



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I865760 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：110112186 (22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K31/496 (2006.01) A61K9/10 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01) A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/01 美國 63/003,544

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司(日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：哈理 馬修 HARLIN, MATTHEW (US)；王 曉峰 WANG, XIAOFENG (CN)；王
燕琳 WANG, YANLIN (US)；羅歐芬尼安 阿拉什 RAOUFINIA, ARASH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20190099494A1

期刊 Hard ML, Mills RJ, Sadler BM, Wehr AY, Weiden PJ, von Moltke L. Pharmacokinetic Profile of a 2-Month Dose Regimen of Aripiprazole Lauroxil: A Phase I Study and a Population Pharmacokinetic Model. CNS Drugs. 2017/06/08

期刊 Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics update: lengthening the dosing interval and expanding the diagnostic indications. Expert Rev Neurother. 2017/09/04

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：3 共 43 頁

(54)名稱

阿立哌唑注射用製劑之投予方法

(57)摘要

本揭示案係關於藉由向患有精神分裂症或 I 型雙極性情感障礙(bipolar I disorder)之患者投予阿立哌唑之注射用製劑來治療該患者的方法，其中約每兩個月一次向該患者投予該注射用製劑。

The present disclosure is directed to the methods of treating a patient with schizophrenia or bipolar I disorder by administering to the patient an injectable preparation of aripiprazole, wherein the patient is administered the injectable preparation about once every two months.



公告本

I865760

【發明摘要】

【中文發明名稱】

阿立哌唑注射用製劑之投予方法

【英文發明名稱】

METHODS OF ADMINISTERING AN ARIPIPRAZOLE
INJECTABLE PREPARATION

【中文】

本揭示案係關於藉由向患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙 (bipolar I disorder) 之患者投予阿立哌唑之注射用製劑來治療該患者的方法，其中約每兩個月一次向該患者投予該注射用製劑。

【英文】

The present disclosure is directed to the methods of treating a patient with schizophrenia or bipolar I disorder by administering to the patient an injectable preparation of aripiprazole, wherein the patient is administered the injectable preparation about once every two months.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

阿立哌唑注射用製劑之投予方法

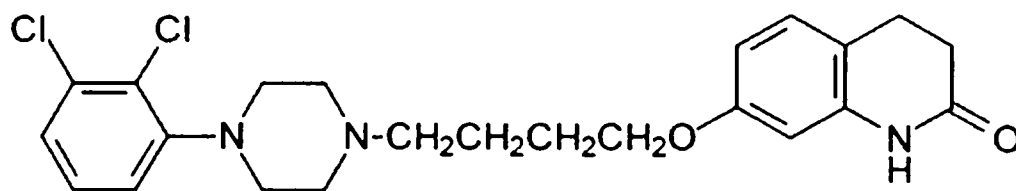
【英文發明名稱】

METHODS OF ADMINISTERING AN ARIPIPIRAZOLE
INJECTABLE PREPARATION

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 阿立哌唑(多巴胺(D2)及血清素5-HT1A受體處之局部促效劑，及血清素5-HT2A受體處之拮抗劑)為證實在治療成年人之精神分裂症及I型雙極性情感障礙(bipolar I disorder)的臨床試驗中具有功效之非典型抗精神病藥物。阿立哌唑為7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1哌啶基]丁氧基]-3,4-二氫喹諾酮。實驗式為 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ 且其分子量為448.38。化學結構為：



【0002】 一種包含阿立哌唑之醫藥組合物已知為適用於治療精神分裂症之抗精神病藥。Abilify Maintena® (阿立哌唑之肌內(IM)貯存調配物)為延長釋放的注射用懸浮液。其在許多國家已批准用於維持治療成人患者之精神分裂症及I型雙極性情感障礙，該成人患者藉由口服阿立哌唑進行穩定。

【0003】 美國聯邦藥物管理局(US Federal Drug Administration)當

前批准用於肌肉注射之Abilify Maintena®涵蓋用於每月投予劑量為160 mg、200 mg、300 mg及400 mg之阿立哌唑或其鹽的延釋懸浮液。彼等組合物及方法描述於美國專利第7,807,680號、第8,030,313號、第8,338,427號、第8,338,428號、第8,399,469號、第8,722,679號、第8,759,351號、第8,993,761號、第9,089,567號及第10,525,057號中；其皆以全文引用之方式併入本文中。

【0004】 阿立哌唑之長效組合物之其他調配物涵蓋使用包含阿立哌唑或其鹽，阿立哌唑或其鹽之結晶形式、特定懸浮劑(懸浮劑(A))及分散介質的注射用製劑。彼等注射用製劑已知為阿立哌唑之即用型(RTU)調配物；其至少描述在美國專利第10,517,951號中，該專利以全文引用之方式併入本文中。

【發明內容】

【0005】 阿立哌唑之RTU注射用製劑允許在認為處於依從性相關復發或次佳治療結果之潛在風險下且在不依賴於每天口服錠劑給藥下達成治療性血漿濃度的患者群體中投予。亦即，本揭示案係關於使用阿立哌唑之RTU注射用製劑以使復發、次佳治療結果及/或達成治療性血漿濃度中之一或多者降至最低。舉例而言，本揭示案係關於藉由向患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者肌肉投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑來治療該患者的方法，其中約每兩個月一次向患者投予注射用製劑。約每兩個月一次投予注射用製劑可提高藥物順從性。

【0006】 在一些態樣中，本揭示案係關於一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：向患者肌肉投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每兩個月一次向患者投予注射用製劑。

在本文所揭示之方法下，注射用製劑包含之阿立哌唑的量介於約650 mg至約1200 mg範圍內。另外，藉由本文所揭示之方法，向患者肌內投予係在選自以下之部位處進行：三角肌、臀肌、及其組合，例如在臀肌處進行。

【0007】 在其他態樣中，本文所提供之方法注射用製劑進一步包含：水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於約0.5 μm 至約30 μm 範圍內且阿立哌唑或其鹽之濃度介於約200 mg/mL至約600 mg/mL範圍內。另外舉例而言，藉由本文所揭示之方法投予一或多種注射用製劑。

【0008】 在本發明之態樣中，治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法包含：在臀肌處向患者投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每56天(8週或2個月)一次向患者投予注射用製劑，且注射用製劑中之阿立哌唑的量介於約650 mg至約1200 mg範圍內。

【0009】 在一些其他態樣中，本揭示案係關於一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：在臀肌處向患者投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每56天一次向患者投予注射用製劑，且其中注射用製劑進一步包含：水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中注射用製劑中之阿立哌唑的濃度為300 mg/mL。

【0010】 在一些其他態樣中，本揭示案係關於用於治療精神分裂症或I型雙極性情感障礙之阿立哌唑或其鹽，其中阿立哌唑或其鹽應藉由本文所揭示之方法向有需要之患者投予。另外，本揭示案亦提供阿立哌唑或其鹽用於製造供治療精神分裂症或I型雙極性情感障礙之藥劑的用途，其

中阿立哌唑或其鹽應藉由本文所揭示之方法向有需要之患者投予。

【圖式簡單說明】

【0011】 圖1係關於試驗用藥為阿立哌唑2個月(2M) RTU (標記為「Ari 2M組」) 960 mg (N=41) (1次注射持續56天)且自第一次投予Ari 2M RTU之第一天起經口投予阿立哌唑連續7天，在實驗用藥品之第一劑量之後的平均(SD)藥物動力學濃度，且參考成分為阿立哌唑肌內貯存(標記為「Ari IM貯存」或「IM貯存」) 400 mg (N=42) (1次注射持續28天) Abilify Maintena®且自第一次投予Ari IM貯存之第一天起經口投予阿立哌唑連續14天。

【0012】 圖2係關於呈960 mg (N=102)阿立哌唑之Ari 2M (56天間隔)在第4次劑量之後相比於呈400 mg (N=93)阿立哌唑之IM貯存(28天間隔)在第7次及第8次劑量之後的平均(SD)藥物動力學濃度。

【0013】 圖3示出在向患有精神分裂症之個體之臀肌投予單劑量780 mg (N=18)或1200 mg (N=13)阿立哌唑2M RTU長效注射用即用型之後的平均(SD)阿立哌唑血漿濃度時間概況。

【實施方式】

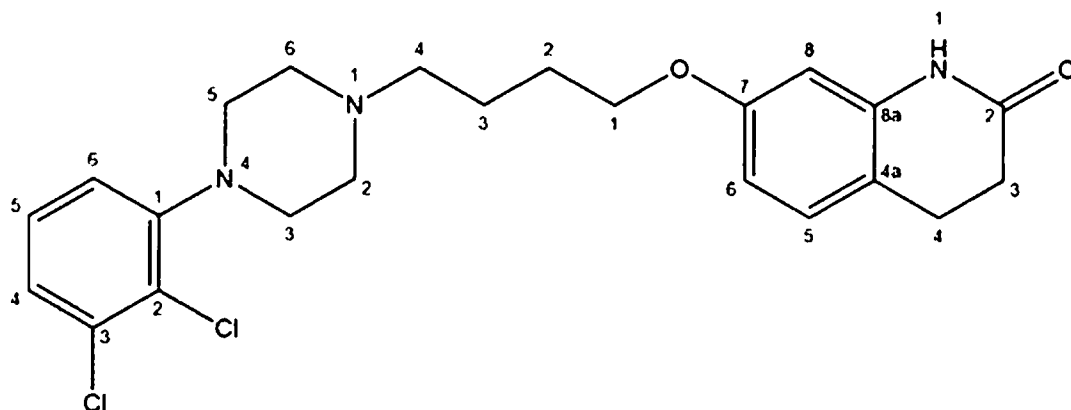
【0014】 除非另外陳述，否則如本文所使用，「一(a/an)」實體係指彼實體中之一或多者，例如「以化合物」係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，術語「一(a/an)」、「一或多個(種)」及「至少一個(種)」在本文中可互換地使用。

