一個實施例中，TECOFLEX[®]聚合物包含 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯。在另一實施例中，TECOFLEX[®]聚合物包含 TECOFLEX[®]

EG-80A 聚胺基甲酸酯。

在本發明之另一實施例中，聚合物包含聚醚-醯胺(例如熱塑性聚(醚-嵌段-醯胺)，例如 PEBA、PEB、TPE-A，且可自總部在 Philadelphia, PA 之 Arkema Chemicals 公司獲得，在商業上稱為 PEBAX[®]聚醚-醯胺)。合成可例如藉由聚醚嵌段(例如二醇，諸如聚氧伸烷基二醇)與聚醯胺嵌段(例如羧酸封端之醯胺嵌段，諸如二羧基嵌段)之間的產生熱塑性共聚物之縮聚在熔融狀態下進行。長鏈分子可由眾多嵌段組成，其中聚醯胺向聚合物提供剛性且聚醚提供可撓性。因此，聚醚-醯胺可由直鏈硬質聚醯胺(PA)嵌段經由酯基共價鍵聯於軟質聚醚(PE)嵌段組成。聚醚-醯胺亦可經由促進聚醚及聚醯胺嵌段之熔融縮聚之催化劑(例如金屬性 $Ti(OR)_4$)合成。此等嵌段共聚物之一般性結構式可如下描述：



聚醯胺嵌段可包括各種醯胺，包括耐綸(諸如耐綸 6、耐綸 11、耐綸 12 等)。聚醚嵌段亦可包括各種聚醚，諸如聚四氫呋喃(PTMO)、聚氧化丙烯(PPO)、聚乙二醇(PEG)、聚(環氧己烷)、聚氧化乙烯(PEO)及其類似物。聚醚嵌段與聚醯胺嵌段之比率可自 80:20 至 20:80(PE:PA)變化。隨著聚醚之量增加，可得到可撓性更大、更柔軟之材料。

舉例而言，熱塑性彈性體可選自由以下組成之群：

TECOFLEX®聚胺基甲酸酯、CARBOTHANE®聚胺基甲酸酯、PEBAX®聚醚-醯胺及其組合。舉例而言，彈性體可包括TECOFLEX® EG-93A 聚胺基甲酸酯、TECOFLEX® EG-80A 聚胺基甲酸酯、TECOFLEX® EG-85A 聚胺基甲酸酯、PEBAX® 2533 聚醚-醯胺、PEBAX® 3533 聚醚-醯胺、CARBOTHANE® PC-3585A 聚胺基甲酸酯及其組合。

TECOFLEX®聚胺基甲酸酯及 CARBOTHANE®聚胺基甲酸酯例如描述於 2011 年代之 Lubrizol 之 Engineered Polymers for Medical & Healthcare 手冊中，其揭示內容據此出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。舉例而言，TECOFLEX®脂族聚醚聚胺基甲酸酯可具有以下特徵：

產品	硬度	撓曲模數	特徵
EG80A	72A	1,000	透明
EG85A	77A	2,300	透明
EG93A	87A	3,200	透明
EG100A	94A	10,000	透明
EG60D	51D	13,000	透明
EG65D	60D	37,000	透明
EG68D	63D	46,000	透明
EG72D	67D	92,000	透明
EG80A B20/B40	73A/78A	1,200/1,500	不透射線
EG85A B20/B40	83A/86A	2,700/3,700	不透射線
EG93A B20/B40	90A/95A	5,000/4,700	不透射線
EG100A B20/B40	93A/98A	17,000/14,000	不透射線
EG60D B20/B40	55D/65D	27,000/27,000	不透射線
EG65D B20/B40	63D/78D	82,000/97,000	不透射線
EG68D B20	73D	76,600	不透射線
EG72D B20/B40	75D/82D	125,000/179,000	不透射線

表 1

CARBOTHANE®脂族聚碳酸酯聚胺基甲酸酯可具有例如

以下特徵：

產品	硬度	撓曲模數	特徵
PC-3575A	71A	620	透明
PC-3585A	78A	1,500	透明
PC-3595A	91A	4,500	透明
PC-3555D	52D	24,000	透明
PC-3572D	71D	92,000	透明
PC-3575A-B20	79A	860	不透射線
PC-3585A-B20	81A	1,700	不透射線
PC-3595A-B20	90A	8,600	不透射線
PC-3555D-B20	54D	25,000	不透射線
PC-3572D-B20	TBD	141,000	不透射線

表 2

聚合物可使用任何適合技術，諸如擠壓、注射成型、壓縮成型、旋轉澆鑄加以處理。舉例而言，聚合物可擠壓或注射成型以產生具有兩個開口端之中空管(參見例如第 2 圖)。中空管可用分開之固體劑型裝載。密封開口端以形成基於儲集囊之藥物傳遞組合物。第一開口端可在用分開之固體劑型填充管之前密封，且第二開口端可在用所有分開之固體劑型填充管之後密封。管可使用此項技術中已知之任何適合手段或技術加以密封。舉例而言，末端可經堵塞、用其他聚合物填充、熱密封或以其類似方式密封。管應永久密封以使分開之固體劑型不可移除。此外，末端應適合地加以密封以使不存在將允許活性劑在植入後溢出之洞或開口。

可選擇賦形劑之壁厚以提供所要溶出速率。壁厚可與溶出速率成反比。因此，壁厚較大可導致溶出速率較低。賦形劑可形成平均厚度為約 0.05 至約 0.5 mm、或約 0.1 mm 至約 0.3 mm(例如約 0.1 mm、約 0.2 mm 或約 0.3 mm)

之壁。第 21 圖顯示阿那曲唑自具有不同壁厚(亦即分別為 0.15 mm、0.2 mm 及 0.25 mm)之植入物之溶出速率的一實例。

在本發明之一個實施例中，藥物傳遞組合物不需要賦形劑在活體內腐蝕或降解來以治療有效量釋放 API。或者，賦形劑在活體內持續可植入組合物之預定壽命實質上不可腐蝕及/或實質上不可降解。如本文所用，「腐蝕」或「可腐蝕」可互換使用以意謂能夠例如藉由生物環境之作用而被降解、分解及/或消化。「實質上不可腐蝕」之化合物實質上不隨時間(例如持續植入物之壽命)降解、分解及/或消化。或者，材料在活體內可「實質上不可腐蝕」或「不需要腐蝕」以提供 API 之釋放。換言之，化合物可隨時間腐蝕，但 API 不由於材料之腐蝕而實質上經釋放。就「降解」或「可降解」而言，此等表述意欲意謂能夠例如在活組織，諸如人類組織中部分或完全溶解或分解。可降解化合物可藉由任何機制，諸如水解、催化及酶促作用而降解。因此，「實質上不可降解」之化合物在活體內實質上不隨時間(例如持續植入物之壽命)溶解或分解。或者，材料可「實質上不可降解」或「不需要降解」以提供 API 之釋放。換言之，化合物可隨時間降解，但 API 不由於材料之降解而實質上經釋放。

植入

治療雌激素相關病症之方法包括將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中。術語「個體」與「患者」在本

文中可互換使用且係指哺乳動物個體，諸如人類。視所爭論之 API 而定，個體可不同。在治療雌激素相關病症之情況下，個體將可能為女性。特定言之，個體可為絕經後女性。在治療精神性病症之情況下，個體可包括男性或女性。

可使用一般技術者已知之任何適合手段及技術在個體之任何適合區域中將藥物傳遞組合物植入個體中。舉例而言，組合物可皮下植入，例如在上臂後部或上背(例如在肩胛區域中)處。如本文所用，術語「皮下」或「皮下傳遞」意謂直接沈積在皮膚中或皮膚下(皮下脂肪層)或肌肉內。可使用任何適合設備或技術皮下傳遞藥物傳遞組合物。在一個實施例中，將藥物傳遞組合物皮下置放在個體之手臂中。亦可使用替代性皮下投藥部位，只要醫藥學上可接受之量之 API 將根據本發明釋放入個體中即可。較佳地，藥物傳遞組合物不應自植入部位顯著遷移。將組合物植入或另外定位入身體中之方法在此項技術中為熟知的。亦可使用此項技術中已知之適合工具及方法達成移除及/或替換。

一旦經植入，基於儲集囊之藥物傳遞組合物即可持續長久持續時間(例如至少一個月之時期)在偽零級速率下向個體全身性傳遞治療有效量之 API。如本文所用，術語「全身性」係指將 API 引入循環、血管及/或淋巴系統(例如整個身體)中。此不同於將僅向身體內之特定、有限、局部區域提供治療之局部治療。因此，藉由將藥物傳遞



組合物皮下植入個體中來向個體全身性傳遞 API。

在偽零級速率下向個體傳遞治療有效量之 API。偽零級係指零級、接近零級、實質上零級、或控制或持續釋放 API。偽零級釋放概況之特徵可在於藉由每單位時間釋放相對恆定量(例如在平均值之約 30%內)之 API 來達成近似零級釋放。因此，組合物可初始釋放產生所要治療效應之一定量之 API，且逐漸並連續釋放其他量之 API 以歷經預定持續時間(例如約一年)維持治療效應程度。為維持體內 API 之含量接近恆定，API 可在將復原所代謝及/或自身體排泄之 API 之量的速率下自組合物釋放。

在不希望束縛於特定理論之情況下，咸信基於儲集囊之藥物組合物藉由穿過賦形劑膜或壁釋放活性劑(例如芳香酶抑制劑)來起作用。換言之，活性劑跨越賦形劑擴散，例如如第 1 圖中所述。因此，活性劑之吸收 112 自儲集囊向速率控制賦形劑 110 上發生。在穩定狀態下，活性劑使賦形劑 110 完全飽和，且活性劑穿過賦形劑擴散，且接著在偽零級速率下自賦形劑解吸 114 進入個體中。

活性劑之治療有效量可在介於 API 之平均每日溶出速率之最大值與最小值之間的目標範圍下向個體傳遞。如本文所用，術語「溶出速率」係指 API 傳遞速率，在一個實施例中，其係基於經口劑量速率乘以經口生物可用性分數，此可如下描述：

$$\text{經口劑量} \times \text{經口生物可用性分數} \% = \text{目標溶出速率 (mg/}$$

天)

溶出速率可為平均速率，例如基於一段既定時期之平均值，諸如基於一天之平均值(亦即平均每日溶出速率)。因此，每日溶出速率或平均每日溶出速率可表示為目標每日經口劑量乘以經口生物可用性。舉例而言，具有 85% 經口生物可用性之藥物之所要每日劑量 1 mg/天將預期每天傳遞約 850 微克。

最大值及最小值分別係指最大平均每日溶出速率及最小平均每日溶出速率。為醫藥有效劑量所需之最小值可與一定經口劑量形式之 API 之谷底值(例如基於經口調配物之血液/血漿濃度)相關聯或由該谷底值決定。類似地，最大值可與一定經口劑量形式之 API 之峰值(例如當經口劑量為最初投與量或醫藥毒性量時之最大血液/血漿濃度)相關聯或由該峰值決定。換言之，目標範圍為介於分別最大平均每日溶出速率與最小平均每日溶出速率之間的範圍，該等最大及最小平均每日溶出速率可基於含有相同活性劑之等效經口劑型之血液/血漿濃度來確定。表 3 提供芳香酶抑制劑(阿那曲唑及來曲唑)之兩個實例，包括計算的目標溶出速率以及平均每日溶出速率之最大及最小值。

API	經口劑量	生物可用性	目標溶出速率	最小平均每日溶出速率	最大平均每日溶出速率
阿那曲唑	1 mg/天	80-85%	800-850 µg/天	100 µg/天	10,000 µg/天
來曲唑	2.5 mg/天	99%	2,500 µg/天	100 µg/天	10,000 µg/天



表 3

在本發明之一個實施例中，在約 100 至約 10,000 微克/天(例如約 300 至約 1500 微克/天或每天約 500 至約 1100 微克)之目標範圍下向個體傳遞阿那曲唑。亦可在約 100 至約 10,000 微克/天(例如約 1000 至約 5000 微克/天或約 1500 至約 3500 微克/天)之目標範圍下向個體傳遞來曲唑。

表 4 提供不同劑量之利培酮之四個實例，包括計算的目標溶出速率以及平均每日溶出速率之建議最大及最小值。

API	經口劑量	生物可用性	目標溶出速率	最小平均每日溶出速率	最大平均每日溶出速率
利培酮	2 mg/天	70%	1400 µg/天	700 µg/天	2100 µg/天
利培酮	4 mg/天	70%	2800 µg/天	2100 µg/天	3500 µg/天
利培酮	6 mg/天	70%	4200 µg/天	3500 µg/天	4900 µg/天
利培酮	8 mg/天	70%	5600 µg/天	4900 µg/天	6300 µg/天

表 4

在本發明之一個實施例中，以寬治療窗向個體傳遞利培酮，例如在約 100 至約 10,000 微克/天之目標範圍下。對於 2 mg/天劑量，目標範圍可為約 700 至約 2100 µg/天、約 900 至約 1900 µg/天、約 1100 至約 1700 µg/天、約 1200 至約 1600 µg/天、或約 1300 至約 1500 µg/天。對於 4 mg/天劑量，目標範圍可為約 2100 至約 3500 µg/天、約 2300 至約 3300 µg/天、約 2500 µg/天至約 3100 µg/天、約 2600 µg/天至約 3000 µg/天、或約 2700 µg/天至約 2900 µg/天。對於 6 mg/天劑量，目標範圍可為約 3500

至約 4900 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約 3700 至約 4700 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約 3900 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約 4500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約 4000 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約 4400 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、或約 4100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約 4300 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。對於 8 mg/天劑量，目標範圍可為約 4900 至約 6300 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約 5100 至約 6100 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約 5300 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約 5900 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約 5400 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約 5800 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、或約 5500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約 5700 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

實例中闡述之用以確定各別活性劑之溶出速率的測試方法包括將植入物置放在由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之在 37°C 下之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續既定持續時間溶出介質的每週交換量。

藥物傳遞組合物具有長久持續性。換言之，API 持續延長時期向個體傳遞(例如在偽零級速率下)。舉例而言，API 持續至少約一個月(約一個月或一個月以上)、至少約三個月(約三個月或三個月以上)、至少約六個月(約六個月或六個月以上)、至少約一年(約一年或一年以上)或彼等範圍內之任何時期向個體傳遞。一年之持續時間可較佳，因為女性患者通常每年進行醫生檢查。因此，植入物可以一年為基礎經移除及/或替換，此符合預先存在之每年就診。

在植入之前，藥物傳遞組合物可經受任何適合處理，諸如滅菌(諸如藉由 γ 幅射)、熱處理、成型及其類似處理。另外，藥物傳遞組合物可藉由此項技術中已知之技術加以調節或預備。舉例而言，藥物傳遞組合物可置放在介質(例如水性介質，諸如生理鹽水)中。可控制介質、預備



溫度及預備時期以使活性劑在植入後之釋放最佳化。

治療雌激素相關病症之功效

本文所述之治療方法可治療疾病或病狀，延遲其發作，或抑制其復發。應投與足以影響或產生所要療法之醫藥有效量或治療量之活性劑。對於芳香酶抑制劑作為活性劑之情況，需要釋放有效抑制或減緩諸如乳癌之雌激素相關病症之發作或復發(例如降低雌激素含量)的一定量之芳香酶抑制劑。醫生將能夠使用一般技術者已知之技術確定治療功效(亦即瞭解芳香酶抑制劑起治療乳癌之作用)。芳香酶抑制劑可特別有效用於治療絕經後女性之乳癌。此對於在接受芳香酶抑制劑之前已經歷至少一種乳癌治療之絕經後女性可尤其如此。醫生可例如藉由評估此項技術中已知之活體外(例如細胞培養)或活體內(例如在個體之身體內)方法來確定芳香酶抑制劑在治療雌激素相關病症(例如乳癌)方面之治療有效性，該等方法量測個體中之血清雌二醇濃度(例如雌激素含量)降低之程度。

舉例而言，一種評估芳香酶抑制劑在治療諸如乳癌之雌激素相關病症方面之有效性的方法包含隨時間量測個體中之雌二醇之平均血清濃度。換言之，芳香酶抑制劑在降低個體之血清雌二醇濃度方面之有效性可包含在植入之後約 24 小時內或在數天(例如約 7 天或約 14 天)內使平均血清濃度降低至少約 30%、至少約 50%或至少約 70%，且例如在植入物駐留於患者中之時間期間持續。另

外，個體之血清雌二醇濃度較佳包含平均血清濃度持續植入物之持續時間降低至少約 30%、至少約 50%、或至少約 70%。

一種評估芳香酶抑制劑在治療兒童或青少年身材矮小方面之有效性之方法可包含在用芳香酶抑制劑治療之前根據已知方法檢查個體之骨齡以預測該個體之成年身高。在用芳香酶抑制劑治療之後，可再次檢查個體之骨齡以確定預測成年身高是否已增加，此將指示芳香酶抑制劑已在增加個體之計劃成年身高方面有效。另一方法可包含在用芳香酶抑制劑治療之前、期間及之後監測個體之骨齡加速。

一般技術者亦將瞭解用芳香酶抑制劑(或詳言之阿那曲唑)治療諸如乳癌之雌激素相關病症之治療方案可取決於多種因素，包括患者之類型、年齡、重量、性別、膳食及醫學病狀、以及藥理學考慮，諸如所用特定活性劑之活性、功效、藥物動力學及毒理學概況。因此，實際採用之治療方案在個體間可能極大不同。

用阿那曲唑治療雌激素相關病症

儘管本發明之實施例已關於芳香酶抑制劑大體上加以描述，但選擇阿那曲唑作為活性劑或一種活性醫藥劑可特別有效治療雌激素相關病症或雌激素受體病症(尤其乳癌)。如第 4 圖中所述，阿那曲唑之溶出速率持續超過 400 天處於偽零級速率下。類似地，第 8 圖描述阿那曲唑持續超過一年自包含聚醚型聚胺基甲酸酯賦形劑之組

合物在偽零級溶出下的活體外溶出速率。第 9 圖顯示持續超過 280 天之活體內血漿濃度 (ng/mL)。第 9 圖亦包括經口劑量之阿那曲唑之血漿濃度 (ARIMIDEX™ 為由 Astra Zeneca 銷售之一種阿那曲唑經口形式)。

在根據本發明之一個實施例中，一種治療雌激素相關病症 (諸如乳癌) 之方法包括將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期向該個體全身性傳遞治療有效量之阿那曲唑。舉例而言，傳遞可在偽零級速率下發生。基於儲集囊之藥物傳遞組合物可包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞，且至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt% (例如約 88 wt%) 阿那曲唑或其醫藥有效鹽 (基於至少一種分開之固體劑型之總重量) 及 1-25 wt% (例如約 10 wt%) 至少一種吸收增強劑 (基於至少一種分開之固體劑型)。在一個實施例中，聚合物為 TECOFLEX® 聚合物 (例如 TECOFLEX® EG-93A 聚胺基甲酸酯)。

醫生將能夠使用如上所論述之一般技術者已知的技術確定治療功效 (例如瞭解阿那曲唑起治療乳癌之作用)。舉例而言，可檢查血清雌二醇濃度以確定治療功效。可活體外或活體內評估阿那曲唑之治療有效性以量測個體中之血清雌二醇濃度降低之量。舉例而言，可隨時間評估個體中之雌二醇之平均血清濃度，且阿那曲唑在降低個體之血清雌二醇濃度方面之有效性可包含在植入之後的有限時期內及在所植入組合物之整個壽命期間使平均血

清濃度降低至少約 30%、至少約 50%或至少約 70%。

治療精神性病徵之功效

本文所述之治療方法可治療疾病或病狀，延遲其發作，或抑制其復發。應投與足以影響或產生所要療法之醫藥有效量或治療量之活性劑。對於利培酮之情況，需要釋放有效抑制、穩定或減緩諸如精神分裂症之精神病病狀或其症狀之發作或復發的一定量之利培酮。醫生將能夠使用一般技術者已知之技術確定治療功效(亦即瞭解利培酮起治療精神性病徵之作用)。

舉例而言，在個體已開始利培酮方案之後，臨床醫師可例如使用評估精神分裂症之精神病症狀之評定量表以確定彼等症狀是否已隨時間得以改良。簡要精神病評定量表(BPRS)為一般性精神病理學之多條目量表，其可用於評估利培酮治療例如在精神分裂症患者中之效應。BPRS 精神病叢集(概念解構、幻覺行為、多疑及異常思想內容)被視為用於評估精神分裂症患者之特別適用子組。另一傳統評估臨床整體印象(CGI)反映十分熟悉精神性病徵(例如精神分裂症)之表現形式之熟練觀測者對患者之總體臨床狀態的印象。此外，可採用陽性及陰性症候群量表(PANSS)及用於評估陰性症狀之量表(SANS)。如由臨床醫師根據任何以上提及之評估或此項技術中用於評估精神性病徵之症狀之其他評估衡量的個體之症狀改良可用於指示所用利培酮之量是否有效。舉例而言，利培酮在治療個體之精神病(例如精神分裂症)症狀方面之有效



性可包含歷經在開始利培酮方案之後(例如在植入之後)約 4 週至約 8 週之間的時期患者之 BPRS、CGI、PANSS 及 /或 SANS 計分改良至少約 10%、至少約 20%或至少約 30%。

類似地，若干方法可用於評估利培酮在治療雙極性狂躁方面之有效性。舉例而言，在個體已開始利培酮方案之後，臨床醫師可使用評估雙極性狂躁之精神病症狀之評定量表以確定彼等症狀是否已隨時間得以改良。一種可用於評估躁狂症狀之評定工具為楊氏狂躁評定量表 (Young Mania Rating Scale, YMRS)，其為一種傳統上用於以 0(無躁狂特徵)至 60(最大計分)之範圍評估躁狂症狀學之程度之 11 條目臨床醫師評定量表(易怒、分裂/攻擊行為、睡眠、情緒振奮、言語、活動性增加、性興趣、語言/思想混亂、思想內容、外貌及洞察力)。如由臨床醫師根據 YMRS 或此項技術中用於評估雙極性狂躁之症狀之其他評估衡量的個體之症狀改良可用於指示所用利培酮之量是否有效治療雙極性狂躁。舉例而言，利培酮在治療個體之雙極性狂躁症狀方面之有效性可包含歷經在開始利培酮方案之後(例如在植入之後)約 3 週至約 8 週之時期患者之 YMRS 計分改良至少約 10%、至少約 20%或至少約 30%。

若干方法亦可用於評估利培酮在治療自閉症方面之有效性。舉例而言，在個體已開始利培酮方案之後，臨床醫師可使用評估自閉症之症狀之評定量表以確定彼等症狀是否已隨時間得以改良。可用於評估自閉症之症狀之

評定工具包括異常行為檢查單之易怒次量表(ABC-I)及臨床整體印象-變化(CGI-C)量表。ABC-I 次量表例如衡量自閉症之情緒及行為症狀，包括對別人之攻擊、故意自我傷害、發脾氣及情緒快速變化。如由臨床醫師根據 ABC-I、CGI-C 或此項技術中用於評估自閉症之症狀之其他評估衡量的個體之症狀改良可用於指示所用利培酮之量是否有效治療自閉症。舉例而言，利培酮在治療個體之自閉症症狀方面之有效性可包含歷經在開始利培酮方案之後(例如在植入之後)約 4 週至約 12 週之時期患者之 ABC-I 或 CGI-C 計分改良至少約 10%、至少約 20%或至少約 30%。

利培酮之治療活性可經由 2 型多巴胺(D2)與 2 型血清素(SHT2)受體拮抗作用之組合介導。因此，利培酮在治療精神病/精神性病症方面之治療有效性可或者藉由此項技術中已知之量測利培酮對 2 型多巴胺(D2)及/或 2 型血清素(SHT2)受體之效應的活體外或活體內方法評估。

一般技術者亦將瞭解用利培酮治療精神性病症之治療方案可取決於多種因素，包括患者之類型、年齡、重量、性別、膳食及醫學病狀、以及藥理學考慮，諸如所用特定活性劑之活性、功效、藥物動力學及毒理學概況。因此，實際採用之治療方案在個體間可能極大不同。

皮下傳遞系統及套組

在本發明之一個態樣中，一種皮下傳遞系統包含含有至少一種分開之固體劑型由聚合速率控制賦形劑圍繞之彈性體儲集囊植入物。至少一種分開之固體劑型包含至

少一種 API(例如芳香酶抑制劑)。皮下傳遞系統提供 API 在適於持續至少一個月之時期在偽零級速率下向個體提供治療有效量之 API 的溶出速率下釋放。在本發明之另一態樣中，一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組包含基於儲集囊之藥物傳遞組合物，該組合物含有界定儲集囊之聚合速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含至少一種 API 之分開之固體劑型；及用於在皮膚下插入基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器。

可使用一般技術者已知之任何適合手段及技術在個體之任何適合區域中將藥物傳遞組合物植入個體中。舉例而言，組合物可藉由直接沈積在皮膚中或皮膚下(皮下脂肪層)來皮下植入，例如在上臂後部處；或經肌肉內植入。

可使用一般技術者已知之任何適合設備或技術，例如植入器來皮下傳遞藥物傳遞組合物。套組可包含藥物傳遞組合物預裝載入植入器中或藥物傳遞組合物可由醫生或其他使用者裝載。植入器可為可插入在個體之傳遞部位處切開的切口中之植入裝置，諸如注射器、套管、套針或導管。適合之植入裝置及植入方法包括 US 7,214,206 及 US 7,510,549 中揭示之套針及方法，其揭示內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。適用於例如由醫生將組合物植入或另外定位入身體中之其他方法在此項技術中為熟知的。亦可使用此項技術中已知之適合工具及方法達成移除及/或替換。套組亦可包含此項技術中熟知之其他設備，諸如解剖刀、夾鉗、縫合工具、水合

流體及其類似物。

具有聚合物賦形劑之可植入藥物傳遞組合物

儘管以上已關於芳香酶抑制劑及利培酮大體上描述本發明之實施例，但自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分之方法可擴大至其他適合的活性醫藥成分及基於選擇某些參數之某些治療方法。在不希望束縛於特定理論之情況下，咸信藉由選擇具有硬質鏈段與軟質鏈段之某些含量或比率的特定聚合物，可達成某些所要溶出速率。此外，藉由與 API 一起以某些量向儲集囊內之個別固體劑量調配物中添加某些吸收增強劑，自藥物傳遞組合物之溶出速率可進一步變化或調節(例如「調整」或「撥入」)至所要醫藥有效值。

根據本發明之一個態樣，一種自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分之方法包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之活性醫藥成分。藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞，且至少一種分開之固體劑型包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽。聚合物包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，且軟質及硬質鏈段之相對含量提供之溶出速率在活性醫藥成分之所要平均每日溶出速率之最大值與最小值之間的目標範圍內。

根據本發明之一個實施例，一種藥物傳遞組合物包括

界定儲集囊的速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽之分開之固體劑型。速率控制賦形劑包含基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量所選擇的含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物以獲得在活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率。至少一種分開之固體劑型以有效調節活性醫藥成分之平均每日溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得活性醫藥成分持續至少一個月之時期在治療有效量下在目標範圍內在偽零級下釋放。吸收增強劑之量可與平均每日溶出速率成正比。

根據本發明之另一實施例，一種選擇可植入藥物傳遞組合物之方法包含基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇用於界定儲集囊之包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物的速率控制賦形劑以調整溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內；及選擇並調配活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑以調節溶出速率以達成活性醫藥成分之治療有效量持續至少一個月之時期在偽零級下，其中吸收增強劑之量可與平均每日溶出速率成正比。

聚合物選擇

賦形劑包含至少一種具有軟質及硬質鏈段之聚合物。如本文所用，術語「鏈段」可指包括單體單元之聚合物之任何部分、或聚合物之嵌段、或聚合物之序列等。「軟質鏈段」可包括聚合物之軟質相，其為玻璃轉移溫度低

於使用溫度之非晶形(例如橡膠狀)。「硬質鏈段」可包括聚合物之硬質相，其在使用溫度下為結晶或為玻璃轉移溫度高於使用溫度之非晶形(例如玻璃狀)。使用溫度可包括一定範圍之溫度，包括室溫(約 20-25°C)及體溫(約 37°C)。在不希望束縛於特定理論之情況下，軟質鏈段可對於賦形劑上之吸收提供最大影響且硬質鏈段可影響跨越或穿過賦形劑之擴散。參見例如第 1 圖，其顯示 API 自儲集囊向賦形劑 110 中之吸收 112 及 API 自賦形劑向個體中之解吸 114。一般技術者可選擇任何適合之包含硬質及軟質鏈段之聚合物，只要聚合物允許持續植入物之預定時期在偽零級速率下向個體傳遞治療有效量之 API 即可。在本發明之一個實施例中，所選聚合物賦形劑為疏水性的。

在一個實施例中，聚合物為熱塑性彈性體或彈性體聚合物，其涵蓋具有彈性體性質且含有一或多個彈性體次單元(例如彈性體軟質鏈段或嵌段)之聚合物(均聚物、共聚物、三元共聚物、寡聚物及其混合物)。熱塑性彈性體可包括共聚物(例如苯乙烯嵌段共聚物、聚烯烴摻合物、彈性體合金、熱塑性聚胺基甲酸酯、熱塑性共聚酯及熱塑性聚醯胺)或聚合物之物理混合物(例如塑膠及橡膠)，其由具有熱塑性性質與彈性體性質兩者之材料組成，例如在材料之一個相中包含較弱偶極或氫鍵或交聯。彈性體聚合物可包含聚胺基甲酸酯、聚醚、聚醯胺、聚碳酸酯、聚矽氧烷或其共聚物。因此，聚合物可包括彈性體

聚合物，其包含聚胺基甲酸酯型聚合物、聚醚型聚合物、聚矽氧烷型聚合物、聚碳酸酯型聚合物或其組合。在一例示性實施例中，聚合物包含聚胺基甲酸酯型聚合物或聚醚-嵌段-聚醯胺聚合物。

聚合物之適合硬質及軟質鏈段可由一般技術者選擇。一般技術者應瞭解儘管本文描述某些類型之聚合物，但硬質及軟質鏈段可源於單體、聚合物、聚合物之部分等。換言之，所列聚合物可在聚合期間變化或改質，但彼等聚合物或彼等聚合物之呈聚合形式之部分構成最終聚合物之硬質及軟質鏈段。

適合軟質鏈段之實例包括(但不限於)源於(聚)醚、(聚)碳酸酯、(聚)矽氧烷或其類似物之軟質鏈段。舉例而言，軟質鏈段可源於選自由以下組成之群之氧化烯聚合物：聚(四氫呋喃)(PTMO)、聚乙二醇(PEG)、聚(氧化丙烯)(PPO)、聚(環氧己烷)及其組合。軟質鏈段亦可源於聚碳酸酯軟質鏈段(可自 Lubrizol 獲得)或矽氧烷軟質鏈段(可自 Aortech 獲得)。

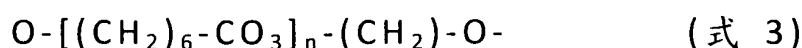
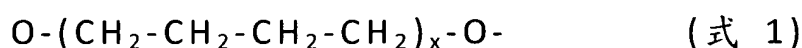
適合硬質鏈段之實例包括(但不限於)源於聚胺基甲酸酯或聚醯胺之硬質鏈段。舉例而言，硬質鏈段可源於異氰酸酯及醯胺，諸如耐綸、耐綸衍生物(諸如耐綸 6、耐綸 11、耐綸 12 等)、羧酸封端之醯胺嵌段及其類似物。

聚合物可藉由一般技術者已知之任何適合手段或技術形成。舉例而言，聚合物可由單體、聚合物前驅體、預聚合物、聚合物等形成。聚合物前驅體可包括能夠反應

或固化以形成聚合物之單體以及寡聚物質。聚合物可使用任何適合構成物合成。

在本發明之一個實施例中，聚合物包含聚胺基甲酸酯(例如包含胺基甲酸酯鍵聯-RNHCOOR'-)。聚胺基甲酸酯可包括聚醚型聚胺基甲酸酯、聚碳酸酯型聚胺基甲酸酯、基於聚醯胺之聚胺基甲酸酯、聚矽氧烷型聚胺基甲酸酯或其類似物，如以上所詳細論述。

聚胺基甲酸酯可含有軟質鏈段與硬質鏈段兩者。軟質鏈段可源於包括聚醚多元醇、聚碳酸酯型多元醇及其類似物之多元醇。舉例而言，軟質鏈段可源於聚醚多元醇，諸如聚伸烷基二醇(例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚丁二醇)、聚(氧化乙烯)多元醇(例如聚氧化乙烯二醇及三醇)、聚氧化丙烯二醇及三醇及其類似物。軟質鏈段可源於多元醇，諸如 1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,12-十二醇及其類似物。包含聚碳酸酯軟質鏈段聚胺基甲酸酯之組合物之溶出速率提供於第 11 圖中。源於多元醇之軟質鏈段可由例如以下各式或其混合物表示：

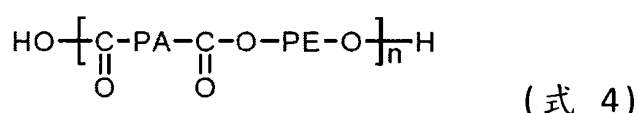


硬質鏈段可源於異氰酸酯，諸如脂族及環脂族異氰酸酯，諸如 1,6-六亞甲基二異氰酸酯(HDI)、1-異氰酸酯基-3-異氰酸酯基甲基-3,5,5-三甲基-環己烷(異佛爾酮二異氰酸酯，IPDI)及 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷

(H12MDI)。

在本發明之另一實施例中，聚合物可包含聚醚型聚胺基甲酸酯。舉例而言，聚合物可為包含聚(四氫呋喃)作為軟質鏈段及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇作為硬質鏈段之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯。適合之聚合物包括 TECOFLEX[®]，其為具有由聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇組成之硬質鏈段及由巨二醇聚(四氫呋喃)組成之軟質鏈段的脂族嵌段共聚物。

在本發明之另一實施例中，聚合物包含聚醚-醯胺(例如熱塑性聚(醚-嵌段-醯胺)，例如 PEBA、PEB、TPE-A，且在商業上稱為 PEBAX[®]聚醚-醯胺)。硬質鏈段可包含聚醯胺嵌段(例如羧酸封端之醯胺嵌段，諸如二羧基嵌段)且軟質鏈段可包含聚醚嵌段(例如二醇，諸如聚氧伸烷基二醇)。此等嵌段共聚物之一般性結構式可如下描述：



其中 PA 表示硬質鏈段且 PE 表示軟質鏈段。聚醯胺嵌段可包括各種醯胺，包括耐綸(諸如耐綸 6、耐綸 11、耐綸 12 等)。聚醚嵌段亦可包括各種聚醚，諸如聚(四氫呋喃)(PTMO)、聚乙二醇(PEG)、聚(氧化丙烯)(PPO)、聚(環氧己烷)、聚氧化乙烯(PEO)及其類似物。聚醚嵌段與聚醯胺嵌段之比率可自 80:20 至 20:80(PE:PA)變化。隨著聚醚之量增加，可得到可撓性更大、更柔軟之材料。

在一個實施例中，彈性體聚合物係選自由以下組成之群：TECOFLEX[®]聚胺基甲酸酯、CARBOTHANE[®]聚胺基甲酸酯、PEBAX[®]聚醚-醯胺及其組合。舉例而言，彈性體聚合物可包括 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯、TECOFLEX[®] EG-80A 聚胺基甲酸酯、TECOFLEX[®] EG-85A 聚胺基甲酸酯、PEBAX[®] 2533 聚醚-醯胺、PEBAX[®] 3533 聚醚-醯胺、CARBOTHANE[®] PC-3585A 聚胺基甲酸酯及其組合。

軟質及硬質鏈段之相對含量提供之溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內。軟質及硬質鏈段之相對含量係指聚合物中軟質鏈段相對於硬質鏈段之量或含量。相對含量亦可定義為軟質鏈段與硬質鏈段之比率(例如軟質鏈段與硬質鏈段之比率至少約 2:1 或至少約 4:1)。舉例而言，軟質含量相對於硬質含量可為 50% 或 50%以上、60%或 60%以上、70%或 70%以上、或 80%或 80%以上。在一個實施例中，相對含量為約 70%軟質鏈段及約 30%硬質鏈段或軟質:硬質至少約 2.3:1(例如 PEBAX[®] 2533 聚醚-醯胺)。在另一實施例中，相對含量為約 80%軟質鏈段及約 20%硬質鏈段或軟質:硬質至少約 4:1(例如 PEBAX[®] 3533 聚醚-醯胺)。

軟質鏈段與硬質鏈段之比率可視所要溶出速率而變化。在不希望束縛於特定理論之情況下，咸信軟質鏈段可有助於 API 吸收入賦形劑中及/或硬質鏈段可有助於擴散速率(例如活性劑穿過賦形劑擴散之快速程度)。然而，一旦植入物達到穩定狀態(例如溶出速率恆定或接近恆

定)，穿過賦形劑之擴散速率即可能無關緊要。因此，可能合乎需要的是使軟質鏈段相對於硬質鏈段之比率較高(例如至少約 2:1、至少約 3:1 或至少約 4:1)。軟質及硬質鏈段之相對含量亦可視為與軟質及硬質鏈段兩者之分子量成正比。換言之，對於既定比率，軟質鏈段之較高分子量聚合物導致軟質鏈段對硬質鏈段之相對含量較高。

可視所選特定軟質及硬質鏈段來選擇軟質及硬質鏈段之每一者之分子量。特定言之，軟質鏈段之尺寸(例如分子量)可影響溶出速率。舉例而言，軟質嵌段(例如聚醚)分子量之範圍可為約 1000-12,000 道爾頓(dalton)(對於分子量而言，道爾頓可與 g/mol 互換使用)。對於 PTMO 作為軟質鏈段之情況，分子量之範圍可為約 1000-3000 道爾頓。在一些情況下，相較於小於約 1000 道爾頓，較高分子量可較佳(例如約 2000-2900 道爾頓)以使溶出升高。對於 PPO 作為軟質鏈段之情況，分子量之範圍可為約 2000-12,000 道爾頓，且再一次較高分子量可較佳用以使溶出速率升高。對於聚醚嵌段醯胺之情況，聚醚嵌段之分子量可自約 400 至約 3000 道爾頓變化且聚醯胺嵌段可自約 500 至約 5000 道爾頓變化。在不希望束縛於特定理論之情況下，咸信藉由增加聚合物中之軟質鏈段之分子量，硬質鏈段之含量降低，從而提供 API 之較佳溶解及穿過賦形劑之擴散。

聚合物鏈段之蕭氏(Shore)D 硬度或蕭氏硬度亦可對溶出速率具有影響。在一些情況下，蕭氏硬度可與溶出速

率成反比(例如蕭氏硬度較高導致溶出速率較低)。舉例而言，在聚醚嵌段醯胺之情況下，相較於蕭氏硬度 25，蕭氏硬度 35 提供較低溶出速率。此例如描述於第 12 圖中，第 12 圖顯示包含 PEBAX[®] 2533 聚醚-醯胺(蕭氏硬度 25)及 PEBAX[®] 3533 聚醚-醯胺(蕭氏硬度 35)之阿那曲唑組合物之溶出速率。

在本發明之一個實施例中，賦形劑實質上或完全無孔，因為聚合物之孔隙率或空隙百分比例如小於約 10%、約 5%或約 1%。特定言之，賦形劑實質上無孔，因為不存在將允許 API 自藥物傳遞組合物溢出之物理孔或大孔。在另一實施例中，賦形劑實際上不溶於水，此等同於一公克於 > 10,000 mL 水中。在本發明之另一實施例中，藥物傳遞組合物不需要賦形劑在活體內腐蝕或降解來以治療有效量釋放 API。或者，賦形劑在活體內持續可植入組合物之預定壽命實質上不可腐蝕及/或實質上不可降解(例如 API 在活體內不由於材料之腐蝕或降解而經釋放)。

速率控制賦形劑可包含基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇的含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物以獲得在活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率。在偽零級速率下在活性醫藥成分之所要平均每日溶出速率之最大值與最小值之間的目标範圍內向個體傳遞治療有效量之 API。偽零級係指零級、接近零級、實質上零級、或控制或持續釋放 API。因此，組合物可初始釋放產生所要治療效應之一定量之

API，且逐漸並連續釋放其他量之 API 以歷經治療之預定持續時間(例如約一年)維持治療效應程度。

如先前所指示，賦形劑界定可具有任何適合尺寸及形狀之儲集囊之形狀。在一例示性實施例中，賦形劑為實質上圓筒形狀。圓筒形狀賦形劑之一實施例例如描述於第 2 圖中。視活性劑及傳遞位置而定，儲集囊可具有任何適合尺寸，例如直徑與長度之比率為約 1:1.5 至 1:5。

亦可選擇賦形劑之壁厚以提供所要溶出速率。壁厚可與溶出速率成反比。因此，壁厚較大可導致溶出速率較低。賦形劑可形成平均厚度為約 0.05 至約 0.5 mm、或約 0.1 mm 至約 0.3 mm(例如約 0.1 mm、約 0.2 mm 或約 0.3 mm)之壁。第 21 圖顯示阿那曲唑自具有不同壁厚(亦即分別為 0.15 mm、0.2 mm 及 0.25 mm)之植入物之溶出速率的一實例。

聚合物可使用任何適合技術，諸如擠壓、注射成型、壓縮成型、旋轉澆鑄加以處理。在一個實施例中，一種製備可植入藥物傳遞組合物之方法包括：(a)基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量及分子量選擇包含軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物以使得溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內；(b)自彈性體聚合物形成中空管(參見例如第 2 圖)；(c)選擇並調配活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑以持續至少一個月之時期在偽零級下在活性醫藥成分之治療有效量下產生溶出速率，其中吸收增強

劑之量與平均每日溶出速率成正比；(d)將至少一種包含活性醫藥成分及至少一種吸收增強劑之分開之固體劑型裝載入管中；及(e)密封管之兩端以形成密封之圓筒形基於儲集囊之藥物傳遞組合物。管可使用此項技術中已知之任何適合手段或技術加以密封。舉例而言，末端可經堵塞、用其他聚合物填充、熱密封或以其類似方式密封。管應永久密封以使分開之固體劑型不可移除。此外，末端應適合地加以密封以使不存在將允許活性劑在植入後溢出之洞或開口。

