(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112423754 A
(43)申请公布日 2021.02.26

(21)申请号 201980028138.3
(22)申请日 2019.03.04
(30)优先权数据
62/638,587 2018.03.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/020576 2019.03.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/173230 EN 2019.09.12
(71)申请人 奥克梅斯制药爱尔兰有限公司
地址 爱尔兰都柏林
(72)发明人 L·冯摩尔可 P·韦登 M·哈德
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 吴亦华 侯宝光
(51)Int.Cl.
A61K 31/496(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)

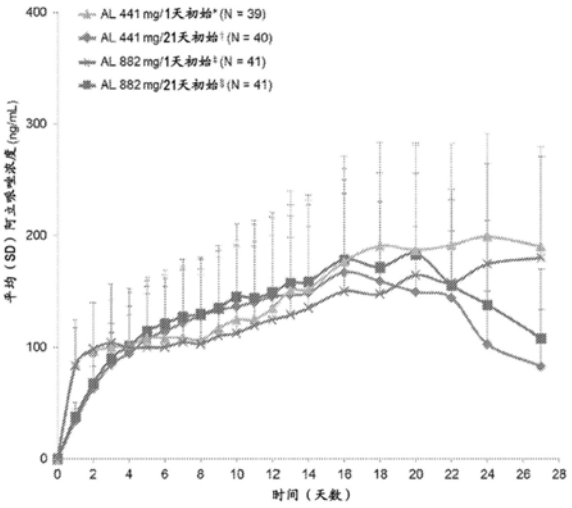
权利要求书5页 说明书21页 附图9页

(54)发明名称

阿立哌唑的给药策略

(57)摘要

本发明涉及使用阿立哌唑、月桂酰阿立哌唑和月桂酰阿立哌唑纳米颗粒分散体的组合治疗精神分裂症的方法。



CN 112423754 A

1.一种用于治疗精神分裂症的试剂盒,其中所述试剂盒包含治疗有效量的:

包含阿立哌唑的第一组分;

包含AL_{NCD}的第二组分;和

包含月桂酰阿立哌唑的第三组分;

以及进一步包含施用说明书,其中所述说明书规定口服施用所述第一组分,肌内施用所述第二组分和肌内施用所述第三组分。

2.根据权利要求1所述的试剂盒,其中所述第一组分的治疗有效量是约5-50mg。

3.根据权利要求1或2所述的试剂盒,其中所述第一组分的治疗有效量是约30mg。

4.根据权利要求1或2所述的试剂盒,其中所述第一组分的治疗有效量是约15mg。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的试剂盒,其中所述第二组分的治疗有效量是约629-695mg。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述第二组分的治疗有效量是约675mg。

7.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述第三组分的治疗有效量是约300-1500mg。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的试剂盒,其中所述第三组分的治疗有效量是441、662、882或1064mg。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的试剂盒,其中所述AL_{NCD}包含聚山梨醇酯20、柠檬酸钠、氯化钠、水性缓冲剂和月桂酰阿立哌唑颗粒群。

10.根据权利要求9所述的试剂盒,其中所述月桂酰阿立哌唑颗粒群具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的试剂盒,其中所述AL_{NCD}具有17:1的颗粒与聚山梨醇酯20的比率。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的试剂盒,其中所述方法的所有组分基本上同时施用。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的试剂盒,其中所述方法包括一种方案,其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用,并且其中所述第一组分在初始施用的21天内不再施用。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的试剂盒,其中所述方法包括一种方案,其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用,并且其中所述组分的第二次施用不早于初始治疗后的21天。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的试剂盒,其中所述方法包括一种方案,其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用,随后的第二次治疗包括单独施用所述第三组分。

16.根据权利要求15所述的试剂盒,其中所述第二次治疗不早于所述初始治疗后的21天。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的试剂盒,其中所述第一组分在治疗期间仅施用一次。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的试剂盒,其中所述第一组分在所述初始治疗后的21天内不再施用。

19.根据权利要求1-12中任一项所述的试剂盒，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和/或第二天施用，所述第二组分仅在治疗的第一天施用，且所述第三组分仅在治疗的前10天内施用一次。

20.根据权利要求19所述的试剂盒，其中所述方案还包括单独的所述第三组分的第二次施用。

21.根据权利要求19所述的试剂盒，其中所述第三组分在治疗的第一天施用。

22.根据权利要求19所述的试剂盒，其中所述第三组分在治疗的第二天施用。

23.根据权利要求19所述的试剂盒，其中所述第三组分在治疗方案开始后的7-10天施用。

24.根据权利要求19-23中任一项所述的试剂盒，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和第二天施用。

25.根据权利要求19-24中任一项所述的试剂盒，其中所述第一组分仅在治疗的第一天施用。

26.一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受试者施用：

包含约5-50mg阿立哌唑的第一组分；

包含约629-695mg AL_{NCD}的第二组分；和

包含治疗有效量的月桂酰阿立哌唑的第三组分。

27.根据权利要求26所述的方法，其中所述AL_{NCD}包含聚山梨醇酯20、柠檬酸钠、氯化钠、水性缓冲剂和月桂酰阿立哌唑颗粒群。

28.根据权利要求26或27所述的方法，其中所述月桂酰阿立哌唑颗粒群具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。

29.根据权利要求26-28中任一项所述的方法，其中所述AL_{NCD}具有17:1的颗粒与聚山梨醇酯20的比率。

30.根据权利要求26-29中任一项所述的方法，其中所述第一组分以约30mg的剂量施用。

31.根据权利要求26-29中任一项所述的方法，其中所述第一组分以约15mg的剂量施用。

32.根据权利要求26-31中任一项所述的方法，其中所述第二组分以约675mg活性组分的剂量施用。

33.根据权利要求26-32中任一项所述的方法，其中所述第三组分以约300-1500mg的剂量施用。

34.根据权利要求26-32中任一项所述的方法，其中所述第三组分以441、662、882或1064mg的剂量施用。

35.根据权利要求26-34中任一项所述的方法，其中所述方法的所有组分基本上同时施用。

36.根据权利要求26-34中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述第一组分在初始施用的21天内不再施用。

37.根据权利要求26-34中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述组分的第二次施用不早于初始治疗后的21天。

38.根据权利要求26-35中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，随后的第二次治疗包括单独施用所述第三组分。

39.根据权利要求36所述的方法，其中所述第二次治疗不早于所述初始治疗后的21天。

40.根据权利要求26-37中任一项所述的方法，其中所述第一组分在治疗期间仅施用一次。

41.根据权利要求26-38中任一项所述的方法，其中所述第一组分在所述初始治疗后的21天内不再施用。

42.根据权利要求26-32中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和/或第二天施用，所述第二组分仅在治疗的第一天施用，且所述第三组分仅在治疗的前10天内施用一次。

43.根据权利要求40所述的方法，其中所述方案还包括单独的所述第三组分的第二次施用。

44.根据权利要求40所述的方法，其中所述第三组分在治疗的第一天施用。

45.根据权利要求40所述的方法，其中所述第三组分在治疗的第二天施用。

46.根据权利要求40所述的方法，其中所述第三组分在治疗方案开始后的7-10天施用。

47.根据权利要求40-44中任一项所述的方法，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和第二天施用。

48.根据权利要求40-44中任一项所述的方法，其中所述第一组分仅在治疗的第一天施用。

49.根据权利要求26-48中任一项所述的方法，其中所述第一组分口服施用。

50.根据权利要求26-49中任一项所述的方法，其中所述第二组分肌内施用。

51.根据权利要求26-50中任一项所述的方法，其中所述第二组分被肌内施用至三角肌或臀肌。

52.根据权利要求26-51中任一项所述的方法，其中所述第二组分被肌内施用至三角肌。

53.根据权利要求26-52中任一项所述的方法，其中所述第三组分肌内施用。

54.根据权利要求26-53中任一项所述的方法，其中所述第三组分被肌内施用至三角肌或臀肌。

55.一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受试者施用：

包含阿立哌唑的第一组分；

包含AL_{NCD}的第二组分；和

包含月桂酰阿立哌唑的第三组分；

其中组合的所述第一、第二和第三组分的剂量足以维持所述受试者中阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平。

56.根据权利要求55所述的方法，其中在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效的平均

血浆水平为约102-435ng/mL。

57.根据权利要求55或56所述的方法，其中在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平为大于约102ng/mL。

58.根据权利要求55或57所述的方法，其中在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平为小于约435ng/mL。

59.根据权利要求55-58中任一项所述的方法，其中所述AL_{NCD}包含聚山梨醇酯20、柠檬酸钠、氯化钠、水性缓冲剂和月桂酰阿立哌唑颗粒群。

60.根据权利要求59所述的方法，其中所述月桂酰阿立哌唑颗粒群具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。

61.根据权利要求55-60中任一项所述的方法，其中所述AL_{NCD}具有17:1的颗粒与聚山梨醇酯20的比率。

62.根据权利要求55-61中任一项所述的方法，其中在初始治疗的24小时内达到所述阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平。

63.根据权利要求55-62中任一项所述的方法，其中所述阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平维持不少于21天。

64.根据权利要求55-63中任一项所述的方法，其中所述方法的所有组分基本上同时施用。

65.根据权利要求55-64中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述第一组分在初始施用的21天内不再施用。

66.根据权利要求55-65中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述组分的第二次施用不早于初始治疗后的21天。

67.根据权利要求55-66中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，随后的第二次治疗包括单独施用所述第三组分。

68.根据权利要求65所述的方法，其中所述第二次治疗不早于所述初始治疗后的21天。

69.根据权利要求55-68中任一项所述的方法，其中所述第一组分在治疗期间仅施用一次。

70.根据权利要求55-69中任一项所述的方法，其中所述第一组分在所述初始治疗后的21天内不再施用。

71.根据权利要求55-63中任一项所述的方法，其中所述方法包括一种方案，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和/或第二天施用，所述第二组分仅在治疗的第一天施用，且所述第三组分仅在治疗的前10天内施用一次。

72.根据权利要求71所述的方法，其中所述方案还包括单独的所述第三组分的第二次施用。

73.根据权利要求71所述的方法，其中所述第三组分在治疗的第一天施用。

74.根据权利要求71所述的方法，其中所述第三组分在治疗的第二天施用。

75.根据权利要求71所述的方法，其中所述第三组分在治疗方案开始后的7-10天施用。

76.根据权利要求71-75中任一项所述的方法，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和

第二天施用。

77.根据权利要求71-75中任一项所述的方法,其中所述第一组分仅在治疗的第一天施用。

78.根据权利要求55-77中任一项所述的方法,其中所述第一组分口服施用。

79.根据权利要求55-78中任一项所述的方法,其中所述第二组分肌内施用。

80.根据权利要求55-79中任一项所述的方法,其中所述第二组分被肌内施用至三角肌或臀肌。

81.根据权利要求55-80中任一项所述的方法,其中所述第二组分被肌内施用至三角肌。

82.根据权利要求55-81中任一项所述的方法,其中所述第三组分肌内施用。

83.根据权利要求55-82中任一项所述的方法,其中所述第三组分被肌内施用至三角肌或臀肌。

阿立哌唑的给药策略

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年03月05日提交的美国临时专利申请号62/638,587的优先权。该申请的全部内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 精神分裂症是一种严重的神经精神疾病,发病于青春期晚期或成年初期。其以对现实的认知扭曲(幻觉和妄想)、社交障碍、语言和行为混乱以及轻度认知功能障碍为代表,是一种破坏性且相对普遍的疾病,影响全世界约1%的人口。

[0004] 精神分裂症患者需要长期抗精神病药物治疗,而长效可注射(LAI)抗精神病药物的一个局限性是一些LAI方案需要持续2-3周的口服导入(初始)方案以达到初始治疗浓度。参见,例如,Brissos,S.等,Therapeutic Advances in Psychopharmacology,2014,4(5),198-219;Citrome,L.Expert Review of Neurotherapeutics,2017,17(10),1029-1043。对于不想吃药的患者,或者当患者在医院内开始进行LAI治疗,但需要在出院后继续进行口服导入的情况下,这些口服导入方案可能具有挑战性。

[0005] 因此,需要改进递送抗精神病药物的方法,从而改善患者的依从性并使活性剂的药理作用最大化。

发明内容

[0006] 本文提供了用于在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,所述方法包括向所述受试者施用阿立哌唑、月桂酰阿立哌唑纳米颗粒分散体(AL_{NCD})和LAI月桂酰阿立哌唑的组合。LAI月桂酰阿立哌唑的常规施用需要21天口服导入阿立哌唑(初始)。与此相反,本文所述的组合仅需要1-3天的口服阿立哌唑导入时间。该最小化的导入时间具有很多优势,包括提高患者的依从性。

[0007] 因此,在一个方面中,本文提供了一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,所述方法包括以任何顺序向所述受试者施用:

[0008] 包含约5-50mg阿立哌唑的第一组分;

[0009] 包含约629-695mg AL_{NCD}的第二组分;和

[0010] 包含治疗有效量的月桂酰阿立哌唑的第三组分。

[0011] 在一个实施方式中,本发明的组分可以以任何顺序施用。

[0012] 在一个实施方式中,所有组分均为包含上文所列活性成分和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0013] 在一个实施方式中,AL_{NCD}包含聚山梨醇酯20、柠檬酸钠、氯化钠、水性缓冲剂和月桂酰阿立哌唑颗粒群。在另一个实施方式中,月桂酰阿立哌唑颗粒群具有小于约1000nm的基于体积的粒径分布(Dv50)。在一个实施方式中,月桂酰阿立哌唑颗粒群具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。在一个实施方式中,AL_{NCD}具有0.1∶1至约40∶1之间的颗粒与聚山梨醇酯20的比率。在一个实施方式中,AL_{NCD}具有17∶1的颗粒与聚山梨醇酯