【0015】 如本文中所使用，術語「約」意謂大致、大約、粗略地或約。當術語「約」與數值範圍結合使用時，其藉由擴展高於及低於所闡述數值之邊界來調整其範圍。一般而言，術語「約」在本文中用以將數值調

整在高於及低於所陳述值的5%之偏差內。

【0016】如本文所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」當與病症或病況結合使用時，包括導致病症或病況改善之任何作用，例如減輕、減少、調節、緩解或消除。改善或減輕病症或病況之任何症狀之嚴重程度可容易地根據此項技術中已知之標準方法及技術評定。在一些實施例中，本發明所揭示之方法可用於治療精神分裂症及I型雙極性情感障礙，作為維持單一療法。在其他實施例中，本發明所揭示之方法可用於治療精神分裂症、與I型雙極性情感障礙相關之躁狂及混合事件之急性治療、重度憂鬱症(MDD)、興奮性自閉症及妥瑞氏症(Tourette's disorder)。

【0017】如本文中所示使用，提及「阿立哌唑」係指阿立哌唑或其鹽、阿立哌唑或其鹽之結晶形式。阿立哌唑或其鹽可呈單水合物形式(阿立哌唑水合物A)或呈各種無水形式，已知其以無水晶體B、無水晶體C、無水晶體D、無水晶體E、無水晶體F及無水晶體G形式存在。所有此等結晶形式可用作本揭示案之含阿立哌唑或其鹽的注射用製劑，且另外，例如阿立哌唑為單水合物形式。如本文中所示使用，術語「阿立哌唑」或其鹽係指具有以下結構之化合物：



【0018】本揭示案係關於藉由向患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者投予阿立哌唑之注射用製劑來治療該患者的方法，其中約每兩個

月一次向該患者投予該注射用製劑。

【0019】 實施例：

【0020】 非限制性地，本發明之一些實施例包括：

【0021】 1. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：約每兩個月一次向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中向患者投予注射用製劑。

【0022】 2. 如實施例1之方法，其中投予注射用製劑使得每兩個月向患者投予之阿立哌唑總量介於約650 mg至約1200 mg範圍內。

【0023】 3. 如實施例2之方法，其中投予注射用製劑使得每兩個月向患者投予之阿立哌唑總量為約960 mg。

【0024】 4. 如實施例1至3中任一項之方法，其中約每兩個月一次包含約每42天至70天一次。

【0025】 5. 如實施例4之方法，其中每兩個月一次包含每約56天一次(例如，每54天至58天一次)。

【0026】 6. 如實施例1至5中任一項之方法，其中患者患有精神分裂症。

【0027】 7. 如實施例1至5中任一項之方法，其中患者患有I型雙極性情感障礙。

【0028】 8. 如實施例1至7中任一項之方法，其中向患者肌內投予係在選自三角肌、臀肌及其組合之部位處進行。

【0029】 9. 如實施例8之方法，其中該部位為臀肌。

【0030】 10. 如實施例1至9中任一項之方法，其中注射用製劑進一步包含：水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽

之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於約0.5 μm 至約30 μm 範圍內且阿立哌唑或其鹽之濃度介於約200 mg/mL至約600 mg/mL範圍內。

【0031】 11. 如實施例1至9中任一項之方法，其中注射用製劑進一步包含：注射用水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物，該阿立哌唑單水合物之平均初級粒徑介於約2 μm 至約5 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑的濃度為約300 mg/mL，其係基於阿立哌唑之無水形式來計算。

【0032】 12. 如實施例1至11中任一項之方法，其中在複數次投予注射用製劑之後阿立哌唑自時間給藥後零至56天的濃度-時間曲線下面積(AUC)實質上等於在複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(諸如 Abilify Maintena®，約每一個月(4週或28天)一次)之後阿立哌唑自時間給藥後零至28天之AUC的兩倍，例如，如圖2中所示。

【0033】 13. 如實施例1至11中任一項之方法，其進一步包含向患者經口投予包含阿立哌唑或其鹽之固體劑型，其中在第一天向患者投予注射用製劑及固體劑型，且自該第一天起投予固體劑型連續5至15天。

【0034】 14. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每兩個月一次向患者投予注射用製劑且其中向患者肌內投予係在選自三角肌、臀肌及其組合之部位處進行。

【0035】 15. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，

其中約每兩個月一次向患者投予注射用製劑，其中向患者肌內投予係在選自三角肌、臀肌及其組合之部位處進行，且其中約每兩個月一次包含約每42天至70天一次。

【0036】 16. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每兩個月一次向患者投予注射用製劑，其中向患者肌內投予係在選自三角肌、臀肌及其組合之部位處進行，其中約每兩個月一次包含約每42天至70天一次，且其中投予注射用製劑使得每兩個月向患者投予之阿立哌唑總量介於約650 mg至約1200 mg範圍內。

【0037】 17. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每兩個月一次向患者投予注射用製劑，其中向患者肌內投予係在選自三角肌、臀肌及其組合之部位處進行，其中約每兩個月一次包含約每42天至70天一次，其中投予注射用製劑使得每兩個月向患者投予之阿立哌唑總量介於約650 mg至約1200 mg範圍內，且其中注射用製劑進一步包含：水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於約0.5 μm 至約30 μm 範圍內且阿立哌唑或其鹽之濃度介於約200 mg/mL至約600 mg/mL範圍內。

【0038】 18. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：在臀肌處向患者投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每56天(8週或2個月)一次向患者投予注射用製劑，且注射用製劑中之阿立哌唑的量介於約650 mg至約1200 mg範圍內。

【0039】 19. 如實施例18之方法，其中注射用製劑進一步包含：

水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於約0.5 μm 至約30 μm 範圍內，且注射用製劑中之阿立哌唑的濃度為約300 mg/mL。

【0040】 20. 如實施例18或19之方法，其中注射用製劑進一步包含：注射用水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物，該阿立哌唑單水合物之平均初級粒徑介於約2 μm 至約5 μm 範圍內，且注射用製劑中之阿立哌唑的濃度為約300 mg/mL，其係基於阿立哌唑之無水形式來計算。

【0041】 21. 如實施例18至20中任一項之方法，其中在複數次投予注射用製劑之後阿立哌唑自時間給藥後零至56天的濃度-時間曲線下面積(AUC)實質上等於在複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(諸如Abilify Maintena®，約每一個月(4週或28天)一次)之後阿立哌唑自時間給藥後零至28天之AUC的兩倍，例如，如圖2中所示。

【0042】 22. 如實施例18至20中任一項之方法，其進一步包含在第一次投予注射用製劑之情況下經口投予呈固體劑型形式之阿立哌唑，且該固體劑型係以每天10 mg至20 mg之範圍內的量投予連續5至15天。

【0043】 23. 如實施例18至20中任一項之方法，其進一步包含在第一次投予注射用製劑之情況下每天經口投予10 mg至20 mg之呈固體劑型形式的阿立哌唑連續7天。

【0044】 24. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：在臀肌處向該患者投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中約每56天(8週或兩個月)一次向患者投予注射用製劑，注射用製劑係以阿立哌唑介於約650 mg至約1200 mg範圍內之量投予患者，且其

中注射用製劑進一步包含：水，及包含聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽之懸浮劑，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於約 0.5 μm 至約 30 μm 範圍內。

【0045】 25. 如實施例24之方法，其進一步包含在第一次投予注射用製劑之情況下經口投予呈固體劑型形式之阿立哌唑，且該固體劑型係以每天 10 mg 至 20 mg 之範圍內的量投予連續 5 至 15 天。

【0046】 26. 如實施例24之方法，其進一步包含在第一次投予注射用製劑之情況下每天經口投予 10 至 20 mg 之呈固體劑型形式的阿立哌唑連續 7 天。

【0047】 27. 一種向患有精神分裂症或 I 型雙極性情感障礙之患者投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑的方法，其包含：

自第一天起向該患者經口投予 10 至 20 毫克/天之阿立哌唑或其鹽連續 5 至 15 天；

每約 56 天(每約 8 週或兩個月)一次向該患者肌內投予該注射用製劑，其中在第一天投予包含約 650 mg 至 1200 mg 之阿立哌唑的注射用製劑，且一系列投藥使得阿立哌唑之平均血漿含量保持 90 ng/mL 或更高，例如至少持續約 56 天。

【0048】 28. 如實施例27之方法，其中該方法不包含進一步經口投予阿立哌唑或其鹽。

【0049】 29. 一種向有需要之患者投予包含阿立哌唑或其鹽的預填充溶膠-凝膠形成之注射用製劑的方法，其包含：

自第一天至第 15 天或更短時間內同時或連續地投予總量為 50 至 300 mg 之阿立哌唑；及

在第一天在臀肌處投予包含650至1200 mg之阿立哌唑的預填充溶膠-凝膠形成之注射用製劑；接著

每約56天(每約8週或兩個月)一次在臀肌處投予包含約650 mg至1200 mg之阿立哌唑的預填充溶膠-凝膠形成之注射用製劑，

其中一系列投藥使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高。

【0050】 30. 如實施例29之方法，其中預填充溶膠-凝膠形成之注射用製劑為包含300 mg/mL之阿立哌唑的具有搖變減黏性質的注射用製劑。

【0051】 31. 如實施例29或30之方法，其中注射用製劑進一步包含選自由以下組成之群的懸浮劑：聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽，及其任何組合。

