

本案已向

國(地區)申請專利
英國 GB

申請日期
1999/09/21 9922271.3

主張優先權
無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

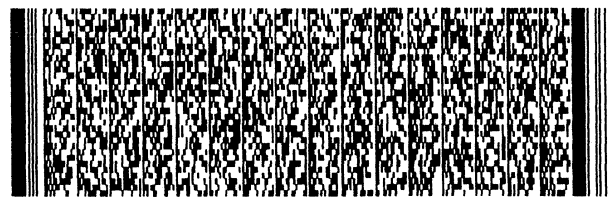
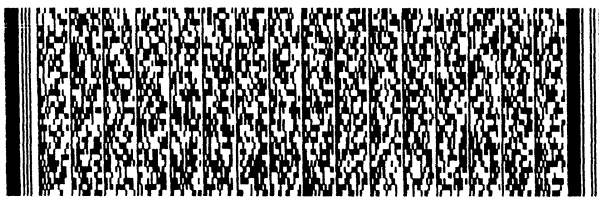
本發明係關於含11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其在醫藥上可接受之鹽之醫藥調配物(以下將其稱為"試劑")，其製備方法及其用途。特定言之，本發明係關於易懸浮或溶解在水介質中之調配物鹽。

可利用"試劑"治療中樞神經系統之疾病，如精神病。特殊的"試劑"實例是葵提爾素富馬酸酯(以Seroquel®為商標銷售)。葵提爾素富馬酸酯已上市許多年，供精神分裂症及相關疾病症狀之治療。不少的文獻主文說明如何使用葵提爾素富馬酸酯。"試劑"之製備及用途的特殊用途是歐洲專利申請案第240,228號及第282,236號，美國專利申請案第4,879,288號及國際專利申請案第97/45124號。

葵提爾素富馬酸酯以片劑上市。雖然醫生、護士及其它護理人員嘗試確定使病患服用片劑(等)，在精神病患中時常有不適應的問題。例如，病患可能"領住"片劑，造成劑量誤差。如果可將"試劑"以口服溶液或懸浮液形式投藥時，則可減低適應問題。口服溶液或懸浮液具有另外易吞服的優點及因此對那些具有吞服片劑之病患更好的投藥方法。

為避免對"試劑"不利的問題，故將本發明的調配物提供成低水份含量顆粒劑，在投藥之前，可將其輕易溶解或懸浮在水介質中。顆粒劑也可以自由流動，使其能夠均勻的填充及傾出之小藥囊，所以可投以證確藥劑之治療產物。

欲製備"試劑"的各種低水份含量調配物，但發現不適



五、發明說明 (2)

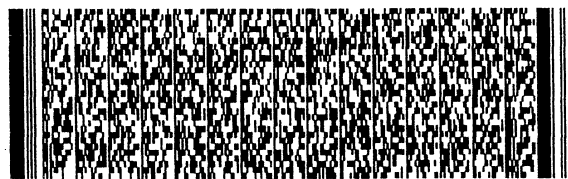
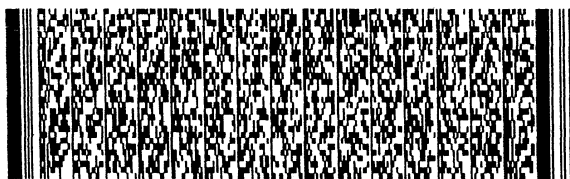
合，因為或顆粒劑太硬及因此不易分散，或不自由流動及在一旦靜置或振動時會集結。

最終吾等發現自由流動及也還意外可輕易溶解或懸浮在水介質中的"試劑"之顆粒劑調配物。因此，本發明提供自由流動及可輕易溶解或懸浮在水介質中的"試劑"之顆粒劑調配物。例如，其應該適合於在人類投以藥劑之時間範圍內投藥。其典型應該在小於15分鐘之內投藥，以小於5分鐘較佳及以小於2分鐘之內更佳。

本發明特別提供含11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其在醫藥上可接受之鹽與自由或高水溶性結合劑之顆粒劑調配物，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.70公克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒具有75至850微米之尺寸範圍。