20的比率。在一个实施方式中，AL_{NCD}包含约26重量百分比的月桂酰阿立哌唑颗粒、约1.53重量百分比的聚山梨醇酯20、约0.76重量百分比的柠檬酸钠、0.31重量百分比的氯化钠和水性缓冲剂；其中月桂酰阿立哌唑颗粒具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。

[0014] 在一个实施方式中，第一组分以约30mg阿立哌唑的剂量施用。在另一个实施方式中，第一组分以约15mg阿立哌唑的剂量施用。在又一个实施方式中，第二组分以约675mg月桂酰阿立哌唑的剂量施用。在另一个实施方式中，第二组分以约677mg月桂酰阿立哌唑的剂量施用。在另外又一个实施方式中，第三组分以约300-1500mg月桂酰阿立哌唑的剂量施用。在一个实施方式中，第三组分以441、662、882或1064mg的剂量施用。

[0015] 组分可以在基本上相同的时间施用(即，通常彼此间在几分钟内，或在医学或药学领域普通技术人员施用这些组分所花费的时间内)。在一个实施方式中，所述方法的所有组分基本上同时施用。在另一个实施方式中，所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述第一组分在初始施用的21天内不再施用。在又一个实施方式中，所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述组分的第二次施用不早于初始治疗后的21天。在另外又一个实施方式中，所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用，随后的第二次治疗包括单独施用所述第三组分。在一个实施方式中，任何或所有组分的第二次治疗不早于初始治疗后的21天。在一个实施方式中，第一组分在治疗期间仅施用一次。在一个实施方式中，第一组分在初始治疗后的21天内不再施用。

[0016] 在一个实施方式中，所述方法包括一种方案，其中所述第一组分仅在治疗的第一天和/或第二天施用，所述第二组分仅在治疗的第一天施用，和所述第三组分仅在治疗的前10天内施用一次。在另一个实施方式中，所述方案还包括单独的所述第三组分的第二次施用。在又一个实施方式中，所述第三组分在治疗的第一天施用。在另外又一个实施方式中，所述第三组分在治疗的第二天施用。在一个实施方式中，所述第三组分在治疗方案开始后的7-10天施用。在另一个实施方式中，所述第三组分在治疗方案开始后的3-6天施用。在又一个实施方式中，所述第一组分仅在治疗的第一天和第二天施用。在另外又一个实施方式中，所述第一组分仅在治疗的第一天施用。

[0017] 在一个实施方式中，所述第一组分口服施用。在一个实施方式中，所述第二组分肌内施用。在一个实施方式中，所述第二组分被肌内施用至三角肌或臀肌。在一个实施方式中，所述第二组分被肌内施用至三角肌。在一个实施方式中，所述第三组分肌内施用。在一个实施方式中，所述第三组分被肌内施用至三角肌或臀肌。

[0018] 在另一个方面中，本文提供了一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受试者施用：

[0019] 包含阿立哌唑的第一组分；

[0020] 包含AL_{NCD}的第二组分；和

[0021] 包含月桂酰阿立哌唑的第三组分；

[0022] 其中组合的所述第一、第二和第三组分的剂量足以维持所述受试者中阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平。图8显示了使用本发明方法获得的平均血浆水平。

[0023] 在一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平为约

102-435ng/mL。在一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平为大于约102ng/mL。在一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平为小于约435ng/mL。在一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平为约102ng/mL至约435ng/mL之间。在一个实施方式中，在初始治疗的24小时内达到阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平。在一个实施方式中，阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平维持不少于21天。

[0024] 在另一个方面中，本文提供了一种用于治疗精神分裂症的试剂盒，其中所述试剂盒包含治疗有效量的：

[0025] 包含阿立哌唑的第一组分；

[0026] 包含AL_{NCD}的第二组分；和

[0027] 包含月桂酰阿立哌唑的第三组分；

[0028] 以及进一步包含施用说明书，其中所述说明书规定口服施用所述第一组分，肌内施用所述第二组分和肌内施用所述第三组分。

附图说明

[0029] 图1：实施例1的研究设计。

[0030] 图2：口服阿立哌唑(15mg/天，历时21天)或AL_{NCD}+单剂量口服阿立哌唑(在第1天30mg)进行初始治疗后，阿立哌唑平均(SD)浓度随时间(28天)的变化情况。

[0031] 图3：起始AL剂量/初始方案的阿立哌唑的AUC_{0-28}的箱形图。

[0032] 图4：针对在1期研究(加号)和3期有效性研究(圆圈符号)中接受21天初始方案的患者(441mg和882mg AL剂量组合并[对数标度])的阿立哌唑浓度散点图。

[0033] 图5：针对在1期研究(加号)和3期有效性研究(圆圈符号)中接受1天初始方案的患者(441mg和882mg AL剂量组合并[对数标度])的阿立哌唑浓度散点图。

[0034] 图6A：相对于FDA规定的最小和最大阈值，以441mg剂量单次注射AL_{NCD}后的阿立哌唑平均浓度。

[0035] 图6B：相对于FDA规定的最小和最大阈值，以662mg剂量单次注射AL_{NCD}后的阿立哌唑平均浓度。

[0036] 图6C：相对于FDA规定的最小和最大阈值，以882mg剂量单次注射AL_{NCD}后的阿立哌唑平均浓度。

[0037] 图7A：相对于FDA规定的最小和最大阈值，以441mg剂量单次注射AL_{NCD}后，阿立哌唑浓度的散点图。

[0038] 图7B：相对于FDA规定的最小和最大阈值，以662mg剂量单次注射AL_{NCD}后，阿立哌唑浓度的散点图。

[0039] 图7C：相对于FDA规定的最小和最大阈值，以882mg剂量单次注射AL_{NCD}后，阿立哌唑浓度的散点图。

[0040] 图8：在图例中提供的剂量下单次注射AL_{NCD}以及IM施用50mg阿立哌唑后模拟的阿立哌唑浓度。662mg剂量提供足够的覆盖范围，以使浓度保持在最低阈值以上。

具体实施方式

[0041] 非典型抗精神病药物阿立哌唑的前药月桂酰阿立哌唑(AL)可作为长效肌内(IM)注射剂用于治疗精神分裂症。参见,例如,Meltzer,H.Y.,et al.,J.Clin.Psychiatry,2015,76(8),1085-1090。可以以四种可用剂量中的任何一种在患者中开始AL治疗:441mg、662mg、882mg或1064mg。AL的溶解性质允许较长的给药间隔。例如,存在明确指定为2个月给药间隔的1064mg AL剂量的选项。AL的缓慢溶出导致第一次AL注射与达到有效浓度的阿立哌唑之间出现初始延迟。目前,首次AL给药需要口服补充阿立哌唑21天,以在治疗开始期间提供足够的抗精神病药物。

[0042] 21天的口服要求带来了挑战,因为口服药物可能过早停药。在开始AL的情况下,在开始时过早停用口服补充阿立哌唑可导致阿立哌唑的水平下降至低于治疗性血浆浓度。因此,仍然需要提供无需继续口服补充的替代性AL初始方案。

[0043] 本文描述的组合和给药策略可满足这一需求。1期药代动力学(PK)研究表明,AL_{NCD}与在一天中单次30mg口服阿立哌唑片剂(1天初始方案)一起提供与起始AL 441或882mg的21天初始方案相似的阿立哌唑血浆浓度。因而,本文提供了一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,所述方法包括向所述受试者施用:包含阿立哌唑的第一组分;包含AL_{NCD}的第二组分;和包含治疗有效量的月桂酰阿立哌唑的第三组分。在一个实施方式中,所述第一组分以约30mg的剂量施用,所述第二组分以约675mg的剂量施用,和所述第三组分以441、662、882或1064mg的剂量施用。在又一个实施方式中,所述第一组分以约30mg的剂量施用,所述第二组分以约677mg的剂量施用,和所述第三组分以441、662、882或1064mg的剂量施用。在另一个实施方式中,组合的第一、第二和第三组分的剂量足以维持在受试者中阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平。阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平的阈值是约102ng/mL。图8显示了662和882mg剂量的AL_{NCD}与阿立哌唑和月桂酰阿立哌唑的组合提供高于阈值的平均血浆水平。

[0044] FDA已规定了可接受的平均血浆水平的最大阈值为435ng/mL。图7A、7B和7C显示了以剂量441mg(图7A)、662mg(图7B)和882mg(图7C)单独注射AL_{NCD}后阿立哌唑的平均血浆水平的散点图。从这些图中可以看出,882mg剂量的AL_{NCD}可使平均血浆水平高于FDA推荐的最高水平。

[0045] 定义

[0046] 下文列出的是本文使用的各种术语的定义。无论是单独使用还是作为较大基团的一部分,这些定义适用于本说明书和权利要求书中使用的术语,除非在特定情况下另有限制。

[0047] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在通常情况下,本文所用的命名法以及细胞培养、分子遗传学、有机化学和肽化学中的实验室程序是本领域众所周知的和常用的。

[0048] 如在本文中所使用的,冠词“一个(a)”和“一种(an)”是指该冠词的语法对象的一个或多个(即,至少一个)。举例来说,“一个要素”是指一个要素或一个以上要素。此外,术语“包括”以及其他形式(如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”)的使用不是限制性的。

[0049] 如在本文中所使用的,术语“约”将被本领域普通技术人员理解,并将在使用其的

上下文中有一些程度的变化。如在本文中所使用的，当指代诸如量、持续时间等的可测量值时，术语“约”意在涵盖与规定值相差±20％或±10％(包括±5％、±1％和±0.1％)的变化，因为这样的变化适合于实施所公开的方法。

[0050] 如在说明书和在权利要求书中所使用的，术语“包括”可以包括实施方式“由……组成”和“基本上由……组成”。如在本文中所使用的，术语“包含(comprise(s))”、“包括(include(s))”、“具有(having)”、“具有(has)”、“可以(may)”、“包含(contain(s))”及其变体旨在为开放式过渡短语、术语或词，其要求存在指定的成分/步骤并允许存在其它的成分/步骤。然而，应将这样的描述解释为也将组合物或过程描述为“由所列举的化合物组成”和“基本上由所列举的化合物组成”，其仅允许存在所述化合物以及任何药学上可接受的载体，并且排除其他化合物。

[0051] 如在本文中所使用的，术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括减少或缓解至少一种与正被治疗的状态、病症或疾病相关的症状或由其导致的症状。例如，治疗可以是减少病症的一个或几种症状。

[0052] 如在本文中所使用的，术语“预防”或“预防”指如果没有发生，则没有病症或疾病的发展，或者已有病症或疾病的发展，则没有病症或疾病的进一步发展。还考虑了预防与病症或疾病相关的一些或全部症状的能力。

[0053] 如在本文中所使用的，术语“用途”分别包括本发明的下述实施方式的任何一个或多个：治疗精神分裂症的用途、制备用于治疗这些疾病的药物组合物的用途，如在制备药物中；使用本发明的化合物治疗这些疾病的方法；用于治疗这些疾病的具有本发明的化合物的药物制剂；及用于治疗这些疾病的本发明的化合物；如果不另外说明，则视情况和权宜之计。

[0054] 如在本文中所使用的，术语“患者”、“个体”或“受试者”旨在包括能够遭受或罹患与蛋白激酶活性相关的疾病、病症或病况的生物体(例如，原核生物或真核生物)。受试者的实例包括哺乳动物，例如人、犬、奶牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、家兔、大鼠和转基因非人动物。在某些实施方式中，受试者是人，例如罹患精神分裂症、处于罹患精神分裂症风险或潜在能够罹患精神分裂症的人。在另一个实施方式中，所述受试者是细胞。

[0055] 当就治疗/预防的方法和本文所述的化合物及其药物组合物的用途而言时，“有需要的”个体可为已诊断为或之前被治疗过待治疗的病况的个体。就预防而言，有需要的个体还可为处于病况风险(例如，指示病况风险的病况家族史、生活方式因素等)的个体。通常，当施用本发明的化合物的步骤在本文中公开时，本发明还考虑了鉴定需要待施用的特定治疗的个体或受试者的步骤或者治疗特定病况的步骤。

[0056] 在一些实施方式中，所述个体是哺乳动物，包括但不限于牛科动物、马、猫科动物、兔、犬科动物、啮齿类动物或灵长类动物。在一些实施方式中，所述哺乳动物是灵长类动物。在一些实施方式中，所述灵长类动物是人。在一些实施方式中，所述个体是人，包括成人、儿童和早产儿。在一些实施方式中，所述个体是非哺乳动物。在一些变型中，所述灵长类动物是非人灵长类动物，如黑猩猩和其他猿及猴物种。术语“个体”不表示特定年龄或性别。

[0057] 如在本文中所使用的，术语“有效量”、“药学有效量”和“治疗有效量”指无毒但足以提供所需生物学结果的药剂的量。该结果可以是疾病的迹象、症状或原因的减少或减轻，或者生物系统的任何其它所需改变。本领域普通技术人员可以使用常规实验确定在任何情

况下的适当的治疗量。

[0058] 如在本文中所使用的，术语“组合物”或“药物组合物”是指在本发明中可用的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物促进化合物向患者或受试者的施用。本领域存在多种施用化合物的技术，包括但不限于静脉内、口服、气雾剂、胃肠外、眼科、肺部或局部施用。