活性醫藥成分

根據本發明之適合活性醫藥成分包括順應性有爭論、需要長期治療、及/或需要穩定劑量(例如零級)例如以使副作用最小之呈經口劑型之活性醫藥成分。換言之，可選擇適用於治療長久持續(例如需要治療許多週、許多個月或甚至許多年)之疾病及病狀之活性劑。疾病及病狀可包括(但不限於)治療雌激素相關病症(例如乳癌)、精神性病症(例如精神分裂症、雙極性病症)、良性前列腺肥大、膀胱過動症(overactive bladder)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、速效肌肉鬆馳劑、戒煙、阿茲海默氏病(Alzheimer's)、鎌狀細胞貧血、肺動脈高血壓、多發性硬化症(MS)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、狼瘡及其類似疾病及病狀。

可基於傳統經口劑型選擇適合活性劑，該等劑型需要歷經長久時期之持續劑量，尤其當患者可能不順應服用

藥物時。舉例而言，活性醫藥成分可選自由以下組成之群：阿那曲唑、度他雄胺(dutasteride)、奧昔布寧(oxybutynin)、奧昔布寧鹼、來曲唑、司來吉蘭(selegiline)、托特羅定(tolterodine)、替紫尼定(tizanidine)、伐侖克林(varenicline)、利伐斯的明(rivastigmine)、雷沙吉蘭(rasagiline)、阿塞那平(asenapine)、帕潘立酮、阿立哌唑(aripiprazole)、羅替戈汀(rotigotine)、葉酸(folic acid)、伐地那非(vardenafil)、芬戈莫德(fingolimod)、拉喹莫德(laquinimod)、利培酮、尼麥角林(nicergoline)、胍法新(guanfacine)及其醫藥學上可接受之鹽(例如鹽酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、棕櫚酸鹽及其類似物)。舉例而言，醫藥學上可接受之鹽可包括(但不限於)奧昔布寧鹽酸鹽、司來吉蘭鹽酸鹽、托特羅定酒石酸鹽、利伐斯的明酒石酸鹽及阿塞那平順丁烯二酸鹽。在本發明之一個實施例中，所選 API 為疏水性的。

根據本發明之一實施例，活性醫藥成分為芬戈莫德游離鹼。如以下在實例中所述，相較於芬戈莫德鹽酸鹽，芬戈莫德游離鹼在活體外顯示較高溶出速率。根據一個實施例，至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt%(例如約 88%)芬戈莫德游離鹼(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%(例如約 10%)至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%(例如約 2%)潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。

根據本發明之另一實施例，活性醫藥成分為伐侖克林游離鹼。如以下在實例中所述，相較於伐侖克林酒石酸鹽，伐侖克林游離鹼在活體外顯示較高且更穩定之溶出速率。根據一個實施例，至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt%(例如約 88%)伐侖克林游離鹼(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%(例如約 10%)至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%(例如約 2%)潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。

根據本發明之另一實施例，活性醫藥成分係選自由奧昔布寧鹽酸鹽及奧昔布寧游離鹼組成之群。如以下在實例中所述，奧昔布寧鹽酸鹽與奧昔布寧游離鹼兩者在活體外均顯示適合溶出速率。亦觀測到視所用聚合物之類型而定，奧昔布寧鹽酸鹽及奧昔布寧游離鹼在活體外顯示適合溶出速率。舉例而言，奧昔布寧鹽酸鹽自 TECOFLEX[®] EG-80A 及 TECOFLEX[®] EG-85A 植入物之釋放速率為適合的，而奧昔布寧游離鹼自 TECOFLEX[®] EG-93A、TECOPHILIC[®] HP-60D-05 及 TECOPHILIC[®] HP-60D-10 植入物之釋放速率為適合的。根據一個實施例，至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt%(例如約 88%)奧昔布寧游離鹼或奧昔布寧鹽酸鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%(例如約 10%)至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%(例如約 2%)潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。對

於治療雌激素相關病症，活性劑可包括芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑、來曲唑等。對於治療包括精神分裂症之精神性病，活性劑可包括利培酮、阿塞那平順丁烯二酸鹽、帕潘立酮等。對於治療雙極性病，活性劑可包括利培酮、阿立哌唑等。對於治療良性前列腺肥大，活性劑可包括度他雄胺等。對於治療膀胱過動症，活性劑可包括奧昔布寧鹽酸鹽、奧昔布寧鹼、托特羅定酒石酸鹽等。對於治療帕金森氏病，活性劑可包括單胺氧化酶B抑制劑，諸如司來吉蘭鹽酸鹽或羅替戈汀等。為提供速效肌肉鬆弛劑，活性劑可包括替紮尼定等。對於戒煙，活性劑可包括伐倫克林等。對於治療阿茲海默氏病，活性劑可包括利伐斯的明酒石酸鹽等。對於治療鎌狀細胞貧血，活性劑可包括葉酸等。對於治療肺動脈高血壓，活性劑可包括伐地那非等。對於治療包括多發性硬化症、克羅恩氏病或狼瘡之自體免疫性疾病，活性劑可包括芬戈莫德、拉喹莫德等。

吸收增強劑及個別劑型

在本發明之另一態樣中，儲集囊內之至少一種分開之固體劑型亦可以有效調節活性醫藥成分之平均每日溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得活性醫藥成分持續至少一個月之時期在治療有效量下在目標範圍內在偽零級下釋放。如本文所用，術語「調節」可用於描述藥物傳遞組合物之活性之變化。此可等同於溶出速率之變化(例如既定溶出速率或範圍增加或降低)。

吸收增強劑可包括改良 API 自藥物傳遞組合物之釋放之化合物。在不希望束縛於特定理論之情況下，吸收增強劑可藉由將水或其他流體自個體牽拉入儲集囊中，崩解或分裂開分開之固體劑型，及/或使 API 與賦形劑之內壁接觸或保持接觸來改良 API 自藥物傳遞組合物之釋放。該種機制可例如描述於第 1 圖中。

不特定限制吸收增強劑之量，但其在存在時較佳約為固體劑型之約 1-25 wt%，更佳為固體劑型之約 5-20 wt%，且更佳為約 10 wt%。吸收增強劑之量可與溶出速率成正比。換言之，組合物中之較高重量百分比之吸收增強劑可產生高於較小重量百分比的平均溶出速率。因此，可能較佳的是包括較高重量百分比之吸收增強劑以產生較高溶出速率(例如約 8-25 wt%或約 10-20 wt%)。第 13 圖描述分別包含 0%吸收增強劑及 10%吸收增強劑(例如交聯羧甲基纖維素)之阿那曲唑組合物的溶出速率。如第 13 圖中所示，包含 10%吸收增強劑之阿那曲唑組合物持續超過 80 天提供偽零級溶出速率。

任何適合之吸收增強劑可由一般技術者選擇。特別適合之吸收增強劑可包括例如帶負電荷之聚合物，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、澱粉乙醇酸鈉、丙烯酸鈉衍生物(例如聚丙烯酸鈉)、交聯聚丙烯酸(例如 CARBOPOL®)、硫酸軟骨素、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、羧甲基纖維素鈉、中性聚合物(諸如聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯啉酮)及其組合。在一例示性實施例中，吸收

增強劑為交聯羧甲基纖維素鈉。不特定限制吸收增強劑之量，但其在存在時較佳約為固體劑型之約 1-25 wt%、固體劑型之約 2-20 wt%、固體劑型之約 2-12 wt%、固體劑型之約 5-10 wt%(例如固體劑型之約 5 wt%或約 10 wt%)。特定吸收增強劑之選擇可對溶出速率具有影響。第 14 圖描述分別包含 10%之以下三種不同類型吸收增強劑之阿那曲唑組合物的溶出速率：羧甲基澱粉鈉(EXPLOTAB[®]，可自辦事處在 Rosenberg, Germany 之 JRS PHARMA GmbH & Co.KG 獲得)、澱粉乙醇酸鈉(VIVASTAR[®] P，亦可自 JRS PHARMA GmbH & Co.KG 獲得)、及聚乙烯吡咯啉酮(POLYPLASDONE[®] ULTRA 10，可自辦事處在 Wayne, New Jersey 之 Ashland 公司獲得)。如第 14 圖中所示，包含 10%羧甲基澱粉鈉或澱粉乙醇酸鈉之阿那曲唑組合物持續超過 80 天提供偽零級溶出速率。

在本發明之一個實施例中，至少一種分開之固體劑型包含：75-97 wt% API(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。舉例而言，85-95 wt%(例如約 88 wt%)API(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；5-20 wt%(例如約 10 wt%)至少一種吸收增強劑(例如交聯羧甲基纖維素鈉)(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%(例如 2%)潤滑劑(例如硬脂酸)(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。在另一實例中，至少一

種分開之固體劑型包含約 89.25% API、約 10%至少一種吸收增強劑(例如交聯羧甲基纖維素鈉)及約 0.75%潤滑劑(例如硬脂酸鎂)。較佳地，以有效治療所治療之疾病或病狀之量提供藥物傳遞組合物之各組分。

API之治療有效量可在 API之平均每日溶出速率之目標範圍下向個體傳遞。目標溶出速率(mg/天)係基於經口劑量速率乘以經口生物可用性分數。溶出速率可為平均速率，例如基於一段既定時期之平均值，諸如基於一天之平均值(亦即平均每日溶出速率)。活性醫藥成分之平均每日溶出速率可與藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化(例如較多吸收增強劑可提供較高平均每日溶出速率)。

如先前所論述，平均每日溶出速率之最小值可與一定經口劑量形式之 API之谷底值(例如基於經口調配物之血液/血漿濃度)相關聯。類似地，最大值可與一定經口劑量形式之 API之峰值(例如當經口劑量為最初投與量或醫藥毒性量時之最大血液/血漿濃度)相關聯。換言之，目標範圍介於分別最大溶出速率與最小溶出速率之間，該等最大及最小溶出速率可基於含有相同活性劑之等效經口劑型之血液/血漿濃度來確定。表 5 提供適合 API之實例，包括計算的目標溶出速率及最大及最小目標值。

API	經口劑量	生物可用性	目標溶出速率	最小溶出速率	最大溶出速率
阿那曲唑	1 mg/天	80-85%	800 µg/天	100 µg/天	1,500 µg/天
利培酮	2、4、6 及 8	約 70%	1400-5600 µg/	1000 µg/	6000



	mg/天		天	天	μg/天
度他雄胺	0.5 mg/天	約 60%	300 μg/天	100 μg/天	1,000 μg/天
奧昔布寧鹽酸鹽	5、10、15、20 mg/天	約 6%	300、600 及 900 μg/天	100 μg/天	1,500 μg/天
奧昔布寧鹼	5、10、15、20 mg/天	約 6%	300、600 及 900 μg/天	100 μg/天	1,500 μg/天
來曲唑	2.5 mg/天	99%	2,000-2,500 μg/天	100 μg/天	10,000 μg/天
司來吉蘭鹽酸鹽	經頰 1.25 mg/天	90%	1,100-1,400 μg/天	100 μg/天	3,000 μg/天
托特羅定酒石酸鹽	1 及 2 mg/天	約 75%	750 及 1,500 μg/天	100 μg/天	5,000 μg/天
利伐斯的明酒石酸鹽	每天 2 次，1.5-6 mg/天	35%	1,000-4,200 μg/天	100 μg/天	10,000 μg/天
阿塞那平順丁烯二酸鹽	舌下 5 及 10 mg，每日 2 次	35%	1,750-3,500 μg/天	100 μg/天	10,000 μg/天
帕潘立酮	1.5；3；6 及 9 mg/天	28%	425；850；1,700 及 2,550 μg/天	100 μg/天	10,000 μg/天
阿立哌唑	2、5、10、15、20 及 30 mg/天	85%	1,700-12,750 μg/天	1000 μg/天	15,000 μg/天
羅替戈汀	2、4 及 6 mg 經皮	經皮 35%	700；1,400 及 2,100 μg/天	100 μg/天	5,000 μg/天
葉酸	1 mg/天	60%	600 μg/天	100 μg/天	1,500 μg/天
伐地那非鹽酸鹽	5 mg，每天 2 次	15%	1,500 μg/天	100 μg/天	5,000 μg/天
芬戈莫德鹽酸鹽	0.5 mg/天	93%	450 μg/天	100 μg/天	2,000 μg/天

表 5

個別劑型之數目及形狀可經最佳化以提供所要溶出速率。舉例而言，分開之固體劑型可具有適合形狀以不填充儲集囊之整個空腔。在一個實施例中，至少一種個別劑型在形狀上為實質上球形，因為固體劑型為球形或接近球形。舉例而言，劑型之形狀可不偏離完美球形約 10% 以上。可選擇個別劑型之數目以提供既定溶出速率。分

開之固體劑型可包含一個以上丸粒(例如 2-9 個丸粒)。分開之固體劑型之數目可與溶出速率成正比或與溶出速率成正相關。換言之，較高數目之劑型可產生高於較小數目之劑型的平均溶出速率。因此，可能較佳的是包括較多分開之固體劑型以產生較高溶出速率(例如 7-9 個丸粒)。參見例如第 10 圖，其顯示儲集囊含有 7 或 9 個丸粒之阿那曲唑之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)，其中含有 9 個丸粒之組合物所產生之溶出概況高於含有 7 個丸粒之組合物。

活體內皮下傳遞利培酮

有效給與抗精神病藥物之方法涉及個體反應之大量變化性及不可預測性。存在許多與抗精神病藥物相關之不利副作用(諸如錐體外症狀)，以使給藥策略常基於避免此等作用。當臨床醫師搜尋最佳給藥策略，特別是用於經口劑型之最佳給藥策略時，此常導致試誤時期延長以及患者受苦。此外，未完全瞭解抗精神病藥物之作用機制。

申請人已發現當根據本發明之實施例將包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之藥物傳遞組合物植入個體中時，該個體中之所得活性部分血漿濃度概況顯著不同於由經口劑量之利培酮在同一個體中或在一或多個不同個體中達成之活性部分血漿濃度概況。舉例而言，用根據本發明之實施例之可植入藥物傳遞組合物達成之活性部分血漿濃度概況可與用一或多個經口劑量之利培酮達成之如在同一個體中、在不同個體中量測或如在兩個或兩個以上不同個體中量測之血漿濃度概況進行比較。對於

用一或多個經口劑量之利培酮達成之如在兩個或兩個以上不同個體中量測的血漿濃度概況，血漿濃度概況可例如表示成一或多個量測結果之平均值。儘管血漿濃度概況存在差異，但本發明之可植入利培酮組合物仍然在治療上有效治療精神性病徵之一或多個症狀。

如本文所用，利培酮之「活性部分血漿濃度」係指利培酮及其活性代謝物 9-OH-利培酮之血漿濃度總和。「峰值」血漿濃度係指歷經指定時期觀測之最高血漿濃度。「谷底」血漿濃度係指歷經指定時期觀測之最低血漿濃度。

如例如以下實例 33 中所述，已觀測到當相較於由每日經口劑量(例如 4 mg)之利培酮歷經一天提供之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異時，本發明之可植入組合物歷經延長時期(例如歷經至少 30 天、至少 60 天或至少 90 天、至少六個月或至少一年)有效提供利培酮之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的小得多之差異。亦已發現本發明之可植入組合物歷經延長時期提供實質上等於或不顯著大於由經口劑量歷經一天達成之谷底活性部分血漿濃度之峰值活性部分血漿濃度。

不同於由經口劑型在投藥數小時內提供之活性部分血漿濃度之顯著峰值(參見例如第 38 圖，其顯示在投藥之後約 3 小時內觀測到約 50 ng/mL 之峰值活性部分血漿濃度)，本發明之可植入組合物在投與植入物之後提供隨時

間大體上保持穩定而不具有顯著峰值之活性部分血漿濃度(參見例如第 39 圖，其顯示在投藥之後直至約 4 週方才觀測到僅約 20 ng/mL 之峰值活性部分血漿濃度)。儘管本發明之可植入利培酮組合物不在投藥之後即刻提供峰值活性部分血漿濃度，且峰值活性部分血漿濃度相較於由經口劑型提供之峰值活性部分血漿濃度較低，但本發明之組合物隨時間保持治療有效性。

根據本發明之一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。舉例而言，谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月可不小於峰值活性部分血漿濃度之約 60%，或不小於約 70%。舉例而言，若峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月為約 20 ng/mL，則活性部分濃度歷經至少一個月之過程維持在約 10 ng/mL(20 ng/mL 之約 50%)至約 20 ng/mL 之間(亦即谷底活性部分濃度不下降至約 10 ng/mL 以下)。根據另一實例，若峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月為約 30 ng/mL，則活性部分濃度歷經至少一個月維持在約 15 ng/mL(30 ng/mL 之約 50%)至約 30 ng/mL 之間。根據另

一實例，若峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月為約 40 ng/mL，則活性部分濃度歷經至少一個月維持在約 20 ng/mL(40 ng/mL 之約 50%)至約 40 ng/mL 之間。

根據特定實施例，包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物包含至少一種分開之固體劑型。至少一種分開之固體劑型可包含例如 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)；及 0-5 wt%潤滑劑(基於至少一種分開之固體劑型之總重量)。舉例而言，基於至少一種分開之固體劑型之總重量，至少一種分開之固體劑型可包含約 88 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽、約 10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉及約 2 wt%硬脂酸。根據另一實例，基於至少一種分開之固體劑型之總重量，至少一種分開之固體劑型可包含約 89.25 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽、約 10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉及約 0.75 wt%硬脂酸鎂。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個

月、至少一年等)谷底活性部分血漿濃度不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。換言之，一種用於向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法包含持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。

舉例而言，谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月可不少於峰值活性部分血漿濃度之約 60%。或者，谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月可不少於峰值活性部分血漿濃度之約 70%。換言之，組合物歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)在個體中產生峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之比率不超過約 2:1。舉例而言，組合物歷經至少一個月可產生峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之比率介於約 1.4:1 至約 2:1 之間。

根據本發明之另一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。舉例

而言，若由每日一次經口劑量之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度為約 20 ng/mL，則由可植入組合物達成之峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於約 $1.5 \times 20 \text{ ng/mL} = 30 \text{ ng/mL}$ 。作為另一實例，若由每日一次經口劑量之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度為約 30 ng/mL，則由可植入組合物達成之峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於約 $1.5 \times 30 \text{ ng/mL} = 45 \text{ ng/mL}$ 。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向該個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。換言之，一種用於向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法包含持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於在接受每日一次經口劑量之利培酮之後個體中之谷底活性部分血漿濃度的 50%。

舉例而言，組合物可歷經至少一個月達成峰值活性部

分血漿濃度不大於由每日一次經口劑量之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.25 倍或不大於約 1.1 倍。或者，組合物可歷經至少一個月達成峰值活性部分血漿濃度等於或實質上等於由每日一次經口劑量之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度。

根據本發明之另一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。舉例而言，若由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度為約 50 ng/mL，則由可植入組合物達成之峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於約 25 ng/mL。在另一實施例中，峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月可不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 40%。舉例而言，若由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度為約 50 ng/mL，則由可植入組合物達成之峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於約 20 ng/mL。根據其他實施例，峰值活性部分血漿濃度歷經至

少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 60%或不大於約 70%。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)不大於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。換言之，一種用於向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法包含持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中該個體中之峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於在接受每日一次經口劑量之利培酮之後該個體中之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。

根據本發明之另一實施例，一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性

部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月(例如歷經至少一個月、至少兩個月或至少三個月)比由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異小至少 2 倍(亦即不大於後者之約 50%)。舉例而言，若由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異為約 30 ng/mL，則由可植入組合物達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月不大於約 15 ng/mL。

本發明之另一實施例提供一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)產生(亦即有效提供)治療有效之全身性活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月(例如至少一個月、至少三個月、至少六個月、至少一年等)小於由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮(在同一個體中)達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異之至少 2 倍(亦即不大於後者之約 50%)。換言之，一種用於向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法包含持續至少一個月向該個體提供治

療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中該個體中之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之差異歷經至少一個月比在接受每日一次經口劑量之利培酮之後該個體中之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之差異小至少 2 倍(亦即不大於後者之約 50%)。

舉例而言，峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月可比由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異小至少 3 倍(例如小約 3.75 倍)。舉例而言，若由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異為約 30 ng/mL，則由可植入組合物達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月不大於約 10 ng/mL(比約 30 ng/mL 小至少 3 倍)。或者，峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月可比由每日一次經口劑量(例如 4 mg 劑量)之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異小至少 4 倍或至少 5 倍(例如約 6 倍)。

藥物傳遞組合物、皮下傳遞系統及套組

如先前所指示，藥物傳遞組合物具有長久持續性，且 API 可持續延長時期(例如至少約一個月(約一個月或一個月以上)、至少約三個月(約三個月或三個月以上)、至

少約六個月(約六個月或六個月以上)、至少約一年(約一年或一年以上)或彼等範圍內之任何時期)在偽零級速率下向個體傳遞。

根據本發明之一個實施例，一種用於在偽零級下釋放活性醫藥成分之皮下傳遞系統包含彈性體儲集囊植入物，其包含界定儲集囊之速率控制賦形劑。速率控制賦形劑包含實質上無孔彈性體聚合物，其硬質鏈段及軟質鏈段之相對含量會提供在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內的溶出速率。儲集囊含有至少一種分開之固體劑型，其包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之至少一種吸收增強劑以調節活性醫藥成分之溶出速率以持續至少一個月之時期在偽零級下在目標範圍內釋放治療有效量之活性醫藥成分。吸收增強劑之量可與平均每日溶出速率成正比。

可使用一般技術者已知之任何適合手段及技術在個體之任何適合區域中將藥物傳遞組合物植入個體中。舉例而言，組合物可藉由直接沈積在皮膚中或皮膚下(皮下脂肪層)來皮下植入，例如在上臂後部處或在上背(例如肩胛區域)中；或經肌肉內植入。

根據本發明之另一實施例，一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組包括基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊的速率控制賦形劑；及用於在皮膚下插入基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器；及視情況選用之針對藥物傳遞組合

物之植入及移出之說明書。速率控制賦形劑包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物且選擇聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量以獲得在活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率。至少一種分開之固體劑型包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽且以有效調節活性醫藥成分之溶出速率的量包含至少一種吸收增強劑以使得活性醫藥成分持續至少一個月之時期在治療有效量下在目標範圍內在偽零級下釋放，且吸收增強劑之量可與平均每日溶出速率成正比。

可使用一般技術者已知之任何適合設備或技術，例如植入器來皮下傳遞藥物傳遞組合物。套組可包含藥物傳遞組合物預裝載入植入器中或藥物傳遞組合物可由醫生或其他使用者裝載。植入器可為可插入在個體之傳遞部位處切開之切口中之植入裝置，諸如注射器、套管、套針或導管。適合之植入裝置及植入方法包括 US 7,214,206 及 US 7,510,549 中揭示之套針及方法，其揭示內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。適用於例如由醫生將組合物植入或另外定位入身體中之其他方法在此項技術中為熟知的。亦可使用此項技術中已知之適合工具及方法達成移除及/或替換。套組亦可包含此項技術中熟知之其他設備，諸如解剖刀、夾鉗、縫合工具、水合流體及其類似物。

套組及其使用方法之實施例

如本文所用，術語「近端」及「遠端」分別係指接近

或遠離外科醫生植入藥物溶出植入物之方向。為明確起見，插入儀器之遠端部分插入個體中且儀器之近端部分保留在個體外部。對於圖式中之參照系，相對於圖式中描述之條目之定向，標記「P」之箭頭大體上係指近端方向且標記「D」之箭頭大體上係指遠端方向。

參照第 41 圖，顯示根據本發明之一個例示性實施例之套組 10，其用於將藥物溶出植入物皮下置放在個體中。套組 10 包括藥物溶出植入物 100 及用於將該藥物溶出植入物皮下置放在個體中之插入儀器 200。插入儀器 200 與預裝載入插入儀器 200 中之植入物 100 一起包裝。儘管顯示插入儀器 200 具有單一藥物溶出植入物 100，但該儀器可用欲植入個體中之兩個或兩個以上藥物溶出植入物預裝載。此外，與插入儀器 200 分開包裝之一或多個藥物溶出植入物 100 可提供於套組 10 中。

參照第 42-50 圖，插入儀器 200 包括具有中空軸 230 之套管 210，其中該套管 210 連接於插入儀器 200 之把手部分 224 之前輪轂部分 223。套管及因此中空軸 230 具有縱軸 240 且形成穿過中空軸延伸之內部擴孔或管腔 232。套管 210 具有尖銳遠端 234，其在插入儀器 200 不使用時可由第 42 圖中所示之保護套 231 覆蓋。插入儀器 200 亦包括能夠穿過(i)把手部分 224 之後輪轂部分 220、(ii)把手部分 224、(iii)把手部分 224 之前輪轂部分 223 延伸且(iv)進入中空軸 230 中之止動桿 250。套管 210 可在止動桿 250 上可滑動地移位，如將更詳細所述。

根據本發明之實施例，把手部分 224 可用許多不同構築體形成。舉例而言，把手部分 224 可由兩個注射成型部分 220a 及 220b 構築。部分 220a 及 220b 可用例如與相應複數個插座 228(展示於第 50 圖中)搭配之複數個插針(未展示)彼此連接。當部分 220a 及 220b 彼此連接時，其共同形成把手部分 224 之後輪轂部分 220 及前輪轂部分 223、及把手部分 224。如熟習此項技術者將顯而易知，其他構築物有可能用於把手部分 224。前輪轂部分 223 適合於在其中容納套管 210 止動桿 250。把手部分 224 向中空軸 230 之縱軸 240 之一側偏移，從而形成可由使用者抓取之側向延伸部分。一對凸緣 221 自把手部分 224 向外突出以與使用者之手指嚙合。

中空通道 230 之遠端 234 提供進入管腔 232 中之通道。管腔 232 適合於容納且在中空軸 230 內部儲存藥物溶出植入物 100。可藉由穿過開口遠端 234 插入植入物且使其進入中空軸 230 中來將藥物溶出植入物 100 裝載入管腔 232 中。在此配置中，藥物溶出植入物 100 可由製造商在裝配儀器 200 之後預裝載入插入儀器 200 中。或者，藥物溶出植入物 100 可由使用者裝載入插入儀器 200 中。

參照第 50 圖，插入儀器 200 以藥物溶出植入物 100 預裝載入套管 210 之中空軸 230 中之備用狀態顯示。止動桿 250 包括近端 252 及遠端 254。止動桿 250 之近端 252 包括旋鈕或把手部分 256。止動桿 250 之遠端 254 包括貼接面 259。貼接面 259 經安置在中空軸 230 內，緊密

接近於藥物溶出植入物 100。

套管 210 可在止動桿 250 上可滑動地移位，如上所指示。插入儀器 200 具有兩種設置，一種允許套管 210 在止動桿 250 上進行軸向移位，且一種阻止軸向移位。該等設置由止動桿 250 相對於套管 210 之相對定向控制。止動桿 250 相對於中空軸 230 之縱軸 240 在解鎖定向與鎖定定向之間可軸向旋轉。在解鎖定向上，允許套管 210、前輪轂 223 及後輪轂 220 在止動桿 250 上滑動。在鎖定定向上，阻止套管 210、前輪轂 223 及後輪轂 220 在止動桿 250 上滑動。

止動桿 250 包括由如第 42A 圖中最佳所見之兩個縱向凹槽 236 限定之第一鎖定特徵。凹槽 236 沿止動桿 250 之長度之一部分延伸。把手部分 224 包括由如第 50 圖中最佳所見之位於後輪轂 220 上之一對突出部分 216 限定的第二鎖定特徵。各突出部分 216 徑向向內朝向中空軸 230 之水平軸 240 延伸。當止動桿 250 旋轉成鎖定定向時，凹槽 236 不與突出部分 216 徑向對準。因此，突出部分 216 嚙合止動桿 250，從而阻止套管 210 在止動桿上朝向止動桿之近端 252 滑動。當止動桿 250 旋轉成解鎖定向時，凹槽 236 定位成與突出部分 216 徑向對準。規定各凹槽 236 之尺寸以容納一個突出部分 216。因此，在解鎖位置中，各突出部分 216 容納在凹槽 236 內，藉此允許套管 210 在止動桿 250 上朝向止動桿 250 之近端 252 滑動。止動桿 250 可在其上包括間隔標記以指示套

管 210 已相對於止動桿 250 之近端 252 向近端移動之距離。

插入儀器 200 與預裝載入套管 210 中之藥物溶出植入物 100 一起包裝在套組 10 中。在替代性實施例中，套組可具有插入儀器 200 及藥物溶出植入物 100，其中移植植物與儀器分開包裝(亦即儀器含於套組中之一個包裝中，且植入物含於套組中之在含有儀器之包裝外部的單獨包裝中)。此包裝選項允許使用者將藥物溶出植入物自其包裝移出，檢查植入物，及在將植入物插入患者中之前即刻將植入物裝載入儀器中。此選項亦提供使用者用可更適合之另一植入物替代套組中提供之植入物的靈活性。分開包裝可與含有具有不同性質之多個植入物之套組一起使用。在此等套組中，不同植入物可個別地加以包裝，且使用者可選擇並打開適當植入物，並將彼植入物裝載入儀器中。

根據本發明之套組可含有就其含有之藥物組合物或其他特徵而言彼此不同之一或多個植入物。舉例而言，套組 10 具有單一藥物溶出植入物 100。植入物 100 由聚合速率控制賦形劑組成，該賦形劑界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊。其他套組實施例可具有由聚合速率控制賦形劑組成之兩個或兩個以上植入物。儘管圖式示意性顯示預裝載於插入儀器 200 中之單一植入物 100，但根據本發明之其他實施例之特徵可在於插入儀器預裝載有兩個或兩個以上植入物 100。根據本發明之實施例

之套組可具有插入儀器預裝載有一或多個植入物，及一或多個分開包裝之植入物未預裝載於插入儀器中。任何數目、類型或組合之植入物及儀器無論一起或分開包裝，皆可提供於根據本發明之實施例之套組中。因此，具有不同治療效應之多個植入物可在單一傳遞程序中經植入。

在一些情況下，合乎需要的是在將插入儀器 200 插入個體中之前在皮膚下製備皮下空腔。皮下空腔提供足夠大以容納套管之中空軸之全長的凹穴，從而使得更易於將植入物沈積在適當位置中。出於此原因，根據本發明之實施例之套組可視情況包括用於在個體中製備皮下空腔之單獨儀器。參照第 51 圖，顯示根據本發明之實施例之替代性套組 10'。套組 10' 包括如先前圖式中所示之相同插入儀器 200 預裝載有藥物溶出植入物 100。套組 10' 亦包括用於在個體中製備皮下空腔之第二儀器，稱為掘進儀器 300。此外，套組 10' 包括與儀器分開包裝之另一藥物溶出植入物 100'。

參照第 52-60 圖，掘進儀器 300 具有特徵在於水平軸 H 平行於插入方向 I，且垂直軸 V 垂直於水平軸之細長外形。掘進儀器 300 包括刀片 310 及連接於該刀片之把手 350。刀片 310 具有近端 312 及遠端 314。把手 350 亦具有近端 352 及遠端 354。在本實施例中，把手 350 之遠端 354 藉由一對螺釘 311 連接於刀片 310 之近端 312。如熟習此項技術者將顯而易知，刀片 310 可藉由此項技

術中已知之任何其他構件連接於把手 350。當如第 52 圖中所示，自一側觀察刀片 310 時，刀片 310 相對於垂直軸 V 之垂直高度或尺寸自遠端 314 朝向近端 312 逐漸增加。刀片 310 包括上表面 316 及相對於該上表面之下表面 318。下表面 318 在刀片 310 之近端 312 與遠端 314 之間延伸且包括平行於水平軸 H 延伸之實質上平坦部分 322。刀片 310 之上表面 316 形成傾斜表面 324。傾斜表面 324 相對於平坦部分 322 在銳角 θ (如第 53 圖中最佳所見) 下延伸。參照第 56 圖，刀片 310 具有最大寬度在近端 312 處之錐形外形。刀片 310 之寬度逐漸減小直至在遠端 314 處之最小寬度。刀片 310 之各側面遵循漸進曲線。當掘進儀器 300 不使用時，刀片 310 可由如第 55 圖中所示之保護套 315 覆蓋。

把手 350 包括基礎部分 356 及自該基礎部分延伸之細長抓取部分 358。基礎部分 356 具有上表面 362 及相對於該上表面之下表面 364。下表面 364 實質上與刀片 310 之平坦部分 322 共平面延伸以在刀片 310 與基礎部分 356 之間形成實質上連續表面。抓取部分 358 相對於垂直軸 V 自基礎部分 356 向上延伸，且特徵在於具有上表面 366 及下表面 368。包覆成型夾具 372 在抓取部分 358 之上表面 366 及基礎部分 362 之上表面 362 上延伸。包覆成型夾具 372 可由橡膠或提供軟質緩衝區域以抓取儀器之其他材料形成。

現將參照套組 10' 中之儀器描述一種根據本發明之實

施例之用於將藥物溶出植入物皮下置放在個體中的方法。在此實例中，該方法用於將植入物皮下置放在人類個體之手臂中。該方法藉由定位患者以使外科醫生可到達欲置放植入物之位置而開始。舉例而言，可使患者仰臥定位，其中一個手臂彎曲且翻轉以使外科醫生可到達上臂之內部態樣。插入部位接著定位在上臂上。一個可能之插入部位位於患者之肩與肘之間的近似一半距離處，及在二頭肌與三頭肌之間的皮褶中。一旦選擇插入部位，即擦淨該部位周圍之區域且投與局部麻醉劑。使用無菌解剖刀，外科醫生在上臂之長軸之橫向方向上在插入部位處切開切口。切口之長度應盡可能較短，但長度亦應足以允許掘進儀器 300 之刀片 310 插入切口中且插入皮膚下。在替代性實施例中，藥物溶出植入物可不藉助於掘進儀器來置放。在此等情況下，切口之長度應盡可能較短，但長度亦應足以允許插入儀器 200 之套管 210 插入切口中且插入皮膚下。

對於當使用掘進儀器 300 時之情況，掘進儀器 300 自其包裝移出(若尚未進行)且接近切口置放，其中刀片 310 之平坦部分 322 靜置在皮膚上或定位於恰好在皮膚以上，且刀片之遠端 314 與切口對準。把手 350 之基礎部分 356 之下表面 364 亦應靜置在皮膚上或定位於恰好在皮膚以上，以使刀片 310 之平坦部分 322 實質上平行於患者之手臂之長軸。刀片 310 之遠端 314 接著穿過切口插入且在實質上平行於手臂之長軸之方向上前進進入患

者之手臂中，其中刀片緊靠皮膚下前進且進入皮下組織中。隨著刀片 310 前進進入手臂中，刀片之進入手臂之部分由於以上論述之刀片 310 之幾何形狀而在水平方向及垂直方向上變得逐漸愈來愈寬以使由刀片產生之空腔擴大，從而藉由鈍器解剖形成凹穴或通道。在插入期間，外科醫生較佳維持插入路徑恰好在皮膚下且可見地用刀片 310 提高皮膚直至產生具有足夠長度及寬度之皮下通道。接著自患者之手臂移除刀片 310。對於單次使用套組，可丟棄掘進儀器 300。

插入儀器 200 接著自其包裝移出(若尚未進行)。如上所指示，插入儀器 200 與預裝載入套管 210 中之藥物溶出植入物 100 一起包裝在套組 10' 中。插入儀器 200 較佳在止動桿 250 自把手部分 224 抽取且處於鎖定位位置下包裝，如第 41 圖中所示。在使用之前，外科醫生可能希望檢查插入儀器 200 係以止動桿 250 旋轉至鎖定位位置來設置以防止套管 210 在止動桿 250 上無意地前進。外科醫生可確定止動桿 250 是否以許多方式鎖定。舉例而言，外科醫生可嘗試在止動桿 250 上滑動套管 210 以觀察止動桿鎖定或解鎖。此外，或作為一替代選項，外科醫生可檢查插入儀器 200 上之可見標記以確定止動桿 250 鎖定或解鎖。在所說明實例中，後輪轂部分 220 具有呈小水平線形式之第一標記 222(如第 46 及 47 圖中最佳所見)。止動桿 250 具有呈兩條水平線形式之第二標記 251 及第三標記 253，其在止動桿之周界上彼此徑向偏移(如

第 46 圖中最佳所見)。止動桿 250 可相對於輪轂 220 旋轉成使第二標記 251 與第一標記 222 對準之第一定向。此第一定向對應於鎖定位置。止動桿 250 亦可相對於輪轂 220 旋轉成使第三標記 253 與第一標記 222 對準之第二定向。此第二定向對應於解鎖位置。在較佳實施例中，儀器包括當止動桿 250 旋轉至鎖定及解鎖位置時向外科醫生提供觸覺反饋之機構。舉例而言，儀器可包括內部彈簧門，其嚙合輪轂內部之掣子以在止動桿旋轉至鎖定位置及/或解鎖位置之後發出可聽見之卡嗒聲。第二及第三標記亦可帶色碼(例如綠色線及紅色線)以表明哪個定向為解鎖位置且哪個定向為鎖定位置。

一旦確認鎖定位置，即將套管 210 之遠端 234 插入切口中且前進進入皮下組織中。使套管 210 前進進入通道中直至輪轂 220 之遠端 229 到達切口。在此階段下，中空軸 230 及因此植入物 100 定位於通道中。止動桿 250 接著旋轉至解鎖位置以為自切口抽取套管 210 作準備。解鎖位置可由可聽見之卡嗒聲，或由使用第一標記 222 及第三標記 253 之可見參照確認。外科醫生在止動桿 250 之上，較佳在近端 252 處或接近近端 252 施加溫和向下壓力，以相對於患者之手臂固定止動桿之位置。一旦固定止動桿 250，外科醫生即用一隻手使止動桿 250 固持在固定位置中，且用另一隻手抓住插入儀器 200 之把手部分 224。外科醫生接著在遠離切口之方向上在把手部分 224 上施加拉力以將套管 210 抽取出切口。此舉可以

單一快速動作進行以自通道抽取套管 210，同時將植入物 100 留在通道中之適當位置。視植入物 100 之長度相對於套管 210 之長度及其他因素而定，當套管 210 自切口部分地移出時(亦即當自通道抽取套管 210 之一部分，同時套管 210 之其餘部分仍然保留在通道中時)，植入物可完全自中空軸 230 釋放。在其他方案中，植入物 100 僅在整個套管 210 完全自切口移出(亦即無套管 210 之部分保留在通道中)之後可自中空軸 230 完全釋放。

視諸如摩擦之因素而定，當自通道抽取套管 210 時，植入物 100 可與套管一起行進一小段距離。在植入物 100 與套管 210 一起行進之情況下，植入物可行進足夠遠以接觸止動桿 250 之貼接面 259。當抽取套管 210 時，貼接面 259 保持固定在通道內部，從而防止當自切口抽取並移出套管 210 時，植入物被拉出通道。

在另一實施例中，可如下傳遞植入物 100。一旦確認鎖定位置，即將套管 210 之遠端 234 插入切口中且前進進入皮下組織中。使套管 210 前進進入通道中直至套管 210 之遠端 234 處於植入物在通道中傳遞之所要位置。在此階段下，止動桿 250 接著旋轉至解鎖位置以為使植入物 100 朝向套管 210 之遠端 234 前進作準備。類似於先前實施例，解鎖位置可由可聽見之卡嗒聲，或由使用第一標記 222 及第三標記 253 之可見參照確認。外科醫生接著向遠側推動止動桿 250，藉此使中空軸 230 中之植入物 100 朝向套管 210 之遠端 234 前進。一旦植入物

處於遠端 234，外科醫生即接著在止動桿 250 之上，較佳在近端 252 處或接近近端 252 施加溫和向下壓力，以相對於患者之手臂固定止動桿之位置。一旦固定止動桿 250，外科醫生即用一隻手使止動桿 250 固持在固定位置中，且用另一隻手抓住插入儀器 200 之把手部分 224。外科醫生接著在遠離切口之方向上在把手部分 224 上施加拉力以將套管 210 抽取出切口。以此方式移動把手部分 224 及因此套管 210 同時使止動桿 250 及因此植入物 100 保持固定可使植入物 100 傳遞出中空軸 230 且進入個體中。

一旦自通道抽取套管 210，外科醫生即可檢查植入物 100 在通道內部之位置。外科醫生可藉由觸診及檢查切口來確認植入物 100 經適當置放。在確認正確置放之後，外科醫生或其他醫學專業人員應用無菌紗布覆蓋插入部位，對插入部位施加壓力，且遵循所需要之任何其他手術後程序。

為移除植入物 100，鄰近於植入物之一端在上臂之長軸之橫向上切開切口。切口應具有足以允許止血鉗之尖端進入通道之尺寸。將止血鉗之尖端插入切口中且定位於植入物 100 之相對側上特定位置中以抓住植入物。接著抓住植入物 100 且小心地拉出凹穴。在移除植入物 100 之後，外科醫生或其他醫學專業人員應用無菌紗布覆蓋插入部位，對插入部位施加壓力，且遵循所需要之任何其他手術後程序。

所說明實施例中所示之許多元件為裝飾元件。各裝飾元件之外觀不受特徵可執行之任何功能支配。更確切而言，基於美學考慮選擇各裝飾特徵之外觀。此等裝飾元件可具有多種形狀、顏色、尺寸及表面質地，其經個別或組合選擇以達成所要產品外觀。舉例而言，插入儀器 200 上之凸緣 221 之形狀、輪廓及相對尺寸無需為如將凸緣顯示成新月形狀元件之第 41-49 圖中所示。凸緣 221 可較大或較小，及/或具有其他形狀，諸如三角形或矩形形狀，而不改變插入儀器 200 之任何功能態樣。插入儀器 200 之其他裝飾態樣包括(但不限於)把手部分 224(其可為任何形狀)之圓形周界、把手部分之圓形周界與各凸緣之周界之間的共有邊緣、把手部分與前輪轂 223 之間的圓形過渡、把手部分相對於前輪轂 223 之偏離中心之軸向位置、及輪轂及止動桿之各種零件之間的長度及直徑差異。掘進工具 300 亦具有許多裝飾特徵，包括(但不限於)抓取部分 358 之上表面 366 上之複曲率、抓取部分之下表面 368 上之複曲率、抓取部分之沙漏形狀外形(第 56 圖)、包覆成型夾具 372 之彎曲側面及圓角(第 52 及 53 圖)、基礎部分 356 之 U 形狀(第 54-56 圖)、及包覆成型夾具 372 與抓取部分 358 之間的對比表面質地。實施例之此等裝飾態樣僅為實施例上所示之一些裝飾態樣，其不影響儀器之效用態樣或任何零件之功能目的，且因此可經無限數目之其他裝飾設計替換。