在公告之歐洲專利申請案第240,228號及第282,236號與美國專利申請案第4,879,288號中說明"試劑"之製備作用、物理特性及有利的藥理學特性，將其全文併入本文以供參考。

"試劑"是以11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其高水溶性醫藥上可接受之鹽較佳。"試劑"是以11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其二氫氯化物、馬來酸鹽、檸檬酸鹽或富馬酸鹽更佳。"試劑"是以蔡提爾素富馬酸酯(Seroquel)最佳。



五、發明說明 (3)

自由或高水溶性結合劑是以重量計每份結合劑溶解在小於10份的水中及包含麥芽糖糊精、甘露醇、木糖醇、預白明膠澱粉、蔗糖或聚[1-(2-氧基-1-環吡咯烷基)乙烯](povidone)之結合劑。結合劑以每份結合劑溶解在小於1份的水中較佳。

高水溶性結合劑是以麥芽糖糊精較佳。

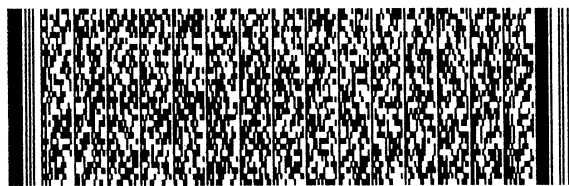
本發明以提供含有Seroquel®及麥芽糖糊精之顆粒劑調配物較佳，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.7公克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒具有75至850微米之尺寸範圍。

鬆密度是自由流動粉末之密度。堆密度是已在表面數次振動或堆積之後的粉末密度。將100毫升體積之粉末倒入量筒中及測量粉末重量之方式測定鬆密度。將含有100毫升粉末之相同量筒放在一塊可使量筒上升及下降200次之設備上，以測定堆密度(在該標準試驗中上升及下降的大小是0.5英吋)。測量粉末的新體積，因為可計算已知的堆密度之粉末重量。

顆粒劑以具有0.261公克/毫升至0.400公克/毫升之鬆密度範圍，特別是0.261公克/毫升至0.368公克/毫升。

顆粒劑以具有0.342公克/毫升至0.500公克/毫升之堆密度範圍，特別是0.342公克/毫升至0.464公克/毫升。

可利用流體床方法形成預期的鬆密度、堆密度及尺寸範圍特徵之顆粒劑。流體床方法包含使調配物組份在空氣床上流動、加入水及接著乾燥。可替換將調配物組份以具有



五、發明說明 (4)

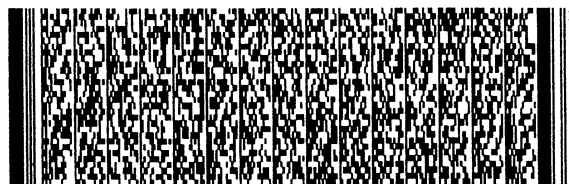
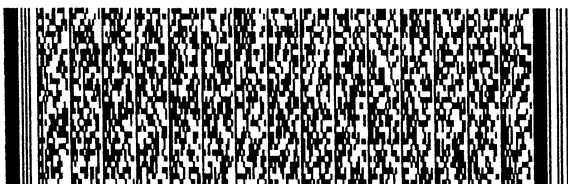
水之溶液或懸浮液加入。