[0059] 如在本文中所使用的，术语“组合”、“治疗组合”或“药物组合”是指在一个剂量单位形式中的固定组合或非固定组合，或者用于组合施用的部分的试剂盒，其中两种或更多种治疗剂可以单独施用，在时间间隔内同时或分开施用，特别是这些时间间隔允许组合成分表现出协作(例如，协同)作用。

[0060] 如在本文中所使用的，术语“重量百分比”意在指代组合物中的化合物和/或组分的量(按重量计)或组合物的组成组分的量(按重量计)占总组合物重量的百分比。重量百分比还可以通过将质量分数乘以100计算。“质量分数”是一种物质的质量m_1与总组合物的质量mT的比率，即质量百分比＝(m_1/m_T)*100。

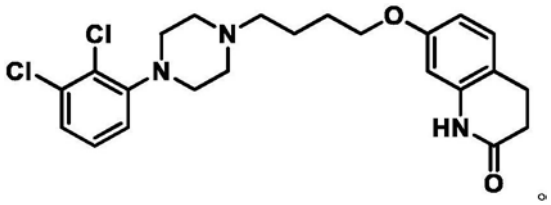
[0061] “水性缓冲剂”是指在添加少量的酸或碱或稀释后可抵抗水合氢离子和氢氧根离子浓度(以及随后的pH)变化的水溶液。缓冲溶液由弱酸及其共轭碱(较常见)或弱碱及其共轭酸(较少见)组成。可以通过本领域熟知的方法用适当的缓冲剂制备缓冲液以得到所需的pH值。适宜缓冲剂的实例包括盐酸、乳酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、马来酸、丙酮酸、丁二酸、三羟甲基氨基甲烷、氢氧化钠、碳酸氢钠、磷酸、磷酸钠及其它生物学上可接受的缓冲剂。水性缓冲剂可以容易地商购获得，无需对其进行进一步处理即可用于制备本发明的组合物。

[0062] 如在本文中所使用的，物质的“平均血浆水平”指在多个血浆样品中测得的该物质的平均水平。通过将血浆样品中测得的物质的浓度相加，然后将和除以血浆样品的数量，即可得出平均血浆水平。

[0063] 如在本文中所使用的，“稳态血浆水平”旨在表示在1个给药间隔(稳态)下的总暴露量(AUC)除以给药间隔的时间。因此，虽然在稳态下的给药间隔期间浓度上升和下降，但平均浓度不变。达到稳态后，每个剂量都将给出相同的最大血清浓度(C_{max})、最小血清浓度(C_{min})、曲线下面积(AUC)和稳态浓度(C_{ss})，以使得C_{ss}＝AUC/给药间隔。

[0064] 药物组合物

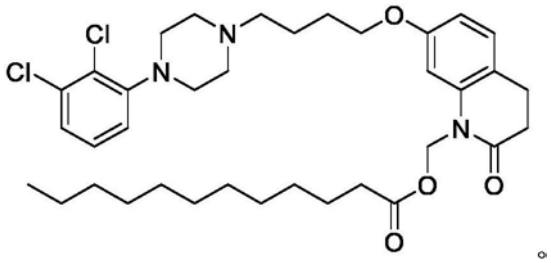
[0065] 本文公开了一种用于在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法和给药方案，所述方法包括向所述受试者施用包含阿立哌唑的第一组分。美国专利号4,734,416和5,006,528公开了阿立哌唑，7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮或7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基}-3,4-二氢喹诺酮，作为在精神分裂症、双相障碍、抑郁症和其他CNS病症的治疗中可用的非典型抗精神病药物。这些文件的全部内容通过引用并入本文。阿立哌唑具有以下化学结构：

[0066] 

[0067] 阿立哌唑以商品名ABILIFY®销售。其充当多巴胺D2部分激动剂、血清素5-HT1A受体激动剂并且是血清素5-HT2A受体的拮抗剂。目前，ABILIFY®以ABILIFY®

(阿立哌唑)片、ABILIFY DISCMELT®(阿立哌唑)口腔崩解片以及ABILIFY®(阿立哌唑)口服液以每日一次的给药方案进行口服施用。在一个实施方式中,阿立哌唑组分是包含阿立哌唑和药学上可接受载体的药物组合物。

[0068] 方法和给药方案还包含组分月桂酰阿立哌唑。美国专利号8,431,576、8,796,276、9,034,867、9,193,685、9,452,131和9,526,726公开了月桂酰阿立哌唑,(7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基十二烷酸酯,作为在精神分裂症、双相障碍、抑郁症和其他CNS病症的治疗中可用的阿立哌唑的缓释前药。这些文件的全部内容通过引用并入本文。月桂酰阿立哌唑具有以下化学结构:

[0069] 

[0070] 月桂酰阿立哌唑以商品名ARISTADA®消售,并且目前是肌内施用的。

[0071] 在一个实施方式中,月桂酰阿立哌唑组分是包含月桂酰阿立哌唑和药学上可接受的载体的药物组合物。在一个实施方式中,月桂酰阿立哌唑组分是包含月桂酰阿立哌唑、脱水山梨醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20和水性载剂的药物组合物。

[0072] 方法和给药方案还包含月桂酰阿立哌唑纳米分散体(AL_{NCD})组分。美国专利号10,016,415公开了AL_{NCD}。AL_{NCD}是一种包含聚山梨醇酯20、柠檬酸钠、氯化钠、水性缓冲剂和月桂酰阿立哌唑颗粒群的用于治疗精神分裂症、双相障碍、抑郁症和其他CNS病症的药物组合物。

[0073] 可以使用诸如水或稀表面稳定剂溶液作为稀释剂的光散射之类的技术来测量纳米颗粒分散体的粒径。可以使用显微镜验证测量结果。可以使用Horiba 950粒度分析仪以湿混悬液形式来确定粒径分布。在本文中通过颗粒的平均体积直径表示基于体积的粒径(Dv50)。粒径测量也可以使用PCS(动态光散射测量)进行。

[0074] 在一个实施方式中,在AL_{NCD}中的月桂酰阿立哌唑颗粒群具有小于约1000nm的基于体积的粒径分布(Dv50)。在一个实施方式中,在AL_{NCD}中的月桂酰阿立哌唑颗粒群具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。

[0075] 在一个实施方式中,AL_{NCD}具有在约0.1:1至约40:1之间的颗粒与聚山梨醇酯20的比率。在一个实施方式中,AL_{NCD}具有17:1的颗粒与聚山梨醇酯20的比率。

[0076] 在一个实施方式中,AL_{NCD}包含约20-30重量百分比的月桂酰阿立哌唑、约1-2重量百分比的聚山梨醇酯20、约0.5-1重量百分比的柠檬酸钠、0.1-0.5重量百分比的氯化钠和水性缓冲剂。在一个实施方式中,AL_{NCD}包含约26重量百分比的月桂酰阿立哌唑、约1.53重量百分比的聚山梨醇酯20、约0.76重量百分比的柠檬酸钠、0.31重量百分比的氯化钠和水性缓冲剂。

[0077] 在一个实施方式中,AL_{NCD}包含约26重量百分比的月桂酰阿立哌唑颗粒、约1.53重量百分比的聚山梨醇酯20、约0.76重量百分比的柠檬酸钠、0.31重量百分比的氯化钠和水性缓冲剂;其中月桂酰阿立哌唑颗粒具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布

(Dv50)。

[0078] 治疗方法

[0079] 本文提供的方法和给药方案可以用于在有需要的受试者中治疗各种病症。例如，本文所述的药物组合物可用于治疗患有抑郁症、精神分裂症和双相障碍的受试者。

[0080] 在一个方面中，本文提供了一种在有需要的受试者中治疗这些病症(例如，精神分裂症)的方法，所述方法包括向所述受试者施用：

[0081] 包含阿立哌唑的第一组分；

[0082] 包含AL_{NCD}的第二组分；和

[0083] 包含治疗有效量的月桂酰阿立哌唑的第三组分。

[0084] 在一个方面中，本文提供了一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受试者施用：

[0085] 包含约5-50mg阿立哌唑的第一组分；

[0086] 包含约629-695mg AL_{NCD}的第二组分；和

[0087] 包含治疗有效量的月桂酰阿立哌唑的第三组分。

[0088] 在另一个方面中，本文提供了一种在有需要的受试者中治疗精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受试者施用：

[0089] 包含阿立哌唑的第一组分；

[0090] 包含AL_{NCD}的第二组分；和

[0091] 包含月桂酰阿立哌唑的第三组分；

[0092] 其中组合的所述第一、第二和第三组分的剂量足以维持所述受试者中阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平。

[0093] 在一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平为约102-435ng/mL。在另一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平为大于约102ng/mL。在另一个实施方式中，在稳态血浆水平下阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平为小于约435ng/mL。在另一个实施方式中，在初始治疗24小时内达到阿立哌唑的治疗有效的平均血浆水平。在另一个实施方式中，阿立哌唑的治疗有效平均血浆水平维持不少于21天。

[0094] 在一个方面中，本文提供了一种用于治疗精神分裂症的试剂盒，其中所述试剂盒包含治疗有效量的：

[0095] 包含阿立哌唑的第一组分；

[0096] 包含AL_{NCD}的第二组分；和

[0097] 包含月桂酰阿立哌唑的第三组分；

[0098] 以及进一步包含施用说明书，其中所述说明书规定口服施用所述第一组分，肌内施用所述第二组分和肌内施用所述第三组分。

[0099] 在一个实施方式中，使用本文提供的药物组合物将治疗有效量的药剂给予受试者。术语“治疗有效量”另外意在定义产生任何参数或临床症状改善的量。实际剂量可根据每个患者而变化，且不必然表示所有疾病症状的完全消除。在抗精神病药的情况下，管理精神症状恶化和维持精神症状缓解是治疗主要目的，且在特定的疾病中选择适当的药物和剂量平衡了这些目的，其中将归咎于药物的不良事件最小化。

[0100] 用于本文所述的治疗中的化合物的治疗有效量可由主治诊断医师作为本领域技术人员、通过使用常规技术及通过观察在类似情形下获得的结果确定。在确定治疗有效剂量中，主治诊断医生考虑了多种因素，包括但不限于：哺乳动物物种；其尺寸、年龄和一般健康状况；涉及的具体疾病；疾病的牵连程度或严重程度；个体患者的响应；施用的特定化合物；施用模式；施用制剂的生物利用度特征；选择的给药方案；伴随药物的使用；及其他相关情形。

[0101] 施用/剂量

[0102] 可以改变本文提供的方法和给药方案的组分的实际剂量水平，以便获得有效地实现针对特定患者、组合物和施用方式的所需治疗应答，而对患者没有毒性的活性成分的量。

[0103] 特别地，选择的剂量水平将取决于多种因素，包括所使用的特定化合物的活性，给药时间，化合物的排泄速率，治疗的持续时间，用于与化合物联用的其它药物、化合物或材料，所治疗患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和既往病史以及医学领域众所周知的类似因素。

[0104] 具有本领域普通技术的医生(例如，医师或兽医)可以容易地确定和开具所需药物组合物的有效量的处方。例如，医师或兽医可以开始施用药物组合物，以低于实现所需治疗效果所需的水平给药公开的化合物，并逐渐增加剂量直至达到所需效果。

[0105] 本文提供的方法和给药方案的化合物可以以单剂量或多剂量每天口服约10mg至约2000mg(包括例如约10mg至约500mg)的量施用。因而，在本文提供的治疗方法的一个实施方式中，以每天约5-50mg的剂量施用第一组分(阿立哌唑)。在一个进一步的实施方式中，以每天约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或100mg的剂量施用第一组分(阿立哌唑)。在一个进一步的实施方式中，以每天约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg或30mg的剂量施用第一组分(阿立哌唑)。在一个进一步的实施方式中，以每天约30mg的剂量施用第一组分(阿立哌唑)。在又一个实施方式中，以每天约15mg的剂量持续两天施用第一组分(阿立哌唑)。在另外又一个实施方式中，以每天约10mg的剂量持续三天施用第一组分(阿立哌唑)。

[0106] 本文提供的方法和给药方案的化合物可以以单剂量或多剂量每天约10mg至约2000mg(包括例如约10mg至约500mg)的量肌内施用。因而，在本文提供的治疗方法的一个实施方式中，以每天约629-695mg的剂量施用第二组分(AL_{NCD})。在一个进一步的实施方式中，以每天约630mg、640mg、650mg、660mg、662mg、670mg、675mg、677mg、680mg、690mg或700mg的剂量施用第二组分(AL_{NCD})。在一个进一步的实施方式中，以每天约675mg的剂量施用第二组分(AL_{NCD})。在另一个实施方式中，以每天约677mg的剂量施用第二组分(AL_{NCD})。

[0107] 本文提供的方法和给药方案的化合物可以以单剂量或多剂量每天约10mg至约2000mg(包括例如约300mg至约1500mg或约629至约695mg)的量肌内施用。因而，在本文提供的治疗方法的一个实施方式中，以每天约300-1500mg的剂量施用第三组分(月桂酰阿立哌唑)。在一个进一步的实施方式中，以每天约441mg、662mg、882mg或1064mg的剂量施用第三组分(月桂酰阿立哌唑)。

[0108] 在特定实施方式中，为了方便给药和剂量均匀，以剂量单位形式配制化合物是特别有利的。本文所使用的剂量单位形式是指适合作为待治疗患者的单位剂量的物理上离散的单位；每个单位含有经计算以产生所需治疗作用的预定量的所公开的化合物以及所需的

药物载剂。本发明的剂量单位形式由下述决定并直接取决于下述：(a)所公开化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果，和(b)现有技术中配混/配制这种用于在患者中治疗焦虑症、抑郁症、双相障碍、自闭症相关的易怒和精神病性疾病(包括急性躁狂症、精神分裂症和精神分裂症样病症)的所公开化合物的固有局限性。