【0052】 32. 一種向有需要之患者投予包含阿立哌唑或其鹽之長效注射用製劑的方法，其包含：

每約56天(每約8週或兩個月)一次在臀肌處向該患者投予包含650至1200 mg之阿立哌唑的注射用製劑，

其中患者藉由進行阿立哌唑投予而具有阿立哌唑之穩定血漿含量但仍需要額外投予阿立哌唑，注射用製劑係呈預填充溶膠-凝膠形成之注射劑型形式，且一系列投藥使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高。

【0053】 33. 如實施例32之方法，其中阿立哌唑之穩定血漿含量為90 ng/mL或更高。

【0054】 34. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患

者的方法，其包含：約每兩個月(8週或56天)一次向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中在複數次投予注射用製劑之後阿立哌唑自時間給藥後零至56天的濃度-時間曲線下面積(AUC)實質上等於在複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(諸如Abilify Maintena®，約每一個月(4週或28天)一次)之後阿立哌唑自時間給藥後零至28天之AUC的兩倍，例如，如圖2中所示。

【0055】 35. 如實施例34之方法，其中阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物。

【0056】 36. 如實施例34或35之方法，其中複數次投予注射用製劑為第4次或更多次投藥，且複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物為第7次或更多次投藥。

【0057】 37. 一種治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者的方法，其包含：約每兩個月(8週或56天)一次向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中在複數次投予注射用製劑之後阿立哌唑在給藥後56天之血漿濃度實質上等於在複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(諸如Abilify Maintena®，約每一個月(4週或28天)一次)之後阿立哌唑在28天之血漿濃度的兩倍，例如，如圖2中所示。

【0058】 38. 如實施例37之方法，其中阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物。

【0059】 39. 如實施例37或38之方法，其中複數次投予注射用製劑為第4次或更多次投藥，且複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物為第7次或更多次投藥。

【0060】 注射用製劑

【0061】 本揭示案之注射用製劑(例如，兩個月即用型(RTU)注射用製劑)包含包括阿立哌唑、特定懸浮劑(懸浮劑(A))及分散介質之組成。舉例而言，本揭示案之注射用製劑至少包含水作為分散介質。水或包含水及有機溶劑之水性溶劑可用作至少包含水之分散介質。在一些態樣中，分散介質為水，且進一步為例如注射用無菌水。

【0062】 包含於本揭示案之注射用製劑中的特定懸浮劑(懸浮劑A)包含至少一種選自(i)及(ii)之懸浮劑：(i)聚乙烯吡咯啉酮及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

【0063】 在一些態樣中，本揭示案之注射用製劑包含阿立哌唑或其鹽、水及至少一種選自群組(i)及(ii)之懸浮劑：(i)聚乙烯吡咯啉酮及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於約0.5 μm 至約30 μm 範圍內且阿立哌唑或其鹽之濃度介於約200 mg/mL至約600 mg/mL範圍內。本發明所揭示之兩個月即用型(RTU)注射用製劑描述於美國專利第10,517,951號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0064】 舉例而言，當本揭示案之注射用製劑包含阿立哌唑或其鹽(下文可稱為「本揭示案之阿立哌唑注射用製劑」)時，阿立哌唑或其鹽之濃度介於約200 mg/mL至約600 mg/mL範圍內。(α)阿立哌唑之RTU注射用製劑在靜置後變成凝膠，其可抑制阿立哌唑粒子之沈澱及結塊，藉此提供極佳的儲存穩定性。此外，由於(β)甚至呈凝膠形式之注射用製劑在經受輕度衝擊時可容易獲得流動性，所以該製劑在使用時(在注射時)可容易注射。此外，由於膠凝化注射用製劑(凝膠組合物)藉由簡單地按壓注射器之柱塞且經由注射器針射出製劑而獲得流動性(形成溶膠狀態)，所以製劑可按原樣經由針流暢地射出。因此，製劑可具有搖變減黏性質，且在注射

時經肌內或皮下充分分散而具有相對較低的局部干擾及疼痛。

【0065】 亦即，當其濃度為100 mg/mL或更低時，即使使用懸浮劑A(或進一步進行老化處理)，亦不可產生可形成凝膠之注射用製劑。因此，本揭示案之注射用製劑包含阿立哌唑或其鹽，使用特定懸浮劑(懸浮劑A)之用途及特定濃度之阿立哌唑或其鹽(約200 mg/mL至約600 mg/mL，諸如約250 mg/mL至約450 mg/mL及約300 mg/mL至約400 mg/mL)之組合。當本揭示案之注射用製劑包含阿立哌唑之鹽時，上文所描述之濃度係以阿立哌唑形式計算。

【0066】 在一些態樣中，RTU注射用製劑包含濃度為約200 mg/mL至約600 mg/mL，諸如約200 mg/mL至約500 mg/mL、例如約250 mg/mL至約450 mg/mL，進一步例如約300 mg/mL至約400 mg/mL，且進一步例如約300 mg/mL的阿立哌唑。

【0067】 在一些態樣中，在本揭示案之阿立哌唑注射用製劑中，當(i)含有聚乙烯吡咯啉酮作為懸浮劑A時，聚乙烯吡咯啉酮之濃度介於約0.1 mg/mL至約100 mg/mL，諸如約1 mg/mL至約50 mg/mL，且進一步例如約2 mg/mL至約20 mg/mL範圍內。

【0068】 在一些態樣中，當本揭示案之阿立哌唑注射用製劑包含(i)聚乙烯吡咯啉酮作為懸浮劑A，且進一步包含一或多種其他懸浮劑時，至少一種成分係選自含有作為一或多種其他懸浮劑的聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。舉例而言，本揭示案之此等注射用製劑包含(i)聚乙烯吡咯啉酮作為懸浮劑A，且當其進一步包含一或多種其他懸浮劑時，其包含下文所示之(i-1)至(i-3)中之任一組合的懸浮劑。

【0069】 (i-1)聚乙烯吡咯啉酮及聚乙二醇

【0070】 (i-2)聚乙烯吡咯啉酮及羧甲基纖維素或其鹽，及

【0071】 (i-3)聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

【0072】 無論本揭示案之此等注射用製劑包含(i-1)至(i-3)中之哪一組合，如上文所描述，聚乙烯吡咯啉酮之濃度為約0.1 mg/mL至約100 mg/mL，諸如約1 mg/mL至約50 mg/mL，且進一步例如約2 mg/mL至約20 mg/mL。在(i-1)或(i-3)中，聚乙二醇之濃度為約0.05 mg/mL至約100 mg/mL及例如約0.1 mg/mL至約50 mg/mL。在(i-2)或(i-3)中，羧甲基纖維素或其鹽之濃度為約0.5 mg/mL至約50 mg/mL，諸如約1 mg/mL至約30 mg/mL，且進一步例如約2 mg/mL至約20 mg/mL。

【0073】 藉由含有羧甲基纖維素或其鹽，可抑制製造期間黏度之增加。此允許將阿立哌唑或其鹽以有效方式粉化成適宜粒度。在一些實施例中，羧甲基纖維素或其鹽之分子量介於49,000至300,000範圍內。此外，藉由含有聚乙二醇，即使當所得注射用製劑儲存較長時段時，亦可防止膠體脫水收縮(syneresis)。在一些實施例中，聚乙二醇之分子量介於400至4,000範圍內。在一些實施例中，(i-3)存在於注射用製劑中。

【0074】 在一些態樣中，當本揭示案之阿立哌唑注射用製劑包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A時，聚乙二醇之濃度為約0.05 mg/mL至約2 mg/mL且進一步例如約0.1 mg/mL至約1 mg/mL。羧甲基纖維素或其鹽之濃度為約0.5 mg/mL至約50 mg/mL，諸如約1 mg/mL至30 約mg/mL，及諸如約2 mg/mL至約20 mg/mL。

【0075】 在一些態樣中，當本揭示案之阿立哌唑注射用製劑包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A，且進一步包含一或多種其他懸浮劑時，可含有聚乙烯吡咯啉酮作為一或多種其他懸浮劑。舉例而

言，本揭示案之注射用製劑包含(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽作為懸浮劑A，且當其進一步包含一或多種其他懸浮劑時，含有(i-3)之懸浮劑。在此情況下，聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽及聚乙烯吡咯啉酮之濃度與上文(i-3)中所描述相同。

【0076】 在一些態樣中，在本揭示案之阿立哌唑注射用製劑中，當使用(i-3)之懸浮劑時，組合物包含約0.5 mg/mL至約20 mg/mL之聚乙烯吡咯啉酮，約0.1 mg/mL至約100 mg/mL之聚乙二醇，約0.5 mg/mL至約50 mg/mL之羧甲基纖維素或其鹽，及約250 mg/mL至約450 mg/mL (諸如約300 mg/mL至約400 mg/mL)之阿立哌唑或其鹽。在此情況下，聚乙二醇可為聚乙二醇400或聚乙二醇4000。在一些態樣中，聚乙烯吡咯啉酮之K值為約12至約20。在其他態樣中，阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑為約1 μm 至10 μm 。

【0077】 由於阿立哌唑或其鹽之過度較大的平均初級粒徑可引起沈澱，所以平均初級粒徑介於約0.5 μm 至約30 μm 及例如約1 μm 至約20 μm 範圍內。當本揭示案之注射用製劑係呈每兩個月投予一次的劑型時，阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑為約1 μm 至約50 μm ，諸如約1 μm 至約10 μm ，且進一步例如約2 μm 至約5 μm 。平均二次粒徑為平均初級粒徑之至多但不超過三倍，且進一步例如至多但不超過兩倍。