因此，在另一個觀點中，本發明係提供製備根據以上定義之調配物之方法，其包含：

- i) 使一或數種組份在流體床中的空氣床上流動；
- ii) 將可視需要包括一或數種組份之水加入流體床中；
- iii) 乾燥。

使"試劑"及自由或高水溶性結合劑與其它組份在空氣床上流動較佳。

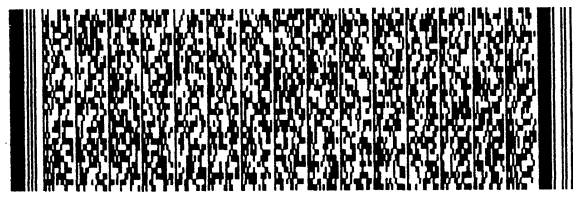
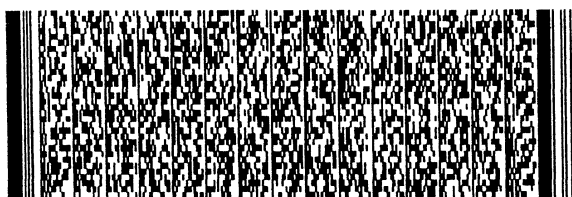
在本技藝中熟知流體床方法，例如，參考史薛佛 (Schaefer) T., 沃茲(Worts) O. 之以噴霧角度、噴嘴高度及起始物對顆粒劑尺寸及尺寸分布之流化床粒化I效應控制(Control of Fluidized Bed Granulation I. Effect of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution), Arch. Pharm. Chemi. Sci. 第五版, 1977年, 51-60頁；史薛佛 T., 沃茲 O. 之霧化結合劑溶液之小滴尺寸之流化床粒化II評估控制(Control of Fluidized Bed Granulation II. Estimation of Droplet Size of Atomized Binder Solutions), Arch. Pharm. Chemi. Sci. 第五版, 1977年, 178-193頁；史薛佛 T., 沃茲 O. 之以入口空氣溫度及液體流動速度對顆粒劑尺寸及尺寸分布之流化床粒化III效應控制(Control of Fluidized Bed Granulation III. Effects of Inlet Air Temperature and Liquid Flow Rate on Granule Size and Size



五、發明說明 (5)

Distribution) , Control of Moisture Content on Granules in the Drying Phase, Arch. Pharm. Chemi. Sci. 第六版, 1978年, 1-13頁 ; 史薛佛 T., 沃茲 O. 之以結合劑溶液及霧化作用對顆粒劑尺寸及尺寸分布之流化床粒化IV效應控制(Control of Fluidized Bed Granulation IV. Effects of Binder Solution and Atomization on Granule size and size distribution) , Arch. Pharm. Chemi. Sci. 第六版, 1978年, 14-25頁 ; 史薛佛 T., 沃茲 O. 之影響顆粒劑成長之流化床粒化V因素控制(Control of Fluidized Bed Granulation V. Factors Affecting Granule Growth) , Arch. Pharm. Chemi. Sci. 第六版, 1978年, 69-82頁 ; 卡威(Kawai) S., 以流化床技術使粉末狀或液體物質粒化及乾燥(Granulation and Drying of Powdery or Liquid Materials by Fluidized Bed Technology) , 乾燥技術(Drying technology), 11(4), 1993年, 719-731頁及寇庫布(Kokubo) H., 蘇南達(Sunada) H., 製程改變對在流化床中製備之顆粒劑之特性及結合劑分布之效應(Effect of Process Variable on the Properties and Binder Distribution of Granules Prepared in a Fluidize Bed) , Chem. Pharm. Bull. 45(6), 1997年, 1069-1072頁。

以改變在流化床方法中使用的條件(如溫度、霧化空氣壓、處理空氣體積及水加成噴霧速度)可影響顆粒劑之尺寸及密度。影響顆粒劑特徵之關鍵參數是在顆粒劑中的水



五、發明說明 (6)

份量；該水份量由在流體床中堆積的水份量造成的。利用本技藝已知的標準法改變在流動床中堆積的水份量，直到獲得適當的尺寸範圍及密度為止，可獲得具有預期特徵之顆粒劑。例如，在15公斤的標度時，在顆粒劑中的水份量正常係介於4與10%之間。15公斤標度之典型條件是55-70°C之入口溫度、0.5至3.5巴之霧化空氣壓力、150至225立方英尺/分鐘之處理空氣體積及100至150毫升/分鐘之水加成噴霧速度。也可以利用這些範圍之外的條件也可以形成具有預期的物理特徵之顆粒劑。例如，在較大的標度時(225公斤)，利用55-80°C之入口溫度、1.0至3.0巴之霧化空氣壓力、1600至2200立方英尺/分鐘之處理空氣體積及600至900毫升/分鐘之水加成噴霧速度製備根據本發明之顆粒劑。