實例

本發明之實施例可藉由參照以下提供之實例加以進一步瞭解。

實例 1：阿那曲唑+吸收增強劑

遵循以下一般性程序來製造含有 API(在此實例中為阿那曲唑)之植入物。小管以連續長度卷形物形式被接受且使用單邊緣剃刀刀片(或尺寸適合之解剖刀)切割成適當起始長度。各小管管段之一端經熱密封，從而在小管管段之尖端上賦予半球形閉合。

如下製備分開之固體劑型。阿那曲唑(88 wt%)、交聯羧甲基纖維素鈉(10 wt%)及硬脂酸(2 wt%)在 Turbula 摻合器中預混合，經乾壓，經研磨，穿過 500 微米篩，且在 212 微米篩上加以收集以達成粒度介於 212 微米與 500 微米之間。使用單衝壓錠機壓緊阿那曲唑摻合物。

接著將阿那曲唑丸粒手動置放在小管之各密封管段內部。如上所述密封含有丸粒之各小管管段，此舉在小管管段之開口尖端上賦予半球形密封且完全密封植入物。藉由 γ 照射植入物來達成滅菌。

實例 2：阿那曲唑+聚醚型聚胺基甲酸酯

使用脂族聚醚型聚胺基甲酸酯(TECOFLEX® EG-93A 聚胺基甲酸酯)作為小管材料如實例 1 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為：植入物之總長度約 45 mm，外部直徑(O.D.)4.0 mm，內部直徑(I.D.)3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。接著將九個阿那曲唑摻合物丸粒置放在小管內部。使用每個植入物總計約 370 mg 阿那曲唑。植入物藉由 γ 照射

滅菌且置放在 37°C 下之 0.9%生理鹽水溶出浴(50 mL)中。藉由 HPLC 分析持續超過 400 天溶出介質的定期交換量。第 4 圖描述歷經約 400 天阿那曲唑自脂族聚醚型胺基甲酸酯植入物的溶出速率。

實例 3：阿那曲唑+聚碳酸酯型聚胺基甲酸酯

使用脂族聚碳酸酯型聚胺基甲酸酯 (CARBOTHANE[®] PC-3585A 聚胺基甲酸酯)作為小管材料如實例 1 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為：植入物之總長度約 45 mm，外部直徑(OD)4.0 mm，內部直徑(ID)3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。每個植入物總計約 370 mg 阿那曲唑用於阿那曲唑摻合物。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之 0.9%生理鹽水溶出浴(50 mL)中。藉由 HPLC 分析持續約 100 天溶出介質的定期交換量。第 5 圖描述歷經約 100 天阿那曲唑自脂族聚碳酸酯型胺基甲酸酯植入物的溶出速率。

實例 4：活體內植入物測試

持續 2 週用 ARIMIDEX[®]阿那曲唑對三隻比格犬(beagle dog)經口給藥以在比格犬中建立阿那曲唑之峰值及谷底含量。此等曲線展示於第 6 圖中之圖左側。峰值含量為約 37 ng/mL 且谷底含量為約 7 ng/mL。在 1 週洗出時期之後，接著用根據實例 2 製備之阿那曲唑植入物(含有約 375 mg 阿那曲唑，用 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯材料製備)植入充當自身對照之相同比格犬中。

直至植入之 335 天對血漿樣品之分析指示阿那曲唑自

阿那曲唑植入物溶出。在約 1 週之初始遲滯時間之後，阿那曲唑之血漿含量持續評估時期始終高於谷底含量，如第 6 圖中所示。在實驗結束時，移除植入物且阿那曲唑含量在一週內返回至不可偵測含量。

實例 5：吸收增強劑(交聯羧甲基纖維素鈉)+聚碳酸酯型聚胺基甲酸酯賦形劑

使用脂族聚碳酸酯型聚胺基甲酸酯 (CARBOTHANE[®] PC-3585A 聚胺基甲酸酯)作為小管材料根據實例 1 製備交聯羧甲基纖維素鈉之量不同之植入物。在植入物 D 中，省略交聯羧甲基纖維素鈉且由額外阿那曲唑替代。因此，植入物 D 之組成為 98%阿那曲唑而非 88%。植入物 E 含有如實例 1 中所述之 10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉。

接著如實例 2 中所述測試植入物 D 及 E 之活體外溶出。平均而言，每天小於 200 μg 阿那曲唑自植入物 D 溶出。相比較而言，在植入 20 天之後，植入物 E 每天溶出平均 500 μg 以上阿那曲唑。結果圖解說明於第 7 圖中。因此，第 7 圖描述阿那曲唑自含有 0 及 10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉之脂族聚碳酸酯型胺基甲酸酯植入物之活體外溶出。

實例 6：改變吸收增強劑

根據實例 1 製備植入物，但在 10 wt%下分別使用以下吸收增強劑替代 10 wt%交聯羧甲基纖維素鈉：羧甲基澱粉鈉 (EXPLATAB[®])、澱粉乙醇酸鈉 (VIVASTAR[®] P)及聚乙烯吡咯啉酮 (POLYPLASDONE[®] ULTRA 10)。第 14 圖描述包含

三種不同類型之 10%吸收增強劑之阿那曲唑組合物的溶出速率。如第 14 圖中所示，包含 10%羧甲基澱粉鈉或澱粉乙醇酸鈉之阿那曲唑組合物持續超過 80 天提供偽零級溶出速率。

亦可測試吸收增強劑之其他變化形式，包括各類型之澱粉乙醇酸鈉(例如 VIVASTAR[®] PSF 及 EXPLOTAB[®] CLV)及聚乙烯吡咯啉酮(例如 POLYPLASDONE[®] ULTRA、POLYPLASDONE[®] XL 及 POLYPLASDONE[®] XL 10)。

實例 7：用於釋放來曲唑之具有聚醚軟質鏈段之聚胺基甲酸酯

如實例 1 中所述製造藥物植入物，但使用 TECOFLEX[®] EG-80A 聚胺基甲酸酯及 TECOFLEX[®] EG-85A 聚胺基甲酸酯(即具有聚醚軟質鏈段之聚胺基甲酸酯)作為小管材料及來曲唑作為芳香酶抑制劑。植入物尺寸為植入物之總長度約 45 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 370 mg 來曲唑與 10 wt%交聯羧甲基纖維素及 2 wt%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 120 天溶出介質的每週交換量。圖展示於第 15 圖中。

實例 8：用於釋放阿那曲唑之具有聚碳酸酯軟質鏈段之聚胺基甲酸酯

使用 CARBOTHANE[®] MPD00311D 聚胺基甲酸酯(一種具有聚碳酸酯軟質鏈段之聚胺基甲酸酯)作為小管材料及

阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 45 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 370 mg 阿那曲唑與 10 wt%交聯羧甲基纖維素及 2 wt%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 100 天溶出介質的每週交換量。圖展示於第 16 圖中。

實例 9：用於釋放阿那曲唑之具有聚矽氧烷軟質鏈段之聚胺基甲酸酯

使用 ELAST-EON™ 聚胺基甲酸酯(一種具有聚矽氧烷軟質鏈段之聚胺基甲酸酯)作為小管材料及阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 45 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 370 mg 阿那曲唑與 10 wt%交聯羧甲基纖維素及 2 wt%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續約 50 天溶出介質的每週交換量。圖展示於第 17 圖中。

實例 10：用於釋放阿那曲唑之具有聚醚軟質鏈段之聚醯胺

使用蕭氏硬度值不同之兩種類型之 PEBAX® 聚醚-醯胺(一種具有聚醚軟質鏈段之聚醯胺)作為小管材料及阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造藥物植入

物。前兩個數字表示蕭氏硬度(亦即 PEBAX[®] 2533 聚醚-醯胺之蕭氏硬度為 25 且 PEBAX[®] 3533 聚醚-醯胺之蕭氏硬度為 35)。植入物尺寸為植入物之總長度約 25 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 200 mg 阿那曲唑與 10 wt%交聯羧甲基纖維素及 2 wt%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 11 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 12 圖中。

實例 11：API 裝載量對藥物傳遞之影響

使用 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯小管如實例 1 中所述製造植入物，但在此系列之植入物中，每個植入物之 API(阿那曲唑)之量自約 125 mg 至約 540 mg 變化。因此，確定植入物之尺寸以容納一定數目之丸粒。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 70 天溶出介質的每週交換量，指示在植入物中之裝載量增加之情況下，阿那曲唑以線性釋放。圖展示於第 18 圖中。

實例 12：吸收增強劑之變化形式

使用 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯小管且使用阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造植入物。兩種類型之吸收增強劑為羧甲基澱粉鈉(EXPLOTAB[®])及澱粉乙醇酸鈉(VIVASTAR[®] P)。植入物尺寸為植入物之總長度約 45 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將

總計約 370 mg 阿那曲唑與 10 wt% 吸收增強劑及 2 wt% 硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9% 生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 16 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 19 圖中。

實例 13：吸收增強劑濃度對藥物自具有聚碳酸酯軟質鏈段之聚胺基甲酸酯傳遞的影響

使用 CARBOTHANE PC-3585A 小管且使用阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造植入物。在一個植入物系列中，省略賦形劑交聯羧甲基纖維素鈉且由更多原料藥阿那曲唑替代以使植入物之最終組成為 98% 阿那曲唑而非如實例 1 中之 88%。結果展示於第 20 圖中。

實例 14：壁厚對阿那曲唑溶出速率之影響

使用 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯(一種具有聚醚軟質鏈段之聚胺基甲酸酯)作為小管材料及阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 45 mm，OD 4.0 mm，且壁厚自 0.15 mm 至 0.25 mm 變化。將總計約 370 mg 阿那曲唑與 10% 交聯羧甲基纖維素及 2% 硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9% 生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 14 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 21 圖中。

實例 15：吸收增強劑濃度對阿那曲唑之溶出速率之影響

使用 TECOFLEX[®] EG-93A 聚胺基甲酸酯(一種具有聚醚軟質鏈段之聚胺基甲酸酯)作為小管材料及阿那曲唑作為芳香酶抑制劑如實例 1 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 45 mm，OD 4.0 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 370 mg 阿那曲唑與 2%硬脂酸及自 10%至 5%及 0%之不同濃度之交聯羧甲基纖維素一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出浴中。藉由 HPLC 分析持續超過 11 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 22 圖中。

實例 16：有及無吸收增強劑之利培酮

遵循以下一般性程序來製造含有 API(在此實例中為利培酮)之植入物。小管以連續長度卷形物形式被接受且使用單邊緣剃刀刀片(或尺寸適合之解剖刀)切割成適當起始長度。各小管管段之一端經熱密封且在小管管段之尖端上賦予半球形閉合。TECOFLEX[®] EG-80A 聚胺基甲酸酯在此實例中用作聚合物賦形劑。

如下製備分開之固體劑型。利培酮(88 wt%)、交聯羧甲基纖維素鈉(10 wt%)及硬脂酸(2 wt%)在 Turbula 摻合器中預混合，經乾壓，經研磨，穿過 500 微米篩，且在 212 微米篩上加以收集以達成粒度介於 212 微米與 500 微米之間。對於植入物 A，將總計約 370 mg 利培酮與 10%交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入植入物中。為進行溶出比較，植入物 B 亦在無交聯羧甲基纖維素下製

備(亦即 98 wt%利培酮),其中利培酮之總量為約 400 mg。

使用單衝壓錠機壓緊利培酮摻合物。接著將利培酮丸粒手動置放在小管之各密封管段內部。密封含有丸粒之各小管管段且在小管管段之開口尖端上賦予半球形密封並完全密封植入物。

植入物尺寸為總長度約 45 mm,外部直徑(O.D.)4.0 mm,內部直徑(I.D.)3.6 mm,且壁厚 0.2 mm。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之 0.9%生理鹽水溶出浴(200 mL)中。藉由 HPLC 分析溶出介質之每週交換量且結果展示於第 23 圖中。值得注意的是相較於無吸收增強劑之植入物,使用吸收增強劑達成顯著較高之每日溶出速率。

實例 17: 具有交聯羧甲基纖維素鈉之阿那曲唑植入物

如實例 1 中所述製造含有藥物之丸粒,且添加聚合吸收增強劑交聯羧甲基纖維素鈉至藥物摻合物中。將具有各種濃度之阿那曲唑及交聯羧甲基纖維素,其餘部分為作為潤滑劑之 2%硬脂酸之九個藥物摻合物丸粒置放入聚胺基甲酸酯小管(TECOFLEX® EG-93A)中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續 13 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 24 圖中。如可在第 24 圖中所見,相較於不添加吸收增強劑,甚至最小百分比之聚合吸收增強劑亦使藥物釋放增加(對於比較,參見第 22 圖)。在最小交聯羧甲基纖維素濃度 2%下,溶出為每天約 250 μ g,

而最高交聯羧甲基纖維素濃度 10%達成每天約 850 μg 之溶出速率，從而使能夠經由添加各種含量之吸收增強劑來控制藥物釋放。

實例 18：具有聚丙烯酸鈉之阿那曲唑植入物

如實例 1 中所述製造含有藥物之丸粒，且添加聚合吸收增強劑聚丙烯酸鈉至藥物摻合物中。將具有各種濃度之阿那曲唑及聚丙烯酸鈉，其餘部分為作為潤滑劑之 2%硬脂酸之九個藥物摻合物丸粒置放入聚胺基甲酸酯小管 (TECOFLEX® EG-93A) 中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 50 mL 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續 17 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 25 圖中。如可在第 25 圖中所見，相較於不添加吸收增強劑，聚合吸收增強劑聚丙烯酸鈉使藥物釋放增加(對於比較，參見第 22 圖)。聚丙烯酸鈉之量自藥物摻合物之 10%增加至藥物摻合物之 14%，使藥物釋放速率增加。

實例 19：具有交聯羧甲基纖維素鈉之利培酮植入物

如實例 1 中所述製造含有藥物之丸粒，且添加聚合吸收增強劑交聯羧甲基纖維素鈉至藥物摻合物中。將具有各種濃度之利培酮及交聯羧甲基纖維素，其餘部分為作為潤滑劑之 2%硬脂酸之九個藥物摻合物丸粒置放入聚胺基甲酸酯小管 (TECOFLEX® EG-80A) 中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 500 mL 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續 11 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 26 圖中。如可在第 26 圖中所見，相

較於不添加吸收增強劑，甚至最小百分比之聚合吸收增強劑亦使藥物釋放增加(對於比較，參見第 23 圖)。在最小交聯羧甲基纖維素濃度 2% 下，溶出在第 2 週為每天約 1,450 μg ，隨後在第 11 週緩慢下降至每天約 850 μg ，而在 12% 下之最高交聯羧甲基纖維素濃度在第 2 週達成每天約 1,800 μg 之溶出速率，隨後在第 11 週緩慢下降至每天約 1,400 μg ，從而使能夠經由添加各種含量之吸收增強劑來控制藥物釋放。

實例 20：具有聚氧化乙烯、聚丙烯酸鈉或硫酸軟骨素之利培酮植入物

如實例 1 中所述製造含有藥物之丸粒且添加聚合吸收增強劑聚氧化乙烯、聚丙烯酸鈉或硫酸軟骨素至藥物摻合物中。將具有 88% 利培酮及 10% 聚合吸收增強劑，其餘部分為作為潤滑劑之 2% 硬脂酸之九個藥物摻合物丸粒置放入聚胺基甲酸酯小管(TECOFLEX[®] EG-80A)中。總利培酮裝載量為 390 mg。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 500 mL 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續 7 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 27 圖中。如可在第 27 圖中所見，相較於不添加吸收增強劑，聚合吸收增強劑使藥物釋放增加(對於比較，參見第 23 圖)。不同吸收增強劑顯示對溶出速率之不同增強，從而允許控制藥物釋放。

實例 21：具有羧甲基纖維素鈉之利培酮植入物

如實例 1 中所述製造含有藥物之丸粒，且添加聚合吸

收增強劑羧甲基纖維素鈉至藥物摻合物中。羧甲基纖維素鈉具有約 0.7 之取代度及低黏度(Aqualon®羧甲基纖維素鈉，7L2)。將具有 88%利培酮及 10%羧甲基纖維素鈉，其餘部分為作為潤滑劑之 2%硬脂酸之九個藥物摻合物丸粒置放入聚胺基甲酸酯小管(TECOFLEX® EG-80A)中。總利培酮裝載量為 390 mg。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 500 mL 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續 10 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 28 圖中。如可在第 28 圖中所見，相較於不添加吸收增強劑，聚合吸收增強劑使藥物釋放增加(對於比較，參見第 23 圖)且溶出概況類似於交聯羧甲基纖維素鈉。

實例 22：使用聚醚-嵌段-醯胺(PEBAX®)聚合物之藥物植入物

遵循以下一般性程序來測試具有聚醚-嵌段-醯胺聚合物之各種 API 植入物。小管以連續長度卷形物形式被接受且使用單邊緣剃刀刀片(或尺寸適合之解剖刀)切割成適當起始長度。各小管管段之一端經熱密封，從而在小管管段之尖端上賦予半球形閉合。

在 Turbula 摻合器中預混合 API 與例如交聯羧甲基纖維素鈉之吸收增強劑。添加硬脂酸作為潤滑劑且再次在 Turbula 摻合器中混合混合物。標準最終藥物摻合物為 88% API、10%吸收增強劑及 2%硬脂酸散劑。

使用單衝壓錠機壓緊 API 摻合物。將藥物丸粒手動置放在小管之各密封管段內部。含有丸粒之各小管管段之

開口管段接著密封成半球形密封。藉由 γ 照射植入物來達成滅菌。

實例 23：自 PEBAX[®] 植入物釋放胍法新游離鹼

使用 PEBAX[®] 2533 及 PEBAX[®] 3533 作為小管材料及胍法新游離鹼作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 50 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 375 mg 胍法新與 10% 交聯羧甲基纖維素及 2% 硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 200 mL 0.9% 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續超過 50 天溶出介質的每週交換量。圖展示於第 29 圖中。

實例 24：自 PEBAX[®] 植入物釋放帕潘立酮

使用 PEBAX[®] 2533 及 PEBAX[®] 3533 作為小管材料及帕潘立酮作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 40 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 250 mg 帕潘立酮與 10% 交聯羧甲基纖維素及 2% 硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 200 mL 0.9% 生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析分別持續超過 70 天及 110 天溶出介質的每週交換量。圖展示於第 30 圖中。

實例 25：自 PEBAX[®] 植入物釋放來曲唑

使用 PEBAX[®] 2533 及 PEBAX[®] 3533 作為小管材料及來曲唑作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 50 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，

且壁厚 0.2 mm。將總計約 350 mg 來曲唑與 15%交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入植入物中，此為標準摻合物之一變化形式。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 600 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析分別持續超過 70 天溶出介質的每週交換量。圖展示於第 31 圖中。

實例 26：自聚胺基甲酸酯植入物傳遞芬戈莫德、伐侖克林及奧昔布寧

遵循以下一般性程序，使用各種聚胺基甲酸酯植入物來測試 API 芬戈莫德、伐侖克林及奧昔布寧之不同鹼及鹽形式。小管以連續長度卷形物形式被接受且使用單邊緣剃刀刀片(或尺寸適合之解剖刀)切割成適當起始長度。各小管管段之一端經熱密封，從而在小管管段之尖端上賦予半球形閉合。

在 Turbula 摻合器中預混合 API 與例如交聯羧甲基纖維素鈉之吸收增強劑。添加潤滑劑且再次在 Turbula 摻合器中混合混合物。標準藥物摻合物為 88% API、10%吸收增強劑及 2%潤滑劑。

使用單衝壓錠機壓緊藥物摻合物。將藥物丸粒手動置放在小管之各密封管段內部。含有丸粒之各小管管段之開口管段接著密封成半球形密封。藉由 γ 照射植入物來達成滅菌。

實例 27：自聚胺基甲酸酯植入物傳遞芬戈莫德

使用 TECOFLEX[®] EG-80A 聚胺基甲酸酯或 TECOFLEX[®]

EG-93A 聚胺基甲酸酯作為小管材料及芬戈莫德鹽酸鹽或芬戈莫德游離鹼作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 40 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 250 mg 芬戈莫德與 10%交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 800 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續多達 30 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 32 圖中。相較於芬戈莫德鹽酸鹽，在芬戈莫德游離鹼自相同聚合物釋放之情況下，藥物自植入物之釋放高約 7 倍。

實例 28：自聚胺基甲酸酯植入物傳遞伐侖克林酒石酸鹽

使用 TECOFLEX[®] EG-80A、TECOFLEX[®] EG-85A、TECOFLEX[®] EG-93A、TECOFLEX[®] EG-100A、TECOFLEX[®] EG-65D 或 TECOFLEX[®] EG-68D 聚胺基甲酸酯作為小管材料及伐侖克林酒石酸鹽作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 50 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 350 mg 伐侖克林酒石酸鹽與 10%交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入各植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 200 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續多達 11 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 33 圖中。使用伐侖克林酒石酸鹽（對於 TECOFLEX[®] EG-93A、TECOFLEX[®] EG-100A、TECOFLEX[®] EG-65D 及

TECOFLEX® EG-68D 植入物)，無藥物自植入物釋放或僅在長久培育期之後，藥物釋放但對釋放不具有任何控制，如藉由針對 TECOFLEX® EG-80A 及 TECOFLEX® EG-85A 而言，釋放速率穩定遞增所指示。

實例 29：自聚胺基甲酸酯植入物傳遞伐侖克林游離鹼
使用 TECOFLEX® EG-93A 聚胺基甲酸酯作為小管材料及伐侖克林游離鹼作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 40 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 250 mg 伐侖克林游離鹼與 10%交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 100 mL 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析持續多達 11 週溶出介質的每週交換量。圖展示於第 34 圖中。不同於無藥物自 TECOFLEX EG-93A 釋放之伐侖克林酒石酸鹽，伐侖克林之游離鹼形式在每天約 1,750 μg 下釋放。

實例 30：自聚胺基甲酸酯植入物傳遞奧昔布寧鹽酸鹽
使用 TECOFLEX® EG-80A、TECOFLEX® EG-85A、TECOFLEX® EG-93A、TECOPHILIC® HP-60D-05 及 TECOPHILIC® HP-60D-10 聚胺基甲酸酯作為小管材料及奧昔布寧鹽酸鹽作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 50 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 375 mg 奧昔布寧鹽酸鹽與 10%交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入植入物中。植

入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析溶出介質之每週交換量。圖展示於第 35 圖中。奧昔布寧鹽酸鹽未能自 TECOFLEX® EG-93A、TECOPHILIC® HP-60D-05 及 TECOPHILIC® HP-60D-10 植入物溶出(資料未展示)，而 TECOFLEX® EG-80A 及 TECOFLEX® EG-85A 植入物顯示適合釋放速率。

實例 31：自聚胺基甲酸酯植入物傳遞奧昔布寧游離鹼
使用 TECOFLEX® EG-80A、TECOFLEX® EG-85A、TECOFLEX® EG-93A、TECOPHILIC® HP-60D-05 及 TECOPHILIC® HP-60D-10 聚胺基甲酸酯作為小管材料及奧昔布寧游離鹼作為 API 如實例 26 中所述製造藥物植入物。植入物尺寸為植入物之總長度約 50 mm，OD 4.0 mm，ID 3.6 mm，且壁厚 0.2 mm。將總計約 370 mg 奧昔布寧游離鹼與 10% 交聯羧甲基纖維素及 2%硬脂酸一起裝載入植入物中。植入物藉由 γ 照射滅菌且置放在 37°C 下之由 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析溶出介質之每週交換量。圖展示於第 36 圖中。與奧昔布寧鹽酸鹽相反，奧昔布寧游離鹼基本上流出 TECOFLEX® EG-80A 及 TECOFLEX® EG-85A 植入物，就好象不存在速率控制膜一般(資料未展示)，而 TECOFLEX® EG-93A、TECOPHILIC® HP-60D-05 及 TECOPHILIC® HP-60D-10 植入物提供適合且可控制之釋放速率。

實例 32：利培酮植入物實施例

遵循以下一般性程序來製造含有利培酮作為 API 之植入物。小管以連續長度卷形物形式被接受且使用單邊緣剃刀刀片(或尺寸適合之解剖刀)切割成適當起始長度。各小管管段之一端經熱密封，從而在小管管段之尖端上賦予半球形閉合。

在 Turbula 摻合器中預混合利培酮與交聯羧甲基纖維素鈉。添加硬脂酸鎂作為潤滑劑且再次在 Turbula 摻合器中混合混合物。最終藥物摻合物為 89.25%利培酮、10%交聯羧甲基纖維素鈉及 0.75%硬脂酸鎂。

使用單衝壓錠機壓緊利培酮摻合物，其中各錠稱重約 67 mg。將八個利培酮藥物丸粒手動置放在小管之各密封管段內部以達成每個植入物總計約 480 mg 利培酮。含有丸粒之各小管管段之開口管段接著密封成半球形密封。藉由 γ 照射植入物來達成滅菌。將植入物置放在 37°C 下之由 0.9%生理鹽水組成之溶出批量中。藉由 HPLC 分析溶出介質之每週交換量。圖展示於第 37 圖中。

實例 33：活體內利培酮植入物

遵循以下一般性程序在人類中進行利培酮植入物之臨床研究。以每日 4 mg 經口利培酮劑量使六位精神分裂症個體穩定。在植入物插入之前，評估在 4 mg 經口劑量之利培酮之後各個體之谷底利培酮、9-OH-利培酮及活性部分血漿濃度(亦即利培酮+ 9-OH-利培酮之濃度總和)；亦在 4 mg 經口劑量之利培酮之後第 1 天獲得完全 24 小時濃度-時間概況以得到個體之利培酮、OH-利培酮及活性

部分 $C_{\text{最大}}$ 值。六位個體經口投與 4 mg 利培酮之後歷經 24 小時之平均利培酮活性部分血漿濃度 (ng/mL) 的圖展示於第 38 圖中。

藉由以下一般性程序製造此研究中使用之利培酮植入物。小管以連續長度卷形物形式被接受且使用單邊緣剃刀刀片 (或尺寸適合之解剖刀) 切割成適當起始長度。各小管管段之一端藉由以下製程加以熱密封：將一個小管管段裝載入密封機器之經適當調整之固持夾具中且如以上在實例 1 中所述啟始密封循環，此舉在小管管段之尖端上賦予半球形閉合。TECOFLEX® EG-80A 聚胺基甲酸酯用作聚合物賦形劑。

藉由在 Turbula 摻合器中預混合利培酮 (88 wt%)、交聯羧甲基纖維素鈉 (10 wt%) 及硬脂酸 (2 wt%) 來製備分開之固體劑型。使用單衝壓錠機壓緊藥物摻合物。將藥物丸粒手動置放在小管之各密封管段內部。含有丸粒之各小管管段之開口管段接著密封成半球形密封。藉由 γ 照射植入物來達成滅菌。將總計約 375 mg 利培酮與 10% 交聯羧甲基纖維素及 2% 硬脂酸一起裝載入植入物中。

在植入當天，給與各個體 2 mg 經口劑量之利培酮以補償利培酮自植入物釋放中之任何可能之遲滯時間。在植入之後，持續前 2 週每日且此後每週獲得血液樣品直至移出以進行生物分析。自植入之後第 3 天開始直至移出之前即刻，評估在植入之後利培酮、9-OH-利培酮及活性部分之時間平均濃度 ($C_{\text{平均}}$)。植入物在第一位個體中原位

保持 30 天，而對於其餘 5 位個體，植入物原位保持 90 天。在移出當天，向個體投與 2 mg 經口劑量之利培酮，且在移出後一天開始返回至其原始經口給藥方案 4 mg 利培酮。評估在移出之後剩餘在植入物中之殘餘利培酮，且基於植入物中起始利培酮含量與殘餘利培酮含量之間的差異，估計利培酮之平均每日釋放速率為每天約 1.45 mg，其與先前在活體外量測之每天 1.3-1.5 mg 之溶出速率及歷經 28 週在犬中活體內量測之每天 1.5 mg 良好相關。六位個體在植入之後第 3 天至第 90 天之平均利培酮、9-OH-利培酮及總活性部分血漿濃度(亦即利培酮+ 9-OH-利培酮)(ng/mL)之圖展示於第 39 圖中。第 38 圖中之圖(經口投與 4 mg 利培酮之後歷經 24 小時之平均利培酮活性部分血漿濃度)與第 39 圖中之活性部分圖(在植入之後第 3 天至第 90 天之平均活性部分血漿濃度)的比較展示於第 40 圖中。

如第 38、39 及 40 圖之圖中所示，植入物之活性部分血漿濃度在約 12 ng/mL 谷底至約 20 ng/mL 峰值之範圍內，峰值至谷底之差異為約 8 ng/mL。因此，當植入物處於原位時，活性部分血漿濃度不小於峰值活性部分血漿濃度之約 $12/20 = 60\%$ 。在植入之後峰值與谷底之比率為約 $20/12 = 1.7$ 。植入物中之活性部分血漿濃度歷經 60 天(自約第 30 天至約第 90 天)在約 12 ng/mL 谷底至約 17 ng/mL 峰值之範圍內，歷經 60 天自峰值至谷底之差異為約 5 ng/mL。因此，歷經約 30 天至約 60 天，活性部分血

漿濃度在峰值活性部分血漿濃度之約 $12/17 = 70\%$ 內。歷經約 30 天至約 60 天，峰值與谷底之比率為約 $17/12 = 1.4$ 。相反，歷經 1 天，4 mg 經口劑量之活性部分血漿濃度在約 20 ng/mL 谷底至約 50 ng/mL 峰值之範圍內，歷經 1 天峰值至谷底之差異為約 30 ng/mL。因此，歷經 1 天，谷底活性部分血漿濃度為峰值活性部分血漿濃度之約 $20/50 = 40\%$ 。歷經一天，峰值與谷底之比率為約 $50/20 = 2.5$ 。

植入物歷經約 90 天之峰值活性部分血漿濃度(約 20 ng/mL)近似等於經口劑量歷經 1 天之谷底活性部分血漿濃度(約 20 ng/mL)。植入物歷經約 90 天之峰值活性部分血漿濃度(約 20 ng/mL)為經口劑量歷經 1 天之峰值活性部分血漿濃度(50 ng/mL)之約 40%。

植入物歷經約 30 至約 60 天之峰值血漿含量與谷底血漿含量之差異(約 5 ng/mL)比經口劑量歷經 1 天之峰值血漿含量與谷底血漿含量之差異(30 ng/mL)小約 6 倍。植入物歷經約 90 天之峰值血漿含量與谷底血漿含量之差異(約 8 ng/mL)比經口劑量歷經 1 天之峰值血漿含量與谷底血漿含量之差異(30 ng/mL)小約 3.75 倍。

儘管參照特定實施例在本文中說明並描述本發明，但本發明不意欲限於所示詳情。更確切而言，可在申請專利範圍之等效物之範疇及範圍內且在不脫離本發明下對詳情作各種修改。

【圖式簡單說明】

本發明可藉由參照圖式進一步加以瞭解，其中：

第 1 圖描述賦形劑在根據本發明之一個態樣之基於儲集囊之藥物傳遞組合物中的作用；

第 2 圖描述根據本發明之一個實施例之基於儲集囊之藥物傳遞組合物的圓筒形形狀；

第 3 圖描述藥物儲集囊與基於基質之植入物之間的差異；

第 4 圖為顯示根據實例 2 中所述之本發明之一實施例歷經約 400 天阿那曲唑自脂族聚醚型胺基甲酸酯植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 5 圖為顯示根據實例 3 中所述之本發明之一實施例歷經約 100 天阿那曲唑自脂族聚碳酸酯型胺基甲酸酯植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 6 圖為顯示根據實例 4 中所述之本發明之一實施例在比格犬中如自脂族聚醚型胺基甲酸酯溶出之阿那曲唑之血漿濃度(ng/mL)的圖；

第 7 圖為根據實例 5 中所述之本發明之實施例阿那曲唑自含有 0 wt% 及 10 wt% 交聯羧甲基纖維素鈉之脂族聚碳酸酯型胺基甲酸酯植入物之活體外溶出的圖；

第 8 圖為顯示根據本發明之一實施例歷經約 400 天阿那曲唑自脂族聚醚型胺基甲酸酯植入物之活體外溶出的圖；

第 9 圖為比較來自經口劑型之阿那曲唑之血漿濃度(ng/mL)與來自根據本發明之一實施例之植入物之阿那

曲唑之血漿濃度的圖；

第 10 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例在儲集囊內具有不同量之丸粒之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 11 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之一實施例具有聚碳酸酯軟質鏈段之聚胺基甲酸酯型植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 12 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例具有不同蕭氏硬度值之聚醚嵌段聚醯胺聚合物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 13 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例具有不同量之吸收增強劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 14 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例含有不同類型之吸收增強劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 15 圖為顯示來曲唑自根據本發明之實施例含有不同等級之 TECOFLEX[®]聚胺基甲酸酯作為賦形劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 16 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之一實施例含有特定 CARBOTHANE[®]聚胺基甲酸酯作為賦形劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 17 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之一實施例含有 ELAST-EON[™]聚胺基甲酸酯作為賦形劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 18 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例含有不同數目之丸粒及相應不同 API 裝載量之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 19 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例含有不同類型之吸收增強劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 20 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例含有 CARBOTHANE[®] 聚胺基甲酸酯作為賦形劑且如實例 13 中所述改變吸收增強劑之量之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 21 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例如實例 14 中所述含有不同壁厚之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 22 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例如實例 15 中所述含有不同量之吸收增強劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；且

第 23 圖為顯示根據實例 16 中所述之本發明之一實施例歷經約 40 天利培酮自植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖。

第 24 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例如實例 17 中所述含有不同量之交聯羧甲基纖維素鈉之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 25 圖為顯示阿那曲唑自根據本發明之實施例如實例 18 中所述含有不同量之聚丙烯酸鈉之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 26 圖為顯示利培酮自根據本發明之實施例如實例 19 中所述含有不同量之交聯羧甲基纖維素鈉之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 27 圖為顯示利培酮自根據本發明之實施例如實例 20 中所述含有聚氧化乙烯、聚丙烯酸鈉或硫酸軟骨素作為吸收增強劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 28 圖為顯示利培酮自根據本發明之實施例如實例 21 中所述含有羧甲基纖維素之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 29 圖為顯示胍法新自根據本發明之實施例如實例 23 中所述含有 PEBAX[®] 2533 或 PEBAX[®] 3533 作為賦形劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 30 圖為顯示帕潘立酮自根據本發明之實施例如實例 24 中所述含有 PEBAX[®] 2533 或 PEBAX[®] 3533 作為賦形劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 31 圖為顯示來曲唑自根據本發明之實施例如實例 25 中所述含有 PEBAX[®] 2533 或 PEBAX[®] 3533 作為賦形劑之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 32 圖為顯示芬戈莫德游離鹼及芬戈莫德鹽酸鹽自根據如實例 27 中所述之本發明實施例之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 33 圖為顯示伐侖克林酒石酸鹽自根據如實例 28 中所述之本發明實施例之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 34 圖為顯示伐侖克林游離鹼自根據如實例 29 中所

述之本發明實施例之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 35 圖為顯示奧昔布寧鹽酸鹽自根據如實例 30 中所述之本發明實施例之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 36 圖為顯示奧昔布寧游離鹼自根據如實例 31 中所述之本發明實施例之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 37 圖為顯示利培酮自根據如實例 32 中所述之本發明實施例之植入物之溶出速率($\mu\text{g}/\text{天}$)的圖；

第 38 圖為顯示如實例 33 中所述在經口投與 4 mg 利培酮之後，六位個體歷經 24 小時之平均利培酮活性部分血漿濃度(ng/mL)的圖；

第 39 圖為顯示如實例 33 中所述在皮下傳遞根據本發明之實施例之植入物之後，六位個體歷經 90 天之平均利培酮、9-OH-利培酮及總活性部分(亦即利培酮+ 9-OH-利培酮)血漿濃度(ng/mL)的圖；

第 40 圖顯示如實例 33 中所述(i)在經口投與 4 mg 利培酮之後，六位個體歷經 24 小時之平均利培酮活性部分血漿濃度(ng/mL)，及(ii)在皮下傳遞根據本發明之實施例之植入物之後，六位個體歷經 90 天之平均利培酮活性部分(亦即利培酮+ 9-OH-利培酮)血漿濃度(ng/mL)的圖；

第 41 圖為根據本發明之實施例用於在個體中皮下置放藥物溶出植入物之套組的透視圖；

第 42 圖為第 41 圖之套組中使用之插入儀器的透視圖；

第 42A 圖為關於第 42 圖中之剖面線 A-A 之剖視圖；

第 43 圖為第 41 圖之插入儀器之另一透視圖；

第 44 圖為第 41 圖之插入儀器之遠端視圖；

第 45 圖為第 41 圖之插入儀器之近端視圖；

第 46 圖為第 41 圖之插入儀器之側視圖；

第 47 圖為第 41 圖之插入儀器之另一側視圖；

第 48 圖為第 41 圖之插入儀器之頂部平面圖；

第 49 圖為第 41 圖之插入儀器之底部平面圖；

第 50 圖為第 41 圖之插入儀器之關於第 43 及 48 圖中之剖面線 B-B 的剖視圖；

第 51 圖為根據本發明之另一態樣用於在個體中皮下置放藥物溶出植入物之另一套組的透視圖；

第 52 圖為第 51 圖之套組中使用之掘進儀器的側視圖；

第 53 圖為第 51 圖之掘進儀器之另一側視圖；

第 54 圖為第 51 圖之掘進儀器之透視圖；

第 55 圖為第 51 圖之掘進儀器之另一透視圖；

第 56 圖為第 51 圖之掘進儀器之頂部平面圖；

第 57 圖為第 51 圖之掘進儀器之底視圖；

第 58 圖為第 51 圖之掘進儀器之關於第 55 及 56 圖中之剖面線 C-C 的剖視圖；

第 59 圖為第 51 圖之掘進儀器之遠端視圖；且

第 60 圖為第 51 圖之掘進儀器之近端視圖。

【主要元件符號說明】

10, 10' ... 套組	112... 吸收
100, 100' ... 植入物	114... 解吸
110... 賦形劑	120... 儲集囊部分

130… 基質材料	256… 旋鈕或把手部分
200… 插入儀器	259… 貼接面
210… 套管	300… 掘進儀器
216… 突出部分	310… 刀片
220… 後輪轂部分	311… 螺釘
220a, 220b… 注射成型部分	312… 近端
221… 凸緣	314… 遠端
222… 第一標記	315… 保護套
223… 前輪轂部分	316… 上表面
224… 把手部分	318… 下表面
228… 插座	322… 平坦部分
229… 遠端	324… 傾斜表面
230… 中空軸	350… 把手
231… 保護套	352… 近端
232… 內部擴孔或管腔	354… 遠端
234… 遠端	356… 基礎部分
236… 凹槽	358… 抓取部分
240… 縱軸	362… 上表面
250… 止動桿	364… 下表面
251… 第二標記	366… 上表面
252… 近端	368… 下表面
253… 第三標記	372… 包覆成型夾具
254… 遠端	

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101139269

申請日：10/10/24

一、發明名稱：(中文/英文)

※IPC分類：

A61K9/00 (2006.01)
A61K47/34 (2006.01)
A61K31/4196 (2006.01)
A61P5/32 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)
A61P25/18 (2006.01)

可植入藥物傳遞組合物及其治療方法/IMPLANTABLE DRUG DELIVERY COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATMENT THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明揭示一種藉由將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續長久時期(例如一個月或一年)向該個體全身性傳遞治療有效量之活性醫藥成分(諸如芳香酶抑制劑或利培酮)以進行治療，諸如治療雌激素相關病症或精神性病症之方法。該藥物傳遞組合物可包括界定含有至少一種分開之固體劑型(例如一或多個丸粒)之儲集囊之速率控制賦形劑(例如彈性體聚合物)，該分開之固體劑型包括活性醫藥成分及視情況選用之吸收增強劑。

三、英文發明摘要：

A method of treatment, such as treating an estrogen-related disorder or a psychotic disorder, by implanting a reservoir-based drug delivery composition into a subject to systemically deliver a therapeutically effective amount of an active pharmaceutical ingredient (such as an aromatase inhibitor or risperidone) to the subject for a long period of time (e.g., one month or one year). The drug delivery composition may include a rate-controlling excipient (e.g., an elastomeric polymer) defining a reservoir containing at least one discrete solid dosage form (e.g., one or more pellets), which includes an active pharmaceutical ingredient and optionally, a sorption enhancer.