【0078】 在一些態樣中，本揭示案之注射用製劑適宜調配成可每兩個月投予一次之劑型。舉例而言，本揭示案之每兩個月投予一次的注射用製劑中之阿立哌唑或其鹽的濃度以阿立哌唑形式計算為約200 mg/mL至約600 mg/mL，諸如約250 mg/mL至約500 mg/mL，進一步例如約300 mg/mL至400 mg/mL，且進一步例如約300 mg/mL。當注射用製劑每兩個

月投予一次時，劑量體積為約2 mL至約4 mL，諸如約2.2 mL至約3.5 mL，進一步例如約2.3 mL至約3.4 mL，且進一步例如約3.2 mL。

【0079】 在一些態樣中，本揭示案之阿立哌唑注射用製劑實現上文所描述之效應(α)及(β)。其可呈凝膠形式或其可具有流動性(亦即，其可呈溶膠形式)。如上文所描述，可藉由使用旋轉流變儀客觀地確認達成效應(α)及(β)之效應。注射用製劑可調配成預填充溶膠-凝膠形成之注射用劑型(在本文亦稱為「預填充溶膠-凝膠形成之注射用製劑」)。此注射用製劑展現出搖變減黏性質。且製劑在使其靜置時可呈凝膠形式，且在經受衝擊時可變成溶膠。

【0080】 在一些態樣中，用於製造阿立哌唑注射用製劑之方法包含製備起始物質之液體混合物及將該液體混合物中所含有之阿立哌唑或其鹽粉化至所需平均初級粒徑，視情況接著進行老化。

【0081】 在一些態樣中，用於製造本發明之凝膠阿立哌唑注射用製劑的方法包含使液體混合物在5至70°C下靜置5分鐘或更長時間，該液體混合物包含濃度為約200 mg/mL至約600 mg/mL的平均初級粒徑為約0.5 μm 至約30 μm 的阿立哌唑或其鹽、水及至少一種選自(i)及(ii)之懸浮劑：
(i)聚乙烯吡咯啉酮及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽。

【0082】 舉例而言，在以下其他態樣中，可使用包含以下步驟之製造方法：將液體混合物中之阿立哌唑或其鹽粉化成平均初級粒徑為約0.5 μm 至約30 μm ，該液體混合物包含濃度為約200 mg/mL至約600 mg/mL之阿立哌唑或其鹽、水及至少一種選自由(i)及(ii)組成之群的懸浮劑：(i)聚乙烯吡咯啉酮及(ii)聚乙二醇及羧甲基纖維素或其鹽；及使經粉化之液體混合物在5°C至70°C下靜置5分鐘或更長時間。

【0083】 在一些態樣中，本揭示案包含投予阿立哌唑注射用製劑，使得向患者投予之阿立哌唑總量介於約650 mg至約1200 mg，例如約690 mg至約960 mg，進一步例如約750 mg至約960 mg範圍內，其中注射用製劑可視情況以一或多種分次注射形式投予。在一些其他態樣中，阿立哌唑注射用製劑之投予使得向患者投予之阿立哌唑總量為約960 mg，其中投予一或多個注射用製劑。舉例而言，為獲得向患者投予960 mg阿立哌唑之總量，投予一個(1)注射包含300 mg/mL之阿立哌唑的阿立哌唑注射用製劑。960 mg劑量可視情況以較短間隔以單獨的注射形式投予。注射次數及阿立哌唑之濃度根據待投予之阿立哌唑之總量及各注射用製劑中所含有之阿立哌唑濃度而變化，如上文所描述。

【0084】 在一些態樣中，向個體投予阿立哌唑注射用製劑係經肌內注射。在一些實施例中，肌內投予係在選自三角肌、臀肌及其組合之部位處進行。在一些實施例中，該部位為臀肌。舉例而言，視投藥之注射次數而定，注射部位可涵蓋三角肌及/或臀肌之各種位置。

【0085】 在一些態樣中，投予本文所揭示之阿立哌唑注射用製劑的方法以約每兩個月一次之頻率進行。舉例而言，投予注射用製劑約每42至70天或以其之間且包括端點的任何整數(例如，每49至63天，例如每50至60天，亦即50、51、52、53、54、55、56、57、58、59或60天)一次。在其他態樣中，約每56天一次，例如每54天至58天一次投予注射用製劑。在其他態樣中，約每8週一次，例如每6週至10週一次投予注射用製劑。

【0086】 在一些態樣中，本文所揭示之方法包含自投藥第一天起向患者經口投予10至20毫克/天之阿立哌唑或其鹽約連續的5至15天，例如約

連續的7至14天，進一步例如約連續的7天，及每約56天(每8週或兩個月)一次向患者肌內投予包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中在第一天投予包含約650 mg至1200 mg之阿立哌唑的注射用製劑。一系列投藥使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高。舉例而言，經口投藥可以包含10至20毫克/天之阿立哌唑或其鹽之固體劑型形式實施，且該固體劑型可投予連續的5至15天，例如連續的7天至14天，且進一步例如連續的7天。此外，舉例而言，固體劑型可以總量為50 mg至300 mg、60 mg至280 mg、70 mg至280 mg或70 mg至140 mg之阿立哌唑向患者投予。

【0087】 在一些態樣中，本揭示案之固體劑型為口服(阿立哌唑)錠劑。在一些實施例中，阿立哌唑之口服錠劑可以例如2 mg、5 mg、10 mg、15 mg及20 mg強度使用，且可以選自10 mg至20 mg之單次口服劑量使用。在一些實施例中，阿立哌唑之口服錠劑可包括非活性成分。口服錠劑中之非活性成分例如包括玉米澱粉、羥丙基纖維素、單水合乳糖、硬脂酸鎂及微晶纖維素。著色劑可包括例如氧化鐵(黃色或紅色)及FD&C Blue 2號鋁色澱。

【0088】 在一些態樣中，本揭示案之注射用製劑可按原樣填充至用作預填充注射器之注射器中。此簡化了注射器之結構且使得尺寸及重量減小。在又一實施例中，當本揭示案之注射用製劑填充至注射器中時，可藉由簡單地按壓注射器之柱塞桿及經由注射器針射出本揭示案之注射用製劑來投予溶膠懸浮液。此提供一種預填充注射器，該預填充注射器提供了臨床便利性及可操作性，因此在醫學上及工業上高度適用。製造此預填充注射器之一實例係使得以如上文所描述之方式製造注射用製劑，將製劑預填充至注射器中，且接著以如上文所描述之方式保持靜置以使注射用製劑膠

凝化。本揭示案亦包括配備有上文所描述之預填充注射器的套組。

【0089】 臨床藥理學試驗

【0090】 實例一

【0091】 此為在患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之成人個體之臀肌中投予阿立哌唑肌內貯存的第1b階段、開放標籤、多劑量、隨機化、並行組、安全性、耐受性及藥物動力學試驗。在試驗用藥為阿立哌唑2個月(2M) RTU (標記為「Ari 2M組」) 960 mg (1次注射持續56天)之情況下進行治療32週，且參考成分為阿立哌唑肌內貯存(標記為「Ari IM貯存」或「IM貯存」) 400 mg (1次注射持續28天)，Abilify Maintena®。主要指標為(1)安全性及耐受性(例如，不良事件(AE)、生命特徵、ECG、實驗室、體檢、電生理研究(EPS)、VAS、研究人員對注射之評估及C-SSR)；及(2)藥物動力學，例如在最終劑量之後血漿濃度在給藥間隔之最後一天的相似性及在最終劑量之後阿立哌唑暴露(AUC)隨給藥間隔之相似性。次要指標為各別地投予2M RTU 960 mg及IM貯存400 mg之後的PK及功效。

【0092】 阿立哌唑2個月(2M) RTU

【0093】 2個月(2M) RTU注射用製劑係以Otsuka pharmaceuticals Co., Ltd之阿立哌唑IM貯存300 mg/mL即用型單劑量注射形式供應。注射用製劑包含阿立哌唑單水合物、羧甲基纖維素鈉(5 mg/mL)、聚維酮K17 (4 mg/mL)、聚乙二醇400 (1 mg/mL)、磷酸二氫鈉單水合物(0.74 mg/mL)、氯化鈉(6.1 mg/mL)氫氧化鈉(pH調節劑)及注射用水。注射用製劑中之阿立哌唑的濃度為300 mg/mL。此濃度係基於阿立哌唑之無水形式來計算。

【0094】 2個月月(2M) RTU長效注射用(LAI)製劑係在32週之時程

內以56天(±2天)間隔向成人個體(N=41)投予含有300 mg/mL之阿立哌唑的注射用製劑(每次注射3.2 mL) (總共4次注射)，且在個體之臀部處進行投藥。自第一次投予2M RTU注射用製劑的第一天起每天經口投予呈錠劑形式之10至20 mg阿立哌唑連續7天。

【0095】 阿立哌唑肌內貯存(參考物)

【0096】 阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物係以凍乾之400 mg單劑量強度小瓶形式供應。經標記強度係基於無水形式(阿立哌唑)來計算。在一些實施例中，400-mg強度產品之非活性成分(每次投予劑量)包括羧甲基纖維素鈉(16.64 mg)、甘露醇(83.2 mg)、磷酸二氫鈉單水合物(1.48 mg)及氫氧化鈉(pH調節劑)。400-mg強度小瓶中之延釋注射用懸浮液可用於進行劑量調節；亦即在CYP2D6代謝不良之患者中及在服用伴隨物CYP3A4抑制劑或CYP2D6抑制劑之患者中進行劑量調節。針對服用CYP2D6抑制劑、CYP3A4抑制劑或CYP3A4超過14天之患者之肌內三角肌或臀部注射，可藉由使用400-mg強度小瓶獲得200 mg及160 mg之劑量調節。