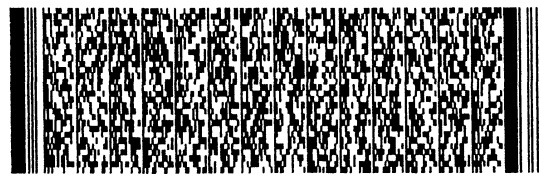
在較佳的觀點中，本發明係提供流體床方法，其中以控制水份含量提供具有以1.5至15%為範圍之水份量之顆粒劑。

在另一個觀點中，本發明係提供具有以1.5至15%為範圍之水份量之顆粒劑，較佳為3至10%，而以4至8%更佳。

以流體床中的水份量達到具有3至10%為範圍之水份量之顆粒劑較佳。以流體床中的水份量達到具有4至8%為範圍之水份量之顆粒劑更佳。

在較佳的觀點中，本發明係提供流動床方法，其中霧化空氣壓力是以0.5至3.5巴為範圍，例如，1.0至3.0巴。

在進一步的觀點中，本發明係提供以流動床方法生產含



五、發明說明 (7)

"試劑"及自由或高水溶性結合劑之顆粒劑調配物，其中在乾燥之前的顆粒劑中的水份量是以1.5至15%為範圍。

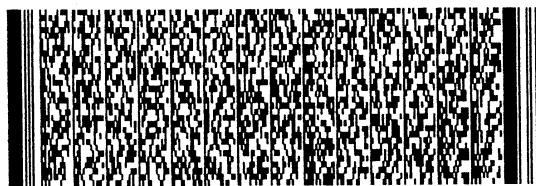
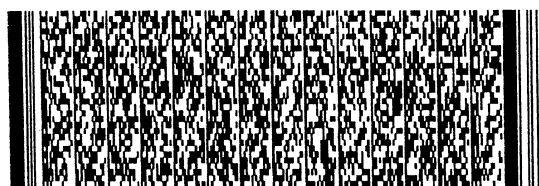
在較佳的觀點中，本發明係提供以流動床方法生產含"試劑"及自由或高水溶性結合劑之顆粒劑調配物，其中霧化空氣壓力是以0.5至3.5巴為範圍，例如，1.0至3.0巴。

在進一步的觀點中，本發明係提供以流動床方法生產含"試劑"及自由或高水溶性結合劑之顆粒劑調配物，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.70公克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒劑具有75至850微米之尺寸範圍。

本發明提供以流動床方法生產含Seroquel®及麥芽糖糊精之顆粒劑調配物較佳，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.70公克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒劑具有75至850微米之尺寸範圍。

調配物以包括甜味劑或甜味劑等較佳，以增加其風味。適合的甜味劑包括天冬醯苯丙胺酸甲酯、馬格納甜味(MagnaSweet®)、蔗糖、糖精、環己烷胺基磺酸鈉及acesultame鉀。較佳的甜味劑是天冬醯苯丙胺酸甲酯及馬格納甜味®。

可將其它與"試劑"相容之賦形劑(如懸浮劑)加入調配物中，以增加調配物在水介質中維持成懸浮液之時間長度。懸浮劑實例包括澱粉乙醇酸鈉、樹膠及povidone。但是，吾等已發現調配物會溶解或維持顯然良好的懸浮狀，不需



五、發明說明 (8)

要懸浮劑或增稠劑，並且其構成本發明的另一個觀點。例如，驚訝地是在以下實施例中說明的25毫克顆粒劑調配物會在30毫升水中以約15-20秒形成溶液。在以下實施例中說明的150毫克顆粒劑調配物會在30毫升水中以溫和的攪拌下以約10秒形成懸浮液及以懸浮液維持約10分鐘。可以溫和的渦流將其以約幾秒內再懸浮。

