

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391997** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.28

(22) Дата подачи заявки
2022.03.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) **ИНЪЕКЦИОННЫЙ СОСТАВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ
РИСПЕРИДОН И БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ**

(31) PCT/IB2021/052248; 63/162,272;
63/208,860; 63/270,174

(32) 2021.03.17; 2021.03.17; 2021.06.09;
2021.10.21

(33) IB; US; US; US

(86) PCT/EP2022/057009

(87) WO 2022/195018 2022.09.22

(71) Заявитель:
МЕДИНСЕЛЛ С. А. (FR)

(72) Изобретатель:
**Меренлендер Вагнер Авиа, Элгарт
Валицки Анна, Харари Эран (IL)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения психических заболеваний и расстройств, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, с частотой не более одного раза каждые 28 дней инъекционного состава, содержащего рisperидон, триблок- и диблок-сополимеры, в котором концентрация рisperидона составляет 250-400 мг/мл, а объем инъекции составляет 1 мл или менее.

202391997
A1

202391997

A1

ИНЪЕКЦИОННЫЙ СОСТАВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ РИСПЕРИДОН И БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США № № 63/162272, поданной 17 марта 2021 года, 63/208860, поданной 9
5 июня 2021 года, и 63/270174, поданной 21 октября 2021 года, а также международной заявки № PCT/IB2021/052248, поданной 17 марта 2021 года, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 Настоящее изобретение относится к способам лечения психических заболеваний и расстройств, восприимчивых к рисперидону, с применением высококонцентрированных, малообъемных фармацевтических композиций рисперидона, содержащих триблок-сополимер и диблок-сополимер.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Шизофрения представляет собой изнурительное психотическое расстройство со сложной этиологией. Она характеризуется позитивными симптомами (например, бредом, галлюцинациями и крайне дезорганизованным или кататоническим поведением) и негативными симптомами (например, аффективной тупостью, алогией и абулией). Распространены когнитивные нарушения, включая нарушение
20 исполнительного функционирования и внимания, затруднения с краткосрочной и долгосрочной памятью.

Рисперидон является атипичным антипсихотическим, серотонинергическим (рецептор 5-HT_{2A}) и дофаминергическим (рецепторы D₂, D₃ и D₄) антагонистом. Указанное вещество также связывается с альфа-1-адренергическими рецепторами,
25 гистаминергическими H₁-рецепторами и, в меньшей степени, с альфа-2-адренергическими рецепторами. Оно не имеет сродства к холинергическим рецепторам. Рисперидон был одобрен FDA с 1994 года для лечения шизофрении у взрослых и подростков в возрасте от 13 до 17 лет и доступен в продаже под названием Risperdal®. В настоящее время рисперидон, доступный в пероральной и
30 инъекционной версиях, одобрен для ряда других показаний, включая лечение

деменции, тревоги, биполярных расстройств, расстройств аутистического спектра (ASD) и маниакальных или психотических эпизодов.

Рисперидон используют для первоочередного лечения шизофрении благодаря его профилю безопасности и рекомендаций по среднесрочному и долгосрочному
5 лечению. Распространенным явлением является преждевременное прекращение антипсихотической медикаментозной терапии. Даже среди пациентов, которые явно не прекращают медикаментозную терапию, несоблюдение долгосрочного режима приема пероральных препаратов является одной из наиболее значимых терапевтических проблем в терапии шизофрении и связанных с ней расстройств. В
10 результате многие из таких пациентов не получают полной пользы от антипсихотической медикаментозной терапии и страдают частыми рецидивами или обострениями, требующими повторной госпитализации, часто в контексте неотложной психиатрической помощи (Rainer MK, 2008. Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4(5):919-
15 27). Таким образом, применение длительно действующего инъекционного (LAI) антипсихотического агента может улучшить прогноз и повысить приверженность специалистами в области здравоохранения (НСП), а также приверженность и соблюдение режима лечения пациентами с шизофренией.

Антипсихотические препараты LAI были одобрены FDA. Risperdal Consta®
20 представляет собой инъекционный препарат рисперидона для внутримышечного (IM) введения один раз в две недели. Risperdal Consta® представляет собой состав на основе микрочастиц, представленный в дозах 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг и 50 мг рисперидона/флакон со шприцем, содержащим 2 мл разбавителя. Продукт требует нескольких этапов разведения и перорального приема в начале лечения.
25 Внутримышечные инъекции, как правило, являются болезненными и вызывают тревогу, в частности, у целевой популяции.

Perseris®, инъекционный препарат рисперидона для ежемесячного подкожного введения, поставляется в двух шприцах, один с полимером PLGA (шприц с жидкостью), а второй с рисперидоном (шприц с порошком), что требует
30 существенного смешивания и повторного суспендирования перед введением.

Perseris® выпускается в двух дозировках, 90 мг (0,6 мл) и 120 мг (0,8 мл), что сопоставимо с 3 мг/сутки и 4 мг/сутки, соответственно.

В патенте США № 9023897 и публикации патента США US2019/160171 описаны фармацевтические составы с биоразлагаемыми триблок- и диблок-сополимерами, которые пригодны для доставки различных активных веществ.

Актуальный вопрос при лечении психических заболеваний или расстройств с использованием рисперидона включает, например, возможность подкожной инъекции состава длительного действия, содержащего высокую дозу активного агента в низком объеме инъекции, с приемлемой для инъекций вязкостью. Другим актуальным вопросом является разработка состава длительного действия для подкожных инъекций, не имеющего или имеющего низкое начальное «взрывное» высвобождение активного агента.

Существует потребность в составах рисперидона длительного действия, которые обладают потенциалом для улучшения прогноза пациента, улучшения качества жизни пациента, повышения приемлемости для пациента и медработника и соблюдения пациентом режима лечения, снижения тревожности пациента при введении, задержки рецидивов, и которые обеспечивают гибкость для пациентов и медработника в выборе дозировок, схем введения доз и простоты введения. Кроме того, состав, который улучшает шансы пациента с шизофренией на поддержание стабильности и улучшение постстабилизации, может принести значительную пользу пациенту и системам здравоохранения. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, удовлетворяют эти и другие потребности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении предложены композиции и способы лечения психиатрического (психического) заболевания или расстройства у субъекта, включающие подкожное введение указанному субъекту состава рисперидона один раз в месяц или один раз в два месяца, который улучшает результаты лечения пациента и проявляет один или более из следующих признаков:

- Достигает терапевтических уровней в течение 24 часов, устраняя необходимость в пероральном или парентеральном введении или

насыщающей или бустерной дозе;

- увеличивает время до рецидива;
- снижает частоту рецидивов;
- снижает общий балл по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) с течением времени;

5

- повышает шансы пациента на поддержание стабильности и улучшение постстабилизации;

- готовый к использованию (RTU) текучий состав в предварительно заполненном шприце с короткой (5/8 дюйма, 16 мм) иглой малого калибра (21G);

10

- обеспечивает возможность перехода с перорального введения рисперидона на введение доз один раз в месяц (Q1M) или один раз в два месяца (Q2M);

- гибкость для пациента и медработника в корректировке доз по мере необходимости (т.е. переключение между дозами, т.е. с 50 мг на 75 мг или с 75 мг на 100 мг и т.д.);

15

- гибкость для пациента и медработника в переключении между схемами введения доз по мере необходимости (т.е. переключение с Q1M на Q2M или с Q2M на Q1M);

- гибкость для пациента и медработника в отношении перевода пациента с перорально вводимого антипсихотического средства, т.е. рисперидона, на состав рисперидона (Q1M или Q2M), описанный в настоящем документе, на следующий день после последней дозы пероральной терапии;

20

- гибкость для пациента и медработника в отношении перевода пациента с парентерально вводимого антипсихотического средства на состав рисперидона (Q1M или Q2M), описанный в настоящем документе, при следующем введении;

25

- гибкость в отношении независимого выбора места введения (область

живота или плечо) при каждом введении дозы для оптимального соблюдения режима лечения и комфорта.

Кроме того, представление доз для введения один раз в два месяца (Q2M) предназначено специально для устранения неудовлетворенной медицинской потребности в улучшении удобства и соблюдения режима лечения, что является одним из самых больших препятствий для успеха фармакотерапии при лечении шизофрении. Такое лечение дополнительно увеличивает долю пациентов, сохраняющих стабильность, например, сохраняющих стабильность до 6 месяцев, сохраняющих стабильность до 9 месяцев, сохраняющих стабильность до 12 месяцев, сохраняющих стабильность до 15 месяцев и более. Неожиданно, состояние пациентов продолжает улучшаться после стабилизации, по оценке PANSS (т.е. снижение балла), например, до 6 месяцев после стабилизации, до 9 месяцев после стабилизации, до 12 месяцев после стабилизации, до 15 месяцев после стабилизации и более.

Способы, описанные в настоящем документе, устраняют необходимость в дополнительных или насыщающих дозах рisperидоновой терапии (например, пероральной или парентеральной) для достижения терапевтических доз. В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ перевода субъекта с ежедневной пероральной рisperидоновой терапии на инъекционный препарат рisperидона длительного действия, включающий:

i. пероральное введение последней дозы ежедневной пероральной рisperидоновой терапии, после чего не проводят дальнейшую пероральную рisperидоновую терапию; и

ii. на следующий день – подкожное введение субъекту инъекционного состава рisperидона длительного действия, содержащего

(a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x,

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

5 (с) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль) $_y$ -поли(молочная кислота) $_z$,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

10

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (с) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

15 что обеспечивает перевод субъекта с ежедневной пероральной рisperидоновой терапии на инъекционный состав рisperидона длительного действия.

В следующем аспекте настоящего изобретения предложен способ перевода субъекта с инъекционного антипсихотического средства длительного действия на инъекционный состав рisperидона длительного действия без необходимости дополнительной пероральной рisperидоновой терапии, включающий:

20

i. введение последней дозы инъекционного антипсихотического средства длительного действия; и

ii. при следующем введении – подкожное введение предложенного инъекционного состава рisperидона длительного действия;

25

при этом инъекционный состав рisperидона длительного действия содержит:

a. рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

- 5 b. биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;
- 10 c. биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327;
- 15 и
- при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и
- при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

20 В дополнительных аспектах субъект может осуществлять переход между введением доз инъекционного состава рisperидона длительного действия один раз в месяц и один раз в 2 месяца путем введения первой дозы новой схемы введения доз в следующую дату введения, запланированную в исходной схеме введения доз. Схема введения доз может быть пересмотрена с учетом изменений. Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ перевода субъекта с инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в месяц, на

25 инъекционный состав рisperидона длительного действия, вводимый один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), без необходимости дополнительной пероральной рisperидоновой терапии, включающий:

- i. подкожное введение последней дозы инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в месяц; и

- ii. через один месяц – подкожное введение инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца);

при этом каждый из инъекционных составов рisperидона длительного действия, вводимых один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), содержит

(a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ перевода субъекта с инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), на инъекционный состав рisperидона длительного действия, вводимый один раз в месяц, без необходимости

дополнительной пероральной рisperидоновой терапии, включающий:

- 5 i. подкожное введение последней дозы инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца); и
- ii. через два месяца – подкожное введение инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в месяц;
- при этом инъекционные составы рisperидона длительного действия, вводимые один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), содержат
- 10 (a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;
- (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная
- 15 кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;
- (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z
- 20 представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и
- 25 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и
- при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту
- 30 дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение субъекту инъекционного рисперидон-полимерного состава длительного действия, причем введение осуществляют один раз в два месяца, при этом введение
5 обеспечивает среднюю экспозицию TAM (AUC0-tau), эквивалентную экспозиции при пероральном введении рисперидона (от 2 мг/сутки до 5 мг/сутки) в течение эквивалентного периода введения доз.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение
10 субъекту инъекционного рисперидон-полимерного состава длительного действия, причем указанный состав рисперидона содержит рисперидон и полимер, и введение выбрано из введения в плечо и/или в область живота субъекта.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ изменения дозы рисперидона у субъекта, которому один раз в месяц или один раз в два месяца
15 (т.е. каждые два месяца) вводят инъекционный состав рисперидона длительного действия, с первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия на следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия, без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, включающий:

20 i. последнее подкожное введение первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия; и

ii. при следующем введении дозы – подкожное введение следующей дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия;

причем первоначальная доза и следующая доза инъекционных составов
25 рисперидона длительного действия представляют собой различные дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, который содержит

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на
30 рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения пациенту какой-либо дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

Следующий аспект представляет собой способ введения рisperидона субъекту, проходящему лечение инъекционным составом рisperидона длительного действия, отличающийся тем, что указанный субъект пропустил прием дозы инъекционного состава рisperидона длительного действия, и указанный способ включает подкожное введение дозы инъекционного состава рisperидона длительного действия один раз в месяц или один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца);

при этом инъекционный состав рisperидона длительного действия содержит

(a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся

звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

(с) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (с) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту какой-либо дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

15 В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен предварительно заполненный шприц (PFS) для подкожного введения инъекционного состава рisperидона длительного действия, причем указанный предварительно заполненный шприц содержит

инъекционный состав рisperидона длительного действия, содержащий

(а) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

(с) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от

3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

5 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм).

В следующем аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий

10 предварительно заполненный шприц, определение которого приведено выше;

иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм); и, необязательно, инструкции по применению.

15 В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение субъекту инъекционного рисперидон-полимерного состава длительного действия, причем введение осуществляют один раз в два месяца, при этом такое введение обеспечивает среднюю экспозицию TAM (AUC0-tau), эквивалентную
20 экспозиции при пероральном введении рисперидона (от 2 мг/сутки до 5 мг/сутки) в течение эквивалентного периода введения доз.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение субъекту инъекционного рисперидон-полимерного состава длительного
25 действия, причем указанный состав рисперидона содержит рисперидон и полимер, и введение выбрано из введения в плечо и/или в область живота субъекта.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающим подкожное введение субъекту, с частотой не более одного раза каждые 28 дней, 1 мл или менее
30 инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащего:

a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x

5 где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

10 где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество

повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 7 до 327;

15 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

при этом указанный состав рисперидона обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере 28 дней.

20 В некоторых вариантах реализации указанный состав вводят субъекту подкожно один раз в месяц (Q1M), при этом указанный состав обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере одного месяца. В некоторых вариантах реализации указанный состав вводят субъекту подкожно один раз каждые два месяца (Q2M), при этом указанный состав обеспечивает

25 терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере двух месяцев.

В некоторых вариантах реализации указанный состав вводят субъекту подкожно с частотой, промежуточной между Q1M и Q2M, например, один раз каждые шесть недель (Q6W), при этом указанный состав обеспечивает терапевтически

30 эффективное количество рисперидона в течение примерно шести недель.

В частности, активный компонент инъекционных составов, описанных в настоящем документе, представляет собой рисперидон, присутствующий в концентрации от 250 мг/мл или более, например, от примерно 250 мг/мл до 400 мг/мл или от примерно 300 мг/мл до примерно 400 мг/мл, или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном от 250 мг/мл до 400 мг/мл рисперидона. В некоторых вариантах реализации рисперидон присутствует в концентрации 360 мг/мл или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном примерно 360 мг/мл рисперидона. В инъекционных составах согласно настоящему изобретению продолжительность высвобождения активного компонента составляет от 21 до 90 дней (от примерно 3 недель до примерно 3 месяцев) или от 30 до 90 дней (от примерно 1 месяца до примерно 3 месяцев). В некоторых аспектах продолжительность высвобождения составляет примерно 28-31 день (от примерно 4 недель до примерно 1 месяца). В некоторых аспектах продолжительность высвобождения составляет примерно 56-62 дня (от примерно 8 недель до примерно 2 месяцев, до примерно 9 недель). В некоторых аспектах продолжительность высвобождения составляет примерно 84-94 дня (от примерно 12 недель до примерно 13 недель или от примерно 12 недель до примерно 3 месяцев).

В некоторых вариантах реализации введение инъекционного состава рисперидона длительного действия обеспечивает общую концентрацию активного фрагмента (ТАМ) в плазме, сопоставимую с ежедневным пероральным введением 2-5 мг (2 мг, 3 мг, 4 мг или 5 мг).

В некоторых вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят субъекту с частотой не более одного раза в 28 дней. В некоторых вариантах реализации, в которых инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в месяц, указанный состав содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рисперидона, например, 50, 75, 100 или 125 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации указанная доза, вводимая один раз в месяц, содержит 50 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации указанная доза, вводимая один раз в месяц, содержит 75 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации указанная доза, вводимая один раз в месяц, содержит 100 мг

рисперидона. В некоторых вариантах реализации указанная доза, вводимая один раз в месяц, содержит 125 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации объем состава рисперидона для дозы, вводимой Q1M и содержащей до 125 мг, составляет 0,5 мл или менее, в частности, от примерно 0,1 мл до примерно 0,5 мл
5 или от примерно 0,14 мл до примерно 0,35 мл. В некоторых вариантах реализации объем состава рисперидона для дозы 50 мг составляет примерно 0,1 мл, для дозы 75 мг - примерно 0,2 мл, для дозы 100 мг - примерно 0,3 мл и для дозы 125 мг - примерно 0,4 мл. В некоторых вариантах реализации объем состава рисперидона для дозы 50 мг составляет примерно 0,14 мл, для дозы 75 мг - примерно 0,21 мл, для
10 дозы 100 мг - примерно 0,28 мл и для дозы 125 мг - примерно 0,35 мл.

В некоторых вариантах реализации, в которых инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в два месяца, указанный состав содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рисперидона, например, 100, 150, 200 или 250 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации доза, вводимая один раз в два
15 месяца, содержит 100 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации доза, вводимая один раз в два месяца, содержит 150 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации доза, вводимая один раз в два месяца, содержит 200 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации доза, вводимая один раз в два месяца, содержит 250 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации объем
20 состава рисперидона для дозы, вводимой Q2M и содержащей до 250 мг, составляет 1,0 мл или менее, в частности, от примерно 0,2 мл до примерно 1,0 мл или от примерно 0,2 мл до примерно 0,7 мл. В некоторых вариантах реализации объем состава рисперидона для дозы 100 мг составляет примерно 0,3 мл, для дозы 150 мг - примерно 0,4 мл, для дозы 200 мг - примерно 0,6 мл и для дозы 250 мг - 0,7 мл. В
25 некоторых вариантах реализации объем состава рисперидона для дозы 100 мг составляет примерно 0,28 мл, для дозы 150 мг - примерно 0,42 мл, для дозы 200 мг - примерно 0,56 мл, и для дозы 250 мг - 0,70 мл.

В некоторых вариантах реализации, в которых инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в шесть недель (Q6W), каждая доза содержит
30 от примерно 75 мг до примерно 200 мг рисперидона.

Другие аспекты и варианты реализации настоящего изобретения изложены ниже

или будут легко вытекать из последующего описания предпочтительных вариантов реализации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: Первичная конечная точка эффективности, время до предстоящего рецидива (выборка анализа данных в зависимости от назначенного вмешательства (ИТТ)), результаты представлены как кривая выживаемости Каплана-Мейера. Состав рисперидона обеспечивал снижение риска рецидива на 80,0% и 62,5% для Q1M (пунктирная линия из коротких штрихов) и Q2M (пунктирная линия из длинных штрихов), соответственно, по сравнению с плацебо (сплошная линия) в течение всего периода исследования.

Фиг. 2: Снижение общего балла PANSS после стабилизации. Q1M (пунктирная линия из коротких штрихов с треугольниками) и Q2M (пунктирная линия из длинных штрихов с квадратами), соответственно, по сравнению с плацебо (сплошная линия с кружками).

Фиг. 3А и 3В: Профиль абсорбции состава рисперидона, описанного в настоящем документе, вводимого подкожно (SC), по сравнению с профилем абсорбции PERSERIS®, вводимого подкожно (SC). После однократной подкожной инъекции состава рисперидона, описанного в настоящем документе, наблюдали одиночный пик абсорбции рисперидона и его метаболита, 9-ОН-рисперидона (3А. Верхняя панель – Q1M (50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг) и нижняя панель – Q2M (100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг)). После однократной подкожной инъекции PERSERIS® наблюдали два пика абсорбции рисперидона в плазме. Первый пик рисперидона происходит с T_{max} от 4 до 6 часов и обусловлен первоначальным высвобождением лекарственного средства в процессе формирования депо. Второй пик рисперидона наблюдается через 10-14 дней после введения дозы и связан с медленным высвобождением рисперидона из подкожного депо. Первый и второй пики рисперидона имеют одинаковую величину. Как для 9-гидроксирисперидона, так и для общего активного фрагмента медианное значение T_{max} первого пика составляет от 4 до 48 часов, а второго пика - от 7 до 11 дней (3В). (Ivaturi et al, Exposure-response analysis after subcutaneous administration of RBP-7000, a once-a-month long-acting Atrigel composition of risperidone. Br J Clin Pharmacol. Июль 2017; 83(7): 1476–1498; PERSERIS

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210655s000lbl.pdf)

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

5 В настоящем документе термин «биоразлагаемый» означает, что триблок- и диблок-сополимеры через некоторое время разрушаются или разлагаются *in vivo* с образованием нетоксичных компонентов меньшего размера.

Термин «парентеральное введение» включает внутримышечное, интраперитониальное, внутрибрюшинное, подкожное, внутривенное и
10 внутриартериальное введение. Указанный термин также включает внутрикожное, интракавернозное, интравитреальное, интрацеребральное, интратекальное, эпидуральное и внутрикостное введение. В некоторых вариантах реализации составы, описанные в настоящем документе, вводят подкожно. В конкретных вариантах реализации состав рисперидона, описанный в настоящем документе,
15 вводит медицинский работник в виде подкожной инъекции в область живота или плечо.

Термин «примерно» следует рассматривать как описывающий диапазон, определяемый абсолютными значениями двух конечных точек. Например, выражение «от примерно 300 до примерно 400» также описывает значения 300 и
20 400. При использовании для модификации одного числа термин «примерно» может относиться к значениям плюс или минус 10% от указанного значения и включает указанное число. Например, «примерно 15%» может означать диапазон от 13,5% до 16,5%, а «примерно 1» означает от 0,9 до 1,1.

Термин «субъект» охватывает всех членов царства животные, предпочтительным из
25 которых является человек.

Активный компонент, т.е. активный фармацевтический ингредиент, АФИ, согласно настоящему изобретению, представляет собой рисперидон и его фармацевтически приемлемые соли.

В данном контексте «психическое заболевание или расстройство» относится к
30 психическому заболеванию, независимо от этиологии. Некоторые психические

заболевания и расстройства, которые, как известно, восприимчивы к рисперидону, включают, например, шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизофреноформное расстройство, биполярное расстройство, например, биполярное расстройство 1, и раздражительность, связанную с аутизмом (IAA),
5 например, у взрослых или у детей с расстройством аутистического спектра.

В данном контексте «состав рисперидона», «инъекционный состав(ы) рисперидона длительного действия», «инъекционная суспензия с пролонгированным высвобождением», «фармацевтическая композиция(и)», «фармацевтический состав(ы)», «биоразлагаемый состав(ы) лекарственного средства» и
10 «биоразлагаемая композиция(и) для доставки лекарственного средства» относятся к составу рисперидона, описанному в настоящем документе, который обеспечивает терапевтическую концентрацию рисперидона в плазме пациента, нуждающегося в этом, в течение одного месяца или двух месяцев, и могут быть использованы взаимозаменяемо. «Терапия с применением инъекционного рисперидона
15 длительного действия» относится к лечению субъекта с применением состава рисперидона, описанного в настоящем документе.

Термин «инъекционный антипсихотик длительного действия» в настоящем документе относится к инъекционному продукту длительного действия, содержащему антипсихотическое лекарственное вещество, которое одобрено
20 (регулирующим органом, например, FDA и/или EMA) для парентерального введения (например, внутримышечного, подкожного). Неограничивающие примеры включают PERSERIS®, Risperdal® Consta®, Abilify Maintena®.

В данном контексте выражение «вводимый с частотой не более одного раза в 28 дней» означает введение инъекционного состава рисперидона длительного
25 действия один раз в 28 дней или более и до одного раза в два месяца.

В данном контексте термины «один раз в месяц», или «q1m», или «Q1M», или «один раз каждый месяц» означают один раз в месяц, и они могут быть использованы взаимозаменяемо. В некоторых вариантах реализации «один раз в месяц», или «q1m», или «Q1M», или «один раз каждый месяц» означает один раз в 4 недели
30 (Q4W), один раз в 28-31 день, например, один раз в 28 дней, один раз в 29 дней, один раз в 30 дней или один раз в 31 день. Введение «один раз в месяц», «q1m»,

«Q1M» или «один раз каждый месяц» можно осуществлять в любой день месяца, такой как, например, 1 день, 2 день, 3 день и так далее. Затем осуществляют последующее введение состава «один раз в месяц», «q1m», «Q1M» или «один раз каждый месяц» через один месяц, например, через 28 дней или 28-31 день.