【0097】 阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(400-mg強度)在32週之時程內以28天(±2天)間隔向成人個體(N=42)投予(總共8次注射)。自第一次投予IM貯存調配物的第一天起每天經口投予呈錠劑形式之10至20 mg阿立哌唑連續14天。

【0098】 處置：如表2及3中所述，整個治療組中個體之基線特徵係平衡的，亦即，診斷、性別、人種/種族、年齡及身體質量指數(BMI)類似。與IM貯存組(31%)相比，阿立哌唑2M組(23%)中之停藥率(表1)較低。兩個治療組之停藥原因為個體退出、不良事件及失去追蹤。

表1：個體處置

	阿立哌唑2M RTU 960 mg			阿立哌唑IM貯存400 mg		
	穩固	稀疏	全部	穩固	稀疏	全部
隨機化	42 (100.0)	90 (100.0)	132 (100.0)	42 (100.0)	92 (100.0)	134 (100.0)
完全	36 (85.7)	66 (73.3)	102 (77.3)	34(81.0)	58 (63.0)	92 (68.7)
停藥	6 (14.3)	24 (26.7)	30 (22.7)	8(19.0)	34 (37.0)	42(31.3)
不良事件	1 (2.4)	4 (4.4)	5 (3.8)	2 (4.8)	8(8.7)	10 (7.5)
失去追蹤	1 (2.4)	2 (2.2)	3 (2.3)	1 (2.4)	6 (6.5)	7 (5.2)
方案偏離	1 (2.4)	1(1.1)	2(1.5)	1 (2.4)	1 (1.1)	2(1.5)
個體退出	3(7.1)	13 (14.4)	16(12.1)	4 (9.5)	14 (15.2)	18 (13.4)
醫師決定	0 (0.0)	1(1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1(0.7)
其他： COVID-19 (非AE)	0 (0.0)	2 (2.2)	2(1.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (2.2)
不歸因於 COVID-19之 其他	0 (0.0)	1(1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1(1.1)	1 (0.7)

【0099】

表2：個體人口統計特徵

	阿立哌唑2M RTU 960 mg			阿立哌唑IM貯存400 mg		
	精神分裂症	雙極性 情感障 礙	全部	精神分裂症	雙極性 情感障 礙	全部
隨機化	92	40	132	93	41	134
年齡(平均)	48.1	47.2	47.8	47.7	44.8	46.8
性別 (女性%)	27 (29.3)	15 (37.5)	42 (31.8)	26 (28.0)	22 (53.7)	48 (35.8)
BMI (kg/m ²)	28.2	28.1	28.2	29.1	27.2	28.6
人種(%)						
白人	11 (12.0)	18 (45.0)	29 (22.0)	12 (12.9)	21 (51.2)	33 (24.6)
黑人或非裔 美國黑人	80 (87.0)	19 (47.5)	99 (75.0)	77 (82.8)	18 (43.9)	95 (70.9)
種族(%)						
西班牙裔或 拉丁裔	4 (4.3)	8 (20.0)	12 (9.1)	4 (4.3)	7 (17.1)	11 (8.2)
非西班牙裔 或拉丁裔	87 (94.6)	32 (80.0)	119 (90.2)	88 (94.6)	34 (82.9)	122 (91.0)

【0100】

表3：個體基線疾病特徵(平均值(SD))

	阿立哌唑2M RTU 960 mg			阿立哌唑IM貯存400 mg		
	精神分裂症	雙極性 情感障 礙	全部	精神分裂症	雙極性 情感障 礙	全部
隨機化	92	40	132	93	41	134
SWN-S總評 分	94.3 (16.4)	92.1 (17.2)	93.7 (16.6)	95.6 (15.6)	88.6 (18.6)	93.6 (16.8)
PANSS 總評分	62.0 (13.5)	不適用	不適用	61.8(13.5)	不適用	不適用
CGI-嚴重度 評分	3.3 (0.9)	不適用	不適用	3.1 (0.9)	不適用	不適用
YMARS總評 分	不適用	6.7 (7.3)	不適用	不適用	9.4 (8.2)	不適用
MADRS總評 分	不適用	10.9 (9.4)	不適用	不適用	13.5 (9.7)	不適用
CGI-BP嚴重 度	不適用		不適用	不適用		不適用
躁狂	不適用	1.8 (1.0)	不適用	不適用	2.3 (1.2)	不適用
憂鬱	不適用	2.2 (1.2)	不適用	不適用	2.5 (1.1)	不適用
總體BP疾病	不適用	2.4 (1.1)	不適用	不適用	2.8 (1.2)	不適用

SWN-S：在抗精神病藥治療短形式下之主觀舒適度；PANNS：陽性及陰性症狀量表；CGI-嚴重度評分：臨床總體印象嚴重度評分；YMARS：楊氏躁狂評定量表(Young Mania Rating Scale)；MADRS：蒙哥馬利憂鬱評定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)；CGI-BP：臨床總體印象-雙極性情感障礙版本

【0101】 安全性：在此臨床試驗中，最常見不良事件為體重增加(22.7% Ari 2M相比於20.9% Ari IM貯存)。注射部位疼痛為第二最常報導之不良事件(18.2% Ari 2M相比於9.0% Ari IM貯存)。在整個研究過程中，發現疼痛感知之視覺類比量表(VAS)及研究者對注射部位之評估為輕度及穩定的，其在治療組之間係相當的。治療期間出現嚴重不良事件(TEAE)之發生率對於Ari 2M組(4.5%)及IM貯存(6.0%)而言係類似的。相比於IM

貯存組中之彼等(7.5%)，Ari 2M組中有較少個體(3.0%)因不良事件而停服試驗用藥(IMP)。除了Ari 2M組的使用弗里德里恰氏公式(Fridericia's formula)針對極大速率校正之QT間期(QTc) >450 ms的新發病率(0.7%)低於IM貯存組的新發病率(4.5%)之外，兩個組在實驗室、心電圖(ECG)及生命徵象方面均未觀測到顯著差異。

【0102】藥物動力學：藥物動力學資料示出於圖1及2中。在圖1中，用圖表示將投予呈960 mg阿立哌唑之Ari 2M且經口投予阿立哌唑連續7天與投予呈400 mg阿立哌唑之IM貯存且經口投予阿立哌唑連續14天相比，在第一次投藥之後的平均(SD)藥物動力學濃度。在下表4中，概述Ari 2M 960 mg及IM貯存400 mg在第7天及第14天的平均(標準差-SD)血漿濃度(ng/mL)。

【0103】表4：Ari 2M 960 mg及IM貯存400 mg在第7天及第14天之血漿濃度(ng/mL)的比較。

表4

	N	第7天之平均(SD)	第14天之平均(SD)
2 M 960 mg	41	221 (178)	119(98)
IM 400 mg	42	227 (113)	229 (121)

【0104】在圖2中，用圖表示在Ari 2M 960 mg阿立哌唑之第4次劑量之後相比於IM貯存400 mg阿立哌唑在第7次及第8次劑量之後的平均(SD)藥物動力學濃度。

【0105】最後，下表5及6分別提供PK參數及初始PK指標之概述。

【0106】

PK參數	阿立哌唑 2MLAI 960mg 第四次劑量	阿立哌唑IM貯存 400 mg 第七次劑量	阿立哌唑IM貯存 400 mg 第八次劑量
	C _{max} (ng/mL)	342 (157) ^b	339 (168) ^d
t _{max} (天) ^a	28.0 (0.930 -49.0) ^b	6.97 (1.05 - 28.0) ^d	4.07 (0.00 - 28.0) ^f

AUC ₀₋₅₆ (奈克-天/毫升)	14700 (7460) ^b	未偵測出(ND)	未偵測出
AUC ₀₋₂₈ (奈克-天/毫升)	7190 (3470) ^b	7760 (4300) ^d	7840 (5170) ^f
AUC ₂₉₋₅₆ (奈克-天/毫升)	7500 (4200) ^b	未偵測出	未偵測出
PTF%	63.4 (25.1) ^b	未偵測出	48.3(19.0) ^f
C ₂₈ (ng/mL)	未偵測出	255 (137) ^e	257 (162) ^g
C ₅₆ (ng/mL)	250 (128) ^c	未偵測出	未偵測出

^a中值(min-max)。

^bn = 34。

^cn = 96。

^dn = 33。

^en = 88。

^fn = 32。

^gn = 82。

	PK參數	GMR	90% CI	P-值
阿立哌唑2M LAI 960 mg (T)	AUC ^a	1.006 ^c	0.851 -1.190	0.0129
對比	C ₅₈ /C ₂₈ ^b	1.011 ^d	0.893-1.145	0.0011
阿立哌唑IM貯存400 mg (R)	C _{max} ^b	1.071 ^c	0.903-1.270	0.0029

^a在第四次投予阿立哌唑2M LAI 960 mg之後的AUC₀₋₅₆或在第七次及第八次投予阿立哌唑IM貯存400 mg之後的AUC₀₋₂₈總和。

^b在第四次投予阿立哌唑2M LAI 960 mg或第八次投予阿立哌唑IM貯存400 mg之後。

^cn = 34阿立哌唑2M LAI 960 mg，32阿立哌唑IM貯存400 mg。

^dn = 96阿立哌唑2M LAI 960 mg，82阿立哌唑IM貯存400 mg。

1：GMR (在Ari 2M RTU 960 mg第4次注射之後的AUC₀₋₅₆/在Ari IM貯存400 mg第7次及第8次注射之後的AUC₀₋₂₈總和)係來源於包括治療調配物及疾病群體作為固定效應之對數轉化PK參數的ANOVA。GMR係指