驚訝地是不僅通常不需要懸浮劑，而且吾等已發現典型的懸浮劑，漢生膠通常不適合當成本發明調配物中的懸浮劑。

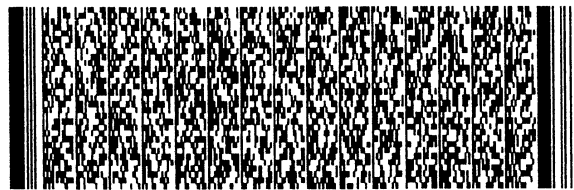
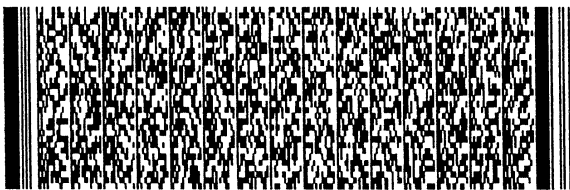
調配物以不包括懸浮劑較佳。

同樣可將與"試劑"相容之界面活性劑加入條配物中，如聚花椒酸酯、甘油基單油酸酯及花椒聚糖酯，但吾等已發現顆粒劑調配物表現良好，不需要這些界面活性劑。

調配物以不包括界面活性劑較佳。

較佳地是本發明係提供由11-4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其在醫藥上可接受之鹽、自由或高水溶性結合劑與甜味劑等組成的顆粒劑調配物，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.70公克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒劑具有75至850微米之尺寸範圍。在較佳的觀點中，11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因具有富馬酸鹽形式。

可將本發明之顆粒劑輕易溶解或懸浮在水介質中。水介質不需要是水，但包括具有充份水含量之物質，例如，果



五、發明說明 (9)

汁或蔬菜汁、醬汁或濃汁，如製成的點心。

所得溶液/懸浮液之pH以介於pH4至pH9之間較佳。所得溶液/懸浮液之pH以介於pH5至pH6之間更佳。

在另一個觀點中，本發明係關於根據以上定義或溶解，或懸浮在水介質中的顆粒劑調配物。

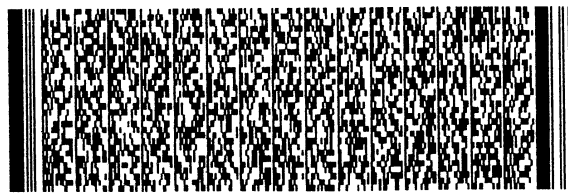
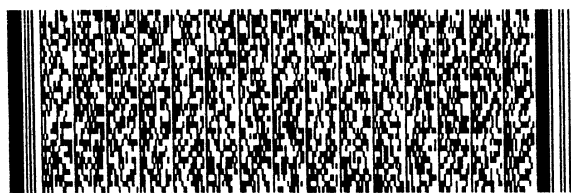
根據本技藝熟知的原理，以投藥路徑、治療期限、精神病症狀的嚴重性、病患體積與年齡、活性成份之效力與病患對劑量的反應為考量，有必要改變本發明化合物之投藥劑量。由醫師在考慮所有的標準及利用其對病患行為做的最佳判斷可因此輕易決定出活性組份之有效藥劑量。通常將化合物投藥予溫血動物(如人)，所以通常會接受以約0.01至約40毫克/公斤計體重為範圍之日劑量的有效劑量。例如，當以口服投藥時，則通常投以約0.1至約40毫克/公斤計體重為範圍之劑量。

將本發明的化合物投以約25、50、100、125或150毫克強度之劑量。

那些熟按本技藝者將明白可將調配物與在醫學上與其可相容之其它治療用或預防藥劑及/或藥物共同投藥。本發明的化合物以數倍於活性成份的最小劑量通常不會在實驗室試驗動物中顯示任何顯明的毒性徵候。

根據本發明的另一個觀點，其係提供根據以上定義之顆粒劑調配物當成藥物使用。

根據本發明的另一個觀點，其係提供治療精神病症(尤其是精神分裂症)之方法，其係將根據以上定義之顆粒劑



五、發明說明 (10)

調配物以有效量投予需要這種治療之哺乳動物。

由以下的非限制性實施例進一步例證本發明，其中以攝氏度表示溫度。可根據公告之歐洲專利申請案第240,228號或第282,236號與美國專利申請案第4,879,288號的說明製備"試劑"。