- 5 В настоящем документе термины «один раз в два месяца», или «q2m», или «Q2M», или «один раз каждые два месяца» означают один раз в два месяца, и они могут быть использованы взаимозаменяемо. В некоторых вариантах реализации «один раз в два месяца», или «q2m», или «Q2M», или «один раз каждые два месяца» означает один раз в 8 недель (Q8W) или один раз в 56-62 дня, например, один раз в
- 10 56 дней, один раз в 57 дней, один раз в 58 дней, один раз в 59 дней, один раз в 60 дней, один раз в 61 день или один раз в 62 дня. Введение «один раз в два месяца», или «q2m», или «Q2M», или «один раз каждые два месяца» можно осуществлять в любой день месяца, такой как, например, 1 день, 2 день, 3 день и так далее. Затем осуществляют последующее введение состава «один раз в два месяца», или «q2m»,
- 15 или «Q2M», или «один раз каждые два месяца», например, через 56 дней или через 56-62 дня.

- Введение «один раз в шесть недель» или «Q6W» могут быть использованы взаимозаменяемо и означают введение один раз каждые 42 дня или примерно один раз каждые 42 дня, например, один раз каждый 41 день, один раз каждые 42 дня
- 20 или один раз каждые 43 дня. Введение «один раз в шесть недель» или «Q6W» можно осуществлять в любой день месяца, такой как, например, 1 день, 2 день, 3 день и так далее. Затем осуществляют последующее введение состава «один раз в шесть недель» или «Q6W» через шесть недель, например, через 42 дня или примерно через 42 дня.

- 25 В одном из аспектов способов, описанных в настоящем документе, схема введения доз может быть сохранена (например, Q1M, затем Q1M) или может быть изменена при следующем введении (например, с Q1M на Q2M или с Q2M на Q1M).

- Термин «имплантат» означает, что композиции для доставки лекарственного вещества являются инъекционными, образуются *in situ*, являются биоразлагаемыми
- 30 и превращаются в твердые (или полутвердые) имплантаты *in situ*. Таким образом, лекарственные формы, описанные в настоящем документе, представляют собой

текущие жидкости, которые могут быть без труда введены через шприц, как указано в настоящем документе (т.е. подкожно), без чрезмерного усилия.

В данном контексте «повторяющиеся звенья» представляют собой основные повторяющиеся звеньями полимера. Например, молочная кислота (LA) представляет собой повторяющееся звено в полимолочной кислоте, а этиленоксид (EO) представляет собой повторяющееся звено в полиэтиленгликоле.

Термин «полиэтиленгликоль с концевой группой» (кПЭГ) относится к ПЭГ, в которых одна концевая гидроксильная группа является прореагировавшей, и включает ПЭГ с алкоксильной концевой группой, ПЭГ с уретановой концевой группой, ПЭГ со сложноэфирной концевой группой и подобные соединения. Концевая группа представляет собой химическую группу, которая не содержит химических функциональных групп, способных взаимодействовать с циклическими сложными эфирами, такими как лактид, гликолид, капролактон и т.п., или с другими сложными эфирами и их смесями. В результате реакции ПЭГ-полимера с концевой группой с лактидом образуется диблок-сополимер кПЭГ-PLA. В качестве примера, мПЭГ-PLA относится к диблок-сополимеру ПЭГ-полилактид с концевой метокси-группой.

Аббревиатура «ПЭГ» означает полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид или полиоксиэтилен, и указанные термины использованы в данном документе взаимозаменяемо. ПЭГ-полимер содержит повторяющиеся звенья этиленгликоля, также известного как этиленоксид (EO).

Аббревиатура «PLA» относится к полилактиду, полимолочной кислоте или поли(молочной кислоте), и указанные термины использованы в настоящем документе взаимозаменяемо. Полимер PLA содержит повторяющиеся звенья молочной кислоты (LA).

Аббревиатура «Т» или «ТВ» означает триблок-сополимер(ы), а аббревиатура «D» или «DB» означает диблок-сополимер(ы).

Используемый в настоящем документе термин «диблок» означает, например, ПЭГ-сложноэфирный сополимер с концевой группой, предпочтительно сополимер ПЭГ-полимолочная кислота с концевой группой. «мПЭГ» относится к метоксиполиэтиленгликолю. ПЭГ в диблок-сополимере может быть кэпирован

известными копирующими фрагментами, отличными от метоксигруппы. Примеры полиэтиленгликолей с концевой группой включают ПЭГ с алкоксильной концевой группой, такие как метокси-ПЭГ или этокси-ПЭГ, ПЭГ с уретановой концевой группой, ПЭГ со сложноэфирной концевой группой, ПЭГ с аминной концевой группой и ПЭГ с амидной концевой группой.

Представленный перечень ПЭГ с концевыми группами не является исчерпывающим, и специалист в данной области техники может определить дополнительные ПЭГ с концевыми группами, которые не перечислены в настоящем документе.

Термин «триблок» означает, например, сополимер сложный полиэфир-ПЭГ-сложный полиэфир, предпочтительно сополимер полимолочная кислота-ПЭГ-полимолочная кислота.

В некоторых вариантах реализации предложенного состава ризперидона указанный диблок-сополимер содержит ПЭГ с концевой метоксигруппой и поли(D,L-молочную кислоту) и может быть упомянут как «мПЭГ-PDL» или «мПЭГ-PDLLA», а триблок-сополимер содержит сополимер поли(D,L-молочная кислота)-ПЭГ-поли(D,L-молочная кислота) и может быть упомянут как «PDL-ПЭГ-PDL» или «PDLLA-ПЭГ-PDLLA».

Биоразлагаемые композиции для доставки лекарственных средств, используемые в способах согласно настоящему изобретению, описаны в патенте США № 9023897, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Структура биоразлагаемых триблок/диблок-сополимеров согласно настоящему изобретению также может быть представлена следующим образом:

$A_v-B_w-A_x$, что относится к триблок-сополимеру поли(молочная кислота)_v-поли(этиленоксид)_w-поли(молочная кислота)_x, который также обозначен в настоящем документе как PaRb, где «a» представляет собой размер ПЭГ в кДа, а «b» представляет собой молярное соотношение LA/EO (v+x/w).

C_y-A_z , что относится к диблок-сополимеру мПЭГ-PLA: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, который также обозначен в настоящем документе как dPaRb, где «a» представляет собой размер ПЭГ в кДа, а «b» представляет собой молярное соотношение LA/EO

(z/y). Метоксигруппа или другая кэпирующая группа будет кэпировать одну из двух гидроксильных групп ПЭГ. Цепь полимолочной кислоты будет продолжаться только от свободной гидроксильной группы.

Буквы v, w, x, y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев.

5 Количество повторяющихся звеньев (степень полимеризации (DP)) y и z в диблок-сополимерной композиции может варьироваться. Так, y может составлять, например, от 3 до 50, от 7 до 43 или от 3 до 45, а z может составлять от 32 до 123 или от 7 до 327. Например, y может быть равен 25, и z может быть равен 123, y может быть равен 34,5, и z может быть равен 123, или y может быть равен 45, и z может
10 быть равен 32. Степень полимеризации ПЭГ (DP ПЭГ) рассчитывают путем деления молекулярной массы ПЭГ с концевой группой на молекулярную массу звена EO (44 Да). Степень полимеризации PLA (DP PLA) рассчитывают путем умножения DP ПЭГ на соотношение LA/EO.

Соотношение LA/EO относится к молярному отношению звеньев молочной кислоты
15 к звеньям этиленоксида, которые присутствуют в каждом из блок-сополимеров, присутствующих в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. Его определяют экспериментально методом ЯМР. Молярное соотношение LA/EO триблок-сополимера может составлять от 0,5 до 8. Молярное соотношение LA/EO триблок-сополимера может составлять от 0,5 до 3,5. В другом аспекте
20 молярное соотношение LA/EO в триблок-сополимере может составлять от 0,5 до 2,5 в фармацевтических составах, описанных в настоящем документе. В другом аспекте соотношение LA/EO в триблок-сополимере может составлять от 0,5 до 22,3.

Соотношение LA/EO в диблок-сополимере может составлять от 2 до 6. В другом аспекте соотношение LA/EO в диблок-сополимере может составлять от 3 до 5 в
25 фармацевтических составах, описанных в настоящем документе. В другом аспекте соотношение LA/EO в диблок-сополимере может составлять от 0,8 до 13.

Степень полимеризации или DP представляет собой количество повторяющихся звеньев в средней полимерной цепи в момент времени t в ходе реакции полимеризации. Например, степень полимеризации для ПЭГ составляет от
30 примерно 45 до 170 или может составлять от 4 до 273 или от 3 до 50, тогда как для PLA она может составлять от примерно 84 до 327 или может составлять от 24 до 682

или от 7 до 327.

В способах, описанных в настоящем документе, используют биоразлагаемую композицию лекарственного средства, содержащую триблок-сополимер и диблок-сополимер. Биоразлагаемый триблок-сополимер имеет формулу: $A_v-B_w-A_x$, где А представляет собой полимолочную кислоту, и В представляет собой полиэтиленгликоль, а v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев полимолочной кислоты в диапазоне от 24 до 682; и w представляет собой степень полимеризации (количество повторяющихся звеньев) полиэтиленгликоля в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$. Степень полимеризации DP ПЭГ рассчитывают путем деления молекулярной массы ПЭГ на молекулярную массу единицы EO (44 Да). Сумма $v+x$ равна степени полимеризации (количеству повторяющихся звеньев) PLA. Значение PD PLA рассчитывают путем умножения DP ПЭГ на соотношение LA/EO.

Размер ПЭГ в триблок-сополимере может составлять от 194 Да до 12000 Да. Триблок-сополимер может быть объединен с биоразлагаемым диблок-сополимером, имеющим формулу: C_y-A_z , где А представляет собой сложный полиэфир (т.е. PLA), и С представляет собой полиэтиленгликоль с концевой группой, а y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 7 до 371 или от 3 до 327. Такая комбинация имеет отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру в диапазоне от 1:3 до 1:8 или от 1:1 до 1:19 или от 3:2 до 1:19. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:5. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:4,5. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:4. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:3,5. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:3. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:2,5. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:2. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до 1:1,5. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет от 3:2 до

1:1. В некоторых аспектах отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет 3:2, 3:1, 2:1, 1: 1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5 или 1:5. В некоторых вариантах реализации отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру составляет примерно 1:1,5.

- 5 В различных вариантах реализации предложенных способов, композиций и наборов, описанных в настоящем документе, триблок-сополимеры имеют формулу $A_v-B_w-A_x$, где каждый из v и x независимо представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от примерно 24 до 682, или от примерно 25 до 420, или от примерно 25 до 400, или от примерно 30 до 200, от 35 до 120, или от
- 10 примерно 40 до 100, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, или от примерно 4 до 115, или от примерно 20 до 75; и диблок-сополимеры имеют формулу C_y-A_z , где y составляет от 3 до 50, или от примерно 8 до 50, и z составляет от 7 до 327, или от примерно 25 до 300, или от примерно 50 до 200. Соответственно, в конкретных вариантах реализации
- 15 предложенных способов, композиций и наборов, описанных в настоящем документе, триблок-сополимеры имеют формулу $A_v-B_w-A_x$, где каждый из v и x независимо представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от примерно 40 до 100, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от примерно 20 до 75; и диблок-сополимеры имеют формулу C_y-A_z , где y
- 20 составляет от примерно 8 до 50, и z составляет от примерно 50 до 200.

В некоторых вариантах реализации психическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство, раздражительность, связанную с аутизмом, или биполярное расстройство. В других вариантах реализации указанное психическое заболевание или расстройство

25 представляет собой шизофрению или биполярное расстройство. В других вариантах реализации указанное психическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению. В других вариантах реализации указанное психическое заболевание или расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство. В других вариантах реализации указанное психическое заболевание или

30 расстройство представляет собой биполярное расстройство, например, биполярное расстройство 1. В некоторых вариантах реализации психическое заболевание или

расстройство представляет собой раздражительность у детей или подростков и/или у взрослых в спектре аутизма, также известную как раздражительность, связанная с аутизмом (IAA).

В некоторых аспектах психическое заболевание представляет собой деменцию. В некоторых аспектах психическое заболевание представляет собой биполярное расстройство. В некоторых аспектах психическое заболевание представляет собой депрессию. В некоторых аспектах психическое заболевание представляет собой маниакальное расстройство. В некоторых аспектах психическое заболевание представляет собой психотический эпизод.

10 «Способ лечения» в настоящем документе относится к облегчению симптомов психического заболевания или расстройства. В некоторых предпочтительных вариантах реализации психическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает задержку во времени до рецидива по сравнению с субъектом, не получающим

15 указанный фармацевтический состав, например, по сравнению с субъектом, получающим плацебо. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает снижение частоты предстоящих рецидивов, оцениваемой методом Каплана-Мейера. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает снижение наблюдаемой частоты предстоящих рецидивов. В некоторых вариантах реализации

20 способ лечения включает улучшение постстабилизации, по оценке PANSS. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает снижение риска рецидива. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает сохранение стабильности. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает улучшение качества жизни, например, по результатам оценки по шкале SQLS.

25 В некоторых вариантах реализации предложенный способ лечения шизофрении включает поддержание стабильности, включая соответствие всем следующим критериям в течение по меньшей мере 4 последовательных недель: амбулаторный статус; общий балл по шкале PANSS ≤ 80 ; минимальное наличие конкретных психотических симптомов по шкале PANSS, измеренное по баллу ≤ 4 по каждому из

30 следующих пунктов: концептуальная дезорганизация, подозрительность, галлюцинаторное поведение и необычное содержание мыслей; балл по шкале

общего клинического впечатления о степени тяжести (CGI-S) ≤ 4 (умеренно больной); и балл по шкале общего клинического впечатления о степени тяжести суицидальности (CGI-SS) ≤ 2 (умеренно суицидальный) по 1 части и ≤ 5 (минимальное ухудшение) по 2 части. Процент рассчитывают по количеству пациентов, которые сохраняют стабильность в конечной точке, деленному на количество пациентов в данной группе лечения. В некоторых вариантах реализации способ лечения включает достижение ремиссии. Все критерии ремиссии могут быть получены на основании элементов PANSS.

В некоторых аспектах описанные способы приводят к снижению риска рецидива по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией. В некоторых вариантах реализации риск рецидива снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рисперидона длительного инъекций вводят один раз в месяц, риск рецидива снижается на 60-80% по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией. В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в месяц, риск рецидива снижается на 80% по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в два месяца, риск рецидива снижается на 50-65% по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией. В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в два месяца, риск рецидива снижается на 62,5% по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

В других аспектах описанные способы обеспечивают более низкую частоту рецидивов по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

В других аспектах предложенные способы увеличивают время до рецидива по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией. В

некоторых вариантах реализации время до рецидива увеличивается по меньшей мере в 2 раза по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

5 В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рisperидона длительного действия вводят один раз в месяц, время до рецидива увеличивается по меньшей мере в 2,5-5 раз по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией. В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рisperидона длительного действия вводят один раз в месяц, время до рецидива увеличивается в 5 раз по сравнению с
10 введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

В некоторых вариантах реализации, в которых предложенный инъекционный состав рisperидона длительного действия вводят один раз в два месяца, время до рецидива увеличивается по меньшей мере в 2,5-5 раз по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией. В некоторых вариантах
15 реализации, в которых предложенный инъекционный состав рisperидона длительного действия вводят один раз в два месяца, время до рецидива увеличивается в 2,7 раза по сравнению с введением плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения
20 психического заболевания или расстройства у субъекта путем подкожного введения инъекционного состава рisperидона длительного действия. В особенно предпочтительных вариантах реализации субъектом является человек. В некоторых вариантах реализации субъектом является взрослый человек в возрасте от 18 лет и старше или в возрасте от 18 до 65 лет. В некоторых вариантах реализации субъектом
25 является подросток в возрасте от 13 до 17 лет.

Способы, описанные в настоящем документе, включают подкожное введение высококонцентрированного, малообъемного состава рisperидона субъекту, нуждающемуся в этом, например, субъекту, страдающему психиатрическим
30 заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах реализации подкожное введение осуществляют в плечо субъекта или в область живота субъекта. В некоторых вариантах реализации подкожное введение осуществляют в область живота

субъекта. В других вариантах реализации подкожное введение осуществляют в плечо субъекта, в частности, в заднюю часть плеча. Место введения (область живота или плечо) может быть изменено, то есть может меняться от одного введения к другому, не влияя на эффективность или безопасность любого способа согласно настоящему изобретению. Так, в некоторых вариантах реализации описанных способов после подкожного введения инъекционного состава rispеридона длительного действия в плечо следует подкожное введение инъекционного состава rispеридона длительного действия в область живота при следующем введении. В некоторых аспектах после подкожного введения инъекционного состава rispеридона длительного действия в область живота следует подкожное введение инъекционного состава rispеридона длительного действия в плечо при следующем введении. В данном контексте выражение «при следующем введении» относится к следующему случаю введения дозы, когда вводят инъекционный состав rispеридона длительного действия.

Подкожное введение состава rispеридона согласно настоящему изобретению обычно приводит к образованию *in situ* твердого или полутвердого имплантата. В таких вариантах реализации твердый или полутвердый состав может быть подвержен иссечению (т.е. может быть удален из организма субъекта) после введения субъекту. Медицинский работник (НСП), обладающий навыками в данной области техники, сможет определить, следует ли проводить иссечение, а также предпочтительный способ и время проведения иссечения.

В некоторых аспектах способов согласно настоящему изобретению введение осуществляют с частотой не более одного раза в 21 день. В таких аспектах введение приводит к лечению психического заболевания или расстройства в течение по меньшей мере 21 дня. В некоторых вариантах реализации введение осуществляют с частотой не более одного раза в 28 дней. В таких аспектах введение приводит к лечению психического заболевания или расстройства в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах реализации введение осуществляют с частотой не более одного раза в 30 дней. В таких аспектах введение приводит к лечению психического заболевания или расстройства в течение по меньшей мере 30 дней. В других вариантах реализации введение осуществляют с частотой не более одного

раза в 42 дня. В таких аспектах введение приводит к лечению психического заболевания или расстройства в течение по меньшей мере 42 дней. В других вариантах реализации введение осуществляют с частотой не более одного раза в 56 дней. В таких аспектах введение приводит к лечению психического заболевания или
5 расстройства в течение по меньшей мере 56 дней. В других вариантах реализации введение осуществляют с частотой не более одного раза в 60 дней. В таких аспектах введение приводит к лечению психического заболевания или расстройства в течение по меньшей мере 60 дней.

В соответствии со способами согласно настоящему изобретению субъекту вводят 1
10 мл или менее фармацевтического состава, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации субъекту вводят 1 мл фармацевтического состава. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,9 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,8 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,7 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,6 мл фармацевтического состава или
15 менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,5 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,4 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,3 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,2 мл фармацевтического состава или менее. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят 0,1 мл фармацевтического состава или менее. В некоторых вариантах реализации субъекту вводят 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мл
25 фармацевтического состава. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,5, 0,51, 0,52, 0,53, 0,54, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,6, 0,61, 0,62, 0,63, 0,64, 0,65, 0,66, 0,67, 0,68, 0,69, 0,7,
30 0,71, 0,72, 0,73, 0,74, 0,75, 0,76, 0,77, 0,78, 0,79, 0,8, 0,81, 0,82, 0,83, 0,84, 0,85, 0,86, 0,87, 0,88, 0,89, 0,9, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99, или 1 мл фармацевтического состава. В некоторых вариантах реализации фармацевтический

состав содержит от 250 мг/мл до 400 мг/мл рисперидона или его соль в количестве, эквивалентном от 250 мг/мл до 400 мг/мл рисперидона. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав содержит от 300 мг/мл до 400 мг/мл или 300 мг/мл, 310 мг/мл, 320 мг/мл, 330 мг/мл, 340 мг/мл, 350 мг/мл, 360 мг/мл, 370 мг/мл, 5 380 мг/мл, 390 мг/мл или 400 мг/мл рисперидона или его соли, что эквивалентно 300 мг/мл, 310 мг/мл, 320 мг/мл, 330 мг/мл, 340 мг/мл, 350 мг/мл, 360 мг/мл, 370 мг/мл, 380 мг/мл, 390 мг/мл или 400 мг/мл рисперидона.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам введения терапевтически эффективной дозы рисперидона субъекту в течение периода 10 времени, составляющего по меньшей мере 28 дней и до двух месяцев, включающим подкожное введение субъекту 1 мл или менее инъекционной композиции рисперидона длительного действия, содержащей

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

15 (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

20 (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

25 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19 в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

при этом частота введения составляет по меньшей мере один раз в 28 дней и 30 до двух месяцев; и при этом такое введение обеспечивает системное

введение рисперидона в течение указанного периода времени.

В некоторых вариантах реализации таких способов частота введения составляет не более одного раза в 28 дней или составляет один раз в месяц или один раз в два месяца. В некоторых вариантах реализации таких способов указанный период
5 времени составляет один месяц. В других вариантах реализации указанный период времени составляет два месяца.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения пациента, ранее не принимавшего рисперидон, с применением инъекционного состава рисперидона длительного действия, описанного в
10 настоящем документе, включающий

a) определение переносимости пациентом перорального ежедневного приема рисперидона;

b) подкожное введение пациенту один раз в месяц или один раз в два месяца инъекционного состава рисперидона длительного действия на
15 следующий день после последней дозы пероральной терапии;

c) при этом инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит:

i) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

20 ii) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

25 iii) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z ,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне

от 7 до 327;

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

что обеспечивает лечение пациента, ранее не принимавшего рисперидон.

Пациент, ранее не принимавший рисперидон, представляет собой пациента, которому ранее не вводили рисперидон.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам перевода субъекта с ежедневной пероральной терапии рисперидоном на инъекционный состав рисперидона длительного действия, например, перевода с ежедневного перорального приема рисперидона либо на одну инъекцию один раз в месяц, либо на одну инъекцию один раз в два месяца на следующий день после последней дозы пероральной терапии. В некоторых вариантах реализации такие способы включают:

i. пероральное введение последней дозы ежедневной пероральной рисперидоновой терапии, после чего не проводят дальнейшую пероральную рисперидоновую терапию; и

ii. на следующий день подкожное введение субъекту инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащего

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z

представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем у представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

5 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

10 что обеспечивает перевод субъекта с ежедневной пероральной рisperидоновой терапии на инъекционный состав рisperидона длительного действия.

В данном контексте ежедневная пероральная рisperидоновая терапия относится к рisperидону (например, фармацевтической композиции, содержащей рisperидон в качестве активного ингредиента), который перорально вводят субъекту один раз в 15 сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневная пероральная рisperидоновая терапия составляет от 2 мг/сутки до 6 мг/сутки, или от 2 мг/сутки до 5 мг/сутки, или 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 4 мг/сутки, 5 мг/сутки или 6 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации способов перевода субъекта с ежедневной пероральной рisperидоновой терапии на инъекционный состав рisperидона 20 длительного действия предложенный способ включает введение инъекционного состава рisperидона длительного действия один раз в месяц. В некоторых вариантах реализации инъекционный состав рisperидона длительного действия содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рisperидона.

В других вариантах реализации способов перевода субъекта с ежедневной 25 пероральной рisperидоновой терапии на инъекционный состав рisperидона длительного действия предложенный способ включает введение инъекционного состава рisperидона длительного действия один раз в два месяца. В некоторых вариантах реализации инъекционный состав рisperидона длительного действия содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рisperидона.