幾何平均比。

2：GMR (在Ari 2M RTU 960 mg第4次注射之後的C₅₆/在Ari IM貯存400 mg第8次注射之後的C₂₈)係來源於包括治療調配物、PK取樣計劃表及疾病群體作為固定效應之對數轉化PK參數的ANOVA。C₅₆係指給藥後第56天的阿立哌唑之血漿濃度。C₂₈係指給藥後第28天的阿立哌唑之血漿濃度。

3：根據以上特定ANOVA內對治療調配物之單側t-檢定推導，以檢定ARI 2M RTU 960mg之PK參數與Ari IM貯存400 mg之PK參數的比率的虛無假設 ≤ 0.8 。

【0107】 功效：SWN-S、PANSS、MADRS及YMRS總評分展示在Ari 2M與IM貯存組之間無統計顯著的差異。另外，針對精神分裂症個體，SWN-S及PANSS展示Ari 2M組之相對於基線變化的數值改進結果。總體而言，針對精神分裂症及I型雙極性情感障礙個體兩者，Ari 2M組之治療作用類似於IM貯存。

【0108】 功效結果及結論之概述：

- 患有精神分裂症之個體在兩個治療組之試驗持續時間內以低PANSS及CGI-S評分保持穩定，其中在試驗持續時間內各治療組之間不存在臨床上有意義的差異。

- 針對患有I型雙極性情感障礙之個體，2個治療組之間未展現MADRS總評分或YMRS總評分在臨床上有意義的差異。

- 在所有週數下的2個治療組之間，針對總體雙極性情感疾病之CGI-BP疾病嚴重程度評分的相對於基線之平均變化及針對總體雙極性情感疾病之相對於前述階段評分之平均變化極小且類似。

- 針對患有精神分裂症之個體及患有I型雙極性情感障礙之個體，2個治療組之間的CGI-I平均評分類似。

- 針對患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之個體，2個治療組之間未展現SWN-S總評分在臨床上有意義的差異。

【0109】 總體結論

【0110】 處置：Ari 2M組在第32週之完成率大於IM貯存。兩個治療組之前三種停藥原因為個體退出、不良事件及失去追蹤。

【0111】 安全性：在患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之個體中，向臀肌部位中多劑量投予阿立哌唑2M LAI 960 mg通常係安全的且具有良好耐受性，且並未顯示任何新的安全性問題。阿立哌唑2M LAI 960 mg相對於阿立哌唑IM貯存400 mg之臨床安全性顯示兩個治療組中的TEAE及實驗室試驗異常之發生率總體類似。最常報導之注射部位疼痛及體重增加之TEAE (任一組中>10%之個體)與阿立哌唑之已知安全性概況一致。

【0112】 藥物動力學：

- 與第七次及第八次劑量之阿立哌唑IM貯存400 mg之後的AUC₀₋₂₈總和相比，阿立哌唑2M LAI 960 mg在第四次劑量之後具有類似的阿立哌唑AUC₀₋₅₆ (GMR [90% CI (置信區間)]：1.006 [0.851, 1.190])。

- 與第八次劑量之阿立哌唑IM貯存400 mg之後的C₂₈相比，阿立哌唑2M LAI 960 mg在第四次劑量之後具有類似的阿立哌唑C₅₆ (GMR [90% CI]：1.011 [0.893, 1.145])。

【0113】 功效：關於PANSS及CGI-S的相對於基線之變化(針對患有精神分裂症之個體)；MADRS、YMRS及CGI-BP (針對患有I型雙極性情感障礙之個體)。

感障礙之個體)；以及CGI-I及SWN-S (針對所有個體)，阿立哌唑2M LAI 960 mg組之治療作用類似於阿立哌唑IM貯存400 mg組。

【0114】 實例二

【0115】 測定在患有精神分裂症之成人個體中經臀肌投予阿立哌唑2個月肌內貯存之藥物動力學、安全性及耐受性的第1階段、開放標籤、單次遞增劑量、並行組試驗

【0116】 此試驗為測定在患有精神分裂症之成人個體之臀肌中單劑量投予780 mg (群組1)及1200 mg (群組2)之阿立哌唑2M RTU高劑量調配物的PK、安全性及耐受性的開放標籤、單次遞增劑量、並行組、多中心試驗。此試驗之資料為支持性資訊。總體而言，阿立哌唑2M RTU在以780 mg及1200 mg單劑量形式向患有精神分裂症之成人個體IM投予時具有良好耐受性。在17名個體之子組中，投予阿立哌唑2M RTU會產生持久的阿立哌唑血漿濃度，進而使得阿立哌唑血漿濃度始終高於在單次臀肌投予400 mg AbilifyMaintena®之後的平均PK概況。評估此子組個體之安全性資料且將其與Abilify Maintena®之已知安全性概況進行比較。

【0117】 阿立哌唑2M RTU為每2個月以所評估之劑量水準進行給藥的延釋呈遞。延長阿立哌唑2M RTU之給藥間隔主要經由劑量之增加同時維持與Abilify Maintena®在多劑量之後相當的最小阿立哌唑濃度來進行。阿立哌唑2M RTU經工程設計為具有更高阿立哌唑濃度之藥品(300 mg/mL對比200 mg/mL)且相比於當前市售/審批通過之Abilify Maintena®，對媒劑之改變較小。將阿立哌唑2M RTU調配物之平均阿立哌唑粒度分佈及溶解特徵與Abilify Maintena®調配物進行比較，且預測該調配物具有與審批通過之Abilify Maintena®調配物相比類似的延釋特

徵。在向患有精神分裂症之個體之臀肌投予單劑量780 mg或1200 mg阿立哌唑之後的平均(標準差[SD])阿立哌唑血漿濃度時間概況經呈現於圖3中。

【0118】 在向患有精神分裂症之個體之臀肌單劑量投予單劑量780 mg或1200 mg阿立哌唑之後的阿立哌唑PK參數之概述經呈現於下表7中。

【0119】 表7：在向患有精神分裂症之個體之臀肌投予單劑量780 mg或1200 mg阿立哌唑2M RTU之後的平均(SD)阿立哌唑藥物動力學參數

PK參數	阿立哌唑2M RTU	阿立哌唑2M RTU
	LAI 780 mg (N = 18)	LAI 1200 mg (N = 13)
C _{max} (ng/mL)	271 (157)	391 (200)
t _{max} (天) ^a	25.1 (4.07 - 76.0)	41.0(6.09 -61.9)
AUC _t (奈克·天/毫升)	12600 (3710)	23800 (7620)
AUC _∞ (奈克·天/毫升)	13400 (4600) ^b	24700 (8080) ^c
t _{1/2} (天)	22.1 (16.5) ^b	20.0 (9.2) ^c
CL/F (毫升/天/公斤)	763 (299) ^b	596 (207) ^c
C _{max} /劑量 (ng/mL/mg)	0.347 (0.201)	0.326 (0.167)
AUC _t /劑量 ([奈克·天/毫升]/毫克)	16.1 (4.75)	19.8(6.35)
AUC _∞ /劑量 ([奈克·天/毫升]/毫克)	17.2(5.90) ^b	20.6 (6.73) ^c

【0120】 自表7中，應注意AUC_∞為自時間零至無限長時間所計算之濃度-時間曲線下面積；AUC_t為計算至時間t之最後一個可觀測濃度之濃度-時間曲線下面積；CL/F為在血管外投藥之後藥物自血漿之表觀清除率；RTU為即用型；t_{max}為達至最大(峰值)血漿濃度之時間；t_{1/2}為消除半衰期。另外，^a中值(最小-最大)；^bn=14；及^cn=11。

【0121】 本文所引用之所有公開案及專利均以引用的方式併入本文中，其引用的程度就如同已特定或個別地將各個別公開案或專利以引用的方式併入本文中一般。

【0122】 除非相反地指示或以其他方式自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關，則在該群組之至少一個成員之間包括「或」或「及/或」之申請專利範圍或描述視為滿足。本揭示案包括其中該群組中恰好一個成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關的實施例。本揭示案包括其中大於一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關的實施例。

【0123】 此外，本揭示案涵蓋其中來自所列舉之申請專利範圍中之至少一者的至少一個限制、要素、條項及描述性術語引入至另一申請專利範圍中之所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一申請專利範圍之任何申請專利範圍可經修改以包括在依附於同一基本申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中可見的至少一個限制。在要素如所列，例如以馬庫什(Markush)組格式呈現之情況下，亦揭示要素之各子組，且可自該組移除任何要素。應理解，一般而言，當本揭示案或本揭示案之態樣稱為包含特定要素及/或特徵時，本揭示案之某些實施例或本揭示案之態樣由此類要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡單之目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述在本文中。在給出範圍的情況下，包括端點。此外，除非另外指示或以其他方式自上下文及一般熟習此項技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

【0124】 一般熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所描述之本發明之特定實施例的許多等效物。該等等效物欲由隨附申

請專利範圍所涵蓋。

【0125】 本申請案主張2020年4月1日申請之美國臨時申請案第63/003,544號之優先權，該申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種阿立哌唑或其鹽之用途，其係用於製造供治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙(bipolar I disorder)之患者的藥劑，其中：

該藥劑係以包含960 mg之阿立哌唑之注射用製劑在臀肌處向該患者投予，

該注射用製劑係每56天、每8週或每兩個月一次向該患者投予，且

該注射用製劑進一步包含水、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、磷酸二氫鈉單水合物、氯化鈉及pH調節劑。

【請求項2】

一種阿立哌唑或其鹽之用途，其係用於製造供治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙(bipolar I disorder)之患者的注射用製劑，其中：

該注射用製劑含有960 mg之阿立哌唑，

該注射用製劑係每56天、每8週或每兩個月一次向該患者投予，且

該注射用製劑進一步包含水、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、磷酸二氫鈉單水合物、氯化鈉及pH調節劑。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於0.5 μm 至30 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑之濃度為300 mg/mL。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物，該阿立哌唑單水合物之平均初級粒徑介於2 μm 至5 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑之濃度為300 mg/mL，其係基於阿立哌唑之無水