[0109] 在一个实施方式中，使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制本文提供的方法和给药方案的组分。在一个实施方式中，本发明的药物组合物包含治疗有效量的所公开的化合物和药学上可接受的载体。

[0110] 在本文中，提及“剂量(dose)”或“剂量(dosage)”是指活性剂的剂量。例如，“包含约629-695mg AL_{NCD}的第二组分”指包含629-695mg月桂酰阿立哌唑的AL_{NCD}的量。如上文所讨论的，阿立哌唑和/或月桂酰阿立哌唑组分可以是包含活性剂和药学上可接受载体的药物组合物。对这些组分的“剂量(dose)”或“剂量(dosage)”的任何提及是指活性剂(阿立哌唑和/或月桂酰阿立哌唑，与药学上可接受的载体无关)的剂量(dose)或剂量(dosage)。

[0111] 在一个实施方式中，在第一组分中的活性剂是阿立哌唑。在另一个实施方式中，在第二组分中的活性剂是月桂酰阿立哌唑。在又一个实施方式中，在第三组分中的活性剂是阿立哌唑。

[0112] 可以将不同剂量方案用于治疗精神分裂症。在一些实施方式中，持续3、4、5、6、7、8、9或10天，每日一次、两次、三次或四次施用每日剂量(如上文所述的任何示例性剂量)。在一个实施方式中，所述方法包括一种方案，其中所述第一、第二和第三组分基本上同时施用。

[0113] 在一个实施方式中，在治疗的前三天施用第一组分的剂量。在一个实施方式中，在治疗的前两天施用第一组分。在一个实施方式中，仅在治疗的第一天施用第一组分。在一个实施方式中，在治疗期间仅施用一次第一组分。在一个实施方式中，在初始治疗后的21天内不再施用第一组分。

[0114] 在一个实施方式中，第一、第二和第三组分基本上同时施用，并且其中所述第一组分在初始施用的21天内不再施用。

[0115] 在一个实施方式中，第一、第二和第三组分基本上同时施用，随后的第二次治疗包括单独施用所述第三组分。

[0116] 在一个实施方式中，第二次治疗不早于初始治疗后的21天。

[0117] 在一个实施方式中，方法包括一种方案，其中第一组分仅在治疗的第一天和/或第二天施用，第二组分仅在治疗的第一天施用，和第三组分在治疗的前10天内施用一次。在另一个实施方式中，方案还包括单独的第三组分的第二次施用。在又一个实施方式中，第三组分在治疗的第一天施用。在另外又一个实施方式中，第三组分在治疗的第二天施用。在一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后7-10天施用。在一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后3-6天施用。在另一个实施方式中，第一组分仅在治疗第一天和第二天施用。在又一个实施方式中，第一组分仅在治疗第一天施用。

[0118] 在一个实施方式中，方法包括一种方案，其中第一组分仅以每天15mg的剂量在治疗第一天和第二天施用，第二组分仅在治疗第一天施用，和第三组分在治疗第二天施用。

[0119] 在一个实施方式中，方法包括一种方案，其中第一组分仅在治疗第一天施用，第二组分仅在治疗第一天施用，和第三组分在治疗方案开始后7-10天施用。在另外又一个实施

方式中，第三组分在治疗方案开始后7、8、9或10天施用。在又一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后7天施用。在另外又一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后8天施用。在一个实施方式中，第三组分在开始治疗方案后9天施用。在另一个实施方式中，第三组分在开始治疗方案后10天施用。

[0120] 在一个实施方式中，方法包括一种方案，其中第一组分仅在治疗第一天施用，第二组分仅在治疗第一天施用，和第三组分在治疗方案开始后3-6天施用。在另外又一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后3、4、5或6天施用。在又一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后3天施用。在另外又一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后4天施用。在一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后5天施用。在另一个实施方式中，第三组分在治疗方案开始后6天施用。

[0121] 本发明的任何组合物的施用途径包括口服、鼻、直肠、阴道内、胃肠外、颊部、舌下或局部。可以将用于本文提供的方法和给药方案的化合物配制为通过任何适宜的途径施用，如口服或胃肠外，例如经皮、经粘膜(例如，舌下、舌、(经)颊、(经)尿道、阴道(例如，经阴道和阴道周围)、鼻(内)和(经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、皮下、肌内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部施用。

[0122] 在一个实施方式中，第一组分(阿立哌唑)的优选施用途径是口服。

[0123] 在一个实施方式中，第二组分(AL_{NCD})的优选施用途径是肌内。在一个进一步的实施方式中，第二组分(AL_{NCD})的优选施用途径是向三角肌或臀肌的肌内施用。在一个进一步的实施方式中，第二组分(AL_{NCD})的优选施用途径是向三角肌的肌内施用。

[0124] 在一个实施方式中，第三组分(月桂酰阿立哌唑)的优选施用途径是肌内。在一个进一步的实施方式中，第三组分(月桂酰阿立哌唑)的优选施用途径是向三角肌或臀肌的肌内施用。

[0125] 在一个实施方式中，第一组分(阿立哌唑)的施用途径是口服，第二组分(AL_{NCD})的施用途径是肌内，和第三组分(月桂酰阿立哌唑)的施用途径是肌内。

[0126] 适宜的组合物和剂型包括例如片剂、胶囊剂、囊片、丸剂、软胶囊、锭剂、分散剂、混悬剂、溶液、糖浆、颗粒剂、小珠、透皮贴剂、凝胶、粉剂、小丸、乳浆剂、糖锭、乳膏、糊剂、膏药、乳液、圆盘、栓剂、用于鼻内或口服施用的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或雾化制剂、用于膀胱内施用的组合物和制剂等。应当理解的是，可用于本发明的制剂和组合物不限于本文所述的特定制剂和组合物。

[0127] 对于口服应用，特别适宜的是片剂、糖衣丸、液体、滴剂、栓剂、或胶囊、囊片和软胶囊。可以根据本领域已知的任何方法制备预期用于口服的组合物，并且这种组合物可以包含一种或多种选自适于制备片剂的惰性、无毒的药物赋形剂的试剂。此类赋形剂包括例如惰性稀释剂，如乳糖；制粒和崩解剂，如玉米淀粉；粘合剂，如淀粉；和润滑剂，如硬脂酸镁。片剂可以是不包衣的，也可以通过已知的技术将其包衣，以提高美观度或延缓活性成分的释放。口服制剂也可以以硬明胶胶囊形式存在，其中将活性成分与惰性稀释剂混合。

[0128] 对于胃肠外施用，可以配制所公开的化合物以用于注射或输注，例如，静脉内、肌内或皮下注射或输注，或用于大剂量或连续输注。可以使用油性或水性载剂中的混悬剂、溶液剂或乳剂，其任选地含有其它配制药剂，如混悬剂、稳定剂或分散剂。

[0129] 仅通过常规实验，本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体过程、实

施方式、权利要求和实施例的许多等同方案。此类等同物被认为在本发明的范围内，并由所附权利要求所覆盖。例如，应当理解的是，反应条件的修饰包括但不限于反应时间、反应规模/体积和实验试剂，如溶剂、催化剂、压力、气氛条件(例如，氮气氛)和还原/氧化剂，具有本领域公认的替代方案并且仅使用常规实验，在本申请的范围内。

[0130] 应当理解的是，无论在何处提供数值和范围，这些数值和范围所涵盖的所有数值和范围都旨在涵盖在本发明的范围内。而且，本申请还考虑了落入这些范围内的所有值以及值的范围的上限或下限。

[0131] 下述实施例进一步说明了本发明的方面。但是，其绝不是对所阐述的本发明的教导或公开的限制。

[0132] 实施例

[0133] 实施例1:研究设计和治疗方案

[0134] 本研究是根据《赫尔辛基宣言》以及1997年的国际协调会议商定的《药物临床试验质量管理规范指导原则》(Good Clinical Practice Guidelines)进行的。研究方案、修正案和知情同意书已经每个地方的独立的伦理委员会/机构审查委员会批准。所有患者在进入研究之前均提供了书面知情同意书。

[0135] 如在本文中所使用的，AL_{NCD}是指药物组合物，其包含约26重量百分比的月桂酰阿立哌唑颗粒、约1.53重量百分比的聚山梨醇酯20、约0.76重量百分比的柠檬酸钠、0.31重量百分比的氯化钠和水性缓冲剂;其中月桂酰阿立哌唑颗粒具有约175nm至约350nm之间的基于体积的粒径分布(Dv50)。

[0136] 这是一项1期、双盲、安慰剂作为对照的研究，旨在评估精神分裂症患者用AL开始治疗的两种初始方案的PK、安全性和耐受性。第一个方案是1天初始方案，包括单剂量662mg AL_{NCD}和单一剂量30mg口服阿立哌唑。第二个方案是21天口服初始方案，其基于在AL的关键性为期12周的3期研究中使用的方案。在这项1期研究中，将1天初始方案与21天初始方案(起始AL 441或882mg以及21天口服15mg阿立哌唑)进行比较。

[0137] 研究持续时间为约6个月，并且由筛选、住院给药、门诊和随访期组成(图1)。在给药前的30天的筛选期内对准患者进行评估，在此期间，在进入研究前30天和29天向从未接受过阿立哌唑的患者施用5mg测试剂量。计划入组的患者共计160名，并按照1:1:1:1随机分配至下述四个治疗组之一:1天初始方案组(30mg口服阿立哌唑+AL_{NCD}，+AL 441或882mg[在第1天]，然后口服安慰剂20天)，或者21天初始方案组(15mg口服阿立哌唑+安慰剂IM，+AL441或882mg[在第1天]，然后口服阿立哌唑20天，15mg/天)。在所有研究组中，第1天的施用顺序如下:首先，口服阿立哌唑;其次，IM注射AL_{NCD}或安慰剂(口服阿立哌唑后不超过15分钟施用);第三，IM注射AL(IM注射AL_{NCD}或安慰剂后不超过30分钟施用)。以在臀肌中IM注射的方式施用AL_{NCD}或安慰剂。对于AL给药，在AL_{NCD}(或安慰剂)注射的对侧三角肌中单次给药441mg，在对侧臀肌中单次给药882mg。

[0138] 患者在首次计划给药前1天住院，并且在前15天保持住院。出院后，患者返回进行17次门诊随访评估，最后一次评估在第141天。在第1-15天每天、在第17-25天隔天、在第28和第31天、从第35至85天每周一次以及在第113天和第141天采集PK样品。在第1天和第21天，在多个时间点采集样品(在实施例3中详细描述)。

[0139] 实施例2:研究人群

[0140] 符合条件的患者是根据《精神障碍诊断和统计手册，第五版(DSM-5)》(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)诊断为慢性精神分裂症或分裂情感性障碍的成人，年龄为18-65岁，并且有记录在案的阿立哌唑耐受史或已证明在筛选期对测试剂量具有耐受性。在本研究中，要求患者是临床上稳定的，其定义为在筛选之前的3个月内没有因急性精神病发作而住院，并且在筛选和研究开始时临床总体印象严重程度(CGI-S)评分≤3。在筛选之前，患者接受稳定的口服抗精神病药物治疗方案(阿立哌唑和氯氮平除外)≥2个月，且在筛选和随机分组之间无任何药物改变。

[0141] 关键排除标准包括在随机分组前≤28天接受口服阿立哌唑或入院前≤3个月接受任何其它的LAI抗精神病药的患者，以及目前或入院前≤3个月参与任何研究产品的临床试验的患者。排除在住院前≤6个月曾接受过AL或IM储库阿立哌唑的患者。除了精神分类症或分裂情感性障碍以外，不允许有主要的精神病史，CYP2D6代谢状态差或者在筛选或住院时对使用违禁药物的测试呈阳性。

[0142] 实施例3:研究评估

[0143] 采集用于液相色谱-串联质谱的血液样品分析阿立哌唑的血浆浓度。在第1天给药前1小时内以及给药后1、2、3、4、5、6和8小时(±15分钟)取样。在开始后第2-20天，阿立哌唑口服(或安慰剂口服)施用前采集单一样品。与第1天一样，在第21天采集给药前样品后，在给药后1、2、3、4、5、6和8小时(±15分钟)采集其它样品。在第23-85天，在第1天口服给药时间的±2小时内或尽可能接近该时间范围内采集单一样品。在第113天和第141天采集单一PK样品。

[0144] 使用来自安全性人群的观察数据进行所有安全性分析，测量结果包括不良事件(AE)、生命体征测量结果、体重、实验室检测结果、ECG发现、哥伦比亚-自杀严重程度等级评定量表(C-SSRS)应答、运动障碍指标、CGI-S应答和注射部位评价。

[0145] 在第1-15天每天、第17-25天隔日、在第28天和第31天、从第35至85天每周一次以及在第113天和第141天评估AE。在第1-15天每天、从第17-25天隔日和在第28天进行注射部位评价。每次注射时都要评估注射部位和周围区域(分别针对AL_{NCD}或安慰剂注射部位和AL部位)。跟踪任何观察到的注射部位反应，直至解决。

[0146] 实施例4:统计学分析

[0147] 研究人群由安全性人群(接受研究药物的所有患者)和PK人群(接受研究药物且具有≥1的可检测的阿立哌唑浓度的所有患者)组成。

[0148] 使用线性梯形法则计算从第0天至第28天经计算的AUC(AUC_{0-28})，并且仅包括第1天和第21天收集的口服给药前浓度。将给药后实际经过的时间用于估算各个参数。另外，计算了在AL开始后4天内达到阿立哌唑已知治疗浓度的患者的比例。设计1天初始方案以在4天内达到治疗浓度，这与AL处方信息中所示的口服初始方案一致。描述性总结阿立哌唑浓度和AUC_{0-28}。