30 Например, инъекционный состав рisperидона длительного действия можно

начинать принимать следующим образом: пациент, получающий пероральную дозу рisperидона 2 мг/сутки, может быть переведен на дозу 50 мг один раз в месяц или 100 мг один раз в два месяца LAI состава рisperидона, описанного в настоящем документе, пациент, получающий пероральную дозу рisperидона 3 мг/сутки, может
5 быть переведен на дозу 75 мг один раз в месяц или 150 мг один раз в два месяца LAI состава рisperидона, описанного в настоящем документе, пациент, получающий пероральную дозу рisperидона 4 мг/сутки, может быть переведен на дозу 100 мг один раз в месяц или 200 мг один раз в два месяца LAI состава рisperидона, описанного в настоящем документе, и пациент, получающий пероральную дозу
10 рisperидона 5 мг/сутки, может быть переведен на дозу 125 мг один раз в месяц или 250 мг один раз в два месяца LAI состава рisperидона, описанного в настоящем документе.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам перевода субъекта с парентерального, т.е. внутримышечного или подкожного введения инъекционного
15 антипсихотического продукта длительного действия на инъекционный состав рisperидона длительного действия, описанный в настоящем документе. Преимуществом является то, что такие переходы могут быть осуществлены без необходимости дополнительной рisperидоновой терапии, т.е. перорального или парентерального введения. Например, способы согласно настоящему изобретению
20 обеспечивают возможность перевода субъекта на инъекционный состав рisperидона длительного действия, описанный в настоящем документе, без необходимости введения насыщающей дозы рisperидона. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ перевода пациента с внутримышечного или подкожного введения инъекционного антипсихотического
25 средства длительного действия на инъекционный состав рisperидона длительного действия, описанный в настоящем документе, без необходимости введения насыщающей дозы перорального или парентерального препарата рisperидона.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам перевода субъекта с инъекционного антипсихотического средства длительного действия на
30 инъекционный состав рisperидона длительного действия без необходимости дополнительной рisperидоновой терапии. В некоторых вариантах реализации

такие способы включают:

- i. введение последней дозы инъекционного антипсихотического средства длительного действия; и
- ii. при следующем введении – подкожное введение инъекционного состава

5

при этом инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит

a. рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

10

b. биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

15

c. биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327;

и

20

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

25

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

30

В данном контексте выражение «при следующем введении» относится к случаю введения дозы, при котором была бы введена следующая доза инъекционного антипсихотического средства длительного действия в случае отсутствия прекращения введения инъекционного антипсихотического средства длительного действия. В некоторых вариантах реализации инъекционное антипсихотическое

средство длительного действия представляет собой инъекционный продукт длительного действия для внутримышечного введения (например, Risperdal® Consta®, Abilify Maintena®). В некоторых вариантах реализации инъекционное антипсихотическое средство длительного действия представляет собой
5 инъекционный продукт длительного действия для подкожного введения (например, PERSERIS®). В некоторых вариантах реализации инъекционное антипсихотическое средство длительного действия содержит одобренный антипсихотический агент, например, рисперидон, 9-ОН-рисперидон (палиперидон) или арипипразол. В некоторых вариантах реализации, в которых инъекционное антипсихотическое
10 средство длительного действия не является рисперидоном, его солью или его метаболитом, была проведена оценка субъекта на переносимость рисперидона.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам перевода субъекта с введения инъекционного состава рисперидона длительного действия один раз в месяц на введение инъекционного состава рисперидона длительного
15 действия один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца) без необходимости дополнительной пероральной или парентеральной рисперидоновой терапии. В некоторых вариантах реализации такие способы включают:

- i. подкожное введение последней дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в месяц; и
- 20 ii. через один месяц (т.е. 28-31 день) – подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца;

при этом каждый из инъекционных составов рисперидона длительного действия, вводимых один раз в месяц и один раз в два месяца, содержит

- 25 (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;
- (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:
поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная
30 кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w

представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

(с) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z

5 представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и

10 биоразлагаемого диблок-сополимера (с) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

15 В других аспектах настоящее изобретение относится к способам перевода субъекта с инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), на инъекционный состав рisperидона длительного действия, вводимый один раз в месяц, без необходимости дополнительной пероральной или парентеральной рisperидоновой терапии. В
20 некоторых вариантах реализации такие способы включают:

i. подкожное введение последней дозы инъекционного состава рisperидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца) и

ii. через два месяца – подкожное введение инъекционного
25 состава рisperидона длительного действия один раз в месяц;

при этом каждый из инъекционных составов рisperидона длительного действия, вводимых один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), содержит

(a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в
30 концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной rispеридоновой терапии.

Для способов, описанных выше, при необходимости следует соответствующим образом скорректировать схему введения.

В других аспектах настоящего изобретения предложены способы изменения дозы rispеридона, вводимой субъекту один раз в месяц или один раз в два месяца (то есть один раз каждые два месяца), с первоначальной дозы на следующую дозу, без необходимости дополнительной rispеридоновой терапии, такой как, например, насыщающая доза перорального или парентерального rispеридона.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы изменения дозы rispеридона, вводимой субъекту, с первоначальной дозы на следующую дозу, без необходимости дополнительной пероральной rispеридоновой терапии, включающие:

i. последнее подкожное введение первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия; и

ii. при следующем введении дозы – подкожное введение следующей дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия;

5 при этом первоначальная и следующие дозы инъекционных составов рисперидона длительного действия представляют собой различные дозы состава рисперидона, который содержит

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на
10 рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой
15 количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y
20 представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от
25 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения пациенту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

В некоторых вариантах реализации, при применении составов, вводимых один раз
30 в месяц, первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит более высокую дозу рисперидона, чем следующая доза

инъекционного состава рисперидона длительного действия. В некоторых вариантах реализации первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 125 мг, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 50 мг, 75 мг или примерно 100 мг. В некоторых вариантах реализации первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 100 мг рисперидона, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 50 мг или 75 мг рисперидона. В другом примере, при применении составов, вводимых один раз в два месяца, первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 250 мг, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 100 мг, 150 мг или примерно 200 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 200 мг рисперидона, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия составляет примерно 100 мг или 150 мг рисперидона.

В других вариантах реализации изобретения, при применении составов, вводимых один раз в месяц, первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит более низкую дозу рисперидона, чем следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия. В некоторых вариантах реализации первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 50 мг рисперидона, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 75 мг, 100 мг или 125 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 75 мг рисперидона, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 100 мг или 125 мг рисперидона. В другом примере, при применении составов, вводимых один раз в два месяца, первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 100 мг, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 150 мг, 200 мг или примерно 250 мг рисперидона. В некоторых вариантах реализации первоначальная

доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 150 мг рисперидона, а следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит примерно 200 мг или 250 мг рисперидона.

- 5 В зависимости от схемы введения первоначальной дозы, следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия вводят через один месяц (т.е. 28-31 день) после введения первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия. В других вариантах реализации следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия вводят
- 10 через два месяца (т.е. 56-62 дня) после введения первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия. Необязательно, одновременно может быть изменена также схема введения доз (с введения инъекционного состава рисперидона длительного действия один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца) на введение инъекционного состава рисперидона
- 15 длительного действия один раз в месяц или наоборот).

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы введения рисперидона субъекту, проходящему терапию с применением инъекционного рисперидона длительного действия, причем указанный субъект пропустил прием дозы во время терапии с применением инъекционного рисперидона длительного

20 действия.

В данном контексте «пропущенная доза» означает, что субъект не получал дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия в течение периода времени, рекомендованного для конкретной терапии с применением инъекционного рисперидона длительного действия. Например, у субъекта, который

25 один раз в месяц получает терапию с применением инъекционного рисперидона длительного действия, пропуск дозы возникает, если проходит более одного месяца с момента последнего введения инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в месяц. Для субъекта, который проходит лечение по схеме один раз каждые два месяца, т.е. один раз в два месяца получает

30 инъекционный состав рисперидона длительного действия, пропуск дозы возникает, если проходит более двух месяцев с момента последнего введения инъекционного

состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз каждые два месяца.

В некоторых вариантах реализации такие способы включают подкожное введение дозы инъекционного рисперидона длительного действия один раз в месяц или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца);

при этом инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

В способах согласно настоящему изобретению введение инъекционного состава рисперидона длительного действия может быть возобновлено без введения субъекту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, такой как, например, насыщающая доза перорального рисперидона.

В соответствии со способами согласно настоящему изобретению вводимые

фармацевтические составы содержат рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенный фармацевтический состав содержит рисперидон в форме основания рисперидона. В других вариантах реализации предложенный фармацевтический состав содержит рисперидон в форме фармацевтически приемлемой соли рисперидона. В других вариантах реализации предложенный фармацевтический состав содержит рисперидон в виде смеси основания рисперидона и фармацевтически приемлемой соли рисперидона.

Фармацевтически эффективное количество рисперидона может варьироваться в зависимости от тяжести патологического состояния субъекта и времени, необходимого для доставки рисперидона. Способы согласно настоящему изобретению, в частности, относятся к составам, содержащим рисперидон (или его соль) в концентрации, составляющей по меньшей мере 250 мг/мл в пересчете на рисперидон, в объеме доставки 1 мл или менее. Несмотря на отсутствие критического верхнего предела для количества рисперидона (или его соли), предложенный состав должен иметь вязкость, подходящую для введения через иглу шприца, чтобы он мог обеспечивать эффективное лечение психического заболевания или расстройства, не подвергая субъекта риску передозировки рисперидоном. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение состава рисперидона из предварительно заполненного шприца. В некоторых вариантах реализации предварительно заполненный шприц представляет собой предварительно заполненный шприц с однократной дозой. Предварительно заполненный однократной дозой шприц может содержать от 25 мг до примерно 500 мг рисперидона или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли, или от примерно 50 мг до примерно 250 мг рисперидона или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации игла, используемая для введения составов согласно настоящему изобретению, имеет размер не менее 21 калибра. В некоторых вариантах реализации изобретения игла, используемая для введения составов, имеет размер от 21 до 23 калибра, или 21 калибра, или 23 калибра. В некоторых вариантах реализации игла, используемая для введения составов согласно настоящему изобретению, имеет длину не более 5/8 дюйма (16 мм). В некоторых

вариантах реализации игла, используемая для введения составов согласно настоящему изобретению, имеет длину от 12 мм до 20 мм или примерно 12,7 мм (1/2 дюйма) 13 мм, 14 мм, 15 мм, 16 мм (5/8 дюйма), 17 мм, 18 мм, 19 мм или 20 мм. В некоторых вариантах реализации игла, используемая для введения составов
5 согласно настоящему изобретению, имеет размер 21 калибра и длину 16 мм (5/8 дюйма).

Таким образом, в некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят из предварительно заполненного шприца, снабженного иглой 21 калибра или более
10 и/или длиной 5/8 дюйма (16 мм) или менее. В некоторых вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят из предварительно заполненного шприца, снабженного иглой, имеющей калибр, равный или превышающий 21, например, 21 калибра, 22 калибра, 23 калибра и т.п. В других вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного
15 действия вводят из предварительно заполненного шприца, снабженного иглой, имеющей длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (т.е. 16 мм), например, 16 мм, 15 мм, 14 мм, 13 мм, 12 мм и т.п. В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению инъекционный препарат рисперидона длительного
20 действия вводят из предварительно заполненного шприца, снабженного безопасной иглой, имеющей калибр, равный или превышающий 21, и длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм).

«Терапевтически эффективное количество рисперидона» представляет собой количество общего активного фрагмента (ТАМ), сумму концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона в плазме, скорректированную по молекулярной массе, в
25 соответствии со следующей формулой:

$$[\text{Активный фрагмент}](\text{нг/мл}) = [\text{рисперидон}](\text{нг/мл}) + [9\text{-ОН-рисперидон}](\text{нг/мл}) \\ 410/426))$$

которая эффективна для облегчения по меньшей мере некоторых симптомов психического заболевания или расстройства у страдающего субъекта.
30 Терапевтически эффективное количество рисперидона может составлять, например, концентрацию в плазме >10 нг/мл в течение примерно 6 часов после введения

(Eerdeken, et al., Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. Schizophr Res 70(1):91. 2004).

Концентрация рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли, используемых в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства

5 согласно настоящему изобретению, составляет по меньшей мере 250 мг/мл в пересчете на рисперидон, предпочтительно по меньшей мере 300 мг/мл в пересчете на рисперидон. В некоторых вариантах реализации концентрация рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли, используемых в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему

10 изобретению, составляет 250-300 мг/мл в пересчете на рисперидон. В других вариантах реализации концентрация рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли, используемых в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, составляет 300-400 мг/мл в пересчете на рисперидон. В других вариантах реализации концентрация рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли, используемых в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, составляет 300-350 мг/мл в пересчете на рисперидон. В других вариантах реализации концентрация рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли, используемых в композиции для доставки биоразлагаемого

15 лекарственного средства согласно настоящему изобретению, составляет 350-400 мг/мл в пересчете на рисперидон. Концентрации рисперидона или эквивалентное количество соли рисперидона в составах могут составлять от примерно 250 мг/мл до 400 мг/мл, от 260 мг/мл до 400 мг/мл, от 270 мг/мл до 400 мг/мл, от 280 мг/мл до 400 мг/мл, от 290 мг/мл до 400 мг/мл, от 300 мг/мл до 400 мг/мл, от 310 мг/мл до 440 мг/мл, от 315 мг/мл до 440 мг/мл, от 320 мг/мл до 400 мг/мл, от 330 мг/мл до 400 мг/мл, от 340 мг/мл до 400 мг/мл, от 350 мг/мл до 400 мг/мл, от 360 мг/мл до 400 мг/мл, от 370 мг/мл до 400 мг/мл, от 380 мг/мл до 400 мг/мл, от 390 мг/мл до 400 мг/мл, от 260 мг/мл до 340 мг/мл, от 270 мг/мл до 340 мг/мл, от 280 мг/мл до 340 мг/мл. В некоторых вариантах реализации указанный состав содержит от

20 440 мг/мл, от 315 мг/мл до 440 мг/мл, от 320 мг/мл до 400 мг/мл, от 330 мг/мл до 400 мг/мл, от 340 мг/мл до 400 мг/мл, от 350 мг/мл до 400 мг/мл, от 360 мг/мл до 400 мг/мл, от 370 мг/мл до 400 мг/мл, от 380 мг/мл до 400 мг/мл, от 390 мг/мл до 400 мг/мл, от 260 мг/мл до 340 мг/мл, от 270 мг/мл до 340 мг/мл, от 280 мг/мл до 340 мг/мл. В некоторых вариантах реализации указанный состав содержит от

25 440 мг/мл, от 315 мг/мл до 440 мг/мл, от 320 мг/мл до 400 мг/мл, от 330 мг/мл до 400 мг/мл, от 340 мг/мл до 400 мг/мл, от 350 мг/мл до 400 мг/мл, от 360 мг/мл до 400 мг/мл, от 370 мг/мл до 400 мг/мл, от 380 мг/мл до 400 мг/мл, от 390 мг/мл до 400 мг/мл, от 260 мг/мл до 340 мг/мл, от 270 мг/мл до 340 мг/мл, от 280 мг/мл до 340 мг/мл. В некоторых вариантах реализации указанный состав содержит от

30 примерно 25% до примерно 35% рисперидона или примерно 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35%, или эквивалентное количество соли рисперидона от общей массы состава в процентах. В различных вариантах

реализации концентрации рисперидона или эквивалентное количество соли рисперидона в предложенных составах составляют (в мг/мл) 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 5 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 10 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399 или 400.

В некоторых аспектах концентрация рисперидона или эквивалентное количество соли рисперидона в составах составляет более 400 мг/мл, например (в мг/мл), 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 или 500.

15 Длина цепи сложного полиэфира определяется ее молярным отношением сложного полиэфира к этиленоксиду, которое составляет от 0,5 до 8, или от 0,5 до 3,5, или от 0,5 до 2,5, или от 0,5 до 22,3 для триблок-сополимера и от 3 до 5, или от 2 до 6, или от 0,8 до 13 для диблок-сополимера. Так, например, при использовании полилактида длину цепи определяют по молярному отношению молочной кислоты 20 к этиленоксиду. В некоторых вариантах реализации цепь сложного полиэфира определяется ее молярным отношением сложного полиэфира к этиленоксиду в триблок-сополимере, составляющим 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 25 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10.

В некоторых вариантах реализации цепь сложного полиэфира определяется ее молярным отношением сложного полиэфира к этиленоксиду в диблок-сополимере, 30 составляющим 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5,

4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10.

5 Масса полиэтиленгликоля с концевой группой в диблок-сополимере может варьироваться от 164 Да до 2000 Да, или от 100 Да до 2 кДа, или от 100 Да до примерно 2200 Да. Указанный параметр может варьироваться в нижнем диапазоне от 100 до 300 Да или в диапазоне от 1 до 2 кДа. В некоторых вариантах реализации размер цепи полиэтиленгликоля с концевой группой варьируется (Да) от 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 10 2000, 2100 или 2200.

В биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства размер цепи полиэтиленгликоля в триблок-сополимере варьируется от 200 Да до 12 кДа, или от 400 Да до 12 кДа, или от 194 Да до 12 кДа. В некоторых вариантах реализации размер цепи полиэтиленгликоля варьируется (Да) от 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 15 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 26900, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 или 5000.

Триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 3,0% до 45% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте триблок-сополимер 20 присутствует в составе рисперидона в количестве от 6% до 10% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 20% до 40% (% мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых вариантах реализации триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 3% до 20% (% мас./мас.) от общей массы состава. В 25 другом аспекте триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 5% до 17% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 7% до 12% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 5% до 15% (% мас./мас.) от 30 общей массы состава. В другом аспекте настоящего изобретения триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве примерно 3%, 3,5%, 4%,

4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 11%, 11,5%, 12%, 12,5%, 13%, 13,5%, 14%, 14,5%, 15%, 15,5%, 16%, 16,5%, 17%, 17,5%, 18%, 18,5%, 19%, 19,5%, 20% (% мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых вариантах реализации триблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве примерно 10% (мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых вариантах реализации триблок-сополимер представляет собой поли(D,L-лактид)-со-поли(этиленгликоль)-со-поли(D,L-лактид).

Диблок-сополимер может присутствовать в составе рисперидона (в биоразлагаемой композиции лекарственного средства) в количестве от 8% до 50% (% мас./мас.) от общей массы композиции. В другом аспекте диблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 10% до 20% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте диблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 20% до 40% (% мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых аспектах диблок-сополимер может присутствовать в составе рисперидона в количестве от 6% до 30% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте диблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве от 8% до 30% (% мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых аспектах способов согласно настоящему изобретению диблок-сополимер присутствует в количестве от примерно 8% до 25% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте диблок-сополимер присутствует в количестве от 10% до 25% (% мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых аспектах способов согласно настоящему изобретению диблок-сополимер присутствует в количестве от примерно 10% до 20% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте диблок-сополимер присутствует в количестве 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 11%, 11,5%, 12%, 12,5%, 13%, 13,5%, 14%, 14,5%, 15%, 15,5%, 16%, 16,5%, 17%, 17,5%, 18%, 18,5%, 19%, 19,5%, 20%, 20,5%, 21%, 21,5%, 22%, 22,5%, 23%, 23,5%, 24%, 24,5%, 25%, 25,5%, 26%, 26,5%, 27%, 27,5%, 28%, 28,5%, 29%, 29,5%, 30% (% мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых вариантах реализации диблок-сополимер присутствует в составе рисперидона в количестве примерно 15% (мас./мас.) от общей массы состава. В некоторых вариантах реализации диблок-сополимер представляет собой метоксиполи(этиленгликоль)-со-поли(D,L-лактид).

Указанные сополимеры присутствуют в фармацевтических составах рисперидона в количестве от 20% до 50% (% мас./мас.) от общей массы композиции. В другом аспекте общая масса сополимеров, присутствующих в биоразлагаемой композиции лекарственного средства, составляет от 30% до 50% (% мас./мас.) от общей массы композиции. В другом аспекте указанные сополимеры присутствуют в биоразлагаемой композиции лекарственного средства в количестве от 40% до 50% (% мас./мас.) от общей массы композиции.

В предпочтительных аспектах общее количество триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, т.е. поли(D,L-лактид)-со-поли(этиленгликоль)-со-поли(D,L-лактида) и метоксиполи(этиленгликоль)-со-поли(D,L-лактида), растворено в растворителе, т.е. ДМСО, и присутствует в составе рисперидона (в биоразлагаемой композиции лекарственного средства или фармацевтических составах) в количестве от 20% до 45% (% мас./мас.) от общей массы состава. В других предпочтительных аспектах общее количество триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, присутствующих в составах рисперидона, используемых согласно настоящему описанию, составляет от 20% до 30% (% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению триблок- и диблок-сополимеры присутствуют в общем количестве от примерно 25% до примерно 45% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте указанные сополимеры присутствуют в биоразлагаемом составе лекарственного средства в количестве примерно 20%, 20,5%, 21%, 21,5%, 22%, 22,5%, 23%, 23,5%, 24%, 24,5%, 25%, 25,5%, 26%, 26,5%, 27%, 27,5%, 28%, 28,5%, 29%, 29,5%, 30%, 30,5%, 31%, 31,5%, 32%, 32,5%, 33%, 33,5%, 34%, 34,5%, 35%, 35,5%, 36%, 36,5%, 37%, 37,5%, 38%, 38,5%, 39%, 39,5%, 40%, 40,5%, 41%, 41,5%, 42%, 42,5%, 43%, 43,5%, 44%, 44,5% или 45% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом варианте реализации указанные сополимеры, т.е. поли(D,L-лактид)-со-поли(этиленгликоль)-со-поли(D,L-лактид) и метоксиполи(этиленгликоль)-со-поли(D,L-лактид), присутствуют в биоразлагаемом составе лекарственного средства в количестве примерно 25% (% мас./мас.) от общей массы состава.

Соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) в составе рисперидона составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19 в фармацевтических составах согласно настоящему изобретению.

В одном варианте реализации соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера и биоразлагаемого диблок-сополимера в составе рисперидона выбрано из 3:2, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 и 1:8 или 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 и 1:19. В некоторых вариантах реализации
5 соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера и биоразлагаемого диблок-сополимера в составе рисперидона составляет примерно 1:1,5.

В некоторых вариантах реализации соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера и биоразлагаемого диблок-сополимера составляет 3:2. В других вариантах реализации соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера и
10 биоразлагаемого диблок-сополимера составляет 1:4. В других вариантах реализации соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера и биоразлагаемого диблок-сополимера составляет 2:3.

Фармацевтические составы, используемые в способах согласно настоящему описанию, могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый
15 носитель, адъювант или несущую среду. Приемлемым носителем может быть солевой раствор, забуференный солевой раствор и т.п. Адъювант может быть введен в состав одновременно, при смешивании препарата. В этом отношении адъюванты, которые могут быть использованы, представляют собой квасцы, фосфат алюминия, фосфат кальция, MPL™, CpG-мотивы, модифицированные токсины, сапонины,
20 эндогенные стимулирующие адъюванты, такие как цитокины, полные и неполные адъюванты Фрейнда, адъюванты типа ISCOM, мурамилпептиды и т.п.

Фармацевтические составы, используемые в способах согласно настоящему изобретению, содержат органический растворитель. В предпочтительных вариантах реализации органический растворитель представляет собой водорастворимый
25 органический растворитель. Органический растворитель, который может быть использован в способах, описанных в настоящем документе, выбран из группы: бензиловый спирт, бензилбензоат, диметилловый эфир диэтиленгликоля (диглим), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DEGMEE), диметилизосорбид (DMI), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, ацетат
30 моноэтилового эфира этиленгликоля, формаль глицерина, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP),

пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин (Tripro) или диметилловый эфир триэтиленгликоля (триглим) и их смеси. Предпочтительным органическим растворителем является водорастворимый органический растворитель ДМСО.

- 5 Органический растворитель присутствует в количестве от 40% до 74% (% мас./мас.) от общей массы композиции. В другом аспекте органический растворитель, используемый для получения биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, присутствует в количестве от 50% до 60% (% мас./мас.) от общей массы композиции. В другом аспекте растворитель, используемый для
- 10 получения биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, присутствует в количестве от 60% до 70% (% мас./мас.) от общей массы композиции. Органический растворитель может присутствовать в количестве от 15% до 45% или от 40% до 74% (% мас./мас.) от общей массы состава. В другом аспекте органический растворитель, используемый для получения фармацевтических составов,
- 15 присутствует в количестве от 40% до 50% (% мас./мас.) от общей массы состава.

В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой ДМСО. Вместе с ДМСО также могут быть введены триглицериды, такие как триацетин или трипропионин. Количество ДМСО, которое может быть использовано в фармацевтических составах и способах, описанных в настоящем документе, может

20 составлять от 35% до 55% (% мас./мас.), предпочтительно от 35% до 45% (% мас./мас.). В другом варианте реализации органический растворитель представляет собой диметилсульфоксид (ДМСО) и присутствует в количестве примерно 45% (% мас./мас.) от общей массы состава. В одном аспекте растворитель, т.е. ДМСО, может дополнительно содержать триглицерид, такой как триацетин, трипропионин или их

25 смеси, в количестве от 10% до 15% (% мас./мас.) от общей массы состава.

В биоразлагаемых композициях для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, также упоминаемых в настоящем документе, среди прочего, как фармацевтические составы, определенное количество рисперидона высвобождается постепенно в течение продолжительного периода времени. Такое

30 медленное высвобождение может быть непрерывным или прерывистым, линейным или нелинейным и может варьироваться в зависимости от состава

триблок-сополимера и диблок-сополимера. Таким образом, чем больше содержание молочной кислоты в триблок- и диблок-сополимерах относительно содержания полиэтиленгликоля, а также количество триблок- и диблок-сополимеров, присутствующих в биоразлагаемой композиции лекарственного средства, тем дольше происходит высвобождение активного компонента или лекарственного средства. Другими словами, чем выше молярное соотношение LA/EO и чем больше массовый процент триблок- и диблок-сополимеров, тем больше времени потребуется для высвобождения активного компонента из композиции лекарственного средства. На высвобождение также может влиять объем, причем активный компонент высвобождается из большего объема в течение более длительного периода времени, чем из меньшего объема, см. данные, представленные ниже в примере 2.

В одном аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства обеспечивает доставку, т.е. высвобождает рисперидон, т.е. обеспечивает терапевтические концентрации у субъекта в течение по меньшей мере 21 дня, и в конкретных вариантах реализации – в течение по меньшей мере 28 дней или в течение по меньшей мере 56 дней. В одном аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку рисперидона в течение от 21 дня до примерно 90 дней. В другом аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку рисперидона в течение от примерно 21 до 30 дней или в течение от примерно 28 до 31 дня. В другом аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку рисперидона в течение по меньшей мере 28, 29 или 30 дней. В другом аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку рисперидона в течение от примерно 56 до 63 дней. В другом аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку рисперидона в течение по меньшей мере 56, 57, 58 59 или 60 дней. В одном аспекте биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку рисперидона в течение по меньшей мере 90 дней.