形式來計算。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中該注射用製劑係預填充溶膠-凝膠形成之注射劑的劑型形式。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中該注射用製劑具有搖變減黏性質。

【請求項7】

如請求項1或2之用途，其中在複數次投予該注射用製劑之後阿立哌唑自時間給藥後零至56天的濃度-時間曲線下面積(AUC)實質上等於在複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(每28天一次)之後阿立哌唑自時間給藥後零至28天之AUC的兩倍。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其進一步包含經口使用呈固體劑型形式之阿立哌唑或其鹽，其中該固體劑型係自第一次投予該注射用製劑開始，以每天10 mg至20 mg之範圍內的量供投予連續5至15天。

【請求項9】

如請求項1或2之用途，其進一步包含自第一次投予該注射用製劑開始，每天經口使用10 mg至20 mg之呈固體劑型形式的阿立哌唑或其鹽連續7天。

【請求項10】

如請求項8之用途，其中一系列該注射用製劑及該固體劑型形式之投藥使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高。

【請求項11】

如請求項8之用途，其中該用途不包含進一步經口投予阿立哌唑或其鹽。

【請求項12】

如請求項1或2之用途，其中該注射用製劑係供每56天一次在臀肌處向該患者投予。

【請求項13】

如請求項1或2之用途，其中該注射用製劑係供每兩個月一次在臀肌處向該患者投予。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該注射用製劑係供在不早於先前投藥後之56天在臀肌處向該患者投予。

【請求項15】

如請求項1或2之用途，其中倘若於下列情況，該用途包含供注射之阿立哌唑或其鹽之調節劑量的使用：該患者為CYP2D6代謝不良之患者；或該患者服用伴隨物CYP3A4抑制劑或CYP2D6抑制劑超過14天。

【請求項16】

一種阿立哌唑或其鹽之用途，其係用於製造用以向患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者投予之呈注射用製劑的藥劑，其中該用途包含：

(i)自第一天起經口使用10至20 毫克/天之阿立哌唑或其鹽連續5至15天；及

(ii)每兩個月或不早於每56天一次於肌內使用該注射用製劑，

其中該注射用製劑包含960 mg之阿立哌唑且係供在該第一天投予，

且

其中一系列之使用(i)及(ii)使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高，且

該注射用製劑進一步包含水、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、磷酸二氫鈉單水合物、氯化鈉及pH調節劑。

【請求項17】

一種阿立哌唑或其鹽之用途，其係用以製造使用於患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者之注射用製劑，其中該注射用製劑之用途包含：

(i)自第一天起經口使用10至20 毫克/天之阿立哌唑或其鹽連續5至15天；及

(ii)每兩個月或不早於每56天一次於肌內使用該注射用製劑，

其中該注射用製劑包含960 mg之阿立哌唑且係供在該第一天投予，

且

其中一系列之使用(i)及(ii)使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高，且

該注射用製劑進一步包含水、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、磷酸二氫鈉單水合物、氯化鈉及pH調節劑。

【請求項18】

如請求項16或17之用途，其中該用途不包含進一步經口投予阿立哌唑或其鹽。

【請求項19】

如請求項16或17之用途，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於

0.5 μm 至30 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑之濃度為300 mg/mL。

【請求項20】

如請求項16或17之用途，其中該阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物，該阿立哌唑單水合物之平均初級粒徑介於2 μm 至5 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑之濃度為300 mg/mL，其係基於阿立哌唑之無水形式來計算。

【請求項21】

如請求項16或17之用途，其中該注射用製劑係呈預填充溶膠-凝膠形成之注射劑的劑型形式。

【請求項22】

如請求項16或17之用途，其中該注射用製劑具有搖變減黏性質。

【請求項23】

如請求項16或17之用途，其中倘若於下列情況，該用途包含供注射之阿立哌唑或其鹽之調節劑量的使用：該患者為CYP2D6代謝不良之患者；或該患者服用伴隨物CYP3A4抑制劑或CYP2D6抑制劑超過14天。

【請求項24】

一種包含阿立哌唑或其鹽、及水之注射用製劑，其係用於治療患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者，其中：

該注射用製劑包含960 mg之阿立哌唑，且係供每56天、每8週或每兩個月一次在臀肌處向該患者投予，且

該注射用製劑進一步包含水、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、磷酸二氫鈉單水合物、氯化鈉及pH調節劑。

【請求項25】

如請求項24之注射用製劑，其中該使用進一步包含經口使用呈固體劑型形式之阿立哌唑或其鹽，其中該固體劑型係自第一次投予該注射用製劑開始，以每天10 mg至20 mg之範圍內的量供投予連續5至15天。

【請求項26】

如請求項24之注射用製劑，其中該使用進一步包含自第一次投予該注射用製劑開始，每天經口使用10 mg至20 mg之呈固體劑型形式的阿立哌唑或其鹽連續7天。

【請求項27】

如請求項25或26之注射用製劑，其中一系列該注射用製劑及該固體劑型形式之投藥使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高。

【請求項28】

如請求項24至26中任一項之注射用製劑，其中該使用不包含進一步經口投予阿立哌唑或其鹽。

【請求項29】

如請求項24至26中任一項之注射用製劑，其中該注射用製劑係供每56天一次在臀肌處向該患者投予。

【請求項30】

如請求項24至26中任一項之注射用製劑，其中該注射用製劑係供每兩個月一次在臀肌處向該患者投予。

【請求項31】

如請求項30之注射用製劑，其中該注射用製劑係供在不早於先前投藥後之56天在臀肌處向該患者投予。

【請求項32】

一種包含阿立哌唑或其鹽之注射用製劑，其中該注射用製劑係供使用於患有精神分裂症或I型雙極性情感障礙之患者，其中該使用進一步包含：

(i)自第一天起經口使用10至20 毫克/天之阿立哌唑或其鹽連續5至15天；及

(ii)每兩個月或不早於每56天一次於肌內使用該注射用製劑，

其中該注射用製劑包含960 mg之阿立哌唑且係供在該第一天投予，

且

其中一系列之使用(i)及(ii)使得阿立哌唑之平均血漿含量保持90 ng/mL或更高，且

該注射用製劑進一步包含水、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、羧甲基纖維素或其鹽、磷酸二氫鈉單水合物、氯化鈉及pH調節劑。

【請求項33】

如請求項24至26及32中任一項之注射用製劑，其中阿立哌唑或其鹽之平均初級粒徑介於0.5 μm 至30 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑之濃度為300 mg/mL。

【請求項34】

如請求項24至26及32中任一項之注射用製劑，其中該阿立哌唑或其鹽為阿立哌唑單水合物，該阿立哌唑單水合物之平均初級粒徑介於2 μm 至5 μm 範圍內，且該注射用製劑中之阿立哌唑之濃度為300 mg/mL，其係基於阿立哌唑之無水形式來計算。