[0149] 进行事后评价，将来自本研究的阿立哌唑浓度结果与来自为期12周的3期有效性研究(使用21天口服方案)的观察到的浓度进行比较。

[0150] 在安全性人群中评估安全性和耐受性参数。使用描述性统计学方法汇总了从首剂研究药物(AL_{NCD}和单次30mg阿立哌唑口服给药或安慰剂注射，以及口服阿立哌唑15mg 21天+AL 441或882mg)施用时开始新出现的或恶化的AE。

[0151] 实施例5:患者分布和基线特征

[0152] 共有161名患者入组,接受了其中一种初始方案,并包括在PK和安全性人群中(表1)。将患者随机分配以接受1天初始方案(n=80)或21天初始方案(n=81),以及441或882mg的AL起始剂量。总共39名患者入组AL 441mg/1天初始组和41名患者入组AL 882mg/1天初始组。在入组21天初始方案组的那些患者中,40名患者被分配至AL 441mg/21天初始组和41名患者被分配至AL 882mg/21天初始组。

[0153] 总共133名(82.6%)患者完成研究。在未完成研究的28名患者(17.4%)中,退出研究的原因是患者失访和撤出(n=10,分别为6.2%)、AE(n=5,3.1%)、方案偏离(n=2,1.2%)和缺乏用药依从性(n=1,0.6%)。

[0154] 在表1中总结了患者的人口统计学。患者的平均年龄和BMI分别为44岁和29.5kg/m^2。总体而言,治疗组的人口统计学和基线特征总体上保持平衡。

[0155] 表1:患者的基线特征

[0156]

参数					
		1天初始方案		21天初始方案	
治疗组	全部	AL_{NCD}初始方案+AL 441 mg[a]	AL_{NCD}初始方案+AL 882 mg[b]	21天初始+AL 441 mg[c]	21天初始+AL 882 mg[d]
n	161	39	41	40	41
平均年龄,岁(SD)	44.0 (10.6)	44.4 (10.0)	42.3 (12.4)	44.2 (9.7)	45.0 (10.2)
男性,n (%)	118 (73.3)	30 (76.9)	29 (70.7)	27 (67.5)	32 (78.0)
人种,n (%)					
黑人或非裔美国人	125 (77.6)	31 (79.5)	33 (80.5)	26 (65.0)	35 (85.4)
白人	35 (21.7)	8 (20.5)	8 (19.5)	14 (35.0)	5 (12.2)
亚裔	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
平均BMI,kg/m^2 (SD)	29.5 (5.4)	28.16 (5.5)	29.8 (4.7)	30.3 (5.3)	29.7 (5.9)
代谢者状态,n (%)[e]					
广泛	106 (65.8)	26 (66.7)	29 (70.7)	25 (62.5)	26 (63.4)
中间	51 (31.7)	13 (33.3)	10 (24.4)	13 (32.5)	15 (36.6)
没有定论	4 (2.5)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (5.0)	0 (0.0)

[0157] 除非另有说明,否则所有值均为平均值

[0158] AL月桂酰阿立哌唑,BMI体重指数,SD标准偏差

[0159] [a]在第1天口服30mg阿立哌唑+AL_{NCD}(臀肌)+AL 441mg(三角肌),随后口服安慰剂20天

[0160] [b]在第1天口服30mg阿立哌唑+AL_{NCD}(臀肌)+AL 882mg(对侧臀肌),随后口服安慰剂20天

[0161] [c]在第1天口服15mg阿立哌唑+安慰剂注射(臀肌)+AL 441mg(三角肌),随后口服15mg阿立哌唑20天

[0162] [d]在第1天口服15mg阿立哌唑+安慰剂注射(臀肌)+AL 882mg(对侧臀肌),随后口服15mg阿立哌唑20天

[0163] [e]基于CYP2D6分析

[0164] 实施例6:药代动力学结果

[0165] 来自1天初始方案组的结果表明,在第1个月内的阿立哌唑的平均血浆浓度和暴露量与21天初始方案组相当(图2)。在开始治疗后的前24小时内,与21天初始治疗方案组相比,观察到1天初始方案组的阿立哌唑浓度更高,因为1天初始方案组在第1天施用了更高剂量的阿立哌唑(30mg对15mg)。初始治疗后第4天的血浆浓度特别令人关注,因为将1天初始

方案设计为复制21天初始方案，以在首剂AL后的4天内达到阿立哌唑的治疗浓度。如图2中所示，1天方案可在4天内达到与21天初始方案相似的阿立哌唑治疗水平。

[0166] 如图2中所示，从约第4天至第14天在1天初始方案组中的平均浓度目测低于21天初始方案组，血浆浓度平均值周围的误差线显示出治疗组间的浓度范围完全重叠。如21天口服初始方案组所预期的，第21天停用活性口服药物后阿立哌唑浓度下降。相比之下，对于1天初始方案组，阿立哌唑血浆浓度未显示出任何显著改变，直至初始治疗后第30天，此时阿立哌唑的平均浓度开始下降(图6A，图6B，图6C)。这表明，与21天初始方案相比，1天初始方案在更长的时间段内提供持续覆盖。

[0167] 在四个治疗组之间，AUC_{0-28}值相当(图3，表2)。各组之间值的范围相当表明，无论所使用的初始方案如何，治疗第一个月内的暴露量相似。

[0168] 表2:起始AL给药/初始方案的阿立哌唑的AUC_{0-28}数据

[0169]

治疗组	AL_{NCD}初始方案+AL 441 mg*	21天口服初始+AL 441 mg†	AL_{NCD}初始方案+AL 882 mg‡	21天口服初始+AL 882 mg§
N[‖]	37	39	39	39
Auc_{0-28}(天×ng/mL)				
平均值(SD)	4256.4 (1703.6)	3371.6 (1110.5)	3570.7 (1935.3)	3911.9 (1661.6)
范围	1854.8–7930.1	836.2–5320.3	1314.7–9179.2	978.8–8409.3

[0170] AL月桂酰阿立哌唑，AUC_{0-28}从零时刻至第28天的浓度-时间曲线下面积，SD标准偏差；*AL 441mg/1天初始:在第1天AL_{NCD}肌内(臀肌)+口服30mg阿立哌唑+肌内AL 441mg(三角肌)，随后口服安慰剂20天；†AL 882mg/1天初始:在第1天AL_{NCD}肌内(臀肌)+口服30mg阿立哌唑+肌内AL 882mg(对侧臀肌)，随后口服安慰剂20天；‡AL 441mg/21天初始:在第1天安慰剂肌内(臀肌)+口服15mg阿立哌唑+肌内AL 441mg(三角肌)，随后口服15mg阿立哌唑20天；§AL 882mg/21天初始:在第1天安慰剂肌内(臀肌)+口服15mg阿立哌唑+肌内AL 882mg(对侧臀肌)，随后口服15mg阿立哌唑20天；‖由于一些患者在第28天之前停药，因此无法估计所有患者的AUC_{0-28}值。

[0171] 对本研究与为期12周的3期有效性研究中观察到的阿立哌唑浓度进行事后比较，结果表明使用21天口服阿立哌唑初始方案的研究之间具有一致的和可重现的结果(图4)。重要的是，本研究的1天初始方案所得到的阿立哌唑浓度处于在3期有效性研究中使用的21天口服补充阿立哌唑所观察到的浓度范围内(图5)。

[0172] 实施例7:不良事件

[0173] 在整个研究期间，在所有时间点，每个初始方案组的CGI-S评分均较基线(评分3.0;轻度)有较小且相似的平均变化(≤0.1)，表明疾病严重程度没有变化。整个研究期间所有患者的C-SSRS评分均为0(无自杀行为或想法)。

[0174] 在AL 441mg/1天初始组和AL 882mg/1天初始组中，分别有26名患者(66.7%)和28名患者(68.3%)出现了AE，以及在AL 441mg和AL 882mg/21天初始组分别有24名患者(60.0%)和28名患者(68.3%)出现了AE(表4)。大多数AE的强度为轻度或中度。报告有6名患者出现严重AE;在1天初始方案(道路交通事故、癫痫持续状态、精神病和分裂情感性障碍)和21天初始方案组(上消化道出血、蜂窝组织炎、道路交通事故和意外过量)中各有3名患者。其中，将分裂情感性障碍和癫痫持续状态评估为与治疗“可能相关”。共计有5名患者因AE而停止研究;1天初始方案组中3名(道路交通事故、椎体外系疾病和癫痫持续状态)和

21天初始方案组中2名(道路交通事故和恶心)。在21天初始方案组中有1名患者死于道路交通事故导致的持续损伤(认为与研究药物无关)。总体而言,最常见的AE是注射部位疼痛(23.0%)、头痛(9.9%)、体重增加(7.5%)、失眠(6.2%)、消化不良(5.6%)和焦虑(5.0%)。发生的所有其它AE的总体发生率<5%。

[0175] ISR和静坐被认为是需要特别关注的AE,因为在此前的研究中其与AL的初始相关。参见,例如,Meltzer,H.Y.等,J.Clin.Psychiatry,2015,76(8),1085-1090;McEvoy,J.P.等,J.Clin.Psychiatry,2017,78(8),1103-1109。

[0176] 总体而言,与AL_{NCD}、安慰剂IM、AL 441mg和AL 882mg注射相关的所有注射部位反应(ISR)的严重程度均为轻度至中度。

[0177] 总体而言,在80名患者中有14名(17.5%)出现了与AL_{NCD}注射相关的ISR,而相比之下在接受安慰剂注射的81名患者中有5名(6.2%)出现了ISR(表3)。最常见的ISR为注射部位疼痛,在80名接受AL_{NCD}注射的患者中有12名(15.0%)报告,而相比之下在接受安慰剂IM注射的81名患者中有4名(4.9%)报告。无论患者在三角肌(AL 441mg;n=7,17.5%)还是在对侧臀肌(AL 882mg;n=5,12.5%)接受AL注射,与AL_{NCD}相关的注射部位疼痛的发生率是相似的。

[0178] 总体而言,在三角肌接受AL 441mg的79名患者中有18名(22.8%)和在臀肌接受AL 882mg的82名患者中有15名(18.3%)出现了ISR(表2)。最常见的ISR为注射部位疼痛,在接受AL 441mg和AL 882mg的79名患者和82名患者中分别有16名患者(20.3%)和15名患者(18.3%)报告。

[0179] 表3:与AL_{NCD}或安慰剂注射有关的治疗组的注射部位反应,以及与月桂酰阿立哌唑(441mg或882mg)有关的注射部位反应

[0180]

注射	AL_{NCD}[a] (n = 80), n (%)	安慰剂注射[b] (n = 81), n (%)		AL 441 mg[c] (n = 79), n (%)	AL 882 mg[d] (n = 82), n (%)
具有至少一种 ISR 的患者[e]	14 (17.5)	5 (6.2)		18 (22.8)	15 (18.3)
注射部位疼痛	12 (15.0)	4 (4.9)		16 (20.3)	15 (18.3)
注射部位硬结	3 (3.8)	0		4 (5.1)	2 (2.4)
注射部位肿胀	0	0		2 (2.5)	1 (1.2)
注射部位不适	0	0		1 (1.3)	0
注射部位红斑	1 (1.3)	1 (1.2)		1 (1.3)	0

[0181] 每次注射时都要评价注射部位和周围区域(对于AL_{NCD}或安慰剂注射部位和AL部位分别评价)。

[0182] 追踪任何观察到的注射部位反应,直至解决。

[0183] AL月桂酰阿立哌唑,AL_{NCD}月桂酰阿立哌唑纳米颗粒分散体,ISR注射部位反应

[0184] [a]作为1天初始方案的一部分,患者在第1天接受单次AL_{NCD}注射(臀肌)

[0185] [b]作为21天初始方案的一部分,患者在第1天接受安慰剂注射(臀肌)

[0186] [c]作为1天或21天初始方案的一部分,患者在第1天接受AL 441mg注射(三角肌)

[0187] [d]作为1天或21天初始方案的一部分,患者在第1天接受AL 882mg注射(对侧臀肌)

[0188] [e]单个患者可以具有一种以上注射部位反应

[0189] 在所有组中不能静坐的总发生率均较低,AE总发生率为在140名患者中6名患者(3.7%)。在使用1天初始方案治疗的患者中,在80名患者中有4名患者(5%)报告了不能静

坐。在治疗的第一周，在这些患者中有两名患者报告了轻度不能静坐，其中一名患者被评估为具有很可能与研究药物无关的轻度的不能静坐，而另一名患者具有确定与研究药物相关的轻度的不能静坐。另有两名患者在治疗的第三周出现不能静坐。其中一名的严重程度被评定为轻度，另一名为中度，其分别被评估为与治疗“很可能相关”和“确定相关”。在使用21天口服方案治疗的患者中，在81名患者中有2名患者(2.5%)报告了轻度的不能静坐。一名患者在第二周出现了首次不能静坐的事件，另一名患者在治疗的第三周出现，其分别被评估为与治疗“可能”和“很可能”相关。

[0190] 表4:在≥2名患者中出现的不良事件

[0191]