В способах, описанных в настоящем документе, введение приводит к

высвобождению эффективного количества рисперидона из описанного состава для
лечения психического заболевания или расстройства субъекта в течение
длительного периода времени. В некоторых вариантах реализации введение
эффективно для лечения психического заболевания или расстройства субъекта в
5 течение от 21 дня до 90 дней. В некоторых вариантах реализации введение
эффективно для лечения психического заболевания или расстройства субъекта в
течение от 28 дней до 90 дней. В других вариантах реализации введение эффективно
для лечения психического заболевания или расстройства субъекта в течение от 28
или 31 дня до 56 или 62 дней. В некоторых вариантах реализации введение
10 эффективно для лечения психического заболевания или расстройства субъекта в
течение 28 дней или в течение 31 дня. В других вариантах реализации введение
эффективно для лечения психического заболевания или расстройства субъекта в
течение 42 дней. В других вариантах реализации введение эффективно для лечения
психического заболевания или расстройства субъекта в течение 56 дней или в
15 течение 62 дней. В других вариантах реализации введение эффективно для лечения
психического заболевания или расстройства субъекта в течение 84 дней или в
течение 90 дней. Введение дозы можно повторять после каждого периода,
например, через 28 или 56 дней.

В наиболее предпочтительных аспектах способов согласно настоящему
20 изобретению высвобождение рисперидона из фармацевтического состава является
таким, что терапевтически эффективные концентрации рисперидона достигаются в
течение 24 часов после подкожного введения. При терапевтически эффективных
концентрациях рисперидона, достигаемых в течение 24 часов после подкожного
введения, не требуются альтернативные составы рисперидона с мгновенным
25 высвобождением (например, пероральные составы с мгновенным
высвобождением или инъекционные составы с мгновенным высвобождением) для
обеспечения достаточных уровней рисперидона в организме субъекта. То есть в
способах согласно настоящему изобретению не требуется «насыщающая доза» или
дополнительная пероральная доза рисперидона или дополнительная
30 парентеральная доза рисперидона. Таким образом, в некоторых вариантах
реализации предложенные способы реализуются в отсутствие насыщающей дозы
или дополнительного перорального введения рисперидона или дополнительного

парентерального введения рисперидона или другого антипсихотического лекарственного средства. Одним из таких вариантов реализации является введение фармацевтического состава, описанного в настоящем документе, субъекту после пропущенной дозы. Поскольку насыщающая доза не требуется, пациент, пропустивший прием дозы (т.е. дозы Q1M или Q2M, в зависимости от схемы лечения индивидуума), может получить фармацевтическую композицию как можно скорее после пропуска дозы.

При использовании способов согласно настоящему изобретению к запланированной дате будет достигнуто высвобождение терапевтически эффективного количества рисперидона. Таким образом, при использовании количества, вводимого в «составе для введения один раз в месяц», кумулятивное высвобождение рисперидона (или его соли) составит примерно 50% мас. или от примерно 50% мас. до примерно 80% мас., например, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80% мас. через 28 дней или через 29, 30 или 31 день после введения, предпочтительно с почти линейным профилем высвобождения. Термин «кумулятивное высвобождение» в данном контексте относится к общему количеству рисперидона (по массе), высвобожденного к определенному моменту времени, в процентах от общего количества рисперидона в составе. Кумулятивное высвобождение может быть измерено, например, методами высвобождения *in vitro* (IVR), известными в данной области техники и описанными в настоящем документе. Таким образом, например, при использовании количества, вводимого в «составе для введения один раз в два месяца», кумулятивное высвобождение рисперидона (или его соли) составит примерно 75% мас. или от примерно 75% мас. до примерно 98% мас., например, 75, 70, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 или примерно 98% мас. через 56 дней или через 57, 58, 59, 60, 61 или 62 дня после введения, предпочтительно с почти линейным профилем высвобождения. Таким образом, в настоящем изобретении предложено устойчивое высвобождение рисперидона в течение требуемого времени, т.е. от по меньшей мере 28 дней и до двух месяцев.

В некоторых вариантах реализации кумулятивное высвобождение рисперидона в предложенном составе через 24 часа после введения составляет менее примерно 15% мас. В других вариантах реализации кумулятивное высвобождение

рисперидона в предложенном составе через 24 часа после введения составляет от примерно 7% мас. до примерно 15% мас., например, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15% мас.

5 В некоторых вариантах реализации кумулятивное высвобождение рисперидона (или его соли) в предложенном составе через 28 дней или через 28-31 день после введения составляет от примерно 50% мас. до примерно 80% мас., например, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80% мас. В некоторых вариантах реализации кумулятивное высвобождение рисперидона (или его соли) в предложенном составе через 28 дней после введения составляет от примерно 50% мас. до примерно 80% мас., например,
10 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80% мас.

В некоторых вариантах реализации кумулятивное высвобождение рисперидона (или его соли) в предложенном составе через 56 дней или через 56-62 дня после введения составляет от примерно 70% до примерно 98% мас., например, 75, 70, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 или примерно 98% мас. В некоторых вариантах
15 реализации кумулятивное высвобождение рисперидона (или его соли) в предложенном составе через 56 дней после введения составляет от примерно 70% мас. до примерно 98% мас., например, 75, 70, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 или примерно 98% мас.

20 Фармацевтические составы, используемые в способах согласно настоящему изобретению, при комнатной температуре представляют собой жидкости для инъекций и могут быть введены через шприц без особых усилий. Предложенные композиции также способны к образованию *in situ* и являются биоразлагаемыми, превращаясь в твердые или полутвердые имплантаты при инъекции животному, что обеспечивает высвобождение рисперидона с течением времени.

25 В некоторых аспектах способов согласно настоящему изобретению фармацевтический состав вводят из предварительно заполненного шприца (PFS). PFS представляет собой шприц, который содержит соответствующее количество фармацевтического состава и который готов для подкожного введения, предпочтительно медицинским работником. Готовый к применению PFS,
30 описанный в настоящем документе, обеспечивает существенное усовершенствование в области вводимого подкожно LAI в том отношении, что нет

необходимости в трудоемком или занимающем много времени разведении перед введением. В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению предложенный фармацевтический состав вводят из одного предварительно заполненного шприца. В других вариантах реализации фармацевтический состав вводят из более чем одного предварительно заполненного шприца, например, из 2, 3, 4, 5 или 6 или более предварительно заполненных шприцев.

Согласно настоящему изобретению, объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет 1 мл или менее. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет от 0,1 мл до 0,9 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет от 0,1 мл до 0,8 мл. В некоторых вариантах реализации объем доставляемой дозы предложенного состава рисперидона в предварительно заполненном шприце составляет от 0,14 мл до 0,7 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет от 0,1 мл до 0,5 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,1 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,2 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,3 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,4 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,5 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,6 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,7 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 0,8 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно

заполненном шприце составляет примерно 0,9 мл. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтического состава в предварительно заполненном шприце составляет примерно 1,0 мл. Объем в PFS относится к доставляемому объему, то есть к объему, введенному субъекту, и в PFS может потребоваться
5 дополнительный объем, чтобы компенсировать мертвый объем шприца, соединенного с иглой.

В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 50 мг в объеме примерно 0,14 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 100 мг
10 в объеме примерно 0,28 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 125 мг в объеме примерно 0,35 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 150 мг в объеме примерно 0,42 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом
15 составе составляет 200 мг в объеме примерно 0,56 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 250 мг в объеме примерно 0,7 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 300 мг в объеме примерно 0,84 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в
20 фармацевтическом составе составляет 50 мг в объеме примерно 0,1 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 100 мг в объеме примерно 0,2 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 125 мг в объеме примерно 0,3 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в
25 фармацевтическом составе составляет 150 мг в объеме примерно 0,4 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 200 мг в объеме примерно 0,6 мл. В некоторых вариантах реализации количество рисперидона в фармацевтическом составе составляет 250 мг в объеме примерно 0,7 мл. Указанные дозы обеспечивают терапевтическую
30 концентрацию рисперидона, сопоставимую с введением 2 мг/сутки (50 мг один раз в месяц или 100 мг один раз каждые два месяца), 3 мг/сутки (75 мг один раз в месяц или 150 мг один раз каждые два месяца), 4 мг/сутки (100 мг один раз в месяц или

200 мг один раз каждые два месяца) и 5 мг/сутки (125 мг один раз в месяц или 250 мг один раз каждые два месяца) перорального рисперидона.

В некоторых вариантах реализации способов и композиций, PFS и наборов, описанных в настоящем документе, инъекционный состав рисперидона
5 длительного действия содержит 30% рисперидона, 45% (мас./мас.) ДМСО, 10% (мас./мас.) триблок-сополимера, 15% (мас./мас.) диблок-сополимера, 25% (мас./мас.) всех сополимеров. В некоторых вариантах реализации отношение триблок-сополимера к диблок-сополимеру может составлять от 3:2 до 2:3.

В некоторых вариантах реализации способов и композиций, PFS и наборов, описанных в настоящем документе, состав рисперидона, описанный в настоящем
10 документе, представляет собой суспензию для инъекций с пролонгированным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации способов и композиций, PFS и наборов, описанных в настоящем документе, инъекционные составы рисперидона
15 длительного действия представляют собой составы, содержащие 25% (мас./мас.) триблок-сополимера и диблок-сополимера от общей массы состава в процентах.

В некоторых вариантах реализации способов и композиций, PFS и наборов, описанных в настоящем документе, инъекционные составы рисперидона
20 длительного действия представляют собой составы, содержащие 45% ДМСО от общей массы состава в процентах.

В других вариантах реализации способов и композиций, PFS и наборов, описанных в настоящем документе, инъекционные составы рисперидона длительного действия
25 представляют собой составы, содержащие примерно 30% рисперидона или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли от общей массы состава в процентах.

Многие психические расстройства являются хроническими состояниями, которые требуют непрерывного лечения для смягчения симптомов и предотвращения рецидива. Таким образом, способы, описанные в настоящем документе, могут быть реализованы в течение длительных периодов времени. В некоторых вариантах
30 реализации предложенные способы осуществляют в течение периода,

составляющего по меньшей мере 6 месяцев. В других вариантах реализации предложенные способы осуществляют в течение периода, составляющего по меньшей мере 12 месяцев. В других вариантах реализации предложенные способы осуществляют в течение периода, составляющего по меньшей мере 15 месяцев. В
5 других вариантах реализации предложенные способы осуществляют в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 месяца.

У пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью предложенные способы могут быть реализованы путем изменения дозы перорального рisperидона до по меньшей мере до 2 мг один раз в сутки перед началом лечения
10 предложенными инъекционными составами рisperидона длительного действия, описанными в настоящем документе. В случае переносимости пациент может быть переведен на введение дозы инъекционного состава рisperидона длительного действия, составляющей 50 мг, один раз в месяц.

Кроме того, предложен предварительно заполненный шприц для подкожного введения инъекционного состава рisperидона длительного действия, причем
15 указанный предварительно заполненный шприц содержит

i. инъекционный состав рisperидона длительного действия, содержащий

a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

20 b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

25 c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; при этом

соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде,

5 ii. иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм).

Кроме того, предложен набор, содержащий:

i. предварительно заполненный шприц, содержащий инъекционный состав рисперидона длительного действия, который содержит

10 a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

 b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:
поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x

15 где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

 c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:
метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

20 где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

25 ii. иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм); и

 iii. инструкции по применению.

В некоторых вариантах реализации набор представляет собой набор для

однократного применения, т.е. содержит однодозовый предварительно
заполненный шприц и иглу 21 калибра длиной 5/8 дюйма (16 мм). В некоторых
вариантах реализации указанный набор представлен в лотке, который может быть
блистерным лотком. В некоторых вариантах реализации дополнительно предложено
5 средство для физической защиты предварительно заполненного шприца, например,
от света, включая естественный свет. В неограничивающих вариантах реализации
указанное средство представляет собой картонную коробку, ящик, мешок или
обертку из алюминиевой фольги. В некоторых вариантах реализации указанное
средство представляет собой картонную коробку. В некоторых вариантах реализации
10 игла представляет собой безопасную иглу. Безопасная игла может содержать
защитный колпачок и/или футляр иглы и может быть упакована в отдельный
стерильный пакет. PFS может представлять собой любой шприц, подходящий для
введения полимерной суспензии лекарственного средства. В некоторых вариантах
реализации шприц представляет собой стеклянный шприц или полимерный шприц.
15 В некоторых вариантах реализации шприц содержит непрозрачную суспензию от
белого до почти белого цвета. В конкретных вариантах реализации каждый
предварительно заполненный шприц содержит стерильную непрозрачную вязкую
суспензию от белого до почти белого цвета для подкожного введения и 50 мг, 75 мг,
100 мг, 125 мг, 150 мг, 200 мг или 250 мг рисперидона. В некоторых вариантах
20 реализации PFS представляет собой стеклянный шприц, содержащий колпачок с
манжетой, закрывающей канюлю иглы. Шприц может дополнительно содержать
этикетку на цилиндре шприца, которая содержит информацию о дозе и дате
истечения срока годности. В различных вариантах реализации раствор рисперидона
является вязким, и инструкции по применению включают этап удержания шприца за
25 фланец для упора пальцев или возле него и энергичного постукивания по шприцу,
например, поколачивания в направлении сверху вниз, примерно три раза для
перемещения возможного (воздушного) пузырька из шприца в колпачковую часть
шприца. Такой пузырек может казаться частично непрозрачным. Когда пузырек
находится в колпачке, колпачок может быть снят с вертикально удерживаемого
30 шприца путем сгибания и отламывания колпачка. Игла может быть прикреплена к
канюле иглы внутри манжеты. Дополнительно предложен набор, содержащий состав
рисперидона во флаконе и шприц для введения.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, инъекционный состав рисперидона длительного действия в предварительно заполненных шприцах согласно настоящему изобретению является стабильным при комнатной температуре (от 20 до 25 °C) в течение до 30 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенный состав стабилен при комнатной температуре в течение по меньшей мере 90 дней. В других вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия в предварительно заполненных шприцах согласно настоящему изобретению является стабильным при 25 °C/60% ОВ в течение периода до 6 месяцев. Инъекционный состав рисперидона длительного действия может быть возвращен охлаждаемое место хранения (от 2 до 8 °C) в течение 90 дней, при условии, что он не был вскрыт. В других вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия в предварительно заполненных шприцах согласно настоящему изобретению является стабильным и может храниться при температуре от 2 до 8 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев или по меньшей мере 36 месяцев. В некоторых вариантах реализации предложенный состав рисперидона представляет собой твердое вещество при пониженных температурах (от 2 до 8 °C) и жидкость при комнатной температуре (от 20 до 25 °C). В других вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия в предварительно заполненных шприцах согласно настоящему изобретению является стабильным после 3 циклов, состоящих из 2 дней при -20 °C с последующими 2 днями при 25 °C/60% ОВ. В других вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия в предварительно заполненных шприцах согласно настоящему изобретению является стабильным после 2 недель при -20 °C, а затем 2 недель при 2-8 °C. В других вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия в предварительно заполненных шприцах согласно настоящему изобретению является стабильным по меньшей мере через 30 дней при температуре от 20 до 25 °C, а затем до 36 месяцев при температуре от 2 до 8 °C и до 30 дней при температуре от 20 до 25 °C.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение

указанному субъекту, с частотой не более одного раза каждые 28 дней, 1 мл или менее инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащего:

а) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

5 б) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:
поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x
где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

10 в) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:
метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z ,
где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество

15 повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 7 до 327;

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

20 при этом инъекционный состав рисперидона длительного действия хранят невскрытым при комнатной температуре (от 20 °C до 25 °C) в течение до 90 дней до введения или хранят невскрытым и в холодильнике (при температуре от 2 °C до 8 °C) в течение до 36 месяцев до введения.

25 В некоторых вариантах реализации инъекционный состав рисперидона длительного действия дают оставаться достигать комнатной температуры в течение по меньшей мере 30 минут до введения.

Способы получения фармацевтических составов, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, описаны, например, в патенте США 9023897, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Некоторые мПЭГ-ОН могут содержать небольшое количество ОН-ПЭГ-ОН. При использовании способов, описанных в настоящем документе, конечный продукт может представлять собой мПЭГ-PLA, который содержит небольшое количество PLA-ПЭГ-PLA.

5 Для вышеуказанных вариантов реализации изобретения каждый вариант реализации, описанный в данном документе, считается применимым для каждого из других описанных вариантов реализации. Например, элементы, указанные в вариантах реализации способа, могут быть использованы в вариантах реализации предварительно заполненного шприца или набора, описанных в настоящем документе, и наоборот.

Содержание публикаций, цитируемых в настоящем документе, полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки для более полного описания уровня техники на дату изобретения, описанного в настоящем документе.

Следующие примеры приведены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения. Специалисты в данной области техники без труда определяют множество признаков, которые могут быть изменены или модифицированы с получением по существу таких же результатов.

ПРИМЕРЫ

20 Пример 1. Модель высвобождения *in vitro* (IVR)

Конфигурация модели *in vitro* была основана на методике растворения USP II, в которой отслеживают высвобождение лекарственных форм *in vitro* в пробирках, содержащих водный буфер, поддерживаемый при +37 °С при постоянном перемешивании. В помощь шприца объемом 0,5 мл, оснащенного иглой 23G, вводили приблизительно 100 или 170 мг предложенных составов в пробирку Falcon®, предварительно заполненную 50 мл буфера Кребса-Рингера-Трис (KRT, pH 7,4), и незамедлительно инкубировали при +37 °С при постоянной скорости орбитального перемешивания (180 об./мин). При приведении в контакт с буфером свободно образуются депо вследствие нерастворимости сополимеров в воде, что предназначено для имитации образования имплантата в подкожной ткани *in vivo*.

Высвобождение *in vitro* для каждого состава проводили в двух повторностях. В заданные моменты времени отбирали пробу и обновляли буфер для высвобождения. Особое внимание уделяли тому, чтобы избежать потери фрагментов депо (при их наличии) во время замены буфера. После прекращения высвобождения *in vitro* (IVR) определяли количество активного агента в оставшемся депо с помощью ВЭЖХ для оценки материального баланса и установления того, что оставшееся количество активного агента в депо коррелирует с кумулятивным высвобождением. Вкратце, оставшееся депо солибилизировали в 10 мл ацетонитрила. Раствор перемешивали с помощью вихревой мешалки до полного растворения, а затем добавляли 10 мл сверхчистой воды. Смесь снова встряхивали перед проведением анализа ВЭЖХ.

Получение маточных растворов, стандартных и контрольных образцов

Маточный раствор получали путем растворения рисперидона в смеси ацетонитрил/Н₂О (50/50 об./об.) с получением раствора рисперидона с концентрацией 200 мкг/мл. Полученный «маточный раствор» хранили при +2-8 °С, и он демонстрировал стабильность в течение как минимум 5 месяцев. Исходя из полученного маточного раствора, получали калибровочные стандарты путем разбавления в той же смеси растворителей, которую использовали для образцов, что и выше. Выполняли шесть разведений с получением калибровочных стандартов с концентрацией 1, 5, 10, 25, 50, 100 и 200 мкг/мл.

Дополнительные рабочие растворы, содержащие 0,10, 0,25, 0,50 и 0,75 мкг/мл, получали аналогичным образом путем дальнейшего разбавления стандартного раствора с концентрацией 10 мкг/мл. Полученные дополнительно разбавленные образцы использовали специально для исследования предела обнаружения (LOD) и предела количественного определения (LOQ) хроматографического метода.

Также независимо получали серию из трех стандартных растворов для определения точности (10, 100 и 200 мкг/мл) путем разбавления исходного маточного раствора (200 мкг/мл) с использованием того же растворителя образца, как описано выше. Полученные стандартные растворы использовали для оценки степени точности разработанной методики.

Инструменты и хроматографические условия

Использовали оборудование для ВЭЖХ, модуль разделения Waters 269S, оснащенный двухволновым УФ-детектором Waters 2487, настроенный на 280 нм (что соответствует максимальной длине волны поглощения рисперидона). Разделительную колонку (150 мм x 4,6 мм) заполняли сорбентом Kinetex C18 с размером частиц 5 мкм. В следующей таблице 1 обобщен градиент подвижной фазы, использованный в данном исследовании. Использовали скорость потока 1 мл/мин и устанавливали температуру колонки на +30 °С. Объем ввода пробы образца составлял 10 мкл.

Таблица 1

Время (мин)	Ацетонитрил (%)	H ₂ O/CH ₃ COONH ₄ (%)
0	25	75
7	70	30
7,5	95	5
9	25	75
12	25	75

10

В соответствии с вышеуказанными условиями, время удерживания рисперидона составляет 5,5 мин. Оценивали линейность на протяжении всего анализа стандартных растворов (1, 5, 10, 25, 50, 100 и 200 мкг/мл). Калибровку проводили на основании площади каждого стандартного пика. Кривую наилучшего соответствия определяли с использованием линейного регрессионного анализа и получали значение $R^2 > 0,9999$. Точность определяли путем расчета относительного стандартного отклонения (ОСО) между средней проанализированной концентрацией трех стандартных растворов для определения точности, а именно 10, 100 и 200 мкг/мл. Значение ОСО составляло <0,1% для всех стандартных растворов для определения точности, а восстановление составляло от 99,7 до 101,9% от требуемой концентрации. Рассчитанное значение LOD составляло 0,1 мкг/мл (что соответствует трехкратному среднему исходному фоновому значению). Значение LOQ оценивали как наименьшую концентрацию, которая обеспечивала возможность восстановления требуемой концентрации лекарственного средства на 90%. Обнаруженное значение LOQ составляло 0,5 мкг/мл.

25

Пригодность для введения посредством инъекции измеряли в соответствии со стандартизированным рабочим процессом. Использованный способ был разработан на основании предыдущей работы Cilurzo et al. Прибор, использованный для измерения пригодности для введения посредством инъекции, представлял собой тестер трения FTPlus (Lloyd Instruments), подключенный к программному обеспечению Nexugen Plus. Вкратце, тест на пригодность для введения посредством инъекции проводили путем фиксации скорости крейцкопфа на 1,1 мл/мин с использованием шприца CODAN объемом 1 мл, снабженного иглой 23G или 25G. Шприц предварительно наполняли, используя по меньшей мере 0,5 мл исследуемого состава. Затем в каждом испытании измеряли динамическое усилие трения скольжения (DGF) (т.е. среднее усилие в ньютонах (Н), необходимое для поддержания движения плунжера для вытеснения состава из шприца). В публикации Cilurzo et al. показано, что «данный параметр является репрезентативным для доставки пациенту из шприца вручную». (Cilurzo, F, et al., Injectability Evaluation: An Open Issue. AAPS PharmSciTech. 2011 2: 604–609).

Пример 2. Составы ризперидона

Предложенный инъекционный состав ризперидона длительного действия содержит ризперидон в количестве, составляющем по меньшей мере 250 мг/мл, например, по меньшей мере 300 мг/мл и до примерно 400 мг/мл для объема инъекции ≤ 1 мл.

20 Получение частиц ризперидона

Частицы ризперидона могут быть получены с помощью сверхмикронизации, микронизации или измельчения исходного материала. Распределение по размерам (PSD) частиц ризперидона в предложенных составах может быть следующим:

D10 не более (НБ) 20 мкм;

25 D50 не более 40 мкм;

D90 не более 70 мкм.

D50 относится к медианному диаметру частиц, например, 50% частиц имеют диаметр более 40 мкм, и 50% частиц имеют диаметр, равный или менее 40 мкм. Распределение по размерам микрочастиц определяют стандартными методами, такими как динамическое или статическое рассеяние света водной дисперсии.

Коррекция дозы по объему введения

Увеличение объема инъекции в 2 раза приводило к непропорциональному увеличению кинетики высвобождения, о чем свидетельствует сдвиг кумулятивного высвобождения 75% для депо 125 мг и 250 мг. Депо 250 мг высвобождает полезную
 5 нагрузку рисперидона в течение более длительного периода времени, чем депо 125 мг.

Иллюстративные составы представлены в таблице 2. Приведенные процентные значения представляют собой массовые проценты от общей композиции состава.