七、申請專利範圍：

1. 一種治療雌激素相關病症之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期向該個體全身性傳遞治療有效量之芳香酶抑制劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑並由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞。

3. 如申請專利範圍第 2 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該治療有效量之該至少一種芳香酶抑制劑在偽零級速率下傳遞。

4. 如申請專利範圍第 1 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該聚合物為熱塑性彈性體。

5. 如申請專利範圍第 4 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該熱塑性彈性體包含聚胺基甲酸酯型聚合物、聚醚型聚合物、聚矽氧烷型聚合物、聚碳酸酯型聚合物或其組合。

6. 如申請專利範圍第 3 項之治療雌激素相關病症之方法，其中包含至少一種聚合物之該賦形劑形成平均厚度為約 0.05 mm 至約 0.5 mm 之壁。

7. 如申請專利範圍第 3 項之治療雌激素相關病症之方法，其中包含至少一種聚合物之該賦形劑形成平均厚度

為約 0.1 mm 之壁。

8. 如申請專利範圍第 3 項之治療雌激素相關病症之方法，其中包含至少一種聚合物之該賦形劑形成平均厚度為約 0.2 mm 之壁。

9. 如申請專利範圍第 3 項之治療雌激素相關病症之方法，其中包含至少一種聚合物之該賦形劑形成平均厚度為約 0.3 mm 之壁。

10. 如申請專利範圍第 1 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該聚合物包含聚醚型聚胺基甲酸酯。

11. 如申請專利範圍第 1 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該聚合物包含脂族聚醚型聚胺基甲酸酯，其包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇。

12. 如申請專利範圍第 1 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該賦形劑在活體內實質上不可腐蝕且實質上不可降解。

13. 如申請專利範圍第 1 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該藥物傳遞組合物不需要該賦形劑在活體內腐蝕或降解來以該治療有效量釋放該芳香酶抑制劑。

14. 如申請專利範圍第 13 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該雌激素相關病症為乳癌、子宮內膜異位、子宮纖維瘤或兒童或青少年身材矮小。

15. 如申請專利範圍第 13 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該雌激素相關病症為乳癌。

16. 如申請專利範圍第 15 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該芳香酶抑制劑之該治療有效量係在約 100 至約 10,000 微克/天之目標範圍下向該個體傳遞。
17. 如申請專利範圍第 16 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該芳香酶抑制劑為阿那曲唑且該目標範圍為約 300 至約 1500 微克/天。
18. 如申請專利範圍第 16 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該芳香酶抑制劑為來曲唑且該目標範圍為約 1000 至約 5000 微克/天。
19. 如申請專利範圍第 15 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該時期為至少三個月。
20. 如申請專利範圍第 15 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該時期為至少六個月。
21. 如申請專利範圍第 15 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該時期為至少一年。
22. 如申請專利範圍第 21 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該個體為絕經後女性。
23. 如申請專利範圍第 15 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該乳癌為激素受體陽性。
24. 如申請專利範圍第 22 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該絕經後女性在接受該芳香酶抑制劑之前已經歷至少一種乳癌治療。
25. 如申請專利範圍第 16 項之治療雌激素相關病症之方法，其中該至少一種芳香酶抑制劑係選自由阿那曲唑、

來曲唑、依西美坦及其組合及醫藥學上可接受之鹽組成之群。

26. 一種治療雌激素受體病症之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之阿那曲唑，

其中該基於儲集囊之藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞，且

其中該至少一種分開之固體劑型包含基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 75-97 wt%阿那曲唑或其醫藥有效鹽及基於該至少一種分開之固體劑型之 1-25 wt%至少一種吸收增強劑。

27. 如申請專利範圍第 26 項之治療雌激素受體病症之方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 2-12 wt%存在。

28. 如申請專利範圍第 27 項之治療雌激素受體病症之方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 5-10 wt%存在。

29. 如申請專利範圍第 28 項之治療雌激素受體病症之方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 5 wt%存在。

30. 如申請專利範圍第 28 項之治療雌激素受體病症之方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 10 wt%存在。

31. 如申請專利範圍第 26 項之治療雌激素受體病症之方法，其中該等雌激素受體病症包含乳癌、子宮內膜異位、子宮纖維瘤及兒童或青少年身材矮小中之至少一者。

32. 如申請專利範圍第 26 項之治療雌激素受體病症之方法，其中該至少一種吸收增強劑包含交聯羧甲基纖維素鈉。

33. 一種向個體全身性傳遞芳香酶抑制劑之方法，其包含：

自基於儲集囊之組合物釋放治療有效量之芳香酶抑制劑以持續至少一個月之時期向該個體提供偽零級溶出速率，該基於儲集囊之組合物包含界定儲集囊之聚合速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型。

34. 如申請專利範圍第 33 項之向個體全身性傳遞芳香酶抑制劑之方法，其中該聚合速率控制賦形劑為圓筒形狀。

35. 一種藥物傳遞組合物，其包含：

包含彈性體聚合物之藥物溶出速率控制賦形劑，其界定儲集囊，且

該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型。

36. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種分開之固體劑型為實質上球形。

37. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該藥物溶出速率控制賦形劑為圓筒形狀。

38. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種芳香酶抑制劑係選自由阿那曲唑、來曲唑、依西美坦及其組合及醫藥學上可接受之鹽組成之群。

39. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種分開之固體劑型包含該至少一種芳香酶抑制劑及至少一種吸收增強劑。

40. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種吸收增強劑係選自由交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、澱粉乙醇酸鈉、丙烯酸鈉衍生物、硫酸軟骨素、聚麩胺酸、聚天冬胺酸及其組合組成之群。

41. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種分開之固體劑型包含：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 75-97 wt%阿那曲唑或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 1-25 wt%至少一種吸收增強劑；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 0-5 wt%潤滑劑。

42. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該彈性體聚合物實質上無孔。

43. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該彈性體聚合物包含源於聚醚、聚碳酸酯或聚矽氧烷之軟質鏈段。

44. 如申請專利範圍第 43 項之藥物傳遞組合物，其中該等軟質鏈段源於選自由以下組成之群之氧化烯聚合物：聚(四氫呋喃)(PTMO)、聚乙二醇(PEG)、聚(氧化丙烯)(PPO)、聚(環氧己烷)及其組合。

45. 如申請專利範圍第 41 項之藥物傳遞組合物，其中該彈性體聚合物包含源於聚胺基甲酸酯或聚醯胺之硬質鏈段。

46. 如申請專利範圍第 45 項之藥物傳遞組合物，其中該等硬質鏈段係選自由耐綸、耐綸衍生物及其組合組成之群。

47. 如申請專利範圍第 35 項之藥物傳遞組合物，其中該藥物傳遞組合物之各組分係以有效治療雌激素相關病症之量提供。

48. 如申請專利範圍第 47 項之藥物傳遞組合物，其中該雌激素相關病症為乳癌、子宮內膜異位、子宮纖維瘤或兒童或青少年身材矮小。

49. 一種皮下傳遞系統，其包含：

包含至少一種分開之固體劑型由聚合速率控制賦形劑圍繞之彈性體儲集囊植入物，

該至少一種分開之固體劑型包含至少一種芳香酶抑制劑，

其中該皮下傳遞系統提供該芳香酶抑制劑在適於持續至少一個月之時期在偽零級速率下向個體提供治療有效量之該芳香酶抑制劑的溶出速率下釋放。

50. 一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組，其包含：

基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含界定儲集囊之聚合速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含至少一種芳香酶抑制劑之分開之固體劑型；及

用於在皮膚下插入該基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器。

51. 一種自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之活性醫藥成分，

其中該藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型由包含至少一種聚合物之賦形劑圍繞，該至少一種分開之固體劑型包含該活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該聚合物包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，且

其中該等軟質及硬質鏈段之相對含量提供之溶出速率在該活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內。

52. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該活性醫藥成分之該平均每日溶出速率與該藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化。

53. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該藥物傳遞組合物以有效調節該活性醫藥成分之該溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得該活性醫藥成分持續至少一個月之時期在該治療有效量下在該目標範圍內在偽

零級下釋放，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比。

54. 如申請專利範圍第 52 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該至少一種吸收增強劑係選自由交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、澱粉乙醇酸鈉、丙烯酸鈉衍生物、硫酸軟骨素、聚麩胺酸、聚天冬胺酸及其組合組成之群。

55. 如申請專利範圍第 52 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 2-12 wt% 存在。

56. 如申請專利範圍第 52 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 5-10 wt% 存在。

57. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該等軟質及硬質鏈段之相對含量與該等軟質鏈段與該等硬質鏈段兩者之分子量成比例。

58. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該聚合物為彈性體聚合物，其包含聚胺基甲酸酯型聚合物、聚醚型聚合物、聚矽氧烷型聚合物、聚碳酸酯型聚合物或其組合。

59. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該聚合物

包含聚醚-嵌段-聚醯胺聚合物。

60. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該等軟質鏈段源於聚醚、聚碳酸酯或聚矽氧烷。

61. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該等軟質鏈段源於選自由以下組成之群之氧化烯聚合物：聚(四氫呋喃)(PTMO)、聚乙二醇(PEG)、聚(氧化丙烯)(PPO)、聚(環氧己烷)及其組合。

62. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該等硬質鏈段源於聚胺基甲酸酯或聚醯胺。

63. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該等硬質鏈段係選自由耐綸、耐綸衍生物及其組合組成之群。

64. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中包含至少一種聚合物之該賦形劑形成平均厚度為約 0.05 mm 至約 0.5 mm 之壁。

65. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該賦形劑實際上不溶於水。

66. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該賦形劑

在活體內實質上不可腐蝕且實質上不可降解。

67. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該藥物傳遞組合物不需要該賦形劑在活體內腐蝕或降解來以該治療有效量釋放該活性醫藥成分。

68. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該活性醫藥成分係選自由以下組成之群：阿那曲唑、度他雄胺、奧昔布寧、來曲唑、司來吉蘭、托特羅定酒石酸鹽、伐侖克林、利伐斯的明、雷沙吉蘭、阿塞那平、阿立哌唑、羅替戈汀、葉酸、伐地那非、芬戈莫德、拉喹莫德、利培酮、帕潘立酮、尼麥角林、胍法新及其醫藥學上可接受之鹽。

69. 如申請專利範圍第 68 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該等醫藥學上可接受之鹽係選自由鹽酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、順丁烯二酸鹽及棕櫚酸鹽組成之群。

70. 如申請專利範圍第 51 項之自可植入藥物傳遞組合物傳遞治療有效量之活性醫藥成分的方法，其中該至少一種分開之固體劑型包含實質上球形丸粒。

71. 一種藥物傳遞組合物，其包含：

界定儲集囊之速率控制賦形劑，

該儲集囊含有至少一種包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽之分開之固體劑型，

其中該速率控制賦形劑包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，該聚合物係基於該聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇的以獲得在該活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率，且

該至少一種分開之固體劑型以有效調節該活性醫藥成分之該平均每日溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得該活性醫藥成分持續至少一個月之時期在該治療有效量下在該目標範圍內在偽零級下釋放，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比。

72. 如申請專利範圍第 71 項之藥物傳遞組合物，其中該速率控制賦形劑為圓筒形狀。

73. 如申請專利範圍第 71 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種吸收增強劑係選自由交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、澱粉乙醇酸鈉、丙烯酸鈉衍生物、硫酸軟骨素、聚麩胺酸、聚天冬胺酸及其組合組成之群。

74. 如申請專利範圍第 71 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種分開之固體劑型由以下組成：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 75-97 wt%該活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 1-25 wt% 至少一種吸收增強劑；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 0-5 wt% 潤滑劑。

75. 如申請專利範圍第 71 項之藥物傳遞組合物，其中該

至少一種吸收增強劑以基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 2-12 wt% 存在。

76. 如申請專利範圍第 71 項之藥物傳遞組合物，其中該至少一種吸收增強劑以基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 5-10 wt% 存在。

77. 一種用於在偽零級下釋放活性醫藥成分之皮下傳遞系統，其包含：

彈性體儲集囊植入物，其包含界定儲集囊之速率控制賦形劑，

該速率控制賦形劑包含實質上無孔彈性體聚合物，其硬質鏈段及軟質鏈段之相對含量會提供在該活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內的溶出速率，

該儲集囊含有至少一種分開之固體劑型，其包含該活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之至少一種吸收增強劑以調節該活性醫藥成分之該溶出速率以持續至少一個月之時期在偽零級下在該目標範圍內釋放治療有效量之該活性醫藥成分，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比。

78. 一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組，其包含：

基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含速率控制賦形劑，該賦形劑界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊，

其中該速率控制賦形劑包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，

其中選擇該聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量以獲得在該活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內的溶出速率，且該至少一種分開之固體劑型包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽且以有效調節該活性醫藥成分之該溶出速率的量包含至少一種吸收增強劑以使得該活性醫藥成分持續至少一個月之時期在該治療有效量下在該目標範圍內在偽零級下釋放，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比；及

用於在皮膚下插入該基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器。

79. 一種選擇可植入藥物傳遞組合物之方法，其包含：

基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇用於界定儲集囊之包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物的速率控制賦形劑以調整溶出速率在活性醫藥成分之平均每日溶出速率之目標範圍內；及

選擇並調配該活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑以持續至少一個月之時期在偽零級下在該活性醫藥成分之治療有效量下調節該溶出速率，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比。

80. 一種製備可植入藥物傳遞組合物之方法，其包含：

基於聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量及分子量選擇包含軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物以提供在活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率；

自該彈性體聚合物形成中空管；

選擇並調配該活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑以持續至少一個月之時期在偽零級下在該活性醫藥成分之治療有效量下產生溶出速率，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比；

將至少一種包含該活性醫藥成分及該至少一種吸收增強劑之分開之固體劑型裝載入該管中；及

密封該管之兩端以形成密封之圓筒形基於儲集囊之藥物傳遞組合物。

81. 一種治療精神性病徵之症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之利培酮或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑，並由包含脂族聚醚型聚胺基甲酸酯或聚醚-醯胺之賦形劑圍繞，

其中該利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之平均每日溶出速率與該藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化。

82. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該精神性病徵為精神分裂症、雙極性病徵或自閉症。

83. 如申請專利範圍第 82 項之治療精神性病徵之症狀的

方法，其中該精神性病症為雙極性病症。

84. 如申請專利範圍第 83 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該雙極性病症為雙極性病症 I。

85. 如申請專利範圍第 83 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係連同至少一種其他活性醫藥成分一起傳遞。

86. 如申請專利範圍第 85 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該至少一種其他活性醫藥成分包含鋰或丙戊酸鹽。

87. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該賦形劑包含脂族聚醚型聚胺基甲酸酯，其包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇。

88. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該至少一種吸收增強劑係選自由交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、澱粉乙醇酸鈉、丙烯酸鈉衍生物、硫酸軟骨素、聚麩胺酸、聚天冬胺酸及其組合組成之群。

89. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該至少一種吸收增強劑以基於該藥物傳遞組合物之總重量小於 30 wt%之量存在。

90. 如申請專利範圍第 89 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 2-12 wt%存在。

91. 如申請專利範圍第 90 項之治療精神性病症之症狀的

方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 5-10 wt% 存在。

92. 如申請專利範圍第 91 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 5 wt% 存在。

93. 如申請專利範圍第 91 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該至少一種吸收增強劑以約 10 wt% 存在。

94. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 1000 微克/天至約 6000 微克/天之目標範圍下向該個體傳遞。

95. 如申請專利範圍第 94 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 1100 微克/天至約 1700 微克/天之目標範圍下向該個體傳遞。

96. 如申請專利範圍第 95 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 1400 微克/天下向該個體傳遞。

97. 如申請專利範圍第 94 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 2500 微克/天至約 3100 微克/天之目標範圍下向該個體傳遞。

98. 如申請專利範圍第 97 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 2800 微克/天下向該個體傳遞。

99. 如申請專利範圍第 94 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 3900 微克/天至約 4500 微克/天之目標範圍下向該個體傳遞。

100. 如申請專利範圍第 99 項之治療精神性病徵之症狀

的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 4200 微克/天下向該個體傳遞。

101. 如申請專利範圍第 94 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 5300 微克/天至約 5900 微克/天之目標範圍下向該個體傳遞。

102. 如申請專利範圍第 101 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該治療有效量之利培酮係在約 5600 微克/天下向該個體傳遞。

103. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該時期為至少兩個月。

104. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該時期為至少六個月。

105. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該時期為至少一年。

106. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該賦形劑包含源於聚(四氫呋喃)(PTMO)、聚乙二醇(PEG)、聚(氧化丙烯)(PPO)、聚(環氧己烷)或其組合之軟質鏈段。

107. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該聚合物包含源於聚胺基甲酸酯或聚醯胺之硬質鏈段。

108. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該聚合物形成平均厚度為約 0.05 mm 至約 0.5 mm 之壁。

109. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該聚合物形成平均厚度為約 0.1 mm 之壁。

110. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該聚合物形成平均厚度為約 0.2 mm 之壁。

111. 如申請專利範圍第 81 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該聚合物形成平均厚度為約 0.3 mm 之壁。

112. 一種治療精神性病徵之症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之利培酮，

其中該藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽，並由包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯圍繞，且

其中該至少一種分開之固體劑型包含 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽(基於該至少一種分開之固體劑型之總重量)及 1-25 wt%至少一種吸收增強劑(基於該至少一種分開之固體劑型之總重量)，

其中該利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之平均每日溶出速率與該藥物傳遞組合物中之吸收增強劑之量成正比變化。

113. 如申請專利範圍第 112 項之治療精神性病徵之症狀的方法，其中該至少一種吸收增強劑包含交聯羧甲基

纖維素鈉。

114. 一種治療精神性病症之症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中以持續至少一個月之時期在偽零級速率下向該個體全身性傳遞治療有效量之利培酮，

其中該藥物傳遞組合物包含至少一種分開之固體劑型，該分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽並由聚醚-醯胺圍繞，且

其中該至少一種分開之固體劑型包含基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽及基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 1-25 wt%至少一種吸收增強劑。

115. 如申請專利範圍第 114 項之治療精神性病症之症狀的方法，其中該聚醚-醯胺包含聚醚軟質鏈段，其包含聚四氫呋喃 (PTMO)、聚氧化丙烯 (PPO) 或聚氧化乙烯 (PEO)；及聚醯胺硬質鏈段。

116. 一種向個體傳遞治療有效量之利培酮之方法，其包含：

自基於儲集囊之組合物釋放治療有效量之利培酮以持續至少一個月之時期向該個體提供偽零級溶出速率，該基於儲集囊之組合物包含界定儲集囊之聚合速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑之分開之固體劑型，

其中該聚合速率控制賦形劑由聚醚-醯胺組成。

117. 如申請專利範圍第 116 項之傳遞治療有效量之利培酮的方法，其中該聚合速率控制賦形劑為圓筒形狀。

118. 一種利培酮組合物，其包含：

由包含聚(四氫呋喃)及聚合 4,4'-二異氰酸酯基二環己基甲烷(H12MDI)及 1,4-丁二醇之脂族聚醚型聚胺基甲酸酯組成的藥物溶出速率控制賦形劑，該賦形劑界定儲集囊，

該儲集囊含有至少一種分開之固體劑型，其包含：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 75-97 wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 1-25 wt% 至少一種吸收增強劑；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 0-5 wt% 潤滑劑，

其中該利培酮組合物在約 1000 微克/天至約 6000 微克/天之目標範圍下向個體傳遞治療有效量之利培酮。

119. 如申請專利範圍第 118 項之利培酮組合物，其中該藥物溶出速率控制賦形劑為圓筒形狀。

120. 如申請專利範圍第 118 項之利培酮組合物，其中該至少一種分開之固體劑型由利培酮或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種吸收增強劑及至少一種潤滑劑組成。

121. 如申請專利範圍第 118 項之利培酮組合物，其中該至少一種分開之固體劑型由以下組成：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 85-95

wt%利培酮或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 5-20 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 0-5 wt%
硬脂酸。

122. 如申請專利範圍第 118 項之利培酮組合物，其中該
利培酮組合物之各組分係以有效治療精神分裂症、雙極
性病或自閉症之量提供。

123. 一種皮下傳遞系統，其包含：

彈性體儲集囊植入物，其包含至少一種分開之固體劑
型，該分開之固體劑型由速率控制賦形劑圍繞，該速率
控制賦形劑由脂族聚醚型聚胺基甲酸酯或聚醚-醯胺組
成，

該至少一種分開之固體劑型包含利培酮或其醫藥學上
可接受之鹽及至少一種吸收增強劑，

該皮下傳遞系統提供該利培酮在適於持續至少一個月
之時期在偽零級速率下向個體提供治療有效量之該利培
酮的溶出速率下釋放。

124. 一種用於皮下置放藥物傳遞組合物之套組，其包
含：

基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含界定儲集囊的
速率控制賦形劑，該儲集囊含有至少一種包含利培酮或
其醫藥學上可接受之鹽及至少一種吸收增強劑之分開之
固體劑型，該速率控制賦形劑由脂族聚醚型聚胺基甲酸

酯或聚醚-醯胺組成；及

用於在皮膚下插入該基於儲集囊之藥物傳遞組合物之植入器。

125. 一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含：

包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。

126. 如申請專利範圍第 125 項之組合物，其中該谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月不小於該峰值活性部分血漿濃度之約 60%。

127. 如申請專利範圍第 125 項之組合物，其中該谷底活性部分血漿濃度歷經兩個月不小於該峰值活性部分血漿濃度之約 60%。

128. 如申請專利範圍第 125 項之組合物，其中該谷底活性部分血漿濃度歷經三個月不小於該峰值活性部分血漿濃度之約 60%。

129. 如申請專利範圍第 125 項之組合物，其中該谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月不小於該峰值活性部分血漿濃度之約 70%。

130. 如申請專利範圍第 125 項之組合物，其中包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之該調配物包含至少一種分

開之固體劑型，其包含：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 75-97 wt%該利培酮或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 1-25 wt% 至少一種吸收增強劑；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之 0-5 wt% 潤滑劑。

131. 如申請專利範圍第 130 項之組合物，其中該至少一種分開之固體劑型包含：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 88 wt% 該利培酮或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 10 wt% 交聯羧甲基纖維素鈉；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 2 wt% 硬脂酸。

132. 如申請專利範圍第 130 項之組合物，其中該至少一種分開之固體劑型包含：

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 89.25 wt%該利培酮或其醫藥學上可接受之鹽；

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 10 wt% 交聯羧甲基纖維素鈉；及

基於該至少一種分開之固體劑型之總重量之約 0.75 wt%硬脂酸鎂。

133. 一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包

含：

包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於由每日一次經口劑量之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。

134. 如申請專利範圍第 133 項之組合物，其中該峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於由每日一次經口劑量之利培酮達成之該谷底活性部分血漿濃度的約 1.25 倍。

135. 如申請專利範圍第 133 項之組合物，其中該峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月實質上等於由每日一次經口劑量之利培酮達成之該谷底活性部分血漿濃度。

136. 一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含：

包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。

137. 如申請專利範圍第 136 項之組合物，其中該峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於由每日一次經口

劑量之利培酮達成之該峰值活性部分血漿濃度的約40%。

138. 一種可植入基於儲集囊之藥物傳遞組合物，其包含：

包含利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物在向個體皮下投與時持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月比由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異小至少2倍。

139. 如申請專利範圍第138項之組合物，其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的該差異歷經至少一個月比由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的該差異小至少3倍。

140. 如申請專利範圍第138項之組合物，其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的該差異歷經至少一個月比由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的該差異小至少5倍。

141. 一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，

其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。

142. 一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，

其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於由每日一次經口劑量之利培酮達成之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。

143. 一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，

其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於由

每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度的約 50%。

144. 一種治療精神性病徵之一或多種症狀之方法，其包含：

將基於儲集囊之藥物傳遞組合物植入個體中，

其中該組合物包含含有利培酮或其醫藥學上可接受之鹽之調配物，

其中該組合物持續至少一個月產生治療有效之全身性活性部分血漿濃度，

其中峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異歷經至少一個月比由每日一次經口劑量之利培酮達成之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之間的差異小至少 2 倍。

145. 一種向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法，其包含：

持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中谷底活性部分血漿濃度歷經至少一個月不小於峰值活性部分血漿濃度之約 50%。

146. 一種向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法，其包含：

持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於在接受每日一次經口劑量之利培酮之後該個體中之谷底活性部分血漿濃度的約 1.5 倍。

147. 一種向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法，其包含：

持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中該個體中之峰值活性部分血漿濃度歷經至少一個月不大於在接受每日一次經口劑量之利培酮之後該個體中之峰值活性部分血漿濃度的約50%。

148. 一種向個體皮下傳遞治療有效量之利培酮之方法，其包含：

持續至少一個月向該個體提供治療有效之全身性利培酮活性部分血漿濃度，其中該個體中之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之差異歷經至少一個月比在接受每日一次經口劑量之利培酮之後該個體中之峰值活性部分血漿濃度與谷底活性部分血漿濃度之差異小至少2倍。

149. 一種用於在個體中皮下置放藥物溶出植入物之套組，該套組包含：

至少一種藥物溶出植入物；及

至少一種用於在個體中皮下置放該至少一種藥物溶出植入物之儀器，

其中該至少一種藥物溶出植入物之每一者包含界定儲集囊之速率控制賦形劑，

該儲集囊含有至少一種包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽之分開之固體劑型，

其中該速率控制賦形劑包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，該聚合物係基於該聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇的以獲得在該活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率，且

該至少一種分開之固體劑型以有效調節該活性醫藥成分之該平均每日溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得該活性醫藥成分持續至少一個月之時期在該治療有效量下在該目標範圍內在偽零級下釋放，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比。

150. 如申請專利範圍第 149 項之套組，其中用於皮下置放該至少一種藥物溶出植入物之該至少一種儀器包含：

具有中空軸之套管，該中空軸具有縱軸；及

能夠穿過輪轂延伸且進入該套管之該中空軸中之止動桿，

該套管可在該止動桿上可滑動地移位。

151. 如申請專利範圍第 150 項之套組，其中用於皮下置放該至少一種藥物溶出植入物之該至少一種儀器進一步包含向該中空軸之該縱軸之一側偏移之把手部分。

152. 如申請專利範圍第 150 項之套組，其中該套管之該中空軸包含開口遠端及適合於容納並儲存該至少一種藥物溶出植入物之內部管腔。

153. 如申請專利範圍第 152 項之套組，其中該套管之該遠端包含傾斜尖端。

154. 如申請專利範圍第 150 項之套組，其中該止動桿包

含近端及遠端，該近端包含把手部分且該遠端包含安置在該套管之該中空軸內之貼接面。

155. 如申請專利範圍第 150 項之套組，其中該套管之該中空軸用該至少一種藥物溶出植入物預裝載。

156. 如申請專利範圍第 155 項之套組，其中該止動桿之該貼接面定位於該套管之該中空軸內部以在該中空軸內部嚙合該至少一種藥物溶出植入物且防止當該套管在相對於該止動桿之近端方向上在該止動桿上可滑動地移位時該至少一種藥物溶出植入物在相對於該止動桿之近端方向上移動。

157. 如申請專利範圍第 150 項之套組，其中該止動桿可相對於該中空軸之該縱軸在其中該套管可在該止動桿上軸向移位的解鎖定向與其中防止該套管在該止動桿上軸向移位的鎖定定向之間軸向旋轉。

158. 如申請專利範圍第 157 項之套組，其包含該止動桿上之第一鎖定特徵及該把手部分之後輪轂部分上之第二鎖定特徵，當將該止動桿旋轉至該解鎖定向時，該等第一及第二鎖定特徵可徑向彼此對準，且當將該止動桿旋轉至該鎖定定向時，該等第一及第二鎖定特徵可徑向彼此未對準。

159. 如申請專利範圍第 157 項之套組，其中該第一鎖定特徵包含至少一個沿該止動桿延伸之縱向凹槽，且該第二鎖定特徵包含至少一個朝向該縱軸向內徑向延伸之突出部分，當將該止動桿旋轉至該解鎖定向時，該至少一

個凹槽適合於容納該至少一個呈可滑動配置之突出部分。

160. 如申請專利範圍第 149 項之套組，其中該至少一種藥物溶出植入物與該至少一種用於皮下置放該至少一種藥物溶出植入物之儀器分開包裝。

161. 如申請專利範圍第 149 項之套組，其中該至少一種藥物溶出植入物包含聚合速率控制賦形劑，該賦形劑界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊。

162. 如申請專利範圍第 149 項之套組，其中該至少一種藥物溶出植入物包含複數種聚合速率控制賦形劑，各聚合速率控制賦形劑界定含有至少一種分開之固體劑型之儲集囊。

163. 如申請專利範圍第 149 項之套組，其包含至少一種用於在個體中製備皮下空腔之儀器。

164. 如申請專利範圍第 163 項之套組，其中該至少一種用於製備皮下空腔之儀器包含對應於插入方向之水平軸、及垂直於水平方向之垂直軸。

165. 如申請專利範圍第 164 項之套組，其中該至少一種用於製備皮下空腔之儀器包含：

具有近端及遠端之刀片，該刀片包含相對於該垂直軸自該遠端朝向該近端逐漸增加的尺寸；及

具有近端及遠端之把手，該把手之該遠端與該刀片之該近端連接。

166. 如申請專利範圍第 165 項之套組，其中該刀片包含

上表面及相對於該上表面之下表面，該刀片之該下表面在該刀片之該近端與該遠端之間延伸且包含平行於該水平軸延伸之實質上平坦部分。

167. 如申請專利範圍第 166 項之套組，其中該刀片之該上表面形成相對於該刀片之該下表面之該平坦部分在銳角下延伸之傾斜表面。

168. 如申請專利範圍第 165 項之套組，其中該至少一種用於製備皮下空腔之儀器之該把手包含基礎部分及自該基礎部分延伸之細長抓取部分，該基礎部分具有上表面及下表面，該基礎部分之該下表面實質上與該刀片之該下表面之該平坦部分共平面延伸以在該刀片與該基礎部分之間形成實質上連續表面。

169. 如申請專利範圍第 155 項之套組，其中該抓取部分包含上表面及下表面，該抓取部分相對於該至少一種用於製備皮下空腔之儀器之該垂直軸自該基礎部分向上延伸。

170. 如申請專利範圍第 168 項之套組，其中該抓取部分包含在該抓取部分之該上表面上延伸之包覆成型夾具。

171. 一種用於在個體中皮下置放藥物溶出植入物之方法，該方法包含以下步驟：

在該個體中切開切口；

將插入儀器之套管插入該切口中，該套管包括中空軸，該插入儀器包含：

把手部分；

穿過該把手部分延伸且進入該套管之該中空軸中之止動桿；及

預裝載在該套管之該中空軸內部之至少一種藥物溶出植入物；

將該止動桿固持在相對於該個體之固定位置；及

自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入物沈積在該個體內部，

其中該至少一種藥物溶出植入物之每一者包含界定儲集囊之速率控制賦形劑，

該儲集囊含有至少一種包含活性醫藥成分或其醫藥學上可接受之鹽之分開之固體劑型，

其中該速率控制賦形劑包含含有軟質及硬質鏈段之實質上無孔彈性體聚合物，該聚合物係基於該聚合物之軟質及硬質鏈段之相對含量選擇的以獲得在該活性醫藥成分之平均每日溶出速率的目標範圍內之溶出速率，且

該至少一種分開之固體劑型以有效調節該活性醫藥成分之該平均每日溶出速率之量包含至少一種吸收增強劑以使得該活性醫藥成分持續至少一個月之時期在該治療有效量下在該目標範圍內在偽零級下釋放，其中吸收增強劑之量與該平均每日溶出速率成正比。

172. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中將套管插入該切口中之步驟包含將該套管插入皮下組織中之步驟。

173. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入

物沈積在患者內部之步驟包含自該切口部分地移除該套管之該中空軸之步驟。

174. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟包含自該切口完全移除該套管之該中空軸之步驟。

175. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟包含相對於該止動桿移位該藥物溶出植入物直至該至少一種藥物溶出植入物鄰接該止動桿之遠端的步驟。

176. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其進一步包含在將套管插入該切口中之步驟之前，鄰近於該切口製備皮下空腔之步驟。

177. 如申請專利範圍第 176 項之方法，其中鄰近於該切口製備皮下空腔之步驟包含以下步驟：將刀片插入該切口中且使該刀片前進進入皮下組織中以藉由鈍器解剖該個體之皮膚下緊接之組織來產生加寬細長通道。

178. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其包含將該止動桿自鎖定位置移動至解鎖位置之步驟，隨後進行自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入物沈積在患者內部之步驟。

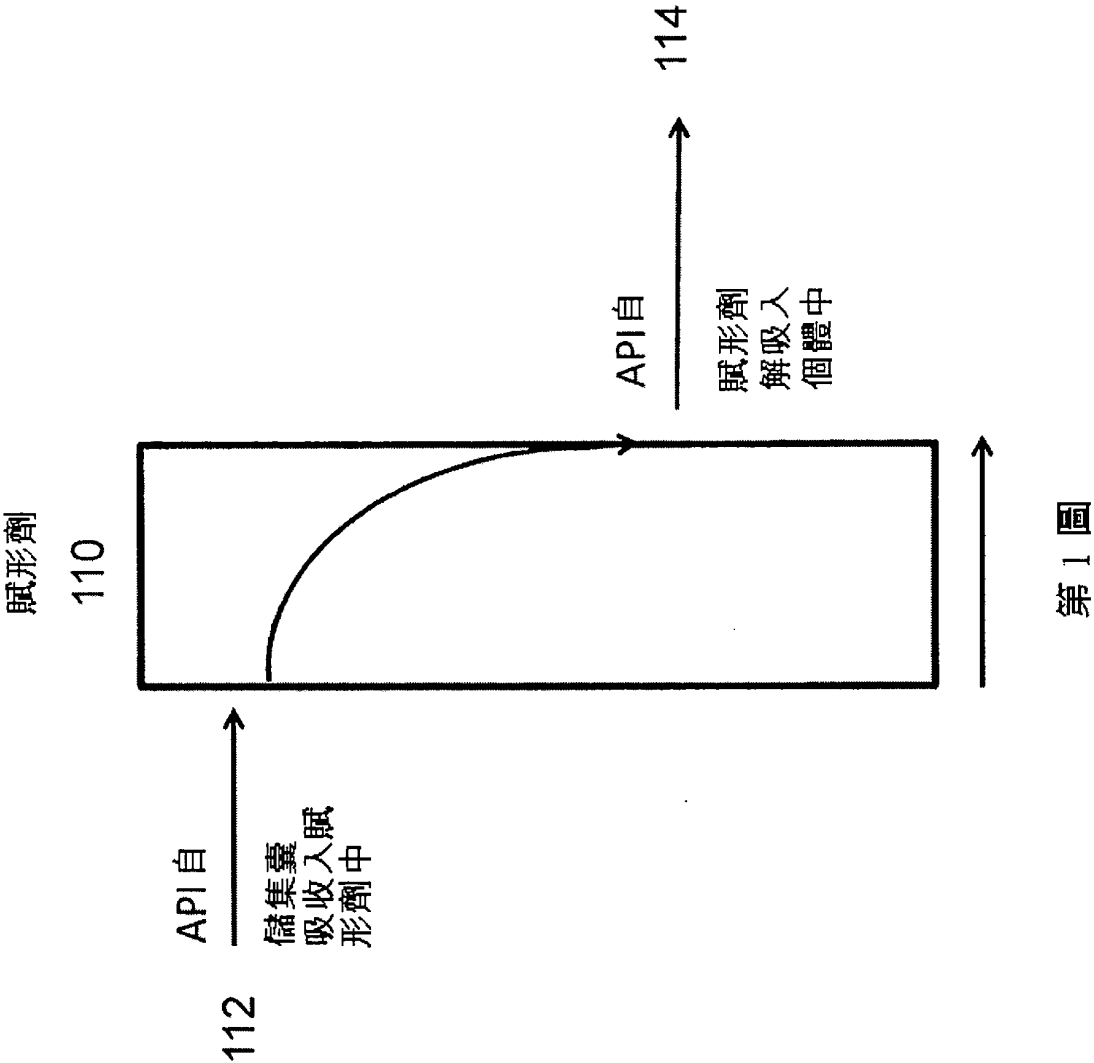
179. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入

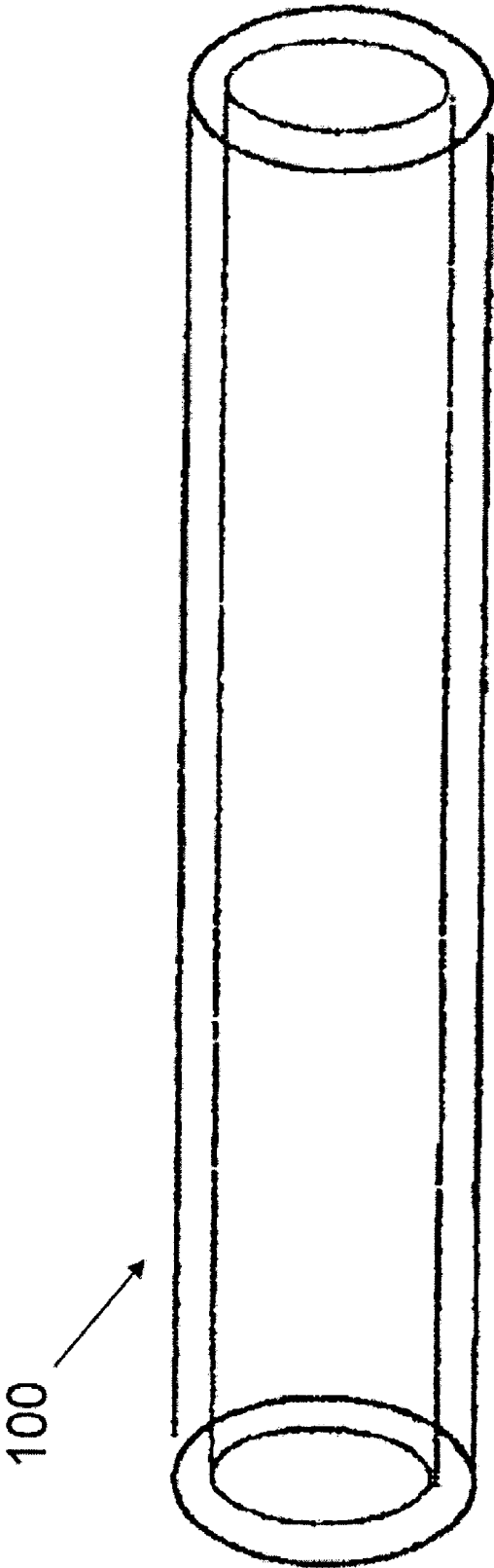
物沈積在患者內部之步驟包含抓住該把手部分且在遠離該切口之方向上對該把手部分施加力量的步驟。

180. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入物沈積在該個體內部之步驟包含以下步驟：自該套管釋放僅單一藥物溶出植入物且使該單一藥物溶出植入物沈積於該個體中。

181. 如申請專利範圍第 171 項之方法，其中自該切口並在該止動桿上抽取該套管以使該至少一種藥物溶出植入物沈積在該個體內部之步驟包含以下步驟：自該套管釋放複數種藥物溶出植入物且使該複數種藥物溶出植入物沈積於該個體中。

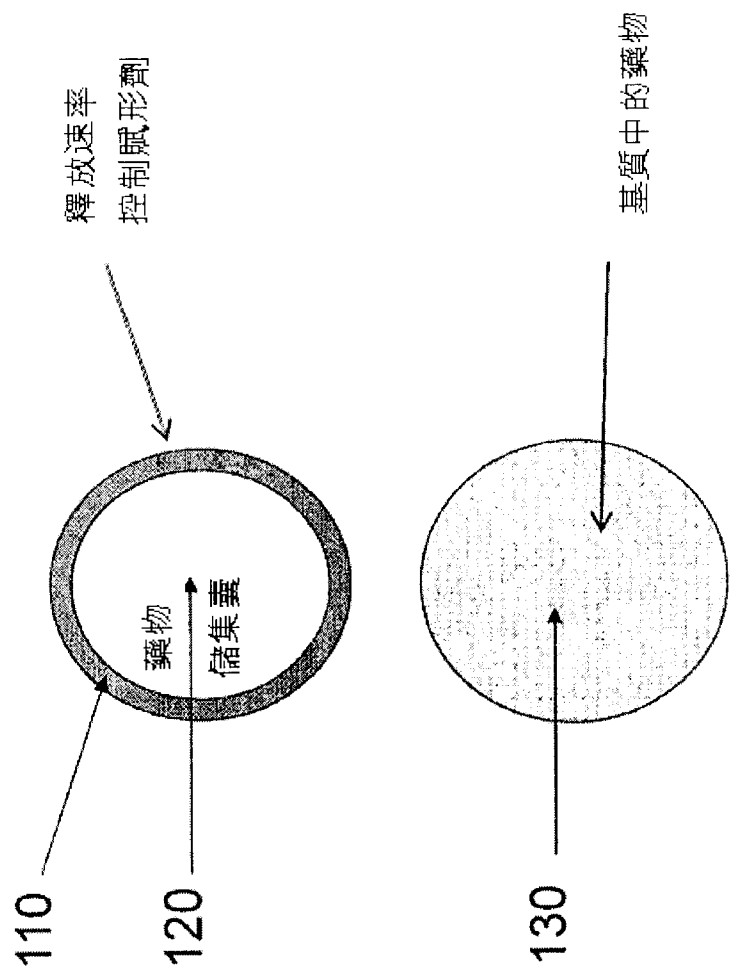
八、圖式：





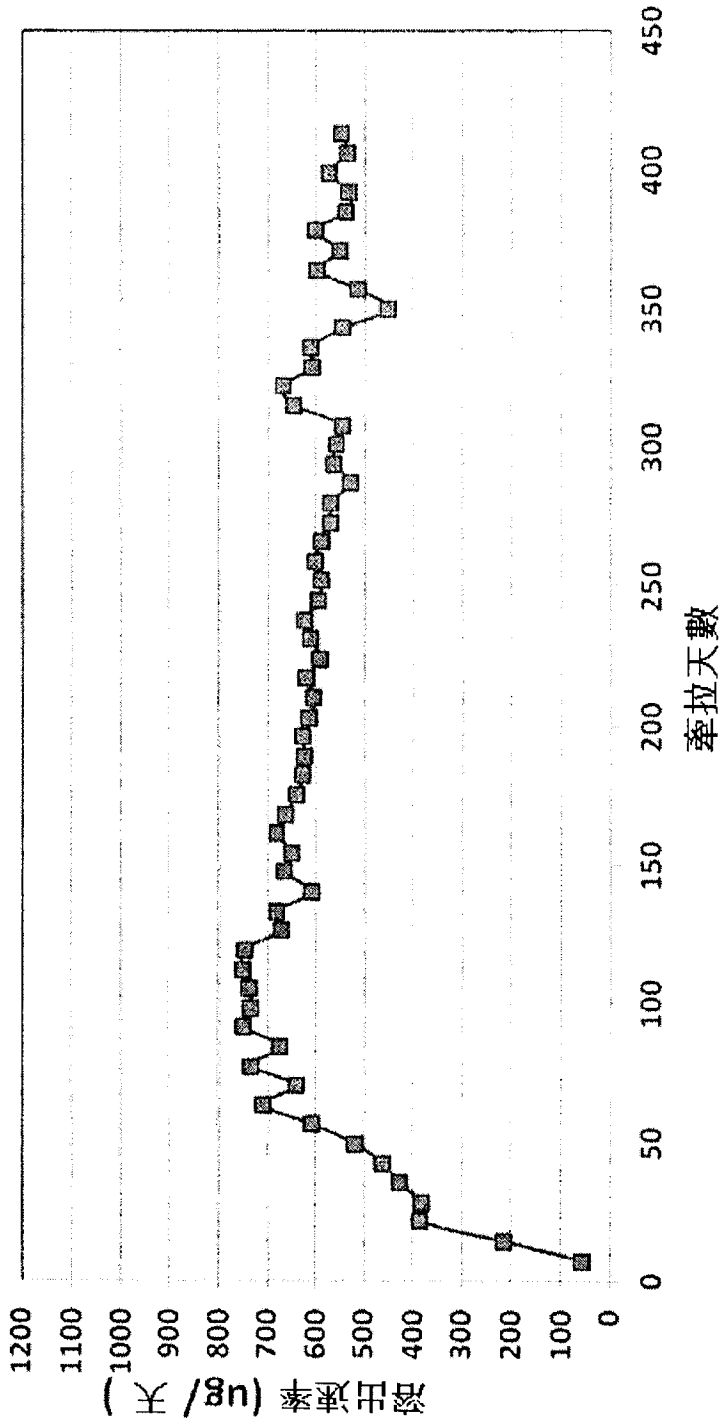
第 2 圖





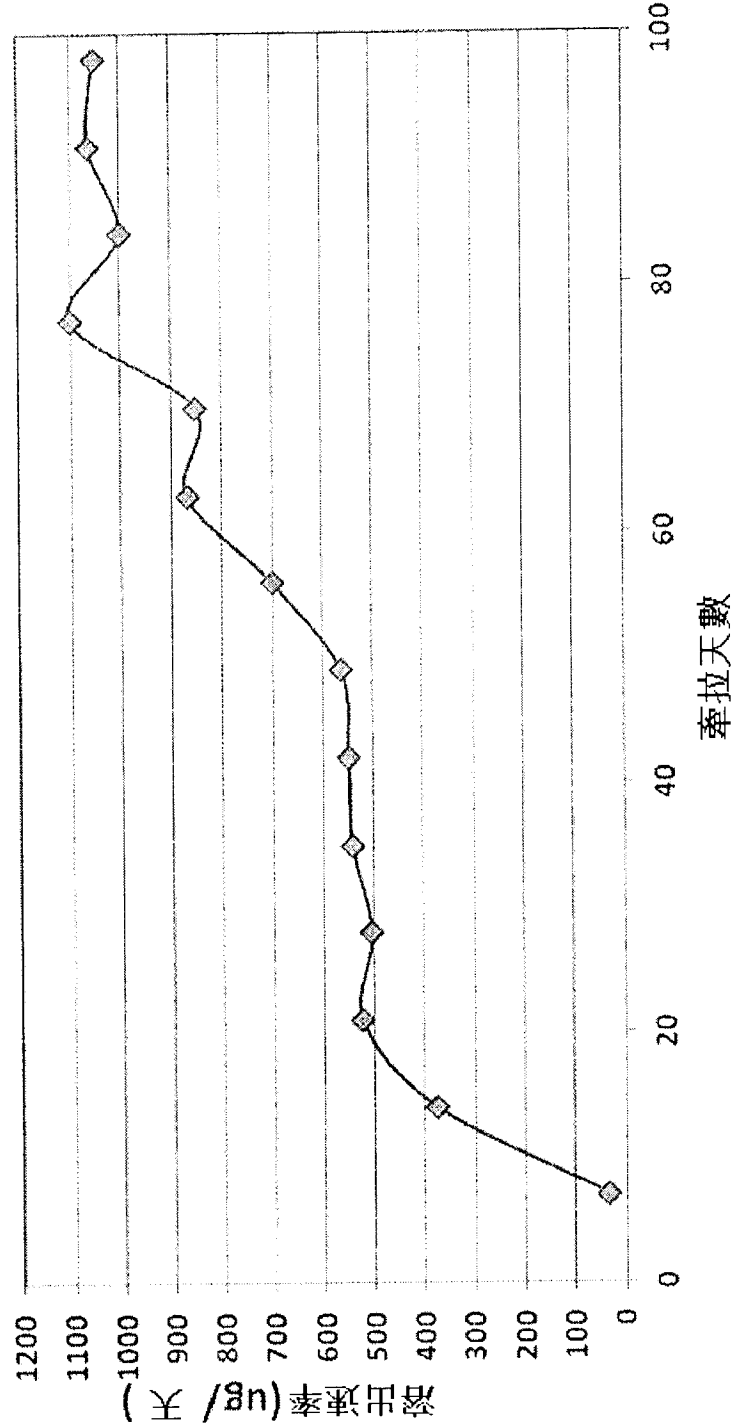
第 3 圖

阿那曲唑
(賦形劑 = 脂族聚醚型胺基甲酸酯)