	1 天初始/AL 441 mg[a] n (%)	1 天初始/AL 882 mg[b] n (%)	21 天初始/AL 441 mg[c] n (%)	21 天初始/AL 882 mg[d] n (%)
N	39	41	40	41
任何 AE	26 (66.7)	28 (68.3)	24 (60.0)	28 (68.3)
胃肠道病症	9 (23.1)	4 (9.8)	6 (15.0)	8 (19.5)
消化不良	3 (7.7)	2 (4.9)	1 (2.5)	3 (7.3)
腹泻	1 (2.6)	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.4)
牙痛	1 (2.6)	0	3 (7.5)	1 (2.4)
恶心	2 (5.1)	0	0	2 (4.9)
呕吐	0	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.4)
一般性疾病和给药部位状况[e]	10 (25.6)	9 (22.0)	14 (35.0)	10 (24.4)
注射部位疼痛	9 (23.1)	8 (19.5)	11 (27.5)	9 (22.0)
注射部位硬结	2 (5.1)	2 (4.9)	2 (5.0)	1 (2.4)
疲乏	0	1 (2.4)	2 (5.0)	1 (2.4)
注射部位肿胀	0	0	2 (5.0)	1 (2.4)
免疫系统病症	0	3 (7.3)	1 (2.5)	0
哮喘	0	2 (4.9)	0	0
感染和侵染	3 (7.7)	7 (17.1)	5 (12.5)	5 (12.2)
URTI	0	2 (4.9)	2 (5.0)	3 (7.3)
鼻咽炎	1 (2.6)	2 (4.9)	0	2 (4.9)
损伤、中毒和手术并发症	2 (5.1)	2 (4.9)	4 (10.0)	3 (7.3)
检查结果	6 (15.4)	7 (17.1)	4 (10.0)	5 (12.2)
体重增加	5 (12.8)	4 (9.8)	2 (5.0)	1 (2.4)
体重减轻	1 (2.6)	2 (4.9)	0	2 (4.9)
骨骼肌和结缔组织病症	4 (10.3)	3 (7.3)	3 (7.5)	1 (2.4)
骨骼肌疼痛	2 (5.1)	0	1 (2.5)	0
神经系统病症	8 (20.5)	9 (22.0)	6 (15.0)	7 (17.1)
头痛	3 (7.7)	3 (7.3)	5 (12.5)	5 (12.2)
不能静坐	1 (2.6)	3 (7.3)	0	2 (4.9)
精神病症	6 (15.4)	5 (12.2)	4 (10.0)	5 (12.2)
失眠	2 (5.1)	2 (4.9)	3 (7.5)	3 (7.3)
焦虑	2 (5.1)	4 (9.8)	2 (5.0)	0
呼吸、胸部和纵隔病症	2 (5.1)	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.4)
血管病症	0	1 (2.4)	0	3 (7.3)
高血压	0	1 (2.4)	0	3 (7.3)

[0192] AE不良事件，AL月桂酰阿立哌唑，URTI上呼吸道感染

[0193] [a]在第1天口服30mg阿立哌唑+AL_{NCD}(臀肌)+AL 441mg(三角肌)，随后口服安慰剂20天

[0194] [b]在第1天口服30mg阿立哌唑+AL_{NCD}(臀肌)+AL 882mg(对侧臀肌)，随后口服安慰剂20天

[0195] [c]在第1天口服15mg阿立哌唑+安慰剂注射(臀肌)+AL 441mg(三角肌),随后口服15mg阿立哌唑20天

[0196] d在第1天口服15mg阿立哌唑+安慰剂注射(臀肌)+AL 882mg(对侧臀肌),随后口服15mg阿立哌唑20天

[0197] 实施例8:群体药代动力学(PK)模型

[0198] 使用来自4项1期研究的数据开发了针对阿立哌唑的PopPK模型,其中的3项对制剂研发以及使用AL_{NCD}作为AL初始方案的可行性至关重要(Hard等,CNS Drugs,已提交;Wehr等,准备中)。在本文中分别将这些研究(ALK9072-1、ALK9072-B102和ALK9072-B103)称为研究1、研究2和研究3。第4项研究是一项此前进行的1期研究,其中单独施用AL(ALKS9072-A105,称为研究4)。所有研究均招募对一线抗精神病药物(阿立哌唑除外)稳定的精神分裂症或分裂情感性障碍成人患者;将在给药、实际取样时间和阿立哌唑浓度数据方面具有充足数据的所有患者纳入PopPK分析中。

[0199] 患者的平均年龄为45.2±标准偏差(SD)10.8岁;73%为男性,78%为黑人或非裔美国人以及平均体重为89.1±17.9kg(表1)。分析中包括了来自343名患者的共计12,768个阿立哌唑血浆浓度(包括低于定量下限的351条[3%]记录)。该数据集包含2,536条给药记录(1,742条口服阿立哌唑、626条AL和168条AL_{NCD}给药)。

[0200] 该模型是使用NONMEM®程序7.3.0版进行的非线性混合效果建模开发的,将PDx-Pop 5.1版作为NONMEM接口(在补充材料中提供了PopPK模型开发的完整详细信息)。为了进行建模,以75、150、300、450、600和724mg阿立哌唑等效物表达AL和AL_{NCD}的剂量(对应于110、221、441、662、882和1064mg AL_{NCD}或AL剂量)。将包括口服输入功能的针对AL此前开发的模型作为模型开发的起点,对其进行扩展以包括针对AL_{NCD}的输入功能。最初选择了一个基础模型,该模型适当地描述了在研究1中阿立哌唑血浆浓度的时程,以说明AL_{NCD}的IM吸收和向阿立哌唑的转化。然后,在包括来自研究3(其在研究2之前完成)的最终数据之后,扩展了初始基础模型,并用于重新评估模型参数。在收到研究2的最终数据后,将对模型进行更新,重新评估现有参数,并进行完整的协变量分析。

[0201] 可用于评估的协变量包括以下内容:连续协变量-基线年龄(yr)和基线体重(WT)(kg),以及分类协变量-注射部位(臀肌或三角肌)、制剂、CYP2D6基因型、种族、性别和人种。作为使用研究1的初始基础模型研发的一部分,对体重、制剂和CYP2D6基因型进行了评价。在收到来自研究2和研究3的数据后,对协变量模型进行重新评估。分别使用固定的异速生长指数0.75和1引入体重对清除率(CL)和体积(V)项的影响,并缩放至70kg(7)。将所有相关的协变量添加到模型(完整模型)中,并通过逐个从完整模型中删除每个协变量直到确定最终模型,执行向后删除以评估每个协变量对模型的相对影响。

[0202] 随后,加入来自研究4的数据(以包括来自仅施用AL的数据),并根据来自全部四项研究的数据对最终模型参数进行升级。使用拟合优度分析并通过生成预测校正的视觉预测检查(pcVPC)对模型进行评价。

[0203] 以15mg剂量口服阿立哌唑进行21天的初步模拟表明,最终的PopPK模型可能会高估多次口服阿立哌唑的暴露量。研究表明,与研究2的21天口服方案相关的阿立哌唑浓度的变异性很高,但是与此前在关键性3期研究中观察到的一致,并且似乎有一个亚组的患者特征反映了多次口服阿立哌唑后的较低暴露。针对口服阿立哌唑对混合物模型进行评价,以

查看是否可以正式鉴定亚群。

[0204] 针对口服阿立哌唑的最终PopPK模型和混合物模型适用于使用Pharsight Trial Simulator 2.2.2版(Certara USA,Inc,Princeton,NJ)进行蒙特卡洛模拟。对于每种场景，总共模拟了500个单独的浓度-时间曲线，而没有引入最终PopPK模型的残留误差。进行以下模拟：

[0205] • 评价当将1天初始方案与AL在同一天共同施用时与几天后施用AL相比对阿立哌唑浓度的影响。针对全部五种已批准的AL剂量强度和给药间隔(441、662和882mg q4w，882mg q6w和1064mg q8w)以及在同一天施用1天初始方案(单次AL_{NCD}和单次30mg口服阿立哌唑)进行模拟。此外，还进行了模拟，其中在1天初始方案后的1、3、7、10或14天施用AL(所有已获批的剂量)。从第一次给药开始，以规定的给药间隔继续进行AL治疗。

[0206] • 评价使用AL_{NCD}替代当前每日口服补充阿立哌唑的建议，以在错过AL剂量后重建治疗性阿立哌唑血浆浓度。在延迟给药的同时开始“重建”方案(AL_{NCD}或1天初始方案)。进行模拟以预测在多剂量场景下可能的阿立哌唑浓度-时间曲线，以确定在有或无AL_{NCD}补充的情况下延迟AL给药可能产生的影响。模拟了稳态时的五个AL给药方案(441、662和882mg q4wk，882mg q6wk和1064mg q8wk)。延迟1、2、3、4或6周施用AL剂量，单独施用或补充了7天口服阿立哌唑或AL_{NCD}。

[0207] 对基础模型进行参数设置，以描述来自研究1、2和3的单次IM施用AL_{NCD}、单次IM施用AL和口服施用阿立哌唑后的阿立哌唑。该模型包含针对阿立哌唑的中央和外围隔室以及16个结构参数。

[0208] 此前针对AL施用和口服阿立哌唑后阿立哌唑的PopPK模型包括协变量项，以描述VC/F随体重的增加(异速生长指数固定为1.0的把握度模型)以及针对CYP2D6弱代谢者的CL/F降低。然而，当前的数据集不包含任何弱代谢者；因此，当前数据集未评价CYP2D6表型。基于eta对协变量曲线，针对AL在VC/F(异速生长指数固定为1.0的把握度模型)、CL/F、D和ALAG上检测WT。另外，年龄对CL/F、AL_{NCD}注射部位对FRAC以及AL注射部位对D和ALAG的潜在影响。对于注射部位的影响，评估在三角肌施用后参数的改变，并将臀肌作为参照。由于西班牙裔或拉丁裔患者的数量有限(5%)，因而未将种族包括在协方差分析中。不包括人种和性别，因为模型参数估计值没有明显差异。

[0209] 将基础模型更新为包括8个协变量效应，以形成完整的协变量模型。与AL施用相关的参数与此前的分析一致。在模型的八种效应中，估计的注射部位效应中有两个包括无效值(AL_{NCD}注射部位对FRAC和AL注射部位对ALAG)，并将其剔除。剔除年龄对CL/F、WT对ALAG、WT对输入D、AL注射部位对D、WT对CL/F的影响导致OFV的变化不明显。因而，由反向消除产生的模型仅包括VC/F随WT增加的单一协变量效应。

[0210] 添加来自研究4的数据(以包括单独施用AL的数据)，以开发最终的PopPK模型。通过具有估计转化率D的零级过程描述了针对阿立哌唑和IM AL向阿立哌唑转化的具有中央和外周室的2室模型，以及使用定义为1/D1的来自给药储库的阿立哌唑的一级吸收。另外，在中央室中从IM AL储库至出现阿立哌唑存在ALAG。一级过程描述了口服给药后阿立哌唑的吸收，以及在中央室和外周室之间的移动，全部按照此前的模型。但是，已将此前的模型更新为包括双Weibull函数，其描述了IM AL_{NCD}施用后在血浆中IM AL_{NCD}向阿立哌唑的转化。

[0211] 拟合优度分析表明，通过模型预测可以很好地描述观察到的浓度，没有明显的研

究、施用途径或观察到的剂量效应偏倚。在研究2和研究4中以研究和以方案绘制pcVPC曲线。pcVPC表明，在研究1和研究3的研究中以及研究之间以及在研究2和研究4中的方案，大多数观察到的浓度都包含在最终PopPK模型预测的90％PI中。认为最终的PopPK模型足以进行评价各种剂量和施用场景的模拟。

[0212] 将混合模型用于研究2中接受21天初始方案的患者，以说明在给药的前28天期间多次口服施用阿立哌唑后具有较低暴露量的患者亚组。混合模型估计，在研究2的21天初始方案组中，一个患者亚群(37.4％;95％CI 22.3％至55.4％)具有降低44.6％的FPO(95％CI:40.9-48.3％)。将FPO降低n和混合模型亚群中患者比例的这些估计值在正式模拟中应用于最终PopPK模型。

[0213] 研究2观察到的结果表明，将1天初始方案与AL 441mg和882mg共同施用在4天内达到的阿立哌唑的治疗性浓度，与将21天初始方案与第一剂AL联合施用达到的浓度相似(Hard等，CNS Drugs，已提交;Aristada USPI，2017)。对所有已获批的AL剂量强度和给药间隔(441、662和882mg q4w，882mg q6w和1064mg q8w)以及与AL的起始剂量在同一天给予的1天初始方案进行模拟。在所有情况下，同日施用AL和1天初始方案预计在所有治疗方案的治疗开始的4天内提供了迅速且持续的阿立哌唑水平。在前两周内，针对全部五个AL剂量，阿立哌唑浓度仍是相当的。前两周后，与预期一致，与AL剂量相关的阿立哌唑浓度差异开始变得明显。

[0214] 进行模拟以评价是否1天初始方案能够在第1剂AL之前并与其在不同天施用。与之前一样，对全部五个AL给药方案进行了模拟(441、662和882mg q4wk，882mg q6wk和1064mg q8wk)。对于所有场景，在第1天施用1天初始方案，以及在与1天初始方案同一天或在1天初始方案后1、3、7、10或14天(即，在第2、4、8、11和15天开始AL)给予第1剂AL。然后从该点开始以规定的给药间隔继续给予AL。

[0215] 与同时开始治疗相比，相对于1天初始方案的开始推迟开始AL在AL的前两个给药间隔期间降低了中值阿立哌唑浓度，并且这种影响的程度取决于推迟的长度。当在1天初始方案后的1天或3天施用AL时，与1天初始方案在同一天施用AL时相比，在AL给药间隔(Ct)结束时观察到的阿立哌唑浓度减少可以忽略不计。还评估了比1天初始方案推迟≥1周的第1次AL注射。与1天初始方案同日施用相比，当7、10或14天后施用AL时，中值C_T分别降低8％至16％、9％至23％以及14％至31％。与在第1天施用两者相比，当在1天初始方案后的10天施用AL剂量时，CT降低≤23％。