Таблица 2

Составы:	Рисперидон (RSP) мг/мл	Триблок-сополимер (TB) (PaRb)*	% TB	Диблок-сополимер (DB) (dPaRb)**	% DB	суммарный % сополимеров	Соотношение TB:DB	% ДМСО
F1L	120	P1R4	24	dP0.35R5.5	16	40	3:2	50
F2L	180	P1R4	24	dP0.35R5.5	16	40	3:2	45
F3L	240	P1R4	24	dP0.35R5.5	16	40	3:2	40
F3	300	P2R3.5	8	dP2R3	12	20	2:3	55
F8	360	P2R3.5	8	dP0.35R5.5	12	20	2:3	50
F11	360	P1R4	18	dP0.35R5.5	12	30	3:2	40
F15	360	P1R4	10	dP0.35R5.5	15	25	2:3	45
F24	360	P1R6	10	dP0.35R5.5	15	25	2:3	45
F25	360	P1R6	10	dP0.35R8	15	25	2:3	45
F28	480	P1R4	8	dP0.35R5.5	12	20	2:3	40
F29	360	P1R6	20	dP2R3	5	25	4:1	45
F30	360	P1R6	17,5	dP2R3	7,5	25	2,5:1	45
F32	360	P1R6	10	dP1R3.5	15	25	2:3	45
F33	360	P1R6	10	dP1R5	15	25	2:3	45
F34	360	P1R6	7,5	dP1R5	17,5	25	1:2,5	45
F36	360	P1R6	15	dP0.35R8	10	25	3:2	45
F37	360	P1R6	10	dP2R3.5	15	25	2:3	45
F39	360	P1R6	11	dP2R3	16,5	27,5	2:3	42,5
F78	360	P1R6	10	dP2R3	15	25	2:3	45
F79	341	P1R6	17,07	dP2R3	11,38	28,45	3:2	43,1
F80	429	P1R6	15,32	dP2R3	10,22	25,54	3:2	38,71
F81	288	P1R6	4,79	dP2R3	19,17	23,96	1:4	52,08
F82	341	P1R6	5,59	dP2R3	22,76	28,45	1:4	43,1
F83	367	P1R6	13,12	dP2R3	8,74	21,86	3:2	47,53
F84	429	P1R6	5,11	dP2R3	20,43	25,54	1:4	38,7
F85	401	P1R6	4,79	dP2R3	19,11	23,89	1:4	42,66

Составы:	Рисперидон (RSP) мг/мл	Триблок-сополимер (TB) (PaRb)*	% TB	Диблок-сополимер (DB) (dPaRb)**	% DB	суммарный % сополимеров	Соотношение TB:DB	% ДМСО
F86	288	P1R6	14,38	dP2R3	9,58	23,96	3:2	52,08
F89	360	P1R6	5	dP2R3	22,5	27,5	1:4,5	42,5
F90	360	P1R6	10	dP2R3	17,5	27,5	1:1,75	42,5
F93	360	P1R6	5,5	dP2R3	24,5	30	1:4,5	40

RSP = рисперидон, * PaRb представляет собой триблок-сополимер (TB), где a - размер цепи ПЭГ в кДа, и b - молярное соотношение молочная кислота/этиленоксид (LA/EO); ** dPaRb представляет собой диблок-сополимер (DB), где a - размер цепи мПЭГ в кДа, и b - молярное отношение молочная кислота/этиленоксид (LA/EO).

5

Кумулятивное высвобождение составов, указанных в таблице 2, представлено в таблицах 3 и 4. «Средний» относится к % от общего высвобождения.

10 Таблица 3

Время	F81		F82		F83		F84		F85		F86	
	Средний	CO	Средний	CO	Средний	CO	Средний	CO	Средний	CO	Средний	CO
0,08	1,6	0,1	1,5	0,1	1,7	0,1	1,1	0,1	1,3	0,1	1,7	0,1
0,17	2,8	0,2	2,2	0,1	2,9	0,2	1,9	0,1	2,4	0,1	2,7	0,1
0,25	4,2	0,3	3,2	0,2	4,2	0,2	2,8	0,1	3,4	0,2	3,8	0,1
1	12,5	0,3	9,8	0,2	12,4	0,5	10,8	0,1	10,9	0,2	13,7	0,3
2	17,6	0,5	16,2	0,4	17,9	0,3	16,5	0,3	16	0,6	20,6	0,3
3	20,8	0,7	22,1	0,3	22,2	0,1	20,6	0,4	19,4	0,4	24,6	0,4
6	27,6	1	32,5	0,2	31,3	0,7	28,5	0,5	26,3	0,6	33	0,6
10	34,2	1	41,3	0,2	40,6	1,4	36,1	0,4	33,2	0,8	41,1	0,7
14	39,5	0,8	47,2	0,1			41,3	0,5	38,5	1	47,1	0,7
17	43,5	1	51	0,2	51,9	0,9	45,1	0,6	42,5	1,1	51,5	0,5
21	47,3	0,9	54,3	0,2	56,2	0,9	48,3	0,7	46,1	1,2	55,4	0,4
24	52,2	1	58,5	0,3	62	1,1	52,8	0,6	51	1,3	60,5	0,6
28	56,5	1,2	61,8	0,3	66,5	1,2	56,2	0,6	55	1,3	64,9	0,6
31	59,9	1,2	65	0,3	70,3	1,2	60,1	0,6	58,2	1,2	68,8	0,6
34	64,7	1,2	68,4	0,4	74,9	1,2	63,8	0,6	62,7	1,2	73,2	0,6
42	73	1,2	74	0,4	81,8	1,2	70,1	0,6	70,1	1,2	80	0,6

49	79,5	0,9	78,6	0,5	87,2	1,1	75,3	0,6	75,9	1,1	85,4	0,5
56	85,4	0,9	83,1	0,4	92,1	1,1	80,3	0,6	81,5	0,9	90,8	0,3
63	89,7	0,9	86,5	0,4	95,6	0,3	84,1	0,7	85,3	0,9	94,5	0,2
70	93,4	0,8	89,5	0,4	98,1	0,3	87,3	0,6	88,8	0,8	97,5	0,2
77	96,1	0,6	92	0,4			89,9	0,6	91,3	0,7		
84			94,1	0,7			92,8	0,5	93,8	0,6		
91			95,9	0,7			94,7	0,5	95,6	0,5		
105			98,9	0,8			97,7	0,6	98	0,3		
119							99,6	0,6				

Таблица 4

Время (дни)	F89		F90		F93	
	Средний	СО	Средний	СО	Средний	СО
0,08	1,4	0	1,3	0	1,3	0
0,17	2,1	0,1	2	0	2,4	0,1
0,25	3	0,1	2,9	0,1	3,3	0,2
1	9	0,5	8,9	0,2	8,9	0,2
2	15,1	1	15,1	0,6	14,8	0,1
3	20,3	0,9	20,8	0,8	20,5	0,2
6	30,3	0,9	32,2	0,5	32	0,6
10	38,6	1	41,4	0,5	40,5	0,6
14	44	1,1	47,6	0,6	46,9	0,4
17	47,4	1,1	51,4	0,6	50,6	0,4
21	52,2	1,1	55,8	0,5	54,9	0,3
24	55,3	0,9	58,9	0,5	57,9	0,4
28	59,2	1,1	62,4	1	61,1	0,4
31	61,6	1,1	64,8	1	63,3	0,4
34	64,6	1,2	67,8	0,9	66,4	0,5
42	69,1	1,1	72,1	0,8	71	0,5
49	72,7	1	75,7	0,8	74,7	0,6
56	76,3	1	79,4	0,7	78,6	0,8
63	79,2	0,9	82,3	0,6	81,5	0,8
70	82,2	0,9	85,4	0,5	84,7	0,7
77	84,7	0,9	88,1	0,4	89	2,9
84	87,1	0,7	91	0,2	92,5	4,7
91	89,3	0,7	92,8	0	94,7	5,3
105	92,2	0,7	95,5	0,2	95,8	5,9
119	93,8	0,7	96,9	0,1	96,8	5,8
	94,4	0,6			97,3	5,8

Пример 3: Исследование иссечения in vivo

- 5 Проверяли возможность иссечения композиций из подкожного (SC) пространства. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, медицинский работник (МР) может предусмотреть иссечение имплантата после введения в случае возникновения нежелательных явлений.

Композиции вводили подкожно в межлопаточную область и боковую часть живота крыс, собак, карликовых домашних свиней (минипигов) и свиней.

В одном исследовании была рассмотрена возможность определения местоположения и иссечения SC имплантата для высвобождения рисперидона длительного действия с помощью клинически значимых методов визуализации, 5 ультразвука и МРТ у минипигов. Двум минипигам *Sus scrofa* юкатанской породы в боковую часть живота вводили SC инъекции 50 и 150 мг состава рисперидона, что соответствовало объемам 140 и 420 мкл, соответственно. Кроме того, животным вводили SC инъекции 3 составов носителя (контрольный состав без АФИ) в диапазоне 10 объемов от 70 до 840 мкл, в общей сложности 5 имплантатов на одно животное (2 с рисперидоном, 3 с носителем).

Использовали МРТ (Magnetom Sonata Syngo 1,5 Тл; Siemens) и ультразвуковые методы визуализации (аппарат FujiFilm Vevo MD (для частот 15, 30 и 50 МГц) и Siemens Acuson SC2000 (для частоты 9 МГц)) для определения местоположения имплантатов через 15 часа после инъекции и на 1, 3, 6, 14, 20, 27 и 35 день. Иссечение имплантата проводили на 14 день после инъекции, и брали образцы для ФК до иссечения и в пределах 72 часов после него для подтверждения полного удаления.

МРТ обеспечивала эффективное визуальное подтверждение глубины и размера имплантата на протяжении всего исследования. Ультразвуковая визуализация через 20 4 часа после введения дозы была затруднительной, и было трудно найти имплантаты объемом от 70 до 140 мкл. С 1 по 6 день эхогенность депо была переменной, но видимой при использовании более низких частот (9 и 15 МГц). С 14 по 35 день ультразвуковые изображения с использованием зондов 9 и 15 МГц были четкими, что способствовало определению местоположения небольших введенных объемов. 25 Зонды с более высокой частотой (30 и 50 МГц) не способствовали определению местоположения имплантата. Имплантат рисперидона иссекали хирургическим путем на 14 день после инъекции, после визуализации и пальпации в месте инъекции. Не было обнаружено никаких следов имплантата, и уровень рисперидона в плазме снизился сразу после иссечения. Место иссечения заживало в течение нескольких 30 дней после операции, и восстановление животных, наблюдаемое в течение 2 недель после иссечения, было хорошим. В целом, было доказано, что определение

местоположения SC имплантата с помощью клинически значимых методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование с использованием зондов 9 и 15 МГц, и МРТ, является возможным. Иссечение было успешным и полным, что обеспечивает возможность удаления рисперидона из системного кровообращения, если это необходимо.

В следующих примерах 4-8 приведены подробные сведения о клинических исследованиях на людях, выполненных для оценки предложенного состава рисперидона. Всем субъектам вводили описанный состав с помощью стерильного шприца объемом 1 мл и стерильной безопасной иглы из нержавеющей стали калибра 21G × 5/8 дюйма (16 мм). Шприцы PFS использовали в исследованиях фазы 1 BA и в исследованиях безопасности фазы 3. Состав рисперидона в PFS представляет собой готовую к использованию непрозрачную суспензию для инъекций от белого до почти белого цвета, с концентрацией рисперидона 30% (мас./мас.) в растворе 2 сополимеров (триблок-сополимера и диблок-сополимера) в диметилсульфоксиде (ДМСО). В некоторых вариантах реализации смесь сополимеров растворена в ДМСО.

Пример 4. Поисковое фармакокинетическое исследование фазы 1

Проводили клиническое исследование, состоящее из двух частей, для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики суспензий рисперидона с пролонгированным высвобождением, описанных в настоящем документе (составов рисперидона), вводимых путем подкожной инъекции (часть 1), и для оценки влияния манипуляций с местом инъекции и местом введения на фармакокинетику (ФК) рисперидона, его метаболита 9-гидроксирисперидона (9-ОН-рисперидон, палиперидон), а также общего активного фрагмента (ТАМ) (часть 2).

Указанное исследование проводили на 59 здоровых добровольцах, 53 из которых получали описанный состав рисперидона, и 6 получали инъекцию носителя (состав с носителем без рисперидона).

Часть 1 данного исследования представляла собой открытое нерандомизированное исследование с повышением дозы (5 когорт), и часть 2 данного исследования представляла собой открытое нерандомизированное исследование с повышением дозы (2 когорты).

Исследование показало, что предложенный состав рисперидона был безопасным, и что места инъекций (плечо/область живота) являются взаимозаменяемыми.

Пример 5. Исследование SAD/MAD фазы 1

5 Для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики описанной в настоящем документе инъекционной суспензии рисперидона с длительным высвобождением для подкожного применения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством проводили последовательное исследование с однократным повышением дозы и с многократным повышением дозы.

10 Исследуемая популяция состояла из 99 пациентов с шизофренией, из которых 88 пациентов в возрасте 18-55 лет были включены в часть исследования, посвященную безопасности. Дизайн исследования представлял собой открытое исследование с однократным повышением дозы (SAD) (6 когорт) и исследование с многократным повышением дозы (MAD) (2 когорты), в общей сложности 8 когорт.

15 Исследования, проведенные в примерах 4 и 5, в совокупности продемонстрировали несколько моментов:

- Профиль безопасности составов, описанных в настоящем документе, согласуется с известными составами рисперидона;
- Растирание не влияло ни на один из параметров состава рисперидона;
- Отсутствие серьезных нежелательных реакций, связанных с составами, описанными в настоящем документе;
- Методы лечения продемонстрировали благоприятный профиль соотношения риск/польза;
- Отсутствие наблюдаемых существенных изменений фармакокинетических параметров при изменении места инъекции;
- Валидация доз и требуемой продолжительности: для продуктов в течение 1 месяца (один раз в месяц; Q1M) и в течение 2 месяцев (один раз каждые два месяца; Q2M).

Результаты исследований, проведенных в примерах 4 и 5, показали, что составы, описанные в настоящем документе, имеют профили высвобождения в течение 1

5
10
15
20
25
30

месяца и 2 месяцев при различных дозах и обеспечивают быстрое установление клинически значимых концентраций рисперидона в плазме, которые достигают терапевтического уровня в течение первых 24 часов и остаются в терапевтическом диапазоне в течение всего интервала введения дозы, устраняя необходимость в пероральных добавках после начала лечения, а затем медленно снижаются в течение одного-двух месяцев, соответственно. Дозы были выбраны на основании сопоставимости концентраций в плазме с концентрациями, полученными при пероральном приеме рисперидона в течение 24-часового интервала введения доз в равновесном состоянии, с целью обеспечения адекватного воздействия в течение всего периода введения доз. Было обнаружено сопоставимое воздействие при введении в руку и в область живота.

Кроме того, анализ на основе моделей, предназначенный для обоснования введения доз (размеров и схем введения доз) в исследовании эффективности фазы 3, показал, что медиана экспозиции TAM состава рисперидона после введения от 50 мг до 250 мг Q1M и Q2M в течение интервала введения доз находилась в пределах диапазона суточных доз рисперидона от 2 мг до 5 мг, вводимых перорально.

Безопасность, включая местную переносимость в месте инъекции, изучали в двух клинических исследованиях, описанных в примерах 4 и 5. Результаты двух исследований, в которых приняли участие в общей сложности 147 человек, показали профиль безопасности, соответствующий известному профилю безопасности рисперидона, наряду с хорошей местной переносимостью в месте инъекции. Два серьезных нежелательных явления были зарегистрированы в 8 когорте исследования, описанного в примере 5, оба явления были оценены исследователем и спонсором как не связанные с составом рисперидона. Других серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших описанный состав рисперидона в этом исследовании, не было. Анализ безопасности для исследования, описанного в примере 5, приведен в таблице 5.

Таблица 5

Анализ нежелательных явлений, наблюдаемых во время клинической фазы	Когорта 1 (50 мг) 1 доза, Abd (N=12)	Когорта 2 (75 мг) 1 доза, Abd (N=12)	Когорта 3 (100 мг) 1 доза, Abd (N=12)	Когорта 4 (150 мг) 1 доза, Abd (N=12)	Когорта 5 (225 мг) 1 доза, Abd (N=12)	Когорта 6 (50 мг) 3 дозы, Abd (N=12)	Когорта 7 (75 мг) 3 дозы, Abd (N=12)	Когорта 8 (225 мг) 1 доза, UA (N=15)
Частота возникновения нежелательных реакций, связанных с лечением	3 пациента (25%)	4 пациента (33%)	5 пациентов (42%)	3 пациента (25%)	11 пациентов (92%)	3 пациента (25%)	5 пациентов (42%)	12 пациентов (80%)
Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции, связанные с лечением	Увеличение массы тела, боль в месте инъекции, эритема, отек, зуд и уплотнение, повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, головная боль и седация.							
Характеристики нежелательных реакций, связанных с лечением	От легкой до умеренной Все нежелательные явления в месте инъекции были временными и прошли. Ни одно из них не было серьезным							
Результаты лабораторных анализов, показатели жизнедеятельности, ЭКГ, баллы по шкале психиатрической оценки	Соответствуют известному профилю безопасности рисперидона, и не было выявлено каких-либо новых сигналов безопасности для LAI рисперидона							

Abd = SC инъекция в область живота, UA = SC инъекция в плечо (в заднюю часть плеча)

Взаимозаменяемость двух мест инъекции, а именно, области живота и задней части плеча, была доказана в двух клинических исследованиях, описанных в примерах 4 и 5. В примере 4 взаимозаменяемость мест инъекции исследовали с применением субтерапевтических доз (25 мг в когортах F и D). Не было существенной разницы в экспозиции TAM между указанными местами инъекции, и изменение значений C_{max} и AUC_{0-t} составляло $\leq 10\%$. В исследовании, описанном в примере 5 (225 мг в когортах 5 (Abd) и 8 (UA)), наиболее релевантными параметрами экспозиции для однократной инъекции дозы были AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, для которых получены сопоставимые значения. В таблице 6 приведено сравнение ФК параметров TAM, полученных в двух исследованиях, в зависимости от места подкожной инъекции.

Таблица 6

Исследование/Доза	ФК параметр (ед. изм.)	Область живота Коэффициент вариации (CV%)	Плечо (CV%)	Среднее геометрическое отношение
Фаза 1 Пример 4 25 мг	$AUC_{0-\infty}$ (нг.ч/мл)	47100, 21,1	54100, 31,2	1,15
	AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	42000, 24,8	46300, 30,6	1,10
Фаза 1 Пример 5 225 мг	$AUC_{0-\infty}$ (нг.ч/мл)	47524,9, 25,4	55499, 32,8	1,17
	AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	45195,1, 28,8	42082,5, 44,3	0,93

Пример 6: Исследование относительной биодоступности (BA) фазы 1

15 **Исследование:** Цель данного исследования фазы 1 заключалась в оценке относительной биодоступности состава рисперидона для подкожного введения в PFS по сравнению с флаконами у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством.

Дизайн исследования: Открытое исследование с параллельным дизайном и однократной дозой, в котором сравнивали 100 мг из флакона и пластикового шприца

объемом 1 мл со стерильной иглой 21 калибра длиной 16 мм, и 100 мг из одноразового стеклянного прозрачного PFS объемом 1 мл с Люэровским наконечником и стерильной иглой 21 калибра длиной 16 мм.

5 Дозу 100 мг считали репрезентативной для доз, предназначенных для клинической практики. Некомпаратментный фармакокинетический анализ показал, что однократная доза 100 мг обеспечивает экспозицию, сопоставимую с ежедневной дозой 4 мг перорального рисперидона в течение 1 месяца. В частности, аналогичная экспозиция была продемонстрирована после введения 100 мг описанного состава рисперидона Q1M и ежедневных пероральных доз рисперидона 4 мг. На основании
10 вышеизложенного и поскольку 4 мг является терапевтической дозой для большинства пациентов с шизофренией (Stroup and Marder 2017), доза 100 мг Q1M, соответствующая дозе перорального рисперидона 4 мг, считалась наиболее подходящей дозой для эффективного проведения данного фармакокинетического исследования.

15 Для исследования VA (10148) были рандомизированы сто двадцать (120) пациентов. После включения в исследование пациентам вводили пероральный рисперидон в дозе 4 мг в сутки (QD) в течение 7 дней с последующим периодом вымывания не менее 7 дней. После этого пациенты были случайным образом распределены в 1 из следующих групп:

20 Группа 1: Однократная доза описанного состава рисперидона 100 мг SC, вводимая из флаконов (n=60)

Группа 2: Однократная доза описанного состава рисперидона 100 мг SC, вводимая из PFS (n=60)

Результаты

25 Профили зависимости средней концентрации TAM в плазме от времени после лечения составом рисперидона во флаконах и PFS были качественно сопоставимыми. После SC введения наблюдали мгновенное увеличение концентраций TAM в плазме с достижением терапевтических уровней в каждой группе лечения (≥ 10 нг/мл; Eerdekens et al 2004) в течение 24 часов после введения дозы. Наблюдаемые значения
30 концентрации через 24 часа после введения дозы [C24h] составляют (среднее

геометрическое) 12,1 нг/мл (флакон) и 13,4 нг/мл (PFS). Первичным параметром ФК, который использовали для сравнения между 2 формами, была AUC_{0-84d} (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с момента времени 0 до конца 84-дневного интервала введения доз).

5 В специальном анализе в ковариационный анализ (ANCOVA) была включена ковариата для перорального воздействия (AUC_{0-tau, ss}) для первичной конечной точки для обоих наборов данных, поскольку была выявлена внутренняя неоднородность, о чем свидетельствует очевидная склонность пациентов, рандомизированных в группу
10 введения рисперидона по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу лечения с введением из флакона. После нормализации перорального воздействия рисперидона в первичных и специальных наборах данных биодоступность была одинаковой для введения состава рисперидона из флаконов и PFS. Экспозиция (AUC₀₋₈₄) при введении из PFS по сравнению с введением из флакона, с использованием в
15 качестве ковариаты AUC_{0-tau,ss} для перорального рисперидона, составляла 24295 нг*ч/мл (PFS) и 22411 нг*ч/мл (флакон).

Кроме того, безопасность и переносимость при введении из PFS были сопоставимы с таковыми в случае введения из флакона в отношении: интенсивности боли, местных
20 реакций (зуд, узелки, сыпь и отек), частоты НЯ, изменений относительно исходного уровня в параметрах электрокардиограммы, отдельных клинических лабораторных показателей (включая пролактин), основных показателей жизнедеятельности, Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (C SSRS) и шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), что указывает на то, что безопасность и переносимость при введении из PFS у пациентов с шизофренией была сопоставима с
25 таковой при введении из флаконов.

Полученные данные, включая результаты первичного анализа, результаты корректировки по исходному уровню и результаты по оценке безопасности, показывают, что оба варианта введения обеспечивают сопоставимое воздействие и приводят к аналогичному клиническому профилю.

30 **Пример 7: Опорное клиническое исследование эффективности фазы 3 с описанным составом рисперидона (30072)**

Исследование: Цель исследования заключалась в оценке эффективности, безопасности и переносимости различных схем введения доз предложенного состава рисперидона, описанного в настоящем документе, вводимого подкожно, по сравнению с плацебо во время лечения взрослых и подростков с шизофренией.

5 **Дизайн исследования:** Двойное слепое, рандомизированное исследование по профилактике рецидивов, в котором сравнивали введение один раз в месяц (Q1M) и один раз в два месяца (1 раз каждые 2 месяца, Q2M) составов рисперидона (от 50 мг до 250 мг) согласно настоящему изобретению в терапевтической дозе с плацебо, вводимым подкожно (1 раз в месяц, Q1M), в соотношении 1:1:1.

10 **Исследуемая популяция:** Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 13 до 65 лет с подтвержденным диагнозом шизофрении были клинически стабильными и соответствовали критериям лечения рисперидоном. В общей сложности было обследовано 1267 пациентов, в исследование были включены 863 пациента, и 544 пациента в возрасте от 16 до 65 лет включительно были рандомизированы (популяция eITT); 363 пациента из этой группы были рандомизированы для получения состава по
15 схеме Q1M (183) или Q2M (180) (оставшаяся часть получала плацебо), и все 363 пациента были пригодны для оценки фармакокинетики.

Исследуемый препарат: 360 мг/мл рисперидона в составах, описанных в настоящем документе. Исследуемый препарат был представлен в стеклянном флаконе, который
20 содержал определенное количество состава рисперидона. Исследуемый препарат тестировали на воздействие рисперидона при подкожном (SC) введении один раз в месяц (Q4W, один раз в месяц или один раз каждые 28-31 день) (Q1M) или один раз каждые два месяца (Q8W, каждые 56-62 дня) (Q2M). Участники получали SC инъекции в плечо или в область живота, в зависимости от места исследования.

25 **Группа плацебо:** Участники получали SC инъекцию плацебо (полимерного носителя), соответствующего составу рисперидона, на момент включения в исследование и затем каждые 4 недели (Q4W). Участники продолжали лечение до возникновения рецидива; соответствовали 1 или более критериям прекращения исследования или отстранения от исследования; или сохраняли отсутствие рецидивов во время двойной слепой фазы
30 до прекращения исследования.

Группа Q1M: Участники получали SC инъекцию состава рисперидона на момент

включения в исследование и затем Q4W. Максимальная доза, вводимая взрослым участникам, была сопоставима с пероральной дозой рисперидона 5 мг/сутки, а максимальная доза, вводимая подросткам (в возрасте 13-17 лет), была сопоставима с пероральной дозой рисперидона 4 мг/сутки. Участники продолжали лечение до возникновения рецидива; соответствовали 1 или более критериям прекращения исследования или отстранения от исследования; или сохраняли отсутствие рецидивов во время двойной слепой фазы до прекращения исследования.

Группа Q2M: Участники получали SC инъекцию состава рисперидона на момент включения в исследование и затем каждые 8 недель (Q8W), а также SC инъекцию плацебо через 4 недели после включения в исследование и затем Q8W. Максимальная доза в обеих группах была эквивалентна той же суточной пероральной дозе. Участники продолжали лечение до возникновения рецидива; соответствовали 1 или более критериям прекращения исследования или отстранения от исследования; или сохраняли отсутствие рецидивов во время двойной слепой фазы до прекращения исследования.

В таблице 7 показан выбор доз состава рисперидона (инъекционная суспензия с пролонгированным высвобождением) по сравнению с пероральными дозами рисперидона. В таблице 8 показан состав доз.