實施例

實施例1

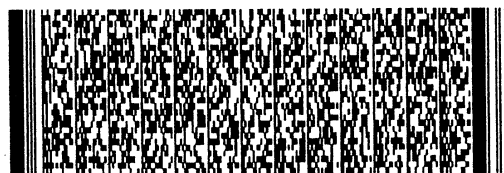
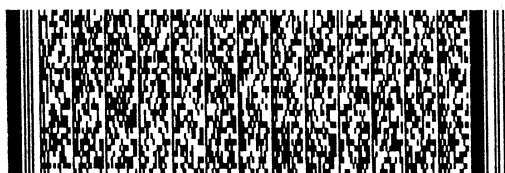
製備兩個不同強度之調配物。第一個包括25毫克葵提爾素自由鹼(25毫克調配物)及第二個150毫克葵提爾素自由鹼(150毫克調配物)。

以下展示調配物之組合物：

成份	25 毫克(毫克/藥劑)	150 毫克(毫克/藥劑)
葵提爾素富馬酸酯	28.8	172.2
麥芽糖糊精	950.0	767.3
天冬醯苯丙胺酸甲酯，NF	21.2	30.0
馬格納甜味 135 [®]		30.0
純化水，USP	加滿(-186.0)	加滿(-186.0)

葵提爾素富馬酸酯相當於86.8%葵提爾素自由鹼。將純化水以充份的量及方式噴霧，以提供具有5.6%水份含量之顆粒劑。

麥芽糖糊精可以是購自例如穀物處理公司(Grain Processing Corporation)之Maltrin M-100。馬格納甜味135[®]可購自MAFCO世界公司(Worldwide Corporation)。



五、發明說明 (11)

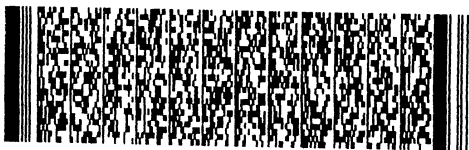
利用流體床技術製備調配物。利用15公斤及50公斤標記之Glatt GPCG-60流體床處理器。利用225公斤標記之Glatt GPCG-300流體床處理器。將流體床處理器結構成用於頂端噴霧流體床粒化作用及如以下的展示：

裝置	Glatt GPCG-60	Glatt GPCG-300
水幫浦	蠕動式	蠕動式
入口空氣露點	10°C	10°C
孔尺寸	1.2 毫米	1.5 公尺
在噴嘴頭中的孔數量	3	6
噴嘴高度	#4	#4
底篩	100 網目	100 網目
搖動模式	GPCG	GPCG
搖動間隔	30 秒	60 秒
搖動期限	3 秒	5 秒

利用以下的處理條件：

Glatt GPCG-60

批號	強度	入口溫度 °C	處理參數		
			處理空氣體積 (立方英尺/分鐘)	霧化空氣壓力 (巴)	幫浦速度(公克/分鐘) 水加成噴霧速度
a	25 毫克	65	850	2.0	360
b	150 毫克	65	850	2.0	360
c	150 毫克	65	850	1.7	360
d	150 毫克	65	850-750	1.5	360



五、發明說明 (12)

Glatt GPCG-300

批號	強度	入口溫度 °C	處理參數		
			處理空氣體積 (立方英尺/分鐘)	霧化空氣壓力 (巴)	幫浦速度(公克/分鐘) 水加成噴霧速度
a	25 毫克	-70	1850	2.0	800
b	25 毫克	-70	1850	2.0	800
c	150 毫克	-70	1800	1.5	800
d	150 毫克	-70	1800	1.5	800

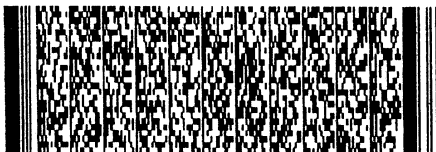
將所有的成份處理流體床粒化器浮筒中。接著將物質流化。在約2至3分鐘之後，將水(每公克組份計186毫升)噴霧至膨脹室內。每一批的總處理時間小於1小時。