【請求項35】

如請求項24至26及32中任一項之注射用製劑，其中該注射用製劑係呈預填充溶膠-凝膠形成之注射劑的劑型形式。

【請求項36】

如請求項24至26及32中任一項之注射用製劑，其中該注射用製劑具有搖變減黏性質。

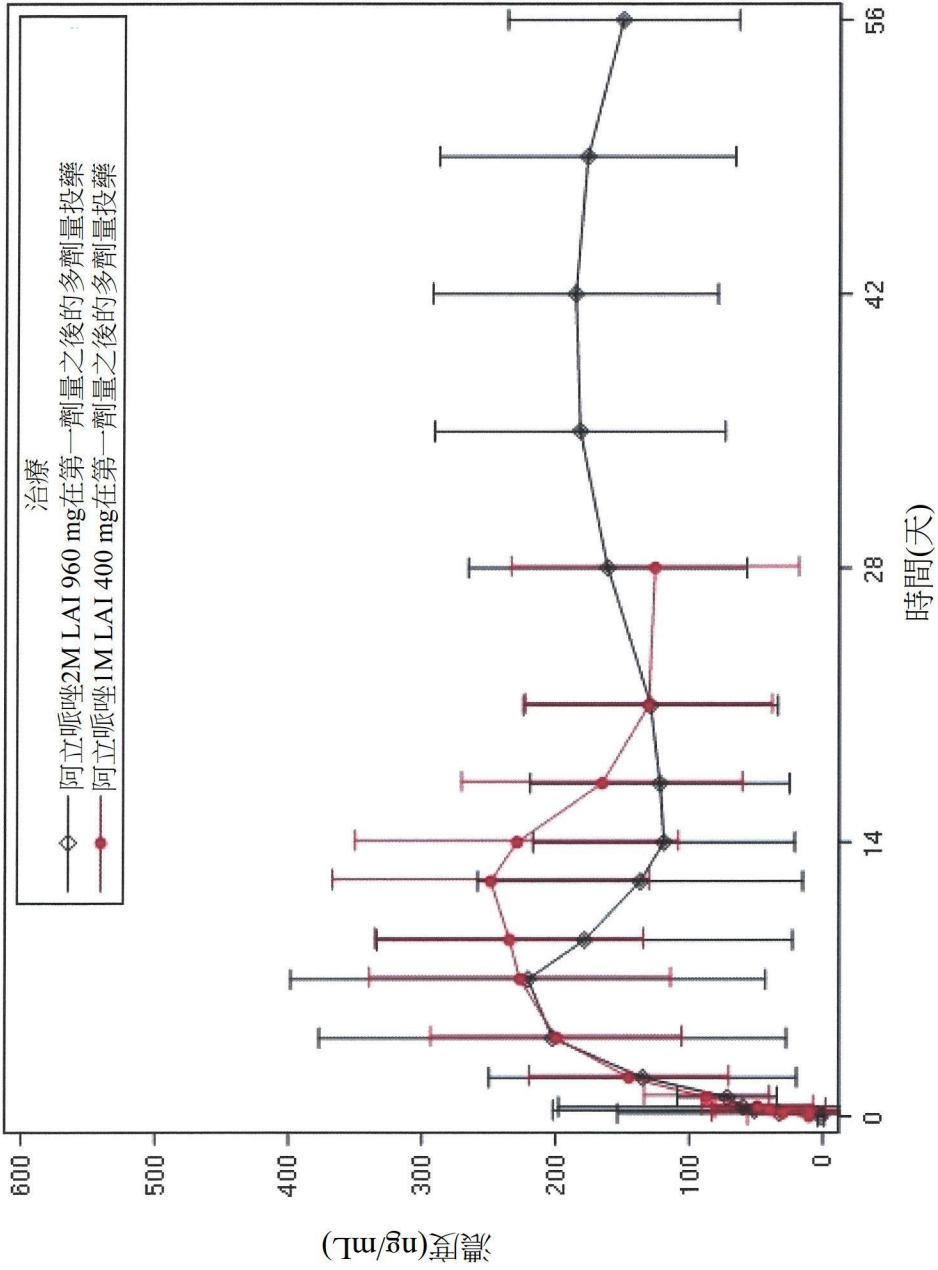
【請求項37】

如請求項24至26及32中任一項之注射用製劑，其中在複數次投予該注射用製劑之後阿立哌唑自時間給藥後零至56天的濃度-時間曲線下面積(AUC)實質上等於在複數次投予阿立哌唑肌內(IM)貯存調配物(每28天一次)之後阿立哌唑自時間給藥後零至28天之AUC的兩倍。

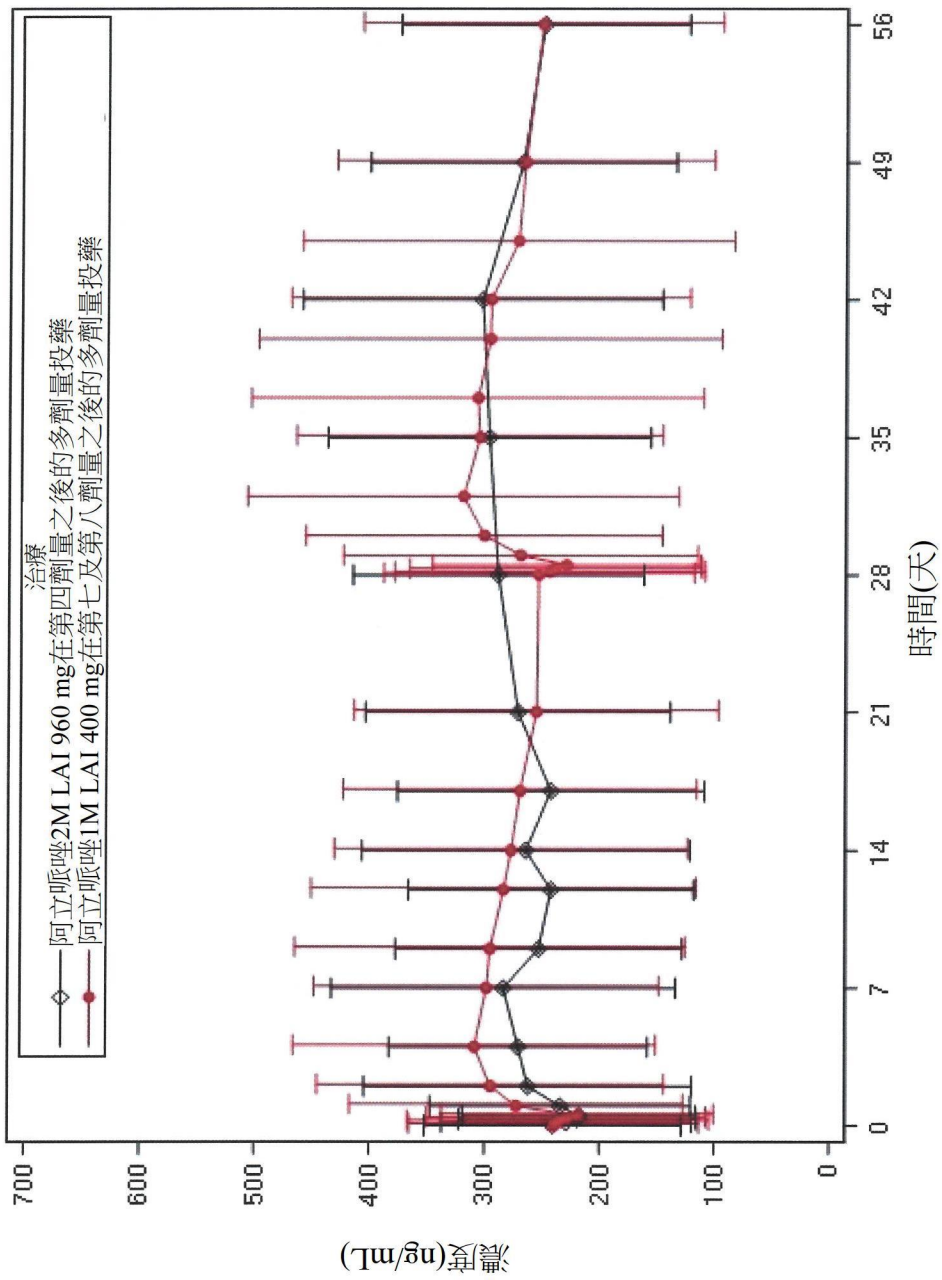
【請求項38】

如請求項24至26及32中任一項之注射用製劑，其中倘若於下列情況，該製劑之使用包含供注射之阿立哌唑或其鹽之調節劑量的使用：該患者為CYP2D6代謝不良之患者；或該患者服用伴隨物CYP3A4抑制劑或CYP2D6抑制劑超過14天。

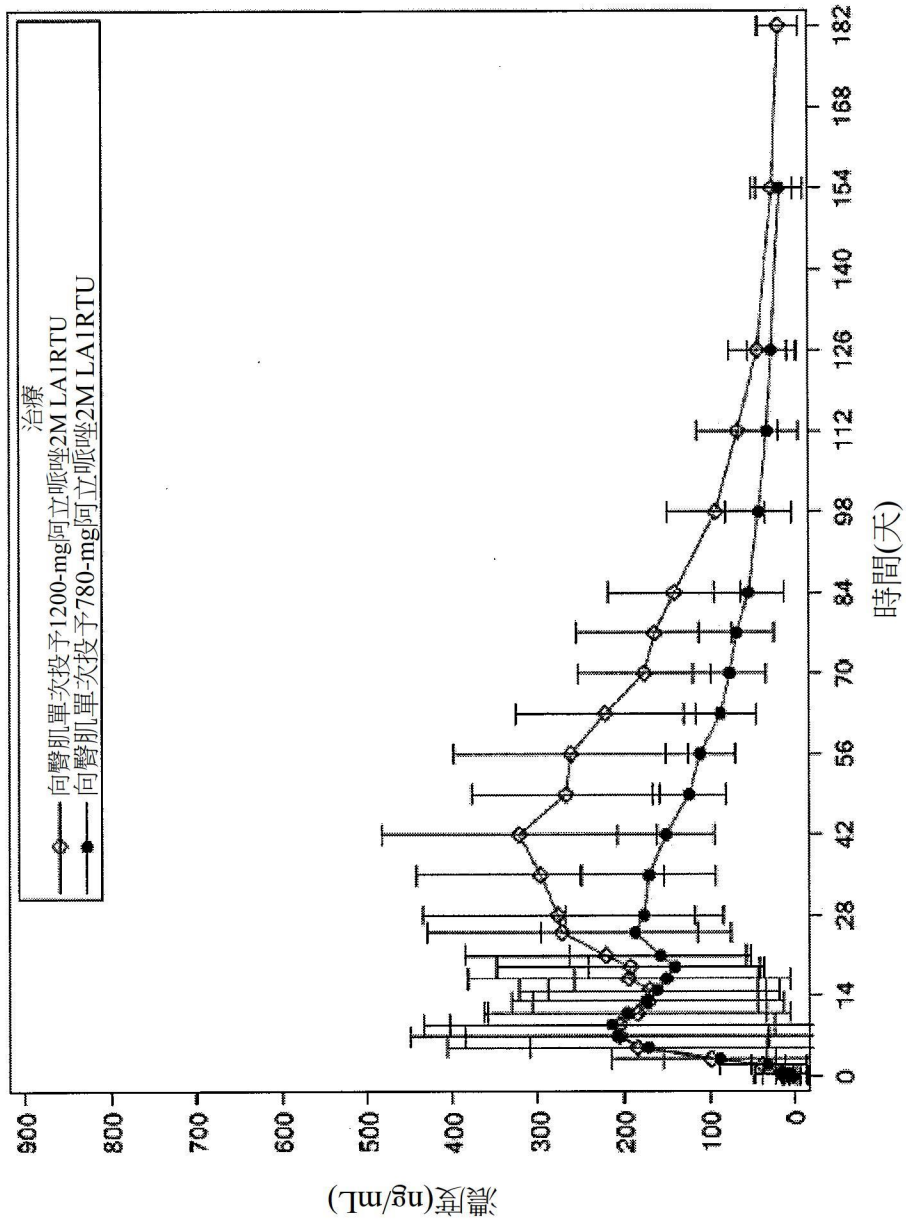
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】