[0216] 进行模拟以评价使用AL_{NCD}作为当前建议的替代方案，该建议是在错过AL注射后使用口服补充7天的建议。在稳态下模拟所有批准的AL给药方案(441、662和882mg q4wk，882mg q6wk和1064mg q8wk)。在1、2、3、4或6周后(取决于给药方案)单独施用1剂AL，与口服补充7天阿立哌唑或与单次注射AL_{NCD}(不与单次口服阿立哌唑剂量)一起使用。

[0217] 对于五个已批准的AL方案(使用或不使用重建方案)，针对选定的延迟给药场景，模拟的中值阿立哌唑浓度目前要求口服补充7天阿立哌唑以及延迟的剂量，以恢复治疗性阿立哌唑浓度(Aristada US PI 2017)。在这些模拟中，与不延迟AL给药时相比，延迟给药后，延迟施用AL剂量导致预期的中值预期浓度降低。错过剂量后，当AL_{NCD}与AL联合使用时，阿立哌唑浓度上升并达到C_{max}值，与口服阿立哌唑7天达到的C_{max}值相似，并跨过与AL的已批准的剂量范围相关的最大浓度范围。

[0218] 当未错过AL剂量时，阿立哌唑C_{max}范围从153至310ng/mL。这两个重建的方案导致C_{max}值在与稳态时AL的C_{max}值相当的范围内，因而足以使浓度恢复至治疗水平。这些模拟表明，当错过AL剂量时，口服阿立哌唑7天或AL_{NCD}均可以用于使阿立哌唑浓度返回至治疗范围。

[0219] 因而，AL_{NCD}是错过AL剂量后用于恢复阿立哌唑浓度的每日口服补充阿立哌唑的适宜替代方案。进一步的模拟表明，更长时间的延迟(根据目前的处方信息需要口服补充阿立哌唑21天[Aristada PI，2017])将需要恢复AL治疗以及AL_{NCD}和口服30mg阿立哌唑的组合。

[0220] 所公开主题的范围不受本文所述的具体实施方式和实施例的限制。实际上，除了已描述的那些之外，根据前述说明书和附图，本公开内容的各种修改形式对于本领域技术人员而言将变得显而易见。此类修改形式旨在落入所附权利要求的范围内。

[0221] 本文引用的所有参考文献(例如，出版物、专利或专利申请)均全文并出于所有目的以引用的方式并入本文，其程度与出于所有目的通过引用全文并入的具体引用的各个单独参考文献(例如，出版物、专利或专利申请)的程度相同。

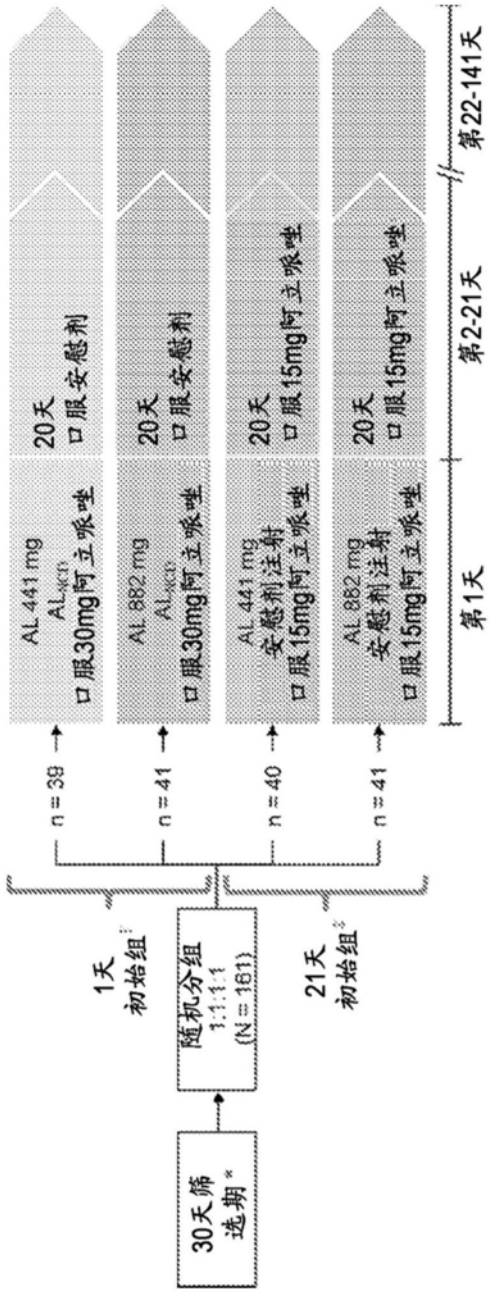

30天筛选期*
随机分组
1:1:1:1
(N = 181)
1天
初始组
21天
初始组
n = 39
n = 41
n = 40
n = 41
AL 441 mg
ALKCD
口服30mg阿立哌唑
AL 882 mg
ALKCD
口服30mg阿立哌唑
AL 441 mg
安慰剂注射
口服15mg阿立哌唑
AL 882 mg
安慰剂注射
口服15mg阿立哌唑
20天
口服安慰剂
20天
口服安慰剂
20天
口服15mg阿立哌唑
20天
口服15mg阿立哌唑
第1天
第2-21天
第22-141天

图1

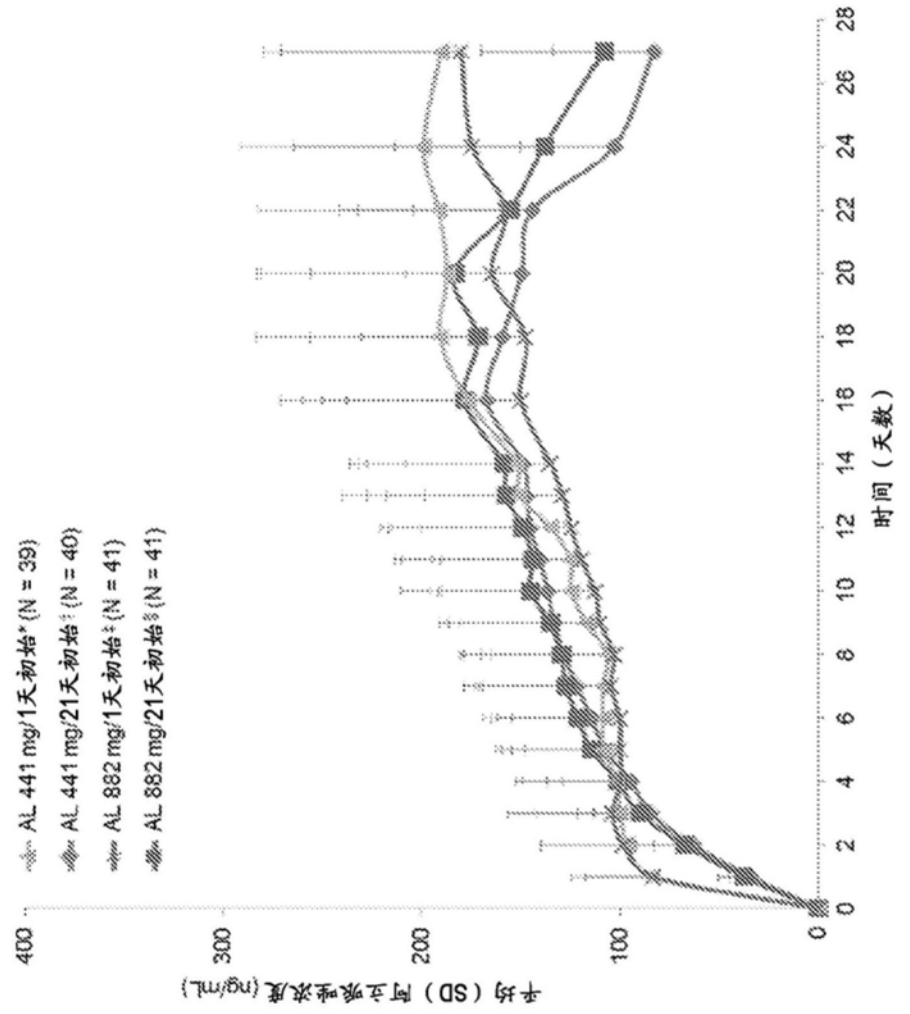

AL 441 mg/1天初始a (N = 39)
AL 441 mg/21天初始b (N = 40)
AL 882 mg/1天初始c (N = 41)
AL 882 mg/21天初始d (N = 41)
平均（SD）阿立哌唑浓度 (ng/mL)
400
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
时间（天数）

图2

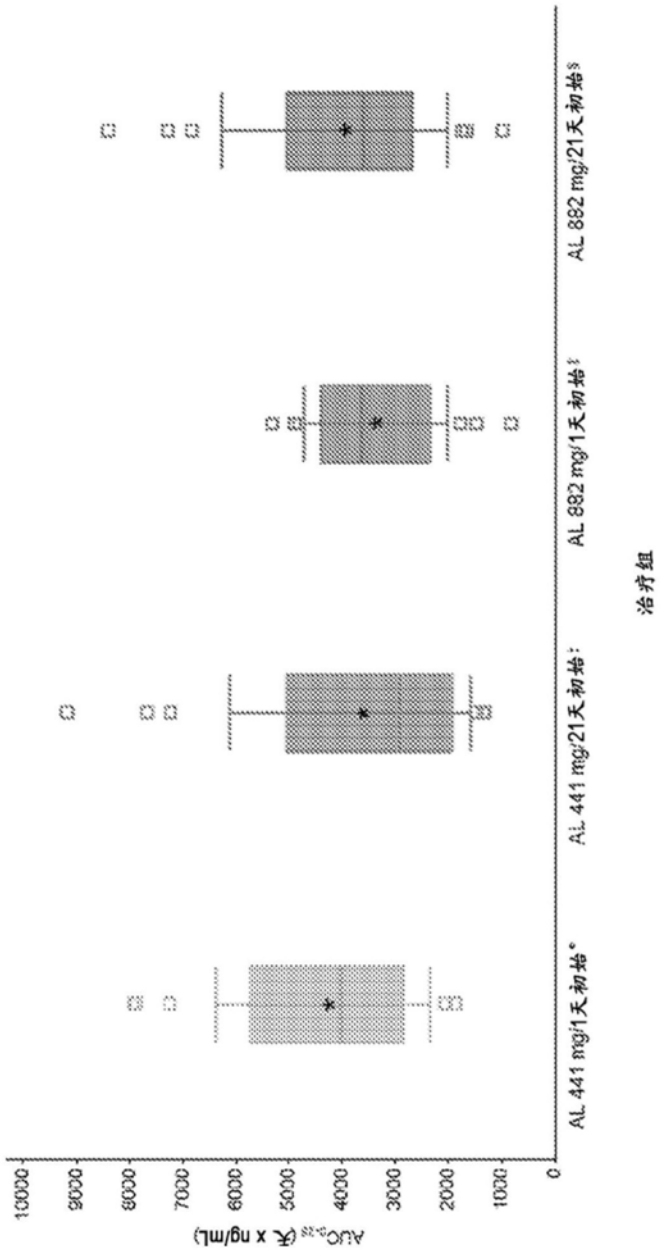

AUC0-24 (天 x ng/mL)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
AL 441 mg/1天初始a
AL 441 mg/21天初始b
AL 882 mg/1天初始c
AL 882 mg/21天初始d
治疗组

图3

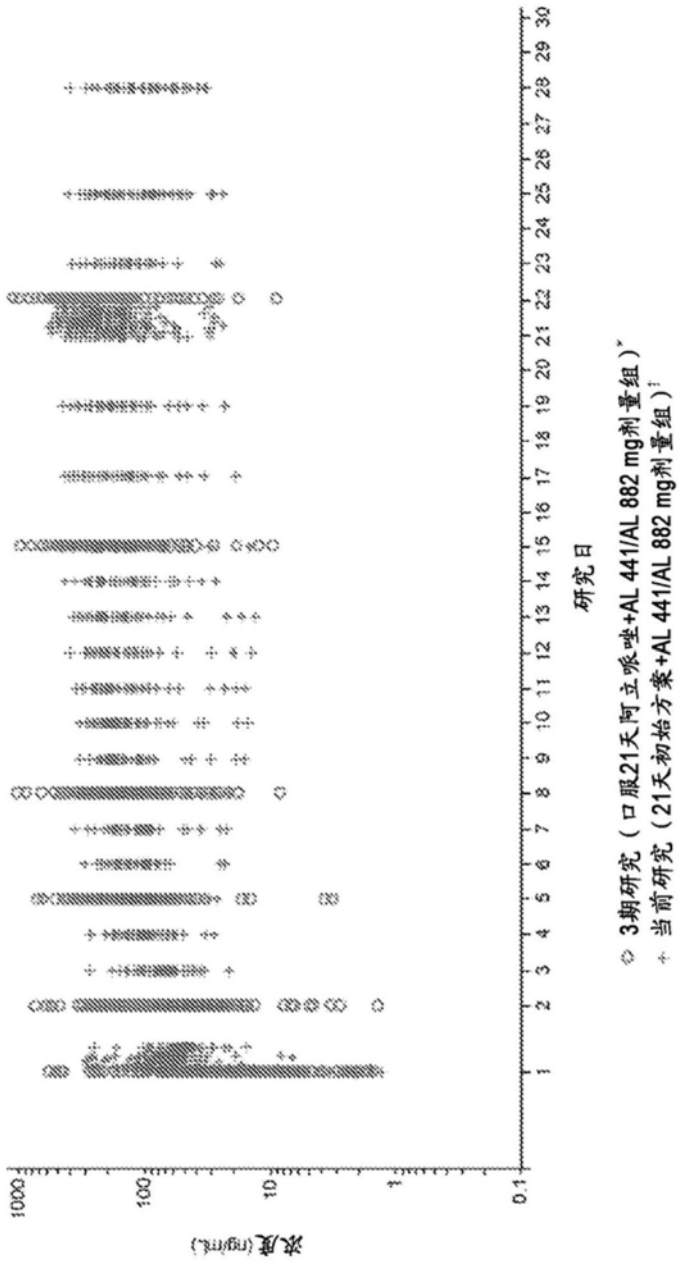

1000
100
10
1
0.1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
研究日
3期研究（口服21天阿立哌唑+AL 441/AL 882 mg剂量组）
当前研究（21天初始方案+AL 441/AL 882 mg剂量组）