第 4 圖

阿那曲唑
(賦形劑 = 脂族聚碳酸酯型胺基甲酸酯)

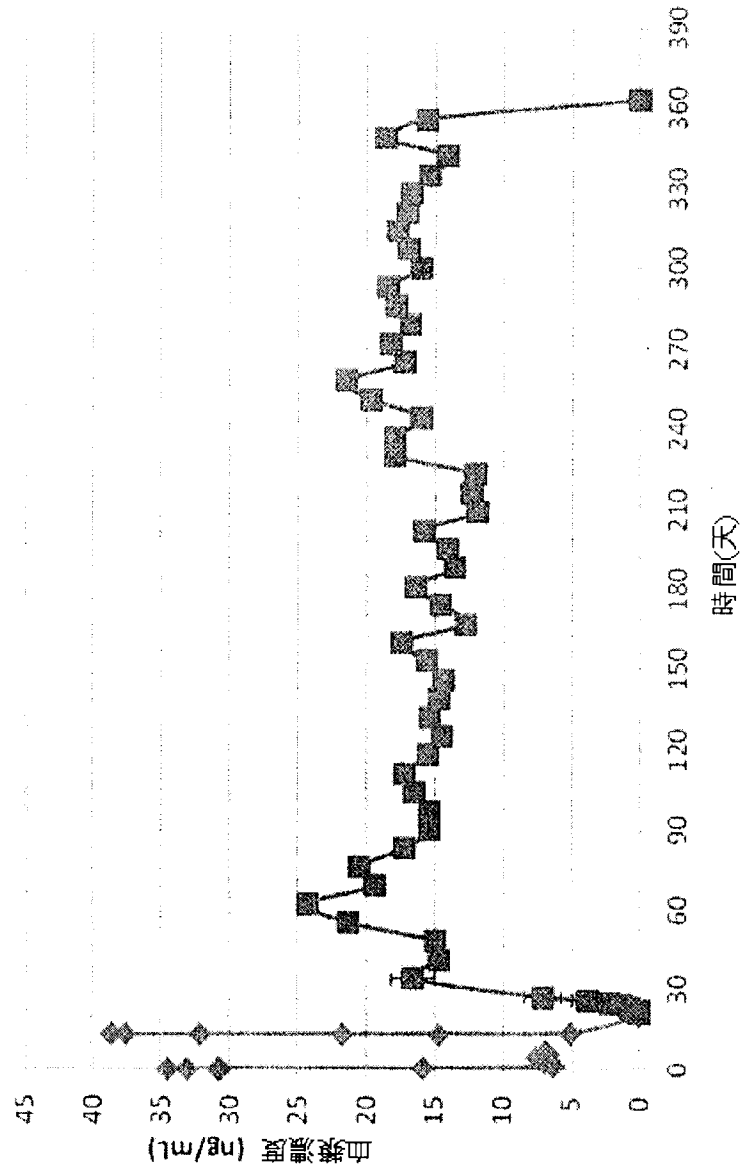


第 5 圖

比格犬中之血漿濃度(經口劑量及植入物)

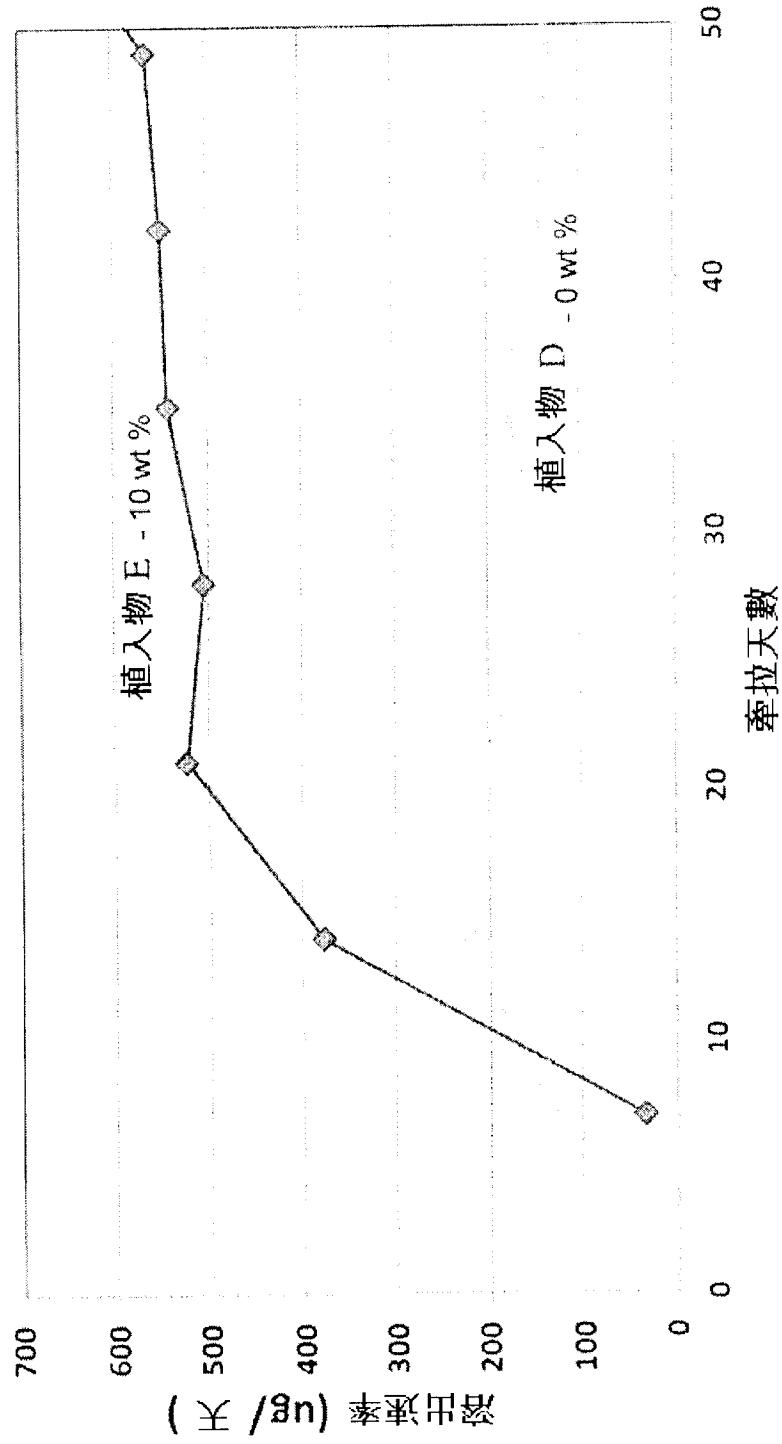
EG93A 之阿那曲唑 PK

◆ 安美達 ■ EG-93A



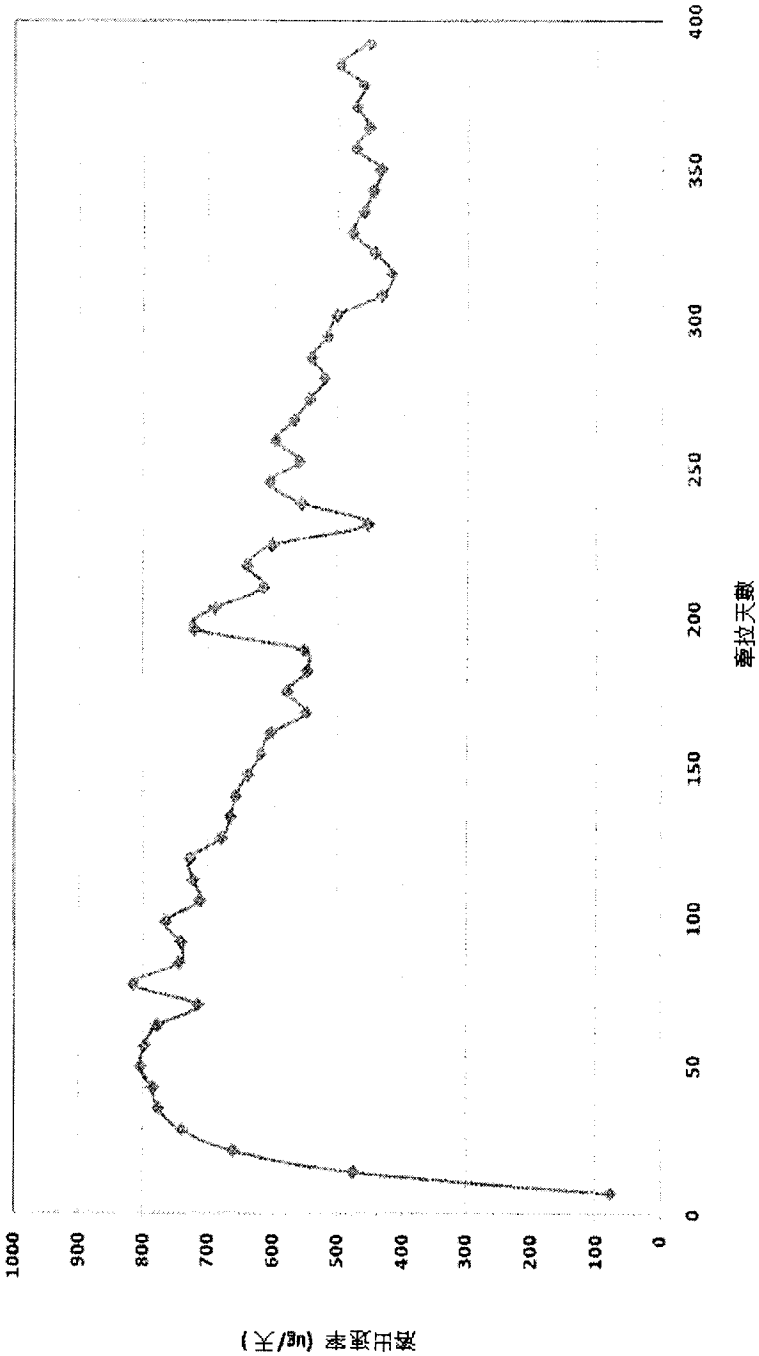
第 6 圖

阿那曲唑
不同量之吸收增強劑之活體外溶出
(賦形劑=脂族聚碳酸酯型胺基甲酸酯)



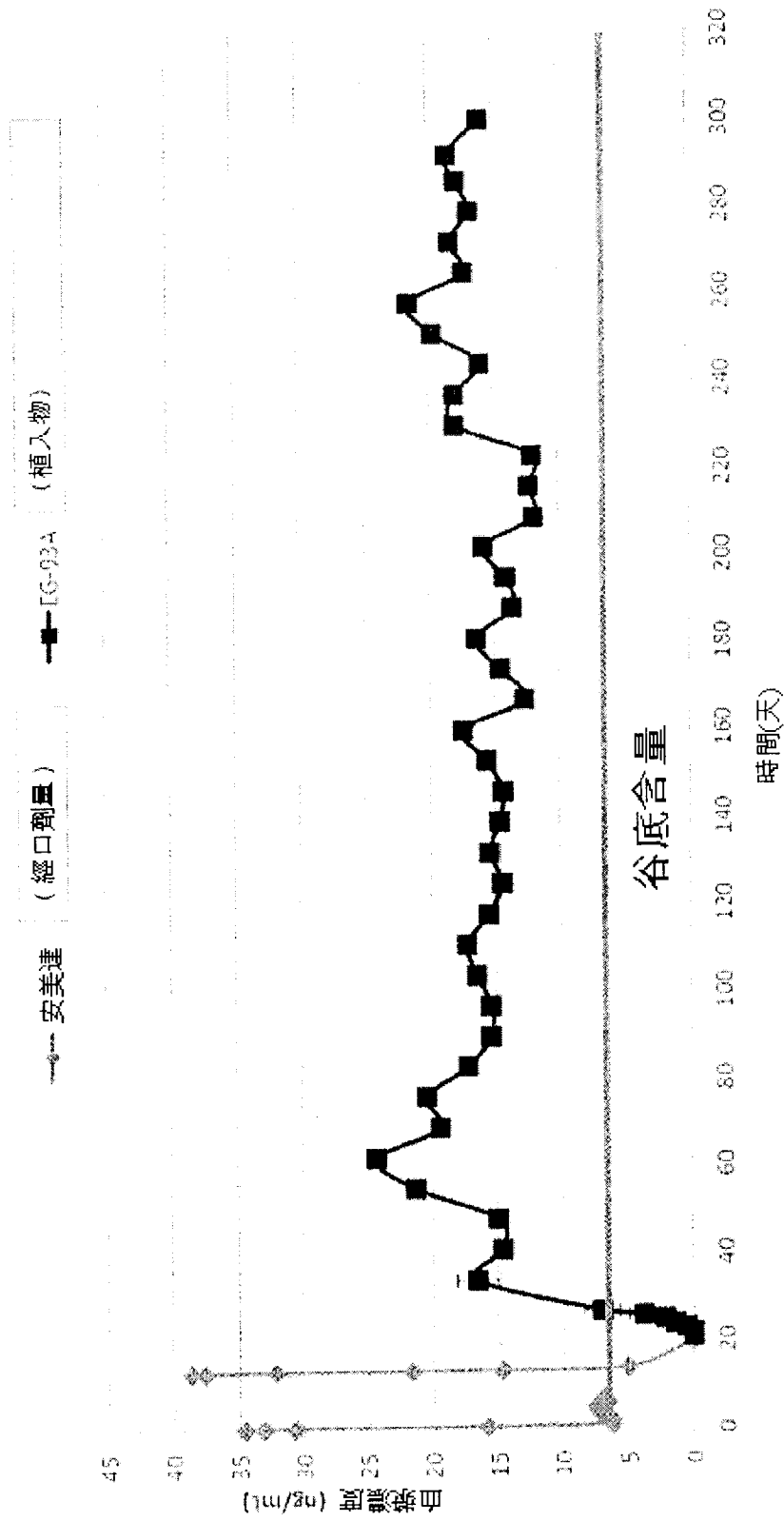
第 7 圖

阿那曲唑
活體外溶出
(賦形劑 = 脂族聚醚型胺基甲酸酯)

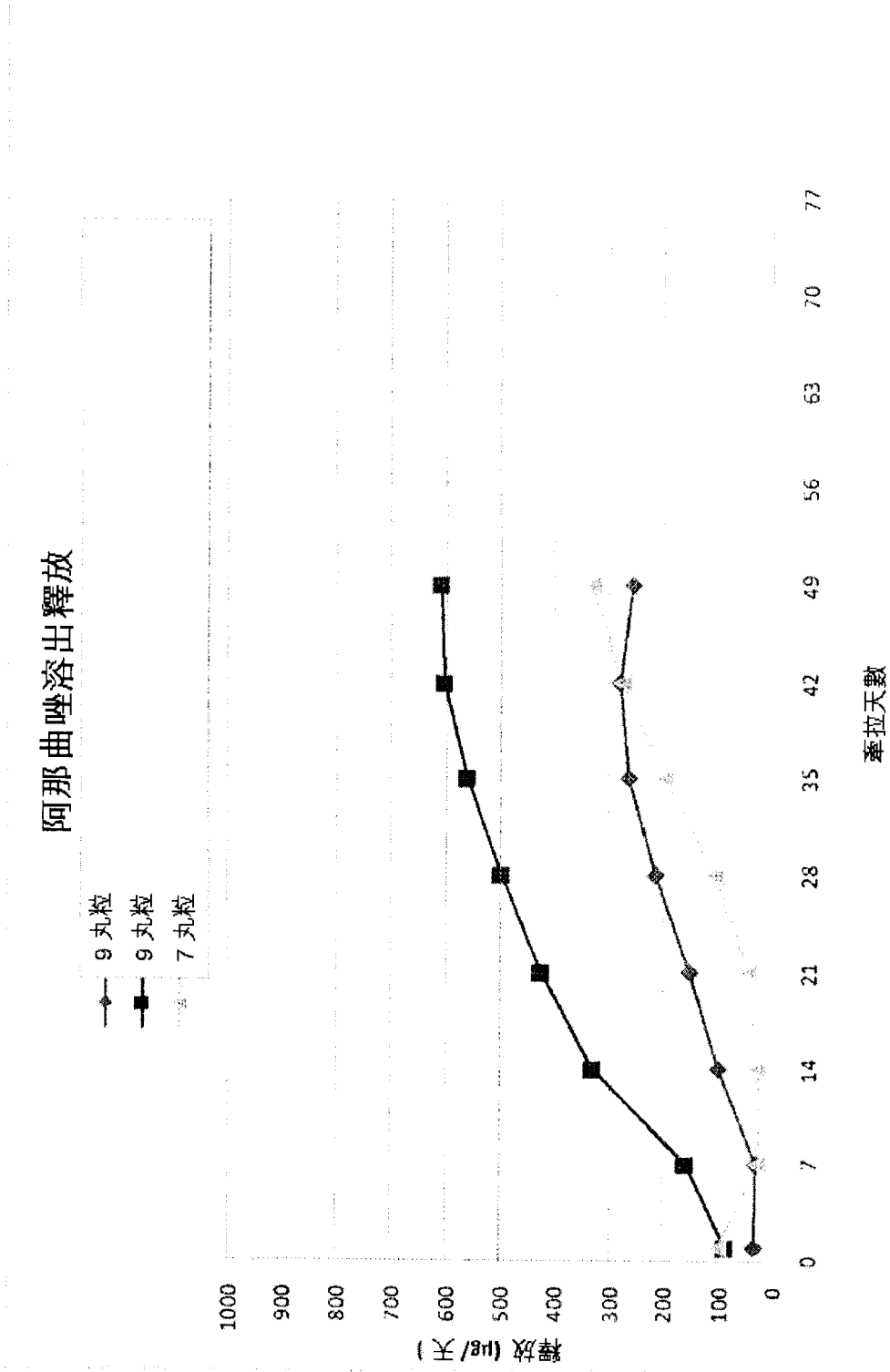


第 8 圖

阿那曲唑 PK

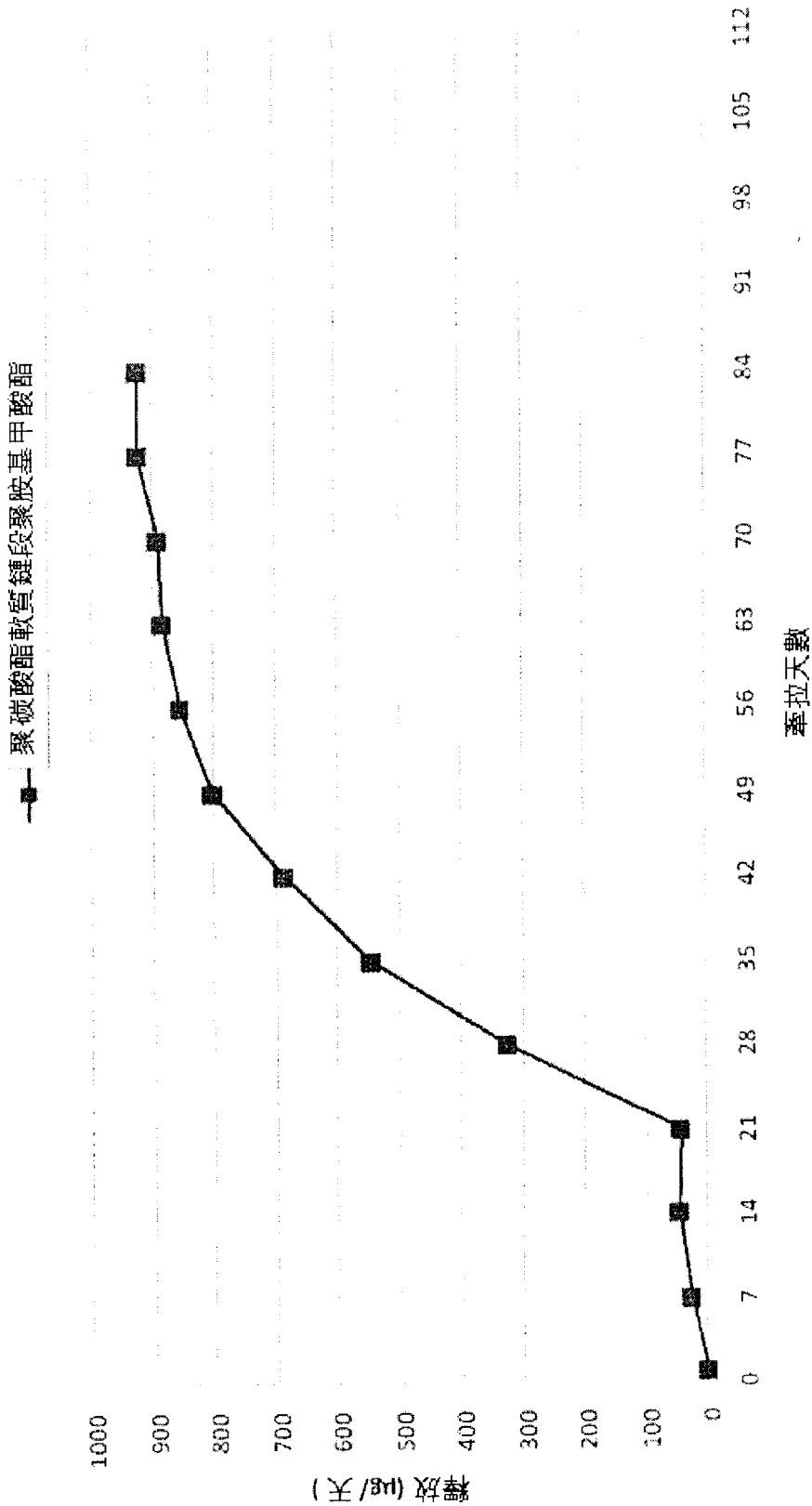


第 9 圖

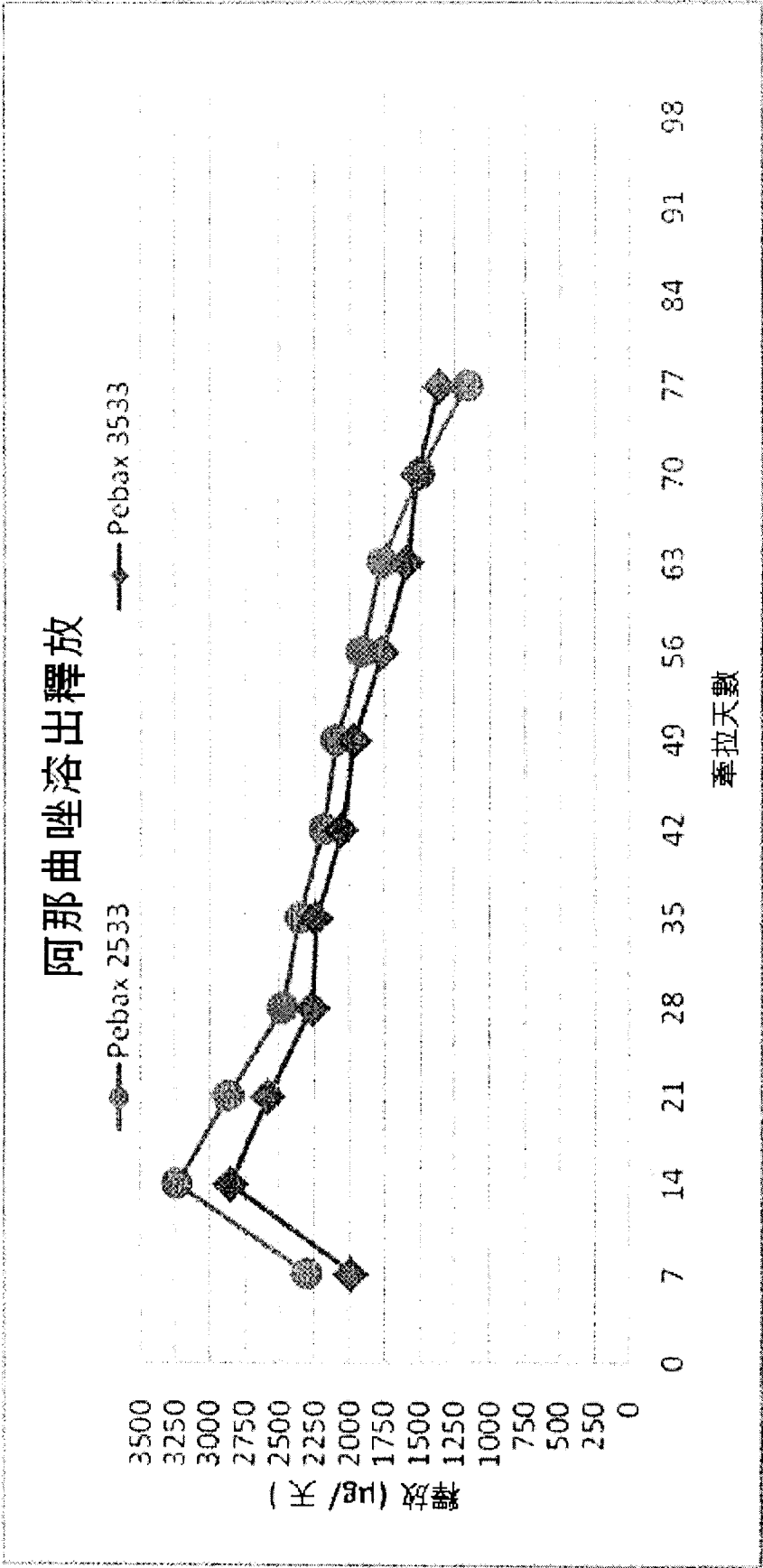


第 10 圖

阿那曲唑溶出釋放

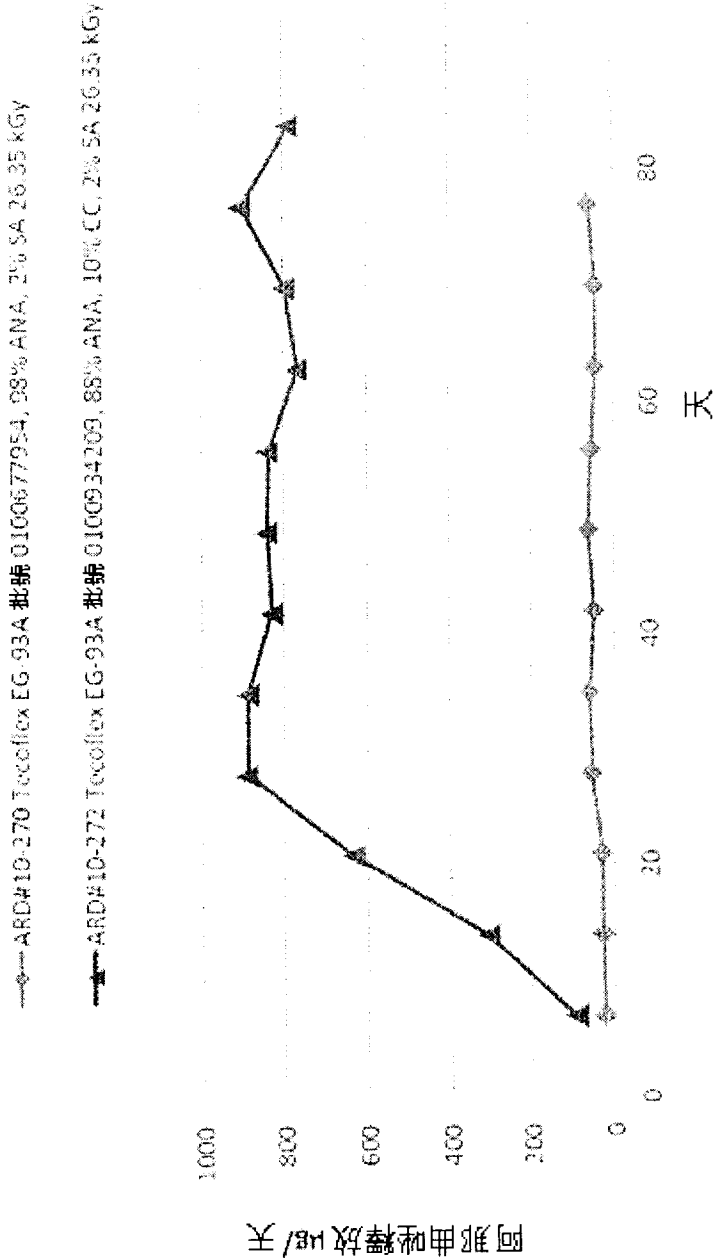


第 11 圖



第 12 圖

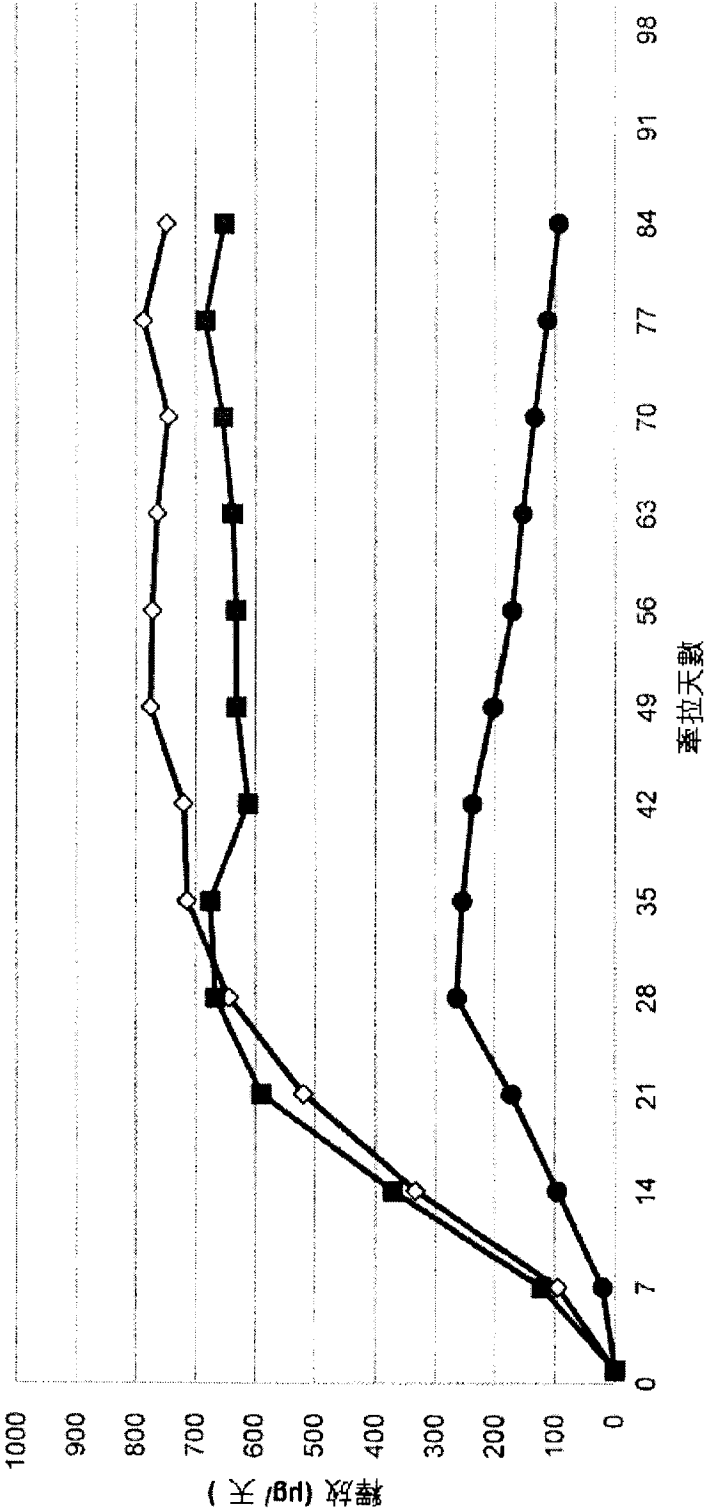
阿那曲唑



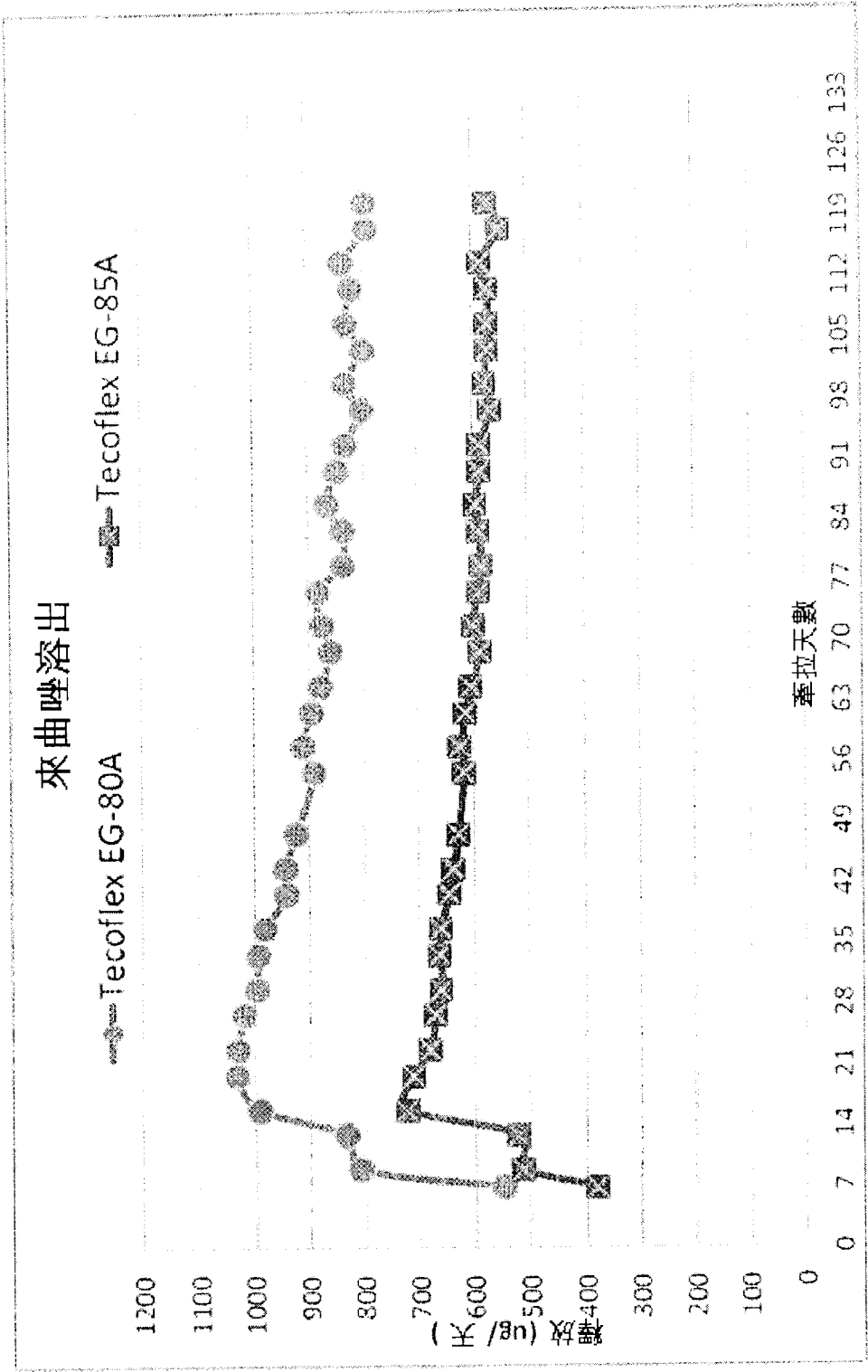
第 13 圖

阿那曲唑溶出釋放

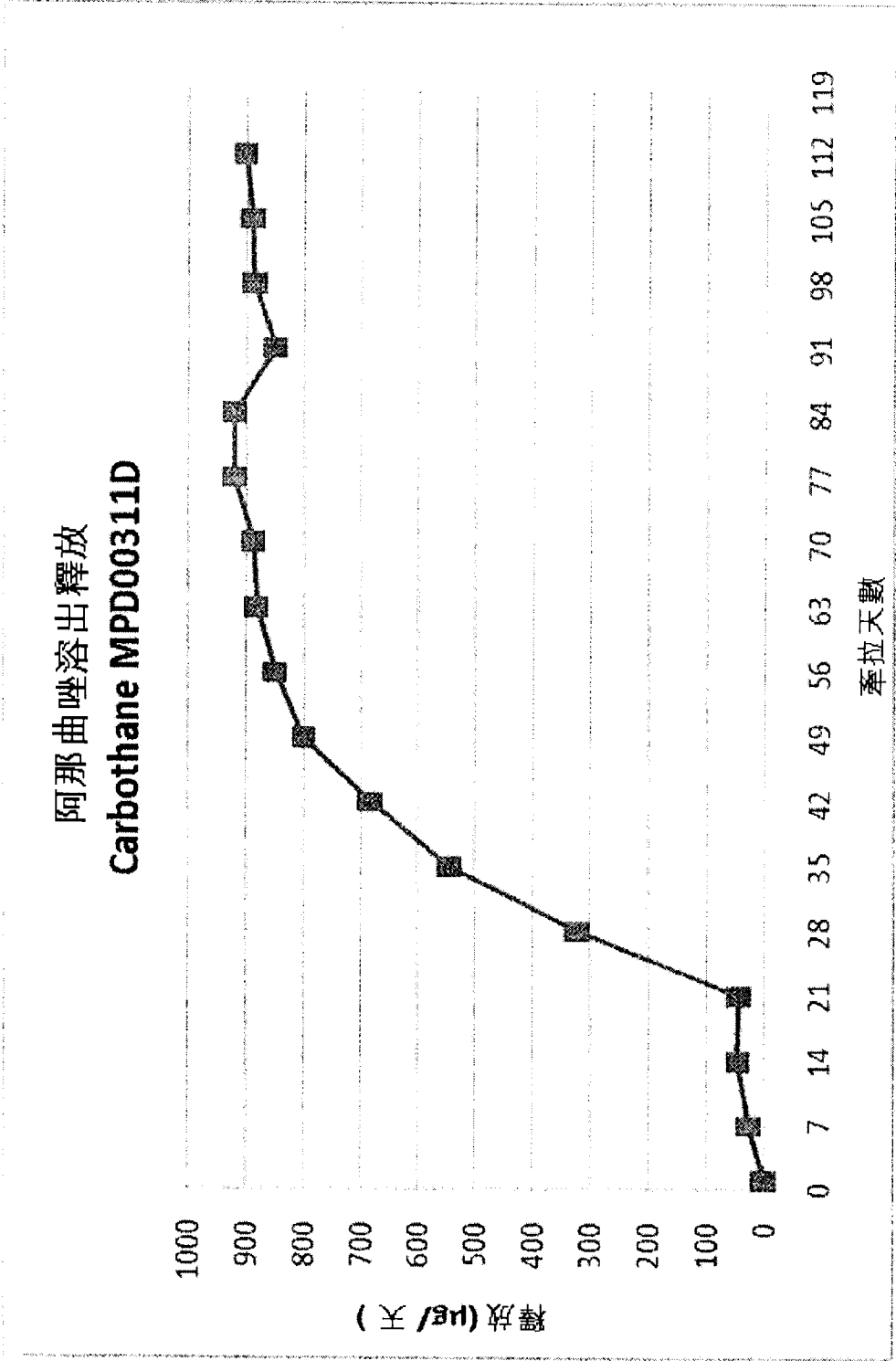
- 11-159 139-186 88% 10%-Explotab 2% 27.3 kgy 9 EG-93A
- 11-160 139-187 88% 10%-Vivastar P 2% 27.3 kgy 9 EG-93A
- 11-164 139-191 88% 10%-Polypiasdone Ultra 10 2% 27.3 kgy 9 EG-93A