Таблица 7. Руководство по выбору дозы

Схема введения доз	Дозы (мг)			
	Один раз в месяц	50	75	100
Один раз в 2 месяца	100	150	200	250
	Сопоставимые пероральные дозы			
Ежедневное пероральное введение рисперидона	2	3	4	5

Таблица 8. Состав лекарственной формы рисперидона

Дозировка	Рисперидон (мг)	сополимеры мПЭГ-PDL и PDL-ПЭГ-PDL (мг)	Диметилсульфоксид (мг)	Общий объем (мл)
50 мг	50	42	75	0,14
75 мг	75	63	113	0,21
100 мг	100	83	150	0,28
125 мг	125	104	188	0,35

150 мг	150	125	225	0,42
200 мг	200	167	300	0,56
250 мг	250	208	375	0,70

Первичные и вторичные критерии эффективности:

Первичный критерий эффективности:

1. Время до предстоящего рецидива [временные рамки: 15 месяцев]

5 Рассчитывают по самой ранней дате, когда пациент соответствует ≥ 1 из критериев предстоящего рецидива

Окончательные анализы при 90 случаях рецидива.

Вторичные критерии эффективности:

1. Время до предстоящего рецидива [временные рамки: 15 месяцев]. В соответствии с основной целью в общей популяции (взрослые и подростки).

10 2. Время до предстоящего рецидива у пациентов подросткового возраста с шизофренией. 3. Частота предстоящих рецидивов [временные рамки: неделя 24]
Данный показатель будет оцениваться с использованием метода Каплана-Мейера.

15 4. Наблюдаемая частота предстоящих рецидивов [временные рамки: 15 месяцев]
Рассчитывается как количество пациентов с рецидивом в конечной точке, деленное на количество пациентов в каждой группе лечения.

20 5. Процент пациентов, сохраняющих стабильность [временные рамки: 15 месяцев]
Стабильность определяют как соответствие всем следующим критериям в течение по меньшей мере 4 последовательных недель: амбулаторный статус; общий балл по шкале PANSS ≤ 80 ; минимальное наличие конкретных психотических симптомов по шкале PANSS, измеренное по баллу ≤ 4 по каждому из следующих пунктов: концептуальная дезорганизация, подозрительность, галлюцинаторное поведение и необычное содержание мыслей; балл по шкале общего клинического впечатления о степени тяжести (CGI-S) ≤ 4 (умеренно больной); и балл по шкале общего клинического впечатления о степени тяжести суицидальности (CGI-SS) ≤ 2 (умеренно суицидальный)
25 по 1 части и ≤ 5 (минимальное ухудшение) по 2 части. Процент рассчитывают по количеству пациентов, которые сохраняют стабильность в конечной точке, деленному на количество пациентов в данной группе лечения.

6. Процент пациентов, достигших ремиссии [временные рамки: 15 месяцев]
Позитивный симптом, негативный симптом и общая ремиссия симптомов будут
исследованы и определены в соответствии с Andreasen et al (Remission in
Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus, Am J Psychiatry, 162(3): 441.
5 2005), включая критерии тяжести и продолжительности. Все критерии ремиссии
могут быть получены на основании элементов PANSS.

7. Процент участников с нежелательными явлениями [временные рамки: 15 месяцев]

Рецидив определяли по одному или нескольким из следующих пунктов:

- Общая клиническая оценка - улучшение (CGI-I) ≥ 5 ; И
- 10 • увеличение любого из следующих пунктов PANSS: концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, подозрительность и необычное содержание мыслей до балла > 4 с абсолютным увеличением ≥ 2 по данному конкретному пункту с момента рандомизации; ИЛИ
- 15 • увеличение любого из следующих 4 пунктов PANSS: концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, подозрительность и необычное содержание мыслей до балла > 4 с абсолютным увеличением ≥ 4 по совокупному баллу 4 пунктов PANSS с момента рандомизации;
- госпитализация в связи с ухудшением психотических симптомов
- Балл по шкале общего клинического впечатления о степени тяжести
20 суицидальности (CGI-SS) 4 или 5 в 1 части и/или 6 или 7 во 2 части,
- Агрессивное поведение, приводящее к клинически значимому самоповреждению, травме другого человека или повреждению имущества.

Результаты

Исследование 30072 представляло собой двойное слепое рандомизированное
25 исследование, в котором сравнивали терапевтические дозы состава рисперидона,
вводимого подкожно (SC) Q1M и Q2M, с плацебо, вводимым SC Q1M, в качестве
средства лечения шизофрении после стадии перехода с перорального введения и
стабилизации (стадия 1). Данное исследование предназначено для обеспечения
полной и актуальной информации о безопасности и эффективности введения

предложенных составов рисперидона по схеме Q1M и Q2M. ФК данные, собранные в ходе исследования, дополнительно анализировали с помощью моделирования популяционной ФК (PopPK) (пример 9, ниже). Окончательные анализы проводили после 90 событий рецидива.

5 Во время рандомизированной части исследования (стадия 2) пациенты получали назначенное им лечение до возникновения рецидива или до момента соответствия 1 или более критериям исключения из исследования. Средняя (медианная) продолжительность воздействия во время стадии 2 составляла 30,9 недели (24,3 недели) для пациентов в группе введения плацебо, 41,9 недели (40,0 недели) для
10 пациентов в группе введения состава рисперидона Q1M и 42,1 недели (38,1 недели) для пациентов в группе введения состава рисперидона Q2M. Было 26 (15%) пациентов, получавших плацебо, 29 (16%) пациентов, получавших состав рисперидона Q1M, и 25 (14%) пациентов, получавших состав рисперидона Q2M в течение по меньшей мере 6 месяцев. Было 36 (20%) пациентов, получавших плацебо,
15 64 (35%) пациента, получавших состав рисперидона Q1M, и 65 (36%) пациентов, получавших состав рисперидона Q2M в течение по меньшей мере 12 месяцев.

Характеристики популяции пациентов были сбалансированы по группам лечения. 90 пациентов завершили исследование вследствие рецидива, и 250 пациентов не имели рецидивов по завершении исследования. Анализ подгрупп по полу, возрасту и расе
20 не выявил каких-либо явных доказательств дифференциальной чувствительности к лечению. Все данные были обработаны и обобщены с использованием SAS® версии 9.4. Для первичных и некоторых ключевых вторичных конечных точек были использованы методологии анализа времени до наступления событий. Для других непрерывных конечных точек использовали средние значения наименьших
25 квадратов (LS) и статистическую систему анализа (SAS) суммы квадратов типа III для статистического вывода для смешанной модели повторных измерений (MMRM). Для категориальных конечных точек использовали критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля (CMH). Все статистические критерии были 2-сторонними с уровнем значимости 0,05.

Обобщение результатов

30 Состав рисперидона длительного действия, вводимый один раз в месяц (Q1M) или один раз в 2 месяца (Q2M), продемонстрировал статистически значимое

преимущество лечения по сравнению с плацебо.

- Лечение описанным составом рисперидона приводило к статистически значимому увеличению времени до предстоящего рецидива/задержке времени до предстоящего рецидива по сравнению с плацебо в целом и для схем Q1M и Q2M. По сравнению с плацебо, состав рисперидона существенно продлевал время до предстоящего рецидива в 3,5 раза в целом, в 5 раз при введении Q1M и в 2,7 раза при введении Q2M.
- Состав рисперидона существенно снижал риск рецидива на 80,0% для введения Q1M и на 62,5% для введения Q2M по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования.
- Доля пациентов с предстоящим рецидивом на 24 неделе была существенно ниже в группах, получавших состав рисперидона (в целом: 9%; Q1M: 7%; Q2M: 11%), по сравнению с плацебо (28%; $P < 0,0001$, $P < 0,0001$, $P = 0,0001$, соответственно).
- Доли пациентов, сохраняющих стабильность, были существенно выше (в целом: 83%, Q1M: 87%, Q2M: 80% по сравнению с плацебо: 61%; $P < 0,0001$, $P < 0,0001$, $P = 0,0001$, соответственно).

Первичная конечная точка для количества участников с предстоящим рецидивом (в анализируемой выборке «пациенты, которым назначено лечение» [ИТТ]) через 108 недель представлена в таблице 9. Данные представлены в виде распределения участников с рецидивом (количество участников с предстоящим рецидивом). Анализируемая выборка ИТТ: взрослые участники, рандомизированные для двойного слепого поддерживающего лечения, независимо от того, получали они лечение или нет.

Таблица 9

Значения конечных точек	Плацебо	Q1M	Q2M
Количество проанализированных субъектов	181	183	179
Участники с предстоящим рецидивом	53	13	23

Клиническая значимость была дополнительно продемонстрирована ключевыми

вторичными конечными точками в объединенном анализе схем введения доз рисперидона Q1M и Q2M по сравнению с плацебо.

Количество участников с предстоящим рецидивом (в расширенной анализируемой выборке ITT [eITT], включая субъектов подросткового возраста) через 108 недель представлено в таблице 10. Данные представлены в виде распределения участников с рецидивом (взрослых и подростков) (количество участников с предстоящим рецидивом). Выборка для анализа eITT включала участников, рандомизированных для двойного слепого поддерживающего лечения, независимо от того, получали они лечение или нет.

10 Таблица 10

Значения конечных точек	Плацебо	Q1M	Q2M
Количество проанализированных субъектов	181	183	180
Участники с предстоящим рецидивом	53	13	24

Частоту предстоящих рецидивов на 24 неделе оценивали с использованием оценки продукта Каплана-Мейера. Анализируемая выборка ITT включала взрослых участников, рандомизированных для двойного слепого поддерживающего лечения, независимо от того, получали ли они лечение или нет. Частота предстоящих рецидивов на 24 неделе была статистически значимо ниже у пациентов, получавших состав рисперидона (9% в целом [7% для Q1M и 11% для Q2M]) по сравнению с плацебо (28%), как показано на фиг. 1 и в следующей таблице 11:

Таблица 11

Значения конечных точек	Плацебо	Q1M	Q2M
Количество проанализированных субъектов	181	183	179
Тип измерения: количество (доверительный интервал 95%)	0,28 (от 0,205 до 0,347)	0,07 (от 0,03 до 0,109)	0,11 (от 0,065 до 0,165)

20

Кроме того, процент пациентов, которые сохраняли стабильность в конечной точке, был статистически значимо выше у пациентов, получавших состав рисперидона (83%

в целом [87% для Q1M и 80% для Q2M]), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (61%). Стабильность определяют как соответствие всем следующим критериям в течение по меньшей мере 4 последовательных недель: амбулаторный статус; общий балл по шкале PANSS ≤ 80 ; минимальное наличие конкретных психотических симптомов по шкале PANSS, измеренное по баллу ≤ 4 по каждому из следующих пунктов: концептуальная дезорганизация, подозрительность, галлюцинаторное поведение и необычное содержание мыслей; балл по шкале общего клинического впечатления о степени тяжести (CGI-S) ≤ 4 (умеренно больной); и балл по шкале CGI-SS ≤ 2 (умеренно суицидальный) по 1 части и ≤ 5 (минимальное ухудшение) по 2 части. Последнюю действительную оценку участника использовали в качестве конечной точки. В таблице 12 показано количество пациентов, стабилизированных при каждом лечении:

Таблица 12

Значения конечных точек	Плацебо	Q1M	Q2M
Количество проанализированных субъектов	181	183	179
Стабилизированные участники	110	159	143

Количество пациентов, достигших ремиссии в конечной точке (до 108 недель), приведено в таблице 13. Статистическая значимость не была достигнута, и этот результат не был неожиданным, учитывая относительно большую среднюю продолжительность заболевания у пациентов в данном исследовании (>18 лет) в сочетании со строгими критериями, используемыми для определения ремиссии в данном исследовании (т.е. отсутствие рецидива во время исследования, и в течение по меньшей мере 6 месяцев до конечной точки должно соблюдаться сохранение баллов ≤ 3 по каждому из 8 конкретных пунктов PANSS: P1 [бред], G9 [необычное содержание мыслей], P3 [галлюцинаторное поведение], P2 [концептуальная дезорганизация], G5 [манерность/позирование], N1 [притупленный аффект], N4 [социальное отчуждение] и N6 [отсутствие самопроизвольности]).

Таблица 13

Значения конечных точек	Плацебо	Q1M	Q2M
Количество проанализированных субъектов	181	183	179
Участники, достигшие ремиссии	30	39	42

Изменения тяжести психопатологических симптомов оценивали с использованием

- шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS),
- общего клинического впечатления о степени тяжести (CGI-S) и
- 5 • общей клинической оценки улучшения (CGI-I) у субъектов, которых лечили препаратом рисперидона, по сравнению с плацебо.

Изменения CGI-S не достигли статистической значимости в конце лечения. Однако показатели PANSS снижались до конца лечения (ЕoТ) для субъектов, получавших описанный состав рисперидона, но увеличивались для плацебо. (Изменение среднего значения по методу наименьших квадратов (LSM) (стандартная ошибка, СО):

10 Q1M, -3,46 (0,69); Q2M, -4,88 (0,73); плацебо, 1,11 (0,86); $P < 0,0001$ по сравнению с плацебо для обоих вариантов). При оценке с помощью CGI-I наблюдали более значительное улучшение симптомов с 12 недели/рандомизации (исходный уровень исследования) до окончания лечения с применением состава рисперидона по

15 сравнению с плацебо (LSM (CO): Q1M, 3,30 (0,08); Q2M, 3,15 (0,08); плацебо, 3,85 (0,10); $P < 0,0001$ по сравнению с плацебо для обоих вариантов).

Пациент-ориентированными результатами, оцениваемыми на протяжении всего исследования, были

- Опросник отношения к лекарственным средствам 10 (DAI-10), шкала DAI-10
- 20 демонстрирует корреляцию соблюдения режима лечения и исхода лечения,
- Шкала оценки качества жизни при шизофрении (SQLS),
- Визуально-аналоговая шкала (VAS) 5-уровневого европейского опросника EuroQoI для оценки качества жизни EQ-5D 5 уровня (EQ-5D-5L) и описательные элементы,
- 25 • Шкала личностного и социального функционирования (PSP).

После существенных улучшений во время фазы пероральной стабилизации:

Баллы по шкале SQLS и VAS EQ-5D-5L продолжали существенно улучшаться с момента рандомизации до окончания лечения (ЕОТ, 108 недель) для всех групп, получавших состав рисперидона, в то время как в группе плацебо баллы оставались без изменений. Улучшение качества жизни (QoL) представлено как снижение балла по шкале SQLS и увеличение балла по шкале EQ-5D-5L.

Ключевая вторичная переменная эффективности изменений относительно исходного уровня в общем балле SQLS показала некоторые отличия от плацебо в пользу исследуемого препарата (Q1M и Q2M) при ЕТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: -3,99 [1,74] и -1,58 [1,78], соответственно, по сравнению с 3,20 [1,58] с плацебо) и при ЕоТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: -5,40 [1,12] и -4,54 [1,16], соответственно, по сравнению с 1,14 [1,32] с плацебо). Переменная поискового показателя эффективности изменений относительно исходного уровня в балле EQ-5D-5L показала различия от плацебо в пользу исследуемого препарата (совокупно для Q1M и Q2M) при ЕТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: -0,99 [1,41] по сравнению с -4,74 [1,76] с плацебо) и при ЕоТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: 2,28 [0,83] по сравнению с -2,46 [1,32] с плацебо).

Более высокие общие баллы PSP означают лучшее личностное и социальное функционирование. Средние баллы PSP демонстрировали отсутствие дальнейшего существенного улучшения после рандомизации в любой группе лечения. Однако переменная поискового показателя эффективности изменений относительно исходного уровня общего балла PSP показала отличия в пользу исследуемого препарата (совокупно для Q1M и Q2M) по сравнению с плацебо при оценке исследователем личностного и социального функционирования при ЕТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: -2,65 [0,82] в объединенной группе Q1M и Q2M по сравнению с -5,29 [0,97] в группе с плацебо) и при ЕоТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: 1,56 [0,52] в объединенной группе Q1M и Q2M по сравнению с 0,11 [0,84] в группе с плацебо).

Данные исследования эффективности показали высокую корреляцию соблюдения режима лечения и результата лечения, измеренного по шкале DAI-10. Средние баллы DAI-10 значительно улучшились ($P < 0,01$) после рандомизации в группах лечения

рисперидоном в целом и по схеме Q1M. Положительный общий балл указывает на положительное отношение к психотропным препаратам и, таким образом, соответствует ответному соблюдению режима лечения, и наоборот. Ключевая вторичная переменная эффективности изменения относительно исходного уровня общего балла DAI-10 показала некоторые отличия в отношении пациента к своему лекарственному средству от плацебо в пользу исследуемого препарата (Q1M и Q2M) при ЕТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [CO]: 0,25 [0,42] и -0,40 [0,41], соответственно, по сравнению с -0,55 [0,38] с плацебо) и при ЕоТ (среднее значение по методу наименьших квадратов [SE]: 0,57 [0,28] и 0,10 [0,29], соответственно, по сравнению с -0,59 [0,31] с плацебо).

После небольшого улучшения во время фазы пероральной стабилизации показатели по описательным пунктам EQ-5D-5L значительно улучшились ($P < 0,05$) между рандомизацией и ЕОТ по показателям подвижности (в целом и только в группах Q1M), боли/дискомфорта и тревоги/депрессии (все группы, получавшие состав рисперидона).

У пациентов, получавших состав рисперидона, наблюдали постоянное улучшение по сравнению с плацебо по показателю их отношения к лечению (общий балл DAI-10) и психопатологии, оцениваемой исследователем (общий балл PANSS), при продолжении лечения.

Общий балл PANSS оценивали в динамике. Неожиданно со временем наблюдали снижение показателя PANSS после стабилизации, по меньшей мере до 64 недели (фиг. 2). Это было неожиданно, учитывая, что участники исследования были клинически стабильными на момент включения в исследование и имели длительный анамнез заболевания (в среднем 10 лет). Доля пациентов, сохраняющих стабильность и/или демонстрирующих улучшение после стабилизации, была значительной в группах лечения с применением состава рисперидона.

Выводы

В исследовании была достигнута первичная конечная точка эффективности для инъекционного состава рисперидона длительного действия Q1M по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$).

В исследовании была достигнута первичная конечная точка эффективности для состава рисперидона Q2M по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$).

5 Состав рисперидона обеспечивал снижение риска рецидива на 80,0% и 62,5% для введения Q1M и Q2M, соответственно, по сравнению с плацебо в течение всего периода исследования.

Состав рисперидона обеспечивал увеличение времени до рецидива в 5 и 2,7 раза по сравнению с плацебо при введении Q1M и Q2M, соответственно. Доля пациентов с предстоящим рецидивом была ниже в группе лечения (13 [7%] пациентов в группе Q1M и 23 [13%] пациента в группе Q2M) по сравнению с группой плацебо (53 [29%]
10 пациента).

У пациентов, получавших состав рисперидона, в динамике наблюдали благоприятное и длительное снижение показателя PANSS после стабилизации.

Анализ чувствительности показал, что статистическая значимость сохранялась даже с использованием крайне осторожных предположений относительно досрочного
15 прекращения.

Профиль безопасности был благоприятным, без неожиданных результатов.

Оба места инъекции, плечо и область живота, являются одинаковыми по параметрам безопасности, ФК и эффективности и могут быть использованы для введения состава рисперидона взаимозаменяемо.

20 Средние значения экспозиции ($C_{avg,ss}$) за период введения доз были сопоставимы для состава рисперидона, вводимого один раз в месяц и один раз в 2 месяца в соответствующих дозах. После введения доз один раз в месяц (от 50 мг до 125 мг) и один раз в 2 месяца (от 100 мг до 250 мг) средняя экспозиция TAM ($AUC_{0-\tau}$) соответствовала средней экспозиции при ежедневном пероральном введении
25 рисперидона (от 2 мг до 5 мг/день) в течение эквивалентного периода введения доз.

Результаты данного исследования по эффективности и безопасности подтверждают эффективность составов рисперидона Q1M и Q2M для лечения пациентов с шизофренией. Лечение составом рисперидона обеспечивало существенное сокращение времени до предстоящего рецидива и существенное снижение риска рецидива по сравнению с плацебо, и снижение риска рецидива сохранялось на
30

протяжении всего исследования. По сравнению с плацебо состав рисперидона увеличивал время до рецидива в 5 раз при введении Q1M и в 2,7 раза при введении Q2M.

- 5 Профиль безопасности активного ингредиента, рисперидона, вводимого перорально или в виде парентерального препарата длительного действия, хорошо изучен. Данные исследования показали, что состав рисперидона, вводимый подкожно один раз в месяц (Q1M) и один раз каждые два месяца (Q2M), демонстрирует профиль безопасности, соответствующий другим составам рисперидона и популяции пациентов, включая распространенные нежелательные явления.
- 10 Доступность обеих схем введения доз, Q1M и Q2M, с несколькими вариантами дозировок (сопоставимыми с пероральным лечением 2-5 мг/сутки) может улучшить результат лечения пациента благодаря задержке рецидива и сокращения времени до рецидива, а также поддержания снижения общего балла PANSS. Указанные признаки также могут улучшить соблюдение режима и принятие лечения, оба из которых имеют
- 15 решающее значение для поддержания пациентов на требуемых терапевтических дозах, что улучшает исход заболевания. Предложенные варианты выбора дозы обеспечивают более широкий интервал дозировок и большую гибкость для клинициста в отношении изменения доз (от 50 мг до 250 мг, что сопоставимо с 2-5 мг/сутки перорально) и интервалов введения доз между введением один раз в месяц
- 20 и один раз в 2 месяца, в зависимости от клинической необходимости и применимости.

Специалист в данной области техники может определить подходящую дозу и схему введения доз для конкретного субъекта.

25 **Пример 8: Фаза 3 клинического исследования безопасности состава рисперидона**

- Исследование:** Основная цель исследования заключалась в оценке долгосрочной безопасности и переносимости состава рисперидона. Все субъекты получали состав рисперидона в предварительно заполненном шприце (PFS), который представляет собой стеклянный шприц объемом 1 мл со стерильной безопасной иглой 21 калибра
- 30 длиной 5/8 дюйма (16 мм). Первичной конечной точкой безопасности и переносимости была частота всех нежелательных явлений (НЯ), включая серьезные

нежелательные явления (СНЯ). Для новых пациентов общая продолжительность участия пациентов в исследовании составляла до 80 недель (включая период скрининга до 4 недель, 12-недельный этап перехода с перорального введения/стабилизации [этап 1], 56-недельный этап двойного слепого исследования [этап 2] и период последующего наблюдения [8 недель]). Для пациентов, отобранных из предыдущей фазы исследования (из исследования эффективности 30072, пример 7), запланированная общая продолжительность участия пациента в исследовании составляла до 64 недель (включая до 56 недель на этапе 2 и период последующего наблюдения [8 недель]). Пациенты, начавшие стадию 2, или пережившие рецидив, или соответствующие 1 или более критериям исключения, были приглашены на визит досрочного прекращения участия в исследовании как можно раньше в течение 4 недель после последней инъекции. Пациенты, которые были исключены из исследования до завершения 56-недельного этапа 2, прошли процедуры последующего наблюдения и оценки, выполненные во время визитов при последующем наблюдении. В течение периода последующего наблюдения пациенты получали лечение в соответствии с решением исследователя.

Дизайн исследования:

Распределение: рандомизированное

Модель вмешательства: параллельное назначение

20 Маскировка: четырехкратная (участник, поставщик медицинских услуг, исследователь, эксперт по оценке результатов)

Основная цель: Лечение

Конечные точки исследования

25 Первичные критерии эффективности: 1. Количество НЯ, включая СНЯ [временные рамки: 56 неделя]

Другие критерии эффективности: 1. Количество участников, выбывших вследствие НЯ [временные рамки: 56 неделя]

Возраст: от 13 до 65 лет (подросток (13-17 лет); взрослый (18-65 лет))

Критерии включения:

Пациенты, переходящие из опорного исследования эффективности 30072:

1. Пациент должен был принять участие в исследовании 30072 без рецидивов и без существенных отклонений от протокола.
2. Если пациент принимал антидепрессанты или стабилизаторы настроения в исследовании 30072, то не допускаются никакие изменения дозы или начало лечения этими препаратами.
3. По мнению исследователя, пациенту требуется длительное лечение антипсихотическими препаратами.

Новые пациенты (не переходящие из исследования 30072):

1. У пациента диагностирована шизофрения.
2. Пациент был восприимчив к антипсихотическому лечению (кроме клозапина) в прошлом году, на основании суждения исследователя (и обсуждений с членами семьи, лицами, осуществляющими уход, или медицинскими работниками, в зависимости от обстоятельств).
3. По мнению исследователя, пациенту требуется длительное лечение антипсихотическими препаратами.

Критерии исключения:

Пациенты, переходящие из исследования 30072:

1. Пациент имеет исходный результат ЭКГ в 12 отведениях, который, по мнению исследователя, считается клинически значимым.
2. Неудовлетворительное соблюдение процедур исследования (по мнению исследователя или спонсора) во время опорного исследования эффективности. Обсуждается в каждом конкретном случае.

Новые пациенты (не переходящие из исследования 30072) и пациенты, переходящие из предыдущей фазы исследования:

1. В настоящее время пациент принимает клозапин или проходил электросудорожную терапию в течение последних 12 месяцев.
2. Пациент имеет в анамнезе эпилепсию или судороги, злокачественный

нейролептический синдром, позднюю дискинезию или другое заболевание, которое подвергает пациента чрезмерному риску.