GPCG-60 (50 公斤標記)之結果

批號	篩分析數據 ¹ -保留% (微米)							密度(公克/毫 升)		分份 ² -%	
	850	425	250	180	150	75	盤中	鬆	堆	EOS ³	最終 ⁴
a	0.4	4.8	19.8	21.8	11.1	31.6	10.5	0.29	0.39	9.3	5.4
b	0.3	22.0	13.7	20.0	11.7	38.9	13.2	0.36	0.35	7.9	3.8
c	0.2	3.3	18.2	21.9	10.8	33.1	12.5	0.34	0.41	7.4	4.3
d	1.6	12.2	28.9	20.0	7.7	19.1	10.5	0.31	0.42	8.7	5.9

GPCG-300 (225 公斤標記)之結果

批號	篩分析數據 ¹ -保留% (微米)							密度(公克/毫 升)		分份 ² -%	
	850	425	250	180	150	75	盤中	鬆	堆	EOS ³	最終 ⁴
a	2.8	13.1	33.4	23.8	10.1	13.0	3.8	0.26	0.35	6.2	6.0
b	1.7	12.2	32.9	25.3	9.9	15.7	2.3	0.26	0.28	7.5	6.7
c	2.5	17.6	33.6	19.5	9.5	11.3	6.0	0.36	0.42	6.7	5.3
d	5.8	23.9	32.7	17.2	8.3	8.0	4.1	0.29	0.37	7.4	6.6



五、發明說明 (13)

- ¹ 利用在泰勒(Tyler)篩搖動裝置上5分鐘處理之100公克樣品產生的數據。
- ² 以利用設定在105°C之Computrac水份天平測定水份。
- ³ 噴霧端。
- ⁴ 在乾燥之後的顆粒劑水份量。

實施例2

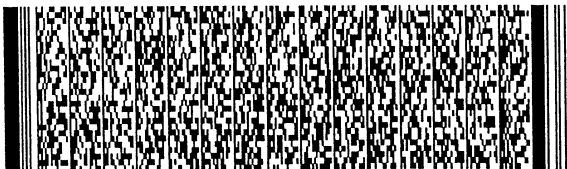
將以上實施例1之調配物以熟知方式填入小藥囊中。



申請日期： 89. 9. 20	案號： 89119338 補充
類別： A61k 31/55 . 9/6 . 9/20	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	顆粒狀醫藥組合物、其製備方法與用途
	英文	GRANULE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, THEIR PREPARATION AND USES
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 丹尼爾 波德 布朗
	姓名 (英文)	1. DANIEL BOYD BROWN
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國得拉瓦州威明頓市諧合路1800號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 瑞典商阿斯特捷利康公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. ASTRAZENECA AB
	國籍	1. 瑞典
	住、居所 (事務所)	1. 瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代表人 姓名 (中文)	1. 桑亞 賽勒拜歐葛路
代表人 姓名 (英文)	1. SONYA CELEBIOGLU	
		

圖式簡單說明



四、中文發明摘要 (發明之名稱：顆粒狀醫藥組合物、其製備方法與用途)

說明 葵提爾素(quetiapine)及其在醫藥上可接受之鹽之顆粒劑調配物，說明其製備作用及其在治療中樞神經系統疾病之用途，如精神疾病症狀，其包括精神分裂症。

英文發明摘要 (發明之名稱：GRANULE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, THEIR PREPARATION AND USES)

Cranule formulations of quetiapine and pharmaceutically acceptable salt thereof are described, as are their preparation and their use in treating diseases of the central nervous system such as psychotic disease conditions including schizophrenia.



六、申請專利範圍

1. 一種顆粒醫藥組合物，其包含11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其在醫藥上可接受之鹽及自由或高水溶性結合劑，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.70公克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒劑具有75至850微米之尺寸範圍。

2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因具有富馬酸鹽形式。

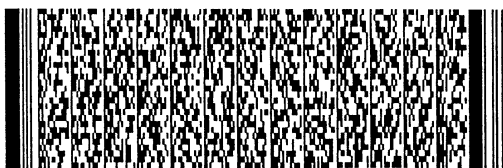
3. 根據申請專利範圍第1或第2項之組合物，其中自由或高水溶性結合劑包含麥芽糖糊精、甘露醇、木糖醇、預膠化澱粉、蔗糖或聚[1-(2-氧基-1-吡咯烷基)乙烯]。

4. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中結合劑是麥芽糖糊精。

5. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中鬆密度範圍是0.26公克/毫升至0.400公克/毫升及堆密度範圍是0.342公克/毫升至0.500公克/毫升。

6. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其進一步包含甜味劑。

7. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其包含11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其在醫藥上可接受之鹽、自由或高水溶性結合劑及甜味劑，其中顆粒劑具有0.15公克/毫升至0.60公克/毫升之鬆密度範圍及0.20公克/毫升至0.70公



六、申請專利範圍

克/毫升之堆密度範圍，並且80%顆粒劑具有75至850微米之尺寸範圍。

8. 根據申請專利範圍第7項之組合物，其中11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因具有富馬酸鹽形式。

9. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中在顆粒劑中的水份量是介於1.5與15%之間。

10. 根據申請專利範圍第9項之組合物，其中在顆粒劑中的水份量是介於4與8%之間。

11. 一種製備以申請專利範圍第1項定義之組合物的方法，該方法包含：

i) 使11-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻吡庚因或其在醫藥上可接受之鹽及自由或高水溶性結合劑在流體床中的空氣床上流動；

ii) 將水加入流體床中；

iii) 乾燥。

12. 一種治療中樞神經系統疾病用之醫療組合物，其包含有效量之如申請專利範圍第1項定義之組合物。

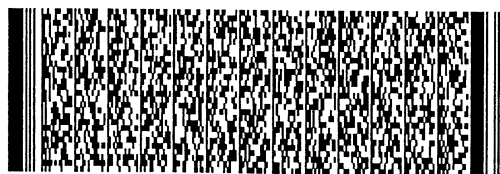
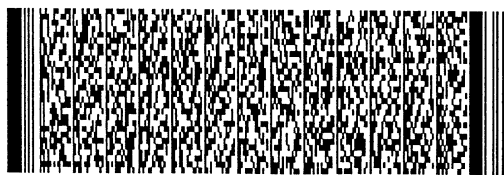
13. 一種配套組合，其包含：

i) 如申請專利範圍第1項定義之顆粒醫藥組合物；

ii) 水介質。

14. 根據申請專利範圍第13項之配套組合，其進一步包含：

iii) 使用指示，所以可將顆粒劑溶解或懸浮在該水介



六、申請專利範圍

質中，供投藥用。

15. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該鬆密度範圍係0.26公克/毫升至0.400公克/毫升而該堆密度範圍係0.342公克/毫升至0.500公克/毫升。

16. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該鬆密度範圍係0.26公克/毫升至0.400公克/毫升而該堆密度範圍係0.342公克/毫升至0.500公克/毫升。

17. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其中該鬆密度範圍係0.26公克/毫升至0.400公克/毫升而該堆密度範圍係0.342公克/毫升至0.500公克/毫升。

18. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其進一步包含甜味劑。

19. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其進一步包含甜味劑。

20. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其進一步包含甜味劑。

21. 根據申請專利範圍第5項之組合物，其進一步包含甜味劑。

22. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。

23. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。

24. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。



六、申請專利範圍

25. 根據申請專利範圍第5項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。

26. 根據申請專利範圍第6項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。

27. 根據申請專利範圍第7項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。

28. 根據申請專利範圍第8項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於1.5與15%之間。

29. 根據申請專利範圍第2項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與5%之間。

30. 根據申請專利範圍第3項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與8%之間。

31. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與8%之間。

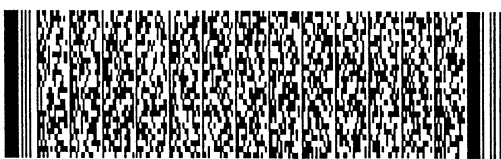
32. 根據申請專利範圍第5項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與8%之間。

33. 根據申請專利範圍第6項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與8%之間。

34. 根據申請專利範圍第7項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與8%之間。

35. 根據申請專利範圍第8項之組合物，其中該顆粒劑之水分量介於4與8%之間。

36. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該中樞神經系統疾病係精神疾病症狀。



六、申請專利範圍

37. 根據申請專利範圍第37項之醫藥組合物，其中該中樞神經系統疾病係精神分裂症。