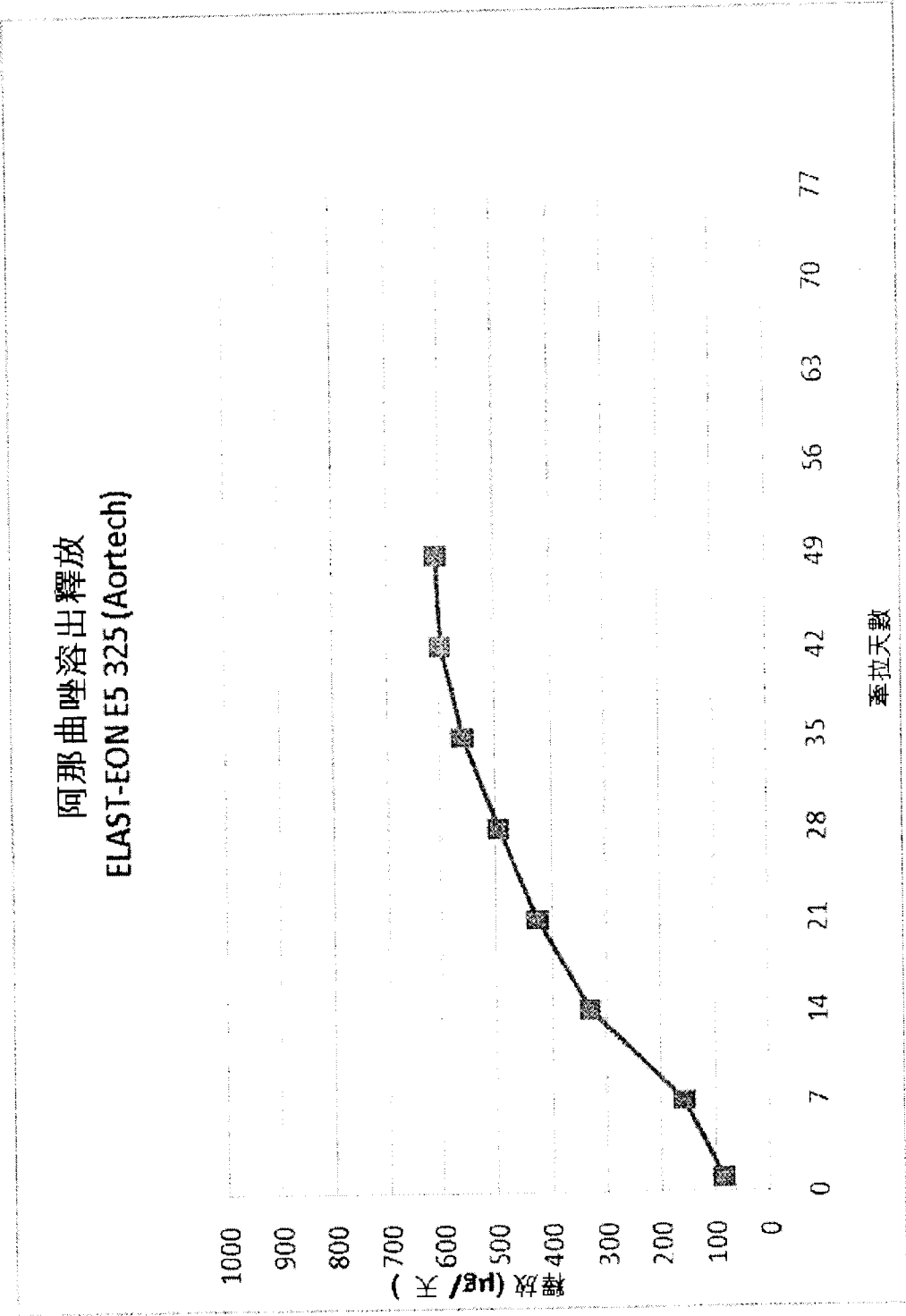
第 14 圖



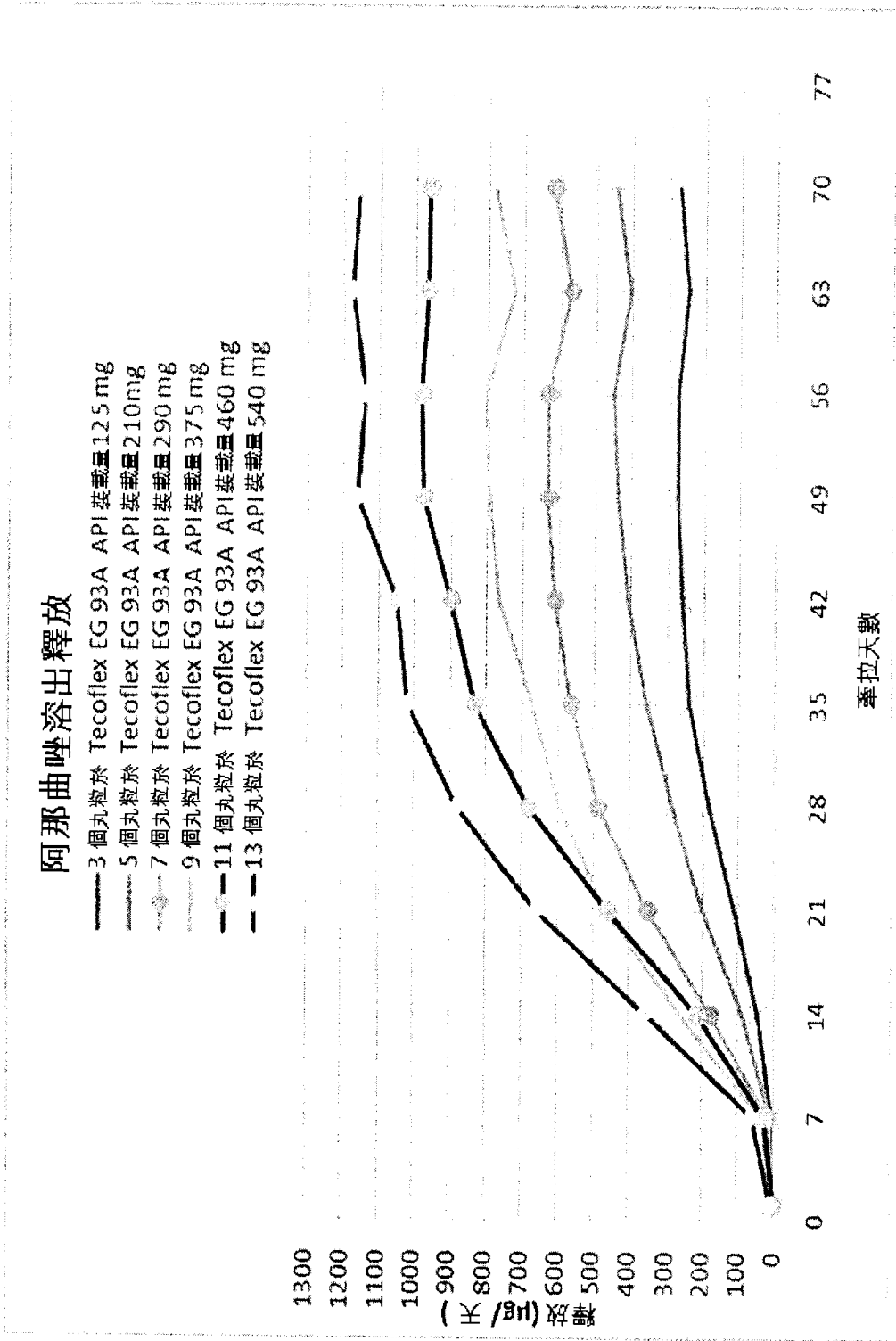
第 15 圖



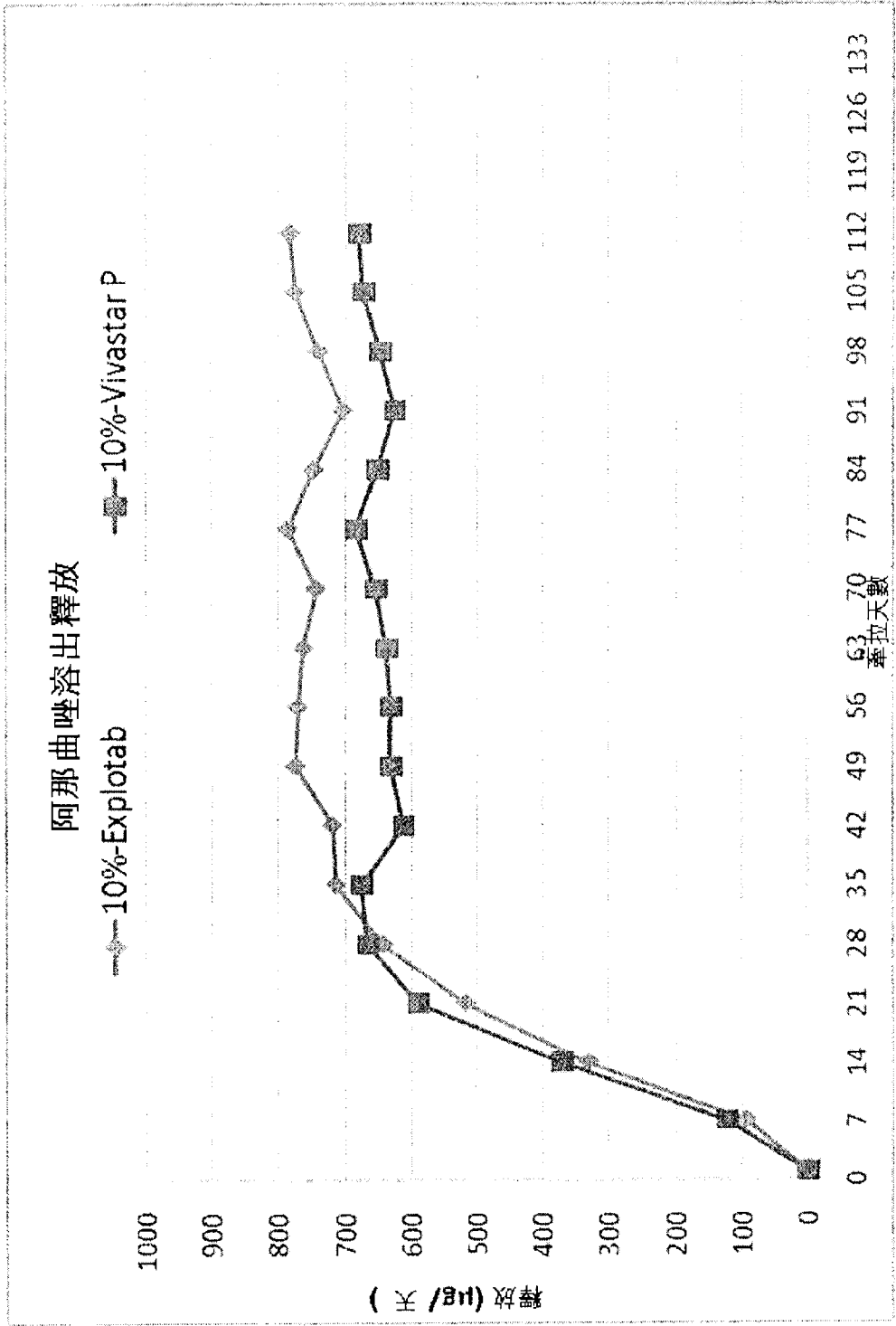
第 16 圖



第 17 圖

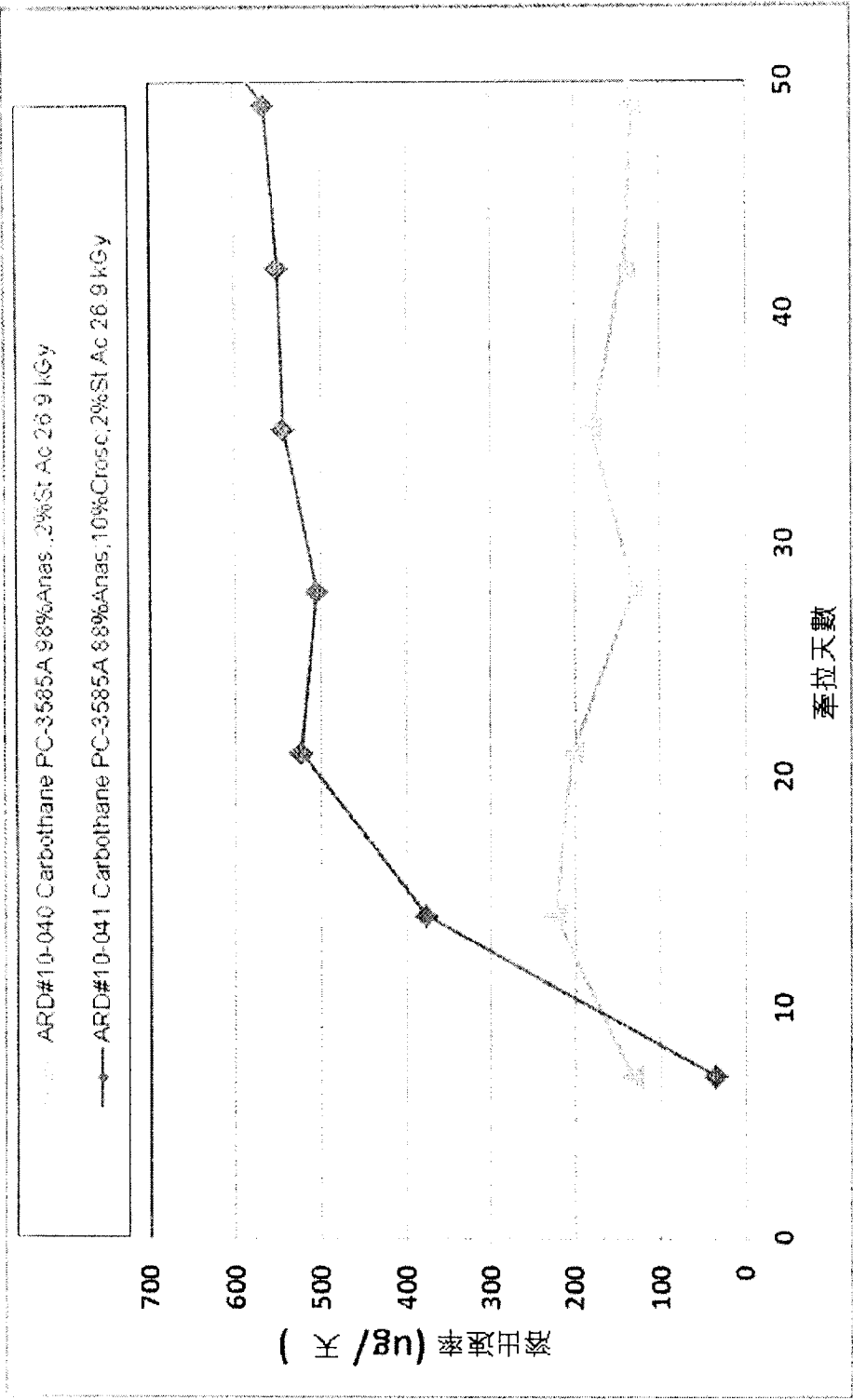


第 18 圖



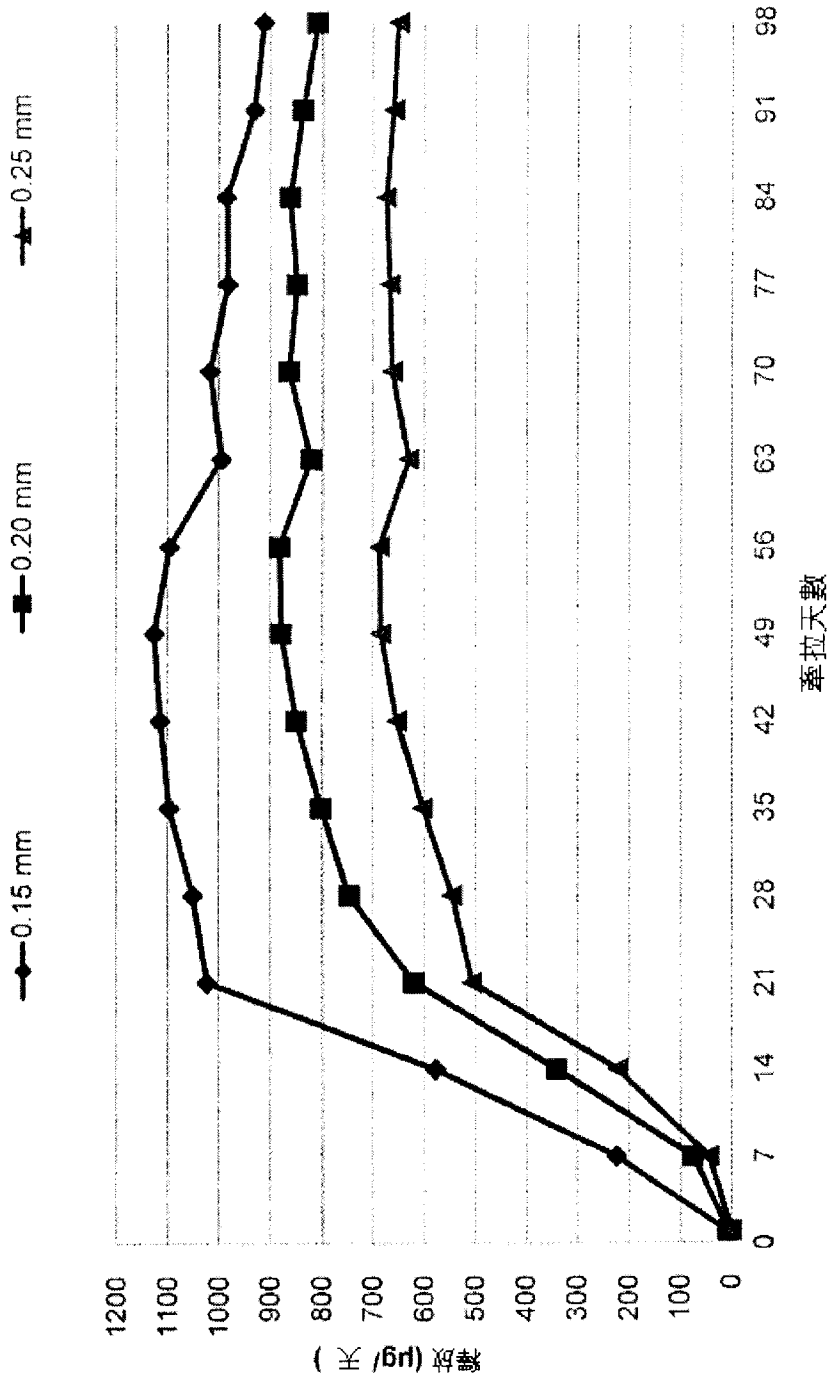
第 19 圖

阿那曲唑



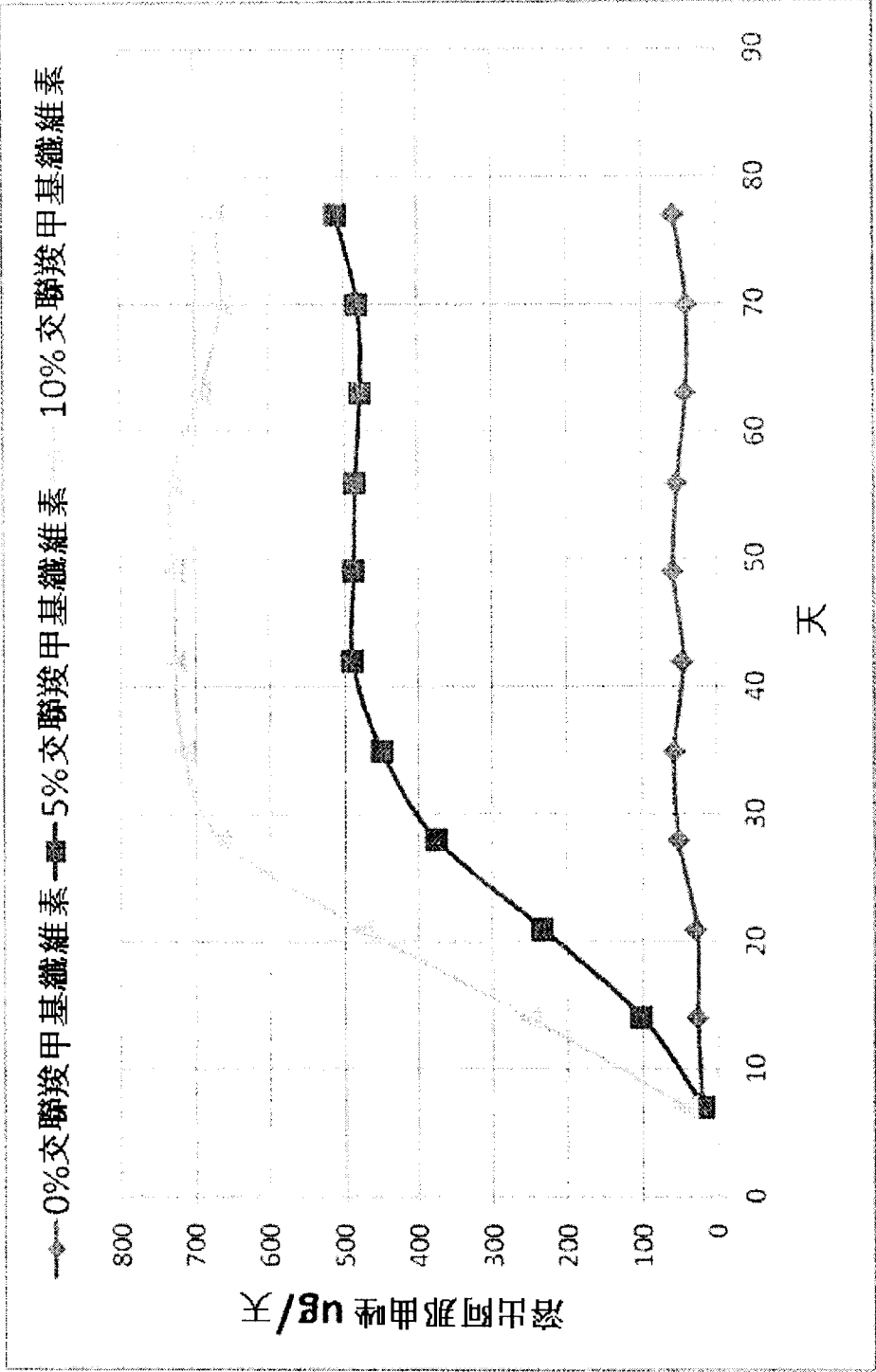
第 20 圖

阿那曲唑溶出釋放



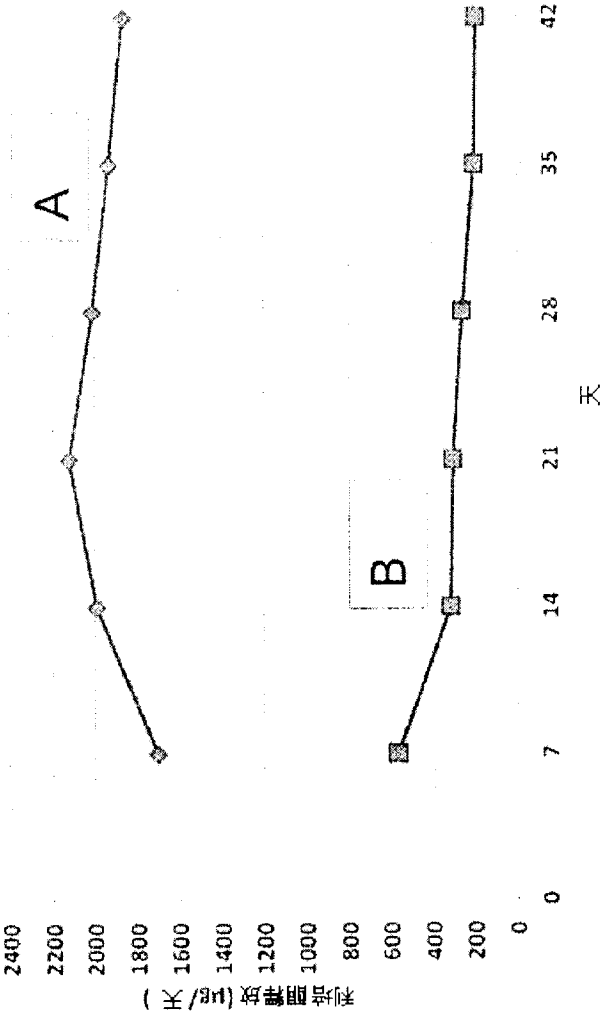
第 21 圖

阿那曲唑



第 22 圖

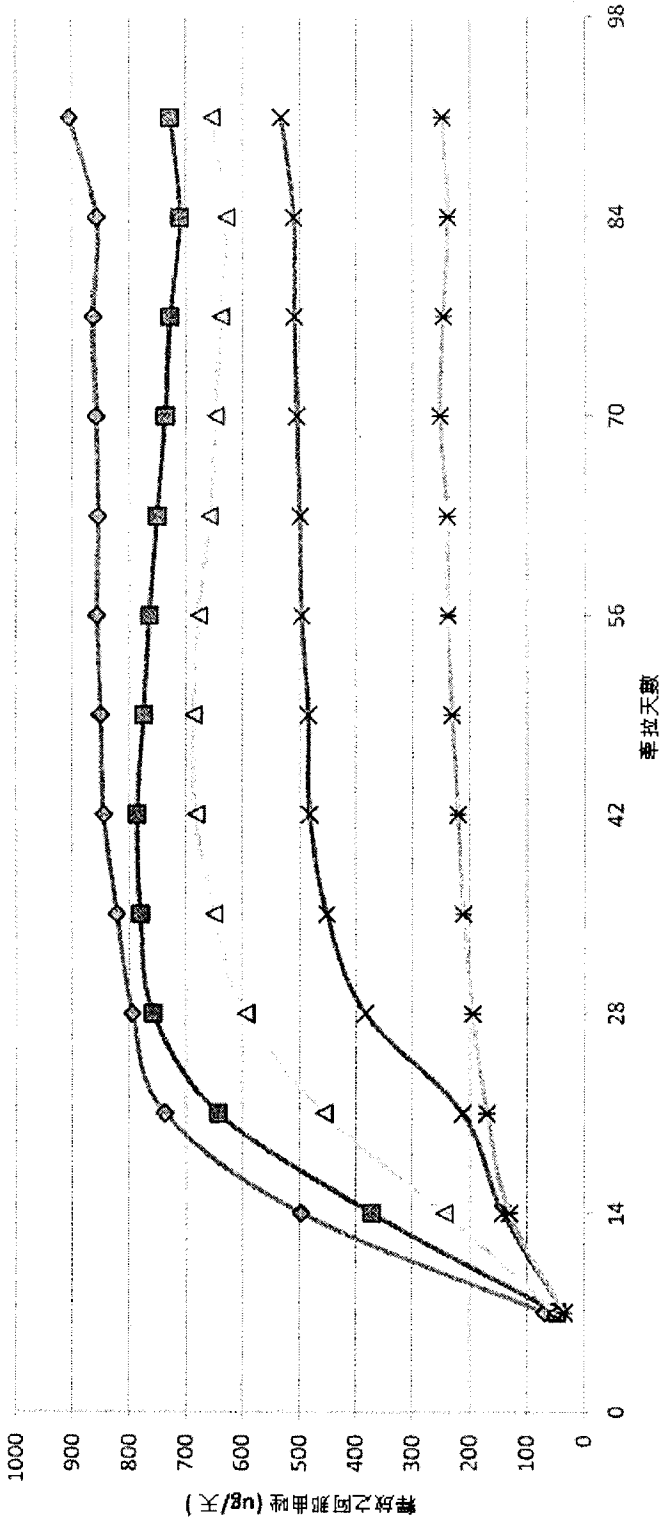
利培酮



第 23 圖

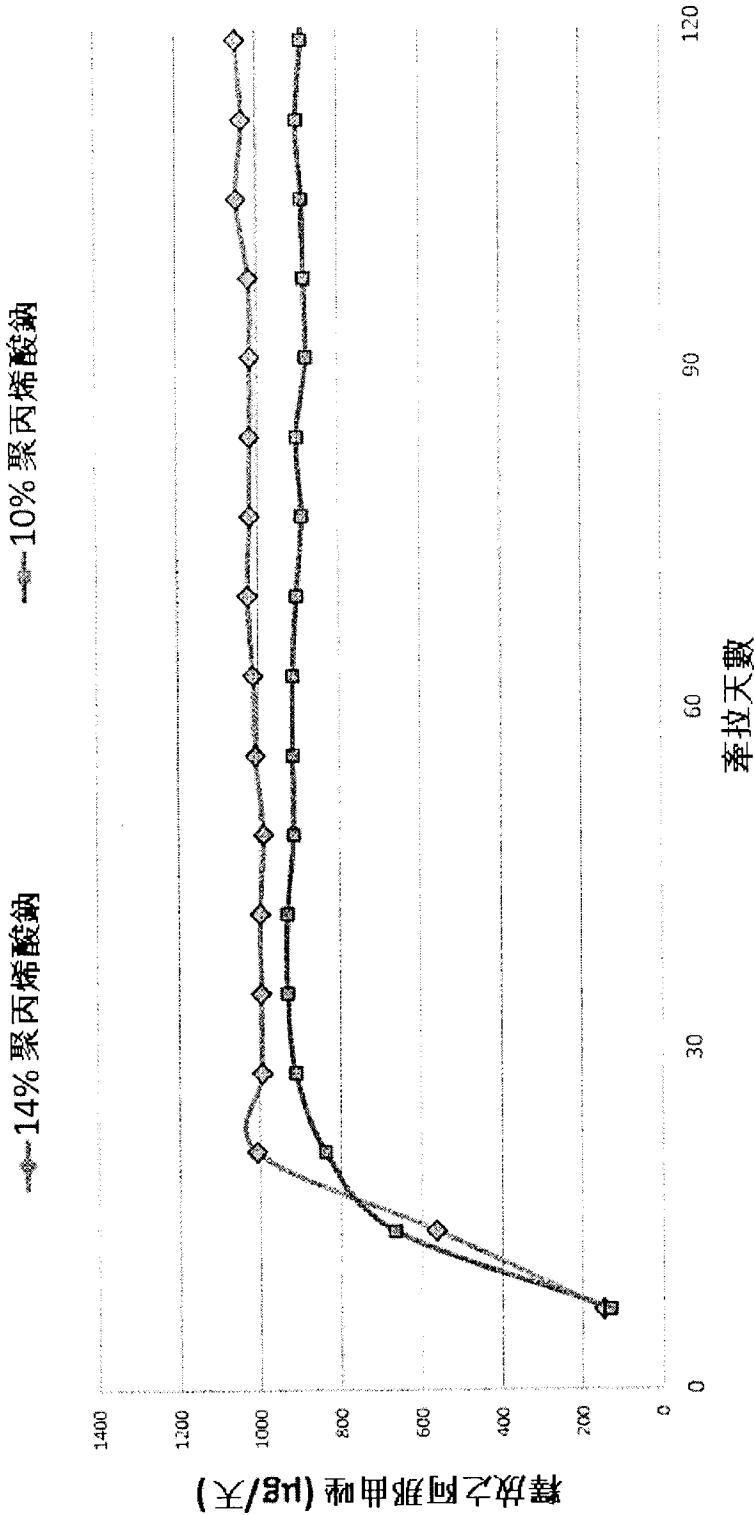
阿那曲唑溶出

88% 阿那曲唑 ; 10% 交聯羧甲基纖維素 90% 阿那曲唑 ; 8% 交聯羧甲基纖維素
92% 阿那曲唑 ; 6% 交聯羧甲基纖維素 94% 阿那曲唑 ; 4% 交聯羧甲基纖維素
96% 阿那曲唑 ; 2% 交聯羧甲基纖維素



第 24 圖

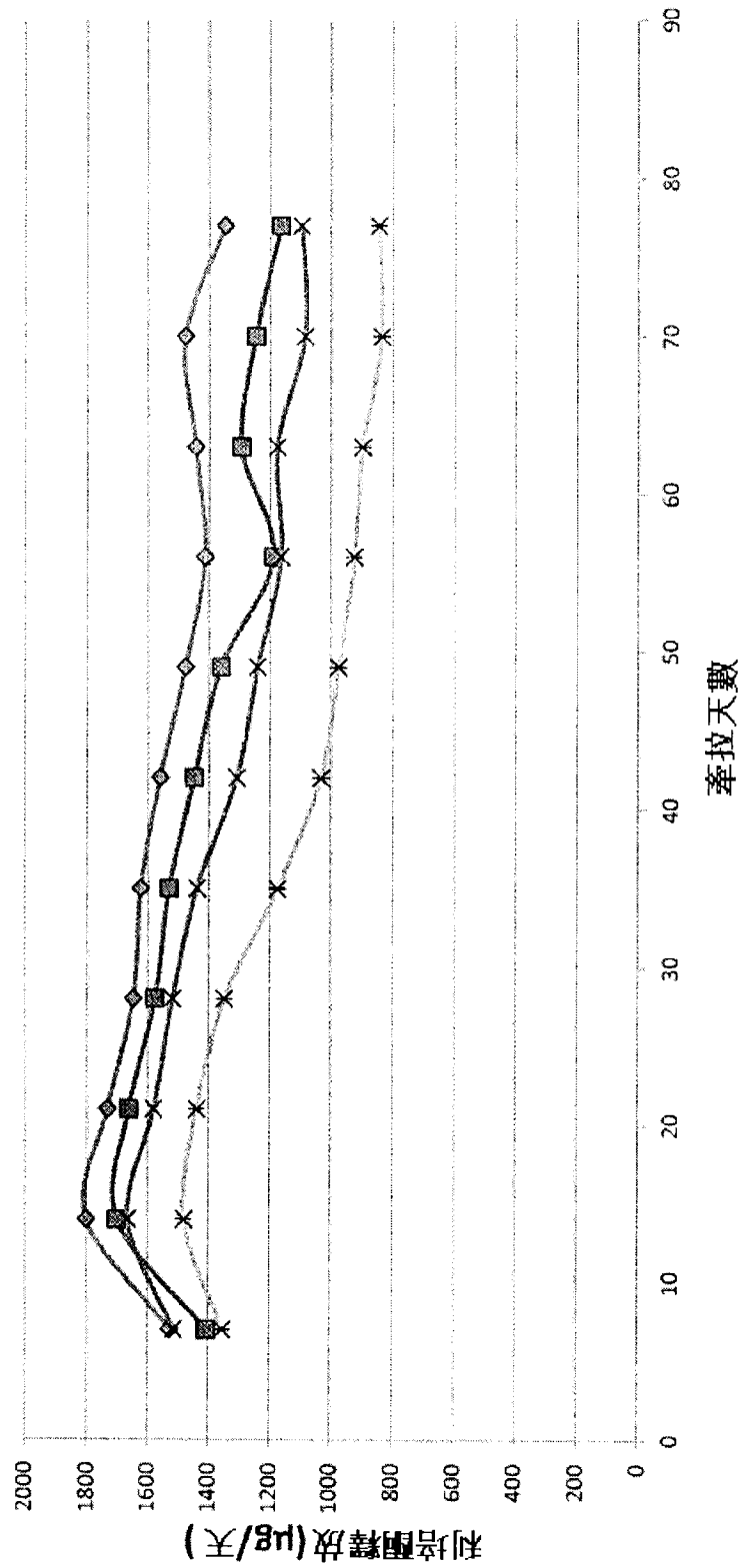
在聚丙烯酸鈉存在下之阿那曲唑溶出



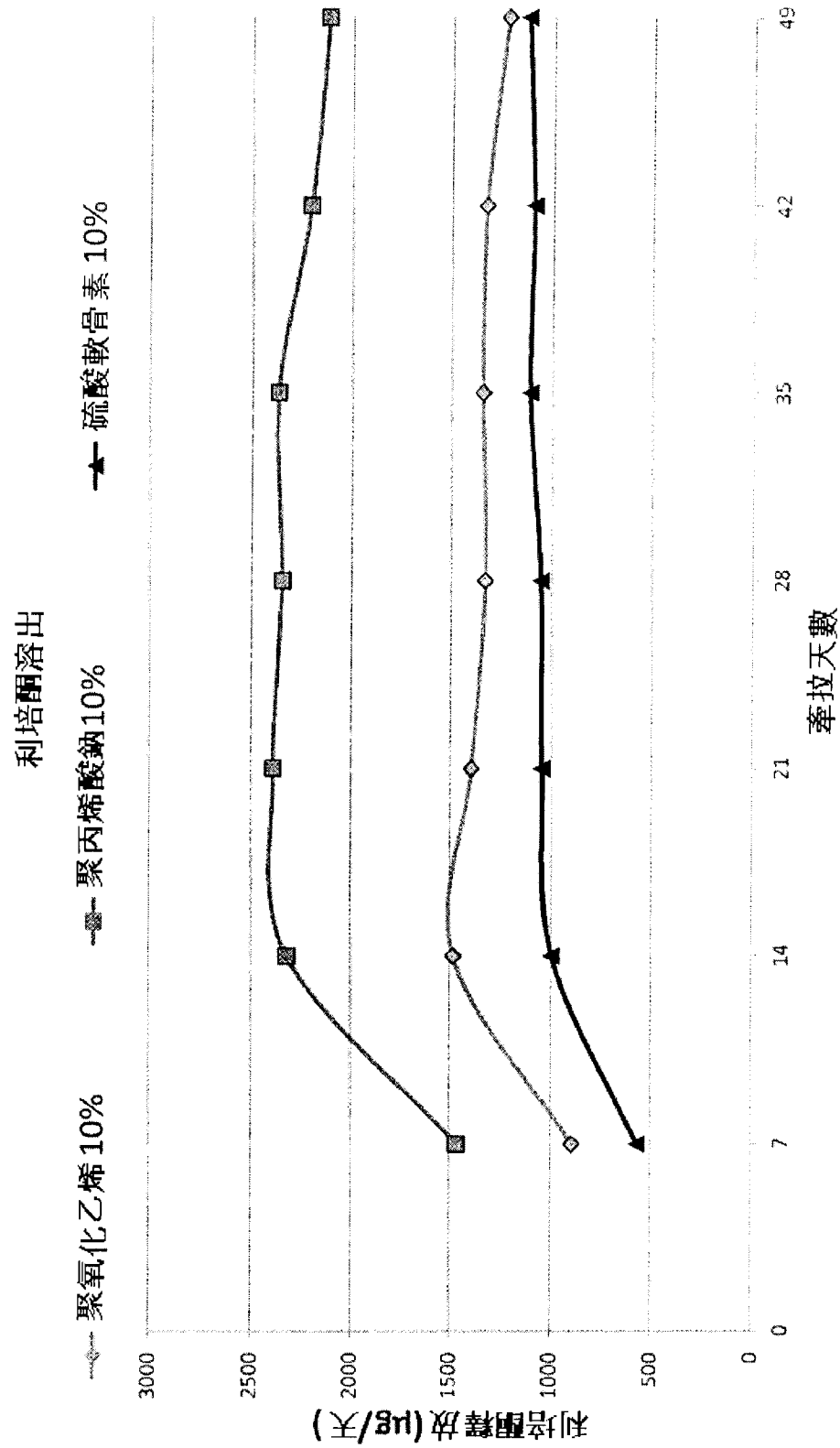
第 25 圖

利培酮溶出

86 % 利培酮; 12 % 交聯羧甲基纖維素 90 % 利培酮; 8 % 交聯羧甲基纖維素
94 % 利培酮; 4 % 交聯羧甲基纖維素 96 % 利培酮; 2 % 交聯羧甲基纖維素