3. У пациента положительный результат серологического исследования на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-1, ВИЧ-2, поверхностный антиген гепатита В и/или гепатита С.
4. Пациент имеет в настоящее время или в анамнезе известную гиперчувствительность к рисперидону или любому из вспомогательных веществ предложенного состава рисперидона или перорального состава рисперидона, используемого в фазе стабилизации.
5. Пациент имеет расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, включая алкоголь и бензодиазепины, но исключая никотин и кофеин.
6. Пациентом является беременная или кормящая женщина.
7. Пациент принимал экспериментальный препарат, отличный от предложенного состава рисперидона, в течение 3 месяцев до скрининга или участвовал в немедикаментозном клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга.
8. Пациенты, подверженные повышенной опасности (например, люди, содержащиеся под стражей).

Пример 9: Популяционное моделирование фармакокинетики (PopPK)

Пять клинических исследований, описанных выше, способствовали определению фармакокинетики (ФК) и взаимосвязи ответа и экспозиции (ER) после подкожного введения состава рисперидона.

Валидированная модель PopPK была создана с использованием данных исследований фазы 1 и исследований эффективности и безопасности фазы 3, описанных выше: PopPK исходной молекулы (рисперидона) и ее основного активного метаболита (9-гидроксирисперидона, 9-ОН-рисперидона) и общего активного фрагмента (ТАМ). ТАМ рисперидона рассчитывали как сумму концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона в плазме, скорректированную по молекулярной массе, по следующей формуле:

[Активный фрагмент](нг/мл)=[рисперидон](нг/мл) + [9-ОН-рисперидон](нг/мл)
410/426).

Исследования фазы 1 включали обширный отбор образцов для ФК анализа, а исследования фазы 3 включали образцы плазмы для измерения параметров ФК в
5 обоих исследованиях, которые собирали при каждом посещении клиники во время периодов пероральной стабилизации и лечения рисперидоном.

Общие процедуры, которые соблюдали при разработке модели PopPK, изложены ниже:

1. Анализ результатов наблюдений
- 10 2. Разработка базовой структурной модели
3. Оценка эффектов ковариат
4. Уточнение модели
5. Оценка модели

Исходная ФК модель была разработана на основе данных двух исследований фазы 1
15 (примеры 4 и 5). Модель обеспечивала возможность адекватно фиксировать комплексное высвобождение и всасывание рисперидона. Ее использовали для обоснования решений об увеличении дозы, SAD/MAD, во время исследования фазы 1 у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством (пример 5) и для обоснования дизайна последующих исследований (примеры 6, 7 и 8).

20 Вторая ФК модель представляла собой последовательную модель от исходного соединения к метаболиту: сначала была разработана модель для описания ФК рисперидона (исходного соединения) на основе данных всех клинических исследований (примеры 4-8). Она представляла собой однокамерную модель с маршрутами всасывания первого порядка и транзитно-камерного всасывания и
25 элиминацией первого порядка.

Затем была разработана последовательная модель для описания ФК 9-ОН-рисперидона (метаболита). ФК 9-ОН-рисперидона была описана однокамерной моделью, с притоком первого порядка из камеры с рисперидоном и элиминацией первого порядка. Концентрацию рисперидона, прогнозируемую на основании

модели исходного вещества, использовали в качестве входных данных для центральной камеры с метаболитом. Не было выявлено никаких ковариат, которые были бы признаны статистически значимыми и клинически значимыми.

5 Наконец, рассчитанные в модели уровни исходного вещества и метаболита использовали для расчета экспозиции TAM, которую использовали для оценки и моделирования ФК, а также для оценки зависимости ответа от экспозиции с точки зрения безопасности и эффективности.

10 Моделирование PopPK, проведенное с использованием окончательной модели, позволяет предположить, что во время лечения составом рисперидона в различных схемах введения доз экспозиция TAM, как правило, сохранялась в динамике по времени и была сопоставима с утвержденными схемами перорального приема рисперидона.

15 Моделирование PopPK продемонстрировало, что выбранные дозы и схемы введения доз обеспечивают адекватную экспозицию TAM, сопоставимую с экспозицией соответствующих суточных пероральных доз (2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) на протяжении всего интервала введения доз (по меньшей мере 28 дней и до двух месяцев).

20 Состав рисперидона продемонстрировал двойное всасывание с быстрой начальной фазой всасывания и более медленной вторичной фазой всасывания. После однократного SC введения медиана T_{max} для TAM варьировалась от 8 до 14 и от 9 до 15 дней для многократного введения доз. Терапевтические концентрации рисперидона в плазме достигались быстро, в течение 6-24 часов после SC инъекции, в зависимости от дозы. Таким образом, не требуется ни насыщающая доза, ни дополнительное пероральное введение рисперидона. Аналогичным образом, PopPK рисперидона (исходного вещества) также лучше всего описывалась 2 проявлениями скорости абсорбции (1 быстрая и 1 медленная) для учета быстрого первоначального появления рисперидона в системном кровотоке и устойчивой концентрации в плазме, регулируемой медленным высвобождением рисперидона из депо.

30 Медианные коэффициенты накопления для AUC в равновесном состоянии составляли приблизительно 2,0 и 1,5 для режимов Q1M и Q2M, соответственно; медианные коэффициенты накопления для C_{max} в равновесном состоянии составляли приблизительно 1,9 и 1,4 для Q1M и Q2M, соответственно; медианные коэффициенты

накопления для C_{trough} в равновесном состоянии составляли приблизительно 2,4 и 1,5 для Q1M и Q2M, соответственно.

Для всех доз равновесные уровни рисперидона и 9-ОН-рисперидона в плазме крови были достигнуты в течение 2 месяцев после начала, как для схемы Q1M, так и для
5 схемы Q2M. Равновесные значения концентрации в плазме рисперидона, 9-ОН-рисперидона и TAM после введения один раз в месяц были примерно в 2-2,5 раза выше, чем после введения однократной дозы, в то время как соответствующие значения для состава рисперидона, вводимого один раз в 2 месяца, были примерно в 1,5 раза выше, чем после введения соответствующей однократной дозы. После
10 введения уровни рисперидона, 9-ОН-рисперидона и TAM (AUC_{0-tau} и C_{max}) в плазме увеличивались пропорционально дозе.

Состав рисперидона, вводимый в область живота или в плечо, обеспечивал аналогичные фармакокинетические профили для всех доз, что позволяет использовать оба места инъекции взаимозаменяемо. В исследованиях фазы 3 состав
15 рисперидона большинству пациентов вводили в область живота посредством SC инъекции. Приблизительно 20% центров вводили указанный состав в заднюю часть плеча пациентов. В исследовании 30072 состав рисперидона вводили в плечо 32% пациентов, а в исследовании 30078 состав рисперидона вводили в плечо 11% пациентов. Сопоставимость 2 мест инъекций также оценивали в окончательной
20 модели PopPK, которая включала объединенные фармакокинетические данные клинических исследований фазы 1 и фазы 3. Набор данных включал данные об инъекциях, полученные для 2251 и 1035 инъекций, введенных в область живота и в плечо, соответственно. Моделирование показало одинаковое воздействие после введения в разных местах инъекции. Общее воздействие (AUC_{ss} ; и $C_{max,ss}$) и 90%
25 интервал прогнозирования каждого показателя воздействия для обоих мест инъекции перекрывались.

Ковариационный анализ, основанный на модели PopPK, показал, что в подростковой популяции (в возрасте 13-17 лет) возраст и вес не влияют на экспозицию состава рисперидона, которая, как ожидается, будет сопоставима со взрослыми.

30 Окончательные оценки модели PopPK для клиренса (CL) рисперидона и 9-ОН-рисперидона составляли 14,3 л/ч и 5,78 л/ч, соответственно. В окончательной модели

РорПК было установлено, что статус медленного метаболизатора по CYP2D6 связан с относительно более низким клиренсом рисперидона, а клиренс метаболита (CLMO) для 9-ОН-рисперидона обычно выше у медленных метаболизаторов по CYP2D6. Полученные результаты согласуются с механизмом CYP2D6-опосредованного 9-гидроксилирования рисперидона. У медленных метаболизаторов по CYP2D6 клиренс рисперидона ниже, чем у субъектов с нормальным метаболизмом CYP2D6, а доля рисперидона, метаболизированного до 9-ОН-рисперидона, ниже, что приводит к более высокому значению кажущегося CLMO. Поскольку общая фармакологическая активность рисперидона регулируется TAM, то влияние вышеуказанных демографических факторов на CL рисперидона и CLMO для 9-ОН-рисперидона не считалось клинически значимым, и поэтому статус метаболизатора по CYP2D6 не требует коррекции дозы.

Анализ зависимости «экспозиция-ответ» (E-R)

Данные исследований фазы 3 с участием пациентов с шизофренией (примеры 7 и 8) были объединены для разработки моделей E-R, описывающих взаимосвязь между экспозицией состава рисперидона (TAM) и показателями эффективности и безопасности. Конечные точки, которые оценивали в анализе E-R, были следующими:

- Конечная точка эффективности: Время до рецидива (которое определяется баллами CGI-I, PANSS и CGI-SS, госпитализацией вследствие ухудшения психотических симптомов или агрессивного поведения.) Критерии предстоящего рецидива описаны выше в примере 7.
- Возникновение определенных нежелательных явлений (НЯ)

Параметры воздействия, которые использовали в анализе эффективности воздействия, были взяты из окончательного набора данных РорПК и включали: C_{avg,ss}, C_{max,ss} и C_{trough,ss}.

Параметры экспозиции (C_{avg,ss}, C_{max,ss} и C_{trough,ss}), объединенные для всех доз и схем введения доз TV 46000, разделяли на 4 квантиля одинакового размера, чтобы обеспечить лучшую визуализацию на графиках Каплана-Мейера с расчетом интервалов по распределению параметра.

Квартили определяли следующим образом:

- Q1 = минимум 25-й процентиль, N = 107
- Q2 = 25-й процентиль 50-й процентиль, N = 106
- Q3 = 50-й процентиль 75-й процентиль, N = 106
- Q4 = 75-й процентиль максимум, N = 106

5 Анализ времени до наступления рецидива изучали с помощью оценки Каплана-Мейера. Кривые Каплана-Мейера предстоящего рецидива стратифицировали по группам по частоте введения доз, когортам и экспозиции ТАМ. Оценки Каплана-Мейера также проводили для системных НЯ и стратифицировали по экспозиции ТАМ. Для НЯ выполняли логистическую регрессию.

10 Результаты:

Параметры экспозиции разделяли на четыре квартиля одинакового размера на основе распределения параметра. В таблице 14 представлены прогнозируемые ФК значения ТАМ для Cavg,ss, Cmax,ss и Ctrough,ss в равновесном состоянии (ss).

Таблица 14. Прогнозируемые ФК параметры ТАМ, квартили				
Медиана [минимум, максимум]				
	N	Cavg,ss (нг/мл)	Cmax,ss (нг/мл)	Ctrough,ss (нг/мл)
Q1M (N=215)				
Квартиль 1	54	15,8 [4,19 - 21,5]	18,3 [5,27 - 25,4]	11 [2,99 - 14,6]
Квартиль 2	54	26,2 (21,6 - 33,1]	31,7 (25,5 - 38,1]	19,2 (14,7 - 23,6]
Квартиль 3	53	39,7 (33,4 - 47,8]	47,6 (38,2 - 55,7]	29 (24,2 - 34,5]
Квартиль 4	54	66,5 (48,3 – 168]	75,9 (55,7 - 224]	46,8 (34,6 – 140]
Q2M (N=210)				
Квартиль 1	53	15,2 [3,55 - 19,2]	21 [4,99 – 30]	3,15 [0,318 - 6,25]
Квартиль 2	52	23,9 (19,6 - 28,9]	37,1 (30,4 - 43,7]	9,05 (6,41 – 12]
Квартиль 3	52	35,6 (29 - 42,9]	55,7 (44,3 - 72,7]	14,9 (12,1 - 19,8]
Квартиль 4	53	60,5 (43,1 – 126]	102 (72,8 – 308]	30,9 (19,8 - 72,2]
Cavg,ss = средняя концентрация лекарственного средства в плазме в равновесном состоянии; Cmax,ss = максимальная концентрация лекарственного средства в плазме в равновесном состоянии; Ctrough,ss = минимальная концентрация лекарственного средства в плазме в равновесном состоянии				

15 Анализ зависимости «экспозиция-ответ» в отношении предстоящего рецидива не выявил какой-либо тенденции, что свидетельствует об одинаковой эффективности лечения с применением схем Q1M и Q2M для всех доз и во всех экспериментальных

группах в исследованиях фазы 3. Низкие концентрации TAM Ctrough,ss не были связаны с повышенным риском предстоящего рецидива.

Анализ безопасности: Была обнаружена корреляция «экспозиция-ответ» между уровнями TAM и возникновением нежелательных явлений (НЯ), экстрапирамидных симптомов (EPS), и она была и дополнительно исследована с использованием логистической регрессии и графиков Каплана-Мейера. Частота возникновения EPS была выше в подгруппе пациентов с высокими концентрациями TAM Cmax,ss. Тем не менее, степень тяжести всех явлений EPS, которые произошли во время исследований фазы 3 после введения состава рисперидона для всех доз и схем введения доз, была легкой или умеренной по степени тяжести, при этом серьезных явлений EPS не наблюдалось. При стратификации НЯ EPS, основанной только на средней степени тяжести, не наблюдали существенной разницы между плацебо и лечением ($p = 0,26$ для Cmax,ss), что подразумевает отсутствие четкой связи E-R между диапазоном Cmax,ss TAM и умеренными НЯ EPS.

15 **Пример 10: Хранение состава рисперидона и испытание стабильности**

Составы рисперидона во флаконах и в FPS испытывали на стабильность с течением времени. Составы рисперидона испытывали следующим образом:

- a) Долгосрочно при 5 °C в течение 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев;
- b) Ускоренно при 25 °C/60% ОВ в течение 0, 3 и 6 месяцев;
- 20 c) Фотостабильность - лекарственный препарат подвергали воздействию света от флуоресцентной лампы с искусственным дневным светом с общей освещенностью 1,2 миллиона люкс-часов и суммарной энергией ультрафиолета ближнего спектра не менее 200 ватт-часов/квадратный метр при 25 °C/60% ОВ. Было протестировано одиннадцать (11) опытных серий.
- 25 Исследование проводили для лекарственного препарата в первичной (PFS) и во вторичной упаковке (PFS в закрытой картонной упаковке) для оценки защиты от света для обоих вариантов;
- d) Испытание на циклическое замораживание-оттаивание - лекарственный препарат хранили в течение 2 дней при -20 °C, а затем в течение 2 дней при 25
- 30 °C/60% ОВ. Было протестировано одиннадцать (11) опытных серий. Перед

испытанием повторяли три (3) таких цикла. Испытание проводили для оценки чувствительности лекарственного препарата к циклическому изменению температуры, которое может происходить во время хранения и сбыта;

- 5 е) Замораживание - лекарственный препарат хранили в течение 2 недель при -20 °С, а затем в течение 2 недель при 5 °С. Было протестировано одиннадцать (11) опытных серий. Испытание проводили для оценки чувствительности лекарственного препарата к условиям замораживания, которые могут возникать во время сбыта.
- 10 ф) Отклонение от температурных параметров - было протестировано влияние длительного (1 месяц) хранения при 25 °С/60% ОВ на стабильность лекарственного препарата на протяжении всего срока годности. Исследование проводили в начале и повторяли в конце срока годности (24 месяца и 36 месяцев) на одиннадцати (11) сериях для моделирования колебаний температуры, которые могут возникать во время хранения и сбыта
- 15 лекарственного препарата. Влияние длительного хранения при 25 °С/60% ОВ в течение до 3 месяцев проверяли в конце срока годности (36 месяцев) для оценки более длительных колебаний температуры, которые могут возникать во время хранения и сбыта лекарственного препарата. Во время исследования лекарственный препарат хранили горизонтально.
- 20 г) Кумулятивное воздействие температуры для изучения кумулятивного воздействия на лекарственный препарат 25°С/60% ОВ в течение срока годности с интервалами 7, 14, 21 и 28 дней. Для определения кумулятивного воздействия в течение 28 дней лекарственный препарат подвергали воздействию 25 °С/60% ОВ с 4 интервалами по 7 дней в течение срока
- 25 годности, составляющего 0, 6, 12 и 24 месяца. Исследование проводили на одиннадцати (11) сериях для моделирования неоднократного извлечения препарата из холодильника и возврата в холодильник в том случае, если он не был использован в течение всего срока годности.

Испытывали серии PFS, содержащие 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 200 мг и 250 мг состава рисперидона.

30

Исследования долгосрочного и ускоренного хранения проводили с PFS в горизонтальном, вертикальном и перевернутом положениях для оценки следующих характеристик: внешний вид в условиях хранения и при комнатной температуре, наличие твердых частиц, количественный анализ, родственные соединения, молекулярная масса сополимера, высвобождение лекарственного средства *in vitro* и распределение частиц по размерам; вязкость и содержание воды; и/или бактериальные эндотоксины и стерильность.

Исследования долгосрочного и ускоренного хранения проводили с PFS в лотке в горизонтальном, вертикальном и перевернутом положениях для оценки усилия для начала движения; усилия для продолжения движения; целостности герметизации контейнера, доставленной дозы и доставленного объема.

Результаты: После хранения при 5 °С в течение до 24 месяцев и при хранении при 25 °С/60% ОВ в течение до 6 месяцев во всех испытанных сериях не наблюдали существенных изменений ни по одному из описанных выше признаков для всех испытанных параметров.

Произошло изменение параметра внешнего вида во время исследования фотостабильности для всех серий лекарственного препарата в первичной упаковке (ВБП). Такого изменения лекарственного препарата не произошло при его вложении во вторичную упаковку. Вторичная упаковка обеспечивает достаточную защиту лекарственного препарата от действия света. Примеры вторичной упаковки включают картонную коробку, ящик, конверт, пакет, обертку из алюминиевой фольги и т.п.

Во время испытаний на замораживание и циклическое изменение температуры не произошло существенного изменения качества лекарственного препарата; продукт допускает замораживание и кратковременное циклическое изменение температуры.

В начале срока годности во время исследования отклонения от температурных параметров не произошло существенного изменения качества; продукт может быть использован в течение трех месяцев после размораживания (извлечения из холодильника) при хранении при комнатной температуре.

PFS можно хранить при температуре 2-8 °С в течение по меньшей мере 12 месяцев, 24 месяцев или 30 месяцев, или 36 месяцев. Предложенные составы рисперидона

можно хранить при комнатной температуре, составляющей от 68 до 77 °F (20-25 °C), в невскрытом виде в течение не более 90 дней (например, до 30 дней, до 60 дней или 90 дней) и их можно возвращать в холодильник для хранения в течение 90 дней в невскрытом виде. В некоторых вариантах реализации набор хранят в холодильнике при температуре от 36 до 46 °F (от 2 до 8 °C) в оригинальной картонной коробке для защиты от действия света. Перед использованием набор можно оставлять в его упаковке при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 минут до введения. Набор можно хранить в невскрытом виде в оригинальной упаковке при комнатной температуре до 90 дней. Если набор не вскрыт, его можно вернуть в холодильник в течение 90 дней. Предложенный состав рисперидона можно многократно охлаждать и «размораживать», т.е. при комнатной температуре, перед применением, и он будет сохранять стабильность для введения человеку. После вскрытия картонной коробки состав рисперидона можно вводить подкожно.

Все композиции и способы, описанные и заявленные в настоящем документе, могут быть получены и выполнены без излишних экспериментов в свете настоящего изобретения. Несмотря на то, что композиции и способы согласно настоящему изобретению описаны в отношении предпочтительных вариантов реализации, специалистам в данной области техники будет очевидно, что могут быть сделаны некоторые изменения без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Все патенты, заявки на патенты и публикации, описанные в настоящем документе, включены в настоящую заявку посредством ссылки в той же степени, как если бы для каждой отдельной публикации было конкретно и специально указано, что она включена в настоящую заявку посредством ссылки. Следует понимать, что несмотря на то, что составы, способы и наборы были подробно описаны посредством предпочтительных вариантов реализации и необязательных признаков, специалист в данной области техники может модифицировать и изменять концепции, описанные в настоящем документе, и такие модификации и изменения считаются включенными в объем настоящего изобретения, определяемый прилагаемой формулой изобретения.

Изобретение описано более подробно со ссылкой на следующие пункты:

1. Способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта,

включающий подкожное введение субъекту 1 мл или менее инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащего

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

5 (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x ,

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

10 (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z ,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

15 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

при этом указанный состав вводят подкожно с частотой не более одного раза в месяц, и указанный состав обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере одного месяца.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный состав вводят подкожно с частотой не более одного раза в два месяца, и при этом указанный состав обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере двух месяцев.

25 3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что субъекту не вводят насыщающую дозу перорального рисперидона.

4. Способ по п. 1 или п. 3, отличающийся тем, что указанный состав содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рисперидона.

5. Способ по п. 2 или п. 3, отличающийся тем, что указанный состав содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рисперидона.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанное психическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению.
- 5 7. Способ по п. 6, приводящий к снижению риска рецидива по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный риск рецидива снижается по меньшей мере на 50%.
9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный риск рецидива снижается на
10 60-80%.
10. Способ по п. 6, приводящий к более низкой частоте рецидивов по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
11. Способ по п. 6, увеличивающий время до рецидива по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
- 15 12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что время до рецидива увеличивается по меньшей мере в 2 раза по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что время до рецидива увеличивается в 2,5-5 раз по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
- 20 14. Способ перевода субъекта с ежедневной пероральной рисперидоновой терапии на инъекционную рисперидоновую терапию длительного действия, включающий:
- 25 i. пероральное введение последней дозы ежедневной пероральной рисперидоновой терапии, после чего не проводят дальнейшую пероральную рисперидоновую терапию; и
- ii. на следующий день – подкожное введение субъекту инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащего
- (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x ,

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до

5 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z ,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z

10 представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

15 что обеспечивает перевод субъекта с ежедневной пероральной рisperидоновой терапии на инъекционную рisperидоновую терапию длительного действия.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что инъекционная рisperидоновая терапия длительного действия включает введение один раз в месяц инъекционного состава рisperидона длительного действия.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что инъекционная рisperидоновая терапия 20 длительного действия включает введение один раз в два месяца (то есть один раз каждые два месяца) инъекционного состава рisperидона длительного действия.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный инъекционный состав рisperидона длительного действия содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рisperидона.

25 18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанный инъекционный состав рisperидона длительного действия содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рisperидона.

19. Способ перевода субъекта с инъекционной рisperидоновой терапии длительного действия, вводимой один раз в месяц, на инъекционную

рисперидоновую терапию длительного действия, вводимую один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, при этом указанный способ включает:

5 i. подкожное введение последней дозы инъекционной рисперидоновой терапии длительного действия, вводимой один раз в месяц; и

ii. через один месяц – подкожное введение инъекционной рисперидоновой терапии длительного действия, вводимой один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца);

10 при этом инъекционные терапевтические составы рисперидона длительного действия, вводимые один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), представляют собой составы, содержащие

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

15 (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x , где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

20 (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z , где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

25 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

и при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

30 20. Способ перевода субъекта с инъекционной рисперидоновой терапии длительного действия, вводимой один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два

месяца), на инъекционную рisperидоновую терапию длительного действия, вводимую один раз в месяц, без необходимости дополнительной пероральной рisperидоновой терапии, включающий:

5 i. подкожное введение последней дозы инъекционной рisperидоновой терапии длительного действия, вводимой один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца); и

ii. через два месяца – подкожное введение инъекционной рisperидоновой терапии длительного действия, вводимой один раз в месяц;

10 при этом инъекционные терапевтические составы рisperидона длительного действия, вводимые один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), представляют собой составы, содержащие

(a) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;

15 (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x , где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

20 (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z , где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

25 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

и при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рisperидоновой терапии.

30 21. Способ изменения дозы рisperидона, вводимой субъекту, проходящему терапию с применением инъекционного состава рisperидона длительного действия,

- вводимого один раз в месяц или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), с первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия на следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия, без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой
- 5 терапии, при этом указанный способ включает:
- i. последнее подкожное введение первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия; и
 - ii. после определенного периода времени – подкожное введение следующей дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия;
- 10 причем первоначальная доза и следующая доза инъекционных составов рисперидона длительного действия представляют собой различные дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, который содержит
- (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;
- 15 (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:
- поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x , где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;
- 20 (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:
- метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z ,
- где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и
- 25 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;
- и при этом указанный способ осуществляют без введения пациенту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит более высокую дозу рисперидона, чем следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия.
- 5 23. Способ по п. 21, отличающийся тем, что первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит более низкую дозу рисперидона, чем следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия.
24. Способ по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия вводят через один месяц после введения первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия.
- 10 25. Способ по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия вводят через два месяца после введения первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия.
- 15 26. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное подкожное введение осуществляют в плечо субъекта или в область живота субъекта.
- 20 27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что подкожное введение осуществляют в плечо субъекта.
28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что подкожное введение осуществляют в область живота субъекта.
29. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят из предварительно заполненного шприца, снабженного иглой, имеющей калибр 21 или более, и/или длину, составляющую ровно или менее 5/8 дюйма (16 мм).
- 25 30. Способ введения рисперидона субъекту, проходящему инъекционную терапию рисперидоном длительного действия, при этом указанный субъект пропустил прием дозы инъекционной рисперидоновой терапии длительного действия, причем
- 30

указанный способ включает подкожное введение дозы один раз в месяц или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца) инъекционной рисперидоновой терапии длительного действия;

при этом инъекционная рисперидоновая терапия длительного действия включает

5 (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x , где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z , где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

20 и при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия приводит к снижению общего балла PANSS после стабилизации.