图4

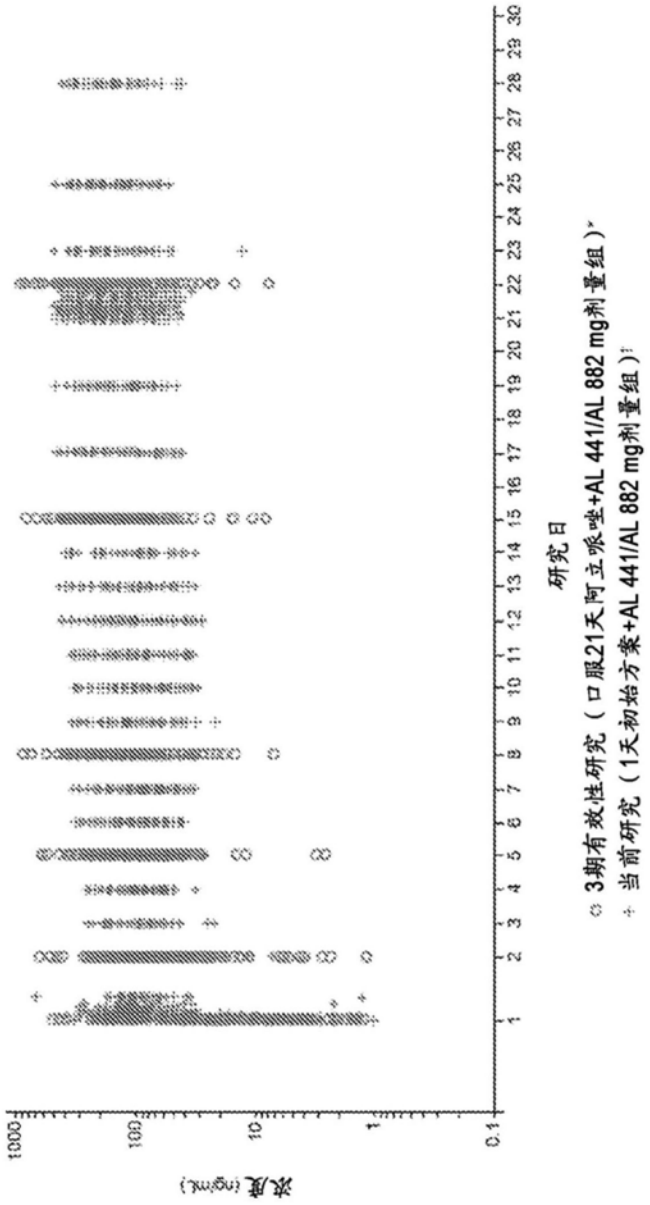

1000
100
10
1
0.1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
研究日
3期有效性研究（口服21天阿立哌唑+AL 441/AL 882 mg剂量组）
当前研究（1天初始方案+AL 441/AL 882 mg剂量组）

图5

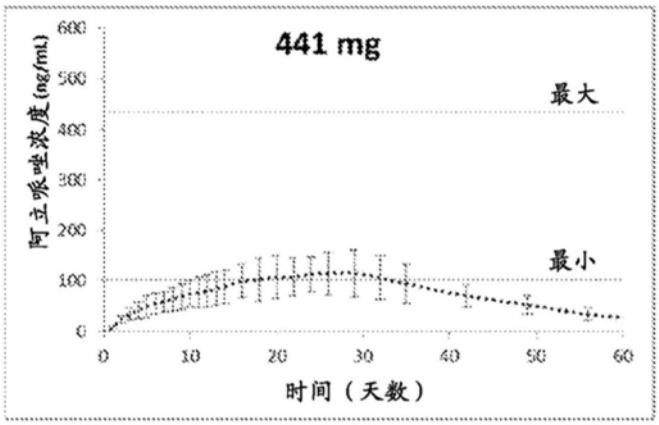

441 mg
最大
最小
阿立哌唑浓度(ng/mL)
时间（天数）

图6A

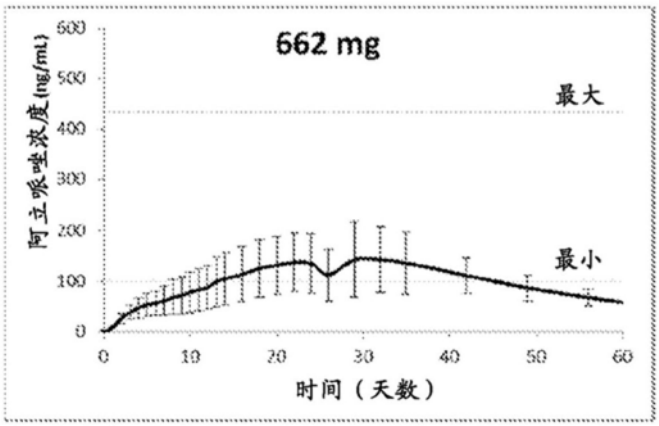

662 mg
最大
最小
阿立哌唑浓度(ng/mL)
时间（天数）

图6B

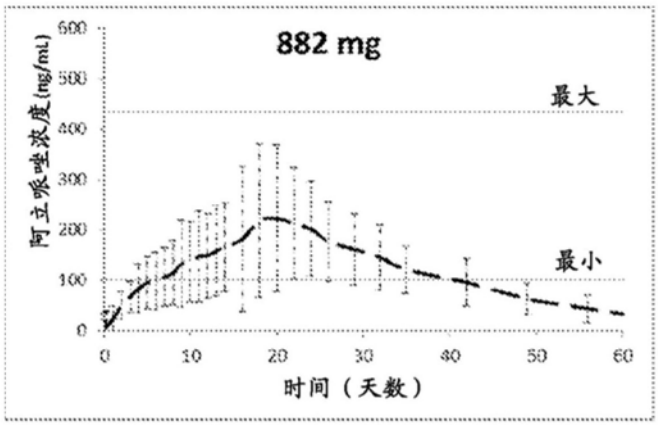

882 mg
最大
最小
阿立哌唑浓度(ng/mL)
时间（天数）

图6C

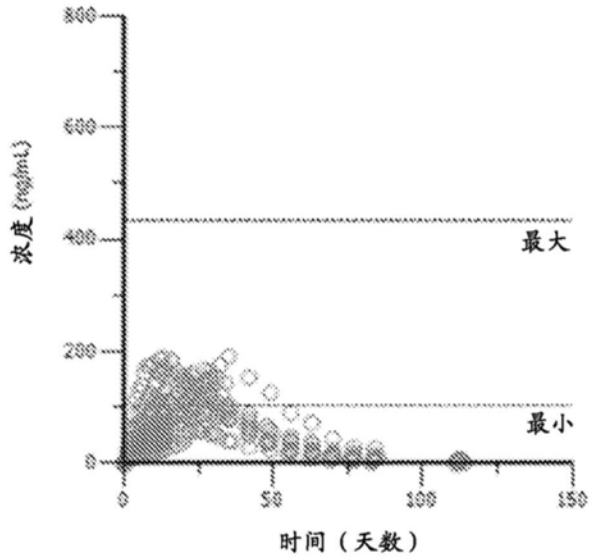

800
600
400
200
0
浓度(ng/mL)
最大
最小
0
50
100
150
时间（天数）

图7A

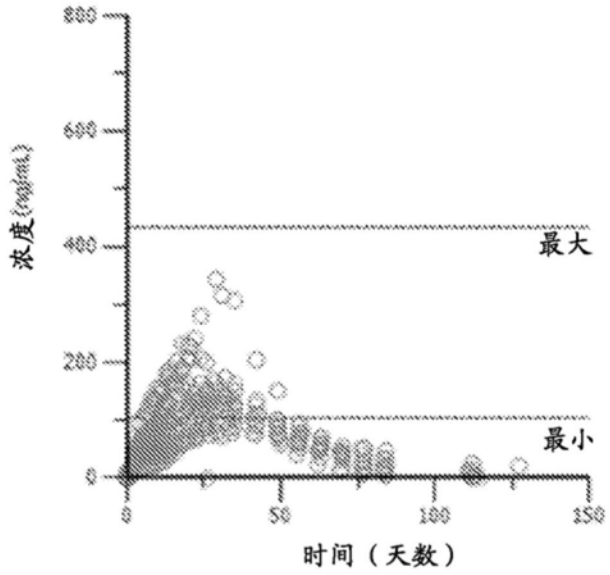

800
600
400
200
0
浓度(ng/mL)
最大
最小
0
50
100
150
时间（天数）

图7B

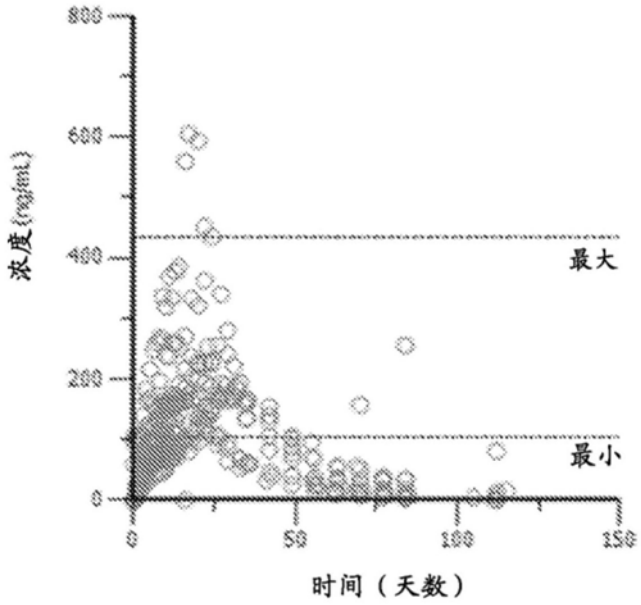


图7C

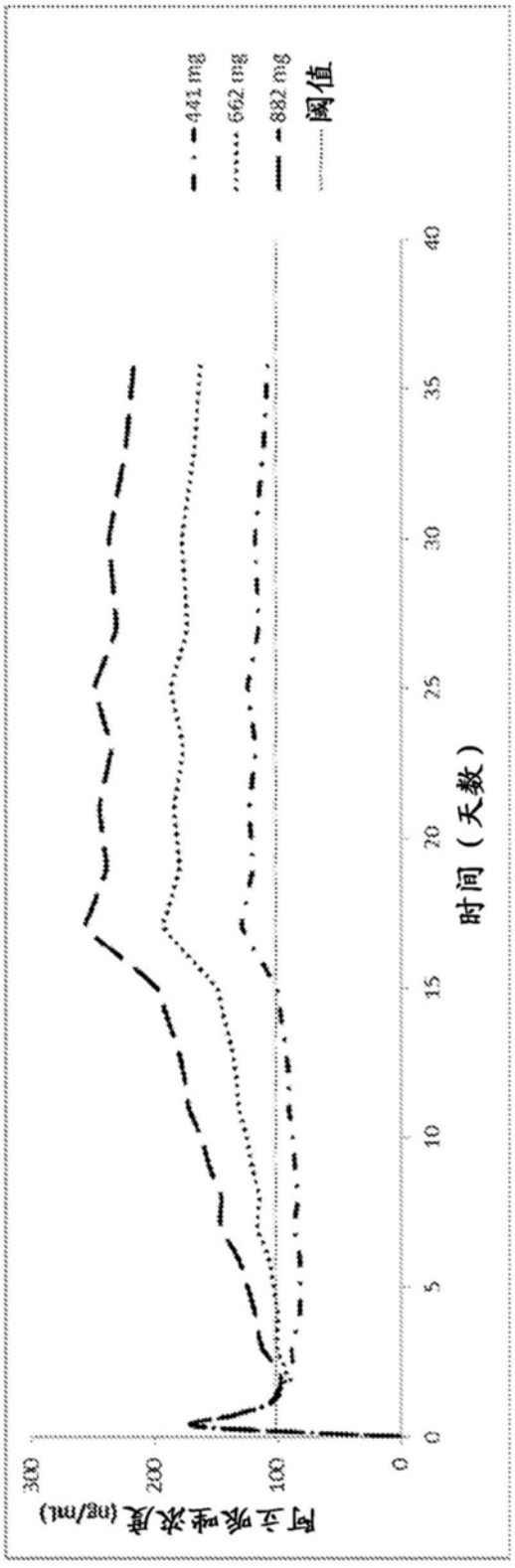

441 mg
662 mg
882 mg
阈值
时间（天数）
阿立哌唑浓度 (ng/mL)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
100
200
300

图8