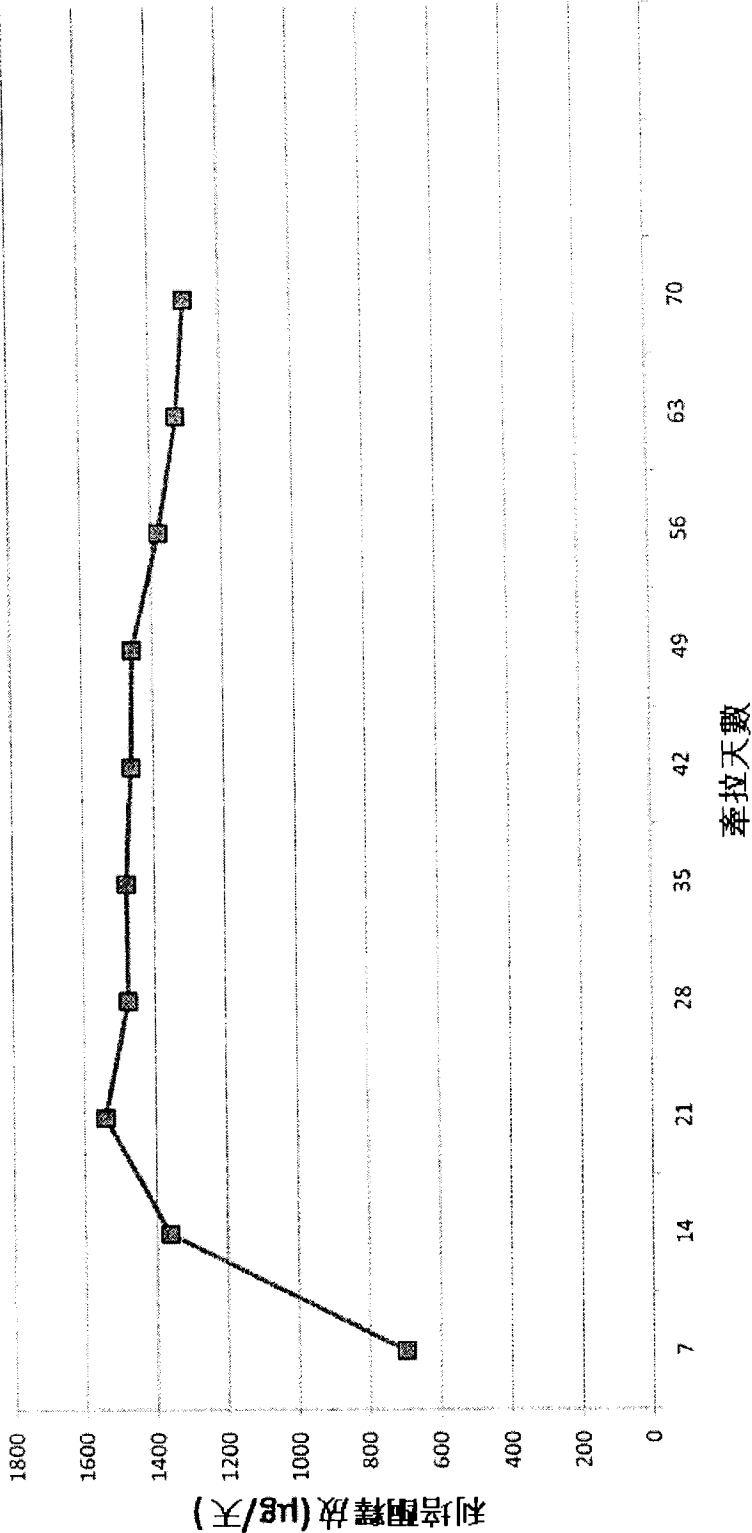
第 26 圖



第 27 圖

利培酮溶出

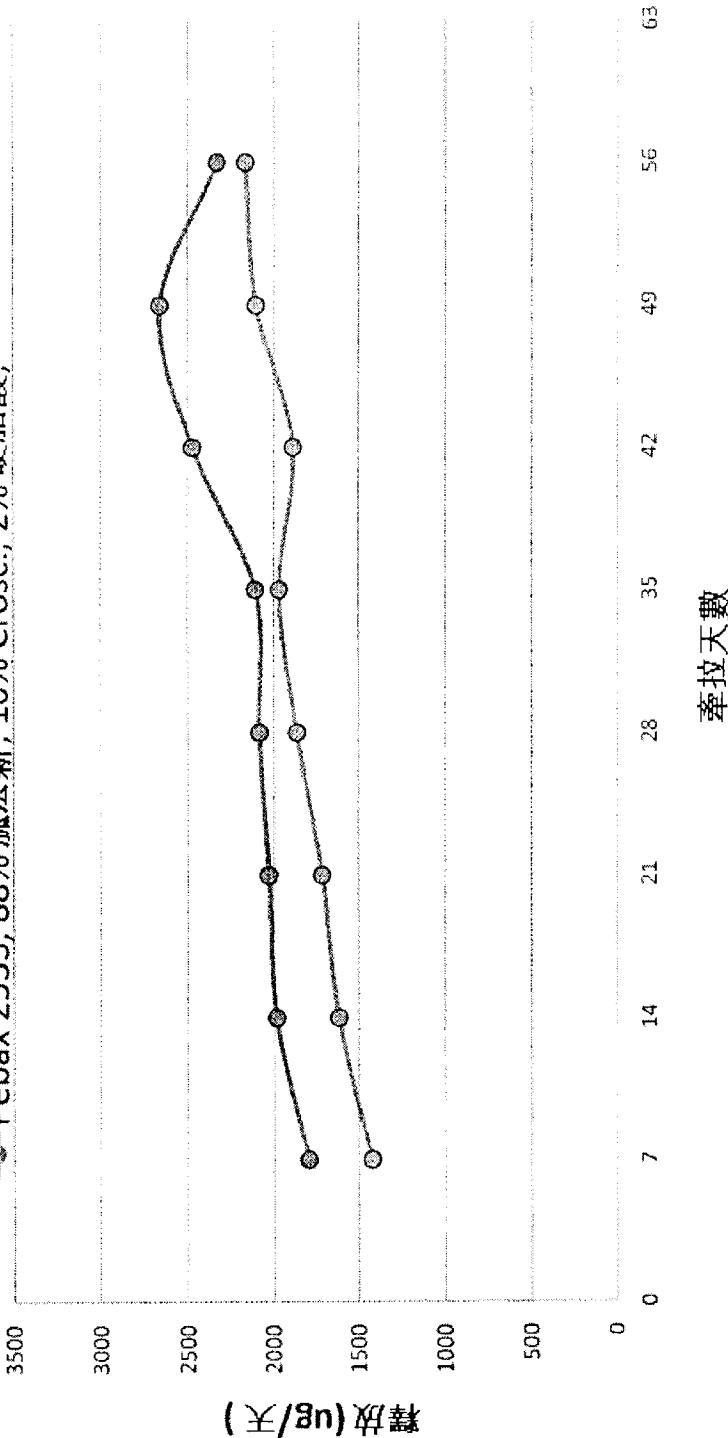
— 10% 羧甲基纖維素鈉



第 28 圖

胍法新游離域溶出

- Pebax 3533, 88% 胍法新, 10% Crosc., 2%硬脂酸,
- Pebax 2533, 88% 胍法新, 10% Crosc., 2%硬脂酸,

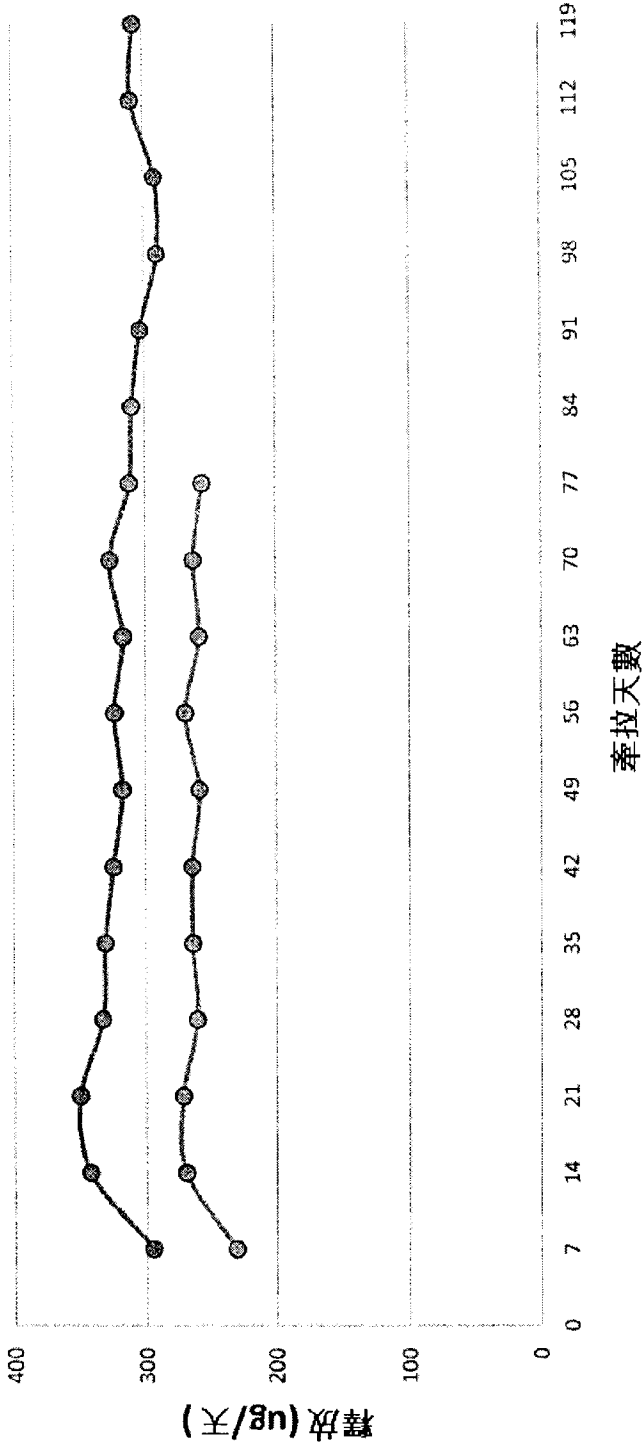


第 29 圖

帕潘立酮溶出釋放

○—Pebax 3533, 88% 帕潘立酮, 10% Crosc., 2% 硬脂酸,

●—Pebax 2533, 88% 帕潘立酮, 10% Crosc., 2% 硬脂酸,

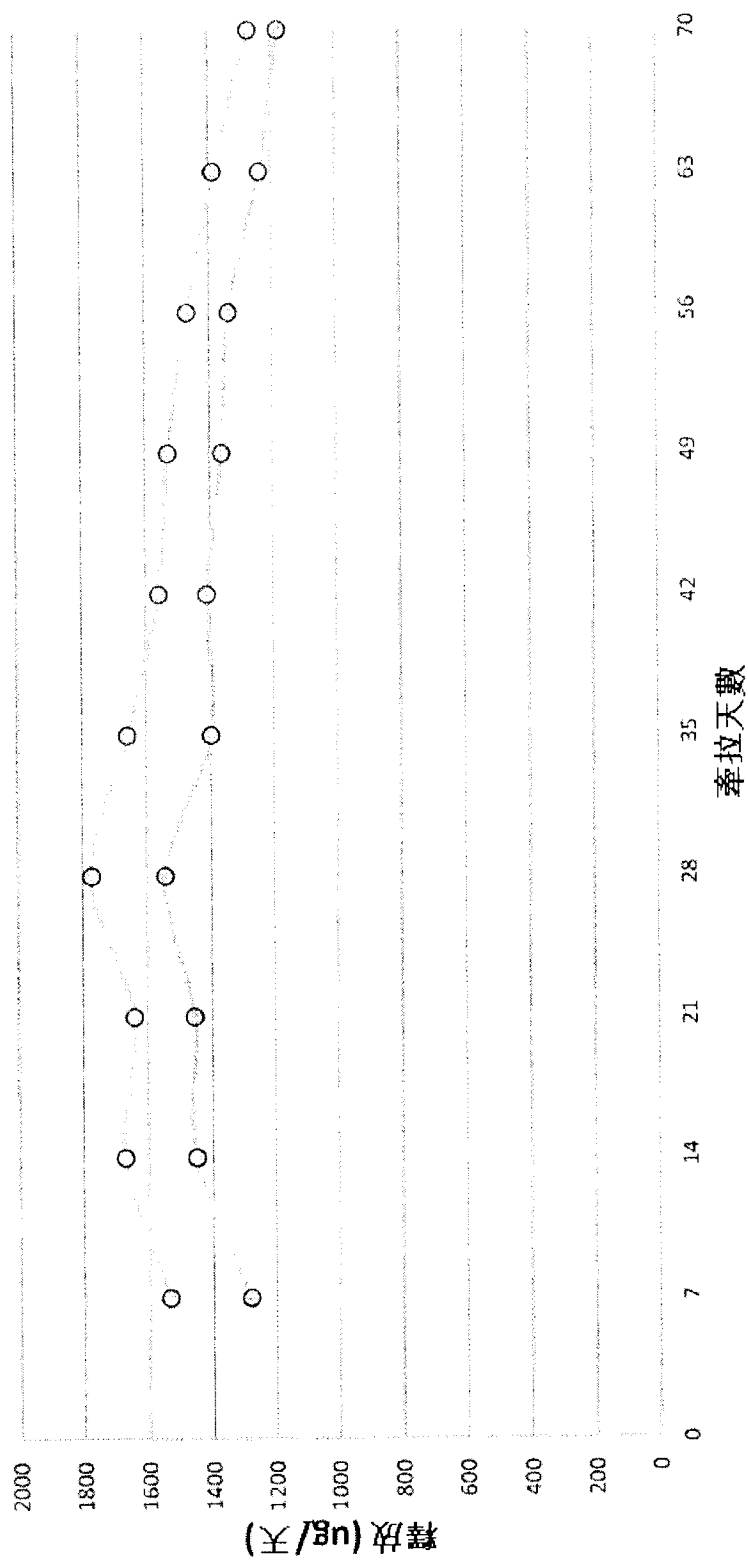


第 30 圖

來曲唑溶出

Pebax 2533 83% 來曲唑, 15% Crosc., 2% 硬脂酸,

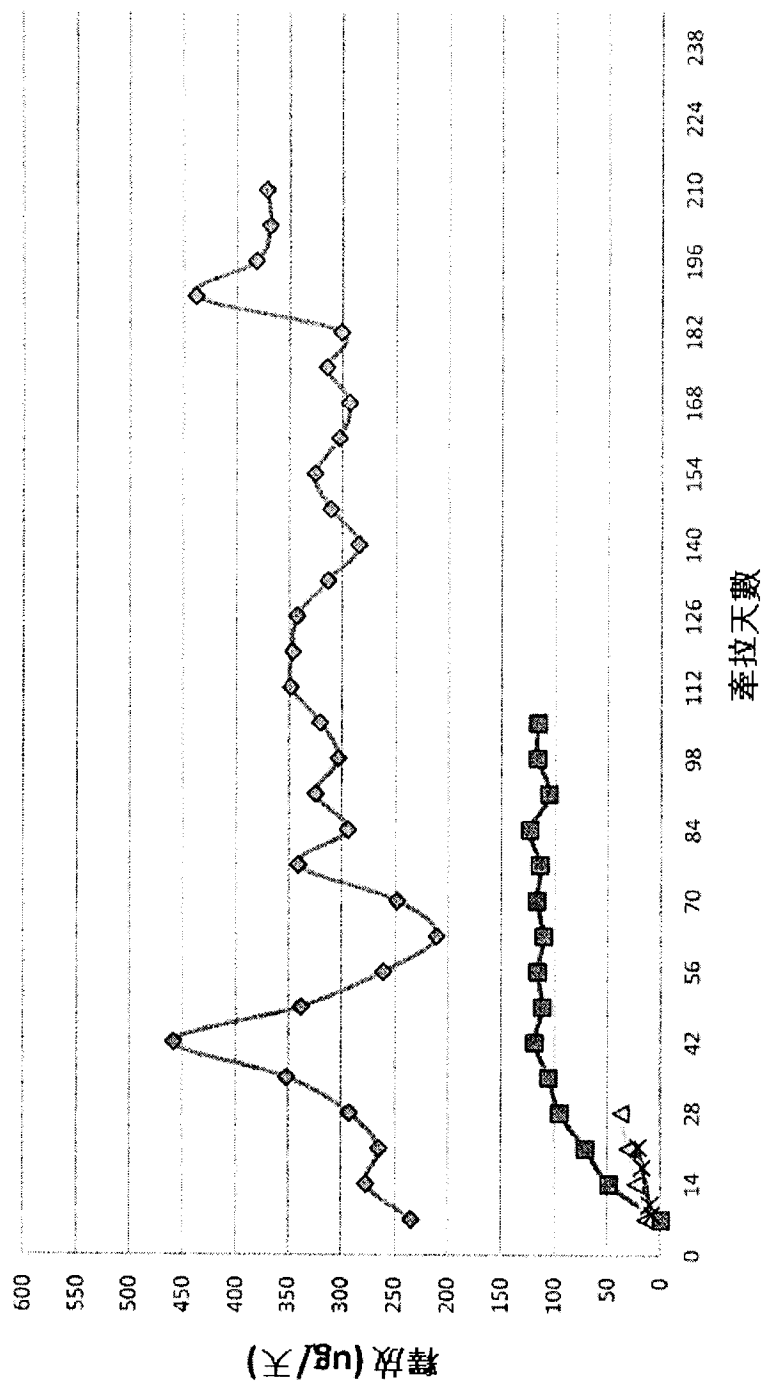
Pebax 3533 83% 來曲唑, 15% Crosc., 2% 硬脂酸,



第 31 圖

芬戈莫德溶出

Tecoflex EG 80A, 250 mg 芬戈莫德游離域 Tecoflex EG 93A, 250 mg 芬戈莫德游離域
Tecoflex EG 80A, 250 mg 芬戈莫德鹽酸鹽 Tecoflex EG 93A, 250 mg 芬戈莫德鹽酸鹽