25 32. Способ по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия обеспечивает достижение одного пика абсорбции.

33. Предварительно заполненный шприц (PFS) для подкожного введения инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащий

i. инъекционный состав рисперидона длительного действия, содержащий

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

5 (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x , где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

10 (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z , где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

15 при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

ii. иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм).

20 34. Предварительно заполненный шприц по п. 33, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 дней.

35. Предварительно заполненный шприц по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при 2-8 °C в течение по меньшей мере 36 месяцев.

25 36. Набор, содержащий

i. предварительно заполненный шприц, содержащий инъекционный состав рисперидона длительного действия, который содержит

a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота) v -поли(этиленгликоль) w -поли(молочная кислота) x

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом $v=x$ или $v \neq x$;

c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль) y -поли(молочная кислота) z ,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде,

ii. иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм), и

iii. инструкции по применению.

37. Способ по любому из пп. 1-32, предварительно заполненный шприц по любому из пп. 33-35 или набор по п. 36, отличающиеся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит 10% (мас./мас.) триблок-сополимера и 15% (мас./мас.) диблок-сополимера от общей массы состава в процентах.

38. Способ, предварительно заполненный шприц или набор по п. 37, отличающиеся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит 45% ДМСО от общей массы состава в процентах.

39. Способ, предварительно заполненный шприц или набор по п. 37 или п. 38, отличающиеся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит 360 мг/мл основания рисперидона от общей массы состава в процентах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ перевода субъекта с ежедневной пероральной рisperидоновой терапии на инъекционный состав рisperидона длительного действия, включающий:
 - i. последнее пероральное введение (т.е. введение последней дозы) ежедневной пероральной рisperидоновой терапии, после чего не проводят дальнейшую пероральную рisperидоновую терапию; и
 - ii. на следующий день подкожное введение субъекту инъекционного состава рisperидона длительного действия, содержащего
 - (а) рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рisperидон;
 - (б) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x,

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;
 - (в) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и
- при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (б) и биоразлагаемого диблок-сополимера (в) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;
- что обеспечивает перевод субъекта с ежедневной пероральной

рисперидоновой терапии на инъекционный состав рисперидона длительного действия.

2. Способ перевода субъекта с инъекционного антипсихотического препарата длительного действия на инъекционный состав рисперидона длительного действия без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, включающий:

i. введение последней дозы инъекционного антипсихотического средства длительного действия; и

ii. при следующем введении – подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия;

при этом инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит:

a. рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

b. биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

c. биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз в месяц.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рисперидона в объеме от примерно 0,1 мл до примерно 0,5 мл.
5. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят один раз каждые два месяца.
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рисперидона в объеме от примерно 0,2 мл до примерно 1,0 мл.
7. Способ по любому из пп. 2-6, отличающийся тем, что указанный инъекционный антипсихотический препарат длительного действия представляет собой инъекционный внутримышечный препарат длительного действия.
8. Способ по любому из пп. 2-6, отличающийся тем, что указанный инъекционный антипсихотический препарат длительного действия представляет собой инъекционный подкожный препарат длительного действия.
9. Способ по любому из пп. 2-8, отличающийся тем, что указанный инъекционный антипсихотический препарат длительного действия содержит рисперидон, 9-ОН-рисперидон или арипипразол.
10. Способ перевода субъекта с инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в месяц, на инъекционный состав рисперидона длительного действия, вводимый один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, включающий:
 - i. подкожное введение последней дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в месяц; и
 - ii. через один месяц – подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца);

при этом каждый из инъекционных составов рисперидона длительного действия, вводимых один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), содержит

- (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;
- (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;
- (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

11. Способ перевода субъекта с инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца), на инъекционный состав рисперидона длительного действия, вводимый один раз в месяц, без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, включающий:

- i. подкожное введение последней дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца); и
- ii. через два месяца – подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия, вводимого один раз в месяц;

при этом инъекционные составы рисперидона длительного действия, вводимые один раз в месяц и один раз в два месяца (т.е. каждые два месяца), содержат

- (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;
- (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;
- (c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

12. Способ изменения дозы рисперидона у субъекта, которому один раз в месяц или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца) вводят инъекционный состав рисперидона длительного действия, с первоначальной

дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия на следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия, без необходимости дополнительной пероральной рисперидоновой терапии, включающий:

- i. последнее подкожное введение первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия; и
- ii. при следующем введении дозы – подкожное введение следующей дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия;

причем первоначальная доза и следующая доза инъекционных составов рисперидона длительного действия представляют собой различные дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, который содержит

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в

водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения пациенту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит более высокую дозу рисперидона, чем следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия.
14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что первоначальная доза инъекционного состава рисперидона длительного действия содержит более низкую дозу рисперидона, чем следующая доза инъекционного состава рисперидона длительного действия.
15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия вводят через один месяц после введения первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия.
16. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что следующую дозу инъекционного состава рисперидона длительного действия вводят через два месяца после введения первоначальной дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия.
17. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что подкожное введение осуществляют в плечо субъекта или в область живота субъекта.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что подкожное введение в плечо осуществляют в заднюю часть плеча субъекта.
19. Способ или п. 17, отличающийся тем, что указанное подкожное введение осуществляют в область живота субъекта.
20. Способ введения рисперидона субъекту, проходящему лечение инъекционным составом рисперидона длительного действия, при этом указанный субъект пропустил прием дозы инъекционного состава рисперидона длительного действия, и указанный способ включает подкожное введение дозы

инъекционного состава рисперидона длительного действия один раз в месяц или один раз в два месяца (т.е. один раз каждые два месяца);

при этом инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(c) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (c) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

при этом указанный способ осуществляют без введения субъекту какой-либо дополнительной пероральной рисперидоновой терапии.

21. Способ по любому из пп. 10-20, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия, вводимый один раз в месяц, содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рисперидона, и тем, что состав рисперидона длительного действия, вводимый один раз в два месяца, содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рисперидона.
22. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия вводят из шприца,

снабженного иглой, имеющей калибр, равный или более 21, и/или длину, равную или менее 5/8 дюйма (16 мм), при этом шприц предпочтительно представляет собой предварительно заполненный шприц.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный субъект страдает психическим заболеванием, выбранным из шизофрении, биполярного расстройства и раздражительности, связанной с аутизмом (IAA).
24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект страдает шизофренией.
25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия приводит к снижению общего балла PANSS после стабилизации.
26. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект представляет собой взрослого человека в возрасте от 18 до 65 лет или подростка в возрасте от 13 до 17 лет.
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия приводит к средней экспозиции TAM (AUC0-tau), которая эквивалентна экспозиции при пероральном введении рисперидона (от 2 мг/сутки до 5 мг/сутки) в течение эквивалентного периода дозирования.
28. Предварительно заполненный шприц (PFS) для подкожного введения инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащий инъекционный состав рисперидона длительного действия, содержащий
 - (a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;
 - (b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу: поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x, где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(с) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу: метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z, где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (с) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде; и

иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм).

29. Предварительно заполненный шприц по п. 28, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при температуре от 2° С до 8 ° С в течение по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере 24 месяцев, или по меньшей мере 36 месяцев.
30. Предварительно заполненный шприц по п. 28 или п. 29, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при температуре от 20 до 25°С в течение по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 60 дней или по меньшей мере 90 дней.
31. Предварительно заполненный шприц по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при 25 °С и относительной влажности (ОВ) 60% в течение по меньшей мере 3 месяцев или по меньшей мере 6 месяцев.
32. Предварительно заполненный шприц по любому из пп. 28-31, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при хранении при -20°С в течение первого периода времени и оттаивании путем выдерживания при 25 °С и относительной влажности 60% в течение второго периода времени, необязательно двукратного повторения цикла хранения при -20°С и оттаивания, при этом первый период времени составляет по меньшей мере 2 дня, и второй период времени составляет по меньшей мере 2 дня.

33. Предварительно заполненный шприц по любому из пп. 28-32, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия стабилен при хранении при -20°C в течение первого периода времени и последующем хранении при 5 °С в течение второго периода времени, при этом первый период времени составляет по меньшей мере 2 недели, и второй период времени составляет до 2 недель.
34. Набор, содержащий
предварительно заполненный шприц по любому из пп. 28-33;
иглу, имеющую калибр, равный или превышающий 21, и/или длину, равную или меньшую 5/8 дюйма (16 мм); и, необязательно,
инструкции по применению.
35. Набор по п. 34, дополнительно содержащий средство для физической защиты предварительно заполненного шприца.
36. Набор по п. 34 или 35, отличающийся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия является фотостабильным в течение периода, составляющего до 36 месяцев.
37. Способ по любому из пп. 1-27, предварительный заполненный шприц по любому из пп. 28-33 или набор по любому из пп. 34-36, отличающиеся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит 10% (% мас./мас.) триблок-сополимера и 15% (% мас./мас.) диблок-сополимера от общей массы состава в процентах.
38. Способ, предварительный заполненный шприц или набор по п. 37, отличающиеся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия дополнительно содержит ДМСО.
39. Способ, предварительный заполненный шприц или набор по любому из пп. 37 или 38, отличающиеся тем, что инъекционный состав рисперидона длительного действия содержит 360 мг/мл основания рисперидона.
40. Способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение указанному субъекту инъекционного рисперидон-полимерного состава длительного действия, причем введение

осуществляют один раз в два месяца, при этом введение обеспечивает среднюю экспозицию TAM (AUC0-tau), эквивалентную экспозиции при пероральном введении рисперидона (от 2 мг/сутки до 5 мг/сутки) в течение эквивалентного периода введения доз.

41. Способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение указанному субъекту инъекционного рисперидон-полимерного состава длительного действия, причем указанный состав рисперидона содержит рисперидон и полимер, и введение выбрано из введения в плечо и/или в область живота субъекта.

42. Способ по любому из пп. 1-27 или 37-41, отличающийся тем, что:

после подкожного введения инъекционного состава рисперидона длительного действия в плечо следует подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия в область живота при следующем введении дозы; или

после подкожного введения инъекционного состава рисперидона длительного действия в область живота следует подкожное введение инъекционного состава рисперидона длительного действия в плечо при следующем введении дозы.

43. Способ лечения психического заболевания или расстройства у субъекта, включающий подкожное введение указанному субъекту, с частотой не более одного раза каждые 28 дней, 1 мл или менее инъекционного состава рисперидона длительного действия, содержащего

(a) рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 250-400 мг/мл в пересчете на рисперидон;

(b) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:

поли(молочная кислота)_v-поли(этиленгликоль)_w-поли(молочная кислота)_x,

где v и x представляют собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 24 до 682, и w представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 273, при этом v=x или v≠x;

(с) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:

метоксиполи(этиленгликоль)_y-поли(молочная кислота)_z,

где y и z представляют собой количество повторяющихся звеньев, причем y представляет собой количество повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 50, и z представляет собой количество звеньев в диапазоне от 7 до 327; и

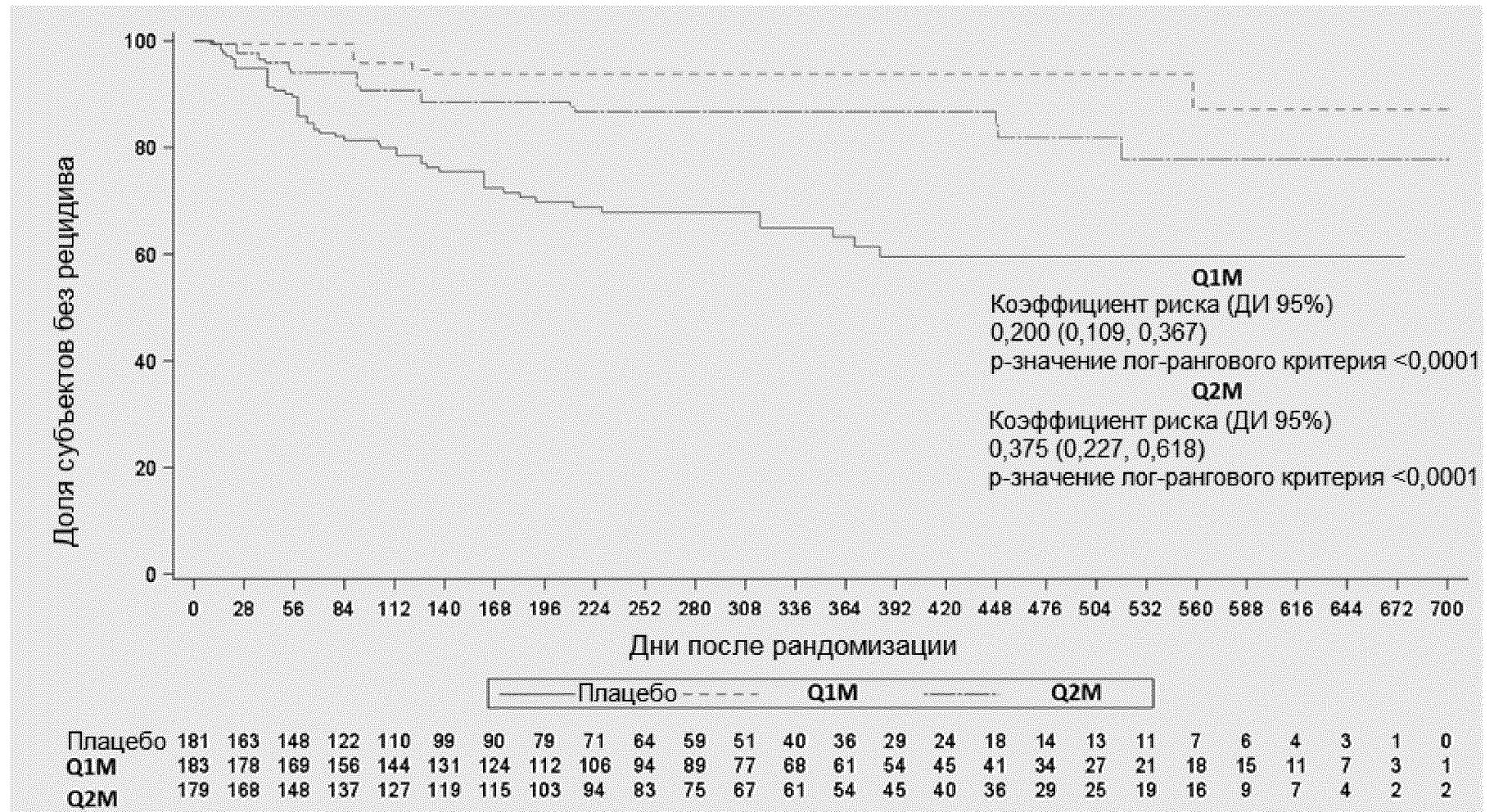
при этом соотношение биоразлагаемого триблок-сополимера (b) и биоразлагаемого диблок-сополимера (с) составляет от 1:3 до 1:8, или от 1:1 до 1:19, или от 3:2 до 1:19, в указанном составе, который нерастворим в водной среде;

при этом указанный состав обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере 28 дней.

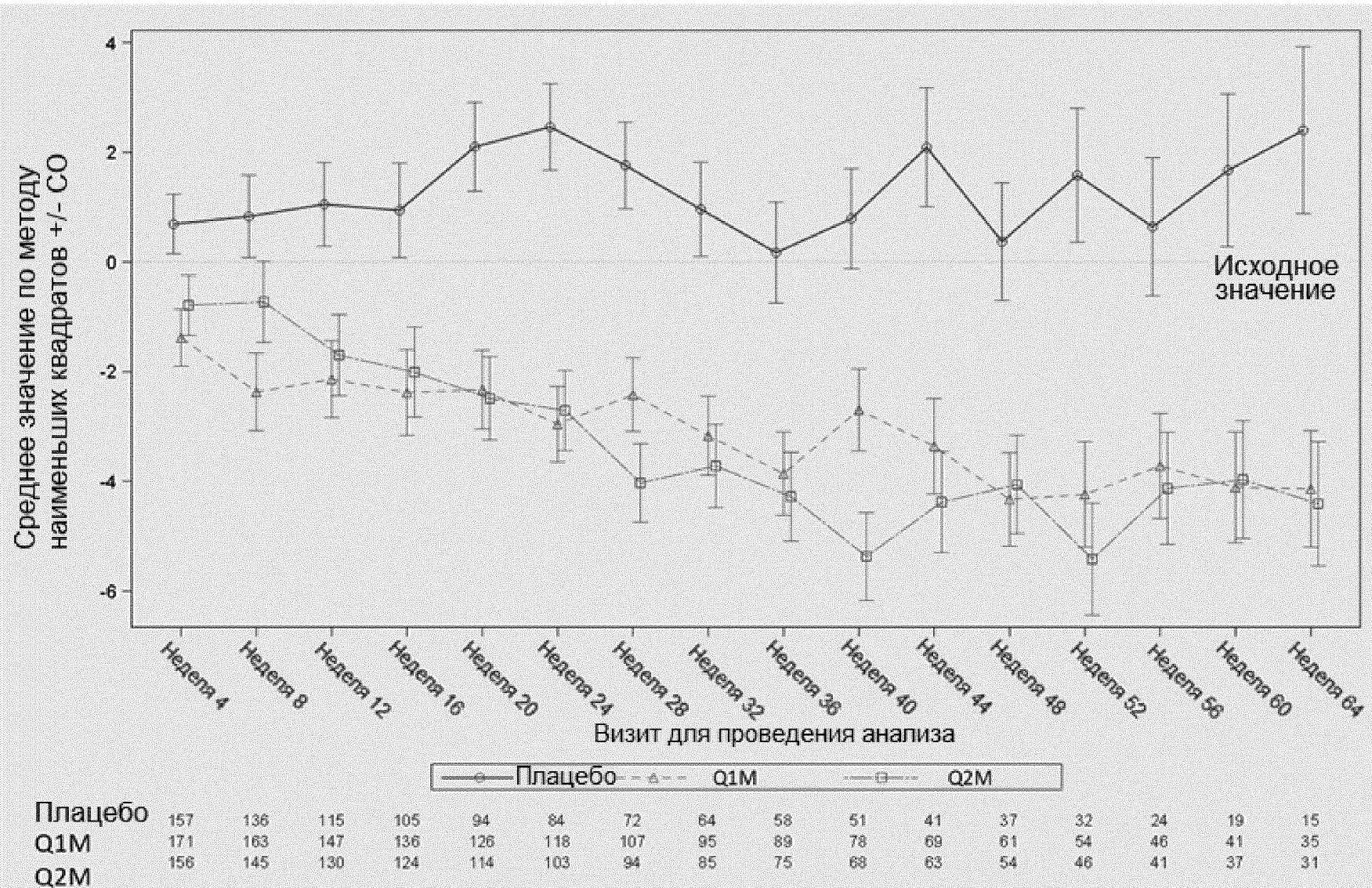
44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что указанный состав вводят подкожно один раз в месяц, и при этом указанный состав обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере одного месяца.
45. Способ по п. 43, отличающийся тем, что указанный состав вводят подкожно один раз в два месяца (то есть, один раз каждые два месяца), и при этом указанный состав обеспечивает терапевтически эффективное количество рисперидона в течение по меньшей мере двух месяцев.
46. Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что субъекту не вводят насыщающую дозу рисперидона.
47. Способ по любому из пп. 43, 44 или 46, отличающийся тем, что указанный состав содержит от примерно 50 мг до примерно 125 мг рисперидона.
48. Способ по любому из пп. 43, 45 или 46, отличающийся тем, что указанный состав содержит от примерно 100 мг до примерно 250 мг рисперидона.
49. Способ по любому из пп. 40-48, отличающийся тем, что указанное психическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению.
50. Способ по п. 49, приводящий к снижению риска рецидива по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанный риск рецидива снижается по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 60-80%.
52. Способ по любому из пп. 49-51, приводящий к более низкой частоте рецидивов по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
53. Способ по любому из пп. 49-52, отличающийся тем, что указанный способ увеличивает время до рецидива по сравнению с плацебо у субъектов, страдающих шизофренией.
54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что время до рецидива у субъектов, страдающих шизофренией, увеличивается по меньшей мере в 2 раза или в 2,5-5 раз по сравнению с плацебо.
55. Способ по любому из пп. 49-54, отличающийся тем, что указанный субъект имеет повышенную вероятность сохранения стабильности, причем указанная повышенная вероятность составляет более 80% по сравнению с субъектом, получающим плацебо.
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что стабильность сохраняется в течение по меньшей мере 6 месяцев.
57. Способ по любому из пп. 49-56, отличающийся тем, что указанный субъект демонстрирует улучшение постстабильности, оцениваемое по шкале PANSS, по сравнению с субъектом, получающим плацебо.
58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что улучшение постстабильности сохраняется в течение по меньшей мере 12 месяцев.
59. Инъекционный состав рисперидона длительного действия по любому из пп. 1-27 или 37-58 для применения в способе по любому из пп. 1-27 или 37-58.

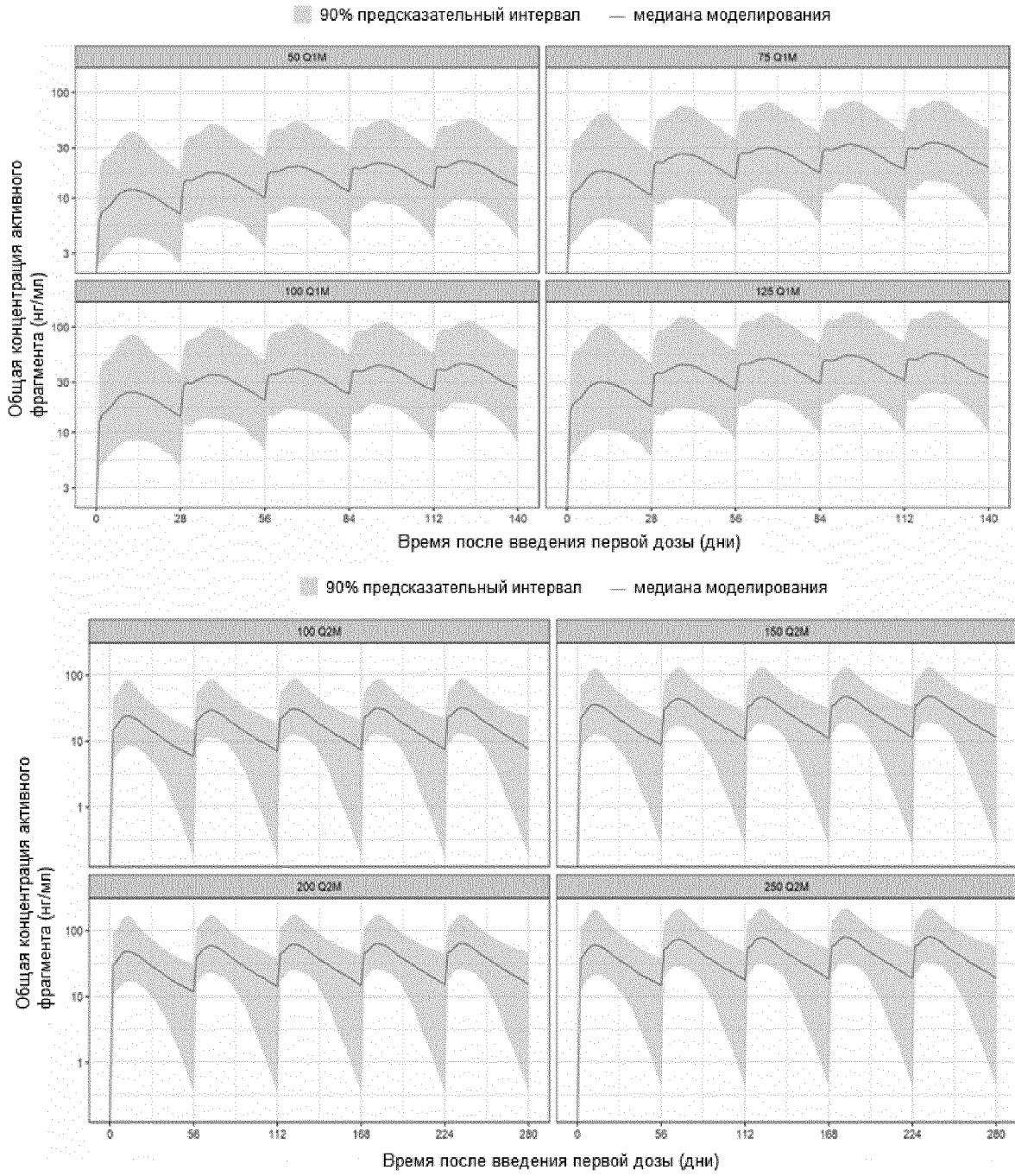
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3А



Фигура 3В