第 32 圖

伐倫克林酒石酸鹽溶出

- 

Tecoflex EG-80A
- 

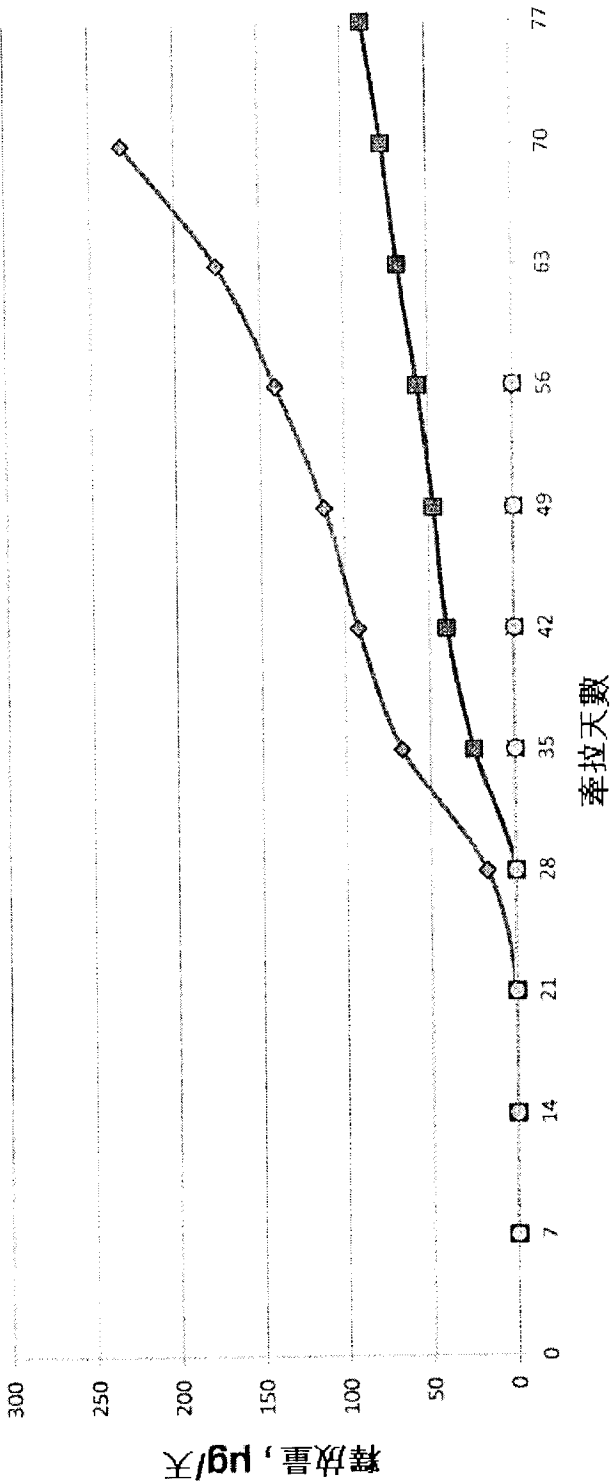
Tecoflex EG-85A
- 

Tecoflex EG-93A
- 

Tecoflex EG-65D
- 

Tecoflex EG-100A
- 

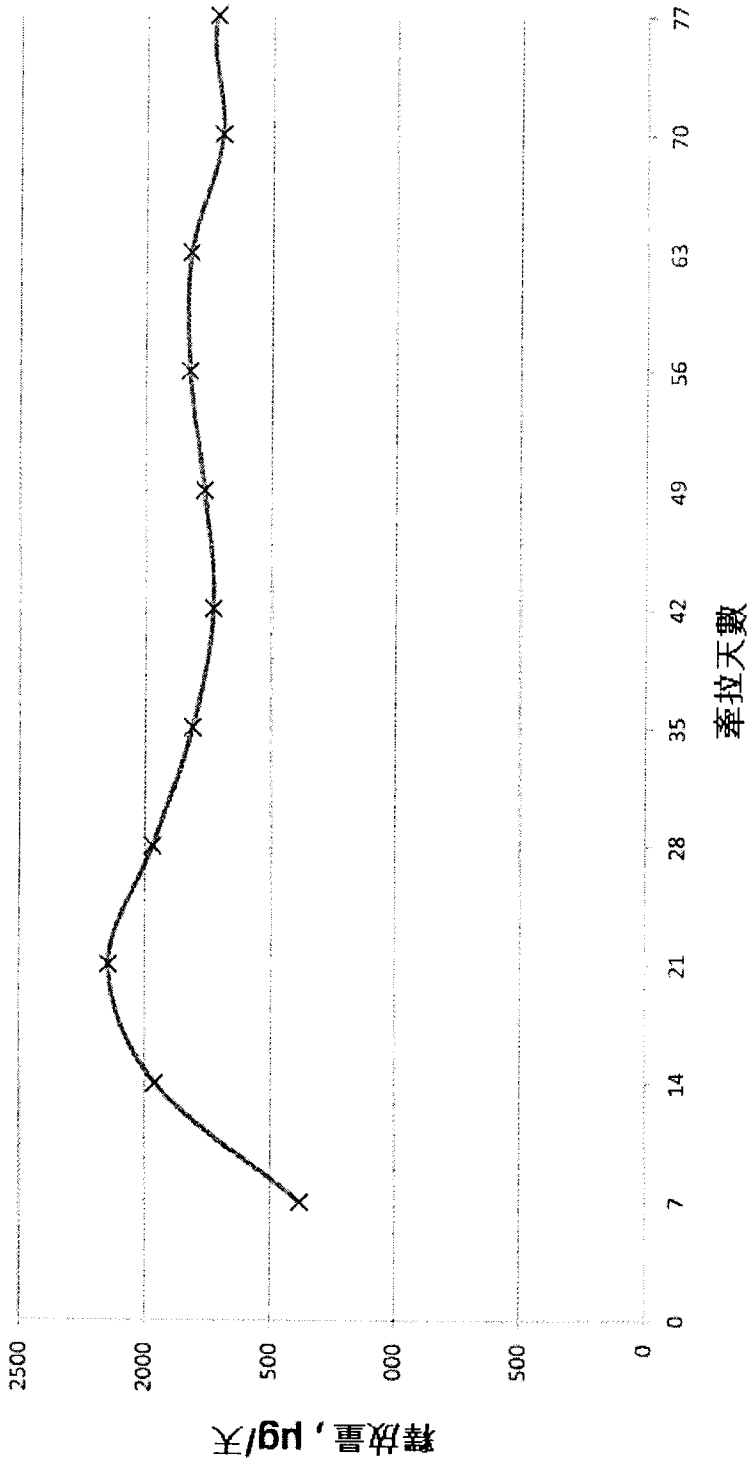
Tecoflex EG-68D



第 33 圖

伐倫克林游離域溶出

—x— Tecoflex EG-93A, 250 mg 伐倫克林游離域

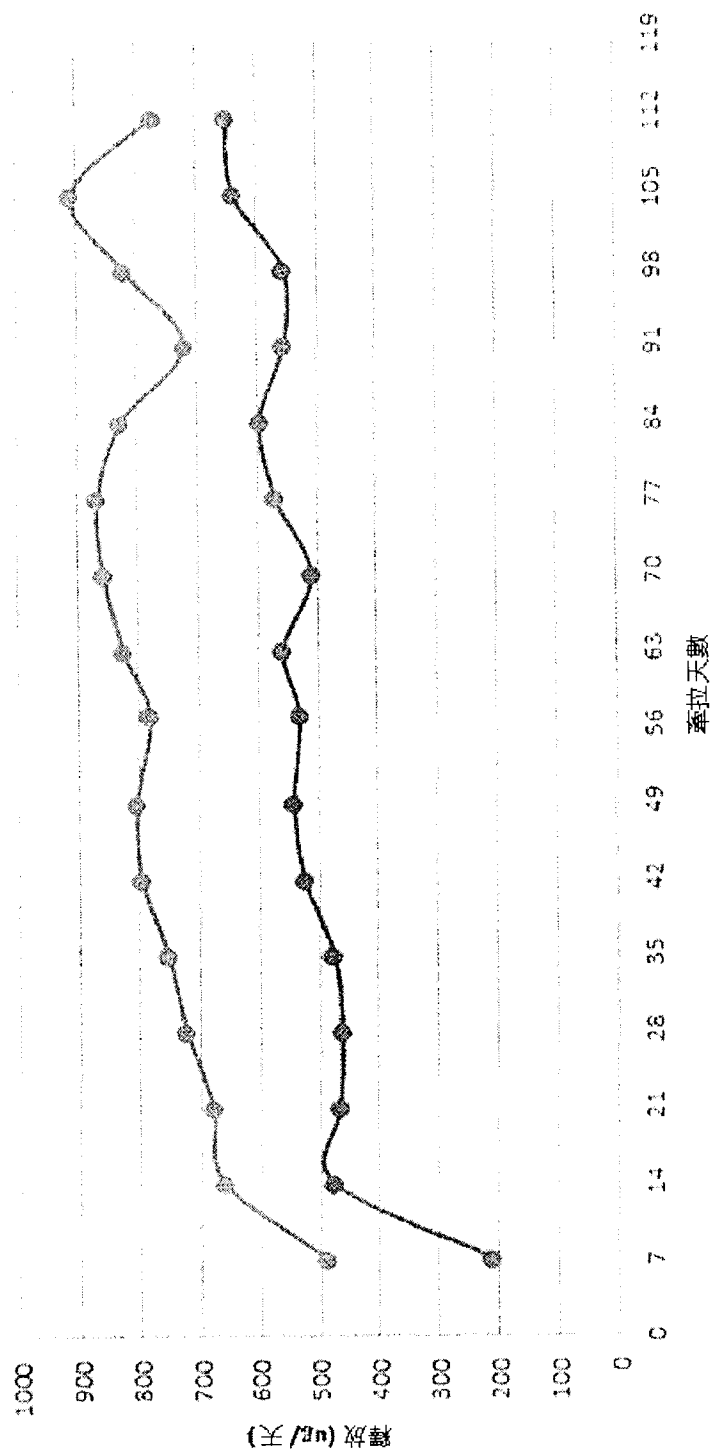


第 34 圖

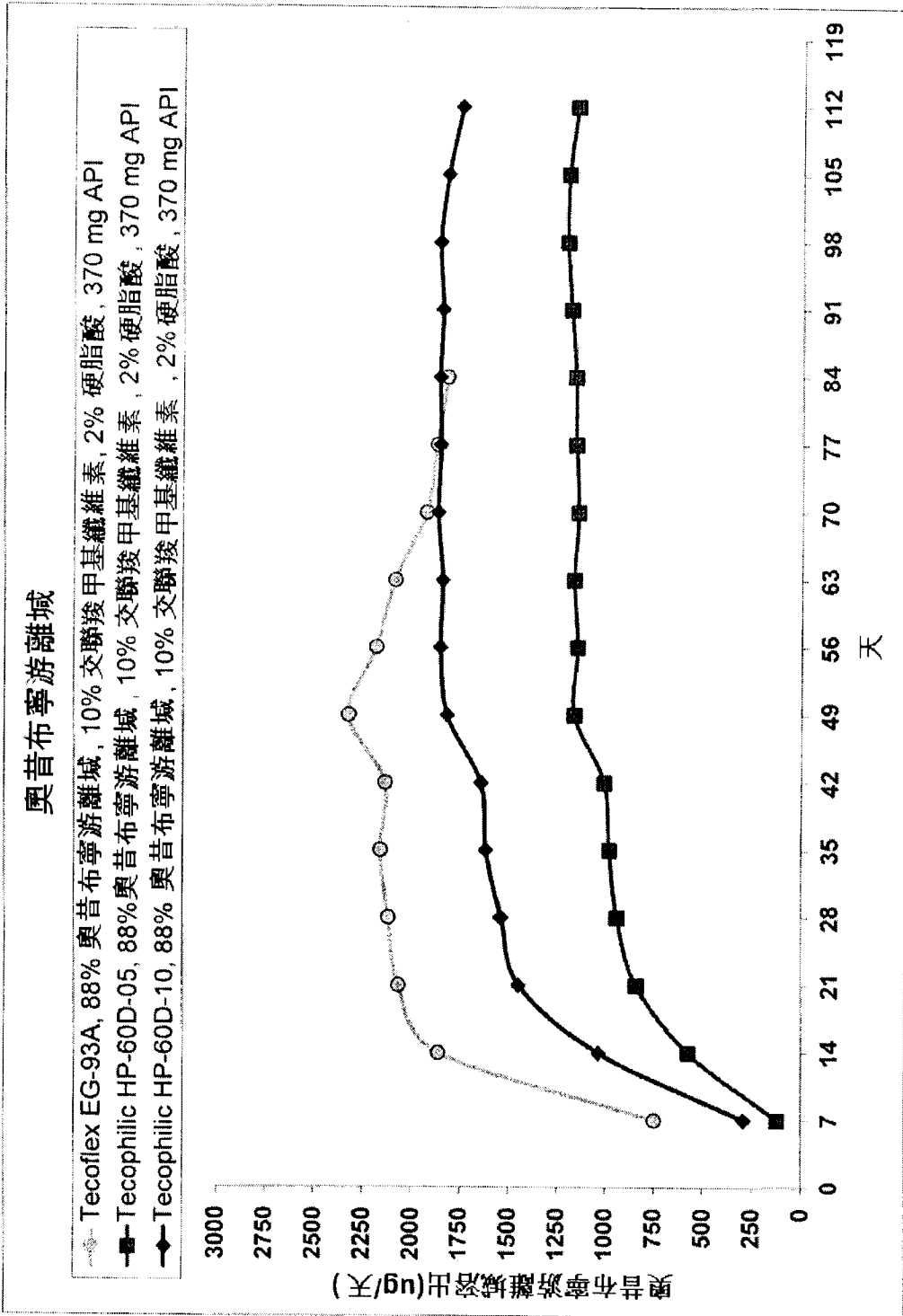
奧昔布寧鹽酸鹽

○ Tecoflex EG80A, 88% 奧昔布寧鹽酸鹽, 10% 交聯接甲基纖維素, 2% 硬脂酸, 375 mg API

◆ Tecoflex EG85A, 88% 奧昔布寧鹽酸鹽, 10% 交聯接甲基纖維素, 2% 硬脂酸, 375 mg API

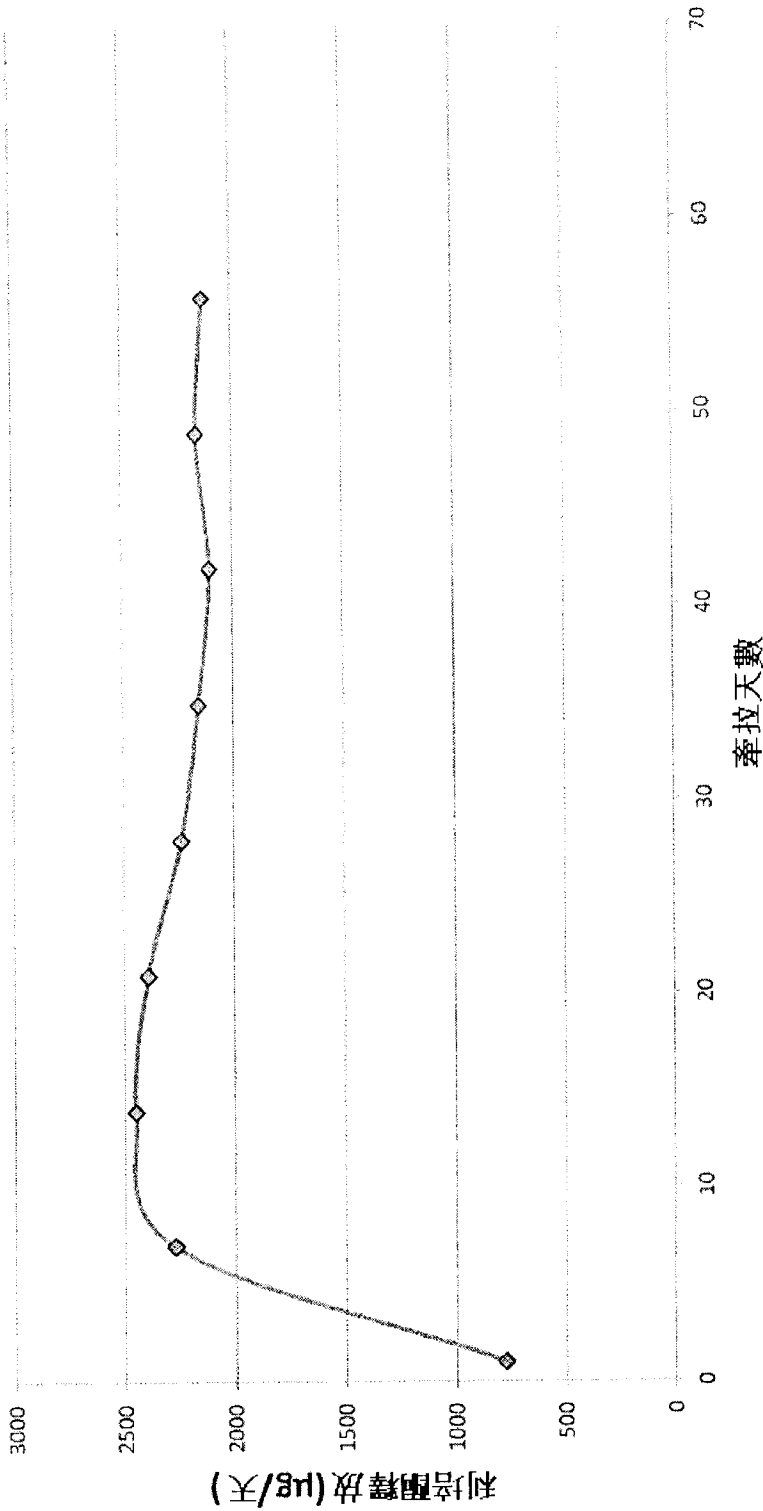


第 35 圖



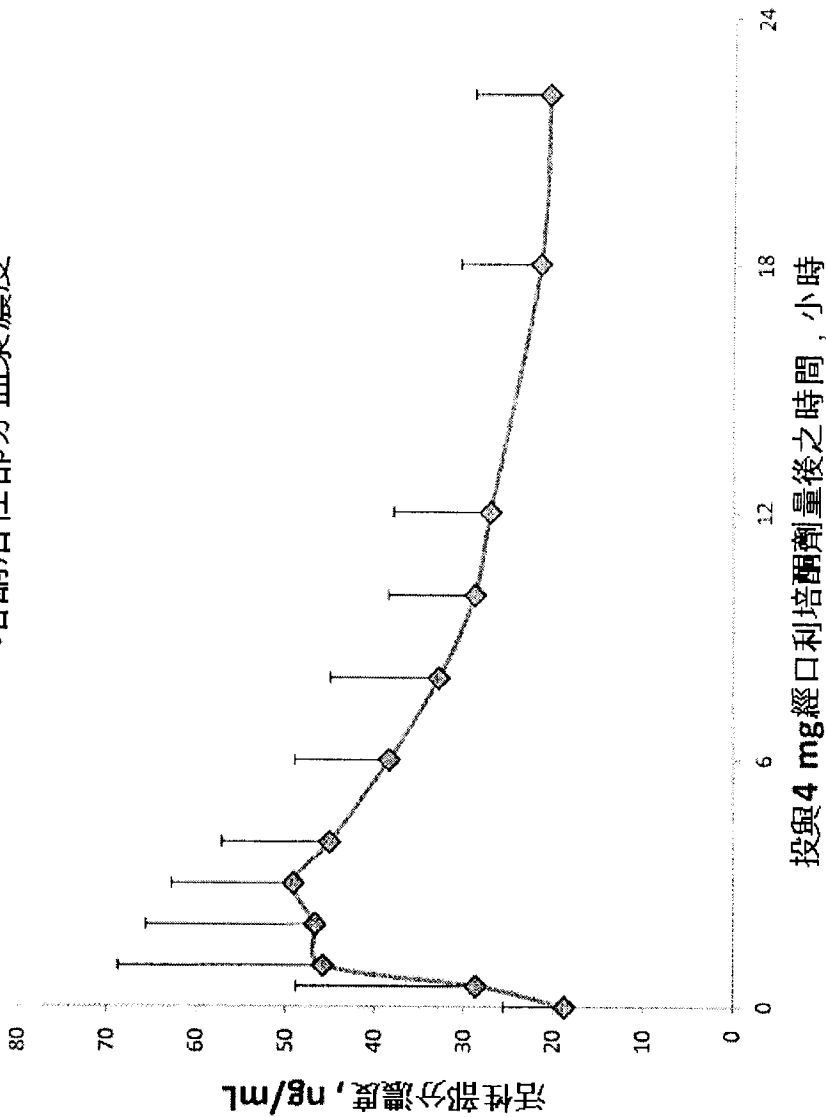
第 36 圖

利培酮釋放
批號 #901; 480 mg 利培酮



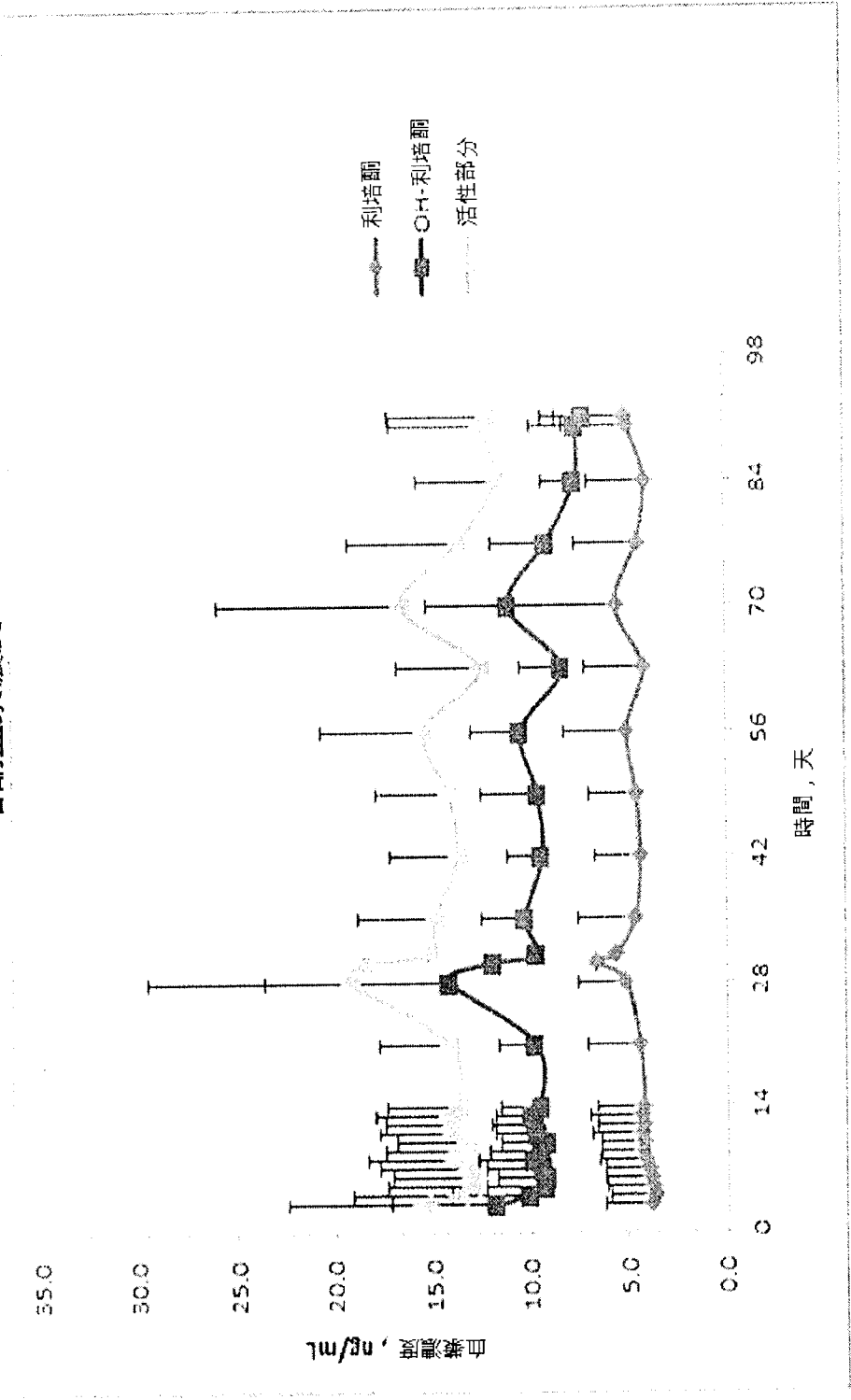
第 37 圖

在經口投藥之後的平均利
培酮活性部分血漿濃度



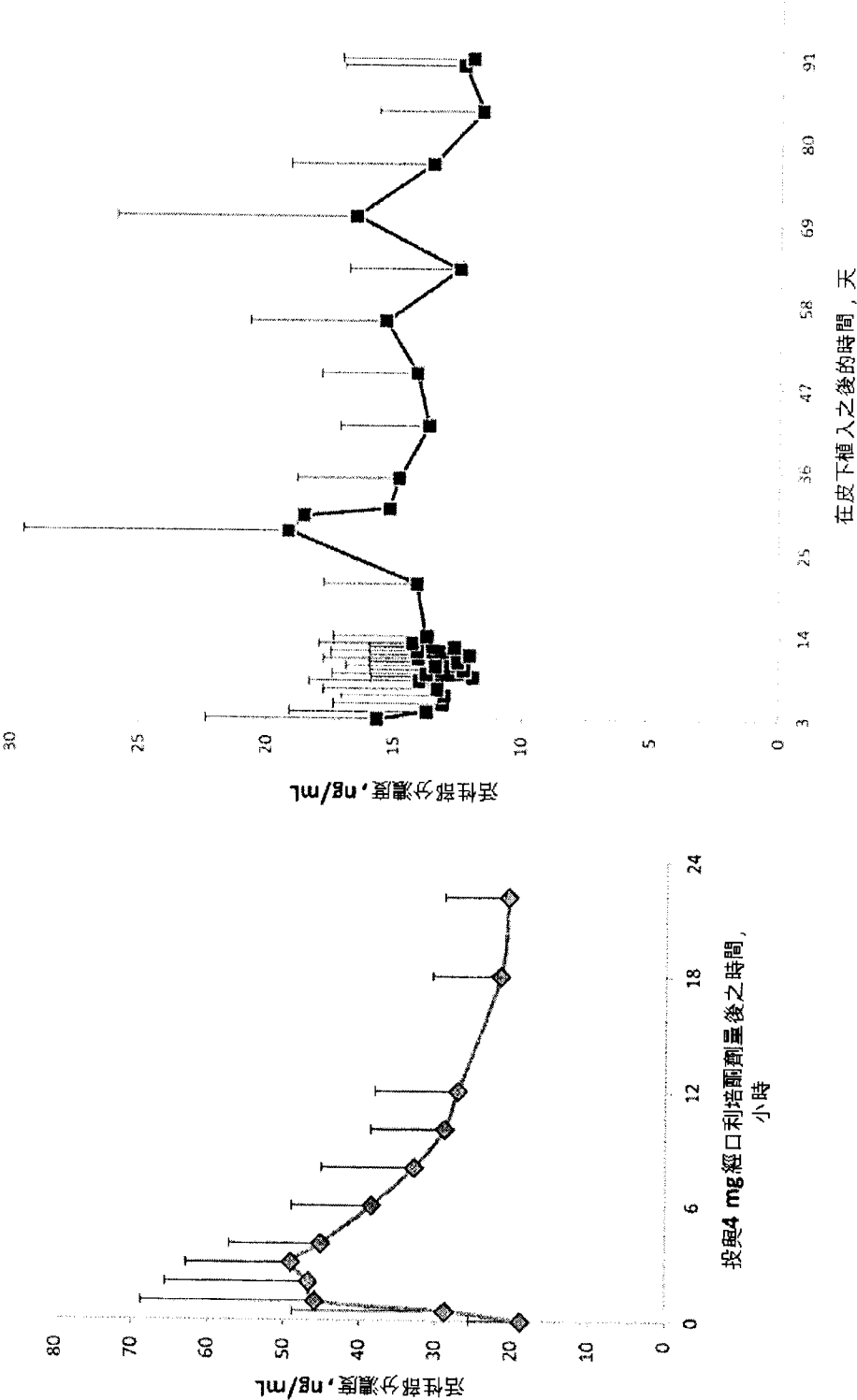
第 38 圖

在皮下植入之後的平均利
培酮血漿濃度



第 39 圖

平均利培酮活性部分血漿濃度：
經口相對植入物



第 40 圖

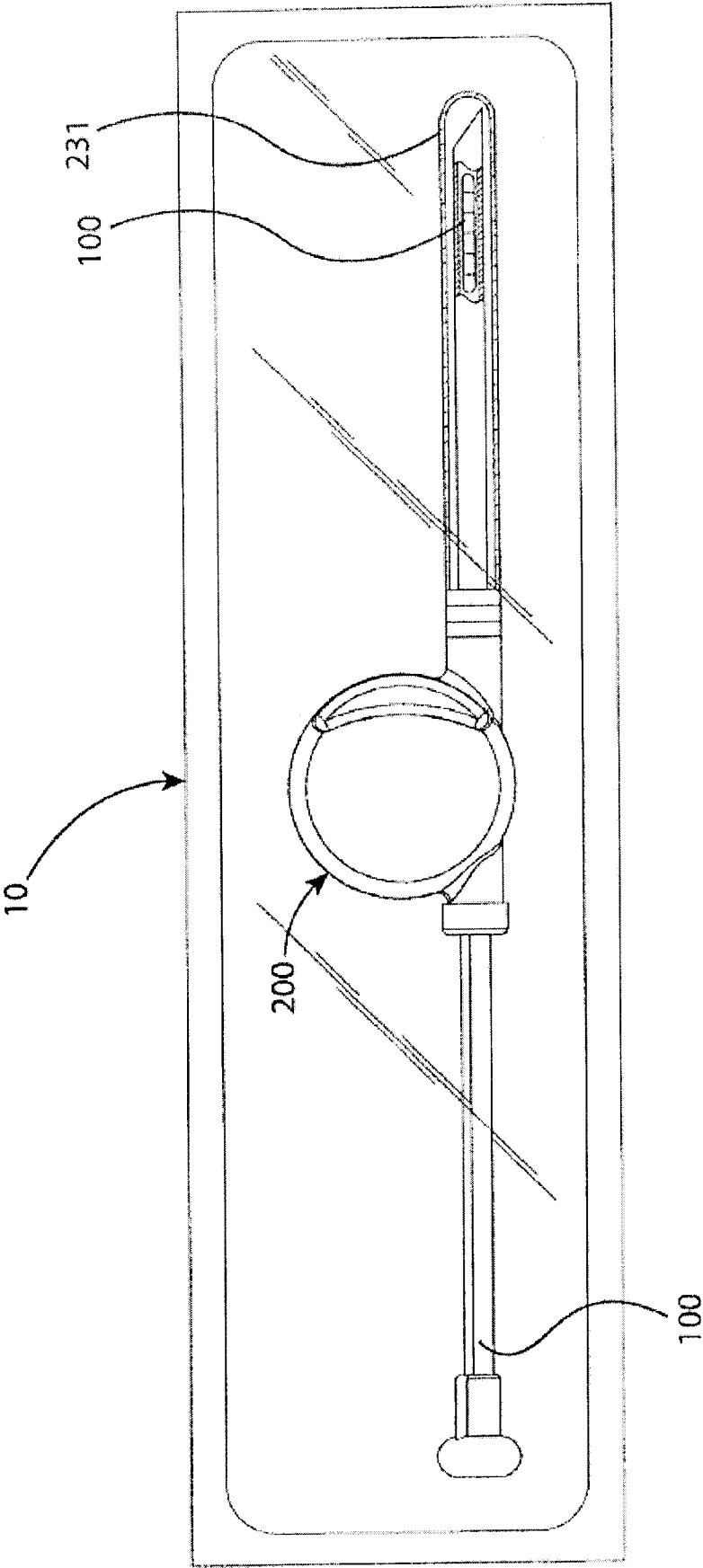
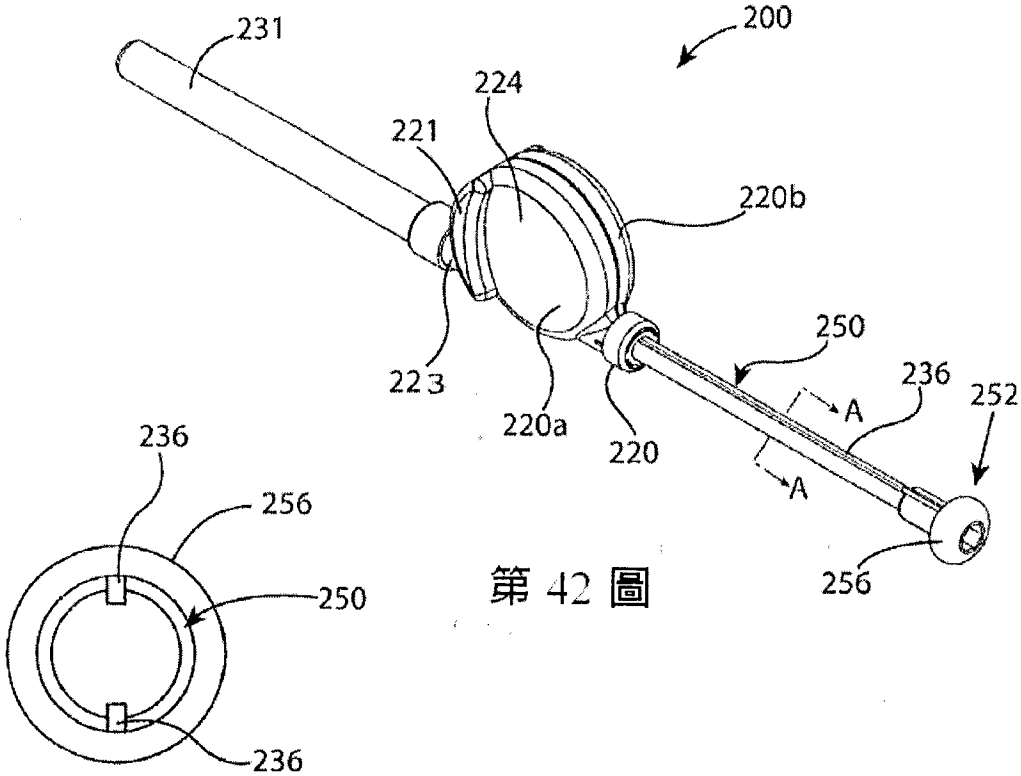
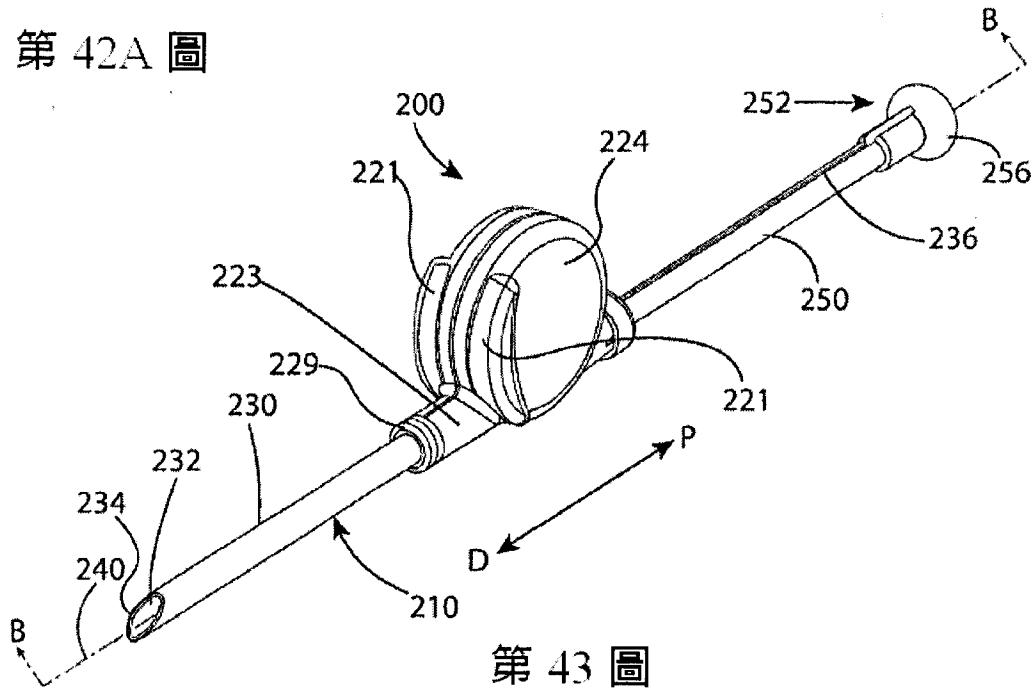


圖 41

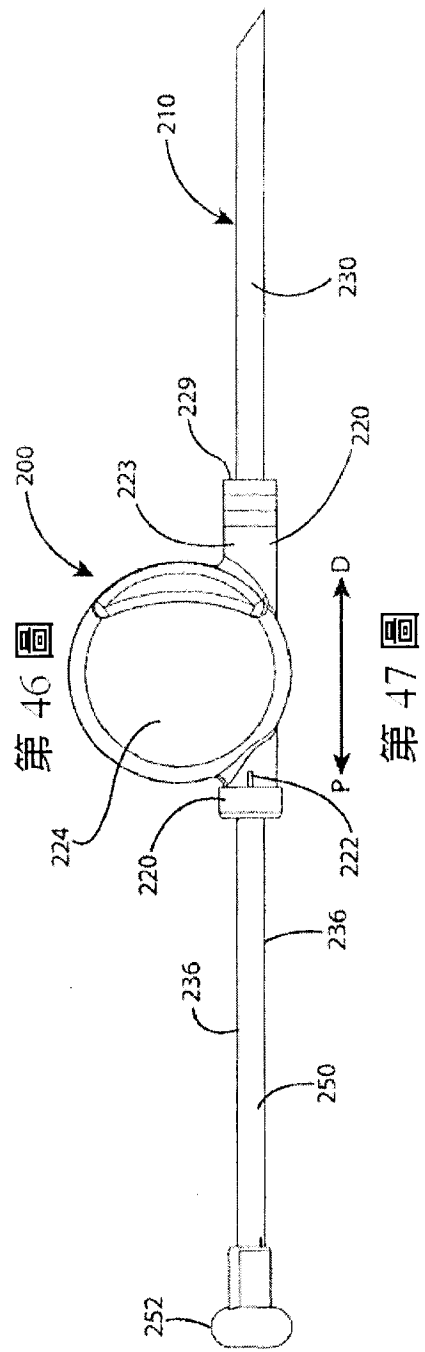
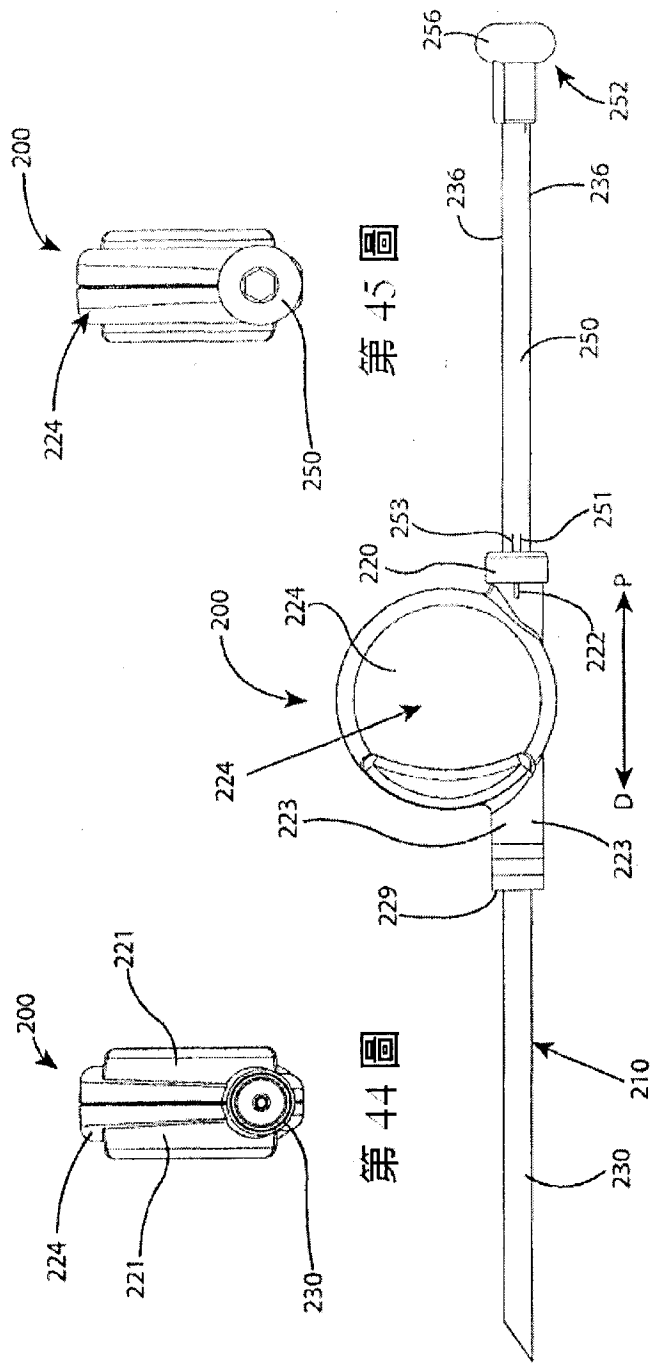


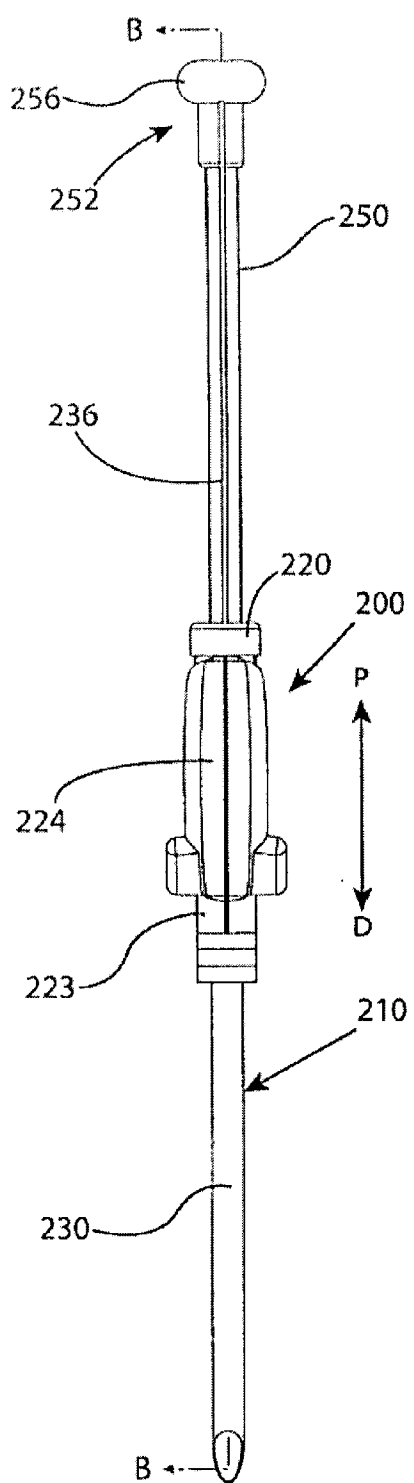
第 42 圖

第 42A 圖

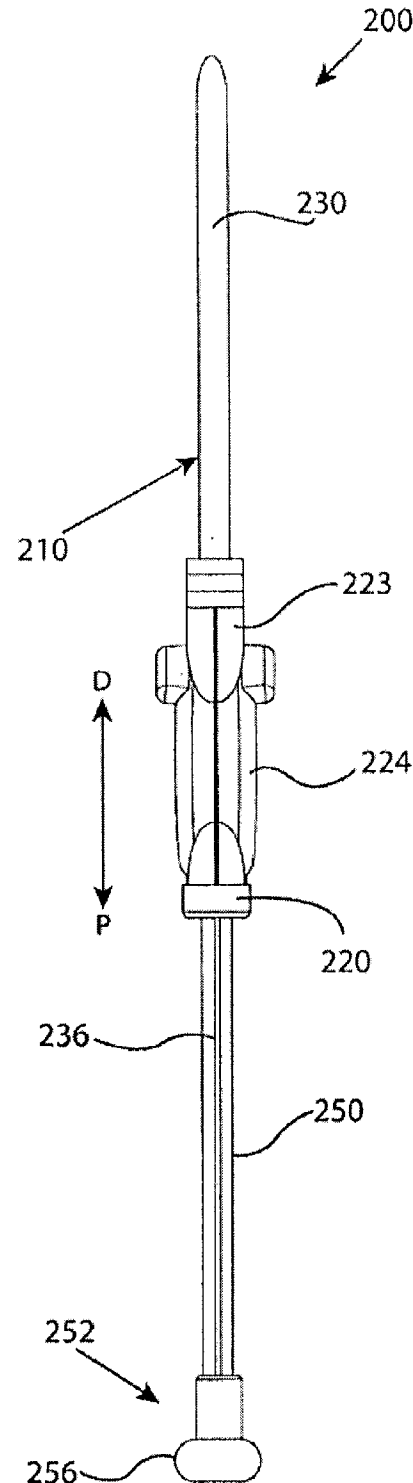


第 43 圖

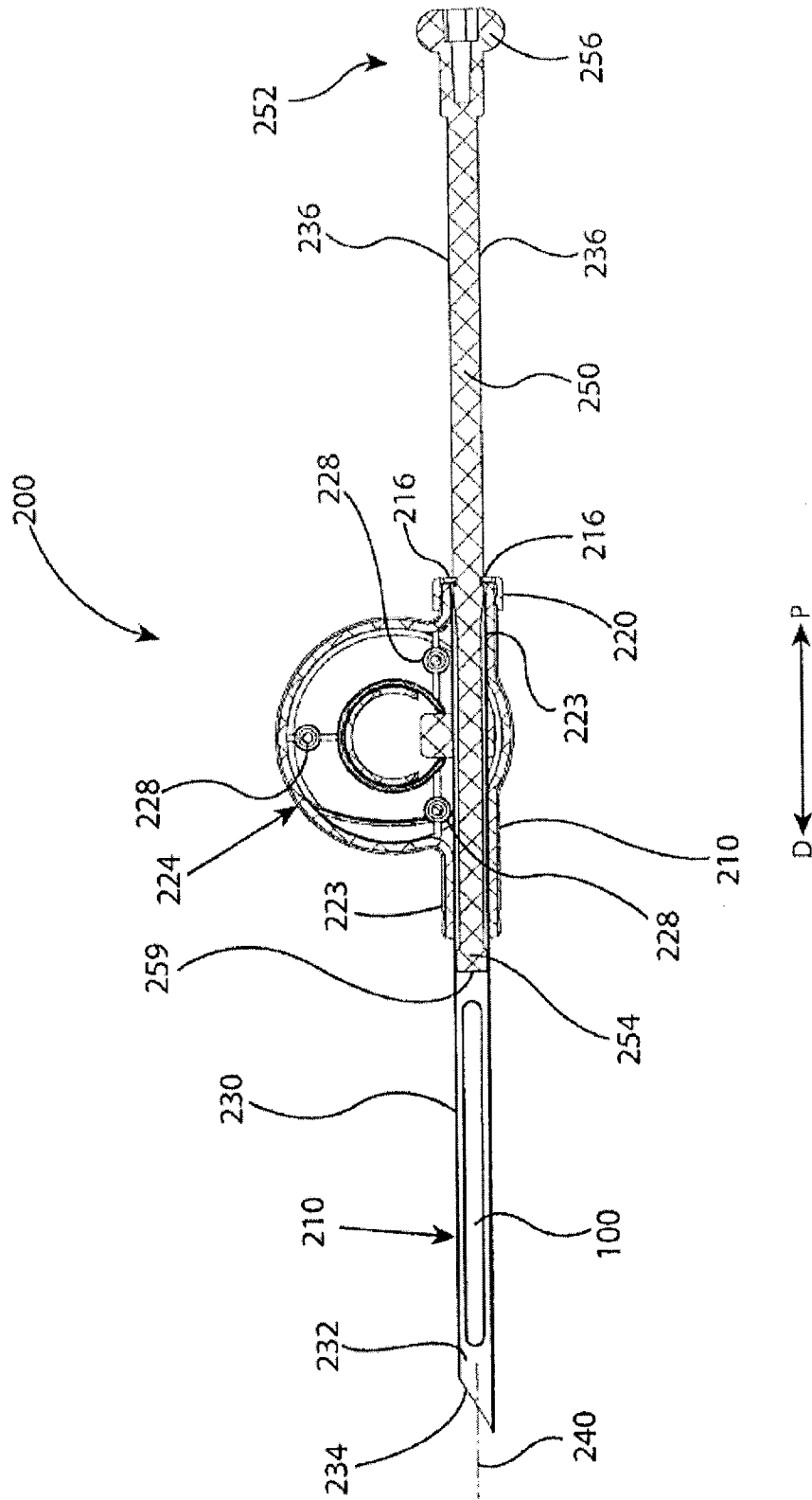




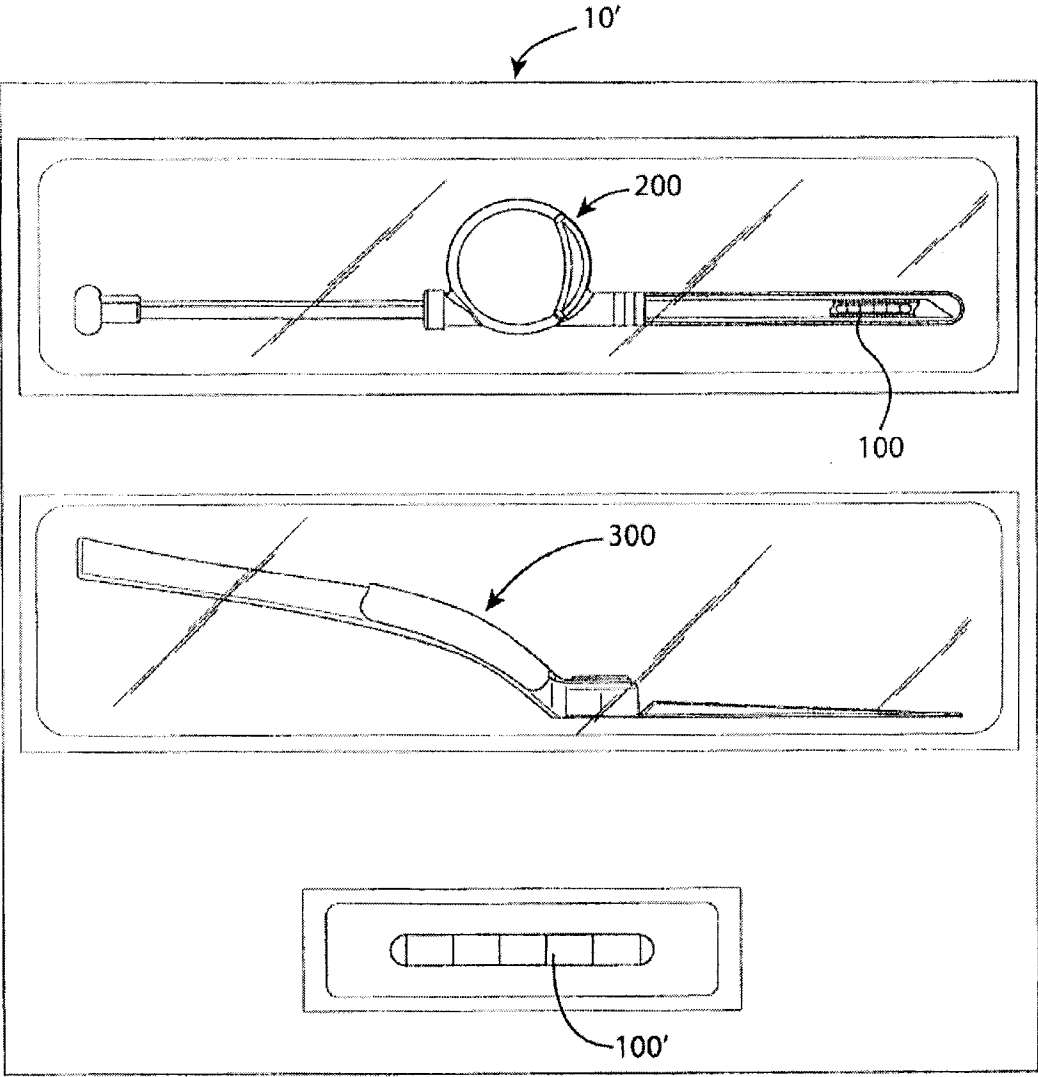
第 48 圖



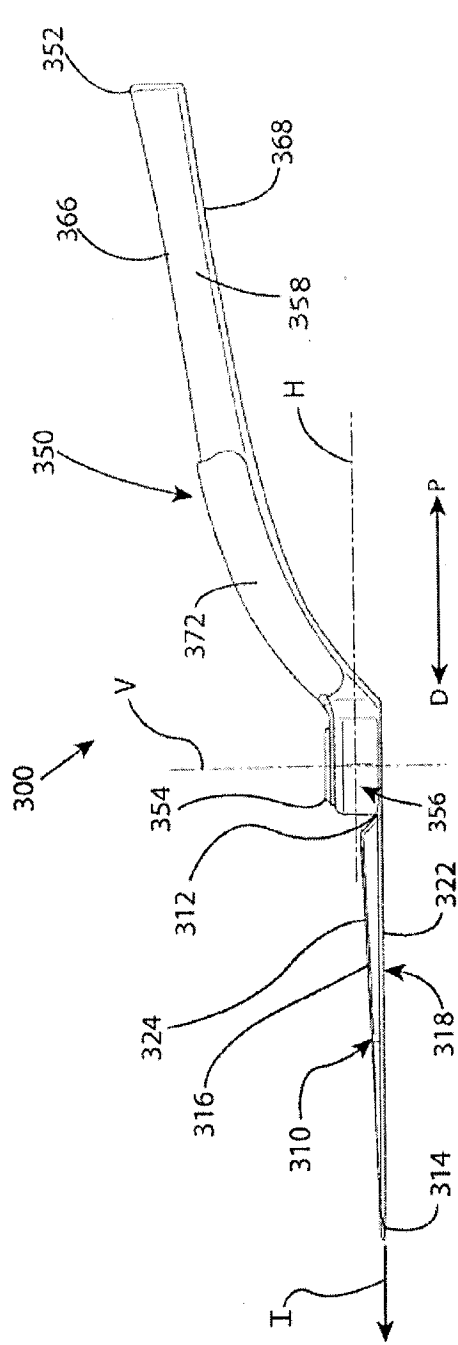
第 49 圖



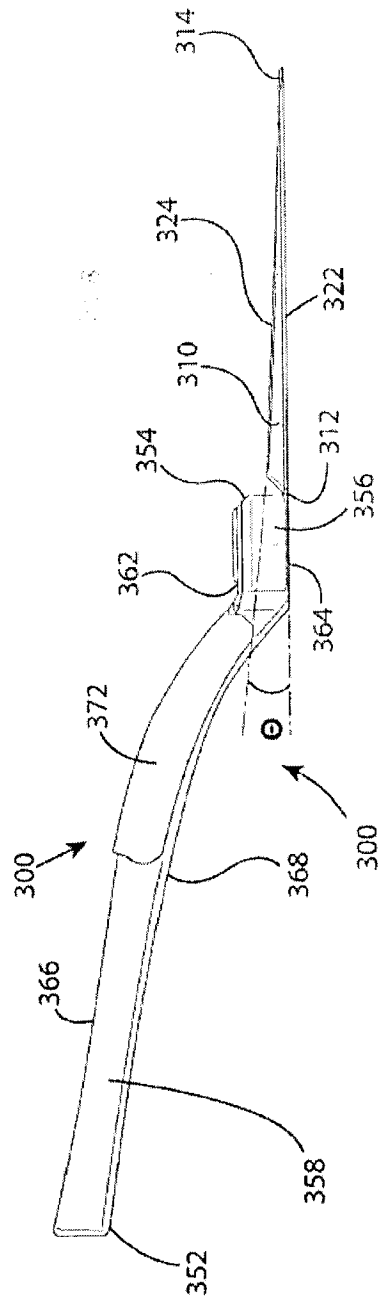
第 50 圖



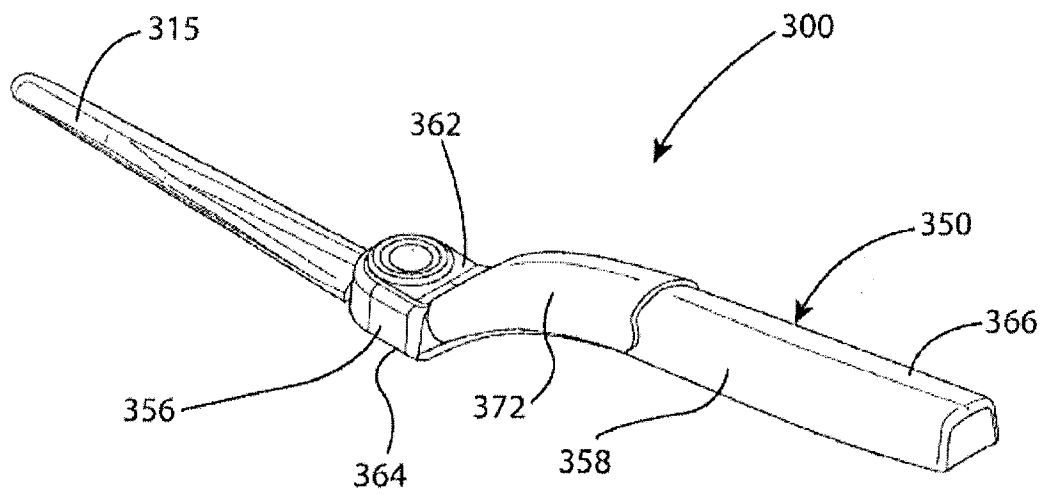
第 51 圖



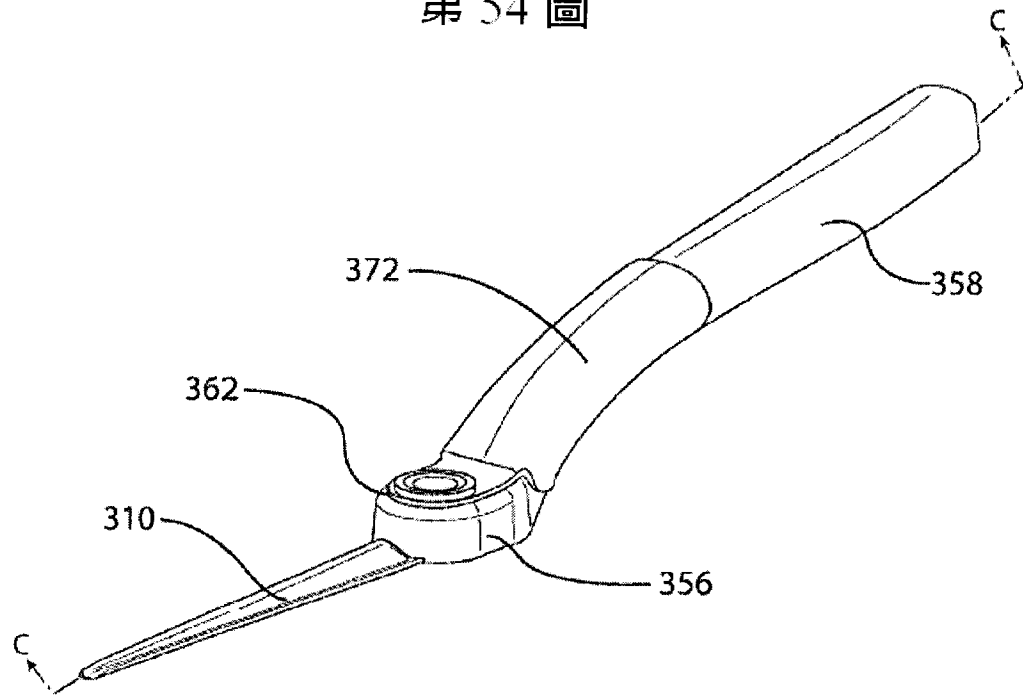
第 52 圖



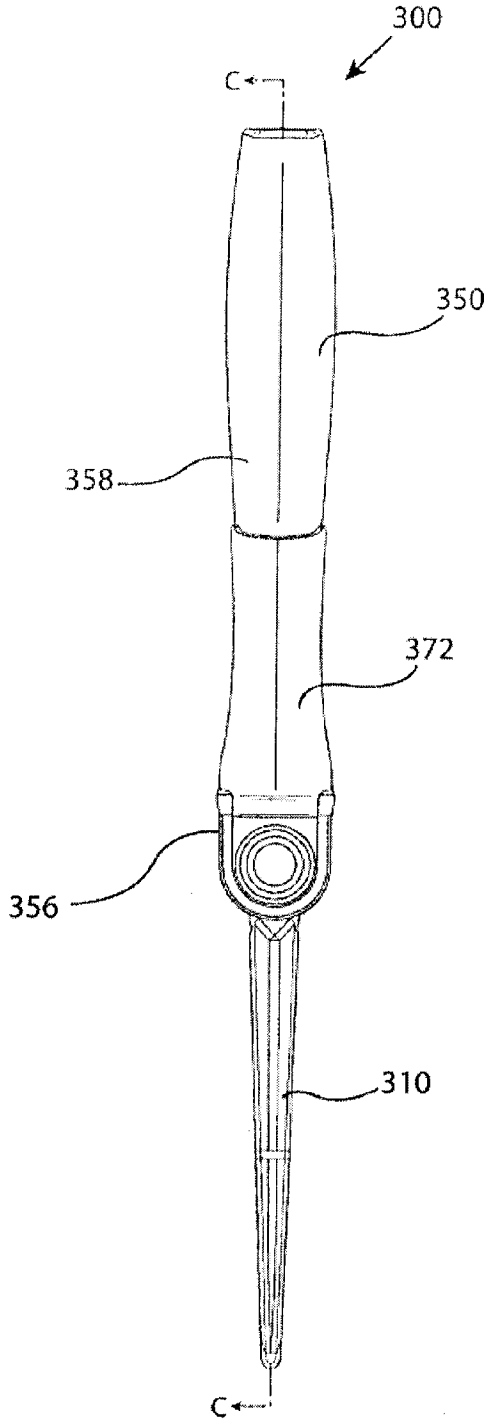
第 53 圖



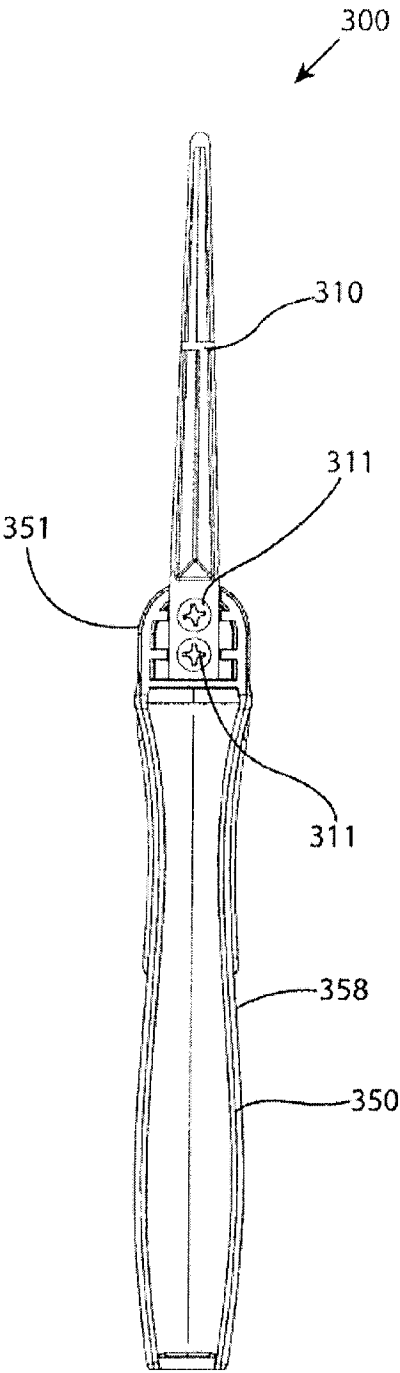
第 54 圖



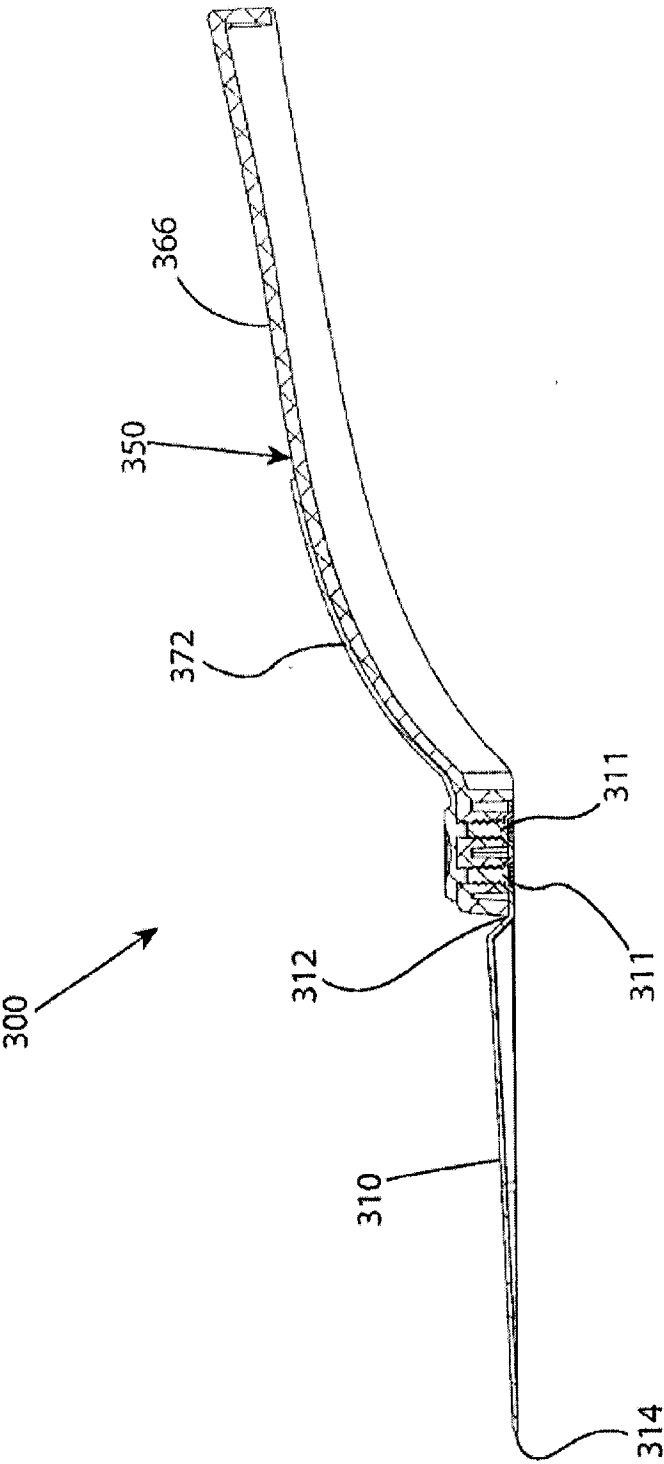
第 55 圖



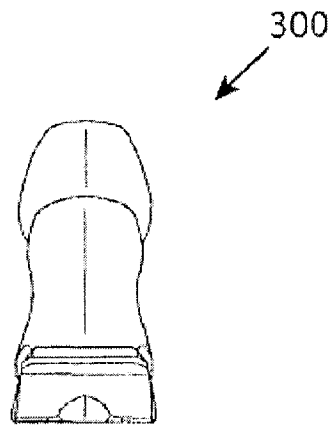
第 56 圖



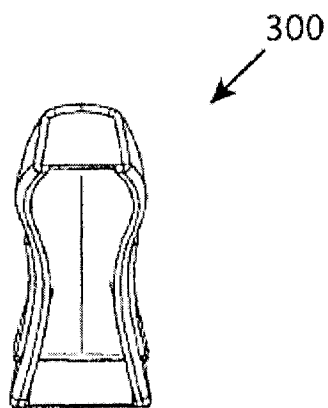
第 57 圖



第 58 圖



第 59 圖



第 60 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

110…賦形劑

112…吸收

114…解吸

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：